

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97196581.1

[45]授权公告日 2002年5月22日

[11]授权公告号 CN 1085210C

[22]申请日 1997.7.8
 [21]申请号 97196581.1
 [30]优先权
 [32]1996.7.12 [33]US [31]60/021,649
 [32]1996.8.20 [33]GB [31]9617417.2
 [86]国际申请 PCT/US97/11844 1997.7.8
 [87]国际公布 WO98/02439 英 1998.1.22
 [85]进入国家阶段日期 1999.1.20
 [73]专利权人 麦克公司
 地址 美国新泽西州
 [72]发明人 J·M·威廉斯 R·B·乔布森
 审查员 刘姝晶

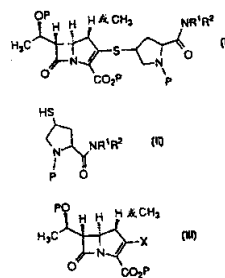
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 吴玉和 周慧敏

权利要求书3页 说明书9页 附图页数0页

[54]发明名称 碳代青霉烯抗菌剂的合成方法

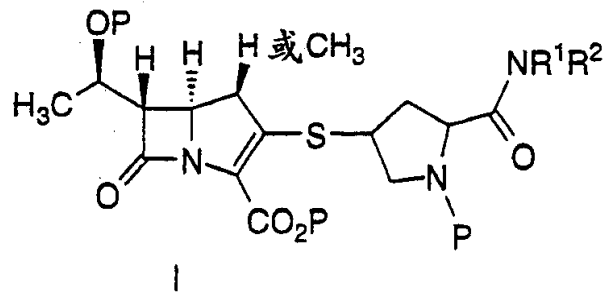
[57]摘要

一种式(I)化合物或其药物上可接受的盐或酯的合成方法,其中每个P独立地表示H或保护基,并且R¹和R²独立地表示H、C₁₋₁₀烷基、芳基或杂芳基,或者取代的C₁₋₁₀烷基、芳基或杂芳基,所述方法包括:在选自二异丙基胺(DIPA)、二环己基胺(DCHA)、2,2,6,6-四甲基哌啶(TMP)、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-二氮杂双环[4.3.0]十一碳-7-烯(DBU)和1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯的胺存在下,将所述化合物(II)或其药物上可接受的盐或酯与化合物(III)或其药物上可接受的盐或酯反应(其中X表示OP(O)(OR)₃或OSO₂R,其中R表示C₁₋₆烷基、芳基或氟代C₁₋₆烷基),制得式(I)化合物。



权 利 要 求 书

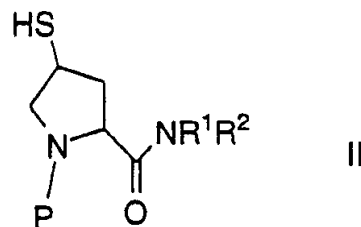
1. 一种下列式 I 化合物或其药物上可接受的盐或酯的合成方法:



5

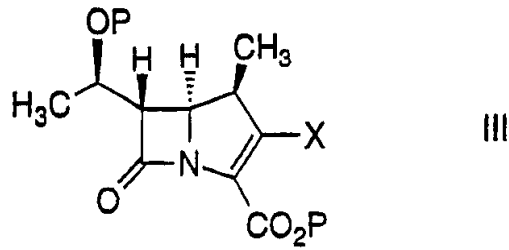
其中每个 P 独立地表示 H 或者羧基或羟基保护基, 并且 R¹ 和 R² 独立地表示 H、C₁₋₁₀ 烷基、芳基或杂芳基, 或者被选自卤素、羟基、氰基、酰基、酰氨基、芳基烷氧基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、烷氨基羰基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷氨基、二烷氨基、羧基和磺酰氨基的 1-3 个基团取代的 C₁₋₁₀ 烷基、芳基或杂芳基, 所述方法包括: 在选自二异丙基胺 (DIPA)、2, 2, 6, 6-四甲基哌啶 (TMP)、1, 1, 3, 3-四甲基胍 (TMG) 和 1, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 十一碳-7-烯 (DBU) 的胺存在下, 将下式化合物或其药物上可接受的盐或酯:

15



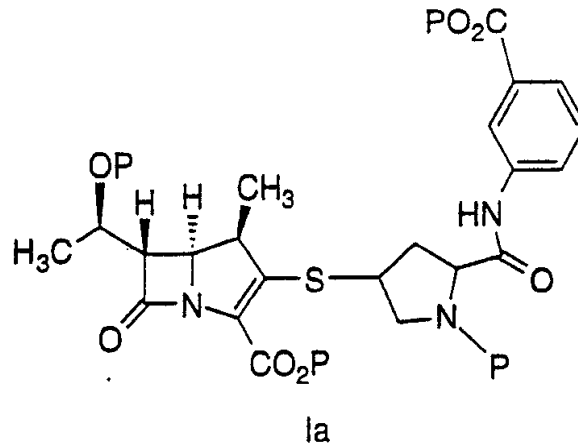
与下式化合物或其药物上可接受的盐或酯反应,

20



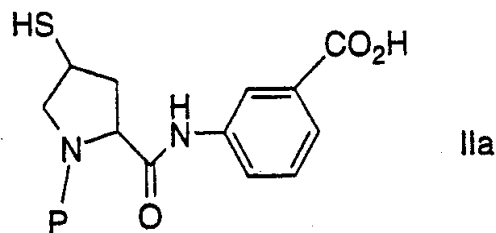
其中 X 表示 $OP(O)(OR)_2$ 或 OSO_2R , 其中 R 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷芳基、芳基或全氟 C_{1-6} 烷基, 制得式 I 化合物。

2. 一种下列式 Ia 化合物或其药物上可接受的盐或酯的合成方法:



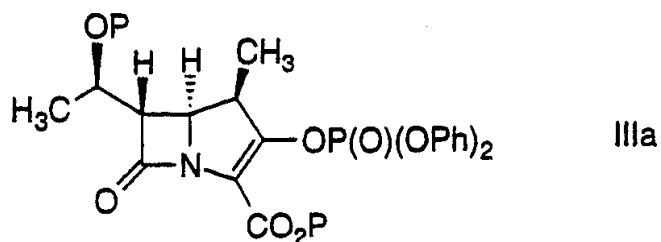
5

其中每个 P 独立地表示 H 或者羧基或羟基保护基, 所述方法包括: 在选自二异丙基胺 (DIPA)、2, 2, 6, 6-四甲基哌啶 (TMP)、1, 1, 3, 3-四甲基胍 (TMG) 和 1, 8-二氮杂双环 [4. 3. 0] 十一碳-7-烯 (DBU) 的胺存在下, 将下式化合物或其药物上可接受的盐或酯:



10

与下式化合物或其药物上可接受的盐或酯反应,



其中 Ph 表示苯基，制得式 Ia 化合物。

3. 根据权利要求 1 所述方法，其中所述仲胺为二异丙基胺 (DIPA)。
- 5 4. 根据权利要求 3 所述方法，其中所述合成在极性非质子传递溶剂中进行。
5. 根据权利要求 4 所述方法，其中所述极性非质子传递溶剂选自二甲基甲酰胺、N-乙基吡咯烷酮和乙腈。

说明书

碳代青霉烯抗菌剂的合成方法

5 发明背景

本发明涉及碳代青霉烯抗菌剂的合成方法。现已发现，在此类反应中，与使用叔胺时所观测到的结果相比，本文所述偶合反应包含仲胺在内的可明显地并且令人惊奇地提高反应速率，使反应时间缩短并可在较低温度下相对完全地进行转化反应。

10 已有报导，三乙胺和二异丙基乙基胺可用于这些反应中，但从商业角度上看，所述反应时间和条件是不能接受的。例如，1993年8月5日公开的 WO 93/15078 涉及在例如二异丙基乙基胺的叔胺或例如碱金属碳酸盐如碳酸钾的无机碱存在下的类似反应，此反应在 -25°C 至环境温度下进行。

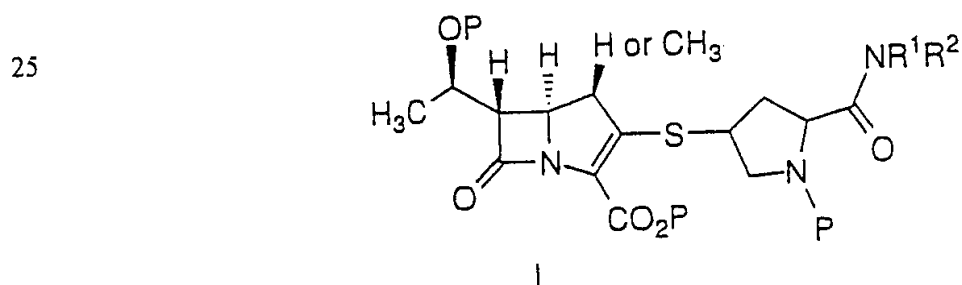
15 本发明的一个目的是以足够快的速率进行所述碳代青霉烯基本分子和所述 2-位侧链的反应，并且有效地减少副产物的形成以及避免不适宜的高温和低温及其他反应条件的需要。

本发明另一个目的是避免使用催化剂以及其他反应组份，若在最终产物中含有痕量的所述组份就需要分立的脱除步骤。

20 这些目的以及其他目的对于本文所述技术内容来讲是显而易见。

发明概述

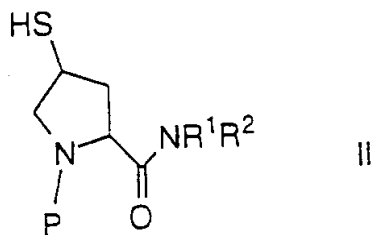
本发明公开了一种下列式 I 化合物或其药物上可接受的盐或酯的合成方法：



30

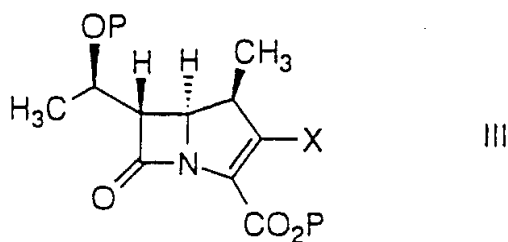
其中每个 P 独立地表示 H 或保护基，并且 R^1 和 R^2 独立地表示 H、 C_{1-10}

烷基、芳基或杂芳基，或者取代的 C_{1-10} 烷基、芳基或杂芳基，所述方法包括：在选自二异丙基胺 (DIPA)、二环己基胺 (DCHA)、2,2,6,6-四甲基哌啶 (TMP)、1,1,3,3-四甲基胍 (TMG)、1,8-二氮杂双环[4.3.0]十一碳-7-烯 (DBU) 和 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯 (DBN) 的胺存在下，
5 将下式化合物或其药物上可接受的盐或酯：



10

与下式化合物或其药物上可接受的盐或酯反应，



15

其中 X 表示 $OP(O)(OR)_2$ 或 OSO_2R ，其中 R 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷芳基、芳基或全氟 C_{1-6} 烷基，制得式 I 化合物。

发明详述

20 现已发现，本文所述胺使式 II 和 III 化合物之间的反应更加容易。对于式 II 和 III 化合物，这些化合物可以例如按照并入本文作为参考文献的 1991 年 7 月 23 日授权的美国专利 5,034,384 和 1991 年 2 月 19 日授权的美国专利 4,994,568 中所述方法制备。

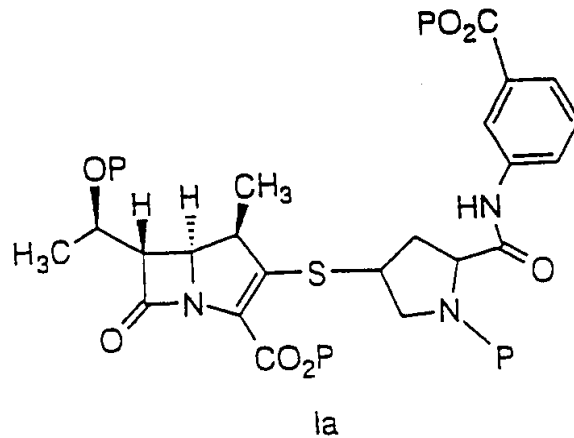
25 同样，例如化合物 IIa 和 IIIa 的化合物也可按照并入本文作为参考文献的 1995 年 12 月 26 日授权的美国专利 5,478,820 制备。

本文所述反应优选在极性非质子传递溶剂中进行。极性非质子传递溶剂的优选实例包括二甲基甲酰胺、N-乙基吡咯烷酮和乙腈。

本发明优选地是公开了一种下列式 Ia 化合物或其药物上可接受的盐或酯的合成方法：

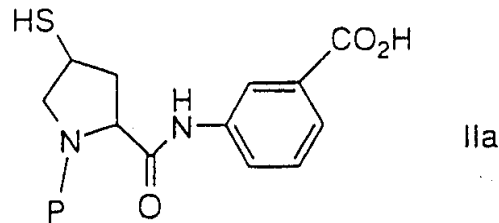
30

5



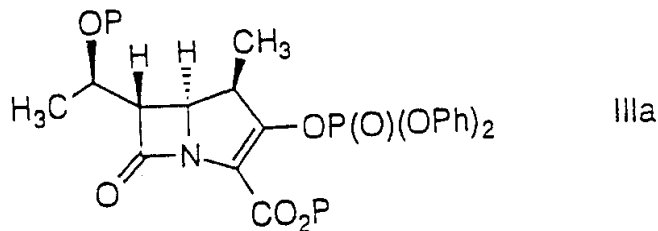
中每个 P 独立地表示 H 或保护基，所述方法包括：在选自二异丙基胺
 10 (DIPA)、二环己基胺(DCHA)、2,2,6,6-四甲基哌啶(TMP)、1,1,3,3-四
 甲基胍(TMG)、1,8-二氮杂双环[4.3.0]十一碳-7-烯(DBU)和 1,5-二氮
 杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)的胺存在下，将下式化合物或其药物上可
 接受的盐或酯：

15



与下式化合物或其药物上可接受的盐或酯反应，

20



25

其中 Ph 表示苯基，制得式 Ia 化合物。

除非另有说明，本文更详细描述本发明时所用术语如下定义。

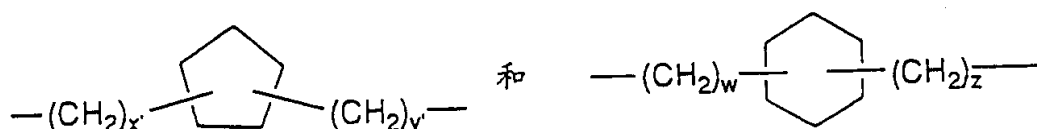
除非另有定义，所述术语“烷基”是指含有 1-15 个碳原子的一价
 链烷(烃)衍生的基团，其可以是直链或支链基团，并且当其大小合适
 30 时，例如 C₃₋₁₅，也可以是环状基团。优选的直链或支链烷基包括甲基、
 乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。优选的环烷基包括环丙基、环

戊基和环己基。

烷基还包括被环烷基取代的烷基，例如环丙基甲基。

烷基还包括含有或者被亚环烷基部分间隔的直链或支链烷基。例如下列基团：

5



其中：x'和y' = 0-10；并且w和z = 0-9。

10 所述烷基中的亚烷基和一价烷基部分可以与所述亚环烷基部分上的任何适宜的连接部位相连。

当存在取代的烷基时，其是指被所定义的彼此不同的 1-3 个基团取代的如上定义的直链、支链或环状烷基。

15 杂烷基是指含有 2-15 个碳原子并且被 1-4 个选自 O、S 和 N 的杂原子间隔的烷基。

所述术语“链烯基”是指含有 2-15 个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链、支链或环状烃基。优选含有一个碳-碳双键，并且可以至多含有四个非芳族(非共振)碳-碳双键。优选的链烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基和环己烯基。如上述烷基部分所述，所述链烯基的直链、支链或环状部分可以含有双键并且作为取代的链烯基时还可以被取代。

20

所述术语“链炔基”是指含有 2-15 个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链、支链或环状烃基。其至多可以含有三个碳-碳三键。优选的链炔基包括乙炔基、丙炔基和丁炔基。如上述烷基部分所述，所述链炔基的直链、支链或环状部分可以含有双键并且作为取代的链炔基时还可以被取代。

25

芳基是指芳族环例如苯基、取代的苯基等以及稠合的环例如萘基等。此类芳基可含有至少一个含有至少 6 个原子的环，至多两个此类环，其中含有至多 10 个原子、相邻碳原子间有交替的(共振)双键。优选的芳基包括苯基和萘基。同样，芳基也可如下所述被取代。优选的取代的芳基包括被 1-3 个选自卤素、烷基和三氟甲基的基团取代的苯

30

基和萘基。

所述术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子，O、S或N的、含有5或6个环原子的单环芳族烃，或者含有8-10个原子的双环芳族烃，其中一个碳原子或氮原子是连接点，和其中另一个碳原子可任意地被选自O或S的杂原子取代，和其中另外的1-3个碳原子可任意地被氮杂原子取代。所述杂芳基可任意地被至多3个基团取代。

杂芳基包括含有一个或多个杂原子的芳族和部分芳族基团。此类基团的实例有噻吩、嘌呤、咪唑并吡啶、吡啶、噁唑、噻唑、噁嗪、吡唑、四唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪和三嗪。部分芳族基团的实例有如下定义的四氢咪唑并[4,5-c]吡啶、2-苯并[c]咪喃酮基和糖精基。

取代的烷基、芳基和杂芳基，以及芳烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基等基团的取代基部分可被1-3个选自下列的基团取代，所述基团为卤素、羟基、氰基、酰基、酰氨基、芳基烷氧基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、烷氨基羰基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷氨基、二烷氨基、羧基和磺酰氨基。

所述术语“杂环烷基”和“杂环基”是指其中所述环中的一个碳原子被选自O、S(O)_y或N的杂原子替代并且其中至多另外的三个碳原子可被所述杂原子替代的环烷基(非芳族)。当在所述杂环中含有三个杂原子时，它们不都连在一起。

杂环的实例有哌啶基、吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢咪喃基、咪唑啉基、哌嗪基、吡咯烷-2-酮、哌啶-2-酮等。

本文所用酰基是指-C(O)C₁₋₆烷基和-C(O)-芳基。

酰氨基是指基团-NHC(O)C₁₋₆烷基和-NHC(O)芳基。

芳基烷氧基是指基团-OC₁₋₆烷基芳基。

烷基芳基是指C₁₋₆烷基-芳基-。

烷基磺酰基是指基团-SO₂C₁₋₆烷基。

烷基磺酰氨基是指基团-NHSO₂C₁₋₆烷基。

芳基磺酰氨基是指基团-NHSO₂芳基。

烷氨基羰基是指基团-C(O)NHC₁₋₆烷基。

芳氧基是指基团-O-芳基。

磺酰氨基是指基团-NHSO₃H。

卤素独立地选自Cl、F、Br和I。

5 本发明所述化合物可以以各种药物上可接受的盐形式使用。所述术语“药物上可接受的盐”是指药物化学领域显而易见的盐形式，例如基本无毒的并且可提供所需药物代谢动力学特性、可口性、吸收作用、分布、代谢或排泄的盐。实际上更实用的其他因素在选择中也是很重要的，它们包括原料消耗、结晶难易、所得药物的产率、稳定性、吸湿性和流动性。通常，药物组合物可由所述活性成份与药物上可接受的载体混合制得。

10 所述式 I 化合物药物上可接受的盐包括常规无毒盐以及例如与无机或有机阳离子基团形成的式 I 化合物的季铵盐。例如，这些盐可含有为了保持总电荷呈中性所需的与所述化合物一起存在的电荷平衡阳离子。所述电荷种类典型地是药物上可接受的成盐离子，例如钠、钾、镁等。当所述抗衡离子含有二价阳离子例如Ca²⁺时，为了达到总电荷呈中性，典型地是其以所述碳代青霉烯基团相应的适宜的量存在。这
15 样，为了保持总电荷呈中性，可含有半个摩尔当量的Ca²⁺。所有此类实施方案均包括在本发明内。

Berge, S.M., 等人在 J. Pharm. Sci. 66(1):1-16(1977)中引证了大量成盐离子，这些教导均并入本文作为参考。

20 优选的成盐阳离子可选自钠、钾、钙和镁。

更优选的阳离子选自Na⁺、Ca²⁺和K⁺。

本发明药物上可接受的盐可以用常规化学方法合成。通常，所述盐可在适宜溶剂或溶剂混合物中通过将所述游离碱或酸与化学计算量或过量的所需成盐无机或有机酸或碱反应制得。

25 用于本发明的优选的一组胺包括二异丙基胺和二环己基胺。这些胺可与二苯基磷酸形成结晶盐，此偶合反应混合物中所得结晶为脱除所述反应中的磷酸副产物提供了机会。

利用上述胺，可意想不到地提高所述反应速率。

30 本发明制备的所述化合物可含有不对称中心并且可以以外消旋物、外消旋混合物以及单一的非对映体形式存在。合成过程中所有此类异构体包括光学异构体均包括在本发明中。

所述碳代青霉烯的 3-位羧基和 8-位羟基、所述吡咯烷基氮原子、和存在时，所述间羧基苯基基团可保持阻断状态，直至制得最终产物。这些阻断基团可很容易地被脱除，例如，如果需要的话，它们可以通过不会引起所述分子的保留部分裂解或其他破裂的方法脱除。此类方法包括化学和酶促水解法、在温和条件下用化学还原剂或氧化剂处理、用氟离子处理、用过渡金属催化剂和亲核试剂处理以及催化氢化法。

适宜的羟基保护基的实例有：叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基、叔丁氧基二苯基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、邻硝基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基和烯丙氧羰基。优选的羟基保护基为三甲基甲硅烷基和三乙基甲硅烷基。

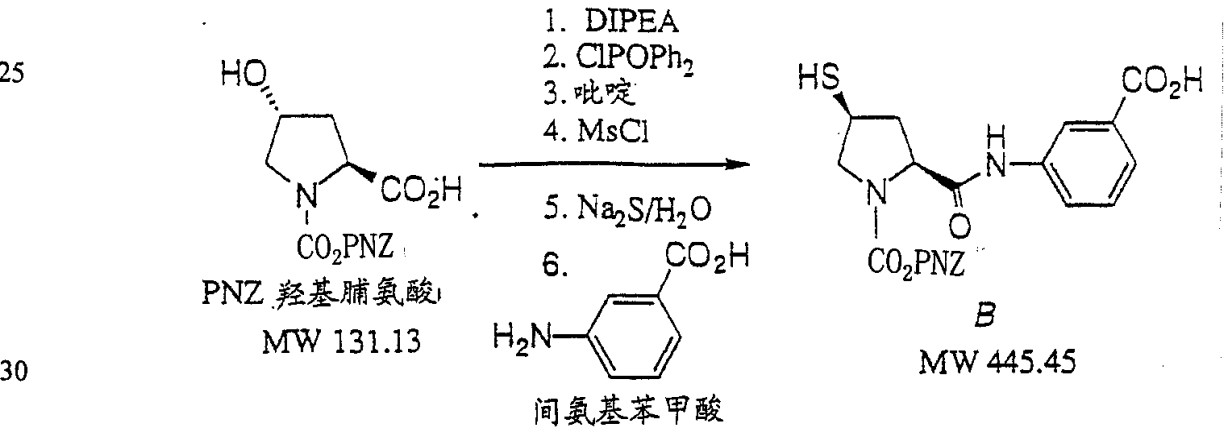
适宜的羧基保护基的实例有：二苯甲基、邻硝基苄基、对硝基苄基、2-萘甲基、烯丙基、2-氯烯丙基、苄基、2,2,2-三氯乙基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、苯甲酰甲基、对甲氧基苄基、丙酮基、对甲氧基苄基、4-吡啶甲基和叔丁基。优选的羧基保护基为对硝基苄基。

许多其他适宜的羟基和羧基保护基是本领域公知的，例如参见 T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., 1981(第 2 和 5 章)。

本发明将在下列非限定性实施例中得以阐明。

制备实施例 1

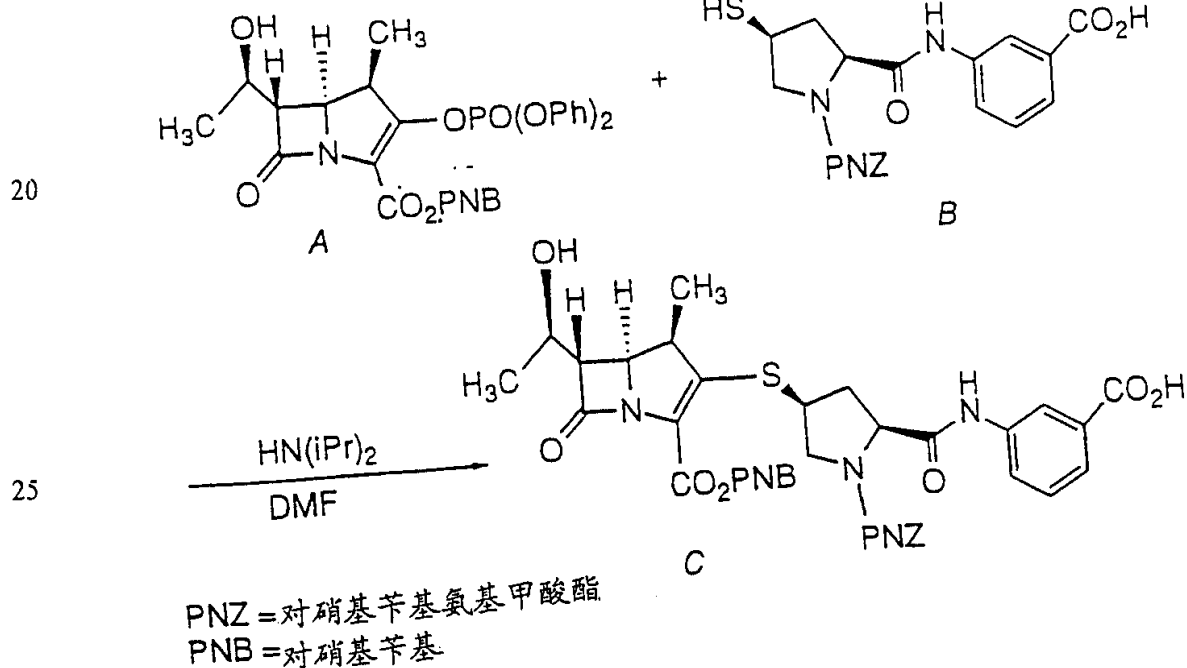
(2S, 4S)-1-(对硝基苄氧羰基)-2-(3-羧基苯基氨基甲酰基)-吡咯烷-4-基硫醇：侧链硫醇(B)



于 THF(225ml)和甲苯(75ml)混合物中将 PNZ 羟基脯氨酸(15g)进行搅拌并将所述混合物冷却至-10℃。加入二异丙基乙基胺(13.4g), 随后加入 12.1g 二苯基磷酰氯的 15ml 甲苯溶液, 将混合物于-10℃下老化 2 小时并加入 4.1g 吡啶的 4ml 甲苯溶液, 随后加入 6.29g 甲磺酰氯的 4ml 甲苯溶液。4 小时后, 加入硫化钠三水合物(7.0g)的 75ml 水溶液并将混合物温热至 20℃, 老化 14 小时。分层, 有机层用 HCl(150ml, 1.0N)、碳酸氢钠(280ml, 5%, 40-45℃)和 NaCl 水溶液(150ml, 饱和溶液, 20-25℃)萃取。

向 1L 烧瓶中加入 540ml 萃取液、6.6g 间氨基苯甲酸和 1.0ml 三丁基磷。将所述混合物进行脱气并经常压下蒸馏浓缩至 200ml。继续蒸馏下加入甲苯, 直至馏出液的温度达到 110℃。加入乙酸(200ml)和 1-丙醇(200ml), 将所得混合物冷却至 15-20℃, 并老化 18 小时。经过滤分离所述产物, 用 1-丙醇洗涤, 并于 80℃ 真空干燥, 得到 15.4g 侧链硫醇。

实施例 1



将化合物 A(594mg, 1.0mmol)和化合物 B(454mg, 1.02mmol)合并并加入 DMF(2.0ml)。将混合物脱气, 所得溶液冷却至-50℃至-30℃, 加

入二异丙基胺(204mg, 0.28ml), 在 2-3 小时内, 反应完成, 转化率>98%。

对比实施例

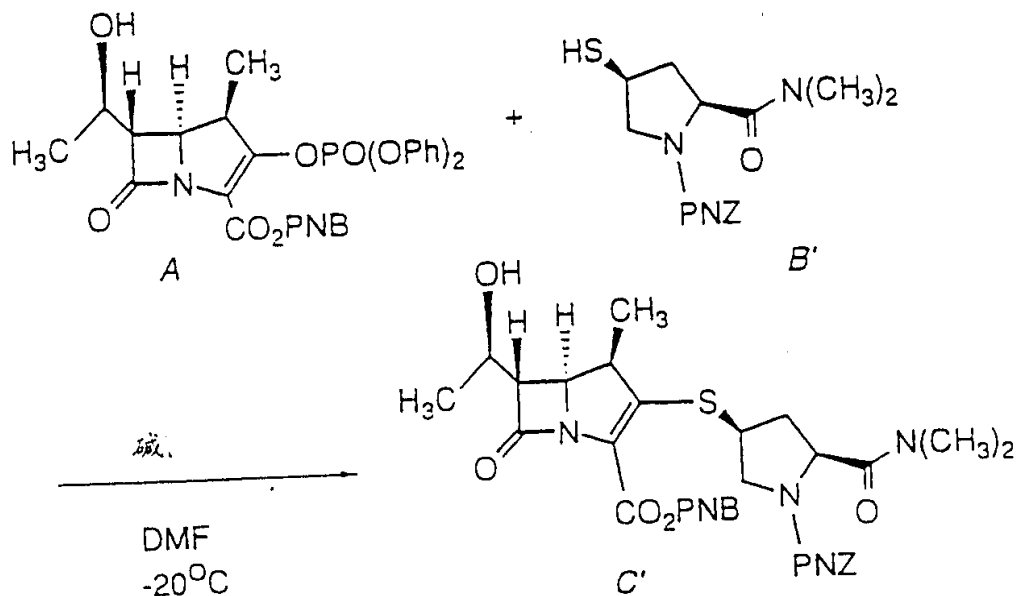
除了用等摩尔量的二异丙基乙基胺代替二异丙基胺以外, 按照实施例 1 所述方法, 18 小时后完成所述反应(转化率为 98%)。

实施例 2

5

10

15



利用实施例 1 所述方法, 用二异丙基乙基胺(DIPEA)代替所述碱二异丙基胺。

20

就 A 与 B' 反应制备 C' 的反应速率而言, DIPA 以及所述其他胺明显高于 DIPEA

表 I

25

	转化率达 98% 所需时间	检测产率 (%)	面积% 纯度
DBU	<0.25 h	-	-
DIPA	0.5 h	98	97.3
TMG	2h	98	98.0
TMP	2h	-	-
DIPEA	>4 h ^a	92 ^b	-

30

在 -20°C 下, 用 1.1 当量的碱, 在 0.1M 下用等摩尔量 A 和 B' 进行反应。

^a 4 小时时的转化率约为 90%。 ^b 4 小时时的产率。