



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104379571 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 25

(21) 申请号 201380027023. 5

代理人 封新琴

(22) 申请日 2013. 05. 22

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/650, 553 2012. 05. 23 US

C07D 309/10(2006. 01)

C07D 407/04(2006. 01)

C07D 307/20(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/042150 2013. 05. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/177243 EN 2013. 11. 28

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 A·奥尔蒂斯 T·本科维奇 石中平

P·P·德什潘德 郭直惟

D·R·克罗嫩塔尔

C·斯福加塔基斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

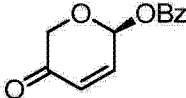
权利要求书4页 说明书10页

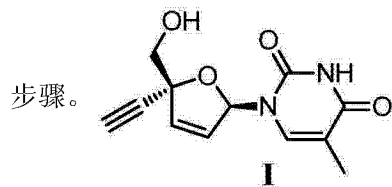
(54) 发明名称

用于制备 FESTINAVIR 的硫亚胺和亚砷方法

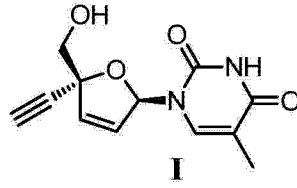
(57) 摘要

用于制备式 I 化合物的方法, 其利用起始化

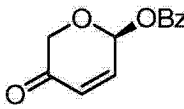
合物  以及随后的硫亚胺和亚砷

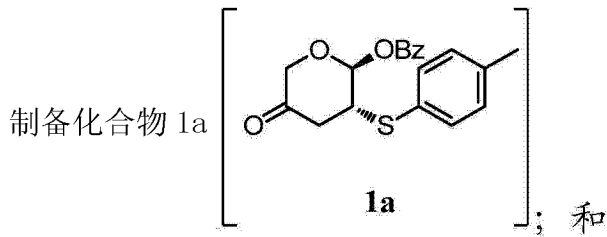


1. 用于制备式 I 化合物的方法：

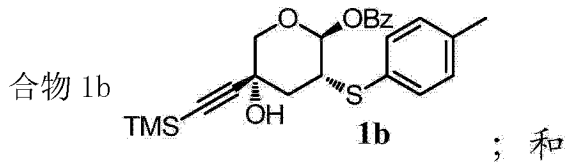


其包括：

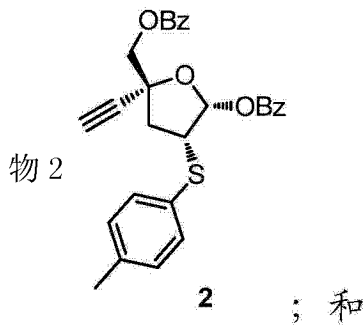
(1a) 使起始化合物  与对硫代甲酚和 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) 接触，

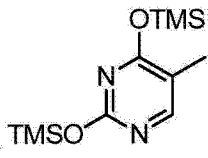


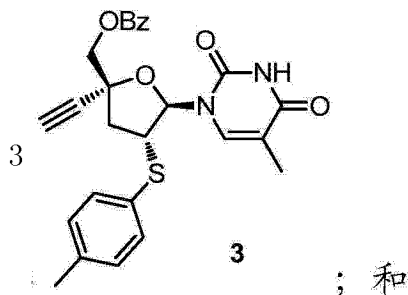
(1b) 使化合物 1a 与三甲基硅烷化 (TMS) 试剂 TMS-Li-乙炔化物在溶液中接触，得到化



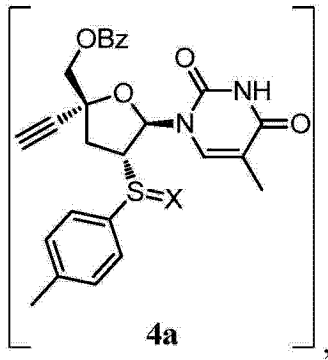
(2) 使化合物 1b 与含水 HCl 在乙腈 (MeCN) 中的溶液接触，随后与苯甲酸酐和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 反应，随后与含水 K_3PO_4 在二甲基甲酰胺 (DMF) 中的溶液反应，得到化合



(3) 使化合物 2 与化合物 N,N-双-TMS-胸腺嘧啶  接触，制备化合物

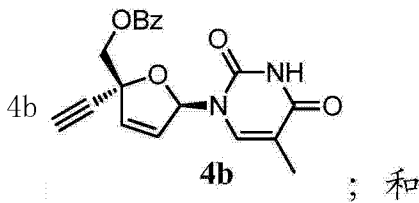


(4a) 使化合物 3 与氯胺 -T 或 (双) 三氟乙酸碘苯 (PIFA) 接触, 制备化合物



其中 X = O 或 NTs ; 且

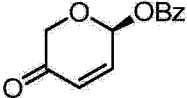
(4b) 使化合物 4a 与二甲基亚砜 (DMSO) 或正丁醇 (n-BuOH) 接触, 并加热, 制备化合物

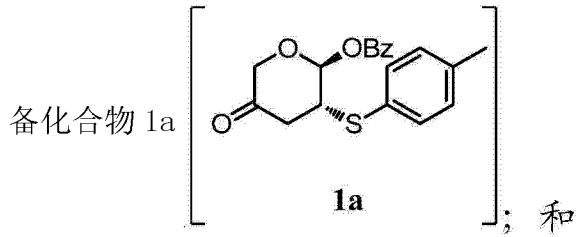


(5) 使化合物 4b 与 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU) 和 MeOH 或 NaOH 在 THF 中的溶液接触, 进行苯甲酸酯水解, 获得式 I 化合物。

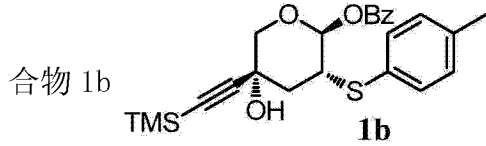
2. 如权利要求 1 所述的方法, 还包括对获自步骤 (5) 的式 I 化合物进行结晶。
3. 如权利要求 2 所述的方法, 其中所述结晶使用 EtOH/ 庚烷, 或四氢呋喃 (THF) 在甲苯中的溶液进行。
4. 如权利要求 1 所述的方法, 其中步骤 (1a) 中的溶剂为甲苯。
5. 如权利要求 1 所述的方法, 其中步骤 (1b) 中的溶液为 THF 的冷溶液。
6. 如权利要求 5 所述的方法, 其中所述溶液的温度为约 -40°C 至 -60°C 。
7. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述化合物 2 自甲苯和庚烷的混合物中结晶。
8. 如权利要求 1 所述的方法, 其中步骤 (3) 中的所述 N, N-双-TMS-胸腺嘧啶在三氟甲磺酸三甲基硅烷酯 (TMSOTf) 在乙腈中的溶液中。
9. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述氯胺 -T 在乙腈溶液中。
10. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述 PIFA 在 DMF 和水溶液中。
11. 如权利要求 1 所述的方法, 其中在步骤 (5) 中所述 NaOH 在 THF 水溶液中。
12. 如权利要求 1 所述的方法, 其中在步骤 (2) 中, 用二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 在甲苯中的溶液替换所述 HCl 在乙腈中的溶液。
13. 如权利要求 1 所述的方法, 其中在步骤 (2) 中用脂肪酶 MY 在有机溶剂和水中的溶液代替所述 HCl 在乙腈中的溶液。

14. 用于制备化合物 1b 的方法, 其包括:

(1a) 使起始化合物  与对硫代甲酚和 NN-二异丙基乙胺 (DIPEA) 接触, 制

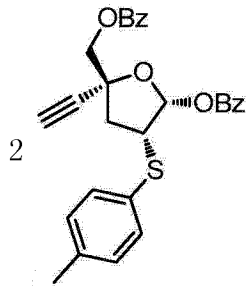


(1b) 使化合物 1a 与三甲基硅烷化 (TMS) 试剂 TMS-Li- 乙炔化物在溶液中接触, 得到化



15. 用于制备化合物 2 的方法, 其包括:

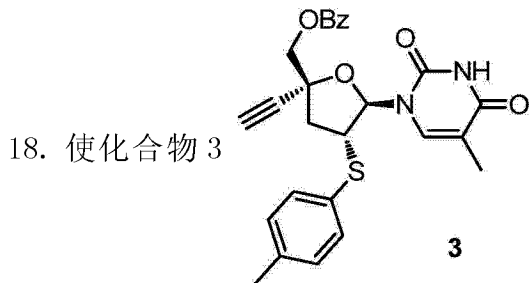
使化合物 1b 与含水 HCl 在乙腈 (MeCN) 中的溶液接触, 随后与苯甲酸酐和 4- 二甲基氨基吡啶 (DMAP) 反应, 随后与含水 K_3PO_4 在二甲基甲酰胺 (DMF) 中的溶液反应, 得到化合物



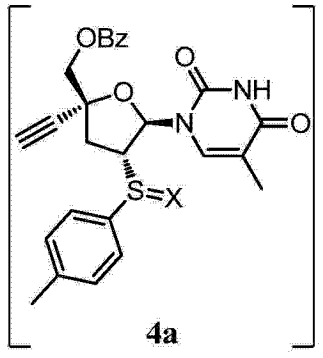
16. 用于制备化合物 3 的方法, 其包括: 使化合物 2 与化合物 N, N- 双 -TMS- 胸腺嘧啶



17. 用于制备化合物 4b 的方法, 其包括:

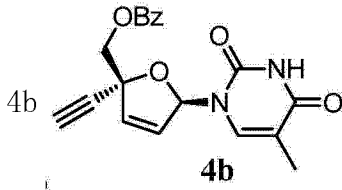


与氯胺-T 在乙腈中的溶液接触, 制备化合物

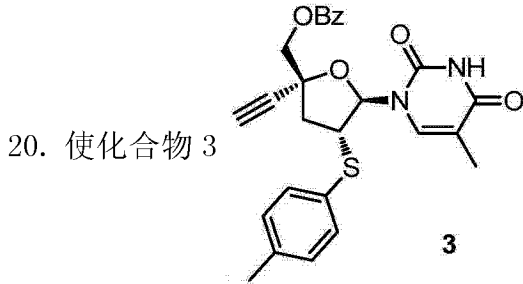


其中 X = NTs ;和

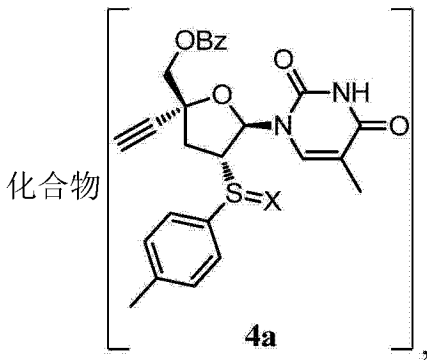
(4b) 使化合物 4a 与二甲基亚砷 (DMSO) 或正丁醇 (n-BuOH) 接触,并加热,制备化合物



19. 用于制备化合物 4b 的方法,其包括:

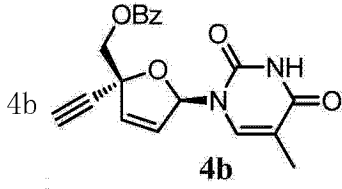


20. 使化合物 3 与 PIFA 在甲苯 / 水混合物中的溶液接触,制备



其中 X = O ;和

(4b) 使化合物 4a 与二甲基亚砷 (DMSO) 接触,并加热,制备化合物



21. 制备式 I 化合物的方法,包括使化合物 4b 与 DBU 在 MeOH 中的溶液或 NaOH 在 THF 中的溶液反应。

22. 中间体化合物,其选自化合物 1b、2、2b2、3、4a 和 4b。

用于制备 FESTINAVIR 的硫亚胺和亚砷方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 此申请要求 2012 年 5 月 23 日提交的美国临时申请第 61/650, 553 号的权益。

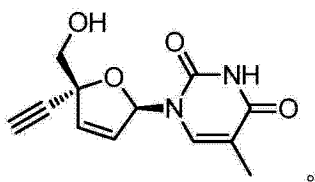
技术领域

[0003] 本发明涉及一种或多种用于制备化合物 festinavir 的方法。更具体地, 本发明涉及利用与迄今为止已使用的起始原料和反应机理不同的起始原料和反应机理以良好的收率制备 festinavir 的改善的方法。本发明还涉及通过本申请的方法制备的中间体化合物。

背景技术

[0004] 称为 festinavir 的化合物为核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI), 其被开发用于 HIV 感染的治疗。在早期发展中, 此药物已显示出可观的有效性, 并且与其它 NRTI 例如药物司他夫定 (以商品名 ZERIT[®] 市售) 相比较可能具有较低的毒性。Festinavir 具有化学式 $C_{11}N_2O_4H_8$, 和以下结构式:

[0005]



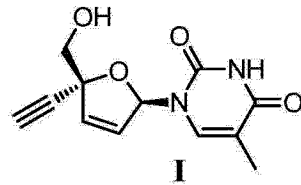
[0006] Festinavir 由耶鲁大学 (Yale University) 以及两位日本研究科学家共同开发, 并且受美国专利第 7, 589, 078 号保护, 将其内容援引加入本申请。'078 专利描述了主要化合物及其它结构类似物的合成。此外, 目前日本的 Oncolys BioPharma, Inc. 公开了 US 2010/0280235, 即用于制备 4' 乙炔基 D4T。Oncolys 方法利用取代的呋喃化合物呋喃甲醇作为起始原料。在日本的 Nissan Chemical Industries 的另一个出版物中公开, 并在 WO 2011/099443 中描述了用于制备 β -二氢呋喃衍生化合物或 β -四氢呋喃衍生化合物的方法。在该方法中, 使用二醇化合物作为起始原料。Nissan 还已公开了涉及用于制备 β -糖苷化合物的方法的 WO 2011/09442。日本的 Hamari Chemicals 的两个另外的公开文本 WO 2009/119785 和 WO 2009/125841 中描述了用于制备和纯化乙炔基胸腺嘧啶核苷的方法。美国的 Pharmaset, Inc. 已公开了用于制备用于治疗 HIV 感染的 4'-核苷类似物的 US 2009/0318380、WO 2009/005674 和 WO 2007/038507。

[0007] 目前, 现有技术中需要用于制备 festinavir 的新方法。新开发的方法应是成本有效的且以相对高的收率获得最终化合物, 并还应该利用已在出版的现有技术中描述的或本领域技术人员可获得的起始原料和方法机理不同的起始原料和方法机理。

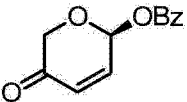
发明内容

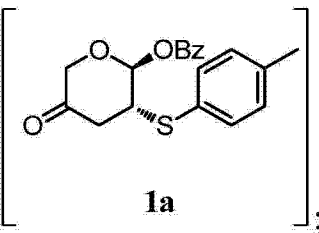
[0008] 在第一个实施方案中, 本发明涉及用于制备式 I 化合物的方法:

[0009]

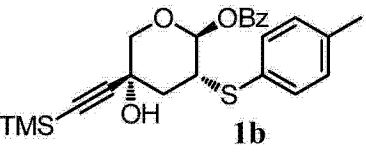


[0010] 其包括：

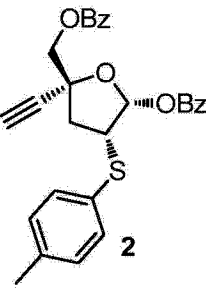
[0011] (1a) 使起始化合物  与对硫代甲酚和 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) 接

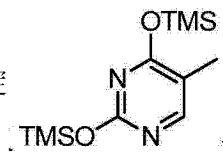
触, 制备化合物 1a  和

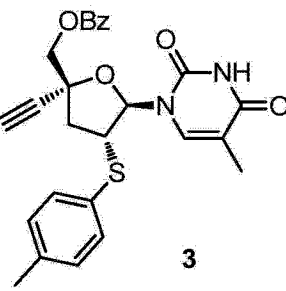
[0012] (1b) 使化合物 1a 与三甲基硅烷化 (TMS) 试剂 TMS-Li-乙炔化物在溶液中接触, 得

到化合物 1b  和

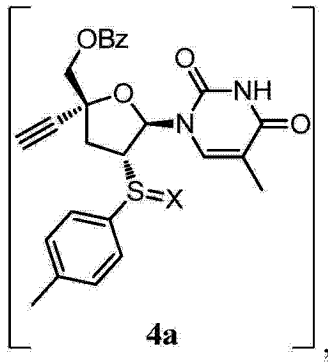
[0013] (2) 使化合物 1b 与含水 HCl 在乙腈 (MeCN) 中的溶液接触, 随后与苯甲酸酐和 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 反应, 随后与含水 K_3PO_4 在二甲基甲酰胺 (DMF) 中的溶液反应, 得到化

合物 2  和

[0014] (3) 使化合物 2 与化合物 N,N-双-TMS-胸腺嘧啶  接触, 制备化合

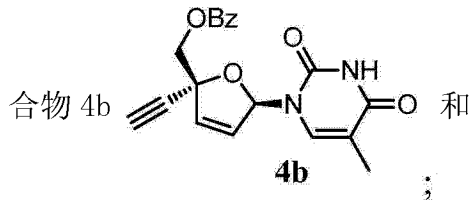
物 3  和

[0015] (4a) 使化合物 3 与氯胺-T 或 (双) 三氟乙酸碘苯 (PIFA) 接触, 制备化合物



其中 X = O 或 NTs ;且

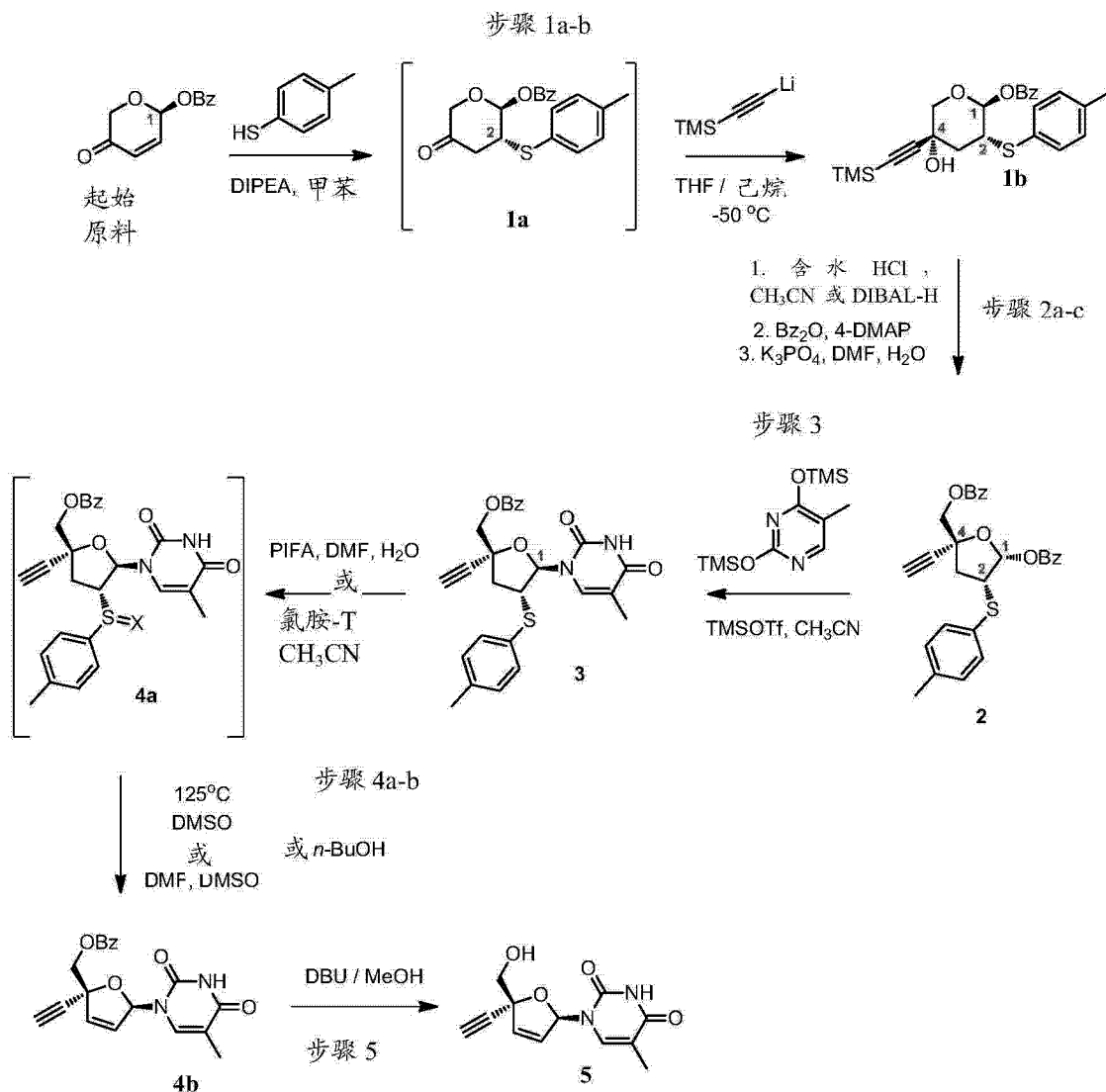
[0016] (4b) 使化合物 4a 与二甲基亚砜 (DMSO) 或正丁醇 (n-BuOH) 接触, 并加热, 制备化



[0017] (5) 使化合物 4b 与 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU) 在 MeOH 中的溶液接触, 以通过酯交换脱除苯甲酸酯, 获得式 I 化合物。

[0018] 概念上, 还可以根据以下化学流程图总结本发明:

[0019]



[0020] 在另一个实施方案中,本发明还涉及一个或多个上述的单独的或先后顺序的单个子步骤 1a-b、2a-c、3、4a-b 和 5。

[0021] 在本发明的另一个实施方案中,还提供了各中间体化合物 1b、2、2b2、3、4a 和 4b。

[0022] 其它方面和实施方案可以在以下提供的描述中找到。

具体实施方式

[0023] 除非另有指名,否则为易于引用,许多化学试剂和/或部分已在本申请中以它们在本领域中公认的字母缩写识别。

[0024] 步骤 1a-b: 化合物 1a 的制备,随后,化合物 1b 的制备

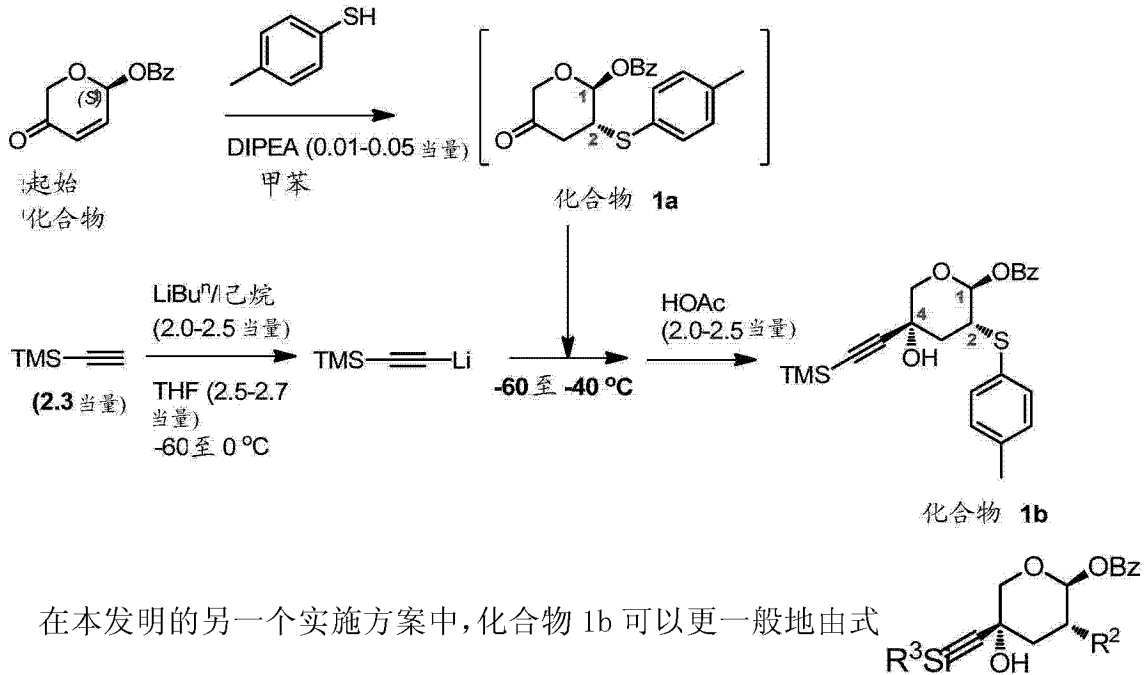
[0025] 这是两步法,在甲苯溶液中对起始化合物进行以碱介导的芳基硫苯酚(优选对硫代甲酚)的共轭加成为起始,得到中间体化合物 1a。该方法是高度非对映选择性的,证明几乎没有或没有痕量的不期望的 C-2 处的非对映异构体。在本发明的另一个实施方案中,起始化合物上的 -OBz 基团可以被 -OBR 代替,其中 R 选自:-烷基、-OCH₂芳基、-硅烷基、和 -COR¹(酯),另外,其中 R¹ 选自:-烷基、-芳基和-环烷基,优选-芳基。

[0026] 第二步骤为 TMS-Li-乙炔化物与粗化合物 1a 溶液的反应。其通过将化合物 1a 流

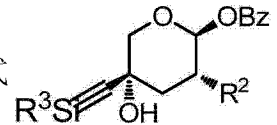
转移至 TMS-Li-乙炔化物的冷的 (-40 至 -60°C) 新鲜制备的溶液而进行。当在该温度下进行, 炔加成的非对映异构体比例即非对映选择性将超过 20 :1 比例。产物化合物 1b 通过自甲苯 / 正庚烷结晶而获得 (80% 收率)。在该方法中, 非对映选择性地引入两个立构中心。第一个 (C-2) 由端基异构 C-1 立构中心决定, 且第二个 (C-4) 通过由 C-1 和 C-2 立构中心导致的分子的整体构象控制。反应方案可以总结为如下:

[0027] 方案 1:

[0028]



[0029] 在本发明的另一个实施方案中, 化合物 1b 可以更一般地由式



表示, 其中 R² 选自: 芳基-硫-, 烷基-硫-, -取代的芳基-硫-, 和芳基-硒基-, 优选 -4-Me- 芳基, 且此外其中 R³ 选自: - 烷基和 - 芳基, 优选 -Me。

[0030] 步骤 2: 化合物 2 的制备

[0031] 在一系列的子步骤中, 在六元环单苯甲酸酯化合物 1b 被转化为五元环双苯甲酸酯化合物 2 时发生合成顺序的重要转化。随进展, TMS 基团也被自炔除去。这些合成操作的步骤可以以多种途径实现, 如以下进一步描述的那样 (更详细的信息参见可选化学部分)。基于选择性、牢固性、和易于操作, 目前优选利用以下方案 2 中列举的顺序。

[0032] 三步方法以化合物 1b 中存在的端基异构的苯甲酸酯基团的脱除 (步骤 2A) 为起始。此转化产生化合物 2a 的四个内半缩醛 (lactol) 异构体: 两个呋喃糖 (五元环) 和两个吡喃糖 (六元环) 异构体。对于此过程已开发了至少三种方法, 并已得到证明: (1) 使用含水 HCL 在乙腈中的溶液 (如下所示), (2) 使用二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 在甲苯中的溶液, 和 (3) 使用酶例如脂肪酶 MY 在有机 / 含水混合物中的溶液。在加工之后, 粗内半缩醛化合物 2 以无水甲苯溶液的形式用于下一步骤。

[0033] 通过用约 2.5-3.5 当量苯甲酸酐和约 0.1-0.5 当量 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 在甲苯中的溶液处理 (步骤 2B), 内半缩醛的苯甲酰化主要生成期望的 α -呋喃糖双苯甲酸酯化合物 2b2 (经由化合物 2b1)。在反应完全之后, 用 MeOH 淬灭过量的苯甲酸酐, 并用含水磷酸氢二甲洗去苯甲酸副产物。随后将甲苯替换为适于经由减压蒸馏进行 TMS 脱保护的溶

剂。

[0034] 在存在苯甲基基团的情况下选择性除去 TMS 基团可以通过用 K_3PO_4/H_2O 在 DMF 中的溶液处理或通过四丁基氟化铵 (TBAF) 在叔戊醇中的溶液处理 (step 2C) 而实现。

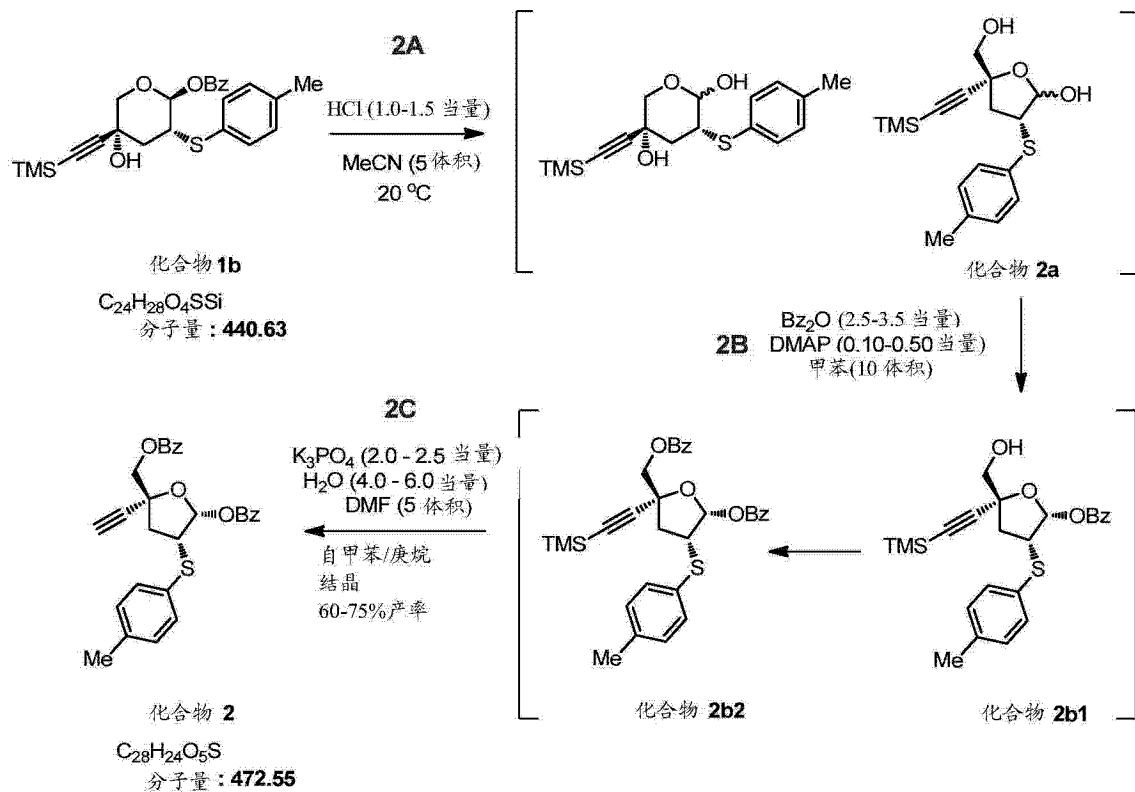
[0035] 可以利用的其它碱包括 K_2CO_3 、 Ce_2CO_3 、KOH、NaOH 等。若干结晶方案可以以高于约 60% 的总收率分离期望的化合物 2。例如, 物质可以直接地自 DMF/IPA 和水结晶。可选地, 产物可以自粗 DMF 溶液提取入甲苯, 并通过自甲苯 / 正庚烷结晶而分离化合物 2。

[0036] 在可选的实施方案中, 利用 K_2PO_4 在含水甲苯中的溶液, 且使用相转移催化剂 ($n-Bu_4N^+HSO_4^-$) 以选择性地除去 TMS 基团。其它 $R_4N^+X^-$ 盐业可以用于此实施方案。这可以允许在大规模合成中进行更有效的处理。随后, 在含水加工和自甲苯 / 庚烷结晶之后可以分离化合物 2。

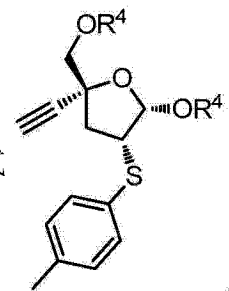
[0037] 步骤 2 的反应方案可以总结如下:

[0038] 方案 2.

[0039]



[0040] 在本发明的另一个实施方案中, 化合物 2 可以更一般地由式



示, 其中 R^4 为 $-COR^5$, 且 R^5 选自: $-$ 烷基、 $-$ 芳基、和取代的芳基, 优选 $-$ 苯基。

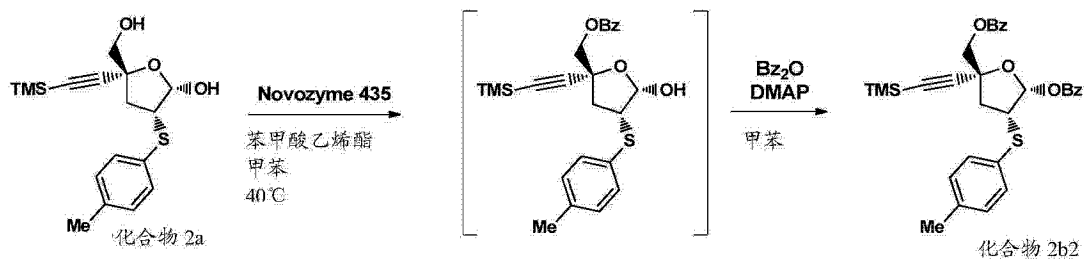
[0041] 在步骤 2A 的可选的实施方案中, 用 DIBAL-H 在甲苯中的溶液代替 HCl 和 MeCN。

一部分 DIBAL-H 与叔羟基基团以加成控制的方式反应,并释放氢 (H_2 气体),剩余部分的 DIBAL-H 对于脱除苯甲酸酯基团是必需的。已成功地在 -40 至 $-70^\circ C$ 范围内的温度下进行反应。初始地,用乙酸乙酯淬灭反应,随后加入含水乙酸 (20wt%) 反淬灭。已测试了 Rochelle 氏盐加工,但由于需要大体积 (150-200 体积) 因此其可能是较不期望的。用含水 K_2HPO_4 洗涤甲苯流,并随后蒸馏以脱除 H_2O 。

[0042] 在步骤 2A 的另一个可选的实施方案中,在存在水的情况下使用酶例如脂肪酶 MY 发生脱保护。在有机溶剂/水混合物例如叔戊醇/水或甲苯/水中,酶例如脂肪酶 MY 在 $40^\circ C$ 下将苯甲酰基团断裂过夜。

[0043] 在步骤 2B 的可选的实施方案中,首先使用酶例如 Novozyme 435 发生苯甲酰化,例如:

[0044]

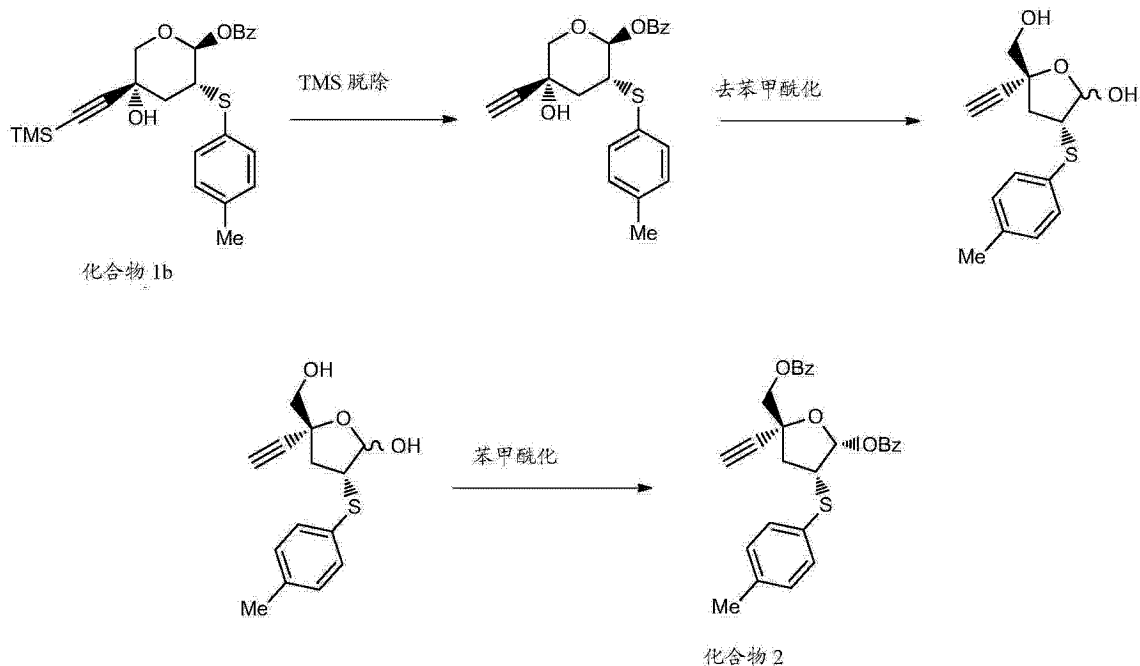


[0045] 该子步骤的益处在于可以通过使用酶改善 5 元-6 元环比例,因此增加总体收率。

[0046] 在步骤 2C 的可选的实施方案中,在存在水或醇溶剂的情况下催化的叔丁基氟化铵可以以高收率迅速地脱除 TMS 基团。其它氟化物试剂例如 KF、CsF、含水 HF、HF-吡啶、HF-Et₃N、DAST、NH₄F 等也可能适于脱除 TMS 基团。

[0047] 此外,还有制备化合物 2 的其它实施方案,其中在苯甲酰化之前脱除 TMS 基团:

[0048]



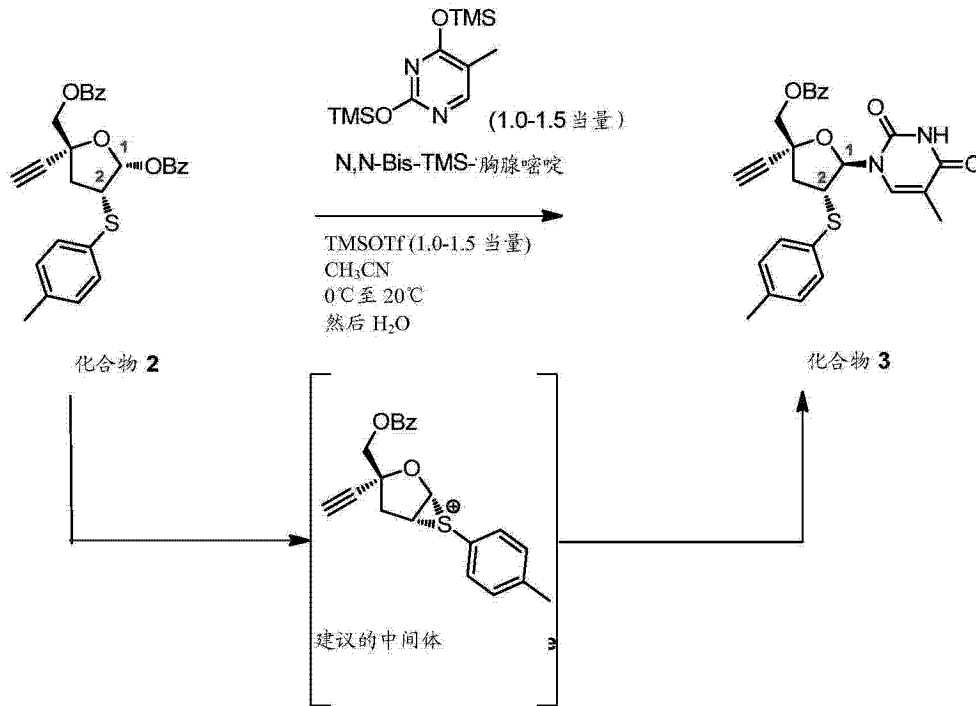
[0049] 步骤 3: 化合物 3 的制备

[0050] 在该子步骤中,将 N, N- 双-TMS- 胸腺嘧啶立体选择性地加成至化合物 2 的 C-1 位

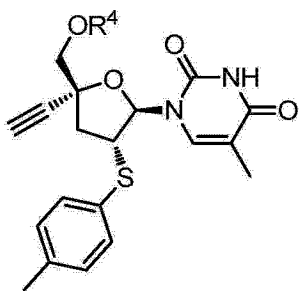
置。所述加成优选地在三氟甲磺酸三甲基硅烷酯 (TMSOTf) 的作用下在作为溶剂的 CH_3CN 中发生。经由添加稀 K_3PO_4 水溶液, 产物化合物 3 直接地自反应混合物分离。收率通常在 80-89% 的范围内。有趣的是, 且不期望受任何具体理论的限制, 似乎 C-2 硫醚立构中心 (参见以下的建议的中间产物) 可能是此反应中获得的高非对映选择性的原因, 其通常为 $>20:1$ 。步骤 3 的反应方案可以总结如下:

[0051] 方案 3:

[0052]



[0053] 在本发明的另一个实施方案中, 化合物 3 可以更一般地由式



表示, 其中 R^4 为 $-\text{COR}^5$, 且 R^5 选自: $-\text{烷基}$ 、 $-\text{芳基}$ 、和取代的芳基,

优选 $-\text{苯基}$ 。

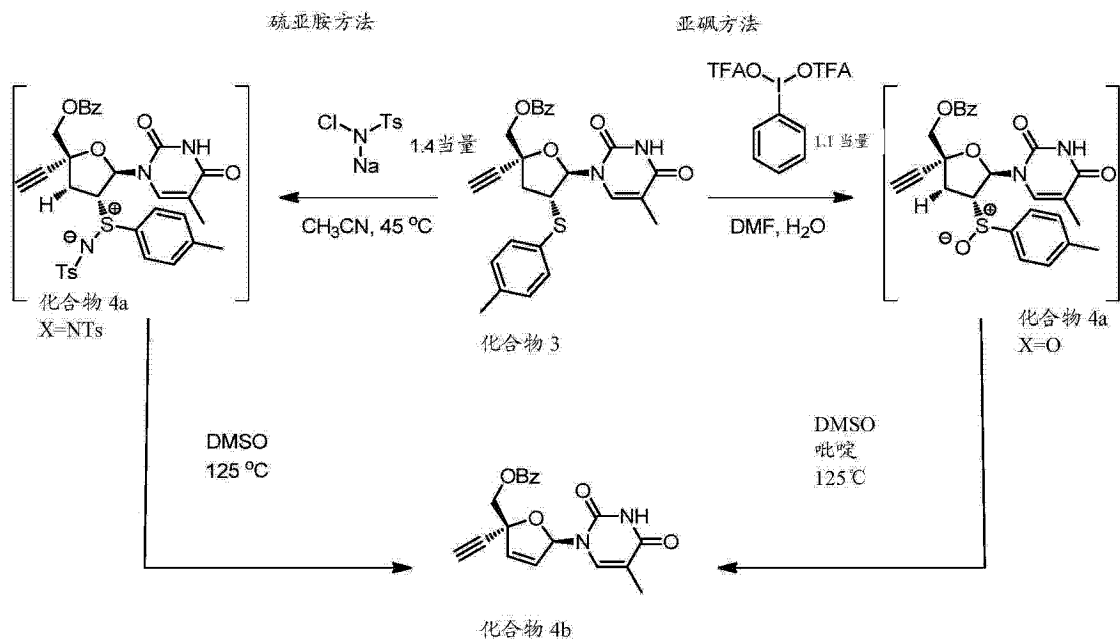
[0054] 步骤 4: 化合物 4a 的制备, 然后化合物 4b 的制备

[0055] 此步为两个子步骤方法, 涉及硫醚至硫亚胺或亚砷的选择性氧化, 随后是亚砷/硫亚胺的热排出, 生成需要的 C-2/C-3 不饱和。硫亚胺方法利用约 1.0-1.5 当量, 优选约 1.4 当量氯胺-T, 作为化学计量的氧化剂, 并且在热 CH_3CN 中进行。在反应完成时, 将物流溶剂换为二甲基亚砷 (DMSO) 并随后加热至 125°C , 持续约 6-12 小时, 以生成化合物 4b。亚砷方法利用约 1.0-1.5 当量, 优选地约 1.1 当量 [双(三氟乙酰氧基)碘] 苯 (PIFA) 作为化学计量的氧化剂, 并在二甲基甲酰胺 $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ 混合物中进行。(除 PIFA 以外还可以利用的试剂包括例如 NaIO_4 、 $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{t-BuOOH}$ 、 $m\text{-CPBA}$ 、 NBS 、 NCS 、 NIS 、和 MeReO_4 (MTO)/ H_2O_2 。)

在氧化步骤末尾时,添加 DMSO 和吡啶,并将反应混合物加热至 125°C,持续约 6-12 小时。通常的分离产率范围为 50-75%。步骤 4 的反应方案可以总结如下:

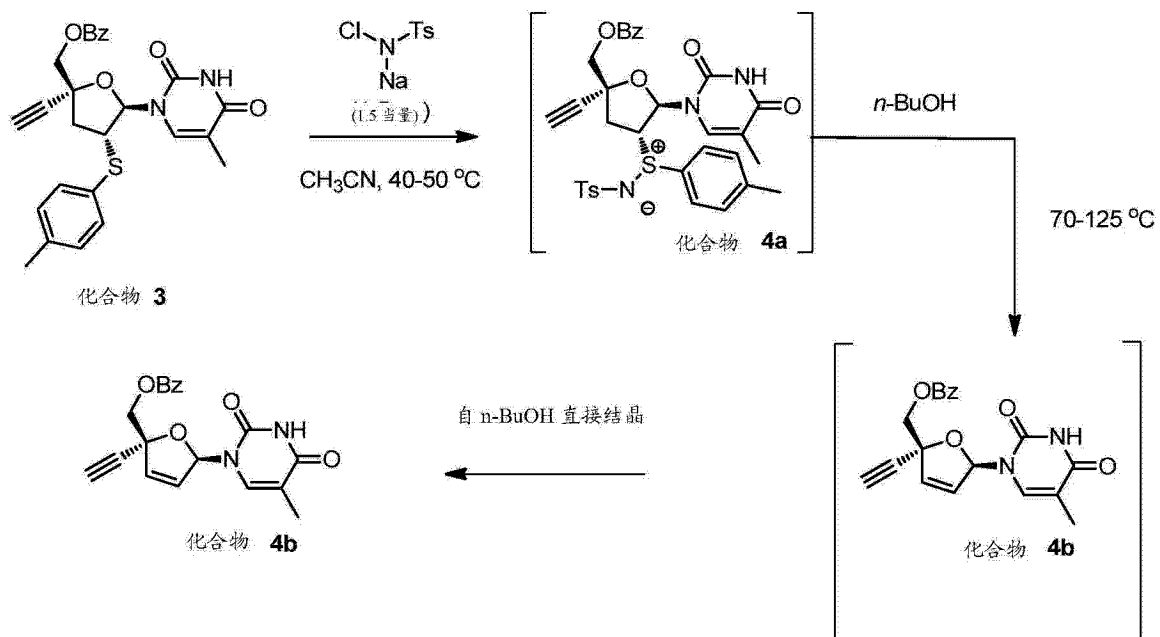
[0056] 方案 4:

[0057]



[0058] 在上述硫亚胺方法的更优选的实施方案中,利用正丁醇 ($n\text{-BuOH}$) 代替 DMSO。(其它高沸点醇溶剂也是适合的,例如正戊醇、4-Me-2-戊醇、异丙醇、2-丁醇、和叔戊醇。)此优选的方法可以允许直接的液滴结晶,生成较好质量的化合物 4b,并得到较好的回收氯和产率。此方案可以总结如下:

[0059]

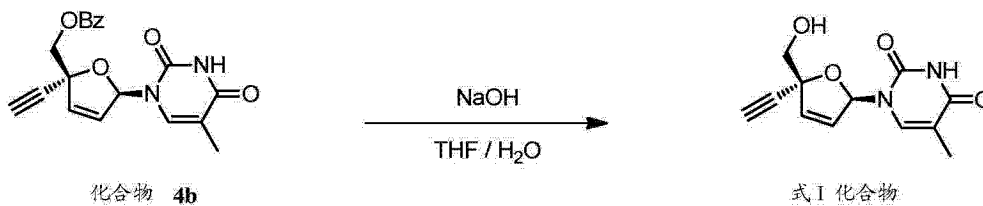


[0060] 步骤 5: 化合物 5 的制备

[0061] 这是为 API 步骤,包括在四氢呋喃 (THF) 水溶液中苯甲酸酯通过 NaOH 的水解。将 API 提取入 THF,并随后自 THF/ 甲苯结晶。反应方案可以总结如下:

[0062] 方案 5:

[0063]

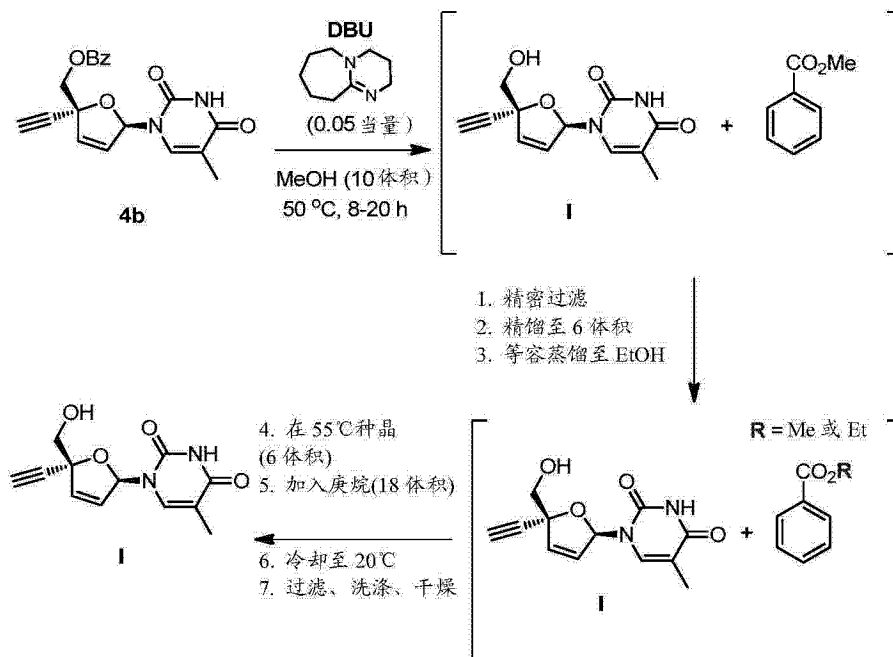


[0064] 在上述整个方法的另一个实施方案中,删除上述步骤 2C,由此保留标记为化合物 2b2 的 TMS 保护的衍生物,随即将其分离。通后通过步骤 3 和 4 使化合物 2b2 反应,并保留 EMS 部分。仅在步骤 5 期间,通过添加 NaOH,在所述方法的此最终步骤脱除 TMS 部分。

[0065] 在该方法的另一个实施方案中,有 4b 制备式 I 化合物涉及 C-5 苯甲酸酯保护基团至溶剂 (MeOH) 的 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU) 催化的酯交换 (参见方案 6)。此完全有机的方法 (即无水) 排除对含水加工的需要,且通常比使用在含水 THF 中的 NaOH 介导的水解的方法更有效。该方法可使用催化量 (0.025-0.10 当量) 的多种有机介质强有机碱例如 DBU、DBN(1,5-二氮杂双环(4.3.0)壬-5-烯)、或 TMG(1,1,3,3-四甲基胍)进行,使用 MeOH 作为优选的溶剂。优选地,反应在约 8-24h 内进行至完全 (取决于催化剂负载)。将溶剂换为 EtOH,且自 EtOH/庚烷分离式 I 化合物,这提供 API 的期望的形式和颗粒性质。

[0066] 方案 6:

[0067]



[0068] 上述描述仅是示例性的,且不应被理解为以任何方式限制本发明的范围或基本原理。实际上,除了本申请中显示和描述的以外,由前述的描述和实施例,对本发明的各种修改对本领域技术人员是显而易见的。这样的修改还意图落入所附权利要求的范围内。