

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D495/04

C07D333/36

/(C07D495/04,333:00,
209:00)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03823736.9

[43] 公开日 2005 年 10 月 26 日

[11] 公开号 CN 1688588A

[22] 申请日 2003.9.29 [21] 申请号 03823736.9

[30] 优先权

[32] 2002.10.3 [33] GB [31] 0222909.4

[86] 国际申请 PCT/GB2003/004211 2003.9.29

[87] 国际公布 WO2004/031193 英 2004.4.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.4

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 M·布特尔斯 P·肖菲尔德

A·斯托克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

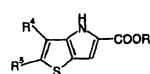
代理人 谭明胜

权利要求书 6 页 说明书 21 页

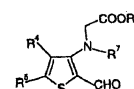
[54] 发明名称 制备噻吩并吡咯衍生物的方法和中间体

[57] 摘要

本发明涉及新的方法和中间体。一种制备式(I)化合物的方法,其中 R⁴和 R⁵如说明书中的定义,R⁶为氢或保护基,该方法包括使式(II)化合物环化,除去 R⁷,然后如果有需要,除去任何保护基 R⁶,其中 R⁴、R⁵和 R⁶同式(I)定义,R⁷为氮保护基。本文还介绍及要求保护新的中间体及其在制备药用化合物中的用途。

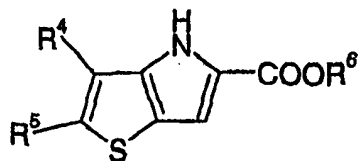


(I)



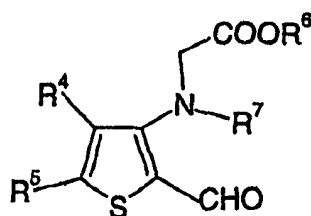
(II)

1. 一种制备式(I)化合物的方法,



(I)

- 5 其中 R⁴ 和 R⁵ 独立选自氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、脲基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷酰基、C₁₋₆ 烷酰基氧基、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷酰基氨基、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基甲酰基、a 为 0-2 的 C₁₋₆ 烷基 S(O)_a、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基氨基、N-(C₁₋₆ 烷基)氨磺酰基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基和 C₁₋₆ 烷基磺酰基-N-(C₁₋₆ 烷基)氨基; R⁶ 为氢或保护基,
- 10 该方法包括使式(II)化合物环化, 除去 R⁷ 基团, 然后如果需要, 除去任何 R⁶ 保护基团,

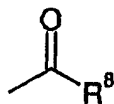


(II)

15

其中 R⁴、R⁵ 和 R⁶ 同式(I)定义, R⁷ 为氮保护基。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 R⁷ 为式(i)基团



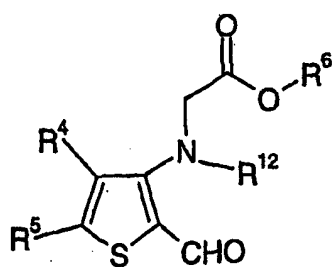
(i)

其中 R⁸ 为 1-6 个碳原子的直链烷基。

3. 权利要求1或2的方法, 其中R⁴和R⁵独立选自氢、卤基、硝基、氰基、氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、脲基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基和C₁₋₆烷酰基氧基。

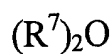
5 4. 权利要求 1 中定义的式(II)化合物。

5. 一种制备权利要求4化合物的方法,所述方法包括在酸性条件下将式(III)化合物



(iii)

与式(IV)化合物

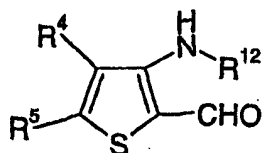


(IV)

反应；式(III)中 R^4 和 R^5 同式(I)定义， R^{12} 为定向氮保护基；式(IV)中 R^7 定义同前。

6. 权利要求 5 中定义的式(III)化合物。

15 7. 一种制备权利要求 6 化合物的方法, 所述方法包括将式(V)化
合物



(M)

与式(VI)化合物



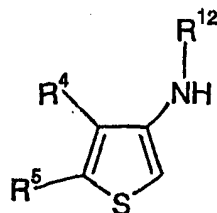
(VI)

反应；式(V)中 R^4 和 R^5 如权利要求 1 中的定义， R^{12} 同式(III)定义；式(VI)中 L 为离去基团。

8. 权利要求 7 中定义的式(V)化合物。

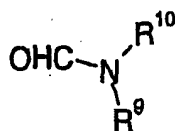
9. 一种制备权利要求 8 化合物的方法，所述方法包括将式(VII)

5 化合物



(VII)

依次与锂化剂如正丁基锂和甲酰化剂如式(VIII)化合物



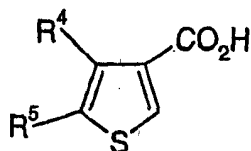
(VIII)

反应；式(VII)中 R^4 和 R^5 如权利要求 1 中的定义， R^{12} 同式(III)定义；

10 式(VIII)中 R^9 和 R^{10} 为烷基，尤其是 1-4 个碳原子的低级烷基，如甲基。

10. 权利要求 9 中定义的式(VII)化合物。

11. 一种制备权利要求 10 化合物的方法，所述方法包括在 R^{12} 如权利要求 5 中定义的式 $R^{12}OH$ 醇存在下，使式(IX)化合物进行库尔修斯重排反应，

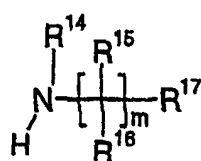


(IX)

15

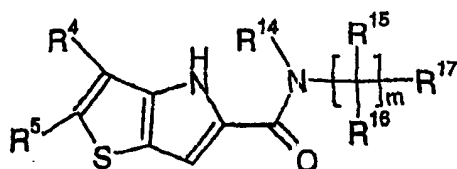
其中 R^4 和 R^5 同式(I)定义。

12. 权利要求 1 的方法，所述方法用于制备其中 R^6 为氢的式(I)化合物，所述方法进一步包括使所获式(I)化合物与式(XIII)的胺



(XIII)

反应，产生式(XIV)化合物或其药学可接受的盐或体内可水解酯，



(XIV)

在式(XIII)中， R^{14} 选自氢或 C_{1-8} 烷基，

5 m 为 0-4 的整数，

每个 R^{15} 相同或不同而且选自氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、脲基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、

10 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 a 为 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基- $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂环基和(杂环基) C_{1-6} 烷基；其中 R^1 可任选在碳上被一个或一个以上选自 P 的基团取代，
15 如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述氮可任选被选自 R 的基团取代；

每个 R^{16} 相同或不同而且选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{17} 选自氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、脲基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷$

- 基)-N-(C₁₋₆烷氧基)氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₆烷基S(O)_a、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨磺酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨磺酰基、氨磺酰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨磺酰基氨基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨磺酰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基羰基、C₁₋₆烷基磺酰基-N-(C₁₋₆烷基)氨基和-E-F-G-H基团；
- 其中E和G独立选自化学键、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-NR^a-、-NR^aC(O)-、-C(O)NR^a-、-SO₂NR^a-、-NR^aSO₂-、-NR^aC(O)NR^b-、-OC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O-、-NR^aSO₂NR^b-、-SO₂NR^aC(O)-和-C(O)NR^aSO₂-；其中R^a和R^b独立选自氢或任选被V基团取代的C₁₋₆烷基；
- F为任选被一个或一个以上的Q取代的C₁₋₆亚烷基或者为化学键；
- H选自芳基、C₃₋₈环烷基和杂环基；其中H可任选在碳上被一个或一个以上选自S的基团取代，如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述氮可任选被选自T的基团取代；
- P、S和Q独立选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲氧基、三氟代甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、脲基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷酰基氧基、N-(C₁₋₆烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₁₋₆烷酰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨基甲酰基、N-(C₁₋₆烷基)-N-(C₁₋₆烷氧基)氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₆烷基S(O)_a、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨磺酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基-N-(C₁₋₆烷基)氨基、C₃₋₈环烷基、芳基和杂环基；其中P、S和Q可任选在碳上独立被一个或一个以上选自V的基团取代，如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述氮可任选被选自U的基团取代；
- V选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲氧基、三氟代甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、

N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨磺酰基、
5 N-乙基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N,N-二乙基氨磺酰基、N-甲基-N-乙基氨磺酰基、吗啉代、吗啉代羰基、N-苯甲基氨基甲酰基和4-羟基哌啶子基羰基;

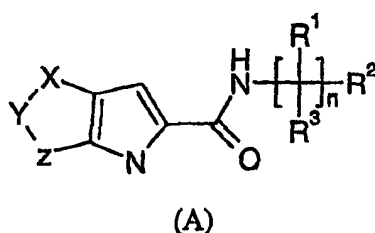
R、T 和 U 独立选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C₁₋₄ 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₄ 烷基)氨基甲酰基、苯基、苯甲基、苯甲基氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基，
10 其中 R、T 和 U 可任选在碳上独立被一个或一个以上选自 V 的基团取代;

式(XIV)中，R⁴、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷ 和 m 定义同前。

制备噻吩并吡咯衍生物的方法和中间体

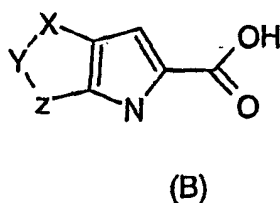
- 5 本发明涉及制备治疗有效化合物的中间体的新方法，以及该方法中使用的中间体。

具有糖原磷酸化酶活性的化合物如 WO 02/20530 中所述。这类化合物的通式可用式(A)表示：

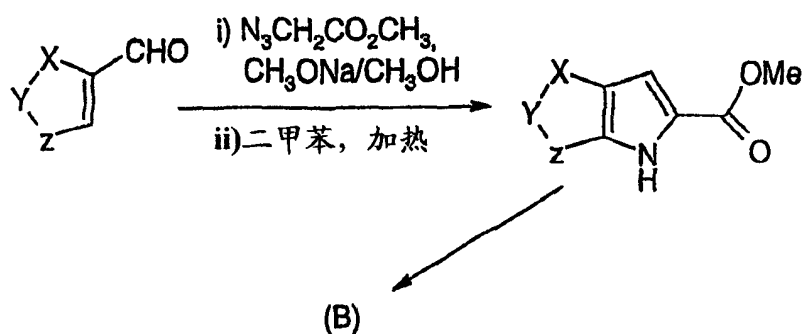


- 10 其中 X、Y 和 Z 优选选自 -S-CR⁴=CR⁵-, R⁴ 和 R⁵ 独立选自氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、脒基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷酰基、C₁₋₆ 烷酰基氧基、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷酰基氨基、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基甲酰基、a 为 0-2 的 C₁₋₆ 烷基 S(O)_a、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基氨基、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基磺酰基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基和 C₁₋₆ 烷基磺酰基-N-(C₁₋₆ 烷基)氨基；n 为 0-4，R¹、R² 和 R³ 为不同的特定有机基团。

这类化合物通常通过将式(B)的酸与合适的胺反应制备。



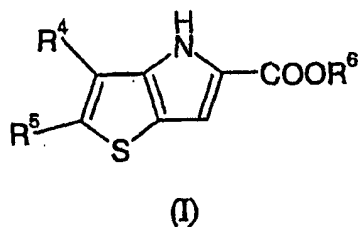
式(B)的酸按照以下流程制备：



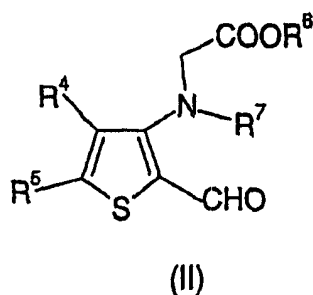
但是，该方法难以进行，因为进行时可发生爆炸。

本发明申请人发现了一种生产一些中间体的改良方法。

本发明提供了一种制备式(I)化合物的方法，



5 其中 R^4 和 R^5 独立选自氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氟代甲基、二
 氟代甲基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、
 巯基、氨磺酰基、脲基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、
 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基
 10 基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基
 甲酰基、 a 为 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰
 基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷
 基磺酰基氨基和 C_{1-6} 烷基磺酰基- $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基； R^6 为氢或保护基，
 该方法包括使式(II)化合物环化，除去 R^7 基团，然后如果需要，除去
 15 任何 R^6 保护基团，



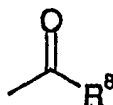
其中 R^4 、 R^5 和 R^6 如式(I)中的定义， R^7 为氮保护基。

环化适合在碱、优选弱碱如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐(如碳酸钾)存在下,在有机溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮或二甲基乙酰胺中进行。该反应适合在升高的温度下进行,如 40-100°C,优选约 60°C。在这些条件下,通常在同一反应步骤中除去 R⁷。但是
5 根据所用基团的性质,可能需要在随后的步骤中除去 R⁷,例如通过酸或碱水解反应。

酸水解反应可用常规方法进行,尤其是用酸如三氟甲磺酸、乙酸或氢氟酸。碱水解反应适合在碱存在下进行,如碱金属氢化物或氢氧化物,尤其是氢氧化钠和氢氧化钾。

10 保护基 R⁷ 的合适实例参见 T. W. Green, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, 1991, 尤其是指明作为氮保护基团的保护基。

保护基 R⁷ 的具体实例为式(i)的基团



(i)

15 其中 R⁸ 为烃基或杂环基,它们均任选被取代。

本文中使用的词语“烃基”包括任何含有碳原子和氢原子的结构。例如,它们可为烷基、烯基、炔基、芳基(如苯基或萘基)、芳基烷基(如苯甲基)、环烷基、环烯基或环炔基。合适的烃基包含最多 20 个碳原子,优选最多 10 个碳原子。

20 术语“芳基”指芳环如苯基或萘基。

术语“杂环”包括芳环或非芳环,例如含有 4-20 个环原子,优选 5-8 个环原子,其中至少一个、优选 1-4 个环原子为杂原子,如氧、硫或氮。它们可为单环,或具有稠合环(如二环或三环体系)。这类基团的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、三唑基、噻唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、哌啶基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔

25

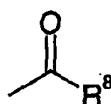
啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基。

术语“杂芳基”指芳性杂环基。因此它们包括环状芳性烃，其中一个或一个以上的碳原子被杂原子取代。如果该杂芳基含有超过一个杂原子，该杂原子可相同或不同。杂芳基的实例包括吡啶基、
5 嘧啶基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡嗪基、吡咯基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并吡喃基、咕吨基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、三唑基、哒嗪基、吡唑基、嘌呤基、喹啉基(quniolizinyI)、异喹啉基、喹啉基 2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、异噻唑基和苯并[b]噻吩基。优选杂芳基为 5 元和 6 元环且含有 1-3 个杂原子。

10 杂环和烃基 R^8 合适的任选取代基包括硝基、氰基、卤基、氧代基、 $=CR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)_xR^{12}$ 、 OR^{12} 、 $S(O)_yR^{12}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $=NOR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)_xR^{13}$ 、 $-NR^{12}CONR^{13}R^{14}$ 、 $-N=CR^{13}R^{14}$ 、 $S(O)_yNR^{13}R^{14}$ 或 $-NR^{12}S(O)_yR^{13}$ ，其中 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立选自氢或任选取代的烃基，或者 R^{13} 和 R^{14} 共同形成任选取代的环，
15 该环还任选包含杂原子如 $S(O)_y$ 氧和氮，x 为整数 1 或 2，y 为 0 或 1-3 的整数。烃基 R^8 还可包括杂环取代基，该取代基本身可任选被一个或一个以上的上述任选取代基取代。杂环基还可被烃基取代，该烃基还可任选被任何上述取代基取代。

20 优选 R^8 为烃基，如烷基、芳基或芳基烷基。最优选 R^8 为 1-6 个碳原子的直链烷基，尤其是直链 C_{1-4} 烷基，如甲基。

保护基 R^7 的实例为式(i)的基团，



(i)

其中 R^8 为 1-6 个碳原子的直链烷基，尤其是直链 C_{1-4} 烷基，如甲基。

25 酯保护基 R^6 的具体实例为任何有机基团，该基团可通过氢化或水解除去。这些基团包括任选取代的烃基或任选取代的杂环基。这类基团可与上述 R^7 基团类似。

保护基 R^6 的合适实例也参见 T. W. Green, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, 1991, 尤其是指明为酸保护基的保护基。

5 具体的说, R^6 为烃基, 如 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基(如苯基)或芳基烷基(如苯甲基)。

保护基 R^6 转化为氢适合用常规方法进行, 例如 WO 02/20530 中所述的方法。具体的说, 化合物在有机溶剂如甲醇中与碱如氢氧化锂反应, 反应温度为 20-80°C, 方便的温度是溶剂的回流温度。

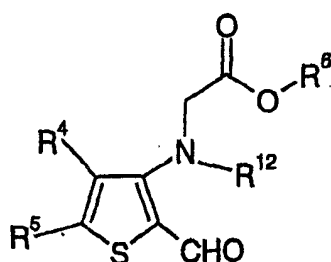
10 R^4 和 R^5 的具体实例为氢、卤基、硝基、氰基、氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、脲基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基和 C_{1-6} 烷酰基氧基。

15 合适的 R^4 和 R^5 独立选自氢、卤基、硝基、氰基、氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、羧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基和 C_{1-4} 烷酰基氧基。

优选 R^4 和 R^5 独立选自氢和卤基, 如氟、氯和溴, 特别优选氟。

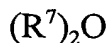
最优选 R^4 和 R^5 为卤基, 如氟。

20 式(II)化合物适合通过在酸性条件下(如在含有有机酸如乙酸的溶剂中)将式(III)化合物



(III)

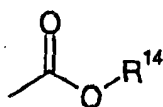
与式(IV)化合物



(IV)

反应制备, 式(III)中 R^4 、 R^5 和 R^6 如式(I)中的定义, R^{12} 为定向氮保护基, 式(IV)中 R^7 定义如上。使用升高的温度, 如 80-150°C, 优选 110-130°C。

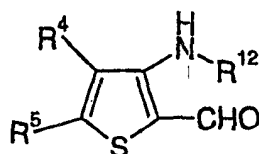
- 5 定向氮保护基为用作氮保护基的基团, 它的体积足够大, 以防止在氮原子或其连接的环原子上进行的任何取代。例如用有机锂试剂进行的脱质子化等反应因此而定向到环的相邻位置上。因此氮定向基团 R^{12} 的具体实例为式(ii)的基团,



(ii)

- 10 其中 R^{14} 为支链 C_{4-10} 烷基如叔丁基, 或芳基, 或 C_{1-4} 烷基芳基如苯甲基。

式(III)化合物可通过将式(V)化合物



(V)

与式(VI)化合物

15



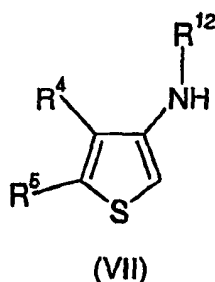
(VI)

- 反应制备, 式(V)中 R^4 和 R^5 如上述式(I)中的定义, R^{12} 如式(III)中的定义, 式(VI)中 L 为离去基团, 如卤基, 尤其是溴。反应适合在有机溶剂如二甲基甲酰胺中在碱如碱金属碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化物或醇盐存在下进行, 例如碳酸氢钾。反应可在升高的温度下进行, 例如 40-100°C, 优选 50-70°C, 最优选约 60°C。

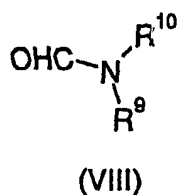
20

式化合物(V)可通过定向邻位的金属化反应制备(J. Org. Chem. 20001,66, 3662-3670)。在这种情况下, 式(V)化合物通过将式(VII)化

合物

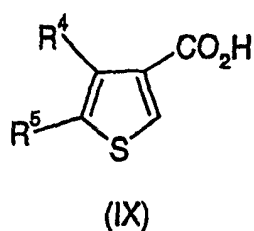


依次与锂化剂如正丁基锂和甲酰化剂如式(VIII)化合物

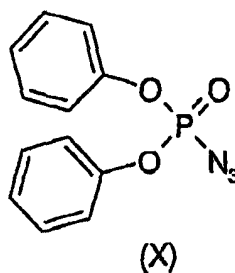


- 5 反应制备, 式(VII)中 R^4 和 R^5 如式(I)中的定义, R^{12} 如式(III)中的定义, 式(VIII)中 R^9 和 R^{10} 为烷基, 尤其是 1-4 个碳原子的低级烷基, 如甲基。与锂化剂的反应适合在有机溶剂如四氢呋喃(THF)中进行, 反应在低温下进行, 如 $-100 \sim 0^\circ\text{C}$, 优选 $-80 \sim -10^\circ\text{C}$ 。随后甲酰化剂的加入也适合在低温下进行, 在这种情况下, $-20^\circ \sim 0^\circ\text{C}$ 是合适的温度。

- 10 式(VII)化合物适合通过在式 $R^{14}\text{OH}$ 的醇(其中 R^{14} 如式(ii)中的定义)存在下, 使式(IX)化合物

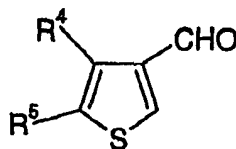


进行库尔修斯重排反应制备, 其中 R^4 和 R^5 如式(I)中的定义。在该反应中, 式(IX)化合物与式(X)的二苯氧基磷酰叠氮反应,



将酸基团转化为羰基叠氮，该羰基叠氮可通过异氰酸酯热分解为所需的酰胺。下文中会举例说明合适的反应条件。反应适合在碱如三乙胺存在下进行。

式(IX)化合物适合通过将式(XI)化合物氧化制备，



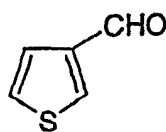
(XI)

5

其中 R^4 和 R^5 如式(I)中的定义，例如在碱如碱金属氢氧化物(如氢氧化钠)存在下，用氧化剂如高锰酸钾进行氧化。反应适合在水溶剂和中等温度下进行，例如 10-80°C，优选约 40°C。

式(XI)化合物(其中 R^4 和 R^5 为卤基)可通过将式(XII)化合物卤化制备，

10



(XII)

该反应适合在有机溶剂如二氯甲烷中，用卤化试剂如氯和三氯化铝进行反应。

式(II)、(III)、(V)和(VII)的化合物为新化合物，形成本发明另外的方面。

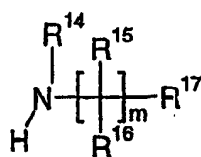
15

式(IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)和(XII)的化合物为已知化合物，或它们可通过常规方法从已知化合物制备。

式(I)化合物适合用于药用化合物的生产，尤其用于 WO 02/20530 和 EP-A-1088824 中所述糖原磷酸化酶活性化合物的生产。

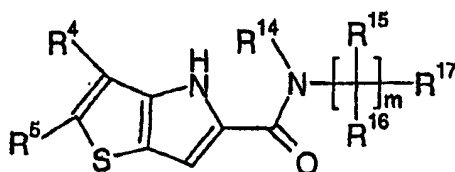
20

因此，本发明的另一个方面提供上述生产式(I)化合物(其中 R^6 为氢)的方法，该方法进一步包括将获得的式(I)化合物与式(XIII)的胺



(XIII)

反应, 以产生式(XIV)化合物或其药学可接受的盐或体内可水解酯,



(XIV)

式(XIII)中 R^{14} 选自氢和 C_{1-8} 烷基,

5 m 为 0-4 的整数,

每个 R^{15} 相同或不同而且选自氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、脒基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基酯基、 C_{1-6} 烷基酯基氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基酯基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 a 为 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基- $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂环基和(杂环基) C_{1-6} 烷基; 其中 R^{15} 可任选在碳上被一个或一个以上选自 P 的基团取代, 如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述氮可任选被选自 R 的基团取代;

每个 R^{16} 相同或不同而且选自氢和 C_{1-6} 烷基;

R^{17} 选自氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、脒基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基酯基、 C_{1-6} 烷基酯基氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基酯基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、

N-(C₁₋₆烷基)-N-(C₁₋₆烷氧基)氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₆烷基S(O)_a、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨磺酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨磺酰基、氨磺酰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨磺酰基氨基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨磺酰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基羰基、C₁₋₆烷基磺酰基-N-(C₁₋₆烷基)氨基和-E-F-G-H基团；

其中E和G独立选自化学键、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-NR^a-、-NR^aC(O)-、-C(O)NR^a-、-SO₂NR^a-、-NR^aSO₂-、-NR^aC(O)NR^b-、-OC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O-、-NR^aSO₂NR^b-、-SO₂NR^aC(O)-和-C(O)NR^aSO₂-；其中R^a和R^b独立选自氢或任选被V基团取代的C₁₋₆烷基；

F为任选被一个或一个以上的Q取代的C₁₋₆亚烷基，或为化学键；

H选自芳基、C₃₋₈环烷基和杂环基；其中H可任选在碳上被一个或一个以上选自S的基团取代，如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述氮可任选被选自T的基团取代；

P、S和Q独立选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲氧基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、脒基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷酰基氧基、N-(C₁₋₆烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₁₋₆烷酰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨基甲酰基、N-(C₁₋₆烷基)-N-(C₁₋₆烷氧基)氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₆烷基S(O)_a、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨磺酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基-N-(C₁₋₆烷基)氨基、C₃₋₈环烷基、芳基和杂环基；其中P、S和Q可任选在碳上独立被一个或一个以上选自V的基团取代，如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述氮可任选被选自U的基团取代；

V选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲氧基、三氟代甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、

二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨磺酰基、N-乙基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N,N-二乙基氨磺酰基、N-甲基-N-乙基氨磺酰基、吗啉代、吗啉代羰基、N-苯甲基氨基甲酰基和4-羟基哌啶子基羰基；

R、T和U独立选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷酰基、C₁₋₄烷基磺酰基、C₁₋₄烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C₁₋₄烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₄烷基)氨基甲酰基、苯基、苯甲基、苯甲氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基，其中R、T和U可任选在碳上独立被一个或一个以上选自V的基团取代；

式(XIV)中R⁴、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和m定义如上。

式(XIV)化合物的具体实例为WO 02/20530中所述化合物，其中R¹⁴为氢。例如，合适的式(XIV)化合物为下述化合物或其药学可接受的盐：其中R⁴和R⁵定义如上，R¹⁴为氢，m为0，R¹⁷为-E-F-G-H基团；

其中E、F和G各自为化学键；

H为任选与苯环稠合的C₃₋₁₂环烷基，其中H可任选在碳上被一个或一个以上S基团取代，S基团独立选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、脒基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷酰基氧基、N-(C₁₋₆烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₁₋₆烷酰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨基甲酰基、N-(C₁₋₆烷基)-N-(C₁₋₆烷氧基)氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₆烷基S(O)_a、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨磺酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基-N-(C₁₋₆烷基)氨基、C₃₋₈环烷基、芳基和杂环基；其中S可任选在碳上被一个或一

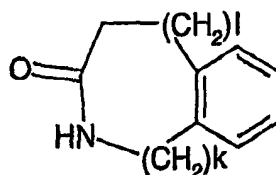
个以上选自 V 的基团取代;

V 选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲氧基、三氟代甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨磺酰基、N-乙基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N,N-二乙基氨磺酰基、N-甲基-N-乙基氨磺酰基、吗啉代、吗啉代羰基、N-苯甲基氨基甲酰基和 4-羟基哌啶子基羰基。

其它合适的式(XIV)化合物为下述化合物或其药学可接受的盐或体内可水解酯: 其中 R^4 和 R^5 定义如上, R^{14} 为氢, m 为 0, R^{17} 为-E-F-G-H 基团;

其中 E、F 和 G 各自为化学键;

H 为下式的环状酰胺



其中连接位点为与羰基相邻的碳原子, k 为 0、1 或 2, l 为 0、1 或 2, 使得(k+l)的和为 1、2 或 3, 并且 k 或 l 所包括的一个碳原子可被硫取代; H 在与芳环相邻的碳上任选被选自 S 的基团取代, 并可在氮上任选独立被选自 T 的基团取代;

S 选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、脲基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基甲酰基、N-(C_{1-6} 烷基)-N-(C_{1-6} 烷氧基)

氨基甲酰基、a 为 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基-N-(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{3-8} 环烷基、芳基和杂环基；其中 S 可任选在碳上独立被一个或一个以上选自 V 的基团取代，如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述氮可任选被选自 U 的基团取代；

T 和 U 独立选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、苯基、苯甲基、苯甲基氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基，其中 R、T 和 U 可任选在碳上独立被一个或一个以上选自 V 的基团取代；

V 选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲氧基、三氟代甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、吗啉代、吗啉代羰基、N-苯甲基氨基甲酰基和 4-羟基吡啶子基羰基。

式(XIV)化合物的其它实例为下述化合物或其药学可接受的盐：其中 R^{14} 为氢， R^4 和 R^5 独立选自氢、卤基或 C_{1-6} 烷基。

m 为 1； R^{15} 为氢或芳基 C_{1-6} 烷基， R^{16} 为氢或 C_{1-6} 烷基， R^{17} 选自 -E-F-G-H 基团；其中 E、F 和 G 各自为化学键；

H 为不饱和 5 元杂环基，包含至少一个氮和 1 个或 2 个选自氧和硫的环原子；H 可任选在碳上被一个或一个以上的 S 基团取代，S 基团独立选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲基、三氟代甲氧

基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、脒基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基甲酰基、N-(C_{1-6} 烷基)-N-(C_{1-6} 烷氧基)氨基甲酰基、a 为 0-2 的 C_{1-6} 烷基 S(O)_a、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨磺酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基-N-(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{3-8} 环烷基和芳基。

其它具体实例包括这样的式(XIV)化合物：其中 R^{14} 为氢， R^4 和 R^5 独立选自氢、卤基或 C_{1-6} 烷基。

m 为 0； R^{17} 为 -E-F-G-H 基团；

其中 E 为化学键；

F 为亚甲基；

G 为 -C(O)NR^a-, R^a 为选自氢或任选被 V 基团取代的 C_{1-6} 烷基；

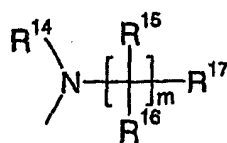
H 为在碳上任选被一个或一个以上 S 基团取代的芳基；

S 选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、脒基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基甲酰基、N-(C_{1-6} 烷基)-N-(C_{1-6} 烷氧基)氨基甲酰基、a 为 0-2 的 C_{1-6} 烷基 S(O)_a、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨磺酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基-N-(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{3-8} 环烷基、芳基和杂环基；其中 S 可任选在碳上独立被一个或一个以选自 V 的基团取代；

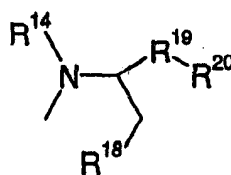
V 选自卤基、硝基、氰基、羟基、三氟代甲氧基、三氟代甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、

二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、
N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰
基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、
乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、
5 N-甲基氨磺酰基、N-乙基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N,N-二
乙基氨磺酰基、N-甲基-N-乙基氨磺酰基、吗啉代、吗啉代羰基、N-
苯甲基氨基甲酰基和 4-羟基哌啶子基羰基。

其它具体式(XIV)化合物为下述化合物：其中下式基团

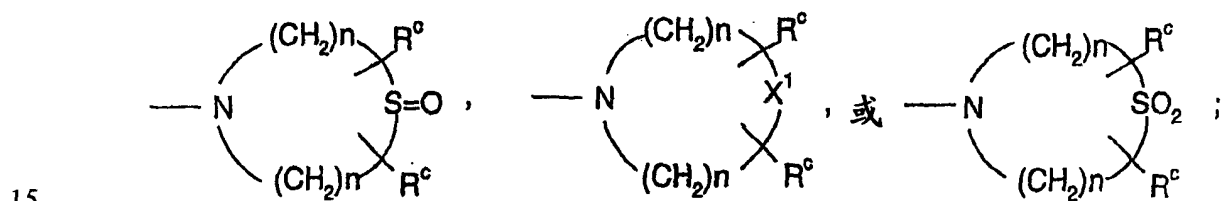


10 为式(ii)的基团，



(ii)

其中 R^{14} 定义如上， R^{18} 为芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基， R^{19}
为键或-CH(OH)-基团， R^{20} 为-C(=O)-A 或-CH(OH)-C(=O)-A 基团，其
中 A 为 NR^dR^d 、 $-NR^aCH_2CH_2OR^a$ 、或



15

R^a 和 R^b 各自独立为氢或- C_1 - C_8 烷基；

每个 R^d 独立为氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、芳基、取代芳基、杂
芳基或取代杂芳基；

每个 R^c 独立为氢、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a 或-NR^aR^a；每个 n 独立为
20 1-3，

X^1 为 NR^a、-CH₂-、O 或 S。

芳基和杂芳基 Q 和 R^d 的取代基的实例包括卤基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、三氟代甲基、氨基、一-或二-(C₁₋₈ 烷基)氨基、硝基、氰基、羧基或其 C₁₋₈ 烷基酯。

下面将通过举例说明的方法详细介绍本发明，其中，除另有说明外：

- (i) 温度为摄氏度(°C)；操作在室温或环境温度下进行，即在 18-25°C 的温度范围内，并在惰性气体如氩气下；
- (ii) 有机溶液通过无水硫酸镁干燥；蒸干溶剂用旋转蒸发仪在减压 (600-4000 帕斯卡；4.5-30mmHg) 下进行，浴温最高为 60°C；
- (iii) 色谱指硅胶快速色谱法；薄层色谱(TLC)在硅胶板上进行；
- (iv) 通常，反应过程用 TLC 监测，给出的反应时间仅仅用作说明；
- (v) 给出的产量仅仅用作说明，不一定是严密的工艺过程能获得的量；如果需要更多的原料，需要重复制备；
- (vi) 给出的 NMR 数据为主要特征性质子 δ 值的形式，给出的 δ 值为相对于四甲基硅烷(TMS)内标的百万分之数(ppm)，测定在 300MHz 下进行，用全氘化二甲亚砜(DMSO-d₆)作为溶剂，或用其它包括氘化氯仿 CDCl₃ 在内的溶剂(在文中指出)；
- (vii) 化学符号为其常用含义；使用 SI 单位和符号；
- (viii) 以绝对压力的形式给出减压时的压力，单位为帕斯卡(Pa)；以计示压力的形式给出升高的压力，单位为巴；
- (IX) 以体积的形式给出溶剂比率：体积数(v/v)；
- (x) 质谱(MS)用化学离子化(CI)法，在 70 电子伏特的电子能量下进行，用直接暴露探头测定；其中所述离子化通过电子碰撞(EI)、快速原子轰击(FAB)或电喷雾(ESP)进行；给出 m/z 值；通常只给出指示母体质量的离子，除另有说明外，所给出的值为(M-H)；

使用下述缩写：

DMSO = 二甲亚砜

DCM = 二氯甲烷

THF 为四氢呋喃

HPLC 为高效液相色谱

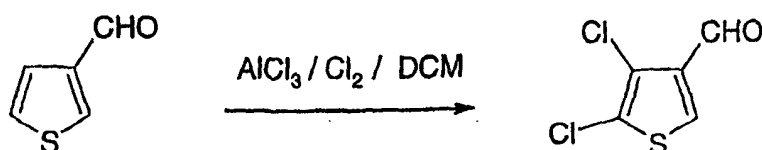
DMF 为二甲基甲酰胺

THF 为四氢呋喃

5

实施例 1

步骤 1



噻吩-3-甲醛(11.2g, 0.1M)溶于二氯甲烷(400ml), 冷却至 5°C 。
 10 然后分批加入氯化铝(33.25g, 0.25M), 使温度不超过 10°C 。加入完成后, 升温至 15°C , 向反应混合物中缓慢通如氯气。用冰/水冷却, 使温度保持在 $15\text{-}20^\circ\text{C}$ 之间, 反应用 HPLC 监测, 直到混合物中 4,5-二氯噻吩-3-甲醛的含量大于 70%。

将反应混合物倾入冰水(1000ml), 分离有机相。水层进一步用二
 15 氯甲烷($3 \times 200\text{ml}$)提取, 合并提取物, 依次用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸干获得褐色油状物, 该油状物静置后结晶。己烷重结晶纯化, 获得 4,5-二氯噻吩-3-甲醛的浅褐色针状结晶(14g, 78%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) 9.9(s, 1H), 8.0(s, 1H)。

20 步骤 2



NaOH(0.47g)溶于水(8ml), 一次性加入步骤 1 获得的 4,5-二氯噻
 25 吩-3-甲醛(1.42g), 得到悬浮液。用约 25 分钟分批加入 KMnO_4 (1.24g), 同时在 40°C 水浴中加热反应悬浮液。加入完成后, 将水浴升至 50°C , 再搅拌 15 分钟。

趁热过滤褐色沉淀(尼龙过滤器), 用水洗涤。用浓盐酸水溶液酸化所得淡黄色澄清溶液, 获得白色浓稠悬浮液。过滤出白色固体, 用水洗涤。将固体溶于乙酸乙酯和二氯甲烷的混合物, MgSO_4 干燥, 过滤, 减压蒸干, 获得所需产物 4,5-二氯噻吩-3-甲酸的白色固体 (1.34g)。用二氯甲烷从水溶液母液中进一步提取产物。 Na_2SO_4 干燥后, 过滤, 减压蒸干, 获得另外 0.19g 所需的 4,5-二氯噻吩-3-甲酸的白色固体。 ^1H NMR(300 MHz, d^6 -DMSO) 13.23(br s, 1H), 8.33(s, 1H); ESP 195.12。

10 步骤 3



氩气氛下, 4,5-二氯噻吩-3-甲酸(10.91)溶于温的无水叔丁醇 (60ml), 依次加入三乙胺(7.76ml)和二苯氧基磷酰基叠氮(DPPA) (11.99ml)。混合物缓慢加热至回流, 回流约 12 小时。冷却后将反应混合物倾入水(~300ml)中。过滤所得的黑色悬浮液, 固体用水洗涤, 然后减压干燥成褐色粉末。该粉末溶于二乙醚, 溶液用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸干。硅胶色谱(梯度洗脱剂-异己烷到 CH_2Cl_2), 获得(4,5-二氯-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯的淡黄色固体。产量 12.05g(78%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 7.30(br s, 1H), 6.72(br s, 1H), 1.51(s, 9H)。

20

步骤 4



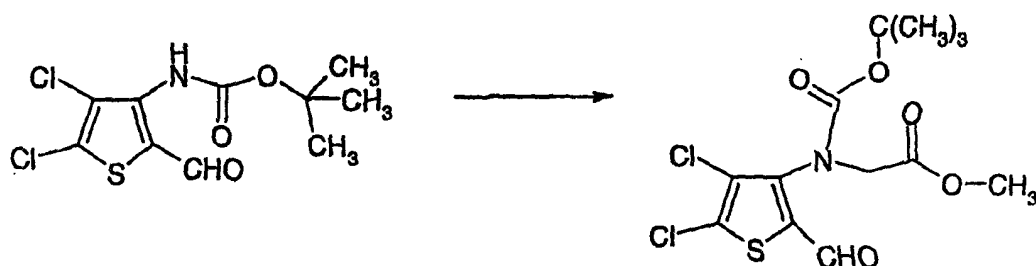
在氩气氛中, 将步骤 3 的产物(445mg)溶于四氢呋喃(THF), 干冰/丙酮浴冷却。滴加正丁基锂(1.6M 的己烷溶液)(2.5ml), 混合物在

此温度下保持 35 分钟, 然后用约 15 分钟升至 -10°C (外部冰浴温度)。滴加二甲基甲酰胺(0.25ml), 温度在 10°C 保持 30 分钟, 然后升至室温。保持在此温度下并搅拌过夜。

加入饱和氯化钠水溶液, 混合物在乙酸乙酯和水之间分配。

- 5 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并蒸干, 获得淡褐色固体。硅胶色谱(梯度洗脱液-异己烷到 CH_2Cl_2), 获得 (4,5-二氯-2-甲酰基-3-噻吩基)氨基甲酸叔丁酯的淡黄色固体。产量 0.31g(63%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 10.01(s, 1H), 6.83(br s, 1H), 1.52(s, 9H); ESP 294.07。

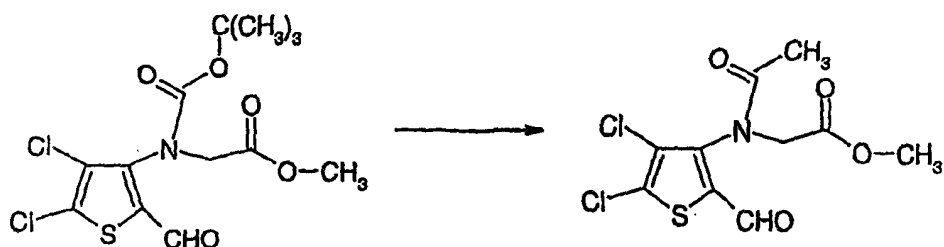
10 步骤 5



- 在氩气氛下, 步骤 4 的产物(300mg)溶于无水 DMF(2ml), 依次加入 KHCO_3 (102mg)和溴代乙酸甲酯(96 μl)。混合物加热至 60°C , 持续 3.5 小时。在室温下搅拌过夜后, 再加入 KHCO_3 (51mg)和溴代乙酸甲酯(48 μl), 混合物在 60°C 再加热 1 小时 30 分钟。

- 然后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并蒸干, 获得澄清橙色油状物。硅胶色谱(梯度洗脱液-异己烷至 CH_2Cl_2 , 然后为 Et_2O), 获得 N-(叔丁氧基羰基)-N-(4,5-二氯-2-甲酰基-3-噻吩基)甘氨酸甲酯的澄清黄色油状物(0.42g)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3)(以 2: 1 的旋转异构体混合物形式存在) 10.13(s, 1H), 4.78(d, 1H), 3.87(d, 1H), 3.72(s, 3H), 1.38(s, 9H)(主要旋转异构体); 10.05(s, 1H), 4.58(d, 1H), 3.87(d, 1H), 3.75(s, 3H), 1.50(s, 9H)(次要旋转异构体)。

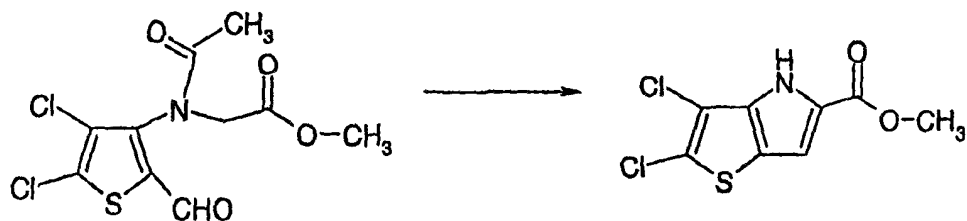
步骤 6



在氩气氛下，步骤 5 的产物(746mg)溶于乙酸(5ml)，加入乙酸酐(0.41ml)。在 120°C 加热 21 小时后，减压蒸干反应混合物，残留物在 CH_2Cl_2 和碳酸氢钠水溶液之间分配。MgSO₄ 干燥有机相，过滤，减压蒸干。

MgSO₄ 干燥有机相，过滤，减压蒸干。硅胶色谱(梯度洗脱液-异己烷至 CH_2Cl_2 ，然后为 Et_2O : CH_2Cl_2 (3: 97))，获得 N-乙酰基-N-(4,5-二氯-2-甲酰基-3-噻吩基)甘氨酸甲酯的澄清黄色油状物(34mg)。¹H NMR(300MHz, CDCl_3) 10.22(s, 1H), 5.00(d, 1H), 3.75(d, 1H), 3.72(s, 3H), 1.99(s, 3H)。

步骤 7



在氩气氛下，将步骤 6 的产物(103mg)与 K₂CO₃(70mg)混和，加入无水 DMF(1ml)。悬浮液快速变为红色。室温下 2 小时后，升温至 60°C，持续 165 分钟。冷却反应混合物至室温，搅拌过夜。

然后产物用步骤 6 中所述方法处理，Na₂SO₄ 干燥有机相。硅胶色谱(梯度洗脱液-异己烷至 CH_2Cl_2 ，然后为 Et_2O)，获得 2,3-二氯-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸甲酯的白色固体(37mg)(45%)。¹H NMR(300 MHz, d^6 -DMSO) 12.86(br s, 1H), 7.20(s, 1H), 3.86(s, 3H); ESP-248.04。

步骤 8

步骤 7 的酯(1.03g)悬浮于甲醇(7.5ml), 加热至 60°C。滴加 LiOH
(346mg, 2 当量)的水溶液, 获得橙色悬浮液。加入完成后, 悬浮液
5 加热至回流, 持续 1 小时, 变为澄清橙色溶液。减压浓缩反应混合
物至接近干燥, 用 2M 盐酸水溶液酸化, 用乙酸乙酯提取(两次)。MgSO₄
干燥乙酸乙酯相, 过滤并减压蒸干。通过与甲苯共沸除去痕量 MeOH,
获得所需 2,3-二氯-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸的黄白色固体
(0.98g, 100%)。¹H NMR(400MHz, d⁶-DMSO) 12.79(br s, 1H), 12.63(br
10 s, 1H), 7.09(s, 1H), 3.86; ESP⁺ 234.21。