



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 102482305 B

(45)授权公告日 2016.07.13

(21)申请号 201080039108.1

(22)申请日 2010.07.01

(30)优先权数据

61/270,073 2009.07.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.03.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/040792 2010.07.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/002999 EN 2011.01.06

(73)专利权人 里格尔药品股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 U.费尔弗 K-H.吉塞尔布雷赫特

M.沃尔伯格

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张雅莉 沙捷

(51)Int.Cl.

C07F 9/6561(2006.01)

审查员 戴年珍

权利要求书2页 说明书16页 附图2页

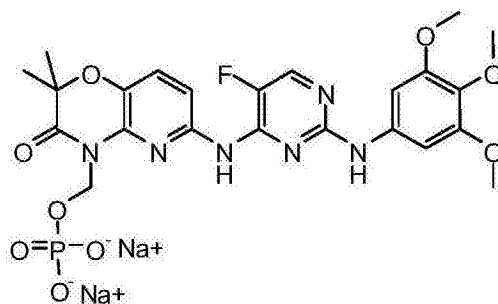
(54)发明名称

N4-(2,2-二甲基-4-[(二氢磷酰氧基)甲基]-3-氧代-5-吡啶并[1,4]噁嗪-6-基)-5-氟-N2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,4-嘧啶二胺二钠盐的合成

(57)摘要

本发明涉及制药化学/过程化学的领域。本文公开的是一种制备N4-(2,2-二甲基-4-[(二氢磷酰氧基)甲基]-3-氧代-5-吡啶并[1,4]噁嗪-6-基)-5-氟-N2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,4-嘧啶二胺二钠盐,特别是其水合物(诸如六水合物)的方法。该化合物可用于治疗和预防多种疾病。还公开了一种制备N4-(2,2-二甲基-4-[(二烷基磷酰氧基)甲基]-3-氧代-5-吡啶并[1,4]噁嗪-6-基)-5-氟-N2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,4-嘧啶二胺的方法。两种方法均涉及酰胺在其中的使用。

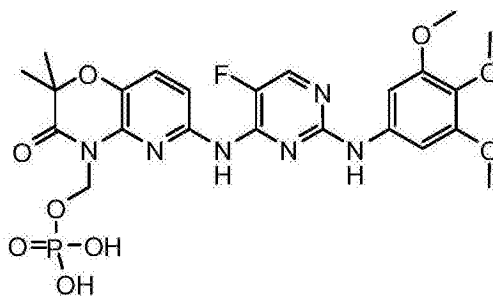
1. 一种制备式I化合物的方法：



I

所述方法包括：

a) 将式II化合物：



II

的酸溶剂合物与酰胺在适于形成式II化合物的酰胺溶剂合物的条件下接触；和

b) 将该酰胺溶剂合物与含钠离子的碱水溶液在适于形成式I化合物的条件下接触，

其中所述酰胺是N-甲基乙酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或N-甲基哌啶酮，以及

所述酸溶剂合物的酸组分是 R^1COOH ，其中 R^1 是-H或被至多3个卤素取代基任选取代的 C_1 - C_4 烷基。

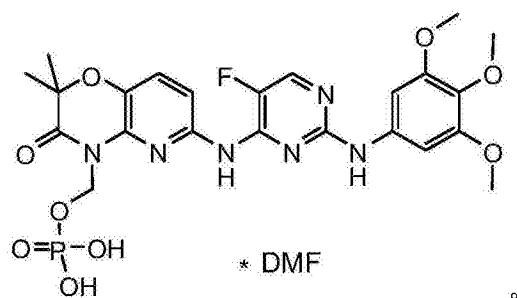
2. 如权利要求1所述的方法，其中所述酰胺是N,N-二甲基甲酰胺；且所述适于形成式II化合物的酰胺溶剂合物的条件包括介于约20℃和约70℃之间的温度。

3. 如权利要求2所述的方法，其中所述酰胺是N,N-二甲基甲酰胺(DMF)；且所述适于形成所述酰胺溶剂合物的条件包括于约50℃的温度将所述酸溶剂合物在DMF中再浆化。

4. 如权利要求1所述的方法，其中部分b)中的所述碱水溶液包括氢氧化钠和醇，且所述适于形成式I化合物的条件包括介于约40℃和约80℃之间的温度和约8~约10.5的pH。

5. 如权利要求4所述的方法，其中步骤b)中的所述碱水溶液包括氢氧化钠(NaOH)和异丙醇(IPA)，且所述适于形成式I化合物的条件包括约80℃的温度和约9的pH。

6. 式III化合物：



III

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述式I化合物为水合物形式。
8. 如权利要求7所述的方法,其中所述水合物是六水合物。

N4-(2,2-二甲基-4-[(二氢磷酸氧基)甲基]-3-氧代-5-吡啶并[1,4]噁嗪-6-基)-5-氟-N2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,4-嘧啶二胺二钠盐的合成

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求了2009年7月2日提交的美国临时申请序列号61/270,073的权益,该申请在此通过引用以其整体并入。

发明领域

[0003] 本发明涉及制药化学/过程化学的领域。本文所公开的是合成2,4-嘧啶二胺类的方法以及其中所用的中间体。作为一个实施方式,在本文中提供了一种制备N4-(2,2-二甲基-4-[(二氢磷酸氧基)甲基]-3-氧代-5-吡啶并[1,4]噁嗪-6-基)-5-氟-N2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,4-嘧啶二胺二钠盐(式I化合物)、特别是式I化合物的水合物(诸如六水合物)的方法,所述式I化合物是一种可用于治疗和预防多种疾病的2,4-嘧啶二胺。

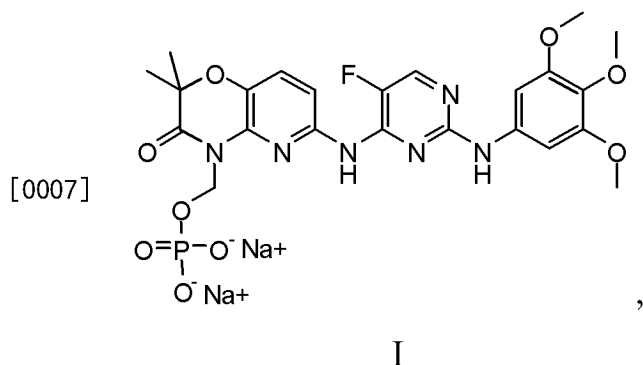
背景技术

[0004] 已发现多种类别的2,4-嘧啶二胺化合物具有许多治疗用途。参见,例如,2003年1月31日提交的美国申请序列号10/355,543(US 2004/0029902A1),2003年1月31日提交的国际申请序列号PCT/US03/03022(WO 03/063794),2003年7月29日提交的美国申请序列号10/631,029(U.S.2007/0060603),国际申请序列号PCT/US03/24087(WO 2004/014382),2004年7月30日提交的美国申请序列号10/903,263(US2005/0234049),以及国际申请序列号PCT/US2004/24716(WO/2005/016893)。这些申请中的每一篇均通过引用以其整体并入。

[0005] 用于制备2,4-嘧啶二胺化合物的方法之一在2006年10月5日提交的美国申请序列号11/539,074中描述,在本公开内容中该申请通过引用以其整体并入本文。

发明内容

[0006] 本发明包括一种制备N4-(2,2-二甲基-4-[(二氢磷酸氧基)甲基]-3-氧代-5-吡啶并[1,4]噁嗪-6-基)-5-氟-N2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,4-嘧啶二胺二钠盐(式I化合物):



[0008] 及其水合物(诸如六水合物)的方法。式I化合物(及其水合物)是一种可用于治疗和预防多种疾病的2,4-嘧啶二胺。本发明还包括可用于该方法中的溶剂合物中间体以及通

过该方法制备的化合物。

[0009] 本领域技术人员应意识到上面总结的实施方式可以任何合适的组合一起使用以生成并未在上面明确阐述的实施方式,而且这样的实施方式被认为是本发明的一部分。

附图说明

[0010] 图1图解了在密封杯中进行的净二-叔丁基氯甲基磷酸酯(3.834mg)的动态差示扫描量热实验(DSC)。

[0011] 图2图解了用净二-叔丁基氯甲基磷酸酯(7.7mg)进行的热敏性分析(Thermo-Graphic-Analysis,TGA)实验。

[0012] 图3图解了在密封杯中进行的二-叔丁基氯甲基磷酸酯(5.6mg)在DMAc中的36%溶液的动态差示扫描量热实验。

[0013] 图4图解了在密封杯中于80°C进行的二-叔丁基氯甲基磷酸酯(10.9mg)在DMAc中的36%溶液的等温差示扫描量热实验(isotherm differential scanning calorimetry experiment)。

具体实施方式

[0014] 1. 定义

[0015] 如本文所用的,除非另外表明,应适用以下定义。

[0016] 除非另外定义,本文所用的所有技术和科学术语具有如本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的相同含义。尽管任何类似或等同于本文所述者的方法和材料可用于本发明的实践或测试中,现在描述了优选的方法、设备和材料。本文所引用的所有公开出版物通过引用以其整体并入本文,用于描述和公开在该公开出版物中报道的可能用于本发明的方法学、试剂和工具。本文没有任何内容被视为本发明因现有发明而无权使所述公开内容占先。

[0017] “酰胺”是指基团 $R^{20}CON(R^{21})_2$,其中 R^{20} 选自氢或任选取代的烷基;且每个 R^{21} 独立地是氢或任选取代的烷基,或者两个 R^{21} 与它们所连接的氮形成4-6元脂族环;或者 R^{20} 和 R^{21} 之一与它们所分别连接的碳和氮结合在一起组合形成4-6元含氮环,并且另一个 R^{21} 是氢或任选取代的烷基。酰胺包括伯酰胺、仲酰胺(诸如但不限于烷基甲酰胺和乙酰胺,诸如N-甲基乙酰胺)以及叔酰胺(诸如但不限于N,N-二烷基乙酰胺、N,N-二烷基甲酰胺、N-烷基吡咯烷酮和N-烷基哌啶酮)。适合用于本文所公开的溶剂化合物的叔酰胺的具体例子无限制地包括N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基哌啶酮。

[0018] “烷基”是指具有1-8个碳原子(诸如1-6个碳原子或1-4个碳原子)的一价饱和脂族烃基。该术语包括,通过举例的方式,直链和支链烃基,诸如甲基(CH_3)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2-$)、异丙基($(CH_3)_2CH-$)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2-$)、异丁基($(CH_3)_2CHCH_2-$)、仲丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$)、叔丁基($(CH_3)_3C-$)、正戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$)和新戊基($(CH_3)_3CCH_2-$)。同样通过举例的方式,甲基基团、乙基基团、正丙基基团、异丙基基团、正丁基基团、异丁基基团、仲丁基基团和叔丁基基团可由术语C₁-C₄烷基来共同代表。显示较大的碳原子数值范围的类似术语是落入该数值范围内的任何直链或支链烃基的代表。这种包含性适用于带有这种数值范围的其它烃基术语。

[0019] “碱”是指能够接受质子的物质。碱的例子包括但不限于碳酸盐诸如碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾,氢氧化物诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂,以及氨。

[0020] “卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0021] “溶剂合物”是指通过至少一个溶剂分子与至少一个溶质分子或离子的组合形成的复合物。本领域普通技术人员将意识到溶剂化时溶剂与溶质的化学计量可大于1、等于1或小于1。溶剂可以是有机化合物、无机化合物或二者的混合物。溶剂的一些例子包括但不限于甲醇、乙酸、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲亚砜和水。当在本文中使用,术语“溶剂合物”并非意图将本文所述的溶剂合物化合物限制为任意具体的结合种类(诸如离子键或配位共价键)。

[0022] 当用于修饰特定基团或基时,术语“取代”表示该指定基团或基的一个或多个氢原子各自、彼此独立地被如下所定义的不同取代基基团所取代。

[0023] 任选取代的烷基上的取代基基团是烷基、卤素、卤代烷基、亚硝基和氰基。

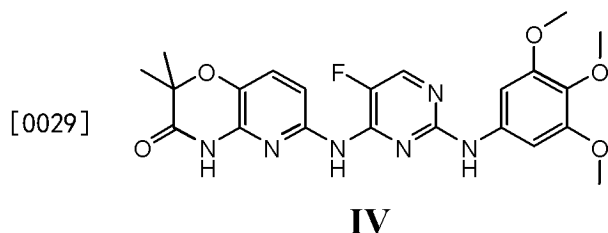
[0024] 类似地,应理解上面的定义并不意味着包含不允许的取代形式(诸如用五个基团取代的碳,即,五价碳)。这种不允许的取代形式可被本领域技术人员容易地识别。

[0025] 组合物和方法

[0026] 本文公开了合成2,4-嘧啶二胺类的方法以及其中所用的中间体。作为一个实施方式,本文提供了一种制备N4-(2,2-二甲基-4-[(二氢磷酸氧基)甲基]-3-氧代-5-吡啶并[1,4]噁嗪-6-基)-5-氟-N2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2,4-嘧啶二胺二钠盐(式I化合物)(包括其水合物,特别是六水合物)的方法,该化合物是一种可用于治疗和预防多种疾病的2,4-嘧啶二胺。

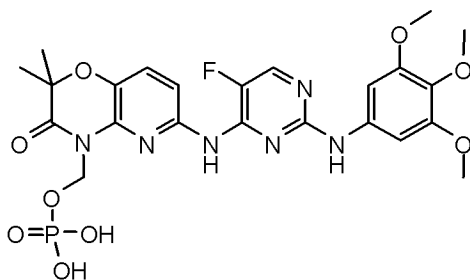
[0027] 式I化合物已在2006年1月19日提交的美国专利第7,449,458号中描述,该专利在本公开内容中通过引用以其整体并入本文。在诸如式I、II、III和VI化合物中的含磷酸酯前体基团(progroup)可提高2,4-嘧啶二胺化合物的溶解度,后者在生理条件下显示很差的溶解度(例如,溶解度低于约10 μ g/mL)。含磷酸酯前体基团可有助于基础(潜在,underlying)活性的2,4-嘧啶二胺化合物的溶解度,后者又可在口服施用,提高其生物可利用度。磷酸酯前体基团可通过在消化道中发现的磷酸酶而被代谢掉,由此允许摄入基础活性的药物。

[0028] 2009年1月19日提交的美国专利第7,449,458号公开了诸如式IV化合物:



[0030] 的特定生物活性2,4-嘧啶二胺的水溶性和口服生物可利用度在配制为如在式II化合物:

[0031]



II

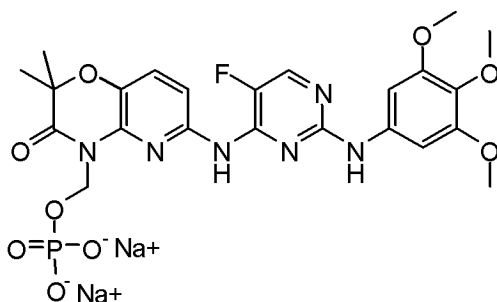
[0032] 中那样在环氮原子处包含前体基团时显著增加。

[0033] 当发现式IV化合物的水溶性在水性缓冲液中在生理条件下在约1-2 μ g/mL范围内时,发现相应的磷酸酯前体药物(式II化合物)的溶解度在相同条件下大于5mg/mL,或者约高2000倍。这种提高的水溶性允许在内脏中更好地溶解,由此有利于口服施用。

[0034] 在2006年10月5日提交的美国申请序列号11/539,074中已描述了一种制备式I化合物的方法,该申请在本公开内容中通过引用以其整体并入本文。

[0035] 在一个宽的方面,本发明涉及一种制备式II化合物(如下)的酰胺溶剂合物(式IIa)并将其转化为式I化合物的方法。在更具体的意义上,本发明涉及一种方法,其中将式II化合物的酸溶剂合物转化为酰胺溶剂合物,并将该酰胺溶剂合物转化为式I化合物。在更具体的实施方式中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法:

[0036]

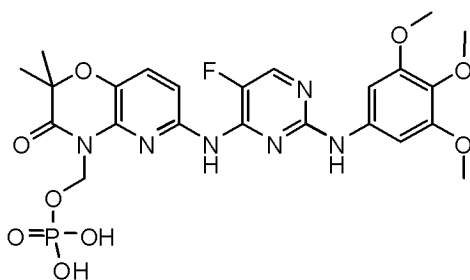


I

[0037] 所述方法包括:

[0038] a)将式II化合物的酸溶剂合物:

[0039]



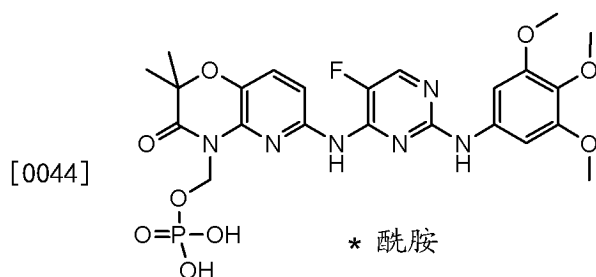
II

[0040] 在适于形成式II化合物的酰胺溶剂合物的条件下与酰胺接触;和

[0041] b)将该酰胺溶剂合物与包含钠离子的碱水溶液在适于形成式I化合物的条件下接触。在一个特定实施方式中,式I化合物是水合物,诸如六水合物。

[0042] 在一些实施方式中,式II化合物的酸溶剂合物是羧酸。在一些实施方式中,所述羧酸是R¹COOH,其中R¹是-H或被至多三个卤素取代基任选取代的C₁-C₄烷基。

[0043] 在另一方面,本发明包括在本文所述方法中使用的新型酰胺溶剂合物中间体。例如,所公开的化合物包括式IIa的酰胺溶剂合物:



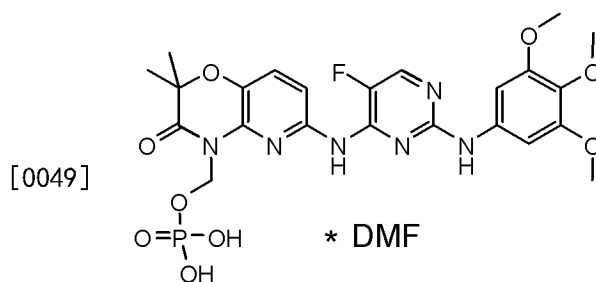
IIa

[0045] 至于式IIa,所述酰胺溶剂合物不限于单溶剂合物,而是可包括每分子式II化合物的多个数目和非整数数目的酰胺分子溶剂合物,诸如0.5、1、2和3。

[0046] 在一些实施方式中,所述酰胺是仲酰胺或叔酰胺。

[0047] 在一些实施方式中,所述酰胺是 $R^{30}CON(R^2)_2$,其中每个 R^2 独立地是-H或 C_1-C_4 烷基,或者两个 R^2 与它们所连接的氮共同形成4~6元脂族环,且 R^{30} 是-H或 C_1-C_4 烷基;或者 R^{30} 和 R^2 之一与它们所分别连接的碳和氮共同组合形成4~6元脂肪环,且另一个 R^2 独立地是-H或 C_1-C_4 烷基。在一些实施方式中,所述酰胺选自N,N-二烷基甲酰胺、N,N-二烷基乙酰胺、N-烷基吡咯烷酮和N-烷基哌啶酮。

[0048] 在一些实施方式中,所述酰胺选自N,N-二烷基甲酰胺、N,N-二烷基乙酰胺、N-烷基吡咯烷酮和N-烷基哌啶酮。在一些实施方式中,所述酰胺是N,N-二甲基甲酰胺(DMF):



III

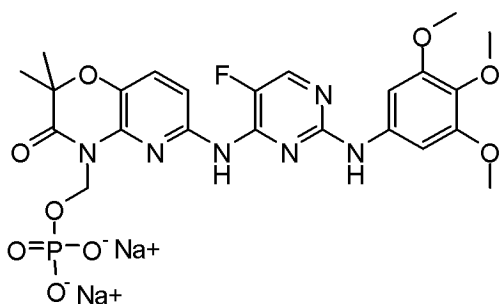
[0050] 酰胺溶剂合物IIa可通过将式II化合物的酸溶剂合物转化为酰胺溶剂合物IIa来合成。考虑到本公开内容,本领域一般技术人员将会意识到式IIa的酰胺溶剂合物可经由II的其它形式制得,而不仅是由II的酸溶剂合物。在一些实施方式中,所述酰胺是N,N-二烷基甲酰胺,且所述适于形成式II化合物的酰胺溶剂合物的条件包括将所述酸溶剂合物与叔酰胺于约20℃~约50℃之间的温度相接触。在一些实施方式中,所述酰胺是N,N-二甲基甲酰胺(DMF),且所述适于形成酰胺溶剂合物的条件包括于约40℃的温度将酸溶剂合物在DMF中再浆化。

[0051] 在一些实施方式中,上述步骤b)中的碱水溶液包括氢氧化钠(NaOH)和醇,且所述适于形成式I化合物的条件包括约40℃~约80℃之间的温度和约9~约10.5的pH。在一些实施方式中,所述醇包括但不限于甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇、戊醇。

[0052] 在一些实施方式中,上述步骤b)中的碱水溶液包括氢氧化钠(NaOH)和异丙醇(IPA),且所述适于形成式I化合物的条件包括约80℃的温度和约10.2的pH。

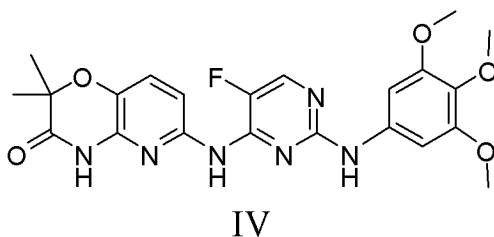
[0053] 在另一方面,本发明包括一种制备式I化合物的前体(VI)的方法:

[0054]



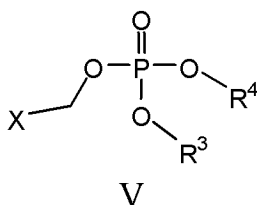
[0055] 所述方法包括:将式IV化合物:

[0056]



[0057] 与式V化合物:

[0058]

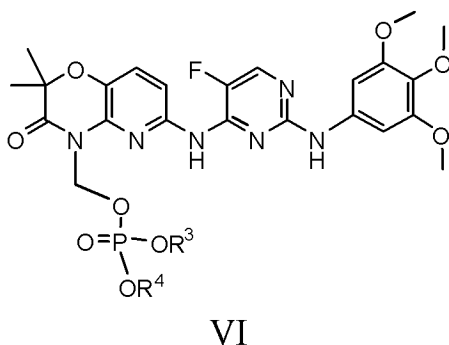


[0059] 其中:

[0060] R^3 和 R^4 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基;且[0061] X是卤素或 $-OSO_2R^{62}$,其中 R^{62} 是被卤素任选取代的烷基(例如,全氟烷基基团)或者被烷基或吸电子基团(例如,卤素、 NO_2 、 $-CN$ 等)任选取代的芳基(优选X是卤素);

[0062] 在酰胺的存在下在适于形成式VI化合物:

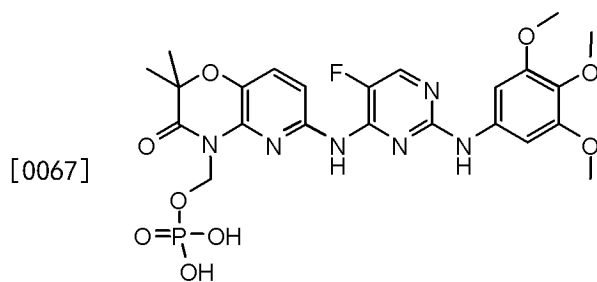
[0063]



[0064] 的条件下相接触。

[0065] 在另一个实施方式中,本发明包括一种将前体VI转化为式I化合物的方法,所述方法包括:

[0066] a)将式VI化合物与酸在适于形成式II化合物的酸溶剂合物的条件下相接触:



II

[0068] b)将式II化合物的酸溶剂合物与酰胺在适于形成式II化合物的酰胺溶剂合物的条件下相接触;和

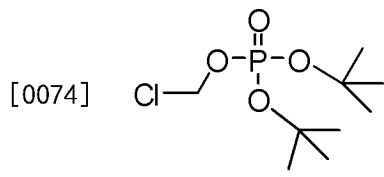
[0069] c)将式II化合物的酰胺溶剂合物与含钠离子的碱水溶液在适于形成式I化合物的条件下相接触。

[0070] 在一个特定实施方式中,通过该方法制备的式I化合物为水合物,诸如六水合物。

[0071] 在另一实施方式中,本发明包括两种前述方法的顺序组合(即一种包括制备前体VI的方法和随后将VI转化为式I化合物的方法的方法)。

[0072] 在更一般的意义上,本发明涉及通过以下步骤制备式I化合物:将化合物IV与V反应以得到化合物VI;将化合物VI转化为化合物II或II的酸溶剂合物;将化合物II和/或其酸溶剂合物转化为化合物IIa,其是酰胺溶剂合物;并且将化合物IIa转化为化合物I(任选地为水合物形式,诸如六水合物)。

[0073] 在一些实施方式中,式V化合物是二-叔丁基氯甲基磷酸酯:



[0075] 适于制备式VI化合物的条件可包括:

[0076] (i)将式IV化合物和式V化合物与碱在极性溶剂中组合;和

[0077] (ii)将从步骤(i)得到的产物用水性碱溶液洗涤。

[0078] 适合用于步骤(i)、(ii)或二者中的碱的例子包括但不限于:碳酸盐,诸如碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾;氢氧化物,诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂;以及一、二和三胺,诸如三乙胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺和氨;以及金属醇盐,例如叔丁醇钾。

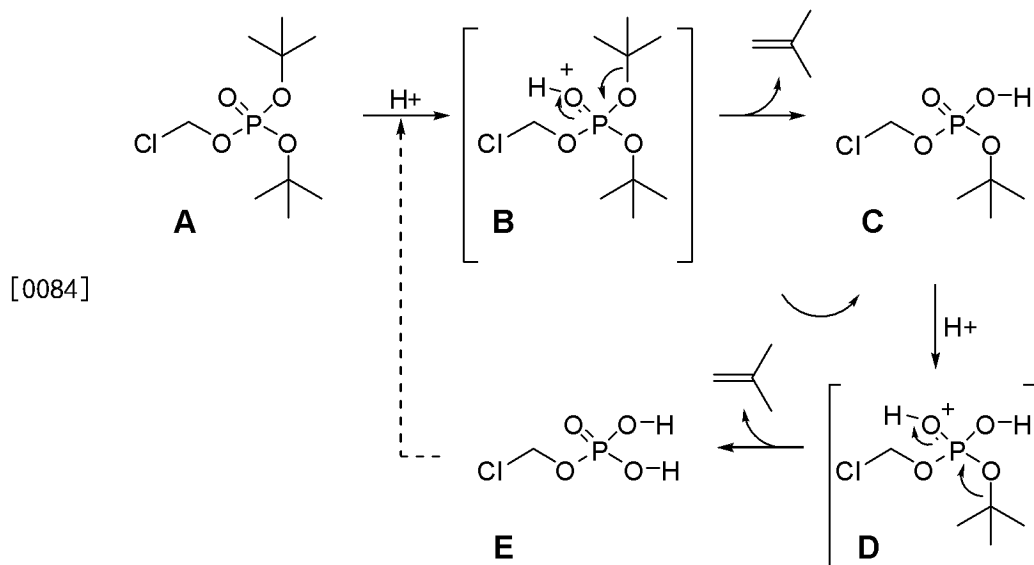
[0079] 极性溶剂的例子包括但不限于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、二氯甲烷、丙酮、乙腈、二甲亚砜。如本领域技术人员已知的那样,也可使用这些溶剂的混合物。另外,本领域技术人员还将理解,这样的极性溶剂可包括与一种或多种极性溶剂混和的非极性成分,只要得到的溶剂混合物是极性的。通常被认为是极性的溶剂包括介电常数 ϵ 至少为约5的那些,并且典型地大于约7或8。例如,四氢呋喃的介电常数 ϵ 为7.6,而DMF的介电常数为37。

[0080] 在一些实施方式中,上述步骤(i)中的碱包括碳酸铯(Cs_2CO_3)和碳酸钾(K_2CO_3)中的至少一种;极性溶剂包括DMF和N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)中的至少一种;且上述步骤(ii)的碱水溶液包括碳酸氢钠(NaHCO_3)和氢氧化钠(NaOH)中的至少一种。

[0081] 在一些实施方式中,式VI化合物不是分离的。

[0082] 在一些实施方式中,式V化合物用N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)溶剂来稳定。

[0083] 通常,式V化合物(诸如,二-叔丁基氯甲基磷酸酯)是不稳定产物。作为一个例子,二-叔丁基氯甲基磷酸酯在储存时经历分解而释放出热和异丁烯气体。参考以下的方案,而同时并非意图受理论所限,相信痕量酸的存在催化了二-叔丁基氯甲基磷酸酯A上的O-叔丁基基团的解离从而得到单-叔丁基种类C,同时释放异丁烯。种类C可用作酸源以进一步驱动产生磷酸酯E的自催化分解。如以下方案中点线所表明的,磷酸酯E也可提供质子以供给到A的自催化分解。A的分解是放热的,并且每摩尔的A产生2摩尔的异丁烯。



[0085] 当在绝热条件下储存时,来自分解的热和压力积累可以是显著的。图1图解了二-叔丁基氯甲基磷酸酯在绝热条件下的储存可导致分解,由此压力和温度剧烈升高。图1图解了在密封杯(closed cup)中进行的净二-叔丁基氯甲基磷酸酯的动态差示扫描量热实验(DSC)(在50mL/min的N₂流下以5°C/分钟的速率从0°C加热到300°C)。参考图1,在吸热信号(当产物形成酸时开始异丁烯的释放;外推峰在99.10°C处,峰宽为0.33°C,且积分面积(integrated area)为-108.45mJ)之后,可观察到在约100°C处的非常尖锐的放热信号(外推峰在100.57°C处,峰宽为3.99°C,且积分面积为2717.05mJ),这对于自催化分解来说是典型的。图2图解了用净二-叔丁基氯甲基磷酸酯进行的热敏性分析(TGA)实验,显示观察到了伴有异丁烯气体释放(offgassing)的连续分解。在图2中,将样品在流速为80mL/分钟的N₂下以5°C/分钟的速率从20°C加热到300°C。样品在约21°C到119°C之间显示了41.465%(3.189mg)的质量损失;并且在约119°C到300°C之间显示了19.526%(1.502mg)的质量损失。大部分异丁烯于100°C急速裂解出来;于300°C保持1小时之后,样品重量对应于上面所绘的酸E。进一步实验已显示由于异丁烯释放而导致的压力升高可高达80bar。同时,异丁烯是易燃气体,因此释放出大量异丁烯可能是危险的。

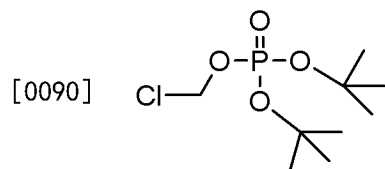
[0086] 因此,通常重要的是设计能耐受压力积累的用于储存式V化合物的设备。还需要采取许多其它安全措施,诸如温度控制、蒸馏时间以及安全阀尺寸,以便避免在不想要的分解反应过程中的设备损坏。

[0087] 然而,出乎意料地发现N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)的加入稳定了二-叔丁基氯甲基磷酸酯,由此使得该化合物可于约60°C储存而不会发生自催化分解并且不形成气体(见图3-4)。图3图解了在密封杯中进行的二-叔丁基氯甲基磷酸酯在DMAc中的36%溶液的动态差

示扫描量热实验(在50mL/分钟的N₂流下以5°C/分钟的速率从0°C加热到300°C)。在吸热信号(因痕量酸导致的一些异丁烯损失;外推峰在116.42°C处,峰宽为6.19°C,且积分面积为-70.78mJ)之后,可观察到在120°C处的平滑放热信号(在99~100°C处不能观察到尖锐的放热信号;外推峰在129.74°C处,峰宽为42.52°C,且积分面积为1362.40mJ)。这表明系统没有经历自催化分解。图4图解了在密封杯中于80°C(在50mL/分的N₂流下)进行的二-叔丁基氯甲基磷酸酯在DMAc中的36%溶液的等温差示扫描量热(DSC)实验。于储存温度(45、60以及甚至80°C)经15小时未观察到二-叔丁基氯甲基磷酸酯在DMAc中的36%溶液的吸热或放热分解,因此二-叔丁基氯甲基磷酸酯被稳定了。事实上,将来自68.7g的二-叔丁基氯甲基磷酸酯在DMAc中的36%溶液的溶液于60°C恒温加热超过96小时不生成任何气体(异丁烯)。

[0088] 应理解任何酰胺(诸如但不限于DMAc)可用于稳定式V化合物,其包括二-叔丁基氯甲基磷酸酯。这样的酰胺对本领域一般技术人员来说是公知的。这样的酰胺的例子包括但不限于N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮。在一些实施方式中,可将溶剂任选地加入到酰胺和二-叔丁基氯甲基磷酸酯的组合。在一些实施方式中,酰胺也可以是溶剂。例如,DMAc可用作酰胺以及溶剂。

[0089] 因此,在一个方面,提供了一种包括二-叔丁基氯甲基磷酸酯:



[0091] 和酰胺的组合物,其任选地在溶剂中。

[0092] 在一些实施方式中,所述酰胺也是溶剂。

[0093] 在一些实施方式中,所述酰胺是叔酰胺。

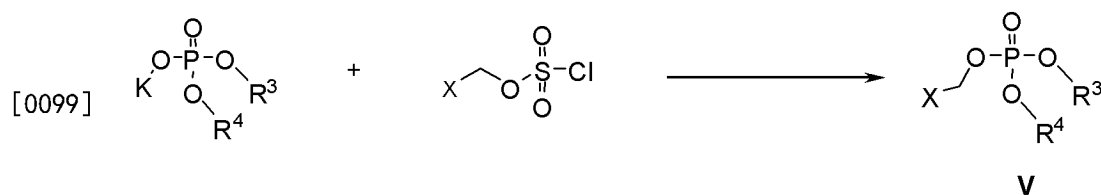
[0094] 在一些实施方式中,所述叔酰胺是N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)。

[0095] 用于合成式I化合物的改进方法如以下方案I~VII中所图解。

[0096] 3. 合成方案

[0097] 用于本文所述的合成中的起始材料是市售的。式V化合物的合成如以下方案I中所示:

[0098] 方案I



[0100] 根据方案I,式V化合物通过二烷基磷酸钾基团(R³和R⁴如上文中所定义)与诸如卤甲基氯硫酸酯的烷基化试剂(X如上文中所定义)在相转移催化剂(PTC)的存在下的反应而获得。相转移催化剂的很多例子对本领域技术人员来说是已知的。这种相转移催化剂的例子包括但不限于四烷基铵盐,诸如四丁基铵盐。例如,二-叔丁基氯甲基磷酸酯可通过二-叔丁基磷酸钾或钠(PDP)与氯甲基氯硫酸酯(CMCS)在四丁基硫酸氢铵(TBAHS)的存在下的反应而获得。

[0101] 以下方案Ia(以及图1-4和下面的实施例)显示了pH调节和N,N-二甲基乙酰胺

(DMAc)的加入稳定了二-叔丁基氯甲基磷酸酯,由此使得该化合物可在约60°C保持,并且不会形成气体。

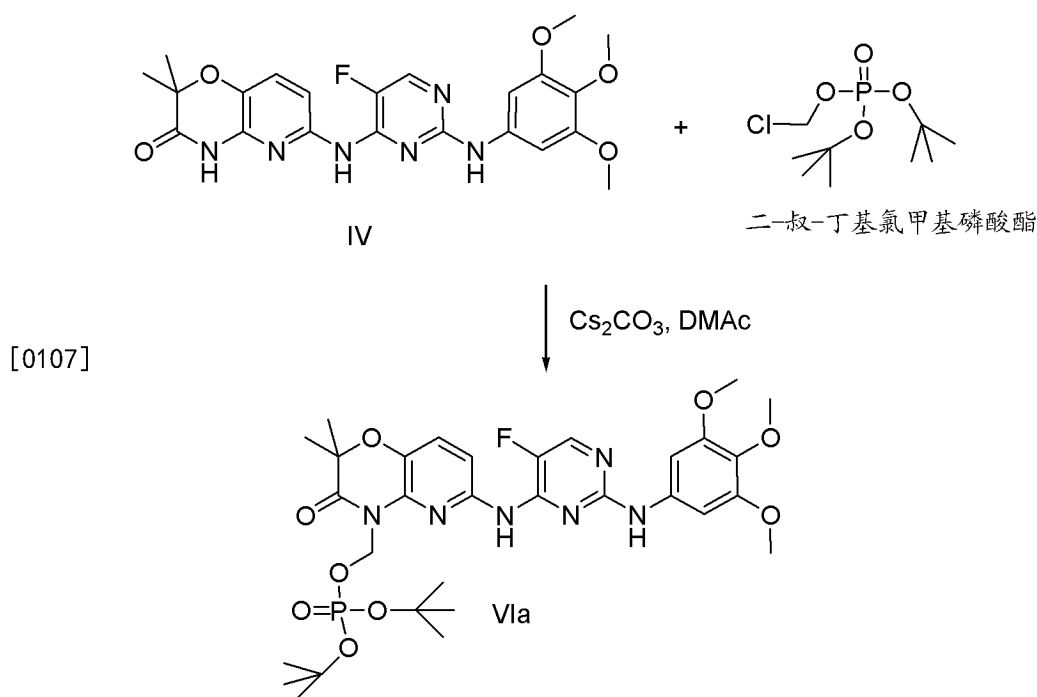
[0102] 方案Ia



[0104] 应理解方案Ia中二-叔丁基氯甲基磷酸酯的合成仅是为了说明目的。按照方案Ia进行的式V化合物的其它磷酸酯的合成也可通过该方法的常规变体来实施。另外,可使用二-叔丁基磷酸的钠盐或其它盐以及其它反应条件来制备二-叔丁基氯甲基磷酸酯。

[0105] 自式IV化合物进行的式VIa化合物的合成如以下方案II中所图解:

[0106] 方案II



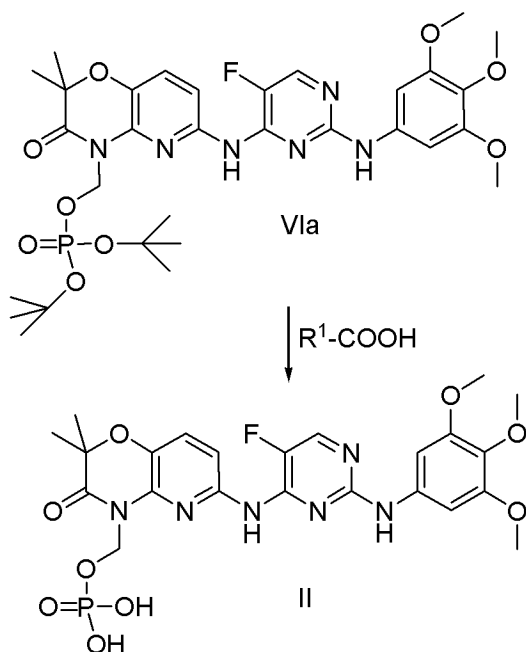
[0108] 根据方案II,将式IV化合物用二-叔丁基氯甲基磷酸酯处理以得到式VIa化合物(诸如本文实施例1中的步骤B)。应理解式IV化合物与二-叔丁基氯甲基磷酸酯的反应仅为了说明目的。诸如本文所述式V化合物的其它磷酸酯可与式IV化合物使用该方法的常规变体反应以得到式VI化合物。下文中关于式VIa化合物的进一步描述的步骤也可应用于式VI的化合物。

[0109] 在一些实施方式中,Cs₂CO₃作为碱和DMAc作为溶剂用于式VIa化合物的合成中。碱Cs₂CO₃可用K₂CO₃或KOtBu代替,K₂CO₃和KOtBu各自单独使用或者彼此结合使用或与Cs₂CO₃组合使用。式VIa化合物可分离为固体,但也可作为在甲基叔丁基醚(MtBE)中的溶液获得。

[0110] 从式VIa化合物进行的式II化合物的酸溶剂化合物的合成如方案III中所图解,并且在下面实施例1的步骤C中例示:

[0111] 方案III

[0112]



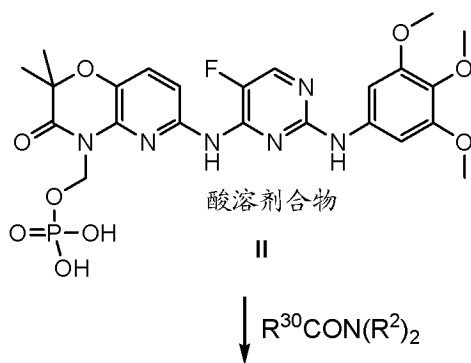
酸溶剂合物

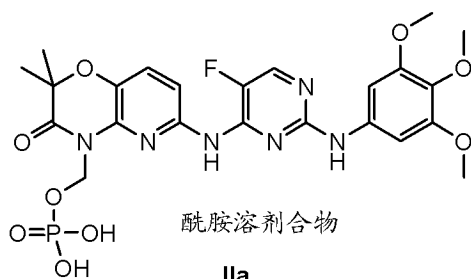
[0113] 根据方案III,将式VIa化合物溶解在酸 $R^1\text{-COOH}$ (R^1 如上文中所定义)和水的混合物中,并加热到约55~70℃。例如,如实施例1的步骤C中所述,将式VIa化合物溶解在乙酸和水(4:1 AcOH:H₂O)中,并加热到67℃,以得到式II化合物的乙酸溶剂合物。

[0114] 从式II化合物的酸溶剂合物进行的式II化合物的酰胺溶剂合物的合成如方案IV中所图解,并且在实施例1的步骤C中例示:

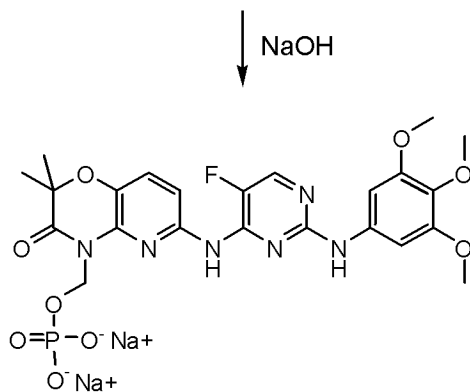
[0115] 方案IV

[0116]





[0117]



[0118] 其中式II化合物任选地为水合物形式,诸如六水合物。

[0119] 从式II化合物的酸溶剂合物到式II化合物的酰胺溶剂合物的转化包括于约20℃~50℃之间将式II化合物的酸溶剂合物在叔酰胺(诸如R³⁰CON(R²)₂(其中R²和R³⁰如上文中所定义)中再浆化。例如,如实施例1的步骤C中所述,将式II化合物的乙酸溶剂合物在DMF中于约40℃再浆化,以得到式II化合物的DMF溶剂合物。

[0120] 这种将酸溶剂合物再浆化以得到式II化合物的DMF溶剂合物的步骤得到了更高质量的产物,并且起始材料和副产品更少,诸如,式IV化合物的损耗达到<1摩尔%,且p-二聚物达到<0.1摩尔%。该产物于40℃可稳定达到约24h。这种改进方法得到了改进的产品过滤性。这种改进方法还使得产率提高了约10%。

[0121] 从式II化合物的酰胺溶剂合物合成式I化合物如实施例1的步骤D中所例示。将式II化合物的酰胺溶剂合物投入醇(诸如异丙醇)/水中,其中通过加入诸如NaOH的碱将pH调节到约9~到约10.5。将溶液加热到介于约40℃到约80℃之间。在一个实施方式中,将式II化合物的DMF溶剂合物用异丙醇/水于约80℃和约8~10.2的pH下处理以得到式I化合物。

[0122] 实施例

[0123] 通过参考以下实施例可进一步理解本发明,这些实施例纯粹意图用于例示本发明的某些方面,并且不意图限制其范围。

[0124] 在下面的实施例中以及在本申请通篇中,以下缩写具有以下含义。如果没有限定,术语具有其通常接受的含义。

	Cm	=	厘米
	CMCS	=	氯甲基氯硫酸酯
	Cs ₂ CO ₃	=	碳酸铯
	DCM	=	二氯甲烷
	DMAc	=	二甲基乙酰胺
	h	=	小时
	HCl	=	盐酸
	IPA	=	异丙醇
	mbar	=	毫巴
	MeOH	=	甲醇
	MtBE	=	甲基-叔丁基醚
	mol	=	摩尔
[0125]	mL	=	毫升
	g	=	克
	mg	=	毫克
	rpm	=	每分钟转数
	min	=	分钟
	mm	=	毫米
	N	=	当量(规度, normal)
	Na ₂ CO ₃	=	碳酸钠
	NaHCO ₃	=	碳酸氢钠
	NaOH	=	氢氧化钠
	NMP	=	N-甲基吡咯烷酮
	NMR	=	核磁共振
	PDP	=	二-叔丁基磷酸盐
	PTC	=	相转移催化剂
	TBAHS	=	四丁基硫酸氢铵
[0126]	v/v	=	体积/体积
	°C	=	摄氏度
	POCl ₃	=	三氯氧化磷
[0127]	实施例1		

[0128] A. 二-叔丁基氯甲基磷酸酯的制备:

[0129] 程序I:

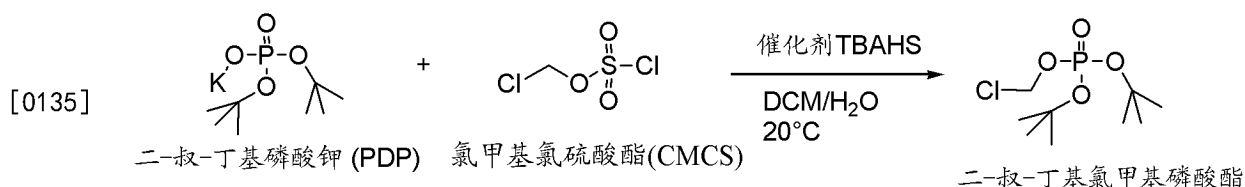
[0130] 稳定化的二-叔丁基氯甲基磷酸酯的制备

[0131] 二-叔丁基氯甲基磷酸酯的制备已在诸如以下的文献中披露:Mantyla, et al. Tetrahedron Letters, 43(2002), 3793-3794和Chadwick, et al. US 2006/0047135。我们已发现对这些方法改进, 由此提高了产率并且得到了高纯度, 而且经由与酰胺接触从而稳定了二-叔丁基氯甲基磷酸酯。以下具体实施例图解了本发明的这个方面。

[0132] 令人惊讶地, 发现二-叔丁基氯甲基磷酸酯可通过以下方式以极好的产率(>90%)和纯度(>99%)合成: 将2.5当量的CMCS投入PDP和相转移催化剂TBAHS在DCM/水中的两相混合物中, 并且同时通过加入20%的NaOH水溶液将pH值调节到8。另外, 通过制备在二甲基乙酰胺(DMAc)中的30w%溶液, 发现极大地提高了二-叔丁基氯甲基磷酸酯的稳定性并且没有观察到自催化分解行为。

[0133] 方法说明:

[0134] 于18°C使用在DCM/H₂O中的PDP与2.5当量CMCS的TBAHS相转移催化的反应来合成二-叔丁基氯甲基磷酸酯。通过加入20%NaOH水溶液来监控pH并将其调节到8。



[0136] 于20°C和pH>7减压下去除DCM(DCM的重复利用)。向粗二-叔丁基氯甲基磷酸酯中加入MtBE, 并且通过用2%碳酸氢钠水溶液洗涤MtBE层来去除TBASHS。为稳定二-叔丁基氯甲基磷酸酯, 加入DMAc, 然后蒸馏掉MtBE。基于PDP起始材料, 产率>90%。在DMAc中的二-叔丁基氯甲基磷酸酯的纯度根据¹H-NMR>99%。

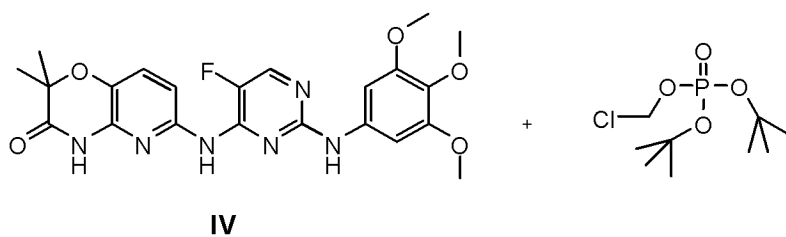
[0137] 该程序至少具有以下优点: 1) 可使用液体碱(NaOH水溶液)代替了过多的固体碱(诸如NaHCO₃、Na₂HPO₄或Na₂CO₃); 2) 该反应可在更浓缩的状态中进行, 因为过多的溶解性较差的碳酸氢盐或磷酸盐被可溶性氯化物所替代, 由此最小化了体积需求和反应时间, 同时改进了产率。同时, 通过制备例如在DMAc中的30w%溶液而在高达40°C下增强了二-叔丁基氯甲基磷酸酯的稳定性。

[0138] 在一个具体实施例中, 将56.3g的PDP(1.0mol当量: 91.2w%)与3.53g的TBAHS(0.05当量)、60g的水和300g的DCM相混合。于室温, 将86.6g的CMCS(2.5当量)经4h投入到反应混合物中。在CMCS投料期间, 通过加入227g的20%NaOH水溶液将pH调节为8。将得到的两相反应混合物于20°C搅拌过夜。于20°C将DCM从该两相混合物中减压(500→300毫巴)蒸馏去除。在向残余物中加入200mLMtBE之后, 分离层。将水层弃置, 并且将有机层用300mL的2%NaHCO₃水溶液洗涤一次以去除相转移催化剂。在加入90mL DMAc之后, 于40°C减压蒸馏去除MtBE。将液氮通过得到的混合物鼓泡1小时以去除痕量的DCM和MtBE。得到二-叔丁基氯甲基磷酸酯(128g的油)并通过¹H-NMR分析, 显示二-叔丁基氯甲基磷酸酯的产率为90.7%。(二-叔丁基氯甲基磷酸酯: 36.4%; DMAc: 63.4w%; DCM: 0.03w%; MtBE: 0.01w%; PTC: 0.01w%; 水: 0.6w%)。

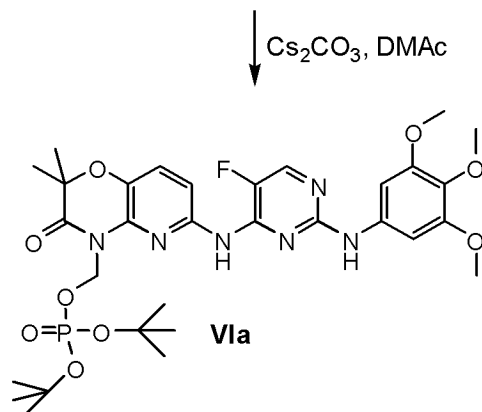
[0139] 其它优点包括: 1) DCM可被重复利用, 2) PTC可在单次萃取中被去除, 3) 仅需5mol%

的PTC,和4)几乎痕量DCM和MtBE通过N₂鼓泡被去除。

[0140] B.在MtBE中的式VIa化合物的制备



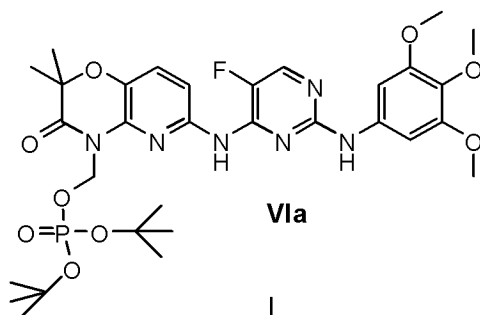
[0141]



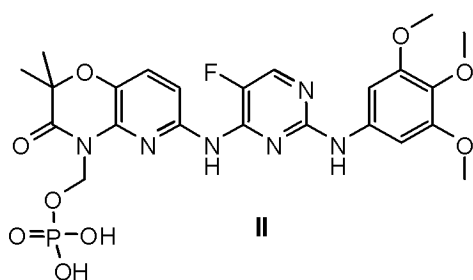
[0142] 式VIa化合物合成的说明:

[0143] 将在DMAc中的27.3g(1.2当量)的碳酸铯、185g的N,N-二甲基乙酰胺、33.5g的式IV化合物(1当量,70mmol)和74g的30.6w%二-叔丁基氯甲基磷酸酯(1.25当量)装料并于40℃搅拌过夜。得到了米色悬浮液。将该悬浮液冷却至室温并加入各为118mL的MTBE和水。相分离,并且将水层用94mL MTBE洗涤。有机层各自用94mL水洗涤。有机层产生了在MTBE中的187.9g化合物VIa,(基于70mmol式IV化合物,产率为74%)。

[0144] C.式IIa化合物(酰胺溶剂合物)的制备:



[0145]



[0146] 说明:

[0147] 将乙酸(168.6g, 160.6mL)与等量的水合并,并将该混合物加热到67°C。将如上所述获得的在MTBE中的式VIa化合物溶液(187g, 170mL)加入到乙酸水溶液中。于大气压蒸馏去除大部分MTBE,并将得到的溶液搅拌2h,得到黄色悬浮液。于300毫巴蒸馏去除剩余的MTBE,将悬浮液冷却至20°C并过滤以得到灰白色固体。将滤饼用冷丙酮(2×160mL)洗涤,并于30°C干燥过夜,得到29.8g作为乙酸溶剂合物的式II化合物。

[0148] 将29.8g作为乙酸溶剂合物的式II化合物的悬浮液(为或约为1:1化学计量)和150mL DMF加热到50°C并搅拌2h。然后将悬浮液冷却至室温并过滤。滤饼用98mL MTBE洗涤三次,并于30°C真空干燥过夜。得到式II化合物的酰胺溶剂合物(26.7g)(基于70mmol化合物IV,产率为55%)。

[0149] D. 式I化合物的六水合物的制备:

[0150] 将酰胺溶剂合物(10g, 15mmol)悬浮在100mL水中并搅拌1小时。随后,加入50mL IPA并通过加入31.9g的1M NaOH将pH从3.3调节到8.5。将反应混合物加热到82°C,搅拌1小时,通过10微米过滤器过滤,冷却至20°C,并搅拌过夜。将得到的悬浮液过滤,将滤饼用40mL丙酮洗涤两次,并于40°C真空干燥过夜,得到8.6g式I化合物的六水合物(77%产率)。

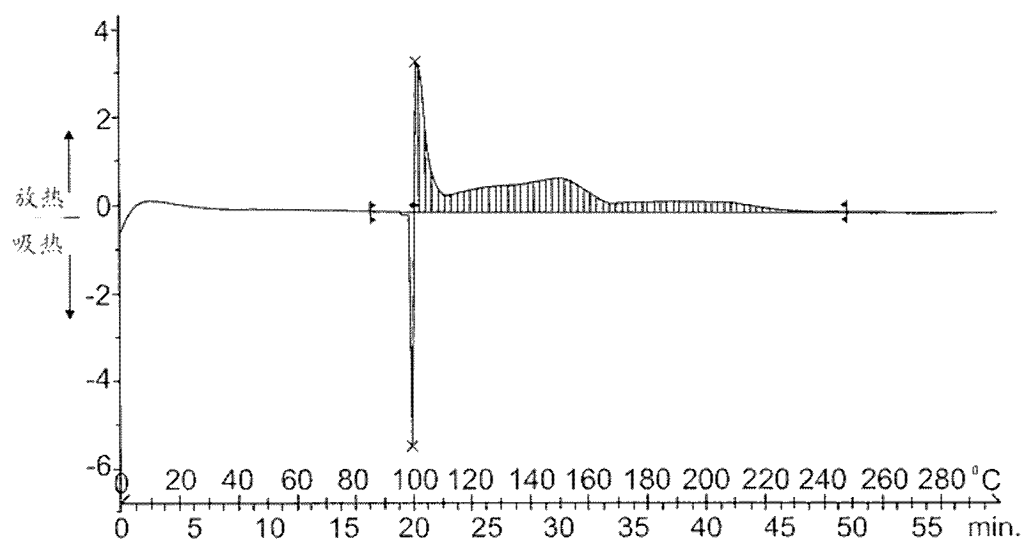


图1

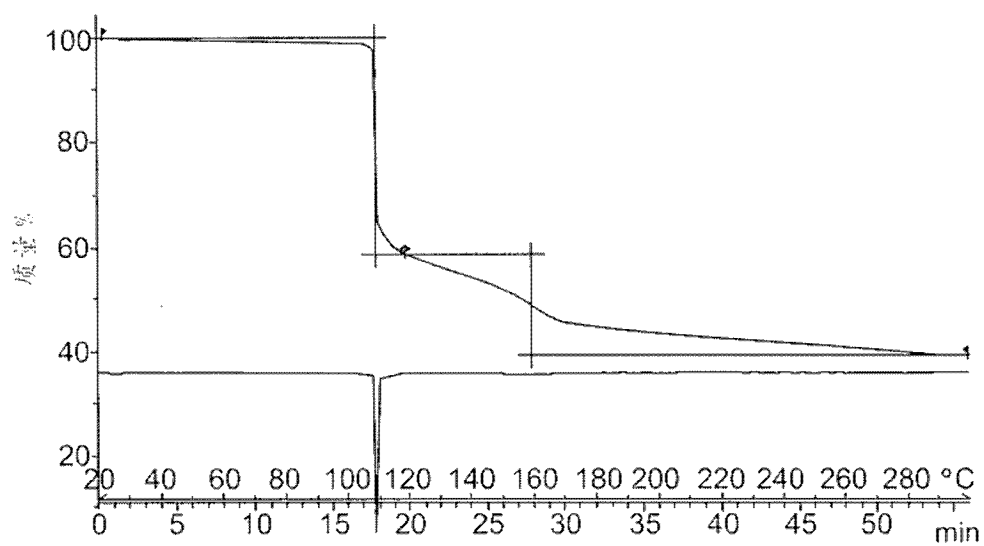


图2

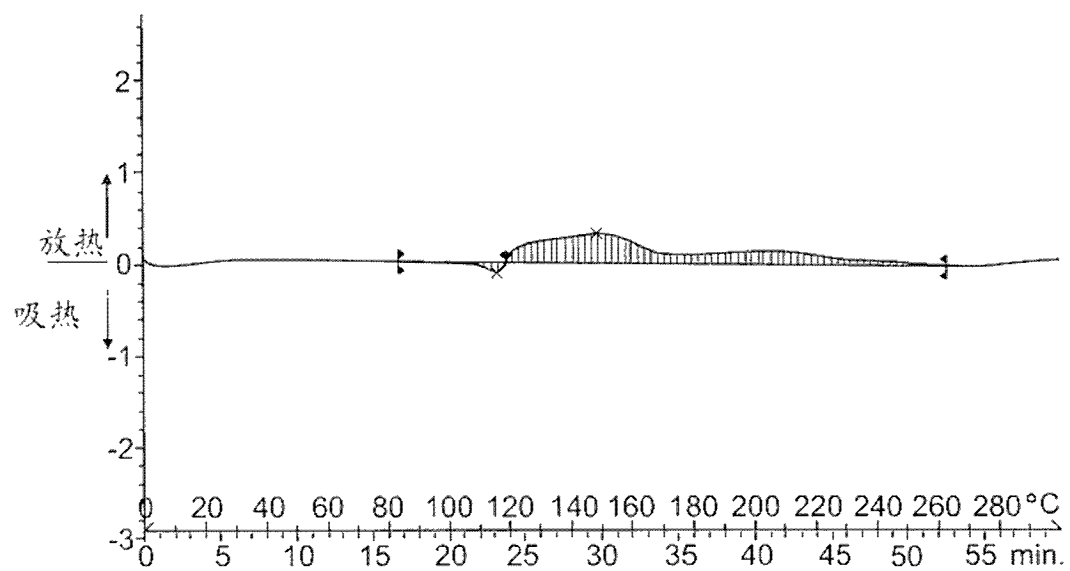


图3

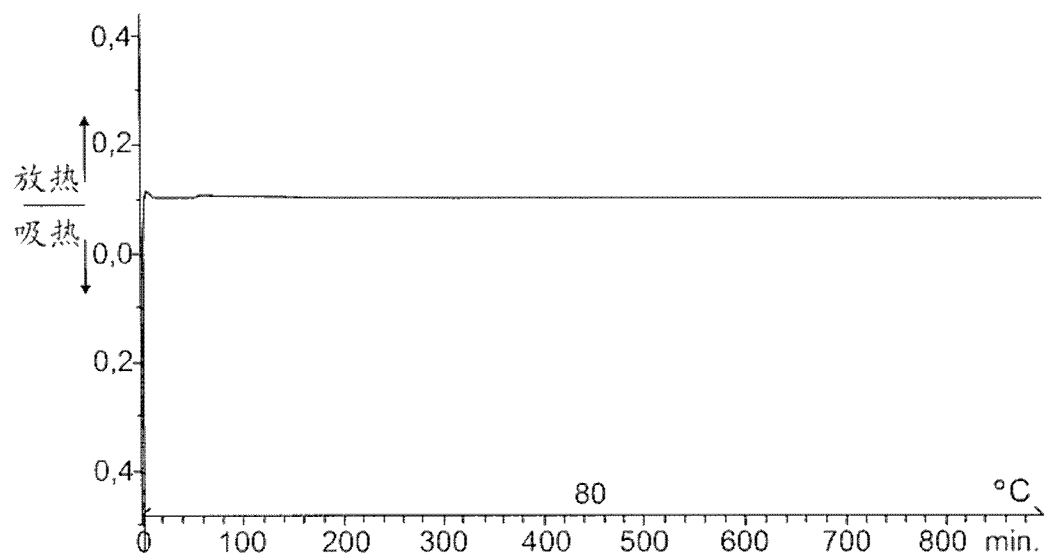


图4