



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91110831.9

[51]Int.Cl⁶

[45]授权公告日 1996 年 2 月 7 日

C07D473 / 18

[24]颁证日 95.10.22

[21]申请号 91110831.9

[22]申请日 91.10.18

[30]优先权

[32]90.10.18[33]US[31]599,568

[73]专利权人 E·R斯奎布父子公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 R·萨勒 W·A·斯卢萨奇克

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

C07D239 / 46

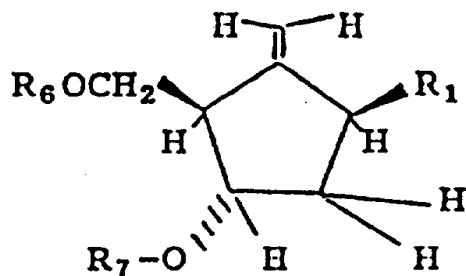
代理人 罗才希

权利要求书 5 页 说明书 94 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备羟甲基(亚甲基环戊基)嘌呤和嘧啶的方法

[57]摘要

具有下式的化合物及其药物上可接受的盐的制备方法,

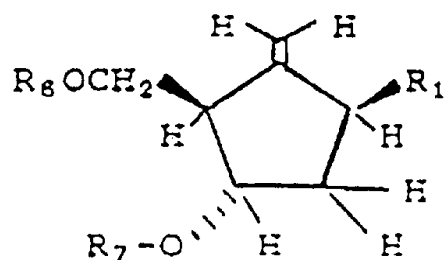


其中 R₁、R₆ 和 R₇ 的定义及该方法包括的步骤详见说明书。

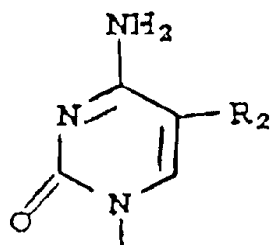
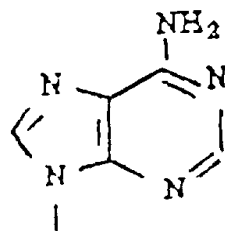
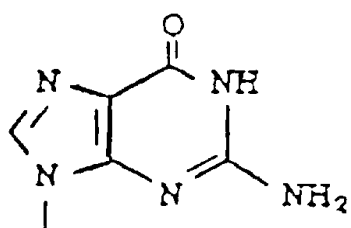
上述化合物及其药学上可接受的盐具有抗病毒活性。

权 利 要 求 书

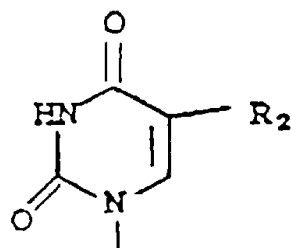
1. 制备下式化合物或其药物上可接受的盐的方法,



其中 R_1 是:

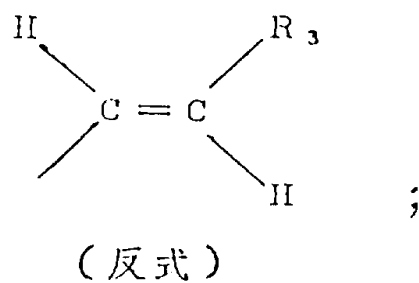


或



;

R_2 是氢、甲基、碘 或

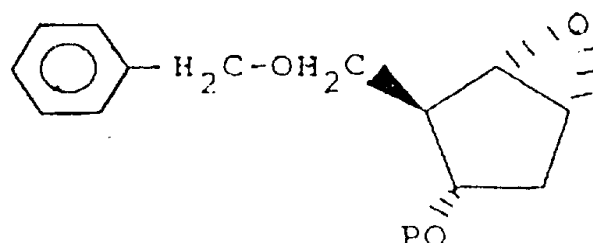


R_3 是氯、溴 或 碘 ; 以及

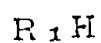
R_6 和 R_7 分别为氢,

该方法包括:

a). 将下式化合物:

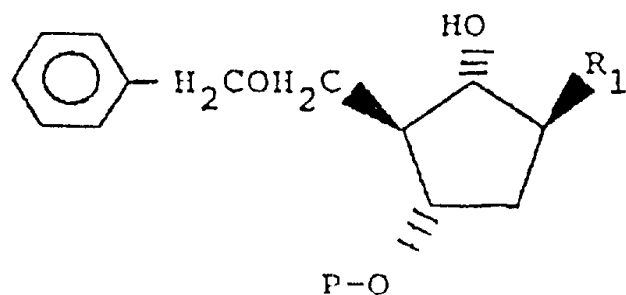


其中 P 是保护基如苄基、三苯甲基、取代的三苯甲基或甲硅烷基,
与被任意保护的下列化合物:



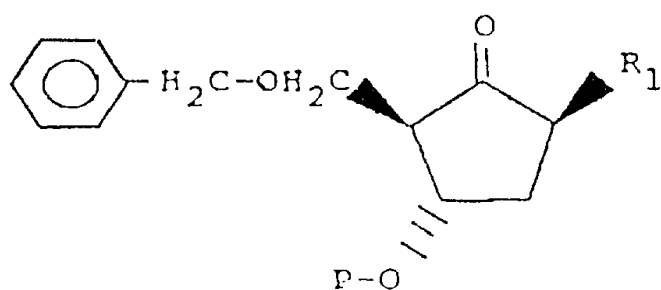
其中 R_1 的定义同上;

反应得到中间体:



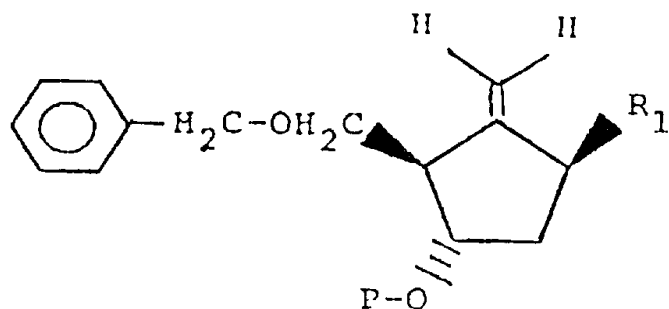
其中 R_1 和 P 的定义同上;

b). 将步骤(a) 的中间体氧化得到下式中间体:



其中 R_1 和 P 的定义同上;

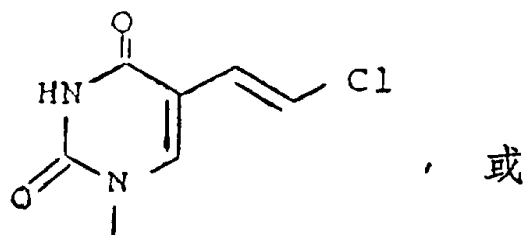
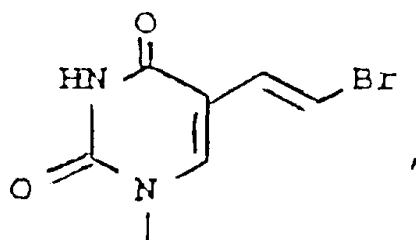
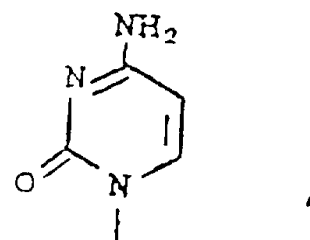
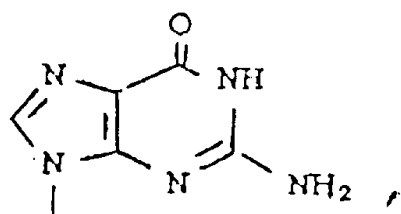
c). 将步骤 (b) 的中间体与甲基化试剂反应得到下式中间
体:



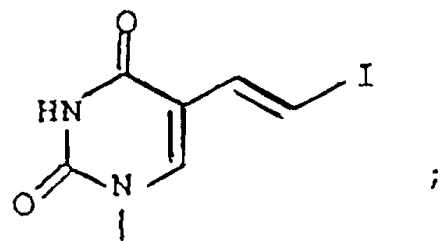
其中 R_1 和P 的定义同上;

a). 除去苄基保护基、保护基P 和在 R_1 中的任意保护基得到所需的最终产物。

2. 根据权利要求1 的方法, 其中原料化合物和反应产物 中的 R_1 是:



或

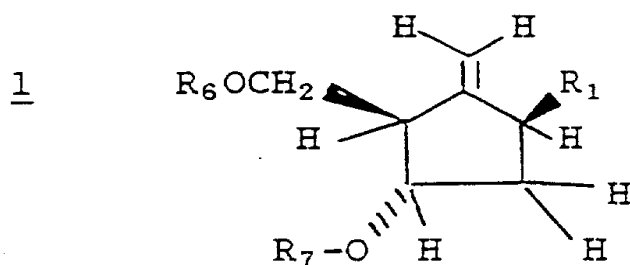


R₆ 和 R₇ 均为氢。

制备羟甲基（亚甲基环戊基）嘌呤 和嘧啶的方法

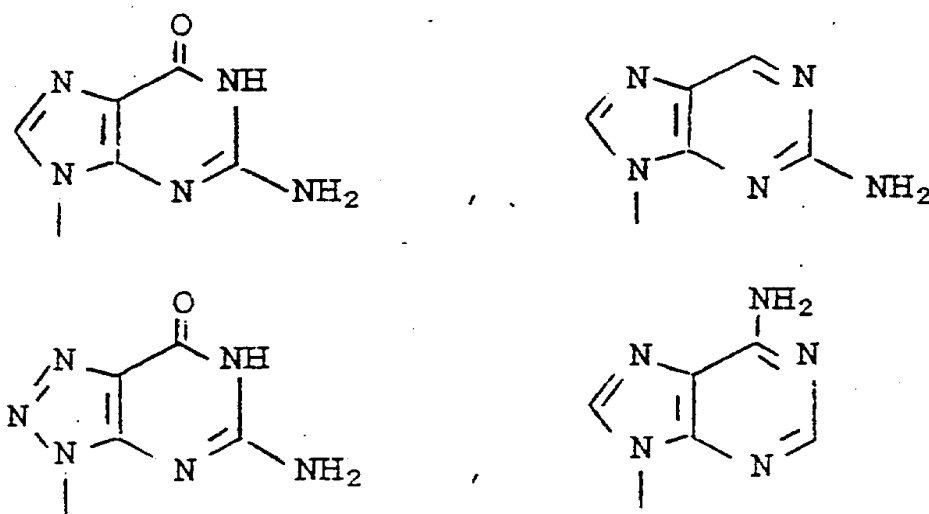
本申请是1990年10月18日申请，申请号为599，
568的申请的部分继续。

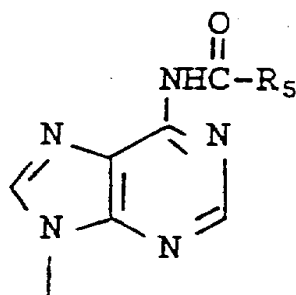
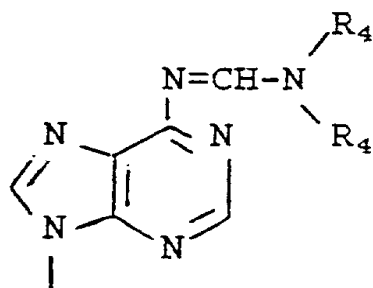
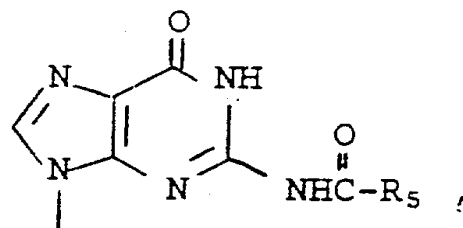
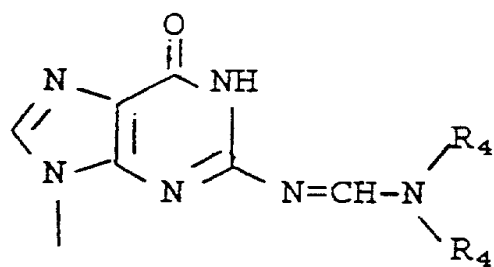
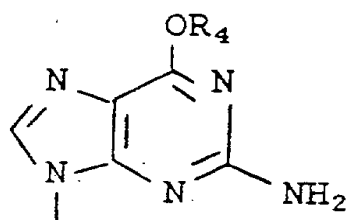
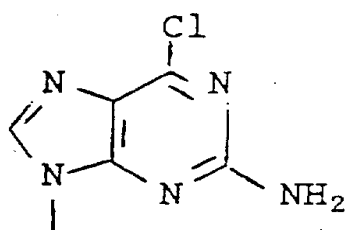
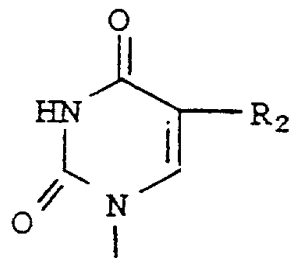
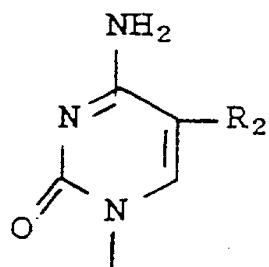
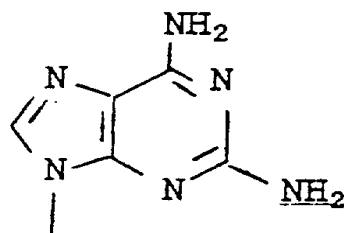
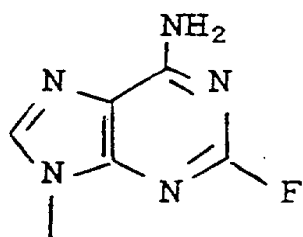
具有下式的化合物及其药物上可接受的盐表现出抗病毒活性。

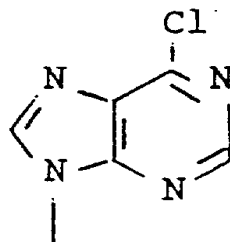
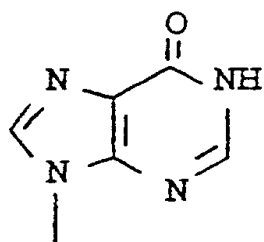


在式1和整个说明书中，符号定义如下：

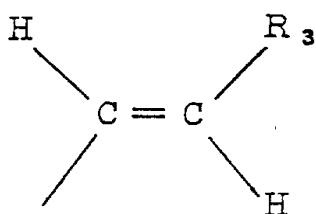
R_1 是：





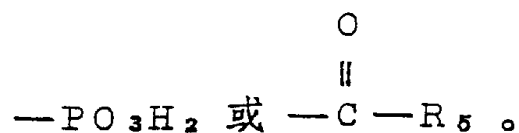


其中 R_2 是氟、氯、溴、碘、氢、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基、2-氯乙基、乙炔基、或

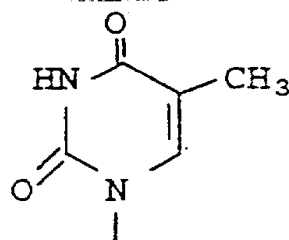
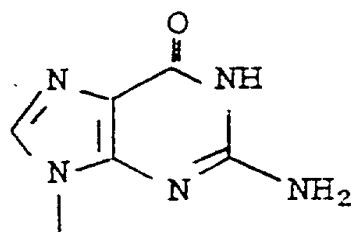


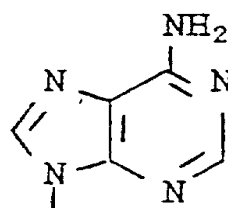
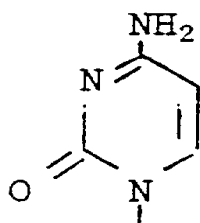
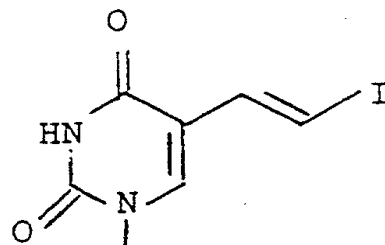
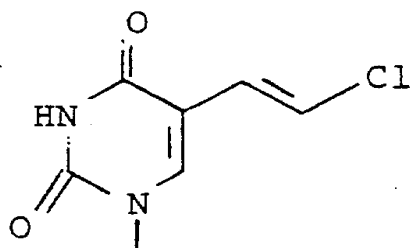
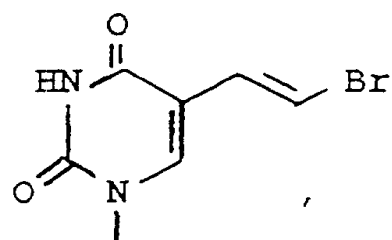
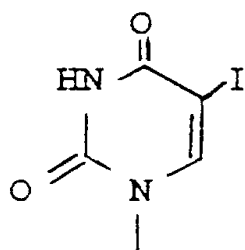
(反式)

其中 R_3 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基； R_4 是烷基； R_5 是氢、烷基、取代的烷基、或芳基；以及 R_6 和 R_7 分别为氢、

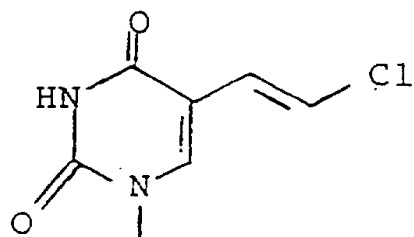
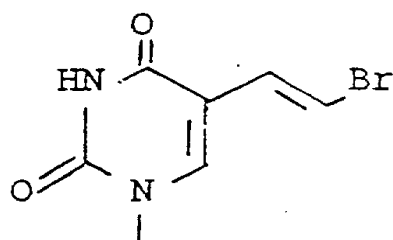
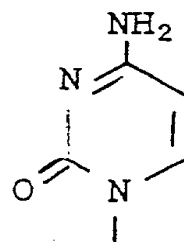
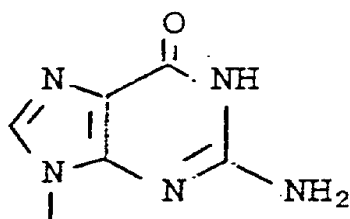


优选的式 I 化合物是当 R_1 为下列基团时的化合物：

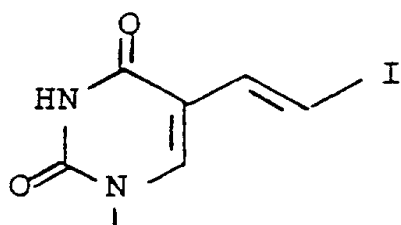




最优的式 1 化合物是当 R_1 为下列基团时的化合物:

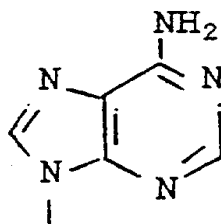
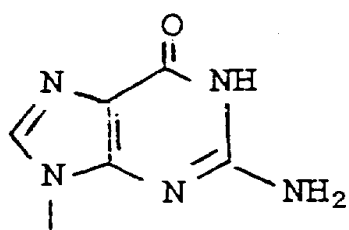


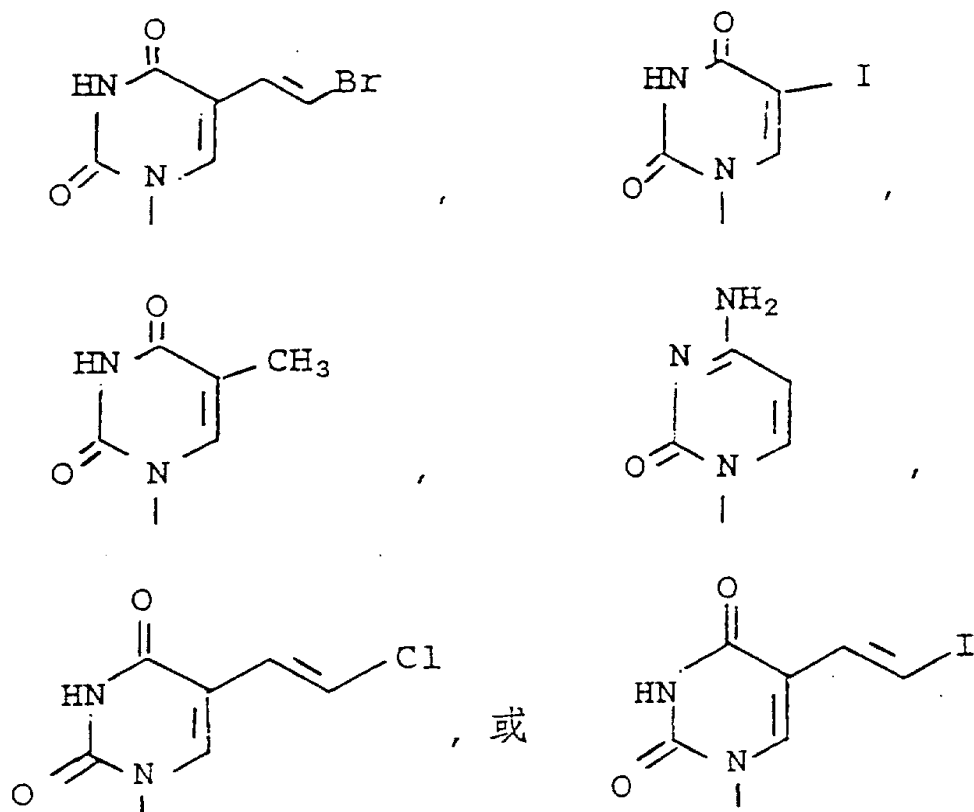
, 或



术语“烷基”是指直链和支链的基团，具有1至10个碳原子的基团是优选的。术语“取代的烷基”是指具有一个或多个，优选为1个取代基的烷基。优选的取代基是卤素、氨基、叠氮基、羟基、氰基、三烷基铵（其中每一个烷基具有1至6个碳原子），1至6个碳原子的烷氧基，芳基和羧基。术语“芳基”是指苯基和用一个、二个或三个取代基，优选为一个取代基取代的苯基。优选的取代基是1至6个碳原子的烷基，1至6个碳原子的烷氧基，卤素、三氟甲基、氨基、1至6个碳原子的烷基氨基、二烷基氨基，其中每一个烷基具有1至6个碳原子、硝基、氰基、2至11个碳原子的链烷酰氧基、羧基、氨基甲酰基和羟基。

式1化合物及其药物上可接受的盐为抗病毒剂，它们可用于治疗哺乳动物类如家畜（例如狗、猫、马等等）和人，以及禽类（例如小鸡和火鸡）的病毒感染。其中 R_1 为：





的式 I 化合物对一种或多种下列病毒是有效的：单纯性疱疹病毒 1 和 2，水痘带状疱疹病毒，巨细胞病毒和人体免疫缺陷病毒（HIV）。它们还被认为对各种其它 DNA 和还原病毒具有活性。

除了上述的以外，典型的 DNA 病毒还包括其它疱疹病毒（例如 Epstein—Barr 病毒，假性狂犬病病毒、人体疱疹病毒 6 等等），痘病毒（例如牛痘苗病毒、猴痘病毒和肌瘤病毒），乳头多瘤空泡病毒（例如乳头状瘤病毒），乙型肝炎病毒和腺病毒。除了上述的以外，典型的逆病毒还包括作用于人体逆病毒如人体 T—细胞淋巴瘤病毒 I 典型的还原病毒还包括作用于人体还原病毒如人体 T—细胞淋巴瘤病毒 I 和 II，以及作用于其它动物的还原病毒如猫白血病病毒，鼠白血病病毒和马传染性贫血病毒。所有的其它式 I 化合物被认为对一种或多种下列病毒具有活性：单纯性疱疹病毒 1 和 2，水痘带状疱疹病

毒，巨细胞病毒以及上述的还原病毒和其它DNA 病毒。

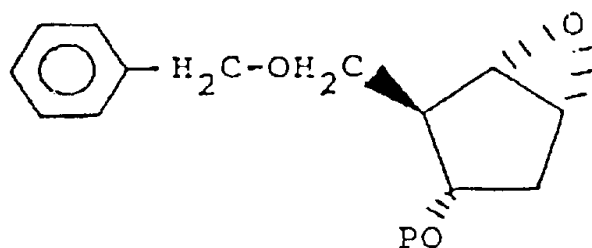
本发明的化合物可经肠胃外（例如通过静脉内、腹膜内或肌肉注射），口服或局部进行给药。

这些化合物可以以治疗传染病的有效量经口服或肠胃外给药。当然剂量要取决于感染的严重程度，但其可能是在约 1.0 至 50 mg / kg 体重范围内。所需剂量可以在合适的间隔每天给药几次。

对于眼睛或其它外部组织（例如口和皮肤）的传染病，这些组合物可以以软膏、乳膏、气雾剂、凝胶、粉剂、洗液、悬浮液或溶液（例如滴眼剂）形式局部施用于患者身体的感染部位。化合物在载体中的浓度自然将取决于感染的严重程度，但其可能是在约 0.1 至 7 % 重量范围内。

本发明化合物的制备方法，该方法包括以下步骤：

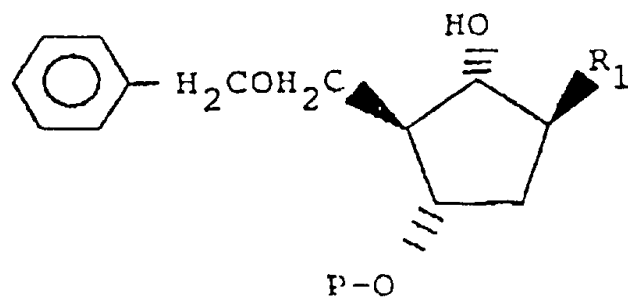
a). 将下式化合物：



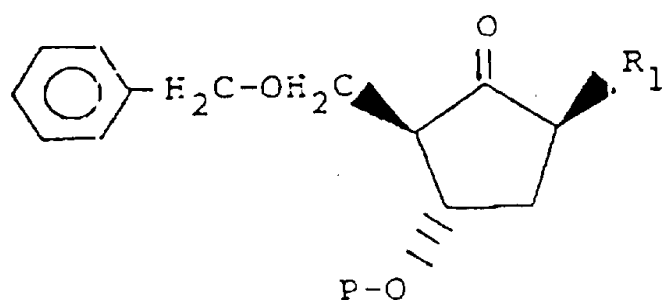
其中 P 是保护基如苄基、三苯甲基、取代的三苯甲基或甲硅烷基，与被任意保护的下式化合物：



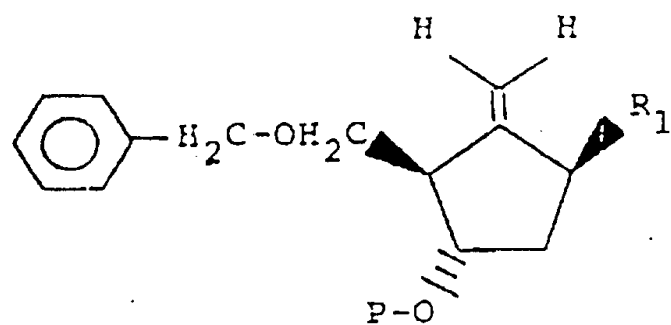
反应得到中间体：



b). 氧化步骤 (a) 的中间体得到中间体:

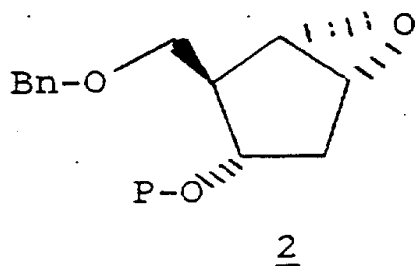


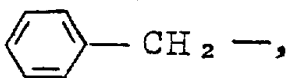
c). 将步骤 (b) 的中间体与甲基化试剂反应得到中间体:



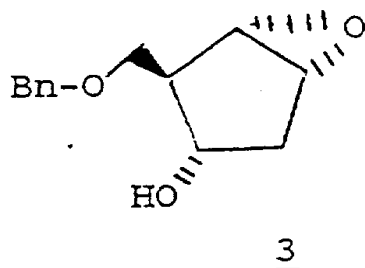
d). 除去苄基保护基、保护基P 和在R₁ 中的任意保护基得到所需的最终产物。

详细地讲, 本发明的化合物可由下式化合物来制备:



其中“Bn”是 , P 是保护基如苄基、三苯甲基、

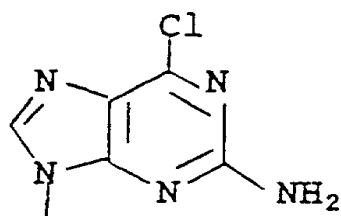
取代的三苯甲基（例如 4——甲氧基三苯甲基或 4，4'——二甲氧基三苯甲基）或甲硅烷基。术语甲硅烷基是指现有技术中公知的甲硅烷基保护基〔例如叔丁基二甲基甲硅烷基，叔丁基二苯基甲硅烷基，（三苯甲基）二甲基甲硅烷基，甲基二异丙基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基〕。用苄基溴和氢氧化钠保护已知的下式化合物中的羟基：



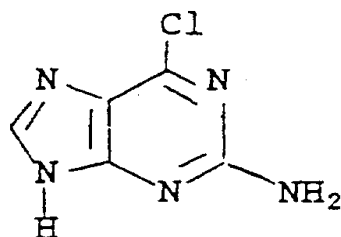
得到已知的式 2 化合物，其中 P 是苄基〔参见 K. Biggadike 等，J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1 549

（1988）〕。用现有技术中的已知方法可完成用三苯甲基、取代的三苯甲基或甲硅烷基的保护。

其中 R₁ 是：

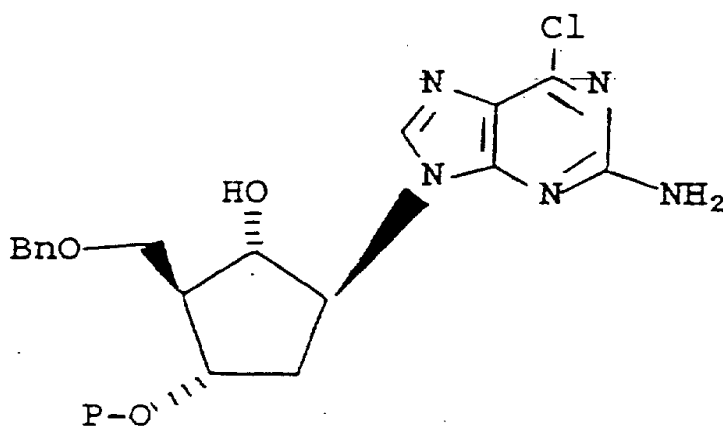


R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物，可通过将式 2 化合物与下式化合物：



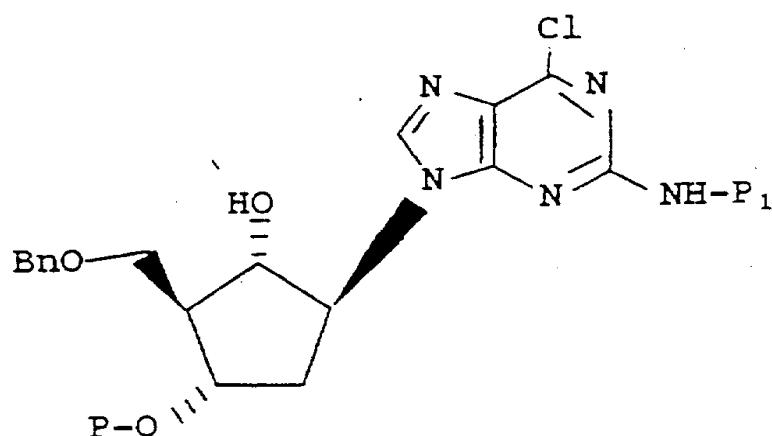
4

在碱如氢化锂、氢化钠或氢化钾存在下，于非质子极性溶剂如二甲基甲酰胺、二甲亚砜或环丁砜（四氢噻吩砜）中进行反应来制备。由此得到相应的下式化合物：



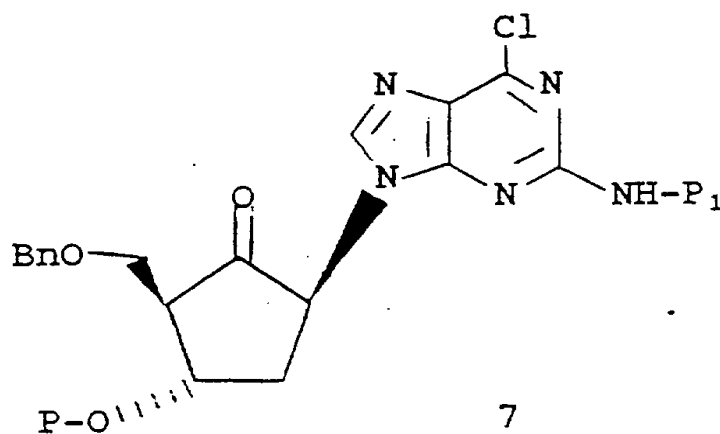
5

保护式5化合物中的氨基 ($-NH_2$) 得到下式化合物:



6

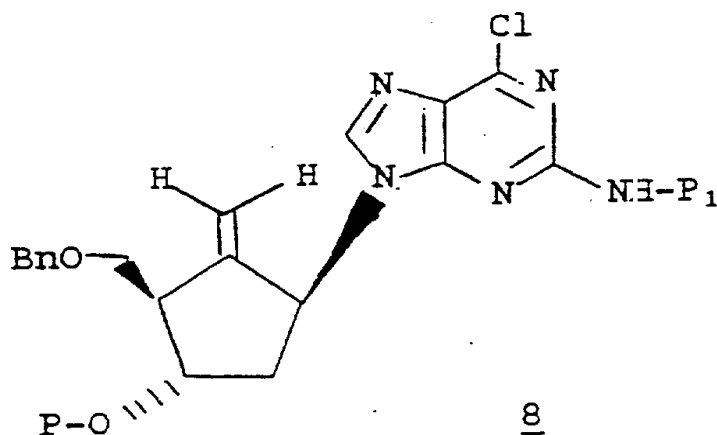
其中保护基 P₁ 可以是三苯甲基或取代的三苯甲基 (例如 4-甲氧基三苯甲基或 4,4'-二甲氧基三苯甲基)。该保护可在二氯甲烷中在三乙胺存在下 (以及任选地在 4-N,N-二甲基氨基吡啶存在下) 用三苯甲基氯或取代的三苯甲基氯处理式5化合物来完成。氧化式6化合物中的羟基得到下式化合物:



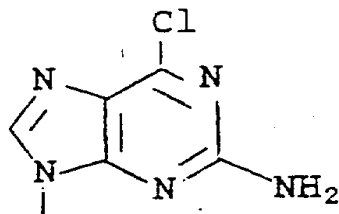
7

该氧化可采用现有技术中公知的方法来进行 (例如, 1,3-二环己基碳二亚胺/二甲亚砜/甲基膦酸的二氯甲烷或吡啶鎓重铬酸盐

溶液/二氯甲烷中的分子筛)，用亚甲基化试剂如锌/四氯化钛/二溴甲烷的二氯甲烷溶液/四氢呋喃或亚甲基三苯正膦处理式7化合物得到下式化合物：



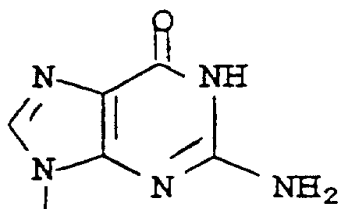
除去式8化合物中的保护基得到其中 R_1 是：



R_6 和 R_7 是氢的式1化合物。当保护基P和 P_1 是三苯甲基或取代的三苯甲基时，除去三苯甲基P和 P_1 可通过用无机酸的醇水溶液（例如盐酸的甲醇水溶液）或乙酸水溶液处理来完成。接着，用三氯化硼的二氯甲烷溶液处理可除去保护伯羟基的苄基。当保护基P是苄基， P_1 保护基是三苯甲基或取代的三苯甲基时，用无机酸的醇水溶液或乙酸水溶液处理可除去 P_1 保护基，用三氯化硼可除去苄基保护基。当保护基P是甲硅烷基， P_1 是三苯甲基或取代的三苯甲基时，

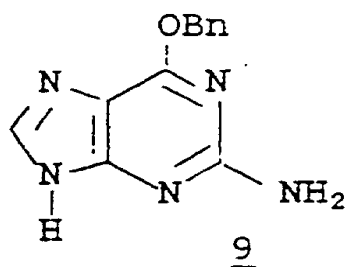
可用氟化物离子（例如氟化四丁铵的四氢呋喃溶液）处理首先除去甲硅烷基。接着，用无机酸的醇水溶液或乙酸水溶液处理可除去P₁保护基，然后用三氯化硼处理可除去保护伯醇基的苄基。另一方法是：可首先除去P₁保护基，然后除去甲硅烷基保护基P，最后除去保护伯醇的苄基。

式1化合物（其中R₁是：

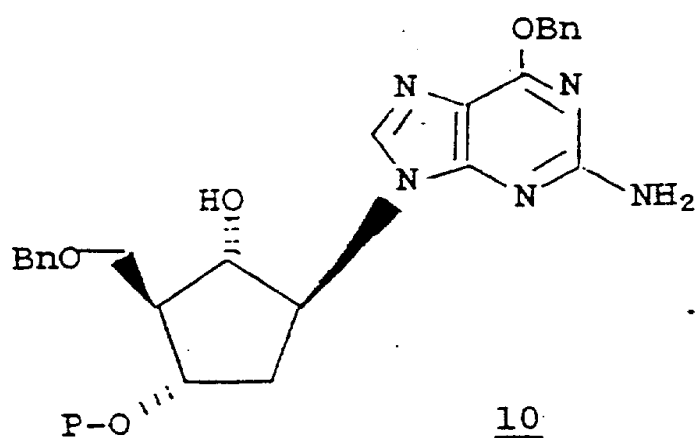


R₆和R₇是氢）的制备如下：

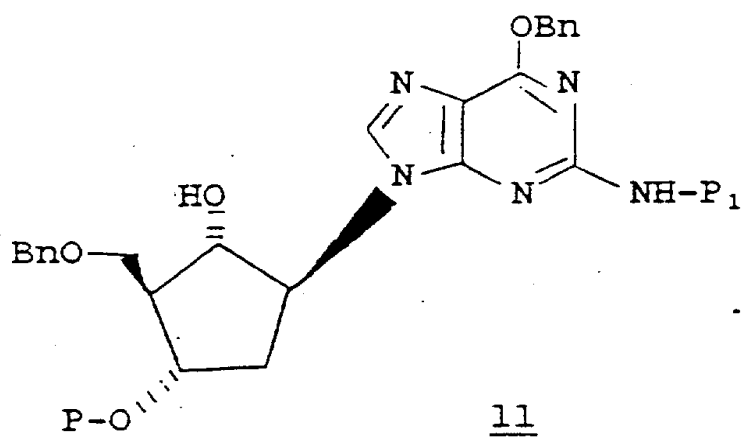
按类似用于制备式5化合物的方法，将式2化合物与下式化合物：



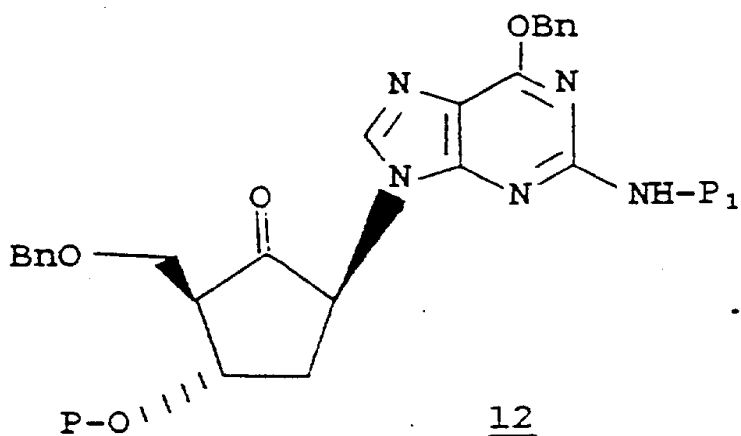
进行反应得到下式化合物：



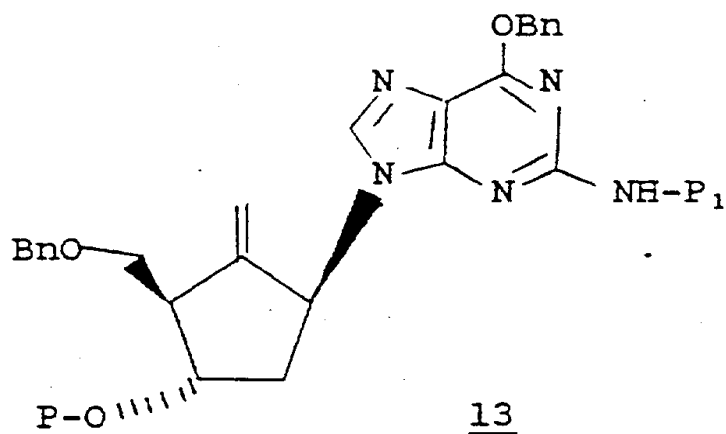
按照类似用于制备式 6 化合物的方法，保护式 10 化合物中的氨基 ($-NH_2$) 得到下式化合物：



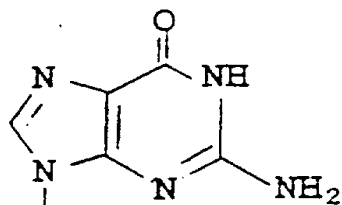
在类似用于制备式 7 化合物的条件下，氧化式 11 化合物中的醇基得到下式化合物：



在类似用于制备式 8 化合物的条件下，亚甲基化式 12 化合物中的酮基得到下式化合物：



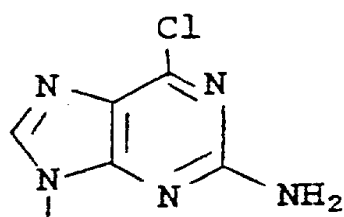
最后，除去式 13 化合物的保护基得到其中 R_1 是：



R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物。

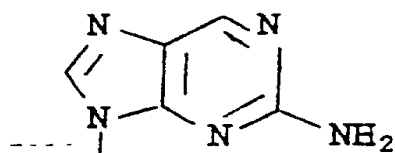
当保护基 P 和 P_1 是三苯甲基或取代的三苯甲基时，除去三苯甲基和嘌呤 O -苄基保护基可通过用无机酸的醇水溶液（例如盐酸的甲醇水溶液）处理来完成。接着，用三氯化硼的二氯甲烷溶液处理可除去保护伯羟基的苄基。当保护基 P 是苄基， P_1 保护基是三苯甲基或取代的三苯甲基时，可用无机酸的醇水溶液处理首先除去 P_1 保护基和嘌呤 O -苄基保护基。接着，用三氯化硼处理可除去保护醇基的苄基。当保护基 P 是甲硅烷基， P_1 是三苯甲基或取代的三苯甲基时，可用氟化物离子（例如氟化四丁铵的四氢呋喃溶液）处理首先除去甲硅烷基，接着，用无机酸的醇水溶液处理可除去 P_1 保护基和嘌呤 O -苄基保护基。最后用三氯化硼处理可除去保护伯醇的苄基。另一方法是：可首先除去 P_1 和嘌呤 O -苄基保护基，然后除去甲硅烷基保护基 P ，最后除去保护伯醇的苄基。

另一方法，该化合物可由其中 R_1 是：

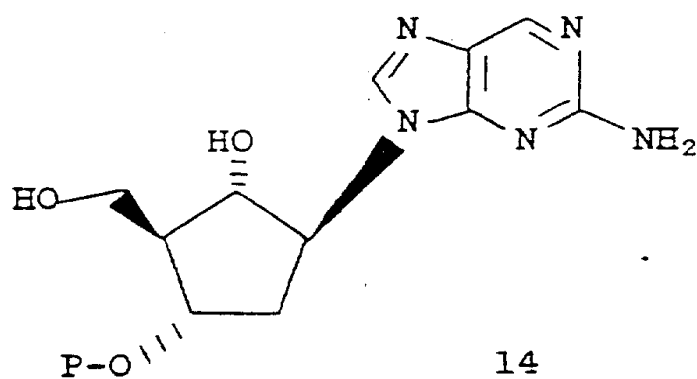


R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物，通过用酸水溶液（例如盐酸水溶液）水解其氯基来制备。

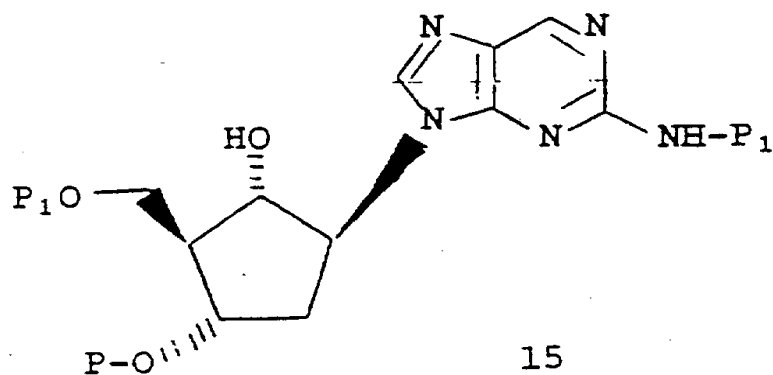
其中 R_1 是：



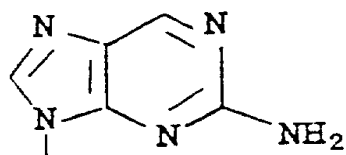
R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物，可由其中 P 是甲硅烷基（例如叔丁基二苯基甲硅烷基）的式 5 化合物来制备。氢解该化合物（例如在甲醇中的甲酸铵和钨/碳；在乙醇中的氢氧化钨/碳和环己烯；或钨/碳，氢和乙醇）使其氯基还原并除去伯羟基上的苄基保护基得到下式化合物：



通过在三乙胺和 4-N, N-二甲基氨基吡啶存在下与三苯甲基氯或取代的三苯甲基氯的二氯甲烷溶液反应保护式 14 化合物中的伯羟基和氨基（ $-NH_2$ ）得到下式化合物：



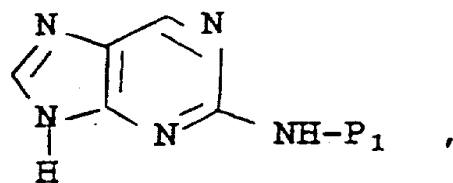
其中 R_1 基团是三苯甲基或取代的三苯甲基。分别在类似用于制备式 7 和 8 化合物的条件下，依次氧化和亚甲基化式 15 化合物，接着除去保护基得到其中 R_1 是：



R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物。

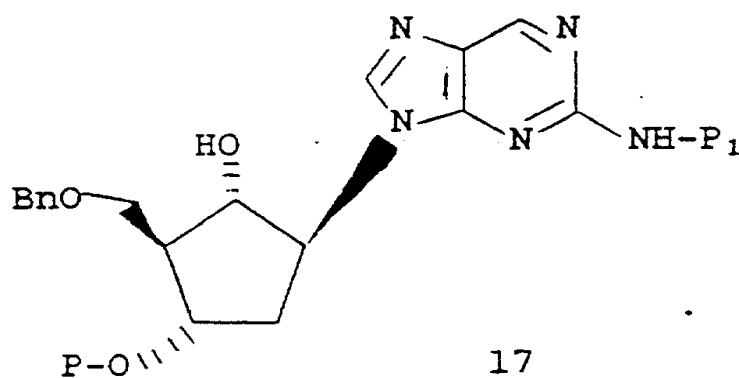
可用氟化物离子（例如氟化四丁铵的四氢呋喃溶液）处理首先除去甲硅烷基保护基 P ，然后用无机酸的醇水溶液（例如盐酸的甲醇水溶液）或乙酸水溶液处理可除去三苯甲基保护基 P_1 。另一方法是：可首先除去三苯甲基保护基 P_1 ，然后除去甲硅烷基保护基 P 。

另一方法，在类似用于制备式 5 化合物的条件下，将下式化合物：



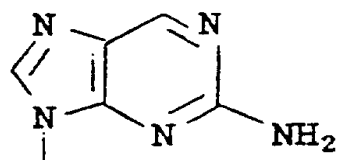
16

其中 P_1 是三苯甲基或取代的三苯甲基，
与式 2 化合物反应得到下式化合物：



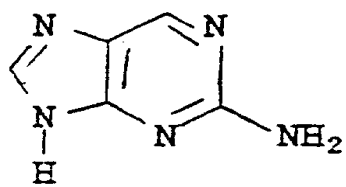
17

分别在类似用于制备式 7 和 8 化合物的条件下，依次氧化和亚甲基化式 17 化合物，接着除去保护基得到其中 R_1 是：



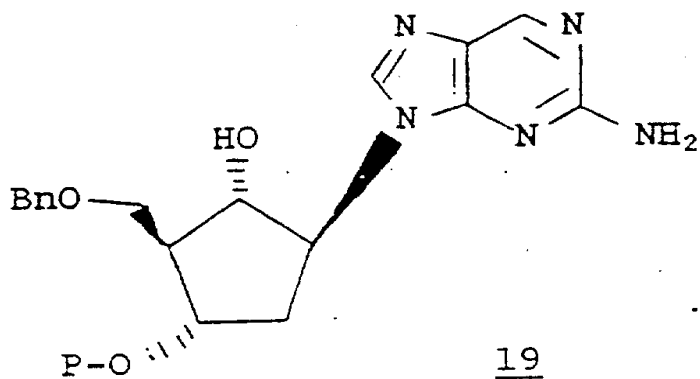
R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物。

另一方法，将下式化合物：



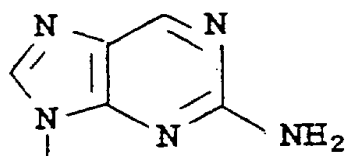
18

与式 2 化合物反应得到下式化合物:



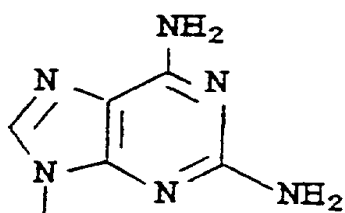
19

用三苯甲基或取代的三苯甲基保护其氨基 ($-NH_2$) 得到式 17 化合物, 然后可将其转化 (如上所述) 为其中 R_1 是:



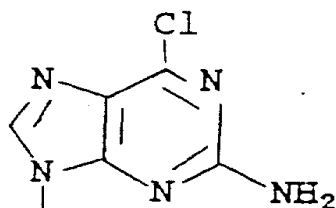
R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物。

其中 R_1 是:



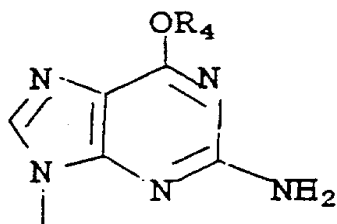
R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物，可用现有技术中已知的方法由式 8 化合物来制备。例如，当用热的氨甲醇溶液处理式 8 化合物（其中 P 是保护基如苄基、甲硅烷基、三苯甲基或取代的三苯甲基， P_1 是三苯甲基或取代的三苯甲基）时，其氯基将被氨基所取代。然后，可按照现有技术中已知的方法除去保护基。

另一方法，该式 1 化合物可用现有技术中已知的方法，由式 1 化合物（其中 R_1 是：

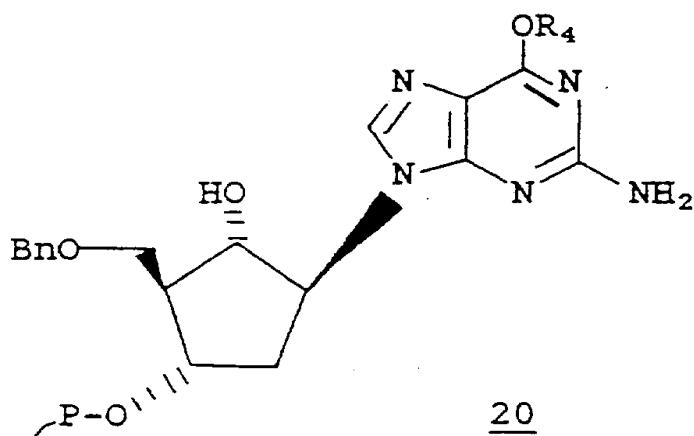


R_6 和 R_7 是氢）来制备。（参见如 J. C. Martin, 等, J. Med. Chem. 28, 358 (1985)）。

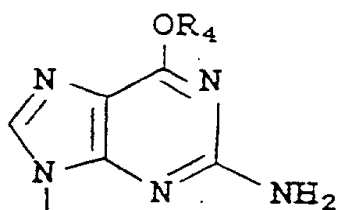
式 1 化合物（其中 R_1 是：



R₆ 和 R₇ 是氢) 的制备是通过用醇钠处理式 5 化合物得到下式化合物:

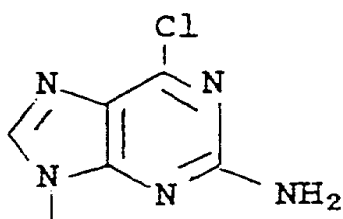


保护其氨基, 氧化并且亚甲基化 (按照类似用于制备化合物 6、7 和 8 的方法), 接着除去保护基得到其中 R₁ 是:



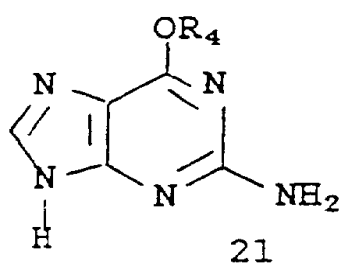
R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物。

另一方法, 该式 1 化合物可用现有技术中已知的方法, 由式 1 化合物 (其中 R₁ 是:



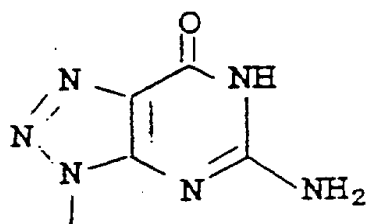
R₆ 和 R₇ 是氢) 来制备。参见: 如 J. F. Gerster 等, J. Amer. Chem. Soc., 87, 3752 (1965); K. K. Ogilvie, 等., Can. J. Chem., 62, 2702 (1984); M. R. Harnden, 等., J. Med. Chem., 30, 1636 (1987)。

另一方法, 该式 1 化合物可用类似用于制备化合物 5、6、7 和 8 的方法, 由下式化合物:

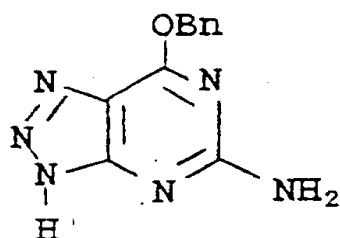


和式 2 化合物, 并接着除去保护基来制备。式 21 化合物可用现有技术中已知的方法由式 4 化合物来制备 (例如参见 W. A. Bowles 等, J. Med. Chem., 6, 471 (1963); M. MacCoss 等, Tetrahedron Lett., 26, 1815 (1985))。

式 1 化合物 (其中 R₁ 是:



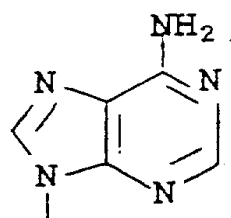
R₆ 和 R₇ 是氢) 可按照类似用于制备化合物 10、11、12 和 13 的方法, 由式 2 化合物和下式化合物:



22

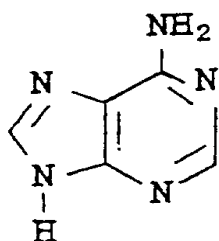
并接着除去保护基来制备。

式 1 化合物 (其中 R₁ 是:



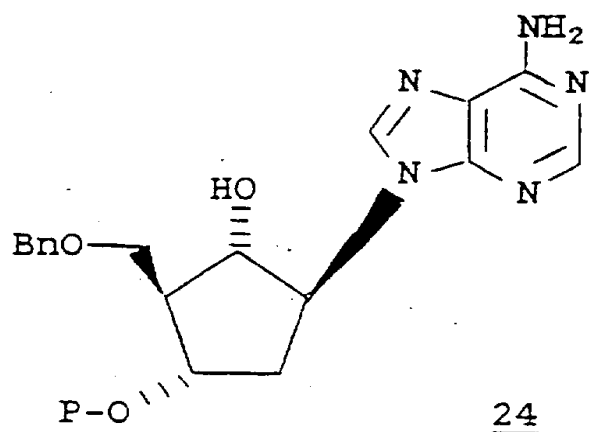
R₆ 和 R₇ 是氢) 的制备如下:

按照类似用于制备式 5 化合物的方法, 将下式化合物:

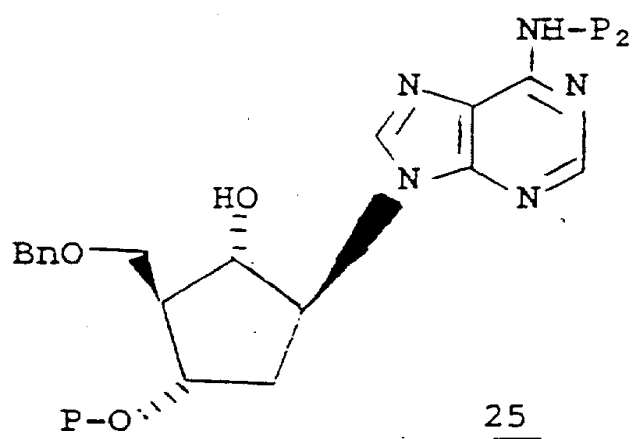


23

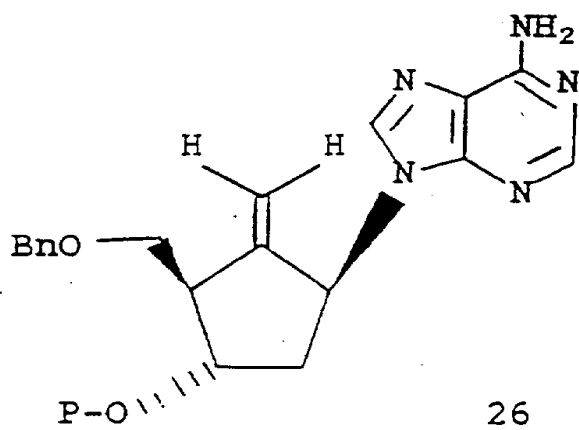
与式 2 化合物反应得到下式化合物：



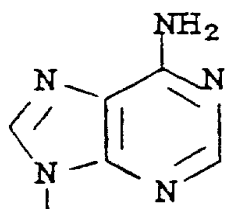
用酰基 P_2 (如乙酰基) 选择性地保护式 24 化合物中的氨基 ($-NH_2$) 得到下式化合物。



例如参见 G. S. Ti 等, J. Amer. Chem. Soc., 104, 1316 (1982)。按照类似用于制备化合物 7 和 8 的方法, 氧化式 25 化合物并接着用锌/四氯化钛/二溴甲烷处理得到下式化合物:

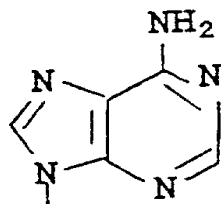


除去该化合物的保护基得到其中 R_1 是:



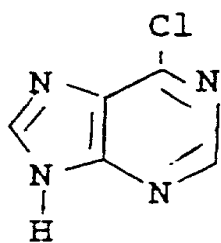
R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物。

另一方法, 按照类似用于制备化合物 7 和 8 的方法, 氧化式 25 化合物并接着用亚甲基三苯正膦处理得到式 26 化合物其中氨基 ($-NH_2$) 还具有酰基保护基 P_2 。除去该化合物的保护基得到其中 R_1 是:



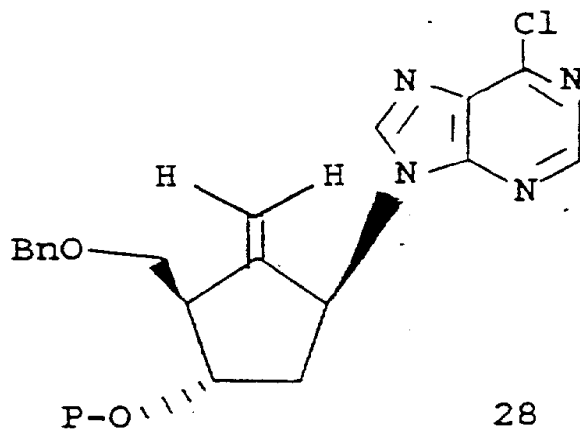
R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物。(可通过使用甲醇钠的甲醇溶液或氨的甲醇溶液来完成除去酰基保护基 P₂)。

另一方法, 该式 1 化合物可在类似用于制备式 5 化合物的条件下, 将下式化合物:



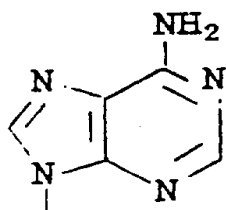
27

与式 2 化合物反应来制备。按照类似用于制备化合物 7 和 8 的方法, 依次氧化和亚甲基化得到下式化合物:



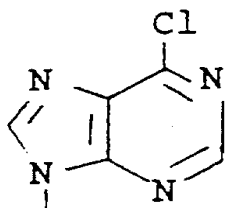
28

用热的氨的醇(如甲醇或乙醇)溶液处理式 28 化合物, 接着除去保护基得到其中 R₁ 是:



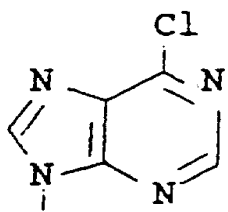
R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物。

另一方法，该式 1 化合物可用现有技术中已知的方法，由式 1 化合物（其中 R_1 是：



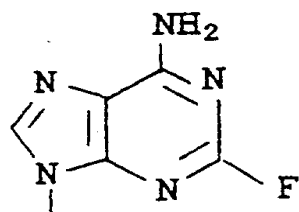
R_6 和 R_7 是氢）来制备。（例如参见 J. C. Martin 等，J. Med. Chem.，28，358（1985））。

式 1 化合物（其中 R_1 是：

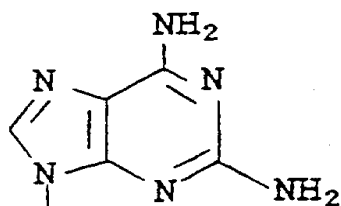


R_6 和 R_7 是氢）可通过除去式 28 化合物的保护基来制备。

式 1 化合物（其中 R_1 是：

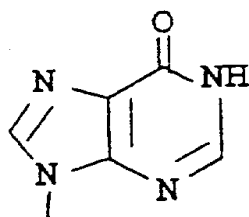


R₆ 和 R₇ 是氢) 可用下列已知方法由式 1 化合物 (其中 R₁ 是:

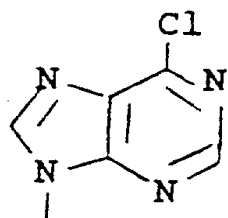


R₆ 和 R₇ 是氢) 来制备。例如参见 J. A. Montgomery 等, "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 1, W. W. Zorbach 和 R. S. Tipson, Eds., Interscience Publishers (John Wiley 和 Sons), N. Y. P. 205, 1968。

式 1 化合物 (其中 R₁ 是:

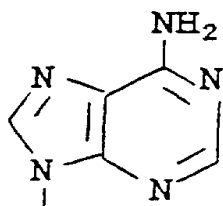


R₆ 和 R₇ 是氢), 可通过酸水解 (例如热的盐酸水溶液) 或碱水解 (例如氢氧化钠的甲醇水溶液) 式 1 化合物 (其中 R₁ 是:



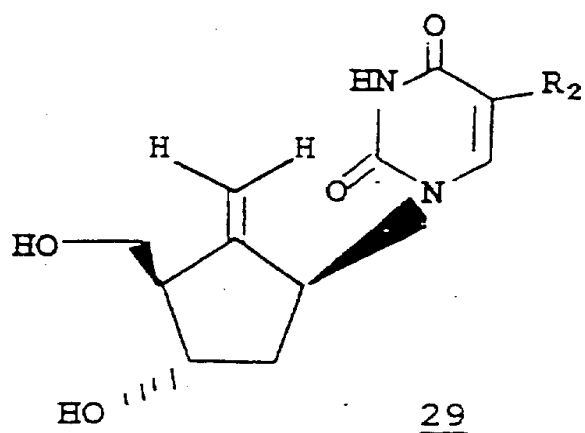
R₆ 和 R₇ 是氢) 来制备。

另一方法, 该式 1 化合物可按照现有技术中已知的方法, 用腺苷脱氨酶或亚硝酸处理式 1 化合物 (其中 R₁ 是:

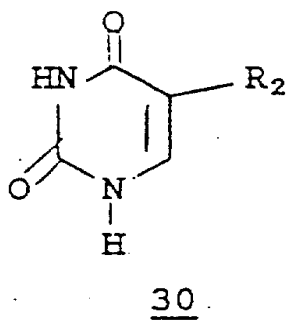


R₆ 和 R₇ 是氢) 来制备。(例如, 参见 M. J. Robins 等, J. Med. Chem., 27, 1486 (1984); K. K. Ogilvie 等, Can. J. Chem., 62, 241 (1984); I. Iwai 等, "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry" Vol. 1, W. W. Zorbach 和 R. S. Tipson, Eds., Interscience Publishers (John Wiley 和 Sons), N. Y., P. 135, 1968; R. E. Holmes 等, J. Amer. Chem. Soc., 86, 1242 (1964))。

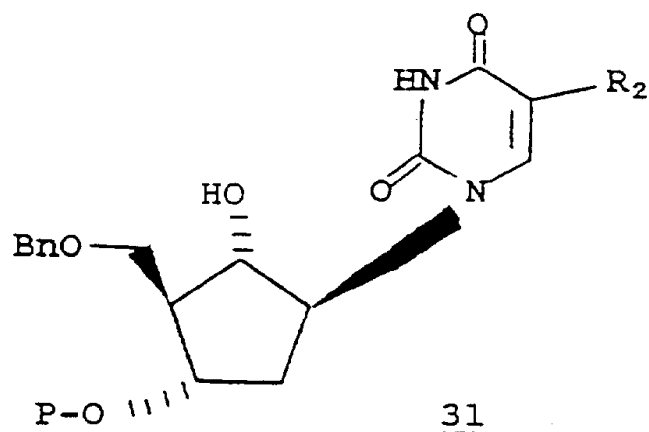
下式化合物:



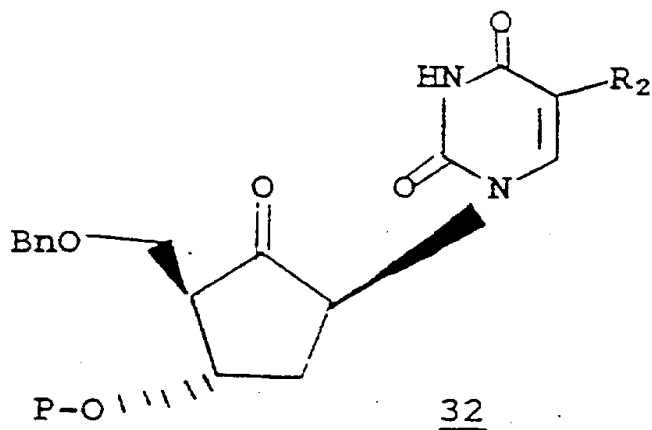
(其中 R_2 是氢、氟、甲基、乙基、正丙基、2-氯乙基或 2-氟乙基) 的制备是在碱如氢化锂、氢化钠或氢化钾存在下, 于非质子极性溶液如二甲基甲酰胺、二甲亚砜或环丁砜中, 将相应的下式化合物:



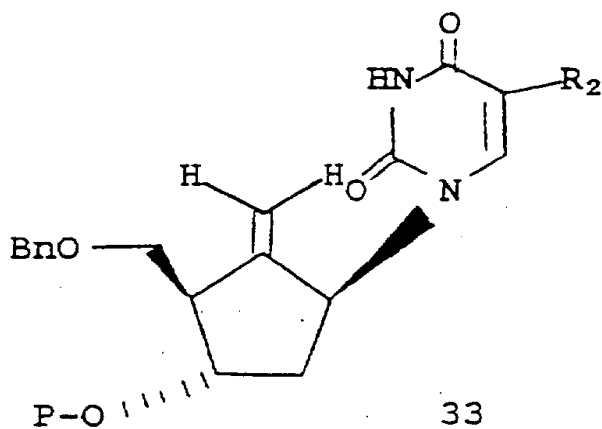
与式 2 化合物反应得到下式化合物:



用现有技术中已知的方法，氧化式 31 化合物中的羟基（例如，1, 3-二环己基碳二亚胺／二甲亚砆／甲基膦酸的二氯甲烷或吡啶铈重铬酸盐溶液／二氯甲烷中的分子筛）得到下式化合物：



用亚甲基化试剂如锌／四氯化钛／二溴甲烷的二氯甲烷溶液／四氢呋喃或亚甲基三苯正膦处理式 32 化合物得到下列化合物：



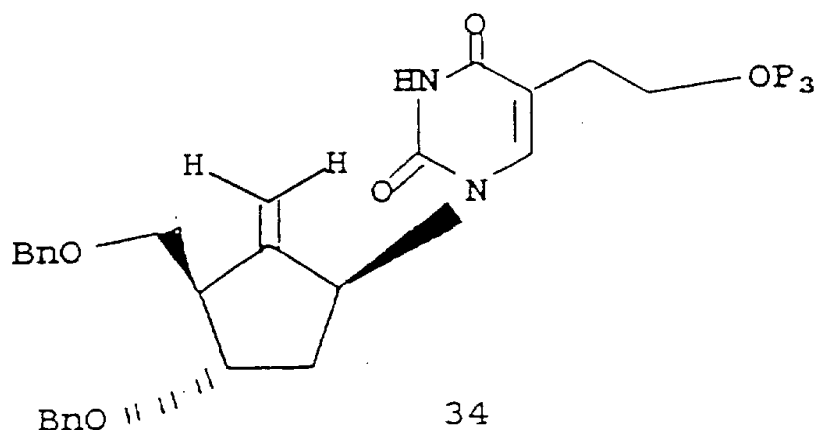
除去式 33 化合物的保护基得到相应的式 29 化合物。例如，当保护基 P 是苄基时，可用三氯化硼的二氯甲烷溶液处理除去两个苄基。当保护基 P 是三苯甲基或取代的三苯甲基时，可用乙酸水溶液或无机酸的醇水溶液（例如盐酸的甲醇水溶液）处理除去三苯甲基保护基，然后用三氯化硼处理可除去苄基保护基。当保护基 P 是甲硅烷基时，可用氟化物离子（例如氟化四丁铵的四氢呋喃溶液）来完成除去甲硅烷基保护基，然后用三氯化硼处理可除去苄基。另一方法是：可首先除去苄基，然后除去甲硅烷基。

式 30 化合物（其中 R_2 是 2-氯乙基或 2-氟乙基）可用现有技术中已知的方法来制备（H. Griengl 等，J. Med.，30 1199（1987）；J. Med. Chem.，28 1679（1985））。

其中 R_2 是氟的式 31 化合物还可按照现有技术中已知的方法，通过用三氟甲基次氟酸盐氟化相应的化合物 31（其中 R_2 是氢，保护基 P 是苄基、三苯甲基或取代的三苯甲基）来制备。例如参见 M. J. Robins 等，J. Amer. Chem. Soc.，93 5277

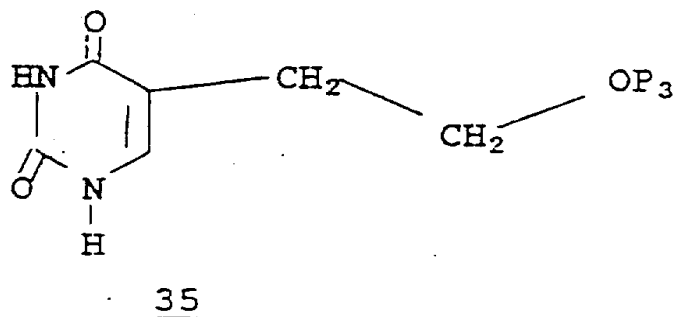
(1971); Chem. Commun., 18 (1972); T. S. Lin 等, J. Med. Chem., 26, 1691 (1983)。

式29化合物(其中 R_2 是2-氯乙基和2-氟乙基)还可由下式化合物来制备。



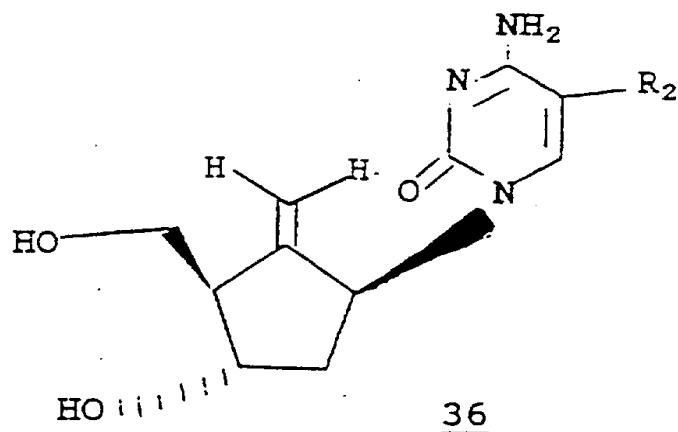
其中 P_3 是三苯甲基, 取代的三苯甲基或甲硅烷基保护基。除去 P_3 保护基得到式33化合物(其中 P 是苄基, R_2 是2-羟乙基)。用三苯基膦—四氯化碳处理该化合物, 接着用三氯化硼除去苄基保护基, 得到其中 R_2 是2-氯乙基的式29化合物。用三苯基膦/ N -溴丁二酰亚胺或三苯基膦/ N -溴丁二酰胺/碘化四丁铵代替三苯基膦/四氯化碳分别进行同样处理(例如参见H. Griengl 等, J. Med. Chem., 28, 1679 (1985))得到式33化合物(其中 P 是苄基, R_2 是2-溴乙基或2-碘乙基)。然后用氟化物离子处理, 接着除去苄基保护基, 得到其中 R_2 是2-氟乙基的式29化合物。另一方法是: 用二乙氨基三氟化硫处理式33化合物(其中 P 是苄基, R_2 是2-羟乙基), 除去苄基保护基后, 得到其中 R_2 是2-氯乙基的式29化合物。

用类似用于制备化合物 3 1、3 2 和 3 3（例如其中 R_2 是氢、甲基或乙基，P 是苄基）的方法，由下式化合物：

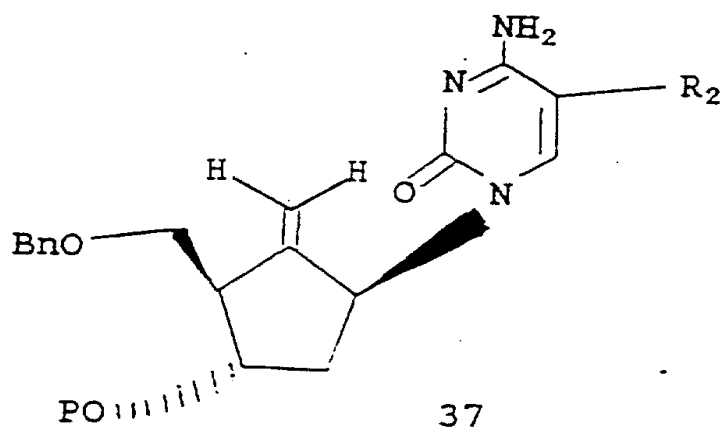


和式 2 化合物制备式 3 4 化合物。式 3 5 化合物可用现有技术中已知的方法，由相应的游离醇来制备。

下式化合物：

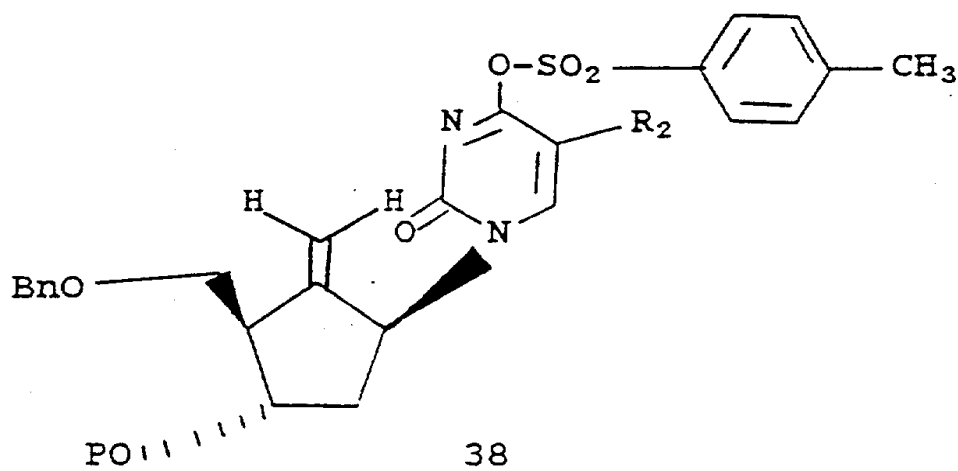


其中 R_2 是氢、氟、甲基、乙基、正丙基、2-氯乙基或 2-氟乙基，可由相应的式 3 3 化合物（其中保护基 P 是苄基、三苯甲基、取代的三苯甲基或甲硅烷基）来制备。例如，在溶剂如吡啶中，用二氯磷酸 4-氯苯基酯和 1, 2, 4-三唑处理该化合物，接着在溶剂如二噁烷中，使所得的中间体和氢氧化铵反应，得到相应的下式化合物：



例如，参见 T. S. Lin 等，J. Med. Chem.，26，1691 (1983)；P. Herdewijn 等，J. Med. Chem.，28，550 (1985)。除去式 37 化合物的保护基得到相应的式 36 化合物。例如，若 P 是苄基，则可用三氯化硼处理除去两个苄基保护基。若 P 是三苯甲基或取代的三苯甲基保护基，则可用无机酸的醇水溶液或乙酸水溶液除去 P 基团，然后用三氯化硼可除去保护伯醇的苄基。若 P 是甲硅烷基保护基，则可用氟化物离子除去 P 基团，接着除去苄基保护基。另一方法是：可用三氯化硼除去苄基保护基，接着用氟化物离子除去甲硅烷基保护基。

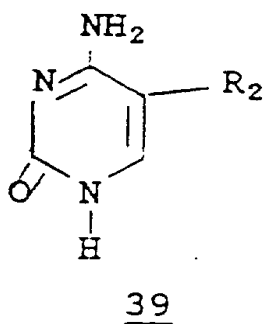
另一方法，可使式 33 化合物（其中 R_2 是氢，氟，甲基，乙基，正丙基，2-氯乙基或 2-氟乙基，保护基 P 是苄基、三苯甲基，取代的三苯甲基或甲硅烷基），与磺酰氯（例如对甲苯磺酰氯）在惰性溶剂（例如 1,2-二氯乙烷或二噁烷）中，在碱如碳酸钾存在下进行反应，（对于其它磺酰氯和溶剂，参见如欧洲专利申请 EP—204,264）。由此得到相应的下式化合物：



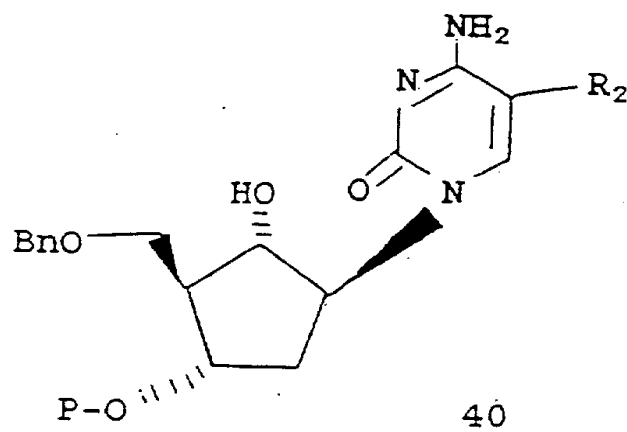
将其在惰性溶剂（例如 1, 2-二氯乙烷或二噁烷）中用氨气处理，得到相应的式 37 化合物。除去式 37 化合物的保护基得到相应的式 36 化合物。

另一方法，式 36 化合物（其中 R_2 是氟、氢、甲基、乙基、正丙基、2-氯乙基或 2-氟乙基），可用现有技术中已知的方法，由相应的式 29 化合物来制备。例如，参见 T. S. Lin 等，J. Med. Chem.，26，1691 (1983)；P. Herdewijn 等，J. Med. Chem.，28，550 (1985)；欧洲专利申请 EP 360018。

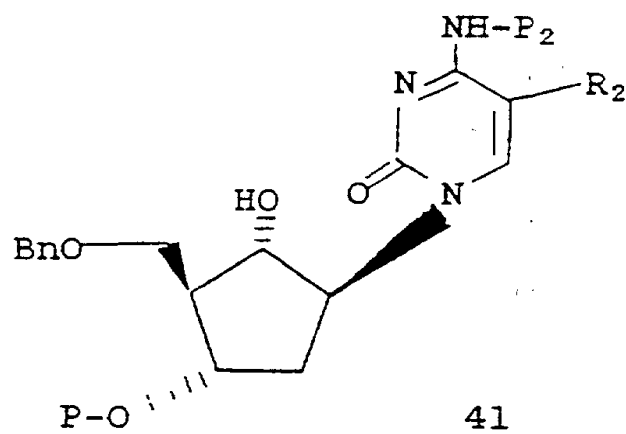
另一方法，式 36 化合物（其中 R_2 是氟、氢、甲基、乙基、正丙基、2-氯乙基或 2-氟乙基）的制备是将相应的下式化合物：



与式 2 化合物，在氢化锂、氢化钠或氢化钾的存在下，于非质子极性溶液如二甲基甲酰胺、二甲亚砜或环丁砜中进行反应得到下式化合物：



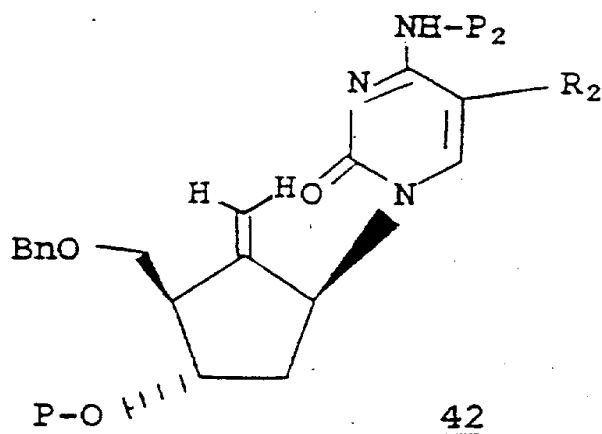
用酰基 P_2 （例如乙酰基）选择性地保护式 40 化合物中的氨基，得到下式化合物：



（例如参见 G. S. Ti 等，J. Amer. Chem. Soc.，104，1316（1982））。氧化式 41 化合物，然后用锌／四氯化钛／二溴甲烷亚甲基化，接着或同时除去酰基保护基 P_2 ，得到式 37 化合物。除去该化合物的保护基得到式 36 化合物（其中

R_2 是氟、氢、甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基或 2-氯乙基)。
 当保护基 P 是苄基时, 可用三氯化硼的二氯甲烷溶液处理除去两个苄基。
 当保护基 P 是三苯甲基或取代的三苯甲基时, 可用乙酸水溶液或无机酸的醇水溶液 (如盐酸的甲醇水溶液) 处理除去三苯甲基保护基, 然后用三氯化硼处理可除去苄基保护基。当保护基 P 是甲硅烷基时, 可用氟化物离子 (例如, 氟化四丁铵的四氢呋喃溶液) 来完成除去甲硅烷基保护基, 然后用三氯化硼处理可除去苄基。另一方法, 可首先除去苄基, 接着除去甲硅烷基。

另一方法, 氧化式 41 化合物, 接着用亚甲基三苯正膦处理, 得到下式化合物:



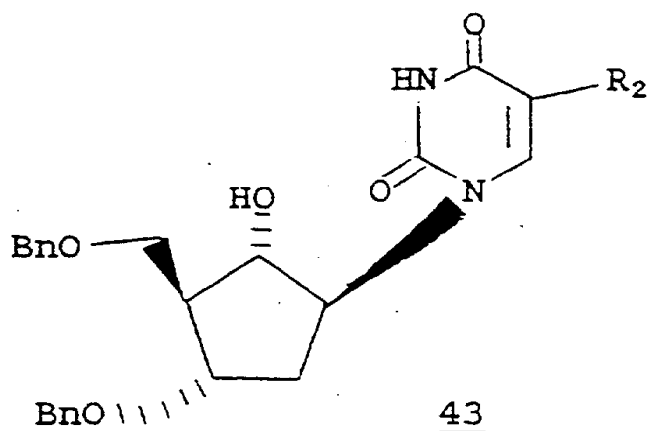
除去该化合物的保护基得到式 36 化合物 (其中 R_2 是氟、氢、甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基或 2-氯乙基)。可用甲醇钠的甲醇溶液或氨的甲醇溶液来完成除去酰基保护基 P_2 。

另一方法, 式 40 化合物 (其中 R_2 是氢、氟、甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基或 2-氯乙基, 保护基 P 是苄基、三苯甲基或甲硅烷基) 可用现有技术中已知的方法, 由相应的式 31 化合物来制备。

例如, 参见 T. S. Lin 等, J. Med. Chem., 26, 1691 (1983); P. Herdewijn 等, J. Med. Chem., 28, 550 (1985); 欧洲专利申请 EP 3 60 018 和 EP 2 042 64。

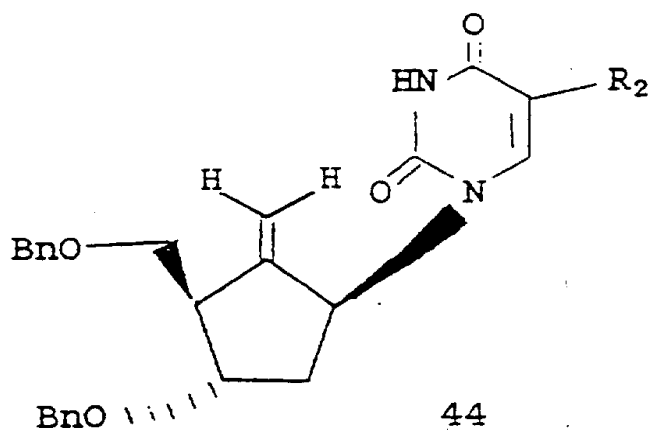
另一方法, 式 40 或 41 化合物 (其中 R_2 是氟) 可按照现有技术中已知的方法, 用三氟甲基次氟酸盐氟化相应的式 40 或 41 化合物 (其中 R_2 是氢, 保护基 P 是苄基、三苯甲基或取代的三苯甲基) 来制备。例如, 参见 M. J. Robins 等, J. Amer. Chem. Soc., 93, 5277 (1971) 和 Chem. Commun., 18 (1972); T. S. Lin 等, J. Med. Chem., 26, 1691 (1983)。

式 29 化合物 (其中 R_2 是氯、溴或碘) 可由式 31 化合物 (其中 R_2 是氢, 保护基 P 是苄基) 来制备。用现有技术中已知的方法卤化式 31 化合物, 得到相应的下式化合物:



其中 R_2 是氯、溴或碘。(例如参见 P. Herdewijn 等, J. Med. Chem., 28, 550 (1985); M. J. Robins

等, J. Org. Chem., 48, 1854 (1983); T. S. Lin 等, J. Med. Chem., 26, 598 (1983); T. Ueda 等, Nucleotides and Nucleosides, 4, 401 (1985); "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry" Vol. 1, W. W. Zorback 和 R. S. Tipson, Eds., John Wiley 和 Sons, NY, P. 491, 1968)。氧化式 43 化合物, 接着用锌/四氯化钛/二溴甲烷或亚甲基三苯正膦亚甲基化, 得到下式化合物:



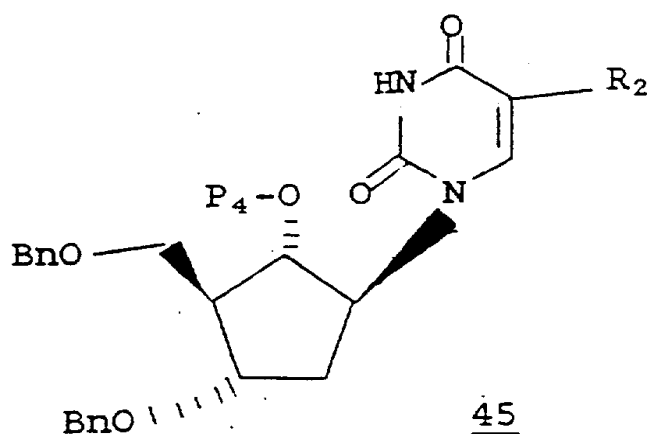
其中 R_2 是氯、溴或碘。(例如参见欧洲专利申请 EP 3 600 18)。用三氯化硼处理除去式 44 化合物中的苄基保护基, 得到式 29 化合物 (其中 R_2 是氯、溴或碘)。

式 36 化合物 (其中 R_2 是氯、溴或碘) 可用现有技术中已知的方法, 由相应的式 44 化合物来制备 (类似用于将化合物 33 转化为化合物 37 的方法, 例如其中的 R_2 是氢、甲基或乙基), 并接着用三氯化硼除去苄基保护基。

另一方法，式 36 化合物（其中 R_2 是氯、溴或碘）可用现有技术中已知的方法，由相应的式 29 化合物来制备。例如，参见 T. S. Lin 等，J. Med. Chem.，26，1691 (1983)；P. Herdewijn 等，J. Med. Chem.，28，550 (1985)；欧洲专利申请 EP 360018 和 EP 204264）。

其中 R_2 是三氟甲基的式 29 化合物可通过用三氟甲基碘和铜处理其中 R_2 是碘的式 44 化合物，接着用三氯化硼除去苄基保护基来制备。例如参见 Y. Kobayashi 等，J. Chem. Soc. Perkin 1，2755 (1980)；S. Lin 等，J. Med. Chem.，26，1691 (1983)。

由其中 R_2 是碘的式 43 化合物制备其中 R_2 是三氟甲基的式 29 化合物的方法如下：将其中 R_2 是碘的式 43 化合物转化为下式化合物：



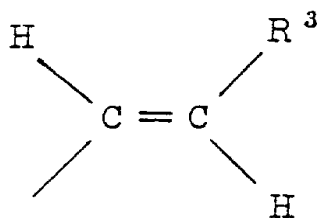
其中 R_2 是碘，保护基 P_4 是三苯甲基，取代的三苯甲基或酰基（例如乙酰基）。按照现有技术中已知的方法，用三氟甲基碘和铜处理该

式 4 5 化合物 (例如参见 Y. Kobayashi 等, J. Chem. Soc. Perkin, 2755 (1980); S. Lin 等; J. Med. Chem., 26, 1691 (1983)), 并接着除去 P₄ 保护基, 得到其中 R₂ 是三氟甲基的式 4 3 化合物。氧化其中 R₂ 是三氟甲基的式 4 3 化合物, 接着用锌/四氯化钛/二溴甲烷或亚甲基三苯正膦处理, 得到其中 R₂ 是三氟甲基的式 4 4 化合物。用三氯化硼处理除去式 4 4 化合物中的苄基保护基, 得到其中 R₂ 是三氟甲基的式 2 9 化合物。

其中 R₂ 是三氟甲基的式 3 6 化合物, 可用现有技术中已知的方法, 由相应的式 4 4 化合物来制备 (类似用于将化合物 3 3 转化为化合物 3 7 的方法, 例如其中的 R₂ 是氢, 甲基或乙基), 并接着用三氯化硼除去苄基保护基。

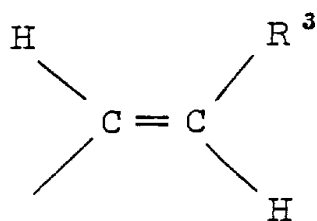
另一方法, 其中 R₂ 是三氟甲基的式 3 6 化合物可用现有技术中已知的方法, 由相应的式 2 9 化合物来制备。例如参见 T. S. Lin 等, J. Med. Chem., 26, 1691 (1983); P. Herdewijn 等, J. Med. Chem., 28, 550, (1985); 欧洲专利申请 EP 3 600 18 和 EP 2 042 64。

式 2 9 化合物 (其中 R₂ 是:



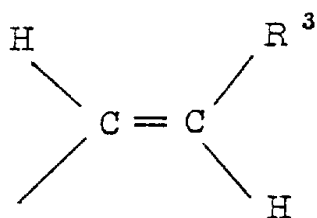
R₃ 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基) 可由式 4 3 化合物 (其中 R₂ 是碘或 -HgCl) 来制备。将式 4 3 化合物 (其中 R₂ 是碘或

—HgCl) 经由有机钯中间体反应, 得到式 4 3 化合物 (其中 R₂ 是:

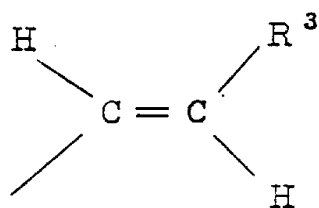


R₃ 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基), 其中 R₂ 是—HgCl 的式 4 3 化合物可由式 3 1 化合物 (其中 R₂ 是氢, P 是苄基保护基) 来制备。例如, 参见 E. DeClercq 等, Pharmac. Ther., 26, 1 (1984) 中的参考文献; M. E. Perlman 等, J. Med. Chem., 28, 741 (1985); P. Herdewijn 等, J. Med. Chem., 28, 550 (1985); D. E. Bergstrom 等, J. Med. Chem., 27, 279 (1984)。

氧化式 4 3 化合物 (其中 R₂ 是:

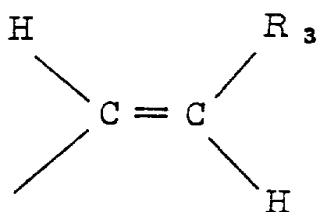


R₃ 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基), 接着用锌/四氯化钛/二溴甲烷或亚甲基三苯正膦处理, 得到相应的式 4 4 化合物。用三氯化硼除去该化合物的苄基保护基, 得到式 2 9 化合物 (其中 R₂ 是:



B₃ 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基)。

式 3 6 化合物 (其中 R₂ 是:



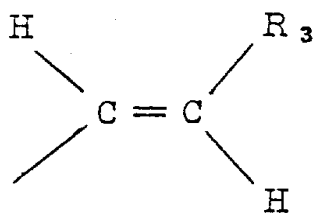
R₃ 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基) 可用现有技术中已知的方法, 由相应的式 2 9 化合物来制备。例如参见 T. S. Lin 等,

J. Med. Chem., 26, 1691 (1983); P.

Herdewijn 等, J. Med. Chem., 28, 550 (1985);

欧洲专利申请 EP 3 600 18 和 EP 2 042 64。

另一方法, 式 3 6 化合物 (其中 R₂ 是:



R₃ 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基) 可用现有技术中已知的方法, 由相应的式 4 4 化合物来制备 (类似用于将化合物 3 3 转化为化合物 3 7 的方法, 例如其中的 R₂ 是氢, 甲基或乙基), 并接着用三氯化硼除去苄基保护基。

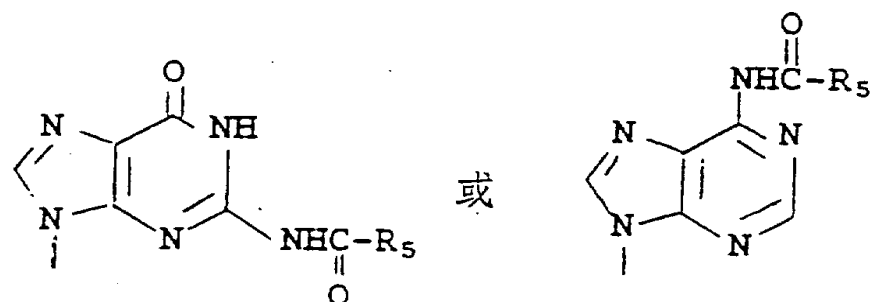
由式 4 5 化合物 (其中 R₂ 是碘, 保护基 P₄ 是酰基 (例如乙酰基), 三苯甲基或取代的三苯甲基) 制备其中 R₂ 是乙炔基的式 2 9 化合物的方法如下: 按照现有技术中已知的方法, 用三甲基甲硅烷基乙炔/双 (三苯基膦) 氯化钯 (II) /碘化铜 (I) 的三乙胺溶液处

理式 4 5 化合物 (其中 R_2 是碘, P_4 是酰基), 接着用甲醇钠的甲醇溶液处理 (例如参见 E. DeClercq 等, J. Med. Chem., 26, 661 (1983)), 得到其中 R_2 是乙炔基的式 4 3 化合物。另一方法, 将式 4 5 化合物 (其中 R_2 是碘, P_4 是三苯甲基或取代的三苯甲基) 进行类似的处理, 接着例如用乙酸水溶液或无机酸的醇水溶液除去三苯甲基或取代的三苯甲基保护基 P_4 , 得到其中 R_2 是乙炔基的式 4 3 化合物。氧化式 4 3 化合物, 接着用锌/四氯化钛/二溴甲烷或亚甲基三苯正膦亚甲基化, 得到其中 R_2 是乙炔基的式 4 4 化合物, 接着用三氯化硼除去苄基保护基, 得到其中 R_2 是乙炔基的式 2 9 化合物。

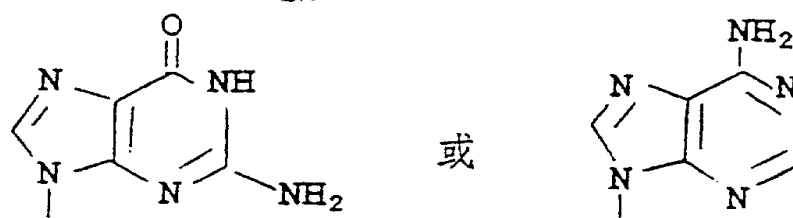
其中 R_2 是乙炔基的式 3 6 化合物可用现有技术中已知的方法, 由相应的式 4 4 化合物来制备 (类似用于将化合物 3 3 转化为化合物 3 7 的方法, 例如其中的 R_2 是氢、甲基或乙基), 并接着用三氯化硼除去苄基保护基。

另一方法, 其中 R_2 是乙炔基的式 3 6 化合物可用现有技术中已知的方法, 由相应的式 2 9 化合物来制备。例如参见 T. S. Lin 等, J. Med. Chem., 26, 1691 (1983); P. Herdewijn 等, J. Med. Chem., 28, 550 (1985); 欧洲专利申请 EP 3 600 18 和 EP 2 042 64。

其中 R_1 是:



的式 1 化合物可用现有技术中已知的方法，由相应的其中 R_1 是：



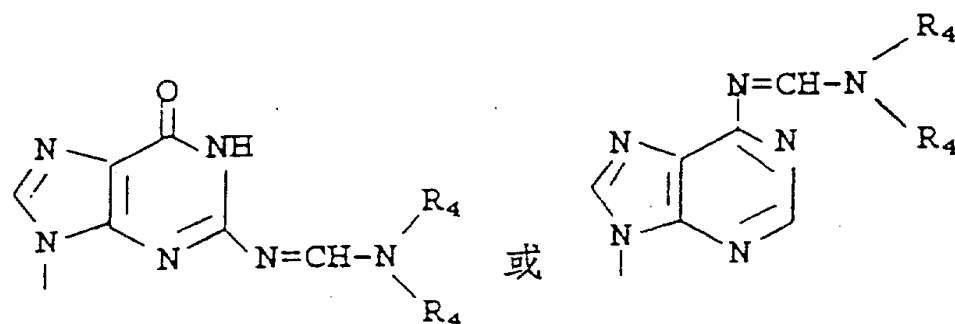
的式 1 化合物来制备。

式 1 化合物（其中 R_6 和 R_7 中的一个或两者是 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{—C—}R_5$ ）可用现有技术中已知的方法，由相应的其中 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物来制备。

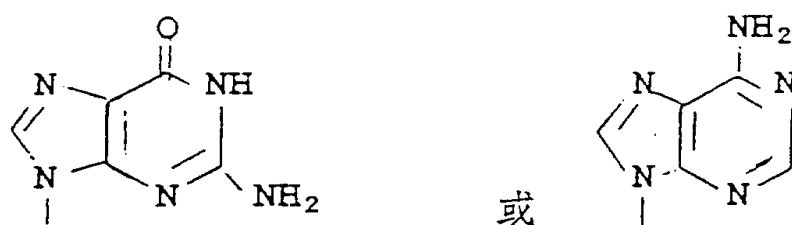
酰化方法的实例参见：“Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry”，Vol. 1，W. W. Zorbach 和 R. S. Tipson，Eds.，John Wiley 和 Sons，1968；“Nucleic Acid Chemistry.” Part 1，L. B. Townsend 和 R. S. Tipson，Eds.，John Wiley 和 Sons，1978；Y. Ishido 等，Nucleosides and Nucleotides，5，159（1986）；

J. C. Martin 等, J. Pharm. Sci., 76, 180 (1987); A. Matsuda 等, Synthesis, 385 (1986)。

其中 R_1 是:



的式 1 化合物可用现有技术中已知的方法, 由相应的其中 R_1 是:



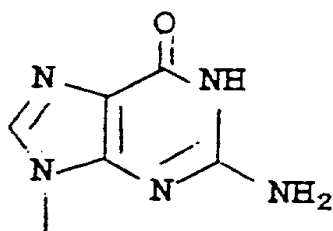
的式 1 化合物来制备。例如参见 A. Holy 和 J. Zemlicka, Collect. Czech. Chem. Commun., 32, 3159 (1967); K. K. Ogilvie 等, Nucleosides and Nucleotides, 4, 507 (1985); M. H. Caruthers 等, J. Amer. Chem. Soc., 108, 2040 (1986)。

式 1 化合物 (其中 R_6 和/或 R_7 是 $-PO_3H_2$) 可用现有技术中已知的方法, 由相应的其中 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物来制备。例如参见 H. Schaller 等, J. Amer. Chem. Soc.,

85, 3821 (1963); J. Beres 等, J. Med. Chem., 29, 494 (1986); R. Nozori 等, Tet. Lett., 28, 2259 (1987); W. Pfeiderer 等, Helv. Chim. Acta., 70, 1286 (1987); "Nucleic Acid Chemistry". Part 2, L. B. Townsend 和 R. S. Tipson, Eds., John Wiley 和 Sons, 1978。

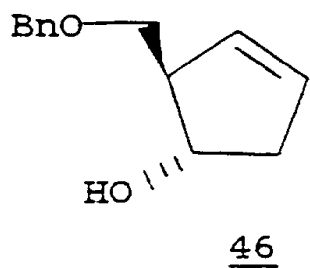
除非另有说明, 本发明的化合物和产生本发明化合物的中间体所表示的立体化学是绝对的。为了表示可这样描述: 在本发明的化合物中, R_1 表示的基团对 $-CH_2OR_8$ 取代基来说是顺式, 对直接连接在环戊基环上的一 OR_7 取代基来说是反式。为了表示还可这样描述: 连接基团 (R_1) 的环戊基碳原子的绝对立体化学是 "S"。

例如, 其中 R_1 是:

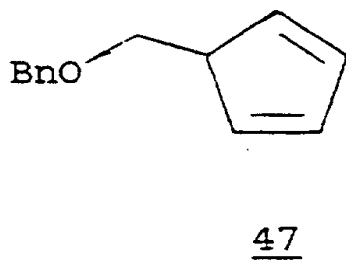


R_8 和 R_7 是氢的式 1 化合物的 1 S-一对映体, [1 S-(1 α , 3 α , 4 β)]-2-氨基-1, 9-二氢-9-[4-羟基-3-(羟甲基)-2-亚甲基环戊基]-6 H-嘌呤-6-酮, 可由式 2 化合物的 1 S-一对映体制备, 式 2 化合物的 1 S-一对映体可由式 3 化合物的 1 S-一对映体制备。用下列 K. Biggadike 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 549 (1988) 描述

的方法，由下式化合物的 1 S 一对映体：



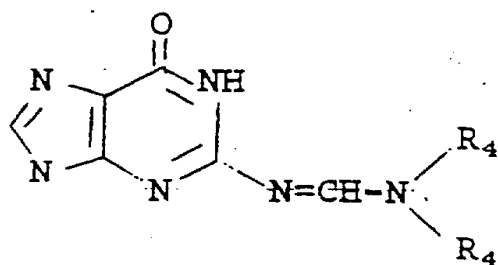
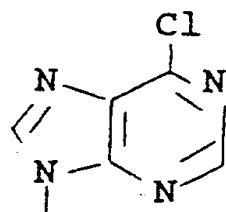
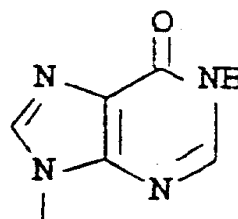
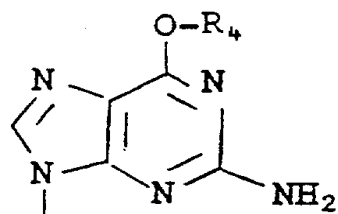
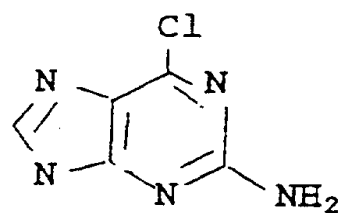
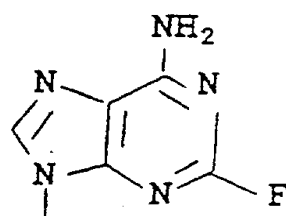
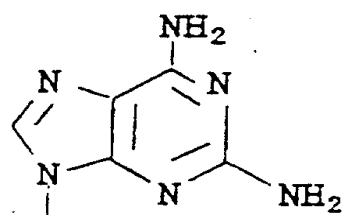
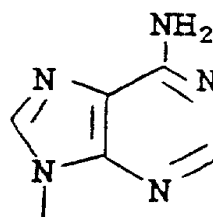
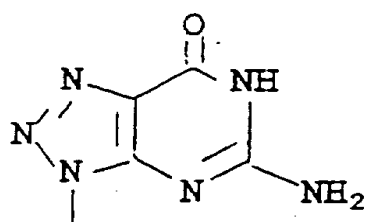
可制备式 3 化合物的 1 S 一对映体。式 4 6 化合物的 1 S 一对映体可通过将下式化合物：

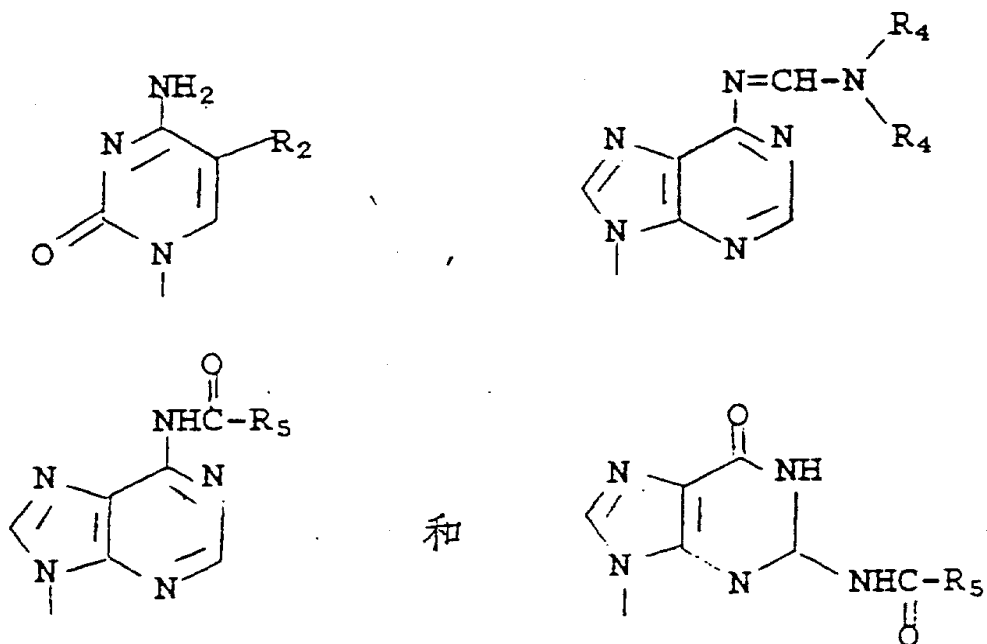


与手性的硼氢化试剂，（一）—二异松蒎基甲硼烷〔即（一）—二异蒎烷—3—基甲硼烷〕进行反应来制备。

其中 R_1 是：

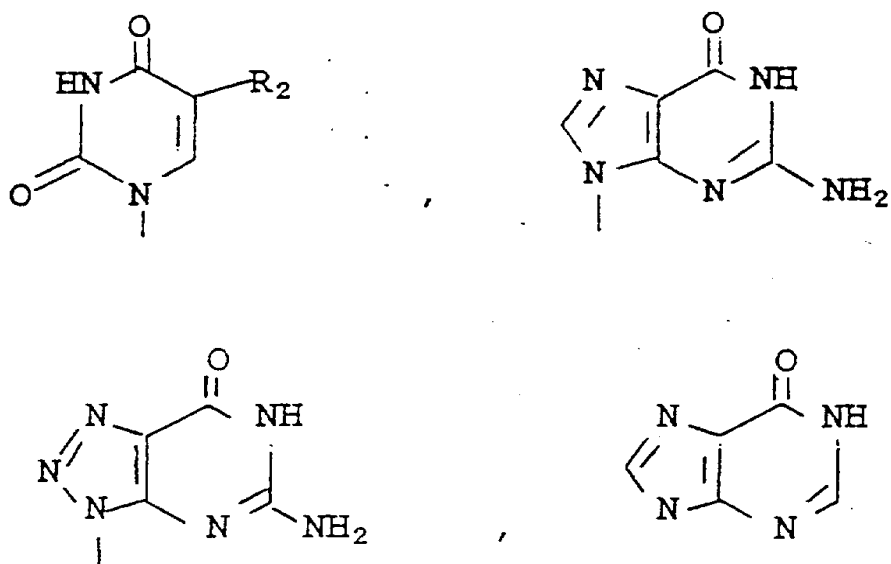


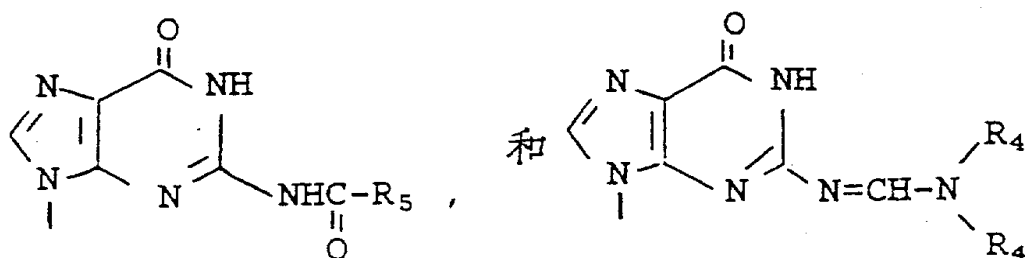




的式 1 化合物可与无机酸或有机酸形成酸加成盐，实例为卤化物（例如氯化物和溴化物），烷基磺酸盐，硫酸盐、磷酸盐和羧酸盐。

其中 R_1 是：





的式 1 化合物可与无机碱和有机碱形成碱式盐。实例为碱金属盐（如钠和钾），碱土金属盐（如钙和镁），铵和取代的铵盐。

式 1 化合物（其中 R_6 和/或 R_7 是 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ）可与无机碱和有机碱形成碱式盐。实例为碱金属盐（如钠和钾），碱土金属盐（如钙和镁），铵和取代的铵盐。

下列实施例为本发明的具体实施方案。所有温度均以摄氏温度给出。

实施例 1

[1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—2—氨基—1, 9—二氢—9—[4—羟基—3—(羟甲基)—2—亚甲基环戊基]—6.H—嘌呤—6—酮

A. (—)—二异松蒎基甲硼烷

按照 H. C. Brown 等, J. Org. Chem., 49, 945 (1984) 的方法, 由具有 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 48^\circ$ (纯样) 的 (1R)—(+)— α —蒎烯开始制备 (—)—二异松蒎基甲硼烷。

在 0° 、氩气氛下, 将 (1R)—(+)— α —蒎烯 (158.8 ml, 1 mol) 加到搅拌着的 10 M 甲硼烷—二甲硫络合物的二甲硫和 1000 ml 无水四氢呋喃溶液中。加完后, 将烧瓶塞好并在 5° 下放置。16 小时后, 加入另外的 (1R)—(+)— α —蒎烯

(15.8 ml, 1 mol), 将该悬浮液在 5° 下搅拌8小时。通过导管除去溶剂, 然后将剩余固体用三份130 ml 无水乙醚洗涤(通过导管), 并真空干燥得到205 g (一)一二异松蒎基甲硼烷。
B. (1S-反式)-2-[(苯甲氧基)甲基]-3-环戊烯-1-醇

用改进的K. Biggadike 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 549 (1988) 的方法, 制备已知的C部分和D部分的标题化合物和本标题化合物。将保持在 -30° 下的环戊二烯(28.68 g, 0.434 mol)在 -10° 、氮气氛下于1小时内加到搅拌着的22.5 g 40% 钠砂的矿物油液(0.391 g at m)的无水四氢呋喃(156 ml)的混合物中。加完后, 在 0°C 下将混合物导入到加料漏斗中, 并在 -50° 、氮气氛下于1.3小时内加到搅拌着的苄基氯甲基醚(65.2 ml, 0.469 mol)的四氢呋喃(130 ml)溶液中。加完后, 将反应在 -45° 下搅拌1.3小时, 然后冷却至 -60° 。加入四氢呋喃(390 ml)后, 接着加入上面制备的(一)一二异松蒎基甲硼烷(136 g, 0.477 mol)。将反应在 -60°C 下搅拌1小时, 于1.5小时内温热至 -10°C , 然后在 $+5^{\circ}$ 下搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩至其原体积的一半后, 加入乙醚(390 ml)。将搅拌着的混合物冷却至 0° , 然后保持温度于 0° , 在45分钟内加入3 N 氢氧化钠(156 ml, 0.469 mol)。然后, 在1小时内, 加入30% 过氧化氢(156 ml), 同时保持温度低于 12° 。加完后, 将反应在 10° 下搅拌1小时, 然后分离各层。水层用乙醚(300 ml)洗涤, 合并所有的乙醚层, 用氯化钠水溶液

洗涤，干燥（硫酸钠）并真空浓缩得到剩余物。将其在 Merck 硅胶柱（5000 ml）上进行层析，用石油醚—乙醚（2 : 1）洗脱，得到 10 g 不纯的所需产品的馏分，15.72 g 纯的所需产品的馏分和 2.7 g 不纯的所需产品的馏分。将 10.0 g 和 2.7 g 馏分与由几个其它同样反应得到的 4.7 g 不纯的所需产品合并，将该混合物在 1500 ml Merck 硅胶上进行层析，用石油醚—乙醚（2 : 1，然后 1 : 1）洗脱，得到另外的 8.00 g 纯的所需产品。

C. [1S—(1 α , 2 α , 3 β , 5 α)]—2—[(苯甲氧基)甲基]—6—氧杂二环[3.1.0]己—3—醇

在氮气氛下，于 75 分钟内，并保持温度在 25° 下，将 3 M 叔丁基过氧化氢的 2, 2, 4—三甲基戊烷（87 ml, 0.261 mol）溶液加到（1S—反式）—2—[(苯甲氧基)甲基]—3—环戊烯—1—醇（29.63 g, 0.145 mol）和乙酰丙酮氧钒（400 mg）的无水二氯甲烷（60 ml）溶液中。将混合物在室温下搅拌 16 小时，然后冷却至 0°。保持温度低于 20°，于 1 小时内加入饱和的亚硫酸钠水溶液（150 ml），然后将反应在室温下搅拌 1.5 小时。分离各层，用二氯甲烷（50 ml）萃取水层，合并有机层，用水（50 ml）洗涤，干燥（硫酸钠）并真空浓缩得到剩余物。将其在 Merck 硅胶柱（2000 ml）上进行层析，用 33—50% 的乙醚石油醚溶液梯度洗脱，得到 24.19 g 纯的所需产品。将不纯的馏分在 Merck 硅胶（400 ml）上进行类似的层析，用石油醚—乙醚（1 : 1）洗脱，得到另外的 2.71 g 所需产品，总产量为 26.90 g。所需产品具有 $[\alpha]_{D^{22}} + 44.6^\circ$ (C, 1.0, CHCl₃)，旋光纯度为约 87%。（参

见K. Biggadike 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1, 549 (1988)。

D. [1S—(1 α , 2 α , 3 β , 5 α)]—3—(苯甲氧基)
—2—[(苯甲氧基)甲基]—6—氧杂二环[3.1.0]
己烷

在室温及氮气氛下, 于二十分钟内, 向矿物油中的60%氢化钠(5.11g, 0.128mmol)的无水四氢呋喃(247ml)混合物中, 滴加[1S—(1 α , 2 α , 3 β , 5 α)]—2—[(苯甲氧基)甲基]—6—氧杂二环[3.1.0]己—3—醇(25.58g, 0.116mol)的四氢呋喃(123ml)溶液。将该混合物在室温下搅拌2小时, 在40°下搅拌1小时, 然后冷却至室温。加入苄基溴(15.2ml, 0.128mol)和碘化四丁铵(412mg), 将反应在室温下搅拌3小时。加入乙醇(20ml), 10分钟后, 真空除去溶剂。将剩余物溶于水(200ml)和乙醚(200ml)中, 分离各层。用乙醚(200ml)萃取水层, 合并有机层, 干燥(硫酸钠)并真空浓缩得到剩余物。将其在Merck硅胶柱(2000ml)上进行层析, 用33—50%的乙醚石油醚溶液梯度洗脱, 得到27.21g所需产品。

E. [1S—(1 α , 2 β , 3 α , 5 β)]—5—[2—氨基—6—(苯甲氧基)—9H—嘌呤—9—基]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基)甲基]环戊醇

在60°及氮气氛下, 将氢化锂(80mg, 10mmol)加到搅拌着的[1S—(1 α , 2 α , 3 β , 5 α)]—3—(苯甲氧基)

基)—2—[(苯甲氧基)甲基]—6—氧杂二环[3.1.0]己烷(6.2g, 20 mmol)和2—氨基—6—(苯甲氧基)—9H—嘌呤(9.64g, 40 mmol)的无水二甲基甲酰胺(80 ml)溶液中。将温度升高到125°, 反应在此温度下搅拌10小时, 然后在室温下搅拌6小时。加入乙酸(572 μl, 10 mmol), 10分钟后, 将反应混合物真空浓缩得到剩余物。将其在Merck 硅胶柱(2000 ml)上进行层析, 用二氯甲烷至5%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱, 得到9.03g部分纯化的所需产品。将该物质在Silic AR CC—7柱(1000 ml)上进行层析, 用氯仿至12%乙醇的氯仿溶液梯度洗脱, 得到6.63g纯的所需产品。

F. [1S—(1α, 2β, 3α, 5β)]—5—[2—[(4—甲氧基苯基)二苯甲基]氨基]—6—(苯甲氧基)—9H—嘌呤—9—基]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基)甲基]环戊醇

在氮气氛下, 将对甲氧苯基氯二苯基甲烷(3.37g, 10.9 mmol), 三乙胺(2.35 ml, 16.8 mmol)和4—二甲基氨基吡啶(40 mg)加到[1S—(1α, 2β, 3α, 5β)]—5—[2—氨基—6—(苯甲氧基)—9H—嘌呤—9—基]—3—苯甲氧基—2—[(苯甲氧基)甲基]环戊醇(5.45g, 9.89 mmol)的无水二氯甲烷(75 ml)溶液中, 将该混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用5%的碳酸氢钠水溶液(30 ml)洗涤, 然后用水(10 ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)并真空浓缩得到剩余物, 将其在用氯仿填充的Silic AR CC—

7 柱 (600 ml) 上进行层析, 用氯仿—乙醇 (99:1) 洗脱得到 1.5 g 纯的所需产品。将不纯的馏分在用氯仿填充的 Silic
A R C C—7 柱 (700 ml) 上进行层析, 用氯仿—乙醇
(99.5:0.5) 洗脱, 得到另外的 4.54 g 纯的所需产品。
G. [2R—(2 α , 3 β , 5 α)]—5—[2—[(4—甲氧
基苯基)二苯基甲基]氨基]—6—(苯甲氧基)—9H—嘌呤
—9—基]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基)甲基]—
1—环戊酮

在室温及氮气氛下, 向 [1S—(1 α , 2 β , 3 α , 5 β)]
—5—[2—[(4—甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基]—6—(苯
甲氧基)—9H—嘌呤—9—基]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯
甲氧基)甲基]环戊醇 (4.10 g, 4.88 mmol, 从无水甲
苯中真空浓缩干燥) 的无水二甲亚砜 (12 ml) 溶液中, 加入 1,
3—二环己基碳二亚胺 (3.08 g, 14.9 mmol) 和甲基膦
酸 (0.239 g, 2.49 mmol)。将反应在室温下搅拌 4 小
时, 然后在 -20° 下贮存 16 小时。温热至室温后, 加入草酸二水
合物 (60 mg) 的甲醇 (8 ml) 溶液, 并将此混合物搅拌 2.5
小时。过滤反应混合物, 将滤液用二氯甲烷和水稀释。将有机层用水
(3 $\times$ 70 ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得到剩余物。将
此剩余物溶于二氯甲烷 (10 ml) 中, 过滤并真空浓缩得到一剩余
物。(1H NMR 谱表明有未反应的 1, 3—二环己基碳二亚胺存
在)。将此剩余物溶于二甲亚砜 (9 ml) 中, 然后用甲基膦酸
(150 mg) 的甲醇 (6 ml) 溶液和草酸二水合物 (60 mg)
处理。将该混合物在室温下搅拌 4 小时, 象前面描述的那样处理,

得到粗的所需产品，为一剩余物（3.73 g）。

H. 锌—四氯化钛—二溴甲烷络合物（制备1）

按照 L. Lombardo, Tetr. Let., 23, 4293 (1982) 的方法制备该络合物。在 -40° 、氮气气氛下，将四氯化钛（11.5 ml, 0.105 mol）缓慢滴加到搅拌着的锌粉（28.76 g, 0.44 mol）和二溴甲烷（10.1 ml, 0.143 mol）的无水四氢呋喃（300 ml）混合物中。在30分钟内将混合物温热至 5° ，然后在 5° 、氩气气氛下搅拌4天。将此淤浆在 -20° 、氮气气氛下贮存，在使用之前温热至室温。

I. [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—N—[(4—甲氧基苯基)二苯甲基]—6—(苯甲氧基)—9—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基)—9H—嘌呤—2—胺

在氮气气氛下，向 [2R—(2 α , 3 β , 5 α)]—5—[2—[(4—甲氧基苯基)二苯甲基]氨基]—6—(苯甲氧基)—9H—嘌呤—9—基]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基)甲基]—1—环戊酮（1.80 g, 2.19 mmol）的无水二氯甲烷（40 ml）溶液中，加入锌—四氯化钛—二溴甲烷络合物的四氢呋喃淤浆（制备1，实施例1H）（40 ml, 约12.3 mmol）。将混合物在室温下搅拌3小时，缓慢倾入到饱和碳酸氢钠水溶液（200 ml）和二氯甲烷（200 ml）的混合物中。搅拌20分钟后，将混合物通过硅藻土过滤，用二氯甲烷洗涤硅藻土，分离滤液中的各层。水层用二氯甲烷萃取，将合并的有机层干燥（硫酸镁）并蒸发得到剩余物。将此剩余物溶于二氯甲烷中，通过硅藻土过滤，浓

缩滤液得到粗的所需产品，为一剩余物（1.43 g）。

J. [1 S—(1 α , 3 α , 4 β)]—2—氨基—1, 9—二氢—
9—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲
基]环戊基]—6 H—嘌呤—6—酮

将粗的[1 S—(1 α , 3 α , 4 β)]—N—[(4—甲氧基
苯基)二苯甲基]—6—(苯甲氧基)—9—[2—亚甲基—4—
(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—9 H—嘌呤—
2—胺(2.5 g)，四氢呋喃(25 ml)，甲醇(25 ml)和
3 N 盐酸(12.5 ml)的混合物在50°下加热2.5小时，然
后冷却至室温。用1 N 氢氧化钾调节pH至7.3，用乙酸乙酯(3
×120 ml)萃取混合物。将乙酸乙酯萃取液干燥(硫酸钠)并真
空浓缩得到剩余物，将其加到用3%的乙醇氯仿溶液填充的Merck
硅胶柱(340 ml)中，用3—20%的乙醇氯仿溶液梯度洗脱，
得到3.16 mg 剩余物为所需产品。

K. [1 S—(1 α , 3 α , 4 β)]—2—氨基—1, 9—二氢—
9—[4—羟基—3—(羟甲基)—2—亚甲基环戊基]—6 H
—嘌呤—6—酮

在-78°、氮气氛下，向搅拌着的[1 S—(1 α , 3 α ,
4 β)]—2—氨基—1, 9—二氢—9—[2—亚甲基—4—(苯
甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—6 H—嘌呤—6—
酮(304 mg, 0.673 mmol)的无水二氯甲烷(12 ml)
溶液中，加入1 M 三氯化硼的二氯甲烷(6.7 ml, 6.7
mmol)溶液。将反应在-78°下搅拌2小时，然后在-40°
下搅拌30分钟。冷却反应至-78°后，于10分钟内缓慢加入甲

醇 (60 ml)。当温热至室温时，将混合物真空浓缩，然后从每份 40 ml 甲醇中浓缩 4 次。将剩余物溶于甲醇 (5 ml) 和水 (5 ml) 中，用 1 N 氢氧化钾调节 pH 至 6.8。真空浓缩后，将所得淤浆以悬浮液的形式加到用水填充的 16 ml CHP-20P 树脂 (Mitsubishi Chemical Industries Ltd., 75—150 微米) 的柱中，用水至 3% 的乙腈水溶液梯度洗脱，真空浓缩馏分得到固体的所需产品 (115 mg), m. p. > 220°, $[\alpha]_D^{22} + 34^\circ$ (C, 0.3, 水)。

元素分析：计算值 ($C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot 0.9H_2O$)：

C, 49.12; H, 5.77; N, 23.87

测定值 C, 49.17; H, 5.87; N, 23.81

实施例 2

[1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—1—[4—羟基—3—(羟甲基)—2—亚甲环戊基]—5—甲基—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

A. [1S—(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)]—1—[2—羟基—4—苯甲氧基]—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基—5—甲基—2, 4(1H, 3H)嘧啶二酮

将 3.10 g (10 mmol) [1S—(1 α , 2 α , 3 β , 5 α)]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基)甲基]—6—氧杂二环[3.1.0]己烷 (从三份各 10 ml 无水甲苯中真空浓缩干燥) 和胸腺嘧啶 (2.52 g, 20 mmol) 于 40 ml 无水二甲基甲酰胺中的混合物于氩气氛下放于 55 °C 油浴中并搅拌 5 分钟，加入氢化钠 (240 mg 于矿物油中的 60% 氢化钠, 6 mmol)

并使温度升到 140°C 、62 小时后使反应冷至室温并加入 0.45 ml 冰醋酸停止反应，真空除去溶剂 ($55^{\circ}/1\text{ mm}$)，剩余物用二氯甲烷研磨并过滤，蒸发滤液得到剩余物 (4.93 g)，将其加到用二氯甲烷填充的 Merck 硅胶柱 (140 g) 中，先用二氯甲烷，再用 3% 的甲醇二氯甲烷液洗脱，得到 1.89 g 所需的纯产品及 2.03 g 不纯产品，将该 2.03 g 不纯馏份用 120 g Merck 硅胶层析，先用二氯甲烷，再用 3% 的甲醇二氯甲烷液洗脱，又可得到 0.90 g 所需的纯产品，纯品总量为 2.79 g。

B. [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—5—甲基—1—[2—氧代—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基)—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

于室温及氩气氛下，往 2.74 g (6.28 mmol) [1S—(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)]—1—[2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基)—5—甲基—2, 4—(1H, 3H) 嘧啶二酮 (从两份各 25 ml 无水甲苯中真空浓缩干燥) 的 12.5 ml 无水二甲亚砜的溶液中加入 3.88 g (18.8 mmol) 1, 3—二环己基碳化二亚胺和 0.301 g (3.14 mmol) 甲基膦酸，于室温下将反应搅拌 3 小时，于 -20°C 放置过夜，再于室温下搅拌 2 小时。加甲醇 (2.5 ml) 和二水合草酸 (25 mg)，将反应搅拌 4 小时，过滤反应混合物，用二氯甲烷洗涤固体，用二氯甲烷把滤液稀释至 250 ml，用水洗涤 ($3 \times 100\text{ ml}$)，干燥 (硫酸钠)，蒸发得剩余物 (3.64 g) (^1H NMR 分析表明含一些未分解的 1, 3—二环己基碳化二亚胺)。将剩余物从 25 ml 无水甲苯中真空浓缩干燥，往干燥的剩余物中加

12 ml 无水二甲亚砜, 83 mg (0.86 mmol) 甲基膦酸, 6 ml 无水甲醇和 25 mg 二水合草酸。于室温及氩气氛下将混合物搅拌 4 小时, 过滤, 用二氯甲烷洗涤, 用二氯甲烷将滤液稀释至 250 ml, 用水洗涤 ($5 \times 100 \text{ ml}$), 干燥 (硫酸钠) 蒸发得到 2.83 g 剩余物为所需粗产品。

C. $[1S-(1\alpha, 3\alpha, 4\beta)]-5\text{-甲基}-1-[2\text{-亚甲基}-4\text{-(苯甲氧基)}-3\text{-((苯甲氧基) 甲基) 环戊基 }]-2, 4(1H, 3H)\text{ 嘧啶二酮}$ 。

在氩气氛下, 向于 100 ml 无水二氯甲烷中的上步粗 $[1S-(1\alpha, 3\alpha, 4\beta)]-5\text{-甲基}-1-[2\text{-氧代}-4\text{-(苯甲氧基)}-3\text{-((苯甲氧基) 甲基) 环戊基 }]-2, 4(1H, 3H)\text{ 嘧啶二酮}$ (2.81 g, 从三份各 25 ml 无水甲苯中真空浓缩干燥) 中加入 41 ml 锌—四氯化钛—二溴甲烷络合物的四氢呋喃浆液 (制备例 1, 实施例 1H) (12.6 mmol)。将反应于室温下搅拌 4 小时。然后取出 0.7 ml 试样, 往其中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (1 ml), 将该混合物于室温下搅拌 5 分钟, 将该混合物用二氯甲烷萃取 (3X), 干燥该二氯甲烷萃取液 (硫酸镁), 蒸发得剩余物。将剩余物溶于二氯甲烷中, 通过硅藻土过滤, 蒸发得剩余物, 其红外光谱 (I. R.) (二氯甲烷) 表明在 $1755-1745 \text{ cm}^{-1}$ 处有一弱吸收带, 说明有原料酮类化合物存在。再往反应中加入锌—四氯化钛—二溴甲烷络合物 (10 ml, 3 mmol), 继续搅拌 1.5 小时, 用 I R 分析检查反应表明存在 $1755-1745 \text{ cm}^{-1}$ 的极弱吸收带, 将反应物倒入 250 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷 (250 ml) 中, 激烈搅拌 15 分钟。通过硅藻土过滤, 分离滤

液各层后，用二氯甲烷萃取水层，合并二氯甲烷萃取液，干燥（硫酸镁），蒸发得剩余物，再将其溶于二氯甲烷中。过滤后，浓缩二氯甲烷得一剩余物（2.44 g），将其加入用氯仿填充的 Merck 硅胶柱中（200 g），先用氯仿（1000 ml），再用乙酸乙酯—氯仿（15 : 85）洗柱，得690 mg 剩余物为所需产品。

D. [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—1—[4—羟基—3—(羟甲基)—2—亚甲环戊基]—5—甲基—2, 4 (1H, 3H) 嘧啶二酮

于-70° 氩气氛下，往搅拌着的[1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—5—甲基—1—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4 (1H, 3H) 嘧啶二酮 (463 mg, 1.07 mmol) 于19 ml 无水二氯甲烷的溶液中，于5分钟内加入10.7 ml 1 M 的三氯化硼的二氯甲烷溶液。在约2.5小时内将反应温热至-40°，然后再冷至-70°。于5分钟内滴加无水甲醇（20 ml），然后移去冷浴。搅拌30分钟后，将反应物真空浓缩至干，将剩余物从每份20 ml 无水甲醇中浓缩4次，再溶于甲醇（10 ml）和水（6 ml）中。用0.5 N 氢氧化钾将pH值调至7.0。真空除去甲醇。将水悬浮液加到水填充的CHP 200树脂柱（32 ml）中，先用水，再用5%和10%的甲醇水溶液洗脱，得到194 mg 无定形剩余物的所需产物。将该剩余物和另一批的70 mg 所需产品合并，用水冷冻干燥，得215 mg 所需产品。m. p. 52—60°， $[\alpha]_{D^{22}} + 59^{\circ}$ (C, 0.3, 水)

元素分析, 计算值: ($C_{12}H_{16}N_2O_4 \cdot 0.4 H_2O$)

C, 55.53; H, 6.53; N, 10.80

测定值: C, 55.49; H, 6.29; N, 10.84

实施例 3

[1S-(1 α , 3 α , 4 β)]-4-氨基-1-[4-羟基-3-羟甲基]-2-亚甲环戊基]-2(1H)嘧啶酮

A. [1S-(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)]-1-[2-羟基-4-(苯甲氧基)-3-(苯甲氧基)甲基]环戊基]-2, 4(1H, 3H)嘧啶二酮

往[1S-(1 α , 2 α , 3 β , 5 α)]-3-(苯甲氧基)-2-[(苯甲氧基)甲基]-6-氧杂二环[3.1.0]己烷(3.28g, 10.6mmol)的无水二甲基甲酰胺(40ml)溶液中加入尿嘧啶(2.37g, 21.2mmol)和60%的氢氧化钠矿物油液(254mg, 6.34mmol), 于氮气及140°下将悬浮液加热5天, 然后冷至室温。加醋酸(1.2ml), 真空除去溶剂, 剩余物在Merck 硅胶柱(400ml, 用二氯甲烷填充, 用二氯甲烷-5%的甲醇二氯甲烷液进行梯度洗脱)上层析, 得2.68g所需产品。

B. [1S-(1 α , 3 α , 4 β)]-1-[2-氧代-4-(苯甲氧基)-3-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-2, 4(1H, 3H)嘧啶二酮

于氮气及室温下, 将[1S-(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)]-1-[2-羟基-4-(苯甲氧基)-3-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-2, 4(1H, 3H)-嘧啶二酮(2.58g,

6. 11 mmol, 从无水甲苯中真空浓缩干燥), 1, 3-二环己基碳化二亚胺 (3.77 g, 18.3 mmol) 和甲基膦酸 (293 mg, 3.05 mmol) 于无水二甲亚砜 (15 ml) 中的溶液搅拌 5 小时, 加入二水合草酸 (75 mg) 的甲醇 (10 ml) 液, 将反应搅拌 4 小时并过滤, 用二氯甲烷 (80 ml) 洗涤沉淀, 合并滤液和洗液, 用水萃取 (3 × 50 ml), 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得剩余物, 将该剩余物溶于 20 ml 氯仿中, 通过硅藻土过滤, 真空浓缩得 2.61 g 粗制所需产品。

C. [1S-(1 α , 3 α , 4 β)]-1-[2-亚甲基-4-(苯甲氧基)-3-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-2, 4 (1H, 3H)-嘧啶二酮

将锌-四氯化钛-二溴甲烷络合物的四氢呋喃浆液 (制备例 1, 实施例 1H) (45 ml, 13.5 mmol) 加入到粗 [1S-(1 α , 3 α , 4 β)]-1-[2-氧代-4-(苯甲氧基)-3-[(苯甲氧基)甲基]-环戊基]-2, 4 (1H, 3H)-嘧啶二酮 (2.61 g, 从无水甲苯中真空浓缩干燥) 的无水二氯甲烷 (40 ml) 溶液中, 于氮气氛围及室温下将该混合物搅拌 3 小时, 再加入 0.3 M 的锌-四氯化钛-二溴甲烷络合物 (10 ml), 于室温下将反应搅拌 3 小时, 然后于 -80° 放置 16 小时。将反应物温热至室温, 倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (250 ml) 和二氯甲烷 (250 ml) 中, 将混合物搅拌 1 小时, 然后通过硅藻土过滤, 分离滤液各层, 有机层用水萃取 (2 × 100 ml), 合并全部有机层, 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得剩余物 (2.5 g), 将该剩余物用 Merck 硅胶 (400 ml, 用氯仿填充) 层析, 用氯仿-30% 的

乙酸乙酯氯仿液进行梯度洗脱，得700mg所需产品。

D. [1S-(1 α , 3 α , 4 β)]-1-[2-亚甲基-4-(苯甲氧基)-3-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-4-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2(1H)-嘧啶酮

于室温及氮气氛下，往搅拌着的[1S-(1 α , 3 α , 4 β)]-1-[2-亚甲基-4-(苯甲氧基)-3-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-2, 4(1H, 3H)-嘧啶二酮(494mg, 1.18mmol)的无水吡啶(4ml)溶液中加入二氯磷酸4-氯苯基酯(518 μ l, 3.19mmol)。5分钟后加入1, 2, 4-三唑(448mg, 6.49mmol)，将反应搅拌5天，真空除去溶剂，剩余物溶于二氯甲烷(100ml)中，用水(2 $\times$ 20ml)及5%碳酸氢钠(2 $\times$ 20ml)萃取，将有机层干燥(硫酸钠)，真空浓缩，得586mg粗的所需产品。

E. [1S-(1 α , 3 α , 4 β)]-4-氨基-1-[2-亚甲基-4-(苯甲氧基)-3-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-2(1H)-嘧啶酮

将浓氢氧化铵(12ml)加到粗[1S-(1 α , 3 α , 4 β)]-1-[2-亚甲基-4-(苯甲氧基)-3-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-4-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2(1H)-嘧啶酮(586mg)的二噁烷(12ml，通过碱性钒土提纯)溶液中。室温及氮气氛下搅拌反应16小时。再加氢氧化铵(1ml)，将反应搅拌3小时多，真空除去溶剂后，将剩余物溶在二氯甲烷(75ml)中，用5%氢氧化钠(2 $\times$ 20ml)萃取二氯甲烷溶液，干燥(硫酸钠)，真空浓缩得剩余物，将其用

Merck 硅胶柱 (100 ml, 用氯仿填充) 层析, 用 2%—8% 的甲醇氯仿液梯度洗脱, 得 177 mg 所需产品。

F. [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—4—氨基—1—[4—羟基—3—(羟甲基)—2—亚甲基环戊基]—2(1H)—嘧啶酮
于 -78°, 氮气氛下, 在 3 分钟内往 [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—4—氨基—1—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)—甲基]环戊基]—2(1H)—嘧啶酮 (164 mg, 0.393 mmol) 的无水二氯甲烷 (8 ml) 溶液中加入 1 M 的三氯化硼二氯甲烷液 (3.93 ml, 3.93 mmol), 于 -78° 将反应搅拌 1.5 小时, 然后在 5 分钟内加入甲醇 (9 ml), 20 分钟内使反应温热至室温, 真空除去溶剂, 从甲醇中浓缩剩余物 (3 × 15 ml) 再将剩余物溶在水及甲醇中, 用 1 N 氢氧化钾将 pH 值调至 7, 真空除去甲醇, 将该含水浆状物加到 CHP 20 P 树脂柱中 (70 ml, 水填充), 用水——20% 的甲醇水溶液进行梯度洗脱, 得 48 mg 所需产品, 为固体, m. p. 75—78°, $[\alpha]_{D^{22}} + 51^{\circ}$ (C, 0.29, 水)

元素分析, 计算值 (C₁₁H₁₅N₃O₃ · 1.34H₂O)

C, 50.56; H, 6.82; N, 16.08

测定值 C, 50.58; H, 6.31; N, 16.06

实施例 4

[1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—1—[4—羟基—3—(羟甲基)—2—亚甲环戊基]—5—碘—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

A. [1S—(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)]—1—[2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—5—碘—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

将[1S—(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)]—1—[2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4(1H, 3H)嘧啶二酮(1.32g, 3.12mmol)的无水二噁烷(50ml)溶液中加入碘(1.59mg, 6.25mmol)和0.8N硝酸(4.1ml, 3.34mmol), 于90°加热反应3小时, 使反应冷至室温后, 加入饱和硫代硫酸钠溶液, 直至亮橙色持续不变, 加水(50ml), 混合物用二氯甲烷萃取(3×70ml), 干燥有机萃取液(硫酸钠), 真空浓缩得剩余物, 将其用Merck硅胶柱(100ml, 用二氯甲烷填充)层析, 用二氯甲烷—3%的乙醇二氯甲烷液进行梯度洗脱, 得895mg所需产品。

B. [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—5—碘—1—[2—氧代—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

将[1S—(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)]—1—[2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—5—碘—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮(687mg, 1.25mmol, 从无水甲苯中真空浓缩干燥)的无水二氯甲烷(4ml)溶液加到重铬酸吡啶鎓(801mg, 2.13mmol, 用五氧化二磷真空干燥)和压碎的3A分子筛(801mg, 于325°干燥)的悬浮液中。于室温及氮气氛下将反应搅拌2小时, 用Whatman 1#滤纸过滤, 用二氯甲烷洗涤沉淀, 真空浓缩滤液得剩余物, 将其于30ml乙酸

乙酯中用声波处理，混合物用 $0.2\ \mu\text{m}$ 的 Nylon 滤器 (Rainin 66)，垫上硅藻土和玻璃毛过滤，真空浓缩，得 544 mg 粗的所需产品。

C. 锌—四氯化钛—二溴甲烷络合物 (制备例 2)

该络合物用改进的 L. Lombardo 方法制备 (Tetr. Let., 23, 4293 (1982))。于 -40° 及氩气氛下，把四氯化钛 (5.75 ml, 0.0523 mol) 慢慢滴加到搅拌着的锌粉 (10.59 g, 0.162 mol) 和二溴甲烷 (4.96 ml, 0.071 mol) 的无水四氢呋喃 (150 ml) 混合物中。加完后，将该混合物于 30 分钟内温热至 5° ，然后在 5° 及氩气氛下搅拌 4 天，浆状物存放于 -20° ，氩气保护下。使用前温热至室温。

D. [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—5—碘—1—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4 (1H, 3H)—嘧啶二酮

往 [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—5—碘—1—[2—氧代—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4 (1H, 3H)—嘧啶二酮 (428 mg, 0.783 mmol, 从无水甲苯和四氢呋喃中真空浓缩干燥) 的无水二氯甲烷 (9.5 ml) 溶液中加入锌—四氯化钛—二溴甲烷络合物的四氢呋喃浆液 (制备例 2、实施例 4C) (7.83 ml, 2.35 mmol)。于室温及氩气氛下将混合物搅拌 3 小时，然后慢慢倒入到饱和碳酸氢钠 (100 ml) 和二氯甲烷 (75 ml) 的混合物中。将混合物搅拌 1 小时，使用二氯甲烷通过硅藻土过滤，分离滤液各层，水层用乙酸乙酯萃取，合并有机层，干燥 (硫酸钠)，真空浓缩得剩余物，该剩余物用

Merck 硅胶柱 (100 ml, 用二氯甲烷填充) 层析, 用 1%—5% 的乙醇二氯甲烷液梯度洗脱, 得 243 mg 所需产品。

E. [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—1—[4—羟基—3—(羟甲基)—2—亚甲环戊基]—5—碘—2, 4 (1H, 3H) 嘧啶二酮

于 -78°C 氮气氛下, 在约 3 分钟内往 [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—5—碘—1—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4 (1H, 3H) 嘧啶二酮 (200 mg, 0.368 mmol, 从甲苯中浓缩干燥) 的二氯甲烷 (7.5 ml) 溶液中, 加入 1 M 的三氯化硼二氯甲烷液 (3.68 ml, 3.68 mmol)。于 -78°C 下将反应搅拌 2 小时, 约 5 分钟内加入甲醇 (10 ml), 约 20 分钟内将反应温热至室温; 真空蒸发得剩余物; 该剩余物从甲醇 (3 $\times$ 10 ml) 中浓缩并溶在甲醇和水中。用 0.1 M 氢氧化钾将 pH 值调至 7.1, 将混合物浓缩以便除去甲醇, 然后加到用水填充的 CHP 20 P 树脂柱 (50 ml) 中, 用水—50% 的甲醇水溶液梯度洗脱, 得 69 mg 所需产品, 为固体。将其和从类似的小量反应中得到的另外 9 mg 所需产品合并, 得 78 mg 所需产品, 是一固体, m. p. 180°C (分解)。

$[\alpha]_{D^{22}} + 63^{\circ}$ (C, 0.29, 甲醇)。

元素分析, 计算值: (C₁₁H₁₃IN₂O₄·0.32 H₂O)

C, 35.72; H, 3.72; N, 7.58

测定值: C, 35.97; H, 3.55; N, 7.32

实施例 5

[1 S (1 α (E), 3 α , 4 β)] — 5 — (2 — 溴乙烯基)
— 1 — [4 — 羟基 — 3 — (羟甲基) — 2 — 亚甲环戊基] — 2,
4 (1 H, 3 H) — 嘧啶二酮

A. [1 S — [1 α (E), 2 β , 3 α , 4 β)] — 3 — [1, 2,
3, 4 — 四氢 — 1 — [2 — 羟基 — 4 — (苯甲氧基) — 3 —
[(苯甲氧基) 甲基环戊基] — 2, 4 — 二氧代 — 5 — 嘧啶基] —
2 — 丙烯酸, 甲酯

将乙酸钼 (II) (0. 195 g, 0. 871 mmol), 三苯基膦 (0. 456 g, 1. 74 mmol) 和三乙胺 (2. 56 ml, 0. 0183 mol) 在二噁烷 (200 ml, 用碱性钒土提纯, 并于真空下脱气) 中的混合物于 90° 及氮气氛下加热 10 分钟, 加入 [1 S — (1 α , 2 β , 3 α , 4 β)] — 1 — [2 — 羟基 — 4 — (苯甲氧基) — 3 — [(苯甲氧基) 甲基] 环戊基 — 5 — 碘 — 2, 4 (1 H, 3 H) — 嘧啶二酮 (6. 70 g, 0. 0122 mol, 从无水甲苯中真空浓缩干燥) 和丙烯酸甲酯 (3. 23 ml, 0. 0366 mol) 的脱气的二噁烷 (20 ml) 溶液, 反应于 90° 加热 4. 5 小时, 加入硅藻土 (5 g), 于 90° 搅拌 15 分钟以后, 将热的浆状物通过硅藻土过滤, 用氯仿 (80 ml) 洗涤。合并滤液和洗液, 真空浓缩得剩余物, 将其溶解于氯仿 (400 ml) 中。用水 (100 ml) 洗涤氯仿液, 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得剩余物, 将其用 Merck 硅胶柱层析 (800 ml, 用二氯甲烷填充), 用氯仿 — 5 % 的乙醇氯仿液进行梯度洗脱, 得 2. 21 g 所需产品。

B. $[1S-[1\alpha(E), 2\beta, 3\alpha, 4\beta)]-3-[1, 2, 3, 4\text{-四氢-}1-[2\text{-羟基-}4\text{-(苯甲氧基)-}3\text{-[(苯甲氧基)甲基]环戊基}] -2, 4\text{-二氧代-}5\text{-嘧啶基}] -2\text{-丙烯酸}$

室温及氮气氛下, 将 $[1S-[1\alpha(E), 2\beta, 3\alpha, 4\beta)]-3-[1, 2, 3, 4\text{-四氢-}1-[2\text{-羟基-}4\text{-(苯甲氧基)-}3\text{-[(苯甲氧基)甲基]环戊基}] -2, 4\text{-二氧代-}5\text{-嘧啶基}] -2\text{-丙烯酸甲酯}$ (2.98 g, 5.88 mmol), 四氢呋喃 (45 ml) 和 2 N 氢氧化钾 (29.4 ml, 58.8 mmol) 的溶液搅拌 2.5 小时, 把混合物冷至 0° 后, 用 6 N 盐酸将 pH 值调节到 2。真空除去四氢呋喃, 用水稀释混合物, 再用乙酸乙酯 (3×200 ml) 萃取, 干燥乙酸乙酯萃取液 (硫酸钠), 真空浓缩, 得到 3.14 g 所需产品。

C. $[1S-[1\alpha(E), 2\beta, 3\alpha, 4\beta)]-5\text{-(}2\text{-溴乙烯基)-}1-[2\text{-羟基-}4\text{-(苯甲氧基)-}3\text{-[(苯甲氧基)甲基]环戊基}] -2, 4(1H, 3H)\text{-嘧啶二酮}$

将碳酸氢钾 (1.76 g, 17.64 mmol) 和 N-溴代琥珀酰亚胺 (1.05 g, 5.88 mmol) 加入到 $[1S-[1\alpha(E), 2\beta, 3\alpha, 4\beta)]-3-[1, 2, 3, 4\text{-四氢-}1-[2\text{-羟基-}4\text{-(苯甲氧基)-}3\text{-[(苯甲氧基)甲基]环戊基}] -2, 4\text{-二氧代-}5\text{-嘧啶基}] -2\text{-丙烯酸}$ (2.89 g, 5.88 mmol, 从无水二甲基甲酰胺中真空浓缩干燥) 的无水二甲基甲酰胺 (35 ml) 溶液中, 室温及氮气氛下将混合物搅拌 2 小时, 把反应混合物过滤, 真空浓缩滤液得剩余物, 将其在 Merck

硅胶上 (400 ml, 用二氯甲烷填充) 层析, 用二氯甲烷—5% 的乙醇二氯甲烷液梯度洗脱, 得 1.59 g 含所需产品和琥珀酰亚胺的馏份和 620 mg 含粗的所需产品的馏份。将 620 mg 馏份在 Merck 硅胶柱 (100 ml, 用二氯甲烷填充) 层析, 用上述洗脱剂进行梯度洗脱, 得到含 120 mg 所需产品及琥珀酰亚胺的馏份, 将上述 1.59 g 馏份和 120 mg 馏份溶于二氯甲烷 (100 ml) 中, 用稀的硫代硫酸钠 (50 ml), 1 M 碳酸氢钾 (3 × 50 ml) 及水 (50 ml) 洗涤该溶液, 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得

1.56 g 纯的所需产品。

D. [1S—[1α(E), 3α, 4β]]—5—(2—溴乙烯基)—1—[2—氧代—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

将 1, 3—二环己基碳化二亚胺 (1.55 g, 7.5 mmol) 和甲基膦酸 (120 mg, 1.25 mmol) 加入到 [1S—[1α(E), 2β, 3α, 4β]]—5—(2—溴乙烯基)—1—[2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮 (1.32 g, 2.5 mmol, 从无水甲苯中真空浓缩干燥) 的无水二甲亚砷 (10 ml) 溶液中, 并将混合物于室温及氮气氛下搅拌 5 小时, 加入二水合草酸 (30 mg) 的甲醇 (4 ml) 溶液, 继续搅拌 2 小时, 过滤反应物, 用二氯甲烷洗涤沉淀; 合并滤液和洗液 (约 80 ml) 并用水洗 (4 × 40 ml), 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得 1.45 g 粗的所需产品。

E. [1S—[1α(E), 3α, 4β]]—5—(2—溴乙烯基)—1—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)

甲基〕环戊基〕—2, 4 (1 H, 3 H)—嘧啶二酮

往〔1 S—〔1 α (E), 3 α, 4 β〕〕—5—(2—溴乙烯基)—1—〔2—氧代—4—(苯甲氧基)—3—〔(苯甲氧基)甲基〕环戊基〕—2, 4 (1 H, 3 H)—嘧啶二酮 (1. 45 g 粗品, 从无水甲苯中真空浓缩干燥) 的无水二氯甲烷 (30 ml) 溶液中加入锌—四氯化钛—二溴甲烷络合物的四氢呋喃浆液 (制备例 2, 实施例 4 C) (25 ml, 7. 5 mmol), 于室温及氮气氛下将反应搅拌 5 小时, 并注入到饱和碳酸氢钠 (200 ml) 和二氯甲烷

(200 ml) 的混合物中。搅拌 45 分钟后, 将混合物通过硅藻土过滤, 分离滤液各层, 用水 (200 ml) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得剩余物, 将其在 Merck 硅胶柱 (600 ml, 用氯仿填充) 层析, 用氯仿—15% 的乙酸乙酯氯仿液梯度洗脱, 得 400 mg 固体, 其中含 362 mg 所需产品和 38 mg 1, 3—二环己基脲。

F. 1 S—〔1 α (E), 3 α, 4 β〕〕—5—(2—溴乙烯基)—1—〔4—羟基—3—(羟甲基)—2—亚甲环戊基〕—2, 4 (1 H, 3 H) 嘧啶二酮

于—78° 及氮气氛下, 往上述制备的含 362 mg (0. 769 mmol) 〔1 S—〔1 α (E), 3 α, 4 β〕〕—5—(2—溴乙烯基)—1—〔2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—〔(苯甲氧基)甲基〕环戊基〕—2, 4 (1 H, 3 H)—嘧啶二酮 (从无水甲苯中真空浓缩干燥) 的 10 ml 无水二氯甲烷溶液中加入 1 M 三氯化硼的二氯甲烷液 (7. 69 ml, 7. 69 mmol)。于—78° 将混合物搅拌 1 小时, 然后慢慢加入甲醇 (12 ml), 在约 30 分

钟内将上述溶液温热至室温后，真空除去溶剂，剩下剩余物。将其从甲醇中真空浓缩（ $2 \times 20 \text{ ml}$ ）。再将剩余物溶在甲醇和水中，用 0.1 N 氢氧化钾调节 pH 值至 7。真空浓缩除去甲醇后，将该含水悬浮液加到 CHP 20 P 树脂柱中（ 40 ml ，用水填充），用水— 50% 甲醇/水梯度洗脱，得 78 mg 所需纯产品及 92 mg 不纯物。将 92 mg 馏份在 CHP 20 P 树脂（ 40 ml ，用水填充）上层析，用 $30—60\%$ 的甲醇水溶液梯度洗脱，得另外 21 mg 所需纯产品，所需产品总量为 99 mg ， $\text{m. p.} > 220^\circ$ ， $[\alpha]_{\text{D}^{22}} + 62^\circ$ （ C ， 0.3 ，甲醇）。

元素分析：计算值（ $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br} \cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$ ）

C ， 44.81 ； H ， 4.51 ； N ， 8.04

测定值 C ， 44.94 ； H ， 4.31 ； N ， 7.91

实施例 6

$[1\text{R}-(1\alpha, 3\alpha, 5\beta)]-3-(6\text{-氨基}-9\text{H-嘌呤}-9\text{-基})-5\text{-羟基}-2\text{-亚甲环戊烷甲醇}$

A. $[1\text{S}-(1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 5\beta)]-5-(6\text{-氨基}-9\text{H-嘌呤}-9\text{-基})-3-(\text{苯甲氧基})-2-[(\text{苯甲氧基})\text{甲基}]-\text{环戊醇}$

在氩气氛下，往 $[1\text{S}-(1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 5\alpha)]-3-(\text{苯甲氧基})-2-[(\text{苯甲氧基})\text{甲基}]-6\text{-氧杂二环}[3.1.0]\text{己烷}$ （ 1.82 g ， 5.85 mmol ，从无水甲苯中真空浓缩干燥）于 41 ml 无水二甲基甲酰胺液中加入 1.58 g （ 11.7 mmol ）腺嘌呤，随后加入 31 mg （ 3.9 mmol ）氢化锂。把搅拌着的混合物放于 60° 的浴中，再将温度升至 130° ，于

130° 下达19小时后，将混合物冷至40°，后加入乙酸（0.29 ml, 5 mmol）。真空除去二甲基甲酰胺，剩余物用二氯甲烷研磨，过滤后得1.60 g不溶物及3.01 g由滤液浓缩得到的剩余物。将3.01 g馏份用Merck 硅胶柱（160 g，用二氯甲烷填充）层析，先用二氯甲烷，再用3%的甲醇二氯甲烷液洗脱，得1.26 g剩余物为所需产品，用二氯甲烷研磨上述1.60 g馏份，过滤，蒸发滤液，又得到77 mg所需产品。

B. [1S—(1 α , 2 β , 3 α , 5 β)]—5—[6—(乙酰基)—9H—嘌呤—9—基]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基)甲基]环戊醇

于室温及氩气氛下，往搅拌着的[1S—(1 α , 2 β , 3 α , 5 β)]—5—(6—氨基—9H—嘌呤—9—基)—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基)甲基]环戊醇（1.33 g, 3 mmol, 从无水吡啶中真空浓缩干燥）的无水吡啶（15 ml）溶液中滴加氯代三甲基甲硅烷（1.91 ml, 15 mmol）。30分钟以后，加入醋酸酐（1.41 ml, 15 mmol），于室温下搅拌混合物3小时。将混合物冷至0—5°，滴加水（3 ml），继续搅拌5分钟，然后加29%的氢氧化铵（3 ml）。搅拌25分钟后，将混合物真空浓缩得剩余物，将其溶于二氯甲烷和5%碳酸氢钾水溶液中。分离各层，用二氯甲烷（3X）萃取水层（pH 7.5），合并二氯甲烷层，用5%碳酸氢钾洗涤，干燥（硫酸钠），真空浓缩得剩余物，将其在Merck 硅胶柱（130 g，用二氯甲烷填充）层析，用二氯甲烷—5%的甲醇二氯甲烷液梯度洗脱，得1.23 g所需产品。

C. [2 R—(2 α , 3 β , 5 α)]—5—[6—(乙酰基氨基)—9 H—嘌呤—9—基]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基) 甲基] 环戊酮

将 1, 3—二环己基碳化二亚胺 (773 mg, 3.75 mmol) 和甲基膦酸 (60 mg, 0.63 mmol) 加到 [1 S—(1 α , 2 β , 3 α , 5 β)]—5—[6—乙酰基氨基)—9 H—嘌呤—9—基]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基) 甲基] 环戊醇 (610 mg, 1.25 mmol, 从无水二氯甲烷—甲苯 (1 : 1) 中真空浓缩干燥) 的 2 ml 无水二甲亚砜溶液中, 然后于室温及氩气氛下搅拌混合物。4 小时后, 加入无水甲醇 (1.5 ml) 和二水合草酸 (15 mg), 于 -20° 及氮气氛下将混合物放置 16 小时, 然后于室温及氩气氛下搅拌混合物 4 小时, 用二氯甲烷过滤, 蒸发滤液得剩余物, 再将其溶在二氯甲烷中, 用水洗涤二氯甲烷溶液, 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得剩余物, 加二氯甲烷, 过滤, 真空浓缩得 629 mg 粗的所需产品。

D. [1 S—(1 α , 3 α , 4 β)]—9—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基) 甲基] 环戊基]—9 H—嘌呤—6—胺

于室温及氩气氛下, 往 [2 R—(2 α , 3 β , 5 α)]—5—[6—乙酰基氨基)—9 H—嘌呤—9—基]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基) 甲基] 环戊酮 (629 mg, 从无水四氢呋喃—甲苯 (1 : 1) 中真空浓缩干燥) 的 20 ml 无水二氯甲烷溶液中加入 12.5 ml 锌—四氯化钛—二溴甲烷络合物的四氢呋喃浆液 (制备例 1, 实施例 1 H) (3.75 mmol)。将混合物搅拌 4 小时

并倒入饱和碳酸氢钠 (80 ml) 中。加二氯甲烷 (80 ml)，室温下搅拌混合物 50 分钟，用二氯甲烷通过硅藻土过滤混合物，分离滤液的各层，用二氯甲烷萃取水层。合并全部二氯甲烷层，干燥 (硫酸镁)，真空浓缩得剩余物，将其在 Merck 硅胶柱 (38 g，用二氯甲烷填充) 层析，用二氯甲烷—3% 的甲醇二氯甲烷液梯度洗脱，得 48 mg 纯的所需产品及 173 mg 不纯的所需产品。将 173 mg 馏份在 Merck 硅胶柱 (13 g) 上层析，用上述溶剂进行梯度洗脱，得另外 28 mg 的所需产品，总共为 76 mg 所需产品。

E. [1R—(1 α , 3 α , 5 β)]—3—(6—氨基—9H—嘌呤—9—基)—5—羟基—2—亚甲环戊烷甲醇。

于 -70° 及氩气氛下，将 1 M 三氯化硼的二氯甲烷溶液 (3.2 ml, 3.2 mmol) 于 4 分钟内滴加到搅拌着的 [1S—(1 α , 3 α , 4 β)]—9—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基)—9H—嘌呤—6—胺 (142 mg, 0.32 mmol) 的 6.5 ml 无水二氯甲烷溶液中，将混合物于 -70° 下搅拌 1.5 小时，3 分钟内加入无水甲醇 (6 ml)，然后把混合物温热至室温，真空浓缩得剩余物，再将剩余物从三份各 6 ml 甲醇中真空浓缩，然后溶于甲醇 (4 ml) 和水 (2 ml) 中，用 1 N 氢氧化钾调 pH 至 8.8，将混合物浓缩得剩余物，将其以水的悬浮液形式加入到 CHP—20P 树脂柱 (17 ml，用水填充) 上，用水—20% 的甲醇水溶液梯度洗脱，冷冻干燥后得 35 mg 固态的所需产品，m. p. $52-58^{\circ}$

实施例 7

1 S—[1 α (E), 3 α , 4 β)]—1—[4—羟基—3—
(羟甲基)—2—亚甲环戊基]—5—(2—碘乙烯基)—2,
4 (1 H, 3 H)—嘧啶二酮

A. (—)—二异松蒎基甲硼烷

用旋光纯度 98 + % ([α]_{D²³} + 50.7° (纯)) 的
(1 R)—(+)— α —蒎烯来制备 (—)—二异松蒎基甲硼烷。于
0—5° 及氮气氛下, 将 616 ml 1.0 M 的甲硼烷四氢呋喃络
合物溶液加入到 (1 R)—(+)— α —蒎烯中 (185 g, 1.36
mol)。于 5° 下将反应搅拌过夜, 得所需产品, 是一晶状浆液。

B. (1 S—反式)—2—[(苯甲氧基) 甲基]—3—环戊烯—1—醇

于—15° 下, 在 35 分钟内将处于—20° 的环戊二烯 (39
g, 0.59 mol) 加到搅拌着的 31.0 g 40 % 钠砂的矿物油
液 (0.54 g, atm) 的 264 ml 无水四氢呋喃的混合物中,
于—10° 下把混合物搅拌 1.5 小时, 温热至 0° 并于 0° 下导入
一加料漏斗中。然后于 30 分钟内将混合物加到搅拌着的于—50°
至—55° 下的苄基氯甲基醚 (100 g, 0.64 mol) 的 200
ml 四氢呋喃溶液中。于—55° ——40° 下将混合物搅拌 1 小时,
然后冷至—65°。在 5 分钟内通过一套管往其中加入从步骤 A 制得
的 (—)—二异松蒎基甲硼烷的晶状浆液, 它已被冷至—60°。将
反应在—60° 搅拌 1 小时, 温热至—10°, 并于—20° 放置过
夜。于 5° 下搅拌反应混合物 1 小时, 真空浓缩至原来体积的一半。
加入乙醚 (600 ml), 将搅拌着的混合物冷至 0°, 滴加 188

m 1 3 N 氢氧化钠，并使温度维持在 5° 以下，在 1 小时内滴加冷的 30 % 过氧化氢 (188 ml)，并维持温度在 12° 以下，再将混合物搅拌 1 个多小时，并使温度保持在低于 12° 以下。分离各层，水层用乙醚洗涤，合并乙醚萃取液，干燥 (硫酸钠)，真空浓缩得剩余物 (337 g)。将其在 Merck 硅胶柱 (2300 g，用石油醚—乙醚 (2:1) 填充) 上层析，用石油醚—乙醚 (2:1) 及石油醚—乙醚 (1:1) 洗脱，得馏份 A (17.56 g 不纯的所需产品)，馏份 B (11.03 g，纯的所需产品)，馏份 C (3.52 g 不纯的所需产品)。馏份 A 在 800 g 硅胶上进行类似层析，馏份 C 在 140 g 硅胶上进行类似层析分别得到 8.08 g 和 2.33 g 纯的所需产品，标题化合物总量为 21.44 g。

C. [1S—(1 α , 2 α , 3 β , 5 α)]—2—[(苯甲氧基)甲基]—6—氧杂二环[3.1.0]己—3—醇

按照实施例 1 C 的方法制备标题化合物，但使用上述步骤 B 制得的 (1S—反式)—2—[(苯甲氧基)甲基]—3—环戊烯—1—醇。得到的标题化合物为：[α]_D²² + 48.0° (C, 1.0, CHCl₃)，旋光纯度为 94%，〔请参见 S. K. Biggadike 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1.549 (1988)〕。

D. [1S—(1 α , 2 α , 3 β , 5 α)]—3—(苯甲氧基)—2—[(苯甲氧基)甲基]—6—氧杂二环[3.1.0]—己烷

按实施例 1 D 的方法制备标题化合物，但使用上述步骤 C 制得的 [1S—(1 α , 2 α , 3 β , 5 α)]—2—[(苯甲氧基)甲基]

—6—氧杂二环〔3. 1. 0〕己—3—醇。

E. 〔1 S—(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)〕—1—〔2—羟基—4—苯甲氧基〕—3—〔(苯甲氧基)甲基〕环戊基〕—2, 4 (1 H, 3 H)—嘧啶二酮

按照实施例 3 A 的方法制备标题化合物, 但使用上述步骤 D 制得的〔1 S—(1 α , 2 α , 3 β , 5 α)〕—3—(苯甲氧基)—2—〔(苯甲氧基)甲基〕—6—氧杂二环〔3. 1. 0〕己烷。

F. 〔1 S—(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)〕—1—〔2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—〔(苯甲氧基)甲基〕环戊基〕—5—碘—2, 4 (1 H, 3 H)—嘧啶二酮。

往从步骤 E 得到的〔1 S—(1 α , 2 β , 3 α , 4 β)〕—1—〔2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—〔(苯甲氧基)甲基〕—环戊基〕—2, 4 (1 H, 3 H) 嘧啶二酮 (11. 99 g, 28.41 mmol) 的无水二噁烷 (455 ml) 溶液中加入碘 (14. 44 g, 56. 85 mmol) 和 0. 8 N 硝酸 (59. 6 ml, 30. 3 mmol), 将反应在 90° 下加热 2 小时, 再冷却至室温。加入饱和硫代硫酸钠溶液 (25 ml), 直至亮橙色保持不变, 加水 (450 ml), 用二氯甲烷萃取混合物 (3 $\times$ 500 ml), 用饱和氯化钠溶液 (100 ml) 洗涤合并的二氯甲烷萃取液, 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得剩余物。将其用 1200 ml Merck 硅胶层析, 用乙酸乙酯—氯仿 (1 : 1) 洗脱, 得 9. 5 g 所需产品, 为固体, m. p. 165°。

G. $[1S-(1\alpha(E), 2\beta, 3\alpha, 4\beta)]-3-[1, 2, 3, 4\text{-四氢-}1-[2\text{-羟基-}4\text{-(苯甲氧基)-}3\text{-[(苯甲氧基)甲基]环戊基}] -2, 4\text{-二氧代-}5\text{-嘧啶基}] -2\text{-丙烯酸, 甲酯}$

于 85° 及氮气氛下, 将醋酸钨(II) ($168\text{ mg}, 0.752\text{ mmol}$), 三苯基膦 ($400\text{ mg}, 1.52\text{ mmol}$) 和三乙胺 ($1.1\text{ ml}, 7.9\text{ mmol}$) 在二噁烷 (100 ml , 用碱性钒土纯化并真空脱气) 中的混合物加热搅拌 15 分钟。往该红色溶液中加入由步骤 F 得到的 $[1S-(1\alpha, 2\beta, 3\alpha, 4\beta)]-1-[2\text{-羟基-}4\text{-(苯甲氧基)-}3\text{-[(苯甲氧基)甲基]环戊基}] -5\text{-碘-}2, 4(1H, 3H)\text{嘧啶二酮}$ ($2.90\text{ g}, 5.28\text{ mmol}$, 50°C 下用五氧化二磷真空干燥 2 小时) 和丙烯酸甲酯 ($1.40\text{ ml}, 15.6\text{ mmol}$)。将混合物于 80° 搅拌 7 小时, 于 90° 搅拌 2 小时, 再于室温下搅拌过夜。混合物通过硅藻土过滤, 用氯仿 (200 ml) 洗涤硅藻土, 将合并的滤液真空浓缩得剩余物, 将其溶在氯仿 (200 ml) 中, 用水洗涤氯仿液, 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得剩余物, 将其在 Merck 硅胶柱 (600 ml , 用二氯甲烷填充) 上层析, 用二氯甲烷—5% 的乙醇二氯甲烷液梯度洗脱, 得 1.54 g 所需产品, 为泡沫状固体。

H. $[1S-(1\alpha(E), 2\beta, 3\alpha, 4\beta)]-3-[1, 2, 3, 4\text{-四氢-}1-[2\text{-羟基-}4\text{-(苯甲氧基)-}3\text{-[(苯甲氧基)甲基]环戊基}] -2, 4\text{-二氧代-}5\text{-嘧啶基}] -2\text{-丙烯酸}$

按照实施例 5 B 的方法制备标题化合物, 但使用从上述步骤 G 制

得的〔1S—〔1 α (E), 2 β , 3 α , 4 β)〕—3—〔1, 2, 3, 4—四氢—1—〔2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—(苯甲氧基)甲基〕环戊基〕—2, 4—二氧代—5—嘧啶基〕—2—丙烯酸甲酯。

I. 〔1S—〔1 α (E), 2 β , 3 α , 4 β)〕—1—〔2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—〔(苯甲氧基)甲基〕环戊基〕—5—(2—碘乙烯基)—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

在氩气氛下, 往搅拌着的由步骤H制得的〔1S—〔1 α (E), 2 β , 3 α , 4 β)〕—3—〔1, 2, 3, 4—四氢—1—〔2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—〔(苯甲氧基)甲基〕环戊基〕—2, 4—二氧代—5—嘧啶基〕—2—丙烯酸(500 mg, 1.0 mmol, 从无水二甲基甲酰胺中真空浓缩干燥)的10 ml无水二甲基甲酰胺溶液中加入醋酸钾(1.97 g, 20.0 mmol), 将混合物于室温下搅拌30分钟, 然后加入N—碘代琥珀酰亚胺(225 mg, 1.0 mmol)。将混合物于50°下搅拌4小时, 再加入N—碘代琥珀酰亚胺(113 mg, 0.5 mmol), 并于50°下继续加热4.5小时。室温下搅拌混合物过夜, 然后过滤。用二甲基甲酰胺(20 ml)洗涤固体, 真空浓缩合并的滤液得剩余物, 将其溶于氯仿中(125 ml), 用1 M碳酸氢钾(3 $\times$ 20 ml)洗涤氯仿溶液, 再用水(25 ml)洗, 干燥(硫酸钠), 真空浓缩得剩余物, 将其用Merck硅胶柱(75 ml, 用二氯甲烷填充)层析, 用二氯甲烷—3%的甲醇二氯甲烷液梯度洗脱, 得350 mg所需产品, 为泡沫状固体。

J. [1S—[1 α (E), 3 α , 4 β)]—5—(2—碘乙烯基)—1—[2—氧代—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

将1, 3—二环己基碳化二亚胺(868 mg, 4.2 mmol)和甲基膦酸(67.2 mg, 0.7 mmol)加到[1S—[1 α (E), 2 β , 3 α , 4 β]]—1—[2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—5—(2—碘乙烯基)—2, 4(1H, 3H)嘧啶二酮(805 mg, 1.4 mmol, 从无水甲苯中真空浓缩干燥)的无水二甲亚砜(5.6 ml)溶液中, 并于室温及氮气氛下将混合物搅拌6小时, 加入二水合草酸(16.8 mg)的甲醇(2.2 ml)溶液, 继续搅拌2小时。将反应物过滤, 用二氯甲烷(30 ml)洗涤沉淀, 用水(4 $\times$ 25 ml)洗涤合并的滤液, 干燥(硫酸钠), 真空浓缩得930 mg粗的所需产品, 是泡沫状剩余物。

K. [1S—[1 α (E), 3 α , 4 β]]—5—(2—碘乙烯基)—1—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

往粗制的[1S—[1 α (E), 3 α , 4 β]]—5—(2—碘乙烯基)—1—[2—氧代—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4(1H, 3H)嘧啶二酮(由上述步骤J制备)(930 mg, 从无水甲苯中真空浓缩干燥)的无水二氯甲烷(17 ml)溶液中加入0.3 M 锌—四氯化钛—二溴甲烷络合物的四氢呋喃浆液(制备例2, 实施例4C)(14 ml, 4.2 mmol)。于室温及氮气氛下将反应搅拌5小时, 然后倒入饱和碳

酸氢钠 (112 ml) 和二氯甲烷 (112 ml) 的混合物中。搅拌 35 分钟后, 将混合物通过硅藻土过滤。分离滤液各层, 用水 (2 × 50 ml) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得剩余物, 将其用 Merck 硅胶柱 (100 ml, 用氯仿填充) 层析, 用氯仿—15% 的乙酸乙酯氯仿液梯度洗脱, 得 400 mg 固体, 含 299 mg 所需产品及 101 mg 1, 3—二环己基脲

L. [1S—[1α(E), 3α, 4β]]—1—[4—羟基—3 (羟甲基)—2—亚甲环戊基]—5—(2—碘乙基)—2, 4 (1H, 3H)—嘧啶二酮。

于 -78° 及氮气氛下, 往 400 mg 由步骤 K 制备的产物, 其中含 299 mg (0.525 mmol) [1S—[1α(E), 3α, 4β]]—5—(2—碘乙基)—1—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基]—2, 4 (1H, 3H)—嘧啶二酮 (从无水甲苯中真空浓缩干燥) 的 7.5 ml 无水二氯甲烷的溶液中加入 1 M 的三氯化硼二氯甲烷液 (5.76 ml, 5.76 mmol)。将混合物于 -78° 搅拌 1 小时, 然后慢慢加入甲醇 (9 ml), 用 30 分钟使溶液温热到室温以后, 真空除去溶剂, 留下剩余物, 将其从甲苯 (3 × 10 ml) 中真空浓缩, 再将剩余物溶在甲醇 (24 ml) 和水 (18 ml) 中, 用 1.0 N 氢氧化钾调节 pH 值到 7, 真空浓缩除去甲醇后, 将含水悬浮液 (15 ml) 加到 C H F 2 O P 树脂柱 (48 ml, 用水填充) 中, 用水—40% 的甲醇水溶液梯度洗脱, 真空浓缩合适的馏份得 99 mg 所需产品, 是粘稠的固体。将该粘稠固体和从同样反应制得的 10 mg 粘稠所需产品合并, 溶于 60% 的甲醇水溶液中, 使该溶液浓缩至约 8 ml,

得一固体，将其收集并真空干燥，得 89 mg 所需产品。m. p. 180—185° (分解)， $[\alpha]_D^{22} +75.7^\circ$ (C, 0.3, 甲醇)。

元素分析：计算值 ($C_{13}H_{15}IN_2O_4$)：

C, 40.02; H, 3.87; N, 7.18

测定值 C, 39.81; H, 3.61; N, 7.01

实施例 8

1S—[1 α (E), 3 α , 4 β)]—5—(2—氯乙烯基)
—1—[4—羟基—3—(羟甲基)—2—亚甲环戊基]—2,
4(1H, 3H)—嘧啶二酮

A. [1S—[1 α (E), 2 β , 3 α , 4 β]]—5—(2—氯
乙烯基)—1—[2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲
氧基)甲基]环戊基]—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

把碳酸氢钾 (1.55 g, 15.5 mmol) 和 N—氯代琥珀
酰亚胺 (760 mg, 5.69 mmol) 加到 [1S—[1 α
(E), 2 β , 3 α , 4 β]]—3—[1, 2, 3, 4—四氢—1
—[2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊
基]—2, 4—二氧代—5—嘧啶基]—2—丙烯酸, (按实施例 7
H 所述制备, 2.54 g, 5.17 mmol, 从无水二甲基甲酰胺
中真空浓缩干燥) 的无水二甲基甲酰胺 (52 ml) 的溶液中, 并于
室温及氮气氛下搅拌混合物 17 小时, 将混合物冷至室温, 过滤, 真
空浓缩滤液得剩余物, 将剩余物溶在乙酸乙酯 (750 ml) 和水
(250 ml) 中, 用 0.1 N 盐酸调 pH 值到 2, 用水洗涤乙酸乙
酯层, 干燥 (硫酸钠), 真空浓缩得剩余物, 将其用 Merck 硅胶柱

(150 ml, 用二氯甲烷填充)层析, 用二氯甲烷—3%的乙醇二氯甲烷液梯度洗脱, 得596 mg所需产品, 为泡沫状固体。

B. [1S—[1 α (E), 3 α , 4 β]]—5—(2—氯乙烯基)—1—[2—氧代—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基)—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

将1, 3—二环己基碳化二亚胺(806 mg, 3.9 mmol)和甲基膦酸(62.4 mg, 0.65 mmol)加入到[1S—[1 α (E), 2 β , 3 α , 4 β]]—5—(2—氯乙烯基)—1—[2—羟基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基)—2, 4—(1H, 3H)嘧啶二酮(631 mg, 1.3 mmol, 从无水甲苯中真空浓缩干燥)的无水二甲亚砜(5.2 ml)溶液中, 并于室温及氮气氛下将混合物搅拌5小时。加入二水合草酸(15.6 mg)的甲醇(2.1 ml)溶液, 继续搅拌3小时, 将反应物过滤, 用二氯甲烷(3 $\times$ 130 ml)洗涤沉淀, 用水(4 $\times$ 40 ml)洗涤合并在一起的滤液及洗液, 干燥(硫酸钠), 真空浓缩得850 mg粗的所需产品, 为泡沫状剩余物。

C. [1S—[1 α (E), 3 α , 4 β]]—5—(2—氯乙烯基)—1—[2—亚甲基—4—苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基)—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

往粗制的[1S—[1 α (E), 3 α , 4 β]]—5—[2—氯乙烯基)—1—[2—氧代—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基)—2, 4(1H, 3H)嘧啶二酮(由上述步骤B制备)(850 mg, 从无水甲苯中真空浓缩干燥)的无水二氯甲烷(15.6 ml)溶液中加入0.3 M 锌—四氯化钛—二溴甲烷络

合物的四氢呋喃浆液(制备例2, 实施例4C)(13 ml, 3.9 mmol)。于室温及氮气氛下将反应搅拌5小时, 然后倒入饱和碳酸氢钠(145 ml)和二氯甲烷(145 ml)的混合物中。搅拌80分钟后, 通过硅藻土过滤混合物, 分离滤液各层, 用水(2 × 250 ml)洗涤有机层, 干燥(硫酸钠), 真空浓缩得剩余物, 将其用Merck 硅胶柱(110 ml, 用氯仿填充)层析, 用氯仿—4%的乙醇氯仿液梯度洗脱, 得554 mg固体, 主要是所需产品(约310 mg)及1, 3—二环己基脲。

D. [1S—[1α(E), 3α, 4β]]—5—(2—氯乙基)—1—[4—羟基—3—(羟甲基)—2—亚甲环戊基)—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮

于-78°及氮气氛下, 往554 mg由上述步骤C制备的产物, 其中含大约310 mg(0.65 mmol)[1S—[1α(E), 3α, 4β]]—5—(2—氯乙基)—1—[2—亚甲基—4—(苯甲氧基)—3—[(苯甲氧基)甲基]环戊基)—2, 4(1H, 3H)—嘧啶二酮(从无水甲苯中真空浓缩干燥)的10 ml无水二氯甲烷溶液中加入1 M的三氯化硼二氯甲烷液(7.2 ml, 7.2 mmol)。于-78°下将混合物搅拌1小时, 然后慢慢加入甲醇(5.5 ml), 在30分钟内温热溶液至室温后, 真空除去溶剂, 余下剩余物, 将其从甲醇(4 × 5.5 ml)中真空浓缩, 然后用甲苯(2 × 8 ml)真空浓缩。将剩余物溶在甲醇(26 ml)和水(20 ml)中, 用1 N氢氧化钾调pH值到7.2。将溶液真空浓缩得一悬浮液(15 ml), 将其加到CHP 20P树脂柱(48 ml, 用水填充)中, 该柱用水—60%的甲醇水溶液进行梯度洗脱,

浓缩合并起来的适当馏份至约 10 ml，得一固体，收集并真空干燥得 65 mg 所需产品，是白色固体。m. p. 221—223°（分解）， $[\alpha]_D^{22} + 80.7^\circ$ （C, 0.3, 甲醇）。

元素分析：计算值：(C₁₃H₁₅ClN₂O₄)

C, 52.27; H, 5.06; N, 9.38

测定值：C, 52.03; H, 4.87; N, 9.28。

实施例 9

体外细胞培养中病毒感染的治疗

在细胞培养体系中进行试验以确定化合物能有效地防止各类病毒感染的浓度。试验方法叙述如下，其结果列于表 1。

缩写词：

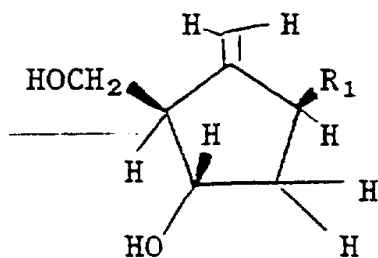
HSV—1（1 型单纯疱疹病毒，Schooler 菌株），HSV—2（2 型单纯疱疹病毒，菌株 186），VZV（水痘带状疱疹病毒，菌株 ELLEN），HCMV（人体巨细胞病毒，菌株 AD 169），HIV（人体免疫缺损病毒，菌株 HTLV—IIIB）
细胞培养试验：

HSV—1，HSV—2，HCMV 和 VZV 抗病毒试验：在加入含稀释两倍的试验化合物的维持介质前，在 6 穴培养皿（Costar, Cambridge, MA）中，将病毒吸附到 WI—38 单细胞培养层上达一小时。对于 HSV—1 和 HSV—2 而言，于 37℃ 孵化四天后，在固定并染色的单细胞层上评价斑点扩展的抑制情况；对于 HCMV 和 VZV，于 37℃ 孵化 5—7 天后进行评价。从药物浓度确定 ID₅₀ 的值，它是指与病毒对照组比较，至少减低斑点 50% 时的药物浓度。

HIV 抗病毒试验: MT-2 细胞 (S. Harada, et al., Science, 229, 563 (1985)) 悬浮液在 $0.03 \text{ T L I D}_{50}$ / 细胞多次感染的条件下, 用 HIV (菌株 HTLV-III B) 感染。于 37°C 吸收 1—2 小时后, 在生长介质 (含抗菌素青霉素和链霉素及 10% 胎儿腓肠血清的 RPMI 1640) 中将被感染的细胞稀释, 以便在一系列稀释度的试验化合物存在下 (从 $100 \mu\text{g} / \text{ml}$ 起始) 使得到的最终细胞浓度为 1×10^4 活细胞 / 培养穴。每种药物浓度作三个试样。用同样方法制备未感染的 MT-2 细胞培养物, 并且用一系列稀释度的试验化合物孵化, 一式两份, 所有试验均在 96 穴细胞培养皿中进行。未处置的 (感染的及未感染的) 细胞作为对照。所有培养物均于 37°C 下在含 5% CO_2 的潮湿空气中孵化 7 天。孵化以后, 用 XTT-PM S 溶液 (XTT 四唑鎗试剂加吩嗪甲基硫酸盐 P M S) 通过细胞孵化后的比色试验计算每穴中的活细胞数目。

通过用药物处理过的病毒感染细胞与未处理的相比较计算出病毒的细胞病变效应 CPE 减少百分数, 并通过用药物处理过的未感染细胞与未处理的对照组相比较计算出细胞存活力的减少百分数, 对试验的药物浓度作图, 从这些图中计算出每种药物的 ID_{50} 值 (抑制 CPE 达 50% 的最低药物浓度)。2', 3'-二脱氧胞苷和 3'-叠氨基-3'-脱氧胸苷用作阳性药物对照。

表 1



对下列病毒的ID₅₀ (μM)

<u>R₁</u>	<u>HSV-1</u>	<u>HSV-2</u>	<u>VZV</u>	<u>HCMV</u>	<u>HIV</u>
	3.6	7.2 - 18	18 - 36	90	*
	191 - 383	191 - 383	>96	>38	**
	4.2 - 8.4	2.1 - 4.2	4.2 - 42	2.1 - 4.2	NA

表 1 (续)

对下列病毒的 ID_{50} (μM)

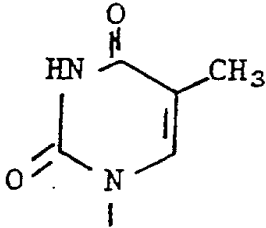
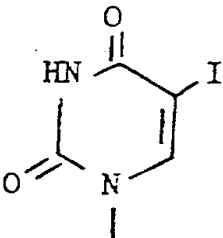
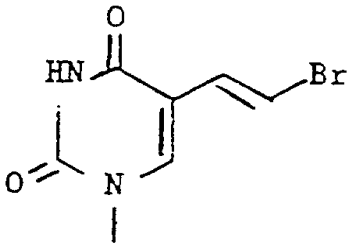
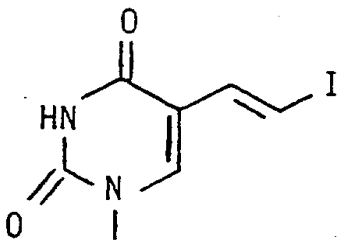
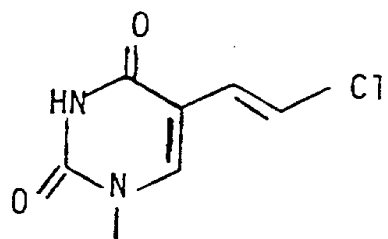
<u>R₁</u>	<u>HSV-1</u>	<u>HSV-2</u>	<u>VZV</u>	<u>HCMV</u>	<u>HIV</u>
	8 - 20	40 - 100	40 - 400	≥ 396	NA
	6 - 14	>275	68 - 137	68 - 137	NA
	0.6 - 1.5	29- 73	0.3 - 0.6	291	ND
	0.5- 1.3	13- 26	0.05- 0.14	> 260	ND

表 1 (续)

对下列病毒的ID₅₀ (μM)

<u>R₁</u>	<u>HSV-1</u>	<u>HSV-2</u>	<u>VZV</u>	<u>HCMV</u>	<u>HIV</u>
	0.07- 0.16	2	1.7	ND	ND

* 在 12 μM 下病毒的 CPE 减少 41%，在未感染的细胞中细胞的存活力减少 4%。

** 在 27 μM 下病毒的 CPE 减少 50%，在未感染的细胞中细胞的存活力减少 23%。

NA = 无活性

ND = 未确定