



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102702201 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 25

(21) 申请号 201210082240. 1

(22) 申请日 2012. 03. 26

(73) 专利权人 深圳市海滨制药有限公司

地址 518081 广东省深圳市盐田区沙盐路
2003 号(72) 发明人 龙利松 卢兆强 丁诚 李广成
吕志立 吴聪泉 张验军 任鹏(74) 专利代理机构 北京瑞恒信达知识产权代理
事务所(普通合伙) 11382

代理人 李渤 张伟

(51) Int. Cl.

C07D 477/20(2006. 01)

C07D 477/06(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101613351 A, 2009. 12. 30, 权利要求 1 和
10-13.CN 1071428 A, 1993. 04. 28, 权利要求书.
张爱艳. 多尼培南的合成. 《中国医药工业
杂志》. 2006, 第 37 卷(第 6 期), 361-363 页.

审查员 王少华

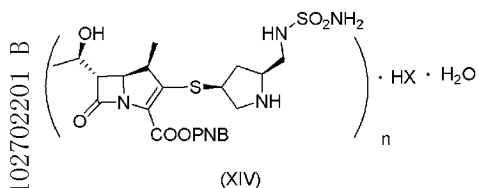
权利要求书6页 说明书28页 附图4页

(54) 发明名称

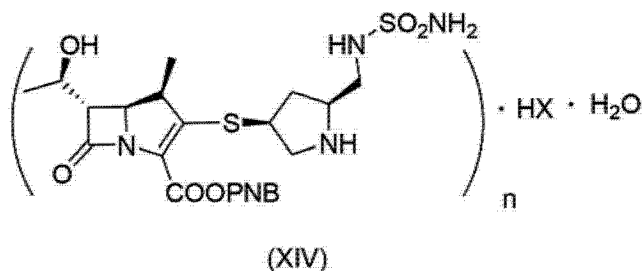
一种多尼培南中间体化合物、其制备方法和
用途以及多尼培南的制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种式 (XIV) 所示的多尼培南中间体化合物, 其中, PNB 为对硝基苄基, 且 HX 为酸; 并且, 当 HX 为一元酸时, $n = 1$; 当 HX 为多元酸时, $n = 2$ 。本发明还提供一种制备该多尼培南中间体化合物 (XIV) 的方法; 另外还提供一种采用该多尼培南中间体化合物 (XIV) 以较简便的方法、较高的收率和较低的生产制造成本来制备多尼培南 (I) 的方法。本发明提供的新型单保护的多尼培南中间体化合物只含一个保护基, 降低了后续催化加氢去保护步骤的难度和复杂性, 从而提高了催化氢化反应的收率, 且降低了最终产品的生产制造成本, 操作简单, 适合工业化生产。



1. 一种式 (XIV) 所示的多尼培南中间体化合物,



其中, PNB 为对硝基苄基, 且 HX 为酸; 并且,

当 HX 为一元酸时, $n=1$; 当 HX 为多元酸时, $n=2$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述 HX 为无机酸或有机酸。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述 HX 选自盐酸、氢溴酸、硝酸、醋酸、甲酸、丙酸、正丁酸、异丁酸、三氯乙酸、苯甲酸、水杨酸、乳酸、硫酸、磷酸、亚磷酸、草酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述 HX 为盐酸、硫酸、磷酸或乙酸。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述多尼培南中间体化合物为晶体。

6. 根据权利要求 5 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述 HX 为盐酸, 所述晶体的 X 射线衍射图谱包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $14.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $45.60 \pm 0.2^\circ$ 。

7. 根据权利要求 6 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述晶体的 X 射线衍射图谱还包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $9.40 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.45 \pm 0.2^\circ$ 。

8. 根据权利要求 5 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述 HX 为硫酸, 所述晶体的 X 射线衍射图谱包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $14.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $45.55 \pm 0.2^\circ$ 。

9. 根据权利要求 8 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述晶体的 X 射线衍射图谱还包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $12.90 \pm 0.2^\circ$ 。

10. 根据权利要求 5 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述 HX 为乙酸, 所述晶体的 X 射线衍射图谱包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $13.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.15 \pm 0.2^\circ$ 、 $45.60 \pm 0.2^\circ$ 。

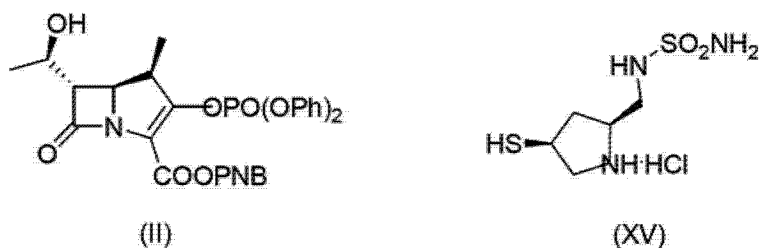
11. 根据权利要求 10 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述晶体的 X 射线衍射图谱还包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $8.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.15 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.95 \pm 0.2^\circ$ 。

12. 根据权利要求 5 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述 HX 为磷酸, 所述晶体的 X 射线衍射图谱包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $14.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.15 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.55 \pm 0.2^\circ$ 。

13. 根据权利要求 12 所述的多尼培南中间体化合物, 其特征在于, 所述晶体的 X 射线衍射图谱还包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $12.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.80 \pm 0.2^\circ$ 。

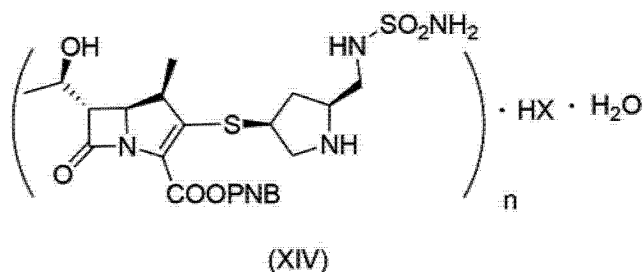
14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的多尼培南中间体化合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

(1-1) 在有机溶剂中,使碳青霉烯类抗生素化合物的母核化合物 (II) 和多尼培南侧链化合物 (XV) 在碱的作用下发生缩合反应,



以及

(1-2) 将步骤 (1-1) 得到的反应液或产物与含 HX 的水溶液反应,以得到式 (XIV) 所示的多尼培南中间体化合物,



15. 根据权利要求 14 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (1-1) 中的有机溶剂选自乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N,N-二乙基乙酰胺中的一种或几种;所述碱为有机碱。

16. 根据权利要求 15 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (1-1) 中的有机溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺和 / 或乙腈。

17. 根据权利要求 15 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (1-1) 中的碱为三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、四甲基胍、三正丁胺中的一种或几种。

18. 根据权利要求 17 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (1-1) 中的碱为三乙胺和 / 或 N,N-二异丙基乙胺。

19. 根据权利要求 14 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (1-1) 中,反应温度为 $-60 \sim 15^{\circ}\text{C}$;

所述步骤 (1-1) 中,碳青霉烯类抗生素母核化合物 (II)、多尼培南侧链化合物 (XV) 与碱的摩尔比为 $1:1 \sim 2:1 \sim 3$;

所述步骤 (1-1) 的反应浓度以母核化合物 (II) 计,为 $0.01 \sim 2\text{mol/L}$;

所述步骤 (1-1) 的反应时间为 $3 \sim 24$ 小时。

20. 根据权利要求 19 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (1-1) 中,反应温度为 $-35 \sim -15^{\circ}\text{C}$;

所述步骤 (1-1) 中,碳青霉烯类抗生素母核化合物 (II)、多尼培南侧链化合物 (XV) 与碱的摩尔比为 $1:1.2:2.5$;

所述步骤 (1-1) 的反应浓度以母核化合物 (II) 计,为 0.2mol/L

所述步骤(1-1)的反应时间为 3 ~ 5 小时。

21. 根据权利要求 14 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤(1-2)中, HX 与步骤(1-1)中的母核化合物(II)的摩尔比为 1 ~ 10:1;

所述步骤(1-2)中,含 HX 的水溶液的重量百分比浓度为 0.01% ~ 1%;

所述步骤(1-2)的反应温度为 -15 ~ 40℃;

所述步骤(1-2)的反应时间为 3 ~ 36 小时。

22. 根据权利要求 21 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤(1-2)中, HX 与步骤(1-1)中的母核化合物(II)的摩尔比为 5 ~ 6:1;

所述步骤(1-2)中,含 HX 的水溶液的重量百分比浓度为 0.5% ~ 1%;

所述步骤(1-2)的反应温度为 0 ~ 10℃;

所述步骤(1-2)的反应时间为 5 ~ 6 小时。

23. 根据权利要求 14 至 22 中任一项所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法在步骤(1-2)之后还包括以下步骤:

(1-3) 加入有机溶剂搅拌、洗涤,以进行纯化。

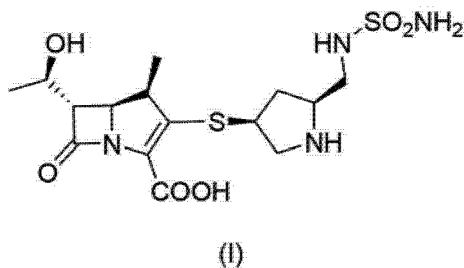
24. 根据权利要求 23 所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、四氢呋喃、异丙醇、乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N, N-二乙基甲酰胺、N, N-二乙基乙酰胺、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、三氯甲烷、甲苯中的一种或几种。

25. 根据权利要求 24 所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂的体积为步骤(1-1)中采用的有机溶剂的体积的 1 ~ 10 倍。

26. 根据权利要求 25 所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂的体积为步骤(1-1)中采用的有机溶剂的体积的 1 ~ 3 倍。

27. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的多尼培南中间体化合物在制备多尼培南中的用途。

28. 一种式(I)所示多尼培南的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:在溶剂中,在催化剂作用下,采用根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的多尼培南中间体化合物通过催化氢化脱保护反应而制得式(I)所示多尼培南,



29. 根据权利要求 28 所述的制备方法,其特征在于,所述溶剂为有机溶剂/水的混合溶剂;

所述催化剂选自 Pd/C、Pd(OH)₂/C、Pt/C、Raney Ni 中的一种或几种;

所述催化氢化脱保护反应在 1 ~ 40atm 的氢气压力下进行;

所述催化氢化脱保护反应在 0 ~ 45℃ 的温度下进行;

所述催化氢化脱保护反应在 4 ~ 9 的 pH 值进行。

30. 根据权利要求 29 所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂选自甲醇、四氢呋喃、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、异丙醇中的一种或几种。

31. 根据权利要求 30 所述的制备方法,其特征在于,所述溶剂为四氢呋喃/水的混合溶剂。

32. 根据权利要求 31 所述的制备方法,其特征在于,所述溶剂中的四氢呋喃的体积、水的体积和多尼培南中间体化合物(XIV)的质量的比为 10 ~ 100ml:10 ~ 100ml:1g。

33. 根据权利要求 32 所述的制备方法,其特征在于,所述溶剂中的四氢呋喃的体积、水的体积和多尼培南中间体化合物(XIV)的质量的比为 15ml:15ml:1g。

34. 根据权利要求 29 所述的制备方法,其特征在于,所述催化剂为 Pd/C。

35. 根据权利要求 34 所述的制备方法,其特征在于,所述 Pd/C 与多尼培南中间体化合物(XIV)的质量比为 0.05 ~ 2:1。

36. 根据权利要求 35 所述的制备方法,其特征在于,所述 Pd/C 与多尼培南中间体化合物(XIV)的质量比为 0.25:1。

37. 根据权利要求 29 所述的制备方法,其特征在于,所述催化氢化脱保护反应在 20 ~ 30atm 的氢气压力下进行。

38. 根据权利要求 29 所述的制备方法,其特征在于,所述催化氢化脱保护反应在 20 ~ 30℃的温度下进行。

39. 根据权利要求 29 所述的制备方法,其特征在于,所述催化氢化脱保护反应在 6.5 ~ 7.5 的 pH 值进行。

40. 根据权利要求 29 所述的制备方法,其特征在于,采用缓冲体系调节 pH 值,所述缓冲体系选自 N-甲基吗啉/乙酸、N-甲基吗啉/盐酸、N-甲基吗啉/甲酸、2,6-二甲基吡啶、3-吗啉丙磺酸/氢氧化钠、碳酸氢钠、吗啉/乙酸、吗啉/盐酸、吗啉/甲酸、磷酸二氢钾/磷酸氢二钾中的一种或多种。

41. 根据权利要求 40 所述的制备方法,其特征在于,所述缓冲体系选自 N-甲基吗啉/乙酸和/或 2,6-二甲基吡啶。

42. 根据权利要求 41 所述的制备方法,其特征在于,采用 N-甲基吗啉/乙酸调节 pH 值,其中 N-甲基吗啉的体积、乙酸的体积和多尼培南中间体化合物(XIV)的质量的比为 1 ~ 5ml:0.05 ~ 2ml:1g。

43. 根据权利要求 42 所述的制备方法,其特征在于,N-甲基吗啉的体积、乙酸的体积和多尼培南中间体化合物(XIV)的质量的比为 1ml:0.25ml:1g。

44. 根据权利要求 41 所述的制备方法,其特征在于,采用 2,6-二甲基吡啶调节 pH 值,其中 2,6-二甲基吡啶的体积和多尼培南中间体化合物(XIV)的质量的比为 0.05 ~ 1ml:1g。

45. 根据权利要求 44 所述的制备方法,其特征在于,2,6-二甲基吡啶的体积和多尼培南中间体化合物(XIV)的质量的比为 0.33ml:1g。

46. 根据权利要求 28 至 45 中任一项所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法还包括:

在所述催化氢化脱保护反应结束后,向获得的氢化液中加入与水互溶的有机溶剂,以析出多尼培南晶体(I)。

47. 根据权利要求 46 所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂选自甲醇、异丙醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、乙醇、四氢呋喃中的一种或几种。

48. 根据权利要求 47 所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂为甲醇 / 异丙醇和 / 或丙酮 / 异丙醇。

49. 根据权利要求 48 所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂为甲醇 / 异丙醇,其中甲醇的体积、异丙醇的体积和多尼培南中间体化合物 (XIV) 的质量的比为 30 ~ 100ml:100 ~ 300ml:1g。

50. 根据权利要求 49 所述的制备方法,其特征在于,甲醇的体积、异丙醇的体积和多尼培南中间体化合物 (XIV) 的质量的比 60ml:225ml:1g。

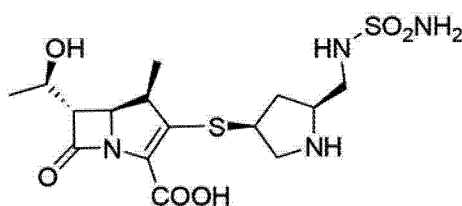
51. 根据权利要求 48 所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂为丙酮 / 异丙醇,其中甲醇的体积、异丙醇的体积和多尼培南中间体化合物 (XIV) 的质量的比为 20 ~ 100ml:100 ~ 300ml:1g。

52. 根据权利要求 51 所述的制备方法,其特征在于,甲醇的体积、异丙醇的体积和多尼培南中间体化合物 (XIV) 的质量的比为 60ml:225ml:1g。

53. 根据权利要求 46 所述的制备方法,其特征在于,多尼培南 (I) 的析晶温度为 -15 ~ 5℃。

54. 根据权利要求 53 所述的制备方法,其特征在于,多尼培南 (I) 的析晶温度为 -5 ~ 5℃。

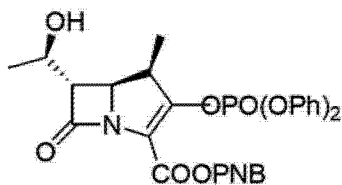
55. 一种式 (I) 所示多尼培南的制备方法,



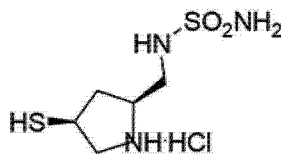
(I)

其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

(1-1) 在有机溶剂中,使碳青霉烯类抗生素化合物的母核化合物 (II) 和多尼培南侧链化合物 (XV) 在碱的作用下发生缩合反应,



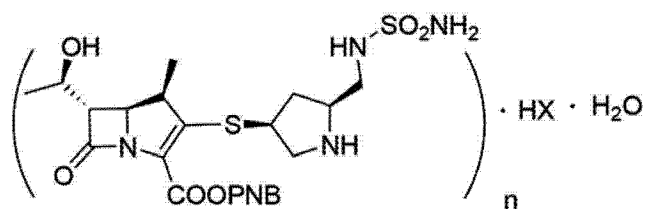
(II)



(XV)

;

(1-2) 将步骤 (1-1) 得到的反应液或产物与含 HX 的水溶液反应,然后得到式 (XIV) 所示的多尼培南中间体化合物,



(XIV)

;

(1-3) 任选地加入有机溶剂搅拌、洗涤,以进行纯化;

以及

(2) 在溶剂中,在催化剂作用下,采用式 (XIV) 所示的多尼培南中间体化合物通过催化氢化脱保护反应而制得式 (I) 所示多尼培南。

一种多尼培南中间体化合物、其制备方法和用途以及多尼培南的制备方法

技术领域

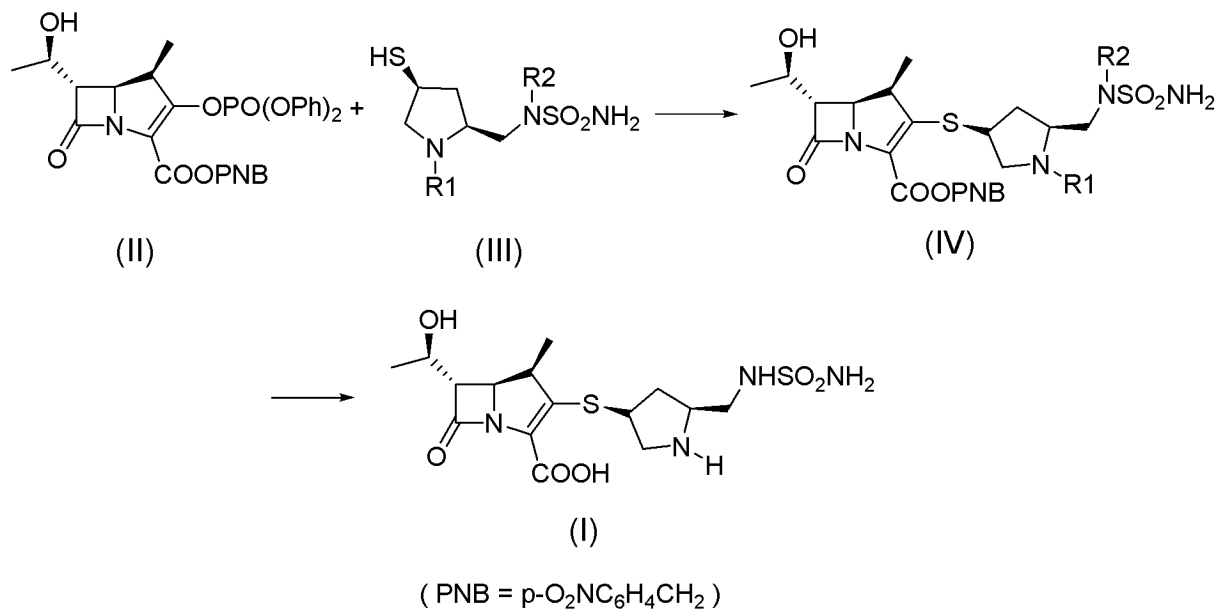
[0001] 本发明涉及一种多尼培南中间体及其制备方法,以及采用该中间体制备多尼培南的方法。

背景技术

[0002] 以亚胺培南 (Imipenem)、美罗培南 (Meropenem)、比阿培南 (Biapenem) 等为代表的碳青霉烯类抗生素因其广谱的和超强的抗菌活性和对 β -内酰胺酶稳定以及低毒性等特点,已经成为治疗严重细菌感染的最重要的抗菌药物之一。

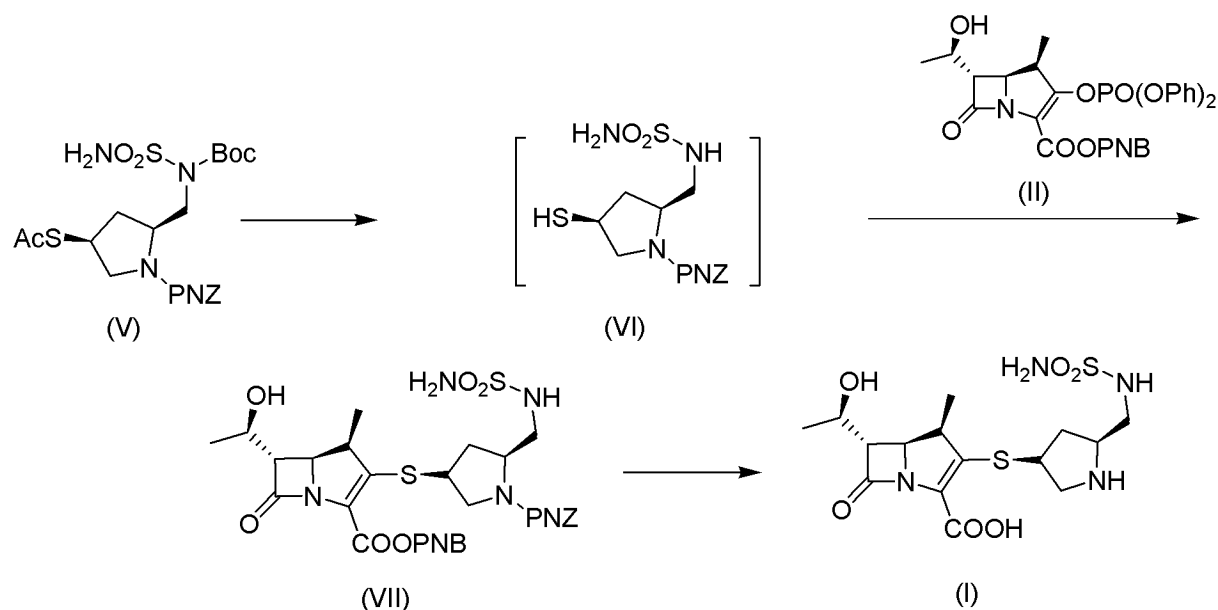
[0003] 多尼培南 (Doripenem), 化学名: (+)-(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-羟基乙基]-4-甲基-7-氧代-3-[[[(3S,5S)-5-[(氨基磺酰氨基)-甲基]-3-吡咯烷基]硫]-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-甲酸, 结构如 (I) 所示, 由日本盐野义公司 (Shionogi) 研发, 2005 年首次在日本上市, 商品名为“Finibax”, 属 1- β 甲基型碳青霉烯类抗生素, 具有广谱的抗菌活性。近几年已发展出了多种多尼培南的制备方法, 通常是通过碳青霉烯类抗生素化合物的母核化合物 (II) 和其侧链化合物 (III) 反应制得中间体化合物 (IV) 后, 再催化加氢除去保护基后制备, 过程如下所示:

[0004]



[0005] 依照以上路线, Organic Process Research&Development 2003,7,846-850 报道了如下所示的制备多尼培南 (I) 的方法:

[0006]



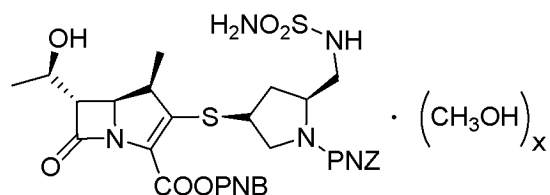
[0007] (PNB = p-O₂NC₆H₄CH₂, PNZ = p-O₂NC₆H₄CH₂OCO, Boc = (CH₃)₃COCO, Ac = CH₃CO)

[0008] 在该方法中,双保护的多尼培南中间体化合物(VII)以88%的收率制得,但由于其是无定型的泡沫状固体,不易纯化和保存,而中间体化合物(VII)的纯度对后续的催化加氢去保护步骤有较大影响(后续催化加氢去保护基得到多尼培南(I)步骤的收率只有73%)。因此,该方法不是一个较好的工业化制备多尼培南(I)的方法。

[0009] 专利EP0528678报道了通过柱层析对中间体化合物(VII)进行纯化,然后进行催化加氢去保护得到多尼培南的方法。虽然中间体化合物(VII)通过柱层析纯化后提高了后续催化加氢去保护基步骤的收率(以纯化后的中间体化合物(VII)催化加氢去保护基能以84.8%的收率得到多尼培南(I)),但柱层析分离纯化中间体化合物(VII)步骤无疑增加了多尼培南的生产制造成本并降低了生产效率,因此,该方法也不是一个较好的工业化制备多尼培南(I)的方法。

[0010] 为克服双保护的多尼培南中间体化合物(VII)的纯化难题,专利CN101613351报道了一种分离纯化中间体化合物(VII)的方法。该方法将双保护的多尼培南中间体化合物(VII)在特定条件下(向其溶液中连续添加甲醇)得到其甲醇溶剂合物晶体(VIII):

[0011]



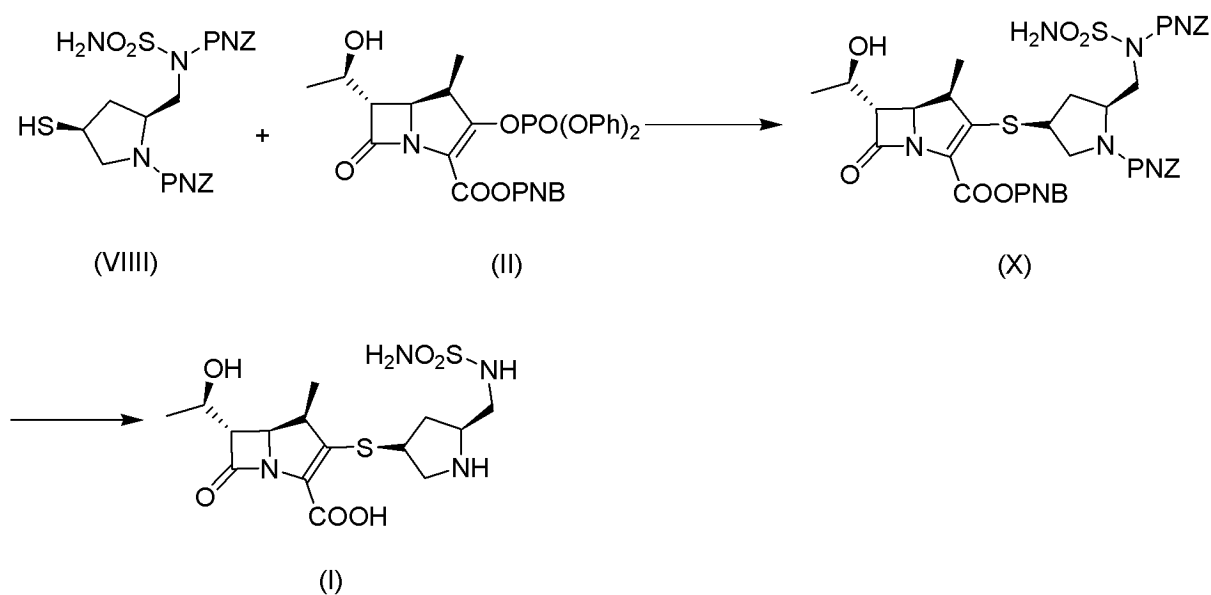
(x=0.1, 1, 1.5, 2)

(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂, PNZ=p-O₂NC₆H₄CH₂OCO)

[0012] 通过该方法,虽能以一定的收率(最高收率87%)得到了纯度在98%以上的双保护的多尼培南中间体化合物晶体(VIII),为纯化中间体化合物(VII)提供了方便,但该方法操作时间较长(为得到87%的收率,需搅拌8小时),降低了生产效率,因此,该方法仍不是一个较好的工业化生产多尼培南(I)的方法。

[0013] 专利 W02007009354 报道了通过如下所示路线制备多尼培南 (I) 的方法：

[0014]

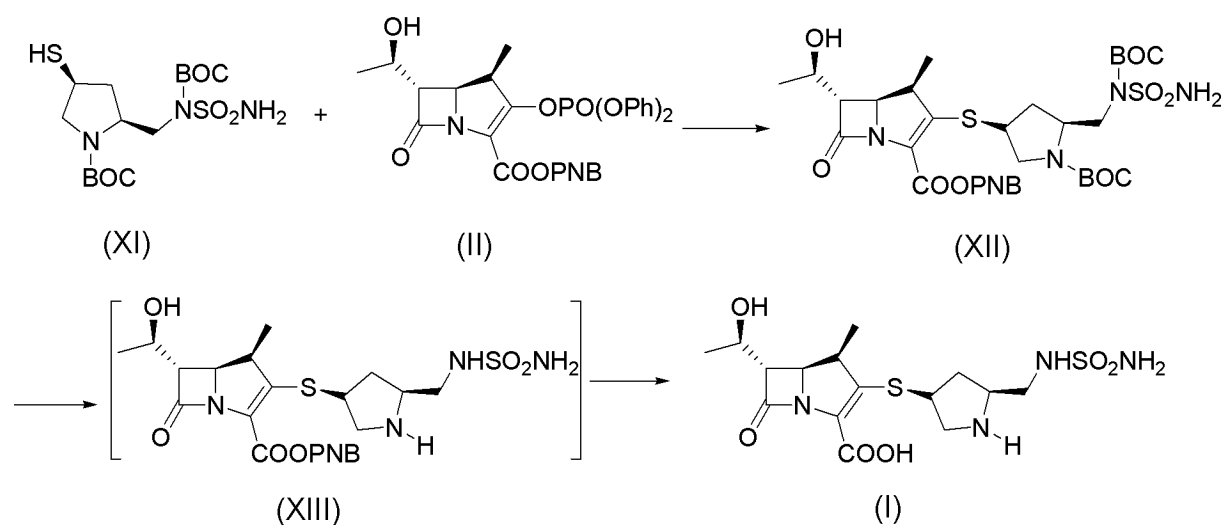


(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂, PNZ=p-O₂NC₆H₄CH₂OCO)

[0015] 该方法先制备出了三保护的多尼培南中间体化合物 (X), 然后再通过催化加氢去保护得到多尼培南 (I)。该方法虽减少了在侧链化合物去保护基的步骤, 但由于所得中间体化合物 (X) 为无定型发泡状固体, 不易纯化和保存, 这也给后续催化加氢去保护步骤带来一定困难; 另外, 中间体化合物 (X) 含三个保护基, 增加了催化加氢去保护的复杂性。以上两点导致了后续催化加氢去保护步骤的收率较低 (49%), 因此, 该法不是一个较好的工业化生产多尼培南 (I) 的方法。

[0016] 除以上三种方法外, 中国医药工业杂志 (2006 年, 37 卷, 6 期, 361-363 页) 还报道了通过如下所示路线制备多尼培南 (I) 的方法：

[0017]



(PNB = p-O₂NC₆H₄CH₂, BOC = COOC(CH₃)₃)

[0018] 在该方法中, 由于侧链化合物 (XI) 的保护基与母核化合物 (II) 的保护基不一致, 因此, 该方法分两次分别以不同的方法除去多尼培南中间体化合物 (XII) 的保护基, 这无

疑增加了反应步骤,降低了母核化合物(II)的使用效率,增加了生产成本。另外,由于多尼培南中间体化合物(XIII)未经纯化而直接进行催化加氢去保护,导致了后续催化加氢去保护步骤的收率较低(58.1%),因此,该法也不是一个较好的工业化生产多尼培南(I)的方法。

[0019] 综合以上四种方法可以看出,现有的制备的方法所制备的保护多尼培南中间体化合物(如中间体化合物(VII)、(X)和(XIII))不易纯化和保存,这给后续催化加氢去保护步骤中带来诸多困难;另外,多保护基(如中间体化合物(VII)和(X))也增加了后续催化加氢去保护步骤的复杂性和难度,降低了催化加氢步骤的收率,增加了生产制造费用,因此,寻找更易于工业化生产和纯化的保护多尼培南中间体化合物以及更高效的催化加氢去保护方法显得尤为重要和迫切。

发明内容

[0020] 本发明的一个目的是提供一种易于工业化生产和纯化的多尼培南中间体化合物(XIV)。

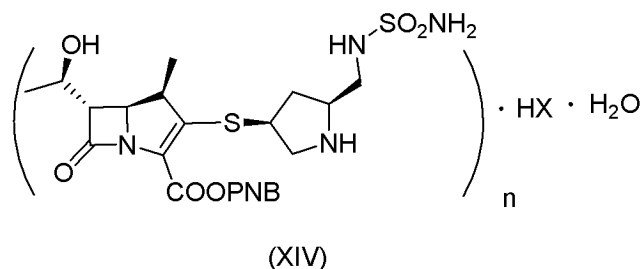
[0021] 本发明的另一个目的是提供制备该多尼培南中间体化合物(XIV)的方法

[0022] 本发明的第三个目的是提供一种采用该多尼培南中间体化合物(XIV)以较简便的方法、较高的收率和较低的生产制造成本来制备多尼培南(I)的方法。

[0023] 本发明的技术方案如下:

[0024] 一方面,本发明提供了一种式(XIV)所示的多尼培南中间体化合物,

[0025]



[0026] 其中,PNB为对硝基苄基,且HX为酸;并且,当HX为一元酸时, $n = 1$;当HX为多元酸时, $n = 2$ 。

[0027] 根据酸碱质子理论,按照酸可给出的质子(H^+)的数目,可以把酸分为一元酸(如HCl, NH_4^+),二元酸(如 $H_2C_2O_4$, H_2SO_4)和三元酸(如 H_3PO_4)等。在本文中,将非一元酸统称为多元酸。一元酸和多元酸既可以是无机酸,也可以是有机酸。

[0028] 本发明人发现,当HX为一元酸时, n 为1;当HX为二元酸时, n 为2,但HX为大于二元酸的多元酸(如三元酸)时, n 仍然为2,并不会随着可给出的质子(H^+)数目增加而增加。这可能与空间位阻有关,也可能与多元酸给出两个质子(H^+)后,第三个质子酸性太弱,难以再给出有关。

[0029] 优选地,所述HX为无机酸或有机酸;

[0030] 优选地,所述HX选自盐酸、氢溴酸、硝酸、醋酸、甲酸、丙酸、正丁酸、异丁酸、三氯乙酸、苯甲酸、水杨酸、乳酸、硫酸、磷酸、亚磷酸、草酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸;

[0031] 进一步优选地,所述 HX 为盐酸、硫酸、磷酸或乙酸。当 HX 为盐酸或乙酸时, $n = 1$; 当 HX 为硫酸或磷酸时, $n = 2$ 。

[0032] 优选地,该多尼培南中间体化合物 (XIV) 为晶体。

[0033] 进一步优选地,本发明提供一种所述多尼培南中间体化合物 (XIV) 的晶体,其中 HX 为盐酸, $n = 1$ 。使用 Cu-K α 辐射,所述晶体的 X 射线衍射图谱包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $14.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $45.60 \pm 0.2^\circ$; 优选地还包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $9.40 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.45 \pm 0.2^\circ$ 。

[0034] 本发明还提供另一种所述多尼培南中间体化合物 (XIV) 的晶体,其中 HX 为硫酸, $n = 2$ 。使用 Cu-K α 辐射,该晶体的 X 射线衍射图谱包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $14.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $45.55 \pm 0.2^\circ$; 优选地还包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $12.90 \pm 0.2^\circ$ 。

[0035] 本发明还提供又一种所述多尼培南中间体化合物 (XIV) 的晶体,其中 HX 为乙酸, $n = 1$ 。使用 Cu-K α 辐射,所述晶体的 X 射线衍射图谱包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $13.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.15 \pm 0.2^\circ$ 、 $45.60 \pm 0.2^\circ$; 优选地还包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $8.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.15 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.95 \pm 0.2^\circ$ 。

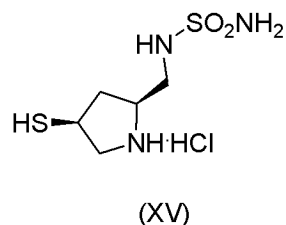
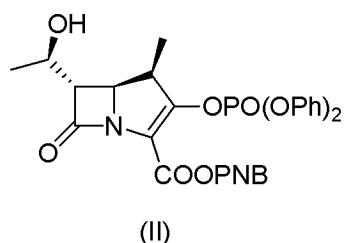
[0036] 本发明还提供再一种所述多尼培南中间体化合物 (XIV) 的晶体,其中 HX 为磷酸, $n = 2$ 。使用 Cu-K α 辐射,所述晶体的 X 射线衍射图谱包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $14.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.15 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.55 \pm 0.2^\circ$; 优选地还包括以下述 2θ 角表示的衍射峰: $12.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.80 \pm 0.2^\circ$ 。

[0037] 上面 2θ 角是在 X 射线衍射图谱中选择相对强度强的主峰得到的,结晶结构未必仅被这些值所限定,即可以含有除此之外的峰。此外,一般通过 X 射线分析测定结晶时,其峰由于测定仪器、测定条件、附着溶剂的存在等有可能产生一些测定误差。例如 2θ 角有可能产生 $\pm 0.2^\circ$ 左右的测定误差,因此鉴定晶体结构时,应该考虑到一些误差,通过实质上与上述同样的 X 射线谱图赋予特征的结晶都在本发明的范围内。

[0038] 另一方面,本发明提供该多尼培南中间体化合物的制备方法,所述制备方法包括以下步骤:

[0039] (1-1) 在有机溶剂中,使碳青霉烯类抗生素化合物的母核化合物 (II) 和多尼培南侧链化合物 (XV) 在碱的作用下发生缩合反应,

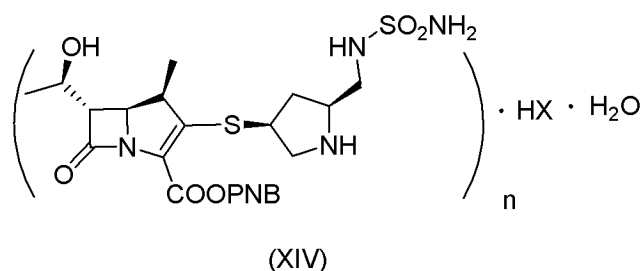
[0040]



[0041] 以及

[0042] (1-2) 将步骤 (1-1) 得到的反应液或产物与含 HX 的水溶液反应,以得到式 (XIV) 所示的多尼培南中间体化合物,

[0043]



[0044] 式 (XIV) 中, PNB 为对硝基苄基, 且 HX 为酸; 并且, 当 HX 为一元酸时, $n = 1$; 当 HX 为多元酸时, $n = 2$ 。

[0045] 优选地, HX 选自盐酸、氢溴酸、硝酸、醋酸、甲酸、丙酸、正丁酸、异丁酸、三氯乙酸、苯甲酸、水杨酸、乳酸、硫酸、磷酸、亚磷酸、草酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸。

[0046] 其中, 所述步骤 (1-1) 中的有机溶剂选自乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N, N-二乙基甲酰胺、N, N-二乙基乙酰胺中的一种或几种, 优选 N, N-二甲基甲酰胺和 / 或乙腈;

[0047] 优选地, 所述步骤 (1-1) 的所用碱为有机碱, 优选自三乙胺、N, N-二异丙基乙胺、四甲基胍、三正丁胺中的一种或几种, 优选三乙胺和 / 或 N, N-二异丙基乙胺;

[0048] 优选地, 所述步骤 (1-1) 的反应温度为 $-60 \sim 15^{\circ}\text{C}$, 优选 $-35 \sim -15^{\circ}\text{C}$;

[0049] 优选地, 所述步骤 (1-1) 中碳青霉烯类抗生素母核化合物 (II)、多尼培南侧链化合物 (XV) 与有机碱的摩尔比为 $1 : 1 \sim 2 : 1 \sim 3$, 优选 $1 : 1.2 : 2.5$;

[0050] 优选地, 所述步骤 (1-1) 的反应浓度以母核化合物 (II) 计, 可以为 $0.01 \sim 2\text{mol/L}$, 优选 0.2mol/L ;

[0051] 优选地, 所述步骤 (1-1) 的反应时间为 $3 \sim 24$ 小时, 优选 $3 \sim 5$ 小时。

[0052] 优选地, 所述步骤 (1-2) 中, HX 与步骤 (1-1) 中的母核化合物 (II) 的摩尔比为 $1 \sim 10 : 1$, 优选 $5 \sim 6 : 1$; 含 HX 的水溶液的重量百分比浓度为 $0.01\% \sim 1\%$, 优选 $0.5\% \sim 1\%$;

[0053] 所述步骤 (1-2) 的反应温度为 $-15 \sim 40^{\circ}\text{C}$, 优选 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$; 反应时间为 $3 \sim 36$ 小时, 优选 $5 \sim 6$ 小时。

[0054] 优选地, 所述制备方法在步骤 (1-2) 之后还包括以下步骤:

[0055] (1-3) 加入有机溶剂搅拌、洗涤, 以进行纯化;

[0056] 优选地, 所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、四氢呋喃、异丙醇、乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N, N-二乙基甲酰胺、N, N-二乙基乙酰胺、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、三氯甲烷、甲苯中的一种或几种;

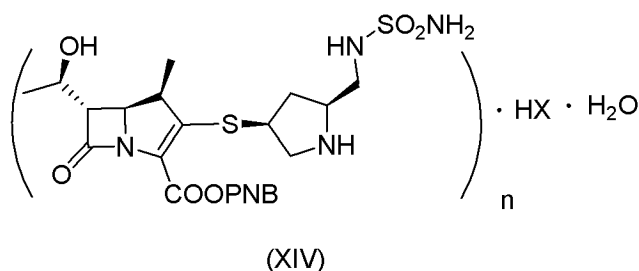
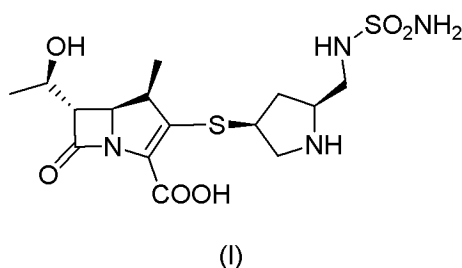
[0057] 优选地, 所述有机溶剂的体积为步骤 (1-1) 中采用的有机溶剂的体积的 $1 \sim 10$ 倍, 优选 $1 \sim 3$ 倍;

[0058] 第三方面, 本发明提供了该多尼培南中间体化合物在制备多尼培南中的用途。本发明的多尼培南中间体化合物为单保护的多尼培南中间体, 且可以为结晶性固体, 因此可以直接、方便地用于制备多尼培南。

[0059] 第四方面, 本发明提供了一种式 (I) 所示多尼培南的制备方法, 包括: 在溶剂中, 在催化剂作用下, 采用根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的多尼培南中间体化合物通过催

化氢化脱保护反应而制得式 (I) 所示多尼培南,

[0060]



[0061] 其中,PNB 为对硝基苄基,且 HX 为酸;并且,当 HX 为一元酸时, $n = 1$;当 HX 为多元酸时, $n = 2$ 。

[0062] 优选地,HX 选自盐酸、氢溴酸、硝酸、醋酸、甲酸、丙酸、正丁酸、异丁酸、三氯乙酸、苯甲酸、水杨酸、乳酸、硫酸、磷酸、亚磷酸、草酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸。

[0063] 进一步优选地,HX 为盐酸、硫酸、磷酸或乙酸;当 HX 为盐酸或乙酸时, $n = 1$;当 HX 为硫酸或磷酸时, $n = 2$ 。

[0064] 优选地,该多尼培南中间体化合物 (XIV) 为晶体。

[0065] 优选地,在所述催化加氢脱保护反应中,所用溶剂为有机溶剂/水的混合溶剂;进一步优选地,有机溶剂选自甲醇、四氢呋喃、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、异丙醇中的一种或几种;

[0066] 更优选地,所述溶剂为四氢呋喃/水的混合溶剂;优选地,四氢呋喃的体积、水的体积和该多尼培南中间体化合物 (XIV) 的质量的比为 $10 \sim 100\text{ml} : 10 \sim 100\text{ml} : 1\text{g}$,优选 $15\text{ml} : 15\text{ml} : 1\text{g}$;

[0067] 优选地,所述催化加氢脱保护反应所用催化剂选自 Pd/C, $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, Pt/C, Raney Ni 中的一种或几种,优选 Pd/C;进一步优选地,Pd/C 与单保护多尼培南中间体化合物 (XIV) 的质量比为 $0.05 \sim 2 : 1$,优选 $0.25 : 1$;

[0068] 优选地,所述催化加氢脱保护反应在 $1 \sim 40\text{atm}$ 的氢气压力下进行,所述氢气压力进一步优选 $20 \sim 30\text{atm}$;

[0069] 优选地,所述催化氢化脱保护反应在 $0 \sim 45^\circ\text{C}$ 的温度下进行;优选 $20 \sim 30^\circ\text{C}$;

[0070] 优选地,所述催化氢化脱保护反应在 $4 \sim 9$ 的 pH 值进行,所述 pH 值进一步优选 $6.5 \sim 7.5$ 。其中优选采用缓冲体系调节 pH 值,所述缓冲体系选自 N-甲基吗啉/乙酸、N-甲基吗啉/盐酸、N-甲基吗啉/甲酸、2,6-二甲基吡啶、3-吗啉丙磺酸/氢氧化钠、碳酸氢钠、吗啉/乙酸、吗啉/盐酸、吗啉/甲酸、磷酸二氢钾/磷酸氢二钾中的一种或多种,优选 N-甲基吗啉/乙酸和/或 2,6-二甲基吡啶;其中,采用 N-甲基吗啉/乙酸调节 pH 值

时, N- 甲基吗啉的体积、乙酸的体积和单保护多尼培南中间体化合物 (XIV) 的质量的比为 1 ~ 5ml : 0.05 ~ 2ml : 1g, 优选 1ml : 0.25ml : 1g ; 或者, 采用 2,6- 二甲基吡啶调节 pH 值时, 2,6- 二甲基吡啶的体积和该多尼培南中间体化合物 (XIV) 的质量的比为 0.05 ~ 1ml : 1g, 优选 0.33ml : 1g。

[0071] 优选地, 上述制备方法还包括:

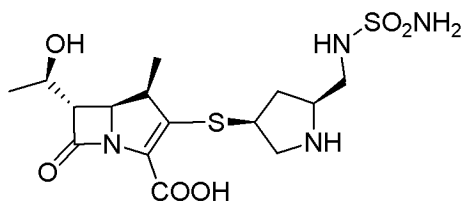
[0072] 在所述催化氢化脱保护反应结束后, 向获得的氢化液中加入与水互溶的有机溶剂, 以析出多尼培南晶体 (I)。

[0073] 其中, 所加有机溶剂选自甲醇、异丙醇、丙酮、N, N- 二甲基甲酰胺、乙醇、四氢呋喃的一种或几种, 优选甲醇 / 异丙醇和 / 或丙酮 / 异丙醇 ; 进一步优选地, 用甲醇 / 异丙醇做析晶溶剂, 甲醇的体积、异丙醇的体积和该多尼培南中间体化合物 (XIV) 的质量的比为 30 ~ 100ml : 100 ~ 300ml : 1g, 优选 60ml : 225ml : 1g ; 或者, 用丙酮 / 异丙醇做析晶溶剂, 甲醇的体积、异丙醇的体积和该多尼培南中间体化合物 (XIV) 的质量的比为 20 ~ 100ml : 100 ~ 300ml : 1g, 优选 60ml : 225ml : 1g。

[0074] 优选地, 多尼培南 (I) 的析晶温度为 -15 ~ 5°C, 优选 -5 ~ 5°C。

[0075] 根据本发明的具体实施方式, 本发明提供了一种式 (I) 所示多尼培南的制备方法,

[0076]



(I)

[0077] 其中, PNB 为对硝基苄基, 且 HX 为酸 ; 并且, 当 HX 为一元酸时, $n = 1$; 当 HX 为多元酸时, $n = 2$ 。

[0078] 优选地, HX 选自盐酸、氢溴酸、硝酸、醋酸、甲酸、丙酸、正丁酸、异丁酸、三氯乙酸、苯甲酸、水杨酸、乳酸、硫酸、磷酸、亚磷酸、草酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸。

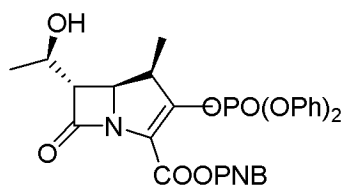
[0079] 进一步优选地, HX 为盐酸、硫酸、磷酸或乙酸 ; 当 HX 为盐酸或乙酸时, $n = 1$; 当 HX 为硫酸或磷酸时, $n = 2$ 。

[0080] 优选地, 该多尼培南中间体化合物 (XIV) 为晶体。

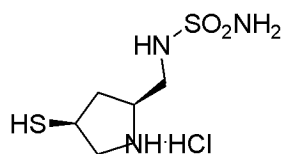
[0081] 该制备方法包括以下步骤:

[0082] (1-1) 在有机溶剂中, 使碳青霉烯类抗生素化合物的母核化合物 (II) 和多尼培南侧链化合物 (XV) 在碱的作用下发生缩合反应,

[0083]



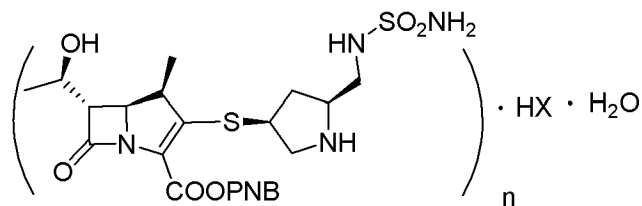
(II)



(XV)

[0084] (1-2) 将步骤 (1-1) 得到的反应液或产物与含 HX 的水溶液反应, 然后得到式 (XIV) 所示的多尼培南中间体化合物,

[0085]



(XIV)

[0086] (1-3) 任选地加入有机溶剂搅拌、洗涤, 以进行纯化;

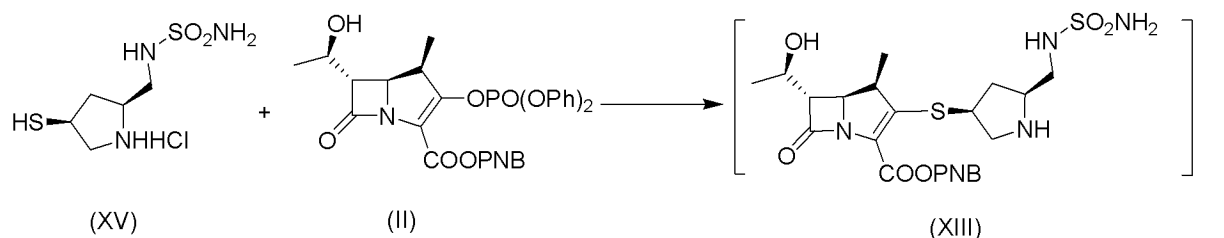
[0087] 以及

[0088] (2) 在溶剂中, 在催化剂作用下, 采用式 (XIV) 所示的多尼培南中间体化合物通过催化氢化脱保护反应而制得式 (I) 所示多尼培南。

[0089] 本发明的技术方案详述如下:

[0090] 根据本发明的具体实施方案, 本发明提供的多尼培南中间体化合物 (XIV) 的结构和制备方法以及应用该中间体化合物制备多尼培南 (I) 的方法, 如下所示:

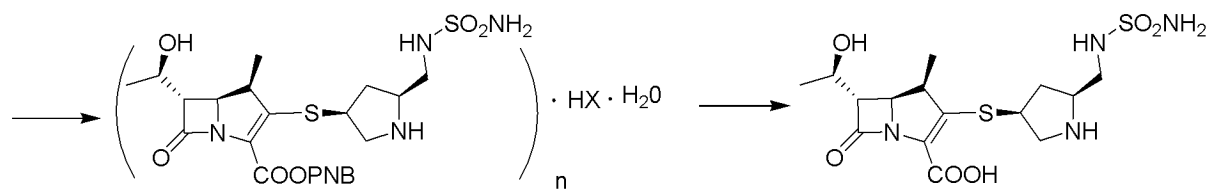
[0091]



(XV)

(II)

(XIII)



(XIV)

(XIV-a~w, n=1~2)

(I)

(PNB = p-O₂NC₆H₄CH₂)

[0092] 其中, 当 HX 为一元酸时, n 为 1; 当 HX 为多元酸时, n 为 2。

[0093] 优选地, 当一元酸选自盐酸、氢溴酸、硝酸、醋酸、甲酸、丙酸、正丁酸、异丁酸、三氯乙酸、苯甲酸、水杨酸、乳酸时, n 为 1; 当多元酸选自硫酸、磷酸、亚磷酸、草酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸时, n 为 2。

[0094] 更优选地, HX 为盐酸、硫酸、磷酸或乙酸; 当 HX 为盐酸或乙酸时, $n = 1$; 当 HX 为硫酸或磷酸时, $n = 2$ 。

[0095] 优选地, 该多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w) 为晶体。

[0096] 在本发明所提供的制备方法中, 母核化合物 (II) 经二步反应制得多尼培南 (I):

[0097] 1, 使母核化合物 (II) 与多尼培南侧链化合物 (XV) 在有机碱的作用下发生缩合反应, 然后将所得反应液或产物与含 HX 的水溶液反应, 分离即得所述的单保护的多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w); 或进一步包括加入有机溶剂搅拌、洗涤的纯化步骤, 得到高纯度结晶性单保护的多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w);

[0098] 2, 使所得单保护的多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w) 通过催化氢化脱保护反应制得式 (I) 所示多尼培南。

[0099] 在所述步骤 1 中, 所用有机溶剂选自乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N, N-二乙基甲酰胺、N, N-二乙基乙酰胺, 优选 N, N-二甲基甲酰胺和乙腈; 反应浓度以母核化合物 (II) 计, 可以为 $0.01 \sim 2\text{mol/L}$, 优选 0.2mol/L ; 有机碱选自三乙胺、N, N-二异丙基乙胺、四甲基胍、三正丁胺, 优选三乙胺和 N, N-二异丙基乙胺; 反应温度可以从 $-60 \sim 15^\circ\text{C}$, 优选 $-35 \sim -15^\circ\text{C}$; 碳青霉烯类抗生素母核化合物 (II)、多尼培南侧链化合物 (XV) 与有机碱的摩尔比为 $1 : 1 \sim 2 : 1 \sim 3$, 优选 $1 : 1.2 : 2.5$; 反应时间为 $3 \sim 24$ 小时, 优选 $3 \sim 5$ 小时。待反应完毕后, 将上述反应所得反应液倒入含酸 (HX) 的水溶液中反应, 分离即得单保护多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w)。所用酸为有机酸或无机酸, 可以为一元酸或多元酸, 选自盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、醋酸、甲酸、丙酸、正丁酸、异丁酸、草酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、葡萄糖酸、苯甲酸、苯磺酸、甲磺酸、三氯乙酸、水杨酸, 无机酸优选盐酸、硫酸和磷酸, 有机酸优选乙酸。当所用酸为盐酸和乙酸时, $n = 1$; 当所用酸为硫酸和磷酸时, $n = 2$; 酸与母核化合物 (II) 的摩尔比为 $1 \sim 10 : 1$, 优选 $5 \sim 6 : 1$; 酸的水溶液的重量百分比浓度为 $0.01 \sim 1\%$, 优选 $0.5 \sim 1\%$; 或者进一步包括加入有机溶剂搅拌、洗涤的纯化步骤; 所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、四氢呋喃、异丙醇、乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N, N-二乙基甲酰胺、N, N-二乙基乙酰胺、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲基叔丁基醚、三氯甲烷、甲苯; 其中优选乙酸乙酯和二氯甲烷; 有机溶剂的体积为母核化合物 (II) 和多尼培南侧链化合物 (XV) 反应所用溶剂体积的 $1 \sim 10$ 倍, 优选 $1 \sim 3$ 倍; 母核化合物 (II) 和多尼培南侧链化合物 (XV) 反应液与酸的水溶液的成盐温度为 $-15 \sim 40^\circ\text{C}$, 优选 $0 \sim 10^\circ\text{C}$; 成盐时间为 $3 \sim 36$ 小时, 优选 $5 \sim 6$ 小时。

[0100] 优选进一步加入有机溶剂搅拌、分离、洗涤, 得到高纯度结晶性单保护多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w), 再进入步骤 2。

[0101] 在所述步骤 2 中, 所用溶剂为有机溶剂 / 水的混合溶剂。进一步优选地, 有机溶剂选自甲醇、四氢呋喃、乙醇、N, N-二甲基甲酰胺、丙酮、异丙醇, 优选四氢呋喃 / 水的混合溶剂; 进一步优选地, 四氢呋喃的体积, 水的体积和单保护的多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w) 的质量的比为 $10 \sim 100\text{ml} : 10 \sim 100\text{ml} : 1\text{g}$, 优选 $15\text{ml} : 15\text{ml} : 1\text{g}$; 氢化反应的 pH 值范围为 $4 \sim 9$, 优选 $6.5 \sim 7.5$; 所用缓冲体系为 N-甲基吗啉 / 乙酸、N-甲基吗啉 / 盐酸、N-甲基吗啉 / 甲酸、2,6-二甲基吡啶、3-吗啉丙磺酸 / 氢氧化钠、碳酸氢钠、吗啉 / 乙酸、吗啉 / 盐酸、吗啉 / 甲酸、磷酸二氢钾 / 磷酸氢二钾, 优选 N-甲基吗啉 / 乙酸和 2,6-二甲基吡啶; 用 N-甲基吗啉 / 乙酸做缓冲剂时, N-甲基吗啉的体积、乙酸的体

积和单保护的多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w) 的质量的比为 1 ~ 5 : 0.05 ~ 2 : 1, 优选 1 : 0.25 : 1; 用 2,6- 二甲基吡啶做缓冲剂时, 2,6- 二甲基吡啶的体积和单保护多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w) 的质量的比为 0.05 ~ 1ml : 1g, 优选 0.33ml : 1g; 氢化反应所用催化剂选自 Pd/C, Pd(OH)₂/C, Pt/C, Raney Ni, 优选 Pd/C; 进一步优选地, Pd/C 的质量与单保护的多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w) 的质量的比为 0.05 ~ 2 : 1, 优选 0.25 : 1; 氢化反应中氢气压力为 1 ~ 40atm, 优选 20 ~ 30atm; 优选地, 所述催化氢化脱保护反应在 0 ~ 45℃ 的温度下进行, 优选 20 ~ 30℃; 氢化反应结束后, 向氢化液中加入与水互溶的有机溶剂析出多尼培南晶体 (I)。所加有机溶剂选自甲醇、异丙醇、丙酮、N, N- 二甲基甲酰胺、乙醇、四氢呋喃或其中两种或多种溶剂的混合溶剂, 优选甲醇 / 异丙醇和丙酮 / 异丙醇; 进一步优选地, 用甲醇 / 异丙醇做析晶溶剂时, 甲醇的体积、异丙醇的体积和单保护的多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w) 的质量的比为 30 ~ 100ml : 100 ~ 300ml : 1g, 优选 60ml : 225ml : 1g; 用丙酮 / 异丙醇做析晶溶剂时, 甲醇的体积、异丙醇的体积和单保护多尼培南中间体化合物 (XIV-a ~ w) 的质量的比为 20 ~ 100ml : 100 ~ 300ml : 1g, 优选 60ml : 225ml : 1g; 多尼培南 (I) 的析晶温度选自 -15 ~ 5℃, 优选 -5 ~ 5℃。

[0102] 现有技术中提供的保护多尼培南中间体化合物多数为无定型的泡沫状固体, 不易纯化和保存, 而其纯度对后续催化加氢去保护步骤有较大影响; 另外, 现有技术中提供的保护多尼培南中间体化合物多含两个或两个以上保护基, 两个或两个以上保护基无疑增加了后续催化加氢去保护步骤的难度和复杂性, 从而降低了催化氢化反应的收率, 增加了最终产品的生产制造成本。与现有技术相比, 本发明提供的技术方案有以下几个技术效果:

[0103] 第一、本发明提供的新型多尼培南中间体化合物为单保护的多尼培南中间体化合物, 其只含一个保护基, 降低了后续催化加氢去保护步骤的难度和复杂性, 从而提高了催化氢化反应的收率, 降低了最终产品的生产制造成本;

[0104] 第二、不同于现有技术中多为泡沫状固体的保护多尼培南侧链中间体化合物, 本发明提供的新型单保护的多尼培南中间体化合物为结晶性固体, 因此易于纯化和保存, 制备成本低廉, 生产周期短, 使用直接方便。高纯度的单保护多尼培南中间体化合物为后续催化加氢去保护步骤的高收率和最终产品的高质量提供了保证;

[0105] 第三、本发明提供的新型单保护的多尼培南中间体化合物的制备和纯化方法以及后续催化加氢去保护方法和最终产品的析晶方法具有操作简单等优点, 适合工厂大规模应用。

附图说明

[0106] 以下, 结合附图来详细说明本发明的实施方案, 其中:

[0107] 图 1 为实施例 1 得到的式 (XIV-a) 化合物的晶体的 X 射线粉末衍射图谱;

[0108] 图 2 为实施例 2 得到的式 (XIV-b) 化合物的晶体的 X 射线粉末衍射图谱;

[0109] 图 3 为实施例 3 得到的式 (XIV-c) 化合物的晶体的 X 射线粉末衍射图谱;

[0110] 图 4 为实施例 4 得到的式 (XIV-d) 化合物的晶体的 X 射线粉末衍射图谱。

具体实施方式

[0111] 下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述, 给出的实施例仅为了阐

明本发明,而不是为了限制本发明的范围。

[0112] 多尼培南侧链化合物 (XV) 可参照专利 201110239140.0 制备;母核化合物 (II) 可市售购买或参考文献 US4933333 合成。

[0113] 下述实施例中的实验方法,如无特殊说明,均为常规方法。下述实施例中所用的药材原料、试剂材料等,如无特殊说明,均为市售购买产品。

[0114] 实施例 1 化合物 (XIV-a) 的合成

[0115] 氮气保护下,将 11.88g(20mmol) 化合物 (II)、5.94g(24mmol) 化合物 (XV) 溶于 100ml N,N-二甲基甲酰胺,冷却至 $-15 \sim -25^{\circ}\text{C}$,缓慢滴加 6.37g(50mmol) N,N-二异丙基乙胺,滴加完毕,继续搅拌 5 小时,反应结束,反应液加入 500ml 重量百分比浓度为 0.5% 的盐酸溶液中, 0°C 搅拌 30 分钟,加入 100ml 二氯甲烷,控制温度在 10°C 以下,搅拌 5 小时,过滤干燥得 10.9g 白色结晶性固体化合物 (XIV-a),收率 91.8%。

[0116] (+)-(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-羟基乙基]-4-甲基-7-氧代-3-[[[(3S,5S)-5-[(氨基磺酰氨基)-甲基]-3-吡咯烷基]硫]-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-甲酸对硝基苄酯盐酸盐 (XIV-a) :

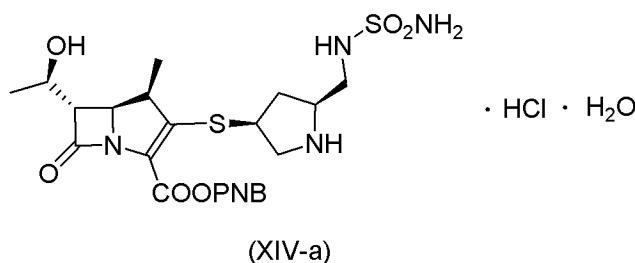
[0117] HPLC 显示其纯度为 99%,水分 3.9% ;

[0118] m/z :556 $[(M-HCl)+H]^+$, $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.2 (d, 2H) ;

[0119] 元素分析:Calculated $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{S}_2$, C 43.31 %, H 5.29 %, N 11.48 %, S 10.51% ;实测 C 44.00%, H 5.14%, N 10.98%, S 9.88%。

[0120] 化学结构式如下 :

[0121]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

[0122] 化合物 (XIV-a) 晶体的 X 射线衍射图谱如图 1 所示,具体检测条件及结果如下及表 1 :

[0123] 检测仪器 :Innov-X systems BTX-219X 光射线衍射仪

[0124] 检测条件 :靶材 = Cu 铜,开始 2θ 扫描 = 3.000,结束 2θ 扫描 = 60.000,电压 30KV,电流 330 μA , $Ka_1 = 1.54060$, $Ka_2 = 1.54433$, Ka_2/Ka_1 比率 = 0.5, $Ka = 1.54184$ 。

[0125] 表 1 (XIV-a) 化合物的 X 射线衍射图谱数据

[0126]

序号	角度 2θ	d 值 (埃)	强度计数	强度 (%)
1	9.40	9.4009	234	23.8
2	14.05	6.2983	550	56.0
3	17.25	5.1365	446	45.4

4	21.65	4.1015	537	54.6
5	22.60	3.9312	457	46.6
6	27.45	3.2466	253	25.8
7	31.80	2.8117	982	100.0
8	45.60	1.9878	527	53.6

[0127] 实施例2 化合物 (XIV-b) 的合成

[0128] 氮气保护下,将 11.88g(20mmol) 化合物 (II)、5.94g(24mmol) 化合物 (XV) 溶于 100ml 乙腈,冷却至 $-15 \sim -25^{\circ}\text{C}$,缓慢滴加 5.06g(50mmol) 三乙胺,滴加完毕,继续搅拌 5 小时,反应结束,反应液加入 500ml 重量百分比浓度为 0.5% 的硫酸溶液中, 0°C 搅拌 30 分钟,加入 300ml 乙酸乙酯,控制温度在 10°C 以下,搅拌 3 小时,过滤干燥得 11.2g 白色结晶性固体化合物 (XIV-b),收率 93%。

[0129] (+)-(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-羟基乙基]-4-甲基-7-氧代-3-[[[(3S,5S)-5-[(氨基磺酰氨基)-甲基]-3-吡咯烷基]硫]-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-甲酸对硝基苄酯硫酸盐 (XIV-b) :

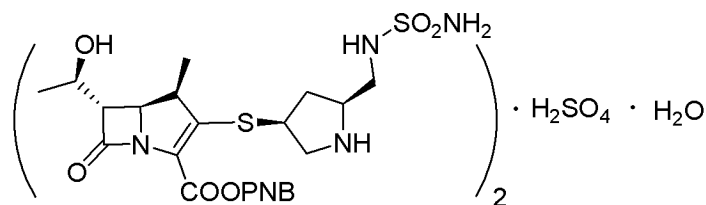
[0130] HPLC 显示其纯度为 98%,水分 1.9% ;

[0131] m/z :556 $[(M-H_2SO_4)+H]^+$, ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 1.2 (m, 6H), 1.7 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.5 (m, 3H), 3.6 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.5 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.4 (d, 2H) ;

[0132] 元素分析:Calculated $C_{44}H_{62}N_{10}O_{21}S_5$, C 43.06 %, H 5.09 %, N 11.41 %, S 13.06% ;实测 C 42.33%, H 5.31%, N 10.99%, S 13.31%。

[0133] 化学结构式如下 :

[0134]



(XIV-b)

(PNB=p- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$)

[0135] 化合物 (XIV-b) 晶体的 X 射线衍射图谱如图 2 所示,具体检测条件及结果如下及表 2 :

[0136] 检测仪器:Innov-X systems BTX-219X 光射线衍射仪

[0137] 检测条件:靶材 = Cu 铜,开始 2θ 扫描 = 3.000,结束 2θ 扫描 = 60.000,电压 30KV,电流 $330\mu\text{A}$, $Ka1 = 1.54060$, $Ka2 = 1.54433$, $Ka2/Ka1$ 比率 = 0.5, $Ka = 1.54184$ 。

[0138] 表 2(XIV-b) 化合物的 X 射线衍射图谱数据

[0139]

序号	角度 2θ	d 值 (埃)	强度计数	强度 (%)
1	12.90	6.8571	715	14.0
2	14.05	6.2983	1346	26.4
3	17.20	5.1513	1011	19.8

4	21.20	4.1875	963	18.9
5	21.65	4.1015	1003	19.7
6	22.50	3.9484	1378	27.0
7	45.55	1.9899	5104	100.0

[0140] 实施例 3 化合物 (XIV-c) 的合成

[0141] 氮气保护下, 将 11.88g (20mmol) 化合物 (II)、9.9g (40mmol) 化合物 (XV) 溶于 100ml N, N-二甲基乙酰胺, 冷却至 15℃, 缓慢滴加 11.1g (60mmol) 三正丁胺, 滴加完毕, 继续搅拌 3 小时, 反应结束, 反应液加入 600ml 重量百分比浓度为 2% 的乙酸溶液中, 控制温度在 40℃ 以下, 搅拌 5 小时, 过滤干燥得 11.2g 白色结晶性固体化合物 (XIV-c), 收率 90%。

[0142] (+)-(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-羟基乙基]-4-甲基-7-氧代-3-[[(3S,5S)-5-[(氨基磺酰氨基)-甲基]-3-吡咯烷基]硫]-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-甲酸对硝基苄酯乙酸盐 (XIV-c) :

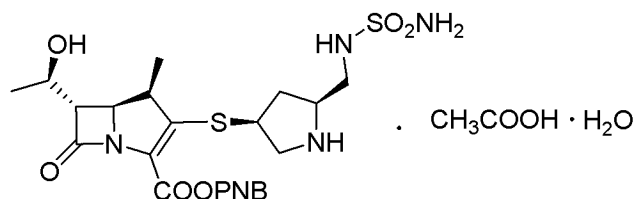
[0143] HPLC 显示其纯度为 95%, 水分 1.3% ;

[0144] m/z : 556 [(M-CH₃COOH)+H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.2 (m, 6H), 1.8 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.5 (m, 3H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.5 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (d, 2H) ;

[0145] 元素分析 : Calculated C₂₄H₃₅N₅O₁₁S₂, C 45.49%, H 5.57%, N 11.05%, S 10.12% ; 实测 C 46.40%, H 5.44%, N 10.97%, S 9.98%。

[0146] 化学结构式如下 :

[0147]



(XIV-c)

(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

[0148] 化合物 (XIV-c) 晶体的 X 射线衍射图谱如图 3 所示, 具体检测条件及结果如下及表 3 :

[0149] 检测仪器 : Innov-X systems BTX-219X 光射线衍射仪

[0150] 检测条件 : 靶材 = Cu 铜, 开始 2θ 扫描 = 3.000, 结束 2θ 扫描 = 60.000, 电压 30KV, 电流 330 μA, Ka1 = 1.54060, Ka2 = 1.54433, Ka2/Ka1 比率 = 0.5, Ka = 1.54184。

[0151] 表 3 (XIV-c) 化合物的 X 射线衍射图谱数据

[0152]

序号	角度 2θ	d 值 (埃)	强度计数	强度 (%)
1	8.85	9.9839	1216	24.3
2	13.45	6.5779	2448	49.0
3	17.45	5.0780	3975	79.0
4	21.20	4.1875	4993	100.0
5	22.55	3.9398	4985	99.8
6	24.15	3.6823	1217	24.4
7	25.15	3.5381	3615	72.4

8	27.45	3.2466	1422	28.5
9	33.95	2.6384	1130	22.6
10	39.20	2.2963	791	15.8
11	41.65	2.1667	759	15.2
12	45.60	1.9878	2713	54.3

[0153] 实施例 4 化合物 (XIV-d) 的合成

[0154] 氮气保护下,将 11.88g(20mmol) 化合物 (II)、4.95g(20mmol) 化合物 (XV) 溶于 100ml 乙腈,冷却至 -60°C ,缓慢滴加 2.3g(20mmol) 四甲基胍,滴加完毕,继续搅拌 24 小时,反应结束,反应液加入 200ml 重量百分比浓度为 1% 的磷酸溶液,控制温度在 10°C 以下,搅拌 5 小时,过滤干燥得到 13g 类白色结晶性固体化合物 (XIV-d),固体加入 200ml 乙醇中,室温搅洗 30 分钟,过滤干燥得到 1.4g 白色结晶性固体化合物 (XIV-d),收率 95%。

[0155] (+)-(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-羟基乙基]-4-甲基-7-氧代-3-[[[(3S,5S)-5-[(氨基磺酰氨基)-甲基]-3-吡咯烷基]硫]-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-甲酸对硝基苄酯磷酸盐 (XIV-d) :

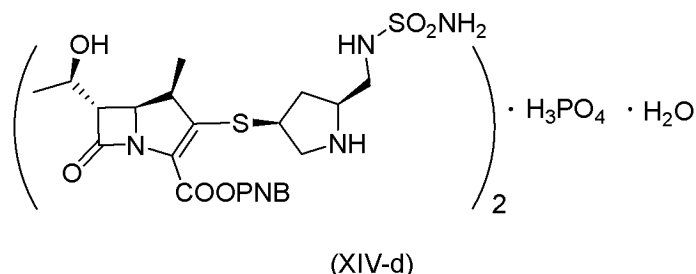
[0156] HPLC 显示其纯度为 99%,水分 1.88% ;

[0157] m/z :556 $[(M-H_3PO_4)+H]^+$, ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.4 (m, 6H), 2.4 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.8 (m, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.4 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 5.7 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 7.1 (s, 2H), 7.5 (t, 1H), 8.1 (d, 2H), 8.6 (d, 2H) ;

[0158] 元素分析:Calculated $\text{C}_{44}\text{H}_{63}\text{N}_{10}\text{O}_{21}\text{PS}_4$, C 43.06 %, H 5.17 %, N 11.41 %, S 10.45% ;实测 C 42.28%, H 5.39%, N 10.88%, S 10.48%。

[0159] 化学结构式如下 :

[0160]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

[0161] 化合物 (XIV-d) 晶体的 X 射线衍射图谱如图 4 所示,具体检测条件及结果如下及表 4 :

[0162] 检测仪器:Innov-X systems BTX-219X 光射线衍射仪

[0163] 检测条件:靶材 = Cu 铜,开始 2θ 扫描 = 3.000,结束 2θ 扫描 = 60.000, 电压 30KV,电流 330 μA , $Ka1 = 1.54060$, $Ka2 = 1.54433$, $Ka2/Ka1$ 比率 = 0.5, $Ka = 1.54184$ 。

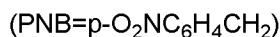
[0164] 表 4(XIV-d) 化合物的 X 射线衍射图谱数据

[0165]

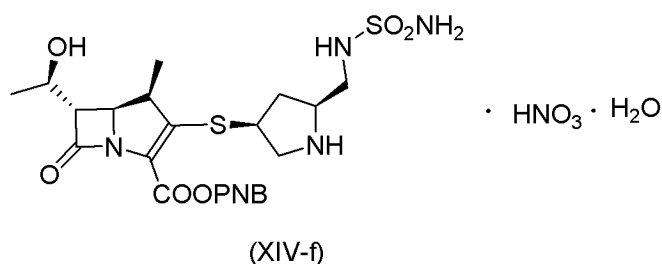
序号	角度 2θ	d 值 (埃)	强度计数	强度 (%)
1	12.90	6.8571	1008	28.2
2	14.10	6.2761	3569	100.0
3	17.15	5.1662	1754	49.1

[0166] 实施例 5 化合物 (XIV-e) 的合成

[0173]



[0179]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

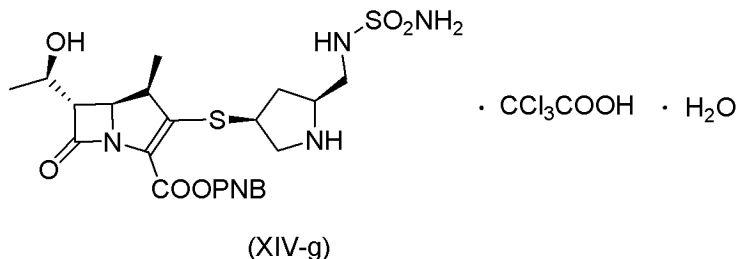
[0180] g) 化合物 (XIV-g) 当 HX = 三氯乙酸 (CCl₃COOH) :

[0181] m/z :556 [(M-CCl₃COOH) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.2 (d, 2H) ;

[0182] 元素分析 :Calculated C₂₄H₃₂Cl₃N₅O₁₁S₂, C 39.11 %, H 4.38 %, N 9.50 %, S 8.70 % ;实测 C 40.00 %, H 4.44 %, N 10.00 %, S 8.99 %。

[0183] 化学结构式如下 :

[0184]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

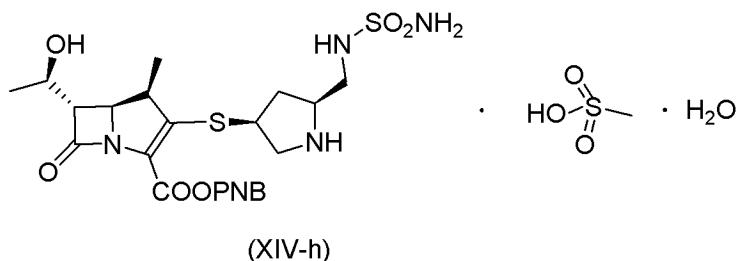
[0185] h) 化合物 (XIV-h) 当 HX = 甲磺酸 (CH₃O₃S) :

[0186] m/z :556 [(M-CH₃O₃S) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.3 (m, 6H), 1.9 (m, 1H), 2.6 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.5 (m, 3H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.8 (d, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.7 (s, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.3 (d, 2H) ;

[0187] 元素分析 :Calculated C₂₃H₃₅N₅O₁₂S₃, C 41.25 %, H 5.27 %, N 10.46 %, S 14.36 % ;实测 C 41.40 %, H 5.54 %, N 10.90 %, S 15.00 %。

[0188] 化学结构式如下 :

[0189]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

[0190] i) 化合物 (XIV-i) 当 HX = 苯磺酸 (C₆H₅O₃S) :

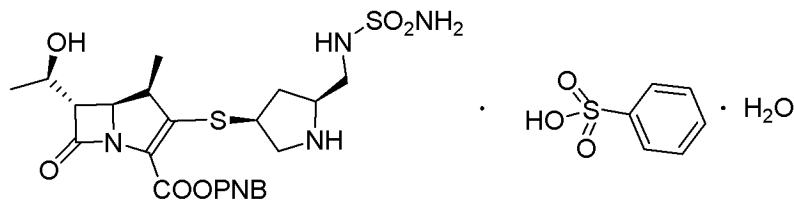
[0191] m/z :556 [(M-C₆H₅O₃S) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H),

3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.7 (d, 4H), 8.2 (d, 4H);

[0192] 元素分析: Calculated $C_{28}H_{37}N_5O_{12}S_3$, C 45.95%, H 5.10%, N 9.57%, S 13.14%; 实测 C 46.00%, H 5.12%, N 10.00%, S 13.58%。

[0193] 化学结构式如下:

[0194]



(XIV-i)

(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

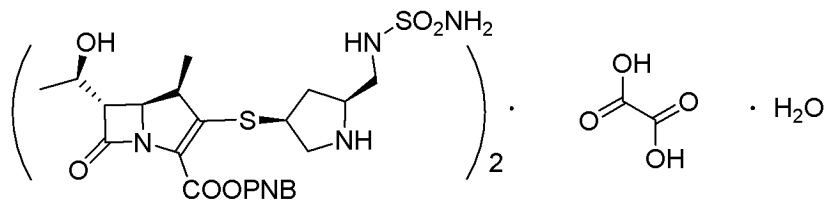
[0195] j) 化合物 (XIV-j) 当 HX = 草酸 (C₂H₂O₄):

[0196] m/z : 556 [(M-C₂H₂O₄) + H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.3 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.8 (m, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.4 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 5.7 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 7.1 (s, 2H), 7.5 (t, 1H), 8.1 (d, 2H), 8.6 (d, 2H);

[0197] 元素分析: Calculated $C_{46}H_{62}N_{10}O_{21}S_4$, C 45.31%, H 5.13%, N 11.49%, S 10.52%; 实测 C 46.01%, H 5.11%, N 12.00%, S 10.58%。

[0198] 化学结构式如下:

[0199]



(XIV-j)

(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

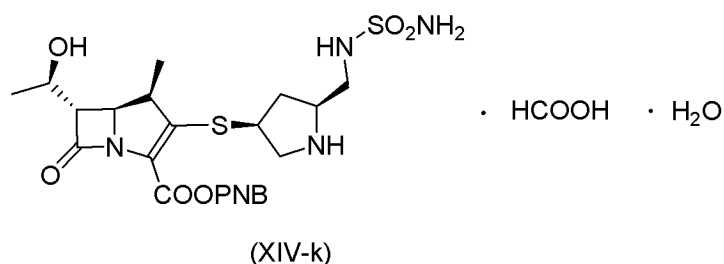
[0200] k) 化合物 (XIV-k) 当 HX = 甲酸 (CH₂O₂):

[0201] m/z : 556 [(M-CH₂O₂) + H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.2 (m, 6H), 1.8 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.5 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (d, 2H);

[0202] 元素分析: Calculated $C_{23}H_{33}N_5O_{11}S_2$, C 44.58%, H 5.37%, N 11.30%, S 10.35%; 实测 C 45.01%, H 5.21%, N 11.330%, S 10.48%。

[0203] 化学结构式如下:

[0204]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

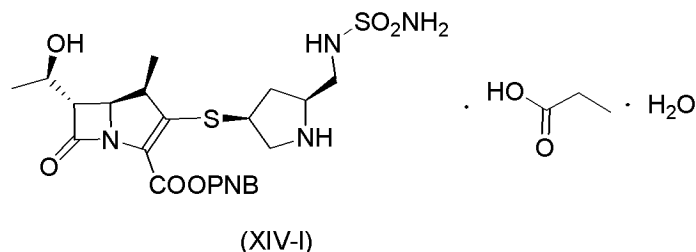
[0205] 1) 化合物 (XIV-1) 当 HX = 丙酸 (C₃H₆O₂) :

[0206] m/z : 556 [(M-C₃H₆O₂) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 3H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.2 (d, 2H) ;

[0207] 元素分析 : Calculated C₂₅H₃₇N₅O₁₁S₂, C 46.36%, H 5.76%, N 10.81%, S 9.90% ; 实测 C 46.20%, H 5.94%, N 10.00%, S 9.99% .

[0208] 化学结构式如下 :

[0209]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

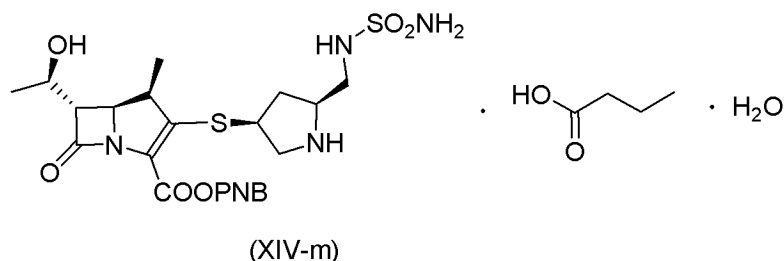
[0210] m) 化合物 (XIV-m) 当 HX = 正丁酸 (C₄H₈O₂) :

[0211] m/z : 556 [(M-C₄H₈O₂) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.2 (d, 2H) ;

[0212] 元素分析 : Calculated C₂₆H₃₉N₅O₁₁S₂, C 47.19%, H 5.94%, N 10.58%, S 9.69% ; 实测 C 46.80%, H 5.94%, N 10.77%, S 9.88% .

[0213] 化学结构式如下 :

[0214]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

[0215] n) 化合物 (XIV-n) 当 HX = 异丁酸 (C₄H₈O₂) :

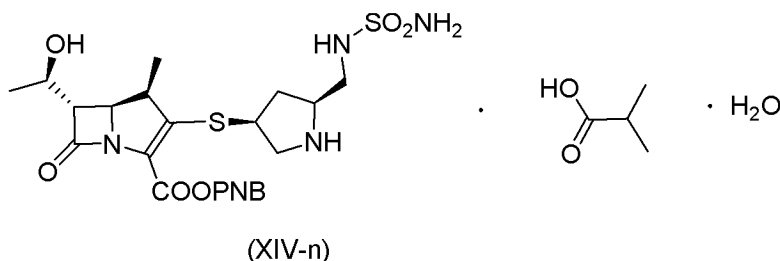
[0216] m/z : 556 [(M-C₄H₈O₂) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H),

3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.2 (d, 2H);

[0217] 元素分析: Calculated $C_{26}H_{39}N_5O_{11}S_2$, C 47.19%, H 5.94%, N 10.58%, S 9.69%; 实测 C 46.80%, H 5.94%, N 10.77%, S 9.88%。

[0218] 化学结构式如下:

[0219]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

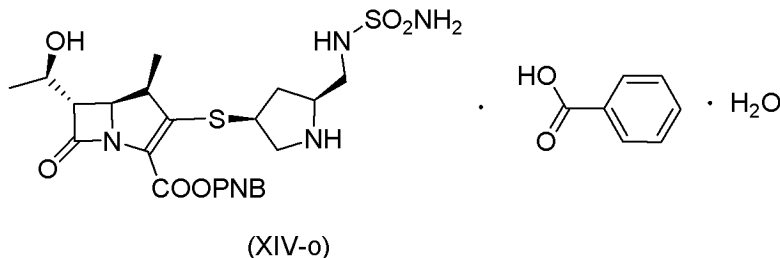
[0220] o) 化合物 (XIV-o) 当 HX = 苯甲酸 (C₇H₆O₂):

[0221] m/z : 556 [(M-C₇H₆O₂) + H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.7 (d, 4H), 8.2 (d, 4H);

[0222] 元素分析: Calculated $C_{29}H_{37}N_5O_{11}S_2$, C 50.50%, H 5.36%, N 10.07%, S 9.22%; 实测 C 50.70%, H 5.22%, N 10.00%, S 9.33%。

[0223] 化学结构式如下:

[0224]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

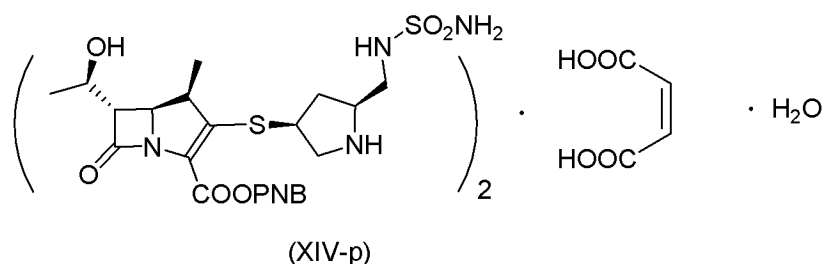
[0225] p) 化合物 (XIV-p) 当 HX = 马来酸 (C₄H₄O₄):

[0226] m/z : 556 [(M-C₄H₄O₄) + H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.2 (m, 6H), 1.8 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.5 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (d, 2H);

[0227] 元素分析: Calculated $C_{48}H_{64}N_{10}O_{21}S_4$, C 46.29%, H 5.18%, N 11.25%, S 10.30%; 实测 C 46.01%, H 5.11%, N 11.50%, S 10.48%。

[0228] 化学结构式如下:

[0229]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

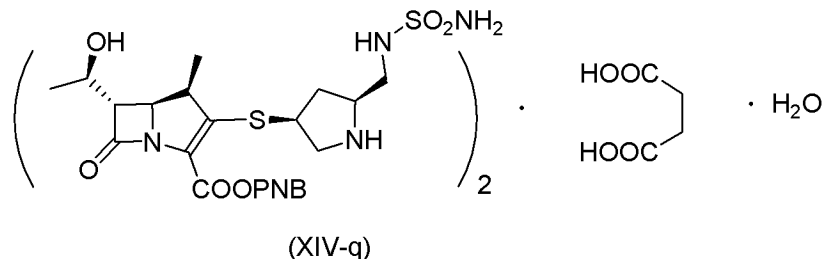
[0230] q) 化合物 (XIV-q) 当 HX = 琥珀酸 (C₄H₆O₄) :

[0231] m/z : 556 [(M-C₄H₆O₄) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.2 (m, 6H), 1.8 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 3.1 (m, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.5 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (d, 2H) ;

[0232] 元素分析 : Calculated C₄₈H₆₆N₁₀O₂₁S₄, C 46.22 %, H 5.33 %, N 11.23 %, S 10.28 % ; 实测 C 46.11 %, H 5.12 %, N 11.40 %, S 10.47 %。

[0233] 化学结构式如下 :

[0234]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

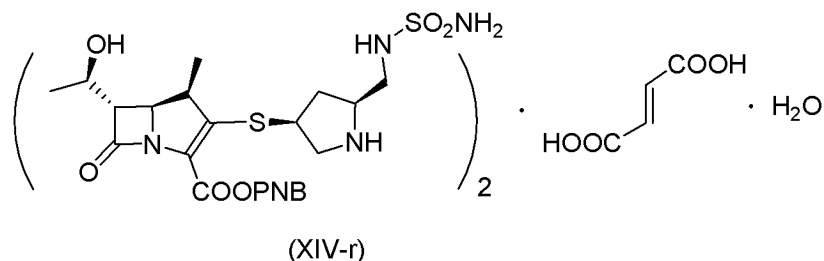
[0235] r) 化合物 (XIV-r) 当 HX = 富马酸 (C₄H₄O₄) :

[0236] m/z : 556 [(M-C₄H₄O₄) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.2 (m, 6H), 1.8 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.5 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (d, 2H) ;

[0237] 元素分析 : Calculated C₄₈H₆₄N₁₀O₂₁S₄, C 46.29 %, H 5.18 %, N 11.25 %, S 10.30 % ; 实测 C 46.01 %, H 5.11 %, N 11.50 %, S 10.48 %。

[0238] 化学结构式如下 :

[0239]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

[0240] s) 化合物 (XIV-s) 当 HX = 乳酸 (C₃H₆O₃) :

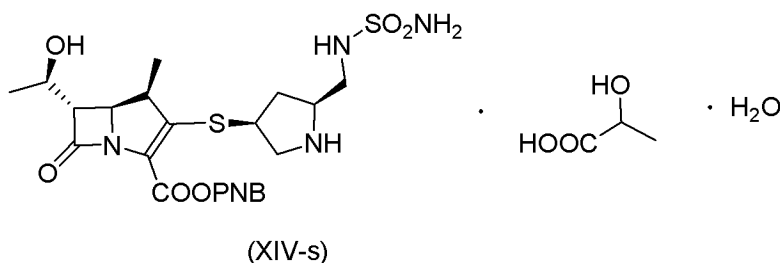
[0241] m/z : 556 [(M-C₃H₆O₃) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H),

3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 3H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.2 (d, 2H);

[0242] 元素分析: Calculated $C_{25}H_{37}N_5O_{12}S_2$, C 45.24%, H 5.62%, N 10.55%, S 9.66%; 实测 C 46.00%, H 5.84%, N 10.25%, S 9.69%。

[0243] 化学结构式如下:

[0244]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

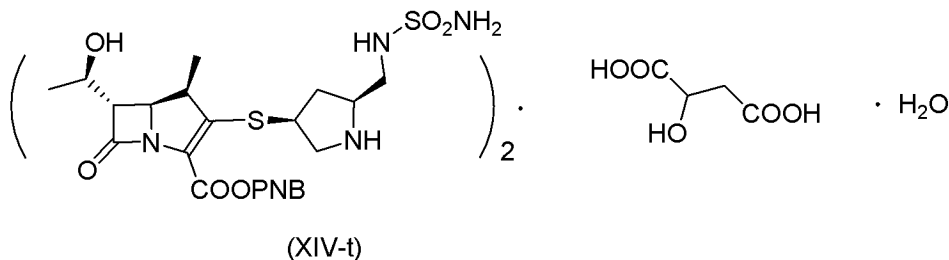
[0245] t) 化合物 (XIV-t) 当 HX = 苹果酸 (C₄H₆O₅):

[0246] m/z: 556 [(M-C₄H₆O₅) + H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.2 (m, 6H), 1.8 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 3.1 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.5 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (d, 2H);

[0247] 元素分析: Calculated $C_{48}H_{66}N_{10}O_{22}S_4$, C 45.63%, H 5.27%, N 11.09%, S 10.15%; 实测 C 46.00%, H 5.32%, N 11.20%, S 10.17%。

[0248] 化学结构式如下:

[0249]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

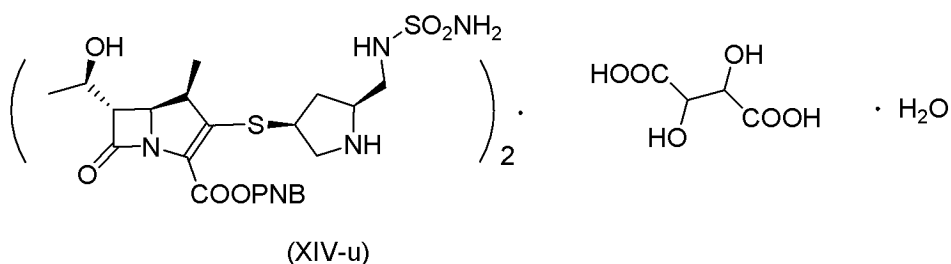
[0250] u) 化合物 (XIV-u) 当 HX = 酒石酸 (C₄H₆O₆):

[0251] m/z: 556 [(M-C₄H₆O₆) + H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.2 (m, 6H), 1.8 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.5 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (d, 2H);

[0252] 元素分析: Calculated $C_{48}H_{66}N_{10}O_{23}S_4$, C 45.06%, H 5.20%, N 10.95%, S 10.03%; 实测 C 45.00%, H 5.32%, N 11.10%, S 10.07%。

[0253] 化学结构式如下:

[0254]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

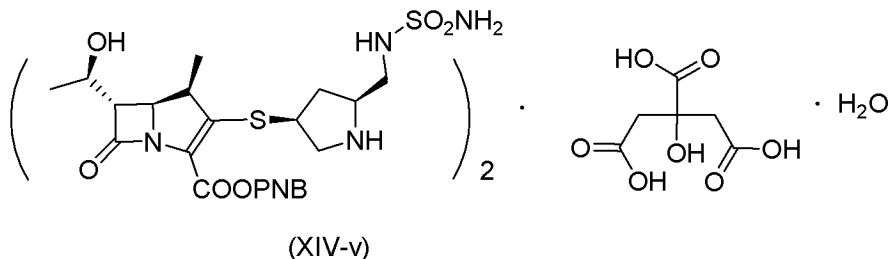
[0255] v) 化合物 (XIV-v) 当 HX = 柠檬酸 (M-C₆H₈O₇) :

[0256] m/z : 556 [(M-C₆H₈O₇) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.1 (m, 6H), 1.5 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.1 (m, 4H), 3.5 (m, 3H), 3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.5 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.3 (d, 2H) ;

[0257] 元素分析 : Calculated C₅₀H₆₈N₁₀O₂₄S₄, C 45.45%, H 5.19%, N 10.60%, S 9.71% ; 实测 C 46.00%, H 5.23%, N 10.30%, S 9.97%。

[0258] 化学结构式如下 :

[0259]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

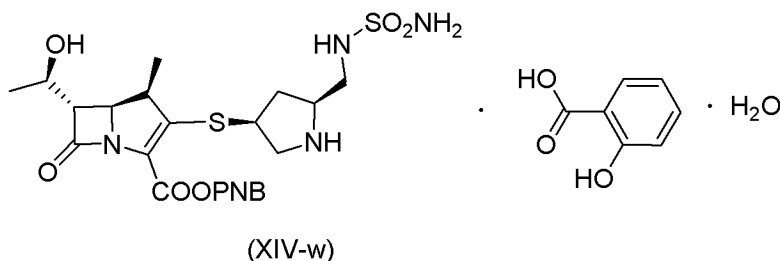
[0260] w) 化合物 (XIV-w) 当 HX = 水杨酸 (C₇H₆O₃) :

[0261] m/z : 556 [(M-C₇H₆O₃) +H]⁺, ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.7 (d, 4H), 8.2 (d, 4H) ;

[0262] 元素分析 : Calculated C₂₉H₃₇N₅O₁₂S₂, C 48.94%, H 5.24%, N 9.84%, S 9.01% ; 实测 C 48.99%, H 5.22%, N 10.01%, S 9.23%。

[0263] 化学结构式如下 :

[0264]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂)

[0265] 实施例 6 多尼培南 (I) 的合成

[0266] 6g 化合物 (XIV-a) 溶于 90ml 甲醇 / 90ml 水, 使用 6ml N- 甲基吗啉和 1.5ml 乙酸

调 pH = 6.5 ~ 7.5, 加入 1.4g Pd/C, 控制温度在 20 ~ 30℃, 在氢气压力为 20atm 下, 搅拌 1 小时, 过滤除去 Pd/C, 滤液加入 400ml 甲醇 / 1300ml 异丙醇, 控制温度 -5℃ ~ 5℃, 搅拌析晶 4 小时, 过滤, 真空干燥得多尼培南 3.87g, 收率 89%, HPLC 纯度为 97%, m/z 421 [M+H]⁺。

[0267] ¹H NMR (300MHz, D₂O-d₂) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.4 (m, 5H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (m, 2H)。

[0268] 实施例 7 多尼培南 (I) 的合成

[0269] 6g 化合物 (XIV-b) 溶于 90ml 四氢呋喃 / 90ml 水, 使用 6ml N-甲基吗啉和 1.5ml 稀盐酸调 pH = 7 ~ 8, 加入 12g Pd(OH)₂/C, 控制温度在 30 ~ 40℃, 在氢气压力为 1atm 下, 搅拌 5 小时, 过滤除去固体杂质, 滤液加入 400ml 丙酮 / 1300ml 异丙醇, 控制温度 -15℃ ~ 5℃, 搅拌析晶 4 小时, 过滤, 真空干燥得多尼培南 3.91g, 收率 90%, HPLC 纯度为 98%, m/z 421 [M+H]⁺。

[0270] ¹H NMR (300MHz, D₂O-d₂) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.4 (m, 5H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (m, 2H)。

[0271] 实施例 8 多尼培南 (I) 的合成

[0272] 6g 化合物 (XIV-c) 溶于 90ml 乙醇 / 90ml 水, 2ml 2,6-二甲基吡啶调 pH = 5 ~ 6, 加入 0.3g Pt/C, 控制温度在 20 ~ 30℃, 在氢气压力为 25atm 下, 搅拌 1 小时, 过滤除去 Pt/C, 滤液加入 1300ml 异丙醇, 控制温度 -5℃ ~ 5℃, 搅拌析晶 4 小时, 过滤, 真空干燥得多尼培南 4.08g, 收率 97%, HPLC 纯度为 96%, m/z 421 [M+H]⁺。

[0273] ¹H NMR (300MHz, D₂O-d₂) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.4 (m, 5H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (m, 2H)。

[0274] 实施例 9 多尼培南 (I) 的合成

[0275] 6g 化合物 (XIV-d) 溶于 90ml 丙酮 / 60ml 水, 6ml N-甲基吗啉和 1.3ml 甲酸调 pH = 4 ~ 5 加入 1.4g Pd/C, 控制温度在 10 ~ 20℃, 在氢气压力为 20atm 下, 搅拌 1 小时, 过滤除去 Pd/C, 滤液加入 400ml 丙酮 / 1300ml 异丙醇, 控制温度 -5℃ ~ 5℃, 搅拌析晶 3 小时, 过滤, 真空干燥得多尼培南 3.80g, 收率 88%, HPLC 纯度为 98%, m/z 421 [M+H]⁺。

[0276] ¹H NMR (300MHz, D₂O-d₂) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.4 (m, 5H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (m, 2H)。

[0277] 实施例 10 多尼培南 (I) 的合成

[0278] 6g 化合物 (XIV-e) 溶于 60ml 乙醇 / 600ml 水, 使用 3-吗啉丙磺酸和氢氧化钠水溶液调 pH = 7 ~ 9, 加入 1g Raney Ni, 控制温度在 20 ~ 30℃, 在氢气压力为 40atm 下, 搅拌 0.5 小时, 过滤除去固体杂质, 滤液加入 400ml N,N-二甲基甲酰胺 / 1300ml 异丙醇, 控制温度 -5℃ ~ 5℃, 搅拌析晶 4 小时, 过滤, 真空干燥得多尼培南 3.20g, 收率 83%, HPLC 纯度为 96%, m/z 421 [M+H]⁺。

[0279] ¹H NMR (300MHz, D₂O-d₂) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.4 (m, 5H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (m, 2H)。

[0280] 实施例 11 多尼培南 (I) 的合成

[0281] 6g 化合物 (XIV-f) 溶于 600ml N,N-二甲基甲酰胺 / 600ml 水, 使用吗啉和乙酸调 pH = 6.5 ~ 7.5, 加入 2g Pd(OH)₂/C, 控制温度在 35 ~ 45℃, 在氢气压力为 20atm 下, 搅拌 1 小时, 过滤除去固体杂质, 滤液加入 400ml 四氢呋喃 / 1300ml 异丙醇, 控制温度 -5℃ ~

5℃, 搅拌析晶 5 小时, 过滤, 真空干燥得多尼培南 4.28g, 收率 84%, HPLC 纯度为 96%, m/z 421 $[M+H]^+$ 。

[0282] 1H NMR (300MHz, D_2O-d_2) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.4 (m, 5H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (m, 2H)。

[0283] 实施例 12 多尼培南 (I) 的合成

[0284] 6g 化合物 (XIV-g) 溶于 150ml 异丙醇 / 150ml 水, 使用吗啉和甲酸调 $pH = 6.5 \sim 7.5$, 加入 6g Pd/C, 控制温度在 $30 \sim 40^\circ C$, 在氢气压力为 20atm 下, 搅拌 1 小时, 过滤除去 Pd/C, 滤液加入 400ml 四氢呋喃 / 1150ml 异丙醇, 控制温度 $-5^\circ C \sim 5^\circ C$, 搅拌析晶 3 小时, 过滤, 真空干燥得多尼培南 2.82g, 收率 83%, HPLC 纯度为 97%, m/z 421 $[M+H]^+$ 。

[0285] 1H NMR (300MHz, D_2O-d_2) : δ 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.4 (m, 5H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (m, 2H)。

[0286] 按实施例 6-12 的方法, 选择其它多尼培南中间体 (XIV-h ~ w) 作为反应物时, 所得结果如下:

[0287] 表 5

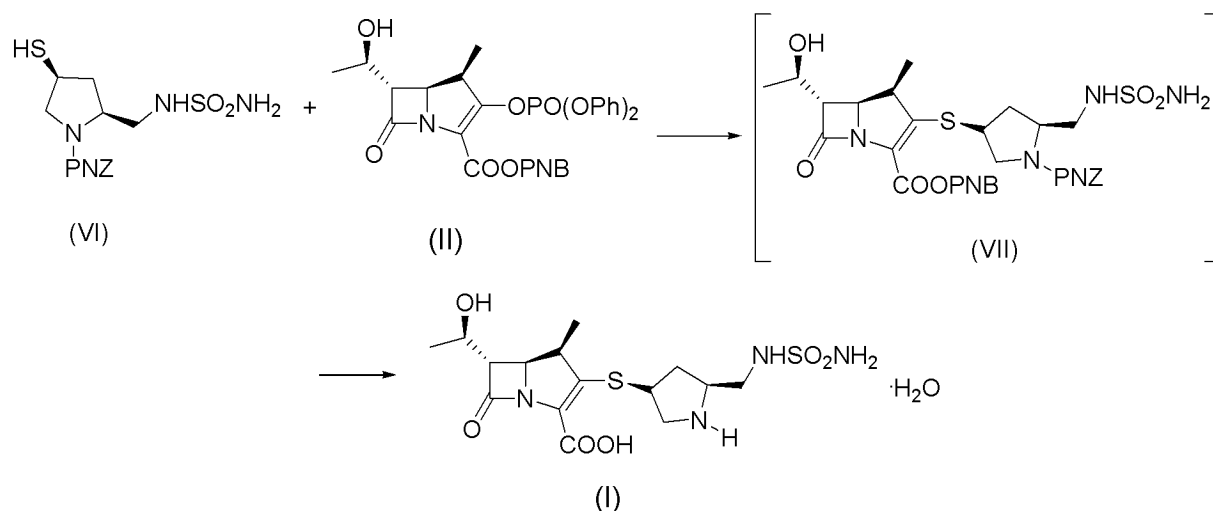
[0288]

多尼培南中间体	多尼培南 (I) (g)	收率 (%)
XIV-h	3.24	86
XIV-i	2.86	83
XIV-j	3.32	87
XIV-k	3.58	88
XIV-l	3.32	85
XIV-m	3.44	90
XIV-n	3.36	88
XIV-o	3.03	84
XIV-p	3.55	88
XIV-q	3.50	85
XIV-r	3.02	87
XIV-w	3.25	86
XIV-t	3.07	84
XIV-u	3.10	85
XIV-v	3.20	83
XIV-w	2.21	85

[0289] 对比实施例 1: 多尼培南 (I) 的合成

[0290] 参考文献 Organic Process Research&Development, 2003 年, 7 卷, 846-850 页:

[0291]



(PNB = $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, PNZ = $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COO}$)

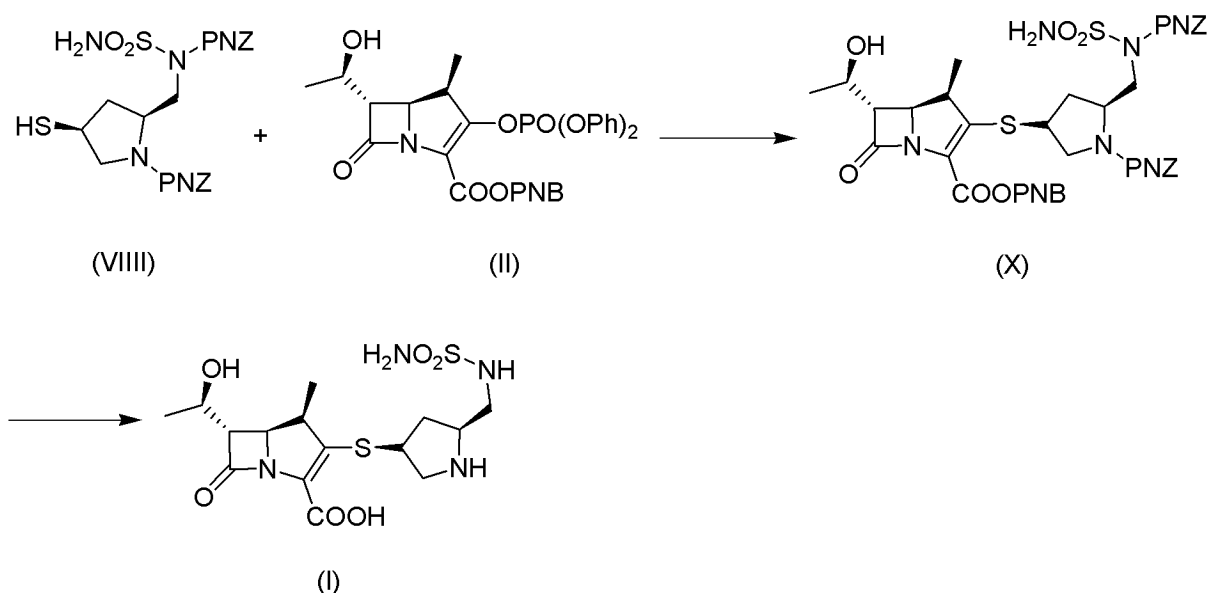
[0292] 氮气保护下, 将 5.94g (10mmol) 化合物 (II) 加入 50ml 毫升干燥 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 搅拌降温至 -30°C , 加入 11mmol 侧链化合物 (VI), 搅拌 10 分钟, 滴加 1.80g (14.2mmol) N, N-二异丙基乙胺, 滴加完毕, 继续搅拌 20 小时, 反应完全, 将反应液倒入 200ml 冰水和 200ml 乙酸乙酯的混合液中, 搅拌 30 分钟, 分出乙酸乙酯层, 水层加入乙酸乙酯萃取两次, 每次 200ml, 合并有机层, 分别用 200ml 稀盐酸 (0.7%)、200ml 碳酸氢钠溶液 (5%) 和 200ml 饱和盐水洗一次, 合并所有水层用 200ml 乙酸乙酯反洗一次, 合并有机层, 加入无水硫酸钠干燥 2 小时后减压回收乙酸乙酯, 所得产物 (VII) 不经进一步纯化直接投入下一步反应。

[0293] 在 1L 的氢化釜中加入以上产物 (VII)、45ml 四氢呋喃、30ml 水、1.02g 氯化镁和 3.8g 钯 / 碳。将混合物在 0.5MPa 的氢气压力, 室温下剧烈搅拌 2 小时, 过滤除去钯 / 碳, 以 15ml/8ml 四氢呋喃 / 水洗涤钯 / 碳。向所得滤液中加入 0.5g 氯化镁和 220ml 四氢呋喃, 分出水层。重复以上操作两次, 合并水层, 将所得水层冷至 $0 \sim 5^\circ\text{C}$, 在搅拌下向滤液中滴加 150ml 甲醇, 然后在 -10°C 下搅拌 1 小时, 过滤, 以 100ml 甲醇洗涤所得固体后真空干燥, 得到 2.76g 浅黄色结晶性多尼培南 (I) 粉末, 收率 63% (以化合物 (II) 计)。

[0294] 对比实施例 2: 多尼培南 (I) 的合成

[0295] 参考专利 W02007009354:

[0296]



(PNB=p-O₂NC₆H₄CH₂, PNZ=p-O₂NC₆H₄CH₂COO)

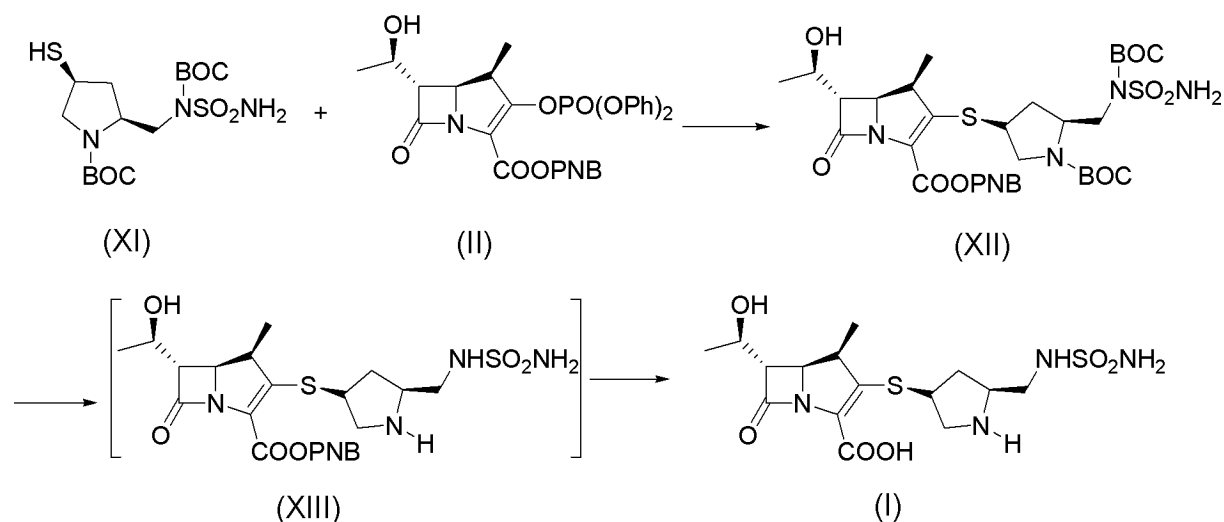
[0297] 氮气保护下,将 11.88g(20mmol) 化合物 (II) 和 14.67g(26mmol) 化合物 (VIII) 加入 170ml N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 中,搅拌降温至 0℃,加入 3.57g(28mmol)N, N- 二异丙基乙胺,滴加完毕,继续搅拌 2 小时,反应完全,加入 170ml 乙酸乙酯,加入 170ml 1N 的盐酸,搅拌 5 分钟,分出有机层,有机层依次使用 170ml 8% 碳酸氢钠水溶液和 170ml 饱和盐水洗涤一次,加入无水硫酸钠干燥 2 小时后减压浓缩回收乙酸乙酯,所得浓缩物加入 100ml 甲苯,搅拌 2 小时,过滤,干燥得到 19.7g 浅黄色无定型化合物 (X) 固体,所得产物不经进一步处理直接投入下一步反应。

[0298] 在 1L 的氢化釜中加入上述产物 (X) 19.7g、350ml 四氢呋喃、230ml 水和 19g 钯/碳。将混合物在 0.5MPa 的氢气压力,室温下搅拌 4 小时,过滤除去钯/碳,以 35ml/23ml 四氢呋喃/水洗涤钯/碳。向所得滤液中加入 2.7g 氯化镁和 420ml 四氢呋喃,分出水层。水相冷至 0~5℃,在搅拌下向水相加入 750ml 异丙醇,然后在 -10℃ 下搅拌 2 小时,过滤,以 150ml 丙酮洗涤所得固体后真空干燥,得到 4.35g 浅黄色结晶性多尼培南 (I) 粉末,收率 51.8% (以化合物 (II) 计)。

[0299] 对比实施例 3:多尼培南 (I) 的合成

[0300] 参考文献中国医药工业杂志,2006 年,37 卷,6 期,361-363 页

[0301]



(PNB = $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, BOC = $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$)

[0302] 氮气保护下,将 5.94g(10mmol) 化合物 (II) 加入 100ml 毫升干燥乙腈中,搅拌降温至 -30°C ,加入 4.70g(11.4mmol) 侧链化合物 (XI),搅拌 10 分钟,滴加 1.58g(12.4mmol) N,N-二异丙基乙胺,滴加完毕,继续保温搅拌 20 小时,反应完全,将反应液倒入 200ml 冰水和 200ml 乙酸乙酯的混合液中,搅拌 30 分钟,分出乙酸乙酯层,水层加入乙酸乙酯萃取两次,每次 200ml,合并有机层,分别用 200ml 稀盐酸 (0.7%)、200ml 碳酸氢钠溶液 (5%) 和 200ml 饱和盐水洗一次,合并所有水层再用 200ml 乙酸乙酯反洗一次,合并有机层,加入无水硫酸钠干燥 2 小时后减压回收乙酸乙酯,所得产物 (XII) 不经进一步纯化直接投入下一步反应。

[0303] 将上步所得化合物 (XII) 溶于 100ml 二氯甲烷,向其中加入 7.6ml 苯甲醚和 15.5ml 硝基甲烷,将反应液冷至 -60°C ,滴加 1mol/L 三氯化铝的硝基甲烷 65ml,将反应液升温至 -40°C 继续搅拌 2 小时后,向反应液中加入 300ml 冰水,于搅拌 0°C 搅拌 30 分钟后过滤,所得滤饼即为化合物 (XIII),直接投入下步反应。

[0304] 在 1L 的氢化釜中加入以上产物 (XIII)、四氢呋喃 30ml、水 20ml、氯化镁 1.02g 和 4g 钯 / 碳。将混合物在 0.5MPa 的氢气压力,室温下剧烈搅拌 2 小时,过滤除去钯 / 碳。以 15ml/8ml 四氢呋喃 / 水洗涤钯 / 碳,向滤液中加入 150ml 四氢呋喃,分出水层。重复以上操作一次,合并水层,将所得水层冷至 $0 \sim 5^\circ\text{C}$,在搅拌下向滤液中滴加 150ml 甲醇,然后在 -10°C 下搅拌 1 小时,过滤,以 100ml 甲醇洗涤所得固体后真空干燥,得到 2.63g 黄色结晶性多尼培南 (I) 粉末,收率 60% (以化合物 (II) 计)。

[0305] 将本发明实施例 1-5、实施例 6-12 与对比实施例 1、对比实施例 2 和对比实施例 3 进行比较,可以看出,本发明所制备的单保护的多尼培南侧链化合物 (XIV) 具有更好的反应效率,氢化的收率更高。

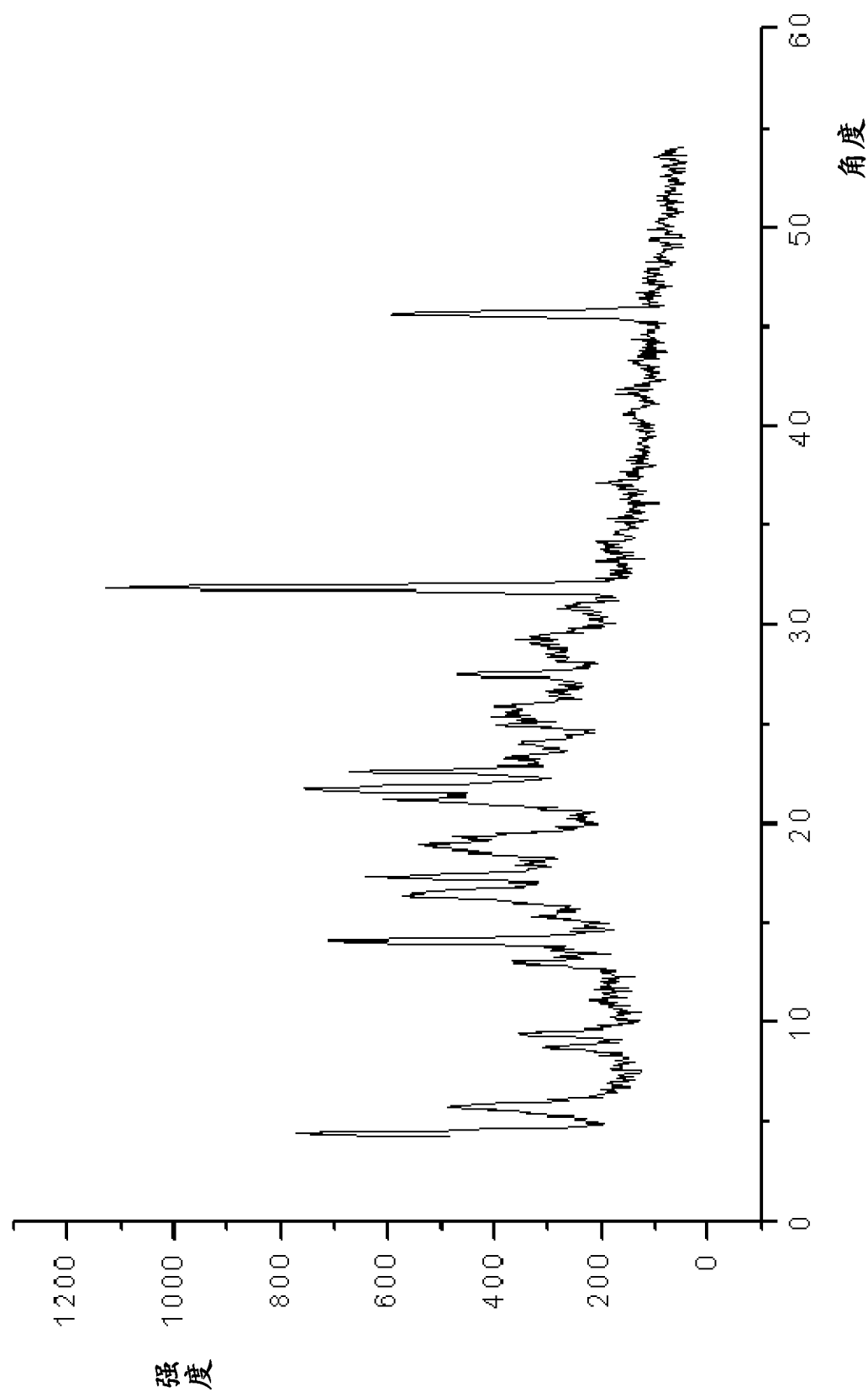


图 1

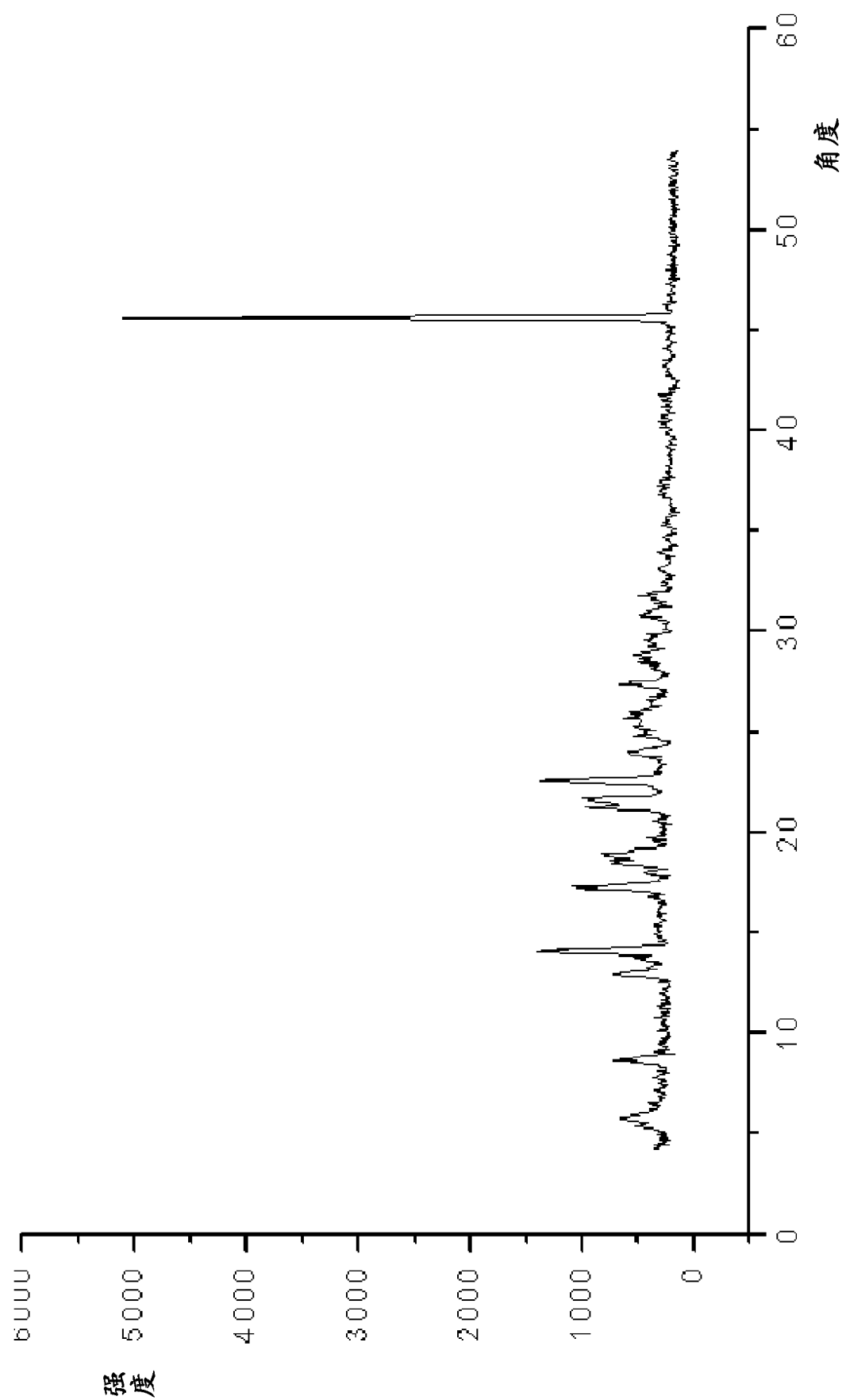


图 2

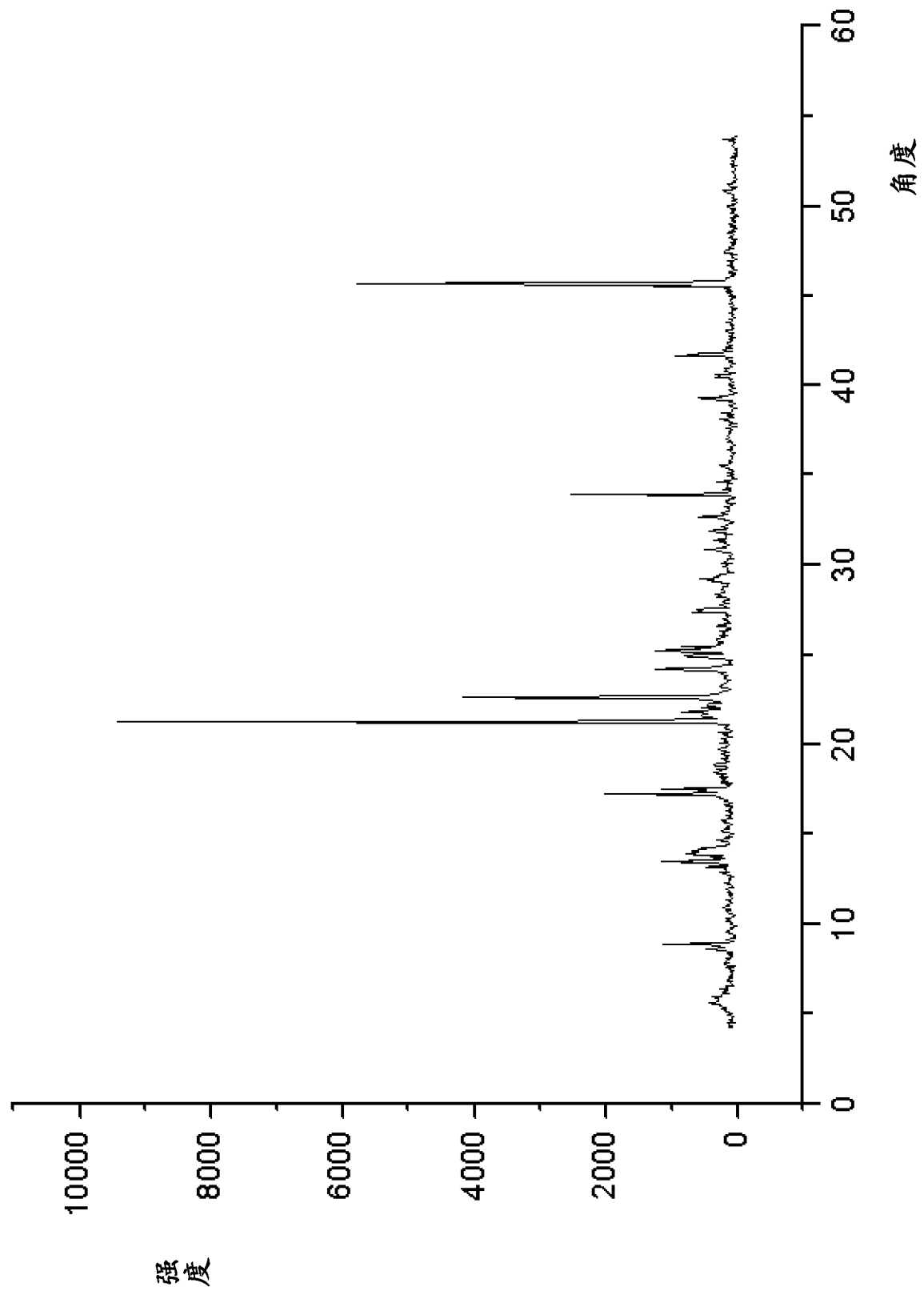


图 3

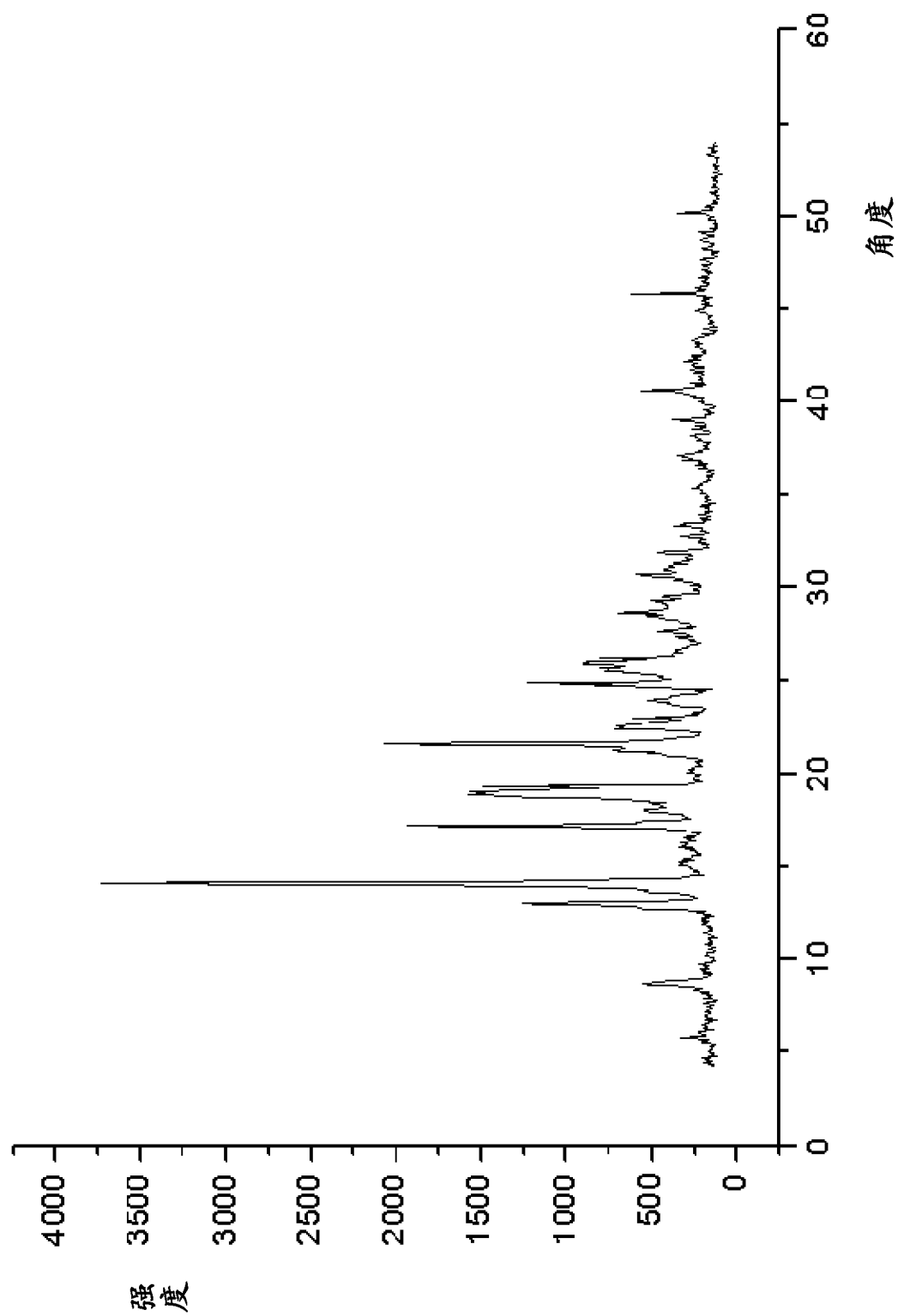


图 4