

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

[12] 发明专利说明书

C07D473/02
C07D239/54
C07D487/04 A61K 31/50
A61K 31/505

[21] ZL 专利号 94107231.2

[45]授权公告日 1999年3月10日

[11]授权公告号 CN 1042425C

[22]申请日 94.6.24 [24]颁证日 98.11.28

[21]申请号 94107231.2

[30]优先权

[32]93.6.25 [33]US [31]081718

[73]专利权人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 J·A·廷诺 R·扎赫勒

[56]参考文献

EP-304889 1989. 3. 1 C07D473/04

审查员 00 00

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

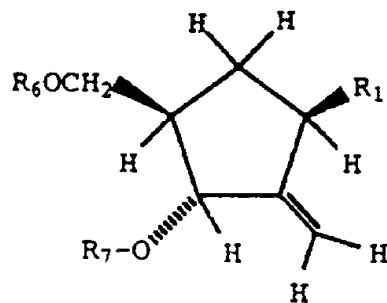
代理人 谭明胜 王景朝

权利要求书 5 页 说明书 72 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 3-羟基-4-羟甲基-2-亚甲基环戊基
嘌呤和嘧啶

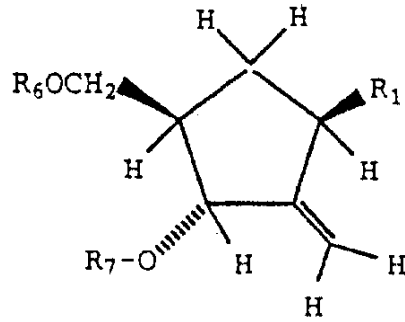
[57]摘要

下式的化合物或其可药用盐具有抗病毒活性。

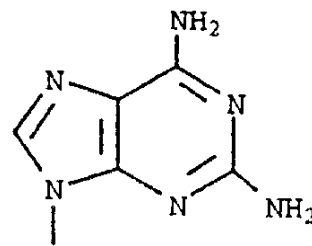
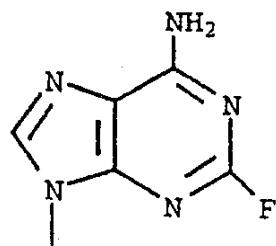
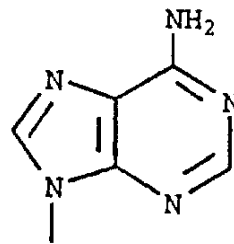
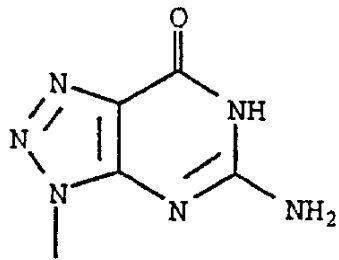
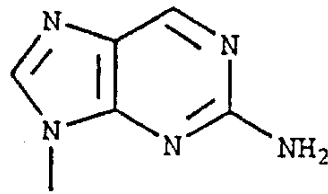
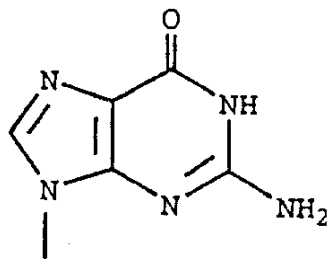


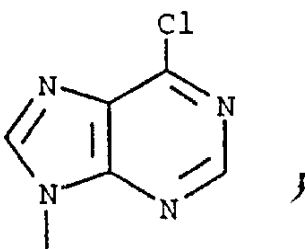
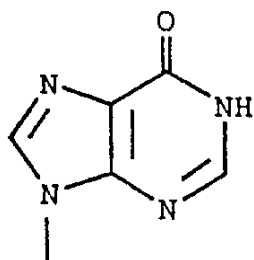
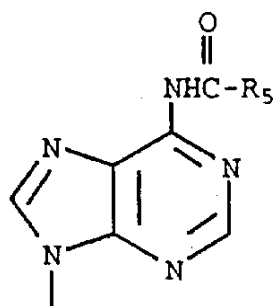
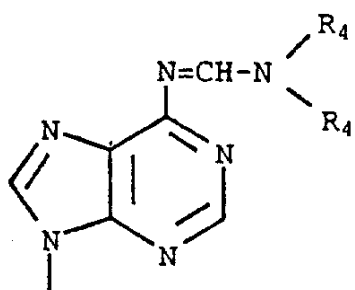
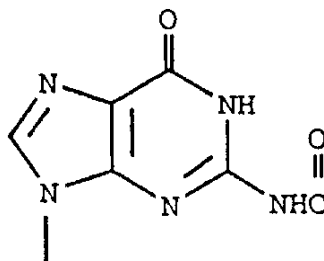
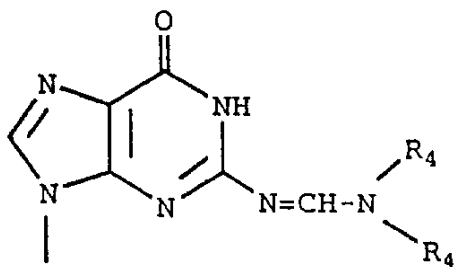
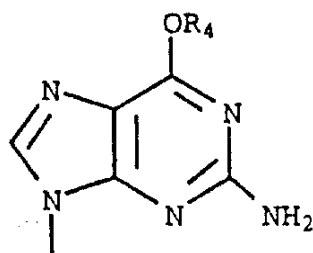
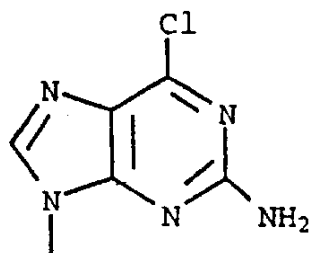
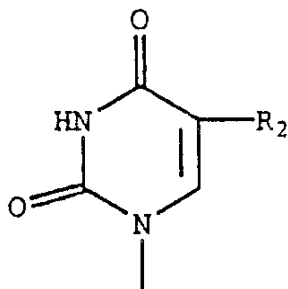
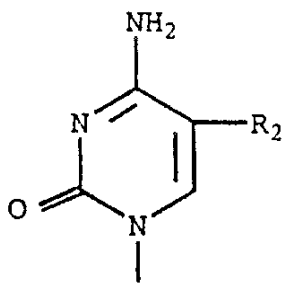
权利要求书

1. 下式化合物或其可药用盐：

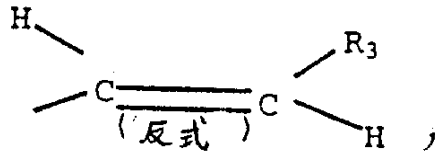


其中 R₁ 是





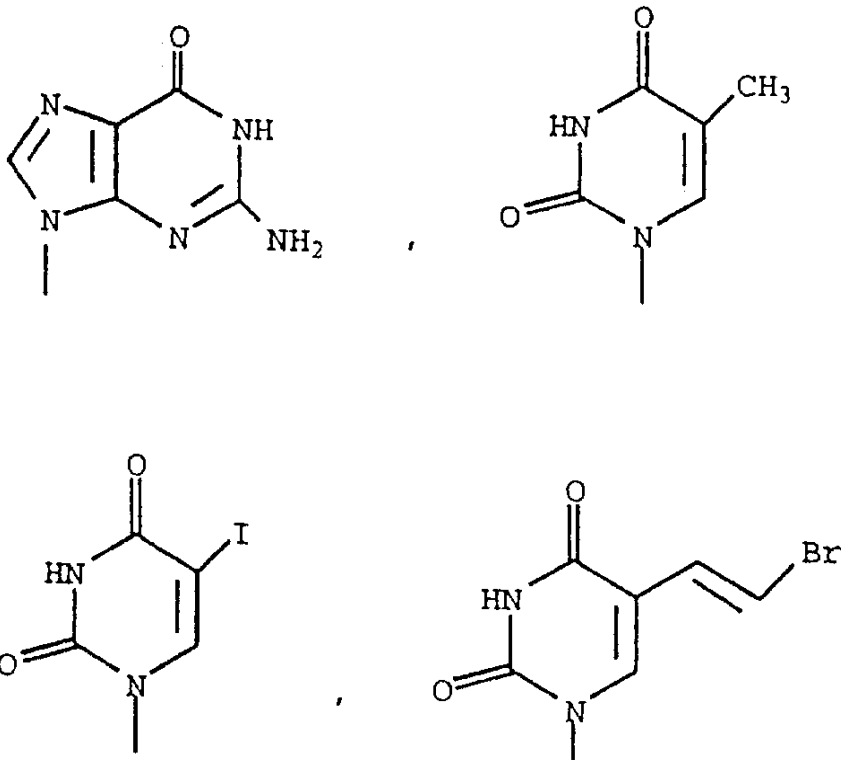
其中 R_2 是氟、氯、溴、碘、氢、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基、2-氯乙基、乙炔基或

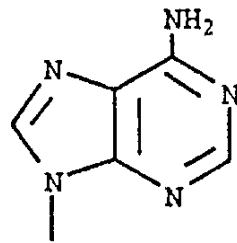


其中 R_3 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基； R_4 是烷基； R_5 是氢、烷基、取代烷基或芳基；并且 R_6 和 R_7 独立地为氢、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$

或 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_5$ 。

2. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R_1 是



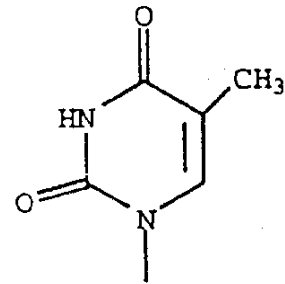
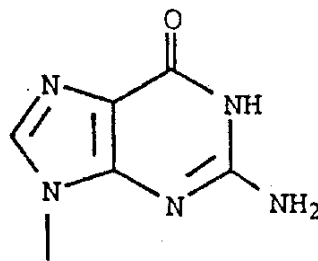


或

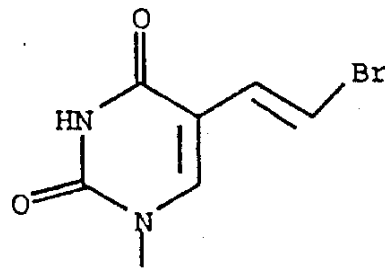
。

3. 按照权利要求 2 的化合物, 其中 R_6 和 R_7 是氢。

4. 按照权利要求 3 的化合物, 其中 R_1 是



或



5. 按照权利要求 1 的化合物, 它是 (1 α , 3 β , 4 α)-2-氨基-1,9-二氢-9-[3-羟基-4-羟甲基)-2-亚甲基环戊基]-6H-嘌呤-6-酮。

6. 按照权利要求 1 的化合物, 它是 (1 α , 3 β , 4 α)-4

— (6-氨基-9H-嘌呤-9-基) - 2-羟基-3-亚甲基环戊烷甲醇。

7. 按照权利要求1的化合物,它是(1 α , 3 β , 4 α) - 1 - [3-羟基-4-(羟甲基)-2-亚甲基环戊基] - 5-甲基-2, 4(1H, 3H)-嘧啶二酮。

8. 按照权利要求1的化合物,它是(1 α , 3 β , 4 α) - 1 - [3-羟基-4-(羟甲基)-2-亚甲基环戊基] - 5-碘-2, 4(1H, 3H)-嘧啶二酮。

9. 按照权利要求1的化合物,它是[1 α (E), 3 β , 4 α] - 5 - [2-(溴乙烯基)-1 - [3-羟基-4-(羟甲基)-2-亚甲基环戊基] - 2, 4 - (1H, 3H)-嘧啶二酮。

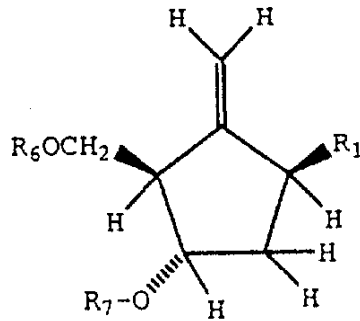
10. 权利要求1的化合物或其可药用的盐在制备抗病毒药物中的应用。

11. 一种抗病毒药物组合物,它包括治疗有效量的权利要求1的化合物或其可药用的盐及可药用的载体。

说明书

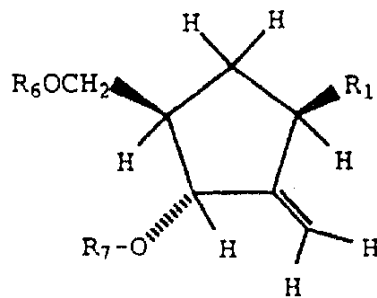
3-羟基-4-羟甲基-2-
-亚甲基环戊基嘌呤和嘧啶

Zahler等人在EP 4 81, 754中公开了下式的4-羟基-3-
-羟甲基-2-亚甲基环戊基嘌呤和嘧啶



其中R₁是取代的嘌呤基或嘧啶基。

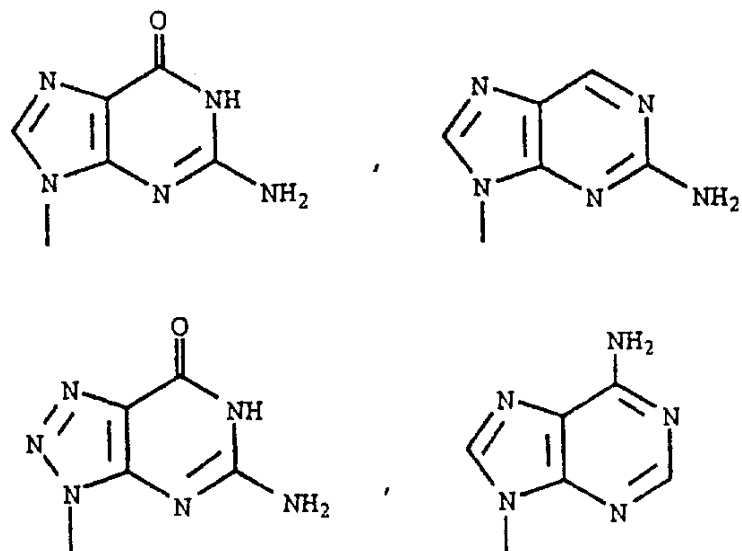
式1化合物及其可药用盐具有抗病毒活性。

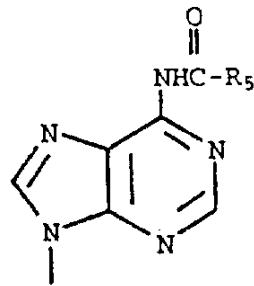
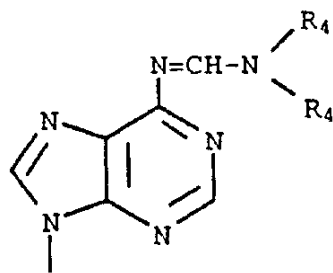
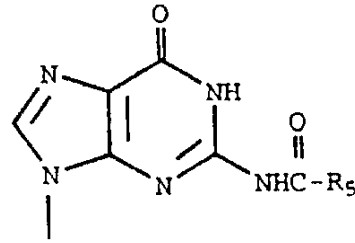
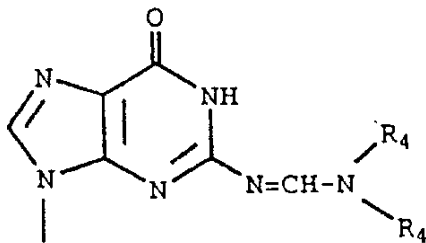
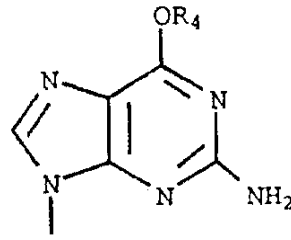
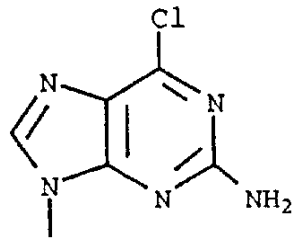
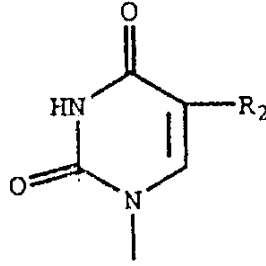
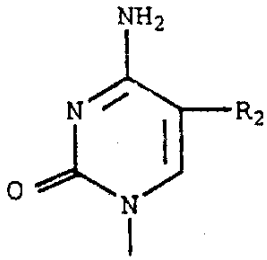
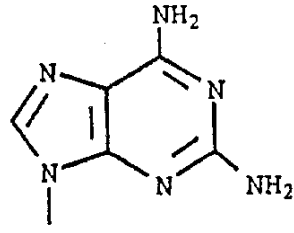
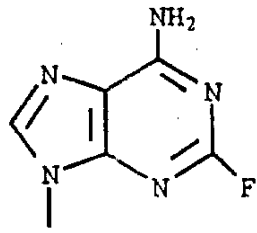


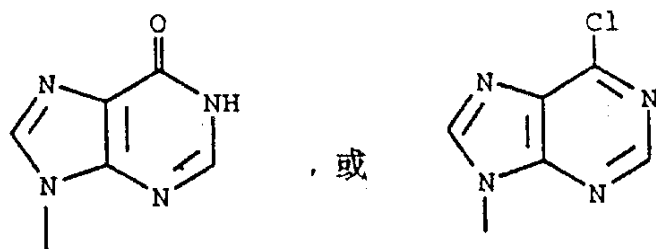
(1)

在式1中和整个说明书中，各符号定义如下：

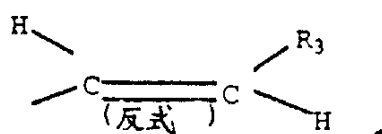
R₁ 是







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



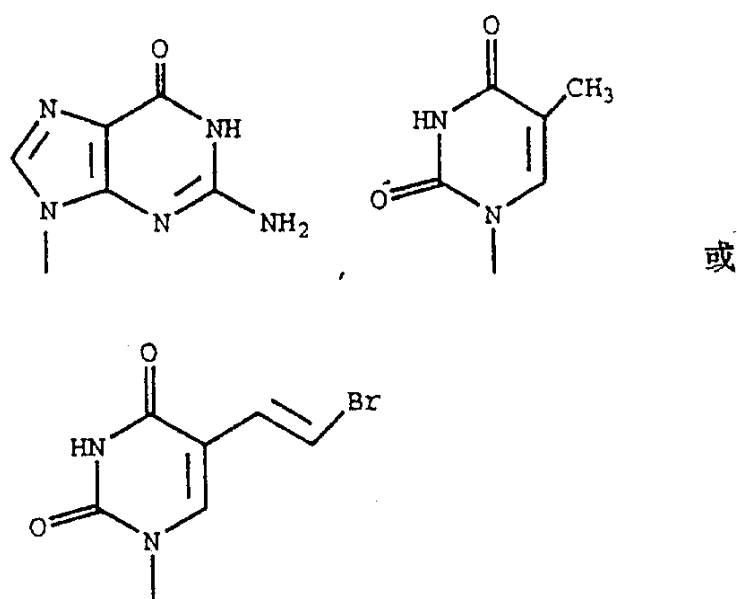
R_3 是氟、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基。

R_4 是烷基。

R_5 是氢、烷基、取代的烷基或芳基。

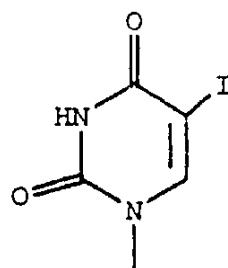
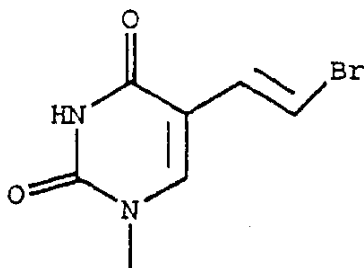
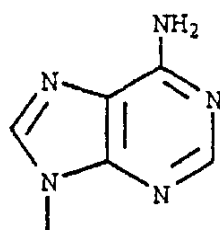
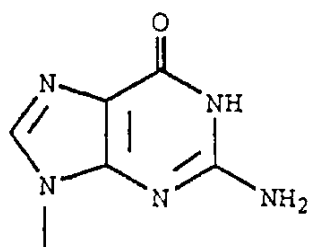
R_6 和 R_7 独立地选自氢、 $-PO_3H_2$ 和 $-C(=O)-R_5$ 。

其中 R_1 是下式的式 1 化合物是优选的：

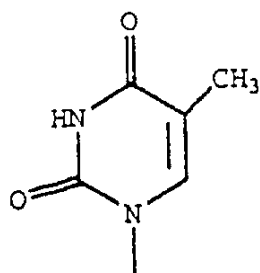


术语“烷基”是指直链和支链烷基。优选含 1 - 10 个碳原子的烷基。术语“取代的烷基”是指含一个或多个、优选含一个取代基的烷基。优选的取代基是卤素、氨基、叠氨基、羟基、氰基、三烷基铵（其中每个烷基含 1 - 6 个碳原子）、1 - 6 个碳原子的烷氧基、芳基和羧基。术语“芳基”是指苯基和被一个、两个或三个（优选一个）取代基取代的苯基。优选的取代基是 1 - 6 个碳原子的烷基、1 - 6 个碳原子烷氧基、卤素、三氟甲基、氨基、1 - 6 个碳原子的烷氨基、每个烷基有 1 - 6 个碳原子的二烷基氨基、硝基、氰基、2 - 11 个碳原子的链烷酰氧基、羧基、氨基甲酰基和羟基。

式 1 化合物及其可药用盐是抗病毒剂，它们可用于治疗哺乳动物如驯养动物（例如狗、猫和马等）和人以及鸟类（如鸡和火鸡）和病毒感染。其中 R₁ 为下式的式 1 化合物对下列一种或多种病毒是有效的：单纯性疱疹病毒 1 和 2、水痘一带状疱疹病毒和巨细胞病毒。



或



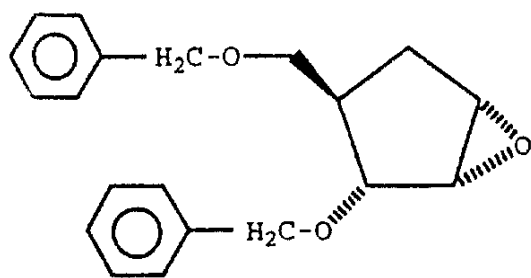
据信它们还有抗其他DNA病毒的活性。除上述那些病毒之外的DNA病毒的例子包括其他疱疹病毒（例如EB病毒、假性狂犬病病毒和人疱疹病毒6等）、痘病毒（例如牛痘病毒、猴痘和肌瘤）、乳多空病毒（例如乳头瘤病毒）、肝炎B病毒和腺病毒。据信所有其他式1化合物对下列一种或多种病毒有活性：单纯性疱疹病毒1和2、水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒和上述其他DNA病毒。

本发明化合物可以经非肠道（例如通过静脉内、腹膜内或肌肉内注射）、口或局部施用。

这些化合物可以以治疗感染有效量经口或非肠道施用。当然，所用剂量取决于感染的程度，但是通常能的剂量范围是约1.0-50mg/kg体重。所需剂量可以以合适的时间间隔分为每日几次施用。

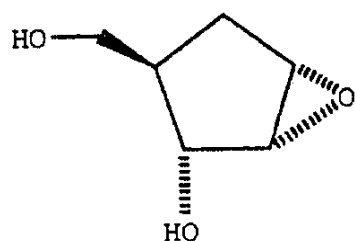
对于眼或其他外部组织（如口和皮肤）感染，可以将组合物分以油膏、软膏、气雾剂、凝胶、粉末、洗剂、悬浮液或溶液（例如以滴眼剂）的形式局部施用于患者身体的被感染部位。当然，该化合物在赋形剂中的浓度将取决于感染的程度，但是通常的浓度范围是约0.1-7%（重量）。

可以从式2化合物制备本发明化合物。



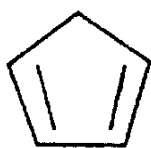
2

用苄基溴和氯化钠保护已知的式 3 化合物中的羟基，得到式 2 化合物。



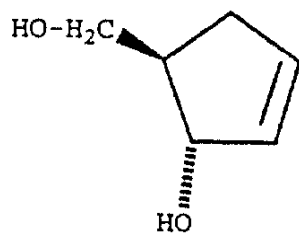
3

在Paulsen 等人的Chem. Ber. , Vol. 114, p. 346-358(1981) 和Hutchinson等人的J. Heterocyclic Chem. , Vol. 26, p. 451-452 (1989) 中描述了式 3 的环氧化合物。采用这些改良的方法，可以通过下述方法制备式 3 的环氧化合物：在乙酸中将式 4 的环戊二烯与多聚甲醛和催化量的对甲苯磺酸反应，



4

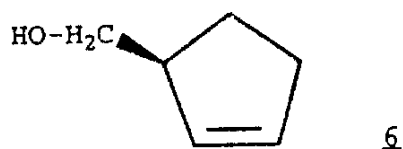
然后用在甲醇中的甲醇钠处理，得到式 5 化合物。



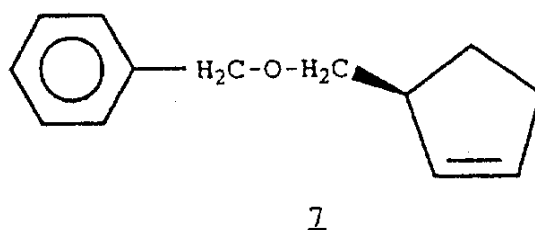
5

用间氯过苯甲酸处理化合物 5，得到式 3 的环氧化合物。

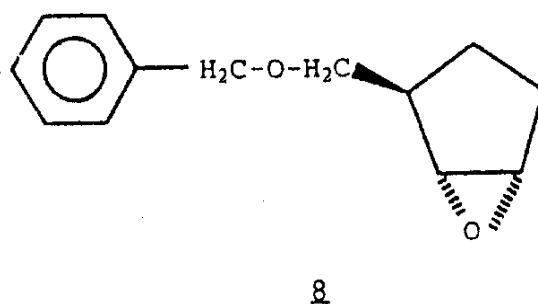
或者，可以通过下述方法制备被保护的式 2 环氧化合物。用氢氧化钠处理式 6 化合物，



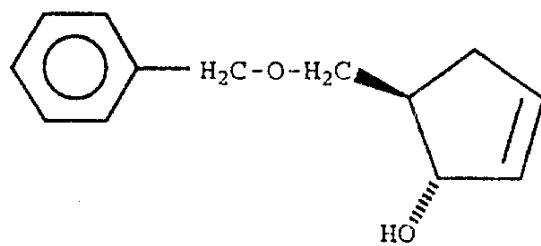
然后用苄基溴处理，得到式 7 化合物。



在含水二噁烷中用 N-溴琥珀酰亚胺与化合物 7 反应，然后用碳酸钾甲醇液处理所得的溴化醇，得到式 8 化合物。

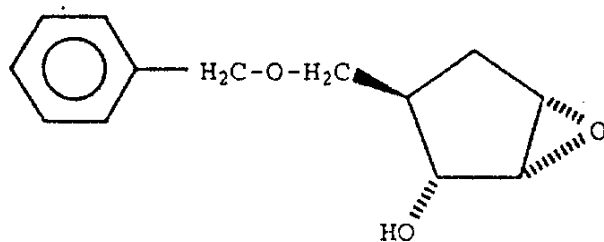


在乙醇中用二苯硒化钠 (sodium phenylselenide) 处理化合物 8，然后将所得二苯硒与过氧化氢反应，得到式 9 化合物。



9

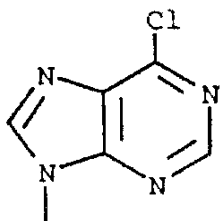
在缓冲的二氯甲烷中用间氯过苯甲酸使化合物 9 环氧化，得到式 10 化合物。



10

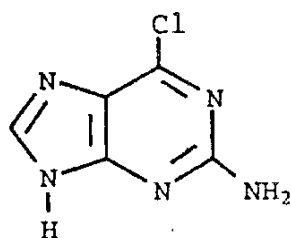
用氢氧化钠处理化合物 10，然后用苄基溴处理，得到被保护的式 2 环氧化合物。在Branner-Jorgensen等人的Acta Chem. Scand., Vol. 20, p 2191-2194 (1966)；Maercker等人的Chem. Ber., Vol. 106, p. 773-797 (1973)；和Chapman等人的J. Amer. Chem Soc., Vol 100, p. 4878-4884 (1978)文献中描述了式 6 化合物。

其中 R₁ 是



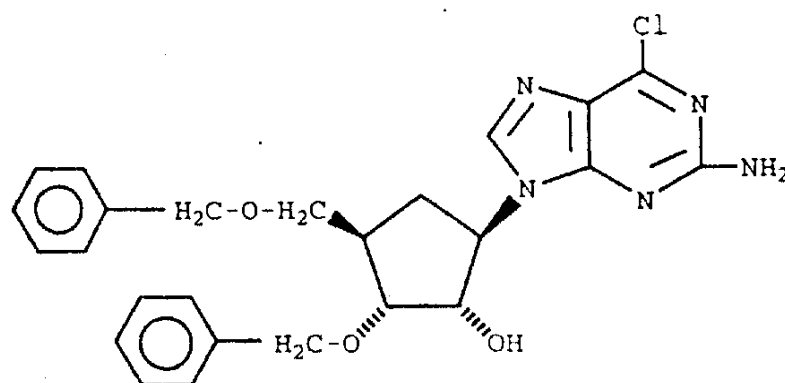
9

且 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物可通过下述反应制备。在碱如氯化锂、氯化钠或氯化钾存在下，在极性非质子溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基亚砜或环丁砜（四亚甲基亚砜）中，将式 2 化合物与式 1_1 化合物反应，



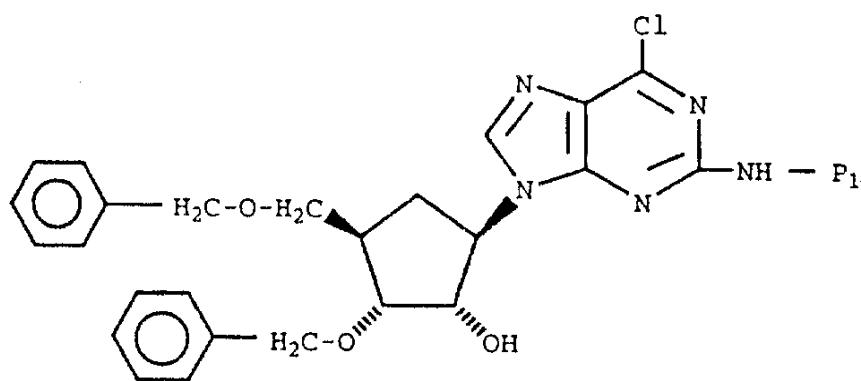
11

由此得到相应的式 1_2 化合物。



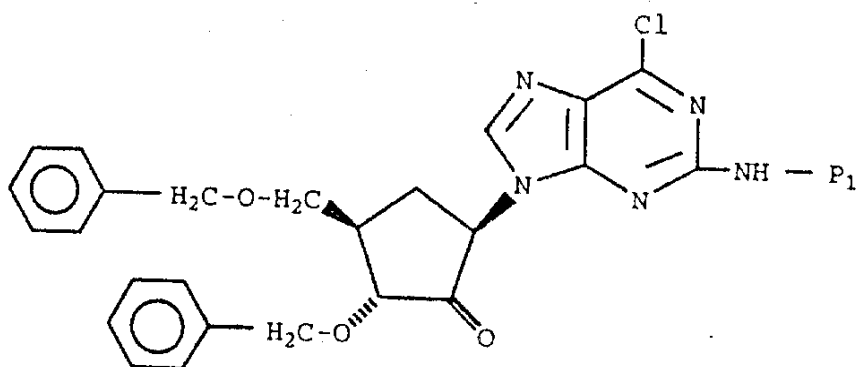
12

保护式 1_2 化合物中的氨基（ $-NH_2$ ）得到式 1_3 化合物，



13

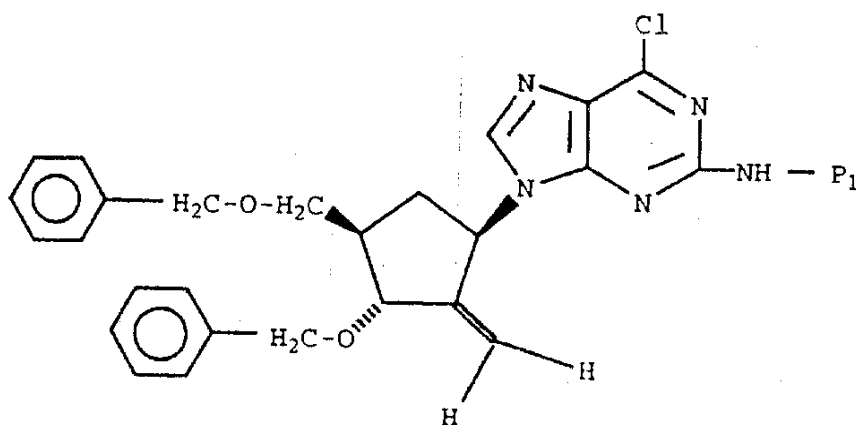
其中保护基 P₁ 可以是三苯甲基或取代的三苯甲基（例如 4-单甲氧基三苯甲基或 4,4'-二甲氧基三苯甲基）。在三乙胺存在下（以及任意的在 4-N,N-二甲氨基吡啶存在下），在二氯甲烷中，通过用三苯甲基氯或取代的三苯甲基氯处理式 12 化合物完成该保护作用。将式 13 化合物中的羟基氧化，得到式 14 化合物。



14

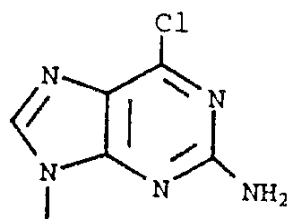
可以通过本领域公知的方法进行该氧化作用（例如在二氯甲烷中的草酰氯/二甲基亚砷，或在二氯甲烷中的 1,1,1-三乙酰基-1,1-二氢-1,2-benziodoxol-3(1H)-酮和叔丁醇）。

在二氯甲烷/四氢呋喃或亚甲基三苯基正磷中，用亚甲基化试剂如锌/四氯化钛/二溴甲烷处理式 1_4 化合物，得到式 1_5 化合物。



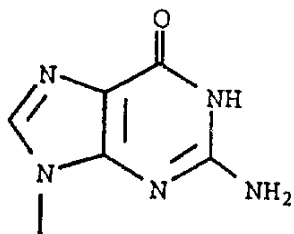
15

除去式 1_5 化合物的保护基，得到其中 R₁ 是



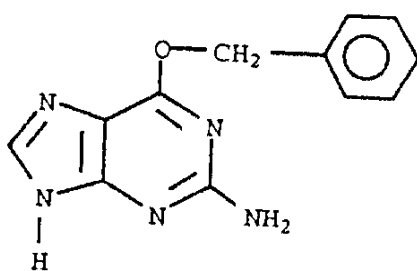
且 R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物。通过用无机酸含水的醇溶液（例如盐酸的甲醇水溶液）或含水乙酸进行处理可以除去保护基 P₁。随后，用三氯化硼处理可以除去苄基保护基。或者，P₁ 和苄基保护基均可以通过用三氯化硼处理得以去除。

可以如下制备其中 R₁ 是



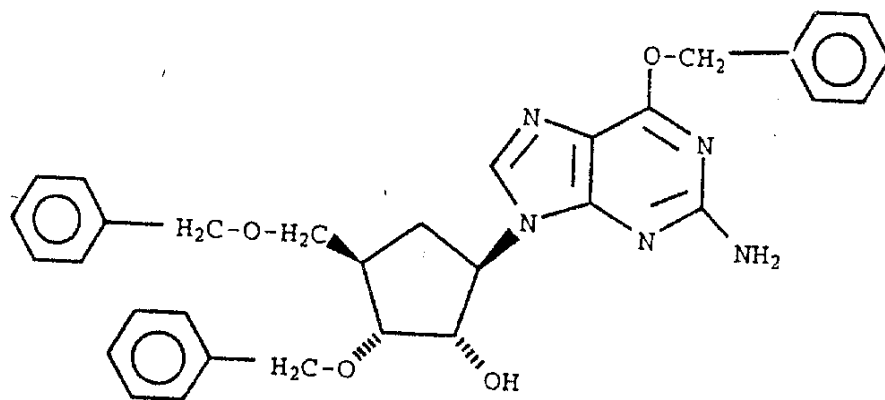
且 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物：

按照与制备式 1_2 化合物中所采用的类似方法，将式 2 化合物与式 1_6 化合物反应，



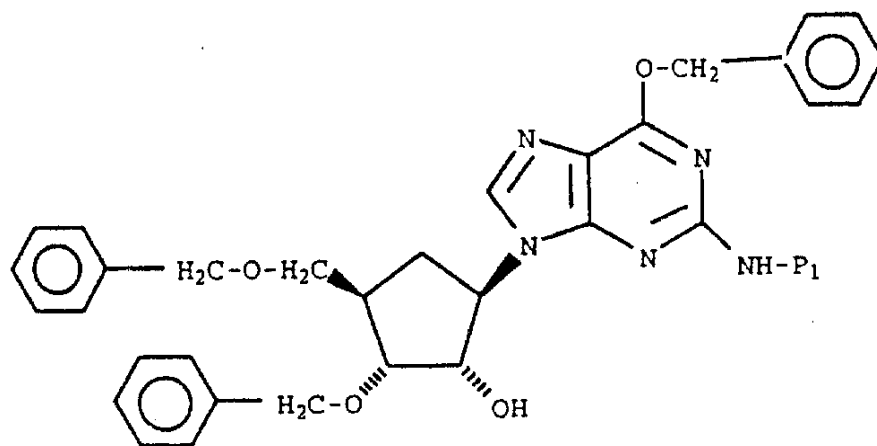
16

得到式 1_7 化合物。



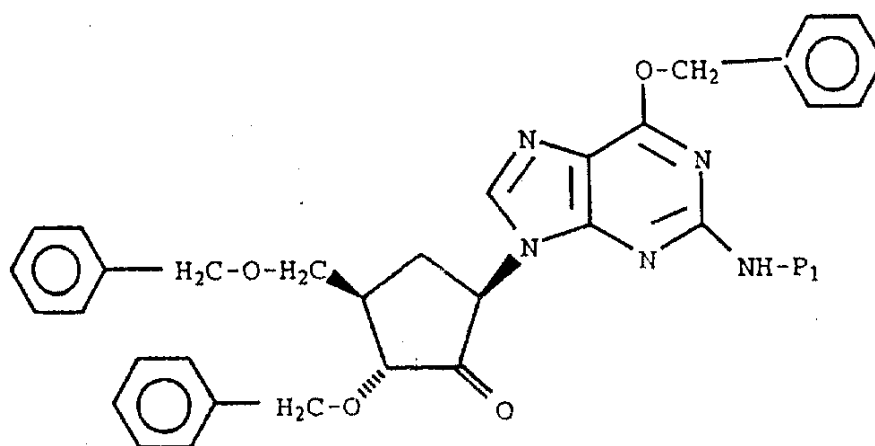
17

按照与制备式 13 化合物中所采用的类似方法，将式 17 化合物中的氨基 (-NH₂) 保护，得到式 18 化合物。



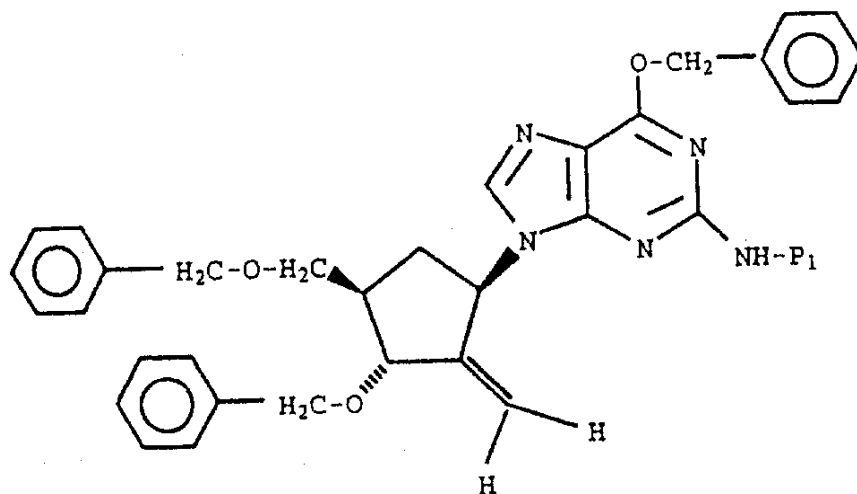
18

在与制备式 14 化合物中所采用的相似条件下，氧化式 18 化合物中的羟基，得到式 19 化合物。



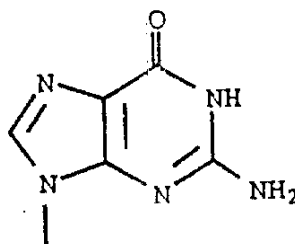
19

在二氯甲烷中，用锌 / 四氯化钛 / 二溴甲烷使式 19 化合物中的酮基亚甲基化，得到式 20 化合物。



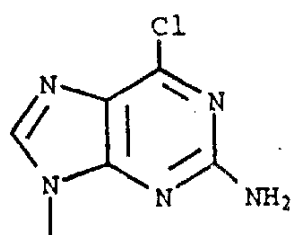
20

最后，从式 20 化合物上除去保护基，得到式 1 化合物，其中 R₁ 是



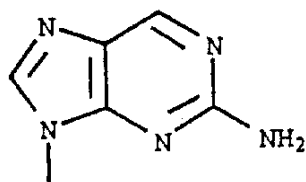
且 R₆ 和 R₇ 是氢。通过用无机酸的含水醇溶液（例如盐酸的甲醇水溶液）处理，可以除去 P₁ 和嘌呤 O-苄基保护基。然后用三氯化硼处理，除去苄基保护基。或者可以用三氯化硼进行处理，除去所有的保护基。

另外，也可以通过用酸水溶液（例如盐酸水溶液）水解氨基，由 R₁ 是

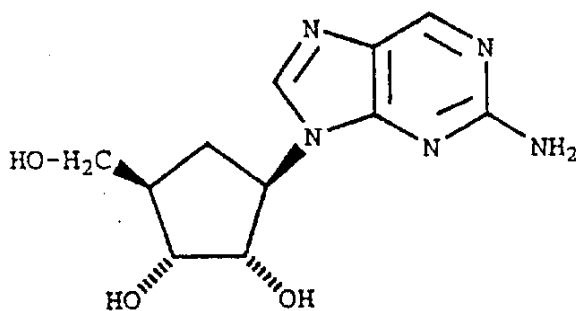


且 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物制备上述的化合物。

其中 R_1 是



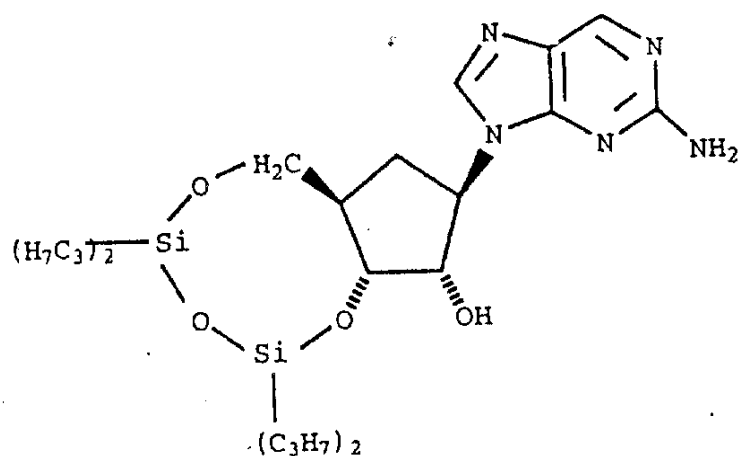
且 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物可以从式 1.2 化合物制备。将该化合物氢解（例如用甲酸铵和 Pd/C 的甲醇液；PdOH/C 和环己烷的乙醇液；或 Pd/C、氢和乙醇），使得氨基还原并除去苄基保护基，从而得到式 2.1 化合物。



21

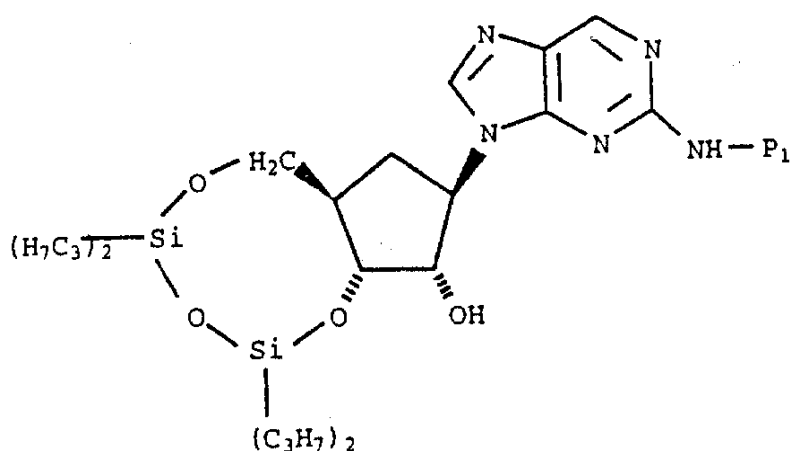
在吡啶中，将式 2.1 化合物与 1, 3-二氟-1, 1, 3, 3-

四异丙基二硅氧烷反应，得到式 2 2 化合物。



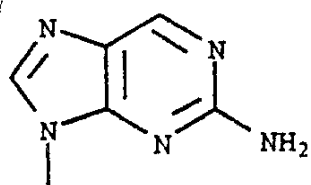
22

在三乙胺以及任意的在 4 - N, N - 二甲氨基吡啶存在下，通过与三苯甲基氯或取代的三苯甲基氯反应，将式 2 2 化合物中的氨基 (- N H₂) 保护，得到式 2 3 化合物，



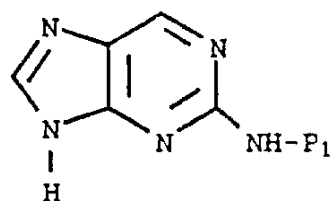
23

其中 P₁ 是三苯甲基或取代的三苯甲基。在分别与制备式 1 4 和 1 5 化合物中所采用的相似条件下，将式 2 3 化合物相继氧化和亚甲基化，然后除去保护基，得到式 1 化合物，其中 R₁ 是



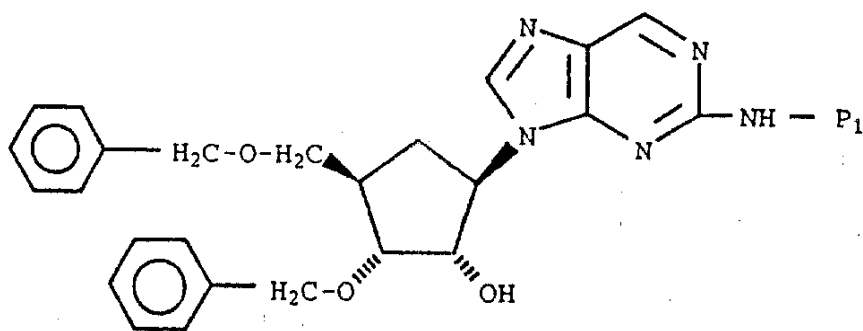
且 R_6 和 R_7 是氢。首先可以通过用氟离子（例如氟化四丁基铵）处理除去甲硅烷基保护基，然后通过用无机酸的含水醇溶液（例如盐酸的甲醇水溶液）或含水乙酸处理除去三苯甲基保护基 P_1 。或者，首先除去三苯甲基保护基 P_1 ，然后除去甲硅烷基保护基。

或者，在与制备式 1 2 化合物中所采用的相似条件下，将式 2 4 化合物与式 2 化合物反应，



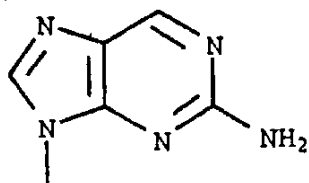
24

（式 2 4 中 P_1 是三苯甲基或取代的三苯甲基），得到式 2 5 化合物。



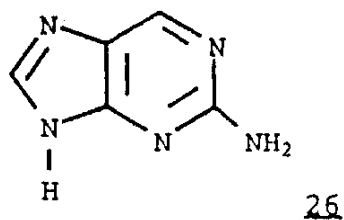
25

在分别与制备化合物 1 4 和 1 5 中所采用的相似条件下，相继地将式 2 5 化合物氧化和亚甲基化，然后除去保护基，得到式 1 化合物，其中 R₁ 是

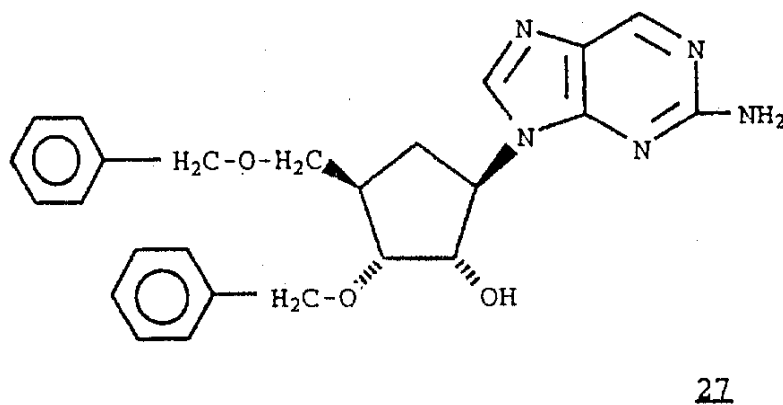


且 R₆ 和 R₇ 是氢。

或者，将式 2 6 化合物与式 2 化合物反应，

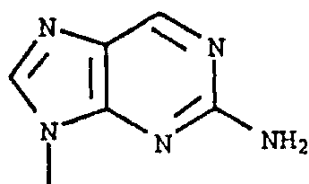


得到式 2 7 化合物。



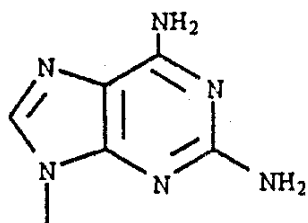
用三苯甲基或取代的三苯甲基保护氨基 (- NH₂)，得到式 2 5 化合物，然后可将式 2 5 化合物转化为式 1 化合物 (如上所述)，其中

R₁ 是



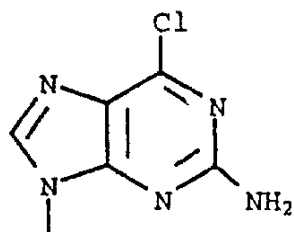
且 R₆ 和 R₇ 是氢。

按照本领域已知的方法，可以从式 15 化合物制备式 1 化合物，其中 R₁ 是



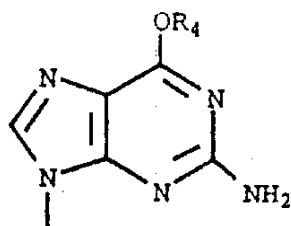
且 R₆ 和 R₇ 是氢。因此，例如，当其中 P₁ 是三苯甲基的式 15 化合物用热的氨甲醇液处理时，氯被氨基取代。然后可以按照本领域已知的方法除去保护基。

或者，可以按照本领域已知的方法，用其中 R₁ 是

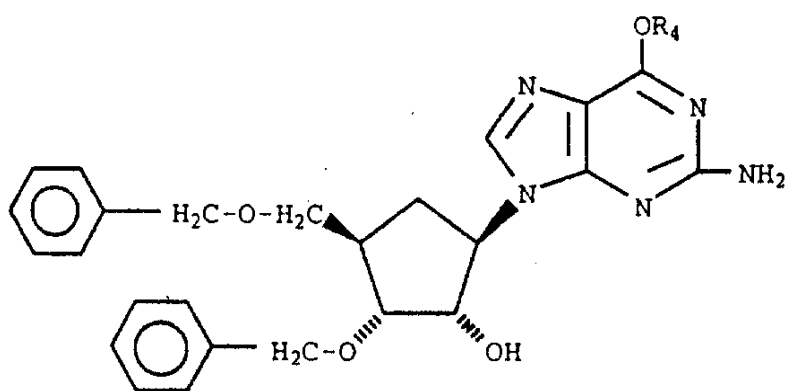


且 R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物，制备所述的式 1 化合物。[参见例如：J. C. Martin 等人，J. Med. Chem. Vol. 28, 358(1985)]。

通过用醇钠处理式 12 化合物，可以制备其中 R_1 是

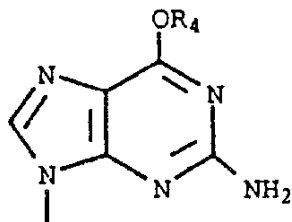


且 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物，由此得到了式 28 化合物。



28

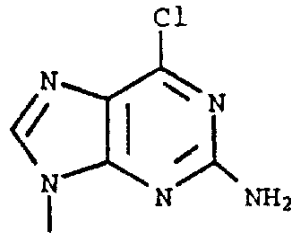
保护氨基、氧化并进行亚甲基化（按照与制备化合物 13、14 和 15 中所采用的相似方法），然后除去保护基，得到式 1 化合物，其中 R_1 是



且 R_6 和 R_7 是氢。

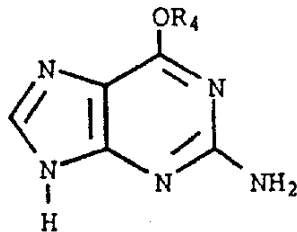
21

或者，按照本领域已知的方法，可以从其中 R₁ 是



且 R₅ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物制备该式 1 化合物。参见文献：例如 J. F. Gerster, et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 3752(1965); K. K. Ogilvie, et al., *Can. J. Chem.* **62**, 2702(1984); M. R. Harnden, et al., *J. Med. Chem.*, **30**, 1636 (1987)。

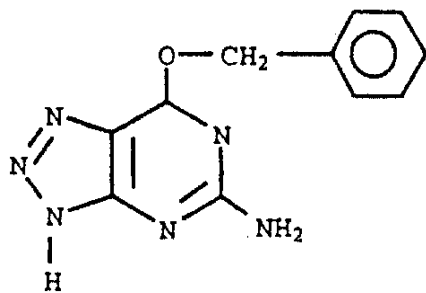
或者，利用与制备化合物 1 2、1 3、1 4 和 1 5 中所采用的相似方法，由式 2 9 化合物



29

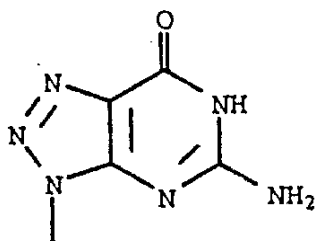
和式 2 化合物制备该式 1 化合物，然后除去保护基。式 2 9 化合物可以按照本领域已知的方法由式 1 1 化合物制备 [参见：例如 W. A. Bowles, et al., *J. Med. Chem.*, **6**, 471 (1963); M. MacCoss, et al., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1815 (1985)]。

按照与制备化合物 1 7、1 8、1 9 和 2 0 中所采用的相似方法，可以由式 2 化合物和式 3 0 化合物



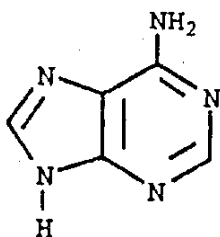
30

制备其中 R₁ 是



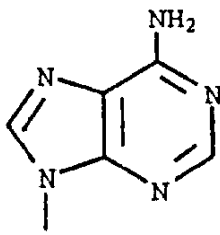
且 R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物，然后除去保护基。

按照与制备式 1 2 化合物中所采用的相似方法，通过式 3 1 化合物

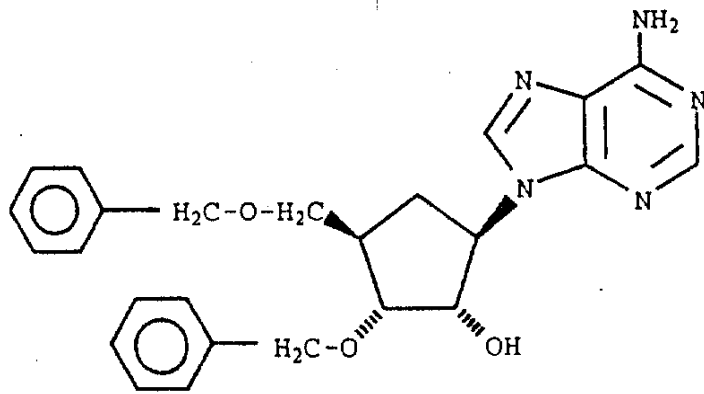


31

与式 2 化合物反应，可以制备其中 R₁ 是

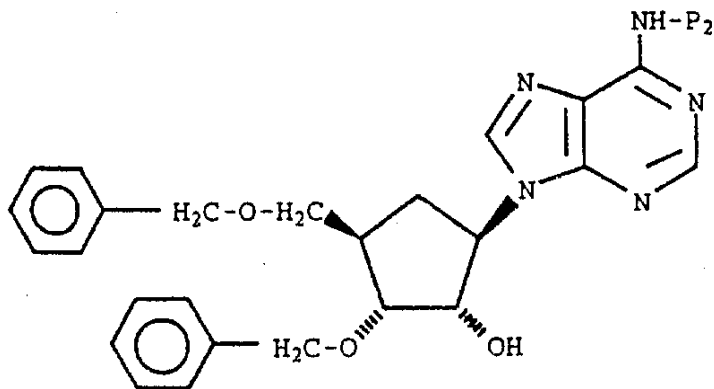


且 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物，得到式 32 化合物。



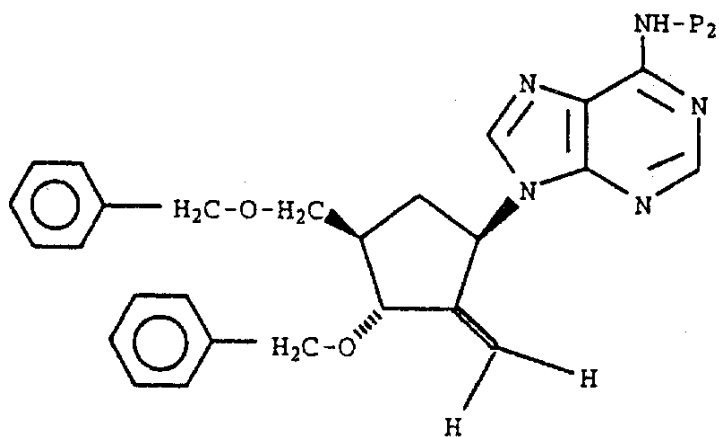
32

用酰基 P_2 (例如乙酰基) 选择性保护式 32 化合物中的氨基
($-NH_2$)，得到式 33 化合物，



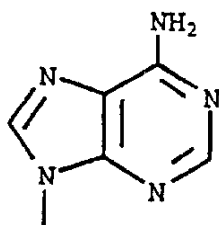
33

[参见例如G. S. Ti等人, J. Amer. Chem. Soc., 104, 1316(1982)]。
按照与制备化合物 1 4 和 1 5 中所采用的相似方法, 将式 3 3 化合物
氧化, 然后用锌/四氯化钛/二溴甲烷或亚甲基三苯基正磷处理, 得
到式 3 4 化合物。



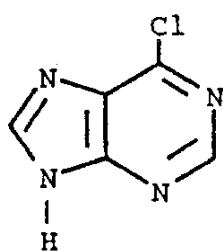
34

从该化合物中除去保护基, 得到其中 R_1 是



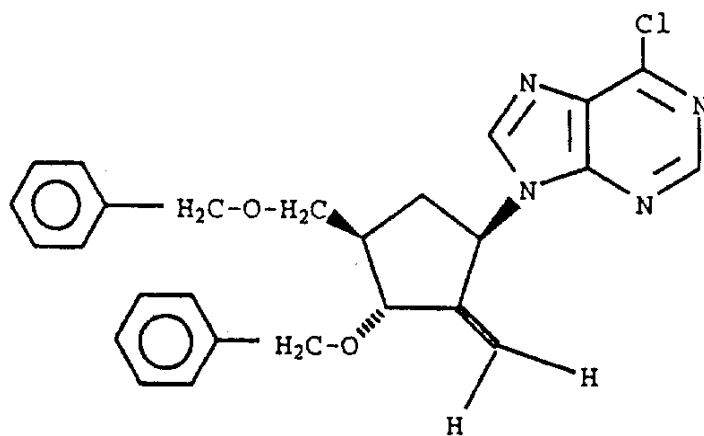
且 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物。通过用甲醇钠的甲醇液或氨的甲醇
液处理, 可以除去氨基保护基 P_2 。

或者, 在与制备式 1 2 化合物中所采用的相似条件下, 通过式
3 5 化合物



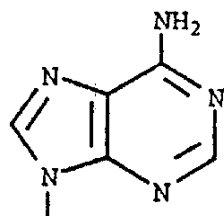
35

与式 2 化合物反应，可以制备该式 1 化合物。按照与制备化合物 1 4 和 1 5 所采用的相似方法，相继地进行氧化和亚甲基化，可得到式 3 6 化合物。



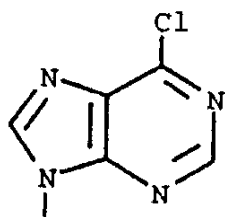
36

用在热的醇（如甲醇或乙醇）中的氨处理式 3 6 化合物，然后除去保护基，得到其中 R₁ 是



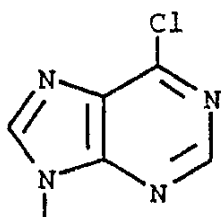
且 R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物。

或者，可以按照本领域已知的方法，由其中 R₁ 是



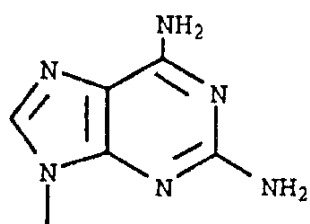
且 R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物，制备该式 1 化合物 [参见：例如 J. C. Martin 等人，*J. Med. Chem.*，28，358 (1985)]。

用三氯化硼从式 3 6 化合物中除去保护基可以制备其中 R₁ 是

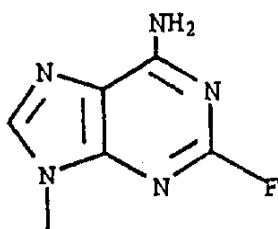


且 R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物。

按照已知的方法，可以由其中 R₁ 是

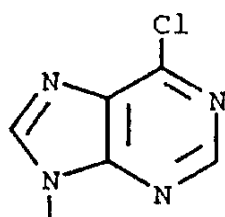


且 R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物制备其中 R₁ 是

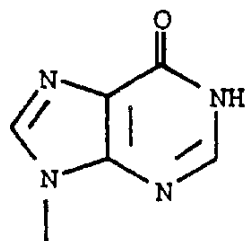


且 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物，参见文献：例如 J. A. Montgomery 等人，“Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry”，Vol. 1, W. W. Zorbach 和 R. S. Tipson, Eds., Interscience Publishers (John Wiley and Sons), N. Y. p. 205, 1968。

通过酸水解（例如热盐酸水溶液）或碱水解（例如氢氧化钠的水甲醇溶液），可以由其中 R_1 是



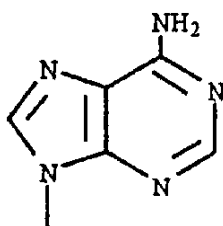
且 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物制备其中 R_1 是



且 R_6 和 R_7 是氢的式 1 化合物。

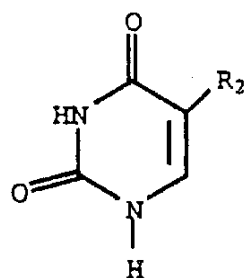
或者，按照本领域已知的方法，通过用亚硝酸的腺苷脱氨酶处理

其中 R₁ 是



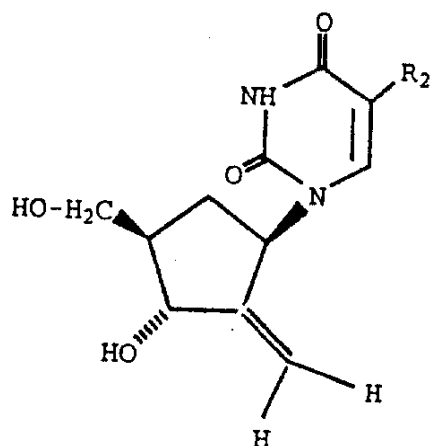
且 R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物，可以制备该式 1 化合物 [参见：例如 M. J. Robins, et al., J. Med. Chem., 27, 1486(1984); K. K. Ogilvie et al., Can. J. Chem., 62 241 (1984)] ; I. Iwai, et al., in "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 1, W. W. Zorbach and R. S. Tipson, Eds., Interscience Publishers (John Wiley and Sons), N. Y. p. 135, 1968; R. E. Holmes et al., J. Amer. Chem. Soc., 86, 1242 (1964)。

在碱如氢化锂、氢化钠或氢化钾存在下，在极性非质子溶剂（如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或环丁砷）中，将相应的式 3 8 化合物



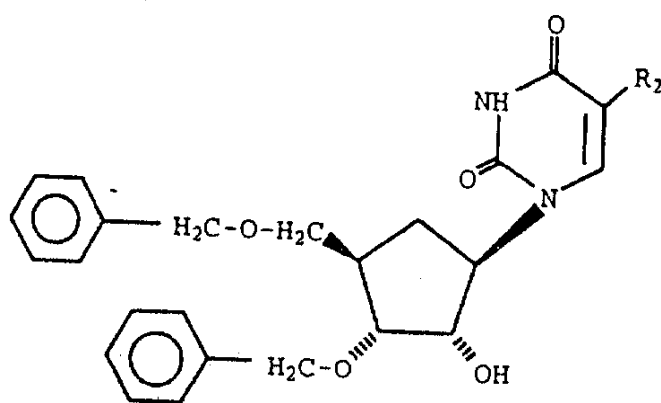
38

与式 2 化合物反应，可以制备式 3 7 化合物，



37

其中 R_2 是氢、氟、甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基或 2-氟乙基；
从而可制得式 39 化合物。

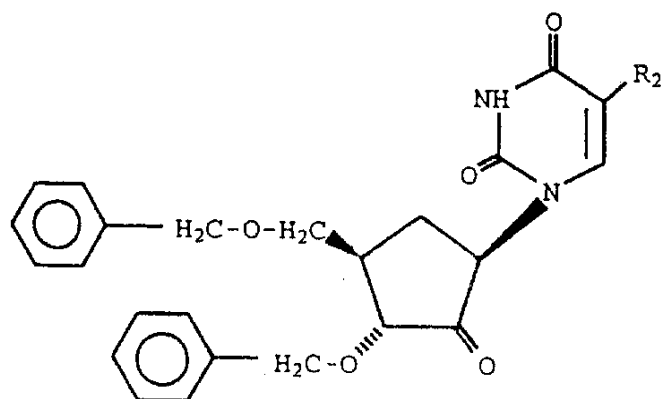


39

还可以在极性非质子溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或环丁砷中，通过式 38 化合物的单四烷基铵盐（例如四丁基铵盐）与式 2 化合物反应，制备式 39 化合物。式 38 化合物的单四烷基铵盐可以在极性非质子溶剂如二甲基甲酰胺中、通过式 38 化合物与氢氧化四烷

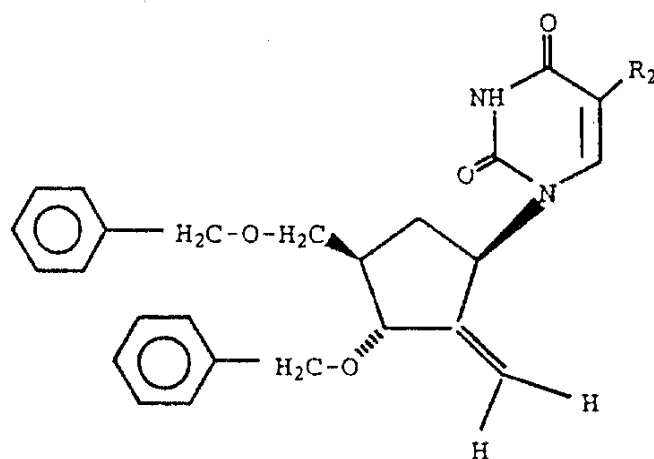
基铵（例如氢氧化四丁基铵）的水溶液反应进行制备。

采用本领域已知的方法氧化式 3 9 化合物中的羟基（例如在二氯甲烷中的草酰氯 / 二甲基亚砷 / 三乙胺或在二氯甲烷中的 1, 1, 1 - 三乙酸基 - 1, 1 - 二氧 - 1, 2 - benziodoxol - 3 (1 H) - 酮和叔丁醇），可得到式 4 0 化合物。



40

用亚甲基化试剂如在二氯甲烷 / 四氢呋喃中的锌 / 四氯化钛 / 二溴甲烷或亚甲基三苯基正膦处理式 4 0 化合物，得到式 4 1 化合物。



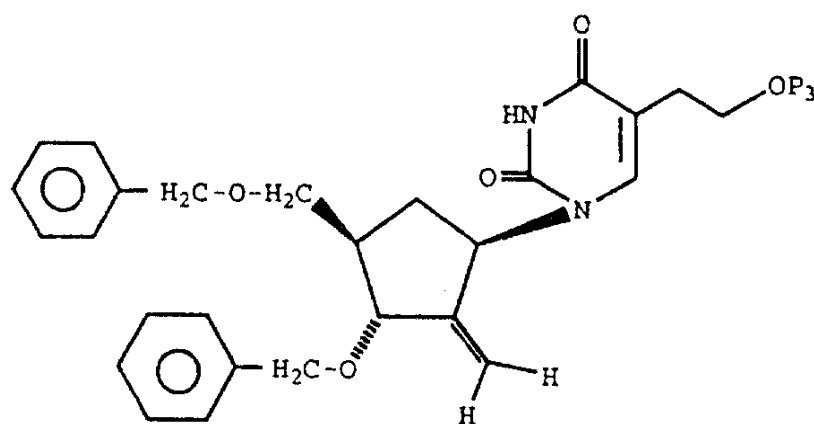
41

从式 4 1 化合物除去保护基，得到相应的式 3 7 化合物。通过用三氯化硼处理可以除去苄基。

其中 R₂ 是 2-氯乙基或 2-氟乙基的式 3 8 化合物可以按本领域已知的方法制备 [参见：H. Griengl 等人，*J. Med.*，30，1199 (1987)；*J. Med. Chem.*，28，1679 (1985)]。

其中 R₂ 是氟的式 3 9 化合物还可以按本领域已知的方法，通过用次氟酸三氟甲酯进行氟化，由其中 R₂ 是氢的相应的化合物 3 9 制备。例如参见：M. J. Robins. 等人，*J. Amer. Chem. Soc.*，93，5277 (1971)；*Chem. Commun.*，18 (1972)；T. S. Lin 等人，*J. Med. Chem.*，26，1691 (1983)。

其中 R₂ 是 2-氯乙基和 2-氟乙基的式 3 7 化合物也可以从式 4 2 化合物制备

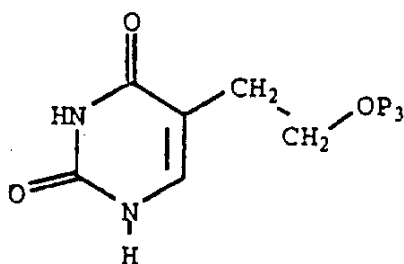


42

其中 P₃ 是三苯甲基、取代的三苯甲基或甲硅烷基保护基。除去 P₃ 保护基，得到其中 R₂ 是 2-羟乙基的式 4 1 化合物。用三苯磷/四氯化碳处理该化合物，然后用三氯化硼除去苄基保护基，得到其中 R₂ 是 2-氯乙基的式 3 7 化合物。同样地，用三苯磷/N-溴琥珀酰亚

胺或三苯膦 / N-溴琥珀酰胺 / 四丁基碘化铵代替三苯膦 / 四氯化碳进行处理 [例如参见H. Griengl等人的J. Med. Chem., 28, 1679 (1985)]，可分别得到其中P是苄基且R₂是溴乙基或2-碘乙基的式4-1化合物。然后用氟离子处理，除去苄基保护基，得到其中R₂是2-氟乙基的式3-7化合物。或者，用二乙氨基三氟化硫处理其中R₂是2-羟乙基的式4-1化合物，然后除去苄基保护基，得到其中R₂是2-氟乙基的式3-7化合物。

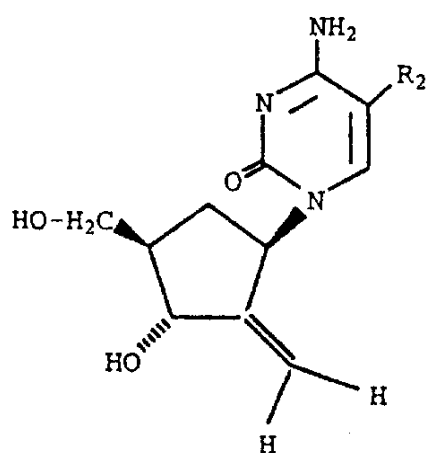
按照与制备化合物3-9、4-0和4-1（其中R₂例如是氢、甲基或乙基）中所采用的相似方法，可以由式4-3化合物



4-3

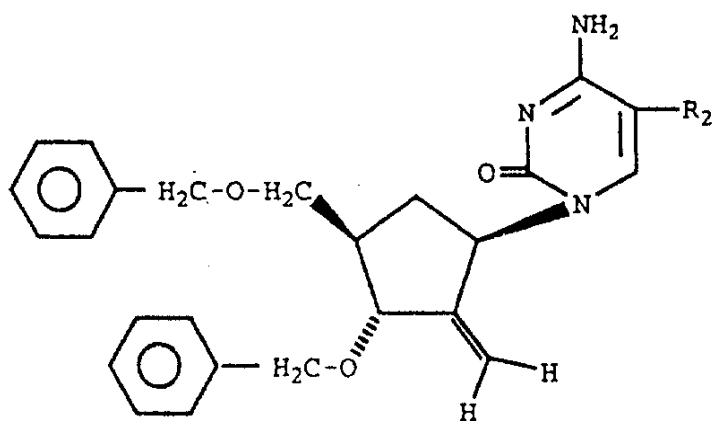
和式2化合物制备式4-2化合物。式4-3化合物可以按照本领域已知的方法从相应的游离醇制备。

可以从相应的式4-1化合物制备式4-4化合物



44

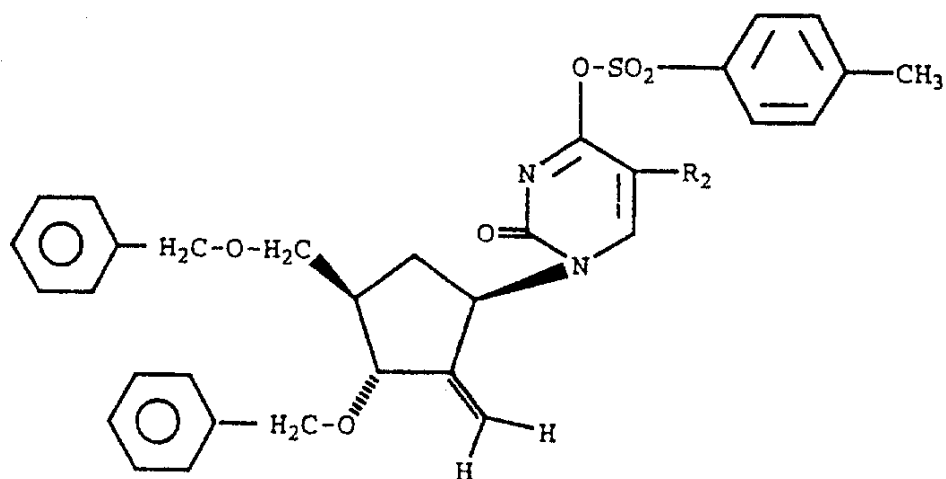
其中 R_2 是氢、氟、甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基或 2-氟乙基。在溶剂如吡啶中，用例如二氯磷酸 4-氯苯酯和 1, 2, 4-三唑处理该化合物，并在溶液（如二噁烷）中用氢氧化铵与所得中间体反应，得到相应的式 45 化合物，



45

参见文献：例如 T. S. Lin 等人，*J. Med. Chem.*，26，1691 (1983)；P. Herdewijn 等人，*J. Med. Chem.*，28，550 (1985)。除去式 45 化合物的保护基，得到相应的式 44 化合物。用三氯化硼处理可以除去苄基保护基。或者，可以在惰性溶剂（例如 1, 2-二氯乙烷或二

噁烷)中,在碱(如碳酸钾)存在下,将其中R₂是氢、氟、甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基或2-氟乙基的式4-1化合物与磺酰氯(例如对甲苯磺酰氯)反应(其他的磺酰氯和溶剂可参见例如EP 2 0 4 2 6 4),由此得到相应的式4-6化合物。

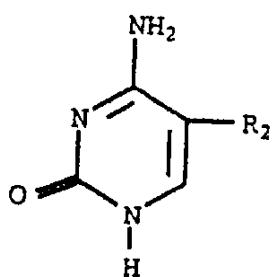


46

在惰性溶剂(例如1,2-二氯乙烷或二噁烷)中用氨气处理化合物4-6,得到相应的式4-5化合物。除去式4-5化合物的保护基,得到相应的式4-4化合物。

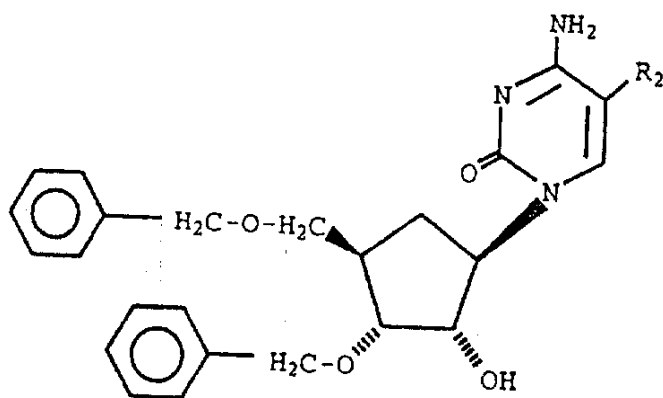
或者,可以按照本领域已知的方法,从相应的式3-7化合物制备其中R₂是氟、氢、甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基或2-氟乙基的式4-4化合物。参见例如T. S. Lin等人,*J. Med. Chem.*, 26, 1691(1983); P. Herdewijn等人,*J. Med. Chem.*, 28, 550(1985); EP 3 6 0, 0 1 8。

或者,可以在极性非质子溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或环丁烷中,在氢化锂、氢化钠或氢化钾存在下,通过相应的式4-7化合物



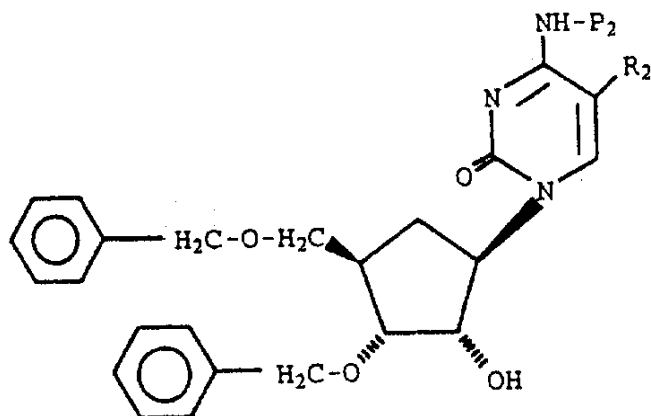
47

与式 2 化合物反应，制备其中 R_2 是氟、氢、甲基、乙基、正丙基、2-氯乙基或 2-氟乙基的式 44 化合物，从而得到式 48 化合物。



48

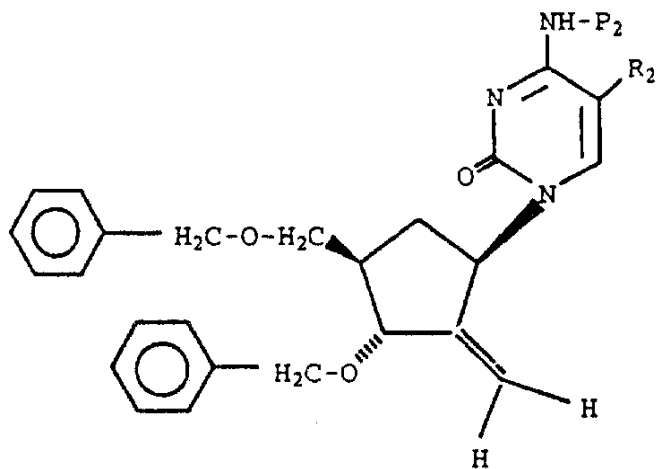
用酰基 R_2 （例如乙酰基）选择性保护式 48 化合物中的氨基，得到式 49 化合物，



49

[参见：例如G. S. Ti等人，J. Amer. Chem. Soc.，104，1316 (1982)]。氧化式49化合物，然后用锌/四氯化钛/二溴甲烷进行亚甲基化，随后或同时除去酰基保护基P₂，得到式45化合物。除去该化合物的保护基，得到其中R₂是氟、氢、甲基、乙基、正丙基、2-氯乙基或2-氟乙基的式44化合物。通过在二氯甲烷中用三氯化硼处理可以除去苄基。

或者，氧化式49化合物，并用亚甲基三苯基正膦处理，得到式50化合物，



50

除去该化合物的保护基，得到其中R₂是氟、氢、甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基或2-氟乙基的式4.4化合物。使用甲醇钠的甲醇液或氢甲醇液可以除去酰基保护基P₂。

或者，可以采用本领域已知的方法，从相应的式3.9化合物制备其中R₂是氢、氟、甲基、乙基、正丙基、2-氟乙基或2-氟乙基的式4.8化合物。参见例如T. S. Lin等人，J. Med. Chem.，26，1691(1983)；P. Herdewijn等人，J. Med. Chem.，28，550(1985)；EP 3 6 0 0 1 8和EP 2 0 4 2 6 4。

或者，可以采用本领域已知的方法，通过用次氟酸三氟甲酯进行氟化，由其中R₂是氢的相应的式4.8或4.9化合物制备其中R₂是氟的式4.8或4.9化合物。例如参见M. J. Robins等人，J. Amer. Chem. Soc.，93，5277(1971)和Chem. Commun.，18(1972)；T. S. Lin等人，J. Med. Chem.，26，1691(1983)。

其中R₂是氟、溴或碘的式3.7化合物可以由其中R₂是氢的式3.9化合物制备。按本领域已知的方法将该化合物卤化，得到相应的其中R₂是氟、溴或碘的式3.9化合物，参见文献：例如

P. Herdewijn et al., J. Med. Chem., 28, 550 (1985); M.J. Robins et al., J., Org. Chem., 48, 1854 (1983); T.S. Lin et al., J. Med. Chem., 26, 598 (1983); T. Ueda et al., Nucleotides and Nucleosides, 4, 401 (1985); "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 1, W.W. Zorback and R. S. Tipson, Eds., John Wiley and Sons, NY, p. 491, (1968).

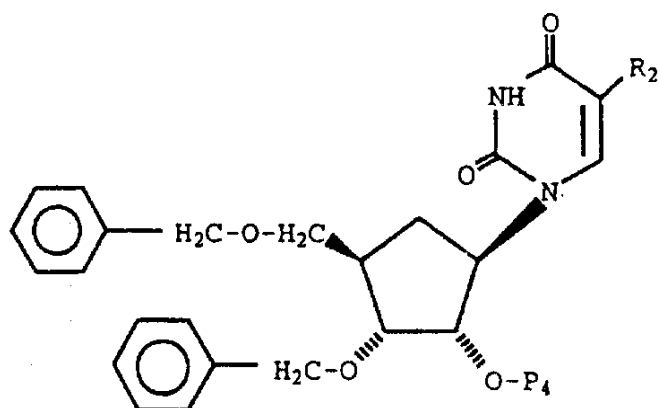
将其中 R_2 是氯、溴或碘的式 3 9 化合物氧化，然后用锌 / 四氯化钛 / 二溴甲烷或用亚甲基三苯基正磷进行亚甲基化，得到相应的其中 R_2 是氯、溴或碘的式 4 1 化合物（参见例如 EP 3 6 0 0 1 8）。通过用三氯化硼处理除去苄基保护基，得到其中 R_2 是氯、溴或碘的式 3 7 化合物。

采用本领域已知的方法以及与将化合物 4 1 转化为化合物 4 4（其中例如 R_2 是氢、甲基或乙基）中所采用的相似方法，可以由相应的式 4 1 式化合物制备其中 R_2 是氯、溴或碘的式 4 4 化合物。

或者，可以按照本领域已知的方法，从相应的式 3 7 化合物制备其中 R_2 是氯、溴或碘的式 4 4 化合物。参见：例如 T. S. Lin 等人，J. Med. Chem.，26，1691(1983)；P. Herdewijn 等人，J. Med. Chem.，28，550(1985)；EP 360018 和 EP 204264。

通过用三氟甲基碘和铜处理，然后用三氯化硼除去苄基保护基，可以由其中 R_2 是碘的式 4 1 化合物制备其中 R_2 是三氟甲基的式 3 7 化合物。参见例如 Y. Kobayashi 等人，J. Chem. Soc. Perkin 1，2755(1980)；T. S. Lin 等人，J. Med. Chem.，26，1691(1983)。

其中 R_2 是三氟甲基的式 3 7 化合物可以按下述方法由其中 R_2 是碘的式 3 9 化合物制备：可将其中 R_2 是碘的式 3 9 化合物转化为式 5 1 化合物，



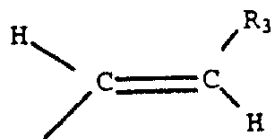
51

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）。按本领域已知的方法，用三氟甲基碘和酮处理式 5 1 化合物（参见例如 Y. Kobayashi 等人，J. Chem. Soc. Perkin, 2755 (1980)；T.S.Lin 等人，J. Med. Chem., 26, 1691(1983)），然后除去 P_4 保护基，得到其中 R_2 是三氟甲基的式 3 9 化合物。氧化其中 R_2 是三氟甲基的式 3 9 化合物，然后用锌/四氯化钛/二溴甲烷或用亚甲基三苯基正磷处理，得到其中 R_2 是三氟甲基的式 4 1 化合物。通过用三氯化硼处理除去苄基保护基，得到其中 R_2 是三氟甲基的式 3 7 化合物。

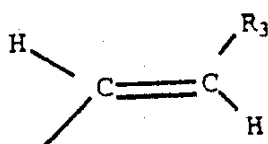
采用本领域已知的方法，以及与将化合物 4 1 转化为化合物 4 4（其中例如 R_2 是氢、甲基或乙基）中所采用的相似方法，可以由相应的式 4 1 化合物制备其中 R_2 是三氟甲基的式 4 4 化合物。

或者，按本领域已知的方法，可以从相应的式 3 7 化合物制备其中 R_2 是三氟甲基的式 4 4 化合物。参见例如 T.S.Lin 等人，J. Med. Chem., 26, 1691(1983)；P. Herdewijn 等人，J. Med. Chem., 28, 550 (1985)；EP 3 60 0 1 8 和 EP 2 0 4 2 6 4。

其中 R_2 是

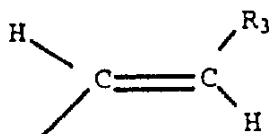


且 R_3 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基的式 3 7 化合物可以由其中 R_2 是碘或 $-HgCl$ 的式 3 9 化合物制备。通过有机钯中间体使 R_2 是碘或 $-HgCl$ 的式 3 9 化合物反应，得到其中 R_2 是

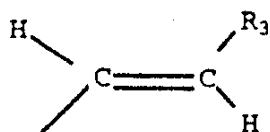


且 R_3 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基的式 3 9 化合物。其中 R_2 是 $HgCl$ 的式 3 9 化合物可以由其中 R_2 是氢的式 3 9 化合物制备。参见文献：例如 E. DeClercq et al., *Pharmac. Ther.*, 26, 1 (1984); M. E. Perlman et al., *J. Med. Chem.*, 28, 741 (1985); P. Herdewijn et al., *J. Med., Chem.*, 28, 550 (1985); D. E. Bergstrom et al., *J. Med. Chem.*, 27, 279 (1984)。

将其中 R_2 是

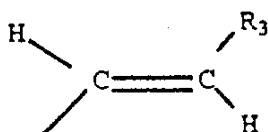


且 R_3 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基的式 3 9 化合物氧化，然后用锌 / 四氯化钛 / 二溴甲烷或用亚甲基三苯基正磷处理，得到相应的式 4 1 化合物。用三氯化硼除去该化合物的苄基保护基，得到其中 R_2 是



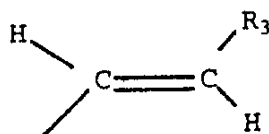
且 R_3 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基的式 3 7 化合物。

按照本领域已知的方法，可以从由相应的式 3 7 化合物制备其中 R_2 是



且 R_3 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基的式 4 4 化合物。参见例如 T.S. Lin 等人, J. Med. Chem., 26, 1691 (1983); P. Herdewijn 等人, J. Med. Chem., 28, 550 (1985); EP 3 6 0 0 1 8 和 EP 2 0 4 2 6 4。

或者，采用本领域已知的方法以及在将化合物 4 1 转化为化合物 4 4 (其中例如 R_2 是氢、甲基或乙基) 中所用的类似方法，可以由相应的式 4 1 化合物制备其中 R_2 是



且 R_3 是氯、溴、碘、氢、甲基或三氟甲基的式 4 4 化合物。

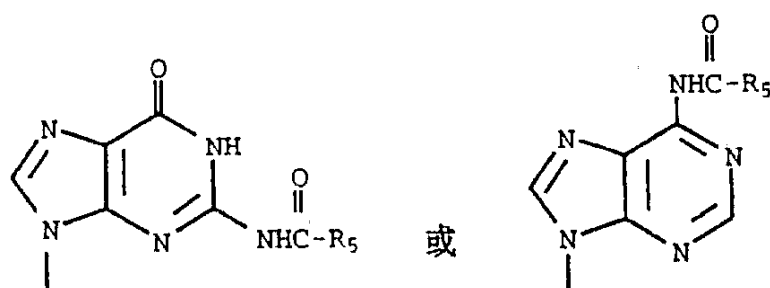
其中 R_2 是乙炔基的式 3 7 化合物可以由其中 R_2 是碘且保护基 P_4 是酰基 (例如乙酰基)、三苯甲基或取代的三苯甲基的式 5 1 化合物制备。在三乙胺中用三甲基甲硅烷基乙炔 / 二 (三苯膦) 氯化钨 (II) / 碘化铜 (I) 处理其中 R_2 是碘且 P_4 是酰基的式 5 1 化合

物，然后，按照本领域已知的方法用在甲醇中的甲醇钠处理 [参见例如E. DeClercq 等人, *J. Med. Chem.*, 26, 661 (1983)]，得到其中 R_2 是乙炔基的式 3 9 化合物。或者，相似地处理其中 R_2 是碘且 P_4 是三苯甲基或取代的三苯甲基的式 5 1 化合物，然后用例如乙酸水溶液或无机酸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 3 9 化合物。氧化式 3 9 化合物，然后用锌/四氯化钛/二溴甲烷或用亚甲基三苯基正膦进行亚甲基化，得到其中 R_2 是乙炔基的式 4 1 化合物，随后用三氯化硼除去苄基保护基，得到其中 R_2 是乙炔基的式 3 7 化合物。

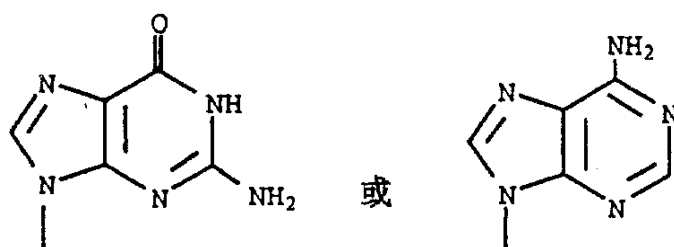
采用本领域已知的方法以及与将化合物 4 1 转化为化合物 4 4 (其中例如 R_2 是氢、甲基或乙基) 中所用的相似的方法，可以从相应的式 4 1 化合物制备其中 R_2 是乙炔基的式 4 4 化合物。

或者，可以按照本领域已知的方法，从相应的式 3 7 化合物制备其中 R_2 是乙炔基的式 4 4 化合物。参见例如：T.S.Lin 等人, *J. Med. Chem.*, 26, 1691(1983)；P. Herdewijn 等人, *J. Med. Chem.*, 28, 550 (1985)；EP 360018 和 EP 204264。

其中 R_1 是



的式 1 化合物可以按照本领域已知的方法，由其中 R₁ 是



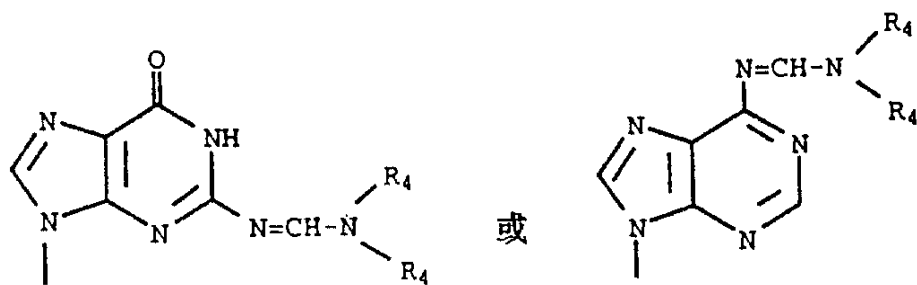
的相应的式 1 化合物制备。

其中 R₆ 和 R₇ 之中一个或两个是 $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}_6 \end{matrix}$ 的式 1 化合物可以按照本领域已知的方法，由相应的其中 R₆ 和 R₇ 为氢的式 1 化合物制备。

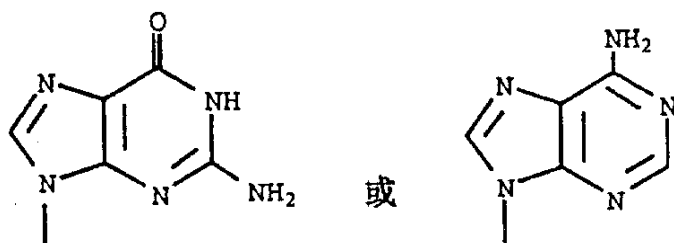
酰化方法的例子可参见下列文献：

"Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry",
Vol.1, W.W. Zorbach and R.S. Tipson, Eds., John Wiley
and Sons, 1968; "Nucleic Acid Chemistry," Part 1,
L.B. Townsend and R. S. Tipson, Eds., John Wiley and
Sons, 1978; Y, Ishido, et al., Nucleosides and
Nucleotides, 5, 159 (1986); J.C. Martin, et al., J.
Pharm. Sci., 76, 180 (1987); A Matsuda, et al.,
Synthesis, 385 (1986).

其中 R₁ 是



的式 1 化合物可以按照本领域已知的方法，由相应的其中 R₁ 是



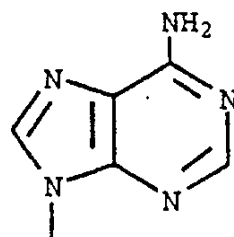
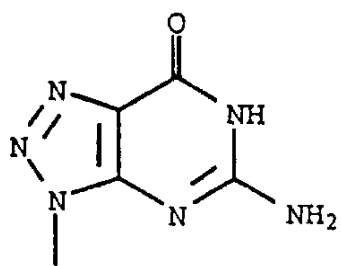
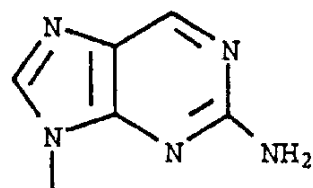
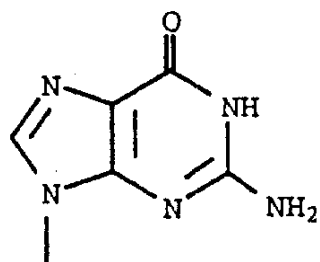
的式 1 化合物制备。参见文献：例如 A. Holy and J. Zemlicka, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 32, 3159(1967); K.K.Ogilvie, et al., *Nucleosides and Nucleotides*, 4, 507(1985); M. H. Caruthers, et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 108, 2040(1986)。

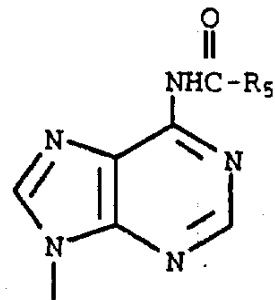
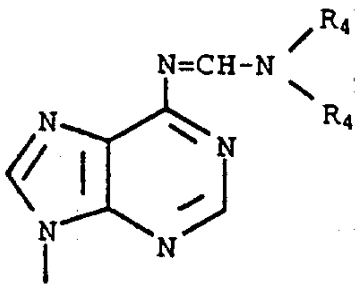
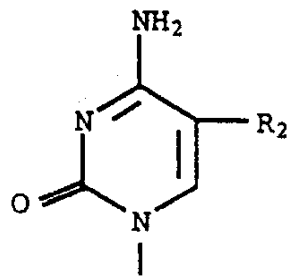
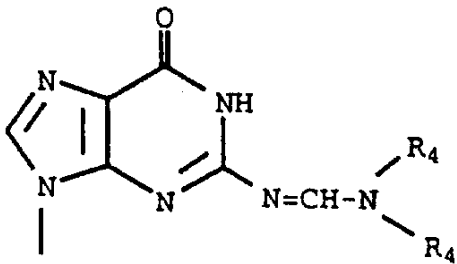
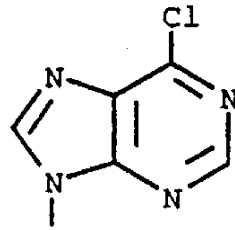
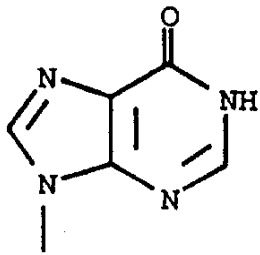
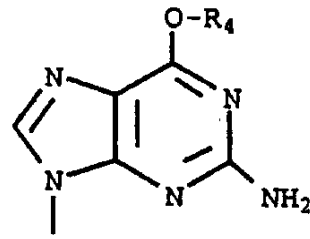
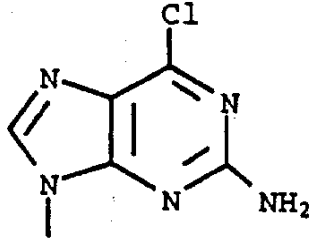
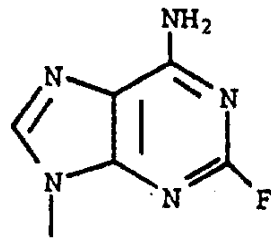
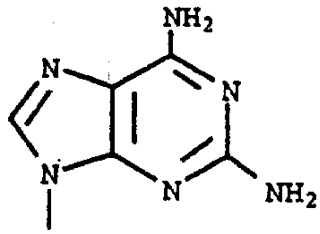
其中 R₆ 和 / 或 R₇ 是 -P O₃ H₂ 的式 1 化合物可以按照本领域已知的方法，由相应的其中 R₆ 和 R₇ 是氢的式 1 化合物制备。参见例如 H. Schaller, et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 3821 (1963); J. Beres, et al., *J. Med. Chem.*, 29, 494 (1986); R. Noyori, et al., *Tet. Lett.*, 28, 2259 (1987); W. Pfeiderer, et al., *Helv. Chim. Acta.*, 70, 1286 (1987); "Nucleic Acid Chemistry", Part 2, L. B. Townsend and R. S. Tipson, Eds., John Wiley and Sons, 1978。

除非另外指明，本发明化合物以及制备本发明化合物的中间体的立体化学是相对的，而不是绝对的。在本发明化合物图示中，通过 R₁ 与 -CH₂ O R₆ 取代基为顺式而与直接连接于环戊环上的 -O R₇ 取代基为反式来表示。

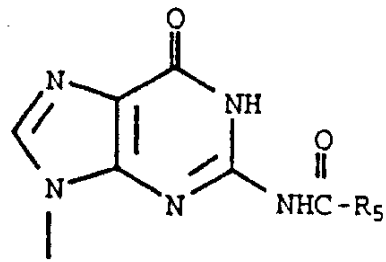
其中 R₁ 是下列基团

⊙



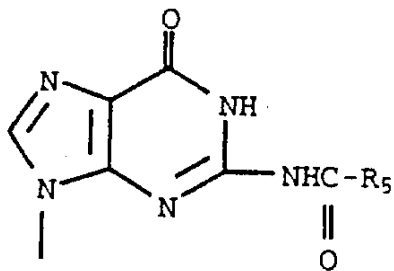
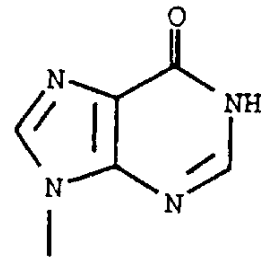
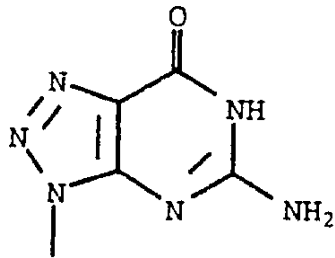
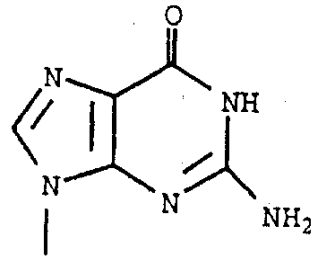
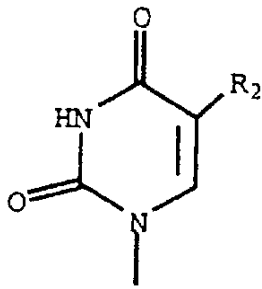


和

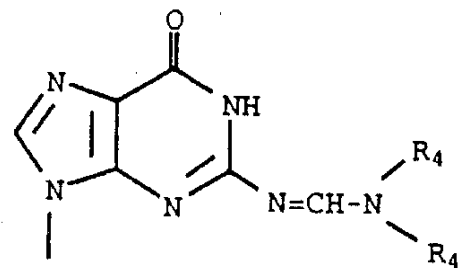


的式 1 化合物可以与无机酸或有机酸形成酸加成盐。所述盐的实例是：例如卤化物（如氯化物和溴化物）、烷基磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐和羧酸盐。

其中 R_1 是下列基团



和



的式 1 化合物可以与无机或有机碱形成碱性盐。所述盐的实例是：例如碱金属盐（如钠和钾盐）、碱土金属盐（例如钙和镁盐）、铵盐和取代的铵盐。

其中 R_6 和 / 或 R_7 是 $-PO_3H_2$ 的式 1 化合物可以与无机碱或有机碱形成碱性盐。所述盐的实例是：例如碱金属盐（如钠和钾盐）、碱土金属盐（如钙和镁盐）、铵盐和取代的铵盐。

下列实施例是本发明的具体实施方案。所有温度均为摄氏度。

实施例 1

(1 α , 3 β , 4 α) - 2 - 氨基 - 1, 9 - 二氢 - 9 - [3 - 羧基 - 4 - (羧甲基) - 2 - 亚甲基环戊基] - 6 H - 嘌呤 - 6 - 酮

a) 3 - [(苯甲氧基) 甲基] 环戊烯

将 2 - 环戊烯 - 1 - 甲基 [O. L. Chapman 等人, J. Amer. Chem. Soc., 100, 4878 (1978); A. Maercker 和 R. Geuss, Chem. Ber., 106, 773 (1973)] (14.5g, 0.147mol) 经 3 $^\circ$ A 分子筛干燥, 将其溶于无水二甲基甲酰胺 (80ml) 中, 并于 0 $^\circ$ C、在搅拌下经套管转入于无水二甲基甲酰胺 (60ml) 中的氯化钠 (7.06g, 0.176mol, 60% 油分散液) 悬浮液中, 然后滴加苄基溴 (10.9ml, 0.09mol), 并使反应混合物温热至室温过夜。用冷却的水 (150ml) 终止反应, 并用乙酸乙酯 (200ml) 萃取水层三次。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。该残余物经闪式色谱 (Merck 硅胶 - 60, 230 - 400 目, 4.5 升) 纯化, 得到无色油状标题化合物 (19.1g)。

b) 2 - [(苯甲氧基) 甲基] - 6 - 氧杂双环 [3.1.0] 己烷

在 0 $^\circ$ C, 将 3 - [(苯甲氧基) 甲基] - 环戊烯 (0.495g,

2.63 mmol) 在对二噁烷 (3.37 ml) 中的溶液加至 N-溴琥珀酰亚胺 (0.562 g, 3.16 mmol) 在水 (3.37 ml) 中的悬浮液中。5 分钟后, 使反应混合物温热至室温并在此温度搅拌 3 小时。然后将反应混合物真空浓缩并在水和乙醚之间分配。用乙醚萃取水层, 并用水和盐水洗涤合并的有机层, 然后用硫酸钠干燥。真空除去挥发性物质, 剩下黄色油 (0.389 g), 不需进一步纯化即将该残余物用于下一反应。

在氮气氛下, 将上述残余物 (0.389 g) 溶于甲醇 (4.3 ml) 中, 并加入碳酸钾 (0.473 g, 3.42 mmol)。4 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 并将残余物在二氯甲烷和水之间分配。用二氯甲烷萃取水层, 用硫酸镁干燥合并的有机层, 并真空浓缩, 得到黄色油。残余物经闪式色谱 (Merck 硅胶-60, 230-400 目, 50 ml) 纯化, 用 1% 丙酮/己烷洗脱, 得到无色油状标题化合物 (0.254 g)。

c) (反式)-5-[(苯甲氧基)甲基]-2-环戊烯-1-醇

小心地将硼氢化钠加至在脱气无水乙醇 (150 ml) 中的二苯基二硒 (8.43 g, 0.027 mol) 中, 直到无色溶液形成, 就地制备苯硒化钠。在室温向快速搅拌着的 2-[(苯甲氧基)甲基]-6-氧杂双环[3.1.0]己烷 (5.0 g, 0.02 mol) 在脱气无水乙醇 (40 ml) 中的溶液中滴加该溶液 (90 ml)。将反应混合物在 90 °C 回流 30 分钟, 然后冷却至室温并用四氢呋喃 (60 ml) 稀释。稀释后, 将反应物再冷却至 0 °C, 并滴加 30% 过氧化氢 (25 ml)。加完过氧化氢后, 使反应物温热至室温过夜, 然后加热回流 2.5 小时。将反应物冷却至室温并用乙醚 (250 ml) 稀释。除去水层, 并用饱和碳酸氢钠和水洗涤有机层, 有机层用硫酸钠干燥, 过滤并真空

浓缩，得到黄色油。该油经闪式色谱（Merck 硅胶-60，230-400目，1.5升）纯化，用30%乙酸乙酯-己烷洗脱，得到油状标题化合物（2.35g）。

d) (1 α , 2 β , 3 α , 5 α) - 3 - [(苯甲氧基) 甲基] - 6 - 氧杂双环 [3 . 1 . 0] 己 - 2 - 醇

在0℃。向搅拌着的步骤(c)产物(2.35g, 0.01mol)和磷酸钠(8.09g, 0.06mol)在二氯甲烷(60ml)中的悬浮液中加入3-氯过苯甲酸(4.90g, 0.03mol)。在于室温搅拌过夜后，用饱和碳酸氢钠和硫代硫酸钠稀释反应物。除去有机溶剂，用乙酸乙酯(75ml)洗涤水层两次。用盐水洗涤合并的有机层，用硫酸钠干燥并浓缩，得到黄色油。该油经闪式色谱（Merck 硅胶-60，230-400目）纯化，用15%乙酸乙酯-己烷洗脱，然后用50%乙酸乙酯-己烷洗脱，得到无色油状标题化合物(1.83g)。

e) (1 α , 2 β , 3 α , 5 α) - 2 - (苯甲氧基) - 3 - [(苯甲氧基) 甲基] - 6 - 氧杂双环 [3 . 1 . 0] 己烷

向步骤(d)产物(3.6g, 16.34mmol)在二甲基甲酰胺(17ml)中的溶液中加入氯化钠(0.80g, 19.61mmol, 60%油分散体)。然后将该溶液冷却至0℃，并加入苄基溴(2.33ml, 19.61mmol)。在室温3天后，用水稀释反应物，并用乙酸乙酯(200ml)萃取水层三次。用硫酸钠干燥合并的有机层，并真空浓缩，得到黄色油。该油经闪式色谱（Merck 硅胶-60，230-400目，800ml）纯化，用15%乙酸乙酯-己烷洗脱，得到黄色油状标题化合物(4.6g)。

f) (1 α , 2 α , 3 β , 5 β) - 5 - [2 - 氨基 - (苯甲氧基)]

- 9 H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - (苯甲氧基) - 3 - [(苯甲氧基) - 甲基] 环戊醇

在 70 °C, 向搅拌着的步骤 (e) 产物 (1.5 g, 4.83 mmol) 和 6 - (苯甲氧基) - 9 H - 嘌呤 - 2 - 胺 (2.91 g, 12.08 mmol) 在二甲基甲酰胺 (23 ml) 中的溶液中加入氢化锂 (0.023 g, 2.9 mmol)。然后将反应混合物加热至 112 °C 3 天。冷却后, 将反应混合物经真空 Kugelrohr 蒸馏浓缩, 得到黄色油状固体残余物, 该残余物经闪式色谱 (Merck 硅胶 - 60, 230 - 400 目) 纯化, 用 1 % 甲醇 - 二氯甲烷洗脱, 得到黄色油状标题化合物 (1.25 g)。

g) (1 α, 2 α, 3 β, 5 β) - 5 - [2 - [[(4 - 甲氧苯基) 二苯甲基] 氨基] - 6 - (苯甲氧基) - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - (苯甲氧基) - 3 - (苯甲氧基) - 甲基] 环戊醇

在 0 °C, 向步骤 (f) 产物 (2.19 g, 3.98 mmol) 和三乙胺 (0.55 ml, 3.98 mmol) 在二氯甲烷 (50 ml) 中的溶液中加入甲氧苯基二苯基氯甲烷 (1.23 g, 3.98 mmol)。使反应物温热至室温过夜后, 加入第二份甲氧苯基二苯基氯甲烷 (0.37 g, 0.11 mmol)。2 小时后, 用饱和碳酸氢钠终止反应, 分出有机层, 用乙酸乙酯 (50 ml) 萃取水层, 用硫酸钠干燥合并的有机层, 并真空浓缩, 得到油。该油经闪式色谱 (Merck 硅胶 - 60, 230 - 400 目, 500 ml) 纯化, 用 50 % 乙酸乙酯 - 己烷洗脱, 得到无色固体标题化合物 (2.26 g)。

h) (2 α, 3 β, 5 β) - 5 - [2 - [[(4 - 甲氧苯基) 二苯甲基] 氨基] - 6 - (苯甲氧基) - 9 H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 苯甲氧基 - 3 - [(苯甲氧基) 甲基] 环戊醇

在 -7.8°C 和氩气氛下，向草酰氯（ 0.15ml ， 1.72mmol ）的二氯甲烷（ 4ml ）溶液中滴加二甲基亚砜（ 0.25ml ， 3.53mmol ）。在 -7.8°C 搅拌15分钟后，滴加步骤（g）产物（ 0.484g ， 0.587mmol ）的二氯甲烷（ 2ml ）溶液。30分钟后，加入三乙胺（ 0.57ml ， 4.09mmol ），并使反应混合物在 0°C 保持3分钟，然后用饱和碳酸氢钠和盐水终止反应。用乙酸乙酯萃取水层三次。合并的有机层用硫酸钠干燥并真空蒸发，得到淡橙色泡沫状标题化合物（ 0.525g ），在用于下一反应前将该产物与无水甲苯共沸三次。

i) 锌-四氯化钛-二溴甲烷复合物

按照L. Lombardo, Tetrahedron Lett, 23, 4293 (1982)的方法制备该复合物，在 -45° 至 -49° 和氩气氛下，向搅拌着的锌粉（ 9.8g ， 0.15mol ，用5%盐酸洗涤三次，然后用水洗涤，最后用乙醚洗涤使其活化）在无水四氢呋喃（ 100ml ）中的混合物中缓缓滴加四氯化钛（ 3.85ml ， 0.035mol ）。加完四氯化钛后，在 -45° — -49° 搅拌该混合物1小时，在 0°C 搅拌30分钟，然后在 5°C 搅拌4天。此浆料于 -20°C 贮存，在使用前温热至室温。

j) (1 α , 3 β , 4 α)-N-[(4-甲氧苯基)二苯甲基]-9-[2-亚甲基-3-(苯甲氧基)-4-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-9H-嘌呤-2-胺

在氩气氛下，向搅拌着的步骤（h）产物（ 0.395g ，少于 0.48mmol ）的二氯甲烷（ 3ml ）溶液中加入步骤（i）的锌-四氯化钛-二溴甲烷复合物在四氢呋喃（ 4.3ml ，约 1.29mmol ）

中的浆料。将此黑色反应混合物在室温搅拌 2 小时，然后加入第二份锌-四氯化钛-二溴甲烷复合物（0.9 ml，约 0.27 mmol）。1 小时后，向快速搅拌着的乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠的混合物中小心地加入该混合物，并再搅拌 15 分钟。用乙酸乙酯萃取水层三次，并用硫酸钠干燥合并的有机层。真空蒸发掉挥发性物质后，将该粗品残余物与从步骤（h）产物（43.9 mg，0.053 mmol）开始的相似反应的残余物合并。合并的残余物经闪式色谱（Mallinkrodt Silic AR，100-200 目硅胶，60 A 型，3 × 1.4 cm）纯化，用乙酸乙酯-己烷（1:2，然后 1:1）洗脱，得到半纯化的残余物（218 mg）。该混合物经闪式色谱（Merck 硅胶-60，230-400 目，2 cm × 18.5 cm）纯化，用 7% 乙酸乙酯-二氯甲烷洗脱，得到纯的油状泡沫标题化合物（99 mg）。

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

在 -78 °C 和氩气氛下，用几分钟向步骤（j）产物（282 mg，0.344 mmol）的二氯甲烷（2.5 ml）溶液中滴加三氯化硼（5.2 ml，1 M，在二氯甲烷中）的二氯甲烷溶液。在 -78 °C 将所得橙棕色混合物搅拌 1 小时，温热到 -10 °C（冰盐浴）5 分钟，然后在 -78 °C 加入第二份三氯化硼（1.5 ml，1.5 mmol）。在 -78 °C 30 分钟以及在 -10 °C 10 分钟后，将反应混合物从冰盐浴中移去，直到形成红色均匀的溶液。将反应混合物再冷却到 -78 °C，加入第三份三氯化硼（1.5 ml，1.5 mmol），在 -78 °C 保持反应 15 分钟，在 -10 °C 保持 10 分钟，并在用甲醇小心地终止反应之前再冷却到 -78 °C。在室温搅拌几分钟后，真空浓缩挥发性物质，将橙色

油与甲醇一起蒸发三次，得到橙色玻璃状物。向该残余物中加入水，使该浆料 pH 为 7。将所得混合物部分真空浓缩，并将此含水悬浮液在 CHP-20P 树脂柱 (2 × 10 cm) 上纯化，首先用水洗脱，然后用 3% 乙腈-水洗脱，得到无色固体标题化合物 (38.4 mg)。质子 NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.51 (br s, 1H), 7.60

(s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 5.15 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.07-5.14 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.51 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.64-1.85 (m, 2H); 碳 NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 156.8, 154.1, 153.3, 151.2, 135.6, 116.4, 109.6, 72.9, 61.6, 53.7, 47.2, 32.1;

熔点 = 146 - 158 °C (分解)。

实施例 2

(1α, 2β, 4α) - 4 - (6-氨基-9H-嘌呤-9-基) - 2-羟基-3-亚甲基环戊烷甲醇

a) (1α, 2α, 3β, 5β) - 5 - (6-氨基-9H-嘌呤-9-基) - 2 - (苯甲氧基) - 3 - [(苯甲氧基)甲基] - 环戊醇

在室温和氩气氛下，向腺嘌呤 (4.3 g, 31.8 mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (70 ml) 中的悬浮液中加入一部分氢化钠分散体 (0.32 g, 8 mmol, 60%，在油中)。1 小时后，加入一部分实施例 1 (e) 产物 (3.3 g, 10.6 mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (30 ml) 中的溶液，并将此悬浮液在 130 °C 加热 48 小时。冷却至室温后，除去溶剂 (30 °C, 高真空)，得到油状固体残余物。该残余物用氯仿稀释，并过滤分出固体。将滤液蒸发至干，并将残余物与甲苯一起蒸发几次。该半固体残余物用二氯甲烷稀释，并再次滤

出不溶物，用温热的乙酸乙酯萃取合并的固体。合并的有机相经真空浓缩，得到接近白色的油状固体残余物（6.4 g）。该物质经闪式色谱（Merck 硅胶-60，230-400目，2000 ml）纯化，用5%甲醇-氯仿洗脱，得到白色粉末标题化合物（2.7 g）。

b) (1 α , 2 β , 3 β , 4 α)-N-[9-[2-羟基-3-(苯甲氧基)-4-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-9H-嘌呤-6-基]-苯甲酰胺

在室温和氩气氛下，向步骤（a）产物（800 mg）的无水吡啶（20 ml）溶液中加入苯酰氯（0.836 ml，7.2 mmol）。1小时后，在室温真空除去溶剂，将半固体残余物溶于乙酸乙酯中，用饱和碳酸氢钠洗涤并用盐水洗涤两次。用硫酸镁干燥后，除去溶剂，得到橙色油状粗品标题化合物。

将含有标题化合物的该粗品残余物溶于乙醇（20 ml）、对二噁烷（20 ml）和1 N 氢氧化钠（10 ml）中，并在室温搅拌该溶液1小时。用1 N HCl将pH调至7.0（从13.5），并将该溶液蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯中，用盐水洗涤该溶液3次，用硫酸镁干燥，除去溶剂，得到黄色油（1.41 g）。该物质经闪式色谱（Merck 硅胶-60，230-400目，150 ml）纯化，用100%乙酸乙酯洗脱，得到白色泡沫状标题化合物（759 mg）。

c) (1 α , 3 β , 4 α)-N-[9-[2-氧代-3-(苯甲氧基)-4-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-9H-嘌呤-6-基]苯甲酰胺

在室温和氩气氛下，向1, 1, 1-三乙酰基-1, 1-二氢-1, 2-benziodoxol-3(1H)-酮（1.75 g，4.13 mmol）

的无水二氯甲烷 (2 0 ml) 溶液中加入一部分纯叔丁醇 (0 . 427ml , 4 . 5 4 mmol) 。 1 5 分钟后, 加入步骤 (b) 产物 (7 5 5 mg , 1 . 3 7 mmol) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液。 3 0 分钟后, 在 5 °C 将反应物倒入硫代硫酸钠 (4 . 5g , 28mmol) 在饱和碳酸氢钠 (20ml) 和乙酸乙酯 (1 0 0 ml) 中的混合物中。剧烈搅拌该混合物, 直到得到澄清的有机层。分离有机层, 用乙酸乙酯洗涤水层。合并的有机层用盐水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 真空除去溶剂, 得到白色泡沫状标题化合物 (7 0 7 mg) 。该物质不稳定, 并且不需进一步纯化即直接使用。

d) (1 α , 3 β , 4 α) - N - [9 - [2 - 亚甲基 - 3 - (苯甲氧基) - 4 - [(苯甲氧基) 甲基] 环戊基] - 9 H - 嘌呤 - 6 - 基] - 苯甲酰胺

在室温和氩气氛下, 向步骤 (c) 产物 (400mg , 0 . 73mmol) 的二氯甲烷 (1 0 ml) 溶液中加入一部分锌 - 四氯化钛 - 二溴甲烷复合物 [如实施例 1 (i) 所述制备] 在四氢呋喃 (5 0 ml , 约 1 5 mmol) 中的浆料。继续搅拌 3 0 分钟, 然后将此黑色反应物倒入剧烈搅拌着的饱和碳酸氢钠 (1 0 0 ml) 和乙酸乙酯 (1 0 0 ml) 的混合物中。继续搅拌, 直到黑色消失 (3 0 分钟) 。分离澄清的无色有机层, 并用盐水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 真空除去溶剂, 得到橙色油状残余物 (3 7 8 mg) 。

将该物质与 3 6 2 mg 相同反应的粗产物合并, 并将此物质经闪式色谱 (Merck 硅胶 - 6 0 , 2 3 0 - 4 0 0 目 , 5 0 0 ml) 纯化, 最初用 1 0 0 % 乙酸乙酯洗脱, 得到不纯的黄色泡沫状标题化合物 (270mg) 。该物质经闪式色谱 (Merck 硅胶 - 6 0 , 230 - 400 目 ,

500 ml) 纯化, 用 60% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 然后用 70% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到纯的白色泡沫状标题化合物 (105mg)。

e) (1 α , 3 β , 4 α) - [9 - [2 - 亚甲基 - 3 - (苯甲氧基) - 4 - [(苯甲氧基) 甲基] 环戊基] - 9H - 嘌呤 - 6 - 胺

向步骤 (d) 产物 (105 mg, 0.19 mmol) 的乙醇 (1 ml) 溶液中加入 1 N 氢氧化钠 (0.5 ml), 并在室温搅拌所得橙色溶液过夜。另外加入 1 N 氢氧化钠 (1 ml), 然后加入足够量的可溶解加入氢氧化钠所得油的对二噁烷。继续搅拌 1.5 天。用 1 N HCl 调节 pH 至 7.0 (从 12.5)。除去有机溶剂, 并用乙酸乙酯萃取该浑浊的含水残余物三次, 合并的提取液用盐水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 并除去溶剂, 得到粘稠的油 (80 mg)。将该物质与 140mg 不纯的前面获得的产物混合, 并经闪式色谱 (Merck 硅胶 - 60, 230 - 400 目, 280 ml) 纯化, 用 5% 甲醇-乙酸乙酯洗脱, 得到纯的白色泡沫状标题化合物 (123 mg)。

f) (1 α , 2 β , 4 α) - 4 - (6 - 氨基 - 9H - 嘌呤 - 9 - 基) - 2 - 羟基 - 3 - 亚甲基环戊烷甲醇

在室温和氩气氛下, 向步骤 (e) 产物 (150mg, 0.34mmol) 的无水二氯甲烷 (3 ml) 溶液中滴加三氯化硼 (1 ml, 1 M, 在二氯甲烷中)。在 -78 °C 继续搅拌 1 小时, 然后将反应物短暂地温热至 0 °C, 然后再冷却至 -78 °C。滴加甲醇 (0.5 ml) 使反应终止, 然后使其温热至室温。除去溶剂, 并用水稀释该残余物。用 1 N NaOH 调节 pH 至 7.0, 将浑浊的悬浮液在 CHP - 20 P 树脂柱 (95 ml) 上进行色谱。开始用水洗脱, 然后用 5% 乙腈-水继续洗脱, 得到澄清的、淡黄色玻璃状物 (51 mg)。该物质在 Waters

Assoc C-18 Prep-Pak Cartridge (25×10cm) 上经半制备 HPLC 进一步纯化。用 5% 乙腈-水洗脱, 得到玻璃状物, 将其用甲醇研制, 得到白色粉末 (35 mg)。该物质从甲醇中重结晶, 得到纯的白色粉末状标题化合物 (20mg)。质子 NMR (270 MHz, DMSO- d_6): δ : 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 5.39 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.90 (m, 1H);

熔点: 218 - 219 °C (在 90 °C 于高真空干燥 24 小时)。

$C_{12}H_{15}N_5O_2 \cdot 0.12 CH_3OH$ 的分析:

计算值: C, 54.96; H, 5.89; N, 26.40

实测值: C, 55.01; H, 5.48; N, 26.00。

实施例 3

(1 α , 3 β , 4 α) - 1 - [3-羟基-4-(羟甲基)-2-亚甲基环戊基] - 5-甲基-2, 4-(1H, 3H)-嘧啶二酮
a) (1 α , 2 β , 3 β , 4 α) - 1 - [2-羟基-3-(苯甲氧基)-4-[(苯甲氧基)甲基]环戊基] - 5-甲基-2, 4(1H, 3H)-嘧啶二酮

在室温和氩气氛下, 向胸腺嘧啶 (3.4 g, 27 mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (100 ml) 中的悬浮液中, 加入一部分氢化钠分散体 (0.29 g, 7.2 mmol, 60%, 在油中)。将该混合物在 60 °C 加热 30 分钟, 得到乳状反应混合物向其中加入实施例 1 (e) 产物 (2.8 g, 9 mmol) 的二甲基甲酰胺 (50 ml) 溶液。在 140 °C 继续加热 4 天。冷却至室温后, 除去溶剂 (30 °C, 高真空), 用氩

仿稀释该油状固体残余物，并滤除不溶物。将滤液蒸发至干，并将该黑色油状残余物与甲苯一起蒸发。所得黑色油经闪式色谱（Merck 硅胶-60，230-400目，2.2升）纯化，用80%乙酸乙酯-己烷洗脱，然后用100%乙酸乙酯洗脱，得到白色泡沫状标题化合物（1.5g）。

b) (1 α , 3 β , 4 α)-5-甲基-1-[2-氧代-3-(苯甲氧基)-4-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-2,4-(1H, 3H)-嘧啶二酮

在室温和氩气氛下，向1,1,1-三乙酰基-1,1-二氢-1,2-benziodoxol-3(1H)-酮(1.46g, 3.45mmol)的无水二氯甲烷(20ml)溶液中加入一部分叔丁醇(0.358ml, 3.8mmol)，然后加入步骤(a)产物(500mg, 1.15mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液。将所得溶液再搅拌45分钟。将反应混合物倒入充分搅拌的10%硫代硫酸钠(15ml)、饱和碳酸氢钠(15ml)、盐水(15ml)和乙酸乙酯(150ml)的混合物中。继续搅拌，直到获得澄清的溶液，分离水层并用乙酸乙酯洗涤。合并的有机层用盐水洗涤两次，用硫酸镁干燥，并真空除去溶剂，得到白色固体标题化合物(519mg)。该物质不需进一步纯化即立即使用。

c) (1 α , 3 β , 4 α)-5-甲基-1-[2-亚甲基-3-(苯甲氧基)-4-[(苯甲氧基)甲基]环戊基]-2,4-(1H, 3H)-嘧啶二酮

在室温和氩气氛下，向步骤(b)产物(500mg, 少于1.15mmol)的无水二氯甲烷(15ml)溶液中加入一部分如实施例1(i)所述制备的锌-四氯化钛-二溴甲烷复合物在四氢呋喃中的浆料(15ml，

约 4.5 mmol)。将黑色反应混合物搅拌 45 分钟，然后倒入剧烈搅拌着的饱和碳酸氢钠 (50 ml) 和乙酸乙酯 (100 ml) 的混合物中。继续剧烈搅拌，直到黑色消失 (约 45 分钟)。分离澄清的无色有机层，并用乙酸乙酯 (50 ml) 洗涤水层两次。合并的有机层用盐水洗涤两次，用硫酸镁干燥，并真空除去溶剂，得到粘稠的泡沫状残余物 (470 mg) 该物质经闪式色谱 (Merck 硅胶-60, 230-400 目, 200 ml) 纯化，用 50% 乙酸乙酯-己烷洗脱，得到白色泡沫状标题化合物 (158 mg)。

d) (1 α , 3 β , 4 α) - 1 - [3-羟基-4-(羟甲基)-2-亚甲基环戊基] - 5-甲基-2, 4(1H, 3H)-嘧啶二酮

在 -78 °C 和氩气氛下，向步骤 (c) 产物 (280 mg, 0.65 mmol) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液中滴加三氯化硼 (1.95 ml, 1 M, 在二氯甲烷中)。在 -78 °C 15 分钟后，滴加甲醇 (0.5 ml) 终止反应，并使所得无色澄清的溶液温热至室温。除去溶剂，并将残余物与甲醇一起蒸馏两次。将残余物溶于水中，用 1 N 氢氧化钠调节 pH 至 7.0 (从约 2)。将此含水悬浮液在 CHP-20P 树脂 (70 ml) 上进行色谱。开始用水洗脱后，继续用 3% 乙腈-水洗脱，得到粗品白色固体 (1 α , 3 β , 4 α) - 1 - [3-羟基-4-(羟甲基)-2-亚甲基-环戊基] - 5-甲基-2, 4(1H, 3H)-嘧啶二酮。该物质与 74 mg 从相似反应得到的粗品 (1 α , 3 β , 4 α) - 1 - [3-羟基-4-(羟甲基)-2-亚甲基-环戊基] - 5-甲基-2, 4(1H, 3H)-嘧啶二酮 [从步骤 (c) 产物 (160 mg, 0.37 mmol) 开始] 合并，并从温热的甲醇-乙腈中重结晶，得到白色粉末状标题化合物 (155 mg)。

质子 NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ: 11.27, (br s, 1H),

7.30 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.23 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.49 (q, J=11.7 Hz 1H);

熔点: 212-213 °C (在 90 °C 高真空下干燥 24 小时)。

将标题化合物的分析样品从温热的乙腈中重结晶, 得到白色晶体, m. p. 213-214 °C (在 90 °C 于高真空下干燥 24 小时)。

C₁₂H₁₆N₂O₄ 的分析:

计算值: C, 57.13; H, 6.39; N, 11.10

实测值: C, 56.91; H, 6.40; N, 11.10。

实施例 4

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

a) 尿嘧啶单四丁基铵盐

在室温向无水二甲基甲酰胺 (14 ml) 中的尿嘧啶 (1 g, 8.93 mmol) 中加入氢氧化四丁基铵水溶液 (2.7 ml, 42% 溶液, 4.32 mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时, 真空除去挥发性物质, 并将残余物与无水二甲基甲酰胺一起蒸发 4 次, 得到白色粉末状标题化合物 (1.97 g)。

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

在二甲基甲酰胺 (60 ml) 中将实施例 1 (e) (3.0 g,

9.7 mmol) 产物和尿嘧啶单四丁基铵盐 (1.8 g, 0.038 mol) 合并, 并加热至 110 °C 48 小时。然后将该混合物冷却至室温, 用水 (100 ml) 稀释, 并用乙酸乙酯 (100 ml) 萃取水层 3 次。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到米色固体。将固体残余物溶于乙酸乙酯-甲醇中, 并预先吸附到 Baker's 硅胶 (60-200 目) 上, 然后将其装上硅胶柱 (Merck 硅胶-60, 230-400 目, 1 升)。用 100% 乙酸乙酯洗脱, 得到油状标题化合物 (2.5 g)。

或者, 还可以通过下述方法制备标题化合物: 在室温氩气氛下, 将氢化锂 (1 mg, 0.125 mmol) 加至实施例 1 (e) 产物 (130 mg, 0.419 mmol) 和尿嘧啶 (141 mg, 1.26 mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (1.95 ml) 中的混合物中。将该混合物在 140 °C 加热 24 小时, 然后真空浓缩, 得到深棕色固体。该物质经闪式色谱 (Merck 硅胶-60, 230-400 目, 100 ml) 纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到油状标题化合物 (78 mg)。

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

在室温, 向步骤 (b) 产物 (1.0 g, 2.4 mmol) 的对二噁烷 (24 ml) 溶液中加入硝酸 (0.5N, 9.48 ml) 和碘 (1.19 g, 4.7 mmol)。在 90 °C 加热该混合物 2 小时, 将反应物冷却至室温并用水稀释。用碳酸氢钠中和反应混合物, 并用二氯甲烷 (15 ml) 萃取 4 次。浓缩合并的有机层, 得到红色残余物, 将其与氯仿-水-甲醇的混合物一起蒸发 4 次, 得到淡黄色固体。该固体残余物经闪式

色谱 (Merck 硅胶-60, 230-400目) 纯化, 用50%乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到黄色泡沫状标题化合物 (1.1g)。

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

在室温和氩气氛下, 向快速搅拌着的1, 1, 1-三乙酸基-1, 1-二氢-benziodoxol-3 (1H)-酮 (0.695g, 1.6mmol) 在二氯甲烷 (3.5ml) 中的悬浮液中加入叔丁醇 (0.05ml; 0.5mmol)。将该混合物在室温保持15分钟, 然后加入步骤(c)产物 (0.50g, 0.91mmol) 的二氯甲烷 (4ml) 溶液。30分钟后, 将该反应物加至搅拌着的盐水 (5ml)、10%硫代硫酸钠水溶液 (5ml) 和饱和碳酸氢钠 (5ml) 的混合物中。在室温搅拌30分钟后, 用乙酸乙酯稀释该混合物, 并用乙酸乙酯萃取水层两次。真空浓缩合并的有机层, 得到不纯的白色固体标题化合物 (0.498g)。

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

将步骤(d)产物经无水甲苯的短途蒸馏共沸干燥, 并将所得残余物溶于二氯甲烷 (3ml) 中。在室温, 向此二氯甲烷溶液中加入如实施例1(i)所述制备的锌-四氯化钛-二溴甲烷复合物在四氢呋喃中的浆料 (8.4ml, 约2.5mmol)。6小时后, 向搅拌着的乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠的混合物中加入该反应物。1小时后, 用乙酸乙酯 (50ml) 萃取水层2次, 并真空浓缩合并的有机层, 得到黄色残余物。该残余物经闪式色谱 (Merck 硅胶-60, 230-400目) 纯化,

用 2% 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到米色固体标题化合物 (0.165g)。

f) (1 α , 3 β , 4 α) - 1 - [3-羟基-4-(羟甲基)-2-亚甲基环戊基] - 5-碘 - 2, 4 (1H, 3H) - 嘧啶二酮

在 -78°C，向搅拌着的步骤 (e) 产物 (0.165g, 0.30mmol) 的二氯甲烷 (6 ml) 溶液中滴加三氯化硼的二氯甲烷溶液 (3 ml, 3.0 mmol)。10 分钟后，将反应混合物从 CO₂ / 丙酮浴上移开 15 分钟，得到均匀的溶液。将所得溶液再冷却至 -78°C，并再搅拌 2 小时。在 0°C 滴加甲醇使反应终止，将其温热至室温，并真空浓缩。将所得残余物与甲醇一起蒸发三次，得到红色油。将该油溶于甲醇中，用水稀释并用 0.1 N 氢氧化钾中和。然后真空除去挥发性物质，并将所得残余物在水中匀浆，经 CHP-20P 树脂色谱纯化，用水洗脱，然后用 2% 甲醇-水洗脱，得到无色固体标题化合物

(58 mg)。质子 NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ : 11.55 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.09-5.18 (m, 3H), 4.86 (s, 1H), 4.43-4.45 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 1.9-2.05 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.48-1.53 (m, 1H);

熔点 (分解): 232°C。

实施例 5

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

a) [1 α (E), 2 β , 3 β , 4 α] - 3 - [1, 2, 3, 4-四氢-1-[2-羟基-3-(苯甲氧基)-4-[(苯甲氧基)-

甲基]环戊基]-2,4-二氧代-5-噁啉基]-2-丙烯酸甲酯

在无水二氯甲烷(17 ml, 脱氧的)中将三乙胺(1.34 ml, 9.61 mmol)、三苯膦(0.15 g, 0.57 mmol)和乙酸钡(II)(0.05 g)合并, 然后加热至70 °C, 得到红色溶液。15分钟后, 加入如实施例4(c)所述制备的(1 α , 2 β , 3 β , 4 α)-1-[2-羟基-3-(苯甲氧基)-4-[(苯甲氧基)-甲基]环戊基]-5-碘-2,4(1H, 3H)-噁啉二酮(1.5 g, 2.74 mmol)的二甲基甲酰胺(10 ml, 脱氧的)溶液, 然后加入丙烯酸甲酯(0.08 ml, 0.65 mmol)。8小时后, 将反应物冷却至室温并真空浓缩, 得到黄色油, 将此残余物与用实施例4(c)产物(2.1 g, 2.39 mmol)开始的相似反应得到的粗产物合并。合并的残余物经闪式色谱(Merck 硅胶-60, 230-400目)纯化, 用2%甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到黄色泡沫状标题化合物(2.1 g)。

b) [1 α (E), 2 β , 3 β , 4 α]-3-[1, 2, 3, 4-四氢-1-[2-羟基-3-(苯甲氧基)-4-[(苯甲氧基)-甲基]环戊基]-2,4-二氧代-5-噁啉基]-2-丙烯酸

在室温, 向步骤(a)产物(1.62 g, 3.26 mmol)的四氢呋喃(23 ml)溶液中加入2 N氢氧化钾(16.3 ml)。在室温搅拌该反应物6小时, 然后加入第二份2 N氢氧化钾(4 ml)。1小时后, 将反应混合物冷却到0 °C, 并用3 N HCl将pH调至2。然后用乙酸乙酯稀释该溶液, 并用乙酸乙酯萃取水层3次。合并的有机层用硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到橙色固体标题化合物(1.6 g)。不需进一步纯化即使用该物质。

c) [1 α (E), 2 β , 3 β , 4 α]-5-(2-溴乙烯基)-

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

在室温，向步骤 (b) 产物 (1 . 6 g, 3 . 2 6 mmol, 与二甲基甲酰胺共沸蒸馏干燥) 和碳酸氢钾 (1 . 0 5 g, 1 0 . 4 3 mmol) 在二甲基甲酰胺 (1 8 ml) 中的混合物中加入 0 . 5 M N - 溴琥珀酰亚胺的二甲基甲酰胺 (6 . 1 ml, 3 . 0 5 mmol) 溶液，2 小时后，真空浓缩反应混合物，将其溶于二氯甲烷中，并用稀硫代硫酸钠、0 . 1 N 碳酸氢钾和水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩，得到黄色油。该油经闪式色谱 (Merck 硅胶 - 6 0, 2 3 0 - 4 0 0 目) 纯化，用 1 % 乙醇 - 二氯甲烷洗脱，然后用 2 % 乙醇 - 二氯甲烷洗脱，得到米色固体标题化合物 (0 . 7 5 g)。

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

在室温，向搅拌着的 1, 1, 1 - 三乙酰基 - 1, 1 - 二氢 - 1, 2 - benziodoxol - 3 (1 H) - 酮 (0 . 5 9 g, 1 . 3 8 mmol) 在二氯甲烷 (3 ml) 中的悬浮液中加入叔丁醇 (0 . 0 4 3 ml)。1 5 分钟后，加入步骤 (c) 产物 (0 . 4 0 g, 0 . 7 7 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液。再过 2 小时后，将反应物加至剧烈搅拌着的盐水 (1 0 ml)、1 0 % 硫代硫酸钠 (1 0 ml) 和饱和碳酸氢钠 (1 0 ml) 的混合物中，1 小时后，用乙酸乙酯稀释反应物，并用乙酸乙酯萃取水层两次。真空浓缩合并的有机层，得到白色固体粗品标题化合物。将该残余物与用步骤 (c) 产物 (0 . 3 4 8 g, 0 . 6 6 mmol) 开始的相似反应的粗品标题化合物合并。将合并的残余物再溶于二氯甲

烷中，并加至剧烈搅拌着的盐水（20 ml）、10%硫代硫酸钠（20 ml）和饱和碳酸氢钠（20 ml）的混合物中。1小时后，用乙酸乙酯稀释反应物，并用乙酸乙酯萃取水层3次。真空浓缩合并的有机层，得到0.75 g黄色固体粗品标题化合物。不需进一步纯化即使用该物质。

e) [1 α (E), 3 β , 4 α]-5-(2-溴乙烯基)-1-[2-亚甲基-3-(苯甲氧基)-4-[(苯甲氧基)-甲基]环戊基]-2, 4(1H, 3H)-嘧啶二酮

在室温和氩气氛下，向步骤（d）产物（约0.75g，约1.43mmol）的二氯甲烷（14 ml）溶液中加入如实施例1（i）所述制备的锌-四氯化钛-二溴甲烷复合物在四氢呋喃（18 ml，约5.5 mmol）中的浆料。45分钟后，向该反应物中加入第二份锌-四氯化钛-二溴甲烷复合物（9 ml，约2.79 mmol），并将该混合物于室温再搅拌1小时，然后在-40℃贮存过夜。将反应混合物温热至室温后，加入第三份锌-四氯化钛-二溴甲烷复合物（9 ml，约2.79 mmol；总共36 ml，约11.1 mmol）。1小时后，将反应混合物加至快速搅拌着的乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液中。在室温搅拌该混合物1小时，然后用乙酸乙酯稀释。用乙酸乙酯萃取水层3次，将合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤，并真空浓缩，得到无色油，所得残余物经闪式色谱（Merck 硅胶-60，230-400目）纯化，用10%乙酸乙酯-二氯甲烷洗脱，得到无色泡沫（0.168 g）。该物质经闪式色谱（Merck 硅胶-60，230-400目）进一步纯化，用10%乙酸乙酯-二氯甲烷洗脱，得到纯的无色泡沫状标题化合物（0.1 g）。

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

在 -78°C 和氩气氛下, 向搅拌着的步骤 (e) 产物 (0.10g, 0.19mmol) 的二氯甲烷 (3.5ml) 溶液中滴加三氟化硼 (1.9ml, 1M 二氯甲烷溶液)。10 分钟后, 将该溶液温热至室温, 直到形成均匀的溶液 (约 15 分钟), 然后再冷却至 -78°C 。再过 1.5 小时后, 在 0°C 滴加甲醇使反应混合物骤冷。真空除去挥发性物质, 并将橙色油状残余物与甲醇一起蒸发三次, 将所得残余物溶于水中并用氢氧化钾中和, 然后浓缩成浆。将此浆料装 CHP - 20P 树脂柱, 开始用水洗脱, 然后用乙腈 - 水 (1, 3, 5, 7, 9, 15, 20, 30, 然后 40% 乙腈) 梯度洗脱, 得到无色固体标题化合物 (0.024g)。质子 NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.50 (br s, 1H), 7.20 (d, $J=13.6\text{Hz}$, $\text{DMSO}-d_6$) : δ : 11.50 (br s, 1H), 7.20 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 5.14-5.23 (m, 2H), 5.12 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 3.6-3.65 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H); 熔点 (分解): 190°C 。

实施例 6

在离体细胞培养中病毒感染的治疗

在细胞培养体系中进行分析, 以测定有效防止几类病毒感染的化合物浓度。按下面的描述进行分析, 结果示于表 1 中。

缩写:

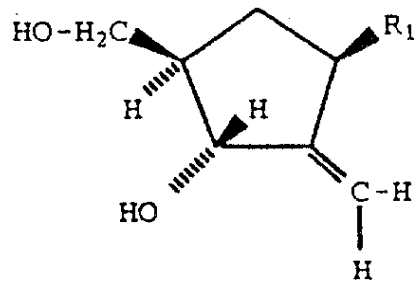
HSV - 1 (单纯性疱疹病毒 1 型, Schooler 株), HSV - 2

(单纯性疱疹病毒 2 型, 186 株), VZV (水痘带状疱疹病毒, ELLEN 株), HCMV (人巨细胞病毒, AD169 株)。

细胞培养测定:

HSV-1、HSV-2、HCMV 和 VZV 抗病毒测定: 将病毒吸附于 6 孔培养板 (Costar, Cambridge, MA) 的 WI-38 细胞培养单层上 1 小时, 然后加入含倍数稀释的试验化合物的维持培养基。在 37℃ 培养 HSV-1 和 HSV-2 4 天后, 培养 HCMV 和 VZV 5-7 天后, 固定并染色各单层, 评价菌斑发展的抑制作用。从与病毒对照组比至少减少 50% 菌斑的药物浓度测定 ID₅₀ 值。

表 1



对下列病毒的 I D₅₀ (μM)

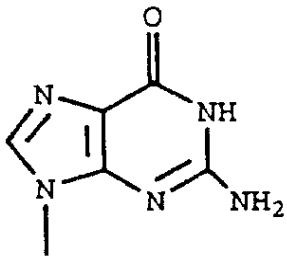
R1

HSV-1

HSV-2

VZV

HCMV

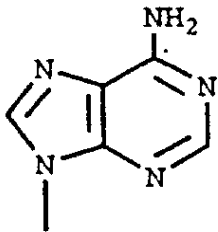


4-7¹

7-18¹

7-18¹

7¹

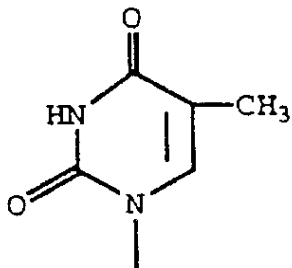


383²

383²

>38²

>38²

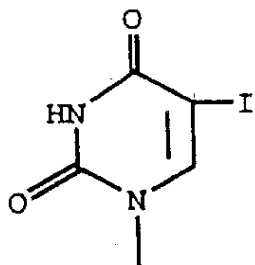


100-200³

>396³

40³

>396³

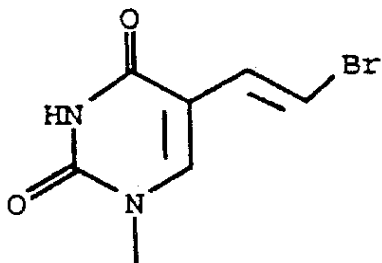


>275

>275

275

28-275⁴



291⁵

>291⁵

1.5-3

ND⁶

- ¹ 在 3 6 1 μ M 和分析条件下对各细胞单层有明显毒性。
² 在 3 8 3 μ M 和分析条件下对各细胞单层有明显毒性。
³ 在 3 9 6 μ M 和分析条件下对各细胞单层有明显毒性。
⁴ 在 2 7 5 μ M 和分析条件下对各细胞单层有明显毒性。
⁵ 在 2 9 1 μ M 和分析条件下对各细胞单层有明显毒性。
⁶ 未测定。