



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108689878 B

(45) 授权公告日 2023.05.09

(21) 申请号 201710228369.1

C07C 269/06 (2006.01)

(22) 申请日 2017.04.10

C07C 51/41 (2006.01)

C07C 55/07 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108689878 A

(56) 对比文件

CN 1438993 A, 2003.08.27

CN 105658642 A, 2016.06.08

CN 106316889 A, 2017.01.11

(43) 申请公布日 2018.10.23

(73) 专利权人 浙江九洲药业股份有限公司

地址 318000 浙江省台州市椒江区外沙路  
99号

审查员 高文婷

(72) 发明人 徐立 陈冲 罗立军 杜小华

朱国良 梅义将

(51) Int. Cl.

C07C 237/24 (2006.01)

C07C 231/10 (2006.01)

C07C 271/24 (2006.01)

C07C 269/04 (2006.01)

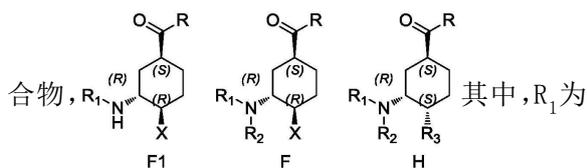
权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

光学活性二氨基衍生物的制备方法

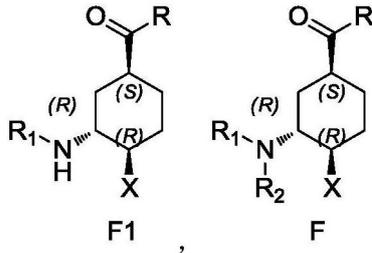
(57) 摘要

本发明提供了一种光学活性二氨基衍生物，其中间体，及其制备方法。分别为 (1R, 2R, 5S) 构型的中间体F1和F，以及 (1R, 2S, 5S) 构型的式H化合物，



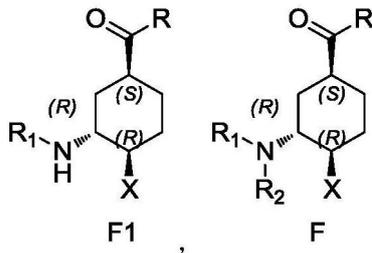
烷基类氨基保护基或芳基类氨基保护基, 如苄基, 烷基取代的苄基或烷氧基取代的苄基, 烷氧羰基或苄氧羰基; R<sub>2</sub>为烷氧羰基类、烷基类、芳基类氨基保护基如叔丁氧羰基, 苄氧羰基或甲氧羰基, X为羟基, 卤素, OMs, OTf或OTs; R为  $\text{---N} <$  或烷氧基; R<sub>3</sub>为被酰胺类氨基保护基保护的氨基, 亚胺类如邻苯二甲酰亚胺基, 琥珀酰亚胺基或萘二甲酰亚胺基或叠氮磷酸二苯脂, -N<sub>3</sub>, 氨基或取代氨基。

1. 一种 (1R, 2R, 5S) 构型的中间体F1或F, 其结构式如下:



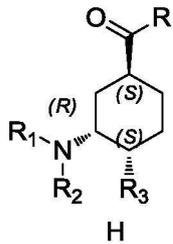
其中,  $R_1$  为苄基;  $R_2$  为烷氧羰基类氨基保护基或烷基类氨基保护基或芳基类氨基保护基,  $X$  为羟基;  $R$  为  $\text{---N}$  或烷氧基。

2. 一种 (1R, 2R, 5S) 构型的中间体F1或F, 其结构式如下:



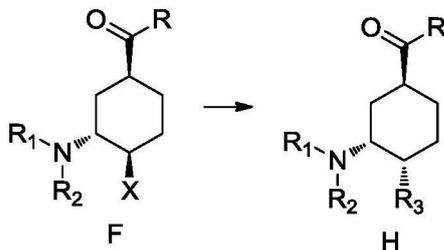
其中,  $R_1$  为苄基;  $R_2$  为叔丁氧羰基, 苄氧羰基或甲氧羰基;  $X$  为羟基;  $R$  为  $\text{---N}$  或烷氧基。

3. 一种 (1R, 2S, 5S) 构型的式H化合物, 其结构式如下:



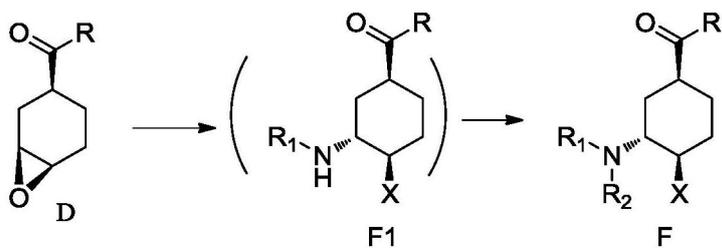
$R, R_1, R_2$  与权利要求1中的定义相同;  $R_3$  为被酰胺类氨基保护基保护的氨基。

4. 一种式H化合物的制备方法, 其特征在于, 由式F化合物经光延反应或者经光延反应后的进一步水解反应制备,



其中,  $R$  为  $\text{---N}$  或烷氧基,  $R_1$  为苄基,  $R_2$  为叔丁氧羰基, 苄氧羰基或烷氧羰基,  $R_3$  为邻苯二甲酰亚胺基或氨基,  $X$  为羟基。

5. 权利要求1中 (1R, 2R, 5S) 构型的中间体F1或F的制备方法, 其特征在于, 由式D化合物经开环, 上保护基制备得到,



其中,  $R, R_1, R_2, X$  与权利要求1中的定义相同。

6. 根据权利要求5中所述的制备方法, 其特征在于,  $R$  为  $\text{---N<}$ ,  $R_1$  为苄基,  $R_2$  为叔丁氧羰基。

7. 根据权利要求4所述的制备方法, 所述光延反应的反应溶剂为乙酸乙酯或烷基苯或乙腈或有机胺类, 所述光延反应在膦类试剂和偶氮化合物的作用下进行。

8. 根据权利要求4所述的制备方法, 所述水解反应试剂为无机酸或碱。

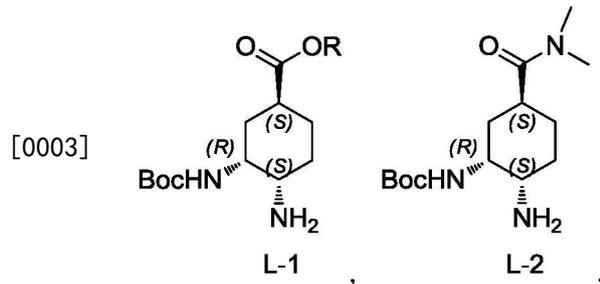
## 光学活性二氨基衍生物的制备方法

### 技术领域

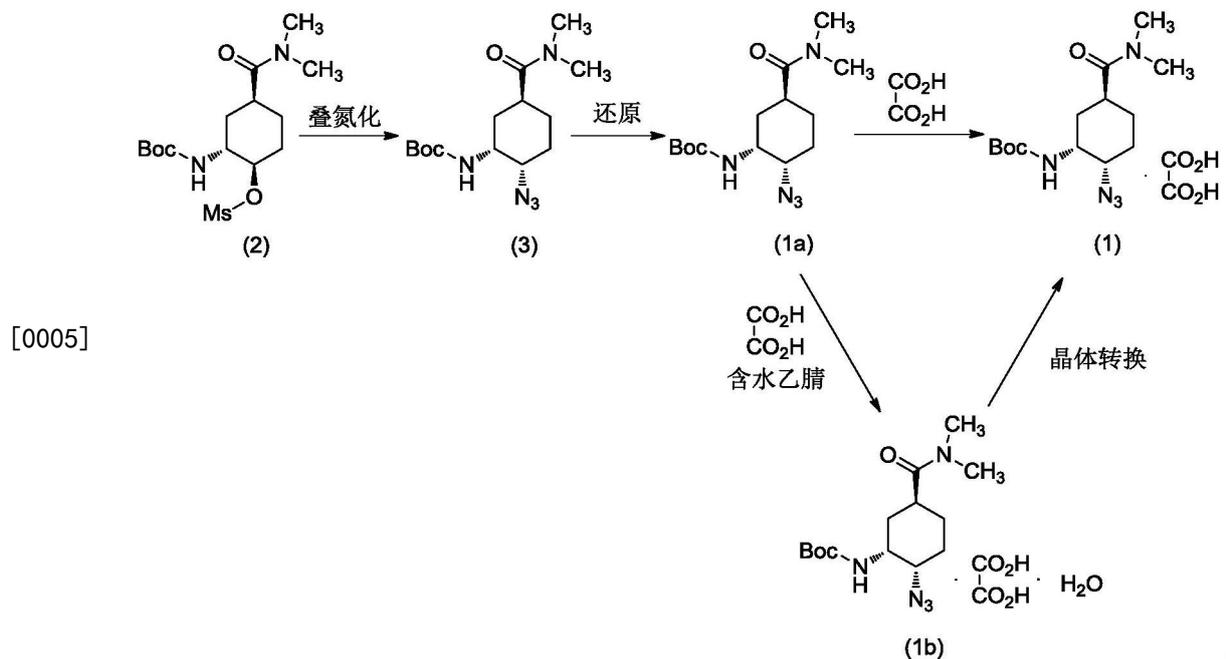
[0001] 本发明涉及医药合成领域,具体涉及光学活性的二氨基衍生物、其中间体及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 具有下列式L-1或式L-2结构的化合物是光学活性的二氨基衍生物,是合成依度沙班的中间体:

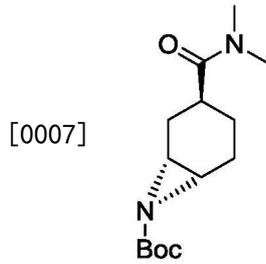


[0004] 在中国专利申请CN103080078A(申请人:第一三共株式会社)公开了同样结构的该光学活性的二氨基衍生物的盐。并在其说明书[0010]段,化3中公开了该化合物涉及的反应方程式:

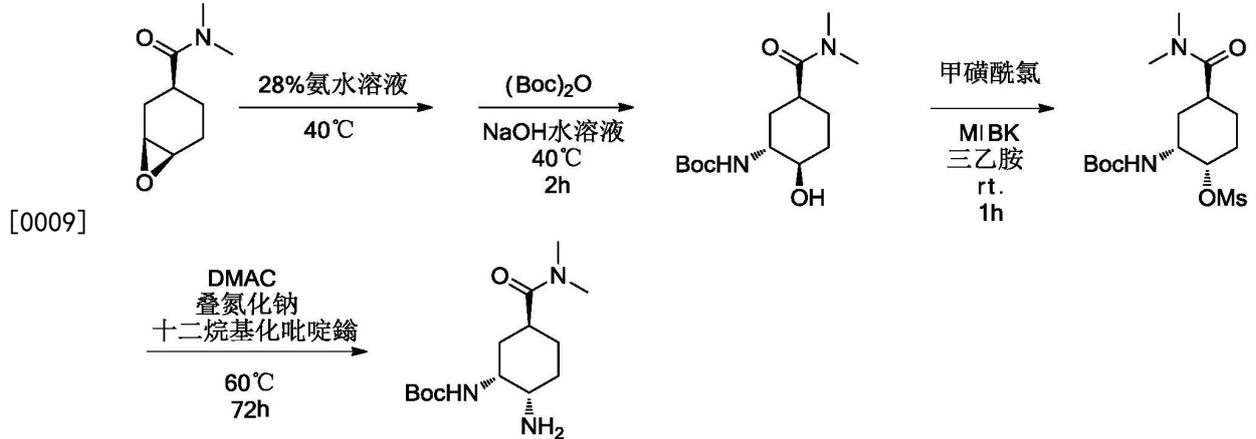


[0006] 正如该专利申请中所公开,这一工艺存在化合物2在经叠氮化时,会形成化合物3的反式异构体,继而经还原时,反式异构体也会被还原形成1a-反式。为了解决这一问题,在该专利申请中称作的问题b,该专利申请中利用向结晶化溶剂中加入水,利用式1b表示的一水合物晶体与式1b-反式的一水合物晶体之间的水溶性差异,获得了高纯度与高选择性的式1b表示的顺式-二氨基衍生物的一水合物晶体。但是,这一路线中还存在另一问题,即由

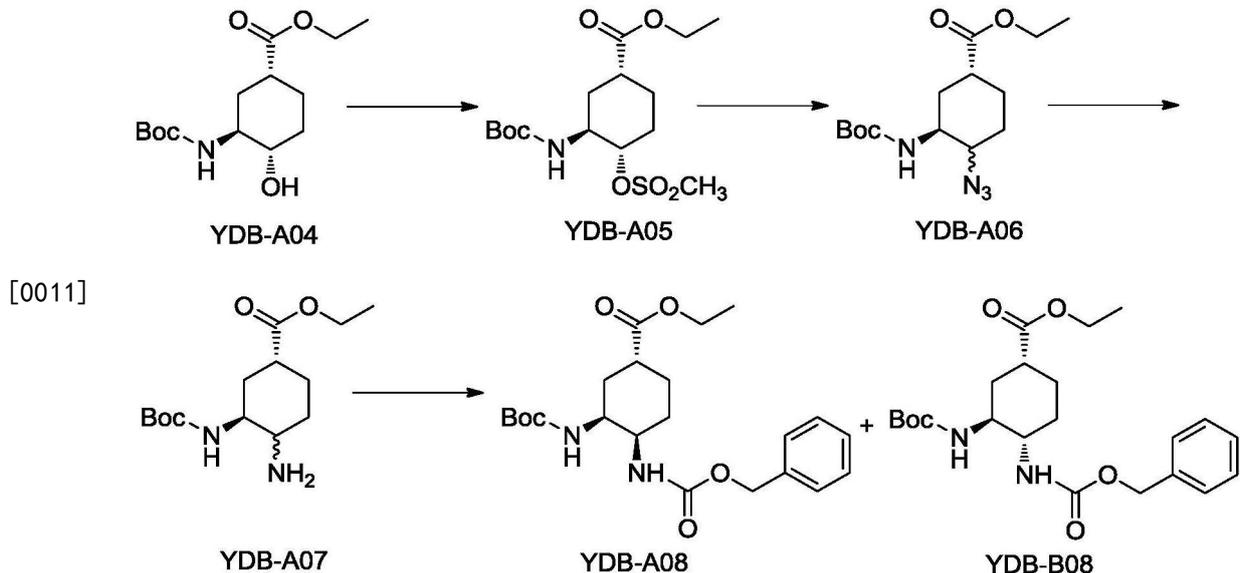
于叠氮化反应中,与叔丁氧羰基连接的NH上存在活性氢,会形成如下结构的杂质:



[0008] 专利申请CN201180042413.0(申请人:第一三共株式会社,申请日:2011年7月1日)公开了相同的叠氮化反应,用反应方程式表述如下:



[0010] CN106008556(申请人:科贝源生物医药科技)公开了光学活性的二氨基衍生物的制备方法,



[0012] 与上述相同,由于叠氮化反应中,与叔丁氧羰基连接的NH上存在活性氢,也会形成上述结构的杂质。

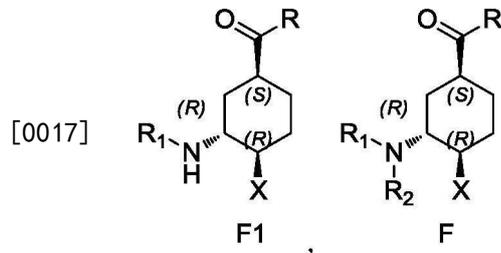
[0013] 考虑到上述仅是获得高纯度光学活性二氨基衍生物的一种方法,鉴于工业化生产时,多条工艺路线的选择,有必要开发出其他的,更多的光学活性的二氨基衍生物的制备方法以供工业化生产时选择。

## 发明内容

[0014] 本发明提供了光学活性的二氨基衍生物,其中间体及其制备方法。最终,制备得到的二氨基衍生物具有较高的光学纯度,并且,获得了几种不同的新的中间体。这不仅体现出了本发明制备方法上的新颖性,而且,高纯度光学活性的产物证明了本发明具有显著的技术效果。

[0015] 为实现本发明的技术目的,本发明提供了如下的技术方案:

[0016] 本发明第一方面提供了(1R,2R,5S)构型的中间体F1或F,



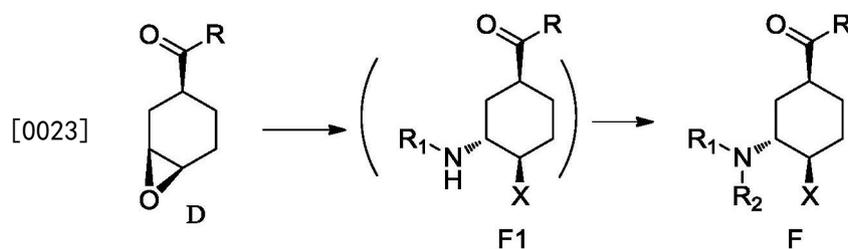
[0018] 其中, $R_1$ 为烷基类氨基保护基或芳基类氨基保护基, $R_2$ 为烷氧羰基类氨基保护基或烷基类氨基保护基或芳基类氨基保护基, $X$ 为羟基,卤素,OMs,OTf或OTs; $R$ 为  $\text{---N}$  或烷氧基。

[0019] 较优选地, $R_1$ 为苄基,烷基取代的苄基或烷氧基取代的苄基,烷氧羰基或苄氧羰基等; $R_2$ 为叔丁氧羰基,苄氧羰基或甲氧羰基。

[0020] 更优选地, $R_1$ 为苄基, $R_2$ 为叔丁氧羰基, $X$ 为羟基。

[0021] 最优选地, $R_1$ 为苄基, $R_2$ 为叔丁氧羰基, $X$ 为羟基, $R$ 为  $\text{---N}$ 。

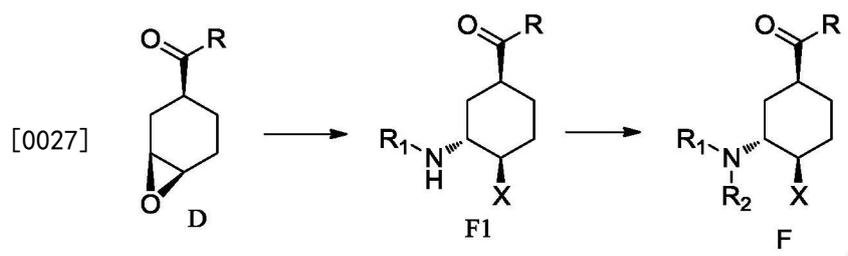
[0022] 上述中间体式F化合物由式D化合物经开环,上保护基制备得到,反应式如下:



[0024] 其中, $R, R_1, R_2, X$ 与上述定义相同。

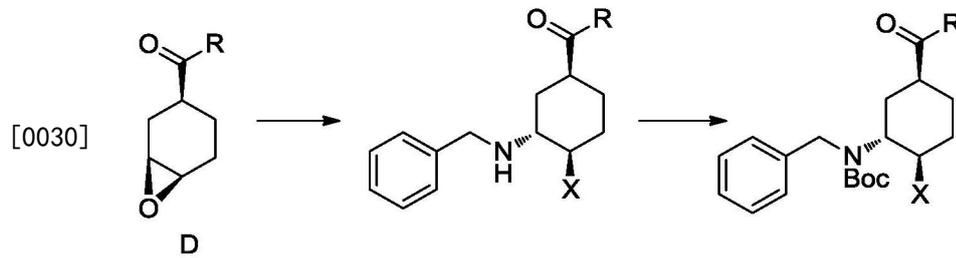
[0025] 上述的上保护基的反应,可以为上1个保护基,也可以为上两个保护基。如先上 $R_1$ 保护基,制备得到F1化合物。后经第二次上保护基反应,将氢替换为其他的保护基,制备式F化合物。当然,也可以经上保护基和脱保护基或再上保护基使得各种不同保护基之间可以相互转换。

[0026] 较优选地,经上两次保护基反应。反应式如下:



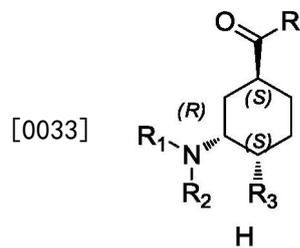
[0028] 其中,  $R_1$  为苄基,  $R_2$  为叔丁氧羰基,  $X$  为羟基, 卤素,  $OMs$ ,  $OTf$  或  $OTs$ ;  $R$  为  $\text{---N}$  或烷氧基。

[0029] 更优选地, 经历开环后, 先上苄基, 后上叔丁氧羰基的反应, 反应式如下:



[0031] 其中,  $R$  为  $\text{---N}$  或烷氧基,  $X$  与上述定义相同。

[0032] 本发明第二方面提供了 (1R, 2S, 5S) 构型的式H化合物,

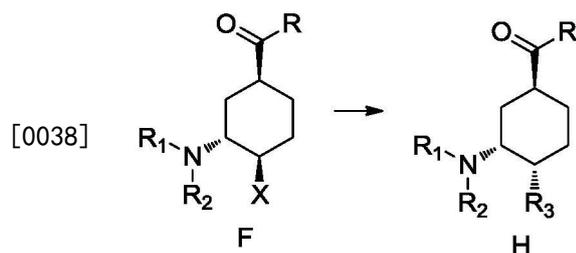


[0034] 其中,  $R$  为  $\text{---N}$  或烷氧基,  $R_1, R_2$  的定义与上述相同。  $R_3$  为被酰胺类氨基保护基保护的氨基, 亚胺类或叠氮磷酸二苯脂,  $-N_3$ , 氨基或取代氨基。

[0035] 较优选地,  $R_1$  为苄基, 烷基取代的苄基或烷氧基取代的苄基,  $R_2$  为叔丁氧羰基, 苄氧羰基或甲氧羰基,  $R_3$  为邻苯二甲酰亚胺基, 琥珀酰亚胺基或萘二甲酰亚胺基或叠氮磷酸二苯脂,  $-N_3$ , 氨基或取代氨基。

[0036] 最优选地,  $R_1$  为苄基,  $R_2$  为叔丁氧羰基,  $R_3$  为邻苯二甲酰亚胺基或氨基。

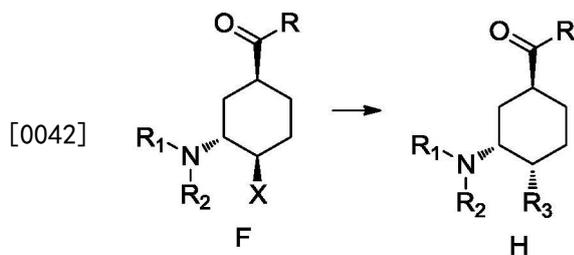
[0037] 本发明式H化合物可以通过上述式F1化合物经光延反应制备或者进一步的水解反应制备, 也可以经重氮化反应制备, 或者进一步的还原反应制备。反应式为:



[0039] 其中,  $R$  为  $\text{---N}$  或烷氧基,  $R_1$  为苄基, 烷基取代的苄基或烷氧基取代的苄基,  $R_2$  为叔丁氧羰基, 苄氧羰基或烷氧羰基,  $R_3$  为邻苯二甲酰亚胺基, 琥珀酰亚胺基或萘二甲酰亚胺基,  $-N_3$ , 氨基或取代氨基,  $X$  为羟基, 卤素,  $OMs$ ,  $OTf$  或  $OTs$ 。

[0040] 上述光延反应, 重氮化反应都可以实现C构型上的反转。将2位上的碳从R构型反转为S构型。

[0041] 上述光延反应可以在溶剂不为醇类的无水条件下进行,



[0043] 其中, R为  $\text{---N}<$  或烷氧基,  $R_1$  为苄基, 烷基取代的苄基或烷氧基取代的苄基,  $R_2$  为叔丁氧羰基, 苄氧羰基或甲氧羰基,  $R_3$  为邻苯二甲酰亚胺基, X为羟基。

[0044] 所述光延反应在膦类化合物或偶氮化合物的作用下进行。

[0045] 根据上述光延反应, 所述反应温度可以为  $0\sim 30^\circ\text{C}$ 。

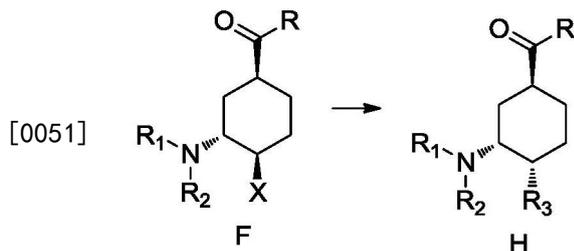
[0046] 根据上述光延反应, 所述反应溶剂可以为低级酯或烷基苯或乙腈或有机胺类; 较有选地为乙酸乙酯, 甲苯二氯甲烷, 乙腈, 二甲基甲酰胺。

[0047] 上述光延反应可以进一步地包括水解反应, 所述水解反应可以在水合肼或者无机酸或碱如盐酸或者氢氧化钠的作用下进行, 最优选地为水合肼。

[0048] 根据上述水解反应, 所述反应温度为  $40\sim 110^\circ\text{C}$ 。

[0049] 根据上述水解反应, 所述反应溶剂可以为水或甲基苯或有机胺或烷基苯或醇类; 最优选地, 所述反应溶剂为水或甲苯。

[0050] 上述叠氮化反应可以在相转移催化剂作用下进行,



[0052] 其中, R为  $\text{---N}<$  或烷氧基,  $R_1$  为苄基, 烷基取代的苄基或烷氧基取代的苄基,  $R_2$  为叔丁氧羰基, 苄氧羰基或烷氧羰基,  $R_3$  为  $\text{---N}_3$ , X为羟基, 卤素, OMs, OTf或OTs。

[0053] 根据上述叠氮化反应, 所述相转移催化剂可以为季铵盐或季磷盐或吡啶鎓化合物或冠醚; 较优选地为氯化四甲基铵、氯化四己基铵、氯化四乙基铵、溴化四丁基铵、氯化四丁基铵、碘化四丁基铵、硫酸四丁基铵、氯化三辛基甲基铵、氯化四丁基磷、氯化十二烷基吡啶鎓; 更优选地为氯化三辛基甲基铵、氯化四丁基铵、氯化四甲基铵、氯化四乙基铵、氯化四己基铵、氯化十二烷基吡啶鎓; 最优选地为氯化四丁基铵、氯化十二烷基吡啶鎓。

[0054] 根据上述叠氮化反应, 所述式F1化合物与相转移催化剂的摩尔比可以为  $1:(0.05\sim 3)$ , 最优选地为  $1:(0.1\sim 0.5)$ 。

[0055] 根据上述叠氮化反应, 所述反应温度可以为  $-78^\circ\text{C}\sim$  溶剂的沸点, 最优选地为  $50^\circ\text{C}\sim 90^\circ\text{C}$ 。

[0056] 根据上述叠氮化反应, 所述反应时间可以为  $24\text{h}\sim 96\text{h}$  溶剂的沸点, 最优选地为  $60\text{h}\sim 70\text{h}$ 。

[0057] 根据上述叠氮化反应, 所述反应溶剂可以为水或二氯亚砷或乙腈或乙酸乙酯或烃类溶剂或醇类溶剂或醚类溶剂或酰胺类溶剂或环状脲类溶剂或卤代烃类溶剂中的一种或

几种;较优选地,所述反应溶剂可以为水、二氯亚砷、乙腈、乙酸乙酯、正己烷、正戊烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、环戊基甲基醚、二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷中的一种或几种;最优选地,所述反应溶剂可以为二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮中的一种或几种。

[0058] 上述叠氮化反应可以进一步地包括还原反应,所述还原反应可以在氢源/金属催化剂作用下进行。

[0059] 根据上述还原反应,所述金属催化剂/氢源可以为肼/钯-碳、肼/阮内镍、肼/阮内钴、肼/钯-碳、水合肼/钯-碳、水合肼/阮内镍、水合肼/阮内钴、环己烯/钯-碳、环己烯/阮内镍、环己烯/阮内钴、四氢化萘/阮内钴、四氢化萘/钯-碳、四氢化萘/阮内镍、甲酸盐/钯-碳、甲酸盐/阮内镍、甲酸盐/阮内钴,较优选地为肼/钯-碳、肼/阮内镍、肼/阮内钴、肼/钯-碳、水合肼/钯-碳、水合肼/阮内镍、水合肼/阮内钴、环己烯/钯-碳、环己烯/阮内镍、环己烯/阮内钴、四氢化萘/阮内钴、四氢化萘/钯-碳、四氢化萘/阮内镍、甲酸/钯-碳、甲酸/阮内镍、甲酸/阮内钴、甲酸钠/钯-碳、甲酸钠/阮内镍、甲酸钠/阮内钴、甲酸铵/钯-碳、甲酸铵/阮内镍、甲酸铵/阮内钴,最优选地为甲酸铵/钯-碳。

[0060] 根据上述还原反应,所述反应温度可以为 $-78^{\circ}\text{C}$ ~溶剂的沸点,最优选地为 $25^{\circ}\text{C}$ ~ $70^{\circ}\text{C}$ 。

[0061] 根据上述还原反应,所述反应溶剂可以为水或二氯亚砷或乙腈或乙酸乙酯或烃类溶剂或醇类溶剂或醚类溶剂或酰胺类溶剂或环状脲类溶剂或卤代烃类溶剂中的一种或几种;较优选地,所述反应溶剂可以为水、二氯亚砷、乙腈、乙酸乙酯、正己烷、正戊烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、环戊基甲基醚、二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷中的一种或几种;更优选地,所述反应溶剂可以为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇中的一种或几种;更优选地,所述反应溶剂可以为乙醇。

[0062] 本发明的光学活性的二氨基衍生物可以就是式H化合物,还可以是通过式H化合物经本领域公知的脱保护基,上其他保护基或者直接上保护基等来制备的其他二氨基衍生物。

[0063] 本发明光学活性的二氨基衍生物可以进一步经成盐反应制备其盐,如本领域常用的酸反应。所述酸可以为草酸,柠檬酸,对甲苯磺酸等。较优选地,为草酸。

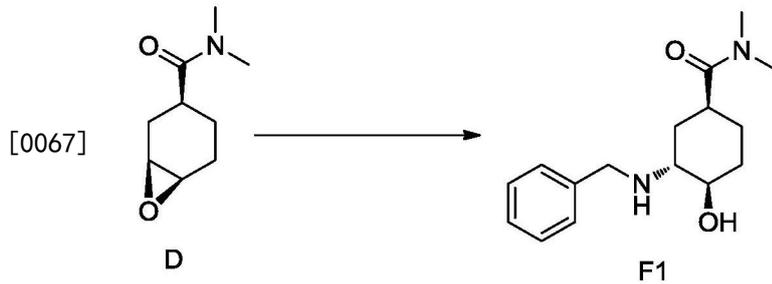
[0064] 本发明提供了光学活性的二氨基衍生物,其中间体及其制备方法。由于,本申请中间体式F1化合物的氮上都连有氨基保护基,没有活性氢,因而,不会形成现有技术中难以除去的量比较大的杂质,最终,制备得到的二氨基衍生物具有较高的光学纯度,并且,获得了几种不同的新的中间体。这些说明本发明光学活性的二氨基衍生物的制备方法,是一条具备工业化优势的路线。

## 具体实施方式

[0065] 为了进一步理解本发明,下面结合实施例对本发明提供的光学活性二氨基衍生物

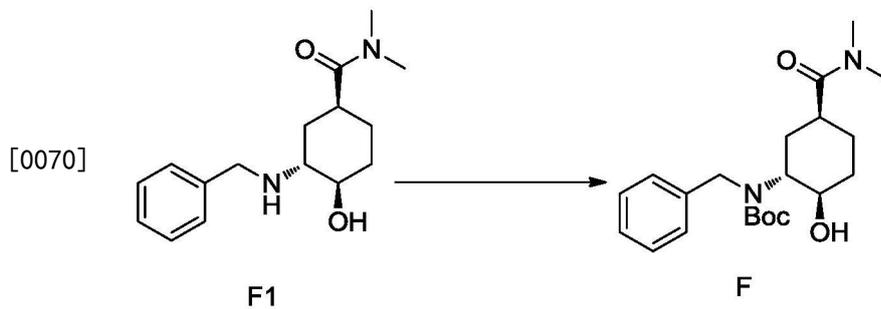
的制备方法进行详细说明。需要理解的是,这些实施例描述只是为进一步详细说明本发明的特征,而不是对本发明范围或本发明权利要求范围的限制。

[0066] 实施例1:



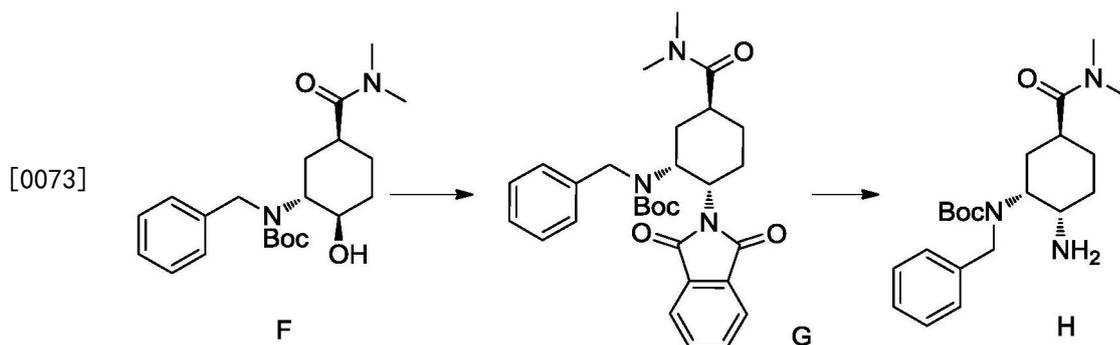
[0068] 在四口瓶中投入2.2g化合物D,甲苯22ml,苄胺1.3g,升温80~90℃,保温4~6h。浓缩至干得到3.2g目标产物F1,收率为90%。

[0069] 实施例2:



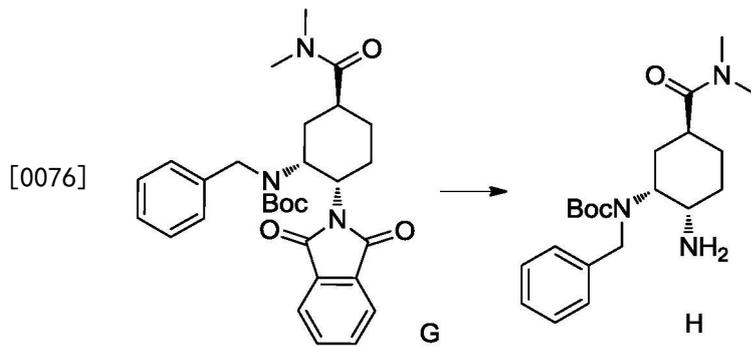
[0071] 在四口瓶中投入5g化合物F1,乙醇50ml,水5ml,氢氧化钠30%23ml。升温40~45℃,滴加5gBOC<sub>2</sub>O酸酐,滴毕,反应4~6h。反应完,浓缩至干乙醇,加入EA50ml,水30ml,分层,有机层用10ml饱和盐水洗涤,元明粉5g,干燥,抽滤,浓缩至干得到6.1g目标产物F,收率为91%,纯度为98%。

[0072] 实施例3:



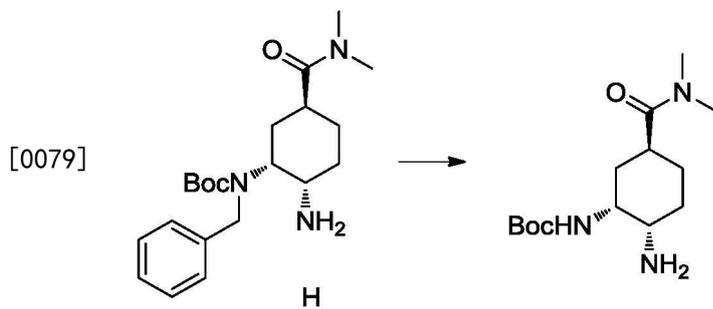
[0074] 在四口瓶中投入2.5g化合物F,2g邻苯二甲酰亚胺,4g三苯基磷,四氢呋喃50ml,氮气保护下降温0~5℃,滴加2.4g偶氮二甲酸二乙酯,滴毕保温4~6h,反应完全。加入20ml水,EA30ml提取有机层,有机层用10ml饱和食盐水洗涤,3g元明粉干燥,抽滤,滤液浓缩至干,得到4g化合物H,收率为82%,纯度为98%。

[0075] 实施例5:



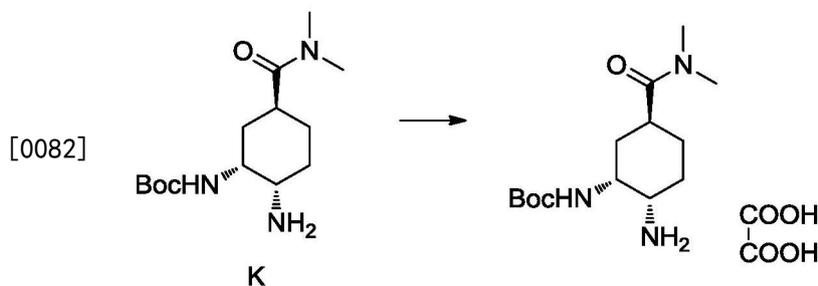
[0077] 在四口瓶中投入4g化合物G,甲苯40ml,水合肼8ml,升温至90~100℃保温12~16h。反应完,加入水10ml分层,有机层用10ml饱和盐水洗涤,浓缩至干有机层,得到3.5g化合物H,收率为81%,纯度为98%。

[0078] 实施例6:



[0080] 在高压釜中投入3.5g化合物H,钨碳10%1.5g,甲醇35ml,氢气压力1.0兆帕,控温20~30℃保温4~6h。反应完全,抽滤,滤液浓缩至干,得到3.0g化合物K,纯度为98%。

[0081] 实施例7:



[0083] 在四口瓶中投入3.0g化合物K,乙腈30ml,升温40~50℃,投入2g草酸,40~50℃保温1h。降温20~30℃保温1h。抽滤,40~50℃真空烘箱,14~16h,得到二氨基衍生物的草酸盐1.7g,收率为82%,纯度为99%。