

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07H 19/067 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480017153.1

[43] 公开日 2006 年 7 月 26 日

[11] 公开号 CN 1809582A

[22] 申请日 2004.6.11

[21] 申请号 200480017153.1

[30] 优先权

[32] 2003.6.19 [33] US [31] 60/479,796

[86] 国际申请 PCT/EP2004/006357 2004.6.11

[87] 国际公布 WO2005/000864 英 2005.1.6

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.19

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 T·J·康诺利 K·德金

K·萨尔马 J·朱

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

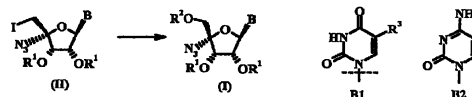
权利要求书 10 页 说明书 28 页

[54] 发明名称

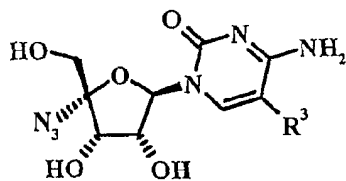
制备 4'-叠氮基核苷衍生物的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物(I; B = B1; R¹为 R^{1a}CO-且 R²为 R^{2a}CO-)或 4'-叠氮基核苷化合物(I; B 为 B1 或 B2 且 R¹和 R²为氢)及它们的酸加成盐的方法,其中 R^{1a}和 R^{2a}独立地为 C₁₋₁₀烷基或苯基,其任选地被选自烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基的 1-3 个取代基取代, R³选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₃卤代烷基和卤素,该方法包括使 5'-碘代化合物 II 与过酸 R^{2a}C(O)OOH、酸 R^{2a}C(O)OH 和相转移催化剂接触以及将尿苷 B1 与胞嘧啶 B2 相互转变。本发明的方法可以以增高的效率安全地和选择性地提供高纯度的 4'-叠氮基核苷。



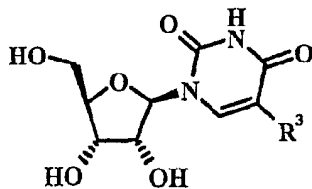
1. 制备式 VIII 的 4'-叠氮基-胞苷化合物和其可药用的加成盐的方法:



VIII

5 其中:

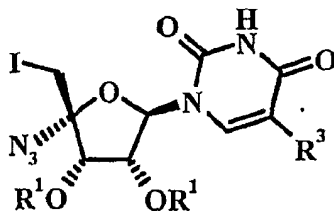
R^3 为 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-3} -卤代烷基或卤素，
其特征在于
在步骤 a) 中
将式 VIa 的核苷化合物



VIa

10

转化为式 II 化合物:



II

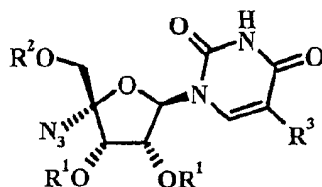
其中:

R^1 为 $R^{1a}CO-$;

15 R^{1a} 为 C_{1-10} -烷基或苯基，其任选地被 1-3 个选自烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基的取代基取代;
 R^3 如上文所定义，

在步骤 b)中

使式 II 的 5'-碘代化合物在适宜溶剂中的溶液与过酸 $R^{2a}C(O)OOH$ 、酸 $R^{2a}C(O)OH$ 以及任选地相转移催化剂接触,生成式 I 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物:



I

其中:

R^1 为 $R^{1a}CO-$;

R^2 为 $R^{2a}CO-$;

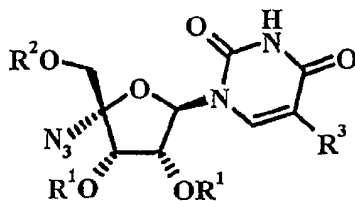
R^{1a} 和 R^{2a} 独立地为 C_{1-10} -烷基或苯基,其任选地被 1-3 个选自烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基的取代基取代;

R^3 如上文所定义,

在步骤 c)中

将式 I 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物转化为式 VIII 的 4'-叠氮基-胞苷化合物,并且如果必要,转化为可药用的加成盐。

2. 制备式 I 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷的方法,其包括使式 II 的 5'-碘代化合物在适宜溶剂中的溶液与过酸 $R^{2a}C(O)OOH$ 、酸 $R^{2a}C(O)OH$ 以及任选地相转移催化剂接触,生成式 I 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物:



I

其中:

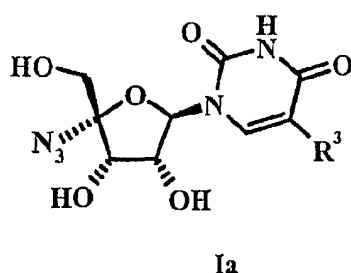
R^1 为 $R^{1a}CO-$;

R^2 为 $R^{2a}CO-$;

R^{1a} 和 R^{2a} 独立地为 C_{1-10} -烷基或苯基, 其任选地被 1-3 个选自烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基的取代基取代;

R^3 为 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-3} -卤代烷基或卤素。

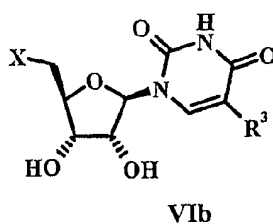
- 5 3. 权利要求 1 的方法, 其是用于制备式 Ia 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物的方法, 其特征在于所述方法还包括使所述的式 IV 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物与第一碱接触, 得到式 Ia 的 4'-叠氮基-核苷化合物:



- 10 其中 R^3 如上文所定义。

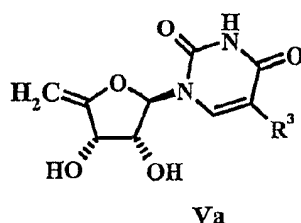
4. 权利要求 1 的方法, 其是用于制备式 II 的 5'-碘代化合物的方法, 其特征在于所述方法包括以下步骤:

- a) 使核苷 IVa 与卤化试剂接触, 生成式 IVb 的 5'-卤代核苷化合物:



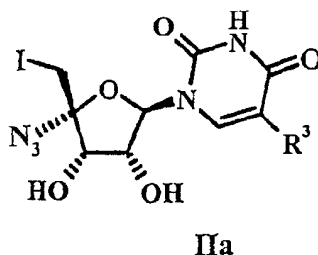
- 15 其中 X 为卤素, R^3 如权利要求 1 中所定义;

b) 使式 IVb 化合物与脱卤化氢试剂接触, 生成 5-亚甲基核苷化合物 Va:



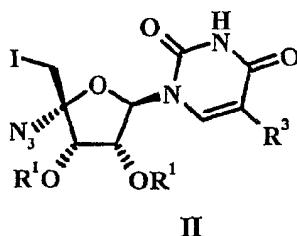
其中 R^3 如上文所定义;

c) 使式 Va 化合物与溶解在四氢呋喃(THF)和乙腈(MeCN)中的叠氮化季铵和碘接触, 生成式 IIa 的碘代叠氮化物:



其中 R^3 如上文所定义;

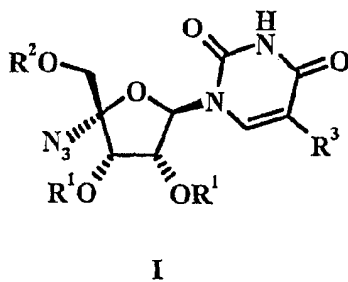
5 d) 使式 IIa 化合物与至少一种第二碱和第一酰化剂接触, 得到式 II 的二酯化合物:



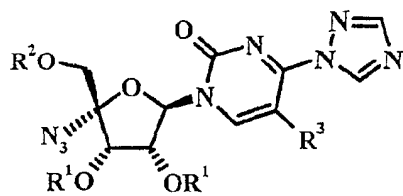
其中 R^1 和 R^3 如权利要求 1 中所定义。

5. 权利要求 1 的制备式 VIII 的 4'-叠氮基胞苷化合物的方法, 其特征
10 在于所述方法包括以下步骤:

a) 使其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 中所定义、 R^3 为氢的式 I 化合物



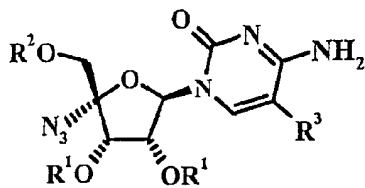
与在 CH_2Cl_2 中的 1,2,4-三唑、三氯氧化磷、三乙胺(TEA)接触, 得到式 VI 的三唑化合物:



VI

其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所定义;

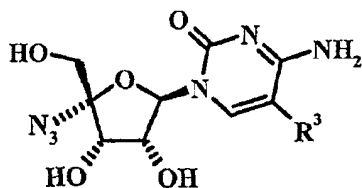
b) 使式 VI 化合物与氢氧化铵和四氢呋喃(THF)的溶液接触以置换三唑, 得到式 VII 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基胞苷化合物:



VII

其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所定义;

c) 使式 VII 化合物与氨和醇的溶液接触以裂解酯, 得到式 VIII 化合物:

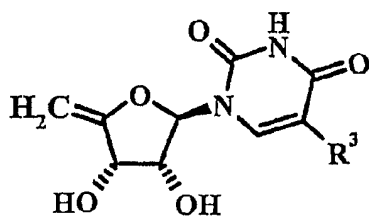


VIII

其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所定义。

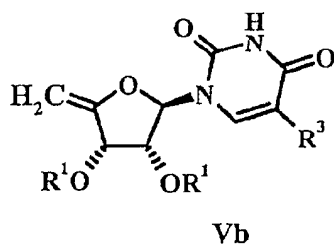
6. 权利要求 4 的方法, 其特征在于所述方法包括以下步骤:

a) 使式 Va 化合物



Va

与第二酰化剂接触并任选地与三烷基胺碱接触, 得到二酰基化合物 Vb:

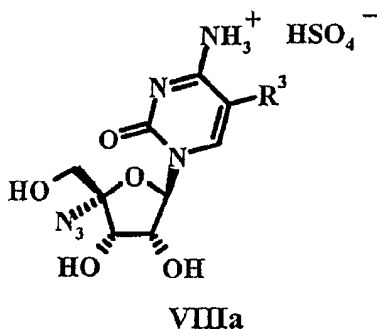


其中 R^1 和 R^3 如权利要求 4 中所定义,

并且用 pH 被维持在约 7.5 的 NaHCO_3 水溶液洗涤 Vb 的有机溶液; 和

b) 使所述式 Vb 的二酰基化合物与氨和甲醇的溶液接触, 重新生成 Va。

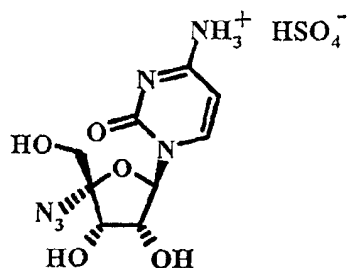
- 5 7. 权利要求 1 的方法, 其是用于制备式 VIIIa 的 4'-叠氮基胞苷的半硫酸加成盐的方法:



其特征在于所述方法还包括使式 VIII 化合物从异丙醇、水和硫酸中结晶。

8. 权利要求 7 的制备式 VIIIa 的 4'-叠氮基-胞苷的半硫酸加成盐的方法, 其中 R^3 为氢; R^1 为 PhCO ; R^2 为 $R^{2a}\text{CO}$, 其中 R^{2a} 为任选地被取代的苯基; 所述的相转移催化剂为四烷基硫酸氢铵, 所述的溶剂为水性缓冲液和非极性有机溶剂的混合物, 所述的碘化剂为三苯膦(TPP)、碘和咪唑; 所述的脱卤化氢试剂为甲醇钠或 1,8-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN); 所述的叠氮化季铵为苄基三乙基叠氮化铵且所述的酰化剂为苯甲酰氯, 所述的
- 10 第一碱为氨, 所述的第二碱为 N-甲基吗啉(NMM)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 所述的醇为甲醇。

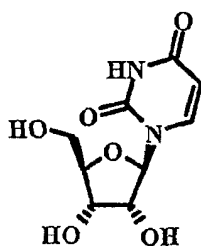
9. 制备式 VIIIc 的 4'-叠氮基胞苷半硫酸盐的方法:



VIIIc

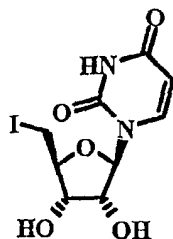
其特征在于所述方法包括以下步骤:

a) 使式 IVg 的尿苷化合物的四氢呋喃(THF)溶液



IVg

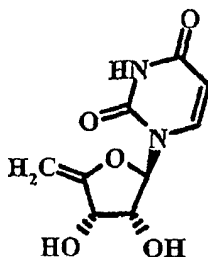
5 与三苯膦(TPP)、碘和咪唑接触,生成式 IVh 的 1-(3,4-二羟基-5-卤代甲基-四氢-呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2,4-二酮:



IVh

;

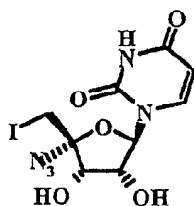
b) 使式 IVh 化合物与甲醇钠试剂的甲醇溶液接触,生成式 Vc 的 1-(3,4-二羟基-5-亚甲基-四氢-呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2,4-二酮:



Vc

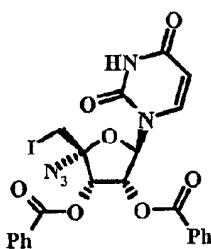
;

c)使式 Vc 化合物与苄基三乙基叠氮化铵和碘在四氢呋喃(THF)和乙腈(MeCN)中的溶液接触,得到式 IIe 的碘代叠氮化物:



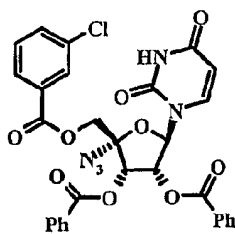
IIe ;

d)使式 IIe 化合物与苯甲酰氯、N-甲基吗啉(NMM)和乙腈(MeCN)的溶液接
5 触,得到式 IIg 的二苯甲酸酯化合物:



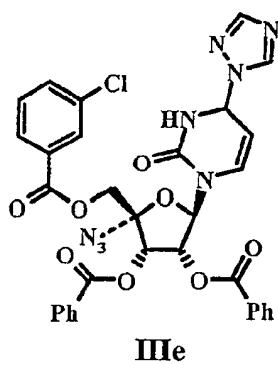
IIg ;

e)使式 IIg 化合物与在二氯甲烷(DCM)和磷酸氢钾水溶液的两相溶液中的
间氯过苯甲酸、间氯苯甲酸和四丁基硫酸氢铵接触,得到式 IIId 化合物:

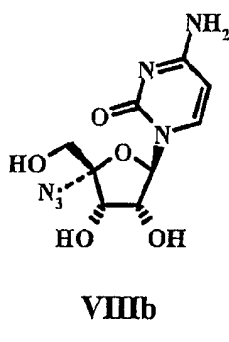


III d ;

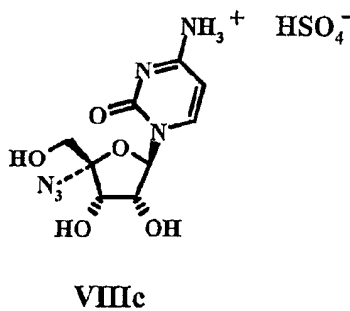
10 f)使式 III d 化合物与 1,2,4-三唑、三氯氧化磷、三乙胺(TEA)在二氯甲烷(DCM)中的溶液接触,得到式 IIIe 化合物:



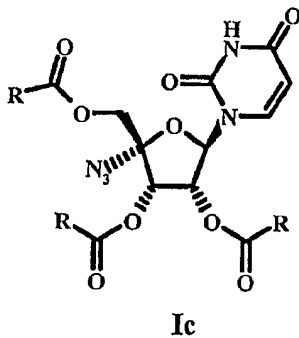
g)使式 IIIe 化合物与氨的甲醇溶液接触以裂解酯，得到式 VIIIb 的游离碱化合物：



5 h)使式 VIIIb 化合物从含 H_2SO_4 的异丙醇和水中结晶，得到式 VIIIc 的半硫酸盐：



10. 式 Ic 化合物：



其中 R 为苯基，其任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₁₀-烷基、C₁₋₁₀-烷氧基、硝基、氰基的取代基取代。

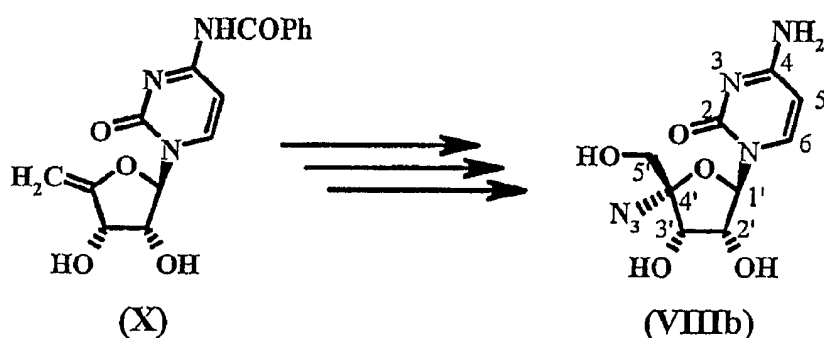
制备 4'-叠氮基核苷衍生物的方法

5 本发明涉及制备可用于治疗病毒介导的疾病的 4'-叠氮基核苷衍生物的新方法。更具体而言，本发明涉及制备 4-氨基-1-((2R,3R,4S,5R)-5-叠氮基-3,4-二羟基-5-羟甲基-四氢-呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2-酮及其可药用的酸加成盐且更特别是半硫酸盐的方法。

10 本发明涉及制备可用于治疗病毒介导的疾病的叠氮基取代的核苷衍生物的方法。特别地，本发明涉及制备 4-叠氮基嘧啶核苷衍生物的方法，所述衍生物是有效的丙型肝炎病毒(HCV) RNA 复制的抑制剂。

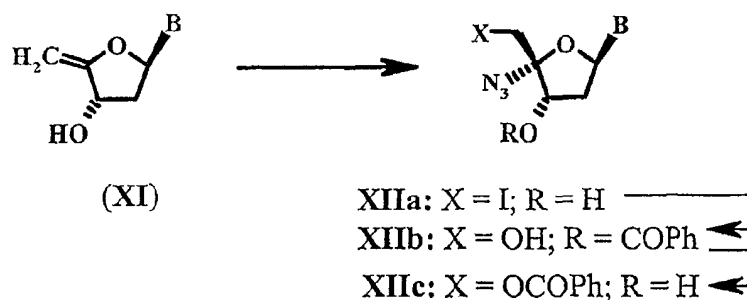
丙型肝炎病毒(HCV)是造成全世界很大比例的慢性肝病的原因，在工业化国家占慢性肝炎病例的 70%。据估计，丙型肝炎的总比例为平均 3% (0.1%至 5.0%)，在全世界有约一亿七千万慢性携带者。对有效的抗 HCV 15 治疗剂和制备这类物质的方法一直存在需求。

J. G. Moffatt (核苷中糖部分的化学转化, *Nucleoside Analogues*, R. T. Walker, E. De Clercq 和 F. Eckstein 编辑, Plenum Publishing Corp., 纽约, 1979, 第 144 页)描述了通过将叠氮碘亲电加成至 N-[1-((2R,3R,4S)-3,4-二羟基-5-亚甲基-四氢-呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢-嘧啶-4-基]-苯甲酰胺(X)上来 20 制备 4'-叠氮基胞苷(VIIIb)的方法。



Maag 等(*J. Med. Chem.* 1992 35 : 1440-1451)公开了通过将叠氮碘加成

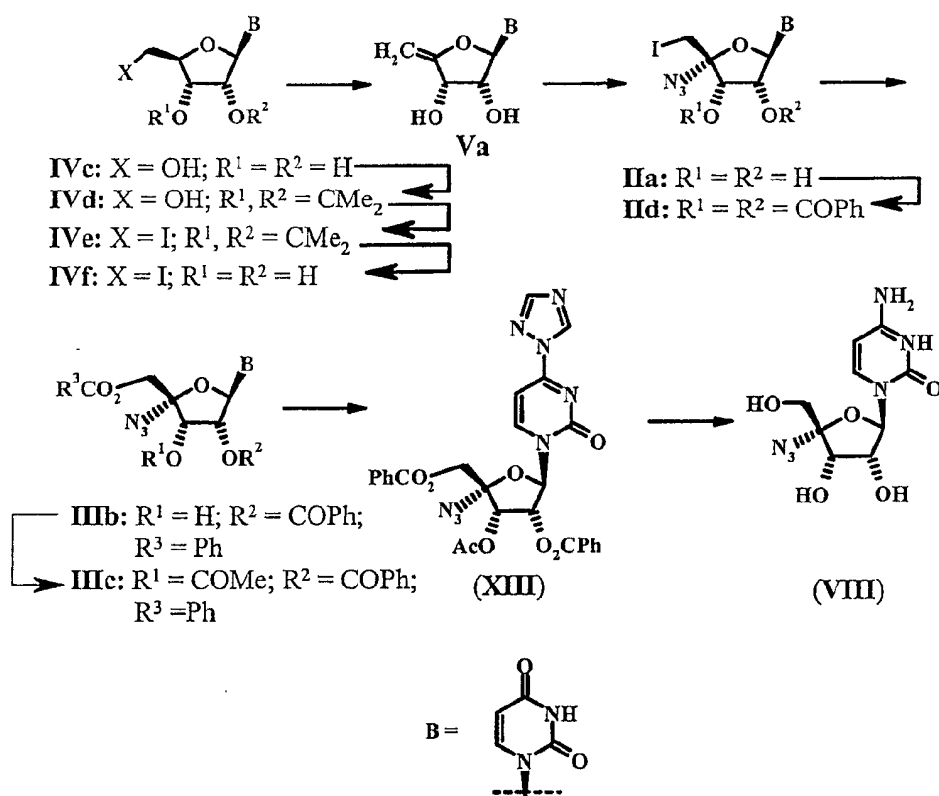
至 5-亚甲基-四氢-呋喃-2-基核苷 XI 上来制备 4'-叠氮基核苷的方法，



其中 B 为胸腺嘧啶、尿嘧啶、腺嘌呤或鸟苷。Maag 等(上文)还公开称尽管 5'-碘代的置换受 4'-位置的吸电子基团阻碍，但使(XIIa)与过苯甲酸衍生物
 5 接触可将碘氧化至高价态，然后其被置换，得到包含 XIIb 和 XIIc 的产物混合物。认为该反应经 3'-5'-环状苯并氧鎓(benzoxonium)离子进行。邻近的 3'-酰氧基部分的关键性是显而易见的，因为 3'-脱氧-核苷或 3'-位置未酯化的核苷不能发生该反应。

WO 02/100415 (R. Devos 等)公开了抑制病毒 DNA 聚合酶的 4'-取代的
 10 核苷衍生物。4'-叠氮基核苷是通过 Maag 等(上文)所述的方法制备的。用 TPP、碘和吡啶的混合物将尿苷的丙酮化合物(acetonide) IVd 碘化，得到相应的 5'-碘代衍生物 IVe。通过用酸例如乙酸处理除去丙酮化合物保护基，如 J. P. Verheyden 等(*J. Org. Chem.*, 1970, 35 (7): 2319)中所述，得到式 IVf 的核苷，将其用甲醇钠脱碘化氢，得到 Va。用氯化碘和叠氮化钠在 DMF
 15 中的混合物处理 Va，得到式 IIa 的碘代叠氮化物核苷。通过用在吡啶中的苯甲酰氯处理将 IIa 的羟基进行保护得到式 IIb 的二酰基核苷后，通过用在二氯甲烷中的 MCPBA 处理将该二酯转化为式 IIIb 的 5'-苯甲酰基核苷。通过用 Ac₂O 和吡啶保护 3'-羟基和应用 A. D. Borthwick 等(*J. Med. Chem.* 1990, 33 (1): 179; 也参见 K. J. Divakar 和 C. B. Reese *J. Chem Soc., Perkin Trans. I* 1982 1171-1176)所述的方法将尿苷 IIIb 转化为胞苷。因此，用二
 20 氯磷酸 4-氯苯基酯和 1,2,4-三唑处理 IIIc，得到式 XIII 的 4-三唑基核苷，将其用氨水置换，得到式 VIII 的 4'-取代的胞苷。

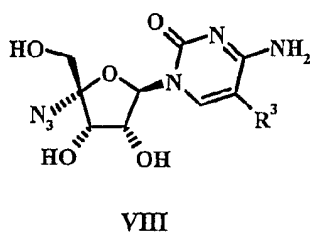
流程图 1



本发明还涉及制备 4'-叠氮基-尿苷衍生物(I)或 4'-叠氮基-胞苷(VIII)或它们的酸加成盐的方法。

5 现已发现 4'-叠氮基胞苷具有极好的抗 HCV 聚合酶活性。需要新的高效的制备 VIII 及其酸加成盐的方法,所述方法将使方法步骤减到最少并减少对低效保护策略的依赖性。此外,方法步骤必须适合于不耐热的叠氮基部分。本发明涉及制备 4'-叠氮基核苷化合物和 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基核苷化合物的新方法。

10 本发明的目的之一是(i)制备式 VIII 的 4'-叠氮基-胞苷化合物和其可药用的加成盐的方法,



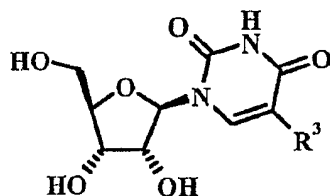
其中:

R^3 为 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-3} -卤代烷基或卤素，

其特征在于

在步骤 a) 中

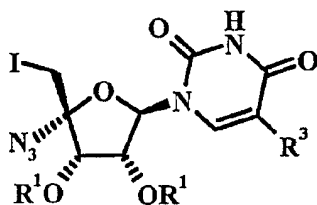
将式 VIa 的核苷化合物



VIa

5

转化为式 II 化合物



II

其中：

R^1 为 $R^{1a}CO-$ ；

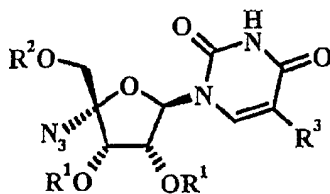
10 R^{1a} 为 C_{1-10} -烷基或苯基，其任选地被 1-3 个选自烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基的取代基取代；

R^3 如上文所定义，

在步骤 b) 中

使式 II 的 5'-碘代化合物在适宜溶剂中的溶液与过酸 $R^{2a}C(O)OOH$ 、酸

15 $R^{2a}C(O)OH$ 以及任选地相转移催化剂接触，生成式 I 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物：



I

其中:

R^1 为 $R^{1a}CO-$;

R^2 为 $R^{2a}CO-$;

R^{1a} 和 R^{2a} 独立地为 C_{1-10} -烷基或苯基, 其任选地被 1-3 个选自烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基的取代基取代;

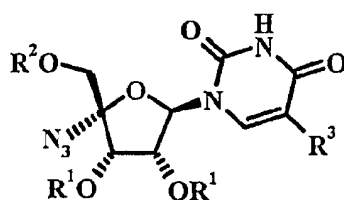
R^3 如上文所定义,

在步骤 c) 中

将式 I 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物转化为式 VIII 的 4'-叠氮基-胞苷化合物, 并且如果必要, 转化为可药用的加成盐。

此外, 本发明的目的还有:

(ii) 制备式 I 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷的方法, 其包括使式 II 的 5'-碘代化合物在适宜溶剂中的溶液与过酸 $R^{2a}C(O)OOH$ 、酸 $R^{2a}C(O)OH$ 以及任选地相转移催化剂接触, 生成式 I 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物:



I

其中:

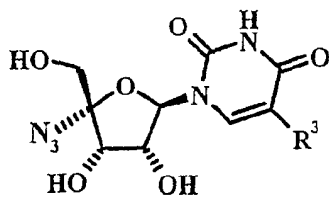
R^1 为 $R^{1a}CO-$;

R^2 为 $R^{2a}CO-$;

R^{1a} 和 R^{2a} 独立地为 C_{1-10} -烷基或苯基, 其任选地被 1-3 个选自烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基的取代基取代;

R^3 为 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-3} -卤代烷基或卤素。

(iii) 根据(i)所述的制备式 Ia 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物的方法, 其特征在于所述方法还包括使所述的式 IV 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物与第一碱接触, 得到式 Ia 的 4'-叠氮基-核苷化合物:

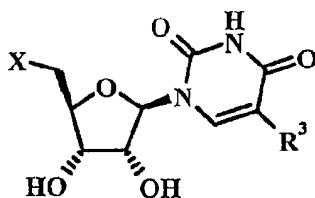


Ia

其中 R^3 如(i)中所定义。

(iv) 根据(i)所述的制备式 II 的 5'-碘代化合物的方法, 其特征在于所述方法包括以下步骤:

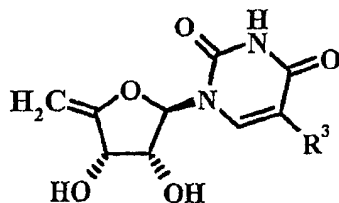
- 5 a) 使核苷 IVa 与卤化试剂接触, 生成式 IVb 的 5'-卤代核苷化合物:



IVb

其中 X 为卤素, R^3 如(i)中所定义;

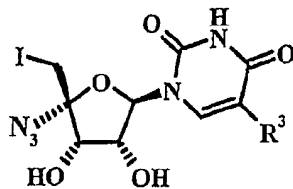
- b) 使式 IVb 化合物与脱卤化氢试剂接触, 生成 5-亚甲基核苷化合物 Va:



Va

- 10 其中 R^3 如上文所定义;

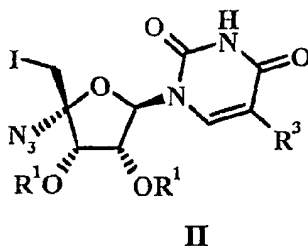
c) 使式 Va 化合物与溶解在四氢呋喃(THF)和乙腈(MeCN)中的叠氮化季铵和碘接触, 生成式 IIa 的碘代叠氮化物:



IIa

其中 R^3 如上文所定义;

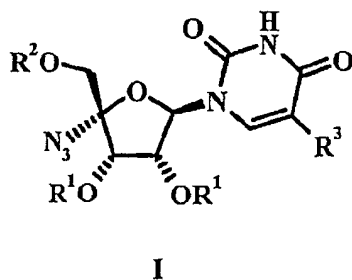
d) 使式 IIa 化合物与至少一种第二碱和第一酰化剂接触, 得到式 II 的二酯化合物:



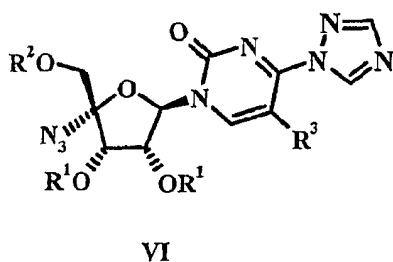
其中 R^1 和 R^3 如上文所定义。

5 (v) 根据(i)所述的制备式 VIII 的 4'-叠氮基胞苷化合物的方法, 其特征在于所述方法包括以下步骤:

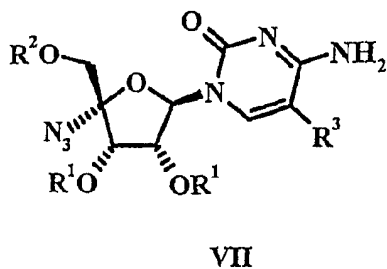
a) 使其中 R^1 和 R^2 如(i)中所定义、 R^3 为氢的式 I 化合物



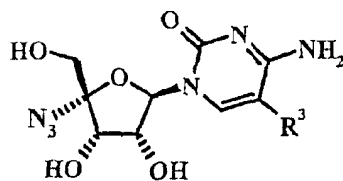
10 与在 CH_2Cl_2 中的 1,2,4-三唑、三氯氧化磷、三乙胺(TEA)接触, 得到式 VI 的三唑化合物:



b) 使式 VI 化合物与氢氧化铵和四氢呋喃(THF)的溶液接触以置换三唑, 得到式 VII 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基胞苷化合物:



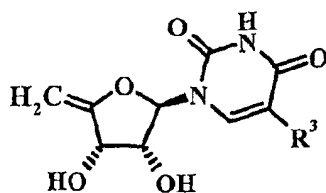
c) 使式 VII 化合物与氨和醇的溶液接触以裂解酯，得到式 VIII 化合物：



VIII

(vi) 根据(iv)所述的方法，其特征在于所述方法包括以下步骤：

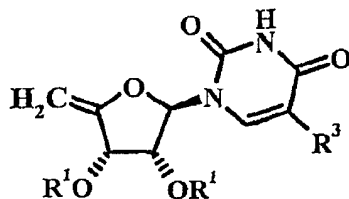
a) 使式 Va 化合物



Va

5

与第二酰化剂接触并且任选地与三烷基胺碱接触，得到二酰基化合物 Vb：



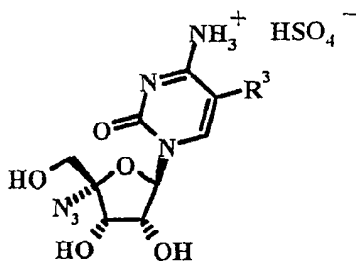
Vb

其中 R^1 和 R^3 如(iv)中所定义，

并且用 pH 被维持在约 7.5 的 NaHCO_3 水溶液洗涤 Vb 的有机溶液；和

10 b) 使所述的式 Vb 的二酰基化合物与氨和甲醇的溶液接触，重新生成 Va。

(vii) 根据(i)所述的制备式 VIIIa 的 4'-叠氨基胞苷的半硫酸加成盐的方法，



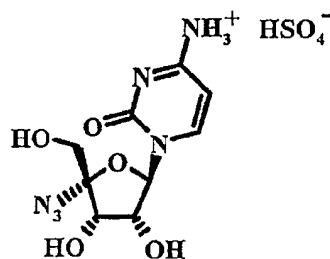
VIIIa

其中 R^3 如(i)中所定义；

其特征在于所述方法还包括使式 VIII 化合物从异丙醇、水和硫酸中结晶。

(viii) 根据(vii)所述的制备式 VIIIa 的 4'-叠氮基-胞苷的半硫酸加成盐的方法, 其中 R^3 为氢; R^1 为 PhCO ; R^2 为 $R^{2a}\text{CO}$, 其中 R^{2a} 为任选地被取代的苯基; 所述的相转移催化剂为四烷基硫酸氢铵, 所述的溶剂为水性缓冲液和非极性有机溶剂的混合物, 所述的碘化剂为三苯膦(TPP)、碘和咪唑; 所述的脱卤化氢试剂为甲醇钠或 1,8-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN); 所述的叠氮化季铵为苄基三乙基叠氮化铵且所述的酰化剂为苯甲酰氯, 所述的第一碱为氨, 所述的第二碱为 N-甲基吗啉(NMM)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 所述的醇为甲醇。

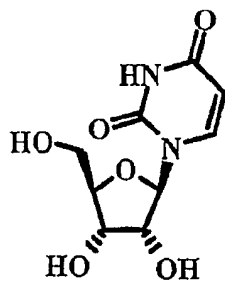
(ix) 制备式 VIIIc 的 4'-叠氮基胞苷半硫酸盐的方法,



VIIIc

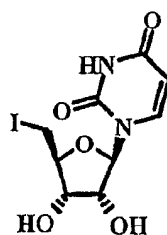
其特征在于所述方法包括以下步骤:

a) 使式 IVg 的尿苷化合物的四氢呋喃(THF)溶液



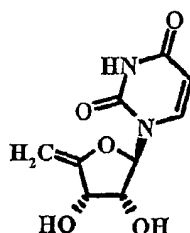
IVg

与三苯膦(TPP)、碘和咪唑接触, 生成式 IVh 的 1-(3,4-二羟基-5-卤代甲基-四氢-呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2,4 -二酮:



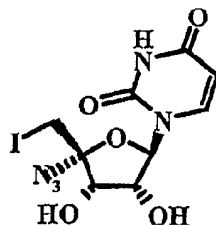
IVh ;

b) 使式 IVh 化合物与甲醇钠试剂的甲醇溶液接触,生成式 Vc 的 1-(3,4-二羟基-5-亚甲基-四氢-呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2,4-二酮:



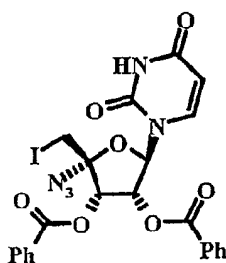
Vc ;

5 c) 使式 Vc 化合物与苄基三乙基叠氮化铵和碘在四氢呋喃(THF)和乙腈(MeCN)中的溶液接触,得到式 IIe 的碘代叠氮化物:



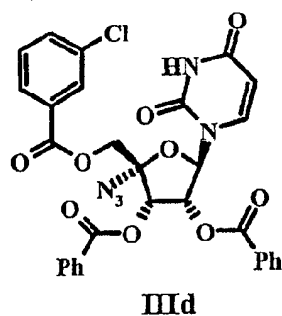
IIe ;

d) 使式 IIe 化合物与苯甲酰氯、N-甲基吗啉(NMM)和乙腈(MeCN)的溶液接触,得到式 IIg 的二苯甲酸酯化合物:

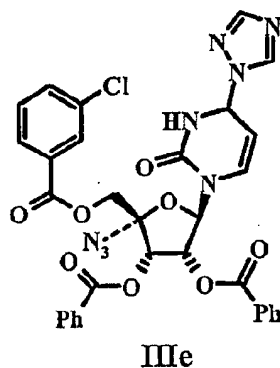


IIg ;

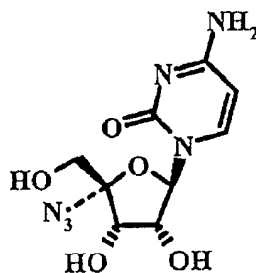
e) 使式 IIg 化合物与在二氯甲烷(DCM)和磷酸氢钾水溶液的两相溶液中的间氯过苯甲酸、间氯苯甲酸和四丁基硫酸氢铵接触, 得到式 III d 化合物:



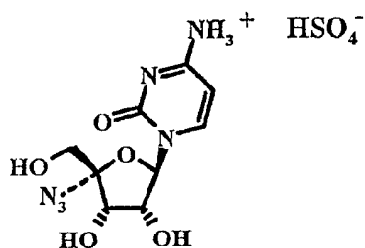
f) 使式 III d 化合物与 1,2,4-三唑、三氯氧化磷、三乙胺(TEA)在二氯甲烷(DCM)中的溶液接触, 得到式 III e 化合物:



g) 使式 III e 化合物与氨的甲醇溶液接触以裂解酯, 得到式 VIII b 的游离碱化合物:

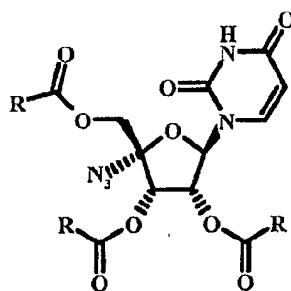


h) 使式 VIII b 化合物从含 H_2SO_4 的异丙醇和水中结晶, 得到式 VIII c 的半硫酸盐:



VIIIc

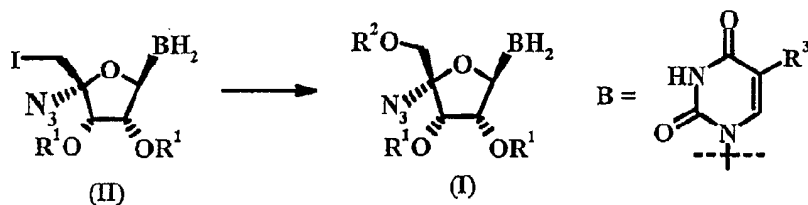
(x) 式 Ic 化合物:



Ic

其中 R 为苯基, 其任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₁₀-烷基、C₁₋₁₀-烷氧基、
5 硝基、氰基的取代基取代。

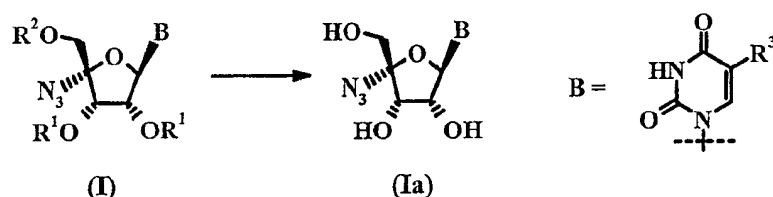
在本发明的一个实施方案中, 提供了制备式 I 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三
酰基-核苷化合物的方法,



其中 R¹ 为 R^{1a}CO-, R² 为 R^{2a}CO-, R^{1a} 和 R^{2a} 独立地为 C₁₋₁₀-烷基或苯基,
10 其任选地被 1-3 个选自烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基的取代基取代;
R³ 选自氢、C₁₋₆-烷基、C₁₋₃-卤代烷基和卤素, 所述方法包括使 5'-碘甲基
-2',3'-二酰基核苷化合物 II 在适宜溶剂中的溶液与过羧酸 R^{2a}C(O)OOH、
羧酸 R^{2a}C(O)OH 和任选地相转移催化剂接触。

令人惊奇的是, 通过用氧化剂(MCPBA)活化离去基团进行的碘代-二
15 苯甲酸酯(II)的置换和在含有相转移催化剂的适宜溶剂中用外部亲核试剂

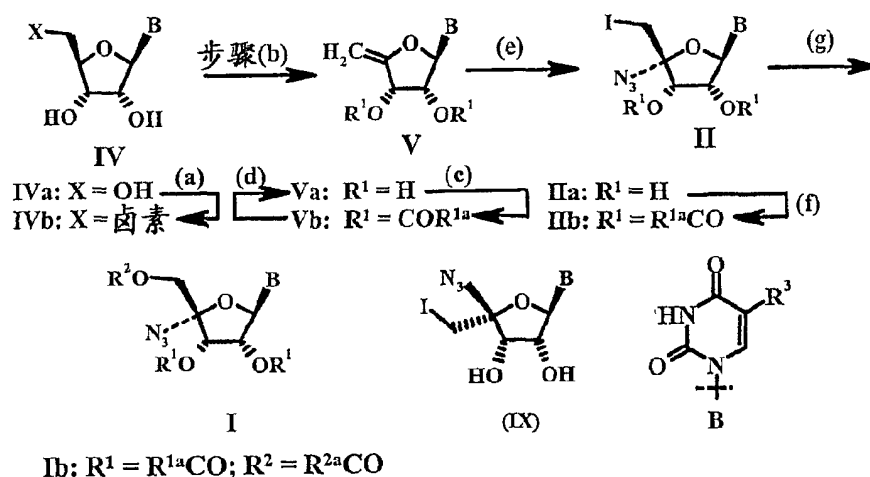
(MCBA)进行的置换比 Maag 等(上文)所述的置换反应产生明显更高产率的三酯。该反应可直接得到三酯,不需要单独的将不存在外部亲核试剂的条件下所形成的 3'-羟基酯化的反应步骤。为了活化离去基团,用过羧酸将碘基氧化至高价态。在 4'-位置上存在吸电子基团使得过酸活化成为必要。先前的研究已经表明不稳定的高价碘基是通过 3'-羟基上的酰基部分向 5'-羟基的分子内转移而被置换的。与此不同,本发明的反应通过羧酸盐(例如,间氯苯甲酸钾、苯甲酸钠、乙酸钠)的分子间置换而不是 3-酰基部分的分子内转移进行。该反应可以在各种溶剂中进行。极性足以溶解亲核羧酸的盐的任何有机溶剂均是可接受的;不过,包含缓冲水溶液(以提供亲核羧酸盐)、相转移催化剂和非极性有机溶剂的两相介质是尤其合适的。优选包含水和二氯甲烷的两相介质,原因在于所述有机溶剂的不易燃性。适宜的缓冲剂提供约 2 至约 10 的 pH,包括但不限于磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸二氢钾、碳酸钠和碳酸氢钠。本发明的方法使得可以以良好的产率和高纯度引入特定的 5-酰氧基部分。



在本发明的另一个实施方案中,提供了制备其中 R^3 如上文所定义的 4'-叠氮基-核苷化合物 Ia 的方法,所述方法包括:(i)使 5'-碘甲基-2',3'-二酰基核苷化合物 II 在适宜溶剂中的溶液与过羧酸 $R^{2a}C(O)OOH$ 、羧酸 $R^{2a}C(O)OH$ 和任选地相转移催化剂接触,得到 I,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所定义;和(ii)使所得的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物 I 与碱接触,得到式 Ia 的嘧啶核苷化合物,该方法提供了一种新的且高效的制备 4'-叠氮基嘧啶核苷的方法。

在本发明的另一个实施方案中,提供了制备式 Ia 的 4'-叠氮基嘌呤衍生物的方法,其中 B 为次黄嘌呤、腺嘌呤或鸟嘌呤,其中腺嘌呤的 6-氨基或鸟嘌呤的 2-氨基被 N-保护基掩蔽直到叠氮基部分被引入。

流程图 2



在本发明的另一个实施方案中, 提供了由核苷 IVa 制备其中 R¹、R² 和 R³ 如上文所定义的式 I 的 4'-叠氨基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物的方法 (流程图 2), 所述方法包括: (i)使 IVa 与卤化试剂接触, 得到 IVb; (ii)使 IVb 与脱卤化氢试剂接触, 生成 5-亚甲基核苷化合物 Va; (iii)使 Va 与溶解在极性非质子溶剂中的叠氮化季铵和碘接触, 生成碘代叠氮化物 IIa; (iv)使 IIa 与酰化剂接触, 得到二酯 IIb; 和(v)使 5'-碘甲基-2',3'-二酰基核苷化合物 IIb 在适宜溶剂中的溶液与过羧酸 R^{2a}C(O)OOH、羧酸 R^{2a}C(O)OH 和任选地相转移催化剂接触, 得到 I。

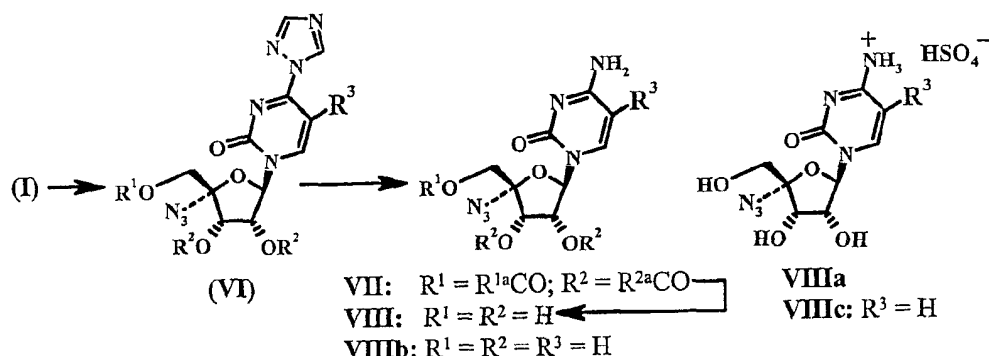
为了使方法中的不连续步骤的数目减至最少, 消除保护/去保护步骤通常是需要的。T. Tsuji 和 K. Takenaka (*Nucleosides & Nucleotides* 1987 6 (3): 575-80)公开了在 DMF 或 HMPA 中用四卤化碳和 TPP 使无保护的核苷的 5'-羟甲基溴化或碘化的方法。Maag 等(上文)公开了通过在吡啶或咪唑存在下使核苷的二噁烷溶液与碘和 TPP 接触来使无保护的核苷选择性碘化的方法。据报道产率为 29-59%。其它将醇转化为碘化物的方法是公知的(例如, 参见 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 第 4 版, 1992, 第 431-433 页)。在本发明方法的步骤(a)中, 通过用 THF 代替二噁烷和小心地控制反应温度已使反应条件得到改进和优化, 导致 IVb 的产率为 84%。

5'-卤代核苷的脱卤化氢反应已有描述(T. Ueda, *Chemistry of*

Nucleotides and Nucleosides, L. B. Townsend (编辑), Plenum Press, NY, 1988, 第 83-88 页)。March 的文章和其中所引用的参考文献描述了脱卤化氢试剂的其它例子(J. March, 上文, 第 1023-1025 页)。Maag 等(上文)公开了用 DBN 或甲醇钠使相关核苷衍生物脱碘化氢的方法。在本发明方法的步骤(b)脱氢中, 甲醇钠提供了最佳结果。过量的甲醇钠通过加入 N-甲基吗啉鎓甲磺酸盐而被停止反应。

本发明方法的步骤(e)是一种正式的叠氮碘对环外烯烃的亲电加成。鉴于有机叠氮化物(例如, 参见 M. E. C. Biffin 等 *Chemistry of the Azido Group*, S. Patai (编辑) Wiley-Interscience, 纽约, 1971, 第 61-63 页)和叠氮碘(N. I. Sax 和 R. J. Lewis, Sr., *Dangerous Properties of Industrial Materials*, van Nostrand, 纽约 1989, 第 1993 页)的已知的爆炸和毒性危险, 使用有机叠氮化物的合成反应必须小心地进行设计以使危险减至最低和提高效率。当目标是商业规模的生产时尤其如此。Maag 等(上文)和 Moffatt(上文)均公开了叠氮碘对 5-亚甲基核苷的加成。令人惊奇的是, 现在已经在差示扫描量热法和 ARSST[高级反应系统筛选工具(Advanced Reaction System Screening Tool)]中发现叠氮化季铵和碘的混合物比叠氮碘发生剧烈分解的倾向性更小并能有效地加成到 5-亚甲基核苷上得到碘代叠氮化物。优选地, 所述季铵盐为相转移催化剂, 尤其是苄基三乙基叠氮化铵。因此, 将苄基三乙基氯化铵和叠氮化钠在乙腈中制成浆液, 将苄基三乙基叠氮化铵(BTEAA)的溶液与沉淀出的氯化钠过滤分离。将 BTEAA、Va 和 NMM 的 MeCN 溶液冷却至 0-5℃并加入碘和 THF 的溶液, 生成所期望的碘代叠氮化物 IIa 和其非对映体 IX, 比率为至少约 9:1 (IIa:IX)。过量的叠氮化物通过添加少量的 N-乙酰基半胱氨酸被除去, N-乙酰基半胱氨酸催化碘对叠氮化物的氧化, 然后通过加入至少一种碱和苯甲酰氯并同时内部温度维持在约 5℃将反应产物原位转化为二苯甲酸酯 IIb ($R^{1a} = Ph$)。将由此得到的二苯甲酸酯进行过羧酸盐/羧酸盐(例如 MCPBA/MCBA)介导的置换反应, 得到 I。

流程图 3



在本发明的另一个实施方案中，提供了制备其中 R^3 如上文所定义的 4'-叠氮基-胞苷 VIII 的方法(流程图 2 & 3)，所述方法包括以下步骤：(i)使核苷 IVa 与卤化试剂接触，生成 5'-卤代核苷化合物 IVb；(ii)使 IVb 与脱卤化氢试剂接触，生成 5-亚甲基核苷化合物 Va；(iii)使 Va 与溶解在非质子极性介质中的叠氮化季铵和碘接触，生成碘代叠氮化物 IIa；(iv)使 IIa 与酰化剂接触，得到二酯 IIb，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所述，和(v)使 5'-碘甲基-2',3'-二酰基核苷化合物 II 在适宜溶剂中的溶液与过羧酸 $R^{2a}C(O)OOH$ 、羧酸 $R^{2a}C(O)OH$ 和任选地相转移催化剂接触，得到 I；(vi)使 I 与在 CH_2Cl_2 中的 1,2,4-三唑、三氯化磷和 TEA 接触，得到三唑 VI；(vii)使 VI 与氢氧化铵在非质子溶剂(例如，MeCN、THF 或 DMF)中的溶液接触以置换三唑，得到 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基胞苷 VII；(viii)使 VII 与氨和醇的溶液接触以裂解酯，得到式 VIII。这两步氨解得到足够纯的产物，其不需要进行柱色谱处理即可得到纯度可接受的终产物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了由核苷 IVa 制备其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所定义的式 I 的 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基-核苷化合物的方法(流程图 2)，所述方法包括：(i)使 IVa 与卤化试剂接触，生成 5'-卤代核苷化合物 IVb，其中 R^1 为氢；(ii)使 IVb 与脱卤化氢试剂接触，生成 5-亚甲基核苷化合物 Va；(iii)用酰化剂处理 Va，得到 Vb，用 pH 至少约 7.5 的 $NaHCO_3$ 水溶液萃取 Vb 和与水不混溶性溶剂的溶液；(iv)除去酰基，重新生成 Va；(v)使 Va 与溶解在 THF 和 MeCN 中的叠氮化季铵和碘接触，生

成碘代叠氮化物 IIa; (vi)使 IIa 与酰化剂接触, 得到二酯 IIb; 和(vii)使 5'-碘甲基-2',3'-二酰基核苷化合物 II 在适宜溶剂中的溶液与过羧酸 $R^{2a}C(O)OOH$ 、羧酸 $R^{2a}C(O)OH$ 和任选地相转移催化剂接触, 得到 I; (viii)使 I 与在 CH_2Cl_2 中的 1,2,4-三唑、三氯氧化磷和 TEA 接触, 得到三唑 VI; (ix)使 VI 与氢氧化铵在极性非质子溶剂中的溶液接触以置换三唑, 得到 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基胞苷 VII; (x)使 VII 与氨和醇的溶液接触以裂解酯, 得到 VIII。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了制备 4'-叠氮基胞苷 VIIIa 的半硫酸加成盐的方法, 所述方法包括如流程图 2 & 3 中所述制备 VIII, 还包括将硫酸加入到用于结晶 VIII 的异丙醇/水混合物中的步骤。

通过柱色谱法纯化是一种普通的实验室技术, 但它在较大规模的工艺中是昂贵且费力的。此外, 色谱法产生大体积的溶剂, 这些溶剂是昂贵的且必须被清除或再循环。因此, 省去色谱法的改变是有利的。如果需要进一步纯化 5-亚甲基核苷中间体 Va, 可以任选地将前面的实施方案中的步骤 (iii)和(iv)引入该方法中以增加碱水溶液洗涤步骤。此外, 脱碘化氢、酰化、洗涤和脱酰均可以在单一容器中进行。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了制备其中 R^3 为氢的 4'-叠氮基胞苷 VIIIa 的方法(流程图 2 & 3), 该方法包括以下步骤: (i)使核苷 IVa 与 TPP、碘和咪唑接触, 生成 5'-碘代核苷化合物 IVb ($X=I$), 其中 R^1 为氢; (ii)使 IVb ($X=I$)与 DBN 或甲醇钠接触, 生成 5-亚甲基核苷化合物 Va; (iii)使 Va 与溶解在 THF 和 MeCN 中的苄基三乙基叠氮化铵和碘接触, 生成碘代叠氮化物 IIa; (iv)使 IIa 与苯甲酰氯接触, 得到二酯 IIb ($R^1=PhCO$); 和(v)使 5'-碘甲基-2',3'-二酰基核苷化合物 IIb ($R^1=PhCO$)在水性缓冲液和非极性有机溶剂中的溶液与过羧酸 $R^{2a}C(O)OOH$ 、羧酸 $R^{2a}C(O)OH$ 和相转移催化剂接触, 得到 Ib (R^{1a} 为 Ph 且 R^{2a} 为任选地被取代的 Ph); (vi)使 Ib (R^{1a} 为 Ph, R^{2a} 为任选地被取代的 Ph 且 R^3 为氢)与在 CH_2Cl_2 中的 1,2,4-三唑、三氯氧化磷和 TEA 接触, 得到三唑 VI (R^{1a} 为 Ph, R^{2a} 为任选地被取代的 Ph 且 R^3 为氢); (vii)使 VI (R^{1a} 为 Ph, R^{2a} 为任选地被取代的 Ph 且

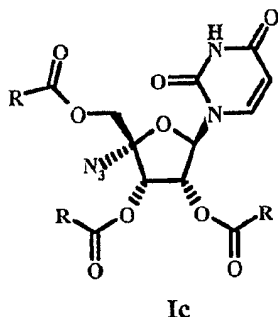
R^3 为氢)与氢氧化铵和乙腈的溶液接触以置换三唑, 得到 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基胞苷 VII (R^{1a} 为 Ph, R^{2a} 为任选地被取代的 Ph 且 R^3 为氢); (viii) 使 VII (R^{1a} 为 Ph, R^{2a} 为任选地被取代的 Ph 且 R^3 为氢)与氢氧化铵和醇的溶液接触以裂解酯, 得到 VIIIb, 将 VIIIb 从异丙醇/水/硫酸中结晶, 得到半硫酸盐 VIIIc.

Moffat(上文)公开了叠氮碘对 5'-亚甲基 N-苯甲酰基胞苷(X)的加成。现已发现当核苷碱为 1H-嘧啶-2,4-二酮时, 该方法整体上更有效。本发明的实施方案能够通过将与核苷连接的碱进行相互转化而产生尿苷和胞苷核苷。在本发明的方法中, 提供了将尿苷或胸腺嘧啶转化为胞苷的方法。通过加入三唑使胸腺嘧啶转化为尿苷已由 Maag (上文)、A. D. Borthwick (上文)以及 Divakar 和 Reese (上文)描述。用氮进行的三唑的置换和三酯的裂解通过下述序列步骤最优地选择性地完成: 使 VI (R^1 为 $R^{1a}CO$ 且 R^2 为 $R^{2a}CO$ 且 R^3 为氢)与在极性非质子溶剂中的氢氧化铵反应, 生成胞苷(VII), 使三酯 VII 与氨和甲醇在约 45°C 下反应, 裂解苯甲酰基酯, 得到 VIII 以及苯甲酸甲酯和苯甲酰胺。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了制备 4'-叠氮基-胞苷 VIIIc 的半硫酸盐的方法(流程图 2 & 3), 其中 R^1 为 PhCO, X 为间氯苯甲酰氧基, R^2 为间氯苯甲酰基, R^{2a} 为间氯苯基, 且 R^3 为氢, 所述方法包括以下步骤: (i)使核苷 IVg 与 TPP、碘和咪唑接触, 生成 5'-碘代核苷化合物 IVh; (ii)使式 IVh 与甲醇钠的甲醇溶液接触, 生成 5-亚甲基核苷化合物 Vc; (iii)使 Vc 与溶解在 THF 和 MeCN 中的苄基三乙基叠氮化铵和碘接触, 生成碘代叠氮化物 IIe; (iv)使 IIe 与苯甲酰氯接触, 得到二酯 IIg; (v)使 5'-碘甲基-2',3'-二酰基核苷化合物 IIg 与 MCPBA、MCBA、四丁基半硫酸铵在由 DCM 和磷酸氢钾水溶液组成的两相介质(相对于 MCPBA 而言, 2 摩尔当量的 K_2HPO_4)中接触, 得到 IIId; (vi)使 IIId 与在 CH_2Cl_2 中的 1,2,4-三唑、三氯化磷和 TEA 接触, 得到三唑 IIIe; (vii)使 IIIe 与氢氧化铵在非质子极性溶剂中的溶液接触以置换三唑并得到 4'-叠氮基-2',3',5'-三酰基胞苷 VII (R^{1a} 为 Ph, R^{2a} 为 3-Cl-Ph, R^3 为氢); (viii)使 VII (R^{1a} 为 Ph, R^{2a} 为 3-Cl-Ph,

R^3 为氢)与氨和甲醇的溶液接触以裂解酯, 得到 VIIIb, 在除去 MeOH 之后使 VIIIb 从异丙醇/水/硫酸中结晶, 得到半硫酸盐 VIIIc。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了式 Ic 的新化合物:



Ic

- 5 其中 R 为苯基, 其任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、硝基、氰基的取代基取代, 它是制备 VIIIc 的有用的中间体。

除非另有说明, 否则本申请(包括说明书和权利要求)中所用的下列术语具有以下给出的定义。本文所用的短语“一个(种)”是指一个(种)或多个(种)所述的实体; 例如, 一种化合物是指一种或多种化合物或至少一种化合物。照此, 术语“一个(种)”、“一个(种)或多个(种)”和“至少一个(种)”在本文中可以互换使用。

通常, 本申请中所用的系统命名法基于 AUTONOMTM 4.0 版, 其是一种用于产生 IUPAC 系统命名的 Beilstein Institute 计算机化系统。

用语“如上文所定义”是指在发明详述中提供的第一次定义。

- 15 本文中所用的术语“烷基”表示非支链的或支链的、饱和的、单价的含 1-10 个碳原子的烃残基。本文中所用的“ C_{1-10} 烷基”是指含 1-10 个碳的烷基。烷基的实例包括但不限于低级烷基, 包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基和辛基。

- 20 本文中所用的“烷氧基”是指-O-烷基, 其中烷基如上文所定义, 如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基, 包括它们的异构体在内。本文中所用的“ C_{1-10} 烷氧基”是指-O-烷基, 其中烷基为 C_{1-10} 烷基。

本文中所用的术语“酰基”表示式-C(=O)R 的基团, 其中 R 为氢、本

文中定义的烷基或苯基。该术语或本文中所用的“烷基羰基”表示式 $C(=O)R$ 的基团，其中 R 为本文中所定义的烷基。本文中所用的术语“芳基羰基”是指其中 R 为芳基的式 $C(=O)R$ 的基团；本文中所用的术语“苯甲酰基”是指其中 R 为苯基的“芳基羰基”。

5 本文中所用的术语“酰化剂”是指能够将上文所定义的酰基引入分子中的化合物。与羟基、胺或硫取代基反应的酰化剂通常为羧酸酐或酰卤。本文中所用的术语“酸酐”是指通式结构为 $RC(O)-O-C(O)R$ 的化合物，其中 R 如前一段落中所定义。本文中所用的术语“酰基卤”是指基团 $RC(O)X$ ，其中 X 为溴或氯。本领域技术人员可认识到羧酸的其它“活化
10 衍生物”是本领域已知的，也可以使用这些活化衍生物。本文中所用的术语化合物的“活化衍生物”是指原始化合物的过渡活性形式，它使得该化合物在所期望的化学反应中变得活泼，原始化合物在所述反应中仅仅为中等活性或无活性。

本文中所用的术语“芳基烷基”或“芳烷基”表示基团 $R'R''-$ ，其中
15 R' 为芳基且 R'' 为亚烷基，条件是芳基烷基部分的连接点将在亚烷基上。本文中所用的术语“亚烷基”表示含有 1 且包括 1 至 6 且包括 6 个碳的二价的直链或支链的饱和烃基。本文中所用的术语芳基是指苯基、1-萘基或 2-萘基部分。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基-亚丙基、亚丁基、2-乙基亚丁基。芳基烷基的实例包括但不限于苄基、苯
20 乙基和 3-苯基丙基。

本文中所用的术语“卤代烷基”表示其中 1、2、3 个或更多个氢原子被卤素取代的上文所定义的非支链的或支链的烷基。实例包括 1-氟甲基、1-氯甲基、1-溴甲基、1-碘甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、三碘甲基、1-氟乙基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-碘乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-
25 溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氯乙基、3-溴丙基或 2,2,2-三氟乙基。

本文中所用的术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

本文中所用的术语“相转移催化剂”是指改变水溶性反应物穿过界面转移至有机相的速率的催化剂，其中阴离子或中性化合物可以自由地与已

经位于有机相中的有机反应物发生反应。通常使用的相转移催化剂是季铵盐、磷盐和冠醚或聚乙二醇。适宜的催化剂包括例如四丁基氯化铵、四丁基溴化铵、四丁基氯化磷、苄基三乙基氯化铵和 N-2-乙基己基-4-二甲氨基溴化吡啶鎓。术语“叠氮化季铵”是指 $R^1R^2R^3R^4N^+N_3^-$ 类物质，其中 R^1 - R^4 独立地为烷基或芳烷基。

本文中所用的短语“极性非质子溶剂”表示其极性足以溶解核苷衍生物但缺乏可交换质子的极性溶剂，如乙腈、DMF、二噁烷、四氢呋喃等。

本文中所用的短语“非极性有机溶剂”是指诸如石油醚、戊烷、己烷、环己烷、庚烷、辛烷、苯、甲苯、乙醚、二噁烷、四氢呋喃、二氯甲烷、四氯化碳等有机溶剂。

本文中所用的术语“卤化试剂”是指能够将醇转化为烷基卤的试剂。本文中所用的术语“脱卤化氢试剂”是指能够实现氢卤酸 HX 从卤代烷烃上消除得到烯烃的化合物。

本文中所用的术语“碘代叠氮化物”是指被碘和被叠氮基取代的两个相邻碳原子，即 $I-CH_2C(N_3)=$ 。

术语“第一碱”是指能够与酯反应得到相应的醇和羧酸的碱。适宜的第一碱包括氨、伯胺和仲胺、 $NaHCO_3$ 、 Na_2CO_3 、KOH 和 NaOMe 等。术语“第二碱”是指在酰化反应中作为催化剂和除去转化过程中所释放的酸的试剂使用的碱。通常的第二碱包括 TEA、吡啶、DMAP、NMM、DABCO 等。

本文中所用的术语“核苷”是指在 C-1 上通过糖苷键与戊糖连接的含氮杂环碱。天然存在的碱包括尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤，天然存在的糖有核糖和 2-脱氧核糖。术语核苷还包括其中的糖和/或含氮碱被化学修饰过的化合物。

当涉及化学反应时，本文中所用的术语“处理”、“接触”或“反应”是指在适当的条件下添加或混合两种或更多种试剂以生成所述的和/或所期望的产物。应当理解的是生成所述的和/或所期望的产物的反应可能不一定直接由最初加入的两种试剂的组合生成，即可能有在混合物中产生的一

种或多种中间体，其最终导致所述的和/或所期望的产物形成。

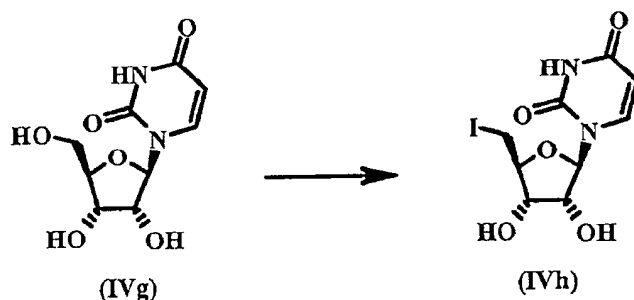
缩写

	BTEAA	苄基三乙基叠氮化铵
5	DABCO	1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷
	DBN	1,8-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯
	DCM	二氯甲烷
	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
	DMAP	4-二甲氨基吡啶
10	Gc	气相色谱法
	HMPA	六甲基磷酰胺
	Hplc	高效液相色谱法
	MCPBA	间氯过苯甲酸
	MCBA	间氯苯甲酸
15	MeCN	乙腈
	NMM	N-甲基吗啉
	Ph	苯基
	TEA	三乙胺
	THF	四氢呋喃
20	TPP	三苯膦

尽管下文描述了制备 4'-叠氮基核苷衍生物的具体方法，但是许多改变和替代方法对本领域技术人员而言是显而易见的。因此，本说明书和这些实施例应被认为仅仅是示例性的，用于对本领域技术人员教导一种制备 4'-叠氮基核苷衍生物的新方法。这些方法可以在基本上不背离本发明精神的情况下进行变化，保留落入所附权利要求范围之内内的所有改变的专用权。

实施例 1

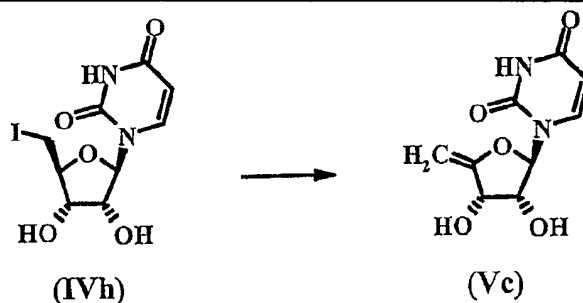
1-((2R,3R,4S,5S)-3,4-二羟基-5-碘甲基-四氢-呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (IVh)



将尿苷(IVg; 30.0 kg)、TPP (46.8 kg)和咪唑(12.2 kg)在 THF (267 kg)中制成浆液。将碘(33.2 kg)在 THF (87 kg)中的溶液缓慢加入到该浆液中，同时将反应温度维持在 28℃以下。将反应混合物在约 25℃下搅拌过夜(约 18 小时)以达到完全转化。用少量(2.3 L)水使反应混合物停止反应。将反应混合物在中度真空下蒸馏，同时加入异丙醇(内部最高温度: 50℃)直到馏出物中 IPA 含量(通过气相色谱法检测)高于 87% (v/v)为止。将所得的浆液冷却至室温(约 22℃)并老化过夜。将沉淀出的产物过滤并用异丙醇(2 × 50 kg)洗涤，用缓慢的氮气流在约 50℃下真空干燥，得到 IVh (36.5 kg; 理论产率 83.9%)。

实施例 2

1-((2R,3R,4S)-3,4-二羟基-5-亚甲基-四氢-呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2,4-二酮(Vc)



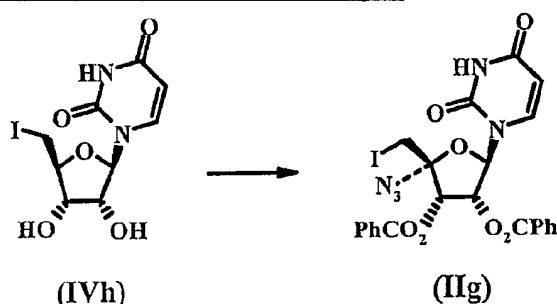
将 IVh (4.0 kg)在 MeOH (20 kg)中的混悬液用 25%甲醇钠溶液(6.1 kg)处理，得到透明的溶液，将其在约 60℃下保持约 2 小时。通过真空蒸馏除去甲醇并用 MeCN 代替直到甲醇含量(通过气相色谱法检测)降至约 0.5% v/v。用乙腈将所得浆液的体积调至约 30 L，然后用 3.5 kg 乙酸酐处理并在约 60℃下加热约 5 小时。将该反应混合物在真空中浓缩至约 18 L 并用乙酸乙酯稀释。将反应混合物冷却至约 20℃，通过缓慢加入饱和 NaHCO₃

直到溶液的 pH 为约 7.5 而使过量的 Ac_2O 停止反应。分离各相,用水和盐水洗涤有机相。将有机相在真空中浓缩、用 MeOH (19 kg) 稀释并用 1.08 kg 浓 NH_4OH 处理。将反应混合物在约 20°C 下放置过夜(约 18 小时)以使脱乙酰反应完全。将反应混合物在真空中浓缩(内部温度 $<40^\circ\text{C}$)并将残留物用异丙醇和乙腈的混合物稀释。置换蒸馏结束时最终的溶剂组合物通常为:乙腈 65%、IPA 30%、甲醇 5%。将沉淀出的烯烃 Vc 和所得的浆液冷却至约 15°C , 过滤, 用冷乙腈洗涤并在 $20\text{--}25^\circ\text{C}$ 下真空干燥, 得到 Vc (1.92 kg; 理论产率 75.1%)。

10

实施例 3

苯甲酸(2S,3S,4R,5R)-4-苯甲酰氧基-2-叠氮基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-碘甲基-四氢-呋喃-3-基酯(IIg)



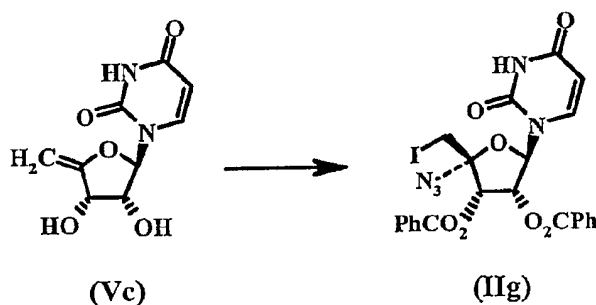
将 IVh (12.0 kg) 在 MeOH (68 kg) 中的混悬液用 25% 的甲醇钠溶液 (18.4 kg) 处理, 得到透明的溶液, 将其在约 60°C 下放置约 2 小时以实现完全转化。然后将该反应混合物加入到 N-甲基吗啉鎓甲磺酸盐的甲醇溶液(通过向 8.1 kg 甲磺酸在 19 kg MeOH 中的溶液中加入 8.9 kg NMM 原位制备)中。将该反应混合物在真空中浓缩(内部温度 $<40^\circ\text{C}$)并将蒸发的甲醇用 THF 代替(每批体积约 50 L)直到残留甲醇含量为约 1-2%(通过气相色谱检测)。

将所得的粗品 Vc 的浆液用乙腈(20 kg)稀释并用 NMM (1.2kg)使其略呈碱性。将苄基三乙基氯化铵(10.0 kg)和叠氮化钠(2.87 kg)在乙腈(45 kg)中一起制成浆液以将叠氮化物以叠氮化季铵形式萃取到乙腈中。过滤浆液, 将叠氮化季铵溶液加入到粗品 Vc 的浆液中。然后将碘(11.2 kg)在 THF (40 kg) 中的溶液缓慢加入到所得浆液中, 同时将物料温度维持在 $0\text{--}5^\circ\text{C}$ 。加入完毕

后, 将反应混合物在 5-10℃下放置 18-24 小时以使转化完全。向反应混合物中加入 TEA (17.2 kg)和 DMAP (0.41 kg), 将该混合物冷却至约-10℃并用苯甲酰氯(14.3 kg)处理, 同时将内部温度维持在-5℃以下。加入完毕后, 将反应混合物在约-5℃下放置直到苯甲酰化反应完全。用水和亚硫酸钠水溶液(以破坏残留的碘)使该反应混合物停止反应, 并加入 EtOAc (44 kg)进行处理。用水洗涤有机相并将水用 EtOAc (44 kg)反萃取, 将合并的有机萃取物在减压下浓缩(最高夹套温度: 65℃), 将蒸发的溶剂用异丙醇代替, IIg 从该异丙醇中结晶。将所得的浆液冷却至约 20℃并将其放置至少 2 小时。过滤分离沉淀出的产物, 用异丙醇洗涤并在氮气流中于 25-50℃下真空干燥, 得到 IIg (15.9 kg; 理论总产率 77.6%)。

实施例 4

苯甲酸(2S,3S,4R,5R)-4-苯甲酰氧基-2-叠氮基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-碘甲基-四氢-呋喃-3-基酯(IIg)



步骤 1

将苄基三乙基氯化铵(2.0 kg)和叠氮化钠(0.69 kg)的混合物在 MeCN (12 kg)中一起制成浆液。过滤除去不溶的氯化钠并用 MeCN 洗涤滤液。向 Vc (1.9 kg)、4-NMM (0.26 kg)和 THF (7.6 L)的均匀混合物中加入苄基三乙基叠氮化铵的 MeCN 溶液, 产生透明的溶液。缓慢加入碘(2.45 kg)在 THF (10 L)中的溶液, 同时将内部温度维持在 0-5℃。加入完毕后, 将反应混合物在 5-10℃下老化约 2 小时。在继续进行下一步前通过加入少量 N-乙酰基半胱氨酸(40 g)破坏过量的叠氮化物。

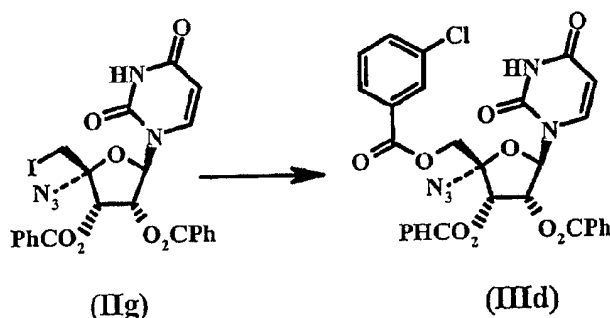
步骤 2

将前一步骤得到的粗反应混合物用 NMM (4.3 kg) 和 DMAP (100 g) 处理, 冷却至约 0℃ 并加入苯甲酰氯(2.6 kg), 同时将内部温度维持在约 5℃。加入完毕后, 将反应混合物在约 5℃ 下搅拌约 30 分钟。小心地加入水以破坏过量的苯甲酰氯, 加入亚硫酸钠以破坏残留的碘, 加入 EtOAc 以萃取所期望的产物。将 EtOAc 溶液用水洗涤并在真空中浓缩。用异丙醇代替由此除去的 EtOAc (最高夹套温度: 65℃), 导致所期望的产物析出结晶。将所得的浆液冷却至约 22℃ 并将其放置过夜。将沉淀过滤, 用异丙醇洗涤并在氮气流下于室温下真空干燥, 得到 IIg (3.80 kg; 理论产率 74.2%)。

10

实施例 5

3-氯-苯甲酸(2R,3S,4R,5R)-2-叠氮基-3,4-双-苯甲酰氧基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-四氢-呋喃-2-基甲基酯(IIIId)

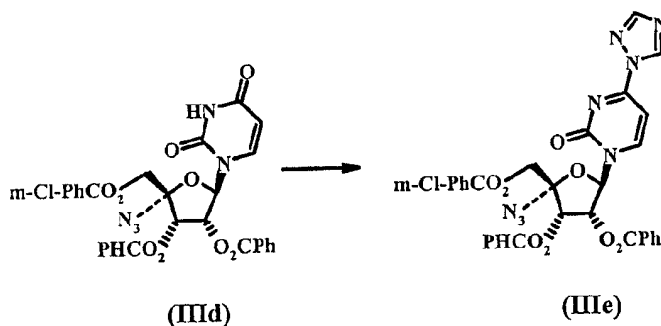


将 IIg (14.2 kg)、四丁基硫酸氢铵(8.5 kg)、磷酸氢钾(8.5 kg)、间氯苯甲酸(4.0 kg)、DCM (70 kg) 和水(28 kg) 的混合物加到间氯过苯甲酸(22.4 kg) 在 DCM (70 kg) 中的浆液中。将该混合物在室温下搅拌直到反应完全(通过 HPLC 监测)。为了使反应停止, 向反应混合物中加入亚硫酸钠(19 kg) 在水 (70 kg) 中的溶液, 同时将温度维持在 25℃ 以下。在短时间的搅拌后, 加入碳酸钾(28 kg) 在水(51 kg) 中的溶液。分离出下层的有机层并在大气压下浓缩。以异丙醇替换 DCM。将所得溶液(体积 40-50 L) 用热水(70 L) 处理, 导致所期望的产物析出沉淀。将所得的浆液温热至约 65℃ 达 2 小时, 然后使其冷却至室温。将沉淀出的产物过滤分离, 用异丙醇和水的混合物洗涤并在约 50℃ 下真空干燥, 得到 IIIId (10.6 kg; 理论产率 71.3%)。

20

实施例 6

3-氯-苯甲酸(2R,3S,4R,5R)-2-叠氮基-3,4-双-苯甲酰氧基-5-(2-氧代-4-[1,2,4]三唑-1-基-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-四氢-呋喃-2-基甲基酯(IIIe)



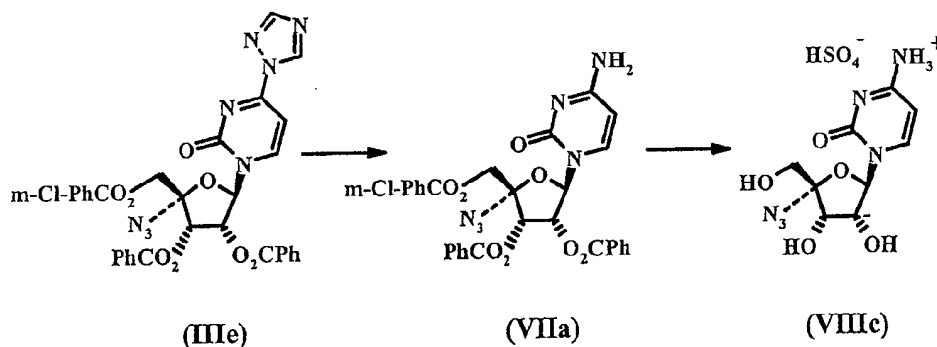
5 将三氯氧化磷(21.5 kg)加入到 IIIId (34.1 kg)、1,2,4-三唑(42.1 kg)、TEA (63.1 kg)和 DCM (270 kg)的冷却的混合物中,同时将反应温度维持在 25℃ 以下。将该反应混合物在室温下搅拌并通过 HPLC 监测反应进程。当反应完全时,通过小心地加入冷水(280 kg)使过量的 POCl₃ 停止反应,同时将反应温度维持在 30℃ 以下。分离出下层的有机层并通过在大气压下蒸馏浓

10 缩。当 DCM 蒸出时,将其用 MeCN 代替以将体积维持大致恒定。将所得的浆液(约 70 L)用水(70 L)稀释,导致 IIIe 析出沉淀。将所得的浆液在约 15℃ 下搅拌长达 16 小时。将沉淀通过过滤分离,用乙腈和水的混合物洗涤并在约 50℃ 下真空干燥,得到 IIIe (32.7 kg; 理论产率 88.8%)。

15

实施例 7

1-((2R,3R,4S,5R)-5-叠氮基-3,4-二羟基-5-羟甲基-四氢-呋喃-2-基)-2-氧代-1,2-二氢-嘧啶-4-基-铵; 硫酸氢盐(VIIIc)



将三唑 IIIe (32.2 kg)混悬在 THF (152 kg)中并用浓氢氧化铵水溶液(15

kg)处理。在氨解反应完全后,将反应混合物在真空中浓缩并加入甲醇使体积达到约 180 L。向所得溶液中加入浓氢氧化铵水溶液(15 kg)以裂解保护性的酯官能团。在期望的反应完全后,将溶液过滤、在真空中浓缩并将反应混合物用异丙醇稀释至约 80 L。用异丙醇(64 kg)和水(用于冲洗)(82 kg)稀释所得的溶液,得到透明的溶液。在将该溶液加热至约 70℃的同时,将该溶液用稀硫酸水溶液-异丙醇混合物(通过将 2.4 kg 浓硫酸和 10 kg 水混合、然后加入 68 kg 异丙醇来制备)处理。将所得的浆液在约 70℃下老化约 0.5 小时,然后在 2 小时期间将其冷却至环境温度。将沉淀出的产物过滤分离,用异丙醇洗涤并用氮气流在约 50℃下真空干燥,得到 VIIIa (15.3 kg; 理论产率 95.8%)。

权利要求 8 中所述的步骤代表发明人所知的实施该方法的最佳方式。这些步骤分别在实施例 1、3、5-7 中描述。这些步骤提供了实施本发明最方便和经济的方式。

在上述说明或下述权利要求或附图中所公开的、以其特定形式或以进行所述功能的手段或获得所述结果的方法或工艺方式所表达的特征视情况可以独立地或以这些特征的任何组合形式被用于以其不同形式实现本发明。

为了清楚和便于理解,已经通过举例说明和实施例的方式对上述发明作了相当详细的描述。对于本领域技术人员而言显而易见的是在所附权利要求范围内可以进行变化和改变。因此,应当理解以上说明旨在进行举例说明而不是限制本发明。因此,本发明的范围不应当根据以上说明来确定,而应当以以下所附的权利要求以及这些权利要求所具有的等价方案的整个范围一起来确定。

本申请中所引用的所有专利、专利申请和公开物均在此全文引入作为参考,其程度就相当于将各个专利、专利申请或出版物逐一系列出一样。