

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07F 9/656

A61K 31/675

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99813577.1

[43] 公开日 2001 年 12 月 26 日

[11] 公开号 CN 1328565A

[22] 申请日 1999.9.27 [21] 申请号 99813577.1

[30] 优先权

[32] 1998.9.28 [33] GB [31] 9821058.6

[86] 国际申请 PCT/GB99/03207 1999.9.27

[87] 国际公布 WO00/18775 英 2000.4.6

[85] 进入国家阶段日期 2001.5.22

[71] 申请人 卡迪夫大学学院顾问有限公司

地址 英国威尔斯卡迪夫

共同申请人 里加基金会

[72] 发明人 C·麦圭甘 J·巴尔扎里尼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏

权利要求书 9 页 说明书 126 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 抗病毒的嘌呤衍生物

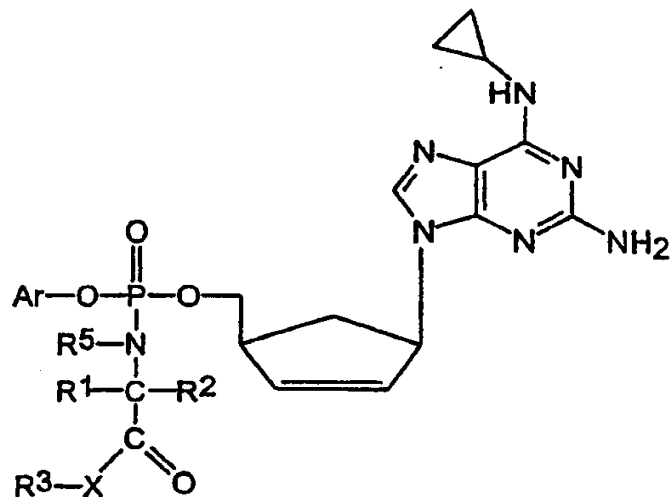
[57] 摘要

本发明公开包括核苷氨基磷酸酯的化合物、它们的制备方法和它们在治疗病毒感染,尤其是 HIV 和 HBV 中的治疗用途。该化合物包括具有 2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基的取代腺嘌呤类似物部分。该化合物显示抗病毒活性和对酸的稳定性。包括所述氨基磷酸酯的盐和酯。其代表化合物是(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇 O-[苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)]-磷酸酯。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物或代谢物:



5 其中

Ar 是芳基,

R¹和 R²各独立选自 H、烷基和芳基;

X 选自 O、NH、NR⁴和 S, 其中 R⁴选自烷基和芳基;

10 R⁵选自 H、烷基和芳基, 其中当 R¹和 R⁵每一个是烷基时, 它们可连接形成 5-或 6-元的环;

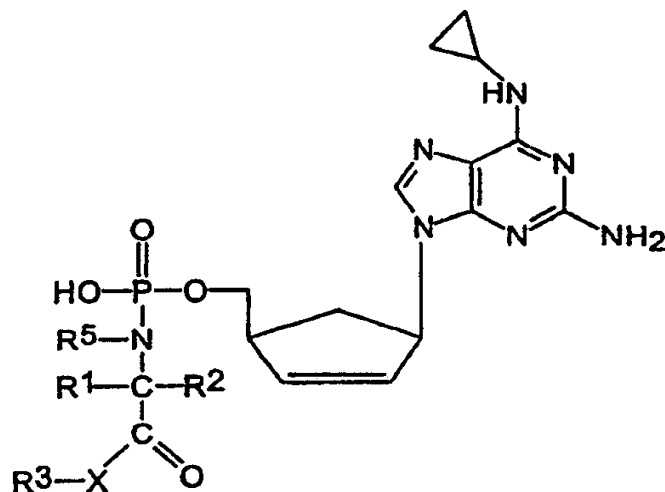
和 R³选自 H、烷基、芳基、杂环和多环基团。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

Ar 是苯基或取代的苯基。

3. 根据权利要求 1-2 中的任何一项的化合物, 其中 R³选自 -CH₃、
15 -C₂H₅ 和 -CH₂Ph。

4. 式(II)的化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 X 如在权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 1-4 中的任何一项的化合物，其中 R^1 和 R^2 是相同或不同，是 H 、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

5 6. 根据权利要求 1-4 中的任何一项的化合物，其中 R^1 是 H 和 R^2 是 $-CH_3$ 或 $-CH_2-Ph$ 。

7. 根据权利要求 1-6 中的任何一项的化合物，其中带有 R^1 和 R^2 的碳原子是手性的。

8. 根据权利要求 1-6 中的任何一项的化合物，其中对于带有 R^1 和 R^2 的碳原子而言，化合物具有 L 手性。

9. 根据权利要求 1-8 中的任何一项的化合物，其中 X 是 O 。

10. 化合物选自：

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇

O-[L-丙氨酰基]磷酸二铵盐

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基苄氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基甲氧基-D-丙氨酰基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基甲氧基- α,α -二甲基甘氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基甲氧基-L-苯基丙氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基乙氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基甲氧基甘氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基 L-天冬氨酸基二甲基酯]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[4-氯代苯基甲氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基叔丁氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基正-丙氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基正-丁氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基异-丙氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[(p-(2'',2'')-二甲氧基丙酸甲基酯)苯基)甲氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(2-甲基丙基)氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(2,2-二甲基丙基)氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基 3-甲基丁氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基 3-戊氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基甲氧基-L-缬氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基 3,3-二甲基-1-丁氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基正-戊氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基环己氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基环己烷甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基甲氧基-3-环己烷-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[4-溴代苯基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基二乙氧基-L-天冬氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基甲氧基-L-甲硫氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基甲氧基-L-亮氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基甲氧基-L-脯氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-亚甲基-[苯基二苄氧基-L-天冬氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基-4-甲基-1-戊氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基环戊基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[4-氟代苯基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[4-碘代苯基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基二甲氧基-L-谷氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基甲氧基-L-色氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基甲氧基-L-异亮氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基环庚烷氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基环丁基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基环丙基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基环丁基氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基环戊氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基苯乙氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基 3-苯基-1-丙氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基 4-苯基-1-丁氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基 2-环己基-1-乙氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基 3-环己基-1-丙氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基 4-环己基-1-丁氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基 甲氧基- α -乙基-L-甘氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基 甲氧基- α -苯基(RS)甘氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基 甲氧基- α -丙基-L-甘氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基 甲氧基- α -丁基-L-甘氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[p-苯氧基苯基 甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[p-苯基苯基 甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[4-羟基苯乙酮 甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[4-丁基苯基 甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[p-甲氧基苯基 甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[p-丙氧基苯基 甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基甲氧基- α,α -环戊基甘氨酸基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基甲氧基- α,α -环己基甘氨酸基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[苯基甲氧基- α,α -环丙基甘氨酸基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[p-(甲氧基羰基)苯基甲氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[p-(三氟代甲硫基)苯基甲氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[p-(2-甲氧基乙烯基)苯基甲氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[p-(2-苯基羰基乙烯基)苯基甲氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[p-(2,2-二氟基乙烯基)苯基甲氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇
 O-[o-(羧酸乙酯)苯基甲氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲
 醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酸基)磷酸酯琥珀酸盐
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲
 醇 O-(苯基甲氧基-L-丙氨酸基)磷酸酯琥珀酸盐
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲
 醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酸基)磷酸酯富马酸盐
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲
 醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酸基)磷酸酯戊二酸盐
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲
 醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酸基)磷酸酯 D-酒石酸盐
 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲

醇 O-(苯基甲氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯非对映异构体

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲

醇 O-(苯基 N-甲基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲

醇 O-(苯基 N-环丙基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲

醇 O-(苯基 N,N-二甲基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠

(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲

醇 O-(L-丙氨酰基)磷酸二钠。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项的化合物，在治疗、预防或诊断方法中的用途。

12. 根据权利要求 1-10 中任一项的化合物，在制备用于治疗或预防病毒性感染的药物中的用途。

5 13. 根据权利要求 12 的化合物的用途，其中所述病毒感染包括 HIV。

14. 根据权利要求 12 的化合物的用途，其中所述病毒感染包括 HBV。

10 15. 预防或治疗病毒感染的方法，包括给予需要此治疗的病人有效剂量的根据权利要求 1-10 中任一项的化合物。

16. 根据权利要求 15 的方法，其中所述病毒感染是 HIV。

17. 根据权利要求 15 的方法，其中所述病毒感染是 HBV。

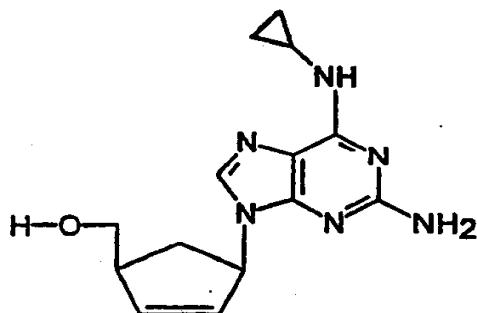
18. 根据权利要求 15-17 中任一项的方法，包括给病人口服有效剂量的所述化合物。

15 19. 药用组合物，其包含根据权利要求 1-10 中任一项的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

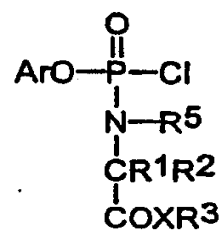
20. 根据权利要求 19 的组合物为用于口服的形式。

21. 用于制备根据权利要求 1-10 中任一项的化合物的方法，包括使下式的化合物

01.05.22



与下式的化合物反应



说明书

抗病毒的嘌呤衍生物

5 本发明涉及一种化合物。本发明尤其涉及适用于作为抗病毒的化合物。本发明也涉及该化合物的治疗用途、含有该化合物的药用组合物和该化合物在药物制备中的用途。

 自从认识到人获得性免疫缺陷综合征(AIDS)以来，在深入了解和提供治疗方法上已经倾注了极大的兴趣和研究热情。已确认人免疫缺陷病毒(HIV)是推测的 AIDS 病原学因素。现在大量的文献涉及化合物各种各样的用途，作为其目的，这些化合物对于 HIV、乙型肝炎病毒(HBV)、疱疹病毒和其它病毒，显示出抗病毒的活性。

10

 这样一类已显示抗病毒活性和作为大量研究对象的化合物是核苷类似物。

15 这类化合物的实例是“Abacavir”，它是取代的腺嘌呤类似物(Foster R.H. 和 Faulds D. Drugs 1998 55 729-736)。由于在前期工作中显示出化合物潜在的活性和稳定性，该化合物已进入临床使用。

 PCT/GB 96/00580 涉及一类核苷类似物，据认为对于 HIV 有很高的活性。尤其是 PCT/GB96/00580 所提供的化合物据认为在体外、在 TK⁻和 TK⁺两种细胞内是很高效的病毒抑制剂。在 PCT/GB96/00580 中所公开的化合物是嘌呤的氨基磷酸酯或嘧啶核苷类似物。然而这类化合物可显示化学的、例如酸的，或生物的、例如核苷磷酸化酶对糖苷键裂解的不稳定性。随之而来的失活可限制它们潜在的临床功效。

20

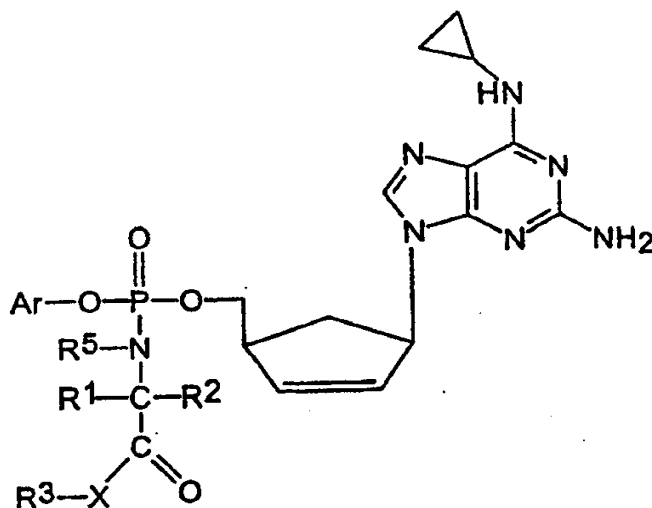
 然而，一种在临床上有潜在作用的化合物需要除了至少在体外试验中显示充分的和所需的抗病毒活性外，也显示一些其它特性。这些其它的特性主要包括好的药物动力学特性、在化合物中充分的稳定性，使它容易加工和供应，足够低的毒性使其以可接受的付作用水平给予需要治疗所述病毒感染的病人。

25

然而，实际上，经常发现修饰在体外显示抗病毒活性的化合物，以便改进它的其它性质的努力对于显示其抗病毒活性可有不利的影响。此外，理想上任何计划用于临床试验的化合物也需要易于服用并可通过经济的途径制备。

5 本发明的目的是提供显示有效的抗病毒、尤其是抗HIV和/或HBV活性，同时具有良好的药物动力学性质和稳定性并显示足够低的毒性的新类型的化合物，以便提供对临床使用有益处的化合物。

根据本发明，这里提供根据下式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物或代谢物：



10 其中

Ar 是芳基，

R^1 和 R^2 各独立选自 H、烷基和芳基；

X 选自 O、NH、 NR^4 和 S，其中 R^4 选自烷基和芳基；

15 R^5 选自 H、烷基和芳基，其中当 R^1 和 R^5 每一个是烷基时，它们可连接形成 5-或 6-元的环；

和 R^3 选自 H、烷基、芳基、杂环和多环基团。

本发明包括本发明定义化合物的盐和具有生理功能的衍生物。

20 本说明书中所涉及的烷基是指分支或非分支的、环状的或非环状的、饱和或非饱和的(例如链烯基或链炔基)烃基。对于环状的烷基优

选 C_3-C_{12} , 更优选 C_5-C_{10} , 最优选 C_5-C_7 . 对于无环的烷基优选 C_1-C_{16} , 更优选 C_1-C_6 , 最优选甲基或乙基。

本说明书中所涉及的芳基是指芳族基如苯基或萘基, 或含有一个或多个, 优选一个的杂原子例如 O、N 和/或 S 的杂芳族基团, 例如吡啶基、吡咯基、呋喃基和噻吩基。芳基优选苯基或取代的苯基。

烷基和芳基可是取代的或未取代的, 优选未取代的。当取代时, 一般有 1-3 个取代基存在, 优选 1 个取代基。取代基可包括卤原子和卤甲基, 例如 CF_3 和 CCl_3 ; 含氧基团如氧代、羟基、羧基、羧基烷基、烷氧基、链烷酰基、链烷酰氧基、芳氧基、芳酰基和芳酰氧基; 含氮基团例如氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、叠氮基和硝基; 含硫基团例如硫羰、烷基硫羰、磺酰基和亚砷、本身可被取代的杂环基团; 本身可被取代的烷基; 和本身可被取代的芳基, 例如苯基和取代的苯基。烷基包括取代的和未取代的苄基。在本说明书中所涉及的烷氧基和芳氧基分别指烷基-O-和芳基-O-基团。所涉及的链烷酰基和芳酰基分别指烷基-CO-和芳基-CO-。

本说明书中所涉及的杂环基是指含有一个或多个、任选桥接、含有总共 1-6 个杂原子的环的基团。在所述基团中, 每个环含有总共 3-12 个、优选 1-6 个原子。其中的至少一个环含有 1-2 个杂原子。其中的两个或多个环可稠合或不稠合。该环可有不饱和度。杂原子包括 O、S 和 N。这些杂环基团的实例包括一个或多个吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、四氢呋喃基、吡喃基、吡喃酮基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代萘基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吲哚基、羟吲哚基、异吲哚基、吲唑基、二氢吲哚基、7-氮杂吲哚基、异吲唑基、苯并吡喃基、香豆素基、异香豆素基、喹啉基、异喹啉基、二氮萘基(naphthridinyl)、噌啉基、喹唑啉基、吡啶并吡啶基、苯并噁嗪基、喹喔啉基(quinoxadinyl)、苯并吡喃基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基和卟啉基。

本说明书中所涉及的多环基团是指包含两个或多个本身可被取代的非芳族碳环或杂环的环。优选含有 2-4 个稠合或非稠合环的基团，每个环适合含有 3-12 个、更适合 4-10 个、更适合 5-7 个、特别适合 5-6 个原子。以上所述环烷基和杂环的定义也适用于多环基团中的环。

5 本说明书中所涉及的卤素是指氟、氯、溴或碘原子团，优选氟或氯原子团。

基团 Ar 包括取代的或未取代的芳基，其中术语“芳基”和所述基团的可能取代基如上所定义。Ar 优选为取代的或未取代的苯基。特别优选的取代基为吸电子基团例如卤素(优选氯或氟)、三卤甲基(优选三氟甲基)、氰基和硝基。Ar 优选苯基、3,5-二氯代-苯基、对-三氟甲基-苯基、对-氰基-苯基或对-硝基-苯基。

R^3 选自氢、烷基、芳基、杂环和多环基团。

R^3 优选为取代的或未取代的烷基。 R^3 优选为取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基，更优选乙基或甲基。

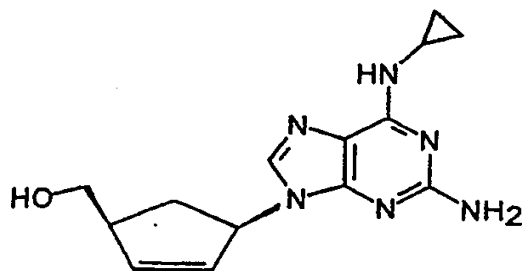
15 R^1 和 R^2 优选至少一个是氢。可以理解，如果 R^1 和 R^2 不同，它们所键合的碳原子是不对称的中心。所述碳原子优选是手性。当该碳原子是手性时，在该位的立体化学是 D 或 L 或其混合，优选 L-立体化学。

R^5 和 R^1 可连接形成含 3-4 个碳原子的亚烷基桥接，以便形成 5-或 6-元的环。 R^5 优选氢。

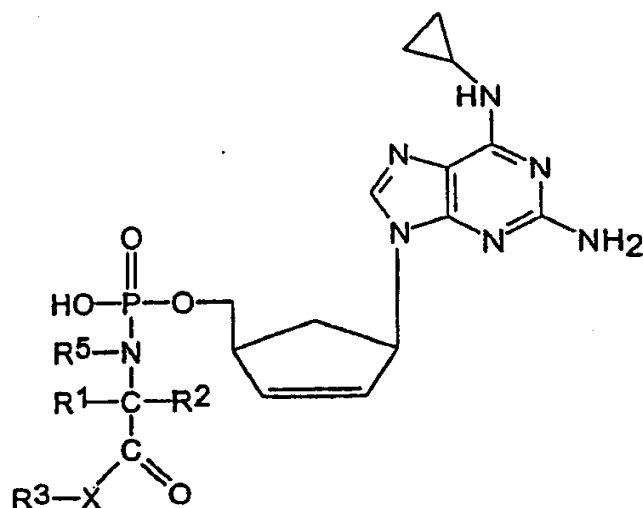
20 可以理解-NH-CHR¹-CO₂R³ 基团相对应羧基保护的 α -氨基酸。 R^1 基团优选对应天然存在的氨基酸例如丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、甘氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸的侧链。相对应丙氨酸或苯丙氨酸的侧链， R^1 分别优选 Me 或 PhCH₂。在不对称中心-CHR¹-立体化学优选对应 L-氨基酸。

本发明的磷酸芳基酯化化合物的特性是与其相应的核苷类似物 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇相

比, 在体外试验中显示出明显增强的抗病毒效能, 后者称为 Abacavir 并具有以下结构式:



根据本发明的另一个方面, 提供式(II)化合物或其药学上可接受的衍生物或代谢物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 X 如上所定义, X 优选 O 。

由于一些原因, 这些抗病毒代谢物的胞内生成是本发明重要的特性。在这种情况下, 核苷不是对于宿主核苷酸激酶好的底物, 活化差且抗病毒的效能低, 即使三磷酸酯是很好的 RT 抑制剂。在这种情况下, 本发明代谢物的生成可导致抗病毒作用非常显著的增强。

所谓“药学上可接受的衍生物”是指任何药学上可接受的盐、酯或这些酯的盐或任何其它的化合物, 该化合物给受体服用可提供(直接或间接)本发明结构式的化合物或本发明的代谢物。优选的“药学上可接受的衍生物”包括钠盐、琥珀酸盐、富马酸盐、戊二酸盐和 D-酒石酸盐。

所述“药学上可接受的代谢物”是指本发明结构式的化合物的代谢物或残基或本发明的代谢物，该代谢物可产生本发明的化合物所显示的逆转录酶抑制作用。

5 根据本发明的其它方面，提供根据本发明的化合物在治疗、尤其是在预防或治疗病毒感染方法中的用途。

根据本发明的其它方面，提供根据本发明的化合物在用于病毒感染的预防或治疗药物的制备中的用途。

根据本发明的其它方面，提供病毒性感染的预防或治疗的方法，包括给予需要此治疗的病人有效剂量的根据本发明的化合物。

10 所述病毒感染可包括任何病毒感染，例如 HIV 和疱疹病毒，包括 HSV1 和 HSV2、CMV、VZV、EBV、HAV、HBV、HCV、HDV、HHV6、HHV7、HHV8、乳头状瘤、腺病毒、狂犬病和流感病毒感染。

15 所述病毒感染优选包括 HIV 或 HBV 感染，更优选 HIV-I 或 HIV-II 感染。本发明的特性是该化合物显示出好的抗 HIV-I 和 HIV-II 和 HBV 的活性。

根据本发明的其它方面，提供药用组合物，其包含本发明的化合物与药学上可接受的赋形剂。

20 根据本发明的其它方面，提供制备药用组合物的方法，包括将本发明化合物与药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

本发明化合物对酸性介导的水解分解作用显示出明显的稳定性。由于其可在胃的高度酸性环境中保持稳定性，因此本发明化合物特别适合在人所特有的给药条件下口服。

25 由于式(I)化合物中的嘌呤是弱碱($pK_a=5.0$)，式(I)化合物对酸显示稳定性，式(I)的化合物与酸例如羧酸和二羧酸可形成盐。所述盐是稳定的、结晶的固体，该固体可延长贮存期限并在制备药用组合物时容易加工。优选的羧酸和二羧酸包括丙二酸、丁二酸、戊二酸、富马酸和酒石酸。与式(I)的化合物的盐比较，式(I)的化合物的游离碱是非-结

晶无定形的形式，该形式是可吸湿的。

式(I)的化合物的 P-OH 基团是弱酸，因此其可与碱形成一元的盐例如钠、钾、铵和三乙铵盐。在式(II)的化合物中，当 X 是 OH 时，可形成二元的盐。这样的二元的盐可以是稳定的固体形式，其有利于延长贮存期限并在制备药用组合物时容易加工。

本发明化合物在生物介质，例如，在人血浆中也显示出增强的稳定性。含有本发明的化合物延长了在介质例如人血浆中的半衰期，这样对需要治疗病人的给药方面的药物动力学提供了有利条件。

本发明的药物可通过口服或胃肠外途径，包括静脉内、肌肉、腹膜内、皮下、经皮、气道(气雾剂)、直肠、阴道和局部(包括颊和舌下)给药。

用于口服给药，本发明化合物一般提供片剂或胶囊，散剂或颗粒剂，或水溶液或悬浮液。

口服的片剂包括与药学上可接受的赋形剂如惰性稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂混合的活性组分。合适的惰性稀释剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙以及乳糖、玉米淀粉和藻酸是合适的崩解剂。粘合剂包括淀粉和明胶，如果需要，润滑剂一般是硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果需要，片剂可用材料如甘油一硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯包衣，以延迟其在胃肠道中的吸收。

口服的胶囊包括硬明胶胶囊，在其中活性组分与固状稀释剂混合；软明胶胶囊，在其中活性成分与水或油如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

用于直肠给药的制剂，可与合适的基质例如可可脂或水杨酸酯制备成栓剂。

适合阴道给药的制剂，可以制备成除活性剂外还含有如本领域已知载体的阴道栓、阴道塞、乳膏、凝胶、糊剂、发泡剂或喷雾剂。

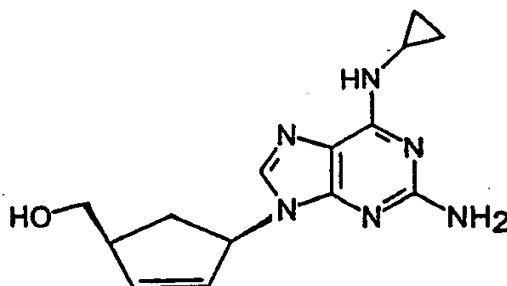
用于肌肉、腹膜内、皮下和静脉给药，本发明化合物一般提供无

菌水溶液或悬浮液，缓冲使其有合适的 pH 值和等渗性。合适的含水溶媒包括林格氏溶液和等渗的氯化钠溶液。根据本发明的含水的悬浮液包括悬浮剂如纤维素衍生物、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和黄蓍胶和润湿剂如卵磷脂。用于含水的悬浮液的合适防腐剂包括乙基和正-丙基的对-羟基苯甲酸酯。

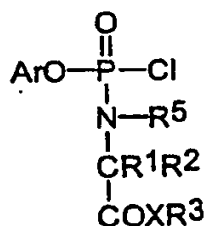
本发明化合物也可制备成脂质体制剂。

一般合适的剂量在每天、受体的每公斤体重 0.01-10 mg 范围内，优选每天每公斤体重 0.2-1.0 mg。优选将所需剂量每天一次给药，但也可在一天中以适当的间隔分为两次、三次、四次、五次或六次或更多次的亚-剂量给药。这些亚剂量可以单位剂量形式，例如每单位剂量形式含有 10-1500 mg、优选 20-1000 mg、最优选 50-700 mg 的活性组分给药。

根据本发明的其它方面，提供本发明化合物的制备方法，包括使下式化合物



与下式化合物反应



其中 R¹、R²、R³、R⁵和 X 如上所定义。

该反应可在干燥条件、室温下，在 N-甲基咪唑存在的四氢呋喃中进行，或通过使用叔-丁基氯化镁和过量合适的氯代磷酸酯 (phosphorochloridate) 试剂进行。

本发明的化合物，其中 Ar 由 H 替代，可由经含水碱处理所述酯的酸形式制备。

化合物，其中 X 是 NH 或 NR^4 ，可通过用胺处理所述酸形式($\text{X}=\text{O}$ 和 $\text{R}^3=\text{H}$)制备。

5 以上原料，(1S, 4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇，称为 Abacavir，可通过本领域所知的任何方法例如在欧洲专利说明书第 0434450 号、PCT 专利申请第 PCT/GB 95/02014 号和 PCT 专利申请第 PCT/EP 98/02835 号所公开的方法制备，所有以上文献都结合在本文中作为参考。

10 现在，参考以下实施例介绍本发明。不但以下实施例的方法而且对其细节的修改也属于本发明范围，这是可以理解的。

实验方法

一般方法

15 由 Aldrich 购买得到以下无水溶剂和试剂，并确保密封保存：二氯甲烷(DCM)、乙醚(Et_2O)、四氢呋喃(THF)、N-甲基咪唑(NMI)、甲醇(MeOH)、二甲基甲酰胺(DMF)、吡啶(pyr)、二噁烷和 tBuMgCl 。将三乙胺(NEt_3)经 CaH_2 回流若干小时干燥，然后蒸馏以便即时使用。

20 层析

在购买得到的 Merck Kieselgel 60 F_{254} 平板上进行薄层层析(tlc)，用紫外光(254 nm 和 366 nm)或用 5 % 十二-钼-磷酸(MPA)的乙醇溶液处理，随后加热观察分离的组分。用 Woelm 硅胶(32-63 mm)作为固定相进行柱层析。

25 光谱鉴定

除另外说明外，所有 NMR 光谱数据都在 CDCl_3 中得到。分别用 300 MHz 和 75MHz 的操作频率，在 Bruker Avance DPX 300 分光计上

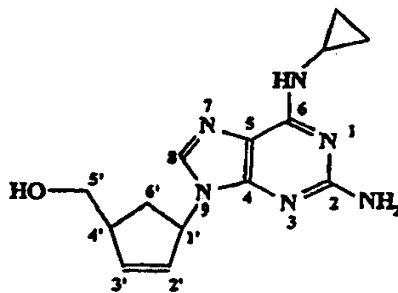
记录质子和碳-13 的核磁共振。用在 121MHz 下操作的 Bruker Avance DPX 300 分光计上记录磷-31 NMR 光谱, 并以相对于作为外标的 85% 磷酸的 δ 的单位记录, 正位移是向低磁场。以下缩写用于 NMR 信号的确定: s (单峰), d (双峰), t (三重峰), q (四重峰), m (多重峰), bs (宽峰), dd (双双峰), dt (双三峰)。

以负离子或正离子形式的低分辨质谱在 VG Platform II Fisons 仪 (Fisons, Altrincham, UK) (常压电离, 电子喷雾质谱) 上进行。

在 SSODS2 反相柱上, 用水/乙腈的洗脱剂进行高效液相层析 (HPLC)。100 % 水 (0 分钟)、20 % 水 (35 分钟)、20 % 水 (45 分钟)、100 % 水 (55 分钟), 用 1 ml/分的流速, 通过 UV 在 254nm 下检测。标准品: 丙酮 (t_R 4.54 分)、甲苯 (t_R 10.21 分)。最终产物显示纯度 > 99 %, 带有未检测出量的母体核苷。

化合物的命名和编号

尽可能使用 IUPAC 命名法, 但是为了方便起见一些化合物采用缩写。用常规核苷编号方法进行编号。



标准方法

从实用角度出发, 尽可能提供标准方法。

标准方法 1

在 0 °C 下, 向无水醇 (10 mol 量) 的搅拌溶液中滴加入亚硫酸酐 (2 mol 量), 将得到的溶液搅拌 1 小时。升温至室温, 加入合适的氨基酸

(1 mol 量), 在回流下将反应物加热 6-16 小时。去除溶剂并从甲醇:乙醚中重结晶, 得到氨基酸酯盐酸盐。

标准方法 2

5 在 Dean 和 Stark 条件下, 在回流的甲苯(100 ml)中将合适的氨基酸(1 mol 量)、对-甲苯磺酸(1.1 mol 量)和合适的醇(1 mol 量)加热 6-16 小时。冷却至室温, 在减压下去除溶剂, 得到油状物。将其溶于二氯甲烷(50 ml)中并用 10 % K_2CO_3 (50 ml)和水(50 ml)洗涤, 过滤并将滤液蒸发至干燥, 得到油状物。将其溶于最少量的丙酮中并用 2M HCl 中
10 和, 然后冻干, 得到氨基酸酯盐酸盐。

标准方法 3

 将苯基二氯磷酸酯(1 mol 量)和合适的氨基酸酯盐酸盐(1 mol 量)悬浮在无水二氯甲烷(30-60 ml)中。在 -80 °C 下, 滴加入无水三乙胺(2
15 mol 量)的无水二氯甲烷(30 ml)溶液, 将反应物放置以便升温至室温过夜。在减压下, 在氮气氛中去除溶剂, 得到白色固体。用无水乙醚(2 x 25 ml)洗涤, 过滤并将滤液蒸发至干燥, 得到产物为粗品油。将其贮存在无水 THF 中, 未经进一步纯化而使用。

20 标准方法 4

 将(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲
醇(1 mol 量)与无水吡啶(3 x 5 ml)共沸干燥, 然后将其悬浮在无水
THF(5-30 ml)中。向该悬浮液中滴加入 $tBuMgCl$ (1-2 mol 量, 1.0 M 于
THF 中的溶液), 将得到的悬浮液搅拌 10 分钟。然后滴加入氯代磷酸
25 酯(phosphorochloridate) (3 mol 量, 于 THF 中的溶液), 在室温下将得到的
溶液搅拌 24-96 小时。然后加入饱和的 NH_4Cl (0.1 ml)猝灭反应物,
10 分钟后, 在减压下去除溶剂。经硅胶柱层析纯化粗制产物。

L-丙氨酸甲酯盐酸盐。

$C_4H_{10}O_2N_1Cl_1$, MW=139.38 .

根据标准方法 1 , 用无水甲醇(34 ml, 0.84 mol)、亚硫酰氯(8.2 ml, 0.112 mol)和 L-丙氨酸(5.0 g, 0.056 mol)合成该化合物。分离该产物为白色固体(2.87 g, 36.7 %)

1H NMR (D_2O): δ 4.07-4.00 (1H, q, CH, $J=7.22Hz$), 3.83 (3H, s, OCH_3), 1.39-1.37 (3H, t, CH_3).

^{13}C NMR (D_2O): δ 171.5 ($\underline{CO}$), 53.9 (O CH_3), 49.1 (CH), 15.4 (CH_3).

苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

$C_{10}H_{13}O_4N_1Cl_1P_1$, MW=277.65 .

根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸甲酯盐酸盐(2.0 g, 14.34 mmol)、苯基二氯代磷酸酯(3.02 g, 2.14 ml, 14.34 mmol)和无水三乙胺(2.90 g, 4.0 ml, 28.68 mmol)合成该化合物。分离该产物(3.91 g, 98.2 %)为无色粗制油状物, 将其贮存在无水 THF(40 ml)中, 得到 0.47M 的溶液。

^{31}P NMR: δ 9.28, 8.97 (1:1).

1H NMR: δ 7.39-7.34(2H, m, *o*-Ph), 7.29-7.20 (3H, m, *m+p*-Ph), 4.49-4.37 (1H, q, NHala), 4.27-4.09 (1H, m, CHala), 3.78 (3H, d, OCH_3), 1.52-1.49 (3H, dd, CH_3).

^{13}C NMR 173.6 (CO), 150.1(*ipso*-Ph), 130.25 (*m*-Ph), 126.4 (*p*-Ph), 120.9 (*o*-Ph), 53.2 (OCH_3), 51.0 (CH), 20.9 (CH_3 ala).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)]-磷酸酯。 Cf 1490 .

$C_{24}H_{30}O_5N_7P_1$, MW=527.53 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(500 mg, 1.75 mmol)、 $tBuMgCl$ (1.0 M 于 THF 中的溶液)(1.75 ml, 1.75 mmol)和苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯

(0.47M 于 THF 中的溶液)(11.17 ml, 5.24 mmol)的 THF(30 ml)溶液, 在室温下搅拌 70 小时合成该化合物。将粗制产物经柱层析纯化, 用 3 % MeOH 的 DCM、然后用 2 % MeOH 的 DCM 洗脱, 得到产物, 为白色泡沫状物(442 mg, 48 %).

5 ^{31}P NMR(MeOH- d_4): δ 3.97, 3.88 .

^1H NMR: δ 7.41(1H, d, C8), 7.24-7.19 (2H, m, *o*-Ph), 7.13-7.03 (3H, m, *m+p*-Ph), 6.08 (1H, bs, NH), 5.98 (1H, q, H2'), 5.78 (t, H3'), 5.44 (1H, t, H1'), 5.09 (2H, bs, NH_2), 4.22-4.02 (3H, m, NHala+H5'), 3.99-3.87 (1H, m, CHala), 3.59 (3H, t, OCH_3), 3.05 (1H, d, H4'), 2.92 (1H, bs, CHcPr),
10 2.73-2.62 (1H, m, 1 个 H6'), 1.62-1.53 (1H, m, 1 个 H6'), 1.30-1.25 (3H, t, CH_3ala), 0.78-0.71 (2H, q, CH_2cPr 的 2H), 0.54-0.49 (2H, t, CH_2cPr 的 2H).

^{13}C NMR : δ 174.6 (C=O), 160.3(C2), 156.6 (C4), 151.3 (C6), 151.1 (*ipso*-Ph), 136.8(C8), 135.9 (C2'), 131.5(C3'), 130.0(*m*-Ph), 125.2 (*p*-Ph), 120.5 (*o*-Ph), 115.0 (C5), 69.2 (C5'), 59.2 (C1'), 52.8 (OCH_3), 50.5 (CHala),
15 46.0 (C4'), 34.9 (C6'), 24.2 (CHcPr), 21.2 (CH_3ala), 7.7 (CH_2cPr).

MS ES^+ : m/z 527.86 (100 %)(M) $^+$, 546.84 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

MS FAB: 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_7\text{P}$, 理论值 528.212431, 实测值 528.213848 .

20 HPLC: t_R 30.33 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

IR: 3328.6 (N-H 拉伸), 2922.1, 2862.9 (C-H 拉伸), 1734.4 (C=O 拉伸), 1590.9 (芳族 C-C 拉伸), 1462.9 (C-H 挠曲), 1376.8 ($-\text{CH}_3$ 对称挠曲), 1207.1 (P-O-芳基), 1154.0 (C-O 拉伸), 1027.7 (P-O-烷基), 933.4 (烯属的 C-H 挠曲), 721.8 (单取代的芳族的 C-H 挠曲).
25

苯基-(甲氧基-D-丙氨酰基)-氯代磷酸酯.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_1\text{Cl}_1\text{P}_1$, MW=277.65 .

根据标准方法 3 , 用 D-丙氨酸甲酯盐酸盐(1.0 g, 7.17 mmol)、

PhOP(O)Cl₂(1.51 g, 1.07 ml, 7.17 mmol)和NEt₃(1.45 g, 2.0 ml, 14.0 mmol)合成该化合物, 得到 1.66 g(83.4 %)的粗制产物, 将其贮存在无水 THF(10 ml)中, 得到 0.60 mmol/ml 的溶液, 该溶液未经进一步纯化而使用。

³¹P NMR: δ 9.38, 9.18 (1:1).

¹H NMR: δ 7.39-7.30 (2H, t, *o*-Ph), 7.29-7.09 (3H, m, *m*+*p*-Ph), 4.85-4.80 (1H, d, NHala), 4.19-4.11(1H, m, CHala), 3.75 (3H,d, OCH₃), 1.52-1.49 (3H, dd, CH₃ala).

¹³C NMR: δ 173.6 (C=O), 150.1(*ipso*-Ph), 130.3 (*o*-Ph), 126.4 (*p*-Ph), 120.9 (*m*-Ph), 53.2 (OCH₃), 50.9 (CHala), 21.0 (CH₃ala).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基-(甲氧基-D-丙氨酰基)]-磷酸酯。 Cf 1583 .

C₂₄H₃₀O₅N₇P₁, MW=527.53 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(400 mg, 1.4 mmol)、 tBuMgCl(1.0 M 于 THF 中的溶液)(2.1 ml, 2.1 mmol)和苯基-(甲氧基-D-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(0.6M 于 THF 中的溶液)(7.0 ml, 4.19 mmol)的 THF(25 ml)溶液, 在室温下搅拌 36 小时合成该化合物。将粗制产物用 3 % MeOH 的 CHCl₃、然后用 2.5 % MeOH 的 CHCl₃ 洗脱纯化, 得到产物, 为白色泡沫状物(318.6 mg, 43.2 %).

³¹P NMR: δ 3.93, 3.70 .

¹H NMR: δ 7.56+7.51(1H, d, H8), 7.37-7.32 (2H, m, *o*-Ph), 7.29 (1H, d, *p*-Ph), 7.25-7.15 (2H, m, *m*-Ph), 6.10 (1H, t, J=5.28 Hz, H2'), 6.03 (1H, bs, NHcPr), 5.94-5.89 (1H, m, H3'), 5.54 (1H, bs, H1'), 5.01 (2H, bs, NH₂), 4.26-3.83 (4H, m, CHala, NHala+H5'), 3.72 (3H, d, OCH₃), 3.18 (1H, s, CHcPr), 3.02 (1H, bs, H4'), 2.86-2.75(1H, m, 1 个 H6'), 1.78-1.64 (1H, m, 1 个 H6'), 1.39-1.36 (3H,dd, CH₃ala), 0.90-0.83 (2H, q, J=6.13Hz, CH₂cPr

的 2H), 0.63 (2H, bs, CH₂cPr 的 2H).

¹³C NMR : δ 174.5 (CO), 160.3(C2), 156.6 (C4), 151.2 (C6), 151.0 (*ipso*-Ph), 136.8 (C2'), 136.1 (C8), 131.5(C3'), 130.0 (*m*-Ph), 125.3 (*p*-Ph), 120.5 (*o*-Ph), 115.2 (C5), 69.3 (C5'), 59.3 (C1'), 52.9 (CHala), 50.5 (OCH₃), 46.0 (C4'), 34.9 (C6'), 24.1 (CHcPr), 21.4 (CH₃ala), 7.8 (CH₂cPr).

MS ES⁺: m/z 527.86 (100 %)(M)⁺, 546.84 (M+K)⁺.

MS FAB: 对于 C₂₄H₃₁O₅N₇P, 理论值 528.212431, 实测值 528.211505 .

HPLC: t_R 29.807 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

IR: 3333.6 (N-H 拉伸), 2923.4, 2853.4 (C-H 拉伸), 1734.1 (C=O 拉伸), 1591.1 (芳族 C-C 拉伸), 1458.3 (C-H 挠曲), 1376.7 (-CH₃ 对称挠曲), 1208.3 (P-O-芳基), 1153.3 (C-O 拉伸), 1026.9 (P-O-烷基), 931.9 (烯属的 C-H 挠曲), 721.6 (单取代的芳族的 C-H 挠曲).

苯基-(甲氧基-L-苯基丙氨酰基)-氯代磷酸酯.

C₁₆H₁₇O₄N₁Cl₁P₁, MW=353.74 .

根据标准方法 3 , 用 L-苯基丙氨酸甲酯(1.0 g, 4.64 mmol)、 PhOP(O)Cl₂ (0.98 g, 0.70 ml, 4.64 mmol)和 NEt₃ (0.94 g, 1.30 ml, 9.28 mmol)合成该化合物, 得到 1.45 g(88.4 %)的粗制产物, 为油状物, 将其贮存在无水 THF(10 ml)中, 得到 0.41 mmol / ml 的溶液, 该溶液未经进一步纯化而使用.

³¹P NMR: δ 9.37, 9.23 (1:1).

¹H NMR: δ 7.60-7.16 (10H, m, 2 x Ph), 4.70-4.49 (1H, m, CHala), 4.38-4.16 (1H, m, NHala), 3.89 (3H, d, OCH₃), 3.23 (2H, m, CH₂Ph).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基-(甲氧基-L-苯基丙氨酰基)]-磷酸酯。 Cf 1585 .

$C_{31}H_{34}O_5N_7P_1$, MW=603.6 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-
5 环戊烯-1-甲醇(300 mg, 1.05 mmol)、 tBuMgCl(1.0 M 于 THF 中的溶
液)(1.57 ml, 1.57 mmol)和苯基-(甲氧基-L-苯基丙氨酰基)-氯代磷酸酯
(0.41M 于 THF 中的溶液)(7.66 ml, 3.14 mmol)的 THF(20 ml)溶液, 在室
温下搅拌 48 小时合成该化合物。将粗制产物用 3 % MeOH 的 $CHCl_3$ 、
然后用 2.5 % MeOH 的 $CHCl_3$ 洗脱纯化, 得到产物, 为白色泡沫状物
10 (272.9 mg, 43.15 %).

^{31}P NMR: δ 3.91, 3.80 .

1H NMR: δ 7.47+7.43 (1H, d, H8), 7.31-7.06 (10H, m, 2 x Ph), 6.25 (1H, d,
NHcPr), 6.00-5.95 (1H, q, H2'), 5.87-5.81(1H, t, H3'), 5.49 (1H, s, H1'),
5.19 (2H, bs, NH_2), 4.31-3.92 (4H, m, CHala, NHala+H5'), 3.64 (3H, d,
15 OCH₃), 3.02-2.89 (4H, m, $\underline{CH_2}$ Ph, CHcPr+H4'), 2.78-2.63 (1H, m, 1 个
H6'), 1.63-1.49 (1H, m, 1 个 H6'), 0.86-0.80 (2H, q, J=6.24Hz, CH_2cPr 的
2H), 0.60 (2H, d, CH_2cPr 的 2H).

^{13}C NMR : δ 174.3 (CO), 161.5 (C2), 157.7 (C4), 152.4 (C6), 152.1 (*ipso*-
OPh), 137.7(*ipso*-Bn), 137.1(C2'), 136.9 (C8), 132.4 (C3'), 130.9 (*o+m*-
Bn), 129.9 (*m*-OPh), 128.4 (*p*-Bn), 126.2 (*p*-OPh), 121.5 (*o*-OPh), 116.1
20 (C5), 70.1 (C5'), 60.1 (C1'), 57.2 (CHala), 53.6 (OCH₃), 46.9 (C6'), 41.7
(C4'), 35.9 ($\underline{CH_2}$ Ph), 25.1 (CHcPr), 8.7 (CH_2cPr).

MS ES⁺: m/z 603.8 (100 %, M⁺), 604.8 (35 % M+H⁺), 625.7 (15 %, M +
Na⁺).

25 MS FAB: 对于 $C_{31}H_{34}O_5N_7P$, 理论值 604.243731, 实测值
604.242585 .

HPLC: t_R 34.707, 35.020 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20
%水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

IR: 3331.7 (N-H 拉伸), 3007.2, 2952.2 (C-H 拉伸), 1741.1 (C=O 拉伸), 1595.6, 1487.7 (芳族 C-C 拉伸), 1455.0 (C-H 挠曲), 1393.9 (-CH₃ 对称挠曲), 1252.5 (P=O), 1214.3 (P-O-芳基), 1125.3 (C-O 拉伸), 1025.6 (P-O-烷基), 935.8 (烯属的 C-H 挠曲), 754.8 (单取代的芳族的 C-H 挠曲).

5

苯基-(甲氧基甘氨酰基)-氯代磷酸酯.

C₉H₁₁O₄N₁Cl₁P₁, MW=263.62.

根据标准方法 3, 用甘氨酸甲酯(1.5 g, 11.9 mmol)、PhOP(O)Cl₂ (2.52 g, 1.79 ml, 11.9 mmol)和 NEt₃ (2.42 g, 3.33 ml, 23.9 mmol)合成该化合物, 得到 3.07 g(97.15 %)的粗制产物, 为油状物, 将其贮存在无水 THF(15 ml)中, 得到 0.774 mmol / ml 的溶液, 该溶液未经进一步纯化而使用.

10

³¹P NMR: δ 10.43.

15

¹H NMR: δ 7.43-7.38 (2H, m, *o*-Ph), 7.31-7.25 (3H, m, *m+p*-Ph), 4.67 (1H, bs, NHala), 3.94 (2H, dd, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃).

¹³C NMR : δ 170.4 (CO), 150.1(*ipso*-Ph), 130.2 (*m*-Ph), 126.4(*p*-Ph), 120.8 (*o*-Ph), 53.1 (OCH₃), 43.4 (CH₂).

20

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基-(甲氧基-甘氨酰基)]-磷酸酯. Cf 1588.

C₂₃H₂₈O₅N₇P₁, MW=513.49.

25

根据标准方法 4, 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(300 mg, 1.05 mmol)、tBuMgCl(1.0 M 于 THF 中的溶液)(1.57 ml, 1.57 mmol)和苯基-(甲氧基-甘氨酰基)-氯代磷酸酯(0.774M 于 THF 中的溶液)(4.06 ml, 3.14 mmol)的 THF(20 ml)溶液, 在室温下搅拌 96 小时合成该化合物. 将粗制产物用 3 % MeOH 的 CHCl₃、然后用 2.5 % MeOH 的 CHCl₃ 洗脱纯化, 得到产物, 为白色泡沫状物(82.6 mg, 15.4 %).

^{31}P NMR: δ 4.79, 4.67(1:1) .

^1H NMR: δ 7.40+7.36 (1H, d, H8), 7.24-7.19 (2H, t, *o*-Ph), 7.15-7.10 (2H, t, *m*-Ph), 7.07-7.02 (1H, t, *p*-Ph), 6.00-5.96 (2H, m, H2'+NHcPr), 5.80-5.76 (1H, m, H3'), 5.45-5.41(1H, t, H1'), 4.99 (2H, bs, NH₂), 4.14-4.00 (3H, m, NHala+H5'), 3.62 (3H, s, OCH₃), 3.03 (1H, d, H4'), 2.91 (1H, d, CHcPr), 2.73-2.62(1H, m, 1个H6'), 1.62-1.51 (1H, m, 1个H6'), 1.45-1.43 (6H, t, 2 x CH₃), 0.78-0.71 (2H, q, CH₂cPr 的 2H), 0.54-0.49 (2H, t, CH₂cPr 的 2H).

^{13}C NMR : δ 172.1 (CO), 160.2 (C2), 156.6 (C4), 152.0 (C6), 151.7 (*ipso*-Ph), 137.7 (C8), 137.1 (C2'), 132.0 (C3'), 130.8 (*m*-Ph), 126.0 (*p*-Ph), 121.2 (*o*-Ph), 115.5 (C5), 69.9 (C5'), 60.0 (C1'), 53.5 (OCH₃), 46.7 (C4'), 43.9 (CH₂), 35.4 (C6'), 25.0 (CHcPr), 8.5 (CH₂cPr).

MS ES⁺: m/z 513.9 (100 %, M⁺), 514.8 (25 %, M+H⁺), 535.8 (40 %, M+Na⁺).

MS FAB: 对于 C₂₃H₂₉O₅N₇P, 理论值 514.196781, 实测值 514.195321 .

HPLC: t_R 28.419 (99.9 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

IR: 3342.0 (N-H 拉伸), 1749.8 (C=O 拉伸), 1596.2, 1488.4 (芳族 C-C 拉伸), 1451.9 (C-H 挠曲), 1394.7 (-CH₃ 对称挠曲), 1259.6 (P=O), 1212.1 (P-O-芳基), 1151.6 (C-O 拉伸), 1026.8 (P-O-烷基), 937.8 (烯属的 C-H 挠曲), 760.7 (单取代的芳族的 C-H 挠曲).

2-氨基-2-甲基丙酸甲酯盐酸盐.

C₅H₁₂O₂N₁Cl₁, MW=153.61 .

根据标准方法 1, 用 2-氨基-异丁酸(4 g, 0.039 mol)与亚硫酰氯(5.66 ml, 0.078 mol)和无水甲醇(23.5 ml, 0.58 mol)合成该化合物。得到产物, 为白色固体(5.805g, 97.4 %).

^1H NMR(DMSO): δ 8.85(3H, s, NH₃⁺Cl⁻), 3.72 (3H, s, OMe), 1.48 (6H, s,

2 x Me).

^{13}C NMR (DMSO): δ 172.8 (COOMe), 56.6 (OMe), 53.9 (CMe_2), 24.1 (2 x Me).

MS ES^+ : m/z 117.71 $\text{M}+\text{H}^+$, 142.88 $\text{M}+\text{Na}^+$.

5

苯基-(2-氨基-2-甲基丙酸甲酯)-氯代磷酸酯。

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_1\text{Cl}_1\text{P}_1$, MW=291.67.

根据标准方法 3, 用 2-氨基-异丁酸甲酯盐酸盐(1.0 g, 6.51 mmol)、
PhOP(O)Cl₂(1.37g, 0.97 ml, 6.51mmol)和 NEt₃(1.32g, 1.18 ml, 13.02
10 mmol)合成该化合物, 得到 1.73g (91 %)的粗制产物, 为油状物。将其
贮存在无水 THF(10 ml)中, 得到 0.593 mmol / ml 溶液, 该溶液未经进
一步纯化而使用。

^{31}P NMR: δ 6.86 .

^1H NMR: δ 7.43-7.38 (2H, t, *o*-Ph), 7.32-7.21 (3H, m, *m*+*p*-Ph), 4.84 (1H,
15 d, NHala), 3.83 (3H, s, OCH₃), 1.72 (6H, d, 2 x CH₃).

^{13}C NMR: δ 175.7 (CO), 150.3 (*ipso*-Ph), 130.3 (*m*-Ph), 126.3 (*p*-Ph),
121.0(*o*-Ph), 58.8 (OCH₃), 53.6 ($\text{C}[\text{CH}_3]_2$), 27.3+27.0 (2 x CH₃).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
20 O-[苯基-(甲氧基- α,α -二甲基甘氨酸基)]-磷酸酯。 Cf 1584 .

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{N}_7\text{P}_1$, MW=542.23 .

根据标准方法 4, 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-
基)-2-环戊烯-1-甲醇(300 mg, 1.05 mmol)、 tBuMgCl (1.0 M 于 THF 中
的溶液)(1.57 ml, 1.57 mmol)和苯基-(甲氧基-二甲基甘氨酸基)-氯代磷
25 酸酯(0.59M 于 THF 中的溶液)(5.3 ml, 3.14 mmol)的 THF(20 ml)溶液,
在室温下搅拌 96 小时合成该化合物。将粗制产物用 3 % MeOH 的
CHCl₃、然后用 2.5 % MeOH 的 CHCl₃ 洗脱纯化, 得到产物, 为白色
泡沫状物(193.7 mg, 34.14 %).

^{31}P NMR: δ 2.49 .

^1H NMR: δ 7.40+7.36 (1H, d, H8), 7.24-7.19 (2H, t, *o*-Ph), 7.15-7.10 (2H, t, *m*-Ph), 7.07-7.02 (1H, t, *p*-Ph), 6.00-5.96 (2H, m, H2'+NHcPr), 5.80-5.76 (1H, m, H3'), 5.45-5.41 (1H, t, H1'), 4.99 (2H, bs, NH₂), 4.14-4.00 (3H, m, NHala+H5'), 3.62 (3H, s, OCH₃), 3.03 (1H, d, H4'), 2.91 (1H, d, CHcPr), 2.73-2.62 (1H, m, 1个H6'), 1.62-1.51 (1H, m, 1个H6'), 1.45-1.43 (6H, t, 2 x CH₃), 0.78-0.71 (2H, q, CH₂cPr 的 2H), 0.54-0.49 (2H, t, CH₂cycl. 的 2H).

MS ES⁺: m/z 541.9 (100 %, M⁺), 563.8 (30 %, M+ Na⁺).

10 MS FAB: 对于 C₂₅H₃₃O₅N₇P, 理论值 542.228081, 实测值 542.228428 .

HPLC: t_R 28.347 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

15 IR: 3346.0 (N-H 拉伸), 2923.0, 2853.5 (C-H 拉伸), 1734.0 (C=O 拉伸), 1590.2, (芳族 C-C 拉伸), 1458.4 (C-H 挠曲), 1376.8 (-CH₃ 对称挠曲), 1261.3 (P=O), 1152.7 (C-O 拉伸), 1028.0 (P-O-烷基), 936.0 (烯属的 C-H 挠曲), 721.7 (单取代的芳族的 C-H 挠曲).

L-天冬氨酸二甲基酯盐酸盐.

20 C₆H₁₂O₄N₁Cl₁, MW=197.62 .

根据标准方法 1, 用 L-天冬酰胺(2.5 g, 0.019 mol)与亚硫酸氯(3.67 ml, 0.042 mol)和无水甲醇(12.86 ml, 0.32 mol)合成该化合物。得到 L-天冬氨酸二甲基酯盐酸盐产率为 3.70 g, 99 %.

25 ^1H NMR(MeOH-d₄): δ 4.53-4.50 (1H, t, CH), 3.94 (3H, s, OCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 3.18(2H, d, CH₂) .

^{13}C NMR(MeOH-d₄): δ 170.4, 168.4 (C=O), 53.0+52.0 (2 x OMe), 49.4 (CH), 33.8 (CH₂).

苯基-(二甲氧基-L-天冬氨酸基)-氯代磷酸酯。

$C_{12}H_{15}O_6N_1Cl_1P_1$, MW=335.68 .

根据标准方法 3 , 用 L-天冬氨酸二甲基酯(1.0 g, 5.04mmol)、
PhOP(O)Cl₂ (1.06 g, 0.75 ml, 5.04 mmol)和 NEt₃ (1.02 g, 1.40 ml, 10.1
5 mmol)合成该化合物, 得到 0.55 g(32.4 %)的粗制产物, 为油状物, 将
其贮存在无水 THF(5 ml)中, 得到 0.33 mmol / ml 的溶液, 该溶液未经
进一步纯化而使用。

³¹P NMR: δ 9.74, 9.59(1:1).

10 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基-(L-天冬氨酸二甲基酯)]-磷酸酯. Cf 1589 .

$C_{24}H_{30}O_5N_7P_1$, MW=527.53 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-
基)-2-环戊烯-1-甲醇(250 mg, 0.87 mol)、 tBuMgCl(1.0 M 于 THF 中的
15 溶液)(0.87 ml, 0.87 mmol)和苯基-(L-天冬氨酸二甲基酯)-氯代磷酸酯
(0.50M 于 THF 中的溶液)(5.20 ml, 2.62 mmol)的 THF(15 ml)溶液, 在室
温下搅拌 48 小时合成该化合物. 将粗制产物用 2.5 % MeOH 的 CHCl₃(x
2)溶液洗脱纯化, 得到浅黄色泡沫状物(163.5 mg, 32.0 %).

³¹P NMR: δ 4.19, 3.76(1:1) .

20 ¹H NMR: δ 7.40 (1H, d, H8), 7.24-7.19 (2H, t, *o*-Ph), 7.12-7.03 (3H, m,
m+*p*-Ph), 6.05-5.95 (2H, m, H2'+NHcPr), 5.79 (1H, d, H3'), 5.44 (1H, s,
H1'), 5.02 (2H, bs, NH₂), 4.38-4.07 (4H, m, H5', NHala+CHala), 3.61 (3H,
s, OCH₃), 3.54 (3H, d, OCH₃), 3.05-2.52 (5H, m, CH₂aa, H4', CHcPr, +1
个 H6'), 1.64-1.52 (1H, m, 1 个 H6'), 0.77-0.73 (2H, t, J=5.49Hz, CH₂cPr
25 的 2H), 0.51 (2H, bs, CH₂cPr 的 2H).

¹³C NMR : δ 173.3 (CO), 172.4 (CO), 161.5(C2), 157.7 (C4), 152.3 (C8),
152.1 (*ipso*-Ph), 137.8(C2'), 137.0 (C6), 132.6(C3'), 131.1 (*m*-Ph),
126.4(*p*-Ph), 121.6 (*o*-Ph), 116.2 (C5), 70.5 (C5'), 60.3 (C1'), 54.3 (OCH₃),
53.5 (OCH₃), 52.6 (CHala), 47.1 (C4'), 39.7 (CH₂ala), 36.0(C6'), 25.1

(CHcPr), 8.8 (CH₂cPr).

MS ES⁺: m/z 585.8 (100 %, M⁺), 607.7 (30 %, M+ Na⁺).

MS FAB: 对于 C₂₆H₃₃O₅N₇P, 理论值 586.217910, 实测值 586.217510.

5 HPLC: t_R 29.261 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

IR: 3347.5 (N-H 拉伸), 2850.7 (C-H 拉伸), 1739.9(C=O 拉伸), 1596.1 (芳族 C-C 拉伸), 1461.9 (C-H 挠曲), 1376.6 (-CH₃ 对称挠曲), 1262.4 (P=O), 1211.2 (P-O-芳基), 1158.3(C-O 拉伸), 1027.0 (P-O-烷基), 935.6 (烯属的 C-H 挠曲), 761.5, 722.0 (单取代的芳族的 C-H 挠曲).

3-环己基-L-丙氨酸甲酯盐酸盐

C₉H₁₉N₁O₂Cl₁, MW=221.75.

15 根据标准方法 1, 用 3-环己基-L-丙氨酸(3.0 g, 17.5mmol)、甲醇(30 ml)和亚硫酸氯(2.56 ml, 35 mmol)合成该化合物, 分离该产物为白色固体(3.23 g, 83.9 %).

¹H NMR (MeOH-d₄): δ 4.12-4.07 (3H, t, CHala), 3.85 (3H, s, OCH₃), 1.74-1.68 (6H, m, CH₂+o-CH₂), 1.56-1.43(1H, m, CH), 1.36-1.15 (4H, m, m-CH₂), 1.05-0.90 (2H, q, p-CH₂).

20 ¹³C NMR : δ 170.15 (CO), 52.7 (OCH₃), 50.8 (CHala), 38.2 (CH₂), 33.6 (CH), 33.0+32.7 (2 x CH₂-o), 26.3 (p-CH₂), 26.0+25.9 (2 x CH₂-m).

苯基-(甲氧基-3-环己基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯

C₁₆H₂₃N₁O₄P₁Cl₁, MW=359.82.

25 根据标准方法 3, 用 3-环己基-L-丙氨酸甲酯盐酸盐(0.7 g, 3.16mmol)、PhOP(O)Cl₂(0.47 ml, 3.16 mmol)和三乙胺(0.88 ml, 6.31 mmol)的 DCM(60 ml)合成该化合物. 常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(1.18 g, 100 %), 将其贮存在 THF(7 ml)中, 得到 0.45M 的溶液.

^{31}P NMR: δ 9.79, 9.49(1:1) .

^1H NMR: δ 7.49-7.43 (2H, m, *o*-Ph), 7.37-7.19 (3H, m, *m+p*-Ph), 4.46-4.35 (1H, q, NHala), 4.32-4.20 (1H, m, CHala), 3.88-3.85 (3H, dd, OCH_3), 1.94-1.90 (1H, d, CHcHx), 1.76-1.60

5

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-苯基-(甲氧基-3-环己烷-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1709 .

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_7\text{O}_5\text{P}_1$, MW=609.66 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(150 mg, 0.52 mmol)、 tBuMgCl (1.05ml, 1.05 mmol, 1.0 M 于 THF 中的溶液)的 THF(4 ml)溶液和苯基-(甲氧基-3-环己烷-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(3.5 ml, 1.57 mmol, 0.45M 于 THF 中的溶液)在室温下 24 小时合成该化合物。 24 小时后, 加入附加量的苯基-(甲氧基-3-环己烷-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(2.5 ml, 1.12 mmol, 0.45M 于 THF 中的溶液)并将反应物再搅拌 24 小时。 将粗制产物用 3 % MeOH 的 CHCl_3 、 然后用 2.5 % MeOH 的 CHCl_3 洗脱纯化, 得到纯的产物, 为浅黄色泡沫样固体(79.6 mg, 24.9 %).

15

^{31}P NMR: δ 4.14, 3.98 (1:1) .

20

^1H NMR: δ 7.50 (1H, d, H8), 7.34-7.13 (5H, t, OPh), 6.20 (1H, s, NHcPr), 6.08 (1H, t, $\text{H2}'$), 5.89 (1H, q, $\text{H3}'$), 5.53 (1H, bs, $\text{H1}'$), 5.16 (2H, bs, NH_2), 4.24-3.84 (4H, m, $\text{H5}'$, $\text{NHala}+\text{CHala}$), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.34 (1H, bs,), 3.11 (1H, d,), 3.03 (1H, bs,), 2.84-2.72 (1H, m, 1 个 $\text{H6}'$), 1.98-1.36 (8H, m,), 1.11 (3H, bs,), 0.89-0.83 (4H, m, $\text{cPr}+\text{CH}_2\text{-p}$ 的 2H), 0.63 (2H, d, cPr 的 2H).

25

^{13}C NMR : δ 174.8 (CO), 160.2 (C2), 156.5 (C4), 151.3 (C6), 151.2 (*ipso*-Ph), 136.8 (C2'), 135.9 (C8), 131.5 (C3'), 130.0 (*m*-Ph), 125.2(*p*-Ph), 120.5 (*o*-Ph), 115.1 (C5), 69.4 (C5'), 59.3 (C1'), 52.7 (CHala), 46.1 (C4'), 42.5 (CH_2), 34.9 (C6'), 33.8 (CHcHx), 32.7 ($\text{CH}_2\text{-o}$), 26.7 ($\text{CH}_2\text{-m}$), 26.4 ($\text{CH}_2\text{-p}$), 24.2 (CHcPr), 7.8 (CH_2cPr).

MS ES⁺: m/z 610.3 (40 %, M⁺), 632.3 (100 %, M+ Na⁺), 633.3 (25 %, M+H+Na⁺).

MS FAB: 对于 C₃₀H₄₀O₅N₇NaP, 理论值 632.2726, 实测值 632.2727.

HPLC: t_R 42.154 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(L-丙氨酰基)-磷酸二铵盐. Cf 1540.

在 25-35 °C 下, 将(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-[苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)]-磷酸酯(125 mg, 0.24 mmol)在 H₂O:NEt₃(10 ml, 1:1 v/v)中搅拌 5 小时. 用 DCM(8 x 20 ml)萃取反应混合物, 将含水层蒸发至干燥. 将得到的固体溶于异丙醇中并经快速柱层析纯化, 用异-PrOH:H₂O:NH₃(11:1:1 到 9:1:2)梯度洗脱. 将合适的部分蒸发至干燥并冻干, 得到纯的产物, 为白色泡沫状固体 (106 mg, 95 %).

³¹P NMR (D₂O): δ 8.62 (s).

¹H NMR(D₂O): δ 7.79 (1H, s, H8), 6.08 (1H, d, H2'), 5.77 (1H, d, H3'), 5.35 (1H, t, H1'), 3.71-3.58 (2H, m, H5'), 3.41-3.32 (1H, m, CHa.a), 3.02-2.94 (1H, m, NHCH), 2.70-2.59(2H, m, H4'+1 个 CH₂), 1.57-1.49 (1H, dt, 1 个 CH₂), 1.10 (3H, d, CH₃), 0.83-0.76 (2H, q, 1 个 CH₂cyclo.), 0.61-0.56 (2H, q, 1 个 CH₂cyclo.).

MS ES⁺: m/z 437.9 (100 %, M⁺).

MS FAB:理论值 m/z 438.165481, 实测值 m/z 438.163790.

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(D-丙氨酰基)-磷酸二铵盐.

将(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-[苯基-(甲氧基-D-丙氨酰基)]-磷酸酯(100 mg, 0.19 mmol)在

H₂O:NEt₃ (8 ml, 1:1 v/v)中搅拌 16 小时。用 DCM(5 x 20 ml)萃取反应混合物, 将含水层蒸发至干燥。将得到的固体溶于异丙醇中并经快速柱层析纯化, 用异-PrOH:H₂O:NH₃(11:1:1 到 9:1:2)梯度洗脱。将合适部分蒸发至干燥并冻干, 得到纯的产物, 为白色泡沫状固体(88 %).

5 ³¹P NMR(MeOH-d₄): δ 7.81(s) .

¹H NMR: δ 7.74 (1H, s, H8), 6.12 (1H, d, J=5.53Hz, H2'), 5.78 (1H, t, H3'), 5.44 (1H, d, J=6.21Hz, H1'), 3.74 (2H, t, J=5.42Hz, H5'), 3.70-3.60 (1H, m, CHala), 3.01 (1H, bs, H4'), 2.84 (1H, d, J=3.28Hz, CHcPr), 2.73-2.63 (1H, dt, J=8.66Hz+5.17Hz, 1 个 H6'), 1.67-1.58 (1H, m, 1 个 CH₂),
10 1.21 (3H, d, J=7.01Hz, CH₃ala), 0.79-0.73 (2H, q, J=6.68Hz, CH₂cPr 的 2H), 0.53 (2H, t, CH₂cPr 的 2H).

¹³C NMR : δ 179.8 (CO), 161.2 (C2), 157.1 (C4), 151.1 (C6), 139.5 (C2'), 137.8 (C8), 130.7(C3'), 114.6 (C5), 68.0 (C5'), 60.5 (C1'), 51.9 (CHala), 47.6 (C4'), 35.9(C6'), 24.4 (CHcPr), 21.7 (CH₃ala), 7.6 (CH₂cPr).

15 MS ES⁺: m/z 437.9 (100 %, M⁺).

MS FAB: 理论值 m/z 438.165481, 实测值 m/z 438.167842 .

苯基-(乙氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

C₁₁H₁₅O₄N₁Cl₁P₁, MW=291.67 .

20 根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸乙酯盐酸盐(1.0 g, 6.51mmol)、PhOP(O)Cl₂ (1.37 g, 0.97 ml, 6.51 mmol)和 NEt₃ (1.32 g, 1.81 ml, 13.0 mmol)合成该化合物, 得到 1.85 g(97.4 %)的粗制产物, 为油状物, 将其贮存在无水 THF(10 ml)中, 得到 0.63 mmol / ml 的溶液, 该溶液未经进一步纯化而使用。

25 ³¹P NMR: δ 9.41, 9.16 (1:1).

¹H NMR: δ 7.42-7.35 (2H, dd, *o*-Ph), 7.31-7.25 (3H, m, *m*+*p*-Ph), 4.71 (1H, d, NHala), 4.31-4.13 (3H, m, OCH₂+CHala), 1.55-1.52 (3H, dd, OCH₂CH₃), 1.33-1.30(3H, dd, CH₃ala).

¹³C NMR : δ 173.1 (CO), 150.2 (*ipso*-Ph), 130.3 (*m*-Ph), 126.4 (*p*-Ph),

120.9 (*o*-Ph), 62.3 (OCH₂), 51.0 (CHala), 20.9 (CH₂CH₃), 14.5 (CH₃ala).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基-(乙氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯]. Cf 1587.

C₂₄H₃₀O₅N₇P₁, MW=527.53.

根据标准方法 4, 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(300 mg, 1.4 mmol)、tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液)(1.57 ml, 1.57 mmol)和苯基-(乙氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(0.49 M 于 THF 中的溶液)(6.45 ml, 3.14 mmol)的无水 THF(20 ml)溶液, 在室温下将其搅拌 24 小时合成该化合物。经柱层析纯化粗制产物, 用 2.5 %MeOH 的 CHCl₃ 洗脱, 得到产物, 为浅黄色泡沫状物(290 mg, 51.1 %).

³¹P NMR: δ 4.04, 3.96 (1:1).

¹H NMR: δ 7.39 (1H, d, J=7.56Hz, H8), 7.23-7.18 (2H, t, J=7.90Hz, *o*-Ph), 7.12-7.10 (2H, t, *m*-Ph), 7.06-7.01 (1H, t, J=7.13Hz, *p*-Ph), 6.18 (1H, bs, NHcPr), 5.97-5.95 (1H, t, H2'), 5.79-5.75 (1H, t, J=5.55Hz, H3'), 5.43 (1H, s, H1'), 5.13 (2H, bs, NH₂), 4.30-4.14 (1H, m, NHala), 4.06-4.00 (4H, m, H5'+OCH₂), 3.96-3.84 (1H, m, CHala), 3.03 (1H, d, J=5.74Hz, H4'), 2.92 (1H, bs, CHcPr), 2.71-2.61 (1H, m, 1 个 H6'), 1.60-1.51 (1H, m, 1 个 H6'), 1.29-1.24 (3H, t, J=6.64Hz, CH₃ala), 1.18-1.11 (3H, m, CH₂CH₃), 0.75-0.71 (2H, q, J=6.76Hz, CH₂cPr 的 2H), 0.50 (2H, bs, CH₂cPr 的 2H).

¹³C NMR: δ 173.35 (CO), 159.8 (C2), 156.0 (C4), 150.6 (C6), 150.4 (*ipso*-Ph), 136.1 (C2'), 135.1 (C8), 130.8(C3'), 129.3 (*m*-Ph), 124.5 (*p*-Ph), 119.8 (*o*-Ph), 114.4 (C5), 68.6 (C5'), 61.2 (OCH₂), 58.5 (C1'), 50.0 (CHala), 45.3 (C4'), 34.3 (C6'), 23.4 (CHcPr), 20.6 (CH₃ala), 13.8 (CH₂CH₃), 7.0 (CH₂cPr).

MS ES⁺: m/z 541.9 (100 %, M⁺), 546.84 (28 %, M+H⁺), 563.8 (25 %, M+Na⁺).

MS FAB: 对于 $C_{25}H_{33}O_5N_7P$, 理论值 542.228081, 实测值 542.228131 .

HPLC: t_R 31.76, 32.03 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

5 IR: 3334.1 (N-H 拉伸), 1734.5 (C=O 拉伸), 1595.9, 1488.0 (芳族 C-C 拉伸), 1450.3 (C-H 挠曲), 1394.2 (-CH₃ 对称挠曲), 1252.8 (P=O), 1210.4 (P-O-芳基), 1153.3(C-O 拉伸), 1026.0 (P-O-烷基), 934.8 (烯属的 C-H 挠曲), 759.0 (单取代的芳族的 C-H 挠曲).

10 苯基-(苯甲酸基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯.

$C_{16}H_{17}O_4N_1Cl_1P_1$, MW=353.74 .

根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸苄基酯盐酸盐(1.0 g, 4.64 mmol)、PhOP(O)Cl₂ (0.98 g, 0.69 ml, 4.64 mmol)和 NEt₃ (0.94 g, 1.29 ml, 9.27 mmol)合成该化合物, 得到 1.61 g(98.2 %)的粗制产物, 将其贮存在无水 THF(10 ml)中, 得到 0.46 mmol / ml 的溶液, 该溶液未经进一步纯化而使用.

³¹P NMR: δ 9.41, 9.23 (1:1).

¹H NMR: δ 7.41-7.21 (10H, m, 2 x Ph), 5.24 (2H, d, CH₂Ph), 4.95-4.88 (1H, t, NHala), 4.36-4.15 (1H, m, CHala), 1.56 (3H, t, CH₃ala).

20 ¹³C NMR: δ 172.9 (CO), 150.2 (*ipso*-OPh), 135.5 (*ipso*-CH₂Ph), 130.3 (*m*-OPh), 129.0 (*o*-CH₂Ph), 128.7 (*m+p*-CH₂Ph), 126.4 (*p*-OPh), 121.0 (*o*-OPh), 68.0 (OCH₂), 51.1 (CHala), 20.8 (CH₃ala).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

25 O-[苯基-(苯甲酸基-L-丙氨酰基)]-磷酸酯. Cf 1582 .

$C_{30}H_{35}O_5N_7P_1$, MW=603.6 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(400 mg, 1.4 mmol)、tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶

液)(2.1 ml, 2.1 mmol)和苯基-(苯甲酸基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(0.46 M 于 THF 中的溶液)(9.2 ml, 4.19 mmol)的无水 THF(20 ml)溶液合成该化合物, 在室温下将其搅拌 64 小时。经柱层析纯化粗制产物, 用 3 %MeOH 的 CHCl_3 、然后用 2.5 %MeOH 的 CHCl_3 洗脱纯化, 得到产物, 为白色泡沫状物(82.2 mg, 9.75 %).

用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(200 mg, 0.7 mmol)、 tBuMgCl (2.43 ml, 1.0M 于 THF 中的溶液, 2.43 mmol)和苯基-(苯甲酸基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(2.2 ml, 0.46 M 于 THF 中的溶液, 2.1 mmol)的 THF(2.5 ml)溶液进行第二次合成。经柱层析纯化, 用 3 %MeOH 的 CHCl_3 洗脱纯化, 得到纯的产物, 为白色泡沫状固体(90 mg, 21.3 %).

^{31}P NMR: δ 3.82, 3.72 (1:1) .

^1H NMR: δ 7.51 (1H, d, H8), 7.37-7.15 (10H, m, $\text{OPh}+\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.10-6.04 (1H, m, H2'), 5.96 (1H, bs, NHcPr), 5.89 (1H, dd, $J=5.36\text{Hz}$, H3'), 5.54 (1H, t, H1'), 5.16 (2H, bs, NH_2), 4.96 (2H, bs, CH_2Ph), 4.23-4.05 (3H, m, $\text{NHala}+\text{H5}'$), 3.89-3.70 (1H, dt, CHala), 3.16-3.12 (1H, t, H4'), 3.03 (1H, bs, CHcPr), 2.85-2.71 (1H, m, 1 个 H6'), 1.74-1.64 (1H, m, 1 个 H6'), 1.44-1.39 (3H, t, $J=7.84\text{Hz}$, CH_3ala), 0.88 (2H, q, $J=6.75\text{Hz}$, CH_2cPr 的 2H), 0.64 (2H, m, CH_2cPr 的 2H).

^{13}C NMR : δ 173.3 (CO), 159.7 (C2), 156.0 (C4), 150.9 (C6), 150.7 (*ipso*-OPh), 136.4 (C2'), 135.7 (*ipso*-Bn), 135.2 (C8), 131.0(C3'), 129.6 (*o*-Bn), 128.6 (*m*-Bn), 128.5 (*p*-Bn), 128.2 (*m*-OPh), 124.9 (*p*-OPh), 120.1 (*o*-OPh), 114.8 (C5), 68.8 (C5'), 67.2 (CH_2Ph), 58.9 (C1'), 50.3 (CHala), 45.6 (C4'), 34.4 (C6'), 23.7 (CHcPr), 21.0 (CH_3ala), 7.4 (CH_2cPr).

MS ES^+ : m/z 603.8 (100 %, M^+), 604.8 (30 %, $\text{M}+\text{H}^+$), 625.7 (20 %, $\text{M}+\text{Na}^+$).

MS FAB: 对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_7\text{P}$, 理论值 604.243731, 实测值 604.241775 .

HPLC: t_R 33.39 (99.7 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45

分钟), 100 %水(55 分钟)).

IR: 3355.9 (N-H 拉伸), 2923.3, 2853.7 (C-H 拉伸), 1734.1 (C=O 拉伸), 1595.6, (芳族 C-C 拉伸), 1458.4 (C-H 挠曲), 1376.5 (-CH₃ 对称挠曲), 1154.4(C-O 拉伸), 1028.2 (P-O-烷基), 935.8 (烯属的 C-H 挠曲), 721.7 (单取代的芳族的 C-H 挠曲).

L-丙氨酸正-丙基酯盐酸盐

C₆H₁₄N₁O₂Cl₁, MW=167.634 .

根据标准方法 1 , 用无水丙-1-醇(42.0 ml, 0.56 mol)、亚硫酰氯(8.2 ml, 0.112 mol)和 L-丙氨酸(5.0 g, 0.056 mol)合成该化合物。分离该产物为白色固体(8.88 g, 94.3 %).

¹H NMR (MeOH-d₄): δ 4.34-4.26 (2H, m, OCH₂), 4.24-4.17 (1H, q, CHala), 1.88-1.78 (2H, m, CH₂), 1.65 (3H, d, J=7.24Hz, CH₃ala), 1.10-1.05 (3H, t, CH₂CH₃).

¹³C NMR : δ 170.1 (CO), 68.0 (OCH₂), 48.9 (CHala), 21.9 (CH₂), 15.3 (CH₃ala), 9.5 (CH₂CH₃).

苯基-(正-丙氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

C₁₂H₁₇N₁O₄P₁Cl₁, MW=305.79 .

根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸正-丙基酯盐酸盐(0.5 g, 2.98 mmol)、PhOP(O)Cl₂ (0.45 ml, 2.98 mmol)和三乙胺(0.83 ml, 5.97 mmol)的 DCM(70 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(0.84 g, 92.1 %), 将其贮存在 THF(5 ml)中, 得到 0.55M 的溶液。

³¹P NMR: δ 9.41, 9.17 (1:1).

¹³C NMR : δ 173.1 (CO), 150.1 (*ipso*-Ph), 130.0 (*m*-Ph), 126.4 (*p*-Ph), 121.0 (*o*-Ph), 67.9 (OCH₂), 51.0 (CHala), 22.3 (CH₂CH₃), 21.0 (CH₃ala), 10.7(CH₂CH₃).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-苯基-(正-丙氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1646 .

$C_{26}H_{34}N_7O_5P_1$, MW=555.57 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(100 mg, 0.35 mmol)、 tBuMgCl(0.7 ml, 0.7 mmol
1.0M 于 THF 中的溶液)的 THF(3ml)溶液和苯基-(正-丙基-L-丙氨酰基)-
氯代磷酸酯(1.9 ml, 1.05 mmol, 0.55 M 于 THF 中的溶液), 在室温下 24
小时合成该化合物。经 3 %MeOH 的 $CHCl_3$ 洗脱纯化粗制产物, 得到
纯的产物, 为浅黄色泡沫状固体(123 mg, 63.4 %).

^{31}P NMR: δ 4.06, 3.98 (1:1) .

1H NMR: δ 7.40 (1H, d, $J=7.99Hz$, H8), 7.23-7.18 (2H, dd, *o*-Ph), 7.12-
7.02 (3H, m, *m+p*-Ph), 6.16 (1H, bs, H3'), 5.96 (1H, t, H2'), 5.78 (1H, d,
 $J=5.83Hz$, NHcycl), 5.44 (1H, bs, H1'), 5.15 (2H, bs, NH_2), 4.33-4.18 (1H,
m, CHala), 4.15-4.04 (2H, m, OCH_2), 4.01-3.88 (2H, m, H5'), 3.65 (1H, bs,
NHala), 3.03 (1H, d, H4'), 2.92 (1H, bs, CHcycl), 2.72-2.62 (1H, m, 1 个
H6'), 1.60-1.47 (3H, m, 1 个 H6'+ $\underline{CH_2CH_3}$), 1.30-1.26 (3H, t, CH_3ala),
0.84-0.80 (3H, m, $\underline{CH_2CH_3}$), 0.73 (2H, d, $J=6.8Hz$, 1 个 CH_2cycl), 0.51 (2H,
bs, 1 个 CH_2cycl).

^{13}C NMR : δ 174.1 (CO), 160.4 (C2), 156.6 (C4), 151.1 (C6+*ipso*-Ph),
136.8 (C2'), 135.9 (C8), 131.5(C3'), 130.0 (*m*-Ph), 125.2 (*p*-Ph), 120.5 (*o*-
Ph), 115.0 (C5), 69.2 (C5'), 67.4 (OCH_2), 59.2 (C1'), 50.6 (CHala), 46.0
(C4'), 35.0(C6'), 24.2 (CHcPr), 22.3 ($\underline{CH_2CH_3}$), 21.5 (CH_3ala), 10.7
($\underline{CH_2CH_3}$), 7.7 (CH_2cycl).

MS ES^+ : m/z 555.8 (100 %, M^+), 557.0 (30 %, $M+H^+$).

MS FAB: 对于 $C_{26}H_{35}O_5N_7P$, 理论值 556.2437, 实测值 556.2438 .

HPLC: t_R 34.708 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45
分钟), 100 %水(55 分钟)).

L-丙氨酸正-丁基酯盐酸盐

 $C_7H_{16}N_1O_2Cl_1$, MW=181.661 .

根据标准方法 1 , 用无水丁-1-醇(51.4 ml, 0.56 mol)、亚硫酰氯(8.2 ml, 0.112 mol)和 L-丙氨酸(5.0 g, 0.056 mol)合成该化合物。分离该产物
5 为白色固体(8.86 g, 86.9 %).

1H NMR (MeOH- d_4): δ 4.29-4.17 (2H, m, OCH_2), 4.13-4.06 (1H, q, CHala), 1.71-1.62 (2H, m, OCH_2CH_2), 1.53 (3H, d, $J=7.25Hz$, CH_3ala), 1.47-1.34 (2H, m, CH_2CH_3), 0.96-0.91 (3H, t, CH_2CH_3).

^{13}C NMR : δ 170.1 (CO), 66.2 (OCH_2), 48.9 (CHala), 30.6 (OCH_2CH_2),
10 19.0(CH_2CH_3), 15.3 (CH_3ala), 13.0(CH_2CH_3).

苯基-(正-丁氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

 $C_{13}H_{19}N_1O_4P_1Cl_1$, MW=317.82 .

根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸正-丁基酯盐酸盐(0.5 g, 2.75 mmol)、
15 $PhOP(O)Cl_2$ (0.41 ml, 2.75 mmol)和三乙胺(0.77 ml, 5.5 mmol)的 DCM(80 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(0.84 g, 94.5 %), 将其贮存在 THF(5 ml)中, 得到 0.525M 的溶液。

^{31}P NMR: δ 9.39, 9.10 (1:1).

1H NMR: δ 7.43-7.15 (5H, m, Ph), 4.68-4.59 (1H, q, CHala), 4.27-4.05 (3H, m, $OCH_2+NHala$), 1.73-1.59 (2H, m, OCH_2CH_2), 1.56-1.53 (2H, dd, CH_2CH_3), 1.46-1.37 (3H, m, CH_3ala), 1.00-0.92 (3H, m, CH_2CH_3).

^{13}C NMR : δ 173.2 (CO), 150.1 (*ipso*-Ph), 130.3 (*m*-Ph), 126.4 (*p*-Ph), 121.0 (*o*-Ph), 66.2 (OCH_2), 51.0 (CHala), 30.9 (OCH_2CH_2), 21.0 (CH_3ala), 19.4 (CH_2CH_3), 14.1(CH_2CH_3).

25

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-苯基-(正-丁氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1647 .

$C_{27}H_{36}N_7O_5P_1$, MW=569.597 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(100 mg, 0.35 mmol)、 tBuMgCl(0.7 ml, 0.7 mmol
1.0M 于 THF 中的溶液)的 THF(3ml)溶液和苯基-(正丁基-L-丙氨酰基)-
氯代磷酸酯(2.0 ml, 1.05 mmol, 0.525 M 于 THF 中的溶液), 在室温下 24
小时合成该化合物。经 3 %MeOH 的 $CHCl_3$ 洗脱纯化粗制产物, 得到
纯的产物, 为浅黄色泡沫状固体(157 mg, 78.9%).

^{31}P NMR: δ 4.01, 3.95 (1:1) .

1H NMR: δ 7.40 (1H, d, $J=7.32Hz$, H8), 7.23-7.18 (2H, t, *o*-Ph), 7.11 (2H, t, *m*-Ph), 7.04 (1H, t, *p*-Ph), 6.02 (1H, bs, H3'), 5.97 (1H, t, H2'), 5.78 (1H, bs, NHcycl), 5.44 (1H, bs, H1'), 5.06 (2H, bs, NH_2), 4.22-3.88 (6H, m, CHala, OCH_2 , $H5'+NHala$), 3.05 (1H, d, H4'), 2.93 (1H, bs, CHcycl),
2.72-2.62 (1H, m, 1 个 $H6'$), 1.61-1.47 (3H, m, 1 个 $H6'+OCH_2CH_2$),
1.30-1.26 (5H, t, $CH_3ala+CH_2CH_3$), 0.85-0.80 (3H, t, CH_2CH_3), 0.74(2H, d, $J=6.45Hz$, 1 个 CH_2cycl), 0.51 (2H, bs, 1 个 CH_2cycl).

^{13}C NMR : δ 174.1 (CO), 160.4 (C2), 156.7 (C4), 151.2 (C6), 151.1 (*ipso*-Ph), 136.7 (C2'), 135.8 (C8), 131.5(C3'), 130.0 (*m*-Ph), 125.2 (*p*-Ph),
120.5 (*o*-Ph), 115.0 (C5), 69.3 (C5'), 65.8 (OCH_2), 59.2 (C1'), 50.6 (CHala), 46.0 (C4'), 35.0 (C6'), 30.9 (OCH_2CH_2), 24.1 (CHcPr), 21.5 (CH_3ala), 19.4 (CH_2CH_3), 14.1 (CH_2CH_3), 7.8 (CH_2cycl).

MS ES^+ : m/z 569.9 (70 %, M^+), 570.9 (20 %, $M+H^+$), 591.8 (100 %, $M+Na^+$), 607.8 (20 %, $M+K^+$).

HPLC: t_R 38.27 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

L-丙氨酸异-丙基酯盐酸盐

$C_6H_{14}N_1O_2Cl_1$, MW=167.634 .

根据标准方法 1 , 用无水丙-2-醇(43.0 ml, 0.56 mol)、亚硫酰氯(8.2 ml, 0.112 mol)和 L-丙氨酸(5.0 g, 0.056 mol)合成该化合物。分离该产物
5 为半晶体的固体(8.86 g, 86.9)。

1H NMR (MeOH- d_4): δ 5.16-5.08(1H, m, CHala), 4.11-4.04 (1H, q, OCH (Me)₂), 1.55 (3H, d, J=7.21Hz, CH₃ala), 1.34-1.31 (6H, dd, CH(Me)₂).

^{13}C NMR : δ 169.5 (CO), 70.8 (COCH(Me)₂), 48.9 (CHala), 20.8 (CH₃ala), 15.3 (CH(Me)₂).

10

苯基-(异-丙氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

$C_{12}H_{17}N_1O_4P_1Cl_1$, MW=305.79 .

根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸异-丙基酯盐酸盐(0.5 g, 2.98 mmol)、PhOP(O)Cl₂ (0.45 ml, 2.98 mmol)和三乙胺(0.83 ml, 5.97 mmol)的 DCM
15 (70 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(1.12 g, >100 %), 将其贮存在 THF(5 ml)中, 得到 0.597M 的溶液。

^{31}P NMR: δ 9.45, 9.17 (1:1).

^{13}C NMR : δ 172.6 (CO), 150.2 (*ipso*-Ph), 130.3 (*m*-Ph), 126.4 (*p*-Ph), 121.0 (*o*-Ph), 70.1 (OCH), 51.1 (CHala), 22.1(CH(CH₃)₂), 20.9
20 (CH₃ala) .

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-苯基-(异-丙氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1661 .

$C_{26}H_{34}N_7O_5P_1$, MW=555.57 .

25

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(100 mg, 0.35 mmol)、 tBuMgCl(0.7 ml, 0.7 mmol 1.0M 于 THF 中的溶液)的 THF(3ml)溶液和苯基-(异-丙基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(1.76 ml, 1.05 mmol, 0.597 M 于 THF 中的溶液), 在室温下

72 小时合成该化合物。经 3 %MeOH 的 CHCl_3 (x 2)洗脱纯化粗制产物, 得到纯的产物, 为浅黄色泡沫状固体(106.8 mg, 54.8%)。

^{31}P NMR: δ 4.02, 3.98 (1:1) .

^1H NMR: δ 7.41 (1H, d, $J=8.12\text{Hz}$, H8), 7.24-7.19 (2H, m, *o*-Ph), 7.13-7.03 (3H, m, *m+p*-Ph), 6.37 (1H, bs, NHcPr), 5.98 (1H, t, H3'), 5.80-5.76 (1H, m, H2'), 5.43 (1H, bs, H1'), 5.21 (2H, bs, NH_2), 4.94-4.86 (1H, m, OCH), 4.15-3.98 (1H, m, H5'), 3.92-3.83 (1H, m, CHala), 3.59 (1H, bs, NHala), 3.06-2.98 (1H, m, H4'), 2.93 (1H, bs CHcPr), 2.74-2.63 (1H, m, 1 个 H6'), 1.62-1.53 (1H, m, 1 个 H6'), 1.34-1.18 (3H, m, CH_3ala), 1.15-1.11 (6H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.79-0.73 (2H, q, CH_2cPr 的 2H), 0.53 (2H, bs, CH_2cPr 的 2H)。

^{13}C NMR : δ 173.5 (CO), 159.8 (C2), 156.2 (C4), 151.1 (C6), 151.0 (*ipso*-Ph), 136.9 (C2'), 136.1 (C8), 131.3 (C3'), 130.0 (*m*-Ph), 125.3 (*p*-Ph), 120.5 (*o*-Ph), 115.0 (C5), 69.6 (C5'), 69.2 (OCH), 59.3 (C1'), 50.7 (CHala), 46.0 (C4'), 34.9 (C6'), 24.2 (CHcPr), 22.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.4 (CH_3ala), 7.8 (CH_2cycl)。

MS ES^+ : m/z 555.9 (100 %, M^+), 556.9 (30 %, $\text{M}+\text{H}^+$)。

MS MALD/ITOF: 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_7\text{P}$, 实测值 555.575 .

HPLC: t_R 35.85 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟))。

苯基-叔丁氧基-L-丙氨酰基氯代磷酸酯。

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_1\text{Cl}_1\text{P}_1$, MW=353.74 .

根据标准方法 3, 用 L-丙氨酸叔-丁基酯盐酸盐(0.5 g, 2.75 mmol)、 $\text{PhOP}(\text{O})\text{Cl}_2$ (0.41 ml, 2.75 mmol)和 NEt_3 (0.77 ml, 5.5 mmol)合成该化合物, 得到 0.77 g (87.5 %)的粗制产物, 将其贮存在无水 THF(5 ml)中, 得到 0.48mmol/ml 的溶液, 该溶液未经进一步纯化而使用。

^{31}P NMR: δ 9.53, 9.20 (1:1)。

^1H NMR: δ 7.44-7.39 (2H, t, *o*-Ph), 7.32-7.26 (3H, m, *m+p*-Ph), 4.47- 4.34

(1H, m, NHala), 4.17-4.04 (1H, m, CHala), 1.53 (9H, 3s, 3 x CH₃).

¹³C NMR : δ 170.7 (CO), 148.7 (*ipso*-Ph), 128.9 (*o*-Ph), 124.9 (*p*-Ph), 119.5 (*m*-Ph), 81.65 (CMe₃), 50.0 (CHala), 26.9 (3 x CH₃).

- 5 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基-叔丁氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1645 .
C₂₄H₃₀O₅N₇P₁, MW=603.6 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(140 mg, 0.52 mmol)、 tBuMgCl (1.05 ml, 1.05
10 mmol 1.0M 于 THF 中的溶液)和苯基-(叔丁氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸
酯(3.3 ml, 1.57 mmol, 0.48 M 于 THF 中的溶液)的无水 THF(4 ml)溶液,
在室温下搅拌 48 小时合成该化合物。经 3 %MeOH 的 CHCl₃ 洗脱纯化
粗制产物, 得到纯的产物, 为白色泡沫状固体(192.3 mg, 69.0 %).

³¹P NMR: δ 4.15 (s) .

- 15 ¹H NMR: δ 7.40 (1H, d, J=8.35Hz, H8), 7.23-7.18 (2H, t, *m*-Ph), 7.12 (2H,
d,*o*-Ph), 7.06-7.02 (1H, t, *p*-Ph), 6.09 (1H, bs,H2'), 5.97 (1H, bs, H3'),
5.77 (1H, d, NHcPr), 5.44 (1H, bs, H1'), 5.10 (2H, bs, NH₂), 4.14-4.05 (3H,
m, H5'+NHala), 3.85-3.77 (1H, q, CHala), 3.04 (1H, bs, H4'), 2.93 (1H, bs,
CHcPr), 2.72-2.62 (1H, m, 1 个 H6'), 1.58-1.53 (1H, t, 1 个 H6'), 1.34 (9H,
20 d, CMe₃), 1.27-1.23 (3H, t, CH₃ala), 0.73 (2H, d, CH₂cPr 的 2H), 0.51 (2H,
bs,CH₂cPr 的 2H).

- ¹³C NMR : δ 173.2 (CO), 160.4 (C2), 156.7 (C4), 151.2 (C6+*ipso*-Ph),
136.8 (C2'), 135.9 (C8), 131.5 (C3'), 130.0 (*m*-Ph), 125.2 (*p*-Ph), 120.6
(*o*-Ph), 115.2 (C5), 82.3 (C[CH₃]₃), 69.3 (C5'), 59.1 (C1'), 46.0 (C4'), 35.0
25 (C6'), 28.3 (3 x CH₃), 24.2 (CHcPr), 21.5 (CH₃ala), 7.8 (CH₂cPr).

MS ES⁺: m/z 570.0 (100 %, M⁺), 570.9 (32 %, M+H⁺).

MS FAB: 对于 C₂₇H₃₇O₅N₇P, 理论值 570.2594, 实测值 570.2598 .

HPLC: t_R 36.158 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45
分钟), 100 %水(55 分钟)).

L-丙氨酸正-戊基酯盐酸盐

$C_8H_{16}N_1O_2Cl_1$, MW=195.69 .

根据标准方法 1 , 用戊-1-醇(36.3 ml, 0.337 mol)、亚硫酰氯(4.92 ml, 67.4 mmol)和 L-丙氨酸(3.0 g, 33.7 mmol)合成该化合物。分离该产物为白色固体纯的产物(4.86 g, 73.7 %).

1H NMR (MeOH- d_4): δ 4.32-4.20 (2H, m, OCH_2), 4.16-4.08 (1H, m, CH_{ala}), 1.77-1.68 (2H, m, OCH_2CH_2), 1.56 (3H, d, $J=7.22Hz$, CH_3_{ala}), 1.42-1.36 (4H, m, $CH_2CH_2CH_3$), 0.97-0.93(3H, m, CH_2CH_3).

^{13}C NMR : δ 170.1 (CO), 66.5 (OCH_2), 48.8 (CH_{ala}), 28.2 (OCH_2CH_2), 28.0 ($CH_2CH_2CH_3$), 22.3 (CH_2CH_3), 15.2 (CH_3_{ala}), 13.3 (CH_2CH_3).

苯基-(正-戊氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

$C_{14}H_{21}N_1O_4P_1Cl_1$, MW=333.78 .

根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸正-戊基酯盐酸盐(0.5 g, 2.56 mmol)、PhOP(O)Cl₂ (0.38 ml, 2.56 mmol)和三乙胺(0.71 ml, 5.11 mmol)的 DCM(60 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(0.79 g, 92.6 %), 将其贮存在 THF(5 ml)中, 得到 0.47M 的溶液。

^{31}P NMR: δ 9.39, 9.12 (1:1).

1H NMR: δ 7.43-7.38 (2H, m, *o*-Ph), 7.32-7.25 (3H, m, *m*+*p*-Ph), 4.63 (1H, bd, NH_{ala}), 4.24-4.11 (3H, m, OCH_2+CH_{ala}), 1.73-1.65 (2H, m, OCH_2CH_2), 1.57-1.53 (3H, dd, CH_3_{ala}), 1.42-1.35 (4H, m, 2 x CH_2), 0.97-0.91 (3H, m, CH_2CH_3).

^{13}C NMR : δ 173.1 (CO), 150.1 (*ipso*-Ph), 130.3 (*m*-Ph), 126.4 (*p*-Ph), 121.0 (*o*-Ph), 66.5 (OCH_2), 51.0 (CH_{ala}), 28.6 (CH_2-C_2), 28.3 (CH_2-C_3), 22.7(CH_2-C_4), 21.0 (CH_3_{ala}), 14.1 (CH_3-C_5).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-苯基-(正-戊氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1706 .

$C_{28}H_{38}N_7O_5P_1$, MW=583.7 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(100 mg, 0.35 mmol)、 tBuMgCl (0.7 ml, 0.7 mmol 的 1.0M 于 THF 中的溶液)的 THF(3ml)溶液和苯基-(正-戊基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(2.22 ml, 1.05 mmol, 0.47 M 于 THF 中的溶液), 在室温下 24 小时合成该化合物。经 2.5-3.0 % MeOH 的 $CHCl_3$ (x 2)洗脱纯化粗制产物, 得到纯的产物, 为浅黄色泡沫状固体(143.2 mg, 70.2 %).

^{31}P NMR: δ 3.99, 3.95 (1:1) .

1H NMR: δ 7.41 (1H, d, $J=7.18Hz$, H8), 7.24-7.19 (2H, m, *o*-Ph), 7.12-7.02 (3H, m, *m+p*-Ph), 6.09 (1H, bs, NHcPr), 5.98 (1H, d, H2'), 5.79 (1H, bs, H3'), 5.44 (1H, bs, H1'), 5.09 (2H, bs, NH₂), 4.16-3.88 (6H, m, CHala, OCH₂, H5'+NHala), 3.05 (1H, bs, H4'), 2.94 (1H, bs, CHcPr), 2.73-2.63 (1H, m, 1 个 H6'), 1.62-1.51 (3H, m, 1 个 H6'+OCH₂CH₂), 1.31-1.21 (7H, t, CH₃ala+2 x CH₂), 0.81-0.74 (5H, m, CH₃+CH₂cPr 的 2H), 0.52 (2H, bs, CH₂cPr 的 2H).

^{13}C NMR : δ 174.1 (CO), 160.1 (C2), 156.5 (C4), 151.2 (C6), 151.1 (*ipso*-Ph), 136.8 (C2'), 136.1 (C8), 131.5(C3'), 130.0 (*m*-Ph), 125.2 (*p*-Ph), 120.5 (*o*-Ph), 115.1 (C5), 69.3 (C5'), 66.1 (OCH₂), 59.3 (C1'), 50.7 (CHala), 46.0 (C4'), 34.9 (C6'), 28.6 (CH₂-C2), 28.3 (CH₂-C3), 24.2 (CHcPr), 22.6 (CH₂-C4), 21.5 (CH₃ala), 14.3 (CH₃-C5), 7.8 (CH₂cPr).

MS ES⁺: m/z 584.2 (100 %, M⁺), 585.2 (25 %, M+H⁺).

MS FAB: 对于 $C_{28}H_{39}O_5N_7P$, 理论值 584.2750, 实测值 584.2757 .

HPLC: t_R 40.294 (99.3 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

L-丙氨酸正-己基酯盐酸盐

$C_9H_{20}N_1O_2Cl_1$, MW=209.75 .

根据标准方法 2 , 用 L-丙氨酸(2.0g, 22.5 mmol)、己-1-醇(2.82 ml, 22.5 mmol)、对-甲苯磺酸一水化物(4.7 g, 24.7 mmol)和甲苯(100 ml)合成该化合物。分离 L-丙氨酸正-己基酯盐酸盐, 为白色粉末状固体(3.32 g, 70.5 %).

1H NMR (MeOH- d_4): δ 4.31-4.18 (2H, m, OCH_2), 4.17-4.09 (1H, q, CHala), 1.75-1.66 (2H, m, OCH_2CH_2), 1.57 (3H, d, $J=7.20Hz$, CH_3ala), 1.45-1.35 (6H, m, $[CH_2]_3CH_3$), 0.94-0.89 (3H, t, CH_2CH_3).

^{13}C NMR : δ 170.1 (CO), 66.5 (OCH_2), 48.9 (CHala), 31.6 (OCH_2CH_2), 28.6 ($O[CH_2]_2CH_2$), 25.6 ($CH_2CH_2CH_3$), 22.6 (CH_2CH_3), 15.4 (CH_3ala), 13.4 (CH_2CH_3).

苯基-(正-己氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯.

$C_{15}H_{23}N_1O_4P_1Cl_1$, MW=347.81 .

根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸正-己基酯盐酸盐(0.5 g, 2.38 mmol)、 $PhOP(O)Cl_2$ (0.36 ml, 2.38 mmol)和三乙胺(0.66 ml, 4.77 mmol)的 DCM (60 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(0.69 g, 83.2 %), 将其贮存在 THF(4 ml)中, 得到 0.496M 的溶液.

^{31}P NMR: δ 9.40, 9.10 (1:1).

1H NMR: δ 7.44-7.14 (5H, m, OPh), 4.25 (1H, bs, NHala), 4.23-4.03 (3H, m, $OCH_2+CHala$), 1.70-1.63 (2H, m, CH_2-2), 1.57-1.54 (2H, m, CH_2-3), 1.47-1.32 (7H, m, $CH_3ala+2CH_2-4,5$), 0.93-0.91 (3H, dd, CH_3-6).

^{13}C NMR : δ 173.2 (CO), 150.1 (*ipso*-Ph), 130.3 (*m*-Ph), 126.4 (*p*-Ph), 120.9 (*o*-Ph), 66.4 (OCH_2), 51.0 (CHala), 31.7 (CH_2-C2), 28.9 (CH_2-C3), 25.8 (CH_2-C4), 22.9 (CH_2-C5), 21.0 (CH_3ala), 14.4 (CH_3-C6).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-苯基-(正-己氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。

$C_{29}H_{40}N_7O_5P_1$, MW=597.651 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(100 mg, 0.35 mmol)、 tBuMgCl(0.7 ml, 0.7 mmol 1.0M 于 THF 中的溶液)的 THF(3ml)溶液和苯基-(正-己氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(2.11 ml, 1.05 mmol, 0.496 M 于 THF 中的溶液), 在室温下 24 小时合成该化合物。加入附加量的苯基-(正-己氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(1.5 ml, 0.68 mmol, 0.496M 于 THF 中的溶液)并将反应物再搅拌 24 小时。经 3.0 %MeOH 的 $CHCl_3$ (x 2)洗脱纯化粗制产物, 得到纯的产物, 为浅黄色泡沫状固体。

^{31}P NMR: δ 3.94, 3.91 (1:1) .

1H NMR: δ 7.52 (1H, d, J=8.00Hz, H8), 7.36-7.31 (2H, m, *o*-Ph), 7.25-7.15 (3H, m, *m*+*p*-Ph), 6.26 (1H, bs, NHcPr), 6.13-6.08 (1H, m, H2'), 5.93-5.88 (1H, m, H3'), 5.58-5.53 (1H, m, H1'), 5.14 (2H, bs, NH_2), 4.28-3.89 (6H, m, CHala, OCH_2 , H5'+NHala), 3.17 (1H, t, H4'), 3.04 (1H, bs, CHcPr), 2.87-2.75 (1H, m, 1 个 H6'), 1.74-1.61 (3H, m, 1 个 H6'+ OCH_2CH_2), 1.43-1.31 (9H, t, CH_3 ala+3 x CH_2), 0.92-0.85 (5H, m, CH_3 + CH_2 cPr 的 2H), 0.68-0.63 (2H, q, CH_2 cPr 的 2H)。

^{13}C NMR : δ 174.1 (CO), 160.1 (C2), 156.5 (C4), 151.2 (C6), 151.1 (*ipso*-Ph), 136.9 (C2'), 136.0 (C8), 131.4(C3'), 130.0 (*m*-Ph), 125.3 (*p*-Ph), 120.5 (*o*-Ph), 115.0 (C5), 69.2 (C5'), 66.1 (OCH_2), 59.3 (C1'), 50.7 (CHala), 46.0 (C4'), 34.9 (C6'), 31.7 (OCH_2CH_2), 28.8 (CH_2 -酯), 25.8 (CH_2 -酯), 24.2 (CHcPr), 21.9 (CH_2 -酯), 21.5 (CH_3 ala), 14.4 (CH_3 -酯), 7.8 (CH_2 cPr)。

L-丙氨酸环己基酯盐酸盐

$C_9H_{16}N_1O_2Cl_1$, MW=205.71 .

根据标准方法 2 , 用 L-丙氨酸(2.0g, 22.5 mmol)、 环己醇(2.34 ml,

22.5 mmol)、对甲苯磺酸一水化物(4.7 g, 24.7 mmol)和甲苯(100 ml)合成该化合物。分离对甲磺酸盐, 为浅橙色固体(1.45 g)。

用 L-丙氨酸(3.0 g, 33.7 mmol)、环己醇(5.26 ml, 50.6 mmol)、对-甲苯磺酸一水化物(9.62 g, 50.6 mmol)和甲苯(100 ml)重复该反应。分离 L-丙氨酸环己基酯盐酸盐, 为白色固体(3.15 g, 45.45 %)。

^1H NMR (MeOH- d_4): δ 4.90 (1H, m, OCH), 4.12-4.04 (1H, q, CHala), 1.92-1.81 (2H, m, OCHCH₂), 1.80-1.63 (2H, m, OCHCH₂), 1.55 (3H, d, $J=7.23\text{Hz}$, CH₃ala), 1.49-1.33 (6H, m, [CH₂]₃)。

^{13}C NMR : δ 169.5 (CO), 75.4 (OCH), 48.9 (CHala), 31.3 (2 x CH₂-*o*), 25.2 (2 x CH₂-*m*), 23.5 (*p*-CH₂), 15.3 (CH₃ala)。

苯基-(*c*-己氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

C₁₅H₂₁N₁O₄P₁Cl₁, MW=345.79。

根据标准方法 3, 用 L-丙氨酸 *c*-己基酯盐酸盐(0.7 g, 3.4 mmol)、PhOP(O)Cl₂ (0.51 ml, 3.4 mmol)和三乙胺(0.95 ml, 6.8 mmol)的 DCM (60 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(1.12 g, 95.2 %), 将其贮存在 THF(7 ml)中, 得到 0.46M 的溶液。

^{31}P NMR: δ 9.43, 9.07 (1:1)。

^1H NMR: δ 7.44-7.33 (2H, m, *o*-Ph), 7.32-7.20 (3H, m, *m+p*-Ph), 4.92-4.83 (1H, m, OCH), 4.55-4.42 (1H, m, NHala), 4.28-4.15 (1H, m, CHala), 1.89 (2H, bd, CH₂-*o*), 1.76 (1H, bd, CH₂-*o*), 1.54 (3H, d, CH₃ala), 1.49-1.32 (6H, m, CH₃CH₂-*m+p*)。

^{13}C NMR : δ 172.5 (CO), 150.1 (*ipso*-Ph), 130.3 (*m*-Ph), 126.4 (*p*-Ph), 121.0 (*o*-Ph), 74.9 (OCH), 51.1 (CHala), 31.8 (CH₂-*o*), 25.6 (CH₂-*p*), 21.0 (CH₃ala)。

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-苯基-(c-己氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1707 .

$C_{29}H_{38}N_7O_5P_1$, MW=595.635 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(100 mg, 0.35 mmol)、 tBuMgCl(0.7 ml, 0.7 mmol 的 1.0M 于 THF 中的溶液)的 THF(3ml)溶液和苯基-(c-己氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(2.28 ml, 1.05 mmol, 0.46 M 于 THF 中的溶液), 在室温下 24 小时合成该化合物。经 3-4 %MeOH 的 $CHCl_3$ 、然后 2.5-3.0 % MeOH 的 $CHCl_3$ 洗脱纯化粗制产物, 得到纯的产物, 为浅黄色泡沫状固体(199 mg, 95.7 %).

^{31}P NMR: δ 4.06, 3.99 (1:1) .

1H NMR: δ 7.42 (1H, d, $J=8.15Hz$, H8), 7.23-7.18 (2H, m, *o*-Ph), 7.12-7.02 (3H, m, *m+p*-Ph), 6.31 (1H, bs, NHcPr), 5.98 (1H, bs, H2'), 5.78 (1H, bs, H3'), 5.43 (1H, bs, H1'), 5.21 (2H, bs, NH₂), 4.66 (1H, bs, OCH), 4.17-4.02 (3H, m, H5'+NHala), 3.95-3.85 (1H, m, CHala), 3.05-2.94 (2H, m, H4'+CHcPr), 2.73-2.63 (1H, m, 1 个 H6'), 1.69 (2H, bs, CH₂-*o*), 1.62-1.53 (2H, m, CH₂-*o*), 1.45-1.18 (9H, m, CH₃ala+3 x CH₂-*m+p*), 0.76 (2H, d, CH₂cPr 的 2H), 0.53 (2H, bs, CH₂cPr 的 2H).

^{13}C NMR : δ 172.0 (CO), 158.4 (C2), 154.8 (C4), 149.7 (C6), 149.6 (*ipso*-Ph), 135.5 (C2'), 134.7 (C8), 130.0 (C3'), 128.6 (*m*-Ph), 123.8 (*p*-Ph), 119.1 (*o*-Ph), 113.1 (C5), 72.9 (OCH), 67.8 (C5'), 57.9 (C1'), 59.4 (CHala), 44.7 (C4'), 34.5 (C6'), 30.3 (CH₂-*o*), 24.2 (CH₂-*m*), 22.8 (CHcPr), 22.5 (CH₂-*p*), 20.1 (CH₃ala), 6.4 (CH₂cPr).

MS ES⁺: m/z 596.2 (100 %, M⁺), 597.3 (20 %, M+H⁺).

MS FAB: 对于 $C_{29}H_{39}O_5N_7P$, 理论值 596.2750, 实测值 596.2750 .

HPLC: t_R 40.502 (99.8 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

L-丙氨酸环己烷-甲酯盐酸盐

$C_{10}H_{20}N_1O_2Cl_1$, MW=221.75 .

根据标准方法 2 , 用 L-丙氨酸(3.0g, 33.7 mmol)、环己烷甲醇(4.15 ml, 33.7 mmol)、对-甲苯磺酸一水化物(7.05 g, 37.1 mmol)和甲苯(100 ml)合成该化合物。将 9.2 g PTSA 盐溶于 DCM(50 ml)中, 用 10 % K_2CO_3 (50 ml)和水(2 x 50 ml)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并将滤液蒸发至干, 得到黄色油状物。将该油状物用 2M HCl 中和并搅拌 2 小时, 然后冻干得到其盐酸盐, 为白色固体(4.32 g, 75.8 %).

1H NMR(MeOH- d_4): δ 4.19-4.01 (3H, m, OCH+CHala), 1.79-1.69 (5H, m, CH+*o*-CH₂), 1.58 (3H, d, J=7.21Hz, CH₃ala), 1.37-1.20 (4H, m, *m*-CH₂), 1.09-0.98 (2H, q, *p*-CH₂).

^{13}C NMR : δ 170.1 (CO), 71.3 (OCH₂), 48.9 (CHala), 37.3 (CH), 29.5 (2 x CH₂-*o*), 26.4 (*p*-CH₂), 25.7 (2 x CH₂-*m*), 15.4 (CH₃ala).

15 苯基-(环己烷-甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

$C_{16}H_{23}N_1O_4P_1Cl_1$, MW=359.82 .

根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸环己烷甲酯盐酸盐(0.7 g, 3.16 mmol)、PhOP(O)Cl₂ (0.47 ml, 3.16 mmol)和三乙胺(0.88 ml, 6.31 mmol)的 DCM (70 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(1.10 g, 96.8 %), 将其贮存在 THF(6 ml)中, 得到 0.51M 的溶液。

^{31}P NMR: δ 9.35, 9.05 (1:1).

1H NMR: δ 4.61-4.50(1H, q, NHala), 4.28-4.13 (1H, m, CHala), 4.04-4.00 (2H, q, OCH₂), 1.78-1.74 (7H, t, CHcHx +*o*-CH₂), 1.57-1.54 (3H, dd, CH₃ala), 1.06-0.96 (2H, q, *p*-CH₂).

^{13}C NMR : δ 173.1 (CO), 150.1 (*ipso*-Ph), 130.3 (*m*-Ph), 126.4 (*p*-Ph), 121.0 (*o*-Ph), 71.4 (OCH₂), 51.0 (CHala), 37.4 (CHcHx), 29.9 (CH₂-*o*), 26.7 (CH₂-*m*), 25.9 (CH₂-*p*), 21.1 (CH₃ala).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-苯基-(环己烷-甲氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1708 .

$C_{30}H_{40}N_7O_5P_1$, MW=609.66 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(100 mg, 0.35 mmol)、 tBuMgCl(0.7 ml, 0.7 mmol, 1.0M 于 THF 中的溶液)的 THF(5ml)溶液和苯基-(环己烷-甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(2.06 ml, 1.05 mmol, 0.51 M 于 THF 中的溶液), 在室温下 48 小时合成该化合物。经 4-6 %MeOH 的 DCM、然后 3 % MeOH 的 $CHCl_3$ 洗脱纯化粗制产物, 得到纯的产物, 为浅黄色泡沫状固体 (161.1 mg, 75.6 %).

^{31}P NMR: δ 3.99, 3.92 (1:1) .

1H NMR: δ 7.40 (1H, d, $J=7.07Hz$, H8), 7.24-7.19 (2H, t, *o*-Ph), 7.13-7.03 (3H, m, *m+p*-Ph), 6.00-5.96 (2H, m, H2'+NHcPr), 5.79 (1H, q, H3'), 5.45 (1H, d, H1'), 5.05 (2H, bs, NH₂), 4.16-4.01 (3H, m, OCH₂ +NH ala), 3.98-3.88 (1H, m, CHala), 3.86-3.74 (2H, m, H5'), 3.07-3.00 (1H, t, H4'), 2.94 (1H, bs, CHcPr), 2.74-2.63 (1H, m, 1 个 H6'), 1.88-1.50 (7H, m, CHcHx+2CH₂-*o*), 1.31-1.27 (3H, t, CH₃ala), 1.21-0.99 (4H, m, 2CH₂ -*m*), 0.89-0.79 (2H, q, CH₂-*p*), 0.75 (2H, d, CH₂cPr 的 2H), 0.54-0.50 (2H, t, CH₂cPr 的 2H).

^{13}C NMR : δ 174.1 (CO), 160.2 (C2), 156.4 (C4), 151.2 (C6), 151.1 (*ipso*-Ph), 136.7 (C2'), 136.0 (C8), 131.5 (C3'), 130.0(*m*-Ph), 125.2 (*p*-Ph), 120.5 (*o*-Ph), 115.1 (C5), 71.0 (OCH₂), 69.3 (C5'), 59.3 (C1'), 50.7 (CHala), 46.1 (C4'), 37.4 (CHcHx), 34.9 (C6'), 29.9 (CH₂-*o*), 26.6 (CH₂-*m*), 25.9 (CH₂-*p*), 24.2 (CHcPr), 21.5 (CH₃ala), 7.8 (CH₂cPr).

MS ES⁺: m/z 610.3 (50 %, M+H⁺), 632.3 (100 %, M+Na⁺), 633.3 (M+H+Na⁺).

MS FAB: 对于 $C_{30}H_{40}O_5N_7NaP$, 理论值 632.2726, 实测值 632.2710 .

HPLC: t_R 42.859 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

4-氯苯基-氯代磷酸酯

$C_6H_4O_2P_1Cl_3$, MW=246.43 .

将磷酸氯(2 ml, 21.5 mmol)与溶于250 ml RBF 中的无水乙醚(70 ml)一起搅拌。在-80 °C 下, 向其中滴加入 4-氯代酚(2.1 ml, 21.5 mmol)和无水三乙胺(3.0 ml, 21.5 mmol)的无水乙醚(30 ml)溶液。在-80 °C 下将其剧烈搅拌 1 小时, 放置使其升至室温 16 小时。滤除三乙胺盐酸盐, 将滤液蒸发至干燥, 得到粗制产物, 为黄色的油状物(4.61 g, 87.2 %).

^{31}P NMR: δ 4.99 (s) .

^{13}C NMR : δ 148.4 (*ipso*-Ph), 133.2 (*p*-Ph), 130.7 (*m*-Ph), 122.4 (*o*-Ph).

4-氯苯基(甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

$C_{10}H_{12}N_1O_4P_1Cl_2$, MW=246.43 .

根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸甲酯盐酸盐(2.61 g, 18.7 mmol)、对-氯苯基二氯代磷酸酯(4.61 g, 18.7 mmol)和三乙胺(5.21 ml, 37.4 mmol)的无水 DCM (100 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为无色粗制油状物(3.76 g, 64.4 %), 将其贮存在无水 THF(20 ml)中, 得到 0.6M 的溶液, 该溶液未经进一步纯化而使用。

^{31}P NMR: δ 9.48, 9.25 (1:1).

1H NMR: δ 7.36 (2H, d, $J=8.20Hz$, *o*-Ph), 7.32-7.22 (2H, m, *m*-Ph), 4.69 (1H, d, NHala), 4.27-4.15 (1H, m, CHala), 3.82 (3H, d, OCH_3), 1.56-1.53 (3H, dd, $J=7.04Hz$, CH_3ala).

^{13}C NMR : δ 173.4 (CO), 148.6 (*ipso*-Ph), 131.9 (*p*-Ph), 130.3 (*m*-Ph), 122.3 (*o*-Ph), 53.2 (OCH_3), 50.9 (CHala), 20.9 (CH_3ala).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[4-氯苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1620 .

$C_{24}H_{29}N_7O_5P_1Cl_1$, MW=562.02 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-

基)-2-环戊烯-1-甲醇(250 mg, 0.87 mmol)、 $t\text{BuMgCl}$ (1.75 ml, 1.75 mmol 的 1.0M 于 THF 中的溶液)和 4-氯苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(4.37 ml, 2.62 mmol, 0.6 M 于 THF 中的溶液), 在无水 THF(13 ml)中于室温下搅拌 24 小时合成该化合物。用 3 % MeOH 的 CHCl_3 洗脱纯化粗制产物, 得到纯的产物, 为白色泡沫状固体(364.5 mg, 74.5 %).

^{31}P NMR: δ 4.01 (s) .

^1H NMR: δ 7.42 (1H, d, H8), 7.22-7.17 (2H, m, *m*-Ph), 7.09-7.03 (2H, t, *o*-Ph), 5.99 (1H, d, H2'), 5.93 (1H, s, H3'), 5.83 (1H, bs, NHcPr), 5.45 (1H, bs, H1'), 4.96 (2H, bs, NH_2), 4.11 (2H, bs, H5'), 4.03-3.86 (1H, m, CHala), 3.62 (3H, s, OCH_3), 3.07 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$, H4'), 2.92 (1H, bs, CHcPr), 2.76-2.64 (1H, m, 1 个 H6'), 1.64-1.59 (1H, t, 1 个 H6'), 1.32-1.26 (3H, q, CH_3ala), 0.76 (2H, d, $J=6.40\text{Hz}$, CH_2cPr 的 2H), 0.53 (2H, bs, CH_2cPr 的 2H).

^{13}C NMR : δ 174.4 (CO), 160.4 (C2), 156.7 (C4), 151.3 (C6), 149.7 (*ipso*-Ph), 136.7 (C2'), 135.9 (C8), 131.6 (C3'), 130.5(*p*-Ph), 130.0 (*m*-Ph), 121.9 (*o*-Ph), 115.2 (C5), 69.4 (C5'), 59.25 (C1'), 52.9 (OCH_3), 50.6 (CHala), 46.0 (C4'), 34.9 (C6'), 24.1 (CHcPr), 21.4 (CH_3ala), 7.8 (CH_2cPr).

HPLC: t_R 32.693, 33.012 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

4-溴苯基-氯代二磷酸酯

$\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{Cl}_2\text{Br}_1$, MW=289.87 .

除了使用磷酰氯(3.29 g, 2 ml, 21.5 mmol)和 4-溴苯酚(3.71g, 21.5 mmol)的无水乙醚(70 ml)的溶液以及无水三乙胺(2.71 g, 3 ml, 21.5 mmol)的无水乙醚(30 ml)溶液外, 用类似 4-氯苯基-二氯代磷酸酯的方法合成该化合物。在 -80°C 将反应物搅拌至室温 16 小时。过滤后, 除去溶剂, 得到产物为澄清的液体(5.14 g, 82.6 %).

^{31}P NMR: δ 4.88 (s) .

^1H NMR: δ 7.63 (2H, d, $J=8.14\text{Hz}$, *o*-Ph), 7.28 (2H, t, *m*-Ph).

^{13}C NMR : δ 149.0 (*ipso*-Ph), 133.7 (*m*-Ph), 122.6 (*o*-Ph), 120.9 (*p*-Ph).

4-溴苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯.

5 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_1\text{O}_4\text{P}_1\text{Cl}_1\text{Br}_1$, MW=356.55 .

根据标准方法 3 , 用 L-丙氨酸甲酯盐酸盐(1.0 g, 7.16mmol)、 4-溴苯基-二氯代磷酸酯(1.82 g, 7.16 mmol)和三乙胺(2 ml, 14.3 mmol)的 DCM (70 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(2.24 g, 87.7 %), 将其贮存在 THF(12 ml)中, 得到 0.524M 的溶液。

10 ^{31}P NMR: δ 9.16, 9.10 (1:1).

^{13}C NMR : δ 173.4 (CO), 150.1 (*ipso*-Ph), 133.3 (*m*-Ph), 122.7 (*o*-Ph), 119.6(*p*-Ph), 53.3 (OCH₃), 51.0 (CH_{ala}), 20.9 (CH₃ala).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

15 O-[4-溴苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1710 .

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_5\text{P}_1\text{Br}_1$, MW=606.42 .

根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(100 mg, 0.35 mmol)、 tBuMgCl(0.7 ml, 0.7 mmol, 1.0M 于 THF 中的溶液)的 THF(5ml)溶液和 4-溴苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(2.0 ml, 1.05 mmol, 0.524 M 于 THF 中的溶液), 在室温下 24 小时合成该化合物。用 4-6 % MeOH 的 DCM、然后用 4 % MeOH 的 DCM 洗脱纯化粗制产物, 得到纯的产物, 为白色泡沫状固体(115.2 mg, 54.4 %).

^{31}P NMR: δ 3.96 (s) .

25 ^1H NMR: δ 7.42 (1H, d, H8), 7.34-7.30 (2H, dd, $J=8.73\text{Hz}$, *o*-Ph), 7.03-6.97 (2H, t, $J=8.68\text{Hz}$, *m*-Ph), 6.02-5.97 (2H, m, H2'+NHcPr), 5.83-5.79 (1H, m, H3'), 5.43 (1H, t, H1'), 5.06 (2H, bs, NH₂), 4.28-4.04 (3H, m, H5'+NHala), 4.02-3.85 (1H, m, CHala), 3.61 (3H, d, OCH₂), 3.05 (1H, d,

$J=6.09\text{Hz}$, H4'), 2.94 (1H, d, CHcPr), 2.75-2.66 (1H, m, 1 个 H6'), 1.66-1.56 (1H, m, 1 个 H6'), 1.31-1.25 (3H, dd, CH_3ala), 0.79-0.72 (2H, q, CH_2cPr 的 2H), 0.54-0.49 (2H, t, CH_2cPr 的 2H).

^{13}C NMR: δ 174.4 (CO), 160.3 (C2), 156.6 (C4), 151.3 (C6), 150.2 (*ipso*-Ph), 136.7 (C2'), 136.0 (C8), 133.0 (*m*-Ph), 131.6 (C3'), 122.4 (*o*-Ph), 118.1 (*p*-Ph), 115.2 (C5), 69.4 (C5'), 59.3 (C1'), 52.9 (OCH_3), 50.6 (CHala), 46.0 (C4'), 34.8 (C6'), 24.2 (CHcPr), 21.3 (CH_3ala), 7.8 (CH_2cPr).

MS ES^+ : m/z 606.13 (40 %, M^+), 628.1065 (100 %, $79\text{-M}+\text{Na}^+$), 630.0967 (95 %, $81\text{-M}+\text{Na}^+$).

MS FAB: 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_7\text{NaPBr}$, 理论值 628.1049, 实测值 628.1058 和对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_7\text{NaP}^{81}\text{Br}$, 理论值 630.1028, 实测值 630.1042 .

HPLC: t_R 35.882 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

4-氟苯基-二氯代磷酸酯

$\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{P}_1\text{Cl}_2\text{F}_1$, $\text{MW}=228.97$.

除了用磷酰氯(3.29 g, 2 ml, 21.5 mmol)、4-氟苯酚(2.41g, 21.5 mmol)的无水乙醚(70 ml)溶液和无水三乙胺(2.71 g, 3 ml, 21.5 mmol)的无水乙醚(30 ml)溶液, 用类似 4-氯苯基-二氯代磷酸酯的方法合成该化合物。在 -80°C 将反应物搅拌 4 小时, 然后在室温下搅拌 2 小时。过滤后, 除去溶剂, 得到产物为澄清的液体(4.08 g, 83.0 %).

^{31}P NMR: δ 5.50 (s) .

^1H NMR: δ 7.29-7.24 (2H, m, *o*-Ph), 7.09 (2H, t, $J=8.29\text{Hz}$, *m*-Ph).

^{13}C NMR: δ 159.7 (*ipso*-Ph), 145.8 (*m*-Ph), 122.6 (*o*-Ph), 117.5 (*p*-Ph).

4-氟苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_1\text{O}_4\text{P}_1\text{Cl}_1\text{F}_1$, $\text{MW}=295.65$

根据标准方法 3, 用 L-丙氨酸甲酯盐酸盐(1.0 g, 7.16mmol)、4-

氟苯基-二氯代磷酸酯(1.64 g, 7.16 mmol)和三乙胺(2 ml, 14.3 mmol)的 DCM (70 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(1.97 g, 93.0 %), 将其贮存在 THF(12 ml)中, 得到 0.56M 的溶液。

^{31}P NMR: δ 9.84, 9.60 (1:1).

5 ^1H NMR: δ 7.32-7.23 (2H, m, *o*-Ph), 7.12-7.06 (2H, m, *m*-Ph), 4.69 (1H, bs, NHala), 4.22 (1H, bs, CHala), 3.82 (3H, d, OCH₃), 1.57-1.53(3H, m, CH₃ala).

^{13}C NMR : δ 173.5 (CO), 161.6 (*ipso*-Ph), 145.9 (*m*-Ph), 122.5 (*o*-Ph), 117.0 (*p*-Ph), 53.2 (OCH₃), 50.9 (CHala), 20.9 (CH₃ala).

10

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[4-氟苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-磷酸酯。 Cf 1737 .

C₂₄H₂₉N₇O₅P₁F₁, MW=545.57

15 根据标准方法 4 , 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(100 mg, 0.35 mmol)、 tBuMgCl(0.7 ml, 0.7 mmol, 1.0M 于 THF 中的溶液)的 THF(5ml)溶液和 4-氟苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(1.89 ml, 1.05 mmol, 0.56 M 于 THF 中的溶液), 在室温下 24 小时合成该化合物。在减压下除去溶剂, 用 2.5-5 % 甲醇的氯仿、然后用 3 % 甲醇的氯仿柱层析纯化残余物, 得到纯的产物, 为浅黄色
20 泡沫状固体(62.0 mg, 32.5 %).

^{31}P NMR: δ 4.24, 4.23, 4.20, 4.19 .

25 ^1H NMR: δ 7.52 (1H, d, H8), 7.21-7.14 (2H, m, *o*-Ph), 7.03-6.97 (2H, m, *m*-Ph), 6.16 (1H, bs, NHcPr), 6.10-6.07 (1H, q, H2'), 5.93-5.89 (1H, q, H3'), 5.44 (1H, d, H1'), 5.14 (2H, bs, NH₂), 4.23-3.98 (4H, m, H5', NH ala+CHala), 3.72 (3H, d, OCH₂), 3.16 (1H, d, J=6.03Hz, H4'), 3.03 (1H, d, CHcPr), 2.86-2.74 (1H, m, 1 个 H6'), 1.76-1.66 (1H, m, 1 个 H6'), 1.42-1.35 (3H, dd CH₃ala), 0.89-0.83 (2H, q, CH₂cPr 的 2H), 0.65-0.60 (2H, t, CH₂cPr 的 2H).

^{13}C NMR : δ 174.4 (CO), 161.5 (C2), 160.3+156.6 (*p*-Ph), 156.6 (C4),

151.3 (C6), 150.2 (*ipso*-Ph), 136.8 (C2'), 136.0 (C8), 131.6 (C3'), 121.9 (*o*-Ph), 115.1 (C5), 69.3 (C5'), 59.3 (C1'), 52.9 (OCH₃), 50.6 (CHala), 46.0 (C4'), 34.9 (C6'), 24.2 (CHcPr), 21.3 (CH₃ala), 7.8 (CH₂cPr).

HPLC: t_R 31.536 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

4-碘苯基-二氯代磷酸酯

C₆H₄O₂P₁Cl₂I₁, MW=336.07

除了用三氯氧化磷(3.29 g, 2 ml, 21.5 mmol)、4-碘苯酚(4.72g, 21.5 mmol)的无水乙醚(60 ml)溶液以及无水三乙胺(2.71 g, 3 ml, 21.5 mmol)的无水乙醚(20 ml)溶液, 用类似 4-氯苯基-二氯代磷酸酯的方法合成该化合物。在-80 °C 将反应物搅拌 4 小时, 然后在室温下搅拌 2 小时。过滤后, 除去溶剂, 得到产物为澄清的液体(6.2 g, 85.8 %).

³¹P NMR: δ 4.72 (s) .

¹H NMR: δ 7.71 (2H, d, J=8.59Hz, *o*-Ph), 7.06-7.02 (2H, dd, J=8.80Hz, *m*-Ph).

¹³C NMR : δ 149.9 (*ipso*-Ph), 139.8 (*m*-Ph), 122.9 (*o*-Ph), 91.9 (*p*-Ph).

4-碘苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯.

C₁₀H₁₂N₁O₄P₁Cl₁I₁, MW=403.55

根据标准方法 3, 用 L-丙氨酸甲酯盐酸盐(1.0 g, 7.16mmol)、4-碘苯基-二氯代磷酸酯(2.41 g, 7.16 mmol)和三乙胺(2 ml, 14.3 mmol)的 DCM (70 ml)溶液合成该化合物。常规处理得到粗制产物, 为黄色油状物(3.59 g, >100 %), 将其贮存在 THF(14 ml)中, 得到 0.51M 的溶液。

³¹P NMR: δ 9.31, 9.08 (1:1).

¹H NMR: δ 7.74-7.69 (2H, m, *o*-Ph), 7.32-7.05 (2H, m, *m*-Ph), 4.73 (1H, bs, NHala), 4.20 (1H, bs, CHala), 3.81 (3H, d, OCH₃), 1.56-1.53 (3H, dd, J=7.06Hz, CH₃ala).

¹³C NMR : δ 173.4 (CO), 149.9 (*ipso*-Ph), 139.5 (*m*-Ph), 123.0 (*o*-Ph), 90.4

(*p*-Ph), 53.3 (OCH₃), 50.9 (CH_{ala}), 20.9 (CH_{3ala}).

(1*S*,4*R*)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[4-碘苯基-(甲氧基-*L*-丙氨酰基)]-磷酸酯。 Cf 1738.

5 C₂₄H₂₉N₇O₅P₁I₁, MW=653.48.

根据标准方法 4, 用(1*S*, 4*R*)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(100 mg, 0.35 mmol)、*t*BuMgCl(0.7 ml, 0.7 mmol, 1.0M 于 THF 中的溶液)的 THF(5ml)溶液和 4-碘苯基-(甲氧基-*L*-丙氨酰基)-氯代磷酸酯(2.05 ml, 1.05 mmol, 0.51 M 于 THF 中的溶液), 在室温
10 下 48 小时合成该化合物。在减压下除去溶剂, 用 3-6 % 甲醇的氯仿、然后用 3 % 甲醇的氯仿柱层析纯化残余物, 得到纯的产物, 为白色泡沫状固体(82.0 mg, 29.9 %).

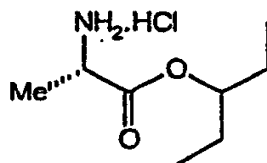
³¹P NMR: δ 3.92 (s).

¹H NMR: δ 7.63-7.59 (2H, dd, *J*=8.65Hz, *m*-Ph), 6.98 (2H, t, *J*=8.20Hz, *o*-Ph), 6.25 (1H, bs, NHcPr), 6.09 (1H, t, H2'), 5.91 (1H, t, H3'), 5.54 (1H, d, H1'), 5.21 (2H, bs, NH₂), 4.35-4.16 (3H, m, H5', NH_{ala}), 4.07-3.95 (1H, m, CH_{ala}), 3.71 (3H, d, OCH_{3ala}), 3.15 (1H, d, *J*=7.23Hz, H4'), 3.03 (1H, bs, CHcPr), 2.85-2.74 (1H, m, 1 个 H6'), 1.76-1.65 (1H, m, 1 个 H6'), 1.43-1.35 (3H, t, CH_{3ala}), 0.89-0.83 (2H, q, CH₂cPr 的 2H), 0.63 (2H, bs, CH₂cPr 的 2H).
20

¹³C NMR : δ 174.4 (CO), 160.2 (C2), 156.5 (C4), 151.1 (C6), 151.0 (*ipso*-Ph), 139.0 (C2'), 136.8 (*m*-Ph), 136.0 (C8), 131.5 (C3'), 122.8 (*o*-Ph), 115.0 (C5), 88.9 (*p*-Ph), 69.4 (C5'), 59.3 (C1'), 52.9 (OCH₃), 50.6 (CH_{ala}), 46.0 (C4'), 34.8 (C6'), 24.2 (CHcPr), 21.3 (CH_{3ala}), 7.8 (CH₂cPr).

25 HPLC: *t*_R 33.848 (100 %)-(100 %水(0 分钟), 20 %水(35 分钟), 20 %水(45 分钟), 100 %水(55 分钟)).

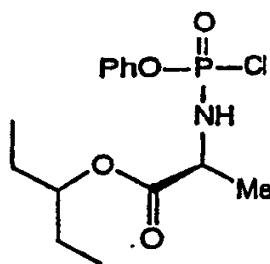
L-丙氨酸(3-戊基)酯盐酸盐



在 0 °C 下, 于氮气气氛中向搅拌的 3-戊醇(18.2 ml, 0.17 M)溶液中滴加入亚硫酸酐(1.6 ml, 0.022 M)。将该混合物搅拌 30 分钟, 然后加热至室温。加入 L-丙氨酸(在 60 °C 下, 用 P₂O₅ 预干燥 4 小时: 1.0 g, 0.011 M), 并在回流下将得到的悬浮液加热过夜(该反应混合物变成澄清的、无色的液体)。在减压下除去溶剂剩下油状物, 将该油状物用乙醚、然后用汽油(60/80)反复研磨并重蒸发除去痕量的 3-戊醇。在高真空下, 使得到的油状残余物干燥固化, 得到桃色固体(1.96 g, 10 mmol, 89 %).

δ_{H} (d₄-CH₃OH, 300MHz) 0.94 (t, 6H, O-CH(CH₂CH₃)₂, J=7), 1.57 (d, 3H, CH₃ala, J=7), 1.67 (m, 4H, O-CH(CH₂CH₃)₂, J=7), 4.12 (q, 1H, CH-ala, J=7), 4.88 [m, 1H, O-CH(C₂H₅)₂]; δ_{C} (d₄-CH₃OH, 75 MHz) 8.87 [O-CH(CH₂CH₃)₂], 15.38 (CH₃-ala), 26.39, 26.44 [O-CH(CH₂CH₃)₂], 48.82 (CH-ala), 79.88 [O-CH(C₂H₅)₂], 170.03 (C=O).

苯基(3-戊氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

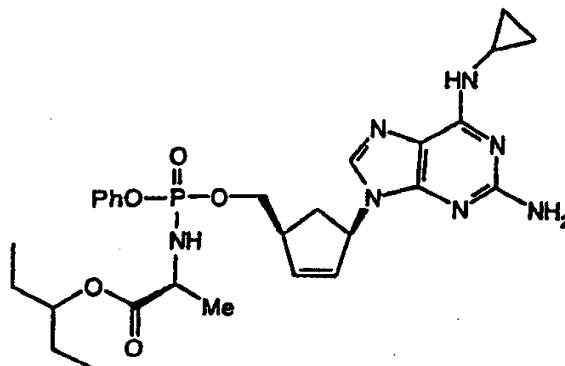


根据标准方法 3, 用二氯代磷酸苯酯(0.45 ml, 3.0 mmol)、干燥的三乙胺(0.8 ml, 6.0 mmol)、L-丙氨酸(3-戊基)酯盐酸盐 1a (0.583 g, 3.0 mmol)和干燥的 DCM(60 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物, 为澄清的、浅黄色油状物(1.055 g, >100 %).

δ_P ($CDCl_3$, 121 MHz) 8.99, 9.37

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中, 作为 0.211 g/ml 的溶液使用。

5 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(3-戊氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯]。[Cf 1685].

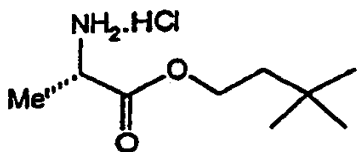


根据标准方法 4, 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(3-戊氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 1b(0.211g/ml 的溶液 3.3 ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。1.5 小时后, TLC(8 %MeOH 的 $CHCl_3$)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残留物两次, 用(i)MeOH: $CHCl_3$ (4:96)和(ii) MeOH: $CHCl_3$ (3:97)作为洗脱剂, 得到产物, 为澄清、无色油状物, 将该油状物用乙醚研磨和共蒸发后固化为白色泡沫状物(0.202 g, 0.35 mmol, 50 %).

δ_P ($CDCl_3$, 121 MHz) 3.89; δ_H ($CDCl_3$, 300MHz) 0.66 (m, 2H, CH_2 -cPr), 0.90 [m, 8H, CH_2 -cPr 和 $CH(CH_2CH_3)_2$], 1.43 (m, 3H, CH_3 -ala), 1.58 [m, 4H, $CH(CH_2CH_3)_2$], 1.72 (m, 1H, 6' H_a), 2.82 (m, 1H, 6' H_b), 3.05 (m, 1H, CH -cPr), 3.20 (m, 1H, 4' H), 3.77 (m, 1H, CH -ala), 4.05 (m, 1H, NH-ala), 4.22 (m, 2H, 5' H), 4.80 (m, 1H, O-CH-), 4.89 (bs, 2H, NH_2), 5.56 (m, 1H, 1' H), 5.78 (bs, 1H, NH-cPr), 5.93 (m, 1H, 3' H), 6.12 (m, 1H, 2' H), 7.26 (m, 5H, ArH), 7.51(d, 1H, 8H); δ_C ($CDCl_3$, 75 MHz) 6.37 (CH_2 -cPr), 8.50 [$CH(CH_2CH_3)_2$], 20.28 (CH_3 -ala), 22.68 (CH -cPr), 25.28, 25.38 [$CH(CH_2$

CH₃)₂], 33.51, 33.60 (6'C), 44.59, 44.69 (4'C), 49.40 (CH-ala), 57.79, 57.83 (1'C), 67.90 (5'C), 77.29 (OCH), 113.86 (5C), 119.10-119.18 (*o*-Ph), 123.84 (*p*-Ph), 128.61 (*m*-Ph), 130.09, 130.16 (3'C), 134.45, 134.56 (8C), 135.27, 135.41 (2'C), 149.66-149.93 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.26 (4C), 158.95 (2C), 172.32, 172.44 (C=O); m/z (FAB) 584.2751 (MH⁺, C₂₈H₃₉N₇O₅P 理论值 584.2750).

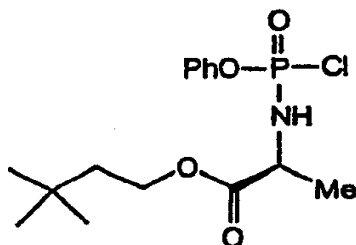
L-丙氨酸(3,3-二甲基-1-丁基)酯盐酸盐



根据标准方法 2, 用 L-丙氨酸(1.6 g, 18 mmol)、*p*-TSA 一水化物(3.8 g, 20 mmol)、3,3-二甲基丁-1-醇(2.2 ml, 18 mmol)和甲苯(100 ml)制备该化合物。转化为盐酸盐: 将 *p*-甲苯磺酸盐重新溶于 CHCl₃ 中并用 10 % 碳酸钾溶液和水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄), 过滤, 在减压下除去溶剂得到粗制产物, 为油状物。向其中加入 HCl(1M)水溶液并将该溶液在室温下搅拌 30 分钟。将该溶液冻干, 得到其盐酸盐, 为白色固体(3.31g, 15.8 mmol, 88 %).

δ_H (d₄-CH₃OH, 300MHz) 0.93 [s, 9H, O-(CH₂)₂(CH₃)₃], 1.50 (d, 3H, CH₃-ala, J=7), 1.59 (t, 2H, O-CH₂CH₂, J=7), 4.05 (q, 1H, CH-ala, J=7), 4.25 (m, 2H, O-CH₂); δ_C (d₄-CH₃OH, 75 MHz) 15.18 (CH₃-ala), 28.91 [C(CH₃)₃], 29.54 [C(CH₃)₃], 41.62 (O-CH₂CH₂-), 48.85 (CH-ala), 64.11 (O-CH₂C H₂-), 170.03 (C=O).

苯基(3,3-二甲基-1-丁氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯。

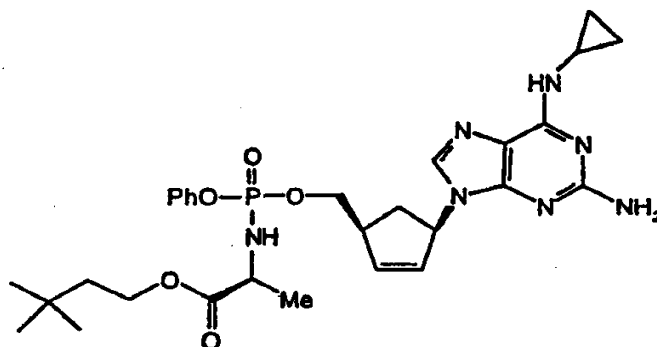


根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.45 ml, 3.0 mmol)、干燥的三乙胺(0.8 ml, 6.0 mmol)、L-丙氨酸(3,3-二甲基-1-丁基)酯盐酸盐 2a(0.632 g, 3.0 mmol)和干燥的 DCM(60 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物，为澄清的、浅黄色油状物(1.038 g, 99 %).

5 δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 8.94, 9.30

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中，作为 0.208 g/ml 的溶液使用。

10 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(3,3-二甲基-1-丁氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯][Cf 1687]

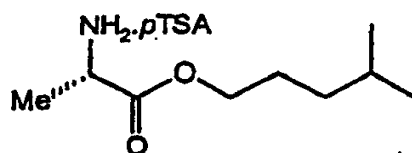


15 根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(3,3-二甲基-1-丁氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 2b (0.208 g/ml 的溶液 3.5 ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。1.5 小时后，TLC(8 %MeOH 的 CHCl₃)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物两次，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产物，为澄清、无色油状物，将该油状物与乙醚研磨和共蒸发后固化为白色泡沫状物(0.287 g, 0.5 mmol, 69 %).

20 δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 3.83; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.66 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.90 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.97 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.41 (m, 3H, CH₃-ala), 1.57 (m, 2H, O-CH₂CH₂), 1.74 (m, 1H, 6'H_a), 2.82 (m, 1H, 6'H_b), 3.05 (m, 1H, CH-cPr), 3.20 (m, 1H, 4'H), 3.70 (m, 1H, CH-ala), 4.04 (m, 1H, NH-ala),

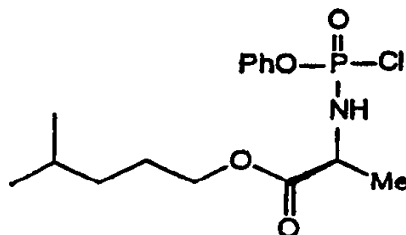
4.22 (m, 4H, 5'H 和 O-CH₂CH₂), 4.88 (bs, 2H, NH₂), 5.57 (m, 1H, 1'H),
 5.75 (bs, 1H, NH-cPr), 5.93 (m, 1H, 3'H), 6.12 (m, 1H, 2'H), 7.27 (m, 5H,
 ArH), 7.52 (d, 1H, 8H); δ_c (CDCl₃, 75 MHz) 6.35 (CH₂-cPr), 19.95, 20.01
 (CH₃-ala), 22.69 (CH-cPr), 28.52 [C(CH₃)₃], 28.52 [C(CH₃)₃], 33.49,
 33.57 (6'C), 40.59, 40.63 (OCH₂CH₂-), 44.58, 44.68 (4'C), 49.28 (CH-
 ala), 57.79, 57.83 (1'C), 62.28, 62.31 (OCH₂CH₂-), 67.86, 67.94 (5'C),
 113.81 (5C), 119.10, 119.16 (*p*-Ph), 123.84 (*o*-Ph), 128.61 (*m*-Ph), 130.10,
 130.16 (3'C), 134.47, 134.56 (8C), 135.29, 135.40 (2'C), 149.67-149.75
 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.25 (4C), 158.96 (2C), 172.55, 172.65 (C=O); *m/z*
 (FAB) 598.2896 (MH⁺, C₂₉H₄₁N₇O₅P 理论值 598.2907).

L-丙氨酸(4-甲基-1-戊基)酯 *p*-甲苯磺酸盐



根据标准方法 2, 用 L-丙氨酸(1.6 g, 18 mmol)、*p*-TSA 一水化物
 (3.8 g, 20 mmol)、4-甲基戊-1-醇(2.24 ml, 18 mmol)和甲苯(100 ml)制备
 该化合物。分离 *p*-甲苯磺酸盐, 为白色固体(6.082g, 17.6 mmol, 98 %).
 δ_H (d₄-CH₃OH, 300 MHz) 0.93 [d, 6H, CH(CH₃)₂], 1.27 (m, 2H, O-
 CH₂CH₂CH₂-), 1.54 (d, 3H, CH₃-ala), 1.59 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 1.69 [m,
 2H, O-(CH₂)₂CH₂], 2.39 (s, 3H, CH₃, *p*-TSA), 4.10 (m, 1H, CH-ala), 4.24
 (m, 2H, O-CH₂), 7.25 (d, 2H, ArH, *p*-TSA), 7.72 (d, 2H, ArH, *p*-TSA); δ_c
 (d₄-CH₃OH, 75 MHz) 15.23 (CH₃-ala), 20.31 (CH₃-*p*TSA), 21.83
 [CH(CH₃)₂], 26.45 (O-CH₂CH₂CH₂-), 27.87 [CH(CH₃)₂], 34.93 (O-
 CH₂CH₂CH₂-), 48.85 (CH-ala), 66.77 [O-CH₂(CH₂)₂], 125.93 (*o*-Ph, *p*-
 TSA), 128.83 (*m*-Ph, *p*-TSA), 140.75 (*ipso*-C-CH₃, *p*-TSA), 142.39 (*ipso*-
 C-S, *p*-TSA), 170.07 (C=O).

苯基(4-甲基-1-戊氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

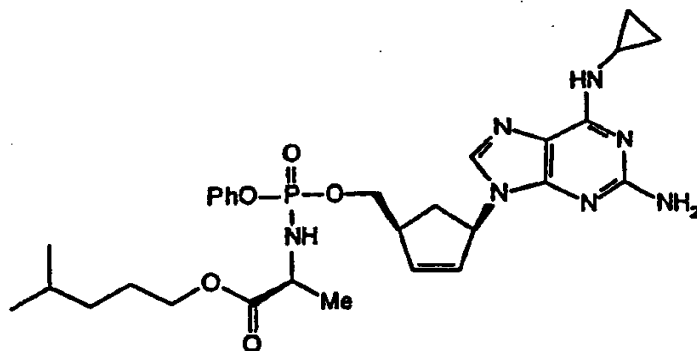


根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.9 ml, 6.0 mmol)、干燥的三乙胺(1.7 ml, 12.0 mmol)、L-丙氨酸(4-甲基-1-戊基)酯 p-甲苯磺酸盐 3a (2.081 g, 6.0 mmol)和干燥的 DCM(100 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物，为澄清、无色油状物(1.79 g, 85 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 8.95, 9.31

将该产物重新溶于干燥的 THF(10 ml)中，作为 0.179 g/ml 的溶液使用。

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-[苯基(4-甲基-1-戊氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯]。[Cf 1721].

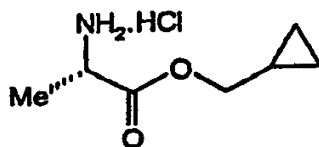


根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(4-甲基-1-戊氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 3b (0.179 g/ml 的溶液 4.1 ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(10 ml)制备该化合物。3 小时后，TLC(8 % MeOH 的 CHCl₃)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产物，为

澄清、无色油状物，将该油状物与乙醚研磨和共蒸发后固化为白色泡沫状物(0.288 g, 0.5 mmol, 69 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 3.84, 3.88; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.64 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.87 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.24 [m, 2H, CH(CH₃)₂], 1.40 (t, 3H, CH₃-ala), 1.60 [m, 3H, CH(CH₃)CH₃], 1.73 [m, 3H, CH(CH₃)CH₃], 2.19 (m, 1H, 6'^aH_a), 2.80 (m, 1H, 6'^bH_b), 3.03 (m, 1H, CH-cPr), 3.18 (m, 1H, 4'^aH), 3.88 (m, 1H, CH-ala), 4.03 (m, 3H, OCH₂-和 NH-ala), 4.21 (m, 2H, 5'^aH), 4.99 (bs, 2H, NH₂), 5.55 (m, 1H, 1'^aH), 5.91 (m, 2H, NH-cPr 和 3'^aH), 6.10 (m, 1H, 2'^aH), 7.29 (m, 5H, ArH), 7.51 (d, 1H, 8H); δ_C (CDCl₃, 75 MHz) 7.79 (CH₂-cPr), 21.55 (CH₃-ala), 21.61 [CH(CH₃)₂], 23.69 (CH-cPr), 25.66 (O-CH₂CH₂CH₂-), 29.63 [CH(CH₃)₂], 35.00 (6'^aC), 38.81 (O-CH₂CH₂CH₂-), 46.01, 46.11 (4'^aC), 50.72 (CH-ala), 59.21 (1'^aC), 69.31 (5'^aC), 69.85 (O-CH₂CH₂-), 115.25 (5C), 120.52-120.62 (*p*-Ph), 125.25 (*o*-Ph), 130.04 (*m*-Ph), 131.59 (3'^aC), 135.98 (8C), 136.71, 136.79 (2'^aC), 151.08, 151.17 (6C 和 *ipso*-Ph), 156.70 (4C), 160.40 (2C), 174.00, 174.10 (C=O); *m/z* (FAB) 598.2883 (MH⁺, C₂₉H₄₁N₇O₅P 理论值 598.2907).

L-丙氨酸(环丙基甲基)酯盐酸盐

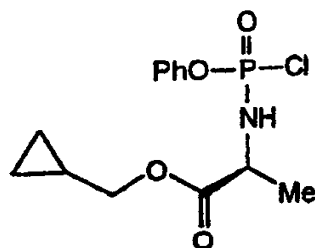


在 0 °C 下，于氮气气氛中将亚硫酰氯(1.2 ml, 0.017M)滴加入搅拌的环丙基甲醇(6.8 ml, 8.4 mmol)溶液中。将该混合物搅拌 30 分钟，然后加热至室温。加入 L-丙氨酸(在 60 °C 下经 P₂O₅ 预干燥 4 小时: 0.75 g, 8.4 mmol)，在回流下将得到的悬浮液加热过夜(反应混合物变成澄清、无色的溶液)。在减压下除去溶剂剩下橙色/红色油状物，将该油状物用乙醚反复研磨和重蒸发，除去痕量的环丙基甲醇。加入乙醚(约 200 ml)并将混合物搅拌 30 分钟。过滤得到的悬浮液，得到产物，为乳状固体(1.29g, 7.1 mmol, 85 %).

δ_{H} ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$, 300MHz) 0.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cPr}$), 0.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cPr}$), 1.24 (m, 1H, CH-cPr), 1.60 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-ala}$, $J=7$), 4.13 (m, 3H, CH-ala 和 O-CH_2); δ_{C} ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$, 75 MHz) 4.17 ($\text{CH}_2\text{-cPr}$), 10.98 (CH-cPr), 16.72 ($\text{CH}_3\text{-ala}$), 50.33 (CH-ala), 72.70 (O-CH_2), 171.56 (C=O).

5

苯基(环丙基甲氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯。



根据标准方法 3, 用二氯代磷酸苯酯(0.9 ml, 6.0 mmol)、干燥的三乙胺(1.7 ml, 12.0 mmol)、L-丙氨酸(环丙基甲基)酯 p-甲苯磺酸盐 4a(1.082 g, 6.0 mmol)和干燥的 DCM(100 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物, 为澄清、黄色油状物(1.79 g, 94 %).

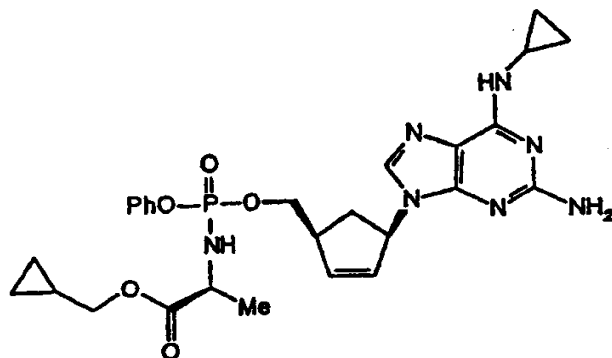
10

δ_{P} (CDCl_3 , 121 MHz) 9.00, 9.36

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中, 作为 0.385 g/ml 的溶液使用。

15

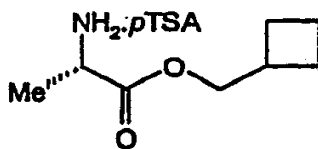
(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-[苯基(环丙基甲氧基-L-丙氨酰基)]磷酸酯。
[Cf 1774].



根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(环丙基甲氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 4b (0.385 g/ml 的溶液 1.85 ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。3.5 小时后，TLC(8 % MeOH 的 CHCl₃)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残留物两次，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产物，为澄清、无色油状物，将该油状物用乙醚研磨和共蒸发后固化为白色泡沫状物(0.244g, 0.4 mmol, 61 %)。

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 3.88, 3.94; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.29 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.61 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.87 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.17 (m, 1H, CH-cPr), 1.42 (t, 3H, CH₃-ala), 1.69 (m, 1H, 6'^aH_a), 2.81 (m, 1H, 6'^bH_b), 3.04 (m, 1H, CH-cPr), 3.18 (m, 1H, 4'^aH), 4.01 (m, 4H, OCH₂-, CH-ala 和 NH-ala), 4.21 (m, 2H, 5'^aH), 5.03 (bs, 2H, NH₂), 5.56 (m, 1H, 1'^aH), 5.91 (m, 1H, 3'^aH), 6.05 (bs, 1H, NH-cPr), 6.10 (m, 1H, 2'^aH), 7.25 (m, 5H, ArH), 7.51 (d, 1H, 8H); δ_C (CDCl₃, 75 MHz) 2.24 (CH₂-cPr), 6.33 (CH₂-cPr), 8.66 (CH₂-cPr), 20.05, 20.11 (CH₃-ala), 22.68 (CH-cPr), 33.55 (6'^aC), 44.58, 44.68 (4'^aC), 49.24, 49.31 (CH-ala), 57.77, 57.82 (1'^aC), 67.76, 67.93 (O-CH₂), 69.27, 69.29 (5'^aC), 113.74 (5C), 119.10-119.19 (*p*-Ph), 123.84 (*o*-Ph), 128.61(*m*-Ph), 130.09, 130.13 (3'^aC), 134.42, 134.50 (8C), 135.32, 135.40 (2'^aC), 149.66, 149.74 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.26(4C), 159.00 (2C), 172.64, 172.73 (C=O)。

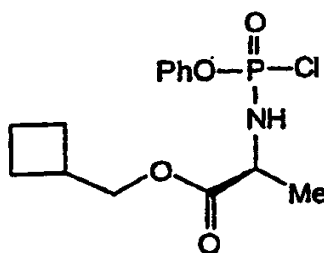
L-丙氨酸(环丁基甲基)酯盐酸盐



根据标准方法 2，用 L-丙氨酸(1.6 g, 18 mmol)、*p*-TSA 一水化物(3.8 g, 20 mmol)、环丁烷甲醇(1.9 ml, 20 mmol)和甲苯(100 ml)制备该化合物。分离 *p*-甲苯磺酸盐，为白色固体(4.249g, 12.9 mmol, 72 %)。

δ_{H} ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$, 300MHz) 1.54 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-ala}$, $J=7$), 1.89 (m, 4H, cBu-2/4H), 2.08(m, 2H, cBu-3H), 2.39 (s, 3H, CH_3 , $p\text{-TSA}$), 2.69 (m, 1H, CH-cBu), 4.11 (q, 1H, CH-ala , $J=7$), 4.22 (m, 2H, O-CH_2), 7.26 (d, 2H, ArH , $p\text{-TSA}$), 7.73 (d, 2H, ArH , $p\text{-TSA}$); δ_{C} ($\text{d}_4\text{-CH}_3\text{OH}$, 75 MHz) 16.7 ($\text{CH}_3\text{-ala}$), 19.6 ($\text{CH}_2\text{-cBu}$), 21.7($\text{CH}_3\text{-}p\text{TSA}$), 25.9($\text{CH}_2\text{-cBu}$), 35.7(CH-cBu), 48.9 (CH-ala), 71.3 (O-CH_2), 127.4 ($o\text{-Ph}$, $p\text{-TSA}$), 130.3 ($m\text{-Ph}$, $p\text{-TSA}$), 142.2 ($ipso\text{-C-CH}_3$, $p\text{-TSA}$), 143.8 ($ipso\text{-C-S}$, $p\text{-TSA}$), 171.6 (C=O).

苯基(环丁基甲氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯。

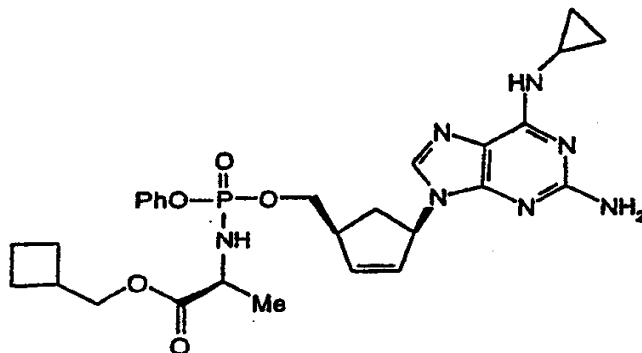


根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.9 ml, 6.0 mmol)、干燥的三乙胺(1.7 ml, 12.0 mmol)、L-丙氨酸(环丁基甲基)酯 p -甲苯磺酸盐 5a(1.98 g, 6.0 mmol)和干燥的 DCM(100 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物，为澄清、无色油状物(2.04 g, >100 %).

δ_{P} (CDCl_3 , 121 MHz) 9.00, 9.34

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中，作为 0.408 g/ml 的溶液使用。

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(环丁基甲氧基-L-丙氨酰基)]磷酸酯。
[Cf 1773].

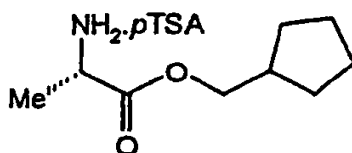


根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl (1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(环丁基甲氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 5b (0.408 g/ml 的溶液 1.7ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。3 小时后，TLC (8 % MeOH 的 CHCl₃)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物两次，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产物，为澄清、无色油状物，将该油状物用乙醚研磨和共蒸发后固化为白色泡沫状物(0.213 g, 0.4 mmol, 52 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 3.87, 3.91; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.65 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.89 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.41 (t, 3H, CH₃-ala), 1.74 (m, 3H, CH₂-cBu 和 6' H_a), 2.06 (m, 2H, CH₂-cBu), 2.61 (m, 2H, CH₂-cBu), 2.81(m, 1H, 6' H_b), 3.04 (m, 1H, CH-cPr), 3.19 (m, 1H, 4' H), 3.90 (m, 1H, NH-ala), 4.09 (m, 3H, OCH₂-和 CH-ala), 4.22 (m, 2H, 5' H), 4.98 (bs, 2H, NH₂), 5.56 (m, 1H, 1' H), 5.92 (m, 2H, 3' H 和 NH-cPr), 6.11 (m, 1H, 2' H), 7.26 (m, 5H, ArH), 7.52 (d, 1H, 8H); δ_C (CDCl₃, 75 MHz) 6.37 (CH₂-cPr), 17.33 (CH₂-cBu), 20.17, 20.23 (CH₃-ala), 22.68 (CH-cPr), 23.57 (2 x CH₂-cBu), 32.86 (CH-cBu), 33.51, 33.55 (6' C), 44.58, 44.68 (4' C), 49.23 , 49.28 (CH-ala), 57.81, 57.85 (1' C), 67.78-67.94 (5' C), 68.17, 68.20 (O-CH₂), 113.83 (5C), 119.09-119.19 (*p*-Ph), 123.87 (*o*-Ph), 128.62 (*m*-Ph),

130.11, 130.15 (3'C), 134.51, 134.61 (8C), 135.30, 135.39 (2'C),
149.64, -149.97 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.20 (4C), 158.87 (2C), 172.64, 172.74
(C=O).

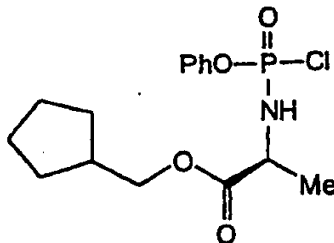
5 L-丙氨酸(环戊基甲基)酯 *p*-甲苯磺酸盐



根据标准方法 2, 用 L-丙氨酸(1.6 g, 18 mmol)、*p*-TSA 一水化物
(3.8 g, 20 mmol)、环戊烷甲醇(1.9 ml, 18 mmol)和甲苯(100 ml)制备该化
合物。分离 *p*-甲苯磺酸盐, 为白色固体(6.21g, 18 mmol, 100 %).

10 δ_H (d_4 -CH₃OH, 300MHz) 1.22 (m, 2H, cPent 2/5H_a), 1.46 (d, 3H, CH₃-ala),
1.56 (m, 4H, cPent 2/3/4/5H_b), 1.70 (m, 2H, cPent 3/4H_a), 2.19 (m, 1H,
CH-cPent), 2.31 (s, 3H, CH₃, *p*-TSA), 4.06 (m, 3H, O-CH₂ 和 CH-ala),
7.18 (d, 2H, ArH, *p*-TSA), 7.64 (d, 2H, ArH, *p*-TSA); δ_C (d_4 -CH₃OH, 75
MHz) 15.25 (CH₃-ala), 20.30 (CH₃, *p*-TSA), 25.27 (CH₂-cPent), 29.10,
15 29.15(CH₂-cPent), 38.72 (CH-cPent), 48.84 (CH-ala), 70.12 (O-CH₂),
125.93 (*o*-Ph, *p*-TSA), 128.82 (*m*-Ph, *p*-TSA), 140.75 (*ipso*-C-CH₃, *p*-
TSA), 142.40 (*ipso*-C-S, *p*-TSA), 170.09 (C=O).

苯基(环戊基甲氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯。



20

根据标准方法 3, 用二氯代磷酸苯酯(0.9 ml, 6.0 mmol)、干燥的三
乙胺(1.7 ml, 12.0 mmol)、L-丙氨酸(环戊烷甲基)酯 *p*-甲苯磺酸盐
6a(2.069 g, 6.0 mmol)和干燥的 DCM(100 ml, 总计)制备该化合物。得到

粗制产物，为澄清、黄色油状物(1.97g, 95 %).

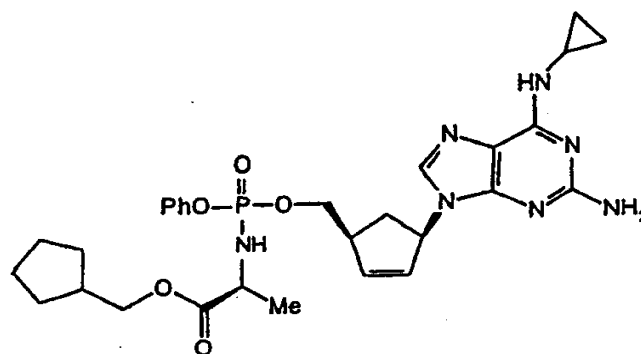
δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 8.94, 9.30

将该产物重新溶于干燥的 THF(10 ml)中，作为 0.197 g/ml 的溶液使用。

5

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基(环戊基甲氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯]。[Cf 1722].



根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(环戊基甲氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 6b (0.197 g/ml 的溶液 3.7ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(10 ml)制备该化合物。3 小时后 TLC (8 % MeOH 的 CHCl₃)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产物，为澄清、无色油状物，将该油状物用乙醚研磨和共蒸发后固化为白色泡沫状物(0.314 g, 0.5 mmol, 75 %).

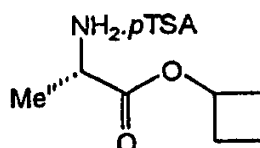
15

20

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 3.86, 3.87; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.65 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.89 [m, 8H, CH₂-cPr 和 (CH₂)₃-cPent], 1.24 (m, 2H, CH₂-cPent), 1.41 (m, 3H, CH₃-ala), 1.65 (m, 2H, CH-cPent 和 6'^aH_a), 2.81 (m, 1H, 6'^bH_b), 3.04 (m, 1H, CH-cPr), 3.19 (m, 1H, 4'^aH), 3.80 (m, 1H, CH-ala), 4.07 (m, 3H, OCH₂ 和 NH-ala), 4.22 (m, 2H, 5'^aH), 4.92 (bs, 2H, NH₂), 5.55 (m, 1H, 1'^aH), 5.81 (bs, 1H, NH-cPr), 5.92 (m, 1H, 3'^aH), 6.11 (m, 1H, 2'^aH), 7.26 (m, 5H, ArH), 7.52 (d, 1H, 8H); δ_C (CDCl₃, 75 MHz) 6.42

(CH₂-cPr), 21.43 (CH₃-ala), 22.73 (CH-cPr), 24.59 (CH₂-cPent), 25.35 (CH₂-cPent), 26.64 (CH₂-cPent), 33.43, 33.51 (6'C), 44.58, 44.68 (4'C), 49.23 (CH-ala), 57.86, 57.91 (1'C), 64.69, 64.97 (O-CH₂-), 67.84 (5'C), 113.74 (5C), 119.09-119.18 (*p*-Ph), 123.88 (*o*-Ph), 128.62 (*m*-Ph), 130.05, 130.11 (3'C), 134.65, 134.76 (8C), 135.33, 135.44 (2'C), 149.63, 149.72 (6C 和 *ipso*-Ph), 154.98 (4C), 158.59 (2C), 172.50, 172.60 (C=O); *m/z* (FAB) 598.2745 (MH⁺, 对于 C₂₉H₃₉N₇O₅P 实测值 596.2750).

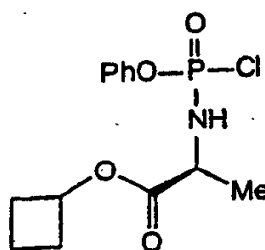
L-丙氨酸(环丁基)酯 *p*-甲苯磺酸盐



根据标准方法 2, 除了用苯作为溶剂: 用 L-丙氨酸(1.0 g, 11 mmol)、*p*-TSA 一水化物(2.35 g, 12 mmol)、环丁醇(0.9 ml, 11 mmol)和苯(65 ml)制备该化合物。分离 *p*-甲苯磺酸盐, 为白色固体(1.73g, 5.5 mmol, 49 %).

δ_H (d₄-CH₃OH, 300MHz) 1.51 (d, 3H, CH₃-ala, *J*=7), 1.75 (m, 2H, CH₂-cBu), 2.14 (m, 2H, CH₂-cBu), 2.37 (m, 5H, CH₂-cBu 和 CH₃, *p*-TSA), 4.05 (q, 1H, CH-ala, *J*=7), 5.08 (m, 1H, CH-cBu), 7.24 (d, 2H, ArH, *p*-TSA), 7.70 (d, 2H, ArH, *p*-TSA); δ_C (d₄-CH₃OH, 75 MHz) 14.57 (CH₂-cBu), 16.58 (CH₃-ala), 21.73 (CH₃-*p*TSA), 31.38, 31.44 (CH₂-cBu), 50.16 (CH-ala), 72.47 (CH-cBu), 127.35 (*o*-Ph, *p*-TSA), 130.23 (*m*-Ph, *p*-TSA), 142.13 (*ipso*-C-CH₃, *p*-TSA), 143.89 (*ipso*-C-S, *p*-TSA), 170.71 (C=O).

苯基(环丁氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯。

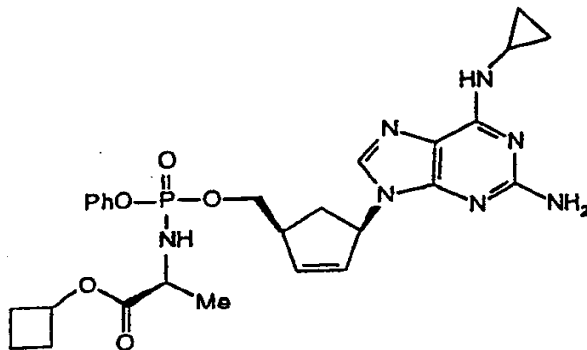


根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.75 ml, 5.0 mmol)、干燥的三乙胺(1.4 ml, 10.0 mmol)、L-丙氨酸(环戊烷甲基)酯对-甲苯磺酸盐 7a (1.58 g, 5.0 mmol)和干燥的 DCM(65 ml 总计)制备该化合物。得到粗制产物，为澄清、无色油状物(1.13g, 71 %).

5 δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 8.96, 9.33

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中，作为 0.226 g/ml 的溶液使用。

10 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(环丁氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯]. [Cf 1775].

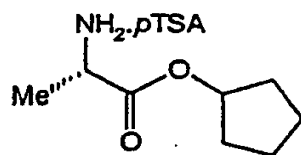


根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(环丁基甲氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 7b (0.226 g/ml 的溶液 2.95ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。3.5 小时后，TLC (8 % MeOH 的 CHCl₃)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产物，为浅黄色油状物，将该油状物用乙醚研磨和共蒸发后固化为乳膏状固体(0.238 g, 0.4 mmol, 60 %).

20 δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 3.89, 3.93; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.63 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.87 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.39 (m, 3H, CH₃-ala), 1.65 (m, 2H, CH₂-cBu), 1.81 (m, 1H, 6'H_a), 2.04 (m, 2H, CH₂-cBu), 2.36 (m, 2H, CH₂-cBu), 2.80 (m, 1H, 6'H_b), 3.03 (m, 1H, CH-cPr), 3.17 (m, 1H, 4'H), 3.97 (m, 2H,

NH-ala 和 CH-ala), 4.18 (m, 2H, 5'H), 4.98 (m, 3H, NH₂ 和 OCH), 5.55 (m, 1H, 1'H), 5.91 (m, 1H, 3'H), 6.01 (m, 1H, NH-cPr), 6.10 (m, 1H, 2'H), 7.25 (m, 5H, ArH), 7.51 (d, 1H, 8H); δ_c (CDCl₃, 75 MHz) 7.80 (CH₂-cPr), 13.82 (CH₂-cBu), 21.42 (CH₃-ala), 22.06 (CH-cPr), 30.52-30.63 (CH₂-cBu), 35.01 (6'C), 46.01, 46.12 (4'C), 50.50 (CH-ala), 59.26 (1'C), 69.30 (CH-cBu), 70.19 (5'C), 115.25 (5C), 120.53, 120.59 (*p*-Ph), 125.28 (*o*-Ph), 130.05 (*m*-Ph), 131.53 (3'C), 135.97 (8C), 136.73, 136.85 (2'C), 151.08-151.17 (6C 和 *ipso*-Ph), 156.71 (4C), 160.44 (2C), 173.33 (C=O).

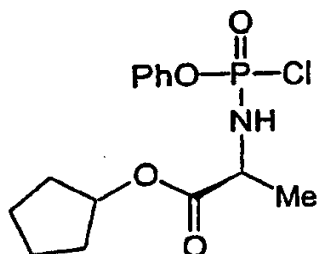
10 L-丙氨酸(环戊基)酯对-甲苯磺酸盐



根据标准方法 2, 除了用苯作为溶剂: 用 L-丙氨酸(1.6 g, 18 mmol)、*p*-TSA 一水化物(3.8 g, 2.0 mmol)、环戊醇(1.6 ml, 18 mmol)和苯(100 ml)制备该化合物。分离 *p*-甲苯磺酸盐, 为米黄色固体(2.81g, 8.5 mmol, 47 %).

δ_H (d₄-CH₃OH, 300MHz) 1.51 (d, 3H, CH₃-ala, J=7), 1.71 (m, 6H, CH₂-cPnt), 1.92 (m, 2H, CH₂-cPnt), 2.39 (m, 5H, CH₂-cBu 和 CH₃, *p*-TSA), 4.04 (q, 1H, CH-ala, J=7), 5.28 (m, 1H, CH-cPnt), 7.26 (d, 2H, ArH, *p*-TSA), 7.73 (d, 2H, ArH, *p*-TSA); δ_c (d₄-CH₃OH, 75 MHz) 16.59 (CH₃-ala), 21.72 (CH₃-*p*TSA), 24.97 (CH₂-cPnt), 33.81, 33.97 (CH₂-cPnt), 50.31 (CH-ala), 81.37 (CH-cPnt), 127.36 (*o*-Ph, *p*-TSA), 130.25 (*m*-Ph, *p*-TSA), 142.20 (*ipso*-C-CH₃, *p*-TSA), 143.79 (*ipso*-C-S, *p*-TSA), 171.17 (C=O).

苯基(环戊氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯。

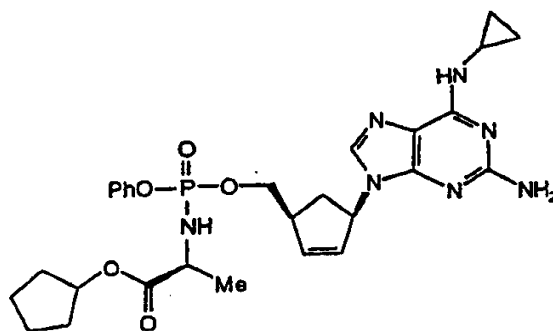


根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.9 ml, 6.0 mmol)、干燥的三乙胺(1.7 ml, 12.0 mmol)、L-丙氨酸(环戊烷甲基)酯对-甲苯磺酸盐 8a (1.98 g, 6.0 mmol)和干燥的 DCM(100 ml 总计)制备该化合物。得到粗制产物，为澄清、无色油状物(1.8g, 91 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 9.01, 9.37

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中，作为 0.361 g/ml 的溶液使用。

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(环戊氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯]. [Cf 1776]

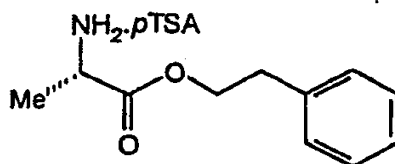


根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(环丁基甲氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 8b (0.361 g/ml 的溶液 1.93ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。3.5 小时后，TLC (8 % MeOH 的 CHCl₃)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物两次，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产

物, 为澄清、无色油状物, 将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后固化为白色泡沫状物(0.254 g, 0.4 mmol, 62 %).

δ_P ($CDCl_3$, 121 MHz) 3.97, 3.98; δ_H ($CDCl_3$, 300MHz) 0.64 (m, 2H, CH_2 -cPr), 0.87 (m, 2H, CH_2 -cPr), 1.38 (m, 3H, CH_3 -ala), 1.67 (m, 7H, 3 x CH_2 -cPent 和 6' H_a), 1.86 (m, 2H, CH_2 -cPent), 2.81 (m, 1H, 6' H_b), 3.04 (m, 1H, CH -cPr), 3.18 (m, 1H, 4' H), 3.96 (m, 2H, NH -ala 和 CH -ala), 4.21 (m, 2H, 5' H), 5.02 (bs, 1H, NH_2), 5.18 (m, 1H, OCH), 5.56 (m, 1H, 1' H), 5.91 (m, 1H, 3' H), 5.98 (bs, 1H, NH -cPr), 6.11 (m, 1H, 2' H), 7.25 (m, 5H, ArH), 7.51 (d, 1H, 8H); δ_C ($CDCl_3$, 75 MHz) 7.78 (CH_2 -cPr), 21.42, 21.48 (CH_3 -ala), 24.07 (CH -cPr), 32.91 (CH_2 -cPent), 33.05, 33.08 (6' C), 34.97, 35.02 (CH_2 -cPent), 46.02, 46.12 (4' C), 50.71 (CH -ala), 59.21, 59.25 (1' C), 69.22, 69.29 (5' C), 78.90 (OCH), 115.23 (5C), 120.55, 120.61 (*p*-Ph), 125.28 (*o*-Ph), 130.05 (*m*-Ph), 131.53, 131.59 (3' C), 135.87, 135.97 (8C), 136.73, 136.86 (2' C), 151.09, 151.18 (6C 和 *ipso*-Ph), 156.71 (4C), 160.44 (2C), 173.71, 173.80 (C=O).

L-丙氨酸(苯乙基)酯 *p*-甲苯磺酸盐

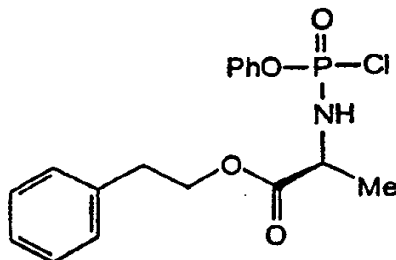


根据标准方法 2, 用 L-丙氨酸(1.0 g, 11 mmol)、*p*-TSA 一水化物(2.35 g, 12 mmol)、苯乙醇(1.3 ml, 11 mmol)和甲苯(65 ml)制备该化合物。分离 *p*-甲苯磺酸盐, 为灰白色固体(4.0g, 10.9 mmol, 97 %).

δ_H (d_4 - CH_3OH , 300MHz) 1.46 (d, 3H, CH_3 -ala, $J=7$), 2.32 (2, 3H, CH_3 , *p*-TSA), 2.93 (t, 2H, CH_2Ph , $J=7$), 4.07 (q, 1H, CH -ala, $J=7$), 4.37 (m, 2H, O- CH_2), 7.22 (m, 7H, ArH, *p*-TSA 和 PhH), 7.78 (d, 2H, ArH, *p*-TSA); δ_C (d_4 - CH_3OH , 75 MHz) 16.80 (CH_3 -ala), 22.06 (CH_3 -*p*TSA), 36.20 (CH_2 -Ph), 50.41 (CH -ala), 68.28 (O- CH_2), 127.70, 127.83 (*o*-Ar 和 *o*-Ph, *p*-TSA), 129.81 (*p*-Ar), 130.13, 130.48 (*m*-Ar 和 *m*-Ph, *p*-TSA), 139.23 (*ipso*-ArC),

142.30 (*ipso*-C-CH₃, *p*-TSA), 143.83 (*ipso*-C-S, *p*-TSA), 171.44 (C=O).

苯基(苯乙氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯

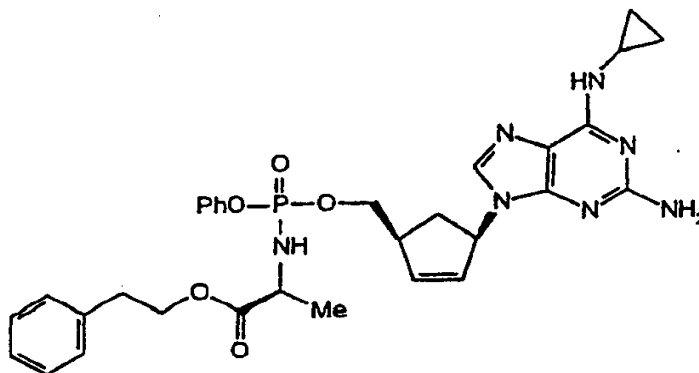


5 根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.5 ml, 3.3 mmol)、干燥的三乙胺(0.93 ml, 6.7 mmol)、L-丙氨酸(苯乙基)酯 *p*-甲苯磺酸盐 9a(1.232 g, 3.3 mmol)和干燥的 DCM(60 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物，为澄清、无色油状物(1.16g, 94 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 8.93, 9.25

10 将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中，作为 0.233 g/ml 的溶液使用。

(1*S*,4*R*)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(苯乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯]。[Cf 1777].

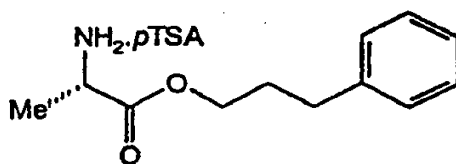


15 根据标准方法 4，用(1*S*, 4*R*)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(苯乙氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 9b (0.233 g/ml 的溶液 3.3ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。3 小时

后, TLC (8 % MeOH 的 CHCl_3)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物两次, 用 $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3(4:96)$ 作为洗脱剂, 得到产物, 为浅黄色油状物, 将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后固化为乳状固体(0.181 g, 0.3 mmol, 42 %).

5 δ_{P} (CDCl_3 , 121 MHz) 3.81, 3.86; δ_{H} (CDCl_3 , 300MHz) 0.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cPr}$), 0.89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cPr}$), 1.35 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-ala}$), 1.71 (m, 1H, $6'\text{H}_a$), 2.80 (m, 1H, $6'\text{H}_b$), 2.96 (m, 2H, CH_2Ph), 3.03 (m, 1H, CH-cPr), 3.17 (m, 1H, $4'\text{H}$), 3.91 (m, 2H, NH-ala 和 CH-ala), 4.18 (m, 2H, OCH), 4.36 (m, 2H, $5'\text{H}$), 4.99 (bs, 1H, NH_2), 5.56 (m, 1H, $1'\text{H}$), 5.92 (m, 2H, $3'\text{H}$ 和
10 NH-cPr), 6.09 (m, 1H, $2'\text{H}$), 7.26 (m, 10H, ArH 和 PhH), 7.52 (d, 1H, 8H);
 δ_{C} (CDCl_3 , 75 MHz) 6.36 ($\text{CH}_2\text{-cPr}$), 19.98, 20.04 ($\text{CH}_3\text{-ala}$), 22.65 (CH-cPr), 33.46, 33.54 ($6'\text{C}$), 33.90 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 44.56, 44.66 ($4'\text{C}$), 49.21 (CH-ala), 57.79, 57.85 ($1'\text{C}$), 64.84 (OCH_2), 67.82 ($5'\text{C}$), 113.79 (5C), 119.11-119.17 ($p\text{-Ph}$), 123.87 ($p\text{-Ar}$), 125.68 ($o\text{-Ph}$), 127.53 ($o\text{-Ar}$), 127.83 ($m\text{-Ph}$),
15 128.62 ($m\text{-Ar}$), 130.07, 130.14 ($3'\text{C}$), 134.48 (8C), 135.30, 135.39 ($2'\text{C}$), 136.25 ($ipso\text{-Ar}$), 149.63, 149.71 (6C 和 $ipso\text{-Ph}$), 155.25 (4C), 158.94 (2C), 172.75, 172.45 (C=O).

L-丙氨酸(3-苯基-1-丙基)酯 p -甲苯磺酸盐



20

根据标准方法 2, 用 L-丙氨酸(1.0 g, 11 mmol)、 p -TSA 一水化物(2.35 g, 12 mmol)、3-苯基-1-丙醇(1.5 ml, 11 mmol)和甲苯(65 ml)制备该化合物。除去溶剂得到粗制产物, 为黄色油状物。加入乙醚并将混合物冷却 30 分钟。过滤得到的悬浮液得到 p -甲苯磺酸盐, 为白色固体
25 (4.24g, 11.2 mmol, 100 %).

δ_{H} ($d_4\text{-CH}_3\text{OH}$, 300MHz) 1.53 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-ala}$, $J=7$), 1.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.34 (2, 3H, CH_3 , $p\text{-TSA}$), 2.67 (t, 2H, CH_2Ph , $J=7$), 4.10 (q,

1H, CH-ala, $J=7$), 4.20 (t, 2H, O-CH₂, $J=7$), 7.22 (m, 7H, ArH, *p*-TSA 和 PhH), 7.75 (d, 2H, ArH, *p*-TSA); δ_c (d₄-CH₃OH, 75 MHz) 16.77 (CH₃-ala), 21.93 (CH₃-*p*TSA), 31.63 (CH₂CH₂-Ph), 33.37 (CH₂-Ph), 50.44 (CH-ala), 67.27 (O-CH₂), 127.26-127.58 (*o*-Ar 和 *o*-Ph, *p*-TSA), 129.66-130.00 (*p*-Ar), 130.41 (*m*-Ar 和 *m*-Ph, *p*-TSA), 142.31 (*ipso*-ArC), 142.82 (*ipso*-C-CH₃, *p*-TSA), 143.82 (*ipso*-C-S, *p*-TSA), 171.47 (C=O).

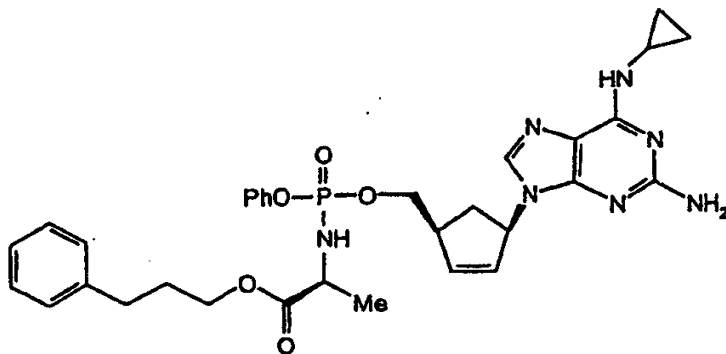
苯基(苯乙氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯。

根据标准方法 3, 用二氯代磷酸苯酯(0.5 ml, 3.3 mmol)、干燥的三乙胺(0.93 ml, 6.7 mmol)、L-丙氨酸(3-苯基-1-丙基)酯 *p*-甲苯磺酸盐 9a (1.27 g, 3.3 mmol)和干燥的 DCM(60 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物, 为澄清、浅棕色油状物(1.16g, 90 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 8.94, 9.27

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中, 作为 0.231 g/ml 的溶液使用。

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-[苯基(3-苯基-1-丙氧基-L-丙氨酰基)]磷酸酯。[Cf 1778].

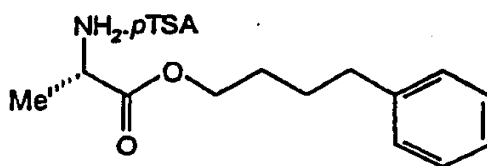


根据标准方法 4, 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(3-苯基-1-丙氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 10b (0.231 g/ml 的溶液 3.5ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。

4 小时后 TLC (8 % MeOH 的 CHCl_3) 显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物三次, 用 $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (4 : 96) 作为洗脱剂, 得到产物, 为浅黄色油状物, 将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后固化为灰白色泡沫状物 (0.330 g, 0.5 mmol, 75 %).

5 δ_{P} (CDCl_3 , 121 MHz) 3.89, 3.91; δ_{H} (CDCl_3 , 300MHz) 0.63 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cPr}$), 0.88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-cPr}$), 1.42 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{-ala}$), 1.72 (m, 1H, $6'\text{H}_a$), 1.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.69 (CH_2Ph), 2.80 (m, 1H, $6'\text{H}_b$), 3.04 (m, 1H, CH-cPr), 3.18 (m, 1H, $4'\text{H}$), 4.07 (m, 6H, NH-ala , CH-ala , OCH 和 $5'\text{H}$), 5.00 (bs, 1H, NH_2), 5.56 (m, 1H, $1'\text{H}$), 5.91 (m, 2H, $3'\text{H}$ 和 NH-cPr), 6.10 (m, 1H, $2'\text{H}$), 7.25 (m, 10H, ArH 和 PhH), 7.52 (d, 1H, 8H); δ_{C} (CDCl_3 , 75 MHz) 6.35 ($\text{CH}_2\text{-cPr}$), 20.06, 20.12 ($\text{CH}_3\text{-ala}$), 22.65 (CH-cPr), 29.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 30.97 (CH_2Ph), 33.48, 33.55 ($6'\text{C}$), 44.57, 44.67 ($4'\text{C}$), 49.26 (CH-ala), 57.78, 57.84 ($1'\text{C}$), 63.84 (OCH_2), 67.88 ($5'\text{C}$), 113.83 (5C), 119.10, 119.15 ($p\text{-Ph}$ 和 $p\text{-Ar}$), 123.86 ($o\text{-Ph}$), 125.09 ($o\text{-Ar}$), 127.33, 127.47 ($m\text{-Ph}$), 128.63 ($m\text{-Ar}$), 130.10, 130.17 ($3'\text{C}$), 134.47, 134.58 (8C), 135.27, 135.37 ($2'\text{C}$), 139.81 ($ipso\text{-Ar}$), 149.65, 149.74 (6C 和 $ipso\text{-Ph}$), 155.27 (4C), 158.98 (2C), 172.49, 172.58 (C=O).

L-丙氨酸(4-苯基-1-丁基)酯 *p*-甲苯磺酸盐

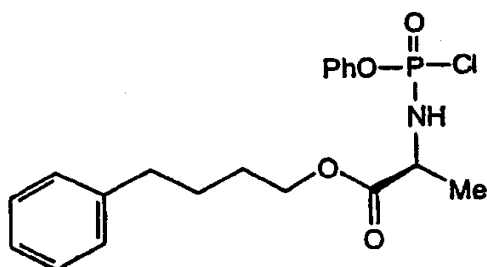


20 根据标准方法 2, 用 L-丙氨酸(1.0 g, 11 mmol)、*p*-TSA 一水化物 (2.35 g, 12 mmol)、4-苯基-1-丁醇(1.7 ml, 11 mmol)和甲苯(65 ml)制备该化合物。除去溶剂得到粗制产物, 为澄清、无色油状物。用汽油(60/80)研磨并共蒸发后固化为白色固体(4.4g, 11.2 mmol, 100 %).

25 δ_{H} ($d_4\text{-CH}_3\text{OH}$, 300MHz) 1.55 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-ala}$, $J=7$), 1.74 (m, 4H, - (CH_2) $_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.41 (2, 3H, CH_3 , *p*-TSA), 2.67 (m, 2H, CH_2Ph), 4.12 (q, 1H, CH-ala , $J=7$), 4.28 (m, 2H, O-CH_2), 7.25 (m, 7H, ArH , *p*-TSA 和 PhH),

7.75 (d, 2H, ArH, *p*-TSA); δ_c (d_4 -CH₃OH, 75 MHz) 16.65 (CH₃-ala), 21.74 (CH₃-*p*TSA), 29.18, 29.50 (OCH₂(CH₂)₂CH₂-Ph), 36.72 (CH₂-Ph), 50.27 (CH-ala), 67.74 (O-CH₂), 127.31, 127.36 (*o*-Ar 和 *o*-Ph, *p*-TSA), 129.79 (*p*-Ar), 130.25 (*m*-Ar 和 *m*-Ph, *p*-TSA), 142.14 (*ipso*-ArC), 143.64, 143.87 (*ipso*-C-CH₃ 和 *ipso*-C-S, *p*-TSA), 171.47 (C=O).

苯基(4-苯基-1-丁氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯。

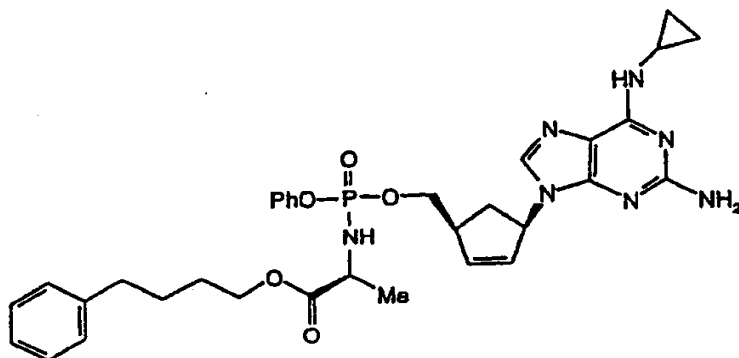


根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.5 ml, 3.3 mmol)、干燥的三乙胺(0.93 ml, 6.7 mmol)、L-丙氨酸(4-苯基-1-丁基)酯 *p*-甲苯磺酸盐 11a (1.32 g, 3.3 mmol) 和干燥的 DCM(60 ml, 总计) 制备该化合物。得到粗制产物，为澄清、浅棕色油状物(1.13g, 85 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 8.89, 9.24

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml) 中，作为 0.226 g/ml 的溶液使用。

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-[苯基(4-苯基-1-丁氧基-L-丙氨酰基)]磷酸酯。[Cf 1779].

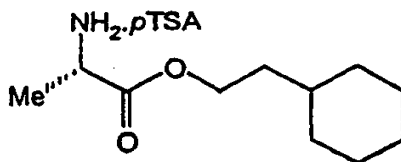


根据标准方法 4，用(1*S*, 4*R*)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(4-苯基-1-丁氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 11b (0.226 g/ml 的溶液 3.7ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。

4 小时后，TLC (8 % MeOH 的 CHCl₃)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产物，为澄清、无色油状物，将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后固化为灰白色泡沫状物(0.314 g, 0.5 mmol, 69 %)。

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 3.87, 3.90; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.65 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.87 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.41 (m, 3H, CH₃-ala), 1.71 (m, 5H, (CH₂)₂CH₂Ph 和 6'^aH_a), 2.65 (m, 2H, CH₂Ph), 2.80 (m, 1H, 6'^bH_b), 3.04 (m, 1H, CH-cPr), 3.17 (m, 1H, 4'^aH), 4.06 (m, 6H, NH-ala, CH-ala, 5'^aH 和 OCH₂-), 5.02 (bs, 1H, NH₂), 5.56 (m, 1H, 1'^aH), 5.90 (m, 1H, 3'^aH), 5.98 (bs, 1H, NH-cPr), 6.10 (m, 1H, 2'^aH), 7.25 (m, 10H, ArH 和 PhH), 7.52 (d, 1H, 8H); δ_C (CDCl₃, 75 MHz) 6.35 (CH₂-cPr), 20.05, 20.11 (CH₃-ala), 22.65 (CH-cPr), 26.51 (CH₂CH₂CH₂Ph), 27.02 (CH₂(CH₂)₂Ph), 33.48, 33.55 (6'^aC), 34.32 (CH₂Ph), 44.56, 44.67 (4'^aC), 49.22, 49.26 (CH-ala), 57.79, 57.83 (1'^aC), 64.40 (OCH₂), 67.86, 67.94 (5'^aC), 113.75 (5C), 119.10 119.15 (*p*-Ph 和 *p*-Ar), 123.85 (*o*-Ph), 124.88 (*o*-Ar), 127.33, 127.35 (*m*-Ph), 128.61 (*m*-Ar), 130.07, 130.12 (3'^aC), 134.44, 134.54 (8C), 135.30, 135.39 (2'^aC), 140.76 (*ipso*-Ar), 149.64-149.87 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.26 (4C), 158.98 (2C), 172.53, 172.63 (C=O)。

L-丙氨酸(2-环己基乙基)酯 *p*-甲苯磺酸盐

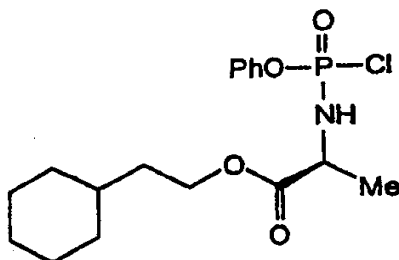


根据标准方法 2，用 L-丙氨酸(1.0 g, 11 mmol)、*p*-TSA 一水化物

(2.35 g, 12 mmol)、2-环己基乙醇(1.56 ml, 11 mmol)和甲苯(65 ml)制备该化合物。除去溶剂得到粗制产物, 为澄清、无色油状物。用乙醚研磨并共蒸发后固化为白色固体(2.8 g, 7.5 mmol, 67 %).

δ_H (d_4 -CH₃OH, 300MHz) 0.97 (m, 2H, CH₂), 1.24 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.42 (m, 1H, CH-cHx), 1.54 (d, 3H, CH₃-ala, $J=7$), 1.63 (m, 2H, CH₂), 1.75 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃, *p*-TSA), 4.09 (q, 1H, CH-ala, $J=7$), 4.28 (m, 2H, O-CH₂), 7.25 (d, 2H, ArH, *p*-TSA), 7.72 (d, 2H, ArH, *p*-TSA); δ_C (d_4 -CH₃OH, 75 MHz) 16.65 (CH₃-ala), 21.74 (CH₃-*p*TSA), 27.68 (CH₂), 27.93 (CH₂), 34.58 (CH₂), 34.62 (CH₂), 36.10 (CH-cHx), 50.27 (CH-ala), 66.05 [O-CH₂(CH₂)₂], 127.36 (*o*-Ph, *p*-TSA), 130.24 (*m*-Ph, *p*-TSA), 142.13 (*ipso*-C-CH₃, *p*-TSA), 143.89 (*ipso*-C-S, *p*-TSA), 171.49 (C=O).

苯基(2-环己基乙氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯。

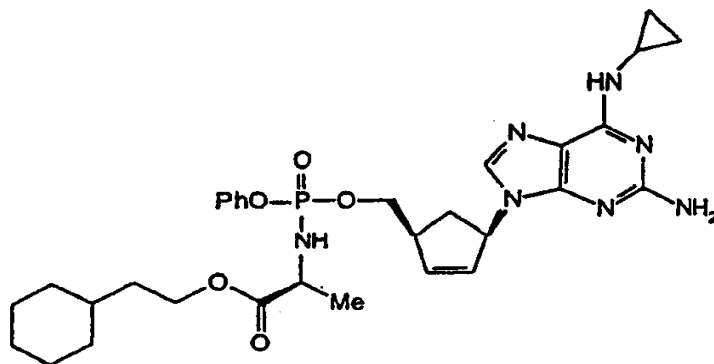


根据标准方法 3, 用二氯代磷酸苯酯(0.9 ml, 6.0 mmol)、干燥的三乙胺(1.7 ml, 12.0 mmol)、L-丙氨酸(环己基乙基)酯 *p*-甲苯磺酸盐 12a (2.24 g, 6.0 mmol)和干燥的 DCM(100 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物, 为澄清、无色油状物(1.86g, 83 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 8.96, 9.31

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中, 作为 0.372 g/ml 的溶液使用。

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(2-环己基-1-乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯][Cf 1780]

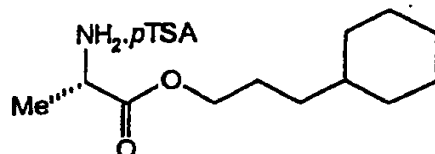


根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(环己基乙氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 12b (0.372 g/ml 的溶液 2.1ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。2.5 小时后，TLC (8 % MeOH 的 CHCl₃)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物两次，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产物，为澄清、无色油状物，将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后固化为灰白色泡沫状物(0.302 g, 0.5 mmol, 69 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 3.91, 3.94; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.64 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.91 (m, 4H, CH₂ 和 CH₂-cPr), 1.21 (m, 2H, CH₂), 1.41 (m, 3H, CH₃-ala), 1.52 (m, 2H, CH-cHx 和 6'H_a), 1.70 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.80 (m, 1H, 6'H_b), 3.04 (m, 1H, CH-cPr), 3.18 (m, 1H, 4'H), 4.10 (m, 6H, NH-ala, CH-ala, OCH₂ 和 5'H), 5.03 (bs, 1H, NH₂), 5.56 (m, 1H, 1'H), 5.96 (m, 1H, 3'H), 5.98 (m, 1H, NH-cPr), 6.10 (m, 1H, 2'H), 7.25 (m, 5H, Ar), 7.51 (d, 1H, 8H); δ_C (CDCl₃, 75 MHz) 6.35 (CH₂-cPr), 20.05, 20.12 (CH₃-ala), 22.69 (CH-cPr), 25.11 (CH₂), 25.37 (CH₂), 32.04, 32.07 (6'C), 33.45, 33.58 (CH-cHx), 34.76(CH₂), 44.58, 44.69 (4'C), 49.28 (CH-ala), 57.78, 57.83 (1'C), 62.88 (OCH₂), 67.86 (5'C), 113.82 (5C), 119.10-119.19 (*p*-Ph), 123.85 (*o*-Ph), 128.61 (*m*-Ph), 130.12 (3'C), 134.44, 134.54 (8C), 135.28, 135.38 (2'C), 149.66-149.94 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.28 (4C), 155.99

(2C), 172.57, 172.66 (C=O).

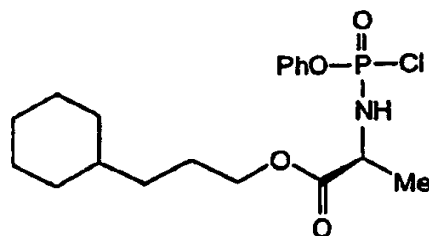
L-丙氨酸(3-环己基-1-丙基)酯 *p*-甲苯磺酸盐



5 根据标准方法 2, 用 L-丙氨酸(1.0 g, 11 mmol)、*p*-TSA 一水化物 (2.35 g, 12 mmol)、3-环己基-1-丙醇(1.7 ml, 11 mmol)和甲苯(65 ml)制备该化合物。除去溶剂并加入乙醚。过滤得到的悬浮液, 得到产物, 为白色固体(3.9 g, 10.1 mmol, 90 %).

10 δ_H (d_4 -CH₃OH, 300MHz) 0.92 (m, 2H, CH₂), 1.23 (m, 6H, 3 x CH₂), 1.54 (d, 3H, CH₃-ala, $J=7$), 1.71 (m, 7H, CH-cHx 和 3 x CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃, *p*-TSA), 4.10 (q, 1H, CH-ala, $J=7$), 4.22 (m, 2H, O-CH₂), 7.25 (d, 2H, ArH, *p*-TSA), 7.72 (d, 2H, ArH, *p*-TSA); δ_C (d_4 -CH₃OH, 75 MHz) 16.66 (CH₃-ala), 21.74 (CH₃-*p*TSA), 27.36 (CH₂), 27.83 (CH₂), 28.11 (CH₂), 34.80 (CH₂), 34.90 (CH₂), 39.03 (CH-cHx), 50.27 (CH-ala), 68.27 (OCH₂),
15 127.36 (*o*-Ph, *p*-TSA), 130.24 (*m*-Ph, *p*-TSA), 142.12 (*ipso*-C-CH₃, *p*-TSA), 143.89 (*ipso*-C-S, *p*-TSA), 171.49 (C=O).

苯基(3-环己基-1-丙氧基-L-丙氨酰基)-氯代磷酸酯。

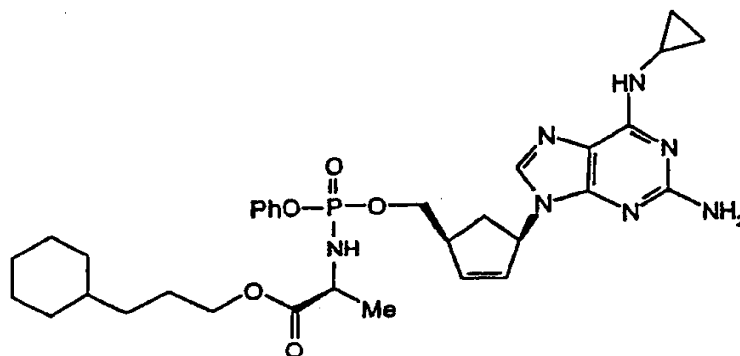


20 根据标准方法 3, 用二氯代磷酸苯酯(0.9 ml, 6.0 mmol)、干燥的三乙胺(1.7 ml, 12.0 mmol)、L-丙氨酸(3-环己基-1-丙基)酯 *p*-甲苯磺酸盐 13a (2.32 g, 6.0 mmol)和干燥的 DCM(60 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物, 为澄清、浅黄色油状物(2.31g, 99 %).

δ_P ($CDCl_3$, 121 MHz) 8.99, 9.35

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中, 作为 0.463 g/ml 的溶液使用。

- 5 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(3-环己基-1-丙氧基-L-丙氨酰基)]磷酸酯。[Cf 1781].

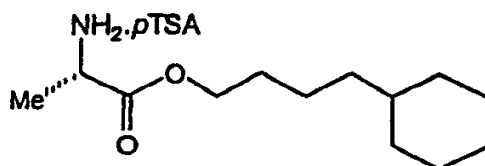


- 10 根据标准方法 4, 用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、 $tBuMgCl$ (1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(3-环己基-1-丙氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 13b (0.463 g/ml 的溶液 1.8ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。2.5 小时后, TLC (8 % MeOH 的 $CHCl_3$)显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物, 用 MeOH: $CHCl_3$ (4 : 96)作为洗脱剂, 得到产物, 为澄清、无色油状物, 将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后固化为灰白色泡沫状物(0.276 g, 0.4 mmol, 62 %).

- 15 δ_P ($CDCl_3$, 121 MHz) 3.89, 3.91; δ_H ($CDCl_3$, 300MHz) 0.64 (m, 2H, CH_2 -cPr), 0.89 (m, 2H, CH_2 -cPr), 1.21 (m, 6H, 3 x CH_2), 1.41 (m, 3H, CH_3 -ala), 1.66 (m, 8H, CH -cHx, 3 x CH_2 和 6' H_a), 2.81 (m, 1H, 6' H_b), 3.04 (m, 1H, CH -cPr), 3.18 (m, 1H, 4' H), 4.04 (m, 6H, NH-ala, CH-ala, OCH_2 和 5' H), 4.98 (bs, 1H, NH_2), 5.56 (m, 1H, 1' H), 5.91 (m, 1H, 3' H 和 NH-cPr), 6.11 (m, 1H, 2' H), 7.26 (m, 5H, Ar), 7.57 (d, 1H, 8H); δ_C ($CDCl_3$, 75 MHz) 6.37 (CH_2 -cPr), 20.09, 20.15 (CH_3 -ala), 22.66 (CH -cPr), 24.85 (CH_2), 25.27 (CH_2), 25.55(CH_2), 29.92 (CH_2), 32.20, 32.33 (6' C), 33.49, 33.57
- 20

(CH-cHx), 36.22 (CH₂), 44.58, 44.68 (4'C), 49.27 (CH-ala), 57.78, 57.83 (1'C), 62.01 (OCH₂), 67.84 (5'C), 113.86 (5C), 119.10-119.19 (*p*-Ph), 123.85 (*o*-Ph), 128.61 (*m*-Ph), 130.12 (3'C), 134.47, 134.57 (8C), 135.28, 135.38 (2'C), 149.65-149.74 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.27 (4C), 158.96 (2C),
 5 172.53, 172.64 (C=O).

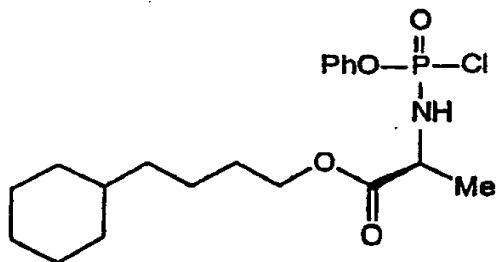
L-丙氨酸(4-环己基-1-丁基)酯 *p*-甲苯磺酸盐



根据标准方法 2, 用 L-丙氨酸(0.51 g, 5.8 mmol)、*p*-TSA 一水化
 10 物(1.21 g, 6.3 mmol)、4-环己基-1-丁醇(1.0 ml, 5.8 mmol)和甲苯(65 ml)
 制备该化合物。得到 *p*-甲苯磺酸盐, 为白色结晶固体(2.15 g, 5.4 mmol,
 93 %).

δ_H (d₄-CH₃OH, 300MHz) 0.92 (m, 2H, CH₂), 1.17 (m, 6H, 3 x CH₂), 1.39
 (m, 2H, CH₂), 1.54 (d, 3H, CH₃-ala, *J*=7), 1.69 (m, 7H, CH-cHx 和 3 x
 15 CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃, *p*-TSA), 4.10 (q, 1H, CH-ala, *J*=7), 4.24 (m, 2H,
 O-CH₂), 7.25 (d, 2H, ArH, *p*-TSA), 7.72 (d, 2H, ArH, *p*-TSA); δ_C (d₄-
 CH₃OH, 75 MHz) 16.66 (CH₃-ala), 21.74 (CH₃-*p*TSA), 24.51 (CH₂),
 27.89 (CH₂), 28.18 (CH₂), 30.25 (CH₂), 34.90 (CH₂), 38.59 (CH₂), 39.27
 (CH-cHx), 50.27 (CH-ala), 67.94 (OCH₂), 127.36 (*o*-Ph, *p*-TSA), 130.23
 20 (*m*-Ph, *p*-TSA), 142.15 (*ipso*-C-CH₃, *p*-TSA), 143.89 (*ipso*-C-S, *p*-TSA),
 171.49 (C=O).

苯基(4-环己基-1-丁氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯。

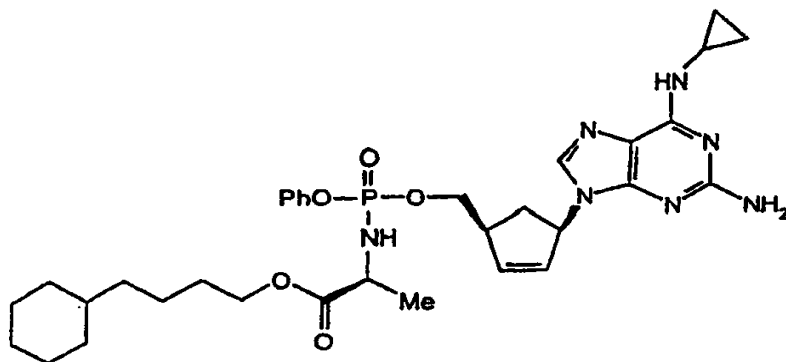


根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.45 ml, 3.0 mmol)、干燥的三乙胺(0.8 ml, 6.0 mmol)、L-丙氨酸(4-环己基-1-丁基)酯 *p*-甲苯磺酸盐 14a (1.2 g, 3.0 mmol) 和干燥的 DCM(60 ml, 总计) 制备该化合物。得到粗制产物，为澄清、棕色油状物(1.36g, >100 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 8.91, 9.28

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml) 中，作为 0.272 g/ml 的溶液使用。

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-[苯基(4-环己基-1-丁氧基-L-丙氨酰基)]磷酸酯。[Cf 1782].

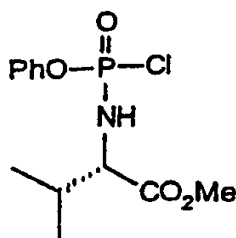


根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(3-环己基-1-丙氧基-L-丙氨酰基)氯代磷酸酯 14b (0.272 g/ml 的溶液 3.1ml, 2.1 mmol) 和干燥的 THF(8 ml) 制备该化合物。2.5 小时后，TLC (8 % MeOH 的 CHCl₃) 显示反应已完成。经柱层析纯化粗制残余物，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96) 作为洗脱剂，得到产物，为澄

清、无色油状物，将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后固化为灰白色泡沫状物(0.341 g, 0.5 mmol, 75 %).

δ_P ($CDCl_3$, 121 MHz) 3.89, 3.91; δ_H ($CDCl_3$, 300MHz) 0.65 (m, 2H, CH_2 -cPr), 0.86 (m, 2H, CH_2 -cPr), 1.21 (m, 8H, 4 x CH_2), 1.41 (m, 3H, CH_3 -ala), 1.65 (m, 8H, CH -cHx, 3 x CH_2 和 6' H_a), 2.81 (m, 1H, 6' H_b), 3.04 (m, 1H, CH -cPr), 3.19 (m, 1H, 4' H), 4.04 (m, 6H, NH -ala, CH -ala, OCH_2 和 5' H), 4.96 (bs, 1H, NH_2), 5.56 (m, 1H, 1' H), 5.92 (m, 1H, 3' H 和 NH -cPr), 6.11 (m, 1H, 2' H), 7.26 (m, 5H, Ar), 7.52 (d, 1H, 8H); δ_C ($CDCl_3$, 75 MHz) 6.37 (CH_2 -cPr), 20.10, 20.16 (CH_3 -ala), 22.00 (CH_2), 22.65 (CH -cPr), 25.34 (CH_2), 25.64 (CH_2), 27.77 (CH_2), 32.28 (CH -cHx), 33.48, 33.56 (6' C), 36.45 (CH_2), 44.58, 44.68 (4' C), 49.24 (CH -ala), 57.79, 57.84 (1' C), 64.69 (OCH_2), 67.84, 67.94 (5' C), 113.86 (5C), 119.10-119.19 (*p*-Ph), 123.86 (*o*-Ph), 128.62 (*m*-Ph), 130.11, 130.17 (3' C), 134.47, 134.57 (8C), 135.28, 135.39 (2' C), 149.65-149.74 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.26 (4C), 158.96 (2C), 172.54, 172.64 (C=O).

苯基(甲氧基-L-缬氨酰基)氯代磷酸酯。

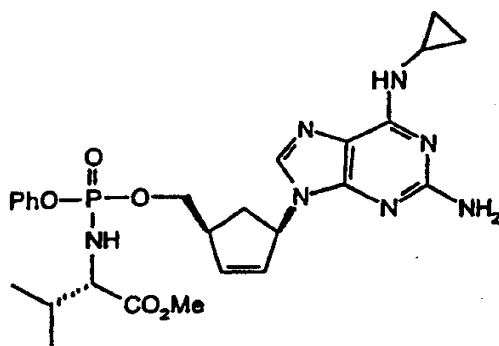


根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.45 ml, 3.0 mmol)、干燥的三乙胺(0.8 ml, 6.0 mmol)、L-缬氨酸甲酯盐酸盐(0.5 g, 3.0 mmol)和干燥的 DCM(60 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物，为澄清、无色油状物(0.922g, >100 %).

δ_P ($CDCl_3$, 121 MHz) 8.99, 9.37

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中，作为 0.184 g/ml 的溶液使用。

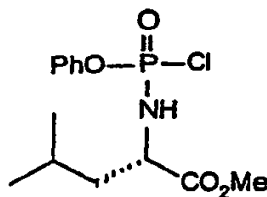
(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(甲氧基-L-缬氨酰基)磷酸酯][Cf 1686]



根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液：
1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(甲氧基缬氨酰基)氯代磷酸酯 15a (0.184 g/ml
的溶液 3.5ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(8 ml)制备该化合物。将反应混合物搅拌 16 小时，此后再加入 1.5 ml 15a 的溶液。将反应混合物再搅拌
4 小时。经柱层析纯化粗制残余物，用 MeOH:DCM(5 : 95)作为洗脱剂，
得到产物，为澄清、无色油状物，将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后
固化为白色泡沫状物(0.161 g, 0.3 mmol, 41 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 4.65, 4.74; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.66 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.94 [m, 8H, CH₂-cPr 和 CH(CH₃)₂], 1.71 (m, 1H, 6'H_a), 2.06 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 2.81 (m, 1H, 6'H_b), 3.04 (m, 1H, CH-cPr), 3.18 (m, 1H, 4'H), 3.52 (m, 1H, CH-val), 3.70 (d, 3H, OCH₃), 3.83 (m, 1H, NH-val), 4.22 (m, 2H, 5'H), 4.86 (bs, 2H, NH₂), 5.56 (m, 1H, 1'H), 5.74 (bs, 1H, NH-cPr), 5.93 (m, 1H, 3'H), 6.11 (m, 1H, 2'H), 7.27 (m, 5H, ArH), 7.52 (d, 1H, 8H); δ_C (CDCl₃, 75 MHz) 6.37 (CH₂-cPr), 16.36, 16.45 [CH(CH₃)₂], 22.65 (CH-cPr), 31.08, 31.16 [CH(CH₃)₂], 33.61 (6'C), 44.60, 44.70 (4'C), 51.05, 51.10 (OCH₃), 57.78 (1'C), 58.96, 59.01 (CH-val), 67.90 (5'C), 113.91 (5C), 119.03-119.13 (*o*-Ph), 123.80 (*p*-Ph), 128.58 (*m*-Ph), 130.05, 130.14 (3'C), 134.47 (8C), 135.27, 135.39 (2'C), 149.66-149.84 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.28 (4C), 158.96 (2C), 172.10, 172.19 (C=O); m/z (FAB) 556.2428 (MH⁺, C₂₆H₃₅N₇O₅P 理论值 556.2437).

苯基(甲氧基-L-亮氨酰基)氯代磷酸酯。

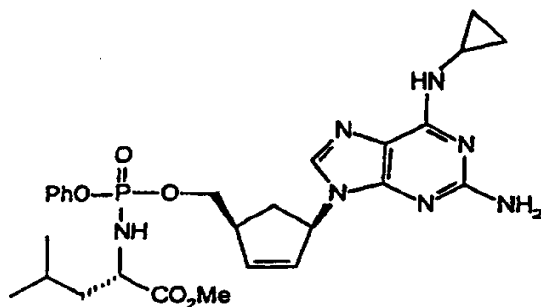


根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.41 ml, 2.8 mmol)、干燥的三乙胺(0.77 ml, 5.5 mmol)、L-亮氨酸甲酯盐酸盐(0.5 g, 2.8 mmol)和干燥的 DCM(60 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物，为澄清、浅黄色油状物(1.062g, >100 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 9.33, 9.51

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中，作为 0.212 g/ml 的溶液使用。

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(甲氧基-L-亮氨酰基)磷酸酯][Cf 1718]

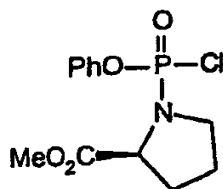


根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(甲氧基-L-亮氨酰基)氯代磷酸酯 16a (0.212 g/ml 的溶液 3.2ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(10 ml)制备该化合物。2 小时后，TLC(8 % MeOH 的 CHCl₃)显示反应完成。经柱层析纯化粗制残余物两次，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产物，为澄清、无色油状物，将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后固化为白色泡沫状物(0.211 g, 0.4 mmol, 53 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 3.98, 4.06; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.64 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.89 [m, 8H, CH₂-cPr 和 CH(CH₃)₂], 1.51 (m, 2H, CH₂-leu), 1.69 [(m, 2H, CH(CH₃)₂ 和 6'H_a], 2.80 (m, 1H, 6'H_b), 3.04 (m, 1H, CH-cPr), 3.16 (m, 1H, 4'H), 3.67 (m, 1H, CH-leu), 3.69 (d, 3H, OCH₃), 3.98 (m, 1H, NH-leu), 4.19 (m, 2H, 5'H), 4.97 (bs, 2H, NH₂), 5.55 (m, 1H, 1'H), 5.91 (m, 1H, NH-cPr 和 3'H), 6.09 (m, 1H, 2'H), 7.25 (m, 5H, ArH), 7.51 (d, 1H, 8H); δ_C (CDCl₃, 75 MHz) 6.37 (CH₂-cPr), 20.69, 20.82 (CH₃-leu), 22.69 (CH-cPr), 23.28, 23.41 [CH(CH₃)₂], 33.54 (6'C), 42.60-42.81 (CH₂-leu), 44.59, 44.70 (4'C), 51.19 (OCH₃), 52.07, 52.16 (CH-leu), 57.80 (1'C), 67.91, 67.98 (5'C), 113.88 (5C), 118.99-119.14 (*o*-Ph), 123.80 (*p*-Ph), 128.58 (*m*-Ph), 130.06, 130.14 (3'C), 134.53 (8C), 135.27, 135.34 (2'C), 149.68-149.76 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.28 (4C), 158.97 (2C), 173.12, 173.23 (C=O);

m/z (FAB) 570.2610 (MH⁺, C₂₇H₃₇N₇O₅P 理论值 570.2594).

苯基(甲氧基-L-脯氨酰基)氯代磷酸酯。

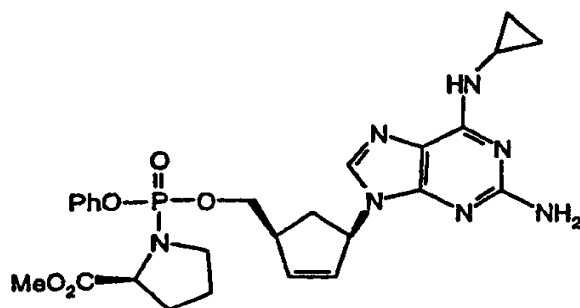


根据标准方法 3, 用二氯代磷酸苯酯(0.54 ml, 3.6 mmol)、干燥的三乙胺(1.0 ml, 7.2 mmol)、L-脯氨酸甲酯盐酸盐(0.6 g, 3.6 mmol)和干燥的 DCM(60 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物, 为澄清、无色油状物(1.24g, >100 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 9.02, 9.22

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中, 作为 0.248 g/ml 的溶液使用。

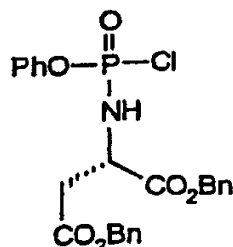
(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(甲氧基-L-脯氨酸基)磷酸酯][Cf 1719]



根据标准方法 4，用(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.2 g, 0.7 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液：
1.4 ml, 1.4 mmol)、苯基(甲氧基-L-脯氨酸基)氯代磷酸酯 17a (0.248 g/ml
的溶液 2.6ml, 2.1 mmol)和干燥的 THF(10 ml)制备该化合物。2 小时
后，TLC(8 % MeOH 的 CHCl₃)显示反应完成。经柱层析纯化粗制残余
物两次，用 MeOH:CHCl₃(4 : 96)作为洗脱剂，得到产物，为澄清、无
色油状物，将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后固化为白色泡沫状物
(0.168 g, 0.3 mmol, 44 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 2.83, 2.90; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.65 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.90 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.92 (m, 5H, CH₂CH₂-pro 和 6'_aH), 2.83 (m, 1H, 6'_bH), 3.04 (m, 1H, CH-cPr), 3.17 (m, 1H, 4'_H), 3.45 (m, 2H, N-CH₂-pro), 3.70 (d, 3H, OCH₃), 4.13 (m, 1H, CH-pro), 4.30 (m, 2H, 5'_H), 4.87 (bs, 2H, NH₂), 5.56 (m, 1H, 1'_H), 5.73 (bs, 1H, NH-cPr), 5.91 (m, 1H, 3'_H), 6.12 (m, 1H, 2'_H), 7.27 (m, 5H, ArH), 7.55 (d, 1H, 8H); δ_C (CDCl₃, 75 MHz) 6.42 (CH₂-cPr), 22.62 (CH-cPr), 23.91, 24.02 (CH₂-pro), 30.38, 30.49 (CH₂-pro), 33.54 (6'_C), 44.61, 44.72 (4'_C), 46.89 (N-CH₂), 51.07, 51.19 (OCH₃), 57.71, 57.80 (1'_C), 58.84, 58.92 (CH-pro), 67.67, 67.75 (5'_C), 113.87 (5C), 118.90-119.22 (*o*-Ph), 123.64, 123.73 (*p*-Ph), 128.55, 128.59 (*m*-Ph), 130.00 (3'_C), 134.46 (8C), 135.42, 135.63 (2'_C), 149.81, 149.90 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.20 (4C), 158.87 (2C), 172.72, 173.23 (C=O); *m/z* (FAB) 554.2283 (MH⁺, C₂₆H₃₃N₇O₅P 理论值 554.2281).

苯基(二苄基氧基-L-天冬氨酰基基)氯代磷酸酯。

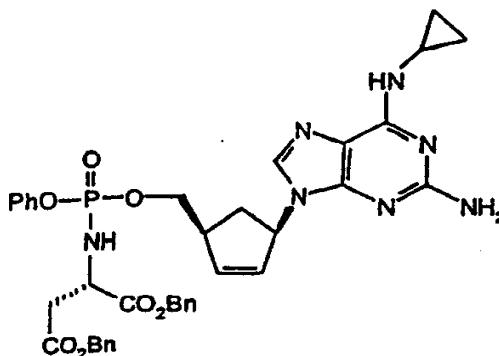


根据标准方法 3，用二氯代磷酸苯酯(0.45 ml, 3.0 mmol)、干燥的三乙胺(0.8 ml, 6.0 mmol)、L-天冬氨酸二苄基酯 *p*-甲苯磺酸盐(1.46 g, 3.0 mmol)和干燥的 DCM(60 ml, 总计)制备该化合物。得到粗制产物，为澄清、黄色油状物(0.8024g, 55 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 9.43, 9.58

将该产物重新溶于干燥的 THF(5 ml)中，作为 0.16 g/ml 的溶液使用。

(1*S*,4*R*)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基(二苄基氧基-L-天冬氨酰基)磷酸酯]. [Cf 1720].



根据标准方法 4，用(1*S*, 4*R*)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(0.157 g, 0.55 mmol)、^tBuMgCl(1.0M 于 THF 中的溶液: 1.1 ml, 1.1 mmol)、苯基(二苄基氧基-1-天冬氨酰基)氯代磷酸酯 18a (0.16 g/ml 的溶液 5.0ml, 1.6 mmol)和干燥的 THF(10 ml)制备该化合物。1.5 小时后，TLC(8 % MeOH 的 CHCl₃ 溶液)显示反应完成。经柱层析纯化粗制残余物两次，用 MeOH:CHCl₃ (3 : 97)作为洗脱剂，得到产物，

为澄清、无色油状物，将该油状物用乙醚研磨并共蒸发后固化为灰白色泡沫状物(0.284 g, 0.4 mmol, 70 %).

δ_P (CDCl₃, 121 MHz) 3.68, 4.24; δ_H (CDCl₃, 300MHz) 0.63 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.85 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.63 (m, 1H, 6'^aH_a), 2.71 (m, 1H, 6'^bH_b), 3.06 (m, 2H, CH-cPr 和 4'^aH), 4.14 (m, 2H, CH-asp, NH-asp), 4.34 (m, 2H, 5'^aH), 4.98 (bs, 2H, NH₂), 5.06 (d, 2H, OCH₂Ph), 5.13 (d, 2H, OCH₂Ph), 5.53 (m, 1H, 1'^aH), 5.88 (m, 2H, NH-cPr 和 3'^aH), 6.01 (m, 1H, 2'^aH), 7.25 (m, 15H, ArH), 7.49 (d, 1H, 8H); δ_C (CDCl₃, 75 MHz) 6.35 (CH₂-cPr), 22.64 (CH-cPr), 33.40 (6'^aC), 37.44, 37.60 (CH₂-asp), 44.50, 44.57 (4'^aC), 50.20, 50.33 (CH-asp), 57.79 (1'^aC), 65.77 (OCH₂Ph), 66.65 (OCH₂Ph), 67.86, 68.00 (5'^aC), 113.85 (5C), 119.09-119.34 (*o*-Ph), 123.92 (*p*-Ph), 127.34-127.55 (*m*-Ph 和 *m/p*-Bn), 128.61 (*o*-Bn), 130.06 (3'^aC), 134.00 (*ipso*-Bn), 134.03 (*ipso*-Bn), 134.61 (8C), 135.23, 135.27 (2'^aC), 149.47-149.91 (6C 和 *ipso*-Ph), 155.28 (4C), 158.95 (2C), 169.22, 169.43, 170.00, 170.29 (C=O).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基(2-甲基丙基)氧基丙氨酰基磷酸酯) CF 1672 .

该化合物经标准方法 4 制备，产率为 70 %.

δ_P 3.87, 3.91 .

δ_H 0.64 (2H, m, CH_aH_b, CH_aH_b, 环丙基), 0.92 (8H, m, CH_aH_b, CH_aH_b, 环丙基, CH(CH₃)₂), 1.42 (3H, m, CH₃ 丙氨酰基), 1.71 (1H, m, 6'-H_aH_b), 1.92 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.81 (1H, m, 6'-H_aH_b), 3.03 (1H, m, CH 环丙基), 3.19 (1H, m, 4'-H), 3.87 (3H, m, CH 丙氨酰基, CH₂CH(CH₃)₂), 4.09 (1H, m, NH 丙氨酰基), 4.20 (2H, m, 5'-H), 4.91 (2H, br, s, NH₂), 5.53 (1H, br m, 1'-H), 5.80 (1H, br s, NH-环丙基), 5.92 (1H, m, 3'-H), 6.12 (1H, m, 2'-H), 7.31 (5H, m, Ph-H), 7.48 (1H, br, d, 8H); δ_C 5.45 (CH₂-环丙基 x 2), 17.01 (CH(CH₃)₂), 19.23, 19.29 (Me 丙氨酰基), 21.74 (CH-环丙基), 25.72 (CH(CH₃)₂), 32.58, 32.64 (6'-C), 43.66, 43.

76 (4'-C), 48.35(CH 丙氨酰基), 56.90 (1'-C), 66.88, 66.96, 67.03 (5'-C),
69.57, 69.60 (CH₂CH(CH₃)₂), 118.17, 118.20, 118.24, 118.27 (*o*-Ph, 5-C),
122.94 (*p*-Ph), 127.70 (*m*-Ph), 129.19, 129.24 (3'-C), 134.35, 134.45 (8-C,
2'-C), 148.81, 148.72 (*i*-Ph), 149.62, 149.76 (6-C), 154.34 (4-C), 158.91,
5 158.96 (2-C), 171.68, 171.58 (C(O)丙氨酰基).

MS *m/e* 570.2505 (M⁺, C₂₇H₃₆N₇O₅P 理论值 570.2515).

HPLC *t_R* 33.11 分(0 % CH₃CN(0 分), 80 % CH₃CN(35 分), 80 %
CH₃CN(45 分), 0 % CH₃CN(55 分)).

10 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基(2,2-二甲基丙基)氧基丙氨酰基磷酸酯) CF 1673 .

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 94 %.

δ_p 3.88, 3.94 .

δ_H 0.61 (2H, m, CH_aH_b, CH_aH_b, 环丙基), 0.85 (2H, br m, CH_aH_b,
15 CH_aH_b, 环丙基), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.41 (3H, m, CH₃ 丙氨酰基), 1.70
(1H, m, 6'-H_aH_b), 2.78 (1H, m, 6'-H_aH_b), 3.03 (1H, m, CH 环丙基), 3.18
(1H, m, 4'-H), 3.81 (3H, m, CH 丙氨酰基, CH₂CH(CH₃)₂), 4.09 (1H, m,
NH 丙氨酰基), 4.20 (2H, m, 5'-H), 4.97 (2H, br, s, NH₂), 5.52 (1H, br m,
1'-H), 5.86 (1H, br s, NH-环丙基, 3'-H), 6.08 (1H, m, 2'-H), 7.25 (5H, m,
20 Ph-H), 7.48 (1H, br d, 8H).

δ_C 7.89 (CH₂-环丙基 x 2), 21.74, 21.77 (Me 丙氨酰基), 26.81(C(CH₃)₃),
24.21 (CH-环丙基), 31.90 (C(CH₃)₃), 35.06 (6'-C), 46.10, 46.20 (4'-C),
50.79, 50.83 (CH 丙氨酰基), 59.42 (1'-C), 66.35 (5'-C), 69.34, 69.41,
69.49 (CH₂C(CH₃)₃), 116.41 (5-C), 120.62, 120.66, 120.68, 120.72 (*o*-Ph),
25 125.39 (*p*-Ph), 130.15 (*m*-Ph), 131.61, 131.65 (3'-C), 136.82, 136.90 (8-C,
2'-C), 151.16, 151.25 (6-C, *i*-Ph), 156.78 (4-C), 158.91, 160.44 (2-C),
174.09, 174.20 (C(O)丙氨酰基).

ES+ *m/e* 584.2640 (MH⁺, C₂₈H₃₉N₇O₅P 理论值 584.2672).

HPLC t_R 34.97 分 (0 % CH_3CN (0 分), 80 % CH_3CN (35 分), 80 % CH_3CN (45 分), 0 % CH_3CN (55 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

5 O-(苯基(3-甲基丁基)氧基丙氨酰基磷酸酯) CF 1674

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 47%.

δ_p 3.87, 3.89 .

δ_H 0.57 (2H, m, CH_aH_b , CH_aH_b , 环丙基), 0.80 (8H, m, CH_aH_b , CH_aH_b , 环丙基 $CH(CH_3)_2$), 1.30 (3H, m, CH_3 丙氨酰基), 1.42 (2H, m, OCH_2CH_2),
10 1.62 (2H, m, $6'H_aH_b$, $CH(CH_3)_2$), 2.70 (1H, m, $6'-H_aH_b$), 2.92 (1H, br s, CH 环丙基), 3.07 (1H, m, $4'-H$), 3.88 (3H, m, CH 丙氨酰基, OCH_2CH_2), 4.07 (3H, m, NH 丙氨酰基, $5'-H$), 4.91 (2H, br s, NH_2), 5.48 (1H, br m, $1'-H$), 5.83 (2H, br s, NH-环丙基, $3'-H$), 6.03 (1H, m, $2'H$), 7.18 (5H, m, Ph-H), 7.42 (1H, br d, 8H).

15 δ_C 7.81 (CH_2 -环丙基 x 2), 21.49, 21.56 (Me 丙氨酰基), 22.79, 22.83 ($CH(CH_3)_2$), 24.10 ($CH(CH_3)_2$), 25.38 (CH-环丙基), 34.91, 34.99 (OCH_2CH_2), 37.54 ($6'-C$), 46.01, 46.11 ($4'-C$), 50.70 (CH 丙氨酰基), 59.25, 59.29 ($1'-C$), 64.63, 64.66 (OCH_2CH_2), 69.22, 69.30, 69.38 ($5'-C$), 116.17 (5-C), 120.53, 120.55, 120.59, 120.61 (*o*-Ph), 125.28 (*p*-Ph),
20 130.05 (*m*-Ph), 131.54, 131.60 ($3'-C$), 135.96 (8-C), 136.70, 136.81 ($2'-C$), 151.09, 151.17 (6-C, *i*-Ph), 156.68 (4-C), 160.34 (2-C), 173.94, 174.05 (C(O)丙氨酰基).

ES+ m/e 584.2664 (MH^+ , $C_{28}H_{39}N_7O_5P$ 理论值 584.2672).

HPLC t_R 38.51 分 (0 % CH_3CN (0 分), 80 % CH_3CN (35 分), 80 %
25 CH_3CN (45 分), 0 % CH_3CN (55 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-(苯基(环庚烷基)氧基丙氨酰基磷酸酯) CF 1752

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 41 %。

δ_p 3.96, 3.98 .

5 δ_H 0.68 (2H, m, CH_aH_b , $CH_a \cdot H_b$, 环丙基), 0.99 (2H, m, CH_aH_b , $CH_a \cdot H_b$, 环丙基), 1.36 (5H, m, CH_3 丙氨酰基, 5''- H_aH_b , 6''- H_aH_b), 1.80 (11H, m, 6'- H_aH_b , 2''-H, 3''-H, 4''-H, 7''-H, 5''- H_aH_b , 6''- H_aH_b), 2.80 (1H, m, 6'- H_aH_b), 3.12 (1H, br s, CH 环丙基), 3.22 (1H, m, 4'-H), 3.97 (2H, m, CH 丙氨酰基, NH 丙氨酰基), 4.20 (2H, m, 5'-H), 4.95 (1H, m, O-CH), 5.18
10 (2H, br s, NH_2), 5.57 (1H, br m, 1'-H), 5.90 (1H, m, 3'-H), 6.12 (1H, m, 2'-H), 6.25 (1H, br s, NH 环丙基), 7.25 (5H, m, Ph-H), 7.51 (1H, br d, 8H).

δ_C 15.08 (CH_2 -环丙基 x 2), 28.76, 28.82 (Me 丙氨酰基), 30.40, 30.44 (3''-C, 6''-C), 24.10 ($CH(CH_3)_2$), 31.57 (CH-环丙基), 35.87 (4''-C, 5''-C),
15 41.26, 41.29, 41.31, 41.36 (6'-C), 42.24 (2''-C, 7''-C), 53.32, 53.42 (4'-C), 58.08 (CH 丙氨酰基), 61.15 (1'-C), 66.62 (5'-C), 116.17 (5-C), 127.81, 127.85, 127.88, 127.91 (*o*-Ph), 132.54 (*p*-Ph), 137.32, 137.49 (*m*-Ph), 138.75 (3'-C), 143.21 (8-C), 144.13, 144.22 (2'-C), 158.40, 158.49 (6-C, *i*-Ph), 164.42 (4-C), 167.41 (2-C), 180.47, 180.51, 180.59 (C(O)丙氨酰基).
20

ES+ m/e 632.2719 ($M[Na]^+$, $C_{30}H_{40}N_7O_5NaP$ 理论值 632.2726).

HPLC t_R 41.92 分(0 % CH_3CN (0 分), 80 % CH_3CN (35 分), 80 % CH_3CN (45 分), 0 % CH_3CN (55 分)).

25 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-(苯基二乙氧基天冬氨酰基磷酸酯) CF 1714

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 54 %。

δ_p 3.76, 4.19 .

δ_{H} 0.62 (2H, m, CH_aH_b , CH_aH_b ·环丙基), 0.88 (2H, m, CH_aH_b , CH_aH_b ·环丙基), 1.25 (6H, m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ 天冬氨酸酯基 x 2), 1.68 (1H, m, 6'- H_aH_b), 2.75 (2H, m, $\text{-(CO)-CH}_a\text{H}_b$ 天冬氨酸酯基, 6'- H_aH_b), 2.97 (2H, m, CH 环丙基, $\text{-(CO)-CH}_a\text{H}_b$ 天冬氨酸酯基), 3.16 (1H, m, 4'-H), 4.15 (8H, m, CH 天冬氨酸酯基, $\text{CH}_2\text{-O}$ 天冬氨酸酯基 x 2, NH 天冬氨酸酯基, 5'-H), 4.90 (2H, br s, NH_2), 5.52 (1H, br m, 1'-H), 5.80 (1H, br s, NH-环丙基), 5.90 (1H, m, 3'-H), 6.08 (1H, m, 2'-H), 7.21 (5H, m, Ph-H), 7.48 (1H, br d, 8H).

δ_{C} 8.65 (CH_2 -环丙基 x 2), 15.31 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ 天冬氨酸酯基 x 2), 24.92 (CH-环丙基), 35.72((CO-CH_2 天冬氨酸酯基), 39.74, 39.91 (6'-C), 46.82, 46.90 (4'-C), 52.41, 52.47 (CH 天冬氨酸酯基), 60.11 (1'-C), 62.22 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-(CO)CH}_2$ 天冬氨酸酯基), 63.15 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-(CO)CH}$ 天冬氨酸酯基), 70.14, 70.27, 70.35(5'-C), 116.12 (5-C), 121.33, 121.40, 121.49, 121.55 (*o*-Ph), 126.15 (*p*-Ph), 130.86 (*m*-Ph), 132.36 (3'-C), 136.90 (8-C), 137.54 (2'-C), 151.81, 151.85 (6-C, *i*-Ph), 157.39 (4-C), 161.01 (2-C), 171.67, 171.81 (C(O)CH_2 天冬氨酸酯基), 172.38, 172.48, 172.52, 172.62 (C(O) 天冬氨酸酯基).

ES+ m/e 614.2393 (MH^+ , $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_7\text{P}$ 理论值 614.2492).

HPLC t_{R} 30.37 分(0 % CH_3CN (0 分), 80 % CH_3CN (35 分), 80 % CH_3CN (45 分), 0 % CH_3CN (55 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基甲氧基甲硫氨酰基磷酸酯) CF 1715

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 49 %.

δ_{p} 3.90, 4.03 .

δ_{H} 0.61 (2H, m, CH_aH_b , CH_aH_b ·环丙基), 0.86 (2H, m, CH_aH_b , CH_aH_b ·环丙基), 1.71 (1H, m, CH- CH_aCH_b 甲硫氨酰基), 1.90 (1H, m, CH- CH_aCH_b 甲硫氨酰基), 2.01 (3H, d, $\text{CH}_3\text{-S-}$), 2.30 (1H, m, 6'- H_aH_b), 2.47 (2H, m, 5'- CH_2), 2.78 (1H, m, 6'- H_aH_b), 2.97 (1H, br m, CH 环丙基), 3.14

(1H, m, 4'-H), 3.70 (3H, d, CH₃-O-), 3.80 (1H, m, CH 甲硫氨酰基), 4.17 (3H, m, NH 甲硫氨酰基, 5'-H), 4.89 (2H, br s, NH₂), 5.49 (1H, m, 1'-H), 5.80 (1H, br s, NH-环丙基), 5.90 (1H, m, 3'-H), 6.08 (1H, m, 2'-H), 7.24 (5H, m, Ph-H), 7.43 (1H, br d, 8H).

5 δ_c 6.52 (CH₂-环丙基 x 2), 14.42, 14.47 (CH₃-S-), 22.81 (CH-环丙基), 28.63, 28.78 (S-CH₂), 32.62, 32.73, 32.81 (CH-CH₂-甲硫氨酰基), 33.65 (6'-C), 44.73, 44.83 (4'-C), 51.67 (CH 甲硫氨酰基), 57.99 (1'-C), 68.13, 68.20, 68.27 (5'-C), 114.03 (5-C), 119.15, 119.22, 119.24, 119.30 (*o*-Ph), 124.05, 124.10 (*p*-Ph), 128.80 (*m*-Ph), 130.26, 130.30 (3'-C), 134.72 (8-C),
10 135.42, 135.47(2'-C), 149.76, 149.80, 149.84, 149.89 (*i*-Ph), 150.08 (6-C), 155.38 (4-C), 159.06 (2-C), 172.25, 172.28, 172.32, 172.36 (C(O)),
ES+ *m/e* 588.2053 (MH⁺, C₂₆H₃₄N₇O₅PS 理论值 588.2080).
HPLC *t_R* 29.64 分(0 % CH₃CN(0 分), 80 % CH₃CN(35 分), 80 % CH₃CN(45 分), 0 % CH₃CN(55 分)).

15

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基甲氧基色氨酰基磷酸酯) CF 1750

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 70 %.

δ_p 3.88, 4.01 .

20

δ_H 0.68 (2H, m, CH_aH_b, CH_a·H_b·环丙基), 0.92 (2H, m, CH_aH_b, CH_a·H_b·环丙基), 1.53 (1H, m, 6'-H_aH_b), 2.68 (1H, m, 6'-H_aH_b), 2.99 (2H, br m, CH 环丙基, 4'-H), 3.22 (2H, m, CH₂-Trp), 3.66 (3H, d, CH₃-O-), 3.93 (3H, m, NH Trp, 5'-H), 4.35 (1H, m, CH Trp), 4.94 (2H, br s, NH₂), 5.49 (1H, m, 1'-H), 5.87 (2H, m, NH-环丙基, 3'-H), 5.97 (1H, m, 2'-H), 7.01 (1H, m, 6''-H), 7.26 (7H, m, Ph-H, 4''-H, 5''-H), 7.46 (1H, m, 7''-H), 7.25 (1H, m, 2''-H), 8.63 (1H, br d, 8H).

25

δ_c 7.81 (CH₂-环丙基 x 2), 24.10 (CH-环丙基), 34.86, 34.91 (6'-C), 45.81, 45.90, 46.00 (4'-C), 52.97 (CH Trp), 59.24, 59.29 (1'-C), 69.14, 69.20 (5'-C), 109.86, 110.11 (3''-C), 111.72 (7''-C), 118.91 (5-C), 119.95,

120.04 (4''-C, 5''-C), 120.40, 120.47, 120.57, 120.63 (*o*-Ph), 122.49, 122.56 (6''-H), 123.70 (2''-C), 125.23, 125.29 (*p*-Ph), 127.79, 127.98 (9''-C), 130.04 (*m*-Ph), 131.27 (3'-C), 136.08 (8-C), 136.50, 136.55, 136.76, 136.87(2'-C, 8''-C), 151.05, 151.14, 151.17, 151.26 (*i*-Ph, 6-C), 156.68 (4-C), 160.35 (2-C), 173.58, 173.66 (C(O)).

ES+ m/e 643.2432 (MH^+ , $C_{32}H_{36}N_8O_5P$ 理论值 643.2546).

HPLC t_R 31.46 分(0 % CH_3CN (0 分), 80 % CH_3CN (35 分), 80 % CH_3CN (45 分), 0 % CH_3CN (55 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基甲氧基异亮氨酰基磷酸酯) CF 1751

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 60 %.

δ_p 4.48, 4.54 .

δ_H 0.68 (2H, m, CH_aH_b , CH_aH_b ·环丙基), 0.91 (8H, m, CH_aH_b , CH_aH_b ·环丙基, $CH_3 \times 2$ 异亮氨酰基), 1.15 (1H, m, CH_aCH_b , 异亮氨酰基), 1.45 (1H, m, CH_aCH_b , 异亮氨酰基), 1.75 (2H, m, 6'- H_aH_b , CH_3CH), 2.83 (1H, m, 6'- H_aH_b), 3.05 (2H, br m, CH 环丙基), 3.19 (1H, m, 4'-H), 3.62 (1H, m, NH 异亮氨酰基), 3.71(3H, d, CH_3 -O-), 3.88 (1H, m, CH 异亮氨酰基), 4.21 (2H, m, 5'-H), 4.91 (2H, br s, NH_2), 5.55 (1H, m, 1'-H), 5.81 (1H, br s, NH-环丙基), 5.93 (1H, m, 3'-H), 6.12 (1H, m, 2'-H), 7.28 (5H, m, Ph-H), 7.52 (1H, br d, 8H).

δ_C 7.82 (CH_2 -环丙基 $\times 2$), 11.89 (CH_3CH_2), 15.72 (CH_3CH), 24.08 (CH-环丙基), 25.04, 25.13 (CH_3CH_2), 34.99 (6'-C), 39.49, 39.56, 39.64 (CH_2CH), 46.04, 46.14 (4'-C), 52.46, 52.50 (CH 异亮氨酰基), 59.24, 59.44, 59.54 (1'-C), 69.34 (5'-C), 116.12 (5-C), 120.47, 120.53, 120.58 (*o*-Ph), 125.27 (*p*-Ph), 130.03 (*m*-Ph), 131.50, 131.57 (3'-C), 136.04 (8-C), 136.84, 136.74 (2'-C), 151.10, 151.18, 151.27 (*i*-Ph, 6-C), 156.69 (4-C), 161.06, 161.09, 161.35, 161.41 (2-C), 173.48, 173.53 (C(O)),

ES+ m/e 570.2496 (MH^+ , $C_{27}H_{37}N_7O_5P$ 理论值 570.2594).

HPLC t_R 32.83, 33.14 分(0 % CH₃CN(0 分), 80 % CH₃CN(35 分), 80 % CH₃CN(45 分), 0 % CH₃CN(55 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

5 O-(苯基二甲氧基谷氨酰基磷酸酯) CF 1749

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 38 %.

δ_p 3.99 .

δ_H 0.68 (2H, m, CH_aH_b, CH_a·H_b·环丙基), 0.91 (2H, m, CH_aH_b, CH_a·H_b·环丙基), 1.73 (1H, m, 6'-H_aH_b), 2.12 (1H, m, C(O)CH₂CH_aH_b), 2.38 (2H, m, C(O)CH₂), 2.82 (1H, m, 6'-H_aH_b), 3.05 (1H, m, CH 环丙基), 3.18 (1H, m, 4'-H), 3.68 (3H, s, MeOC(O)CH₂), 3.72 (3H, s, MeOC(O)CH), 3.85 (1H, m, NH glutyl), 4.10 (1H, m, CH glutyl), 4.21 (2H, m, 5'-H), 4.95 (2H, br s, NH₂), 5.57 (1H, br m, 1'-H), 5.88 (1H, br s, NH-环丙基), 5.95 (1H, m, 3'-H), 6.10 (1H, m, 2'-H), 7.25 (5H, m, Ph-H), 7.54 (1H, br s, 8H).

15 δ_C 7.82 (CH₂-环丙基 x 2), 24.12 (CH-环丙基), 29.66, 29.73, 29.88 (C(O)CH₂CH₂), C(O)CH₂CH₂), 34.91 (6'-C), 46.02, 46.12 (4'-C), 52.19 (CH₃OC(O)CH₂CH₂), 54.17, 54.28 (CH₃OC(O)CH₂), 54.17 (CH glutyl), 59.31 (1'-C), 69.50 (5'-C), 115.42 (5-C), 120.48, 120.51, 120.55, 120.58 (*o*-Ph), 125.39 (*p*-Ph), 130.09, 130.22 (*m*-Ph), 131.55, 131.60 (3'-C), 136.13 (8-C), 1136.68, 136.77 (2'-C), 150.98, 151.05, 151.13 (6-C), 151.76 (*i*-Ph), 156.65 (4-C), 160.99, 161.02, 161.08, 161.12 (2-C), 173.33, 173.43 (C(O) x 2 glutyl).

ES+ m/e 600.2216 (MH⁺, C₂₇H₃₅N₇O₇P 理论值 600.2335).

25 HPLC t_R 27.25 分(0 % CH₃CN(0 分), 80 % CH₃CN(35 分), 80 % CH₃CN(45 分), 0 % CH₃CN(55 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-(苯基(甲氧基- α -乙基甘氨酰基磷酸酯) CF 1783

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 44 %.

δ_p 4.10 .

δ_H 0.59 (2H, m, CH_aH_b , CH_aH_b -环丙基), 0.83 (5H, br m, CH_aH_b , CH_aH_b -环丙基, CH_3-CH_2), 1.68 (3H, m, CH_3-CH_2 , 6'- H_a), 2.69 (1H, m, 6'- H_aH_b), 2.91 (1H, m, 4'-H), 3.06 (1H, m, CH 环丙基), 3.58 (3H, d, J 3.0, MeO), 3.90 (2H, m, NH 甘氨酸酰基, CH 甘氨酸酰基), 4.07 (2H, m, 5'-H), 5.02 (2H, br s, NH_2), 5.42 (1H, m, 1'-H), 5.75 (1H, m, 3'-H), 5.98 (1H, m, 2'-H), 6.03 (1H, m, NH 环丙基), 7.18 (5H, m, Ph-H), 7.41 (1H, br d, 8H).

δ_C 7.76 (CH_2 -环丙基 x 2), 9.68, 9.76 (CH_3CH_2), 24.12 (CH-环丙基), 28.05 (CH_3CH_2), 35.01 (6'-C), 46.02, 46.13 (4'-C), 52.70, 52.73 (CH_3O), 56.02 (1'-C), 59.25 (CH-ala), 69.38 (5'-C), 116.10 (5-C), 120.48, 120.50, 120.55, 120.57 (*o*-Ph), 125.27 (*p*-Ph), 130.04 (*m*-Ph), 131.51 (3'-C), 135.86 (8-C), 136.86 (2'-C), 151.08, 151.13, 151.22 (6-C, *i*-Ph), 156.67 (4-C), 160.40 (2-C), 173.84, 173.87, 173.92 (C(O) 丙氨酸酰基).

ES+ m/e 564.2094 ($M[Na]^+$, $C_{25}H_{32}N_7O_5NaP$ 理论值 564.2100).

HPLC t_R 16.82, 16.84 分(0 % CH_3CN (0 分), 80 % CH_3CN (15 分), 80 % CH_3CN (25 分), 0 % CH_3CN (35 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-(苯基(甲氧基- α -苯基(RS)甘氨酸酰基磷酸酯) CF 1784

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 46 %.

δ_p 3.18, 3.28, 3.42, 4.29 .

质子和碳 NMR 得到复杂的光谱, 与所述外消旋的产物一致.

ES+ m/e 612.2086 ($M[Na]^+$, $C_{29}H_{32}N_7O_5NaP$ 理论值 612.2100).

HPLC t_R 17.63, 18.50 分(0 % CH_3CN (0 分), 80 % CH_3CN (15 分), 80 % CH_3CN (25 分), 0 % CH_3CN (35 分)). (由 HPLC 证明 1:1.08 外消旋化).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-(苯基(甲氧基- α -丁基甘氨酸基磷酸酯) CF 1786

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 51%*.

δ_p 4.10, 4.16 .

- 5 δ_H 0.51 (2H, m, CH_aH_b , CH_aH_b , 环丙基), 0.72 (5H, br m, CH_aH_b , CH_aH_b , 环丙基, CH_3-CH_2), 1.18 (4H, m, $CH_3-CH_2-CH_2-$), 1.54 (3H, m, CH_2-CH_2-O , 6'- H_aH_b), 2.73 (1H, m, 6'- H_aH_b), 2.93 (1H, m, 4'-H), 3.09 (1H, m, CH 环丙基), 3.52 (1H, m, CH 甘氨酸基), 3.62 (3H, s, MeO), 3.87 (1H, m, NH 甘氨酸基), 4.12 (2H, m, 5'-H), 4.75 (2H, br s, NH_2),
- 10 5.45 (1H, m, 1'-H), 5.79 (2H, br s, NH-环丙基 3'-H), 6.00 (1H, m, 2'-H), 7.20 (5H, m, Ph-H), 7.42 (1H, br d, 8H).
- δ_C 7.76 (CH_2 -环丙基 x 2), 14.23 (CH_3CH_2), 22.56 (CH_3CH_2), 24.14 (CH-环丙基), 27.43, 27.50 ($CH_3CH_2CH_2$), 34.50, 34.58 (CH_2CH_2O), 35.01 (6'-C), 46.02, 46.12 (4'-C), 52.66, 52.68 (CH_3O), 54.87, 54.94 (1'-C),
- 15 59.20 (CH-ala), 69.30, 69.37 (5'-C), 115.18 (5-C), 120.29, 120.42, 120.50, 120.57 (*o*-Ph), 125.21 (*p*-Ph), 130.00 (*m*-Ph), 131.51, 131.54 (3'-C), 135.86 (8-C), 136.71, 136.76 (2'-C), 151.12, 151.16, 151.20, 151.25 (6-C, *i*-Ph), 156.73 (4-C), 160.49, 160.96 (2-C), 174.19, 174.26 (C(O)甘氨酸基).
- 20 ES+ m/e 592.2428 ($M[Na]^+$, $C_{17}H_{36}N_7O_5NaP$ 理论值 592.2413).
- HPLC t_R 18.34, 18.41 分和 16.64 分(6:1)(0 % CH_3CN (0 分), 80 % CH_3CN (35 分), 80 % CH_3CN (45 分), 0 % CH_3CN (55 分)).
- *注: 化合物分离为在氨基酸残基 α -碳上 6:1(S:R)的立体异构体的混合物。在所述 ^{31}P NMR 光谱中, 相对于包含非对映体的次要的构型(R)氨基酸残基的其它共振信号在 4.35 和 5.18 .
- 25

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-(苯基(甲氧基- α -丙基甘氨酸基磷酸酯) CF 1785

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 50%.

δ_p 4.14, 4.21 .

5 δ_H 0.62 (2H, m, CH_aH_b , $CH_a'H_b'$, 环丙基), 0.86 (5H, br m, CH_aH_b , $CH_a'H_b'$, 环丙基, CH_3-CH_2), 1.32 (2H, m, CH_3-CH_2 -), 1.63 (3H, m, CH_3-CH_2 , 6'- H_aH_b), 2.79 (1H, m, 6'- H_aH_b), 3.03 (1H, m, 4'-H), 3.18 (1H, m, CH 环丙基), 3.71 (3H, d, J 3.0, MeO), 3.97 (1H, m, CH 甘氨酸基), 4.15 (3H, m, 5'-H, NH 甘氨酸基), 5.09 (2H, br s, NH_2), 5.55 (1H, m, 1'-H),
10 5.90 (1H, m, 3'-H), 6.08 (2H, m, 2'-H, NH 环丙基), 7.23 (5H, m, Ph-H), 7.52 (1H, br d, 8H).

δ_C 7.55 (CH_2 -环丙基 x 2), 13.98 (CH_3CH_2), 18.62, 18.70 (CH_3CH_2), 24.15 (CH-环丙基), 35.00 (6'-C), 36.89, 36.96 (CH_2CH_2O), 46.02, 46.12 (4'-C), 52.68 (CH_3O), 54.70, 54.77 (1'-C), 59.21 (CH-ala), 69.31, 69.38 (5'-C),
15 115.24 (5-C), 120.45, 120.51, 120.57 (*o*-Ph), 125.22 (*p*-Ph), 130.01 (*m*-Ph), 131.54 (3'-C), 135.89 (8-C), 136.72, 136.78 (2'-C), 151.11, 151.16, 151.20, 151.25 (6-C, *i*-Ph), 156.72 (4-C), 160.45, 160.95 (2-C), 174.18, 174.25 (C(O)丙氨酸基).

ES+ m/e 578.2259 ($[M[Na]^+$, $C_{26}H_{34}N_7O_5NaP$ 理论值 578.2257).

20 HPLC t_R 17.57 分(0 % CH_3CN (0 分), 80 % CH_3CN (35 分), 80 % CH_3CN (45 分), 0 % CH_3CN (55 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-((*p*-(2'',2'')-二甲氧基丙酸甲酯)-苯基)甲氧基丙氨酸基磷酸酯) CF

25 1671

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 24 %.

δ_p 3.72, 3.84 .

δ_H 0.56 (2H, m, CH_aH_b , $CH_a'H_b'$, 环丙基), 0.79 (2H, m, CH_aH_b , $CH_a'H_b'$,

环丙基), 1.30 (3H, m, CH₃ 丙氨酰基), 1.63 (1H, m, 6'-H_aH_b), 2.70 (1H, m, 6'-H_aH_b), 2.95 (1H, br s, 4'-H), 3.07 (3H, m, CH 环丙基, Ph-CH₂-), 3.26 (6H, s, (OMe)₂), 3.52 (3H, s, C(OMe)₂COOMe), 3.61 (3H, s, COOMe 丙氨酰基), 3.84-4.08 (4H, m, CH 丙氨酰基, NH 丙氨酰基, 5'-H), 4.99 (2H, br s, NH₂), 5.46 (1H, br m, 1'-H), 5.81 (1H, br s, 3'-H), 6.02 (2H, m, 3'-H, NH-环丙基), 6.02 (1H, m, 2'-H), 7.02 (4H, m, Ph-H), 7.45 (1H, br d, 8H).

δ_c 7.77 (CH₂-环丙基 x 2), 21.37 (Me 丙氨酰基), 24.01 (CH-环丙基), 34.89 (6'-C), 39.55 (Ph-CH₂), 45.97, 46.09 (4'-C), 50.53((MeO)₂, CH₃OO 丙氨酰基), 52.65 (C(OMe)₂COOMe), 59.28 (1'-C), 69.29 (5'-C), 103.27 (C(OMe)₂), 120.31, 120.38 (*o*-Ph), 122.94 (*p*-Ph), 131.35 (*m*-Ph), 131.39 (3'-C), 136.79 (8-C, 2'-C), 150.14, 150.05 (*i*-Ph, 6-C), 152.12 (4-C), 160.24 (2-C), 169.08 (C(OMe)₂COOMe), 174.36, 174.46 (C(O)丙氨酰基).

ES+ m/e 696.2531([M]⁺, C₃₀H₄₀N₇O₉NaP 理论值 696.2523).

HPLC t_R 29.02 分(0 % CH₃CN(0 分), 80 % CH₃CN(35 分), 80 % CH₃CN(45 分), 0 % CH₃CN(55 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-((*p*-甲氧基苯基)甲氧基丙氨酰基磷酸酯) CF 1815

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 23 %.

δ_p 4.23, 4.28 .

δ_H 0.72(2H, m, CH_aH_b, CH_{a'}H_{b'}, 环丙基), 1.0 (2H, m, CH_aH_b, CH_{a'}H_{b'}, 环丙基), 1.48 (3H, m, CH₃ 丙氨酰基), 1.82 (1H, m, 6'-H_aH_b), 2.80 (1H, m, 6'-H_aH_b), 3.11 (1H, br s, 4'-H), 3.25 (1H, m, CH 环丙基), 3.67 (1H, m, NH 丙氨酰基), 3.77 (3H, s, COOMe 丙氨酰基), 3.89 (3H, s, MeO-Ar), 4.14 (1H, m, CH 丙氨酰基), 4.30 (2H, m, 5'-H), 4.94 (2H, br s, NH₂), 5.65 (1H, br m, 1'-H), 5.83 (1H, br s, NH-环丙基), 6.00 (1H, m, 3'-H), 6.17

(1H, m, 2'-H), 6.92 (2H, m, *m*-Ar), 7.23 (2H, m, *o*-Ar), 7.63 (1H, s, 8H).

δ_c 7.81 (CH₂-环丙基 x 2), 21.46, 21.52 (Me 丙氨酰基), 24.00 (CH-环丙基), 34.96 (6'-C), 46.04, 46.14 (4'-C), 50.64 (CH₃OO 丙氨酰基), 52.89 (CH-丙氨酰基), 56.02 (CH₃O-Ar), 59.28 (1'-C), 69.30 (5'-C), 114.98 (*m*-Ph, 5-C), 121.42, 121.46, 121.52 (*o*-Ph), 131.52, 131.56 (3'-C), 135.98 (2'-C), 136.76, 136.87 (*i*-Ph), 144.61 (8-C), 156.71 (4-C), 157.01 (*p*-Ar), 161.40, 160.99 (2-C), 174.39, 174.50 (C(O)丙氨酰基).

HPLC t_R 16.28 (0 % CH₃CN(0 分), 80 % CH₃CN(15 分), 80 % CH₃CN(25 分), 0 % CH₃CN(35 分)).

10

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-((*p*-丙氧基苯基)甲氧基丙氨酰基磷酸酯) CF 1816

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 56 %.

δ_p 4.33, 4.41 .

15

δ_H 0.62 (2H, m, CH_aH_b, CH_a'H_b', 环丙基), 0.82 (2H, m, CH_aH_b, CH_a'H_b', 环丙基), 1.03 (3H, t, J 6.0, CH₃-CH₂), 1.39 (3H, m, CH₃ 丙氨酰基), 1.66 (1H, m, 6'-H_aH_b), 1.80 (2H, h, J 6.0, CH₃-CH₂), 2.79 (1H, m, 6'-H_aH_b), 3.01 (1H, br s, 4'-H), 3.12 (1H, m, CH 环丙基), 3.72 (3H, s, COOMe 丙氨酰基), 3.89 (2H, t, J 6.0, CH₂-O), 4.04 (2H, m, CH 丙氨酰基, NH 丙氨酰基), 4.17 (2H, m, 5'-H), 5.10 (2H, br s, NH₂), 5.52 (1H, br m, 1'-H), 5.51 (1H, br s, NH-环丙基), 5.89 (1H, m, 3'-H), 6.04 (1H, m, 2'-H), 6.81 (2H, m, *m*-Ar), 7.11 (2H, m, *o*-Ar), 7.51 (1H, s, 8H).

20

δ_c 7.77 (CH₂-环丙基 x 2), 10.91 (CH₃-CH₂), 21.39, 21.46 (Me 丙氨酰基), 22.97 (CH₃-CH₂), 24.14 (CH-环丙基), 34.96 (6'-C), 46.02, 46.13 (4'-C), 50.57, 50.65 (CH₃OO 丙氨酰基), 52.85, 52.87 (CH-丙氨酰基), 53.89 (), 59.25 (1'-C), 69.16, 69.24, 69.33 (5'-C), 70.30 (CH₂-O), 115.24, 115.26 (5-C), 115.57 (*m*-Ph), 121.37, 121.40, 121.43, 121.46 (*o*-Ph), 131.51, 131.57 (3'-C), 135.93 (2'-C), 136.77, 136.85 (*i*-Ph), 144.47, 144.55 (8-C),

25

156.54, 156.73 (4-C), 160.45 (*p*-Ar), 160.91 (2-C), 174.48, 174.59 (C(O)丙氨酰基).

HPLC t_R 分(0 % CH₃CN(0分), 80 % CH₃CN(15分), 80 % CH₃CN(25分), 0 % CH₃CN(35分)).

5

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[4-羟基乙酰苯-(甲氧基-L-丙氨酰基)]-氨基磷酸酯 Cf 1794

该化合物经标准方法 4 制备。经柱层析将粗制残余物纯化两次, 用 MeOH:CHCl₃(3 % : 97)和 MeOH:EtAc (5 : 95)为洗脱剂, 得到产物, 为白色泡沫状物(30 mg, 17 mmol, 15 %).

10

δ_p 3.496 .

δ_H 0.66 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.85 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.33 (m, 3H, CH₃-CH), 1.7 (m, 1H, H'6), 2.53 (s, 3H, CH₃-COPh), 2.8 (m, 1H, H'6), 2.9 (m, 1H, CH-cPr), 3.1 (m, 1H, H'4), 3.6 (s, 3H, CH₃-O), 3.9 (m, 1H, CH₃-CH), 4.1 (m, 2H, H'5), 4.9 (m, 2H, NH₂), 5.5 (m, 1H, H'1), 5.85 (m, 1H, H'3), 6.1 (m, 2H, H'2, NHcPr), 7.2 (dd, 2H, *o*-Ar), 7.5 (m, 1H, H8), 7.8 (dd, 2H, *p*-Ar).

15

δ_C 6.371 (CH₂cPr), 20 (CH-CH₃aa), 21.671 (NHCH₃), 25 (CH₃CO), 33.458 (C'6), 44.55 (C'4), 49.5 (CHaa), 51.4 (OCH₃), 57.9 (C'1), 67.9 (C' 5), 113.787 (C5), 120 (*o*-Ar), 122.22 (*p*-Ar), 128.743 (*m*-Ar), 130 (C'3), 134.53 (C'2), 135.31 (C8), 150.31 (*i*-Ar), 155.18 (C6), 156.342 (C2), 158.8 (C4), 173.004 (COOCH₃), 198 (CO-Ar).

20

HPLC t_R 15.976 分 (0 % CH₃CN(0分), 80 % CH₃CN(15分), 80 % CH₃CN(25分), 0 % CH₃CN(35分)).

25

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[4-正-丁基苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)]-磷酸酯 Cf 1795

经柱层析将粗制残余物纯化两次, 用 MeOH:CHCl₃(3 % : 97)和 MeOH: CH₂Cl₂(5 : 95)为洗脱剂, 得到产物, 为白色泡沫状物(15 mg,

0.025 mmol, 4 %).

δ_p 3.93-4.00 .

δ_H 0.66 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.85 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.1 (m, 3H, CH₃-CH₂),
1.2 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.33 (m, 3H, CH₃-CH), 1.7 (m, 1H, H'6), 2.5 (m,
5 2H, CH₂-Ar), 2.8 (m, 1H, H'6), 2.9 (m, 1H, CH-cPr), 3.1 (m, 1H, H'4), 3.6
(s, 3H, CH₃-O), 3.9 (m, 1H, CH₃-CH), 4.1 (m, 2H, H'5), 4.9 (m, 2H, NH₂),
5.5 (m, 1H, H'1), 5.85 (m, 1H, H'3), 6.1 (m, 2H, H'2, NHcPr), 7.2 (dd, 2H,
o-Ar), 7.5 (m, 1H, H8), 7.8 (dd, 2H, *p*-Ar).

δ_C 6.371 (CH₂cPr), 14.345 (CH₃-CH₂), 21.49 (CH-CH₃aa), 22.66 (CH₂-
10 CH₃), 21.671 (NHCH₃), 30.127 (CH₂-CH₂-CH₂), 33.458 (C'6), 34.047
(CH₂-Ar), 44.55 (C'4), 49.5 (CHaa), 51.4 (OCH₃), 57.9 (C'1), 67.9 (C'5),
113.787 (C5), 120 (*o*-Ar), 122.22 (*p*-Ar), 128.743 (*m*-Ar), 130 (C'3),
134.53 (C'2), 135.31 (C8), 146.58 (*i*-Ar), 155.18 (C6), 156.342 (C2),
158.8 (C4), 173.004 (COOCH₃).

15 HPLC t_R 19.591 分 (0 % CH₃CN(0 分), 80 % CH₃CN(15 分), 80 %
CH₃CN(25 分), 0 % CH₃CN(35 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)]-磷酸酯 Cf 1788

20 经柱层析将粗制残余物纯化三次, 用 MeOH:CHCl₃(3:97)和 MeOH:
CH₂Cl₂(5:95)和 MeOH:AcOEt (3:97)为洗脱剂, 得到产物, 为黄色泡沫
状物(35 mg, 0.058 mmol, 8 %).

δ_p 3.94-3.96 .

δ_H 0.66 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.85 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.33 (m, 3H, CH₃-CH),
25 1.7 (m, 1H, H'6), 2.8 (m, 1H, H'6), 2.9 (m, 1H, CH-cPr), 3.25 (m, 1H, H'4),
3.6 (s, 3H, CH₃-O), 4.1 (m, 1H, CH₃-CH), 4.25 (m, 2H, H'5), 4.9 (m, 2H,
NH₂), 5.5 (m, 1H, H'1), 5.85 (m, 1H, H'3), 6.15 (m, 2H, H'2, NHcPr), 7.35
(m, 9H, Ar), 7.6 (m, 1H, H8).

δ_C 6.371 (CH₂cPr), 21.49 (CH-CH₃aa), 21.671 (NHCH₃), 33.458 (C'6),

46.14 (C'4), 50.671 (CHaa), 52.9 (OCH₃), 59.9 (C'1), 65.9 (C'5), 115.787 (C5), 120 (*o*-Ar), 122.22 (*p*-Ar), 128.743 (*m*-Ar), 130 (C'3), 134.53 (C'2), 135.31 (C8), 145.25 (*i*-Ar), 155.18 (C6), 156.342 (C2), 158.8 (C4), 173.004 (COOCH₃).

5 HPLC *t_R* 19.147 分 (0 % CH₃CN(0 分), 80 % CH₃CN(15 分), 80 % CH₃CN(25 分), 0 % CH₃CN(35 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯氧基苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)]磷酸酯 Cf 1787

10 经柱层析将粗制残余物纯化两次, 用 MeOH:CHCl₃ (3 : 97)和 MeOH:CH₂Cl₂ (5:95)为洗脱剂, 得到产物, 为黄色泡沫状物(35 mg, 0.058 mmol, 8 %).

δ_p 4.212-4.184 .

15 δ_H 0.66 (m, 2H, CH₂-cPr), 0.85 (m, 2H, CH₂-cPr), 1.33 (m, 3H, CH₃-CH), 1.7 (m, 1H, H'6), 2.8 (m, 1H, H'6), 2.9 (m, 1H, CH-cPr), 3.25 (m, 1H, H'4), 3.6 (s, 3H, CH₃-O), 4.1 (m, 1H, CH₃-CH), 4.25 (m, 2H, H'5), 4.9 (m, 2H, NH₂), 5.5 (m, 1H, H'1), 5.85 (m, 1H, H'3), 6.15 (m, 2H, H'2, NHcPr), 7.35 (m, 9H, Ar), 7.6 (m, 1H, H8).

20 δ_C 6.371 (CH₂cPr), 21.49 (CH-CH₃aa), 21.671 (NHCH₃), 33.458 (C'6), 46.14 (C'4), 50.671 (CHaa), 52.9 (OCH₃), 59.9 (C'1), 65.9 (C'5), 115.787 (C5), 120 (*o*-Ar), 122.22 (*p*-Ar₂), 128.743 (*m*-Ar), 130 (C'3), 134.53 (C'2), 135.31 (C8), 153.83 (*i*-Ar₂, *m*-Ar₁), 155.18 (C6), 156.342 (C2), 158.8 (C4), 173.004 (COOCH₃).

25 HPLC *t_R* 18.830 分(0 % CH₃CN(0 分), 80 % CH₃CN(15 分), 80 % CH₃CN(25 分), 0 % CH₃CN(35 分)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[苯基甲氧基- α,α -环戊基甘氨酰基]磷酸酯 Cf 1763

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 77 %.

$^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ 3.02, 3.09 .

$^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 0.56-0.61 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 0.81-0.89 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 1.58-1.78 (5H, m, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$ 和 $\text{H6}'$), 1.87-2.18 (4H, m, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 2.64-2.74 (1H, m, $\text{H6}'$), 2.83-3.09 (2H, m, $\text{CH}(\text{cpro})$, $\text{H4}'$), 3.60-3.62 (3H, s, $\text{OCH}_3(\text{ala})$), 4.04-4.19 (2H, m, $\text{H5}'$), 5.20 (2H, bs, NH_2), 5.42-5.47 (1H, m, $\text{H1}'$), 5.77-5.83 (1H, m, $\text{H3}'$), 5.98-6.02 (1H, m, $\text{H2}'$), 6.20 ($\text{NH}(\text{cpro})$), 7.06-7.27 (5H, m, Ar), 7.42-7.48 (1H, s, H8).

$^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ 8.02 ($\text{CH}_2(\text{cpro})$), 24.37, 24.41 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 34.73 ($\text{C6}'$), 38.48, 38.68, 38.79, 38.87 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 46.05, 46.15 ($\text{C4}'$), 52.99 ($\text{OCH}_3(\text{ala})$), 59.56, 59.60 ($\text{C1}'$), 67.16 ($\text{C}(\text{aa})$), 69.28, 69.37 ($\text{C5}'$), 114.76 (C5), 120.46, 120.52 (o-Ph), 125.22 (p-Ph), 130.04 (m-Ph), 131.19 ($\text{C3}'$), 136.72 (C8), 137.13, 137.20 ($\text{C2}'$), 151.27, 151.31, 151.36, 151.40 (C6), 155.56 (C4), 158.95 (C2), 175.96, 176.00 (CO).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-[苯基甲氧基- α,α -环己基甘氨酸基]磷酸酯 Cf 1764 .

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 15 %.

$^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ 2.89, 3.00 .

$^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 0.74 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 1.01-1.03 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 1.29-2.23 (11H, m, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$ 和 $\text{H6}'$), 2.72-2.83 (1H, m, $\text{H6}'$), 3.17 (1H, bs, $\text{CH}(\text{cpro})$), 3.35-3.43 (1H, m, $\text{H4}'$), 3.69-3.70 (3H, s, $\text{OCH}_3(\text{aa})$), 4.16-4.29 (2H, m, $\text{H5}'$), 5.52-5.66 (1H, m, $\text{H1}'$), 5.79 (1H, bs, $\text{NH}(\text{cpro})$), 5.85-5.90 (1H, m, $\text{H3}'$), 6.08-6.10 (1H, m, $\text{H2}'$), 7.15-7.35 (5H, m, Ar), 7.37-7.63 (1H, d, H8).

$^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ 8.30 ($\text{CH}_2(\text{cpro})$), 21.49, 21.68, 21.84, 22.02, 22.11 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 25.14, 25.47, 25.72 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 34.37, 34.59 ($\text{C6}'$), 46.06, 46.16 ($\text{C4}'$), 52.75, 53.12 ($\text{OCH}_3(\text{aa})$), 59.95, 60.19 ($\text{C1}'$), 69.22 ($\text{C5}'$), 120.41, 120.47 (o-Ph), 125.22 (p-Ph), 130.04 (m-Ph), 130.72, 130.82 ($\text{C3}'$), 137.41 (C8), 137.56 ($\text{C2}'$), 151.33, 151.43 (C6), 175.37 (CO).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-[苯基甲氧基- α,α -环丙基甘氨酸基]磷酸酯 Cf 1762

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 69 %.

$^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ 3.84 .

5 $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 0.68 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 0.90-0.92 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 1.16-1.49 (4H, m, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{aa})$), 1.66-1.72 (1H, m, $\text{H6}'$), 2.72-2.82 (1H, m, $\text{H6}'$), 3.08-3.15 (2H, m, $\text{CH}(\text{cpro})$, $\text{H4}'$), 3.61-3.63 (3H, d, $\text{OCH}_3(\text{aa})$), 4.24-4.26 (2H, m, $\text{H5}'$), 5.24 (2H, bs, NH_2), 5.53 (1H, bs, $\text{H1}'$), 5.87 (1H, m, $\text{H3}'$), 6.07 (1H, m, $\text{H2}'$), 6.42-6.45 (1H, bs, $\text{NH}(\text{cpro})$), 7.15-7.35 (5H, m, Ar), 7.56-7.61 (1H, d, H8).

10 $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ 7.92 ($\text{CH}_2(\text{cpro})$), 18.38 ($\text{CH}_2(\text{aa})$), 35.20 ($\text{C6}'$), 52.88 ($\text{OCH}_3(\text{aa})$), 59.45 ($\text{C1}'$), 69.32 ($\text{C5}'$), 120.52 (o-Ph), 125.29 (p-Ph), 130.04 (m-Ph), 137.03 ($\text{C2}'$), 151.13 (C6), 160.96, 160.98 (C2), 174.35 (CO).

15 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[P-(甲氧基羰基)苯基甲氧基-L-丙氨酸基]磷酸酯 Cf 1766

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 37 %.

$^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ 3.54, 3.58 .

20 $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 0.66-0.69 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 0.88-0.94 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 1.38-1.43 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{ala})$), 1.70-1.81 (1H, m, $\text{H6}'$), 2.76-2.89 (1H, m, $\text{H6}'$), 3.07 (1H, m, $\text{CH}(\text{cpro})$), 3.21 (1H, m, $\text{H4}'$), 3.71-3.73 (3H, d, $\text{OCH}_3(\text{ala})$), 3.94 (3H, s, COOCH_3), 3.98-4.12 (1H, m, $\text{CH}(\text{ala})$), 4.20-4.31 (2H, m, $\text{H5}'$), 5.19 (2H, bs, NH_2), 5.54-5.57 (1H, m, $\text{H1}'$), 5.91-5.96 (1H, m, $\text{H3}'$), 6.09-6.14 (1H, m, $\text{H2}'$), 6.21 (1H, bs, $\text{NH}(\text{cpro})$), 7.27-7.32 (2H, m, ArO, 2H), 7.53-7.54 (1H, d, H8), 8.02-8.06 (2H, m, COAr, 2H).

25 $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ 7.75 ($\text{CH}_2(\text{cpro})$), 21.22, 21.29, 21.46 ($\text{CH}_3(\text{ala})$), 24.16 (NHCH), 34.83 ($\text{C6}'$), 45.97, 46.07 ($\text{C4}'$), 50.59 ($\text{CH}(\text{ala})$), 52.57, 59.32 ($\text{OCH}_3(\text{ala})$, $\text{OCH}_3(\text{Ph})$), 59.27, 59.32 ($\text{C1}'$), 69.43 ($\text{C5}'$), 115.07, 115.11 (C5), 120.28, 120.31, 120.34, 120.38 (o-Ph), 127.07 (p-Ph), 131.58,

131.66 (m-Ph), 131.88 (C3'), 135.94, 136.04 (C2'), 136.61, 136.73 (C8), 151.31 (C6), 156.52 (C2), 160.97 (C4), 171.57 (CO), 174.30, 174.39 (CO).

- 5 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[p-(三氟代甲硫基)苯基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯 Cf 1769

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 34 %.

$^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ 3.67, 3.88 .

- 10 $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 0.81 (2H, bs, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 1.06-1.08 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 1.50-1.54 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{ala})$), 1.83-1.93 (1H, m, H6'), 2.87-2.99 (1H, m, H6'), 3.23-3.31 (1H, m, $\text{CH}(\text{cpro})$), 3.82-3.84 (3H, d, $\text{OCH}_3(\text{ala})$), 4.14-4.15 (1H, m, $\text{CH}(\text{ala})$), 4.32-4.40 (2H, m, H5'), 5.65 (3H, bs, H1', NH_2), 6.01-6.04 (1H, m, H3'), 6.19-6.23 (1H, m, H2'), 6.64 (1H, bs, $\text{NH}(\text{cpro})$), 7.37-7.43 (2H, m, Ar), 7.67 (1H, d, H8), 7.73-7.76 (2H, m, Ar).

- 15 $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ 8.16 ($\text{CH}_2(\text{cpro})$), 21.39, 21.45 ($\text{CH}_3(\text{ala})$), 34.45 (C6'), 46.09 (C4'), 50.66 ($\text{CH}(\text{ala})$), 53.01 ($\text{OCH}_3(\text{ala})$), 59.87 (C1'), 69.34 (C5'), 77.47, 77.67 (CF_3S ?), 121.64, 121.69 (o-Ph), 127.07 (p-Ph), 136.99, 137.14 (C2'), 138.56 (C8), 153.36, 153.45 (C6), 160.93 (C4), 174.27 (CO).

- 20 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[p-(2-甲氧基乙烯基)苯基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯 Cf 1767

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 38 %.

$^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$ 3.70, 3.74 .

- 25 $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 0.58-0.61 (2H, bs, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 0.81-0.85 (2H, m, $\text{CH}_2(\text{cpro})$), 1.30-1.36 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{ala})$), 1.61-1.72 (1H, m, H6'), 2.33 (3H, s, CH_3CO), 2.70-2.79 (1H, m, H6'), 2.99 (1H, bs, $\text{CH}(\text{cpro})$), 3.13 (1H, bs, H4'), 3.64-3.65 (3H, d, $\text{OCH}_3(\text{ala})$), 3.92-4.01 (1H, m, $\text{CH}(\text{ala})$), 4.11-4.21 (2H, m, H5'), 5.14 (3H, bs, H1', NH_2), 5.47-5.49 (1H, m, H1'), 5.82-5.87 (1H, m, H3'), 6.01-6.06 (1H, m, H2'), 6.12 (1H, bs, $\text{NH}(\text{cpro})$), 6.57-6.63 (1H, dd,

CH₃COCH=CH), 7.14-7.46 (6H, m, H₈, Ar, CH₃COCH=).

¹³C (CDCl₃) 7.95 (CH₂(cpro)), 21.45 (CH₃(ala)), 28.02 (CH₃CO), 34.69 (C6'), 46.11 (C4'), 50.64 (CH(ala)), 52.99 (OCH₃(ala)), 59.53 (C1'), 121.03, 121.10, 121.17 (o-Ph), 127.39 (p-Ph), 130.13 (CH₃COCH=CH), 131.44, 131.55 (C3'), 136.76 (C2'), 142.59 (CH₃COCH=CH), 152.72 (C6), 174.26, 174.36 (CO(ala)), 198.70 (COCH₃).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[P-(2-苯基羧基乙烯基)苯基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯 Cf 1771

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 26 %.

³¹P(CDCl₃) 3.75, 3.79 .

¹H (CDCl₃) 0.61-0.66 (2H, m, CH₂(cpro)), 0.85-0.91 (2H, m, CH₂(cpro)), 1.39-1.44 (3H, m, CH₃(ala)), 1.67-1.86 (1H, m, H6'), 2.77-2.87 (1H, m, H6'), 3.04-3.05 (1H, bs, CH(cpro)), 3.19-3.21 (1H, bs, H4'), 3.72-3.73 (3H, d, OCH₃(ala)), 4.02-4.13 (1H, m, CH(ala)), 4.19-4.29 (2H, m, H5'), 5.17 (3H, bs, H1', NH₂), 5.53-5.58 (1H, m, H1'), 5.90-5.95 (1H, m, H3'), 6.09-6.15 (2H, m, H2' NH(cpro)), 7.24-8.08 (12H, m, Ar-, CH=CH, -Ar-, H₈).

¹³C (CDCl₃) 7.85 (CH₂(cpro)), 21.35, 21.41, 21.48 (CH₃(ala)), 24.22 (CH(NH)), 34.80 (C6'), 46.01 (C4'), 50.67 (CH(ala)), 52.97 (OCH₃(ala)), 59.37 (C1'), 69.40 (C5'), 115.07 (C5), 121.01, 121.07, 121.14 (o-Ph), 128.92, 129.06 (p-Ph), 133.27 (C3'), 136.13, 136.23 (C2'), 138.53 (C8), 152.77, 152.86 (C6), 156.31 (C2), 160.97, 160.99 (C4), 174.31, 174.41 (CO(ala)), 190.76 (CO(Ar)).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[p-(2,2-二氟基乙烯基)苯基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯 Cf 1768

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 10 %.

³¹P(CDCl₃) 4.54, 4.65 .

¹H (CDCl₃) 0.61-0.66 (2H, m, CH₂(cpro)), 0.85-0.91 (2H, m, CH₂(cpro)),

1.34-1.41 (3H, m, CH₃(ala)), 1.67-1.83 (1H, m, H6'), 2.77-2.88 (1H, m, H6'), 2.95-2.97 (1H, m, CH(cpro)), 3.23 (1H, bs, H4'), 3.68-3.70 (3H, d, OCH₃(ala)), 3.99-4.03 (1H, m, CH(ala)), 4.22-4.32 (2H, m, H5'), 5.49-5.53 (1H, m, H1'), 5.99-6.03 (1H, m, H3'), 6.16-6.22 (1H, m, H2'), 6.94-6.97 (1H, dd, Ar-CH=CH), 7.36-7.41 (Ar), 7.64-7.65 (1H, d, H8), 7.92-8.16 (Ar).

¹³C (CDCl₃) 6.56 (CH₂(cpro)), 19.85 (CH₃(ala)), 23.33 (CH(cpro)), 34.23 (C6'), 46.07 (C4'), 50.47, 50.53 (OCH₃(ala)), 51.78 (CH(ala)), 59.51 (C1'), 69.19, 69.29 (C5'), 113.84, 114.08 (C5), 121.14, 121.21, 121.27 (o-Ph), 128.49 (p-Ph), 130.74, 130.85 (m-Ph), 132.84 (C3'), 136.01 (C2'), 136.88, 136.99 (C8), 156.47 (C2), 160.99, 161.03 (C4), 174.27 (CO).

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-[o-(羧酸乙酯)苯基甲氧基-L-丙氨酰基]磷酸酯 Cf 1798

该化合物经标准方法 4 制备, 产率为 24 %.

³¹P(CDCl₃) 4.03, 4.16.

¹H (CDCl₃) 0.64-0.70 (2H, m, CH₂(cpro)), 0.92-0.93 (2H, d, CH₂(cpro)), 1.38-1.47 (6H, m, CH₃(ala), CH₃CH₂O), 1.73-1.83 (1H, m, H6'), 2.78-3.24 (3H, m, H6', H4', CH(cyclo)), 3.64-3.72 (3H, s, OCH₃(ala)), 4.08-4.20 (1H, m, CH(ala)), 4.23-4.45 (4H, m, H5', CH₂CH₃), 5.21 (2H, bs, NH₂), 5.55-5.60 (1H, m, H1'), 5.89-5.93 (1H, m, H3'), 6.13-6.18 (1H, m, H2'), 7.23-7.61 (1H, m, H8), 7.88-7.92 (1H, d, Ar).

¹³C (CDCl₃) 7.95 (CH₂(cpro)), 14.65 (CH₃CH₂), 21.33, 21.39, 21.68, 21.74 (CH₃(ala)), 24.30 (NHCH), 34.80 (C6'), 46.04, 46.14 (C4'), 50.49 (CH(ala)), 52.74, 52.83 (OCH₃(ala)), 59.45 (C1'), 61.76, 61.82 (CH₂CH₃), 69.43, 69.51, 69.64 (C5'), 114.92 (C5), 122.93, 123.09, 123.60, 123.67, 125.26 (Ar), 131.34 (Ar), 131.77, 131.86 (C3'), 134.00 (Ar), 136.48 (C2'), 137.05 (C8), 150.20, 150.28 (C6), 155.88 (C2), 160.78, 160.86 (C4), 174.28, 174.39, 174.55, 174.65 (CO).

实施例 A

(1R, 4S)-9-[4-(羟基甲基)-2-环戊烯-2-基]鸟嘌呤-5'-[苯基-(甲氧基-L-丙氨酰基)]-磷酸酯

$C_{21}H_{25}O_6N_6P_1$, MW=488.45 .

5

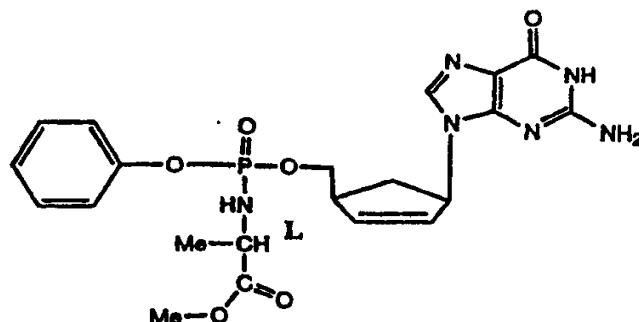
通过结合到本文中作参考的 R. Vince 和 M. Hua, J. Med. Chem. 1990, 33, 17-21, 介绍了(1R, 4S)-9-[4-(羟基甲基)-2-环戊烯-1-基]鸟嘌呤的合成方法。

通过与无水吡啶(4 x 10 ml)共沸, 将(1R, 4S)-9-[4-(羟基甲基)-2-环戊烯-1-基]鸟嘌呤(400 mg, 1.618 mmol)干燥, 保持在 $N_2(g)$ 下, 并悬浮在无水 THF(30 ml)中. 滴加入 tBuMgCl(1.0 M 于 THF 中的溶液)(1.6 ml, 1.618 mmol), 将得到的深色悬浮液剧烈搅拌 10 分钟. 滴加入氯代磷酸酯(4.79 ml, 2.43 mmol), 在室温下将反应混合物搅拌 69 小时. 此后, 该悬浮固体部分在溶液中, 但仍可在烧瓶壁上观察到固体. 加入更多的氯代磷酸酯(4.79 ml, 2.43 mmol), 将反应混合物再搅拌 55 小时后用附加量饱和的 NH_4Cl 溶液(0.25 ml)猝灭. 再搅拌 10 分钟后, 在减压下除去溶剂, 得到粗制产物, 为黄色树胶状物, 将其溶于 MeOH 中, 经 $MgSO_4(s)$ 干燥, 过滤并蒸发滤液至干燥. 将残余物溶于 MeOH 中, 加入硅胶, 然后除去溶剂, 得到预吸收在硅胶上的产物, 将其上样到硅胶柱上并用 8 % MeOH 的 $CHCl_3$ 洗脱. 在 biotage 快速-40 柱上经 5→9 MeOH 的 DCM 溶液梯度洗脱纯化所述产物, 将合适部分蒸发后, 得到产物, 为白色泡沫状物(70 mg, 8.6 %).

15

20

该化合物具有以下结构式



^{31}P NMR (MeOH- d_4): δ 5.18, 4.86 (1:1).

^1H NMR: δ 7.67 (1H), 7.37-7.30 (2H), 7.21-7.14 (3H), 6.17-6.10 (1H),
5.97-5.94 (1H), 5.53-5.48 (1H), 4.28-4.15 (2H), 4.00-3.87 (1H), 3.66 (3H),
3.18 (1H), 2.83-2.71 (1H), 1.82-1.66 (1H), 1.36-1.29 (3H).

^{13}C NMR: δ 174.4*, 158.5, 154.1, 151.7, 151.1*, 136.9*, 136.5, 130.7,
129.7, 125.0, 120.4*, 116.8, 68.9*, 59.8, 51.7, 50.5*, 46.0*, 34.2, 19.3*.

MS ES $^+$: m/z 488.86 (100 %) (M) $^+$, 500.04 (12 %)(M+Na) $^+$, 507.96 (25
%)(M+K) $^+$.

MS FAB: 计算值 m/z 489.165146, 实测值 m/z 489.164677.

体外试验

如以前所述[Balzarini 等, AIDS (1991), 5, 21-28], 将细胞用 HIV-1
感染。简短地说, 以每毫升细胞悬浮液 100 CCID $_{50}$ (50 %细胞培养物感
染的剂量), 用 HIV-1 或 HIV-2 感染每毫升 5×10^5 细胞。然后将 100 μL
所述感染细胞的悬浮液转移到微量滴定板的各孔中并与 100 μL 适当稀
释的试验化合物混合。4 天后, 在显微镜下记录在 HIV-感染的细胞培
养物[CEM]中巨大细胞的形成。将 50 %有效浓度(EC $_{50}$)和 50 %细胞毒
性浓度(CC $_{50}$)分别定义为在病毒感染和模拟感染细胞培养物中巨大细
胞或活细胞的数目降低 50 % 所需的化合物浓度。

在下表中按顺序数据栏如下:

HIV1 CEM: EC $_{50}$ 对于在 CEM 细胞中 HIV-1 的以 μM 为单位的抑

制率。

HIV1 CEM: EC₅₀ 对于在 CEM 细胞中 HIV-2 的以 μM 为单位的抑制率。

CC50 CEM: CC₅₀ 对于 CEM 细胞以 μM 为单位的细胞毒性。

5 下表 I 含有体外数据, 该数据比较化合物 cf 1490 与它的非氨基磷酸酯化的对应物 Abacavir 的生物活性和与比较实施例 A 的化合物和它的非氨基磷酸酯化的对应物的生物活性。Abacavir 最近用于治疗 HIV 感染的病人。

表 I

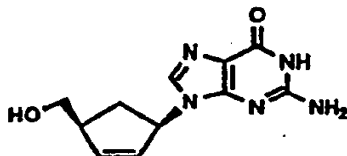
化合物	EC ₅₀ / μM	EC ₅₀ / μM	CC ₅₀ / μM	提高的倍数
	HIV-1	HIV-2	CEM	
	CEM	CEM		
1490	0.07	0.09	13.1	30.2
Abacavir	1.9	3	78	
实施例 A	1.3	0.85	123	1.9
实施例 A 的非氨基磷酸酯化的对应物	2	2.3	157	

10

正如从表 I 中可看到, 本发明包括的比较化合物 1490 在体外显示出比已知非氨基磷酸酯化的 Abacavir 抗 HIV 更强的效力(27-33 倍)。在表 I 中所述倍数的提高意味着氨基磷酸酯化合物比它的母体核苷抗 HIV 1 和 HIV 2 效能的提高。

15

证明以上结果的令人惊奇的性质涉及比较实施例 A 和它的非氨基磷酸酯化的对应物。实施例 A 的非氨基磷酸酯化的对应物的结构表面上与 Abacavir 的相似。然而, 实施例 A 的氨基磷酸酯仅与它的非氨基磷酸酯化的对应物对比, 显示出抗 HIV 的效力, 其结构式是:



以下表 II 比较化合物 1490 的体外效力数据与在 PCT/GB 96/00 580 中公开的对于已知氨基磷酸酯化的化合物的已知的相当数据。每种情况下的数据是通过体外试验(以上“体外试验”中所述)获得。

表 II

化合物	EC ₅₀ /μM	EC ₅₀ /μM	CC ₅₀ /μM
	HIV-1	HIV-2	CEM
	CEM	CEM	
1490	0.07	0.09	13.1
951	0.1	0.07	5.5
1078	0.55	0.65	209
1093	0.016	0.035	2.57

化合物 951、1078 和 1093 中的每一个是核苷类似物的氨基磷酸酯。

化合物 951 是 2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氢胸苷 5'-(苯基乙氧基丙氨酰基)氨基磷酸酯。

化合物 1078 是 2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氢胸苷 5'-(苯基二甲氧基天冬氨酰基)氨基磷酸酯。

化合物 1093 是 2',3'-二脱氧腺苷 5'-(苯基甲氧基丙氨酰基)氨基磷酸酯。

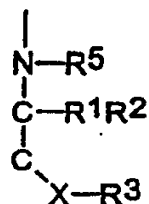
正如表 II 中所见, 化合物 1490 显示出抗 HIV 的高度的效力。

在化合物的扩展范围内, 效力和毒性数据在表 III 中列出, 其中:

Cpd 和 Init 是指化合物参考数字;

X 是指芳基(磷酸酯)部分;

Y 是指以下基团;



Z 是指在五元糖环中的键: =是不饱和戊烯;

H 是饱和的.

在每种情况下 B 是 “ 1592 ”, 是指在 Abacavir 中的碱部分.

5 依顺序, 各数据栏是:

HIV 1 CEM: EC_{50} 在 CEM 细胞中以 μM 为单位的 HIV1 的抑制率

HIV 2 CEM: EC_{50} 在 CEM 细胞中以 μM 为单位的 HIV-2 的抑制率

HIV 2 CEM: TK- EC_{50} 在 CEM/TK-细胞中以 μM 为单位的 HIV-2 的抑制率

10 CC_{50}CEM : CC_{50} 以 μM 为单位的对于 CEM 细胞毒性

EC_{50}MSV : EC_{50} 以 μM 为单位的对于 MSV 的抑制率

MCC MSV: 在 MSV 试验中最低细胞毒性浓度.

表 III

Qcd	Init	X	Y	Z	B	HV1 CBM	HV2 CBM	HV2 CBM TC	QCD CBM	ECSD MSV	MOCD MSV
1490	SH	PhO	MeAlaNH	=	1592	0.05	0.05		13.1	1.6	>4
1540	SH	CH	AlaNH	=	1592	1.2	0.95		11.6		
1582	SH	PhO	BzAlaNH	=	1592	0.083	0.11	-	12.6		
1683	SH	PhO	Me-D-AlaNH	=	1592	1.38	4.5	-	84.3		
1584	SH	PhO	Me(Me2Gly)NH	=	1592	0.067	0.06	-	8.91		
1585	SH	PhO	MeProNH	=	1592	1.42	2.13	-	36.1		
1587	SH	PhO	EAAlaNH	=	1592	0.07	0.06	-	12.1		
1588	SH	PhO	MeGlyNH	=	1592	1.78	2	-	≥100		
1589	SH	PhO	Me2AspNH	=	1592	1.42	1.9	-	44.2		
1596	SH	HO	D-AlaNH	=	1592	1.2	1.2		2.13		
1620	SH	p-ClPhO	MeAlaNH	=	1592	0.014	0.083	0.013	4.7		
1645	SH	PhO	IBuAlaNH	=	1592	3.7	8		33	11.7	>20
1646	SH	PhO	PrAlaNH	=	1592	0.093	0.12		9	2	>4
1647	SH	PhO	BuAlaNH	=	1592	0.085	0.17		8.23	0.82	>4
1661	SH	PhO	IPrOAlaNH	=	1592	0.5	0.85		9.18	2.75	>20
1671	AS	p-MeOOC(OMe2)CH	MeAlaNH	=	1592	0.1	0.12		12.1	9.2	>20
1672	AS	PhO	IPrCH2AlaNH	=	1592	0.09	0.1		14.4	1.98	>4
1673	AS	PhO	IBuCH2AlaNH	=	1592	0.15	0.18		8.07	2.82	>4
1674	AS	PhO	IPrCH2CH2AlaNH	=	1592	0.25	0.25		10.7	2.04	>4
1680	AHA	PhO	MeAlaNH	H	1592	12.5	17.5		23.7	≥100	>100
1685	SS	PhO	3-pentyl Ala NH	=	1592	1.6	2		12.5	19.7	10.1 >20
1686	SS	PhO	Meval NH	=	1592	3.5	4		3.5	64.1	11.8 >20
1687	SS	PhO	IBuCH2CH2AlaNH	=	1592	0.2	0.2		0.14	10.2	2.22 >4
1702	AHA	-	n-PrAlaNH	H	1592	≥50	≥50		179	≥100	>100
1706	SH	PhO	CHxAlaNH	=	1592	0.065	0.08		16.4	1.45	>4
1707	SH	PhO	CHxCH2AlaNH	=	1592	0.33	0.25		10.2	2.84	>4
1708	SH	PhO	CHxCH2AlaNH	=	1592	0.15	0.16		15.1	1.3	>4
1709	SH	PhO	Me(CHxCH2Gly)NH	=	1592	1.2	2		18	1.72	>4
1710	SH	4-Bz-PhO	MeAlaNH	=	1592	0.0055	0.049		5.78	0.51	>0.8
1713	AS	4-MOOC(MeO)2OCH2	MeAlaNH	=	1592	0.053	0.065		14	10.8	>20
1714	AS	PhO	dlEtASP	=	1592	0.55	2.1		23.1	7.18	>20
1716	AS	PhO	MeMET	=	1592	1.15	2.73		48.9	10.2	>20
1718	SS	PhO	MeAlaNH	=	1592	0.86	1.48		22	8.84	>20
1719	SS	PhO	MeProNH	=	1592	4	5.5		19.4	11.6	≥100
1720	SS	PhO	Bz2AspNH	=	1592						
1721	SS	PhO	IPrCH2I3AlaNH	=	1592	0.05	0.14		12.5	2.2	>4
1722	SS	PhO	p-PentCH2AlaNH	=	1592	0.13	0.48		15.2		
1727	SH	p-F-PhO	MeAlaNH	=	1592						
1728	SH	p-I-PhO	MeAlaNH	=	1592						
1739	SH	PhO	n-HzAlaNH	=	1592						
1749	AS	PhO	Me2GlyNH	=	1592	3.5	5.33		36.9		
1760	AS	PhO	MeTrpNH	=	1592	3	9.67		18.3		
1761	AS	PhO	MeLeuNH	=	1592	7	5.33		24.2		
1782	AS	PhO	chTetAlaNH	=	1592	1.3	1.05		6.32		

酸稳定性

试验化合物对酸介导水解分解的稳定性，使用指定的试验以便模拟胃的环境。在 25 °C 下，每个化合物在 pH 是 1 的稀 HCl 中保温 24 小时。在 25 °C 下，将 0.3 mg 的化合物加入到 1ml 0.1N 的 HCl 中。立即在时间=0 和一定间隔下直到大约 24 小时进行 HPLC 分析。

对于化合物 1587 和对于标为 1001 和 1093 的比较化合物结果以及 PCT/GB96/00580 中介绍的结果，在以下表 IV 中示出。

表 IV

化合物	时间(hr)	剩余化合物(%)
1587	0	100
	22	77
1001	0	0
	17	0
1093	0	100
	13	0

化合物 1001 立即消失(<1 分)。化合物 1093 在不到 13 小时降解。22 小时后，化合物 1587 的大部分留在试验装置中。

化合物 1001 和 1093 各是腺苷类似物的氨基磷酸酯。化合物 1001 是 2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氢腺苷-5'-(苯基甲氧基丙氨酰基)磷酸酯。化合物 1093 是 2',3'-二脱氧腺苷 5'-(苯基甲氧基丙氨酰基)磷酸酯。

以上表 V 中的结果显示了与已知化合物相比本发明化合物的酸稳定性。

生物稳定性

用本发明的化合物 1587 和以上明确的两个对比化合物 1001 和 1093 进行生物分解稳定性试验。每一个化合物在正常肝素化的人血浆中、在 37 °C 下保温 4 小时。在选择的时间点(0、15、30 分和 1、2、

4 小时)取出一式两份的样品并用乙腈萃取去蛋白。然后用标准方法, 用 LC/MS/MS 分析测定药物浓度。结果在表 V 中示出。

表 V

化合物	在 4 小时的剩余物 %	半衰期(小时)
1587	91	26
1001	52	4.6
1093	50	4.2

在试验条件下, 表 V 中的数据显示化合物 1587 的稳定性超过化合物 1001 和 1093 6 倍。

实施例 1

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇

O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯琥珀酸盐

(a) 苯基乙氧基-L-丙氨酰基氯代磷酸酯

将 L-丙氨酸乙酯盐酸盐(3.0 g, 0.02 moles)悬浮在干燥的二氯甲烷(40 ml)中。向该悬浮液中加入苯基二氯代磷酸酯(2.9 ml, 0.02 mol)并将混合物冷却至-80 °C。用 1 小时, 将 N,N-二异丙基乙胺(Aldrich, 6.8 ml, 0.04 mol)加入到等分试样的反应物(1-2ml)中。将反应物缓慢加热至室温, 同时搅拌 2 小时。在真空中除去有机溶剂并用乙醚(100 ml)处理残余物。过滤乙醚溶液以除去不溶的无机物并在真空中浓缩, 得到产物, 为无色的浆状物。该产物没有进一步纯化在 b 部分中使用。

(b) (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯

通过加入二噁烷并在真空中浓缩干燥(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(1.5 g, 5.2 mmol)。向该干燥的核苷中加入无水吡啶(10 ml)和四氢呋喃(20 ml)。随后缓慢加入叔-丁基

氯化镁(6 ml, 1M 于四氢呋喃中的溶液, 6 mmol)。将反应物搅拌 20 分钟并加入苯基乙氧基-L-丙氨酰基氯代磷酸酯(a 部分, 3 g, 0.01 mol 在 20ml 四氢呋喃中的溶液)。在室温下将反应物搅拌 10 小时, 随后在真空中浓缩成棕色浆状物。将所述浆状物溶于二氯甲烷(100 ml)中并用水 (2 x 100 ml)萃取该二氯甲烷溶液, 干燥(MeSO_4), 过滤并浓缩, 得到棕色固体泡沫状物。快速层析纯化该固体泡沫状物, 用 5% 甲醇的氯仿溶液作为洗脱剂, 纯化后得到 4:6 磷酸酯异构体的混合物, 为白色固体泡沫状物 1.7 g(60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.47 (2 x s, 1H), 7.10-7.46 (m, 5H), 6.07 (m, 1H), 5.9 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.84 (bs, 2H), 4.1 (m, 4H), 4.00 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.36 (2 x d, 3H), 1.22 (2 x t, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.6 (m, 2H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.05, 3.02。

对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5\text{P} \times 1/4\text{CHCl}_3$ 计算值: C, 53.07, H, 5.70, N, 17.15。实测值: C, 52.81, H, 5.95, N, 16.91。

(c) (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯琥珀酸盐

将(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯(1b 部分, 376 mg, 0.7 mmol)溶于乙醇中。向该溶液中加入琥珀酸(82 mg, 0.7 mmol)并将得到的溶液蒸发至干燥。加热将残余物溶于乙腈(10-20 ml)中。在冷却下形成沉淀。将该混合物贮存在冰箱中过夜, 经过滤收集固体, 得到 4:6 磷酸酯异构体的混合物, 为固体 330 mg(72%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12.14 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 6H), 5.9-6.1 (m, 3H), 5.85 (宽 s, 2H), 5.42 (m, 1H), 3.95-4.15 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.4 (s, 4H), 1.63 (m, 1H), 1.4 (2 x d, 3H), 1.12 (t, 3H), 0.5-0.7 (m, 4H); $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 4.00 和 3.68; 高分辨质谱: 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5\text{P} (\text{M}+\text{H})^+$ (m/z) 计算值 542.2281, 实测值 542.2282。

对于 $C_{25}H_{32}N_7O_5P \cdot C_4H_6O_4 \cdot 1/2H_2O$: 计算值: C, 52.09, H, 5.87, N, 14.66. 实测值: C, 52.13, H, 5.72, N, 14.61.

实施例 2

5 (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基甲氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯琥珀酸盐

(a) 苯基甲氧基-L-丙氨酰基氯代磷酸酯

将 L-丙氨酸甲酯盐酸盐(10 g, 0.072 mol)悬浮在干燥的二氯甲烷
(100 ml)中。向该悬浮液中加入苯基二氯代磷酸酯(10.7 g, 7.6 ml)并将混
10 合物冷却至 -80°C 。随后用 1 小时, 将 N,N-二异丙基乙胺(Aldrich, 25 ml)
加入到等分试样的反应物(1-2ml)中。在 -80°C 下将该溶液搅拌 30 分
钟, 然后缓慢加热至室温, 同时搅拌 2 小时。在真空中除去有机溶剂
并用乙醚(100 ml)处理残余物。过滤乙醚溶液以除去不溶的无机物并在
真空中浓缩, 得到产物, 为无色的浆状物: $^{31}\text{P-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.61; 8.37
15 ppm. 该产物未经进一步纯化, 在实施例 2b 中使用。

(b) (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基甲氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯

通过加入二噁烷并在真空中浓缩干燥(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基
20 氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇(5.5 g, 0.018 moles)。向干燥的核
苷中加入无水四氢呋喃(30 ml)和吡啶(40 ml)。随后缓慢加入叔-丁基氯
化镁(23 ml, 1M 于四氢呋喃中的溶液 1.3 当量)。将反应物搅拌 20 分钟
并加入苯基甲氧基-L-丙氨酰基氯代磷酸酯(12 g, 0.043 moles, 2.5 当量
在 20ml THF 中的溶液)。在室温下将反应物搅拌 12 小时, 随后在真空
25 中浓缩成棕色浆状物。将所述浆状物溶于二氯甲烷(100 ml)中并用水(2
x 100 ml)萃取该二氯甲烷溶液, 干燥(MeSO_4), 过滤并浓缩, 得到棕色
泡沫状物。快速层析纯化该泡沫状物, 用 5% 甲醇的氯仿溶液作为洗
脱剂, 得到标题化合物的磷酸酯异构体的混合物, 为白色固体泡沫状

物 6.9 g(75 %). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.5 (2 x s, 1H), 7.1-7.4 (m, 5H), 6.1 (m, 1H), 5.9 (m, 2H), 5.5-5.6 (m, 1H), 4.9 (bs, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.4 (2 x d, 3H), 0.9 (m, 2H), 0.6(m, 2H); $^{31}\text{P-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.07, 3.02 .

对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_5\text{P} \times 2/5\text{CHCl}_3$ 计算值: C, 50.94, H, 5.33, N, 17.00 . 实测值: C, 50.83, H, 5.39, N, 16.94 .

(c) (1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基甲氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯琥珀酸盐

将(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基甲氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯(b 部分, 100 mg, 0.19 mmol)溶于甲醇中。向该溶液中加入琥珀酸(22 mg, 0.19 mmol)并将得到的溶液蒸发至干燥。加热将残余物溶于乙腈(10 ml)中。在冷却下形成沉淀。将混合物贮存在冰箱中过夜, 经过滤收集固体, 得到磷酸酯异构体的混合物, 为固体 70 mg(57 %). $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 12.15 (s, 2H, 可与 D_2O 交换), 7.61 (s, 1H), 7.36 (3H, 与 D_2O 交换变为 2H), 7.20 (3H), 5.9-6.1 (m, 3H), 5.88 (宽 s, 2H, 可与 D_2O 交换), 5.44 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.05 (2H), 2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.23 (m, 3H), 0.5-0.7 (m, 4H);

$^{31}\text{P-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 3.99 和 3.66;

对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_5\text{P} \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 51.38, H, 5.70, N, 14.98 . 实测值: C, 51.36, H, 5.66, N, 14.99 .

实施例 3

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯富马酸盐

将(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲

醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯(198 mg, 0.37 mmol)溶于乙醇中。向该溶液中加入富马酸(43 mg, 0.37 mmol)并将得到的溶液蒸发至干燥。加热将残余物溶于乙腈(10 ml)中。在冷却下形成沉淀。将混合物贮存在冰箱中过夜, 经过滤收集固体, 得到 4:6 磷酸酯异构体的混合物, 为固体 185 mg(75 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.6 (s, 1H), 7.1- 7.4 (m, 6H), 6.64 (s, 2H), 5.9-6.1 (m, 3H), 5.87 (宽 s, 2H), 5.44 (m, 1H), 3.95-4.15 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.23 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 0.5-0.7 (m, 4H); $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.00 和 3.67 .

对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5\text{P} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 52.25, H, 5.59, N, 14.71 . 实测值: C, 52.25, H, 5.51, N, 14.49 .

实施例 4

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯戊二酸盐

将(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯(1b 部分, 200 mg, 0.38 mmol)溶于乙醇中。向该溶液中加入戊二酸(50 mg, 0.38 mmol)并将得到的溶液蒸发至干燥。加热将残余物溶于乙腈(10 ml)中。将混合物贮存在冰箱中过夜, 经过滤收集固体, 得到 67:33 磷酸酯异构体的混合物, 为固体 130 mg(50 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.6 (s, 1H), 7.1- 7.4 (m, 6H), 5.9-6.1 (m, 3H), 5.87 (宽 s, 2H), 5.44 (m, 1H), 3.95-4.2 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.25 (t, 4H), 1.7 (m, 3H), 1.23 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 0.5-0.7 (m, 4H); $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.00 和 3.68 .

对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5\text{P} \cdot \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 52.78, H, 6.05, N, 14.36 . 实测值: C, 52.97, H, 6.07, N, 14.33 .

实施例 5

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯 D-酒石酸盐

将(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲
醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯(157 mg, 0.29 mmol)溶于乙醇
中。向该溶液中加入 D-酒石酸(44 mg, 0.29 mmol)并将得到的溶液蒸发
至干燥。加热将残余物溶于乙腈(10 ml)中。将混合物贮存在冰箱中过
夜, 经过滤收集固体, 得到 53:47 磷酸酯异构体的混合物, 为固体 112
mg. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.6 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 6H), 5.8-6.2 (m, 5H),
5.44 (m, 1H), 4.3 (s, 2H), 3.95-4.2 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.35 (宽 s, 2H),
3.1 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.23 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 0.5-0.7
(m, 4H); $^{31}\text{P-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 4.00 和 3.67.

实施例 6

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基甲氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯非对映体

用与以上方法类似的方法, 制备约 1:1 的(1S, 4R)-4-(2-氨基-6-环
丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基甲氧基-L-丙氨酰基)
磷酸酯的非对映体的混合物: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.5 (2 x s, 1H), 7.1-7.4
(m, 5H), 6.1 (m, 1H), 5.9 (m, 2H), 5.5-5.6 (m, 1H), 4.9 (bs, 2H), 4.2 (m,
2H), 4.05 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.0 (m, 1H),
2.8 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.4 (2 x d, 3H), 0.9 (m, 2H), 0.6 (m, 2H); $^{31}\text{P-}$
 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.07, 3.02.

对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_5\text{P} \times 2/5\text{CHCl}_3$ 计算值: C, 50.94, H, 5.33, N, 17.00. 实测
值: C, 50.83, H, 5.39, N, 16.94.

用 Chiralpak AS 柱, 以 25 % 甲醇的二氧化碳作为洗脱剂, 流速 2ml/
分、温度 40 °C、压力 3000psi 的超临界流体色谱法分离所述磷酸酯的

异构体。洗脱出的第一个异构体的 RT 为 2.9 分和 100 %对映体纯；蒸发溶剂，得到该异构体，为白色固体泡沫状物：¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.50 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 6.11 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.62 (m, 2H); ³¹P-NMR(CDCl₃): δ 3.07 .

对于 C₂₄H₃₀N₇O₅P x 1/7 CHCl₃ 计算值: C, 53.25, H, 5.58, N, 18.00 . 实测值: C, 53.27, H, 5.69, N, 17.72 .

洗脱出的第二个异构体的 RT 为 6.7 分和 100 %对映体纯；蒸发溶剂，得到该异构体，为白色固体泡沫状物：¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.52 (s, 1H), 7.25-7.4 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H), 6.11 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.7-3.75 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); ³¹P-NMR(CDCl₃): δ 3.0 .

对于 C₂₄H₃₀N₇O₅P x 1/5 CHCl₃ 计算值: C, 52.71, H, 5.52, N, 17.78 . 实测值: C, 52.61, H, 5.67, N, 17.53 .

实施例 7

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基 N-甲基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠

将(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基甲氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯(0.060 g, 0.11 mmols)悬浮在 40 %无水甲胺溶液(60 ml)中并在室温下搅拌 18 小时。在真空中经旋转蒸发除去挥发性物质并将残余物溶于水(50 ml)中，用二氯甲烷(2 x 50 ml)萃取，在 Sep-Pak[®] Vac 35cc Accell[™] Plus QMA 柱体上(Waters Corp., P/N WAT 054725)(HCO₃⁻形式)经阴离子交换层析纯化，用碳酸氢铵水溶液的缓冲剂(0-0.5M 梯度, 1L)洗脱。合并合适的部分并在真空中经旋

转蒸发除去挥发性物质。将残余物溶于去离子水中两次并在真空中旋
转蒸发，得到(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊
烯-1-甲醇 O-(苯基 N-甲基氨基-L-丙氨酰基)磷酸酯，为铵盐。将该盐溶
于去离子水中，并用去离子水使该盐通过 Sep-Pak[®] Vac 20cc Accell[™]
Plus CM 柱体(Waters Corp., P/N WAT 054675)(Na⁺形式)。合并合适的
部分并冻干，得到(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-
环戊烯-1-甲醇 O-(苯基 N-甲基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠 2.2 水合物，为
白色固体 0.026 g(产率 46 %)：MS (ES⁻) m/z 449(MH⁻)。

对于 C₁₈H₂₆N₈NaO₄P · 2.2H₂O 计算值：C, 42.22; H, 5.98; N, 21.88。实测
值：C, 42.36; H, 5.77; N, 21.66。

实施例 8

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基 N-环丙基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠

除了用环丙胺(5 ml, 72 mmol)的去离子水(50 ml)溶液取代 40 %
甲胺水溶液外，用与制备(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-
基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基 N-甲基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠类似的方
法制备(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲
醇 O-(苯基 N-环丙基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠。冷冻干燥合并的部分，
得到(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基 N-环丙基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠 2.5 水合物，为白色固体 35
mg(产率 58 %)：MS (ES⁻) m/z 475(MH⁻)。

对于 C₂₀H₂₈N₈NaO₄P · 2.5H₂O 计算值：C, 44.20, H, 6.12, N, 20.61。实测
值：C, 44.27, H, 5.81, N, 20.49。

实施例 9

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基 N,N-二甲基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠

除了用 40 %二甲胺水溶液(50 ml)代替 40 %甲胺水溶液外, 用与
制备(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(苯基 N-甲基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠类似的方法制备(1S,4R)-4-(2-
氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基 N,N-二甲
基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠。冷冻干燥合并的部分, 得到(1S,4R)-4-(2-氨
基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基 N,N-二甲
基氨基-L-丙氨酰基)磷酸钠三水合物, 为白色固体 39 mg (产率 59 %): MS
(ES⁻) m/z 463(MH⁺).

对于 C₁₉H₂₈N₈NaO₄P · 3.0H₂O 计算值: C, 42.22, H, 6.34, N, 20.73。实测
值: C, 42.40, H, 6.01, N, 20.51。

实施例 10

(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇
O-(L-丙氨酰基)磷酸二钠

将(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲
醇 O-(苯基甲氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯(0.5 g, 0.95 mmols)悬浮在三乙
胺溶液(30 ml)和去离子水(30 ml)的溶液中并在室温下搅拌 18 小时。在
真空中经旋转蒸发除去挥发性物质并将残余物溶于水(50 ml)中, 用二
氯甲烷(2 x 50 ml)萃取, 在 Sep-Pak[®] Vac 35cc Accell[™] Plus QMA 柱体
上(Waters Corp., P/N WAT 054725)(HCO₃⁻形式)经阴离子交换层析纯
化, 用碳酸氢铵水溶液的缓冲剂(0-0.5M 梯度, 1L)洗脱。合并合适的部
分并在真空中经旋转蒸发除去挥发性物质。将残余物溶于去离子水中
两次并在真空中旋转蒸发, 得到(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-
嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(L-丙氨酰基)磷酸盐, 为铵盐。将该盐
溶于去离子水中, 并用去离子水使该盐通过 Sep-Pak[®] Vac 20cc Accell[™]

Plus CM 柱体(Waters Corp., P/N WAT 054675)(Na⁺形式)。合并合适的部分并冻干, 得到(1S,4R)-4-(2-氨基-6-环丙基氨基-9(H)-嘌呤-9-基)-2-环戊烯-1-甲醇 O-(L-丙氨酰基)磷酸二钠 2.5 水合物, 为白色固体 0.430 g(产率 86 %): MS (ES⁻) m/z 436(MH⁻).

5 对于 C₁₇H₂₂N₇Na₂O₅P · 2.5H₂O 计算值: C, 38.79, H, 5.17, N, 18.63. 实测值: C, 38.62, H, 5.11, N, 18.43.

抗乙型肝炎病毒活性

10 根据 Jansen, R. 等在 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 第 37 卷, 第 3 期, 441-447 页, 1993 中所描述的方法, 试验实施例 1-10 的化合物抗乙型肝炎病毒的活性. 代表性的 IC₅₀ 值在 0.017 μM-3.0 μM 范围内.

15 (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯的三种盐形式的溶解度和液态/固态的稳定性

20 既使在升高的温度和湿度下, 所述盐具有为稳定、自由流动的晶状固体(其组成不变)的加工和配制的优点。相反, (1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇 O-(苯基乙氧基-L-丙氨酰基)磷酸酯的游离碱是吸湿性、非晶形的固体泡沫状物, 不能结晶。

形式	固体 类型*	0.1 N HCl		PBS		HPMC/Tween		固体状态的稳 定度(%)
		溶解度 (mg/ml)	稳定度(%)	溶解度 (mg/ml)	稳定度(%)	溶解度 (mg/ml)	稳定度(%)	
游离碱	非晶形 吸湿性	>5	69.1	0.054	98.5	0.04	97.6	93.7
戊二酸盐	晶体	>5	69.3	0.084	99.9	>0.25, <1	98.6	98.9
富马酸盐	晶体	>5	70.0	0.086	98.5	0.22	98.3	97.1
琥珀酸盐	晶体	>5	66.0	0.069	99.8	>0.25, <1	98.8	99.6

液态稳定度= 在室温下 27 小时后，母体(AUC)的%，对最初的 AUC 归一化。

固态稳定度=在 60 °C 下两星期后，母体(AUC)的%，对最初的 AUC 归一化。

2',3'-二脱氧腺苷和 2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氢腺苷的氨基磷酸酯的游离碱是吸湿性非晶形的泡沫状物或胶状物。然而，它们对酸的不稳定性妨碍了与形成盐以改进其物理特性的酸形成络合物的优势；暴露在酸中使这些化合物迅速降解。相对于在杂环和糖之间含有不稳定的苷键的核苷，(1S, 4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9(H)-嘌呤-9-基]-2-环戊烯-1-甲醇(abacavir)已增强了对酸的稳定性。因此，发现形成稳定的盐的 abacavir 的氨基磷酸酯蛋白质族化合物具有适合药物开发的有利的物理性质。