



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102417533 A

(43) 申请公布日 2012.04.18

(21) 申请号 201110334019.6

(22) 申请日 2011.10.28

(71) 申请人 江苏正大清江制药有限公司

地址 223001 江苏省淮安市清河区经济开发区韩泰北路9号

(72) 发明人 顾海成 马玉恒 王伟

(74) 专利代理机构 淮安市科翔专利商标事务所  
32110

代理人 韩晓斌

(51) Int. Cl.

C07H 19/06 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

权利要求书 4 页 说明书 8 页

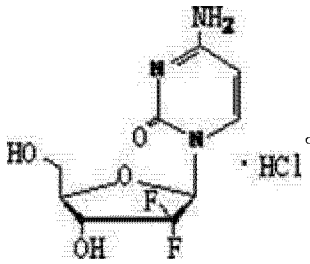
(54) 发明名称

盐酸吉西他滨的合成方法

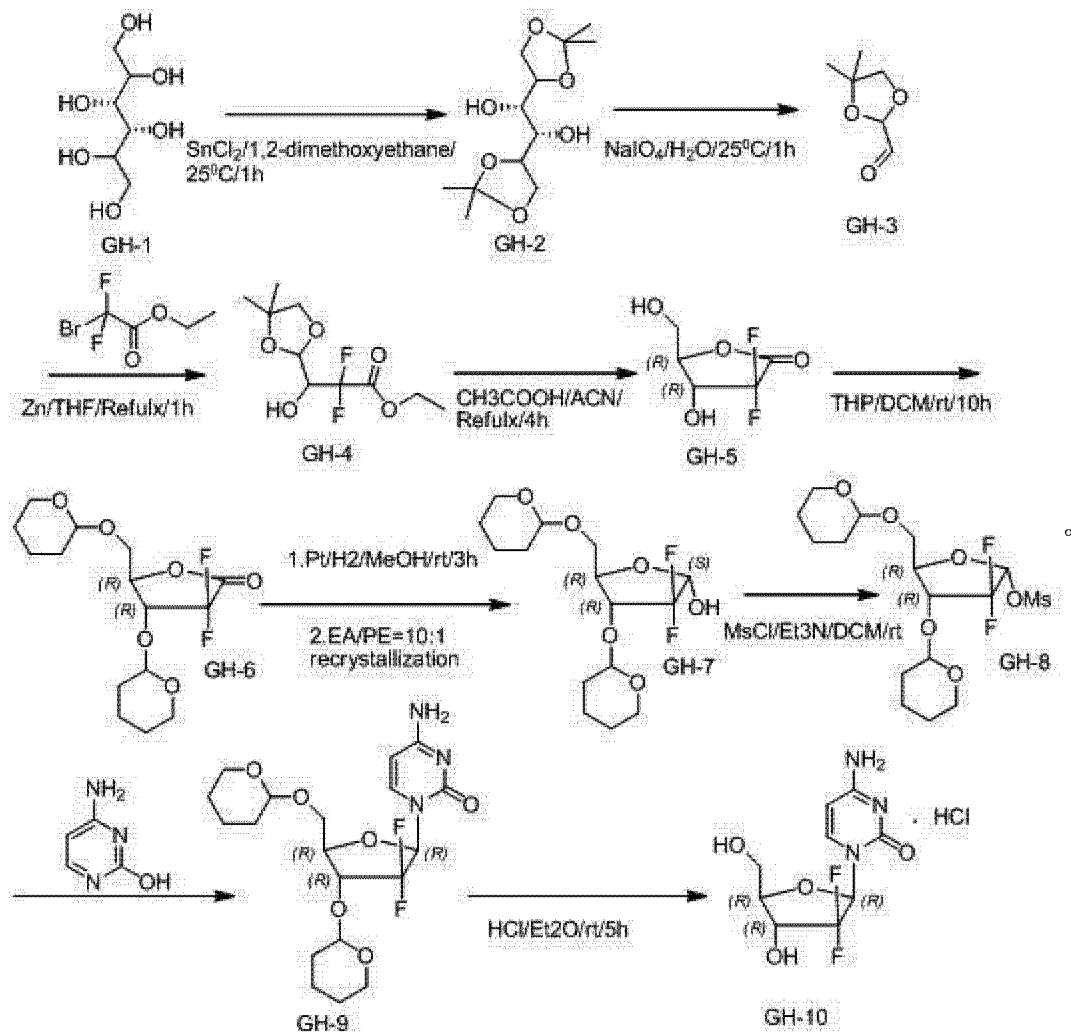
(57) 摘要

本发明公开了一种盐酸吉西他滨的合成方法,通过该合成方法获得的盐酸吉西他滨分子式是  $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ ,分子量是 299.66, CAS 登记号是 122111-03-9。该合成方法的收率高, GH-7 单一构型的获得简单,便于操作,构型保持相对恒定。

1. 盐酸吉西他滨的合成方法,其特征在于:该盐酸吉西他滨具有如下化学结构式:

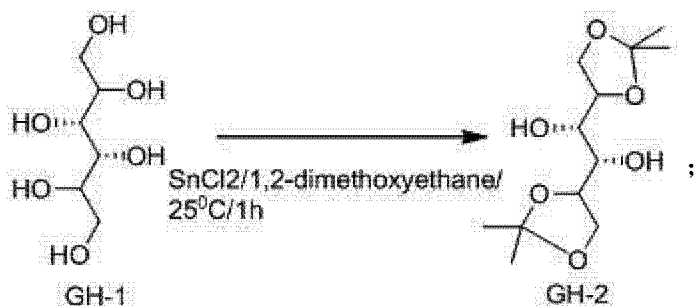


2. 根据权利要求 1 所述的盐酸吉西他滨的合成方法,其特征在于盐酸吉西他滨的合成方法的步骤是:

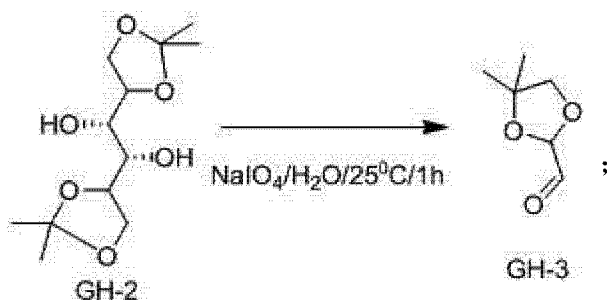


3. 根据权利要求 2 所述的盐酸吉西他滨的合成方法,其特征在于盐酸吉西他滨合成方法的具体步骤是:

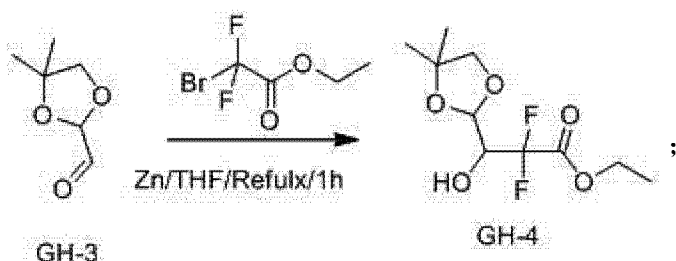
第一步:GH-2 的合成:将乙烷 (10L)、丙烷 (10L)、D-甘露醇 (10KG, 54.9mol)、无水二氯化锡 (10g, 0.05mol) 加入到反应锅中;升温至回流,反应液 1 小时后澄清,继续反应 0.5 小时;冷却降温至 25°C,加入吡啶 (13ml)、醋酐 (7ml),搅拌 10 分钟;减压蒸除溶剂,内温控制在 70°C 以下;蒸干后在残留液中加入二氯甲烷,搅拌 30 分钟,放置过夜,得到 GH-2 溶液;第二天抽滤,滤液抽入 GH-3 反应锅;



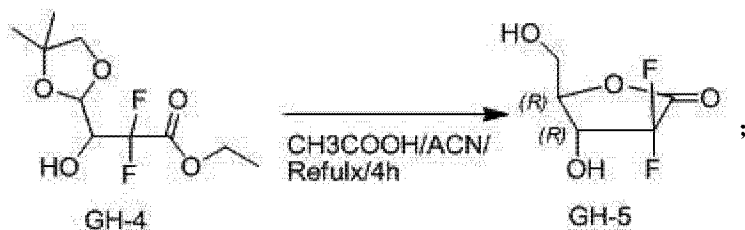
第二步:GH-3 的合成:将 GH-2(6kg, 22.9mol) 溶液加热升温至 20℃, 搅拌下加入高碘酸钠(12.5kg, 58.6mol); 慢慢滴加水, 滴加时间为半小时, 温度控制在 25-30℃; 滴完, 控制在 30~32℃ 保温反应 2 小时; 反应结束后, 抽滤, 滤液加入无水硫酸钠干燥过夜; 第二天抽滤, 滤液先常压蒸馏, 当馏份温度达 55℃ 时, 改减压蒸馏, 收集 65-75℃/20mmHg 的馏份, 得到 GH-3;



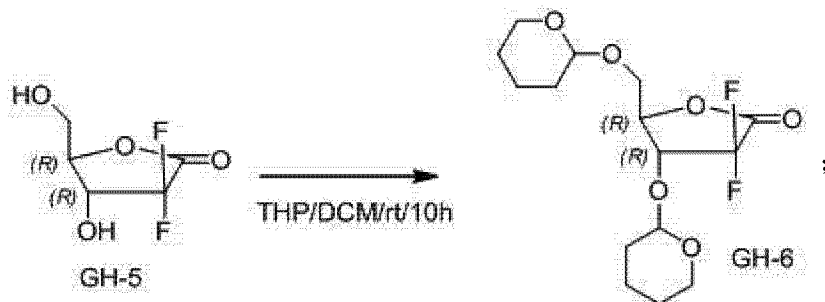
第三步:GH-4 的合成:将四氢呋喃/无水乙醚(1.4kg/1.13kg)、锌粉(0.5kg, 7.7mol) 加入到反应锅中, 加热回流 20 分钟后, 慢慢滴加四氢呋喃/无水乙醚(0.94kg, 0.75kg)、GH-3(1kg, 7.7mol)、溴氟乙酸酯(1.4kg, 6.9mol) 的混合溶液, 滴加速度以保持回流为宜, 滴加时间为 3 个小时; 滴完, 继续回流 1 小时; 回流结束后冷却到 0℃, 搅拌下慢慢加入到冷的质量浓度 5% 盐酸溶液中, 搅拌 30 分钟, 分取上层有机相; 下层水相再用乙酸乙酯提取, 合并有机相, 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥过夜; 第二天抽滤, 滤液减压浓缩至干, 得到 GH-4;



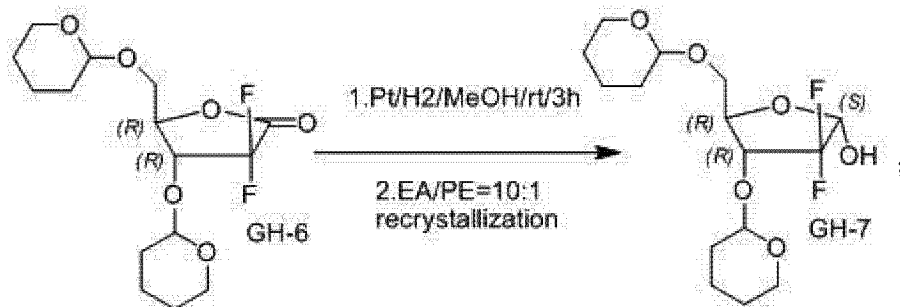
第四步:GH-5 的合成:将乙腈(4L), GH-4(1kg, 3.9mol)、冰醋酸(0.21kg)、水(0.4L) 投入反应锅中, 加热回流 4 小时; 回流结束后, 开始滴加甲苯, 同时常压蒸馏脱水; 当内温达到 92℃ 为脱水结束, 然后减压浓缩; 浓缩至干后, 加入乙酸乙酯(1 L) 搅拌均匀, 加活性炭脱色, 无水硫酸钠干燥半小时, 蒸干溶剂得到 GH-5;



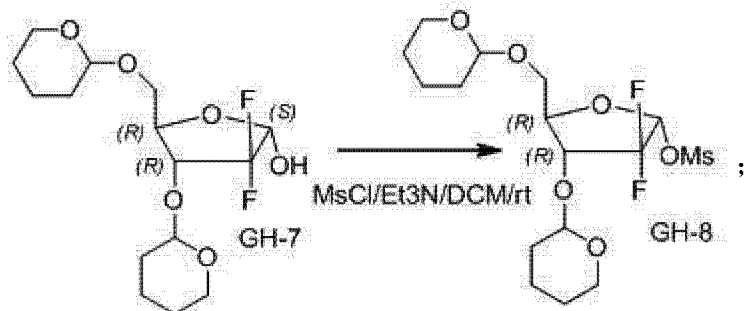
第五步:GH-6的合成:将化合物GH-5(500g,2.9mol)加入至700mlDCM中,室温搅拌,再加入吡啶(7.9g,0.1mol),最后缓慢滴加THP(336g,4mol),反应10h,加入500ml水,分液萃取,无水硫酸钠干燥,得到GH-6;



第六步:GH-7的合成:将化合物GH-6(840g,2.5mol)加入至1L的无水甲醇中,加入催化剂Pt(200mg),室温搅拌,同时通入氢气,反应时间为20h,HPLC检测反应进度,反应基本完全;过滤蒸干甲醇,得到消旋固体产品;用200ml的乙酸乙酯溶解固体,滴加入2L的石油醚中,迅速降温至零下50至80摄氏度之间,重结晶两次,得到单一S构型的GH-7;

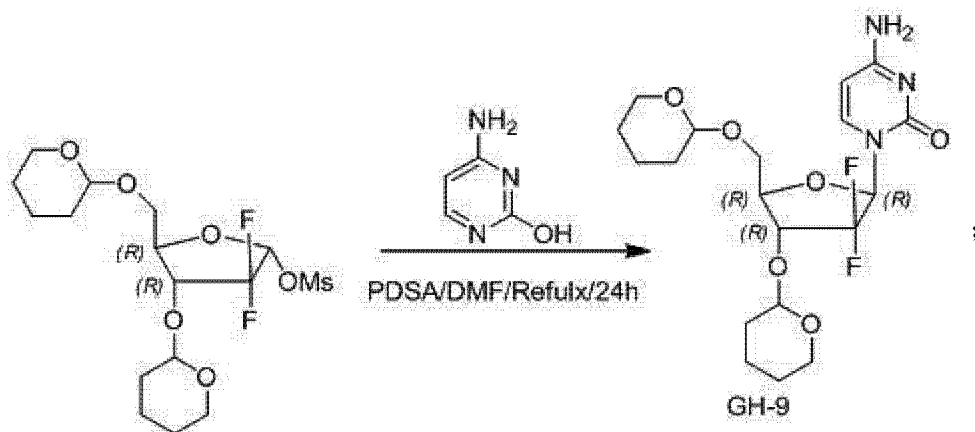


第七步:GH-8的合成:将化合物GH-7(211g,0.625mol)加入600mlDCM中,搅拌下加入三乙胺(94g,0.93mol),搅拌10min后滴加MsCl(78g,0.687mol)反应3h,停止反应,加水淬灭反应,DCM萃取,无水硫酸钠干燥,蒸干溶剂,得到GH-8;

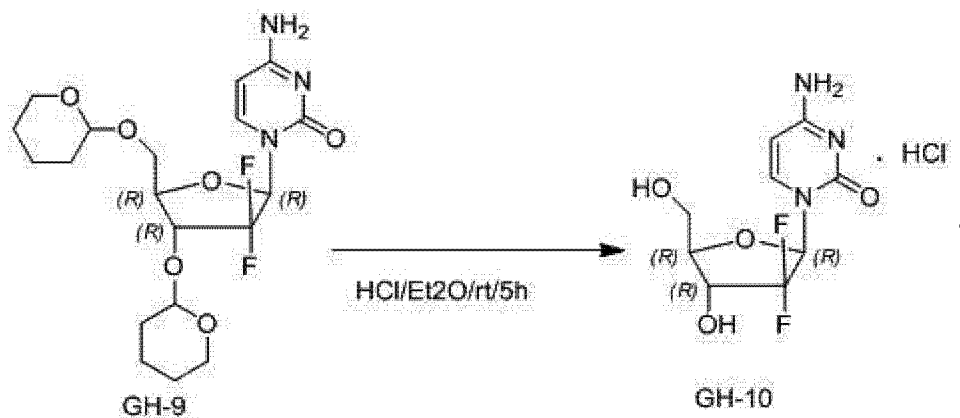


第八步:GH-9的合成:将化合物GH-8(249g,0.6mol)加入300mlDMF中,室温搅拌下加入对甲苯磺酸(114g,0.6mol),缓慢滴加胞嘧啶(66.6g,0.6mol)的DMF溶液;搅拌0.5小

时后,加热直至回流,反应 4 小时,直接蒸干 DMF 溶剂,得到对甲苯磺酸和产物形成的盐,即 GH-9 粗品;



第九步 :GH-10 的合成 :将化合物 GH-9 粗品 (429g) 加入至 1000ml 的盐酸乙醚中,在零度下搅拌, GH-10 缓慢析出,搅拌 5 小时后,过滤得到产品 150g,再通过水丙酮重结晶,得到最终产品 GH-10 ;



## 盐酸吉西他滨的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及合成方法,具体涉及一种盐酸吉西他滨((+)-2'-脱氧-2,2'-二氟胞嘧啶盐酸盐)的合成方法。

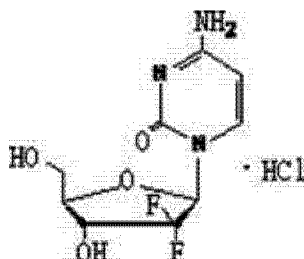
### 背景技术

[0002] 盐酸吉西他滨是细胞周期特异性抗代谢类药物,主要作用于 DNA 合成期的肿瘤细胞,即 S 期细胞,在一定条件下,可以阻止 G1 期向 S 期的进展,是治疗晚期非小细胞肺癌的最新一线较为安全有效的化疗用药,还可以用于治疗胰腺癌。目前本产品的合成工艺存在收率低,纯化难度高以及构型易转化等问题,导致成本高,产量低,不利于批量生产,不能满足市场需求。

### 发明内容

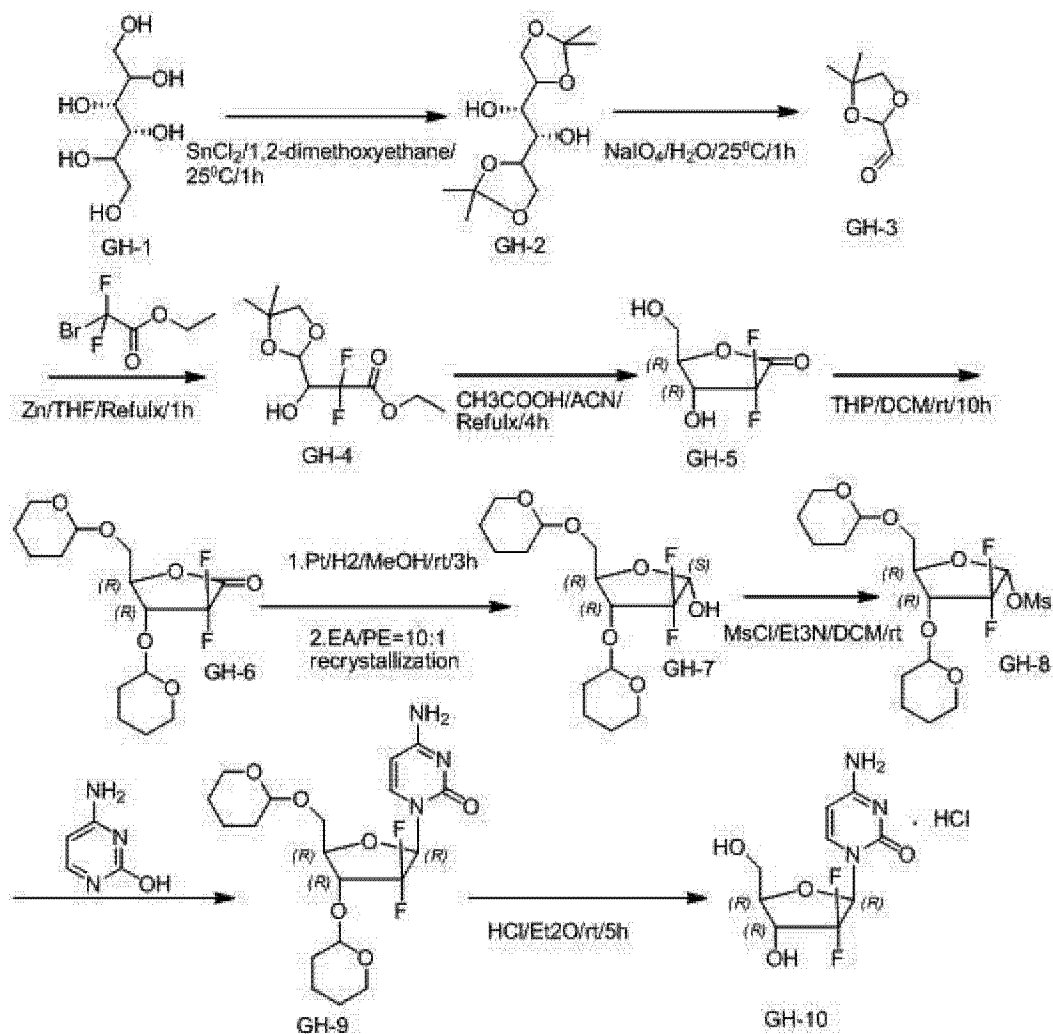
[0003] 本发明的目的在于:提供一种盐酸吉西他滨((+)-2'-脱氧-2,2'-二氟胞嘧啶盐酸盐)的合成方法,采用该合成方法可获得较高的收率,GH-7 单一构型的获得方法简单,便于操作,保持产品构型相对恒定。

[0004] 本发明的技术解决方案是:该盐酸吉西他滨((+)-2'-脱氧-2,2'-二氟胞嘧啶盐酸盐)具有如下化学结构式:



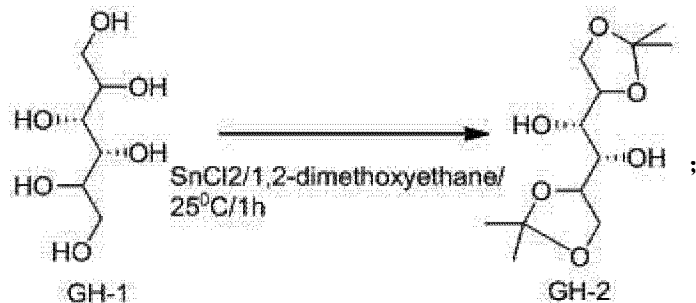
分子式:  $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$  分子量: 299.66 CAS 登记号: 122111-03-9。

[0005] 其中,盐酸吉西他滨的合成步骤是:



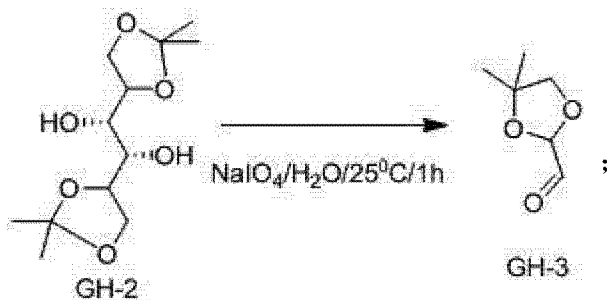
[0006] 其中, 盐酸吉西他滨的具体合成步骤是:

第一步:GH-2 的合成:将乙烷 (10L)、丙烷 (10L)、D-甘露醇 (10KG, 54.9mol)、无水二氯化锡 (10g, 0.05mol) 加入到反应锅中;升温至回流,反应液 1 小时后澄清,继续反应 0.5 小时;冷却降温至 25℃,加入吡啶 (13ml)、醋酐 (7ml),搅拌 10 分钟;减压蒸除溶剂,内温控制在 70℃ 以下;蒸干后在残留液中加入二氯甲烷,搅拌 30 分钟,放置过夜,得到 GH-2 溶液;第二天抽滤,滤液抽入 GH-3 反应锅;

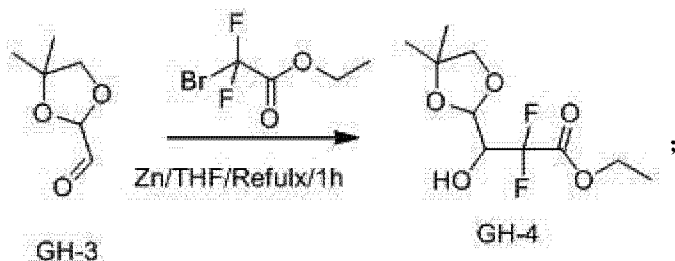


第二步:GH-3 的合成:将 GH-2 (6kg, 22.9mol) 溶液加热升温至 20℃,搅拌下加入高碘酸钠 (12.5kg, 58.6mol);慢慢滴加水,滴加时间为半小时,温度控制在 25-30℃;滴完,控制在 30~32℃ 保温反应 2 小时;反应结束后,抽滤,滤液加入无水硫酸钠干燥过夜;第二天抽滤,滤液先常压蒸馏,当馏份温度达 55℃ 时,改减压蒸馏,收集 65-75℃/20mmHg 的馏份,得

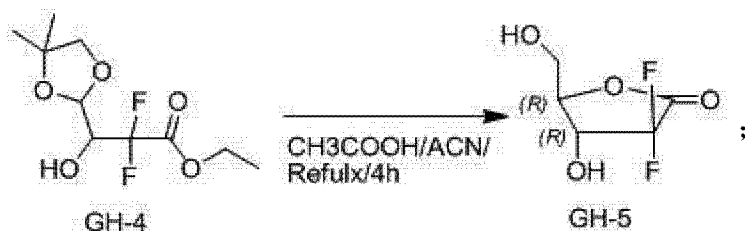
到 GH-3 ;



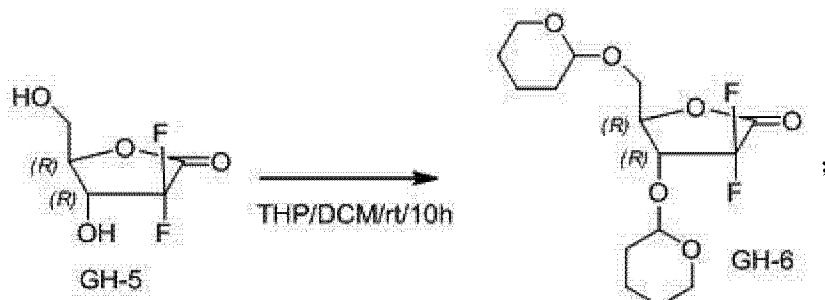
第三步 :GH-4 的合成 :将四氢呋喃 / 无水乙醚 (1.4kg/1.13kg)、锌粉 (0.5kg, 7.7mol) 加入到反应锅中,加热回流 20 分钟后,慢慢滴加四氢呋喃 / 无水乙醚 (0.94kg, 0.75kg)、GH-3 (1kg, 7.7mol)、溴氟乙酸酯 (1.4kg, 6.9mol) 的混合溶液,滴加速度以保持回流为宜,滴加时间为 3 个小时 ;滴完,继续回流 1 小时 ;回流结束后冷却到 0°C,搅拌下慢慢加入到冷的质量浓度 5% 盐酸溶液中,搅拌 30 分钟,分取上层有机相 ;下层水相再用乙酸乙酯提取,合并有机相,有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥过夜 ;第二天抽滤,滤液减压浓缩至干,得到 GH-4 ;



第四步 :GH-5 的合成 :将乙腈 (4L), GH-4 (1kg, 3.9mol)、冰醋酸 (0.21kg)、水 (0.4L) 投入反应锅中,加热回流 4 小时 ;回流结束后,开始滴加甲苯,同时常压蒸馏脱水 ;当内温达到 92°C 为脱水结束,然后减压浓缩 ;浓缩至干后,加入乙酸乙酯 (1 L) 搅拌均匀,加活性炭脱色,无水硫酸钠干燥半小时,蒸干溶剂得到 GH-5 ;

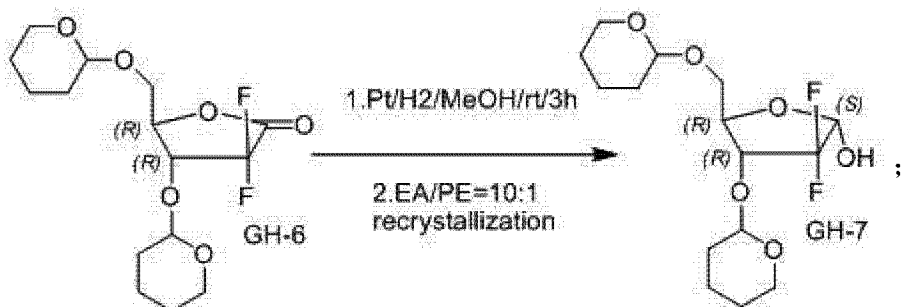


第五步 :GH-6 的合成 :将化合物 GH-5 (500g, 2.9mol) 加入至 700ml DCM 中,室温搅拌,再加入吡啶 (7.9g, 0.1mol),最后缓慢滴加 THP (336g, 4mol),反应 10h,加入 500ml 水,分液萃取,无水硫酸钠干燥,得到 GH-6 ;

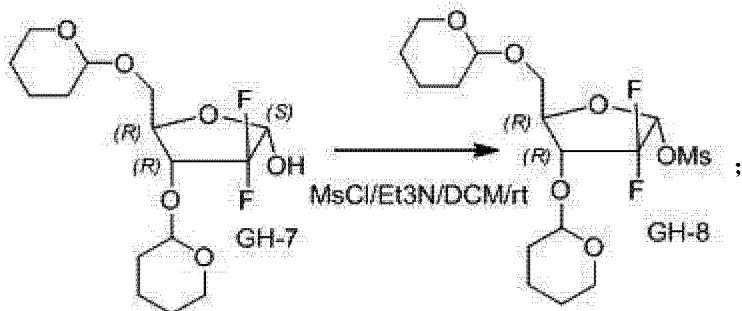




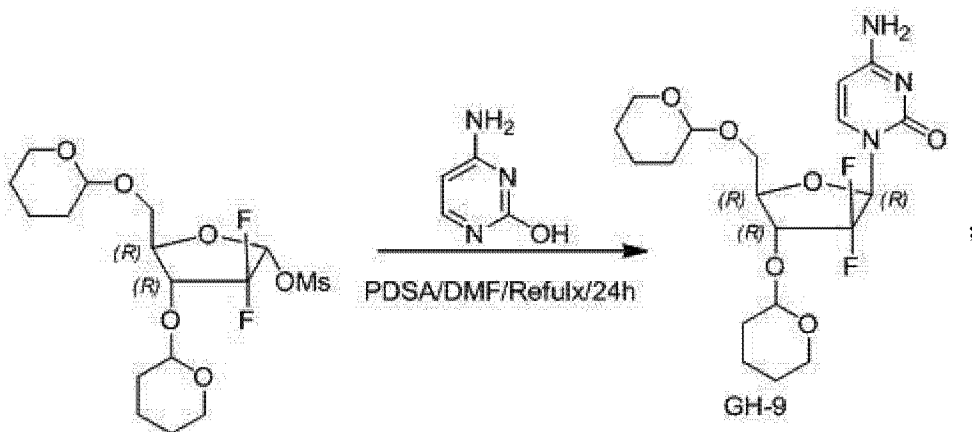
第六步:GH-7的合成:将化合物GH-6(840g,2.5mol)加入至1L的无水甲醇中,加入催化剂Pt(200mg),室温搅拌,同时通入氢气,反应时间为20h,HPLC检测反应进度,反应基本完全;过滤蒸干甲醇,得到消旋固体产品;用200ml的乙酸乙酯溶解固体,滴加入2L的石油醚中,迅速降温至零下50至80摄氏度之间,重结晶两次,得到单一S构型的GH-7;



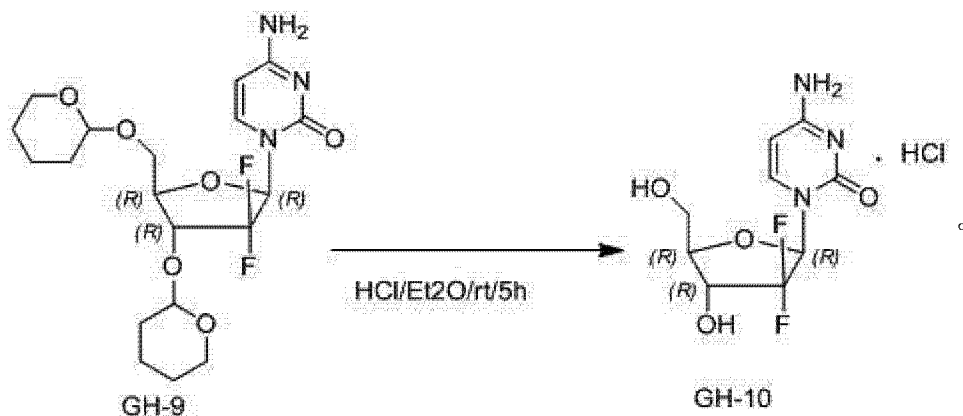
第七步:GH-8的合成:将化合物GH-7(211g,0.625mol)加入600mlDCM中,搅拌下加入三乙胺(94g,0.93mol),搅拌10min后滴加MsCl(78g,0.687mol)反应3h,停止反应,加水淬灭反应,DCM萃取,无水硫酸钠干燥,蒸干溶剂,得到GH-8;



第八步:GH-9的合成:将化合物GH-8(249g,0.6mol)加入300mlDMF中,室温搅拌下加入对甲苯磺酸(114g,0.6mol),缓慢滴加胞嘧啶(66.6g,0.6mol)的DMF溶液;搅拌0.5小时后,加热直至回流,反应4小时,直接蒸干DMF溶剂,得到对甲苯磺酸和产物形成的盐,即GH-9粗品;



第九步:GH-10的合成:将化合物GH-9粗品(429g)加入至1000ml的盐酸乙醚中,在零下度下搅拌,GH-10缓慢析出,搅拌5小时后,过滤得到产品150g,再通过水丙酮重结晶,得到最终产品GH-10;



[0007] 本发明的优势在于：

1 该条合成路线总收率相对较高，从中间体 GH-5 生成最终产物，收率约为 35%，高于目前的专利以及文献报道。

[0008] 2 该条合成路线实现了 GH-7 单一构型的获得，二次重结晶就可以使单一构型纯度达到质量要求，方法简单，便于操作。

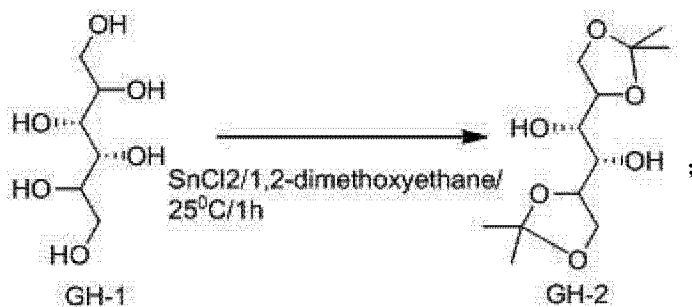
[0009] 3 保护基选择了在酸性条件下不稳定的 THP，该保护基团的选择，避免了碱性条件下脱保护构型转化等问题，使构型保持相对恒定。

### 具体实施方式

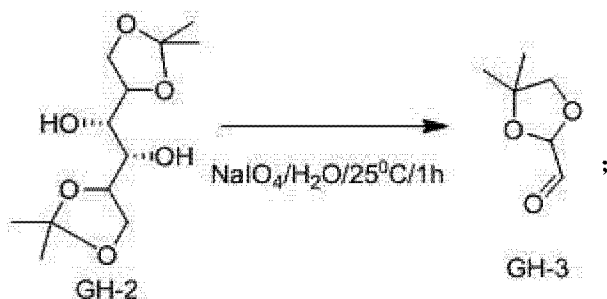
[0010] 下面结合实施例进一步说明本发明的技术解决方案，实施例不能理解为是对技术解决方案的限制。

[0011] 实施例：依以下步骤合成盐酸吉西他滨

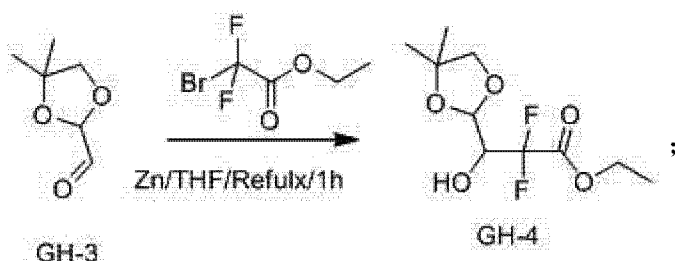
第一步：GH-2 的合成：将乙烷 (10L)、丙烷 (10L)、D-甘露醇 (10KG, 54.9mol)、无水二氯化锡 (10g, 0.05mol) 加入到反应锅中；升温至回流，反应液 1 小时后澄清，继续反应 0.5 小时；冷却降温至 25℃，加入吡啶 (13ml)、醋酐 (7ml)，搅拌 10 分钟；减压蒸除溶剂，内温控制在 70℃ 以下；蒸干后在残留液中加入二氯甲烷，搅拌 30 分钟，放置过夜，得到 GH-2 溶液；第二天抽滤，滤液抽入 GH-3 反应锅；



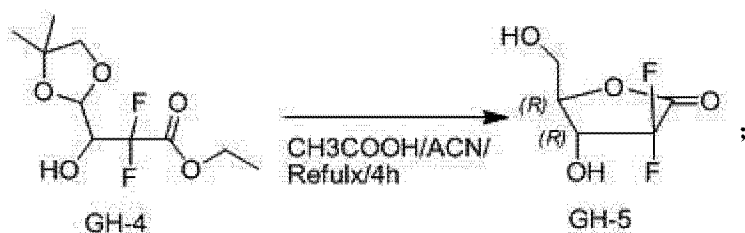
第二步：GH-3 的合成：将 GH-2 (6kg, 22.9mol) 溶液加热升温至 20℃，搅拌下加入高碘酸钠 (12.5kg, 58.6mol)；慢慢滴加水，滴加时间为半小时，温度控制在 25-30℃；滴完，控制在 30~32℃ 保温反应 2 小时；反应结束后，抽滤，滤液加入无水硫酸钠干燥过夜；第二天抽滤，滤液先常压蒸馏，当馏份温度达 55℃ 时，改减压蒸馏，收集 65-75℃ / 20mmHg 的馏份，得到 GH-3；



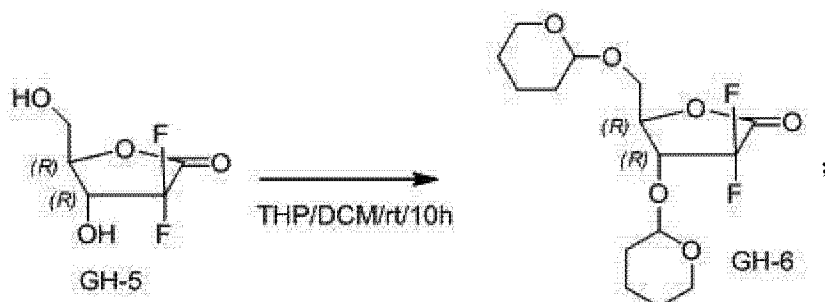
第三步:GH-4 的合成:将四氢呋喃 / 无水乙醚(1.4kg/1.13kg)、锌粉(0.5kg,7.7mol)加入到反应锅中,加热回流 20 分钟后,慢慢滴加四氢呋喃 / 无水乙醚(0.94kg,0.75kg)、GH-3(1kg,7.7mol)、溴氟乙酸酯(1.4kg,6.9mol)的混合溶液,滴加速度以保持回流为宜,滴加时间为 3 个小时;滴完,继续回流 1 小时;回流结束后冷却到 0°C,搅拌下慢慢加入到冷的质量浓度 5% 盐酸溶液中,搅拌 30 分钟,分取上层有机相;下层水相再用乙酸乙酯提取,合并有机相,有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥过夜;第二天抽滤,滤液减压浓缩至干,得到 GH-4;



第四步:GH-5 的合成:将乙腈(4L),GH-4(1kg,3.9mol)、冰醋酸(0.21kg)、水(0.4L)投入反应锅中,加热回流 4 小时;回流结束后,开始滴加甲苯,同时常压蒸馏脱水;当内温达到 92°C 为脱水结束,然后减压浓缩;浓缩至干后,加入乙酸乙酯(1 L)搅拌均匀,加活性炭脱色,无水硫酸钠干燥半小时,蒸干溶剂得到 GH-5 (588g,3.5mol),收率为 89%;

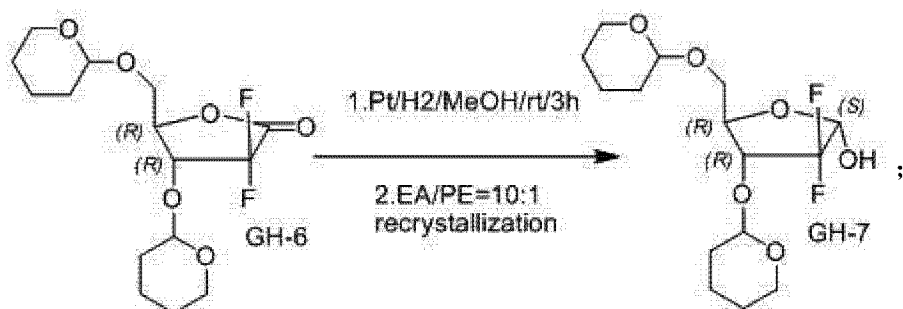


第五步:GH-6 的合成:将化合物 GH-5(500g,2.9mol) 加入至 700ml DCM 中,室温搅拌,再加入吡啶(7.9g,0.1mol),最后缓慢滴加 THP(336g,4mol),反应 10h,加入 500ml 水,分液萃取,无水硫酸钠干燥,得到 GH-6 (840g,2.5mol),收率为 86%;

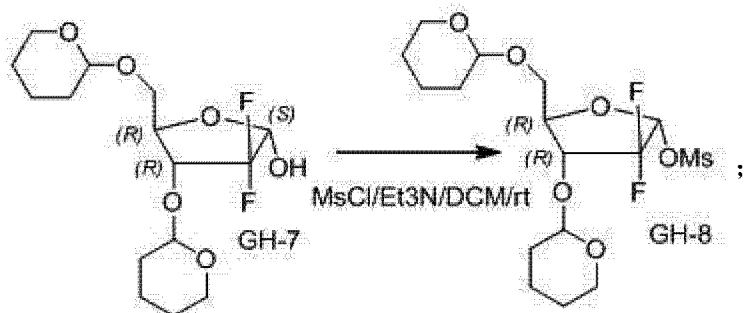


第六步:GH-7 的合成:将化合物 GH-6(840g,2.5mol) 加入至 1L 的无水甲醇中,加入催

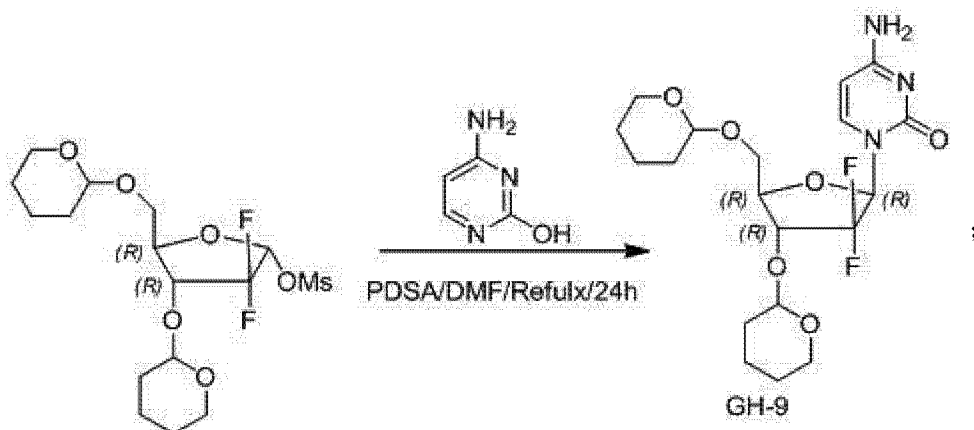
化剂 Pt (200mg), 室温搅拌, 同时通入氢气, 反应时间为 20h, HPLC 检测反应进度, 反应基本完全; 过滤蒸干甲醇, 得到消旋固体产品; 用 200ml 的乙酸乙酯溶解固体, 滴加入 2L 的石油醚中, 迅速降温至零下 50 至 80 摄氏度之间, 重结晶两次, 得到单一 S 构型的 GH-7 (211g, 0.625mol), 收率为 25%;



第七步: GH-8 的合成: 将化合物 GH-7 (211g, 0.625mol) 加入 600ml DCM 中, 搅拌下加入三乙胺 (94g, 0.93mol), 搅拌 10min 后滴加 MsCl (78g, 0.687mol) 反应 3h, 停止反应, 加水淬灭反应, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂, 得到 GH-8 (249g, 0.6mol), 收率为 95%;



第八步: GH-9 的合成: 将化合物 GH-8 (249g, 0.6mol) 加入 300ml DMF 中, 室温搅拌下加入对甲苯磺酸 (114g, 0.6mol), 缓慢滴加胞嘧啶 (66.6g, 0.6mol) 的 DMF 溶液; 搅拌 0.5 小时后, 加热直至回流, 反应 4 小时, 直接蒸干 DMF 溶剂, 得到对甲苯磺酸和产物形成的盐, 即 GH-9 粗品 429g;



第九步: GH-10 的合成: 将化合物 GH-9 粗品 (429g) 加入至 1000ml 的盐酸乙醚中, 在零下度下搅拌, GH-10 缓慢析出, 搅拌 5 小时后, 过滤得到产品 150g, 再通过水丙酮重结晶, 得到最终产品 GH-10 130g, 得率为 72%;

