



(21)申請案號：100131049

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07D473/18 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/30 中華民國

099129044

(71)申請人：浙江奧翔藥業股份有限公司(中國大陸) ZHEJIANG AUSUN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國

(72)發明人：鄭志國 ZHENG, ZHIGUO (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 1964972A

CN 101781301A

WO 9809964A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 112 頁

(54)名稱

恩替卡韋的合成方法及其中間體化合物

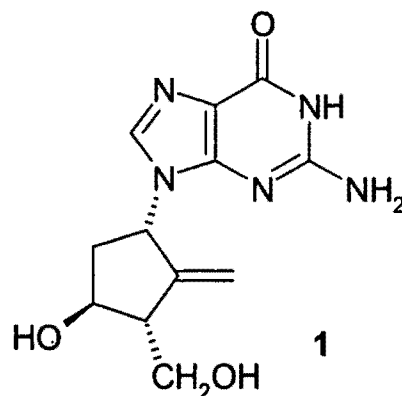
SYNTHETIC METHOD OF ENTECAVIR AND INTERMEDIATE COMPOUNDS THEREOF

(57)摘要

本發明涉及藥物的製備方法及其中間體化合物，具體而言，涉及恩替卡韋的製備方法、其中間體化合物以及所述中間體化合物的合成方法。

The present invention relates to preparation method of drugs and intermediate compounds thereof, in particular, to preparation method of entecavir, intermediate compounds thereof and synthetic method of said intermediate compounds.

特徵化學式：



公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100171049

※申請日：100.8.30

※IPC 分類：

C07D473/18

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/522

(2006.01)

恩替卡韋的合成方法及其中間體化合物

SYNTHETIC METHOD OF ENTECAVIR AND INTERMEDIATE
COMPOUNDS THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明涉及藥物的製備方法及其中間體化合物，具體而言，涉及恩替卡韋的製備方法、其中間體化合物以及所述中間體化合物的合成方法。

三、英文發明摘要：

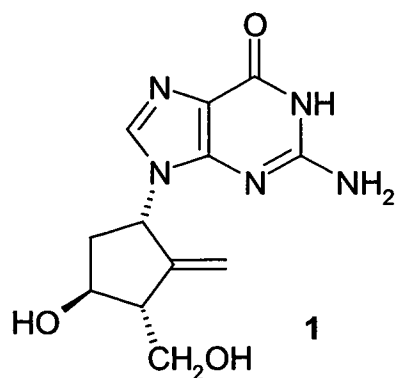
The present invention relates to preparation method of drugs and intermediate compounds thereof, in particular, to preparation method of entecavir, intermediate compounds thereof and synthetic method of said intermediate compounds.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(本案無圖式)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



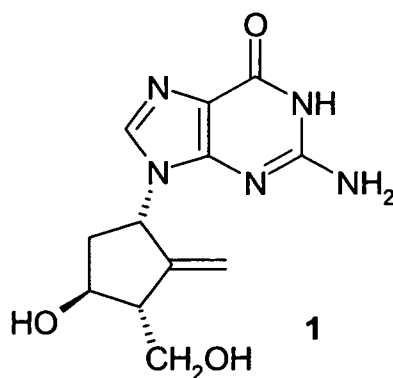
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及藥物的製備方法及其中間體化合物，具體而言，涉及恩替卡韋的製備方法、其中間體化合物以及所述中間體化合物的合成方法。

【先前技術】

恩替卡韋，即下式(1)所示的化合物，2-氨基-1,9-二氫-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-(羥甲基)-2-亞甲基環戊基]-6H-嘌呤-6-酮，是一種新的核苷類抗病毒藥。

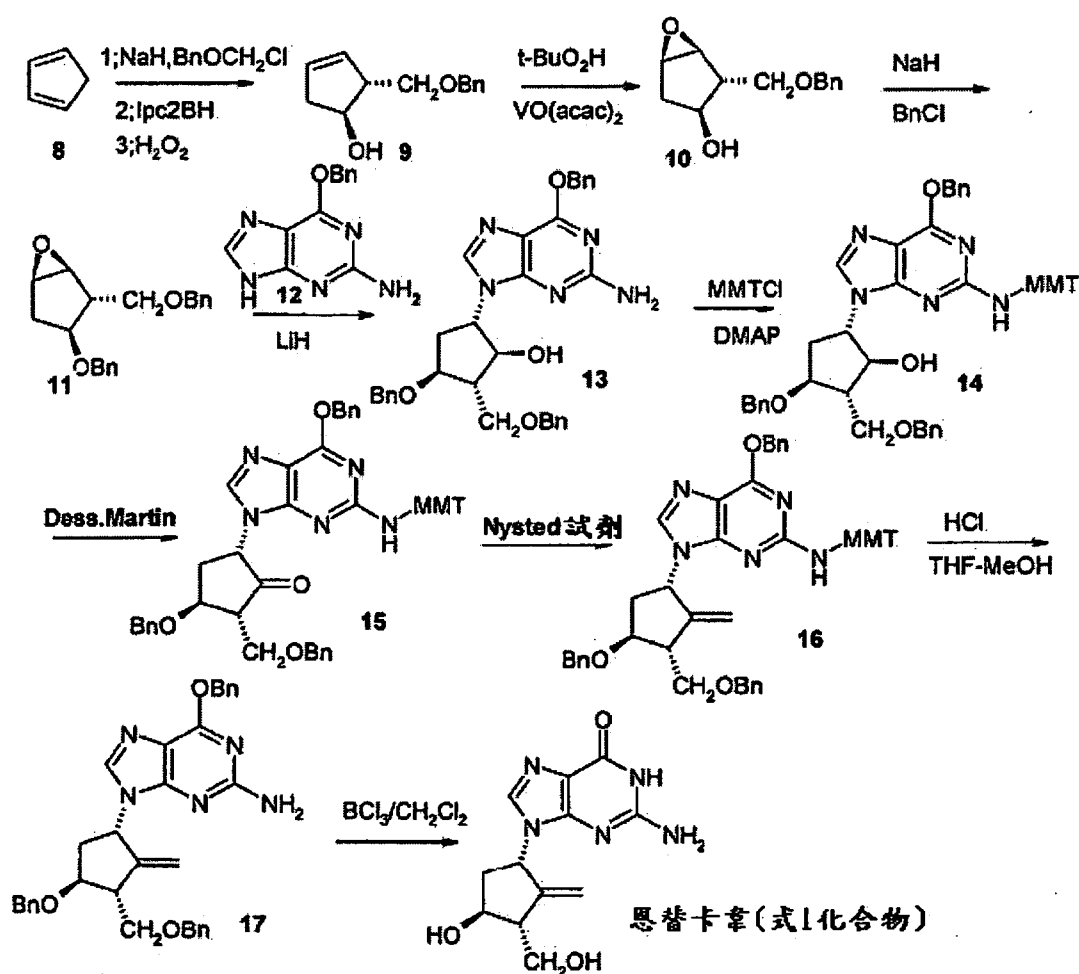


恩替卡韋是繼拉米夫定和阿德福韋酯後上市的第三個抗乙型肝炎病毒(HBV)的藥物，也是目前上市的最高效的抗HBV藥物。恩替卡韋的抗HBV作用是拉米夫定的100倍，是阿德福韋酯的30多倍；它的副作用極低，選擇指數大於8000，並且對拉米夫定耐藥的HBV病毒也具有很好的療效，從理論上對乙肝的根治提供了可能。

目前關於製備恩替卡韋的合成路線主要有以下幾種。

中國專利 ZL91110831.9 和國際申請 W098/09964 公開了恩替卡韋的製備方法。該方法以環戊二烯 8 為原料，依次與氯甲基苄甲醚、由(+)- α -蒎烯製備的二蒎烯硼烷配合

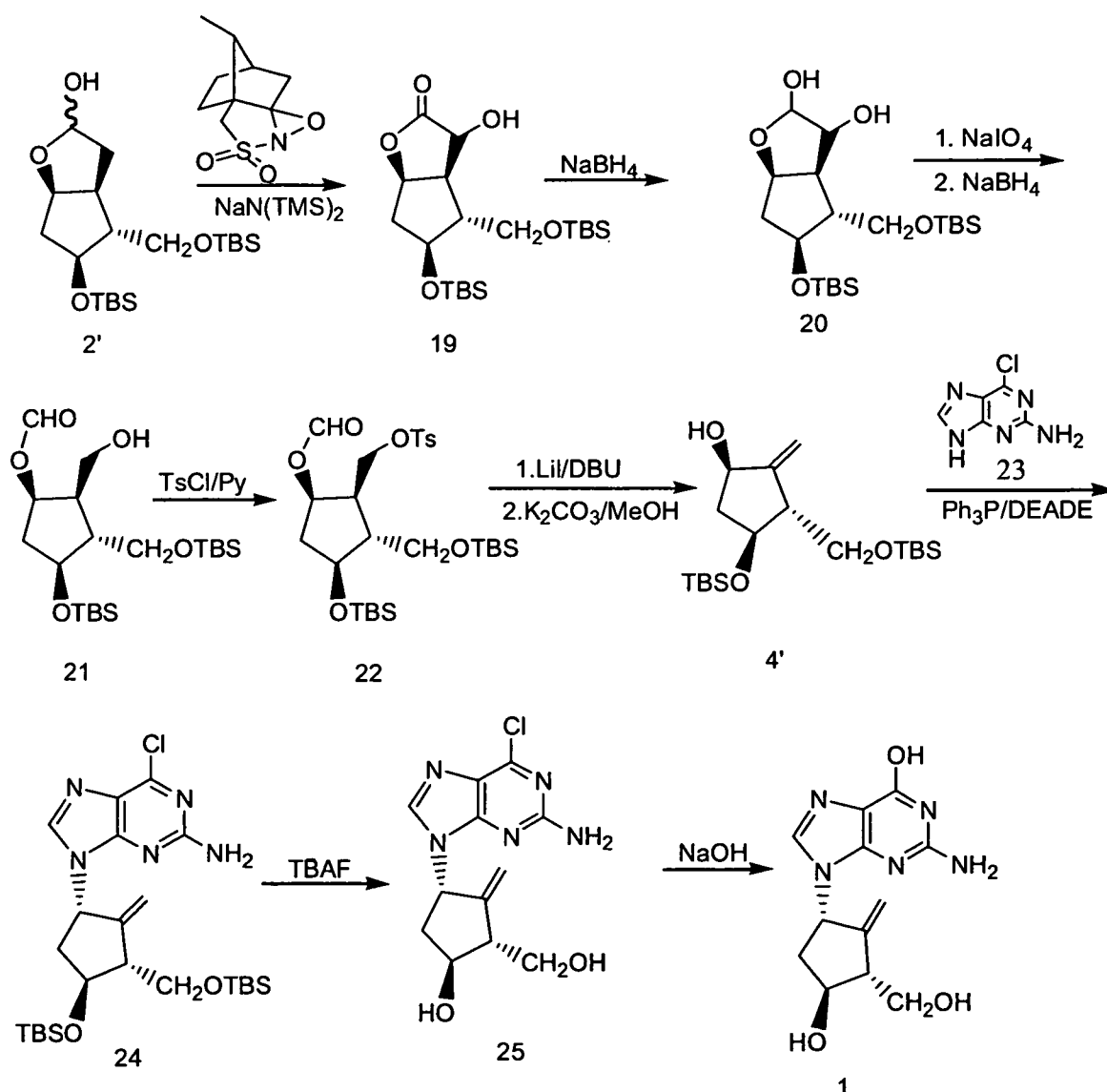
物(Ipc_2BH)反應製得手性中間體 9，再在乙醯丙酮氧化鈦
 $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ 催化下用過氧化叔丁醇環氧化得到 10。10 在
 氫化鈉和碘化四丁銨作用下與溴苄反應得到 11。11 在氫化
 鋰作用下和 6-苄氧基-2-氨基嘌呤 12 反應得到 13。再經單
 對甲氧基三苯基氯甲烷(MMTCl)保護氨基得到 14，然後在
 Dess-Martin 試劑作用下將羥基氧化成酮基得到 15。15 在
 Nysted 試劑和四氯化鈦的作用下進行亞甲基化反應得到
 16。隨後與鹽酸反應脫去氨基上的 MMT 和嘌呤環上的苄基得
 17，最後在三氯化硼作用下脫去碳環羥基上的苄基得到
 恩替卡韋。該方法如以下流程所示。



該製備方法存在的問題是起始原料需用價格昂貴的

手性硼試劑，最終脫苄基採用劇毒的三氯化硼，中間體合成的難度大，反應條件苛刻，對設備要求高，部分試劑的成本較高。

另外，在施貴寶公司的專利申請(公開號為 WO 2004/052310 A2)中公開了一種以化合物 2' 為原料的合成方法，如以下流程所示。



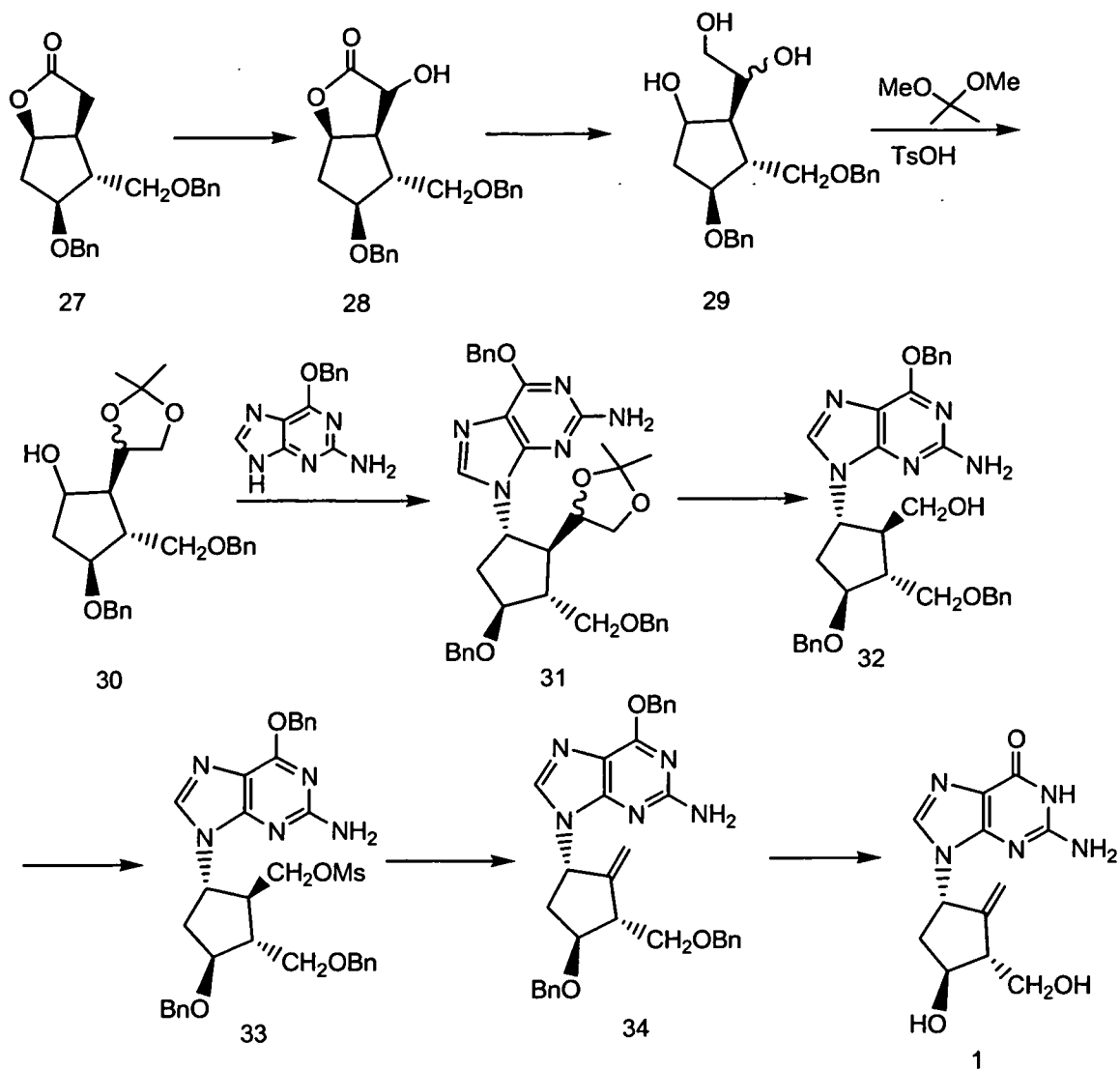
申請人在嘗試利用 WO2004/052310A2 的上述方法合成恩替卡韋時，發現該方法所提供的未進行氨基保護的 2-氨基嘌呤化合物 23 與中間體 4 的 Mitsunobu 反應不僅收率

低，產率不穩定，而且得到的氨基未被保護的偶聯產物 24 與反應中由試劑三苯基膦生成的三苯基氧膦的極性相近，難以分離純化；並且偶聯產物 24 隨後脫去羥基保護基得到的中間體 25 的水溶性較強，利用簡單的萃取分離精製困難，收率低，該專利的的方法不利於工業生產。

此外，在上述方法中雖然也提及以上面的化合物 2' 為原料可採用光化學方法，在碘苯乙酸酯和碘的作用下生成碘代物，然後經消除反應、醇解反應製備中間體 4，但該專利未提供具體的實驗實例及實驗資料證實該方法的可行性。

我們在嘗試利用相關反應的文獻條件： $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2$, $h\nu$ (Tetrahedron Letters, 1987, 28, 3397-3400) 使用 WO 2004/052310 A2 中所述的上述方法製備該中間體 4 時，發現該方法收率低，難以應用於工業生產。

在 Chinese Chemical Letters, 2006, 17(7) 907-910 和中國專利申請公開說明書 CN 1861602A 中還公開了下述方法，如以下流程所示。



但上述製備方法的合成路線長，實驗操作複雜，難以應用於工業生產。

因此，目前需要開發一種新的製備方法，能夠克服上述的問題，並且方便用於工業生產。

【發明內容】

在本發明中，下列術語具有以下所述的含義：

單獨或與其他基團組合的術語“烷基”表示由碳和氫原子組成的直鏈或支鏈的單價飽和烴基團。“C₁₋₆ 烷基”表示具有 1 至 6 個碳原子的支鏈或直鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正己

基。

“鹵素”是指氟、氯、溴或碘。

“鹵代烷基”表示被一個或多個鹵素取代的如上所定義的烷基，例如三氟甲基。

單獨或與其他基團組合的術語“烷氧基”表示基團 $R' -O-$ ，其中 R' 是如上所述的烷基。“ C_{1-6} 烷氧基”表示基團 $R' -O-$ ，其中 R' 是如上所述的 C_{1-6} 烷基。

“鹵代烷氧基”表示被一個或多個鹵素取代的如上所定義的烷氧基，例如三氟甲氧基。

“芳基”是指含有碳原子的單環或稠合雙環的芳香環。“ C_{5-10} 芳基”是指含有 5-10 個碳原子的芳基。例如， C_{5-10} 芳基可以是苯基或萘基。

“芳烷基”是指被如上所述的芳基取代的如上所述的烷基。

“芳烷氧基”是指被如上所述的芳基取代的如上所述的烷氧基。

“醯基”是指基團 $-CO-R$ ，其中 R 為如上所述的烷基、芳基、芳烷基。

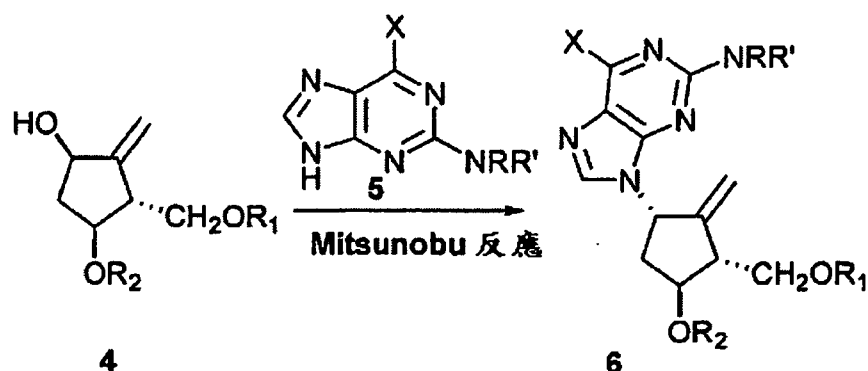
以上所述的芳基，無論是作為基團本身，還是作為其他基團例如芳烷基、芳烷氧基的一部分，均可以任選地被一個或多個取代基所取代。當所述的芳基被取代時，所述取代基優選選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素、芳基和硝基，更優選選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基。

本發明提供了合成恩替卡韋的新方法，其反應步驟較

少，操作簡便，能夠提高收率並降低成本。

一方面，本發明涉及利用 2-被保護的氨基-6-取代嘧啶化合物作為原料來合成恩替卡韋(式 1 化合物)的方法，該方法包括如下步驟：

c) 將化合物 4 與 2-被保護的氨基-6-取代嘧啶化合物 5 進行 Mitsunobu 反應得到偶聯產物 6



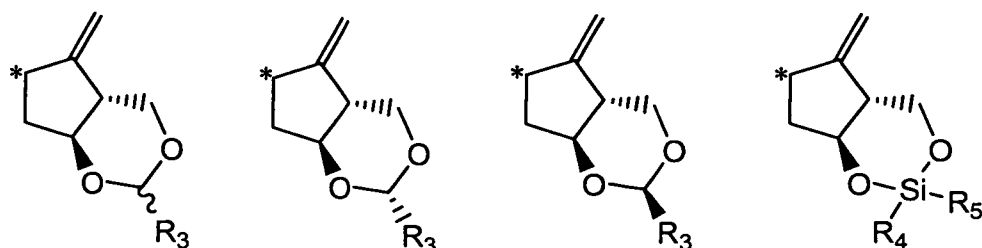
其中：

R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自下述(i)至(iii)組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自烷基、鹵代烷基、苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ，優選 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

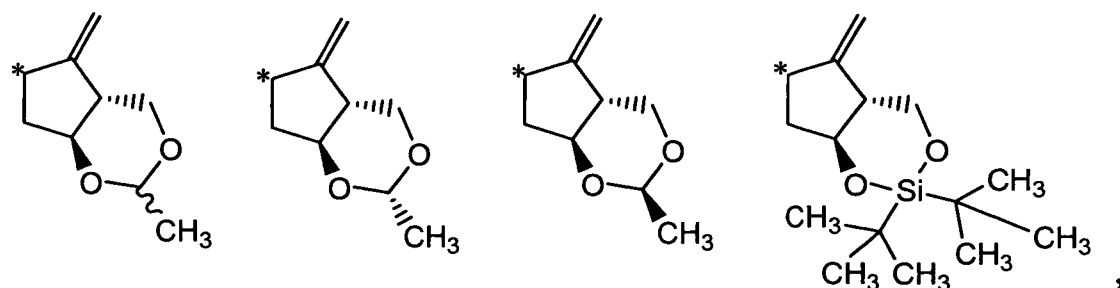
(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



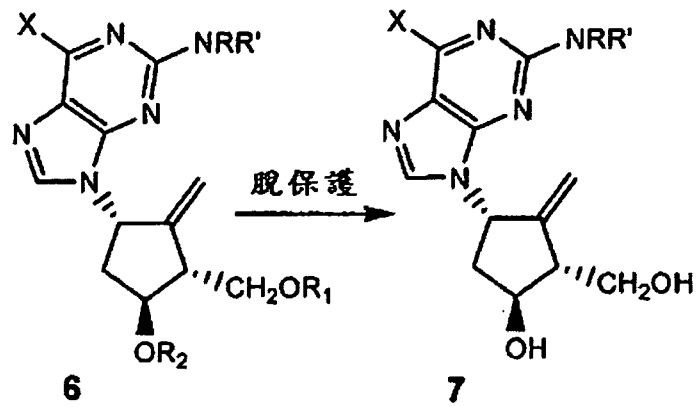
其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基優選選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基或芳基，優選叔丁基或苯基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

上述所形成的稠環優選為如下所述稠環系統之一：



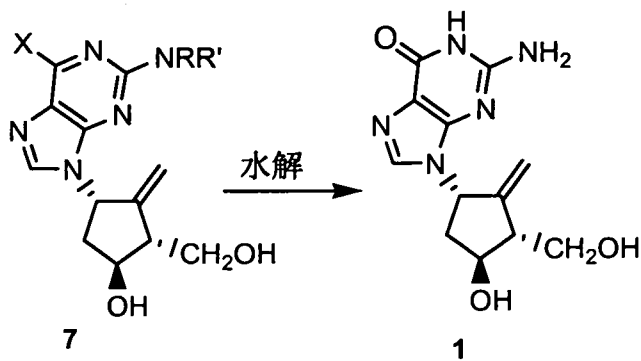
R 和 R' 可以相同或不同，分別代表氫、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基，例如 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{5-10} 芳烷氧基羰基，優選叔丁氧基羰基，條件是 R 和 R' 不同時為氫； X 為鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基或芳烷氧基，例如 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基或 C_{5-10} 芳烷氧基，優選氯、甲氧基、苄氧基、叔丁氧基，特別優選氯；

d) 當 R_1 和 R_2 均為醯基保護基或均不為醯基保護基時，將化合物 6 脫去羥基保護基，得到化合物 7



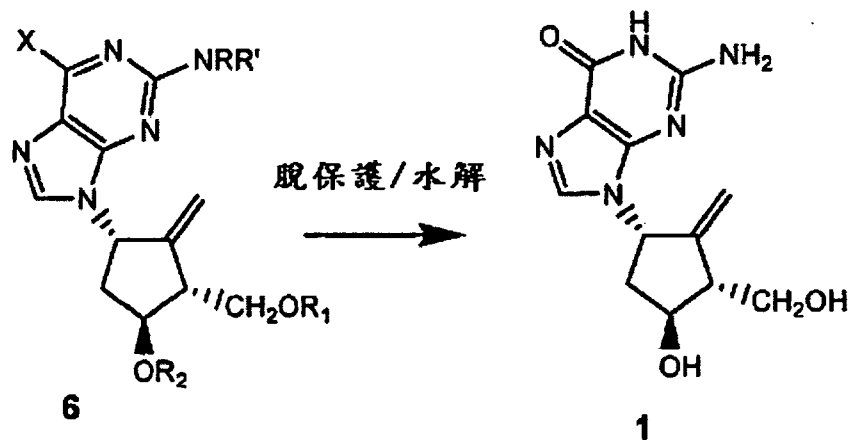
其中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如上所定義；

e) 將化合物 7 水解得到式 1 的化合物(恩替卡韋)



其中，X、R 和 R' 如上所定義；或者

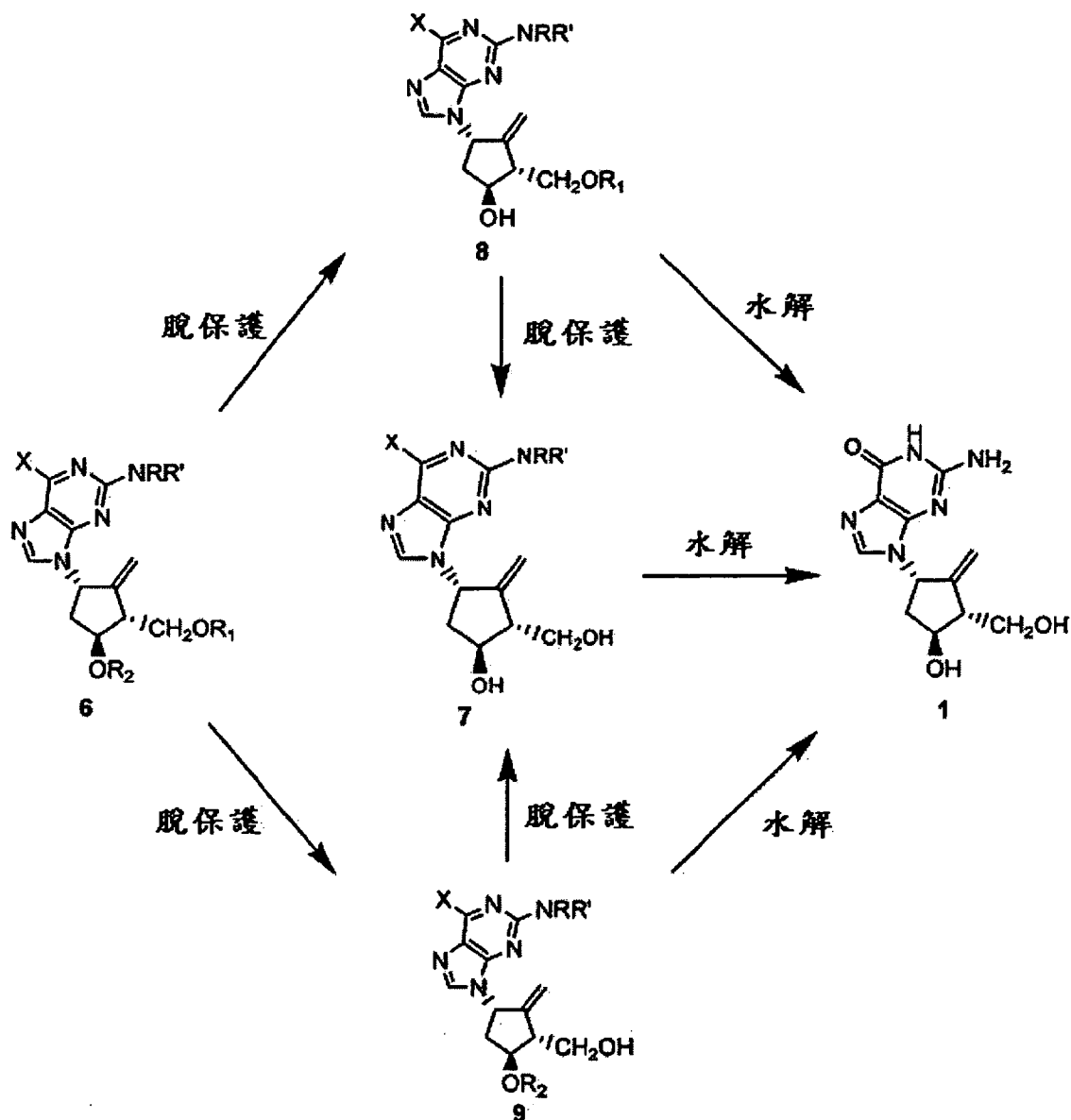
d') 當 R₁ 和 R₂ 均不為醯基保護基時，將化合物 6 同時進行脫保護和水解而直接得到式 1 的化合物



其中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如上所定義，或者

(d'') 當 R₁ 和 R₂ 二者之一為醯基保護基，例如苯甲醯

基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、或聯苯甲醯基時，化合物 6 經過脫保護得到 8 或 9，後者經過水解或經過化合物 7 再水解得到化合物 1，



其中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如上所定義。

在上述步驟 c) 中，化合物 4 與化合物 5 的反應在 Mitsunobu 反應試劑，例如 Ph₃P/EtO₂CN=NCO₂Et 或 Ph₃P/i-PrO₂CN=NCO₂i-Pr 存在下，在非質子性溶劑如芳烴、鹵代芳烴、鹵代烴或醚類，例如 THF 中進行。

在上述步驟 d) 中，化合物 6 的脫保護在酸(例如當 R₁

和 R_2 均為矽保護基時)或鹼(例如當 R_1 和 R_2 均為醯基保護基時)的存在下,例如在鹵酸如鹽酸、氟化氫、甲酸或含氟離子的季銨鹽如四丁基氟化銨(TBAF)或吡啶氫氟酸鹽或碳酸鉀、醇鹽如醇鈉存在下進行,優選在四丁基氟化銨(TBAF)或鹽酸存在下進行。反應在合適的有機溶劑或其與水的混合物,例如四氫呋喃、二氯甲烷、甲醇或乙醇或其任意組合中進行。

在上述步驟 e) 中,化合物 7 的水解在酸性或鹼性條件下進行,優選在鹽酸或甲酸存在下、在水或者水與其他有機溶劑的混合溶劑中進行,例如在四氫呋喃或乙醇與水的混合物中進行。更優選在鹽酸的存在下在四氫呋喃中進行。

在上述步驟 d') 中,化合物 6 的脫保護和水解可在鹵酸,例如稀鹽酸,例如 0.1N-3N 的稀鹽酸存在下,在合適的有機溶劑或其與水的混合物中,例如甲醇、乙醇或四氫呋喃或其與水的混合物中進行。

在上述步驟 d'') 中,由化合物 6 得到的化合物 8、9 可直接得到化合物 1,或者經過化合物 7 再得到化合物 1,這取決於在該步驟中先脫矽保護基還是先脫醯基保護基。其中對於醯基保護基採取鹼水解方式脫去,例如在鹼存在下,例如在碳酸鉀、鹼金屬氫氧化物、醇鹽如醇鈉存在下進行。

因此,在一個優選的實施方案中,式(1)的恩替卡韋通過如下方法合成:

c) 將化合物 4 與 2-氨基被保護的-6-取代嘌呤化合物

5 在 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$ 或 $\text{Ph}_3\text{P}/i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2i\text{-Pr}$ 存在下，在非質子性溶劑如芳烴、鹵代芳烴、鹵代烴或醚類，例如 THF 中進行反應得到偶聯產物 6；

d) 將化合物 6 在四丁基氟化銨(TBAF)或鹽酸存在下脫去羥基保護基，得到化合物 7；

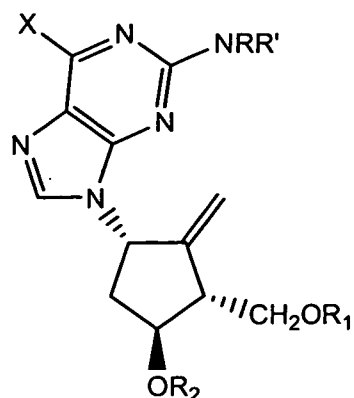
e) 將化合物 7 在鹽酸存在下，在四氫呋喃中進行水解得到式 1 的化合物。

在上述步驟 c)至 e)中，根據所用的條件，反應時間可以為數分鐘至數天，例如 30 分鐘至 14 天；反應溫度為約 -78°C 至溶劑的回流溫度，例如 0°C 至 150°C 、特別是室溫至溶劑的回流溫度。

申請人發現，在上述步驟 c)中，當採用 2-被保護的氨基-6-取代嘌呤化合物作為原料時，可使上述 Mitsunobu 反應的反應速率加快並且反應收率大幅提高，從而使製備恩替卡韋的總收率大為提高。不希望受到任何理論的束縛，據信上述反應速率加快和收率提高的原因是 2-氨基被保護的-6-取代嘌呤化合物 5 克服了氨基嘌呤化合物在反應溶劑中的溶解性差的問題，並且使得到的偶聯產物中間體的理化性質得到改善，使後續反應及中間體的純化容易操作。本發明的 2-氨基被保護的-6-取代嘌呤化合物可以按照文獻(*J. Org. Chem.* 2000, 65, 7697-7699)中關於 2-叔丁氧羰基氨基-6-氯代鳥嘌呤所述的合成方法以 2-氨基-6-取代的鳥嘌呤為原料來製備。

在上述方法中，式 6 和 7 的中間體化合物是新化合物。

因此，一方面，本發明還涉及下式的化合物：



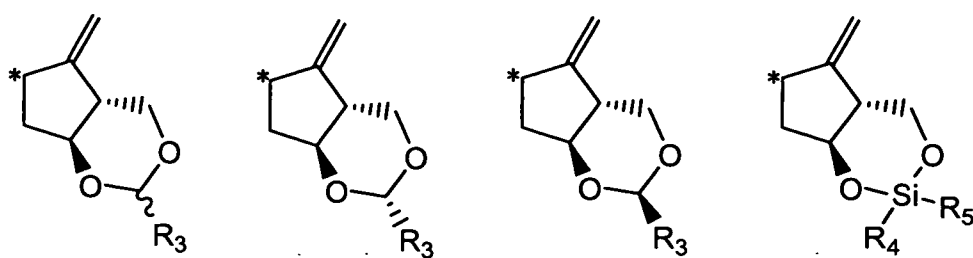
其中，

R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自氫或下述 (i) 至 (iii) 組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自烷基、鹵代烷基、苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ，優選 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

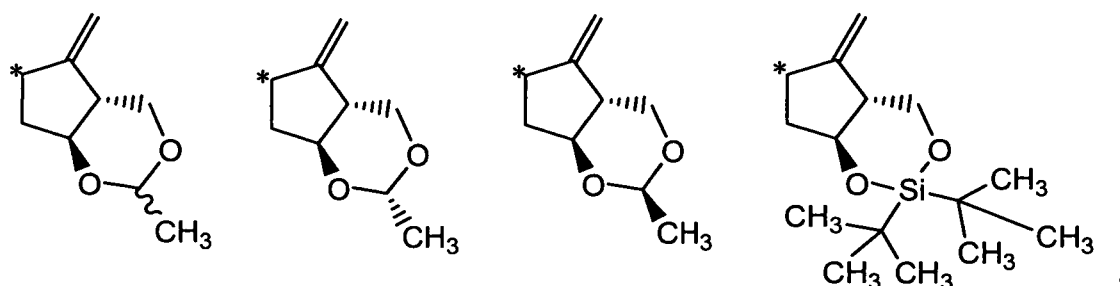
(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基優選選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯

基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基或芳基，優選叔丁基或苯基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

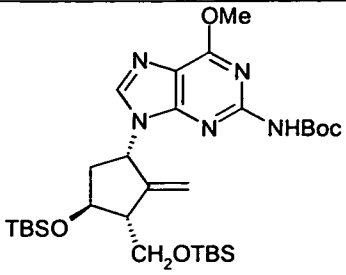
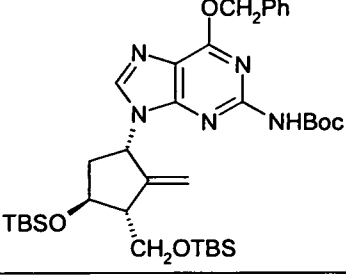
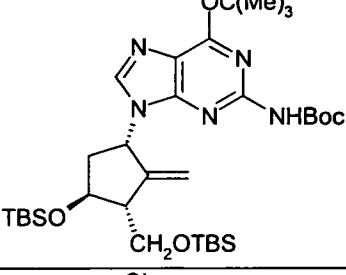
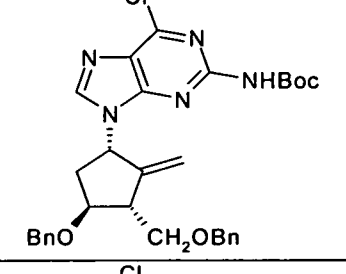
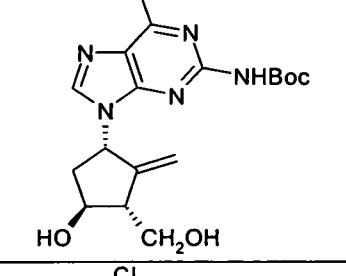
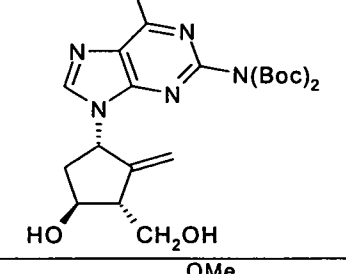
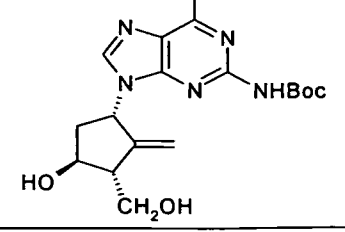
上述所形成的稠環優選為如下所述稠環系統之一：

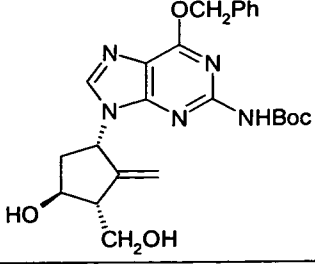
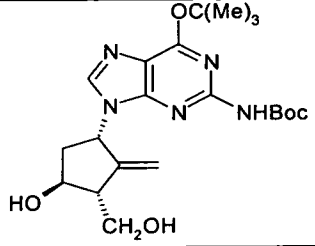


R 和 R' 可以相同或不同，分別代表氫、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基，例如 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{5-10} 芳烷氧基羰基，優選叔丁氧基羰基，條件是 R 和 R' 不同時為氫； X 為鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基或芳烷氧基，例如 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基或 C_{5-10} 芳烷氧基，優選氯、甲氧基、苄氧基、叔丁氧基，特別優選氯。

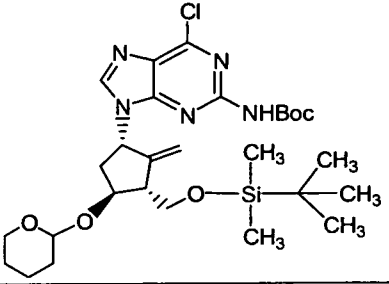
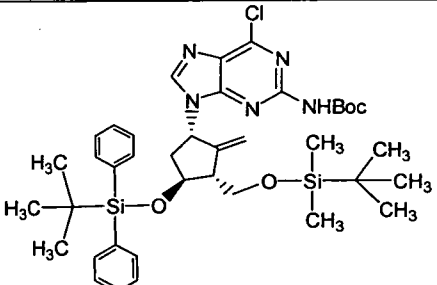
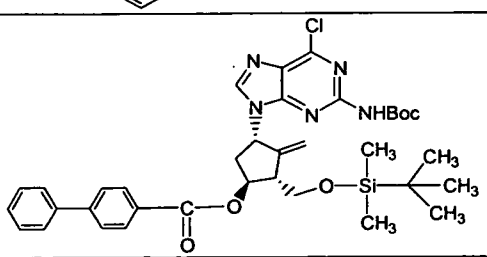
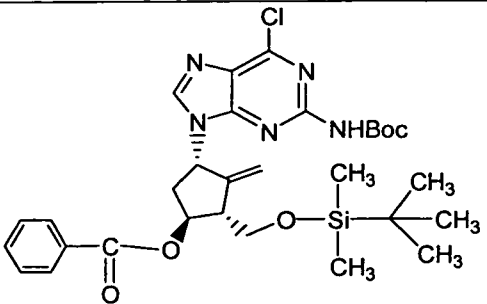
在上式的化合物中，特別優選下表的化合物：

化合物命名	化合物結構
9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；	
9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基二甲酸二叔丁酯；	

<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-甲氧基-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>6-苄氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>6-叔丁氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-苄氧基-3-(苄氧基甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>6-氯-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>6-氯-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基二甲酸二叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-甲氧基-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	

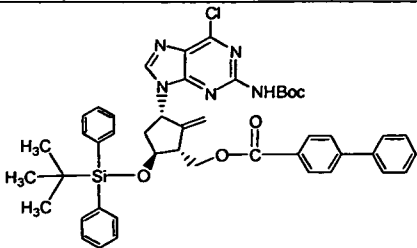
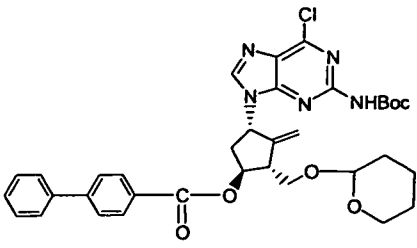
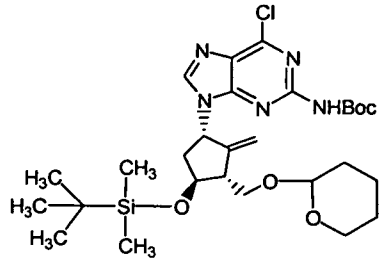
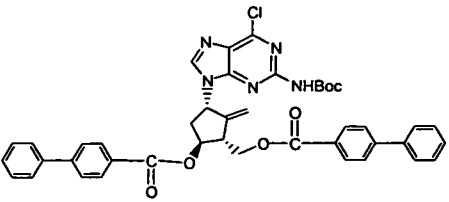
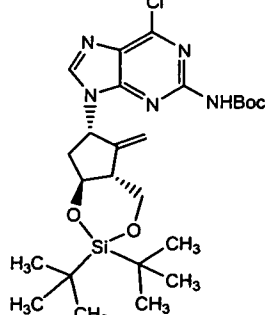
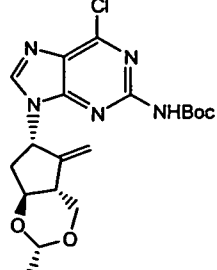
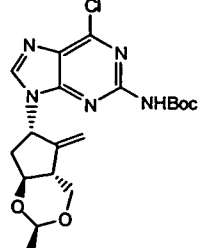
<p>6-苄氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羧基-3-羧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>6-叔丁氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羧基-3-羧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯。</p>	

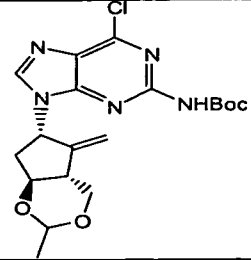
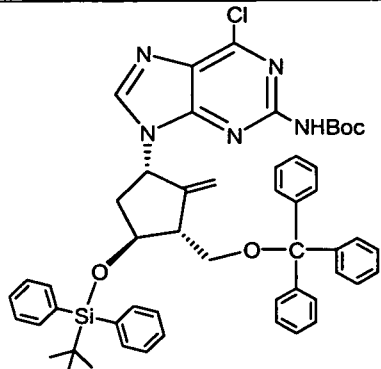
以及

<p>9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-叔丁基二苯基矽氧基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-苯甲醯氧基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	

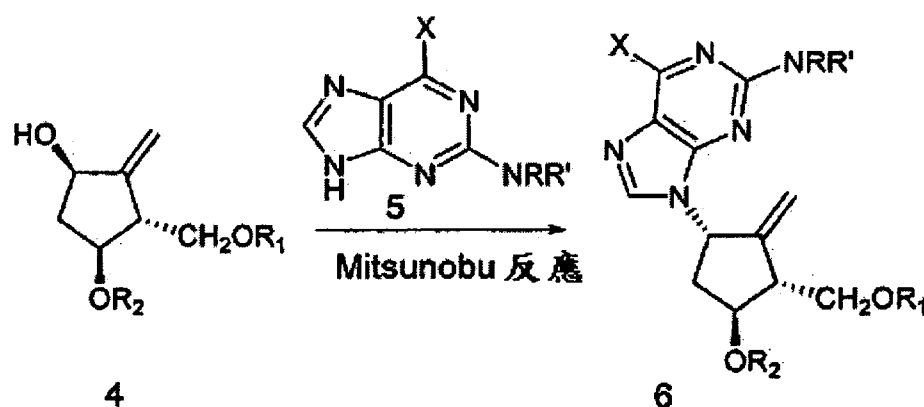
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-苯甲醯氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	

<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	

<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-喋呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-(四氫吡喃-2-基氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-喋呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(四氫吡喃-2-基氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-喋呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-喋呤-2-氨基甲酸叔丁酯；</p>	
<p>(4aR, 6S, 7aS)-[6-氯-9-(2, 2-二叔丁基-5-亞甲基-六氫-環戊二烯並[1, 3, 2]二氧雜矽雜環己烯-6-基)-9H-喋呤-2-氨基甲酸叔丁酯</p>	
<p>(2S, 4aR, 6S, 7aS)-[6-氯-9-(2-甲基-5-亞甲基-六氫-環戊二烯並[1, 3]二氧雜環己烯-6-基)-9H-喋呤-2-氨基甲酸叔丁酯</p>	
<p>(2R, 4aR, 6S, 7aS)-[6-氯-9-(2-甲基-5-亞甲基-六氫-環戊二烯並[1, 3]二氧雜環己烯-6-基)-9H-喋呤-2-氨基甲酸叔丁酯</p>	

<p>(4aR, 6S, 7aS)-[6-氯-9-(2-甲基-5-亞甲基-六氫-環戊二烯並[1,3]二氧雜環己烯-6-基)-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯</p>	
<p>9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(三苯甲基氧基甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯</p>	

另一方面，本發明還涉及製備式 6 化合物的方法，該方法包括將化合物 4 與 2-氨基被保護的-6-取代嘌呤化合物 5 在 Mitsunobu 反應試劑存在下反應得到偶聯產物 6



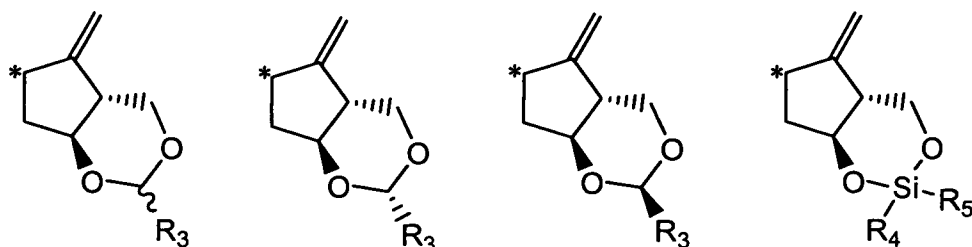
其中，

R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自下述(i)至(iii)組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自烷基、鹵代烷基、苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ，優選 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

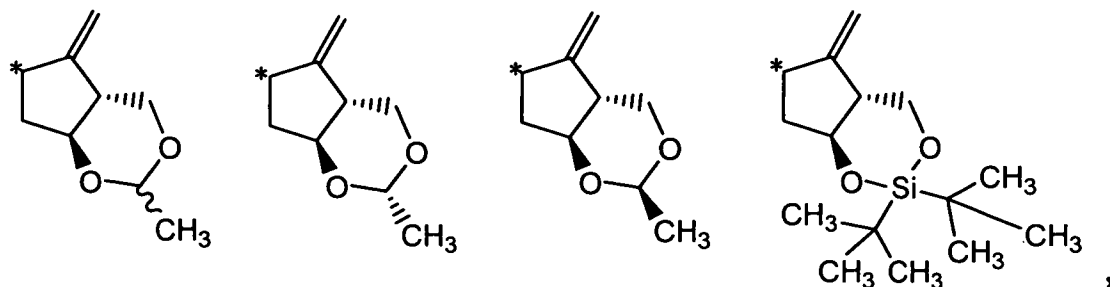
(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、
 苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、
 聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為
 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述
 稠環系統之一：



其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，
 苯基上的取代基優選選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基；
 R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基或芳基，
 優選叔丁基或苯基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的
 連接點；

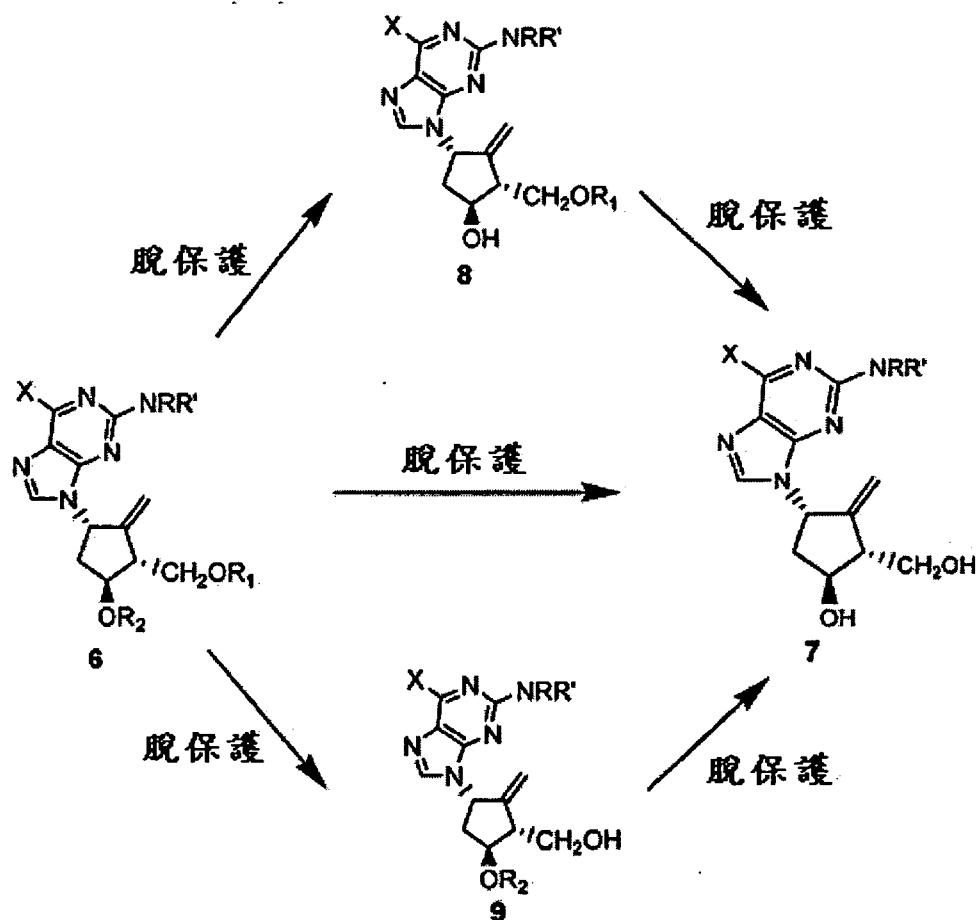
上述所形成的稠環優選為如下所述稠環系統之一：



R 和 R' 可以相同或不同，分別代表氫、烷氧基羰基
 或芳烷氧基羰基，例如 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{5-10} 芳烷氧基羰基，
 優選叔丁氧基羰基，條件是 R 和 R' 不同時為氫； X
 為鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基或芳烷氧基，例如 C_{1-6} 烷氧

基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基或 C_{5-10} 芳烷氧基，優選氯、甲氧基、苄氧基、叔丁氧基，特別優選氯。該反應的反應條件如上所述。

另一方面，本發明還涉及製備式 7 化合物的方法，該方法包括將化合物 6 脫去羥基保護基，得到化合物 7，



其中，

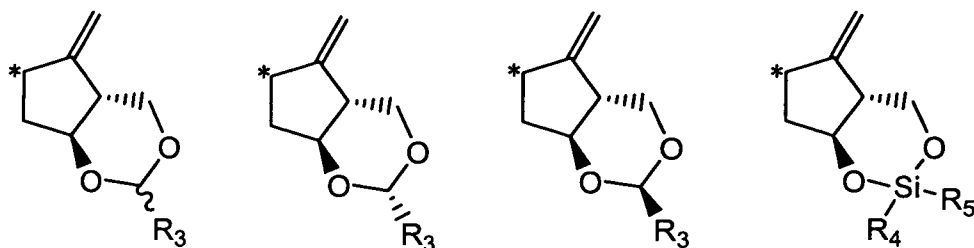
R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自下述 (i) 至 (iii) 組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自烷基、鹵代烷基、苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ，優選 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、

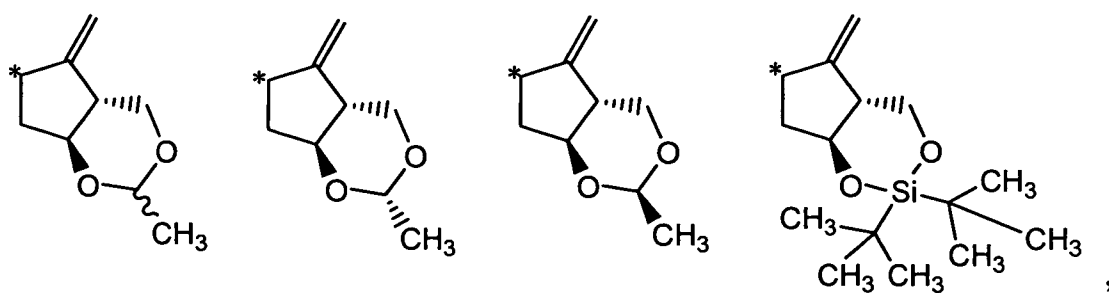
苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基優選選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基或芳基，優選叔丁基或苯基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

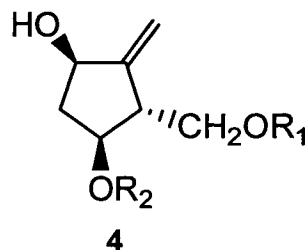
上述所形成的稠環優選為如下所述稠環系統之一：



R 和 R' 可以相同或不同，分別代表氫、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基，例如 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{5-10} 芳烷氧基羰基，優選叔丁氧基羰基，條件是 R 和 R' 不同時為氫； X 為鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基或芳烷氧基，例如 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基或 C_{5-10} 芳烷氧基，優選氯、甲氧基、

苄氧基、叔丁氧基，特別優選氯。所述反應的反應條件如上所述。

另一方面，本發明涉及式 4 的化合物：



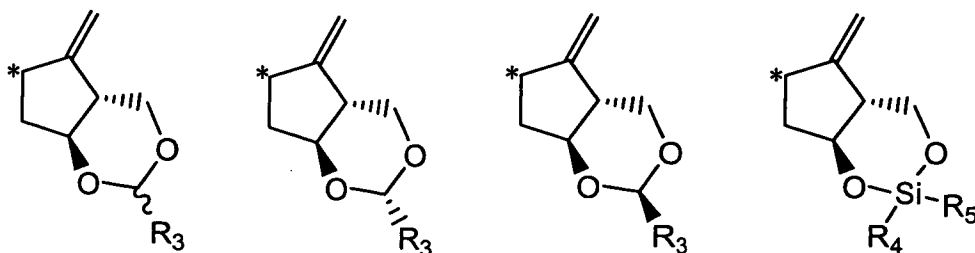
其中，

R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自下述(i)至(iii)組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自烷基、鹵代烷基、苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ，優選 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

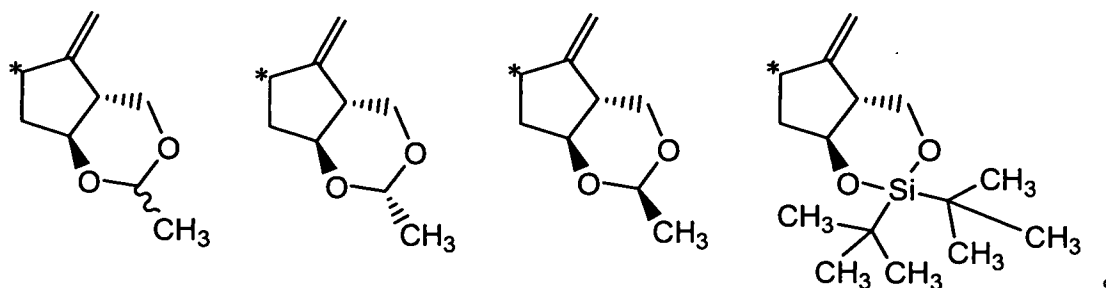
(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苄基或帶有取代基的苯

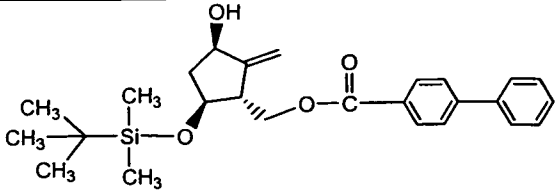
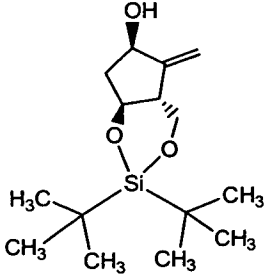
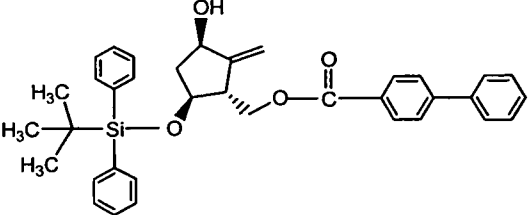
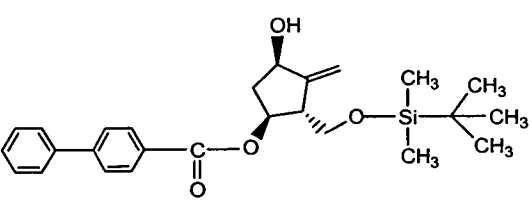
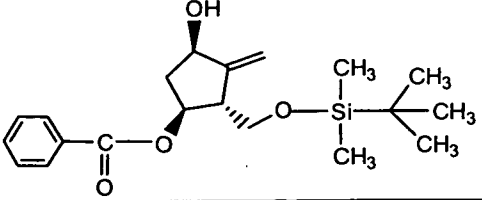
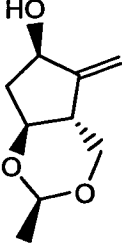
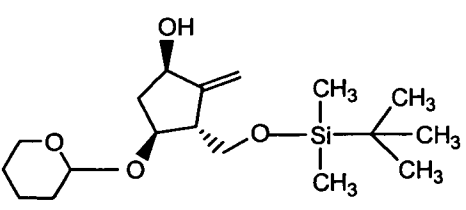
基，苯基上的取代基優選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基或芳基，優選叔丁基或苯基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

上述所形成的稠環優選為如下所述稠環系統之一：

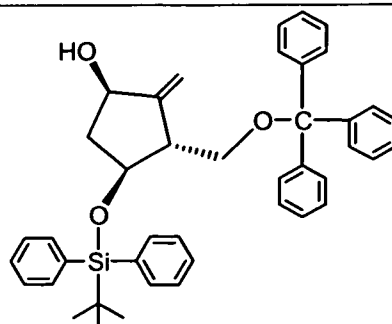


在上述的式 4 化合物中，優選以下化合物：

<p>4a：(1R, 3R, 4S)-4-(叔丁基二甲基矽氧基)-3-[(叔丁基二甲基矽氧基)甲基]-2-亞甲基-環戊醇</p>	
<p>4b：(1R, 3R, 4S)-4-苄氧基-3-(苄氧基甲基)-2-亞甲基-環戊醇</p>	
<p>4c：(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-1-環戊醇</p>	
<p>4d：(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基甲基)-2-亞甲基-1-環戊醇</p>	
<p>4e：(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-1-環戊醇</p>	

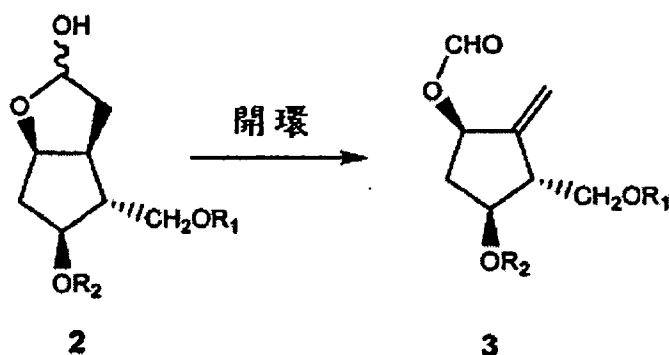
<p>4f : (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二 甲基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯 氧甲基)-2-亞甲基-1-環戊醇</p>	
<p>4g : (4aR, 6R, 7aS)-2, 2-二叔 丁基-5-亞甲基-6-羥基-6H- 環戊烷並[1, 3, 2]二氧雜矽雜 環己烷</p>	
<p>4h : (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二 苯基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯 氧甲基)-2-亞甲基-1-環戊醇</p>	
<p>4i : (1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4- 甲醯氧基)-3-叔丁基二甲基 矽氧基甲基-2-亞甲基-1-環 戊醇</p>	
<p>4j : (1R, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧 基-3-叔丁基二甲基矽氧基甲 基-2-亞甲基-1-環戊醇</p>	
<p>4k : (2R, 4aR, 6S, 7aS)-2-甲基 -5-亞甲基-6-羥基-6H-環戊 烷並[1, 3]二氧雜環己烷</p>	
<p>4l : (1R, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃 -2-基氧基)-3-叔丁基二甲基 矽氧基甲基-2-亞甲基-1-環 戊醇</p>	

4m: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二
 苯基矽氧基-3-(三苯甲基氧
 基甲基)-2-亞甲基-1-環戊醇



化合物 4 可以通過文獻中所述的類似方法來合成，或
 者，化合物 4 還可以採用化合物 2 為原料通過如下方法來
 合成：

a) 將化合物 2 開環直接得到環戊烷中間體 3



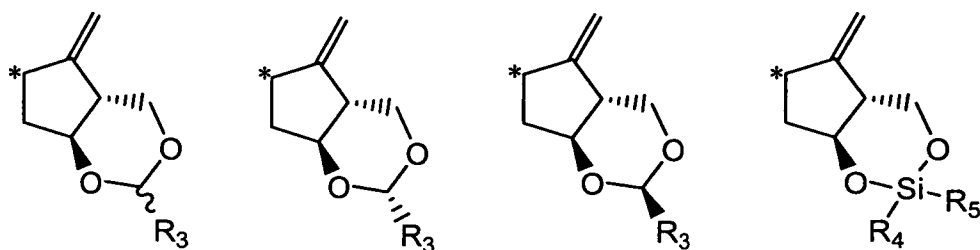
其中，

R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自下述(i)
 至(iii)組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自烷基、鹵代烷基、苄基、
 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ，優選
 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

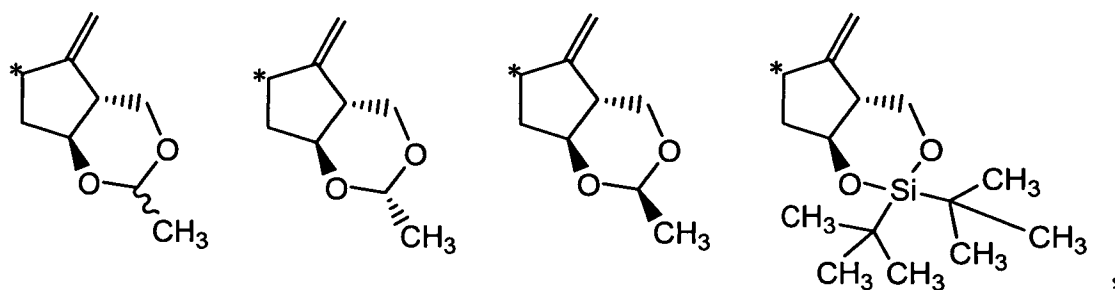
(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、
 苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯
 基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為
 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：

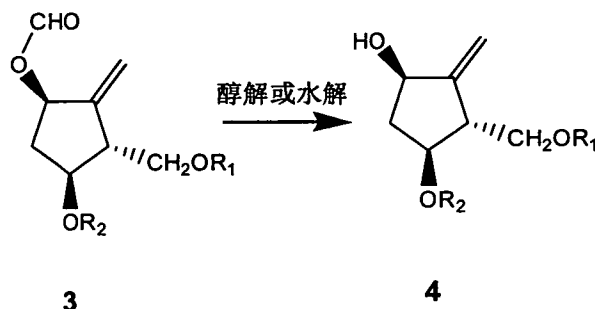


其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基優選選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基或芳基，優選叔丁基或苯基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

上述所形成的稠環優選為如下所述稠環系統之一：



b) 式 3 化合物經醇解或水解得到化合物 4



其中 R_1 和 R_2 如上所定義。

化合物 2 可以按照文獻中已知的方法例如按照 EP134153 中所公開的方法或與其類似的方法，或者如實施

例中所述的方法或其類似方法製得。

在以上步驟 a) 中，將化合物 2 在銅(II)鹽催化和引發自由基裂解反應的適當試劑，例如 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 或 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ，優選 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 的作用下直接開環得到環戊烷中間體 3。該反應可在烴類溶劑如苯、甲苯、環己烷、石油醚或正庚烷中或在非質子極性溶劑如乙腈、乙酸乙酯或鹵代烴或鹵代芳烴如三氟甲苯或其混合物中進行，優選在有機鹼，例如三乙胺或吡啶存在下進行。

在以上步驟 b) 中，將式 3 化合物在鹼例如氨、三乙胺、 K_2CO_3 或醇鹽的存在下、在有機溶劑如甲醇、乙醇或其混合物或者在水或水與其他有機溶劑的混合溶劑，如 EtOH 與水的混合物中進行醇解或水解得到化合物 4。該步驟的反應優選採用 K_2CO_3 和甲醇來進行。

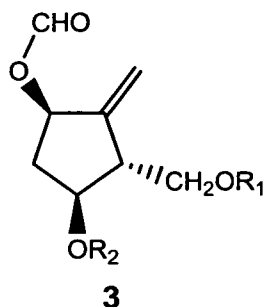
因此，在一個優選的實施方案中，式 4 的化合物通過如下方法來合成：

a) 將化合物 2 在銅(II)鹽催化和 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 的作用下，優選在有機鹼例如三乙胺或吡啶存在下開環直接得到環戊烷中間體 3；

b) 將式 3 化合物在 K_2CO_3 的存在下，在甲醇中進行醇解得到化合物 4。

在上述方法的各步反應中，根據所用的條件，反應時間可以為數分鐘至數天，例如 30 分鐘至 14 天；反應溫度為約 -78°C 至溶劑的回流溫度，例如 0°C 至 150°C 、特別是室溫至溶劑的回流溫度。

在上述步驟 a) 中所生成的式 3 的化合物是新化合物。
因此，一方面，本發明還涉及式 3 的化合物：



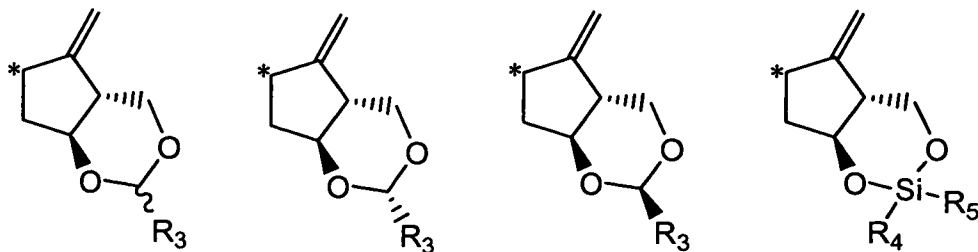
其中，

R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自下述 (i) 至 (iii) 組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自烷基、鹵代烷基、苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ，優選 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

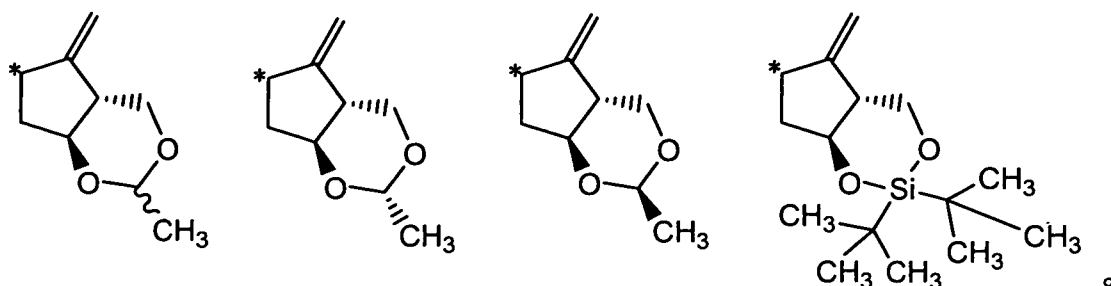
(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



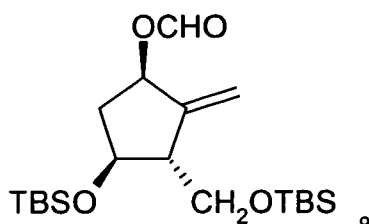
其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基優選選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯

基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基或芳基，優選叔丁基或苯基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

上述所形成的稠環優選為如下所述稠環系統之一：



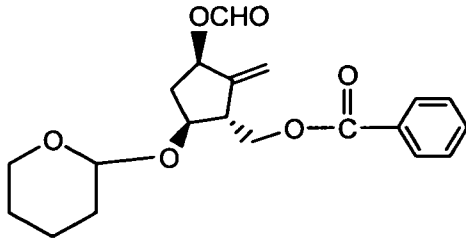
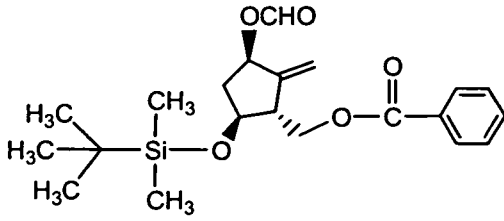
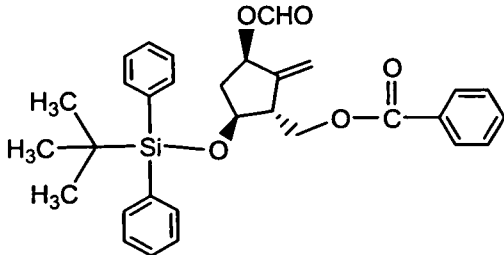
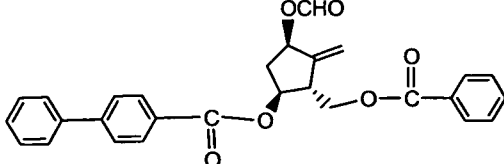
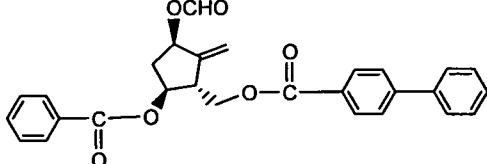
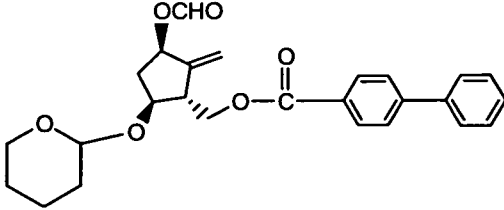
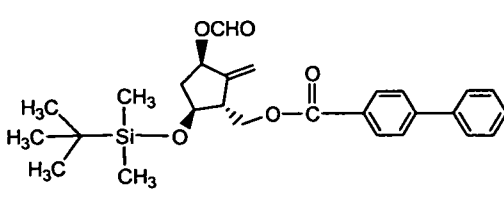
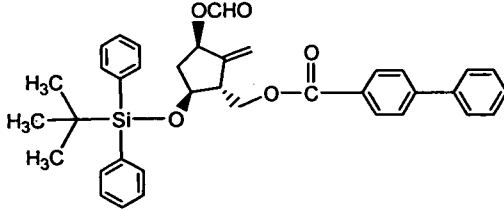
特別優選的式 3 化合物是(1R, 3R, 4S)-4-(叔丁基二甲基矽氧基)-3-[(叔丁基二甲基矽氧基)甲基]-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯，其結構式如下：

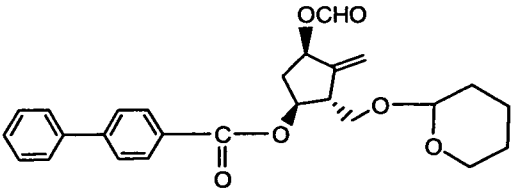
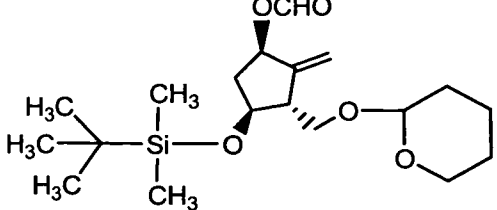
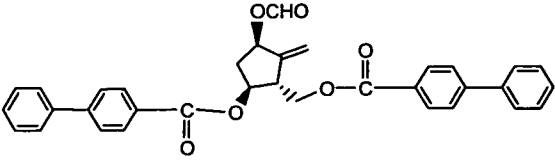
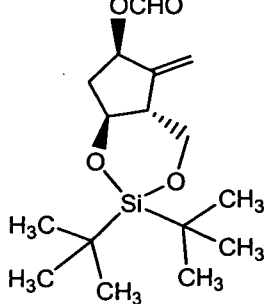
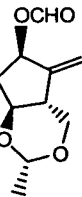

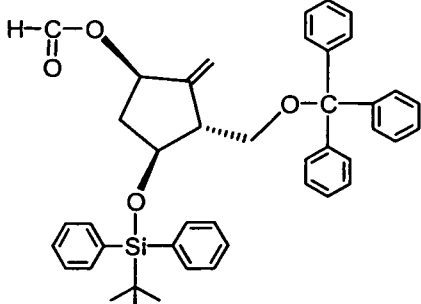


另外，還特別優選式 3 化合物是如下結構的化合物：

<p>(1R, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	

<p>(1R, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基-二苯基矽氧基甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(叔丁基二苯基矽氧基甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-苯甲醯氧基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	

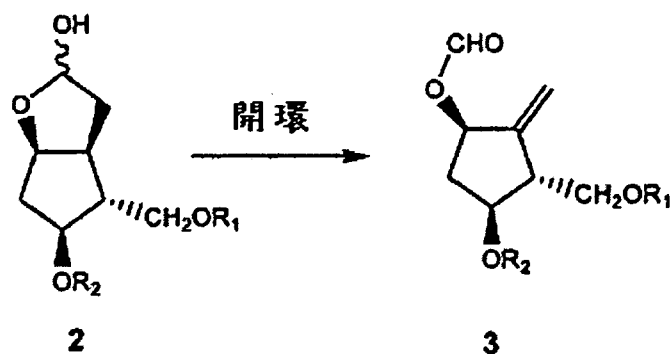
<p>(1R, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>	

<p>(1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲 醯氧基)-3-(四氫吡喃-2-基 氧基)甲基-2-亞甲基-環戊 醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲 基矽氧基-3-(四氫吡喃-2- 基氧基)甲基-2-亞甲基-環 戊醇甲酸酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲 醯氧基)-3-(聯苯-4-甲醯氧 甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲 酸酯</p>	
<p>(4aR, 6R, 7aS)-2, 2-二叔丁 基-5-亞甲基-6H-環戊烷並 [1, 3, 2]二氧雜矽雜環己烷 -6-甲酸酯</p>	
<p>(2S, 4aR, 6S, 7aS)-2-甲基 -5-亞甲基-6H-環戊烷並 [1, 3]二氧雜環己烷-6-甲酸 酯</p>	
<p>(2R, 4aR, 6S, 7aS)-2-甲基 -5-亞甲基-6H-環戊烷並 [1, 3]二氧雜環己烷-6-甲酸 酯</p>	
<p>(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯 基矽氧基-3-(三苯甲基氧基 甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲 酸酯</p>	

另一方面，本發明還涉及製備式 3 化合物的方法，該

方法包括如下步驟：

a) 將化合物 2 開環直接得到環戊烷中間體 3



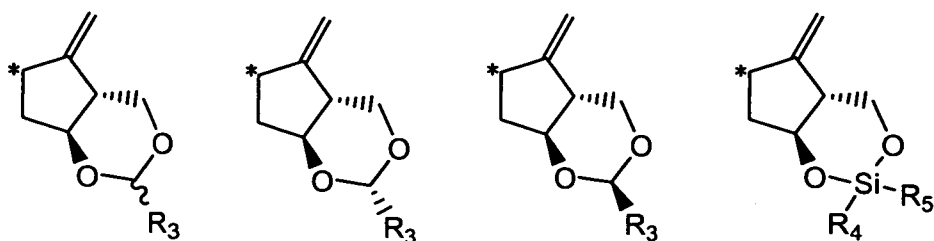
其中，

R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自下述(i)至(iii)組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自烷基、鹵代烷基、苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ，優選 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

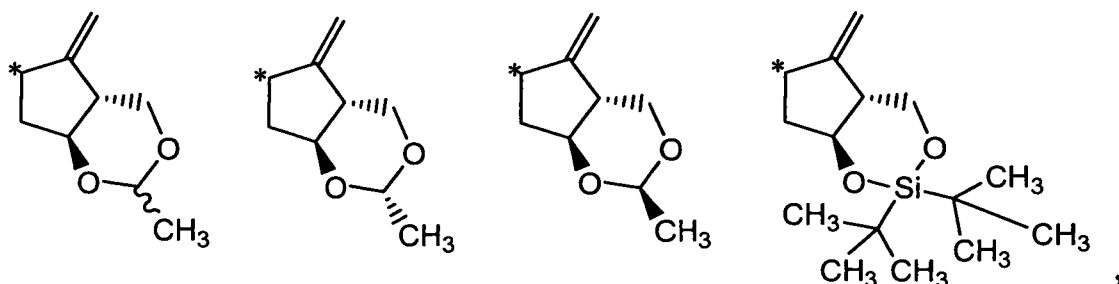
(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基優選選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯

基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基或芳基，優選叔丁基或苯基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

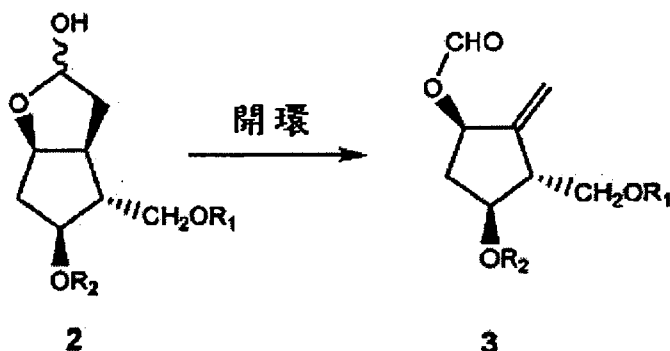
上述所形成的稠環優選為如下所述稠環系統之一：



步驟 a) 的反應條件如上所述。

另一方面，本發明還涉及以化合物 2 為原料來製備式 (1) 化合物的方法，該方法包括如下步驟：

a) 將化合物 2 開環直接得到環戊烷中間體 3



其中，

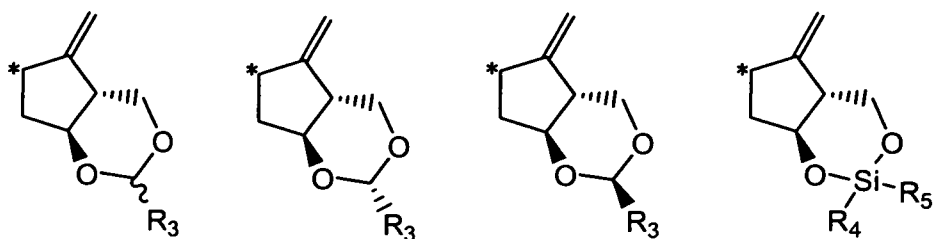
R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自下述(i)至(iii)組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自烷基、鹵代烷基、苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ，優選 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、

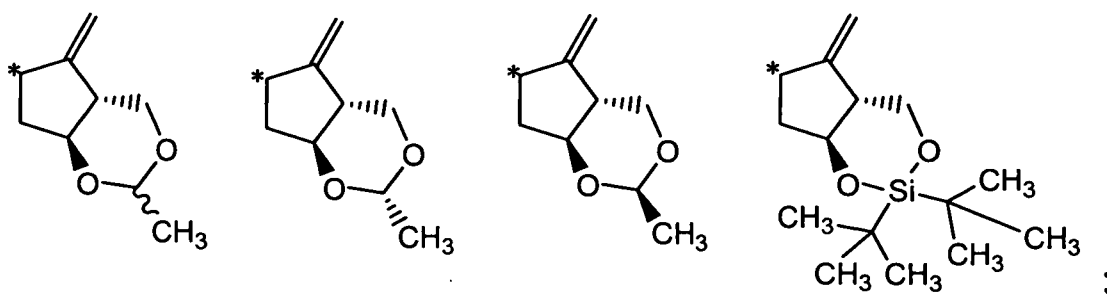
苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：

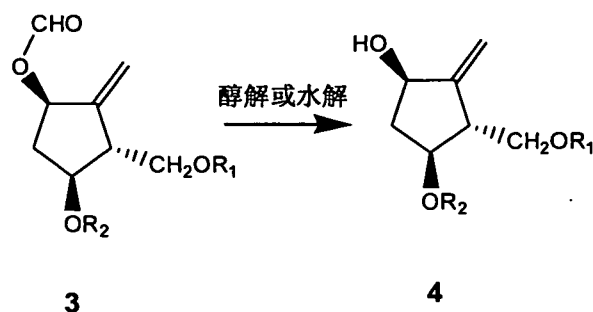


其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基優選選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基或芳基，優選叔丁基或苯基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

上述所形成的稠環優選為如下所述稠環系統之一：

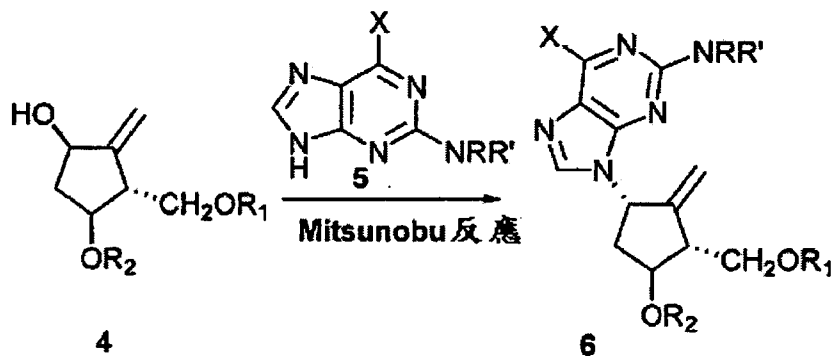


b) 式 3 化合物經醇解或水解得到化合物 4



其中 R_1 和 R_2 如上文所定義；

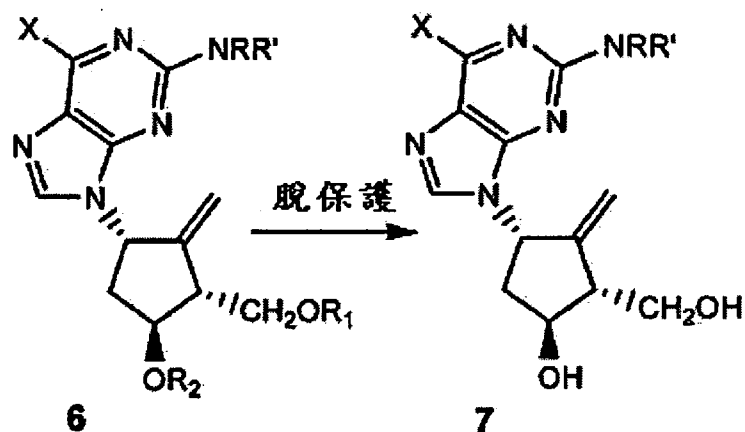
c) 將化合物 4 與 2-被保護的氨基-6-取代嘧啶化合物 5 進行 Mitsunobu 反應得到偶聯產物 6



其中 R_1 和 R_2 如上文所定義；

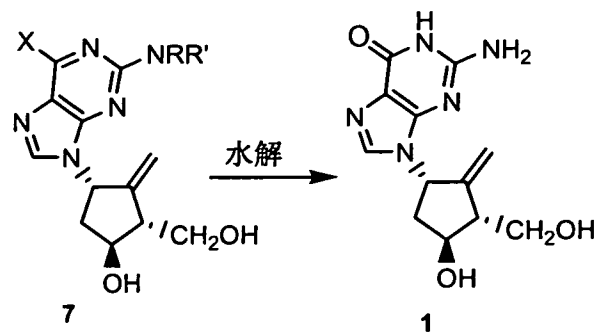
R 和 R' 可以相同或不同，分別代表氫、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基，例如 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{5-10} 芳烷氧基羰基，優選叔丁氧基羰基，條件是 R 和 R' 不同時為氫； X 為鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基或芳烷氧基，例如 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基或 C_{5-10} 芳烷氧基，優選氫、甲氧基、苄氧基、叔丁氧基，特別優選氫；

d) 當 R_1 和 R_2 均為醯基保護基或均不為醯基保護基時，將化合物 6 脫去羥基保護基，得到化合物 7



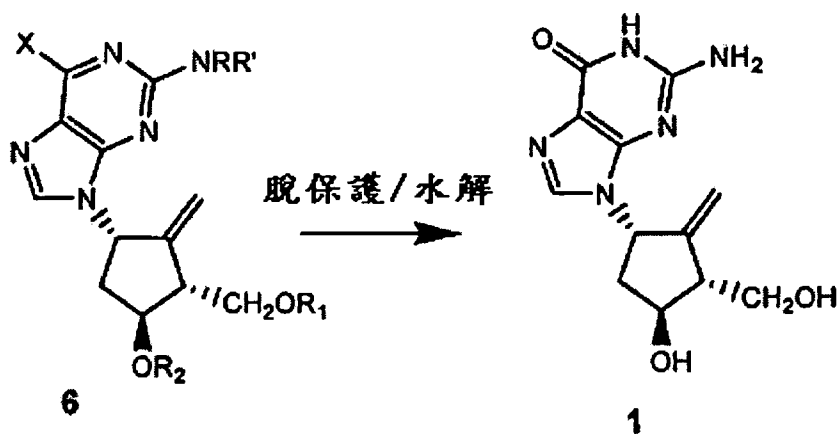
其中， X 、 R_1 、 R_2 、 R 和 R' 如上所定義；

e) 將化合物 7 水解得到式 1 的化合物(恩替卡韋)



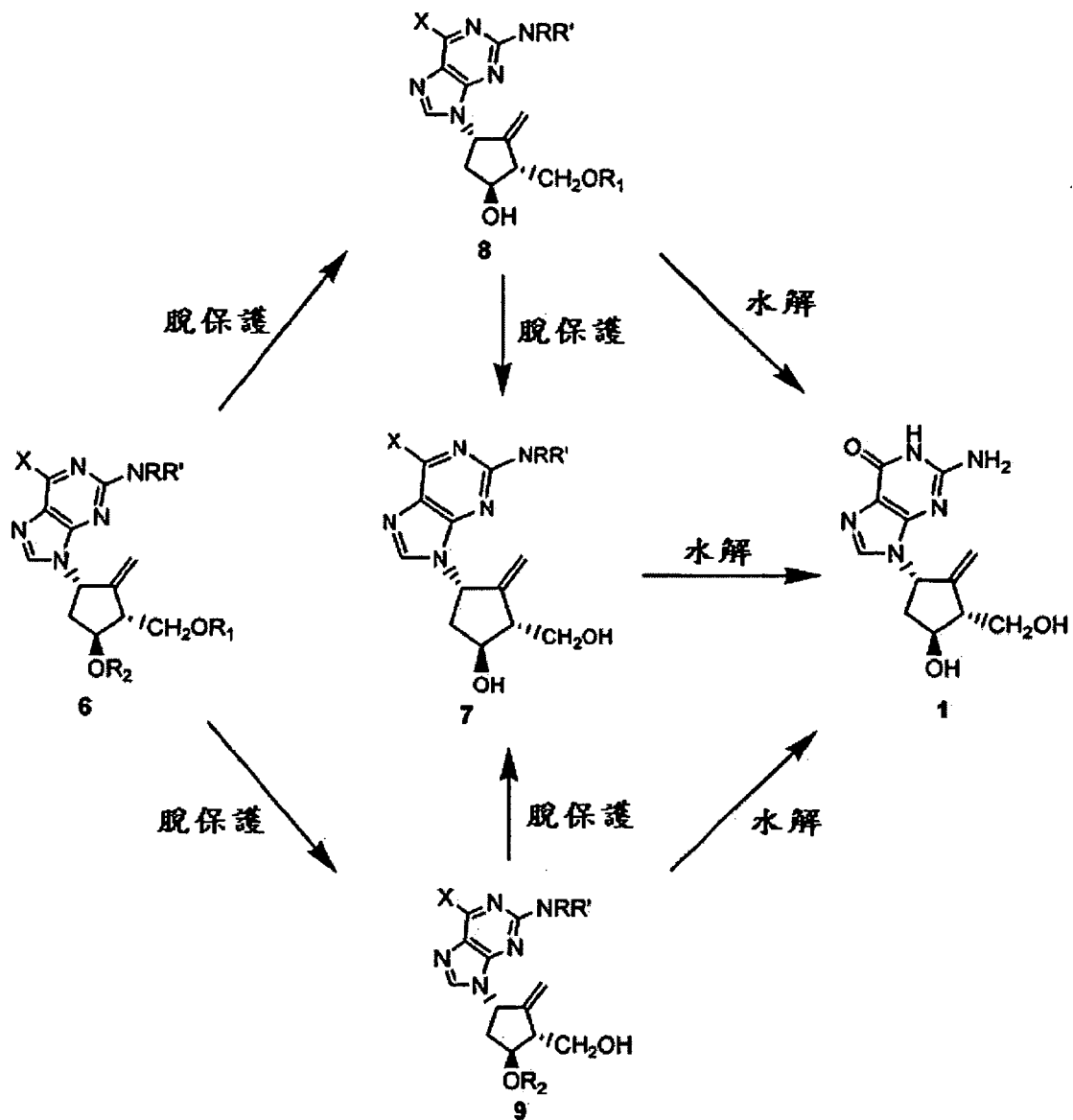
其中，X、R 和 R' 如上所定義；或者

d') 當 R₁ 和 R₂ 均不為醯基保護基時，將化合物 6 同時進行脫保護和水解而直接得到式 1 的化合物



其中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如上所定義；或者

(d'') 當 R₁ 和 R₂ 二者之一為醯基保護基，例如苯甲醯基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、或聯苯甲醯基時，化合物 6 經過脫保護得到 8 或 9，後者經過水解或經過化合物 7 再水解得到化合物 1，

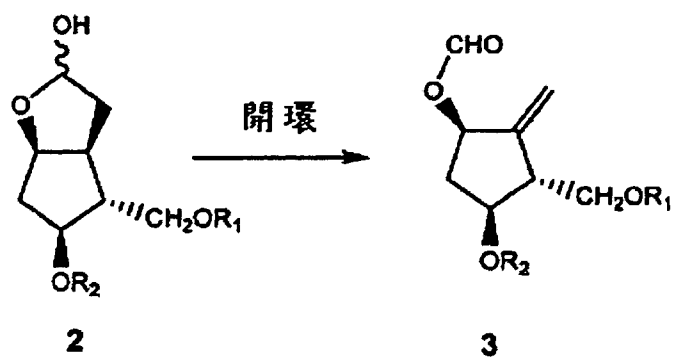


其中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如上所定義。

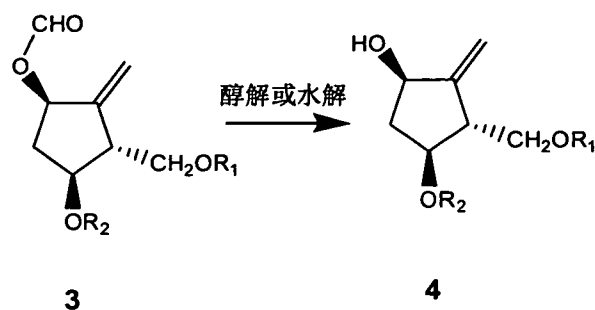
以上所述各步驟的反應條件如上所述。

在一個優選的實施方案中，製備式(1)化合物的方法包括如下步驟：

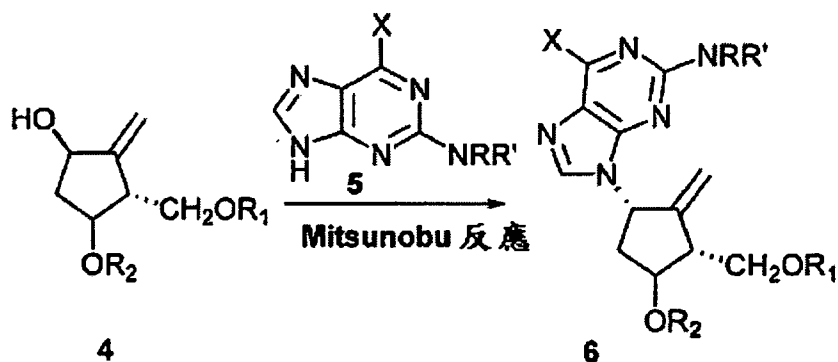
a) 將化合物 2 開環直接得到環戊烷中間體 3



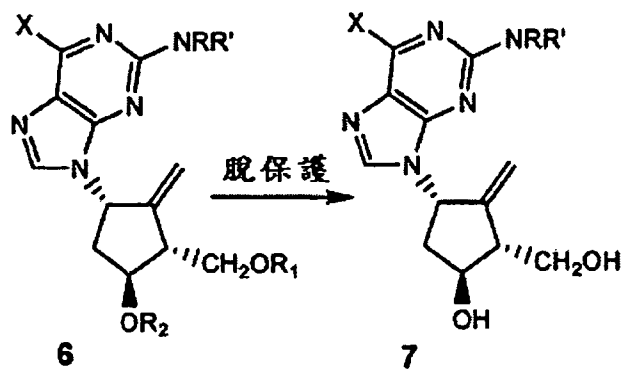
b) 式 3 化合物經醇解或水解得到化合物 4



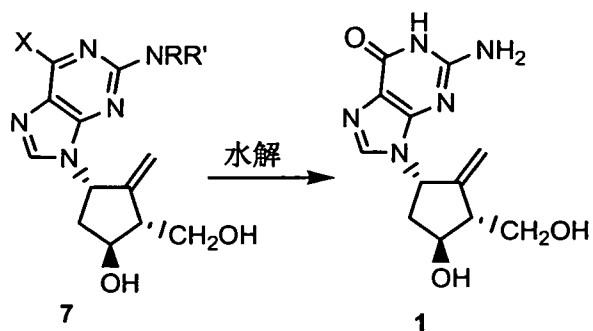
c) 將化合物 4 與 2-被保護的氨基-6-取代嘌呤化合物 5 進行 Mitsunobu 反應得到偶聯產物 6



d) 將化合物 6 脫去羥基保護基，得到化合物 7

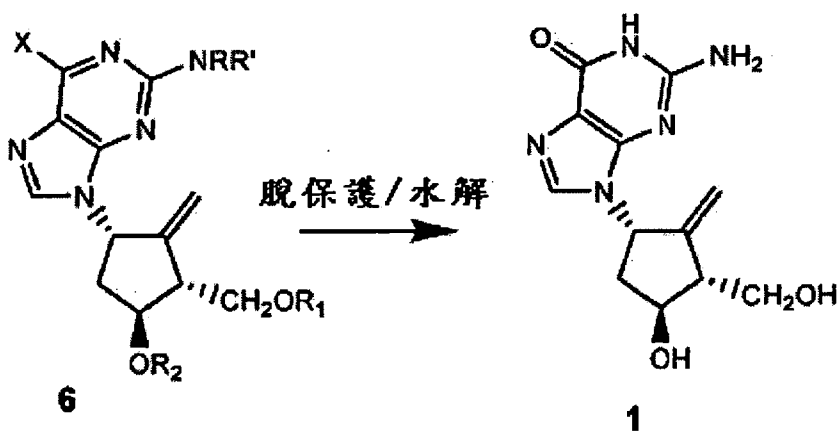


e) 將化合物 7 水解得到式 1 的化合物



或者

d') 將化合物 6 同時進行脫保護和水解而直接得到式 1 的化合物



在以上的各步驟中， R_1 和 R_2 可以相同或不同，分別代表羥基保護基，例如烷基、鹵代烷基、苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ，優選 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ； R 和 R' 可以相同或不同，分別代表氫、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基，例如 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{5-10} 芳烷氧基羰基，優選叔丁氧基羰基，條件是 R 和 R' 不同時為氫； X 為鹵素、烷氧基、鹵代烷氧基或芳烷氧基，例如 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基或 C_{5-10} 芳烷氧基，優選氫、甲氧基、苄氧基、叔丁氧基，特別優選氫。

以上步驟 a) 至 e) 的反應條件如上所述。

在一個特別優選的實施方案中，式(1)的恩替卡韋通過如下方法合成，該方法包括如下步驟：

a) 將化合物 2 在銅(II)鹽催化和 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 的作用下，優選在有機鹼例如三乙胺或吡啶存在下開環直接得到環戊烷中間體 3；

b) 將式 3 化合物在 K_2CO_3 的存在下，在甲醇中進行醇解得到化合物 4；

c) 將化合物 4 與 2-被保護的氨基-6-取代嘌呤化合物 5 在 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$ 或 $\text{Ph}_3\text{P}/i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2i\text{-Pr}$ 存在下，在非質子性溶劑如芳烴、鹵代芳烴、鹵代烷烴或醚類，例如 THF 中進行反應得到偶聯產物 6；

d) 將化合物 6 在四丁基氟化銨(TBAF)或鹽酸存在下脫去羥基保護基，得到化合物 7；

e) 將化合物 7 在鹽酸存在下，在四氫呋喃中進行水解得到式 1 的化合物。

本領域技術人員可以理解，在以上合成恩替卡韋的方法中，可以採用步驟 a)至 e)中任何一步所得的反應產物作為原料直接進行隨後的反應來製備式(1)的化合物。例如，可以採用式(3)的化合物作為原料並進行如上所述的步驟 b)至 e)來製備式(1)的化合物，或採用式(6)的化合物作為原料並進行如上所述的步驟 d)和 e)來製備式(1)的化合物，也可以採用式(7)的化合物作為原料直接進行步驟 e)來製備式(1)的化合物。

【實施方式】

通過以下實施例對本發明的方法進行進一步的說明。應當理解，提供以下實施例的目的僅僅是為了能夠更好的理解本發明，而不是以任何方式限定本發明的範圍。

在本申請中使用的縮寫具有如下含義。

縮寫：

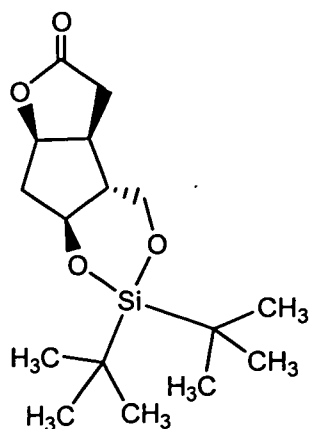
Boc	叔丁氧基羰基
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
EtOAc	乙酸乙酯
TBAF	四丁基氟化銨
THF	四氫呋喃
t-BuMe ₂ Si	叔丁基二甲基矽基

原料的製備：

用於合成化合物 2 的原料和方法是已知的，可通過下述方法或其類似方法合成。

(1) 當化合物 2 中的 R₁ 和 R₂ 與所連接的五員碳環共同形成稠環系統時，其原料的合成舉例如下。

合成下式的化合物：(4aR, 4bS, 7aR, 8aS) -2-甲基-六氫-呋喃並[3', 2':3, 4]環戊烷並[1, 2-d][1, 3, 2]二氧雜矽雜六環-6(7aH)-酮

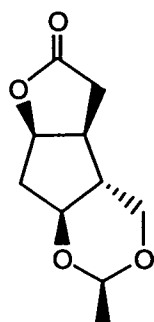


在氮氣保護下，在反應瓶中加入 Corey Diol(172g, 1mol)，2,6-二甲基吡啶(257ml, 2.2mol)，DMF (1700g)，室溫攪拌下滴加二叔丁基矽基雙(三氟甲烷磺酸)酯(400ml, 1.1mol)，加畢後室溫反應至完全，將物料緩慢倒入水中，析出固體，過濾，濾餅乾燥，得到所需產物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ = 0.98 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 1.83 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.39 (m, 1H,), 2.70 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.83 (m, 1H) ;

$^{13}\text{CNMR}$: δ = 20.04, 22.92, 27.30, 27.62, 33.20, 37.80, 40.25, 50.52, 68.25, 78.83。

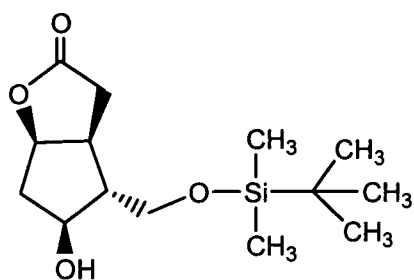
合成下式的化合物：(2R, 4aR, 4bS, 7aR, 8aS)-2-甲基-六氫-呔喃並[3', 2':3, 4]環戊二烯並[1, 2-d][1, 3]二氧雜環己烯-6(7aH)-酮



在氮氣保護下，在反應瓶中加入 Corey 內酯二醇 (172g, 1mol)，無水對甲苯磺酸 (17.2g)，二氯甲烷 (1720ml)，乙縮醛 (354g, 3mol)。室溫攪拌 1 小時，然後升溫回流至反應完全，濃縮結晶，得到所需產物 90g。
 NMR (CDCl₃, 500MHz) ¹H NMR: δ = 1.32 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.63 (m, 2H,), 3.36 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.85 (m, 1H);
¹³C NMR: δ = 20.70, 32.56, 36.70, 37.07, 45.40, 70.52, 79.84, 80.68, 99.80, 176.18。

(2) 當化合物 2 中的 R₁ 和 R₂ 各自獨立地為矽保護基或醯基保護基時，其原料的合成舉例如下。

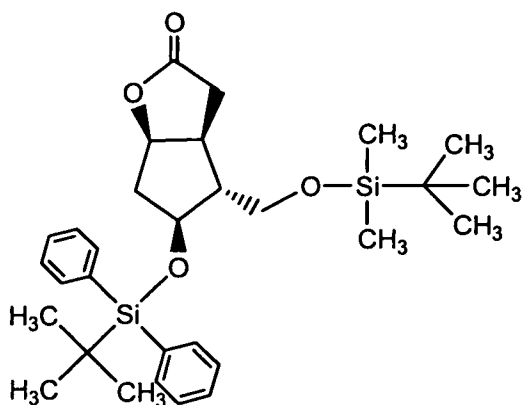
首先合成下式的化合物 (簡稱 TCOD)：
 (3aS, 4R, 5S, 6aR)-六氫-5-羥基-4-叔丁基二甲基矽氧甲基-2H-環戊烷並[b]呋喃-2-酮



在氮氣保護下，在反應瓶加入 Corey 內酯二醇 (172g, 1mol)，咪唑 (95.2g, 1.4mol)，DMF (1000g)，攪拌，控制溫度分次加入 TBDMCl (150.5g, 1mol)，加畢保溫攪拌至反應完全。經後處理，得到所需產物 220g。

隨後從 TCOD 開始，合成下述原料。

合成下式的化合物：(3a*S*, 4*R*, 5*S*, 6a*R*)-六氫-5-叔丁基二苯基矽氧基-4-叔丁基二甲基矽氧甲基-2*H*-環戊烷並[b]呋喃-2-酮

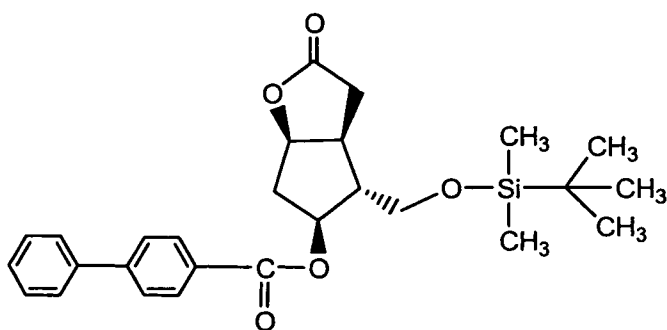


在氮氣保護下，在反應瓶加入 TCOD(286g, 1mol)，咪唑(95.2g, 1.4mol)，DMF(1144g)，室溫攪拌溶清，分次加入叔丁基二苯基氯矽烷(330g, 1.2mol)。加畢保溫至反應完全，經後處理，柱層析分離，得到所需產物 515g。

NMR (CDCl₃, 500MHz) ¹HNMR: δ = -0.02 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 2.01 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.64(m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.3. (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.84 (m, 1H) 7.39 (m, 6H) 7.69 (m, 4H) ;

¹³CNMR: δ = -5.61, 18.10, 18.97, 25.83, 26.75, 35.89, 39.90, 41.05, 57.24, 63.34, 76.36, 84.52, 127.57, 129.72, 133.58, . 135.83, 177.08。

合成下式的化合物：(3a*S*, 4*R*, 5*S*, 6a*R*)-六氫-5-(聯苯-4-甲醯氧基)-4-叔丁基二甲基矽氧甲基-2*H*-環戊烷並[b]呋喃-2-酮

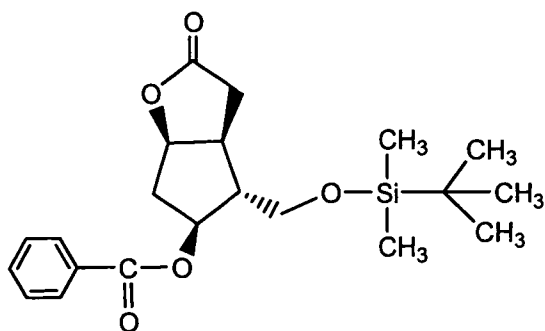


在氮氣保護下，在反應瓶加入 TCOD(286g, 1mol)，咪唑(95.2g, 1.4mol)，DMF(1144g)，室溫攪拌溶清，分批加入聯苯基甲醯氯(239g, 1.1mol)，加畢保溫至反應完全。經後處理，得到所需產物 343g。

NMR (CDCl₃, 500MHz) ¹HNMR: δ = 0.08 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 2.35 (m, 2H), 2.49(m, 1H), 2.59 (m, 1H,), 2.92 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.74 (m, 9H) ;

¹³CNMR: δ = -5.35, 18.37, 26.05, 36.45, 39.28, 40.74, 55.37, 63.64, 78.99, 85.65, 127.40, 128.34, 128.72, 129.11, 130.36, 140.15, 146.08, 166.10, 177.10。

合成下式的化合物：(3aS, 4R, 5S, 6aR)-六氫-5-苯甲醯氧基-4-叔丁基二甲基矽氧甲基-2H-環戊烷並[b]咪喃-2-酮



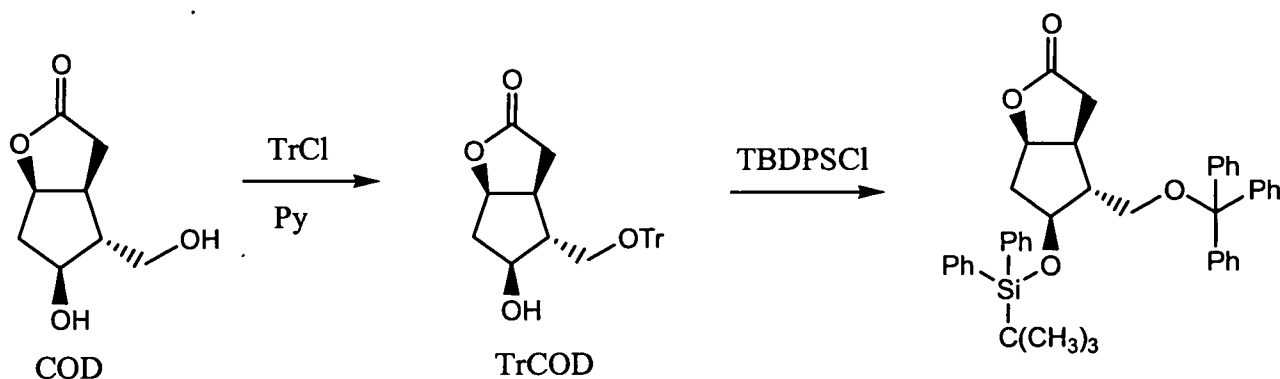
在氮氣保護下，在反應瓶加入 TCOD(286g, 1mol)，咪唑(95.2g, 1.4mol)，DMF (1144g)，室溫攪拌溶清，滴加三苯甲基氯(239g, 1.1mol)，加畢保溫至反應完全。經後處理，柱層析分離，得到所需產物 300g。

NMR (CDCl₃, 500MHz) ¹HNMR: δ = 0.02 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 2.28 (m, 2H), 2.43(m, 1H), 2.51 (m, 1H,), 2.87 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.28 (m, 1H) 7.67 (m, 5H) ;

¹³CNMR: δ = -5.53, 18.18, 25.88, 36.21, 39.05, 40.55, 55.12, 63.45, 78.78, 85.38, 128.43, 129.72, 133.05, 165.96, 176.85。

當化合物 2 中的 R₁ 或 R₂ 以三苯甲基保護基進行保護時，其原料的合成舉例如下。

合成化合物(3aS, 4R, 5S, 6aR)-六氫-5-叔丁基二苯基矽氧基-4-(三苯甲基氧基甲基)-2H-環戊烷並[b]呋喃-2-酮：



步驟 1：TrCOD 的合成

在潔淨反應瓶中，加入 138g 內酯二醇、950g 吡啶和 300g 三苯甲基氯(TrCl)，保溫反應直至 TLC 顯示原料反應完

全。然後將反應液加入水中，有機溶劑提取，洗滌後乾燥，然後過濾，濾液濃縮至乾，得類白色固體 TrCOD 265g，收率 80%。

步驟 2：六氫叔丁基二苯基矽氧基三苯甲基氧基甲基環戊烷並呋喃酮的合成

在潔淨的反應瓶中加入 41.4g TrCOD、20g 咪唑(IMI)和 300ml DMF，攪拌，然後滴加 30g 叔丁基二苯基氯矽烷 (TBDPSCl)，約 1 小時滴畢後，保溫反應至原料反應完全，然後後處理，結晶乾燥後得白色固體 45g。

$^1\text{H NMR}$: $\delta=1.00$ (s, 9H), 1.83 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 7.38 (m, 25H);

$^{13}\text{C NMR}$: $\delta=19.16, 27.02, 36.01, 40.48, 40.76, 60.12, 64.20, 76.19, 84.10, 86.98, 127.25, 127.83, 127.97, 129.90, 133.68, 136.04, 143.90, 177.46$ 。

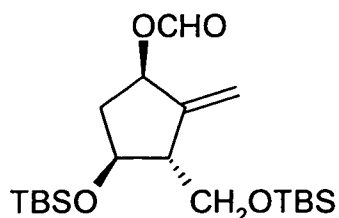
實施例 1：(3aS, 4R, 5S, 6aR)-5-(叔丁基二甲基矽氧基)-4-(叔丁基二甲基矽氧基-甲基)-六氫-環戊二烯並[b]呋喃-2-醇(化合物 2a; $R_1=R_2=t\text{-BuMe}_2\text{Si}$)的製備；

採用 EP134153 的參考實施例 1 的方法進行合成，得到白色固體的標題化合物，7.55 克(94%)。MS 402.3。

按照類似的方法，利用上文所述的製備化合物 2 的原料，製備了 R_1 和 R_2 為環醚保護基、矽保護基、三苯甲基保護基或醯基保護基等不同保護基類型的化合物 2。

實施例 2：(1R, 3R, 4S)-4-(叔丁基二甲基矽氧基)-3-[(叔

丁基二甲基矽氧基)甲基]-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯(化合物 3a; $R_1=R_2=t\text{-BuMe}_2\text{Si}$)的製備;

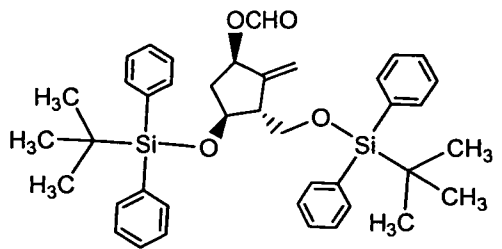
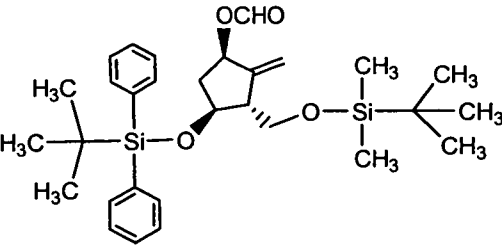
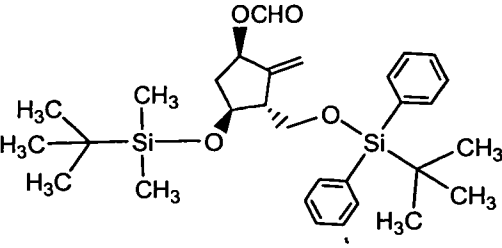
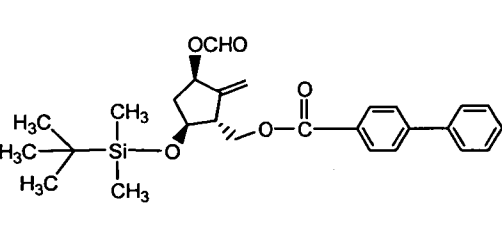
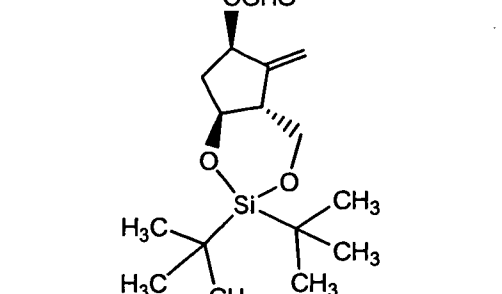
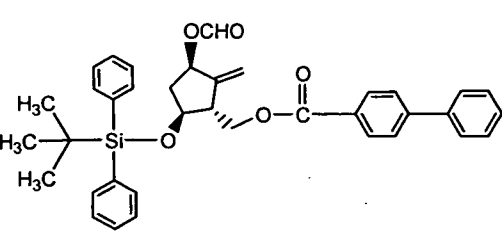


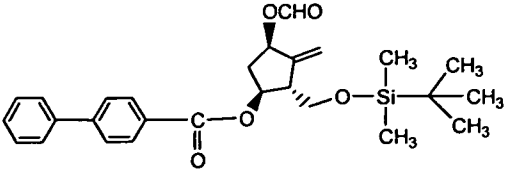
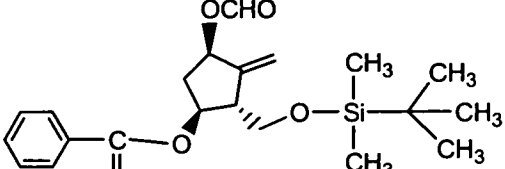
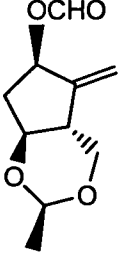
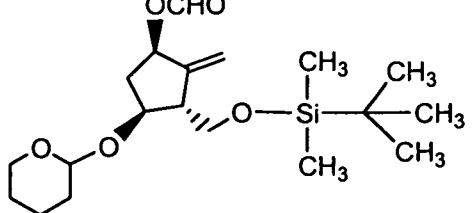
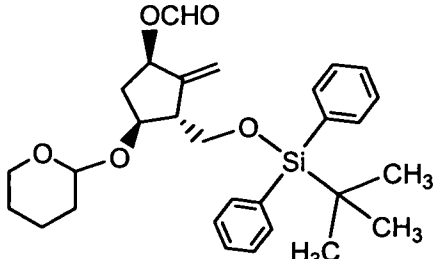
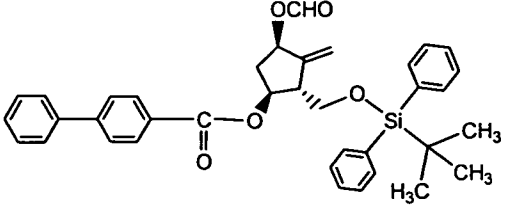
取 1.23 克 (3mmol) 化合物 2a ($R_1=R_2=t\text{-BuMe}_2\text{Si}$)、2.65 克 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (6mmol) 和 0.1 克無水 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.2mmol) 加入 100ml 甲苯和 0.5ml 吡啶 (6.1mmol) 中，加熱攪拌回流 1 小時，冷至室溫，矽藻土過濾。濾渣用石油醚/乙酸乙酯 (50/1) 洗，濾液水洗後 Na_2SO_4 乾燥。過濾蒸乾，得殘留物 1.1 克，用 10 克矽膠的短柱純化，石油醚/乙酸乙酯 (50/1, v/v) 洗脫，得無色油狀標題化合物 0.74 克 (62%)。

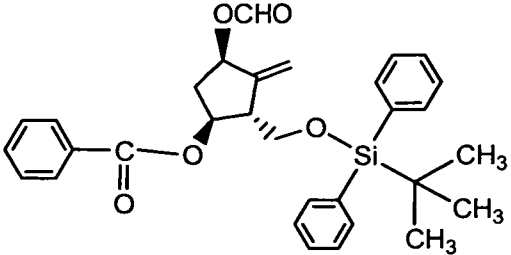
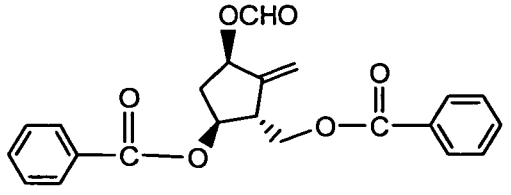
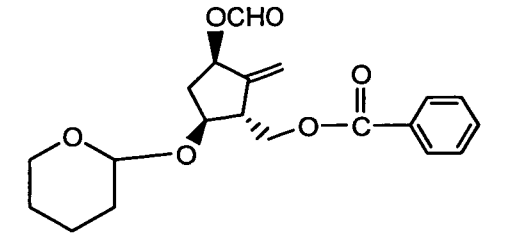
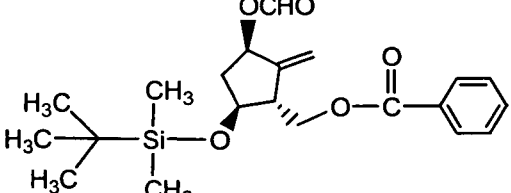
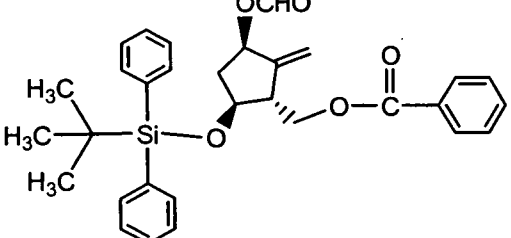
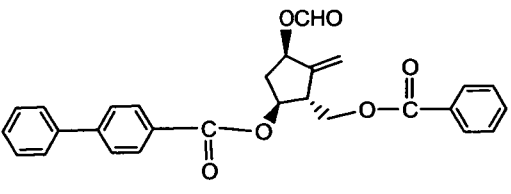
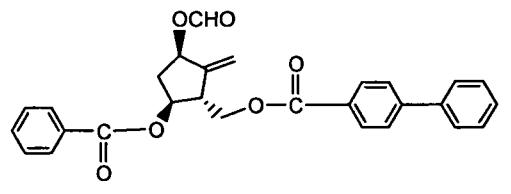
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 0.02, 0.03, 0.05, 0.058$ (s, 各 3H, $4\times\text{CH}_3$ -), 0.87 (s, 18H), 1.7 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.68 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 4.12 (m, 1H), 5.19 (t, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 5.21 (t, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 5.47 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 8.11 (s, 1H)。

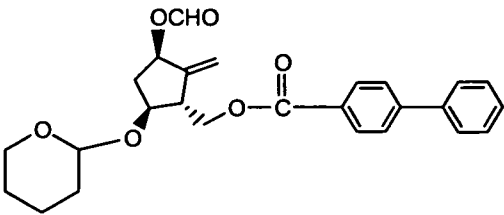
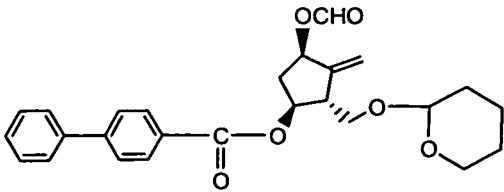
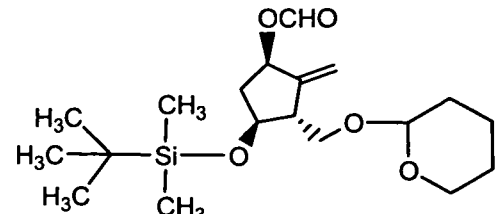
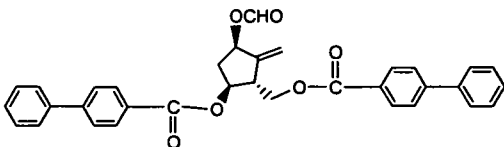
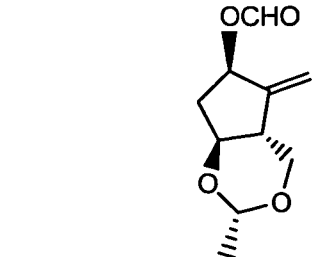
實施例 3：按照與實施例 2 類似的方法，採用上述的不同化合物 2 原料還可製得以下的化合物：

化合物名稱	結構	MS 數據

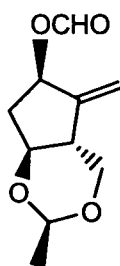
<p>3c: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(叔丁基二苯基矽氧基甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		648.31
<p>3d: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		524.28
<p>3e: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基-二苯基矽氧基甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		524.28
<p>3f: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		466.22
<p>3g: (4aR, 6R, 7aS)-2,2-二叔丁基-5-亞甲基-6H-環戊烷並[1,3,2]二氧雜矽雜環己烷-6-甲酸酯</p>		312.18
<p>3h: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		590.25

<p>3i: (1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基) -3-叔丁基二甲基 矽氧基甲基-2-亞甲 基-環戊醇甲酸酯</p>		466.22
<p>3j: (1R, 3R, 4S)-4- 甲醯氧基-3-叔丁基 二甲基矽氧基甲基 -2-亞甲基-環戊醇甲 酸酯</p>		390.19
<p>3k: (2R, 4aR, 6S, 7aS) -2-甲基-5-亞甲基 -6H-環戊烷並[1,3] 二氧雜環己烷-6-甲 酸酯</p>		198.09
<p>3l: (1R, 3R, 4S)-4- (四氫吡喃-2-基氧基) -3-叔丁基二甲基 矽氧基甲基-2-亞甲 基-環戊醇甲酸酯</p>		370.22
<p>3m: (1R, 3R, 4S)-4- (四氫吡喃-2-基氧基) -3-叔丁基二苯基 矽氧基甲基-2-亞甲 基-環戊醇甲酸酯</p>		494.25
<p>3n: (1R, 3R, 4S)-4- (聯苯-4-甲醯氧基) -3-叔丁基二苯基 矽氧基甲基-2-亞甲 基-環戊醇甲酸酯</p>		590.25

<p>3o: (1R, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		514.22
<p>3p: (1R, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-苯甲醯氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		380.13
<p>3q: (1R, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-苯甲醯氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		360.16
<p>3r: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-苯甲醯氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		390.19
<p>3s: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-苯甲醯氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		514.22
<p>3t: (1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-苯甲醯氧基甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		456.16
<p>3u: (1R, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		456.16

<p>3v: (1R, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-(聯苯-4-甲醯氧基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		436.19
<p>3w: (1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-(四氫吡喃-2-基氧基)甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		436.19
<p>3x: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(四氫吡喃-2-基氧基)甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		370.22
<p>3y: (1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-(聯苯-4-甲醯氧基)甲基-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯</p>		532.19
<p>3z: (2S, 4aR, 6S, 7aS)-2-甲基-5-亞甲基-6H-環戊烷並[1,3]二氧雜環己烷-6-甲酸酯</p>		198.09

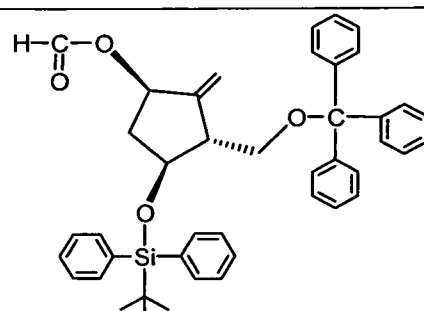
其中，化合物 3k 的 NMR 資料如下：



NMR (CDCl₃, 500MHz): ¹HNMR: δ = 1.34 (d, 3H), 1.76 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.50 (t, 1H), 8.03 (s, 1H);
¹³CNMR: δ = 20.78, 36.04, 45.16, 68.64, 71.75, 78.59, 100.02, 113.04, 144.77, 160.79。

此外按照與實施例 2 類似的方法，還合成了化合物 3aa：

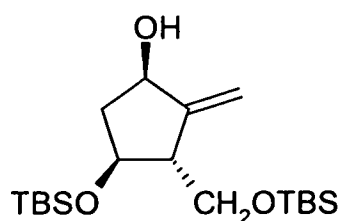
3aa：(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(三苯甲基氧基甲基)-2-亞甲基-環戊醇甲酸酯



其 NMR 資料如下：

¹HNMR: δ = 1.03 (d, 9H), 1.26 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 7.37 (m, 25H), 8.03 (s, 1H); ¹³CNMR: δ = 19.22, 27.12, 40.62, 52.02, 64.67, 73.89, 74.44, 86.51, 112.62, 127.08, 127.82, 128.14, 128.90, 129.16, 129.84, 135.98, 144.13, 149.38, 160.97。

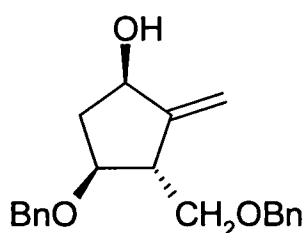
實施例 4a：(1R, 3R, 4S)-4-(叔丁基二甲基矽氧基)-3-[(叔丁基二甲基矽氧基)甲基]-2-亞甲基-環戊醇(化合物 4a；
 R₁=R₂=t-BuMe₂Si)的製備；



向 490mg(1.22mmol) 化合物 3a($R_1=R_2=t\text{-BuMe}_2\text{Si}$) 中加入 15ml 甲醇和 250mg 無水 K_2CO_3 ，室溫攪拌 1 小時，減壓蒸乾，殘留物加 20ml 石油醚和 15ml 水攪拌 15min，分出有機層，飽和 NaCl 洗，無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液蒸乾，得白色固體狀標題化合物 440mg (96%)。mp 64-66°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 0.02(s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.88 (s, 18H), 1.8 (dd, $J=1.8, 12\text{Hz}$, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H, $J=8, 7, 10\text{Hz}$), 3.56 (dd, 1H, $J=5.1, 10\text{Hz}$), 4.36 (m, 2H), 5.12 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$), 5.38 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$)。

實施例 4b：(1R, 3R, 4S)-4-苄氧基-3-(苄氧基甲基)-2-亞甲基-環戊醇(化合物 4b； $R_1=R_2=$ 苄基)的製備；

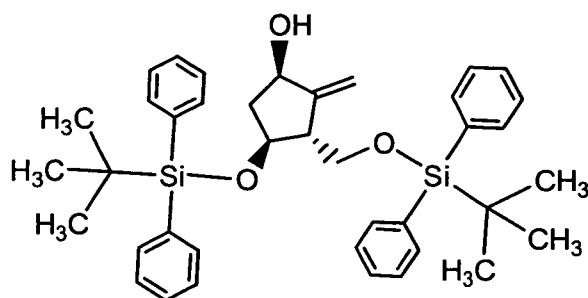


標題化合物按照與實施例 1 到 4a 類似的方法進行製備。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 1.92 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.30 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.48 (dd, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 10H)。

按照與實施例 4a 和 4b 類似的方法，還可製得如下化合物：

化合物 4c：(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-1-環戊醇

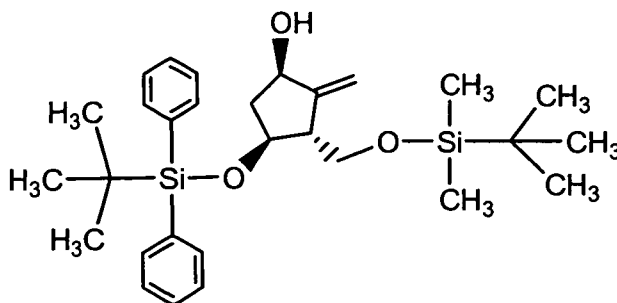


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 1.03 (s, 9H), 1.17(s, 9H), 1.94 (m, 1H), 2.05(m, 1H), 2.93 (m, 1H,), 3.02 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.49 (m, 20H);

¹³CNMR: δ = 19.20, 19.29, 26.88, 27.19, 42.99, 54.65, 65.24, 74.96, 76.04, 111.43, 127.75, 127.87, 129.76, 129.94, 133.44, 133.70, 135.74, 135.47, 154.66

化合物 4d：(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基甲基)-2-亞甲基-1-環戊醇



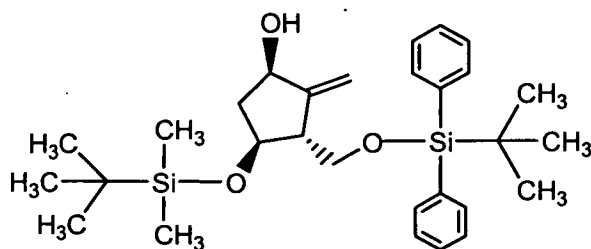
NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = -0.01 (s, 6H), 0.85(s, 9H), 1.18 (s, 9H),

1.92(m, 1H), 2.05(m, 1H), 2.91(m, 1H), 3.06(m, 1H),
3.45(m, 2H), 4.39(m, 2H), 5.21(m, 1H), 5.43(m, 1H),
7.60(m, 10H);

^{13}C NMR: $\delta = -5.44, 18.32, 19.18, 26.00, 27.17, 42.95,$
 $54.68, 64.42, 74.67, 75.48, 110.73, 127.72, 129.87,$
 $133.78, 135.93, 154.65$

化合物 4e: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-叔丁基
二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-1-環戊醇

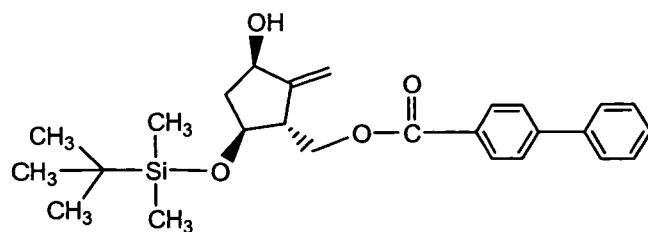


NMR (CDCl_3 , 500MHz)

^1H NMR: $\delta = 0.20$ (s, 6H), 0.97(s, 9H), 1.18 (s, 9H),
1.89(m, 1H), 2.09(m, 1H), 2.92(m, 1H), 3.20(m, 1H),
3.56(m, 1H), 3.75(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.52(m, 1H),
5.16(m, 1H), 5.46(m, 1H), 7.61(m, 10H);

^{13}C NMR: $\delta = -4.57, 18.01, 19.32, 25.95, 26.81, 42.56,$
 $54.95, 65.28, 74.76, 77.27, 111.63, 127.80, 129.85,$
 $133.43, 135.72, 154.11$

化合物 4f: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(聯苯
-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-1-環戊醇

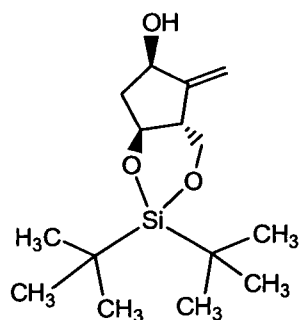


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 0.11 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.88 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.73 (m, 9H);

¹³CNMR: δ = -4.75, 17.91, 25.79, 42.58, 51.43, 65.22, 74.12, 112.27, 127.15, 127.23, 128.21, 128.72, 128.94, 130.08, 139.80, 145.75, 152.68, 166.32

化合物 4g: (4aR, 6R, 7aS)-2,2-二叔丁基-5-亞甲基-6-羥基-6H-環戊烷並[1,3,2]二氧雜矽雜環己烷

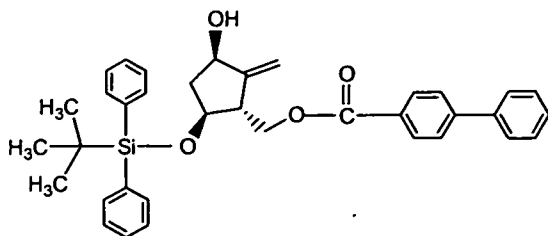


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 0.99 (s, 18H), 1.60 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 5.18 (m, 1H);

¹³CNMR: δ = 20.17, 22.87, 27.42, 27.65, 42.25, 49.65, 67.68, 71.04, 75.03, 110.26, 150.75

化合物 4h: (1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-1-環戊醇

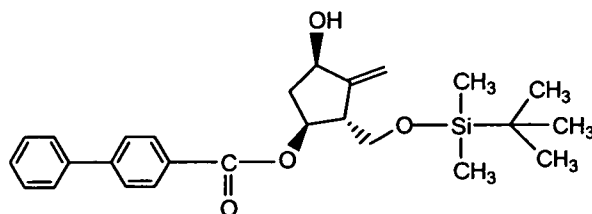


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 1.13 (s, 9H), 1.93(s, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.17(m, 1H), 3.61(m, 1H,), 4.04 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.35(m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 7.59 (m, 19H);

¹³CNMR: δ = 18.75, 26.71, 42.59, 51.04, 64.23, 72.62, 73.35, 110.73, 126.74, 127.51, 127.90, 128.57, 129.73, 133.10, 135.48, 139.51, 145.19, 152.34, 165.73, 170.57

化合物 4i : (1R, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-2-亞甲基-1-環戊醇

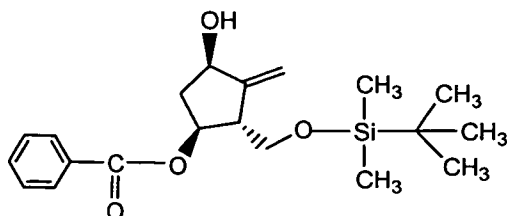


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 0.05 (s, 6H), 0.07(s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.94(m, 2H), 2.61 (m, 1H,), 3.01 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.58(m, 1H), 5.21(m, 1H), 5.41(m, 2H), 7.69(m, 9H) ;

¹³CNMR: δ = -5.26, 18.48, 26.10, 41.11, 51.70, 64.97, 74.11, 110.40, 127.28, 127.51, 128.38, 129.16, 129.26, 130.34, 140.22, 145.94, 154.04, 166.27

化合物 4j: (1R, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-叔丁基二甲基矽
氧基甲基-2-亞甲基-1-環戊醇

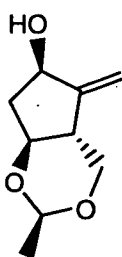


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.89 (m, 1H),
2.22 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.67 (m, 1H),
3.84 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.35 (m, 2H),
7.71 (m, 5H);

¹³CNMR: δ = -5.33, 18.40, 26.03, 40.98, 51.55, 64.88,
73.84, 76.25, 110.18, 128.52, 129.76, 130.47, 133.13,
153.83, 166.36

化合物 4k: (2R, 4aR, 6S, 7aS)-2-甲基-5-亞甲基-6-羥基
-6H-環戊烷並[1,3]二氧雜環己烷



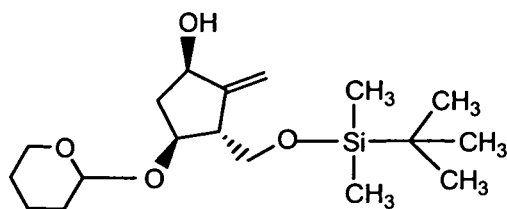
NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 1.25 (s, 3H), 1.58 (m, 1H), 2.46 (m, 2H),
3.12 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.29 (m,
2H), 4.61 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.09 (m, 1H);

¹³CNMR: δ = 20.71, 38.76, 45.04, 68.77, 70.59, 78.44,

99.87, 109.99, 148.22

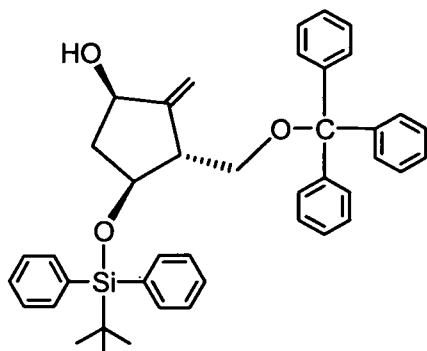
化合物 41：(1R, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-2-亞甲基-1-環戊醇

NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 0.01 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.48 (m, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.60 (m, 5H), 4.24 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 5.28 (d, 2H);

¹³CNMR: δ = -5.36, 18.36, 19.62, 25.71, 31.05, 38.46, 41.17, 52.09, 65.16, 62.88, 64.75, 74.62, 78.76, 96.66, 110.44, 154.16

化合物 4m：(1R, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(三苯基甲基氧基甲基)-2-亞甲基-1-環戊醇

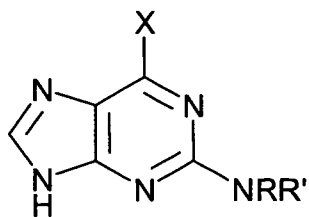


¹HNMR: δ = 1.03 (s, 9H), 1.79 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 7.40 (m, 25H); ¹³CNMR: δ = 19.22, 27.22,

42.68, 63.03, 66.09, 74.98, 77.62, 86.82, 112.16,
127.07, 127.88, 127.90, 128.89, 129.98, 133.68,
136.05, 144.14, 164.79

實施例 5：化合物 5a-5e 的製備

如上文所述，化合物 5 具有以下通式：



其中

化合物 5a：X=Cl，R=H，R' = Boc；

化合物 5b：X=OMe，R=H，R' = Boc；

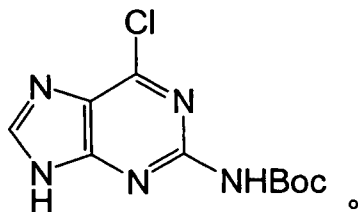
化合物 5c：X=OBn，R=H，R' = Boc；

化合物 5d：X=Cl，R=Boc，R' = Boc；

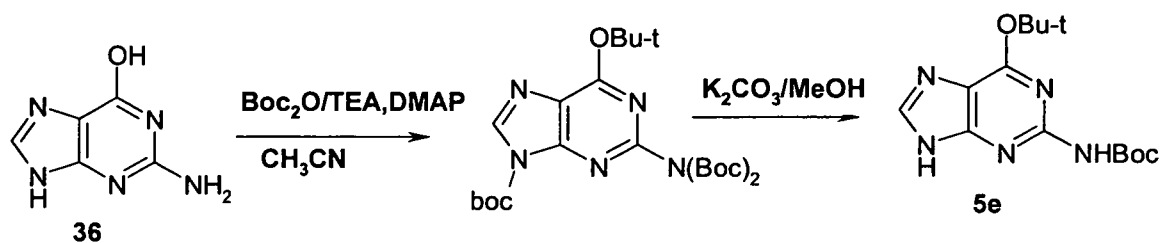
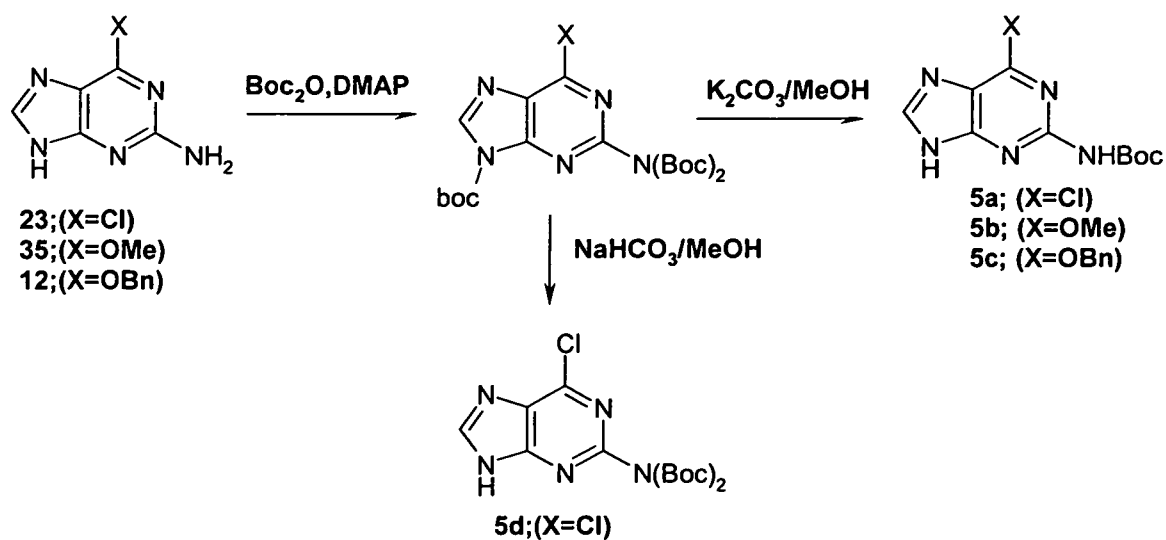
化合物 5e：X=OBu-t，R=H，R' = Boc。

化合物 5a 按照文獻 J. Org. Chem. 2000, 65,
7697-7699 中所述的方法製備。

化合物 5a：



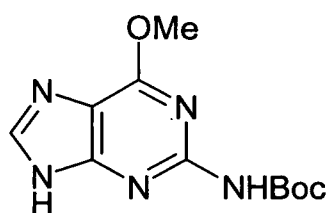
化合物 5b、5c 和 5d 按照類似於化合物 5a 的方法製
備，化合物 5e 按照文獻 Org. Lett., 2009, 11, 2465 中的
方法製備。



Org. Lett., 2009,11,2465

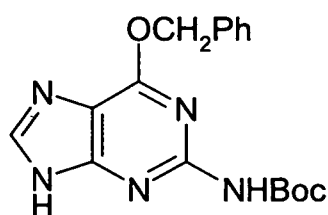
所得化合物 5b、5c 和 5e 的波譜資料如下：

化合物 5b：



$^1\text{H NMR}$ (d^6 -DMSO, 300MHz): $\delta = 1.45$ (s, 9H), 4.03 (s, 3H), 8.1 (bs, NH), 9.7 (s, 1H), 13.08 (bs, NH)。

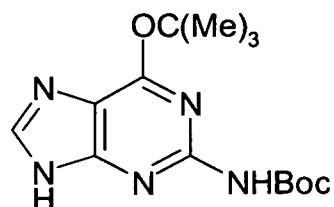
化合物 5c



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 1.58$ (s, 9H), 5.61 (s, 2H),

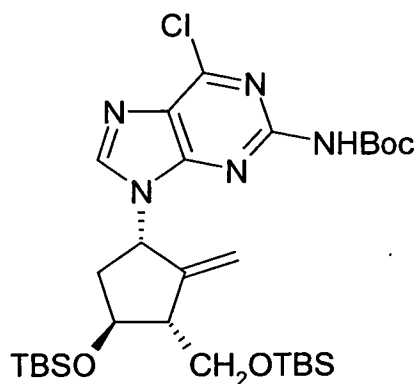
7.32-7.53 (m, 5H), 8.28 (s, 1H)。

化合物 5e



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 1.56 (s, 9H), 1.71 (s, 9H), 7.29 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H)。

實施例 6：9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯(化合物 6a; $R_1=R_2=t\text{-BuMe}_2\text{Si}$, $R=\text{H}$, $R' = \text{Boc}$)的製備；

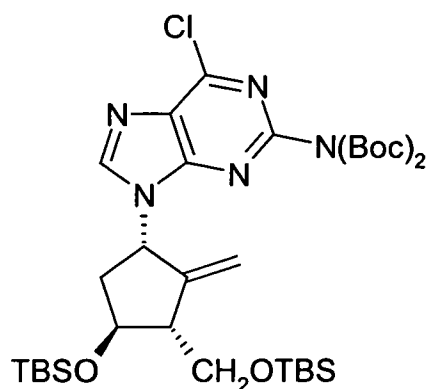


將 186mg(0.5mmol)化合物 4a($R_1=R_2=t\text{-BuMe}_2\text{Si}$)、200mg(0.75mmol)化合物 5a ($R=\text{H}$, $R' = \text{Boc}$)和 156mg Ph_3P (0.75mmol)置於 50ml 圓底燒瓶中，加 8ml 無水 THF，冷至 -23°C ，滴加 0.17ml DEAD(1.0mmol)，加畢，在 -23°C 攪拌反應 3.5 小時，TLC 顯示原料 A 斑點消失，加 3 滴水，升至室溫，然後減壓蒸除 THF，加 5ml $t\text{-BuOMe}$ 攪拌 5min，加 15ml 正己烷，放置 5 小時，過濾除去不溶物，濾液經柱層折純化，石油醚/EtOAc(10/1, v/v)洗脫，得無色糖漿狀

標題化合物 320mg(~100%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 0.08$ (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 2.23 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.83 (d, 2H, $J=5.4\text{Hz}$), 4.45 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.64 (t, 1H, $J=8.1$), 7.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)。

實施例 7：9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基二甲酸二叔丁酯 [化合物 6d； $R_1=R_2=t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ， $R=\text{Boc}$ ， $R' = \text{Boc}$] 的製備；



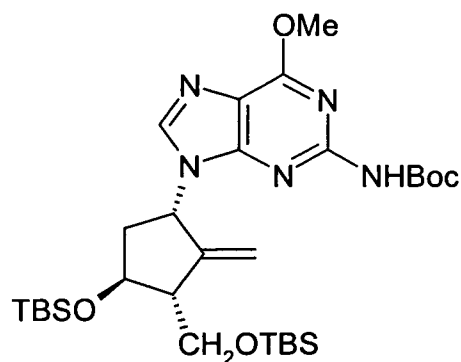
將 640mg(1.72mmol) 化合物 4a($R_1=R_2=t\text{-BuMe}_2\text{Si}$)、888mg(2.4mmol) 化合物 5d [$R=\text{Boc}$ ， $R' = \text{Boc}$] 和 607mg Ph_3P (2.32mmol) 置 50ml 圓底燒瓶中，加 20ml 無水 THF，冷至 -23°C ，滴加 0.5ml(2.75mmol) DEAD，加完後於 -23°C 攪拌反應 2 小時，室溫攪拌反應 12 小時，然後減壓蒸發除去 THF，加 150ml 正己烷，放置 5 小時，過濾除去不溶物，濾液經柱層折純化，石油醚/EtOAc (10/1, v/v) 洗脫，得無色糖漿狀標題化合物 1.08g(87%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 0.07$ (s, 3H), 0.08 (s, 3H),

0.10 (s, 6H), -0.89- (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.43 (s, 18H), 2.30 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.70 (t, 1H), 8.24 (s, 1H)。

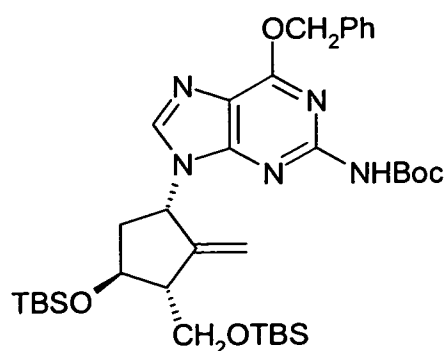
實施例 8：採用與實施例 6 相似的方法，以化合物 5b、5c 和 5e 為原料分別與化合物 4a 偶聯可得到化合物 6b、6c 和 6e。採用與實施例 6 相似的方法，以化合物 5a 與化合物 4b 偶聯得到化合物 6f。

化合物 6b：9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-甲氧基-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；



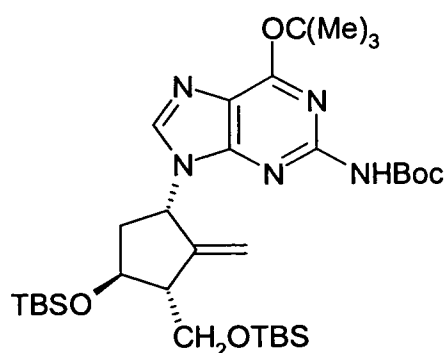
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 0.001 (s, 12H), 0.11 (s, 3H), 0.19 (s, 6H), 0.90 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.54 (s, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.81 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.63 (t, 1H), 7.97 (s, 1H)。

化合物 6c：6-苜氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；



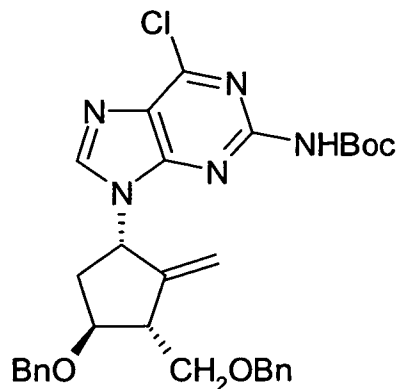
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 0$ (s, 9H), 0.067 (s, 3H), 0.078 (s, 3H), 0.195 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.0-2.26 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 3.8 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 4.44 (bs, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.51-7.53 (m, 2H), 8.1 (s, 1H)

化合物 6e: 6-叔丁氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘍呤-2-氨基甲酸叔丁酯;



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): $\delta = 0.01$ (s, 6H), 0.09 (s, 6H), 0.86 (s, 12H), 0.88 (s, 12H), 1.54 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 2.19 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 4.43 (bs, 1H), 4.81 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.68 (s, 1H)

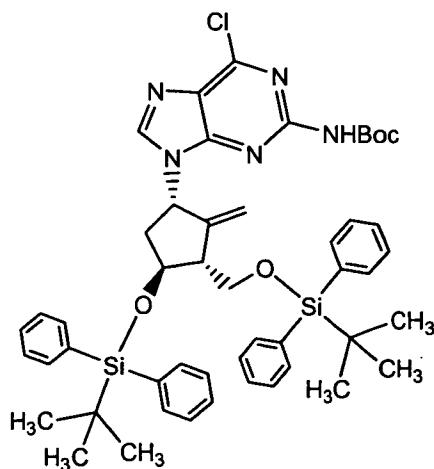
化合物 6f: 9-[(1S, 3R, 4S)-4-苄氧基-3-(苄氧基甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 1.53 (s, 9H), 2.52 (m, 2H), 3.0 (bs, 1H), 3.74 (m, 2H), 4.22 (dd, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.56 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.81 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.66 (t, 1H), 7.18–7.42 (m, 10H), 8.0 (s, 1H)。

按照與實施例 6 類似的方法，並採用相應的化合物 4c 至 4m 作為原料與化合物 5a 進行反應，還可製得如下化合物：

化合物 6g: 9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯

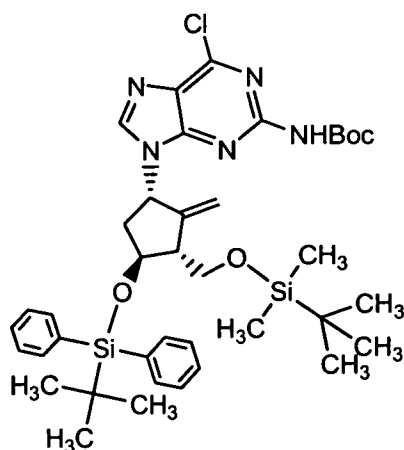


NMR (CDCl_3 , 500MHz)

$^1\text{H NMR}$: $\delta = 0.99$ (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 2.04 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 7.49 (m, 21H), 7.81 (s, 1H);

$^{13}\text{C NMR}$: $\delta = 19.23, 19.30, 27.01, 27.14, 28.34, 40.39, 54.47, 56.84, 65.18, 73.86, 81.57, 111.54, 127.88, 127.99, 129.95, 133.02, 133.17, 133.68, 133.80, 133.65, 135.87, 143.47, 149.18, 150.29, 151.23, 152.39, 153.15$

化合物 6h: 9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-叔丁基二苯基矽氧基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯



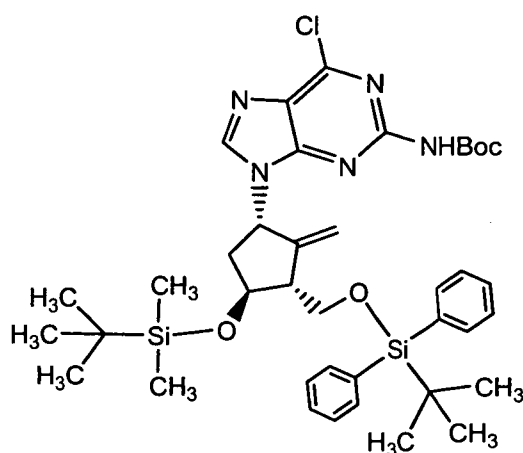
NMR (CDCl_3 , 500MHz)

$^1\text{H NMR}$: $\delta = -0.04$ (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.11 (s, 9H), 1.55 (m, 9H), 2.12 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.92 (s, 1H);

$^{13}\text{C NMR}$: $\delta = -5.31, 18.58, 19.38, 26.16, 27.23, 28.46,$

41.13, 84.60, 56.90, 64.62, 74.39, 84.75, 111.88,
127.96, 130.05, 133.87, 133.98, 135.97, 143.87,
149.68, 150.39, 151.25, 152.42, 153.26

化合物 6i : 9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-叔
丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤
-2-氨基甲酸叔丁酯

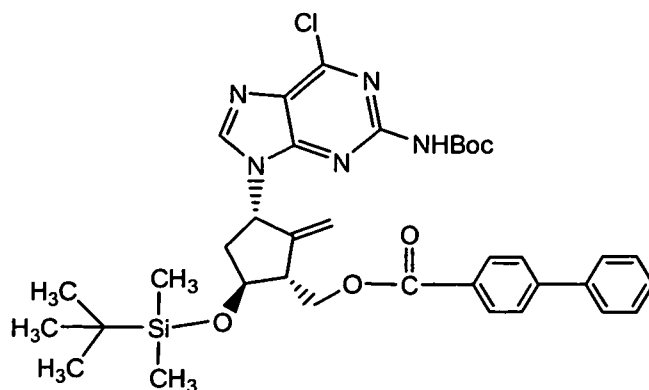


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 0.08 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.10 (s, 9H),
1.53 (m, 9H), 2.25 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.80 (m, 2H),
4.52 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.67 (m, 1H),
7.49 (m, 11H), 7.87 (s, 1H);

¹³CNMR: δ = -4.43, 18.21, 19.48, 26.04, 27.20, 28.43,
40.43, 54.99, 56.98, 65.16, 72.47, 81.75, 111.68,
128.13, 130.14, 133.32, 135.81, 135.93, 143.75,
148.98, 150.32, 151.41, 152.40, 153.16

化合物 6j : 9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(聯
苯-4-甲醯氧基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-
氨基甲酸叔丁酯

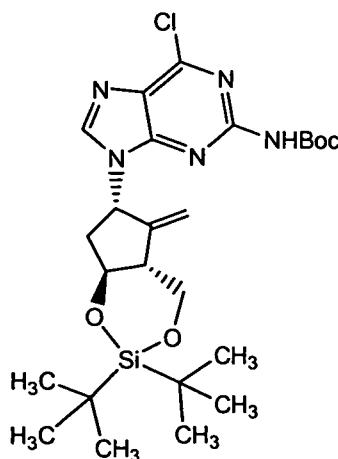


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 0.11(s, 6H), 0.91(s, 9H), 1.52 (s, 9H),
2.22(m, 1H), 2.76(m, 1H), 3.08(m, 1H), 4.60(m, 2H),
4.72 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.63 (m, 1H),
7.49(m, 8H), 8.01(s, 1H), 8.12(m, 2H);

¹³CNMR: δ = -4.52, 18.24, 26.01, 28.40, 39.34, 52.16,
57.68, 65.16, 72.63, 81.65, 112.72, 127.38, 127.50,
128.46, 128.63, 128.83, 129.16, 130.28, 140.06,
144.28, 146.16, 147.82, 150.30, 151.58, 152.35,
152.61, 166.67

化合物 6k : (4aR, 6S, 7aS)-[6-氯-9-(2,2-二叔丁基-5-亞
甲基-六氫-環戊二烯並[1,3,2]二氧雜矽雜環己烯-6-
基)-9H-噁吟-2-氨基甲酸叔丁酯

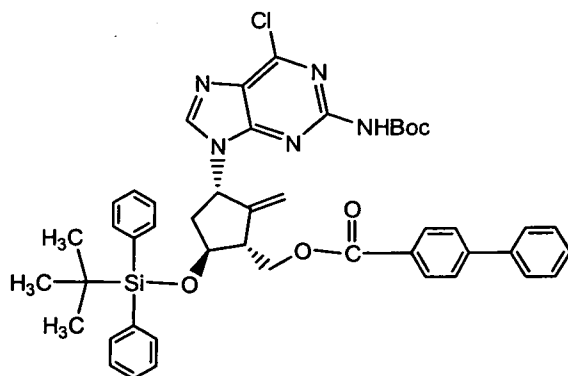


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 1.04(s, 9H), 1.08(s, 9H), 1.54 (s, 9H),
2.37(m, 2H), 2.72(m, 1H,), 4.12(m, 1H), 4.50(m, 2H),
4.69(m, 1H), 4.89(m, 1H), 5.64 (m, 1H), 7.53 (m, 1H) ,
7.88(s, 1H) ;

¹³CNMR: δ = 20.16, 22.95, 27.39, 27.66, 28.45, 40.01,
50.38, 53.81, 67.19, 76.73, 81.87, 110.65, 127.96,
143.36, 146.27, 150.22, 151.57, 152.64, 153.03

化合物 61: 9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(聯
苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-
氨基甲酸叔丁酯



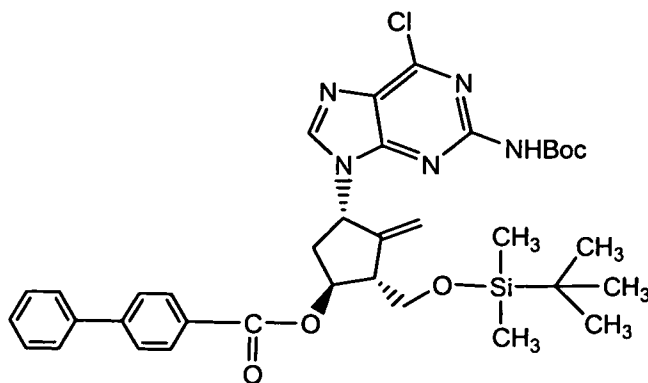
NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 1.11(s, 9H), 1.51(s, 9H), 2.15 (m, 1H),
2.58(m, 1H), 3.22(m, 1H,), 4.46(m, 1H), 4.58(m, 2H),
4.91(m, 1H), 5.34(m, 1H), 5.74(m, 1H), 7.50(m, 21H) ;

¹³CNMR: δ = 19.23, 27.06, 28.27, 38.86, 51.84, 57.49,
64.79, 73.59, 81.40, 113.08, 127.13, 127.34, 127.91,
128.31, 128.42, 128.59, 129.05, 130.02, 130.06,
130.18, 133.42, 135.76, 139.96, 144.06, 145.90,

147.59, 150.28, 151.37, 152.27, 152.51

化合物 6m: 9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯

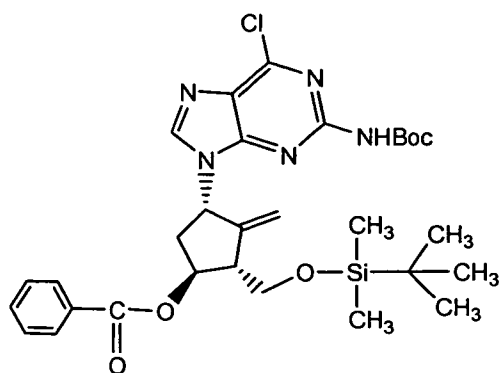


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 0.14(s, 6H), 0.95(s, 9H), 1.54 (s, 9H), 2.63(m, 1H), 3.02(m, 1H), 3.99(m, 1H), 4.14(m, 1H), 4.91(m, 1H), 5.33(m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 7.71(s, 11H);

¹³CNMR: δ = -5.13, 18.69, 26.26, 28.48, 38.92, 51.56, 56.83, 65.26, 76.68, 81.88, 112.13, 127.38, 127.53, 128.00, 128.49, 128.91, 129.21, 130.50, 140.18, 143.61, 146.25, 149.13, 150.44, 151.52, 152.60, 153.43, 166.15

化合物 6n: 9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-苯甲醯氧基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯

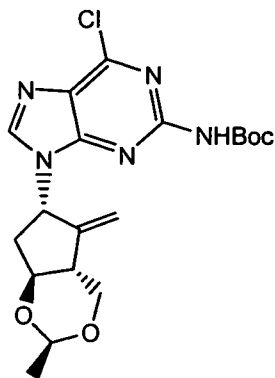


NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = -0.05(s, 6H), 0.75(s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.47(m, 2H), 2.84(m, 1H), 3.82(m, 1H), 3.92(m, 1H), 4.73(m, 1H), 5.15(m, 1H), 5.42(m, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.58(m, 6H), 7.98(s, 1H);

¹³CNMR: δ = -5.53, 18.28, 25.88, 28.09, 38.27, 51.22, 56.56, 64.80, 76.20, 81.22, 111.73, 127.61, 128.30, 129.56, 129.95, 133.07, 143.35, 148.71, 150.30, 151.00, 152.41, 153.03, 165.78

化合物 6o: (2R, 4aR, 6S, 7aS)-[6-氯-9-(2-甲基-5-亚甲基-六氢-环戊二烯并[1,3]二氧杂环己烯-6-基)-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯



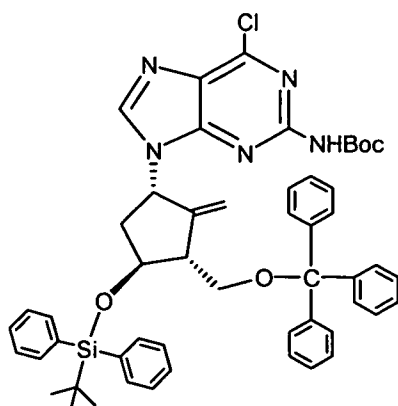
NMR (CDCl₃, 500MHz)

¹HNMR: δ = 1.41(d, 3H), 1.52(s, 9H), 2.33(m, 1H),

2.46(m, 2H,), 3.93(m, 1H), 4.44(m, 1H), 4.56(m, 2H),
4.88(s, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.65(s, 1H),
7.94(s, 1H) ;

^{13}C NMR: δ =20.84, 28.41, 36.69, 46.21, 54.33, 68.53,
79.28, 81.72, 99.99, 109.48, 128.21, 144.01, 145.69,
150.06, 151.51, 152.44, 152.49

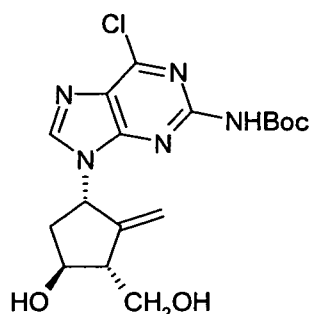
化合物 6p: 9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(三
苯甲基氧基甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氮
基甲酸叔丁酯



^1H NMR: δ =1.12 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 1.99(m, 1H),
2.22 (m, 1H,), 2.97 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 4.45 (m,
1H), 4.70 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.77 (m, 1H) , 7.46(m,
26H) ; ^{13}C NMR: δ =19.26, 27.25, 28.47, 40.42, 52.86,
56.84, 64.75, 74.16, 81.79, 87.26, 111.96, 127.33,
127.98, 128.06, 128.86, 130.06, 133.77, 133.87,
136.00, 142.63, 143.92, 149.17, 150.34, 151.29,
152.42, 153.22

實施例 9: 6-氯-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞

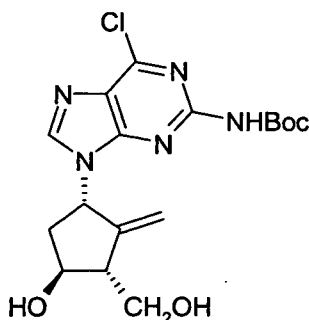
甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯(化合物 7a ;
R=H, R' = Boc)的製備 ;



將 312mg (0.5mmol) 化合物 6a (R₁=R₂=t-BuMe₂Si, R=H, R' = Boc) 溶於 10ml THF, 加入 780mg TBAF (四丁基氟化銨)(3mmol), 室溫攪拌 2 小時, TLC 顯示原料斑點消失, 減壓蒸除 THF, 殘留物加 30ml EtOAc, 水 20ml×2 洗, 飽和 NaCl, 無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 濾液減壓蒸乾得膠狀物, 抽乾得固體狀標題化合物 190mg (96%)。

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ = 1.53 (s, 9H), 2.29 (m, 1H), 2.66 (m, 1), 2.75 (m, 1H), 4.03 (dd, 2H, J=1.8, 3.3Hz), 4.75 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.60 (t, 1H, J=8Hz), 7.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H)。

實施例 10: 6-氯-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯(化合物 7a ; R=H, R' = Boc)的製備 ;

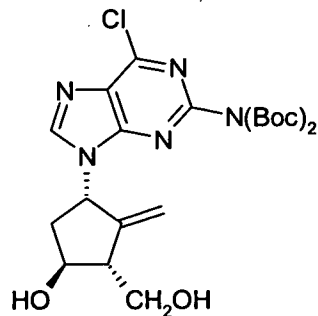


將 312mg(0.5mmol) 化合物 6a(R₁=R₂=t-BuMe₂Si, R=H,

R' =Boc)溶於 10ml THF，加入甲醇 3 ml，加入鹽酸 (3mmol)，室溫攪拌 2 小時，TLC 顯示原料斑點消失，減壓蒸除 THF，殘留物加 30ml EtOAc，水 20ml×2 洗，飽和 NaCl，無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓蒸乾得固體狀標題化合物，收率 95.7%。

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ =1.53 (s, 9H), 2.29 (m, 1H), 2.66 (m, 1), 2.75 (m, 1H), 4.03 (dd, J=1.8, 3.3Hz), 4.75 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.60 (t, 1H, J=8Hz), 7.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H)。

實施例 11：6-氯-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基二甲酸二叔丁酯 [化合物 7d；R=Boc，R' = Boc] 的製備；



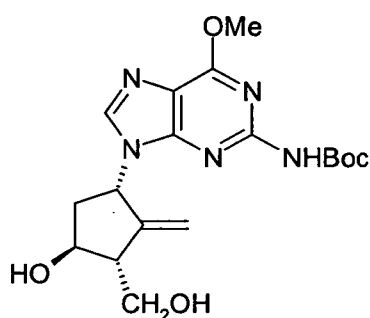
將 2.16g (3mmol) 化合物 6d [R₁=R₂=t-BuMe₂Si，R=Boc，R' =Boc] 溶於 50ml THF，加入 4.6g TBAF (四丁基氟化銨)(17mmol)，室溫攪拌 2h，TLC 顯示原料斑點消失，減壓蒸除 THF，殘留物加 100ml EtOAc，水 70ml×2 洗，飽和 NaCl，無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓蒸乾得膠狀物，抽乾得固體狀標題化合物 1.47g (~100%)。

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ =1.43 (s, 18H), 2.34 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.90 (dd, 1H, J=5.4,

10.8Hz), 4.01 (dd, 1H, J=4.5, 10.8Hz), 4.58 (bs, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.65 (t, 1H, J=8.1Hz), 8.27 (s, 1H)。

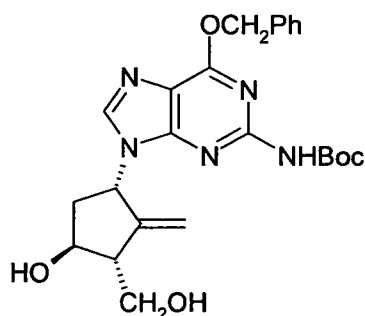
實施例 12：採用與實施例 9 類似的方法，以化合物 6b、6c 和 6e 為原料可得到化合物 7b、7c 和 7e。

化合物 7b：9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-甲氧基-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；



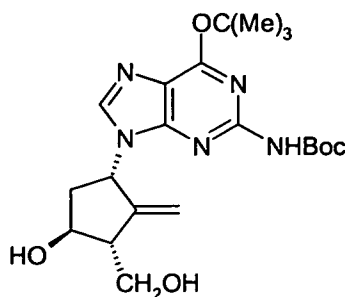
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 1.53 (s, 9H), 2.25 (m, 1H), 2.26-2.80 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 4.0 (dd, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.56 (t, 1H), 8.14 (s, 1H)。

化合物 7c：6-苄氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；



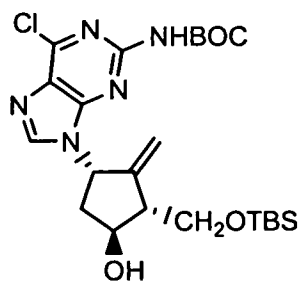
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 1.35 (s, 9H), 2.26 (m, 1H), 2.61-2.74 (m, 2H), 3.88 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.60 (s, 2H),

7.29-7.35 (m, 3H), 7.48-7.50 (m, 2H), 8.05 (s, 1H)。
 化合物 7e: 6-叔丁氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯;



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ = 1.52 (s, 9H), 1.73 (s, 9H), 2.25 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 4.0 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.66 (bs, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.83 (s, 1H)。

實施例 13: 9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯(化合物 8a)的製備。



將 11g 化合物 6m 溶於 155ml 無水甲醇中，加入 2g 碳酸鉀，攪拌反應至原料反應完全，過濾，減壓濃縮後處理得化合物 8a，收率 95%。

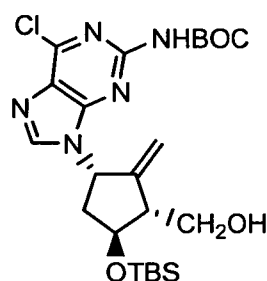
NMR (CDCl_3 , 500MHz):

$^1\text{H NMR}$: δ = 0.07 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.28 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 3.81 (m, 1H),

3.95 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.11 (m, 1H),
5.87 (m, 1H) , 7.4(m, 1H), 7.82(s, 1H) ; ^{13}C NMR:

δ = -5.29, 18.53, 26.13, 28.46, 53.36, 54.39, 56.00,
65.36, 73.42, 81.35, 111.15, 117.85, 140.88, 150.18,
150.94, 152.32, 153.45, 161.37

實施例 14 : 9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-羥
甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁
酯(化合物 9a)的製備。



將 11g 化合物 6j 溶於 155ml 無水甲醇中，加入 2g 碳
酸鉀，攪拌反應至原料反應完全，過濾，減壓濃縮後處理
得化合物 9a，收率 94%。

NMR (CDCl_3 , 500MHz):

^1H NMR: δ = 0.03 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.45 (s, 9H),
2.10(m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 3.89 (m, 2H),
4.00 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.14 (m, 1H),
5.43 (m, 1H) , 7.38(m, 1H), 7.84(s, 1H) ; ^{13}C NMR:

δ = -4.66, 18.08, 25.90, 28.31, 54.36, 54.92, 58.26,
63.83, 73.76, 81.20, 111.33, 118.85, 141.99, 148.82,
150.72, 151.77, 152.04, 161.46

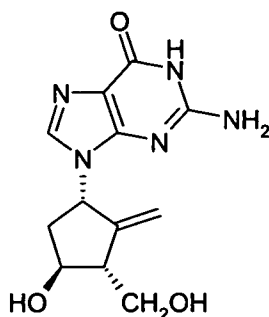
實施例 15 : 化合物 7a 的製備(使用化合物 8a 為原料)

將 9g 化合物 8a 溶於 100ml THF 中，室溫下加入 25g 四丁基氟化銨反應過夜，減壓濃縮至近乾，加入 100ml 乙酸乙酯充分溶解，5%氯化鈉溶液洗滌 3 次，乾燥，濃縮至乾，柱層析得到白色固體狀標題化合物，收率 96%。所得標題化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 資料與實施例 10 中獲得的化合物 7a 的資料一致。

實施例 16：化合物 7a 的製備(使用化合物 9a 為原料)

將 9g 化合物 9a 溶於 100ml THF 中，室溫下加入 25g 四丁基氟化銨反應過夜，減壓濃縮至近乾，加入 100ml 乙酸乙酯充分溶解，5%氯化鈉溶液洗滌 3 次，乾燥，濃縮至乾，柱層析得到白色固體狀標題化合物，收率 95%。所得標題化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 資料與實施例 10 中獲得的化合物 7a 的資料一致。

實施例 17：2-氨基-1,9-二氫-9-[(1S,3R,4S)-4-羥基-3-(羥甲基)-2-亞甲基環戊基]-6H-嘌呤-6-酮(化合物 1)的製備；



(1)以化合物 7a 為原料製備化合物 1：

將 150mg(0.38mmol)化合物 7a(R=H, R' = Boc)加 3ml 2N HCl 和 3ml THF，加熱攪拌回流反應 6 小時，減壓蒸除部分 THF，殘留水溶液用 2.5N NaOH 調 pH 至 7，室溫放置

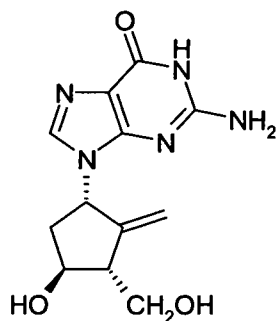
20min 開始析出結晶，室溫放置過夜，過濾，少量水洗得到類白色固體。上述產物用約 2ml 水再結晶，得到無白色結晶 73mg (69%)。

(2) 以化合物 7d 為原料製備化合物 1：

將 1.2g(2.42mmol) 化合物 7d(R=Boc, R' =Boc) 加 20ml 2N HCl 和 20ml THF，加熱攪拌回流反應 8 小時，減壓蒸除部分 THF，殘留水溶液用 20ml 乙醚萃取，水層用 2.5N NaOH 調 pH 至 7，室溫放置過夜，過濾，少量水洗得到類白色固體。上述產物用約 2ml 水再結晶，得無白色結晶 360mg (54%)。

$^1\text{H NMR}$ (d^6 -DMSO, 300MHz): δ = 2.03 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.51 (t, 2H, J=6Hz), 4.21 (bs, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.80-4.86 (m, 2H, 可被 D_2O 交換), 5.08 (s, 1), 7.64 (s, 1H, 可被 D_2O 交換變寬), 10.54 (s, 1H)。

實施例 18：2-氨基-1,9-二氫-9-[(1S,3R,4S)-4-羥基-3-(羥甲基)-2-亞甲基環戊基]-6H-嘌呤-6-酮(化合物 1) 的製備；



將 312mg(0.5mmol) 化合物 6a($\text{R}_1=\text{R}_2=t\text{-BuMe}_2\text{Si}$, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}' = \text{Boc}$) 溶於 15ml 四氫呋喃中，加稀鹽酸 15ml，加熱攪拌至 TLC 顯示原料斑點消失，減壓蒸除四氫呋喃，殘留物

加 30ml EtOAc，水相用鹼液調 pH 值至中性，冷卻結晶、過濾，所得固體經再結晶烘乾得到白色固體狀標題化合物，收率 75%。所得標題化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 資料與實施例 17 中獲得的化合物 1 的資料一致。

實施例 19：化合物 1 的製備(使用化合物 8a 為原料)

將 9g 化合物 8a 溶於 200ml THF 中，加入 100ml 2N HCl，升溫回流至反應完全，濃縮，水溶液調至鹼性，析晶烘乾得到白色固體狀標題化合物，收率 80%。所得標題化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 資料與實施例 17 中獲得的化合物 1 的資料一致。

實施例 20：化合物 1 的製備(使用化合物 9a 為原料)

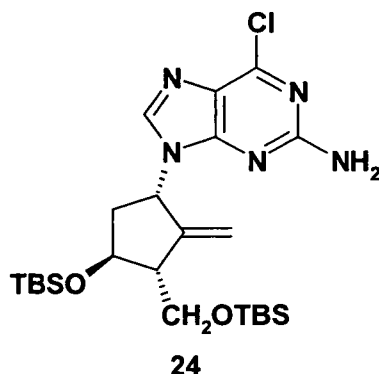
將 9g 化合物 9a 溶於 200ml THF 中，加入 100ml 2N HCl，升溫回流至反應完全，濃縮，水溶液調至鹼性，析晶烘乾得到白色固體狀標題化合物，收率 78%。所得標題化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 資料與實施例 17 中獲得的化合物 1 的資料一致。

參考實施例：

按照 W02004/052310A2 所述的方法，以中間體 4 和未進行氨基保護的 2-氨基嘌呤化合物為原料進行 Mitsunobu 反應，將得到的化合物經 TBAF 脫保護，最後水解得到恩替卡韋。所用反應條件與本發明的方法中所用的反應條件基本相同，只是用未進行氨基保護的 2-氨基嘌呤化合物代替了本發明方法中的 2-被保護的氨基-6-取代嘌呤。

參考例 1：

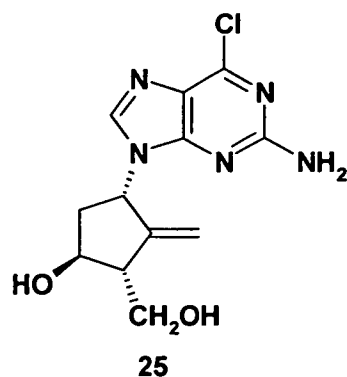
9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-胺(化合物 24)的製備；



370mg(1.0mmol)(1R, 3R, 4S)-4-(叔丁基二甲基矽氧基)-3-[(叔丁基二甲基矽氧基)甲基]-2-亞甲基-環戊醇(化合物 4a, $R_1=R_2=t\text{-BuMe}_2\text{Si}$), 338mg(2.0mmol) 6-氯-2-氨基嘌呤(化合物 23)和 524mg Ph_3P (2.0mmol)置於 20ml 圓底燒瓶中, 加 5ml 無水 THF, 冷至 -23°C , 滴加 350 mg DEAD(1.0mmol)/5ml THF 溶液, 加畢後 -23°C 攪拌反應 3.5 小時, 升至室溫攪拌過夜, 然後減壓蒸除 THF, 加 10ml $t\text{-BuOMe}$ 攪拌 5 min, 加 15ml 正己烷, 放置 5 小時, 過濾除去不溶物, 濾液經柱層折純化, 石油醚/EtOAc(3/1(v/v))洗脫, 得淺黃色油狀的標題化合物 305mg(59%)。

參考例 2：

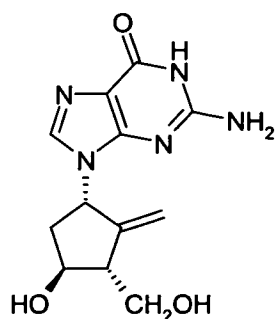
6-氯-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-(羥甲基)-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-胺(化合物 25)的製備；



200mg(0.38mmol)化合物 24 溶於 10ml THF，加入 720 mg TBAF(四丁基氟化銨)(6mmol)，室溫攪拌 1h，TLC 顯示原料斑點消失，減壓蒸除 THF，殘留物加 40ml EtOAc，水 20ml 洗滌，飽和 NaCl，無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓蒸乾，得到淺黃色固體狀標題化合物 52mg(47%)。

參考例 3：

2-氨基-1,9-二氫-9-[(1S,3R,4S)-4-羥基-3-(羥甲基)-2-亞甲基環戊基]-6H-嘌呤-6-酮(化合物 1)的製備；



148mg(0.5mmol)化合物 25 中加 5ml 2N HCl 和 5ml THF，加熱攪拌回流反應 6 小時，減壓蒸除部分 THF，殘留水溶液用 2.5N NaOH 調 pH 至 7，室溫放置 20 min，開始析出結晶，室溫放置過夜，過濾，少量水洗得類白色固體。上述產物用約 2ml 水再結晶，得無白色結晶 85mg(61%)。

如以上的參考實施例所述，按照 W02004/052310A2 所述的方法，以中間體 4 與未進行氨基保護的 2-氨基嘌呤化

合物為原料進行 Mitsunobu 反應，將得到的化合物經 TBAF 脫保護，最後水解得到恩替卡韋，這三步反應的總收率僅為 17%（以中間體 4 計）。

與之相比，本發明採用中間體 4 與 2-被保護的氨基-6-取代嘌呤進行 Mitsunobu 反應能獲得高收率（~100%），並且得到的偶聯產物可使後續反應的純化過程得到簡化，收率也得到大幅提高。同樣以中間體 4 計，這三步反應的總收率大於 52%。因此，利用本發明的方法可以使製備過程簡單易行，顯著提高收率，並且顯著降低生產成本。

【圖式簡單說明】

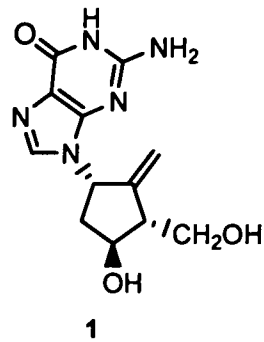
無

【主要元件符號說明】

無

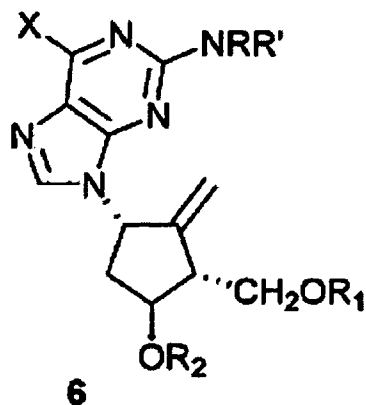
七、申請專利範圍：

1. 一種製備式 1 化合物的方法，



該方法包括如下步驟：

將化合物 6 反應得到式 1 之化合物，



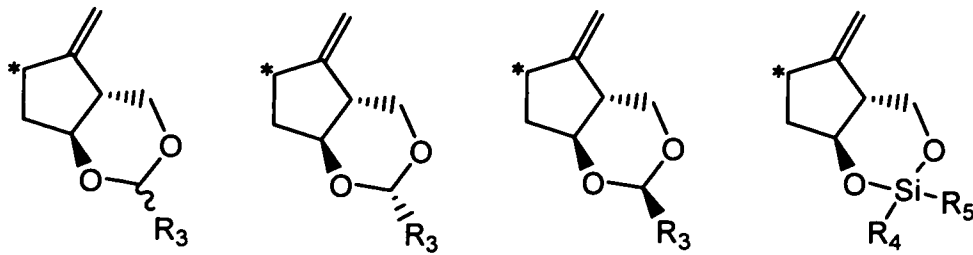
其中：

 R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自下述

(i) 至 (iii) 組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ；或者(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

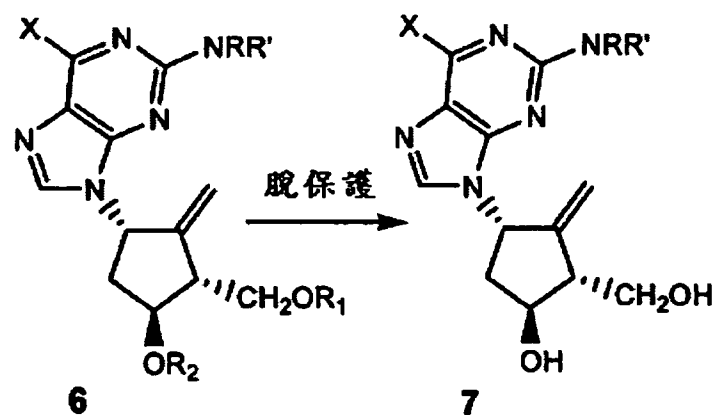
(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

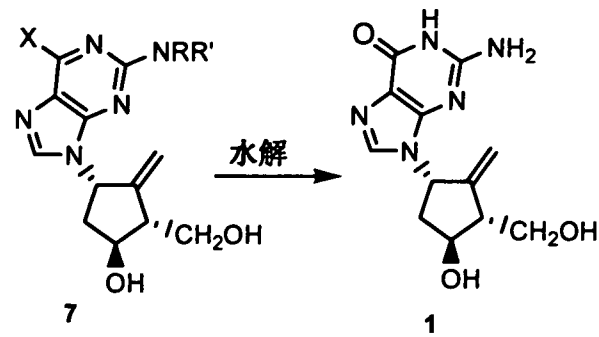
R 和 R' 可以相同或不同，分別代表氫、 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{5-10} 芳烷氧基羰基，條件是 R 和 R' 不同時為氫； X 為鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基或 C_{5-10} 芳烷氧基；

d) 當 R_1 和 R_2 均為醯基保護基或均不為醯基保護基時，將化合物 6 脫去羥基保護基，得到化合物 7



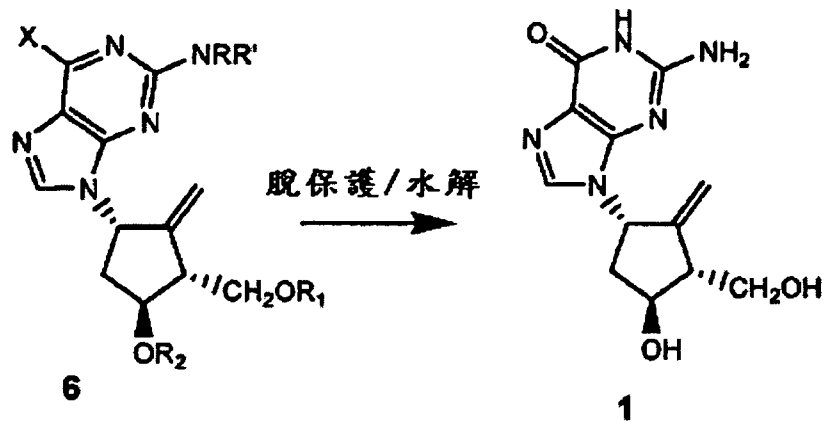
其中， X 、 R_1 、 R_2 、 R 和 R' 如上所定義；

e) 將化合物 7 水解得到式 1 的化合物(恩替卡韋)



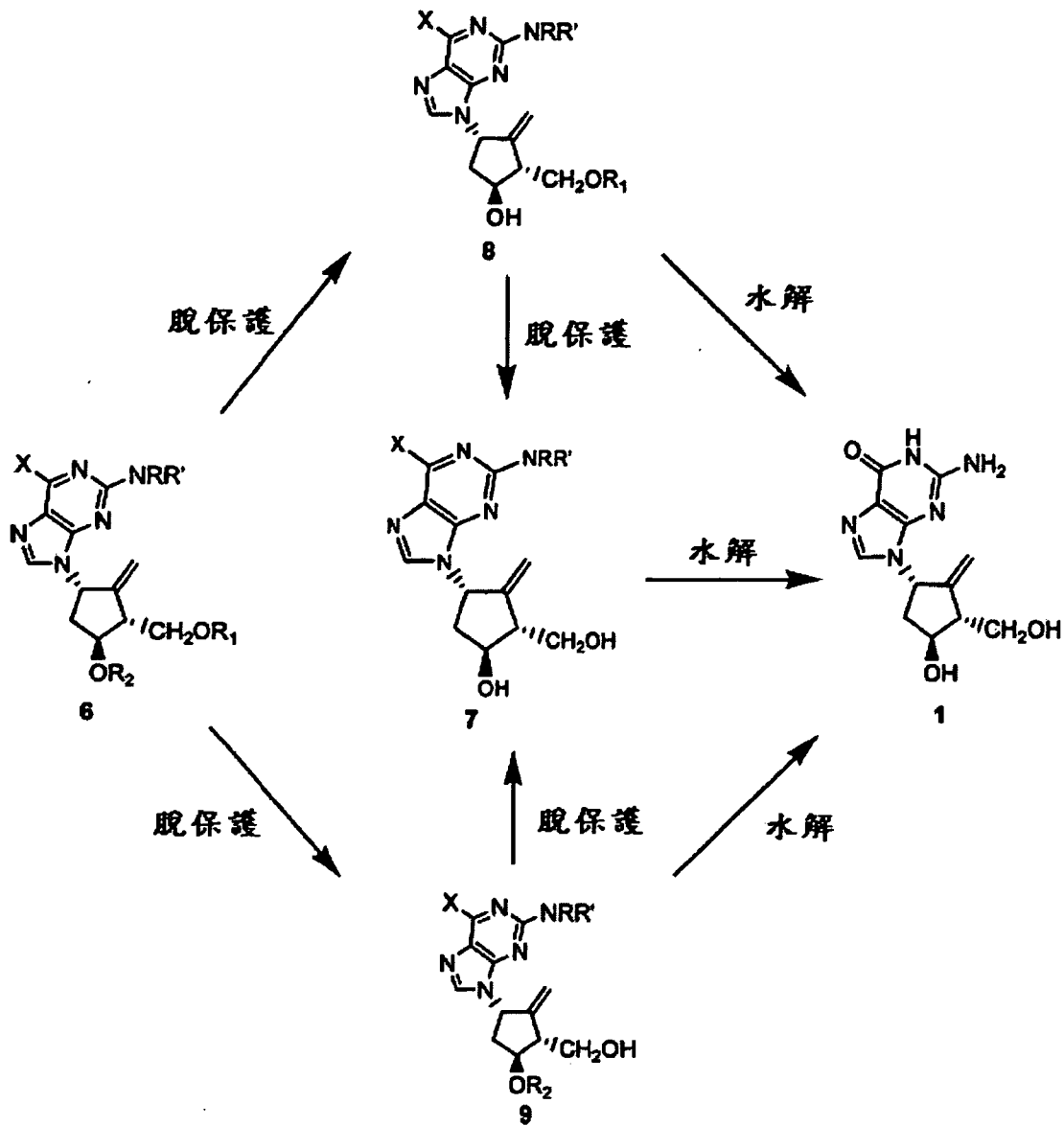
其中，X、R 和 R' 如上所定義；或者

d') 當 R₁ 和 R₂ 均不為醯基保護基時，將化合物 6 同時進行脫保護和水解而直接得到式 1 的化合物



其中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如上所定義，或者

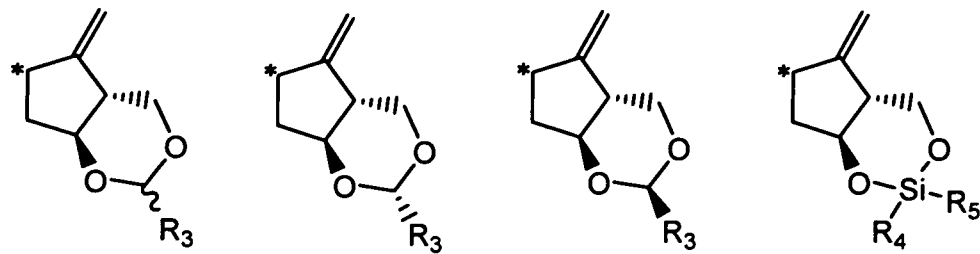
(d'') 當 R₁ 和 R₂ 二者之一為苯甲醯基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、或聯苯甲醯基之醯基保護基時，化合物 6 經過脫保護得到 8 或 9，後者經過水解或經過化合物 7 再水解得到化合物 1，



其中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如上所定義。

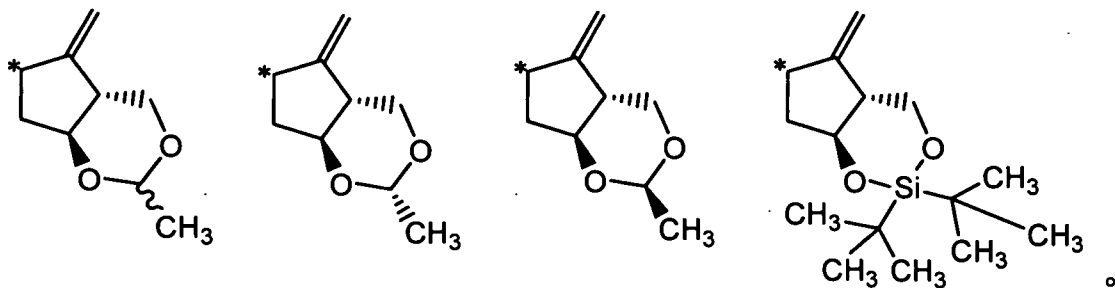
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的方法，其中 R₁ 和 R₂ 可以相同或不同，並各自獨立地選自苄基、t-BuMe₂Si、t-BuPh₂Si、(i-Pr)₃Si 或 Et₃Si。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的方法，其中 R₁ 和 R₂ 可以相同或不同，並各自獨立地選自 t-BuMe₂Si、t-BuPh₂Si、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基；但 R₁ 和 R₂ 不同時為 t-BuMe₂Si。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的方法，其中 R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述的方法，其中， R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



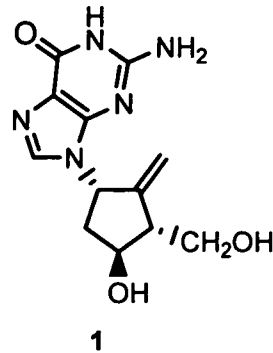
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任意一項所述的方法，其中在步驟 c) 中，化合物 4 與化合物 5 的反應在 $Ph_3P/EtO_2CN=NCO_2Et$ 或 $Ph_3P/i-PrO_2CN=NCO_2i-Pr$ 存在下，在芳烴、鹵代芳烴、鹵代烴或醚類中進行。
7. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任意一項所述的方法，其中在步驟 d) 中，化合物 6 的脫保護在氫鹵酸、氟化氫、甲酸、含氟離子的季銨鹽、碳酸鉀或醇鹽存在下進行。
8. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任意一項所述的方法，其

- 中在步驟 e) 中，化合物 7 的水解在鹽酸或甲酸存在下、在水或者水與其他有機溶劑的混合溶劑中進行。
9. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任意一項所述的方法，其中在步驟 d') 中，化合物 6 的脫保護和水解可在氫鹵酸存在下，在甲醇、乙醇或四氫呋喃或其與水的混合物中進行。
10. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任意一項所述的方法，其中在步驟 d'') 中，醯基保護基在碳酸鉀、鹼金屬氫氧化物、醇鹽如醇鈉存在下脫去。
11. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任意一項所述的方法，該方法包含如下步驟：
- c) 將化合物 4 與 2-氨基被保護的-6-取代嘌呤化合物 5 在 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$ 或 $\text{Ph}_3\text{P}/i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2i\text{-Pr}$ 存在下，在 THF 中進行反應得到偶聯產物 6；
- d) 將化合物 6 在四丁基氟化銨(TBAF)或鹽酸存在下脫去羥基保護基，得到化合物 7；
- e) 將化合物 7 在鹽酸存在下，在四氫呋喃中進行水解得到式 1 的化合物。
12. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任意一項所述的方法，其中用式 6 的化合物作為原料並進行其中所述的步驟 d) 到 e)。
13. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任意一項所述的方法，其中用式 6 的化合物作為原料直接進行步驟 d')。
14. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任意一項所述的方法，其

中用式 6 的化合物作為原料直接進行步驟 d”)。

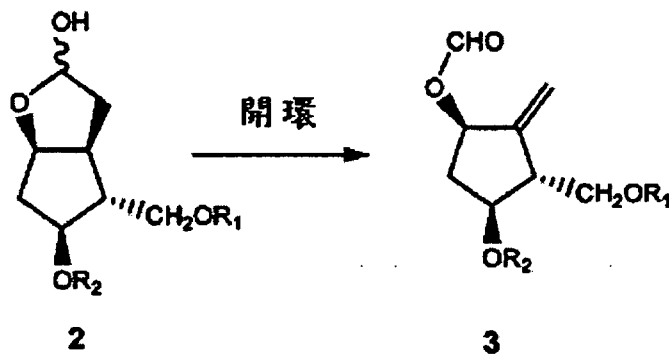
15. 如申請專利範圍第 1 至 5 中任意一項所述的方法，其中用式 7 的化合物作為原料直接進行步驟 e)。

16. 一種製備式 1 化合物的方法，



該方法包括如下步驟：

a) 將化合物 2 開環直接得到環戊烷中間體 3



其中，

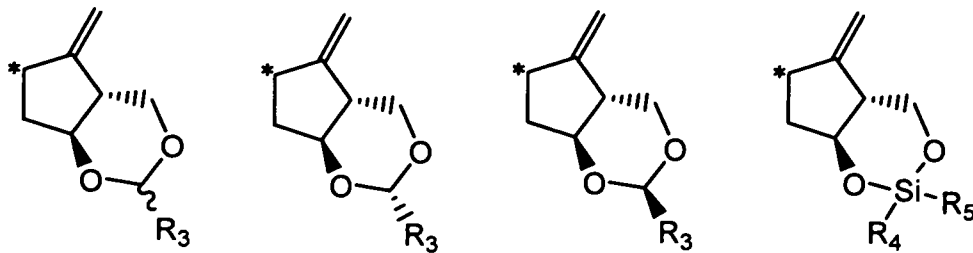
R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自下述 (i) 至 (iii) 組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自苄基、 t -BuMe₂Si、 t -BuPh₂Si、 $(i$ -Pr)₃Si 或 Et₃Si；或者

(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 t -BuMe₂Si、 t -BuPh₂Si、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為

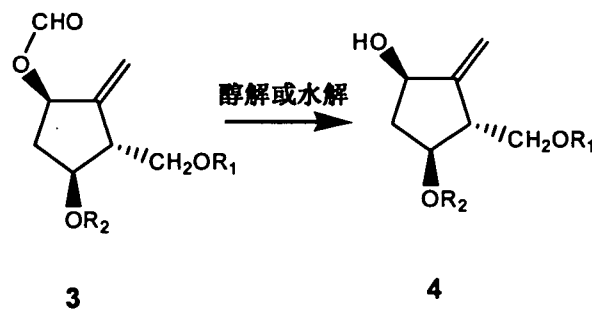
t-BuMe₂Si；或者

(iii) R₁ 和 R₂ 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



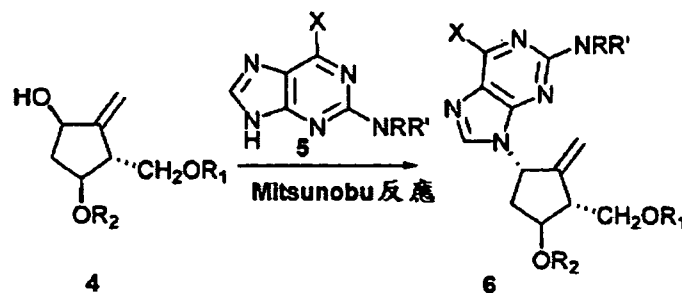
其中，R₃ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基；R₄ 和 R₅ 可以相同或不同，分別代表 C₁₋₆ 烷基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

b) 式 3 化合物經醇解或水解得到化合物 4



其中 R₁ 和 R₂ 如上文所定義；

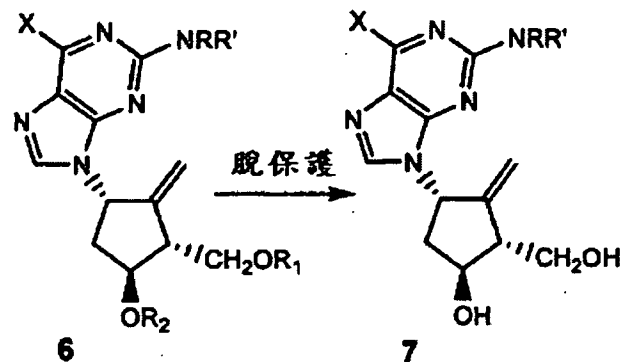
c) 將化合物 4 與 2-被保護的氨基-6-取代嘌呤化合物 5 進行 Mitsunobu 反應得到偶聯產物 6



其中 R₁ 和 R₂ 如上文所定義；

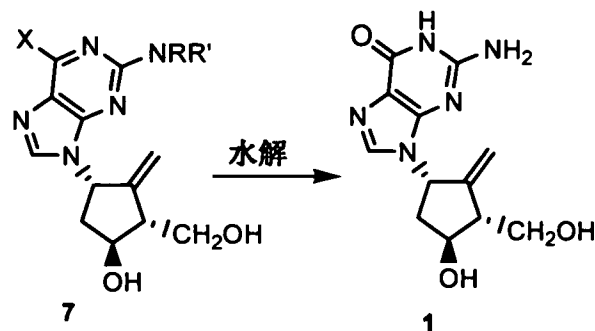
R 和 R' 可以相同或不同，分別代表氫、C₁₋₆ 烷氧基羰基或 C₅₋₁₀ 芳烷氧基羰基，條件是 R 和 R' 不同時為氫；X 為鹵素、C₁₋₆ 烷氧基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基或 C₅₋₁₀ 芳烷氧基；

d) 當 R₁ 和 R₂ 均為醯基保護基或均不為醯基保護基時，將化合物 6 脫去羥基保護基，得到化合物 7



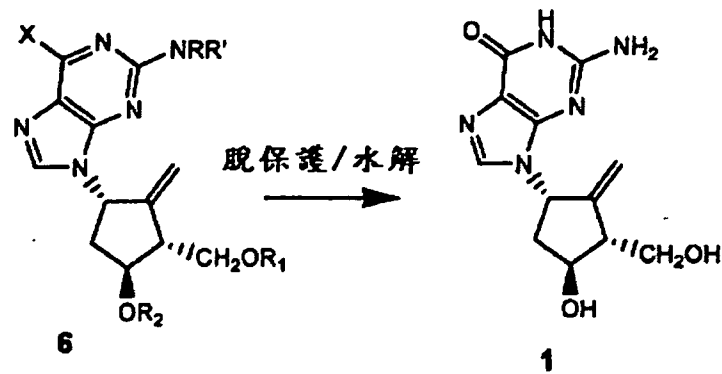
其中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如上所定義；

e) 將化合物 7 水解得到式 1 的化合物(恩替卡韋)



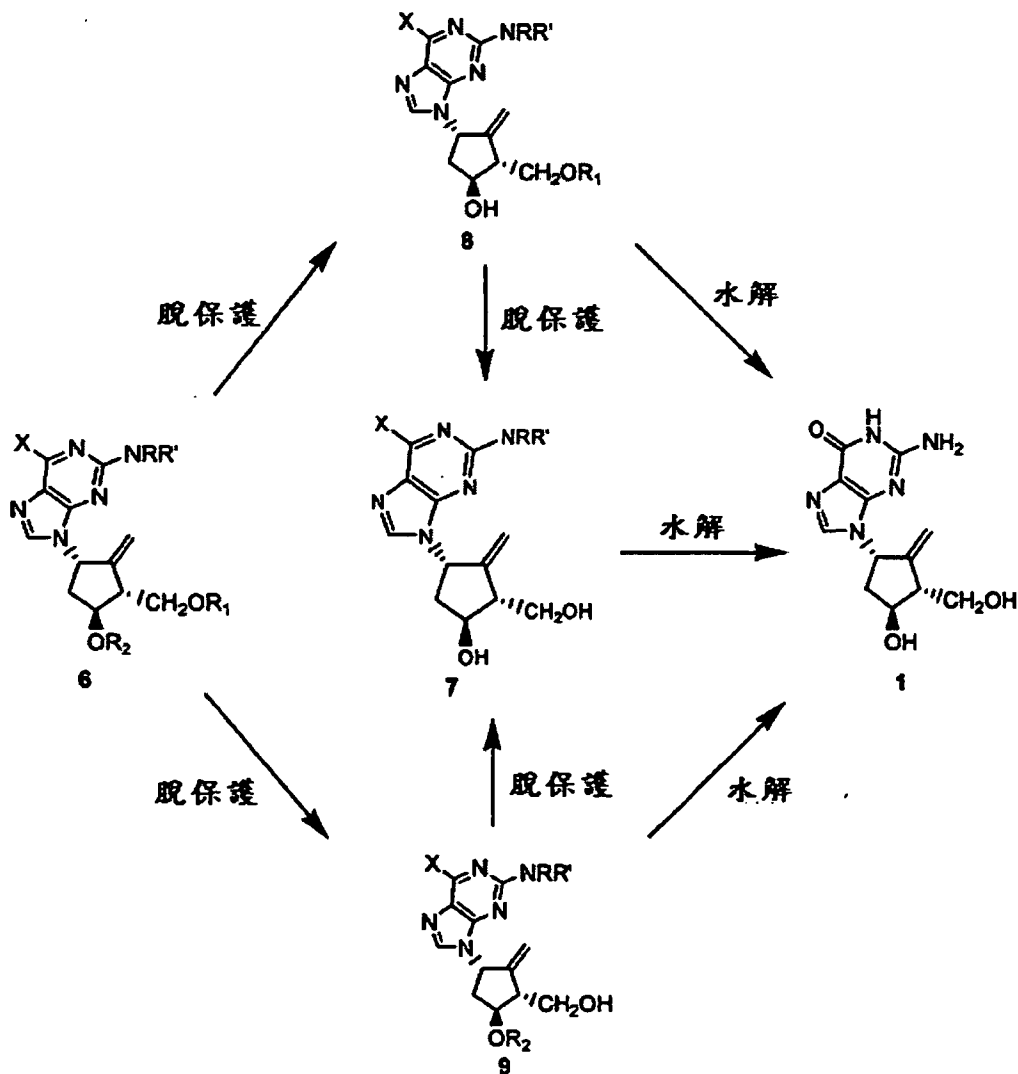
其中，X、R 和 R' 如上所定義；或者

d') 當 R₁ 和 R₂ 均不為醯基保護基時，將化合物 6 同時進行脫保護和水解而直接得到式 1 的化合物



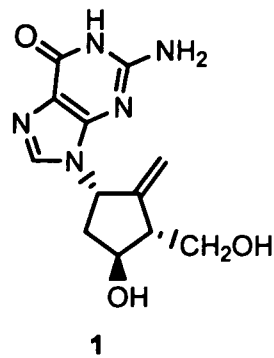
其中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如上所定義；或者

(d'') 當 R₁ 和 R₂ 二者之一為苯甲醯基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、或聯苯甲醯基之醯基保護基時，化合物 6 經過脫保護得到 8 或 9，後者經過水解或經過化合物 7 再水解得到化合物 1，



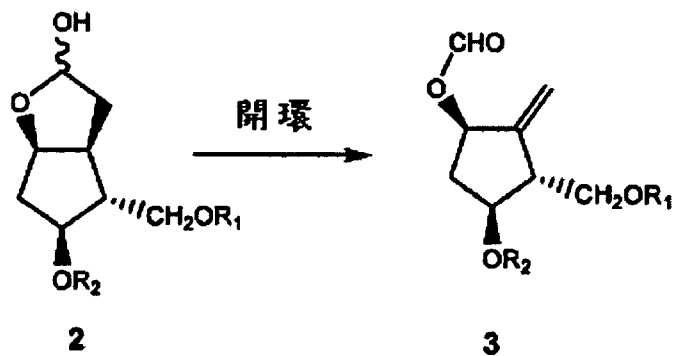
其中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如上所定義。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述的方法，

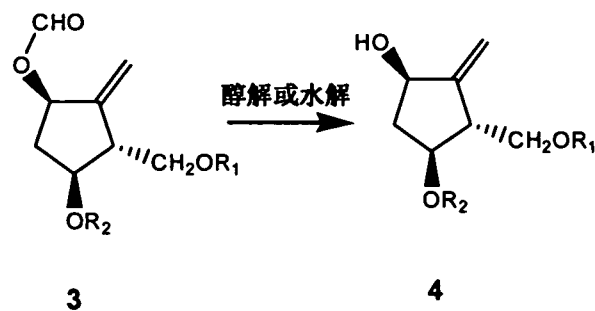


該方法包括如下步驟：

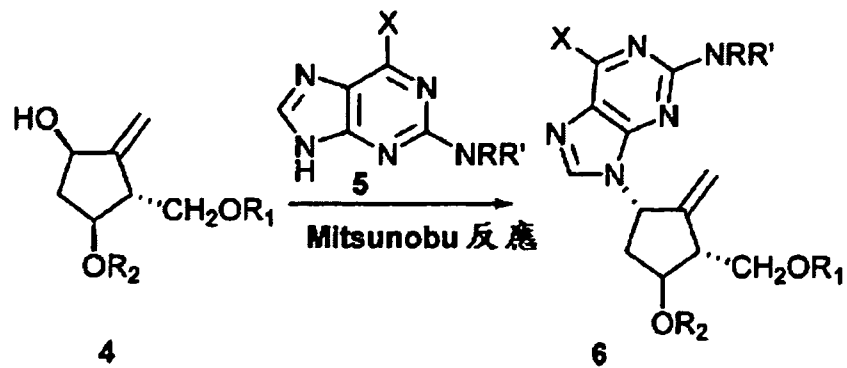
a) 將化合物 2 開環直接得到環戊烷中間體 3



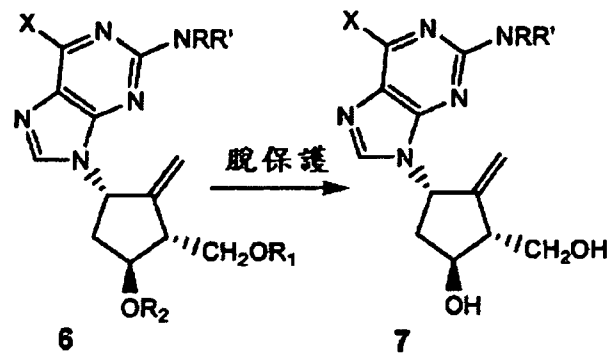
b) 式 3 化合物經醇解或水解得到化合物 4



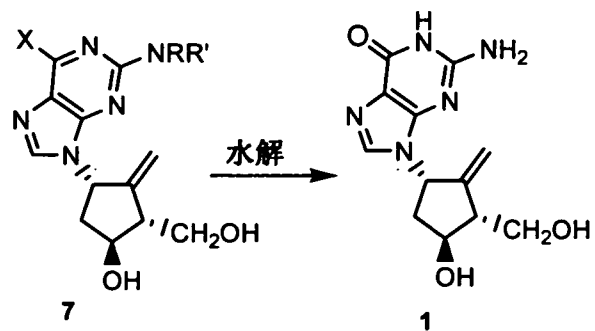
c) 將化合物 4 與 2-氨基被保護的-6-取代嘧啶化合物 5 進行 Mitsunobu 反應得到偶聯產物 6



d) 將化合物 6 脫去羥基保護基，得到化合物 7

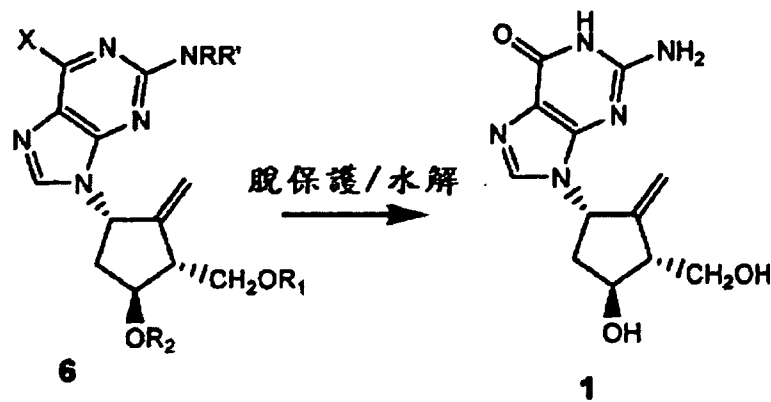


e) 將化合物 7 水解得到式 1 的化合物



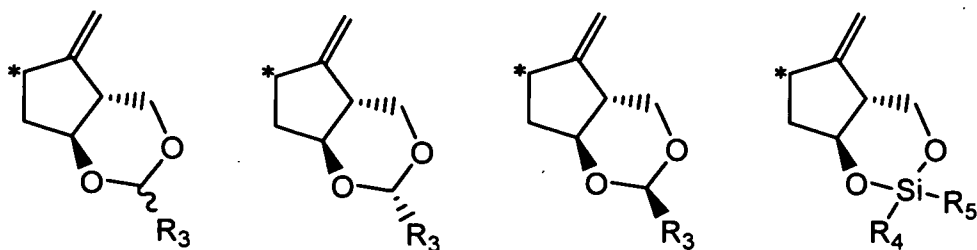
或者

d') 將化合物 6 同時進行脫保護和水解而直接得到式 1 的化合物



在以上各步驟中，X、R₁、R₂、R 和 R' 如申請專利範圍第 23 項所定義。

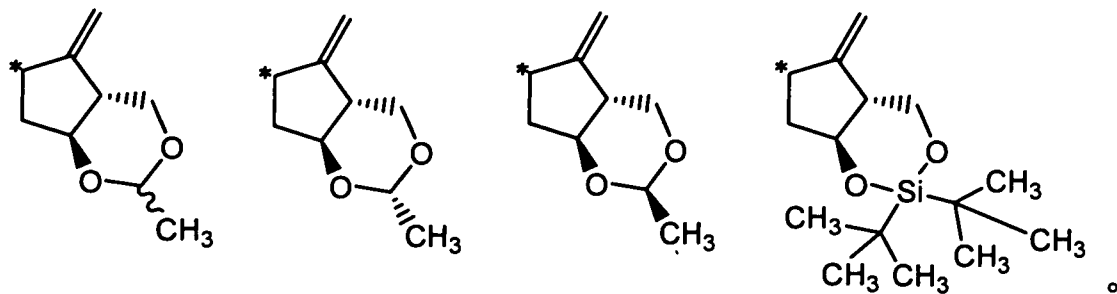
18. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的方法，其中，R₁ 和 R₂ 各自獨立地選自 t-BuMe₂Si、t-BuPh₂Si、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基；但 R₁ 和 R₂ 不同時為 t-BuMe₂Si。
19. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的方法，其中，R₁ 和 R₂ 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



其中，R₃ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基；R₄ 和 R₅ 可以相同或不同，分別代表 C₁₋₆ 烷基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點。

20. 如申請專利範圍第 19 項所述的方法，其中，R₁ 和 R₂ 與

所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



21. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的方法，其中，在步驟 a) 中，將化合物 2 在銅(II)鹽催化和 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 或 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 的作用下，在三乙胺或吡啶存在下開環直接得到環戊烷中間體 3。
22. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的方法，其中，在步驟 b) 中，將式 3 化合物在氨、三乙胺、 K_2CO_3 或醇鹽的存在下，在甲醇、乙醇或其混合物或者在水或水與其他有機溶劑的混合溶劑中進行醇解或水解得到化合物 4。
23. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的方法，其中，在步驟 c) 中，將化合物 4 與 2-被保護的氨基-6-取代嘌呤化合物 5 在 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$ 或 $\text{Ph}_3\text{P}/i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2i\text{-Pr}$ 存在下，在芳烴、鹵代芳烴、鹵代烴或醚類中進行反應得到偶聯產物 6。
24. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的方法，其中，在步驟 d) 中，化合物 6 的脫保護在氫鹵酸、氟化氫、甲酸、含氟離子的季銨鹽、碳酸鉀或醇鹽存在下脫去羥基保護基，得到化合物 7。
25. 如申請專利範圍第 16 或 17 項中所述的方法，其中，在步驟 e) 中，將化合物 7 在鹽酸或甲酸存在下，在水或

者水與其他有機溶劑的混合溶劑中進行水解得到式 1 的化合物。

26. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的方法，其中在步驟 d') 中，化合物 6 的脫保護和水解可在氫鹵酸的存在下，在甲醇、乙醇或四氫呋喃或其與水的混合物中進行。

27. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的方法，其中在步驟 d'') 中，醯基保護基在碳酸鉀、鹼金屬氫氧化物、醇鹽如醇鈉存在下脫去。

28. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的方法，該方法包括如下步驟：

a) 將化合物 2 在銅(II)鹽催化和 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 的作用下，在三乙胺或吡啶存在下開環直接得到環戊烷中間體 3；

b) 將式 3 化合物在 K_2CO_3 的存在下，在甲醇中進行醇解得到化合物 4；

c) 將化合物 4 與 2-被保護的氨基-6-取代嘌呤化合物 5 在 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$ 或 $\text{Ph}_3\text{P}/i\text{-PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2i\text{-Pr}$ 存在下，在 THF 中進行反應得到偶聯產物 6；

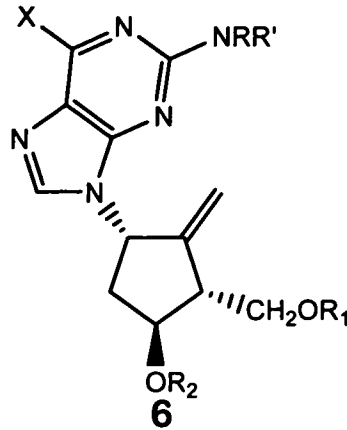
d) 將化合物 6 在四丁基氟化銨(TBAF)或鹽酸存在下脫去羥基保護基，得到化合物 7；

e) 將化合物 7 在鹽酸存在下，在四氫呋喃中進行水解得到式 1 的化合物。

29. 如申請專利範圍第 16 或 17 項所述的方法，其中用式 3

的化合物作為原料並進行其中所述的步驟 b) 至 e)、或 b) 至 d')、或 b) 至 d'')。

30. 一種式 6 的化合物，



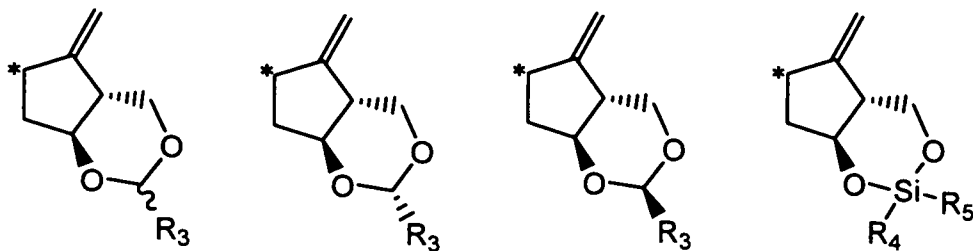
其中，

R_1 和 R_2 可以相同或不同，並各自獨立地選自氫或下述(i)至(iii)組所述的羥基保護基：

(i) R_1 和 R_2 各自獨立地選自苄基、 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、 $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$ 或 Et_3Si ；或者

(ii) R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基，但 R_1 和 R_2 不同時為 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ ；或者

(iii) R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



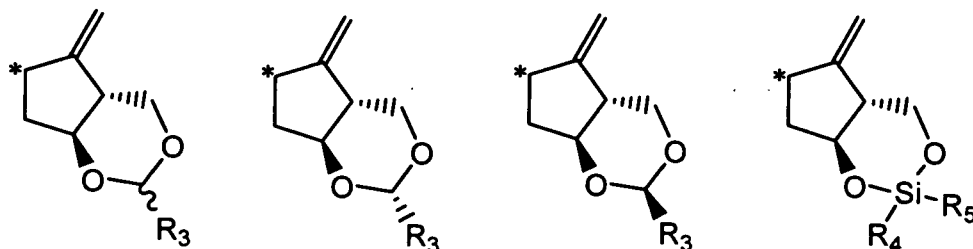
其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基

的苯基，苯基上的取代基選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點；

R 和 R' 可以相同或不同，分別代表氫 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{5-10} 芳烷氧基羰基，條件是 R 和 R' 不同時為氫； X 為鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基或 C_{5-10} 芳烷氧基。

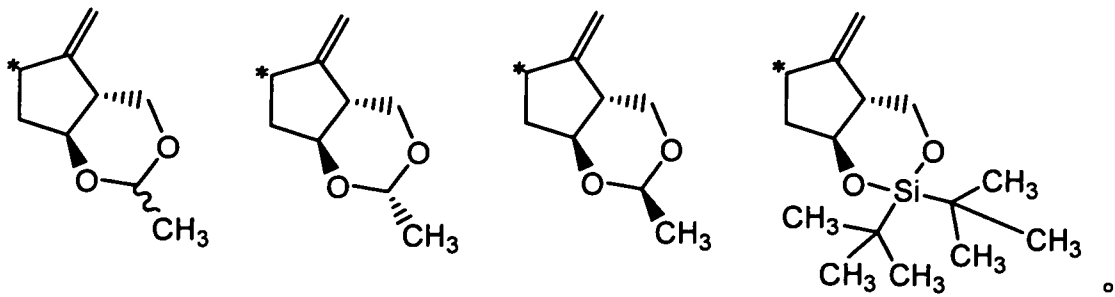
31. 如申請專利範圍第 30 項所述的化合物，其中， R_1 和 R_2 各自獨立地選自 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 、 $t\text{-BuPh}_2\text{Si}$ 、苯甲醯基、四氫吡喃-2-基、苯環上帶有取代基的苯甲醯基、聯苯-4-甲醯基、三苯甲基；但 R_1 和 R_2 不同時為 $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$ 。

32. 如申請專利範圍第 30 項所述的化合物，其中， R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



其中， R_3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基或帶有取代基的苯基，苯基上的取代基選自甲氧基、乙氧基、鹵素、苯基和硝基； R_4 和 R_5 可以相同或不同，分別代表 C_{1-6} 烷基；其中*號表示所述稠環與分子其他部分的連接點。

33. 如申請專利範圍第 32 項所述的化合物，其中， R_1 和 R_2 與所連接的五員碳環共同形成如下所述稠環系統之一：



34. 如申請專利範圍第 30 至 33 項中任意一項所述的化合物，選自：

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基二甲酸二叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-甲氧基-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

6-苄氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

6-叔丁氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(叔丁基二甲基矽氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-苄氧基-3-(苄氧基甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

6-氯-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲

基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

6-氯-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基二甲酸二叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-甲氧基-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

6-苄氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

6-叔丁氧基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羥基-3-羥基甲基-2-亞甲基-環戊基]-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-叔丁基二苯基矽氧基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二甲基矽氧基甲基-4-苯甲醯氧基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-叔丁基二苯基矽氧基甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-苯甲醯氧甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-苯甲醯

氧甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-苯甲醯氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-(四氫吡喃-2-基氧基)-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-(四氫吡喃-2-基氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二甲基矽氧基-3-(四氫吡喃-2-基氧基)甲基-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-(聯苯-4-甲醯氧基)-3-(聯苯-4-甲醯氧甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-嘌呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

(4aR, 6S, 7aS)-[6-氯-9-(2, 2-二叔丁基-5-亞甲基

-六氫-環戊二烯並[1,3,2]二氧雜矽雜環己烯-6-基)-
9H-喋呤-2-氨基甲酸叔丁酯；

(2S, 4aR, 6S, 7aS)-[6-氯-9-(2-甲基-5-亞甲基-六
氫-環戊二烯並[1,3]二氧雜環己烯-6-基)-9H-喋呤-2-
氨基甲酸叔丁酯；

(2R, 4aR, 6S, 7aS)-[6-氯-9-(2-甲基-5-亞甲基-六
氫-環戊二烯並[1,3]二氧雜環己烯-6-基)-9H-喋呤-2-
氨基甲酸叔丁酯；

(4aR, 6S, 7aS)-[6-氯-9-(2-甲基-5-亞甲基-六氫-
環戊二烯並[1,3]二氧雜環己烯-6-基)-9H-喋呤-2-氨
基甲酸叔丁酯；

9-[(1S, 3R, 4S)-4-叔丁基二苯基矽氧基-3-(三苯
甲基氧基甲基)-2-亞甲基-環戊基]-6-氯-9H-喋呤-2-
氨基甲酸叔丁酯。