



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106687467 A

(43)申请公布日 2017.05.17

(21)申请号 201580047014.1

(74)专利代理机构 上海汉声知识产权代理有限公司 31236

(22)申请日 2015.09.24

代理人 郭国中

(30)优先权数据

10-2014-0131973 2014.09.30 KR

10-2014-0194296 2014.12.30 KR

(51)Int.Cl.

C07F 9/6561(2006.01)

C07F 9/40(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.03.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2015/010114 2015.09.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/052930 KO 2016.04.07

(71)申请人 韩美精密化学株式会社

地址 韩国京畿道始兴市经济路59

(72)发明人 崔元景 朴银娘 曹荣范 李在宪

张永佶

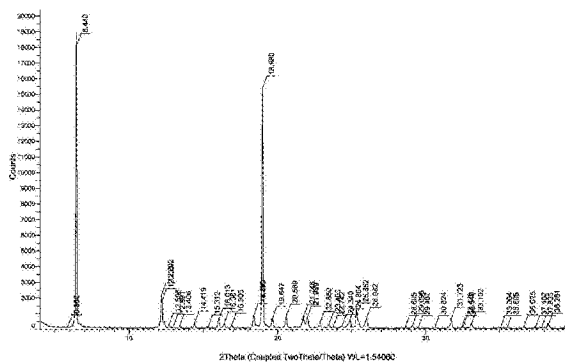
权利要求书3页 说明书19页 附图4页

(54)发明名称

高纯度(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法

(57)摘要

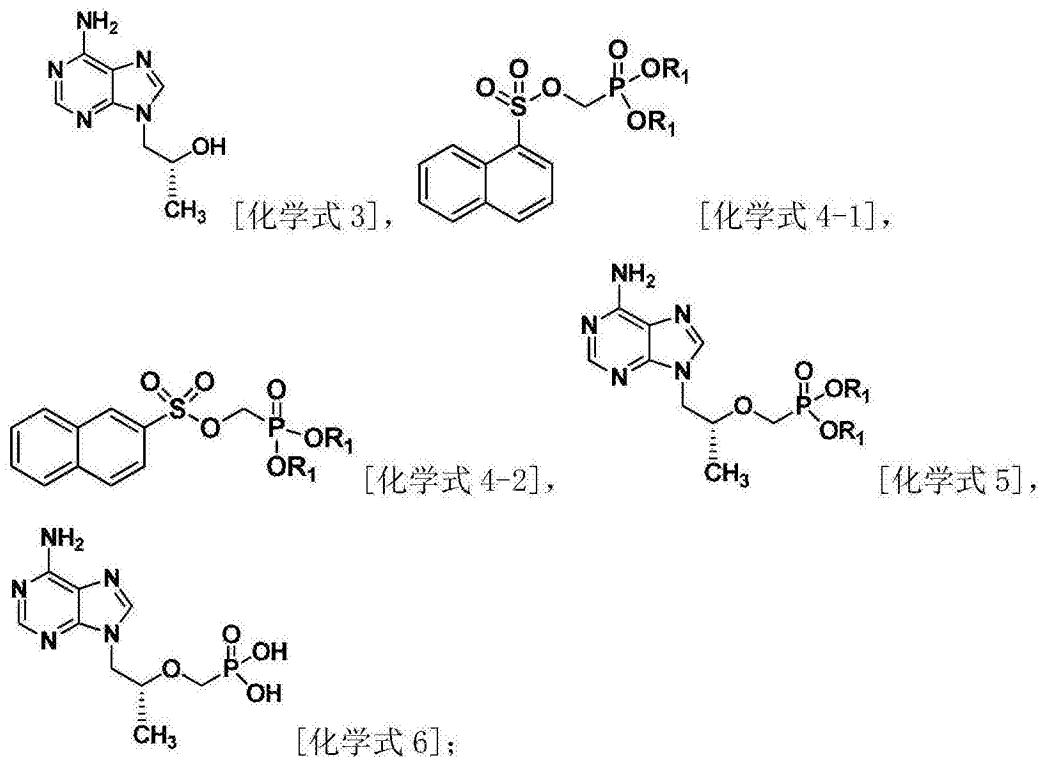
本发明公开了一种高纯度(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,由于将反应工序容易且反应中生成的不纯物少而纯度高的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯或(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯用作中间体,因此可制备纯度高的PMPA.并且,通过本发明的方法制备的PMPA,由于纯度十分高,因此若使用该PMPA,则能够以高纯度制备替诺福韦二异丙基及其酸加成盐,由此十分有利于生产高质量的原料医药品。



1. 一种 (R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,包括:

(1) 将化学式3的化合物与化学式4-1的化合物或化学式4-2的化合物及醇镁进行反应来制备化学式5的化合物的步骤;以及

(2) 对在步骤(1)中获得的化学式5的化合物进行脱烷基化来制备化学式6的化合物:



在上述化学式4-1、4-2及5中, R_1 分别独立为 C_{1-6} 烷基。

2. 根据权利要求1所述的 (R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,所述醇镁为甲醇镁、乙醇镁、丙醇镁、丁醇镁或叔丁醇镁。

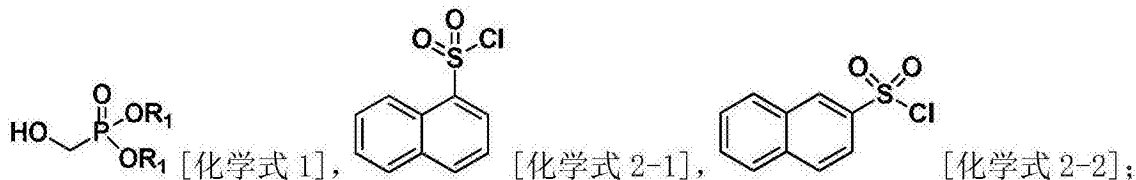
3. 根据权利要求2所述的 (R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,所述醇镁为叔丁醇镁。

4. 根据权利要求1所述的 (R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,步骤(1)的反应在选自二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮中的一种,或几种组成的混合溶剂中进行。

5. 根据权利要求1所述的 (R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,在有机溶剂中,将化学式5的化合物与三甲基溴硅烷进行反应来进行所述脱烷基化。

6. 根据权利要求5所述的 (R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,使用于所述脱烷基化的有机溶剂选自二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮中的一种,或几种组成的混合溶剂。

7. 根据权利要求1所述的 (R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,将化学式1的化合物分别与化学式2-1的化合物或化学式2-2的化合物进行反应来制备所述化学式4-1的化合物或化学式4-2的化合物:



在化学式1中, R_1 分别独立为 C_{1-6} 烷基。

8. 根据权利要求7所述的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,用于制备所述化学式4-1或4-2的化合物的反应在选自二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮、甲苯的一种或几种组成的混合溶剂中,在碱基的存在之下进行。

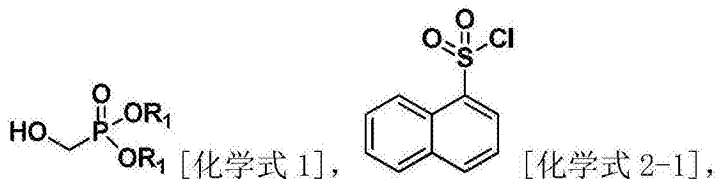
9. 根据权利要求1所述的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,所述化学式4-1的化合物为结晶型的化合物,

将所述化学式3的化合物与所述结晶型的化学式4-1的化合物及醇镁进行反应来制备所述化学式5的化合物。

10. 根据权利要求9所述的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,所述结晶型的化学式4-1的化合物通过包括如下步骤的方法制备,

(1a) 将化学式1的化合物与化学式2-1的化合物进行反应来制备化学式4-1的化合物的步骤;以及

(1b) 将化学式4-1的化合物在水、有机溶剂或它们的混合溶剂中进行结晶化:



在化学式1中, R_1 分别独立为 C_{1-6} 烷基。

11. 根据权利要求10所述的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,在步骤(1b)中使用的有机溶剂选自由二甲亚砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙酮、乙醇、异丙醇、甲醇的一种,或几种组成的混合溶剂。

12. 根据权利要求10所述的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,步骤(1a)的反应在选自二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮、甲苯中的一种,或几种组成的混合溶剂中,在碱基的存在之下进行。

13. 根据权利要求8或12所述的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,其特征在于,所述碱基选自由三甲胺、三乙胺、三丁胺、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾中的一种或几种的混合物。

14. 一种结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯,其特征在于,在X射线衍射谱上,包含 $6.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.42 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.01 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.38 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.39 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.57 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.75 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.46 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.86 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.72 \pm 0.2^\circ$ 及 $33.10 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角度(2θ)之下的峰值。

15. 根据权利要求14所述的结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯,其特征在于,在所述X射线衍射谱上,还包含选自由 $12.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.41 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.31 \pm 0.2^\circ$ 、 23.74

$\pm 0.2^\circ$ 、 $24.34 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.62 \pm 0.2^\circ$ 及 $32.52 \pm 0.2^\circ$ 组成的组中的衍射角度 (2θ) 之下的峰值。

高纯度(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种高纯度的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(PMPA)的制备方法及使用于其的结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯。

背景技术

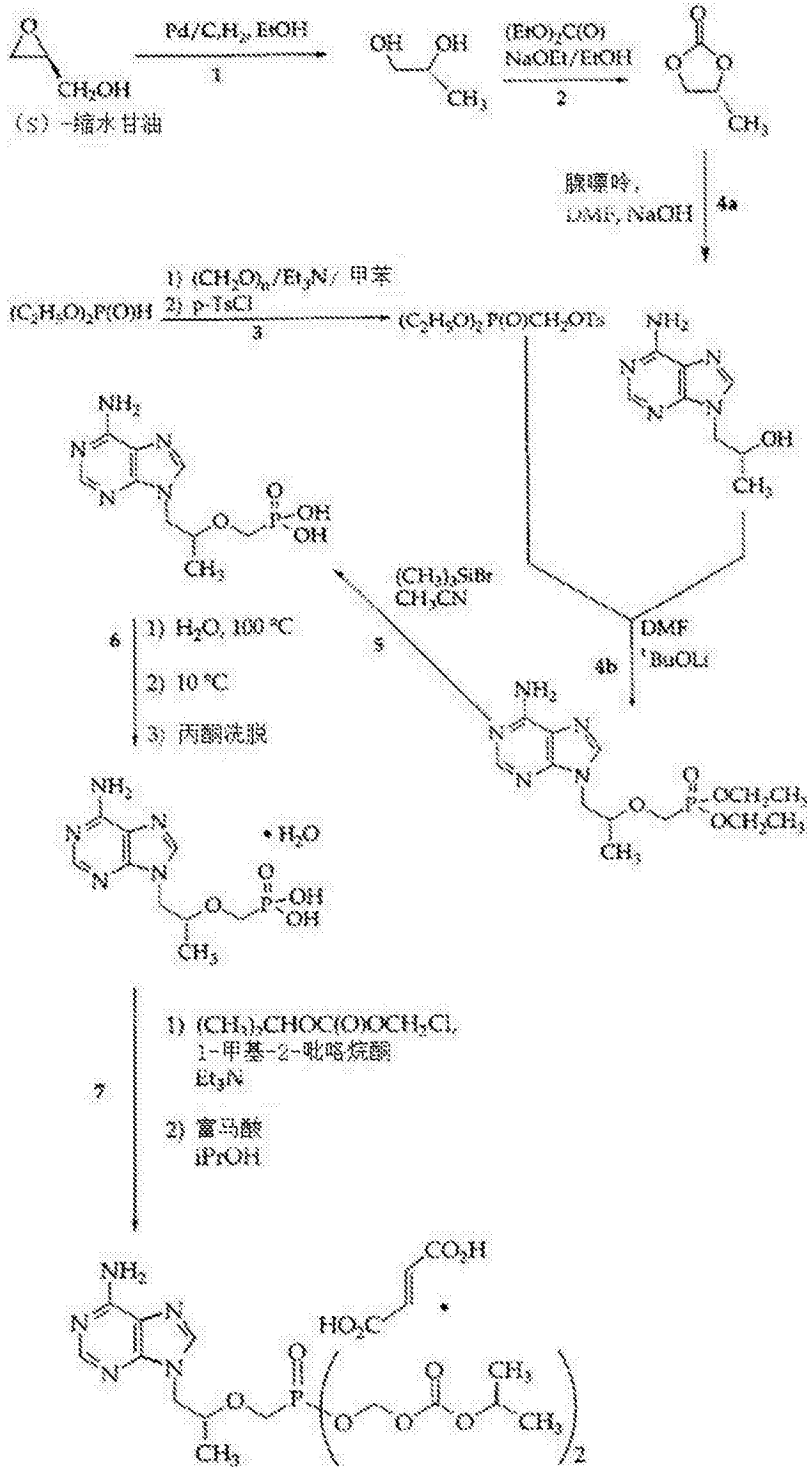
[0002] 替诺福韦二异丙基富马酸盐(TDF, tenofovir disoproxil fumarate, 化学名: 9-[(R)-2-[[双[[(异丙氧基羰基) 氧基] 甲氧基] 氧磷基] 甲氧基] 丙基] 腺嘌呤富马酸盐) 是作为医药原料物质有用地使用在B型肝炎疾病或获得性免疫缺陷综合征疾病的治疗的一种前药(prodrug), 若口服, 则借助二异丙基被水解的磷酸形态的替诺福韦(化学名: (R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤, PMPA) 进行代谢的同时呈现活性。

[0003] TDF目前在全球上以多种商品名销售当中, 例如, 作为获得性免疫缺陷综合征疾病治疗剂, 销售的有特鲁瓦达(Truvada™)、阿托伐他汀钙(Atripla™), 康普莱(Complera™) 及思必得(Stribild™), 并且作为B型肝炎疾病的治疗剂, 销售的有韦瑞德(Viread™)。

[0004] 为了制备TDF, 公知的有如下多种方法。

[0005] 在韩国公开专利公报第2000-29705号中揭示一种如以下反应式1所示, 使(R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤(HPA) 在二甲基甲酰胺中与二乙基p-甲苯磺酰氧基甲基磷酸酯(DESMP) 及叔丁醇锂进行反应来制备中间体之后, 在乙腈中使用三甲基溴硅烷来对该中间体进行脱烷基化的方法。

[0006] [反应式1]

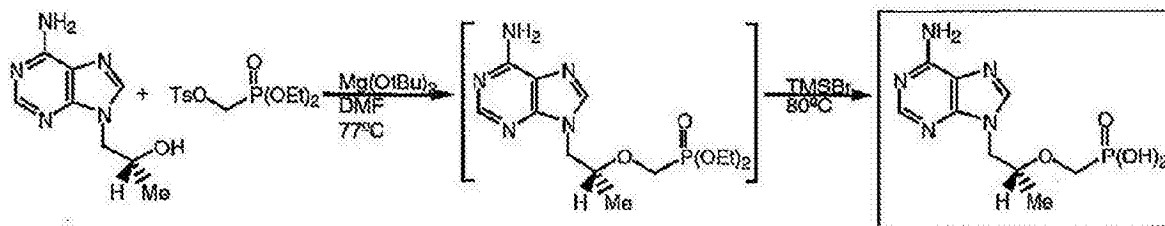


[0007]

[0008] 并且,在韩国公开专利公报第2006-105807号中揭示一种如以下反应式2所示,使HPA和DESMP在二甲基甲酰胺中与叔丁醇镁进行反应来制备中间体之后,使用三甲基溴硅烷进行脱烷基化的方法。

[0009] [反应式2]

[0010]



[0011] 并且,在国际专利公开第WO 2014/033688号中揭示一种使HPA和二烷基p-甲苯磺酰氧基甲基磷酸酯或二烷基甲基磺酰氧基甲基磷酸酯在包含乙醇的有机溶剂中与2,2,6,6-四甲基哌啶基镁进行反应来制备中间体之后进行脱烷基化的方法。

[0012] 上述的方法均涉及制备替诺福韦二异丙基及为了制备其酸加成盐而使用的重要中间体(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(PMPA)的工序,使用于反应的原料的离去基具有包含p-甲苯磺酰基的结构。就该原料而言,由于以液态存在,因此难以纯化及处理,因此很难以高纯度制备。正如此,在该中间体制备步骤中最小化不纯物生成来制备高纯度的PMPA,这可被视为在制备符合于制药产业领域需求的高纯度的替诺福韦二异丙基及其酸加成盐时成为核心。

[0013] 据此,本发明为了制备高纯度的PMPA执行一系列研究的过程中,获得使HPA与(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯或(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯及醇镁进行反应时可制备高纯度的PMPA的结果,从而完成了本发明。

发明内容

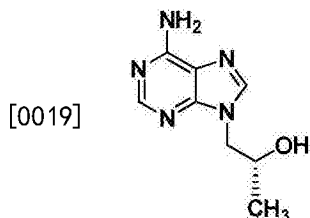
[0014] 本发明的目的在于,提供一种制备高纯度的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的方法。

[0015] 本发明的另一目的,提供一种使用于上述方法的结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯。

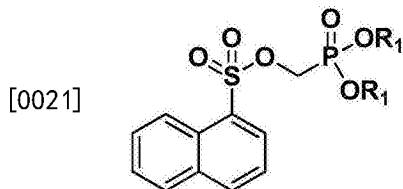
[0016] 本发明的目的是通过以下技术方案来实现的:

[0017] 按照上述目的,本发明提供一种(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤的制备方法,包括:(1)将以下化学式3的化合物与以下化学式4-1的化合物或化学式4-2的化合物及醇镁进行反应来制备以下化学式5的化合物的步骤;以及(2)对在上述步骤(1)中获得的化学式5的化合物进行脱烷基化来制备以下化学式6的化合物:

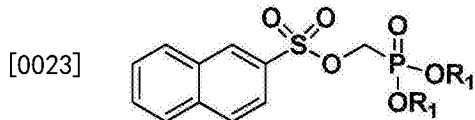
[0018] [化学式3]



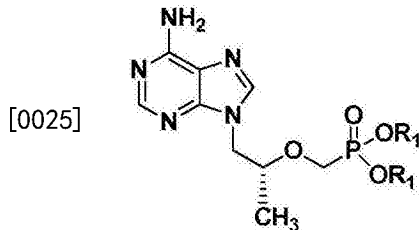
[0020] [化学式4-1]



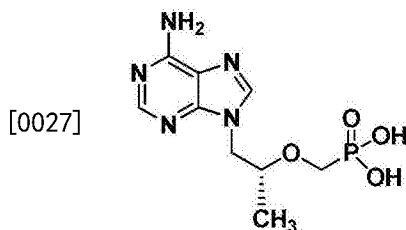
[0022] [化学式4-2]



[0024] [化学式5]



[0026] [化学式6]



[0028] 在上述化学式4-1、4-2及5中, R₁分别独立为C₁₋₆烷基。

[0029] 作为优选方案, 所述醇镁为甲醇镁、乙醇镁、丙醇镁、丁醇镁或叔丁醇镁。

[0030] 作为优选方案, 所述醇镁为叔丁醇镁。

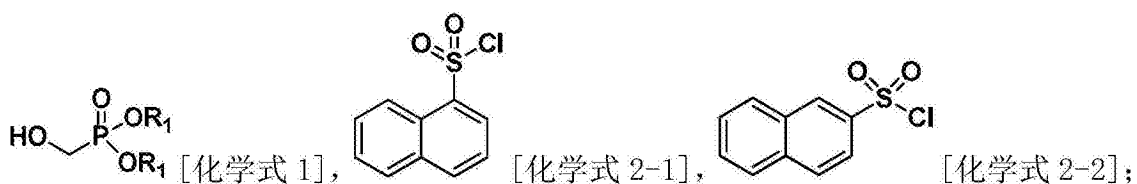
[0031] 作为优选方案, 步骤(1)的反应在选自二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮中的一种或几种的混合溶剂中进行。

[0032] 作为优选方案, 在有机溶剂中, 将化学式5的化合物与三甲基溴硅烷进行反应来进行所述脱烷基化。

[0033] 作为优选方案, 使用于所述脱烷基化的有机溶剂选自二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮中的一种或几种的混合溶剂。

[0034] 作为优选方案, 将化学式1的化合物分别与化学式2-1的化合物或化学式2-2的化合物进行反应来制备所述化学式4-1的化合物或化学式4-2的化合物:

[0035]



[0036] 在化学式1中, R₁分别独立为C₁₋₆烷基。

[0037] 作为优选方案,用于制备所述化学式4-1或4-2的化合物的反应在选自二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮、甲苯中的一种或几种的混合溶剂中,在碱基的存在之下进行。

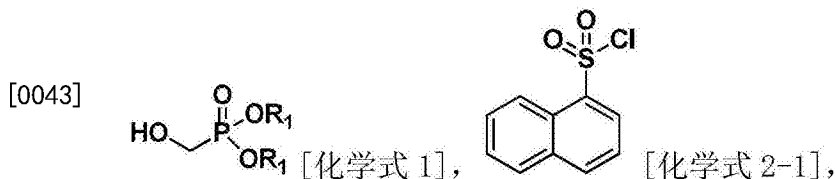
[0038] 作为优选方案,所述化学式4-1的化合物为结晶型的化合物,

[0039] 将所述化学式3的化合物与所述结晶型的化学式4-1的化合物及醇镁进行反应来制备所述化学式5的化合物。

[0040] 作为优选方案,所述结晶型的化学式4-1的化合物通过包括如下步骤的方法制备,

[0041] (1a) 将化学式1的化合物与化学式2-1的化合物进行反应来制备化学式4-1的化合物的骤;以及

[0042] (1b) 将化学式4-1的化合物在水、有机溶剂或它们的混合溶剂中进行结晶化:



[0044] 在化学式1中,R₁分别独立为C₁₋₆烷基。

[0045] 作为优选方案,在步骤(1b)中使用的有机溶剂选自二甲亚砷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙酮、乙醇、异丙醇、甲醇中的一种或几种的混合溶剂。

[0046] 作为优选方案,步骤(1a)的反应在选自由二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮、甲苯中的一种或几种的混合溶剂中,在碱基的存在之下进行。

[0047] 作为优选方案,所述碱基选自由三甲胺、三乙胺、三丁胺、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾中的一种或几种的混合物。

[0048] 本发明还提供一种结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯,在X射线衍射谱上,包含 $6.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.42 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.01 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.38 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.39 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.57 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.75 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.46 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.86 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.72 \pm 0.2^\circ$ 及 $33.10 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角度(2 θ)之下的峰值。

[0049] 作为优选方案,在所述X射线衍射谱上,还包含选自由 $12.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.41 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.31 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.34 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.62 \pm 0.2^\circ$ 及 $32.52 \pm 0.2^\circ$ 组成的组中的衍射角度(2 θ)之下的峰值。

[0050] 本发明具有如下有益效果:

[0051] 本发明的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(PMPA)的制备方法,由于使用反应工序容易且反应中生成的不纯物少而纯度高的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯或(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯,因此可制备纯度高的PMPA。

[0052] 尤其是,(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯作为固体状物质,比以往公知的油状的二乙基p-甲苯磺酰氧基甲基磷酸酯,使用于PMPA制备时更容易处理,由此适合于大量生产,由于是固体状物质,因此能够以比油状物质更均匀而规定的质量生产,由此具有反应时可投入正确的当量的优点。

[0053] 而且,由于不使用如格林尼亚(Grignard)试剂一样与水分及空气接触时敏感的试

剂,因此可进行安全且有再现性的生产,由于使用于反应的醇镁容易处理,因此具有适合于大量生产的优点。

[0054] 并且,通过本发明的方法制备的PMPA,由于纯度非常高,因此若使用该PMPA,则能够以高纯度制备替诺福韦二异丙基(TD)及替诺福韦二异丙基(TD)的酸加成盐,由此十分有利于生产高质量的原理医药品。

附图说明

[0055] 图1为通过实施例3-1获得的1-DENMP结晶的DSC分析结果;

[0056] 图2为通过实施例3-2获得的1-DENMP结晶的DSC分析结果;

[0057] 图3为通过实施例3-1获得的1-DENMP结晶的XRD分析结果;

[0058] 图4为通过实施例3-2获得的1-DENMP结晶的XRD分析结果。

具体实施方式

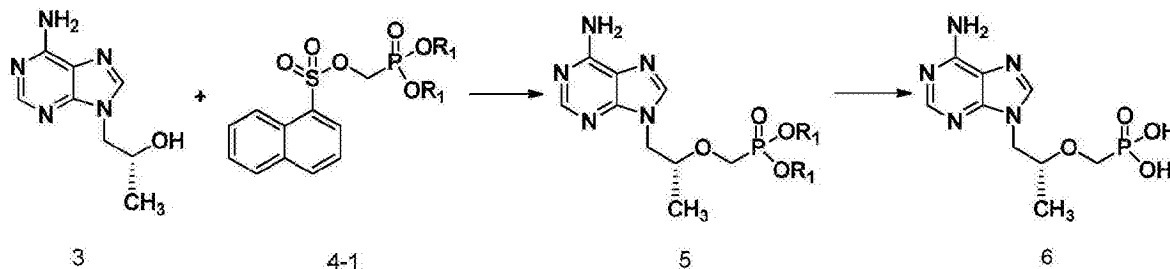
[0059] 本发明的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(PMPA)的制备方法,如以下反应式3-1或3-2所示,包括:

[0060] (1) 将以下化学式3的化合物((R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤)与以下化学式4-1的化合物((二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯)或化学式4-2的化合物((二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯)及醇镁进行反应来制备以下化学式5的化合物((R)-9-[2-(二烷基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤)的步骤;以及

[0061] (2) 对在上述步骤(1)中获得的化学式5的化合物((R)-9-[2-(二烷基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤)进行脱烷基化来制备以下化学式6的化合物((R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤)的步骤。

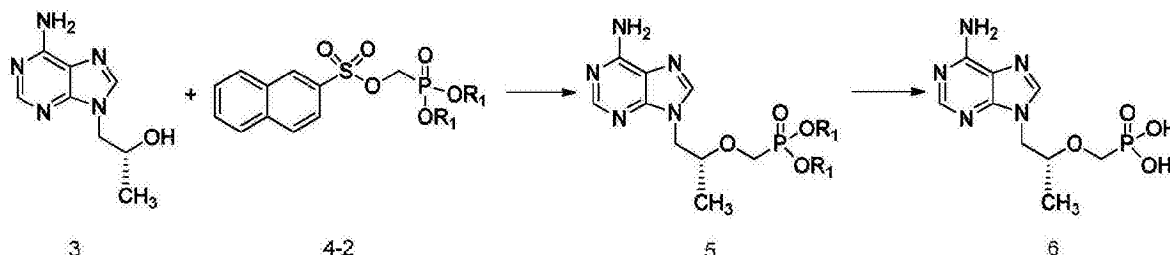
[0062] [反应式3-1]

[0063]



[0064] [反应式3-2]

[0065]



[0066] 在上述反应式3-1及3-2中, R_1 分别独立为 C_{1-6} 烷基。

[0067] 更具体地说明本发明的制备方法的各步骤为如下。

[0068] 步骤(1)的过程

[0069] 在步骤(1)中,使(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯或(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯在有机溶剂中与(R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤及醇镁进行反应,由此制备(R)-9-[2-(二烷基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤。

[0070] 更具体地,将(R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤和醇镁添加到有机溶剂中进行搅拌之后,添加(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯或(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯进行搅拌。冷却反应物之后进行浓缩,并加入有机溶剂来析出固体之后,过滤反应物,再次浓缩滤液,由此可制备(R)-9-[2-(二烷基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤。

[0071] 作为上述醇镁,可使用甲醇镁、乙醇镁、醇镁、丁醇镁或叔丁醇镁。

[0072] 并且,上述醇镁,相对于(R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤1当量,可使用为0.9至3当量的量,优选地可使用为1至2当量的量。

[0073] 作为使用于上述反应的有机溶剂,可单独或混合使用二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮等。

[0074] 并且,作为为了上述分离(固体析出)而使用的有机溶剂,可单独或混合使用二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮、己烷、庚烷、环己烷等。

[0075] 上述(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯或(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯,相对于(R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤1当量,可使用为0.9至3当量的量,优选地可使用为1至2当量的量。根据一实施例,步骤(1)可如下执行。首先,在容器中投入(R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤和叔丁醇镁,并添加二甲基甲酰胺之后,升温至约55~65℃,搅拌30~60分钟。再次升温至约70~80℃,添加(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯或(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯之后,搅拌约2小时。将反应液冷却到室温,投入乙酸,在室温下搅拌30~60分钟之后进行减压浓缩,添加二氯甲烷。在室温下搅拌反应液并进行过滤之后,对滤液进行减压浓缩,由此可获得油状的(R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤。

[0076] 步骤(2)的过程

[0077] 在本发明的制备方法的步骤(2)中,对(R)-9-[2-(二烷基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤进行脱烷基化来制备(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤,上述脱烷基化反应可使用公知的任一种方法来执行,例如韩国公开专利公报第2000-29705号中揭示的方法。

[0078] 在本发明的一实施例中,使(R)-9-[2-(二烷基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤在有机溶剂中与三甲基溴硅烷反应来进行脱烷基化,从而制备(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤。

[0079] 更具体地,将(R)-9-[2-(二烷基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤加入到有机溶剂,并加入三甲基溴硅烷之后进行搅拌。对反应液进行浓缩,用有机溶剂及水进行结晶化之后过滤析出的固体,由此可制备(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤。

[0080] 此时,三甲基溴硅烷,相对于(R)-9-[2-(二烷基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤1当量,可使用为1至5当量的量,优选地可使用为3至4当量的量。

[0081] 作为使用于上述反应的有机溶剂,可单独或混合使用二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮等。

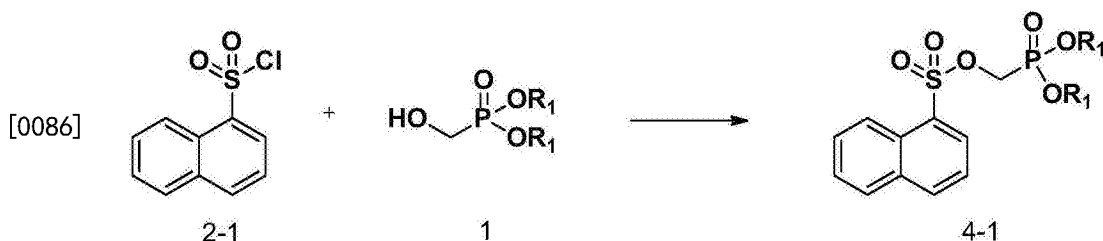
[0082] 并且,作为为了上述结晶化而使用的有机溶剂,可单独或混合使用甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、正丁醇、二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮、

水等。

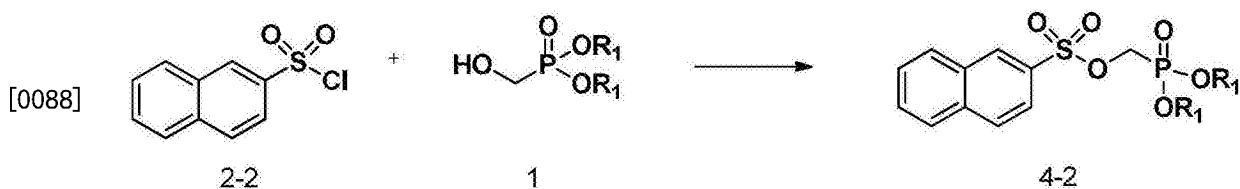
[0083] 起始物质的制备

[0084] 另一方面,在本发明的方法中用作起始物质的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(化合物4-1)或(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯(化合物4-2),如以下反应式4-1或4-2所示,将二烷基羟基甲基磷酸酯(化合物1)和1-萘磷酰基氯化物(化合物2-1)或2-萘磷酰基氯化物(化合物2-2)进行反应,由此可分别制备。

[0085] [反应式4-1]



[0087] [反应式4-2]



[0089] 在上述反应式4-1及4-2中,R₁分别独立为C₁₋₆烷基。

[0090] 更具体地,将上述化学式1的化合物(二烷基羟基甲基磷酸酯)加入到有机溶剂,并添加碱基之后进行冷却,然后加入上述化学式2-1的化合物(1-萘磷酰基氯化物)或上述化学式2-2的化合物(2-萘磷酰基氯化物)来析出固体之后,对反应物进行过滤来分离滤液,并提取及浓缩,由此可制备固体状的上述化学式4-1的化合物((二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯)或油状的上述化学式4-2的化合物((二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯)。

[0091] 其中,作为上述有机溶剂,可单独或混合使用二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮、甲苯等。

[0092] 并且,作为上述碱基,可单独或混合使用三甲胺、三乙胺、三丁胺、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾等有机碱基及无机碱基。上述碱基,相对于二烷基羟基甲基磷酸酯1当量,可使用为0.5至5当量的量,优选地可使用为1至2当量的量。

[0093] 并且,上述1-萘磷酰基氯化物或2-萘磷酰基氯化物,相对于二烷基羟基甲基磷酸酯1当量,可使用为0.5至3.0当量的量,优选地可使用为0.5至1.5当量的量。

[0094] 上述反应的反应温度可以为0℃至80℃,可优选为20℃至40℃。并且,反应时间可以为2至48小时,可优选为2至24小时。

[0095] 利用结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯的制备

[0096] 根据本发明的一实施例,在本发明的制备方法中,上述化学式4-1的化合物为结晶型的化合物,上述化学式5的化合物通过将上述化学式3的化合物与上述结晶型的化学式4-1的化合物及醇镁进行反应来制备而得。

[0097] 上述结晶型的化学式4-1的化合物可通过包括如下步骤的方法来制备而得,

[0098] (1a)将上述化学式1的化合物与上述化学式2-1的化合物进行反应来制备上述化学式4-1的化合物的步骤;以及

[0099] (1b) 将上述化学式4-1的化合物在水、有机溶剂或它们的混合溶剂中进行结晶化的步骤。

[0100] 步骤(1a)的过程

[0101] 首先,如上述反应式4-1所示,将上述化学式1的化合物(二烷基羟基甲基膦酸酯)与上述化学式2-1的化合物(1-萘磷酰基氯化物)进行反应,由此可制备上述化学式4-1的化合物((二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯)。

[0102] 更具体地,将上述化学式1的化合物(二烷基羟基甲基膦酸酯)加入到有机溶剂中,并添加碱基之后进行冷却,然后加入上述化学式2-1的化合物(1-萘磷酰基氯化物)进行搅拌来析出固体之后,对反应物进行过滤来分离滤液,并进行提取及浓缩,由此可制备固体状的上述化学式4-1的化合物((二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯)。

[0103] 其中,作为上述有机溶剂,可单独或混合使用二氯甲烷、氯仿、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲基乙基酮、甲苯等。

[0104] 并且,作为上述碱基,可单独或混合使用三甲胺、三乙胺、三丁胺、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾等的有机碱基及无机碱基。上述碱基,相对于二烷基羟基甲基膦酸酯1当量,可使用为0.5至5当量的量,优选地可使用为1至2当量的量。

[0105] 并且,1-萘磷酰基氯化物,相对于二烷基羟基甲基膦酸酯1当量,可使用为0.5至3.0当量的量,优选地可使用为0.5至1.5当量的量。

[0106] 上述反应的反应温度可以为0℃至80℃,可优选为20℃至40℃。并且,反应时间可以为2至48小时,可优选为2至24小时。

[0107] 步骤(1b)的过程

[0108] 接着是,在水、有机溶剂或它们的混合溶剂中,对在上述步骤(1a)中获得的化学式4-1的化合物进行结晶化来制备结晶型的化学式4-1的化合物的步骤。此时,作为上述有机溶剂,可使用选自由二甲亚砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙酮、乙醇、异丙醇、甲醇及它们的混合溶剂组成的组中的有机溶剂。在上述结晶化时,还可以1次以上交替使用上述水和有机溶剂。

[0109] 在上述结晶化反应中,水或有机溶剂的使用量,以二烷基羟基甲基膦酸酯1g为基准,可以是1至40ml,更具体地,可以是1至8ml。上述结晶化反应的温度条件,例如可以是0~60℃,更具体地可以是0~35℃。上述结晶化反应的时间,例如可以是1~24小时,更具体地,可以是1~6小时。

[0110] 其结果,可获得结晶型的化学式4-1的化合物((二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯)。

[0111] 上述结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯,在X射线衍射谱上,包含 $6.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.42 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.01 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.38 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.39 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.57 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.75 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.46 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.86 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.72 \pm 0.2^\circ$ 及 $33.10 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角度(2 θ)之下的峰值。上述峰值可以是相对强度(relative intensity)为1.0%以上且2 θ 为35°以下的峰值。

[0112] 并且,上述结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯,在X射线衍射谱上,还可包含选自由 $12.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.41 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.31 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.34 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.10 \pm$

0.2°、30.62±0.2°及32.52±0.2°组成的组中的衍射角度(2θ)之下的峰值。上述追加的峰值可以是相对强度(relative intensity)为0.3%以上、小于1.0%且2θ为35°以下的峰值。

[0113] 上述一实施例的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(PMPA)的制备方法,由于将反应工序容易且反应中生成的不纯物少而纯度高的结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯用作中间体,因此可制备纯度高的PMPA。

[0114] 尤其是,结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯作为固体状物质,比以往公知的油状的二乙基p-甲苯磺酰氧基甲基磷酸酯,使用于PMPA制备时更容易处理,由此适合于大量生产,由于是固体状物质,因此能够以比油状物质更均匀而规定的质量生产,由此具有反应时可投入正确的当量的优点。

[0115] 而且,由于不使用如格林尼亚(Grignard)试剂一样与水分及空气接触时敏感的试剂,因此可进行安全且有再现性的生产,由于使用于反应的醇镁容易处理,因此具有适合于大量生产的优点。

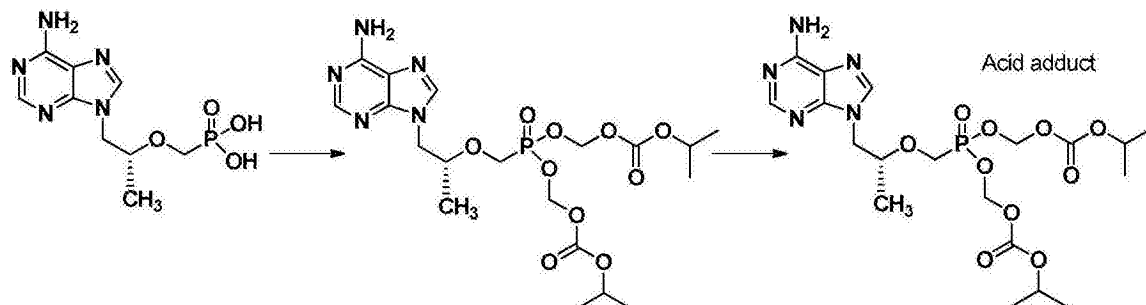
[0116] 并且,通过本发明的方法制备的PMPA,由于纯度非常高,因此若使用该PMPA,则能够以高纯度制备替诺福韦二异丙基及其酸加成盐,由此十分有利于生产高质量的原理医药品。

[0117] 替诺福韦二异丙基及其酸加成盐的制备

[0118] 使用通过本发明的方法制备的高纯度的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤,如以下反应式5所示,可制备高纯度的替诺福韦二异丙基及替诺福韦二异丙基的酸加成盐(Acid adduct)。

[0119] [反应式5]

[0120]



[0121] 作为上述的酸加成盐,可列举富马酸盐(fumarate)、琥珀酸盐(succinate)、草酸盐(oxalate)、糖酸盐(saccharate)、酒石酸盐(tartrate)、柠檬酸盐(citrate)、水杨酸盐(salicylate)、草酸盐(oxalate)、齐墩果酸盐(oleanolate)、香豆灵酸甲盐(coumalate)、乳清酸盐(orotate)等加成盐。

[0122] 对于上述制备工序而言,具体的反应可参照公知的现有技术,例如国际专利公开第W0 1999/005150号、第W0 2009/074351号、第W0 2010/142761号等中记载的内容来执行。

[0123] 本发明中制备的PMPA和替诺福韦二异丙基酸加成盐,需要时可通过纯化来提高纯度至所需的水准。

[0124] 以下,根据实施例详细说明本发明。但是,以下实施例仅是用来例示出本发明,而本发明的内容并不局限于以下实施例。

[0125] 使用设备及测定条件

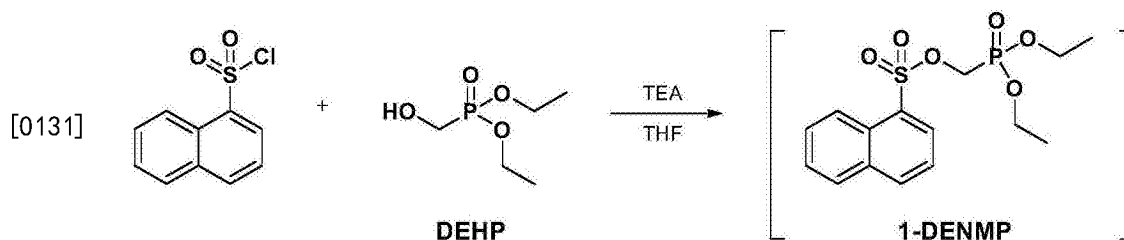
[0126] 替诺福韦二异丙基富马酸盐的分析法,在美国药典登录的专著(monograph)中,详细记载高效液相色谱(HPLC)分析法及不纯物的管理基准(2011年,Authorized USP pending Monograph Vet.1)。

[0127] 就以下实施例而言,化合物的纯度通过高效液相色谱法(HPLC)测定,此时使用固定相(Capcell pak MGII色谱柱,250x4.6mm),流动相A(甲醇:正丁醇:缓冲液=11:1:28(v/v/v))及流动相B(甲醇:正丁醇:缓冲液=27:1:12(v/v/v)),在流速1.0ml/分钟、烘箱温度35℃、波长260nm之下测定。并且,化合物的光学纯度可通过手性高效液相色谱法(Chiral HPLC)测定,此时使用固定相(Chromtech Chiral AGP色谱柱,150x4.0mm)及流动相(甲醇:缓冲液=15:85(v/v)),在流速0.8ml/分钟、烘箱温度15℃、波长260nm之下测定。上述缓冲液(buffer)通过在0.01M的磷酸氢二钠水溶液中添加磷酸,将pH调节为5.5来进行调配。

[0128] 并且,核磁共振(NMR)使用300MHz FT-NMR分光计(布鲁克(Bruker),德国(Germany))来测定。并且,X-射线衍射谱(Thin Film X-ray Diffraction Spectrum)使用D2移相器X-射线粉末衍射分光计(D2Phaser X-ray powder diffraction spectro meter)(Bruker,Germany),差示扫描量热法(DSC)使用DSC1(梅特勒-托利多(Mettler Toledo),瑞士(Swiss))。

[0129] 使用于反应的(R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤(荆门市帅邦化学科技有限公司,中国(Jingmen ShuaiBang Chem.Sci.&Tech.Co.Ltd.,中国)、二乙基(羟基甲基)膦酸酯(LEAPChem,中国)、1-萘磷酰基氯化物(TCI,日本)及2-萘磷酰基氯化物(阿法埃莎(Alfa Aesar),英国)商业购买。

[0130] 制备例1:(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP)的制备



[0132] 按照以下制备例1-1至1-3中的某一个步骤,制备(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP)。

[0133] <制备例1-1>

[0134] 在容器中投入二乙基(羟基甲基)膦酸酯(DEHP)10g和乙酸乙酯50ml,并添加三乙胺9.1ml。在25℃之下,缓慢投入1-萘磷酰基氯化物13.5g之后,搅拌2小时。过滤上述反应液生成的结晶,用乙酸乙酯20ml洗涤之后,在滤液中添加水50ml来提取。层分离之后,用乙酸乙酯50ml再一次提取水溶液层。用硫酸镁干燥有机层,并对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得固体状的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP)18.1g。

[0135] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ 8.57 (d, 1H, J=8.6Hz), 8.23 (dd, 1H, J=1.2Hz), 8.10 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.66 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.58 (t, 1H, J=8.2Hz), 7.52 (t, 1H, J=7.8Hz), 4.11 (d, 2H, J=10.0Hz), 3.89-4.06 (m, 4H), 1.15 (t, 6H, J=7.1Hz)。

[0136] <制备例1-2>

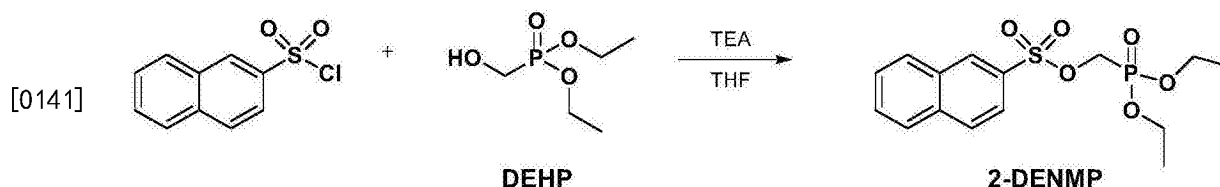
[0137] 在容器中投入二乙基(羟基甲基)膦酸酯(DEHP)10g和四氢呋喃20ml,并添加三乙胺9.1ml之后,冷却至约5℃。将上述反应液的温度维持到10℃以下,并缓慢添加1-萘磷酰基

氯化物13.5g和四氢呋喃30ml的混合液,并将温度调高到室温之后,搅拌60分钟。过滤上述反应液生成的结晶,用四氢呋喃20ml洗涤之后,对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩。添加水50ml和二氯甲烷50ml来提取并层分离之后,用二氯甲烷50ml再一次提取水溶液层。用硫酸镁有机层,并对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得固体状的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP)19.8g。

[0138] <制备例1-3>

[0139] 在容器中投入二乙基(羟基甲基)磷酸酯(DEHP)10g和甲苯50ml,并添加三乙胺9.1ml。在25℃之下,缓慢投入1-萘磷酰基氯化物13.5g之后,搅拌2小时。过滤上述反应液生成的结晶,用甲苯20ml洗涤之后,在滤液中添加水50ml和乙酸乙酯50ml来提取。层分离之后,用乙酸乙酯50ml再一次提取水溶液层。用硫酸镁干燥有机层,并对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得固体状的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP)18.1g。

[0140] 制备例2:(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯(2-DENMP)的制备



[0142] 按照以下制备例2-1至2-3中的某一个步骤,制备(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯(2-DENMP)。

[0143] <制备例2-1>

[0144] 在容器中投入二乙基(羟基甲基)磷酸酯(DEHP)10g和乙酸乙酯50ml,并添加三乙胺9.1ml。在25℃之下,缓慢投入2-萘磷酰基氯化物13.5g之后,搅拌2小时。过滤上述反应液生成的结晶,用乙酸乙酯20ml洗涤之后,用水50ml来提取滤液。层分离之后,用乙酸乙酯50ml再一次提取水溶液层。用硫酸镁干燥有机层,并对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得油状的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯(2-DENMP)17.9g。

[0145] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) 68.50 (s, 1H), 8.00 (t, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.86 (dd, 1H, J=1.8Hz), 7.68 (m, 2H), 4.24 (d, 2H, J=9.8Hz), 4.08-4.17 (m, 4H), 1.28 (t, 6H, J=7.2Hz) .

[0146] <制备例2-2>

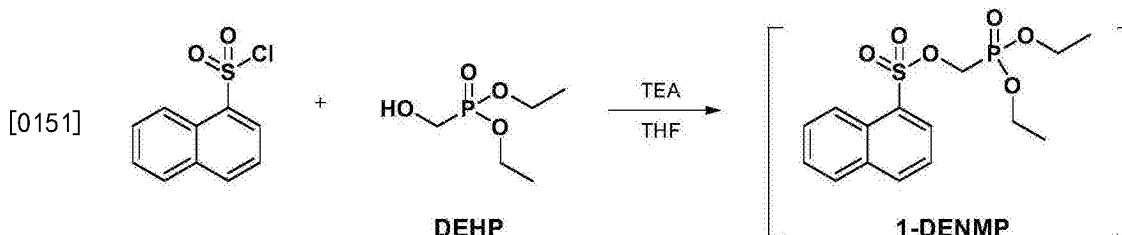
[0147] 在容器中投入二乙基(羟基甲基)磷酸酯(DEHP)10g和四氢呋喃20ml,并添加三乙胺9.1ml之后,冷却至约5℃。将上述反应液的温度维持到10℃以下,并缓慢添加2-萘磷酰基氯化物13.5g和四氢呋喃30ml的混合液,并将温度调高到室温之后,搅拌60分钟。过滤上述反应液生成的结晶,用四氢呋喃20ml洗涤之后,对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩。添加水50ml和二氯甲烷50ml来提取并层分离之后,用二氯甲烷50ml再一次提取水溶液层。用硫酸镁干燥有机层,并对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得油状的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯(2-DENMP)19.3g。

[0148] <制备例2-3>

[0149] 在容器中投入二乙基(羟基甲基)磷酸酯(DEHP)10g和甲苯50ml,并添加三乙胺9.1ml。在25℃之下,缓慢投入2-萘磷酰基氯化物13.5g之后,搅拌2小时。过滤上述反应液生成的结晶,用甲苯20ml洗涤之后,在滤液中添加水50ml和乙酸乙酯50ml来提取。层分离之

后,用乙酸乙酯50ml再一次提取水溶液层。用硫酸镁干燥有机层,并对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得油状的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯(2-DENMP) 18.0g。

[0150] 制备例3:(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP)的制备



[0152] 按照以下制备例3-1或3-2中的某一个步骤,制备(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP)。

[0153] <制备例3-1>

[0154] 在容器中投入二乙基(羟基甲基)磷酸酯(DEHP) 20g和乙酸乙酯100ml,并添加三乙胺18.3ml。在25℃之下,缓慢投入1-萘磷酰基氯化物24.3g之后,搅拌20小时。过滤上述反应液生成的结晶,用乙酸乙酯40ml洗涤之后,用水100ml来提取滤液。层分离之后,用乙酸乙酯100ml再一次提取水溶液层。用水100ml洗涤两次有机层之后,用硫酸镁干燥有机层,并对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩。在浓缩液中放入水60ml,在室温下搅拌3小时。对结晶进行过滤,用水40ml洗涤之后,在约40℃之下进行熏风干燥,由此获得结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP) 22.2g(收率:57.8%)。

[0155] 纯度:98.3%by HPLC

[0156] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ 8.57 (d, 1H, J=8.6Hz), 8.23 (dd, 1H, J=1.2Hz), 8.10 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.66 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.58 (t, 1H, J=8.2Hz), 7.52 (t, 1H, J=7.8Hz), 4.11 (d, 2H, J=10.0Hz), 3.89-4.06 (m, 4H), 1.15 (t, 6H, J=7.1Hz)。

[0157] DSC分析结果表示在图1, XRD数据表示在图3及以下表1(在以下表1中,仅记载相对强度(relative intensity)为0.3%以上且 2θ 为 35° 以下的峰值)。

[0158] [表1]

[0159]

No.	2θ (°)	d值	No.	2θ (°)	d值	No.	2θ (°)	d值	No.	2θ (°)	d值
1	6.34	13.93	8	15.93	5.56	15	21.67	4.10	22	25.33	3.51
2	12.12	7.30	9	16.29	5.44	16	21.89	4.06	23	25.88	3.44
3	12.63	7.00	10	16.82	5.27	17	22.77	3.90	24	29.01	3.08
4	12.90	6.86	11	18.29	4.85	18	23.37	3.80	25	30.53	2.93
5	13.32	6.64	12	18.86	4.70	19	23.66	3.76	26	31.62	2.83
6	14.32	6.18	13	19.56	4.54	20	24.23	3.67	27	32.41	2.76
7	15.22	5.82	14	20.48	4.33	21	24.75	3.59	28	33.00	2.71

[0160] <制备例3-2>

[0161] 在容器中投入二乙基(羟基甲基)磷酸酯(DEHP) 20g和乙酸乙酯100ml,并添加三乙胺18.3ml。在25℃之下,缓慢投入1-萘磷酰基氯化物24.3g之后,搅拌20小时。过滤上述反应液生成的结晶,用乙酸乙酯40ml洗涤之后,用水100ml来提取滤液。层分离之后,用乙酸乙酯100ml再一次提取水溶液层。用水100ml洗涤两次有机层之后,用硫酸镁干燥有机层,并对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩。在浓缩液中放入二甲亚砜20ml,使其完全溶解之后,缓慢加水80ml,在室温下搅拌3小时。对结晶进行过滤,用水40ml洗涤之后,在约40℃之下进行

熏风干燥,由此获得结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP) 30.0g(收率:78.1%)。

[0162] 纯度:99.2%by HPLC

[0163] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 68.57 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 8.23 (dd, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.66 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.58 (t, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.52 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 4.11 (d, 2H, $J=10.0\text{Hz}$), 3.89-4.06 (m, 4H), 1.15 (t, 6H, $J=7.1\text{Hz}$) .

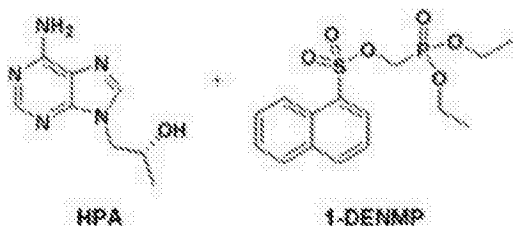
[0164] DSC分析结果表示在图2, XRD数据表示在图4及以下表2(在以下表2中, 仅记载相对强度(relative intensity)为0.3%以上且 2θ 为 35° 以下的峰值)。

[0165] [表2]

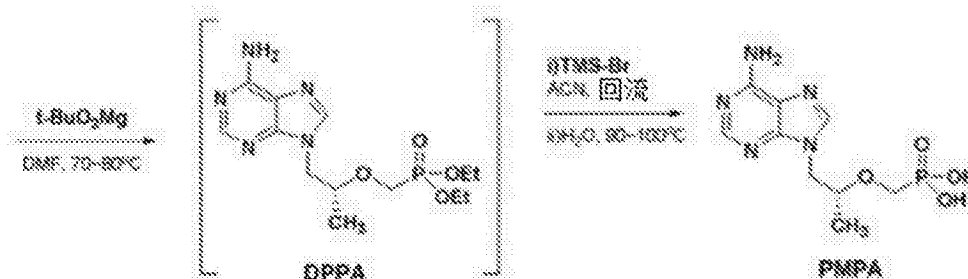
[0166]

No.	2θ ($^\circ$)	d值	No.	2θ ($^\circ$)	d值	No.	2θ ($^\circ$)	d值	No.	2θ ($^\circ$)	d值
1	6.44	13.71	8	16.01	5.53	15	21.75	4.08	22	25.35	3.51
2	12.20	7.25	9	16.38	5.41	16	21.99	4.04	23	25.98	3.43
3	12.70	6.97	10	16.90	5.24	17	22.85	3.89	24	29.10	3.07
4	12.99	6.81	11	18.39	4.82	18	23.46	3.78	25	30.62	2.92
5	13.41	6.60	12	18.98	4.67	19	23.74	3.74	26	31.72	2.82
6	14.42	6.14	13	19.65	4.51	20	24.34	3.65	27	32.52	2.75
7	15.31	5.78	14	20.57	4.31	21	24.86	3.58	28	33.10	2.70

[0167] 实施例1:替诺福韦(PMPA)的制备



[0168]



[0169] 在容器中投入(R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤(HPA) 5.0g及叔丁醇镁4.5g,并添加二甲基甲酰胺10ml之后,升温至约 60°C ,并搅拌60分钟。将反应液升温至约 78°C ,在反应液中缓慢添加通过上述制备例1制备的固体状的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP) 13.3g及二甲基甲酰胺2.0ml的混合液之后,搅拌2小时。将反应液的温度冷却到室温,并投入乙酸3.6ml,在上述温度下搅拌60分钟之后,进行减压浓缩,来去除二甲基甲酰胺。在上述浓缩液中投入水5.0ml和二氯甲烷75ml,在室温下搅拌约60分钟。对过滤上述反应液之后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得作为中间体的油状的(R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(DPPA)。

[0170] 在油状的(R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(DPPA)中放入乙腈5ml及三甲基溴硅烷14ml,在约 65°C 之下搅拌1小时。将反应液冷却到室温之后,进行减压浓缩,投入

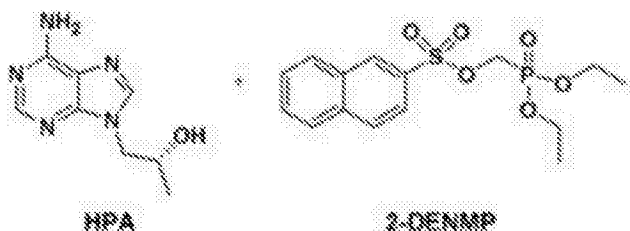
水5ml和甲醇50ml,使其完全溶解。使用20%氢氧化钠水溶液,并将pH调节为3.0,在室温下搅拌2小时。过滤上述结晶,依次用水25ml和丙酮10ml洗涤之后,在室温下进行氮气干燥,由此获得作为目标化合物的替诺福韦(PMPA) 5.0g(收率:67%)。

[0171] 在上述获得的替诺福韦(PMPA) 4.9g中投入水90ml,并升温到约95℃,完全溶解30分钟。将溶解的反应液缓慢冷却至约25℃,再次冷却至3℃之后,维持上述温度,搅拌3小时。过滤结晶,依次用水25ml和丙酮10ml洗涤之后,在室温下进行氮气干燥,由此获得替诺福韦(PMPA) 4.2g(收率:86%)。

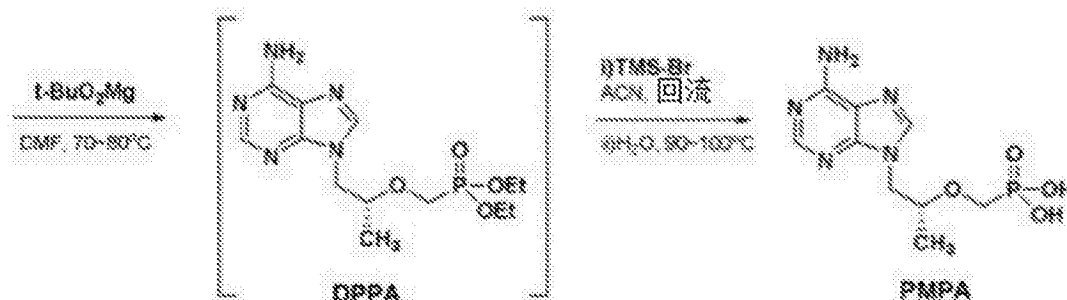
[0172] 纯度测定:98.7%by HPLC

[0173] $^1\text{H-NMR}$ (D₂O, 300MHz) 68.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 1.11 (d, 3H)。

[0174] 实施例2:替诺福韦(PMPA)的制备



[0175]



[0176] 在容器中投入(R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤(HPA) 5.0g及叔丁醇镁4.5g,并添加二甲基甲酰胺10ml之后,升温至约60℃,并搅拌60分钟。将反应液升温至约78℃,将在上述制备例2中制备的油状的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯(2-DENMP) 13.3g及二甲基甲酰胺2.0ml的混合液缓慢添加到反应液中搅拌2小时。将反应液的温度冷却到室温,并投入乙酸3.6ml,在上述温度下搅拌60分钟之后,进行减压浓缩,来去除二甲基甲酰胺。在上述浓缩液中投入水5.0ml和二氯甲烷75ml,在室温下搅拌约60分钟。对过滤上述反应液之后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得作为中间体的油状的(R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(DPPA)。

[0177] 在油状的(R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(DPPA)中放入乙腈5ml及三甲基溴硅烷14ml,在约65℃之下搅拌1小时。将反应液冷却到室温之后,进行减压浓缩,投入水5ml和甲醇50ml,使其完全溶解。使用20%氢氧化钠水溶液,并将pH调节为3.0,在室温下搅拌2小时。过滤上述结晶,依次用水25ml和丙酮10ml洗涤之后,在室温下进行氮气干燥,由此获得作为目标化合物的替诺福韦(PMPA) 4.4g(收率:59%)。

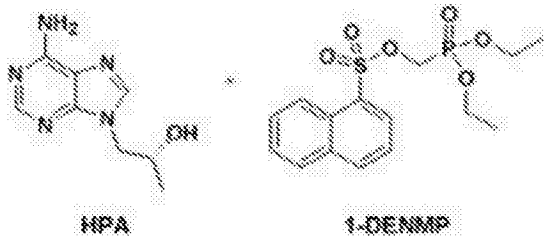
[0178] 在上述获得的替诺福韦(PMPA) 4.3g中投入水80ml,并升温到约95℃,完全溶解30分钟。将溶解的反应液缓慢冷却至约25℃,再次冷却至3℃之后,维持上述温度,搅拌3小时。

过滤结晶,依次用水25ml和丙酮10ml洗涤之后,在室温下进行氮气干燥,由此获得替诺福韦(PMPA) 3.5g (收率:82%)。

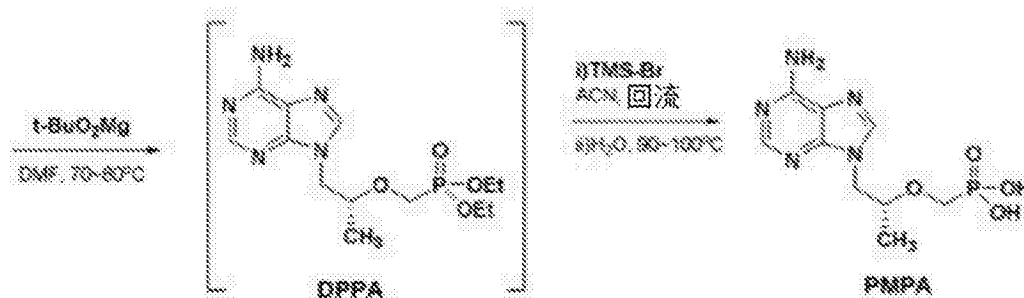
[0179] 纯度测定:98.8%by HPLC

[0180] $^1\text{H-NMR}$ (D20, 300MHz) δ 8.25 (s, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 4.35 (dd, 1H) , 4.22 (dd, 1H) , 3.97 (m, 1H) , 3.57 (dd, 1H) , 3.46 (dd, 1H) , 1.11 (d, 3H) .

[0181] 实施例3:替诺福韦(PMPA)的制备



[0182]



[0183] 在容器中投入(R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤(HPA) 10.0g及叔丁醇镁9.0g,并添加二甲基甲酰胺20ml之后,升温至约60℃,并搅拌60分钟。将反应液升温至约78℃,投入通过上述制备例3制备的结晶型的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯(1-DENMP) 24.1g之后,搅拌2小时。将反应液的温度冷却到室温,并投入乙酸7.3ml,在上述温度下搅拌60分钟之后,进行减压浓缩,来去除二甲基甲酰胺。在上述浓缩液中投入水10ml和二氯甲烷200ml,在室温下搅拌约60分钟。对过滤上述反应液之后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得作为中间体的油状的(R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(DPPA)。

[0184] 在油状的(R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(DPPA)中放入乙腈10ml及三甲基溴硅烷26.8ml,在约65℃之下搅拌1小时。将反应液冷却到室温之后,进行减压浓缩,投入水10ml和甲醇100ml,使其完全溶解。使用20%氢氧化钠水溶液,并将pH调节为3.0,在室温下搅拌2小时。过滤上述结晶,依次用水50ml和丙酮20ml洗涤之后,在室温下进行氮气干燥,由此获得粗替诺福韦(PMPA) 12.0g (收率:81%)。

[0185] 在上述获得的粗替诺福韦(PMPA) 10.0g中投入水185ml,并升温到约95℃,完全溶解30分钟。将溶解的反应液缓慢冷却至约25℃,再次冷却至3℃之后,维持上述温度,搅拌3小时。过滤结晶,依次用水50ml和丙酮20ml洗涤之后,在室温下进行氮气干燥,由此获得替诺福韦(PMPA) 9.0g (收率:90%)。

[0186] 纯度测定:99.3%by HPLC

[0187] $^1\text{H-NMR}$ (D20, 300MHz) δ 8.25 (s, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 4.35 (dd, 1H) , 4.22 (dd, 1H) , 3.97 (m, 1H) , 3.57 (dd, 1H) , 3.46 (dd, 1H) , 1.11 (d, 3H) .

[0188] 对比例1:替诺福韦(PMPA)的制备

[0189] 在以下对比例中,按照韩国公开专利公报第2000-29705号中揭示的步骤,使用二

乙基p-甲苯磺酰氧基甲基膦酸酯 (DESMP) 及叔丁醇锂来制备替诺福韦。

[0190] 具体地, 在容器中投入 (R)-9-[2-(羟基)丙基]腺嘌呤 (HPA) 10.0g 及叔丁醇锂 4.6g, 并添加二甲基甲酰胺 40ml 之后, 升温至约 30~40 °C, 搅拌 60 分钟。在反应液中投入二乙基p-甲苯磺酰氧基甲基膦酸酯 (DESMP) 18.4g 之后搅拌 1 小时。在反应液中还投入叔丁醇锂 0.8g, 搅拌 30 分钟之后, 还投入二乙基p-甲苯磺酰氧基甲基膦酸酯 (DESMP) 3.3g, 搅拌 30 分钟。将反应液冷却到室温, 并投入乙酸 7.6ml, 在上述温度下搅拌 60 分钟之后, 进行减压浓缩, 来去除二甲基甲酰胺。在上述浓缩液中投入水 30ml 和二氯甲烷 50ml 来进行提取。对上述溶液进行层分离之后, 再次用二氯甲烷 50ml 来提取水层。反复此过程之后, 用硫酸镁干燥有机层并进行过滤。对所剩的滤液进行减压浓缩, 由此获得作为中间体的油状的 (R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤 (DPPA)。

[0191] 在油状的 (R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤 (DPPA) 中放入乙腈 10ml 及三甲基溴硅烷 16.1ml, 在约 65 °C 之下搅拌 2 小时。将反应液冷却到室温之后, 进行减压浓缩, 投入水 10ml 和甲醇 100ml, 使其完全溶解。使用 20% 氢氧化钠水溶液, 并将 pH 调节为 3.0, 在室温下搅拌 2 小时。过滤上述结晶, 依次用水 30ml 和甲醇 20ml 混合液洗涤之后, 在室温下进行氮气干燥, 由此获得粗替诺福韦 (PMPA) 7.0g (收率: 47%)。

[0192] 在上述获得的粗替诺福韦 (PMPA) 5.0g 中投入水 92.5ml, 并升温到约 95 °C, 完全溶解 30 分钟。将溶解的反应液缓慢冷却至约 25 °C, 再次冷却至 3 °C 之后, 维持上述温度, 搅拌 3 小时。过滤结晶, 依次用水 15ml 和丙酮 15ml 洗涤之后, 在室温下进行氮气干燥, 由此获得替诺福韦 (PMPA) 4.35g (收率: 87%)。

[0193] 纯度测定: 96.5% by HPLC

[0194] ¹H-NMR (D₂O, 300MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 1.11 (d, 3H)。

[0195] 而且, 将上述本发明的实施例 1 至 3 的替诺福韦制备时的反应液的纯度与对比例 1 (韩国公开专利公报第 2000-29705 号) 的替诺福韦制备时的反应液进行比较来整理在以下表 3。

[0196] [表 3]

[0197]

纯度	对比例1	实施例1	实施例2	实施例3
制备方法	使用DESMP及叔丁醇锂	使用固体状的1-DENMP及叔	使用油状的2-DENMP及叔丁	使用结晶型的1-DENMP及叔丁

[0198]

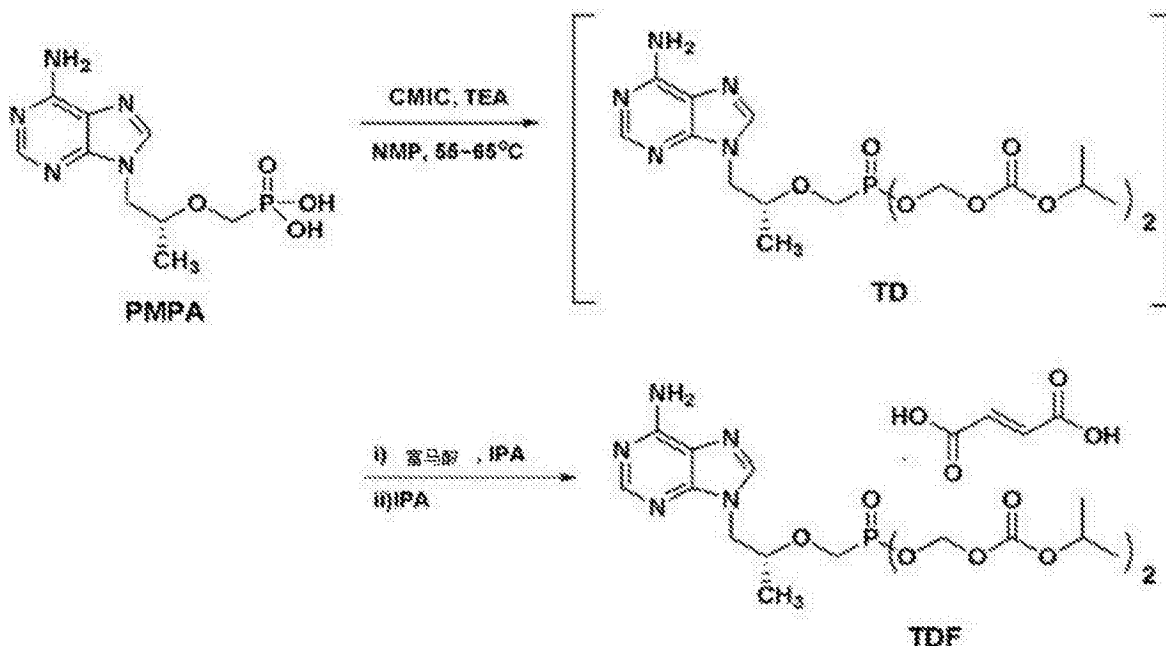
		丁醇镁	醇镁	醇镁
DPPA制备时的2小时反应液纯度	49.9%	82.5%	79.6%	86.0%
粗替诺福韦制备(脱烷基化反应)时的1小时反应液纯度	70.5%	86.2%	79.3%	84.3%
粗替诺福韦的纯度	89.9%	96.9%	96.8%	97.2%
替诺福韦(PMPA)的纯度	96.5%	98.7%	98.8%	99.3%
替诺福韦(PMPA)的收率	41.0%	57.6%	48.4%	73.0%

DESMP: 二乙基p-甲苯磺酰氧基甲基膦酸酯
 1-DENMP: (二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯
 2-DENMP: (二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯
 DPPA: (R)-9-[2-(二乙基磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤

[0199] 如上述表3所示,实施例1至3的(R)-9-[2-(磷酰甲氧基)丙基]腺嘌呤(PMPA)的制备方法,使用反应工序容易且反应中生成的不纯物少而纯度高的(二乙氧基磷酰基)甲基萘-1-磺酸酯或(二乙氧基磷酰基)甲基萘-2-磺酸酯,由此可确认到可制备纯度比以往方法的对比例1更高的PMPA。

[0200] 参照例1:替诺福韦二异丙基富马酸盐(TDF)的制备

[0201]



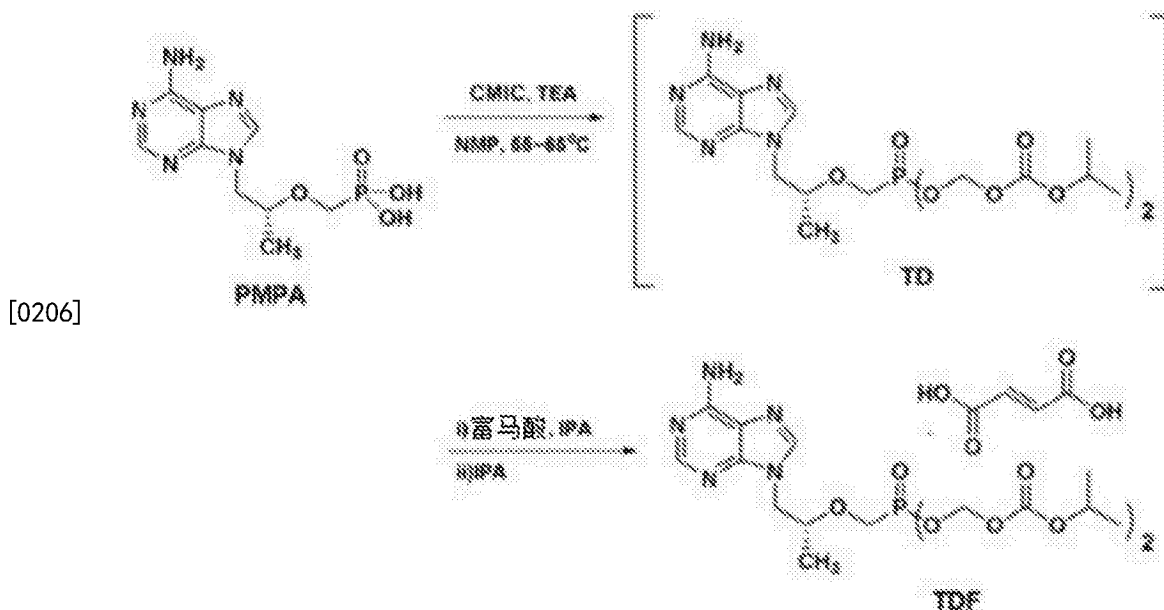
[0202] 在容器中投入在上述实施例1或实施例3中制备的替诺福韦(PMPA)4.0g,并放入N-甲基吡咯烷酮15ml和三乙胺5.8ml。将反应液升温到约63℃,搅拌30分钟,并投入氯甲基异丙基碳酸酯10g之后,在上述温度下搅拌4小时。将反应液冷却到室温之后,再次冷却到5℃,在维持到15℃以下的条件下,投入冷水25ml。在15℃下搅拌1小时,并用二氯甲烷15ml提取两次。层分离之后,用水10ml洗涤两次有机层,并用硫酸镁干燥有机层之后进行过滤,对过

滤后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得油状的替诺福韦二异丙基(TD)。

[0203] 在油状的替诺福韦二异丙基(TD)中投入异丙醇35ml和富马酸1.6g,升温至约50℃,使其完全溶解30分钟。将溶解的反应液缓慢冷却至约25℃,再次冷却到3℃之后,维持上述温度,搅拌4小时。过滤结晶,并用异丙醇10ml洗涤之后,在约40℃之下进行真空干燥,由此获得作为目标化合物的替诺福韦二异丙基富马酸盐(TDF)4.7g(收率:53%)。

[0204] 在上述获得的替诺福韦二异丙基富马酸盐(TDF)4.7g中投入异丙醇40ml,并升温到约50℃,使其完全溶解30分钟。将溶解的反应液缓慢冷却至约25℃,再次冷却至3℃之后,维持上述温度,搅拌4小时。过滤结晶,用异丙醇100ml洗涤之后,在约40℃之下进行真空干燥,由此获得结晶型的替诺福韦二异丙基富马酸盐(TDF)4.3g(收率:90%)。

[0205] 参照例2:替诺福韦二异丙基富马酸盐(TDF)的制备



[0207] 在容器中投入在上述实施例2中制备的替诺福韦(PMPA)3.5g,并放入N-甲基吡咯烷酮15ml和三乙胺5.1ml。将反应液升温到约63℃,搅拌30分钟,并投入氯甲基异丙基碳酸酯8.7g之后,在上述温度下搅拌4小时。将反应液冷却到室温之后,再次冷却到5℃,在维持到15℃以下的条件下,投入冷水25ml。在15℃下搅拌1小时,并用二氯甲烷15ml提取两次。层分离之后,用水10ml洗涤两次有机层,并用硫酸镁干燥有机层之后进行过滤,对过滤后所剩的滤液进行减压浓缩,由此获得油状的替诺福韦二异丙基(TD)。

[0208] 在油状的替诺福韦二异丙基(TD)中投入异丙醇30ml和富马酸1.4g,升温至约50℃,使其完全溶解30分钟。将溶解的反应液缓慢冷却至约25℃,再次冷却到3℃之后,维持上述温度,搅拌4小时。过滤结晶,并用异丙醇100ml洗涤之后,在约40℃之下进行真空干燥,由此获得作为目标化合物的替诺福韦二异丙基富马酸盐(TDF)4.0g(收率:52%)。

[0209] 在上述获得的替诺福韦二异丙基富马酸盐(TDF)4.0g中投入异丙醇35ml,并升温到约50℃,使其完全溶解30分钟。将溶解的反应液缓慢冷却至约25℃,再次冷却至3℃之后,维持上述温度,搅拌4小时。过滤结晶,用异丙醇100ml洗涤之后,在约40℃之下进行真空干燥,由此获得结晶型的替诺福韦二异丙基富马酸盐(TDF)3.6g(收率:90%)。

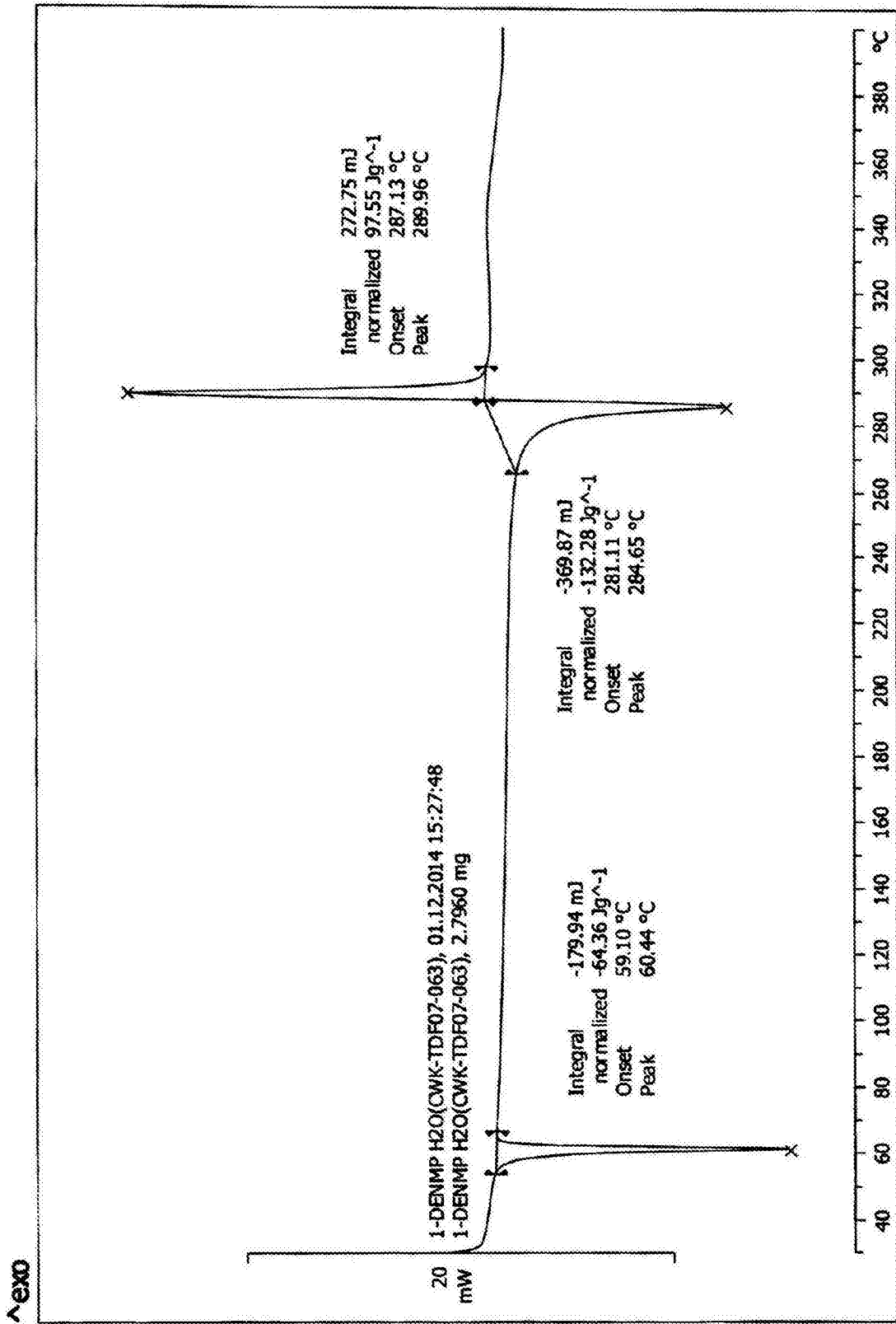


图1

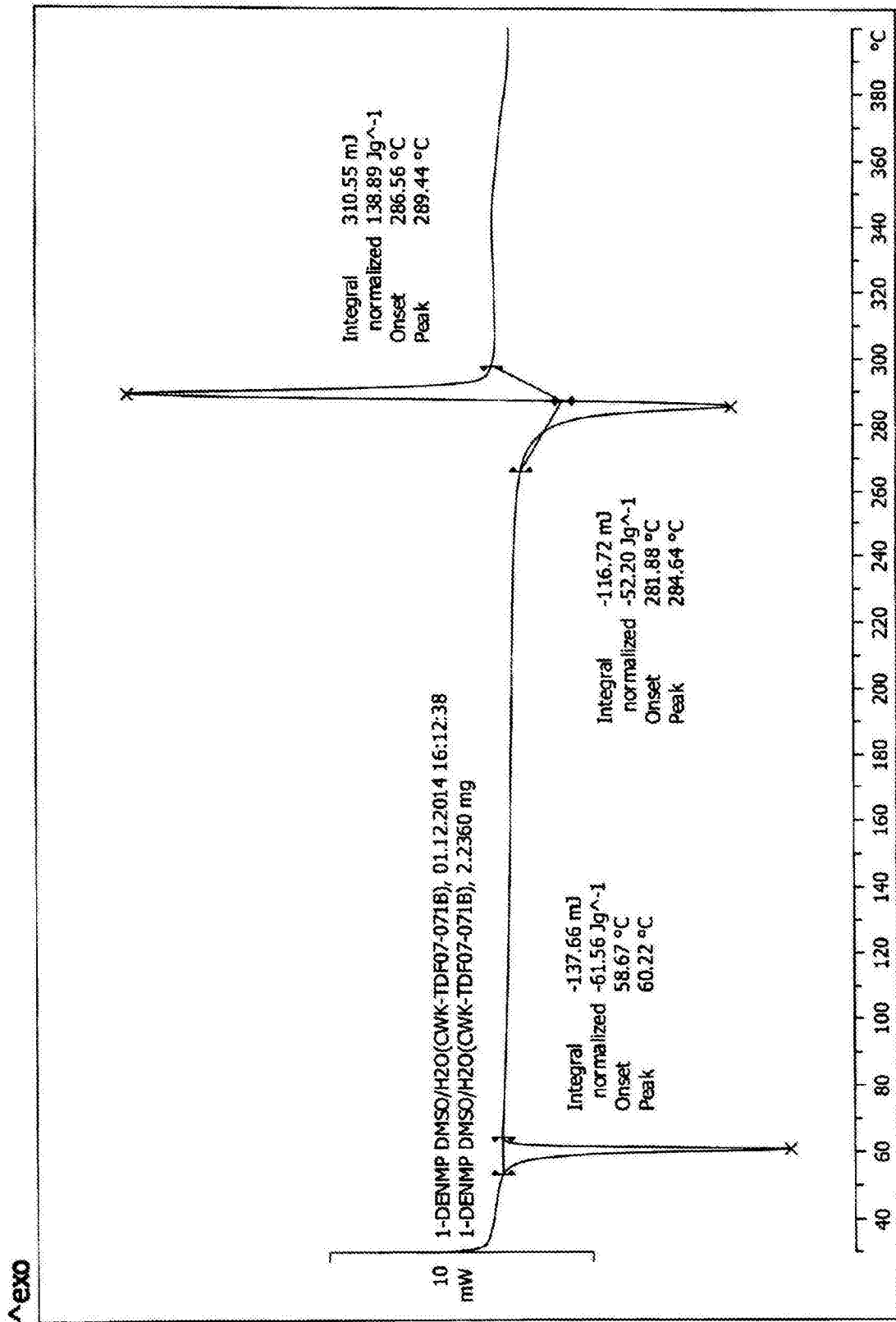


图2

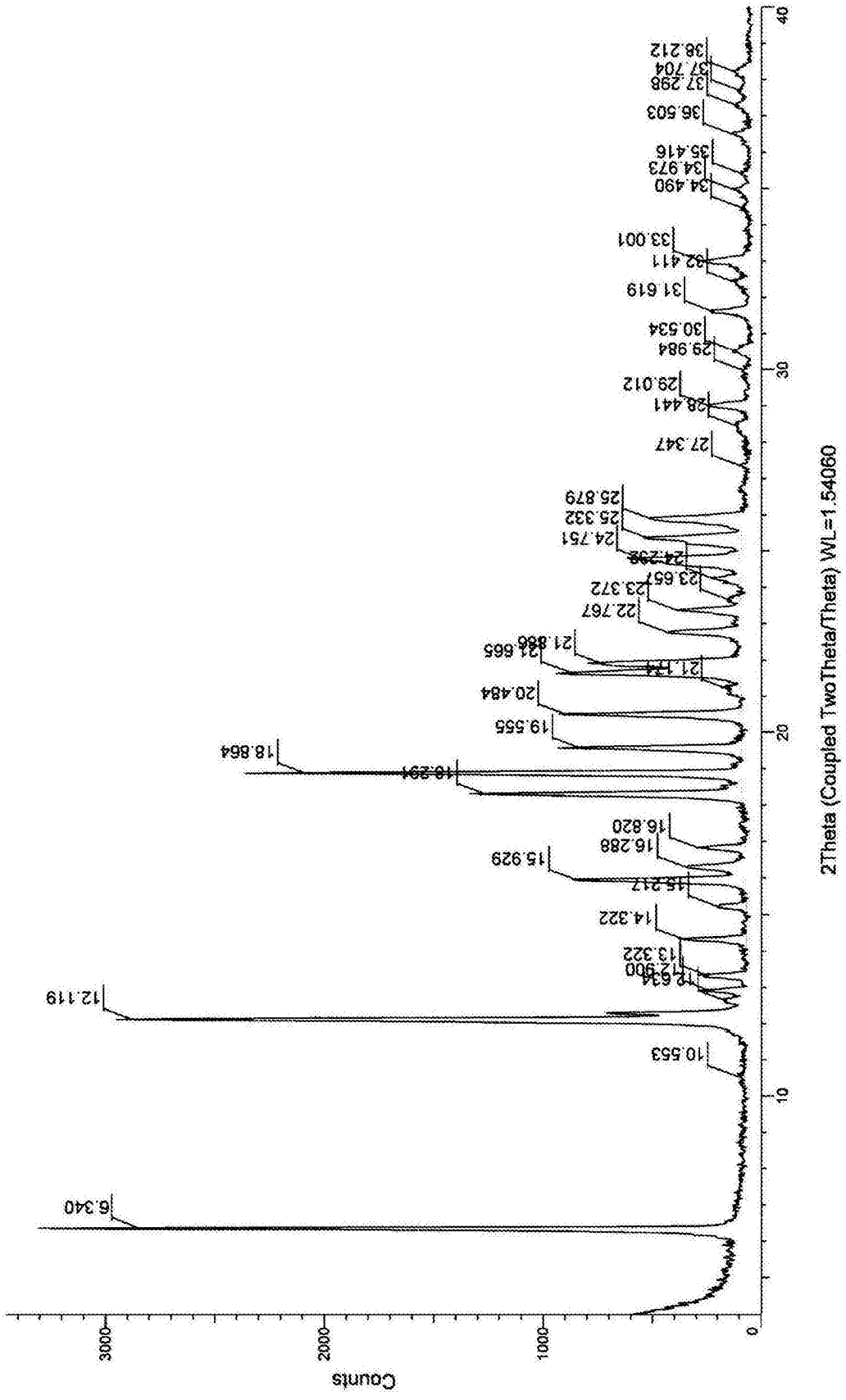


图3

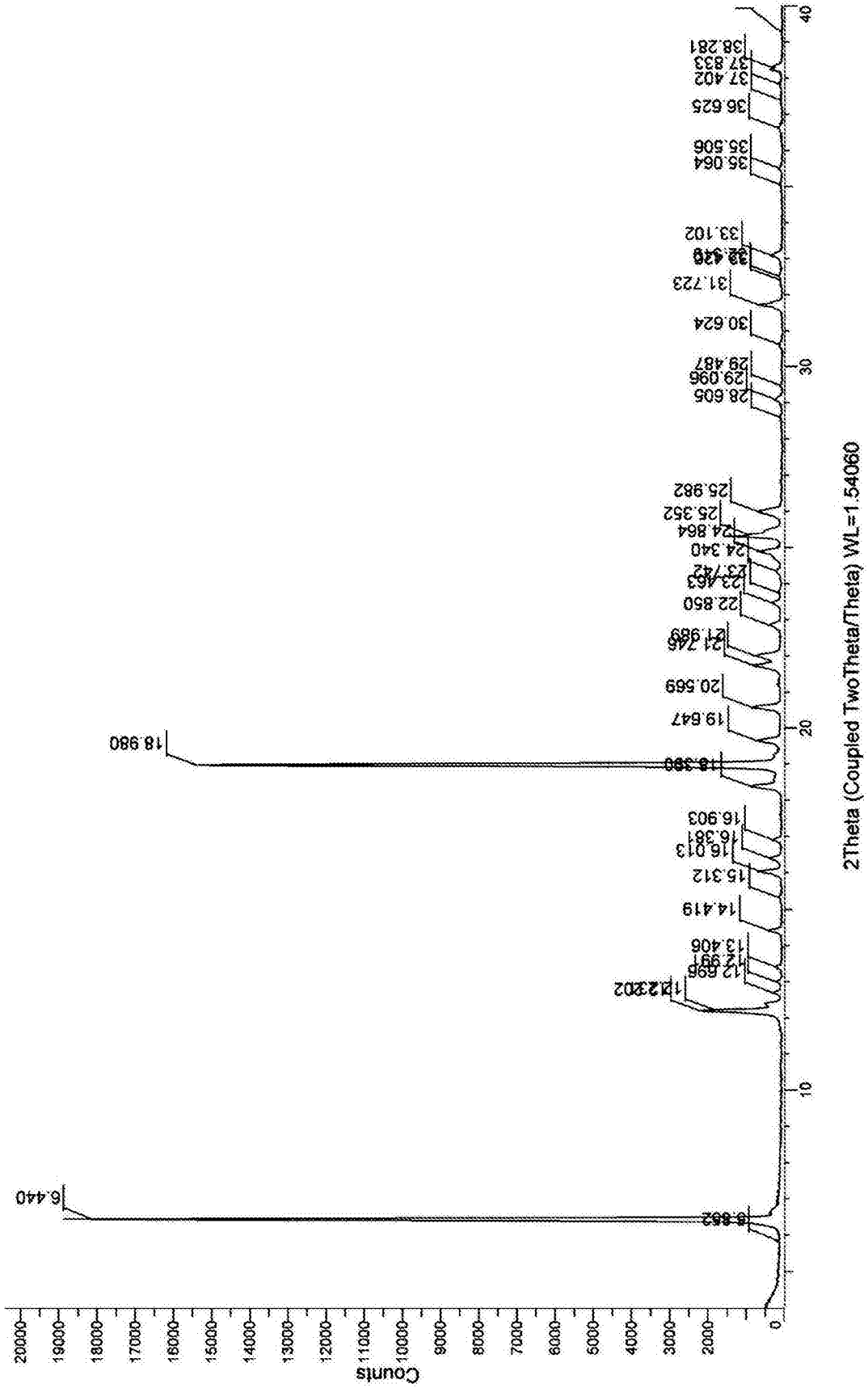


图4