

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580046026.9

[51] Int. Cl.

C07D 239/54 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61P 31/08 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 1 月 2 日

[11] 公开号 CN 101098860A

[22] 申请日 2005.11.4

[21] 申请号 200580046026.9

[30] 优先权

[32] 2004.11.5 [33] EP [31] 04292629.5

[86] 国际申请 PCT/EP2005/012346 2005.11.4

[87] 国际公布 WO2006/048336 英 2006.5.11

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.5

[71] 申请人 巴斯德研究院

地址 法国巴黎

共同申请人 国家健康与医学研究院

国立科学研究中心

[72] 发明人 H·米尼耶-莱曼 D·古盖

G·拉贝斯 S·波谢

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 9 页 说明书 29 页 按照条约第 19 条的修改 9 页

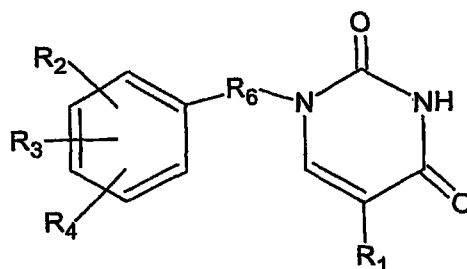
[54] 发明名称

芳基嘧啶基化合物、含有它们的药物组合物及其作为抗微生物剂的应用

[57] 摘要

符合通式(I)的被取代的芳基嘧啶基化合物及其在制备用于预防和/或治疗由分支杆菌引起的病理的药物中的应用。

1、符合通式 (I) 的分子及其药物学可接受的盐：



(I)

其中：

- R_1 选自以下组中： CH_3 、 $-\text{CF}_3$ 、卤素原子、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ ，
- R_2 、 R_3 、 R_4 相同或不同，选自以下组中：
 - H、卤素原子，
 - $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基，其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断，
 - $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{COR}_5$ 、 $-\text{OR}_5$ ，
 - 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基或取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基，其中该取代基选自以下组中： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{COR}_5$ 、 $-\text{OR}_5$ 、卤素原子，其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断；
- R_5 选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；
- R_6 选自： $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 亚烯基、羰基($=\text{C}=\text{O}$)、 $-(\text{CF}_2)_n-$ ；
- n 为选自 1、2、3 的整数，

以下情况除外：

$R_1 = -\text{CH}_3$ 、 $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ 且 $R_6 = -\text{CH}_2-$

$R_1 = -\text{CF}_3$ 、 $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ 且 $R_6 = -\text{CH}_2-$

$R_1 = -\text{CH}_3$ 、 $R_2 = R_3 = \text{H}$ 、 $R_4 = -\text{OCH}_3$ （对位）且 $R_6 = -\text{CH}_2-$

$R_1 = -\text{CH}_3$ 、 $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ （邻位，对位）、 $R_4 = \text{H}$ 且 $R_6 = -\text{CH}_2-$

$R_1 = -CH_3$ 、 $R_2 = CH_3$ （邻位）、 $R_3 = R_4 = H$ 且 $R_6 = -CH_2-$

$R_1 = -CH_3$ 、 $R_2 = R_3 = R_4 = H$ 且 $R_6 = -CO-$

$R_1 = -CH_3$ 、 $R_2 = OH$ （间位）、 $R_3 = R_4 = H$ 且 $R_6 = -CH_2-$

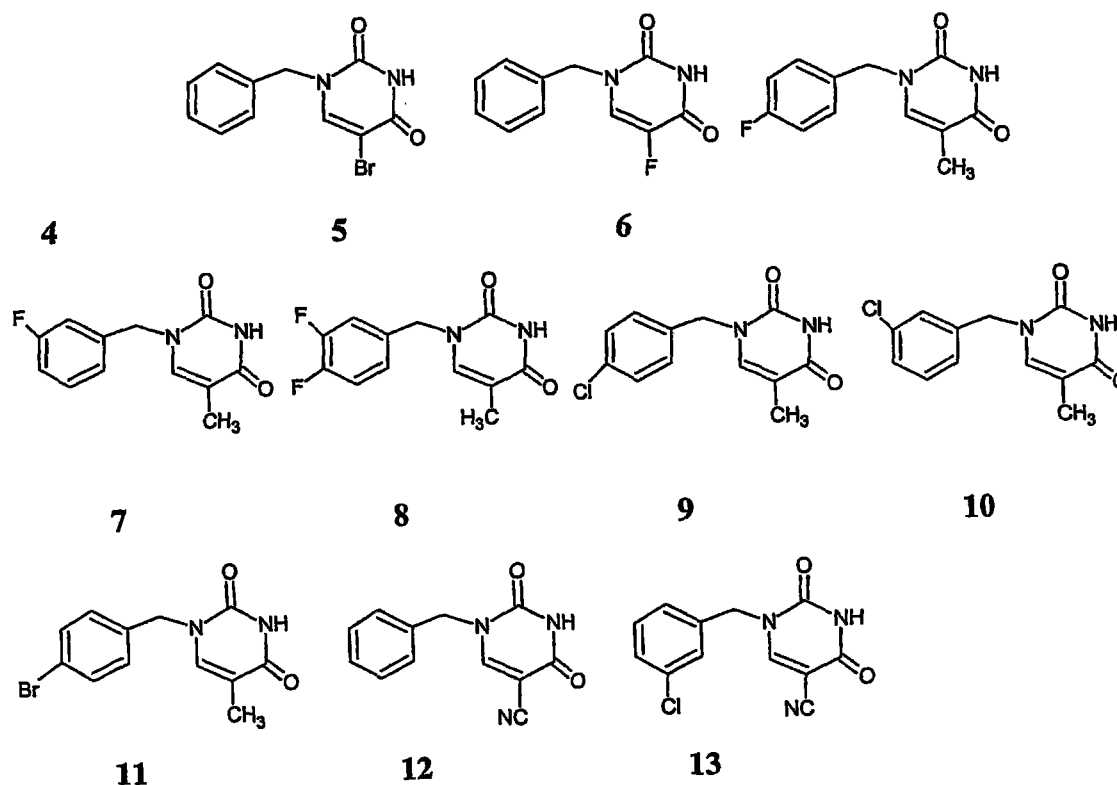
$R_2 = R_3 = R_4 = H$ 、 $R_6 = -CH_2-$ 且 $R_1 = Cl$ 、 I 或 Br 。

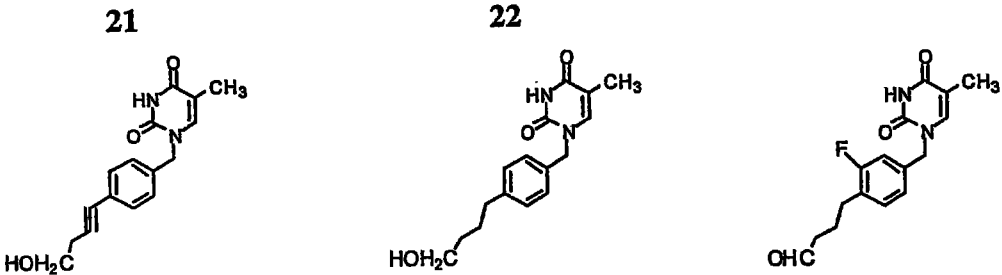
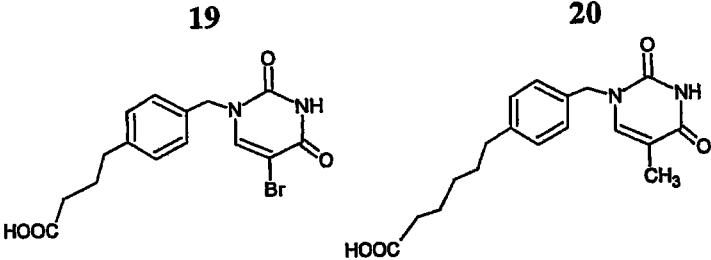
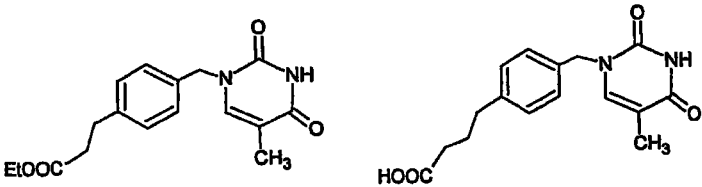
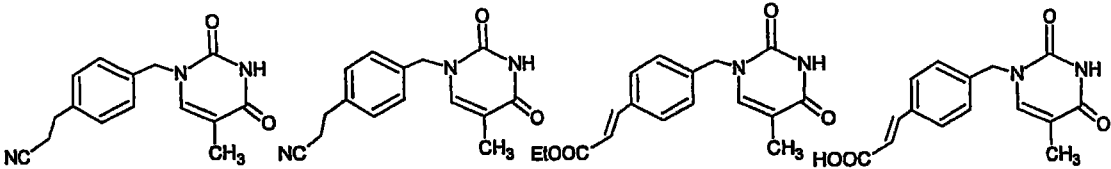
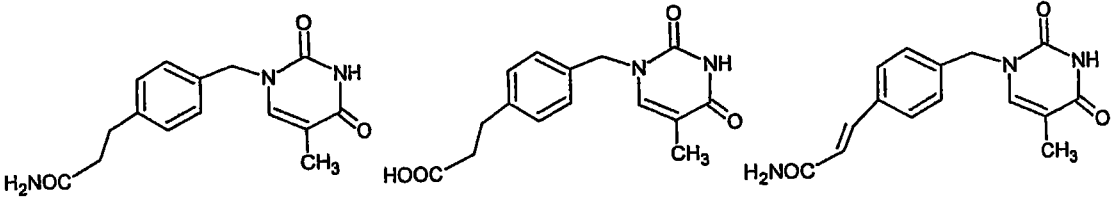
2、如权利要求 1 的分子，其中满足以下一个或多个条件：

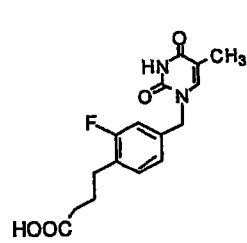
- R_6 为 $-CH_2-$ ；
- R_1 选自 $-CH_3$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ ；
- 在 R_2 、 R_3 、 R_4 中至少一个基团为 H 。

3、如前述权利要求中任意一项所述的分子，其中， $R_2 = R_3 = H$ ， R_4 在苯环上处于对位并且 R_4 选自取代的 C_1-C_6 烷基或取代的 C_2-C_6 烯基，其中所述取代基为 $-COOH$ ，并可能包含杂原子桥，所述的杂原子选自：N、S、O、Se。

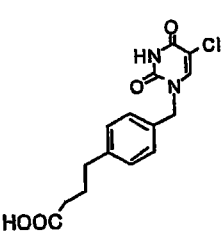
4、如前述权利要求中任意一项所述的分子，其选自以下组中：



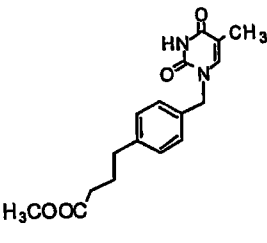




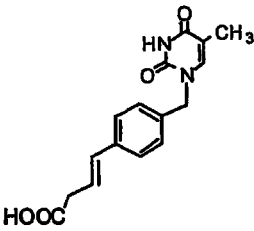
65



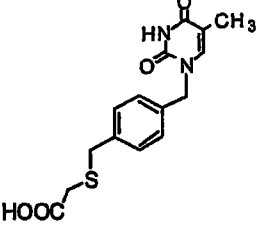
39



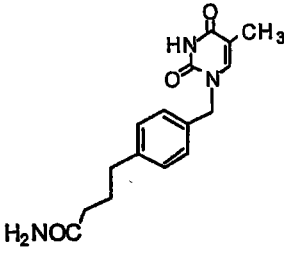
40a



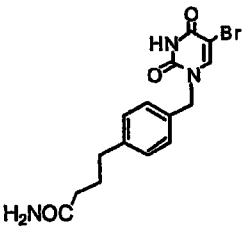
28



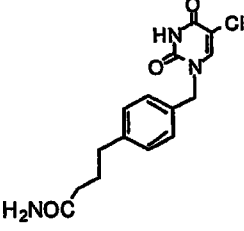
63



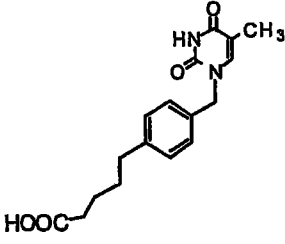
40b



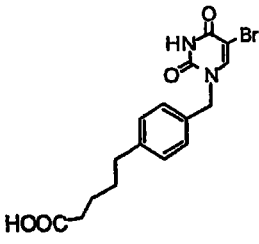
42



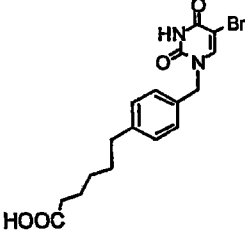
43



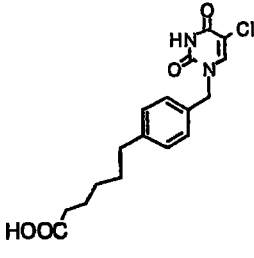
45



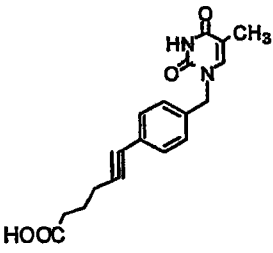
48



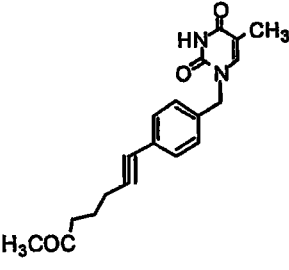
58



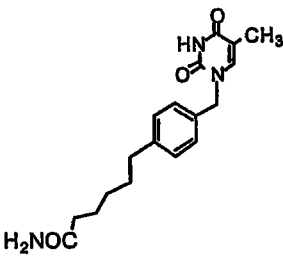
59



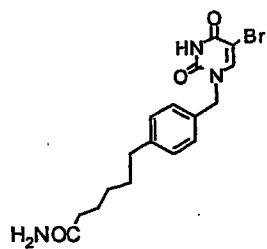
51



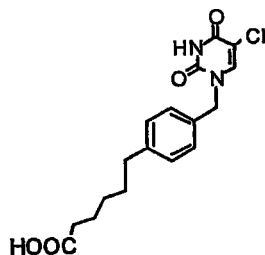
52



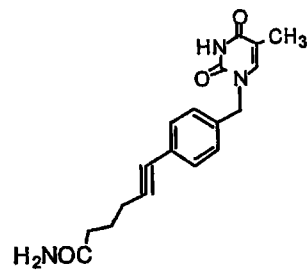
54



61

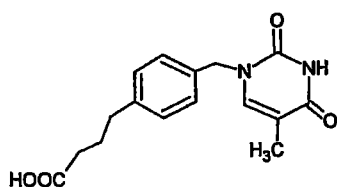


62

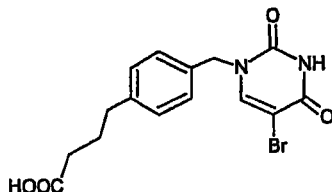


53

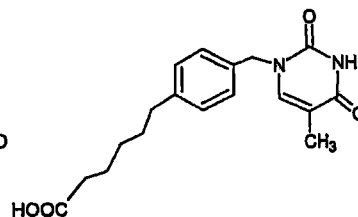
5、如权利要求 1—4 中任意一项所述的分子，其选自以下组中：



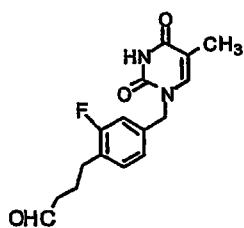
20



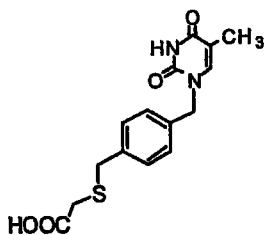
21



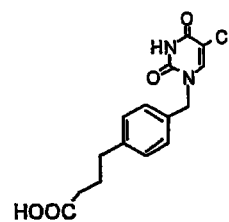
22



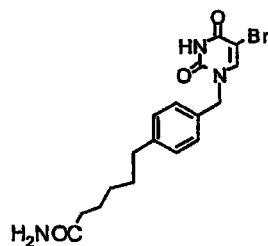
64



63

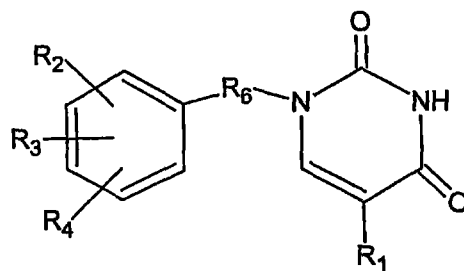


39



61

6、一种药物组合物，其包含在药理学可接受的载体中的至少一种通式 (I) 的化合物或其药理学可接受的盐：



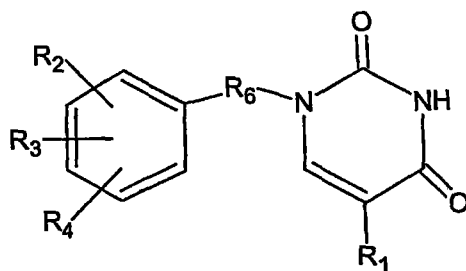
(I)

其中:

- R₁ 选自以下组中: CH₃、-CF₃、卤素原子、-NH₂、-COOH、-CONH₂,
- R₂、R₃、R₄ 相同或不同, 选自以下组中:
 - H、卤素原子,
 - C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基, 其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断,
 - -OH、-NH₂、-CHO、-COOH、-SO₄H、-CONH₂、-CN、-COOR₅、-COR₅、-OR₅,
 - 取代的 C₁-C₈ 烷基、取代的 C₂-C₈ 烯基、或取代的 C₂-C₈ 炔基, 其中该取代基选自以下组中: -OH、-NH₂、-CHO、-COOH、-SO₄H、-CONH₂、-CN、-COOR₅、-COR₅、-OR₅、卤素原子, 其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断;
- R₅ 选自 C₁-C₆ 烷基;
- R₆ 选自: C₁-C₄ 亚烷基、C₂-C₄ 亚烯基、羰基(=C=O)、-(CF₂)_n;
- n 为选自 1、2、3 的整数。

7、一种药物组合物, 其包含在药理学可接受的载体中的至少一种如权利要求 2—5 中任意一项所述的通式 (I) 的化合物。

8、通式 (I) 的分子或其药理学可接受的盐在制备用于预防和 / 或治疗由分支杆菌引起的病理的药物中的应用



(I)

其中：

- R₁ 选自以下组中：CH₃、-CF₃、卤素原子、-NH₂、-COOH、-CONH₂，
- R₂、R₃、R₄ 相同或不同，选自以下组中：
 - H、卤素原子，
 - C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基，其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断，
 - -OH、-NH₂、-CHO、-COOH、-SO₄H、-CONH₂、-CN、-COOR₅、-COR₅、-OR₅，
 - 取代的 C₁-C₈ 烷基、取代的 C₂-C₈ 烯基、或取代的 C₂-C₈ 炔基，其中该取代基选自以下组中：-OH、-NH₂、-CHO、-COOH、-SO₄H、-CONH₂、-CN、-COOR₅、-COR₅、-OR₅、卤素原子，其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断；
- R₅ 选自 C₁-C₆ 烷基；
- R₆ 选自：C₁-C₄ 亚烷基、C₂-C₄ 亚烯基、羰基(=C=O)、-(CF₂)_n-；
- n 为选自 1、2、3 的整数。

9、如权利要求 8 的应用，其用于预防和 / 或治疗结核病。

10、如权利要求 8 的中应用，其用于预防和 / 或治疗麻疯病。

11、如前述权利要求中任意一项所述的应用，其中所包含的活性成分的每日剂量为 0.1 至 500mg/kg。

12、如权利要求 1—5 中任意一项所述的通式 (I) 的分子在体外作为分枝杆菌

TMPK 的抑制剂的应用。

13、如权利要求 12 的应用，其在体外作为结核杆菌 TMPK 的抑制剂。

14、如权利要求 8—13 任意一项所述的应用，其中通式 (I) 的分子选自对应于权利要求 2—5 中任意一项所述的分子。

15、权利要求 1—5 中任意一项所述的符合通式 (I) 的分子的制备方法，其特征在于：

- 通式 (II) 的卤代芳基与通式 (III) 的胸腺嘧啶或胸腺嘧啶衍生物或尿嘧啶或尿嘧啶衍生物反应生成缩合物 (IV)，

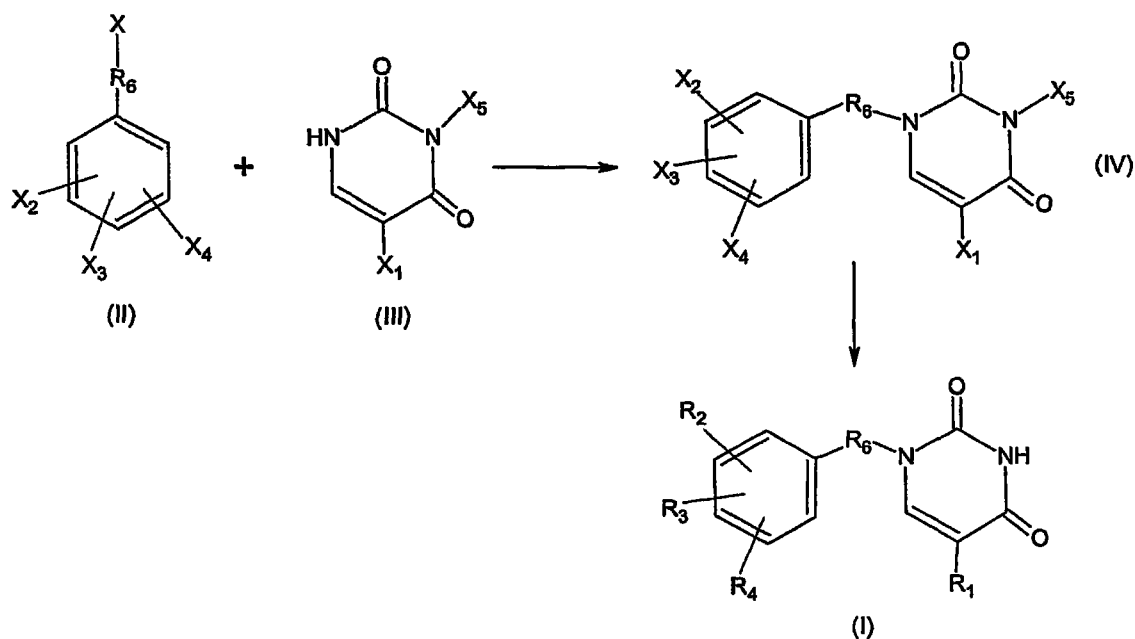
其中：X 代表卤素原子，优选为 Br；

X_2 、 X_3 、 X_4 分别选自 R_2 、 R_3 、 R_4 以及可以通过一步或多步反应转化为 R_2 、 R_3 和 R_4 的官能团，

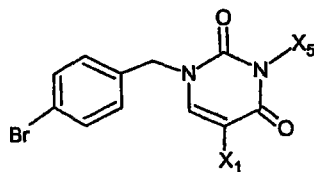
X_1 选自 R_1 以及可以通过一步或多步反应转化为 R_1 的官能团，

X_5 选自 H 和苄基 (Bzl)；

- 在第二步反应中，如果必要，将 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 分别转化为 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 H，以生成通式 (I) 的分子



16、符合通式 (V) 的分子:



(V)

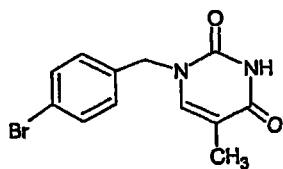
其中 X_1 选自 R_1 和可以通过一步或多步反应转化为 R_1 的官能团,

R_1 选自以下组中: CH_3 、 $-CF_3$ 、卤素原子、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$,

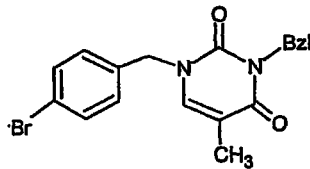
且

X_5 选自 H 和苄基 (Bzl)。

17、如权利要求 16 的分子, 其特征在于其对应于式 **11** 或式 **11bis**:



11



11bis

。

芳基嘧啶基化合物、含有它们的药物组合物 及其作为抗微生物剂的应用

技术领域

本发明涉及某些取代的芳基嘧啶基化合物及其合成方法。本发明还涉及含有它们的药物组合物及其作为抗微生物剂的应用，尤其是在预防或治疗与分支杆菌有关的病理中的应用。

本发明特别涉及这些分子在预防或治疗由分支杆菌引起的结核病和其他疾病中的应用。

背景技术

结核病的发病率在过去二十年间持续增长并且如今是世界上传染病中死亡率的首要因素，每年有多于两百万的人死于该病。结核杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. tuberculosis*) 是与人类有关的主要微生物因素。结核病主要通过空气中气溶胶化分泌物来传播。其致病性的特殊方面在于它可以保持静止而在数十年后变得活跃。发生结核病的最重要的危险因素之一是人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染。活动性结核病的常用治疗法包括四种药物 (异烟肼、利福平、吡嗪酰胺及乙胺丁醇)，用药至少六个月。很大比例的患者无法完成治疗，尤其是在发展中国家，这已导致耐药性结核杆菌 (*M. tuberculosis*) 菌株的出现。

因此需要一种可有效对抗结核杆菌 (*M. tuberculosis*) 的新的分子。

就此而言，一种核苷代谢必需的酶胸苷单磷酸激酶 (TMPK) 是令人感兴趣的靶点。

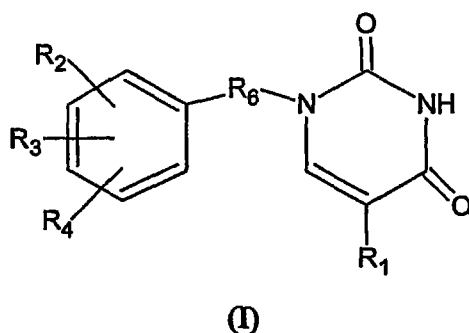
TMPK (E.C.2.7.4.9, ATP:TMP 磷酸转移酶) 属于一大类核苷单磷酸激酶 (NMPK) 超家族。它利用 ATP 作为优选的磷酸基供体催化胸苷单磷酸 (TMP) 磷酸化为胸苷二磷酸 (TDP)。它位于胸苷三磷酸 (TTP) 代谢的从新 (*de novo*) 和补救路径的交叉点并且是用于其合成的最后的特异性酶。这些特点使 TMPK 成为设计新型抗生素药物的好靶点。

作用于结核杆菌 (*M. tuberculosis*) 的 TMPK 的嘌呤和嘧啶核苷类似物已经由 S. Pochet 等在 Chem. Bio. Chem. 2003, 4, 742-747 中公开。

然而始终需要生物活性更强、特异性更好、生物利用度提高的分子以及易于合成从而可以实现工业化规模生产的分子。

发明内容

本发明的目的是符合（responding to）通式（I）的分子及其药理学可接受的盐：



其中：

- R₁ 选自以下组中：CH₃、-CF₃、卤素原子、-NH₂、-COOH、-CONH₂，
- R₂、R₃、R₄ 相同或不同，选自以下组中：
 - H、卤素原子，
 - C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基，其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断，所述的杂原子优选自：N、S、O、Se，
 - -OH、-NH₂、-CHO、-COOH、-SO₄H、-CONH₂、-CN、-COOR₅、-COR₅、-OR₅，
 - 取代的 C₁-C₈ 烷基、取代的 C₂-C₈ 烯基、或取代的 C₂-C₈ 炔基，其中该取代基选自以下组中：-OH、-NH₂、-CHO、-COOH、-SO₄H、-CONH₂、-CN、-COOR₅、-COR₅、-OR₅、卤素原子，其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断，所述的杂原子优选自：N、S、O、Se；
- R₅ 选自 C₁-C₆ 烷基；
- R₆ 选自：C₁-C₄ 亚烷基、C₂-C₄ 亚烯基、羰基(=C=O)、-(CF₂)_n-
- n 为选自 1、2、3 的整数。

烷基为直链、支链或环状碳氢基团（hydrogeno carbon radical）。

烯基为含有至少一个双键的直链、支链或环状烃基。

炔基为含有至少一个三键的直链、支链或环状烃基。

卤素选自 Cl、F、Br、I。

当烷基、烯基或炔基链被杂原子间断时, 该杂原子可以为二价或三价。在后一种情况下, 该杂原子可以被烷基、烯基或炔基取代, 这些取代基本身可以被下列官能团之一所取代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{COR}_5$ 、 $-\text{OR}_5$ 或卤素原子。

优选地, 符合通式 (I) 的分子满足以下一个或多个条件:

- R_6 为 $-\text{CH}_2-$;
- R_1 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$;
- 在 R_2 、 R_3 、 R_4 中至少一个基团为 H 。

更优选地, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ 。

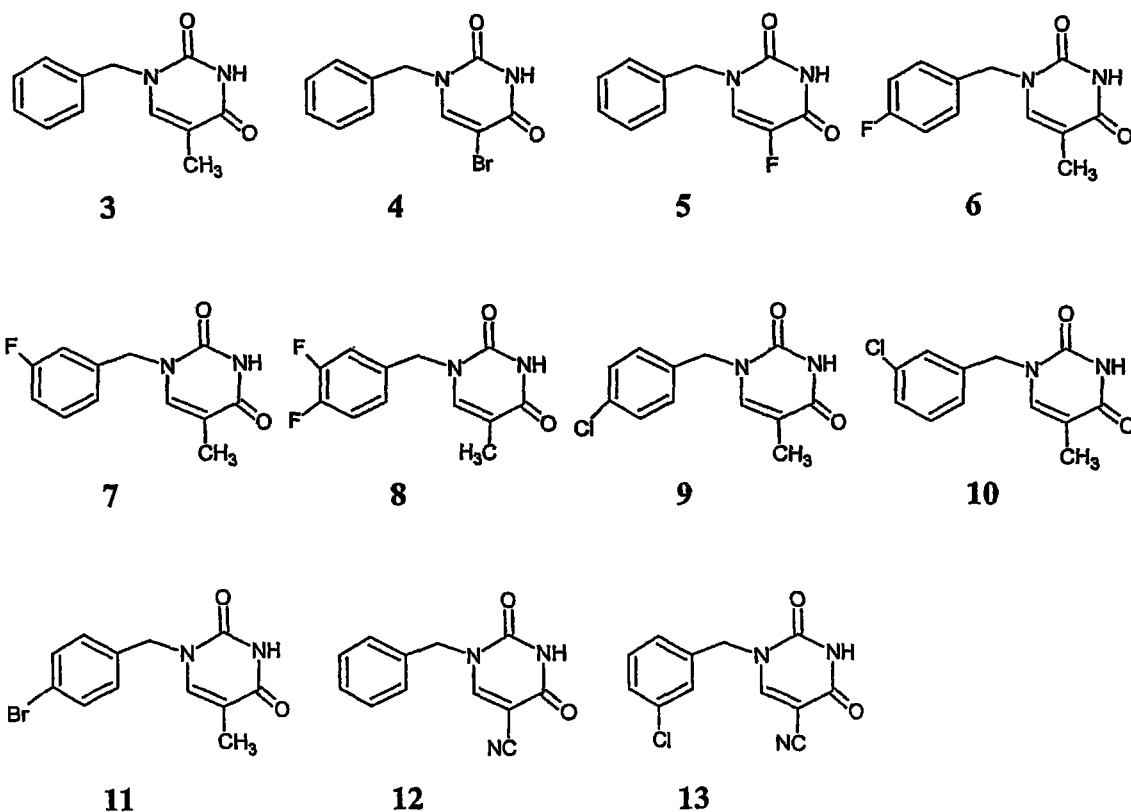
有利地, R_4 在苯环上处于对位。

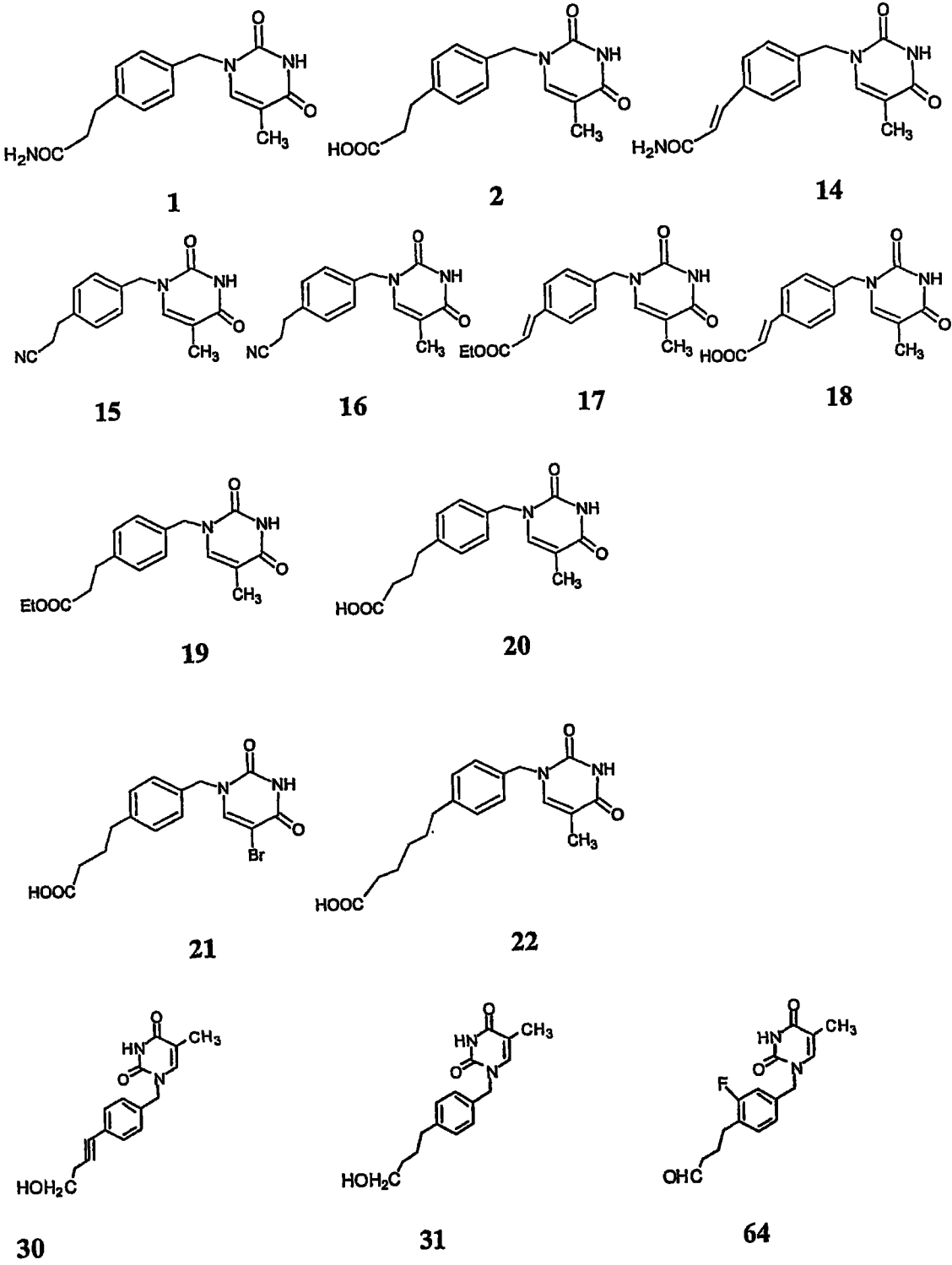
在优选的形式中, R_4 选自取代的 C_1 - C_6 烷基或取代的 C_2 - C_6 烯基, 其中所述取代基为 $-\text{COOH}$, 并可能包含杂原子桥, 所述的杂原子选自: N 、 S 、 O 、 Se 。

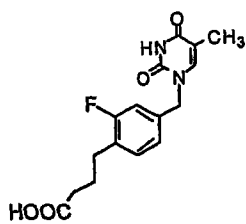
甚至更优选地, R_4 选自被一个 $-\text{COOH}$ 取代的 C_2 - C_4 烷基或被硫桥间断的 C_1 - C_8 烷基。

有利地, R_4 为 4-基-正丁酸。

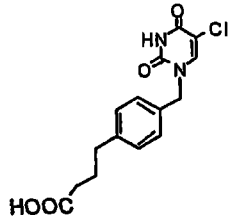
适宜的分子如以下化学式所示:



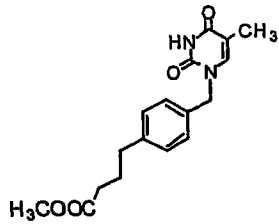




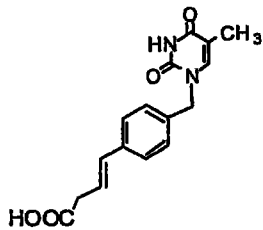
65



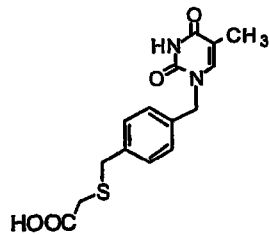
39



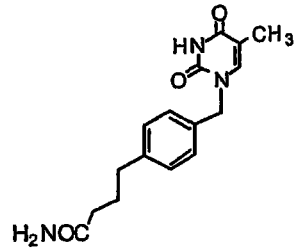
40a



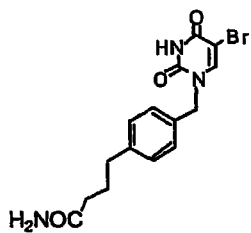
28



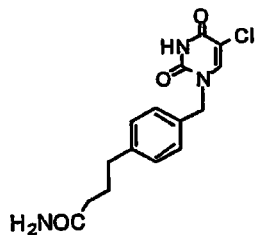
63



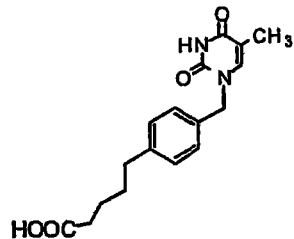
40b



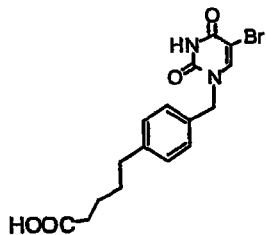
42



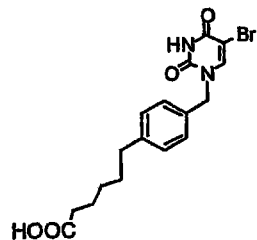
43



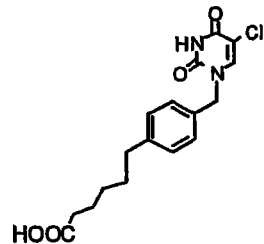
45



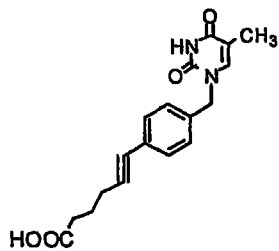
48



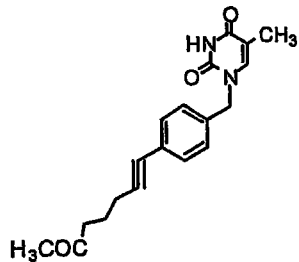
58



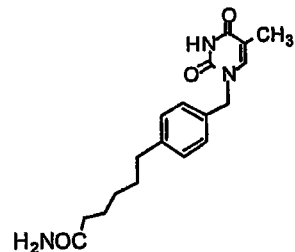
59



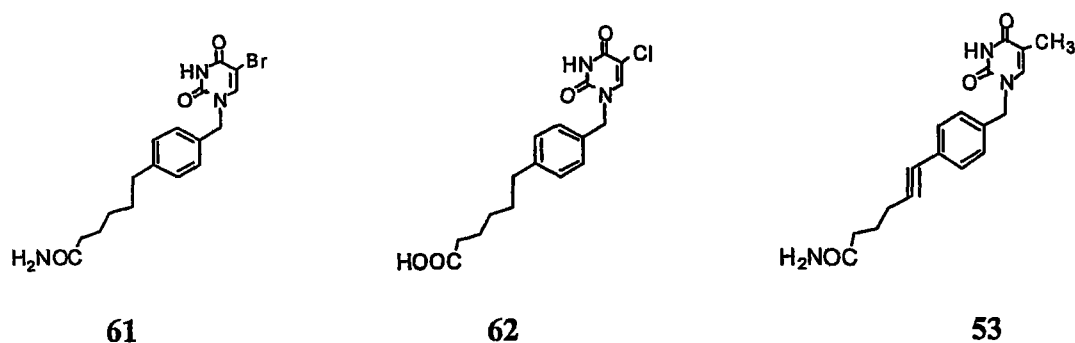
51



52



54



已证实上述分子能够抑制结核杆菌 *TMPK*，因此它们可以用于制备用于预防和/或治疗结核病的药物。必须得说，这些分子在体外具有抑制结核杆菌 *TMPK* 的能力，根据所涉及的分子不同，其 K_i 值不一样。然而，该抑制活性存在并允许存在在体内抑制结核杆菌 *TMPK* 的希望。优选的分子是那些其 K_i 低于或等于 $40\mu\text{M}$ 的分子，甚至更优选为低于或等于 $30\mu\text{M}$ 的分子。以上所述分子 20、21、22、39、61、63 和 64 由于其作为结核杆菌 *TMPK* 抑制剂的活性因而是优选的分子。

本发明的分子也可在体外用作结核杆菌 *TMPK*，尤其是结核杆菌 *TMPK* 的抑制剂，例如用于生物测试。

此外，这些分子也可以用于制备用于预防或治疗由分支杆菌引起的包括麻风病 (*M. leprae*) 在内的其他病理的药物。

本发明的化合物具有对人类 *TMPK* 的亲合力比对结核杆菌 *TMPK* 的亲合力低的优势。因此，在治疗剂量下给药的基于这些化合物的药物的副作用将被限制。

本发明包括药物组合物，所述药物组合物包含在药物学可接受的载体中的至少一种通式 (I) 的化合物。给药途径包括口服、含服、鼻内、眼部、静脉内、肌肉内、透皮、非胃肠道和直肠途径。优选地，当所治疗的疾病是结核病时，本发明的药物组合物是通过口服或鼻内途径以片剂、丸剂、糖锭剂、胶囊、凝胶、混悬液、糖浆的形式给药。它可以分布在气雾剂中或者作为用于吸入的溶液或其他任意易于挥发从而可快速对肺给药的形式来给药。

该药物组合物的用量和剂量将根据患者的体重、年龄和症状以及分子的抑制活性而定。所含的活性成分的日剂量介于 0.1 至 500mg/kg 之间。

药物学可接受的盐包括 (I) 的酸官能团与有机或无机碱的盐以及 (I) 的胺官能团与有机或矿物酸的盐。

酸加成盐包括：乙酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、苹果酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、盐酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、甲

酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、氢碘酸盐。

碱加成盐包括：钠、钾和锂盐；钙、钡和镁盐；铵、亚铁、铁、锌、锰、铝、镁盐；三甲胺、三乙胺、三正丙胺、二环己胺、三乙醇胺、精氨酸、赖氨酸、组氨酸、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、嘌呤、嘧啶、吡啶、咖啡因、普鲁卡因盐。

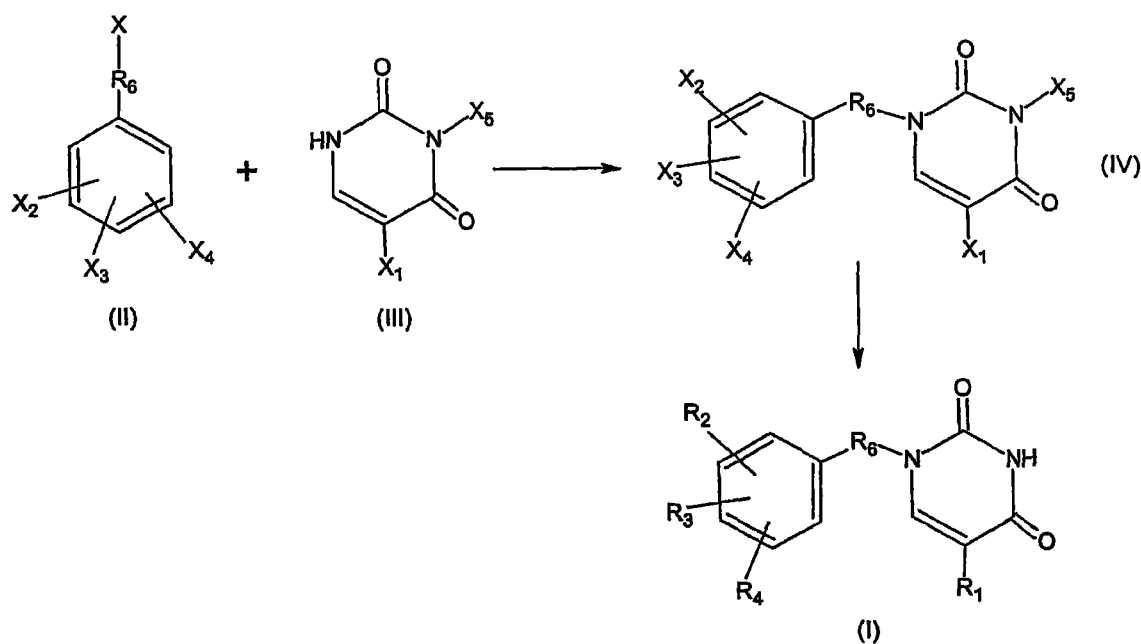
药理学可接受的载体可以非限制的方式包括一种或若干种下列化合物：填充剂如糖、淀粉、明胶、树脂、纤维素衍生物（甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素）、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、褐藻酸、滑石、聚乙二醇、药理学可接受的色素和染料、稳定剂、油、液体石蜡、乙醇、甘油酯。

具体实施方式

分子的制备

本发明的另一目的是通式 (I) 的分子的合成方法。

该方法可以由以下路线 1 描述：



路线 1

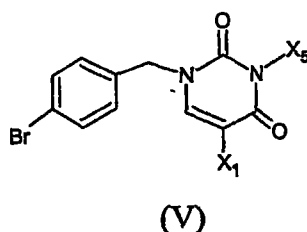
根据本发明的方法，通式 (II) 的卤代芳基与通式 (III) 的胸腺嘧啶或胸腺嘧啶衍生物或尿嘧啶 (uracyle) 或尿嘧啶衍生物反应生成缩合物 (IV)。在通式 (II) 中：X 代表卤素原子，优选为 Br；X₂、X₃、X₄ 分别选自 R₂、R₃、R₄ 及其化学前体。在通式 (III) 和通式 (IV) 中，X₁ 选自 R₁ 及其化学前体，X₅ 选自 H 和苄基 (Bzl)。

化学前体 (X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4) 是指可以通过一步或多步反应转化为所需官能团 (R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4) 的官能团。

例如, 如果 R_1 为 H 或卤素, 那么 X_1 分别为 H 或所述的卤素, 但是如果 R_1 为 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, 那么 X_1 可以为 $-\text{CH}_2-\text{COOBzl}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{Br}$, 从而, 胸腺嘧啶环的烷基化反应可以在没有任何副反应的情况下发生。

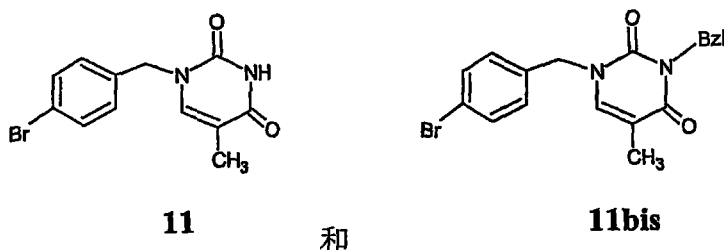
在第二步反应中, 如果必要, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 分别转化为 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 H, 从而生成通式 (I) 的分子。

根据本发明最适宜的变量, $R_2=R_3=\text{H}$ 且 $R_6=\text{CH}_2$ 。那么对于合成通式 (I) 的分子的关键中间体为:



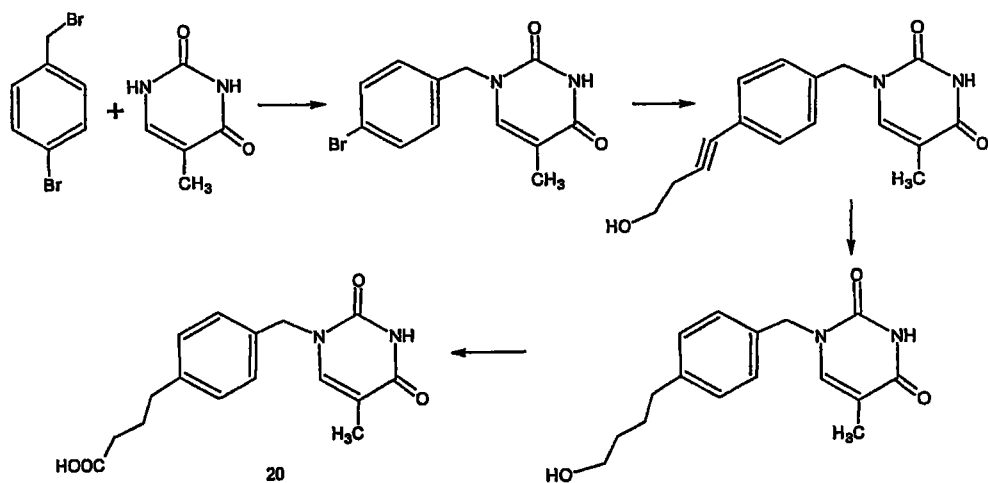
其中 X_1 和 X_5 具有如上所解释的相同定义。

特别是在 R_1 为 CH_3 的情况下, 制备通式 (I) 的其他分子最适宜的中间体分子 (V) 为:

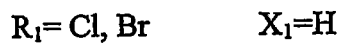
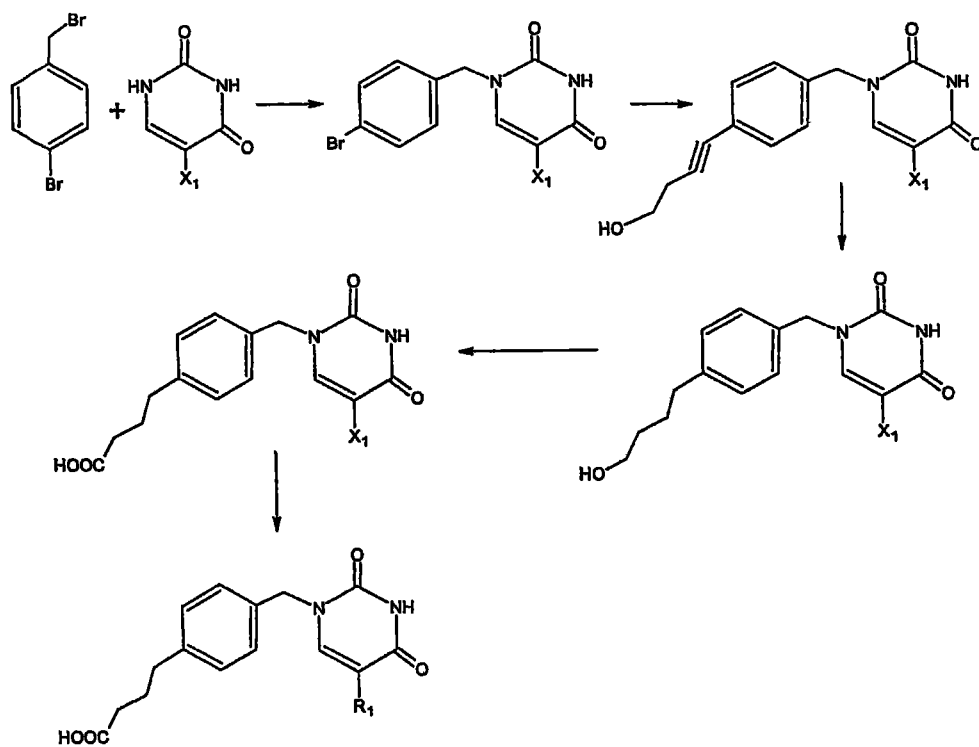


通式 (V) 的化合物, 特别是化合物 **11** 和 **11bis** 在符合通式 (I) 的分子的制备中的应用是本发明的另一个目的。

上述策略在实施例和下面的路线 2 和 3 中进行阐明。

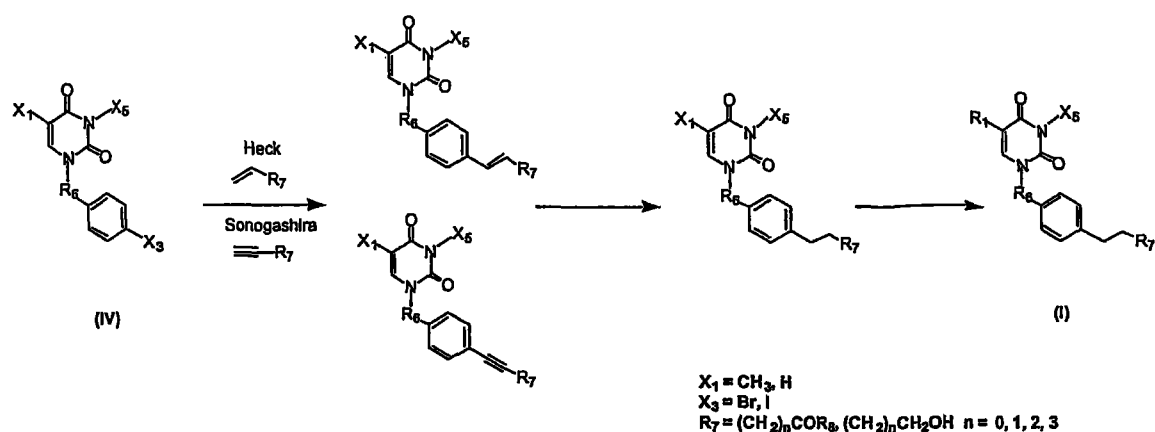


路线 2



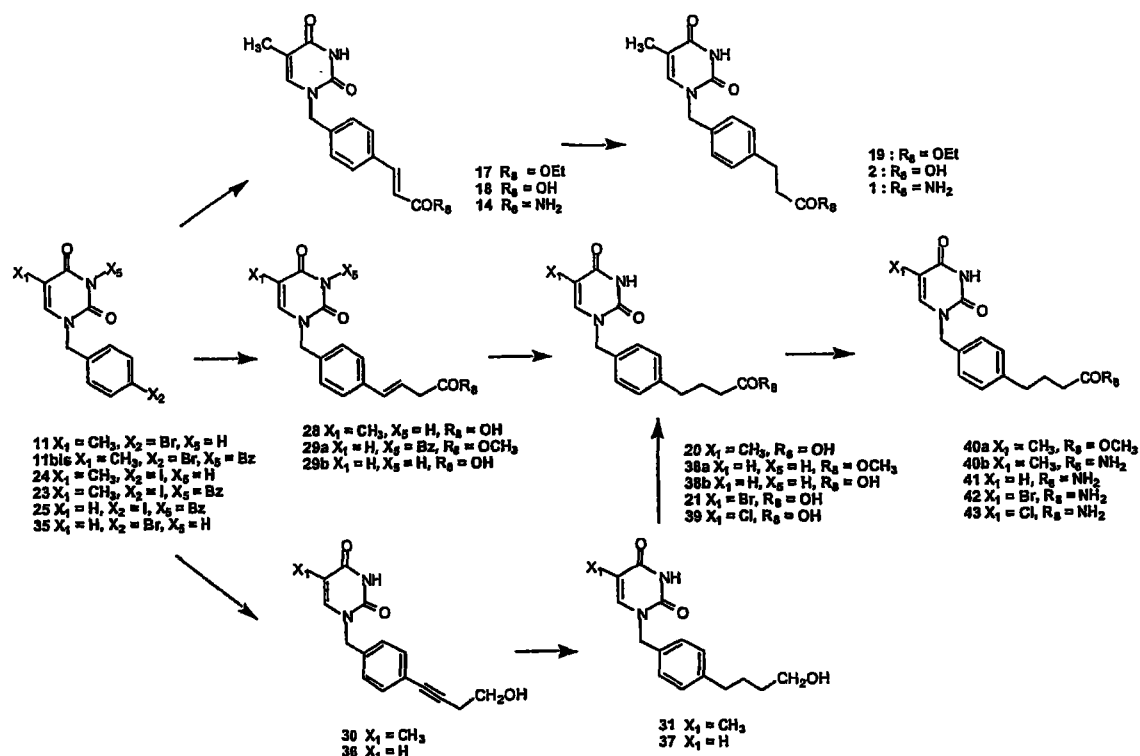
路线 3

最适宜的合成路线是基于在芳基卤化物和适宜的烯烃或炔烃之间的 Heck 或 Sonogashira C-C 钯催化的偶联反应(路线 4)。通常, 第一步为胸腺嘧啶或尿嘧啶(N^1 -苯甲酰化)的烷基化。从这个关键的卤化物中间体(IV)开始, 利用 Heck 或 Sonogashira 反应将各种市售的酸、酯或醇(取决于所选择的链长)进行偶联。



路线 4

我们考虑在被 C3 链取代的 N^1 -苄基胸腺嘧啶的制备中使芳基溴化物或碘化物与作为 C3 链前体的烯烃发生 Heck 钯催化的偶联反应 (*Palladium-catalyzed reactions of organic halides with olefins*, R.F. Heck 等, *Accounts of Chemical Research*, (1979), 12(4), 146-151) (路线 5)。从市售的 4-碘-苄基溴开始, 先将 N^3 -苯甲酰基胸腺嘧啶烷基化生成 **23** (收率 88%), 然后去苯甲酰化得到碘化物 **24** (收率 95%)。在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2%)、三-邻甲苯甲酰基膦 (tri-*o*-toluylphosphine) (4%) 和三乙胺存在下, 将 **24** 和丙烯酸乙酯在无水乙腈中的混合物于 90°C 搅拌 18h。分离该反式-烯烃 **17**, 收率 97%。化合物 **17** 可用于获得目标分子 **1** 和 **2**, 其还可用作合成三种其他相关衍生物(**14**、**18**、**19**)的前体。因此, 丙烯酸乙酯 **17** 以 10% Pd/C 氢化得到丙酸乙酯 **19** (收率 91%)。用 1N NaOH 处理 **19** 得到丙酸 **2** (收率 59%), 用 35% 的氨水处理 **19** 得到目标化合物 **1** (收率 90%)。以相同的方式, 将 **17** 皂化得到丙烯酸 (propenacid) 衍生物 **18**, 将 **17** 进行氨解以相似的收率得到丙烯酰胺 **14**。

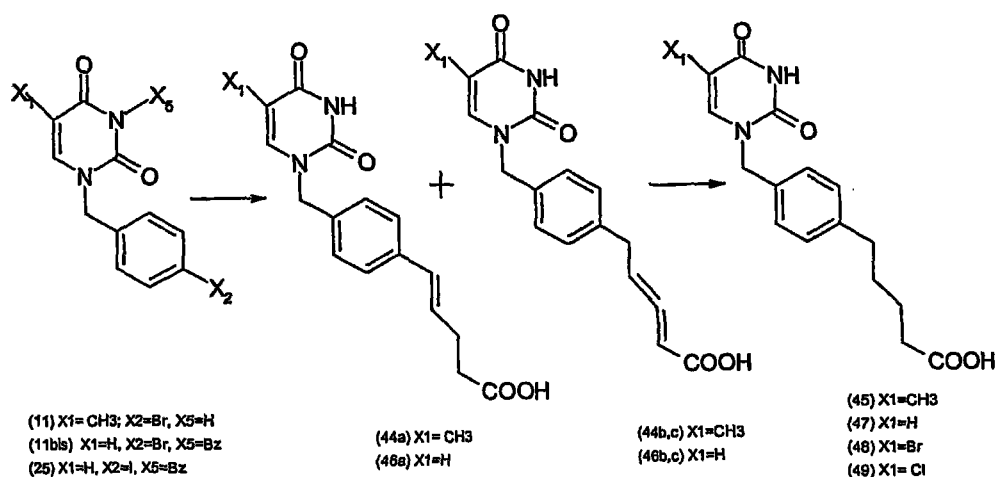


路线 5

在路线 5 中描述了对位由 C4 链取代的 N^1 -苄基-胸腺嘧啶的合成。根据为引入羧酸官能团所选择的前体对两条路线进行了研究。为了通过 Heck 偶联反应得到化合物 20, 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2%)、三-邻甲苯甲酰基膦 (4%) 在乙腈和三乙胺中的溶液存在下, 将 24 和 3-丁烯酸的混合物于 60°C 加热。以 27% 的收率分离烯烃 28, 同时回收碘化物 24。通过 NMR 分析确认仅分离一种立体异构体 (Z-3,4)。将温度提高到 90°C 并未提高收率。当从碘化物 23 开始进行芳基化时, 由于相应的得到的 N^1 -苄甲酰化衍生物 28 易于分离, 其偶联收率略有提高 (39%)。然后用 H_2 在 10% Pd-C 上对烯 28 进行还原得到 C4 酸 20 (收率 97%)。或者, 通过 24 和市售的炔烃进行 C-C 偶联 (Sonogashira 反应) 得到了化合物 20。从而, 在四(三苯基膦)合钯 (6%)、碘化亚铜(I) (2%) 存在下将丁-3-炔-1-醇和碘化物 24 在 CH_2Cl_2 和 Et_3N 的混合物中于氩气下 90°C 回流 72h。以 40% 的收率分离化合物 30 作为主要的芳基化产物。当芳基化于 60°C 进行 72h 时, 以 49% 收率分离 30。然后用 H_2 在 10% Pd-C 上将炔醇 30 进行还原得到醇 31 (收率 98%)。在叔丁醇的存在下用 PDC 进行氧化, 之后将中间体叔丁基酯进行酸水解得到 C4 酸 20 (两步收率 46%)。在 Dowex H^+ 存在下将酸 20 在甲醇中回流, 然后将得到的甲酯 40a 用氨在甲醇中处理得到酰胺 40b (两步收率 58%)。

对于尿嘧啶衍生物的合成, 从 4-卤代苄基-尿嘧啶开始按照相同的步骤进行。这样, 碘化物 **25** (由以 4-碘苄基溴使 N^1 -苄甲酰基尿嘧啶烷基化获得) 与 3-丁炔酸甲酯进行 Heck 偶联反应以 42% 的收率生成甲酯 **29a**。将 **29a** 进行皂化得到酸 **29b**, 而 **29a** 进行催化氢化和皂化得到酸 **38a**。或者, 溴化物 **11** 与丁-3-炔-1-醇进行 Sonogashira 偶联以良好的收率得到炔 **36** (64%)。催化还原成醇 **37**, 氧化成叔丁基酯, 然后进行酸水解得到尿嘧啶酸衍生物 **38a** (三步收率 49%)。将 **38a** 进行溴化和氯化分别得到相应的 5-Br 和 5-Cl 衍生物 **21** (收率 70%) 和 **39** (收率 49%)。酸 **39b** 通过甲酯 **38a** 转化为酰胺 **41**, 然后进行溴化或氯化分别得到 5-溴或 5-氯尿嘧啶氧生物 **42** 和 **43**。

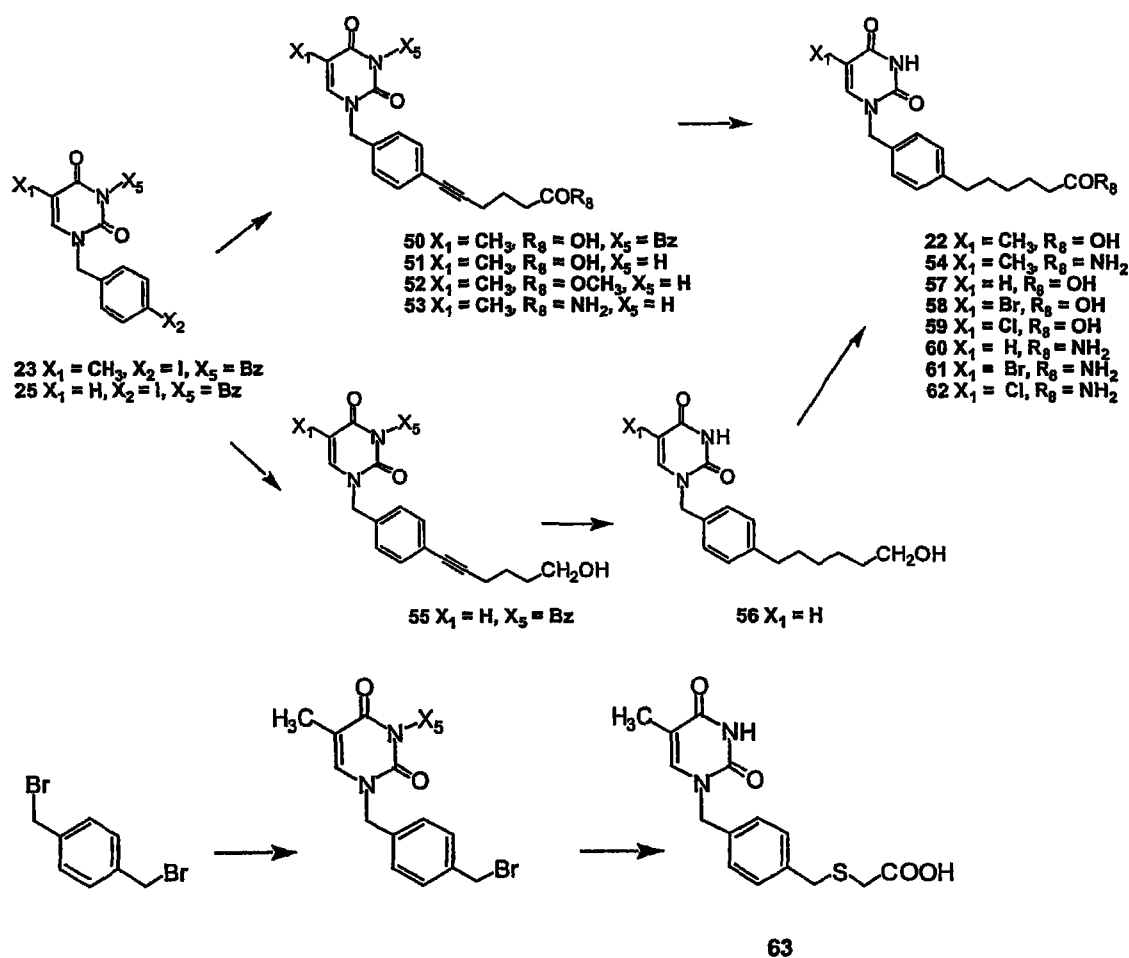
通过将芳基卤化物和适当的 C5 炔进行偶联, 以两步生成具有以羧酸为末端的 C5 链的 N^1 -苄基-胸腺嘧啶 (路线 6)。溴化物 **11** 和 4-戊烯酸在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和三-邻甲苄甲酰基膦存在下进行 Heck 反应以 48% 的收率生成 **44**, 它是三种立体异构体的混合物: 4-*E*-戊烯酸 (44a)、3-*E*-戊烯酸 (44b) 和 2-*E*-戊烯酸 (44c), 根据 NMR 分析其比例为 5/2/1。自 N^3 -苄甲酰基化的胸腺嘧啶溴化物 **11bis** 开始, 该偶联反应稍有改进 (收率 63%) 而产物的纯化得到提高。去苄甲酰化后, 以相似的总收率得到 **44**。将烯烃 **44** 的异构体混合物还原得到饱和的 C5 酸 **45** (收率 55%)。类似地, 由 C5 链取代的 N^1 -苄基-尿嘧啶是通过以下方法获得: 将 N^3 -苄甲酰基化的尿嘧啶碘化物 **25** 与 4-戊烯酸发生 Heck 偶联 (61%), 然后烯烃 **46** 进行去苄甲酰化和催化氢化得到酸 **47**, 对其溴化和氯化分别得到 5-溴和 5-氯衍生物 **48** 和 **49**。

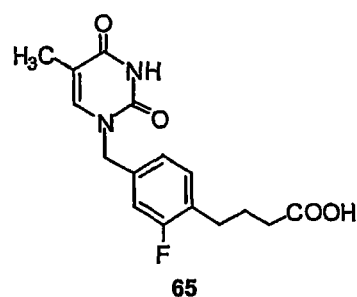
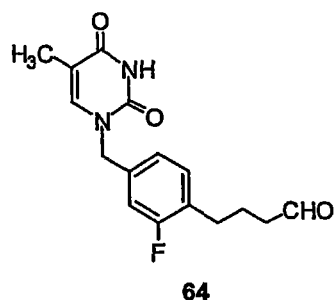


路线 6

具有 C6 链的 N -苄基-胸腺嘧啶和 5-卤代尿嘧啶是利用碘化物和适宜的以羧酸或醇为末端的 C6 炔之间进行钯催化的 Sonogashira 反应而得到。各个合成路线的实例

如路线 7 所示。为了便于芳基化产物的纯化，我们从关键的中间体 23 或 25（当碱为 N^1 -苯甲酰基化物时）开始。从而，在四(三苯基膦)合钯（6%）、碘化亚铜(I)（2%）存在下，23 和 5-己炔酸间进行钯催化的 Sonogashira 反应生成 50，收率为 80%。将 50 进行去苯甲酰化得到 51，接着氢化得到饱和的 C6 酸 22（两步收率 50%）。将酸 51 通过相应的甲酯 52 转化为酰胺 53，接着将 53 进行还原得到 C6 间隔基酰胺 54（两步收率 42%）。当 5-己炔-1-醇与碘化物 25 进行偶联时，生成化合物 55，收率为 70%。去苯甲酰化然后进行氢化得到 C6 醇 56（83%）。铬氧化（chromic oxidation）56 得到 C6 酸 57，将其溴化和氯化分别得到 5-溴和 5-氯-尿嘧啶衍生物 58 和 59。同样，以 C6 酰胺为末端的 5-卤代尿嘧啶衍生物 61 和 62 是从酰胺 60（从酸 57 得到）来进行合成。





路线 7

实施例

A-化学合成

总体说明 溶剂为色谱级或 HPLC 级。试剂是从 Sigma-Aldrich 或 Fluka 购买并未经纯化而使用。 ^1H 及 ^{13}C NMR 色谱是在 Bruker AC-400 色谱仪上记录，并分别于 400.13MHz 和 100.62 MHz 操作。 ^1H 及 ^{13}C 化学位移是相对于残余溶剂峰以 ppm (δ) 给出，偶联常数 (J) 是以赫兹 (Hertz) 为单位并以正常缩写表示。薄层色谱 (TLC) 使用 Merck 硅胶板 (Kieselgel 60 F₂₅₄/厚度 0.2 mm) 进行，并用 UV 光使各点可视化，然后喷洒硫酸-茴香醛之后加热来显色。使用 Merck silica gel 60 (230-400 目) 进行柱色谱。制备 HPLC 利用 Perkin Elmer 系统 (200 Pump) 使用 C18 反相柱 (Kromasil, 5 μ 100Å, 150×4.5 mm) 进行，流速 5.5 ml/min，以在 10 mM pH7.5 的三乙基乙酸铵缓冲液 (B) 中的 CH₃CN (A) 为线性梯度洗脱大约 20min。洗脱的产物经二极管阵列检测器显示。化合物的纯度使用分析 HPLC 在 C18 反相柱上以 1ml/min 流速进行检测。ESI-TOF 质谱由质谱实验室 (CNRS-ICSN, Gif-sur-Yvette) 进行测定。

N-烷基化的通用方法 (路线 2 和路线 3)

向胸腺嘧啶 (或相关碱) (100 mg) 在 DMF (4 ml) 中的搅拌溶液中加入无水 K₂CO₃ (100 mg)。在 1h 内加入芳基卤化物 (1.1 当量) 在 DMF (1 ml) 中的溶液，室温下维持搅拌过夜。过滤除去不溶物并用二甲苯共蒸发浓缩至干燥。将粗的残余物溶于 CH₂Cl₂ 中并用水洗涤。将有机层干燥，真空浓缩并经硅胶柱色谱纯化 (甲醇在二氯甲烷中的梯度洗脱) 得到比例为 1 : 1.2-1.3 的 N¹,N³-二烷基化和 N¹-烷基化胸腺嘧啶。

或者，将 N³-苯甲酰基-胸腺嘧啶进行烷基化 (根据在 “The Benzoylation of Uracil and Thymine”, Cruickshank, K.A.; Jiricny, J.; Reese, C.B.; (1984) *Tet. Letts.*, 25 (6), 681-684 所述的方法从胸腺嘧啶经两步获得，收率为 74%) 得到唯一产物 N¹-烷基化

*N*³-苯甲酰基-胸腺嘧啶，收率为 84%。在碱性条件（33%的氨水在甲醇中的溶液）下脱去苯甲酰基保护基生成相应的 *N*¹-烷基化胸腺嘧啶（几乎定量地生成）。

5-甲基-1-(4-溴-苄基)-1*H*-嘧啶-2,4-二酮 (11)

将胸腺嘧啶 (300 mg)、K₂CO₃ (330 mg) 与 4-溴-苄基溴 (1.1 当量) 在 DMF (15mL) 中反应，经纯化后得到化合物 11 (302 mg, 收率 43%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.96 (d, 3H, CH₃, J = 1.2 Hz), 4.85 (s, 2H, PhCH₂), 6.98 (d, 1H, H₆, J = 1.2 Hz), 7.19 (d, 2H, H arom., J = 8 Hz), 7.51 (d, 2H, H arom.), 9.47 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (CDCl₃) δ: 12.76 (CH₃), 50.86 (PhCH₂), 111.98 (C5), 122.94 (C arom.), 130.07 和 132.63 (CH arom.), 134.93 (C arom.), 139.88 (C6), 151.59 (C2), 164.53 (C4)。MS (ESI-TOF) *m/z* 295.0 和 297.0 (15%, M+H)⁺, 317.0 和 319.0 (20%, M+Na)⁺, 339.0 和 341.0 (100%, 85%, M+2Na)⁺。

*N*³-苯甲酰基-5-甲基-1-(4-溴-苄基)-1*H*-嘧啶-2,4-二酮 (11bis)

*N*³-苯甲酰基-胸腺嘧啶 (230 mg, 1 mmol) 与 4-溴-苄基溴 (140 mg) 反应，经纯化后得到化合物 11bis (336 mg, 收率 84%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.85 (d, 3H, CH₃, J = 1.1 Hz), 4.90 (s, 2H, PhCH₂), 7.32 (d, 2H, H arom., J = 8.4 Hz), 7.78 (m, 4H, H arom. 和 H arom. Bz), 7.78 (t, 1H, H arom. Bz), 7.93 (m, 2H, H arom. Bz), 7.95 (d, 1H, H₆, J = 1.1 Hz)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 12.73 (CH₃), 51.14 (PhCH₂), 110.08 (C5), 121.93 (C arom.), 130.36, 130.71, 131.14 (CH arom.), 131.98 (C arom.), 132.49 和 136.32 (CH arom.), 136.64 (C arom.), 143.04 (C6), 150.38 (C2), 163.69 (C4), 170.46 (COBz)。MS (ESI-TOF) *m/z* 421.0 和 423.0 (100% 和 90%, M+Na)。

1-[4-(4-羟基-丁-1-炔基)-苄基]-5-甲基-1*H*-嘧啶-2,4-二酮 (30)

氩气下向化合物 11 (1.94 g, 6.57 mmol) 在无水 CH₂Cl₂ (10mL) 的溶液中加入新蒸馏的 Et₃N (27 ml)、3-丁炔-1-醇 (0.46 g, 6.57 mmol)、四(三苯基膦)合钯 (0.45 g, 0.39 mmol) 和碘化亚铜 (25 mg, 0.13 mmol)。将反应混合物加热回流 72 h。将 CH₂Cl₂ (100 ml) 加入到冷却的混合物中并用 5% 柠檬酸水溶液洗涤 (3×100 ml) 所得的溶液。有机层经 Na₂SO₄ 干燥并在真空下浓缩。经硅胶柱色谱纯化 (0-10% 梯度的甲醇在二氯甲烷中的溶液) 得到回收的起始原料 (0.52 g, 27%)，然后是化合物 30，为白色粉末 (0.44 g, 24%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.75 (d, 3H, CH₃, J = 1.2 Hz), 2.54 (t, 2H, CH₂), 3.58 (q, 2H, CH₂OH), 4.83 (s, 2H, PhCH₂), 4.92 (t, 1H, OH), 7.25 (d, 2H, H arom., J = 8 Hz), 7.37 (d, 2H, H arom., J = 8 Hz), 7.61 (d, 1H, H₆, J = 1.2 Hz), 11.33 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 12.77 (CH₃), 24.09 (CH₂), 50.72 (PhCH₂),

60.57 (CH₂), 81.54 (C alcy), 89.68 (C alcy), 109.98 (C5), 123.32 (C arom.), 128.40 (CH arom.), 132.38 (CH arom.), 137.63 (C arom.), 142.14 (C6), 151.84 (C2), 165.13 (C4).

HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 C₁₆H₁₇N₂O₃+Na 307.1059; 实测 307.1048。

1-[4-(4-羟基-丁基)-苄基]-5-甲基-1*H*-嘧啶-2,4-二酮 (31)

向化合物 30 (0.34 g, 1.19 mmol) 在 CH₂Cl₂/甲醇 (1 ml/10 ml) 混合物的溶液中加入 Pd/C (100 mg)。通氢气过夜然后将混合物通过硅藻土并将滤液浓缩至干燥, 经硅胶柱色谱 (0-10% 梯度的甲醇在二氯甲烷中的溶液) 纯化得到 31 (0.24 g, 收率 70%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.42 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.57 (m, 2H, CH), 1.75 (d, 3H, CH₃, $J = 1.2$ Hz), 2.55 (t, 2H, CH₂Ph), 3.40 (m, 2H, CH₂OH), 4.36 (t, 1H, OH), 4.79 (s, 2H, PhCH₂), 7.11 (d, 2H, H arom., $J = 8.4$ Hz), 7.20 (d, 2H, H arom., $J = 8.4$ Hz), 7.61 (d, 1H, H₆, $J = 1.2$ Hz), 11.30 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 12.77 (CH₃), 28.27 (CH₂), 32.93 (CH₂), 35.47 (CH₂), 50.63 (PhCH₂), 61.36 (CH₂), 109.83 (C5), 128.29 (C arom.), 129.41 (CH arom.), 135.13 (CH arom.), 142.12 (C6), 142.67 (C arom.), 151.85 (C2), 165.09 (C4)。HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 C₁₆H₂₀N₂O₃+Na 311.1372; 实测 311.1374。

4-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2*H*-嘧啶-1-基-甲基)-苄基]-丁酸 (20)

向化合物 31 (80 mg, 0.28 mmol) 在无水 CH₂Cl₂ (3 ml) 的搅拌溶液中加入叔丁醇 (0.54 ml, 5.6 mmol)、乙酸酐 (0.26 ml, 2.8 mmol) 及重铬酸吡啶盐 (0.21 g, 0.56 mmol)。于室温下搅拌 1 小时 30 分钟后, 通过 TLC 判断起始原料被消耗。将粗混合物置于在乙酸乙酯中处理的 (conditionned) 硅胶柱色谱上 15min, 然后用乙酸乙酯洗脱。将含有预期的酯的部分合并并真空浓缩, 然后用 2N NaOH (1ml) 的甲醇 (5 ml) 溶液处理过夜。反应混合物通过加入阳离子树脂 (Dowex H⁺) 酸化直至 pH 3, 过滤并冻干。经反相 HPLC (5-30% 线性梯度的乙腈在缓冲液中的溶液。R_t = 14 min) 纯化得到化合物 20 (20 mg, 25%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.75 (d, 3H, CH₃, $J = 1.2$ Hz), 1.78 (m, 2H, CH₂), 2.20 (t, 2H, CH₂), 2.57 (t, 2H, CH₂), 4.80 (s, 1H, H₅), 7.19 (m, 4H, H arom.), 7.61 (d, 1H, H₆, $J = 1.2$ Hz), 11.30 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 12.78 (CH₃), 27.12 (CH₂), 33.97 (CH₂), 34.90 (CH₂), 50.61 (PhCH₂), 109.83 (C5), 128.37 (CH arom.), 129.44 (CH arom.), 135.37 (C arom.), 141.92 (C arom.), 142.12 (C6), 151.86 (C2), 165.08 (C4), 175.09 (COOH)。MS (ESI-TOF) m/z 325.1 (100%, M+Na)⁺。HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 C₁₆H₁₈N₂O₄+Na 325.1178; 实测 325.0357。

1-(4-溴-苄基)-1*H*-嘧啶-2,4-二酮 (35)

将尿嘧啶 (4.94 g, 44.0 mmol) 和碳酸钾 (4.7 g, 33.9 mmol) 在无水 DMF (60 ml) 中的混悬液室温搅拌 1h, 然后加入 4-溴苄基甲基溴 (8.47 g, 33.9 mmol)。搅拌过夜后, 混合物经纯化得到化合物 **35** (3.15 g, 收率 33%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 4.85 (s, 2H, PhCH₂), 5.60 (d, 1H, H₅, J = 7.8 Hz), 7.26 (d, 2H, H arom., J = 8.4 Hz), 7.60 (dt, 2H, H arom., J = 8.4 Hz, J = 2 Hz), 7.76 (d, 1H, H₆, J = 7.8 Hz), 11.34 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 50.60 (PhCH₂), 102.32 (C₅), 121.69 (C arom.), 130.58 (CH arom.), 132.39 (CH arom.), 137.17 (CH arom.), 146.38 (C₆), 151.84 (C₂), 164.48 (C₄)。MS (ESI-TOF) m/z 281.0 和 283.0 (M+H)⁺, 303.0 和 305.0 (M+Na)⁺, 325.0 和 327.0 (M+2Na)⁺, 335.0 和 337.0。

1-(4-羟基-丁-1-炔基-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (36)

于氩气下向化合物 **35** (1.46 g, 5.21 mmol) 在无水 CH₂Cl₂ (40mL) 的溶液中加入新蒸馏的 Et₃N (45ml)、3-丁炔-1-醇 (0.44 g, 6.57 mmol)、四(三苯基膦)合钯 (0.37 g, 0.31 mmol) 和碘化亚铜 (20 mg, 0.10 mmol)。将反应混合物于 80℃ 加热 90h 并经如化合物 **30** 的方法处理得到化合物 **36**。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.19 (t, 21H, CH₃), 2.54 (t, 2H, CH₂), 3.10 (t, 14H, CH₂), 3.57 (q, 2H, CH₂), 4.87 (s, 2H, PhCH₂), 4.89 (t, 1H, OH), 5.60 (dd, 1H, H₅, J = 7.8 Hz, J = 2.1 Hz), 7.25 (d, 2H, H arom., J = 8.3 Hz), 7.38 (dd, 2H, H arom., J = 6.5 Hz, J = 2.7 Hz), 7.76 (d, 1H, H₆), 9.10 (bs, 2.3H, NH), 11.33 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 24.12 (CH₂), 50.88 (PhCH₂), 60.56 (CH₂), 81.52 (C alcyn), 89.72 (C alcyn), 102.26 (C₅), 123.36 (C arom.), 128.41 (CH arom.), 132.38 (CH arom.), 137.50 (C arom.), 146.38 (C₆), 151.85 (C₂), 164.50 (C₄)。MS (ESI-TOF) m/z 293.1 (100%, M+Na)⁺, 333.2 (5%, M+Na+K)⁺。

1-[4-(4-羟基-丁基)-苄基]-1H-嘧啶-2,4-二酮 (37)

如对化合物 **30** 所述, 将化合物 **36** (0.55g, 2.0 mmol) 进行氢化并经纯化后得到化合物 **37** (0.25 g, 46%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.41 (m, 2H, CH₂), 1.57 (m, 2H, CH₂), 2.55 (t, 2H, CH₂), 3.39 (m, 2H, CH₂), 4.35 (t, 1H, OH), 4.83 (s, 2H, PhCH₂), 5.58 (dd, 1H, H₅, J = 7.8 Hz, J = 2.3 Hz), 7.19 (m, 4H, H arom.), 7.74 (d, 1H, H₆, J = 7.8 Hz), 11.30 (bs, 1H, NH)。 ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 28.26 (CH₂), 32.93 (CH₂), 35.46 (CH₂), 50.84 (PhCH₂), 61.34 (CH₂OH), 102.14 (C₅), 128.40 (CH arom.), 129.42 (CH arom.), 134.95 (C arom.), 142.74 (C arom.), 146.45 (C₆), 151.86 (C₂), 164.50 (C₄)。MS (ESI-TOF) m/z 297.1 (100%, M+Na)⁺, 431.4 (40%)。

4-[4-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄基]-丁酸 (38b)

化合物 **38b** 通过两步得到: 如对化合物 **32** 所述, 将化合物 **37** (135 mg, 0.5 mmol) 经铬氧化 (chromic oxidation) 得到相应的叔丁基酯 (125 mg, 70%)。该酯 (105 mg, 0.29 mmol) 经皂化得到化合物 **38b**, 为白色粉末 (68 mg, 80%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.77 (m, 2H, CH₂), 2.21 (t, 2H, CH₂), 2.57 (t, 2H, CH₂), 4.83 (s, 2H, PhCH₂), 5.58 (dd, 1H, H5, J = 2.2 Hz 和 J = 7.8 Hz), 7.20 (m, 4H, H arom.), 7.74 (d, 1H, H6, J = 8.8 Hz), 11.30 (bs, 1H, NH), 12.05 (bs, 1H, COOH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 27.08 (CH₂), 33.91 (CH₂), 34.89 (CH₂), 50.83 (PhCH₂), 102.15 (C5), 128.40 (CH arom.), 129.46 (CH arom.), 135.19 (C arom.), 141.97 (C arom.), 146.44 (C6), 151.86 (C2), 164.50 (C4), 175.04 (COOH)。HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 C₁₅H₁₆N₂O₄+Na 311.1008; 实测 311.1022。

4-(5-溴-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-丁酸 (21)

向在吡啶 (3 ml) 中的化合物 **38b** (50 mg, 0.17 mmol) 内加入 1M 的溴在 CCl₄ (0.23 ml) 中的溶液。搅拌 1 小时 30 分钟后反应完全, 溶液真空浓缩。经硅胶柱色谱纯化 (0-20% 梯度的甲醇在二氯甲烷中的溶液) 得到化合物 **21** 的浅黄色粉末 (45 mg, 70%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.77 (m, 2H, CH₂), 2.21 (t, 2H, CH₂, J = 7.3 Hz), 2.57 (t, 2H, CH₂), 4.84 (s, 2H, PhCH₂), 7.18 (d, 2H, H arom., J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2H, H arom.), 8.35 (d, 1H, H6), 11.83 (bs, 1H, NH), 12.05 (bs, 1H, COOH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 27.08 (CH₂), 33.92 (CH₂), 34.90 (CH₂), 51.32 (PhCH₂), 95.92 (C5), 128.51 (CH arom.), 129.45 (CH arom.), 134.84 (C arom.), 142.09 (C arom.), 146.02 (C6), 151.22 (C2), 160.44 (C4), 175.04 (COOH)。MS (ESI-TOF) m/z 389.0 (100%, M+Na)⁺, 391.0 (86%, M+Na)⁺。HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 C₁₅H₁₅N₂O₄⁷⁹Br + Na 389.0113 和 C₁₅H₁₅N₂O₄⁸¹Br + Na 391.0092; 实测 389.0140 (100%) 和 391.0136 (87%)。

5-甲基-1-苄基-1H-嘧啶-2,4-二酮 (3)

胸腺嘧啶与苄基溴反应经纯化后得到化合物 **3** (57 mg, 收率%)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.90 (d, 3H, CH₃, J = 1.1 Hz), 4.92 (s, 2H, PhCH₂), 7.00 (d, 1H, H6, J = 1.1 Hz), 7.31 (m, 2H, H arom.), 7.39 (m, 3H, H arom.), 9.14 (bs, 1H, NH)。MS (ESI-TOF) m/z 217.1 (60%, M+H)⁺, 239.1 (100%, M+Na)⁺。

5-溴-1-苄基-1H-嘧啶-2,4-二酮 (4)

5-溴-尿嘧啶与苄基溴反应经纯化后得到化合物 **4**。¹H NMR (CDCl₃) δ : 4.91 (s, 2H, PhCH₂), 7.30-7.40 (m, 5H, H arom.), 8.37 (s, 1H, H6), 11.84 (bs, 1H, NH)。

5-氟-1-苄基-1H-嘧啶-2,4-二酮 (5)

5-氟-尿嘧啶与苄基溴反应经纯化后得到化合物 **5**。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 4.89 (s, 2H, PhCH₂), 7.34 (m, 5H, H arom.), 8.37 (s, 1H, H₆), 11.84 (bs, 1H, NH)。MS (ESI-TOF) m/z 279 (M+2Na)。

5-甲基-1-(4-氟-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (6)

胸腺嘧啶与 4-氟-苄基氯反应经纯化后得到化合物 **6** (64 mg, 收率 35%)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.89 (d, 3H, CH₃, J = 1.1 Hz), 4.87 (s, 2H, PhCH₂), 6.99 (d, 1H, H₆, J = 1.1 Hz), 7.06 (m, 2H, H arom.), 7.30 (m, 2H, H arom.), 9.75 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (CDCl₃) δ : 12.75 (CH₃), 50.76 (PhCH₂), 111.87 (C5), 116.18 和 116.52 (CH arom.), 130.25 和 130.33 (CH arom.), 131.78 和 131.81 (C arom.), 139.95 (C6), 151.73 (C2), 161.84 和 161.30 (C arom.), 164.74 (C4)。MS (ESI-TOF) m/z 235.1 (90%, M+H)⁺, 257.1 (40%, M+Na)⁺, 279.1 (50%, M+2Na)⁺。

5-甲基-1-(3-氟-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (7)

胸腺嘧啶与 3-氟-苄基氯反应经纯化后得到化合物 **7** (48mg, 收率 26%)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.90 (d, 3H, CH₃, J = 1.1 Hz), 4.90 (s, 2H, PhCH₂), 7.05 (m, 3H, H₆ 和 H arom.), 7.08 (d, 1H, H arom.), 7.35 (m, 1H, H arom.), 9.75 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (CDCl₃) δ : 12.75 (CH₃), 50.86 (PhCH₂), 111.98 (C5), 115.18 和 115.40 (CH arom.), 115.69 和 115.90 (CH arom.), 123.83 和 123.86 (CH arom.), 131.06 和 131.14 (CH arom.), 138.36 和 138.44 (C arom.), 140.00 (C6), 151.68 (C2), 162.19 (C4), 164.66 和 164.72 (C arom.)。MS (ESI-TOF) m/z 235.1 (100%, M+H)⁺, 257.1 (5%, M+Na)⁺, 279.1 (70%, M+2Na)⁺。

5-甲基-1-(3,4-二氟-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (8)

胸腺嘧啶与 3,4-二氟-苄基溴反应经纯化后得到化合物 **8** (60mg, 收率 30%)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.89 (d, 3H, CH₃, J = 1.1 Hz), 4.90 (s, 2H, PhCH₂), 5.30 (d, 1H, =CH, J = 11 Hz), 5.77 (d, 1H, =CH, J = 18 Hz), 6.72 (dd, 1H, =CH, J = 11 Hz, J = 18 Hz), 6.98 (d, 1H, H₆, J = 1.1 Hz), 7.27 (m, 2H, H arom., J = 8 Hz), 7.42 (m, 2H, H arom.), 9.26 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (CDCl₃) δ : 12.74 (CH₃), 50.61 (PhCH₂), 112.15 (C5), 117.47 和 117.64 (CH arom.), 118.25 和 118.43 (CH arom.), 124.46, 124.49, 124.52 和 124.56 (CH arom.), 132.85 和 132.90 (C arom.), 139.76 (C6), 149.46, 149.58, 149.63 和 149.75 (C arom.), 151.49 (C2), 151.93, 152.06, 152.11 和 152.24 (C arom.), 164.48 (C4)。MS (ESI-TOF) m/z 253.1 (100%, M+H)⁺。

5-甲基-1-(4-氯-苄基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (9)

胸腺嘧啶与 4-氯-苄基氯 (1.1 当量) 反应经纯化后得到化合物 **8** (71mg, 收率 36%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.89 (d, 3H, CH₃, J = 1 Hz), 4.86 (s, 2H, PhCH₂), 6.99 (d, 1H, H₆), 7.25 (d, 2H, H arom.), 7.34 (d, 2H, H arom.), 9.88 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (CDCl₃) δ: 12.75 (CH₃), 50.80 (PhCH₂), 111.96 (C5), 126.65 和 129.77 (CH arom.), 134.44 和 134.82 (C arom.), 139.92 (C6), 151.68 (C2), 164.66 (C4)。MS (ESI-TOF) *m/z* 251.1 (20%, M+H)⁺, 295.0 (100%, M+2Na)⁺。

5-甲基-1-(3-氯-苄基)-1*H*-嘧啶-2,4-二酮 (10)

胸腺嘧啶与 3-氯-苄基氯 (1.1 当量) 反应经纯化后得到化合物 (52mg, 收率 26%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.92 (d, 3H, CH₃, J = 1.1 Hz), 4.88 (s, 2H, PhCH₂), 6.99 (d, 1H, H₆, J = 1.1 Hz), 7.20 (m, 1H, H arom.), 7.28 (m, 1H, H arom.), 7.32 (m, 2H, H arom.), 9.45 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (CDCl₃) δ: 12.77 (CH₃), 50.85 (PhCH₂), 112.03 (C5), 126.44, 128.37, 129.06 和 130.79 (CH arom.), 135.36 (C arom.), 137.92 (C6), 139.92 (C arom.), 151.55 (C2), 164.52 (C4)。MS (ESI-TOF) *m/z* 251.1 (100%, M+H)⁺, 273.0 (25%, M+Na)⁺, 295.0 (35%, M+2Na)⁺。

5-甲基-1-(4-溴-苄基)-1*H*-嘧啶-2,4-二酮 (11)

胸腺嘧啶 (300 mg)、K₂CO₃ (330 mg) 与 4-溴苄基溴 (1.1 当量) 在 DMF (15 ml) 中反应经纯化后得到化合物 (302 mg, 收率 43%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.75 (d, 3H, CH₃, J = 1.2 Hz), 4.81 (s, 2H, PhCH₂), 7.26 (d, 2H, H arom., J = 8.3 Hz), 7.56 (d, 2H, H arom., J = 8.3 Hz), 7.64 (d, 1H, H₆, J = 1.2 Hz), 11.34 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 12.79 (CH₃), 50.37 (PhCH₂), 109.99 (C5), 121.63 (C arom.), 130.57 和 132.38 (CH arom.), 137.34 (C arom.), 142.03 (C6), 151.83 (C2), 165.07 (C4)。MS (ESI-TOF) *m/z* 295.0 和 297.0 (15%, M+H)⁺, 317.0 和 319.0 (20%, M+Na)⁺, 339.0 和 341.0 (100%, 85%, M+2Na)⁺。

3-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2*H*-嘧啶-1-基甲基)-苯基]-丙烯酸乙酯 (17)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.26 (t, 3H, CH₃), 1.76 (d, 3H, CH₃, J = 1.1 Hz), 4.19 (q, 2H, OCH₂), 4.86 (s, 2H, PhCH₂), 6.62 (d, 1H, =CH, J = 16 Hz), 7.32 (d, 2H, H arom, J = 8.1 Hz), 7.63 (d, 1H, =CH), 7.64 (d, 1H, H₆, J = 1.1 Hz), 7.71 (d, 2H, H arom.), 11.33 (bs, 1H, NH)。¹³C NMR (CDCl₃) δ: 12.79 (CH₃), 15.04 (CH₂CH₃), 50.72 (PhCH₂), 60.97 (OCH₂), 109.98 (C5), 119.13 (=CH), 128.75 和 129.49 (CH arom.), 134.26 (C arom.), 140.27 (C arom.), 142.27 (C6), 144.70 (=CH), 151.86 (C2), 165.09 (C4), 167.01 (CO)。MS (ESI-TOF) *m/z* 315.1 (5%, M+H)⁺, 337.1 (100%, M+Na)⁺, 359.1 (5%, M+2Na)⁺。

3-[4-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-丙烯酸 (18)

将化合物 17 (50 mg, 0.16 mmol) 用 NaOH (1.3 当量) 处理 1h。将反应混合物通过 Dowex H⁺ 用水洗脱。分离化合物 18 为白色粉末 (27 mg, 收率 59%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.76 (d, 3H, CH₃, J = 1.2 Hz), 4.86 (s, 2H, PhCH₂), 6.52 (d, 1H, =CH, J = 16 Hz), 7.32 (d, 2H arom., J = 8.2 Hz), 7.57 (d, 1H, =CH), 7.64 (s, 1H, H₆), 7.68 (d, 2H, H arom.), 11.34 (bs, 1H, NH), 12.40 (bs, 1H, COOH)。 ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 13.96 (CH₃), 51.87 (PhCH₂), 111.14 (C5), 121.37 (=CH), 129.93 (CH arom.), 130.52 (CH arom.), 135.65 (C arom.), 141.19 (C arom.), 143.28 (C6), 145.42 (=CH), 153.04 (C2), 166.26 (C4), 169.54 (COOH)。 HRMS (ESI-TOF) *m/z* 计算得 C₁₅H₁₃N₂O₄ 285.0875; 实测 285.0891。

3-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苯基]-丙烯酰胺 (14)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.76 (d, 3H, CH₃, J = 1.2 Hz), 4.82 (s, 2H, PhCH₂), 6.59 (d, 1H, =CH, J = 16 Hz), 7.09 (bs, 1H, CONH₂), 7.32 (d, 2H, H arom., J = 8.2 Hz), 7.40 (d, 1H, =CH), 7.55 (bd, 3H, H arom.和 CONH₂), 7.64 (s, 1H, H₆), 11.32 (bs, 1H, NH)。 ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 12.79 (CH₃), 50.69 (PhCH₂), 109.87 (C5), 123.30 (=CH), 127.50 (CH arom.), 128.23, 128.68 和 128.80 (CH arom.), 135.12 (C arom.), 139.18 (C arom.), 139.48 (=CH), 142.12 (C6), 151.86 (C2), 165.09 (C4), 167.45 (CONH₂)。 MS (ESI-TOF) *m/z* 285.2 (75%) 286.2 (100%, M+H)⁺, 307.1 308.1 (40%, M+Na)⁺。

3-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苯基]-丙酸乙酯 (19)

向在甲醇 (10 ml) 中的化合物 17 (90 mg, 0.28 mmol) 中加入钯黑 (9 mg)。通氢气过夜, 然后将混合物通过硅藻土并将滤液浓缩至干燥得到 19 (83 mg, 收率 91%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14 (t, 3H, CH₃), 1.74 (d, 3H, CH₃, J = 1 Hz), 2.59 (t, 2H, CH₂, J = 7.5 Hz), 2.82 (t, 2H, CH₂), 4.03 (q, 2H, OCH₂, J = 7 Hz), 4.79 (s, 2H, PhCH₂), 7.20 (bs, 4H, H arom.), 7.60 (d, 1H, H₆, J = 1.0 Hz), 11.29 (bs, 1H, NH)。 ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 12.79 (CH₃), 14.92 (OCH₂CH₃), 30.77 (CH₂), 35.82 (CH₂), 50.59 (PhCH₂), 60.67 (OCH₂), 109.82 (C5), 128.38 (CH arom.), 129.38 (CH arom.), 135.67 (C arom.), 140.83 (C arom.), 142.06 (C6), 151.92 (C2), 165.17 (C4), 172.97 (COOEt)。 MS (ESI-TOF) *m/z* 339.1 (100%, M+Na)⁺。

3-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苯基]-丙酸 (2)

将化合物 19 (90 mg, 0.28 mmol) 用 0.5 N NaOH (1.3 当量) 处理 1h。将反应混合物通过 Dowex H⁺ 用水洗脱。分离化合物 2 的白色粉末 (27 mg, 收率 59%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.75 (d, 3H, CH₃, J = 1.0 Hz), 2.47 (t, 2H, CH₂), 2.79 (t, 2H, CH₂,

$J = 7.7$ Hz), 4.70 (s, 2H, PhCH₂), 7.15 (d, 4H arom.), 7.65 (d, 1H, H₆), 11.30 (bs, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 12.77 (CH₃), 31.09 (CH₂), 36.43 (CH₂), 50.58 (PhCH₂), 109.84 (C5), 128.34 和 129.37 (CH arom.), 135.45 和 141.48 (C arom.), 142.10 (C6), 151.85 (C2), 165.07 (C4). HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 C₁₅H₁₆N₂O₄ + Na 311.1008; 实测 311.1029.

3-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苯基]-丙酰胺 (1)

在室温下将化合物 19 (70 mg, 0.22 mmol) 用 33% 氨水 (25 ml) 处理过夜。经硅胶柱色谱纯化 (0-8% 梯度的甲醇在二氯甲烷中的溶液) 得到化合物 1 的白色粉末 (57 mg, 90%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.75 (d, 3H, CH₃, $J = 1$ Hz), 2.33 (m, 2H, CH₂), 2.79 (m, 2H, CH₂), 4.79 (s, 1H, H₅), 6.74 (bs, 1H, CONH₂), 7.20 (m, 4H, H arom.), 7.28 (bs, 1H, CONH₂), 7.60 (d, 1H, H₆, $J = 1$ Hz), 11.29 (bs, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 12.77 (CH₃), 31.25 (CH₂), 37.41 (CH₂), 50.59 (PhCH₂), 109.83 (C5), 128.33 (CH arom.), 129.33 (CH arom.), 135.37 (C arom.), 141.82 (C arom.), 142.09 (C6), 151.85 (C2), 165.07 (C4), 174.18 (CONH₂). MS (ESI-TOF) m/z 310.1 (100%, M+Na)⁺. HRMS (MALDI-TOF) m/z 计算得 C₁₅H₁₇N₃O₃ + Na 310.1168; 实测 310.1174.

4-[5-溴-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苯基]丁酸 (21)

向在吡啶 (3 ml) 中的化合物 38b (50 mg, 0.17 mmol) 中加入 1M 的溴在 CCl₄ (0.23 ml) 中的溶液。搅拌 1 小时 30 分钟后反应完全, 溶液真空浓缩。经硅胶柱色谱纯化 (0-20% 梯度的甲醇在二氯甲烷中的溶液) 得到化合物 21 的浅黄色粉末 (45 mg, 70%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.77 (m, 2H, CH₂), 2.21 (t, 2H, CH₂, $J = 7.3$ Hz), 2.57 (t, 2H, CH₂), 4.84 (s, 2H, PhCH₂), 7.18 (d, 2H, H arom., $J = 8.1$ Hz), 7.25 (d, 2H, H arom.), 8.35 (d, 1H, H₆), 11.83 (bs, 1H, NH), 12.05 (bs, 1H, COOH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 27.08 (CH₂), 33.92 (CH₂), 34.90 (CH₂), 51.32 (PhCH₂), 95.92 (C5), 128.51 (CH arom.), 129.45 (CH arom.), 134.84 (C arom.), 142.09 (C arom.), 146.02 (C6), 151.22 (C2), 160.44 (C4), 175.04 (COOH). MS (ESI-TOF) m/z 389.0 (100%, M+Na)⁺, 391.0 (86%, M+Na)⁺. HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 C₁₅H₁₅N₂O₄⁷⁹Br + Na 389.0113 和 C₁₅H₁₅N₂O₄⁸¹Br + Na 391.0092; 实测 389.0140 (100%) 和 391.0136 (87%).

5-[5-氯-4-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-丁酸 (39)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.77 (m, 2H, CH₂), 2.21 (t, 2H, CH₂, $J = 7.4$ Hz), 2.57 (t, 2H, CH₂, $J = 7.7$ Hz), 4.84 (s, 2H, PhCH₂), 7.15 (d, 2H, H arom., $J = 8.1$ Hz), 7.25 (d, 2H, H arom., $J = 8.1$ Hz), 8.29 (s, 1H, H₆), 11.89 (bs, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 27.09 (CH₂), 33.92 (CH₂), 34.90 (CH₂), 51.37 (PhCH₂), 107.42 (C5), 128.49, 128.51 和 129.46

(CH arom.), 134.78 (C arom.), 142.10 (C arom.), 143.67 (C6), 150.99 (C2), 160.28 (C4), 175.05 (COOH)。HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 $C_{15}H_{15}N_2O_4^{35}Cl+Na$ 321.0642; 实测 321.0638 (100%)。

4-(5-溴-2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-丁酸酰胺 (42)

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.76 (m, 2H, CH_2), 2.05 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.5$ Hz), 2.54 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.8$ Hz), 4.84 (s, 2H, $PhCH_2$), 6.71 (bs, 1H, $CONH_2$), 7.18 (d, 2H, H arom., $J = 8.1$ Hz), 7.24 (bs, 1H, $CONH_2$), 7.25 (d, 2H, H arom.), 8.36 (s, 1H, H6), 11.83 (bs, 1H, NH)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 27.63 (CH_2), 35.18 (CH_2), 35.36 (CH_2), 51.32 ($PhCH_2$), 95.93 (C5), 128.49 (CH arom.), 129.46 (CH arom.), 134.76 (C arom.), 142.37 (C arom.), 146.01 (C6), 151.24 (C2), 160.47 (C4), 174.79 ($CONH_2$)。HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 $C_{15}H_{16}N_3O_3^{79}Br+Na$ 389.0113 和 $C_{15}H_{16}N_3O_3^{81}Br+Na$ 390.0252; 实测 388.0299 (100%) 和 390.0282 (83%)。

4-(5-氯-2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-丁酸酰胺 (43)

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.76 (m, 2H, CH_2), 2.05 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.4$ Hz), 2.54 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.7$ Hz), 4.84 (s, 2H, $PhCH_2$), 6.71 (bs, 1H, $CONH_2$), 7.18 (d, 2H, H arom., $J = 8.1$ Hz), 7.24 (bs, 1H, $CONH_2$), 7.25 (d, 2H, H arom.), 8.29 (s, 1H, H6), 11.86 (bs, 1H, NH)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 27.63 (CH_2), 35.18 (CH_2), 35.36 (CH_2), 51.37 ($PhCH_2$), 107.41 (C5), 128.49 (CH arom.), 129.46 (CH arom.), 134.69 (C arom.), 142.37 (C arom.), 143.67 (C6), 151.00 (C2), 160.28 (C4), 174.79 ($CONH_2$)。HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 $C_{15}H_{15}N_2O_4^{35}Cl+Na$ 344.0778 和 $C_{15}H_{15}N_2O_4^{37}Cl+Na$ 346.0748; 实测 344.0798 (100%) 和 346.0798 (4%)。

5-[4-(5-甲基-2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-戊烯-2-羧酸 (28)

HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 $C_{16}H_{16}N_2O_4+Na$ 323.1008; 实测 232.1044。

5-[4-(5-甲基-2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-戊酸 (45)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.67 (m, 4H, $2\times CH_2$), 1.90 (d, 3H, CH_3 , $J = 1.1$ Hz), 2.35 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 2.65 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 4.87 (s, 2H, $PhCH_2$), 6.99 (d, 1H, H6, $J = 1.2$ Hz), 7.21 (m, 4H, H arom.), 8.74 (bs, 1H, NH)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 12.77 (CH_3), 24.90 (CH_2), 31.11 (CH_2), 34.26 (CH_2), 35.60 (CH_2), 51.12 ($PhCH_2$), 111.52 (C5), 128.47, 128.55 和 129.50 (CH arom.), 133.26 (C arom.), 140.15 (C arom.), 142.95 (C6), 151.42 (C2), 164.31 (C4), 174.39 (COOH)。HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 $C_{18}H_{22}N_2O_4+Na$ 353.1477; 实测 353.1463。

5-[4-(2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-戊酸 (47)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.52 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.22 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 2.56 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.2$ Hz), 4.83 (s, 2H, PhCH_2), 5.59 (d, 1H, H5, $J = 7.8$ Hz), 7.20 (m, 4H, H arom.), 7.74 (d, 1H, H6, $J = 7.8$ Hz), 11.31 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 24.98 (CH_2), 31.32 (CH_2), 34.37 (CH_2), 35.30 (CH_2), 50.83 (PhCH_2), 102.15 (C5), 128.34, 129.18 和 129.41 (CH arom.), 135.02 (C arom.), 142.42 (C arom.), 146.44 (C6), 151.87 (C2), 164.50 (C4), 175.28 (COOH)。

5-[4-(5-溴-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-戊酸 (48)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.52 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.20 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 2.56 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.2$ Hz), 4.84 (s, 2H, PhCH_2), 7.19 (d, 2H, H arom.), 7.23 (d, 2H, H arom.), 8.35 (s, 1H, H6), 11.62 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 25.07 (CH_2), 31.25 (CH_2), 34.58 (CH_2), 35.33 (CH_2), 51.31 (PhCH_2), 95.93 (C5), 128.45 和 129.51 (CH arom.), 134.68 (C arom.), 142.58 (C arom.), 146.00 (C6), 151.25 (C2), 160.48 (C4), 175.43 (COOH). HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4^{79}\text{Br}+\text{Na}$ 403.0269; 实测 403.0302。

6-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-己炔-5-羧酸 (51)

HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4+\text{Na}$ 349.1164; 实测 349.1160。

6-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-己炔-5-羧酸酰胺 (53)

HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3+\text{Na}$ 348.1324; 实测 348.1292。

6-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-己酸 (22)

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 12.78 (CH_3), 25.19 (CH_2), 29.08 (CH_2), 31.55 (CH_2), 34.50 (CH_2), 35.51 (CH_2), 50.62 (PhCH_2), 109.81 (C5), 128.31 (CH atom.), 129.39 (CH arom.), 135.15 (C arom.), 142.13 (C6), 142.56 (C atom.), 151.84 (C2), 165.07 (C4), 175.33 (COOH). HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4+\text{Na}$ 353.1477; 实测 353.1455。

6-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-己酸酰胺 (54)

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 12.78 (CH_3), 25.77 (CH_2), 29.19 (CH_2), 31.60 (CH_2), 35.54 (CH_2), 35.88 (CH_2), 50.63 (PhCH_2), 109.81 (C5), 128.30 (CH arom.), 129.39 (CH arom.), 135.14 (C arom.), 142.15 (C6), 142.62 (C arom.), 151.85 (C2), 165.08 (C4), 175.11 (CONH_2). HRMS (ESI-TOF) m/z 计算得 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3+\text{Na}$ 352.1637; 实测 352.1601。

6-[4-(5-溴-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-己酸 (58)

^1H NMR (DMSO) δ : 1.27 (m, 2H, $\text{CH}_2(\text{c})$), 1.52 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$ (b 和 d), 2.19 (t, 2H, CH_2 (a), $J = 6.3$ Hz), 2.53 (t, 2H, CH_2 (e), $J = 7.8$ Hz 和 $J = 7.5$ Hz), 4.84 (s, 2H, PhCH_2), 7.18 (d, 2H, H arom (x), $J = 8.2$ Hz), 7.24 (d, 2H, H arom (y), $J = 8.2$ Hz), 8.35 (s, 1H, H6),

11.83 (bs, 1H, NH), 11.97 (bs, 1H, COOH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 25.17 (CH₂(b)), 29.06 (CH₂(c)), 31.52 (CH₂(d)), 34.44 (CH₂(a)), 35.52 (CH₂(e)), 51.33 (CH₂(Bz)), 95.90 (C-Br), 128.45 (2×CH(y)), 129.41 (2×CH(x)), 134.62 (Cq(e)), 142.76 (Cq), 146.02 (C6), 151.22 (C2), 160.44 (C4), 175.29 (COOH)。HRMS (ESI-TOF) *m/z* 计算得 C₁₇H₁₉N₂O₄⁷⁹Br+Na 417.0426; 实测 417.0443; 计算得 C₁₇H₁₉N₂O₄⁸¹Br+Na 419.0405; 实测 419.0412。

6-[4-(5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-己酸 (59)

¹H NMR (DMSO) δ: 1.28 (m, 2H, CH₂(c)), 1.52 (m, 4H, 2×CH₂ (b 和 d), 2.21 (t, 2H, CH₂ (a), J = 7.3 Hz), 2.55 (t, 2H, CH₂ (e), J = 7.8 Hz 和 J = 7.5 Hz), 4.83 (s, 2H, CH₂(Bz)), 7.18 (d, 2H, H arom (x), J = 8.1 Hz), 7.24 (d, 2H, H arom (y), J = 8.1 Hz), 8.29 (s, 1H, H6), 11.86 (s, 1H, NH), 12.01 (bs, 1H, COOH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 25.17 (CH₂(b)), 29.06 (CH₂(c)), 31.53 (CH₂(d)), 34.44 (CH₂(a)), 35.51 (CH₂(e)), 51.37 (CH₂(Bz)), 107.40 (C-Br), 128.44 (2×CH(y)), 129.41 (2×CH(x)), 134.56 (Cq(e)), 142.76 (Cq(Bz)), 143.67 (C6), 150.99 (C2), 160.27 (C4), 175.29 (COOH)。HRMS (ESI-TOF) *m/z* 计算得 C₁₇H₁₉N₂O₄³⁵Cl+Na 373.0931; 实测 373.0921; 计算得 C₁₇H₁₉N₂O₄³⁷Cl+Na 375.0902; 实测 375.0923。

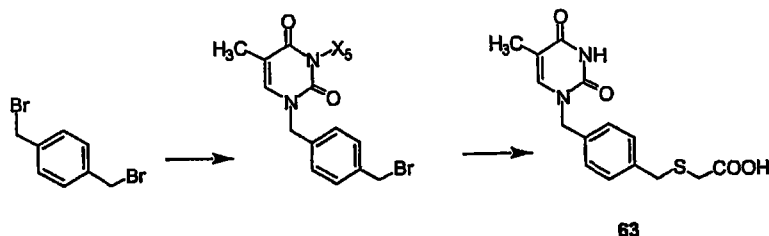
6-[4-(5-溴-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-己酸酰胺 (61)

¹H NMR (DMSO) δ: 1.25 (m, 2H, CH₂(c)), 1.51 (m, 4H, 2×CH₂ (b 和 d), 2.04 (t, 2H, CH₂ (a), J = 7.4 Hz), 2.54 (t, 2H, CH₂ (e), J = 7.8 Hz 和 J = 7.5 Hz), 4.84 (s, 2H, CH₂(Bz)), 6.67 和 7.19 (d, 2H, CONH₂), 7.18 (d, 2H, H arom (x), J = 8.1 Hz), 7.23 (d, 2H, H arom (y), J = 8.1 Hz), 8.35 (s, 1H, H6), 11.82 (s, 1H, NH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 25.77 (CH₂(b)), 29.19 (CH₂(c)), 31.59 (CH₂(d)), 35.55 (CH₂(e)), 35.89 (CH₂(a)), 51.33 (CH₂(Bz)), 95.92 (C-Br), 128.44 (2×CH(y)), 129.41 (2×CH(x)), 134.62 (Cq(e)), 142.81 (Cq(Bz)), 146.00 (C6), 151.24 (C2), 160.47 (C4), 175.09 (CONH₂)。HRMS (ESI-TOF) *m/z* 计算得 C₁₇H₂₀N₃O₃⁷⁹Br+Na 416.0586; 实测 416.0571; 计算得 C₁₇H₂₀N₃O₃⁸¹Br+Na 418.0565; 实测 418.0555。

6-[4-(5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苯基]-己酸酰胺 (62)

¹H NMR (DMSO) δ: 1.25 (m, 2H, CH₂(c)), 1.51 (m, 4H, 2×CH₂ (b 和 d), 2.02 (t, 2H, CH₂ (a), J = 7.4 Hz), 2.54 (t, 2H, CH₂ (e), J = 7.7 Hz 和 J = 7.5 Hz), 4.83 (s, 2H, CH₂(Bz)), 6.67 和 7.19 (各为 bs, 2H, CONH₂), 7.18 (d, 2H, H arom., J = 8.2 Hz), 7.24 (d, 2H, H arom., J = 8.2 Hz), 8.29 (s, 1H, H6), 11.86 (s, 1H, NH)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 25.77

(CH₂(b)), 29.19 (CH₂(c)), 31.59 (CH₂(d)), 34.55 (CH₂(e)), 35.89 (CH₂(a)), 51.38 (PhCH₂), 107.40 (C5), 128.43 (2×CH), 129.41 (2×CH), 134.54 (Cq), 142.81 (Cq), 143.67 (C6), 150.99 (C2), 160.28 (C4), 175.09 (CONH₂)。HRMS (ESI-TOF) *m/z* 计算得 C₁₇H₂₀N₃O₃³⁵Cl+ Na 372.1091; 实测 372.1093; 计算得 C₁₇H₂₀N₃O₃³⁷Cl+Na 374.1061; 实测 374.1073。



3-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄基硫烷基]-乙酸 (63)

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 12.79 (CH₃), 23.35 (CH₂), 33.55 (CH₂), 50.60 (PhCH₂), 109.89 (C5), 128.38 和 130.08 (CH arom.), 136.63 和 138.08 (C arom.), 142.12 (C6), 151.86 (C2), 165.10 (C4), 172.101 (COOH)。HRMS (ESI-TOF) *m/z* 计算得 C₁₅H₁₆N₂O₄S+Na 343.0728; 实测 343.0728。

3-氟-4-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苄基]-丁醛 (64)

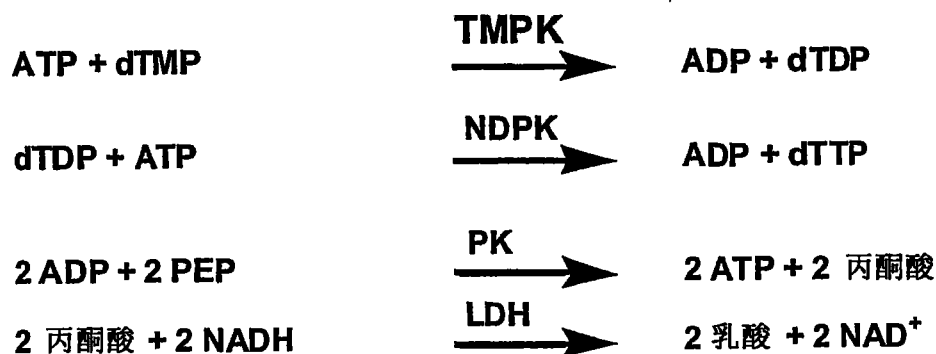
HRMS (ESI-TOF) *m/z* 计算得 C₁₆H₁₇N₂O₃F+Na 327.1121; 实测 327.1098。

3-氟-4-[4-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基-甲基)-苄基]-丁酸 (65)

HRMS (ESI-TOF) *m/z* 计算得 C₁₆H₁₇N₂O₄F+Na 343.1070; 实测 343.1052。

B-生物活性

利用 Blondin 等记载 (C. Blondin, L. Serina, L. Wiesmüller, A.-M. Gilles, O. Bârz, *Anal. Biochem.* 1994, 220, 219) 的偶联分光光度法进行活性测定。



每摩尔转移磷酸基产生两摩尔 NAD⁺并随后利用 Eppendorf ECOM 6122 光度计检测到在 334nm 处吸收减弱。反应介质 (最终体积 0.5 ml) 含有 50 mM Tris- HCl pH

7.4、50 mM KCl、2 mM MgCl₂、0.2 mM NADH、1 mM 磷酸烯醇丙酮酸以及 2 单位乳酸脱氢酶、丙酮酸激酶和二磷酸核苷激酶。一单位的酶活性相当于在 30℃以及 pH 7.4 条件下 1min 生成的 1 μmole 产物。ATP 和 dTMP 的浓度分别保持在 0.5 mM 和 0.05 mM，类似物的浓度在 0.005 和 8 mM 之间变化。利用方程式 2 和 3，将方程式 1 用于计算 Ki 值（遵循 Lineweaver-Burk 表示法的经典竞争性抑制模型）：

$$K_i = \frac{K_m [I]}{\left(\frac{v}{v_i} - 1\right) (K_m + [S])} \quad (\text{Eq.1})$$

$$v = \frac{V_m [S]}{[S] + K_m} \quad (\text{Eq.2})$$

$$v_i = \frac{V_m [S]}{[S] + K_m \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} \quad (\text{Eq.3})$$

其中 v 和 v_i 分别为不含和含有浓度值为 [I] 的类似物时的反应速率；K_m 为 dTMP 的 K_m（对于 TMPK_{mt} 为 4.5 μM、对于 TMPK_h 为 5 μM）；[S] 为 dTMP 的浓度（50 μM）。

结果如表 1 和表 2 中所示：

化合物	TMPK _{mt} W1002
	K _i (μM)
dTMP	K _m = 4.5
dT	27
1	110
2	68
3	75
4	44
5	N.A.
6	45
7	90
8	67
9	50
10	44
11	38
12	980
13	810

14	240
15	N.A.
16	N.A.
17	N.A.
18	N.A.
19	265
20	16.5
21	12.3
22	32

表 1: 分子 1 至 22 的生物活性

化合物	Ki (μM)
28	48
30	86
31	63
39	15
40a	70
40b	139
42	48
43	48
45	72
48	47
51	119
52	N.A.
53	113
54	33
58	42
59	49
61	24
62	32
63	15
64	26
65	63

表 2: 分子 **28**、**30**、**31**、**39**、**40a**、**40b**、**42**、**43**、**45**、
48、**51** 至 **54**、**58**、**59**、**61** 至 **65** 的生物活性

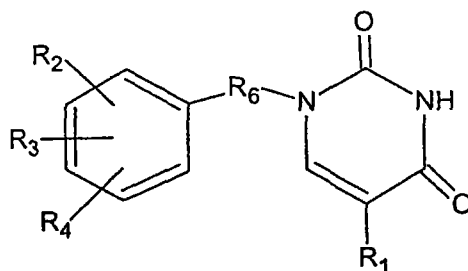
三个化合物的 IC₅₀ 值已经在结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) H37Ra 培养基上进行了测定。结果总结于表 3 中:

化合物	IC ₅₀ (μg/ml)
20	100
21	50
22	25

表 3: 分子 **20**、**21** 和 **22** 的生物活性 (IC₅₀)

细胞毒性: 测定了分子 **22** 对 VERO 细胞的细胞毒性。已经确认在最高 250μg/ml 的化合物 **22** 浓度下未检测到生长抑制作用, 因此无细胞毒性。

1、符合通式(I)的分子及其药理学可接受的盐:



(I)

其中:

- R₁选自以下组中: CH₃、-CF₃、卤素原子、-NH₂、-COOH、-CONH₂,
- R₂、R₃、R₄相同或不同,选自以下组中:
 - H、卤素原子,
 - C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基,其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断,
 - -OH、-NH₂、-CHO、-COOH、-SO₄H、-CONH₂、-CN、-COOR₅、-COR₅、-OR₅,
 - 取代的 C₁-C₈烷基、取代的 C₂-C₈烯基或取代的 C₂-C₈炔基,其中该取代基选自以下组中: -OH、-NH₂、-CHO、-COOH、-SO₄H、-CONH₂、-CN、-COOR₅、-COR₅、-OR₅、卤素原子,其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断;
- R₅选自 C₁-C₆烷基;
- R₆选自: C₁-C₄亚烷基、C₂-C₄亚烯基、羰基(=C=O)、-(CF₂)_n;
- n为选自1、2、3的整数,

以下情况除外:

R₁ = -CH₃、R₂ = R₃ = R₄ = H 且 R₆ = -CH₂-

R₁ = -CF₃、R₂ = R₃ = R₄ = H 且 R₆ = -CH₂-

R₁ = -CH₃、R₂ = R₃ = H、R₄ = -OCH₃ (对位) 且 R₆ = -CH₂-

R₁ = -CH₃、R₂ = R₃ = CH₃ (邻位, 对位)、R₄ = H 且 R₆ = -CH₂-

$R_1 = -CH_3$ 、 $R_2 = CH_3$ (邻位)、 $R_3 = R_4 = H$ 且 $R_6 = -CH_2-$

$R_1 = -CH_3$ 、 $R_2 = R_3 = R_4 = H$ 且 $R_6 = -CO-$

$R_1 = -CH_3$ 、 $R_2 = OH$ (间位)、 $R_3 = R_4 = H$ 且 $R_6 = -CH_2-$

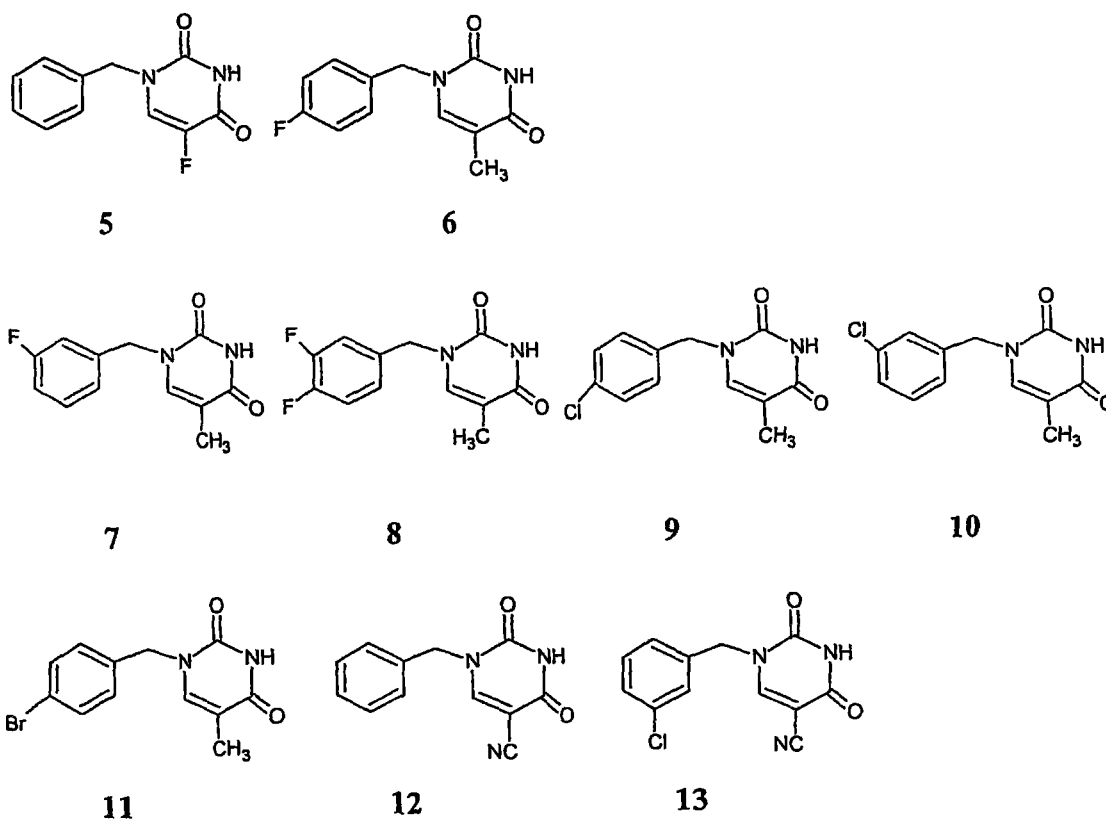
$R_2 = R_3 = R_4 = H$ 、 $R_6 = -CH_2-$ 且 $R_1 = Cl$ 、 I 或 Br 。

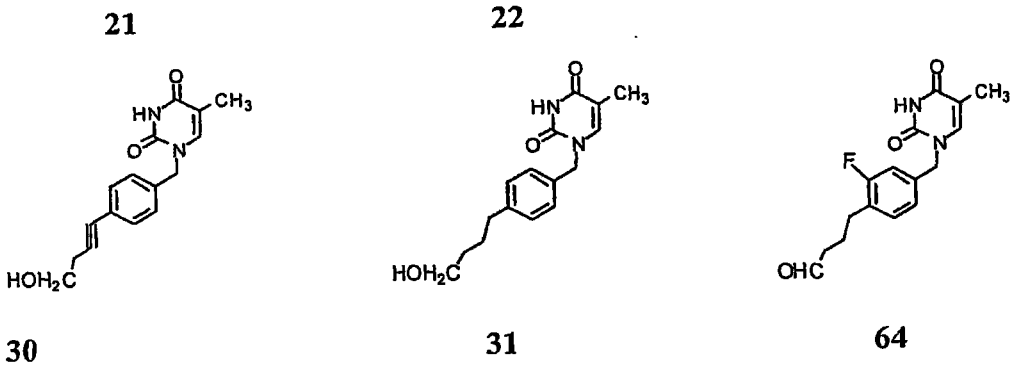
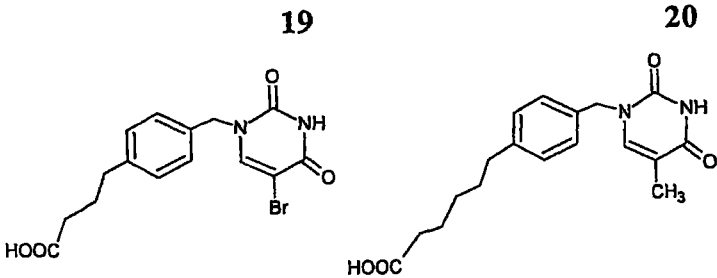
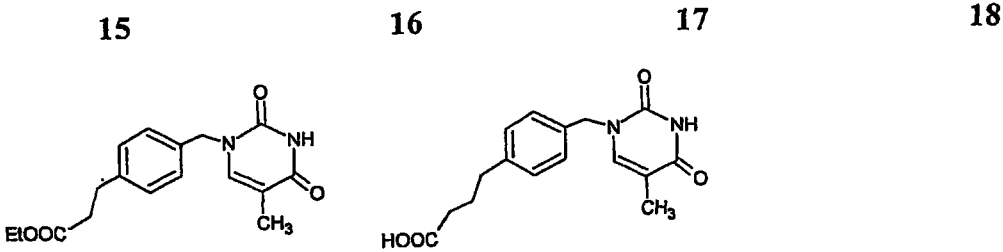
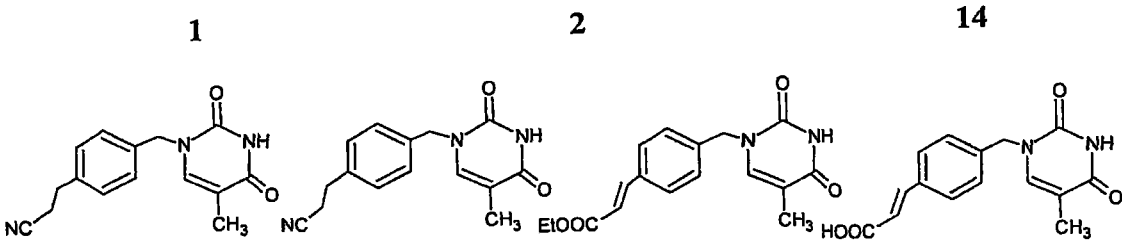
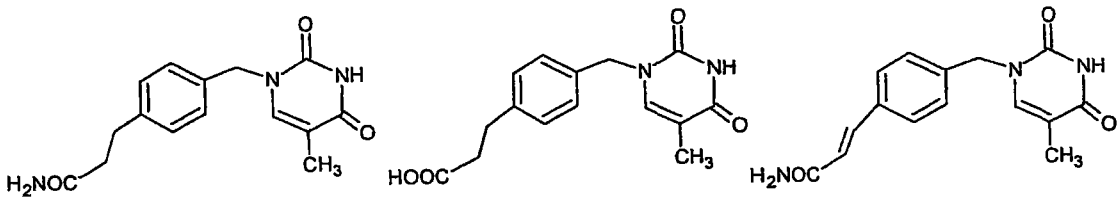
2、如权利要求 1 的分子，其中满足以下一个或多个条件：

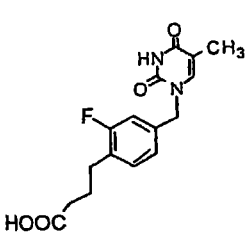
- R_6 为 $-CH_2-$ ；
- R_1 选自 $-CH_3$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ ；
- 在 R_2 、 R_3 、 R_4 中至少一个基团为 H 。

3、如前述权利要求中任意一项所述的分子，其中， $R_2 = R_3 = H$ ， R_4 在苯环上处于对位并且 R_4 选自取代的 C_1-C_6 烷基或取代的 C_2-C_6 烯基，其中所述取代基为 $-COOH$ ，并可能包含杂原子桥，所述的杂原子选自： N 、 S 、 O 、 Se 。

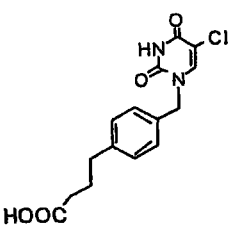
4、如前述权利要求中任意一项所述的分子，其选自以下组中：



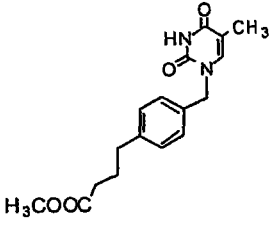




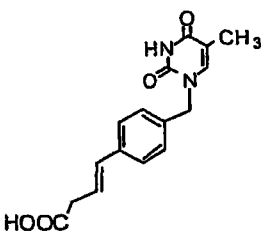
65



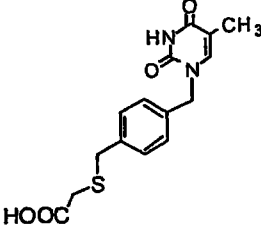
39



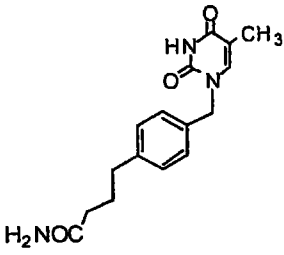
40a



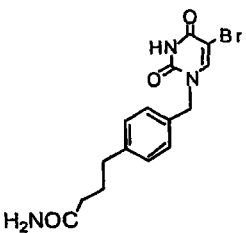
28



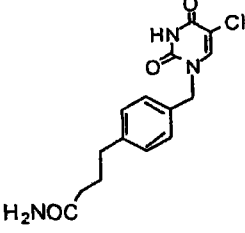
63



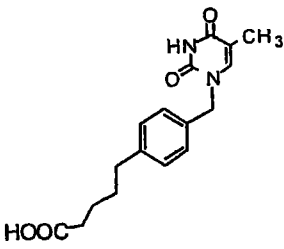
40b



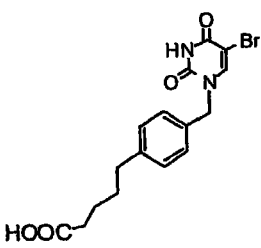
42



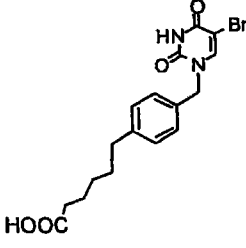
43



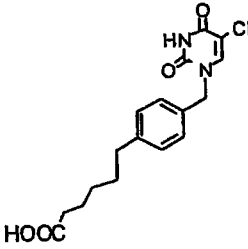
45



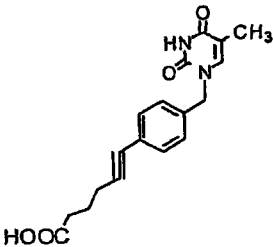
48



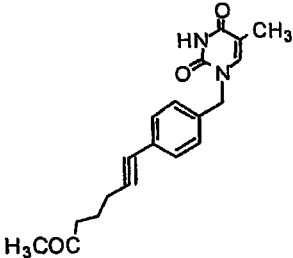
58



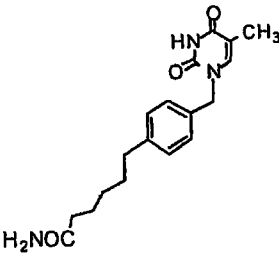
59



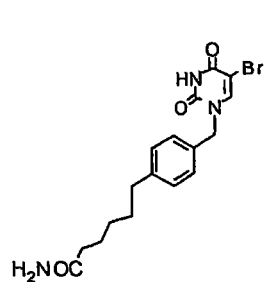
51



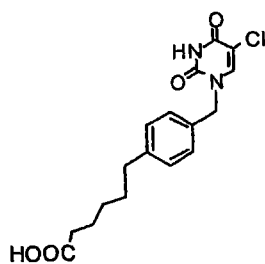
52



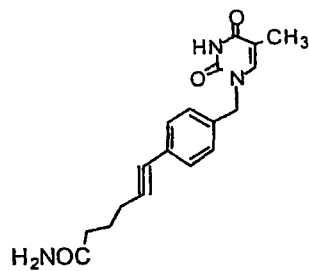
54



61

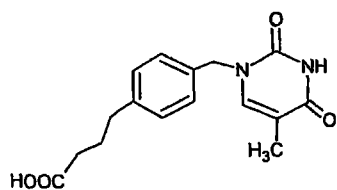


62

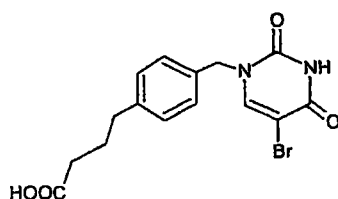


53

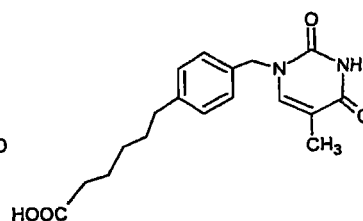
5、如权利要求 1—4 中任意一项所述的分子，其选自以下组中：



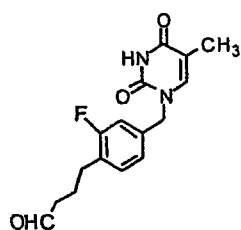
20



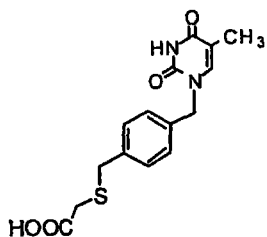
21



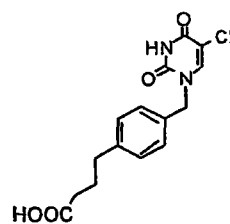
22



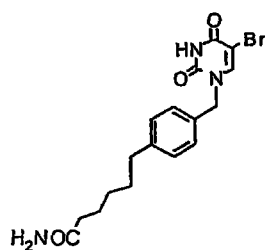
64



63

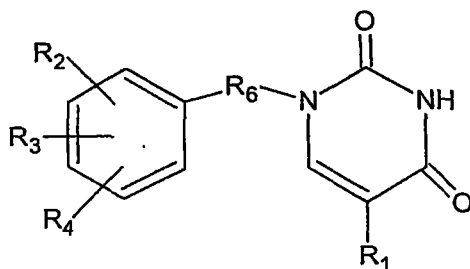


39



61

6、一种药物组合物，其包含在药学可接受的载体中的至少一种通式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐：



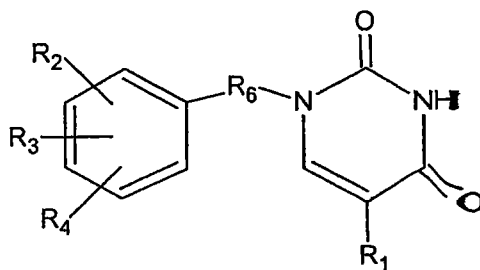
(I)

其中:

- R₁ 选自以下组中: CH₃、-CF₃、卤素原子、-NH₂、-COOH、-CONH₂,
- R₂、R₃、R₄ 相同或不同, 选自以下组中:
 - H、卤素原子,
 - C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基, 其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断,
 - -OH、-NH₂、-CHO、-COOH、-SO₄H、-CONH₂、-CN、-COOR₅、-COR₅、-OR₅,
 - 取代的 C₁-C₈ 烷基、取代的 C₂-C₈ 烯基、或取代的 C₂-C₈ 炔基, 其中该取代基选自以下组中: -OH、-NH₂、-CHO、-COOH、-SO₄H、-CONH₂、-CN、-COOR₅、-COR₅、-OR₅、卤素原子, 其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断;
- R₅ 选自 C₁-C₆ 烷基;
- R₆ 选自: C₁-C₄ 亚烷基、C₂-C₄ 亚烯基、羰基(=C=O)、-(CF₂)_n;
- n 为选自 1、2、3 的整数。

7、一种药物组合物, 其包含在药理学可接受的载体中的至少一种如权利要求 2—5 中任意一项所述的通式 (I) 的化合物。

8、通式 (I) 的分子或其药理学可接受的盐在制备用于预防和 / 或治疗由分支杆菌引起的病理的药物中的应用



(I)

其中:

- R_1 选自以下组中: CH_3 、 $-\text{CF}_3$ 、卤素原子、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$,
- R_2 、 R_3 、 R_4 相同或不同, 选自以下组中:
 - H、卤素原子,
 - C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基, 其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断,
 - $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{COR}_5$ 、 $-\text{OR}_5$,
 - 取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_2 - C_8 烯基、或取代的 C_2 - C_8 炔基, 其中该取代基选自以下组中: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{COR}_5$ 、 $-\text{OR}_5$ 、卤素原子, 其中该烷基、烯基或炔基链可以被杂原子桥间断;
- R_5 选自 C_1 - C_6 烷基;
- R_6 选自: C_1 - C_4 亚烷基、 C_2 - C_4 亚烯基、羰基($=\text{C}=\text{O}$)、 $-(\text{CF}_2)_n-$;
- n 为选自 1、2、3 的整数。

9、如权利要求 8 的应用, 其用于预防和 / 或治疗结核病。

10、如权利要求 8 的中应用, 其用于预防和 / 或治疗麻疯病。

11、如前述权利要求中任意一项所述的应用, 其中所包含的活性成分的每日剂量为 0.1 至 500mg/kg。

12、如权利要求 1-5 中任意一项所述的通式 (I) 的分子在体外作为分枝杆菌

TMPK 的抑制剂的的应用。

13、如权利要求 12 的应用，其在体外作为结核杆菌 TMPK 的抑制剂。

14、如权利要求 8—13 任意一项所述的应用，其中通式 (I) 的分子选自对应于权利要求 2—5 中任意一项所述的分子。

15、权利要求 1—5 中任意一项所述的符合通式 (I) 的分子的制备方法，其特征为：

- 通式 (II) 的卤代芳基与通式 (III) 的胸腺嘧啶或胸腺嘧啶衍生物或尿嘧啶或尿嘧啶衍生物反应生成缩合物 (IV)，

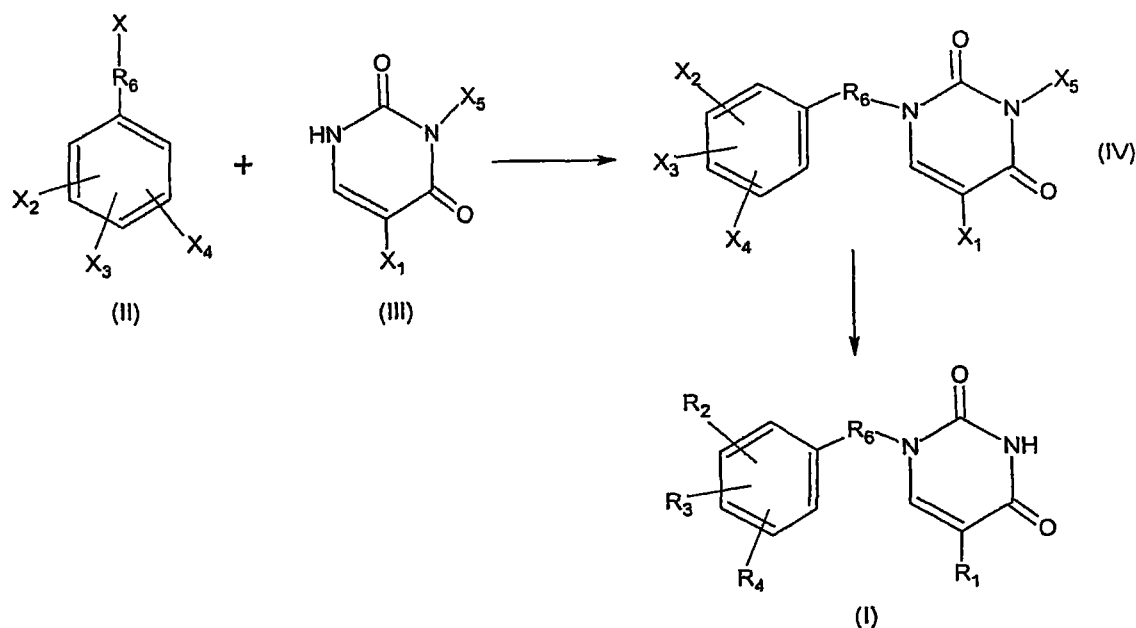
其中：X 代表卤素原子，优选为 Br；

X₂、X₃、X₄ 分别选自 R₂、R₃、R₄ 以及可以通过一步或多步反应转化为 R₂、R₃ 和 R₄ 的官能团，

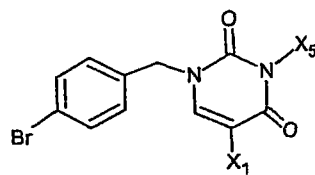
X₁ 选自 R₁ 以及可以通过一步或多步反应转化为 R₁ 的官能团，

X₅ 选自 H 和苄基 (Bzl)；

- 在第二步反应中，如果必要，将 X₁、X₂、X₃、X₄ 和 X₅ 分别转化为 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 H，以生成通式 (I) 的分子



16、符合通式 (V) 的分子：



(V)

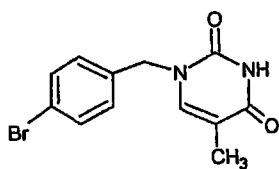
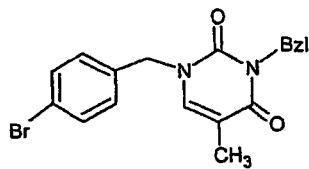
其中 X_1 选自 R_1 和可以通过一步或多步反应转化为 R_1 的官能团,

R_1 选自以下组中: CH_3 、 $-CF_3$ 、卤素原子、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$,

且

X_5 选自 H 和苄基 (Bzl)。

17、如权利要求 16 的分子, 其特征在于其对应于式 **11** 或式 **11bis**:

**11****11bis**

。