[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D239/48
C07D239/50 C07D473/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95191478.2

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1105109C

[22] 申请日 1995.2.3 [21] 申请号 95191478.2
[30] 优先权
[32] 1994. 2. 4 [33] GB [31] 9402161.5
[86] 国际申请 PCT/GB95/00225 1995.2.3
[87] 国际公布 WO95/21161 英 1995.8.10
[85] 进入国家阶段日期 1996.8.2
[71] 专利权人 惠尔康基金会集团公司
地址 英国米德尔塞克斯郡
[72] 发明人 S·M·达卢治 M·T·马丁
M·J·F·富盖特
[56] 参考文献
EP349242 1990.01.03
EP552758 1993.07.28
GB2243609 1991.11.06
审查员 李虹奇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 魏金玺 谭明胜

权利要求书 3 页 说明书 19 页

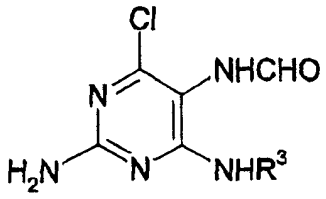
[54] 发明名称 氯代嘧啶中间体

[57] 摘要

本发明涉及某些新的嘧啶中间体和其盐，其制备方法和转化为可用于医疗的 9—取代的—2—氨基嘌呤的方法。

ISSN1008-4274

1. 式（VI）化合物

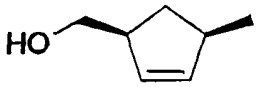


(VI)

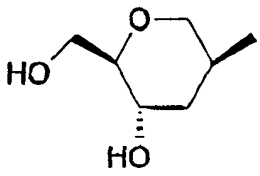
其中 R^3 可以是氢，羟基或保护的羟基；

或者 R^3 可以是 C_{3-7} 碳环基，碳原子可被一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子取代的 C_{2-8} 烃基，其中至少一个碳原子可被 N、O 或 S 原子替换的 C_{4-7} 杂环基，所述各基团可以独立地被选自下述的基团取代：C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、羟基、保护的羟基、叠氮基、膦酰基或卤素，条件是所述基团不由糖苷键连接；

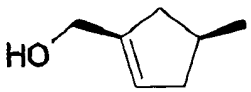
或者 R^3 可以是：

i. 

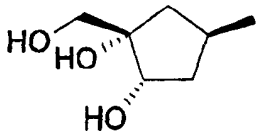
；

ii. 

；

iii. 

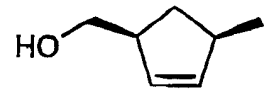
；或

iv. 

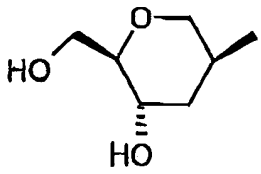
。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 是 C_{3-7} 碳环基、C_{2-8} 烃基或 C_{4-7} 杂环基，条件是所述基团不由糖苷键连接。

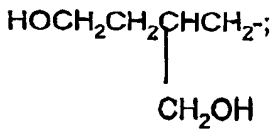
3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 选自下列基团之一：

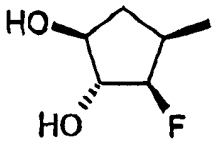
a. ;

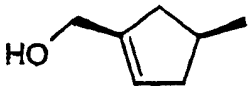
b. H;

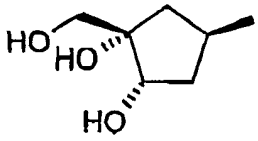
c. ;

d. $(AcOCH_2)_2CHCH_2CH_2$-;

e. ;

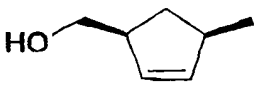
f. ;

g. ;和

h. 

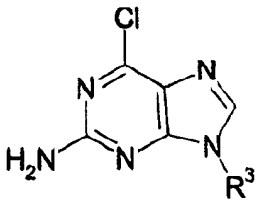
。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 是



。

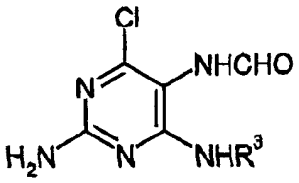
5. 制备式（VII）化合物的方法，



(VII)

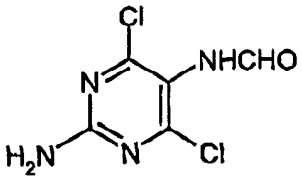
其中 R^3 同权利要求 1、2、3 或 4 中定义，该方法包括在酸存在下将权利要求 1 的式（VI）化合物闭环。

6. 制备式（VI）化合物的方法，



(VI)

其中 R^3 同权利要求 1、2、3 或 4 中定义，该方法包括将式（III）化合物与式 R^3NH_2 的胺反应。



(III)

。

7. 权利要求 6 的方法，其中将所述式（III）化合物在碱存在下与式 R^3NH_2 的胺反应。

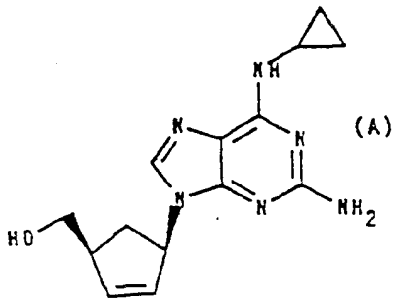
8. 制备其中 6-氨基被 R^4 和 R^5 取代的 2,6-二氨基嘌呤的方法，其中 R^4 和 R^5 可以相同或不同，并选自氢、C_{1-8} 烷基，C_{3-6} 环烷基或苯基，该方法包括将权利要求 1、2 或 3 中定义的式（VI）化合物与过量的胺 NHR^4R^5 在回流的溶剂中进行反应。

9. 制备（1S,4R）-4-（2-氨基-6-（环丙基氨基）-9H-嘌呤-9-基）-2-环戊烯-1-甲醇的方法，其特征在于将权利要求 4 中定义的式（VI）化合物与过量的环丙基胺在回流溶剂中反应。

氯代嘧啶中间体

本发明涉及某些新的嘧啶中间体，其制备方法和其向9－取代的－2－氨基嘌呤的转化如某些碳环，杂环和非环嘌呤核苷类，以及其盐，酯和药用衍生物。

大量的2－氨基嘌呤核苷类已显示可用于治疗或预防病毒感染，例如下式(A)所示的化合物被描述为具有抗人体免疫缺乏病毒(HIV)和肝炎B病毒(HBV)的较强活性(EP 0434450)。



(A)

已提出的制备9－取代的－2－氨基嘌呤的方法一般从嘧啶化合物开始，与糖类残基偶合，并环化形成咪唑环且引入任意合适的6－取代基。

已被划分为可用于制备9－取代的－2－氨基嘌呤的嘧啶化合物包括2,5－二氨基－4,6－二氯嘧啶、N,N'－(4,6－二氯－2,5－嘧啶基)双甲酰胺，也包括N－2－酰化的嘧啶衍生物如2－乙酰氨基和2－异丁酰胺衍生物(美国专利 5087697)。

合成这些中间体的方法一般包括很多步骤其中一些很难实施和产生低产率，所有这些方法高于几克，妨碍任何实际规模，因而是困难的和不经济的。

合成中间体2,5－二氨基－4,6－二氯嘧啶的方法包括用氯化氧磷直接氯化易得的2,5－二氨基－4,6－二羟基嘧啶。此反应的初始检查由Temple等人进行(J. Org. Chem. 1975，40：3141－3142)。这些作者断言反应是不成功的，明显因为嘧啶环系的降解。Hanson (Smithkline Beecham, WO 91/01310，美国专利5216161)随后描述了在大摩尔过量的氯化季铵或胺的盐酸盐存在下与氯化氧磷回流而直接氧化2,5－二氨基

- 4,6 - 二羟基嘧啶的方法。我们已检查了此方法并重复得到比在 Smithkline Beecham 专利说明书中说明的低得多产率(<10 %)的粗 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶。2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二羟基嘧啶大量分解为覆盖仪器的焦油，结合要处理大量由不溶的胺盐产生的固体的问题，构成了明显的缺点并使这样的方法大规模化不能实现。Legraverend 等人的改进(Synthesis 1990： 587 - 589)，即用乙腈作为溶剂并将五氯化磷加到氯化氧磷和氯化季铵中，结果，在我们的实践中，以 2 - 5 克的规模分离出约 30 %(色谱纯化后)的 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯吡啶。同样地，由于形成焦油状沉淀，使得高于几克的规模不能实现。

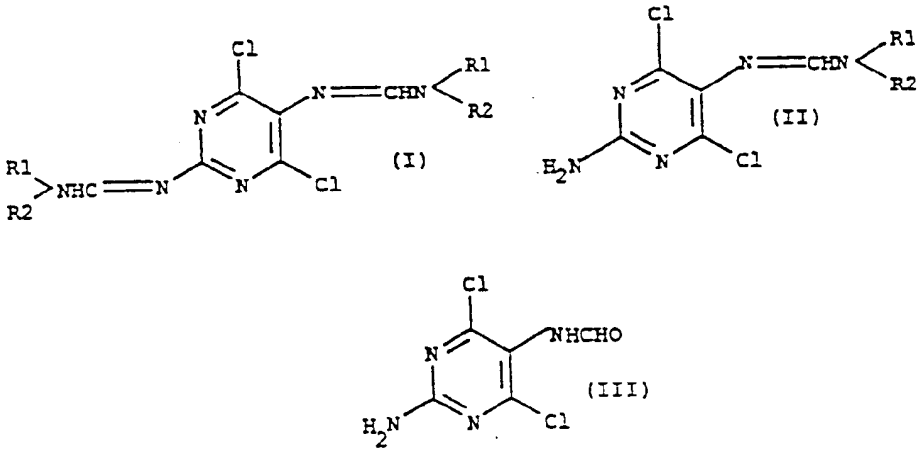
一份最近的 Lonza AG 专利说明书(EP - 0552758)提出当 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二羟基嘧啶的 5 - 氨基用烷氧羰基保护基保护时用氯化氧磷氯化可得到较高产率(35 - 65 %)。此改进被宣称简化了氯化步骤，其中用于上面讨论的前述方法中的胺和五氯化磷不需要。这产生了一个新问题，即需要除去烷氧羰基保护基使嘧啶中间体能转化为嘌呤。实际上，Lonza AG 说明书没有显示这类 5 - 保护的 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶可以有利的方式转化为嘌呤。

合成 N,N' - (4,6 - 二氯 - 2,5 - 嘧啶基)双甲酰胺的合成方法是 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶与甲酸和乙酐反应(Harnden 等人， J. Med. Chem. 1990， 33： 187 - 196 和美国专利 5159076)。

合成 N,N' - (4,6 - 二氯 - 2,5 - 嘧啶二基)双甲酰胺(Temple 等人， J. Org. Chem. 1975， 40： 3141 - 3142)所需要的 N - 2 - 酰化的衍生物，以及 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶的五步合成途径从 2 - 氨基 - 6 - 氯嘧啶 - 4 - 酮开始，并含有包括引入 5 - 硝基和随后处理并还原非常活泼的 5 - 氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶中间体的步骤，使规模化不能实现。很多步骤合成这些中间体的产率是很低的(Legraverend 等人， Synthesis 1990： 587 - 589)。

我们现已发现某些可用于制备上述的 9 - 取代的 - 2 - 氨基嘌呤的新合成途径和可用于合成上述已知中间体的新嘧啶中间体。

本发明的一个方面，我们提供如下可用于合成 2 - 氨基嘌呤的新中间体，即式(I)、(II)和(III)的化合物：

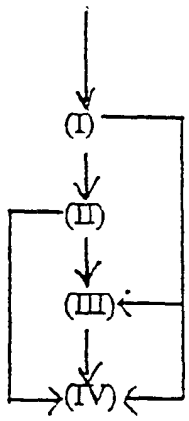


其中 R^1 和 R^2，可以相同或不同，选自 C_{1-8} 直链烷基、C_{1-8} 支链烷基、C_{3-8} 环烷基，和可被非强制性取代，例如被 C_{1-4} 烷基或卤素(例如 Cl)取代的芳基(如苯基或萘基)。在本发明的优选方案中，R^1 和 R^2 都是甲基。

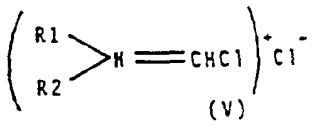
这些新中间体可以良好的产率容易地制备，并可用于制备大量不同类型的 2 - 氨基嘌呤，包括式(A)的核苷类，famciclovir(EP 0182024)，penciclovir(EP 0141927)，H2G(EP 0343133)，(1'S,3'S,4'S) - 2 - 氨基 - 1,9 - 二氢 - 9 - [3,4 - 二羟基 - 3 - 羟甲基 - 1 - 环戊基] - 6H - 嘌呤 - 6 - 酮(EP 0420518)，和其它 9 - 取代的 - 2 - 氨基嘌呤，条件是 9 - 取代基不由糖苷键连接。

本发明的另一个方面，我们提供合成式(I)、(II)和(III)新中间体，和已知中间体 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶(IV)的方法。这些方法在下面的简化的框图中被举例说明，该框图只说明合成这些中间体的可能途径:

2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二羟基嘧啶



本发明也提供式(I)化合物的方法，包括用式(V)的卤代亚甲基亚铵盐(Vilsmeier 试剂)氯化 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二羟基嘧啶。



(V)

其中 R^1 和 R^2 如前定义。

式(V)化合物，可从大量仲胺的甲酰胺通过与各种酰卤，如氯化氧磷、五氯化磷、氯化亚砜、光气，和草酰氯反应而制备，例如 C. M. Marson, Tetrahedron 1992，48：3660 - 3720 综述和其中的参考文献详细描述的。

在氯化期间防止二氨基嘧啶大量分解的优点通过用两摩尔当量的 Vilsmeier 试剂(V)就地保护氨基给出双甲脒中间体(由薄层色谱检测)，反应用额外当量的 Vilsmeier 试剂进行时随后氯化为式(I)化合物而实现。这类双甲脒衍生物的改进的溶解性是本方法的附加的优点，促进随后氯化为式(I)化合物和其分离和简单纯化。

如在 Lonza 说明书(EP0552758)中所述的用 5 - 烷氧羰基保护基的缺点被避免，因为在式(I)化合物中的甲脒基在微和条件下以分步方式容易地水解形成中间体体(II)和(III)；或式(I)化合物可被直接水解为式(III)化合物。

化合物 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶(IV)可如下制备：

A)式(I)化合物的水解；

B)式(II)化合物的水解；或

C)式(III)化合物的水解。

(I)、(II)、或(III)水解为 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶在 pH3+/- 0.5 通过加入水 - 共溶性溶剂，如乙醇方便地进行。水解在 pH1 - 2 更有效，与在较高 pH 相比具有更低的反应时间. 在 pH1 - 2 是适当的，然而，为了防止 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶水解为羟基嘧啶，当其形成时，就将其萃取到与酸的水溶液不混溶的有机层中。当水层的 pH 低于 1 时，将产物萃取到有机层中是无效的((IV)的 PKa 被发现为约 0.5，而嘧啶环在低于 pH 1 时明显地质子化)。优选地，用于此水解的酸应该是不溶于有机层的，例如磷酸或硫酸。有机溶剂应该是对酸水溶液稳定的，而(IV)在其中是可溶的。对有机层满意的溶剂包括甲苯和卤代烃溶剂如二氯甲烷，氯仿，和 1,2 - 二氯乙烷。完成后，有机层被简单地洗涤，例如用饱和的碳酸氢盐水溶液，干燥并浓缩，不需纯化提供(IV)。

式(III)化合物可被如下制备:

A)式(I)化合物的选择性水解；或

B)式(II)化合物的选择性水解。

式(I)或(II)化合物水解为(III)最有效地在酸的稀水溶液，优选地在无机酸如硫酸、盐酸、或磷酸的稀水溶液中进行。应该避免长期暴露于低于 1 的 pH，因为氯代嘧啶环在低于 1 的 pH 被明显地质子化，因而被水进攻，产生不需要的羟基嘧啶副产物。优选地，pH 保持在高于 2 更最佳在 3+/-0.5 以有效地形成(III)。在此最佳 pH 范围，(I)和(II)的甲脒基被选择性地水解以约 70 % 的产率给出(III)。当(I)和(II)的甲脒基的水解进行时，形成 Vilsmeier 试剂的肿胺(HNR^1R^2)并释放并引起溶液的 pH 升高，因而减慢水解。另外，对于某些活泼的脂肪胺 HNR^1R^2，如 N,N - 二甲基胺，需要保持 pH 足够低以防止嘧啶环的氯基通过仲胺取代。我们已发现保持反应混合物的 pH 低于 4 避免了氯基被仲胺的明显取代，即使如 N,N - 二甲基胺这样活泼的胺。这样发现最好缓冲(I)和(II)在 pH3+/-0.5 水解为(III)，或贯穿水解过程加入增量的酸以使 pH 保持在此范围。

任选地，式(I)或(II)化合物水解为(III)在最小量的如上所述控制 pH 的水中进行。在这些条件下，(III)一旦形成就沉淀，并被简单滤出并用水洗。水解在微回流 4 小时，或在较低温度较长反应时间进行。

式(II)化合物可通过式(I)化合物的选择性水解制备。优选地，选择性

水解用在水或乙醇中稍多于两摩尔当量的无机酸并温热 15 - 30 分钟进行。

式(I)化合物可通过 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二羟基嘧啶与式(V)的 Vilsmeier 试剂反应制备。

2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二羟基嘧啶是市售商品(Sigma, Maybridge BTB, Pfaltz 和 Bauer, Polyorganix)。

当 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二羟基嘧啶(或其盐，如盐酸盐或半硫酸盐)用至少 4 摩尔当量的 Vilsmeier 试剂(V)处理时，可以高产率方便地形成和分离新的式(I)双甲脒。这些氯化反应在极其温和的，不形成大量焦油状沉淀的，以直接氯化为特征的条件下进行，如前所述用氯化氧磷和氯化氧磷/卤化季铵进行。2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二羟基嘧啶的 Vilsmeier 氯化可在惰性溶剂，如甲苯、氯代烯烃、或氯代烷烃(如二氯甲烷、氯仿或 1,2 - 二氯乙烷)中进行。优选地溶剂是 1,2 - 二氯甲烷、氯仿、或二氯甲烷。氯化可在 0 至 110 ℃，优选地在 40 - 100 ℃，通常在所用溶剂的回流温度下进行。反应时间典型地为 12 至 48 小时。式(I)化合物的分离是简单的并可容易地规模化，包括用含有足够的碱，如碳酸氢钠的水溶液简单洗涤反应溶液，以中和形成的任何氯化氢，然后浓缩干燥的有机层得到式(I)的新的氯化的嘧啶。式(I)化合物一般是稳定的，并可从很多溶剂，如乙酸乙酯中沉淀，不经进一步纯化而贮存或应用。

特别优选的式(I)、(II)和(III)化合物的例子有:

a)4,6-二氯 - 2,5 - 双[(二甲基氨基)亚甲基氨基]嘧啶

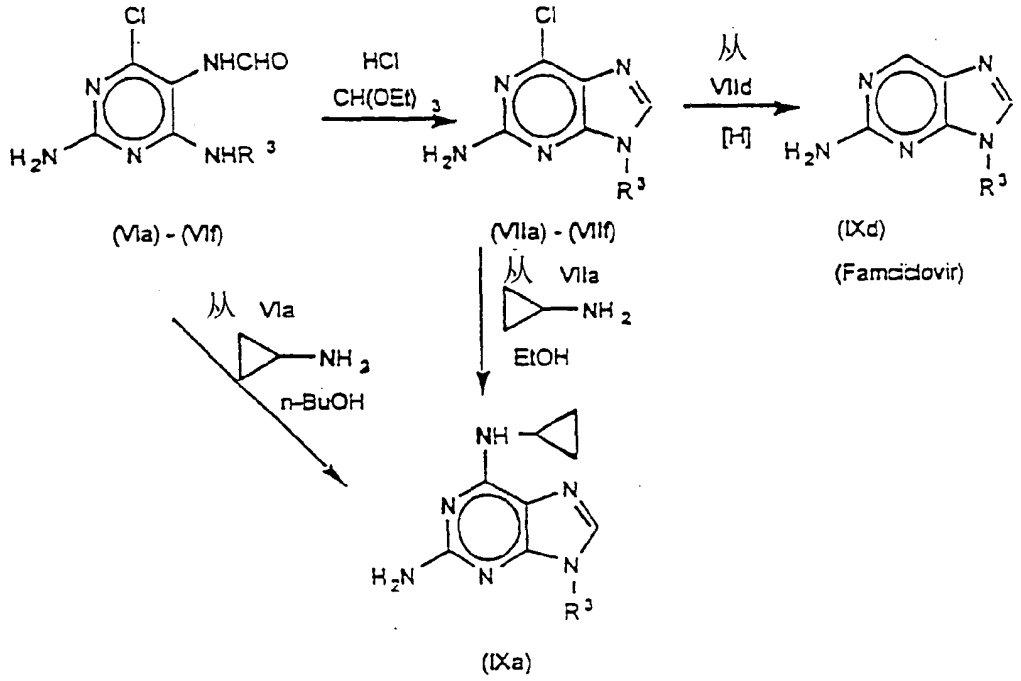
b)2 - 氨基 - 4,6 - 二氯 - 5 - [(二甲基氨基)亚甲基氨基]嘧啶

c)N - (2 - 氨基 - 4,6 - 二氯 - 5 - 嘧啶基)甲酰胺

根据本发明的另一方面，式(III)新的中间体可被用于 2 - 氨基 - 6 - 氯嘌呤的合成。另外式(I)或(II)的化合物也可被用于 2 - 氨基 - 6 - 嘌呤核苷的合成。条件是在嘧啶中间体转化为嘌呤期间，释放的胺 HNR^1R^2(其中 R^1 和 R^2 如前定义)不够活泼以取代产生的 2 - 氨基 - 6 - 氯嘌呤的氯基。

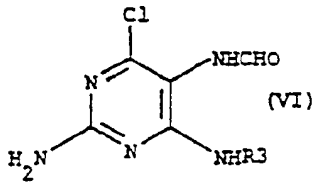
式(III)化合物与前述 N - 2 - 酰化的衍生物共同分担在由合适的伯胺或保护的羟胺取代氯基方面比 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶更大的活泼性。然而，与(III)(在下面更详细地描述)的这类缩合可在与用化合物(IV)更温和的条件下，在更低温度和更短的反应时间进行，这样使胺减少分

解。缩合产物(VI)以比在与 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶(IV)缩合时形成的相应产物(VIII)更高的产率和纯度分离。与前述 N - 2 - 酰化的衍生物相比，使用中间体(III)的另一优点，除更易合成之外，是从(III)产生的嘌呤不需要脱保护，即 N - 2 - 酰基的水解(这些更长的方法在美国专利 5087697 和 5159076中描述)。



其中 R^3 在后面定义。

式(III)化合物可被用于制备式(VI)的新中间体，它代表本发明的另一方面：



其中 R^3 可以是氢或任何不由糖苷键连接的基团。

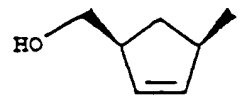
优选地， R^3 是羟基或保护的羟基；或碳环基(例如 C_{3-7} 碳环)，其中碳原子可被一个或多个杂原子如 N、O 或 S 取代的非环基(例如 C_{2-8} 烃基)、或其中至少一个碳原子被 N、O，或 S 原子置换的杂环基(例如 C_{4-7} 杂环)，或其任何取代的同系物(例如这类取代基独立地选自 C_{1-4}

烷基、

C_{1-4} 烷氧基、羟基或保护的羟基、叠氮基、磷酰基，或氢)，条件是这类基团不由糖苷键连接。

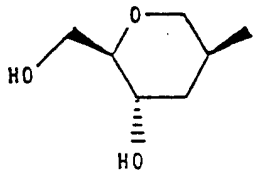
对 R^3 优选的基团是羟基或保护的羟基。

对于 R^3 进一步优选的是:

a. 

;

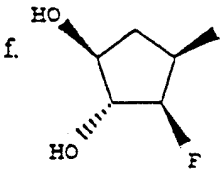
b. H;

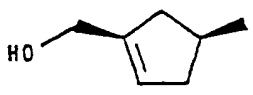
c. 

;

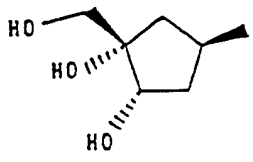
d. $(AcOCH_2)_2CHCH_2CH_2^-$;

e. $HOCH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_2OH}{\underset{|}{C}}HCH_2^-$;

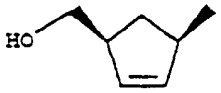
f. 

g. 

; 和

h. 

对于 R^3 进一步优选的是:



对于 R^3 合适的基团选自如上定义的 a； b； c； d； e；和 f。

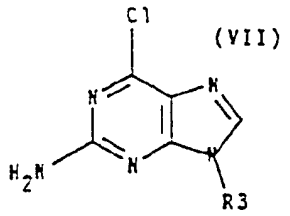
“烃基”的意思是只含有氢和碳原子的基团，它可含有双键和/或叁键，并可以是直链、支链、环状或芳香的。

根据本发明的另一方面，我们提供制备式(VI)化合物的方法，包括式(III)化合物与式 R^3NH_2 的胺反应，其中 R^3 如上定义。这类缩合优选地在至少 1 当量碱，如三烷基胺或碳酸钾或碳酸钠存在下在溶剂如乙醇、丁醇、水和乙腈中回流进行。

随后参考式(VIa、b、c、d、e、f、g、或 h)的化合物意味着其中 R^3 是如上定义的 a、b、c、d、e、f、g 或 h 的式(VI)化合物。

特别优选的式(VI)化合物是(1S,4R)－4－[(2－氨基－6－氯－5－甲酰氨基－4－嘧啶基)氨基]－2－环戊烯－1－甲醇(VIa)

新中间体(VI)可通过闭环转化为相应的式(VII)化合物：

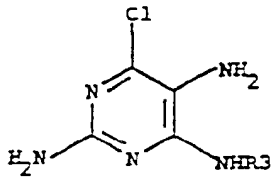


(VII)

其中 R^3 如上定义。

(VI)闭环为(VII)用浓酸水溶液(例如 2－4 摩尔当量的盐酸、硫酸或甲磺酸)在原甲酸三烷基酯中方便地进行。例如，(VIIa) 的盐酸盐即其中 R^3 代表基团 a，在几分钟之内从这类式(VIa) 的原甲酸酯溶液中开始沉淀，高于 90 % 的产率可通过最佳在室温几小时后过滤沉淀而实现。

9－取代的－2－氨基－6－氯嘌呤，如式(VII)化合物的合成。在此方法中代表比前面公开的用三氨基嘧啶中间体如(VIII)：



(VIII)

的合成，如美国专利 4,916,224 中所述。前述合成中间体如(VIII)的途径更长，而后更重要地在加入基团 R^3 之后，合成嘌呤目标物的步数更大。而且，三氨基嘧啶中间体如(VIII)对空气和光敏感的，并且由于其极性和金属螯合能力而极难纯化(从重氮中间体的锌还原尤其成问题)。新的式(VI) 5 - 甲酰氨基中间体可以一步从式(III)化合物容易地和直接得到，并且一般为稳定的且容易通过从合适溶剂中沉淀而纯化的固体。

(1'S,3'S,4'S)- 2 - 氨基- 1,9 - 二氢- 9 - [3,4 - 二羟基- 3 - 羟甲基- 1 - 环戊基]- 6H - 嘌呤- 6 - 酮(IXh)(EP 0420518)可通过式(III)化合物与 4 - 氨基- 3 - 环戊烯- 1 - 甲醇(美国专利 5049671)缩合形成式(VIg)化合物。接着式(VIg)化合物闭环制备式(VIIg)化合物，它用四氧化锇/N - 甲基吗啉 N - 氧化物羟基化提供式(VIIh)化合物而制备。式(VIIh)化合物被水解形成式(Ixh)化合物。

2 - 氨基- 6 - 氯嘌呤(VIIb)通过由式(III)化合物与氨缩合而方便合成的新2,4 - 二氨基- 6 - 氯- 5 - 甲酰氨基嘧啶(VIb)闭环制备。式(VIIb)的化合物适于合成非环抗病毒核苷，如 famciclovir 的中间体，其中 2 - 氨基- 6 - 氯嘌呤中间体(VIId)可方便地氢解为 2 - 氨基嘌呤核苷。

碳环核苷也可从式(VIIb)化合物合成，例如Mac Keith et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1993: 313 - 314和其中的参考文献所述的与合适的碳环中间体 Pd - 催化偶合。

式(VIIa)、(VIIc)、(VIIe)、(VIIf)、(VIIg)和(VIIh)的化合物被方便地通过与碱或酸水溶液回流水解为相应的鸟嘌呤。

作为本发明的另一方面，我们已发现直接从(VI)合成 2,6 - 二氨基嘌呤(其中 6 - 氨基被 R^4 和 R^5 取代，R^4 和 R^5 可以相同或不同，选自 H、C_{1-8} 烷基、C_{3-6} 环烷基、芳基(如苯基)，尤其是 R^4 是 H 而 R^5 是环丙基)的另一方法，它有利地消除方法中的步骤。 这类 2 - 氨基嘌呤化合物可直接从中间体(VI)通过式(VI)化合物与过量的胺(HNR^4R^5)在回流溶

剂，如乙醇、异丙醇、正丙醇、叔丁醇或正丁醇中回流合成。

在特殊情况下，更有用的是用2,5－二氨基－4,6－二氯嘧啶(IV)制备式(VIII)化合物，可用于合成8－修饰的2－氨基嘌呤核苷类，如8－氮杂－2－氨基嘌呤(它具有广谱抗疱疹活性，如在Storer et al., Spec. Publ. Roy. Soc. Chem(Rec. Adv. Chem. Anti－Infect. Agents)1993，119：251－265所述的)；在这类情况下，中间体(I)、(II)和(III)可被用于提供(IV)。

本发明某些化合物的药用酯可以用本领域已知的常规方法酯化制备。这类方法包括，例如，用合适的酰卤或酸酐。

本发明的化合物，包括其酯、可用适当的酸或碱处理以普通方法转化为药用盐。本发明化合物的酯或盐可以例如通过水解转化为母体化合物。

下列实施例仅仅举例说明而不在任何意义上限制本发明的范围。

实施例1

4,6－二氯－2,5－双{[(二甲基氨基)亚甲基]氨基}嘧啶

在－2L的三颈圆底烧瓶中装上回流冷凝管(氮气源连接在冷凝管的顶部)而烧瓶的另一个用作HCl气体出口的颈连接NaOH阱，在此烧瓶内将2,5－二氨基－4,6－二羟基嘧啶半硫酸盐(Sigma, 25.0g, 0.131mol)在氯仿(AR Mallinckrodt, 400ml)中搅拌。将氯化(氯亚甲基)二甲基铵(Vilsmeier试剂，Aldrich, 88.0g, 0.651mol, 95%)用额外的氯仿(400ml)冲入烧瓶中。反应混合物被小心地加热回流，用氮气将产生的HCl冲入阱中。当回流约1小时后，HCl的放出减慢，停止冲洗，反应从该点保持在轻微的氮气正压下。24小时后，加入额外的Vilsmeier试剂(50.0g, 0.370mol)，继续再回流20小时。搅拌过的反应混合物(带深黄色固体的黄色溶液)被冷却(冰浴)并用水(足以溶解固体，约300ml)稀释。水层用氢氧化钠或固体碳酸钠调至pH7。分出氯仿层、用水(3 × 400mL)洗、干燥(硫酸钠)、真空浓缩为深黄色固体(36g)。此固体溶于乙酸乙酯(300mL)，与木炭(1g)一起搅拌，用硅胶垫(3 × 3in., 包装于乙酸乙酯中)过滤。将该垫用另外的乙酸乙酯洗涤，洗脱液真空浓缩给出标题化合物浅棕黄色固体(30.75g, 81%)；m.p.116－119℃；^{1}H－NMR与重结晶的样品完全相同。

计算值：$C_{10}H_{14}N_6Cl_2$.0.10 EtOAc: C, 41.92; H, 5.01; N, 28.20; Cl, 23.80.

实测：C, 42.23; H, 4.95; N, 28.46; Cl, 24.11.

这类样品从乙酸乙酯中重结晶给出标题化合物白色颗粒;

m.p.123 - 125 ℃; MS(CI/CH_4): 291, 289(M + 1); ^{1}H - NMR (DMSO-d6) δ: 8.49 和 8.69 (both s, 1 each, 2CH), 3.16 (s, 3, CH_3), 3.03 (s, 6, $2CH_3$), 2.97 (s, 3, CH_3); UV (pH 7 磷酸缓冲液) λmax 296 nM (ε33,300), λmin 248 (5200).

计算值: C10H14N6Cl2: C, 41.54; H, 4.88; N, 29.06; Cl, 24.52.

实测: C, 41.59; H, 4.91; N, 29.01; Cl, 24.47.

实施例 2

2 - 氨基 - 4,6 - 二氯 - 5 - {[(二甲基氨基)亚甲基]氨基}嘧啶

将 4,6 - 二氯 - 2,5 - 双{[(二甲基氨基)亚甲基]氨基}嘧啶(实施例 1、 5.87g, 20.3mmol)溶于 95 % 乙醇(200ml)并加入 6N 盐酸(13.5mL)。溶液在氮气中在油浴中于 55 ℃加热 30 分钟, 此时 TLC(硅胶, 5 % 甲醇 - 氯仿)显示原料已完全转化为低 R_f 产物。冷却的(冰浴)溶液用浓氢氧化铵调节至 pH ~ 8, 产生的混合物(形成白色沉淀)在旋转蒸发器上浓缩至 ~ 5mL 以除去乙醇。加入额外的水(20mL), 过滤冷却的混合物。白色沉淀用额外的水(2 × 20mL)洗涤并干燥给出标题化合物白色粉末。(4.50 g, 95 %), m. p. >250 ℃ 分解; MS (CI/CH4): 236, 234 (M+1); ^{1}H-NMR (DMSO-d6)δ: 7.59 (s, 1, CH), 6.90 (s, 2, NH2). 3.00 和 2.94 (both s, 3 each, 2CH3); UV (pH 7 磷酸缓冲液) λmax: 328 nM (ε 4500), 255 (15,800).

计算值: C7H9N5Cl2: C, 35.92; H, 3.88: N, 29.92; Cl, 30.29.

实测: C, 35.66; H, 3.86; N, 29.74; Cl, 30.54.

在另一实验中, 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二羟基嘧啶半硫酸盐(Sigma, 48.0g, 0.250mol)如实施例 1 与更少的 Vilsmeier 试剂(7.2 摩尔当量)反应, 产生的 4,6 - 二氯 - 2,5 - 双{[(二甲基氨基)亚甲基]氨基}嘧啶(97 %)、不经重结晶, 在 95 % 乙醇(1L)和 6N 盐酸(110mL)中水解提供与上述表征的样品相同纯度(元素分析和 ^{1}H - NMR)的标题化合物(44.2g, 从 2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二羟基嘧啶半硫酸盐计总共 76 %)。

实施例 3

N - (2 - 氨基 - 4,6 - 二氯 - 5 - 嘧啶基)甲酰胺(III)

2 - 氨基 - 4,6 - 二氯 - 5 - {[(二甲基氨基)亚甲基]氨基}嘧啶(实施例 2, 1.50g, 6.41mmol)和 1.5M 磷酸钾缓冲溶液(35mL, 通过加入 85 % 磷酸将 1.5M KH_2PO_4 溶液的 pH 至 3.2 而制备)的浆状物被轻微回流(在油

浴中 125 ℃)。回流 4 小时后，混合物的 pH 通过加入 4 滴 85 % 磷酸从 4 调节至 3 。回流共 6 小时后， TLC(硅胶板，用 5 % 甲醇－氯仿展开)显示原料已经大部分转化为低 R_f 产物。将固体过滤并用水(5mL)，甲醇(5mL)洗涤、干燥给出标题化合物白色固体(0.900g, 68 %), m.p.>250 分解； MS (CI/CH4): 209, 207 (M+1); 1H-NMR (DMSO-d6)δ: 9.81 和 9.46 (s and d, J = 11 Hz, total 1, NH), 8.25 and 8.00 (s and d, J = 11 Hz, total 1, CHO), 7.69 和 7.63 (both s, total 2, NH2).

计算值: C5H4N4OCl2: C, 29.01; H, 1.95; N, 27.07; Cl, 34.25.

实测: C, 29.12; H, 1.96; N, 27.13; Cl, 34.34.

在另一实验中， 2－氨基－ 4,6－二氯－ 5－{[(二甲基氨基)亚甲基]氨基}嘧啶(实施例 2， 25.0g 、 0.107mol)在 1.5M 磷酸钾缓冲溶液(300mL，如上制备)中的浆状物被轻度回流 4 小时。如果需要，在整个过程中，通过加入 85 % 磷酸保持 pH3.2 。沉淀被过滤，用水(3 × 10mL)，甲醇(2 × 10mL)洗涤、干燥(50 ℃， 25mmHg)给出标题化合物米色粉末(16.0g, 72 %)，纯度与前述表征的样品完全相同(元素分析和 ^{1}H － NMR)。

实施例 4

2,5 －二氨基－ 4,6-二氯嘧啶(IV)

在乙醇(25mL)中的 4,6 －二氯－ 2,5 －双{[(二甲基氨基)亚甲基]氨基}嘧啶(实施例 1， 1.00g， 3.36mmol)和 pH3.2 的磷酸钾缓冲溶液(1.5M, 10mL，如实施例 3 中所述制备)被回流 24 小时。回流期间，如果需要，通过加入 85 % 磷酸使 pH 保持约 3 。将乙醇真空蒸发并加入水(10mL)。将此溶液用氯仿(3 × 25mL)提取。将合并的氯仿层干燥(硫酸钠)且氯仿被蒸发给出一固体(0.4g)。将此固体从乙醇－水/4 ： 1 中结晶给出标题化合物(IV)米色针状物(0.324g, 52 %)； 高于 185 ℃变暗并收缩为黑色固体，在低于 300 ℃不变为流体； [文献值 198 ℃(Legraverend et al., Synthesis 1990： 587 － 589)和 188 － 191 ℃(Temple et al., J. Org. Chem. 1975, 40: 3141 － 3142)]: MS(CI/CH_4): 181， 179(M + 1); ^{1}H － NMR (DMSO-d6)δ: 6.50 (br s, 2, NH2), 4.73 (br s, 2, NH2).

计算: C4H4N4Cl2.0.12 EtOH: C, 27.60; H, 2.58; N, 30.36; Cl, 38.42.

实测: C, 27.99; H, 2.39; N, 30.42; Cl, 38.74.

实施例 5

2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶(IV)

2 - 氨基 - 4,6 - 二氯 - 5 - [(二甲基甲基氨基)亚甲基]氨基}嘧啶(实施例 2， 500mg， 2.14mmol)， pH3.2 的磷酸钾缓冲溶液(1.5M， 6mL，如实施例 3 所述制备)，水(1mL)，和乙醇(5mL)的混合物轻度回流 28 小时。在回流期间，通过加入 85 % 磷酸保持 pH 约 3 。真空蒸发挥发物，残留的固体分配于水(30mL， 用稀氢氧化铵调节至 pH8)和氯仿(75mL)之间。氯仿层被干燥(硫酸钠)，蒸发氯仿给出米色固体(0.30g)。此固体从乙醇：水/4 ： 1 结晶给出标题化合物浅粉色针状物(332mg， 61 %)； 高于 185 ℃时变暗并收缩为黑色固体，低于 300 ℃不变为流体； ^1H - NMR(DMSO-d_6)和质谱与实施例 4 所述的完全相同.

计算： C4H4N4Cl2: C, 26.83; H, 2.25; N, 31.30; Cl, 39.61.

实测： C, 26.93; H, 2.25; N, 31.24; Cl, 39.52.

实施例 6

2,5 - 二氨基 - 4,6 - 二氯嘧啶(IV)

将 N - (2 - 氨基 - 4,6 - 二氯 - 5 - 嘧啶基)甲酰胺(实施例 3 ，500mg， 2.42mmol)在回流下溶于 0.1N 盐酸(5mL， 2.5 摩尔当量)和乙醇(7mL)。溶液被回流 5 小时。真空除去挥发物。剩余物分配于用稀氢氧化铵调至 pH8 的水(30mL)和乙酸乙酯(75mL)之间。将乙酸乙酯层干燥(硫酸钠)。蒸发乙酸乙酯给出粉色固体(0.40g)。从 95 % 乙醇重结晶给出标题化合物(IV)浅粉色针状物(280mg， 65 %)； 高于 180 ℃时变暗并收缩为黑色固体，低于 300 ℃不变为流体； ^1H - NMR(DMSO-d_6)和质谱与实施例 4 所述的完全相同。

计算值： $C_4H_4N_4Cl_2$: C.26.83; H.2.25; N.31.30; Cl.39.61.

实测： C.26.95; H.2.24; N. 31.19; Cl. 39.53.

实施例 7

(1S,4R) - [(2 - 氨基 - 6 - 氯 - 5 - 甲酰氨基 - 4 - 嘧啶基)氨基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇(VIa)

N - (2 - 氨基 - 4,6 - 二氯 - 5 - 嘧啶基)甲酰胺(实施例 3 ，2.07g, 10.0mmol)在氮气中在回流的绝对乙醇(40mL)中搅拌以实现部分溶解。往此搅拌的混合物中加入在乙醇(15mL)中的新制备的(1S,4R) - 4 - 氨基-2-环戊烯-1-甲醇(PCT 申请 9204015. 3, 1.57g, 12.5mmol, 90%)，接着

加入三乙胺(3.5mL, 25mmol, 从氢化钙新蒸)。 回流 14 小时后，产生的暗色溶液被冷却并加入 1N 氢氧化钠(10mL)。挥发物被真空蒸发。残留的棕黄色固体泡沫被溶于 5 % 甲醇－乙酸乙酯中，溶液被洗过硅胶垫、蒸发溶剂后给出标题化合物米色固体(2.50g, 88%)。固体从乙酸乙酯－甲醇(20 ： 1)重结晶给出标题化合物(VIa)细白晶体。(2.29g, 81%), m.p.177-178 ℃; MS(CI/CH_4): 286,284(M+1),190,188(B+H);^{1}H-NMR (DMSO-d6)δ: 8.99 和i 8.58 (s 和 d, J = 11.1 Hz, total 1, 酰胺 NH), 8.11 和 7.80 (s 和 d, J = 11.1 Hz, total 1, 酰胺 CH), 6.77 和 6.61 (two d, J = 8.0 Hz) 交迭 6.60 和 6.48 (two br s, total 3, NH 和 NH2), 5.85 和 5.70 (two m, 1 each, CH=CH), 5.15-5.00 (m, 1, NCH), 4.71 (t, J = 5.1, 1, OH), 3.45-3.30 (m 交迭 H2O, OCH2), 2.80-2.65 (m, 1, CH), 2.45-2.25 和 1.45-1.30 (both m, 1 each, CH2); $[\alpha]^{20}_{589}$ +21.2°, $[\alpha]^{20}_{578}$ + 22.2°, $[\alpha]^{20}_{546}$ + 25.2°, $[\alpha]^{20}_{436}$ + 41.4°, $[\alpha]^{20}_{365}$ + 48.3° (c 0.50, 甲醇)。

计算值: C11H14N5O2Cl: C, 46.57; H, 4.97; N, 24.69; Cl, 12.50.

实测: C, 46.63; H, 4.99; N, 24.58; Cl, 12.59.

实施例 8

(1S,4R)－4－(2－氨基－6－氯－9H－嘌呤－9－基)－2－环戊烯－1－甲醇盐酸盐(VIIa)

(1S,4R)－4－[(2－氨基－6－氯－5－甲酰氨基－4－嘧啶基)氨基]－2－环戊烯－1－甲醇(实施例 7, 1.00g, 3.50mmol)和原甲酸三乙酯(Aldrich, Sure, Seal, 18mL)的混合物被搅拌，同时浓盐酸(37 %,1.25mL)被一批加入。产生的清亮，无色溶液在氮气中搅拌。15 分钟后白色沉淀开始形成。4 小时后，溶于甲醇并用氢氧化钠中和的反应混合物液滴的 TLC(硅胶板，以 10 % 甲醇－氯仿展开，用 UV 光指示)显示 VIa 几乎完全转化为更高 R_f 的物质。沉淀被过滤，用叔丁基甲基醚(15mL)洗涤，并在 0.2mmHg/25 ℃干燥 18 小时给出标题化合物白色粉末。(975mg , 92%), m.p.>300 ℃ 分解; MS(CI/CH_4): 266(M+1); ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :8.18(s, 1, 嘌呤 CH), 7.2-6.7(br. s, NH_2, OH 与水交迭), 6.20 和 5.90(both m, 1 each, CH=CH), 5.48(m, 1, NCH), 3.47(d, J = 5.7Hz, 2, CH_2O), 2.90(m, 1, CH), 2.75-2.55 和 1.75-1.60(both m, 1 each, CH_2)。

计算: C11H12N5OCl.HCl: C, 43.73; H, 4.34; N, 23.18; Cl, 23.48.

实测: C, 43.62; H, 4.34; N, 23.07; Cl, 23.53.

实施例 9

(1S,4R)－ 4 －[2 －氨基－ 6 －(环丙基氨基)－ 9H －嘌呤－ 9 －基]－ 2 －环戊烯－ 1 －甲醇(IXa)

(1S,4R)－ 4 －氯－ 5 －甲酰氨基－ 6 －{[(4 －羟甲基)－ 2 －环戊烯－ 1 －基]氨基}嘧啶(实施例 8， 250mg, 0.883mmol)在氮气下在正丁醇(4A 分子筛干燥， 5mL)中与环丙基胺(Aldrich, 0.30mL, 4.4mmol)轻度回流(在油浴中保持在 130 ℃)16 小时。加入第二批环丙基胺(0.15mL) 并继续回流另 5 小时。除去挥发物、残余的油状物溶于带 1N 氢氧化钠(0.5mL)的乙醇－水(1 ： 1)中。再次除去挥发物，剩余物用硅胶闪蒸柱(1 × 10″)层析。(1S,4R)－[(2,5 －二氨基－ 6 －氯－ 4 －嘧啶基)氨基]－ 2 －环戊烯－ 1 －甲醇(VIIIa, 35mg, 16 %)用 5 % 甲醇－乙酸乙酯洗脱。用 10 % 甲醇－乙酸乙酯连续洗脱给出(1S,4R)－ 4 －[2 －氨基－ 6 －(环丙基氨基)－ 9H －嘌呤－ 9 －基]－ 2 －环戊烯－ 1 －甲醇(IXa)浅棕黄色固体泡沫。

(160 mg, 60%); H-NMR (DMSO-d6)δ: 7.58 (s, 1, 嘌呤 CH), 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1, NH), 6.10 (m, 1, =CH), 5.80-5.75 (m, 3, =CH 和 NH2), 5.40 (m, 1, NCH), 4.72 (m, 1, OH), 3.45 (m, 2, OCH2), 3.0 (br m, 1, CH 环丙基), 2.80 (br m, 1, CH), 2.70-2.50 (m 交迭溶剂 , CH), 1.50-1.05 (m,1, CH), 0.70-0.50 (m, 4, 2 CH2 环丙基).

计算值: C14H18N6O.0.20 H2O.0.40 CH3OH: C, 57.32; H, 6.35; N, 27.85.

实测: C, 57.59; H, 6.48; N, 27.70.

实施例 10

(1S,4R)－ 4 －[2 －氨基－ 6 －(环丙基氨基)－ 9H －嘌呤－ 9 －基]－ 2 －环戊烯－ 1 －甲醇(IXa)

(1S,4R)－ 4 －(2 －氨基－ 6 －氯－ 9H －嘌呤－ 9 －基)－ 2 －环戊烯－ 1 －甲醇(美国专利 5206435)或其盐酸盐(实施例 8)在乙醇中与 10 摩尔当量环丙基胺回流 2 小时。产生的溶液被冷至室温，加入 1N 氢氧化钠(1 或 2 摩尔当量，取决于原料是 VIIa 或 VIIa 的盐酸盐)。真空除去挥发物。(1S,4R)－ 4 －[2 －氨基－ 6 －(环丙基氨基)－ 9H －嘌呤－ 9 －基]－ 2 －环戊烯－ 1 －甲醇(IXa)用 5 % 甲醇－氯仿或 10 % 甲醇－乙酸乙酯从硅胶垫洗出，并分离为白色固体泡沫(80 %)；光谱与实施例 9 完全相同。

实施例 11

(1'S,3'S,4'S)－ 2 －氨基－ 1,9 －二氢－ 9 －(3,4 －二羟基－ 3 －羟甲基

- 1 - 环戊基) - 6H - 嘌呤 - 6 - 酮

a) (4R) - 4 - [(2 - 氨基 - 6 - 氯 - 5 - 甲酰氨基 - 4 - 嘧啶基)氨基] - 1 - 环戊烯 - 1 - 甲醇

通过实施例 7 的方法， N - (2 - 氨基 - 4,6 - 二氯 - 5 - 嘧啶基)甲酰胺(实施例 3， 2.56g， 52.4mmol)与从通过美国专利 5049671 的实施例 1 - 4 和 42 所述的方法从(-) - 2 - 氮杂双环[2.2.1]庚 - 5 - 烯 - 3 - 酮(Chiroscience)得到的(4R) - 4 - 氨基 - 1 - 环戊烯 - 1 - 甲醇(1.4g, 52.4mmol)反应。从乙酸乙酯 - 甲醇结晶给出标题化合物白色晶体, m.p.148 - 150 ℃； MS (CI/CH_4]： 286， 284(M + 1),190 188 (B+H); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 8.97 和 8.55 (s 和 d with J = 11.3 Hz, total 1, NHCHO), 8.12 和 7.80 (s 和 d with J = 11.5 Hz, total 1, CHO), 7.00 and 7.78 (both d, J = 7.4 Hz, total 1, NH), 6.60 和 6.40 (both 8, total 2, NH_2), 5.48 (s, 1, = CH), 4.74 (t, J = 5.5 Hz, 1, OH), 4.74-4.60 (m, 1, NCH), 4.0-3.90 (m, 2, CH_2O), 2.75-2.55 和 2.40-2.15 (both m, 2 each, $2CH_2$); [α]589^{20}-4.4°, [α]578^{20}-5.2°, [α]546^{20}-4.8°, [α]436^{20}-20.0°, [α]365^{20}-60.4° (c 0.25, 甲醇)。

计算值： $C_{11}H_{14}N_5O_2Cl$: C, 46.57; H, 4.97; N, 24.69; Cl, 12.50.

实测： C, 46.64; H, 5.01; N, 24.60; Cl, 12.45.

b) (4R) - 4 - (2 - 氨基 - 6 - 氯 - 9H - 嘌呤 - 9 - 基) - 1 - 环戊烯 - 1 - 甲醇

(4R) - 4 - [(2 - 氨基 - 6 - 氯 - 5 - 甲酰氨基 - 4 - 嘧啶基)氨基] - 1 - 环戊烯 - 1 - 甲醇(部分 a， 1.60g， 5.65mmol)和原甲酸三乙酯(29mL)的混合物被搅拌，同时一批加入浓盐酸(37 %， 2.0mL)。产生的清亮、无色的溶液在氮气下搅拌。 5 小时后，产生的沉淀被过滤，并用叔丁基甲基醚(3 × 10mL)洗涤并干燥给出白色粉末(1.25g)。此粉末被溶于水中，通过加入 1N 盐酸将 pH 调至 3 。溶液在 60 ℃加热 4 小时，冷却，中和，蒸发为固体，将其用硅胶层析。标题化合物用 5 % 甲醇 - 氯仿洗脱，从乙醇 - 乙酸乙酯结晶为白色晶体，

m.p. 145-147°C; MS (CI/CH_4): 268, 266 (M+1), 172, 170 (B+H); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 8.09 (s, 1, purine CH), 6.9 (br s, 2, NH_2), 5.64 (m, 1, = CH), 5.2-5.0 (m, 1, NCH), 4.87 (t, J = 5.5 Hz, 1, OH), 4.05 (m, 2, CH_2O), 3.0-2.5 (m, 4, 2 CH2).

计算值: $C_{11}H_{12}N_5OCl$: C, 49.06; H, 4.64; N, 26.01; Cl, 13.16.

实测: C, 49.18; H, 4.63; N, 26.11; Cl, 13.19.

c) (1S,2S,4R)－4－(2－氨基－6－氯－9H－嘌呤－9－基)－2－(羟甲基)－1,2－环戊二醇

(4R)－4－(2－氨基－6－氯－9H－嘌呤－9－基)－1－环戊烯－1－甲醇(部分b, 501mg, 1.89mmol), N－甲基吗啉N－氧化物(60%水溶液, Aldrich, 0.33mL, 1.89mmol), 四氧化锇(在叔丁醇内2.5%、Aldrich, 0.47mL), 和叔丁醇(12mL)在60℃加热1.5小时。蒸发挥发物, 残留的固体用硅胶层析。标题化合物用10%甲醇－氯仿洗脱为棕黄色固体(210mg), 从绝对甲醇再固化给出白色粉末, m.p. 217-219℃; MS (Cl/CH_4): 302, 300 (M+1), 172, 170 (B+H); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 8.29 (s, 1, 嘌呤 CH), 6.9 (br s, 2, NH_2), 5.15-4.90 (m, 1, NCH), 4.80 (d, J = 3.9 Hz) 交迭 4.78 (t, J = 3.5 Hz, total 2, 2 OH), 4.30 (s) 交迭 4.3-4.2 (m, total 2, OH 和 OCH), 3.45-3.35 (m, 交迭水, CH_2OH), 2.25-2.05 (m, 4, 2 CH_2).

计算值: $C_{11}H_{14}N_5O_3Cl$: C, 44.08; H, 4.71; N, 23.37; Cl, 11.83.

实测: C, 43.89; H, 4.80; N, 23.16; Cl, 11.73.

d) (1'S,3'S,4'S)－2－氨基－1,9－二氢－9－(3,4－二羟基－3－羟甲基－1－环戊基)－6H－嘌呤－6－酮

(1S,2S,4R)－4－(2－氨基－6－氯－9H－嘌呤－9－基)－2－(羟甲基)－1,2－环戊二醇(部分c, 90mg, 0.27mmol)在1N盐酸(2.7mL)中回流45分钟。真空蒸发挥发物。几批水被蒸发。残余物再溶于水。用盐酸调节pH至5, 将产生的混合物冷却、过滤, 将沉淀干燥给出标题化合物米色粉末(51mg, 68%), m.p. >300° 分解; MS(Cl/CH_4): 283(M+1); ^{1}H－NMR(DMSO－d_6)与美国专利5,233,041中所述的完全相同。

实施例12

N－(2,4－二氨基－6－氯－5－嘧啶基)甲酰胺

N－(2－氨基－4,6－二氯－5－嘧啶基)甲酰胺(实施例3, 500mg, 2.14mmol)和氨(150mL)在Parr弹中于50℃搅拌18小时。将氨蒸发, 残留的固体用水(10mL)研制。固体被干燥给出标题化合物红色粉末。

(400mg, 89%), m.p.>300°C; MS

(CI/CH_4): 190, 188 (M+1); ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 9.05 和 8.60 (both br s, total 1, NHCHO), 8.1 和 7.8 (both br s, total 1, NHCHO), 6.80-6.20 (4 br s, total 4, 2 NH_2).

计算值: $C_5H_6N_5OCl$: C, 32.01; H, 3.22; N, 37.34; Cl, 18.90.

实测: C, 31.97; H, 3.23; N, 37.26; Cl, 19.00.