



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113677658 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 19

(21) 申请号 202080027592.X

(22) 申请日 2020.02.28

(30) 优先权数据

2022745 2019.03.14 NL

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.10.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/051707 2020.02.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/183281 EN 2020.09.17

(71) 申请人 纳尔逊·曼德拉大学

地址 南非,伊丽莎白港

(72) 发明人 C·R·萨甘迪拉 P·瓦茨

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟 李媛

(51) Int.Cl.

G07C 231/12 (2006.01)

G07C 233/52 (2006.01)

权利要求书3页 说明书18页 附图11页

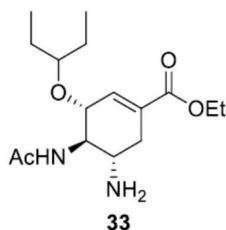
(54) 发明名称

生产奥司他韦的流动合成方法

(57) 摘要

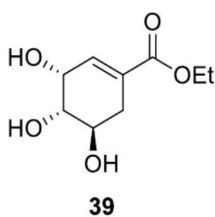
本发明提供了由莽草酸生产奥司他韦及其药学上可接受的盐的流动合成方法,特别地但不排他地提供了在九步流动合成中由莽草酸生产磷酸奥司他韦的流动合成方法,该方法与已知方法相比提供了更优的反应时间和产物产率。

1. 一种生产式33的化合物及其药学上可接受的盐的流动合成方法，

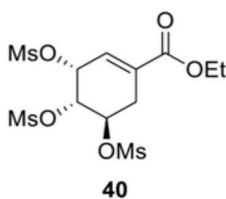


所述方法包括以下步骤：

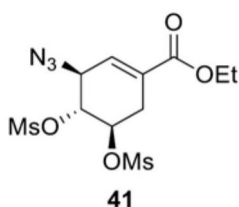
a) 通过将莽草酸与选自  $(\text{COCl})_2$ 、 $\text{SOCl}_2$ 、苯磺酸 (BSA)、对甲苯磺酸 (PTSA) 和Amberlyst 15的试剂反应来制备式39的莽草酸乙酯



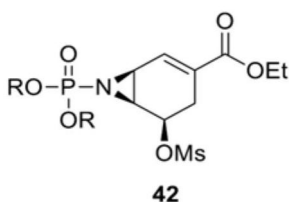
b) 在选自三甲胺 (TEA)、1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯 (DBU)、咪唑和三己胺 (THA) 的碱存在下,将式39的莽草酸乙酯与甲磺酰氯反应,以产生式40的O-三甲磺酸酯



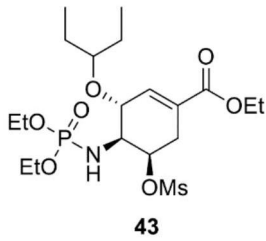
c) 将式40的O-三甲磺酸酯在叠氮化反应中与合适的叠氮化剂反应,以产生式41的叠氮化物



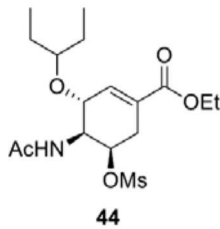
d) 将式41的叠氮化物在氮丙啶化反应中与亚磷酸三烷基酯反应,以产生式42的氮丙啶



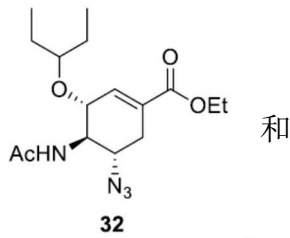
e) 在路易斯酸催化剂的存在下将式42的氮丙啶与3-戊醇反应,以产生式43的3-戊醚



f) 将式43的3-戊醚在乙酰化反应中与 $H_2SO_4$ 反应,然后在合适的碱存在下与 $Ac_2O$ 反应,以产生式44的乙酰胺

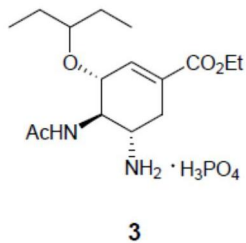


g) 将式44的乙酰胺在叠氮化反应中与合适的叠氮化剂反应,以产生式32的叠氮化物



h) 通过将叠氮化物与 $CoCl_2$ 混合并将混合物与 $NaBH_4$ 反应来使式32的叠氮化物反应,以产生式33的化合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其进一步包括将式33的化合物与磷酸反应,以产生式3的化合物



3. 根据权利要求1所述的方法,其中在步骤(a)中,将莽草酸与 $(COCl)_2$ 或Amberlyst 15反应。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中在步骤(a)中,将莽草酸与 $(COCl)_2$ 在介于约 $120^\circ C$ 至约 $170^\circ C$ 之间的温度反应。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中在步骤(a)中,将莽草酸与Amberlyst 15在介于约 $100^\circ C$ 至约 $145^\circ C$ 之间的温度反应。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中步骤(b)中的反应在室温进行。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中步骤(b)中的反应在超声处理下进行。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在步骤(b)中,所述碱以相对于莽草酸乙酯的约8至约20摩尔当量的浓度存在。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在步骤(c)中, 所述叠氮化反应用相对于式40的O-三甲磺酸酯的浓度为约1.1摩尔当量的 $\text{NaN}_3$ 进行。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在步骤(c)中, 所述叠氮化反应在约 $50^\circ\text{C}$ 的温度用 $\text{NaN}_3$ 进行。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在步骤(d)中, 所述亚磷酸三烷基酯选自亚磷酸三乙酯和亚磷酸三甲酯。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在步骤(d)中, 所述反应在乙腈中在介于约 $150^\circ\text{C}$ 至约 $190^\circ\text{C}$ 之间的温度进行。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在步骤(e)中, 所述反应在介于约 $60^\circ\text{C}$ 至约 $100^\circ\text{C}$ 之间的温度进行。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在步骤(f)中, 3-戊醚与 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 的反应在介于约 $140^\circ\text{C}$ 至约 $180^\circ\text{C}$ 之间的温度进行。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在步骤(g)中, 所述反应在介于约 $140^\circ\text{C}$ 至约 $200^\circ\text{C}$ 之间的温度进行。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在步骤(h)中, 所述反应在约室温进行。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中在步骤(h)中, 所述反应在超声处理下进行。

## 生产奥司他韦的流动合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生产奥司他韦及其药学上可接受的盐的方法,特别是生产该化合物的流动合成方法。

### 背景技术

[0002] 流感是一种严重的呼吸系统病毒感染,由于每年的流行和可预测的大流行而导致显著的发病率和死亡率。仅在美国,每年就记录200000人住院和36000人死亡。此外,该病毒每年影响约20%的世界人口,导致约500000人死亡。

[0003] 磷酸奥司他韦是被称为神经氨酸酶抑制剂(NAI)的一类化合物中的一种化合物,用于治疗 and 预防流感。它对由甲型流感病毒和乙型流感病毒引起的流感有效。

[0004] 现有技术中描述了许多制备磷酸奥司他韦的方法和合成路线。

[0005] 然而,用于生产这些化合物的现有合成方法基本上基于标准的搅拌分批反应器型方法(stirred batch reactor type process),其中使用大量有机溶剂。此外,大多数已知方法要么采用叠氮化物化学,要么采用保护基团化学,这两者特别是在分批方法中都引入了固有限制。

[0006] EP 2 193 116描述了用于由莽草酸生产磷酸奥司他韦的方法的这种分批方法。所采用的方法是典型的分批方法,没有提示可能期望尝试基于其中公开的方法、试剂和反应条件来开发流动合成方法。此外,没有说明可以如何调整和改进该申请中公开的步骤以达到在反应时间和反应产率方面均优异的流动合成方法。

[0007] 叠氮化物化学因为其危险和高度放热的性质而引起许多安全问题,这在工业规模上变得甚至更加明显。由于这些固有的危险,过程化学家在可以用于最大化反应效率和反应产率的反应参数方面受到限制。另一方面,保护基团化学通常会增加反应时间同时降低总产率,从而增加最终产物成本。

[0008] 最近称为“流动化学”的微型反应器技术(MRT)是一种新兴技术,其使得研究和开发人员能够利用连续流动快速筛选反应,从而确定适合在生产水平上使用的反应条件。此外,除了使用传统的反应方法以外,与使用小反应器体积相关的固有安全性使得使用者能够采用以前认为在生产环境中使用过于危险的反应条件;如极端的反应条件或使用/生成“危险”化合物。因此,通过使用该技术增加了化学家可用的反应类型。

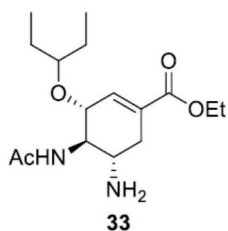
[0009] 此外,在磷酸奥司他韦的情况下,连续流动合成可能提供一种足够有效的技术,使得能够在流行的情况下特别是在发展中国家实现快速本地制造。

[0010] 本发明力图通过提供用于生产奥司他韦的新型流动化学方法,来解决现有技术的一些缺点。

### 发明内容

[0011] 根据本发明的第一方面,提供了一种用于生产式33的化合物及其药学上可接受的盐的流动合成方法,

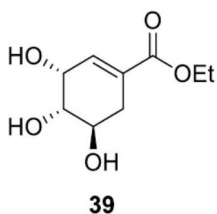
[0012]



[0013] 所述方法包括以下步骤:

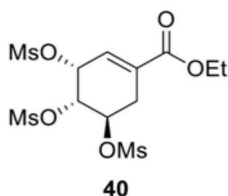
[0014] a) 通过将莽草酸与选自  $(\text{COCl})_2$ 、 $\text{SOCl}_2$ 、苯磺酸 (BSA)、对甲苯磺酸 (PTSA) 和 Amberlyst 15 的试剂反应来制备式39的莽草酸乙酯

[0015]



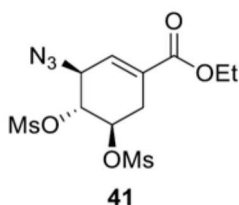
[0016] b) 在选自三甲胺 (TEA)、1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯 (DBU)、咪唑和三己胺 (THA) 的碱存在下,将式39的莽草酸乙酯与甲磺酰氯反应,以产生式40的0-三甲磺酸酯

[0017]



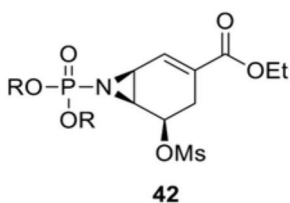
[0018] c) 将式40的0-三甲磺酸酯在叠氮化反应中与合适的叠氮化剂反应,以产生式41的叠氮化物

[0019]

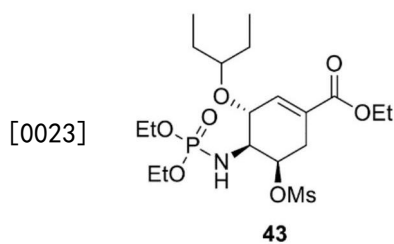


[0020] d) 将式41的叠氮化物在氮丙啶化反应中与亚磷酸三烷基酯反应,以产生式42的氮丙啶

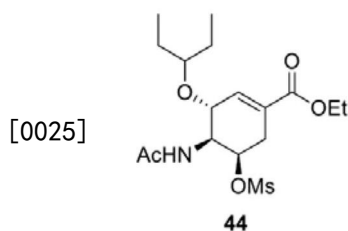
[0021]



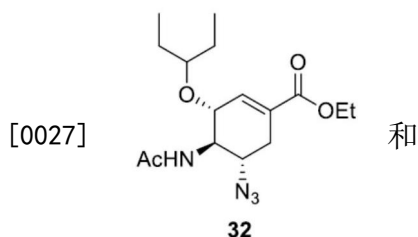
[0022] e) 在路易斯酸催化剂的存在下将式42的氮丙啶与3-戊醇反应,以产生式43的3-戊醚



[0024] f) 将式43的3-戊醚在乙酰化反应中与 $H_2SO_4$ 反应,然后在合适的碱存在下与 $Ac_2O$ 反应,以产生式44的乙酰胺

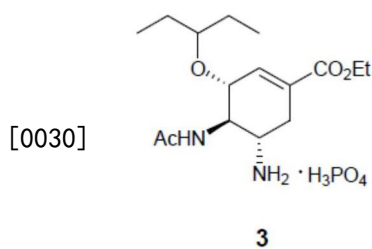


[0026] g) 将式44的乙酰胺在叠氮化反应中与合适的叠氮化剂反应,以产生式32的叠氮化物



[0028] h) 通过将叠氮化物与 $CoCl_2$ 混合并将混合物与 $NaBH_4$ 反应来使式32的叠氮化物反应,以产生式33的化合物。

[0029] 优选地,所述方法进一步包括将式33的化合物与磷酸反应,以产生式3的化合物



[0031] 优选地,在步骤(a)中,将莽草酸与 $(COCl)_2$ 或Amberlyst 15反应。

[0032] 在一个实施方案中,在步骤(a)中,将莽草酸与 $COCl_2$ 在介于约 $120^\circ C$ 至约 $170^\circ C$ 之间的温度反应。

[0033] 在另一个实施方案中,在步骤(a)中,将莽草酸与Amberlyst 15在介于约 $100^\circ C$ 至约 $145^\circ C$ 之间的温度反应。

[0034] 在一个实施方案中,步骤(b)中的反应在室温进行。

[0035] 在一个优选的实施方案中,步骤(b)中的反应在超声处理下进行。

[0036] 优选地,在步骤(b)中,碱以相对于莽草酸乙酯的约8至约20摩尔当量的浓度存在。

[0037] 在一个实施方案中,在步骤(c)中,叠氮化反应用相对于式40的O-三甲磺酸酯的浓

度为约1.1摩尔当量的 $\text{NaN}_3$ 进行。

[0038] 在一个优选的实施方案中,在步骤(c)中,叠氮化反应在约 $50^\circ\text{C}$ 的温度用 $\text{NaN}_3$ 进行。

[0039] 优选地,在步骤(d)中,亚磷酸三烷基酯选自亚磷酸三乙酯和亚磷酸三甲酯。

[0040] 在一个优选的实施方案中,在步骤(d)中,反应在乙腈中在介于约 $150^\circ\text{C}$ 至约 $190^\circ\text{C}$ 之间的温度进行。

[0041] 在一个优选的实施方案中,在步骤(e)中,反应在介于约 $60^\circ\text{C}$ 至约 $100^\circ\text{C}$ 之间的温度进行。

[0042] 优选地,其中在步骤(f)中,3-戊醚与 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 的反应在介于约 $140^\circ\text{C}$ 至约 $180^\circ\text{C}$ 之间的温度进行。

[0043] 优选地,在步骤(g)中,反应在介于约 $140^\circ\text{C}$ 至约 $200^\circ\text{C}$ 之间的温度进行。

[0044] 在一个实施方案中,在步骤(h)中,反应在室温进行。

[0045] 在一个优选的实施方案中,在步骤(h)中,反应在超声处理下进行。

## 附图说明

[0046] 现在将参考以下非限制性实施方案和附图更详细地描述本发明,其中:

[0047] 图1显示了用于生产磷酸奥司他韦的连续流动合成方法的优化合成路线的一个示例;

[0048] 图2显示了 $\text{SOCl}_2$ 当量对莽草酸酯化的影响;

[0049] 图3显示了停留时间(residence time)对使用过量 $\text{SOCl}_2$ 的莽草酸酯化的影响;

[0050] 图4显示了在连续流动系统中使用 $(\text{COCl})_2$ 的莽草酸酯化;

[0051] 图5显示了使用BSA的连续流动莽草酸酯化的优化;

[0052] 图6显示了使用PTSA的连续流动莽草酸酯化的优化;

[0053] 图7显示了使用干燥Amberlyst 15的莽草酸酯化的连续流动系统;

[0054] 图8显示了停留时间对流动的莽草酸乙酯甲磺酸化的影响;

[0055] 图9显示了碱(TEA)的摩尔当量对莽草酸乙酯转化率的影响;

[0056] 图10显示了各种碱对连续流动甲磺酰化的影响;

[0057] 图11显示了在连续流动系统中使用 $\text{NaN}_3$ 的甲磺酰莽草酸酯的叠氮化转化率;

[0058] 图12显示了在连续流动系统中使用 $\text{NaN}_3$ 的对叠氮化物41的选择性;

[0059] 图13显示了在连续流动系统中使用DPPA的甲磺酰莽草酸酯的叠氮化转化率;

[0060] 图14显示了在连续流动系统中使用DPPA对叠氮化物41的选择性;

[0061] 图15显示了在连续流动系统中用 $(\text{EtO})_3\text{P}$ 由叠氮化物41形成氮丙啶42;

[0062] 图16显示了在连续流动系统中由氮丙啶42转化为3-戊醚43;

[0063] 图17显示了在连续流动系统中3-戊醚43的连续流动N-P键断裂;

[0064] 图18显示了在连续流动系统中使用 $\text{NaN}_3$ 的乙酰胺44的C-5叠氮化反应;

[0065] 图19显示了在连续流动系统中使用 $\text{CoCl}_2$ 催化的 $\text{NaBH}_4$ 还原由叠氮化物32合成奥司他韦33;和

[0066] 图20显示了在连续流动系统中由奥司他韦33转化为磷酸奥司他韦3。



## 具体实施方式

[0067] 现在将在下文中参考附图更全面地描述本发明,其中显示出本发明的一些非限制性实施方案。

[0068] 如下文所描述的本发明不应被解释为限于所公开的特定实施方案,而是旨在将轻微修改和其他实施方案包括在本发明的范围内。

[0069] 尽管本文中使用了特定的术语,但它们仅以一般的和描述性的意义使用,而不是出于限制的目的。

[0070] 如本文所用,在整个说明书和随附的权利要求中,单数形式“一(a)”、“一个(an)”和“所述(the)”包括复数形式,除非上下文另有明确指示。

[0071] 本文使用的术语和措辞是为了描述的目的,不应被视为限制。本文使用的术语“包含”、“含有”、“具有”、“包括”及其变体的使用意在涵盖其后列出的项目及其等同物以及附加项目。

[0072] 本发明提供了生产奥司他韦及其药学上可接受的盐的方法,特别是生产该化合物的流动合成方法。在一个特别优选的实施方案中,本发明提供了用于生产奥司他韦的药学上可接受的盐:(-)-磷酸奥司他韦(通常以商品名Tamiflu<sup>®</sup>提及)的流动合成方法。

[0073] 本发明提供了用于生产奥司他韦及其药学上可接受的盐的连续流动合成方法,所述方法不包括使用速率和产率限制性的保护基团化学。由于避免了保护基团化学,我们开发了高产且极其高效的连续流动程序。在本发明的一个优选的实施方案中,提供了向磷酸奥司他韦3的10步连续流动程序,总停留时间为11min,具有80.5%的总产率。

[0074] 一般实验程序

[0075] 化学品由Sigma Aldrich、Merck和Industrial Analytical提供,并按原样使用。无水溶剂由Sigma Aldrich提供,并在使用过程中通过适当活化的分子筛进行干燥来保持。

[0076] 使用Fluka Chemie硅胶60作为固定相进行柱层析,并使用不同极性的乙酸乙酯和己烷的混合物作为流动相。除非另有说明,使用Merck Kieselgel 60HF254铝背衬TLC板进行薄层色谱(TLC),使用不同极性的乙酸乙酯和己烷的混合物作为洗脱液。通过在Camag UV柜中暴露于短波紫外线(UV)光( $\lambda$ 254nm)时发出的荧光进行TLC可视化。

[0077] 以氘化氯仿( $\text{CDCl}_3$ )或氘化二甲基亚砷( $\text{DMSO}-d_6$ )中的溶液在室温记录核磁共振(NMR)波谱。Bruker Avance-400波谱仪(400MHz)用于记录波谱,化学位移以百万分率(ppm)为单位报告,耦合常数以赫兹(Hz)为单位。使用Bruker光谱仪从4000至 $500\text{cm}^{-1}$ 记录红外光谱,并且峰( $V_{\text{max}}$ )以波数( $\text{cm}^{-1}$ )报告。使用Staurt<sup>d</sup>熔点测定仪SMP30测定所有化合物的熔点。使用具有UV/Vis检测器的Agilent 1200和Agilent Zorbax C18柱获得高效液相色谱(HPLC)数据。

[0078] HPLC方法A

[0079] 在环境温度,使用等度系统,在Agilent Zorbax C18柱(250mm $\times$ 4.6mm,i.d.5 $\mu\text{m}$ )上进行HPLC分析。流动相由70%的乙腈和30%的水组成。进样量为5 $\mu\text{l}$ ,以1.5ml/min的流速洗脱,在213nm处检测,运行时间为15min。

[0080] HPLC方法B

[0081] 在环境温度,使用等度系统,在Agilent Zorbax C18柱(250mm $\times$ 4.6mm,i.d.5 $\mu\text{m}$ )上进行HPLC分析。流动相由60%的乙腈和40%的水组成。进样量为5 $\mu\text{l}$ ,以1ml/min的流速洗

脱,在213nm处检测,运行时间为6min。

[0082] 下面描述本发明中使用的连续流动系统。

[0083] Labtrix启动系统 (Chemtrix)

[0084] 这是一种手动操作的“即插即用”连续流动反应器系统,用于在微型反应器内进行快速反应筛选和方法优化。该系统具有模块化设置,其便于更换组件以增加化学兼容性、进料管线数量或反应器类型或体积。它可以用于在-20℃至195℃的温度范围和20bar的最大操作压力下使用非常少的试剂进行反应。该系统主要由Labtrix启动单元、热控制器、注射泵、注射器、管道和配件组成。启动单元容纳微型反应器。它可以加热或冷却至介于-20℃至+195℃之间的温度,由热控制器控制。装有玻璃气密性Luer锁注射器的注射器泵将试剂计量至微型反应器中。该系统有十二种不同的可互换玻璃微型反应器类型,其体积和设计各不相同。这些玻璃反应器根据其设计和混合模式分为三个不同的类别。T-混合反应器、SOR-混合反应器和催化剂反应器是所述三个不同的类别。

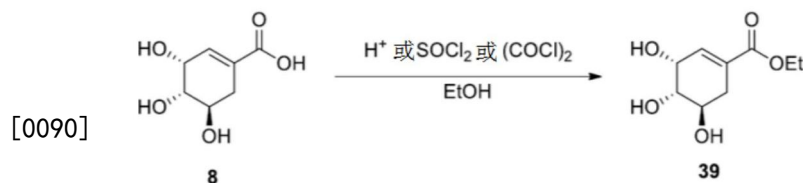
[0085] Uniqsis填充床流动柱反应器系统

[0086] 该系统由带有增强PEEK可调端接头的10mm i.d.×100mm Omnifit玻璃柱组成。使用PTFE管(0.8mm ID)将柱反应器连接至HPLC泵,并从反应器连接至收集容器。使用流速范围为0.00-10.00ml/min的蠕动HPLC泵系列III(10ml泵头),将液体试剂计量通过装有10bar背压调节器的填充柱反应器。Uniqsis加热架用于加热玻璃柱反应器。

[0087] 超声处理PTFE盘管反应器 (Coil Reactor) 系统

[0088] 该系统由装有两个装有试剂的10ml SGE玻璃注射器的Chemyx注射泵组成。将两股试剂流泵入T-混合器(Omnifit labware,孔径:8.0mm ID,0.5-4mm OD),其连接至0.8ml PTFE盘管反应器(0.8mm ID,1.6ml管长),下游有产物收集瓶。将T-混合器和PTFE盘管反应器放入温度控制的超声水浴中。EINS SCI专业超声波浴(40kHz)用于超声处理。

[0089] 反应1:莽草酸8的连续流动酯化

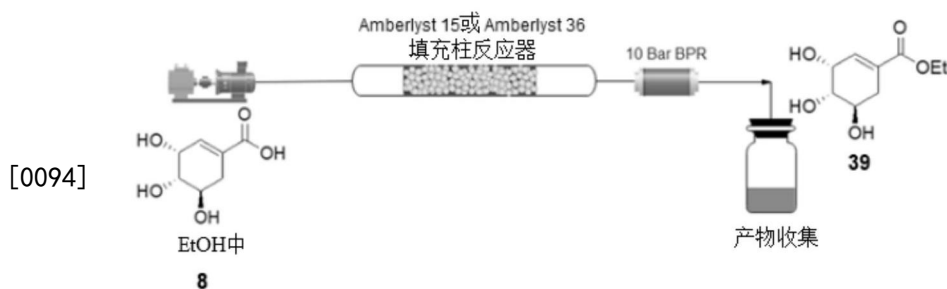


方案 1

[0091] 莽草酸8的酯化是合成(-)-磷酸奥司他韦的第一步(方案1)。研究了各种酯化条件以优化Chemtrix Labtrix和Uniqsis填充床柱流动系统中的酯化反应。分别在Chemtrix Labtrix系统和Uniqsis填充床柱反应器中进行所有溶液相和固相酯化反应。

[0092] Chemtrix Labtrix系统用于进行所有溶液相酯化的研究。该系统装有19.5μl玻璃反应器,用于在催化剂存在下优化莽草酸酯化。亚硫酰氯、草酰氯、亚硫酰氯/DMF、草酰氯/DMF、苯磺酸(BSA)和对甲苯磺酸(PTSA)是用于莽草酸酯化的研究的各种催化剂。两个注射泵用于将试剂从两个10ml SGE Luer锁气密玻璃注射器泵入装有10bar背压调节器的热控制微型反应器系统中。莽草酸(0.1M)和催化剂均溶解于乙醇中,并分别泵入流动系统。使用HPLC方法A收集和样品。

[0093] 装有固体催化剂的Uniqsis柱反应器用于所有固相酯化研究(方案2)。



### 方案 2

[0095] 向10mm ID x 100mm Uniqsis玻璃柱内填充Amberlyst 15或Amberlyst (3cm床高, 2.4反应器体积)。使用Uniqsis加热套对柱反应器进行热控制,并使用10bar背压调节器对系统加压。使用蠕动HPLC泵将莽草酸的乙醇溶液(0.1M)泵入加热的填充床中。使用HPLC方法A收集和样品。

[0096] 本文报道了在连续流动莽草酸酯化的优化中使用SOCl<sub>2</sub>、COCl<sub>2</sub>、BSA、PTSA、Amberlyst 15和Amberlyst 36的详细研究的结果和讨论。

[0097] 在SOCl<sub>2</sub>存在下,在19.5μl玻璃微型反应器系统中用乙醇酯化莽草酸8。在100℃用SOCl<sub>2</sub>(0.05M,有效1当量)处理乙醇中的莽草酸8(0.1M),停留时间为8min。成功形成莽草酸乙酯39(68%)。停留时间加倍导致转化率增加6%。将温度升高至140℃并将停留时间保持在8min,得到79%的转化率。在初步实验成功后,进行了全面的反应优化研究。研究了SOCl<sub>2</sub>当量、反应温度和停留时间的影响。图2显示了在100℃和8min停留时间下SOCl<sub>2</sub>摩尔当量对反应的影响的研究。

[0098] 图2说明莽草酸8向莽草酸乙酯39的转化率通常随着SOCl<sub>2</sub>浓度的增加而增加。在SOCl<sub>2</sub>摩尔当量2及以上时实现了恒定的转化率%。不希望受任何特定理论的束缚,据信过量的SOCl<sub>2</sub>可能是必要的,因为它作为催化剂和水清除剂。在该确定的最佳SOCl<sub>2</sub>摩尔当量下,研究了停留时间和温度的影响(图3)。

[0099] 通常,莽草酸8向莽草酸乙酯39的转化率随着停留时间和温度的增加而增加(图3)。然而,在停留时间超过8min时,进一步增加停留时间对莽草酸转化率的影响有限。此外,在高于140℃的温度,莽草酸转化率降低。对连续流动系统加压使得我们能够研究高于溶剂/反应物乙醇沸点的反应温度。

[0100] 发现该酯化的最佳条件是莽草酸和SOCl<sub>2</sub>等摩尔当量,反应温度约140℃,停留时间约8min,得到莽草酸乙酯(93%),相比之下先前报道的分批反应时间则长达3小时。尽管反应是充分的,但从环境、健康和安全的角度来看,使用SOCl<sub>2</sub>是不受欢迎的。

[0101] 由于产生温室气体(SO<sub>2</sub>和HCl)副产物,以及与SOCl<sub>2</sub>相关的毒性问题,从环境、健康和安全的角度来看,希望将其替换。

[0102] 为了开发更绿色的工艺,研究了使用(COCl)<sub>2</sub>作为莽草酸酯化的催化剂。在(COCl)<sub>2</sub>存在下,用乙醇酯化莽草酸8,得到莽草酸乙酯39。在19.5μl玻璃微型反应器系统中进行反应的优化。在连续流动系统中,用(COCl)<sub>2</sub>(0.1M,有效2当量)处理乙醇中的莽草酸(0.1M)。

[0103] 莽草酸转化率随着停留时间和温度的增加而普遍增加(图4)。然而,莽草酸转化率在190℃时降低。例如,与在160℃和8min停留时间下令人惊讶的99%转化率相比,在190℃和8min停留时间下有73%的莽草酸转化率。发现在(COCl)<sub>2</sub>存在下,莽草酸酯化的最佳条件为约120℃至约170℃,优选约120℃至约160℃,最优选约160℃,并且在约8min停留时间下

得到了出乎意料的99%转化率。在这些条件下,证明了 $(\text{COCl})_2$ 是优于 $\text{SOCl}_2$ 的酯化催化剂(93%,140°C和8min停留时间)。此外,使用 $(\text{COCl})_2$ 更受欢迎,因为它比 $\text{SOCl}_2$ 更安全、更环境友好。

[0104] 我们还研究了在催化量的DMF存在下使用 $(\text{COCl})_2$ ,其形成Vilsmeier试剂,据报道该试剂是更好的羧酸活化剂。然而,结果表明DMF催化的程序导致莽草酸转化率出乎意料地低于未催化的反应。

[0105] 研究了在连续流动系统中使用苯磺酸(BSA)的用乙醇酯化莽草酸。在连续流动系统中用BSA(0.1当量)处理乙醇中的莽草酸(0.1M,1当量)。结果示于图5。

[0106] 由图5可以看出,停留时间和温度的增加导致莽草酸转化率增加,转化率平台为98%。此外,该莽草酸酯化程序优选使用高度无水乙醇,以得到高转化率。发现使用BSA进行莽草酸费歇尔酯化的最佳条件是约190°C和约20min停留时间,得到94%的莽草酸转化率。虽然效率稍高,但从健康、环境和安全的角度来看,可以认为BSA是比 $\text{SOCl}_2$ 更受欢迎的酯化催化剂。

[0107] 研究了在连续流动系统中使用PTSA作为用乙醇酯化莽草酸的催化剂。在连续流动系统中,用催化量的PTSA(0.1当量)处理乙醇中的莽草酸(0.1M),以得到莽草酸乙酯39。结果示于图6。

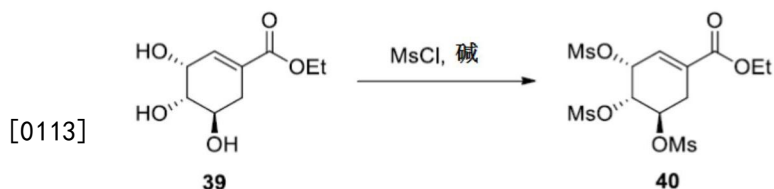
[0108] 在催化量的PTSA存在下,莽草酸转化率随着停留时间和温度的增加而增加。在160°C及更高温度实现了更佳转化率。发现PTSA催化的莽草酸酯化的最佳条件是约190°C和约40min停留时间,以得到96%的转化率。尽管观察到使用 $\text{SOCl}_2$ 的反应效率更佳,但从健康、环境和安全的角度来看,可以认为PTSA是比 $\text{SOCl}_2$ 更受欢迎的酯化催化剂。

[0109] 为了避免生成大量的酸废物,研究了在连续流动系统中使用固体酸催化剂Amberlyst 15与乙醇进行莽草酸酯化(方案2)。

[0110] 在干燥的Amberlyst 15作为莽草酸酯化催化剂的存在下,莽草酸转化率随着温度和停留时间的增加而增加(图7)。看来反应在约97%处达到转化率平台。Amberlyst 15的一般推荐工作温度为120°C。然而,发明人出乎意料地发现,可以在更高的温度(包括约140°C)使用Amberlyst 15研究莽草酸酯化。

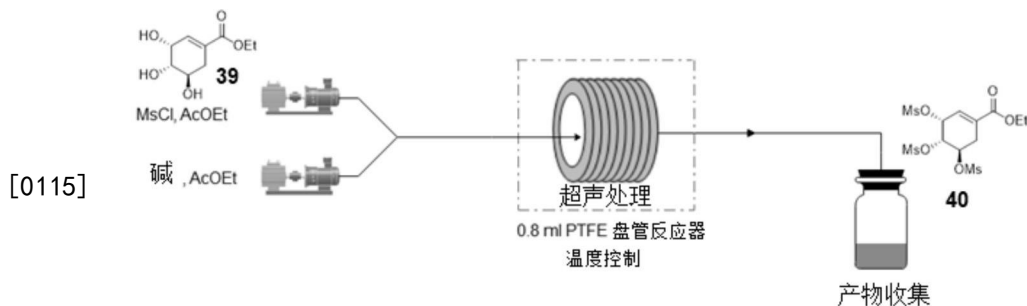
[0111] 令他们高兴的是,他们观察到在140°C(8min停留时间,92%)比在120°C(8min停留时间,79%)的转化率更佳。在实验设置中,发现最佳条件是140°C和8min停留时间,以得到92%的莽草酸转化率。这与使用 $\text{SOCl}_2$ 进行莽草酸酯化的最佳条件(93%,140°C和8min停留时间)相比更有利。此外,从健康、环境和安全的角度来看,Amberlyst 15程序比危险的 $\text{SOCl}_2$ 程序更受欢迎。作为额外的优势,可以在反应结束时去除Amberlyst 15,并再生以供进一步使用。也评估了Amberlyst36。然而,结果表明,Amberlyst 36需要几乎两倍于Amberlyst 15和 $\text{SOCl}_2$ 所需的停留时间,以得到相同的莽草酸转化率。

[0112] 反应2:莽草酸乙酯39的连续流动甲磺酸化



## 方案 3

[0114] 在超声处理下的0.8ml PTFE盘管反应器系统中进行莽草酸乙酯39的甲磺酸化(方案4)。



## 方案 4

[0116] 使用超声处理下的0.8ml PTFE盘管反应器(0.8mm ID, 1.6m管长)(方案4)优化莽草酸乙酯39的甲磺酸化,以得到三甲磺酸酯40。将莽草酸乙酯39(0.2M)在乙酸乙酯中与甲磺酰氯(0.9M, 4.5当量)预混合,以制备第一溶液。莽草酸乙酯39不易溶于乙酸乙酯。因此,首先将其溶解于热乙酸乙酯中,再冷却,然后与甲磺酰氯预混合。通过将有机碱溶解于乙酸乙酯中来制备第二溶液。筛选了以下的碱:三乙胺(TEA)、咪唑、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)和三己胺(THA)。首先通过PTFE注射式过滤器(0.45 $\mu$ m孔径)过滤收集的样品,以去除反应过程中形成的铵盐,然后使用HPLC方法B进行分析。

[0117] 据报道,在低温优选在0 $^{\circ}$ C,在三乙胺(TEA)作为碱存在下,使用MsCl以分批式反应进行莽草酸乙酯39的甲磺酸酯化,进行约2至4小时。尽管已很好地建立和记载了分批甲磺酰化转化,但据我们所知,没有关于连续流动莽草酸乙酯甲磺酰化、关于达菲(Tamiflu)合成方法中的任何甲磺酰化的文献,更没有简单模型甲磺酰化反应。

[0118] 在19.5 $\mu$ l Chemtrix玻璃微型反应器(300 $\mu$ m通道宽度,120 $\mu$ m通道深度)中使用MsCl(0.23M,有效1.5当量)和TEA(5当量)在乙酸乙酯中进行了莽草酸乙酯(0.05M)甲磺酸化的初步尝试,但由于自发堵塞而失败。这些堵塞是由于在反应过程中MsCl和TEA之间形成的铵盐沉淀。较低浓度的实验也存在同样的问题。

[0119] 为了研究具有更大通道直径的反应器,我们使用了0.8mm通道直径的Little Things Factory(LTF)玻璃反应器。还尝试了使用简单PTFE盘管反应器(1mm ID)进行实验。令人失望的是,即使在非常低的浓度下,这些尝试都没有解决反应器堵塞的问题。

[0120] 然而,在另一个实验中,我们使用了在超声处理下的0.8ml PTFE盘管反应器(0.8mm ID, 1.6m管长)(方案4)。超声处理看来有助于铵盐沉淀的移动,从而避免了反应器堵塞。因此,这一发展使得我们能够研究不同的反应参数并最终优化反应。然而,可以设想当反应扩大到工业规模时可能不需要超声处理。

[0121] 将莽草酸乙酯b在乙酸乙酯中与MsCl预混合,在超声处理的连续流动系统中用TEA处理,得到三甲磺酸酯40。在0℃、乙酸乙酯中使用莽草酸乙酯(0.2M)、MsCl(0.9M,有效1.5当量)和TEA(1.2M,6当量)进行该系统中的研究。停留时间对反应的影响示于图8。

[0122] 莽草酸乙酯转化率随着停留时间的增加而增加(图8)。然而,令人惊讶的是,停留时间的增加并没有显著增加作为莽草酸乙酯转化率的转化率。尽管据报道,该反应优选在0℃分批进行,但研究了使用更高的温度来提高连续流动系统中的转化率。研究了室温和40℃,转化率没有提高。因此,在室温进行进一步的研究。

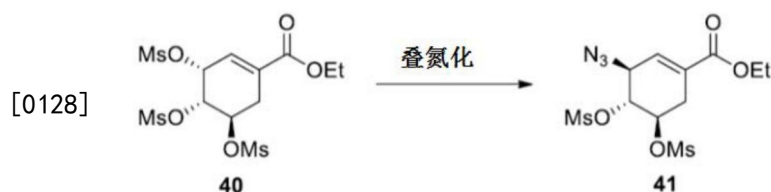
[0123] 由于停留时间和反应温度的增加导致不显著的莽草酸乙酯转化率,因此研究了增加碱(TEA)浓度的影响。这些实验在室温、12s停留时间下使用莽草酸乙酯(0.2M,1当量)、MsCl(1.5当量),同时改变TEA浓度。这些实验的结果示于图9。

[0124] 从图9可以看出,莽草酸乙酯转化率随着碱(TEA)浓度的增加而增加。发现最佳条件是在室温和12s停留时间下使用莽草酸乙酯(0.2M)、MsCl(0.9M,有效1.5当量)、TEA(3M,15当量),以100%的转化率得到所需的甲磺酸酯。观察结果表明,反应甚至可以在比12s短得多的停留时间下进行。然而,由于可用的注射泵的限制,难以全面研究较低的停留时间。

[0125] 研究了在连续流动莽草酸乙酯甲磺酸化中使用除了TEA之外的碱。这些实验使用了在室温和12s停留时间下、超声处理下的连续流动系统(方案4)。在连续流动系统中用合适的碱(6当量)处理在乙酸乙酯中与MsCl(1.5当量)预混合的莽草酸乙酯(0.2M,1当量)。结果示于图10。

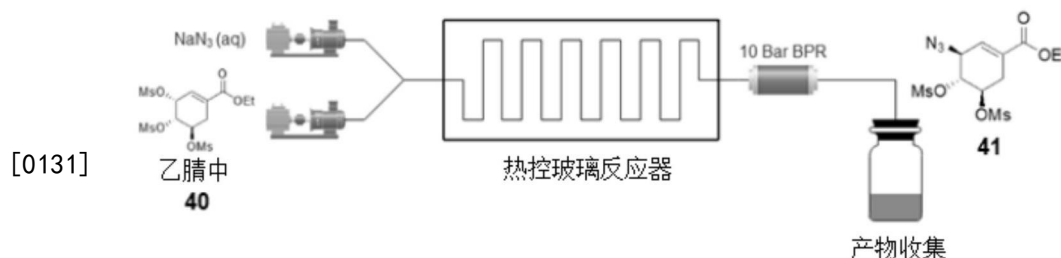
[0126] 从图10可以看出,在研究的碱中TEA转化率最高,而DABCO表现最差。除了DABCO,所有研究的碱都给出了与TEA相当的结果。仍然存在铵盐沉淀问题。然而,观察到使用DBU和咪唑时沉淀较轻。有趣的是,使用THA得到了澄清溶液。不存在沉淀可以归因于(THA)疏水性的增加,由于与TEA相比链长增加,使得所形成的铵盐可溶于反应溶剂乙酸乙酯中。

[0127] 反应3: (3R,4S,5R)-3,4,5-三-O-甲磺酰莽草酸乙酯40的连续流动叠氮化



[0129] 方案 5

[0130] 通过使用不同的叠氮化试剂和条件,将烯丙基C-3位置的OMs基团立体选择性和区域选择性亲核取代为叠氮基(方案5)。



方案 6

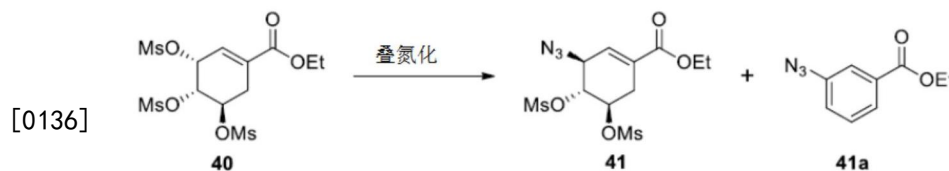
[0132] 在各种叠氮化剂的存在下,使用装有19.5μl玻璃反应器的Chemtrix的Labtrix启

动连续流动系统,以优化甲磺酰莽草酸酯40的烯丙基C-3位置的OMs基团的叠氮化(方案6)。叠氮化钠( $\text{NaN}_3$ )、叠氮磷酸二苯酯(DPPA)、叠氮化三甲基甲硅烷(TMSA)和叠氮化四丁基铵(TBAA)是该系统中研究的各种叠氮化剂。必要时使用HCl水溶液(0.11M,1.1当量)在流动反应器内淬灭反应。使用HPLC方法A收集和分析样品。

[0133] 在合适的叠氮化剂存在下,甲磺酰莽草酸酯40在C-3位发生烯丙基O-甲磺酸酯的高度区域和立体选择性亲核取代,得到叠氮化物化合物41(方案5)。

[0134] 最初的实验已表明,丙酮和乙腈中的转化率与甲磺酰莽草酸酯溶剂中的转化率相同。然而,使用丙酮与由丙酮- $\text{NaN}_3$ 水溶液混合物产生的沉淀最终引起的微型反应器堵塞有关。此外,乙腈具有比丙酮更高的沸点,这对于探询高温反应是受欢迎的。因此,乙腈是用于在连续流动系统中进一步优化的甲磺酰莽草酸酯40的优选溶剂。

[0135] 在热控微型反应器系统(方案6)中,用 $\text{NaN}_3$ 水溶液(0.11M,1.1当量)处理乙腈中的甲磺酰莽草酸酯40(0.1M)。该反应通常得到两种产物,所需的叠氮化物化合物41和副产物41a(方案7)。



方案 7

[0137] 各种反应条件对转化率和选择性的影响结果示于图11和图12。

[0138] 从图11中可以明显看出,甲磺酰莽草酸酯的转化率随着停留时间和温度的增加而增加。在50℃及更高温度,在短的停留时间下实现完全转化。在50℃、3s停留时间下实现完全转化,在0℃、3s停留时间下实现71%的转化率(图11)。

[0139] 叠氮化物41的产物选择性示于图12。从图12可以看出,选择性通常随着停留时间和温度的增加而降低。然而,在所有研究的停留时间内,在0℃对所需的叠氮化物41的选择性为100%。在50℃,在3s和300s时分别获得了100%和73%的叠氮化物41选择性。明显的是,高温有利于不需要的芳香族叠氮化物41a。

[0140] 研究了 $\text{NaN}_3$ 浓度对反应的影响,从而确定了在150℃和12s停留时间下, $\text{NaN}_3$ 摩尔当量对甲磺酰莽草酸酯40转化率和期望的叠氮化物41选择性的影响。结果表明,对叠氮化物41的选择性随着 $\text{NaN}_3$ 浓度的增加而降低。相反,甲磺酰莽草酸酯40的转化率随着 $\text{NaN}_3$ (1和2当量)的增加而提高。据信,过量的 $\text{NaN}_3$ 增加反应碱度,导致非常有利于不需要的叠氮化物41a。

[0141] 发现该反应的优选流动条件是1.1当量的 $\text{NaN}_3$ 、50℃和12s停留时间,得到向所需的叠氮化物41的完全转化。尽管如先前报道的,高温、长反应时间和碱度不利于对分批的所需的叠氮化物41的选择性,但从我们的实验中可以明显看出,使用微型反应器显著提高选择性,更大幅减少反应时间。

[0142] 还研究了连续流动系统中可选的非水叠氮化程序。研究的叠氮化剂包括叠氮磷酸二苯酯(DPPA)、叠氮化三甲基甲硅烷(TMSA)和叠氮化四丁基铵(TBAA)。

[0143] 在连续流动系统中,用DPPA(0.11M,1.1当量)和TEA(0.12M,1.2当量)的混合物处理甲磺酰莽草酸酯(0.1M)。在流动系统内用HCl水溶液(0.5M,0.5当量)淬灭反应。该反应的

转化率和选择性的结果示于图13和图14。

[0144] 从图13可以看出,使用DPPA作为叠氮剂,温度和停留时间的增加导致微型反应器中甲磺酰莽草酸酯转化率的增加。叠氮化物41选择性随着温度和停留时间的增加而降低(图14)。观察到的关于DPPA的趋势与使用NaN<sub>3</sub>作为叠氮化剂观察到的趋势相似。

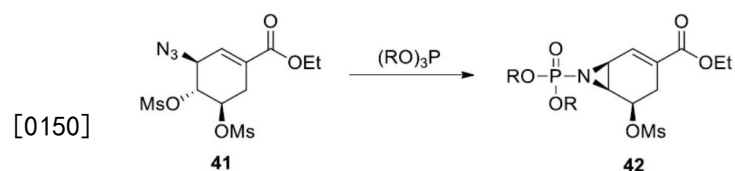
[0145] 作为所用碱的结果,与DPPA相关的叠氮化物41选择性较低。据报道,碱性条件不利于叠氮化物41选择性。不可避免在DPPA程序中使用碱,因为在没有碱的情况下反应不会进行。在微型反应器内使用HCl水溶液淬灭反应。在室温和6s停留时间下研究碱(TEA)浓度对叠氮化物41选择性的影响,以确定其在形成不需要的芳香族叠氮化物41a中的作用。结果表明,对所需的叠氮化物41的选择性随着碱浓度的增加而降低。

[0146] 还研究了使用TMSA作为叠氮化剂。发现使用TMSA的转化率与使用NaN<sub>3</sub>和DPPA相当。使用TMSA、DPPA和NaN<sub>3</sub>作为叠氮化剂,在25℃和3s停留时间下,甲磺酰莽草酸酯的转化率分别为64%、66%和71%。使用TMSA的叠氮化物41选择性也与使用DPPA和NaN<sub>3</sub>获得的选择性相当。

[0147] 使用TBAA进行的反应导致对叠氮化物40的选择性不可接受,而使用叠氮化物离子交换树脂(Amberlite IRN78)给出相对较差的转化率表现。

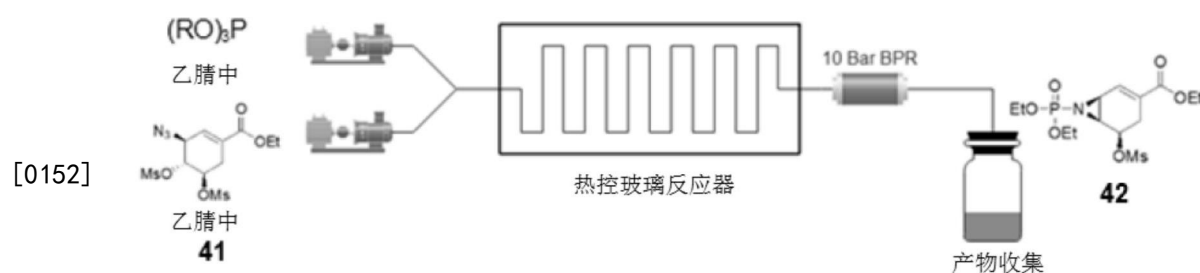
[0148] 发现NaN<sub>3</sub>程序的优选反应条件是约1.1当量的NaN<sub>3</sub>、50℃和12s停留时间,得到向所需的叠氮化物41的完全转化。与所有公开的文献程序相反,使用我们的程序不生产副产物41a。无水程序的优选条件是约1.1当量的DPPA/TMSA、约1.1当量的TEA、50℃和12s,得到向期望的叠氮化物41的约81%的转化率。

[0149] 反应4: (3S, 4R, 5R) -3-叠氮基-4,5-双(甲磺酰氧基)环己-1-烯羧酸乙酯41的连续流动氮丙啶化



方案 8

[0151] 在Chemtrix Labtrix流动系统(方案9)中进行叠氮化物41的连续流动氮丙啶化。



方案 9

[0153] 使用装有19.5μl玻璃反应器的Chemtrix的Labtrix启动连续流动系统,以优化使用亚磷酸三烷基酯的叠氮莽草酸酯41的氮丙啶化反应。亚磷酸三乙酯和磷酸三甲酯是研究的两种亚磷酸烷基酯。分别使用两个注射泵,将叠氮莽草酸酯的无水乙腈溶液(0.1M)和亚磷酸三烷基酯的无水乙腈溶液(0.11M, 1.1当量)从两个10ml SGE Luer锁气密玻璃注射器泵入装有10bar背压调节器的热控微型反应器系统中(方案9)。使用HPLC方法A收集和分



样品。

[0154] 在亚磷酸三烷基酯的存在下,在无水条件下,叠氮化物41经历氮丙啶化(方案8)。在一组实验中,在无水条件下、在连续流动系统中用  $(\text{EtO})_3\text{P}$  处理叠氮化物41,以得到叠氮化物42。

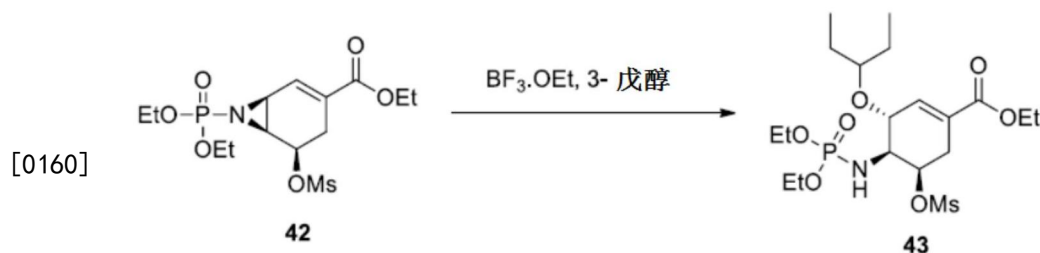
[0155] 用  $(\text{EtO})_3\text{P}$  (0.11M, 1.1当量) 处理叠氮化物41 (0.1M) 并自发反应,得到向不需要的产物的完全转化。这提示了形成中间体。然后用乙腈作为溶剂进行实验,与甲苯相比,乙腈唯一可能的缺点是其沸点较低。通过对系统加压来补偿这一点,其允许反应过热而溶剂不沸腾。

[0156] 用  $(\text{EtO})_3\text{P}$  (0.11M, 1.1当量) 处理叠氮化物41 (0.1M) 的乙腈溶液,以得到氮丙啶42。在各种流动条件下叠氮化物41向氮丙啶42的转化率示于图15。在  $(\text{EtO})_3\text{P}$  的存在下,叠氮化物41向氮丙啶42的转化率随着温度和停留时间的增加而增加。在非常快的停留时间 (< 120s) 下实现了良好的转化率。发现温度对成功合成氮丙啶42具有最显著的影响。如上所述,在室温(甲苯)、在  $(\text{EtO})_3\text{P}$  存在下,叠氮化物41被完全消耗,但是没有检测到氮丙啶42。使用加压微型反应器允许非常高的反应温度,这导致反应非常快。此外,微型反应器允许在非常高的温度下安全地探询潜在的爆炸性叠氮化物化学。发现最佳条件是约  $190^\circ\text{C}$  和 12s 停留时间,以得到向所需的氮丙啶42的完全转化。

[0157] 在另一组实验中,使用连续流动系统与  $(\text{MeO})_3\text{P}$  进行叠氮化物41的氮丙啶化反应,以得到氮丙啶42。结果表明,与  $(\text{EtO})_3\text{P}$  一样,氮丙啶的形成随着温度和停留时间的增加而增加。证明了在氮丙啶化反应中使用  $(\text{MeO})_3\text{P}$  比  $(\text{EtO})_3\text{P}$  略微更有效。在大约  $190^\circ\text{C}$  和 3s 停留时间下,使用  $(\text{EtO})_3\text{P}$  和  $(\text{MeO})_3\text{P}$  分别形成了 93% 和 98% 的氮丙啶42。

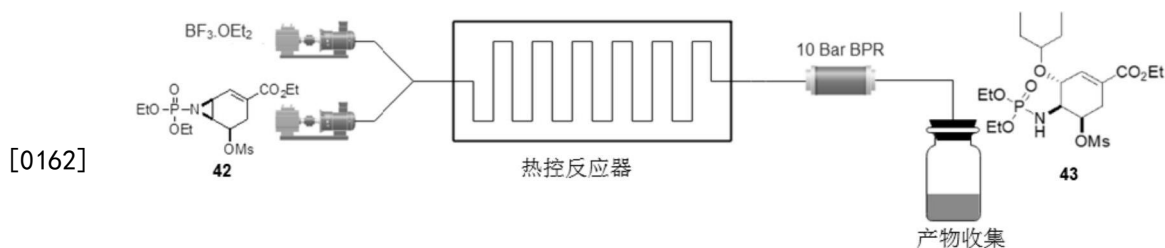
[0158] 重要的是,我们的系统和方法允许高温叠氮化物化学,导致与先前报道的 5 小时分批反应相比反应非常迅速。

[0159] 反应5: (3R, 4S, 5R) - 4 - (二乙氧基磷酰氨基) - 5 - 甲磺酰氧基 - 3 - (戊 - 3 - 基氧基) 环己 - 1 - 烯羧酸乙酯43的连续流动合成



#### 方案 10

[0161] 在连续流动系统中,氮丙啶42与3-戊醇和路易斯催化剂三氟化硼乙醚络合物在烯丙基位置进行区域和立体选择性开环(方案10)。



## 方案 11

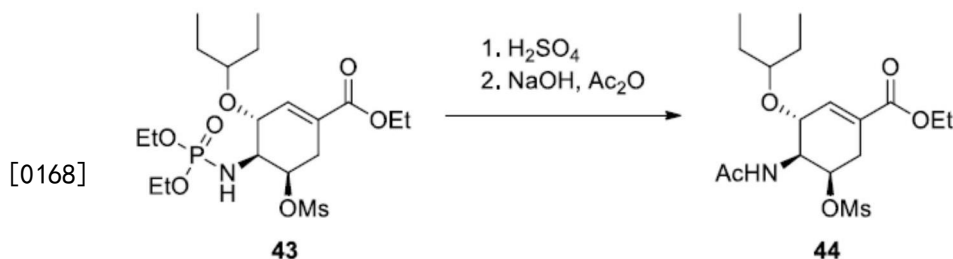
[0163] 使用装有19.5 $\mu$ l玻璃反应器的Chemtrix的Labtrix启动连续流动系统,以优化用3-戊醇和三氟化硼乙醚络合物的氮丙啶42开环(方案11)。分别使用两个注射泵,将乙腈/3-戊醇(50:50)中的氮丙啶42(0.1M)和三氟化硼乙醚络合物(0.15M,1.5当量)的乙腈/3-戊醇(50:50)溶液从两个10ml SGE Luer锁气密玻璃注射器泵入装有10bar背压调节器的热控微型反应器系统中。使用HPLC方法A收集和分析样品。

[0164] 通过在60 $^{\circ}$ C、在连续流动系统中用3-戊醇中的BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(0.12M,1.2当量)处理3-戊醇中的氮丙啶42(0.1M)进行初始实验,30s停留时间,得到3-戊醚43,转化率为88%。使用过量的BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(1.5当量)导致向3-戊醚43的完全转化。由于3-戊醇的高粘度,导致系统在较高流速下压力增加,因此无法在该系统中研究低于30s的停留时间。因此,使用3-戊醇/乙腈(50/50)混合物,成功完成了停留时间小于30s的初步研究。

[0165] 通过在各种反应条件下用3-戊醇/乙腈(50/50)中的BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(0.15M,1.5当量)处理3-戊醇/乙腈(50/50)中的氮丙啶42(0.1M)来在连续流动系统中优化反应。使用稀释的3-戊醇使得我们能够以非常快的反应时间探询反应。这些实验的结果示于图16。

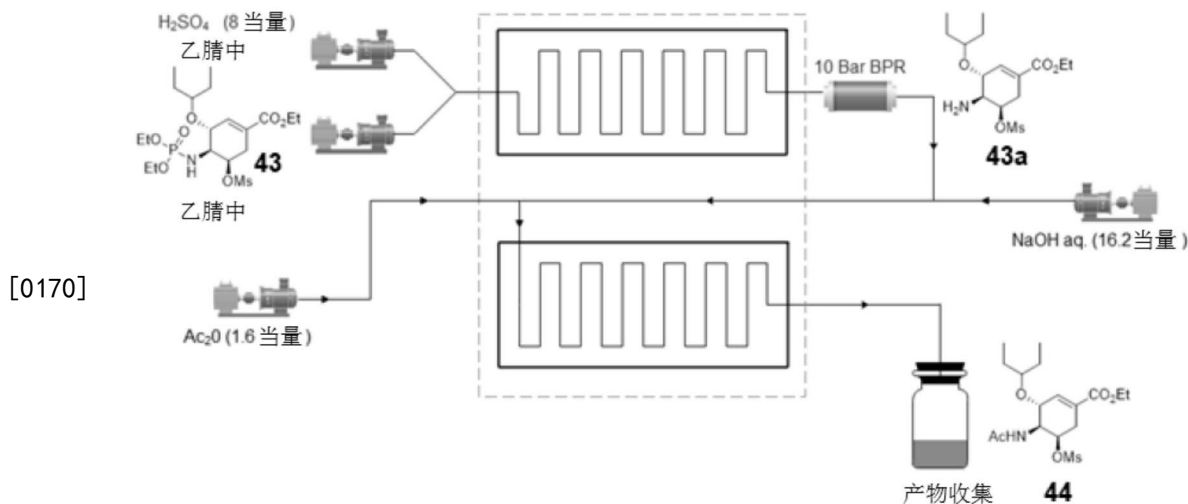
[0166] 从图16可以看出,由氮丙啶42向3-戊醚43的转化率随着停留时间和温度的增加而增加。温度升高导致转化率显著提高。在12s停留时间下,在25 $^{\circ}$ C和100 $^{\circ}$ C分别实现3-戊醚43产率66%和100%。发现优选的条件是约100 $^{\circ}$ C和12s停留时间,以得到向3-戊醚43的完全转化。

[0167] 反应6: (3R,4S,5R)-4-乙酰氨基-5-甲磺酰氧基-3-(戊-3-基氧基)环己-1-烯羧酸乙酯44的连续流动合成



## 方案 12

[0169] 通过用硫酸裂解N-P键,然后在弱碱性条件下乙酰化,实现了3-戊醚43的乙酰化(方案12)。



方案 13

[0171] 通过用乙腈中的 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.8M, 8当量) 处理乙腈中的3-戊醚43 (0.1M), 在第一热控反应器中原位形成中间体43a。在第二热控反应器中用NaOH (1.62M, 16.2当量), 然后用乙酸酐 (1.6当量) 处理原位形成的中间体43a, 以得到乙酰胺44。这种用于多级连续流动系统的系统装有10bar的背压调节器。使用HPLC方法A收集和分析样品。

[0172] 在一组初步实验中, 在 $75^\circ\text{C}$ 和6s停留时间下, 用乙醇中的 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.8M, 8当量) 处理乙醇中的3-戊醚43 (0.1M), 得到化合物43a, 转化率为51%。当使用乙腈代替乙醇作为溶剂时, 获得了相当的结果。由于乙腈是大多数连续流动步骤的常用溶剂, 因此随后在乙腈中优化反应。在Chemtrix微型反应器中, 在各种反应条件下用 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 的乙腈溶液 (0.8M, 8当量) 处理3-戊醚43的乙腈溶液 (0.1M) 来进行优化。这些实验的结果示于图17。

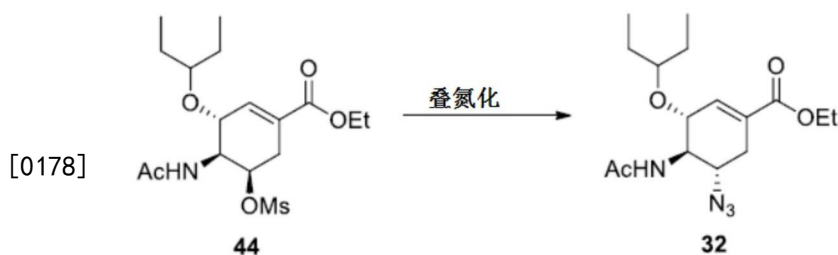
[0173] 3-戊醚43向化合物43a的转化率随着温度和停留时间的增加而增加。在1.5s停留时间下, 向化合物43a的转化率在 $60^\circ\text{C}$ 和 $150^\circ\text{C}$ 分别为37%和91%。在 $60^\circ\text{C}$ 恒温, 向化合物43a的转化率在0.7s和12s时分别为31%和54%。发现连续流动N-P键断裂的优选条件是约 $170^\circ\text{C}$ 和3s停留时间, 使用 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (8当量) 以得到化合物43a的完全转化。

[0174] 成功证明了在3-戊醚43中的连续流动N-P键断裂得到化合物43a之后, 将研究扩展到化合物43a的乙酰化。

[0175] 通过随后在弱碱性条件下用 $\text{Ac}_2\text{O}$ 处理原位形成的化合物43a, 以在连续流动系统中得到乙酰胺44, 来完成3-戊醚43的乙酰化 (方案13)。基于先前实验的结果, 在 $170^\circ\text{C}$ 、在第一微型反应器中, 用乙腈中的 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (8当量) 处理乙腈中的3-戊醚43 (0.1M), 6s停留时间, 以原位得到化合物43a。随后在室温用NaOH水溶液 (0.8M, 16.2当量)、再用 $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.8M, 1.6当量) 处理化合物43a, 9s总停留时间, 以得到乙酰胺44 (65%)。

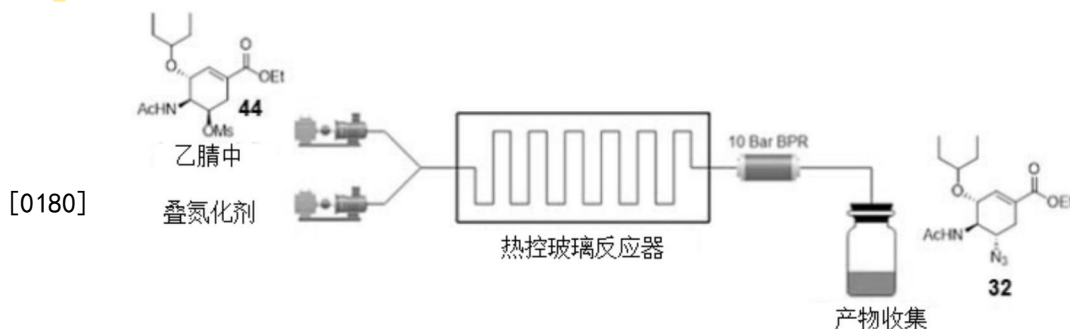
[0176] 乙酰化的总停留时间的增加导致乙酰胺44形成增加。将总停留时间加倍导致转化率增加12%。30s总停留时间得到93%的乙酰胺44, 超过30s停留时间转化率没有提高。与前面的步骤一样, 碱性反应介质可能引起副反应, 从而降低乙酰胺44的产率。碱性反应介质归因于用于促进乙酰化的弱碱性介质和原位形成的中间体43a的碱性。

[0177] 反应7: (3R, 4S, 5S) -5-叠氮基-4-乙酰氨基-3-(1-乙基-丙氧基)-环己-1-烯羧酸乙酯32的连续流动合成



## 方案 14

[0179] 用合适的叠氮化剂处理乙酰胺44,以得到叠氮化物32。乙酰胺44上的C-5OMs基团被 $N_3$ 基团亲核取代(方案14)。



## 方案 15

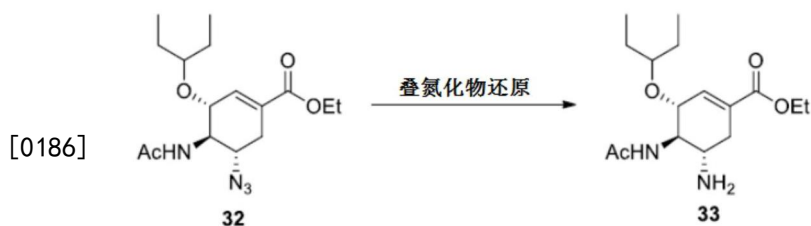
[0181] 使用装有 $19.5\mu\text{l}$ 玻璃反应器的Chemtrix的Labtrix启动连续流动系统,以优化乙酰胺44的C-5叠氮化(方案15)。分别使用两个注射泵,将乙腈中的乙酰胺44(0.1M)和适当溶剂中的叠氮化剂(0.3M,3当量)从两个10ml SGE Luer锁气密玻璃注射器泵入装有10bar背压调节器的热控微型反应器系统中。研究了 $\text{NaN}_3$ 、TBAA、DPPA和TMSA的使用。使用HPLC方法A收集和分析样品。

[0182] 在 $100^\circ\text{C}$ 、在 $19.5\mu\text{l}$ 玻璃微型反应器中,使用DMF中的乙酰胺44(0.1M)和 $\text{NaN}_3$ 水溶液(0.3M,3当量)进行初始流动实验,进行90s,得到叠氮化物32(63%)。在其他实验中,我们实现了叠氮化物32在乙腈中59%的转化率。使用乙腈作为乙酰胺44(0.1M)的溶剂,和 $\text{NaN}_3$ 水溶液(0.1M,3当量)进一步优化反应。这些实验的结果示于图18。

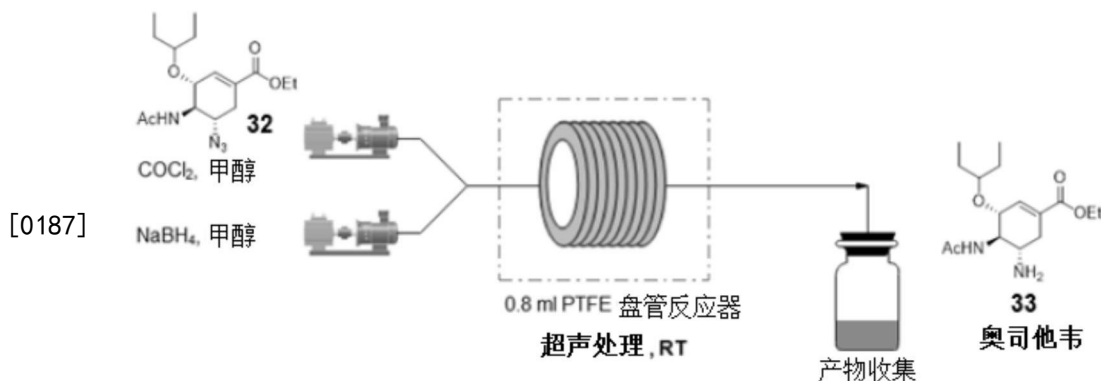
[0183] 从图18可以看出,叠氮化物32的形成是温度和停留时间的函数。乙酰胺44向叠氮化物32的转化率随温度升高而增加。在45s停留时间下,向叠氮化物32的转化率在 $80^\circ\text{C}$ 和 $190^\circ\text{C}$ 分别为55%和100%。发现优选的条件是约 $190^\circ\text{C}$ 、45s停留时间,以得到叠氮化物32的完全转化。

[0184] 在 $19.5\mu\text{l}$ 玻璃微型反应器中,为 $\text{NaN}_3$ 开发的优选条件(3当量、 $190^\circ\text{C}$ 和45s)用于研究使用DPPA、TMSA和TBAA作为乙酰胺44的叠氮化剂。在这些实验中,乙酰胺44在DPPA、TMSA和TBAA作用下以不同的转化率成功转化为叠氮化物32。看来,应用离子键合叠氮化物( $\text{NaN}_3$ 和TBAA)得到相似的转化率(分别为100%和93%),而共价键合叠氮化物(DPPA和TMSA)导致相对较低的转化率(分别为84%和81%)。

[0185] 反应8:奥司他韦33的连续流动合成



方案 16



方案 17

[0188] 使用超声处理下的0.8ml PTFE盘管反应器(0.8mm ID,1.6m管长)(方案17)来优化使用 $\text{NaBH}_4$ 和 $\text{CoCl}_2$ 的叠氮化物32的还原,以得到奥司他韦。将叠氮化物32(0.15M)与乙醇中的 $\text{CoCl}_2$ (0.1当量)和水中的 $\text{NaBH}_4$ (0.30M,2当量)的混合物( $\text{pH}=8$ )泵送通过连续流动系统,以得到奥司他韦33。首先通过PTFE注射式过滤器(0.45 $\mu\text{m}$ 孔径)过滤收集的样品,以去除反应中形成的硼化钴沉淀,然后使用HPLC方法A进行分析。

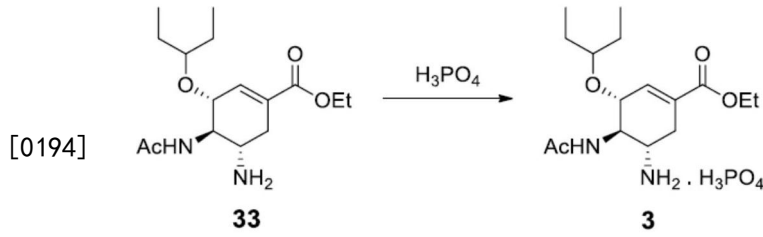
[0189] 在超声处理下的连续流动系统中,由 $\text{CoCl}_2$ 催化 $\text{NaBH}_4$ 还原叠氮化物32来合成奥司他韦33,因为在初步分批式研究中观察到黑色沉淀(硼化钴)的形成。然而,当使用工业规模的设备进行该方法时,该沉淀的形成可能没有问题。

[0190] 在超声处理下的0.8ml PTFE盘管反应器系统(0.8mm ID,1.6m管长)中,用缓冲水( $\text{pH}=8$ )中的 $\text{NaBH}_4$ (0.3M,2当量)处理叠氮化物32(0.15M)与 $\text{CoCl}_2$ (0.1当量)在乙醇中的混合物,以得到奥司他韦33。这些实验的结果示于图19。向奥司他韦33的转化率随着停留时间的增加而增加。出人意料地发现,在仅1s和5s停留时间下,向奥司他韦33的转化率分别为81%和96%。发现优选的条件是大约室温和大约5s停留时间,以得到奥司他韦33(96%)。

[0191] 我们还进行了实验以研究将乙醇和甲醇用于 $\text{NaBH}_4$ 。这些实验在室温、在超声处理的连续流动系统中进行1.5s停留时间。尽管已知乙醇和甲醇与 $\text{NaBH}_4$ 反应,但看来在催化量的 $\text{CoCl}_2$ 存在下,叠氮化物还原反应非常快,以至于它掩盖了这些溶剂的竞争反应。因此,尽管优选 $\text{pH}>7$ 的水,但预计数种其他溶剂也将是合适的。

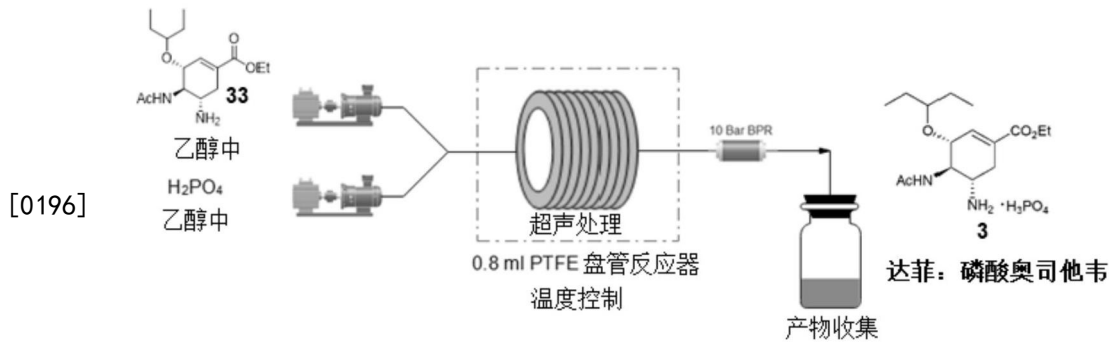
[0192] 在其他实验中,如已知的分批方法所建议的,通过在50 $^\circ\text{C}$ 的连续流动系统中用THF/水(10:1)中的 $\text{Ph}_3\text{P}$ (0.18M,1.2当量)处理THF中的叠氮化物32(0.15M)来尝试在流动中进行基于磷的反应,以得到奥司他韦33。在停留时间为5min和60min时,叠氮化物32向奥司他韦33的转化率分别为25%和78%,这远低于在用 $\text{CoCl}_2$ 和 $\text{NaBH}_4$ 的优选反应中获得的转化率。

[0193] 反应8:磷酸奥司他韦3的连续流动合成



## 方案 18

[0195] 在连续流动系统中用 $H_2PO_4$ 处理奥司他韦33,以得到磷酸奥司他韦3(方案18)。



## 方案 19

[0197] 在连续流动系统中,使用超声处理下的0.8ml PTFE盘管反应器(0.8mm ID,1.6m管长)来优化用 $H_2PO_4$ 处理奥司他韦33,得到磷酸奥司他韦3。将乙醇中的奥司他韦33(0.1M)和乙醇中的 $H_2PO_4$ (0.12M,1.2当量)泵送通过热控连续流动系统,以得到磷酸奥司他韦。使用HPLC方法A收集和分析样品。

[0198] 在50℃、在超声处理下的0.8ml PTFE盘管反应器(0.8mm ID,1.6m管长)中,用乙醇中的 $H_2PO_4$ (0.12M,1.2当量)在不同停留时间下处理乙醇中的奥司他韦33(0.1M)以进行优化。这些实验的结果示于图20。

[0199] 向磷酸奥司他韦3的转化率随着停留时间的增加而增加。在60s停留时间下达到98%(HPLC)向磷酸奥司他韦3的转化率平台。基于这些实验,优选的条件是约50℃和60s停留时间,以得到磷酸奥司他韦3(98%,HPLC),这是对任何先前报道的反应的显著改进。

[0200] 对本发明的一些说明性实施方案的以上描述是为了指示可以如何进行和实施本发明。本领域的普通技术人员将知道,可以修改各种细节从而达到进一步的实施方案,但是许多这些实施方案将保持在本发明的范围内。

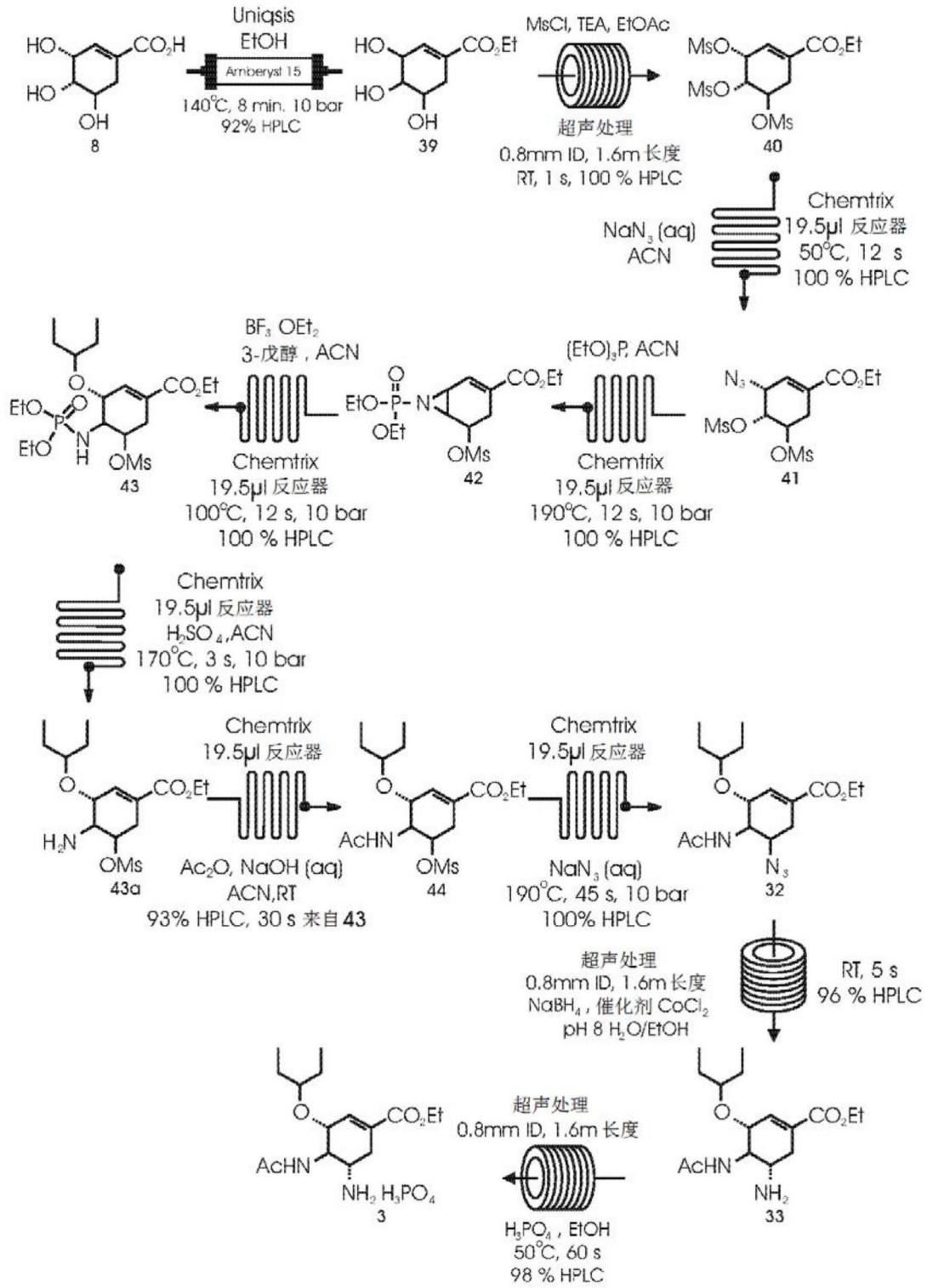


图1

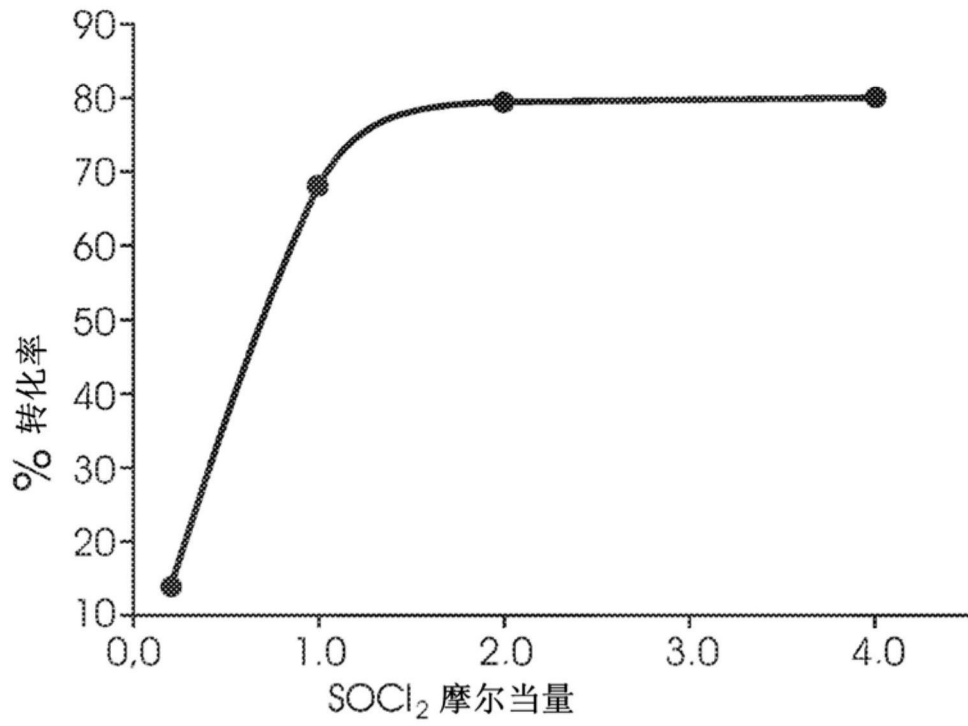


图2

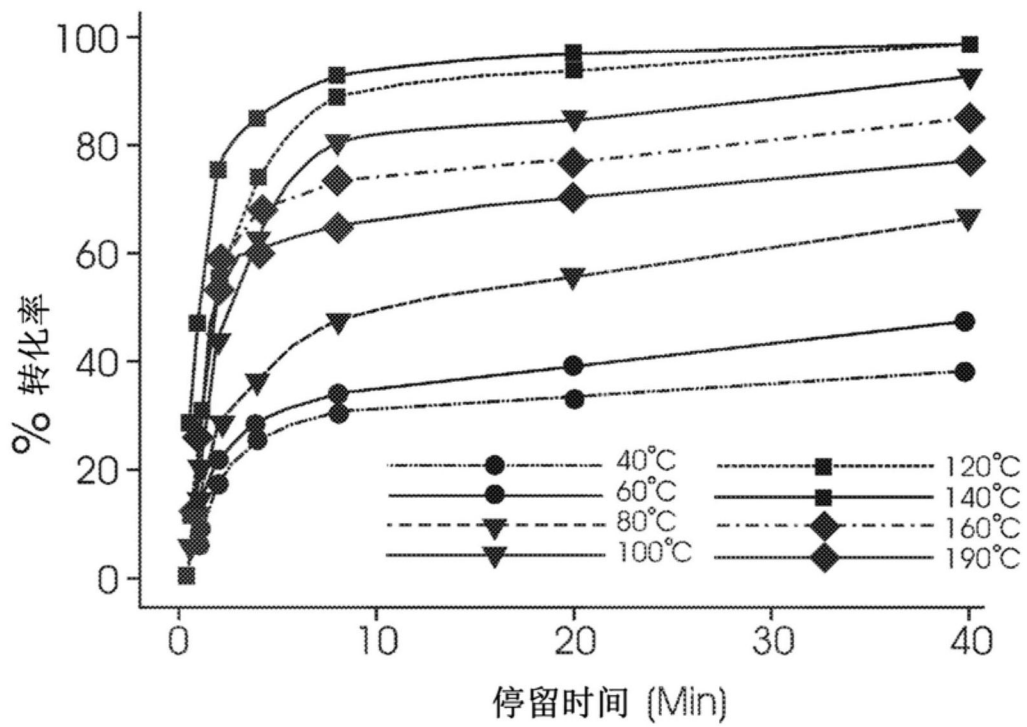


图3



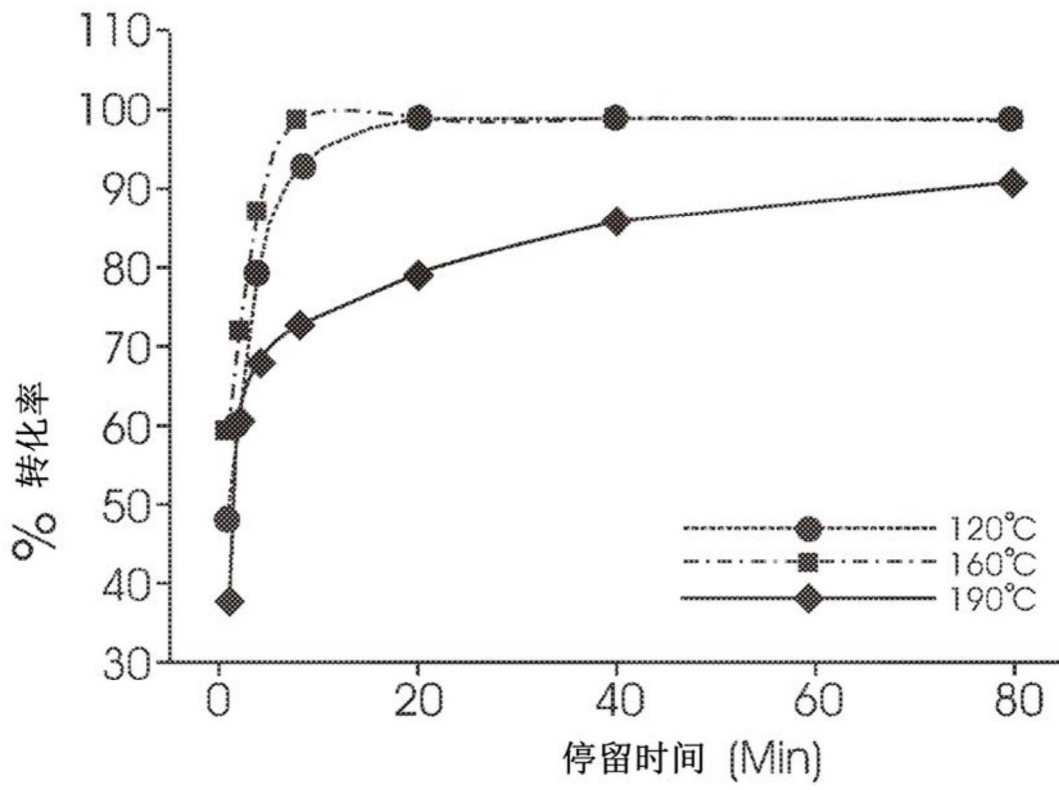


图4

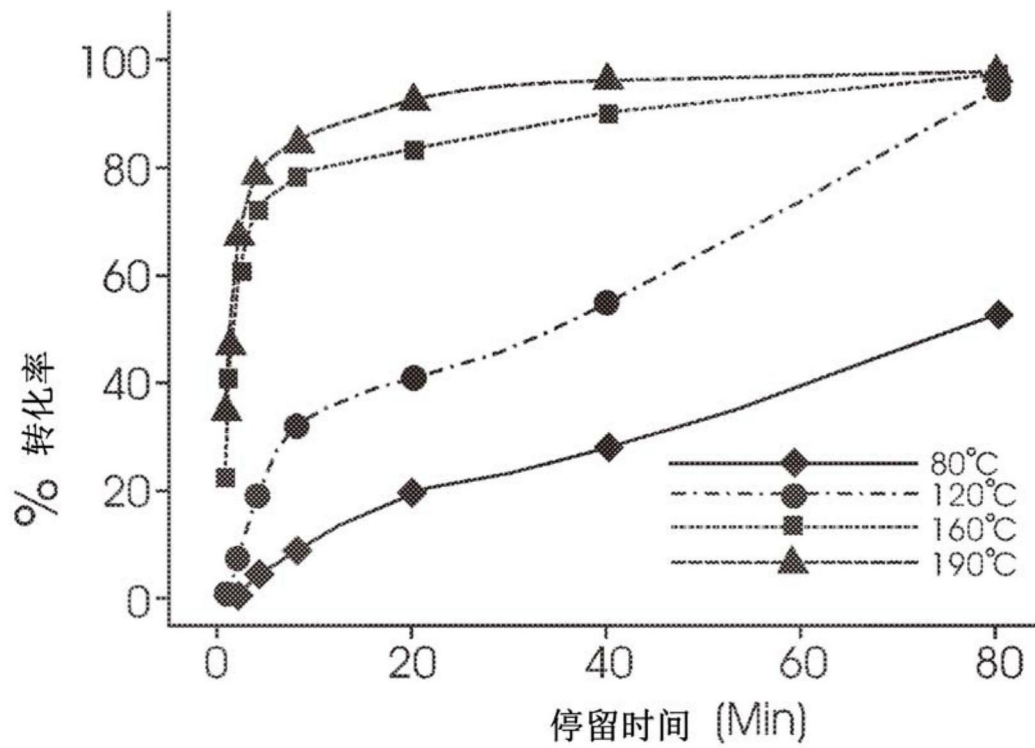


图5

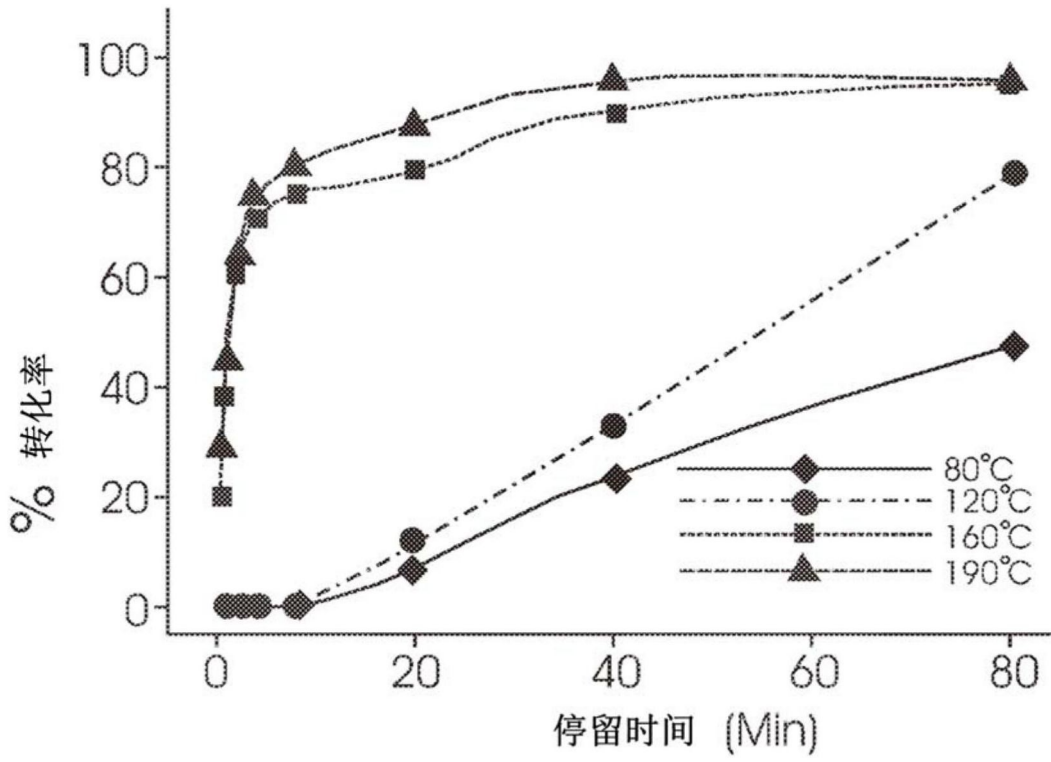


图6

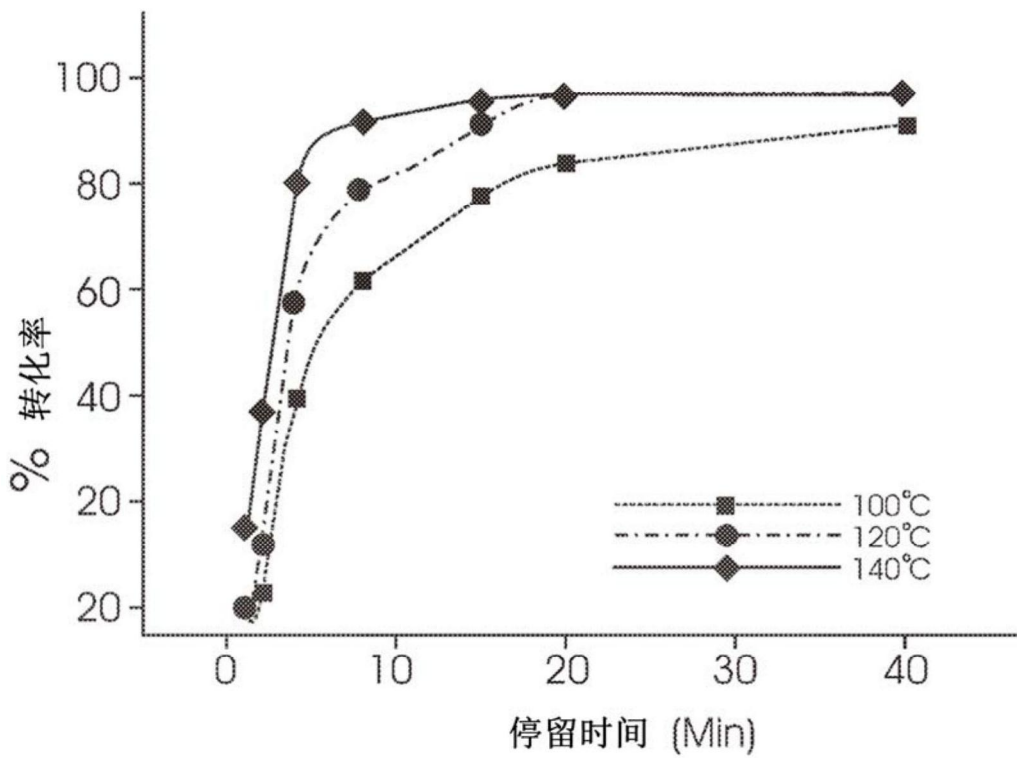


图7

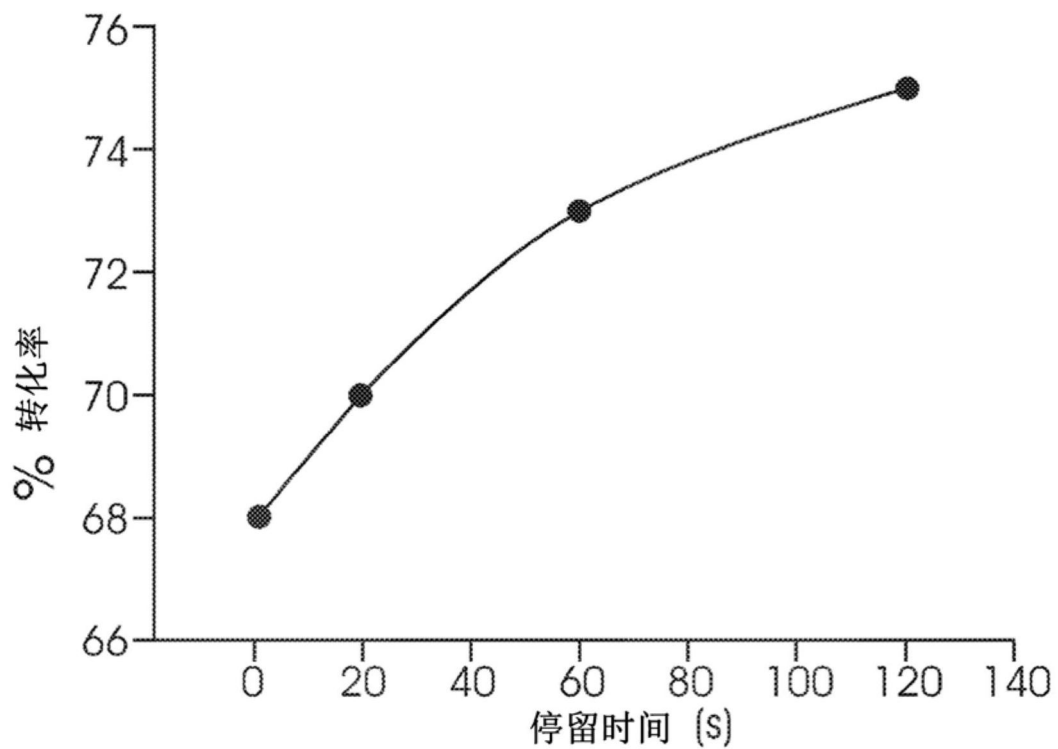


图8

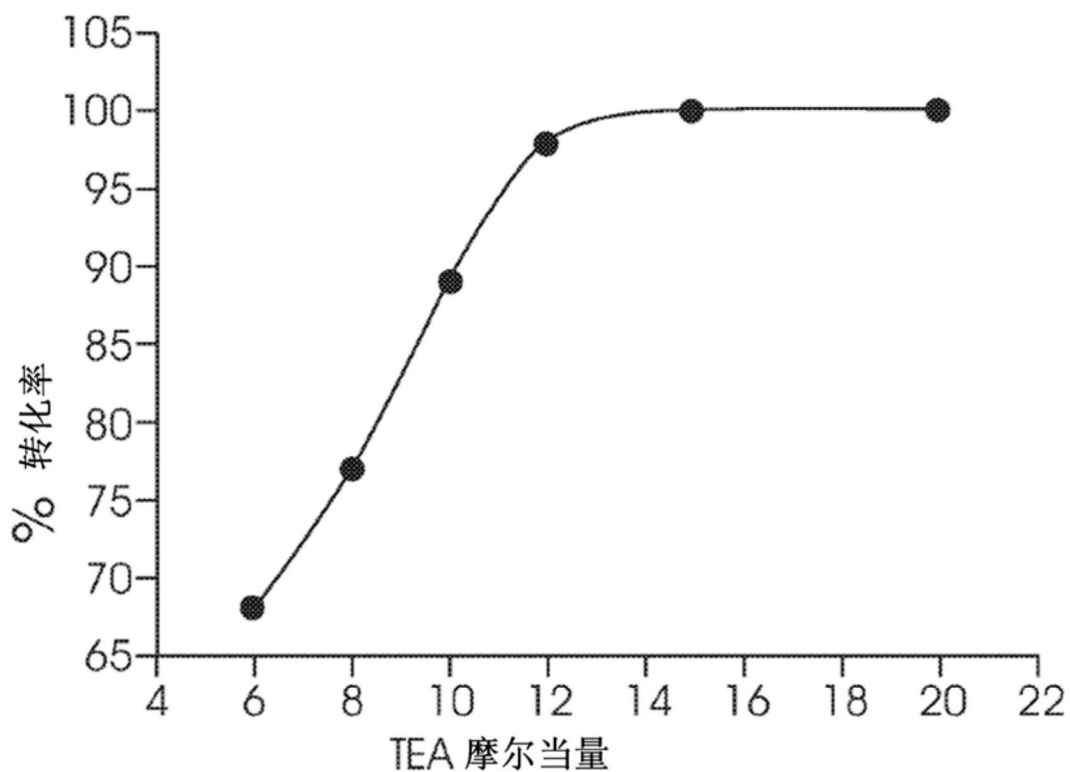


图9

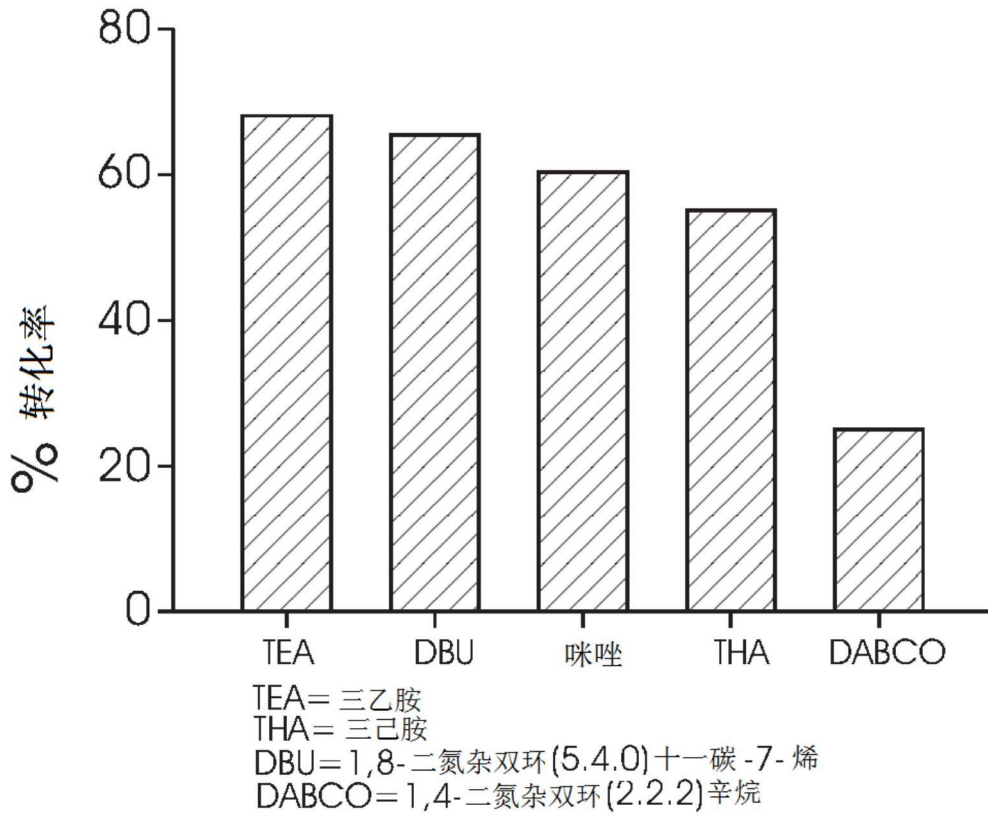


图10

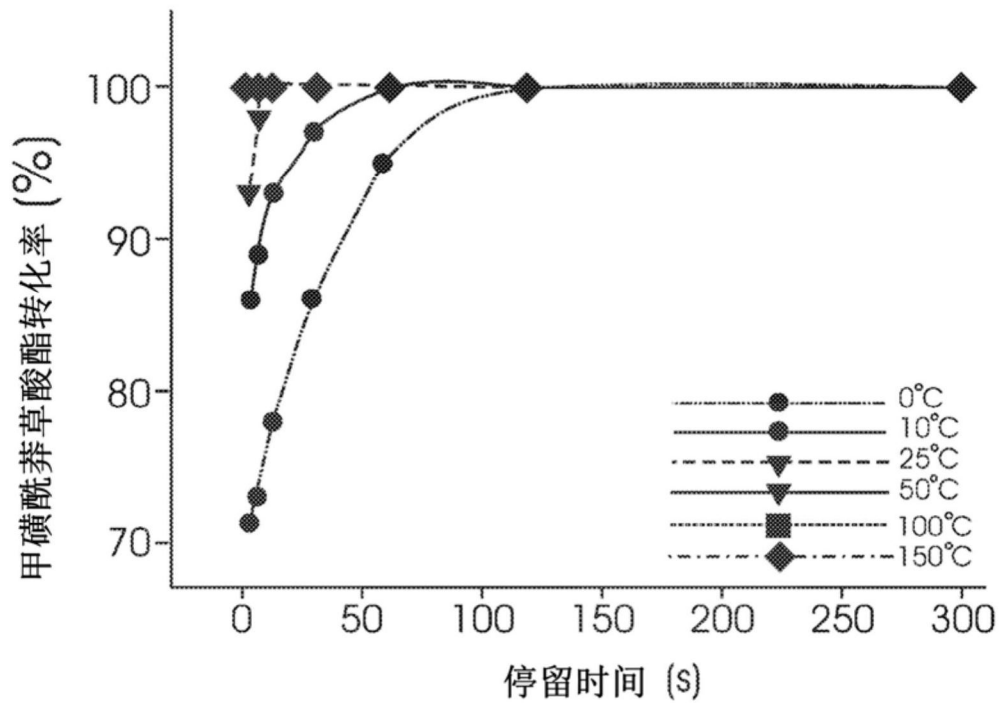


图11

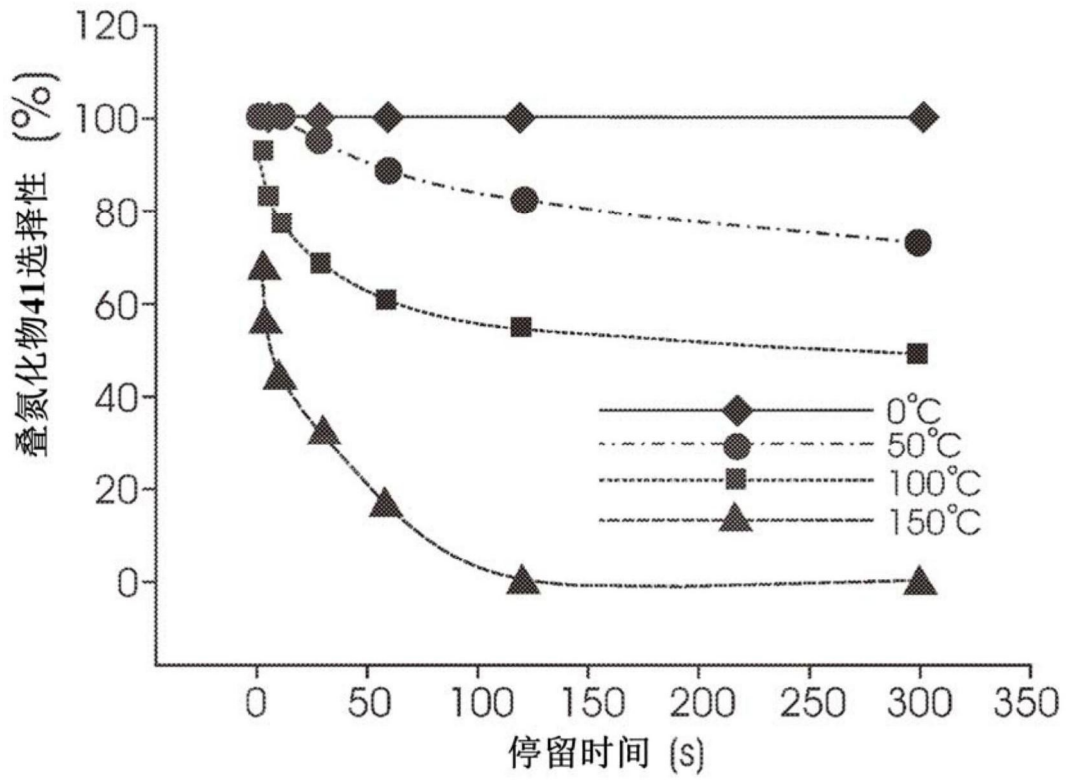


图12

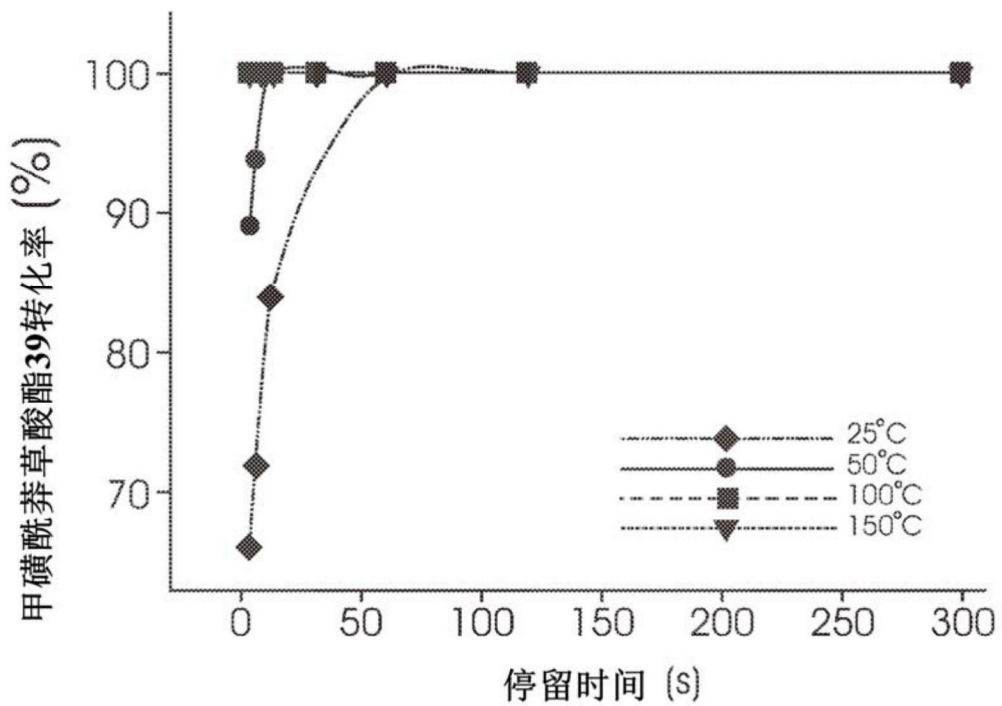


图13

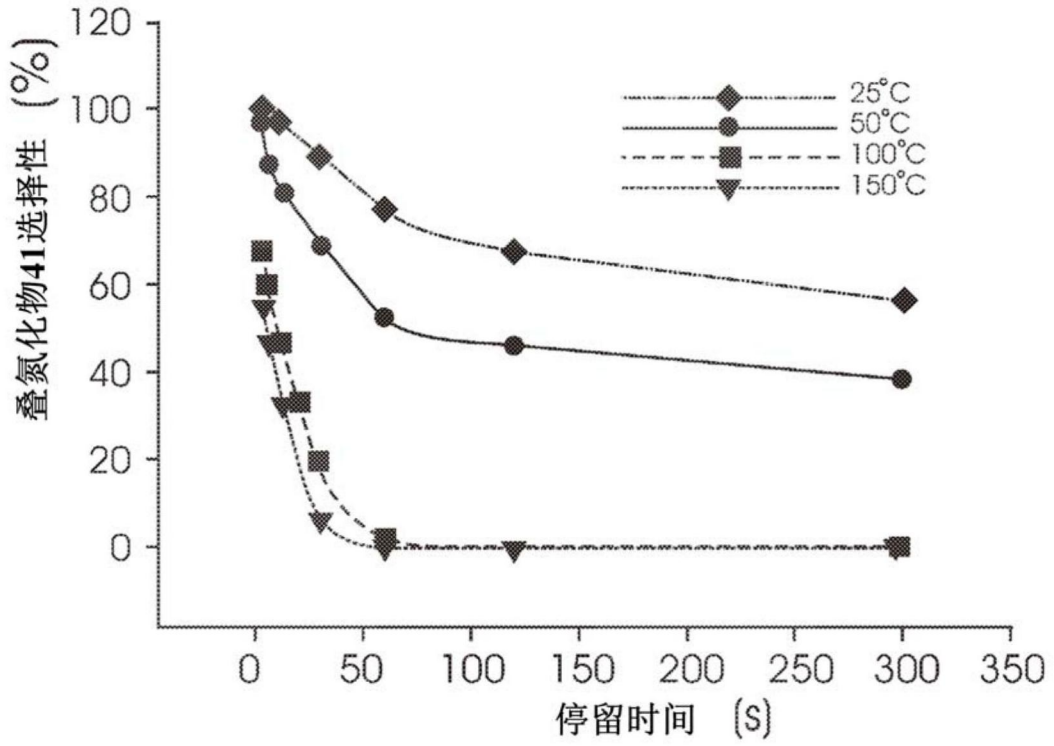


图14

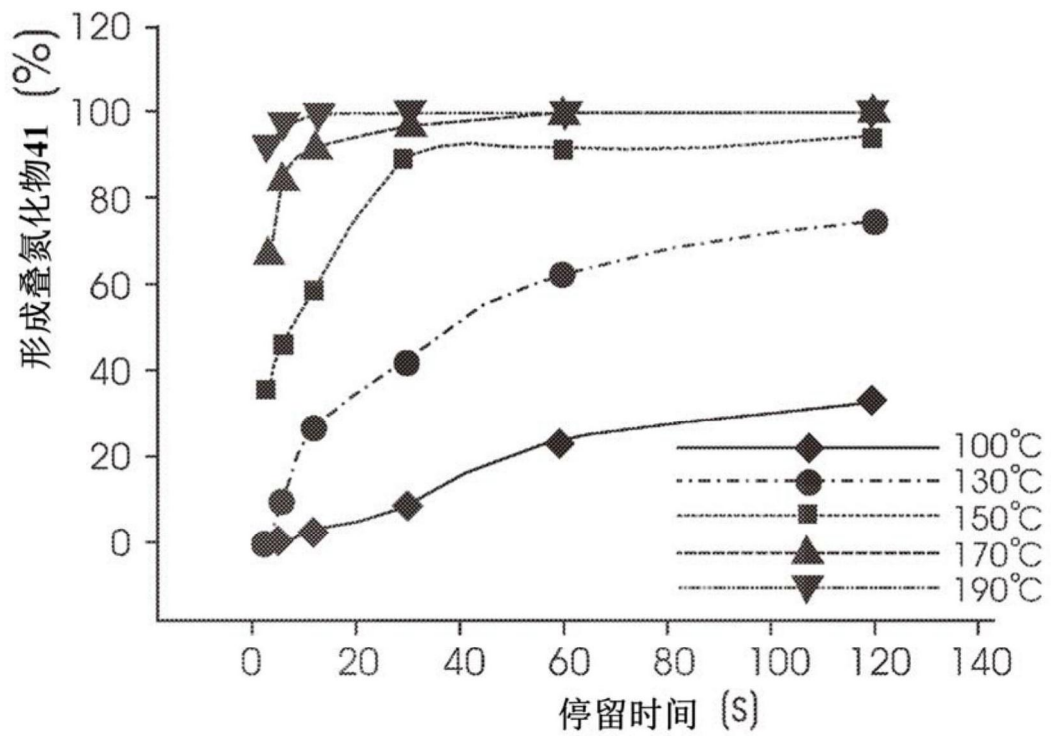


图15

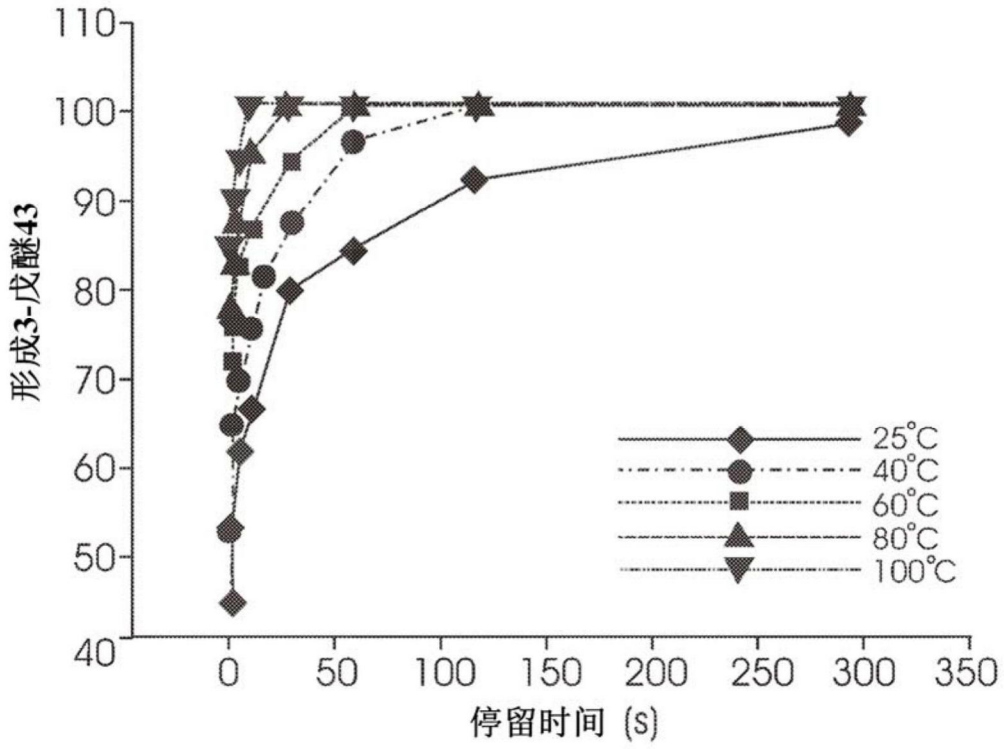


图16

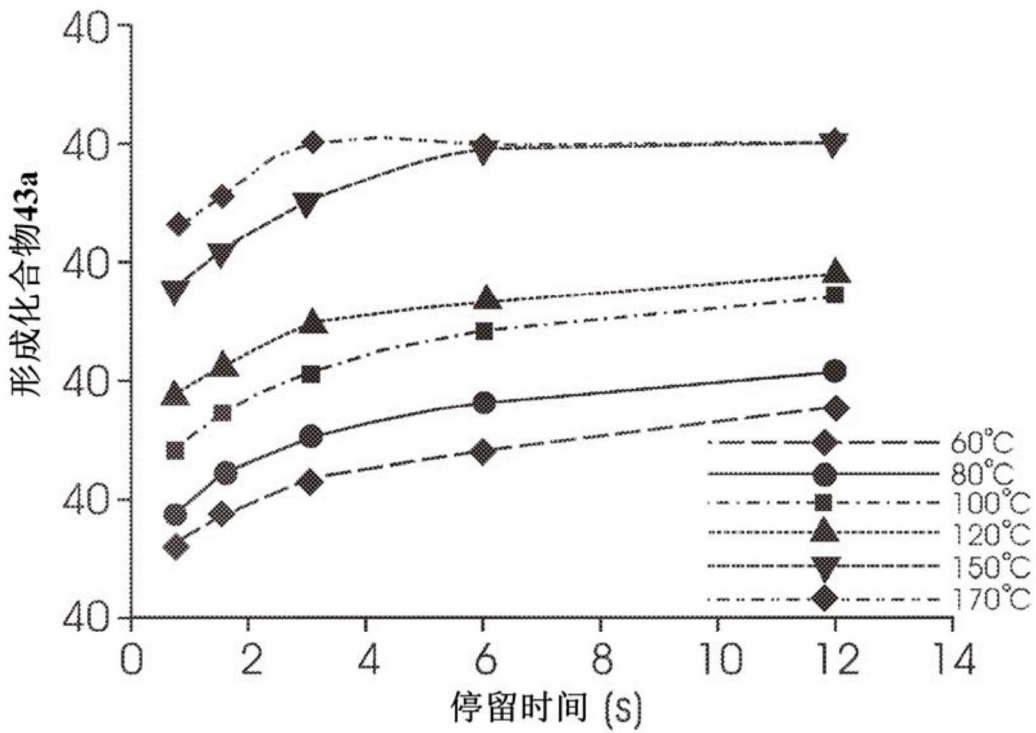


图17

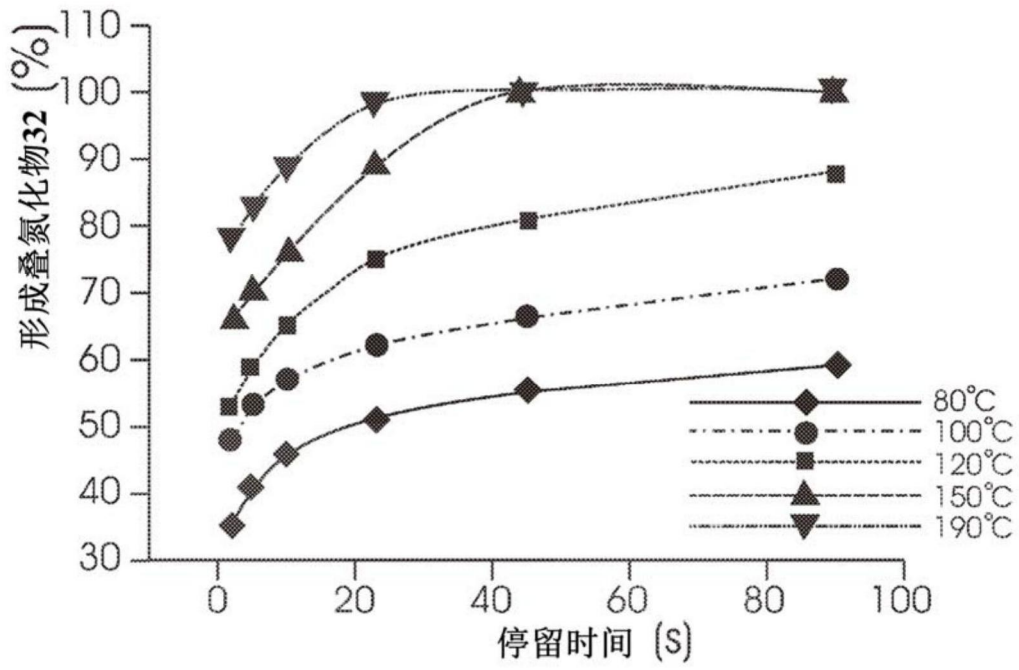


图18

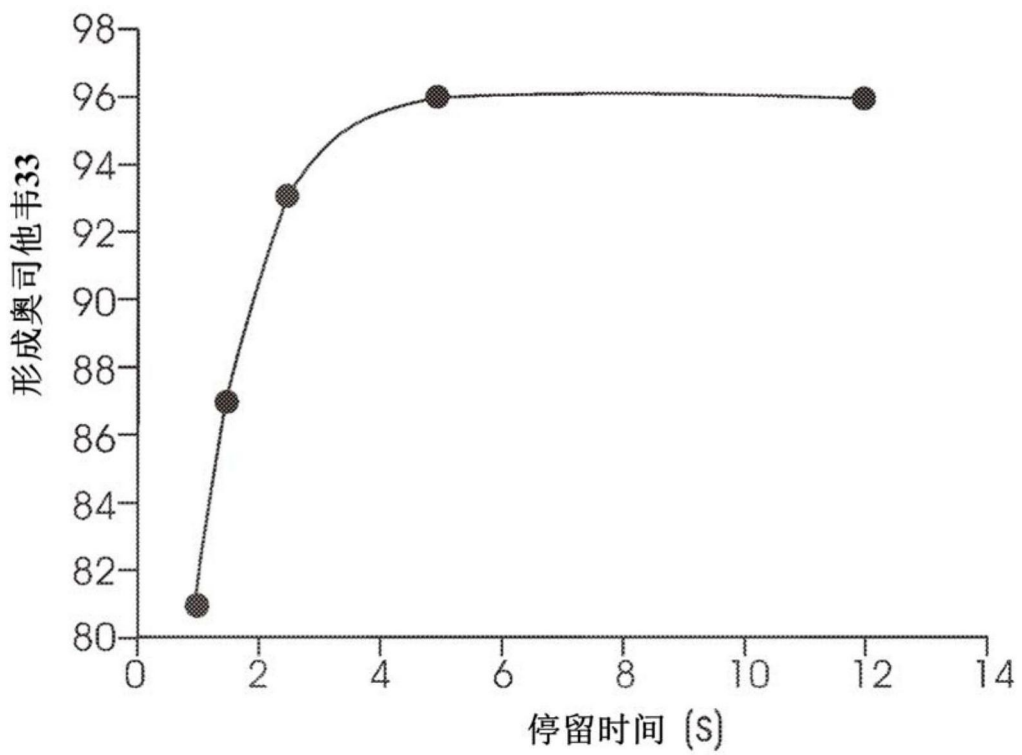


图19



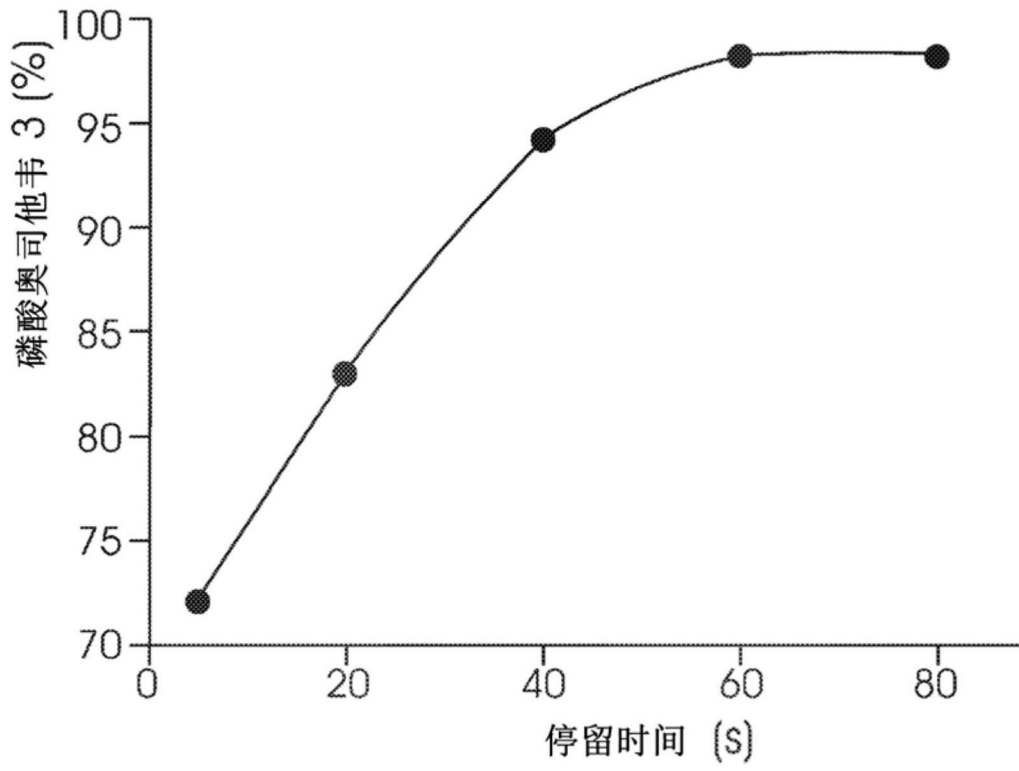


图20