



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94117485.9

[51]Int.Cl⁶

C07D239 / 10

[43]公开日 1995年8月9日

[22]申请日 94.10.21

[30]优先权

[32]93.10.21[33]JP[31]263490 / 93

[71]申请人 味之素株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 大西智之 辻尚志 岩山聪

奥西昌彦 向井千贺

关山隆显

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希 孟八一

A61K 31 / 495

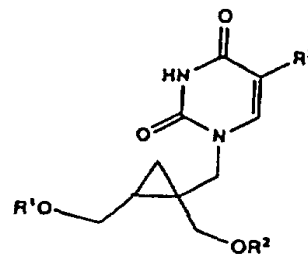
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 环丙烷衍生物及含这些衍生物的抗病毒剂

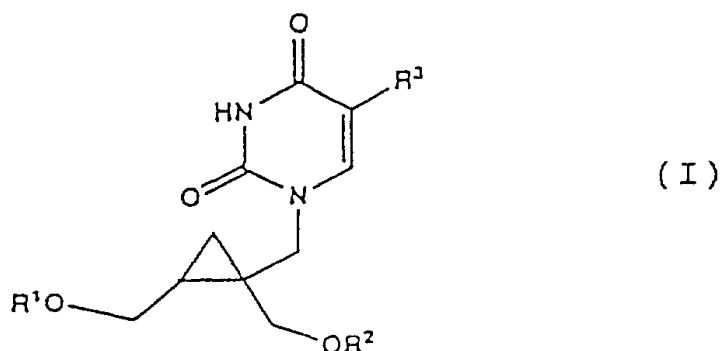
[57]摘要

本发明公开了上面通式 (I) 环丙烷衍生物或其药学上可接受的盐以及含有它们作活性成分的抗病毒剂, 该抗病毒剂对于水痘-带状疱疹病毒和单纯疱疹病毒具有高药效。式 (I) 中 R¹ 和 R² 可以是相同的或不同的, 各自代表氢原子或酰基; R³ 代表卤原子、2-卤代烷基、2-卤代-1-链烯基或 1-炔基。通式 (I) 如上。



(I)

1. 通式(I) 的环丙烷衍生物或其药学上可接受的盐:



其中 R^1 和 R^2 可以是相同的或不同的,各自代表氢原子或酰基; R^3 代表卤原子、具有2至5个碳原子的烷基、三氟甲基、2-卤代烷基、1-链烯基、2-卤代-1-链烯基或1-炔基。

2. 按照权利要求1的环丙烷衍生物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是(E)-2-卤代乙烯基。

3. 包含有效量的按照权利要求1的环丙烷衍生物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物。

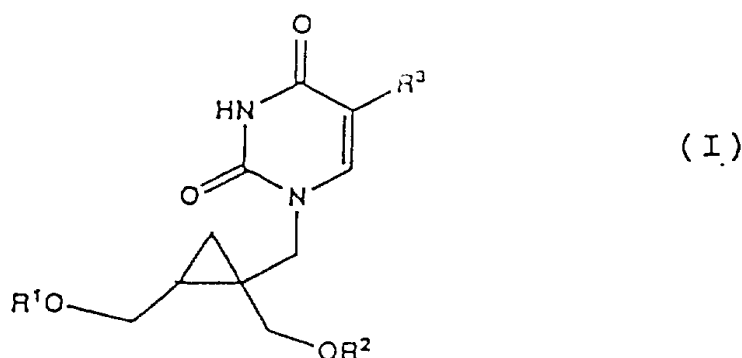
环丙烷衍生物及含这些衍生物
的抗病毒剂

本发明涉及具有抗病毒活性尤其是对于水痘——带状疱疹病毒和单纯疱疹病毒有效的新的环丙烷衍生物，还涉及含有该衍生物的抗病毒剂。

水痘——带状疱疹病毒导致婴儿水痘伴随高烧，并引起成人带状疱疹，很痛例如神经痛等。一些抗病毒剂例如羟乙氧甲鸟嘌呤等的使用从其药效和不利的副作用看不总是令人满意的(Am. J. Med., 85, (Suppl. 2A), 116-122(1988), JP-A-56/87599, JP-A-5/78357)。

本发明的目的是提供对于水痘——带状疱疹病毒具有高抗病毒能力而且高度安全的化合物。

本发明者为解决上述问题进行了努力的研究，结果发现下面通式 (I) 环丙烷衍生物对水痘——带状疱疹病毒和单纯疱疹病毒具有极佳的抗病毒活性，并完成了本发明。通式(I) 是：



其中R¹和R²可以是相同的或不同的，各自代表氢原子或酰基；R³代表卤原子、具有2至5个碳原子的烷基、三氟甲基、2-卤代烷基、1-链烯基、2-卤代-1-链烯基或1-炔基。

在式(1)中,由 R^1 和 R^2 代表的酰基是可衍生自具有1至6个碳原子的脂肪酸的酰基,例如包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基。所述酰基可被环烷基或芳基取代,例如包括环己烷碳酰基或苯甲酰基。

所述卤原子可以是任意的氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

所述具有2至5个碳原子的烷基是乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基等。

所述2-卤代烷基优选具有2至5个碳原子的2-卤代烷基,例如包括2-氟乙基、2-氟丙基、2-氯乙基、2-氯丙基、2-溴乙基、2-溴丙基、2-碘乙基和2-碘丙基。特别优选的是2-氯乙基或2-溴乙基。所述1-链烯基是具有2至5个碳原子的1-链烯基,优选乙烯基、1-丙烯基等。特别优选乙烯基。

所述2-卤代-1-链烯基是具有2至5个碳原子的2-卤代-1-链烯基,优选的是例如包括2-氟乙烯基、2-氯乙烯基、2-溴乙烯基和2-碘乙烯基。特别优选的是2-氯乙烯基、2-溴乙烯基和2-碘乙烯基。

所述1-炔基是具有2至5个碳原子的1-炔基,优选例如乙炔基和1-丙炔基。

下面所提及的实例是本发明化合物的优选实例。

1-[1' α , 2' α -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-溴-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-溴-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮

1-[1' α , 2' α -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-氯-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-氯

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 氟

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 氟

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 碘

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 碘

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 溴

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 溴

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 氯

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 氯

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 氟

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 氟

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 碘

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 碘

- 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- 乙

基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-乙基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' α -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-丙基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-丙基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' α -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-乙基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-乙基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' α -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-丙基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-丙基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' α -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-三氟甲基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-三氟甲基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' α -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-三氟甲基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-三氟甲基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' α -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-(2-溴乙基)-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-(

2- 溴乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 氯乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 氯乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 氟乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 氟乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 碘乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(羟甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 碘乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 溴乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 溴乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 氯乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 氯乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 氟乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 氟乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 碘乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' β - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

2- 碘乙基) - 2, 4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1- [1' α , 2' α - 二(乙酰氧基甲基) 环丙- 1' β - 基] 甲基- 5- (

-5-(2-碘乙基)-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' β -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基

-5-(2-碘乙基)-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' α -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-乙
烯基-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-乙
烯基-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' α -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-[
(E)-1-丙烯基]-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-[
(E)-1-丙烯基]-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' α -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基
-5-乙烯基-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' β -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基
-5-乙烯基-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' α -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基
-5-[(E)-1-丙烯基]-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' β -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基]甲基
-5-[(E)-1-丙烯基]-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' α -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-[
(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-[
(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' α -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-[
(E)-2-氯乙烯基]-2,4(1H,3H)嘧啶二酮

1-[1' α ,2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基]甲基-5-[

(E)-2-氯乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'α-二(羟甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-氟乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'β-二(羟甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-氟乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'α-二(羟甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-碘乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'β-二(羟甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-碘乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'α-二(乙酰氧基甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-溴乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'β-二(乙酰氧基甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-溴乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'α-二(乙酰氧基甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-氯乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'β-二(乙酰氧基甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-氯乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'α-二(乙酰氧基甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-氟乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'β-二(乙酰氧基甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-氟乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'α-二(乙酰氧基甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-碘乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'β-二(乙酰氧基甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-[

(E)-2-碘乙烯基] -2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮
 1-[1'α, 2'α-二(羟甲基)环丙-1'β-基] 甲基-5-乙

炔基-2,4(1H,3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基] 甲基-5-乙炔基-2,4(1H,3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' α -二(羟甲基)环丙-1' β -基] 甲基-5-(1-丙炔基)-2,4(1H,3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(羟甲基)环丙-1' β -基] 甲基-5-(1-丙炔基)-2,4(1H,3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' α -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基] 甲基-5-乙炔基-2,4(1H,3H) 嘧啶二酮

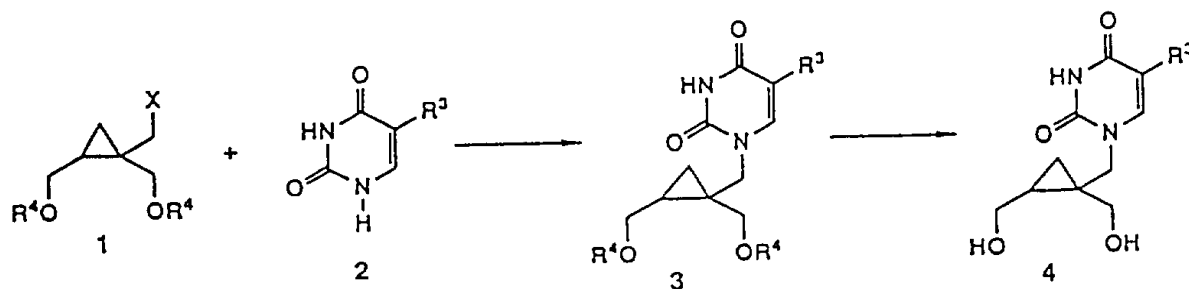
1-[1' α , 2' β -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基] 甲基-5-乙炔基-2,4(1H,3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' α -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基] 甲基-5-(1-丙炔基)-2,4(1H,3H) 嘧啶二酮

1-[1' α , 2' β -二(乙酰氧基甲基)环丙-1' β -基] 甲基-5-(1-丙炔基)-2,4(1H,3H) 嘧啶二酮

式(I) 环丙烷衍生物包括其外消旋体、光学异构体和立体异构体。考虑到每个化合物的相对构型，将环丙烷部分看作是在一个平面上，位于该平面之下的取代基用“ α ”表示，而位于该平面之上的取代基用“ β ”表示。

本发明化合物例如可采用如下方法制备：

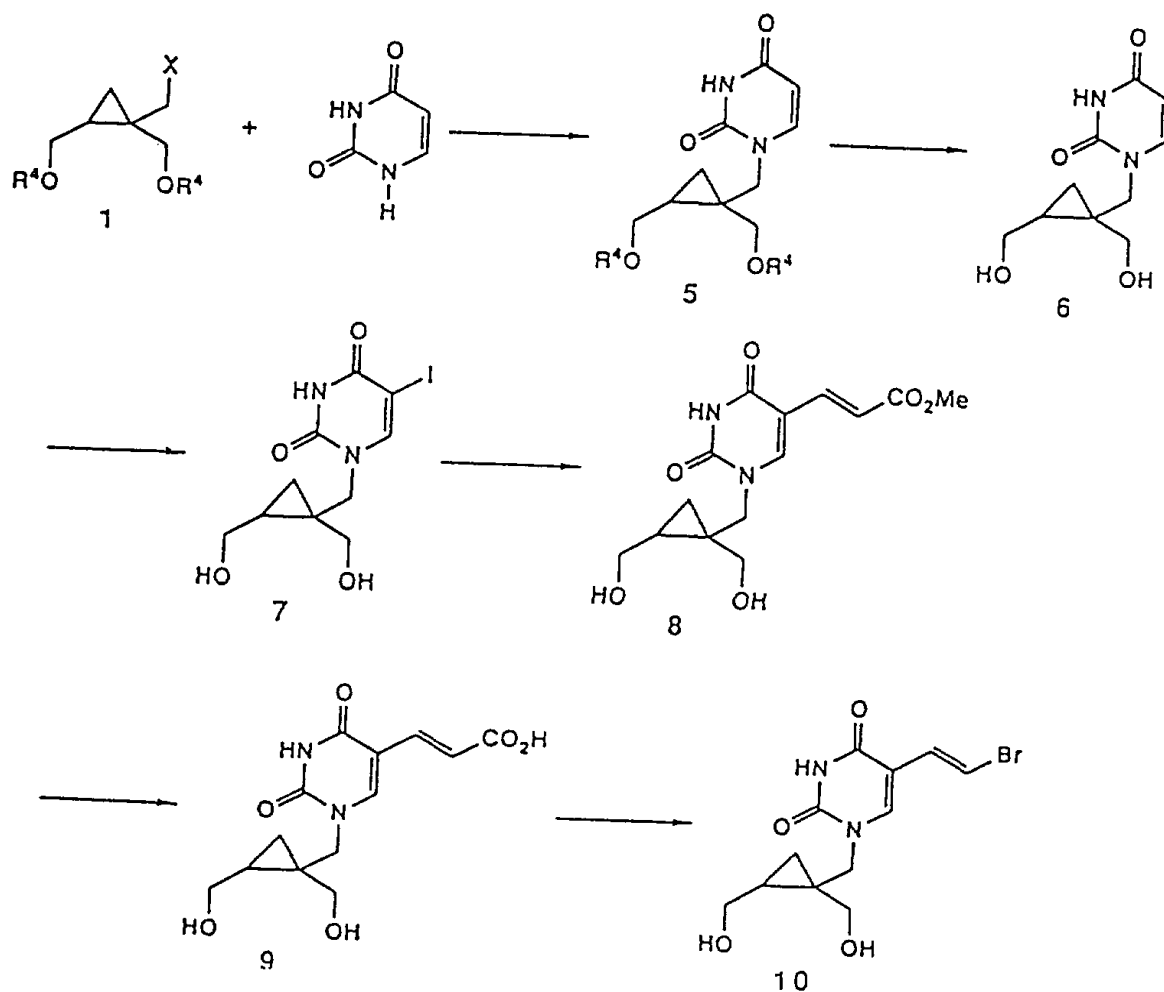


其中 R^4 代表羟基的保护基团， X 代表离去基团例如对甲苯磺酰氧基、

甲磺酰氧基或卤素等； R^3 与前述定义相同。

确切地说，可根据日本专利公开申请第5-78357号所述方法制备的式(1)化合物在诸如碳酸钾或氢氧化钠之类的碱存在下，在诸如二甲亚砜、二甲基甲酰胺等极性溶剂存在下，与式(2) 5位取代的尿嘧啶在搅拌加热下反应，得到式(3)化合物。在这步中，可向反应体系中加入18-冠醚-6。接着，除去保护基团R，得到式(4)化合物。

另一方面，1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5[(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮(该化合物在本发明化合物范围内)也可按下列方法制得。



其中R⁺和X与上述定义相同。

确切地说，在诸如碳酸钾或氢化钠之类的碱存在下，在诸如二甲亚砜、二甲基甲酰胺等极性溶剂存在下，使式(1)化合物与尿嘧啶在搅拌加热下反应，得到式(5)化合物。在这步中，可向反应体系中加入18-冠醚-6。接着，除去保护基团R，得到式(6)化合物，将该化合物用碘和硝酸水溶液在二噁烷中处理进行碘化，得到式(7)化合物。然后将其在乙酸钨(II)、三苯膦和三乙胺存在下，在二噁烷中用丙烯酸甲酯处理，得到式(8)化合物，其后将该化合物的甲酯基皂化得到式(9)化合物。将这样得到的式(9)化合物在极性溶剂例如二甲基甲酰胺等存在下，在碳酸氢钾等存在下，用N-溴琥珀酰亚胺处理得到式(10)化合物。

在将本发明化合物用作抗病毒剂时，它们可通过静脉注射、口服或皮下给药的方式给病人使用。化合物的剂量变化取决于病人的状况和年龄以及给病人使用该化合物的方式。一般来讲，其剂量为0.1-500 mg / kg / 天。将本发明化合物与合适的药用载体混合形成抗病毒组合物，将其给病人使用。至于所述抗病毒组合物的形式，例如可提及的有注射液、片剂、颗粒剂、细颗粒剂、粉剂、胶囊剂、乳膏剂、栓剂等。作为药物载体，例如可提及的有乳糖、葡萄糖、D-甘露醇、淀粉、结晶纤维素、碳酸钙、高岭土、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维基、聚乙烯吡咯烷酮、乙醇、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、硬脂酸镁、滑石粉、乙酰纤维素、白糖、二氧化钛、苯甲酸、对羟基苯甲酸酯类、脱氢乙酸钠、阿拉伯树脂、黄蓍胶、甲基纤维素、蛋黄、表面活性剂、单糖浆、柠檬酸、蒸馏水、甘油、丙二醇、聚乙二醇、磷酸一氢钠、磷酸二氢钠、磷酸钠、氯化钠、苯酚、salomethyl、亚硫酸氢钠等。将这些物质与本发明化合物混合以形成各种形式的药物制剂。

在本发明抗病毒组合物中的本发明活性成分的含量变化范围很大，这取决于药物组合物的形式，因此不作特别限定。但一般来讲，相对于所述组合物总重量，其含量可为0.01-100%(重量)，优选2-100%(重量)。

下面，将通过下列实施例来详述本发明。

实施例1

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-氟-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

步骤1:

(1S, 5R)-3-氧杂-2-氧代二环[3.1.0]己烷-1-羧酸乙酯的制备

在0℃氩气氛下，将2.42g(105mmol)金属钠溶于200ml乙醇中。向该溶液中加入16.7g(110mmol)丙二酸二乙酯；并在室温下向其中滴加溶于5ml乙醇中的7.8ml(100mmol)R-(一)-表氯醇。将所得溶液在75℃加热20小时，然后冷却至0℃，并通过过滤除去如此形成的沉淀。减压浓缩所得滤液，向残余物中加入水，然后用二氯甲烷提取。用无水硫酸钠干燥有机层，然后蒸馏除去其中溶剂。将这样得到的残余物用硅胶色谱(己烷:乙酸乙酯=5:1至1:1)纯化得到12.0g(70mmol, 70%)标题化合物。该化合物为无色油状物并具有下列的物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.31 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.37 (dd, $J=4.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.08 (dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.72 (m, 1H), 4.18 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.27 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.36 (dd, $J=4.5, 9.6\text{Hz}$, 1H); FD 质谱: 170(M⁺)

步骤2:

(1S, 2R) - 1,2-二(羟甲基)环丙烷羧酸乙酯的制备

将12.0g(70mmol)(1S, 5R) - 3-氧杂-2-氧代二环[3.1.0]己烷-1-羧酸乙酯溶于200ml乙醇中,并向其中加入2.0g(53mmol)硼氢化钠。在室温下将该溶液搅拌2小时,然后向其中加入27ml 2N盐酸和100ml乙酸乙酯。过滤除去这样形成的沉淀物,并减压浓缩滤液。向残余物中加入水,然后用二氯甲烷提取。将这样得到的有机层用无水硫酸钠干燥,蒸馏除去溶剂。将这样得到的油状残余物用硅胶色谱(二氯甲烷:甲醇=25:1)纯化,得到8.35(48mmol, 69%)标题化合物。该化合物为无色油状物并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.76 (dd, $J=4.8, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.49 (dd, $J=4.8, 9.0\text{Hz}$, 1H), 2.05 (m, 1H), 3.23 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.33 (dd, $J=11.1, 12.5\text{Hz}$, 1H), 4.08 (dd, $J=5.1, 12.5\text{Hz}$, 1H), 4.17 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.52 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H); FD
质谱 175 (MH⁺)

步骤3:

(1R, 7R) - 4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛基-1-羧酸乙酯的制备

将6.81g(30mmol)(1S, 2R) - 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌溶于250ml 1,2-二氯乙烷中,向其中逐步滴加将事先在实施例1的步骤2中得到的5.23g(30mmol) 1,2-二(羟甲基)环丙烷羧酸

乙酯和5.83g(30mmol)二苯基重氮甲烷溶于130ml 1,2-二氯乙烷中而得到的溶液,然后在室温下搅拌1小时。减压浓缩所得到的溶液,然后溶于甲苯中。用碳酸氢钠的饱和水溶液洗涤该甲苯溶液,并用无水硫酸钠干燥,然后减压蒸馏除去其中的溶剂,将这样得到的残余物用硅胶色谱(二氯甲烷)纯化,得到8.72g(25.77mmol,85%)标题化合物。该化合物为黄色油状物并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.22 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.33 (dd, $J=3.6, 7.1\text{Hz}$, 1H), 1.43 (dd, $J=3.6, 9.3\text{Hz}$, 1H), 1.8 (m, 1H), 3.68 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.76 (dd, $J=3.1, 12.9\text{Hz}$, 1H), 4.1 (m, 3H), 4.65(d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 7.2-7.6 (m, 10H); FD 质谱: 338 (M^+)

步骤4:

(1S, 7R) - 4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛基-1-甲醇的制备

将7.01g(20.7mmol) (1R, 7R) - 4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛基-1-羧酸乙酯溶于10ml无水四氢呋喃中,向其中加入12ml 2M硼氢化锂/四氢呋喃溶液并在氩气氛下于72℃搅拌16小时。在将其冷却到0℃后,向其中加入饱和氯化铵水溶液。然后用乙酸乙酯提取。用水洗涤有机层并用无水硫酸钠干燥,然后蒸馏除去其中的溶剂。将这样得到的残余物用硅胶色谱(二氯甲烷:甲醇=19:1)纯化得到5.54g(18.7mmol,90%)标题化合物。该化合物为白色固体,熔点为93℃,并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.67 (dd, $J=4.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 0.96 (dd, $J=4.4, 5.8\text{Hz}$, 1H), 1.08 (m, 1H), 3.42 (dd, $J=11.0, 27.9\text{Hz}$, 2H), 3.65 (dd, $J=3.9, 12.9\text{Hz}$, 1H), 3.76 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 4.1 (m, 2H), 7.2-7.6 (m, 10H); FD 质谱:296 (M^+)

步骤5:

(1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-二氧杂二环[5.1.0]辛烷的制备

将5g(16.87mmol)(1S, 7R)4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛基-1-甲醇溶于100ml1,2-二氯乙烷中,向其中加入1.2ml(8.4mmol)三乙胺、7.97g(30.4mmol)三苯膦和10.1g(30.4mmol)四氯化碳,搅拌20分钟。向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将得到的混合物用乙烷提取。用水洗涤有机层并用无水硫酸钠干燥,减压下蒸馏除去其中的溶剂。将这样得的残余物用硅胶色谱(己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到5.45g(15.1mmol,90%)标题化合物。该化合物为黄色油状物并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.83 (dd, $J=4.2, 8.5\text{Hz}$, 1H), 1.16-1.28 (m, 2H), 3.13 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 3.60 (dd, $J=3.5, 12.9\text{Hz}$, 2H), 3.80 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J=4.8, 13.0\text{Hz}$, 2H), 7.2-7.6 (m, 10H);

FD 质谱: 358(M^+)

步骤6:

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-氟-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备:

将1.61g(4.48mmol)(1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于83ml二甲基甲酰胺中,并向其中加入700mg(5.38mmol)5-氟-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮、620mg(4.49mmol)碳酸钾和1.19g(4.48mmol)18-冠醚-6。在60℃搅拌3小时后,将混合物冷却至室温并通过过滤除去其中不溶物。减压浓缩滤液,并向其中加入14ml甲醇和7ml1N盐酸。在室温下将混合物搅拌25分钟,减压蒸馏除去其中的甲醇。通过向其中加入碳酸钾将其pH值调至pH4,用反相C18硅胶色谱(水:甲醇=9:1)纯化,得到177mg

(0.724 mmol, 16%) 标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.56(t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 0.99 (dd, $J=5.3$, 8.7Hz, 1H), 1.37-1.47 (m, 1H), 3.46 (dd, $J=9.3$, 11.8Hz, 1H), 3.52(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.78(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.80(d, $J=15.0$, 1H), 3.84(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.87(dd, $J=6.2$, 11.8Hz, 1H), 7.89(d, $J=14.4$, 1H)

高分辨质谱 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_4$, $\cdot\text{M}+\text{H}$):

计算值: 245.0938

实测值: 245.0941

实施例2

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-氯-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮的制备

将1.43g (3.98 mmol) (1R, 7R) -1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0] 辛烷溶于77ml 二甲基甲酰胺中,并向其中加入701mg (4.78 mmol) 5-氯-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮、550mg (3.98 mmol) 碳酸钾和1.05g (3.98 mmol) 18-冠醚-6。在60℃搅拌3.5小时后,将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液,并向其中加入20ml 甲醇和7.3ml 1N盐酸。在室温下将混合物搅拌1.5小时后,减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调至pH4,并用反相C18硅胶色谱(水:甲醇=9:1)纯化,得到322mg (1.24 mmol, 31%) 标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.56(t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 1.00(dd, $J=5.5$, 8.7Hz, 1H), 1.38-1.48(m, 1H), 3.46(dd, $J=9.3$, 11.4Hz, 1H), 3.52(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.78(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.85(d, $J=14.6$, 1H), 3.87(dd, $J=6.9$, 11.4Hz, 1H), 3.87(d, $J=14.6$, 1H), 8.02(s, 1H)

高分辨质谱 ($C_{10}H_{14}ClN_2O_4$, M+H):

计算值: 261.0642

实测值: 261.0638

实施例3

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-溴-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将1.10g (3.07 mmol) (1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于54 ml 二甲基甲酰胺中,并向其中加入702 mg (3.68 mmol) 5-溴-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮、422 mg (3.06 mmol) 碳酸钾和809 mg (3.06 mmol) 18-冠醚-6。在60℃搅拌4小时后,将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液,并向其中加入15.4 ml 甲醇和7.4 ml 1N盐酸。在室温下将混合物搅拌35分钟后,减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调节至pH4,并用反相C18硅胶色谱(水)纯化,得到671 mg (2.20 mmol, 72%) 标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1H-NMR(CD_3OD) \delta$: 0.56(t, J=5.3Hz, 1H), 1.00(dd, J=5.3, 9.0Hz, 1H), 1.38-1.48(m, 1H), 3.45(dd, J=9.2, 11.8Hz, 1H), 3.52(d, J=12.2Hz, 1H), 3.77(d, J=12.2Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 3.87(dd, J=6.3, 11.8Hz, 1H), 8.11(s, 1H):

高分辨质谱 ($C_{10}H_{14}BrN_2O_4$, M+H):

计算值: 307.0117

实测值: 307.0110

实施例4

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-碘-2,

4(1H, 3H) 嘧啶二酮的制备

将3.77g(10.5mmol)(1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于123ml二甲基甲酰胺中,并向其中加入3.26g(13.7mmol)5-碘-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮、1.46g(10.6mmol)碳酸钾和2.76g(10.4mmol)18-冠醚-6。在60℃搅拌14小时后,将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液,并向其中加入37ml甲醇和37ml 1N盐酸。在室温下将混合物搅拌50分钟后,减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调节至pH4,并用反相C18硅胶色谱(水:甲醇=8:2)纯化,得到1.45g(4.10mmol, 72%)标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$:0.55(t, J=5.4Hz, 1H), 1.00(dd, J=5.4, 8.7Hz, 1H), 1.36-1.47(m, 1H), 3.45(dd, J=9.0, 11.7Hz, 1H), 3.51(d, J=12.0Hz, 1H), 3.76(d, J=12.0Hz, 1H), 3.86(dd, J=6.3, 11.7Hz, 1H), 3.86(2H, s), 8.17(s, 1H):

高分辨质谱 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{IN}_2\text{O}_4$, M+H):

计算值:352.9998

实测值:353.0007

实施例5

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-三氟甲基-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将830mg(2.31mmol)(1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于43.5ml二甲基甲酰胺中,并向其中加入500mg(0.278mmol)5-三氟甲基-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮、320mg(2.32mmol)碳酸钾和611mg(2.31mmol)18-冠醚-6。在60

℃搅拌18.5小时后，将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液，并向其中加入15ml 甲醇和7ml 1N盐酸。在室温下将混合物搅拌25分钟后，减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调节至pH4，并用反相C18硅胶色谱(水: 甲醇=9:1) 纯化，得到246 mg (0.835 mmol, 36%) 标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.57(t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 1.00(dd, $J=5.3$, 8.9Hz, 1H), 1.41-1.51(m, 1H), 3.45(dd, $J=9.3$, 12.0Hz, 1H), 3.54(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.77(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.87(d, $J=14.4$, 1H), 3.87(dd, $J=6.2$, 12.0Hz, 1H), 3.98(d, $J=14.4$, 1H), 8.28(q, $J=1.1\text{Hz}$, 1H):

高分辨质谱 ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, M+H):

计算值: 295.0906

实测值: 295.0899

实施例6

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-乙烯基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮的制备

将325 mg (0.905 mmol) (1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于17ml 二甲基甲酰胺中，并向其中加入150 mg (1.09 mmol) 5-乙烯基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮、125 mg (0.905 mmol) 碳酸钾和239 mg (0.905 mmol) 18-冠醚-6。在60℃搅拌18.5小时后，将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液，并向其中加入8.5ml 甲醇和4.0ml 1N盐酸。在室温下将混合物搅拌30分钟后，减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调节至pH4，并用反相C18硅胶色谱(水: 甲醇=9:1) 纯化，得到99.8 mg (0.395 mmol, 44%) 标题化合物。该化合物为无色固体

并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 0.55(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 1.02(dd, $J=5.4$,
8.6Hz, 1H), 1.38-1.48(m, 1H), 3.46(dd, $J=9.3$, 12.1Hz, 1H),
3.51(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.77(d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.87(dd, $J=6.2$,
12.1Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 5.21(d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 5.99(d,
17.8Hz, 1H), 6.47(dd, $J=11.3$, 17.8Hz, 1H), 7.81(s, 1H):

高分辨质谱 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$, M+H):

计算值: 253.1188

实测值: 235.1184

实施例7

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-氯乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将311mg (0.866mmol) (1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于14.6ml 二甲基甲酰胺中,并向其中加入150mg (0.869mmol) 5-[(E)-2-氯乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮、120mg (0.868mmol) 碳酸钾和191mg (0.723mmol) 18-冠醚-6。在60℃搅拌1.5小时后,将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液,并向其中加入7ml 甲醇和3.3ml 1N盐酸。在室温下将混合物搅拌20分钟后,减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调节至pH4,并用反相C18硅胶色谱(水:甲醇=8:2)纯化,得到108mg (0.378mmol, 51%) 标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 0.56(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 1.01(dd, $J=5.4$,
8.7Hz, 1H), 1.38-1.49(m, 1H), 3.45(dd, $J=9.3$, 12.2Hz, 1H),
3.51(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.76(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.81(d, $J=14.4\text{Hz}$),
3.88(dd, $J=5.9$, 12.2Hz, 1H), 3.92(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 6.56(d,
 $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 7.78(s, 1H):

高分辨质谱 ($C_{12}H_{16}ClN_2O_4$, M+H):

计算值: 287.0799

实测值: 287.0812

实施例8

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将71.1mg (198 μ mol) (1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于4ml 二甲基甲酰胺中, 并向其中加入42.9mg (198 μ mol) 5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮、27.4mg (198 μ mol) 碳酸钾和52.3mg (198 μ mol) 18-冠醚-6。在60℃搅拌2小时后, 将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液, 并向其中加入2ml 甲醇和0.5ml 2N盐酸。在室温下将混合物搅拌30分钟后, 减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调节至pH4, 并用反相C18硅胶色谱(水: 甲醇=7:3)纯化, 得到13.0mg (39.3 μ mol, 20%) 标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 0.42(t, J=5.4Hz, 1H), 0.80(dd, J=4.8, 8.7Hz, 1H), 1.20-1.30(m, 1H), 3.24-3.37(m, 2H), 3.50(dd, J=6.0, 12.0Hz, 1H), 3.61(dt, J=12.0, 6.0Hz, 1H), 3.61(d, J=14.1Hz, 1H), 3.77(d, J=14.1Hz, 1H), 4.50-4.59(m, 2H), 6.81(d, J=13.5Hz, 1H), 7.23(d, J=13.5Hz, 1H), 7.91(s, 1H):

高分辨质谱 ($C_{12}H_{16}BrN_2O_4$, M+H):

计算值: 331.0293

实测值: 331.0298

实施例9

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

步骤1

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将973mg(2.26 mmol) (1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于5ml 二甲亚砜中,并向其中加入304mg(2.71mmol)尿嘧啶、375mg(2.71mmol)碳酸钾和597mg(2.26mmol) 18-冠醚-6。在100℃搅拌5天后,将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液,并向其中加入2ml 甲醇和0.5ml 2N盐酸。在室温下将混合物搅拌30分钟后,减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调节至pH4,并用反相C18硅胶色谱(水:甲醇=8:2)纯化,得到113mg(0.497 mmol, 22%)标题化合物。该化合物为白色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.55(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 1.00(dd, $J=5.4, 9.0\text{Hz}$, 1H), 1.35-1.46(m, 1H), 3.46(dd, $J=9.3, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.49(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.77(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.92(m, 3H), 5.68(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)

高分辨质谱 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$, M+H):

计算值 :227.1032

实测值: 227.1008

步骤2

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-碘-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将45.0mg(0.199mmol) 1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮溶于4ml 二恶烷中,并向其中加入102mg(0.40mmol)碘和0.267ml 0.8N硝酸。在95℃搅拌4小时后冷

却至室温，并向其中加入饱和硫代硫酸钠水溶液直到反应液的颜色消失。减压蒸馏除去溶剂，并将残余物用硅胶色谱(二氯甲烷: 甲醇=19:1) 纯化，得到33.5mg(95.5 μ mol, 48%) 标题化合物。该化合物为白色固体，并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.55(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 1.00(dd, $J=5.4, 8.7\text{Hz}$, 1H), 1.36-1.47(m, 1H), 3.45(dd, $J=9.0, 11.7\text{Hz}$, 1H), 3.51(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.76(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.86(dd, $J=6.3, 11.7\text{Hz}$, 1H), 3.86(2H, s), 8.17(s, 1H)

高分辨质谱 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, M+H):

计算值: 352.9998

实测值: 353.0007

步骤3

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-甲氧羰基乙烯基]-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮的制备

将无水二恶烷(6.7ml, 通过碱性氧化铝纯化) 脱氧。向该脱氧的无水二恶烷中加入45.1mg(0.201mmol) 乙酸钨(II)、104.6mg(0.399mmol) 三苯膦和556mg(5.49mmol) 三乙胺。将该混合物在70 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌40分钟。然后向其中加入704mg(200mmol) 1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-碘-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮和丙烯酸甲酯(356mg, 4.13mmol), 并将该混合物在70 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌3小时。将反应混合物过滤, 减压下浓缩滤液。将混合物用硅胶色谱(二氯甲烷: 甲醇=19:1) 纯化得到458mg(1.48mmol, 74%) 标题化合物。该化合物为黄色固体, 并具有下列数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.57(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 1.02(dd, $J=5.4, 8.7\text{Hz}$, 1H), 1.41-1.51(m, 1H), 3.45(dd, $J=9.5, 11.8\text{Hz}$, 1H), 3.53(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.78(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.78(s, 3H), 3.81(d,

J=14.2Hz, 1H), 3.88(dd, J=6.3, 11.8Hz, 1H), 4.01(d, J=14.2Hz, 1H), 6.96(d, J=15.6Hz, 1H), 7.45(d, J=15.6Hz, 1H), 8.12(s, 1H)

FAB 质谱: 311(MH⁺)

步骤4

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-羧基乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将216mg(0.694mmol) 1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-甲氧羰基乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮溶于1.5ml 2N氢氧化钠溶液中。将该溶液在室温搅拌45分钟, 然后过滤。将滤液冷却至0℃, 并搅拌30分钟, 通过加入6N盐酸将pH值调至pH2.0。过滤沉淀, 然后用冷水洗涤, 风干, 然后在室温下真空干燥过夜得到141mg(0.477mmol, 69%) 标题化合物。该化合物为白色固体并具有下列物理数据:

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 0.41 (t, J=5.1Hz, 1H), 0.82(dd, J=5.0, 8.6Hz, 1H), 1.23-1.33(m, 1H), 3.46-3.61(m, 4H), 3.65(d, J=14.1Hz, 1H), 3.82(d, J=14.1Hz, 1H), 4.57(2H, bs), 6.76(d, J=15.8Hz, 1H), 7.27(d, J=15.8Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 11.5(bs, 1H)

FAB 质谱: 297(MH⁺)

步骤5

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将10.0mg(0.034mmol) 1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-羧基乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮溶于183μl 无水二甲基甲酰胺中, 并向其中加入10.3mg(0.102mmol) 碳酸氢钾和6.8mg(0.038mmol) N-溴代琥珀酰亚胺。室温下搅拌2.5小时后, 将混合物过滤, 减压浓缩滤液。将混合物用反相C18硅胶

色谱(水:甲醇=9:1)纯化得到8.4mg(0.025mmol, 75%)标题化合物。该化合物的¹H-NMR谱和FAB质谱与实施例8制得的化合物完全相同。

实施例10

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-碘乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将61mg(0.171mmol)(1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于3.9ml二甲基甲酰胺中,并向其中加入45mg(0.170mmol)5-[(E)-2-碘乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮、24mg(0.174mmol)碳酸钾和38mg(0.144mmol)18-冠醚-6。在60℃搅拌1.5小时后,将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液,并向其中加入0.52ml甲醇和1.0ml 1N盐酸。在室温下将混合物搅拌20分钟后,减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调节至pH4,并用反相C18硅胶色谱(水:甲醇=7:3)纯化,得到11.2mg(29.6μmol, 26%)标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

¹H-NMR(CD₃OD) δ : 0.56(t, J=5.4Hz, 1H), 1.00(dd, J=5.4, 8.7Hz, 1H), 1.38-1.48(m, 1H), 3.45(dd, J=9.6, 12.3Hz, 1H), 3.51(d, J=12.3Hz, 1H), 3.76(d, J=12.3Hz, 1H), 3.81(d, J=14.6Hz), 3.88(dd, J=5.6, 12.3Hz, 1H), 3.92(d, J=14.6Hz, 1H), 7.16(d, J=14.7Hz, d), 7.34(d, J=14.7Hz, 1H), 7.80(s, 1H):

高分辨质谱(C₁₂H₁₆IN₂O₄, M+H):

计算值: 379.0155

实测值: 379.0156

实施例11

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-乙炔基-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将165mg(0.460mmol)(1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于8.7ml二甲基甲酰胺中,并向其中加入75mg(0.55mmol)5-乙炔基-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮、63.5mg(0.460mmol)碳酸钾和122mg(0.460mmol)18-冠醚-6。在60℃搅拌18.5小时后,将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液,并向其中加入3.7ml甲醇和1.8ml 1N盐酸。在室温下将混合物搅拌20分钟后,减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调节至pH4,并用反相C18硅胶色谱(水:甲醇=9:1)纯化,得到22.6mg(0.106mmol, 23%)标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$: 0.56(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 1.01(dd, $J=5.6, 8.7\text{Hz}$, 1H), 1.38-1.48(m, 1H), 3.46(dd, $J=9.2, 12.3\text{Hz}$, 1H), 3.51(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.59(s, 1H), 3.77(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.86(dd, $J=5.7, 12.3\text{Hz}$, 1H), 3.87(s, 2H), 8.05(s, 1H):

高分辨质谱 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$, M+H):

计算值: 251.1032

实测值: 251.1027

实施例12

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-(1-丙炔基)-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将70mg(0.195mmol)(1R, 7R)-1-溴甲基-4,4-二苯基-3,5-二氧杂二环[5.1.0]辛烷溶于7ml二甲基甲酰胺中,并向其

中加入 35 mg (0.233 mmol) 5-(1-丙炔基)-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮、28.5 mg (0.206 mmol) 碳酸钾和 53 mg (0.201 mmol) 18-冠醚-6。在 60 °C 搅拌 3 小时后，将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液，并向其中加入 5 ml 甲醇和 0.8 ml 1 N 盐酸。在室温下将混合物搅拌 40 分钟后，减压蒸馏除去其中的甲醇。通过加入碳酸钾将其调节至 pH 4，并用反相 C18 硅胶色谱(水: 甲醇=9:1) 纯化，得到 33.4 mg (0.126 mmol, 61%) 标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.55(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 1.00(dd, $J=5.4, 8.6\text{Hz}$, 1H), 1.36-1.46(m, 1H), 2.03(s, 3H), 3.46(dd, $J=9.3, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.50(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.76(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.80(d, $J=14.3$, 1H), 3.86(dd, $J=6.2, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.90(d, $J=14.3$, 1H), 7.87(s, 1H)

高分辨质谱 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$, $\text{M}+\text{H}$):

计算值: 265.1188

实测值: 265.1190

实施例 13

1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-乙基-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮的制备

将 29.8 mg (0.090 mmol) 1-[1'S, 2'R-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H, 3H) 嘧啶二酮溶于 0.9 ml 甲醇中，向其中加入 2.77 mg 钯炭(10%) 并将混合物在氢气氛下搅拌 10 小时。将混合物过滤，减压浓缩滤液，并用反相 C18 硅胶色谱(水: 甲醇=9:1) 纯化，得到 22.9 mg (0.090 mmol, 100%) 标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.54(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 1.00(dd, $J=5.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 1.17(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.36-1.46(m, 1H), 2.37(dq, $J=1.1, 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.46(dd, $J=9.2, 11.7\text{Hz}$, 1H), 3.49(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.77(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.84(s, 2H), 3.87(dd, $J=6.0, 11.7\text{Hz}$, 1H), 7.51(t, $J=1.1\text{Hz}$, 1H)

高分辨质谱 ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$, M+H):

计算值: 255.1345

实测值: 255.1359

实施例14

1-[1'R, 2'S-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将261mg (0.561mmol) 对甲苯磺酸(1'R, 2'S)-二(苯甲酰氧基甲基)环丙-1'-基]甲酯溶于5ml 二甲基甲酰胺中, 并向其中加入121.7mg (0.561mmol) 5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮、78mg (0.561mmol) 碳酸钾和149mg (0.561mmol) 18-冠醚-6。在60℃搅拌15小时后, 将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液, 并向其中加入5.0ml 甲醇钠的0.1M甲醇溶液。在室温下将混合物搅拌14小时后通过加入2N盐酸其调至pH3, 减压蒸馏除去其中的甲醇用反相C18硅胶色谱(水: 甲醇=2:1)纯化, 得到25.6mg (0.077mmol, 14%) 标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 0.42(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 0.80(dd, $J=4.8, 8.7\text{Hz}$, 1H), 1.20-1.30(m, 1H), 3.24-3.37(m, 2H), 3.50(dd, $J=6.0, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.61(dt, $J=12.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 3.61(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 3.77(d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.59(m, 2H), 6.81(d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 7.91(s, 1H)

高分辨质谱 ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_4$, M+H):

计算值: 331.0293

实测值: 331.0295

实施例15

1-[1' α , 2' β -二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮的制备

将475mg(0.960mmol)对甲苯磺酸(1' α , 2' β)-二(苯甲酰氧基甲基)环丙-1'-基]甲酯溶于19ml二甲基甲酰胺中,并向其中加入250mg(1.15mmol)5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4(1H, 3H)嘧啶二酮、159mg(1.15mmol)碳酸钾和227mg(1.15mmol)18-冠醚-6。在60℃搅拌12小时后,将混合物冷却至室温并过滤除去其中的不溶物。减压浓缩滤液,并向其中加入89.8 μ l甲醇钠的28%甲醇溶液和0.9ml甲醇。在室温下将混合物搅拌30分钟后,加入0.44ml 1N盐酸,减压蒸馏除去甲醇。将混合物用硅胶色谱(二氯甲烷:甲醇=13:1)纯化,得到27.0mg(0.082mmol, 9%)标题化合物。该化合物为无色固体并具有下列物理数据:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$:0.50(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H),0.58(dd, $J=5.1, 8.8\text{Hz}$, 1H),1.05-1.15(m, 1H), 3.11-3.37(m, 3H), 3.65-3.75(m, 1H), 3.85(d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 3.92(d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 4.55(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.65(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.80(d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 7.99(s, 1H), 11.48(bs, 1H)

高分辨质谱($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_4$, $M+H$):

计算值:331.0293

实测值:331.0313

实施例16

对于单纯疱疹病毒的抗病毒活性

采用中性红染料吸收法(neutral red dye-uptake method)(*J. Infect. Dis.* 148, 868(1983))的改进方法测定所制得的化合物

对于单纯疱疹病毒抗病毒活性。

确切地说，在96井培养平板的井中的 $100\mu\text{l}$ 体积的培养基中将所述化合物稀释三倍，然后将 $60\mu\text{l}$ Vero细胞(3×10^6 细胞/ml)的悬浮液分散在每个井中。在培养基中将HSV-1(Tomioka株)稀释至约 $100\text{ TCID}_{50}/40\mu\text{l}$ ，(通过在相同的染料吸收测定中事先滴定测得)，并向各井中加入 $40\mu\text{l}$ 病毒悬浮液，在各平板中包括不含测试化合物和病毒(细胞对照)或不含细胞(空白对照)的对照井。在 37°C $5\%\text{CO}_2$ 气氛中培养3天后，将 $50\mu\text{l}$ 中性红染料(0.15%盐水液， $\text{pH}5.5$)分散在各井中，在 37°C 将该培养物再培养45分钟。通过用PBS漂洗除去未结合的染料。然后将被活细胞结合的染料洗提到 $100\mu\text{l}$ /井柠檬酸盐-乙酸缓冲液($\text{pH}4.2$ ，等体积的0.1M Sorensen柠檬酸盐缓冲液和乙醇)中，测定该溶液 540nm 处的吸收。给定的细胞对照组的吸收为100%，空白对照组的吸收0%，并测定测试化合物50%吸收浓度(ID_{50})。各化合物的 ID_{50} 值列于表1中。使用羟乙氧甲鸟嘌呤作对比化合物。

表 1

测试化合物	ID_{50} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	细胞毒性 (CD_{50} ($\mu\text{g}/\text{ml}$))
实施例 1	>500	>500
实施例 2	295	>500
实施例 3	215	>500
实施例 4	90	>500
实施例 5	>500	234
实施例 6	3.20	>500
实施例 7	4.30	>500
实施例 8	14.5	>500
实施例 10	24.6	330
实施例 11	310	>500

表 1 续

测试化合物	ID ₅₀ (μg/ml)	细胞毒性 (CD ₅₀ (μg/ml))
实施例 12	325	>500
实施例 13	24.3	>500
实施例 14	>500	>500
实施例 15	78.0	>500
羟乙氧甲鸟嘌呤	0.80	>500

实施例17

对于水痘-带状疱疹病毒的抗病毒活性

采用蚀斑减少测定法(plaque reduction assay)测定测试化合物抗水痘-带状疱疹病毒的活性。使在6井平板中生长的人胚肺(HEL)细胞的融合单层受染上水痘-带状疱疹毒(Kawaguchi株),使得各井可具有100个蚀斑单位。在37℃ 5%CO₂气氛中培养一小时后,除去接种物,并向其中加入3ml含有各种浓度测试化合物的维持液。继续培养3天。培养后,将细胞固定并染色,用显微镜计数蚀斑的数目。与对照组相比,测定测试化合物的50%蚀斑减少浓度(PI₅₀)。各化合物的PI₅₀示于表2中。用羟乙氧甲鸟嘌呤作对比化合物。

表 2:

测试化合物	PI ₅₀ (μg/ml)
实施例 1	>100
实施例 2	>100
实施例 3	97
实施例 4	9.3
实施例 5	>100
实施例 6	11.1

表2续

测试化合物	PI ₅₀ (µg/ml)
实施例 7	0.07
实施例 8	0.031
实施例 10	0.054
实施例 11	>100
实施例 12	19.8
实施例 13	95
实施例 14	7.4
实施例 15	87
羟乙氧甲鸟嘌呤	4.1

实施例18

注射剂和滴眼剂的制备

将1g 1-[1'S, 2'R]-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4-(1H, 3H)嘧啶二酮溶于600ml蒸馏水中,用Millipore过滤器过滤灭菌。将15g滤液放入20ml小瓶中并冷冻干燥,得到含25mg/小瓶该化合物的冻干制剂。

实施例19

片剂的制备

将10g 1-[1'S, 2'R]-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4-(1H, 3H)嘧啶二酮、40g乳糖、49g结晶纤维素和1g硬脂酸镁充分混合,并用压片机压制成片剂。所述片剂含250mg/片该活性成份。

实施例20

颗粒剂的制备

将10g 1-[1'S, 2'R]-二(羟甲基)环丙-1'-基]甲基-5-[(E)-2-溴乙烯基]-2,4-(1H, 3H)嘧啶二酮、90g乳糖、100g

结晶纤维充分混合，用辊式压制机压制、成粉并过筛，得到20至80筛目颗粒。

本发明优点

本发明化合物对水痘-带状疱疹病毒和单纯疱疹病具有极佳的抗病毒活性，可望用作抗病毒剂。