核苷类前药 ProTides 的不对称合成: 磷手性中心的构建

刘祎辰^{*,a,c} 程杰飞^{*,b} 洪 然^{*,a}^(a) 中国科学院上海有机化学研究所分子合成卓越中心 天然产物有机合成化学重点实验室 上海 200032)^(b) 上海中医药大学 创新中药研究院 上海 201203)^(c) 中国科学院大学 北京 100049)

摘要 抗病毒药物瑞德西韦正处于临床试验阶段,以验证其对新型冠状病毒的疗效。瑞德西韦是一类结构特殊的前药(prodrug),原先由吉利德公司开发用于埃博拉病的治疗。ProTide (prodrug nucleotide)技术是 McGuigan 等发展的一种前药设计策略,在抗病毒、抗肿瘤等药物的开发中具有广泛应用。ProTide 分子中五价磷原子的手性对药物活性的影响显著。因此,此类结构的高效不对称合成引起了学术界和工业界的广泛兴趣。归纳了近年来 ProTide 立体选择性偶联方法的新进展,分两类分别进行综述,即使用光学纯 P(V)前体的反应和使用消旋的 P(V)前体的反应。包括(动态)动力学拆分在内的多种策略被用于构建此类磷手性中心,其中一些合成方法可实现千克规模的制备。还总结了光学纯磷酰胺前体的不对称合成方法。此外,对一些代表性的 ProTide 试验药物的临床表现,也做了简要讨论。

关键词 抗病毒; 不对称合成; 核苷类似物; ProTide; 磷中心手性

Asymmetric Synthesis of Prodrug Nucleotides (ProTides): Construction of the P-Stereogenic Centers

Liu, Yichen^{*,a,c} Cheng, Jiefei^{*,b} Hong, Ran^{*,a}^(a) CAS Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Center for Excellence in Molecular Synthesis, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)^(b) Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203)^(c) University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Abstract As an antiviral drug, remdesivir is currently in clinical studies for the treatment of COVID-19. Remdesivir is a prodrug originally developed by Gilead for the treatment of Ebola. The prodrug nucleotide (ProTide) technology is a prodrug-designing strategy developed by McGuigan and co-workers, in which a phosphoramidate side-chain is covalently attached to the hydroxy group of a drug molecule in order to enhance the cell permeability and metabolic activation efficiency. This approach has proved to be very successful in the identification of nucleoside analogues with antiviral or antitumor activities. It is also adapted in the application of non-nucleoside agents, such as neurodegeneration therapeutics, further demonstrating its usefulness in drug discovery. The chirality of the pentavalent phosphorous plays a significant role in the bioactivity of a ProTide molecule. Therefore, the efficient synthesis of such chemical scaffold in a highly enantioselective manner is very desirable and has intrigued great interests from both academia and pharmaceutical industry. In this review, based on the reactions employing optically pure P(V) precursors or P-racemic P(V) precursors, the recent advances on the stereoselective assembly of ProTide compounds are summarized. Various innovative strategies, including (dynamic) kinetic resolutions, were implemented to construct the vital P-stereogenic center with high regio- and stereo-selectivity. It is notable that several methods could be performed at kilogram scale, which are highlighted to showcase their practical values in the process chemistry. The asymmetric synthesis of enantiopure phosphoramidate precursors is illustrated in detail which will be informative for future drug development. Moreover, the clinical performance of some investigational ProTide drugs is also briefly discussed.

Keywords antiviral; asymmetric synthesis; nucleoside analogue; prodrug nucleotide (ProTide); P-stereogenic center

* Corresponding authors. E-mail: liuyc@mail.sioc.ac.cn; jaycheng2008@163.com; rhong@sioc.ac.cn

Received May 13, 2020; revised June 11, 2020; published online June 19, 2020.

Dedicated to Professor Henry N. C. Wong on the occasion of his 70th birthday.

Project supported by the Key Research Program of Frontier Sciences (No. QYZDY-SSW-SLH026); the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (No. XDB20000000).

中国科学院前沿科学重点研究(No. QYZDY-SSW-SLH026)、中国科学院战略性先导科技专项(No. XDB20000000)资助项目。

磷手性有机化合物广泛存在于天然产物和药物分子中,在过渡金属催化和有机催化的应用方面也广受关注.在五价磷手性化合物中,含有C—P和P—O键的化合物,即磷氧化物(phosphine oxide)、亚磷酸酯(phosphinite)和磷酸酯(phosphonate),尤其受人瞩目,相关的不对称合成方法已被多次综述^[1].另外,含P—S键的磷手性化合物的不对称合成近年来也得到较多研究^[2].而磷酰二胺(phosphonodiamidate)和磷酰二胺酯(phosphorodiamidate)等含有多个P—N键的手性磷化合物则鲜有报道(图1).本文则将聚焦于磷酰胺(phosphoramidate)的立体选择性合成,这类结构被广泛用于药物研发,尤其是抗病毒药物的设计,而构建其中的磷手性中心也具有很大的挑战.在新型冠状病毒全球大流行的背景下,实现临床试验中有良好前景的药物分子的高效不对称合成,将有力地支持临床试验的快速展开,进而及时验证药物的效力和安全性,挽救更多生命.

图1 不同类型的五价磷手性化合物

Figure 1 Various types of P(V)-stereogenic compounds

目前已上市的抗病毒和抗肿瘤药物中,有近一半的分子是核苷类似物^[3](nucleoside analogue, NA)(下文简称“核苷”).五价磷化合物的合成,对核苷类前药的设计意义重大.将核苷酸的磷酸根改造为电中性的酰胺/酯基结构,不仅可改善化合物的亲脂性,使其易于透过细胞膜,更能大大提高其代谢活化效率,使其高效地在细胞内转化为相应的核苷三磷酸(nucleoside triphosphate, NTP).NTP作为活性物种,与其作用靶标即病毒RNA聚合酶结合,阻断RNA复制,或者干扰肿瘤细胞的核苷酸代谢.

在前药设计策略的探寻历程中,McGuigan等^[4]在20

世纪90年代创造性地发展了ProTide (prodrug nucleotide)技术.该技术将核苷单磷酸的磷酸根改造为N-氨基酸酯和酚氧基取代的磷酰胺或磷酰胺(phosphonamidate),统称为ProTide (prodrug nucleotide).在体内,ProTide分子I透过细胞膜后,在羧肽酶催化下其酯基水解,生成的中间体II随即发生分子内亲核取代和自发水解,生成阴离子IV.在磷酰胺酶催化下,IV再次水解,生成磷酸/磷酸阴离子V,随后V经历两步磷酸化,生成核苷三磷酸VI (Scheme 1).ProTide技术大大提高了NTP在细胞内的生成效率,从而显著增强药效活性.目前有多款ProTide药物应用于丙肝病毒(HCV)、乙肝病毒(HBV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、新型冠状病毒(SARS-CoV-2)等病毒感染的临床治疗(图2)^[5].不仅如此,ProTide技术已被拓展至多种非核苷类药物的设计中^[6],这些药物所针对的疾病包括骨关节炎^[7]、细菌感染^[8]和多种神经性病变,如帕金森病^[9]和多发性硬化^[10]等^[11].此外,¹⁸F标记的ProTides可作为正电子发射断层显像(PET)的显影剂^[12].可见,ProTide技术具有广阔的发展前景.

图式1 ProTide的代谢活化机制

Scheme 1 Metabolic activation mechanism of a ProTide

磷原子的绝对构型(S_p vs. R_p)会改变ProTide分子的代谢活化效率,进而影响药效活性的发挥.例如,抗丙肝药物索非布韦(1)是光学纯的(S_p)异构体,其体外抗HCV活性是其(R_p)异构体的18倍^[13];丙酚替诺福韦(2)的体外抗HIV活性是其(S_p)异构体的10倍^[14].因此,获取光学纯的磷手性中间体,是合成ProTides的关键.但在过去,实现核苷与五价磷试剂之间的立体选择性偶联并不容易,反应的非对映选择性和区位选择性($5'$ vs. $3'$)

图2 代表性的 ProTide 药物和候选药物

Figure 2 Representative ProTide drugs and drug candidates

(a) ProTides launched in optically pure form; (b) ProTides launched as P-racemic diastereoisomers

往往并不理想. 这可被归结为以下原因: (i)磷原子有空的价层轨道, 亲核取代存在同面进攻的可能性^[15]; (ii)磷原子半径较大, 底物自身携带的手性信息或难以“传递”至反应中心; (iii)核苷与 P(V)偶联前体的手性环境也可能互不匹配, 导致非对映选择性低下. Meier 等^[16]曾报道了一类手性辅基取代的 P(V)偶联前体, 可用于 ProTides 的立体选择性合成, 但底物适用范围窄, 前体本身也需要多步合成与纯化.

针对以上局限, 来自学术和工业界的合成化学家发展了多种新策略, 以实现 ProTides 的高效立体选择性合成. Peyrottes 和 Périgaud^[17]以及 Schinazi 等^[18]综述了 ProTides 合成的早期报道. 最近, 张霖等^[19]系统地介绍了 ProTide 技术在药物研发中的应用; 李文燕等^[20]也综述了核苷磷酸类前药的研究进展. 尽管如此, 关于 ProTides 的不对称合成工作, 尚未得到较系统的梳理. 此外, 以上的综述文章对专利文献鲜有涉及. 本文将介绍 2014 年以来有代表性的学术论文和专利文献中磷酸胺 ProTide 的不对称合成方法进展, 以体现 ProTide 技术在制药工业界的最新应用. 着眼于化学转化的实用性, 这里将这些方法分为两类, 分别讨论. 第一类是使用光学纯的磷酸胺前体的偶联反应, 一般认为这类反应经历 S_N2 机理; 第二类是使用磷中心消旋的磷酸胺前体的偶联反应, 这类方法大多采用(动态)动力学拆分的策略.

1 使用光学纯的磷酸胺前体合成 ProTide

1.1 烷基格氏试剂参与的偶联

烷基格氏试剂参与的 ProTide 偶联最早被用于索非

布韦的制备^[21]. 此后, 这类方法被经常用于 ProTide 药物发现和生产工艺的研究中, 展现出良好的底物适应性.

吉利德科学(Gilead Sciences)的 Cho 等^[22]报道了抗丙肝候选药物 GS-6620 (12)的发现过程. 12 是一种 C-核苷类 ProTide, 可有效抑制 HCV NS5B RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RdRp). 在 12 的合成中(Scheme 2), C-核苷类似物 9 先和 1.5 equiv. 的叔丁基氯化镁反应, 生成相应的烷氧基镁盐, 后者与光学纯的磷酸胺对硝苯酚酯(*S,S*)-10 反应, 以良好的产率生成中间体 11, 无需柱层析. 11 再经历 3'-酰基化等步骤, 得到 12. 在临床一期试验中, GS-6620 在不同丙肝患者中的 PK/PD 表现差异过大, 临床试验中断.

常俊标等^[23]报道了具有抗肝癌活性的前药 16 (Scheme 3). 在叔丁基氯化镁存在下, 3'-保护的 5-氟脱氧尿苷 13 与磷酸胺五氟苯酚酯 14 反应, 生成的中间体 15 经脱保护, 以优秀的收率获得 16. 动物试验表明, 口服给药下, 16 具有良好的生物利用度和耐受度, 并能有效抑制肝细胞癌增殖.

此外, 常俊标等^[24]报道了 2'-β-氟甲基索非布韦(19)的合成和抗 HCV 活性(Eq. 1). 在过量叔丁基氯化镁存在下, 脱氧尿苷衍生物 17 与磷酸胺五氟苯酚酯(*S,S*)-18 发生亲核取代, 以中等收率获得 19. 体外实验表明, 19 的 HCV 抑制活性略好于索非布韦, 对 S282T 突变型也有较好的抑制活性; 动物试验表明, 19 在肝脏产生较高水平的 NTP, 且无明显毒性.

图式 2 GS-6620 (**12**)的合成
Scheme 2 Synthesis of GS-6620 (**12**)

图式 3 抗肝细胞癌化合物 **16** 的合成
Scheme 3 Synthesis of anti-HCC agent **16**

孙宏斌和王广基等^[25]采用双重前药设计法,发现了一系列具有抗 HCV 活性的 ProTides (**21**). *N*⁴-酰基取代的脱氧胞苷衍生物 **20** 先和过量叔丁基氯化镁反应,生成相应的烷氧基镁盐,后者又与 (*S,S*)-**18** 发生亲核取代,生成系列化合物 **21** (Eq. 2). 丁酰基取代的 **21a** (*R*¹=*n*Pr) 对 HCV NS5B RdRp 及其耐药突变 S282T 均显示出强抑制活性;动物试验表明, **21a** 无明显毒性,其他药代性质有待进一步确证.

Uprifosbuvir (**4**)是 IDENIX 和默沙东开发的一款抗 HCV 试验药物^[26],其侧链的磷原子和丙氨酸酯 α -碳构型均为 (*R*),较为独特. Simmons 等^[27]发现,在叔丁基氯化镁存在下,氯代脱氧尿苷衍生物 **22** 和过量的 (*R,R*)-**18**

发生亲核取代,以良好收率获得 **4**. 使用二正丁基镁也能很好地实现该转化(Scheme 4). 这两个反应均无需柱

图式 4 烷基镁试剂参与的 uprifosbuvir (**4**)合成
Scheme 4 Alkylmagnesium-mediated syntheses of uprifosbuvir (**4**)

层析分离。此外, 路易斯酸也可促进该反应(见 1.2 节)。尽管在体外活性测试中, **4** 未表现出强的 HCV 抑制活性, 但在体内肝细胞中可产生高水平的 NTP。临床三期试验(NCT02956629)显示^[28], uprifosbuvir/ruzasvir 联合疗法对 HCV GT1, GT2, GT4, GT5 和 GT6 五种基因型的患者具有显著疗效, 且总体耐受度好。

除了以上新型 ProTides 分子的报道, 改良索非布韦(**1**)的合成工艺也受到了工业界的关注(Scheme 5)。例如, 付明伟等^[29]发现, 在氟代脱氧尿苷 **23** 的四氢呋喃(THF)溶液中先加入化学计量的水, 再依次加入 2.1 equiv. 的叔丁基氯化镁和 1.3 equiv. 的(*S,S*)-**18**, 可以良好产率获得 **1**; 与不加水相比, 反应转化率和产率更高, 同时 3',5'-二取代副产物的生成变少。又如, 殷学治等^[30]披露, 使用叔丁基氯化镁和氯化锂的复合物(Turbo Grignard 试剂)促进 **23** 和(*S,S*)-**18** 的亲核取代, 可以优秀的产率获得 **1**, 产品的杂质含量 < 0.5%, 反应规模达 232 g。

图式 5 改良的索非布韦(**1**)合成工艺

Scheme 5 Improved processes for the preparation of sofosbuvir (**1**)

1.2 其他立体选择性偶联方法

尽管格氏试剂被广泛用于 ProTides 偶联, 但因其活性较高, 反应常在室温以下进行, 区位选择性也不高。此外, 格氏试剂易燃易爆, 不利于大规模制备。为此, 人们致力于发展更为温和、选择性更高的 ProTide 偶联方法。目前的主流思路是用 Lewis 酸活化磷酸胺前体, 以促进亲核取代反应。

为应对西非的埃博拉疫情, 吉利德、美国疾病中心和陆军传染病研究所合作开发了抗病毒药物瑞德西韦(**3**)^[31]。体外和动物试验表明, **3** 不仅能抑制埃博拉病毒, 也能强效抑制中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)和非典型肺炎冠状病毒(SARS-CoV)等冠状病毒^[32]。尽管瑞德西韦对埃博拉病的临床疗效不及单克隆抗体疗法^[33], 但在治疗新型冠状病毒病(COVID-19)方面, 该药

被寄予厚望。已有多项体外和动物试验证明了 **3** 对 SARS-CoV-2 的抑制活性^[34]。一项针对重症患者的同情用药试验显示^[35], 53 位受试者中的 36 人(68%)取得临床改善; 代号为 SIMPLE 的开放性试验(NCT04292899)的结果表明^[36], 接受 10 d 疗程的患者与接受 5 d 疗程的患者取得了相似水平的临床症状改善, 且耐受总体良好。目前, 美国食品药品监督管理局(FDA)已授予瑞德西韦治疗 COVID-19 住院患者的紧急用药授权^[37], 日本厚生劳动省也批准该药用于重症患者的治疗^[38]。不过, 在湖北开展的一项随机双盲、安慰剂对照的试验(NCT04257656)显示^[39], 瑞德西韦对成人重症患者没有统计显著的临床改善。另一项代号为 ACTT 的随机双盲对照试验(NCT04280705)的初步结果显示^[40], 接受瑞德西韦治疗的成人患者的中位康复时间明显短于对照组(11 d vs 15 d); 在不同病程的患者群体中, 仅接受吸氧治疗的患者取得了最显著的临床获益。目前仍有多项临床试验正在进行^[41]。

Mackman 等^[31b]探究了 **3** 的制备工艺(Scheme 6)。在第一代工艺中, 反应的最后一步仅能以 21% 的收率获得磷中心消旋的非对映体混合物, 产物需要经过手性高效液相色谱(HPLC)分离。在第二代工艺中, 在氯化镁和二异丙基乙基胺(DIPEA)存在下, 丙叉保护的 C-核苷类似物 **24** 与磷酸胺前体 **25** 发生亲核取代, 以良好收率获得中间体 **26**, 后者在酸催化下脱保护, 完成 **3** 的 200 g 级规模制备。值得一提的是, Vieira 和 Stevens 等^[42]运用流动化学技术, 通过精准控制氰基化反应的参数, 以工厂级规模(≈200 kg)实现了 **24** 的前体的高纯度制备, 有力支持了临床试验的快速展开。

图式 6 瑞德西韦(**3**)的合成

Scheme 6 Synthesis of remdesivir (**3**)

Simmons 和 Silverman 等^[43]发展了一种 Lewis 酸促进的 ProTides 选择性偶联的方法(图 3)。作者经条件筛选发现,以吡啶为反应溶剂,在 0.5 equiv. Me_2AlCl 的存在下, **23** 和(*S,S*)-**18** 在室温下反应,以良好的收率、极高的非对映选择性和区位选择性获得索非布韦(**1**)。底物拓展实验表明,该方法可兼容各种碱基,非对映选择性可维持在高水平;当核苷 2'-位的位阻较小时,反应区位选择性下降,如化合物 **27**。该方法可显著改善目前已上市或候选的 ProTides 药物(如 **6** 和 **7a**)的合成效率。

图 3 二甲基氯化铝促进的 ProTide 立体选择性偶联
Figure 3 Me_2AlCl -mediated stereoselective ProTide couplings

Simmons 等^[27]将此方法用于 uprifosbuvir (**4**)的合成(Eq. 3)。在 0.5 equiv. 氯化铝存在下, **22** 和(*R,R*)-**18** 发生亲核取代,以 85% 收率获得 **4**。若将氯化铝换成二甲基氯化铝,收率降至 68%;若换成 $\text{Al}(\text{O}^i\text{Bu})_3$,收率也为 85%,但氯化铝更廉价。无论如何,这三种反应条件均实现了 8~9 g 规模的制备,无需柱层析分离。

类似的方法也被用于改良索非布韦的合成工艺。例如,王海龙等^[44]披露,1.4 equiv. 的氯化镁和 1.2 equiv. 的 DIPEA 可促进 **23** 和(*S,S*)-**18** 的反应,以良好的收率获得 **1**,反应规模达 14.8 kg (Eq. 4)。

除了 Lewis 酸促进的反应机制,有机碱促进的立体选择性偶联也有报道。McCabe Dunn 和 Reibarkh 等^[45]发展了一种脱氧核苷的无保护基 3'-取代反应(Scheme 7)。在 1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一烯-5 (DBU)促进下,等物质的量的核苷 **29** 和(*R,R*)-**18** 发生亲核取代,以优良的产率和区位选择性生成 3'-磷酸化产物 **30**。该条件可实现尿苷、胞苷、肌苷和鸟苷衍生物的 3'-磷酸化;以酸酐作为亲电试剂,则可实现 3'-酰化。NMR 分析、理论计算和对照实验表明,在 **29** 的能量最低构象中,嘧啶 2-羰基氧原子或嘌呤 N^3 氮原子与 5'-OH 形成氢键,削弱其反应活性,故 DBU 倾向于脱去 3'-OH 的质子。

Orr 和 McCabe Dunn 等^[46]将此法应用于环状 ProTide (cProTide)化合物 **31** 的制备。与开链 ProTide 相比,cProTide 在体内代谢时不会释放苯酚或萘酚(Scheme 1),毒副作用更小。在关键中间体 **30a** ($\text{B}=\text{uridine}$, $\text{R}=\text{Cl}$)的合成中,反应温度被降低,且改用乙酸乙酯/*N*-甲基吡咯烷酮混合溶剂,以简化后处理和结晶操作。

图式 7 DBU 促进的核苷 3'-酰化反应

Scheme 7 DBU-mediated nucleoside 3'-acylations

(Scheme 8). 在室温下, DBU 继续促进 **30a** 的分子内亲核取代, 以良好的收率完成 **31** 的公斤级规模制备. 作者进一步开发出从 **22** 到 **31** 的一锅法制备. 在 -15 °C 下, 3.5 equiv. 的 DBU 被缓慢加至 **22** 和 (R,R) -**18** 的乙腈溶液中, 生成中间体 **30a**, 随后升温至 0 °C, 以 66% 的收率获得 **31**. 后一种工艺不仅提升了总收率, 还大大简化了后处理和结晶操作, 并显著减少溶剂消耗, 合成工艺更加绿色.

图式 8 cProTide **31** 的合成工艺Scheme 8 Process for the preparation of cProTide **31**

1.3 光学纯磷酸胺前体的不对称合成

获取光学纯的 P(V) 前体是实行以上合成方法的前提. 这类前体应当具有一定的稳定性, 最好是易结晶的固体, 以便于存储和制备. 目前, 磷酸胺对硝苯酚酯和磷酸胺五氟苯酚酯是最常用的两种前体. 然而, 它们的合成过程中往往获得的是非对映体混合物, 需要分级结晶以达到所需的光学纯度. 为此, 合成化学家运用(动

态)动力学拆分的策略, 以高效地合成这类前体.

Rauschel 等^[47]报道了磷酸胺对硝苯酚酯 **10** 的酶催化动力学拆分 (Scheme 9). 作者筛选了来自缺陷假单胞菌 (*Pseudomonas diminuta*) 的磷酸三酯酶 (PTE) 的突变型, 发现 G60A 突变型可选择性水解 **10** 的 (R_p) 异构体, k_{rel} 值为 165, 而 In1W 突变型可高效水解 (S_p) 异构体, k_{rel} 值高达 1400. 在 50 mg 规模下, G60A-PTE 催化 **10** 水解至 65% 转化率, 回收原料得 (S,S)-**10**; In1W-PTE 催化水解至 50% 转化率, 回收原料得 (S,R)-**10**, 产物的 de 值均大于 98%.

图式 9 磷酸胺前体 **10** 的酶催化动力学拆分Scheme 9 Enzymatic kinetic resolution of phosphoramidate precursor **10**

Orr 和 McCabe Dunn 等^[46]运用结晶驱动的动态动力学拆分法, 一锅合成了磷酸胺五氟苯酚酯 (R,R) -**18**, 用于 **31** 的大规模制备. 如 Scheme 10 所示, 在三乙胺存在下, D -丙氨酸异丙酯 **32** 与二氯磷酸苯酚酯 **33** 反应, 生成氯代磷酸胺苯酚酯 (R)-**34**. 随后, 五氟苯酚和三乙胺被加入反应液, 生成磷酸胺五氟苯酚酯 **18**. 过量的五氟苯酚和三乙胺有助于建立 (R,S)-**18** 和 (R,R)-**18** 之间的平衡. 反应液被过滤后, 在约 40 °C 下减压蒸馏以除去乙酸异丙酯, 同时补加庚烷以维持溶液体积, 促使 (R,R)-**18** 析出, 这样, 异构化平衡不断地向 (R,R)-**18** 移动. 析出的固体经过洗涤和干燥, 即得高光学纯度的产品, 实现公斤级规模制备.

2 使用磷中心消旋的 P(V) 前体合成 ProTide

尽管取得了上述进展, 人们仍然希望避免前体的拆分, 而是在 ProTide 偶联过程中直接生成所需构型的磷手性中心. 然而, 正如前言部分所述, 由于磷中心亲核取代的特殊性, 在亲核取代过程中控制 P(V) 构型仍具有挑战性. 可喜的是, 近年来, 这类合成方法出现了一些突破性的进展, 有力证明了其可行性及发展潜力.

图式 10 磷酰胺前体(*R,R*)-18 的一锅法制备Scheme 10 One-pot synthesis of phosphoramidate precursor (*R,R*)-18

Pertusati 和 McGuigan^[48]率先报道了铜催化的 ProTide 立体选择性偶联。在 0.2 equiv. $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 存在下, 鸟苷衍生物 **35** 与氯代磷酰胺 **36** 反应, 以较低到中等的收率和非对映选择性得 **37** (Scheme 11a)。当 R^1 或 R^2 取代基位阻较大时, 反应的非对映选择性较高。对于脱氧尿苷 **38** 和前体 **36a** ($\text{R} = \text{iPr}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 1\text{-Nath}$) 的偶联, 以 CuOAc 为催化剂, 得到中等水平的非对映选择性 (Scheme 11b)。

几乎同时, Tran 和 Eastgate 等^[49]运用动态动力学拆分, 制备了抗 HCV 候选药物 INX-08189 (**6**) (Scheme 12)。作者首先发展了磷酰胺前体的制备工艺, 即先碱性水解氯代磷酰胺 **40**, 再加入氯化钙生成水合钙盐 **41**。**41** 具有较好的稳定性和结晶性, 便于存储。接着, 1.5 equiv. 的 **41** 经酸洗生成磷酸 **42**, 随后共沸蒸馏以除去水分, 得 **42** 的 2-甲基四氢呋喃溶液。向该溶液中加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)、DIPEA 和奎宁, 即可建立中间体 **43** 的异构化平衡。最后, 鸟苷衍生物 **35** 被加入体系, 以中等收率和优秀的非对映选择性得 **6**, 反应规模达 317 g。

2017 年, DiRocco 等^[50]报道了首例 ProTides 的有机催化不对称合成 (Scheme 13)。作者使用张万斌等^[51]开发的手性双环咪唑 **A** 为催化剂, 以 **22** 和氯代磷酰胺 (*R*)-**34** 生成 uprifosbuvir (**4**) 为模型反应, 发现提高 **A** 的负载量, 可同时提升产率和非对映选择性。动力学分析显示, 反应中存在 **34** 的异构化平衡, 即动态动力学拆分的现象, 且反应对 **A** 为二级速率。密度泛函理论计算表明, 有两分子 **A** 协同参与了亲核取代, 其中一个 **A** 作为离去基活化 (*R*)-**34**, 另一个 **A** 作为普遍碱活化核苷的 5'-OH。基于此, 作者设计了一系列“双头型”手性咪唑催化剂, 以充分利用这种协同作用。在 2 mol% 负载量下, C_8 直链相连的催化剂 **B** 大大提升了 **4** 的产率、区位选择性和非对映选择性, 而最优结果来自 **C**, 因其结构更为刚性, 抵达过渡态的熵损失更小, 此时反应对 **C** 为

一级速率。该方法适用多种碱基, 也兼容多种核糖的取代模式。

图式 11 铜催化的 ProTide 立体选择性偶联

Scheme 11 Copper-catalyzed stereoselective ProTide couplings

图式 12 磷酰胺钙盐 **42** 和 INX-08189 (**6**) 的制备Scheme 12 Preparations of calcium phosphoramidate **42** and INX-08189 (**6**)

图式 13 有机催化 ProTide 不对称合成

Scheme 13 Asymmetric synthesis of ProTides via organocatalysis

Taddei 等^[52]报道了 Turbo Grignard 试剂(*i*-PrMgCl·LiCl)促进的动态动力学拆分, 用于制备索非布韦(**1**). 3'-苄基保护的脱氧尿苷 **47** 先与异丙基氯化镁-氯化锂复合物混合, 随后氯代磷酰胺(*S*)-**34** 被缓慢加入反应液, 以

良好的非对映选择性得中间体 **48**. **48** 未经纯化即进行催化氢解, 以良好的产率获得高光学纯度的 **1** (Scheme 14).

图式 14 动态动力学拆分合成索非布韦(1)

Scheme 14 Synthesis of sofosbuvir (1) via dynamic kinetic resolution

3 结语和展望

作为一种前药设计策略, ProTide 技术可以有效地改善核苷和非核苷类药物的药效和药代性质, 其应用已扩展至抗病毒和抗肿瘤药物之外, 极富发展潜力。鉴于磷原子手性的关键角色, ProTide 化合物的高效不对称合成引起了学术界和工业界的广泛兴趣。本文综述了近年来磷酰胺 ProTide 立体选择性偶联方法的新进展, 其中既有药物发现研究, 也包括原料药制备工艺的研发或改良, 凸显了 ProTide 技术的广阔应用前景。相关方法学的发展呈现多样化的趋势, 底物的结构、磷酰胺前体的种类乃至反应的机理机制研究方面, 均可圈可点。尽管如此, 一些挑战仍有待克服。譬如, 光学纯 P(V)前体的获取途径仍较有限, 具有普适性的(动态)动力学拆分方法并不多见。又如, 使用磷中心消旋 P(V)前体进行 ProTide 偶联, 在合成效率上更具优势, 然而目前报道的例子还很少。对于 P(V)的亲核取代机理研究也不多见, 而这显然对于理解反应性质、提升反应速率和选择性至关重要。此外, 对于大规模制备, 提升反应的可放大性、安全性和可持续性也值得深入探究。期待学术界和工业界的合成化学共同努力, 推出更高效的合成工艺, 加快创新药物研发, 使人类更好地抵御新冠疫情等重大疾病的侵害。

References

- [1] (a) Yao, Q.; Wang, A.; Pu, J.; Tang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 292 (in Chinese).
(姚秋丽, 王安俊, 蒲家志, 唐瑜敏, 有机化学, **2014**, *34*, 292.)
(b) Liu, S.; Li, Y.; Wang, D.; Wei, R.; Miao, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 341 (in Chinese).

- (刘双, 李玉明, 王典, 魏榕, 苗志伟, 有机化学, **2018**, *38*, 341.)
(c) Zhu, R.; Liao, K.; Yu, J.; Zhou, J. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 193 (in Chinese).
(朱仁义, 廖奎, 余金生, 周剑, 化学学报, **2020**, *78*, 193.)
- [2] Examples: (a) Knouse, K. W.; deGruyter, J. N.; Schmidt, M. A.; Zheng, B.; Vantourout, J. C.; Kingston, C.; Mercer, S. E.; McDonald, I. M.; Olson, R. E.; Zhu, Y.; Hang, C.; Zhu, J.; Yuan, C.; Wang, Q.; Park, P.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Science* **2018**, *361*, 1234.
(b) Ager, C. R.; Zhang, H.; Wei, Z.; Jones, P.; Curran, M. A.; Di Francesco, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 126640.
(c) Xu, D.; Rivas-Bascon, N.; Padial, N. M.; Knouse, K. W.; Zheng, B.; Vantourout, J. C.; Schmidt, M. A.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5785.
[3] Reviews: (a) Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, *12*, 447.
(b) Thornton, P. J.; Kadri, H.; Miccoli, A.; Mehellou, Y. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10400.
[4] Examples: (a) McGuigan, C.; Tsang, H.-W.; Sutton, P.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 109.
(b) McGuigan, C.; Derudas, M.; Gonczy, B.; Hinsinger, K.; Kandil, S.; Pertusati, F.; Serpi, M.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; McHugh, T. D.; Maitra, A.; Akorli, E.; Evangelopoulos, D.; Bhakta, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2816.
(c) McGuigan, C.; Murziani, P.; Slusarczyk, M.; Gonczy, B.; Vande Voorde, J.; Liekens, S.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7247.
(d) McGuigan, C.; Perry, A.; Yarnold, C.; Sutton, P.; Lowe, D.; Miller, W.; Rahim, S.; Slater, M. *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 233.
(e) Slusarczyk, M.; Lopez, M. H.; Balzarini, J.; Mason, M.; Jiang, W. G.; Blagden, S.; Thompson, E.; Ghazaly, E.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1531.
(f) Toti, K. S.; Derudas, M.; Pertusati, F.; Sinnaeve, D.; Van den Broeck, F.; Margamuljana, L.; Martins, J. C.; Herdewijn, P.; Balzarini, J.; McGuigan, C.; Van Calenbergh, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5097.
[5] Review: Slusarczyk, M.; Serpi, M.; Pertusati, F. *Antiviral Chem. Chemother.* **2018**, *26*, 1.
[6] For an overview, see: (a) Alanazi, A. S.; James, E.; Mehellou, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 2.
(b) Mehellou, Y.; Rattan, H. S.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 2211.
[7] Serpi, M.; Bibbo, R.; Rat, S.; Roberts, H.; Hughes, C.; Caterson, B.; Alcaraz, M. J.; Gibert, A. T.; Verson, C. R.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4629.
[8] Lentini, N. A.; Foust, B. J.; Hsiao, C. C.; Wiemer, A. J.; Wiemer, D. F. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8658.
[9] Osgerby, L.; Lai, Y. C.; Thornton, P. J.; Amalfitano, J.; Le Duff, C. S.; Jabeen, I.; Kadri, H.; Miccoli, A.; Tucker, J. H. R.; Muqit, M. M. K.; Mehellou, Y. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3518.
[10] James, E.; Pertusati, F.; Brancalle, A.; McGuigan, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 1371.
[11] Other neurodegenerative diseases: (a) Morozzi, C.; Sedlakova, J.; Serpi, M.; Avigliano, M.; Carbajo, R.; Sandoval, L.; Valles-Ayoub, Y.; Cutcher, P.; Thomas, S.; Pertusati, F. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 8178.
(b) Elbaum, D.; Beconi, M. G.; Monteagudo, E.; Di Marco, A.; Quinton, M. S.; Lyons, K. A.; Vaino, A.; Harper, S. *PLoS One* **2018**, *13*, e0192028.
[12] Cavaliere, A.; Probst, C. K.; Paisey, J. S.; Marshall, C.; Dheere, K. H. A.; Aigbirhio, F.; McGuigan, C.; Westwell, D. A. *Molecules* **2020**, *25*, 704.
[13] Sofia, M. J.; Bao, D.; Chang, W.; Du, J.; Nagarathnam, D.; Rachakonda, S.; Reddy, P. G.; Ross, B. S.; Wang, P.; Zhang, H. R.; Bansal, S.; Espiritu, C.; Keilman, M.; Lam, A. M.; Steuer, H. M.; Niu, C.; Otto, M. J.; Furman, P. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7202.
[14] Chapman, H.; Kernan, M.; Prisbe, E.; Rohloff, J.; Sparacino, M.; Terhorst, T.; Yu, R. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 621.

- [15] Kolodiazny, O. I.; Kolodiazna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1651.
- [16] (a) Roman, C. A.; Balzarini, J.; Meier, C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7675.
(b) Arbelo Román, C.; Wasserthal, P.; Balzarini, J.; Meier, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4899.
- [17] Peyrottes, S.; Périgaud, C. In *Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues*, Ed.: Merino, P., Wiley, Hoboken, **2013**, p. 229.
- [18] Pradere, U.; Garnier-Amblard, E. C.; Coats, S. J.; Amblard, F.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9154.
- [19] Nie, B.; Jin, C.; Zhong, W.; Ren, Q.; Zhang, Y.; Zhang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2818 (in Chinese).
(聂飏, 金传飞, 钟文和, 任青云, 张英俊, 张霁, 有机化学, **2017**, *37*, 2818.)
- [20] Gao, M.; Liu, H.; Lian, Y.; Gao, X.; Geng, Y.; Li, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 974 (in Chinese).
(高梦远, 刘洪涛, 连玉菲, 高欣丰, 耿云鹤, 李文燕, 有机化学, **2019**, *39*, 974.)
- [21] Ross, B. S.; Reddy, P. G.; Zhang, H. R.; Rachakonda, S.; Sofia, M. *J. J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8311.
- [22] Cho, A.; Zhang, L.; Xu, J.; Lee, R.; Butler, T.; Metobo, S.; Ak-toudianakis, V.; Lew, W.; Ye, H.; Clarke, M.; Doerfler, E.; Byun, D.; Wang, T.; Babusis, D.; Carey, A. C.; German, P.; Sauer, D.; Zhong, W.; Rossi, S.; Fenaux, M.; McHutchison, J. G.; Perry, J.; Feng, J.; Ray, A. S.; Kim, C. U. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1812.
- [23] Peng, Y.; Yu, W.; Li, E.; Kang, J.; Wang, Y.; Yang, Q.; Liu, B.; Zhang, J.; Li, L.; Wu, J.; Jiang, J.; Wang, Q.; Chang, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3661.
- [24] Li, E.; Wang, Y.; Yu, W.; Lv, Z.; Peng, Y.; Liu, B.; Li, S.; Ho, W.; Wang, Q.; Li, H.; Chang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 107.
- [25] Zhen, L.; Dai, L.; Wen, X.; Yao, L.; Jin, X.; Yang, X. W.; Zhao, W.; Yu, S. Q.; Yuan, H.; Wang, G.; Sun, H. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6077.
- [26] Alexandre, F. R.; Badaroux, E.; Bilello, J. P.; Bot, S.; Bouisset, T.; Brandt, G.; Cappelle, S.; Chapron, C.; Chaves, D.; Convard, T.; Counor, C.; Da Costa, D.; Dukhan, D.; Gay, M.; Gosselin, G.; Griffon, J. F.; Gupta, K.; Hernandez-Santiago, B.; La Colla, M.; Lioure, M. P.; Milhau, J.; Paparin, J. L.; Peyronnet, J.; Parsy, C.; Pierra Rouviere, C.; Rahali, H.; Rahali, R.; Salanson, A.; Seifer, M.; Serra, I.; Standring, D.; Surleraux, D.; Dousson, C. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4323.
- [27] Simmons, B. L.; Campos, K. R.; Klapars, A.; Stewart, A. J.; Mayes, B. A.; Maligres, P. E.; Hyde, A.; Silverman, S. M.; Zhong, Y.-L.; Moussa, A. M.; Baker, K.; Valkenburg, K. V. *WO 2016/064797*, **2016**.
- [28] Lawitz, E.; Gane, E.; Feld, J. J.; Buti, M.; Foster, G. R.; Rabinovitz, M.; Burnevich, E.; Katchman, H.; Tomasiewicz, K.; Lahser, F.; Jackson, B.; Shaughnessy, M.; Klopfer, S.; Yeh, W. W.; Robertson, M. N.; Hanna, G. J.; Barr, E.; Platt, H. L.; Investigators, C. B.-S. *J. Viral Hepatitis* **2019**, *26*, 1127.
- [29] Fu, M.; Ge, M.; Li, L.; Ding, J. *CN 2017105854435*, **2017**.
- [30] Yin, X.; Shi, S.; Tang, J.; Ma, G.; Wu, M. *CN 201710748054*, **2019**.
- [31] (a) Warren, T. K.; Jordan, R.; Lo, M. K.; Ray, A. S.; Mackman, R. L.; Soloveva, V.; Siegel, D.; Perron, M.; Bannister, R.; Hui, H. C.; Larson, N.; Strickley, R.; Wells, J.; Stuthman, K. S.; Van Tongeren, S. A.; Garza, N. L.; Donnelly, G.; Shurtleff, A. C.; Retterer, C. J.; Gharaibeh, D.; Zamani, R.; Kenny, T.; Eaton, B. P.; Grimes, E.; Welch, L. S.; Gomba, L.; Wilhelmsen, C. L.; Nichols, D. K.; Nuss, J. E.; Nagle, E. R.; Kugelman, J. R.; Palacios, G.; Doerfler, E.; Neville, S.; Carra, E.; Clarke, M. O.; Zhang, L.; Lew, W.; Ross, B.; Wang, Q.; Chun, K.; Wolfe, L.; Babusis, D.; Park, Y.; Stray, K. M.; Trancheva, I.; Feng, J. Y.; Barauskas, O.; Xu, Y.; Wong, P.; Braun, M. R.; Flint, M.; McMullan, L. K.; Chen, S.-S.; Fearn, R.; Swaminathan, S.; Mayers, D. L.; Spiropoulou, C. F.; Lee, W. A.; Nichol, S. T.; Cihlar, T.; Bavari, S. *Nature* **2016**, *531*, 381.
(b) Siegel, D.; Hui, H. C.; Doerfler, E.; Clarke, M. O.; Chun, K.; Zhang, L.; Neville, S.; Carra, E.; Lew, W.; Ross, B.; Wang, Q.; Wolfe, L.; Jordan, R.; Soloveva, V.; Knox, J.; Perry, J.; Perron, M.; Stray, K. M.; Barauskas, O.; Feng, J. Y.; Xu, Y.; Lee, G.; Rheingold, A. L.; Ray, A. S.; Bannister, R.; Strickley, R.; Swaminathan, S.; Lee, W. A.; Bavari, S.; Cihlar, T.; Lo, M. K.; Warren, T. K.; Mackman, R. L. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1648.
- [32] (a) Sheahan, T. P.; Sims, A. C.; Graham, R. L.; Menachery, V. D.; Gralinski, L. E.; Case, J. B.; Leist, S. R.; Pyrc, K.; Feng, J. Y.; Trantcheva, I.; Bannister, R.; Park, Y.; Babusis, D.; Clarke, M. O.; Mackman, R. L.; Spahn, J. E.; Palmiotti, C. A.; Siegel, D.; Ray, A. S.; Cihlar, T.; Jordan, R.; Denison, M. R.; Baric, R. S. *Sci. Transl. Med.* **2017**, *9*, eaal3653.
(b) de Wit, E.; Feldmann, F.; Cronina, J.; Jordanc, R.; Okumura, A.; Thomas, T.; Scott, D.; Cihlar, T.; Feldmann, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2020**, *117*, 6771.
(c) Sheahan, T. P.; Sims, A. C.; Leist, S. R.; Schäfer, A.; Won, J.; Brown, A. J.; Montgomery, S. A.; Hogg, A.; Babusis, D.; Clarke, M. O.; Spahn, J. E.; Bauer, L.; Sellers, S.; Porter, D.; Feng, J. Y.; Cihlar, T.; Jordan, R.; Denison, M. R.; Baric, R. S. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 222.
- [33] Mulangu, S.; Dodd, L. E.; Davey, R. T. Jr.; Tshiani Mbaya, O.; Proschan, M.; Mukadi, D.; Lusakibanza Manzo, M.; Nzolo, D.; Tshomba Oloma, A.; Ibanda, A.; Ali, R.; Coulibaly, S.; Levine, A. C.; Grais, R.; Diaz, J.; Lane, H. C.; Muyembe-Tamfum, J. J.; Group, P. W.; Sivahera, B.; Camara, M.; Kojan, R.; Walker, R.; Digheero-Kemp, B.; Cao, H.; Mukumbayi, P.; Mbala-Kingebeni, P.; Ahuka, S.; Albert, S.; Bonnett, T.; Crozier, I.; Duvenhage, M.; Prof-fitt, C.; Teitelbaum, M.; Moench, T.; Aboulhab, J.; Barrett, K.; Cahill, K.; Cone, K.; Eckes, R.; Hensley, L.; Herpin, B.; Higgs, E.; Ledgerwood, J.; Pierson, J.; Smolskis, M.; Sow, Y.; Tierney, J.; Sivapalasingam, S.; Holman, W.; Gettinger, N.; Vallee, D.; Nordwall, J.; Team, P. C. S. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 2293.
- [34] (a) Wang, M.; Cao, R.; Zhang, L.; Yang, X.; Liu, J.; Xu, M.; Shi, Z.; Hu, Z.; Zhong, W.; Xiao, G. *Cell Res.* **2020**, *30*, 269.
(b) Williamson, B. N.; Feldmann, F.; Schwarz, B.; Meade-White, K.; Porter, D. P.; Schulz, J.; van Doremalen, N.; Leighton, I.; Yinda, C. K.; Pérez-Pérez, L.; Okumura, A.; Lovaglio, J.; Hanley, P. W.; Saturday, G.; Bosio, C. M.; Anzick, S.; Barbican, K.; Cihlar, T.; Martens, C.; Scott, D. P.; Munster, V. J.; de Wit, E. *Nature* **2020**, *585*, 273.
(c) For a review, see: Amirian, E. S.; Levy, J. K. *One Health* **2020**, *9*, 100128.
- [35] Grein, J.; Ohmagari, N.; Shin, D.; Diaz, G.; Asperges, E.; Castagna, A.; Feldt, T.; Green, G.; Green, M. L.; Lescuré, F. X.; Nicastri, E.; Oda, R.; Yo, K.; Quiros-Roldan, E.; Studemeister, A.; Redinski, J.; Ahmed, S.; Bernett, J.; Chelliah, D.; Chen, D.; Chihara, S.; Cohen, S. H.; Cunningham, J.; D'Arminio Monforte, A.; Ismail, S.; Kato, H.; Lapadula, G.; L'Her, E.; Maeno, T.; Majumder, S.; Massari, M.; Mora-Rillo, M.; Mutoh, Y.; Nguyen, D.; Verweij, E.; Zoufaly, A.; Osinusi, A. O.; DeZure, A.; Zhao, Y.; Zhong, L.; Chokkalingam, A.; Elboudwarej, E.; Telep, L.; Timbs, L.; Henne, I.; Sellers, S.; Cao, H.; Tan, S. K.; Winterbourne, L.; Desai, P.; Mera, R.; Gaggar, A.; Myers, R. P.; Brainard, D. M.; Childs, R.; Flanagan, T. N. *Engl. J. Med.* **2020**, doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
- [36] Goldman, J. D.; Lye, D. C. B.; Hui, D. S.; Marks, K. M.; Bruno, R.; Montejano, R.; Spinner, C. D.; Galli, M.; Ahn, M. Y.; Nahass, R. G.; Chen, Y. S.; SenGupta, D.; Hyland, R. H.; Osinusi, A. O.; Cao, H.; Blair, C.; Wei, X.; Gaggar, A.; Brainard, D. M.; Towner, W. J.; Muñoz, J.; Mullane, K. M.; Marty, F. M.; Tashima, K. T.; Diaz, G.; Subramanian, A. N. *Engl. J. Med.* **2020**, doi: 10.1056/NEJMoa-2015301.
- [37] Hinton, D. M. *Veklury (remdesivir) EUA Letter of Authorization*, <https://www.fda.gov/media/137564/download>, US Food & Drug Administration, accessed October 2nd, **2020**.
- [38] *Report on the Special Authorization of Veklury* (in Japanese), <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000631266.pdf>, Ministry of Health, Labour and Welfare, accessed October 2nd, **2020**.
- [39] Wang, Y.; Zhang, D.; Du, R.; Du, R.; Zhao, J.; Jin, Y.; Fu, S.; Gao, L.; Cheng, Z.; Lu, Q.; Hu, Y.; Luo, G.; Wang, K.; Lu, Y.; Li, H.; Wang, S.; Ruan, S.; Yang, C.; Mei, C.; Wang, Y.; Ding, D.; Wu, F.

- Tang, X.; Ye, X.; Ye, Y.; Liu, B.; Yang, J.; Yin, W.; Wang, A.; Fan, G.; Zhou, F.; Liu, Z.; Gu, X.; Xu, J.; Shang, L.; Zhang, Y.; Cao, L.; Guo, T.; Wan, Y.; Qin, H.; Jiang, Y.; Jaki, T.; Hayden, F. G.; Horby, P. W.; Cao, B.; Wang, C. *Lancet* **2020**, 395, 1569.
- [40] Beigel, J. H.; Tomashek, K. M.; Dodd, L. E.; Mehta, A. K.; Zingman, B. S.; Kalil, A. C.; Hohmann, E.; Chu, H. Y.; Luetkemeyer, A.; Kline, S.; Lopez de Castilla, D.; Finberg, R. W.; Dierberg, K.; Tapson, V.; Hsieh, L.; Patterson, T. F.; Paredes, R.; Sweeney, D. A.; Short, W. R.; Touloumi, G.; Lye, D. C.; Ohmagari, N.; Oh, M.; Ruiz-Palacios, G. M.; Benfield, T.; Fätkenheuer, G.; Kortepeter, M. G.; Atmar, R. L.; Creech, C. B.; Lundgren, J.; Babiker, A. G.; Pett, S.; Neaton, J. D.; Burgess, T. H.; Bonnett, T.; Green, M.; Makowski, M.; Osinusi, A.; Nayak, S.; Lane, H. C. *N. Engl. J. Med.* **2020**, doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- [41] For a full list of ongoing clinical trials, see: Eastman, R. T.; Roth, J. S.; Brimacombe, K. R.; Simeonov, A.; Shen, M.; Patnaik, S.; Hall, M. D. *ACS Cent. Sci.* **2020**, 6, 672.
- [42] Vieira, T.; Stevens, A. C.; Chtchemelinine, A.; Gao, D.; Badalov, P.; Heumann, L. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, Articles ASAP, doi: 10.1021/acs.oprd.0c00172.
- [43] Simmons, B.; Liu, Z.; Klapars, A.; Bellomo, A.; Silverman, S. M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2218.
- [44] Wang, H.; Zhang, D.; Yang, Z. *CN 2016105990204*, **2017**.
- [45] McCabe Dunn, J. M.; Reibarkh, M.; Sherer, E. C.; Orr, R. K.; Ruck, R. T.; Simmons, B.; Bellomo, A. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 2804.
- [46] Orr, R. K.; McCabe Dunn, J. M.; Nolting, A.; Hyde, A. M.; Ashley, E. R.; Leone, J.; Sirota, E.; Jurica, J. A.; Gibson, A.; Wise, C.; Oliver, S.; Ruck, R. T. *Green Chem.* **2018**, 20, 2519.
- [47] Xiang, D. F.; Bigley, A. N.; Desormeaux, E.; Narindoshvili, T.; Raushel, F. M. *Biochemistry* **2019**, 58, 3204.
- [48] Pertusati, F.; McGuigan, C. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8070.
- [49] Tran, K.; Beutner, G. L.; Schmidt, M.; Janey, J.; Chen, K.; Rosso, V.; Eastgate, M. D. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4994.
- [50] DiRocco, D. A.; Ji, Y.; Sherer, E. C.; Klapars, A.; Reibarkh, M.; Dropinski, J.; Mathew, R.; Maligres, P.; Hyde, A. M.; Limanto, J.; Brunskill, A.; Ruck, R. T.; Campeau, L. C.; Davies, I. W. *Science* **2017**, 356, 426.
- [51] (a) Zhang, Z.; Xie, F.; Jia, J.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15939.
(b) Liu, S.; Zhang, Z.; Xie, F.; Butt, N. A.; Sun, L.; Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 329.
- [52] Cini, E.; Barreca, G.; Carcone, L.; Manetti, F.; Rasparini, M.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2622.

(Cheng, F.)