



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 88108757.2

[51] Int.Cl⁴
C07H 19/16

[43]公开日 1989年9月6日

[22]申请日 88.12.23

[30]优先权

[32]87.12.23 [33]GB [31]8729994

[71]申请人 格拉克索集团有限公司

地址 英国伦敦

[72]发明人 布赖恩·埃文斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部
代理人 唐 跃

A61K 31/70

说明书页数: 24 附图页数:

[54]发明名称 腺苷衍生物

[57]摘要

通式(I)化合物或其盐或溶剂化物,式中R代表由羟基取代的和由C₁₋₆烷基选择性取代的环戊环。

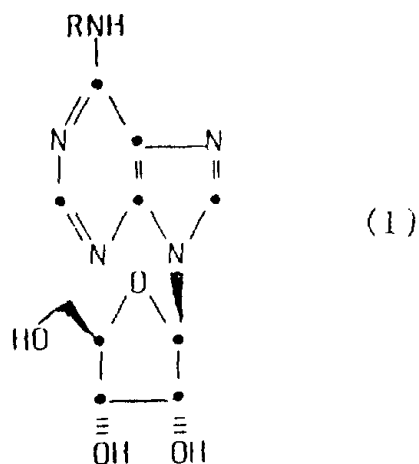
该新化合物已发现有抗脂解活性。

同时也介绍了制备通式(I)化合物和含它们的组合物的方法。

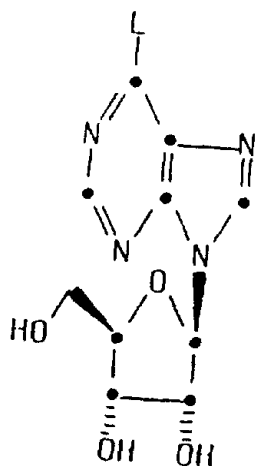
<20>

权 利 要 求 书

1. 制备通式 (I) 化合物和其盐及其溶剂化物的方法, 式 (I) 中 R 代表由羟基取代并可任选由 C₁ - 6 烷基取代的环戊基环, 该方法特征在于:

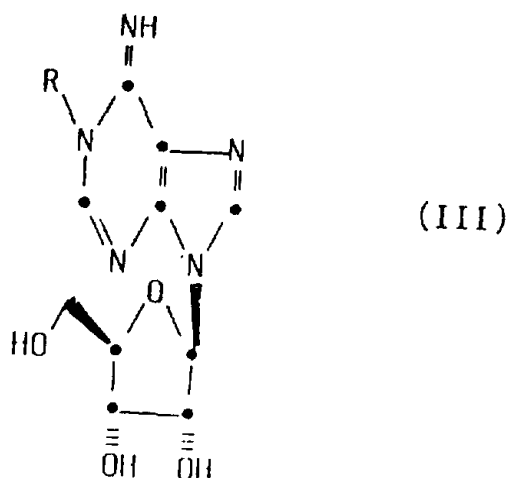


(a) 在碱性条件下, 将 L 为离去基团的通式 (II) 化合物或其保护的衍生物与 R 如上定义的通式 R N H₂ 化合物或其盐或其保护的



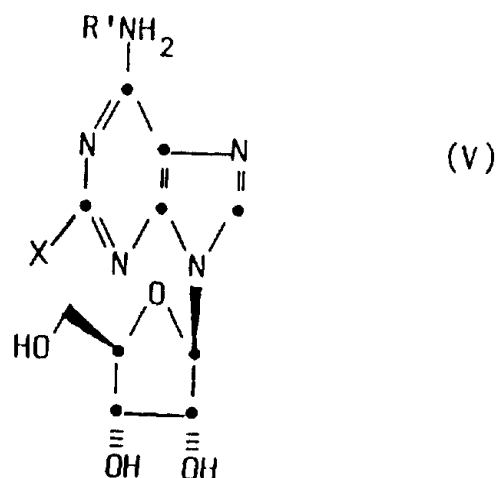
衍生物反应, 随后脱去保护基;

(b) 在碱性条件下，通过加热重排 R 如上定义的通式 (III) 化



合物或其保护的衍生物，随后脱去保护基；

(c) 氢化通式 (V) 化合物或其保护的衍生物，其中 X 代表



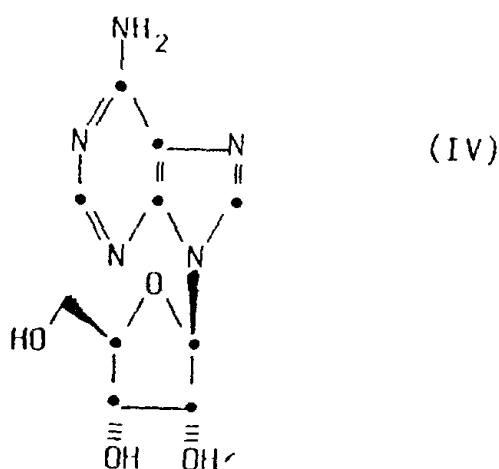
氢原子，R' 代表由羟基取代并可任选由 C₁ - 6 烷基取代的环戊基环；或 X 代表氯原子，R' 代表如上定义的基团 R；随后脱去保护基；或

(d) 从通式 (I) 化合物的保护的衍生物中脱去保护基；
在上述任何方法完成之后，如果需要，将开始得到的通式 (I)

化合物转变成它的盐，或将通式(I)化合物的盐转变成通式(I)化合物或转变成它的其它盐；和

在上述任何方法完成之后，如果需要，拆分外消旋体以获得所要的对映体。

2. 根据权利要求1(b)中要求的方法，其中通式(III)化合物或其保护的衍生物可如下制备：将通式(IV)化合物或其保护的衍生物



物与强碱反应，随后与待引入所要基团R的烷基化剂反应。

3. 根据权利要求1或权项2要求的方法，其中R代表2-羟环戊基，2-羟-2-甲基环戊基或3-羟环戊基。

4. 根据权利要求3中要求的方法，其中R代表2-羟环戊基或2-羟-2-甲基环戊基。

5. 根据权利要求1中要求的方法，其中产物是：N-[(1S, 反式)-2-羟环戊基]腺苷或其生理适用盐或溶剂化物。

6. 根据权利要求1要求的方法，其中产物是：

N-[(1S, 反式)-2-羟环戊基]腺苷；或N-[(1R, 反式)-2-羟环戊基]腺苷；或它们的混合物；或其生理用盐或溶

剂化物。

7. 根据权利要求 1 要求的方法，其中产物是：

N - (顺式 - 2 - 羟环戊基) 腺苷；或 N - (2 β - 羟基 - 2 - 甲基环戊基) 腺苷；或其生理适用盐或溶剂化物。

8. 一种药物组合物，其中含至少一种权利要求 1 定义的通式 (I) 化合物或其生理适用盐或溶剂化物作活性成份，及药物载体和 / 或赋形剂。

9. 制备权利要求 8 要求的药物组合物方法，包括将至少一种通式 (I) 化合物或其生理适用盐或溶剂化物与药物载体和 / 或赋形剂相混合。

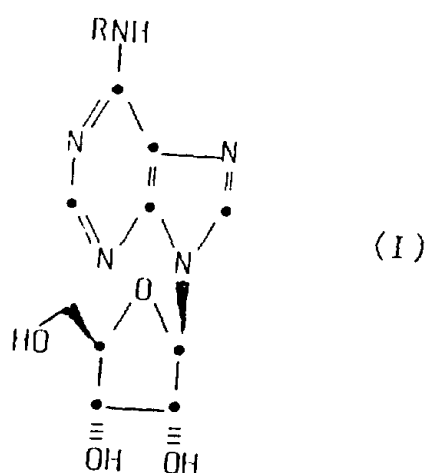
10. 权利要求 1 定义的通式 (I) 化合物或其生理适用盐或溶剂化物用来制备用于治疗人或动物所患下述疾病的药物，对于这种疾病，降低血中游离脂肪酸浓度和 / 或降低心率和传导有利于其治疗。

说 明 书

腺 昔 衍 生 物

本发明涉及新的腺昔衍生物，其制备方法，含它们的组合物和它们的药物用途。本发明尤其涉及用作脂解抑制剂的化合物。

本发明提供了通式 (I) 化合物和其生理适用盐和溶剂化物，



其中 R 代表由羟基取代和可任选由 C₁- 烷基取代的环戊基环。

可以理解，当 R 含一或多个不对称碳原子时，本发明包括所有由此产生的非对映异构体和它们的混合物。

举例来说，R 有：2-羟基环戊基，2-羟基-2-甲基环戊基和 3-羟基环戊基。

当 R 由 C₁- 烷基取代时，优选的取代基是 C₁₋₈- 烷基（如甲基）。

通式 (I) 化合物的生理适用盐包括与无机酸和有机酸形成的盐, 如硫酸盐、磷酸盐、苯甲酸盐、樟脑磺酸盐, 对一甲苯磺酸盐, 甲磺酸盐, 氨基磺酸盐, 抗坏血酸盐, 酒石酸盐, 柠檬酸盐, 马来酸盐, 水杨酸盐, 富马酸盐, 琥珀酸盐, 乳酸盐, 戊二酸盐, 戊烯二酸盐, 乙酸盐和丙三羧酸盐。溶剂化物例如有水合物。

R 代表 2-羟基环戊或 2-羟基-2-甲基环戊基的通式 (I) 化合物是特别优选的通式 (I) 化合物。

本发明优选的化合物是,

N-[(1S, 反式)-2-羟基环戊基]腺苷,

N-[(1R, 反式)-2-羟基环戊基]腺苷,

和它们的混合物,

N-(顺式-2-羟基环戊基)腺苷,

N-(2 β -羟基-2-甲基环戊基)腺苷,

和它们的生理适用盐和溶剂化物。

本发明特别优选的化合物是,

N-[(1S, 反式)-2-羟基环戊基]腺苷和 N-[(1R, 反式)-2-羟基环戊基]腺苷和它们的混合物, 尤其是 N-[(1S, 反式)-2-羟基环戊基]腺苷及它们的生理适用盐和溶剂化物。

动物试验表明本发明化合物是脂解抑制剂, 即它们能降低血中游离脂肪酸浓度。因此, 该化合物可用于治疗高脂血。另外, 由于本发明化合物具有抗脂解活性, 该化合物能降低升高的血糖和酮体水平, 因此具有治疗糖尿病的价值。因为抗脂解剂有低脂血和血纤维蛋白过少活性, 因此该化合物也可显示出抗动脉粥样硬化活性。

本发明化合物通过口服给禁食小鼠能降低其未酯化的脂肪酸浓度，这一点可说明其抗脂解活性。

本发明化合物除有抗脂解作用外，还能通过降低心率和传导独立地影响心脏功能。因此该化合物可用于治疗许多心血管疾病，如心律失常，尤其是其后的心肌梗塞形成，以及心绞痛。该化合物也可抑制血管紧张肽原酶释放，因此可用于治疗高血压和心力衰竭。该化合物也可用作 CNS 剂（如安眠药，镇静药，止痛药和/或抗惊厥药）。

因此，本发明提供的通式 (I) 化合物或其生理适用盐或其溶剂化物可用于治疗人或动物所患下述疾病：对于这种疾病，降低血中游离脂肪酸浓度和/或降低心率和传导有利于其治疗。

本发明的另一方面是提供了治疗人或动物所患下述疾病的方法，对于这种疾病，降低血中游离酸浓度和/或降低心效和传导有利于其治疗，该方法包括：给患者服用有效量的通式 (I) 化合物或其生理适用盐或其溶剂化物。

可以理解，所谓治疗包括预防以及缓解已有的症状。

本发明再一方面提供了药物组合物，该组合物至少含有一种通式 (I) 化合物或其生理适用盐或其溶剂化物作活性成分和药用载体或赋形剂。该组合物可按常规方法使用一或多种生理适用载体和/或赋形体配成。

本发明组合物可以制成用于口服、向颊、非肠道或肠道给药的形式或配制成适用于吸入或吹入法给药的形式。优选口服。

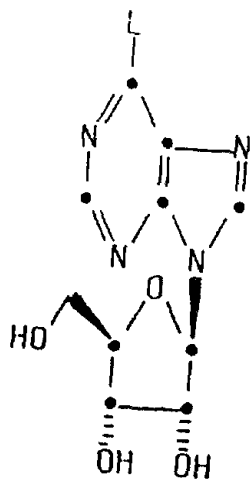
对人（体重约 70 kg）给予本发明化合物的推荐剂量为每单位剂量 2 mg 至 2 g 活性成分，优选 10 mg 至 1 g 活性成分，每日服用例如 1 至 4 次。可以理解，根据患者的年龄和状况可能需要对给药

剂量进行常规的调整。给药剂量也取决于给药的途径。

本发明还有一方面是用通式 (I) 化合物或其生理适用盐或其溶剂化物来制备用于治疗人或动物所患下述疾病的药物，对于这种疾病降低血中游离脂肪酸浓度和/或降低心率和传导有利于其治疗。

通式 (I) 化合物和其生理适用盐或其溶剂化物可通过下文所述方法制备，该方法构成了本发明又一方面。在下面的说明中，除非另有说明，R 如通式 (I) 化合物中所定义。

根据方法 (A)，通式 (I) 化合物可如下制备：在碱性条件下，通式 (II) 化合物或其保护起来的衍生物 [其中 L 代表离去基团，如卤原子 (如氯原子)，或三甲基甲硅烷氧基] 与通式 RNH_2



(II)

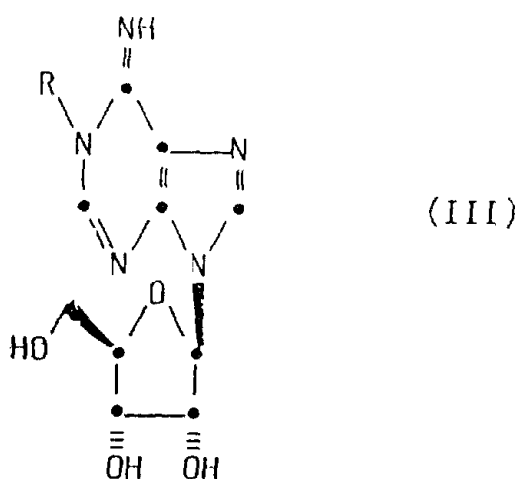
化合物或其盐或其保护的衍生物反应，接着在需要时按例如方法 (D) 所述除去所有保护基。通式 (II) 化合物和 RNH_2 可按后面所述来保护。因此，通式 (II) 化合物可保护成例如异丙亚基，三苯

甲酰基或三乙酰基衍生物，通式 RNH_2 ，化合物可保护成 N -苄基衍生物。

该反应一般在下述条件下进行：不加溶剂或加溶剂，如醇（如低级烷醇，如丙-2-醇或叔丁醇），醚（如四氢呋喃或二噁烷），取代的酰胺（如二甲基甲酰胺），卤代烃（如氯仿）或乙腈，最好在较高温度（如达到溶剂的回流温度），有适宜的除酸剂存在，如无机碱，象碳酸钠或碳酸钾，或有机碱，如三乙胺，二异丙基乙胺或吡啶或烯释氧（如环氧乙烷或环氧丙烷）。

通式 (II) 化合物和 RNH_2 及它们的保护的衍生物是已知的或可通过后面所述的常规方法制备。

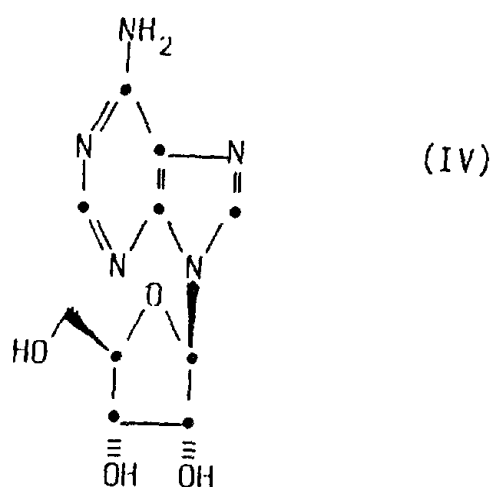
根据方法 (B)，通式 (I) 化合物可通过重排通式 (III) 化合物或其保护的衍生物制备，具体方法是：



在溶剂中，如醇水溶液（如乙醇），在碱存在下，如碱金属氢氧化物（如氢氧化钠）或碱金属碳酸盐（如碳酸钠），加热通式 (III) 化合

物，在需要时，随后脱去任何保护基。该反应一般在50—100℃温度范围内进行。

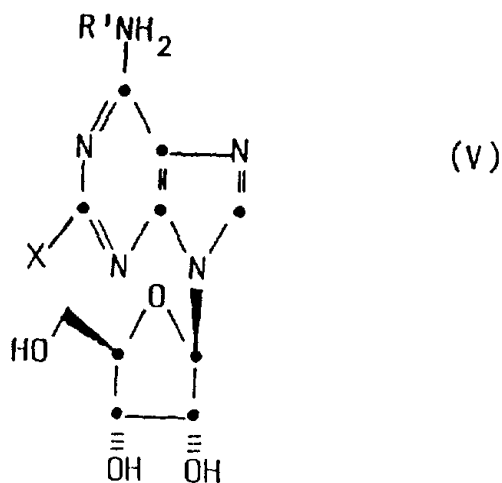
通式(Ⅲ)化合物和其保护的衍生物可如下制备：将通式(Ⅳ)化合物或其保护的衍生物与强碱如格氏试剂(如异丙基氯化镁)反应，随后与能引入所要的基团R的烷基化剂反应，



如合适的卤代醇或环氧化物。例如，当R是2-羟基环戊基时，该化合物可是环戊烯化氧(Cyclopentene oxide)。

通式(Ⅳ)化合物和其保护的衍生物是已知化合物或可通过常规方法制备。

根据本发明方法(c)，通式(Ⅰ)化合物可如下制备，首先氢化通式(Ⅴ)化合物或其保护的衍生物，



其中 X 代表氢原子，R' 代表由羟基取代的和可任选由 C₁- 烷基取代的环戊基环；或 X 代表氯原子，R' 代表示前述定义的 R；如果需要，随后脱去任何保护基。当 X 代表氯原子时，氢化是在除酸剂如乙酸钠存在下进行的。

方法 (c) 中的氢化可按常规方法进行，如在贵金属催化剂（如钯，阮内镍，铂或铑）存在下加氢。催化剂可负载于活性炭或氧化铝上。另外也可采用均匀催化剂如氯化三（三苯基膦）铑。氢化一般在 1 至 10 大气压下，-20℃ 至 +100℃ 范围内，在溶剂中，如醇（甲醇或乙醇），醚（如四氢呋喃或二噁烷），酯（如乙酸乙酯）或水，或溶剂混合物（如这些溶剂中两个或多个组成的混合物）中进行。

X 代表氢原子的通式 (V) 化合物和其保护的衍生物可采用方法 (A) 中的条件，通过将通式 (II) 化合物或其保护的衍生物与 R'

如前述定义的通式 $R-NH_2$ 化合物或其盐反应来制备。

X 代表氯原子的通式 (V) 化合物可通过与方法 (A) 相似的方法制备, 例如采用方法 (A) 中条件, 将 2, 6-二氯嘌呤- β -D-核苷或其保护的衍生物与通式 $R-NH_2$ 化合物或其盐或其保护的衍生物反应来制备通式 (V) 化合物。

应当理解, 在上述各反应中, 可能需要或希望将所涉及的化合物中的敏感基团保护起来, 以避免副反应发生。例如, 可能有必要保护式 II-V 的化合物中的羟基, 或保护式 $R-NH_2$ 化合物的氮原子。

适宜的羟基保护基有: 酰基 (如烷基羰基, 象乙酰基, 苯甲酰基, 新戊酰基和辛酰基); 烷基 (如甲基, 叔丁基和甲氧甲基); 芳烷基 (如苄基, 二苯甲基, 三苯甲基和对-甲氧苄基二苯基甲基); 以及甲硅烷基 (如三烷基甲硅烷基, 象叔丁基二甲基甲硅烷基)。另外, 两个相邻的羟基可用亚烷基 (如亚异丙基) 或二硅氧烷基 (如 1, 1, 3, 3-四异丙基二硅氧-1, 3-二基)。通式 (II)、(III)、(IV) 和 (V) 化合物的特别适宜的保护的衍生物是亚异丙基, 三乙酰基, 三苯甲酰基和三叔丁基二甲基甲硅烷基衍生物。

用于通式 $R-NH_2$ 化合物的适宜的 N-保护基有: 芳甲基 (如苄基); 酰基 (如乙酰基); 以及甲硅烷基 (如三甲基甲硅烷基)。

根据方法 (D), 通式 (I) 化合物可通过从通式 (I) 化合物的保护的衍生物中脱去保护基来制备。脱保护可按常规方法进行, 如见 T. W. Greene 的“有机合成中的保护基”一文 (John Wiley and Sons, 1981)。

例如, OH 的酰基保护基可在碱 (如碳酸钾, 叔丁胺, 或氨) 存

在下，用甲醇脱去。亚异丙基可通过酸催化水解（如用三氟乙酸或磺酸）脱去。叔丁基二甲基甲硅烷基可通过碱水解（如，用在乙醇中的氢氧化钠）脱去。

N-苄基可按例如方法（C）中所述，在催化剂（如附着在活性炭上的钨）存在下，通过氢解脱去。N-酰基（如乙酰基）或三甲基甲硅烷基可在酸性或碱性条件下（如用稀盐酸或氢氧化钠）脱去。

通式（I）化合物的单一非对映体可用常规方法获得，例如按照本文所述的任一种方法，采用合适的不对称原料进行合成，或者在适宜时，采用常规方法（如分级结晶法或色谱法）分离通式（I）化合物的异构体混合物。

在上述的一般方法中，所得到的通式（I）化合物可以盐形式制得，尤宜是生理适用盐的形式。但可以理解的是，有毒性的盐可用作制备通式（I）化合物的生理适用盐的中间体。

式（I）化合物的生理上适用的盐可以这样制得，使式（I）化合物与适宜的酸或碱反应，反应在适宜溶剂中进行，这些溶剂有乙腈、丙酮、氯仿、乙酸乙酯或醇（例如甲醇、乙醇或异丙醇）。

还可以采用常用的方法，从式（I）化合物的其它盐，包括其它生理上适宜的盐制得生理上适宜的盐。

下面用中间体实例及实施例进一步说明本发明。在这些实施例中，提到有机萃取液时，指的都是用无水硫酸钠干燥过的。薄层色谱分离（t.l.c）都是在硅胶上进行的。除另有说明的以外，柱色谱分离都是在硅胶（Merck 7734）上进行的，用来吸附反应混合物的硅胶也是Merck 7734，另有说明的除外，闪式柱色谱分离（FCC）是在硅胶（Merck 9385）上进行的。硅

酸镁载体 (Florisil) 为 60-100 目 (得 BDH)。实例中使用以下缩写, 系统 A —— 二氯甲烷: 乙醇: 0.88 氨溶液; 系统 B —— 乙酸乙酯: 甲醇: DEA (N, N-二异丙基乙胺); THF —— 四氢呋喃。¹H 核磁共振谱数据是用样品的稀二甲亚砜溶液在 250 MHz 下测得的。

中间体实例 1

3-氮杂-2-氧杂双环[2.2.1]庚烷-3-羧酸苯甲酯。

在 4 °C 将偶氮二酰胺 (5.0 g) 与氢氧化钾 (7.0 g) 的水 (12 ml) 溶液一起搅拌。在冰浴中搅拌 1 小时后混合物用冰/水 (30 ml) 稀释, 并过滤溶液。溶液用冷 (2 °C) 乙醇 (100 ml) 稀释, 滤去析出的固体, 用乙醇、甲醇及乙醚洗, 得偶氮二甲酸钾 (6.9 g)。再将此化合物与 3-氮杂-2-氧杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-羧酸苯甲酯 (0.82 g) 在无水吡啶中相混合, 并在室温及搅拌下加入乙酸 (2.02 g)。1 小时后, 加入另一份冰乙酸 (2.02 g), 反应混合物搅拌 15.5 小时, 减压蒸发混合物至干, 然后再次加入乙酸, 除去剩余的黄色二酰胺前体。使剩余物在 0.5 M 柠檬酸 (75 ml) 和乙酸乙酯 (75 ml) 间分配, 分离出有机相, 干燥, 真空浓缩。残余物用 FCC 法纯化, 洗脱剂为乙酸乙酯: 环己烷 (1:2), 得油状标题化合物 (0.69 g)。

T. l. c. (环己烷: 乙酸乙酯, 2:1) R_f 0.25

中间体实例 2

N-(顺-3-羟环戊基)氨基甲酸苯甲酯

将3-氮杂-2-氧杂双环〔2.2.1〕庚烷-3-羧酸苯甲酯(0.5g)的冰乙酸(0.5ml)溶液加到搅拌下的锌粉(0.35g)在乙酸与水的混合物(1:1, 4ml)中的悬浮液内,混合物在60℃搅拌7.5小时。再加入一些锌粉(0.14g)和乙酸(1ml),继续搅拌16.5小时。将混合物冷至室温。过滤,过量的锌用2M盐酸(20ml)洗。合并的滤液和洗涤液用8%碳酸钠中和,用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。有机萃取液合并后用盐水(30ml)洗,干燥,真空浓缩。用FCC法纯化,以乙酸乙酯:环己烷(1:1)洗脱,得一油状物(120mg),此油状物静置时固化,用环己烷对之进行重结晶,得标题化合物(70mg),熔点62-63℃。

中间体实例3

反-N-[3-(甲酰氧基)环戊基]氨基甲酸苯甲酯

在室温及氮气保护下,将偶氮二甲酸二乙酯(1.78g)滴加到搅拌下的N-(顺-3-羟环戊基)氨基甲酸苯甲酯(1.19g),三苯膦(2.68g)以及甲酸(0.47g)在THF(65ml)中的溶液内。所得溶液搅拌2小时,浓缩,得一残余物。在约-10℃及氮气保护下在乙醚(20ml)中搅拌此残余物1小时。混合物用环己烷(20ml)稀释,滤出固体,用乙醚:环己烷(1:1, 3×约20ml)洗。滤液与洗涤液合并后予以浓缩,所得残余物用FCC法纯化(用乙酸乙酯:环己烷(2:3)洗脱,得标题化合物(1.18g),熔点45-48℃。

中间体实例4

反-3-氨基环戊醇盐酸盐

在室温下，将反N-[3-(甲酰氧基)环戊基]氨基甲酸苯甲酯(1.1g)在乙醇(40ml)中的溶液与碳酸钾(0.25g)一起搅拌1小时。过滤混合物，真空浓缩之。将所得半固体溶于乙酸乙酯(50ml)，过滤，真空浓缩滤液，留下一固体状物。此固体在乙醇(50ml)中，以5%坡钨木炭(200mg)作催化剂在1大气压下氢化20小时。催化剂换以新鲜的5%坡钨木炭(200mg)，继续氢化20小时。过滤反应混合物，真空浓缩滤液。残余物用FCC法(以系统A(40:40:1)洗脱)，得一油状物(0.26g)。此油状物用乙醇(40ml)稀释，用3M氯化氢乙醇溶液酸化，真空浓缩，得标题化合物(0.34g)。

T. l. c (系统A, 40:10:1) R_f 0.1

中间体实例5

1,6-二氢-1-(反-2-羟环戊基)-6-亚氨基-9-[〔2,3,5-三-O-(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基〕-3-D-呋喃核糖基]-9H-嘌呤

将异丙基氯化镁(2.0M THF溶液, 1.23ml)加到冷却下的2',3',5'-三-O-〔(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基〕腺苷在无水THF(20ml)中的溶液内。搅拌15分钟后，加入环戊烯化氧(cyclopenteneoxide)(0.206g)在无水THF(5ml)中的溶液，所得溶液加热回流3天。加入乙酸乙酯(50ml)及水(50ml)，分离各相。有机相用水(50ml)洗，干燥，减压浓缩。残余物用柱色谱法(以系统A(800:40:1)洗脱)，得泡沫状标题化合物(0.56g)。

T. l. c. (系统A, 800:40:1) Rf 0.54

中间体实例6

N-[(1S, 反)-2-羟环戊基]-2', 3'-O-(1-甲基亚乙基)腺苷

在氮气保护下, 将6-氯-9-[2', 3'-O-(1-甲基亚乙基)-3-D-呋喃核糖基]嘌呤(12.64g)、DEA(29.67g)和氯仿(200ml)的混合物搅拌并加热回流20小时。将所得溶液冷至约20℃, 用1M柠檬酸水溶液(2×150ml)洗。水层合并后用氯仿(2×100ml)反萃取, 有机层合并后减压浓缩, 得一泡沫体, 向泡沫体中加入乙酸异丙酯(750ml), 所得溶液减压浓缩到500ml, 得一浆状物, 将其冷至5℃。过滤分离出固体, 用乙酸异丙酯(2×50ml)洗, 在40℃真空干燥, 得标题化合物(24.8g), 熔点177-178℃。

中间体实例7

2', 3', 5'-三-O-乙酰-N-[(1S, 反)-2-羟环戊基]腺苷

将2', 3', 5'-三-O-乙酰-6-氯嘌呤-β-D-核糖核苷(1.06g), (1S, 反)-2-氨基环戊醇盐酸盐(0.41g)与碳酸氢钠(0.50g)在异丙醇(12ml)中的混合物加热回流4小时。使混合物蒸发, 残余物用柱色谱法〔用系统B(50:1)洗脱〕, 得标题化合物(0.71g), 为玻璃体。

T. l. c. (系统B, 50:1) Rf 0.21

中间体实例 8

N -〔(1*S*, 反)-2-羟环戊基〕- N -(苯甲基)腺苷
在氮气保护下, 将6-氯嘌呤- β -D-核糖核苷(688 mg)、
(1*S*, 反)-2-〔(苯甲基)氨基〕环戊醇(516 mg)及
DEA(0.67 g)在异丙醇中的混合物搅拌并加热回流7天。然
后, 混合物用硅胶吸附, 并用柱色谱法〔以系统A(75:8:1)
洗脱〕纯化, 得一泡沫体(0.86 g)。此泡沫体再次以柱色谱法
〔用乙酸乙酯:乙醇(4:1)洗脱〕, 得一油状物(700 mg)。
将油状物溶于乙酸乙酯(10 ml)中, 将所得溶液倒入环己烷
(30 ml), 得标题化合物(597 mg), 为一固体。

T. l. c. (系统A, 75:8:1) Rf 0.21

中间体实例 9

N -(顺-2-羟环戊-4-烯基)腺苷

将6-氯嘌呤- β -核糖核苷(2.01 g)、顺-2-羟基环
戊-4-烯基胺盐酸盐(1.42 g)、DEA(3.19 g)及异
丙醇(100 ml)的混合物加热回流22小时。所得溶液用硅胶吸
附并用柱色谱法〔以系统B(5:1)洗脱〕纯化, 得标题化合物
(1.7 g), 为泡沫体。

T. l. c. [系统A, 50:8:1] Rf 0.11

元素分析, $C_{15}H_{19}N_5O_5 \cdot 0.9H_2O$

理论: C, 49.3; H, 5.7; N, 19.2

实测: C, 49.5; H, 5.6; N, 18.9%

中间体实例 10

2-氯- N -〔(1*S*, 反)-2-羟环戊基〕腺苷

在氮气保护下，将2, 6-二氯-9-(2', 3', 5'-三-O-苯甲酰-β-D-呋喃核糖基)-9H-嘌呤(1.68g), (1S, 反)-2-氨基环戊醇盐酸盐(380mg)及DEA(1.4ml)在异丙醇(25ml)中的混合物搅拌并加热回流5.5小时。真空浓缩混合物，残余物溶于甲醇(25ml)中，所得溶液用氨水(2ml)处理。所得混合物搅拌16小时，然后真空浓缩。残余物用柱色谱法〔以系统A(75:8:1)洗脱〕纯化，得一泡沫体(570mg)。将此泡沫体溶于乙酸乙酯(10ml)中，把所得溶液倒入环己烷(80ml)中，得一固体。此固体与结晶母液合并，真空浓缩，残余物溶于氨的甲醇溶液(10ml)中。静置溶液4天，蒸气浓缩之，得一油状物(570mg)。此油状物用柱色谱法〔用系统A(50:8:1)洗脱〕纯化，得标题化合物(212mg)。

T. l. c. (系统A, 50:8:1) Rf 0.16

元素分析, $C_{15}H_{20}ClN_3O_5 \cdot 0.5C_2H_6O \cdot 0.6H_2O$

计算: C, 45.85; H, 5.7; N, 16.7

实测: C, 45.9; H, 5.55; N, 16.7%

实施例1

N-[(1S, 反)-2-羟环戊基]腺苷

将6-氯嘌呤-β-D-核糖核苷(2.87g)与(1S, 反)-2-氨基环戊醇盐酸盐(1.38g)的混合物在含有DEA(3.87g)的100ml异丙醇(100ml)中加热回流18小时。溶液冷却后加入硅胶(20g)，减压蒸发所得混悬

液。把干燥了的载体加到硅胶(250 g)柱中,用系统B(9:1)洗脱。收集洗脱液的适宜部分,对之进行减压蒸发,得一白色粉末。自乙酸乙酯和甲醇结晶后,得标题化合物白色粉末(2.3 g),熔点163-164℃。

T. l. c. (系统B, 9:1) Rf 0.23

实施例2

N-[(1R,反)-2-羟环戊基]腺苷

将6-氯嘌呤-β-D-核糖核苷(2.87 g)与(1R,反)-2-氨基环戊醇盐酸盐(1.38 g)的混合物在含有DEA(3.87 g)的异丙醇(100 ml)中加热回流18小时。冷却后,析出粉末,将其滤出,用丙-2-醇(50 ml)洗,真空干燥,得标题化合物(2.35 g),熔点235-236℃。

T. l. c. (系统B, 9:1) Rf 0.23

实施例3

N-(2 β -羟基-2-甲基环戊基)腺苷

将6-氯嘌呤- β -D-核糖核苷(1.0g)与反-2-氨基-1-甲基环戊醇盐酸盐(0.55g)的混合物在含有DEA(1.35g)的异丙醇(50ml)中加热回流24小时。混悬液用硅胶吸附,用柱色谱法(以系统B(9:1)洗脱)纯化,得一粉末状物。自乙酸异丙酯和甲醇中结晶后,得到标题化合物(0.75g)。

T. l. c. (系统B, 9:1) R_f 0.35

元素分析, C₁₆H₂₃N₅O₅ · 0.1C₅H₁₀O₂ · 0.75H₂O

计算: C, 51.1; H, 6.5; N, 18.05;

实测: C, 50.9; H, 6.6; N, 18.0%

实施例4

N-(顺-3-羟环戊基)腺苷

在异丙醇中回流搅拌6-氯嘌呤- β -D-核糖核苷(1.0g)、顺-3-氨基环戊醇(0.48g)和DEA(0.96g)30小时。让溶液冷至室温,真空浓缩之。以系统A(50:10:1)洗脱进行FCC法纯化,得标题化合物(0.9g)泡沫体。

T. l. c. (系统A, 50:10:1) R_f 0.4

元素分析, C₁₅H₂₁N₅O₅ · 0.5H₂O · 0.2C₄H₈O₂

计算: C, 50.1; H, 6.2; N, 19.0;

实测: C, 50.3; H, 6.3; N, 18.9%

实施例5

N-(顺-2-羟环戊基)腺苷

将 N-(顺-2-羟环戊-4-烯基)腺苷(1.6g)、5% 披钨炭(0.3g)和乙醇(80ml)的混合物在氩存在下搅拌 20 小时。过滤所得混合物，蒸发滤液。残余物溶于甲醇(50ml)，蒸发溶液，得标题化合物(1.2g)泡沫体。

T. l. c. (系统 A, 30:8:1) R_f 0.30

元素分析, C₁₅H₂₁N₅O₅ · 0.3CH₄O · 0.5H₂O

计算: C, 49.6; H, 6.3; N, 18.9;

实测: C, 49.6; H, 6.15; N, 19.1 皆

实施例 6

N-(反-2-羟环戊基)腺苷

将 6-氯嘌呤-β-D-核糖核苷(1.15g)、反-2-氨基环戊醇(0.41g)、三乙胺(0.08g)和异丙醇(50ml)的混合物加热回流 20 小时。再加入一部分反-2-氨基环戊醇(0.08g)和三乙胺(0.08g)，继续加热 4 小时。所得混合物用硅胶吸附以系统 A(30:8:1)洗脱进行柱色谱分离纯化，得一固体(0.48g)。此固体再次以柱色谱法(用系统 B(12:1)洗脱)纯化得一泡沫体。此泡沫体用乙醚研磨，得标题化合物(0.31g)，为两种非对映异构体的 2:1 混合物。

T. l. c. (系统 B, 12:1) R_f 0.35

元素分析, C₁₅H₂₁N₅O₅ · 0.17(C₂H₅)₂O · 0.5H₂O

计算: C, 50.5; H, 6.4; N, 18.8;

实测：C, 50.8; H, 6.25; N, 18.8%

实施例7

N-(反-3-羟环戊基)腺苷

在异丙醇(30 ml)中回流搅拌6-氯嘌呤-β-D-核糖核苷(0.63 g)、反-3-氨基环戊醇盐酸盐(0.3 g)和DEA(0.63 g)3.5天。让反应混合物冷至室温,析出沉淀,加甲醇将沉淀溶解。溶液用硅胶(Merck 9385)吸附,用系统B(3:1)洗脱进行FCC法纯化,得一粉状物。最后在硅胶(Merck 7734)上进行柱色谱法纯化,以系统B(3:1)洗脱,得标题化合物(44 mg),熔点208-210℃,为两种非对映异构体的52:48混合物。

实施例8

N-[(1S,反)-2-羟环戊基]腺苷富马酸盐(1:1)

把富马酸(1.2 g)加到回流下的N-[(1S,反)-2-羟环戊基]腺苷(7.03 g)在异丙醇(105 ml)中的溶液内。过滤所得热溶液,使滤液冷却、结晶。2小时后,在20℃过滤分离出结晶产物,用异丙醇(10 ml)洗,在50℃真空干燥20小时,得标题化合物(6.5 g),熔点179-180℃。此盐的色谱特性与相应游离碱的可靠样品一致。

实施例9

N-[(1S,反)-2-羟环戊基]腺苷(1S)-(+)—

10-樟脑磺酸盐

在氮气保护下，加热回流N-[(1S,反)-2-羟环戊基]腺苷(3.51g)和(1S)-(+)-10樟脑磺酸(2.44g)在异丙醇(35ml)中的混合物，直到得一清澈溶液为止。溶液用乙酸异丙酯(50ml)稀释，在搅拌下将混合物冷至约25℃。过滤分离出所得结晶固体，用异丙醇：乙酸异丙酯(1:2, 2×15ml)洗，在40℃真空干燥，得5.31g标题化合物，熔点150-152℃。

元素分析, C₂₅H₃₁N₅O₉S

计算: C, 51.4; H, 6.4; N, 12.0; S 5.5;

实测: C, 51.25; H, 6.7; N, 11.9; S, 5.3%

实施例10

N-[(1S,反)-2-羟环戊基]腺苷

在氮气保护下，将6-氯-9-[2',3'-O-(1-甲基亚乙基)-β-D-呋喃核糖基]嘌呤(8.0g)、(1S,反)-2-氨基环戊醇盐酸盐(4.0g)、DEA(12.7ml)、氯仿(70ml)和异丙醇(10ml)的混合物在搅拌下加热回流18小时。将溶液冷至25℃，用1M柠檬酸(2×80ml)洗；各水层按序用氯仿(2×40ml)反萃取。合并的氯仿溶液用1M硫酸(50ml+25ml)萃取。酸萃取液按序用氯仿(40ml)洗。合并的硫酸溶液在20℃静置2小时。酸溶液中加入碳酸钾(50g)，混合物用异丙醇(2×50ml)萃取。异丙醇萃取液合并后减压浓缩，所得油状物用甲醇(50ml)稀释，再次浓缩。残余物在回流下溶于甲醇中，加入乙酸乙酯(80ml)。溶液

过滤后搅拌以引发结晶。4小时后过滤分离出结晶固体，用乙酸乙酯（20 ml）洗，在40℃真空干燥，得标题化合物（4.81 g），熔点162—163℃。其色谱特性与可靠样品的一致。

实施例 11

N-〔（1S，反）-2-羟环戊基〕腺苷

在氮气保护下，回流搅拌6-氯嘌呤-β-D-核糖核苷（30.0 g）、（1S，反）-2-氨基环戊醇盐酸盐（15.0 g）和无水碳酸钠（30.0 g）在叔丁醇（300 ml）中的混悬液21小时。让混悬液冷却到72℃，过滤，用热（75℃）叔丁醇（2×60 ml）洗所收集到的固体。滤液与洗涤液合并后真空浓缩，得一泡沫体。

在回流下将此泡沫体溶于甲醇（55 ml）中，再滴加乙酸乙酯（550 ml），用时半小时，同时保持回流状态（约65℃）。在氮气保护下搅拌所得混悬液1.5小时冷至25℃；再于20—25℃放置1.5小时。滤出固体，用系统B（10：1，2×60 ml）洗，在50℃真空干燥，得标题化合物（31.50 g），其色谱特性与可靠样品一致。

元素分析， $C_{15}H_{21}N_5O_5$

计算：C，51.3；H，6.0；N，19.9；

实测：C，51.2；H，6.0；N，19.8%

实施例 12

N-〔反-2-羟环戊基〕腺苷

加热回流1,6-二氢-1-〔反-2-羟环戊基〕-6-亚氨基-9-〔〔2,3,5-三-O-〔1,1-二甲基乙基〕二甲基

甲硅烷基]-β-D-呋喃核糖基]-9H-嘌呤(0.3g)在乙醇(20ml)中的溶液[其中含2N NaOH(5ml)]5小时。所得混悬液用硅胶吸附,并用柱色谱法(以系统B(9:1)洗脱)纯化,得一粉状物。此物自乙酸乙酯-甲醇中结晶后,得标题化合物(0.11g),为1R:1S非对映异构体的65:35混合物。

T. l. c. (系统B, 9:1) R_f 0.26

元素分析, C₁₅H₂₁N₅O₅ · 0.6H₂O

计算: C, 49.7; H, 6.2; N, 19.3;

实测: C, 49.5; H, 6.1; N, 19.6%

高效液相色谱(HPLC):

柱: Spherisorb-C8 5μm (25cm × 4.6mm)

流动相: 10%乙腈在三乙胺磷酸盐缓冲液(PH 3.5)中的溶液

流速: 1ml/分

保留时间: (1R, 反) 10.2分钟(65%)

(1S, 反) 8.4分钟(35%)

实施例13

(1S, 反)-N-(2-羟环戊基)腺苷

将(1S, 反)-2-氯-N-(2-羟环戊基)腺苷(102mg)和乙酸钠(108mg)在水(3.2ml)及乙醇(8.2ml)中的溶液在10%披钨炭(100mg含50%水)上氢化21小时。过滤混合物,滤液浓缩后得一固体,将固体溶于热甲醇(4ml)。过滤所得溶液,热溶液中加入乙酸乙酯(2ml)使标

题化合物(64mg)析出。

T. l. c. (系统B, 9:1) Rf 0. 24

Hplc: 柱: Spherisorb - C8 5 μ m (24cm \times 4.6mm)

流动相: 25%乙腈在三乙胺磷酸盐缓冲液(pH 3. 5)中的溶液

流速: 1ml/分

保留时间: 9. 6分钟(与可靠样品相同)

实施例14

N-[1S, 反)-2-羟环戊基]腺苷

在约20 $^{\circ}$ C, 将N-[(1S, 反)-2-羟环戊基]-2', 3'-O-[1-甲基亚乙基]腺苷(24. 0g)溶于三氟乙酸(14. 2ml)与水(120ml)的混合液中, 混合物在氮气保护下搅拌3. 5小时。加入无水碳酸钾(28. 0g), 溶液用二氯甲烷(48ml)萃取。再加一部分碳酸钾(68g), 水层用异丙醇(2 \times 48ml)萃取。异丙醇萃取液合并后用碳酸钾饱和水溶液(24ml)洗, 将两个水相按序用异丙醇(48ml)进一步萃取。异丙醇萃取液合并后减压浓缩, 所得油状物中加入甲醇(120ml)。在减压下, 然后在高真空下除去溶剂, 得一半固体。此物溶于热乙酸乙酯(120ml)中, 将热溶液滤清。滤液中加入晶种, 在约20 $^{\circ}$ C搅拌5小时。过滤分离出固体产物, 用系统B(8:1, 50ml)洗, 真空干燥, 得标题化合物(17. 3g), 熔点159-162 $^{\circ}$ C。其色谱特性与可靠样品一致。

实施例15

N-〔(1S, 反)-2-羟环戊基〕腺苷

在23℃静置2', 3', 5-三-O-乙酰-N-〔(1S, 反)-2-羟环戊基〕腺苷(0.34g)的甲醇(7ml)〔其中含叔丁胺(3ml)〕溶液16小时。将溶液蒸干, 将残余叔丁胺与甲醇一起共沸除去, 得一玻璃体。此玻璃体的样品(0.19g)自甲醇与乙酸乙酯的混合液(1:20)中结晶, 得标题化合物(0.15g), 熔点160-163℃。其色谱特性与可靠样品一致。

实施例16

N-〔(1S, 反)-2-羟环戊基〕腺苷

在大气压下, 使用10%披钼木炭(0.1g)作催化剂, 对N-〔(1S, 反)-2-羟环戊基〕-N-(苯甲基)腺苷(0.2g)的乙醇(50ml)溶液在45℃进行氢化。18小时后, 过滤混合物, 蒸发滤液, 残余物自乙酸乙酯与甲醇混合液中结晶, 得标题化合物(0.075g), 熔点162-163℃。其色谱性质与可靠样品一致。