



# [12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 88 1 03089 A

CN 88 1 03089 A

[43] 公开日 1988 年 12 月 7 日

[21] 申请号 88 1 03089

[22] 申请日 88.5.21

[30] 优先权

[32] 87.5.22 [33] GB [31] 8712115

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 彼得·詹姆斯·马钦

约瑟夫·阿姆斯特朗·马丁

加雷夫·约翰·托马斯

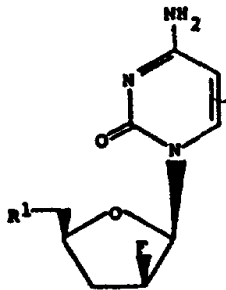
[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 林玉贞

[54] 发明名称 嘧啶衍生物的制备方法

[57] 摘要

式 I 所示化合物和其酰胺及席夫碱具有抗病毒

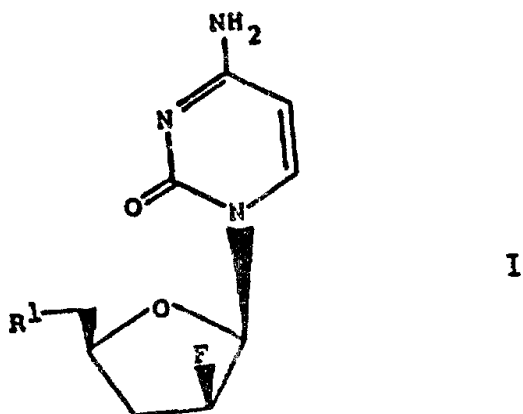


作用,并可用于治疗或预防病毒性感染,尤其是后期病毒性感染,如:绵羊髓鞘脱落和 HIV 感染,式 I 为:

式中 R<sup>1</sup> 为羟基或酯化羟基。

881A07108 / 20-577

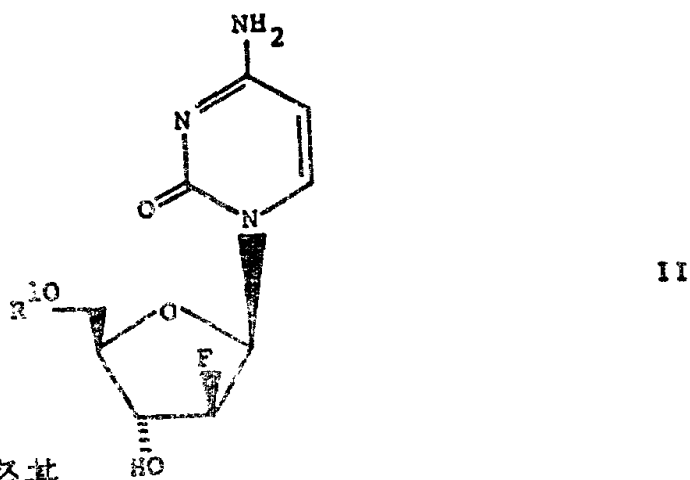
1. 制备通式 I 所示化合物及其酰胺和席夫碱的方法，通式 I 为：



式中  $R^1$  代表羟基或酯化羟基，

该方法包括

a) 从通式 II 所示化合物中除去 3'-羟基，以及如有必要，将所得产物中的酯化羟基  $R^{10}$  转化成羟基，通式 II 为：



式中  $R^{10}$  代表酯化羟基，

或

(b) 用于制备式中  $R^1$  为酯化羟基的式 I 化合物的方法，即将式中  $R^1$  代表羟基的式 I 化合物酯化，或

(c) 用于制备式 I 化合物的酰胺或席夫碱的方法，即将式 I 化合物转化成酰胺或席夫碱。

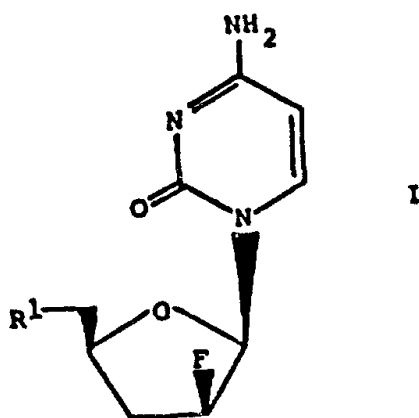
2. 权利要求 1 所述方法用于制备 1-(2',3'-二脱氧-2'-氟- $\beta$ -D-阿糖呋喃)胞嘧啶。

3.用于制备药物，特别是用于治疗或预防病毒感染，尤其是后期病毒感染的药物之方法，该方法包括将权利要求1 或权利要求2 所述式I 所示嘧啶衍生物，或其酰胺或其席夫碱制成草药制剂。

4.一种药物，特别是用于治疗或预防病毒性感染，尤其是后期病毒感染，如HIV 感染的药物，该药物含有如前文权利要求1 或权利要求2 所述的式I 嘧啶衍生物或其酰胺或席夫碱，和与其相协调的药用载体材料。

5.前文权利要求1 或权利要求2 所述的式I 嘧啶衍生物，或其酰胺或席夫碱，用于制备一种用来治疗或预防病毒感染，尤其是后期病毒感染，如HIV 感染的药物。

6.无论按照权利要求1 所述方法或按照显而易见与其相同的化学方法均可制备通式I 所示化合物和其酰胺以及其席夫碱，通式I 为：



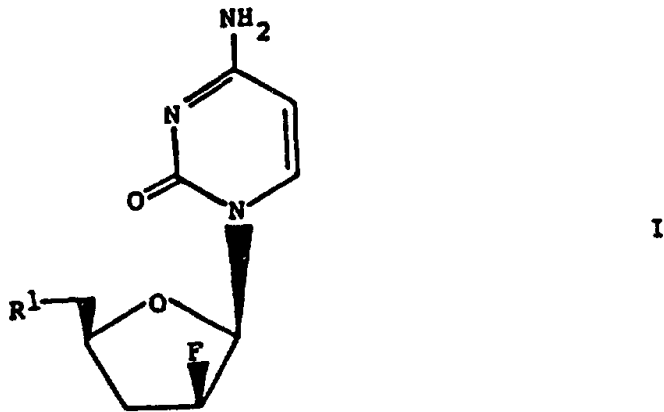
式中R<sup>1</sup> 为羟基或酯化羟基。

7.无论按照权利要求2 所述方法或按照显而易见与其相同的化学方法均可制得1-(2',3'-二脱氧-2'-氟-β-D-阿糖呋喃)胞嘧啶。

8.前文所述发明，具体参照实施例。

嘧啶衍生物的制备方法

本发明涉及式I 所示的嘧啶衍生物：



式中R<sup>1</sup>是羟基或酯化羟基，酰胺及其席夫碱。

这些化合物具有有价值的药理性质，具体地讲，它们具有抗病毒作用，可用于治疗或预防病毒感染，尤其是后期病毒感染，如：绵羊髓鞘脱落，HIV 及其类似感染。

本发明的主题包括前述限定的化合物本身，以及它们作为治疗用的活性化合物的应用；所说化合物的制备过程，含有所说化合物的药物以及所说化合物在防治疾病，特别是在治疗或预防病毒性感染药物的方法。

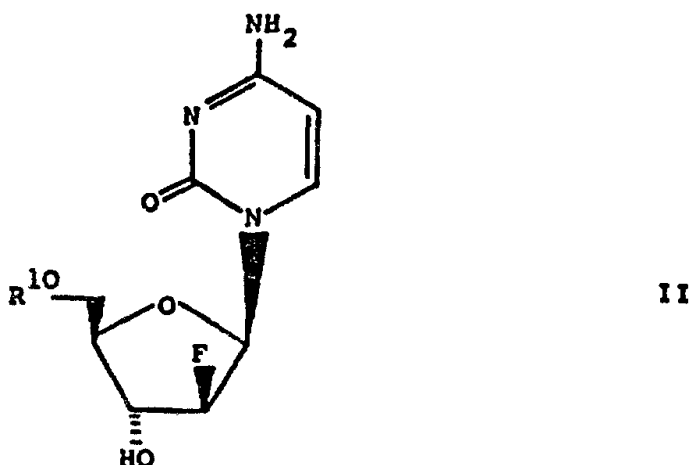
在式I 中由R<sup>1</sup>代表的酯化羟基基团可以是任何惯用的酯化羟基基团，例如，烷酰氧基，如：乙酰氧基，丙酰氧基或丁酰氧基；芳酰氧基，如：苯甲酰氧基或取代的苯甲酰氧基（如，对甲苯磺酰氧基或对氯苯甲酰氧基）。任何惯用的酰基与式I 化合物的4-氨基结合可形成式I 化合物的酰胺衍生物，所说酰基如烷酰基，如乙酰基，丙酰基，

丁酰基或新戊酰基，芳酰基，如，苯甲酰基；或者是由氨基酸衍生而得的酰基，如甘氨酸基，丙氨酸基或赖氨酸基。任何惯用的醛或酮（如：苯甲醛与式I 化合物4-氨基缩合可形成该化合物的席夫碱，或者由二甲基甲酰胺乙缩醛与式I 化合物4-氨基缩合形成该化合物的希夫碱。

1-(2',3'-二脱氧-2'-氟-β-D-阿糖呋喃)胞嘧啶(下文称DFAC)是特别优选的式I 化合物。

按照本发明提供的方法，通过下列步骤可制得前述化合物：

(a) 除去式II 化合物中的3'羟基，式II 为：



式中R<sup>10</sup> 是酯化羟基，并且，如有必要，将所得产物中的酯化羟基R<sup>10</sup> 转化成羟基，或者

(b) 为制备式中R<sup>1</sup>为酯化羟基的式(I) 化合物，将式中R 为羟基的式I 化合物酯化，或者

(c) 为制备式I 化合物的酰胺或席夫碱，将式I 化合物转化成酰胺或席夫碱。

按照本方法实例(a) 所述，从式II 化合物中除去3'-羟基可按下列步骤进行：先将该式II 化合物转化成相应的磺酸酯，如甲磺酸酯，即于低温下，如0-5℃，并在酸结合剂，特别是叔胺（如吡啶）存在下，用磺酸卤化物，如甲磺酰氯，处理之。然后以公知的方法，可将

由此得到的磺酸酯转化成其3'-碘化物，例如在适宜的介质中，如在脂肪酮（如：丙酮或2-丁酮）中，在高温下，最好在该混合物的回流温度下，用碱金属碘化物（如，碘化钠）处理之。继之，在钯催化剂存在下氢化，将所得3'-碘化物转变成所期望的式I化合物，式中R'为酯化羟基。另外，在游离基引发剂（如，偶氮二异丁腈）存在下，最好在惰性有机溶剂中，例如在芳香烷烃（如，苯或甲苯）中并在高温（如，约60-90℃）下，用氢化三丁基锡处理前述3'-碘化物，可以得到式中R'为酯化羟基的所期望的式I化合物。

用于从式II化合物中除去3'-羟基的另一方法包括：最好在惰性有机溶剂（如，乙腈）中，在酸结合剂，例如叔胺（如吡啶或4-二甲氨基吡啶存在下，并于约室温下，先用硫羰氯代甲酸苯酯处理3'-羟基化合物，得到相应的3'-O-苯氧基硫羰基化合物。然后按类似于前文所述方法，在游离基引发剂存在下，用氢化三丁基锡处理之，可将这种化合物转化成所期望的式I化合物，式中R'是酯化羟基。就这一方法的优选实例而言，是先将该式II化合物的4-氨基酰化，然后再与硫羰氯代甲酸苯酯反应。在该实例中，经由氢化三丁基锡处理后得到的产物为相应的式I化合物的酰胺，其中R'是酯化羟基。

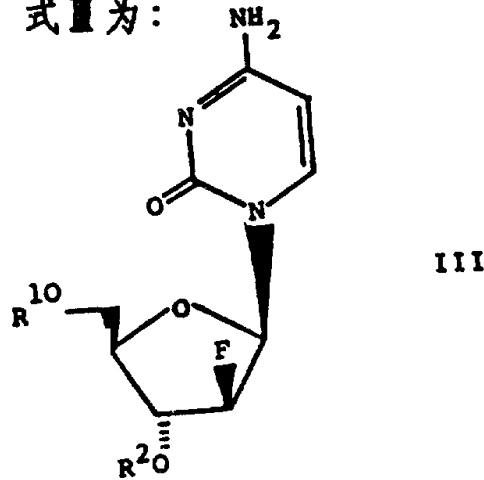
将产物中的酯化羟基转化成羟基的反应可按其已知方法进行，例如在烧醇（如，甲醇）中用氨饱和溶液处理之。如果产物的4-位带有酰氨基，可同时将该基团转化成氨基。

依本方法实例(b)所述，可将式中R'为羟基的式I化合物酯化，得到式中R'为酯化羟基的式I化合物。该酯化反应可按其已知的方法进行，即在惰性有机溶剂（如，二甲基甲酰胺）中，用适宜的酰基卤处理式I化合物的盐酸盐即得。

依本方法实例(c)所述，按已知方法，即用适宜的酰化剂或适宜的醛，酮或二甲基甲酰胺乙缩醛处理之，可将式I化合物转化成酰胺

或席夫碱。

将下述式Ⅲ化合物中的3'- 酰氧基转化成3'- 羟基，即可制得结构式为式Ⅱ所示的起始原料，式Ⅲ为：



式中 $R^1O$  如前所定义， $R^2$ 为酰基。

这一转化可按已知方法进行，例如，在低级烷醇（如，甲醇）中，最好在约室温下，用氨或适宜的胺（如：甲胺，乙胺，正丙胺，或三乙胺）处理之。应该注意到：在选择用于该转化的试剂和反应条件时，不能同时造成酯化羟基 $R^1O$  转化成羟基。

前述式Ⅲ化合物是已知化合物或者是可按与制备已知化合物类似的方法制得的已知化合物的同系物。

下文所描述的实验可证实本发明所提供的嘧啶衍生物的体外抗病毒作用。

#### (A) 抗绵羊痘病毒 (Sheep lentivirus) 作用

本试验采用在羊脉络丛 (SCP) 细胞中长出的羊痘病毒 (WLC-1株)，所采用的培养基中含有10% 牛胎血清。在96个井形微小平皿培养物 (Well microculture plates) 中测定化合物。每个井中含有 $10^4$  SCP 细胞，后者事先预温育48小时。将受试化合物溶于二甲亚砜，并与经计算在12天内产生100%细胞致病作用的原病毒一起加到试井中，使二甲亚砜的最终浓度达1%。于37℃温育12天后固定平皿，并用结晶紫染色。参照只含病毒试井和未感染试井，肉眼评估在含受试化合物试井

中的保护作用。以在感染试井中产生100%保护作用的受试化合物的最低浓度来表示该抗病毒作用(MPC)。在该试验中,DFAC的MPC为2.5  $\mu\text{M}$ 。

#### (B) 抗HIV作用:

该试验采用于C8166细胞(人体CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T成淋巴细胞株)中长出的HTLV-Ⅲ(RF株),使用含有碳酸氢盐缓冲剂,抗菌素和10%牛胎血清的RPMI 1640培养基。用10倍于TCD<sub>50</sub>的病毒,感染该细胞悬浮液,并于37℃使吸附作用持续90分钟。用培养基洗涤该细胞。该测定在6ml组织培养管中进行,每只管含有于1.5ml培养基中的 $2 \times 10^5$ 个感染细胞。按照溶解度,将受试化合物溶于水性培养基或二甲亚砜中,并加入15  $\mu\text{l}$ 前述物质的溶液。在空气中,于含5%二氧化碳的湿性气氛中,将该培养物于37℃温育72小时。然后将该培养物离心,并将一份上清液溶解,然后进行抗原俘获(antigen capture)测定。该测定采用对病毒蛋白24具有特别抗性的原抗血清和一个辣根过氧化酶检查系统。用分光光度测定法测定颜色变化,并画出颜色变化对受试物质浓度的曲线。以确定产生50%保护的浓度(IC<sub>50</sub>)

在上述测定中,DFAC的IC<sub>50</sub>为1  $\mu\text{M}$ 。

本发明提供的嘧啶衍生物可以作为药物,以药用制剂的形式使用,所说制剂中含有这类化合物和与其相协调的药用载体材料。这些制剂可以口服,例如,以片剂,糖衣丸,硬质明胶囊,软质明胶囊,溶液,乳液或混悬液形式给药;或者以例如注射液的形式胃肠道外给药。

前文提到的载体材料可以是药物上惰性的无机或有机载体。可用于片剂,糖衣丸剂和硬质明胶囊的这类载体的例子有乳糖,玉米淀粉,或其衍生物,滑石粉,硬脂酸或其盐。用于软质明胶囊的适宜的载体的例子有植物油,蜡,脂肪,半固体或液体多元醇。用于生产溶液和糖浆的适宜的载体包括:例如,水,多元醇,蔗糖,转化糖,葡萄糖。



用于注射液的适宜的载体有：例如，水，醇，多元醇，甘油，植物油。

药用制剂也可以含有惯用的药用佐剂，如：防腐剂，助溶高，稳定剂，湿润剂，乳化剂，增甜剂，着色剂或香料，用于改变渗透压的盐，缓冲剂，色衣剂和抗氧剂。药用制剂还可以含其他有治疗价值的物质。

本发明提供的嘧啶衍生物服用剂量将根据下列因素而异，所述具体衍生物的效力，所治疗的病症，以及由经治医生确定患者的用药量。一般而言，服用嘧啶衍生物物的日剂量约为0.1至20，最好是约0.2至15，尤其是约0.4至10mg/kg 体重，但应该理解的是，这些剂量仅作为实例给出，可以向上或向下浮动。

上述嘧啶衍生物可以单一剂量给药，或者，最好是以分次剂量给药，例如，每天可分成多至6次给药。用于这一给药的适宜的单元剂量剂型中含嘧啶衍生物的量可以为，例如：约0.5至300，最好是约1.0至300，尤其是约2.0至约200mg。

通过将前述嘧啶衍生物和（如有必要）一种或多种其他有治疗价值的物质与相协调的药用载体材料以及（如有必要）药用佐剂混合，并将该混合物制成所要求的给药剂型。药用制剂的生产可按其已知方法进行。

下列实施例对本发明提供的方法作出说明。

#### 实施例 1

a) 将于4.9ml 2M氨-甲醇溶液中含0.94g 1-(3'-O-乙酰基-5'-O-苯甲酰基-2'-去氧-2'-氟-β-D-阿糖呋喃)胞嘧啶溶液搅拌2小时。将该溶液蒸干，残留物经乙酸乙酯重结晶，得到0.64g 1-(5'-O-苯甲酰基-2'-去氧-2'-氟-β-D-阿糖呋喃)胞嘧啶，m.p. 135-140℃。

b) 将含0.4g 实施例1a)产物的5.6ml 无水吡啶溶液于0℃搅拌，同时滴加0.26g 甲磺酰氯。将该混合物于0-5℃搅拌20小时，然后用

0.1ml 水处理。搅拌1 小时后，将该混合物倒入20ml 冰/ 水中，并用乙酸乙酯提取。用饱和氯化钠溶液洗涤乙酸乙酯提取液，用硫酸镁干燥，蒸发，得到0.5g 1-(5'-O-苯甲酰基-2'-去氧-2'-氟-3'-O-甲磺酰基-β-D-阿糖呋喃)胞嘧啶。

c) 将于12ml 无水2-丁酮中的0.5g 实施例1b) 产物和0.9g 碘化钠溶液搅拌，并煮沸回流16小时。将所得混悬液蒸干，并使残余物分布于20ml 水和12ml 乙酸乙酯之间，分层，并用乙酸乙酯提取水层，用硫酸镁干燥该乙酸乙酯溶液，蒸发。残余物经硅胶层析分离，用甲醇/ 二氯甲烷(1:9) 洗脱。由此得到0.2g 1-(5'-O-苯甲酰基-2',3'-二脱氧-2'-氟-3'-碘-β-D-阿糖呋喃)胞嘧啶。

d) 用含0.04g 碳酸氢钠的2ml 水溶液处理含0.2g 实施例1c) 产物的8ml 乙醇溶液，然后在0.06g 10% 钨- 炭催化剂存在下氢化24小时。滤除催化剂，并将滤液蒸干。将残余物分布于水和乙酸乙酯之间。分离水相，并用乙酸乙酯反提取。该乙酸乙酯溶液经硫酸镁干燥，蒸发。由此得到0.14g 1-(5'-O-苯甲酰基-2',3'-二脱氧-2'-氟-β-D-阿糖呋喃)胞嘧啶。

e) 将0.05g 实施例1d) 产物溶于2ml 饱和氨- 甲醇溶液中。将该溶液放置3 天，然后蒸干。将该残余物溶于2ml 水中，并用乙酸乙酯洗涤该溶液。将该水溶液冻干24小时，得到0.02g DFAC, MS(EI): m/e 229 (M)<sup>+</sup>, 151, 112。

## 实施例2

a) 搅拌含有11.8g 实施例1a) 产物的1180ml 甲醇溶液，并加热至沸腾回流。用12ml 乙酸酐处理该溶液，然后每隔1 小时，用12ml 乙酸酐处理一次，共处理4 次。6 小时后，将该溶液蒸干，将残余物与甲苯共蒸发两次，每次用300ml 甲苯，然后再将其溶于1 升甲醇中，然后在3 小时内，以1 小时为间隔，用乙酸酐处理之，每次用乙酸酐12ml。

将该溶液蒸干，并将该残留物溶于二氯甲烷中。依次用水，饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤该溶液，然后用硫酸钠干燥，蒸发。将该残留物真空干燥，得到12.5g N-乙酰基-1-(5'-0- 苯甲酰基-2'-去氧-2'-氟-β-阿糖呋喃)胞嘧啶。

b)将含10.7g 实施例2a)产物和29.7g 4-(二甲氨基)吡啶的295ml 乙腈溶液在充氩下搅拌，并冷至5℃，同时滴加5.61g 氯代硫羰碳酸苯酯。将该混合物在5℃再搅拌10分钟，然后于室温下搅拌3小时。将所得溶液蒸干，并将残留物溶于二氯甲烷中。依次用冰冷却水，1M 盐酸，水，饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤该溶液，然后用硫酸钠干燥，蒸发。残留物经真空干燥，得到14.2gN-乙酰基-1-(5'-0- 苯甲酰基-2'-去氧-2'-氟-3'-0-苯氧基硫代羰基-β-D-阿糖呋喃)胞嘧啶。

c)将含有14.1g 实施例2b)产物和0.5g偶氮二异丁腈的520ml 无水甲苯溶液搅拌，同时向该溶液通入氩气泡10分钟。加入11.28g氢化三丁基锡，再连续通入氩气30分钟。然后于在氩气氛下于75℃对该混合物加热3小时。将该溶液蒸发干，并用己烷研磨残留物。滤出产物，并经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷(1:9)洗脱，经用甲苯重结晶后，由此得到6.95gN-乙酰基-1-(5'-0- 苯甲酰基-2',3'-二去氧-2'-氟-β-D-阿糖呋喃)胞嘧啶，m.p 191-193.5℃，

d)将含有0.5g实施例2c)产物的50ml甲醇溶液(事先用氩在0℃饱和过)搅拌3天。将该溶液蒸干，并将残留物溶于30ml水中。用乙酸乙酯洗涤该水溶液，然后蒸干。残留物经乙醇重结晶，得到0.18g DFAC，m.p.204-207℃。将重结晶母液蒸发，并将残留溶于蒸馏水中。将该水溶液冷冻干燥，残留物经乙醇结晶，得到第二批DFAC，m.p 199-203℃

下列实施例用来说明含有本发明所提供的嘧啶衍生物作为活性成

份的典型的药物制剂。

### 实施例A

按惯用方法可制得含有下列成份的片剂：

成 份	每 片
活性成份	10mg
乳糖	20mg
淀粉	4mg
聚乙烯吡咯烷酮	0.5mg
硬酯酸镁	0.5mg
	片重 35mg

### 实施例B

成 份	每粒胶囊
活性成份	25mg
乳糖	15mg
淀粉乙醇酸钠	2.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
	胶囊填充重 43mg