



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 89101905.7

〔51〕 Int.Cl.⁴
C07F 9/65

〔43〕 公开日 1989年10月25日

〔22〕申请日 89.4.1

〔30〕优先权

〔32〕88.4.1 〔33〕EP 〔31〕88400806.1

〔32〕89.3.20 〔33〕EP 〔31〕89400773.1

〔71〕申请人 米勒陶氏药物公司

地址 美国俄亥俄州

〔72〕发明人 卡萨阿·帕里克

琼德·卡因

〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 李 瑛

C07H 19/10 C07H 19/20
A61K 31/675

说明书页数: 41 附图页数:

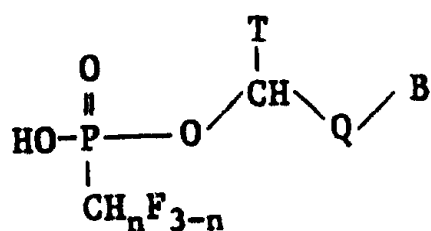
〔54〕发明名称 氟磷酸酯核苷酸衍生物

〔57〕摘要

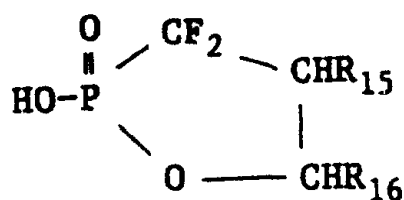
本发明涉及某些核苷的氟甲基磷酸酯衍生物, 它们的制备方法及其作为抗病毒剂和抗肿瘤剂的应用。

权 利 要 求 书

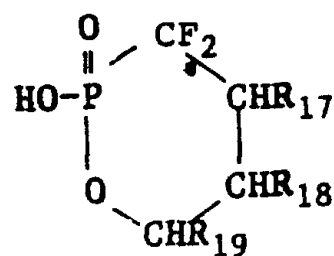
1. 制备下式之一所示化合物或其药物上可接受盐的方法



Ia

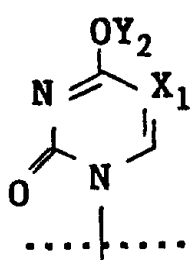


Ib

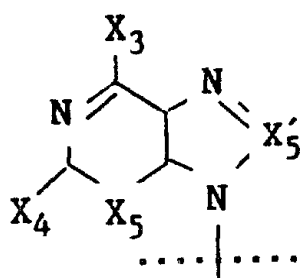


Ic

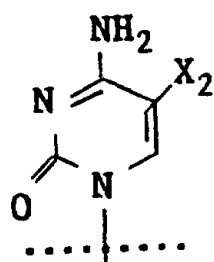
其中n 为0 , 1 或2 , 并且式中的B为选自结构式如下的碱基



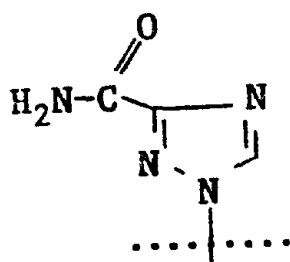
(a)



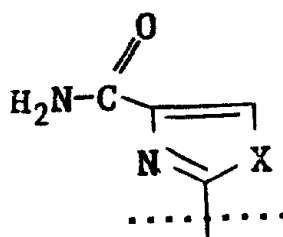
(b)



(c)



(d)



(e)

其中X为S或Se，

X_1 为N或CY₁，Y₁为H，CH₃，C₂H₅，I，F，Cl，Br，NHR，SR，-C=CH，-CH=CH，或-CH=CHBr，-CH₂CH₂Cl，-CH₂CH₂F，或-CH₂C₆H₄OCH₂C₆H₅（间位），R为H，CH₃，C₂H₅，CH₂C=CH，CH₂CH=CH₂或CH₂CN，

X_2 为H，F，-CH₃，或CH=CHBr，

X_3 为H，OH，Cl，NH₂，SCH₃，或SH，

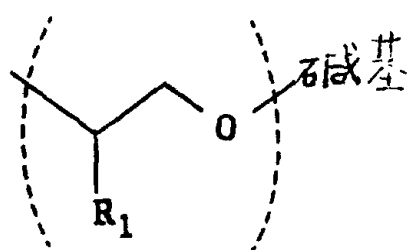
X_4 为H，NH，F，Br，Cl或I，

X_5 为N或CH，

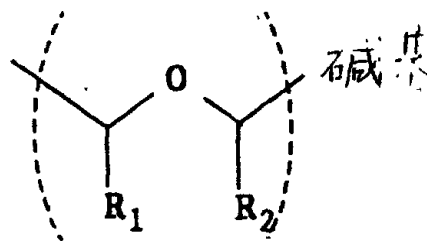
X_5 为N或CH，

Y₂ 为H或C₂H₅，并且

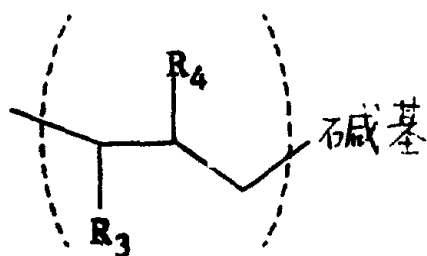
O代表结构式如下的无环部分或环部分



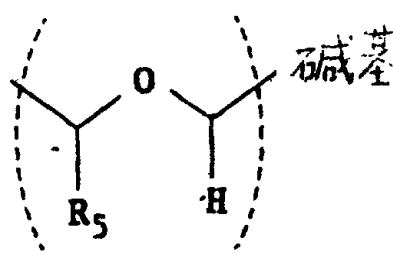
(f)



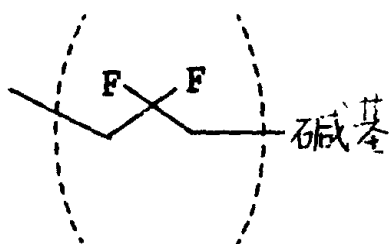
(g)



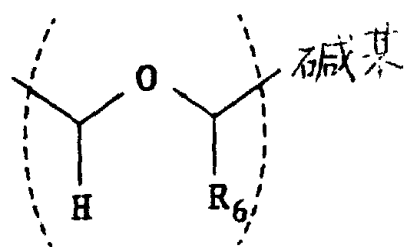
(h)



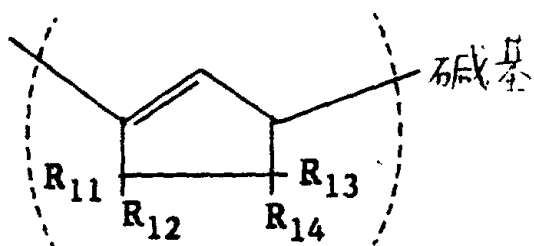
(i)



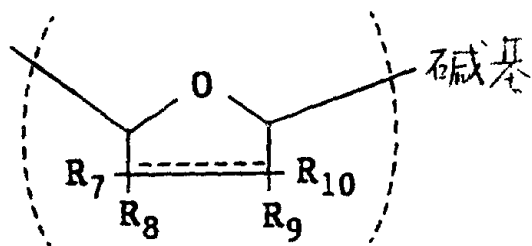
(j)



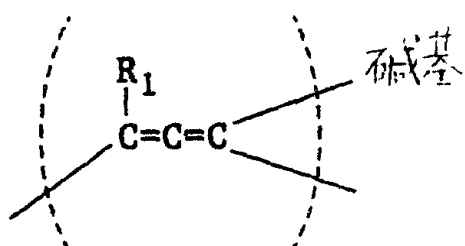
(k)



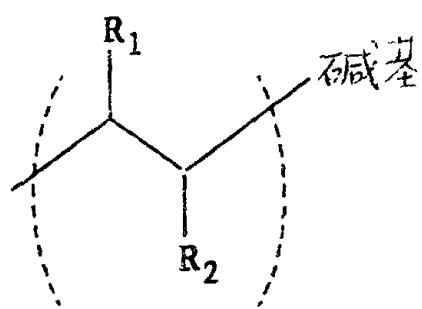
(l)



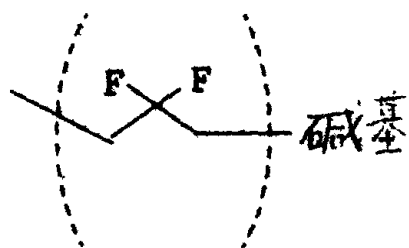
(m)



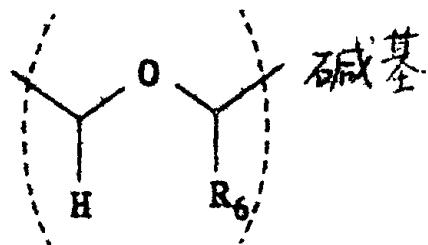
(n)



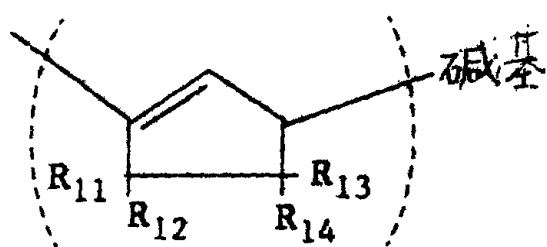
(o)



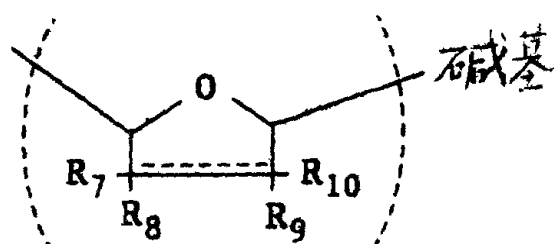
(j)



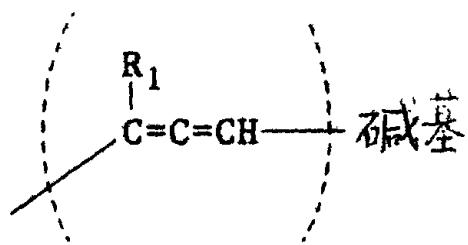
(k)



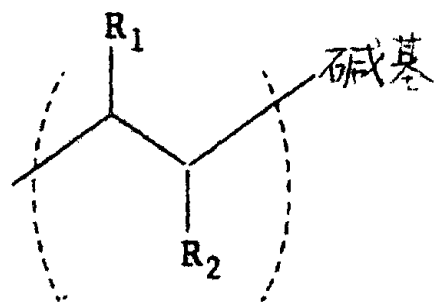
(l)



(m)



(n)

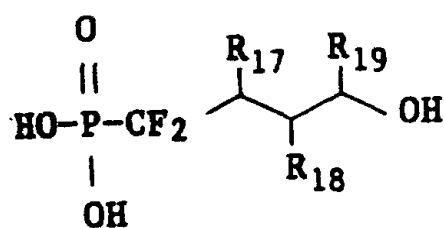


(o)

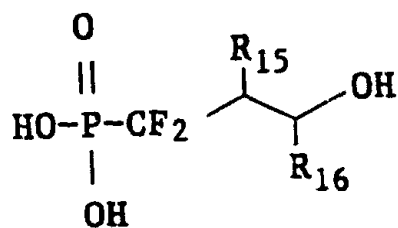
并且R₁₈也可以是- OCH₂ 碱基；

该方法包括

a)在有吡啶存在，无水条件，惰性气氛下，用二环己基碳化二亚胺处理下式化合物，然后除去羟基保护基，



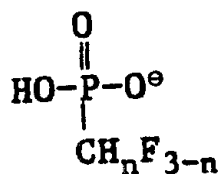
或



(10)

(11)

b)在无水条件，惰性气氛下，在二环己基碳化二亚胺存在下，使式HO- C(T)(H)-O- B与式



的盐(最好是吡啶盐)反应，然后除去羟基保护基。

2.权利要求1 所述的方法，其中碱基是尿嘧啶，胸腺嘧啶，胞嘧啶，5-卤尿嘧啶或5-羧基尿嘧啶，5-甲基胞嘧啶或5-羟甲基胞嘧啶，腺嘌呤，鸟嘌呤，6-甲氨基嘌呤，6,6-二甲氨基嘌呤，6-羟基嘌呤，6-氧嘌呤或6,6-二氧嘌呤或8-氮鸟嘌呤。

3.权利要求2 所述的方法，其中化合物的结构如式I a 所示，式中n 为1，O表示(f)，(g)，(h)或(i)基团。

4. 权利要求3 所述的方法，其中O为(f)，而R₁为H或CH₂OH。

5. 权利要求3 所述的方法，其中O为(g)，而R₁为H或CH₂OH，R₂为H。

6. 权利要求3 所述的方法，其中O为(h)，而R₃为H或CH₂OH，R₄为H。

7. 权利要求3 所述的方法，其中O为(i)，而R₅为H或CH₂OH。

8. 权利要求2 所述的方法，其中化合物的结构如式I b 所示，式中R₁₅为(CH₂)₂碱基，(CH₂)₃碱基或CH₂OCH₂ 碱基和R₁₆为H。

9. 权利要求2 所述的方法，其中化合物的结构如式I b 所示，式中R₁₆为CH₂ 碱基或CH₂CH₂ 碱基，R₁₅为H。

10. 权利要求2 所述的方法，其中化合物的结构如式I c 所示，其中R₁₇为CH₂OCH₂ 碱基或(CH₂)₃碱基，R₁₈和R₁₉为H。

11. 权利要求2 所述的方法，其中化合物的结构如式I c 所示，其中R₁₈为OCH₂ 碱基或CH₂CH₂ 碱基，R₁₇和R₁₉为H。

12. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为9-(4'-羟基-1',2'-丁二烯基)腺嘌呤的一、二或三氟甲基膦酸酯衍生物。

13. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为1-(4'-羟基-1',2'-丁二烯基)胞嘧啶的一、二或三氟甲基膦酸酯衍生物。

14. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为5'-(3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶基)二氟甲基膦酸酯。

15. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为5'-(2'- 脱氧-5- 氟尿嘧啶基) 二氟甲基磷酸酯。

16. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为2-[(9- 脒基) 甲氧基] 乙基二氟甲基磷酸酯。

17. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为2-[(9- 腺嘌呤基) 甲氧基] 乙基二氟甲基磷酸酯。

18. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为2-[(9- 脒基) 甲氧基] 3-羟丙基二氟甲基磷酸酯。

19. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为1,1-二氟-3-(9-脒基) 甲氧基-4- 羟丁基-1,4- 磷酸内酯。

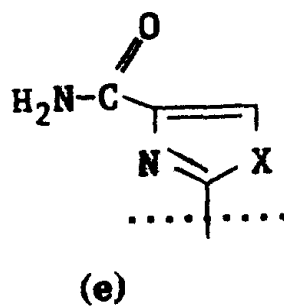
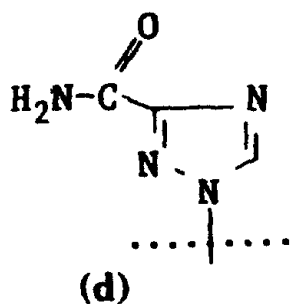
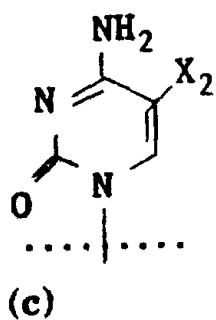
20. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为1,1-二氟-2-[2-(9-脒基) 乙基] -3- 羟丙基-1,3- 磷酸内酯。

21. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为1,1-二氟-2-[2-(9-脒基) 乙基] -4- 羟丁基-1,4- 磷酸内酯。

22. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为1,1-二氟-3-(9-腺嘌呤基) 甲氧基-4- 羟丁基-1,4- 磷酸内酯。

23. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为1,1-二氟-2-(2-(9-腺嘌呤基) 乙基] -3- 羟丙基-1,3- 磷酸内酯。

24. 权利要求1 所述的方法，其中所述化合物为1,1-二氟-2-[2-(9-腺嘌呤基) 乙基] -4- 羟丁基-1,4- 磷酸内酯。



其中X为S或Se

X_1 为N或CY₁, Y_1 为H, CH₃, C₂H₅, I, F, Cl, Br, NHR, SR, -C=CH, -CH=CH₂, 或-CH=CHBr, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂F, 或-CH₂C₆H₄OCH₂C₆H₅ (间位), R为H, CH₃, C₂H₅, CH₂C=CH, CH₂CH=CH₂ 或CH₂CN,

X_2 为H, F, -CH₃, 或CH=CHBr,

X_3 为H, OH, Cl, NH₂, SCH₃, 或SH,

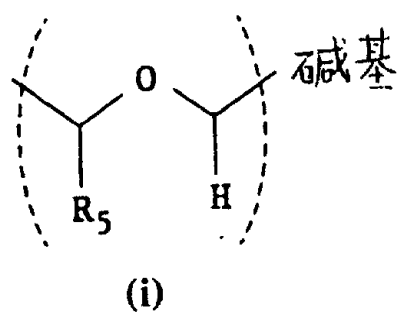
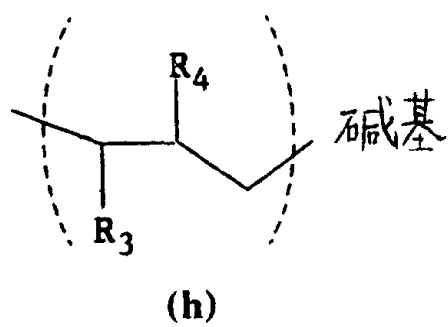
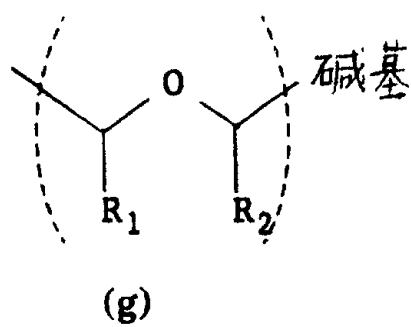
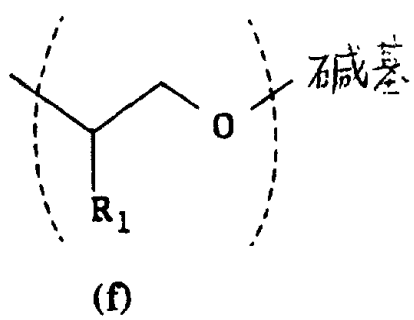
X_4 为H, NH₂, F, Br, Cl 或I,

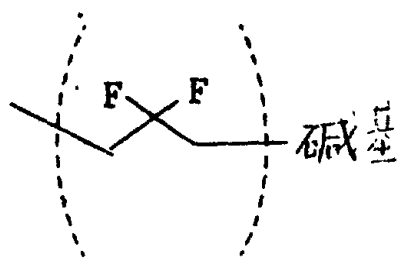
X_5 为N或CH,

X_5 为 N 或 CH,

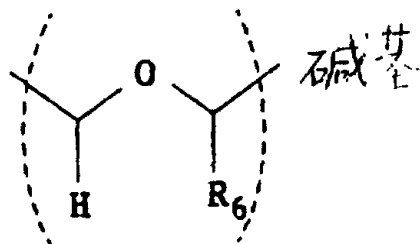
Y_2 为 H 或 C_2H_5 , 并且

O 代表结构式如下的无环部分或环部分

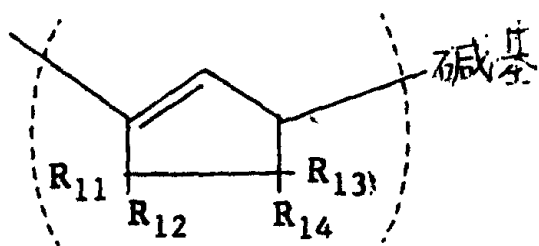




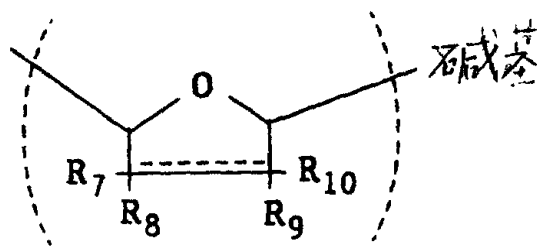
(j)



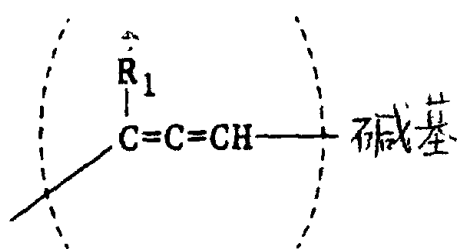
(k)



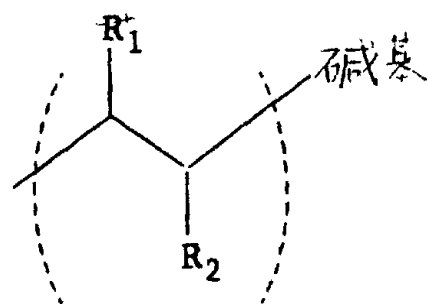
(l)



(m)



(n)



(o)

R_1 为 $H, CH_2OH, CHOHCH_2OH, CH_3, CH_2NH_2,$
 $CH_2CH_2OH, CHO, CHN_3,$

R_2 为 H, CH_2OH, CH_2CH_2OH 或 $CHO,$

R_3 为 $H, OH, CH_2OH,$

R_4 为 $H, OH, CH_2OH,$

R_5 为 $CH_2OH, H, HCF_2CHOH,$

R_6 为 $CHF_2, CF_3, CF_2CH_2OH,$

R_7 为 $H, F, Cl,$

R_8 为 $H, OH, F, N_3, NH_2, Cl,$

R_9 为 $H, OH, F, N_3, NH_2, Cl,$

R_{10} 为 $H, F, Cl,$

R_{11} 和 R_{13} 为 H 或 $OH,$

R_{12} 和 R_{14} 为 $H,$ 并且只有当 O 为部分结构(j) 时, T 为 $OH,$
 否则 T 为 $H,$ 式(m) 所示结构中的虚线表示也可以是双键, 若为双
 键, 则 R_8 和 R_9 略去且 R_7 和 R_{10} 为 $H,$

$R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}$ 和 R_{19} 各自独立地为 H 碱基, $-CH_2$
 碱基, $-CH_2CH_2$ 碱基, $-CH_2CH_2CH_2$ 碱基,

$-CHCH_2OH,$ $-CHCH_2$ 碱基, $-CH_2CHCH_2$ 碱基,

|

碱基

|

OH

|

OH

$-CHCH_2CH_2$ 碱基, $-CHOCH_2$ 碱基, $-CH_2OCH_2$ 碱基,

|

OH

|

OH

并且R₁₈也可以是- OCH₂ 碱基，上述碱基如式(f) 到(o) 所示且R₁₅到R₁₉如式(a) 到(e) 所示。

为方便起见，在式(f) 到(o) 的虚线内给出了具有一般结构 I 的“O”部分。当然，结构式(a) 到(e) 所示的碱基部分可通过穿过式(a) 到(e) 中水平虚线的键与O或R₁₅，R₁₆，R₁₇，R₁₈或R₁₉部分连接。定义式 I 化合物的结构式不表示它们的立体化学结构，据信所有构型都是有用的，所以不应把化合物的立体化学结构看作为一种限制。应用时，所示的碱基结构式应表示互变异构形式之一。但所有互变异构形式都包括在本发明的范围之内。

实际上，最好使用具有一个嘧啶或嘌呤核心结构核的碱基(包括其内酰胺，内酰亚胺和/ 或互变异构形式)。优选的嘧啶型碱基有尿嘧啶，胸腺嘧啶，胞嘧啶，5-卤化(F，Br 或 I) 或5-羧基尿嘧啶，和5-甲基或5-羟甲基胞嘧啶。优选的嘌呤型碱基有腺嘌呤，鸟嘌呤，6-甲氨基或6,6-二甲氨基嘌呤或6-羟基嘌呤，8-氮鸟嘌呤和6-氧或2,6-二氧嘌呤。另外，本发明的优选化合物是含有腺苷，脱氧腺苷，鸟苷，脱氧鸟苷，胞苷，脱氧胞苷，尿苷，脱氧尿苷，胸苷，肌苷和黄苷这类核苷部分的化合物。

术语“药物上可接受的盐”是众所周知的和普遍接受的并为可用于温血动物化疗的盐。特别适用于治疗的盐为药物上可接受的有机酸(如乳酸，乙酸，马来酸或对甲苯磺酸)的盐以及药物上可接受的无机酸(如盐酸，氢溴酸或硫酸)的盐。

定义式 I a，I b 和 I c 化合物的式(a)，(b)，(c)，(d) 和(e) 所示碱基的最佳代表为：

吡咯[2,3-d] 嘧啶，

吡唑[3,4-d] 嘧啶，

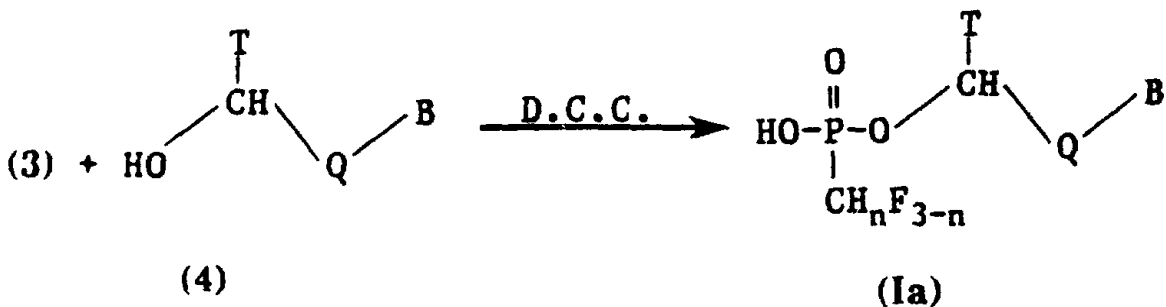
8-氮嘌呤，
苯并鸟嘌呤，
2-氨基嘌呤，
8-羟基-嘌呤，
8-甲基-嘌呤，
8-氯-嘌呤，
8-溴-嘌呤，
8-碘-嘌呤，
8-氨基-嘌呤，
8-甲氨基-嘌呤，
8-二甲氨基-嘌呤，
5-氟尿嘧啶，
5-甲基尿嘧啶，
5-羟基尿嘧啶；
5-溴尿嘧啶，
5-碘尿嘧啶，
5-氯尿嘧啶，
5-硝基尿嘧啶，
5-(2-溴乙烯基)尿嘧啶，
5-羟甲基尿嘧啶，
5-氟-胞嘧啶，
5-溴-胞嘧啶，
5-碘-胞嘧啶，
5-硝基-胞嘧啶，
2-氨基-6-氯嘌呤，

5-氟-4-(甲基硫代)嘧啶-2(1H)酮,
5-溴-4-(甲基硫代)嘧啶-2(1H)酮,
5-碘-4-(甲基硫代)嘧啶-2(1H)酮,
5-氟-胞嘧啶,
8-氨基鸟嘌呤,
2,6-二氨基嘌呤,
黄嘌呤,
次黄嘌呤。

本发明所需最终化合物(其中部分结构以式 Ia 表示)可按下述方法方便地进行制备:在3—5当量二环己基碳化二亚胺(DCC)存在下,在无水条件下;最好在惰性气氛(优选氮气或氩气)中,氟甲基膦酸盐(3)与适宜的核苷(4)在大约20℃—40℃下相互作用1—3天而偶联。反应完成后,用水冷却并过滤N,N'-二环己基脲,用乙醚洗涤滤液,从水相中分离产物并用重结晶或高效液相色谱技术纯化。对于高效液相色谱,宜采用在强阴离子相柱上的反相层析。

上述过程可用下面的结构示意图表示:

反应方案A



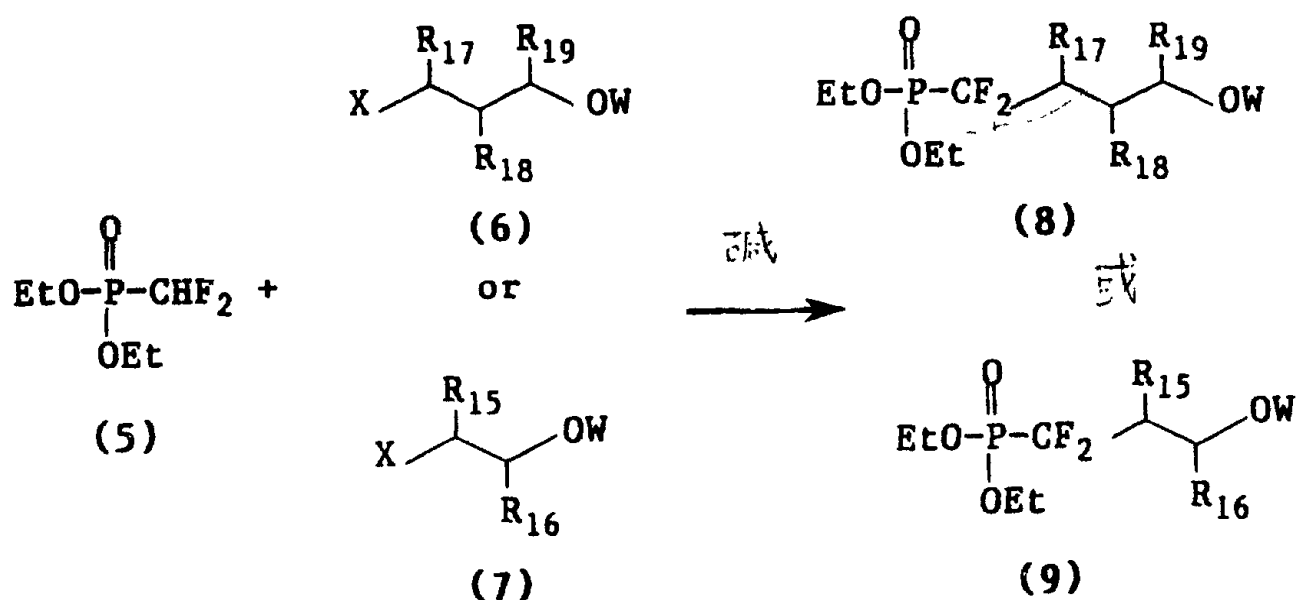
其中 n , Q , T 和 B 的定义同式 I .

当然，当T，O和B部分上存在有反应基时，可用本领域公知的适当保护基保护这类基团。在偶联反应完成后，可容易地除去保护基。显然，也可以根据任一套反应物的经济情况，方便地分离任何由磷酸衍生物(2)与式(4)所示的未保护核苷偶联所产生的异构物；用本领域公知的标准技术(如HPLC)进行分离。

在需要制备(Ib)和(Ic)化合物的情况下,最好使二氟磷酸二酯的锂衍生物与式(6)或(7)所示的带有羟基保护核苷的反应物的碘(或triflate)衍生物反应,所述反应在碱性条件下,按

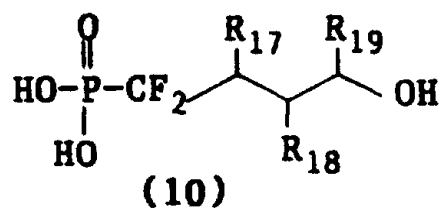
本领域公知的方法进行。反应物(6)和(7)是已知的或可用本领域公知的标准方法容易地制得(可参见下文所述的具体实施例)。当然,在R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈和R₁₉部分上有反应基存在时,可用本领域公知的适当保护基保护这类基团。反应后,除去磷酸酯衍生物,较好的方法是与溴三甲基硅烷反应(或任何使酯逆转为酸的其它公知方法)。然后用标准的公知方法,例如通过酸水解或氢化除去核苷的羟基(或其它保护基)。得到的中间体(10和11)通过与二环己基碳化二亚胺(DCC)反应成环,先用吡啶(最好用多份无水吡啶)处理中间体(10和11),再在惰性气氛(优选氮气或氩气)下进行环化以确保无水反应。必要的话,除去R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈和R₁₉中的羟基保护基以得到最终产物。这些反应可用下示反应方案图解表示。

反应方案B



(8)
or
(9)

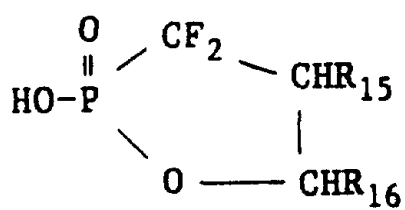
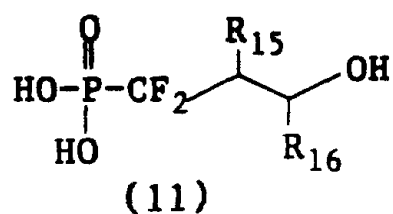
1) TMS Br
2) H⁺ (or H₂)



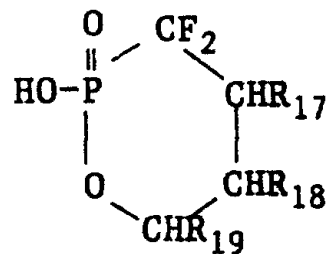
或

吡啶

DCC



Ib



Ic

其中X表示I(碘)或OTF(triflate),

W表示羟基保护基(可在R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈和R₁₉中存在其它羟基保护基时被选择性裂解),

R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈和R₁₉的定义同式I。

氟甲基磷酸衍生物(2)的制备可用本领域已知的方法容易地进行。较好的是通过J. Chem. Soc. Chem. Communication(1979) 739 (C. E. Makenna, J. Schmidhauser)中所述的方法和在Synthesis 8, 615 (1979)和Tetrahedron Letters, 2323(1983)中所述的方法得到适当的一、二或三氟甲基磷酸(2)。这些方法在本发明所揭示的具体例证中有详述。

就绝大部分而言, 式4, 6和7所示的带有核苷的化合物(或其保护形式)是先有技术中已知的化合物。通常, 这些化合物可按本领域普通技术人员熟知的技术, 通过适当的碳水化合物与适当的碱化学偶联来制备。1985年11月25日提交的, 公开号为0184365的欧洲专利申请和已公开的美国专利4,146,715描述了适于这类核苷制备的方法。在以前没有描述任何具体碱或碳水化合物的情况下, 这类化合物可用本领域已知的相似方法和技术及在本发明所揭示的制备新的无环部分的实施例中所述的技术来制备。同样, 这类碱与碳水化合物的偶联可用本领域中熟知的标准方法进行。当然, 如在上述参考文献中所述, 在新核苷的制备涉及可能干扰任何反应的反应部分时, 必须先把这样的部分保护起来。当然这种方法是普通化学工作者熟知的, 将在下文中作详细说明。

下面的实施例说明本发明化合物所包括的某些化合物的制备, 并不限制本发明总构思的范围。

中间体的制备

氟甲基膦酸酯和氟甲基磷酸

制备A

二氟甲基膦酸二乙酯

在无水条件下，将膦酸二乙酯(36mmol) 在100 ml无水四氢呋喃中的溶液滴加到氢氧化钠(36mmol) 在500 ml无水四氢呋喃中的悬浮液中。室温下0.5 小时后，将氯二氟甲烷鼓泡通入冷却至0 °C 的反应混合物中1 小时。20°C下搅拌过夜，然后用水冷却反应混合物。经处理和蒸馏(50—60°C，0.2 mmHg)，得到所需化合物(70% 产率) 。

制备B

氟甲基膦酸二乙酯

用相似的方法，使用氯氟甲烷并按上述操作步骤，也可生产氟甲基膦酸二乙酯。

制备C

三氟甲基膦酸二乙酯

将过量的碘代三氟甲烷(2 ml) 冷凝到含有三乙膦(1.93g , 12mmol, 从钠金属中刚蒸馏出) 的5 ml烧瓶中。用Blak - 射线长波长紫外源(350.0 nm) 照射反应混合物10小时。蒸发未反应的碘代三氟甲烷和副产物三氟甲烷，然后蒸馏余下的残渣，得到三氟甲基膦酸二乙酯(产率1.2 g , 51%) 。沸点65—67.5°C。

制备D

二氟甲基膦酸

向二氟甲基膦酸二乙酯(10g , 53mmol) 中加入溴三甲基硅烷(133 mmol , 20.4g) 。搅拌过夜并回流1 小时后, 蒸发过量试剂。蒸馏二氟甲基膦酸双三甲基硅烷基酯(50—60℃, 0.2 mmHg) 并向馏出产物中加入100 ml水。搅拌混合物并真空除去溶剂。所得化合物为白色吸湿性固体(90%产率) 。用相似的方法, 氟甲基膦酸和三氟甲基磷酸由其相应的二乙酯产生。

最终化合物的制备

实施例 I

9-[2,2,2-三氟[1-(2- 羟基乙氧基) 乙基]]鸟嘌呤

I a) 2,2,2-三氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] 乙醇

在无水条件下, 在150 °—180 °C, 将1-乙氧基-2,2,2- 三氟乙醇(28.84g, 0.2 mol) 滴加到多磷酸(40ml) 中。在-78 °C下, 将所形成的气态2,2,2-三氟乙醛冷凝。然后在0 °C下将该产物鼓泡通入乙二醇—苄醚(20g , 0.132 mol) 在无水四氢呋喃(200 ml) 的溶液中, 室温下搅拌1.5 小时后, 蒸发溶剂并且不需纯化就可将所得化合物用于下一步骤。

I b) 2,2,2-三氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] - 乙基甲磺酸酯

在0 °C下, 将吡啶(16ml , 0.22mol) 加到37.5g 2,2,2-三氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] - 乙醇在200 ml无水二氯甲烷的溶液

中，然后加入甲磺酸酐(25.3 g, 0.145 mol)。在室温，氮气气氛下搅拌过夜，然后蒸发溶剂，残余物溶于乙醚，过滤，并蒸发溶解。通过快速色谱法在硅胶上纯化该化合物，洗脱剂为20%乙酸乙酯/ 石油醚。产率33g，76%。

I c) 2-氨基-6- 氯-9- [2,2,2-三氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] - 乙基] 嘌呤

将双(三甲硅烷基) 乙酰胺(8.19g，40.3mmol) 加到2-氨基-6- 氯嘌呤(3.1 g，18.3mmol) 在无水的1,2-二氯乙烷(500 ml) 的悬浮液中，并回流混合物1 小时，向回流混合物中加入2,2,2-三氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基甲磺酸酯(6 g，18.3 mmol)。回流17小时后，将混合物倾入碳酸氢钠的饱和水溶液中并静置15分钟。通过硅藻土过滤混合物，干燥($MgSO_4$) 并蒸发有机相。

通过在硅胶上的快速色谱法纯化，用乙酸乙酯/ 石油醚，然后乙酸乙酯/ 乙醇梯度作为洗脱剂，分离所需化合物的N7 和N9 异构体。

在乙酸乙酯/ 戊烷中重结晶后，得到4 %的N7 烷基化异构体和0.9 %的N9 烷基化异构体。

I d) 9-[2,2,2-三氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基] 鸟嘌呤

在60°—70℃下，将6-氯-9- [2,2,2-三氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基] 鸟嘌呤在含甲酸(30ml) 的混合物中加热15小时，再在水(30ml) 中加热3 天。真空除去溶剂。残余物溶于水，

用0.15ml三乙胺处理并蒸发。在甲醇/ 乙醚/ 戊烷中重结晶后，得到所需化合物。产率0.310 g，82.5%。

I e) 9-[2,2,2-三氟-1-(2-羟基乙氧基)-乙基] 鸟嘌呤
向9-[2,2,2-三氟-1-[2-苄氧乙氧基] - 乙基] 鸟嘌呤(0.287 g，0.75mmol) 中，加入10.5ml环己烯，20.5ml乙醇和0.07 g 氢氧化钡/ 碳。将混合物回流过夜，然后过滤。真空除去溶剂。残余物在乙醇/ 乙醚/ 戊烷中重结晶后，得到所需化合物。产率0.19g，87%。

实施例 II

1-[2,2,2-三氟-1-(2-羟基乙氧基) 乙基] 胞嘧啶

II a) N^4 -乙酰-1-[2,2,2-三氟-1-[2-(苄氧基) 乙氧基] - 乙基] 胞嘧啶

以2,2,2-三氟-2-[2-(苄氧基) 乙氧基] - 乙基甲磺酸酯和 N^4 -乙酰胞嘧啶为起始物，用与步骤I c) 相同的方法，得到所需产物。产率38%。

II b) 1-[2,2,2-三氟-1-[2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基] 胞嘧啶

在0 °C下将 N^4 -乙酰基-1-[2,2,2-三氟-1-[2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基] 胞嘧啶溶于氨饱和的甲醇溶液中。在室温下加压搅拌混合物过夜。真空除去溶剂后；用乙醇/ 乙醚使产物重结晶。

II c) 1-[2,2,2-三氟-1-(2-羟基乙氧基) 乙基] 胞嘧啶

以1-[2,2,2-三氟- 1-[2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基] 胞嘧啶为起始物，用与步骤 I e)相同的方法，得到所需产物。

实施例Ⅲ

9-(2,2-二氟-4,5- 二羟基戊基) 鸟嘌呤

Ⅲ a) 2,2-二氟-4- 戊烯基三氟甲磺酸酯

在无水条件下，在-10 °C，向2,2-二氟-4- 戊烯-1- 醇(2.44 g , 20mmol) 在无水二氯甲烷(50ml) 的溶液中，加入吡啶(23 mmol, 1.86ml) ，然后加入三氟甲磺酸酐(1.82g , 23mmol) 。-10 °C下10分钟后，室温下搅拌混合物1 小时。然后，将混合物倾入水(20ml) 中，用水(25ml) 和盐水(用25ml洗两次) 洗涤有机相。在硫酸镁上脱水并过滤后，真空除去溶剂。在Kugelrohr (12mm Hg) 中蒸馏后，得到所需化合物。产率3.71g , 83%。

Ⅲ b) 2-氨基-6- 氯-9-(2,2-二氟-4- 戊烯基) 嘌呤

向6-氯-2- 氨基嘌呤(0.17g , 1 mmol) 在无水二甲基甲酰胺(10ml) 的溶液中，加入碳酸钾(0.69g , 5 mmol) ，10分钟后，加入2,2-二氟-4- 戊烯基- 三氟甲磺酸酯(0.224 g , 1 mmol) 。室温下20小时后，过滤混合物并用乙酸乙酯洗涤固体。真空除去溶剂。通过在硅胶上的快速色谱法纯化，用乙酸乙酯作为洗脱剂，得到所需化合物，为白色固体。产率0.197 g , 72%。

Ⅲ c) 2-氨基-6- 氯-9-(2,2-二氟-4,5- 二羟基戊基) 嘌呤

向2-氨基- 6-氯-9- (2,2- 二氟-4- 戊烯基) 嘌呤(0.135 g, 0.5 mmol) 在丙酮(5 ml) 和水(0.15ml) 混合物的溶液中，加入

4-甲基吗啉-4-氧化物(0.078 g , 0.665 mmol) , 和四氧化钨(0.08ml, 0.1 %叔丁醇溶液) 。回流15小时后, 将混合物倾入水中。加入硫代硫酸钠以破坏剩余的四氧化钨, 搅拌10分钟后, 蒸发溶剂。通过在硅胶上的快速色谱法, 用20%乙醇/ 乙酸乙酯作为洗脱剂, 纯化剩余物, 通过用乙醇重结晶得到所需化合物。产率66%。

III d) 9-(2,2-二氟-4- 羟丁基) 鸟嘌呤

2-氨基- 6-氯-9- (2,2- 二氟-4,5- 二羟基戊基) - 嘌呤(0.784 g , 2.55mmol) 与50ml盐酸(2 M) 回流3 小时。蒸发溶剂并重结晶后, 得到标题化合物的盐酸盐。产率96%。

实施例 IV

1-(2,2-二氟-4- 羟丁基) 胞嘧啶

IV a) 2,2-二氟-4- 戊烯-1- 醇

在无水条件下, 向硼氢化钠(5.08g , 135 mmol) 在100 ml乙醇的冷却溶液(10—15℃) 中, 滴加乙基- 2,2-二氟-4- 戊烯酸酯(28.64 g , 175 mmol) 。室温下搅拌2 小时后, 在0 °C, 用100 ml 1M硫酸使反应混合物骤冷。加入二氯甲烷(300 ml) , 分离水相和有机相。用更多的二氯甲烷萃取水相并用盐水洗涤有机相。通过分馏, 从溶剂中分离出所需化合物。(沸点55—60℃/ 15mmHg —产率70%) 。

IV b) 2- (2,2-二氟-4- 戊烯氧基) 四氢吡喃

在0 °C, 无水条件下, 向2,2-二氟-4- 戊烯-1- 醇(13g , 0.107 mmol) 和催化量的对甲苯磺酸在无水二氯甲烷(250 ml) 的

溶液中，加入二氢吡喃(13.43 g , 0.16 mol) 。室温下搅拌反应混合物过夜，然后用碳酸氢钠和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机相并真空除去溶剂。

在硅胶上进行快速层析，用1 %乙酸乙酯/ 石油醚作为洗脱剂，得到所需化合物。产量19.43 g ，产率：94%。

IV c) 3,3-二氟-4- 四氢吡喃氧基-1- 丁醇

在-78 °C，将臭氧鼓泡通入2-(2,2- 二氟-4- 戊烯氧基) 四氢吡喃(10g , 51.5mmol) 在无二氯甲烷(120 ml) 和乙醇(120 ml) 的溶液中直到出现持续的蓝色。用2 ml二甲硫使反应混合物骤冷后，在-20 °C—-10 °C下，通过氮气压力将混合物转移到硼氢化钠(2.16g , 0.057 mol) 在乙醇(100 ml) 的溶液中。

室温下搅拌4 小时后，用丙酮使反应混合物骤冷，蒸发溶剂。残余物溶于二氯甲烷并用氯化铵水溶液洗涤，用硫酸镁干燥有机相，真空除去溶剂。所得化合物不需进一步纯化就可使用。产率(7.27g) 71%。

IV d) 2-(4-苄氧基- 2,2-二氟丁氧基) 四氢吡喃

在无水条件下，向3,3-二氟-4- 四氢吡喃氧基-1- 丁醇(7.07 g , 34mmol) 和苄基溴(6.72g , 39mmol) 在无二氯甲烷(120 ml) 的溶液中，分几次加入叔丁氧化钾(4.41g , 39mmol) 。室温下搅拌反应混合物过夜，然后用氯化铵水溶液骤冷，经常规处理和硅胶上的快速色谱(用10%乙酸乙酯/ 甘油醚作为洗脱剂) 纯化之后，得到所需化合物。

IV e) 4-苄氧基-2,2-二氟-1-丁醇

向溶于甲醇的2-(4-苄氧基-2,2-二氟丁氧基)四氢吡喃(10.263g, 34mmol)中, 加入催化量的对甲苯磺酸。室温下搅拌过夜后, 真空除去溶剂。在硅胶上进行快速色谱纯化(用10%乙醚/石油醚作为洗脱剂), 得到所需化合物。产率(5.18g) 82%。

IV f) 4-苄氧基-2,2-二氟丁基三氟甲烷磺酸酯

在无水条件下, 在0℃, 向4-苄氧基-2,2-二氟-1-丁醇(5g, 23mmol)在无水二氯甲烷(160 ml)和吡啶(2.75g, 35mmol)的溶液中, 滴加三氟甲磺酸酐的二氯甲烷溶液(50ml)。室温下搅拌反应混合物过夜, 然后用水洗涤。干燥有机相并真空除去溶剂。所得化合物(7.86g, 97%)不经进一步纯化就可使用。

IV g) N⁴-乙酰基-1-[4-苄氧基-2,2-二氟丁基]-胞嘧啶

以IV f)和N⁴-乙酰胞嘧啶为起始物, 用与步骤III b)相同的方法, 得到所需产物。

IV h) 1-[4-苄氧基-2,2-二氟丁基]胞嘧啶

以IV g)为起始物, 用与步骤II b)相同的方法, 得到所需产物。

IV i) 1-(2,2-二氟-4-羟丁基)胞嘧啶

以IV h)为起始物, 用与步骤I相同的方法, 得到所需产物。

实施例 V

1. [2,2-二氟-1-(2-羟乙氧基)-3-羟丙基] 胞嘧啶

Va) 2,2-二氟-3- 羟基丙酸乙酯

将含0.3 g (3.3 mmol) 多聚甲醛, 0.715 g (11mmol) 活化锌粉和15ml四氢呋喃的混合物在无水条件下回流。滴加溶于15ml四氢呋喃中的溴二氟乙酸乙酯(2.03g , 10mmol) 。回流30分钟后, 用氯化铵水溶液使反应骤冷。常规处理后在硅胶上进行快速层析, 洗脱液为35%乙醚/ 石油醚, 得到所需化合物。产量为200 mg(13 %) 。

Vb) 2,2-二氟-3- 苄氧基丙酸乙酯

在-10 °C及无水条件下, 向含2,2-二氟-3- 羟丙酸乙酯(0.135 g , 0.88mmol) , 苄基溴、碘化四丁铵(0.324 g , 0.88 mmol) 和二甲基甲酰胺(3 ml) 的混合物中加入氢化钠(0.044 g , 0.92mmol) 。室温下搅拌40小时后用水骤冷。经常规处理及在硅胶上快速层析(洗脱液为15%乙酸乙酯/ 石油醚) , 得到所需化合物。产量0.114 g (53%) 。

Vc) 2,2-二氟-3- 苄氧基丙醛

在无水条件下向存在于10ml乙醚的2,2-二氟-3- 苄氧基丙酸乙酯(1.14g , 4.7 mmol) 中加0.45g (11.75 mmol) 氢化锂铝。室温下搅拌1 小时后加45mg水, 然后相继加入45mg 15 %。氢氧化钠水溶液和135 mg水。用硫酸镁干燥、过滤、蒸出溶剂, 使用之前再对产品进行蒸馏。

Vd) 3-苄氧基-1-(2-苄氧基乙氧基)-2,2-二氟-1-丙醇

将等摩尔2,2-二氟-3-苄氧基丙醛和乙二醇单苄醚混合物溶于无水四氢呋喃中。室温下反应15分钟。蒸出溶剂并在硅胶上快速层析(洗脱液: 20%乙酸乙酯/石油醚)后得到所需化合物。

Ve) 3-苄氧基-1-(2-苄氧基乙氧基)-2,2-二氟丙基甲磺酸酯

在0℃及无水条件下,向3-苄氧基-1-(2-苄氧基乙氧基)-2,2-二氟-1-丙醇(0.31g, 0.88mmol),吡啶(0.25ml)和无水二氯甲烷(3 ml)中滴加在2 ml二氯甲烷中含0.153 g (0.88mmol)甲磺酸酐的溶液。室温下搅拌20小时后,用水使反应骤冷,用0.1 M 盐酸洗有机相,干燥并在真空下蒸出溶剂。在硅胶上快速层析(洗脱液: 20%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到所需化合物。

Vf) N^4 -乙酰-1-[3-苄氧基-1-(2-苄氧基乙氧基)-2,2-二氟-1-丙基]胞嘧啶

以Ve) 和 N^4 -乙酰胞嘧啶为原料,采用步骤Ic)的方法得到所需产物。

Vg) 1-[3-苄氧基-1-(2-苄氧基乙氧基)-2,2-二氟-1-丙基]胞嘧啶

以Vf)为原料,按步骤IIb)的方法得到所需产物。

Vh) 1-[2,2-二氟-1-(2-羟乙氧基)-3-羟丙基]胞嘧啶

以Vg)为原料,按步骤I的方法得到所需产物。

实施例 VI

9-(2,2-二氟-4- 羟丁基) 鸟嘌呤

VIa) 2-氨基-6- 氯-9-(4-苄氧基- 2,2-二氟-4- 羟丁基) 嘌呤

以 IVe)和2-氨基-6- 氯鸟嘌呤为原料，按照步骤 III b)的方法得到所需产物。

VIb) 9-(2,2-二氟-4- 羟丁基) 鸟嘌呤

在2 M盐酸中令2-氨基-6- 氯- 9-(4-苄氧基- 2,2-二氟-4-羟丁基) 嘌呤(0.193 g , 0.52mmol) 回流10小时，然后将混合物蒸发至干，残物经氧化丙烯处理后在水/ 乙醇中重结晶。得到0.073 (64%) 高产量的所需化合物。

实施例 VII

9-[2,2-二氟[1-(2- 羟乙氧基) 乙基]] 鸟嘌呤

VIIa) 2,2-二氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] 乙醇

以 2,2-二氟-1,1- 乙二醇为原料，按照步骤 I a)的方法得到所需产物。

VIIb) 2,2-二氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基甲磺酸酯

以VIIa)为原料，按步骤 I b)的方法得到所需产物。

VIIc) 2-氨基-6- 氯-9- [2,2-二氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基] 嘌呤

以 VII b) 为原料, 按步骤 I c) 的方法得到所需产物。

VII d) 9-[2,2-二氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基] 鸟嘌呤

以 VII c) 为原料, 按步骤 I d) 的方法得到所需产物。

VII e) 9-[2,2-二氟-1- [2-(羟乙氧基) 乙基]] 鸟嘌呤
以 VII d) 为原料, 按步骤 I 的方法得到所需产物。

实施例 VIII

1-[2,2-二氟-1- (2-(羟乙氧基) 乙基] 胞嘧啶

VIII a) N^4 -乙酰-1- [2,2-二氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基] 胞嘧啶

以 VII b) 和 N^4 -乙酰胞嘧啶为原料, 按步骤 I c) 的方法得到所需产物。

VIII b) 1-[2,2-二氟-1- [2-(苄氧基) 乙氧基] 乙基] 胞嘧啶

以 VIII a) 为原料, 按步骤 II b) 的方法得到所需产物。

VIII c) 1-[2,2-二氟-1- (2-羟乙氧基) 乙基] 胞嘧啶
以 VIII b) 为原料, 按步骤 I e) 的方法得到所需产物。

实施例 IX

1-[1,1'- 二氟-2,4- 二羟基-3- 丁氧基) 甲基] 胞嘧啶

I Xa) 3,4- O- 异亚丙基-2- 苄氧基-1-(1,3-二噻烷)-3,4-丁二醇

将在无水四氢呋喃(20ml) 中含2.5 g (10mmol) 3,4-O- 异亚丙基-1-(1,3-二噻烷)-2,3,4-丁三醇的溶液在氮气下加入到氯化钠悬浮液(0.55g , 11mmol, 在油中占50%) 中。室温下搅拌混合物, 直到不能检测出有气体逸出为止(约30分钟) 。加入在10ml四氢呋喃中含1.2 g (10mmol) 苄基氯和0.06g 碘化四正丁铵的溶液。室温下搅拌12小时后用氯化铵水溶液水解。常规处理后, 在硅胶上快速层析纯化产物(乙酸乙酯: 己烷=2 : 8) , 得1.5 g 。

I Xb) 3,4- O- 异亚丙基-2- 苄氧基 -3,4-二氢丁醛

在10分钟内向搅拌好的氧化汞(10.5g , 45mmol) 和醚合三氟化硼(6 ml, 47mmol) (存在于8 : 2 的四氢呋喃和H₂O中) 的悬浮液中滴加在20ml四氢呋喃中含3,4-O- 异亚丙基-2- 苄氧基-1-(1,3-二噻烷)-3,4-丁二醇(8 g , 23.5mmol) 的溶液。室温下搅拌混合物24小时, 用碳酸氢钠水溶液中和, 用乙醚稀释, 并通过硅藻土过滤。常规处理后, 在硅胶上快速层析(乙酸乙酯: 己烷=2 : 8) , 得到3.3 g 纯化的产品。

I Xc) 1,1'- 二氟-3,4- O- 异亚丙基-2- 苄氧基 -3,4-丁二醇

将1.6 ml(13mmol) 三氟化二甲氨基硫样品在氮气下加到在100 ml无水二氯甲烷中含3.3 g (13mmol) 3,4-O- 异亚丙基-2-苄氧基 -3,4-二羟基丁醛的溶液中。室温下搅拌混合物24小时, 再用10%碳酸氢钠水溶液中和, 并用二氯甲烷萃取。常规处理后, 在

硅胶上快速层析，(乙酸乙酯：己烷=8 : 2)，纯化产品(3.3 g)。

I Xd) 1,1'-二氟-2-苄氧基-3,4-丁二醇

将2.7 g (10mmol) 1,1'-二氟-3,4-O-异亚丙基-2-苄氧基-3,4-丁二醇溶于乙酸和H₂O(10ml, 8 : 1)的混合物中。在50℃下加热1.5 小时。然后浓缩反应混合物，并在硅胶上对产品进行快速层析纯化(乙酸乙酯：己烷=1 : 1)，得2.2 g 产品。

I Xe) 1,1'-二氟-2-苄氧基-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-丁醇

向在25ml二氯甲烷中含2.3 g (1 mmol) 1,1'-二氟-2-苄氧基-3,4-丁二醇，0.05g¹4-二甲基氨基吡啶和0.65ml(1 mmol) 三乙胺的溶液中加入在5 ml二氯甲烷中含2.7 g (1 mmol) 叔丁基二苯基氯硅烷的溶液。室温下搅拌混合物12小时。常规处理后，通过在硅胶上快速层析纯化产品(乙酸乙酯：己烷=85: 15)，得3.8 g 产品。

I Xf) 1,1'-二氟-2-苄氧基-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-四氢吡喃氧基丁烷

将在无水二氯甲烷(15ml) 中含1,1'-二氟-2-苄氧基-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-丁醇(2.35g , 5 mmol)，二氢吡喃(5 ml)，对甲苯磺酸吡啶盐(0.1 g)的混合物在室温及氮气下搅拌12小时。常规处理后，通过在硅胶上快速层析(乙酸乙酯：己烷=1 : 9)纯化产品(1.7 g)。

I Xg) 1,1'-二氟-2-苄氧基-3-四氢吡喃氧基-4-丁醇

在室温及氮气下，向在30ml四氢呋喃中含3.5 g (63mmol) 1, 1'-二氟-2-苄氧基-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-四氢吡喃氧基丁烷的溶液中加入在13ml(13mmol) 四氢呋喃中含氟化四正丁铵的1 M溶液。搅拌混合物过夜。常规处理后，通过在硅胶上快速层析(乙酸乙酯：己烷=25：75) 纯化产品(2 g) 。

I Xh) 1,1'-二氟-2,4-二苄氧基-3-四氢吡喃氧基丁烷

在室温及氮气下，向在20ml无水四氢呋喃中含氢化钠(0.35g , 油中含50%，63mmol) 的悬浮液中加入在15ml无水四氢呋喃中含1, 1'-二氟-2-苄氧基-3-四氢吡喃氧基-4-丁醇的溶液，气体全部逸出(约30分钟) 后加入苄基溴(1.1 g , 63mmol) 溶液。室温下搅拌混合物48小时。常规处理后，在硅胶上快速层析(乙酸乙酯：己烷=15：85) ，纯化产品(2.2 g) 。

I Xi) 1,1-二氟-2,4-二苄氧基-3-丁醇

将在70ml无水乙醇和0.2 g 对甲苯磺酸中含2.2 g (5.5 mmol) 1,1'-二氟-2,4-二苄氧基-3-四氢吡喃氧基丁烷的溶液在氮气及室温下放置过夜。蒸出溶剂，进行常规处理，然后通过硅胶上快速层析(乙酸乙酯：己烷=8：2) 纯化产品(1.8 g) 。

I Xj) 1-[1,1-二氟-2,4-二苄氧基-3-丁氧基) 甲基] - N⁴-乙酰胞嘧啶

在0 °C下，将无水HCl 气流在5 分钟内迅速鼓泡通入在

30ml无水1,2-二氯乙烷中含1.1 g (5.4 mmol) 1,1'-二氟-2,4-二苄氧基-3-丁醇和0.2 g (0.07 mol) 多聚甲醛的溶液中, 然后于较慢的速度下鼓泡4 小时。混合物在0 °C下放置过夜。再用氮气吹洗, 用Mg SO₄ 干燥, 并经过滤和真空浓缩。残物溶于5 ml无水1,2-二氯乙烷后加到在10ml无水1,2-二氯乙烷中含双三甲基甲硅烷基N⁴-乙酰胞嘧啶(1.05g , 3.4 mmol) 和氟化四正丁铵(0.1 g , 0.3 mmol) 的溶液中。混合物在氢气下加热5 小时, 并依次加入2 ml甲醇和2 ml H₂O水解几分钟后用二氯甲烷萃取。通过在硅胶上快速层析(甲醇: 二氯甲烷=2 : 98) 纯化产品(0.45g)。产品熔点110 °C。

I Xk) 1-[1,1 - 二氟-2,4- 二苄氧基-3- 丁氧基) 甲基] 胞嘧啶

在0 °C下用无水NH₃ 饱和和在10ml无水乙醇中含0.12g (0.0025 mol) 1-[1,1'-二氟-2,4- 二苄氧基- 3-丁氧基) 甲基] N- 乙酰胞嘧啶的溶液。然后密封烧瓶, 室温下放置12小时。冷却混合物, 打开密封的烧瓶, 真空下蒸出溶剂。通过在硅胶上快速层析(甲醇: 二氯甲烷=5 : 95) 纯化产品(0.06g)。

I Xl) 1-[1,1'-二氟-2,4- 二氢-3- 丁氧基) 甲基] 胞嘧啶

在-78 °C及氮气下, 向在无水二氯甲烷中含0.06g (0.135 mmol) 1-[1,1'-二氟-2,4- 二苄氧基- 3-丁氧基) 甲基] 胞嘧啶的溶液中加入在二氯甲烷中含0.15ml(1.5 mmol) BCl₃的1 M溶液。-78 °C下搅拌溶液混合物2 小时后加入0.15ml 1M三氯化硼溶

液。再搅拌1 小时，加入1.5 ml 1:1 的甲醇和二氯甲烷混合物。令溶液在室温下升温，然后真空下浓缩混合物，得到0.03g 标题化合物。

实施例 X

2-[(9- 脒基) 甲氧基] 乙基二氟甲基磷酸酯

将0.1 g (0.444 mmol) 9-[(2-羟乙氧基) 甲基] 鸟嘌呤和0.131 g (0.89mmol) 二氟甲基磷酸溶于2 ml无水吡啶中并在35℃及真空下除去溶剂。上述方法重复3 次，得到无水反应混合物。残物溶于5 ml无水吡啶中，加入0.367 g (1.78mmol) 二环己基碳化二亚胺。在氮气氛及35℃下搅拌20小时，加入10ml水，再搅拌1/2 小时。过滤混合物，用水洗固体并蒸出溶剂后加5 ml水，于真空下除去水。重复上述程序，以便除去残存的吡啶。将残物溶于5 ml乙酸(在水中含10%) 中，在100 °C下加热1.5 小时。蒸出溶剂。残物在水/ 乙醇中重结晶后的产量为0.084 g (56%) 。

用浓氨处理上述产品，并使其在水/ 乙醇中重结晶，可使该产品转变为其氨盐。

实施例 X I

1,1-二氟-4- 羟丁基-1,4- 膦酰内酯

X I a) 二乙基- 1,1-二氟-4- 四氢吡喃氧基膦酸酯

在-78 °C下，向在30ml四氢呋喃中含二异丙酰胺锂(3.3 mmol) 的溶液中加入用2 ml四氢呋喃稀释过的二氟甲基磷酸二乙酯(3 mmol, 0.564 g) 。15分钟后加入在2 ml四氢呋喃中的1-碘-3-四氢吡喃氧基丙烷(3 mmol, 0.810 g) 。搅拌2 小时后，用氯化

铵水溶液骤冷反应混合物。常规处理后，在硅胶上快速层析（洗脱液：10%乙酸乙酯/石油醚），得到所需化合物。产率为60%。

X I b) 二乙基-1,1-二氟-4-羟丁基膦酸酯

将催化量的对甲苯磺酸加入到在40ml甲醇中含1.8 mmol (0.588 g) 二乙基-1,1-二氟-4-四氢吡喃氧基膦酸酯的溶液中。室温下隔夜搅拌及常规处理后，在硅胶上快速层析（洗脱液：70%乙酸乙酯/石油醚）纯化。得到所需化合物。产率为87%。

X I c) 1,1-二氟-4-羟丁基膦酸

将溴三甲基硅烷(0.717 g, 4.7 mmol)加入到二乙基-1,1-二氟-4-羟丁基膦酸酯(0.384 g, 1.56mmol)中。搅拌48小时后，真空蒸出挥发物，残物用10ml水搅拌过夜。过滤后真空蒸发，得到所需化合物。产率为95%。

X I d) 1,1-二氟-4-羟丁基-1,4-膦酰内酯

将1,1-二氟-4-羟丁基膦酸(0.235 g, 1.24mmol)溶于2 ml无水吡啶中。35℃下真空除去溶剂。重复上述程序3次，得到无水反应混合物。将残物溶于10ml无水吡啶中，并加入二环己基碳化二亚胺(1.24mmol, 0.256 g)。在氮气氛及室温下搅拌24小时后加入30ml水。搅拌混合物1/2小时后过滤。用水洗固体，蒸出溶剂。残物通过在DOWEX AG[®] IX4 (HCOO⁻型)上进行离子交换层析而纯化。得到所需化合物。产率为70%。

实施例 X II

1,1-二氟-3- 羟丙基-1,3- 膦酰内酯

X II a) 二乙基- 1,1-二氟-3- 四氢吡喃氧基丙基膦酸酯

以二氟甲膦酸二乙酯和1-碘-2- 四氢吡喃氧基丙烷为原料，按步骤X I a)的方法制得所需产物。

X II b) 二乙基- 1,1-二氟-3- 羟丁基膦酸酯

以X II a)为原料，按步骤X I b)的方法得到所需化合物。

X II c) 1,1-二氟-3- 羟丁基膦酸酯

以X II b)为原料，按步骤X I c)的方法得到所需产物。

X II d) 1,1-二氟-3- 羟丁基-1,3- 膦酰内酯

以X II c)为原料，按步骤X I d)的方法得到所需化合物。

实施例 X III

1,1-二氟-3- (9- 胍基) 甲氧基-4- 羟丁基-1,4- 膦酰内酯

X III a) 二乙基- 1,1-二氟-3- 丁烯基膦酸酯

以二氟甲膦酸二乙酯和烯丙基溴为原料，按步骤X II a)的方法制得所需化合物。

X III b) 二乙基- 1,1-二氟-3,4- 环氧丁基膦酸酯

在0 °C下，向在10ml二氯甲烷中的X III a) (0.228g , 1 mmol) 的溶液中加入间氯过苯甲酸(0.172 g , 1 mmol) 。经室温下

隔夜搅拌及常规处理后，进行快速层析纯化，得到所需化合物。产率为80%。

X III c) 二乙基- 1,1-二氟-3- 羟基-4- 苄氧基丁基膦酸酯

向在10ml四氢呋喃中含0.048 g (2 mmol) 氢氧化钠的悬浮液中加入在1 ml四氢呋喃中的无水苄醇(0.216 g , 2 mmol) 。室温下搅拌1 小时后加入X III b)(0.244 g , 2 mmol) ，令反应混合物回流5 小时，再用盐水骤冷之。常规处理后进行快速层析纯化，得到所需化合物。产率60%。

X III d) 二乙基- 1,1-二氟-3- 氯甲氧基-4- 苄氧基丁基膦酸酯

向在10ml无水二氯甲烷中含X III c)(3.49g , 10mmol) 的溶液中加入多聚甲醛(0.45g) 。将混合物保持在0 °C，并鼓泡通入气体盐酸，直至多聚甲醛全部溶解。在0 °C下进行48小时后，用氯化钙干燥反应混合物，再过滤，真空蒸出溶剂。由此得到产率为83%的所需化合物，可不经进一步提纯而使用。

X III e) 二乙基- 1,1-二氟-3- [9(2-氨基-6- 氯) 嘌呤基] 甲氧基-4- 苄氧基丁基膦酸酯

向在无水二甲基甲酰胺中含X III d)(0.397 g , 1 mmol) 的溶液中加入三乙胺(2 mmol, 0.102 g) 和2-氨基-6- 氯嘌呤(0.170 g , 2 mmol) ，室温下隔夜搅拌后，真空下除去溶剂。经常规处理和快速层析纯化得到所需化合物。产率22%。

X III f) 二乙基- 1,1-二氟-3-(9-胍基) 甲氧基-4- 苄氧丁基磷酸酯

将在10ml 50%的甲酸水溶液中含X III e)(0.531 g , 1 mmol) 的溶液在60℃下加热过夜。经真空蒸发和快速层析提纯, 得到产率为85%的所需化合物。

X III g) 二乙基- 1,1-二氟-3-(9-胍基) 甲氧基-4- 羟丁基磷酸酯

以X III f)为原料, 按步骤I 的方法得到产率为85%的所需化合物。

X III h) 1,1-二氟-3-(9-胍基) 甲氧基-4- 羟丁基磷酸酯

以X III g)为原料, 按步骤X I c)的方法得到产率为91%的所需化合物。

X III i) 1,1-二氟-3-(9-胍基) 甲氧基-4- 羟丁基-1,4- 膦酰内酯

以X III h)为原料, 按步骤X I d)的方法得到产率为82%的所需化合物。

类似地, 基本按实施例X的方法, 用等量例I 至IX中制备的醇取代例X中作为反应物的9-[(2-羟基乙氧基) 甲基] 鸟嘌呤, 则会得到下列相应的二氟甲基磷酸酯衍生物:

1) 2-[1-(9- 胍基)-2,2,2-三氟乙氧基] 乙基二氟甲基磷酸酯,

- 2) 2-[1-(1- 胞嘧啶基)-2,2,2-三氟乙氧基] 乙基二氟甲基磷酸酯,
- 3) 5-(9- 脒基)-4,4-二氟-2- 羟戊基二氟甲基磷酸酯,
- 4) 4-(1- 胞嘧啶基)-3,3-二氟丁基二氟甲基磷酸酯,
- 5) 2-[1-(1- 胞嘧啶基)-2,2-二氟-3- 羟丙氧基] 乙基二氟甲基磷酸酯,
- 6) 4-(9- 脒基)-3,3-二氟丁基二氟甲基磷酸酯,
- 7) 2-[1-(9- 脒基)-2,2-二氟乙氧基] 乙基二氟甲基磷酸酯,
- 8) 2-[1-(1- 胞嘧啶基)-2,2-二氟乙氧基] 乙基二氟甲基磷酸酯,
- 9) 2-[1-(1- 胞嘧啶基) 甲氧基] -3- 羟基-4,4- 二氟甲基磷酸酯。

可以理解对于本发明的氟甲基磷酸在5'位上与核苷或其类似物偶联的这种反应, 通常必须将其它的羟基保护起来, 以避免它们与氟甲基磷酸进行反应或以某种方式分解。这种保护基团选自合成有机化学中用于同一目的的基团。化学家们知道如何选择即能有效地连接在羟基上, 当所需反应完成后又能容易地除去的基团。这类合适基团在标准教课书中都有叙述, 例如, “有机化学中的保护基团”的第三章(由Mc Omie 编辑, Plenum Press出版, 纽约, 1973年); 以及“有机合成中的保护基团”的第二章(Greene , John Wilcy和 Sons , 纽约, 1981年)。

典型的羟基保护基团包括: 甲酰, 2-氯乙酰, 苄基, 二苯甲基, 三苯甲基, 4-硝基苄基, 苯氧基羰基, 叔丁基, 甲氧基甲基, 四氢

呋喃基，烯丙基，四氢噻吩基，2-甲氧基乙氧基甲基，甲氧基乙酰基，苯氧基乙酰基，异丁酰，乙氧羰基，苄氧羰基等。通常非常适宜的是甲硅烷基羟基保护基，因为其中大部分都能容易地用负氟离子有选择地解离。这类基团特别包括三甲基甲硅烷基及异丙基二甲基甲硅烷基，甲基二异丙基甲硅烷基，三异丙基甲硅烷基等。特殊的例子是叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基，他们也是本合成中推荐使用的保护基团。

采用前述例子中将氟化甲基磷酸衍生物偶联到核苷上所描述的酯化技术（以及本行业中普通技术人员知道的，为实现同一目的的类似的一般技术），并用等量的合适的先有技术核苷取代上述核苷，则会制备出下列具体每一种式 I a 化合物的5'- 氟甲基磷酸酯，5'- 二氟甲基磷酸酯和5'- 三氟甲基磷酸酯：

鸟（嘌呤核）苷

腺（嘌呤核）苷

尿（嘧啶核）苷

胞（嘧啶核）苷

3'- 叠氮基-3'-脱氧胸（腺嘧啶核）苷

3'- 脱氧胸（腺嘧啶核）苷

2'-3'-二脱氧胞苷-2'-烯

2'-3'-二脱氧胞苷

3'- 脱氧胸苷-2'-烯

3'- 叠氮-2',3'- 二脱氧-5- 溴尿苷

3'- 叠氮-2',3'- 二脱氧-5- 氟尿苷

3'- 叠氮-2',3'- 二脱氧-5- 氯尿苷

3'- 叠氮-2',3'- 二脱氧-5- 碘尿苷

2',3'-二脱氧鸟苷
 2',3'-二脱氧-2,6-二氨基嘌呤核(糖核)苷
 3'-叠氮基-2',3'-二脱氧腺苷
 3'-叠氮基-2',3'-二脱氧鸟苷
 2',3'-二脱氧肌苷
 2'-脱氧胞苷
 2'-脱氧-5-氟胞苷
 2'-脱氧-5-溴胞苷
 2'-脱氧-5-碘胞苷
 2'-脱氧-5-氟尿苷
 2'-脱氧-5-溴尿苷
 2'-脱氧-5-碘尿苷
 2'-脱氧尿苷
 2'-氟-2'-脱氧-5-碘-阿糖呋喃胞苷
 2'-氟-2'-脱氧-5-碘-阿糖呋喃尿苷
 2'-氟-2'-脱氧-5-甲基-阿糖呋喃尿苷
 2'-氟-2'-脱氧-5-乙基-阿糖呋喃尿苷
 (E)-5-(2-溴乙烯基)-1-β-D-阿糖呋喃尿苷
 (E)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧尿苷
 (E)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧胞苷
 5-三氟甲基-2'-脱氧尿苷
 1-β-D-阿糖呋喃胸苷
 1-β-D-阿糖呋喃腺嘌呤
 1-β-D-阿糖呋喃胞苷
 1-β-D-呋喃核糖-1,2,4-三唑-3-羧基酰胺

5-(2- 氯乙基)-2'- 脱氧尿苷

2',3'-二脱氧-2,6- 二氨基嘌呤核(糖核) 苷

1- β - D- 阿糖呋喃-5- 氟尿嘧啶

1- β - D- 阿糖呋喃-5- 氟胞嘧啶

2',3'-二脱氧-5- 溴胞苷

2',3'-二脱氧-5- 氯胞苷

2',3'-二脱氧-5- 氮杂胞苷

2,2'- 二氟-2'-脱氧胞苷

通过所说的偶联反应也可以制备出下列化合物：

4-[1-(9- 脒基) 丁基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

4-[1-(9- 脒基) -3- 羟丁基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

4-[1-(9- 脒基) -3- (羟甲基) 丁基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

1-[1-(9- 脒基) 甲硫基)-1-羟甲基) 乙基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

3-[1-(9- 腺嘌呤) -2- 羟丙基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

2-[1-(9- 脒基) -1- 氨基甲基) 乙基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

2-[1-(1-(5-氟尿嘧啶))甲氧乙基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

2-[1-((9- 脒基) -2,2,2- 三氟乙氧基) 乙基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

2-[1-((1- 胞嘧啶基) -2,2,2- 三氟乙氧基) 乙基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

2-[1-((1- 胞嘧啶基) -2,2- 二氟乙氧基) 乙基] 一、二和

三氟甲基膦酸酯

2-[1-((9- 脒基) -2,2- 二氟乙氧基) 乙基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

4-[1-(9- 脒基) -2,2- 二氟丁基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

4-[1-(1- 胞嘧啶基) -2,2- 二氟丁基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

5-[1-(9- 脒基) -2,2- 二氟-4- 羟基戊基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

2-[1-((9- 脒基) -2-(3-羟基-2,2- 二氟丙氧基))乙基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

4-[3-((1- 胞嘧啶基) 甲氧基)-1,1-二氟-2- 羟基) 丁基] 一、二和三氟甲基膦酸酯

本发明化合物(式 I) 可用作抗病毒和抗肿瘤剂。

具体地讲，式 I 化合物本身对体内和体外试验模型中各种 DNA 和 RNA 病毒具有抗病毒活性。具体的病毒是巨细胞病毒，腺病毒，特别是腺病毒 5，门果病毒和辛德巴(Sindbar) 病毒。重要的发现是式 I 化合物对哺乳动物中的牛痘，和能引起疾病(如兔子的疱疹性角膜炎，小鼠的疱疹性脑炎) 的疱疹病毒(如单纯性疱疹病毒，Yoster 疱疹病毒)、水痘以及牛鼻气管炎病毒具有活性。

“抗病毒”一词也包括反录病毒(retroviruses)，如人类免疫缺陷病毒(如 HIV)，这是一种本行业中已知的特异反录病毒。可以使用标准的抗病毒检测方法和技术评价式 I 化合物的抗病毒活性，并用与已知试剂进行比较的结果表明抗病毒活性。为了达到抗病毒作用，本发明式 I 化合物的服用剂量(以游离碱计算) 约为每公斤

哺乳动物体重为0.1 —250 mg，更好以1.0 —50mg，每天服用1 至4 次。

除了作为抗肿瘤剂的用途外，本发明化合物还提供了一种通过服用有疗效量的式 I 化合物治疗哺乳动物易感性肿瘤的方法。按照本行业技术人员在检测化合物潜在抗肿瘤活性中采用的方法可以演示式 I 化合物的抗肿瘤活性。这些方法与检测市场上抗癌试剂（如长春生物碱）的方法是一样的（例如请见米勒等人的 J. Med. Chem , 20卷, 3 —409 号, 1977年；斯威尼等人的“癌症研究” 38, 2886(1978)]。对式 I 化合物效能的适宜检测方法是检测人类白血病细胞（CCRF-CEM细胞系）生长的细胞抑制作用，检测具有下列典型病症的肿瘤体系的动物，这些典型病症是淋巴细胞白血病，6 C 3 HED淋巴肉瘤，CA-755 腺癌，P1534 J 淋巴白血病和X5563浆细胞性骨髓瘤。

当然式 I 化合物的用途还包括用于与已知抗肿瘤试剂一起联合治疗。这种联合使用有助于增加效能和/ 或降低毒性。

“药物有效量”一词是指能够对哺乳动物进行化学治疗的适宜式 I 化合物量。本发明抗肿瘤化合物的有效使用剂量范围很宽。例如，每日剂量一般约为0.1 —20mg/kg 体重。对成人进行治疗时，单剂或多剂最好约为0.1 —50mg/kg 。但是应该理解实际服用的化合物量由医生决定，医生要考虑包括待治疗的状况，具体服用的化合物，服药方式，年龄，体重和不同病人的反应，以及患者病症程度等有关情况，因此上述剂量范围在任一方面都不限制本发明范围。

本文所定义的“易感性肿瘤”一词表示能够被式 I 化合物治疗的哺乳动物组织的异常生长。在式 I 化合物对肿瘤起作用的情况

下，因为化合物的胞毒性，它能有效地控制迅速分裂的细胞的生长。这些化合物的一个特点是具有广谱活性，因此可用于治疗多种肿瘤。

本方法的化合物最好以药剂形式服用。药剂中含有式 I 化合物及其药物载体，稀释剂或赋形剂。

药剂中的有效成份约为 1 %—90% (重量)。有效成份通常与载体混合，或用载体稀释，或包在以胶囊，小袋，纸或其它容器形式存在的载体中。作为稀释剂的载体可以是固体，半固体或液体物质，他们对有效成份来说起载色剂，赋形剂或媒介物的作用。因此药物组合物可以是片剂，丸剂，粉剂，锭剂，袋状物，扁囊状物，

剂，悬浮液，乳液，溶液，糖浆，气溶胶(固体形式或在液体介质中)，膏剂(例如可含高达 10% 重量的有效化合物)，软和硬胶囊剂，栓剂，可注射的灭菌溶液和灭菌包装粉剂。

部分适宜的载体，赋形剂和稀释剂的例子，包括乳糖，葡萄糖，蔗糖，山梨醇，甘露糖醇，淀粉，阿拉伯树胶，硅酸钙，微晶纤维素，聚乙烯吡咯烷酮，纤维素，水，糖浆，甲基纤维素，甲基和丙基羧基苯甲酸酯，滑石，硬脂酸镁和矿物油。药剂配方中还可以含有润滑剂，润湿剂，乳化剂和悬浮剂，防腐剂，甜味剂或调味剂。采用本领域中已知的方法制备的本发明药剂在患者服用后也可以使有效成分快速，持续地释放出来。

本发明药剂最好制成单位剂型，每剂量约含 5 — 500 mg，更好约含 25—300 mg 有效成份，“单位剂型”一词是指适于以单元剂量用于人体和其它哺乳动物的形体上独立的单位，每单位含有经计算与一种合适药物载体联用时能产生所需疗效的一定量的有效物质。

本发明内的许多种化合物都可以作为药剂情况下，通常某组化合物和某特定化合物较其它化合物更好。在本发明较好的式 I a 化合物中，特别是当 R_1 是 H 或 CH_2OH 时，O 表示式 (f)；当 R_3 是 H 或 CH_2OH 时，O 表示式 (h)；当 R_1 是 H 或 CH_2OH ， R_2 是 H 时，O 表示次基团 (g)；当 R_5 是 H 或 CH_2OH 时，O 表示式 (i)。在上述情况下，n 最好为 2。在上述每种情况下，其中的碱可以是上述推荐由部分结构 (a)，(b)，(c)，(d) 和 (e) 包括的任一种或所有指出的碱。在本发明化合物由式 I c 表达的情况下，最好 R_{17} ， R_{18} 或 R_{19} 中仅仅一个基团不是氢。 R_{18} 和 R_{19} 是 H 时， R_{17} 最好是 CH_2OCH_2 碱或 $(CH_2)_3$ 碱； R_{17} 和 R_{19} 是 H 时， R_{18} 最好是 OCH_2 碱或 CH_2CH_2 碱。在本发明化合物由式 I b 表达的情况下， R_{15} 最好是 OCH_2 碱， $(CH_2)_2$ 碱， $(CH_2)_3$ 碱或 CH_2OCH_2 碱， R_{16} 则在每种情况下都是 H；如果 R_{16} 是 CH_2 碱或 CH_2CH_2 碱，那么 R_{15} 是 H。同样，在较好的式 I b 和 I c 的化合物中的碱可以是上述推荐由部分结构 (a)，(b)，(c)，(d) 和 (e) 表示的任一种或所有指出的碱。