



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 88 1 00826 A

[43] 公开日 1988年9月14日

[21] 申请号 88 1 00826

[22] 申请日 88.2.12

[30] 优先权

[32]87.2.12 [33]JP [31]30001 / 87

[32]87.12.25 [33]JP [31]331567 / 87

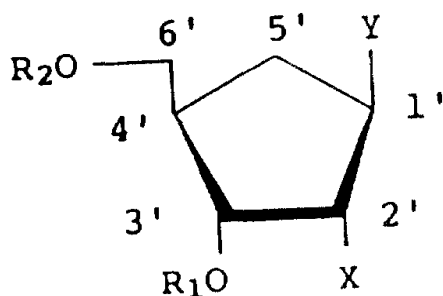
[71] 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

[72] 发明人 福田常彦 丸本龙三

[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 顾柏棣

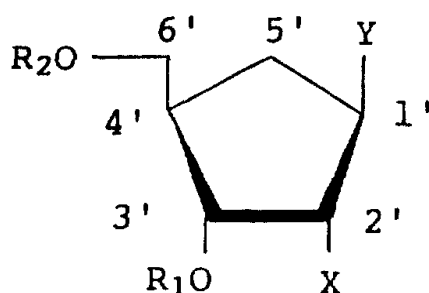
[54] 发明名称 核苷酸类似物的生产及其使用



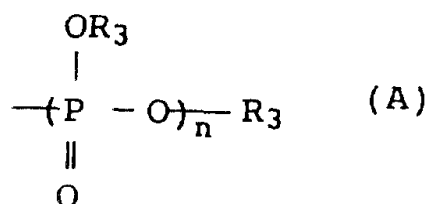
[57] 摘要

碳环核苷酸用下面化学式表示, 它们显示抗病毒作用, 式中 Y 代表嘌呤碱残基或 5-氨基-4-氨基甲酰基-咪唑-1-基; X 代表氢或者任意的被保护的羟基, 如果当 Y 是腺嘌呤-9-基, X 则是氢; R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立或联接表现为磷酸基团。

1. 一种如下式的化合物及其盐类，

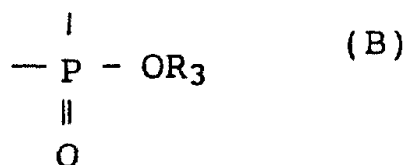


其中Y代表嘌呤碱残基或者5-氨基-4-氨基甲酰基-咪唑-1-基；  
X代表氢或者是任意一种羟基保护基团，如果当Y是腺嘌呤-9-基，  
则X是氢；R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>分别代表氢或代表化学式(A)



(n为1—3的整数)

如果R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>不同时为氢，则R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以结合成化学式(B)



其中R<sub>3</sub>为氢或为有1—4个碳原子的碳氢化合物残基，并且当有两个或更多的R<sub>3</sub>存在时，它们可能彼此不同。

2. 根据权利要求1化合物，其中Y为一个嘌呤碱残基，它做为—

个组份包含在一个天然核酸中。

3. 根据权利要求2的化合物，其中嘌呤碱残基是腺嘌呤-9-基、次黄嘌呤-9-基、鸟嘌呤-9-基、黄嘌呤-9-基或2,6-二氨基嘌呤-9-基。

4. 根据权利要求1的化合物，其中 $R_1$ 为由化学式(A)代表的基团，并且 $R_2$ 是氢。

5. 根据权利要求1的化合物，其中 $R_1$ 是氢，并且 $R_2$ 表示为由化学式(A)代表的基团。

6. 根据权利要求1的化合物，其中 $R_1$ 和 $R_2$ 联接形成由化学式(B)表示的基团。

7. 根据权利要求1的化合物，其中Y为鸟嘌呤-9-基，X是氢或羟基， $R_1$ 是氢，并且 $R_2$ 为由化学式(A)代表的基团，其中 $R_2$ 是氢。

8. 根据权利要求7的化合物，用(A)所表示的化学式中的n是1。

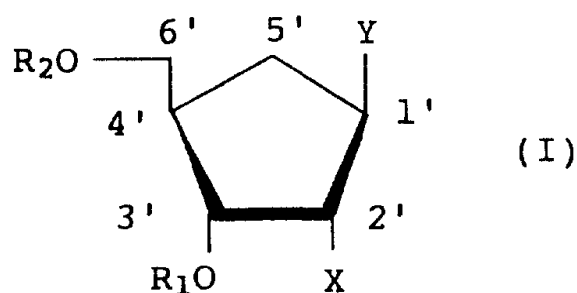
9. 根据权利要求7的化合物，用(A)所表示的化学式中的n是3。

10. 根据权利要求1的化合物，其中Y是鸟嘌呤-9-基，X是氢或羟基，并且 $R_1$ 和 $R_2$ 联接形成化学式(B)所代表的基团。

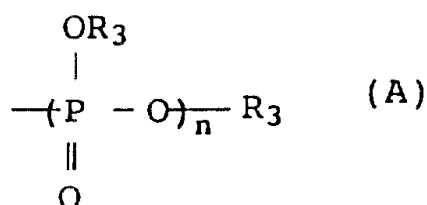
11. 根据权利要求1的化合物，其中Y为腺嘌呤-9-基，X为氢， $R_1$ 和 $R_2$ 联接形成化学式(B)所代表的基团。

12. 根据权利要求1的化合物，其中Y是5-氨基-4-氨基甲酰基-咪唑-1-基，X是羟基，并且 $R_1$ 和 $R_2$ 联接形成化学式(B)所代表的基团。

13. 制备化学式(I)的化合物及其盐类的方法

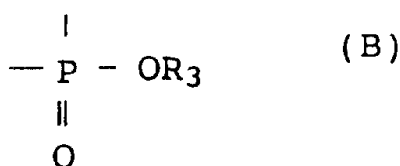


其中Y代表一个嘌呤碱残基或5-氨基-4-氨基甲酰基-咪唑-1-基；X代表氢或任意一种羟基保护基团，如果当Y是嘌呤-9-基，X是氢；R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>分别代表氢或由化学式(A)表示的基团

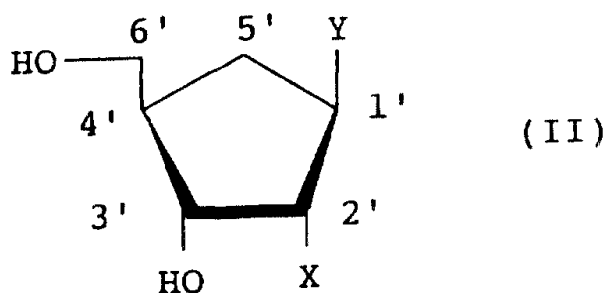


(n 是1—3的整数)

如果R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>不同时是氢，则R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>联接，形成由化学式(B)代表的基团，



其中R<sub>3</sub>代表氢或是有1—4个碳原子的碳氢化合物残基，并且当有两个或更多的R<sub>3</sub>存在时，它们可能彼此不同，该方法包括可用化学式(II)的化合物，



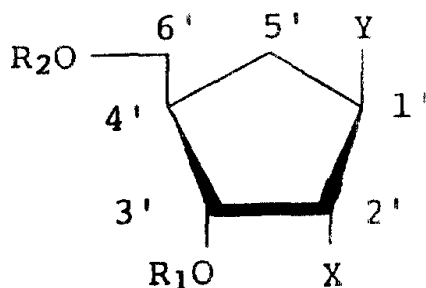
(其中Y和X同上述磷酸化和水解作用所限定的意思相同)经磷酸化和水解。

14. 根据权利要求13的方法,其中 $R_1$ 具有(A)基团且 $R_2$ 为氢的式(I)的化合物的制备是由羟基保护基团保护起始化合物6'一位的羟基,然后用大约理论摩尔浓度的2.5—10倍的磷酸化试剂,在10—30℃下进行磷酸化,并在冰水中水解。

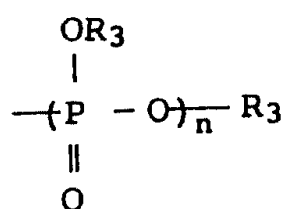
15. 根据权利要求13的方法,其中 $R_2$ 具有式(A)基团且 $R_1$ 是氢的式(I)的化合物的制备是对起始化合物的3'一位的羟基予以保护或不保护,并用大约理论摩尔浓度1.2—1.5倍的磷酸化试剂,在-40—10℃下进行磷酸化,并在冰水中进行水解。

16. 根据权利要求13的方法,其中 $R_1$ 和 $R_2$ 联接形成为化学式(B)基团的式(I)的化合物是由化学式(I)的化合物经环化作用制备的,起始化合物中的 $R_1$ 是由化学式(A)表示的基团, $R_2$ 是氢,或者 $R_2$ 是由化学式(A)表示的基团, $R_1$ 是氢。

17. 一种抗病毒试剂组合物,含有效抗病毒剂量的下述化学式表示的化合物和其盐类以及药理上可接受的载体,

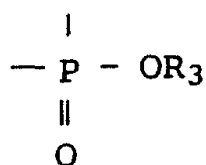


其中Y代表嘌呤碱残基或5-氨基-4-氨基甲酰基-咪唑-1-基;  
X'代表氢或羟基,如果当Y是腺嘌呤-9-基,X则是氢; $R_1$ 和 $R_2$ 各代表氢或下述基团,



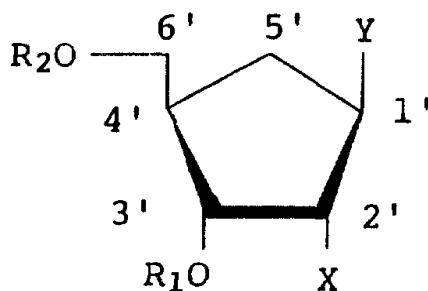
( n 代表 1—3 的整数 )

如果  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  不同时是氢，其中  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  联接形成下述基团，

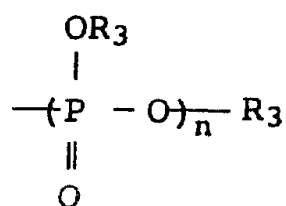


其中  $\text{R}_2$  表示氢或有 1—4 个碳原子的碳氢化合物残基，并且当有两个或更多的  $\text{R}_2$  存在时，它们可能彼此不同。

18. 一种抗病毒组合物的制备方法，包括有效量的由以下化学式表示的化合物及其盐，

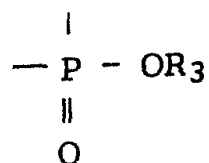


其中 Y 代表嘌呤碱残基或 5-氨基-4-氨基甲酰基-咪唑-1-基；  
X' 代表氢或羟基，如果当 Y 为腺嘌呤-9-基，X 则是氢； $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  各代表氢或下式基团，



( n 代表 1—3 的整数 )

如果R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>不同时是氢，则R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>联接可形成下式基团，



其中R<sub>2</sub>代表氢或具有1—14个碳原子的碳氢化合物残基，当有两个或更多R<sub>2</sub>存在时，它们可能彼此不同。

## 核苷酸类似物的生产及其使用

本发明涉及碳环核苷酸类，一种制备这类物质的方法和一种抗病毒试剂。本发明尤其涉及对生物化学和医学科学研究工作有用的各种嘌呤核苷酸的环戊烷类似物试剂，以及各种可利用的抗病毒药物。

已知嘌呤核苷的环戊烷类似物，如：芒霉素，在通常的嘌呤核苷酸参与的各种酶系统中均显示出重要的活性 [ *Medicinal Research Review*, 6, 1, (1986) ]。同含有 2' - 脱氧腺苷的天然类型 DNA 相比较，含有 2' - 脱氧腺苷碳环类似物的 DNA 在基因重组技术方面具有优越性 [ *Nucleic Acids Research, Symposium Series*, No 16, 144 页, (1985) ]。另外，在碳环核苷酸类似物中，仅知道芒霉素 - 3', 6' - 环磷酸酯和芒霉素 - 6' - 磷酸酯 [ *Chem. & Pharm. Bull.* 27, 990 (1979) ]。

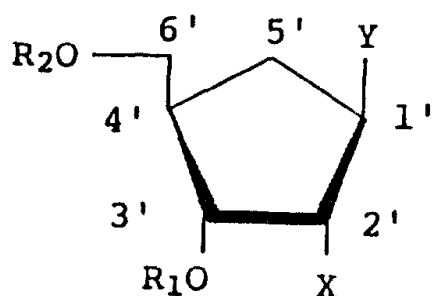
如上所述，在碳环嘌呤核苷的磷酸衍生物中，已知的是以上所述的这些芒霉素的衍生物，而对其它碳环嘌呤核苷的磷酸衍生物并没再作过进一步实质性的研究。

基于上述情况，本发明人为提供各种新型和有实用性的碳环嘌呤核苷酸进行了广泛的研究，并完成了本发明。

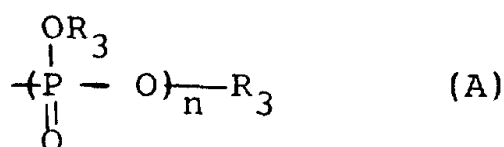
本发明尤其涉及：

1) 化学式 ( I ) 所代表的化合物和其盐，

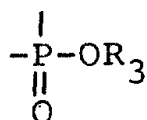




〔其中Y代表嘌呤碱残基或5-氨基-4-氨基甲酰基-咪唑-1-基（下文中，某种情况下称其为AIOA），X代表氢或任意一种被保护的羟基（假若Y是腺嘌呤-9-基，X是氢），R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>分别代表氢或化学式（A）基团，

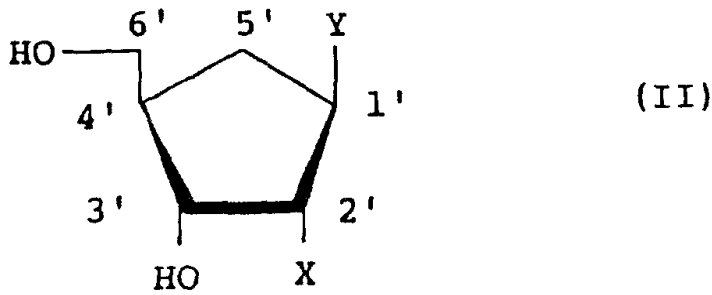


（其中n表示1至3的整数）（假若R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>不同时是氢），或R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>结合构成下述化学式的基团

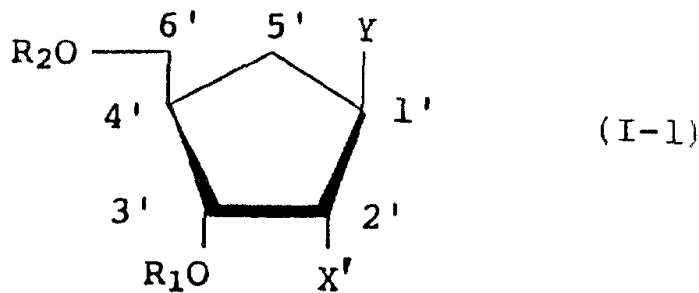


（其中R<sub>3</sub>代表氢或具有1至14个碳原子的烃基，并且当两个或更多个R<sub>3</sub>存在时，它们彼此可以不相同）

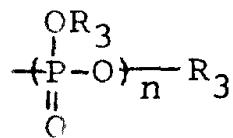
2) 制备化学式（I）所代表的化合物的方法，其特征在于用化学式（II）所代表的化合物进行磷酸化作用，



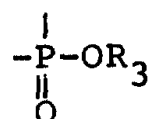
[其中Y代表嘌呤碱残基或5-氨基-4-氨基甲酰基-咪唑-1-基，X代表任意的被保护的羟基(假若Y是腺嘌呤-9-基，X是氢)]，  
 3) 一种抗病毒试剂，其中含有化学式(I-1)所代表的化合物及其盐类，



[其中Y代表一种嘌呤碱残基或5-氨基-4-氨基甲酰基-咪唑-1-基，X'代表氢或羟基(假若Y是腺嘌呤-9-基，X是氢) R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>分别代表氢或下述化学式基团，



(n表示1至3的整数)(假若R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>不同时是氢时)，或R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>结合构成下述化学式基团，



(其中R<sub>3</sub>代表氢或具有1至14个碳原子的烃基,并且,当有两个或更多个R<sub>3</sub>'基存在时,它们可能彼此都不同) ]。

在化学式(I)、(I-1)和(II)的这些化合物中所提及的由Y代表的嘌呤残基是由含有在核苷化学领域内被称为嘌呤环的骨架的碱基组成的。例如,这些碱基是腺嘌呤,6-羟基嘌呤,鸟嘌呤,异鸟嘌呤,黄嘌呤,3-脱氮杂-腺嘌呤,7-脱氮杂-腺嘌呤,8-氮杂-腺嘌呤,2,6-二氨基嘌呤等。其中,优选的是作为天然核酸的一种组分而存在的嘌呤碱基。这些嘌呤碱基包括:腺嘌呤,6-羟基嘌呤,鸟嘌呤,黄嘌呤和2,6-二氨基嘌呤。甚至还包括在其嘌呤环N'-位上有烷氧甲基的碱基(下文将提到以R<sub>4</sub>表示)。在化学式(I)、(I-1)和(II)中,这些碱基通过嘌呤环的9-位上的氮原子相连接。

在化学式(I)、(I-1)和(II)的各种化合物中,其嘌呤碱基上可连有保护基团。作为保护基团,指在2-或6-位上的氨基保护基,按核苷化学领域内通常的方法使用。例如,腺嘌呤保护基团,常使用有5至30个碳原子的芳族羧酸残基(如苯甲酰),还有,作为鸟嘌呤保护基团,则常使用有2至10个碳原子的直链或支链脂族羧酸残基(如乙酰异丁酰基,丙酰基)。

在化学式(I)和(II)的化合物中,作为保护基团并且当X是羟基保护基时,可使用核苷酸化学领域内作为羟基保护基团的任何一种而不受特殊限制。例如,这类保护基团包括:有3至10个碳原子的烷基甲硅烷基(如:特丁基二甲基甲硅烷基),烷基或有4至10个碳原子的

烷氧环乙醚〔如：四氢呋喃基和4至7个碳原子的四氢呋喃衍生物，四氢吡喃基和5至8个碳原子的四氢吡喃衍生物（如：甲氧基四氢吡喃基）〕，有3至10个碳原子的烷氧烷基（如：乙氧乙基、甲氧乙基），三苯甲基和它的烷氧基取代化合物（如：单甲氧三苯甲基、二甲氧三苯甲基）等。当保护基团是酰基时，它可以是脂肪酸酯类（如：有1至10个碳原子的直链或支链的）或是芳族羧酸酯类（如：有5至30碳原子）。可用传统的方法添加或去除这些羟基保护基。

另外，分子式（I）和（I-1）中 $R_2$ 所代表的有1至14个碳原子的烃残基包括：有1至6个碳原子的烷基（如：甲基，乙基，丙基，丁基，异丁基），任意取代的苯基或具7至14个碳原子的芳烷基（如乙氧苯基，苄基）。苯基的取代物如：甲基、乙基、氯、三氟甲基、二甲基氨基，氨基、甲氧基、乙氧基、羟基等。

由化合物（II）经磷酸化作用得到化合物（I）。以下给出有关这方面的说明。

1) 化学式（I）的一种化合物，其中的 $R_1$ 具有化学式（A）所表示的一种基团，并且 $R_2$ 是氢（后文中在某些情况下简称为3'-磷酸酯），其制备过程可先使用一种保护基，如三苯甲基保护6'-位上原始的羟基，然后用一种合适的磷酸化试剂进行磷酸化作用，接下来去除6'-位上的保护基团。在10°至30℃时，可通过被保护化合物与磷酸化试剂反应，进行30分钟至10小时的磷酸化，接着在冰水中进行水解。通常所使用的磷酸化试剂的量约为其摩尔分子量理论值的2.5至10倍。

2) 为了制备某种化合物，其中 $R_2$ 具有化学式（A）所表示的一种基团，并且 $R_1$ 是氢（后文中，在某些情况下简称为6'-磷酸酯），在无保护条件下使其6'-位上的羟基发生磷酸化作用，仅管该磷酸化

作用在对3' -位上的羟基保护以后进行。这是因为6' -位上的羟基是初级的，而且该羟基同次级的羟基比较，前者对磷酸作用非常敏感。酰基类型的保护基（如乙酰基）益用于这种保护作用。在 $-40^{\circ}$ 至 $10^{\circ}\text{C}$ 时，可通过磷酸化试剂进行30分钟至10个小时的磷酸化作用，接着在冰水中进行水解反应。通常所使用的磷酸化试剂的量约为其摩尔分子量理论值的1.2至1.5倍。

3) 另外，某种化合物，其中 $R_1$ 和 $R_2$ 都是化学式(A)（后文中，在某些情况下简称为3', 6'-二磷酸酯），它可通过某种未保护的化学式(II)的起始化合物与某过量的（如其摩尔分子量理论值的2.5至10倍）磷酸化试剂间的磷酸化作用得到，或在增高反应温度（ $30^{\circ}$ 至 $60^{\circ}\text{C}$ ）条件下进行反应30分钟至10个小时，再经冰水水解得到。

可用于磷酸化作用的各种磷酸化试剂，通常包括那些可直接引入磷酸残基类型的磷酸化试剂，如：磷酰氯，焦磷酰四氯，三氯化磷，多磷酸，偏磷酸等，或包括经磷酸化作用或氧化过程后，去除磷酸保护基团的步骤，如：磷酸苄基酯·二氯化物，吗啉代二氯化磷，苄基二氯化磷，双- $\beta$ -氰基乙基氯化磷，二苄基氯化磷，O-苄基-亚磷酸基-O，O-二苄基焦磷酸等。这些物质在前文1)至3)所述的各种反应中均可以使用。在上文提到的磷酸化试剂中，（正）磷酸氯化物或焦磷酸氯化物最适合用于本发明的磷酸化作用。

4) 某化合物(I)的制备，其中 $R_1$ 和 $R_2$ 相结合代表 $-P-OR_2$   
O

（其中 $R_2$ 同上文中所定义）（后文中，在某种情况下简称为3', 6'-环磷酸酯）：

经上文1)至2)获得的3' -磷酸酯或6' -磷酸酯通过成环作

用得到该化合物。为了使成环作用目的能够达到，可以利用各种反应步骤。这种成环作用可经以下步骤进行，先由6'-磷酸酯或其活性衍生物的磷酸基团上开始，遵循制备芒萁素-3',6'-环磷酸酯的方法，见日本未审专利申请号第50—40590〔下文中提到的步骤(1)和(2)〕，也可按一种与出现在Ochem. Pharm. Bull, 23, 2295 (1975)中的核苷酸3',5'环磷酸酯合成过程相类似的方法〔下文中提到的步骤(3)〕或任何其它的方法〔下文中提到的步骤(4)〕等进行上述过程。

(1) 经过直接脱水作用，磷酸在3',6'位上环化得到6'-磷酸酯。这种情况下的脱水剂的选用如常规方法，如：二环己基-碳化二亚胺，环己基异氰酸盐，胺衍生物〔如：二乙(苯基乙炔基胺)或三苯基磷化氢以及2,2'-联吡啶二硫代物，这些物质已知可使用于5'-磷酸腺苷的脱水作用。有关的典型实施例详细说明如下，用二环己基碳化二亚胺在某种条件下对6'-磷酸酯进行脱水作用。也就是说，在合适的条件下，把一种吡啶溶剂或一种吡啶与二甲基甲酰胺的混合液，或一种6'-磷酸酯铵盐的吡啶悬浮液(如：三正丁基铵盐或吗啉-N,N'-二环己基羧酸铵盐)与一种等量于二环己基碳化二亚胺的至少2个摩尔分子的吡啶溶液混于一起共同加热。由此得到3',6'-环磷酸酯。

(2) 用某种碱处理一种6'-磷酸酯活性衍生物的亚磷羧基，使其变为3',6'-环磷酸酯。该过程可遵循一种已知的制备3',5'-环磷酸腺苷的方法，即通过5'-磷酸腺苷产生其活性衍生物，接下来用一种碱处理其衍生物得到3',5'-环磷酸腺苷。与此相同的方法在“Journal of Organic Chemistry” Vol. 31, PP. 3247—3253 (1966)中有述，例

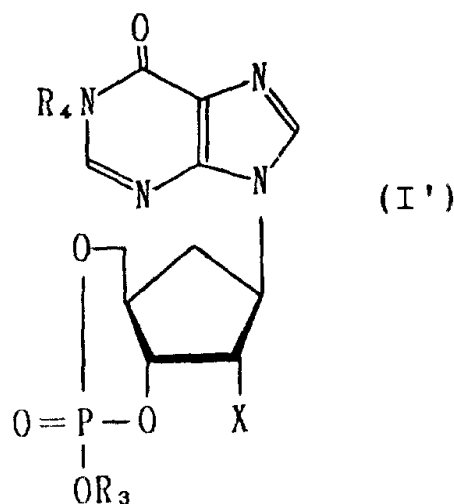
如：一种具有1至2个硝基的酚，如：对硝基苯酚，2,4-二硝基苯酚等，它可以作用于起始化合物，并得到6'-硝基苯基磷酸酯，随后用一种碱如：特丁醇钾盐，处理该化合物，使发生去酯化作用，并因此可制得3',6'-环磷酸酯。用一种核苷酸化学领域熟知的方法，将6'-磷酸酯转变为6'-二磷酸酯或6'-三磷酸酯，该方法包括：先将起始酯类化合物与1-氟-2,4-二硝基苯或羰基咪唑在-20℃至10℃下反应，产生的活化6'-磷酸酯化合物，再与一种正磷酸的或焦磷酸的有机胺盐反应。然后将所得酯类化合物用一种碱处理，如：碱金属的或碱土金属氢氧化物（如：氢氧化钠、氢氧化钡等）、或某种弱碱（如：氢氧化钡等），由此可得到3',6'-环磷酸酯。或者，6'-磷酸酯转变为 $P^1$ ， $P^2$ -焦磷酸，并让其在吡啶溶液中同二环己基碳化二亚胺反应，由此可得到3',6'-环磷酸酯。或者，让6'-磷酸酯与1-氟-2,4-二硝基苯反应，然后将所得产物6-偶磷基氟化物用一种碱处理，如：特丁醇钾盐，因而获得3',6'-环磷酸酯。

(3) 另外也可以让化学式(II)的某种化合物与磷酸三氯甲烷磷酸二氯化物在某种相对高的极性溶剂中反应，这种溶剂如：吡啶，二甲基甲酰胺，磷酸二乙酯，二甲基亚砷，丙酮等，然后用强碱处理所得产物3'或6'-三氯甲基磷酸酯（强碱如：特丁醇钾盐）可使其环化。

(4) 再者，还可以使3'或6'-磷酸酯转变为咪唑，并用焦磷酸胺盐浓缩得到三磷酸酯，然后由水解得到3',6'-环磷酸酯。上述过程可按一种已知方法进行〔The Journal of the American Chemical Society, 79, 3607 (1957)〕。

另外，如果化学式(I)化合物中的Y是5-氨基-4-氨基甲酰

基-咪唑-1-基，下面情况是可能的，即化学式(II)(其中的Y是前文所述的基团)在有前文所述的嘌呤碱时可进行同样的反应并得到环磷酸，还有可能的是化合物(I)(其中Y是次黄嘌呤-9-基)的嘌呤环的N<sup>1</sup>-位上发生烷氧甲基化作用，形成一种化学式(I')嘌呤环〔其中X和R<sub>3</sub>的定义同上，R<sub>4</sub>代表烷氧甲基〕并因此导致形成环磷酸。



在化学式(I')中R<sub>4</sub>表示的烷氧基通常是含有2至7个碳原子的烷氧基团，如：甲氧基甲基，乙氧基甲基，苯氧基甲基等，优选甲氧基甲基。在上述的碱处理中，最好使用碱性氢氧化物，优选的是碱处理，碱性氢氧化物，可通过水解作用进行碱处理，例如：在0.1摩尔至5摩尔的氢氧化钠或氢氧化钾水溶液中进行水解，或在含这类碱性溶液和某种有机溶剂的中性水溶液混合液中进行(如：甲醇，乙醇，丁醇，二噁烷，四氢呋喃等)，温度约在10°至200℃的范围。反应时间，通常介于10分钟至50小时之间。



化学式 ( I ) 的某种化合物，其中 X 是氢〔即为化学式 ( I - 1 ) 的一种化合物〕，它可由化学式 ( II ) 的某种化合物 ( 其中 X 是一种在前文所述的磷酸化作用中的羟基保护基团 ) 制得，而且根据需要还可通过保护其它羟基，以及去除 X 一位上的羟基保护基团，然后再进行硫代羰基化作用或诱导为苯基硫代甲酸酯，接下来用有机锡氢化物在 2' 位上进行脱氧化作用。就以上过程，可使用在“*Journal of Organic Chemistry*, 47, 485 ( 页 ) ( 1982 )”中所描述的方法。

通过如前文所述的反应合成的各种磷酸衍生物可进行纯化，先用木炭粉去盐，然后用阴离子交换纤维素或阴离子交换树脂进行层析。经纯化得到游离态的这类磷酸衍生物，但在需要时，可分离出其钾、钠、钙、钡和铝盐或有机胺盐。然后加上由  $R_3$  表示的烃基。

为了加上这种烃基，通常需使用一种烷基化试剂，并且最好让重氮链烷 ( 如重氮甲烷、重氮苯甲基等 ) 在一种有机溶剂或有机溶剂和水的混合液中反应。另外，用被活化试剂如甲磺酰烯磺酰氯所活化的磷酸残基与苯酚相反应、可引入取代的苯基。

其次，化学式 ( II ) 的化合物是用来制备本发明中化学式 ( I ) 的某种化合物，它本身可由“*Chem. Pharm. Bull*” 24, 2624 ( 1976 ) 和核酸系列学术讨论会第 16, 141 ( 1985 ) 或日本专利申请号第 61—190830 ( 日本出版的未审专利申请号第 62—174097 ) 中所述方法制得。

与起始化合物相比较，由本发明所得到的磷酸酯类具更强的水溶性，并且可获得更高浓度的这种物质的水溶液，因此在用于抗病毒试剂方面具有更大的优点。由于化合物 ( I ) 具有磷酸化特性，因此可参与不同的代谢途径并且有可能表现出广谱的生理学活性。与芒霉素 6' -

磷酸酯或3'，6'-环磷酸酯相比较，本发明之各种化合物具有低的细胞毒性，因此作为药物易于使用。

在生物化学领域的研究工作中，作为核苷酸磷酸酯的碳环类似物，本发明之化学式(I)的化合物是一种很有用的材料，例如，作为医学领域研究工作所用试剂，这类物质有可能作为抗病毒试剂，抗真菌试剂和抗原生动物试剂，除此之外，预期这类物质还具有抗肿瘤效应。

另外，根据本发明，化学式(I-1)的各种化合物具有抗疱疹病毒类型I或类型II(如腺病毒或牛痘病毒)的抗病毒活性。这类化合物可作为抗病毒试剂，用于动物的特别是哺乳类的病毒感染性疾病的治疗(实验室哺乳类动物如：兔子，白鼠和小鼠；观赏动物如狗或猫；还有人类)。

在上述治疗中使用本发明之化合物，可以口服或用其它给药方法，可将其同某种合适的药理学上可接受的载体，赋形剂或稀释剂一起按一定用量配制成粉剂，丸剂、片剂、胶囊、溶液、软膏和注射针剂。可以考虑作载体的物质有：乳糖、淀粉、矿物油、凡士林、聚乙二醇、丙二醇、注射用的盐溶液等一类物质。其用量取决于病毒种类、症状、施用对象的条件及施用途径等一系列因素。若要治疗成人由疱疹病毒感染引起的疾病，最好按1至50毫克每日一次至三次的用量水平施用该化合物配制成的静脉注射液。若要口服，最好按每次10至100毫克或分成三份的用量水平施用该化合物。

由于加上了磷酸酯残基而导致其强的水溶性，可将化学式(I-1)的某化合物配制成一种高浓度的静脉注射液。而且，化合物(I-1)有可能具杀灭疱疹单纯病毒抗药簇的有效性。作为抗病毒试剂，在这类物质当中，其X是氢的化合物(I)的效果最好，同时，那些X是氢的6'-磷酸酯和6'-三磷酸酯的化合物更益于使用。

以下操作实施例、参考实施例和试验实施例将给出本发明的更详细的说明。

### 实施例 1

2' - 脱氧芒霉素 - 3', 6 - 环磷酸酯

2' - 脱氧芒霉素 (249 毫克, 1 毫摩尔) 溶解在磷酸三乙酯 (10 毫升) 中。在冰冷却条件下, 向溶液中滴加三氯氧化磷 (0.3 毫升)。在同样温度下, 将混合液搅拌二小时。向反应溶液中倒入冰水 (100 毫升), 然后用三乙胺中和。让中和后的溶液过活性炭粉柱 (3 克)。用水洗柱, 并用洗提液 (水/乙醇/三乙胺 = 10/9/1, 500 毫升) 洗柱。洗提液浓缩至干。把浓缩物溶在吡啶液中, 再以共沸蒸馏法进行脱水。将因此而得到的 2' - 脱氧芒霉素 - 磷酸酯·三乙胺盐溶在吡啶液中 (100 毫升)。用二个小时将该溶液滴加在含 (820 毫克, 4 毫摩尔) 的沸腾的吡啶溶液 (100 毫升)。混合物进一步煮沸一小时。将反应液浓缩至干, 然后把浓缩物溶在水和乙醚的混合液中 (1/1, 200 毫升), 再把分离的水层用乙醚 (100 毫升) 进行二次萃取。减压浓缩水层使体积变为 80 毫升。将该浓缩物上 DEAE - 纤维素柱 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 型, 80 毫升)。用水 (500 毫升) 洗柱, 随后用 0.05 摩尔的碳酸氢铵 (500 毫升) 洗提液洗柱。干燥浓缩洗提液, 并将浓缩物溶在少量体积的甲烷液中。向溶液中加入丙酮, 然后经过滤和干燥得到沉淀的白色粉末 (180 毫克)。

元素分析 (%) : C<sub>17</sub> H<sub>19</sub> N<sub>9</sub> O<sub>4</sub> P · H<sub>2</sub> O;

(分子量 420.35)

计算值: C; 48.57, H; 5.03, N; 19.99, P; 7.36

测定值: C; 48.32, H; 5.48, N; 19.41, P; 7.04

紫外吸收谱:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{PH 7}}$ : 259 nm (纳米)

通过与取自牛脑的环AMP磷酸二脂酶相反应，将本发明之化合物变化成2'-脱氧芒霉素-单磷酸酯。

### 实施例2

碳环·鸟嘌呤核苷-3', 6'-环磷酸酯

将9-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-羟甲基-2, 3-二羟环戊烷-1-基]-鸟嘌呤(263毫克, 1毫摩尔)按与实施例1相似的方式进行反应, 得到碳环·鸟嘌呤核苷-3', 6'-环磷酸酯的三乙铵盐, 将其溶解于水中(50毫升)。让该溶液过IR-120柱(Na<sup>+</sup>型, 10毫升), 并且在减压条件下干燥浓缩。把浓缩物溶解在甲醇液中, 向其中加丙酮液, 然后经过滤收集沉淀的白色粉末(280毫克)。

元素分析(%): C<sub>11</sub> H<sub>13</sub> N<sub>5</sub> O<sub>6</sub> PNa · 1/2 H<sub>2</sub>O  
(分子量 374.25)

计算值: C: 35.30, H: 3.76, N: 18.71, P: 8.28

测定值: C: 34.87, H: 4.21, N: 18.47, P: 8.03

紫外吸收光谱:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{P H}}$ : 252 nm (纳米)

### 实施例3

碳环·2'-脱氧鸟嘌呤核苷-3', 6'-环磷酸酯

将9-[(1R, 3S, 4R)-4-羟甲基-3-羟基环戊烷-1-基]-鸟嘌呤(247毫克, 1毫摩尔)按与实施例1相似的方式进行反应, 得到相应的铵盐, 将其溶解在水中(30毫升)。用2N盐酸将该溶液的pH值调至2, 随后沉淀出无色结晶(150毫克)。

元素分析(%): C<sub>11</sub> H<sub>14</sub> N<sub>5</sub> O<sub>5</sub> P

(分子量 327.26)

计算值: C: 40.37, H: 4.31, N: 21.39, P: 9.47

测定值: O : 40.01, H : 4.53, N : 20.84, P : 9.03

紫外吸收光谱:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{PH 7}}$ : 252 nm (纳米)

相应的三乙铵盐性质如下:

熔点 285° — 287°C

元素分析 (%): O<sub>17</sub> H<sub>9</sub> N<sub>8</sub> O<sub>5</sub> P

(分子量 428.46)

计算值: O : 47.65, H : 6.82, N : 19.61

测定值: O : 47.33, H : 6.96, N : 19.47

#### 实施例 4

碳环 AICA · 核糖苷 - 3', 6' - 环磷酸酯

将芒霉素 - 3', 6 - 环磷酸酯 (327 毫克, 1 毫摩尔) 溶解在 5% 乙酸液 (40 毫升) 中。向该溶液中加入亚硝酸钠 (2 克), 然后将该混合物于 20°C 下放置 20 小时。向反应溶液中加入水 (50 毫升), 再将该混合物过活性炭柱 (10 克)。用水 (500 毫升) 洗柱, 随后用与实施例 1 相同的洗提液 (600 毫升) 洗柱。干燥浓缩该洗提液。将该浓缩物悬浮在吡啶液 (10 毫升) 中, 向其中加入醋酸酐 (1.5 毫升)。将混合物于室温下搅拌 20 小时得到一种完全的溶液。

将该反应溶液干燥浓缩, 溶于 50% 甲醇中。将该溶液过 IR-120 柱 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 型, 10 毫升)。干燥浓缩过柱溶液, 并把浓缩物溶解在二噁烷/二甲基甲酰胺 (比例为 3 : 1) 的混合溶液中 (10 毫升)。并在氮流条件下, 向溶液中加入氢化钠 (60 毫克)。在冰冷却条件下向混合物中加入甲氧甲基氯 (90 微升), 并在室温下将混合物搅拌 2 小时。干燥浓缩该反应溶液, 再将该浓缩物溶解在二氯甲烷液中。用 0.1 摩尔的三乙基碳酸氢铵洗净该溶液, 然后将二氯甲烷层干燥浓缩。将该浓缩物溶解于乙醇中 (15 毫升)。向该溶液中加入

入1摩尔氢氧化钠(5毫升),并将该混合物于25℃搅拌40小时。中和该反应溶液,向其中加水(100毫升)。用DEAE纤维素柱(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>型,80毫升)吸收该混合物,再用水(500毫升)冲洗该柱。合并用0.05摩尔的碳酸氢铵洗提主要的组分,并将其干燥浓缩。把该浓缩物溶解于少许体积的甲醇液中,向该溶液中加入丙酮液,然后经过滤收集沉淀的白色粉末(105毫克)。

元素分析(%): C<sub>10</sub> H<sub>18</sub> N<sub>5</sub> O<sub>6</sub> P · 2H<sub>2</sub> O  
(分子量: 371.28)

计算值: C: 32.35, H: 5.96, N: 18.86, P: 8.35

测定值: C: 31.87, H: 5.99, N: 18.42, P: 8.07

紫外吸收光谱:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{PH7}}$ : 268 nm (纳米)

#### 实施例5

碳环·鸟嘌呤核苷-6'-三磷酸酯

将9-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-羟甲基-2,3-二羟环戊烷-1-基]鸟嘌呤(26毫克, 0.1毫摩尔)按与实施例1相似的方法进行反应,接下来用DEAE纤维素柱方法进行纯化,得到6'-磷酸酯0.07毫摩尔。把该产物悬浮于六甲基磷酰胺液中(5毫升)。向该悬浮液中加入羰基二咪唑(50毫升),并将混合物搅拌至全部溶解。4个小时以后,向该溶液中加入甲醇(20微升),并使反应中止。向产物中加入三丁基焦磷酸铵(300毫克)的六甲基磷酰胺溶液,然后将该混合物在室温下搅拌40小时。将反应溶液加入到100毫升水中,然后在DEAE纤维素柱(1.5 cm × 10 cm)上吸收,接着用水洗柱。用0.3摩尔的三乙碳酸氢铵洗提的组分(320微摩尔)浓缩至干,随后再经低压冻干法获得一种粉末状产物。

元素分析(%): C<sub>9.5</sub> H<sub>7.8</sub> N<sub>9</sub> O<sub>1.6</sub> P<sub>3</sub> · 2H<sub>2</sub> O  
(分子量: 961.97)

计算值: P: 9.65

测定值: P: 10.24

紫外吸收光谱:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{PH 7}}$ : 256 nm,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{PH 7}}$ : 252 nm,

$\lambda_{\text{max}}^{\text{PH 7}}$ : 258 nm ( 纳米 )

### 实施例 6

碳环·鸟嘌呤核苷-3', 6'-环磷酸酯

将由实施例 5 得到的碳环·鸟嘌呤-6'-三磷酸酯在 0° 至 120°C 的温度范围内在氢氧化钡水溶液中或含甲醇·吡啶的氢氧化钠混合溶液中处理, 得到如实施例 2 所述的物质, 产率为 30%。

### 实施例 7

碳环·2'-脱氧鸟嘌呤核苷-6'-磷酸酯

按与实施例 1 相似的方法, 用磷酸三乙酯 ( 1 毫升 ) 和磷酰氯氧化物同 9-[(1-R, 3R, 4R)-4-羟甲基-3-羟环戊烷-1-基]鸟嘌呤 ( 40 毫克 ) 一起进行磷酸化作用, 接下来用 DEAE 纤维素柱 ( 直径 1.5 厘米 × 10 厘米 ) 纯化 ( 用 0.1 摩尔的 TEAB 洗提 ), 得到 0.04 毫摩尔的碳环·2'-脱氧鸟嘌呤核苷-6'-磷酸酯, 熔点 283°—285°C

元素分析 ( % ): C<sub>11</sub> H<sub>18</sub> N<sub>5</sub> O<sub>7</sub> P

( 分子量 363.25 )

计算值: C: 36.37, H: 4.99, N: 19.27, P: 8.52

测定值: C: 35.94, H: 5.32, N: 19.63, P: 8.10

### 实施例 8

碳环·2'-脱氧鸟嘌呤核苷 6'-三磷酸酯

将碳环·2'-脱氧鸟嘌呤核苷-6'-磷酸酯 ( 80 毫克 ) 溶解在六甲基磷洗胺中 ( 1 毫升 ), 并向其中加入羰基二咪唑 ( 36 毫克, 0.22 毫摩尔 )。让该反应进行 4 小时, 然后添加甲醇 ( 25 微升 )

终止反应，再按与实施例5相似的方法进行反应，得到6'-三磷酸酯。用150毫升的0.2摩尔TEAB洗提，经DEAE纤维素纯化该产物，得到所需产物0.025毫摩尔。

元素分析(%)：C<sub>35</sub> H<sub>78</sub> N<sub>9</sub> O<sub>12</sub> P<sub>3</sub> · 3 H<sub>2</sub> O  
(分子量 964.02)

计算值：P；9.64

测定值：P；9.21

### 实施例9

碳环·2'-脱氧鸟嘌呤核苷-3'，6'-环磷酸酯

按与实施例6相似方法处理由实施例8得到的碳环·2'-脱氧鸟嘌呤核苷-6'-三磷酸酯，得到与实施例3中相同的产物。

### 实施例10

(1) 根据本发明的抗病毒组合物的口服片剂制法如下：

将碳环·2'-脱氧鸟嘌呤核苷-6'-单磷酸酯(实施例7之化合物)(20毫克)、250毫克乳糖、50毫克淀粉和2毫克硬脂酸镁在甲醇液中相混合，然后加热去除甲醇液，模压成片剂。

(2) 该抗病毒组合物的药膏制法如下：

将碳环·2'-脱氧鸟嘌呤核苷-6'-一磷酸酯(实施例7之化合物)(0.1克)、400克凡士林粘膏、18.0克乙醇、5.0克山梨糖醇-倍半油酸盐、0.5克聚氧化乙烯月桂酰-乙醇-乙醚、0.1克甲基-P-羟基苯甲酸酯和36.3克纯化的水混合制得0.1%的药膏。

(3) 注射剂：

将碳环·2'-脱氧鸟嘌呤核苷-6'-一磷酸酯(0.1克)溶解在不含热源的无菌磷酸盐缓冲液中(pH 8.0, 10毫升)，经微



孔过滤，把该溶液封装在小药瓶内。

### 参考实施例 1

合成 9 - [ ( 1 R , 2 S , 3 R , 4 R ) - 4 - 甲基 - 2 - 羟基 - 3 . 6 - ( 四异丙基二硅氧烷基 ) 二氧 - 环戊烷 - 1 - 基 ] 次黄嘌呤。

将次黄嘌呤核苷的 O - 类似物 ( 10 克 , 37 . 5 毫摩尔 ) 溶解在 200 毫升无水 DMF 中。向该溶液中加入 1 , 3 - 二氯 - 1 , 1 , 3 , 3 - 四异丙基二硅氧烷 ( 13 毫升 , 14 毫摩尔 ) 和咪唑 ( 11 . 3 克 , 165 毫摩尔 ) , 并将该混合物于室温下搅拌 2 . 5 小时。将反应溶液滴加到 2 升水中 , 然后经过滤收集所得沉淀物 , 水洗后再进一步用二乙醚快速冲洗 , 接下来干燥得到一种白色粉状化合物 ( 17 . 2 克 ) 。用二氯甲烷将一部分该化合物重结晶得到一种结晶产物。熔点: 135° - 138 °C。

### 参考实施例 2

合成 9 - [ ( 1 R , 2 S , 3 R , 4 R ) - 4 - 甲基 - 2 - 苯甲酰基硫代羰氧基 - 3 . 6 - ( 四异丙基二硅氧烷基 ) 二氧环戊烷 - 1 - 基 ] 次黄嘌呤。

把由参考实施例 1 所得化合物 ( 11 . 2 克 , 22 . 3 毫摩尔 ) 溶解在 300 毫升无水乙腈中。向该溶液中加入二甲基氨基吡啶 ( 15 . 8 克 , 53 . 5 毫摩尔 ) 和苯氧基羰基氯 ( 5 克 , 29 毫摩尔 ) 。将该混合物于室温下搅拌 7 小时。在减压条件下 , 将反应溶液中的溶剂除去 , 把余下物质溶解在 250 毫升氯仿中。用 0 . 5 摩尔的磷酸二氢钾 ( 250 毫升 × 2 ) 冲洗该溶液 , 再用水 ( 200 毫升 ) 洗 , 干燥 ( 用无水硫酸钠 ) , 随后经减压浓缩 , 得到一种黄色浆状物质。用硅胶层析法 ( 90 克 , 洗脱溶剂: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 60 / 1 ) 纯化该物质 , 得到一种灰黄色透明化合物 ( 13 . 0 克 ) 。

N M R (60MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.0 - 1.23(28H, m),  
2.13 - 2.43(3H, m, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>), 3.93 - 4.10(2H, m,  
H<sub>6'</sub>), 4.80 - 5.20(2H, m, H<sub>1'</sub>, H<sub>3'</sub>), 6.00 - 6.20(1  
H, m, H<sub>2'</sub>), 7.03 - 7.50(5H, m), 7.87(1H, s), 8.13  
(1H, s)

### 参考实施例 3

合成 9 - [ ( 1 R , 3 S , 4 R ) - 4 - 甲基 - 3 , 6 - ( 四异丙基二硅烷基) 二氧 - 环戊烷 - 1 - 基 ] 次黄嘌呤。

向由参考实施例 2 所得化合物 ( 13.0 克, 20 毫摩尔 ) 中加入 30 毫升无水甲苯, 然后经减压浓缩。将该浓缩物溶解在 300 毫升无水甲苯中。向该溶液中吹加氮气 20 分钟。再向溶液中加入三丁基氢化锡 ( 11 毫升, 40 毫摩尔 )。于 80℃ 加热条件下, 隔十五分钟一次将分成四部分的  $\alpha, \alpha'$  - 双偶氮异丁腈 ( A I B N ) 晶体加入该混合物中。将该混合物搅拌 3 小时, 然后在减压条件下去除溶剂, 剩下一一种油性物质, 经硅胶层析法 ( 80 克, 洗脱溶剂: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / M<sub>e</sub>OH = 60 / 1 - 30 / 1 ) 纯化得到一种无色透明的化合物 ( 10.4 克 )。用乙醇将一部分该化合物重结晶得到一种无色针状体, 熔点: 200° - 202℃。

N M R (60MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.93 - 1.20(28H  
s), 1.97 - 2.53(5H, m, H<sub>2'</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>), 3.80 - 4.07  
(2H, m, H<sub>6'</sub>), 4.43 - 5.27(2H, m, H<sub>1'</sub>, H<sub>3'</sub>), 7.87(  
H, s), 8.20(1H, s)

#### 参考实施例 4

合成 9 - [ ( 1 R , 3 S , 4 R ) - 4 - ( 单甲氧基三苯甲基氧 ) 甲基 - 3 - 羟基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] - ( 1 - 甲氧基 - 甲基次黄嘌呤 ) 。

将由参考实施例 3 所得到的化合物 ( 98 克 , 19.8 毫摩尔 ) 溶解在 240 毫升的无水二噁烷中。在冰冷却条件下,于搅拌的同时,快速地向该溶液中加入氢氧化钠 ( 880 毫克 , 21.8 毫摩尔 )。当其回复至室温后,将该混合物搅拌 1.5 小时,然后再在冰冷却条件下,快速地加入甲氧基甲基氯化物 ( 2 毫升 , 21.8 毫摩尔 )。将该化合物在室温下进一步搅拌 3 小时。

减压除去该反应混合物中的溶剂,剩下一种油性物质,将其溶解在 200 毫升氯仿液中。用 0.1 摩尔的三乙基碳酸氢盐缓冲液 ( pH 7.5 , 100 毫升 × 2 ) 洗除氯仿溶液,然后用水洗 ( 200 毫升 ), 接下来干燥 ( 无水硫酸盐 )。将产物减压浓缩,得到一种浆状物质。用  $O_18$  硅胶层析法 ( 直径 5.3 × 70 厘米,溶剂: 丙酮水溶液, 55—80% ) 纯化该浆状物质,得到一种无色透明化合物 ( 8.5 克 )。

将该化合物 ( 8.0 克 ) 溶解在 30 毫升四氢呋喃中。向该溶液中加入氟化四丁基铵的三水合物 ( TBAF · 3 H<sub>2</sub>O ) ( 10 克 ), 并将混合物在室温下搅拌 0.5 小时,减压去除该反应混合物中的溶液,剩下一种油性物质。将该油性物质溶在 100 毫升水中,并用二乙醚 ( 100 毫升 × 2 ) 洗该水溶液,接下来用 Dowex-50 ( 吡啶型, 60 毫升 ) 树脂吸收去除其中的四丁基铵盐。将过柱溶液和树脂的洗脱水溶液相混合然后浓缩。将该浓缩物与三倍的吡啶液共沸蒸馏脱水。将所得产物溶解在 100 毫升吡啶液中。向该溶液中加入氯化 - 甲氧基三苯甲基 ( MMTro1 ) ( 5.48 ), 将混合物于 37 °C 搅拌 4 小时。减压去除其中的溶剂,剩下一种油性物质,将该物质用 0.1 摩尔

的TEAB缓冲溶液(50毫升)和OHO1, (100毫升)区分。用水(100毫升)进一步洗涤有机层,并在减压条件下干燥(用无水硫酸钠)和浓缩。将该浓缩物与甲苯共沸蒸馏,得到一种无色浆状物质。另外,将0.1摩尔的TEAB缓冲溶液与水洗涤液相混合然后浓缩,回收非一甲氧基三苯甲基化合物。将该化合物浓缩,并用HP-20树脂(190毫升,溶剂:水和30%的乙醇水溶液)纯化,再浓缩。将该浓缩物与吡啶共沸蒸馏,然后按与如上相似的方法进行一甲氧基三苯甲基化作用。把如上得到的两种物质相混合以后,用硅胶层析法(80克,溶剂:三氯甲烷:甲醇=100:1,60:1,50:1)将本参考实施例之化合物纯化,得到一种无色透明化合物(6.1克)。随之将该化合物的一部分溶解在二氯甲烷液中,并将该溶液滴加到正己烷中,从而得到一种白色粉末状物质。

NMR (60MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.87-2.70(5H, m, H<sub>2'</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>), 3.20-3.40(2H, m, H<sub>6'</sub>), 3.43(3H, s, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.80(3H, s), 4.30-4.57(1H, m, H<sub>3'</sub>), 4.87-5.10(1H, m, H<sub>1'</sub>), 5.47(2H, s, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-N), 6.73-6.97(2H, m), 7.17-7.53(12H, m), 7.73(1H, s), 7.98(1H, s)

#### 参考实施例 5

1 - [ ( 1 R , 3 S , 4 R ) - 4 - ( 单甲氧基三苯甲基氧 ) 甲基 - 3 - 羟基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] - ( 4 - 氨基甲酰基 - 5 - 氨基咪唑 ) 的合成

将参考实施例 4 中得到的化合物 ( 6.1 克, 10.7 毫摩尔 ) 溶解在 490 毫升的乙醇中。在加热回流下, 向该溶液迅速加入被预先加热的 130 毫升 5 M 的氢氧化钠溶液, 然后继续回流 40 分钟。减压脱

除溶剂，剩下一种油性物质，并将其溶解在200毫升氯仿中。先用水（100毫升×2）再用0.1M-TEAB缓冲液（100毫升×2）冲洗。然后另用饱和盐液冲洗（100毫升）。接下经干燥（无水硫酸钠），并在减压下浓缩，得到一种浆状物质。生成物用硅胶层析法纯化（90克，溶剂：CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 100 / 1 - 20 / 1），得到一种无色透明的化合物（3.2克）。该化合物的一部分被溶解在氯仿中，然后在搅拌下滴加到正戊烷里，得到一种白色粉末状化合物。

对C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O的元素分析：

分子量：521.616

NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 - 2.52 (5H, m), 3.00 - 3.40 (3H, m, H<sub>6</sub>', OH), 3.77 (3H, s), 4.12 - 4.60 (2H, m, H<sub>1</sub>', H<sub>3</sub>'), 4.80 - 5.28 (2H, br. NH<sub>2</sub>), 5.64 - 6.44 (2H, br. NH<sub>2</sub>), 6.76 - 6.94 (3H, m), 7.14 - 7.48 (12H, m)

### 参考实施例6

1 - [ ( 1 R , 3 S , 4 R ) - 4 - 羟甲基 - 3 - 羟基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] - ( 4 - 氨基甲酰基 - 5 - 氨基咪唑 ) 的合成

将参考实施例5中得到的化合物（2.3克，4.4毫摩尔）溶解在50毫升80%的乙酸中，并在40℃下搅拌七小时。在减压下浓缩该溶液。将浓缩物先用甲苯、再用乙醇共沸蒸馏。将残余物溶解在12毫升的乙醇中，在搅拌下滴入130毫升正乙烷-乙醚（1:1, V/V）得到一种浆状物质。所得浆状物质用O<sub>1</sub>硅胶层析法（10克，溶剂：水和5%丙酮-水）纯化。减压脱除溶剂，在乙醇中重结晶可得

标题化合物 ( 0.93 克 ), m. p. 162—163°C。

对  $C_{10}H_{16}N_4O_3$  的元素分析

分子量: 240.262

$\lambda_{\max}$  nm: (H<sub>2</sub>O) 234(sh), 268; (H<sup>+</sup>) 244, 269;

(OH<sup>-</sup>) 267.5

NMR (60MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm: 1.67—2.

67(5H, m), 3.43—3.60(2H, m, H<sub>6'</sub>), 3.90—5.00(2

H, m), 7.23(1H, s, H<sub>2</sub>); (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.77(2H, bs, NH<sub>2</sub>)

, 6.63(2H, bs, NH<sub>2</sub>)

理论值 : C; 49.99, H; 6.71, N; 23.32

实际值 : C; 49.32, H; 6.34, N; 22.92

#### 参考实施例 7

1 - [ ( 1 R , 3 S , 4 R ) - 4 - ( 单甲氧基三苯甲基氧 ) 甲基 - 3 - 羟基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] - [ 4 - 氨基甲酰基 - 5 - N - 苯甲酰基 - 8 - 异硫代 - 氨基甲酰基 ) 氨基咪唑 ] 的合成

将参考实施例 5 中得到的化合物 ( 0.88 克, 1.7 毫摩尔 ) 溶解在 25 毫升的无水丙酮中。溶液在回流加热下于 10 分钟内加入苯甲酰基异硫氰酸盐 ( 260 微升, 1.9 毫摩尔 ) 的丙酮溶液 ( 8 毫升 ), 回流 50 分钟。减压脱除溶剂, 剩余下的黄色透明物质用硅胶层析法纯化 ( 15 克, 溶剂: CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 50 / 1—30 / 1 ) 后, 得到一种黄色透明化合物 ( 0.87 克 )。再向该化合物 ( 0.84 克, 1.2 毫摩尔 ) 加入少量丙酮, 得到一种浆状物质, 而后再加入 12.5 毫升 0.2 N 的 NaOH。把该混合物经超声处理, 得到一种匀浆溶液。在搅拌下向该溶液加入二甲基硫酸 ( 130 微升, 1.4 毫摩尔 )。随后在室温下剧烈搅拌一小时。将该反应液分布在

OHCl<sub>2</sub> (15毫升×2)中,产生的有机层先用0.1M-TEAB缓冲液(15毫升×3),再用饱和盐液(20毫升)冲洗,并且干燥(无水硫酸钠),在减压下浓缩。浓缩物用硅胶(15克,溶剂:OHCl<sub>2</sub>/M<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H=100/1-60/1)纯化。将少量二氯甲烷加到所得的透明物里,再将该混合液滴加到己烷中。用离心机离心,收集沉淀物。干燥后可得粉末状的标题化合物400毫克。

对O<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>, N<sub>5</sub>, O<sub>5</sub>, S<sub>1</sub>的元素分析:

分子量 689.835

理论值: C; 67.90, H; 5.70, N; 10.15

实际值: C; 67.45, H; 5.45, N; 9.89

NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm: 1.34-2.60(5H, m), 2.52(3H, s, SCH<sub>3</sub>), 3.04-3.44(2H, m, H<sub>6</sub>'), 3.79(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.08-4.44(1H, m, H<sub>3</sub>'), 4.60-5.00(1H, m, H<sub>1</sub>'), 5.64(1H, bs, NH<sub>2</sub>), 6.72-6.94(3H, m), 7.12-7.52(15H, m), 7.80-7.96(2H, m), 11.35(1H, bs, NH)

### 参考实施例8

1-[ (1R, 3S, 4R) -4-羟甲基-3-羟基-环戊烷-1-基 ] - [ 4-氨基甲酰基-5-(N-苯甲酰基-S-异硫代-氨基甲酰基)氨基咪唑 ] 的合成

将参考实施例6中得到的化合物(815毫克, 3.4毫摩尔)与1.1当量的苯甲酰基异硫氰酸盐在丙酮中反应。减压脱除溶剂。向残留物中加入15毫升的丙酮-OHCl<sub>2</sub> (2:1, V/V)。在混合物中加入乙醚, 过滤收集沉淀, 干燥后得到1.4克的粉末状产物。然后将该产物溶解在35毫升0.2N的氢氧化钠中。混合液加入二甲基

硫酸盐 ( 340 微升 ) , 在室温下搅拌一小时。在冰浴下向反应液中加入乙酸 ( pH 4—5 ) 。用正丁醇 ( 20 毫升 × 3 ) 提取所产生的白色混浊反应液, 得到反应产物, 用水冲洗 ( 10 毫升 × 2 ) , 然后减压脱除溶剂。所得产物用硅胶层析法 ( O<sub>1</sub>, 硅胶 10 克, 溶剂: 水和 30% 丙酮-水 ) 纯化, 得到一种灰黄色透明物质 ( 920 毫克 ) 。在水中重结晶得到无色结晶的标题化合物 ( 570 毫克 ) , m. p. 119—120 °C。

元素分析 ( % )    O<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, N<sub>5</sub> S<sub>1</sub> O<sub>4</sub> · 0.3 H<sub>2</sub> O

分子量: 422.886

理论值    : C; 53.96,    H; 5.62,    N; 16.56,    S; 7.58

实际值    : C; 54.03,    H; 5.49,    N; 16.44,    S; 7.53

#### 参考实施例 9

9 - [ 1 R, 3 S, 4 R ] - 4 - 单甲氧基三苯甲基氧化甲基 - 3 - 羟基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] 鸟嘌呤的合成

将参考实施例 7 中得到的化合物 ( 360 毫克, 0.53 毫摩尔 ) 加到 18 毫升加热过的 6 N 氢氧化钠中, 再将该混合物在回流下加热一小时。对反应产物用 CHCl<sub>3</sub> 提取。提取物先用 0.1 M—TEAB 缓冲液 ( 30 毫升 ) 再用饱和盐液 ( 30 毫升 ) 冲洗, 干燥 ( 无水硫酸钠 ) 后, 用硅胶层析法 ( 8 克, 溶剂: CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 40 / 1 - 6 / 1 ) 纯化。在得到的透明的生成物里加上少量丙酮, 再滴加到戊烷中。收集离心分离出的沉淀物。干燥后所得粉末状的标题化合物 210 毫克。

元素分析 ( % )    O<sub>8</sub>, H<sub>8</sub>, N<sub>5</sub> O<sub>4</sub> · 1.0 H<sub>2</sub> O

分子量: 555.633





水。将该混合液在回流下加热两小时。对反应液另外加上 60 毫升的 0.1 N - NaOH，然后继续在回流下加热两小时。将该反应液用 1 N - HCl 中和。反应产物用 CHCl<sub>3</sub> 提取，接下来用饱和盐液冲洗后再用水冲洗。减压脱除氯仿，留下一种浆状物质。将该生成物放置一夜，能到一白色结晶状的标题化合物 (200 毫克, m.p. 245—247 °C)。此外，滤液用硅胶层析法 (10 克, 溶剂, 50—90% 丙酮-水) 纯化。

元素分析 (%) C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

分子量 537.618

理论值 : C; 69.26, H; 5.81, N; 13.03

实际值 : C; 69.80, H; 5.86, N; 12.60

NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.46—2.46 (5 H, m, 2H<sub>2</sub>', 2H<sub>5</sub>', H<sub>4</sub>'), 3.00—3.38 (4H, m), 3.75 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 3.96—4.16 (1H, m, H<sub>3</sub>'), 4.68—4.94 (2 H, m), 6.38 (1H, bs, NH), 6.80—7.50 (14H, m), 7.77 (1H, s, H<sub>8</sub>)

### 参考实施例 12

9 - [ ( 1 R , 3 S , 4 R ) - 4 - 羟甲基 - 3 - 羟基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] 异鸟嘌呤的合成

将参考实施例 12 中得到的化合物 ( 148 毫克, 0.27 毫摩尔 ) 溶解在 11 毫升 80% 的乙酸中, 然后在 45 °C 下搅拌六小时。减压脱除溶剂, 残留物用水共沸蒸馏。剩余水溶液用乙醚冲洗 ( 10 毫升 × 2 )。减压脱水得到一种透明物质。将该物质悬浮于乙醇中, 得到标题化合物 ( 69 毫克, m.p. 162—165 °C (分解) )。

元素分析 (%)  $C_{11}H_{15}N_5O_3 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.1EtOH$

分子量 278.887

理论值: C; 48.24, H; 6.00, N; 25.11

实际值: C; 47.92, H; 6.05, N, 24.89

$\lambda_{max}$  (nm): (H<sub>2</sub>O); 249, 253(sh), 294(H<sup>+</sup>); 236, 242(sh),  
283(OH<sup>-</sup>); 250, 285

NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm: 1.10 -

2.60(5H, m, 2H<sub>2'</sub>, 2H<sub>5'</sub>, H<sub>4'</sub>), 3.40 - 3.60(2H, m,

2H<sub>6'</sub>), 4.00 - 4.20(1H, m, H<sub>3'</sub>), 4.60 - 5.10(1H, m,

H<sub>1'</sub>), 7.90(1H, s, H<sub>8</sub>)

### 参考实施例 13

参考实施例 10 的化合物合成 (另一种方法)。

将参考实施例 2 中的化合物 (420 毫克) 溶解在 10 毫升 6 N 氢氧化钠中。将该溶液迅速加热并回流一小时。再把反应液温度降到室温, 并用 1 N HCl 中和。对该反应液用 HP-20 层析法 (190 毫升, 溶剂: 水和 10% 的乙醇水溶液) 纯化, 浓缩后得到无色结晶 (174 毫克), m.p. 246—248 °C。

### 参考实施例 14

9 - [ ( 1 R , 2 S , 3 R , 4 R ) - 4 - 单甲氧基三苯甲基氧 - 甲基 - 2 , 3 - ( 二甲基亚甲基 ) 二氧基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] 次黄嘌呤的合成

将次黄昔的 O-类似物 (10 克, 37.6 毫摩尔) 悬浮于 380 毫升丙酮中。在该悬浮液中加入 2,2-二甲氧基丙烷 (23 毫升) 和 P-甲基磺酸 (9.3 克), 在 37 °C 下搅拌三小时, 再在冰浴下加入 40 毫升浓氨水。减压浓缩混合物, 滤出不溶物质。然后用 O<sub>2</sub> 硅胶

柱层析 ( $\phi 6.0 \times 6.5$  厘米, 溶剂: 5% 丙酮-水) 纯化。将产物在乙醇中重结晶, 得到 8.4 克结晶的化合物。重结晶的母液用硅胶层析法 (60 克, 溶剂:  $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} = 25 / 1 - 5 / 1$ ) 纯化, 得到一些浆状化合物。

上面提到的结晶物 (8.4 克, 27 毫摩尔) 被悬浮在少量的吡啶中。对该悬浮液在减压下恒沸点蒸馏实行脱水。将残余物溶解在 150 毫升的无水吡啶中。在溶液中加入单甲氧基三苯甲基氯化物 (9 克), 该混合物在室温下被放置 13 小时。向所得物中加入 20 毫升的甲醇。减压脱去溶剂, 再将残留物溶解在 150 毫升的  $\text{CHCl}_3$  中。该溶液先用 0.1 M—TEAB 缓冲液 (100 毫升  $\times 2$ )、再用水 (100 毫升) 冲洗。干燥 (无水硫酸钠) 后, 减压浓缩  $\text{CHCl}_3$ , 同时可得到所需化合物的沉淀结晶 (9.8 克) m. p. 194—195°C。

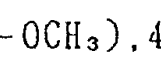
用同样方法, 上面提到的浆状物质被单甲氧基三苯甲基化并与前面提到的母液合并。该混合物被溶解在 70 毫升  $\text{CHCl}_3$  中, 然后再滴入 1 升的正烷里。沉淀产物用过滤收集, 再进行干燥, 可得 10.3 克粉末状的标题化合物。

#### 参考实施例 15

9 - [ (1R, 2S, 3R, 4R) - 4 - 单甲氧基三苯甲基氧 - 甲基 - 2, 3 - (二甲基亚甲基) 二氧基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] - (1 - 甲氧基甲基次黄嘌呤的合成

将参考实施例 14 中得到的化合物 (19.1 克, 33 毫摩尔) 溶解在 360 毫升的二噁烷 - 二甲基甲酰胺 (DMF) (3:1, V/V) 中。在冰浴下向溶液中加入 1.47 克的氢氧化钠 (60% 油), 然后立即将温度恢复到接近室温。再将混合物搅拌一小时, 随后在冰浴下加入 3.2 毫升的甲氧基甲基氯化物。将此全部混合液在冰浴下再搅

拌4小时。减压除去溶剂，并且将残留物溶解在200毫升CHCl<sub>3</sub>中。该溶液先用0.1M-TEAB缓冲液(200毫升×2)、再用水(200毫升)冲洗。然后干燥(无水硫酸钠)。减压脱除溶剂得到一种透明物质。该物质用硅胶层析法(100克，溶剂：CHCl<sub>3</sub>/M<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H-100/1-10/1)粗提纯。然后另外用0.1M-TEAB缓冲液(300毫升)和饱和盐水液(300毫升)冲洗，而后干燥(无水硫酸钠)。接下来将产物用硅胶层析法(100克，溶剂：CHCl<sub>3</sub>/M<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H-100/1-10/1)粗提纯。然后另外用0.1M-TEAB缓冲液(300毫升)和饱和盐水液(300毫升)冲洗，而后干燥(无水硫酸钠)。接下来将产物用硅胶层析法(100克，溶剂：55-90%丙酮-水)纯化，得到16.8克透明物质，m.p. 97-102℃。

NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.28(3H, s, CH<sub>3</sub>),  
 1.54(3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.33-2.60(3H, m, H<sub>4</sub>', H<sub>5</sub>'), 3.10  
 - 3.40(2H, m, H<sub>6</sub>'), 3.43(3H, s, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.79  
 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.47-5.07(3H, m, H<sub>1</sub>', H<sub>2</sub>', H<sub>3</sub>'),  
 5.46(2H, s, N-CH<sub>2</sub>-O), 6.79(1H, s), 6.88(1H, s),  
 7.13-7.57(12H, m), 7.82(1H, s), 8.04(1H, s)

### 参考实施例 16

1-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-单甲氧基三苯甲基氧-甲基-2,3-(二甲基亚甲基)二氧基-环戊烷-1-基]-(4-氨基甲酰基-5-氨基咪唑)的合成

把参考实施例15中得到的化合物(16.8克, 26.5毫摩尔)溶解在乙醇(685毫升)中。在加热回流下, 迅速加入137毫升温度大约80℃的5M氢氧化钠, 然后该混合物再回流20分钟。减压脱除乙醇。将反应产物用300毫升的CHCl<sub>3</sub>提取。将提取液用水(300毫升×2)、0.1M-TEAB缓冲液(300毫升)和饱和盐水液(300毫升)冲洗, 而后干燥(无水硫酸钠)。接下来将产物用硅胶层析法(100克, 溶剂: CHCl<sub>3</sub>/M<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H-

100/1-50/1)粗纯化。再以相似的方法用硅胶层析法纯化四次，得到无色透明标题化合物7.5克。m.p. 107—112℃。

NMR(90MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.27(3H, s), 1.58(3H, s), 1.90-2.67(3H, m), 3.23-3.40(2H, m), 3.80(3H, s), 4.07-4.50(3H, m), 5.54(2H, bs, NH<sub>2</sub>), 6.80(1H, s), 6.21(2H, s), 7.20-7.57(13H, m)

### 参考实施例 17

1-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-羟甲基-2,3-(二甲基亚甲基)二氧基-环戊烷-1-基]-(4-氨基甲酰基-5-氨基咪唑)(参考实施例17-1的化合物)的合成以及1-[(1R, 2S, 3R, 4R)-4-羟甲基-2,3-二羟基-环戊烷-1-基]-(4-氨基甲酰基-5-氨基咪唑)(参考实施例17-2的化合物)的合成。

将参考实施例16得到的化合物(7.9克, 13.9毫摩尔)溶解在120毫升80%的乙酸中。溶液在40℃下搅拌7小时。减压浓缩该溶液。在浓缩物中加水,然后将混合液共沸蒸馏数次。将剩余物分布在水和乙醚中。将水相另外用乙醚冲洗,并减压浓缩,接下来用O<sub>8</sub>硅胶层析法纯化。用水洗提的组分和5%丙酮合并,减压脱除溶剂。将剩余物用乙醇共沸蒸馏两次,得到参考实施例17-2的标题化合物晶体沉淀(0.34克, m.p. 212—214℃)。在另一方面,用15%丙酮液洗提的各组分合并,然后用减压脱除溶剂。剩余物用乙醇共沸蒸馏,得到参考实施例17-1的标题化合物晶体1.85克, m.p. 169—171℃(分解)。

参考实施例17-1化合物的性质

元素分析 (%)  $C_{13}H_{20}N_4O_4 \cdot 0.20H_2O$

分子量 299.928

理论值 : C; 52.06, H; 6.86, N; 18.68

实际值 : C; 52.18, H; 6.60, N; 18.63

NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.26 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.70-2.40 (3H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 4.16-4.82 (4H, m,  $H_1'$ ,  $H_2'$ ,  $H_3'$ , OH), 5.72 (2H, bs,  $NH_2$ ), 6.65 (2H, bs,  $NH_2$ ), 7.26 (1H, s,  $H_2$ )

### 参考实施例 17—2 化合物的性质

元素分析 (%)  $C_{10}H_{16}N_4O_4 \cdot 0.2C_2H_5OH \cdot 0.5H_2O$

分子量 274.482

理论值 : C; 45.50, H; 6.63, N; 20.42

实际值 : C; 45.98, H; 6.32, N; 20.07

NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.00-2.40 (3H, m,  $H_4'$ ,  $H_5'$ ), 3.38-3.54 (2H, m,  $H_6'$ ), 3.68-4.34 (3H, m,  $H_1'$ ,  $H_2'$ ,  $H_3'$ ), 4.56-5.00 (3H, m, OH), 5.69 (2H, bs,  $NH_2$ ), 6.63 (2H, bs,  $NH_2$ ), 7.22 (1H, s,  $H_2$ )

### 参考实施例 18

1 - [ ( 1 R , 2 S , 3 R , 4 R ) - 4 - 羟甲基 - 2 , 3 - ( 二甲基亚甲基 ) 二氧基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] - [ 4 - 氨基甲酰基 - 5 - ( N - 苯甲酰基 - S - 甲基异硫代 - 氨基甲酰基 ) 氨基咪唑 ] 的合成

将参考实施例 17—1 的化合物 ( 300 毫克 , 1 毫摩尔 ) 悬浮于 18 毫升的丙酮中。在加热回流下向悬浮液中滴入含有 150 微升的苯甲酰基异硫氰酸盐的 5 毫升丙酮 , 历时约十分钟。然后再回流 1 小时。减压脱除溶剂 , 将剩余物溶解在 5 毫升的  $CHCl_3$  - 丙酮 ( 1 : 1 , V/V ) 中。在搅拌下将溶液滴加到 100 毫升的正己烷中。用离心分

离的方法收集产生的沉淀物。干燥后可得到灰黄色粉末状化合物。将该化合物溶解在10毫升0.2N的氢氧化钠中。向该溶液中再滴入110微升的硫酸二甲酯，然后搅拌1.5小时。混合物在冰浴下加上数滴乙酸（PH6—7）。所产生的不溶物质用CHCl<sub>3</sub>（10毫升×2）提取，用水冲洗提取物（20毫升×3），干燥（无水硫酸钠）并用硅胶层析法（11克，溶剂：CHCl<sub>3</sub> / M<sub>2</sub>O<sub>6</sub>OH=100 / 1-40 / 1）纯化，得到一种无色透明物质，再将其溶解在二氯甲烷中。在搅拌下该溶液加到100毫升的正己烷中，用离心分离的方法收集所产生的沉淀，干燥后得到白色粉末状化合物320毫克。

元素分析 (%) C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>·0.5H<sub>2</sub>O

分子量 482.561

理论值 : C; 54.76, H; 5.85, N; 14.51

实际值 : C; 54.75, H; 5.40, N; 14.35

λ max(nm): (EtOH); 239, 321(sh), (H<sup>+</sup>); 247,

305(sh), (OH<sup>-</sup>); 264(sh)

NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.30(3H, s, CH<sub>3</sub>),

1.54(3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.0—2.52(3H, m, H<sub>4</sub>', H<sub>5</sub>'), 2.58

(3H, s, S-CH<sub>3</sub>), 3.75(2H, d, H<sub>6</sub>'), 4.48—4.96(3H,

m, H<sub>1</sub>', H<sub>2</sub>', H<sub>3</sub>'), 5.85(1H, bs, NH), 7.58(1H, s, NH),

7.26—7.54(4H, m), 7.80—7.94(2H, m)

### 参考实施例 19

9 - [ ( 1 R , 2 S , 3 R , 4 R ) - 4 - 羟甲基 - 2 , 3 - ( 二甲基亚甲基 ) 二氧基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] 鸟嘌呤的合成。

将参考实施例 18 中的得到的化合物 ( 820 毫克 , 1.75 毫摩尔 ) 加入到 14 毫升 6 N 的氢氧化钠中。将该混合物在搅拌下迅速加热



溶解。然后再继续加热回流1小时。用1N的盐酸在冰浴下中和所得的溶液。用O<sub>2</sub>硅胶层析法(10克,溶剂:水和20%丙酮-水)粗提纯,再用OHCl<sub>1</sub>冲洗,接下来减压浓缩,在水中结晶得到产物

410毫克, m.p. 287—288℃。

元素分析 (%) C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0.80H<sub>2</sub>O

分子量 335.747

理论值 : C; 50.08, H; 6.18, N; 20.86

实际值 : C; 50.28, H; 5.89, N; 20.86

$\lambda_{\max}(\text{nm})$ : (H<sub>2</sub>O); 254, 274(sh), (H<sup>+</sup>); 256.

281, (OH<sup>-</sup>); 258(sh), 270

NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm: 1.26(3H,

s, CH<sub>3</sub>), 1.51(3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.84—2.40(3H, m, H<sub>4</sub>' ,

H<sub>5</sub>' ), 3.53(2H, d, H<sub>6</sub>' ), 4.46—5.04(3H, m, H<sub>1</sub>' , H<sub>2</sub>' ,

H<sub>3</sub>' ), 7.86(1H, s, H<sub>8</sub>); (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:

3.31(1H, bs, OH), 6.63(2H, s, NH<sub>2</sub>), 10.85(1H, bs, NH)

### 参考实施例 20

9 - [ ( 1 R , 2 S , 3 R , 4 R ) - 4 - 羟甲基 - 2 , 3 - 二羟基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] 鸟嘌呤的合成

将参考实施19中得到的化合物(150毫克, 0.46毫摩尔)溶解在20毫升0.05N的HCl中,然后将溶液加热到70℃ 20分钟。

将上述溶液在冰浴下用1N的NaOH中和,得到标题化合物的结晶(91毫克) m.p. 268—270℃(分解)。

$$[\alpha]_D^{25} = -31.4^\circ \quad (c=0.67, \text{DMF})$$

Elemental 元素分析 (%)



molecular 分子量 293.882

理论值 : C; 44.96, H; 5.62, N; 23.83

实际值 : C; 45.19, H; 5.95, N; 23.65

### 参考实施例 2 1

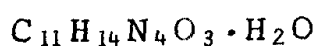
9 - [ ( 1 R , 3 S , 4 R ) - 4 - 羟甲基 - 3 - 羟基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] 次黄嘌呤的合成

在 200 毫升甲苯中溶解 12.37 克的 9 - [ ( 1 R , 3 S , 4 R ) - 4 - 甲基 - 3 , 6 - [ 四异丙基二硅烷烷基 ) 二氧基 - 环戊烷 - 1 - 基 ] 次黄嘌呤。在该溶液中加入 10 克的四丁基铵氟化物, 再将该混合物在 75 °C 下搅拌 2 小时。

将反应液浓缩干燥, 然后把浓缩物溶解在水中。该溶液在活性炭柱上被吸附 ( 30 克 )。用 1 升 50 % 的乙醇液洗提出的物质, 在含有乙醚的甲醇中被重结晶, 得到结晶的标题化合物 2.6 克。m. p.

170 °C

Elemental Analysis



Calcd. : C 49.25 H 6.01 N 20.88

Found : C 49.08 H 5.86 N 20.81

### 检验实施例 1 抗

抗 1 型疱疹毒, HF 株的抗病毒化合物的抑制效应

化合物	ID <sub>50</sub> <sup>a)</sup> (μg/ml)	细胞毒性 <sup>b)</sup> (μg/ml)
碳环·2'-脱氧- 鸟苷-6'-单磷酸盐	0.2	50
碳环·2'-脱氧- 鸟苷-6'-三磷酸盐	0.4	50

用  $100\text{TCID}_{50}$  (50%组织培养感染剂量) 的病毒感染  $\text{Vero}$  细胞,  $\text{Vero}$  细胞用浓度不同的化合物培养。感染三天后再观察抗病毒毒性 ( $\text{ID}_{50}$ : 50%抑制剂量) 而没有用任何药剂的培养对照显示出 100% 的细胞致毒性效应。在同时观察非感染对照组培养的细胞毒性。

- a) 减少 50% 病毒细胞致毒性作用所需的浓度
- b) 导致最小可见的细胞形态变化的化合物浓度