



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106146585 B

(45)授权公告日 2019.05.28

(21)申请号 201510170497.6

(22)申请日 2015.04.10

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106146585 A

(43)申请公布日 2016.11.23

(73)专利权人 正大天晴药业集团股份有限公司
地址 222006 江苏省连云港市新浦区巨龙
北路8号

(72)发明人 郭猛 张喜全 胡明通 杜广钊
强斌

(51)Int.Cl.
C07H 19/073(2006.01)
C07H 19/10(2006.01)
C07H 1/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 104327137 A,2015.02.04,
CN 104244945 A,2014.12.24,
CN 104327137 A,2015.02.04,
US 2014/0219958 A1,2014.08.07,
CN 102459229 A,2012.05.16,
Jeremy L. Clark,et al..“Design,
Synthesis, and Antiviral Activity of 2'-
Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, a
Potent Inhibitor of Hepatitis C Virus
Replication”.《J. Med. Chem.》.2005,第48卷
(第17期),5504-5508.

刘正和.“全球首个抗 HCV 全口服新药索非
布韦”.《山东化工》.2014,第43卷(第4期),48-
51.

审查员 沈芳

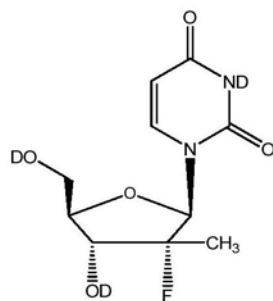
权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

氘修饰的腺苷衍生物

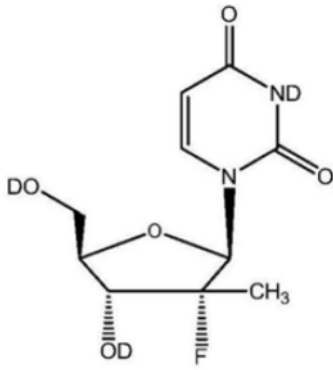
(57)摘要

本发明属于药物化学领域,涉及氘修饰的腺
苷衍生物,具体涉及如式I所示的氘修饰的(2'
R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基腺苷,及其在制备索
非布韦或氘代索非布韦中的应用。所述氘修饰的
(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基腺苷性质稳定,
用于制备索非布韦或氘代索非布韦收率较高。



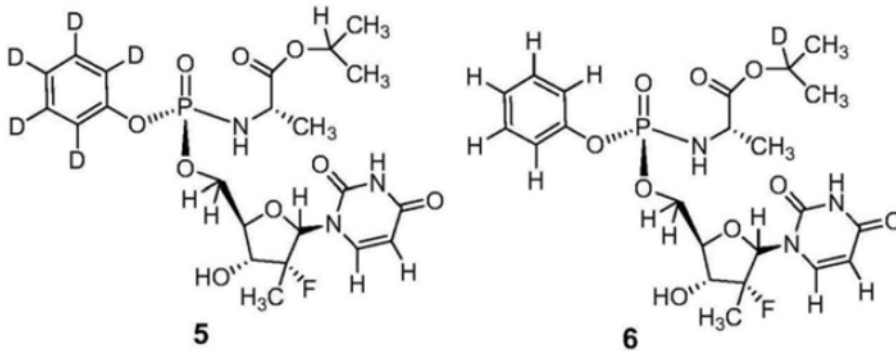
I

1. 一种如式I所示的化合物,其中D代表氘:



I

2. 权利要求1所述的式I化合物在制备氘代索非布韦中的应用,其中所述氘代索非布韦具有如下结构式:



5

6

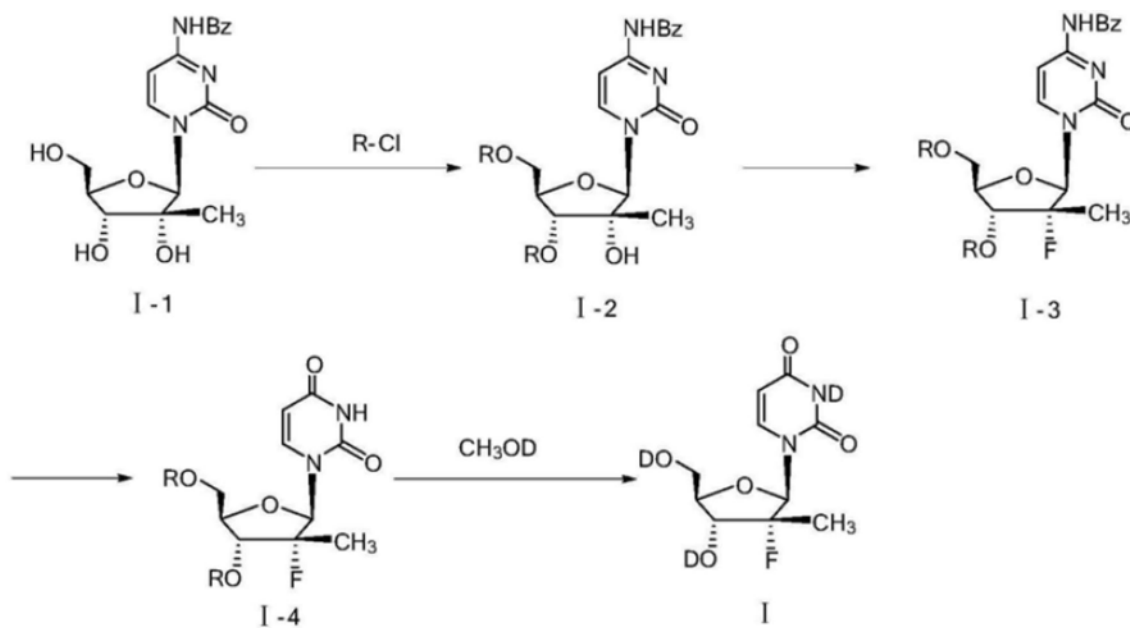
3. 一种如式I所示的化合物的制备方法,包括:

(1) 在碱和4-二甲氨基吡啶存在下,将式I-1化合物与R-Cl反应,其中R选自丙烯酰基或肉桂酰基,得到式I-2化合物;

(2) 将式I-2化合物与氟化试剂反应,得到式I-3化合物;

(3) 用酸水溶液处理式I-3化合物,得到式I-4化合物;

(4) 在碱存在下,将式I-4化合物与氘代甲醇-d反应,得到式I所示的化合物;



其中,步骤(1)中的碱选自三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶或2,6-二甲基吡啶;步骤(1)在N₂保护下反应;

步骤(2)中的氟化试剂选自二乙胺基三氟化硫;

步骤(3)中的酸水溶液选自70%醋酸水溶液;

步骤(4)中的碱选自甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钠。

氘修饰的脲苷衍生物

技术领域

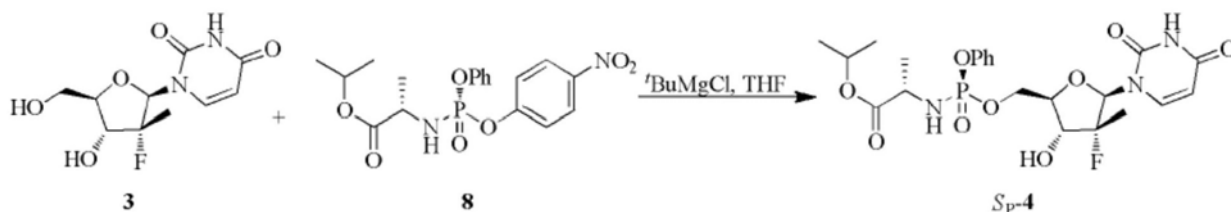
[0001] 本发明属于药物化学领域,涉及氘修饰的(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基脲苷,及其在制备索非布韦或氘代索非布韦中的应用。

背景技术

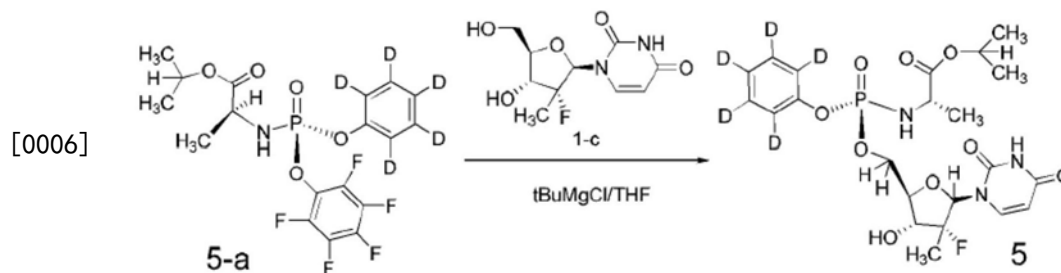
[0002] 吉利德在收购法莫赛特后,开发并上市了索非布韦(sofosbuvir),2013年12月,FDA批准索非布韦作为联合抗病毒治疗方案的一部分治疗丙肝病毒感染;2014年1月,EC批准索非布韦联合其它抗病毒药物(利巴韦林和聚乙二醇化干扰素 α)治疗基因型1-6慢性HCV感染。索非布韦的治疗周期较长,通常需要12周-24周的疗程,治疗费用极其昂贵,目前全球仅有极少数患者能够承受该治疗并获益。

[0003] 中国专利申请CN201080032541.2的实施例11公开了一种索非布韦的制备方法,其中如式3所示的(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基脲苷(即1-(2R,3R,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-羟基甲基-3-甲基-四氢呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2,4-二酮)是制备索非布韦的关键中间体。

[0004]



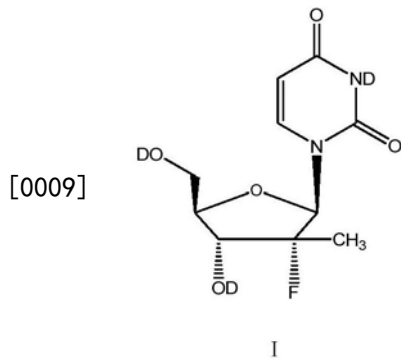
[0005] 中国专利申请CN201410335039.9的实施例2公开一种如式5所示的氘代索非布韦的制备方法,其中如式1-c所示的(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基脲苷亦是制备氘代索非布韦的关键中间体。



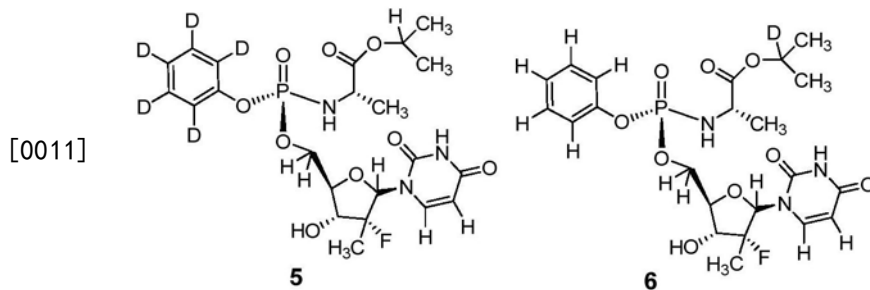
[0007] 然而,仍需制备索非布韦或氘代索非布韦的新的中间体,本发明人经过大量研究,得到了一种稳定的新中间体。

发明内容

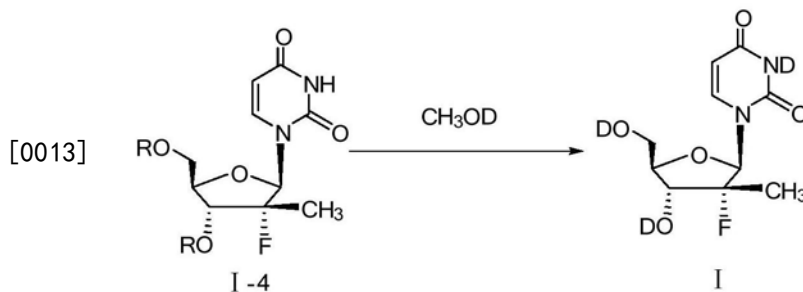
[0008] 一方面,本发明提供了一种如式I所示的化合物,其中D代表氘:



[0010] 再一方面,本发明提供如式I所示的化合物在制备索非布韦或氘代索非布韦中的应用。优选的,所述氘代索非布韦选自CN201410335039.9中的化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或30。进一步优选的,所述氘代索非布韦选自CN201410335039.9中的化合物1、2、5、6、7或8。更优选的,所述氘代索非布韦选自CN201410335039.9中的化合物5或6。

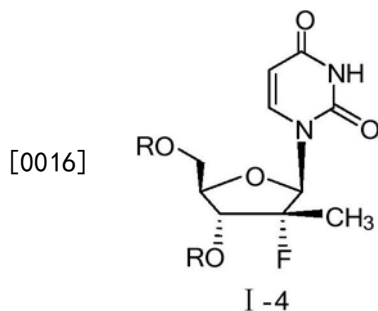


[0012] 又一方面,本发明提供一种如式I所示的化合物的制备方法,包括:在碱存在下,将式I-4化合物与氘代甲醇-d(即CH₃OD)反应,其中基团R选自丙烯酰基或肉桂酰基。



[0014] 其中所述碱选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾。优选的,所述碱选自甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钠。更优选的,所述碱选自甲醇钠。

[0015] 另一方面,本发明提供一种如式I-4所示的化合物,其中R选自丙烯酰基或肉桂酰基。



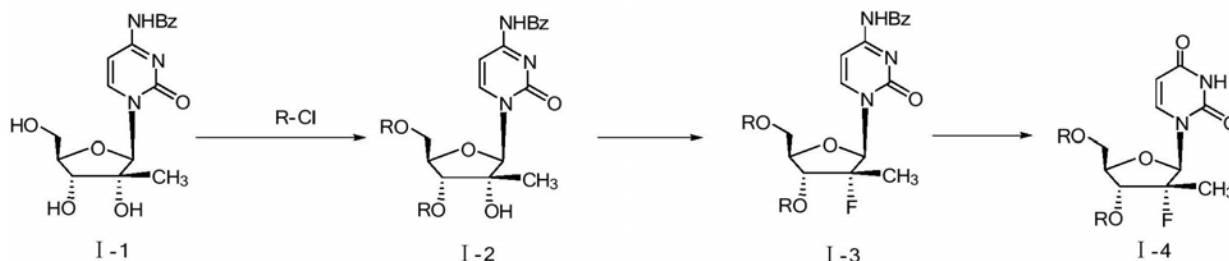
[0017] 还一方面,本发明提供一种如式I-4所示的化合物的制备方法,包括:

[0018] (1) 在碱和4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 存在下,将式I-1化合物与R-Cl反应,其中R选自丙烯酰基或肉桂酰基,得到式I-2化合物;

[0019] (2) 将式I-2化合物与氟化试剂反应,得到式I-3化合物;

[0020] (3) 用酸水溶液处理式I-3化合物,得到式I-4化合物。

[0021]



[0022] 其中,步骤(1)中的碱选自三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾;优选为三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶或2,6-二甲基吡啶;更优选为三乙胺。

[0023] 步骤(1)优选在惰性气体保护下反应,所述惰性气体优选为 N_2 。

[0024] 步骤(2)中的氟化试剂选自二乙胺基三氟化硫 (DAST) 或双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫 (BAST),优选为二乙胺基三氟化硫。

[0025] 步骤(3)中的酸水溶液选自醋酸水溶液,优选为70%的醋酸水溶液。

[0026] 其中化合物I-1可参照ZL200480019148.4实施例2步骤(1)-(3)进行制备。

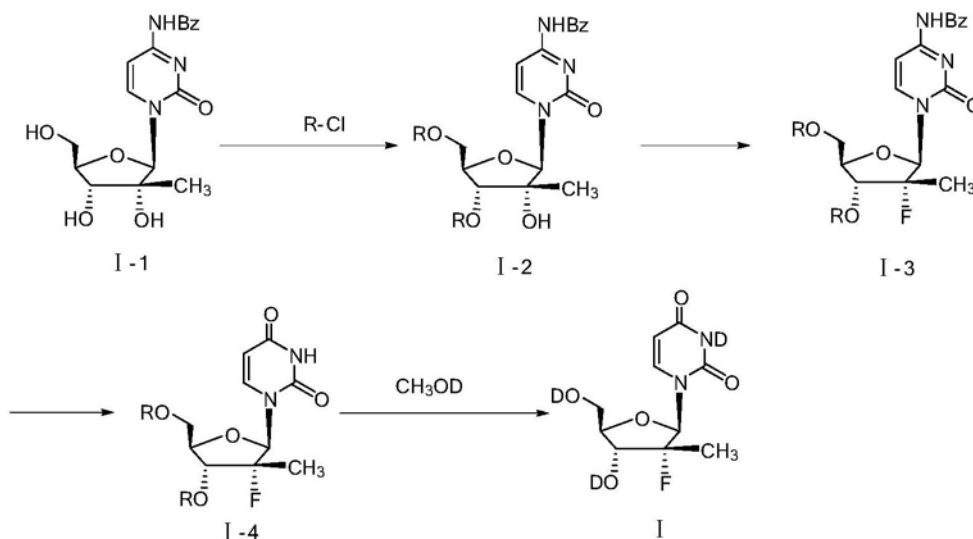
[0027] 又一方面,本发明提供一种如式I所示的化合物的制备方法,包括:

[0028] (1) 在碱和4-二甲氨基吡啶存在下,将式I-1化合物与R-Cl反应,其中R选自丙烯酰基或肉桂酰基,得到式I-2化合物;

[0029] (2) 将式I-2化合物与氟化试剂反应,得到式I-3化合物;

[0030] (3) 用酸水溶液处理式I-3化合物,得到式I-4化合物;

[0031] (4) 在碱存在下,将式I-4化合物与氘代甲醇-d (即 CH_3OD) 反应,得到式I所示的化合物。



[0032] 其中,步骤(1)中的碱选自三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氢氧化

化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾；优选为三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶或2,6-二甲基吡啶；更优选为三乙胺。

[0034] 步骤(1) 优选在惰性气体保护下反应,所述惰性气体优选为N₂。

[0035] 步骤(2) 中的氟化试剂选自二乙胺基三氟化硫(DAST)或双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(BAST),优选为二乙胺基三氟化硫。

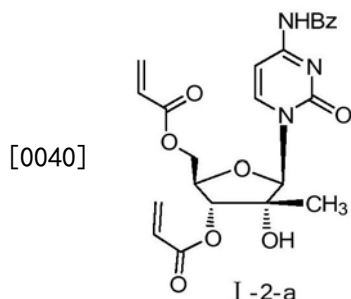
[0036] 步骤(3) 中的酸水溶液选自醋酸水溶液,优选为70%的醋酸水溶液。

[0037] 步骤(4) 中的碱选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾。优选的,所述碱选自甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钠。更优选的,所述碱选自甲醇钠。

[0038] 本发明的式I化合物性质稳定,用于制备索非布韦或氘代索非布韦收率较高。同时用于制备式I化合物的工艺简单,收率高,便于工业化生产。

具体实施方式

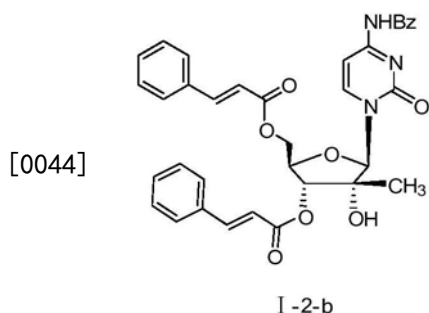
[0039] 实施例1 化合物I-2-a的制备



[0041] 氮气保护下,将化合物I-1 (16g) 用600ml四氢呋喃溶解,加入三乙胺(16g),搅拌降温至0-10℃,滴加丙烯酰氯(11g),滴毕,加入DMAP(0.3g),于20-25℃反应过夜,TLC检测至中间态反应完全。过滤,滤饼用四氢呋喃浆洗,合并滤液,浓缩,拌硅胶。柱层析,用乙酸乙酯/正己烷梯度洗脱,收集产品点,浓缩干,得类白色泡沫状固体化合物I-2-a(21g)。

[0042] ESI-MS[M+H]⁺:470.1。

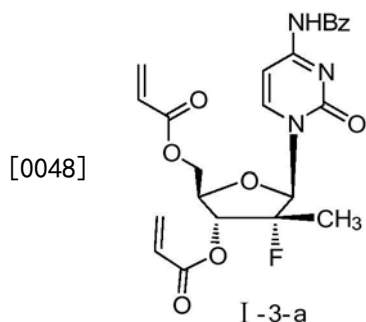
[0043] 实施例2 化合物I-2-b的制备



[0045] 氮气保护下,将化合物I-1 (16g) 用600ml四氢呋喃溶解,加入三乙胺(16g),搅拌降温至0-10℃,滴加肉桂酰氯(20g),滴毕,加入DMAP(0.3g),于20-25℃反应过夜,TLC检测至中间态反应完全。过滤,滤饼用四氢呋喃浆洗,合并滤液,浓缩,拌硅胶。柱层析,用乙酸乙酯/正己烷梯度洗脱,收集产品点,浓缩干,得类白色泡沫状固体I-2-b(31g)。

[0046] ESI-MS[M+H]⁺:622.2。

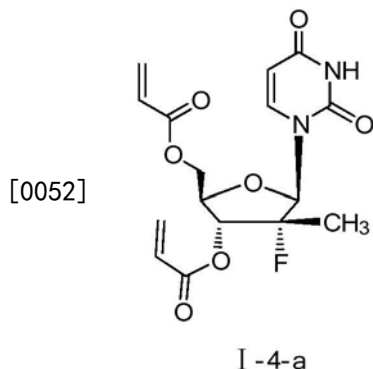
[0047] 实施例3 化合物I-3-a的制备



[0049] 氮气保护下,将化合物I-2-a (21g)用二氯甲烷(200ml)溶解,降温至 -20°C ,分批加入二乙胺基三氟化硫(10g), $0-10^{\circ}\text{C}$ 反应2h。缓慢加入到碳酸氢钠水溶液中,分层,有机相水洗2次,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析,用乙酸乙酯/正己烷梯度洗脱,异丙醇重结晶得化合物I-3-a (15g)。

[0050] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^{+}$:472.1。

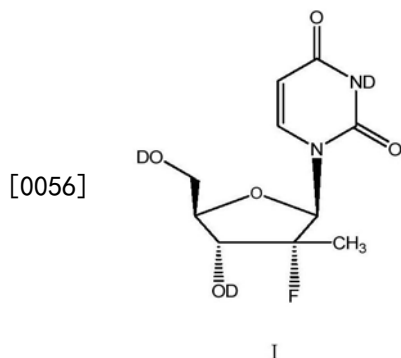
[0051] 实施例4 化合物I-4-a的制备



[0053] 将化合物I-3-a (15g)加入到70%醋酸溶液(150ml)中,加热回流反应2h,TLC检测至原料反应完全。冷却至室温,搅拌2h。滤除不溶物,滤液中加入二氯甲烷和水,搅拌分层,有机相依次经水、碳酸氢钠溶液、水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩干,得白色泡沫状固体化合物I-4-a (12g)。

[0054] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^{+}$:369.1。

[0055] 实施例5 化合物I的制备

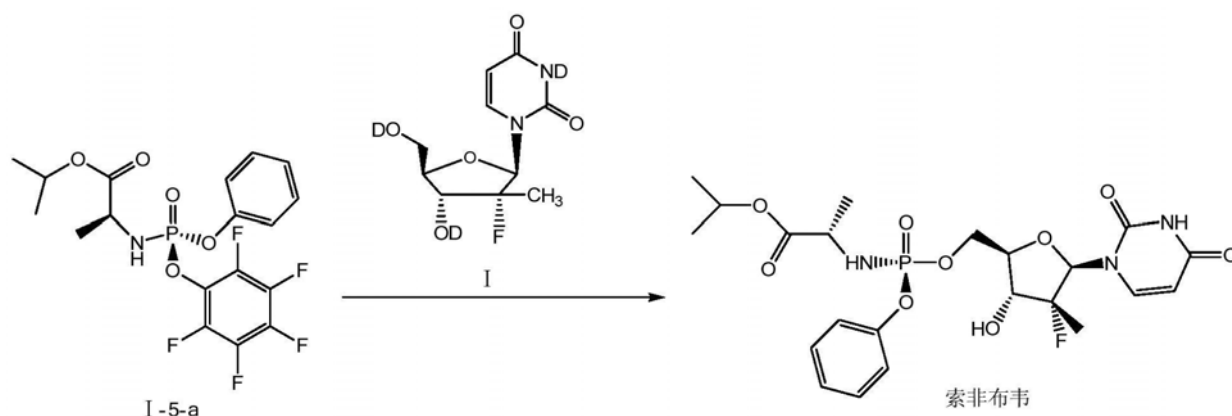


[0057] 将化合物I-4-a (12g)加入到甲醇钠/氘代甲醇-d溶液(0.2g甲醇钠,30ml氘代甲醇-d)中,室温搅拌反应24h。TLC检测至中间态反应完全,加入冰乙酸(20g),搅拌30min,过滤,滤液减压浓缩,浓缩液加入乙酸乙酯析晶,过滤,干燥得类白色固体化合物I (7.1g)。

[0058] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^{+}$:264.1。

[0059] 实施例6 索非布韦的制备

[0060]



[0061] 参照CN201180017181.3实施例10-2的方法制备化合物I-5-a。将化合物I (5g) 溶于无水THF (100ml) 中,氮气保护,冷却至 -5°C ;缓慢滴加50ml的1M $t\text{-BuMgCl}$ 溶液,滴毕,缓慢滴加化合物I-5-a的THF溶液 (12.5g/50ml),滴毕,此温度下反应12h,加入甲苯和2N盐酸搅拌,分掉水相,水洗,浓缩,柱层析(甲醇/二氯甲烷)得索非布韦6.6g。

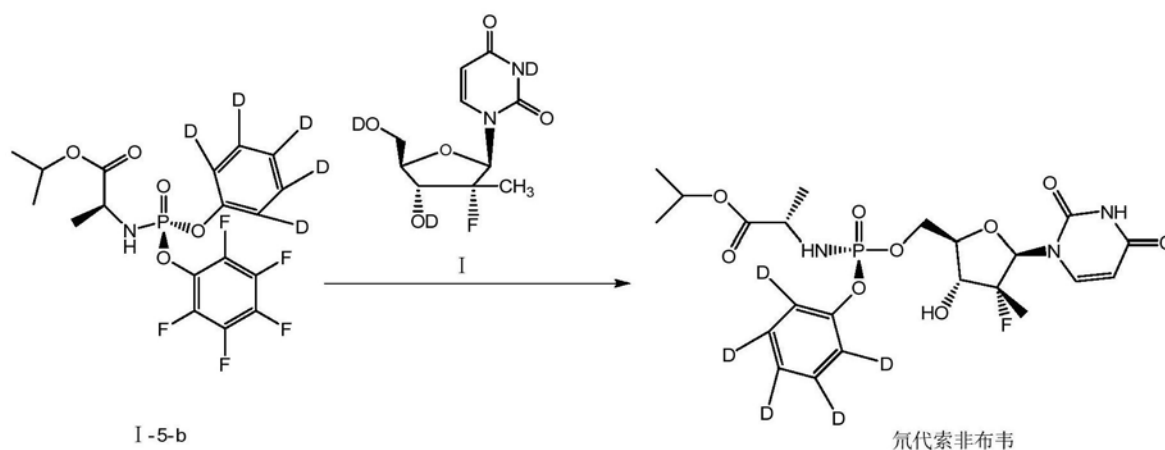
[0062] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.63 (s, 1H, NH), 7.46 (d, 1H, C6-H), 7.36 (t, 2H, o-aromatic), 7.18-7.24 (m, 3H, m, p-aromatic), 6.20-6.14 (d, 1H, C1'-H), 5.70-5.68 (d, 1H, C5-H), 5.05-4.97 (m, 1H, CH-(CH_3)₂), 4.57-4.41 (m, 2H, C5'-H₂), 4.12-4.09 (d, 1H, C3'-H), 4.06-3.79 (m, 3H, C3'-OH, C4'-H, Ala-CH-CH₃), 3.79 (s, 1H, Ala-NH), 1.44 (d, 3H, C2'-H₃), 1.36-1.34 (d, 3H, Ala-CH₃), 1.25-1.23 (t, 6H, CH-(CH_3)₂)。

[0063] P^{31}NMR (CDCl_3 , 300Hz, H_3PO_4 内标): δ 3.56。

[0064] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 530.1。

[0065] 实施例7 氘代索非布韦的制备

[0066]



[0067] 参照CN201410335039.9的方法制备化合物I-5-b。将化合物I (5g) 溶于无水THF (100ml) 中,氮气保护,冷却至 -5°C ;缓慢滴加50ml的1M $t\text{-BuMgCl}$ 溶液,滴毕,缓慢滴加化合物I-5-b的THF溶液 (12.6g/50ml),滴毕,此温度下反应12h,加入甲苯和2N盐酸搅拌,分掉水相,水洗,浓缩,柱层析(甲醇/二氯甲烷)得氘代索非布韦6.5g。

[0068] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.63 (s, 1H, NH), 7.47 (d, 1H, C6-H), 6.20-6.14 (d, 1H,

C1'-H), 5.70-5.68 (d, 1H, C5-H), 5.05-4.97 (m, 1H, CH-(CH₃)₂), 4.57-4.41 (m, 2H, C5'-H₂), 4.12-4.09 (d, 1H, C3'-H), 4.06-3.79 (m, 3H, C3'-OH, C4'-H, Ala-CH-CH₃), 3.79 (s, 1H, Ala-NH), 1.44 (d, 3H, C2'-H₃), 1.36-1.34 (d, 3H, Ala-CH₃), 1.25-1.23 (t, 6H, CH-(CH₃)₂).

[0069] ³¹P-NMR (CDCl₃, 300MHz, H₃PO₄内标): δ3.54。

[0070] ESI-MS [M+H]⁺: 535.5 (氘含量>98.7)。