

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 7 月 4 日 (04.07.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/127903 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 211/60 (2006.01) **C07D 471/08** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/078073

(22) 国际申请日: 2018 年 3 月 6 日 (06.03.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201711418424.X 2017 年 12 月 25 日 (25.12.2017) CN

(71) 申请人: 新发药业有限公司 (XINFAPHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国山东省东营市垦利县垦利镇黄店村, Shandong 257500 (CN)。

(72) 发明人: 戚聿新 (QI, Yuxin); 中国山东省东营市垦利县垦利镇黄店村, Shandong 257500 (CN)。王保林 (WANG, Baolin); 中国山东省东营市垦利县垦利镇黄店村, Shandong 257500 (CN)。徐欣 (XU, Xin); 中国山东省东营市垦利县垦利镇黄店村, Shandong 257500 (CN)。鞠立柱 (JU, Lizhu); 中国山东省东营市垦利县垦利镇黄店村, Shandong 257500 (CN)。李新发 (LI, Xinfu); 中国山东省东营市垦利县垦利镇黄店村, Shandong 257500 (CN)。

(74) 代理人: 济南金迪知识产权代理有限公司 (JINAN JINDI INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO.,

LTD.); 中国山东省济南市历城区山大南路 27 号, Shandong 250199 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

— 关于发明人身份 (细则 4.17(i))

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: SIMPLE PREPARATION METHOD FOR AVIBACTAM

(54) 发明名称: 一种阿维巴坦的简便制备方法

(57) Abstract: Provided is a preparation method for Avibactam, comprising using piperidin-5-one-2S-formate II as a raw material, subjecting same to a condensation reaction with O-protective group hydroxylamine hydrochloride, then performing reduction, chiral separation and hydrolysis under alkaline conditions to obtain 5R-substituent oxyaminopiperidine-2S-formic acid V; and then subjecting the compound to a cyclic urea forming reaction and a chloroformylation reaction with phosgene, triphosgene or diphosgene, and performing amidation, deprotection, sulphation, and tetrabutylammonium amminiation to form a salt {[(2S,5R)-2-carbamoyl-7-oxo-1,6-diazacyclo[3.2.1]octane-6-yl]oxy}sulfonyltetra-n-butylammonium VII, and finally obtaining Avibactam I by means of ion exchange. The preparation method is simple, is easy to operate, has low raw material price, has low cost, has small amounts of "three wastes" emission, has high atomic utilization rate, is economical and environmentally friendly, and has high yield in each step, being beneficial to the industrial production of Avibactam.

(57) 摘要: 提供一种阿维巴坦的制备方法, 以哌啶-5-酮-2S-甲酸酯 II 为原料, 与 O-保护基羟胺盐酸盐发生缩合反应, 然后经还原、手性拆分、碱性条件下水解得到 5R-取代基氧基氨基哌啶-2S-甲酸 V; 再和光气、固体光气或双光气进行环脲化、酰氯化反应, 经酰胺化、脱保护基、硫酸酯化、四丁基铵化成盐得 {[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环 [3.2.1] 辛烷-6-基] 氧基} 磺酰基四正丁基铵盐 VII, 最后经离子交换制得阿维巴坦 I。该制备方法简便、易于操作、原料价格低, 成本低、"三废" 排放小, 原子利用率高, 经济环保, 并且各步收率高, 有利于阿维巴坦的工业化生产。

WO 2019/127903 A1

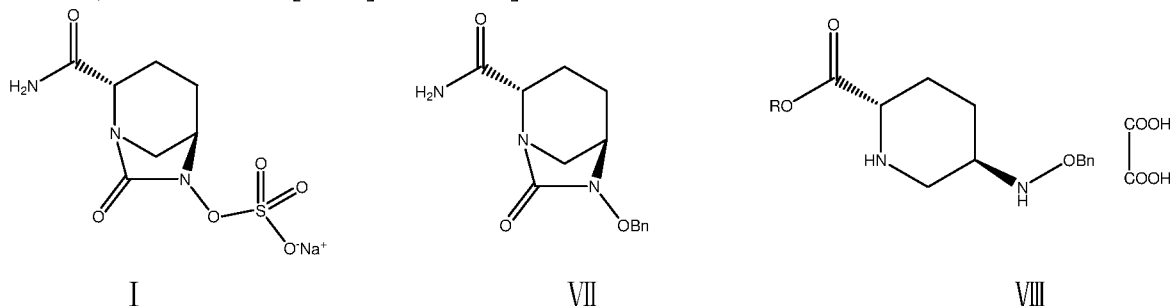
一种阿维巴坦的简便制备方法

技术领域

本发明涉及一种阿维巴坦的简便制备方法，属于医药生物化工领域。

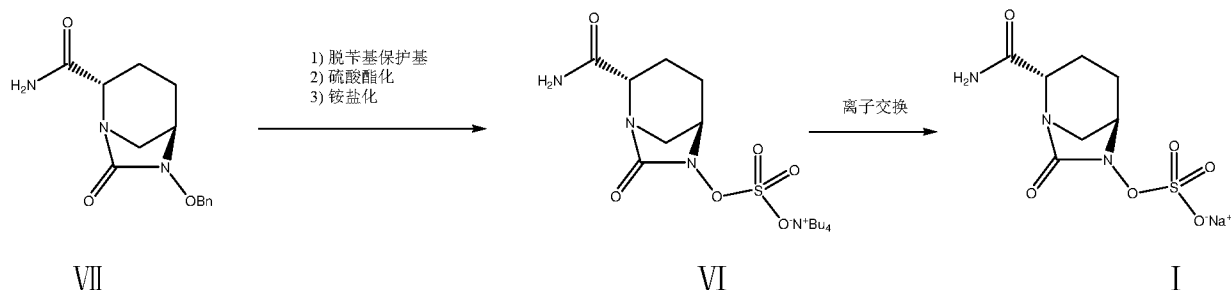
背景技术

阿维巴坦（I）属于二氮杂双环辛酮化合物的非 β -内酰胺类抑制剂，阿维巴坦能抑制 A 型(包括 ESBL 和 KPC)和 C 型的 β -内酰胺酶，阿维巴坦与各类头孢和碳青霉烯抗生素联合使用时，具有广谱抗菌活性，尤其是对含有超广谱 β -内酰胺酶的大肠杆菌和克雷伯肺炎杆菌、含有超量 AmpC 酶的大肠杆菌以及同时含有 AmpC 和超广谱 β -内酰胺酶的大肠杆菌的活性显著。阿维巴坦（I）的 CAS 号为 1192491-61-4，化学名称为[(1R,2S,5R)-2-(氨基羰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-基]硫酸钠，结构式如下式 I:



已有阿维巴坦的合成技术主要涉及两种中间体，即中间体Ⅶ：(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺，中间体Ⅷ：5R-苄氧氨基哌啶-2S-甲酸酯草酸盐。

现有技术中, 专利文献 CN103649051A、CN105294690A、CN106866668A、WO2012086241、US8148540、US9284273、US9567335 均使用(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VII)为中间体制备阿维巴坦(I)。化合物VII于不同还原剂(如氢气、三乙基硅烷、甲酸钠、水合肼)钨碳催化下脱苄基, 三氧化硫络合物硫酸酯化, 铵盐化, 离子交换制备阿维巴坦(I), 见反应路线1。

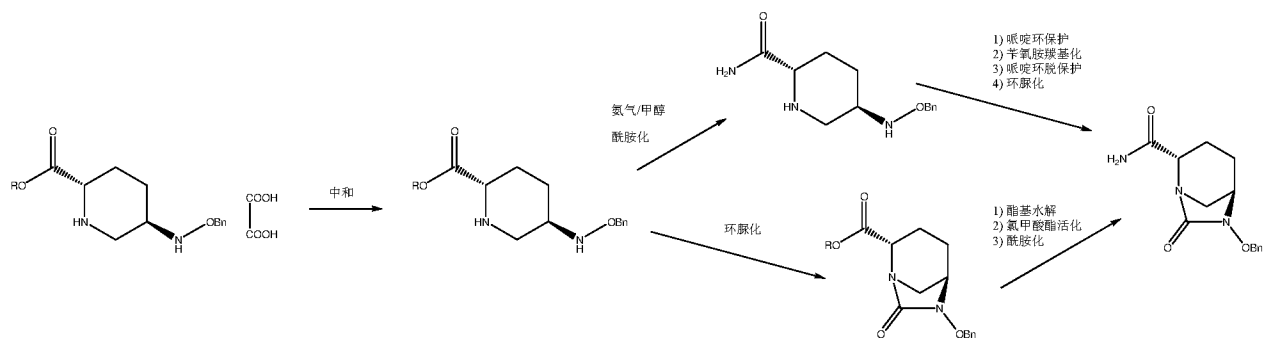


反应路线 1

该方法氢解脱苄基所产生的中间产物(2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-

甲酰胺稳定性差，易于产生催化剂中毒，所用钨碳催化剂量大（底物质量的 10%），不利于成本降低，工业可操作性低。

一、中间体 (2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺（VII）的合成
文献所报道的中间体(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺（VII）的制备方法不尽相同，主要分为先酰胺化后环脲化、先环脲化后酰胺化两种路线，见反应路线 2。



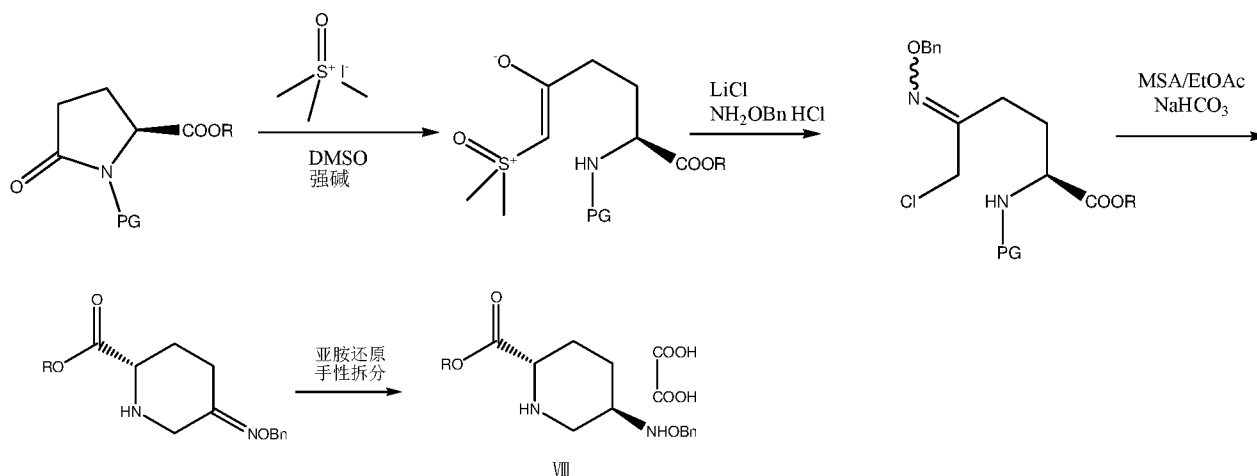
反应路线 2

其中，专利文献 CN103649051A、CN105294690A 使用先酰胺化后环脲化路线，以 5R-苄氧氨基哌啶-2S-甲酸酯草酸盐（VIII）为原料，经氨气甲醇溶液或氨醇溶液酰胺化，过滤除去草酸铵，甲醇洗涤草酸铵滤饼，浓缩得到的甲醇溶液，甲苯抽提产品，合适的溶剂重结晶，得到(2S,5R)-5-苄氧氨基哌啶-2-甲酰胺，收率 68-99%；所得(2S,5R)-5-苄氧氨基哌啶-2-甲酰胺经氯甲酸-9-苄基甲基酯(FMOC-Cl)保护哌啶环的氨基，羰基二咪唑和苄氧胺羰基化反应，二乙胺脱去哌啶环的保护剂，环脲化得到(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺，收率 90%，总收率 61.2-89.1%。其中，酰胺化反应后处理繁琐，环脲化所用氯甲酸-9-苄基甲基酯保护试剂价格高，氯甲酸-9-苄基甲基酯和羰基二咪唑仅提供一个羰基，反应原子经济性差，不利于环境保护和成本降低；而利用(2S,5R)-5-苄氧氨基哌啶-2-甲酰胺，不经哌啶环氨基保护，直接与三光气、羰基二咪唑进行环脲化收率低（50-56%），无工业化价值。

另外，专利文献 CN102834395A、CN103649051A、CN103328476A、CN106279163A、CN106565712A、US9284273、US9567335 均涉及了先环脲化后酰胺化方法，以 5R-苄氧氨基哌啶-2S-甲酸酯草酸盐（VIII）为原料，经三光气-有机碱、羰基二咪唑或其它羰基化试剂环脲化，氢氧化锂水溶液等碱性条件下制剂水解得到(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酸，利用三甲基乙酰基氯或其它试剂活化羧基成酸酐，氨水酰胺化得到(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺（VII），总收率 34.5-65.5%。环脲化之后所得(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酸酯活性低，不能直接使用氨气甲醇溶液酰胺化，需要水解酯基为羧基，再活化羧基为酸酐，此后才能有效酰胺化，操作过程繁琐，原子经济性差，不利于环境保护和工业化生产。

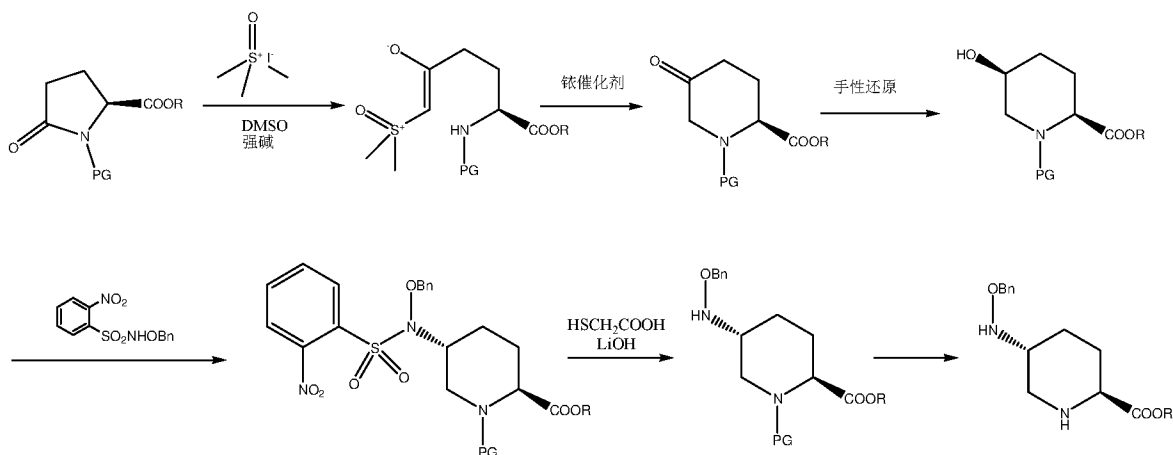
二、中间体 5R-苄氧氨基哌啶-2S-甲酸酯草酸盐（VIII）的合成

美国专利文献 US2010197928、US2013012712 报道了 5R-苄氧氨基哌啶-2S-甲酸酯草酸盐 (VIII) 的合成, 见反应路线 3。其技术方案是: 以 N-保护的 L-焦谷氨酸酯为起始原料, 经三甲基碘化亚砷开环增加碳链, 苄氧胺将羰基转换为亚胺, 酸性条件下脱去保护基, 碱性条件下关环, 最后利用还原剂还原、手性拆分得到产品 5R-苄氧氨基哌啶-2S-甲酸酯草酸盐。该方法所用原料 N-保护的 L-焦谷氨酸酯、三甲基碘化亚砷、甲基磺酸价格高, 利用二甲亚砷做溶剂, 后处理产生大量废水, 环保性差, 另外总收率较低 (59%)。



反应路线 3

美国专利文献 US20140275001 提供了另外一种 5R-苄氧氨基哌啶-2S-甲酸酯 (VIII 游离体) 的合成方法 (见反应路线 4), 其技术方案仍然是以 N-保护的 L-焦谷氨酸酯为起始原料, 三甲基碘化亚砷开环增加碳链; 所不同的是该 US20140275001 专利文献先利用铈催化剂关环, 手性还原羰基得到 S-构型的醇, 再以 N-苄氧基-2-硝基苯磺酰胺实现 SN2 构型翻转并将羟基转换为氨基; 先在氢氧化锂和巯基乙酸作用下脱去 2-硝基苯磺酰基, 再以三氟乙酸脱去 N-保护基得到产品 VIII 游离体。该方法操作繁琐, 且用到了昂贵的铈催化剂和特殊臭味的巯基乙酸, 废水量大, 总收率仅为 15%。



反应路线 4

综上所述, 合成阿维巴坦所涉及的中间体 5R-苄氧氨基哌啶-2S-甲酸酯草酸盐 (VIII)、中间

体 (2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺 (VII) 的合成路线长, 起始原料价格高, 需要大量且价格昂贵的钨碳催化剂, “三废”排放大, 原子利用率低, 不利于环保, 操作繁琐, 不利于工业化生产。

发明内容

针对现有技术的不足, 本发明提供一种阿维巴坦的简便制备方法。本发明制备步骤简单、路线简便、易于操作、起始原料价格低, 不需要价格昂贵的钨碳催化剂, 成本低、“三废”排放少, 原子利用率高, 经济环保, 并且各步收率高, 有利于阿维巴坦的工业化生产。

术语说明:

式II化合物: 哌啶-5-酮-2S-甲酸酯;

式III化合物: 5-取代基氧基亚氨基哌啶-2S-甲酸酯; 结构式中曲线是代表两种手性结构的混合物。

式IV化合物: 5R-取代基氧基氨基哌啶-2S-甲酸酯草酸盐;

式V化合物: 5R-取代基氧基氨基哌啶-2S-甲酸;

式VI化合物: (2S,5R)-6-取代基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺;

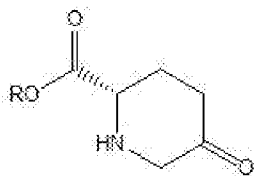
式VII化合物: {[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐; 结构式中, -Bu指正丁基。

本说明书中的化合物编号与结构式编号完全一致, 具有相同的指代关系。

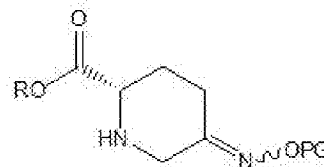
本发明的技术方案如下:

一种阿维巴坦的制备方法, 包括步骤:

(1) 于溶剂 a 中, 在碱 a 催化下, 式II化合物和 O-保护基羟胺盐酸盐经缩合反应制备式III化合物;



II

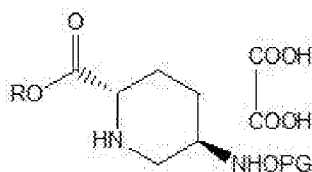


III

其中, 式II化合物和式III化合物中的 R 相同, 为甲基、乙基、异丙基、正丙基、叔丁基、正丁基、异丁基或苄基中的一种; 式III化合物中的 PG 为甲氧基甲基、苄氧基甲基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三乙基硅基或三异丙基硅基中的一种;

(2) 在浓硫酸、乙酸乙酯存在下, 式III化合物经还原剂还原、手性拆分得到式IV

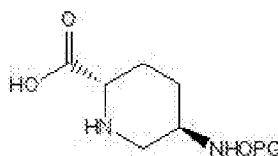
化合物；



IV

其中，式 IV 化合物中的 R、PG 与式 III 化合物中的 R、PG 具有相同的含义；

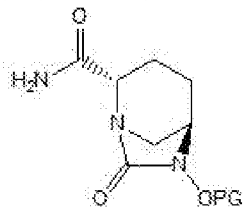
(3) 于溶剂 b 中，式 IV 化合物在碱 b 的存在下水解得到式 V 化合物；



V

其中，式 V 化合物中的 PG 与式 IV 化合物中的 PG 具有相同的含义；

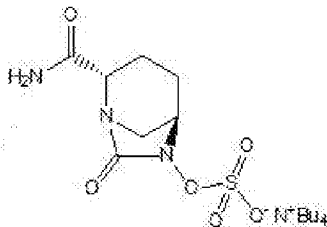
(4) 于溶剂 c、碱 c 和催化剂存在下，式 V 化合物和光气、固体光气或双光气经环脲化、酰氯化反应，再和氨经酰胺化反应得到式 VI 化合物；



VI

其中，式 VI 化合物中的 PG 与式 V 化合物中的 PG 具有相同的含义；

(5) 于溶剂 d 中，在碱 d 的催化下，式 VI 化合物经脱保护基试剂脱保护基、硫酸酯化、四丁基铵化成盐得到式 VII 化合物；



VII

(6) 式 VII 化合物经离子交换制得阿维巴坦 (I)。

根据本发明优选的，步骤 (1) 中所述 O-保护基羟胺盐酸盐为甲氧基甲基羟胺盐酸盐、苄氧基甲基羟胺盐酸盐、叔丁基二甲基硅基羟胺盐酸盐、叔丁基二苯基硅基羟胺盐酸盐、

三乙基硅基羟胺盐酸盐、三异丙基硅基羟胺盐酸盐；所述O-保护基羟胺盐酸盐与式II化合物的摩尔比为0.9-1.5:1。

根据本发明优选的，步骤（1）中所述溶剂a为甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、苯或甲苯中的一种或两种以上的组合；所述溶剂a与式II化合物的质量比为3-15:1；优选的，所述溶剂a与式II化合物的质量比为6-10:1。

根据本发明优选的，步骤（1）所述碱a为无机碱或有机碱；优选的，所述无机碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸钙、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢钙、醋酸钾、醋酸钠或醋酸钙中的一种或两种以上的组合，所述有机碱为三乙胺或三正丁胺中的一种或两种的组合；所述碱a与式II化合物的质量比为0.5-1.5:1。

根据本发明优选的，步骤（1）中所述缩合反应温度为30-80℃；优选的，所述缩合反应温度为30-60℃。反应时间为2-5小时。

根据本发明优选的，步骤（2）中所述浓硫酸为质量分数95-98%的硫酸，所述浓硫酸与式III化合物的摩尔比为（3.0-6.0）:1；优选的，所述浓硫酸为质量分数98%的硫酸。本发明使用浓硫酸和底物结合成盐，以便于提高还原的选择性。

根据本发明优选的，步骤（2）中所述乙酸乙酯与式III化合物的质量比为5-20:1；优选的，乙酸乙酯与式III化合物的质量比为10-14:1。本发明使用乙酸乙酯是为了后处理时便于和水相分层，并且所得产物式IV化合物在乙酸乙酯溶解度较大。

根据本发明优选的，步骤（2）中所述还原剂为硼氢化钠、三氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、三丙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钾、三氰基硼氢化钾、三乙酰氧基硼氢化钾或三丙酰氧基硼氢化钾；所述还原剂与式III化合物的摩尔比为2.0-4.0:1。

根据本发明优选的，步骤（2）中所述还原反应温度为（-30）-（-10）℃。反应时间为2-8小时。

根据本发明，步骤（2）中所述手性拆分的方法按照现有技术进行即可。

根据本发明优选的，步骤（3）中所述溶剂b为水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、苯或甲苯中的一种或两种以上的组合；所述溶剂b与式IV化合物的质量比为3-12:1；所述溶剂b与式IV化合物的质量比为3-6:1。

根据本发明优选的，步骤（3）中所述碱b是氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸钙、碳酸氢钾或碳酸氢钠中的一种或两种的组合；所述碱b和式IV化合物的摩尔比为1.5-4.0:1。

根据本发明优选的，步骤（3）中所述水解反应温度为10-100℃；优选的，所述水解反应温度为20-50℃。反应时间为2-7小时。

根据本发明优选的，步骤（4）中所述溶剂c为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯甲烷、四氯化碳、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲氧基环戊烷或甲苯中的一种或两种以上的组

合；所述溶剂c与式V化合物的质量比为4-30:1；优选的，所述溶剂c与式V化合物的质量比为18-30:1。

根据本发明优选的，步骤（4）中所述碱c是三甲胺、三乙胺、三正丁胺、二异丙基乙胺、碳酸钾、碳酸钠或碳酸钙中的一种或两种以上的组合；所述碱c与式V化合物的摩尔比为3.0-8.0:1。

根据本发明优选的，步骤（4）中所述催化剂为N,N-二甲基甲酰胺、吡啶或4-二甲氨基吡啶中的一种或两种以上的组合；所述催化剂的质量是式V化合物质量的0.1-5.0%。

根据本发明优选的，步骤（4）中所述固体光气、双光气或光气和式V化合物的摩尔比为0.6-5.0:1；优选的，所述固体光气和式V化合物的摩尔比为1.2-2.0:1，所述双光气和式V化合物的摩尔比为1.0-2.5:1，所述光气和式V化合物的摩尔比为2.0-4.0:1。

根据本发明优选的，步骤（4）中所述氨是使用氨气、氨气的醇溶液、氨气的四氢呋喃溶液、氨气的乙腈溶液或氨水中的一种；所述氨气的醇溶液、氨气的四氢呋喃溶液、氨气的乙腈溶液或氨水中氨气的质量浓度为5-20%。

根据本发明优选的，步骤（4）中所述氨和式V化合物的摩尔比为1.0-6.0:1。

根据本发明优选的，步骤（4）中所述环脲化、酰氯化或酰胺化反应温度均为-20-60℃；优选的，所述环脲化、酰氯化或酰胺化反应温度均为10-30℃。反应时间均为1-8小时。

根据本发明优选的，步骤（5）中所述溶剂d为水、异丙醇、异丁醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷或异丁基甲基酮中的一种或两种以上的组合；所述溶剂d与式VI化合物的质量比为4-20:1；优选的，所述溶剂d与式VI化合物的质量比为4-8:1。

根据本发明优选的，步骤（5）中所述碱d为三甲胺、三乙胺、三正丁胺或二异丙基乙胺中的一种；所述碱d与式VI化合物的摩尔比为0.2-0.7:1。

根据本发明优选的，步骤（5）中，当式VI化合物中的PG为非硅保护基时，脱保护基试剂为三氧化硫三甲胺复合物、三氧化硫三乙胺复合物或三氧化硫吡啶复合物中的一种；当式VI化合物中的PG为含硅保护基时，脱保护基试剂为氟代四丁基铵；所述脱保护基试剂与式VI化合物的摩尔比为1.0-3.0:1。

根据本发明优选的，步骤（5）中所述硫酸酯化所用试剂为三氧化硫三甲胺复合物、三氧化硫三乙胺复合物或三氧化硫吡啶复合物中的一种；所述硫酸酯化所用试剂与式VI化合物的摩尔比为1.0-3.0:1。

根据本发明优选的，步骤（5）中四丁基铵化成盐反应所用成盐试剂为四丁基乙酸铵或氟代四丁基铵；所述四丁基铵化成盐反应所用成盐试剂与式VI化合物的摩尔比为0.5-2:1。

根据本发明优选的，步骤（5）中所述脱保护基、硫酸酯化和四丁基铵化成盐“一锅法”进行，反应温度均为0-60℃；优选的，所述反应温度均为10-30℃。反应时间均为1-8小时。

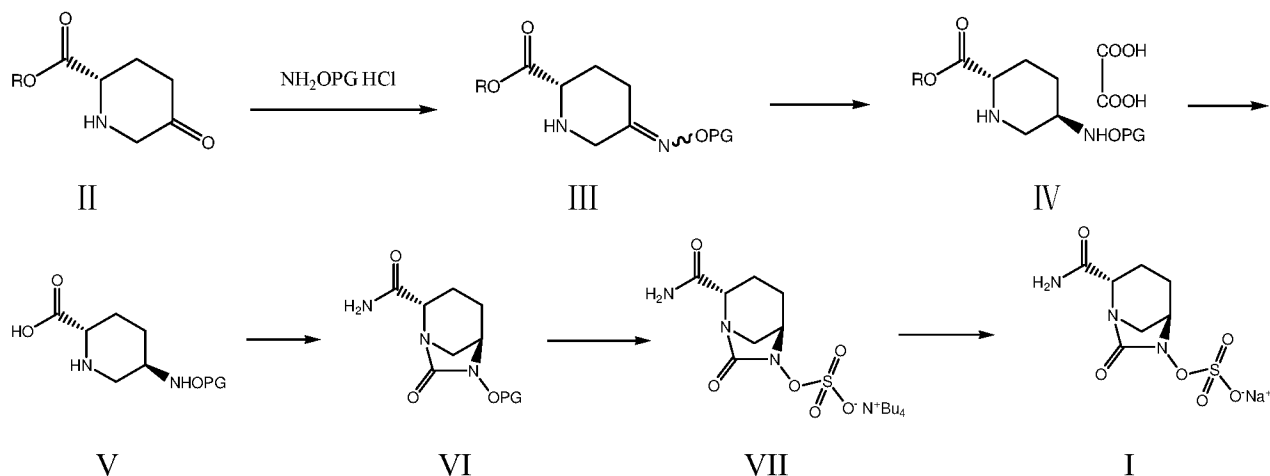
根据本发明优选的，步骤（6）中，所述离子交换所用试剂为异辛酸钠，所述离子交换

所用试剂和式VII化合物的摩尔比为1.5-3.0: 1。

根据本发明优选的，步骤（6）中所述离子交换反应温度为 0-50℃；优选的，所述离子交换反应温度为 10-40℃。反应时间为 1-5 小时。

根据本发明，步骤（6）中所述离子交换的方法按照现有技术进行即可。

本发明以哌啶-5-酮-2S-甲酸酯 II 为原料，在碱性试剂存在下和 O-保护基羟胺盐酸盐经缩合反应制备式III化合物 5-取代基氧基亚氨基哌啶-2S-甲酸酯，该式III化合物经还原、手性拆分得到式 IV 化合物 5R-取代基氧基氨基哌啶-2S-甲酸酯草酸盐，式 IV 化合物经碱性条件下水解得到式 V 化合物 5R-取代基氧基氨基哌啶-2S-甲酸，式 V 化合物于溶剂、碱和催化剂存在下，和光气、固体光气或双光气“一锅法”进行环脲化、酰氯化和酰胺化反应，得到式VI化合物（2S,5R）-6-取代基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺，式VI化合物经脱保护基、硫酸酯化、四丁基铵化成盐得到式 VII 化合物{[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐，式 VII 化合物经离子交换制得阿维巴坦（I），反应路线如下：



反应路线5

本发明的技术特点和有益效果：

1、本发明使用O-非苄基保护基羟胺盐酸盐，所得中间体（2S,5R）-6-取代基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺于酸性环境下脱保护、硫酸酯化和四丁基铵化成盐为“一锅法”完成，步骤简单，并且保护基试剂和硫酸酯化所用试剂可为同种试剂，从而进一步降低了成本；本发明使用简便的非苄基保护基的脱除方法，不必使用原工艺价格昂贵的三甲基碘化亚砷、氯甲酸-9-苄基甲基酯(FMOC-Cl)、羰基二咪唑和10%钡碳等原料，减少了重金属残留，提高了产品品质，进一步降低了成本。

2、本发明制备方法步骤（2）中选用特定浓度的浓硫酸，使其和底物结合成盐，以便于提高还原反应的选择性。本发明制备方法步骤（4）中利用所设计的“一锅法”，即环脲化-酰

氯化-酰胺化反应“一锅法”完成，步骤简单，避免了传统方法酰胺化后处理繁琐、环脲化所用保护试剂价格高、反应原子经济性差等问题；

3、本发明阿维巴坦的制备方法相对于传统阿维巴坦的制备方法步骤简单、路线简便、易于操作、起始原料价格低，不需要价格昂贵的钨碳催化剂，成本低、“三废”排放少，原子利用率高，经济环保，并且各步收率高，有利于阿维巴坦的工业化生产。

附图说明

图1为实施例1步骤(2)得到的5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯草酸盐(IV₁)的¹H-NMR谱图。

图2为实施例1步骤(3)得到的5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸(V₁)的¹H-NMR谱图。

图3为实施例1步骤(4)得到的(2S,5R)-6-甲氧基甲基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI₁)的¹H-NMR谱图。

图4为实施例1步骤(5)得到的{[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐(VII)的¹H-NMR谱图。

图5为实施例1步骤(6)得到的阿维巴坦(I)的¹H-NMR谱图。

图6为实施例1步骤(6)得到的阿维巴坦(I)的¹³C-NMR谱图。

具体实施方式

以下结合实施例详细说明了本发明，但本发明不仅局限于此。

实施例中的%均为质量百分比，有特别说明的除外。

所用原料哌啶-5-酮-2S-甲酸酯、甲氧基甲基羟胺盐酸盐和叔丁基二甲基硅基羟胺盐酸盐，济南勤思医药科技有限公司有售。

利用气相或液相色谱仪监控反应过程和产品纯度，利用配有手性柱(ES-OVS，150mm×4.6mm，安捷伦公司)的液相色谱仪检测光学纯度(面积比%)，并计算收率和纯度e.e%值。

实施例1：阿维巴坦(I)的制备

步骤(1)：5-甲氧基甲基氧基亚氨基哌啶-2S-甲酸甲酯(III₁)的制备

向装有搅拌、温度计以及回流冷凝管的500毫升四口烧瓶中分别加入200克1,2-二氯乙烷，23.5克(0.15摩尔)哌啶-5-酮-2S-甲酸甲酯，20.5克(0.18摩尔)甲氧基甲基羟胺盐酸盐，25克三乙胺，40-45℃搅拌反应4小时，冷却至20-25℃，加入100克水，分层，水层用1,2-二氯乙烷萃取两次，每次50克1,2-二氯乙烷，合并有机层，用饱和食盐水洗涤两次，每次25克。有机相回收溶剂后，减压蒸馏得到31.3克淡黄色液体5-甲氧基甲基氧基亚氨基哌啶-2S-甲酸甲酯，GC纯度99.8%，收率为96.5%。

步骤(2)：5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯草酸盐(IV₁)的制备

向装有搅拌、温度计的500毫升四口烧瓶中加入200克乙酸乙酯，加入17.3克(0.08摩尔)

步骤(1)制备的5-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯, 冷却, 于-20°C下, 滴加40.3克质量浓度为98%的浓硫酸(0.4摩尔), 滴毕, 搅拌1小时。于-20°C下, 加入38.0克(0.18摩尔)三乙酰氧基硼氢化钠, -20°C至-15°C搅拌反应5小时。保持温度10°C以下, 将反应混合物慢慢加入至200克10%氨水中, 分层, 饱和食盐水洗涤有机层两次, 每次25克。有机相浓缩回收溶剂, 然后向所得剩余物中加入80克乙酸乙酯, 40克甲醇, 11.5克(0.09摩尔)草酸二水合物, 加热至45°C, 搅拌1小时后, 冷却, 过滤。先用60克乙酸乙酯/甲醇(2:1)混合液洗涤滤饼, 再以50克乙酸乙酯洗涤。真空干燥, 得到15.8克光学异构体5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯草酸盐, 手性HPLC纯度99.7%, 收率为64.0%。

所得产品核磁数据如下: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.39 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.62 (t, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.74(s, 3H), 3.93 (q, 1H), 4.58(s, 2H), 7.26-7.38(m, 5H)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱图如图1所示。

步骤(3): 5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸(V₁)的制备

向装有搅拌、温度计的500毫升四口烧瓶中加入30.8g(0.1摩尔)步骤(2)方法制备的5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯草酸盐, 50克水, 100克甲醇, 70克(0.35摩尔)20wt%的氢氧化钠水溶液, 30-35°C搅拌反应3小时, 水解反应完成后, 冷却至0-5°C, 用乙酸酸化pH值为3.5-3.0, 过滤, 干燥得到18.6克浅黄色粉末固体5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸, HPLC纯度99.8%, 收率为91.2%。

所得产品核磁数据如下: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.25 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.07(br, 1H), 3.21 (d, 1H), 4.57(s, 2H), 6.75(s, 1H), 7.29-7.34(m, 5H)。

$^1\text{H-NMR}$ 谱图如图2所示。

步骤(4): (2S,5R)-6-甲氧基甲基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI₁)的制备

向装有搅拌、温度计的500毫升四口烧瓶中加入200克四氢呋喃, 10.2克(0.05摩尔)步骤(3)方法制备的5-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸, 50克二异丙基乙胺, 0.1克N,N-二甲基甲酰胺, 冷却, 于-10-0°C, 滴加23.8克(0.08摩尔)固体光气和80克四氢呋喃的混合溶液, 滴毕10-20°C搅拌反应4小时。于10-20°C之间, 通入4.0-4.5克氨气, 15-20°C之间搅拌反应3小时, 将反应液体倒至300克冰水混合物中, 分层, 水层以二氯甲烷萃取两次, 每次50克。合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤两次, 每次20克, 所得有机相回收溶剂后, 得到10.7克(2S,5R)-6-甲氧基甲基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺, 液相纯度99.8%, 收率为93.5%。熔点: 169.1-170.0°C。比旋度: $[\alpha]_{20\text{D}} = -26.2^\circ$ ($c=0.5$, MeOH)。

所得产品核磁数据如下: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.63 (m, 2H), 1.84 (m, 1H),

2.06 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 3.62 (br, 1H), 3.68 (d, 1H), 4.94 (q, 1H), 4.58(s, 2H), 7.28-7.46(m, 5H)。

¹H-NMR谱图如图3所示。

步骤(5)：[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐(VII)的制备

向装有搅拌、温度计的500毫升四口烧瓶中加入100克异丙醇，2.0克水，23.0克(0.1摩尔)步骤(4)方法制备的(2S,5R)-6-甲氧基甲基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺，5.0克三乙胺，36.0克(0.12摩尔)四丁基乙酸铵，于10-15℃，加入46.5克(0.25摩尔)三氧化硫三甲胺复合物，15-20℃之间搅拌反应4小时，将反应液体倒至150克二氯甲烷和150克冰水混合物，加入乙酸调节体系pH值为3.5-2.5，分层，水层以二氯甲烷萃取两次，每次50克。合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤两次，每次20克，所得有机相回收溶剂后，剩余物用50克二氯甲烷-甲基异丁基酮(体积比1:3)重结晶，得到46.3克[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐，液相纯度99.9%，收率为91.5%。比旋度： $[\alpha]_{20}^D = -29.4$ (c=0.5, H₂O)。

所得产品核磁数据如下：¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.97(t, 12H), 1.42(m, 8H), 1.64(m, 9H), 1.84(m, 1H), 2.12(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.83(d, 1H), 3.27(m, 9H), 3.89(d, 1H), 4.30(s, 1H), 5.83(s, 1H), 6.66(s, 1H)。

¹H-NMR谱图如图4所示。

步骤(6)：阿维巴坦(I)的制备

向装有搅拌、温度计的500毫升烧瓶中加入260克乙醇(2wt%的水)，50.6克(0.1摩尔)[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐，20-25℃下搅拌溶解。

事先将33.2克(0.2摩尔)的异辛酸钠溶于280.0克乙醇中，制备成溶液。20-25℃下，将该溶液滴加入上述体系中，析出白色固体，滴加完毕后，20-25℃搅拌3小时。抽滤，以100.0克乙醇洗涤，得到26.2克阿维巴坦(I)，液相纯度99.9%，收率为91.5%。比旋度： $[\alpha]_{20}^D = -54.4^\circ$ (c=0.5, H₂O)。

所得产品核磁数据如下：¹H-NMR(400MHz, D₂O) δ: 1.69(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.96(m, 1H), 2.10(m, 1H), 3.00(d, 1H), 3.22(d, 1H), 3.96(d, 1H), 4.09(q, 1H)。

¹³C-NMR(400MHz, D₂O) δ: 174.64, 169.39, 60.26, 59.76, 47.13, 19.80, 18.02。

¹H-NMR谱图如图5所示，¹³C-NMR谱图如图6所示。

实施例2：阿维巴坦(I)的制备

步骤(1)：5-叔丁基二甲基硅基氧基亚氨基哌啶-2S-甲酸甲酯(III₂)的制备

向装有搅拌、温度计以及回流冷凝管的500毫升四口烧瓶中分别加入200克二氯甲烷，

23.5克（0.15摩尔）哌啶-5-酮-2S-甲酸甲酯，36.5克（0.2摩尔）叔丁基二甲基硅基羟胺盐酸盐，25克三乙胺，38-40℃搅拌反应5小时，冷却至20-25℃，加入100克水，分层，水层用二氯甲烷萃取两次，每次50克二氯甲烷，合并有机层，用饱和食盐水洗涤两次，每次25克。有机相回收溶剂后，减压蒸馏得41.0克淡黄色液体5-叔丁基二甲基硅基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯，GC纯度99.9%，收率为95.6%。

步骤（2）：5R-叔丁基二甲基硅基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯草酸盐（IV₂）的制备

向装有搅拌、温度计的500毫升四口烧瓶中加入250克乙酸乙酯，加入22.9克（0.08摩尔）步骤（1）制备的5-叔丁基二甲基硅基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯，冷却，于-20℃下，滴加质量浓度为98%的40.3克浓硫酸（0.4摩尔），滴毕，搅拌1小时。于-20℃下，加入38.0克（0.18摩尔）三乙酰氧基硼氢化钠，-20℃至-15℃搅拌反应5小时。保持温度10℃以下，将反应混合物慢慢加入至200克10%氨水中，分层，饱和食盐水洗涤有机层两次，每次25克。有机相浓缩回收溶剂，然后向所得剩余物中加入80克乙酸乙酯，40克甲醇，11.5克（0.09摩尔）草酸二水合物，加热至45℃，搅拌1小时后，冷却，过滤。先用60克乙酸乙酯/甲醇（2:1）混合液洗涤滤饼，再以50克乙酸乙酯洗涤。真空干燥，得到19.7克光学异构体5-叔丁基二甲基硅基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯草酸盐，手性HPLC纯度99.8%，收率为65.3%。

步骤（3）：5R-叔丁基二甲基硅基氧基氨基哌啶-2S-甲酸（V₁）的制备

向装有搅拌、温度计的500毫升四口烧瓶中加入37.8g（0.1摩尔）步骤（2）方法制备的叔丁基二甲基硅基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯草酸盐，50克水，100克乙醇，70克（0.35摩尔）20wt%的氢氧化钠水溶液，20-25℃搅拌反应4小时，水解反应完成后，冷却至0-5℃，用乙酸酸化pH值为3.5-3.0，过滤，干燥得到25.3克浅黄色粉末固体5R-叔丁基二甲基硅基氧基氨基哌啶-2S-甲酸，HPLC纯度99.9%，收率为92.3%。

步骤(4): (2S,5R)-6-叔丁基二甲基硅基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺（VI₂）的制备

向装有搅拌、温度计的500毫升四口烧瓶中加入200克乙腈，13.7克（0.05摩尔）步骤（3）方法制备的5-叔丁基二甲基硅基氧基氨基哌啶-2S-甲酸，45克二异丙基乙胺，0.1克N,N-二甲基甲酰胺，冷却，于-10-0℃，滴加23.8克（0.12摩尔）双光气和80克乙腈的混合溶液，滴毕10-20℃搅拌反应4小时。于10-20℃之间，滴加40克10wt%的氨气乙腈溶液，15-20℃之间搅拌反应4小时，将反应液体倒至300克冰水混合物中，分层，水层以二氯甲烷萃取两次，每次50克。合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤两次，每次20克，所得有机相回收溶剂后，得到13.8克(2S,5R)-6-叔丁基二甲基硅基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺，液相纯度99.9%，收率为92.1%。

步骤（5）：{[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐（VII）的制备

向装有搅拌、温度计的500毫升四口烧瓶中加入120克异丙醇，2.0克水，30.0克（0.1摩尔）步骤（4）方法制备的((2S,5R)-6-叔丁基二甲基硅基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺，5.5克三乙胺，39.0克（0.15摩尔）氟代四丁基铵，于10-15℃，加入22.5克（0.12摩尔）三氧化硫三甲胺复合物，15-20℃之间搅拌反应5小时，将反应液体倒至150克二氯甲烷和100克冰水混合物，加入乙酸调节体系pH值为3.5-2.5，分层，水层以二氯甲烷萃取两次，每次50克。合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤两次，每次20克，所得有机相回收溶剂后，剩余物用50克二氯甲烷-甲基异丁基酮（体积比1:3）重结晶，得到47.1克{[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐，液相纯度99.9%，收率为93.1%。

步骤（6）：阿维巴坦（I）的制备

向装有搅拌、温度计的500毫升烧瓶中加入260克98%乙醇（含2wt%水），50.6克（0.1摩尔）{[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐，20-30℃下搅拌溶解。

另外将33.2克（0.2摩尔）的异辛酸钠溶于280.0克乙醇中，制备成溶液。于20-30℃下，将该溶液滴加入上述体系中，析出白色固体，滴加完毕后，20-30℃搅拌3小时。抽滤，以100.0克乙醇洗涤，得到25.9克阿维巴坦（I），液相纯度99.8%，收率为90.2%。

对比例1

一种阿维巴坦的制备方法，包括步骤如下：

步骤（1）：5-甲氧基甲基氧基亚氨基哌啶-2S-甲酸甲酯（III₁）的制备

如实施例1步骤（1）所述，所不同的是：

缩合反应条件为：20-25℃搅拌反应8小时；

其它步骤与实施例1一致；

得到24.5克淡黄色液体5-甲氧基甲基氧基亚氨基哌啶-2S-甲酸甲酯，GC纯度99.2%，收率为75.5%。

由此可知，缩合反应温度对目标产物的收率具有重要的影响。

步骤（2）：5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯草酸盐（IV₁）的制备

如实施例1步骤（2）所述，所不同的是：

质量浓度为98%的浓硫酸滴加量为20.0（0.2摩尔）；

于-20℃下，加入38.0克（0.18摩尔）三乙酰氧基硼氢化钠，-20℃至-15℃搅拌反应5小时后，保持温度10℃以下，将反应混合物慢慢加入至100克10%氨水中；

其它条件与实施例1一致；

得到8.8克光学异构体5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸甲酯草酸盐，手性HPLC纯度98.3%，收率为35.5%。

由此可知，浓硫酸的用量会影响还原反应的选择性，对产物的收率和纯度具有较为重要的影响。

步骤（3）：5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸（V₁）的制备

如实施例 1 步骤（3）所述，所不同的是：

水解反应条件为：70-75℃搅拌反应 3 小时；

其它条件与实施例 1 一致；

得到17.4克浅黄色粉末固体5R-甲氧基甲基氧基氨基哌啶-2S-甲酸，HPLC纯度98.6%，收率为85.5%。

步骤(4)：(2S,5R)-6-甲氧基甲基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺（VI₁）的制备

如实施例 1 步骤（4）所述，所不同的是：

固体光气的滴加量为：14.9 克（0.05 摩尔）；

其它条件与实施例 1 一致；

得到9.8克(2S,5R)-6-甲氧基甲基氧基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺，液相纯度99.0%，收率为85.6%。

步骤（5）：[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛烷-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐（VII）的制备

如实施例 1 步骤（5）所述，所不同的是：

于 32-35℃，加入 28.0 克（0.15 摩尔）三氧化硫三甲胺复合物，32-35℃之间搅拌反应 4 小时；

其它条件与实施例 1 一致；

得到40.3克[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-7-氧代-1,6-二氮杂环[3.2.1]辛-6-基]氧基}磺酰基四正丁基铵盐，液相纯度99.9%，收率为79.6%。

由此可知，脱保护基、硫酸酯化和四丁基铵化成盐的反应温度对产物的收率具有重要的影响。

步骤（6）：阿维巴坦（I）的制备

如实施例 1 步骤（6）所述，所不同的是：

离子交换反应条件为：40-45℃搅拌 3 小时；

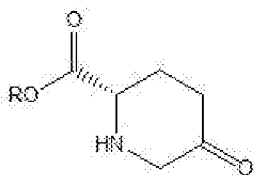
其它条件与实施例 1 一致；

得到26.0克阿维巴坦（I），液相纯度99.1%，收率为90.8%。

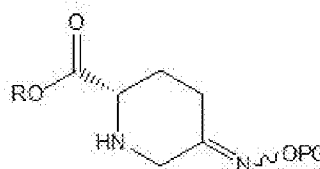
权利要求书

1、一种阿维巴坦的制备方法，包括步骤：

(1) 于溶剂 a 中，在碱 a 催化下，式 II 化合物和 O-保护基羟胺盐酸盐经缩合反应制备式 III 化合物；



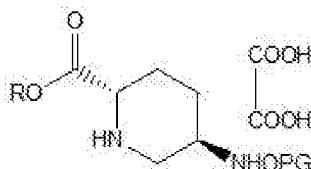
II



III

其中，式 II 化合物和式 III 化合物中的 R 相同，为甲基、乙基、异丙基、正丙基、叔丁基、正丁基、异丁基或苄基中的一种；式 III 化合物中的 PG 为甲氧基甲基、苄氧基甲基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三乙基硅基或三异丙基硅基中的一种；

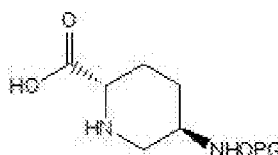
(2) 在浓硫酸、乙酸乙酯存在下，式 III 化合物经还原剂还原、手性拆分得到式 IV 化合物；



IV

其中，式 IV 化合物中的 R、PG 与式 III 化合物中的 R、PG 具有相同的含义；

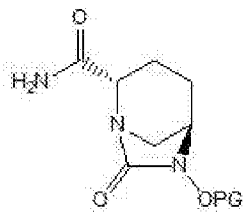
(3) 于溶剂 b 中，式 IV 化合物在碱 b 的存在下水解得到式 V 化合物；



V

其中，式 V 化合物中的 PG 与式 IV 化合物中的 PG 具有相同的含义；

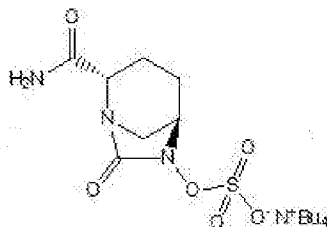
(4) 于溶剂 c、碱 c 和催化剂存在下，式 V 化合物和光气、固体光气或双光气经环脲化、酰氯化反应，再和氨经酰胺化反应得到式 VI 化合物；



VI

其中，式VI化合物中的PG与式V化合物中的PG具有相同的含义；

(5) 于溶剂d中，在碱d的催化下，式VI化合物经脱保护基试剂脱保护基、硫酸酯化、四丁基铵化成盐得到式VII化合物；



VII

(6) 式VII化合物经离子交换制得阿维巴坦(I)。

2、根据权利要求1所述的阿维巴坦的制备方法，其特征在于，步骤(1)中，包括以下条件中任一项或多项：

A、所述O-保护基羟胺盐酸盐为甲氧基甲基羟胺盐酸盐、苄氧基甲基羟胺盐酸盐、叔丁基二甲基硅基羟胺盐酸盐、叔丁基二苯基硅基羟胺盐酸盐、三乙基硅基羟胺盐酸盐、三异丙基硅基羟胺盐酸盐；所述O-保护基羟胺盐酸盐与式II化合物的摩尔比为0.9-1.5:1；

B、所述溶剂a为甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、苯或甲苯中的一种或两种以上的组合；所述溶剂a与式II化合物的质量比为3-15:1；优选的，所述溶剂a与式II化合物的质量比为6-10:1；

C、所述碱a为无机碱或有机碱；优选的，所述无机碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸钙、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢钙、醋酸钾、醋酸钠或醋酸钙中的一种或两种以上的组合，所述有机碱为三乙胺或三正丁胺中的一种或两种的组合；所述碱a与式II化合物的质量比为0.5-1.5:1。

3、根据权利要求1所述的阿维巴坦的制备方法，其特征在于，步骤(1)中所述缩合反应温度为30-80℃；优选的，所述缩合反应温度为30-60℃。

4、根据权利要求1所述的阿维巴坦的制备方法，其特征在于，步骤(2)中所述浓硫酸为质量分数95-98%的硫酸，所述浓硫酸与式III化合物的摩尔比为(3.0-6.0):1；优选的，所述浓硫酸为质量分数98%的硫酸。

5、根据权利要求1所述的阿维巴坦的制备方法，其特征在于，步骤（2）中，包括以下条件中任一项或多项：

A、所述乙酸乙酯与式III化合物的质量比为5-20:1；优选的，乙酸乙酯与式III化合物的质量比为10-14:1；

B、所述还原剂为硼氢化钠、三氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、三丙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钾、三氰基硼氢化钾、三乙酰氧基硼氢化钾或三丙酰氧基硼氢化钾；所述还原剂与式III化合物的摩尔比为2.0-4.0:1；

C、所述还原反应温度为 $(-30) - (-10) ^\circ\text{C}$ 。

6、根据权利要求1所述的阿维巴坦的制备方法，其特征在于，步骤（3）中，包括以下条件中任一项或多项：

A、所述溶剂b为水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、苯或甲苯中的一种或两种以上的组合；所述溶剂b与式IV化合物的质量比为3-12:1；所述溶剂b与式IV化合物的质量比为3-6:1；

B、所述碱b是氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸钙、碳酸氢钾或碳酸氢钠中的一种或两种的组合；所述碱b和式IV化合物的摩尔比为1.5-4.0:1；

C、所述水解反应温度为 $10-100 ^\circ\text{C}$ ；优选的，所述水解反应温度为 $20-50 ^\circ\text{C}$ 。

7、根据权利要求1所述的阿维巴坦的制备方法，其特征在于，步骤（4）中，包括以下条件中任一项或多项：

A、所述溶剂c为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯甲烷、四氯化碳、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲氧基环戊烷或甲苯中的一种或两种以上的组合；所述溶剂c与式V化合物的质量比为4-30:1；优选的，所述溶剂c与式V化合物的质量比为18-30:1；

B、所述碱c是三甲胺、三乙胺、三正丁胺、二异丙基乙胺、碳酸钾、碳酸钠或碳酸钙中的一种或两种以上的组合；所述碱c与式V化合物的摩尔比为3.0-8.0:1；

C、所述催化剂为N,N-二甲基甲酰胺、吡啶或4-二甲氨基吡啶中的一种或两种以上的组合；所述催化剂的质量是式V化合物质量的0.1-5.0%；

D、所述固体光气、双光气或光气和式V化合物的摩尔比为0.6-5.0:1；优选的，所述固体光气和式V化合物的摩尔比为1.2-2.0:1，所述双光气和式V化合物的摩尔比为1.0-2.5:1，所述光气和式V化合物的摩尔比为2.0-4.0:1；

E、所述氨是使用氨气、氨气的醇溶液、氨气的四氢呋喃溶液、氨气的乙腈溶液或氨水中的一种；所述氨气的醇溶液、氨气的四氢呋喃溶液、氨气的乙腈溶液或氨水中氨气的质量浓度为5-20%；

F、所述氨和式V化合物的摩尔比为1.0-6.0:1；

G、所述环脲化、酰氯化和酰胺化反应温度均为 $-20-60 ^\circ\text{C}$ ；优选的，所述环脲化、酰氯

化和酰胺化反应温度均为 10-30℃。

8、根据权利要求 1 所述的阿维巴坦的制备方法，其特征在于，步骤（5）中，包括以下条件中任一项或多项：

A、所述溶剂d为水、异丙醇、异丁醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷或异丁基甲基酮中的一种或两种以上的组合；所述溶剂d与式VI化合物的质量比为4-20:1；优选的，所述溶剂d与式VI化合物的质量比为4-8:1；

B、所述碱d为三甲胺、三乙胺、三正丁胺或二异丙基乙胺中的一种；所述碱d与式VI化合物的摩尔比为0.2-0.7:1；

C、当式VI化合物中的 PG 为非硅保护基时，脱保护基试剂为三氧化硫三甲胺复合物、三氧化硫三乙胺复合物或三氧化硫吡啶复合物中的一种；当式VI化合物中的 PG 为含硅保护基时，脱保护基试剂为氟代四丁基铵；所述脱保护基试剂与式VI化合物的摩尔比为 1.0-3.0:1；

D、所述硫酸酯化所用试剂为三氧化硫三甲胺复合物、三氧化硫三乙胺复合物或三氧化硫吡啶复合物中的一种；所述硫酸酯化所用试剂与式VI化合物的摩尔比为1.0-3.0:1；

E、四丁基铵化成盐反应所用成盐试剂为四丁基乙酸铵或氟代四丁基铵；所述四丁基铵化成盐反应所用成盐试剂与式VI化合物的摩尔比为0.5-2: 1。

9、根据权利要求1所述的阿维巴坦的制备方法，其特征在于，步骤（5）中所述脱保护基、硫酸酯化和四丁基铵化成盐“一锅法”进行，反应温度均为0-60℃；优选的，所述反应温度均为10-30℃。

10、根据权利要求 1 所述的阿维巴坦的制备方法，其特征在于，步骤（6）中，包括以下条件中任一项或多项：

A、所述离子交换所用试剂为异辛酸钠，所述离子交换所用试剂和式VII化合物的摩尔比为1.5-3.0: 1；

B、所述离子交换反应温度为 0-50℃；优选的，所述离子交换反应温度为 10-40℃。

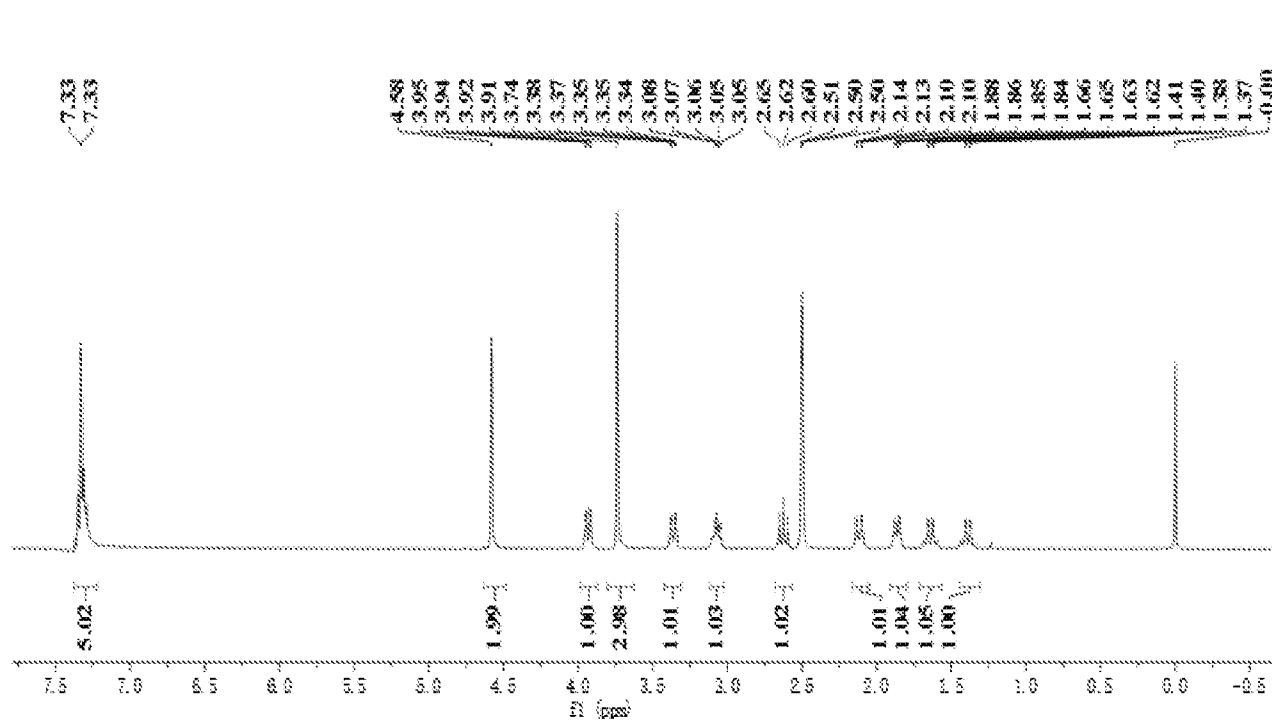


图 1

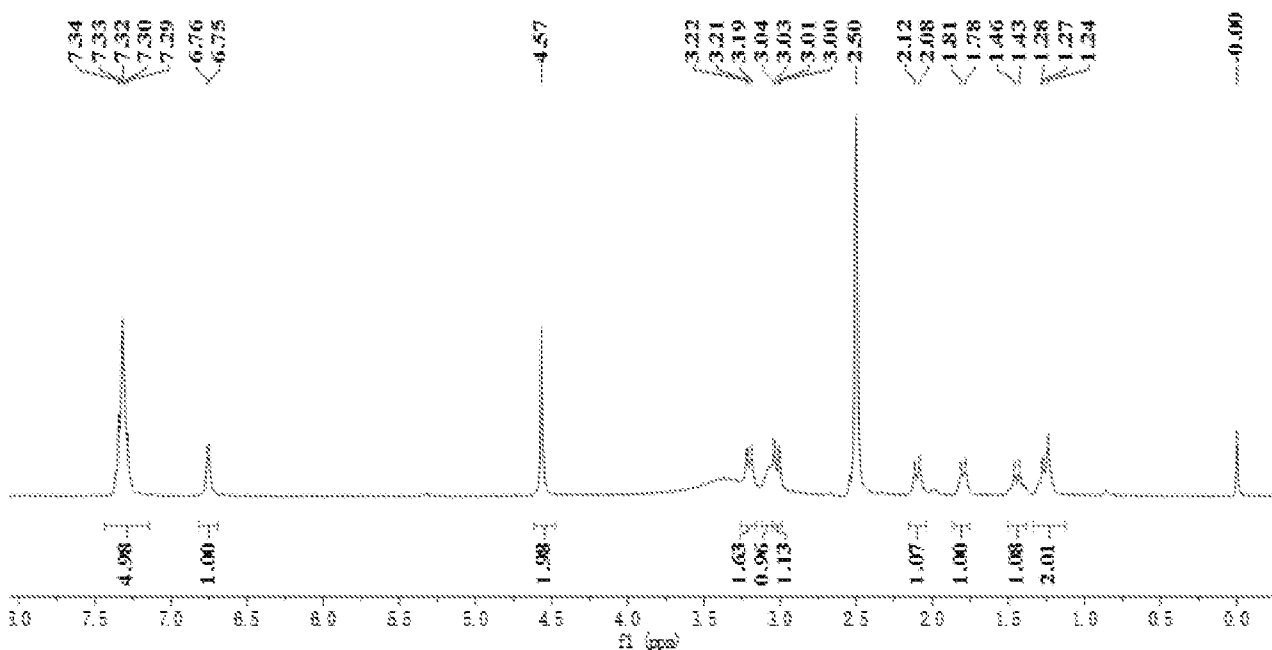


图 2

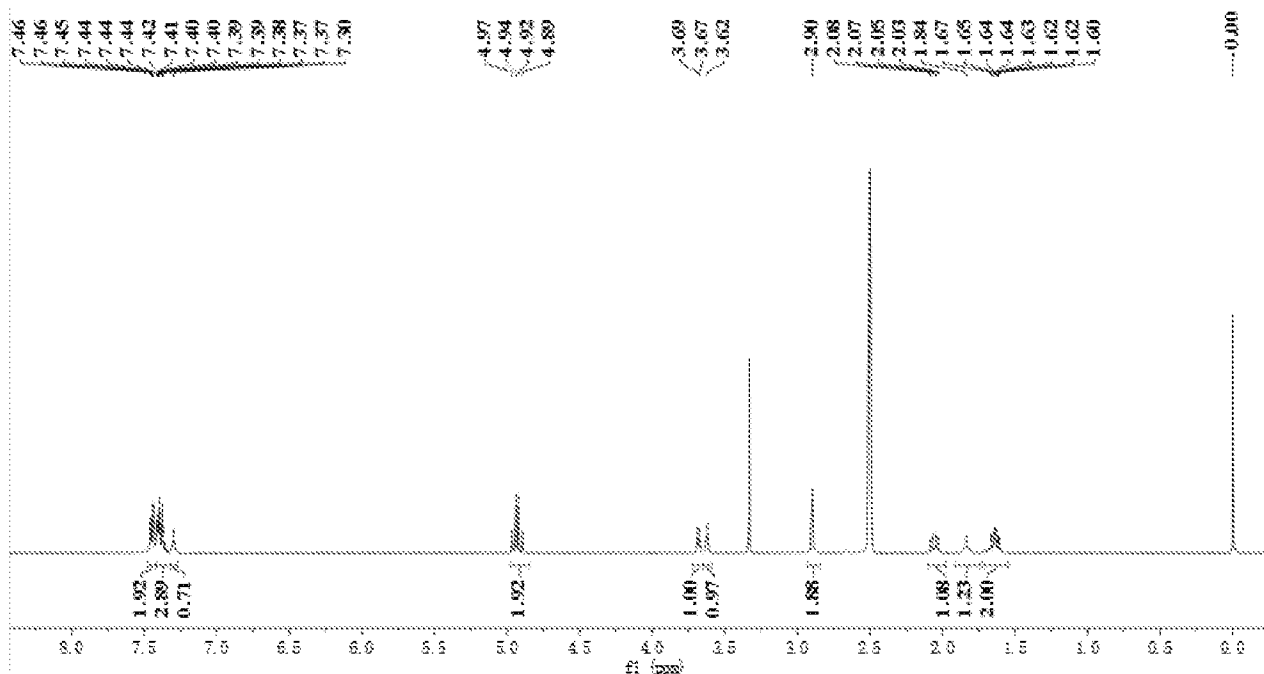


图 3

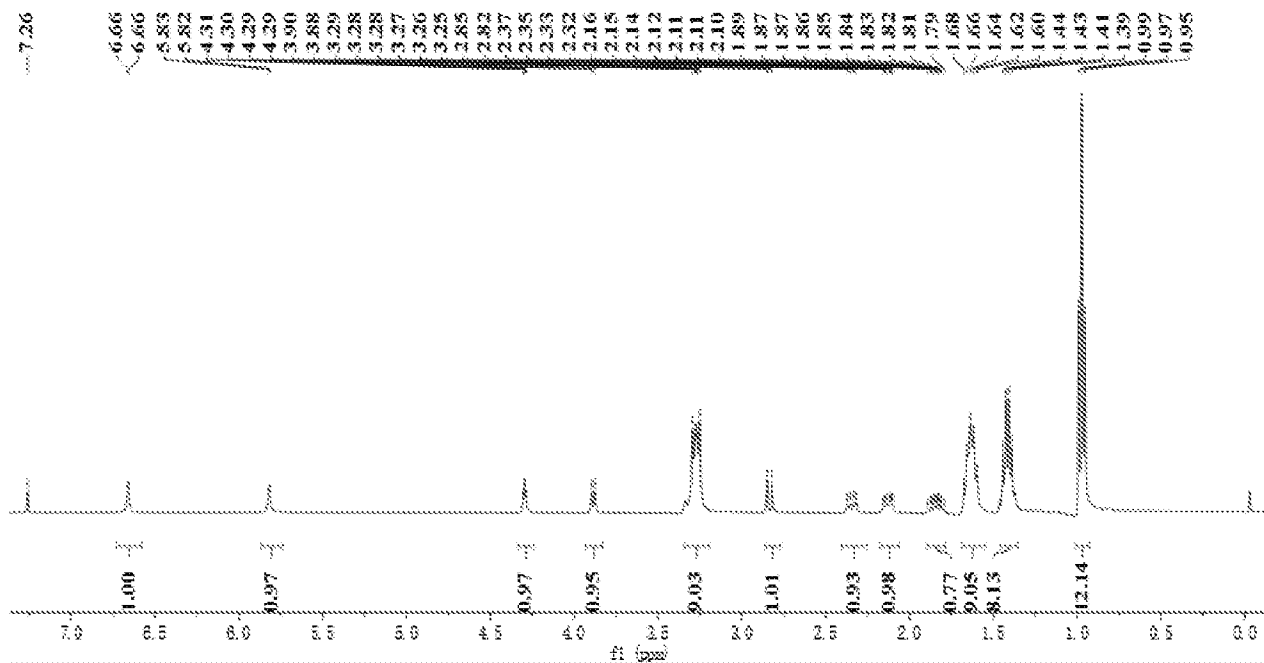


图 4

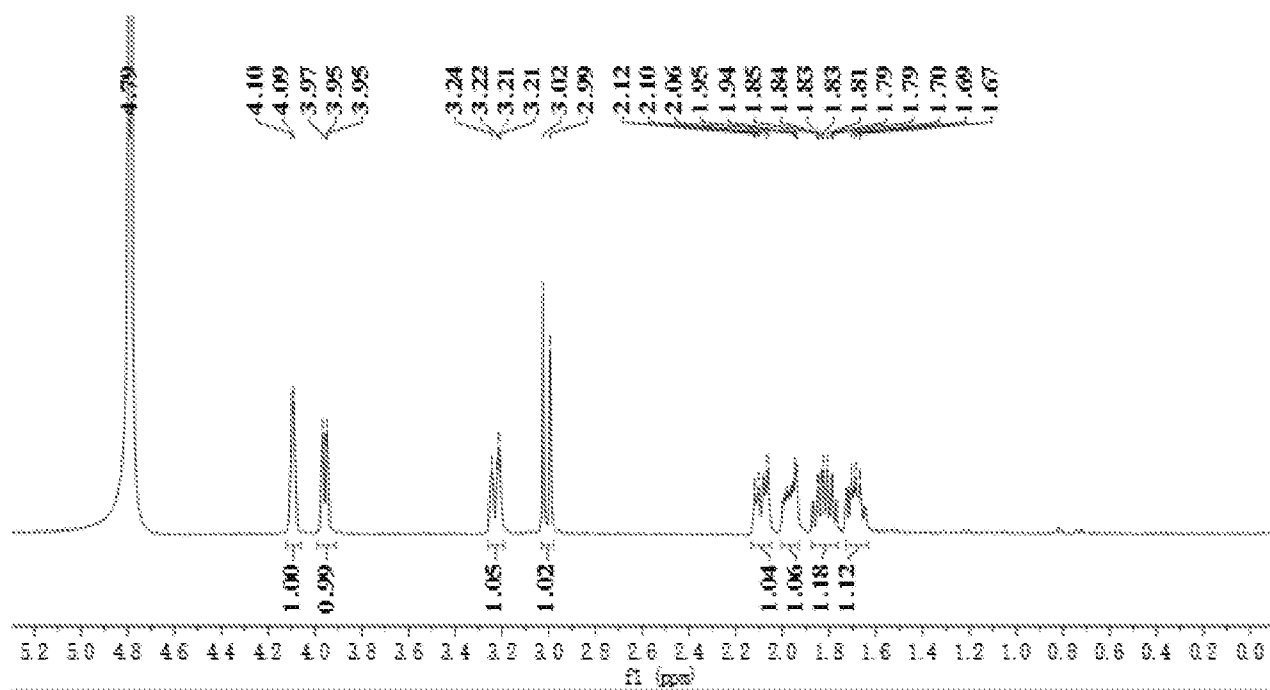


图 5

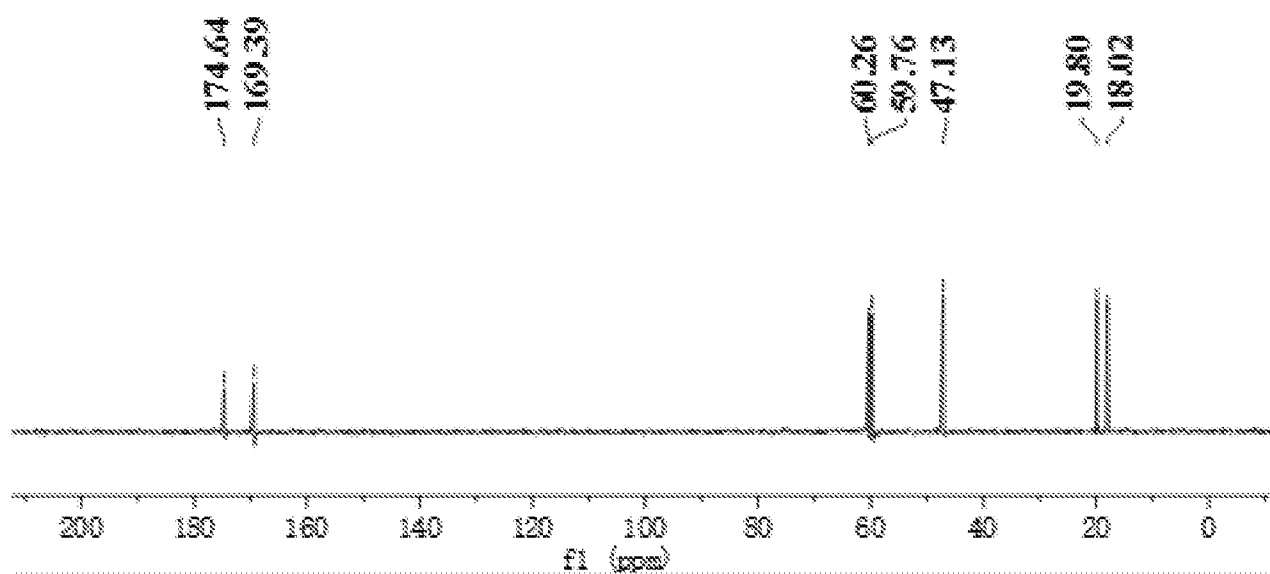


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/078073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 211/60(2006.01)i; C07D 471/08(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNTXT, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), 新发药业, 威事新, 阿维巴坦, 中间体, 甲氧基甲基, 叔丁基二甲基硅, Avibactam, intermediate, MOMO, methoxymethoxy, TBS, butyldimethylsilyl, 1416134-74-1, 1416134-73-0, 1416134-61-6, 1416134-60-5, 1416134-57-0, 1416134-53-6, 1416134-51-4, 1192491-61-4, 1133931-74-4, 188250-52-4, 1669395-87-2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103649051 A (ASTRAZENECA AB) 19 March 2014 (2014-03-19) description, paragraph [0044], embodiments 1 and 3-5	1-10
A	CN 106749242 A (SHANGHAI INSTITUTE PHARMACEUTICAL INDUSTRY; CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 31 May 2017 (2017-05-31) claim 1	1-10
A	SENGUPTA, Ritobroto et al. "Stereochemical Investigation of Conjugate Additions of Carbon- and Heteronucleophiles to Ring-substituted Nitrosocyclohexenes" <i>Tetrahedron</i> , Vol. 67, No. 43, 28 August 2011 (2011-08-28), pp. 8229-8234	1-10
A	CN 106866668 A (QILU TIANHE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 June 2017 (2017-06-20) claim 1	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 September 2018

Date of mailing of the international search report

21 September 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/078073

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103649051	A	19 March 2014	ES	2560404	T3	18 February 2016
				AU	2012270051	B2	22 December 2016
				US	2014163230	A1	12 June 2014
				US	9284314	B2	15 March 2016
				CN	105294690	A	03 February 2016
				KR	20140040748	A	03 April 2014
				SG	195289	A1	30 December 2013
				IL	229815	D0	06 March 2014
				BR	112013032415	A2	16 August 2016
				EP	2721005	A1	23 April 2014
				CN	105294690	B	10 July 2018
				TW	I565706	B	11 January 2017
				RU	2014101244	A	27 July 2015
				MX	2013014114	A	20 January 2014
				US	8829191	B2	09 September 2014
				US	2012323010	A1	20 December 2012
				RU	2610091	C2	07 February 2017
				AR	086972	A1	05 February 2014
				IL	229815	A	30 November 2016
				US	9695122	B2	04 July 2017
				JP	6342462	B2	13 June 2018
				TW	201317238	A	01 May 2013
				JP	2017036307	A	16 February 2017
				AU	2012270051	A1	23 January 2014
				WO	2012172368	A1	20 December 2012
				CA	2780403	A1	17 December 2012
				JP	2014517027	A	17 July 2014
				CN	103649051	B	13 April 2016
				MY	165730	A	20 April 2018
				JP	6023800	B2	09 November 2016
				EP	2721005	B1	25 November 2015
				US	2015112070	A1	23 April 2015
				US	8969566	B2	03 March 2015
				HK	1196615	A1	18 November 2016
				US	2017022160	A1	26 January 2017
CN	106749242	A	31 May 2017	None			
CN	106866668	A	20 June 2017	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/078073

A. 主题的分类

C07D 211/60(2006.01)i; C07D 471/08(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNTXT, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), 新发药业, 威丰新, 阿维巴坦, 中间体, 甲氧基甲基, 叔丁基二甲基硅, Avibactam, intermediate, MOMO, methoxymethoxy, TBS, butyldimethylsilyl, 1416134-74-1, 1416134-73-0, 1416134-61-6, 1416134-60-5, 1416134-57-0, 1416134-53-6, 1416134-51-4, 1192491-61-4, 1133931-74-4, 188250-52-4, 1669395-87-2

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 103649051 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2014年 3月 19日 (2014 - 03 - 19) 说明书第0044段, 实施例1、3-5	1-10
A	CN 106749242 A (上海医药工业研究院 正大天晴药业集团股份有限公司) 2017年 5月 31日 (2017 - 05 - 31) 权利要求1	1-10
A	SENGUPTA, Ritobroto等. "Stereochemical investigation of conjugate additions of carbon- and heteronucleophiles to ring-substituted nitrosocyclohexenes" Tetrahedron, 第67卷, 第43期, 2011年 8月 28日 (2011 - 08 - 28), 第8229-8234页	1-10
A	CN 106866668 A (齐鲁天和惠世制药有限公司) 2017年 6月 20日 (2017 - 06 - 20) 权利要求1	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 9月 5日

国际检索报告邮寄日期

2018年 9月 21日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

杨志培

电话号码 86-(10)-53960218

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/078073

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	103649051	A	2014年 3月 19日	ES 2560404 T3	2016年 2月 18日
				AU 2012270051 B2	2016年 12月 22日
				US 2014163230 A1	2014年 6月 12日
				US 9284314 B2	2016年 3月 15日
				CN 105294690 A	2016年 2月 3日
				KR 20140040748 A	2014年 4月 3日
				SG 195289 A1	2013年 12月 30日
				IL 229815 D0	2014年 3月 6日
				BR 112013032415 A2	2016年 8月 16日
				EP 2721005 A1	2014年 4月 23日
				CN 105294690 B	2018年 7月 10日
				TW I565706 B	2017年 1月 11日
				RU 2014101244 A	2015年 7月 27日
				MX 2013014114 A	2014年 1月 20日
				US 8829191 B2	2014年 9月 9日
				US 2012323010 A1	2012年 12月 20日
				RU 2610091 C2	2017年 2月 7日
				AR 086972 A1	2014年 2月 5日
				IL 229815 A	2016年 11月 30日
				US 9695122 B2	2017年 7月 4日
				JP 6342462 B2	2018年 6月 13日
				TW 201317238 A	2013年 5月 1日
				JP 2017036307 A	2017年 2月 16日
				AU 2012270051 A1	2014年 1月 23日
				WO 2012172368 A1	2012年 12月 20日
				CA 2780403 A1	2012年 12月 17日
				JP 2014517027 A	2014年 7月 17日
				CN 103649051 B	2016年 4月 13日
				MY 165730 A	2018年 4月 20日
				JP 6023800 B2	2016年 11月 9日
				EP 2721005 B1	2015年 11月 25日
				US 2015112070 A1	2015年 4月 23日
				US 8969566 B2	2015年 3月 3日
				HK 1196615 A1	2016年 11月 18日
				US 2017022160 A1	2017年 1月 26日
CN	106749242	A	2017年 5月 31日	无	
CN	106866668	A	2017年 6月 20日	无	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)