



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90107093.9

[51] Int.Cl⁵

C07D473/18

[43] 公开日 1991年2月27日

[22] 申请日 90.8.17

[30] 优先权

[32] 89.8.17 [33] GB [31] 8918827.0

[71] 申请人 比彻姆集团公司

地址 英国米德尔塞克斯郡

[72] 发明人 迈克尔·雷蒙·哈恩顿

保罗·格雷厄姆·怀亚特

莱斯利·约翰·阿瑟·詹宁斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 罗才希 孟八一

C07D473/02 C07D239/42

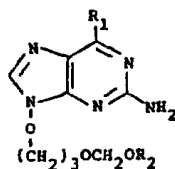
C07C217/04 A61K 31/52

说明书页数: 23 附图页数:

[54] 发明名称 制备抗病毒化合物的方法

[57] 摘要

本文介绍式(I)化合物及其药学上可接受的盐, 它们的制备方法, 以及它们作为药物的用途。式(I)化合物为



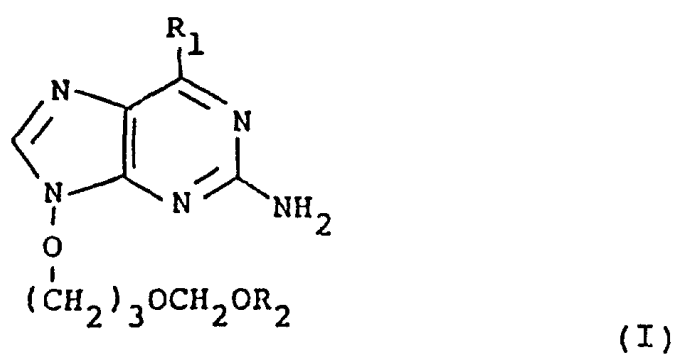
(I)

其中, R₁ 是氢或羟基; R₂ 是(1-6C)烷基。

它们是具有抗病毒活性的 9-(3-羟丙-1-氧基)鸟嘌呤的前体药物。

权 利 要 求 书

1. 一种制备式(I) 化合物或其药学上可接受的盐的方法, 式(I) 如下:



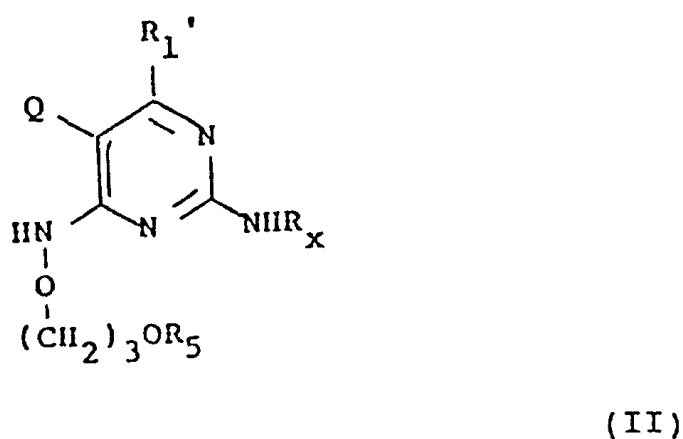
式中

R_1 是氢或羟基,

R_2 是(1-6C) 烷基,

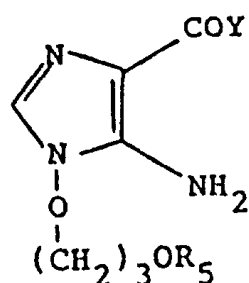
该方法包括

i) 式(II) 化合物闭环成咪唑环, 式(II) 如下:



式中Q为能够成环为咪唑环的基团, 例如氨基或氨基衍生物(如: 甲酰氨基) ,

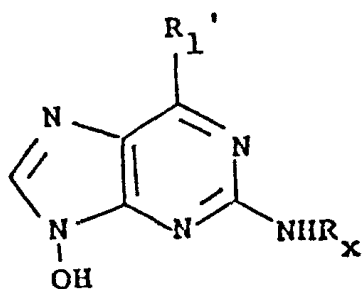
ii) 式(III) 化合物闭环成嘧啶环, 式III如下:



(III)

其中Y是氨基或(1-6C) 烷氧基, 在缩合剂的存在下, 闭环成带有 2-NH₂取代基的嘧啶环, 生成R₁为羟基的式(I) 化合物。

iii) 将式(IV) 化合物与式(V) 化合物缩合, 其中(IV) 是



(IV)

(V) 是带有侧链的中间体



式中Z是离去基团,在式(II) 至式(V) 中, R₅是CH₂OR₂或者是可转化为CH₂OR₂的基团或原子, R₁'是R₁或可转化为 R₁的基团或原子, R_x是氢或氨基保护基团, 随后, 需要时, 将R₅和/或R₁'(当其不是CH₂OR₂和/或R₁时) 分别转化为 CH₂OR₂和/或R₁; 并且/或者将 R₅和/或

R_1' (当其为 CH_2OR_2 和 / 或 R_1 时) 转化为其它的 CH_2OR_2 和 / 或 R_1 , 并且 / 或者当 R_1 是氨基保护基团时, 将 R_1 转化为氢。

2. 根据权利要求1 所述的方法, 其中 R 是异丙基。

3. 根据权利要求1 或2 所述的方法, 其中 R_2 是异丙基。

4. 根据权利要求1 所述的方法, 该方法包括制备选自下列的化合物:

2-氨基-9-[3-(异丙氧基甲氧基)丙氧基]嘌呤

2-氨基-9-[3-(甲氧基甲氧基)丙氧基]嘌呤

9-[3-(异丙氧基甲氧基)丙氧基]鸟嘌呤

9-[3-(乙氧基甲氧基)丙氧基]鸟嘌呤

2-氨基-9-[3-(乙氧基甲氧基)丙氧基]嘌呤

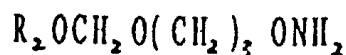
5. 权利要求1所定义的式(II)中间体, 其中 R_1 是 CH_2OR_2 , R_2 如权利要求1所定义。

6. 一种中间体化合物, 该中间体选自

4-氯-2,5-二甲酰胺基-6-[3-(异丙氧基甲氧基)丙氧基]氨基嘧啶; 和

4-氯-6-[3-(甲氧基甲氧基)丙氧基]氨基-2,5-二甲酰胺基嘧啶。

7. 一种如下式所示的中间体, 该式为:

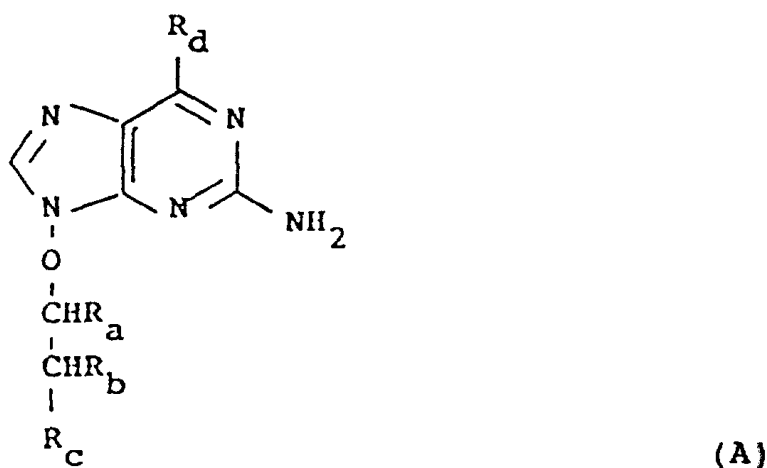


8. 一种选自4-[3-(异丙氧基甲氧基)丙氧基]胺, 和3-甲氧基甲氧基丙氧基胺的中间体化合物。

制备抗病毒化合物的方法

本发明涉及新化合物及其制备方法，以及其作为药物的用途，该化合物有可能用作抗病毒药剂。

欧洲专利申请第 242482 号(Beecham Group p.l.c) (本文引作参考文献) 的关键是式 (A) 抗病毒化合物及其药理学上可接受的盐，所述式(a) 如下:



其中

R_a 是氢或 CH_2OH ;

R_b 是氢或当 R_a 为氢时, R_b 是羟基或 CH_2OH ;

R_c 是 CH_2OH 或当 R_a 和 R_b 均为氢时, R_c 是 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$;

R_d 是氢, 羟基, 氨基或 OR_e

其中 R_e 是 (1-6C) 烷基, 苯基或苯(1-2C) 烷基, 而上述苯基部分又可以是 被一个或两个卤素、(1-4C) 烷基或 (1-4C) 烷氧基取代的苯基。

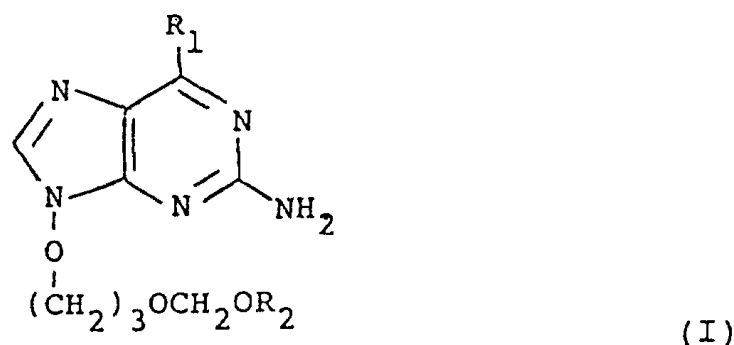
R_a , R_b 和 / 或 R_c 中的羟基可以是如下形式: O- 酰基, 磷酸酯,

环状乙缩醛或它们的环状碳酸酯衍生物。

Rd不是羟基的化合物是式中Rd是羟基的式(A)化合物的前体药物。在实施例1中介绍了式(I)化合物,该化合物中Ra和Rb均为氢,Rc为CH₂OH,并且Rd为羟基,即9-(3-羟基丙-1-氧基)鸟嘌呤,下文称之为E1。

现在已经发现,E1的一些特定的衍生物是E1的前体药物,它们具有较好的胃肠道吸收性。

从而,本发明提出一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



式中

R₁是氢或羟基;并且

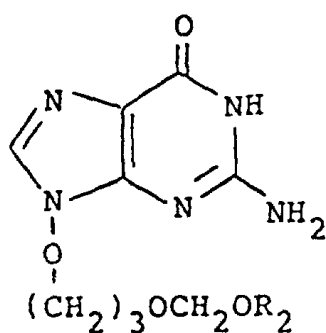
R₂是(1-6C)烷基

适宜的R₂烷基包括:甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基和戊基(包括全部异构体)。特别是异丙基。药学上可接受的盐见欧洲专利申请第242482号所述。

式(I)化合物(包括其碱金属盐)可以形成诸如水合物之类的

溶剂化物。下文中提及式 (I) 化合物或其盐时则包含其溶剂化物。

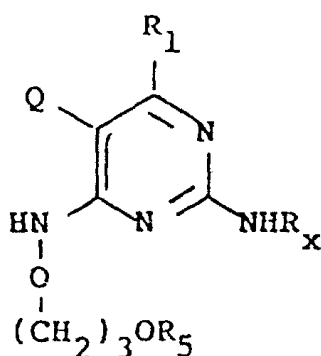
可以理解, 对于 R_1 是羟基的式(I) 化合物, 其互变异构体多以结构式(IA) 存在



(IA)

本发明还提供了制备式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的方法, 它包括下述三种方法,

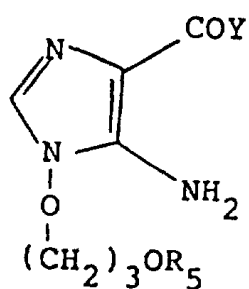
i) 式(II) 化合物闭环成咪唑环, 所述式II 如下:



(II)

式中Q为能够成环为咪唑环的基团, 例如氨基或氨基衍生物(如: 甲酰胺) ,

ii) 式(III) 化合物闭环成嘧啶环, 所述式III 如下:

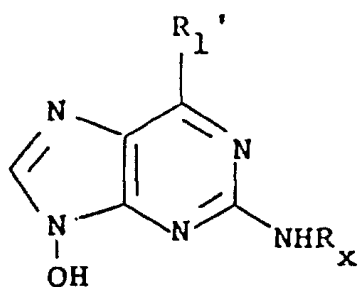


(III)

其中Y是氨基或(1-6C)烷氧基,在缩合剂的存在下,闭环成带有2-NHR_x取代基的嘧啶环,生成R₁为羟基的式(I)化合物。

iii) 将式(IV)化合物与式(V)化合物缩合。

其中(IV)是



(IV)

(V)是带有侧链的中间体



式中Z是离去基团。在式(II)至式(V)中, R₅是CH₂OR₂或者是可转化为CH₂OR₂的基团或原子, R₁'是R₁或可转化为R₁的基团或原子, R_x是氢或氨基保护基团, 随后, 需要时, 将R₅和/或R₁'(当其不是CH₂OR₂和/或R₁时)分别转化为CH₂OR₂和/或R₁; 并且/或者将R₅

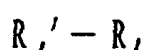
和/或 R_1' (当其为 CH_2OR_2 和/或 R_1 时) 转化为其它的 CH_2OR_2 和/或 R_1 , 并且/或者当 R_1 是氨基保护基团时, 将 R_1 转化为氢。

方法i) 可以用熔融反应来实施, 优选的反应条件是当Q是甲酰胺时, 在诸如乙酸二乙氧基甲酯或原甲酸三乙酯之类的环化缩合剂的存在下进行。

方法ii) 则按照欧洲专利申请第242482号所述方法实施较佳, 该专利的实质性内容被本发明引作参考。

方法iii) 可以在Z为适当基团时实施, 上述基团包括羟基和卤素 (例如氯, 溴和碘, 优选碘) 或其它易被亲核试剂 (例如: 甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基) 置换的基团。较佳的反应条件是在惰性溶剂 (如二甲基甲酰胺) 中, 温度 $0-50^{\circ}C$, 优选为室温下。当Z是羟基时, 反应在脱水剂存在下进行 (例如: 叠氮二羧酸二乙酯在三苯膦存在下)。当Z是卤素时, 反应在碱 (例如: 碳酸钾) 存在下进行较佳。

下面是可转化基团转化的实例:



a) 根据文献 Can. J. Chem, 59, 2601 (1981) (M. J. Robins 和 B. Ozanski) 所述方法, R_1 为羟基时, 可用磷酰氯之类的试剂氯化成为氯 (R_1'), 最好在氯化四乙胺和二甲苯胺 (作为酸接受剂) 的存在下, 于 CH_3CN 中加热回流。

b) 当 R_1 不是 CH_2OR_2 时, R_1' (氯) 可转化为 R_1 (羟基)。上述转化是用无机酸的水溶液 (例如盐酸), 或更优地, 用有机酸 (例如甲酸) 在较高温度下水解来实现的, 适宜的温度为 $70-150^{\circ}C$, 优选约 $100^{\circ}C$ 。

c) R_1' (氯) 与甲醇钠反应, 可转化为 R_1' (甲氧基), R_1' (甲氧基) 用非酸化法水解 (用巯基乙醇最佳) 又可进一步转化为 R_1 (羟基)

d) R_1' 为烷氧基(例如: 甲氧基) 时, 还可按 D. R. Haines, J. Med. Chem. 1987, 30, 943 和 K. K. Ogilvie 和 H. R. Hanna, Can. J. Chem 1984, 62, 2702 所述方法转化为 R_1 (羟基)



a) 按常规制备乙缩醛的方法, 用 LCH_2OR_2 (其中 L 为离去基, 如: 氯或醛酸根) 将 R_5 (羟基) 转化为 CH_2OR_2 。

b) R_5 (H) 可被保护基取代, 而保护基又可如 a) 所述按常规的去保护方法除去, 并转化为 CH_2OR_2 。

适宜的保护基团及其除去方法见欧洲专利申请第 242482 号所述, 最适宜的保护基团包括苄基(可以催化氢化除去), 醋酸根(可以用 2M HCl 的乙醇溶液酸解除去) 和叔丁基二甲基甲硅烷基(在约 90 °C 的较高温度下, 可用 80 % 醋酸除去)



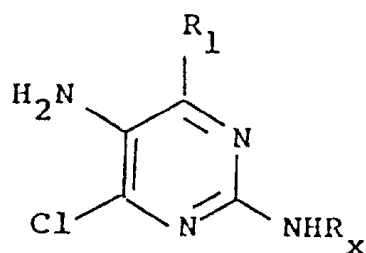
R'_x 可以是甲酰基, 经水解后可转化为 R_x (氢), 上述反应优选碱性条件。

可以理解, 上述的所有转换在考虑到最终的式 (I) 化合物后, 可以按任何所需的顺序进行。

而且, 对于在酸性条件下进行的相互转换, 式 (I) 中的 OCH_2OR_2 基团会受到影响。

通常, 在上述过程中 R_5 定义为 CH_2OR_2 较佳。

式 (II) 中间体可从相应的式 (VI) 化合物来制备, 式 (VI) 化合物为



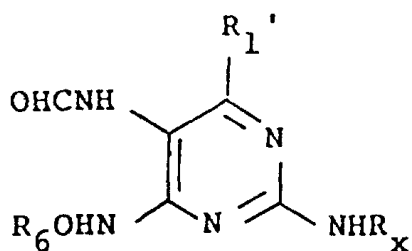
(VI)

制备过程中要经过式 (V) 中间体, 其中: 正如前文所定义的, Z 是 OH。欧洲专利申请第 242482 号中有该方法的叙述。即: 将式 (V) 化合物(其中 Z 是 OH) 转化为邻苯二甲酰亚胺氧衍生物, 接着与甲基胂反应。(见下文“说明”一节所述)

式 (VI) 化合物(其中 R_1' 是氯, R_x 是氢) 是一种已知的化合物, 见 Temple 等人撰写的论文 J. Org. Chem. 40 (21), 3141, 1975。

按欧洲专利申请第 242482 号所述方法, 可制得式 (III) 中间体。

式 (IV) 化合物是按欧洲专利申请第 313289 号 (Beecham Group. p.l.c) 所述方法, 将 5-氨基被甲酰化了的式 (VI) 化合物, 与 $R\text{ONH}$ (其中 R 是保护基团) 反应, 得到式 (VII) 化合物:



(VII)

它又可被乙酸二甲氧基酯环化, 生成式 (IV) 化合物, 其中 OH 已被保护。适宜的 R_6 为苄基(可通过氢化除去) 和四氢吡喃-2-基(可在室温下与 80% 醋酸反应除去)

式 (V) 中间体(其中 Z 为羟基) 是已知化合物, 或者可按制作类似已知化合物的类似方法来制备。

那些 Z 被氨氧基取代的、 R_z 是 CH_2OR_2 的中间体式 (II)、(III) 和 (V) 在本发明中被认为是新化合物, 并形成本发明的一个方面。

药学上可接受的盐可按常规方法制备，例如：对于酸成盐，可用适当的有机酸或无机酸反应而制得。

本发明化合物在治疗病毒引起的感染方面有潜在的用途，特别是疱疹病毒（例如：1型单纯疱疹，2型单纯疱疹，水痘一带状疱疹和EB病毒）。

本发明化合物可配制成药用组合物，本发明的另一方面是提供一种药用组合物。该组合物由式（I）化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或赋形剂组成。

用于人类口服给药的组合物，可以制成糖浆剂、片剂或胶囊，若组合药是片剂形式，则可以使用任何适宜于制造固体组合物的药用载体。如：硬脂酸镁，淀粉，乳糖，葡萄糖，大米，面粉和白垩。该组合物也可以以口服胶囊的形式包含化合物（例如明胶囊），也可以是糖浆，溶剂或混悬液的形式。适宜的液体药用载体包括乙醇，甘油，盐水和水，如果要制糖浆剂还可加入调味剂或调色剂，该化合物还可以和无菌液载体制成注射用针剂。

所述组合物还可以作为皮肤或眼睛的局部用药。

当对皮肤局部用药时，组合物可以是乳液、洗液或软膏的形式，这些配制方法是本领域人员所熟知的。在药物和化妆品的标准书或者中均有论述，例如，Harry 著的《化妆品学》（Leonard Hill Books 出版）和《英国药典》。

用于治疗眼疾的组合物可以是本领域人员熟知的通常的滴眼剂，或软膏。

本发明组合物最好是单元剂量或其它可单一剂量给药的形式，适宜的剂量单位可含有50mg至1g的活性成分，比如100~500mg。

这样的剂量可每天1至4次或更常用为每天2至3次给药。化合物的有效剂量一般为每天每公斤体重20mg，或更常用为每公斤体重每天10

mg。

按上述剂量水平，没有不可接受的毒性效应。

本发明还提供一种治疗人或非人动物的病毒性感染的方法，其特征在于给动物以有效量的、非毒性量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

本发明还提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐作为活性治疗物质的用途。特别对病毒性感染的治疗。

本发明化合物还被认为与干扰素结合使用能够表现出抗病毒协同效应，因而，含有这两种成分的药品用相同或不同途径顺序或伴行的方法给药是包括在本发明的范围内的。

下面的实施例是说明本发明的，下文说明部分是解释中间体的制备的。

说明1(用于实施例1的中间体)

a) 3-(异丙氧基甲氧基) 丙醇

在充氮、0-5℃下，将1, 3- 丙二醇(19.4g, 255mmol) 的无水四氢呋喃(100ml) 溶液与氢化钠(2.04g, 85mmol) 搅拌反应 1小时，于15分钟内加入氯甲基异丙醚(2g, 83mmol) 的无水四氢呋喃(15ml) 溶液，再连续搅拌 2小时，过滤该反应混合物，真空蒸发滤液，残留物经二氧化硅柱色谱提纯，用二氯甲烷：甲醇(97:4) 混合液洗脱，得到无色油状标题化合物(5.3g, 44%) 。

$\nu_{\max}$

(薄膜) 3400, 2910, 2860, 2805, 2760, 1460, 1440, 1425, 1410 和 1380 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.17 (3H, s, CH_3), 1.20 (3H, s, CH_3), 1.84 (2H, 五重峰, $J=6\text{Hz}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.3 (1H, br s, D_2O exchangeable OH), 3.72 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$) 3.76 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_2ON), 3.86 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.70 (2H, s, OCH_2O).

b) N-[3-(异丙氧基甲氧基)丙氧基]苯邻二甲酰亚胺

在 0 - 5℃下, [3-(异丙氧基甲氧基)丙醇(5.3g, 35.8 mmol)、N- 羟基苯邻二甲酰亚胺(5.83g, 35.8 mmol) 和三苯膦(10.48g, 40 mmol) 混合物的无水四氢呋喃(15ml) 溶液与偶氮二羧酸二乙酯(6.96g, 40 mmol) 的无水四氢呋喃(15ml) 溶液反应 15 分钟, 该反应混合物于室温搅拌18小时, 真空除去溶剂, 残留物溶于二乙醚(100ml) 中, 用2小时冷却至50℃, 滤去固体, 真空蒸发滤液, 残留物经二氧化硅柱色谱提纯, 用己烷: 乙酸乙酯(10: 30) 混合液洗脱, 得到油状标题化合物(9.3g, 88%) 。

$\nu_{\max}$ (薄膜.) 2980, 2940, 2900, 1740, 1475
和 1380 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.17 (3H, s, CH_3), 1.19
(3H, s, CH_3), 2.06 (2H, 五重峰 . $J=6.3\text{Hz}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)
3.77 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.88 (1H,
七重峰 , $J=6.3\text{Hz}$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.32 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$
 CH_2ON), 4.73 (2H, s, OCH_2O), 7.78 (4H, m, ArH).
(实测值: C, 16.53; H, 6.59; N, 4.71%; $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$
理论值 : C, 16.42; H, 6.52; N, 4.77%).

c) N-[3-(异丙氧基甲氧基)丙氧基]胺

室温下, 将 N-[3-(异丙氧基甲氧基)丙氧基] - 苯邻二甲酰亚胺(9.3g, 31.7 mmol) 的无水二氯甲烷(70ml) 溶液与N- 甲胂(2.2g, 47.8 mmol) 搅拌反应2小时, 过滤该反应混合物, 真空蒸发滤液, 残留物经二氧化硅柱色谱提纯, 用己烷: 乙酸乙酯(60: 40) 洗脱, 得到无色油状标题化合物(4.2g, 82%) 。

$\nu_{\max}$ (薄膜) 3310, 3220,
3160, 2960, 2920, 2870, 1580, 1465 和 1380 cm^{-1} ; δ_{H}
(CDCl_3) 1.10 (3H, s, CH_3), 1.18 (3H, s, CH_3), 1.80 (2H,
五重峰 , $J=6.3\text{Hz}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.52 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$,
 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.66 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, CH_2ON), 3.8

(1H, 七重峰, $J=6.3\text{Hz}$ $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.65, (2H, s, OCH_2O), 5.2-5.5 (2H, br s, D_2O exchangeable NH_2).

d) 4-氯-2, 5-二甲酰胺基-6-[(3-异丙氧基甲氧基)丙氧基]氨基嘧啶 将4, 6-二氯-2, 5-二甲酰胺基嘧啶(2.9g, 12.3mmol)、3-(异丙氧基甲氧基)丙氧基胺(2.0g, 12.2mmol)和N, N-二异丙基乙胺(4.3ml, 3.19g, 24.6mmol)混合物的二甘醇二甲醚(50ml)溶液加热至100℃3小时, 待反应混合物冷却后过滤, 真空蒸发滤液, 残留物用二氧化硅柱色谱提纯, 先用己烷: 乙酸乙酯(1: 1)洗脱, 然后用乙酸乙酯洗脱, 得到黄色凝胶状标题化合物, 用乙酸乙酯结晶(3.0g, 75%);

mp

132.4°C. $\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$ 3250, 2960, 2910, 2870, 1705, 1645, 1590, 1565, 1495, 1460 和 1380cm^{-1} ; ^1H [(CD_3) $_2\text{SO}$], 1.08 (3H, s, CH_3), 1.10 (3H, s, CH_3), 1.84 (2H, 五重峰, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.58 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.76 (1H, 七重峰, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.93 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, CH_2ON), 4.61 (2H, s, OCH_2O), 8.14 (1H, s, NHCHO), 9.25 (1H, br.s, NHCHO), 9.39 (1H, br.s, D_2O exchangeable NHCHOCH_2), 10.6-11.0 (2H, br, D_2O exchangeable, 2 x NHCHO). (实测值: C, 43.20; H, 5.55; N, 19.24%. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}$ 理论值: C, 43.15; H, 5.57; N, 19.35%).

说明2(用于实施例2的中间体)

a) 3-(甲氧基甲氧基)丙醇

在充氮、室温下, 1, 3-丙二醇(25.1g, 330mmol)的无水四氢呋喃(10ml)溶液与氢化钠(80%, 3.3g, 1100mmol)反应, 该溶液在室温下搅拌30分钟, 然后, 搅拌下滴入氯甲基甲醚(8.85g, 110mmol)的无水四氢呋喃(15ml)溶液, 反应温度保持在10℃(冰浴)。

该反应物搅拌2小时后过滤，真空蒸发滤液，残留物经二氧化硅柱色谱提纯，用二氯甲烷：甲醇(97:3)洗脱，得到无色油状标题化合物(7.0g, 53%)。

$\nu_{\max}(\text{薄膜})$ 3400, 2920, 2880, 2760, 1460, 1435, and 1380cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.8 (2H, 五重峰, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.1 (1H, s, D_2O exchangeable, OH), 3.35 (3H, s, OCH_3), 3.7 (4H, m, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.65 (2H, s, OCH_2O).

b) N-[3-(甲氧基甲氧基)丙氧基]邻苯二甲酰亚胺

将3-(甲氧基甲氧基)丙醇(5g, 41.6mmol)、三苯膦(13.1g, 50mmol)和N-羟基邻苯二甲酰亚胺(7.25g, 44mmol)的无水四氢呋喃(150ml)溶液冷却至0-5℃，与偶氮二羧酸二乙酯(8.7g, 50mmol)的无水四氢呋喃(10ml)溶液反应0.5小时，然后，该反应物于室温搅拌18小时，真空除去溶剂，残留物溶于二乙醚(100ml)中，用3小时将该混合物冷却至0-5℃，真空滤除固体，蒸发滤液，残留物经二氧化硅柱色谱提纯，用己烷：乙酸乙酯(70:30)洗脱，得到油状标题化合物(4.5g, 41%)。

$\nu_{\max}(\text{薄膜})$ 2960, 2900, 1800, 1740, 1620, 1480 and 1380cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 2.07 (2H, 五重峰, $J=6.3\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.38 (3H, s, OCH_3), 3.77 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.33 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$, CH_2ON), 4.66 (2H, s, OCH_2O), 7.83 (4H, m, ArH).

c) 3-甲氧基甲氧基丙氧基胺

将N-[3-(甲氧基甲氧基)丙氧基]邻苯二甲酰亚胺(4.5g, 17mmol)的无水二氯甲烷(50ml)溶液冷至0-5℃，与N-甲胍(1.2g, 26mmol)反应，该反应混合物搅拌2小时后过滤，真空蒸发滤液，

残留物经二氧化硅柱色谱提纯, 用己烷: 乙酸乙酯(60: 40) 洗脱, 得到无色油状标题化合物(1.1g, 50%) 。

$\nu_{\max}$ (薄膜) 3310, 3240, 3160, 2960, 2910, 1590, 1465, 和 1380cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 2.07 (2H, 五重峰, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.38 (3H, s, CH_3O), 3.50 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.70 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, CH_2ONH_2), 4.66 (2H, s, OCH_2O), 5.2-5.5 (2H, br.s, D_2O exchangeable, NH_2).

d) 4- 氯- 6- [3- (甲氧基甲氧基) 丙氧基] 氨基- 2, 5- 二甲酰胺基嘧啶

用 2 小时将 4, 6- 二氯- 2, 5- 二甲酰胺基嘧啶(1.75g, 7.4 mmol)、3- (甲氧基甲氧基) 丙氧基胺(1.0g, 7.4 mmol) 和 N, N- 二异丙基乙胺(2g, 15.5 mmol) 混合物的无水二甘醇二甲醚溶液加热至 100°C , 待反应混合物冷却后过滤, 真空蒸发滤液, 残留物用二氧化硅柱色谱提纯, 先用己烷: 乙酸乙酯(50: 50) 洗脱, 然后用乙酸乙酯洗脱, 得到黄色油状标题化合物, 再用乙酸乙酯结晶(1.2g, 50%) mp. $136-138^\circ\text{C}$ 。

$\nu_{\max}(\text{KBr})$
3240, 2920, 2880, 1705, 1640, 1590, 1565, 1495, 14650, 1410, and 1380cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.85 (2H, 五重峰 $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.24 (3H, s, OCH_3), 3.58 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.94 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, CH_2ONH), 4.5 (2H, s, OCH_2O), 8.15 (1H, s, NHCHO), 9.26 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$, 缩为单峰 D_2O , NHCHO), 9.4 (1H, s, D_2O exchangeable NHCHO), 10.73 (1H, s, D_2O , exchangeable NHCHO), 10.84 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$, D_2O exchangeable NHCHO).

说明3(用于实施例4和5的中间体)

3-(乙氧基甲氧基) 丙-1- 醇

0-5℃下, 将氯乙基乙醚(50mmol) 的无水四氢呋喃(10ml) 溶液滴入搅拌着的1, 3- 丙二醇(150mmol) 的无水四氧呋喃(100ml) 和N, N- 二异丙基乙胺(75mmol) 溶液中, 该混合物中室温搅拌 2 小时, 真空蒸发滤液, 残留物经二氧化硅柱色谱提纯, 用二氯甲烷: 甲醇(98:2) 洗脱, 得到无色油状标题化合物(5.6g, 83%) 。

$\nu_{\max}$ (薄膜) 3420, 2980, 2940, 2880, 1480, 1445, 1390 and 1180 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.20 (3H, t, $J=6.5\text{Hz}$, CH_3CH_2), 1.8 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.2 (1H, s, OH), 3.6 (6H, m, CH_2OH , CH_2O 和 CH_3CH_2), 4.8 (2H, s, OCH_2O).

实施例

制备下述式(I) 化合物

<u>实施例序号</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
1	H	(CH ₃) ₂ CH
2	H	CH ₃
3	OH	(CH ₃) ₂ CH
4	OH	C ₂ H ₅
5	H	C ₂ H ₅

实施例I

2- 氨基- 9- [3-(异丙氧基甲氧基) 丙氧基] 嘌呤

a) 将4- 氯- 2, 5- 二甲酰胺基- 6- [3- 异丙氧基甲氧基) 丙氧基氨基] 嘧啶(3.3g, 9.12mmol) 与乙酸二乙氧基甲酯(10ml) 的混合物在120℃下加热一小时, 蒸发溶液, 残留物投入甲醇(30ml)

和浓缩氨水(3ml) 中, 20℃下, 1小时后除去溶剂, 残留物用二氧化硅柱色谱提纯, 己烷: 乙酸乙酯(1: 1) 混合液洗脱, 得到6-氯-2-甲酰胺基-9-[3-(异丙氧基甲氧基) 丙氧基] 嘌呤。

(1.89g; 60%), $\nu_{\max}$ (KBr) 2970, 1697, 1609, 1581, 1503, 1383 cm^{-1} ; δ_{H} [(CD₃)₂SO], 1.10 (6H, d, J=6.3Hz, 2 x CH₃), 1.97 (2H, quintet, J=6.3Hz, CH₂CH₂CH₂), 3.67 (2H, t, J=6.3Hz, CH₂OC), 3.77 (1H, 七重峰, J=6.3Hz, CH), 4.49 (2H, t, J=6.3Hz, CH₂ON), 4.65 (2H, s, OCH₂O), 8.81 (1H, s, H-8), 9.37 (1H, d, J=9.1Hz, CHO), 11.30 (1H, br.s, J=9.1Hz, NH).

b) 在氢气氛下, 将 6-氯-2-甲酰胺基-9-[3-(异丙氧基甲氧基) 丙氧基] 嘌呤(1.86g, 5.40mmol), 10%的钨炭(90mg), 三乙胺(3.8ml, 27mmol) 和甲醇(30ml) 的混合物于20℃下搅拌4小时。将悬浮液过滤, 用氯仿洗涤催化剂, 混合滤液减压蒸发, 将残留物溶于二氯甲烷(50ml) 中, 用饱和盐水—水(2: 1) 洗涤, 干燥(硫酸镁) 并蒸发, 残留物溶于0.5M甲醇钠的甲醇(21.6ml) 溶液之中, 加热回流1小时, 用琥珀石IR 120(H) 使溶液成为中性, 并蒸发之, 用二氧化硅柱色提纯残留物, 以氯仿—甲醇(20: 1) 洗脱, 用丙酮—己烷重量结晶后得标题所述化合物(630mg, 41%) 。

$\nu_{\max}$ (KBr) 3333, 3192, 1661, 1623, 1577, 1516, 1433 cm^{-1} ; δ_{H} [(CD₃)₂SO] 1.09 (6H, d, J 6.05 Hz, 2 x CH₃), 1.95 (2H, 五重峰, J 6.6 and 6.3 Hz, CH₂CH₂CH₂), 3.63 (2H, t, J=6.3Hz, CH₂OC), 3.77 (1H, 七重峰, J=6.0Hz, CH), 4.39 (2H, J=6.6Hz, CH₂ON), 4.64 (2H, s, OCH₂O), 6.69 (2H, br.s, D₂O exchangeable NH₂), 8.31 (1H, s, H-8), 8.59 (1H, s, H-6). 实测值: C, 51.21; H, 6.84; N, 24.82%; C₁₂H₁₉N₅O₃ 理论值: C, 51.22; H, 6.82; N, 24.89%.

实施例2

2-氨基-9-[3-(甲氧基甲氧基)丙氧基]嘌呤

a) 将4-氯-2,5-二甲酰胺基-6-[3-甲氧基甲氧基)丙氧基氨基]嘧啶(1.2g, 3.80mmol)与乙酸二乙氧基甲酯(10ml)在120℃下加热1小时,然后冷却,蒸发之。残留物投入甲醇(10ml)和浓缩氨水(1ml)中,于20℃下搅拌1小时,真空除去溶剂,残留物用二氧化硅柱色谱提纯,乙酸乙酯—己烷(1:1)洗脱,得6-氯-2-甲酰胺基-9-[3-(甲氧基甲氧基)丙氧基]嘌呤(0.45g, 1.42mmol),将其溶于甲醇(30ml)后,与过量三乙胺(1ml)反应,将烧瓶用氮气流冲洗,加入钯—炭(10%, 40mg),混合物于标准温度和压力下氢化至不再吸收氢。反应混合物经过滤后,滤液在真空下蒸发,残留物用甲醇重量结晶提纯,得到2-甲酰胺基-9-[3-(甲氧基甲氧基)丙氧基]嘌呤,无色晶体(0.4g, 100%), m. p. 115—116℃。

$\lambda_{\max}$ (MeOH) 231 (ϵ 23,880), 255 (8120) 和 290nm (9430); $\nu_{\max}$ (KBr) 3120, 3070, 2930, 2810, 1690, 1610, 1510, 1445, 1410, and 1375 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.98 (2H, t, 五重峰, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.25 (3H, s, OCH_3), 3.67 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.5 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, CH_2ON), 4.58 (2H, s, OCH_2O), 8.73 (1H, s, 8-H), 8.98 (1H, s, 6-H), 9.42 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$, 缩为单峰 D_2O NHCHO), 11.1 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$, D_2O exchangeable NHCHO). (实测值: C, 47.11; H, 5.27; N, 24.18%, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ 理论值 : C, 46.97; H, 5.37; N, 24.90%).

b) 2-甲酰胺-9-[3-(甲氧基甲氧基)丙氧基]嘌呤(0.4g,

1.42 mmol) 的甲醇(15 ml) 溶液与甲醇钠溶液(0.5 M, 5 ml) 反应, 加热回流2 小时, 冷却后的反应混合物用琥珀石IR 120H树脂中和, 过滤, 真空除去溶剂, 残留物在乙酸乙酯(50 ml) 中溶解, 用水(2 × 20 ml) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤, 将滤液在真空中蒸发, 残留物用二氧化硅柱色谱提纯, 以乙酸乙酯洗脱, 然后在丙酮/ 己烷中结晶得到无色晶体状的标题所述化合物(0.2 g, 55%), m. p. 80–1 °C

$\lambda_{\max}$ (MeOH) 223 (ε 26,375), 245 (5020) and 310 nm (7320), $\nu_{\max}$ (KBr) 3320, 3180, 3080, 2940, 2880, 1645, 1610, 1580, 1505, 1465, 和 1430 cm⁻¹; δ_{H} [(CD₃)₂SO] 1.95 (2H, 五重峰, J=6.3 Hz, CH₂CH₂CH₂), 3.25 (3H, s, OCH₃), 3.63 (2H, t, J=6.3 Hz, CH₂OCH₂OCH₃), 4.40 (2H, t, J=6.3 Hz, CH₂ON), 4.57 (2H, s, OCH₂O), 6.68 (2H, br.s, D₂O exchangeable NH₂), 8.3 (1H, s, 8-H), 8.59 (1H, s, 6-H). (实测值: C, 47.34, H 6.08% C₁₀H₁₅N₅O₃ 理论值 : C, 47.42; H, 59.7%).

实施例3

9-[3-(异丙氧基甲氧基) 丙氧基] 鸟嘌呤

a) 将偶氮二羧酸二乙酯(1.24 ml, 7.87 mmol) 加入冷却的 2-[(双-叔丁氧基羰基) 氨基] -9- 羟基-6- 甲氧基嘌呤(2.0 g, 5.23 mmol) 、3-(异丙氧基甲氧基) 丙醇(0.85 g, 5.75 mmol) 和三苯膦(2.06 g, 7.87 mmol) 的四氢呋喃(50 ml) 溶液中。反应混合物搅拌16 小时, 随后减压蒸发。残留物用二氧化硅柱色谱提纯, 己烷—丙酮, 3: 1) 洗脱, 得到2-[(双-叔丁氧基羰基) 氨基] -9-[3-(异丙氧基甲氧基) 丙氧基] -6- 甲氧基嘌呤(2.32 g, 83%)。

$\nu_{\max}$ (KBr), 2975, 1788, 1761, 1597 和 1389 cm⁻¹; δ_{H} [(CD₃)₂SO] 1.90 (6H, d, J=6.3 Hz, 2×CH₃), 1.40 (18H, s, 6×CH₃),

1.96 (2H, quintet, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.64 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, CH_2O), 3.78 (1H, quintet, $J=6.3\text{Hz}$, CHO), 4.08 (2H, s, OCH_3), 4.48 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, CH_2ON), 4.63 (2H, s, OCH_2O), 8.74 (1H, s, H-8). (实测值: C, 54.09; H, 7.59; N, 13.65%. $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_8$ 理论值 s: C, 53.99; H, 7.30; N, 13.69%).

b) 将溶于 0.5M 甲醇钠的 2-[(双-叔丁氧基羰基) 氨基] - 9 - [3-(异丙氧基甲氧基) 丙氧基] - 6- 甲氧基嘌呤的甲醇 (33ml) 溶液加热回流 16 小时。然后加入巯基乙醇 (1.3ml), 反应混合物再加热 48 小时。将悬浮液冷却、中和、蒸干。残留物用反相色谱提纯, 依次用水及水-甲醇-浓缩氨水 (10: 1: 1) 洗脱, 用水重量结晶后得到标题所述的化合物 (390mg, 34%)。

$\nu_{\text{max}}(\text{KBr})$ 3332,

3131, 3168, 1695, 1599, 1586 和 1384 cm^{-1} ;
 $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.09 (6H, d, $J=6.1\text{Hz}$, $2\times\text{CH}_3$), 1.91 (2H, 五重峰, $J=6.6\text{Hz}$, 6.3Hz , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.61 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, CH_2O), 3.77 (1H, 七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, CHO), 4.32 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$, CH_2ON), 4.63 (2H, s, OCH_2O), 6.58 (2H, br.s, NH_2), 7.93 (1H, s, H-8), 0.64 (1H, br.s, H-1).
 (实测值: C, 48.58; H, 6.39; N, 23.44%. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ 理论值 C: 48.47; H, 6.45; N, 23.56%).

实施例 4

9-[3-(乙氧基甲氧基) 丙氧基] 鸟嘌呤

a) 将 [2-[(双-叔丁氧基羰基) 氨基] - 9- 羟基- 6- 甲氧基嘌呤 (2.85g, 7.48mmol)、3-(乙氧基甲氧基) 丙醇 (1.0g, 7.46mmol) 和三苯膦 (2.62g, 10mmol) 混合物的无水四氢呋喃 (50ml) 溶液冷却至 0-5℃, 并与偶氮二羧酸酯二乙 (1.74g, 10mmol)

的无水四氢呋喃(10ml)溶液反应,然后将该溶液在室温下静置过夜。真空蒸发除去溶剂,残留物用二氧化硅柱色谱提纯,以己烷—丙酮(95:5)混合液洗脱,得2-[(双-叔丁氧基羰基)氨基] -9-[3-(乙氧基甲氧基)丙氧基] -6-甲氧基嘌呤(1.7g, 46%),呈黄色凝胶状。

$\nu_{\max}$ (薄膜): 3120, 2980, 2940, 2880, 1795, 1760, 1595, 1475, 1410, 1390, 1370, 1280 和 1255 cm^{-1} ;
 $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.10 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$, CH_3CH_2), 1.4 (18H, s, $\text{CH}_3\times 6$), 1.96 (2H, m, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.47 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$, CH_3CH_2), 3.64 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ON}$), 4.07 (3H, s, OCH_3), 4.47 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, OCH_2CH_2), 4.6 (2H, s, OCH_2O), 8.74 (1H, s, 8-H). (实测值: C, 52.57; H, 7.18; N, 13.92%; $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_8$ 理论值: C, 53.10; H, 7.09; N, 14.07%) MS (70eV) $m/z = 498 (\text{MH}^+)$.

b) 2-[(双-叔丁氧基羰基)氨基] -9-[3-(乙氧基甲氧基)丙氧基] -6-甲氧基嘌呤(0.7g, 1.4mmol)的甲醇钠(0.5M, 25ml)溶液加热回流18小时。然后加入2-巯基乙醇(1ml),继续加热18小时。冷却后的反应混合物用盐酸溶液(0.5M)中和,真空蒸发除去溶剂。残留物用二氧化硅柱色谱提纯,以氯仿—甲醇(90:10)混合液洗脱,随后用甲醇结晶得到标题所述的化合物(0.1g, 25%),无色晶体, m.p. 242-5 $^{\circ}\text{C}$ 。

$\lambda_{\max}(\text{MeOH})$ 250nm (14080); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 3320, 3160, 2870, 2730, 1690, 1645, 1590, 1535, 1470, 1385 和 1320 cm^{-1} , $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.11 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, CH_2CH_3), 1.92 (2H, m, $J=6.5\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.5 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, CH_2CH_3), 3.61 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ON}$), 4.32 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, OCH_2CH_2), 4.60 (2H, s, OCH_2O), 6.57 (2H, br.s, D_2O exchangeable, NH_2), 7.92 (1H, s, 8-H),

10.63 (1H, br.s, D₂O exchangeable NH). (实测值: C, 46.64; H, 5.78; N, 24.55%; C₁₁H₁₇N₅O₄ 理论值: C, 46.63; H, 6.05; N, 24.72%) MS (70eV) m/z = 284 (MH⁺).

实施例5

2-氨基-9-[3-(乙氧基甲氧基)丙氧基]嘌呤

a) 将[2-[(双-叔丁氧基羰基)氨基]-6-氯-9-羟基嘌呤 (2.4g, 7.4mmol)、3-(乙氧基甲氧基)丙-1-醇 (1.0g, 7.4mmol) 和三苯膦 (2.62g, 10mmol) 的无水四氢呋喃 (35ml) 溶液冷却至 0-5℃, 并与偶氮二羧酸酯二乙 (1.75g, 10mmol) 的无水四氢呋喃 (10ml) 溶液反应。该溶液在室温下静置过夜, 真空蒸发除去溶剂, 残留物用二氧化硅柱色谱提纯, 先以氯仿-甲醇 (98:2) 混合洗脱, 得 2-[(双-叔丁氧基羰基)氨基]-6-氯-9-[3-(乙氧基甲氧基)丙氧基]嘌呤 (1.7g, 46%), 呈无色凝胶状。

$\nu_{\max}$ (薄膜) 3100, 2980, 2930, 2880, 1795, 1760, 1600, 1560, 1425, 1370, 1280 和 1155cm⁻¹;
 δ_{H} [(CD₃)₂SO] 1.11 (3H, t, J=7.1Hz, CH₃CH₂), 1.4 (18H, s, CH₃x6), 2.01 (2H, m, J=6.3Hz, CH₂CH₂CH₂), 3.5 (2H, q, J=7.1Hz, CH₃CH₂), 3.64 (2H, t, J=6.3Hz, CH₂CH₂ON), 4.55 (2H, t, J=6.3Hz, OCH₂CH₂), 4.6 (2H, s, OCH₂O), 9.08 (1H, s, 8-H). (实测值: C, 50.28; H, 6.55; N, 13.70%; C₂₁H₃₂N₅O₇Cl 理论值: C, 50.24; H, 6.42; N, 13.95%); MS (70eV) m/z = 502 (MH⁺).

b) 充氮下, 将钯-炭 (5%, 0.1g) 加入 2-[(双-叔丁氧基羰基)氨基]-6-氯-9-[3-(乙氧基甲氧基)丙氧基]嘌呤 (1.5g, 2.98mmol) 的甲醇钠 (25ml) 和三乙胺 (1ml) 的混合液中, 在标准温度、压力下, 将该混合物氢化, 直至氢气不再被吸收。将反

应混合物过滤、真空蒸发，残留物用二氧化硅柱色谱提纯，以乙酸乙酯—己烷(50:50)混合液洗脱，得无色胶状的2-[(双-叔丁氧基羰基) 氨基] -9-[3-(乙氧基甲氧基) 丙氧基] 嘌呤(1.2g, 86%)。

$\nu_{\max}$ (薄膜) 3100, 2980, 2930, 2880, 1790, 1735, 1600, 1575, 1480, 1455, 1390, 1370, 1280, 1250 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.11 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, CH_2CH_3), 1.38 (18H, s, $\text{CH}_3 \times 6$), 1.98 (2H, m, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.5 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, CH_2CH_3), 3.65 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ON}$), 4.52 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, OCH_2CH_2), 4.60 (2H, s, OCH_2O), 8.98 (1H, s, 8-H), 9.21 (1H, s, 6-H). (实测值 C, 53.88; H, 7.26; N, 15.13%; $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_7$ 理论值 : C, 53.94, H, 7.11; N, 14.98%) MS (70eV) $m/z = 468$ (MH^+).

c) 将[2-[(双-叔丁氧基羰基) 氨基] -9-[3-(乙氧基甲氧基) 丙氧基] 嘌呤(0.5g, 1.07mmol) 溶解于甲醇钠溶液(0.5M, 30ml) 中，并加热回流18小时。将冷却后的反应混合物真空蒸发，残留物用二氧化硅柱色谱提纯，以乙酸乙酯: 己烷(60:40)混合液洗脱，用丙酮—己烷结晶，得标题所述的化合物(0.25g, 89%)，无色结晶，m.p. 13–4 $^{\circ}\text{C}$ 。

$\lambda_{\max}(\text{MeOH})$ 224, 246

和 310nm. (5610, 3750 and 20,700); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 3370, 3330, 3200, 3080, 2930, 2880, 1645, 1615, 1570, 1505, 1475, 1425, 1320, 1280 和 1220 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.11 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, CH_2CH_3), 1.95 (2H, m, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.50 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, CH_2CH_3), 3.63 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ON}$), 4.4 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$, OCH_2CH_2), 4.61 (2H, s, OCH_2O), 6.69 (2H, br.s, D_2O exchangeable NH_2), 8.31 (1H, s, 8-H), 8.59 (1H, s, 6-H). (实测值: C,

49.48; H, 6.50; N, 26.33%; $C_{11}H_{17}N_5O_3$ 理论值 : C, 49.42; H, 6.41; N, 26.20%); MS (70eV) $m/z = 268$ (MH^+).

生物学评价

方法

将化合物以单一剂量 0.2 mmol/kg (在 0.1 ml) 的1%羧甲基纤维素中) 向重 20 g 的 Balb/c 母老鼠口服给药, 实验前18小时内让老鼠禁食, 给药后15, 60和 180分钟分别用肝素化注射器心穿刺收集血样, 将每一个时间点上取自三个老鼠的等量 (0.2 ml) 血样混合, 加入 0.6 ml 的冰冷乙醇, 并冷至 -20°C 离心分离, 取上清液 0.5 ml 减压干燥, 然后把试样与 0.5 ml 的 $0.4 \text{ M NH}_4\text{OAC}$ ($\text{pH} 6.0$) 混合, 以HPLC分析之。

结果如下:

化合物所属 实施例序号	给药后血液中 9- (3-羟基 丙氧基) 鸟嘌呤 浓度 (μM)		
	15 (分钟)	60 (分钟)	
1	137	54	实验 . 1
2	36	14	
E1	5.2	2.0	
1	76	12	实验 . 2
3	7.5	4.7	
4	2.1	4.6	
5	7.9	10	
E1	11	3.3	

勘 误 表

CPCH906612

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说明书	6	6	醛酸根	乙酸根
		6	羟基	氢
	7	9	R	R ₆
		10	R ONH	R ₆ ONH ₂
		10	R	R ₆
		倒7	二甲氧基酯	二乙氧基甲酯
	9	17	2g	9g
	10	3	N-羟基苯邻二甲酰胺	N-羟基邻苯二甲酰胺
	12	15	真空滤除固体, 蒸发 滤液	滤除固体, 真空蒸发 滤液
	15	12	钯碳	钯一碳
	17	倒4	2 . 32g	2 . 23g
	18	1-2	quintet	五重峰
		倒3	丙醇	丙-1-醇
	20	9	偶氮二羧酸酯二乙	偶氮二羧酸二乙酯
		倒2	甲醇钠 (25ml)	甲醇 (25ml) 溶液
	22	6	母老鼠	小雌鼠
		"	老鼠	小鼠
		8	三个老鼠	三只小鼠
		12	给药后血液中... .. 鸟嘌呤	给药后一定时间 (分 钟) 内血液中... .. 鸟 嘌呤 (E ₁)