



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101538228 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 30

(21) 申请号 200810101818. 7

(22) 申请日 2008. 03. 21

(73) 专利权人 北京普世康医药技术有限公司  
地址 100022 北京市朝阳区建国路 88 号现代城 A 区 A 栋 812 室  
专利权人 天津药物研究院

(72) 发明人 韩学文 张晓军 范巧云 李卫东 王淑仙

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280  
代理人 曹津燕 郭广迅

(51) Int. Cl.  
C07C 279/16(2006. 01)  
C07C 277/08(2006. 01)

(56) 对比文件  
CN 1282316 A, 2001. 01. 31, 说明书第 22-24 页流程 13-15 以及第 80 页实施例 105、第 81 页实施例 110、第 84 页实施例 115、第 87 页实施例 127、第 91 页实施例 139、第 101 页实施例 168.

CN 1282316 A, 2001. 01. 31, 说明书第 22-24 页流程 13-15 以及第 80 页实施例 105、第 81 页实施例 110、第 84 页实施例 115、第 87 页实施例 127、

第 91 页实施例 139、第 101 页实施例 168.  
CN 1358170 A, 2002. 07. 10, 说明书第 9 页实施例 6.

WO 01/00571 A1, 2001. 01. 04, 说明书第 28 页实施例 2 到说明书第 32 页实施例 6.

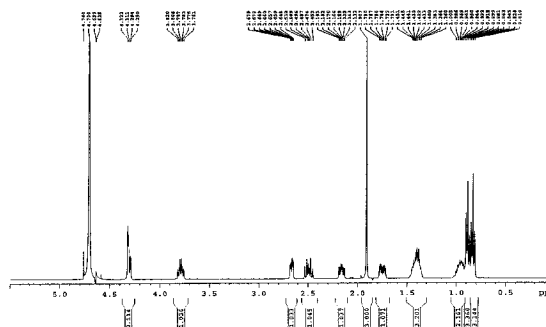
邱灵才等. 抗流感及禽流感病毒新药“帕拉米韦”研究进展. 《中国兽药杂志》. 2006, 第 40 卷(第 6 期), 36-40.

审查员 郝鹏

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 7 页

(54) 发明名称  
抗流感和禽流感病毒药物化合物帕拉米韦的合成方法

(57) 摘要  
本发明提供了一种抗流感和禽流感病毒药物化合物帕拉米韦的改进后适合工业化生产的合成方法。该方法以(±)2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮为原料来反应合成帕拉米韦。本方法反应步骤少,操作简便安全,原料简单易得,成本低廉。总收率达到 37.7%,适合工业化生产。



CN 101538228 B

1. 一种帕拉米韦的合成方法,所述方法包括:以 2-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-烯-3-酮为原料,经过:步骤 I) 开环、氨基保护,步骤 II) Diels-Alder 加成,步骤 III) 还原开环和步骤 IV) 乙酰化、水解甲酯、上甲脒,来制得帕拉米韦;其特征在于,所述步骤 I) 包括:将 (±)2-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-烯-3-酮溶于甲醇中,滴加盐酸甲醇,开环,加 L 酒石酸拆分得到 L 酒石酸 (1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯,所述盐酸甲醇的浓度范围为 20-40% 重量,所述盐酸甲醇中的氯化氢与反应物 (±)2-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-烯-3-酮的摩尔比为 1.20 : 1-1.30 : 1。

2. 权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于,步骤 (I) 中所述盐酸甲醇中的氯化氢与反应物 (±)2-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-烯-3-酮的摩尔比为 1.30 : 1。

3. 权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于,步骤 (I) 中所述盐酸甲醇的浓度范围为 32% -40% 重量。

4. 一种帕拉米韦的合成方法,所述方法包括:以 2-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-烯-3-酮为原料,经过:步骤 I) 开环、氨基保护,步骤 II) Diels-Alder 加成,步骤 III) 还原开环和步骤 IV) 乙酰化、水解甲酯、上甲脒来制得帕拉米韦;其特征在于,所述步骤 II) 包括:将 2-乙基丁醛制备的氯脞溶液缓慢滴加入 (1S,4R)-(-)-甲基-[(1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] 环戊-2-烯-1-羧酸溶液中进行 Diels-Alder 加成,之后用碱提酸沉法处理,加盐酸甲醇酯化得到 (3aR,4R,6S,6aS)-(+)-4-[(1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊烷并 [d] 异噁唑-6-羧酸甲酯,所述盐酸甲醇的 pH 值为 3-4,所述缓慢滴加的滴加时间至少为 5 小时。

5. 权利要求 4 所述的合成方法,其特征在于,所述缓慢滴加的滴加时间为 5-7 小时。

6. 权利要求 4 所述的合成方法,其特征在于,步骤 II) 中所述碱提酸沉法中所使用的碱为氢氧化钠水溶液,所使用的酸为中强酸。

7. 一种帕拉米韦的合成方法,包括如下步骤:以 2-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-烯-3-酮为原料,经步骤 I) 开环、氨基保护,步骤 II) Diels-Alder 加成,步骤 III) 还原开环,步骤 IV) 乙酰化、水解甲酯、上甲脒来制得帕拉米韦;其特征在于,所述步骤 III) 包括:(3aR,4R,6S,6aS)-(+)-4-[(1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊烷并 [d] 异噁唑-6-羧酸甲酯用氢化铝锂作为还原剂来还原开环。

8. 权利要求 7 所述的合成方法,其特征在于,所述步骤 III) 还包括,用饱和酒石酸钾钠水溶液处理得到 (1S,2S,3S,4R,1`S)-3-[(1`-氨基-2`-乙基) 丁基]-4-[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯。

## 抗流感和禽流感病毒药物化合物帕拉米韦的合成方法

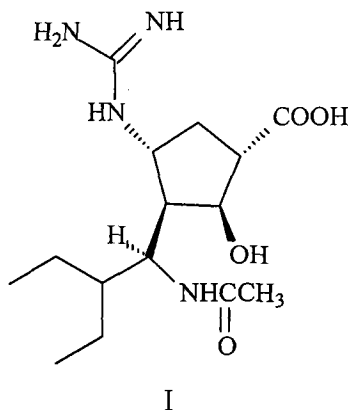
### 技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体地,本发明涉及抗流感和禽流感病毒药物化合物帕拉米韦的改进的合成方法。

### [0002] 技术背景

[0003] 帕拉米韦,英文名称 peramivir,化学名为 (1S, 2S, 3R, 4R, 1' S)-(-)-3-[(1' - 乙酰氨基 -2' - 乙基) 丁基]-4-[[ (氨基亚氨基) 甲基] 氨基]-2- 羟基环戊烷-1- 羧酸,结构式如下式 (I) 所示。该药物是由美国生物晶体药品股份有限公司开发的一种环戊烷衍生物类神经胺酶抑制剂,能够有效抑制各类流感病毒的复制,具有耐受性好,毒副性小,能够注射等优点。是一种前景广阔的抗禽流感病毒药物。

[0004]



[0005] 现有技术中与帕拉米韦的合成方法有关的专利文献包括, CN1227466、CN1282316、CN1358170A 和 CN1367776A 等,公开了多个合成方案。其中 CN1282316 公开了以手性 2-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-烯-3-酮为原料,经开环、氨基保护、Diels-Alder 加成、还原开环、乙酰化、上甲脒、水解甲酯的合成路线。CN1358170A 公开了 2-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-烯-3-酮的开环和拆分方法。CN1367776A 公开了 Diels-Alder 加成、甲酯化、还原开环、乙酰化、上甲脒、水解的改进合成方法。

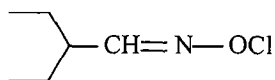
### 发明内容

[0006] 除非另外说明,本文中使用的术语“盐酸甲醇”是指氯化氢的甲醇溶液。

[0007] 除非另外说明,本文中使用的表述“盐酸甲醇的浓度”是指氯化氢占氯化氢的甲醇溶液总重量的百分比。

[0008] 除非另外说明,本文中使用的表述“2-乙基丁醛制备的氯脒”是指具有下述结构式的化合物:

[0009]



[0010] 本发明的目的在于,提供药物化合物帕拉米韦的改进的合成方法。

[0011] 针对上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0012] 一方面,本发明提供一种帕拉米韦的合成方法,所述方法包括:以 2-氮杂双环 [2.2.1]庚-5-烯-3-酮为原料,经过:步骤 I) 开环、氨基保护,步骤 II) Diels-Alder 加成,步骤 III) 还原开环和步骤 IV) 乙酰化、水解甲酯、上甲脒,来制得帕拉米韦;其中所述步骤 I) 包括:将 (±)2-氮杂双环 [2.2.1]庚-5-烯-3-酮溶于甲醇中,滴加盐酸甲醇,开环,加 L 酒石酸拆分得到 L 酒石酸 (1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯。

[0013] 优选地,本发明的合成方法中,步骤 (I) 中所述盐酸甲醇中的氯化氢与反应物 (±)2-氮杂双环 [2.2.1]庚-5-烯-3-酮的摩尔比为 1.20 : 1-1.35 : 1。

[0014] 进一步优选地,本发明的合成方法中,步骤 (I) 中所述盐酸甲醇中的氯化氢与反应物 (±)2-氮杂双环 [2.2.1]庚-5-烯-3-酮的摩尔比为 1.30 : 1。

[0015] 优选地,本发明的合成方法中,步骤 (I) 中盐酸甲醇的浓度范围为 20-40%,优选为 32% -40%重量。

[0016] 另一方面,本发明提供一种帕拉米韦的合成方法,所述方法包括:以 2-氮杂双环 [2.2.1]庚-5-烯-3-酮为原料,经过:步骤 I) 开环、氨基保护,步骤 II) Diels-Alder 加成,步骤 III) 还原开环和步骤 IV) 乙酰化、水解甲酯、上甲脒来制得帕拉米韦;其中所述步骤 II) 包括:将 2-乙基丁醛制备的氯脞缓慢滴加入 (1S,4R)-(-)-甲基-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] 环戊-2-烯-1-羧酸 (化合物 IV) 溶液中进行 Diels-Alder 加成,之后用碱提酸沉法处理,加盐酸甲醇酯化得到 (3aR,4R,6S,6aS)-(+)-4-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊烷并 [d] 异噁唑-6-羧酸甲酯。

[0017] 优选地,本发明的合成方法中,步骤 II) 中所述的将所述由 2-乙基丁醛制备的氯脞缓慢滴加入 (1S,4R)-(-)-甲基-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] 环戊-2-烯-1-羧酸 (化合物 IV) 溶液中进行 Diels-Alder 加成,其中,所述氯脞是用 2-乙基丁醛制备的甲苯溶液,其使用量是由原料 2-乙基丁醛投料量决定的,其比例在后面的实施例 12 里提到。2-乙基丁醛投料量与化合物 IV 量的比约为 3 : 1,滴加时间是相对于氯脞的甲苯溶液 (优选约 4N) 的加入量而言的。所述缓慢滴加的滴加时间至少为 5 小时,优选为 5-7 小时。

[0018] 优选地,本发明的合成方法中,步骤 II) 中所述碱提酸沉法中所使用的碱为氢氧化钠水溶液,所使用的酸为中强酸,包括甲酸和 / 或乙酸。

[0019] 优选地,本发明的合成方法中,步骤 II) 中所述盐酸甲醇的 pH 值为 3-4。

[0020] 另一方面,本发明提供一种帕拉米韦的合成方法,包括如下步骤:以 2-氮杂双环 [2.2.1]庚-5-烯-3-酮为原料,经开环、氨基保护、Diels-Alder 加成、还原开环、乙酰化、水解甲酯、上甲脒来制得帕拉米韦;其中所述步骤 III) 包括:(3aR,4R,6S,6aS)-(+)-4-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊烷并 [d] 异噁唑-6-羧酸甲酯用氯化铝锂作为还原剂来还原开环。

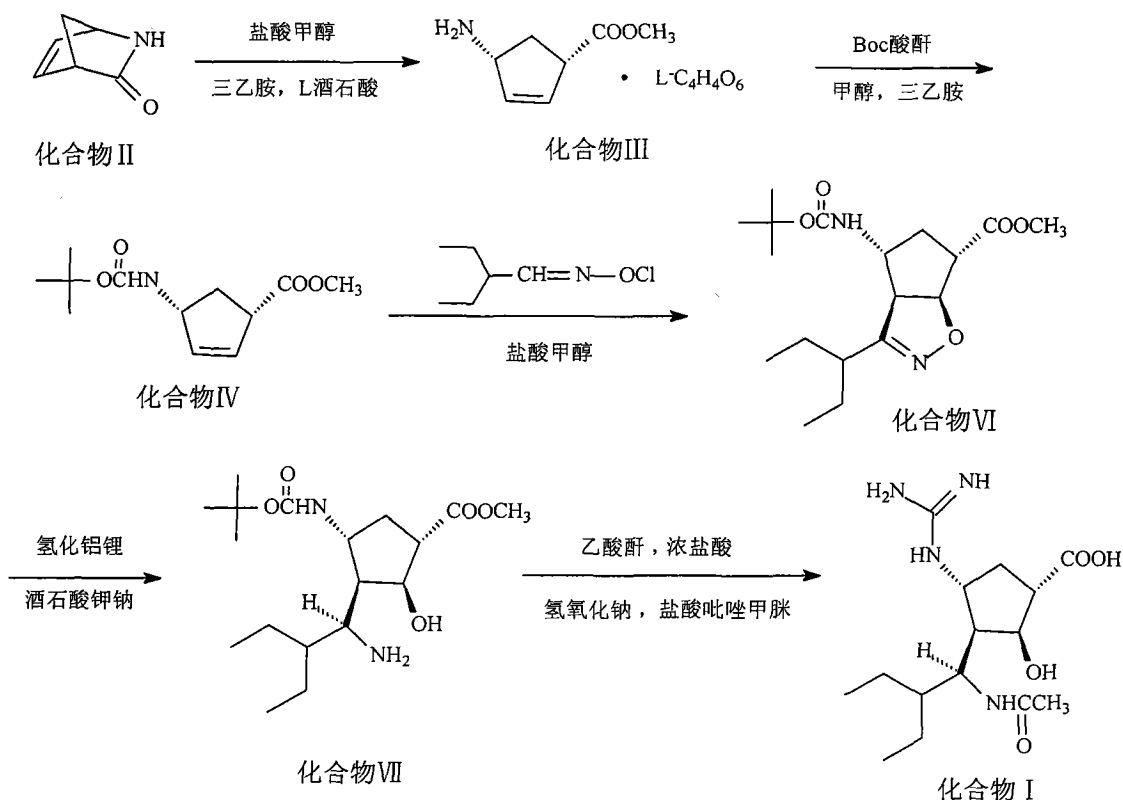
[0021] 优选地,本发明的合成方法中,所述步骤 III) 还包括,用饱和酒石酸钾钠水溶液处理得到 (1S,2S,3S,4R,1'S)-3-[(1'-氨基-2'-乙基) 丁基]-4-[[ (1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯。

[0022] 以下按照本发明改进的最优选的合成路线,进一步地阐述本发明的技术方案和优越性。

[0023] 在对于现有的合成方法的深入研究基础上,我们通过大量试验发明了如下合成路

线：

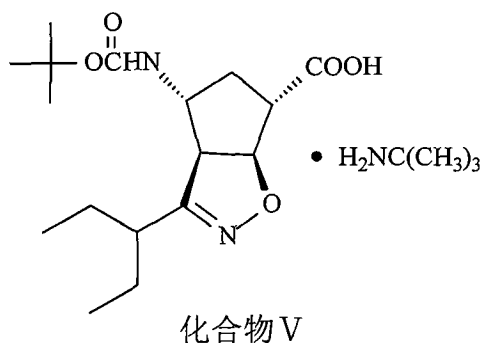
[0024]



[0025] 首先,对于L-酒石酸(1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯(化合物III)的合成,该反应的质量和产率依赖于氯化氢的量的精确滴加,并与通入氯化氢的方式、加入氯化氢的浓度、加入氯化氢和反应物的摩尔比三个方面密切相关,对反应的收率和产品质量有很大影响。CN1358170 公开的通氯化氢气体的方法,氯化氢的量无法精确控制,并且与液体反应体系形成非均相反应,使反应的规模不能放大,反应规模越大收率越低,无法实现工业化大生产。CN1282316 公开的方法中采用低浓度的盐酸甲醇,反应的摩尔比未达到最优,导致反应难以进行完全,反应时间很长,产率不稳定。而我们通过大量试验出乎意料地发现在加入盐酸甲醇的过程中,盐酸甲醇的浓度越大越好,为20-40%,优选高浓度的32%-40%重量;氯化氢和反应物的摩尔比太大和太小均导致产率和质量下降,应在1.20-1.35间为好,优选1.30最佳。在该条件下产率及质量均佳,反应时间只需30分钟即可完成,且重现性很好,易于规模的放大,适合工业化生产。

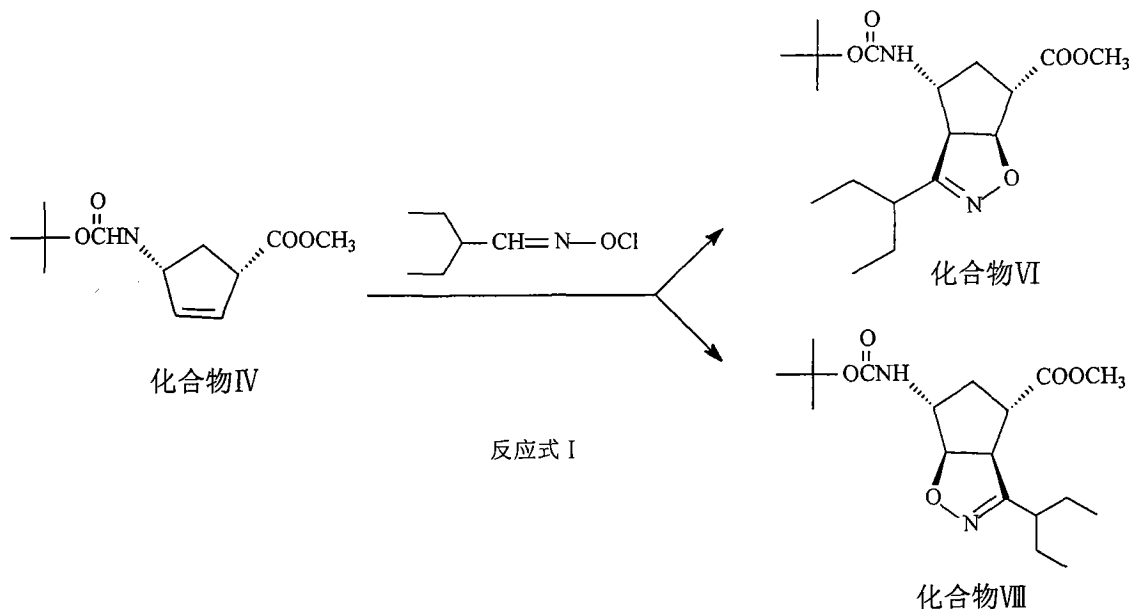
[0026] 第二,对于(3aR,4R,6S,6aS)-(+)-4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊烷并[d]异噁唑-6-羧酸甲酯(化合物VI)的合成,现有技术是将(1S,4R)-(-)-甲基-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]环戊-2-烯-1-羧酸(化合物IV)和以2-乙基丁醛制备的氯脒进行Diels-Alder加成,氢氧化钠水解甲酯成酸后,用叔丁胺成盐得到固体产物(3aR,4R,6S,6aS)-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊烷并[d]异噁唑-6-羧酸2,2-二甲基乙基铵(化合物V)

[0027]



[0028] 之后,用剧毒品硫酸二甲酯和羧酸酯化,再次用 Boc 酸酐保护氨基,得到产物 (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-[[[(1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-3-(1' - 乙基丙基)-3a, 5, 6, 6a- 四氢 -4H- 环戊烷并 [d] 异噁唑 -6- 羧酸甲酯 (化合物 VI), 一共用了两步反应,增加了处理和操作的成本。反应中有副反应的发生 (见反应式 I), 有副产物化合物 VIII 生成, 需要采用叔丁胺成盐精制, 虽然提高了质量, 但是降低了收率; 剧毒的异氰酸苯酯和苯等的使用, 对安全防护和废液处理提出更高的要求; 在酯化过程中很容易导致 BOC- 保护基部分脱掉, 需要重新上保护基。

[0029]



[0030] 我们通过大量试验, 出乎意料地发现采用脒化合物, 以适当的滴加速率和摩尔比, 可以极大抑制反应中副反应的发生, 不需要使用叔丁胺进行精制即可得到高质量的产品, 简化了操作, 提高了收率。在进行甲酯化的过程中, 我们出乎意料地发现反应中精确控制 PH 值非常重要, pH 值太低, 容易把氨基 Boc 保护基脱掉, pH 值太高酯化反应又不发生。因此采用盐酸甲醇而不是通氯化氢, 有利于反应物的量和 PH 值的精确控制, 并且在合适的 PH 值下, 可以使反应得到高产率的酯化物, 而同时不会使 BOC- 保护基脱掉, 从而避免了再上保护基的操作, 通过这种方法可以极大减少后处理的操作, 将两步的反应合成一步, 并提高了收率。改进后的方法产率由 42% 提高到 76%, 并且条件温和, 不需使用剧毒的试剂和溶媒, 简化了操作, 适合工业化生产。

[0031] 第三, 对于 (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-[[[(1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-3-(1' - 乙基丙基)-3a, 5, 6, 6a- 四氢 -4H- 环戊烷并 [d] 异噁唑 -6- 羧酸甲酯 (化

合物 VI) 的还原开环, CN1282316 公开了以二氧化铂为催化剂加压氢化的方法, 对设备和安全防护提出更高要求, 而且二氧化铂非常昂贵, 成本很高。CN1367776A 公开了使用氯化镍 / 硼氢化钠组合物作为还原剂的改进方法, 但是反应中涉及精确的 pH 值调节, 需要特殊设备如高灵敏度的 pH 计, 且测量步骤也非常烦琐, 不适用于工业的生产操作; 反应后处理大量使用甲苯, 并需要重复 3 次加入氨水, 加热到 80°C, 再相分离, 操作复杂烦琐, 无法连续性操作, 且氨水在 80°C 下剧烈挥发, 造成很大的空气污染, 不适合工业化生产。我们在试验探索中出乎意料地发现通过采用氢化铝锂替代氯化镍 / 硼氢化钠作为还原剂, 反应条件温和, 不须精确的 pH 值控制, 大大简化了操作程序, 免去了繁杂的后处理过程, 还提高了反应收率, 由原来的 70% 提高到 80%。

[0032] 根据本发明的一个优选的实施方案, 本发明具体改进的合成方法如下:

[0033] 1. L-酒石酸 (1S, 4R) 4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯 (化合物 III) 的制备

[0034] 将 (±) 2-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-烯-3-酮 (化合物 II) 的甲醇液在室温搅拌下滴加入 20-40% 重量的盐酸甲醇 (优选 30% -40% 重量), 边滴加边搅拌, 用 30 分钟加完, 期间自然回流, 引入的氯化氢与反应物摩尔比 1.10-1.40, 优选 1.20-1.35, 更优选 1.30。搅拌冷却, 加入 L-酒石酸和水, 滴加入三乙胺, 搅拌, 有大量固体析出。过滤, 洗涤, 干燥。得白色固体 (化合物 III), 收率 84.9%。

[0035] 2. (1S, 4R)-(-)-甲基-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] 环戊-2-烯-1-羧酸的制备 (化合物 IV) 的制备

[0036] 利用现有技术方法用二碳酸二叔丁酯将 L-酒石酸 (1S, 4R) 4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯 (化合物 III) 的氨基保护, 得产物 (1S, 4R)-(-)-甲基-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] 环戊-2-烯-1-羧酸 (化合物 IV), 收率 90.1%。

[0037] 3. (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a, 5, 6, 6a-四氢-4H-环戊烷并 [d] 异噻唑-6-羧酸甲酯 (化合物 VI) 的制备

[0038] 将 (1S, 4R)-(-)-甲基-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] 环戊-2-烯-1-羧酸 (化合物 IV) 溶于甲苯和三乙胺, 溶液加热至 60 ~ 70°C。剧烈搅拌并缓慢滴加 2-乙基丁醛亚酰氯甲苯溶液, 生成白色沉淀, 滴加用时 5 小时以上, 优选 5-7 小时, 加完后反应混合物继续搅拌 1 小时以上。所得产物用氢氧化钠水解后, 分出水层, 加酸酸化 (优选中强酸, 如冰醋酸), 低沸点有机溶剂萃取, 干燥后蒸去溶剂, 甲醇溶解, 加低浓度酸酸化, 优选 10% 的盐酸甲醇, 控制 pH 值 3-4, 室温搅拌至反应完全, 即得产物, 产率 76%。

[0039] 4. (1S, 2S, 3S, 4R, 1`S)-3-[(1`-氨基-2`-乙基) 丁基]-4-[[ (1,1-二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯 (化合物 VII)

[0040] 反应容器中加入四氢呋喃, 分次加入氢化铝锂。搅拌滴加 (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a, 5, 6, 6a-四氢-4H-环戊烷并 [d] 异噻唑-6-羧酸甲酯 (化合物 VI) 的四氢呋喃溶液, 滴完后搅拌回流至反应完全。冷却, 倒入酒石酸钾钠饱和水溶液中。分出有机层后, 水层用乙醚提取, 合并有机层并干燥。减压蒸干溶剂, 加入甲醇热溶, 冷却, 析晶。过滤, 干燥, 得白色固体 (化合物 VII), 收率 81.1%。

[0041] 5. 帕拉米韦 (化合物 I) 的制备

[0042] 将 (1S, 2S, 3S, 4R, 1`S)-3-[(1`-氨基-2`-乙基) 丁基]-4-[[ (1,1-二甲基乙氧

基)羰基]氨基]-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯(化合物 VII)加乙酸酐乙酰化氨基,水解掉碳酸叔丁酯保护基和羧酸甲酯,加盐酸吡唑甲脒上甲脒基团得最终产物帕拉米韦(化合物 I),产率 82%。

[0043] 与现有技术相比,本发明具有如下的明显优点:

[0044] 1. 本发明以 2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮为起始原料,经五步反应得到产物帕拉米韦(化合物 I),合成路线缩短,反应条件温和,总收率由现有技术的 17.7% 提高到了 37.7%。

[0045] 2. 通过改进减少了反应中副反应的发生,产物中杂质减少,大大简化了后处理操作,适合大规模工业化生产。

[0046] 3. 避免了硫酸二甲酯、异氰酸苯酯,氨水和苯等剧毒污染大的试剂和溶媒的使用,大大减少了后处理有机溶媒的使用,符合工业化节能环保减排的要求。

### 附图说明

[0047] 以下,结合附图来详细说明本发明的实施例,其中:

[0048] 图 1 为根据本发明的方法得到的 (1S,4R)-(-)-甲基-[[ (1,1 二甲基乙氧基)羰基]氨基]环戊-2-烯-1-羧酸(化合物 IV)的 <sup>1</sup>HNMR 谱图;

[0049] 图 2 为根据本发明的方法得到的 (3aR,4R,6S,6aS)-(+)-4-[[ (1,1 二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊烷并[d]异噁唑-6-羧酸甲酯(化合物 VI)的 <sup>1</sup>HNMR 谱图;

[0050] 图 3 为根据本发明的方法得到的 (1S,2S,3S,4R,1'S)-3-[(1'-氨基-2'-乙基)丁基]-4-[[ (1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯(化合物 VII)的 <sup>1</sup>HNMR 谱图;

[0051] 图 4 为根据本发明的方法合成的帕拉米韦的 <sup>1</sup>HNMR 谱图;

[0052] 图 5 为根据本发明的方法合成的帕拉米韦的 <sup>13</sup>CNMR 谱图;

[0053] 图 6 为根据本发明的方法合成的帕拉米韦的 MS 谱图;

[0054] 图 7 为根据本发明的方法合成的帕拉米韦的红外谱图。

### 具体实施方式

[0055] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。但这些实施例仅限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实验条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照厂商所建议的条件。

#### [0056] 实施例 1

[0057] L-酒石酸 (1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯的制备

[0058] 200g(1.832mol)(±)2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(化合物 II)加入到带机械搅拌的 1L 四口烧瓶中,加入 75ml 甲醇。室温搅拌下滴加入 40% 重量的盐酸甲醇 184g(2.015mol),氯化氢的量比反应物的量为 1.10。用 30 分钟加完,期间温度可上升到回流温度。搅拌冷却至 20-25℃,加入 L-酒石酸 165g(1.10mol),水 100ml。微热至 30℃滴加入三乙胺 165ml,控制滴加速度使体系温度不超过 50℃。加毕继续搅拌 30 分钟,冷却温度到 20-25℃,搅拌 1 小时,有大量固体析出。过滤,150ml 甲醇洗涤滤饼,40℃真空干燥。



[0059] 得白色固体(化合物 III)110g,熔点 167.1-168.0℃,比旋光度(20℃,1g/100ml 甲醇)-38.0 度。收率 41.5%。

[0060] 实施例 2

[0061] L-酒石酸(1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯的制备

[0062] 按实施例 1 的方法,投料量:滴加入 40%(重量比)的盐酸甲醇 200.5g(2.198mol),200g(1.832mol) 化合物 II,比例 1.20。

[0063] 得白色固体(化合物 III)188g,熔点 166.7-167.8℃,比旋光度(20℃,1g/100ml 甲醇)-37.6 度。收率 70.9%。

[0064] 实施例 3

[0065] L-酒石酸(1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯的制备

[0066] 按实施例 1 的方法,投料量:滴加入 40%(重量比)的盐酸甲醇 218g(2.382mol), 200g(1.832mol) 化合物 II,比例 1.30。得白色固体(化合物 III)225g,熔点 167.4-168.1℃,比旋光度(20℃,1g/100ml 甲醇)-38.5 度。收率 84.9%。

[0067] 实施例 4

[0068] L-酒石酸(1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯的制备

[0069] 按实施例 1 的方法,投料量:滴加入 40%(重量比)的盐酸甲醇 225.8g(2.473mol),200g(1.832mol) 化合物 II,比例 1.35。

[0070] 得白色固体(化合物 III)188g,熔点 165.1-167.5℃,比旋光度(20℃,1g/100ml 甲醇)-24.7 度。收率 47.5%。

[0071] 实施例 5

[0072] L-酒石酸(1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯的制备

[0073] 按实施例 1 的方法,投料量:滴加入 40%(重量比)的盐酸甲醇 234.0g(2.565mol),200g(1.832mol) 化合物 II,比例 1.40。

[0074] 得白色固体(化合物 III)82g,熔点 163.7-166.8℃,比旋光度(20℃,1g/100ml 甲醇)-17.3 度。收率 30.9%。

[0075] 实施例 6

[0076] L-酒石酸(1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯的制备

[0077] 1L 四口烧瓶,加装机械搅拌,长通气管,冷凝管,加入 300g(2.748mol) (±)2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(化合物 II),加 315ml 甲醇搅拌溶解,称重记录。室温搅拌下往溶液中通入氯化氢气体,20 分钟后取烧瓶称重,直至增重 113.4g(盐酸重量,3.105mol)。降温至 25℃,加入 L-酒石酸 248g(1.65mol),纯水 150ml。微热至 30℃滴加入三乙胺 248ml,控制滴加速度使体系温度不超过 50℃。加毕继续搅拌 30 分钟,冷却温度到 20-25℃,搅拌 1 小时,有固体析出。过滤,225ml 甲醇洗涤滤饼,40℃真空干燥。

[0078] 得白色固体(化合物 III)194g,熔点 167.0-168.2℃,比旋光度(20℃,1g/100ml 甲醇)-38.8 度。收率 48.8%。

[0079] 实施例 7

[0080] L-酒石酸(1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯的制备

[0081] 按实施例 6 的方法,投料量:通入氯化氢气体 173.9g(4.763mol),400g(3.664mol) 化合物 II,比例 1.30。

[0082] 得白色固体(化合物 III)202g,熔点 166.7-167.8℃,比旋光度(20℃,1g/100ml 甲醇)-37.9 度。收率 38.1%。

[0083] 实施例 8

[0084] L-酒石酸(1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯的制备

[0085] 按实施例 1 的方法,投料量:滴加入 40%(重量比)的盐酸甲醇 435g(4.763mol), 400g(3.664mol) 化合物 II,比例 1.30。

[0086] 得白色固体(化合物 III)435g,熔点 167.2-168.0℃,比旋光度(20℃,1g/100ml 甲醇)-38.2 度。收率 82.0%。

[0087] 实施例 9

[0088] (1S,4R)-(-)-甲基-[[[(1,1 二甲基乙氧基)羰基]氨基]环戊-2-烯-1-羧酸的制备

[0089] 将 L 酒石酸(1S,4R)4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯(化合物 III)225g(0.779mol)溶于甲醇 420ml 中,加入碳酸二叔丁酯 220g(1.01mol),30~35℃ 加入三乙胺 306ml。加毕室温搅拌 1 小时。将该溶液冷却至 5~10℃,加入水 1020ml,冷却搅拌,得到白色沉淀。混合物在 5~10℃ 搅拌 2 小时,过滤。滤得固体用水 150ml 洗涤,干燥。

[0090] 得略带棕色的白色固体 169g,收率 90.1%。mp 51.9~52.4℃,  $[\alpha]_D^{20} = -52.0^\circ$  (C = 1g/dL, H<sub>2</sub>O)。

[0091] <sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.44(s,9H), 1.71(m,1H), 2.51(m,1H), 3.49(m,1H), 3.61(s, 3H), 4.48(br s,1H), 5.76(m,2H)。图谱为图 1。

[0092] 实施例 10

[0093] (3aR,4R,6S,6aS)-[[[(1,1 二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a, 5,6,6a-四氢-4H-环戊烷并[d]异噁唑-6-羧酸 2,2-二甲基乙基铵的制备

[0094] 将(1S,4R)-(-)-甲基-[[[(1,1 二甲基乙氧基)羰基]氨基]环戊-2-烯-1-羧酸(化合物 IV)260g(1.08mol)溶于甲苯 1800ml 和三乙胺 430ml(3.23mol),将该溶液加热至 60~70℃。用 2.5 小时向该溶液中加入以上 2-乙基丁醛亚酰氯 483g(3.23mol)的 750ml 甲苯溶液,形成白色沉淀(氯化三乙基铵),加完后,反应混合物在 60~70℃ 继续搅拌 5 小时。将反应混合物冷却至 20~25℃,过滤去除沉淀,用甲苯 300ml 洗涤滤饼。合并滤液,在 20~25℃,用氢氧化钠 66g 的 430ml 水溶液处理。该两相系统搅拌 2.5~3.5 小时,用 37% 盐酸 180ml(2.15mol)溶于水 380ml,用 30 分钟加入以上系统,相分离,弃去酸水相。在 20~40℃,用叔丁胺 140ml(1.26mol)处理有机相。于是沉淀出黄色固体产物。将该混合物加热回流,形成悬浮液,在 90~100℃ 搅拌 2.5 小时,然后用 2 小时冷却至 20~25℃,再搅拌 60 分钟。过滤收集沉淀,用丙酮 300ml 洗涤,50℃ 干燥 12 小时。

[0095] 得白色固体 197g,熔点 187.5-189.1℃,收率 44.2%。

[0096] 实施例 11

[0097] (3aR,4R,6S,6aS)-(+)-4-[[[(1,1 二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊烷并[d]异噁唑-6-羧酸甲酯的制备

[0098] 将化合物 V 197g(0.477mol)悬浮于丙酮 200ml 中,加入碳酸钾 3.3g(0.024mol),然后加入 30wt% 的氢氧化钠水溶液 31.8g(0.239mol),蒸发去 150ml 溶剂,再加入丙酮


150ml, 然后再蒸去 150ml 溶剂。将该溶液冷却至 40-50℃, 向悬浮液中加入硫酸二甲酯 43.4g (0.339mol)。形成的两相系统在 40-45℃ 搅拌 60 分钟, 然后冷却至 15-20℃。加入 25% 的氨水 40ml, 反应混合物搅拌 20 分钟, 产生结晶, 5℃ 下用 40 分钟加入 25% 的氨水 56ml, 过滤, 用 130ml 水洗, 真空干燥。

[0099] 得白色固体 (化合物 VI) 162g, 熔点 64.7-66.2℃, 收率 95.9%。

#### [0100] 实施例 12

[0101] (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基 ] 氨基 ]-3-(1'-乙基丙基)-3a, 5, 6, 6a-四氢-4H-环戊烷并 [d] 异噁唑-6-羧酸甲酯的制备

[0102] 将 (1S, 4R)-(-)-甲基-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基 ] 氨基 ] 环戊-2-烯-1-羧酸 (化合物 IV) 260g (1.08mol) 溶于甲苯 1800ml 和三乙胺 430ml (3.23mol), 将该溶液加热至 60 ~ 70℃。用 5 小时, 缓慢得向该溶液中加入自制 (按 CN 1367776A 中公开的方法制备)

的氯脒 -CH=N-OCl 483g (3.23mol) 的 750ml 甲苯溶液, 形成白色沉淀 (氯化三乙基铵), 加完后, 反应混合物在 60 ~ 70℃ 继续搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至 20 ~ 25℃, 过滤去除沉淀, 用甲苯 300ml 洗涤滤饼。合并滤液, 在 20 ~ 25℃, 用氢氧化钠 66g 的 430ml 水溶液处理。该两相系统搅拌 2.5 ~ 3.5 小时。静置分出水层。有机层用氢氧化钠水溶液 200ml 分两次提取。合并水层, 冰水冷却下滴加冰乙酸调 pH 值 5-6。乙酸乙酯 800ml × 3 萃取。合并酯层, 水 1000ml 洗 2 次, 无水硫酸镁干燥。减压蒸干溶剂得浅黄色油, 加甲醇 1500ml 溶解, 滴加盐酸甲醇调节溶液 pH 值 3-4。室温搅拌 8 小时。滴加 25% 氨水调 pH 值 7。减压蒸去溶剂得固体物。过滤, 洗涤, 真空干燥。

[0103] 得白色蜡状固体 (化合物 VI) 290g, 熔点 66.7-68.3℃, 收率 76.0%。

[0104] <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.87-0.95 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.58-1.78 (m, 4H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.51 (bs, 1H), 3.21 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.23 (bs, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.59 (bs, 1H)。图谱为图 2。

#### [0105] 实施例 13

[0106] (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基 ] 氨基 ]-3-(1'-乙基丙基)-3a, 5, 6, 6a-四氢-4H-环戊烷并 [d] 异噁唑-6-羧酸甲酯的制备

[0107] 按实施例 12 方法得浅黄色油, 加甲醇, 滴加 10% 盐酸甲醇调节溶液 pH 值至 5, 室温搅拌 24 小时, 同实施例 12 方法处理最后得黄色油水混合物, 得不到固体产物。薄层色谱显示与上述浅黄色油为同一物质, 酯化未能完成。

#### [0108] 实施例 14

[0109] (1S, 2S, 3S, 4R, 1'S)-3-[(1'-氨基-2'-乙基) 丁基]-4-[[ (1,1-二甲基乙氧基) 羰基 ] 氨基 ]-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯的制备

[0110] 将 (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-[[ (1,1 二甲基乙氧基) 羰基 ] 氨基 ]-3-(1'-乙基丙基)-3a, 5, 6, 6a-四氢-4H-环戊烷并 [d] 异噁唑-6-羧酸甲酯 (化合物 VI) 70.5g (0.20mol) 和六水合氯化镍 50.0g (0.21mol) 溶于甲醇 200ml 中, 将该绿色溶液冷却至 0 ~ 5℃, 将氢氧化钠 0.44g (0.01mol) 和硼氢化钠 20.0g (0.53mol) 溶于甲醇 200ml, 用 2 小时将其加入以上反应混合物中, 同时将反应温度保持在 0 ~ 10℃。加完硼氢化钠溶液后, 反应混合物在 0 ~ 5℃ 搅拌 30 分钟, 然后温热至 10 ~ 15℃, 加入 37% 盐酸 12.0g (0.122mol), 然后加入亚

硝酸钠 7.0g(0.10mol) 和水 35ml 的溶液,加入的速度保持反应温度不超过 25℃。加完亚硝酸钠后,用 37% 盐酸约 35.7g(0.36mol) 调节溶液 pH 至 6.85。反应混合物在 20 ~ 25℃ 搅拌,直至黑色沉淀完全溶解而形成绿色溶液。加入氯化铵 22.0g(0.41mol) 的 70ml 水溶液。然后加入 25% 氨水 180g(2.64mol),直至达到 pH9.6。加入 30wt% 氢氧化钠水溶液约 2g(0.015mol),调节至 pH9.87。该混合物在 20 ~ 25℃ 搅拌过夜。过滤收集沉淀,用 25% 氨水 30g 的水 170ml 溶液洗涤,得到湿的粗产物。将该湿的粗产物悬浮于甲苯 970ml 中,该悬浮液在 75 ~ 80℃ 加热 20 分钟,形成两相系统。使相分离,向有机相中加入 25% 氨水 110g。将该混合物再次加热至 80℃,相分离。再次向有机相中加入 25% 氨水 110g。将该混合物再次加热至 80℃,相分离。用 1.5 小时将有机相冷却至 0 ~ 5℃。过滤收集产物,用甲苯 50ml 洗涤。该湿产物在 40 ~ 50℃ 真空干燥。

[0111] 产量:52g,熔点 156.3-157.5℃,收率 70%。

#### [0112] 实施例 15

[0113] (1S,2S,3S,4R,1`S)-3-[(1`-氨基-2`-乙基)丁基]-4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯的制备

[0114] 3L 圆底烧瓶中加入 1100ml 四氢呋喃,分次加入 30g(0.790mol) 氢化铝锂。搅拌下滴加入 (3aR,4R,6S,6aS)-(+)-4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-(1'-乙基丙基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊烷并[d]异噁唑-6-羧酸甲酯(化合物 VI)185g(0.523mol) 的 1000ml 四氢呋喃溶液。1.5 小时加完,回流反应 4 小时。冷却,把反应液倒入 2000ml 酒石酸钾钠饱和水溶液中。分出有机层后,水层用乙醚 1000ml × 2 提取,合并有机层无水硫酸镁干燥。减压蒸干溶剂,加入甲醇热溶,冷却,析晶。过滤,干燥。

[0115] 得白色固体(化合物 VII)152g,熔点 157.1-158.4℃,收率 81.1%。

[0116] <sup>1</sup>HNMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 0.81(m,6H),1.21-1.57(m,14H),1.69-1.78(m,1H),2.02-2.07(m,1H),2.47-2.56(m,1H),2.80-2.86(m,1H),2.92(d,1H),3.68(s,3H),4.32-4.43(m,2H),4.89(d,1H)。图谱为图 3。

#### [0117] 实施例 16

[0118] (1S,2S,3R,4R,1`S)-(-)-3-[(1`-乙酰基氨基-2`-乙基)丁基]-4-[[[(氨基亚氨基)甲基]氨基]-2-羟基环戊烷-1-羧酸的制备

[0119] 将 (1S,2S,3S,4R,1`S)-3-[(1`-氨基-2`-乙基)丁基]-4-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯(化合物 VII)140g(0.391mol) 悬浮在甲苯 675ml 中,冷却到 5℃ 下,向形成的浆状物中加入乙酸酐 46.5g(0.457mol)。混合物室温搅拌 1 小时,然后用碳酸钠 33g(0.311mol) 的 330ml 水溶液洗涤。0-5℃ 下,往有机相中加入浓盐酸 153.5g(1.56mol)。0-10℃ 搅拌 1 小时,分出水相,有机相用水 66ml 萃取,合并水相。0-10℃ 下往水相中滴加入 30% 的氢氧化钠水溶液 239g,保持温度继续搅拌 1 小时。0-30℃ 下往上述浅黄色浑浊水相中加入盐酸吡啶甲脒 71.5g(0.484mol)。悬浮液搅拌 15 分钟。加入 30% 的氢氧化钠水溶液,将溶液 pH 值调到 8.4,得到澄清的黄色溶液。室温搅拌析晶。过滤,冷水 66ml 洗,干燥。

[0120] 得白色固体 106g,熔点 256.3-257.7℃,收率 82.7%

[0121] <sup>1</sup>HNMR(D<sub>2</sub>O): δ 0.84(m,3H),0.89(m,3H),0.92-1.02(m,2H),1.40(m,2H),1.73-1.79(m,1H),1.92(s,3H),2.13-2.21(m,1H),2.45-2.54(m,1H),2.64-2.59(m,1H),

3.76-3.83 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 2H)。图谱为图 4。

[0122] 产物的  $^{13}\text{C}$ NMR 谱图、MS 谱图和红外谱图为图 5、图 6 和图 7。

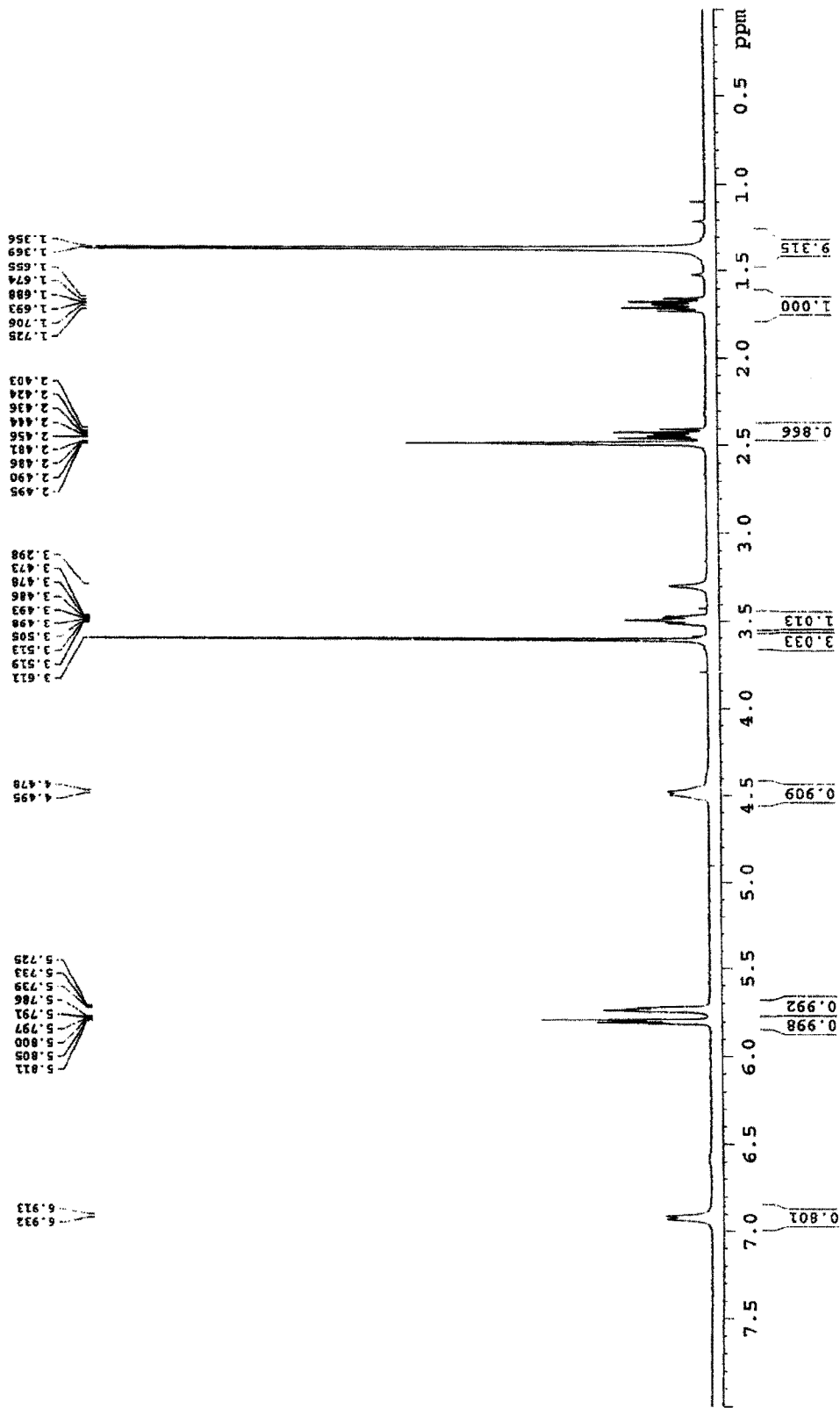


图 1

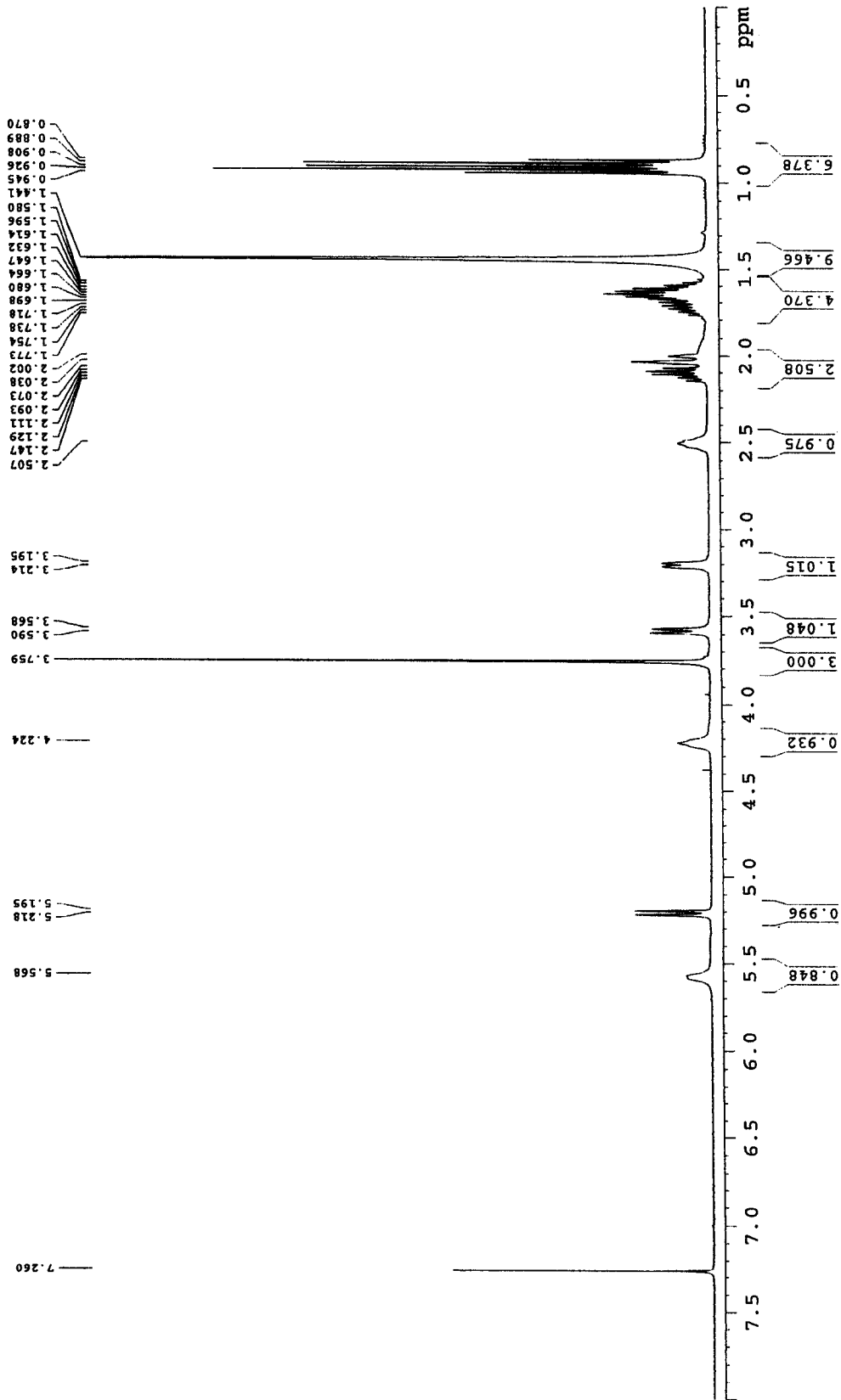


图 2

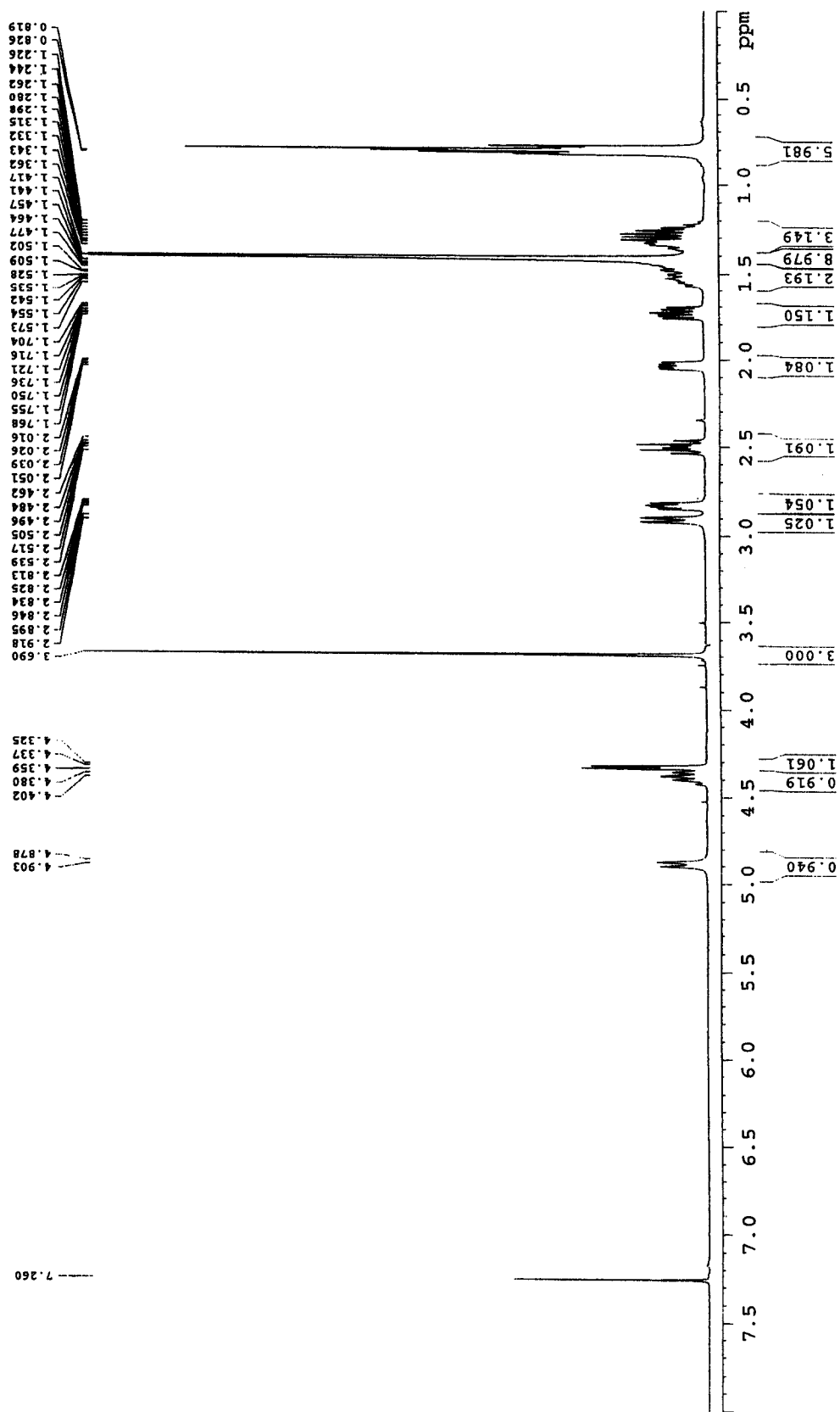


图3



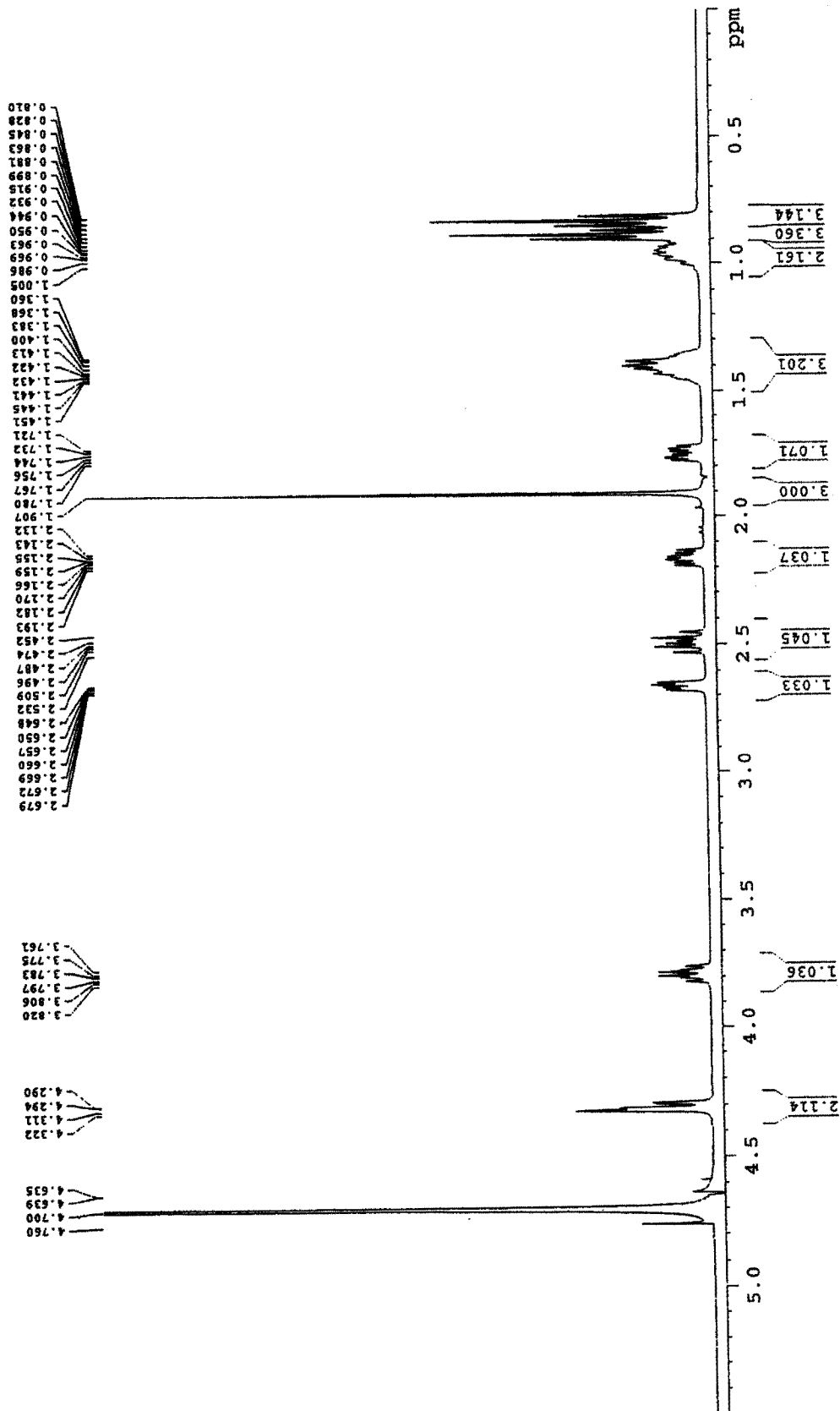


图4

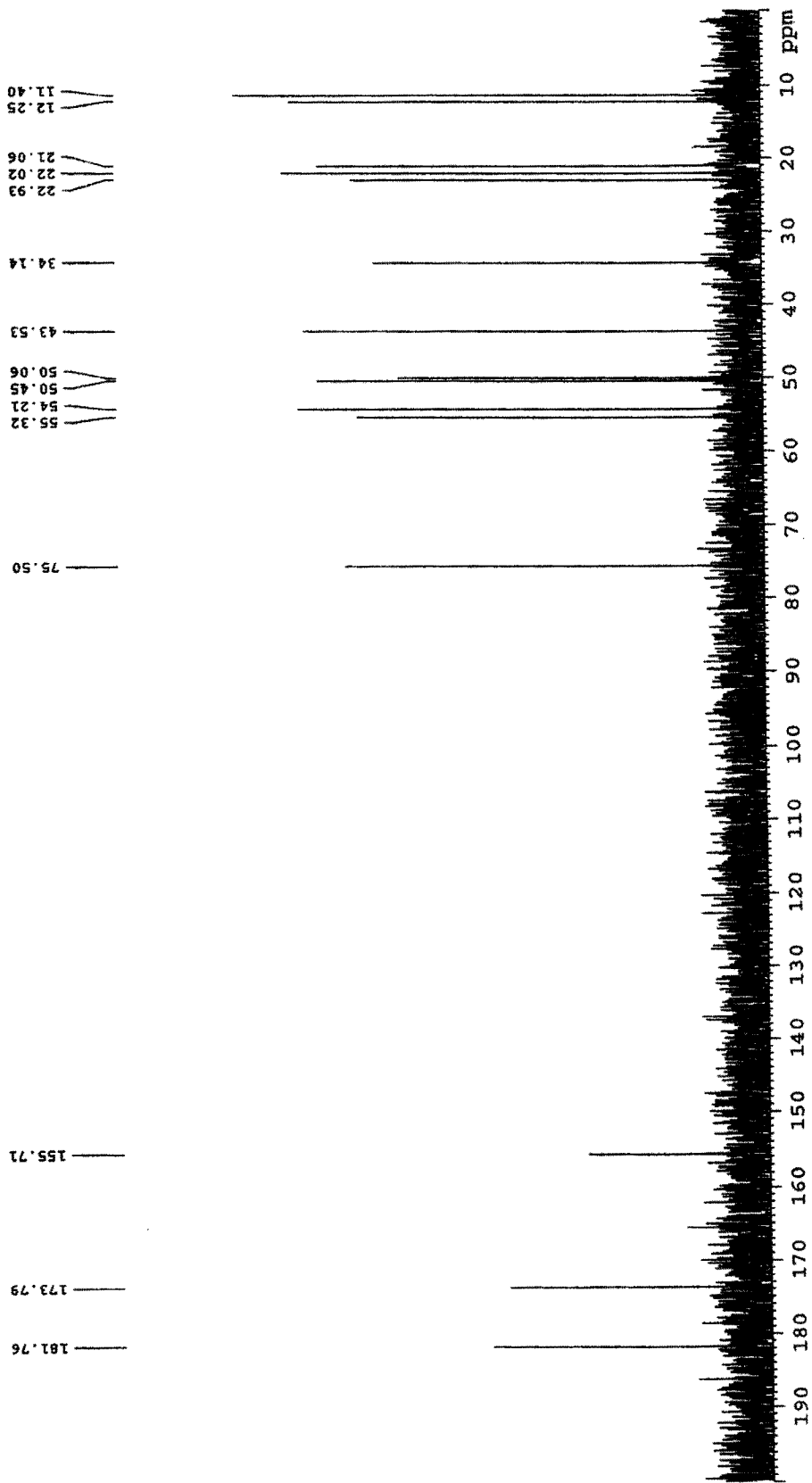


图5

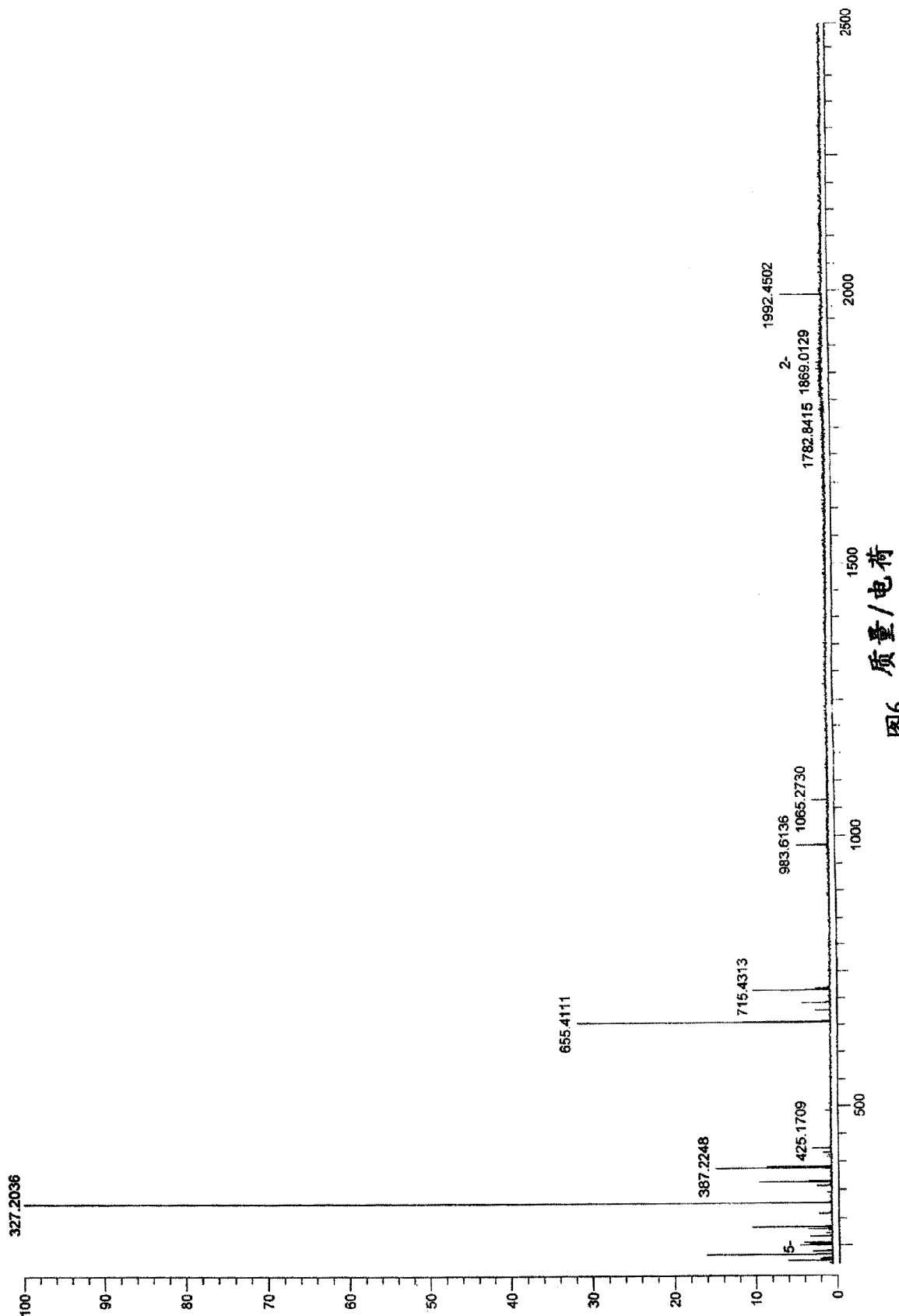


图6

