〔19〕中华人民共和国专利局

〔11〕公开号 CN 1037342A

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 89102354.2

〔51〕 Int.Cl⁴
C07F 9/65

〔43〕公开日 1989年11月22日

〔22〕申请日 89.4.18

〔30〕优先权

〔32〕88.4.19 〔33〕EP 〔31〕88400948.1

〔71〕申请人 米勒陶氏药物公司

地址 美国俄亥俄州

〔72〕发明人 海莱兹·施哥
戴安兹·卡尔斯

〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代理部

代理人 陈季壮

A61K 31/675

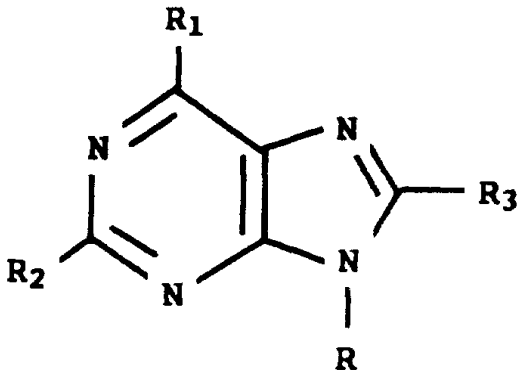
说明书页数: 29 附图页数:

〔54〕发明名称 膦酰烷基嘌呤衍生物

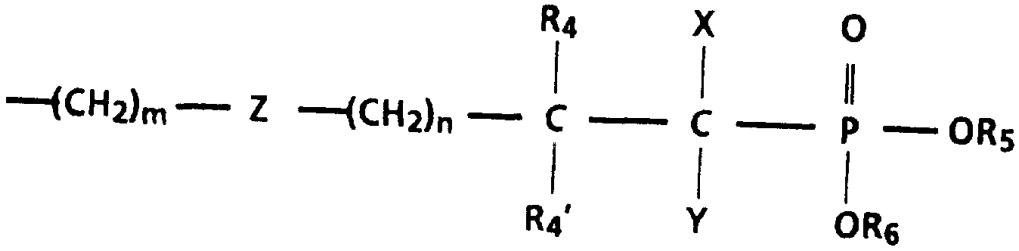
〔57〕摘要

新的6-膦酰烷基嘌呤衍生物类，它们作为免疫抑制剂、抗淋巴瘤、抗白血病、抗病毒剂和抗原生动物剂的用途，含有这些化合物作为活性成分的药用组合物及其制备方法。

1．一种制备以下通式化合物的方法



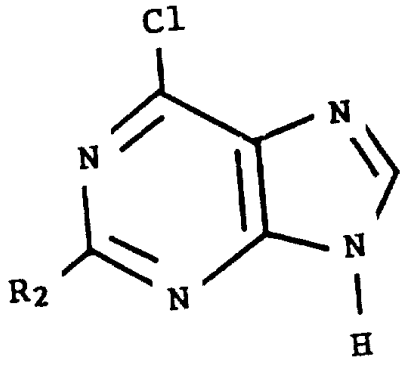
其中R是下式膦酰烷基：



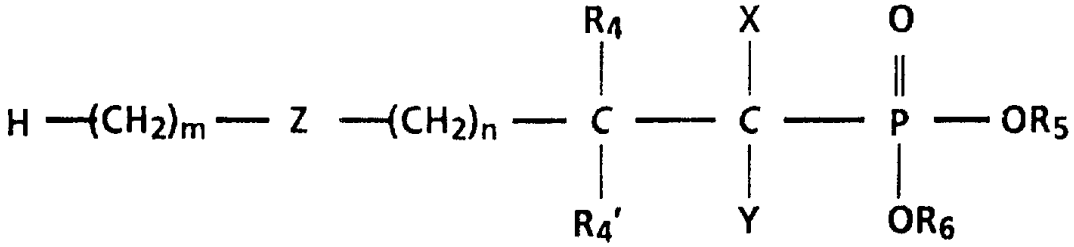
式中m和n分别是整数1～5，条件是m＋n必须是整数2～6；Z是氧基或亚甲基；R_4 是氢且 R_4 ′是氢或羟基或 R_4 和 R_4 ′与连接它们的碳原子一起构成酮基；x和y分别是氢、氟或氯，条件是x和y不能都是氢；R_5 和 R_6 分别是氢或（C_1 －C_4 ）烷基；R_1 是羟基；R_2 是氢或氨基，以及R_3 是氢、－NH－NH_2 或氨基，

该方法包括以下步骤：

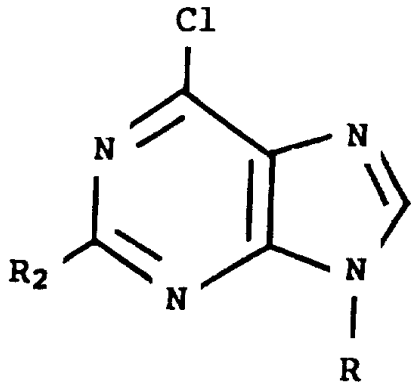
（a）使以下通式的嘌呤衍生物



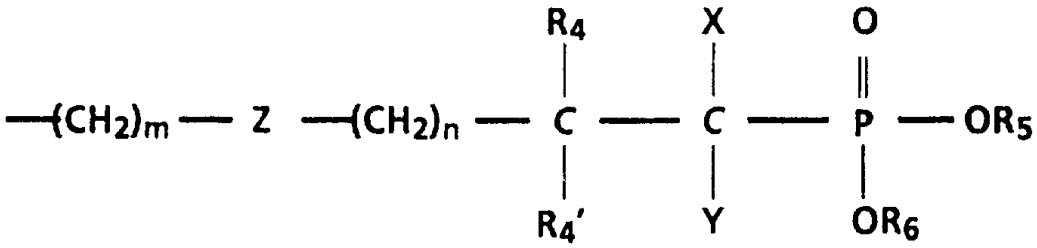
（其中R_2 是氢或氨基）与 一种弱碱和下式的膦酰烷基卤反应，



得到以下通式的缩合产物：



其中R_2 是氢或氨基，R是



其中m，n，Z，X，Y定义如上，R_4 是氢且 R_4 ' 是氢或甲基氧基亚甲基氧基，R_5 和 R_6 分别是（C_1 －C_4 ）烷基；

（b）按以下方法水解缩合产物：

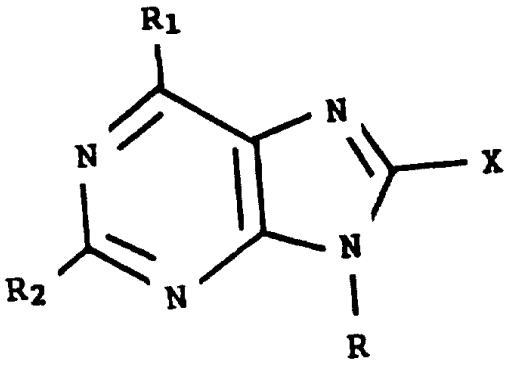
（1）当希望制备 R_5 和 R_6 不为氢的那些化合物时，在80°－100℃下，使缩合产物与甲酸反应约1－12小时；

（2）当希望制备 R_5 和 R_6 为氢的那些化合物时，在约90℃下，使缩合产物依次与溴化三甲基甲硅烷和二氯甲烷溶液、水和乙腈溶液以及盐酸水溶液反应；或者

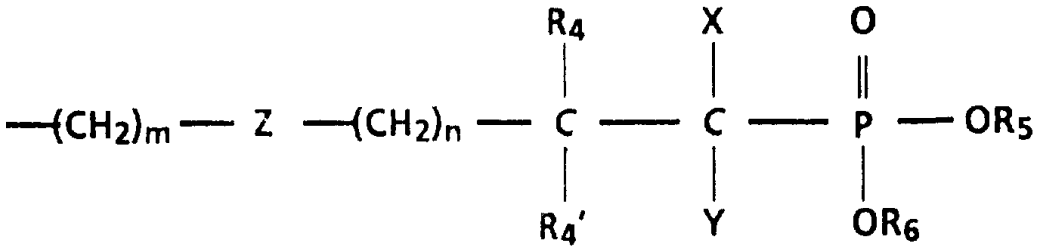
（3）当希望制备 R_5 是氢且 R_6 是（C_1 －C_4 ）烷基的那些化合物时，在约90℃下，使缩合产物与盐酸水溶液反应；

（c）当希望制备 R_4 和 R_4 ' 与连接它们的碳原子一起构成酮基的那些化合物时，用二甲亚砜和苯酰氯处理由步骤（b）得到的合适的水解产物（其中 R_4 为氢且 R_4 ' 是羟基）；

（d）当希望制备 R_3 是 $NH-NH_2$ 基的那些化合物时，卤化由步骤（b）或（c）得到的合适的产物，以得到以下通式的化合物：



其中X是氯、溴或碘，R_1 是羟基，R_2 是氢或氨基，R是下式的膦酰烷基：



其中m和n分别是整数1～5，条件是m＋n必须是整数2～6；Z是氧基或亚甲基；R_4 是氢且R_4 '是氢或羟基或R_4 和R_4 '与连接它们的碳原子一起构成酮基；X和Y分别是氢、氟或氯，条件是X和Y不能都是氢；R_5 和R_6 分别是氢或（C_1 －C_4 ）烷基；R_1 是羟基或硫氢基；R_2 是氢或氨基；以及R_3 是氢、氨基、羟基或－NH－NH_2 基；

（e）当希望制备R_3 是氨基的那些化合物时，使步骤（d）的产物与Raney镍反应。

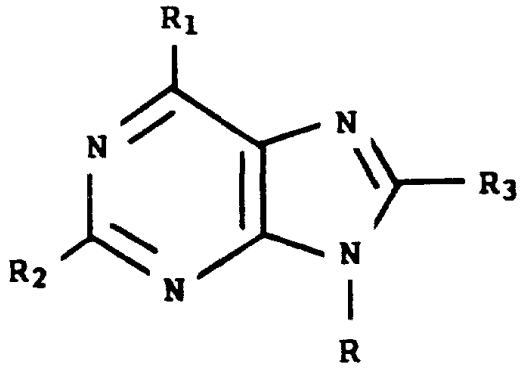
说　　明　　书

膦酰烷基嘌呤衍生物

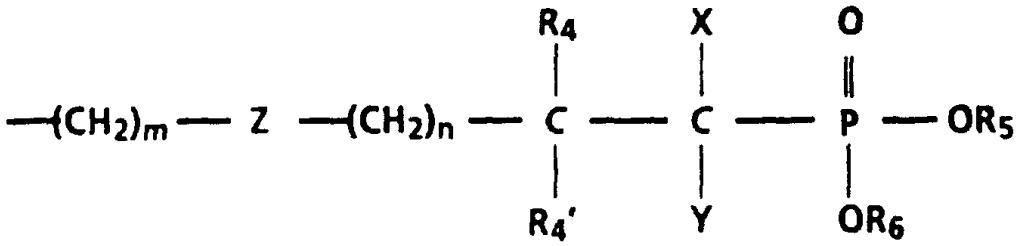
本发明涉及某种新的6－膦酰烷基嘌呤衍生物类，这些化合物作为免疫抑制剂、抗淋巴瘤、抗白血病、抗病毒剂和抗原生动物剂的用途，含有这些化合物作为活性成分的药用组合物，以及它们的制备方法。

在正常体内条件下，嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）能使鸟嘌呤和次黄嘌呤的核苷和脱氧核糖核苷的磷酸化解离反应催化转化成相应的磷酸糖和鸟嘌呤或次黄嘌呤在无ＰＮＰ的情况下，尿酸的浓度很低，而ＰＮＰ的某种核苷基质（如ｄＧｕｏ）在血浆和尿液中的浓度却很高。ｄＧｏ对淋巴母胚细胞有毒，但Ｔ－细胞比Ｂ－细胞受的影响更大。的确，在原生ＰＮＰ缺乏的患者中，Ｂ－细胞免疫球蛋白能正常形成，甚致有所提高，但这些患者的白血球减少，Ｔ－淋巴细胞的功能或是完全没有或是受到严重抑制。在未控制的PNP缺乏显然是不希望的同时，在众多场合，例如治疗Ｔ－细胞白血病、抑制接受器官移植者宿主－移植物反应和治疗痛风，特别希望控制地抑制免疫系统、特别是控制地抑制Ｔ－细胞。本申请人发现了一类膦酰烷基衍生物，它们是强有力的ＰＮＰ抑制剂，因此可有效地用作免疫抑制剂。

本发明涉及通式1的３－膦酰烷基嘌呤或其药用盐：



其中R是下式的膦酰烷基：



其中m和n分别是整数1～5，条件是m＋n必须是整数2～6；z是氧基（－O－）或亚甲基（－CH_2－）；R_4是氢且R_4'是氢或羟基或R_4和R_4'与连接它们的碳原子一起构成酮基（－C（O）－）；x和y分别是氢、氟或氯基，条件是x和y不能都是氢；R_5和R_6分别是氢或（C_1－C_4）烷基；R_1是羟基或硫氢基；R_2是氢或氨基（－NH_2－）基；以及R_3是氢、氨基（－NH_2）、羟基或－NH－NH_2基，通式1的化合物或其药用盐是免疫抑制剂、抗病毒剂和抗原生动物剂。

术语（C_1－C_4）烷基指的是具有1～4个碳原子的直链或支化烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、正丁基和叔丁基。

本发明的化合物以游离碱的形式和酸加成盐的形式是有效的。酸加成盐只是更方便的使用形式，实际上所用的盐量相当于所用的游离碱量。“药用酸加成盐”的表述旨在应用通式1的碱性化合物的任何无毒有机或无机酸加成盐。形成合适的盐的代表性无机酸包括盐酸，氢溴酸、硫酸和磷酸以及酸金属盐，例如原磷酸一氢钠和硫酸氢钾。

形成合适的盐的代表性有机酸包括一－、二－和三羧酸。这种酸代表性的例子有乙酸、二醇酸、乳酸、丙酮酸，琥珀酸、谷氨酸，富马酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯基乙酸、肉桂酸、水杨酸和2－苯氧基苯甲酸。形成合适的盐的其它有机酸是磺酸类，例如甲烷磺酸和2－羟基乙烷磺酸。既可以形成一元酸盐，也可以形成二元酸盐，这类盐既可以呈水合形式，也可以呈基本无水形式。这类酸盐是通过标准技术制备的，例如将游离碱溶解在含合适的酸的水或水－醇溶液或其它合适的溶剂中并通过蒸发溶液进行分离，或使游离碱在一有机溶剂中反应，在这种情况下直接分离出盐或可通过浓缩溶液得到盐。一般来说，本发明化合物的酸加成盐是结晶物质，溶于水和各种亲水有机溶剂，与其游离碱形式相比，显示出更高的熔点和稳定性。

应当清楚，本发明的化合物是次黄嘌呤，6－巯基嘌呤、鸟嘌呤和6－硫基鸟嘌呤。那些其中R_2是氢的式1化合物是次黄嘌呤衍生物，那些其中R_2是$-NH_2$基的式1化合物是鸟嘌呤衍生物。推荐的是鸟嘌呤衍生物。那些其中R_5和R_6之一是氢或二者都是氢的式1的化合物，即游离膦酸衍生物也是受推荐的。其中R_5和R_6均为氢的那些化合物是特别推荐的。那些其中R_4和R_4'分别为氢的化合物也是受推荐的。那些其中x和y之一或二者均为氟基的式1化合物也是受推荐的。其中x和y均为氟基的那些化合物是特别推荐的。那些其中R_3是氢或氨基的式1化合物也是受推荐的。最后，其中z是亚甲基且m＋n＝3，4或5的那些化合物是受推荐的，而以m＋n＝4的化合物是特别推荐的。本发明的代表性化合物是：

9－（7－膦酰基－7，7二氟庚基）次黄嘌呤；

9－（7－膦酰基－7，7－二氟庚基）鸟嘌呤；

8－氨基－9－（7－膦酰基－7，7－二氟庚基）鸟嘌呤；

8－羟基－9－（7－膦酰基－7，7－二氟庚基）鸟嘌呤；

9－（7－氧膦基－7，7－二氟庚－6－醇）鸟嘌呤；

8－（氨基－9－（7－氧膦基－7,7－二氟庚－6－醇）鸟嘌呤；

8－氨基－9－（6－膦酰基－5，5－二氟己基）鸟嘌呤；

8－氨基－9－（7－膦酰基－7－氟庚基）鸟嘌呤；

6－巯基－9－（7－膦酰基－7，7－二氟庚基）鸟嘌呤；

9－〔（3，3－二氟－3－膦酰丙氧基）甲基〕鸟嘌呤；

8－氨基－9－〔（3，3－二氟－3－膦酰丙氧基）甲基〕鸟嘌呤；

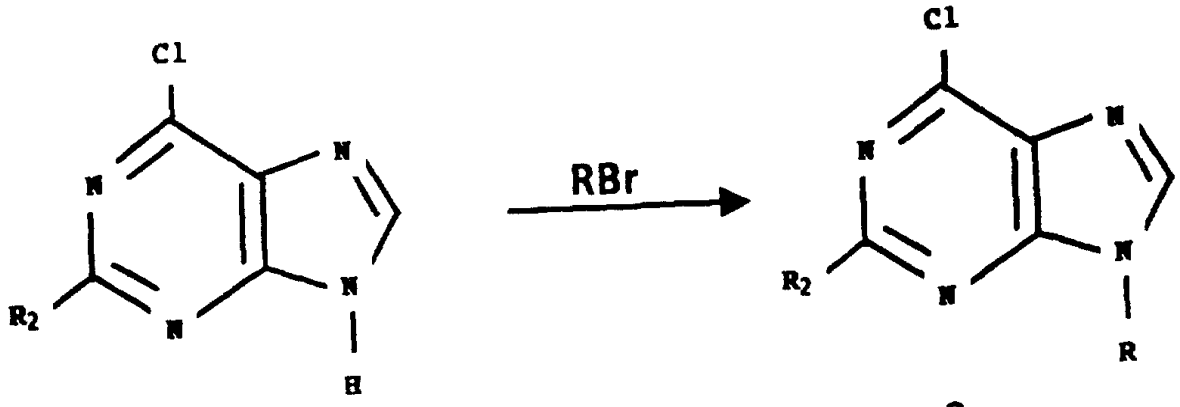
9-〔（5，5－二氟－5－膦酰戊氧基）甲基〕鸟嘌呤；

8－氨基－9－〔(5，5-二氟-5-膦酰戊氧基)甲基〕鸟嘌呤；

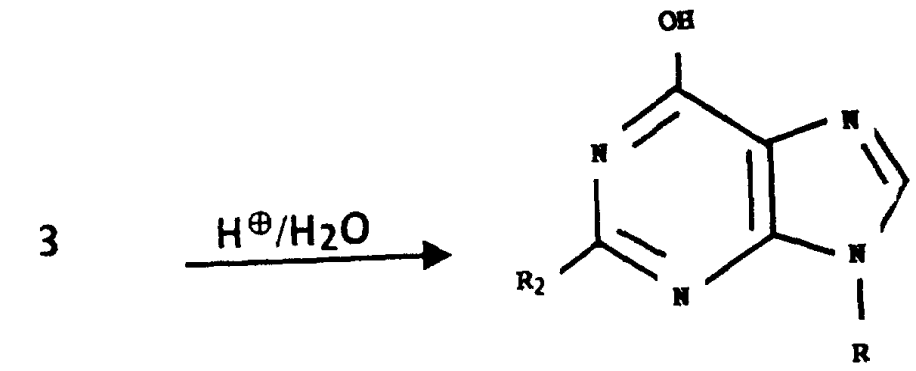
6-巯基－9－〔(3，3-二氟-3-膦酰丙氧基）甲基〕鸟嘌呤；

8－氨基－〔9－（5－膦酰基－5，5－二氟戊基）〕鸟嘌呤；以及〔9－（5－膦酰基－5，5－二氟戊基）〕鸟嘌呤。

式1的化合物（其中R_1 R_2，m，n，x，y和z按式1中所述定义，且其中R_4是氢，R_4'是氢或甲氧基亚甲氧基，R_5和R_6不是氢，R_1是羟基且R_3是氢）可通过以下方法制备：如下所示，使式2的嘌呤衍生物（其中R_2是氢或氨基）与合适的膦酰基烷基卤、最好是膦酰烷基溴（R－Br）进行缩合，得到式3中间体，经酸催化水解最后得到所需化合物。



2　　3



1

$R_1 = OH, R_3 = H$

举例来说，可通过将一种弱碱（如碳酸钾）加入到合适的式2化合物和合适的膦酰基烷基溴（ＲＢｒ）的溶液中并使混合物进行反应至完全形成产物的方法来进行缩合反应。可采用式2化合物与膦酰基烷基溴1：1的摩尔比，最好采用式2嘌呤衍生物稍过量的摩尔比，例如１０%摩尔过量。可使用任何不干扰反应的溶剂，但最好使用已知的促使亲核反应的溶剂。这类溶剂最好包括二甲基甲酰胺(DMF)。碱起着催化剂的作用，　　只要能加速反应，可使用任意用量的碱。本申请人发现，约１～约５、最好约2摩尔当量的碱是合适的。可采用任何便利的温度，例如０℃～６０℃、最好是在约室温下，即２０℃～３０℃。反应时间随反应物和其它条件变化，但一般是约4

～约１８小时、最好约８～１０小时。可以任何合适的方式，例如通过蒸发溶剂，用溶剂（如乙酸乙酯）洗涤所得残余物和通过蒸发脱除乙酸乙酯，从反应混合物中分离出产物。

举例来说，可通过在８０－１００℃下使合适的式3 化合物与甲酸（１Ｎ）反应约１～约１２小时进行水解反应。这一反应不仅使嘌呤环6 －位上的氯基转变成羟基，而且在其中R_4 ＇是甲氧基亚甲氧基时也将转变为羟基。为制备那些其中R_4 ＇是羟基的化合物，先制备其中R_4 ＇是甲氧基亚甲氧基的相应化合物，然后例如通过在８０－１００℃与甲酸反应约１～约１２小时进行酸解。

为制备式1的那些化合物（其中R_2 ，ｍ，ｎ，ｘ、ｙ和ｚ按下式1定义，且其中R_5 和R_6 不是氢，R_1 是羟基，R_3 是氢，和其中R_4 和R_4 ＇与连接它们的碳原子一起构成酮基），可使其中R_4 ＇是羟基的合适的水解产物进行Ｓｗｅｒｎ氧化，即一种使醇转变成醛或酮的公知方法。通过用二甲亚砜和酰卤或酸酐（如草酰氯）处理醇反应物，可预先进行Ｓｗｅｒｎ氧化。

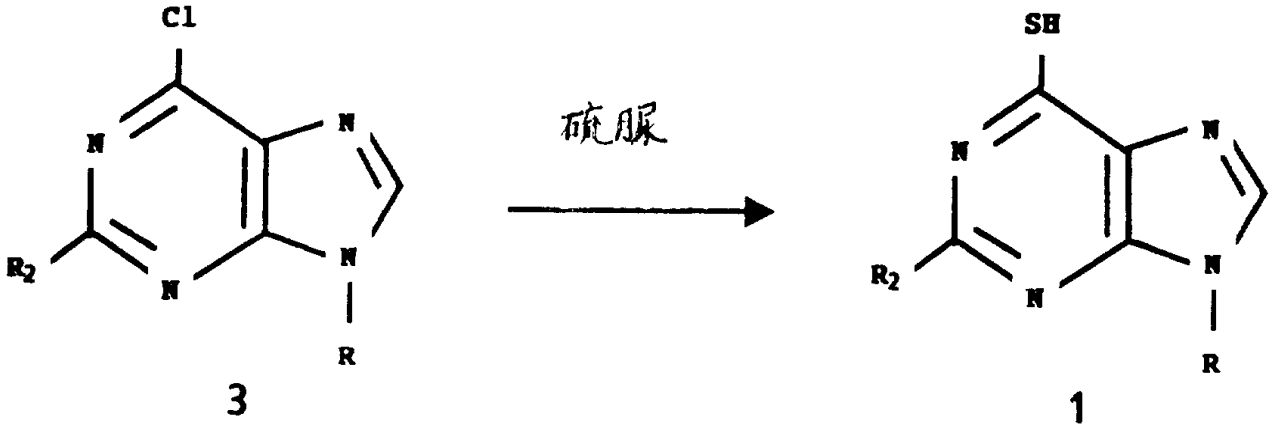
为制备那些其中R_1 是羟基且其中R_5 和R_6 均为氢的式１化合物，其中R_1 是氯原子且其中R_5 和R_6 是(C_1 －C_4 ）烷基（最好是乙基）的相应化合物可在９０℃下依次与于CH_2Cl_2 中的三甲基甲硅烷基溴、于乙腈中的水（以得到其中R_1 ＝ 且R_5 ＝R_6 ＝Ｈ的化合物）反应，最后与１Ｎ盐酸水溶液反应。

为制备那些其中R_1 是羟基且其中R_5 是氢和R_6 是（C_1 －C_4 ）烷基的式１化合物，可将其中R_1 是Ｃｌ且其中R_5 和R_6 均为(C_1 -C_4)烷基的式１相应化合物在90℃下直接进行HCl/H_2O水解。

为制备那些其中R_1 ＝ＳＨ且R_5 和R_6 均为氢原子的式１化合

物，可将其中 R_1 ≠ SH且 R_5 或 R_6 均为（C_1 - C_4 ）烷基的相应化合物与TMSBr反应和水解。

如下所示，式1的化合物（其中R_1 R_2 ，R_4 ，R_4 ' ，m，n，X，Y和Z按式1定义，R_1 是硫氢基，R_3 是氢，R_5 和 R_6 分别不是氢）可通过使式3的合适化合物（其中各基团按式3定义）与硫脲在乙酸中反应得到。

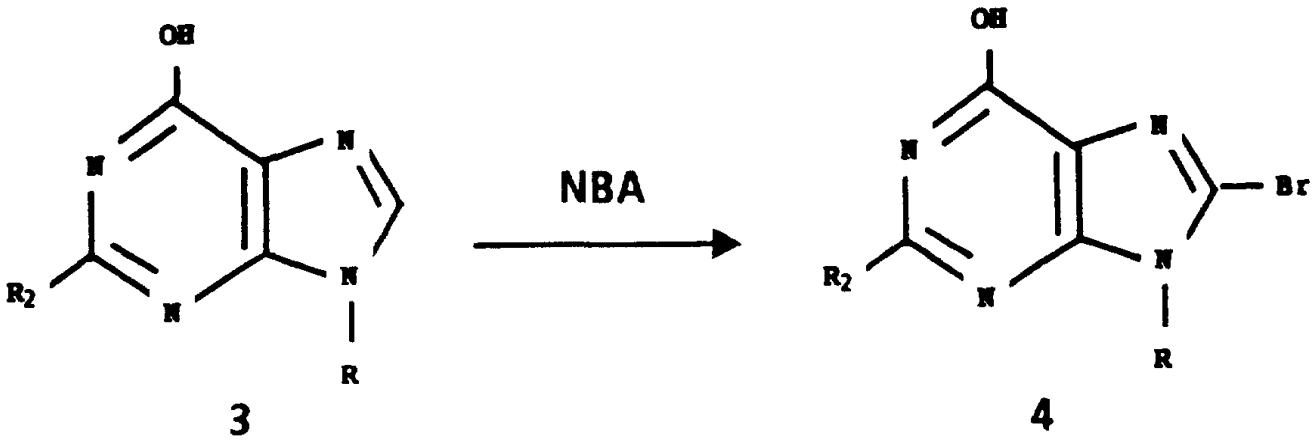


3　　1

为制备其中 R_4 ' 是羟基的那些化合物，先制备上述其中 R_4 ' 是甲氧基亚甲氧基的相应化合物，然后例如通过在80-100℃与甲酸（1N）反应约1～约12小时进行酸解。为制备那些其中 R_4 和 R_4 ' 与连接它们的碳原子一起构成酮基的化合物，可将上述其中 R_4 是羟基的合适水解产物进行Swern氧化，即用二甲亚砜和酸酐（如三氟乙酸酐）处理反应物。

R_3 不为氢的式1化合物是从式4的合适化合物制备的，式4中R，R_2 、m、n、R_6 、X、Y和Z按式1定义且 R_4 是氢，R_4 ' 是氢或甲氧基亚甲氧基。如下所示，式4化合物又可从相应的式3化合物加以制备，最好在水和使用溴化剂或碘化剂（如溴）进行卤化例如使用N-溴或N-碘酰亚胺，象1，3-二溴-5，5-二甲基乙内酰

脲，1，3－二碘－5，5－二甲基乙内酰脲，N－碘乙酰胺，N－溴琥珀酰亚胺，最好是N－碘琥珀酰亚胺，最佳是N－溴乙酰胺（NBA）。



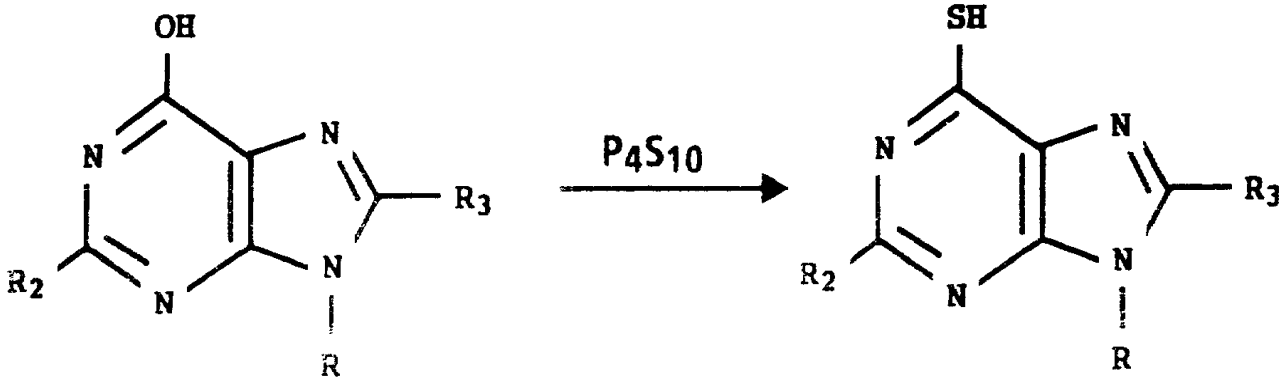
3　　4

为制备那些其中R_3是－NHNH$_2$基的化合物，使合适的式4化合物与肼反应。一般来说，此反应是在一种溶剂中进行例如醚型溶剂(如水二乙醚、四氢呋喃（THF）或对二噁烷），醇溶剂（如乙醇、异丙醇、甲醇、叔丁醇或乙二醇），氯化烃溶剂（如二氯甲烷、氯仿或二氯乙烷）或一种公知的能促进取代反应的极性、非质子传递溶剂，例如二甲基甲酰胺（DMF）、六甲基磷酰胺（HMPA）或二甲亚砜（DMSO）。虽然只需要化学计量量的肼，但最好使用两倍或三倍过量的该试剂。虽然此反应可方便地在室温下进行，但高温（如50－80℃)能加速此反应。反应完毕后，产物可从反应混合物分离，并以本技术领域专业人员通常公知的合适方式进行纯化。

为制备那些其中R_3是－NH$_2$基的化合物，最好用Raney镍使其中R_3是NHNH$_2$基的合适的化合物还原。

为了制备那些其中R_3是羟基的式1化合物，使合适的式4化合物与苄醇的碱金属盐或碱土金属盐（最好钠盐）反应。然后在贵金属催化剂（如载于碳上的钯催化剂）存在下，在大气压用氢气使中间体化合物还原，得到所需的醇衍生物。

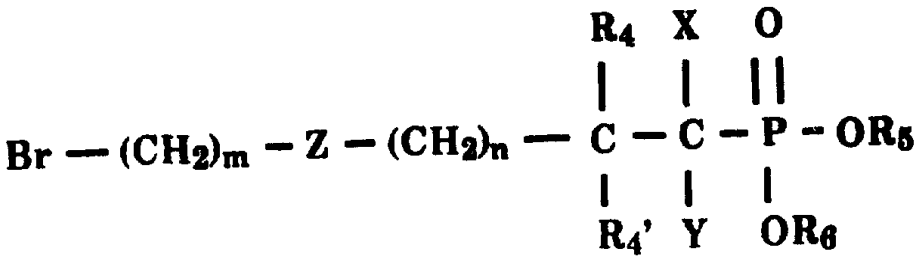
其中R_1是硫氢基且其中R_4'是氢或羟基的式1化合物可通过如下反应，使二聚体五硫化二磷与其中R_1是羟基的相应的式1化合物反应加以制备：



1, R_1 = OH　　1, R_1 = SH

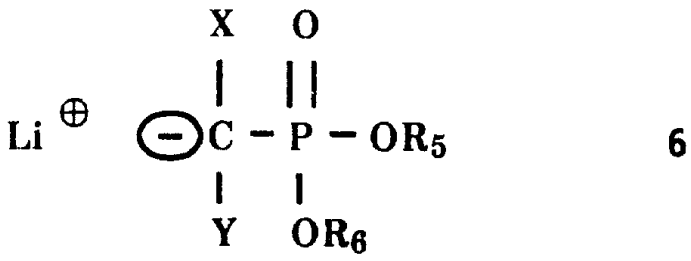
该反应是公知的，可以按以下文献J. Amer Chem Soc、80，6671（1958））类似的方式进行。为制备其中R_1是硫氢基且R_4'不为氢或羟基的式1化合物，使所得化合物进行Swern氧化。

通过本技术领域专业人员公知的技术，可容易地制备式5的膦酰烷基溴（RBr），



5

其中m、n、X、Y、Z、R_5 和 R_6 按式1定义，不同的是 R_5 和 R_6 不为氢且 R_4 是氢，R_4 ' 是氢或甲氧基亚甲氧基（$-OCH_2OCH_3$）。使用其中 R_5 和 R_6 不为氢的相应的膦酰烷基溴制备其中 R_5 和 R_6 为氢的式1化合物，使用 R_4 ' 是 $-OCH_2OCH_3$ 的相应的膦酰烷基溴制备其中 R_4 ' 是羟基或 R_4 和 R_4 ' 与连接它们的碳原子一起形成酮基的式1化合物。通过式6的锂化阴离子与式7合适的苄氧烷基碘的低温反应，可制备其中Z是亚甲基且 R_4 和 R_4 ' 分别为氢的式5的膦酰烷基溴：

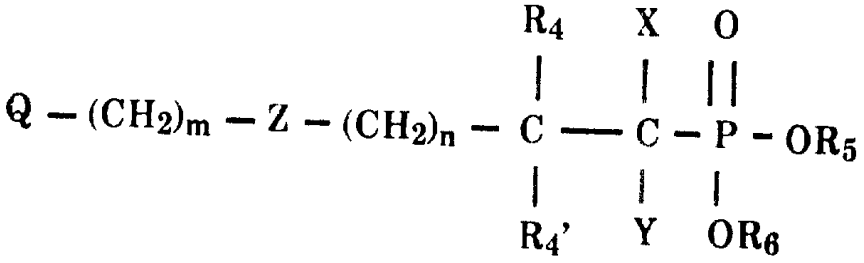


6



7

其中B_Z是苄基。这些反应是按下述方法进行的：将约1摩尔当量的由（例如）四氢呋喃（THF）、二乙醚、或这二者的混合物和苄氧烷基碘构成的溶液滴加到搅拌着的阴离子溶液中（通常是按“合成”615（1977）报道的工序原地制备的）并使温度保持在约-78℃-约-90℃下。从这篇“合成”文章中可了解到氯氟甲烷磷酸酯，且二氟锂甲烷磷酸酯在文献中已有描述（Tetrahedron Letters，2323（1982））。几小时之后，一般约1～5小时，使反应混合物升温到约室温，然后用氯化铵水溶液急冷。脱除溶剂之后，其中Z是亚甲基且R_4和R_4'均为氢的式8的中间产物，



8, Q = BzO
9, Q = OH

用乙酸乙酯萃取并可通过如闪蒸色谱法进行纯化。然后，按普通方法，用（例如）铂、氧化铂、铑、钌或最好是载于碳上的钯催化氢化来制备式9的醇衍生物，并通过（例如）与分子溴和三苯膦反应使所得羟基转化成溴基，得到所需的式5膦酰烷基溴。

以上述类似的方式，通过式6的锂化阴离子与式10的苄氧醛的低温反应，可制备其中Z是亚甲基、R_4是氢、R_4'是甲氧基亚甲氧基的式5膦酰烷基溴。

$$BzO-(CH_2)_m-CH_2-(CH_2)_n-CHO \qquad 10$$

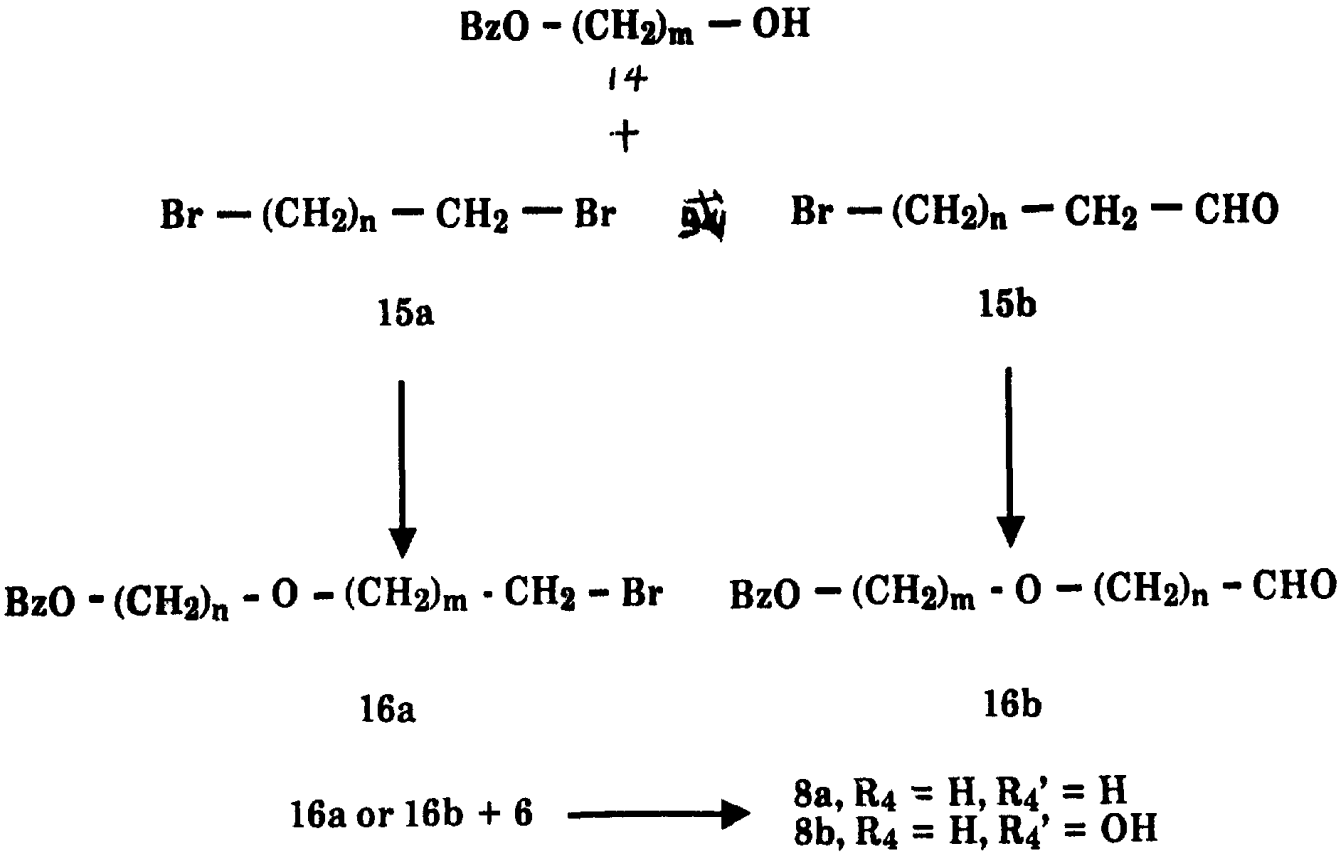
然后，通过与二甲氧基甲烷的酸催化反应，使所得式１１的中间体化合物转化成式１２的甲氧基亚甲氧基衍生物。

$$Q-(CH_2)_m-CH_2-(CH_2)_n-\underset{\displaystyle Y}{\overset{\displaystyle R_4'}{CH}}-\underset{\displaystyle OR_6}{\overset{\displaystyle X}{C}}-\overset{\displaystyle O}{P}-OR_5$$

11, $R_4'=OH$, $Q=BzO$;
12, $R_4'=OCH_2OCH_3$ $Q=BzO$;
13, $R_4'=OCH_2OCH_3$ $Q=OH$

此反应是本技术领域专业人员熟知的，通常用以保护或掩蔽醇。酸催化剂最好是五氧化二磷，且最好使用过量二甲氧基甲烷。然后，借助于式１３化合物，通过催化氢化并以上述类似的方式将所得羟基转化成溴基，使式１２的中间体化合物转化成所需的膦酰烷基溴。

如下所示，其中Z是氧基且m不为１的式５的膦酰烷基溴可通过用约１当量的氢化钠处理式１４的ω－苄氧醇，随后用式１５a的二溴化物或式１５b的溴醛处理所得的醇化物以按需要形成式１６a或１６b的中间体苄氧烷氧基衍生物加以制备。然后，用式6的含锂阴离子处理式１６a或１６b化合物，得到其中Z是氧基、R_4是氢且R_4'是氢或羟基的式８化合物。



然后，将式8b醇转化成其甲氧基亚甲氧基衍生物，并按上述方法，将这些式8化合物转化成所需的式5化合物。

本发明的化合物用作免疫抑制剂抗淋巴瘤、抗白血病、抗病毒、抗原生动物的效能可通过其抑制嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）的能力表现出来。嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）抑制活性可通过Kalckar的偶联黄嘌呤氧化酶法。用次黄苷作为底物来测定（H. M. Kalckar。J。Biol. Chem. 167，429-443（1947））。在1mM无机磷酸盐溶液中用0.1M HEPES缓冲剂（pH7.4）、0.05mM～0.15mM之间的四种浓度的次黄苷和不同浓度的抑制剂测定表观离解常数（KI）。代表式1化合物组成部分的Ki列于表1中，并与用不同来源得到的PNP的底物次黄苷的K_M值进行比较。不仅如此，本发明化合物已表现出对抑制淋巴瘤（人体MoLT细胞）是有效的，因此用作抗淋巴瘤、抗白血病免疫调节剂。在存在2'-脱氧鸟嘌呤（约10μM），一种天然的代谢产物似乎在体内活性中是很重要的。

化 合 物	Ki (M) PNP源		
	牛 脾	鼠红细胞	人体红细胞
9－(7－膦酰－7，7－二氟庚基)次黄嘌呤	2.2×10^{-6}	1.6×10^{-7}	1×10^{-7}
9－(7－膦酰－7，7－二氟庚基)鸟嘌呤	1.5×10^{-7}	9.6×10^{-9}	8×10^{-8}
9－(7－膦酰－戊基)鸟嘌呤	1.2×10^{-6}	7.5×10^{-8}	6.8×10^{-7}
9－(6－膦酰－6，6－二氟已基)鸟嘌呤	3.2×10^{-7}	1.8×10^{-7}	2.8×10^{-7}
9－(8－膦酰－8，8－二氟辛基)鸟嘌呤	6.2×10^{-7}	4.6×10^{-9}	1.9×10^{-7}
9－(7－膦酰－7，7－二氟庚基)鸟嘌呤,乙酯	3.3×10^{-7}	2.8×10^{-7}	8×10^{-7}
次黄苷	28×10^{-6}	80×10^{-6}	70×10^{-6}
9－(5－膦酰－4，4－二氟戊基)鸟嘌呤		3.5×10^{-8}	1.5×10^{-8}

就抑制免疫系统而论，这里所用的术语患者指的是家鼠、老鼠、猫、狗、牲畜、羊、猪一类的哺乳动物，以及包括人在内的灵长目动物。就治疗寄生性传染病而论，术语患者不仅包括哺乳动物，还包括热血动物，例如包括鸡和鸭在内的家禽。

术语原生动物旨在包括亚门Sarcomastigophora和门原生动物Sprozoa。更具体地说，这里所用的术语原生动物旨在包括那些寄生性原生动物属，它们对人类是很重要的，因为它们既可以对人体致病，也可对家畜致病。这些寄生性原生动物属的代表性例子有Histomonas, Trypanosoma, Giardia, Trichomonas, Eimeria, Isopora, Toxoplasma 和 Plasmodium。

的确，本发明一个优选实施方案是用这些化合物作为抗原生动物剂治疗批量饲养的家禽的肠球虫病。在美国，肠球虫传染病每年要花费掉家禽业数百万美元。由于球虫耐药品性迅速扩展，以及某些用于治疗球虫病的药品毒性相当高，需要有效的抑制球虫剂，它们既要无毒，又要对肠球虫不迅速产生耐药性。

虽然免疫系统是抑制可致病的物质的主要防卫，但它不能区分出外来物质是有益还是有害，统统把外来物都破坏掉。在大多数情况下，设法调节免疫系统而不损坏个体往往是有益的。本发明的化合物显示了这种调节作用，在治疗各种免疫紊乱中具有潜在用途。

循环抗体和细胞免疫反应在排斥移植组织和器官中起着重要作用。除非给者是受者孪生子或是其本人，否则受者的淋巴细胞会辨认出“不是自身”移植并立刻将其破坏掉。这种情况也有例外，移植无血管分布区域（特别部位）例如眼角膜，由于淋巴细胞不循环，所以不敏感，不能促进免疫反应。目前的困难是要抑制免疫反应以防止移

植排斥现象而又不以其它方式严重损伤患者。患者还须大剂量服用抗生素，因为他自身抑制传染病的能力已经受到抑制。本发明的化合物通过控制调节免疫系统建立移植耐受度方面，可能是有价值的。另外，这些化合物呈示出了抗病毒活性。

按照所用的具体剂量单位、治疗期、被治疗的患者的年龄和性别以及被治的紊乱程度和性质，活性成份的给药量可以宽范围变化。所服用的活性成份总量一般是在约1～100mg／kg之间，最好是3～25mg／kg。单位剂量可含25－500mg活性成份，并且每天可服用一次或多次。式1的活性化合物可与一种药用载体一起服用，并采用常用剂量单位形式口服、肠以外给药或局部给药。

推荐的给药途径是口服。对口服来说，化合物可配制成固体或液体制剂，例如胶囊、丸剂、片剂、锭剂、熔体、粉末、溶液、悬浮液或乳液。固体单位剂量形式可以是普通硬或软壳明胶型胶囊，其中含有如表面活性剂、润滑剂和惰性填料（如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉）。另一实施方案中，本发明化合物可用常用的片剂载体（如乳糖、蔗糖和玉米淀粉）连同以下成份一起制片粘合剂，如阿拉伯树胶，玉米淀粉或明胶；崩解剂（旨在帮助服用的片剂破裂和溶解），例如马铃薯淀粉、藻酸、玉米淀粉、和瓜耳胶；润滑剂（旨在改善片粒的流动性和防止片剂材料与片剂模和印字器粘合），例如滑石，硬脂酸或硬脂酸镁、钙或锌；染料；着色剂和香味剂（旨在改善片剂的美学性质，使患者易于接受）。用于口服液体剂量形式的合适的赋形剂包括稀释剂类，例如水和醇类（象乙醇、苄醇和聚乙烯醇）同时可加或可不加药用表面活性剂、悬浮剂或乳化剂。

本发明的化合物也可以肠以外给药，即皮下、静脉内、肌内或腹

膜内施用注射剂量的生理学可接受的药用载体稀释剂中的化合物，所述稀释剂可以是无菌液体或液体混合物，例如水、盐 水、葡萄糖水溶液和有关的糖溶液，醇，例如乙醇、异丙醇或十六醇、二醇类例如丙二醇或聚乙二醇、甘油缩酮类，例如2，2－二甲基－1，3－二氧戊环－4－甲醇、醚类，例如聚（乙二醇）400，油，脂肪酸，脂肪酸酯或甘油酯，或乙酰化脂肪酸甘油酯，同时可加或可不加药用表面活性剂，例如皂或洗涤剂，悬浮剂，例如果胶，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素，或乳化剂和其它药用辅助剂。可用于本发明肠以外配方的代表性油类是石油、动物油、植物油或合成油等，例如花生油、豆油、芝麻油、棉花子油、玉米油、橄榄油、矿脂和矿物油。合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸和异十八烷酸。合适的脂肪酸酯例如是油酸乙酯和十四烷酸异丙酯。合适的皂类包括脂肪碱金属、铵和三乙醇胺盐，合适的洗涤剂包括阳离子洗涤剂，例如二甲基二烷基卤化铵、卤化烷基吡啶鎓和烷基胺乙酸酯；阴离子洗涤剂，例如烷基、芳基和烯磺酸酯，烷基、烯、醚和一甘油磺酸酯，以及硫代琥珀酸酯；去离子洗涤剂，例如氧化脂肪胺、脂肪酸烷醇酰胺和聚氧乙烯聚丙烯共聚物；以及两性洗涤剂，例如β－氨基丙酸烷基酯和2－烷基咪唑啉季铵盐及其混合物。本发明的肠以外给药的组合物典型地含有于溶液中的约0．5－约25％（重量）的活性成份。也可以最好使用保存剂和缓冲剂。为了最大限度地缩小或消除注射部位的刺击

这类组合物可含有一种亲水亲油平衡值为大约5－大约15％（重量）的无离子表面活性剂。在这种配方中表面活性剂的用量为大约5－约15％（重量）。表面活性剂可以是具有上述HLB值的单一组分，也可以是具有所需HLB值的两种或多种组分的混合物。用

于皮下给药配方的代表性表面活性剂是聚乙烯山梨糖脂肪酸酯类，例如山梨糖一油酸酯和环氧乙烷与疏水碱（通过环氧丙烷与丙二醇缩合得到的物质）的高分子量加合物。

含有本发明化合物的烟雾剂或喷雾组合物可施用到皮肤或粘膜上。这类组合物可含有一种式1化合物的微粉固体或溶液，也可含有溶剂、缓冲剂、表面活性剂、香料、抗微生物剂、抗氧剂和助推剂。这类组合物可利用助推剂加压施用，也可利用压塑喷瓶、喷雾器或雾化器施用，而不用气态助推剂。推荐的烟雾剂或喷雾组合物是鼻喷。

活性成份也可以利用持续释放装置给药，从而式1的化合物在治疗期间利用扩散、渗透、或崩解载体以控制的均匀速率形式逐渐释放出惰性或生物侵蚀性载体。控制性释放药剂的释放装置可以是施用到皮肤或颊、舌下或鼻内膜上的盖布或绷带的形式，也可以是放在眼盲管内的嵌件或逐渐侵蚀的片剂或胶囊，或通过口服进入胃与肠内的贮器。利用这种持续释放释放装置给药，使体内组织长时间稳定地暴露在治疗或预防有效剂量的式1化合物中。利用持续释放释放装置给出化合物的单位剂量约为有效日剂量乘载体保持在宿主体上（或体中）的最多天数的量。持续释放载体可以是固体或多孔基体或贮器形式，可由一种或多种天然或合成聚合物构成，所述聚合物包括改性或未改性纤维素、淀粉、明胶、胶原、橡胶、聚烯烃、聚酰胺、聚丙烯酸酯、聚醇、聚醚、聚酯、聚氨酯、聚砜、聚硅氧烷和聚酰亚胺以及这些聚合物的混合物和共混物。式1化合物可以纯态加入到持续释放载体中，或可溶于任何合适的液体或固体载体中，包括构成持续释放载体的聚合物在内。式1化合物可与一种药用载体一起服用并以单位剂

量形式给药。在推荐的方式中，２－脱氧鸟嘌呤与本发明的化合物一起共同服用。可采用任何无毒剂量的２－脱氧鸟嘌呤，一般每日服用约０．５－约５０ｍｇ／ｋｇ。本申请人认为，不仅可采用含２－脱氧鸟嘌呤和式１化合物的那些剂量形式，还可采用单独剂量形式。化合物也可采用单独剂量形式服用。

以下非限制性实施例旨在举例说明本发明化合物的制备和使用。

实施例1

9－(7－氧膦基－7，7－二氟庚基)鸟嘌呤的制备

A)(二乙基氧膦基)二氟甲烷的合成

17.3克NaH(360毫摩尔50%油悬浮液)加到1升三颈烧瓶中(配有回流冷凝器并连于氩气流)并利用洗涤器用30cc无水已烷洗三次。脱除全部已烷后，剩下的固体悬浮在500ml干燥的THF中。然后，将溶解在100mlTHF中的膦酸二乙酯(50克)加到搅拌着的悬浮液中。由于发生猛裂放热反应(观察到放出氢气)，故必须缓慢添加。然后，在20℃下搅拌反应混合物30分钟，冷却到0℃，并在1小时期间将氯二氟甲烷($CHClF_2$)气流鼓泡入反应混合物(橙色溶液变成白色悬浮液)。在20℃下继续搅拌过夜。通过加入100ml水使反应急冷，蒸发THF，用醚(3X)萃取。收集有机层，用盐水洗，经硫酸钠干燥，过滤并蒸发。蒸馏残余物(84℃／1mmHg)得到42.95克产物(64%)。

B)1－O－苄基－7，7－二氟－7－(二乙基氧膦基)庚烷的合成

在0℃氩气下，将76.6ml正丁基锂(82毫摩尔1.07M于已烷中)加到溶于90ml无水THF中的12ml(86毫摩尔)二异丙胺的搅拌着的溶液中，搅拌是在0℃下进行30－40分钟。将此溶液冷却到－78℃并在－78℃氩气下缓慢加到溶于90mlTHF中的(二乙基膦酰基)二氟甲烷(15.43克，82毫摩尔)的溶液中。添加完毕时(±15分钟)于－78℃将溶

液再搅拌5分钟并将溶解在９０ｍｌＴＨＦ中的６－溴－１－苄氧己烷（４５．５毫摩尔，１２．３５克）加到反应混合物中。在７８℃下继续搅拌２小时，在２０℃下再搅拌１２分钟。用氯化铵饱和水溶液急冷棕色溶液，蒸发，用乙酸乙酯萃取。收集有机层，用NH_4Cl、盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤和蒸发。用闪蒸色谱法纯制粗产物（２３．６５克）。

ＴＬＣ：Ｒｆ＝０．３５（己烷／ＥｔＯＡｃ－７５／２５）

用MoO_3／H_2SO_4喷洗；ＵＶ可见

６．９１克产物，４０％

Ｃ）７，７－二氟－７－（二乙基氧膦基）庚烷－１－醇的合成

１１．２５克１－Ｏ－苄基－７，７－二氟－７－（二乙基膦酰基）庚烷（３０毫摩尔）溶解在１００ｍｌＴＨＦ中并在１．５克Ｐｄ／ｃ存在下氢化过夜（消耗７００ｍｌH_2）。用硅藻土过滤，用ＴＨＦ洗涤并蒸发，薄层色谱法（ＴＬＣ）（己烷／ＥｔＯＡｃ）＝６０／４０，Ｒｆ＝０．１５）和核磁共振表明，得到８．１７克纯产物。此产物在下步工序中不需要纯化直接使用。

Ｄ）１－溴－７，７－二氟－７－（二乙基氧膦基）己烷的合成

在０℃氮气下，将溶于３０ｍｌ苯中的２８毫摩尔溴(4.5克)加入到三苯膦(7.8克，30毫摩尔)于120ｍｌ 苯 的搅拌着的溶液中，历时1小时。然后，在０℃下依次用３．９ｍｌ（２９毫摩尔）三乙胺和７．７克（２６．８毫摩尔）溶于５毫升苯中的工序Ｃ的产物处理黄色溶液。在２０℃下搅拌过夜。过滤反应混合物，用石油醚洗涤并蒸发。然后，通过闪蒸色谱法纯制粗残余物，得到６．３２克标题产物（６７％）。

TLC：Rf＝0．7（己烷／EtOAc＝50／50）．

E）9－〔7，7－二氟－7－（二乙基氧膦基）庚基〕－6－氯－鸟嘌呤

将碳酸钾（0．83克，6毫摩尔）加到溶于5ml无水DMF中的1－溴－7，7－二氟－7－（二乙基膦酰基）己烷（1．05克，3毫摩尔）和－6－氯－鸟嘌呤（0．56克，3，3毫摩尔）的溶液中．在20℃搅拌反应混合物过夜．减压蒸发DMF．用乙酸乙酯萃取残余物，用饱和氯化铵和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和蒸发，得到1．63克粗产物，再用闪蒸色谱法纯制．

TLC：Rf＝0．4（EtOAc）

分离出960mg产物（73％），

Rem：19FNMR分析反应产物表明：存在另外产物（±7％）．这种杂质不能被分离出．

F）9－〔7－氧膦基－7，7－二氟庚基〕－6－氯鸟嘌呤的合成

在20℃氩气下，将7毫摩尔三甲基甲硅烷基溴（0．9ml）加到溶于2．5ml无水二氯甲烷中的2．2毫摩尔（0．95克）工序E的产物的搅拌着的溶液中．在20℃下搅拌4小时．保持粗混合物于0℃过夜，蒸发，溶解在4．5ml乙腈中并通过加入0．7ml水来结晶．过滤和蒸发残余溶剂之后，收集白色固体：475mg（1．2毫摩尔），产率55％．结晶母液，又得到15％产物．

TLC：Rf＝0．2（洗脱液：MeOH／EtOAc＝1／1）

G）9－〔7－氧膦基－7，7－二氟庚基〕鸟嘌呤的合成

在回流温度下，将473mg工序F的产物（1.2毫摩尔）在6.7ml 1N盐酸中搅拌过夜。溶液冷却到20℃，加入三乙基碳酸氢铵（pH 8.5）使之中和到pH＝6～7。通过过滤分离出白色晶体并经真空干燥，得到328mg产物（75%）。在110℃下，将产物在8ml水＋1ml三乙基碳酸氢铵的溶液中（pH＝9）通过溶融再结晶。加入几滴1N HCl（于20℃）直至pH为7。滤出白色沉淀并经真空干燥，得到150ml产物（35%）。母液含有基本良好的产物。

实施例2

9-（7-氧膦基-7，7-二氟庚-6-醇）鸟嘌呤的制备

A）6-苄氧己醇的制备

在室温氩气下，将纯的叔丁氧钾（50毫摩尔，5.61克）分批添加到溶于30ml THF中100毫摩尔己二醇（11.82克）的搅拌着的溶液中。添加完毕后，加入50毫摩尔苄基溴（5.9ml）并在室温下搅拌反应混合物过夜。过滤出白色固体，蒸发滤液并将残余物溶解在乙酸乙酯中，分别用氯化铵饱和水溶液、H_2O和盐水洗涤。通过闪蒸色谱法进行常规的分离和纯制，最好得到7.51克产物（72%）。

B）6-苄氧基己醛的制备

在-78℃氩气下，将溶解在15ml CH_2Cl_2 中的DMSO（4.2ml，59毫摩尔）加入到2.5ml溶于27ml无水 CH_2Cl_2 中的草酰氯（23毫摩尔）中。于-78℃2分钟后，将溶解在65ml无水二氯甲烷中的19毫摩尔6-苄基乙醇（3克）缓慢加入到入反应混合物中，并将混合物于-78℃下搅拌30

分钟，于－３５℃下搅拌６０分钟。然后加入１８．５ｍｌ三乙胺（１３９毫摩尔）并在２０℃下搅拌反应混合物2小时。用NH_4Cl（饱和水溶液）急冷混合物，用饱和NH_4Cl洗5次，用盐水洗一次，经硫酸钠（Na_2SO_4）干燥过滤和蒸发之后，得到油状粗产物，该产物直接用于下步工序而不必纯化。

Ｃ）１－苄氧基－7，７－二氟－７－（二乙基氧膦基）庚烷－６－醇的制备

在－７８℃氩气下，将２６毫摩尔新制得的于３０ｃｃＴＨＦ中的二异丙基氨基锂缓慢加到溶解在２８ｍｌＴＨＦ中的（二乙基）膦酸二氟甲酯（４．９克，２６毫摩尔）的搅拌着的溶液中。于－７８℃１０分钟之后，将溶解在２８ｍｌＴＨＦ中的由工序Ｂ得到的醛（３．０２克由氧化得到的粗产物）缓慢加入到保持在－７８℃下的反应混合物中。反应混合物在－７８℃和２０℃分别搅拌１５分钟和４５分钟。混合物用NH_4Cl饱和水溶液急冷并蒸干；残余物溶解在乙酸乙酯中，分别用饱和NH_4Cl、水和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和蒸发，得到６．９４克粗混合物，然后再用闪蒸色谱法进行提纯，得到３．７克纯产物（６８％）。

Ｄ）二乙基－７－苄氧基－１，１－二氟－２－甲氧基亚甲氧基庚烷膦酸的制备

2．04摩尔甲醇（１８０ｍｌ）和８７克五氧化二磷依次加到溶解在１８０氯仿中的３０毫摩尔由工序Ｃ得到的产物（１１．８３克）中，并在氩气流下用机械搅拌器搅拌。于２０℃３０分钟后，将粗混合物倒入冰冷饱和碳酸氢盐溶液中。用乙酸乙酯萃取水悬浮液。收集有机馏分，用盐水洗，经硫酸钠干燥，过滤和蒸发，由此得到

9.341克产物（72%），这种产物可直接用于下步工序而不必另外纯化。

E）二乙基－1，1－二氟－7－羟基－2－甲氧基亚甲氧基庚烷膦酸的制备

8.16毫摩尔（1.35克）市售pd（载于碳上）加入到溶解在310ml无水THF、由工序D得到的产物的溶液中，并在氢气大气压下搅拌混合物过夜（消耗461ml氢气）。混合物用硅藻土过滤和蒸发，得到6.28克产物（88%），后者可直接用于下步工序而不必进一步纯化。

F）6－氯－9－（7－二乙基氧膦基－7，7－二氟－6－甲氧基亚甲氧基庚基）鸟嘌呤的制备

在20℃氩气下，将28毫摩尔无水碳酸钾（3.87克）一次加入到由工序E得到的产物（14毫摩尔，5.77克）和6－氯鸟嘌呤（15.5毫摩尔，2.61克）的搅拌着的溶液中。在20℃下，反应混合物搅拌过夜并蒸干。残余物溶解在乙酸乙酯中，用NH_4Cl水溶液（4X）和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和蒸发，得到7克粗产物，经闪蒸色谱法纯制，最好分离出10毫摩尔标题产物（77%）。

G）9－（7－氧膦基－7，7－二氟庚－6－醇）鸟嘌呤的制备

在20℃氩气下，将8毫摩尔TMSBr（1.05ml）加到溶解在2ml无水二氯甲烷中的由工序F得到的产物的搅拌着的溶液中。于20℃4小时之后，将反应混合物蒸干并将残余物溶解在2.5ml乙腈中；加几滴水并从溶液中分离出油。将该油溶解在

9ml 1N盐酸中并在回流温度下搅拌6小时。将反应混合物蒸干，并两次蒸发异丙醇以脱除痕量的水。残余物溶解在乙醇中，过滤并用几滴环氧丙烷进行处理——沉淀出白色固体并通过sephaded凝胶柱进行纯制，得到最终产物，其产率为30%。

实施例3

3-(7-膦酰基-7，7-二氟庚基)鸟嘌呤乙酯的制备

3克(7毫摩尔)9-〔7，7-二氟-7-(二乙基氧膦基)庚基〕-6-氯鸟嘌呤(按实施例1工序E制备的)溶解在30ml(1N盐酸水溶液和4ml THF中。在90-100℃下，反应混合物加热1．5小时，然后冷却到20℃并蒸干。用50ml(异丙醇连接三次蒸发以干燥残余物，然后溶于热乙醇中并冷却结晶。固体馏分溶于乙醇中并加入环氧丙烷使之沉淀，沉淀物再用乙醇结晶，得到1．3克所需的9-(7-膦酰基-7，7-二氟庚基)鸟嘌呤-乙酯。母液主要含9-(7-膦酰基-7，7-二氟庚基)鸟嘌呤二乙基膦酸酯。

TLC：Rf＝0．3(MeOH／EtOAc＝40／60)用MoO_3／H_2SO_4喷洗；紫外线中可见m．p：185-187℃。

实施例4

9-(6-膦酰基-6-氟庚基)鸟嘌呤的制备

A)6-O-苄基己醛的合成

在-78℃氩气下，将22．4ml溶解在70ml二氯甲烷中的DMSO缓慢加入到溶解在14．5ml无水二氯甲烷中的13．5ml草酰氯的溶液中。在-78℃下，搅拌反应混合物2-

3分钟，并缓慢加入溶解在１４５ｍｌ二氯甲烷中的１５．８６克（７６毫摩尔）６－Ｏ－苄基－己烷－１－醇。在－３５℃下，搅拌反应混合物２．５小时并加入９７ｍｌ三乙胺。反应混合物在－35℃下再搅拌１０分钟，在２０℃下搅拌１小时，用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和蒸发，得到３３克粗产物，经硅胶闪蒸色谱法纯制，得到７．６５克产物（４３％）。

Ｂ）６－Ｏ－苄基－１－（二乙基氧膦基）己烷－１－醇的合成

５．４ｍｌ溶解在１５ｍｌ无水ＴＨＦ中的亚磷酸二乙酯缓慢加到氢化钠（２克５０％油中悬浮液）和６０ｍｌＴＨＥ的悬浮液中。在２５℃下，搅拌混合物１５分钟（观察到气体逸出完成所要求的时间），并将７．１９克（３４．６毫摩尔）溶于５０ｍｌＴＨＦ中的６－Ｏ－苄基己醛加到反应混合物中，反应混合物在２０℃下搅拌１５小时，用饱和氧化铵水溶液急冷并蒸干。用乙酸乙酯萃取残余物，用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤和蒸发，得到８．７７克粗产物，该产物直接用于下步工序而不必进一步纯化。

Ｃ）６－Ｏ－苄基－１－（二乙基氧膦基）己烷的合成

在－７８℃下，将２８毫摩尔二乙氨基三氟化硫（ＤＡＳＴ，３．５ｍｌ）缓慢加到溶解在７０ｍｌCH_2Cl_2中的２３毫摩尔（７．８）６－Ｏ－苄基－１－羟基－１－（二乙基氧膦基）己烷的搅拌着的溶液中。在－７８℃下加搅混合物，混合物是在－７８℃下搅拌２０分钟，在２０℃下搅拌２小时，用１５ｃｃ甲醇急冷到０℃蒸干并用硅胶闪蒸色谱纯化，得到１．６克标题产物（２１％）。

然后，按实施例１工序Ｃ中的类似方式制备最终产物。

实施例５

制备各具有以下组成的片剂：

9－（7－氧膦基－7，7－二氟庚基）鸟嘌呤5mg

淀粉 45mg

乳糖 45mg

硬脂酸镁 2mg

通过混合乳糖与活性化合物和淀粉得到的颗粒经干燥、过筛并与硬脂酸镁混合。然后将混合物压制成片剂。

实施例6

制备各具有以下组成的硬明胶胶囊：

9－（7－氧膦基－7，7－二氟庚－6－醇）鸟嘌呤 5mg

滑石 5mg

乳糖 90mg

通过将活性化合物、滑石和乳糖的干粉经过细目筛网并均匀混合，制备药品配方，然后把粉末装入胶囊。

实施例7

制备用于注射悬浮液的含1ml以下组成的安瓿剂。重量%

3－（7－膦酰基－7，7－二氟庚基）鸟嘌呤乙酯 0.5

聚乙烯基吡咯烷酮 0.5

卵磷酯 0.25

无菌水加至 100.00

将这些物质混合、匀化并装入1ml安瓿中，密封和在120℃下高压灭菌20分钟。各安瓿含有每ml 5mg的活性化合物。

实施例8

9－（5－膦酰基－5，5－二氟戊基）鸟嘌呤

A．1－碘－5，5－二氟－5－（二乙基氧膦基）戊烷的制备

于0℃氩气下，将正丁基锂（33毫摩尔，18．8毫升于己烷中的1．75克溶液）滴加到二异丙胺（33毫摩尔，3．34克）于40cc无水THF（40ml）中的搅拌着的溶液中。将LDA溶液冷却到－70℃并利用注射器加入O，O－二乙基膦酸二氟甲酯（30毫摩尔，5．64克）（于THF中，20ml）。于－78℃30分钟后，在氩气下利用短针缓慢将溶液转移到溶于30cc无水THF中的1，3－二碘丁烷（30毫摩尔19．3克）的搅拌冷却（－78℃）溶液中。于－78℃搅拌反应混合物3小时。将温度缓慢升到20℃，用过量的饱和氯化铵急冷混合物并蒸干。将残余物悬浮在乙酸乙酯中，用水和盐水洗，经硫酸钠干燥、过滤、蒸发和利用硅胶闪蒸色谱法纯制，得到10毫摩尔（3．7克）标题化合物（33%产率）

B．9－〔5，5－二氟－5－（二乙基氧膦基）戊基〕－6－氟鸟嘌呤的制备

按类似实施例1F的方法制备标题化合物。

C．9－（5－膦酰基－4，4－二氟戊基）鸟嘌呤的制备

按类似实施例1G的方法制备标题化合物。