



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109942514 A

(43)申请公布日 2019.06.28

(21)申请号 201910320642.2

(22)申请日 2019.04.20

(71)申请人 淮海工学院

地址 222000 江苏省连云港市新浦区苍梧路59号

(72)发明人 程青芳 王丹 王启发 王哲铭
曹一鸣 苏欣宇

(74)专利代理机构 北京和联顺知识产权代理有限公司 11621

代理人 段红玉

(51)Int.Cl.

C07D 303/36(2006.01)

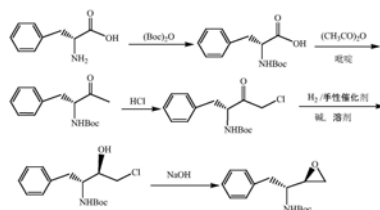
权利要求书2页 说明书5页

(54)发明名称

一种制备硫酸阿扎拉韦中间体的方法

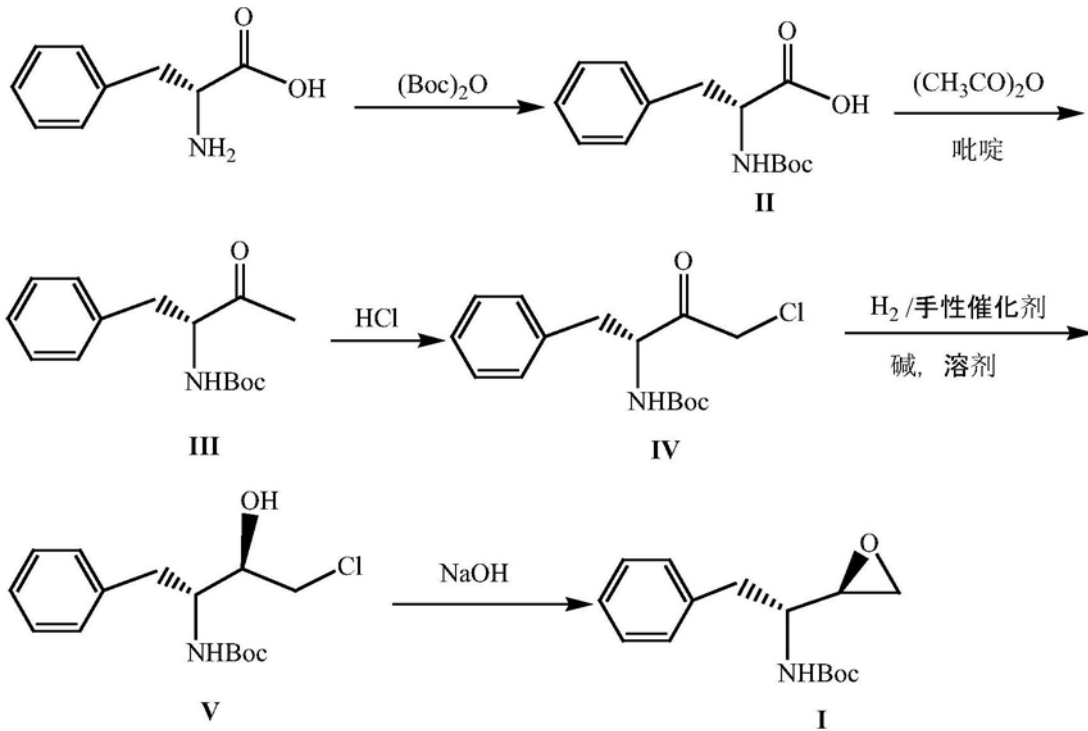
(57)摘要

本发明公开了一种制备硫酸阿扎拉韦中间体(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷的方法,该方法以廉价的L-苯丙氨酸为起始原料,经与二碳酸二叔丁酯反应保护氨基、与醋酐缩合、与盐酸发生氯代后再在手性催化剂作用下发生不对称氢化还原,最后在碱性条件下环合即制得目标产物。本发明提供的硫酸阿扎拉韦重要中间体(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷的制备方法原料廉价易得,反应条件温和,合成效率高,适于工业化生产,为制备硫酸阿扎拉韦及中间体提供了一条高效的途径。



CN 109942514 A

1. 一种制备如式(I)所示的硫酸阿扎拉韦中间体(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷的方法,该制备方法的反应式为:



其特征在于包括下列步骤:

步骤(1),将L-苯丙氨酸与二碳酸二叔丁酯反应,保护氨基,得到式(II)化合物N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸;

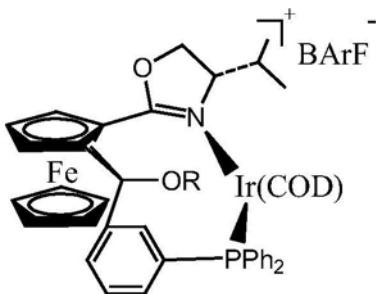
步骤(2),式(II)化合物在吡啶作用下与醋酐反应,得到式(III)化合物(S)-3-(叔丁氧羰基)氨基-4-苯基-2-丁酮;

步骤(3),式(III)化合物与盐酸发生氯代反应,得到式(IV)化合物(S)-3-(叔丁氧羰基)氨基-1-氯-4-苯基-2-丁酮;

步骤(4),式(IV)化合物在有机溶剂中在手性催化剂和碱作用下发生不对称氢化还原,得到式(V)化合物(1S,2S)-(1-苯基-3-氯-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯;

步骤(5),式(V)化合物在氢氧化钠作用下发生环合反应,即制得式(I)化合物(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷。

所述的步骤(4)中的手性催化剂为铱二茂铁膦-噁唑啉络合物,结构为:



其中R为C₁~C₄的烷基。

2. 根据权利要求1所述的一种制备硫酸阿扎拉韦中间体的方法,其特征在于:所述的步

骤(4)中的催化剂的用量为式(IV)化合物物质的量的1~5%。

3.根据权利要求1所述的一种制备阿扎拉韦中间体的方法,其特征在于:所述的步骤(4)中的碱为有机胺、碱金属的碳酸盐、碳酸氢盐。

4.根据权利要求1所述的一种制备阿扎拉韦中间体的方法,其特征在于:所述的步骤(4)中的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷。

一种制备硫酸阿扎拉韦中间体的方法

技术领域

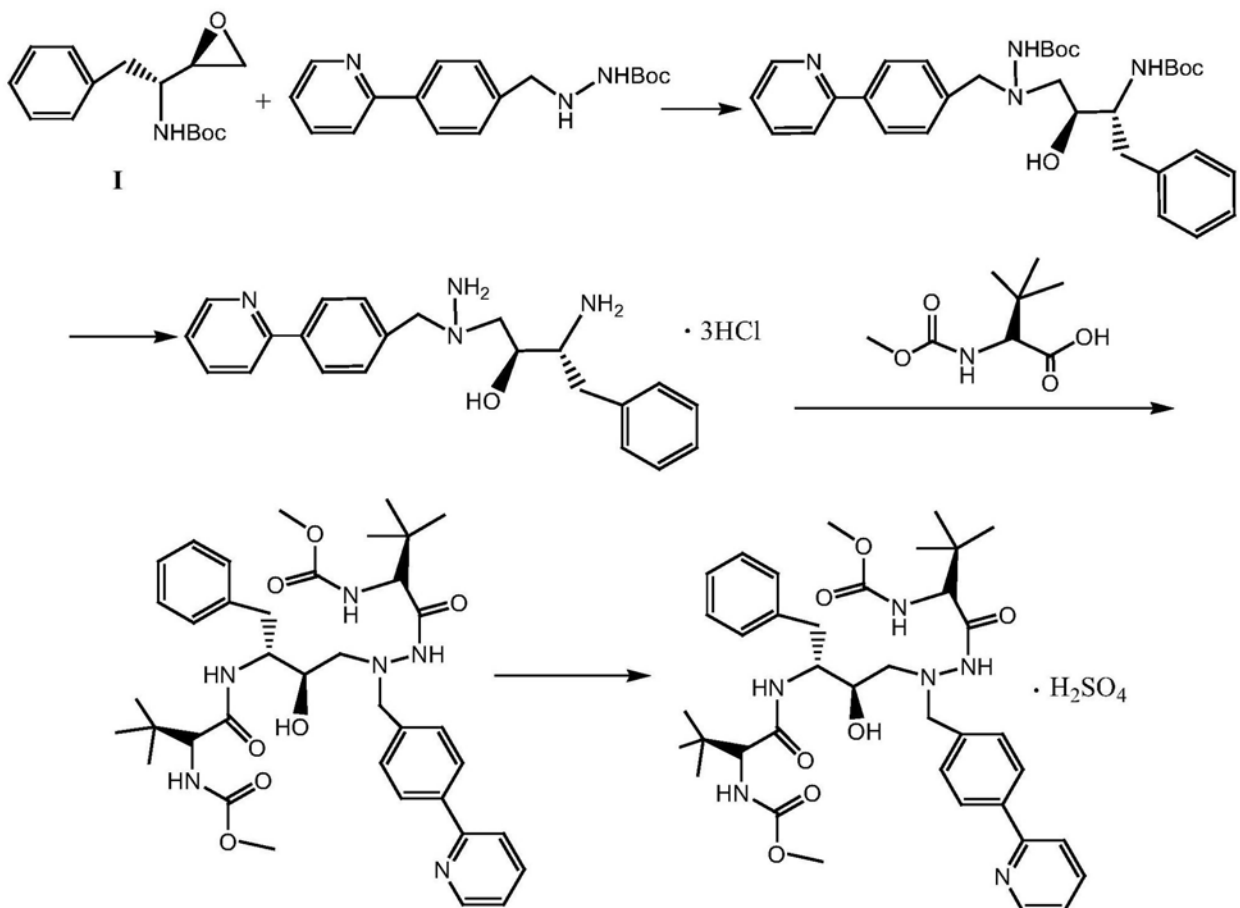
[0001] 本发明属于药物制备技术领域,具体涉及一种硫酸阿扎拉韦中间体(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷的制备方法。

背景技术

[0002] 硫酸阿扎拉韦由瑞士诺华公司研制,后授权给德国百时美施贵宝公司,2003年6月首次在美国上市,商品名为锐艾妥(REYATAZ)。该药是一种HIV蛋白酶抑制剂,是目前世界上最主要的抗艾滋病药物,与其他抗HIV病毒感染药物相比,具有吸收迅速、耐药性低、用药方便、对脂肪代谢的副作用小、在服药期间不干扰正常饮食等优点。临床上可单独使用或与其他抗逆转录病毒药物联用,治疗HIV病毒感染。

[0003] 目前,硫酸阿扎拉韦的制备方法主要是以式(I)化合物(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷和2-[4-(2-吡啶基)苄基]-胍羧酸叔丁酯为原料,经开环合成母环结构,然后水解脱保护基、成盐后与N-甲氧羰基-L-叔亮氨酸缩合,再成盐等反应制备的。

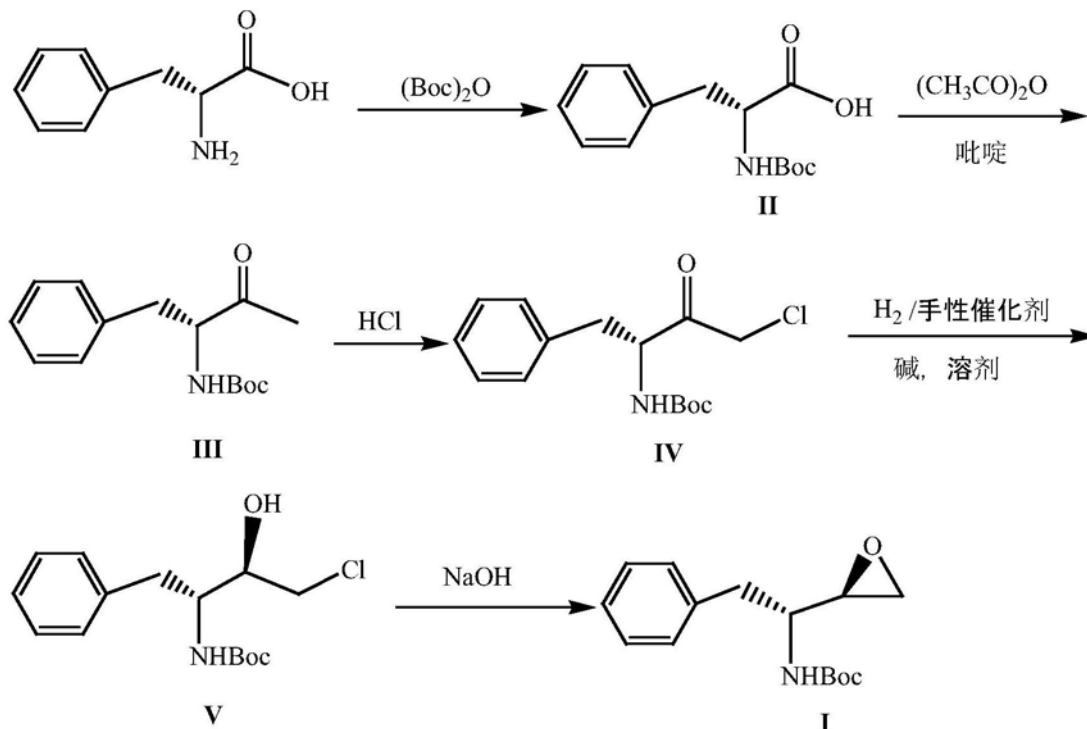
[0004] 合成路线为:



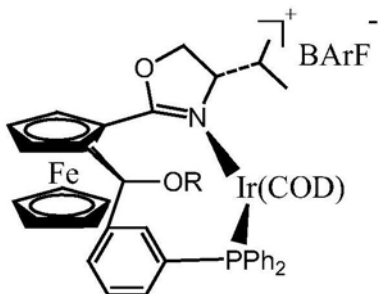
[0005] 因此,式(I)化合物(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷是制备硫酸阿扎拉韦的关键化合物,该手性环氧化合物具有两个手性中心,结构比较复杂。目前文献报道的制备式(I)化合物的方法主要有两种:一种是以N保护的氨基的手性邻位二元醇为起

骤(4),式(IV)化合物在有机溶剂中在手性催化剂和碱作用下发生不对称氢化还原,得到式(V)化合物(1S,2S)-(1-苄基-3-氯-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯;步骤(5),式(V)化合物在氢氧化钠作用下发生环合,即得到式(I)化合物(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷。

[0014] 合成路线为:



[0015] 所述的步骤(4)中的手性催化剂为铱二茂铁膦-噁唑啉络合物,结构为:



[0016] 催化剂结构中R为 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷基。

[0017] 该催化剂的配体二茂铁膦-噁唑啉为一类具有面手性的配体,该配体易于制备,与金属铱配位时可形成一个船式的九元环手性环境,因此,催化效率非常高,其用量只为式(IV)化合物物质的量的1~5%,ee值可达97%以上。

[0018] 所述的步骤(4)中的碱为有机胺、碱金属的碳酸盐、碳酸氢盐等;其中优选碳酸钠。

[0019] 所述的步骤(4)中的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷等常用的有机溶剂。

[0020] 用本工艺制备的式(I)化合物(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷以廉价的L-苯丙氨酸为起始原料,每一步的收率都较高,反应条件温和。总收率达55%以上,光学纯度达97%以上。

具体实施方式

[0021] 下面结合实施具体实施例,进一步说明本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。

[0022] 实施例中所用的原料或试剂除特别说明之外,均市售可得。

[0023] 实施例1式(II)化合物N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸的制备

[0024] 将100mmol碳酸钾、60mL蒸馏水加入反应瓶中,搅拌混合均匀。将50mmol L-苯丙氨酸、50mmol二碳酸二叔丁酯和60mL乙酸乙酯加入,搅拌混合均匀后室温反应10小时。向反应混合物中滴加4M HCl调pH值至1~1.5,静置后分出有机层,水层用乙酸乙酯洗涤,合并有机层,减压浓缩得到油状液体,加入60mL石油醚,加热至回流,油状液体全溶,自然冷却,析出大量固体,抽滤析出的固体,干燥得式(II)化合物,收率97%。

[0025] 实施例2式(III)化合物(S)-3-(叔丁氧羰基)氨基-4-苯基-2-丁酮的制备

[0026] 将50mmol式(II)化合物、30mL吡啶、25mL醋酐,加入反应瓶中,搅拌混合均匀。将体系温度升至100℃,并在此温度下搅拌反应4h,停止加热,减压蒸去大部分溶剂,分三次加入60mL二甲苯,再减压蒸馏,带出残余溶剂,残余液冷却,加入饱和碳酸氢钠溶液中和,用180mL乙酸乙酯分三次萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂,得式(III)化合物,收率83%。

[0027] 实施例3式(IV)化合物(S)-3-(叔丁氧羰基)氨基-1-氯-4-苯基-2-丁酮的制备

[0028] 将50mmol式(III)化合物、100mL乙酸乙酯加入反应瓶中,搅拌混合均匀。室温下将150mL 6N盐酸滴入反应体系中,0.5h内滴完后继续搅拌反应2h,停止反应,静置分层,分出有机层,用150mL乙酸乙酯分三次洗涤水层,合并有机层,再用饱和食盐水和蒸馏水各150mL洗涤有机层,无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到油状液体,加入200mL石油醚,加热回流至澄清,自然冷却,析出大量固体,抽滤析出的固体,干燥得式(IV)化合物,收率89%。

[0029] 实施例4式(V)化合物(1S,2S)-(1-苄基-3-氯-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0030] 向严格干燥的反应瓶中加入50mmol式(IV)化合物、5mmol碳酸钠、0.25mmol铈二茂铁-膦-噁唑啉催化剂(R=Me)和300mL甲醇,通入氮气,并用氮气置换3次,塞紧瓶塞以20mL/min的流量通入干燥的氢气,室温下搅拌反应2h,停止反应,减压蒸去溶剂,加入100mL蒸馏水和100mL乙酸乙酯,搅拌0.5h,静置,分去水层,用乙酸乙酯洗涤水层,合并有机层,用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂,得粗产物,粗产物无需纯化,直接进行下一步实验。

[0031] 实施例5式(V)化合物(1S,2S)-(1-苄基-3-氯-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0032] 向严格干燥的反应瓶中加入50mmol式(IV)化合物、5mmol DBU、0.4mmol铈二茂铁-膦-噁唑啉催化剂(R=Et)和300mL乙醇,通入氮气,并用氮气置换3次,塞紧瓶塞以20mL/min的流量通入干燥的氢气,室温下搅拌反应3h,停止反应,减压蒸去溶剂,加入100mL蒸馏水和100mL乙酸乙酯,搅拌0.5h,静置,分去水层,用乙酸乙酯洗涤水层,合并有机层,用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂,得粗产物,该粗产物不经纯化,直接进行下一步实验。

[0033] 实施例6式(I)化合物(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷的制备

[0034] 将100mL无水乙醇加入上述实施例4得到的粗产物中,冷却至0℃,缓慢滴入50mL氢氧化钠(55mmol)的甲醇溶液,0.5h内滴完后,自然升温至室温,继续搅拌反应3h,停止反应,

减压蒸去溶剂,残留物中加入100mL蒸馏水和100mL二氯甲烷,搅拌0.5h,静置,分去水层,用二氯甲烷洗涤水层,合并有机层,用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂,得粗产物,该粗产物用乙酸乙酯和石油醚的混合物重结晶,抽滤析出的固体,干燥得式(I)化合物,收率82%[以式(IV)化合物计],ee值96.4%。

[0035] 实施例7式(I)化合物(2R,3S)-1,2-环氧-3-叔丁氧羰基氨基-4-苯基丁烷的制备

[0036] 将100mL无水乙醇加入上述实施例5得到的粗产物中,冷却至0℃,缓慢滴入50mL氢氧化钠(55mmol)的甲醇溶液,0.5h内滴完后,自然升温至室温,继续搅拌反应4h,停止反应,减压蒸去溶剂,残留物中加入100mL蒸馏水和100mL二氯甲烷,搅拌0.5h,静置,分去水层,用二氯甲烷洗涤水层,合并有机层,用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂,得粗产物,该粗产物用乙酸乙酯和石油醚的混合物重结晶,抽滤析出的固体,干燥得式(I)化合物,收率74%[以式(IV)化合物计],ee值97.2%。