



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113683640 B

(45) 授权公告日 2025.01.14

(21) 申请号 202110913024.6

注意：

(22) 申请日 2021.08.10

申请人在申请日后补交了实验数据,但该数据并未包含在本授权公告文档中。

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 周杨

申请公布号 CN 113683640 A

(43) 申请公布日 2021.11.23

(73) 专利权人 浙江华海药业股份有限公司

地址 317024 浙江省台州市临海市汛桥开发区

专利权人 浙江华海立诚药业有限公司

(72) 发明人 林金生 鲍吉银 侯华萃 朱文泉

陈文斌 李敏

(51) Int.Cl.

C07F 9/6561 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 112321642 A, 2021.02.05

权利要求书2页 说明书4页

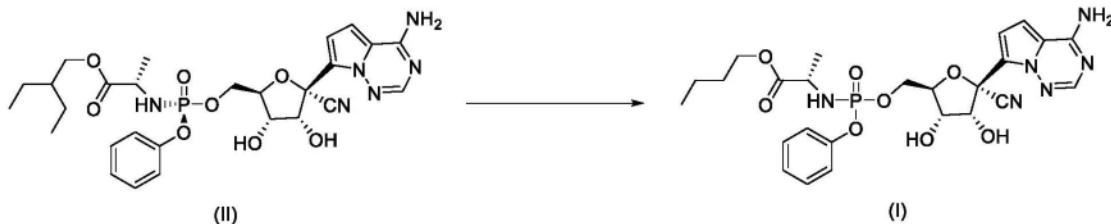
(54) 发明名称

一种丁基瑞德西韦的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种全新的丁基瑞德西韦的合成方法,即式II所示的瑞德西韦与丁醇或丁醇与有机溶剂的混合液在碱存在条件下反应,并通过分离得到式I所示的丁基瑞德西韦,本发明方法采用容易获得的瑞德西韦作为反应底物,一步化学反应步骤即可得到目标产物,分离步骤简单,便于操作,并且收率可达87%,收率相比现有技术大大提升;同时本发明得到的丁基瑞德西韦纯度很高,可以达到99%以上。

1. 一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法, 其特征在于所述制备方法的反应式如下所示:



式II所示的瑞德西韦与丁醇或丁醇与有机溶剂的混合液在碱存在条件下发生酯交换反应，并通过分离得到式I所示丁基瑞德西韦。

2. 根据权利要求1所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于所述有机溶剂为极性有机溶剂。

3. 根据权利要求2所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于所述极性有机溶剂为四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,4-二氧六环、二甲基亚砜或N-甲基吡咯烷酮中的一种。

4. 根据权利要求1所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于所述碱为无机碱或有机碱,或是两者之间的任意组合,其中无机碱选自碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铯、氢氧化钙、磷酸钠、磷酸钾、氢化钠或氢化钾中的一种;所述有机碱选自甲醇钠、乙醇钠、丁醇钠、丁醇钾、叔丁醇钾、四丁基氢氧化铵或四甲基氢氧化铵中的一种。

5.根据权利要求4所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于所述无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾或氢化钠中的一种;所述有机碱为叔丁醇钾、四甲基氢氧化铵或四丁基氢氧化铵中的一种。

6. 根据权利要求1所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于所述碱与瑞德西韦的摩尔比为1:1~50:1。

7.根据权利要求6所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于所述碱与瑞德西韦的摩尔比为1.5:1~10:1。

8.根据权利要求1所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于所述瑞德西韦与丁醇的质量体积比g/mL为0.5:1~100:1。

9.根据权利要求8所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于所述瑞德西韦与丁醇的质量体积比g/mL为5:1~30:1。

10. 根据权利要求1所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于所述反应温度为-10~80℃,反应时间为0.1~36小时。

11. 根据权利要求10所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于所述反应温度为10~45℃,反应时间为0.5~5小时。

12. 根据权利要求1所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于,当反应条件为丁醇与有机溶剂的混合液在碱存在条件下时,所述丁醇和有机溶剂的体积比为

13.根据权利要求12所述一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其特征在于,当反应条件为下羧与右组液剂的混合液在球形条件下时,所述下羧和右组液剂的体积比为

0.1:1~1:1。

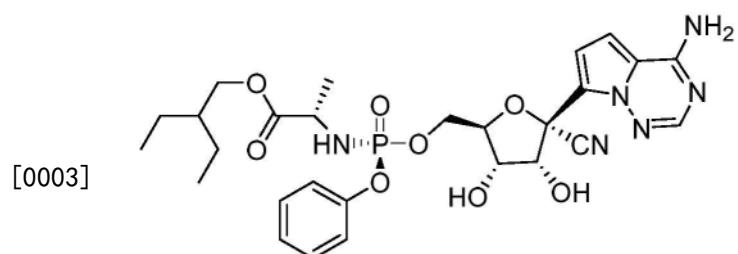
一种丁基瑞德西韦的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,特别涉及一种瑞德西韦新杂质丁基瑞德西韦的制备方法。

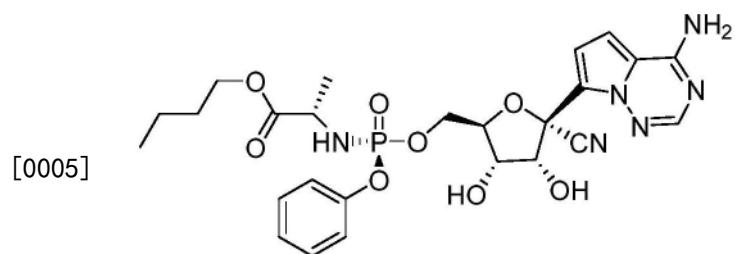
背景技术

[0002] 瑞德西韦(Remdesivir, GS-5734),是一种广谱抗病毒药物,可以阻止病毒进行自我复制,对沙粒状病毒、丝粒状病毒及冠状病毒等具有广泛的抑制效果。其化学命名为((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯[1,2-b]并三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸-2-乙基丁酯,结构式如下:



Chemical Formula: C₂₇H₃₅N₆O₈P
Exact Mass: 602.2254

[0004] 在瑞德西韦原料药的合成工艺中,我们发现,在正常工艺条件下很容易产生一个未知杂质,特别是在某些工艺参数控制不佳的情况下,部分异常批次生产的瑞德西韦粗品中该杂质含量甚至高达0.7%,而且该杂质在后续的精制过程中去除效果较差,因此有必要调查清楚该杂质,解析出它的结构,并合成该杂质对照品以供后续的质量研究及为工艺参数调整提供指导方向。通过高分辨质谱液质联用(LC-HRMS)及核磁共振结构表征,确定了瑞德西韦工艺中的未知杂质为丁基瑞德西韦,其结构式如式I所示:



I。

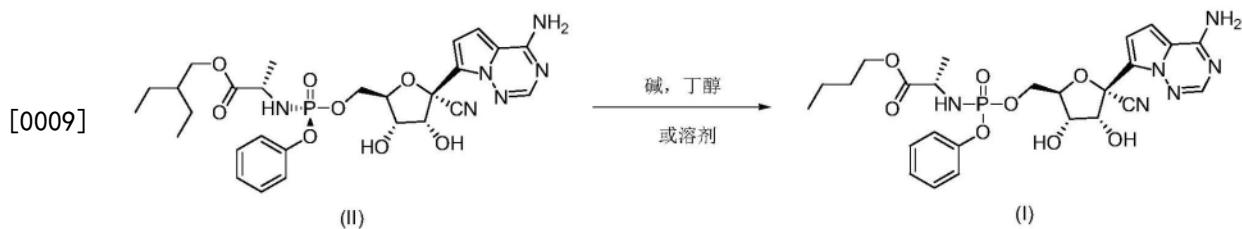
[0006] CN112321642A公开了丁基瑞德西韦的合成方法,其采用丁醇替代起始原料2-乙基丁醇参考瑞德西韦合成工艺的方法,经过4步化学反应合成丁基瑞德西韦,化学合成步骤很多,路线很长,收率很低。

发明内容

[0007] 现有技术的制备方法需要采用丁醇替代起始原料2-乙基丁醇经过11步化学反应合成丁基瑞德西韦,路线很长,且需要经过包括以下步骤:缩合、氰基化、氢化脱苄基保护

基、磷酸酯化、手性拆分等步骤,收率很低。而本发明提供了一种全新的丁基瑞德西韦合成方法,即在碱性条件下,式II所示的瑞德西韦与丁醇或丁醇与有机溶剂的混合液在碱存在条件下发生酯交换反应,并通过分离得到式I所示的丁基瑞德西韦。

[0008] 一种式I所示的丁基瑞德西韦的制备方法,其反应式如下所示:



[0010] 更进一步,上述制备方法中,所述有机溶剂为极性有机溶剂,优选为四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,4-二氧六环、二甲基亚砜或N-甲基吡咯烷酮中的一种。

[0011] 更进一步,上述制备方法中,所述碱为无机碱或有机碱,或是两者之间的任意组合,其中无机碱选自碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铯、氢氧化钙、四甲基氢氧化铵、磷酸钠、磷酸钾、氯化钠或氯化钾中的一种,优选为氢氧化钠、氢氧化钾或氯化钠中的一种;有机碱选自甲醇钠、乙醇钠、丁醇钠、丁醇钾、叔丁醇钾、四丁基氢氧化铵或四甲基氢氧化铵中的一种,优选为叔丁醇钾、四甲基氢氧化铵或四丁基氢氧化铵中的一种。

[0012] 更进一步,上述制备方法中,所述碱与瑞德西韦的摩尔比为1:1~50:1,优选为1.5:1~10:1。

[0013] 更进一步,上述制备方法中,所述瑞德西韦与丁醇的质量体积比(g/mL)为0.5:1~100:1,优选为5:1~30:1。

[0014] 更进一步,上述制备方法中,当反应条件为丁醇与有机溶剂的混合液在碱存在条件下时,所述丁醇和有机溶剂的体积比为0.01:1~10:1,优选为0.1:1~1:1。

[0015] 更进一步,上述制备方法中,所述反应温度为-10~80℃,优选为10~45℃,反应时间为0.1~36小时,优选为0.5~5小时。

[0016] 与现有技术相比,本发明具备的优势:

[0017] 原有的技术方法CN112321642A公开了丁基瑞德西韦的合成方法,其合成采用丁醇替代起始原料2-乙基丁醇参考瑞德西韦合成工艺的方法,但需要经过4步化学反应合成丁基瑞德西韦,化学合成步骤很多,路线很长,收率很低,只有3%左右。而本发明采用容易获得的瑞德西韦作为反应底物,一步化学反应步骤即可得到目标产物,分离步骤简单,便于操作,并且收率可达87%,收率相比现有技术大大提升;同时本发明得到的丁基瑞德西韦纯度很高,可以达到99%以上。

具体实施方式

[0018] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。基于本发明中的实施例,本领域技术人员在没有作出创造性劳动前提下,任何对本发明的变换和变型都归属本发明的保护范围。

[0019] 原料制备方法、制备液相色谱法和通用色谱检测方法如下：

[0020] 实施例中所用的瑞德西韦原料药参考文献Journal of Medicinal Chemistry, 60 (2017) 1648-1661制备得到的。

[0021] 通用检测方法：

[0022] 仪器：高效液相色谱仪配备紫外检测器

[0023] 色谱柱：ACEExcel 3C18, 150*4.6mm, 3 μ m

[0024] 流动相A：10mmol/L甲酸铵水溶液用甲酸调节pH=5

[0025] 流动相B：乙腈

[0026] 检测波长：240nm

[0027] 流速：1.0mL/min

[0028] 柱温：30℃

[0029] 运行时间：45min

[0030] 梯度：

	时间 (min)	流动相 A (% , v/v)	流动相 B (% , v/v)
[0031]	0	95	5
	20	53	47
	25	53	47
	35	15	85
	40	15	85
	40.1	95	5
	45	95	5

[0032] 实施例1

[0033] 将1.0g瑞德西韦加入20mL正丁醇及20mL无水四氢呋喃中,接着加入0.67g氢氧化钠,在30℃下反应2小时,反应结束后,加入适量稀盐酸调节溶液pH值至3.0,处理后的溶液再用冻干机冻干,得到的固体用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=(20:1, v/v)]对目标产物进行分离,最终得到丁基瑞德西韦0.74g,HPLC纯度99.2%,产率78%。

[0034] 实施例2

[0035] 将1.0g瑞德西韦加入10mL正丁醇中,接着加入0.37g叔丁醇钾,在40℃下反应2小时,反应结束后,加入适量稀盐酸调节溶液pH值至3.0,处理后的溶液再用冻干机冻干,得到的固体用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=(20:1, v/v)]对目标产物进行分离,最终得到丁基瑞德西韦0.81g,HPLC纯度98.3%,产率85%。

[0036] 实施例3

[0037] 将1.0g瑞德西韦加入20mL正丁醇中,接着加入0.24g氯化钠(质量分数50%),在30℃下反应2小时,反应结束后,加入适量稀盐酸调节溶液pH值至3.0,处理后的溶液再用冻干机冻干,得到的固体用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为正二氯甲烷:甲醇=(25:1, v/v)]对目标产物进行分离,最终得到丁基瑞德西韦0.80g,HPLC纯度99.4%,产率84%。

[0038] 实施例4

[0039] 将1.0g瑞德西韦加入5mL正丁醇及20mL无水1,4-二氧六环中,接着加入0.28g氢化钠(质量分数50%),在40℃下反应2小时,反应结束后,加入适量稀盐酸调节溶液pH值至3.0,处理后的溶液再用冻干机冻干,得到的固体用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=(30:1,v/v)]对目标产物进行分离,最终得到丁基瑞德西韦0.75g,HPLC纯度99.5%,产率79%。

[0040] 实施例5

[0041] 将1.0g瑞德西韦加入10mL正丁醇及20mL无水1,4-二氧六环中,接着加入0.37g叔丁醇钾,在30℃下反应4小时,反应结束后,加入适量稀盐酸调节溶液pH值至3.0,处理后的溶液再用冻干机冻干,得到的剩余物用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=(12:1,v/v)]对目标产物进行分离,最终得到丁基瑞德西韦0.83g,HPLC纯度99.2%,产率87%。

[0042] 实施例6

[0043] 将1.0g瑞德西韦加入20mL正丁醇及20mL N,N-二甲基甲酰胺中,接着加入0.32g氢化钠(质量分数50%),在30℃下反应2小时,反应结束后,加入适量稀盐酸调节溶液pH值至3.0,处理后的溶液再用冻干机冻干,得到的剩余物用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=(20:1,v/v)]对目标产物进行分离,最终得到丁基瑞德西韦0.77g,HPLC纯度99.3%,产率81%。

[0044] 实施例7

[0045] 将1.0g瑞德西韦加入10mL正丁醇及20mL N-甲基吡咯烷酮中,接着加入0.33g氢氧化钠,在30℃下反应2小时,反应结束后,加入适量稀盐酸调节溶液pH值至3.0,处理后的溶液再用冻干机冻干,得到的剩余物用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=(30:1,v/v)]对目标产物进行分离,最终得到丁基瑞德西韦0.71g,HPLC纯度99.5%,产率75%。

[0046] 实施例8

[0047] 将1.0g瑞德西韦加入20mL正丁醇中,接着加入0.46g氢氧化钾,在50℃下反应1小时,反应结束后,加入适量稀盐酸调节溶液pH值至3.0,处理后的溶液再用冻干机冻干,得到的剩余物用柱层析方法[HP-Silica正相硅胶,洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=(25:1,v/v)]对目标产物进行分离,最终得到丁基瑞德西韦0.74g,HPLC纯度98.6%,产率78%。