



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101307048 B

(45) 授权公告日 2011.03.23

(21) 申请号 200710040912.1

Farmaco》.2002, 第 57 卷(第 12 期), 第 993-997 页.

(22) 申请日 2007.05.18

审查员 杜国顺

(73) 专利权人 上海迪赛诺医药发展有限公司
地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园
区张衡路 1479 号

(72) 发明人 李金亮 吕峰

(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限
公司 31224

代理人 刘粉宝

(51) Int. Cl.

C07D 411/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1618795 A, 2005.05.25, 说明书第 6 页倒
数第 1 段至第 17 页第 1 段, 反应流程 1-3.

Ayse Kocabalkanli 等. Synthesis of
oxathiolane imidazole nucleosides. 《IL

权利要求书 2 页 说明书 13 页

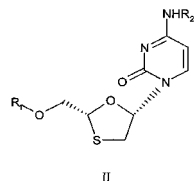
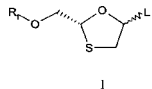
(54) 发明名称

立体选择性制备拉米夫定的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种拉米夫定的立体选择性制
备方法, 包括 (a) 式 (I) 的化合物与胞嘧啶或被
保护的胞嘧啶进行糖基化反应, 并将反应产物进
行结晶分离得到中间体式 (II); (b) 将中间体式
(II) 去保护基后得到拉米夫定。本发明的方法,
反应条件温和, 中间体立体选择性高, 且只需用简
单的结晶法即可分离非对映体, 操作简便, 适合工

业化生产。



1. 立体选择制备拉米夫定方法,其特征在于,包括如下步骤:

(a) 采用手性化合物式 (IX) 作为原料,经 5- 羟基甲醚化、还原后得到中间体式 (X);

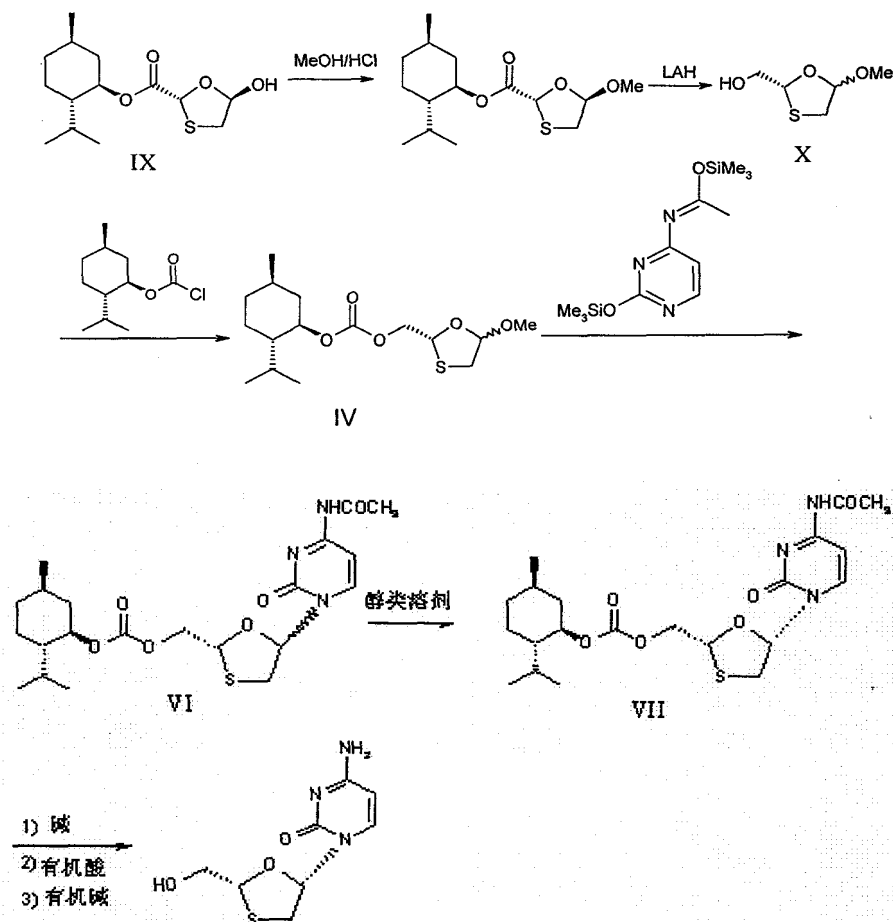
(b) 在中间体式 (X) 的 2- 位羟基上再引入手性助剂得到式 (IV) 化合物;

(c) 将 N⁴- 乙酰氨基胞嘧啶与六甲基二硅氮烷反应生成硅醚化的 N⁴- 乙酰氨基胞嘧啶,与式 (IV) 的化合物 10 ~ 80°C 下,反应 1 ~ 20 个小时;

(d) 将所得的糖基化产物 (VI) 在醇类溶剂中进行结晶分离得到高光学纯度的 2R, 5S- 构型的中间体式 (VII);

(e) 将中间体式 (VII) 进行碱水解反应,然后与有机酸成盐从水中析出,最后将水不溶性盐用有机碱中和后得到拉米夫定,

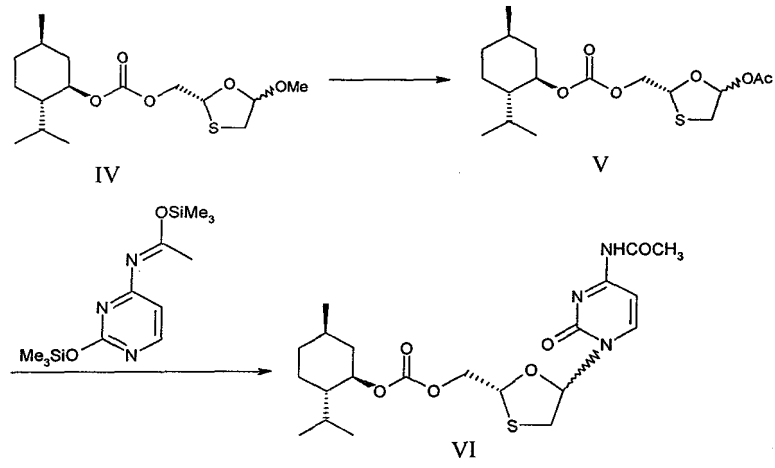
具体反应式如下:



2. 根据权利要求1所述的立体选择制备拉米夫定方法,其特征在于,步骤(d)中所述的醇类溶剂为乙醇。

3. 根据权利要求1所述的立体选择制备拉米夫定方法,其特征在于,步骤(e)中所说的有机酸为对硝基苯甲酸。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的立体选择制备拉米夫定方法,其特征在于,先将步骤(b)得到的中间体式(IV)转化为化合物式(V)后再进行糖基化反应——步骤(c),具体反应式如下:



立体选择性制备拉米夫定的方法

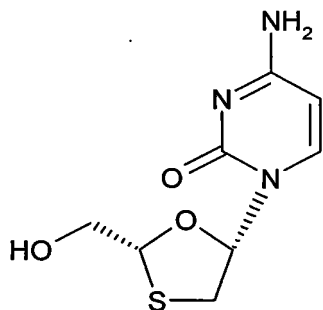
技术领域

[0001] 本发明涉及立体选择性制备拉米夫定的方法。

背景技术

[0002] 拉米夫定为核苷类逆转录酶抑制剂,是一种脱氧胞嘧啶核苷类似物,抑制人免疫缺陷病毒 (HIV) 和乙型肝炎病毒 (HBV) 的复制,其英文名为 Lamivudine,化学名为 (2R-顺式)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环戊-5基)-1H-嘧啶-2酮,结构式如下。

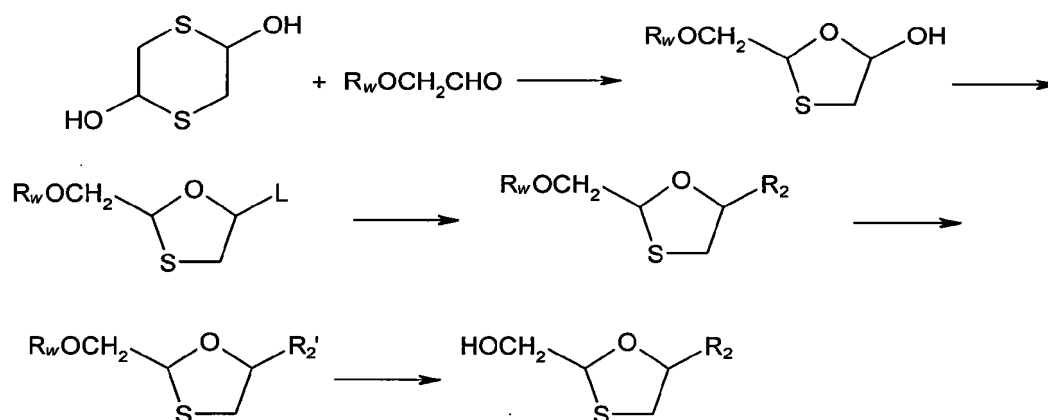
[0003]



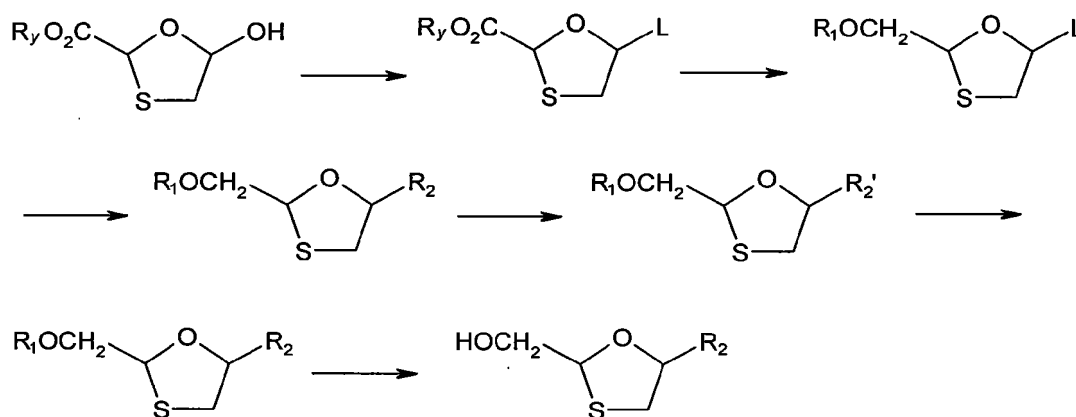
[0004] 1990年首次由Belleau等报导拉米夫定结构,由加拿大BioChemPharma最先研制,用于治疗AIDS(W091/17159)及乙型肝炎(EP0474119),尤其对乙型肝炎有显著的疗效。拉米夫定有两个手性中心,存在4个立体异构体,其中以2R,5S(2R-cis)-构型的异构体抗HIV和抗HBV活性最强,并且对某些细胞的细胞毒性比其对映体或消旋体的低。

[0005] W094/14802提及了两条合成路线(见Scheme1和Scheme2):

[0006]



Scheme 1



Scheme 2

[0007] 该方法的两条路线中都没有进行手性控制,最终产品是通过柱层析得到的,产率低且对设备的要求高,从而造成生产成本高且生产中操作也不易控制。

发明内容

[0008] 本发明要解决的技术问题是提供一种立体选择制备拉米夫定的方法,以克服以上技术存在的上述缺陷。

[0009] 本发明的技术构思是这样的:

[0010] 本发明为了方便地得到高光学纯度的拉米夫定,设想在糖基化反应之前就将拉米夫定 2- 位的构型 (R - 构型) 确定下来,这样糖基化产物只会产生一对非对映体,本领域的普通技术人员应知道非对映体的分离是不困难的,而通过研究证明只需结晶就可将这一对非对映体分离开来。

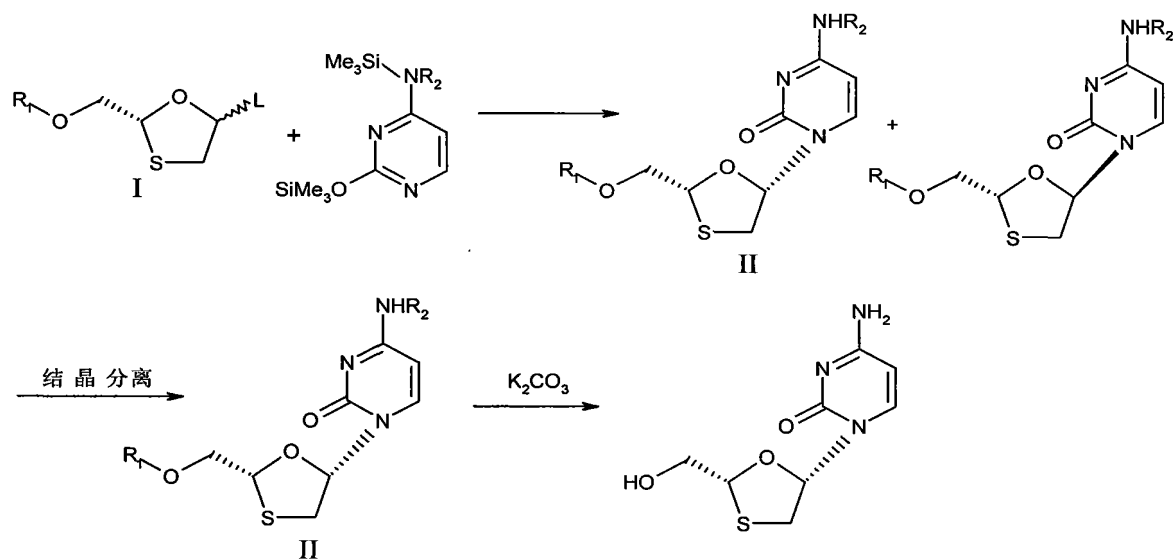
[0011] 本发明的立体选择制备拉米夫定方法,包括如下步骤:

[0012] (a) 式 (I) 的化合物与胞嘧啶或被保护的胞嘧啶进行糖基化反应,并将反应产物进行结晶分离得到中间体式 (II);

[0013] (b) 将中间体式 (II) 去保护基后得到拉米夫定,

[0014] 具体反应式如下：

[0015]



[0016] 其中： R_1 为含有手性中心的羟基保护基， L 为离去基团； R_2 为氢或氨基保护基。

[0017] 在本发明的优选示例中，优选的 R_1 为 L-薄荷醇甲酰基； L 为甲氧基或卤素或乙酸酯基；优选的 R_2 为氢或乙酰基。

[0018] 在本发明的优选示例中，所述的步骤 (a) 具体描述为：将胞嘧啶或 4-位氨基被保护的胞嘧啶与六甲基二硅氮烷反应生成硅醚化的 4-位氨基被保护的胞嘧啶；再与式 (I) 的化合物 $10 \sim 80^\circ C$ 下，反应 $1 \sim 20$ 个小时；最后将所得的糖基化产物进行结晶分离得到高光学纯度的 2R,5S-构型的中间体式 (II)。

[0019] 所说的 4-位氨基被保护的胞嘧啶为 N^4 -乙酰胞嘧啶；

[0020] 在本发明另一优选示例中，步骤 (a) 结晶分离采用溶剂进行结晶分离。

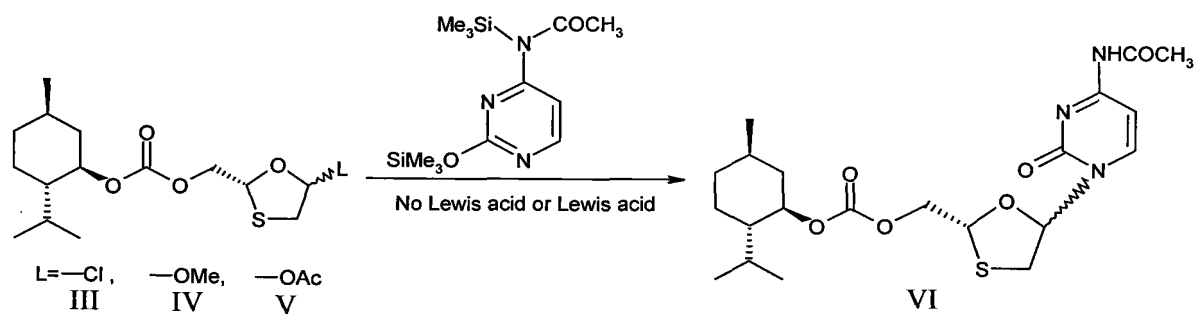
[0021] 所用的溶剂优选为醇类溶剂，而醇类溶剂更优选乙醇；当然也不局限于醇类溶剂，只要对糖基化产物不构成损害并能使糖基化产物有效结晶分离的溶剂均可。

[0022] 在本发明的优选示例中，所述的步骤 (b) 具体描述为：将步骤 (a) 得到的中间体式 (II) 进行碱水解反应，然后与有机酸成盐从水中析出，最后将水不溶性盐用有机碱中和后得到拉米夫定。

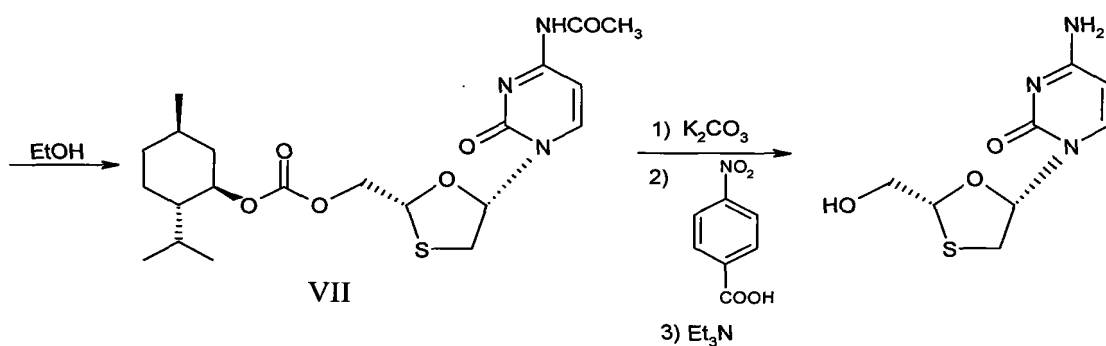
[0023] 所说的有机酸包含，但不限于对硝基苯甲酸。

[0024] 在本发明的优选示例中，其合成路线优选如下所示：

[0025]

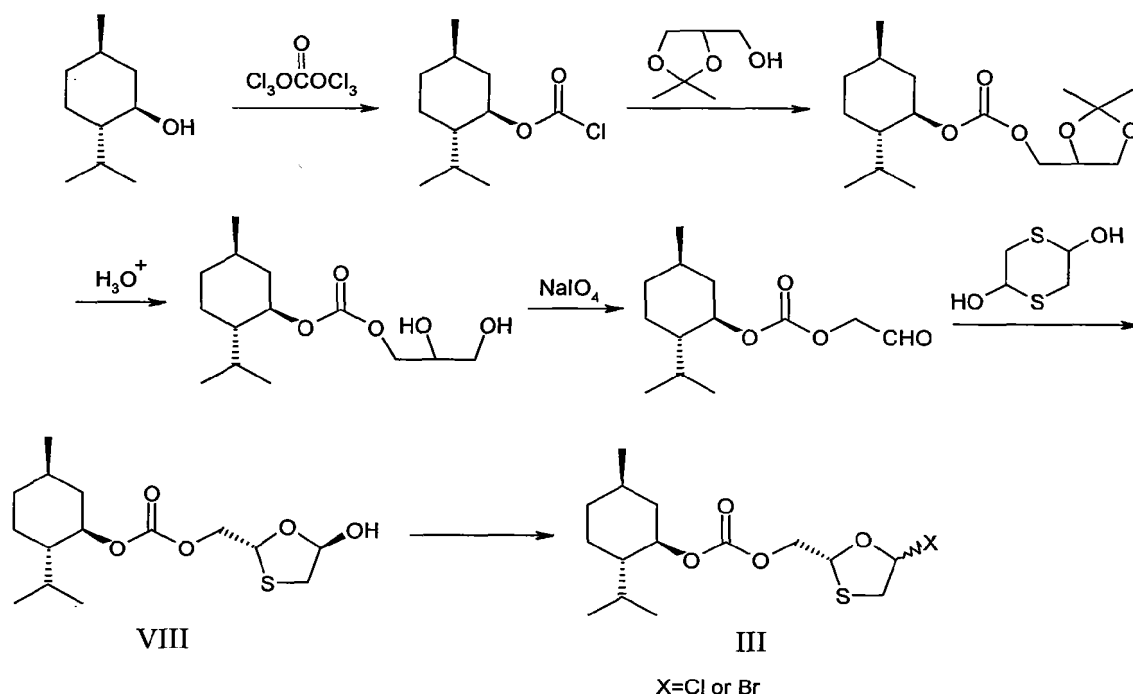


[0026]



[0027] 在本发明的优选示例中,式(I)化合物的制备方法是:采用手性助剂薄荷醇,经三光气酰化得到的氯甲酸-L-薄荷醇酯与1,2-异丙叉保护的丙三醇发生取代反应后水解去1,2-异丙叉保护,再经高碘酸钠氧化、与1,4-二羟基-2,5-二噻烷缩合得到高光学纯度的中间体式(VIII);中间体式(VIII)进行5-羟基氯取代后就得到式(I)化合物中的化合物式(III),具体反应式如下:

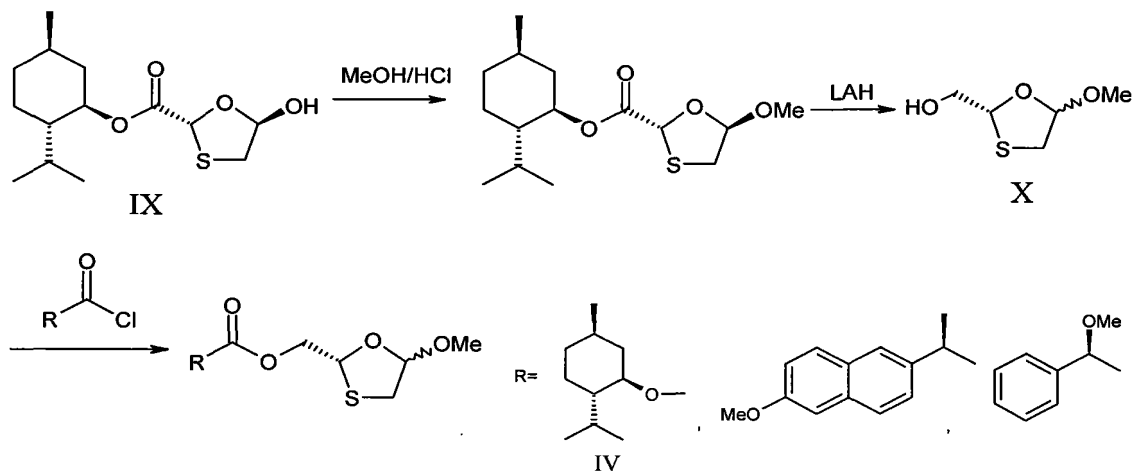
[0028]



[0029] 其中 :X 为 Cl 或 Br。

[0030] 在本发明的优选示例中,式(I)化合物的制备方法还可以是:采用 W095/29174 已报道的手性化合物式(IX)作为原料,经 5-羟基甲醚化、还原后得到中间体式(X),再在中间体式(X)的 2-位羟基上再引入手性助剂可得到式(I)化合物,具体反应式如下:

[0031]



[0032] 该制备方法对与下一步的糖基化反应会有一些的手性控制。

[0033] 所说的引入手性助剂的方法是含有手性助剂的酰氯化合物与中间体式(X)发生酯化反应。

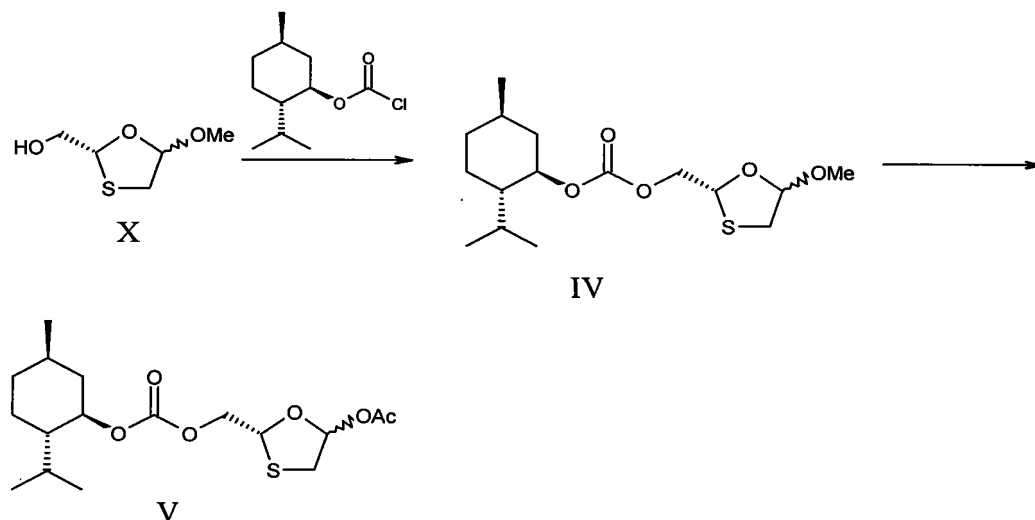
[0034] 我们对引入的手性助剂作了一些研究,优选的含有手性助剂的酰氯化合物,包括但不限于,如 L-薄荷醇甲酰氯、(S)-萘普生酰氯和 (R)-甲基扁桃酸酰氯中的一种。研究中发现薄荷醇的手性控制能力最强。因此含有手性助剂的酰氯化合物优选为 L-薄荷醇甲酰氯。

[0035] 为了提高糖基化反应的收率,薄荷醇的手性控制的中间体式(IV)也可以转化为

化合物式 (V) 后再与被保护的胞嘧啶进行糖基化反应, 这样还可以用价格低得多的三甲基碘硅烷来代替价格昂贵的三氟甲磺酸三甲基硅醇酯 Lewis 酸催化剂了, 从而可以大大降低原料成本。

[0036] 反应式如下:

[0037]



[0038] 采用上述方法制备拉米夫定, 产品含量可达到 99% 以上, 其对映体的量不高于 0.2%。HPLC 和手性 HPLC 检验方法可采用美国药典 USP29 中的方法。

[0039] 本发明的方法, 反应条件温和, 中间体的立体选择性高, 且只需用简单的结晶法即可分离非对映体, 操作简便, 适合工业化生产。

具体实施方式

[0040] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的说明。

[0041] 实施例 1

[0042] 氯甲酸-L-薄荷醇酯的制备

[0043] 在氮气保护下, 将三光气 (314.9g, 1.19mol), 甲苯 (6L) 加入到反应瓶中, 搅拌使之全溶解, 在 -10℃ 加入 L-薄荷醇 (546.5g, 3.50mol), 搅拌使之溶解后, 滴加吡啶 (451.0g, 3.50mol), 加完后, 保温反应 2 小时。反应液用水洗三次 (每次 50ml), 有机层用无水硫酸钠干燥, 常压蒸去溶剂, 得油状物, 减压蒸馏 (5mmHg) 收集 90 ~ 93℃ 的馏分得标题化合物克, 收率 75%。

[0044] 实施例 2

[0045] (2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲基-(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基碳酸二酯

[0046] 在 0℃ 下, 将氯甲酸-L-薄荷醇酯 (2.2g, 0.01mol), (2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲醇 (2.2g, 0.01mol), N,N-二甲氨基吡啶 (0.1g, 1.0mmol) 和二氯甲烷 (15ml) 加入到反应瓶中, 剧烈搅拌下, 慢慢加入三乙胺 (3.2g, 0.03mol), 加完后, 搅拌 0.5 小时, 停止反应, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗, 蒸去溶剂, 粗品用硅胶柱纯化, 流动相为乙酸乙酯与石油醚 (1:10), 得 2.4g 标题化合物, 收率 76%。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.50 (m, 1H),

4.32 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.9 (m, 6H), 0.82 (d, 3H)。元素分析: C₁₇H₃₀O₅ 实测值 (%) : C64.97, H9.60, O25.43; 理论值 (%) C64.94, H9.62, O25.44。

[0047] 实施例 3

[0048] 2,3-二羟基丙基-(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基碳酸二酯

[0049] 将实施例 2 的化合物 (3.1g, 0.01mol), 对甲苯磺酸一水合物 (0.2g, 0.001mol) 和甲醇 (20ml) 加入到反应瓶中, 室温搅拌 7 小时, 停止反应, 用饱和的碳酸钠水溶液洗, 有机层蒸去溶剂, 粗品用硅胶柱纯化, 流动相为乙酸乙酯和石油醚 (1:6) 得 2.5g 标题化合物, 收率 90%。¹H-NMR(CDC13) δ : 4.50 (m, 1H), 4.32 ~ 4.09 (m, 2H), 3.91 ~ 4.00 (m, 1H), 3.50 ~ 3.75 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.9 (m, 6H), 0.82 (d, 3H)。元素分析: C₁₄H₂₆O₅ 实测值 (%) : C61.32, H9.54, O29.14; 理论值 (%) C61.29, H9.55, O29.16。

[0050] 实施例 4

[0051] (1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基-2-氧乙基碳酸二酯

[0052] 将实施例 3 的化合物 (2.7g, 0.01mol), 硅胶 (1g) 和丙酮 (20ml) 加入到反应瓶中, 剧烈搅拌下, 加入高碘酸钠 (2.3g, 0.011mol) 的水溶液 (10ml), 继续搅拌 8 小时, 停止反应过滤, 有机层蒸掉溶剂, 用硅胶柱纯化, 流动相为乙酸乙酯和石油醚 (比例为 1:6), 得 2.1g 标题化合物, 收率 87%。¹H NMR(CDC13) δ : 9.66 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.9 (m, 6H), 0.82 (d, 3H)。元素分析: C₁₃H₂₂O₄ 实测值 (%) : C64.45, H9.17, O26.38; 理论值 (%) C64.44, H9.15, O26.41。

[0053] 实施例 5

[0054] (2R,5R)-5-羟基-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(2'-S-异丙基-5'-R-甲基-1'-R 环己基)-碳酸二酯式 (VIII) 的制备

[0055] 在氮气保护下, 将实施例 4 的化合物 (24.2g, 0.1mol)、2,5-二羟基-1,4-二噻烷 (8.4g, 0.11mol) 和四氢呋喃 (100mL) 混合, 在搅拌溶解后, 在 0°C 下加入 BF₃·Et₂O (1.6g, 0.011mol) 再搅拌 0.5 小时后, 室温反应 16 小时。把反应液到入到 1L 水中, 再用乙酸乙酯萃取, 有机层干燥, 蒸去溶剂, 残留物加入正己烷和少量三乙胺, 低温静置一段时间, 有固体析出, 过滤、干燥, 得白色粉末固体化合物式 (VIII) 22.9g, 收率 72%。¹H-NMR(CDC13) δ : 4.90 (m, 1H), 4.69 (d, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 2.76 (d, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.9 (m, 6H), 0.82 (d, 3H)。

[0056] 实施例 6

[0057] (2R)-5-氯-1,3-氧硫杂环戊烷-2-羧酸-(2'-S-异丙基-5'-R-甲基-1'-R) 环己醇酯 (III) 的制备

[0058] 将实施例 5 的化合物 (31.8g, 0.1mol) 和二氯甲烷 (250ml) 加入到反应器中, 搅拌使之全溶解, 加入 DMF (11.2ml, 0.15mol), 将反应液冷却到 0°C, 滴加亚硫酸氯 (7.7ml, 0.11mol), 将得到的溶液在 10 ~ 15°C 搅拌 2 小时, 反应液直接用在下一步的反应中。

[0059] 实施例 7

[0060] (2R,5S)-5-(4''-氨基-2''-氧代-噻啉-1''-基)-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(2'-S-异丙基-5'-R-甲基-1'-R环己基)-碳酸二酯式(VII)的制备

[0061] (1) 甲基硅烷乙酰胞嘧啶溶液的制备

[0062] 将胞嘧啶(15.3g, 0.1mol)、甲磺酸(0.03ml)、六甲基二硅氮烷(17.8g, 0.11mol)和二氯甲烷(70ml)加入到反应器中,加热回流,溶液透明后,即得甲基硅烷胞嘧啶溶液。

[0063] (2) (2R,5S)-5-(4''-乙酰胺基-2''-氧代-噻啉-1''-基)-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(2'-S-异丙基-5'-R-甲基-1'-R环己基)-碳酸二酯式(VII)的制备

[0064] 将三乙胺(14.5mL, 0.11mol)加入到制备好了的甲基硅烷胞嘧啶溶液中,加热使反应液处于回流状态,然后慢慢滴加实施例6的反应溶液,加完后,继续回流反应10小时。反应结束后,反应液到入水中,有机层用饱和的硫酸胺水溶液洗,饱和食盐水溶液洗,用无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂后,残留物用乙酸乙酯和石油醚(V/V = 1:5)重结晶,得白色固体混合物式(VI)34.1g,收率为75%。 α 和 β 体的比例是1:1.5。

[0065] 将 α 和 β 体的混合物式(VI)(34.1g, 0.06mol)加入到500ml的乙醇中,加热至回流。回流0.5小时后冷却至室温。静置一天后过滤。过滤得到的白色固体再用乙醇重结晶,得到标题化合物8.0g,收率为35%。¹H-NMR(CDC13) δ : 7.80(d, 1H), 7.42(d, 1H), 6.42(m, 1H), 4.69(d, 2H), 4.52(m, 1H), 4.49(m, 1H), 2.76(d, 2H), 2.11(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.28(m, 1H), 1.11(m, 2H), 0.9(m, 6H), 0.82(d, 3H)。

[0066] 实施例8

[0067] (2R,5S)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环戊烷-5-基)-2(1H)-噻啉酮(拉米夫定)的制备

[0068] 将实施例7的化合物(41.0g, 0.1mol)和甲醇(250ml)加入到反应器中,搅拌使之溶解,冷却到0°C,加入K₂CO₃(41.2g, 0.3mol),室温下继续搅拌过夜。用0.1N HCl调pH7左右。过滤,滤液减压蒸去溶剂,残留物中加入水150ml,用甲苯150ml分三次萃取水层,水层加入对硝基苯甲酸(16.8g, 0.1mol),回流30分钟,冷却,在0~5°C搅拌2小时,过滤,干燥,得白色固体31.7g。

[0069] 将得到的盐和无水乙醇120ml加入到反应瓶中,升温到70~75°C,滴加12ml三乙胺,保温反应2小时。冷却到50°C后,滴加乙酸乙酯150ml。滴完后,再冷却到10°C搅拌4小时,过滤得拉米夫定15.6g,收率68%。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 7.83(dd, 1H), 7.17~7.23(dd, 2H), 6.21(t, 1H), 5.72(dd, 1H), 5.29(t, 2H), 5.16(t, 1H), 3.70~3.74(m, 2H), 3.32~3.43(dd, 1H), 3.01~3.05(dd, 1H);元素分析:C₈H₁₁N₃O₃S实测值(%):C41.85, H4.88N18.25, S13.94;理论值(%):C41.91, H4.84, N18.33, S13.99。

[0070] 实施例9

[0071] (2R)-5-甲氧基-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(2'-S-异丙基-5'-R-甲基-1'-R环己基)-碳酸二酯的制备

[0072] 将化合物式(IX)(制备方法见W095/29174)(2.00Kg, 6.93mol)和1% HCl 甲醇溶液10L加入到反应瓶中,室温下搅拌3小时。加入三乙胺1.8L,减压蒸去溶液,粗品用硅胶柱纯化,得1.05Kg标题化合物,收率55%。¹H NMR(CDC1₃): δ 5.57, 5.50(2×s, 1H, H-2), 4.75-4.62(m, 1H, H-5), 3.50, 3.41(2×s, 3H, CH₃O), 3.25-3.03(m, 2H, H-4), 1.68-1.01(m, 9H, H-menthyl), 1-0.93(m, 7H H of CH-(CH₃)₂), 0.86-0.82(s, 3H, CH₃ of menthyl)。

[0073] 实施例 10

[0074] (2R)-5-甲氧基-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲醇式(X)的制备

[0075] 在氮气保护下,将氢化铝锂(270g,7.12mol),2L无水四氢呋喃加入到反应瓶中,在0℃滴加实施例9的化合物(1.05Kg,3.47mol)的四氢呋喃溶液,加完后搅拌2小时。用水稀释后,过滤,减压蒸去溶剂,粗品用硅胶柱纯化,得394g标题化合物,收率75%。¹H NMR(CDCl₃): δ 5.46,5.30(m,2H,H-2and H-5),3.89-3.75(m,2H,H-2'),3.46,3.42(2×s,3H,CH₃O),3.27-3.08(m,2H,H-4),2.43,2.09(2×s,1H,OH)。

[0076] 实施例 11

[0077] (2R)-5-甲氧基-1,3-氧硫杂环戊烷-2-羧酸-(2'-S-异丙基-5'-R-甲基-1'-R)环己醇酯(IV)的制备

[0078] 将化合物式(X)(394g,2.62mol),吡啶(207g,2.62mol)和1.2L二氯甲烷加入到三口瓶中,在0℃滴加氯甲酸-L-薄荷醇酯(576g,2.62mol)。滴毕,升温至室温,继续反应2小时。反应结束后,将反应混合物倒入冰水中,并继续搅拌20分钟。分离出有机层,依次用水,饱和NaHCO₃,饱和食盐水洗涤。无水MgSO₄干燥。减压蒸去溶剂得到标题化合物的粗品。粗品不需精制直接用于下一步反应。

[0079] 实施例 12

[0080] (2R,5S)-5-(4''-乙酰胺基-2''-氧代-噻啉-1''-基)-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(2'-S-异丙基-5'-R-甲基-1'-R环己基)-碳酸二酯式(VII)的制备

[0081] (1) 甲基硅烷乙酰胞嘧啶溶液的制备

[0082] 氮气保护下,将N⁴-乙酰胞嘧啶(433g,2.83mol),六甲基二硅氮烷(500g,3.10mol)和1L甲苯加入到反应瓶中,加热回流2小时,反应液变澄清,冷却至室温。

[0083] (2) (2R,5S)-5-(4''-乙酰胺基-2''-氧代-噻啉-1''-基)-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(2'-S-异丙基-5'-R-甲基-1'-R环己基)-碳酸二酯式(VII)的制备

[0084] 将实施例11的化合物(780g,2.35mol)的二氯甲烷(3L)溶液和三甲基硅三氟磺酸酯1.9L加入到上述的甲基硅烷乙酰胞嘧啶溶液中,室温反应12小时。用饱和的碳酸氢钠和水洗反应液,有机层用无水硫酸钠干燥,蒸去溶剂,残留无用甲醇-水结晶得白色固体混合物式(VI)639g,收率60%,α和β体的比例是1:1.7。

[0085] 将α和β体的混合物式(VI)(639g,1.41mol)加入到9L的乙醇中,加热至回流。回流0.5小时后冷却至室温。静置一天后过滤。过滤得到的白色固体再用乙醇重结晶,得到标题化合物150g,收率40%。

[0086] 实施例 13

[0087] 拉米夫定的制备

[0088] 将实施例12的化合物(150g,0.33mol),K₂CO₃(138g,1.0mol)和甲醇3L加入到反应瓶中,0℃下搅拌10小时。反应结束后用0.1NHCl调pH7左右。过滤,滤液减压蒸去溶剂,残留物中加入水450ml,用甲苯450ml分三次萃取水层,水层加入对硝基苯甲酸(56g,0.33mol),回流30分钟,冷却,在0~5℃搅拌2小时,过滤,干燥,得到白色固体105克。

[0089] 将得到的盐和无水乙醇400ml加入到反应瓶中,升温到70~75℃,滴加40ml三乙胺,保温反应2小时。冷却到50℃后,滴加乙酸乙酯500ml。滴完后,再冷却到10℃搅拌4小时,过滤得拉米夫定57g,收率75%。

[0090] 实施例 14

[0091] (2R)-5-甲氧基-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(6'-甲氧基)-2''(S)-萘异丙酸酯的制备

[0092] 将(S)-萘普生(5.5g,0.024mol)和草酰氯18ml加入到反应瓶中,室温反应1小时,减压蒸去过量的草酰氯,得(S)-6-甲氧基萘异丙酰氯。粗品用20ml氯甲烷溶解,慢慢滴加到化合物(VI)(3.0g,0.02mol),吡啶(3.2g,0.04mol)和50ml二氯甲烷的反应液中,室温反应3小时,停止反应,过滤滤液蒸干,得标题化合物,该化合物没有纯化,直接用在下一步反应中。

[0093] 实施例 15

[0094] (2R)-5-(4''-乙酰胺基-2''-氧代-噻啉-1''-基)-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(6'-甲氧基)-2''(S)-萘异丙酸酯的制备

[0095] (1) 甲基硅烷乙酰胞嘧啶溶液的制备

[0096] 氮气保护下,将N⁴-乙酰胞嘧啶(3.7g,0.024mol),六甲基二硅氮烷(4.8g,0.03mol)和6ml甲苯加入到反应瓶中,加热回流2小时,反应液变澄清,冷却至室温。

[0097] (2) (2R)-5-(4''-乙酰胺基-2''-氧代-噻啉-1''-基)-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(6'-甲氧基)-2''(S)-萘异丙酸酯的制备

[0098] 在室温下,在上述的化合物溶液中加入实施例14的二氯甲烷溶液(25ml)和三甲基硅三氟磺酸酯(8.9g,0.04mol),室温反应12小时。用饱和的碳酸氢钠和水洗反应液,有机层用无水硫酸钠干燥,蒸去溶剂,粗品用甲醇结晶得标题化合物4.5g,收率47%。¹H NMR(CDCl₃): δ 9.47(s,1H),8.22(dd,1H),7.46(dd,1H),8.00-7.12(m,6H,H-phenyl),6.34(s,1H),5.41(s,1H),4.51-4.66(m,2H),3.92(s,3H),3.78(m,1H),3.62-3.66(dd,1H),3.20-3.23(dd,1H),2.10(s,3H),1.60(d,3H)。

[0099] 实施例 16

[0100] 拉米夫定及其5-位非对映体的制备

[0101] 将实施例15的化合物(4.8g,0.01mol)和50ml甲醇加入到反应瓶中,再加入K₂CO₃(4.41g,0.03mol)室温反应一个晚上,过滤,减压蒸去溶剂,粗品用硅胶柱纯化,得拉米夫定及其5-位非对映体化合物2.0g,收率88%。α和β体的比例是1:1.1。

[0102] 实施例 17

[0103] (2R)-5-甲氧基-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(2'(R)-甲氧基)苯乙酸酯的制备

[0104] 将化合物式(VI)(3.0g,0.02mol),吡啶(3.2g,0.04mol)和50ml二氯甲烷加入到三口瓶中,在室温下,慢慢滴加(R)-甲基扁桃酸(3.1g,0.024mol)的二氯甲烷溶液(15ml)。加完后,室温反应3小时,停止反应,过滤滤液蒸干,得标题化合物,该化合物没有纯化,直接用在下一步反应中。

[0105] 实施例 18

[0106] (2R)-5-(4''-乙酰胺基-2''-氧代-噻啉-1''-基)-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(2'(R)-甲氧基)苯乙酸酯的制备

[0107] 在室温下,在实施例15步骤(1)的化合物溶液中加入实施例17的二氯甲烷溶液(25ml)和三甲基硅三氟磺酸酯(8.9g,0.04mol),室温反应12小时。用饱和的碳酸氢钠

和水洗反应液,有机层用无水硫酸钠干燥,蒸去溶剂,粗品用甲醇结晶得标题化合物 5.7g,收率 68%。¹H NMR(CDCl₃): δ 9.47(s, 1H), 8.22(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.50-7.15(m, 5H, H-phenyl), 6.34(s, 1H), 5.52(s, 1H) 5.41(s, 1H,), 4.51-4.66(m, 2H), 3.62-3.66(dd, 1H), 3.26(s, 3H), 3.20-3.23(dd, 1H), 2.10(s, 3H).

[0108] 实施例 19

[0109] 拉米夫定及其 5-位非对映体的制备

[0110] 将实施例 18 的化合物 (4.2g, 0.01mol) 和 50mL 甲醇加入到反应瓶中,再加入 K₂CO₃ (4.4g, 0.03mol) 室温反应一个晚上,过滤,减压蒸去溶剂,粗品用硅胶柱纯化,得拉米夫定及其 5-位非对映体化合物 1.8g,收率 80%。α 和 β 体的比例是 1:1。

[0111] 实施例 20

[0112] (2R)-5-甲氧基-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基苯甲酸酯的制备

[0113] 将化合物 (VI) (3.0g, 0.02mol), 吡啶 (3.2g, 0.04mol) 和 50ml 二氯甲烷加入到三口瓶中,在室温下,漫漫滴加苯甲酰氯 (3.1g, 0.024mol)。加完后,室温反应 3 小时,停止反应,过滤滤液蒸干,得标题化合物,该化合物没有纯化,直接用在下一步反应中。产品可以用乙醚重结晶后得到白色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.18-7.44(m, 5H, H-phenyl), 5.64, 5.41(m, 2H, H-2 and H-5), 4.58-4.43(m, 2H, H-2'), 3.46, 3.42(2×s, 3H, CH₃O), 3.27-3.08(m, 2H, H-4).

[0114] 实施例 21

[0115] (2R,5S)-5-(4''-乙酰胺基-2''-氧代-嘧啶-1''-基)-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基苯甲酸酯的制备

[0116] 在室温下,加入在实施例 15 步骤 (1) 的化合物溶液中加入实施例 20 的二氯甲烷溶液 (25ml) 和三甲基硅三氟磺酸酯 (8.9g, 0.04mol), 室温反应 12 小时。用饱和的碳酸氢钠和水洗反应液,有机层用无水硫酸钠干燥,蒸去溶剂,粗品用甲醇结晶得标题化合物 4.8g,收率 60%。¹H NMR(CDCl₃): δ 9.47(s, 1H), 8.22(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 8.18-7.44(m, 5H, H-phenyl), 6.34(s, 1H), 5.41(s, 1H,), 4.51-4.66(m, 2H), 3.62-3.66(dd, 1H), 3.20-3.23(dd, 1H), 2.10(s, 3H).

[0117] 实施例 22

[0118] 拉米夫定及其 5-位非对映体的制备

[0119] 将实施例 21 的化合物 (3.8g, 0.01mol) 和 50mL 甲醇加入到反应瓶中,再加入 K₂CO₃ (4.4g, 0.03mol) 室温反应一个晚上,过滤,减压蒸去溶剂,粗品用硅胶柱纯化,得拉米夫定及其 5-位非对映体化合物 1.9g,收率 85%。α 和 β 体的比例是 1.2:1。

[0120] 实施例 23

[0121] (2R)-5-甲氧基-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(4'-氯)-苯甲酸酯的制备

[0122] 将化合物 (VI) (3g, 0.02mol), 吡啶 (3.2g, 0.04mol) 和 50ml 二氯甲烷加入到三口瓶中,在室温下,漫漫滴加对苯甲酰氯 (4.1g, 0.024mol)。加完后,室温反应 3 小时,停止反应,过滤滤液蒸干,得标题化合物,该化合物没有纯化,直接用在下一步反应中。

[0123] 实施例 24

[0124] (2R,5S)-5-(4''-乙酰胺基-2''-氧代-嘧啶-1''-基)-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(4'-氯)-苯甲酸酯的制备

[0125] 在室温下,加入在实施例 15 步骤 (1) 的化合物溶液中加入实施例 23 的二氯甲烷溶液 (25ml) 和三甲基硅三氟磺酸酯 (8.9g, 0.04mol), 室温反应 12 小时。用饱和的碳酸氢钠和水洗反应液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 粗品用甲醇结晶得标题化合物 5.0g, 收率 62%。 α 和 β 体的比例是 1.2 : 1。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 9.47 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.00-7.62 (m, 4H, H-phenyl), 6.34 (s, 1H), 5.41 (s, 1H,), 4.51-4.66 (m, 2H), 3.62-3.66 (dd, 1H), 3.20-3.23 (dd, 1H), 2.10 (s, 3H)。

[0126] 实施例 25

[0127] 拉米夫定及其 5-位非对映体的制备

[0128] 将实施例 24 的化合物 (4.1g, 0.01mol) 和 50ml 甲醇加入到反应瓶中, 再加入 K_2CO_3 (4.4g, 0.03mol) 室温反应一个晚上, 过滤, 减压蒸去溶剂, 粗品用硅胶柱纯化, 得拉米夫定及其 5-位非对映体化合物 1.9g, 收率 83%。 α 和 β 体的比例是 1.2 : 1。

[0129] 实施例 26

[0130] (2R, 5S)-5-(4''-乙酰胺基-2''-氧代-嘧啶-1''-基)-1,3-氧硫杂环戊烷-2-甲基-(2'-S-异丙基-5'-R-甲基-1'-R-环己基)-碳酸二酯式 (VII) 的制备

[0131] 在氮气保护下, 将化合物 (IV) (16.3Kg, 49.0mol)、二氯甲烷 143.7L、乙酸 143.7L、乙酸酐 43.1L 加入到反应瓶中, 冷却到 0°C , 然后滴加催化量的浓硫酸, 加完后, 保温反应 1 小时, 慢慢升到室温, 再反应一段时间 (约 2.5 小时)。反应结束后, 把反应液倒入到冰水中, 搅拌 30 分钟, 分出有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗。有机层干燥, 得化合物式 (V) 的二氯甲烷溶液, 产品不经分离直接用在下一步反应中。

[0132] 在氮气保护下, 将 N^4 -乙酰胞嘧啶 (9.0Kg, 58.8mol)、六甲基二硅氮烷 15L 和甲苯 28.7L 加入到反应瓶中, 回流反应一段时间后, 反应液变澄清, 再保温反应 2 小时后, 冷却到室温得到甲基硅烷乙酰胞嘧啶溶液。向此溶液中加入化合物 (V) 的二氯甲烷溶液, 加完后, 慢慢加入三甲基碘硅烷 16.7L, 加完后, 室温反应 18 小时。反应结束后, 反应液倒入 10% 硫代硫酸钠的水溶液中, 搅拌 1 小时, 分离有机层, 有机层再用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗, 减压蒸去溶剂, 残留物加入石油醚析出固体, 过滤得混合物 (VI) 14.5Kg, 收率 65%。 α 和 β 体的比例是 1 : 1.6。

[0133] 将上述混合物加入到乙醇 300L 中, 回流, 溶液澄清后, 冷却, 有固体析出, 过滤, 重复这个步骤 2 ~ 3 次, 即可得到标题化合物 2.9Kg, 收率 40%。

[0134] 实施例 27

[0135] 拉米夫定的制备

[0136] 将实施例 26 的化合物 (2.9Kg, 5.4mol) 和甲醇 28L 加入到反应瓶中, 冷却到 0°C , 加入 K_2CO_3 (2.2Kg, 15.9mol)。继续搅拌 5 小时。反应结束后, 过滤, 用浓盐酸调 pH 值 4 ~ 4.5 左右, 搅拌 15 分钟, 再用 2M 的氢氧化钠溶液把 pH 值 7 左右。过滤, 滤液减压蒸去甲醇, 残留物加入一定量的水, 加入对硝基苯甲酸 (0.9Kg, 5.4mol), 在氮气保护下, 升温到 70°C , 搅拌 30 分钟, 冷却, 过滤, 在 $45 \sim 50^\circ\text{C}$ 真空干燥箱内干燥 8 小时, 得到白色固体 1.9Kg, 收率 90%。

[0137] 将上述得到的盐和乙醇 11L 加入到反应瓶中, 在氮气保护下, 升温到 $70 \sim 75^\circ\text{C}$, 然后, 慢慢加入三乙胺 850ml。加完后, 保温搅拌半小时。减压蒸掉 2/3 的溶剂, 在 $50 \sim 55^\circ\text{C}$, 慢慢滴加乙酸乙酯 5.6L。加完后, 冷却到室温, 搅拌 5 小时, 再冷却到 10°C , 再搅拌 1 小时,

过滤, 固体用乙醇重结晶, 得拉米夫定 1.0Kg, 收率 90%。

[0138] 以上所述内容仅为本发明构思下的基本说明, 而依据本发明的技术方案所作的任何等效变换, 均应属于本发明的保护范围。