



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101268092 B

(45) 授权公告日 2012.07.04

(21) 申请号 200680034596.0

C07H 19/067(2006.01)

(22) 申请日 2006.09.12

C07H 19/173(2006.01)

(30) 优先权数据

60/719,776 2005.09.22 US

(56) 对比文件

US 2006040890 A1, 2006.02.23, 全文, 尤其第 0125 段以及实施例 3.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008.03.20

审查员 王景华

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2006/066257 2006.09.12

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/039413 EN 2007.04.12

(73) 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 K·萨尔马

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07H 19/09(2006.01)

C07H 19/073(2006.01)

C07H 19/167(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 9 页

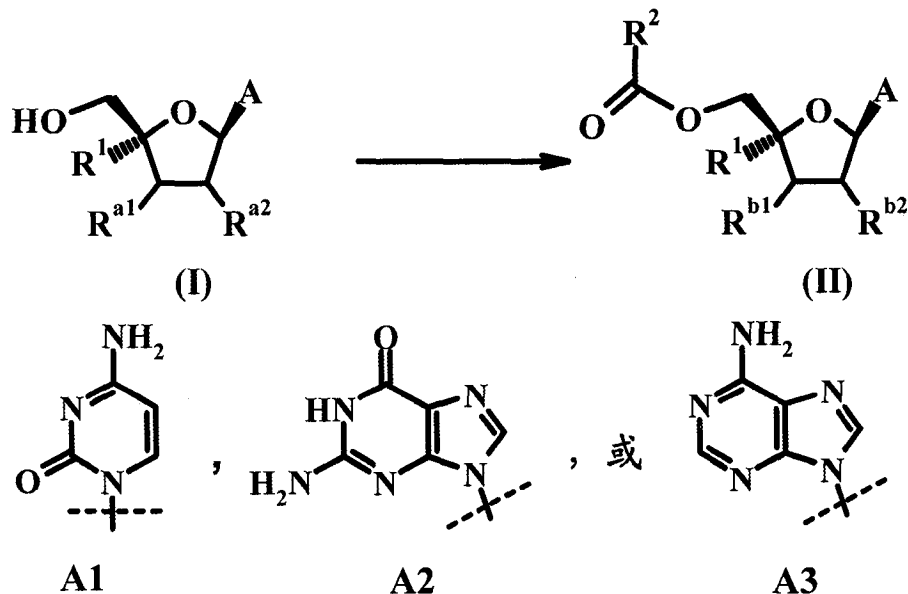
(54) 发明名称

核苷的选择性 O- 酰基化

(57) 摘要

本发明涉及在多相的含水溶剂混合物中于碱性条件下利用 DMAP 和羧酸酐进行核苷羟基的选择性 O- 酰基化的一步方法。

1. 在碱性反应条件下将核苷 I 进行选择性的 O- 酰化来制备 O- 酰基核苷 II 的方法



其中,

A 为 A1、A2 或 A3,

R^1 为氢、叠氨基或 C_{1-6} 烷基;

R^{a1} 和 R^{a2} 独立地为氢或羟基;

R^{b1} 和 R^{b2} 为氢或 $-O_2CR^2$; 且

R^2 为 C_{1-10} 烷基或苯基;

所述方法包括下述步骤:

(i) 将 I 和 DMAP 溶于多相的含水溶剂混合物中, 加入碱的水溶液将 pH 值调节为 7.5-12;

(ii) 任选地加入足量的饱和 NaCl 水溶液, 产生两相的反应混合物;

(iii) 加入酰化剂和足以维持 pH 值为 7.5-12 的额外的碱;

(iv) 监测反应, 当转化到达满意水平时停止加入所述的酰化试剂和所述的碱;

(v) 任选地用药学上可接受的酸处理 O- 酰基核苷, 以分离所述 O- 酰基核苷的酸加成盐。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 R^{a1} 和 R^{a2} 均为 OH 且 R^{b1} 和 R^{b2} 均为 $-O_2CR^2$ 。

3. 如权利要求 2 所述的方法, 其中 R^1 为 H 或 N_3 。

4. 如权利要求 3 所述的方法, 其中 R^1 为 N_3 。

5. 如权利要求 4 所述的方法, 其中所述式 I 的核苷为 4' - 叠氨基胞苷、4' - 叠氨基 - 鸟苷、4' - 叠氨基 - 腺苷或 4' - 叠氨基 - araC。

6. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述的多相的含水有机溶剂混合物为含水的醚。

7. 如权利要求 6 所述的方法, 其中所述的多相的含水有机溶剂为含水的四氢呋喃。

8. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述的 pH 值范围为 8-10。

9. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述的碱为碱金属氢氧化物、碱金属碳酸氢盐或碱金属碳酸盐。

10. 如权利要求 8 所述的方法, 其中所述的碱为 KOH。

11. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述的酰化剂为羧酸酐、酰氯或酰基咪唑。
12. 如权利要求 11 所述的方法,所述的酰化剂为异丁酸酐、己酸酐、三戊酸酐、丁酸酐或苯甲酸酐。
13. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述的酰化剂为异丁酸酐。
14. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述式 I 的核苷为 4' - 叠氮基胞苷或 4' - 叠氮基 -araC,所述的含水有机溶剂为两相的含水的四氢呋喃溶剂,所述的碱为 NaOH,所述的 pH 范围为约 8-10 和所述的酰化剂为异丁酸酐。
15. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述的药学上可接受的酸为盐酸或甲磺酸。

核苷的选择性 O- 酰基化

[0001] 本发明涉及在多相的含水溶剂混合物中于碱性条件下利用 DMAP 和羧酸酐进行核苷羟基的选择性 O- 酰基化的一步方法。

[0002] 核苷化合物包括糖部分（天然存在的核苷中通常是核糖或 2- 脱氧核糖）以及杂环碱基，通常为腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶或尿嘧啶。许多核苷在杂环碱基上有碱性的氨基取代，表现出氨基醇类的化学反应性。氨基醇类的氮原子通常是最具有反应性并容易被酰化的官能团。

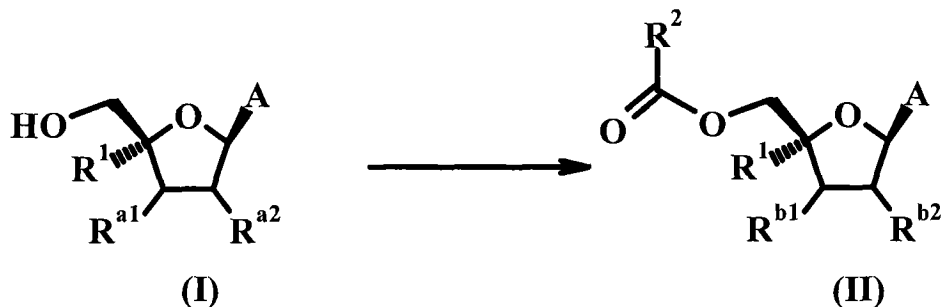
[0003] 核苷化合物及其衍生物被认为在病毒和肿瘤疾病的化疗中起重要作用（参见，例如 P. L. Sarma 等人, *Curr. Top. Med. Chem.* 2004 4 :895-919 ;W. B. Parker 等人, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2004 5(6) :592-596)。尽管核苷衍生物通常是有效的化学治疗剂，但其临床应用往往受到欠佳的物理性质的限制，导致药代动力学曲线不佳。核苷的前药有时表现出药效、生物利用度和稳定性的增强，其导致治疗有效量的活性成分向细胞内靶点的递送增强。核苷的官能团的烷基化、酰化或其他亲脂性修饰通常增强其穿过肠壁的被动扩散（跨细胞转运）。或者，可将官能团连接载体介导的转运系统的底物，引起前药的主动转运。J. -L. Kraus 等人, *Curr. Med. Chem.* 200310(18) :1825-1846 ;P. Etmayer 等人, *J. Med. Chem.*, 2004 47(10) :2393-2404 ;K. Beaumont 等人, *Curr. Drug Metab.* 2003 4 :461-485 ;H. Bundgaard, 药物前体的设计 :前药设计中用于不同官能团的生物可逆的衍生物和化学个体 (Design of Prodrugs :Bioreversible derivatives for various functionalgroups and chemical entities in Design of Prodrugs), H. Bundgaard(主编)Elsevier Science Publishers, 阿姆斯特丹 1985 ;G. M. Pauletti 等人, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997 27 :235-256 ;以及 K. Beaumont 等人, *Curr. DrugMetab.* 2003 4 :461-485)。

[0004] 核苷前药设计的一种策略是对糖部分的羟基取代基进行酰化。尿嘧啶的糖残基的选择性三酰基化已有报道 (H. B. Lassar 等人, *NucleosideNucleotides* 1998 17(9-11) :1851-1856 和 C. -T. Chen 等人, *Org. Lett.* 20013(23) :3729-3732.)。胸腺嘧啶和尿嘧啶核苷的羟基在相转移条件下选择性的 O- 酰基化作用也已被报道 (M. Sekine, *Nat. Prod. Lett.* 1993 1(4) :251-256)。被带有氨基取代基的杂环碱基所取代的核苷较少进行该类选择性转化。制备 1-(2,3,5- 三 -O- 乙酰基 -D- β - 阿拉伯呋喃糖苷) 胞嘧啶盐酸盐 (ara-C HCl) 利用了 2 步方法, 包括全乙酰化和在无水 $ZnBr_2$ 、MeOH 和 $CHCl_3$ 存在下对 N- 乙酰基键合的选择性水解 (M. Bobeck 等人, *J. Med. Chem.* 198730(11) :2154-2157)。J. A. Martin 等人在 2003 年 11 月 19 日提交的美国专利号 6,846,810 中报道了类似的制备 4- 氨基 -1-((2R,3R,4S,5R)-5- 叠氨基 -3,4- 二羟基 -5- 羟甲基 - 四氢呋喃 -2- 基)-1H- 嘧啶 -2- 酮的三 -O- 酰基衍生物的二步策略。含胞嘧啶的核苷的糖取代基在酸性条件下的选择性 O- 酰基化已被报道导致胞苷、2'- 脱氧胞苷和 araC (阿糖胞苷) 的 O- 酰基化 (R. G. Breiner 等人, *J. Med. Chem.* 1990 33(9) :2596-2602 ;A. P. Martinez 等人, *J. Med. Chem.* 1966 9(2) :268)。尽管不希望受到机制假说的限制, 这些转化反应在酸性条件下进行, 其对碱基上的氨基取代基质子化并由此抑制 N- 酰化作用。已有报道在 MeCN/TEA/DMAP (催化量) 存在下用乙酸酐进行鸟苷和脱氧鸟苷的选择性 O- 酰化 (A. Matsuda 等人, *Synthesis* 1986 385-386)。胞苷在类

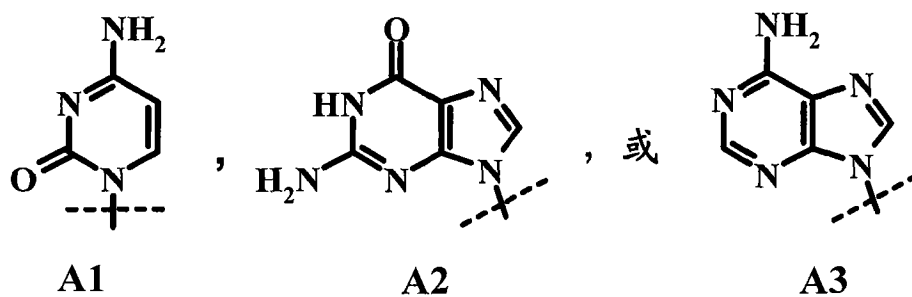
似条件下的选择性 O- 酰化也已被报道 (M. A. Zinni 等人, J. Mol. Cat. B2004 29 :129-132)。尽管这些条件导致了一些选择性 O- 酰化的产物,但 O- 酰化产物的产率并不令人满意。

[0005] 本发明提供了在碱性条件下于多相的含水溶剂混合物中对式 I 的核苷进行选择 O- 酰化的方法,其中:

[0006]



[0007]



[0008] A 为 A1、A2 或 A3,

[0009] R¹ 为氢、叠氮基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₃ 酰基;

[0010] R^{a1} 和 R^{a2} 独立地为氢或羟基;

[0011] R^{b1} 和 R^{b2} 为氢或 -O₂CR²;且

[0012] R² 为 C₁₋₁₀ 烷基或苯基;

[0013] 所述方法包括下述步骤:

[0014] (i) 将 I 和 DMAP 溶于多相的含水溶剂混合物中,加入碱的水溶液将 pH 值调节为 7-13;

[0015] (ii) 任选地加入足量的饱和 NaCl 水溶液,产生两相的反应混合物;

[0016] (iii) 加入酰化剂和足以维持 pH 值为 7-13 的额外的碱;

[0017] (iv) 监测反应,当转化到达满意水平时停止加入所述的酰化试剂和所述的碱;

[0018] (v) 任选地用药学上可接受的酸处理 O- 酰基核苷,以分离所述 O- 酰基核苷的酸加成盐。

[0019] 酰化核苷是有效的前药,其能够对患者递送治疗有效量的生物活性核苷。此外, O- 酰基化的核苷衍生物常常是制备核苷类似物的有用的化学中间体。天然核苷或其衍生物的选择性酰化经常由于许多核苷中的多处反应位点而存在问题。该问题在核苷衍生物在杂环碱基上具有碱性的胺取代基时尤为突出,其通常是分子中最具有反应活性的官能团。取代基的化学反应性有时限制了化学转换中使用的试剂。核糖的叠氮基取代获得了一些新的药用活性的化合物。不幸的是叠氮化物在酸性介质下可能是不稳定的,并且叠氮取代基是

热不稳定的,因此存在爆炸的危险。另外,在糖部分上的进一步取代可以基本上改变缺乏所述取代的天然核苷的反应性。因此需要在低温非酸性条件下进行选择性的酰化的条件。化合物的大规模生产进一步限制了可使用的试剂。在容易再循环或作为废物丢弃的不易燃的溶剂中进行反应是有利的。需要进一步的方法,其减少可能增加生产成本的不连续的化学步骤和单元操作的数目。因此希望这类方法不需要引入保护基团。本方法已被证明为核苷选择性酰化的有效和通用途径。

[0020] 本发明的一个实施方案中提供了核苷化合物的 O- 酰化方法,包括将需要酰化的核苷化合物溶解在多相的含水溶剂混合物中;若需形成两相,任选地加入足量的盐水以形成两相的混合物;以及向两相混合物中加入 DMAP。将反应溶液冷却至大约 5°C,加入足够的碱调节 pH 值至约 7 到约 13,并加入酰化剂。反应通过方便的技术进行监测,加入额外的酰化剂直到反应达到所期望的终点。加入额外的所需要的碱以维持溶液 pH 值在需要的范围内。在反应后处理过程中,将产物任选地与药学上可接受的酸接触,以分离 O- 酰化核苷的酸加成盐。在本文的说明性实施例中,所述的酰化剂为低级链烷酸的酸酐;然而本领域技术人员应当理解,已知许多备选的酰化反应并且它们可替代地用于本反应条件中。

[0021] 本方法中使用的含水溶剂包括含水的 THF、含水的二噁烷、含水的乙腈、含水的甲基叔丁基醚和含水的乙酸乙酯。

[0022] 在本发明的另一个实施方案中,提供了如上所述用于将式 I 的核糖或阿拉伯糖衍生物进行选择性的 O- 酰化的方法,其中 R^{a1} 和 R^{a2} 为 OH。本领域技术人员应当理解,所有的实施方案同样包括脱氧核糖和脱氧阿拉伯糖的化合物(其中 R^{1a} 和 / 或 R^{a2} 为氢)。同样应当清楚,如果 R^{1a} 和 / 或 R^{2a} 为氢原子,则 R^{1b} 和 / 或 R^{2b} 也分别是氢原子。

[0023] 本发明的另一个实施方案提供了如上所述用于将式 I 的核糖或阿拉伯糖衍生物进行选择性的 O- 酰化的方法,其中 R^1 为氢或叠氨基且 R^{a1} 和 R^{a2} 为 OH。

[0024] 本发明的另一个实施方案提供了如上所述用于将式 I 的核糖或阿拉伯糖衍生物进行选择性的 O- 酰化的方法,其中 R^1 为叠氨基, R^{a1} 和 R^{a2} 为 OH。

[0025] 本发明的另一个实施方案提供了如上所述用于将式 I 的核糖或阿拉伯糖衍生物进行选择性的 O- 酰化的方法,其中 R^1 为烷基或酰基, R^{a1} 和 R^{a2} 为 OH。

[0026] 本发明的另一个实施方案提供了如上所述用于将式 I 的核糖或阿拉伯糖衍生物进行选择性的 O- 酰化的方法,其中 R^1 为氢或叠氨基, R^{a1} 和 R^{a2} 为 OH, A 为 A1(4' - 叠氨基 - 胞苷或 4' - 叠氨基 - araC)、A2(4' - 叠氨基 - 鸟苷)或 A3(4' - 叠氨基 - 腺苷)。

[0027] 本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的多相的含水有机溶剂混合物为含水的醚。在本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述多相的含水有机溶剂混合物为含水的 THF。

[0028] 本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的 pH 值范围为约 7.5-12。在本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的 pH 值范围为约 8-10。

[0029] 本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的碱为碱金属氢氧化物的水溶液、碱金属碳酸氢盐的水溶液或碱金属碳酸盐的水溶液。

[0030] 本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的碱为氢氧化钾或氢氧化钠的水溶液。

[0031] 本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的酰化剂为羧酰氯、羧酸酐或酰基咪唑。

[0032] 本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的酰化剂为丁酸酐、异丁酸酐、己酸酐、戊酸酐或苯甲酸酐。

[0033] 本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的酰化剂为异丁酸酐。

[0034] 本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的核苷为 4' - 叠氮基 - 胞苷或 4' - 叠氮基 - araC, 含水有机溶剂为含水的 THF, 碱的水溶液为 NaOH 的水溶液, pH 范围为约 8-10, 酰化剂为异丁酸酐。

[0035] 本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的核苷为 4' - 叠氮基 - 胞苷或 4' - 叠氮基 - araC, 含水有机溶剂为含水的 THF, 碱的水溶液为 NaOH 的水溶液, pH 范围为约 8-10, 酰化剂为异丁酸酐, 该方法进一步包括使 O- 酰化的核苷与药学上可接受的酸接触生成酸加成盐的步骤。

[0036] 本发明的另一个实施方案中提供了如上所述的方法,其中所述的核苷为 4' - 叠氮基 - 胞苷或 4' - 叠氮基 - araC, 含水有机溶剂为含水的 THF, 碱的水溶液为 NaOH 的水溶液, pH 范围为约 8-10, 酰化剂为异丁酸酐, 该方法进一步包括使 O- 酰化的核苷与盐酸或甲磺酸接触生成盐酸盐或甲磺酸加成盐。尽管该实施方案涉及 O- 酰基化的 4' - 叠氮基 - 胞苷或 4' - 叠氮基 - araC 的盐, 但盐的形成是可用于其他 O- 酰基化的核苷的通用方法。

[0037] 本发明的另一个实施方案提供了将核苷衍生物酰化的方法,其中碱基为尿苷或任选地被取代的胸腺嘧啶,包括将所述的核苷化合物溶解在多相的含水有机溶剂混合物中进行酰化,若需形成两相,任选地加入足够的盐水以形成两相的混合物,并向两相混合物中加入 DMAP。将反应溶液冷却至大约 5°C, 加入足量的碱调节 pH 值至 7-13, 加入酰化剂。反应通过方便的技术进行监测, 并加入额外的酰化剂直到反应达到所需终点。加入额外的所需的碱以维持溶液 pH 值在需要的范围内。在反应后处理过程中, 将产物任选地与药学上可接受的酸反应, 以分离 O- 酰化的核苷的酸加成盐。在本文的说明性实施例中, 所述的酰化剂为低级链烷酸的酸酐; 然而本领域技术人员应当理解, 已知许多备选的酰化试剂 (例如低级链烷酸形成的酰氯) 或方法可用于活化链烷酸, 并且其可替代地用于本反应的条件中。尿苷和胸苷衍生物的酰化有时伴有来自尿苷和胸苷的 O- 和 / 或 N- 酰化的副产物形成, 在本反应条件下未观察到这类现象。

[0038] 本文所用的术语“一个”, 指一个或多个该实体, 例如一个化合物指一个或多个化合物或至少一个化合物。因此, 术语“一个”、“一个或多个”以及“至少一个”在此处可替换的使用。

[0039] 术语“如上所定义”指发明概述中各组或各方法步骤的最广泛定义, 或本发明中最为通用的实施方案。

[0040] “任选的”或“任选地”指随后所述的事件或情况可以但并不需要发生, 该术语包括了出现和不出现该事件或情况的实例。

[0041] 本文所用的术语“酰化剂”, 指酸酐、酰卤、氯羧基醇盐 (例如氯甲酸乙酯) 或 N- 保护的 α 氨基酸的活化衍生物。本文所用的术语“酸酐”, 指通式为 $RC(O)-O-C(O)R$ 的化合物, 其中 R 如权利要求 1 所定义。本文所用的术语“酰卤”, 指通式为 $RC(O)X$ 的化合物, 其中 X

为卤素。术语“酰基咪唑”指通式为 $RC(O)X$ 的化合物,其中 X 为 N -咪唑基。本文所用的术语化合物的“活化的衍生物”,指原始化合物短暂的反应形式,其使化合物在所需化学反应中激活,在所述反应中原始的化合物仅为中等反应性 or 无反应性。活化通过形成比原始化合物具有更高自由能的衍生物或分子内的化学基团来实现,其使得活化形式更容易与其他试剂反应。在本发明中,羧基基团的活化尤为重要,活化羧基的相应活化剂或活化基团将在下文更详细地描述。本发明特别涉及羧酸酐和羧酰氯。所述方法可用于在酰化剂为 N -羧酸酐 N -氨基甲酸乙酯- N -羧酸酐 (UNCA) 时引入氨基酸衍生物 (W. D. Fuller 等人, J. Am. Chem. Soc. 1990 112 :7414-7416,其引入本文作为参考)。

[0042] 本文所用的术语“链烷酸”指化合物 $RC(O)OH$,其中 R 为如本文所定义的烷基。术语“低级链烷酸”指其中 R 为本文所定义的低级烷基的基团。

[0043] 本文所用的术语“烷基”表示包含 1 至 10 个碳原子的直链或支链的饱和的单价烃残基。术语“低级烷基”表示包含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烃基。本文所用的“ C_{1-10} 烷基”指包括 1-10 个碳的烷基。其中的一个或多个碳原子可以任选地被氧、硫、取代的或未取代的氮原子所代替。烷基基团的例子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。

[0044] 本文所用的术语“酰基”,表示式 $-C(=O)R$ 的基团,其中 R 为氢或本文所定义的低级烷基。该术语或本文所用的“烷羰基”,表示式 $C(=O)R$ 的基团,其中 R 为本文所定义的烷基。

[0045] 本文所用的术语“叠氮基”,指 $N_3(N^- = N^+ = N^-)$ 基团。

[0046] 本文所用的术语“多相的含水溶剂混合物”,指水和有机共溶剂的混合物,其产生了两相或多相的混合物。该多相的含水溶剂混合物可以来自水溶性较差的共溶剂,或可以调节水相成分的离子强度(例如通过加入盐水)来限制共溶剂在水相中的溶解性并由此产生多相的系统。

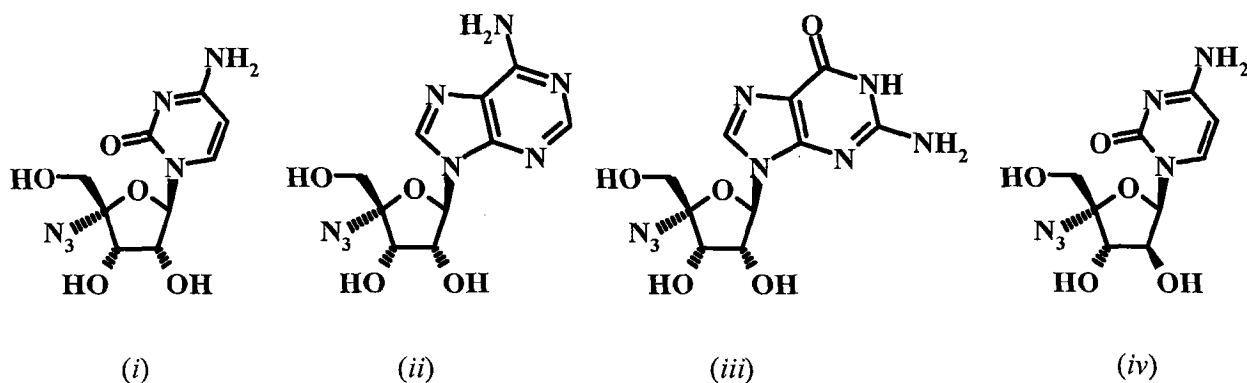
[0047] 本文所用的术语“羧酸酐”指通式为 $(RCO)_2O$ 的化合物,其中 R 为本文所定义的烷基或苯基。

[0048] 术语“碱金属氢氧化物”指式 MOH 的化合物,其中 M 为锂、钠、钾或铯。“碱金属碳酸氢盐”指基团 $MHCO_3$,其中 M 为钠或钾,“碱金属碳酸盐”指基团 M_2CO_3 ,其中 M 为钠或钾。本领域技术人员应当理解,其他碱也可用来维持 pH 值在需要的范围,这些碱也落入本发明的范围内。

[0049] 本文所用的术语“核苷”,指糖的 1 位(异头碳)连接嘌呤或嘧啶碱基的化合物。通常核苷的糖部分是核糖和阿拉伯糖及其脱氧和双脱氧的衍生物。

[0050] 术语“4'-叠氮基-胞苷”、“4'-叠氮基-腺苷”、“4'-叠氮基-鸟苷”和“4'-叠氮基-araC”分别指化合物 (i)-(iv)。

[0051]



[0052] 术语化合物的“药学上可接受的盐”指在药学上可以接受的盐,其具有母体化合物所需的药理学活性。这类盐包括:(1) 酸加成盐,与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的盐,或与有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等形成的盐;或(2) 母体化合物中酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替代生成的盐;或与有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等的配合物。

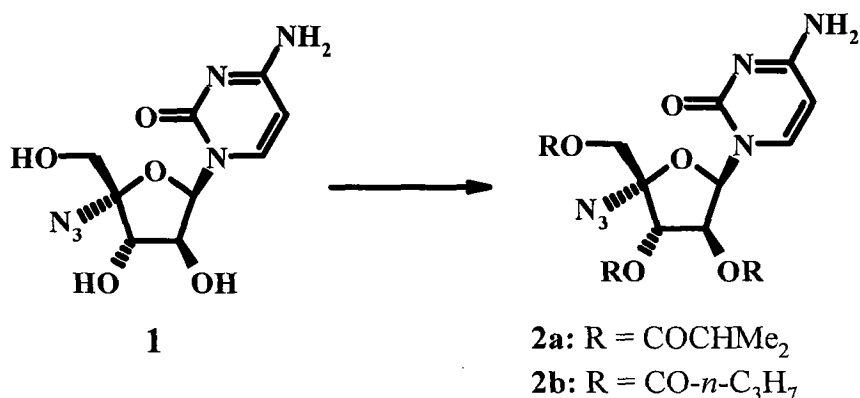
[0053] 本申请中所用的缩写词包括:乙酰基(Ac),乙酸(HOAc),1-N-羟基苯并三唑(HOBT),大气压(Atm),高压液相色谱(HPLC),甲基(Me),叔丁氧基羰基(Boc),乙腈(MeCN),二叔丁基焦碳酸酯或 boc 酐(BOC_2O),1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI),苄基(Bn),丁基(Bu),甲醇(MeOH),苄氧羰基(cbz或Z),熔点(mp),羰基二咪唑(CDI), MeSO_2 -(甲磺酰或Ms),1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO),质谱(ms),甲基叔丁基醚(MTBE),1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN),1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU),N-甲基吗啉(NMM),N-甲基吡咯烷酮(NMP),1,2-二氯乙烷(DCE),N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC),吡啶重铬酸盐(PDC),二氯甲烷(DCM),丙基(Pr),磅/平方英寸(psi),二异丙基乙胺(DIPEA,Hunig碱),吡啶(pyr),室温为rt或RT,N,N-二甲基乙酰胺(DMA),叔丁基二甲基硅烷基或t-BuMe₂Si(TBDMS),4-N,N-二甲氨基吡啶(DMAP),三乙胺(Et₃N或TEA),N,N-二甲基甲酰胺(DMF),二甲基亚砷(DMSO),三氟乙酸(TFA),薄层色谱法(TLC),乙酸乙酯(EtOAc),四氢呋喃(THF),乙醚(Et₂O),三甲基硅烷基或Me₃Si(TMS),乙基(Et),对甲苯磺酸一水合物(TsOH或pTsOH),4-甲基-C₆H₄SO₂-或甲苯磺酰基(Ts),异丙基(i-Pr),N-氨基甲酸乙酯-N-羧酸酐(UNCA),乙醇(EtOH)。传统命名法包括前缀正(n),异(i-),仲(sec-),叔(tert-)和新(neo),当其 与烷基部分连用时具有其常规含义(J. Rigaudy 和 D. P. Klesney, 有机化学命名法(Nomenclature in Organic Chemistry), IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)。

[0054] 下面的实施例给出了本发明范围内以及本发明所包括的代表性方法的例子。提供这些实施例使本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。它们不能被视为限制本发明的范围,而仅作为诠释和例证所用。

[0055] 实施例 1

[0056] 异丁酸 (2R, 3S, 4S, 5R)-5-(4-氨基-2-氧代-2H-嘧啶-1-基)-2-叠氮基-3, 4-双异丁酰氧基-四氢呋喃-2-基甲基酯

[0057]



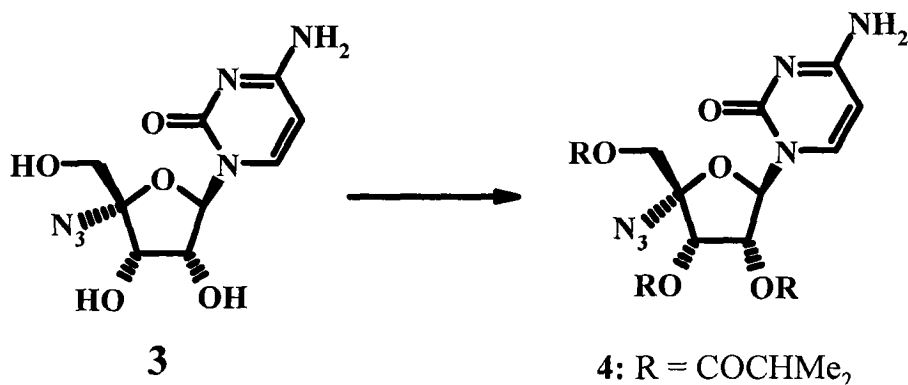
[0058] 向 4-氨基-1-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-叠氮基-3, 4-二羟基-5-羟甲基-四氢呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2-酮 (1, 2.0g, 7.04mmol)、THF (12mL)、水 (8mL) 和 DMAP (0.09g, 0.70mmol) 的溶液中加入足量的盐水形成两相溶液 (大约 2mL)。将所得两相混合物冷却至约 5°C, 同时以维持反应混合物的 pH 值为约 8.5 的速率加入异丁酸酐 (3.56g, 22.52mmol) 和 50% KOH 水溶液。通过色谱法监测反应进程, 原料在加入 3.2 当量的酸酐后用完。加入 EtOAc (50mL), 并用稀释的盐水清洗有机相 2 次。将合并的水相清洗液用 EtOAc 清洗 2 次 (15mL)。合并两次的 EtOAc 液, 用水清洗 1 次。合并所有的 EtOAc 提取液, 干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中浓缩。将残余物在 IPA (10mL) 中, 并用甲磺酸 (约 0.7g) 研磨。加入庚烷 (10mL) 并将混合物在室温下搅拌固化。加入庚烷 / IPA 的溶液, 加热混合物至 60°C, 使之缓慢冷却至室温。将所得固体过滤, 用 IPA / 庚烷淋洗, 在 60°C 下真空干燥, 得到 3.35g (理论值 80.5%) 的 2a; 熔点为 167-169°C。

[0059] 按类似的方法制备丁酸 (2R, 3S, 4S, 5R)-5-(4-氨基-2-氧代-2H-嘧啶-1-基)-2-叠氮基-3, 4-双丁酰氧基-四氢呋喃-2-基甲基酯 (2b, R = CO-*n*-C₃H₇; 1.45g; 理论值 83.3%), 除了以丁酸酐代替异丁酸酐。

[0060] 实施例 2

[0061] 异丁酸 5-(4-氨基-2-氧代-2H-嘧啶-1-基)-2-叠氮基-3, 4-双异丁酰氧基-四氢呋喃-2-基甲基酯

[0062]



[0063] 向 3 (12.0kg) 和 DMAP (0.46kg) 的 THF (48L) 和水 (36L) 的浆体中加入 50% 的 KOH 水溶液以调节 pH 值至约 8.5。将所得混合物冷却至 10°C 并加入异丁酸酐 (21.6kg), 同时维

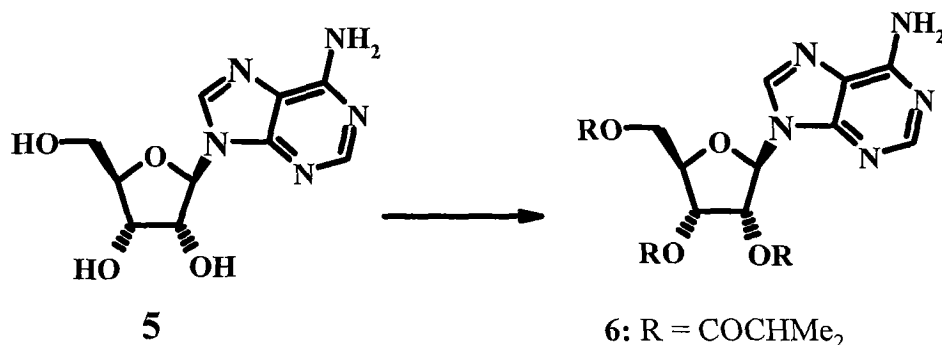
持 pH 值在 8-11 (通过同时添加 50% KOH), 温度在约 10-15°C。用 HPLC 监测反应, 反应结束后加入 EtOAc (35L), 通过 CELITE[®] 过滤。滤液分成两相, 水相用 EtOAc 萃取 2 次 (2×30L)。

将合并的 EtOAc 相用稀盐水洗涤, 蒸馏 EtOAc 并用 IPA 代替。所得溶液用庚烷稀释, 使 4 沉淀。将所得浆体置于约 0°C, 通过过滤分离固体, 用庚烷-IPA 的混合物清洗, 在约 50°C 下真空炉中干燥, 得到 17.01kg (理论值 89%) 的 4, HPLC 分析其纯度为 99.3%。

[0064] 实施例 3

[0065] 异丁酸 2-(6-氨基-嘌呤-9-基)-4-异丁酰氧基-5-异丁酰氧基甲基-四氢咪喃-3-基酯

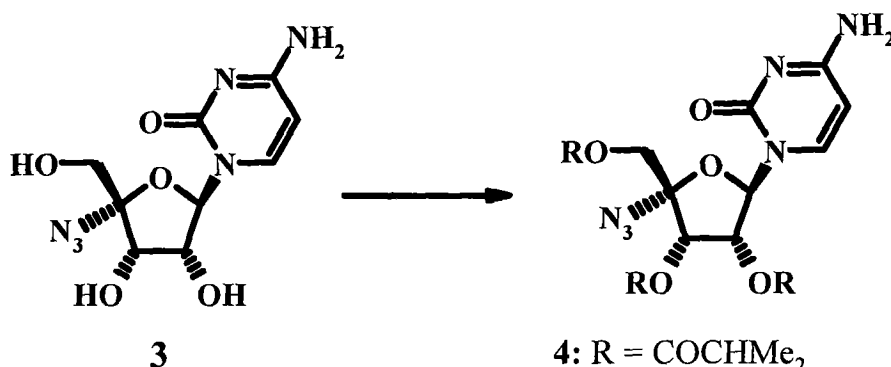
[0066]



[0067] 标题化合物按照实施例 1 所述的方法由腺苷 (5, 10g, 37.42mmol)、DMAP (0.46g, 3.74mmol)、THF (40mL) 和 H₂O (30.0mL) 制备。完全转化共需要 5.8 当量的异丁酸酐, 得到 17.8g (理论值 100%) 的 6。

[0068] 实施例 4

[0069]



[0070] 使用酰氯的酰化作用

[0071] 向 4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-叠氮基-3,4-二羟基-5-羟甲基-四氢咪喃-2-基)-1H-嘧啶-2-酮 (3,6.0g, 18.01mmol)、THF (35mL)、盐水 (10mL) 和 DMAP (0.2g) 的溶液中加入足量的盐水形成两相溶液 (大约 2mL)。将所得的两相混合物冷却至约 5°C, 同时以维持反应混合物的 pH 值为约 8.5 的速率加入异丁酰氯和 50% KOH 水溶液。通过 HPLC 监测反应, 持续添加反应物, 直到所有的原料被消耗。HPLC 分析表明存在三-和四-酰基的产物。用稀硫酸将反应混合物的 pH 值调至约 1.5, 搅拌过夜, 使四酰基化产物水解。产物用 EtOAc 萃取, 将合并的萃取液用水充分洗涤, 将 pH 值调至约 1.5。将所得的 EtOAc 溶液干燥 (MgSO₄), 过滤蒸发, 得到 7.8g 的 4, 经含量测定为 85.3%。

[0072] 使用羰基二咪唑和异丁酸的酰化

[0073] 向 3 (1.0g, 3.00mmol)、DMAP (37mg)、THF (1.0mL) 和水 (4.0mL) 的浆体中加入 50% 的 NaOH, 直到 pH 值为 7-8, 随后用饱和的 NaHCO_3 调节到 pH9.5。向异丁酸 (0.8g, 9.00mmol) 在 THF (10mL) 的溶液中加入羰基二咪唑 (1.3g, 9.0mmol), 持续搅拌至无气泡产生。在室温下将后一种溶液缓慢加入含有 3 的浆体。通过加入碱使 pH 维持在约 9。HPLC 分析表明产物中有单、双、三酰化物, 其中后两者占优势。若继续加入酰基咪唑, 反应将持续进行, 直至所有原料均转化成产物。

[0074] 以其特定形式或以实施所述功能的特定方法来表示, 或以获得所公开的结果的方法或过程来表示的在上述说明书或下述权利要求中公开的特征, 在适宜条件下, 可单独或以其任何组合的形式用于以不同的方式来实现本发明。

[0075] 上述发明通过具体说明和实施例进行了一些细节性的描述, 用于诠释和帮助理解。对于本领域技术人员来说, 在所附权利要求的范围内对其进行改变和修饰是显而易见的。因此, 应当理解以上的说明书意欲说明而非限制。因此本发明的范围不是由上述的说明书确定, 而是由下面所附的权利要求及其等价条款的全部范围所确定。

[0076] 本申请中引用的所有专利、专利申请和公开物整体引入本文用作参考, 正如独立地引述每个单独的专利、专利申请或公开物那样。