



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116354869 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 30

(21) 申请号 202310140301.3

(22) 申请日 2023.02.13

(71) 申请人 北京恒创星远医药科技有限公司
地址 100023 北京市大兴区经济技术开发区经海四路(经海产业园)156号院5号楼1层

(72) 发明人 张同波 于新影 滕宝 王成霞

(74) 专利代理机构 北京格旭知识产权代理事务所(普通合伙) 11443
专利代理师 雒纯丹

(51) Int. Cl.
C07D 211/42 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

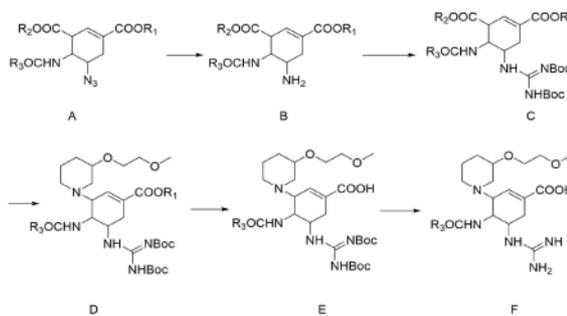
权利要求书4页 说明书16页 附图5页

(54) 发明名称

一种环己烯类抗病毒化合物的合成工艺

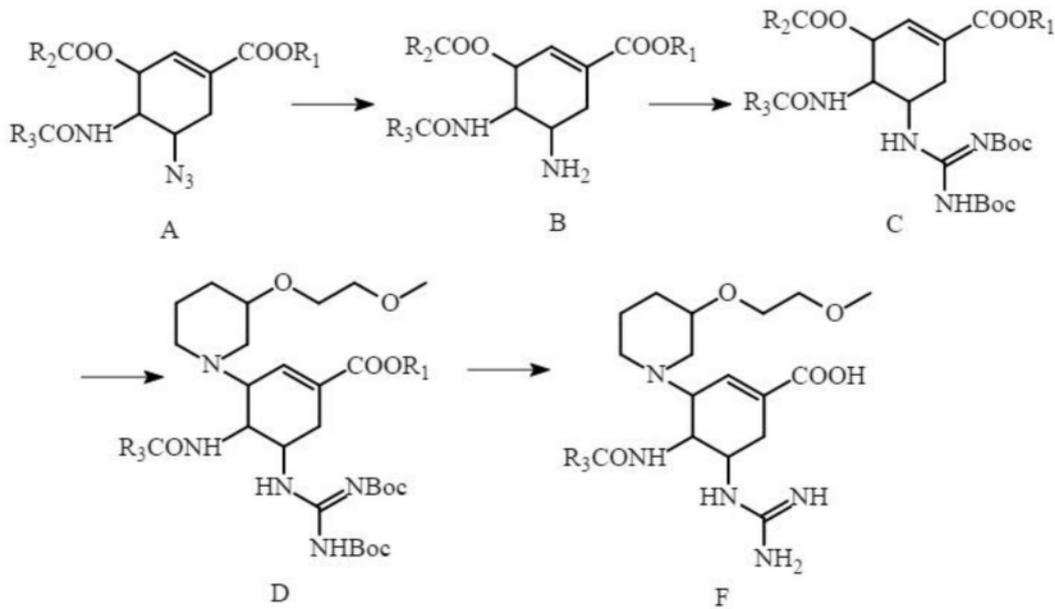
(57) 摘要

本发明属于有机合成技术领域,具体涉及一种环己烯类抗病毒化合物的合成工艺。其中,所述环己烯类化合物具有式F结构,其合成路线包括如下步骤:(1)式A结构的化合物经过叠氮还原反应得到式B结构化合物;(2)式B结构化合物经过亲核取代反应得到式C结构化合物;(3)式C结构化合物经过Tsuji-Trost反应得到式D结构化合物;(4)式D结构化合物经过水解,脱去叔丁氧羰基Boc基团得到式F结构化合物。本发明的反应路线提高了反应收率和原子经济性,降低了成本,可以放大生产,具有巨大的商业化生产价值。



1. 一种环己烯类化合物的制备方法,其特征在于,所述环己烯类化合物具有式F结构,其合成路线包括如下步骤:

- (1) 式A结构的化合物经过叠氮还原反应得到式B结构化合物;
- (2) 式B结构化合物经过亲核取代反应得到式C结构化合物;
- (3) 式C结构化合物经过Tsuji-Trost反应得到式D结构化合物;
- (4) 式D结构化合物经过水解,脱去叔丁氧羰基Boc基团得到式F结构化合物;



其中,所述式A结构化合物、式B结构化合物、式C结构化合物和式D结构化合物中的 R_1 选自含有1~10个碳原子的烷基;

所述式A结构化合物、式B结构化合物和式C结构化合物中的 R_2 选自含有1~10个碳原子的烷基;

所述式A结构化合物、式B结构化合物、式C结构化合物、式D结构化合物和式F结构化合物中的 R_3 选自含有1~10个碳原子的烷基。

2. 根据权利要求1所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,所述式A结构化合物、式B结构化合物、式C结构化合物和式D结构化合物中的 R_1 选自甲基、乙基、丙基或异丙基;

所述式A结构化合物、式B结构化合物和式C结构化合物中的 R_2 选自甲基、乙基、丙基或异丙基;

所述式A结构化合物、式B结构化合物、式C结构化合物、式D结构化合物和式F结构化合物中的 R_3 选自甲基、乙基、丙基或异丙基。

3. 根据权利要求1或2所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(1)中,叠氮还原反应的催化还原剂选自钯-碳、钯-硫酸钡、二氧化铂、雷尼镍、氢化铝锂、硼氢化钠或三苯基膦;

优选地,催化还原剂选自雷尼镍或三苯基膦;

更优选地,所述催化还原剂与式A结构化合物的摩尔比是(1~3):1。

4. 根据权利要求3所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(1)中的叠氮还原反应中,除加入催化还原剂外,还需要加入水;其中,水与式A结构化合物的摩尔比是(3~10):1。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(1)中,反应溶剂选自四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷和甲苯中的一种或两种以上;

优选地,反应溶剂选自乙腈或四氢呋喃;

更优选地,式A结构化合物在反应溶剂中的浓度为0.1~0.2g/mL。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(1)中,将式A结构化合物、催化还原剂和水分散在溶剂中,在20~30℃下,反应1~3h;然后升温至35~80℃,优选35~60℃,反应3~7h。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(2)中,向步骤(1)所得溶液中加入第一碱性试剂和N,N-二-叔丁氧羰基-1H-1-胍基吡啶,反应结束后,将溶液浓缩,加入结晶用试剂使式C结构化合物析出;

优选地,步骤(2)中,所述结晶用试剂为乙二醇二甲醚、乙醇和正己烷的混合体系;

优选地,步骤(2)的反应温度为20~30℃;

和/或,步骤(2)的反应时间为10~15h。

8. 根据权利要求7所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(2)中,N,N-二-叔丁氧羰基-1H-1-胍基吡啶的用量以其与步骤(1)中反应初始式A结构化合物用量的摩尔比为(1~2):1作为基准进行确定。

9. 根据权利要求7或8所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(2)中,所述第一碱性试剂选自N-甲基吗啉、三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙基胺、N,N-二异丙基甲基胺、吡啶、三乙烯二胺和氨水中的一种或两种以上;

优选地,所述第一碱性试剂为N,N-二异丙基乙基胺;

更优选地,第一碱性试剂的用量以其与步骤(1)中反应初始式A结构化合物用量的摩尔比为(2~5):1作为基准进行确定。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(3)中,向式C结构化合物中加入(S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶、第二碱性试剂、钯催化剂和溶剂,反应结束后制备得到式D结构的化合物;

优选地,步骤(3)中,反应温度为40~90℃;

更优选地,反应温度为60~70℃;

和/或,反应时间为3~7h。

11. 根据权利要求10所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(3)中,(S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶与式C结构化合物的摩尔比为(1~3):1。

12. 根据权利要求10或11所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(3)中,第二碱性试剂选自N-甲基吗啉、三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙基胺、N,N-二异丙基甲基胺、吡啶、三乙烯二胺和氨水中的一种或两种以上;

优选地,所述第二碱性试剂选自N,N-二异丙基乙基胺;

更优选地,第二碱性试剂与式C结构化合物的摩尔比为(1~3):1。

13. 根据权利要求9-12中任一项所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(3)中,所述钯催化剂选自醋酸钯、二苯基膦二茂铁二氯化钯、四(三苯基膦)钯、二氯二(三苯基膦)钯、三氟乙酸钯或新戊酸钯;

优选地,所述钯催化剂选自四(三苯基膦)钯;

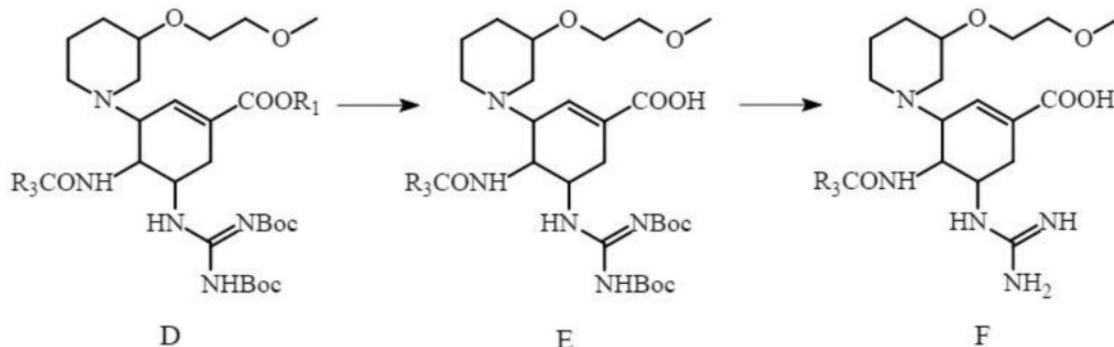
更优选地,所述步骤(3)中的钨催化剂与式C结构化合物的摩尔比为(0.01~0.1):1。

14. 根据权利要求9-12中任一项所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(3)中,溶剂选自乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、甲苯、乙醚或甲基叔丁基醚;

优选地,所述溶剂选自乙腈;

更优选地,式C结构化合物在溶剂中的摩尔浓度为0.1~0.2g/mL。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(4)包括如下反应步骤:



其中,式E结构化合物中的R₃选自含有1~10个碳原子的烷基,优选甲基、乙基、丙基或异丙基;

其中,步骤(4)包括以下步骤:

(4a) 将式D结构化合物经过皂化反应得到式E结构化合物;

(4b) 将式E结构化合物脱去叔丁氧羰基Boc保护基团,得到式F结构化合物。

16. 根据权利要求15所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(4a)中,反应温度为0~25℃;

更优选地,反应温度为10~25℃。

17. 根据权利要求15或16所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(4a)还包括进一步步骤,将皂化反应结束后的溶液的pH调至4~5,浓缩,加入结晶用试剂使式E结构化合物析出;

优选地,所述步骤(4a)中结晶用试剂选自乙二醇二甲醚、乙醇、正己烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、甲基叔丁基醚、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、甲苯、乙醚、正庚烷和丙酮中的一种或两种以上;

优选地,所述步骤(4a)中结晶用试剂为乙酸乙酯、水和正庚烷的混合体系。

18. 根据权利要求15-17中任一项所述的环己烯类化合物的制备方法,其中,步骤(4b)中,将式E结构化合物溶于水中,将温度调至50~100℃,优选温度为60~80℃,脱去叔丁氧羰基Boc保护基团,得到式F结构化合物;

和/或,步骤(4b)还包括进一步步骤,反应结束后,加入活性炭,冷却降温,分离,向滤液中加入结晶用试剂使式F结构化合物析出;

优选地,步骤(4b)中,所述结晶用试剂为异丙醇和甲基叔丁基醚的混合体系。

19. 一种环己烯类化合物,其特征在于,其由权利要求1-18中任一项所述的环己烯类化合物的制备方法制备得到。

20. 权利要求19所述的环己烯类化合物或其药学上可接受的盐以及酯基前药或立体异

构体在制备预防和治疗流感药物中的应用。

21. 一种药物组合物,其特征在于,包括权利要求19所述环己烯类化合物或其药学上可接受的盐以及酯基前药或立体异构体,以及药学上可以接受的辅料或载体。

一种环己烯类抗病毒化合物的合成工艺

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成技术领域,具体涉及一种环己烯类抗病毒化合物的合成工艺。

背景技术

[0002] 流行性感是由流感病毒引起的一种常见的呼吸道疾病,传染性较强且易引起多种并发症,严重影响着人类的正常生活。

[0003] 目前,流感病毒预防与治疗的主要手段是使用神经氨酸酶抑制剂药物,该药物是以流感病毒表面的神经氨酸酶(NA)为靶点。神经氨酸酶是一种呈蘑菇型的四聚体糖蛋白,在流感病毒完成复制脱离宿主细胞的过程中,神经氨酸酶起着重要的作用。当流感病毒通过血凝素进入宿主细胞并复制后,成熟的病毒细胞表面的血凝素通过唾液酸与宿主的细胞膜联系,由于神经氨酸酶具有酶活性,能水解唾液酸残基,最终促使病毒细胞脱离宿主。因此,有效地抑制神经氨酸酶,即可阻止流感病毒在体内的传播。

[0004] 中国专利(CN106496100A)公开了一种环己烯类化合物,具体公开了(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-胍基-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸及其制备方法,该环己烯类化合物对多种病毒亚型及耐药性均具有良好抑制活性、体内药代动力学及安全性较佳,但其制备工艺存在收率较低,原子利用率不高的问题,因此,亟需开发一种高效率、低成本合成环己烯类化合物的制备方法。

发明内容

[0005] 本发明所解决的技术问题:现有技术中合成环己烯抗病毒类化合物存在收率较低,原子利用率不高的问题。针对上述问题,本发明的目的在于提供一种环己烯类化合物的制备工艺,具体提供了4-乙酰氨基-5-胍基-3-(-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸的制备工艺。

[0006] 具体来说,本发明提供了如下技术方案:

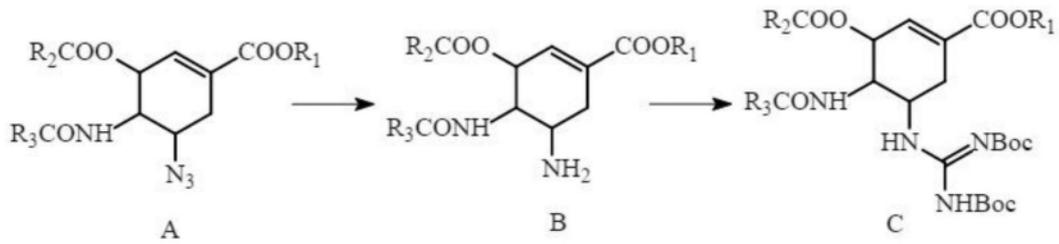
[0007] 一方面,本发明提供了一种环己烯类化合物的制备方法,所述环己烯类化合物具有式F结构,其合成路线包括如下步骤:

[0008] (1) 式A结构的化合物经过叠氮还原反应得到式B结构化合物;

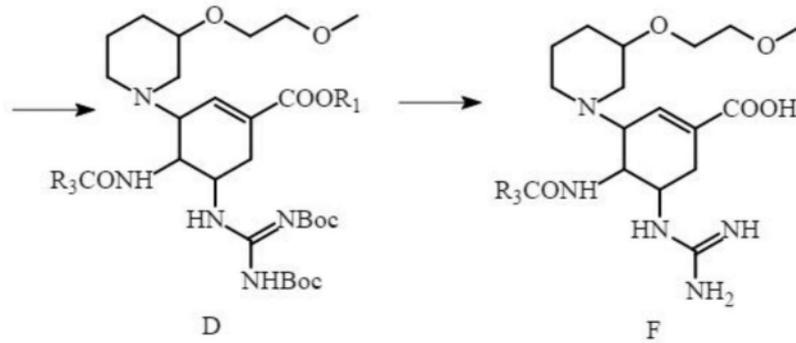
[0009] (2) 式B结构化合物经过亲核取代反应得到式C结构化合物;

[0010] (3) 式C结构化合物经过Tsuji-Trost反应得到式D结构化合物;

[0011] (4) 式D结构化合物经过水解,脱去叔丁氧羰基Boc基团得到式F结构化合物;



[0012]



[0013] 其中,所述式A结构化合物、式B结构化合物、式C结构化合物和式D结构化合物中的 R_1 选自含有1~10个碳原子的烷基;所述式A结构化合物、式B结构化合物和式C结构化合物中的 R_2 选自含有1~10个碳原子的烷基;所述式A结构化合物、式B结构化合物、式C结构化合物、式D结构化合物和式F结构化合物中的 R_3 选自含有1~10个碳原子的烷基。

[0014] 在一些实施方案中,所述式A结构化合物、式B结构化合物、式C结构化合物和式D结构化合物中的 R_1 选自甲基、乙基、丙基或异丙基;所述式A结构化合物、式B结构化合物和式C结构化合物中的 R_2 选自甲基、乙基、丙基或异丙基;所述式A结构化合物、式B结构化合物、式C结构化合物、式D结构化合物和式F结构化合物中的 R_3 选自甲基、乙基、丙基或异丙基。

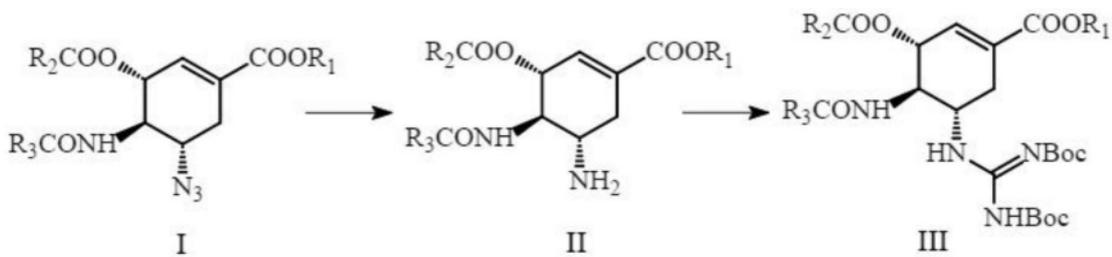
[0015] 在一些实施方案中,式A结构化合物为式(I)结构化合物,式B结构化合物为式(II)结构化合物,式C结构化合物为式(III)结构化合物,式D结构化合物为式(IV)结构化合物,式F结构化合物为式(VI)结构化合物,其合成路线包括如下步骤:

[0016] (1) 式(I)结构化合物经过叠氮还原反应得到式(II)结构化合物;

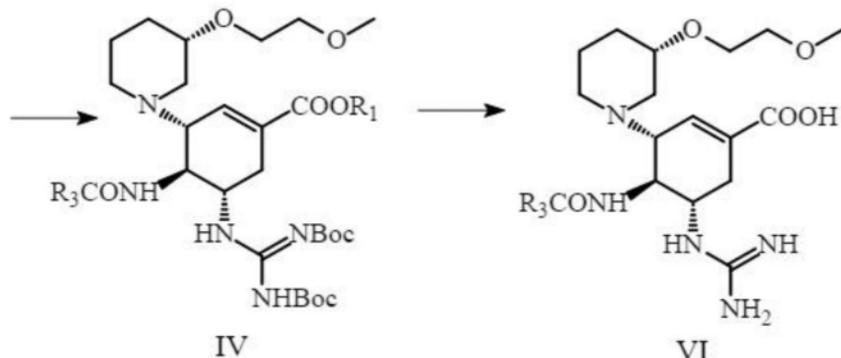
[0017] (2) 式(II)结构化合物经过亲核取代反应得到式(III)结构化合物;

[0018] (3) 式(III)结构化合物经过Tsuji-Trost反应得到式(IV)结构化合物;

[0019] (4) 式(IV)结构化合物经过水解,脱去叔丁氧羰基Boc基团得到式(VI)结构化合物;



[0020]



[0021] 在一些实施方案中,步骤(1)中,叠氮还原反应的催化还原剂选自钯-碳、钯-硫酸钡、二氧化铂、雷尼镍、氢化铝锂、硼氢化钠或三苯基膦。

[0022] 在一些实施方案中,步骤(1)中,叠氮还原反应的催化还原剂选自雷尼镍或三苯基膦。

[0023] 在一些实施方案中,步骤(1)中,所述催化还原剂与式A结构化合物的摩尔比是(1~3):1。

[0024] 在一些实施方案中,步骤(1)中的叠氮还原反应中,除加入催化还原剂外,还需要加入水;其中,水与式A结构化合物的摩尔比是(3~10):1。

[0025] 在一些实施方案中,步骤(1)中,反应溶剂选自四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷和甲苯中的一种或两种以上。

[0026] 在一些实施方案中,步骤(1)中,反应溶剂选自乙腈或四氢呋喃;

[0027] 在一些实施方案中,步骤(1)中,式A结构化合物在反应溶剂中的浓度为0.1~0.2g/mL。

[0028] 在一些实施方案中,步骤(1)中,将式A结构化合物、催化还原剂和水分散在溶剂中,在20~30℃下,反应1~3h;然后升温至35~80℃,优选35~60℃,反应3~7h。

[0029] 在一些实施方案中,步骤(2)中,向步骤(1)所得溶液中加入第一碱性试剂和N,N-二-叔丁氧羰基-1H-1-胍基吡唑,反应结束后,将溶液浓缩,加入结晶用试剂使式C结构化合物析出。

[0030] 在一些实施方案中,步骤(2)中,所述结晶用试剂为乙二醇二甲醚、乙醇和正己烷的混合体系。

[0031] 在一些实施方案中,步骤(2)中,乙二醇二甲醚和乙醇的体积比为1:1。

[0032] 在一些实施方案中,步骤(2)中,乙醇和正己烷的体积比为1:6。

[0033] 在一些实施方案中,步骤(2)的反应温度为20~30℃。

[0034] 在一些实施方案中,步骤(2)的反应时间为10~15h。

[0035] 在一些实施方案中,步骤(2)中,N,N-二-叔丁氧羰基-1H-1-胍基吡唑的用量以其

与步骤(1)中反应初始式A结构化合物用量的摩尔比为(1~2):1作为基准进行确定。

[0036] 在一些实施方案中,步骤(2)中,所述第一碱性试剂选自N-甲基吗啉、三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙基胺、N,N-二异丙基甲基胺、吡啶、三乙烯二胺和氨水中的一种或两种以上。

[0037] 在一些实施方案中,步骤(2)中,所述第一碱性试剂为N,N-二异丙基乙基胺。

[0038] 在一些实施方案中,步骤(2)中,第一碱性试剂的用量以其与步骤(1)中反应初始式A结构化合物用量的摩尔比为(2~5):1作为基准进行确定。

[0039] 在一些实施方案中,步骤(3)中,向式C结构化合物中加入(S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶、第二碱性试剂、钯催化剂和溶剂,反应结束后制备得到式D结构的化合物。

[0040] 在一些实施方案中,步骤(3)中,反应温度为40~90℃。

[0041] 在一些实施方案中,步骤(3)中,反应温度为60~70℃。

[0042] 在一些实施方案中,步骤(3)中,反应时间为3~7h。

[0043] 在一些实施方案中,步骤(3)中,(S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶与式C结构化合物的摩尔比为(1~3):1。

[0044] 在一些实施方案中,步骤(3)中,第二碱性试剂选自N-甲基吗啉、三乙胺、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙基胺、N,N-二异丙基甲基胺、吡啶、三乙烯二胺和氨水中的一种或两种以上。

[0045] 在一些实施方案中,步骤(3)中,所述第二碱性试剂选自N,N-二异丙基乙基胺。

[0046] 在一些实施方案中,步骤(3)中,第二碱性试剂与式C结构化合物的摩尔比为(1~3):1。

[0047] 在一些实施方案中,步骤(3)中,所述钯催化剂选自醋酸钯、二苯基膦二茂铁二氯化钯、四(三苯基膦)钯、二氯二(三苯基膦)钯、三氟乙酸钯或新戊酸钯。

[0048] 在一些实施方案中,步骤(3)中,所述钯催化剂选自四(三苯基膦)钯。

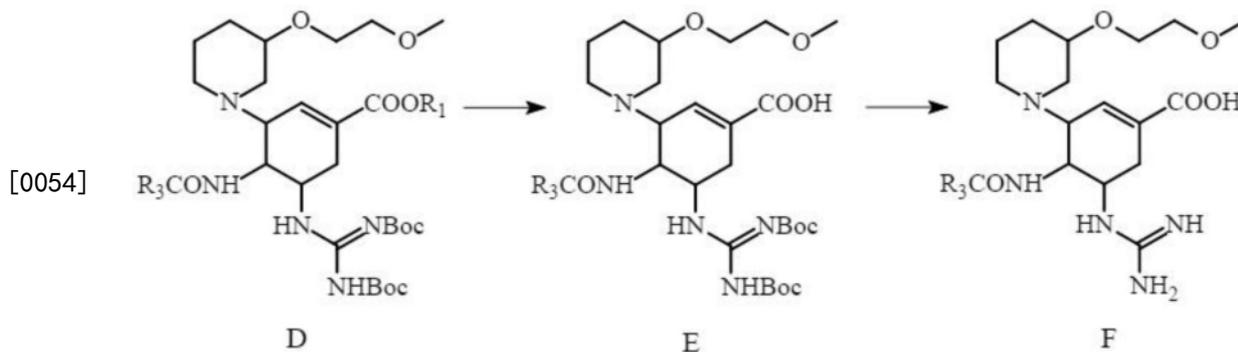
[0049] 在一些实施方案中,所述步骤(3)中的钯催化剂与式C结构化合物的摩尔比为(0.01~0.1):1。

[0050] 在一些实施方案中,步骤(3)中,溶剂选自乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、甲苯、乙醚或甲基叔丁基醚。

[0051] 在一些实施方案中,步骤(3)中,所述溶剂选自乙腈。

[0052] 在一些实施方案中,步骤(3)中,式C结构化合物在溶剂中的摩尔浓度为0.1~0.2g/mL。

[0053] 在一些实施方案中,步骤(4)包括如下反应步骤:



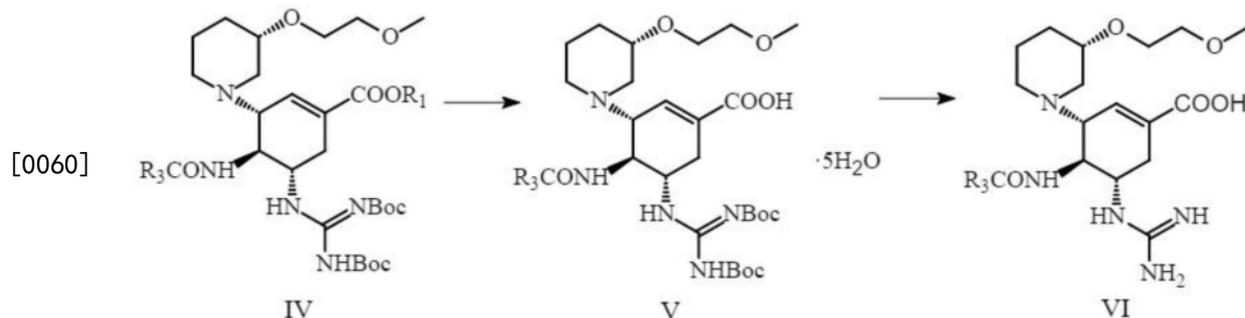
[0055] 其中,式E结构化合物中的 R_3 选自含有1~10个碳原子的烷基;优选甲基、乙基、丙基或异丙基;

[0056] 其中,步骤(4)包括以下步骤:

[0057] (4a)将式D结构化合物经过皂化反应得到式E结构化合物;

[0058] (4b)将式E结构化合物在高温条件下脱去叔丁氧羰基Boc保护基团,得到式F结构化合物。

[0059] 在一些实施方案中,式D结构化合物为式(IV)结构化合物,式E结构化合物为式(V)结构化合物,式F结构化合物为式(VI)结构化合物,步骤(4)包括如下反应步骤:



[0061] 在一些实施方案中,步骤(4a)中,反应温度为0~25℃。

[0062] 在一些实施方案中,步骤(4a)中,反应温度为15~25℃。

[0063] 在一些实施方案中,步骤(4a)中,反应时间为10~15h。

[0064] 在一些实施方案中,步骤(4a)中,反应溶剂含有乙二醇二甲醚。

[0065] 在一些实施方案中,步骤(4a)中,反应所用的碱性试剂为氢氧化钾或氢氧化钠水溶液。

[0066] 在一些实施方案中,步骤(4a)中,氢氧化钾或氢氧化钠的用量以其与步骤(3)中反应初始式(III)结构化合物用量的摩尔比为(0.5~1.5):1作为基准进行确定。

[0067] 在一些实施方案中,步骤(4a)还包括进一步步骤,将皂化反应结束后的溶液的pH调至4~5,浓缩,加入结晶用试剂使式E结构化合物析出。

[0068] 在一些实施方案中,所述步骤(4a)中结晶用试剂选自乙二醇二甲醚、乙醇、正己烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、甲基叔丁基醚、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、甲苯、乙醚、正庚烷和丙酮中的一种或两种以上。

[0069] 在一些实施方案中,所述步骤(4a)中结晶用试剂为乙酸乙酯、水和正庚烷的混合体系。

[0070] 在一些实施方案中,所述步骤(4a)中结晶用试剂为乙酸乙酯和水的体积比为130:11.5;水和正庚烷的体积比为11.5:130。

[0071] 在一些实施方案中,步骤(4b)中,将式E结构化合物溶于水中,将温度调至50~100℃,脱去叔丁氧羰基Boc保护基团,得到式F结构化合物。

[0072] 在一些实施方案中,步骤(4b)中,将式E结构化合物溶于水中,将温度调至60~80℃,脱去叔丁氧羰基Boc保护基团,得到式F结构化合物。

[0073] 在一些实施方案中,步骤(4b)中,将式E结构化合物溶于水中,将温度调至50~100℃,反应3~7h,脱去叔丁氧羰基Boc保护基团,得到式F结构化合物。

[0074] 在一些实施方案中,步骤(4b)还包括进一步步骤,反应结束后,加入活性炭,冷却

降温,分离,向滤液中加入结晶用试剂使式F结构化合物析出。

[0075] 在一些实施方案中,步骤(4b)中,所述结晶用试剂为异丙醇和甲基叔丁基醚的混合体系。

[0076] 在一些实施方案中,步骤(4b)中,异丙醇和甲基叔丁基醚的体积比为5.9:6。

[0077] 第二方面,本发明提供了一种环己烯类化合物,其由所述的环己烯类化合物的制备方法制备得到。

[0078] 第三方面,所述的环己烯类化合物或其药学上可接受的盐以及酯基前药或立体异构体在制备预防和治疗流感药物中的应用。

[0079] 第四方面,本发明提供了一种药物组合物,包括所述环己烯类化合物或其药学上可接受的盐以及酯基前药或立体异构体,以及药学上可以接受的辅料或载体。

[0080] 本发明的有益效果

[0081] 本发明合成工艺中,以(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-甲酸乙酯为原料。第一步将原料中的叠氮还原为氨基之后,直接与胍基片断反应,既完成了片段拼接,又可作为氨基保护基团,再利用Tsuji-Trost反应连接另一侧链(哌啶)得到式IV化合物,避免了氨基保护-脱保护的反应步骤,提高了反应收率和原子经济性,降低了成本,可以放大生产,具有巨大的商业化生产价值。

附图说明

[0082] 图1是实施例1式(III)结构化合物的¹H-NMR图。

[0083] 图2是实施例1式(III)结构化合物的质谱图。

[0084] 图3是实施例1式(VI)结构化合物的¹H-NMR图。

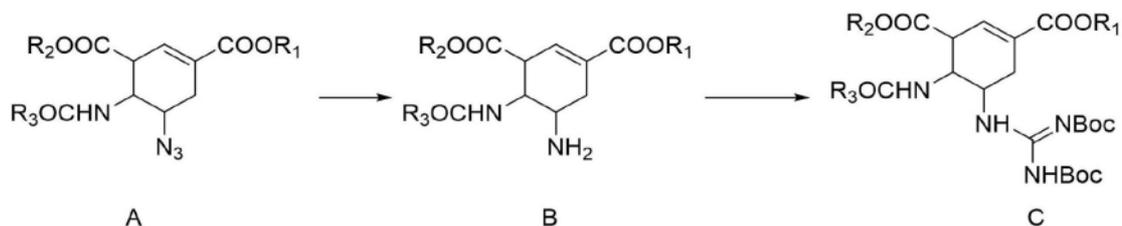
[0085] 图4是实施例1式(VI)结构化合物的¹C-NMR图。

[0086] 图5是本发明环己烯类化合物的合成路线图。

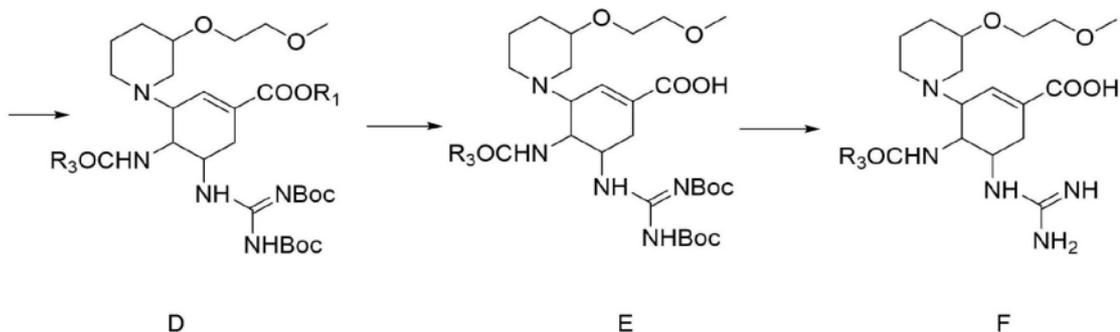
具体实施方式

[0087] 如上所述,本发明的目的在于提供一种环己烯类化合物的制备工艺,具体提供了(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-胍基-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸的制备工艺。该制备工艺提高了反应收率和原子经济性,降低了成本,具有巨大的商业化生产价值。

[0088] 第一方面,本发明中的环己烯化合物,即4-乙酰氨基-5-胍基-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸的合成路线如下所示:



[0089]



[0090] 其中,所述式A结构化合物、式B结构化合物、式C结构化合物和式D结构化合物中的 R_1 选自含有1~10个碳原子的烷基; R_1 包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基。

[0091] 所述式A结构化合物、式B结构化合物和式C结构化合物中的 R_2 选自含有1~10个碳原子的烷基; R_2 包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基。

[0092] 所述式A结构化合物、式B结构化合物、式C结构化合物、式D结构化合物和式F结构化合物中的 R_3 选自含有1~10个碳原子的烷基; R_3 包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基。

[0093] 式(A)化合物、式(B)化合物、式(C)化合物、式(D)化合物、式(E)化合物和式(F)化合物中的 R_1 选自乙基; R_2 选自乙基; R_3 选自乙基。

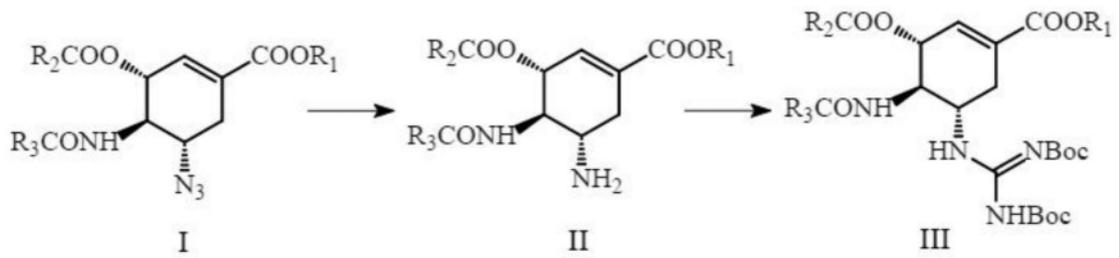
[0094] 在一些实施方案中,本发明提供了一种环己烯类化合物的制备方法,其中,所述环己烯类化合物的结构式为(IV),其合成路线包括如下步骤:

[0095] (1) 式(I)结构化合物经过叠氮还原反应得到式(II)结构化合物;

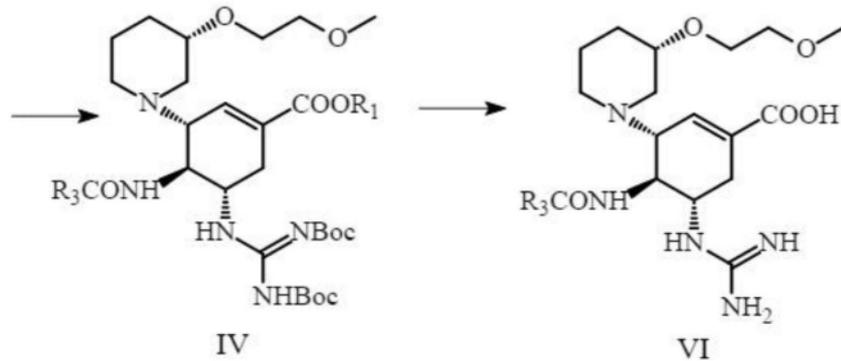
[0096] (2) 式(II)结构化合物经过亲核取代反应得到式(III)结构化合物;

[0097] (3) 式(III)结构化合物经过Tsuji-Trost反应得到式(IV)结构化合物;

[0098] (4) 式(IV)结构化合物经过水解,脱去叔丁氧羰基Boc保护基团得到式(VI)结构化合物;

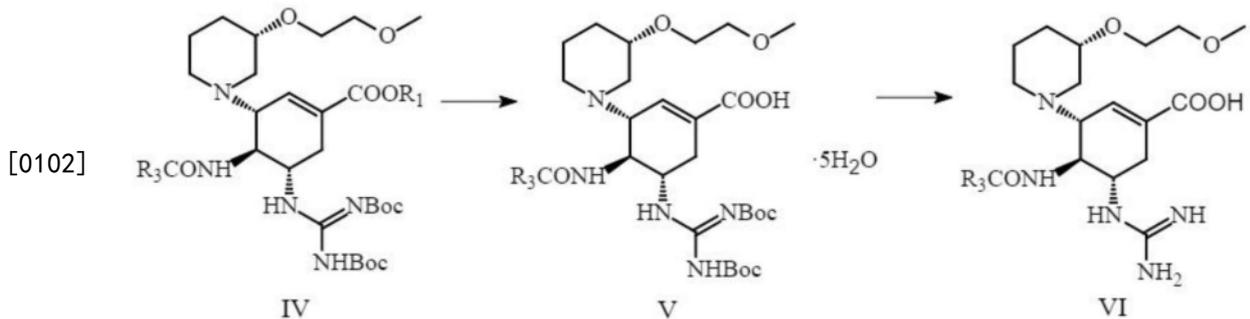


[0099]



[0100] 其中,所述式(I)结构化合物、式(II)结构化合物、式(III)结构化合物和式(IV)结构化合物中的 R_1 选自含有1~10个碳原子的烷基, R_1 包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基;优选甲基、乙基、丙基或异丙基;式(I)结构化合物、式(II)结构化合物和式(III)结构化合物中的 R_2 选自含有1~10个碳原子的烷基, R_2 包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基;优选甲基、乙基、丙基或异丙基;式(I)结构化合物、式(II)结构化合物、式(III)结构化合物、式(IV)结构化合物和式(VI)结构化合物中的 R_3 选自含有1~10个碳原子的烷基, R_3 包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基;优选甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0101] 优选地,步骤(4)包括如下反应步骤:



[0102] 其中,式(V)结构化合物中的 R_3 选自含有1~10个碳原子的烷基; R_3 包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基;优选甲基、乙基、丙基或异丙基;

[0103] 其中,步骤(4)包括以下步骤:

[0104] (i)将式(IV)结构化合物经过皂化反应得到式E结构化合物;

[0105] (ii)将式(V)结构化合物在高温条件下脱去叔丁氧羰基Boc保护基团,得到式(VI)结构化合物。

[0106] 优选地,步骤(i)中,反应温度为0~25℃。

[0108] 优选地,步骤(i)中,反应温度为15~25℃。

[0109] 优选地,步骤(i)还包括进一步步骤,将皂化反应结束后的溶液的pH调至4~5,浓缩,加入结晶用试剂使式E结构化合物析出。

[0110] 优选地,所述步骤(i)中结晶用试剂选自乙二醇二甲醚、乙醇、正己烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、甲基叔丁基醚、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、甲苯、乙醚、正庚烷和丙酮中的一种或两种以上。

[0111] 优选地,所述步骤(i)中结晶用试剂为乙酸乙酯、水和正庚烷的混合体系。

[0112] 优选地,所述步骤(i)中结晶用试剂为乙酸乙酯和水的体积比为130:11.5;水和正庚烷的体积比为11.5:130。

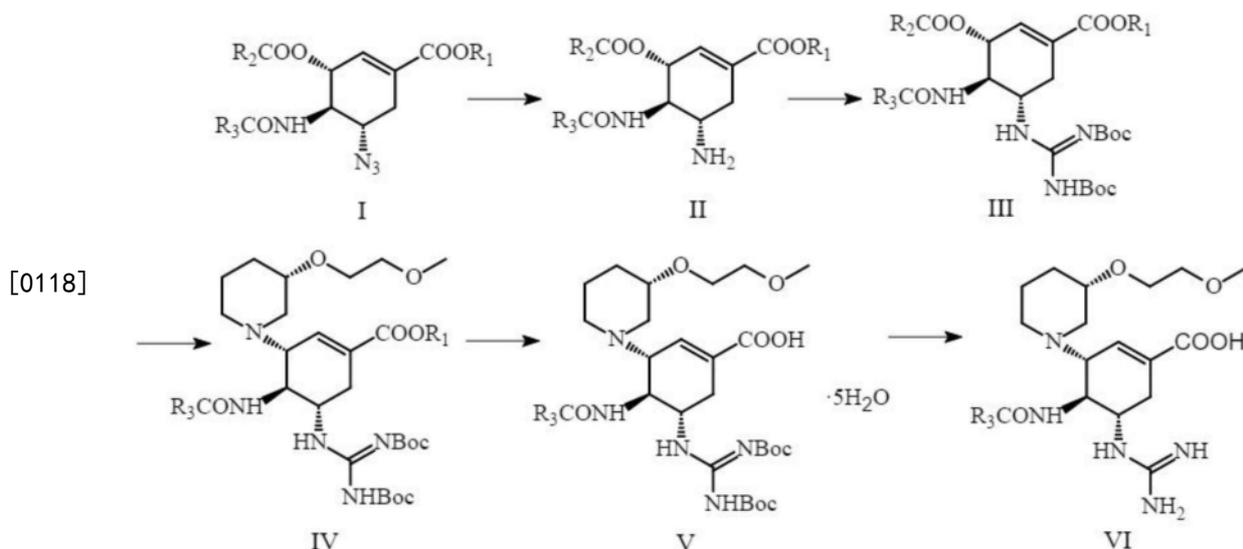
[0113] 优选地,步骤(ii)中,将式E结构化合物溶于水中,将温度调至50~100℃,优选温度为60~80℃,脱去叔丁氧羰基Boc保护基团,得到式F结构化合物。

[0114] 优选地,步骤(ii)还包括进一步步骤,反应结束后,加入活性炭,冷却降温,分离,向滤液中加入结晶用试剂使式F结构化合物析出。

[0115] 优选地,步骤(ii)中,所述结晶用试剂为异丙醇和甲基叔丁基醚的混合体系。

[0116] 优选地,步骤(ii)中,异丙醇和甲基叔丁基醚的体积比为5.9:6。

[0117] 优选地,本发明提供了(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-胍基-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸的合成路线,如下所示:



[0119] 其中,所述环己烯的制备方法包括如下步骤:

[0120] (1)以(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮基-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式I)为起始物料,加入三苯基膦、水和溶剂,在温度为20~80℃的条件下进行还原反应,将叠氮基还原为氨基,得到含有(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-氨基-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式II)的溶液;

[0121] (2)将步骤(1)得到的溶液降温至20~30℃,然后加入N,N'-二-Boc-1H-1-胍基吡啶和第一碱性试剂,反应结束后,将溶液减压浓缩,加入结晶用溶剂(乙二醇二甲醚、乙醇和正己烷),过滤得到(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-((Z)-2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式III);

[0122] (3)将步骤(2)得到的式(III)化合物溶于有机溶剂中,然后加入(S)-3-(2-甲氧基

乙氧基)哌啶、第二碱性试剂和钯催化剂,在温度为40~90℃的条件下发生反应,反应结束后,减压浓缩,加入甲基叔丁基醚和亚硫酸氢钠水溶液,室温搅拌,过滤后静置分液,分离有机层(含有式IV化合物),备用;

[0123] (4)将步骤(3)得到的有机层溶液减压浓缩,加入乙二醇二甲醚和水,冷却至0~25℃,缓慢滴加无机碱溶液进行皂化反应,反应结束后加入二氯甲烷,用酸调节pH值至酸性,静置后分液,水层用二氯甲烷萃取,合并有机层减压浓缩,加入结晶用试剂(乙酸乙酯,水和正庚烷),搅拌过滤,得到(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-((E)-2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸五水合物(式V);

[0124] (5)将步骤(4)得到的式V化合物溶于溶剂中,将温度调至50~100℃,脱去Boc保护基团,反应结束后,加入活性炭,冷却降温,分离过滤,向滤液中加入结晶用试剂(异丙醇和甲基叔丁基醚)和少量晶种,过滤得到(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-胍基-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸。

[0125] 本发明所述的结晶用试剂是指向反应体系中加入结晶用试剂可以使产物析出的溶剂。

[0126] 本发明的技术方案与对比文件(专利申请号:201610814412.8)相比,合成路线及每一步骤的反应条件均不相同,这里简述了本发明选用该合成路线的优势和意义。本发明和对比文件中的最终产物(VI)均是经过式(IV)中间体合成得到的,其最大的区别在于合成式(IV)化合物的路线不同,本发明第一步先将起始原料(式I)中的叠氮基还原为氨基,然后与胍基片段反应,最后再连接另一侧链(连接哌啶环上的N原子)得到式(IV)化合物,而对比文件第一步是先将起始原料(式I)连接另一侧链(连接哌啶环上的N原子),然后再将叠氮还原为氨基,最后再与胍基片段反应得到式(IV)化合物。

[0127] 与对比文件1的合成路线相比,本发明的合成路线具有三方面的优势:

[0128] 一方面,本发明的合成路线得到的产物收率较高;而对比文件中的第一步将起始原料连接另一侧链时采用的催化剂为Pd(PPh₃)₄,起始原料中的叠氮会氧化催化剂中含有的三苯基膦,产生副产物的同时也会导致催化剂失活,因而通过对比文件的合成路线得到产物的收率较低。二是对比文件合成路线的第一步中采用的催化剂用量较高,所以生产投入成本较高。三是本发明的操作简单,条件温和,适用于工业化放大生产,具有巨大的商业化生产价值;而对比文件并不适用于工业化放大生产。

[0129] 本发明实施例与对比例中使用的各种试剂/仪器,除非另作说明,都是常规市售产品。

[0130] 其中,本发明中的起始原料(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮基-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯的生产厂家为珠海市海瑞德生物科技有限公司。本发明中所述的(S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶的生产厂家为乐威医药(天津)有限公司。本发明中所述的N,N'-二-BOC-1H-1-胍基吡唑的生产厂家为苏州昊帆生物股份有限公司。本发明所用的核磁共振氢谱仪的仪器型号为QUANTUM-Iplus AS400,生产厂家为中科牛津波谱技术有限公司。

[0131] 为了更好地理解本发明的技术方案,下面结合具体实施例对本发明的技术方案进行详细说明。

[0132] 实施例1

[0133] (1)室温条件下,将50g(0.161mol)(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮-3-乙酰氧基-

1-环己烯-1-羧酸乙酯(式I结构化合物)溶解到500.0mL四氢呋喃中,搅拌,加入55g(0.210mol)三苯基膦、8.7g(0.483mol)水,于20-30℃搅拌2h后,升温至55℃,搅拌5h。

[0134] (2)将上述步骤得到的反应溶液降温至25℃,加入60g(0.193mol)N,N'-二-BOC-1H-1-胍基吡唑、62.5g(0.483mol)N,N-二异丙基乙基胺,搅拌12h。减压浓缩,加入100.0mL乙二醇二甲醚、100.0mL乙醇,缓慢滴加600.0mL正己烷,搅拌12h。过滤,滤饼用100.0mL正己烷淋洗,滤饼在鼓风干燥箱40℃干燥10h,得白色固体55.2g,收率65.1%。液相色谱纯度98.33%。

[0135] 图1为式(III)结构化合物的¹H-NMR谱图:¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ/ppm=11.3854(s, 1H), 8.6285(m, 1H), 6.6722(m, 1H), 6.6596(m, 1H), 5.6425(m, 1H), 4.5109(m, 1H), 4.2318(m, 3H), 2.8949(m, 1H), 2.4024(m, 1H), 2.0997(s, 3H), 1.8949(s, 3H), 1.5079(s, 9H), 1.5027(s, 9H), 1.3027(m, 3H)。

[0136] 图2为式(III)结构的MS谱图:MS(ESI):m/z[M+H]⁺:527.27。

[0137] (3)室温条件下,将50.0g(0.095mol)(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-((Z)-2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式III结构化合物)溶解于500.0mL乙腈中,搅拌,加入15.1g(0.095mol)(S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶、13.5g(0.104mol)N,N-二异丙基乙基胺、1.1g(0.95mmol)四(三苯基膦)钯,氮气置换。升温至60℃,搅拌4h后,45℃减压浓缩,浓缩物加入500.0mL甲基叔丁基醚搅拌溶解后,加入100.0g 10%亚硫酸氢钠水溶液,室温搅拌0.5h,过滤后静置分液,有机层减压浓缩,浓缩物加入380.0mL乙二醇二甲醚搅拌溶解,溶清后备用。

[0138] (4)向步骤(3)中的溶液中加入125.0mL水,搅拌下,冷却至15℃以下,缓慢滴加1mol/L的KOH水溶液116.0mL,搅拌12h。加入1000.0mL二氯甲烷,冷却至10℃,滴加2mol/L的HCl水溶液调节pH值至5,约78mL静置后分液,水层用500.0mL二氯甲烷萃取,合并有机层,减压浓缩,加入130.0mL乙酸乙酯、11.5mL水,室温搅拌,滴加130.0mL正庚烷,继续搅拌8h。过滤,滤饼用146.0mL正庚烷淋洗。滤饼在鼓风干燥箱45℃干燥8h,得白色固体42.5g,收率65.0%,液相色谱纯度99.61%。

[0139] (5)室温条件下,将步骤(4)得到(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-((E)-2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸五水合物(式V结构化合物)取40.0g(0.058mol)溶解于120.0mL水中,升温至70℃搅拌5h。加入1.0g活性炭,降温至25℃搅拌0.5h。过滤后向滤液中加入236.0mL异丙醇,升温至35℃搅拌,缓慢加入240.0mL甲基叔丁基醚、少量晶种,继续搅拌8h后过滤,滤饼用100.0mL甲基叔丁基醚淋洗,得白色固体20.8g,收率90.0%,液相纯度99.93%。

[0140] 图3为化合物式(VI)结构化合物的¹H-NMR图,¹H-NMR(400MHz,D₂O) δ=6.38(t, 1H), 4.02(dd, J₁=10.3, J₂=8.9Hz, 1H), 3.67~3.52(m, 4H), 3.51~3.41(m, 3H), 3.27(m, 3H), 2.81(dd, J₁=10.8, J₂=3.8Hz, 1H), 2.72~2.59(m, 2H), 2.35~2.16(m, 3H), 1.92(m, 4H), 1.64(m, 1H), 1.43~1.31(m, 1H), 1.18~1.13(m, 1H)。

[0141] 图4为化合物式(VI)结构化合物的¹³C-NMR图,¹³C-NMR(100MHz,D₂O) δ=174.30, 174.11, 156.79, 136.02, 132.15, 75.17, 71.31, 67.00, 64.17, 58.02, 52.46, 52.15, 49.75, 49.67, 30.71, 29.49, 22.62, 22.14。

[0142] 实施例2

[0143] (1) 室温条件下将50g (0.161mol) (3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式I结构化合物)溶解到500.0mL四氢呋喃中,搅拌,加入50.7g (0.193mol)三苯基膦、8.7g (0.483mol)水,于20-30℃搅拌2h后,升温至55℃,搅拌5h。

[0144] (2) 将上述步骤得到的反应溶液降温至25℃,加入60g (0.193mol) N,N'-二-BOC-1H-1-胍基吡唑、41.7g (0.322mol) N,N-二异丙基乙基胺,搅拌12h。减压浓缩,加入100.0mL 乙二醇二甲醚、100.0mL乙醇,缓慢滴加600.0mL正己烷,搅拌12h。过滤,滤饼用100.0mL正己烷淋洗,滤饼在鼓风干燥箱40℃干燥10h,得白色固体50.9g,收率60.0%,液相色谱纯度97.33%。

[0145] (3) 室温条件下,将50.0g (0.095mol) (3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-((Z)-2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式III结构化合物)溶解于500.0mL乙腈中,搅拌,加入15.1g (0.095mol) (S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶、13.5g (0.104mol) N,N-二异丙基乙基胺、1.1g (0.95mmol) 四(三苯基膦)钯,氮气置换。升温至60℃,搅拌4h后,45℃减压浓缩,浓缩物加入500.0mL甲基叔丁基醚搅拌溶解后,加入100.0g 10%亚硫酸氢钠水溶液,室温搅拌0.5h,过滤后静置分液,有机层减压浓缩,浓缩物加入380.0mL乙二醇二甲醚搅拌溶解,溶清后备用。

[0146] (4) 向步骤(3)中的溶液中加入125.0mL水,搅拌下冷却至15℃,缓慢滴加1mol/L KOH水溶液116.0mL,搅拌12h。加入1000.0mL二氯甲烷,冷却至10℃,滴加2mol·L⁻¹的HCl水溶液调节pH值至5,约78.0mL,静置后分液,水层用500.0mL二氯甲烷萃取,合并有机层,减压浓缩,加入130.0mL乙酸乙酯、11.5mL水,室温搅拌,滴加130.0mL正庚烷,继续搅拌8h。过滤,滤饼用146.0mL正庚烷淋洗。滤饼在鼓风干燥箱45℃干燥8h,得白色固体39.2g,收率60.0%,液相色谱纯度99.03%。

[0147] (5) 室温条件下,将步骤(4)得到(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-((E)-2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸五水合物(式V结构化合物)取35.0g (0.058mol)溶解于105.0mL水中,升温至70℃搅拌5h。加入1.0g活性炭,降温至25℃搅拌0.5h。过滤后向滤液中加入206.5mL异丙醇,升温至35℃搅拌,缓慢加入210mL甲基叔丁基醚、少量晶种,继续搅拌8h后过滤,滤饼用87.0mL甲基叔丁基醚淋洗,得白色固体17.2g,收率85.0%,液相纯度99.87%。

[0148] 实施例3

[0149] (1) 室温条件下将100g (0.322mol) (3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式I结构化合物)溶解到500.0mL四氢呋喃中,搅拌,加入110g (0.420mol)三苯基膦、17.4g (0.966mol)水,于20-30℃搅拌2h后,升温至55℃,搅拌5h。

[0150] (2) 将上述步骤得到的反应溶液降温至25℃,加入120g (0.386mol) N,N'-二-BOC-1H-1-胍基吡唑、125.0g (0.966mol) N,N-二异丙基乙基胺,搅拌12h。减压浓缩,加入200.0mL 乙二醇二甲醚、200.0mL乙醇,缓慢滴加1200.0mL正己烷,搅拌12h。过滤,滤饼用200.0mL正己烷淋洗,滤饼在鼓风干燥箱40℃干燥10h,得白色固体122.2g,收率72.0%,液相色谱纯度98.87%。

[0151] (3) 室温条件下,将100.0g (0.19mol) (3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-((Z)-2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式III结构化合物)溶解于500.0mL乙腈中,搅拌,加入30.2g (0.19mol) (S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶、27.0g (0.209mol) N,N-二

异丙基乙基胺、2.2g (1.9mmol) 四(三苯基膦)钯, 氮气置换。升温至60℃, 搅拌4h后, 45℃减压浓缩, 浓缩物加入1000.0mL 甲基叔丁基醚搅拌溶解后, 加入200.0g 10% 亚硫酸氢钠水溶液, 室温搅拌0.5h, 过滤后静置分液, 有机层减压浓缩, 浓缩物加入760.0mL 乙二醇二甲醚搅拌溶解, 溶清后备用。

[0152] (4) 向步骤(3)中的溶液中加入250.0mL水, 冷却至15℃, 缓慢滴加1mol/L KOH水溶液232.0mL, 搅拌12h。加入2000.0mL 二氯甲烷, 搅拌下, 冷却至10℃, 滴加2mol/L HCl水溶液调节pH值至5, 约160.0mL, 静置后分液, 水层用1000.0mL 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 减压浓缩, 加入260.0mL 乙酸乙酯、23.0mL水, 室温搅拌, 滴加260.0mL 正庚烷, 继续搅拌8h。过滤, 滤饼用292.0mL 正庚烷淋洗。滤饼在鼓风干燥箱45℃干燥8h, 得白色固体101.9g, 收率78.0%, 液相色谱纯度99.73%。

[0153] (5) 室温条件下, 将步骤(4)得到(3R, 4R, 5S)-4-乙酰氨基-5-((E)-2, 3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸五水合物(式V结构化合物)取100.0g (0.145mol) 溶解于300.0mL水中, 升温至70℃搅拌5h。加入2.5g 活性炭, 降温至25℃搅拌0.5h。过滤后向滤液中加入590.0mL 异丙醇, 升温至35℃搅拌, 缓慢加入600.0mL 甲基叔丁基醚、少量晶种, 继续搅拌8h后过滤, 滤饼用250.0mL 甲基叔丁基醚淋洗, 得白色固体53.2g, 收率92.0%, 液相纯度99.95%。

[0154] 实施例4

[0155] (1) 室温条件下, 将50g (0.161mol) (3R, 4R, 5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式I结构化合物)溶解到500.0mL 四氢呋喃中, 搅拌, 加入126.8g (0.483mol) 三苯基膦、29.0g (1.611mol) 水, 于20-30℃搅拌2h后, 升温至60℃, 搅拌3h。

[0156] (2) 将上述步骤得到的反应溶液降温至25℃, 加入100.0g (0.322mol) N,N'-二-BOC-1H-1-胍基吡啶、104.1g (0.806mol) N,N'-二异丙基乙基胺, 搅拌10h。减压浓缩, 加入100.0mL 乙二醇二甲醚、100.0mL 乙醇, 缓慢滴加600.0mL 正己烷, 搅拌10h。过滤, 滤饼用100.0mL 正己烷淋洗, 滤饼在鼓风干燥箱40℃干燥10h, 得白色固体55.2g, 收率65.1%, 液相色谱纯度97.33%。

[0157] (3) 室温条件下, 将50.0g (0.095mol) (3R, 4R, 5S)-4-乙酰氨基-5-((Z)-2, 3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式III结构化合物)溶解于500.0mL 乙腈中, 搅拌, 加入45.4g (0.285mol) (S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶、24.6g (0.190mol) N,N'-二异丙基乙基胺、11.0g (9.5mmol) 四(三苯基膦)钯, 氮气置换。升温至60℃, 搅拌3h后, 45℃减压浓缩, 浓缩物加入500.0mL 甲基叔丁基醚搅拌溶解后, 加入100.0g 的10% 亚硫酸氢钠水溶液, 室温搅拌0.5h, 过滤后静置分液, 有机层减压浓缩, 浓缩物加入380.0mL 乙二醇二甲醚搅拌溶解, 溶清后备用。

[0158] (4) 向步骤(3)中的溶液中加入125.0mL水, 搅拌下, 冷却至15℃以下, 缓慢滴加1mol/L的KOH水溶液116.0mL, 搅拌12h。加入1000.0mL 二氯甲烷, 冷却至10℃, 滴加2mol/L的HCl水溶液调节pH值至5, 约78mL静置后分液, 水层用500.0mL 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 减压浓缩, 加入130.0mL 乙酸乙酯、11.5mL水, 室温搅拌, 滴加130.0mL 正庚烷, 继续搅拌8h。过滤, 滤饼用146.0mL 正庚烷淋洗。滤饼在鼓风干燥箱45℃干燥8h, 得白色固体40.5g, 收率62.0%, 液相色谱纯度98.61%。

[0159] (5) 室温条件下, 将步骤(4)得到(3R, 4R, 5S)-4-乙酰氨基-5-((E)-2, 3-二(叔丁氧

羰基)胍基)-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸五水合物(式V结构化合物)取40.0g(0.058mol)溶解于120.0mL水中,升温至70℃搅拌5h。加入1.0g活性炭,降温至25℃搅拌0.5h。过滤后向滤液中加入236.0mL异丙醇,升温至35℃搅拌,缓慢加入240.0mL甲基叔丁基醚、少量晶种,继续搅拌8h后过滤,滤饼用100.0mL甲基叔丁基醚淋洗,得白色固体20.8g,收率90.0%,液相纯度99.0%。

[0160] 实施例5

[0161] (1)室温条件下将50g(0.161mol)(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式I结构化合物)溶解到500.0mL四氢呋喃中,搅拌,加入126.8g(0.483mol)三苯基膦、17.4g(0.966mol)水,于20-30℃搅拌2h后,升温至35℃,搅拌7h。

[0162] (2)将上述步骤得到的反应溶液降温至25℃,加入100.0g(0.322mol)*N,N'*-二-BOC-1H-1-胍基吡啶、104.1g(0.806mol)*N,N*-二异丙基乙基胺,搅拌15h。减压浓缩,加入100.0mL乙二醇二甲醚、100.0mL乙醇,缓慢滴加600.0mL正己烷,搅拌10h。过滤,滤饼用100.0mL正己烷淋洗,滤饼在鼓风干燥箱40℃干燥10h,得白色固体54.2g,收率63.9%,液相色谱纯度97.33%。

[0163] (3)室温条件下,将50.0g(0.095mol)(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-((Z)-2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯(式III结构化合物)溶解于500.0mL乙腈中,搅拌,加入45.4g(0.285mol)(S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶、36.8g(0.285mol)*N,N*-二异丙基乙基胺、5.5g(4.75mmol)四(三苯基膦)钯,氮气置换。升温至60℃,搅拌3h后,45℃减压浓缩,浓缩物加入500.0mL甲基叔丁基醚搅拌溶解后,加入100.0g 10%亚硫酸氢钠水溶液,室温搅拌0.5h,过滤后静置分液,有机层减压浓缩,浓缩物加入380.0mL乙二醇二甲醚搅拌溶解,溶清后备用。

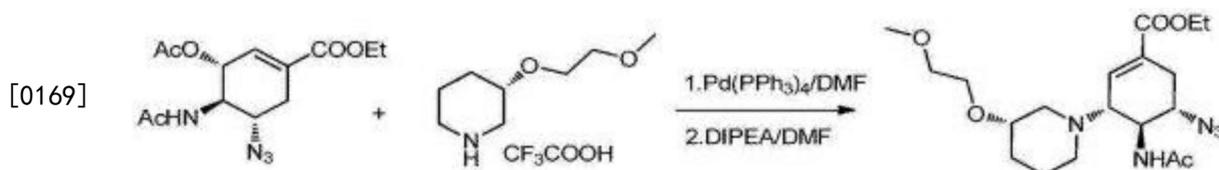
[0164] (4)向步骤(3)中的溶液中加入125.0mL水,搅拌下,冷却至15℃以下,缓慢滴加1mol/L的KOH水溶液116.0mL,搅拌12h。加入1000.0mL二氯甲烷,冷却至10℃,滴加2mol/L的HCl水溶液调节pH值至5,约78mL静置后分液,水层用500.0mL二氯甲烷萃取,合并有机层,减压浓缩,加入130.0mL乙酸乙酯、11.5mL水,室温搅拌,滴加130.0mL正庚烷,继续搅拌8h。过滤,滤饼用146.0mL正庚烷淋洗。滤饼在鼓风干燥箱45℃干燥8h,得白色固体38.5g,收率59.0%,液相色谱纯度97.61%。

[0165] (5)室温条件下,将步骤(4)得到(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-((E)-2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-羧酸五水合物(式V结构化合物)取38.0g(0.055mol)溶解于114.0mL水中,升温至70℃搅拌5h。加入1.0g活性炭,降温至25℃搅拌0.5h。过滤后向滤液中加入224.2mL异丙醇,升温至35℃搅拌,缓慢加入240.0mL甲基叔丁基醚、少量晶种,继续搅拌8h后过滤,滤饼用95.0mL甲基叔丁基醚淋洗,得白色固体18.8g,收率81.0%,液相纯度98.0%。

[0166] 对比例1

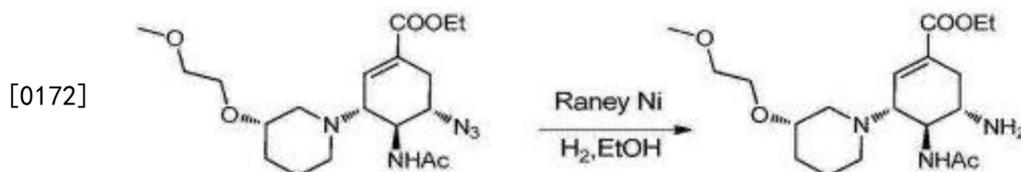
[0167] 申请人按照中国专利(专利申请号:201610814412.8)中实施例1和实施例11记载的(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-胍基-3-((3S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸三氟乙酸盐的制备步骤制备结构式为X的环己烯类化合物,具体步骤如下:

[0168] (1)(3R,4S,5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮-3-((3S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备



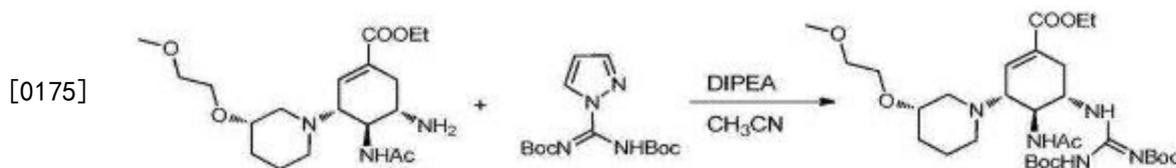
[0170] 按照上述反应式,将20mmol的(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮-3-乙酰氧基-1-环己烯-1-羧酸乙酯和1mmol的四三苯基膦钯放置在干燥的双口瓶中,氮气置换两次体系内的空气后,用注射器加入40mL重蒸的DMF(二甲基甲酰胺)搅拌均匀,加入40mmol的DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)并搅拌冷却到0℃,缓慢滴加(3S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶三氟乙酸盐的DMF(40mL)溶液,加完后继续0℃搅拌20分钟,移入油浴70℃反应1小时,薄层色谱TLC(DCM:MeOH=10:1,即二氯甲烷:甲醇=10:1)显示反应完全,缓慢冷却到0℃,慢慢滴加等体积水,搅拌均匀后EA(乙酸乙酯)萃取,直接蒸干并用油泵抽走DMF得到褐色粘稠物。柱纯化(MeOH:DCM=1:50)洗脱,得到黄白色粉末固体3.8g,收率为46.4%。

[0171] (2) (3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-氨基-3-((3S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备



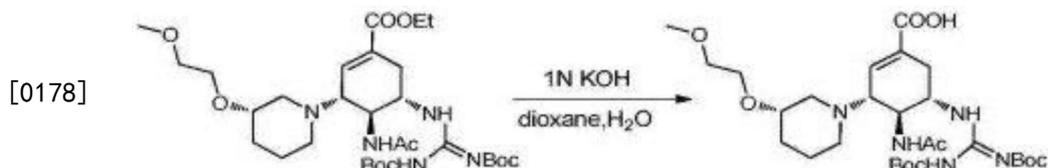
[0173] 按照上述反应式,将(3R,4S,5S)-4-乙酰氨基-5-叠氮-3-((3S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸乙酯放置在单口瓶,加入催化量兰尼镍、40mL无水乙醇搅拌均匀后,用氢气置换体系空气,室温搅拌2小时,TLC(DCM:MeOH=10:1)显示反应完成,用硅藻土滤去兰尼镍后蒸干溶剂,柱纯化(DCM:MeOH=5:1)得到白色泡沫状固体2.85g,产率为75.0%。

[0174] (3) (3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-(2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-((3S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸乙酯的制备



[0176] 按照上述反应式,将0.5mmol的(3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-氨基-3-((3S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸乙酯放置在单口瓶中,加入10mL乙腈室温搅拌均匀后,加入1.5mmol DIPEA和0.5mmol N,N'-二-BOC-1H-1-胍基吡唑,继续室温搅拌3h,TLC(PE:EA=1:1)显示反应完成,加入20mL水,EA萃取,无水硫酸钠干燥后蒸干,柱纯化(PE:EA=3:1)得到白色固体0.23g,收率为70.0%。

[0177] (4) (3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-(2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-((3S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸的制备



[0179] 0.368mmol (3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-(2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-((3S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸乙酯放置在单口瓶中,加入5.5mL 1,4-二氧六环和0.55mL水,0.55mL 1N KOH水溶液,室温搅拌过夜。TLC TLC(PE:EA=1:1)显示反应完成,蒸干溶剂,油泵抽干后加入5mL甲醇溶解,酸性树脂调pH=5,过滤蒸干柱纯化,DCM:MeOH=10:1洗脱得到白色固体1.65g,收率为75.0%。

[0180] (5) (3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-胍基-3-((3S)-3-(2-甲氧基乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸三氟乙酸盐(式X结构化合物)的制备



[0182] (3R,4R,5S)-4-乙酰氨基-5-(2,3-二(叔丁氧羰基)胍基)-3-((3S)-3-(2-甲氧基)乙氧基)哌啶)-1-环己烯-1-甲酸0.8g放置在单口瓶中,加入50%TFA的DCM溶液,室温搅拌1h,TLC(DCM:MeOH=10:1)显示反应完成,蒸干溶剂,油泵抽走多余的TFA,加入乙醚打浆,过滤薄层色谱(DCM:MeOH=10:1)显示反应完成,蒸干溶剂,油泵抽走多余的TFA,加入乙醚打浆,过滤得到白色固体产物0.66g,收率为80.0%。

[0183] 以上是针对本发明的可行实施例的具体说明,但该实施例并非用以限制本发明的专利范围,凡未脱离本发明技艺精神所为的等效实施或变更,均应包含于本发明的专利范围中。

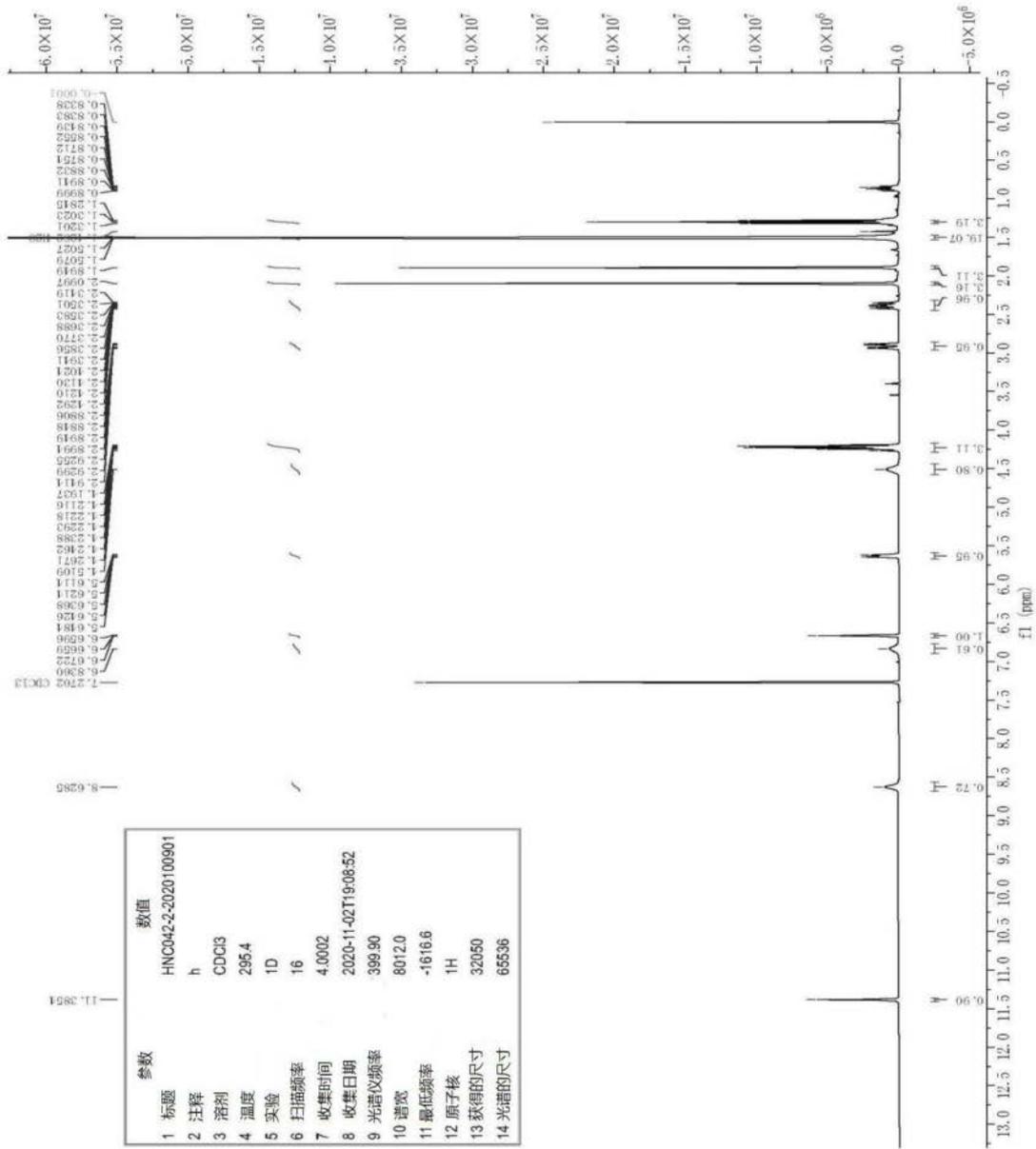


图1

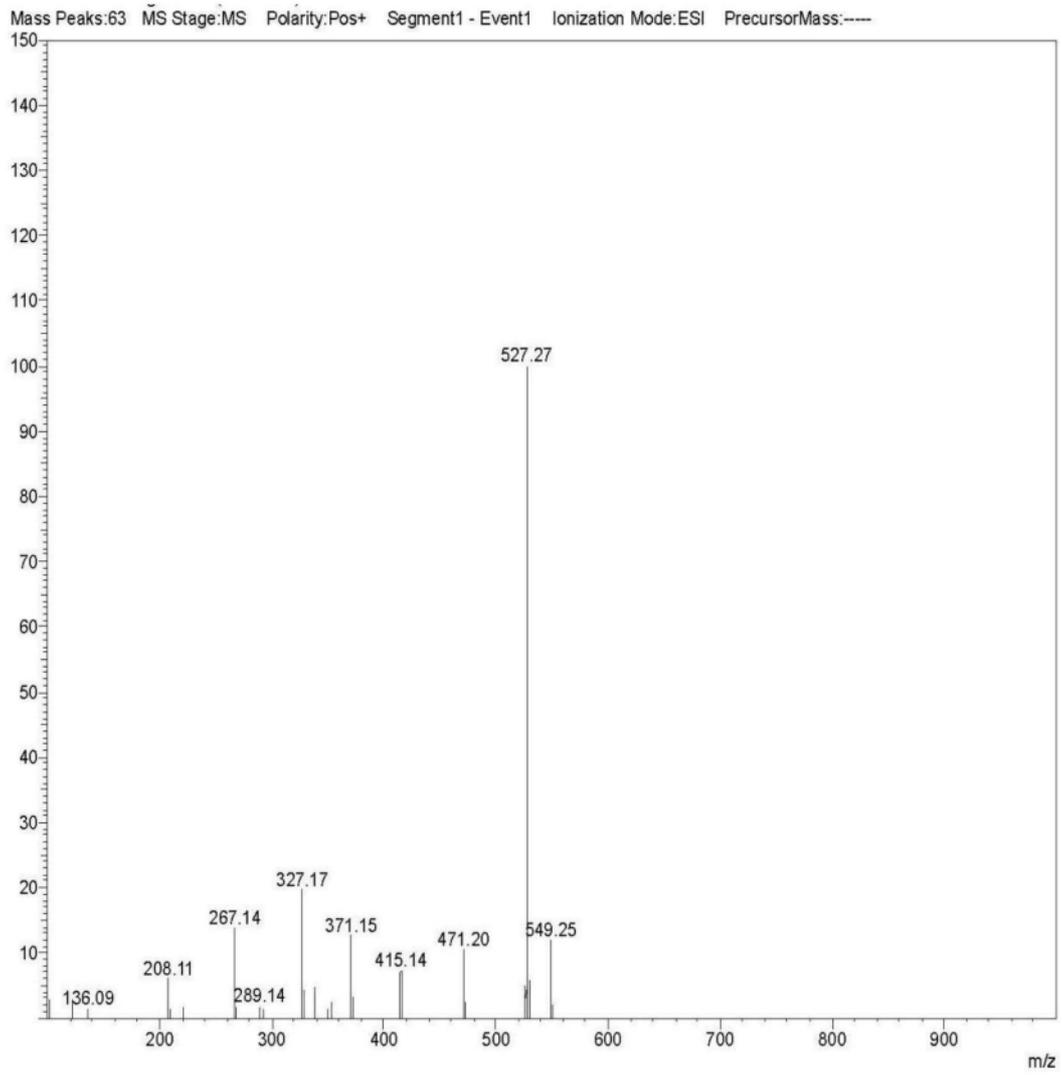


图2

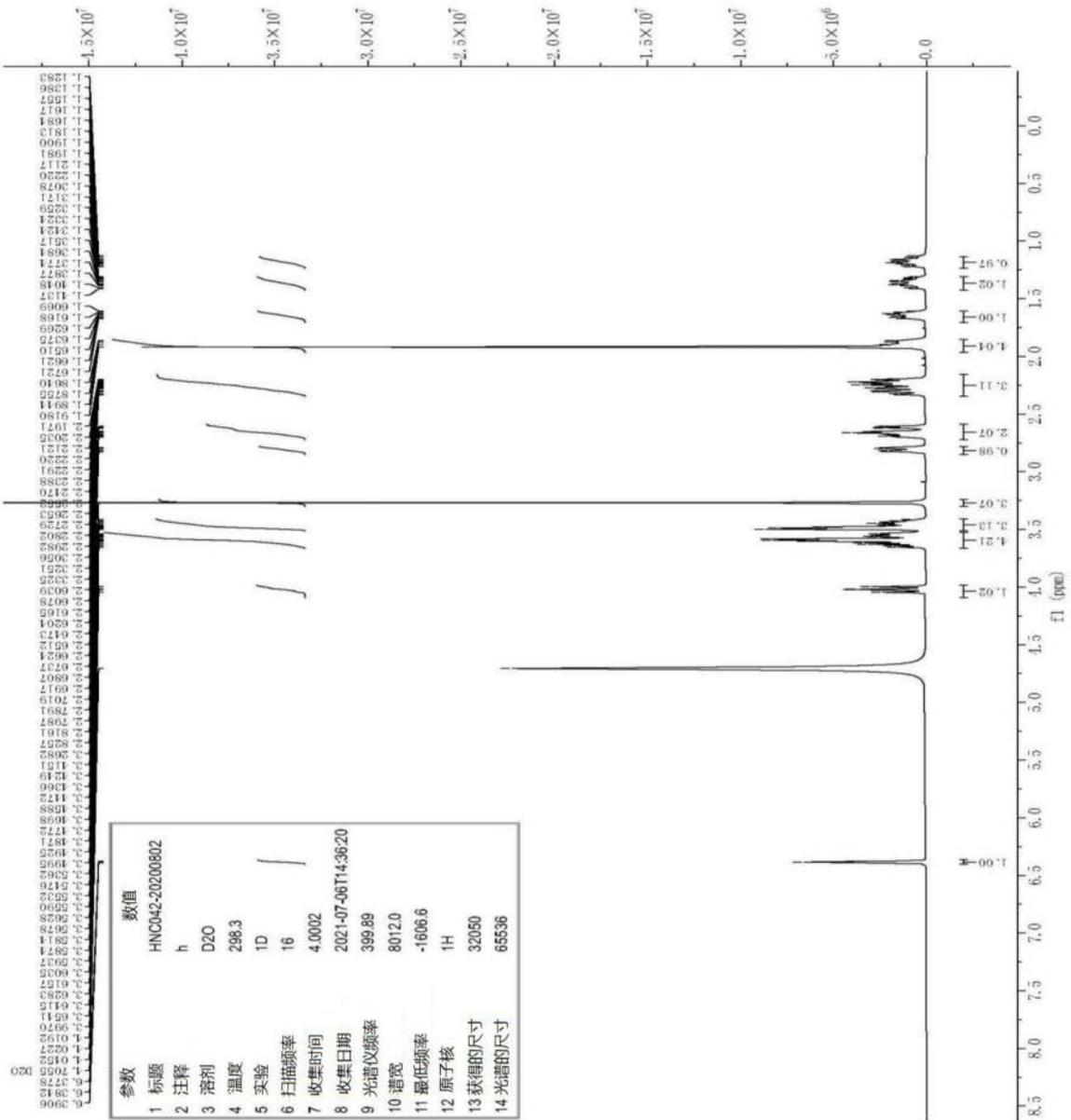


图3

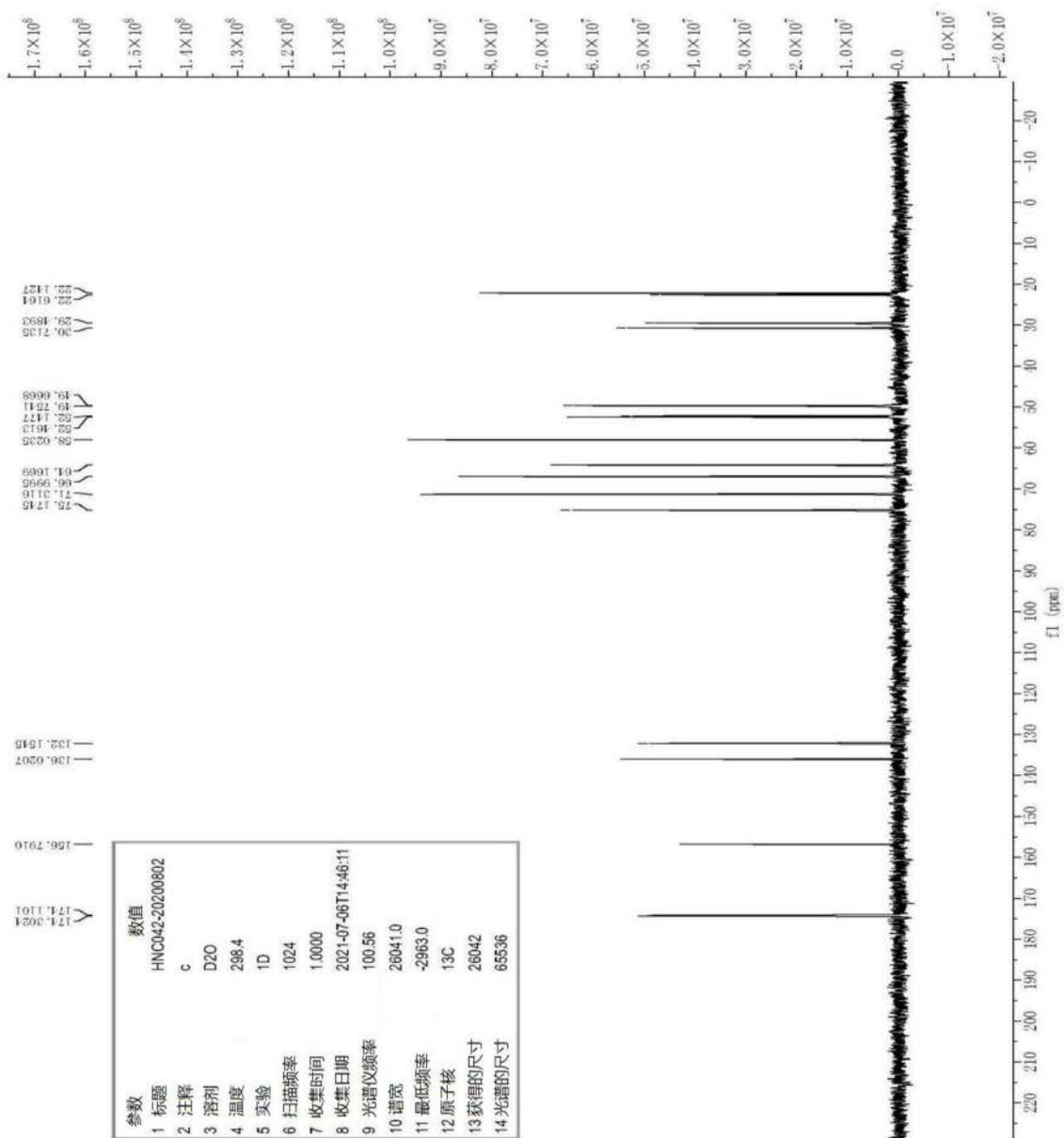


图4

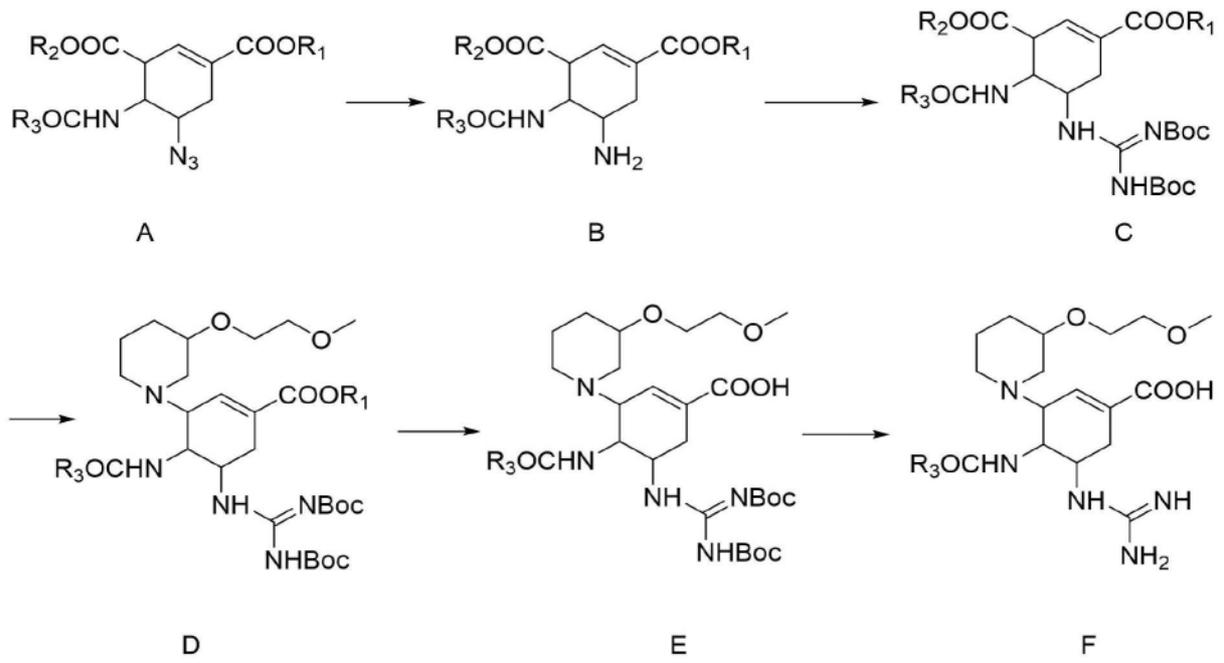


图5