



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113354699 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 18

(21) 申请号 202110241961.1

(22) 申请日 2021.03.04

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113354699 A

(43) 申请公布日 2021.09.07

(66) 本国优先权数据
202010144431.0 2020.03.04 CN

(73) 专利权人 中国科学院上海药物研究所
地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之
路555号

专利权人 上海特化医药科技有限公司
苏州旺山旺水生物医药有限公司

(72) 发明人 谢元超 胡天文 朱富强 田广辉
沈敬山

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限
公司 31266
专利代理师 马莉华 徐迅

(51) Int.Cl.
C07H 7/06 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C07C 259/06 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 295/185 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105873938 A, 2016.08.17
CN 106188193 A, 2016.12.07
审查员 李青翠

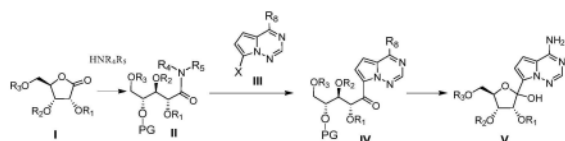
权利要求书4页 说明书28页

(54) 发明名称

瑞德西韦的中间体及其制备方法

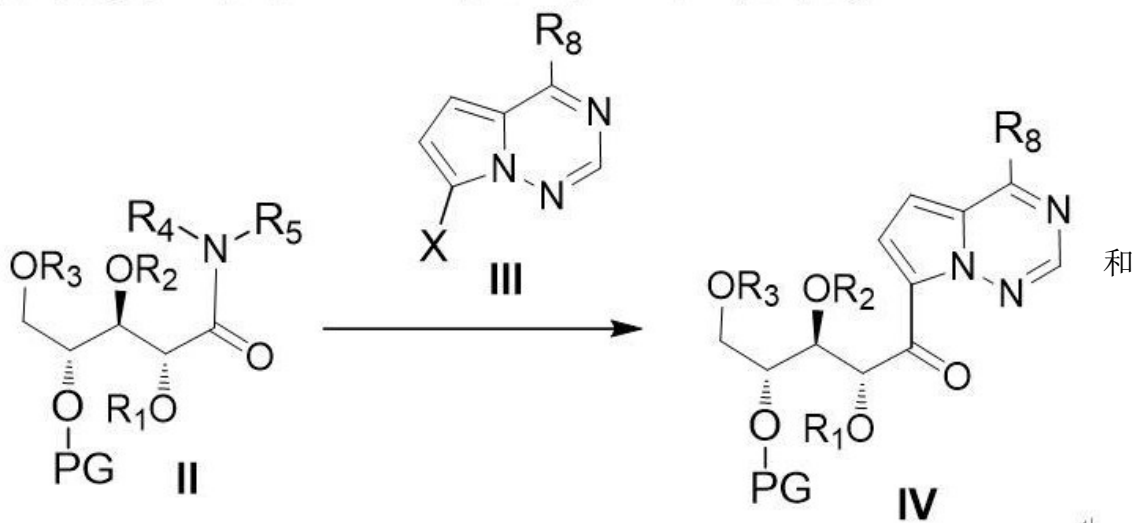
(57) 摘要

本发明提供了瑞德西韦(Remdesivir)的中间体及其制备方法。所述制备方法具有成本低、收率高、产品纯度好等优点,可实现瑞德西韦的高效合成。各式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、PG和X如说明书所定义。

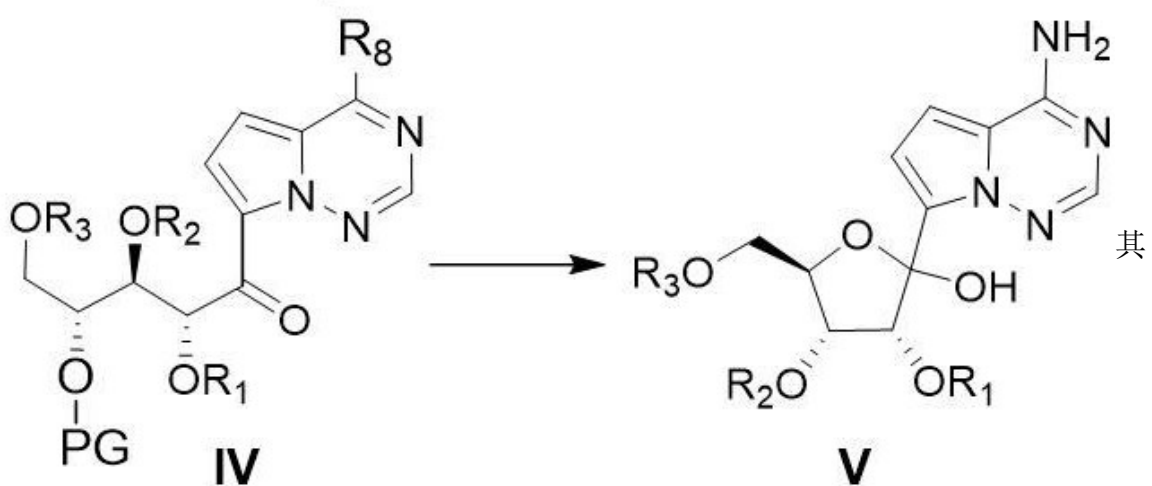


1. 一种制备式V化合物的方法,其特征在于,所述方法包括步骤:

(b) 在惰性溶剂中,在卤代硅烷和偶联试剂和去质子化试剂存在下,式II化合物与式III化合物发生反应,生成式IV化合物;



(c) 在惰性溶剂中,在脱保护剂存在下,式IV化合物发生成环反应和脱保护反应,从而生成式V化合物;



中,

X为卤素;

R₁和R₂各自独立地为羟基保护基,或者在相邻碳原子上的R₁和R₂基团可以一起形成-C(R₆)₂-基团,并且R₆各自独立地为H、C1-C8烷基、苯基或取代的苯基,或者两个R₆与相连的C原子共同构成一个取代或未取代的5-7元碳环;

R₃为羟基保护基;

R₄为未取代的C1-C6烷基;

R₅为未取代的C1-C6烷氧基;

R₈为-NHW,其中,W为H或氨基保护基;和

PG为硅烷基取代基;

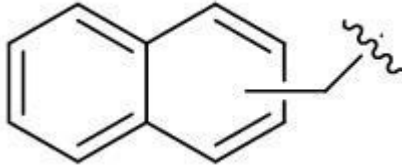
其中,所述卤代硅烷选自下组:三甲基氯硅烷、三甲基碘硅烷、三乙基氯硅烷、叔丁基二

甲基氯硅烷或三异丙基氯硅烷；

所述的偶联试剂选自下组：异丙基氯化镁氯化锂络合物、丙基氯化镁氯化锂络合物、仲丁基氯化镁氯化锂络合物。

2. 如权利要求1所述的方法，其特征在于， R_8 为氨基且PG为硅烷基。

3. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述羟基保护基选自下组：取代或未取代的

苄基、取代或未取代的 、甲基-甲氧基 (MOM)、四氢吡喃基

(THP)、叔丁基、烯丙基或其组合；所述“取代”指基团中一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、硝基。

4. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述硅烷基取代基选自下组：三甲基硅基 (TMS)、三乙基硅基 (TES)、叔丁基二甲基硅基 (TBDMS)、三异丙基硅基 (TIPS)、叔丁基二苯基硅基 (TBDPS)。

5. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述 R_8 选自下组：氨基、乙酰氨基 (NHAc)、苯甲酰氨基 (NHBz) 或NHBoc。

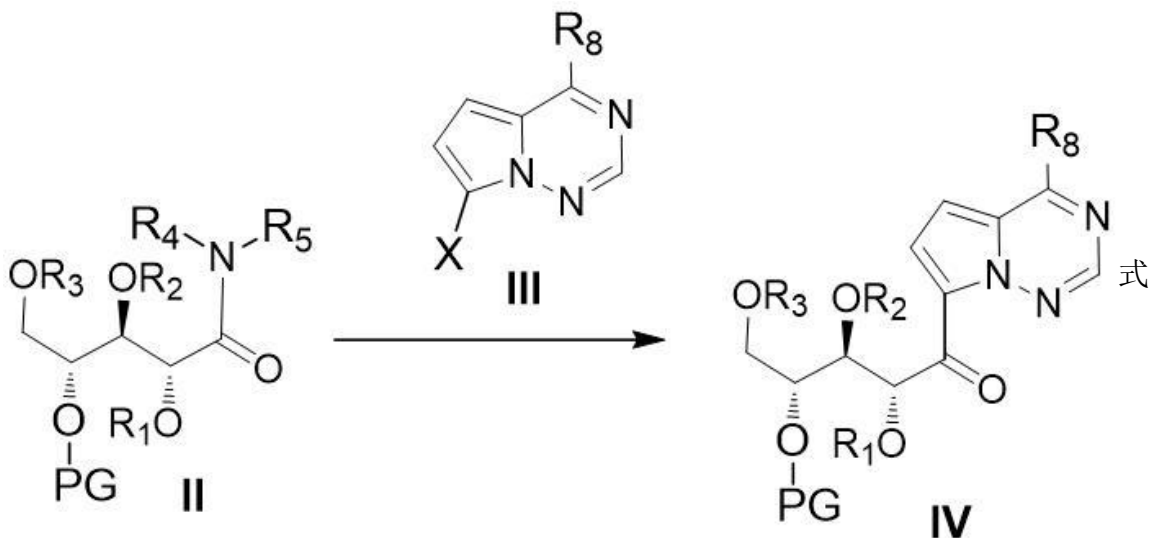
6. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述去质子化试剂选自下组：镁基去质子化试剂、锂基去质子化试剂、氢化钠、 CaH_2 ，或其组合；

其中，所述镁基去质子化试剂选自下组：甲基溴化镁、甲基氯化镁、乙基溴化镁、乙基氯化镁、乙烯基氯化镁、异丙基氯化镁、叔丁基氯化镁、苯基氯化镁，或其组合；

所述锂基去质子化试剂选自下组：正丁基锂、叔丁基锂、氢化锂、乙基锂、丙基锂、甲基锂、异丙基锂、苯基锂、环己烷锂、二异丙基氨基锂、氨基锂、六甲基二硅烷氨基锂，或其组合。

7. 一种式IV化合物的制备方法，其特征在于，所述方法包括步骤：

(b) 在惰性溶剂中，在卤代硅烷和偶联试剂和去质子化试剂存在下，式II化合物与式III化合物发生反应，生成式IV化合物；



中，

X为卤素；

R₄为未取代的C1-C6烷基；

R₅为未取代的C1-C6烷氧基；

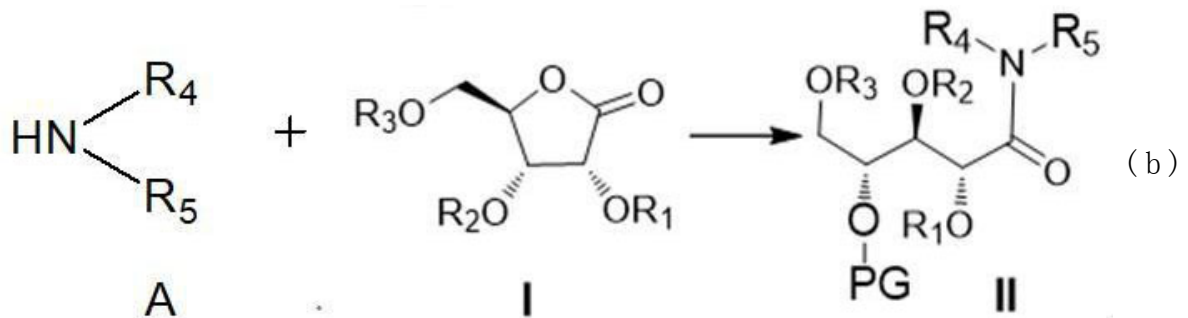
R₁、R₂、R₃、R₈和PG如权利要求1所定义；

其中，所述卤代硅烷选自下组：三甲基氯硅烷、三甲基碘硅烷、三乙基氯硅烷、叔丁基二甲基氯硅烷或三异丙基氯硅烷；

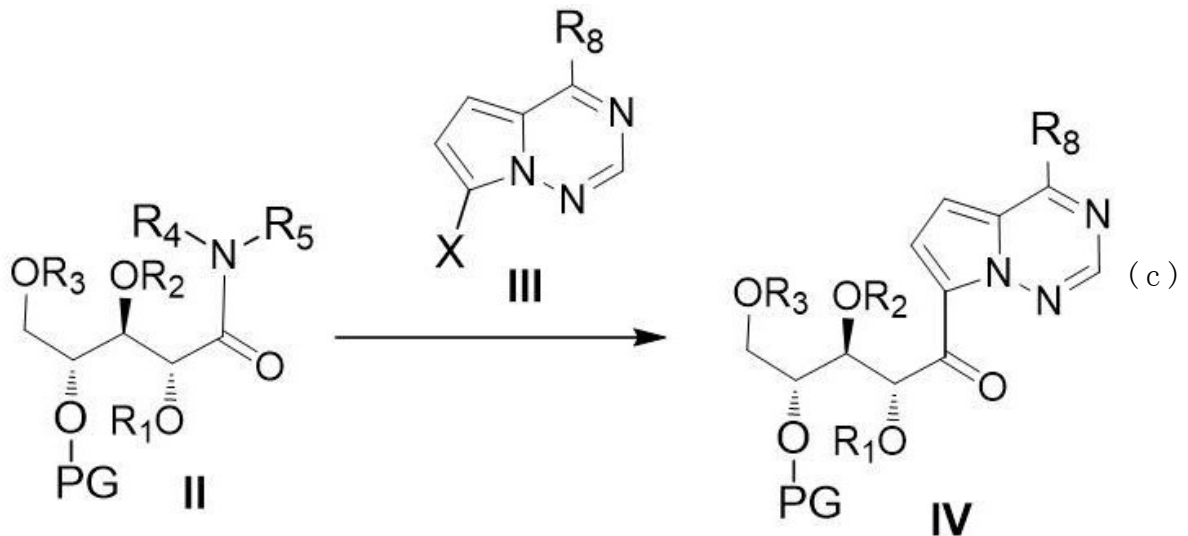
所述的偶联试剂选自下组：异丙基氯化镁氯化锂络合物、丙基氯化镁氯化锂络合物、仲丁基氯化镁氯化锂络合物。

8. 一种制备化合物V的方法，其特征在于，所述方法包括步骤：

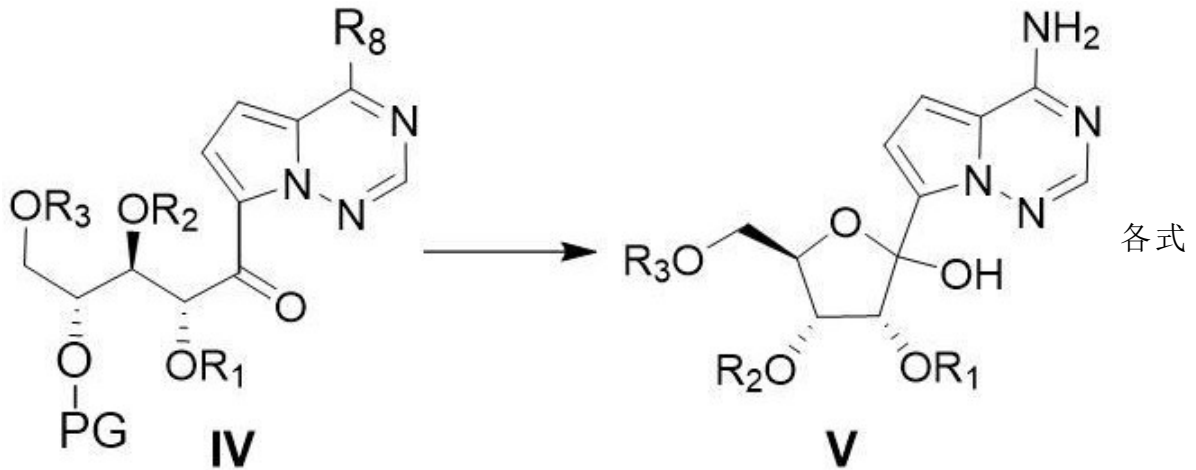
(a) 式I化合物、HNR₄R₅进行取代反应，生成式II化合物；



在惰性溶剂中，在卤代硅烷和偶联试剂和去质子化试剂存在下，式II化合物与式III化合物发生反应，生成式IV化合物；和



在惰性溶剂中，在脱保护剂存在下，式IV化合物发生成环反应和脱保护反应，从而生成式V化合物；



中，

R_1 和 R_2 各自独立地为羟基保护基，或者在相邻碳原子上的 R_1 和 R_2 基团可以一起形成 $-C(R_6)_2-$ 基团，并且 R_6 各自独立地为H、C1-C8烷基、苯基或取代的苯基，或者两个 R_6 与相连的C原子共同构成一个取代或未取代的5-7元碳环；

R_3 为羟基保护基；

R_4 为未取代的C1-C6烷基；

R_5 为未取代的C1-C6烷氧基；

R_8 为-NHW，其中，W为H或氨基保护基；

PG为硅烷基取代基；和

各X独立地为卤素；

其中，所述卤代硅烷选自下组：三甲基氯硅烷、三甲基碘硅烷、三乙基氯硅烷、叔丁基二甲基氯硅烷或三异丙基氯硅烷；

所述的偶联试剂选自下组：异丙基氯化镁氯化锂络合物、丙基氯化镁氯化锂络合物、仲丁基氯化镁氯化锂络合物；

其中所述“取代”指基团中一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C3-C6环烷基、硝基、C6-C10芳基、苄基。

瑞德西韦的中间体及其制备方法

技术领域

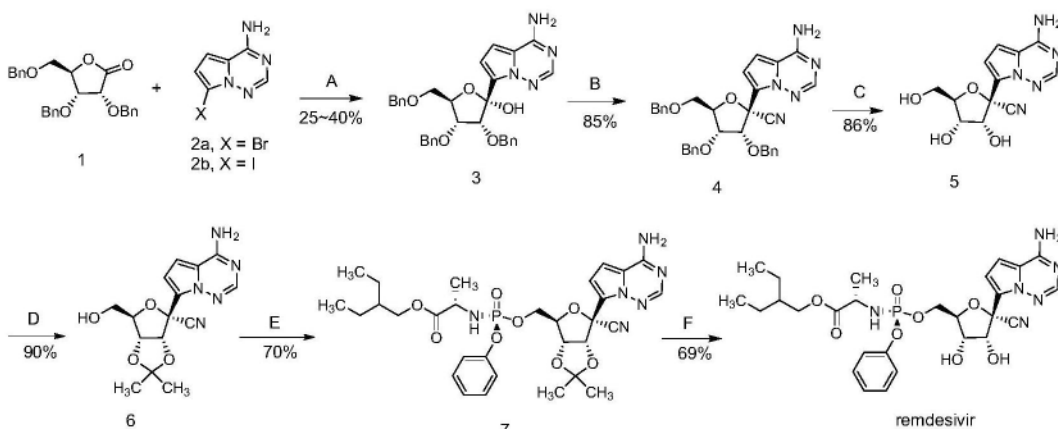
[0001] 本发明涉及制药技术领域,具体涉及瑞德西韦中间体、其制备方法和其用于制备瑞德西韦的用途。

背景技术

[0002] 瑞德西韦(Remdesivir,GS-5734)是由吉利德科学公司(Gilead)开发的一种新型碳核苷氨基磷酸酯前药,该化合物具有广谱的抗RNA病毒活性,目前正处于临床研究阶段。Nature.2016;531(7594):381-5和J.Med.Chem.2017;60(5):1648-1661两篇文章先后报道化合物GS-5734对Ebola病毒具有显著的抑制作用,并发现其是通过抑制Ebola病毒的RdRp(RNA-dependent RNA-polymerases)活性以阻断病毒复制。此外,化合物GS-5734对其他RNA类病毒也具有潜在的抑制活性,如丙肝病毒(HCV)、冠状病毒(SARS、MERS)、呼吸道合胞病毒(RSV)、拉沙热病毒(LASV)等。

[0003] 2020年伊始,新型冠状病毒(COVID-19)爆发后,瑞德西韦成功救治一名美国感染人员,其抗新型冠状病毒的疗效受到广泛关注。2020年2月我国学者在Cell Research(2020,0:1-3)上报了瑞德西韦体外抗COVID-19的活性,其 EC_{50} 为 $0.77\mu\text{M}$,显著优于广谱抗病毒药物利巴韦林($EC_{50}=109.5\mu\text{M}$)和法匹拉韦($EC_{50}=61.88\mu\text{M}$),表现出了良好的抗新型冠状病毒应用前景。由于该药物已完成抗Ebola临床II试验,且其安全性也已得到验证,因此其特批的针对新型冠状病毒III期临床试验已于2020年2月4日在中国展开。

[0004] 现有文献(J.Med.Chem.2017,60,1648-61;Nature.2016,531,381-5;Bioorg.Med.Chem.Lett.2012,22,2705-7;W02016069826)已报道了关于瑞德西韦的如下制备方法:



[0005]

[0006] 但该路线存在诸多不足,例如,由化合物1与化合物2反应制备化合物3的步骤A过程中杂质多且不易分离,收率过低,产品化合物3需要通过柱层析纯化获得。步骤E和步骤F也收率不理想,不利于工业化大生产。

[0007] 因此,本领域急需提供一种成本低、收率高、产品纯度好的瑞德西韦及其中间体的合成方法。

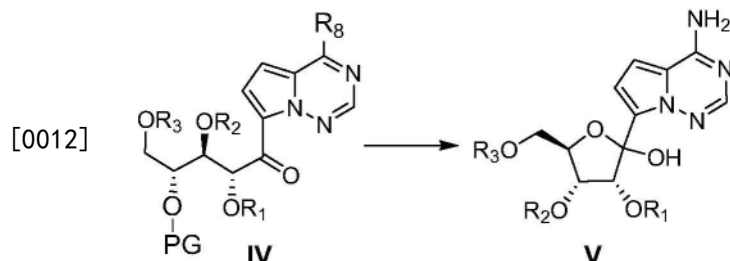
发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种成本低、收率高、产品纯度好的瑞德西韦及其中间体的合成方法。

[0009] 本发明另一目的是提供可用做制备瑞德西韦的中间体的化合物。

[0010] 本发明第一方面提供了一种制备式V化合物的方法,所述方法包括步骤:

[0011] (c) 式IV化合物发生脱保护反应和成环反应,生成式V化合物;



[0013] 其中,

[0014] R_1 和 R_2 各自独立地为羟基保护基,或者在相邻碳原子上的 R_1 和 R_2 基团可以一起形成 $-C(R_6)_2-$ 基团或者 $-CH(Ph)-$ 基团,并且 R_6 各自独立地为H、C1-C8烷基、苯基或取代的苯基,或者两个 R_6 与相连的C原子共同构成一个取代或未取代的5-7元碳环;

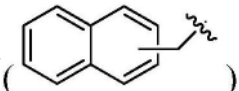
[0015] R_3 为羟基保护基;

[0016] R_8 为-NHW,其中,W为H或氨基保护基;和

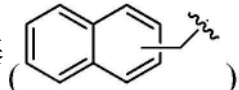
[0017] PG为H或硅烷基取代基。

[0018] 在另一优选例中,所述的5-7元碳环是饱和的。

[0019] 在另一优选例中,所述羟基保护基选自下组:取代或未取代的苄基、取代或未取代

的萘基亚甲基()、三甲基硅基(TMS)、三异丙基硅基(TIPS)、叔丁基二甲基硅

基(TBDMS)、叔丁基二苯基硅基(TBDPS)、甲基-甲氧基(MOM)、四氢吡喃基(THP)、叔丁基、烯丙基或其组合;所述“取代”指基团中一个或多个氢原子(2、3或4个)被选自下组的取代基取代:C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤素、硝基。

[0020] 在另一优选例中,所述羟基保护基选自下组:苄基、萘基亚甲基()、

三甲基硅基(TMS)、三异丙基硅基(TIPS)、叔丁基二甲基硅基(TBDMS)、叔丁基二苯基硅基(TBDPS)、甲基-甲氧基(MOM)、四氢吡喃基(THP)、叔丁基、烯丙基、或其组合。

[0021] 在另一优选例中,所述硅烷基取代基选自下组:三甲基硅基(TMS)、三乙基硅基(TEs)、叔丁基二甲基硅基(TBDMS或TBS)、三异丙基硅基(TIPS)、叔丁基二苯基硅基(TBDPS)或其组合。

[0022] 在另一优选例中, R_1 、 R_2 和 R_3 中的一个、二个或三个为萘基亚甲基。

[0023] 在另一优选例中,对于 R_1 和 R_2 而言,所述的取代指基团中一个或多个氢原子(2、3或4个)被选自下组的取代基取代:C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、卤素。

[0024] 在另一优选例中,所述的在相邻碳原子上的 R_1 和 R_2 基团可以一起形成 $-CH_2-$ 、 $-C$

(C4-C6亚烷基)、或-CH(Ph)-。

[0025] 在另一优选例中, R_1 和 R_2 是相同的。

[0026] 在另一优选例中, R_1 、 R_2 和 R_3 是相同的。

[0027] 在另一优选例中, R_1 和 R_2 一起形成-CH(Ph)-。

[0028] 在另一优选例中, W为H。

[0029] 在另一优选例中, W为氨基保护基。

[0030] 在另一优选例中, 步骤(c)中脱保护反应是任选的, 当 R_8 为氨基且PG为H时, 则步骤(c)中不必进行脱保护反应。

[0031] 在另一优选例中, R_8 为氨基且PG为硅烷基。

[0032] 在另一优选例中, R_8 为氨基且PG不为H。

[0033] 在另一优选例中, 当 R_8 为氨基且PG为氢时, R_1 、 R_2 、 R_3 不同时为苄基。

[0034] 在另一优选例中, 所述 R_8 选自下组: 氨基、乙酰氨基(NHAc)、苯甲酰氨基(NHBz)或NHBoc。

[0035] 在另一优选例中, 在步骤(c)中, 还包括: 当PG为硅烷基取代基和/或 R_8 中的W为氨基保护基时, 进行脱保护反应, 即按任意顺序连续或分步脱除PG中硅烷基取代基、和/或脱除 R_8 中的氨基保护基, 或者同时脱除PG和 R_8 中的氨基保护基(从而使PG变为H, W变为H)。

[0036] 在另一优选例中, 在所述的脱保护反应中, 不影响 R_1 、 R_2 、 R_3 基团。

[0037] 在另一优选例中, 所述脱保护剂选自下组: 氟试剂、碱、酸, 或其组合。

[0038] 在另一优选例中, 所述氟试剂选自下组: 四丁基氟化铵、三乙胺三氟化氢、氟化铵。

[0039] 在另一优选例中, 所述脱保护剂为酸, 且所述酸选自下组: 乙酸、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸(TFA)、甲酸、盐酸、浓盐酸。

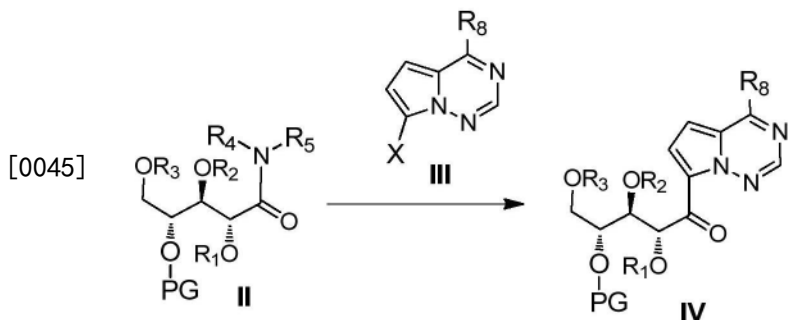
[0040] 在另一优选例中, 所述脱保护剂为碱, 且所述碱选自下组: 有机碱、无机碱、镁格氏试剂、锂格氏试剂, 或其组合。

[0041] 在另一优选例中, 所述脱保护剂为碱, 且所述碱选自下组: 氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氨、甲醇钠、乙醇钠、甲基溴化镁、甲基锂等。所述脱保护剂也可以直接作为反应溶剂。

[0042] 在另一优选例中, 在步骤(c)中, 在惰性溶剂中, 在脱保护剂存在下, 式IV化合物发生脱保护反应和成环反应, 从而生成式V化合物。

[0043] 在另一优选例中, 在步骤(c)前, 还包括步骤:

[0044] (b) 式II化合物和式III化合物反应, 生成式IV化合物;



[0046] 式中,

[0047] R_4 、 R_5 各自独立地选自下组: 取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C2-C6烯

基、取代或未取代的C2-C6炔基、或取代或未取代的C1-C6烷氧基；或R₄、R₅和相连的氮原子一起形成取代或未取代的4至8元含有1-2个N杂原子和0-1个选自O、或S杂原子的杂环烷基；

[0048] 其中所述“取代”指基团中一个或多个氢原子(2、3或4个)被选自下组的取代基取代：C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6烷氧基、C3-C6环烷基、卤素、C1-C3卤代烷基、硝基、C6-C10芳基、苄基；和

[0049] X为卤素；

[0050] R₁、R₂、R₃、R₆和PG如上定义。

[0051] 在另一优选例中，所述的R₄、R₅和相连的氮原子一起形成取代或未取代的4至8元的含2个N杂原子的杂环烷基。

[0052] 在另一优选例中，R₄、R₅和相连的氮原子一起形成5至7元环；较佳地，所述5至7元环为-N(CH₂)_x(CH₂)_y-环、-N(CH₂)_xO(CH₂)_y-环或-N(CH₂)_x-NR₇-(CH₂)_y-环，其中，x、y各自独立地为1~3，R₇为氢、C1~C6烷基、C3-C6环烷基。

[0053] 在另一优选例中，X为氯、溴或碘。

[0054] 在另一优选例中，在步骤(b)中，在惰性溶剂中，在卤代硅烷和偶联试剂和去质子化试剂存在下，式II化合物与式III化合物发生反应，生成式IV化合物。

[0055] 在另一优选例中，在步骤(b)中，包括子步骤：

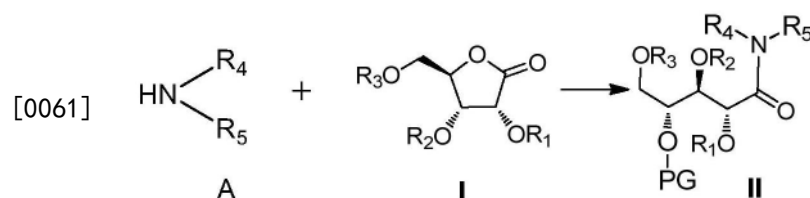
[0056] (b-1)使式III化合物和卤代硅烷、去质子化试剂、溶剂混合，形成混合物b1；

[0057] (b-2)向所述混合物b1中加入偶联试剂，形成混合物b2；

[0058] (b-3)将所述混合物b2与式II化合物以及任选地去质子化试剂混合，进行反应，从而得到式IV化合物。

[0059] 在另一优选例中，在步骤(b)之前，所述方法包括步骤(a)或(a')：

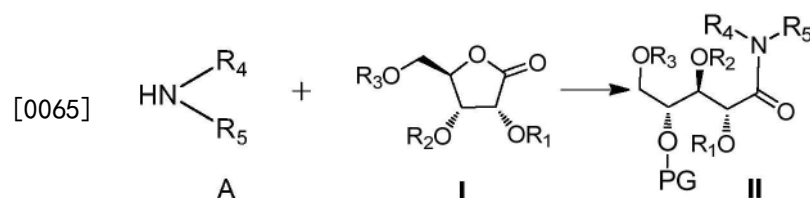
[0060] (a)式I化合物与式A化合物发生反应，生成式II化合物；



[0062] 其中，PG为H，R₁、R₂、R₃、R₄和R₅如上定义；

[0063] 或者

[0064] (a')式I化合物与式A化合物与卤代硅烷发生反应，生成式II化合物；



[0066] 其中，PG为硅烷基，R₁、R₂、R₃、R₄和R₅如上定义。

[0067] 在另一优选例中，式A化合物为N,0-二甲基羟胺或其盐酸盐。

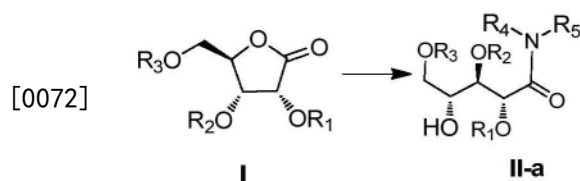
[0068] 在另一优选例中，在步骤(a)中，在惰性溶剂中，在去质子化试剂和/或路易斯酸存在下，式I化合物与HNR₄R₅发生反应，生成式II-a化合物。

[0069] 在另一优选例中，在步骤(a')中，在惰性溶剂中，在去质子化试剂和/或路易斯酸

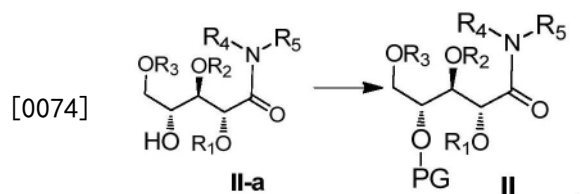
和碱存在下,式I化合物、 HNR_4R_5 、卤代硅烷PG-X发生反应,生成式II化合物。

[0070] 在另一优选例中,步骤(a')包括步骤:

[0071] (a'1) 式I化合物与 HNR_4R_5 发生反应,生成式II-a化合物;和



[0073] (a'2) 式II-a化合物与卤代硅烷PG-X发生反应,生成式II化合物;



[0075] 式中,PG为硅烷基取代基;且

[0076] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 如上定义。

[0077] 在另一优选例中,步骤(a)或(a')中,所述反应具有一个或多个下述特征:

[0078] (1) 所述去质子化试剂选自下组:镁基去质子化试剂、锂基去质子化试剂,或其组合;

[0079] (2) 所述路易斯酸选自下组:三甲基铝、二甲基氯化铝,或其组合,较佳地,三甲基铝;和/或

[0080] (3) 所述碱选自下组:三乙胺、二异丙基胺、咪唑、二异丙基乙基胺、N,N-二乙基苯胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-可力丁、4-二甲基氨基吡啶、奎宁环,或其组合,较佳地,所述碱为咪唑。

[0081] 在另一优选例中,所述镁基去质子化试剂选自下组:甲基溴化镁(CH_3MgBr)、甲基氯化镁(CH_3MgCl)、乙基溴化镁($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$)、乙基氯化镁($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgCl}$)、乙烯基氯化镁(CH_2CHMgCl)、异丙基氯化镁(iPrMgCl)、叔丁基氯化镁(tBuMgCl)、苯基氯化镁(PhMgCl),或其组合。

[0082] 在另一优选例中,所述锂基去质子化试剂选自下组:正丁基锂(nBuLi)、叔丁基锂(tBuLi)、氢化锂(LiH)、乙基锂(EtLi)、丙基锂(PrLi)、氯化锂(LiCl)、甲基锂(MeLi)、异丙基锂(iPrLi)、苯基锂(PhLi)、环己烷锂(cyHexLi)、二异丙基氨基锂(LDA)、氨基锂、六甲基二硅烷氨基锂(LiHMDS),或其组合。

[0083] 在另一优选例中,所述镁基去质子化试剂选自下组:甲基溴化镁(CH_3MgBr)、乙基氯化镁($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgCl}$)、乙烯基氯化镁(CH_2CHMgCl)、异丙基氯化镁(iPrMgCl)、(叔丁基氯化镁) tBuMgCl 、(苯基氯化镁) PhMgCl ,或其组合。

[0084] 在另一优选例中,步骤(b)中,所述反应具有一个或多个下述特征:

[0085] (1) 所述卤代硅烷选自下组:氟硅烷、氯硅烷、溴硅烷,碘硅烷,或其组合;

[0086] (2) 所述偶联试剂选自下组:镁偶联试剂、锂偶联试剂,或其组合;和/或

[0087] (3) 所述去质子化试剂选自下组:镁基去质子化试剂、锂基去质子化试剂、氢化钠(NaH)、 CaH_2 ,或其组合。

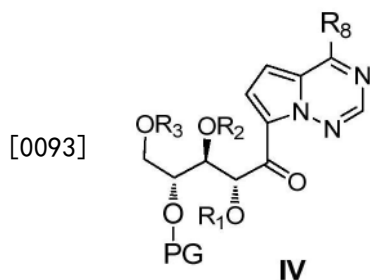
[0088] 在另一优选例中,所述卤代硅烷选自下组:三甲基氯硅烷(TMSCl)、三甲基碘硅烷(TMSI)、三乙基氯硅烷(TESCl)、叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMSCl)或三异丙基氯硅烷(TIPSCl),更佳地,三甲基氯硅烷(TMSCl)、三乙基氯硅烷(TESCl)、叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMSCl)或三异丙基氯硅烷(TIPSCl)。

[0089] 在另一优选例中,所述镁偶联试剂选自下组:异丙基氯化镁($i\text{PrMgCl}$)、异丙基氯化镁氯化锂络合物($i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$)、丙基氯化镁氯化锂络合物($\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$)、仲丁基氯化镁氯化锂络合物($s\text{BuMgCl} \cdot \text{LiCl}$)、叔丁基氯化镁($t\text{BuMgCl}$)、苯基氯化镁(PhMgCl)、乙烯基溴化镁($\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$)、乙基溴化镁($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$)、甲基溴化镁(CH_3MgBr)、甲基氯化镁(CH_3MgCl)或其组合。

[0090] 在另一优选例中,所述锂偶联试剂选自下组:正丁基锂($n\text{BuLi}$)、叔丁基锂($t\text{BuLi}$)、乙基锂(EtLi)、丙基锂(PrLi)、甲基锂(MeLi)、异丙基锂($i\text{PrLi}$)、苯基锂(PhLi)、环己烷锂(cyHexLi),或其组合。

[0091] 在另一优选例中,步骤(b)中,还加入添加剂,所述添加剂选自下组: LiCl 、 $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ 、 CaCl_2 、 MgCl_2 、 CeCl_3 、 LaCl_3 、 YCl_3 、 NdCl_3 、或其组合,较佳地,所述添加剂选自下组: LiCl 、 $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ 、 CaCl_2 、 MgCl_2 、 CeCl_3 、 LaCl_3 或其组合。

[0092] 本发明的第二方面,提供了式IV化合物,



[0094] 其中,

[0095] R_1 和 R_2 各自独立地为羟基保护基,或者在相邻碳原子上的 R_1 和 R_2 基团可以一起形成 $-\text{C}(\text{R}_6)_2-$ 基团或者 $-\text{CH}(\text{Ph})-$ 基团,并且 R_6 各自独立地为H、C1-C8烷基、苯基或取代的苯基,或者两个 R_6 与相连的C原子共同构成一个取代或未取代的5-7元碳环;

[0096] R_3 为羟基保护基;

[0097] R_8 为 $-\text{NHW}$,其中,W为H或氨基保护基;和

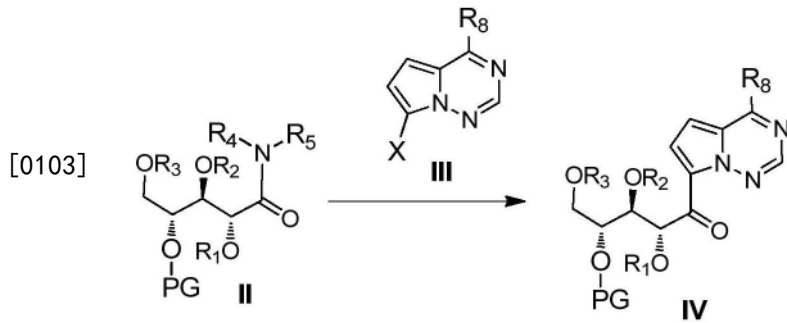
[0098] PG为H或硅烷基取代基。

[0099] 在另一优选例中,当 R_8 为氨基且PG为氢时, R_1 、 R_2 、 R_3 不同时为苯基。

[0100] 在另一优选例中, R_1 、 R_2 和 R_3 中的一个、二个或三个为萘基亚甲基。

[0101] 本发明第三方面,提供了一种如权利要求4所述的式IV化合物的制备方法,所述方法包括步骤:

[0102] (b) 式II化合物与式III化合物发生反应,生成式IV化合物;和



[0104] 式中,

[0105] X为卤素;

[0106] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 和PG如上所定义。

[0107] 在另一优选例中,在步骤(b)中,在惰性溶剂中,在卤代硅烷和偶联试剂和去质子化试剂存在下,式II化合物与式III化合物发生反应,生成式IV化合物。

[0108] 在另一优选例中,在步骤(b)中,包括子步骤:

[0109] (b-1)使式III化合物和卤代硅烷、去质子化试剂、溶剂混合,形成混合物b1;

[0110] (b-2)向所述混合物b1中加入偶联试剂,形成混合物b2;

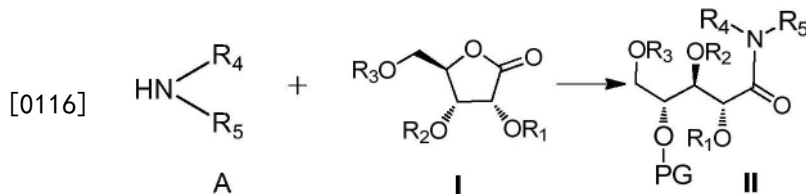
[0111] (b-3)将所述混合物b2与式II化合物以及任选地去质子化试剂混合,进行反应,从而得到式IV化合物。

[0112] 在另一优选例中,当式II中的PG为硅烷基取代基时,在步骤(b-3)中,反应体系中可不存在去质子化试剂。

[0113] 在另一优选例中,当式II中的PG为H时,在步骤(b-3)中,在反应体系中还存在去质子化试剂。

[0114] 在另一优选例中,在步骤(b)之前,所述方法包括步骤(a)或(a'):

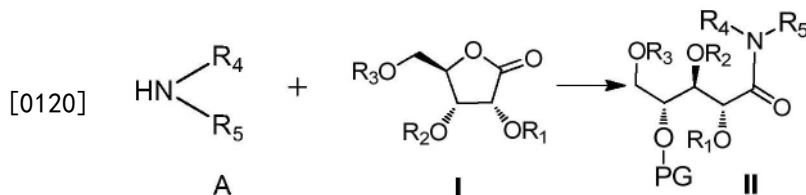
[0115] (a)式I化合物与式A化合物发生反应,生成式II化合物;



[0117] 其中,PG为H, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上定义;

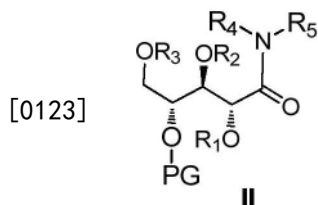
[0118] 或者

[0119] (a')式I化合物与式A化合物与卤代硅烷发生反应,生成式II化合物;



[0121] 其中,PG为硅烷基, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上定义。

[0122] 本发明第四方面,提供了式II化合物,



[0124] 其中, R_1 和 R_2 各自独立地为羟基保护基,或者在相邻碳原子上的 R_1 和 R_2 基团可以一起形成 $-C(R_6)_2-$ 基团或者 $-CH(Ph)-$ 基团,并且 R_6 各自独立地为H、C1-C8烷基、苯基或取代的苯基,或者两个 R_6 与相连的C原子共同构成一个取代或未取代的5-7元碳环;

[0125] R_3 为羟基保护基;

[0126] R_4 、 R_5 各自独立地选自下组:取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C2-C6炔基、或取代或未取代的C1-C6烷氧基;或 R_4 、 R_5 和相连的氮原子一起形成取代或未取代的4至8元含有1-2个N杂原子和0-1个选自O、或S杂原子的杂环烷基;和

[0127] PG为H或硅烷基取代基;

[0128] 其中所述“取代”指基团中一个或多个氢原子(2、3或4个)被选自下组的取代基取代:C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6烷氧基、C3-C6环烷基、卤素、C1-C3卤代烷基、硝基、C6-C10芳基、苄基。

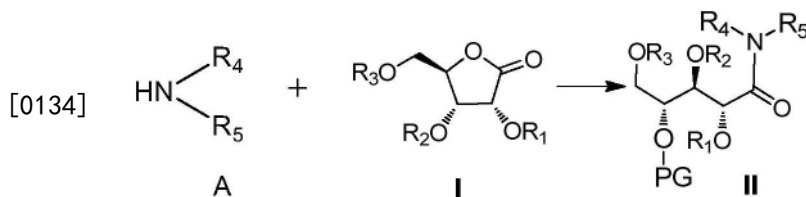
[0129] 在另一优选例中,PG为氢。

[0130] 在另一优选例中,所述的 R_4 、 R_5 和相连的氮原子一起形成取代或未取代的4至8元的含2个N杂原子的杂环烷基。

[0131] 在另一优选例中, R_4 、 R_5 和相连的氮原子一起形成5至7元环;较佳地,所述5至7元环为 $-N(CH_2)_x(CH_2)_y-$ 环、 $-N(CH_2)_xO(CH_2)_y-$ 环或 $-N(CH_2)_x-NR_7-(CH_2)_y-$ 环,其中, x 、 y 各自独立地为1~3, R_7 为氢、C1~C6烷基、C3-C6环烷基。

[0132] 本发明第五方面,提供了一种本发明第四方面所述式II化合物的制备方法,所述方法包括步骤:

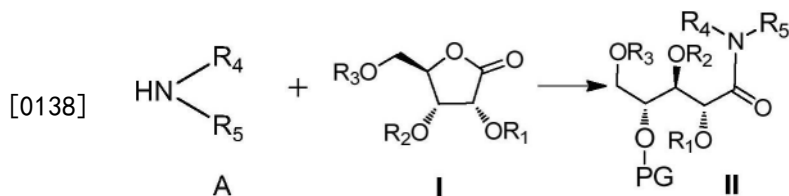
[0133] (a) 式I化合物与式A化合物发生反应,生成式II化合物;



[0135] 其中,PG为H, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上定义;

[0136] 或者

[0137] (a') 式I化合物与式A化合物与卤代硅烷PG-X发生反应,生成式II化合物;



[0139] 其中,PG为硅烷基取代基, X 为卤素; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 如上定义。

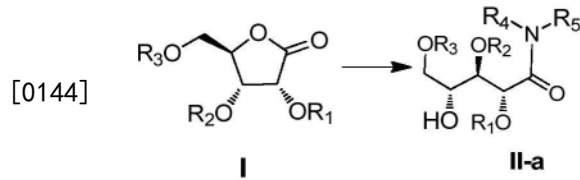
[0140] 在另一优选例中,在步骤(a)中,在惰性溶剂中,在去质子化试剂和/或路易斯酸存

在下,式I化合物与 HNR_4R_5 发生反应,生成式II-a化合物。

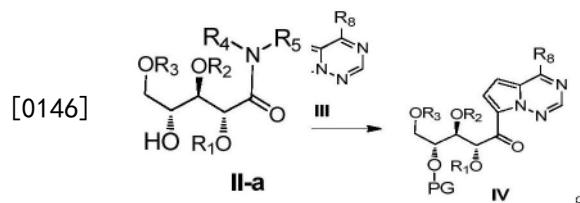
[0141] 在另一优选例中,在步骤(a')中,在惰性溶剂中,在去质子化试剂和/或路易斯酸和碱存在下,式I化合物、 HNR_4R_5 、卤代硅烷PG-X发生反应,生成式II化合物。

[0142] 在另一优选例中,步骤(a')包括步骤:

[0143] (a'1) 式I化合物与 HNR_4R_5 发生反应,生成式II-a化合物;和



[0145] (a'2) 式II-a化合物与卤代硅烷PG-X发生反应,生成式II化合物;

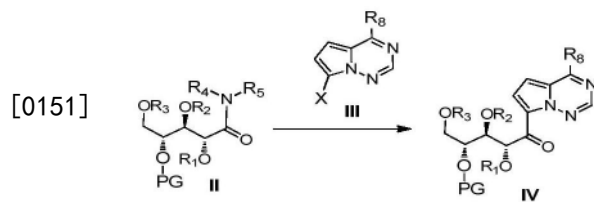


[0147] 式中,PG为硅烷基取代基;且

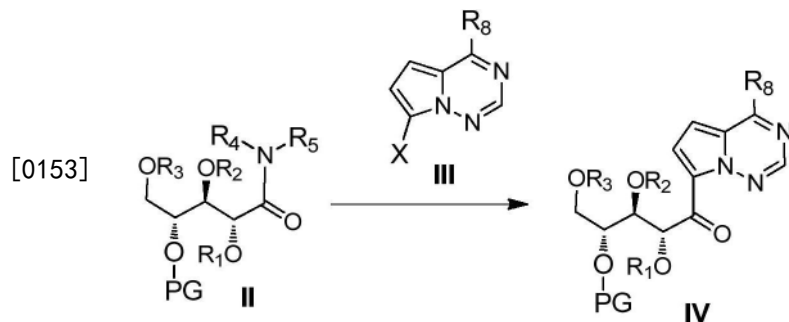
[0148] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上定义。

[0149] 本发明第六方面,还提供了一种制备化合物V的方法,所述方法包括步骤:

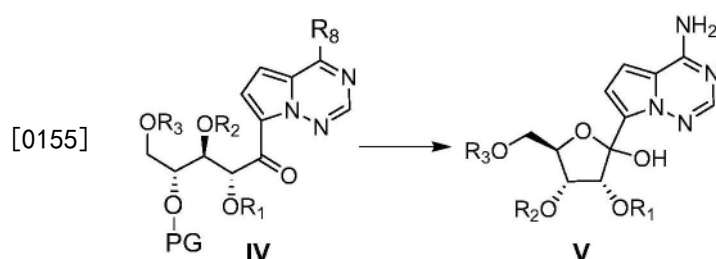
[0150] (a) 式I化合物、 HNR_4R_5 进行取代反应,生成式II化合物;



[0152] (b) 式II化合物与式III化合物发生反应,生成式IV化合物;和



[0154] (c) 式IV化合物发生脱保护反应和成环反应,生成式V化合物;



[0156] 各式中,

[0157] R_1 和 R_2 各自独立地为羟基保护基,或者在相邻碳原子上的 R_1 和 R_2 基团可以一起形成 $-C(R_6)_2-$ 基团或者 $-CH(Ph)-$ 基团,并且 R_6 各自独立地为H、C1-C8烷基、苯基或取代的苯基,或者两个 R_6 与相连的C原子共同构成一个取代或未取代的5-7元碳环;

[0158] R_3 为羟基保护基;

[0159] R_4 、 R_5 各自独立地选自下组:取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C2-C6炔基、或取代或未取代的C1-C6烷氧基;或 R_4 、 R_5 和相连的氮原子一起形成取代或未取代的4至8元含有1-2个N杂原子和0-1个选自O、或S杂原子的杂环烷基;

[0160] R_8 为-NHW,其中,W为H或氨基保护基;

[0161] PG为H或硅烷基取代基;和

[0162] 各X独立地为卤素;

[0163] 其中所述“取代”指基团中一个或多个氢原子(2、3或4个)被选自下组的取代基取代:C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6烷氧基、C3-C6环烷基、卤素、C1-C3卤代烷基、硝基、C6-C10芳基、苄基。

[0164] 在另一优选例中,PG为硅烷基取代基。

[0165] 在另一优选例中, R_8 为氨基。

[0166] 在另一优选例中,当式II化合物中,PG为硅烷基取代基时,步骤(a)中还包括卤代烷基。

[0167] 在另一优选例中,所述的方法还包括步骤:

[0168] (d)将式V化合物作为中间体,进一步制得瑞德西韦。

[0169] 本发明第七方面,提供了一种瑞德西韦的制备方法,所述方法使用式IV化合物作为中间体来制备瑞德西韦。

[0170] 本发明第八方面,提供了式II化合物或式IV化合物的用途,用做制备瑞德西韦的中间体。

[0171] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

具体实施方式

[0172] 本发明人经过广泛而深入的研究,通过大量筛选和测试,首次提供了新颖的中间体IV和II,并开发了进一步制备瑞德西韦的中间体V的制备方法。本发明方法的原料易得、反应条件温和、安全、不对人体健康与环境产生危害、生产成本低,此外,本发明还具有反应产物收率高、纯度高、杂质少等优点,便于经济、方便地进行工业化生产。本发明的中间体(尤其是式IV化合物),可作为中间体进一步制备瑞德西韦。在此基础上完成了本发明。

[0173] 术语

[0174] 除非另有定义,否则本文中所有的全部技术术语和科学术语均具有如本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。

[0175] 如本文所用,在提到具体列举的数值中使用时,术语“约”意指该值可以从列举的值变动不多于1%。例如,如本文所用,表述“约100”包括99和101和之间的全部值(例如,99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0176] 如本文所用,术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之,所述术语也包括“基本上由…构成”、或“由…构成”。

[0177] 如本文所用,术语“室温”是指温度为4-40℃,较佳地,25±5℃。

[0178] 除非另有表述,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指具有指定碳原子数的直链或支链烃基(即,C1-6表示1-6个碳,包括含有2、3、4、5或6个碳原子的烷基,较佳地,1-3个碳)。烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基等。

[0179] 除非另有表述,术语“烯基”指具有一个或多个双键的不饱和烷基,包括具有2、3、4、5或6个碳原子的烯基。类似地,术语“炔基”指具有一个或多个三键的不饱和烷基,包括具有2、3、4、5或6个碳原子的烯基。此类不饱和烷基的例子包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基和更高级的同系物和异构体。

[0180] 除非另有表述,术语环烷基包括具有3、4、5或6个环碳原子的环烷基,其可以是并环、螺环、桥环形式。术语“杂环烷基”是指含有一至三个选自N、O和S的杂原子的环烷基,其中氮和硫原子任选被氧化,且氮原子任选被季铵化,包括具有4、5、6、7或8个环原子的杂环烷基。

[0181] 除非另有表述,术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团,例如-CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0182] 除非另有表述,术语“烷氧基”或“烷基氧基”、“烷氨基”或“烷基氨基”和“烷硫基”或“烷基硫基”(或硫代烷氧基)以其常规意义使用,指代分别经氧原子、氨基或硫原子连接于分子的其余部分的那些烷基。此外,对于二烷基氨基,烷基部分可以相同或不同,也可与与各烷基相连的氮原子组合形成3-7元环。因此,-NR₄R₅所示基团表示包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基(azetidiny1)等。

[0183] 除非另有表述,术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴、或碘原子。此外,诸如“卤代烷基”等术语表示包括单卤代烷基或多卤代烷基。例如,术语“C₁₋₄卤代烷基”表示包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

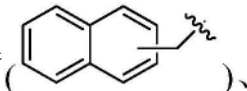
[0184] 除非另有表述,术语“芳基”表示多不饱和的(通常芳香性)的烃基,其可以是单环或稠合在一起或共价连接的多环(最多三环)。芳基的非限制性例子包括苯基、萘基和联苯基。

[0185] 在本文中,除特别说明之处,术语“取代”指基团中一个或多个氢原子(2、3或4个)被选自下组的取代基取代:C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6烷氧基、C3-C6环烷基、卤素、C1-C3卤代烷基、硝基、C6-C10芳基、苄基。

[0186] 如本文所用,术语“保护基”是指掩蔽或改变官能团的性质或化合物整体的性质的化合物的基团部分。保护基的化学亚结构变化很大。保护基的一个功能是用作合成亲本药物的中间体。化学保护基团和保护/去保护的策略是本领域公知的。参见“Protective Groups in Organic Chemistry”,Theodora W.Greene(John Wiley&Sons,Inc.,New York,1991)。另参见Protective Groups in Organic Chemistry,Peter GM Wuts and Theodora W.Greene,第4版,2006。保护基通常被用于掩盖某些官能团的反应性,以帮助所需化学反应的效率,例如以有序和计划的方式制备和破坏化学键。除反应性以外,化合物官能团的保护

还改变了受保护的官能团的其他物理性质,如极性、亲脂性(疏水性)以及其他可通过常用分析工具测定的性质,化学保护的中间体本身可能是生物活性的或无活性的。

[0187] 如本文所用,“羟基保护基”是指可用于保护羟基(-OH)的保护基。所述羟基保护基

包括但不限于:取代或未取代的苄基、取代或未取代的萘基亚甲基()、三

甲基硅基(TMS)、三异丙基硅基(TIPS)、叔丁基二甲基硅基(TBDMS)、叔丁基二苯基硅基(TBDPS)、甲基-甲氧基(MOM)、四氢吡喃基(THP)、叔丁基或烯丙基;所述“取代”指基团中一个或多个氢原子(2、3或4个)被选自下组的取代基取代:C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤素、硝基。

[0188] 如本文所用,“氨基保护基”是指可用于保护氨基(-NH₂)的保护基。所述氨基保护基包括但不限于:苄氧羰基(Cbz)、叔丁氧羰基(Boc)、苄甲氧羰基(Fmoc)、烯丙氧羰基(Alloc)、三甲基硅乙氧羰基(Teoc)、烷基酰基(如乙酰基)、苯甲酰基等。

[0189] 如本文所用,术语“脱保护剂”是指能够除去保护基的任何试剂。脱保护剂将取决于所使用的保护基团的类型。代表性的脱保护剂是本领域已知的,可以在Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006中找到。

[0190] 如本文所用,术语“形成反应混合物”是指使至少两种不同物质接触的过程,以使得它们混合在一起并且可以反应。

[0191] 如本文所用,术语“偶联剂”是指能够偶联两种不同化合物的试剂。偶联剂可以是催化量的或化学计量的。例如,偶联剂可以是锂基偶联剂、铝基偶联剂或镁基偶联剂如格氏试剂。示例性偶联剂包括但不限于异丙基氯化镁(iPrMgCl)、异丙基氯化镁氯化锂络合物(iPrMgCl · LiCl)、丙基氯化镁氯化锂络合物(PrMgCl · LiCl)、仲丁基氯化镁氯化锂络合物(sBuMgCl · LiCl)、叔丁基氯化镁(tBuMgCl)、苯基氯化镁(PhMgCl)、乙烯基溴化镁(CH₂=CHMgBr)、乙基溴化镁(CH₃CH₂MgBr)、甲基溴化镁(CH₃MgBr)、甲基氯化镁(CH₃MgCl)、正丁基锂(nBuLi)、叔丁基锂(tBuLi)、乙基锂(EtLi)、丙基锂(PrLi)、甲基锂(MeLi)、三甲基铝,或其组合。

[0192] 如本文所用,术语“卤代硅烷”是指具有与硅原子连接的至少一个卤素基团的硅烷。代表性的卤代硅烷具有式卤素-Si(R)₃,其中每个R基团可以是烷基(C1-C6烷基)、烯基(C2-C6烯基)、环烷基(C3-C8环烷基)、苯基或其它含硅基团。具体的卤代硅烷包括但不限于三甲基氯硅烷(TMSCl)、三甲基碘硅烷(TMSI)、三乙基氯硅烷(TESCl)、叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMSCl)或三异丙基氯硅烷(TIPSCl)。


[0193] 如本文所用,术语“去质子化试剂”指能够从分子中脱去质子(H)产生其共轭碱的物质。例如所述去质子化试剂可以是镁基去质子化试剂、锂基去质子化试剂,或其组合。示例性的镁基去质子化试剂包括但不限于甲基溴化镁(CH₃MgBr)、甲基氯化镁(CH₃MgCl)、乙基溴化镁(CH₃CH₂MgBr)、乙基氯化镁(CH₃CH₂MgCl)、乙烯基氯化镁(CH₂CHMgCl)、异丙基氯化镁(iPrMgCl)、叔丁基氯化镁(tBuMgCl)、苯基氯化镁(PhMgCl),或其组合。示例性的锂基去质子化试剂包括但不限于正丁基锂(nBuLi)、叔丁基锂(tBuLi)、氢化锂(LiH)、乙基锂(EtLi)、丙基锂(PrLi)、氯化锂(LiCl)、甲基锂(MeLi)、异丙基锂(iPrLi)、苯基锂(PhLi)、环己烷锂(cyHexLi)、二异丙基氨基锂(LDA)、氨基锂、六甲基二硅烷氨基锂(LiHMDS),或其组合。

[0194] 在本发明的方法中可以使用任何合适的惰性溶剂。代表性的惰性溶剂包括但不限于戊烷、不同的戊烷、己烷、不同的己烷、庚烷、不同的庚烷、石油醚、环戊烷、不同的环己烷、苯、甲苯、二甲苯、三氟甲苯，卤代苯如氯苯、氟苯、二氯苯和二氟苯，二氯甲烷、氯仿、DMF、丙酮、乙酸乙酯、二乙醚、四氢呋喃或其组合。在一些实施方案中，溶剂可以是四氢呋喃、甲苯、DMF或其组合。

[0195] 本发明的方法中的反应可以在任何合适的温度下进行。例如，反应温度可以是约-78°C至约100°C，或者为约-50°C至约100°C，或者为约-25°C至约50°C，或约-10°C至约25°C，或约0°C至约20°C。在一些实施方案中，反应温度可以是约0°C至约20°C。

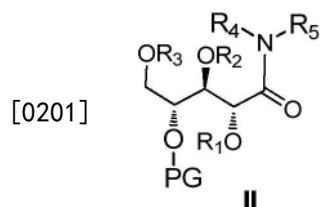
[0196] 本文所用的“式V化合物”是指式V化合物或其药学上可接受的盐或共晶体。在一些实施方案中，“式V化合物”是指式V化合物或其药学上可接受的盐。类似地，关于可分离的中间体，短语“式(编号)化合物”是指该式及其药学上可接受的盐或共晶体的化合物。在一些实施方案中，关于可分离的中间体，短语“式(编号)的化合物”是指该式及其药学上可接受的盐的化合物。HNR₄R₅也包括其盐形式，如盐酸盐等。

[0197] 在本发明的方法中，各步骤可以以任何合适的产率提供目标化合物或其药学上可接受的盐。例如，目标化合物(如，式II、式IV、式V或瑞德西韦等)可以以至少约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少约95%的产率制备。本发明的方法可以提供任何纯度的目标化合物或其药学上可接受的盐。例如，目标化合物可以以至少约90%、95%、96%、97%、98或至少约99%的纯度制备。在一些实施方案中，目标化合物可以至少95%的纯度制备。在一些实施方案中，目标化合物可以以至少98%的纯度制备。在一些实施方案中，目标化合物可以以至少99%的纯度制备。

[0198] 如本文所用，“”代表连接位点。

[0199] 式II化合物

[0200] 本发明提供了一种式II化合物，



[0202] 其中，R₁和R₂各自独立地为羟基保护基，或者在相邻碳原子上的R₁和R₂基团可以一起形成-C(R₆)₂-基团或者-CH(Ph)-基团，并且R₆各自独立地为H、C1-C8烷基、苯基或取代的苯基，或者两个R₆与相连的C原子共同构成一个取代或未取代的5-7元碳环；

[0203] R₃为羟基保护基；

[0204] R₄、R₅各自独立地选自下组：取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C2-C6炔基、或取代或未取代的C1-C6烷氧基；或R₄、R₅和相连的氮原子一起形成取代或未取代的4至8元含有1-2个N杂原子和0-1个选自O、或S杂原子的杂环烷基；和


[0205] PG为H或硅烷基取代基；

[0206] 其中所述“取代”指基团中一个或多个氢原子(2、3或4个)被选自下组的取代基取代：C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6烷氧基、C3-C6环烷基、卤素、C1-C3卤代烷基、硝基、C6-C10芳基、苄基。

[0207] 在另一优选例中,PG为氢。

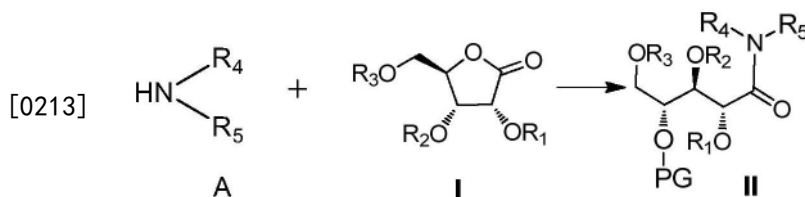
[0208] 在另一优选例中,所述的 R_4 、 R_5 和相连的氮原子一起形成取代或未取代的4至8元的含2个N杂原子的杂环烷基。

[0209] 在另一优选例中, R_4 、 R_5 和相连的氮原子一起形成5至7元环;较佳地,所述5至7元环为 $-N(CH_2)_x(CH_2)_y$ -环、 $-N(CH_2)_xO(CH_2)_y$ -环或 $-N(CH_2)_x-NR_7-(CH_2)_y$ -环,其中, x 、 y 各自独立地为1~3, R_7 为氢、C1~C6烷基、C3-C6环烷基。

[0210] 在另一优选例中, R_1 和 R_2 一起形成  。

[0211] 式II化合物的制备方法

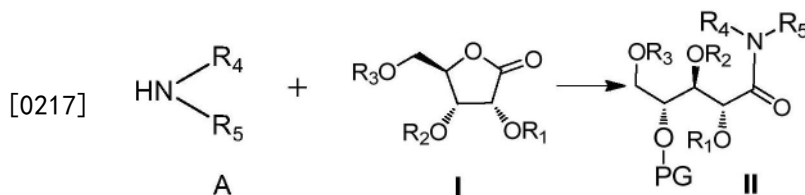
[0212] (a) 式I化合物与式A化合物发生反应,生成式II化合物;



[0214] 其中,PG为H, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上定义;

[0215] 或者

[0216] (a') 式I化合物与式A化合物与卤代硅烷PG-X发生反应,生成式II化合物;



[0218] 其中,PG为硅烷基取代基, X 为卤素; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 如上定义。

[0219] 在另一优选例中,在步骤(a)中,在惰性溶剂中,在去质子化试剂和/或路易斯酸存在下,式I化合物与 HNR_4R_5 发生反应,生成式II-a化合物。

[0220] 在另一优选例中,在步骤(a')中,在惰性溶剂中,在去质子化试剂和/或路易斯酸和碱存在下,式I化合物、 HNR_4R_5 、卤代硅烷PG-X发生反应,生成式II化合物。

[0221] 任何合适的去质子化试剂都可用于制备式II化合物。镁基去质子化试剂包括但不限于甲基溴化镁(CH_3MgBr)、甲基氯化镁(CH_3MgCl)、乙基溴化镁(CH_3CH_2MgBr)、乙基氯化镁(CH_3CH_2MgCl)、乙烯基氯化镁($CH_2=CHMgCl$)、异丙基氯化镁($iPrMgCl$)、叔丁基氯化镁($tBuMgCl$)、苯基氯化镁($PhMgCl$)或其组合。锂基去质子化试剂包括但不限于正丁基锂($nBuLi$)、叔丁基锂($tBuLi$)、氢化锂(LiH)、乙基锂($EtLi$)、丙基锂($PrLi$)、氯化锂($LiCl$)、甲基锂($MeLi$)、异丙基锂($iPrLi$)、苯基锂($PhLi$)、环己烷锂($cyHexLi$)、二异丙基氨基锂(LDA)、氨基锂、六甲基二硅烷氨基锂($LiHMDS$)或其组合。所述路易斯酸包括但不限于三甲基铝、二甲基氯化铝。在一些实施方案中,去质子化试剂可以是异丙基氯化镁($iPrMgCl$)、叔丁基氯化镁($tBuMgCl$),路易斯酸可以是三甲基铝。

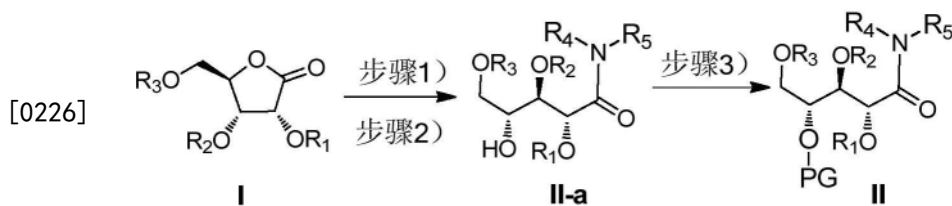
[0222] 所述去质子化试剂或路易斯酸可以任何合适的量存在。例如,去质子化试剂或路易斯酸可以以与式I化合物至少1.0当量(mol/mol)的量存在,例如约1.0、2、3、4、5、6、7、8、9

或约10.0当量 (mol/mol)。去质子化试剂或路易斯酸也可以与式I化合物约1.0至约10.0当量 (mol/mol) 的量存在, 例如约1.0至约5.0当量 (mol/mol), 或约1.0至约3.0当量 (mol/mol)。

[0223] HNR_4R_5 或其盐可以任何合适的量存在。例如, HNR_4R_5 或其盐可以以0与式I化合物至少1.0当量 (mol/mol) 的量存在, 也可以与式I化合物约1.0至约10.0当量 (mol/mol) 的量存在, 例如约1.0至约5.0当量 (mol/mol), 或约1.0至约3.0当量 (mol/mol)。

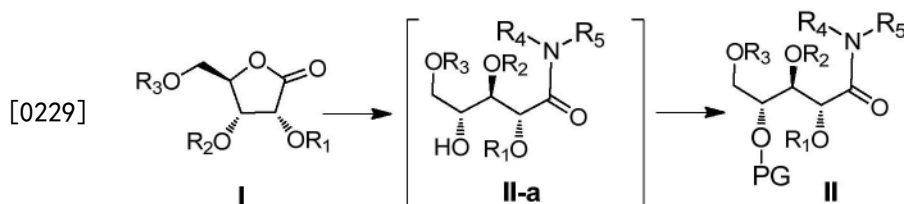
[0224] 优选地, 当PG不为氢时, 该方法包括步骤: 在惰性溶剂中, 在去质子化试剂或路易斯酸和碱存在下, 式I化合物、 HNR_4R_5 和卤代硅烷发生反应, 生成式II化合物。

[0225] 更具体地, 该方法包括: 1) 在惰性溶剂中, 在去质子化试剂和/或路易斯酸存在下, 式I化合物和 HNR_4R_5 反应, 生成式II-a化合物; 2) 非必须地分离得到式II-a化合物; 3) 在惰性溶剂中, 在碱存在下, 式II-a化合物和卤代硅烷反应生成式II化合物。如下所示:



[0227] 上述方法中, 式II-a化合物后可分离后再进行步骤3),

[0228] 或采用“一锅法”从式I化合物制备得到式II化合物:



[0230] 在上述步骤3)中: 任何合适的卤代硅烷可用在制备式II化合物的方法中。例如, 卤代硅烷可以是氟硅烷、氯硅烷、溴硅烷或碘硅烷。硅烷部分可以具有任何合适的取代基, 例如烷基、烯基、炔基、环烷基或苯基。示例性的卤代硅烷包括但不限于三甲基氯硅烷 (TMSCl)、三甲基碘硅烷 (TMSI)、三乙基氯硅烷 (TESCl)、叔丁基二甲基氯硅烷 (TBDMSCl) 或三异丙基氯硅烷 (TIPSCl)。在一些实施方案中, 卤代硅烷可以是氯硅烷。在一些实施方案中, 卤代硅烷可以是三甲基氯硅烷 (TMSCl)、三乙基氯硅烷 (TESCl)、叔丁基二甲基氯硅烷 (TBDMSCl) 或三异丙基氯硅烷 (TIPSCl)。在一些实施方案中, 卤代硅烷可以是三甲基氯硅烷 (TMSCl)。

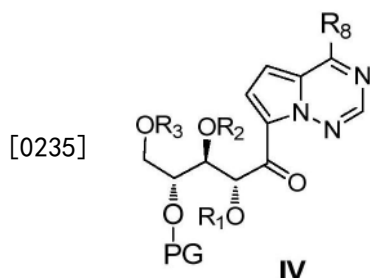
[0231] 卤代硅烷可以任何合适的量存在。例如, 卤代硅烷可以以相对于式II-a化合物至少1.0当量 (mol/mol) 的量存在, 例如约1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量 (mol/mol)。卤代硅烷也可以以相对于式II-a化合物约1.0至约10.0当量 (mol/mol) 的量存在, 例如约1.0至约5.0当量 (mol/mol), 或约1.0至约2.0当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 卤代硅烷可以以相对于式II-a化合物约1.0至约5.0当量 (mol/mol) 的量存在。在一些实施方案中, 卤代硅烷可以以相对于式II-a化合物约1.0至约2.0当量 (mol/mol) 的量存在。

[0232] 所述碱包括但不限于三乙胺、二异丙基胺、咪唑、二异丙基乙基胺、N,N-二乙基苯胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-可力丁、4-二甲基氨基吡啶和奎宁环。优选地, 所述碱为咪唑。所述碱可以任何合适的量存在。所述碱以相对于式II-a化合物至少1.0当量 (mol/

mol) 的量存在。优选地,所述碱以相对于式II-a化合物约1.0至约4.0当量(mol/mol)的量存在。

[0233] 式IV化合物

[0234] 本发明还提供了式IV化合物,



[0236] 其中,

[0237] R_1 和 R_2 各自独立地为羟基保护基,或者在相邻碳原子上的 R_1 和 R_2 基团可以一起形成 $-C(R_6)_2$ -基团或者 $-CH(Ph)-$ 基团,并且 R_6 各自独立地为H、C1-C8烷基、苯基或取代的苯基,或者两个 R_6 与相连的C原子共同构成一个取代或未取代的5-7元碳环;

[0238] R_3 为羟基保护基;

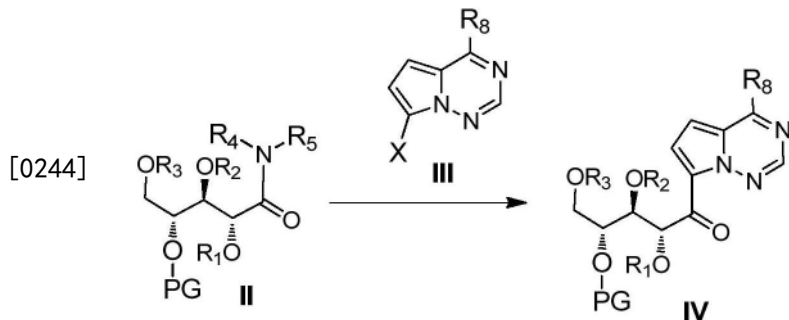
[0239] R_8 为-NHW,其中,W为H、或氨基保护基;

[0240] PG为H或硅烷基取代基。

[0241] 式IV化合物的制备方法

[0242] 本发明提供了一种式IV化合物的制备方法,所述方法包括步骤:

[0243] (b) 式II化合物与式III化合物发生反应,生成式IV化合物;和



[0245] 式中,

[0246] 所述PG为H或硅烷基取代基;且

[0247] X为卤素;

[0248] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 如上所定义。

[0249] 在另一优选例中,在步骤(b)中,在惰性溶剂中,在卤代硅烷、去质子化试剂和偶联试剂存在下,式II化合物与式III化合物发生反应,生成式IV化合物。

[0250] 在另一优选例中,在步骤(b)中,包括子步骤:

[0251] (b-1) 使式III化合物和卤代硅烷、去质子化试剂、溶剂混合,形成混合物b1;

[0252] (b-2) 向所述混合物b1中加入偶联试剂,形成混合物b2;

[0253] (b-3) 将所述混合物b2与式II化合物以及任选的去质子化试剂混合,进行反应,从而得到式IV化合物。

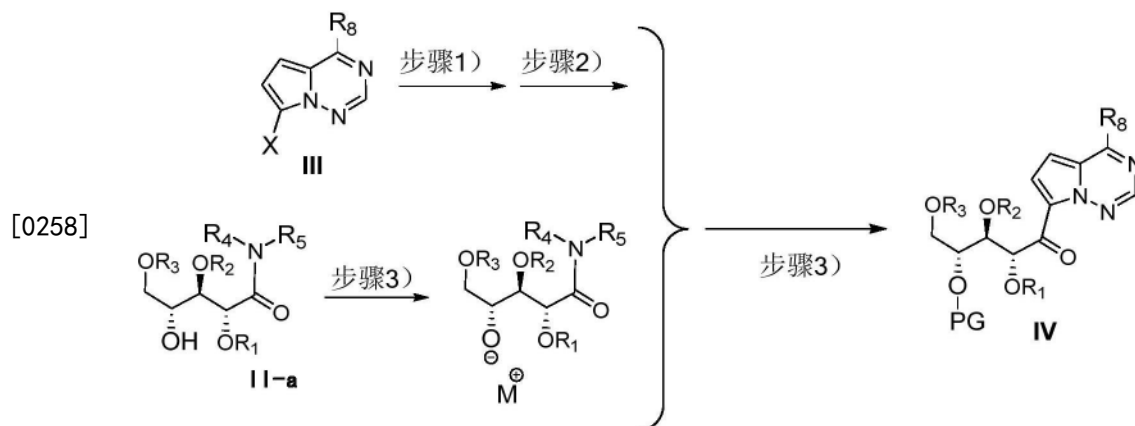
[0254] 在另一优选例中,在步骤(b-3)中加入添加剂促进反应,所述添加剂包括但不限于

LiCl、Ca(OTf)₂、CaCl₂、MgCl₂、CeCl₃、LaCl₃、YCl₃、NdCl₃、或其组合。优选地,所述添加剂为LiCl、Ca(OTf)₂、CaCl₂、MgCl₂、CeCl₃、LaCl₃或其组合。

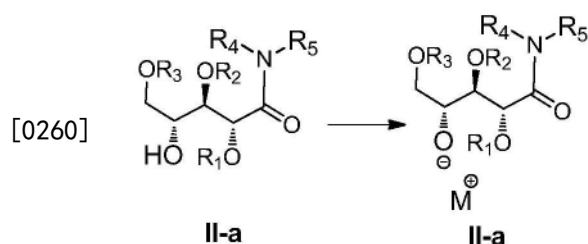
[0255] 优选地,当式II中的PG为硅烷基取代基时,在步骤(b-3)中,可以不存在去质子化试剂。

[0256] 在另一优选例中,当式II中的PG为H时,在步骤(b-3)中,在反应体系中还存在去质子化试剂。

[0257] 在一些实施例中,上述方法包括步骤:1)使式III化合物和卤代硅烷、去质子化试剂、溶剂形成混合物;2)向步骤1)的混合物中加入偶联试剂;3)将步骤2)所得混合物与式II-a化合物以及去质子化试剂混合,从而得到式IV化合物。



[0259] 其中,去质子化试剂可将式II-a化合物进行如下去质子化:



[0261] 式中,M为金属锂、镁、钠或钙,优选地,M为金属锂或镁。

[0262] 优选地,采用“一锅法”由式II-a化合物和式III化合物制备得到式IV化合物。

[0263] 任何合适的卤代硅烷可用于所述方法中。所述卤代硅烷可以任何合适的量存在。例如,卤代硅烷也可以以相对于式III化合物约1.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约1.0至约5.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。

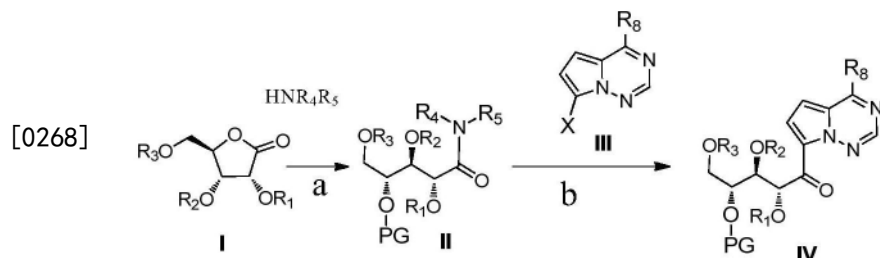
[0264] 任何合适的偶联剂可用于所述方法中。所述镁偶联剂包括但不限于异丙基氯化镁(iPrMgCl)、异丙基氯化镁氯化锂络合物(iPrMgCl·LiCl)、丙基氯化镁氯化锂络合物(PrMgCl·LiCl)、仲丁基氯化镁氯化锂络合物(sBuMgCl·LiCl)、叔丁基氯化镁(tBuMgCl)、苯基氯化镁(PhMgCl)、乙烯基溴化镁(CH₂=CHMgBr)、乙基溴化镁(CH₃CH₂MgBr)、甲基溴化镁(CH₃MgBr)、甲基氯化镁(CH₃MgCl)或其组合。所述镁偶联剂、锂偶联剂或其组合可以任何合适的量存在。例如,上述偶联剂可以以相对于式III化合物至少1.0当量(mol/mol)的量存在。例如,偶联剂也可以以相对于式III化合物约1.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约1.0至约5.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。

[0265] 所述式II(II-a)化合物和式III化合物化合物当量(mol/mol)比为0.5:1~1:2;优

选地,所述式II(II-a)化合物和式III化合物化合物当量(mol/mol)比为1:1.5~1.5:1。

[0266] 各步骤中所述去质子化试剂为镁基去质子化试剂、锂基去质子化试剂、氢化钠(NaH)、CaH₂或其组合,镁基去质子化试剂包括但不限于甲基溴化镁(CH₃MgBr)、甲基氯化镁(CH₃MgCl)、乙基溴化镁(CH₃CH₂MgBr)、乙基氯化镁(CH₃CH₂MgCl)、乙烯基氯化镁(CH₂CHMgCl)、异丙基氯化镁(iPrMgCl)、叔丁基氯化镁(tBuMgCl)、苯基氯化镁(PhMgCl)或其组合。锂基去质子化试剂包括但不限于正丁基锂(nBuLi)、叔丁基锂(tBuLi)、氢化锂(LiH)、乙基锂(EtLi)、丙基锂(PrLi)、氯化锂(LiCl)、甲基锂(MeLi)、异丙基锂(iPrLi)、苯基锂(PhLi)、环己烷锂(cyHexLi)、二异丙基氨基锂(LDA)、氨基锂、六甲基二硅烷氨基锂(LiHMDS)或其组合。所述去质子化试剂也可以和前面所述偶联剂重合(镁偶联试剂、锂偶联试剂或其组合)。所述去质子化试剂可以任何合适的量存在。例如,上述去质子化试剂可以以相对于式II(II-a)化合物至少1.0当量(mol/mol)的量存在。例如,去质子化试剂也可以以相对于式II(II-a)化合物约1.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约1.0至约5.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。

[0267] 在另一优选例中,式IV化合物制备方法包括如下步骤:



[0269] 式中,

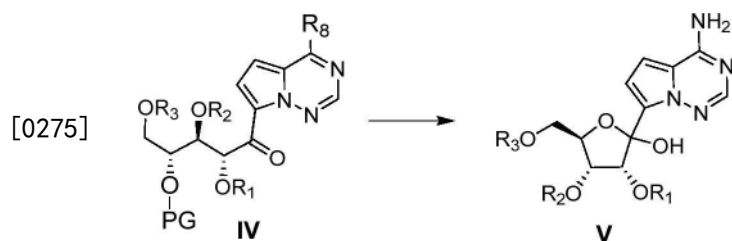
[0270] R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₈、PG和X如上所定义。

[0271] 优选地,当各PG为H时,步骤a和步骤b可以采用一锅法进行。

[0272] 式V化合物的制备方法

[0273] 本发明提供了一种制备式V化合物的方法,所述方法包括步骤:

[0274] (c) 式IV化合物发生脱保护反应和成环反应,生成式V化合物;



[0276] 其中,

[0277] R₁和R₂各自独立地为羟基保护基,或者在相邻碳原子上的R₁和R₂基团可以一起形成-C(R₆)₂-基团或者-CH(Ph)-基团,并且R₆各自独立地为H、C1-C8烷基、苯基或取代的苯基,或者两个R₆与相连的C原子共同构成一个取代或未取代的5-7元碳环;

[0278] R₃为羟基保护基;

[0279] R₈为-NHW,其中,W为H、或氨基保护基;和

[0280] PG为H或硅烷基取代基。

[0281] 在另一优选例中,在步骤(c)中,还包括:当PG为硅烷基取代基和/或R₈中的W为氨

基保护基时,进行脱保护反应,即按任意顺序连续或分步脱除PG中硅烷基取代基、和/或脱除R₈中的氨基保护基,或者同时脱除PG和R₈中的氨基保护基(从而使PG变为H,W变为H)。

[0282] 在另一优选例中,在所述的脱保护反应中,不影响R₁、R₂、R₃基团。

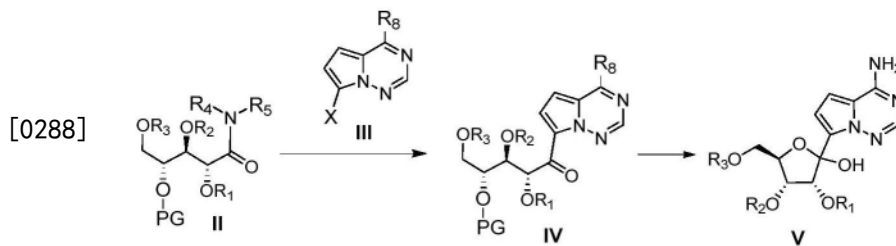
[0283] 典型地,当PG为硅烷基取代基且R₈为氨基保护基取代的氨基时,所述脱保护反应可同时进行或按任意顺序连续进行或分步骤进行。

[0284] 用于脱除硅烷基取代基和氨基保护基的脱保护剂可以相同也可以不同。

[0285] 所述脱保护剂可以是单独去除保护基PG,单独脱除R₈中的保护基,或者同时去掉PG和R₈中的保护基的任何合适的试剂,如氟试剂、碱、酸或其组合。所述氟试剂包括但不限于四丁基氟化铵、三乙胺三氟化氢、氟化铵等。所述酸包括但不限于乙酸、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸(TFA)、甲酸、盐酸、浓盐酸等。所述碱可以是有机碱、无机碱、镁格氏试剂或锂格氏试剂,代表性的碱包括但不限于氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氨、甲醇钠、乙醇钠、甲基溴化镁、甲基锂等。所述脱保护剂也可以直接作为反应溶剂。

[0286] 所述脱保护剂可以任何合适的量存在。例如,脱保护剂可以以相对于式IV化合物至少1.0当量(mol/mol)的量存在。例如,脱保护剂也可以以相对于式IV化合物约1.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约1.0至约5.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。

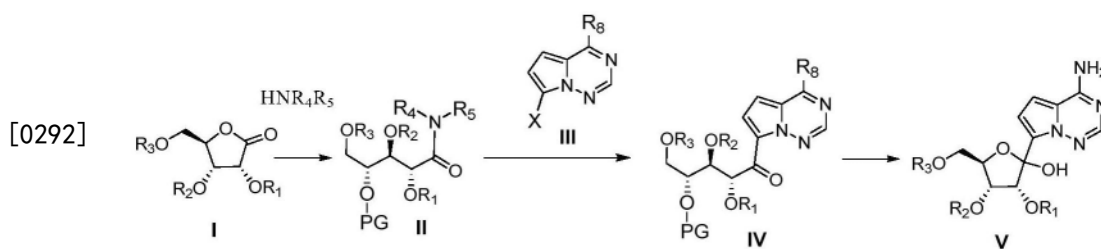
[0287] 优选地,本发明的V化合物的制备方法,包括步骤:



[0289] 各式中,R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₈、PG和X如上所定义。

[0290] 各反应步骤可分步进行或连续进行。

[0291] 优选地,本发明的V化合物的制备方法,包括步骤:



[0293] 式中,R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₈、PG和X如上所定义。

[0294] 反应步骤可分步进行或连续进行。由II制备IV反应结束后,可以后处理分离出式IV化合物,然后进行前述脱保护基反应得到式V化合物,也可以在后处理过程中直接加入脱保护剂得到式V化合物。

[0295] 瑞德西韦的制备方法

[0296] 本发明的式II化合物和式IV化合物可以用作制备瑞德西韦的中间体。

[0297] 本发明还提供了一种瑞德西韦的制备方法,所述方法包括使用式IV化合物作为中间体来制备瑞德西韦。

[0298] 典型地,所述方法还可以包括本领域常用的从式V化合物制备瑞德西韦的其他步骤。例如,通过该方法得到的式V化合物或其药学上可接受的盐可参考文献(J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-61; Nature. 2016, 531, 381-5; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 2705-7; WO2016069826)用于瑞德西韦的制备。

[0299] 本发明的主要优点包括:

[0300] 1. 本发明提供了制备瑞德西韦的新中间体及其用途,通过利用该中间体制备瑞德西韦的方法原料易得、工艺简洁、反应条件温和适合工业化生产。

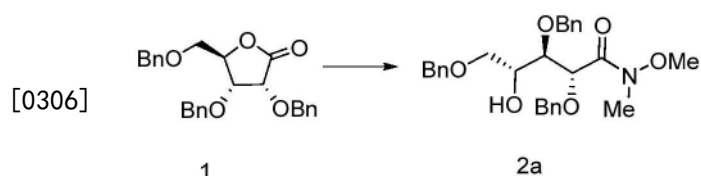
[0301] 2. 本发明的方法具有操作简单易行、工艺稳定、易于控制。

[0302] 3. 在本发明中,反应产物收率高、纯度好。尤其是从式IV制得式V化合物具有很高的收率,且杂质少,并且该反应可以在一步完成,适合一锅法。

[0303] 4. 在本发明中,反应后处理方便、安全、不对人体健康与环境产生危害、生产成本低。

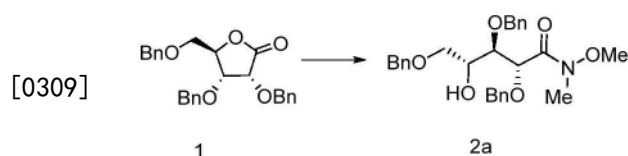
[0304] 下面结合具体实施,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

[0305] 实施例1



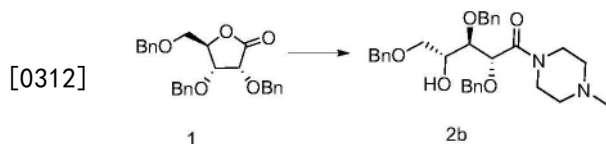
[0307] 2,3,5-三苄氧基-D-核糖酸-1,4-内酯1 (20.0g, 47.8mmol) 与N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (7.0g, 71.7mmol, 1.5eq) 加入到无水四氢呋喃 (70mL) 中,冰浴下,滴加2M异丙基氯化镁 (71.7mL, 143.4mmol, 3eq),加毕,在该温度下继续反应直至反应完全。将反应液缓慢倒入1M稀盐酸 (150mL) 中,乙酸乙酯萃取,有机相依次有饱和碳酸氢钠和食盐水洗涤,干燥后浓缩,得化合物2a,油状物24.1g,所得量超过理论值。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 7.39-7.20 (m, 15H), 5.09 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.71-4.62 (m, 2H), 4.51-4.42 (m, 4H), 4.38 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.82 (dd, J=7.8, 2.9Hz, 1H), 3.66 (dd, J=9.9, 4.5Hz, 1H), 3.49 (dd, J=9.9, 6.5Hz, 1H)。

[0308] 实施例2



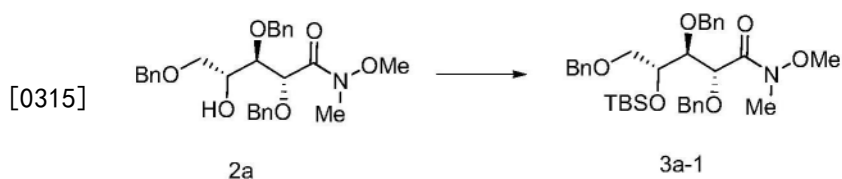
[0310] N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (1.56g, 16.0mmol, 1.6eq) 加入到二氯甲烷 (15mL) 中,零下5摄氏度搅拌,缓慢滴加2M三甲基铝 (10mL, 20mmol, 2eq),加毕,冰浴下搅拌30分钟,随后加入2,3,5-三苄氧基-D-核糖酸-1,4-内酯1 (4.2g, 10.0mmol) 的二氯甲烷溶液 (10mL), TLC监测直至反应完全。反应液加入到酒石酸钠钾的水溶液中,加入二氯甲烷,搅拌,分出有机相,有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥后浓缩,得油状物4.8g,收率100%。¹H NMR谱图同实施例1产物。

[0311] 实施例3



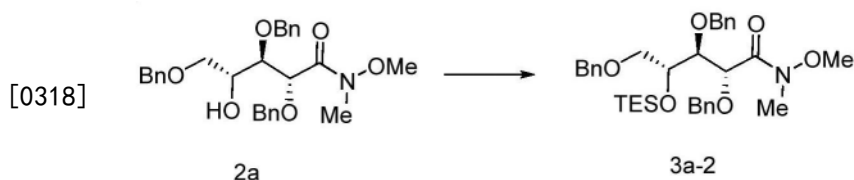
[0313] 2,3,5-三苄氧基-D-核糖酸-1,4-内酯1 (4.2g, 10.0mmol) 与N-甲基哌嗪 (1.5g, 15.0mmol, 1.5eq) 加入到四氢呋喃 (20mL) 中, 冰浴下, 滴加2M异丙基氯化镁 (15.0mL, 30.0mmol, 3eq), 加毕, 逐渐升至室温反应直至反应完全。将反应液缓慢倒入饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次有饱和碳酸氢钠和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 得油状物 3.5g, 收率67.5%。

[0314] 实施例4



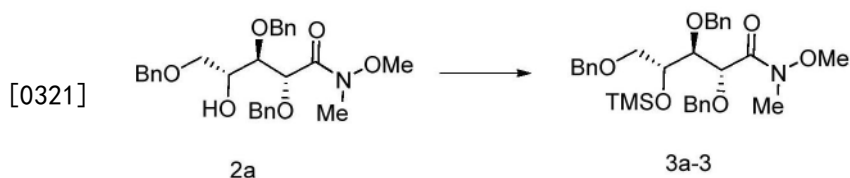
[0316] 化合物2a (4.79g, 10mmol) 和咪唑 (1.36g, 20mmol, 2eq) 加入到DMF (15mL) 中, 冰浴下, 分批次加入叔丁基二甲基氯硅烷 (1.81g, 12mmol, 1.2eq), 加毕, 室温反应过夜。将反应液加入到水 (150mL) 中, 乙酸乙酯萃取, 分出有机层, 有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离, 得油状物4.2g, 进一步柱层析纯化, 得油状物3.2g, 纯品收率54%。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ7.33-7.15 (m, 15H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.60 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 3H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.74 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.62 (dd, J=10.0, 4.1Hz, 1H), 3.49-3.41 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H)。

[0317] 实施例5



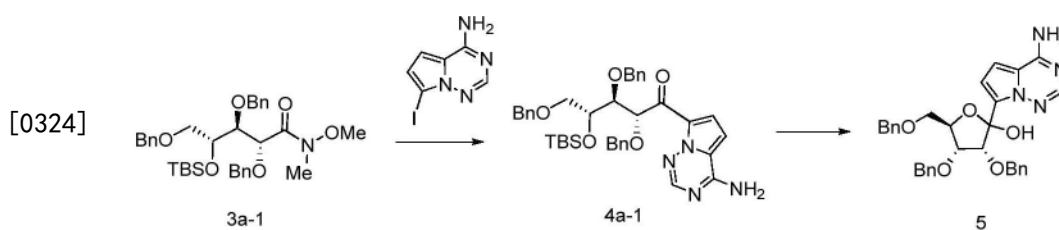
[0319] 化合物2a (5.0g, 10.4mmol) 和咪唑 (1.42g, 20.8mmol, 2eq) 加入到四氢呋喃 (50mL) 中, 冰浴下, 缓慢滴加三乙基氯硅烷 (2.35g, 15.6mmol, 1.5eq), 加毕, 反应液逐渐升至室温, 1小时后反应完全。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL), 加入乙酸乙酯 (30mL), 分出有机相。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂后得到粗品, 柱层析纯化, 得到油状产物4.5g, 收率75.8%。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.38-7.18 (m, 15H), 4.74-4.61 (m, 2H), 4.50-4.44 (m, 3H), 4.42 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.37 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.82 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.71 (dd, J=10.0, 4.5Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (dd, J=10.0, 6.8Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 0.91 (t, J=8.0Hz, 9H), 0.61-0.54 (m, 6H)。

[0320] 实施例6



[0322] 化合物2a (7.0g, 14.6mmol) 和咪唑 (1.79g, 26.3mmol, 1.8eq) 加入到二氯甲烷 (50mL) 中, 冰浴下, 缓慢滴加三甲基氯硅烷 (2.06g, 19.0mmol, 1.3eq), 加毕, 反应液逐渐升至室温, 1小时后反应完全。过滤, 滤液用饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离, 得油状物6.5g, 收率80.7%。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.40-7.20 (m, 15H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.61 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 3H), 4.43 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.38 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.77 (dd, J=8.0, 2.1Hz, 1H), 3.67 (dd, J=10.1, 4.0Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.49 (dd, J=10.0, 7.0Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 0.08 (s, 9H)。

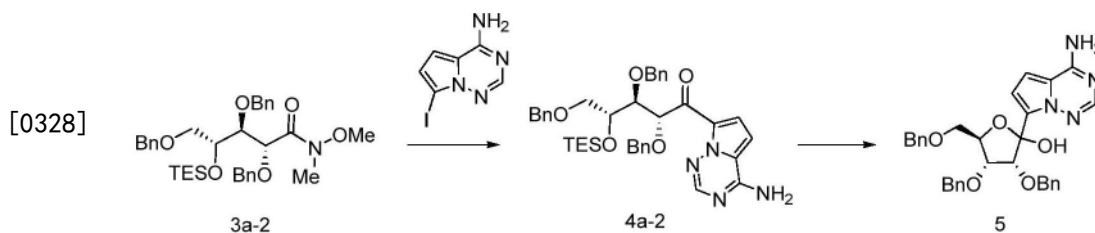
[0323] 实施例7



[0325] 7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺 (0.6g, 2.3mmol) 溶于四氢呋喃 (3mL) 中, 零下20摄氏度下加入2.0M苯基氯化镁 (1.2mL, 2.3mmol, 1eq), 搅拌10分钟后, 滴加三甲基氯硅烷 (0.25g, 2.3mmol, 1eq), 加完后搅拌15分钟, 随后加入2.0M苯基氯化镁 (1.2mL, 2.3mmol, 1eq), 滴完后搅拌20min。反应液温度升至零下10摄氏度, 加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂溶液 (1.9mL, 2.5mmol, 1.1eq), 搅拌1h, 加入3a-1 (1.36g, 2.3mmol, 1eq) 的四氢呋喃溶液 (3mL), 反应液缓慢升至室温搅拌, TLC监测直至产物不再增多。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中, 搅拌5分钟后, 乙酸乙酯萃取, 分出有机层, 有机层用稀盐酸和饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥, 浓缩, 得4a-1粗品。少量产品纯化后获得氢谱,¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.09 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 11H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.96-6.85 (m, 3H), 5.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 2H), 4.52-4.42 (m, 3H), 4.34 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.91 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 3.83 (dd, J=10.2, 3.5Hz, 1H), 3.51 (dd, J=10.2, 7.3Hz, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H)。

[0326] 将4a-1粗品加入到四氢呋喃 (10mL) 中, 加入50%三氟乙酸水溶液 (1mL), 室温搅拌, TLC监测直至原料消失。反应液加入到水 (15mL) 中, 乙酸乙酯萃取, 分出有机层, 有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤, 干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离, 得泡沫状固体0.91g, 进一步用甲叔醚和正庚烷混合溶剂打浆, 得白色粉末状固体0.70g, 收率55%。所得产物¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.07 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 11H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.95 (d, J=4.5Hz, 1H), 5.39 (d, J=5.9Hz, 1H), 5.06 (dd, J=5.3Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 4.51-4.43 (m, 4H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.94 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.70 (dd, J=10.2, 3.4Hz, 1H), 3.48 (dd, J=10.2, 6.4Hz, 1H)。

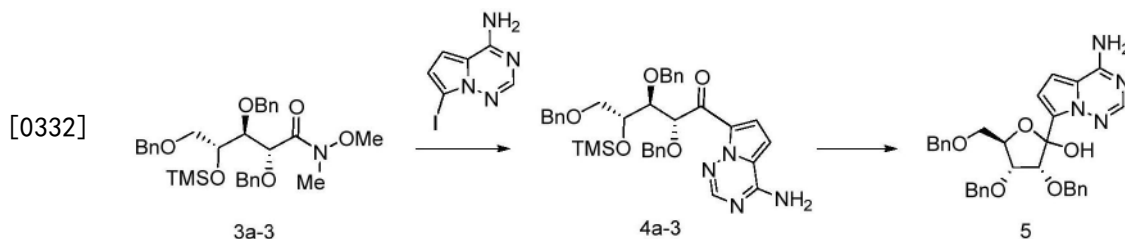
[0327] 实施例8



[0329] 7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(2.0g,7.7mmol)加入到无水四氢呋喃中(10mL),冰浴下滴加2M苯基氯化镁(7.7mL,15.4mmol,2eq),搅拌20分钟后,缓慢加入三甲基氯硅烷(0.84g,7.7mmol,1eq),20分钟后,加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂(6.3mL,7.7mmol,1.1eq),搅拌30分钟后,降温至零下20摄氏度,滴加3a-2(4.57g,7.7mmol,1.0eq)的四氢呋喃溶液(15mL),加毕,缓慢升至室温,TLC监测直至产物不再增多。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中,搅拌5分钟后,乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥,浓缩,得4a-2粗品。

[0330] 将4a-2粗品加入到四氢呋喃(15mL)中,加入50%三氟乙酸水溶液(3mL),室温搅拌,TLC监测直至原料消失。反应液加入到(50mL)水中,乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤,干燥,浓缩,硅胶柱层析分离,得泡沫状固体3.2g,收率75%。所得产物¹H NMR谱图与实施例7相同。

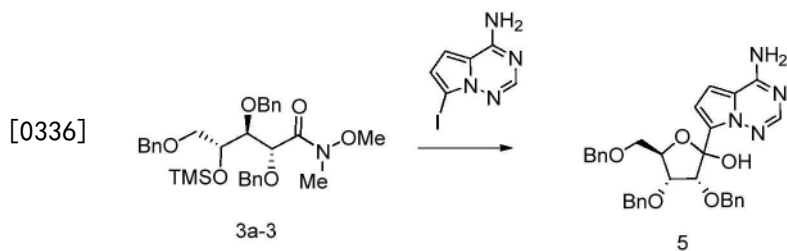
[0331] 实施例9



[0333] 7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(0.26g,1.0mmol)加入到无水四氢呋喃(3mL)中,零下20摄氏度下加入2.0M苯基氯化镁四氢呋喃溶液(0.5mL,1.0mmol,1eq),搅拌10分钟后,滴加TMSCl(0.11g,1.0mmol,1eq),加完后搅拌10分钟,随后加入2.0M苯基氯化镁四氢呋喃溶液(0.5mL,1.0mmol,1eq),20分钟后,加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂四氢呋喃溶液(1.9mL,2.5mmol,1.1eq),零下10摄氏度下搅拌1h,加入3a-3(0.55g,1.0mmol,1eq)的四氢呋喃溶液(3mL),反应液温度缓慢升至室温,TLC监测直至产物不再增多。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中,搅拌5分钟后,用乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥,浓缩,得4a-3粗品。

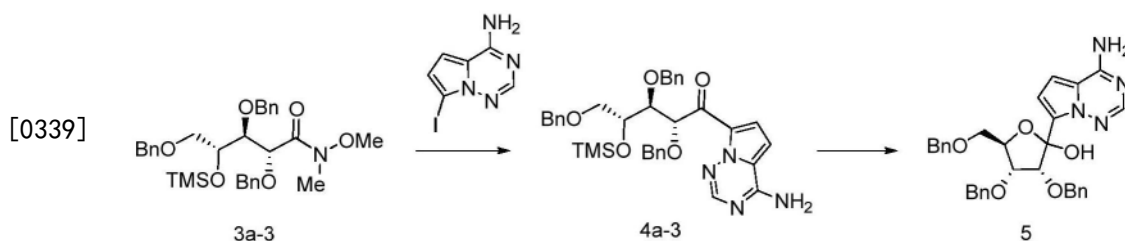
[0334] 将4a-3粗品加入到四氢呋喃(10mL)中,加入50%三氟乙酸水溶液(1mL),室温搅拌,TLC监测直至原料消失。反应液加入到水(15mL)中,乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤,干燥,浓缩,硅胶柱层析分离,得泡沫状固体0.43g,收率78%。所得产物¹H NMR谱图与实施例7相同。

[0335] 实施例10



[0337] 7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(0.26g,1.0mmol)加入到无水四氢呋喃(3mL)中,零下20摄氏度下加入2.0M苯基氯化镁四氢呋喃溶液(0.5mL,1.0mmol,1eq),搅拌10分钟后,滴加三甲基氯硅烷(0.11g,1.0mmol,1eq),加完后搅拌10分钟,随后加入2.0M苯基氯化镁四氢呋喃溶液(0.5mL,1.0mmol,1eq),20分钟后,加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂四氢呋喃溶液(1.9mL,2.5mmol,1.1eq),零下10摄氏度下搅拌1h,加入3a-3(0.55g,1.0mmol,1eq)的四氢呋喃溶液(3mL),反应液温度缓慢升至室温,TLC监测直至产物不再增多。向反应液加入1M稀盐酸,使反应体系为酸性,冰浴下搅拌1小时左右。加入乙酸乙酯(20mL)和水(20mL),分出有机层,有机层依次用饱和碳酸氢钠和氯化钠水溶液洗涤,干燥,浓缩,硅胶柱层析分离,得泡沫状固体0.44g,进一步用甲叔醚打浆,得白色粉末状固体0.34g,收率62%。所得产物¹H NMR谱图与实施例7相同。

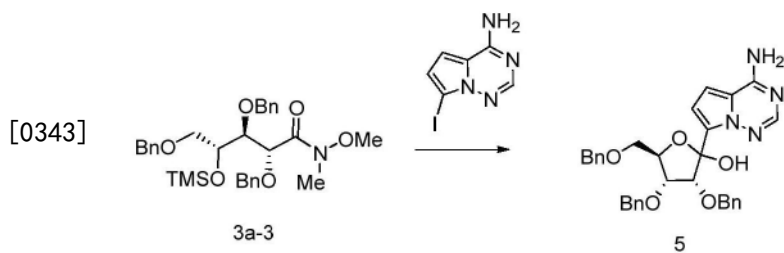
[0338] 实施例11



[0340] 7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(0.52g,2.0mmol)加入到无水四氢呋喃(5mL)中,零下10摄氏度下加入三甲基氯硅烷(0.43g,4.0mmol,2.0eq),搅拌10分钟后,缓慢滴加3M甲基溴化镁乙醚溶液(1.33mL,4.0mmol,2.0eq),加毕,搅拌20分钟,随后加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂溶液(2mL,2.6mmol,1.3eq),控制反应温度在零下10摄氏度到0摄氏度之间,搅拌1小时左右后,加入3a-3(1.1g,2.0mmol,1eq)的四氢呋喃溶液(4mL),反应液逐渐升至室温,TLC检测直至产物不再增多。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中,搅拌5分钟后,用乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥,浓缩,得4a-3粗品。

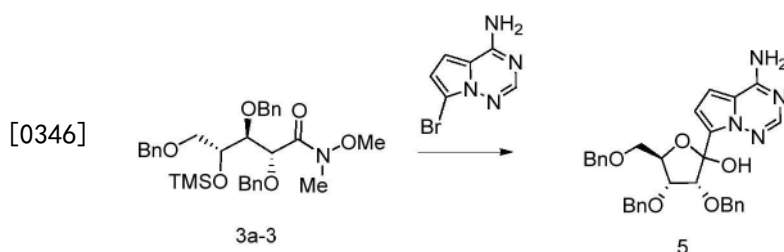
[0341] 将4a-3粗品加入到四氢呋喃(10mL)中,加入50%三氟乙酸水溶液(1mL),室温搅拌,TLC监测直至原料消失。反应液加入到水(15mL)中,乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤,干燥,浓缩,硅胶柱层析分离,得泡沫状固体0.93g,进一步用甲叔醚和正庚烷混合溶剂打浆,得白色粉末状固体0.76g,收率69%。所得产物¹H NMR谱图与实施例7相同。

[0342] 实施例12



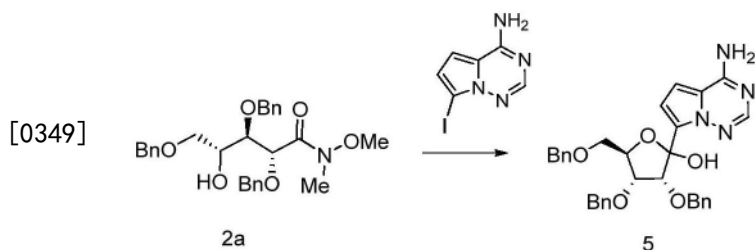
[0344] 7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(1.35g,5.2mmol)加入到无水四氢呋喃(8mL)中,零下10摄氏度下加入三甲基氯硅烷(1.13g,10.4mmol,2.0eq),搅拌10分钟后,缓慢滴加3M甲基溴化镁乙醚溶液(3.5mL,10.4mmol,2.0eq),加毕,搅拌20分钟,随后加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂溶液(5.6mL,7.3mmol,1.4eq),控制反应温度在零下10摄氏度到0摄氏度之间,搅拌1小时左右后,加入3a-3(2.9g,5.2mmol,1eq)的四氢呋喃溶液(4mL),反应液逐渐升至室温,TLC检测直至产物不再增多。向反应液加入1M稀盐酸,使反应体系为酸性,冰浴下搅拌1小时左右。加入乙酸乙酯(50mL)和水(30mL),分出有机层,有机层依次用饱和碳酸氢钠和氯化钠水溶液洗涤,干燥,浓缩,加入甲叔醚,静置,析出大量白色固体,过滤得白色固体1.7g;滤液浓缩后,硅胶柱层析分离,得泡沫状固体,进一步用甲叔醚和正庚烷混合溶剂打浆,得白色粉末状固体0.4g,固体合并,总收率73%。所得产物¹H NMR谱图与实施例7相同。

[0345] 实施例13



[0347] 7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(0.21g,1.0mmol)加入到无水四氢呋喃(4mL)中,零下15摄氏度下加入三甲基氯硅烷(0.22g,2.0mmol,2.0eq),搅拌10分钟后,缓慢滴加3M甲基溴化镁乙醚溶液(0.67mL,2.0mmol,2.0eq),加毕,搅拌20分钟,降低温度至零下78摄氏度,缓慢滴加1.6M正丁基锂的己烷溶液(0.75mmol,1.2mmol,1.2eq),加毕,搅拌5分钟,随后加入3a-3(0.55g,1.0mmol,1eq)的四氢呋喃溶液(4mL),TLC监测反应至产物不再增多。向反应液中加入饱和氯化铵溶液,逐渐升至室温,加入1M稀盐酸,使反应体系为酸性,冰浴下搅拌1小时左右。乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层干燥,浓缩,硅胶柱层析分离,得泡沫状固体0.25g,收率45%。所得产物¹H NMR谱图与实施例7相同。

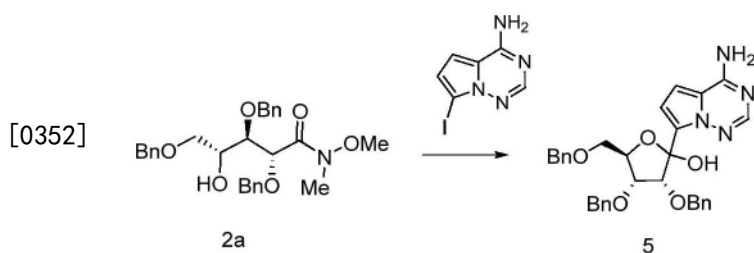
[0348] 实施例14



[0350] 7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(0.26g,1.0mmol)加入到无水四氢呋喃

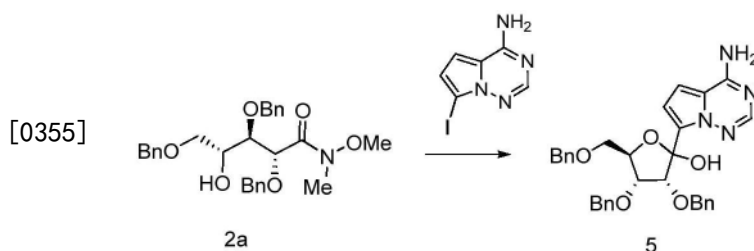
(3mL)中,零下20摄氏度下加入2.0M苯基氯化镁四氢呋喃溶液(0.5mL,1.0mmol,1eq),搅拌10分钟后,滴加三甲基氯硅烷(0.11g,1.0mmol,1eq),加完后搅拌10分钟,随后加入2.0M苯基氯化镁四氢呋喃溶液(0.5mL,1.0mmol,1eq),20分钟后,加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂四氢呋喃溶液(1.9mL,2.5mmol,1.1eq),零下10摄氏度下搅拌1h。化合物2a(0.48g,1.0mmol)加入到无水四氢呋喃(2mL)中,冰浴下,加入2M异丙基氯化镁四氢呋喃溶液(0.5mL,1.0mmol,1eq),搅拌20分钟后加入到上述反应液中,缓慢升至室温反应,TLC监测直至产物不再增多。将反应液加入到饱和氯化铵的水溶液中,搅拌10分钟后,用乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层干燥,浓缩,硅胶柱层析分离,得泡沫状固体0.36g,收率65%。所得产物¹H NMR谱图与实施例7相同。

[0351] 实施例15



[0353] 7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(0.52g,2.0mmol)加入到无水四氢呋喃(5mL)中,零下10摄氏度下加入三甲基氯硅烷(0.43g,4.0mmol,2.0eq),搅拌10分钟后,缓慢滴加3M甲基溴化镁乙醚溶液(1.33mL,4.0mmol,2.0eq),加毕,搅拌20分钟,随后加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂溶液(2mL,2.6mmol,1.3eq),控制反应温度在零下10摄氏度到0摄氏度之间,搅拌1小时左右。化合物2a(0.96g,2.0mmol)加入到无水四氢呋喃(4mL)中,冰浴下,加入2M异丙基氯化镁四氢呋喃溶液(1.0mL,2.0mmol,1eq),搅拌20分钟后加入到上述反应液中,缓慢升至室温反应,TLC监测直至产物不再增多。将反应液加入到饱和氯化铵的水溶液中,搅拌10分钟后,用乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层干燥,浓缩,硅胶柱层析,得泡沫状固体0.94g,进一步用甲叔醚和正庚烷混合溶剂打浆,得白色粉末状固体0.75g,收率68%。所得产物¹H NMR谱图与实施例7相同。

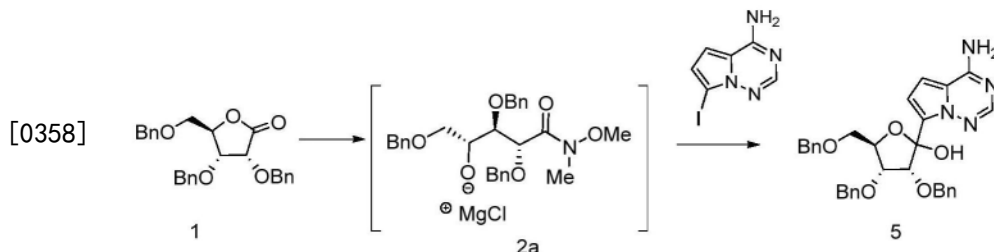
[0354] 实施例16



[0356] 7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(0.52g,2.0mmol)加入到无水四氢呋喃(5mL)中,零下10摄氏度下加入三甲基氯硅烷(0.44g,4.0mmol,2.0eq),搅拌10分钟后,缓慢滴加3M甲基溴化镁乙醚溶液(1.33mL,4.0mmol,2.0eq),加毕,搅拌20分钟,随后加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂溶液(2mL,2.6mmol,1.3eq),控制反应温度在零下10摄氏度到0摄氏度之间,搅拌1小时左右,备用。化合物2a(0.96g,2.0mmol)加入到无水四氢呋喃(4mL)中,冰浴下,加入2M异丙基氯化镁四氢呋喃溶液(1.0mL,2.0mmol,1eq),搅拌20分钟后,将上述制备的格式试剂溶液滴加到该反应液中,加毕,缓慢升至室温反应,TLC监测直至产物不再增多。

将反应液加入到饱和氯化铵的水溶液中,搅拌10分钟后,用乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层依次用1M稀盐酸、饱和碳酸氢钠和氯化钠溶液洗涤,干燥后浓缩,硅胶柱层析分离,得泡沫状固体,进一步用甲叔醚和正庚烷混合溶剂打浆,得白色粉末状固体0.70g,收率63%。所得产物¹H NMR谱图与实施例7相同。

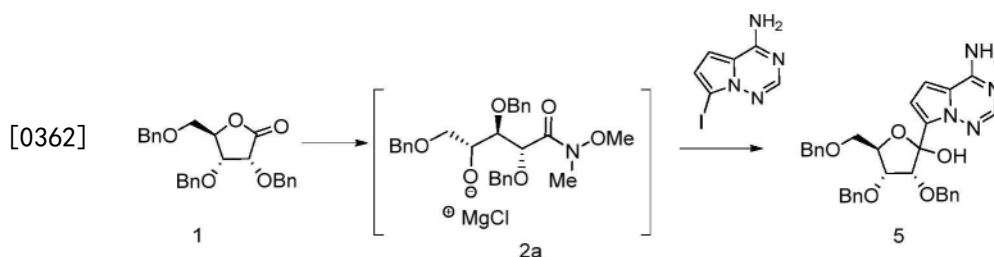
[0357] 实施例17



[0359] 步骤A:7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(1.3g,5.0mmol)加入到无水四氢呋喃(6mL)中,零下10摄氏度下加入三甲基氯硅烷(1.1g,10.0mmol,2.0eq),搅拌10分钟后,缓慢滴加3M甲基溴化镁乙醚溶液(3.3mL,10.0mmol,2.0eq),加毕,搅拌20分钟,随后加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂四氢呋喃溶液(5.0mL,6.5mmol,1.3eq),控制反应温度在零下10摄氏度到0摄氏度之间,搅拌1小时左右。

[0360] 步骤B:2,3,5-三苄氧基-D-核糖酸-1,4-内酯1(2.1g,5.0mmol)和N,0-二甲基羟胺盐酸盐(0.88g,9.0mmol,1.8eq)加入到无水四氢呋喃(10mL)中,冰浴下,缓慢加入2M异丙基氯化镁四氢呋喃溶液(9.0mL,18mmol,3.6eq),搅拌3h后,再加入2M异丙基氯化镁(2.5mL,5.0mmol,1.0eq),20分钟后,将步骤A的溶液加入到该反应液中。加毕,缓慢升至室温反应,TLC监测直至产物不再增多。将反应液加入到饱和氯化铵的水溶液中,搅拌10分钟后,乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层依次用1M稀盐酸、饱和碳酸氢钠和氯化钠溶液洗涤,干燥后浓缩得到油状物,加入甲叔醚,静置后析出不溶物,过滤,得到白色固体1.6g,滤液浓缩后,硅胶柱层析,得到浅棕色泡沫状固体,进一步用甲叔醚打浆,得白色粉末状固体0.2g,固体合并,总收率65%。所得产物¹H NMR谱图与实施例7相同。

[0361] 实施例18



[0363] 步骤A:2,3,5-三苄氧基-D-核糖酸-1,4-内酯1(2.1g,5.0mmol)和N,0-二甲基羟胺盐酸盐(0.88g,9.0mmol,1.8eq)加入到无水四氢呋喃(10mL)中,冰浴下,缓慢加入2M异丙基氯化镁四氢呋喃溶液(9.0mL,18mmol,3.6eq),搅拌3h后,再加入2M异丙基氯化镁(2.5mL,5.0mmol,1.0eq),搅拌20分钟。

[0364] 步骤B:7-碘吡咯并[2,1-F][1,2,4]三嗪-4-胺(1.3g,5.0mmol)加入到无水四氢呋喃(6mL)中,零下10摄氏度下加入三甲基氯硅烷(1.1g,10.0mmol,2.0eq),搅拌10分钟后,缓慢滴加3M甲基溴化镁乙醚溶液(3.3mL,10.0mmol,2.0eq),加毕,搅拌20分钟,随后加入1.3M异丙基氯化镁氯化锂四氢呋喃溶液(5.0mL,6.5mmol,1.3eq),控制反应温度在零下10摄氏

度到0摄氏度之间,搅拌1小时左右,随后加入步骤A的反应液,加毕,缓慢升至室温反应,TLC监测直至产物不再增多。将反应液加入到饱和氯化铵的水溶液中,搅拌10分钟后,乙酸乙酯萃取,分出有机层,有机层依次用1M稀盐酸、饱和碳酸氢钠和氯化钠溶液洗涤,干燥后浓缩得到油状物,加入甲叔醚,静置后析出不溶物,过滤,得到白色固体1.7g,收率62%。

[0365] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。