

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D473/40

C07D473/32 C07D473/18

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99804402.4

[43] 公开日 2001年5月9日

[11] 公开号 CN 1294591A

[22] 申请日 1999.3.30 [21] 申请号 99804402.4

[30] 优先权

[32] 1998.4.2 [33] GB [31] 9807116.0

[86] 国际申请 PCT/EP99/02309 1999.3.30

[87] 国际公布 WO99/51604 英 1999.10.14

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.25

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡

[72] 发明人 G·R·格恩

A·C·沙雷

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 谭明胜

权利要求书 4 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 嘌呤衍生物的制备方法

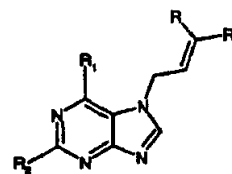
[57] 摘要

本发明提供了一种重排通式为(I)的化合物生成通式为(II)的化合物的方法:

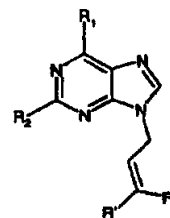
通式(I)中R,R'分别选自氢和C₁₋₁₂烷基;R₁和R₂分别选自氢,羟基,卤素,碳酸C₁₋₁₂烷基酯或芳基酯,氨基,单-或双-C₁₋₁₂烷基氨基,C₁₋₁₂烷基或芳基酰氨基,C₁₋₁₂烷基或芳基羰基,C₁₋₁₂烷基或芳基羧基,C₁₋₁₂烷基或芳基氨基甲酰基,C₁₋₁₂烷基,C₂₋₁₂链烯基,C₂₋₁₂炔基,芳基,杂芳基,C₁₋₁₂烷氧基,芳氧基,叠氨基,C₁₋₁₂烷基或芳基硫基,C₁₋₁₂烷基或芳基磺酰基,C₁₋₁₂烷基或芳基甲硅烷基,C₁₋₁₂烷基或芳基磷酰基,磷酸酯基;

通式(II)中,R,R'、R₁和R₂的定义同通式(I)中的定义;该方法包括用钨(0)催化剂和(二苯基膦基)nC₁₋₆烷烃(其中n是1-6的整数)来处理通式(I)化合物。

本发明也提供了用本重排反应制备喷西洛维和法西洛维(famciclovir)的方法。



(I)



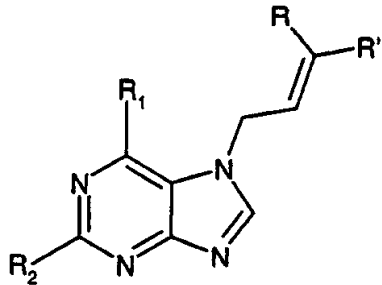
(II)

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

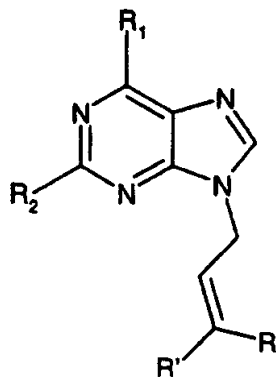
权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 化合物重排生成通式 (II) 化合物的方法,



(I)

5



(II)

- 通式 (I) 中 R 和 R' 分别选自氢和 C₁₋₁₂ 烷基; 并且 R₁ 和 R₂ 分别选自氢, 羟基, 卤素, 碳酸 C₁₋₁₂ 烷基或芳基酯, 氨基, 单或双 C₁₋₁₂ 烷基氨基, C₁₋₁₂ 烷基或芳香酰氨基, C₁₋₁₂ 烷基或芳香羧基, C₁₋₁₂ 烷基或芳香羧基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基氨基甲酰基, C₁₋₁₂ 烷基, C₂₋₁₂ 链烯基, C₂₋₁₂ 炔基, 芳基, 杂芳基, C₁₋₁₂ 烷氧基, 芳氧基, 叠氨基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基硫基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基磺酰基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基甲硅烷基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基磷酰基, 磷酸酯基。
- 10 通式 (II) 中, R, R', R₁ 和 R₂ 的定义同式 (I) 中的定义, 该方法包括用钪 (0) 催化剂和 (二苯基膦基)_nC₁₋₆ 烷烃 (其中 n 是 1-6 的整数) 来处理化合物 (I)。

2. 根据权利要求 1 中要求的方法, 其中催化剂是二亚苄基钪 (0)

催化剂。

3. 根据权利要求 1 或 2 中要求的方法，其中（二苯基膦） n C₁₋₆烷烃是双（二苯基膦）C₁₋₆烷烃。

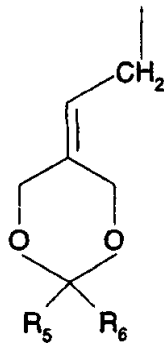
4. 根据前面权利要求中任何一个要求的方法，其中重排反应在约 40~120℃ 的范围内进行。

5. 根据前面权利要求中任何一个要求的方法，其中重排是在惰性气氛下惰性溶剂中进行。

6. 根据前面权利要求中任何一个要求的方法，其中 R₁ 是氯和 R₂ 是氨基。

7. 据前面权利要求中任何一个要求的方法，其中 R 和 R' 分别是 CH₂OR₃ 和 CH₂OR₄，其中 R₃ 和 R₄ 分别选自 C₁₋₁₂ 烷基，芳基，C₁₋₁₂ 烷基芳基，C₁₋₁₂ 烷基甲硅烷，芳基甲硅烷和 C₁₋₁₂ 烷基芳基甲硅烷，或者 R₃ 和 R₄ 合在一起形成环状缩醛或缩酮。

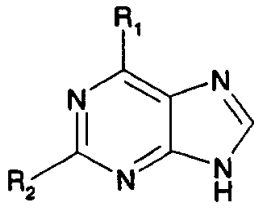
8. 根据权利要求 7 中要求的方法，其中 R₃ 和 R₄ 连在一起形成通式 (IV) 表示的六元环状缩醛或缩酮：



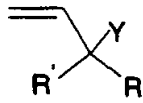
(IV)

其中 R₅ 和 R₆ 分别从氢，C₁₋₁₂ 烷基和芳基中选择。

9. 根据前面权利要求中任何一个要求的方法，其中，通式 (I) 表示的化合物由通式 (V) 表示的化合物和通式 (VI) 表示的化合物在钨 (0) 催化剂和（二苯基膦） n C₁₋₆ 烷烃存在下反应就地制备：

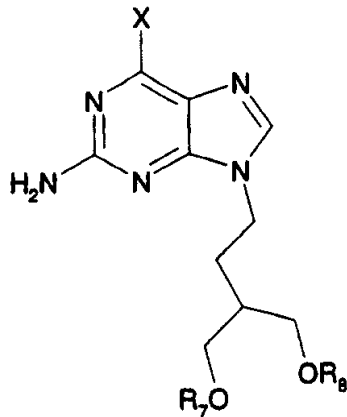


(V)



(VI)

- 5 (V) 中 R_1 和 R_2 按权利要求 1 中定义的，
 (VI) 中 Y 是离去基团，并且 R 和 R' 按权利要求 1 中定义的。
 10. 通式 (IX) 表示的化合物的制备方法



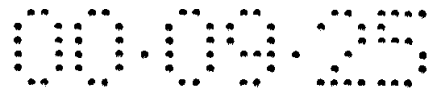
(IX)

- 10 其中 X 是氢或羟基， R_7 和 R_8 分别选自氢和 R_9CO (R_9 是苯基)， C_{1-12} 烷基或磷酸基；该方法包括根据前面要求中任何一个方法，重排通式为 (I) 的化合物（其中 R_1 和 R_2 的定义如权利要求 1 中的定义，R 和 R' 分别是 CH_2OR_3 和 CH_2OR_4 ）生成通式为 (II) 的化合物；氢化通式为 (II) 的化合物；转化 $-OR_3$ 和 $-OR_4$ 形成两个羟基；并且如果必要继续反应：
 15 (i) 转化得到的 4-羟基-3-羟基甲基丁基中一个或两个羟基形成

其中 R_7 和 R_8 代表 R_9CO 的化合物；和/或

(ii) 转化 R_1 成 X 和 R_2 成 NH_2 。

11. 权利要求 10 的方法，其中通式 (IX) 的化合物是 9-(4-乙
酸基-3-乙酸基甲基丁-1-基)-2-氨基嘌呤 (法西洛维) 或 9-(4-羟
5 基-3-羟基甲基丁-1-基) 胍 (喷西洛维)。



说明书

嘌呤衍生物的制备方法

本发明涉及制备 N-9 烷基化嘌呤衍生物的新方法。本发明特别涉及 N-7 烷基化的嘌呤衍生物重排成 N-9 烷基化嘌呤衍生物的重排反应。

“核苷和核苷酸”，15(5)，981-994(1996)和 WO 95/28402 公开了抗病毒试剂 9-(4-乙羧基-3-乙羧基甲基丁-1-基)-2-氨基嘌呤 (famciclovir) 和 9-(4-羟基-3-羟基甲基丁-1-基) 胍 (penciclovir) 的制备方法。据本方法，即溴三酯路线，2-氨基-6-氯嘌呤和 3-溴丙烷-1,1,1-三羧酸三乙酯在碱存在下反应形成 2-[2-(2-氨基-6-氯嘌呤-9-基)乙基]-2-乙酯基丙二酸二乙酯。从该烷基化反应中分离出的粗品接着在甲醇中和甲醇钠反应形成 2-[2-(2-氨基-6-氯嘌呤-9-基)乙基]丙二酸二甲酯。产品经结晶纯化，然后连续以硼氢化钠还原并且氧乙酰基化得到 9-(4-乙羧基-3-乙羧基甲基丁基)-2-氨基-6-氯嘌呤。通过置于载体上的钨催化剂氢化，法西洛维 (famciclovir) 直接由后面这个化合物制备。喷西洛维 (penciclovir) 从该化合物通过乙酸基的酸性水解来制备。

对法西洛维和喷西洛维而言本路线的缺点是和溴三酯试剂的初始烷基化反应得到 N-9 和 N-7 异构体的混合物。2-氨基-6-氯嘌呤是相当贵的起始原料，并且由无用的 N-7 异构体产生的废物是不希望的。

EP-A-0352953 公开了由溴三酯路线制备嘌呤衍生物的方法，其中通过转化 2-氨基-6-氯嘌呤成类似的 6-碘，6-苄硫或 6-(苯甲酰甲基甲基)硫化合物，产物 N-9 与 N-7 的比率得以提高。

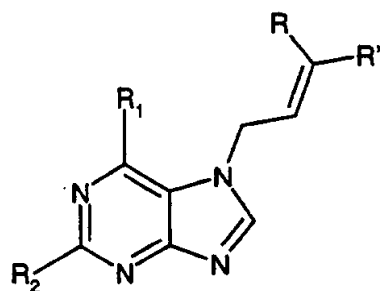
虽然在制备法西洛维的溴三酯方法中，EP-A-0352953 的方法有所改进，但其缺点是 N-7 异构体的量仍很可观。而且需要将 6-氯取代基转化成 6-碘，6-苄硫或 6-(苯甲酰甲基甲基)硫的额外步骤。

共同未决申请 GB 9807114.5 公开了一种制备嘌呤衍生物的方法，其包括在钨(0)催化剂和合适的配合体存在下，2-氨基-6-氯嘌呤同烯丙基衍生物反应。此反应影响嘌呤的 N-烷基化，该反应以合理的区域选择性进行，有利于 N-9 异构体，然而，仍然需要优化烷基化

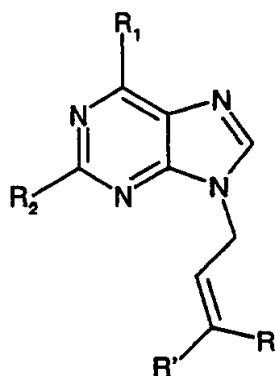
的选择性使 N-9 异构体比 N-7 更有利。

我们现在已发现了大大提高这种选择性的实验条件。特别是我们发现了使 N-7 烷基化的嘌呤衍生物转化成 N-9 烷基化类似物的重排方法。

5 因此，本发明提供了一种重排化合物 (I) 形成化合物 (II) 的方法：



(I)



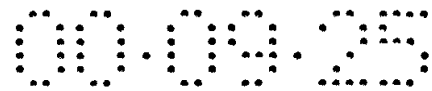
(II)

10

通式 (I) 中 R, R' 分别选自氢和 C₁₋₁₂ 烷基; R₁ 和 R₂ 分别选自氢, 羟基, 卤素, 碳酸 C₁₋₁₂ 烷基或芳基酯, 氨基, 单-或双-C₁₋₁₂ 烷基氨基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基酰氨基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基羧基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基羧基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基氨基甲酰基, C₁₋₁₂ 烷基, C₂₋₁₂ 链烯基, C₂₋₁₂ 炔基, 芳基, 杂芳基, C₁₋₁₂ 烷氧基, 芳氧基, 叠氨基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基硫基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基磺酰基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基甲硅烷基, C₁₋₁₂ 烷基或芳基磷酰基和磷酸酯基;

15

通式 (II) 中 R, R', R₁ 和 R₂ 的定义同通式 (I) 中的定义, 该



方法包括用钇(0)催化剂和(二苯基膦)_nC₁₋₆烷烃(其中n是1-6的整数)来处理通式(I)化合物。

5 R, R', R₁和R₂任何一个,当不是氢时,可以是被一个或多个分别选自羟基,卤素,碳酸C₁₋₁₂烷基或芳基酯,氨基,单-或双-C₁₋₁₂烷基氨基, C₁₋₁₂烷基或芳基酰氨基, C₁₋₁₂烷基或芳基羰基, C₁₋₁₂烷基或芳基羧基, C₁₋₁₂烷基或芳基氨基甲酰基, C₁₋₁₂烷基, C₁₋₁₂链烯基, C₁₋₁₂炔基,芳基,杂芳基, C₁₋₁₂烷氧基,芳氧基,叠氨基, C₁₋₁₂烷基或芳基硫基, C₁₋₁₂烷基或芳基磺酰基, C₁₋₁₂烷基或芳基甲硅烷基, C₁₋₁₂烷基或芳基磷酰基和磷酸酯基取代或未取代的基团。

10 钇(0)催化剂可以是二亚苄基钇(0)催化剂。在本发明的一个优选方案中,催化剂是三(二亚苄基)二钇(0)催化剂,例如三(二亚苄基)二钇(0)氯化物。

钇(0)催化剂可以从钇(II)源如乙酸钇就地形成,或作为另一种钇(0)形式加入到反应中,如四(三苯基膦)钇(0)。

15 (二苯基膦)_nC₁₋₆烷烃配体优选是双(二苯基膦)C₁₋₆烷烃如1,2-双(二苯基膦)乙烷或1,3-双(二苯基膦)丙烷。

本发明的重排反应可以在约40~120℃的温度范围,优选大约60~120℃,典型的是约80℃进行。反应在1~24小时内完成,优选1~12小时,典型的是4小时。

20 本发明的重排反应可以在惰性溶剂中进行。惰性溶剂可以选自二甲基甲酰胺(DMF),二乙基甲酰胺,二甲基乙酰胺和二甲基甲酰胺水溶液。DMF较好。

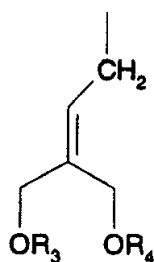
反应可以在惰性气氛下进行。可以使用任何合适的惰性气体,优选氢气,尤其是反应在惰性气体流中进行。

25 R₁卤素较好,典型的是氯。

R₂氨基较好,氨基可以通过传统的保护基团如苄基,乙酰基或席夫碱来保护。

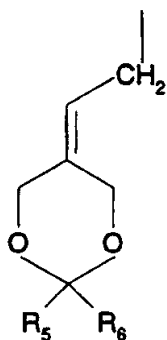
30 R和R'优选分别为CH₂OR₃和CH₂OR₄,其中R₃和R₄分别选自C₁₋₁₂烷基,芳基, C₁₋₁₂烷基芳基, C₁₋₁₂烷基甲硅烷基,芳基甲硅烷基和C₁₋₁₂烷基芳基甲硅烷基,或R₃和R₄合在一起形成环缩醛或缩酮。

这样,通式(I)的N-7上的侧链较好的为式(III)表示的4-烷氧基-3-烷氧基甲基丁-2-烯基:



(III)

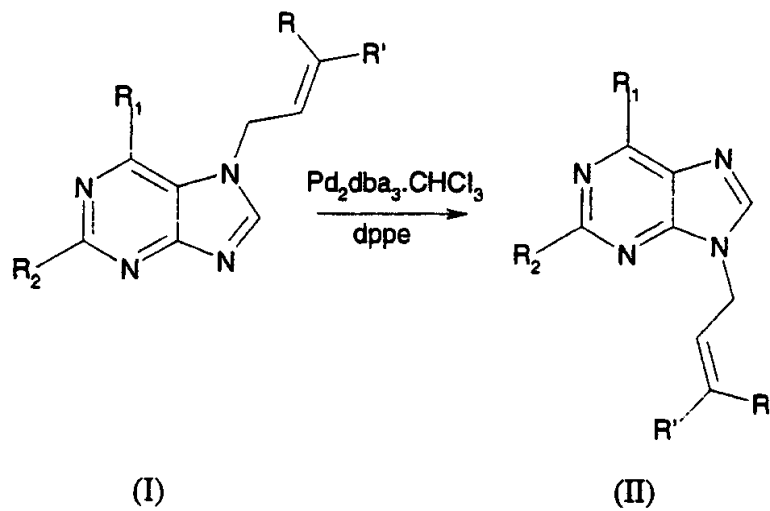
R_3 和 R_4 分别选自苄基和 C_{1-12} 烷基二苯基甲硅烷基, 例如叔丁基二苯基甲硅烷基, 然而优选 R_3 和 R_4 连在一起形成通式 (IV) 表示的六元环缩醛或缩酮:



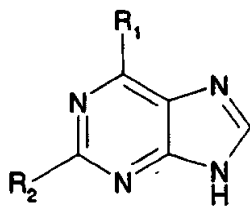
(IV)

其中 R_5 和 R_6 分别选自氢, C_{1-12} 烷基和芳基。较好的是 R_5 和 R_6 都是 C_{1-12} 烷基, 更好的是 R_5 和 R_6 都是甲基。

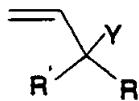
10 这样在本发明的一个实施方案中通式 (I) 表示的化合物重排成通式 (II) 的化合物, 按如下进行:



通式 (I) 的化合物可以这样加入反应混合物。另外，通式 (I) 的化合物可以由通式 (V) 的化合物同通式 (VI) 的化合物在二钯 (0) 5 催化剂和 (二苯基膦)_n C₁₋₆ 烷烃存在下反应就地生成。



(V)



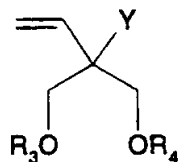
(VI)

10 通式 (V) 中 R₁ 和 R₂ 的定义如通式 (I)，

通式 (VI) 中 Y 是离去基团，R 和 R' 的定义如通式 (I)。

比较好的是，通式 (V) 的化合物和通式 (VI) 的化合物在碱存在下反应。碱可以选自碳酸铯，碳酸钠，碳酸钾，碳酸锂，氟化锂，氯化锂，氯化钠，氯化钾，三乙胺，二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-15 烯和 1,1,3,3-四甲基胍。然而较好的是碳酸铯。

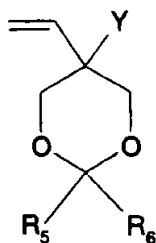
通式为 (VI) 的各种化合物是新的, 这样根据本发明的另一方面提供通式为 (VI) 的化合物:



(VI)

5 其中 Y 是离去基团, R_3 和 R_4 合起来形成环缩醛或缩酮。

通式 (VI) 比较好的一组化合物是通式 (VII) 表述的化合物:



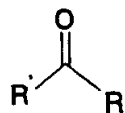
(VII)

10 其中 Y 是离去基团并且 R_5 和 R_6 分别选自氢, C_{1-12} 烷基和芳基。较好的是 R_5 和 R_6 都是 C_{1-12} 烷基, 更好的是 R_5 和 R_6 都是甲基。

可提及到的通式为 (VI) 的一个特别化合物是 2, 2-二甲基-5-乙烯基-1, 3-二氧杂-5-碳酸甲酯。

通式 (VI) 表示的化合物可以由通式为 (VIII) 的化合物与乙烯基负碳离子反应, 然后把得到的醇盐转化成离去基团 Y,

15



(VIII)

(VIII) 中 R 和 R' 按通式 (I) 中的定义。

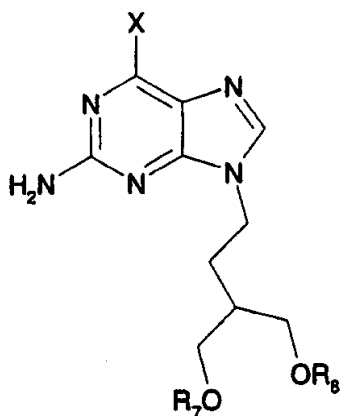
乙烯基碳负离子可以是格氏试剂如溴化乙烯基镁。

乙烯基碳负离子对通式 (VIII) 化合物的亲核加成可以在惰性溶

剂比如四氢呋喃中温度低于约 -60°C ，尤其是约 -78°C 时进行。

离去基团可以选自碳酸 C_{1-6} 烷基或芳基酯比如碳酸甲酯或碳酸苯酯； C_{1-6} 羧基比如乙酸根或三氟乙酸根；或磷酸 C_{1-6} 烷基酯比如磷酸二乙酯。但是碳酸 C_{1-6} 烷基酯比较好，因为当与通式(V)的化合物反应时，产生挥发性的副产物。如果需要的话，可以通过例如以氯甲酸 C_{1-6} 烷基酯比如氯甲酸甲酯迅速停止通式(VIII)化合物和乙烯基碳负离子间的反应来导入离去基团。通过乙烯基碳负离子和通式为(VIII)的化合物反应形成的5-乙烯基-5-羟基中间体可以在离去基团Y引入前分离。通式(VI)的化合物可以由已知的方法分离和纯化。另外，化合物(VI)也可以不经纯化而以粗油态使用。

本发明的另一方面提供了制备通式为(IX)的化合物的方法：



(IX)

其中X是氢或羟基；并且 R_7 和 R_8 分别从氢和 R_9CO (R_9 是苯)， C_{1-12} 烷基或磷酰基中选择。该方法包括根据上面定义的本发明的方法通式(I)的化合物[其中 R_1 和 R_2 如通式(I)中定义的，R和 R' 如通式(III)中定义的分别是 CH_2OR_3 和 CH_2OR_4]重排生成通式为(II)的化合物；氢化通式(II)的化合物；转化 $-\text{OR}_3$ 和 $-\text{OR}_4$ 形成羟基基团；如果必要再往下反应：

(i)把得到的4-羟基-3-羟基甲基丁基上的一个或两个羟基转化成其中 R_7 和 R_8 代表 R_9CO 的化合物；和/或

(ii)把 R_1 转化成X和 R_2 转化成 NH_2 。

环和包含从氧、氮和硫中选出的 1, 2 或 3 个杂原子。

在本说明书中引用的所有出版物包括但并不仅限于专利和专利申请，合并在这里作为参考文献，就好象每篇公开出版物被单独特别指明并全面阐述后并入本文中。

5 下面仅仅是以实施例的方式具体说明本发明的方案。

实施例 1

2, 2-二甲基-5-乙烯基-1, 3-二氧杂-5-碳酸甲酯的制备。

2, 2-二甲基-1, 3-二氧杂-5-酮 (38.0 克) 溶于 250 毫升四氢呋喃中，滴加到氩气保护下保持温度低于 -60℃ 的 1M 溴化乙烯基镁的四氢呋喃 (700 毫升) 溶液中。反应混合物冷到 -78℃，在该温度下搅拌 30 分钟。75 毫升氯甲酸甲酯滴加进去，在温热到室温前，所得混合物于 -78℃ 搅拌 15 分钟。减压除去溶剂。2 × 500ml 乙酸乙酯加到残余物中，每次加入后，蒸馏除去溶剂。残余物在乙酸乙酯/乙烷 (40:60) 中搅拌，得到的混合物通过一短的硅胶柱，柱子进一步以乙酸乙酯/乙烷 (40:60) (2 × 1.0L) 洗脱。合并后的流分浓缩成油。粗油由硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂己烷/乙酸乙酯比例由 90:10 增加到己烷/乙酸乙酯 85:15)，得到的目标化合物是淡黄色的油 (46 克, 73% 产率)。¹Hnmr (CDCl₃): δ 6.0 (dd, 1H, CH); 5.3 (m, 2H, CH₂); 4.05 (abq, 4H, 2xCH₂); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 1.45 (s, 3H, CH₃); 1.4 (s, 3H, CH₃)。

实施例 2

20 重复实施例 1，只是改变柱色谱纯化，2, 2-二甲基-5-乙烯基-1, 3-二氧杂-5-碳酸甲酯在 0.6mmHg 下，78℃ 时蒸馏纯化。

实施例 3

重复实施例 1，只是反应混合物倒入到 1M 的磷酸二氢钾溶液中，接着萃取到乙醚中并且以柱色谱纯化。

25 实施例 4

重复实施例 1，只是反应混合物被浓缩，残余物在乙醚和饱和盐水中浆化。醚层被浓缩，残余物由柱色谱纯化。

实施例 5

30 5-[2-(2-氨基-6-氯嘌呤-9-基)]亚乙基-2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷的制备

- 2-氨基-6-氯嘌呤和 2,2-二甲基-5-乙烯基-1,3-二氧杂-5-碳酸甲酯悬浮在 DMF 中, 高真空脱气 15 分钟。向反应物中加入碳酸铈, 1,2-双(二苯基膦)乙烷 [DIPHOS] 和作为钯(0)源的 Pd₂dba₃·CHCl₃。反应物二次脱气然后在 60℃ 时氩气流中搅拌过夜。反应通过蒸发溶剂并且在甲醇中对残余物结晶得到标题化合物 (61% 产率)。
- ¹Hnmr (DMSO-*d*₆): δ 8.1 (s, 1H, CH); 6.9 (s, 2H, NH₂); 5.5 (t, 1H, CH); 4.6 (d, 2H, CH₂); 4.5 (s, 2H, CH₂); 4.2 (s, 2H, CH₂); 1.3 (s, 6H, 2xCH₃)
- m.p. 157-159°C。

实施例 6

5-[2-(2-氨基嘌呤-9-基)乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷的制备

- 5-[2-(2-氨基-6-氯嘌呤-9-基)]亚乙基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷 (0.45 克), 5% 钯/碳 (0.225 克) 和三乙胺 (0.22 毫升) 在 22.5 毫升乙酸乙酯中形成混合物于 50 p. s. i 下 50℃ 时氢化 18 小时。催化剂过滤除去并且用乙酸乙酯洗涤滤饼。合并的洗液及滤液减压浓缩得到一胶状物, 该物质以硅胶色谱纯化, 以二氯甲烷/甲醇 (其比例由 99:1 增加到 97:3) 洗脱剂洗脱, 得到标题化合物 (300 毫克, 74% 产率)。
- ¹Hnmr (DMSO-*d*₆): δ 8.6 (s, 1H, CH); 8.1 (s, 1H, CH); 6.5 (s, 2H, NH₂), 4.1 (t, 2H, CH₂); 3.8-3.5 (m, 4H, 2xCH₂); 1.73 (q, 2H, CH₂); 1.6 (m, 1H, CH); 1.3 (s, 3H, CH₃); 1.25 (s, 3H, CH₃)。

实施例 7

5-[2-(2-氨基-6-氯嘌呤-9-基)乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷的制备

- 5% 钯/碳 (1.5 克) 置于 40 毫升四氢呋喃中在 50 p. s. i 下, 预先氢化 30 分钟。加入置于 80 毫升四氢呋喃中的 2,2-二甲基-5-[2-(2-氨基-6-氯嘌呤-9-基)]亚乙基-1,3-二噁烷 3.0 克, 以 30 毫升四氢呋喃洗涤。混合物在 50 p. s. i 搅拌下氢化过夜。过滤除去催化剂得到无色溶液。溶剂减压除去, 残余物从 IPA 中结晶得到标题化合物 1.92 克, 62.2% 产率。

¹Hnmr (DMSO-*d*₆): δ 8.18 (s, 1H, CH); 6.91 (s, 2H, NH₂); 4.08 (t, 2H, CH₂); 3.8 (dd, 2H, CH₂); 3.5 (dd, 2H, CH₂); 1.75 (m, 2H, CH₂); 1.59 (m, 1H, CH); 1.33 (s, 3H, CH₃); 1.27 (s, 3H, CH₃)

元素分析: 实测值: C: 50.14; H: 5.88; N: 22.34%

理论值: C: 50.08; H: 5.82; N: 22.46%

使用本技术领域中的已知技术比如像在 EP 141927 描述的方法,
5 5-[2-(2-氨基-6-氯嘌呤-9-基)乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷可以
转化成喷西洛维。

实施例 8

2-氨基-9-(4-羟基-3-羟基甲基丁-1-基)嘌呤盐酸盐的制备

在室温下, 1 克 2,2-二甲基-5-[2-(2-氨基嘌呤-9-基)乙基]-
10 1,3-二噁烷置于 20 毫升四氢呋喃和 6 毫升甲醇的混合物中, 搅拌形
成溶液, 加入浓盐酸 0.32 毫升。得到的混合物搅拌 2 小时, 其间结
晶出固体。过滤收集固体, 以 2 毫升四氢呋喃洗涤, 在空气流下干燥
得到所需要的盐酸盐产品 (800 毫克, 81% 产率)。

¹Hnmr (DMSO-*d*₆/D₂O): δ 8.9 (s, 1H, CH); 8.6 (s, 1H, CH); 4.2 (t, 2H, CH₂); 3.5-3.3 (m,
4H, 2xCH₂); 1.8 (q, 2H, CH₂); 1.5 (m, 1H, CH)

m.p. 174-176°C

15 实施例 9

9-(4-乙酰基-3-乙酰基甲基丁-1-基)-2-氨基嘌呤 (法西洛维) 的
制备

在室温下, 0.79 克 2-氨基-9-(4-羟基-3-羟基甲基丁-1-基)嘌
呤盐酸盐, 16 毫克 4-二甲基氨基吡啶和 1.4 毫升三乙胺置于 16 毫升
20 二氯甲烷中搅拌形成悬浮物, 加入 0.57 毫升乙酸酐。得到的混合物
在环境温度下搅拌 2.25 小时。加入 4 毫升甲醇, 在蒸发至干以前,
搅拌溶液 30 分钟。加入 20 毫升水, 然后水溶液以二氯甲烷萃取 (3
× 20 毫升), 合并的萃取液浓缩得到油。此油溶于 5 毫升 2-丙醇中,
蒸发溶剂, 残余物从 5 毫升 2-丙醇中重结晶。过滤收集产物, 以 3
25 毫升 2-丙醇洗涤, 干燥, 得到标题化合物 (654 毫克, 70%)。

$^1\text{Hnmr}$ (DMSO- d_6): δ 8.6 (s, 1H, CH); 8.1 (s, 1H, CH); 6.5 (s, 2H, NH₂); 4.1 (t, 2H, CH₂); 4.0 (d, 4H, 2xCH₂); 2.0 (s, 6H, 2xCH₃); 1.9 (m, 3H, CH 和 CH₂)_o

实施例 10

5-[2-(2-氨基-6-氯嘌呤-7-基)]亚乙基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷的重排。

5-[2-(2-氨基-6-氯嘌呤-7-基)]亚乙基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷悬浮于 DMF 中, 高真空脱气 15 分钟。混合物中加入 Pd₂dba₃·CHCl₃ 和双(二苯基膦)乙烷(DIPHOS)。反应物二次脱气, 接着于 80℃ 氩气下搅拌过夜。5-[2-(2-氨基嘌呤-9-基)乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷的产率 60%。