



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101522680 B

(45) 授权公告日 2012. 04. 18

(21) 申请号 200780036250. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007. 09. 27

C07D 473/16 (2006. 01)

(30) 优先权数据

(56) 对比文件

06121459. 9 2006. 09. 28 EP  
60/847, 979 2006. 09. 28 US

CN 1054981 A, 1991. 10. 02, 说明书第 1 页第 1 段至第 66 页第 2 段.

(85) PCT 申请进入国家阶段日  
2009. 03. 27

WO 2004/089952 A1, 2004. 10. 21, 说明书第 1 页第 5 行至第 4 页第 22 行.

(86) PCT 申请的申请数据  
PCT/EP2007/060249 2007. 09. 27

CN 1263529 A, 2000. 08. 16, 说明书第 1 页第 5 行至第 21 页第 8 行.

(87) PCT 申请的公布数据  
W02008/037760 EN 2008. 04. 03

WO 98/52949 A1, 1998. 11. 26, 说明书第 1 页第 3 行至第 28 页第 10 行.

审查员 张建英

(73) 专利权人 埃斯特维化学股份有限公司  
地址 西班牙巴塞罗纳

(72) 发明人 J·梅德拉诺鲁佩雷斯 J·坎彭帕多  
L·埃里阿斯利尔斯  
R·伯伦格尔麦莫

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038  
代理人 唐晓峰

权利要求书 2 页 说明书 5 页

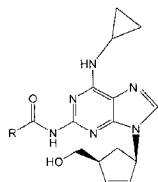
(54) 发明名称

制备阿巴卡韦的方法

(57) 摘要

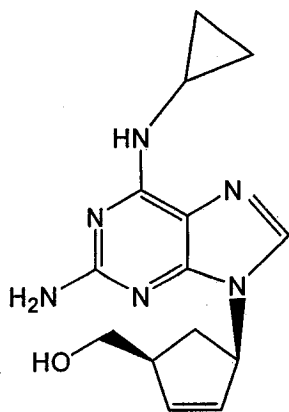
在水和醇混合物中使用无机碱, 除去的式 (II) 的 N-酰化的 {(1S, 4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基} 甲醇的氨基保护基团以得到阿巴卡韦或其盐的方法, 其中 R = H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。此方法进行非常快,

而且可以高收率和纯度获得产品。

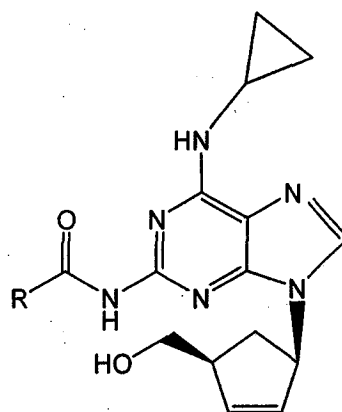


(II)

1. 一种制备式 (I) 的阿巴卡韦、或其药学上可接受的盐的方法, 包括 (a) 在  $(C_1-C_6)$ -醇和水的混合物中用无机碱与式 (II) 的化合物反应, 其中 R 是 H 或  $(C_1-C_4)$ -烷基; 和 (b) 通过在适当溶剂系统中结晶将阿巴卡韦分离成游离碱形式或者通过分离水相和经加入适量相应可药用酸从有机相沉淀阿巴卡韦的盐将阿巴卡韦分离成可药用盐; 或者通过在适当溶剂系统中结晶将阿巴卡韦分离成游离碱, 然后通过用相应酸处理该碱而将其转化为可药用盐



(I)



(II)

2. 根据权利要求 1 的制备方法, 其中 R 是异丙基。
3. 根据权利要求 1 的制备方法, 其中碱是碱金属氢氧化物。
4. 根据权利要求 3 的制备方法, 其中碱金属氢氧化物是氢氧化钠。
5. 根据权利要求 4 的制备方法, 其中醇是异丙醇。
6. 根据权利要求 1 的制备方法, 其中反应是在  $50^{\circ}\text{C}$  至混合物的回流温度之间的温度下进行。

7. 根据权利要求 1 的制备方法, 其中阿巴卡韦 (I) 是以盐的形式被分离, 分离过程包括: (i) 任选加入选自  $(C_2-C_8)$ -脂肪族醚类、 $(C_6-C_8)$ -芳香烃类和选自二氯甲烷或氯仿的含氯溶剂的溶剂; (ii) 分离水相; (iii) 选择性地, 用无机碱的水溶液洗涤至少一次; (iv) 任选除去剩余的水; 和 (v) 加入适当量的相应的药学上可接受的酸, 从有机相中沉淀药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求 7 的制备方法, 其中阿巴卡韦 (I) 的盐是半硫酸盐。

9. 根据权利要求 1 的制备方法, 其中式 (I) 的阿巴卡韦是以游离碱的形式被分离, 分离过程包括在适当的溶剂系统中以游离碱的形式结晶阿巴卡韦 (I); 如果期望, 用药学上可接受的酸处理已得到的化合物, 形成相应的盐。

10. 根据权利要求 1 的制备方法, 其中阿巴卡韦 (I) 是以游离碱的形式被分离, 分离过程包括: (i) 任选加入选自  $(C_2-C_8)$ -脂肪族醚类和  $(C_6-C_8)$ -芳香烃类的溶剂; (ii) 分离水相; (iii) 选择性地, 用无机碱的水溶液洗涤至少一次; (iv) 任选除去剩余的水; 和 (v) 在适合溶剂系统中以游离碱的形式结晶阿巴卡韦 (I); 如果期望, 用药学上可接受的酸处理步骤 (v) 中得到的化合物, 形成相应的盐。

11. 根据权利要求 9 或 10 的制备方法, 其中阿巴卡韦游离碱的结晶溶剂系统选自丙酮、

乙腈、乙酸乙酯、异丙醇及异丙醇 / 叔丁基甲基醚的混合物。

## 制备阿巴卡韦的方法

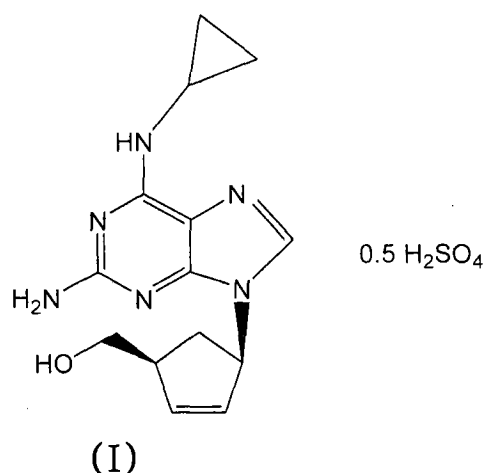
[0001] 本发明涉及制备称为阿巴卡韦的活性药用成分的方法。该方法是基于采用专门的碱性条件来除去 N-2- 酰基阿巴卡韦的保护基。

### 背景技术

[0002] 阿巴卡韦, 是 {(1S, 4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基} 甲醇的国际非专利名称 (INN), CAS 登记号为 136470-78-5。阿巴卡韦硫酸盐是 HIV-1 和 HIV-2 的有效的选择性抑制剂, 可以用于治疗人免疫缺陷症病毒 (HIV) 感染。

[0003] 阿巴卡韦半硫酸盐的结构为式 (I) :

[0004]



[0005] EP 434450-A 公开了确定的 9-取代的-2-氨基嘌呤类, 其包括阿巴卡韦及其盐、其制备方法, 以及使用这些化合物的药用组合物。

[0006] 阿巴卡韦的不同制备方法是现有技术已知的。在某些方法中, 从适当嘧啶化合物开始, 用糖类似物残基与其偶联, 接着环化形成咪唑环并最终在嘌呤环的 6 位上引入环丙基氨基, 得到阿巴卡韦。已经鉴定为用作该制备方法的中间体的嘧啶化合物包括 N-2-酰化的阿巴卡韦中间体如 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R, 4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 乙酰胺或 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R, 4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺。使用酸性条件除去这些化合物的氨基保护基团是本领域已知的。根据 EP 434450-A 的实施例 28, N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R, 4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺的氨基保护基团是通过在室温下用 1N 盐酸搅拌 2 天除去的。在调节 pH 至 7.0 并蒸发溶剂之后, 最终通过研磨和色谱法分离阿巴卡韦碱。然后, 将阿巴卡韦碱与酸反应转换成对应的阿巴卡韦盐。此方法的主要缺点是: (i) 使用剧烈的腐蚀性无机酸来除去氨基保护基团; (ii) 需要高稀释率; (iii) 长的反应时间来完成反应; (iv) 需要分离游离的阿巴卡韦; 且 (v) 复杂的色谱法纯化过程。

[0007] 因此, 尽管此现有技术文献教导, 研究 N-酰化的 {(1S, 4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基} 甲醇的新的脱保护方法仍然是活跃领域, 因为已知方法的工业利用是困难的, 如以上指出的。因此, 期望提供除去 N-酰化的 {(1S,

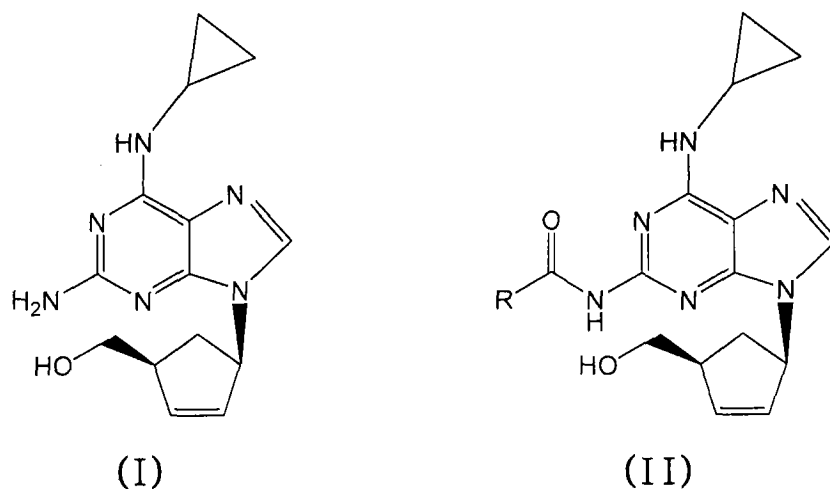
4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基} 甲醇的氨基保护基团的新方法。

[0008] 发明概述

[0009] 发明人已经发现,在水醇混合物中使用碱除去 N-2-酰化的 {(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基} 甲醇的氨基保护基团,这进行得非常快,而且可以高收率和高纯度获得产品,因为与本领域已知方法相比其不显著形成副产物。

[0010] 因此,本发明涉及提供式 (I) 的阿巴卡韦、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物的方法,其包括在 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-醇和水的混合物中用无机碱与式 (II) 的化合物反应,其中 R 是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。

[0011]



[0012] 在本发明方法的惊人有利特征中,以下值得一提:(i) 在所述碱性条件下进行的水解是更有效的;(ii) 需要更短的反应时间,因为本发明方法的反应条件允许在更高温度下进行水解;(iii) 形成更少的杂质;在本发明的反应条件下,甚至在高温下水解形成少量的副产物,相反地,当使用酸性条件时,加热时观察到产物的快速分解;(iv) 优化反应体积以便水解可以是在高浓度下进行;(v) 没有发生外消旋化;(vi) 阿巴卡韦或其盐是容易分离和提纯的;和 (vii) 得到高收率。

[0013] 发明详述

[0014] 如上所述,阿巴卡韦可以通过由式 (II) 的化合物使用无机碱的碱性条件下的水解得到。在优选的实施方案中,式 (II) 的化合物是 R 为 H、甲基或异丙基的那些化合物。在更优选的实施方案中,式 (II) 的化合物是 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺 (其中 R = 异丙基的式 (II) 的化合物)。

[0015] 优选地,碱是碱金属氢氧化物如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾。最优选的碱金属氢氧化物是氢氧化钠。优选地,无机碱的量是每摩尔式 (II) 起始原料用 0.1-10 摩尔的碱。更优选地,碱的量是每摩尔起始原料用 1-5 摩尔的碱。

[0016] 水解是在水和醇如乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇的混合物中进行。优选地,溶剂系统是异丙醇和水的混合物。通常,溶剂的量是 1-15ml/g 起始原料。优选地是 2-10ml/g。同样,水的量通常是 1-15ml/g 起始原料。优选地是 1-10ml/g。

[0017] 反应优选在包括室温至所用溶剂的回流温度之间的温度下进行。在优选的实施方案

案中,反应是在 50°C 至混合物的回流温度之间进行。因此,这是有利的,因为令人惊奇地观察到,在这些温度下反应时间惊人地减少而且没有明显的副产物形成。在更优选的实施方案中,反应是在混合物的回流温度下进行。

[0018] 阿巴卡韦可以从反应介质以药学上可接受的盐的形式被分离,所述盐优选是半硫酸盐,所述分离是通过分离水相并加入适当量的相应的药学上可接受的酸从有机相中沉淀阿巴卡韦的盐而完成的。任选地,在分离水相之前,可以加入第二种溶剂。适合的溶剂的实例包括(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)脂肪族醚类,如乙醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、二正丁基醚或四氢呋喃;(C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-芳香烃,如甲苯或二甲苯或者含氯溶剂,如氯仿或二氯甲烷。任选地,在加入药学上可接受的酸之前,有机相可以用氢氧化钠水溶液或另一种无机碱的水溶液洗。当阿巴卡韦的盐是从无水介质中的溶剂分离出时,可以获得更高的收率。例如,可以通过共沸蒸馏或蒸发干燥除去水,然后加入适当溶剂以沉淀阿巴卡韦的盐。

[0019] {(1S,4R)-4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基}甲醇半硫酸盐指的是{(1S,4R)-{4-[2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基}甲醇和硫酸以 2 : 1 的化学计量比形成的盐。

[0020] 选择性地,通过结晶可以从反应介质中以游离碱的形式分离阿巴卡韦。可以改变溶剂进行结晶。例如,适合的结晶溶剂系统是(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-醇类,如乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇;(C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-酮类,如丙酮、甲基异丁酮或甲乙酮;(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)脂肪族醚类,如乙醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、二正丁基醚或四氢呋喃;(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-酯类,如乙酸乙酯、乙腈或其混合物。优选的溶剂系统是丙酮、乙腈、乙酸乙酯、异丙醇或异丙醇/叔丁基甲基醚的混合物。任选地,在以游离碱的形式结晶阿巴卡韦之前,有机相可以用氢氧化钠水溶液或其他无机碱的水溶液洗。

[0021] 通过任选加入选自(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-脂肪族醚类和(C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-芳香烃类的溶剂,分离水相,任选地除去剩余的水,在适当的溶剂系统中以游离碱的形式结晶式(I)的阿巴卡韦,也可以从反应介质以游离碱的形式分离阿巴卡韦。优选地,结晶溶剂系统是选自上文提及的那些结晶溶剂系统。任选地,在以游离碱的形式结晶阿巴卡韦之前,有机相可以用氢氧化钠水溶液或其他无机碱的水溶液洗涤。

[0022] 当期望的是药学上可接受的盐时,其可以由用相应的酸处理阿巴卡韦碱获得。优选的盐是阿巴卡韦的半硫酸盐。

[0023] 完成所述方法的最适当条件是根据本领域专家考虑的参数如反应混合物的浓度、温度、反应和产物分离期间所用的溶剂等而改变的。借助于说明书给出的实施例的教导,本领域的技术人员可以容易地确定这些参数。

[0024] 遍及说明书和权利要求书,词语“包含”及其变形不意欲排除其他技术特征、添加剂、组分或步骤。本申请的摘要作为参考在此引入。对说明书的描述进行审查后,本发明的另外的目的、益处和特征对于本领域的技术人员将变得显而易见,或可以通过实施本发明被了解。以下实施例被提供作为说明,其不意欲限制本发明。

[0025] 实施例

[0026] 实施例 1 : 制备阿巴卡韦半硫酸盐

[0027] 将 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基}异丁酰胺(6.56g, 18.40mmol) 在异丙醇(32.8ml) 和 10% NaOH 的溶液(36.1ml,

92.0mmol) 的混合物中调成浆。将混合物回流 1 小时。将所得的溶液冷却至 20 至 25℃ 并加入叔丁基甲基醚 (32.8ml)。将层分离并向有机层中滴加入 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 96% (0.61ml, 11.03mmol)。将此混合物冷却至 0 至 5℃, 滤出得到的浆。将固体在 40℃ 的真空下干燥。获得阿巴卡韦半硫酸盐 (5.98g, 97%), 为白色粉末。

[0028] 实施例 2: 制备阿巴卡韦半硫酸盐

[0029] 将 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺 (6.56g, 18.40mmol) 在异丙醇 (32.8ml) 和 10% NaOH 溶液 (36.1ml, 92.0mmol) 的混合物中调成浆液。将混合物回流 1 小时。将所得的溶液冷却至 20 至 25℃ 并加入甲苯 (32.8ml)。将层分离并向有机层中滴加入 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 96% (0.61ml, 11.03mmol)。将此混合物冷却至 0 至 5℃, 滤出得到的浆。将固体在 40℃ 的真空下干燥。获得阿巴卡韦半硫酸盐 (5.42g, 88%), 为白色粉末。

[0030] 实施例 3: 制备阿巴卡韦半硫酸盐

[0031] 向含 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺 (1.0g, 2.80mmol) 的异丙醇 (10ml) 的溶液中加入 10% NaOH 溶液 (5.5ml, 14.03mmol)。将混合物回流 1 小时。将所得的溶液冷却至 20 至 25℃ 并分离水层。向有机层中滴加入 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 96% (0.07ml, 1.22mmol)。将混合物浓缩至一半体积, 将盐滤出。向得到的溶液中滴加入 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 96% (0.07ml, 1.22mmol), 冷却至 0 至 5℃。滤出固体并在 40℃ 的真空下干燥。获得阿巴卡韦半硫酸盐 (0.56g, 60%), 为白色粉末。

[0032] 实施例 4: 制备阿巴卡韦半硫酸盐

[0033] 将 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺 (5.0g, 14.03mmol) 在异丙醇 (25ml) 和 10% NaOH 溶液 (27.5ml, 70.1mmol) 的混合物中调成浆液。将混合物回流 1 小时, 将所得的溶液冷却至 20 至 25℃ 并抛弃水溶液。将有机层浓缩干燥。加入异丙醇 (10ml), 进一步浓缩干燥两次。向此残留物中, 加入异丙醇 (25ml), 滤出盐。向得到的溶液中, 滴加入 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 96% (0.39ml, 7.0mmol)。将此混合物冷却至 0 至 5℃ 并滤出得到的浆。将固体在 40℃ 的真空下干燥。获得阿巴卡韦半硫酸盐 (3.7g, 79%), 为白色粉末。

[0034] 实施例 5: 制备阿巴卡韦半硫酸盐

[0035] 将 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺 (10g, 28mmol)、异丙醇 (100ml) 和 10% NaOH 溶液 (16.8ml, 42mmol) 的混合物回流 1 小时。将所得的溶液冷却至 20 至 25℃ 并用 25% NaOH 溶液 (10ml) 洗几次。将湿的有机层用 17% 盐酸中和至 pH 7.0 至 7.5, 将其在真空下浓缩干燥。将残留物加入异丙醇 (100ml), 滤出盐。向滤液中, 滴加入 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 96% (0.78ml, 14.0mmol)。将此混合物冷却至 0 至 5℃, 过滤沉淀并在 40℃ 的真空下干燥, 获得 15.0g (80%) 的阿巴卡韦半硫酸盐, 为白色粉末。

[0036] 实施例 6: 制备阿巴卡韦

[0037] 将 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺 (1.0g, 2.80mmol) 在异丙醇 (2ml) 和 10% NaOH 溶液 (1.1ml, 2.80mmol) 的混合物中调成浆液。将混合物回流 1 小时。将所得的溶液冷却至 20 至 25℃ 并加入叔丁基甲基醚 (2ml)。抛弃水层, 将有机相冷却至 0 至 5℃, 滤出得到的浆。将固体在 40℃ 的真

空下干燥。获得阿巴卡韦 (0.62g, 77%), 为白色粉末。

[0038] 实施例 7: 制备阿巴卡韦

[0039] 将 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺 (1.25g, 3.51mmol) 在异丙醇 (2.5ml) 和 10% NaOH 溶液 (1.37ml, 3.51mmol) 的混合物中调成浆液。将混合物回流 1 小时, 浓缩干燥。将残留物在丙酮中结晶。获得阿巴卡韦 (0.47g, 47%), 为白色粉末。

[0040] 实施例 8: 制备阿巴卡韦

[0041] 将 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺 (1.25g, 3.51mmol) 在异丙醇 (2.5ml) 和 10% NaOH 溶液 (1.37ml, 3.51mmol) 的混合物中调成浆液。将混合物回流 1 小时, 浓缩干燥。将残留物在乙腈中结晶。获得阿巴卡韦 (0.43g, 43%), 为白色粉末。

[0042] 实施例 9: 制备阿巴卡韦

[0043] 将 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺 (10g, 28mmol)、异丙醇 (100ml) 和 10% NaOH 溶液 (16.8ml, 42mmol) 的混合物回流 1 小时。将所得的溶液冷却至 20 至 25°C, 用 25% NaOH 溶液 (10ml) 洗几次。将湿的有机层用 17% 盐酸中和至 pH 7.0 至 7.5, 将其在真空下浓缩干燥。将残留物在乙酸乙酯 (150ml) 中结晶, 获得阿巴卡韦 (7.2g, 90%)。

[0044] 实施例 10: 制备阿巴卡韦

[0045] 将 N-{6-(环丙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(羟甲基)环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-基} 异丁酰胺 (10g, 28mmol)、异丙醇 (100ml) 和 10% NaOH 溶液 (16.8ml, 42mmol) 的混合物回流 1 小时。将所得的溶液冷却至 20 至 25°C, 并用 25% NaOH 溶液 (10ml) 洗几次。将湿的有机层用 17% 盐酸中和至 pH 7.0 至 7.5, 将其在真空下浓缩干燥。将残留物在丙酮 (300ml) 中结晶, 获得阿巴卡韦 (7.0g, 88%)。