



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110903257 A

(43)申请公布日 2020.03.24

(21)申请号 201911306830.6

(22)申请日 2019.12.18

(71)申请人 厦门本素药业有限公司

地址 361027 福建省厦门市翁角西路2062
号厦门生物医药产业园B7号楼

(72)发明人 沈鑫 陈颖江 王丹 詹华杏

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

代理人 胡美强 张玉莹

(51)Int.Cl.

C07D 263/14(2006.01)

C07D 263/16(2006.01)

C07D 301/19(2006.01)

C07D 303/14(2006.01)

C07C 227/04(2006.01)

C07C 229/34(2006.01)

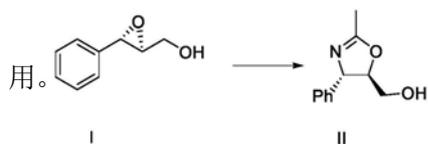
权利要求书2页 说明书6页

(54)发明名称

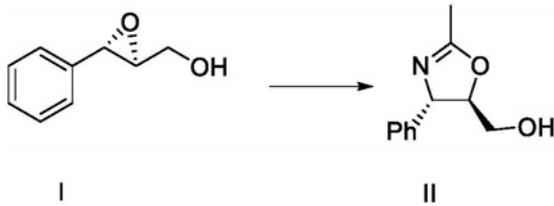
一种苯基异丝氨酸盐酸盐及其中间体的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种苯基异丝氨酸盐酸盐及其中间体的合成方法。本发明提供了一种如式II所示的化合物的合成方法,其包括如下步骤:在乙腈中,在催化剂的存在下,将如式I所示的化合物进行如下所示的反应,得到如式II所示的化合物即可。本发明的合成方法所涉及反应简单,原料的价格低廉,为紫杉醇和多烯紫杉醇的合成提供了廉价的手性侧链原料,使紫杉醇和多烯紫杉醇的半合成成本大大降低,有利于这两种抗癌药物的工业化生产,使其可以为更多的患者使



1. 一种如式II所示的化合物的合成方法,其特征在于,其包括如下步骤:在乙腈中,在催化剂的存在下,将如式I所示的化合物进行如下所示的反应,得到如式II所示的化合物即可;



2. 如权利要求1所述的合成方法,其特征在于,
所述的乙腈与如式I所示的化合物的体积质量比为5.0~20.0mL/g;
和/或,所述的催化剂为浓硫酸和/或三氟甲磺酸;
和/或,所述的催化剂与如式I所示的化合物的摩尔比值为0.1~2.0;
和/或,所述的反应的温度为20~25℃;

和/或,所述的反应的后处理方法包含以下步骤:反应完成后,调节pH至中性,浓缩得到如式II所示的化合物。

3. 如权利要求2所述的合成方法,其特征在于,
所述的浓硫酸的质量分数为98%;

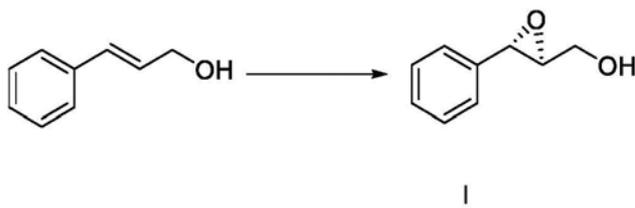
和/或,所述的乙腈与如式I所示的化合物的体积质量比为8.0mL/g;

和/或,所述的催化剂与如式I所示的化合物的摩尔比值为0.17~0.85;

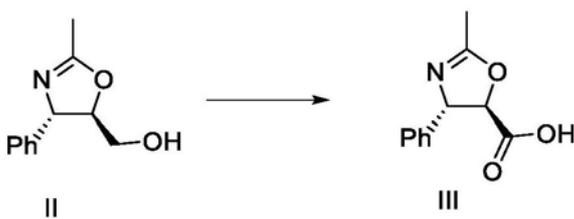
和/或,在所述的反应中,所述的如式II所示的化合物的合成方法的原料为:所述的乙腈、所述的催化剂和所述的如式I所示的化合物;

和/或,所述的反应的后处理方法包含以下步骤:反应完成后,调节pH至中性,浓缩得到如式II所示的化合物。

4. 如权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述的合成方法还进一步包括如下步骤:在溶剂中,在除水剂、不对称诱导剂、催化剂和氧化剂的存在下,将肉桂醇进行如下所示的环氧化反应得到如式I所示的化合物即可;



5. 一种如式III所示的化合物的合成方法,其包括如下步骤:在溶剂中,在氧化剂的存在下,将如式II所示的化合物进行如下所示的氧化反应,得到如式III所示的化合物即可;



6. 如权利要求5所述的合成方法,其特征在于,

所述的如式II所示的化合物采用如权利要求1-4任一项所述的如式II所示的化合物的合成方法得到；

和/或,在所述的氧化反应中,所述的溶剂为卤代烃类溶剂；

和/或,在所述的氧化反应中,所述的溶剂与如式II所示的化合物的体积质量比为5~10mL/g；

和/或,所述的氧化剂为三氧化铬二吡啶络合物；

和/或,所述的氧化剂与如式II所示的化合物的摩尔比值为1.20~3.0；

和/或,所述的氧化反应的温度为0~10度。

7.如权利要求6所述的合成方法,其特征在于,在所述的氧化反应中,所述的溶剂为二氯甲烷；

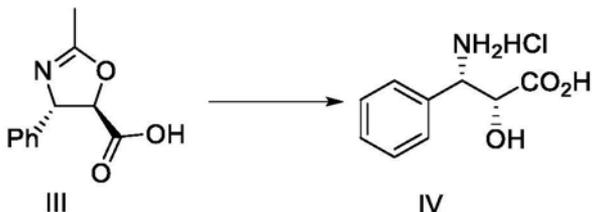
和/或,在所述的氧化反应中,所述的溶剂与如式II所示的化合物的体积质量比为7mL/g；

和/或,所述的氧化剂与如式II所示的化合物的摩尔比值为1.24；

和/或,在所述的氧化反应中,所述的如式III所示的化合物的合成方法的原料为:所述的溶剂、所述的氧化剂和所述的如式II所示的化合物；

和/或,所述的氧化反应的后处理方法包含以下步骤:氧化反应完成后,过滤,浓缩滤液,得到如式III所示的化合物粗品。

8.一种如式IV所示的化合物的合成方法,其特征在于,其包括如下步骤:在酸的存在下,将如式III所示的化合物进行如下所示的开环反应,得到如式IV所示的化合物即可；



9.如权利要求8所述的合成方法,其特征在于,

所述的如式III所示的化合物采用如权利要求1-7任一项所述的如式III所示的化合物的合成方法得到；

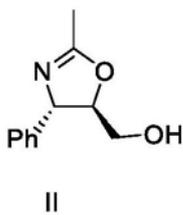
和/或,在所述的开环反应中,所述的酸为浓盐酸；

和/或,在所述的开环反应中,所述的酸与如式III所示的化合物的体积质量比为3.0~10.0mL/g；

和/或,所述的开环反应的温度为100-110度；

和/或,所述的开环反应的后处理方法包含以下步骤:反应完成后,冷却,析出产品,丙酮洗涤,干燥,得到如式IV所示的化合物。

10.一种如式II所示的化合物,



一种苯基异丝氨酸盐酸盐及其中间体的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种苯基异丝氨酸盐酸盐及其中间体的合成方法。

背景技术

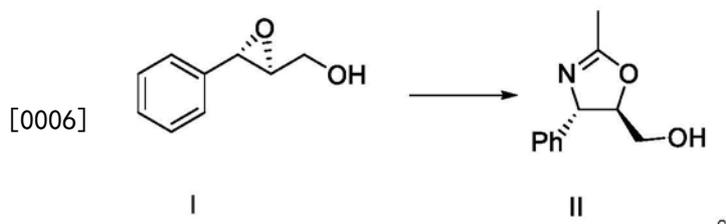
[0002] 紫杉醇是从红豆杉属植物中提取出来的。由于其含量很低且所提取的植物属于国家保护植物,从植物中提取紫杉醇已无法进行。多烯紫杉醇(docetaxel)是在紫杉醇(paclitaxel)的基础上进行结构改造而得到的,具有广谱的抗白血病和抗实体肿瘤活性,其抗癌活性是紫杉醇的1.3-12倍。紫杉醇和多烯紫杉醇都被认为是迄今疗效最显著的抗癌药物。紫杉醇和多烯紫杉醇结构复杂,全合成路线长,产率低,而其半合成则相对容易的多。开展紫杉醇和多烯紫杉醇的化学半合成方法,不仅有利于保护稀缺的植物资源,而且对扩大其在临床的运用,降低治疗成本都有重大意义和巨大的经济效益。

[0003] 现有的紫杉醇和多烯紫杉醇的半合成文献和专利都主要采用10-脱乙酰巴卡亭III和C13侧链为原料。其中C13位的侧链无论是消旋的还是手性的均采用和紫杉醇、多烯紫杉醇相同的syn结构。syn结构的侧链由于其结构特殊:羟基和胺基处于syn位置,合成尤其是手性合成很困难,因而价格十分昂贵。

发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是针对现有技术中紫杉醇和多烯紫杉醇的半合成原料的价格昂贵、手性合成有难度等缺陷,而提供了一种苯基异丝氨酸盐酸盐及其中间体的合成方法。本发明的合成方法所涉及反应简单,原料的价格低廉,为紫杉醇和多烯紫杉醇的合成提供了廉价的手性侧链原料,使紫杉醇和多烯紫杉醇的半合成成本大大降低,有利于这两种抗癌药物的工业化生产,使其可以为更多的患者使用。

[0005] 本发明提供了一种如式II所示的化合物的合成方法,其包括如下步骤:在乙腈中,在催化剂的存在下,将如式I所示的化合物进行如下所示的反应,得到如式II所示的化合物即可;



[0007] 所述的乙腈的用量可为本领域进行此类反应的常规用量,优选其与如式I所示的化合物的体积质量比为5.0~20.0mL/g,例如,8.0mL/g。

[0008] 所述的催化剂可为本领域进行此类反应的常规催化剂,优选为浓硫酸和/或三氟甲磺酸。所述的浓硫酸的质量分数优选为98%。所述的催化剂的用量可为进行此类反应的常规用量,优选其与如式I所示的化合物的摩尔比值为0.1~2.0,例如,0.17~0.85。

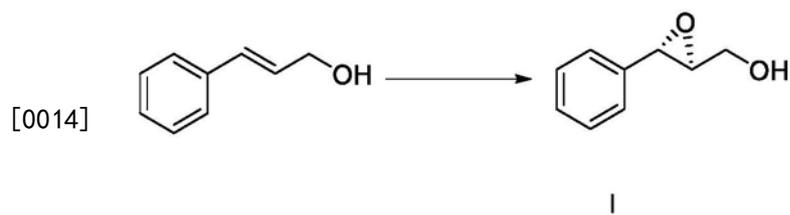
[0009] 所述的反应的温度可为本领域进行此类反应的常规温度,优选为20~25℃。

[0010] 所述的反应的进程可采用本领域中的常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行检测,一般以如式I所示的化合物消失时作为反应终点。所述的反应时间优选6.0~24.0小时,例如,8.0小时。

[0011] 在所述的反应中,在本发明一优选实施方案中,所述的如式II所示的化合物的合成方法的原料为:所述的乙腈、所述的催化剂和所述的如式I所示的化合物。

[0012] 所述的反应的后处理方法可为此类反应的常规后处理方法,本发明优选包含以下步骤:反应完成后,调节pH至中性,浓缩得到如式II所示的化合物。

[0013] 所述的如式II所示的化合物的合成方法,其还可进一步包括如下步骤:在溶剂中,在除水剂、不对称诱导剂、催化剂和氧化剂的存在下,将肉桂醇进行如下所示的环氧化反应得到如式I所示的化合物即可;



[0015] 在所述的环氧化反应中,所述的溶剂可为本领域进行此类反应的常规溶剂,例如,卤代烃类溶剂(二氯甲烷)。所述的溶剂的用量可为本领域进行此类反应的常规用量,优选其与所述的肉桂醇的体积质量比为15.0~20.0mL/g,例如,18.86mL/g。

[0016] 所述的除水剂可为本领域进行此类反应的常规除水剂,优选为分子筛,例如,4A分子筛。所述的除水剂的用量可为本领域进行此类反应的常规用量,优选其与所述的肉桂醇的质量比值为0.3~1.0,例如,0.528。

[0017] 所述的不对称诱导剂可为本领域进行此类反应的常规不对称诱导剂,优选为D-酒石酸二异丙酯。所述的不对称诱导剂的用量可为本领域进行此类反应的常规用量,优选其与所述的肉桂醇的质量比值为0.1~0.2,例如,0.13。

[0018] 所述的催化剂可为本领域进行此类反应的常规不对称诱导剂,优选为四异丙氧基钛。所述的催化剂的用量可为本领域进行此类反应的常规用量,优选其与所述的肉桂醇的质量比值为1.5~2.0,例如,1.61。

[0019] 所述的氧化剂可为本领域进行此类反应的常规氧化剂,优选为过氧叔丁醇。所述的氧化剂的用量可为本领域进行此类反应的常规用量,优选其与所述的肉桂醇的摩尔比值为1.2~2.0,例如,1.48。

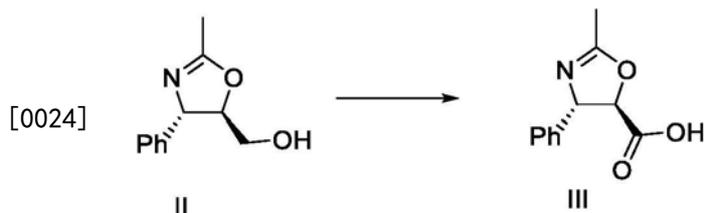
[0020] 所述的环氧化反应的温度可为本领域进行此类反应的常规温度,优选为-50℃~-10℃,例如,-20℃。

[0021] 所述的环氧化反应的进程可采用本领域中的常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行检测,一般以所述的肉桂醇消失时作为反应终点。所述的反应时间优选20~48小时。

[0022] 所述的环氧化反应的后处理方法可为此类反应的常规后处理方法,本发明优选包含以下步骤:反应完成后,淬灭反应(例如,用10%氢氧化钠淬灭),分液得到有机相,浓缩得到如式I所示的化合物。

[0023] 一种如式III所示的化合物的合成方法,其包括如下步骤:在溶剂中,在氧化剂的存在下,将如式II所示的化合物进行如下所示的氧化反应,得到如式III所示的化合物即

可；



[0025] 所述的如式III所示的化合物的合成方法中,所述的如式II所示的化合物可采用如上所述的如式II所示的化合物的合成方法得到。

[0026] 在所述的氧化反应中,所述的溶剂可为本领域进行此类反应的常规溶剂,优选为卤代烃类溶剂,更优选为二氯甲烷。所述的溶剂的用量可为本领域进行此类反应的常规用量,优选其与如式II所示的化合物的体积质量比为5~10mL/g,例如,7mL/g。

[0027] 所述的氧化剂可为本领域进行此类反应的常规氧化剂,优选为三氧化铬二吡啶络合物。所述的氧化剂的用量可为本领域进行此类反应的常规用量,优选其与如式II所示的化合物的摩尔比值为1.20~3.0,例如,1.24。

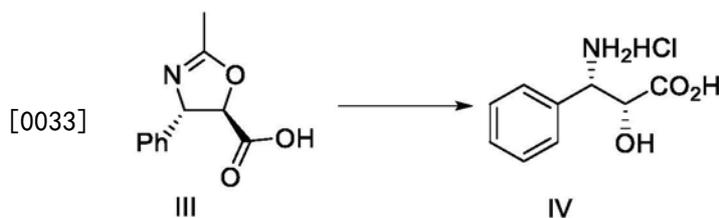
[0028] 所述的氧化反应的温度可为本领域进行此类反应的常规温度,优选为0~10度,例如,10度。

[0029] 所述的氧化反应的进程可采用本领域中的常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行检测,一般以如式II所示的化合物消失时作为反应终点。所述的反应时间优选4~12小时,例如,8小时。

[0030] 在所述的氧化反应中,在本发明一优选实施方案中,所述的如式III所示的化合物的合成方法的原料为:所述的溶剂、所述的氧化剂和所述的如式II所示的化合物。

[0031] 所述的氧化反应的后处理方法可为此类反应的常规后处理方法,本发明优选包含以下步骤:氧化反应完成后,过滤,浓缩滤液,得到如式III所示的化合物粗品。

[0032] 一种如式IV所示的化合物的合成方法,其包括如下步骤:在酸的存在下,将如式III所示的化合物进行如下所示的开环反应,得到如式IV所示的化合物即可;



[0034] 在如式IV所示的化合物的合成方法中,所述的如式III所示的化合物采用如前所述的如式III所示的化合物的合成方法得到。

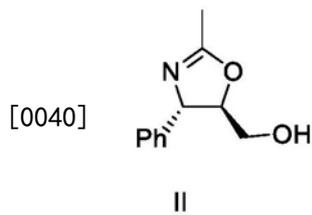
[0035] 在所述的开环反应中,所述的酸可为本领域进行此类反应的常规酸,优选为浓盐酸,例如,质量分数37%的浓盐酸。所述的酸的用量可为本领域进行此类反应的常规用量,优选其与如式III所示的化合物的体积质量比为3.0~10.0mL/g,例如,8.0mL/g。

[0036] 所述的开环反应的温度可为本领域进行此类反应的常规温度,优选为100~110度。

[0037] 所述的开环反应的进程可采用本领域中的常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行检测,一般以如式III所示的化合物消失时作为反应终点。所述的反应时间优选2.0~10.0小时,例如,6.0小时。

[0038] 所述的开环反应的后处理方法可为此类反应的常规后处理方法,本发明优选包含以下步骤:反应完成后,冷却,析出产品,丙酮洗涤,干燥,得到如式IV所示的化合物。

[0039] 本发明还提供了一种如式II所示的化合物,



[0041] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0042] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0043] 本发明所述的室温为10~35℃。

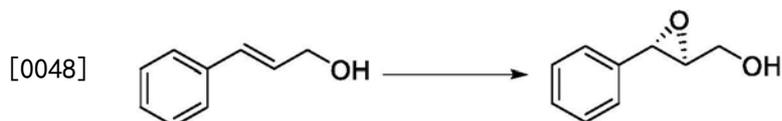
[0044] 本发明的积极进步效果在于:所涉及反应简单,原料的价格低廉,为紫杉醇和多烯紫杉醇的合成提供了廉价的手性侧链原料,使紫杉醇和多烯紫杉醇的半合成成本大大降低,有利于这两种抗癌药物的工业化生产,使其可以为更多的患者使用。

具体实施方式

[0045] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

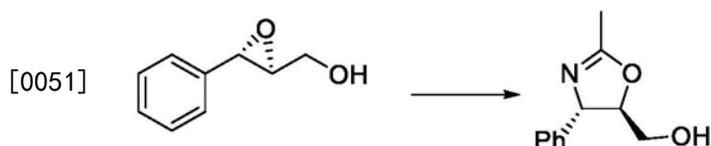
[0046] 实施例1

[0047] 步骤一:



[0049] 将活化的4A分子筛14g,D-酒石酸二异丙酯3.5g溶于400mL二氯甲烷,冷至零下二十度,加入四异丙氧基钛42.6g和过氧叔丁醇3M的二氯甲烷溶液100mL,搅拌半小时后,滴加26.5g肉桂醇溶于100mL二氯甲烷的溶液,加完,在该温度下搅拌至TLC显示反应完全,加入20mL10%氢氧化钠溶液淬灭反应,分出有机相,洗涤后浓缩得到环氧化肉桂醇25g。得率:84%,纯度98%。

[0050] 步骤二:

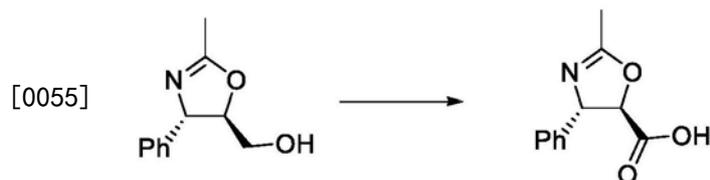


[0052] 将步骤一得到的产物25g溶于乙腈200毫升中,加入硫酸(质量浓度98%)8克。20-25度反应8小时,TLC显示原料基本消失,加入碳酸钠溶液中和掉硫酸,浓缩,剩余物27克,纯度大于95%。直接用于下一步氧化。

[0053] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 4.37 (d, $J=3.5\text{Hz}$,

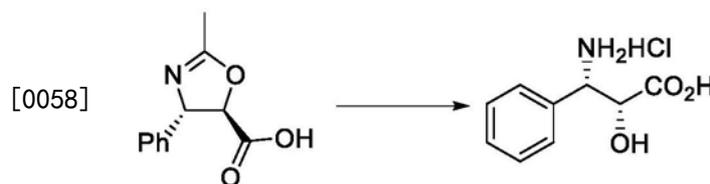
1H), 4.30 (d, J=3.5Hz, 1H), 3.6 (dd, J=3.5, 7.5Hz, 1H), 3.5 (dd, J=3.5, 7.5Hz, 1H), 1.2 (s, 3H)。

[0054] 步骤三:



[0056] 将步骤二得到的产品27克溶于200毫升二氯甲烷中,冰水浴冷却下,分批加入45g三氧化铬二吡啶络合物,在10度以下搅拌至反应结束,过滤,浓缩干得到的产品25克,含量97%,直接用于下一步水解。

[0057] 步骤四:

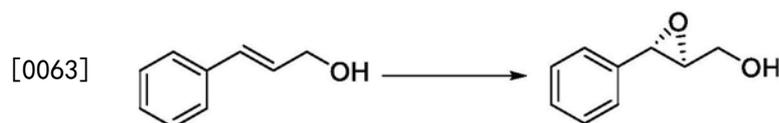


[0059] 将步骤三得到的产物25克加200毫升浓盐酸(质量分数37%),加热回流100-110度至原料消失,浓缩掉大部分盐酸,冷却析出产品,过滤,丙酮洗涤,干燥得苯基异丝氨酸盐酸盐18g,含量98%(HPLC化学纯度),手性纯度99.5%(HPLC手性纯度),三步得率50%。

[0060] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ: 8.66 (brs, 2H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H), 4.37 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.30 (d, J=3.5Hz, 1H) .

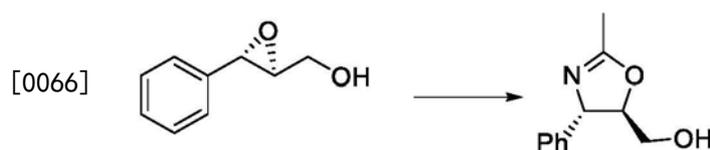
[0061] 实施例2

[0062] 步骤一:



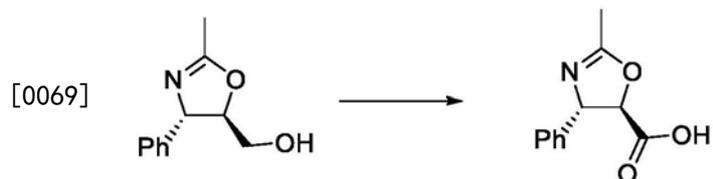
[0064] 将活化的分子筛140g,D-酒石酸二异丙酯35g溶于4000mL二氯甲烷,冷至零下二十度,加入四异丙氧基钛426g和过氧叔丁醇3M的二氯甲烷溶液1000mL,搅拌半小时后,滴加265g肉桂醇溶于1000mL二氯甲烷的溶液,加完,在该温度下搅拌至TLC显示反应完全,加入200mL10%氢氧化钠溶液淬灭反应,分出有机相,洗涤后浓缩得到环氧化肉桂醇250g。得率:84%。

[0065] 步骤二:



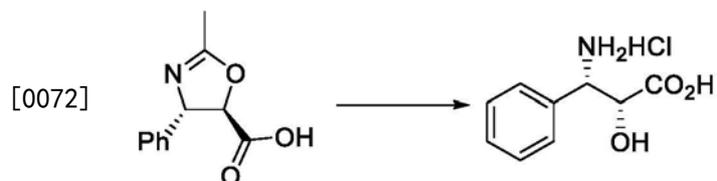
[0067] 将步骤一得到的产物250g溶于乙腈2000毫升中,加入三氟甲磺酸210克。20-25度反应至TLC显示原料基本消失,加入碳酸钠溶液中和掉三氟甲磺酸,浓缩,剩余物270克,纯度大于95%,直接用于下一步氧化。

[0068] 步骤三:



[0070] 将步骤二得到的产品 (270克) 溶于2000毫升二氯甲烷中,冰水浴冷却下分批加入450g三氧化铬二吡啶络合物,搅拌至反应结束,过滤,浓缩干得到的产品250g,含量97%,直接用于下一步水解。

[0071] 步骤四:



[0073] 将步骤三得到的产物 (250克) 加2000毫升浓盐酸,加热回流至原料消失,浓缩掉大部分盐酸,冷却析出产品,过滤,丙酮洗涤固体,干燥得苯基异丝氨酸盐酸盐180g,含量98%,手性纯度99.5%,三步得率50%。