



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1914213 B

(45) 授权公告日 2011.05.11

(21) 申请号 200480041445.9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2004.12.02

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 497/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

0328243.1 2003.12.05 GB

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.08.07

CN 1402730 A, 2003.03.12, 说明书第 12 页第 11-16 行, 第 21 页实施例 5, 第 49 页实施例 31, 第 63 页实施例 43、权利要求 1-3.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2004/005072 2004.12.02

WO 02083693 A1, 2002.10.24, 权利要求 1-8.

(87) PCT申请的公布数据

W02005/056563 EN 2005.06.23

审查员 温国永

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 迈克尔·巴特斯 理查德·怀斯戴尔

科林·汤姆森 马修·J·韦尔哈姆

安德鲁·沃茨

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元 赵仁临

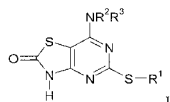
权利要求书 2 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

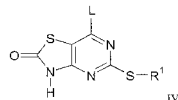
噻唑并嘧啶的制备方法

(57) 摘要

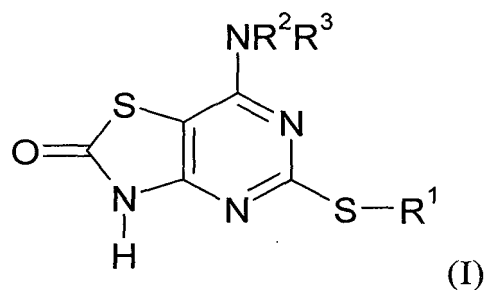
式(I)化合物、其可药用盐或溶剂化物的制备方法;其是从式IV化合物开始制备的;其中L



表示离去基团。



1. 制备式 (I) 化合物或其可药用盐的方法：



其中

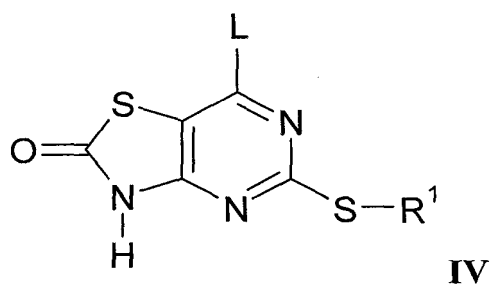
R¹ 表示 C₁-C₈ 烷基, 其被芳基所取代, 其中所述芳基被卤原子所取代;

R² 和 R³ 各自独立地表示氢原子或者 C₁-C₈ 烷基, 其中后者任选被 -OR⁴ 取代;

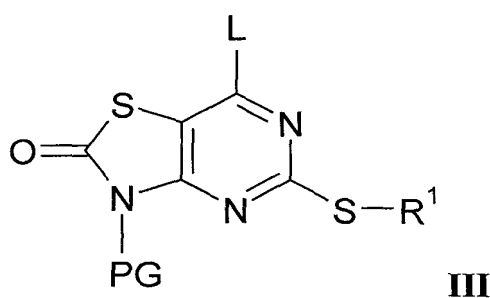
R⁴ 表示氢;

其中该方法包含:

在适当的反应条件下, 使式 IV 化合物与噻唑氮保护基团试剂反应, 形成式 III 化合物,

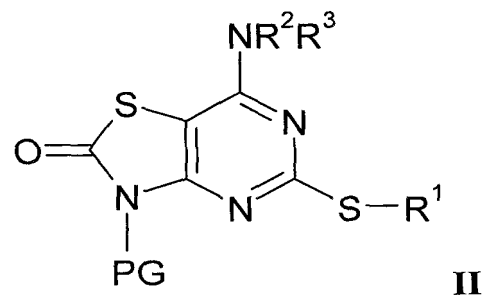


其中 L 是离去基团,



其中 PG 是保护基团;

使式 III 化合物与式 HNR²R³ 所表示的胺反应, 形成式 II 化合物;



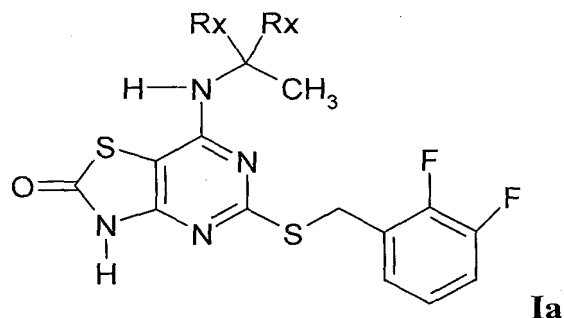
以及, 使式 II 化合物脱保护, 得到式 I 化合物, 并同时或随后转化为其可药用盐。

2. 按照权利要求 1 所述的方法, 其中 R¹ 表示苄基, 其中所述苄基中的苯基部分被卤原

子所取代。

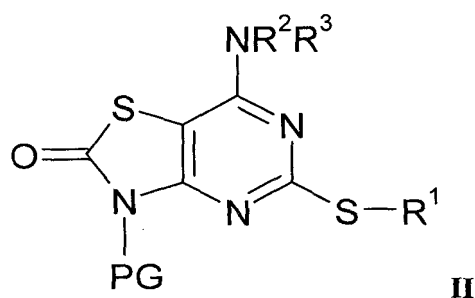
3. 按照权利要求 1 或 2 所述的方法,其中 R^2 或 R^3 中的一个为氢,并且另一个为被羟基所取代的 C_1-C_8 烷基。

4. 按照权利要求 1 所述的方法,其用于制备式 (Ia) 的化合物,



其中每个 R^x 独立地选自氢和羟基甲基,条件是 R^x 不同时为氢。

5. 式 II 所示的化合物或其可药用盐,



其中 PG、 R^2 、 R^3 和 R^1 具有在权利要求 1 中所述的含义。

6. 按照权利要求 1 所述的方法,其中所述化合物或其可药用盐选自:

5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2(3H)-酮;

5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2(3H)-酮,钾盐;

5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基] 氨基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2(3H)-酮,钠盐;以及

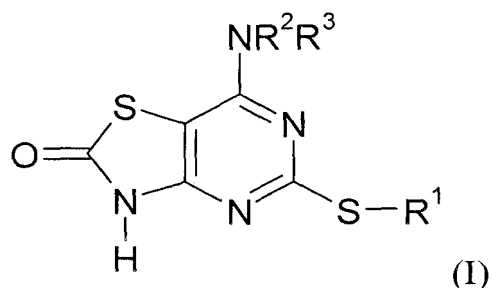
5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基] 氨基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2(3H)-酮,钾盐。

噻唑并嘧啶的制备方法

[0001] 本发明涉及制备噻唑并嘧啶 (thiazolopyrimidine) 化合物的制备方法, 在该方法中使用的中间化合物, 这样制得的噻唑并嘧啶化合物以及其在治疗中的用途。

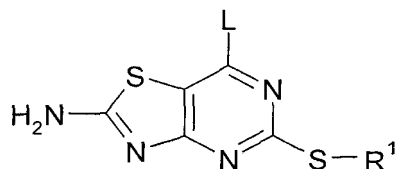
[0002] 在我们已经公开的 PCT 专利申请 WO-01/25242 中, 我们描述了通式 I 的药学活性化合物及其可药用盐和溶剂化物, 以及其制备方法。

[0003]



[0004] 该方法包括用胺 HNR^2R^3 来处理下式化合物,

[0005]

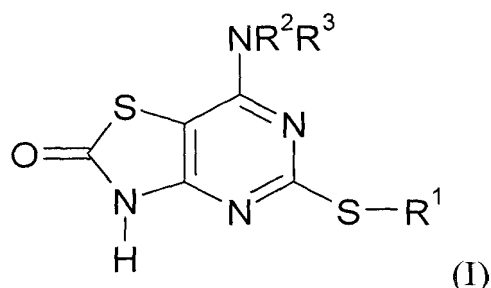


[0006] 其中 L 是离去基团如氯。

[0007] 现在我们涉及了一种制备式 I 化合物的先进方法。该新方法与描述在 WO-01/25242 中的现有技术相比较, 涉及对噻唑氮的保护以及改善了最终产物的收率。通过对于上式化合物的实施例的方法, 我们通过用 NR^2R^3 基团置换氯离去基团并且随后将 2-氨基转化为羰基得到约 40% 的总收率。与此相对应, 当以如下所述的式 IV 化合物为开始制备相同的产物时, 我们得到了约 70% 的总收率, 其中式 IV 中的离去基团 L 是氯。

[0008] 因此本发明的第一个方面在于, 提供制备式 (I) 化合物及其可药用盐或溶剂化物的方法:

[0009]



[0010] 其中, R^1 表示 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 碳环、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基, 每种基团可任选分别被选自卤原子、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{COOR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{COR}^9$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ 、芳基或杂芳基中的一种或多种取代基所取代, 其中所述的芳基或杂芳基可任选地被选自

卤原子、氰基、硝基、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 C_1-C_6 烷基或三氟甲基中的一种或多种取代基所独立地取代；

[0011] R^2 和 R^3 分别独立地表示氢原子或 C_3-C_7 碳环、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中后四种基团可以任选被选自下述的一种或多种取代基所取代：

[0012] (a) 卤原子、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ ；

[0013] (b) 任选包含选自 O、S、 NR^8 中的一个或多个原子的 3-8 员环，其本身任选被 C_1-C_3 - 烷基或卤素所取代；或

[0014] (c) 芳基或杂芳基，其中每一者任选被独立选自卤原子、氰基、硝基、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 C_1-C_6 烷基和三氟甲基中的一种或多种取代基所取代；

[0015] R^4 表示氢、 C_1-C_6 烷基或苯基，其后两者可以任选地被独立选自卤原子、苯基、 $-OR^{11}$ 和 $-NR^{12}R^{13}$ 中的一种或多种取代基所取代。

[0016] R^5 和 R^6 独立地表示氢原子、 C_1-C_6 烷基或苯基，其中后两者可以任选地被独立选自卤原子、苯基、 $-OR^{14}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ 中的一种或多种取代基所取代，

[0017] 或者

[0018] R^5 和 R^6 以及与它们所结合的氮原子一起形成 4~7 员饱和杂环系统，该杂环系统包含另外的选自氧和氮原子中的杂原子，该环系统可以任选地被独立选自苯基、 $-OR^{14}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ 或 C_1-C_6 烷基中的一种或多种取代基所取代，该 C_1-C_6 烷基其本身任选被独立选自卤原子和 $-NR^{15}R^{16}$ 和 $-OR^{17}$ 基团中的一种或多种取代基所取代；

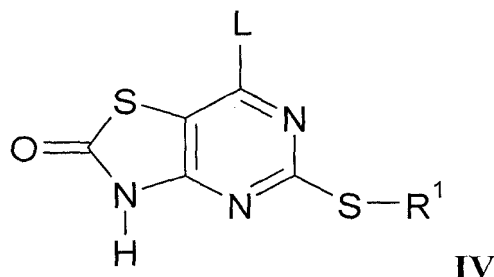
[0019] R^{10} 表示氢原子、 C_1-C_6 - 烷基或苯基，其中后两者可以任选地被独立选自卤原子、苯基、 $-OR^{17}$ 和 $-NR^{15}R^{16}$ 中的一种或多种取代基所取代；以及

[0020] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 中的任一个独立地表示氢原子、 C_1-C_6 烷基或苯基；

[0021] 其中，该方法包含：

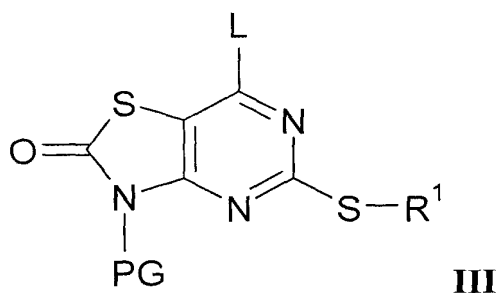
[0022] 在适当的反应条件下，使下式 IV 化合物与噻唑氮保护基团试剂接触，以形成下式 III 化合物，

[0023]



[0024] 其中 L 为离去基团，

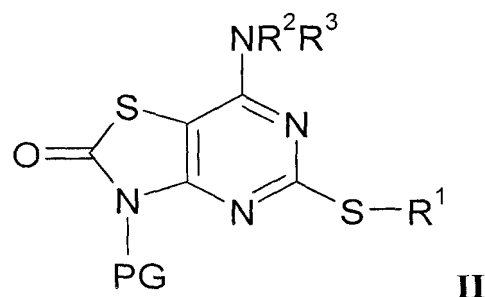
[0025]



[0026] 其中 PG 为保护基团；

[0027] 使式 III 与式 HNR^2R^3 表示的胺反应，以形成下式 II 的化合物；

[0028]



[0029] 以及，使式 II 化合物脱保护以得到下式 I 的化合物，与此同时或之后转化为其可药用盐或溶剂化物。

[0030] 对于化学领域普通技术人员而言，合适的离去基团是显而易见的，其公开在《Advanced Organic Chemistry》，第 4 版，J. March, Wiley-Interscience(1992) 中。这些基团包含卤原子如氯或溴。氯是本发明中优选的离去基团。

[0031] 例如当 R^2 和 / 或 R^3 包含羟基或氨基，可以向式 HNR^2R^3 的胺中使用保护基团。作为非限定的例子，可列举实施例 3(d)，其中具体的二醇是通过引入化合物 (2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基) 胺而被保护。

[0032] 对于化学领域的普通技术人员而言，合适的保护基团是显而易见的。可以理解的是，得到的产物在保护上越稳定，在之后的去除保护基团方面越可能有增加的困难。因此，一些经保护所得到的产物对于经标准实验方法的分离可能不是足够稳定的。功能基团的保护和脱保护被详细描述在《Protective Groups in Organic Synthesis》，第 2 版，T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience(1991)。

[0033] 在适当的水解条件下可以被去除的、用于所述转换以提供式 I 化合物的合适保护基团的例子是 [在方括号中显示了合适的保护基团] 甲氧基甲基 [氯甲基甲基醚]，以及具体地乙氧基甲基 [氯甲基乙基醚或二乙氧基甲烷]，苯甲氧基甲基 [苄基氯甲基醚]，新戊酰氧基甲基 [氯甲基新戊酸酯]，2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基 [2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯化物]，1-(乙氧基)乙基 [乙基乙烯基醚] 和 2-四氢吡喃基 [3,4-二氢-(2H)-吡喃]。上述的每种保护基团及其用途代表了本发明的具体独立方面。在非水条件下通过碱辅助的 2-(苯磺酰)乙基 [苄基乙烯基砜] 保护基团的去除，是实现这些转化的合适方法。

[0034] 催化还原方法对于除去适当的保护基团也是合适的。这中保护基团包含苄基、二苄基甲基、三苄基甲基和苯甲氧基甲基。作为保护基团的烯丙基可以在金属辅助的条件下被去除，以及 4-甲氧基苄基、2,4-二-甲氧基苄基和二(4-甲氧基苄基)甲基可以在氧化

的条件下被去除。酰基、苯甲酰基、吡咯烷基甲基和脲类的保护基团是不能在适当的水解条件下被去除的其它保护基团的例子。代表性的氯甲酸酯试剂不能用于 (yield) 氨基甲酸酯保护基团, 例如发现苄基氯甲酸酯试剂可以用于苄基保护基团。

[0035] 在本说明书的上下文中, 除非特别指出, 烷基或烯基、或者在取代基中的烷基或烯基部分可以是直链的或支链的。芳基包括苯基和萘基。杂芳基基团包括 5 或 6 员的芳环, 该芳环包含一个或多个选自 N、S 和 O 的杂原子。例子包含吡啶、嘧啶、噻唑、噁唑、吡唑、咪唑、呋喃。

[0036] 某些式 (I) 化合物可能具有立体异构体。可以理解的是, 本发明的方法适用于所有式 (I) 化合物的几何异构体和光学异构体以及其混合物, 其包含外消旋化合物。本领域普通技术人员可以选择合适的中间化合物, 来为 $-NR^2R^3$ 和 R^1 引入合适的立体化学 (如果需要)。

[0037] 具体的式 (I) 化合物为这样的化合物, 其中 R^1 表示任选被取代的苄基。更加具体的, R^1 表示苄基或者被一种或多种 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或卤原子取代的苄基。

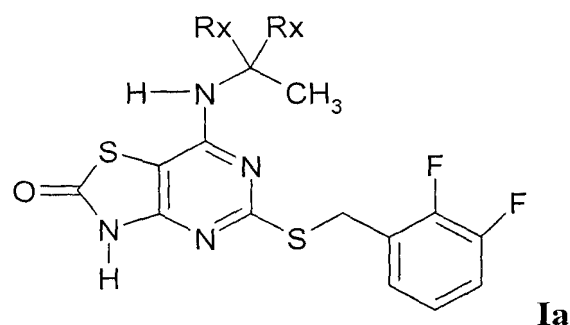
[0038] 当 R^2 和 R^3 表示被一个或多个 3 ~ 8 员环取代的基团时, 其中该 3 ~ 8 员环任选的包含选自 O、S 或 NR^8 中的一个或多个原子, 这种基团的例子包含哌啶、吡咯烷、哌嗪和吗啉。

[0039] 合适地, R^2 或 R^3 中的一个为氢, 并且另一个为 C_1-C_8 烷基, 所述的 C_1-C_8 烷基由羟基以及一个或多个甲基或乙基取代。更加合适地, R^2 或 R^3 中的一个为氢, 并且另一个为 $CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $CH(Et)CH_2OH$ 、 $C(CH_3)_2CH_2OH$ 或 $CH(CH_2OH)_2$ 。当 R^2 或 R^3 中的一个为氢, 并且另一个为 $CH(CH_3)CH_2OH$ 或 $CH(Et)CH_2OH$ 时, 得到的式 (I) 化合物具体为 (R) 异构体的形式。

[0040] 用于本发明方法的式 I 化合物的具体化合物包括这些化合物, 其中 R^1 表示 (2, 3-二氟苄基) 甲基, 并且 R^2 和 R^3 一起表示 C_{1-8} 烷基, 该 C_{1-8} 烷基任选地被独立选自 $-OR^4$ 中的一个或多个的取代基所取代, 其中 R^4 表示氢或 C_{1-6} 烷基。

[0041] 式 I 的进一步具体化合物包括式 Ia 化合物

[0042]



[0043] 其中每个 R^x 独立地选自氢, 任选被羟基、氨基取代的 C_{1-4} 烷基, $-O-C_{1-4}$ 烷基, $-S-C_{1-4}$ 烷基, $-N-C_{1-4}$ 烷基, $-NHSO_2R$ 或者 $-CONR_2$, 并且条件是 R^x 不同时为氢或氨基。

[0044] 本发明的更具体的化合物为, 其中每个 R^x 独立地选自氢和羟基甲基, 其条件是 R^x 不均为氢。

[0045] 本发明还提供了上述化合物的新的盐, 即所述化合物的钾盐, 其中在所述化合物中一个 R^x 为氢并且另一个为羟基甲基 (参考实施例 2), 以及所述化合物的钠盐和钾盐, 其中在所述化合物中两个 R^x 均为羟基甲基 (实施例 3 和 4)。

[0046] 式 II 化合物是新颖的, 并且代表本发明的另一个方面。

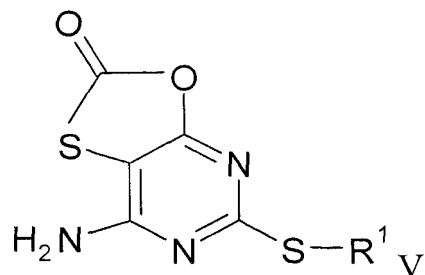
[0047] 通过式 II 化合物的脱保护而制备式 I 化合物是新颖的, 并且代表本发明的另一个方面。

[0048] 式 III 化合物是新颖的, 并且代表本发明的另一个方面。

[0049] 通过式 III 化合物与式 HNR_2R_3 表示的胺反应而制备式 II 化合物是新颖的, 并且代表本发明的另一个方面。

[0050] 式 IV 化合物是新颖的 (除去 7-氯-5-[(2,3-二氟苯基)甲基]硫代]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-(3H)-酮), 并且代表本发明的另一个方面。它们可以方便地通过使式 V 化合物与提供离去基团 L 的试剂反应而进行制备。

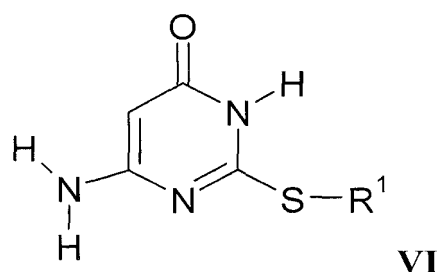
[0051]



[0052] 这样的反应代表了本发明的另一个独立方面。

[0053] 式 V 化合物是新颖的, 并且代表本发明的另一个方面。它们可以方便地通过使式 VI 化合物与卤代羰基硫卤化物 (halocarbonylsulfonylhalide) 反应而制备。

[0054]

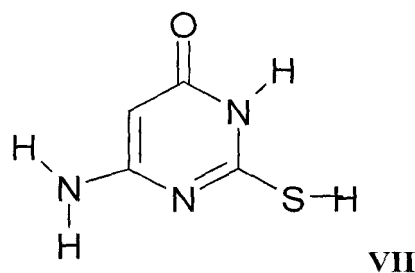


[0055] 合适的卤原子独立地选自氯和溴, 氯是优选的卤原子, 并且氯代羰基硫氯化物是优选的试剂。

[0056] 这样的反应代表了本发明的另一个独立方面。

[0057] 式 VI 化合物是新颖的, 并且代表了本发明的另一个独立方面, 它们可方便地通过使式 VII 化合物与式 L-R^1 化合物反应而制备, 其中 L 为离去基团并且 R^1 为如在此前所定义的。

[0058]



[0059] 这样的反应由于是使式 VII 化合物与化合物 L-R^1 反应, 其中 L 为溴、并且 R^1 为 (2,

3-二氟苯基)甲基,因而是已知的,这公开在我们的 W0-03/24966 中。

[0060] 式 VII 化合物可以方便地以单水合物提供(参见实施例 1(a)),并且是商业上可获得的,例如可以从 Aldrich、Acros 或 Lancaster。

[0061] 本发明的另一个方面在于提供式 I 化合物的制备,其是从式 V 化合物开始、经由式 IV、III、II 的化合物、使用此前展示的方法进行制备的。

[0062] 本发明的另一个方面在于提供式 I 化合物的制备,其是从式 VI 化合物开始、经由式 V、IV、III、II 的化合物、使用此前展示的方法进行制备的。

[0063] 本发明的另一个方面在于提供式 I 化合物的制备,其是从式 VII 化合物开始、经由式 VI、V、IV、III、II 的化合物、使用此前展示的方法进行制备的。

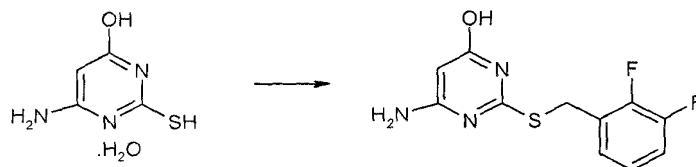
[0064] 现在通过下述实施例来说明本发明,但本发明并不局限于这些实施例:

[0065] 实施例 1

[0066] 5-[[(2,3-二氟苯基)甲基]硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基]氨基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2(3H)-酮

[0067] (a) 6-氨基-2-[[(2,3-二氟苯基)甲基]硫代]-4-嘧啶醇 (pyrimidinol)

[0068]

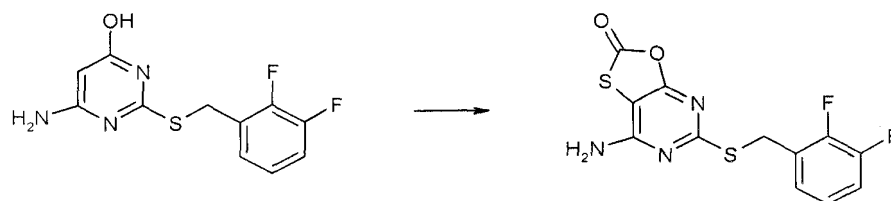


[0069] 向搅拌的 4-氨基-6-羟基-2-巯基嘧啶单水合物 (67.7g) 在水 (920ml) 和四氢呋喃 (300ml) 的混合物中的混悬液中,添加氢氧化钠水溶液 (46-48% w/w; 24ml),之后添加水 (40ml)。将得到的混浊 (hazy) 淡黄色溶液冷却到 20°C,之后历经 25 分钟均匀地加入 2,3-二氟苄基溴化物 (83.0g),以得到白色沉淀。将化合物在室温中搅拌 3.5 小时,收集产物并用水 (68ml) 和四氢呋喃 (24ml) 的混合物洗涤两次,以得到作为白色固体的标题化合物 (101.89g)。

[0070] ^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 11.45 (1H, br. s), 7.44 (1H, t), 7.34 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.58 (2H, br. s), 5.01 (1H, s), 4.39 (2H, s)。

[0071] (b) 7-氨基-5-[[(2,3-二氟苯基)甲基]硫代][1,3]oxathiololo[5,4-d]嘧啶-2-酮

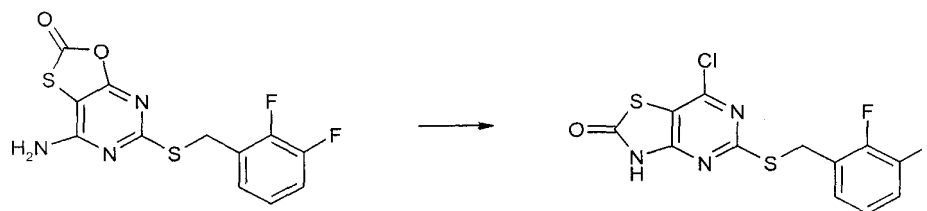
[0072]



[0073] 历经 7 分钟,向 6-氨基-2-[[(2,3-二氟苯基)甲基]硫代]-4-嘧啶醇 (9.58g) 在四氢呋喃 (96ml) 中的混悬液中,加入氯羰基硫氯化物 (chlorocarbonylsulfenylchloride) (4.89g),之后加入四氢呋喃 (2ml)。将反应混合物搅拌 40 分钟,然后通过过滤收集沉淀,用四氢呋喃 (19ml) 洗涤两次,以得到作为淡黄色固体的标题化合物 (11.31g)。

[0074] $^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6) 7.89 (1H, br. s), 7.45 (1H, t), 7.34 (1H, m), 7.16 (1H, m), 5.82 (1H, br. s), 4.39 (2H, s)。

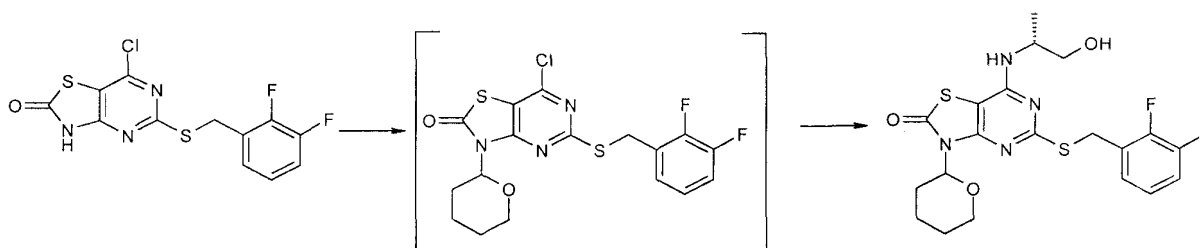
[0075] (c) 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮
[0076]



[0077] 于 50 °C, 向搅拌的 7-氨基-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代] [1,3]oxathio[5,4-d]嘧啶-2-酮 (5.03g) 和苄基三甲基氯化铵 (2.58g) 在乙腈 (25ml) 的混悬液中, 首先加入 N,N-二乙基苯胺 (2.46g), 随之加入乙腈 (5ml), 然后加入磷酸氯 (7.41g), 再加入乙腈 (5ml)。将反应混合物加热至回流, 维持在这一温度 36 小时, 之后冷却至室温, 并于 50 °C 在搅拌下、历经 30 分钟加入水 (25ml) 中。将反应器的额外乙腈 (5ml) 清洗液加入到深棕色 (drown-out) 混合物中, 之后加热至 75 °C, 并且以 < 0.5 °C /min 的速率缓慢地冷却至 25 °C。将得到的混合物在 25 °C 放置 30 分钟, 然后通过过滤收集、用水 (25ml) 洗涤四次, 以得到作为灰白色固体的标题化合物 (3.5g)。

[0078] $^1\text{H NMR}$: δ (DMSO- d_6) 7.45 (1H, t), 7.38 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.50 (2H, s), 3.43 (1H, br. s)。

[0079] (d) 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基]-3-(四氢-2H-吡喃-2-基) 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮
[0080]



[0081] (i) 于 60 °C, 历经 1 小时, 向搅拌的 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮 (5g) 和对甲苯磺酸 (29.4mg) 在甲苯 (40ml) 的混悬液中, 加入 3,4-二氢-2H-吡喃 (1.83g)。将反应混合物于 60 °C 放置 2 小时, 然后以 0.5 °C /min 冷却至室温。向反应混合物中首先加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (20ml), 之后搅拌 1 小时。分离沉积相 (settled phases), 并且用饱和盐水 (20ml) 进一步处理有机溶液。除去盐水相, 并向剩下的有机相中加入甲苯 (2ml), 以得到澄清的 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-3-(四氢-2H-吡喃-2-基) 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮 (44.5ml) 的有机溶液。

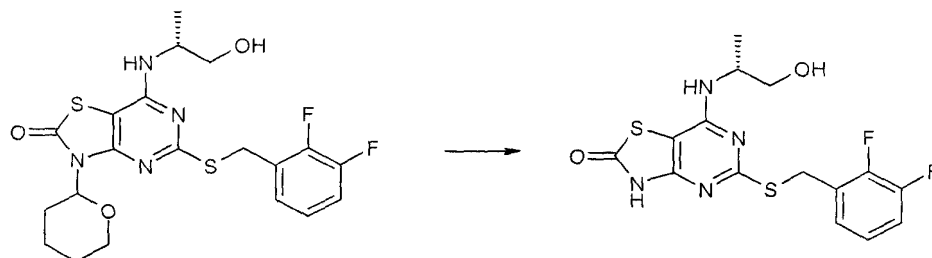
[0082] (ii) 向澄清的有机溶液 (10ml) 这部分中加入四氢呋喃 (5ml)、碳酸钠 (0.70g) 和 (D)-alaninol (0.49g)。将搅拌的反应混合物加热至 60 °C 持续 (for) 1.5 小时, 然后进一步加热至 65 °C 持续 24 小时。于 60 °C 向反应混合物中加入水 (10ml) 并搅拌 1 小时。除去沉积 (settled) 的水相, 并于 60 °C 历经 1 小时向搅拌的反应混合物中加入环己烷 (15ml), 产

物在这期间结晶。将得到的混合物在 60°C 进一步搅拌 2 小时,以 0.25°C /min 冷却至环境温度,然后冷却至 0-5°C。分离结晶的产物,用甲苯 (3ml) 洗涤两次,得到作为灰白色固体的标题化合物 (1.15g)。

[0083] ^1H NMR: δ (DMSO-d₆) 7.50 (1H, br. s), 7.41 (1H, t), 7.33 (1H, m), 7.15 (1H, m), 5.54 (1H, d), 4.76 (1H, br. s), 4.44 (2H, s), 4.22 (1H, br. m), 4.00 (1H, d), 3.56 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.34 (1H, m), 2.71 (1H, m), 1.90 (1H, br. d), 1.62 (2H, br. d), 1.48 (2H, br. m), 1.10 (3H, d)。

[0084] (e) 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮

[0085]



[0086] 于 65 °C, 历经 3 小时, 向搅拌的 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基]-3-(四氢-2H-吡喃-2-基) 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮 (10.0g) 在乙腈 (200ml)、水 (36ml) 和四氢呋喃 (30ml) 中的溶液中, 加入 1M 盐酸 (23.25ml)。产物在添加的过程中结晶。将混合物冷却至 25°C, 并通过过滤收集产物, 先用水 (30ml) 后用乙腈 (30ml) 洗涤, 以得到作为灰白色固体的标题化合物 (7.79g)。

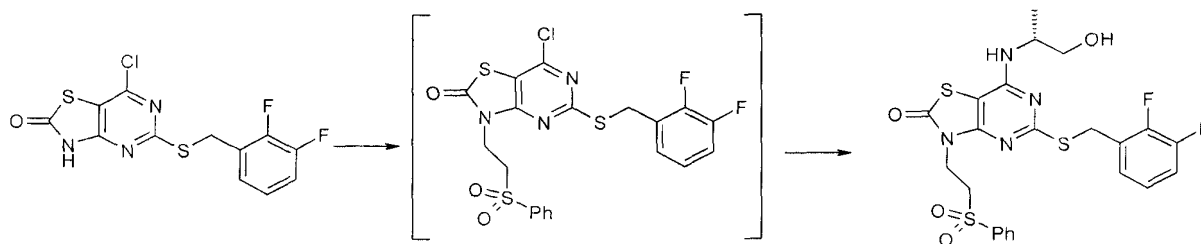
[0087] ^1H NMR: δ (DMSO-d₆) 12.41 (1H, br. s), 7.35 (3H, m), 7.15 (1H, m), 4.73 (1H, m), 4.40 (2H, m), 4.21 (1H, br. m), 3.44 (1H, m), 3.37 (1H, m), 1.09 (3H, d)。

[0088] 实施例 2

[0089] 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2(3H)-酮, 钾盐

[0090] (a) 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基]-3-[2-(苯磺酰) 乙基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮

[0091]



[0092] 于室温中, 向搅拌的 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮 (31.62g) 在丁腈 (150ml) 的混悬液中, 加入二异丙基乙基胺 (16ml, 1.0eq), 形成溶液, 其中 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮是按照上述实施例 1(c) 制备的。进行丁腈 (10ml) 缝洗涤 (linewash)。在单独的烧瓶中将

苯基乙烯基砒 (20g, 1.3eq) 溶解在丁腈 (80ml) 中, 并将该溶液添加到反应器中, 之后用丁腈 (70ml) 进行缝洗涤。将有机溶液加热至内部温度为 100℃。18 小时后, HPLC 显示几乎完全消耗了起始物质 (残存 3.36% 的 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮)*。此时, 在 50℃ 向混合物中加入另外的二异丙基乙基胺 (16ml, 1.0eq), 随后进行丁腈 (5ml) 的少量缝洗涤 (smallline wash)。加入 D-alaninol (9.25mLs, 1.3eq), 随后进行丁腈 (5ml) 的缝洗涤。6.5 小时后, HPLC 显示几乎完全转化为反应的中间产物 (残存 2.52% 的 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-3-[2-(苯磺酰) 乙基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮)。使反应历经 6.5 小时从 100℃ 冷却到 50℃, 并且于 50℃ 在氮气中放置 64 小时。为了得到均匀的样品, 将反应再次加热到 100℃ (通过 HPLC 显示有 1.19% 的 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-3-[2-(苯磺酰) 乙基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮存在)。在 1 小时中将反应从 100℃ 冷却到 50℃, 并添加水 (200mLs)。观察到了沉淀。历经 2 小时将混合物从 50℃ 冷却到 20℃。在 20℃ 放置沉淀 1 小时, 并通过过滤收集。滤饼用 1:1 水/丁腈 (70ml) 洗涤两次, 然后用丁腈 (35ml) 洗涤。该固体在过滤器上干燥 30 分钟, 收集并于 50℃ 在真空干燥箱中干燥过夜。得到淡黄色固体 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基]-3-[2-(苯磺酰) 乙基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮, 收率为 88% (44.33g, HPLC 面积 = 98.75%)。

[0093] $^1\text{H NMR}$: δ (DMSO-d₆) 1.09 (d, 3H), 1.25 (m, 1H), 3.37 (dquin, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.82 (d, 2H)。

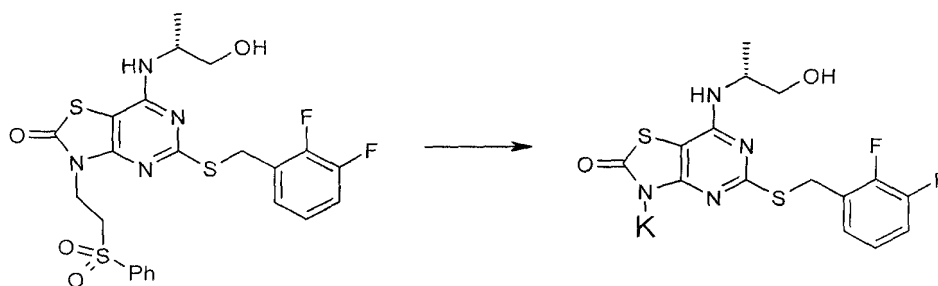
[0094] (b) 分离中间产物 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-3-[2-(苯磺酰) 乙基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮

[0095] 除了在 (a) 中 * 处于 50℃ 混合物中添加水, 可以通过按照在 (a) 中所示的方法进行中间产物的分离。然后将混合物冷却至室温以得到可通过过滤分离的沉淀。

[0096] $^1\text{H NMR}$: δ (DMSO-d₆) 3.86 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.83 (d, 2H)。

[0097] (c) 制备 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮, 钾盐

[0098]



[0099] 于室温中, 在氮气下, 向搅拌的 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基]-3-[2-(苯磺酰) 乙基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮 (2.0g, 1.0eq) 在丙-2-醇 (25.5ml) 的混悬液中, 加入叔丁醇钾 (0.449, 1.05eq), 其中 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基]-3-[2-(苯磺酰) 乙基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮是按照上述实施例 2(a)

制备的。将得到的混悬液加热至内部温度为 75-78°C (回流)。于该温度,1.5 小时后,加入水 (4.5ml),使该反应变成溶液。在用于 HPLC 分析的取样之前,将反应再次加热至 75-78°C。样品显示计划完全消耗了起始物质 (残存 0.36% 的 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基]-3-[2-(苯磺酰) 乙基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮)。使反应冷却,在 50°C 得到 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基] 氨基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮的钾盐 (2mgs),然后冷却至室温。在室温中放置沉淀 1 小时后过滤。滤饼用丙-2-醇 (3×4ml) 洗涤。收集白色固体,于 50°C 在真空干燥箱中干燥过夜。这方法得到了收率为 63% (0.96g)、具有高纯度 (通过 HPLC 面积为 99.65%) 的白色固体。

[0100] ^1H NMR: δ (DMSO-d₆) 1.06 (d, 3H), 3.26-3.43 (m, 2H), 4.09 (quin, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.65 (bs, 1H), 5.59 (d, 1H), 7.12 (q, 1H), 7.28 (q, 1H), 7.37 (t, 1H)。

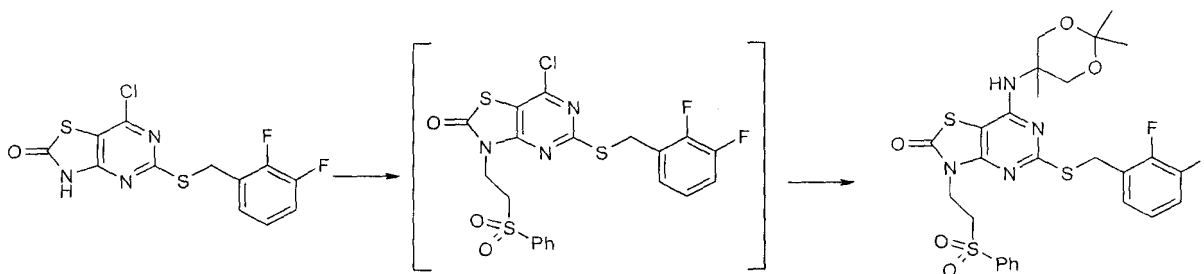
[0101] 另外,实施例 1(e) 的化合物可以与氢氧化钾反应,以得到标题化合物。

[0102] 实施例 3

[0103] 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基] 氨基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2(3H)-酮,钠盐

[0104] (a) 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-3-[2-(苯磺酰) 乙基]-7-[(2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基) 氨基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2(3H)-酮

[0105]



[0106] 于室温中,在氮气下,向搅拌的 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮 (1.0g, 1.0eq) 在丁腈 (15ml) 的混悬液中,加入二异丙基乙基胺 (0.5ml, 1.0eq),形成溶液,其中 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮是按照实施例 1 步骤 (a) ~ (c) 中所示制备的。向反应器中加入苯基乙烯基砒 (0.63g, 1.3eq)。将有机溶液加热至内部温度为 100°C。18 小时后,HPLC 显示几乎完全消耗了起始物质 (残存 0.93% 的 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮)。这时,于 50°C 向混合物中进一步加入二异丙基乙基胺 (0.5ml, 1.0eq),随后加入 (2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基) 胺 (0.63g, 1.5eq)。(2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基) 胺公开在 J. Nat. Prod, 1999, 62, 963-968 中。

[0107] 在 100°C 搅拌过夜后,HPLC 显示没有完全消耗反应的中间产物 (残存 32.56% 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-3-[2-(苯磺酰) 乙基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮)。加入另一部分的 (2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基) 胺 (0.21g, 0.5eq)。在 100°C 反应又进行了 4 天,这时 HPLC 显示有 < 10% 的中间产物 (残存 7.80% 的 7-氯-5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-3-[2-(苯磺酰) 乙基] 噻唑并 [4,5-d] 嘧啶-2-(3H)-酮,和 13.42% 的 5-[[(2,3-二氟苯基) 甲基] 硫代]-7-[[2-羟基-1-(羟基

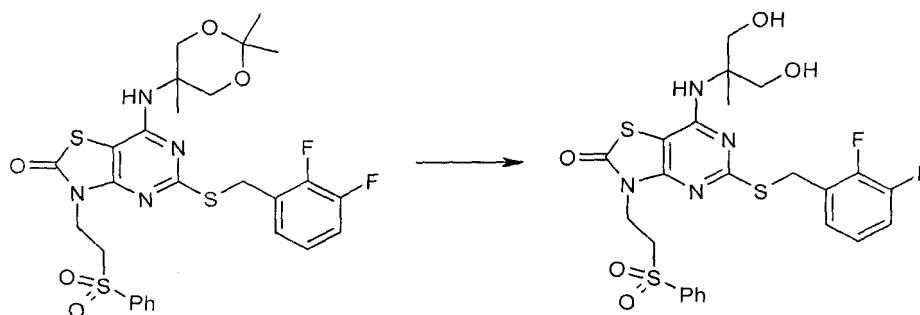
甲基)-[-甲基乙基]氨基]-3-[2-(苯磺酰)乙基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2(3H)-酮,其中在缩酮基(acetonide)的位置被分开)。使反应从 100°C 冷却到 50°C。同时在 50°C 添加水(10ml)。没有观察到沉淀。分层,用水(10ml)清洗有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发至干,得到有机油状物。

[0108] 通过在二氧化硅上用 20~30% 乙酸乙酯/己烷洗脱的色谱法进行纯化,以得到白色固体。

[0109] 1H NMR: δ (DMSO- d_6) 1.27 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 3.67 (d, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.14 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.81 (d, 2H)。

[0110] (b)5-[[2,3-二氟苯基]甲基]硫代]-7-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基]氨基]-3-[2-(苯磺酰)乙基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2(3H)-酮

[0111]



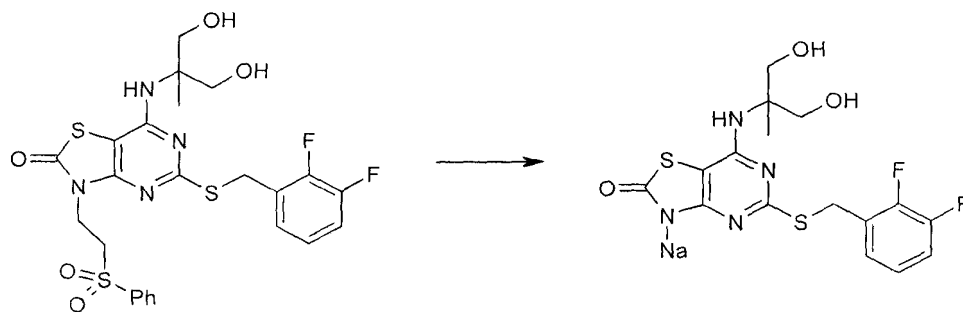
[0112] 在氮气下,将 5-[[2,3-二氟苯基]甲基]硫代]-3-[2-(苯磺酰)乙基]-7-[[2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基]氨基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2(3H)-酮(0.19g)与 THF(2ml)以及 1M HCl(2ml)一起搅拌。在室温中搅拌 1 小时后,HPLC 显示脱保护已经完成(残存 0.48% 的起始物质)。

[0113] 将混合物加入到乙酸异丙酯(5ml)和水(2ml)中。除去下面的水层,并用另外两部分的乙酸异丙酯(2×7.5 ml)清洗。将组合的有机层用水(2×10 ml)洗两次,用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并蒸发,得到白色固体,收率为 88% (0.156g)。

[0114] 1H NMR: δ (DMSO- d_6) 1.25 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.80 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.68 (t, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.84 (d, 2H)。

[0115] (c)5-[[2,3-二氟苯基]甲基]硫代]-7-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基]氨基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2(3H)-酮,钠盐

[0116]



[0117] 向 5-[[[(2,3-二氟苯基)甲基]硫代]-7-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基]氨基]-3-[2-(苯磺酰)乙基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2(3H)-酮 (0.15g, 1.0eq) 中加入叔丁醇钾 (0.028g, 1.1eq)。用氮净化 (purge) 这两种固体。在室温下加入丙-2-醇 (2ml) 以得到混悬液。使反应在加热下进行以得到黄色溶液。在回流下进行 1 小时后, 取样用于 HPLC 分析, 该分析显示反应已经完成 (仅残存 1.39% 的起始物质)。使反应冷却至室温后, 观察到了沉淀。过滤产物并用丙-2-醇 (~1ml) 清洗。于 40°C 在真空干燥箱中干燥收集的白色固体, 收率为 81% (0.091g)。

[0118] ^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 1.22 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 5.05 (t, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.36 (t, 2H)。

[0119] 实施例 4

[0120] 5-[[[(2,3-二氟苯基)甲基]硫代]-7-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基]氨基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2(3H)-酮, 钾盐

[0121] 向 5-[[[(2,3-二氟苯基)甲基]硫代]-7-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基]氨基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2(3H)-酮 (0.881g, 2.13mmol) 在甲醇 (20ml) 中的溶液中加入 KOMe (0.165g, 2.34mmol, 1.1eq), 然后加热混合物至回流。然后加入甲醇 (10ml) 得到溶液。使该溶液冷却, 在旋转式蒸发器上除去溶剂, 并且在真空中干燥得到的固体。从而得到标题化合物 (0.828g, 86%)。

[0122] ^1H NMR: δ (DMSO- d_6) 1.25 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.8-5.2 (2H, broad s), 5.06 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.38 (2H, m)

[0123] 另外, 实施例 3(c) 的化合物可以与叔丁醇钾反应, 得到标题化合物。