



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101967130 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 26

(21) 申请号 201010216337. 8

11, 17-18.

(22) 申请日 2010. 07. 02

CN 1208405 A, 1999. 02. 17, 实施例 1.

US 5567823 A, 1996. 10. 22, 实施例 1.

(73) 专利权人 厦门市亨瑞生化有限公司

地址 361000 福建省厦门市海沧区新阳街道
翁角路 289 号科创大厦 7 层 17 号、18 号
单元

刘福萍等. (2S, 3S, 5S)-2, 5- 二氨基 -3- 羟基 -1, 6- 二苯基己烷的合成. 《中国医药工业杂志》. 2007, 第 38 卷 (第 12 期), 831-833.

蒋洪平. 抗艾滋病药物司它夫定和利托那韦手性中间体的合成. 《中国优秀博硕士学位论文全文数据库(硕士) 工程科技 I 辑》. 2003, (第 2 期), B016-102.

(72) 发明人 侯鹏翼 赵雄超 温兆辉 巫立欣

(74) 专利代理机构 厦门市首创君合专利事务所
有限公司 35204

代理人 张松亭 徐碧霞

审查员 李士坤

(51) Int. Cl.

C07D 277/24 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 5508409 A, 1996. 04. 16, 实施例

权利要求书 2 页 说明书 6 页

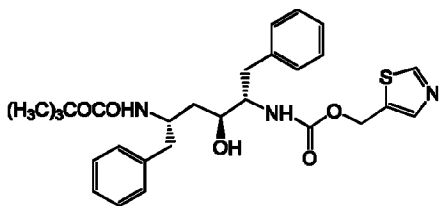
(54) 发明名称

利托那韦中间体的合成方法

(57) 摘要

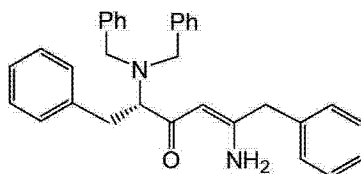
本发明公开了一种 (2S, 3S, 5S)-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-(N-5-噻唑基-甲氧羰基)氨基-1,6-二苯基-3-羟基己烷的合成方法,其是由 (2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷与 5-噻唑基甲基-4-硝基苯基碳酸酯经亲核取代反应制得; (2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷则是由 (S, Z)-5-氨基-2-(二苯基氨基)-1,6-二苯基己-4-烯-3-酮经过还原、氨基保护和催化还原步骤制得。该合成方法为原位合成方法,其不仅减少了反应步骤,还减少了中间产物分离所带来的时间消耗,提高了收率,且并不影响产物的纯度和质量。

CN 101967130 B

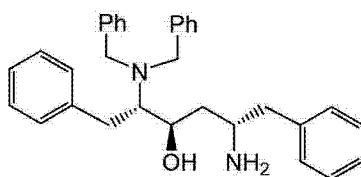


1. 式 VI 所示化合物的合成方法,其特征在于,包括如下步骤:

a、式 I 所示的 (S, Z)-5-氨基-2-(二苄基氨基)-1,6-二苯基己烷-4-烯-3-酮经过羰基还原、C=C 还原得式 II 所示的 (2S, 3S, 5S)-5-氨基-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-1,6-二苯基己烷;

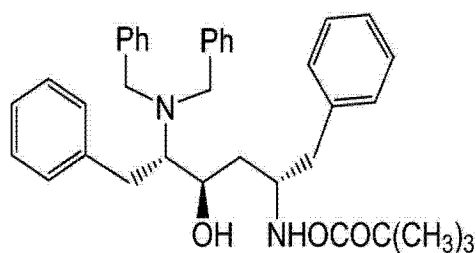


I



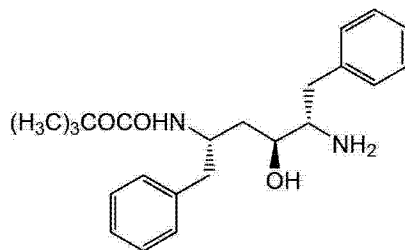
II

b、式 II 所示的 (2S, 3S, 5S)-5-氨基-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-1,6-二苯基己烷,采用叔丁氧羰基 BOC 保护得式 III 所示的 (2S, 3S, 5S)-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷;



III

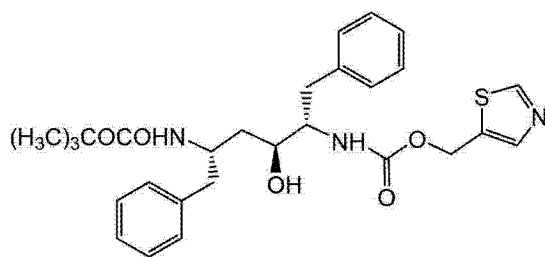
c、式 III 所示的 (2S, 3S, 5S)-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷经催化脱掉苄基,得到式 IV 所示的 (2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷粗品,经过碱洗,氯化钠洗,再用正庚烷析晶,过滤得湿品,烘干后得到纯品;



IV

d、式 IV 所示的 (2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷纯品和 5-噻唑基甲基-4-硝基苯基碳酸酯经过亲核取代,析晶,过滤,烘干后得式 VI

所示的 (2S, 3S, 5S)-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-(N-5-噻唑基-甲氧羰基)氨基-1,6-二苯基-3-羟基己烷,



VI

2. 根据权利要求1中所述的式VI所示化合物的合成方法,其特征在于:步骤c中得到的式IV所示的(2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷粗品用乙酸乙酯搅拌溶解,再依次用5%~10%碳酸钠溶液和8%~10%氯化钠溶液洗涤,浓缩,正庚烷析晶,过滤得湿品。

3. 根据权利要求1中所述的式VI所示化合物的合成方法,其特征在于:步骤a中式I所示的(S, Z)-5-氨基-2-(二苄基氨基)-1,6-二苯基己-4-烯-3-酮还原过程中使用的还原剂是硼氢化钠或硼氢化钾中的一种或几种。

4. 根据权利要求3中所述的式VI所示化合物的合成方法,其特征在于:步骤a中式I所示的(S, Z)-5-氨基-2-(二苄基氨基)-1,6-二苯基己-4-烯-3-酮的还原在酸性条件下进行,所用的酸是盐酸、硫酸、氢氟酸、磺酸或醋酸中的一种或几种。

5. 根据权利要求1中所述的式VI所示化合物的合成方法,其特征在于:步骤c中式III所示的(2S, 3S, 5S)-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷的脱苄基反应通过催化剂钯炭、氯化钯、铑碳、氧化铂中的一种或几种的催化反应实现。

6. 根据权利要求1中所述的式VI所示化合物的合成方法,其特征在于:步骤d中亲核取代的反应温度为25°C~100°C。

7. 根据权利要求5中所述的式VI所示化合物的合成方法,其特征在于:步骤d中亲核取代的反应温度为60°C~80°C。

利托那韦中间体的合成方法

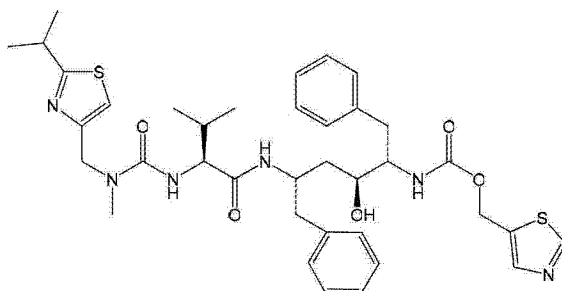
技术领域

[0001] 本发明涉及一种改进的合成方法,具体地涉及一种利托那韦中间体——(2S, 3S, 5S)-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-(N-5-噻唑基-甲氧羰基)氨基-1,6-二苯基-3-羟基己烷的合成方法。

背景技术

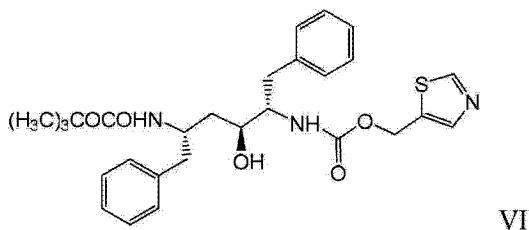
[0002] 利托那韦可单独或与其它药物联用治疗晚期或非进行性的艾滋病病人,并具有如下的结构:

[0003]



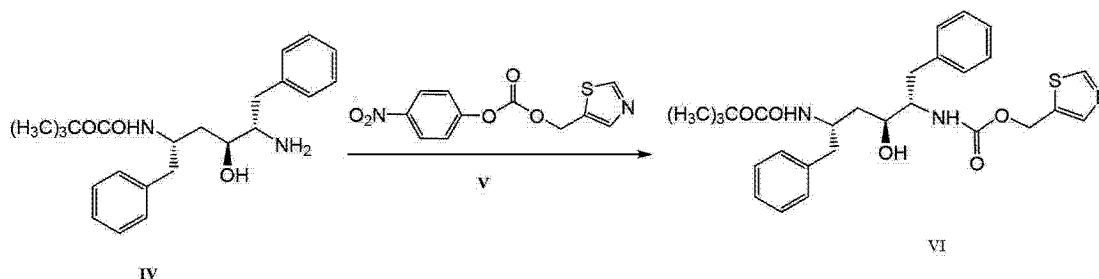
[0004] 在合成利托那韦时,需先行制得利托那韦的中间体——(2S, 3S, 5S)-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-(N-5-噻唑基-甲氧羰基)氨基-1,6-二苯基-3-羟基己烷(化合物 VI),结构如下:

[0005]



[0006] 制备化合物 VI 的方法涉及 (2S, 3S, 5S)-5-叔丁氧基甲酰氨基-2-氨基-3-羟基-1,6-二苯基己烷(化合物 IV) 和 5-噻唑基甲基-4-硝基苯基碳酸酯(化合物 V)。

[0007]

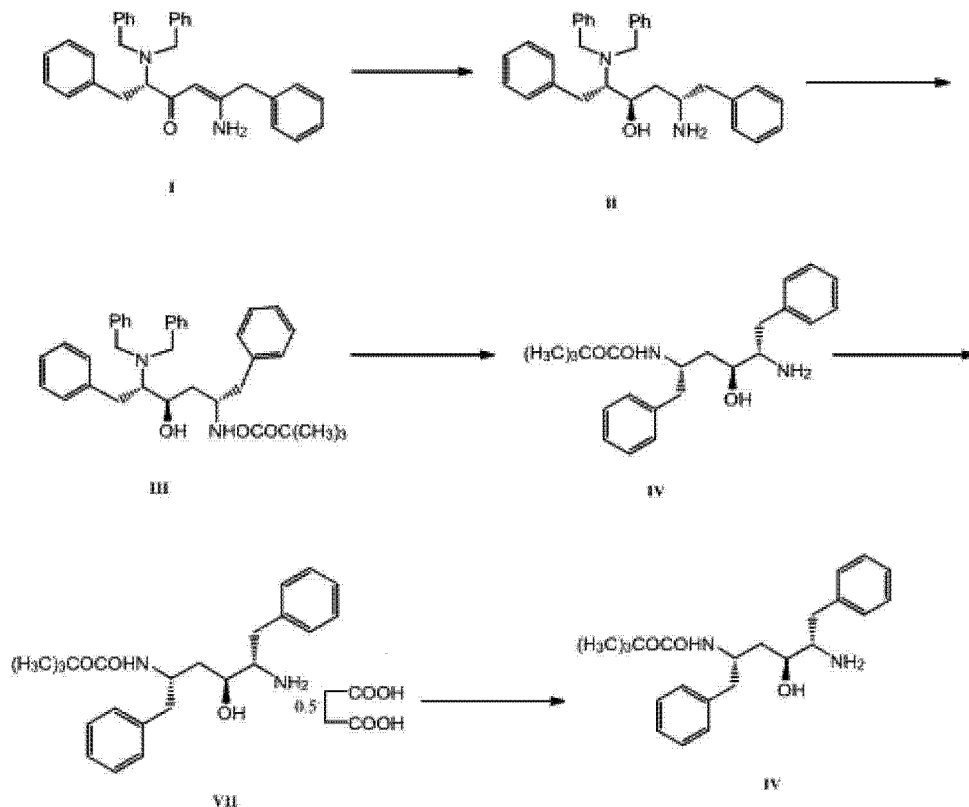


[0008] 在上述反应中,为降低 (2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 IV) 与 5-噻唑基甲基-4-硝基苯基碳酸酯(化合物 V) 反应时产生的副产物数量和副产物种类,保证化合物 VI 收率,能否获得高纯度的

(2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 IV)的核心所在。在现有公开的方法中,化合物 IV 是通过 (S, Z)-5-氨基-2-(二苄基氨基)-1,6-二苯基己烷-4-烯-3-酮(化合物 I)经还原得到化合物 II、叔丁氧羰基氨基保护得到化合物 III 和催化还原脱苄基步骤得到的。为了提高化合物 IV 的纯度,在脱苄基步骤后,化合物 IV 先与琥珀酸反应得 (2S, 3S, 5S)-5-叔丁氧基甲酰氨基-2-氨基-3-羟基-1,6-二苯基己烷琥珀酸盐(化合物 VII),再由 (2S, 3S, 5S)-5-叔丁氧基甲酰氨基-2-氨基-3-羟基-1,6-二苯基己烷琥珀酸盐(化合物 VII)去盐后进一步与 5-噻唑基甲基-4-硝基苯基碳酸酯(化合物 V)反应获得化合物 VI。此合成方法 (2S, 3S, 5S)-5-叔丁氧基甲酰氨基-2-氨基-3-羟基-1,6-二苯基己烷(化合物 IV) 需要先用成琥珀酸盐的方法精制,得到纯度达 99% 以上的 (2S, 3S, 5S)-5-叔丁氧基甲酰氨基-2-氨基-3-羟基-1,6-二苯基己烷琥珀酸盐纯品,然后碱洗去除琥珀酸盐,此成盐精制的方法,步骤繁琐、耗时长,需要消耗大量的有机溶剂,中间产物 (2S, 3S, 5S)-5-叔丁氧基甲酰氨基-2-氨基-3-羟基-1,6-二苯基己烷琥珀酸盐的分离亦提高了成本。因此,需要一种更经济的合成方法。

[0009] 现有公开化合物 IV 的合成途径如下所示:

[0010]



发明内容

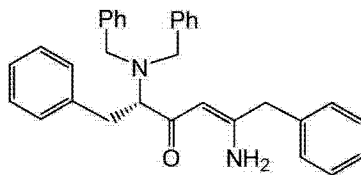
[0011] 本发明提供了一种利托那韦中间体“(2S, 3S, 5S)-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-(N-5-噻唑基-甲氧羰基)氨基-1,6-二苯基-3-羟基己烷(化合物 VI)”的合成方法,该合成方法为原位合成方法,其不仅减少了反应步骤,还减少了中间产物分离所带来的时间消耗,提高了收率,且并不影响产物的纯度和质量。

[0012] 本发明采用的技术方案如下:

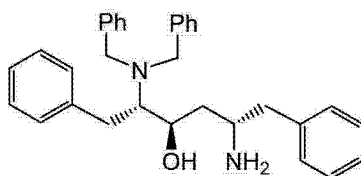
[0013] 式 VI 所示化合物 (利托那韦中间体) 的合成方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

[0014] a、(S, Z)-5-氨基-2-(二苄基氨基)-1,6-二苯基己烷-4-烯-3-酮(化合物 I)经过羰基还原、C=C 还原得 (2S, 3S, 5S)-5-氨基-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-1,6-二苯基己烷(化合物 II);

[0015]



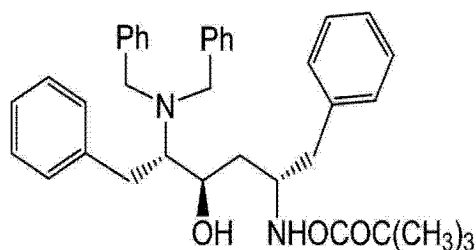
I



II

[0016] b、(2S, 3S, 5S)-5-氨基-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-1,6-二苯基己烷(化合物 II), 采用叔丁氧羰基 BOC 保护得 (2S, 3S, 5S)-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 III);

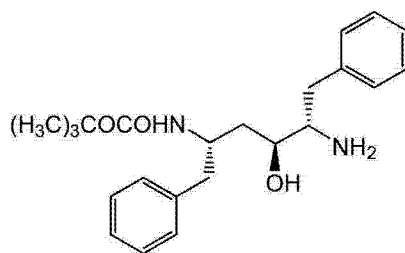
[0017]



III

[0018] c、(2S, 3S, 5S)-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 III)经催化脱掉苄基, 得到 (2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 IV)粗品, 经过碱洗, 氯化钠洗, 再用正庚烷析晶, 过滤得湿品, 烘干后得到纯品;

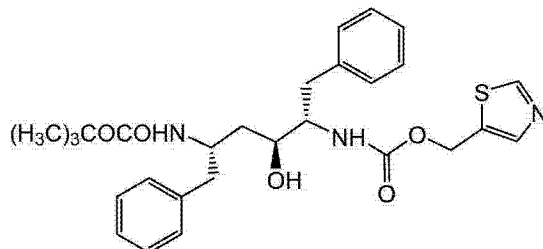
[0019]



IV

[0020] d、(2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷纯品(化合物 IV)和 5-噻唑基甲基-4-硝基苯基碳酸酯(化合物 V)经过亲核取代,析晶,过滤,烘干后得 (2S, 3S, 5S)-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-(N-5-噻唑基-甲氧羰基)氨基-1,6-二苯基-3-羟基己烷(化合物 VI),

[0021]



VI

[0022] 本发明的一较佳实施例中,步骤 C 中得到的 (2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷粗品用乙酸乙酯搅拌溶解,再依次用 5%~10% 碳酸钠溶液和 8%~10% 氯化钠溶液洗涤,浓缩,正庚烷析晶,过滤得湿品。通过上述的方式,不仅减少了反应步骤,还减少了中间产物分离所带来的时间消耗。

[0023] 本发明的一较佳实施例中,(S,Z)-5-氨基-2-(二苄基氨基)-1,6-二苯基己-4-烯-3-酮(化合物 I)还原过程中使用的还原剂可以是硼氢化钠或硼氢化钾中的一种或几种。

[0024] 本发明的一较佳实施例中,(S,Z)-5-氨基-2-(二苄基氨基)-1,6-二苯基己-4-烯-3-酮(化合物 I)的还原在酸性条件下进行,所用的酸可以是盐酸、硫酸、磺酸、醋酸或甲磺酸中的一种或几种。

[0025] 本发明的一较佳实施例中,(2S, 3S, 5S)-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 III)的脱苄基反应通过催化剂钯炭、氯化钯、铑碳、氧化铂中的一种或几种的催化反应实现。

[0026] 本发明的一较佳实施例中,步骤 d 中亲核取代的反应温度为 25℃~100℃,最佳温度为 60℃~80℃。

[0027] 本发明提供的利托那韦中间体“(2S, 3S, 5S)-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-(N-5-噻唑基-甲氧羰基)氨基-1,6-二苯基-3-羟基己烷(化合物 VI)”的合成方法为原位合成方法,其不仅减少了反应步骤,还减少了中间产物分离所带来的时间消耗,提高了收率,且并不影响产物的纯度和质量。

具体实施方式

[0028] 下面结合实施例对本发明做进一步的描述,但不构成对本发明的任何限制。

[0029] 实施例 1

[0030] 1、(2S, 3S, 5S)-5-氨基-2-(N,N-二苄基氨基)-3-羟基-1,6-二苯基己烷(化合物 II)的合成

[0031] 向装有温度计、机械搅拌及滴液漏斗的 1000ml 四口烧瓶中加入硼氢化钠 3.8g 和乙二醇二甲醚 154.7ml,搅拌冷却至 -10℃。滴加含有甲磺酸的乙二醇二甲醚溶液(甲磺酸:乙二醇二甲醚=15.5ml:24ml),控制内温不超过 5℃。滴加结束后,再滴加异丙醇(19ml)、乙

二醇二甲醇 35.7ml 和 (S, Z)-5-氨基-2-(二苄基氨基)-1,6-二苯基己-4-烯-3-酮(化合物 I) 14.6g 的混合液,控制内温不超过 0℃。滴加结束后,在 0℃以下反应 12 小时以上,反应完全后,再滴加三乙醇胺的乙二醇二甲醚溶液(含有三乙醇胺 14.3g),控制内温不超过 5℃,搅拌 30 分钟。再缓慢滴加硼氢化钠的二甲基乙酰胺溶液(含有硼氢化钠 3.1g),缓慢升温至室温,保温搅拌 2 小时。反应完全后,向反应液中缓慢加入水,室温下加入甲基叔丁基醚,静置分层。有机层依次用 10% 氢氧化钠水溶液 476ml 洗涤,氯化铵水溶液 476ml 洗涤及氯化钠溶液 593ml 洗涤。将得到的有机层用无水硫酸镁干燥 2 小时,在 30℃水浴下蒸干溶剂得到浅黄色的油状产物。

[0032] 2、(2S, 3S, 5S)-2-(N, N-二苄基氨基)-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 III)的合成

[0033] 向上步浓缩油状物加入甲醇 15ml,搅拌溶解,加入三乙胺 6.47g,水 79ml,二碳酸二叔丁酯 7g,搅拌 2h,反应完全后,静置分层,有机层用水 86ml 洗涤,有机层减压浓缩溶剂得到浅黄色油状物。

[0034] 3、(2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 IV)的合成

[0035] 向上步浓缩油状物加入乙醇 190ml,40℃搅拌溶解,加入甲酸铵 10.4g, Pd/C 7g,回流反应 4 小时直至原料完全反应。过滤,得化合物 IV 粗品。化合物 IV 粗品用入乙酸乙酯 170ml 溶解,缓慢加入 10% 碳酸钠溶液 100ml 洗涤,10% 氯化钠 100ml 洗涤,有机层 50℃减压浓缩至干,加入正庚烷 110ml,搅拌均匀,过滤得湿品,50℃烘干得纯度为 99.5% 的化合物 IV 纯品。

[0036] 4、(2S, 3S, 5S)-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-2-(N-5-噻唑基-甲氧羰基)氨基-1,6-二苯基-3-羟基己烷(化合物 VI)的合成

[0037] 向装有温度计、机械搅拌及滴液漏斗的 1000ml 四口烧瓶加入 (2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 IV) 20g 和 5-噻唑基甲基-4-硝基苯基碳酸酯(化合物 V) 14.5g, 乙酸乙酯 300ml, 水浴加热至回流,在 60℃保温反应 12~14 小时,降温至室温,加入氨水 3g,搅拌 1 小时,再加入 4% 氢氧化钠溶液 100ml×3,氯化钠溶液 100ml×2,有机层 50℃减压浓缩至干,得金黄色油状物,加入乙酸乙酯/正庚烷析晶。

[0038] 实施例 2

[0039] 实施例 2 与实施例 1 不同的是,(2S, 3S, 5S)-2-(N, N-二苄基氨基)-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 III)采用以下的方式合成:向上步浓缩油状物加入甲基叔丁基醚 40ml,搅拌溶解,加入碳酸钾 8.77g,水 79ml,二碳酸二叔丁酯 7g,搅拌 2h,反应完全后,静置分层,有机层用水 86ml 洗涤,有机层减压浓缩溶剂得到浅黄色油状物。

[0040] 实施例 3

[0041] 实施例 3 与实施例 1 不同的是,(2S, 3S, 5S)-2-氨基-3-羟基-5-(叔丁氧基甲酰氨基)-1,6-二苯基己烷(化合物 IV)采用以下的方式合成:上步浓缩油状物中加入甲醇 190ml,40℃搅拌溶解,加入 Pd/C 7g,通入氢气置换高压釜内的空气,直至釜内氢气压力达到 0.5Mpa,反应 4 小时直至原料完全反应。过滤,浓缩,得化合物 IV 粗品。加入乙酸乙酯

170ml, 搅拌溶解, 缓慢加入 5% 碳酸钠溶液 100ml 洗涤, 8% 氯化钠 100ml 洗涤, 有机层 60℃ 减压浓缩至干, 加入正庚烷 110ml, 搅拌均匀, 过滤得湿品, 50℃ 烘干得纯度为 99.6% 的化合物 IV 纯品。

[0042] 上述实施例为本发明较佳的实施方式, 但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制, 其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化, 均应为等效的置换方式, 都包含在本发明的保护范围之内。