



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111171078 B

(45) 授权公告日 2022.04.22

(21) 申请号 202010122094.5

(56) 对比文件

(22) 申请日 2020.02.27

W0 2016069825 A1, 2017.10.26

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 潘晓娇

申请公布号 CN 111171078 A

(43) 申请公布日 2020.05.19

(73) 专利权人 江苏阿尔法药业股份有限公司

地址 223800 江苏省宿迁市生态化工科技
产业园燕山路5号

(72) 发明人 陈本顺 张亮 陆波 陈超 赵云

(74) 专利代理机构 常州佰业腾飞专利代理事务

所(普通合伙) 32231

代理人 杨静文

(51) Int. Cl.

C07F 9/6561 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种瑞德西韦的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及医药技术领域,尤其是一种瑞德西韦的合成方法,具体为:先合成(3aR, 4R, 6R, 6aR)-4-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羟基甲基)-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-腈;然后与(2S)-2-((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸-2-乙基丁酯反应,形成(2S)-2-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-氰基-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸-2-乙基丁酯;然后经脱保护,形成(2S)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸-2-乙基丁酯。

1. 一种瑞德西韦的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 在溶剂中, (2R, 3R, 4R, 5R) -2- (4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) -3,4-二羟基-5- (羟基甲基) 四氢呋喃-2-腈经保护,形成 (3aR, 4R, 6R, 6aR) -4- (4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) -6- (羟基甲基) -2- 苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-腈;

(2) 在溶剂中, (3aR, 4R, 6R, 6aR) -4- (4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) -6- (羟基甲基) -2- 苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-腈与 (2S) -2- ((4-硝基苯氧基)(苯氧基) 磷酰基氨基) 丙酸-2-乙基丁酯反应,形成 (2S) -2- (((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6- (4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) -6- 氰基-2- 苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷酰基氨基) 丙酸-2-乙基丁酯;

(3) 在溶剂中, (2S) -2- (((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6- (4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) -6- 氰基-2- 苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷酰基氨基) 丙酸-2-乙基丁酯经脱保护,形成 (2S) -2- (((2R, 3S, 4R, 5R) -5- (4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) -5- 氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷酰基氨基) 丙酸-2-乙基丁酯。

2. 根据权利要求1所述的瑞德西韦的合成方法,其特征在于:所述步骤(1)中溶剂为N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、甲苯中的至少一种,其用量为(2R, 3R, 4R, 5R) -2- (4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) -3,4-二羟基-5- (羟基甲基) 四氢呋喃-2-腈重量的2倍至8倍。

3. 根据权利要求1所述的瑞德西韦的合成方法,其特征在于:所述步骤(1)中反应温度为0℃至50℃。

4. 根据权利要求1所述的瑞德西韦的合成方法,其特征在于:步骤(1)的反应中采用酸和保护试剂,所述酸为氯化锌、三氯化铝、四氯化锡、四氯化钛中的至少一种;所述保护试剂为苯甲醛二甲缩醛、苯甲醛中的至少一种。

5. 根据权利要求1所述的瑞德西韦的合成方法,其特征在于:所述步骤(1)中, (2R, 3R, 4R, 5R) -2- (4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) -3,4-二羟基-5- (羟基甲基) 四氢呋喃-2-腈和保护试剂的摩尔比为1:1至1:2。

6. 根据权利要求1所述的瑞德西韦的合成方法,其特征在于:所述步骤(2)中溶剂为四氢呋喃(THF)、乙腈中的至少一种,其用量为(3aR, 4R, 6R, 6aR) -4- (4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) -6- (羟基甲基) -2- 苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-腈重量的2倍至8倍。

7. 根据权利要求1所述的瑞德西韦的合成方法,其特征在于:所述步骤(2)中反应温度为-10℃至20℃。

8. 根据权利要求1所述的瑞德西韦的合成方法,其特征在于:步骤(2)的反应中采用碱,所述碱为DIPEA、甲基咪唑、咪唑中的至少一种。

9. 根据权利要求1所述的瑞德西韦的合成方法,其特征在于:所述步骤(3)中反应温度为20℃至80℃。

10. 根据权利要求1所述的瑞德西韦的合成方法,其特征在于:步骤(3)的反应中采用酸,所述酸为盐酸、醋酸中的至少一种。

一种瑞德西韦的合成方法

技术领域

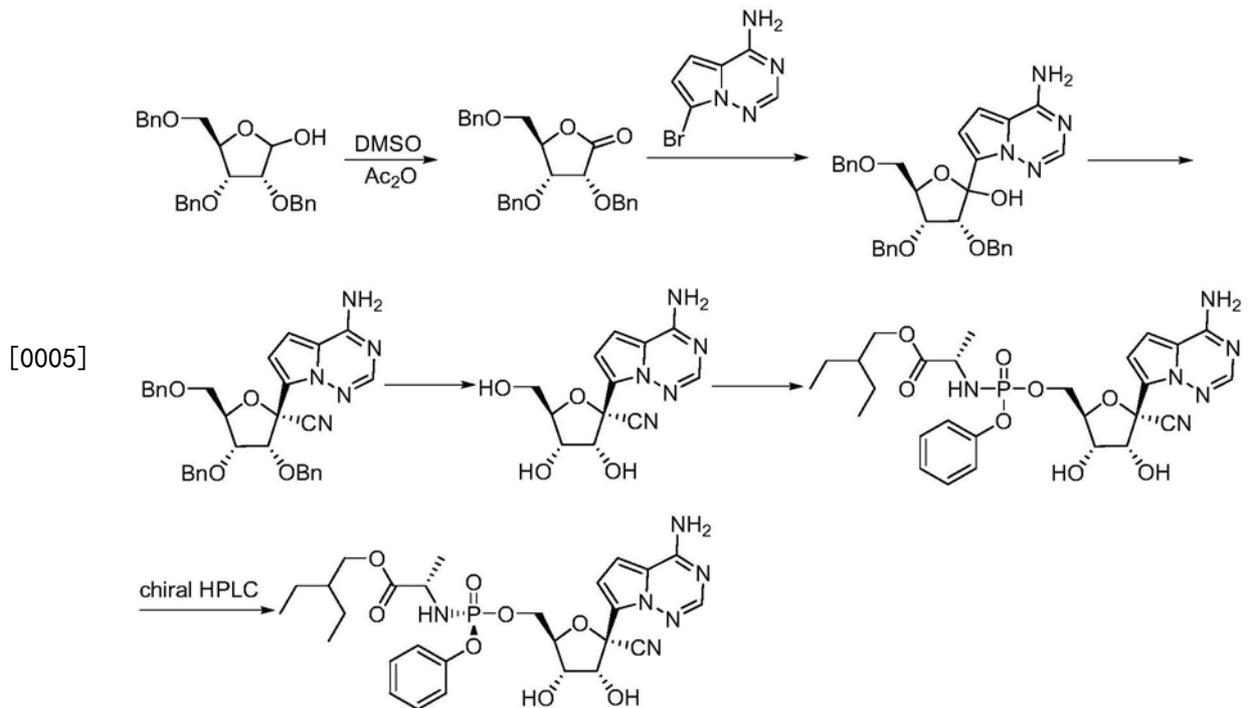
[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体领域为一种瑞德西韦的合成方法。

背景技术

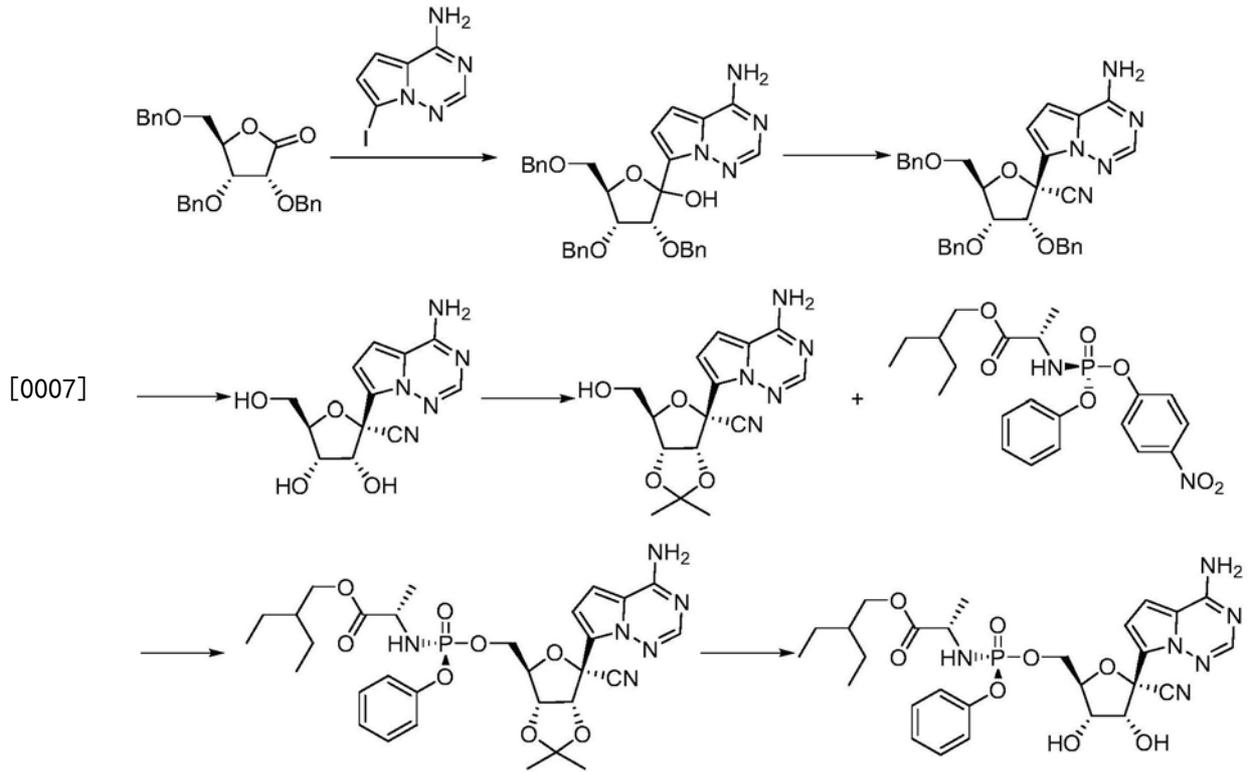
[0002] 瑞德西韦(Remdesivir),是吉利德化学在研药品。瑞德西韦是一种核苷类似物,具有抗病毒活性,在HAE细胞中,对ARS-CoV和MERS-CoV的EC50值为74nM,在延迟脑肿瘤细胞中,对鼠肝炎病毒的EC50值为30nM。

[0003] 目前,国内外合成瑞德西韦的工艺,大致有两条路线,具体如下:

[0004] (1) 原研厂家吉利德的专利W02016069826A1采用的路线是:以(3R,4R,5R)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇为起始原料,经氧化、加成、取代、拆分、脱苄、保护、取代,最后拆分得到瑞德西韦。



[0006] (2) 《Nature》2016年报道了第二代合成方法,实验室可放大到百克级。共6步反应,收率分别为40%、85%、86%、90%、70%和69%。该路线是对路线1进行了优化,在氰基取代步骤时,通过加入三氟甲磺酸使得到的产物异构体比例为95:5,三氟甲磺酸大大提高了希望的 β -anomer的比例,后续通过重结晶可以进一步提高手性纯度,而路线1选择性较差,只有通过手性柱纯化。

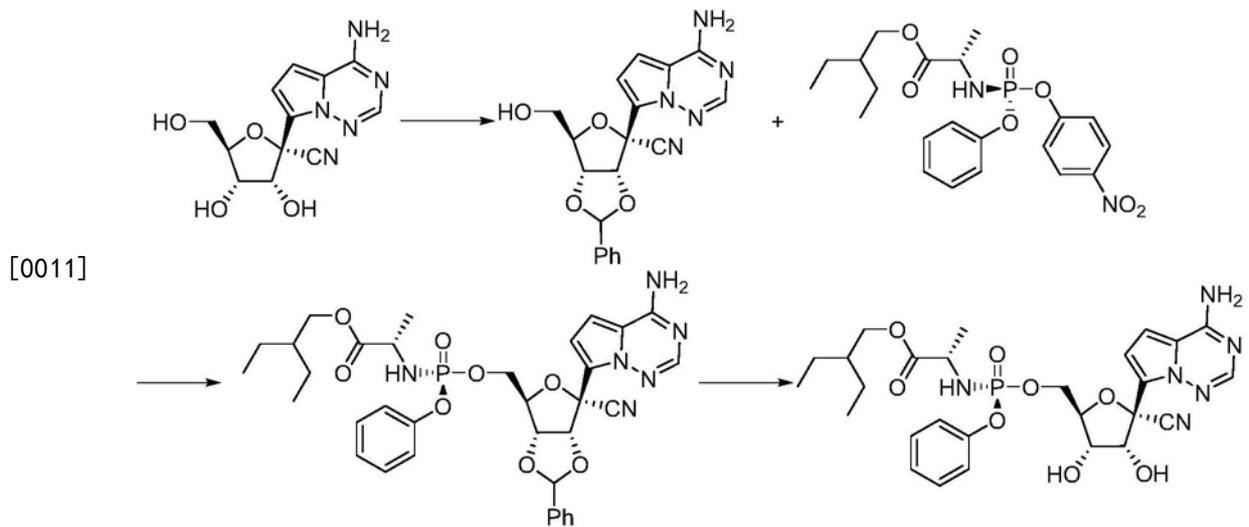


发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种瑞德西韦的合成方法。

[0009] 为实现上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0010] 具体路线如下:



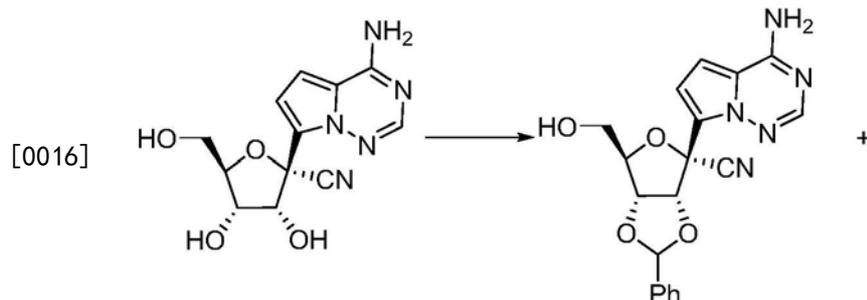
[0012] 第一步,在溶剂中,(2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-腈经保护,形成(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羟基甲基)-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-腈;

[0013] 第二步,在溶剂中,(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羟基甲基)-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-腈与(2S)-2-((4-硝

基苯氧基) (苯氧基) 磷酰基氨基) 丙酸-2-乙基丁酯反应, 形成 (2S)-2-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-氰基-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷酰基氨基) 丙酸-2-乙基丁酯;

[0014] 第三步, 在溶剂中, (2S)-2-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-氰基-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷酰基氨基) 丙酸-2-乙基丁酯经脱保护, 形成 (2S)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷酰基氨基) 丙酸-2-乙基丁酯。

[0015] 第一步反应过程为:



[0017] 该步反应所用溶剂, 优选为N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、甲苯中的至少一种, 其用量为(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-腈重量的2倍至8倍;

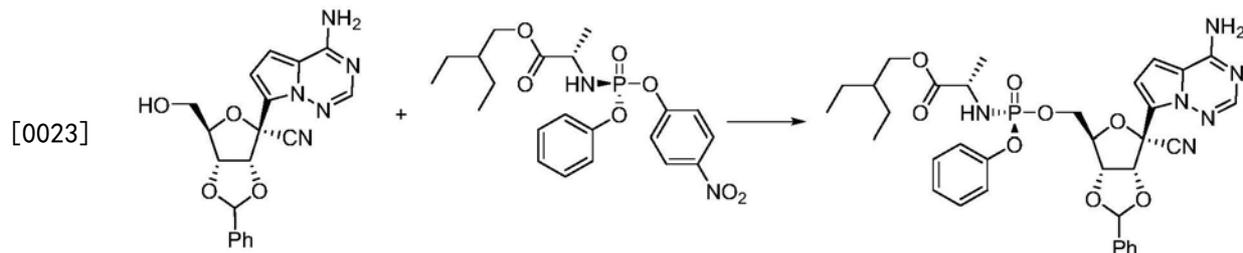
[0018] 该步反应所用温度, 优选为0℃至50℃;

[0019] 该步反应所用酸, 优选为氯化锌、三氯化铝、四氯化锡、四氯化钛中的至少一种;

[0020] 该步反应加成所用保护试剂, 优选为苯甲醛二甲缩醛、苯甲醛中的至少一种;

[0021] 该步反应中(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-腈和保护试剂的摩尔比为1:1至1:2。

[0022] 第二步反应过程为:

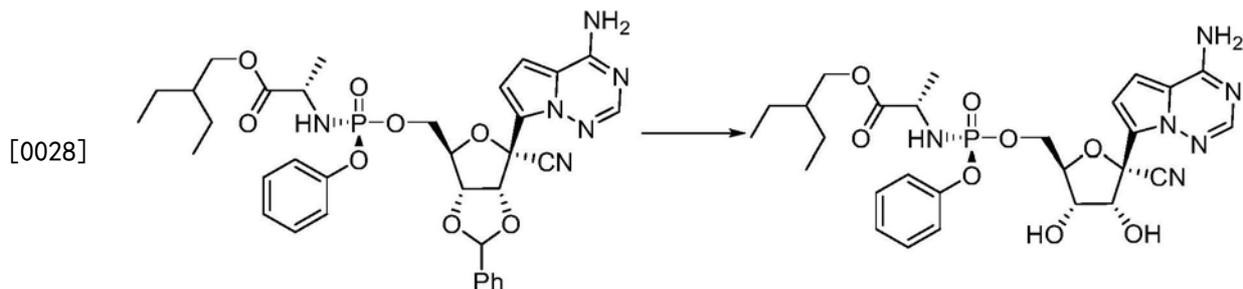


[0024] 该步取代反应所用溶剂, 优选为四氢呋喃(THF)、乙腈中的至少一种, 其用量为(3aR, 4R, 6R, 6aR)-4-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羟基甲基)-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-腈重量的2倍至8倍;

[0025] 该步取代反应所用温度, 优选的为-10℃至20℃;

[0026] 该步取代反应所用碱, 优选为DIPEA, 甲基咪唑、咪唑中的至少一种。

[0027] 第三步反应过程为:



[0029] 该步取代反应所用温度,优选为20℃至80℃;

[0030] 该步取代反应所用酸,优选为盐酸、醋酸中的至少一种;

[0031] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:现有技术中的两条路线(前述背景技术中所介绍的路线)都是用丙酮叉保护1,2-二醇,本发明采用了苄叉保护1,2-二醇,后期使用酸性条件脱下保护基得到瑞德西韦。本发明避免了丙酮叉在酸性条件下的热力学重排,降低了产生副产物的风险,且显著提高了瑞德西韦的收率。

具体实施方式

[0032] 下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0033] 一种瑞德西韦的合成方法,包括以下步骤:

[0034] 1、(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羟基甲基)-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-腈的合成

[0035] 将(2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-腈(2.91g,0.01mol)溶解于DMF(20mL)中,加入苯甲醛二甲缩醛(1.52g,0.01mol),对甲苯磺酸(172mg,0.001mol)。反应过夜,向反应液中加入20mL饱和碳酸氢钠水溶液,20mL乙酸乙酯搅拌分液,有机相无水硫酸镁干燥6小时,减压除去溶剂,残留物用硅胶柱洗脱,得3.5g产物,摩尔收率92%。

[0036] 2、(2S)-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-氰基-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸-2-乙基丁酯的合成

[0037] 将(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羟基甲基)-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-腈(5.69g,0.015mol)溶解于无水四氢呋喃(40mL)中,加入(2S)-2-((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸-2-乙基丁酯(8.1g,0.018mol),氯化镁(1.4g,0.015mol),加热至50℃反应10分钟,加入DIPEA(4.85g,0.0375mol),继续反应20分钟。降至室温,加入100mL乙酸乙酯,用饱和氯化铵水溶液、饱和食盐水萃洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,残留物用硅胶柱洗脱,得8.5g产物,摩尔收率82%。

[0038] 3、瑞德西韦的合成

[0039] 将((2S)-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氨基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-氰基-2-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)

丙酸-2-乙基丁酯(6.9g,0.01mol),60℃搅拌过夜。减压除去溶剂,残留物用硅胶柱洗脱,得5.2g产物,摩尔收率84%。

[0040] 尽管已经示出和描述了本发明的实施例,对于本领域的普通技术人员而言,可以理解在不脱离本发明的原理和精神的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型,本发明的范围由所附权利要求及其等同物限定。