



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102757365 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 31

(21) 申请号 201110110078. 5

(22) 申请日 2011. 04. 29

(71) 申请人 上海泓博智源医药技术有限公司

地址 201201 上海市浦东新区瑞庆路 528 号
1 幢乙二楼

申请人 开原亨泰制药股份有限公司

(72) 发明人 彭少平 蒋胜力 蔡振伟 安荣昌

王伟华 董学军

(74) 专利代理机构 北京万慧达知识产权代理有

限公司 11111

代理人 杨颖 张一军

(51) Int. Cl.

C07C 271/24 (2006. 01)

C07C 269/06 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

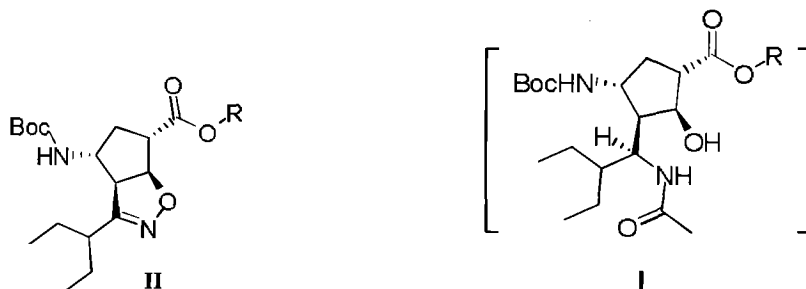
(54) 发明名称

一种制备帕拉米韦关键中间体的新方法

(57) 摘要

本发明公开了一种制备帕拉米韦关键中间体的新方法, 关键中间体的新方法。以中间体 (II) 为原料, 经还原开环后, 反应体系无需后处理, 一锅法加入乙酰化试剂得到帕拉米韦中间体 (I) (1S, 2S, 3S, 4R, 1' S)-3-(1-乙酰氨基-2-乙基丁基)-4-(Boc)-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸酯。该方法省却了中间复杂的后处理过程, 直接用乙酰化试剂淬灭和乙酰化, 操作简单, 其收率大于 80%。

1. 一种制备帕拉米韦关键中间体 (1S, 2S, 3S, 4R, 1' S)-3-(1-乙酰氨基-2-乙基丁基)-4-(Boc)-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸酯的新方法, 包括化合物 II 经还原开环, 再乙酰化得到化合物 I 的反应步骤, 其特征在于: 在无水溶液中还原开环后直接将反应液以乙酰化试剂淬灭再乙酰化, 其中 R 为烷基或环烷基。



2. 根据权利要求 1 所述的新方法, 所述还原开环以金属硼氢化物和金属氯化物为组合还原剂, 无水溶液为中性。

3. 根据权利要求 2 所述的新方法, 所述组合还原剂为 $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 。

4. 根据权利要求 2 所述的新方法, 所述乙酰化试剂为乙酸酐、乙酰氯或乙酰混酐。

5. 根据权利要求 4 所述的新方法, 所述淬灭和乙酰化采用同种乙酰化试剂。

6. 根据权利要求 5 所述的新方法, 所述乙酰化试剂为乙酸酐。

7. 根据权利要求 5 所述的新方法, 所述乙酰化试剂的用量为化合物 II 的 1-50 当量。

8. 根据权利要求 7 所述的新方法, 乙酰化试剂的用量为化合物 II 的 2-20 当量。

9. 根据权利要求 2 所述的新方法, 所述还原开环和淬灭的条件为: 中性溶液, 反应温度为 -50°C 至室温之间。

10. 根据权利要求 9 所述的新方法, 所述反应温度为 -15°C 至 10°C 。

一种制备帕拉米韦关键中间体的新方法

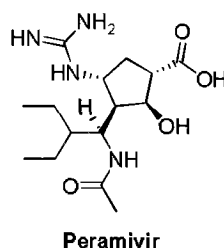
技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备帕拉米韦关键中间体 (1S, 2S, 3S, 4R, 1' S)-3-(1-乙酰氨基-2-乙基丁基)-4-(Boc)-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸酯的新方法, 属于药物合成领域。

背景技术

[0002] 帕拉米韦, 英文名称 Peramivir, 化学名为 (1S, 2S, 3S, 4R, 1' S)-(-)-3-[(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基]-4-[[[(氨基亚氨基)甲基]氨基]2-羟基环戊烷-1-羧酸, 结构式如 I 所示。该药物是由美国生物晶体药品股份有限公司开发的一种环戊烷衍生物类神经氨酸酶抑制剂, 能够有效抑制各类流感病毒的复制, 具有耐受性好, 毒副性小, 能够注射等优点, 是一种前景广阔的抗流感病毒药物。

[0003]



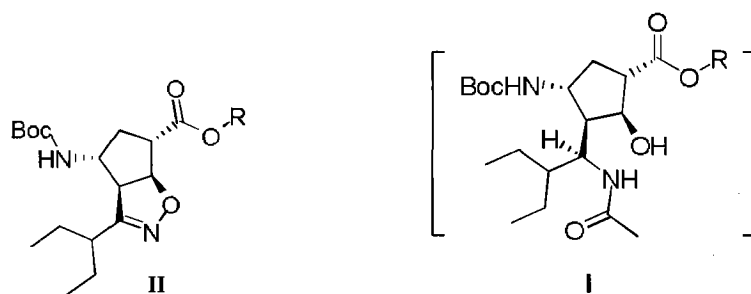
[0004] 现有技术中与帕拉米韦的合成方法有关的专利文献包括, CN1227466, CN1367776, CN1282316, CN 和 W001/00577A1 等公开了多个合成方案。以 2-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-烯-3-酮为原料, 经开环, 氨基保护, Diels-Alder 加成, 还原开环, 乙酰化, 上甲脒, 水解甲酯的合成路线。其中的还原开环, 再乙酰化得到的即为重要中间体 (1S, 2S, 3S, 4R, 1' S)-3-(1-乙酰氨基-2-乙基丁基)-4-(Boc)-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸酯。该方法中还原开环、乙酰化分两步完成, 中间需要比较繁琐的后处理过程, 分离纯化出还原开环后的产物才进行乙酰化, 工艺复杂, 且收率低, 不易于产量化生产。

发明内容

[0005] 本发明提供一种制备帕拉米韦关键中间体 (1S, 2S, 3S, 4R, 1' S)-3-(1-乙酰氨基-2-乙基丁基)-4-(Boc)-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸酯的新方法, 以中间体 (II) 为原料 (本发明采用的中间体 II, 可以采用上述的专利公开方法制备), 经还原开环后不需要后处理, 直接进行乙酰化反应, 得到帕拉米韦中间体 (I), 两步收率大于 80%。

[0006] 一种制备帕拉米韦关键中间体 (1S, 2S, 3S, 4R, 1' S)-3-(1-乙酰氨基-2-乙基丁基)-4-(Boc)-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸酯的新方法, 包括化合物 II 经还原开环, 再乙酰化得到化合物 I 的反应步骤, 在无水溶液中还原开环后直接将反应液以乙酰化试剂淬灭后再乙酰化, 其中 R 为烷基或环烷基。

[0007]



[0008] 所述还原开环以金属硼氢化物和金属氯化物为组合还原剂,无水溶液为中性。所述还原开环和淬灭的条件为:中性溶液,反应温度为 -50°C 至室温之间。

[0009] 所述组合还原剂为 $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 。

[0010] 化合物 II 可经多种还原方式开环,本发明采用金属硼氢化物和金属氯化物的组合还原、 PtO_2/H_2 体系还原以及 $\text{Pd}/\text{C}/\text{H}_2$ 还原等,其中金属硼氢化物包括 NaBH_4 、 KBH_4 、 LiBH_4 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 等碱金属与硼氢化物的配对,金属氯化物包括 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 CoCl_2 等过渡金属氯化物。

[0011] 当还原剂为金属硼氢化物和金属氯化物的组合时,反应一般在质子溶剂中进行,反应温度在 -50°C 至室温之间,优选 -15 – 10°C ,特别优选 0°C 。

[0012] 反应完全后将反应液直接以各种以乙酰化试剂如乙酸酐、乙酰氯或乙酰混酐淬灭,优选淬灭和乙酰化反应所用的乙酰化试剂相同,优选乙酸酐;乙酰化试剂用量一般为化合物 II 的 1 当量至 50 当量之间,优选 2–20 当量,特别优选 10 当量;淬灭反应温度为 -50°C 至室温之间;优选 -15 – 10°C ,特别优选 0°C 。

[0013] 反应结束后化合物 I 可以通过常规方法如萃取,洗涤,结晶,重结晶等方法纯化得到,优选的纯化方法为柱层析或重结晶。

[0014] 本专利中,除非另作说明:

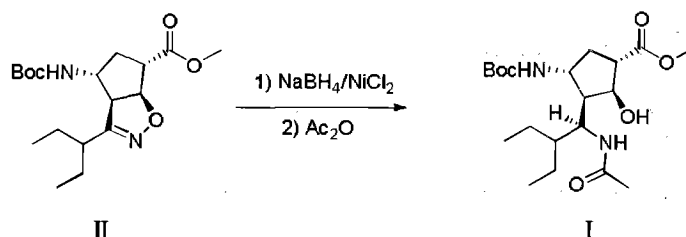
[0015] “烷基”包括 1–8 个碳原子的直链和支链,以 1–3 个碳原子为佳。烷基可包括例如甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基等。

[0016] “环烷基”表示 3–8 个碳原子的饱和单环结构,例如环丙基,环丁基,环戊基,环己基等。

[0017] 本发明涉及如方案 1 所示提供一种制备帕拉米韦关键中间体 (1S, 2S, 3S, 4R, 1'S)-3-(1-乙酰氨基-2-乙基丁基)-4-(Boc)-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯的新方法。本发明采用一锅法制备化合物 I,中间没有复杂的后处理过程,工艺也是常规的工艺步骤,操作简单,其两步收率高于 80%。

[0018] 方案 1

[0019]



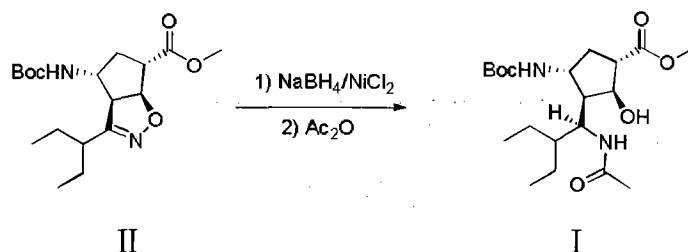
具体实施方式

[0020] 下面结合实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0021] 实施例 1

[0022] (1S,2S,3S,4R,1'S)-3-(1-乙酰氨基-2-乙基丁基)-4-(Boc)-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯 (I) 的制备:

[0023]



[0024] 将化合物 II (1g, 2.82mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.7g, 2.94mmol) 溶于 10mL 甲醇和 5mL 四氢呋喃的混合溶剂中, 冷却至 -15°C , 将 NaBH_4 (0.3g, 7.9mmol) 缓慢加到上述体系中, 加完后搅拌反应 (维持体系温度 -5 — -10°C), TLC 监控 (PE : EtOAc = 5 : 1, 碘缸显色)。待原料消失后, 向反应体系中滴加醋酐 (3g, 26mmol), 0°C 下继续搅拌 2 小时 (TLC : DCM : MeOH = 10 : 1, 溶液由黑色变成绿色)。以 25% 的氨水 (2.6g, 0.038mmol) 调 pH 值至 9.6, 低温旋去甲醇, 再加入 20mL 水和 30mL 乙酸乙酯搅拌分层, 水层以乙酸乙酯 (30mL \times 2) 反萃, 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品。粗品经快速柱层析 (二氯甲烷 : 甲醇 100 : 0—100 : 2) 得白色固体产物 I。

[0025] 产量 : 0.95g, 收率 : 85%。

[0026] MS(M+1) : 400。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57(d, J = 10.1Hz, 1H), 4.75(d, J = 9.4Hz, 1H), 4.27-4.23(m, 1H), 4.17(d, J = 1.7Hz, 1H), 4.14(d, J = 7.2Hz, 1H), 4.03(t, J = 9.5Hz, 1H), 3.75(s, 1H), 3.72(d, J = 2.0Hz, 3H), 2.87-2.81(m, 1H), 2.51(dt, J = 13.5, 8.9Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 2.08-2.05(m, 2H), 2.02-1.96(m, 1H), 1.69(t, J = 6.9Hz, 2H), 1.46(s, 9H), 1.28(s, 1H), 0.86(d, J = 7.4Hz, 3H), 0.80(t, J = 7.3Hz, 3H)。