

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07H 19/073 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200710106089.X

[45] 授权公告日 2009年4月8日

[11] 授权公告号 CN 100475832C

[22] 申请日 2007.5.31

[21] 申请号 200710106089.X

[73] 专利权人 南京卡文迪许生物工程技术有限公司

地址 210042 江苏省南京市玄武区蒋王庙街4号

共同专利权人 许永翔

[72] 发明人 许永翔 杨浩 候雯

[56] 参考文献

WO2006071090A 2006.7.6

WO2006011713A 2006.2.2

盐酸吉西他滨的合成. 王英华等. 中国医药工业杂志, 第38卷第4期. 2007

审查员 孙燕

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 牛利民 陶贻丰

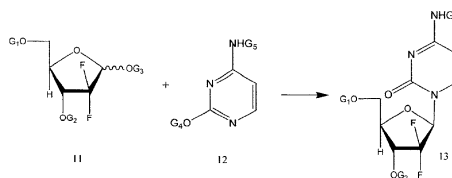
权利要求书4页 说明书20页 附图10页

[54] 发明名称

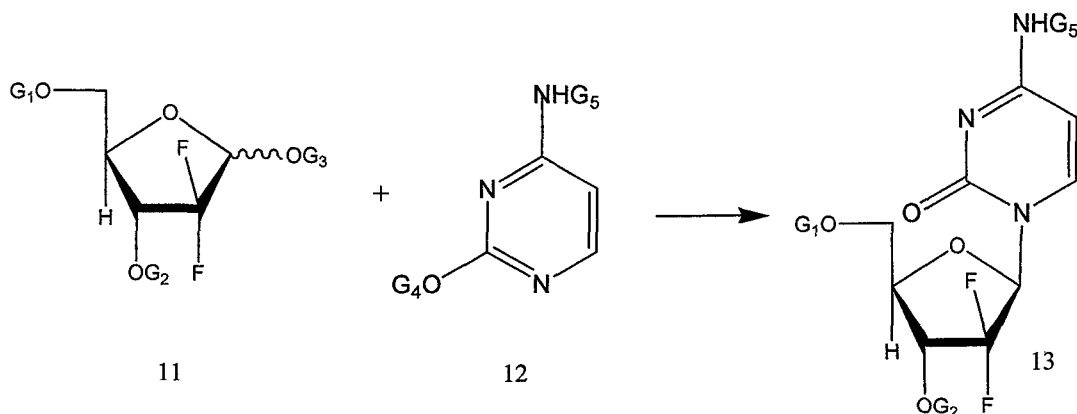
一种新颖的高立体选择性合成吉西他滨工艺及中间体

[57] 摘要

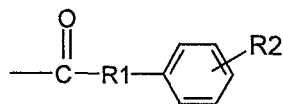
本发明提供了一种新颖的高立体选择性、适合工业化生产的合成吉西他滨的工艺方法, 其中, 该工艺包括如下的反应。此外本发明还公开了关键的中间体化合物。基团 G1、G2、G3、G4 和 G5 的定义详见说明书。



1. 一种合成吉西他滨或者其盐酸盐的工艺，其包括如下反应：



其中，取代基 G_1 和 G_2 各自独立地为如下结构定义的基团：



这里， R_1 选自 C1-C3 的烷基、或不存在；

R_2 选自氢、C1-C4 烷基、苯基或者取代的苯基；

条件是 G_1 和 G_2 中至少有一个 R_2 选自苯基或取代苯基；

这里所述取代的苯基是 C1-C4 烷基、或卤素取代的苯基；

G_3 选自 C1-C4 烷烃磺酰基，芳基磺酰基，甲基或硝基取代的苯磺酰基；

G_4 和 G_5 各自独立地选自 C1-C7 三烷基硅基；叔丁氧羰基、苄氧羰基或芴甲氧羰基；或者甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、异丁酰基、新戊酰基。

2. 根据权利要求 1 所述的工艺，其中所述的反应是：以 α -端基富集的式 11 化合物与式 12 化合物进行反应，得到 β -端基富集的式 13 化合物。

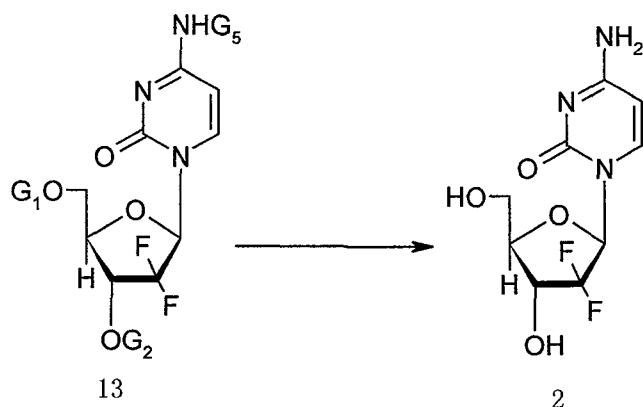
3. 根据权利要求 1 所述的工艺，其中， G_2 为联苯甲酰基。

4. 根据权利要求 3 所述的工艺，其中， G_1 和 G_2 都是联苯甲酰基， G_3 是甲磺酰基。

5. 根据权利要求1至4任一权利要求所述的工艺，其中所述的反应是
 将与 α -端基富集式11化合物摩尔比为1-20的式12化合物溶于有机溶剂中，加热至40~300°C，于20小时内滴加预先溶于有机溶剂的 α -端基富集的式11化合物溶液，滴毕保温反应10分钟~20小时得到 β -端基富集的式13化合物。

6. 根据权利要求5所述的工艺，其中，所述的有机溶剂选自1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、苯甲醚、二苯醚中的一种或它们两种以上的混合物；反应温度为110-130°C。

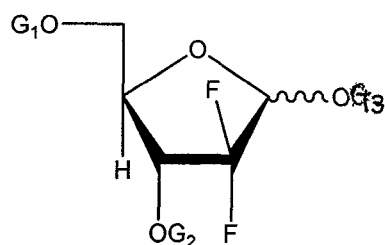
7. 根据权利要求1至4任一权利要求所述的工艺，该工艺进一步包括如下的脱保护反应：



反应条件是在甲醇氨溶液中。

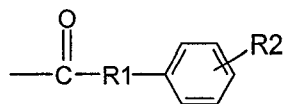
8. 根据权利要求6所述的工艺，其进一步包括吉西他滨与盐酸反应生成盐酸吉西他滨。

9. 下式化合物，包括其 α -端基或者其 β -端基或它们的混合物



11

其中，取代基 G_1 和 G_2 各自独立地为如下结构定义的基团：



这里，R1 选自 C1-C3 的烷基、或不存在；

R2 选自氢、C1-C4 烷基、苯基或者取代的苯基；

条件是 G1 和 G2 中至少有一个 R2 选自苯基或取代苯基；

这里所述取代的苯基是 C1-C4 烷基、或卤素取代的苯基；

G3 选自 C1-C4 烷烃磺酰基，芳基磺酰基，甲基或硝基取代的苯磺酰基。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物，其中，G1 和 G2 各自独立为苯甲酰基、苯乙酰基、联苯甲酰基、联苯乙酰基；

条件是 G1 和 G2 中至少有一个 R2 选自苯基或取代苯基；

G3 选自甲磺酰基、乙基磺酰基、苯甲磺酰基、对甲苯磺酰基、或对硝基苯磺酰基。

11. 根据权利要求 9 所述的化合物，G₁ 和 G₂ 都是联苯甲酰基，G3 是甲磺酰基。

12. 根据权利要求 9 所述的化合物，G₁ 是苯甲酰基，G₂ 是联苯甲酰基，G3 是甲磺酰基。

13. 根据权利要求 9-12 任一权利要求所述的化合物，其选自如下化合物：

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基) 苯甲酸酯-1-甲磺酸酯；

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基) 苯甲酸酯-1-乙磺酸酯；

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基) 苯甲酸酯-1-苯磺酸酯；

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基) 苯甲酸酯-1-对硝基磺酸酯；

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基) 苯甲酸酯-1-甲磺酸酯；

1 α -2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯;

1 β -2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯;

1 α -2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯;

1 β -2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯;

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-乙磺酸酯;

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-苯甲磺酸酯;

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-对硝基苯磺酸酯。

一种新颖的高立体选择性合成吉西他滨工艺及中间体

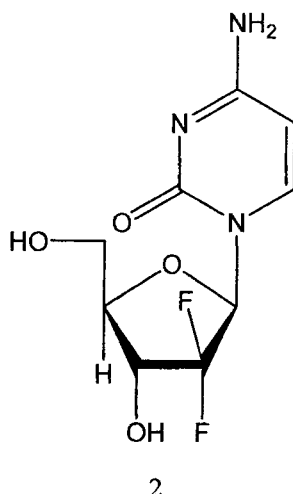
技术领域

本发明是属于抗肿瘤的核苷类抗代谢药物的化学合成工艺,更具体地说,是属于高立体选择性合成吉西他滨的工艺以及中间体。

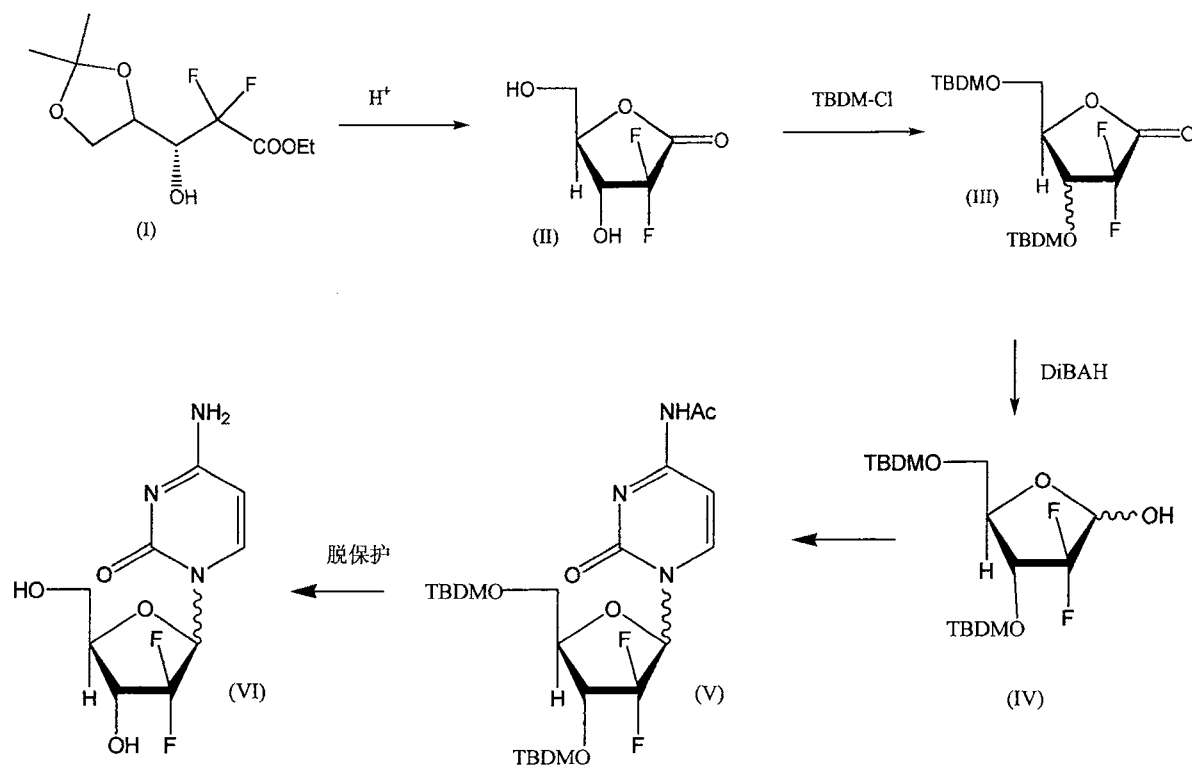
背景技术

吉西他滨是一种破坏细胞复制的二氟核苷类抗代谢物抗癌药,是去氧胞苷的水溶性类似物,对核糖核苷酸还原酶是一种一致性的酶作用物的替代物,这种酶在 DNA 合成和修复过程中,对所需要的脱氧核苷酸的合成是至关重要的。

吉西他滨,化学名为: 2'-脱氧-2',2'-二氟代胞苷,化学结构为:



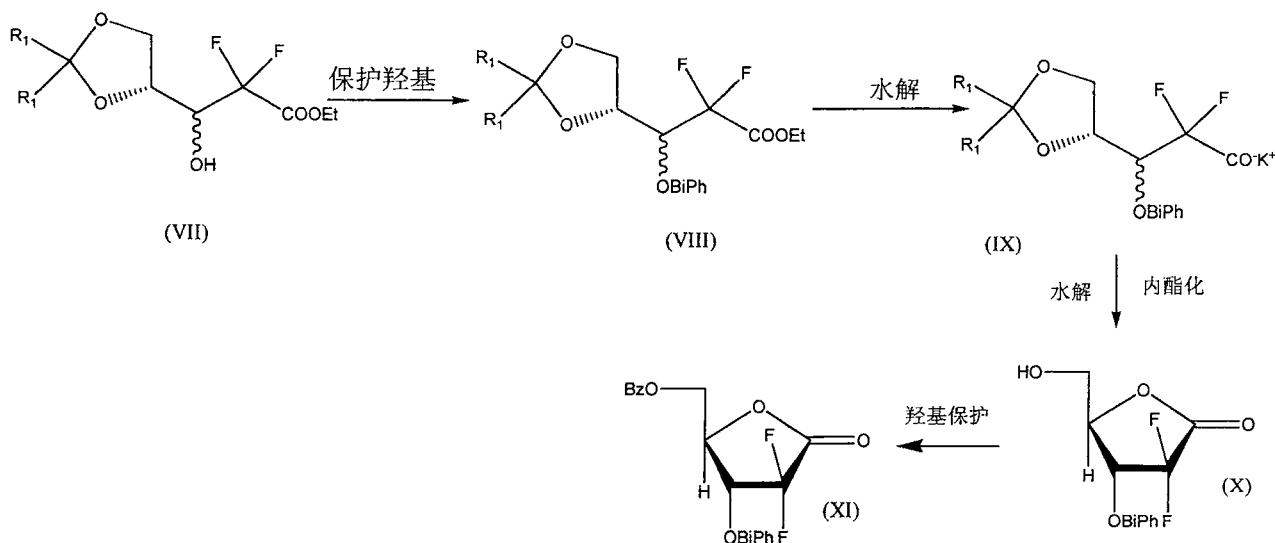
Hertel 等在美国专利 US4808614 中首次公开了吉西他滨化合物,同时也公开了该化合物的合成路线:



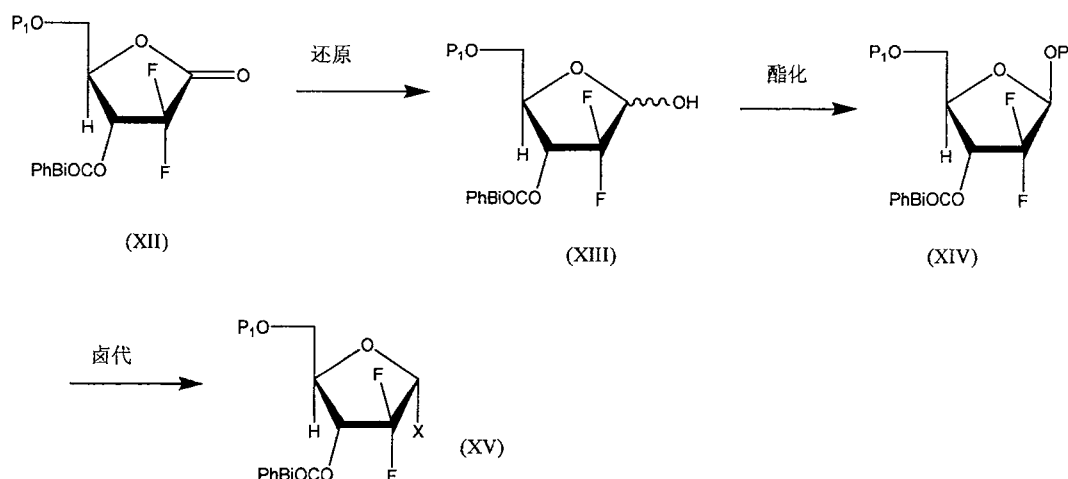
在该反应路线中,只是在合成 2,2-二氟代-3-羟基-3-(2,2-二甲基-二氧戊环-4-基)丙酸甲酯时涉及应用硅胶柱进行分离 3-R-羟基产物,随后的各步反应都没有涉及反应的立体化学问题。

Chou Ta-Sen 在美国专利 US5401861 以及欧洲专利 EP0577303 中公开了另外一种合成路线,首先制备 α -端基为主的 2-脱氧-2,2-二氟代-D-核糖呋喃-3,5-二-O-苯甲酰-甲磺酸酯从而制备 β -端基为主的吉西他滨。反应的特点是低温 (-78°C) 制备了 α -端基为主的甲磺酸酯中间体,然后以 3-20 倍以上(摩尔)硅基保护胞嘧啶与其反应从而立体选择性地合成以 β -端基吉西他滨为主的产物。应当指出的是,在这两件专利中仅公开了 3、5 位的羟基保护基为苯甲酰基;此外,制备 α -端基为主的甲磺酸酯反应是低温反应,反应条件比较苛刻,不利于大规模的工业推广应用。

此外, Lee Jaeheon 等在专利国际申请 WO2006/009353 中公开了如下中间体的合成路线:



而且, Lee Jaeheon 等在专利国际申请 WO2006/011713 中公开如下的工艺路线:



其中, P_1 为 Bz 或 BiPhC(O)- , P_2 为 $-\text{P(O)(OPh)}_2$ 。通过以上的反应得到了 α -端基富集的卤代中间体, 从而为立体选择性合成吉西他滨提供了有益的中间体。但是, 经实验发现在 WO2006/009353 所述工艺中制备钾盐化合物的后处理时, 需快速低温浓缩干反应液中的有机溶剂, 否则产物(钾盐)会严重分解而影响纯度和收率, 这在工业化操作中很难实现。另外, 在卤代过程中需要使用过量的卤化氢, 毒性大, 对工人劳动保护不利, 三废处理困难, 容易导致环境的污染。

总之, 现有技术中关于合成吉西他滨的工艺路线仍然存在上述的不足。目前, 渴望开发一种反应条件温和、环境污染少、立体选择性高的合成吉西他滨的工艺。

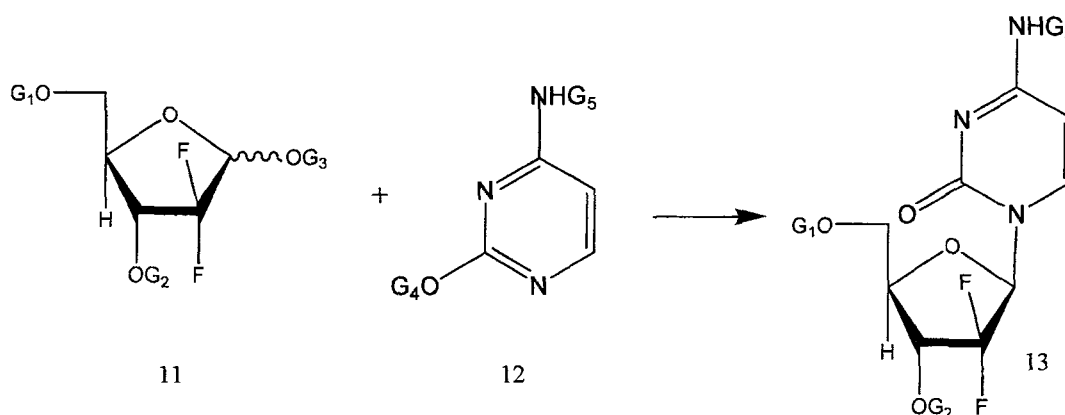
发明内容

本发明人在研究吉西他滨合成工艺的过程中，令人惊奇地发现了一种新的吉西他滨合成路线，克服了上述现有技术的不足，高立体选择性、高产率地获得吉西他滨及其盐酸盐。

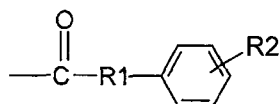
本发明的目的是提供了一种高立体选择性合成吉西他滨的工艺。

本发明的另一个目的是提供了合成吉西他滨的中间体。

具体地说，本发明提供一种合成吉西他滨的工艺，其包括如下的反应：



其中，取代基 G₁ 和 G₂ 各自独立地为如下结构定义的基团：



这里，R₁ 选自 C1-C3 的烷基、或不存在（即苯环直接与羰基相连），优选地，为不存在或 -CH₂-、或 -CH₂CH₂-；

R₂ 选自氢、C1-C4 烷基、苯基或者取代的苯基；

条件是 G₁ 和 G₂ 中至少有一个 R₂ 选自苯基或取代苯基；

这里所述取代的苯基是 C1-C4 烷基、或卤素（氟、氯、溴、碘）取代的苯基；

G₃ 选自 C1-C4 烷烃磺酰基，芳基磺酰基，取代的烷基磺酰基或取代的芳基磺酰基，优选地，甲磺酰基、乙磺酰基、苯甲磺酰基、对甲苯磺酰基、对硝基苯磺酰基；

G4 和 G5 各自独立地选自 C1-C7 三烷基硅基, 优选地三甲基硅烷基、异丙基二甲基硅烷基、甲基二异丙基硅烷基、三异丙基硅烷基或叔丁基二甲基硅烷基, 更优选三甲基硅烷基; 叔丁氧羰基、苄氧羰基或芴甲氧羰基(Fmoc); 或者甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、异丁酰基、新戊酰基等;

优选地, 所述的反应是以 α -端基富集的式 11 化合物与式 12 化合物进行反应, 得到 β -端基富集的式 13 化合物。

所述的反应, 更具体地为, 将一定摩尔比于 α -端基富集的式 11 化合物的式 12 化合物溶于有机溶剂中, 加热至 40~300°C, 于 20 小时内滴加预先溶于有机溶剂的 α -端基富集的式 11 化合物溶液, 滴毕保温反应 10 分钟~20 小时得到 β -端基富集的式 13 化合物;

所述的一定摩尔比是指式 12 化合物相比于式 11 化合物的, 并且该摩尔比在 1~20 之间, 优选地在 1.5~15 之间;

所述的 α -端基富集的式 11 化合物指其 α : β 比例不低于 1: 1 ;

所述的有机溶剂可选自沸点高于 70°C 的卤代烃类, 苯类, 醚类等惰性溶剂, 优选的是 1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、取代苯、苯甲醚、二苯醚、或取代二苯醚等的一种或它们的混合物;

所述的将式 12 化合物溶于有机溶剂中, 加热至 40~250°C, 该温度优选在 100~150°C, 特别优选在 110~150°C;

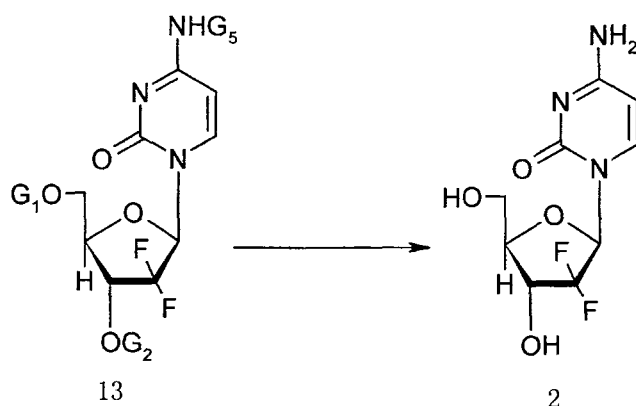
所述的于 20 小时内滴加预先溶于有机溶剂的式 11 化合物, 优选的滴加时间在 4~7 小时;

所述的滴毕保温反应 10 分钟~20 小时, 优选的反应时间为 3~6 小时。

更具体地说, 本发明的实施方案是: 将 2.5 摩尔比于式 11 化合物的式 12 化合物溶于二甲苯中, 升温至 100°C, 于 5 小时内滴加预先溶于二甲苯的 α -端基富集的式 11 化合物溶液, 滴毕升温反应 3 小时得到 β -端基富集的式 13 化合物;

反应所述的是将 10 摩尔比于式 11 化合物的式 12 化合物溶于甲苯中, 搅拌升温至回流, 于 3 小时内滴加预先溶于甲苯的 α -端基富集的式 11 化合物溶液, 滴毕反应 5 小时得到 β -端基富集的式 13 化合物。

这里，所述的工艺还进一步包括将式 13 化合物脱保护成式 2 化合物：



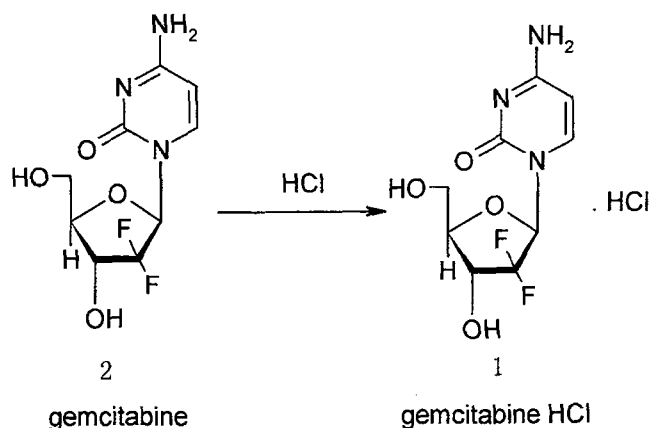
反应条件可选为：在氮气保护下将式 13 化合物加入干燥的甲醇氨溶液中，0℃~65℃条件下搅拌反应 1~30 小时，减压浓缩至干，加水溶解并用一种有机溶剂萃取除去有机杂质，水相浓缩至干可得到式 2 化合物。

所述的干燥的甲醇氨溶液，其浓度优选为 5~16%；

所述的保温搅拌反应 2~30 小时，优选的反应温度为 20~50℃，优选的反应时间为 15~20 小时；

所述的用一种有机溶剂萃取除去有机杂质，此有机溶剂选自任一种可溶解苯甲酸甲酯且与水不互溶的低沸点溶剂，优选的是二氯甲烷、或乙酸乙酯。

这里所述的工艺进一步包括，式 2 化合物与盐酸反应成为盐酸盐：

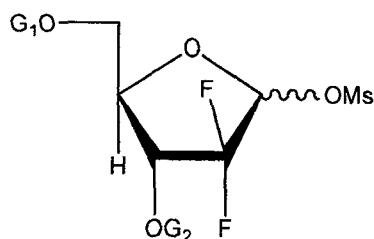


反应条件是将式 2 化合物加入一种有机溶剂中，-10~50℃滴加浓盐酸使 pH 至 1.5~2.5，低温养晶 10 分钟~8 小时，抽滤滤饼用有机溶剂淋洗得吉西他滨盐酸盐；

这里，所述的将式 2 化合物加入一种有机溶剂中，此有机溶剂选自任一种难溶解吉西他滨盐酸盐的有机溶剂，优选甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮中的一种或它们两种以上的混合物；

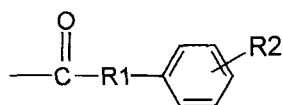
反应所述的低温养晶 10 分钟 ~ 8 小时，低温指温度在 $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ ，优选 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ ；养晶时间优选 2-5 小时。

另一方面，本发明提供了下式化合物



11

其中，取代基 G_1 和 G_2 各自独立地为如下结构定义的基团：



这里， R_1 选自 C1-C3 的烷基、或不存在，优选地，为不存在或 $-\text{CH}_2-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

R_2 选自氢、C1-C4 烷基、苯基或者取代的苯基；

优选地， G_1 和 G_2 各自独立为苯甲酰基、苯乙酰基、联苯甲酰基、联苯乙酰基；

条件是 G_1 和 G_2 中至少有一个 R_2 选自苯基或取代苯基；

这里所述取代的苯基是 C1-C4 烷基、或卤素（氟、氯、溴、碘）取代的苯基；

G_3 选自 C1-C4 烷烃磺酰基，芳基磺酰基，取代的烷基磺酰基或取代的芳基磺酰基，优选地，甲磺酰基、苯甲磺酰基、对甲苯磺酰基或对硝基苯磺酰基。

优选的中间体化合物包括:

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯;

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-乙磺酸酯;

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-苯磺酸酯;

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-对硝基磺酸酯;

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯;

1 α -2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯;

1 β -2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯;

1 α -2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯;

1 β -2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯;

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-乙磺酸酯;

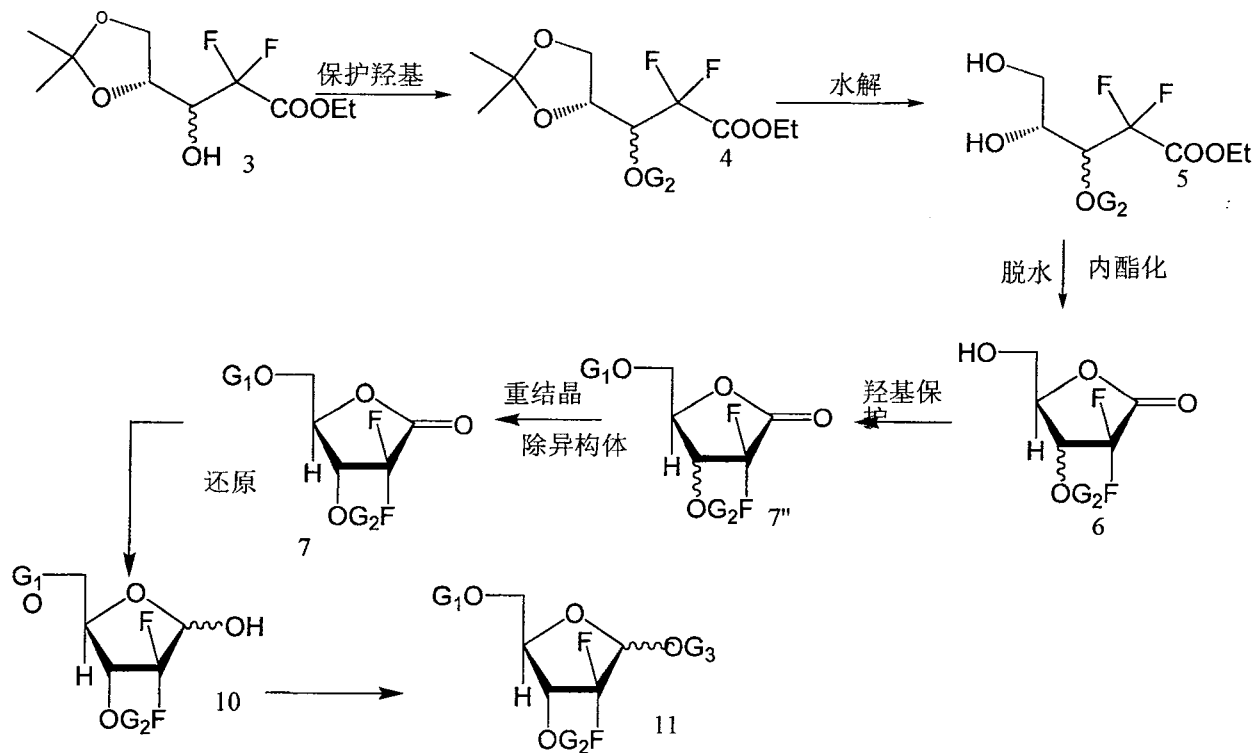
2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-苯甲磺酸酯;

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-对硝基苯磺酸酯。

此外, 本发明提供的中间体还包括 α -端基富集的式 11 化合物混合物,

优选地, 在该混合物中 α : β 比例为 1:1 以上。

另外, 本发明还提供了式 11 化合物合成方法, 其合成路线可以采用路线 1:



反应是首先, 将式 3 化合物与酰化剂在缚酸剂的存在下在有机溶剂中反应制备羟基被保护的式 4 化合物。酰化剂优选苯甲酰氯、苯乙酰氯、联苯甲酰氯及联苯乙酰氯; 缚酸剂优选吡啶、三乙胺及二甲氨基吡啶;

反应是然后, 将式 4 化合物在三氟乙酸和水的存在下在乙腈中发生水解反应生成式 5 化合物, 5 化合物通过回流脱水内酯化得到式 6 化合物;

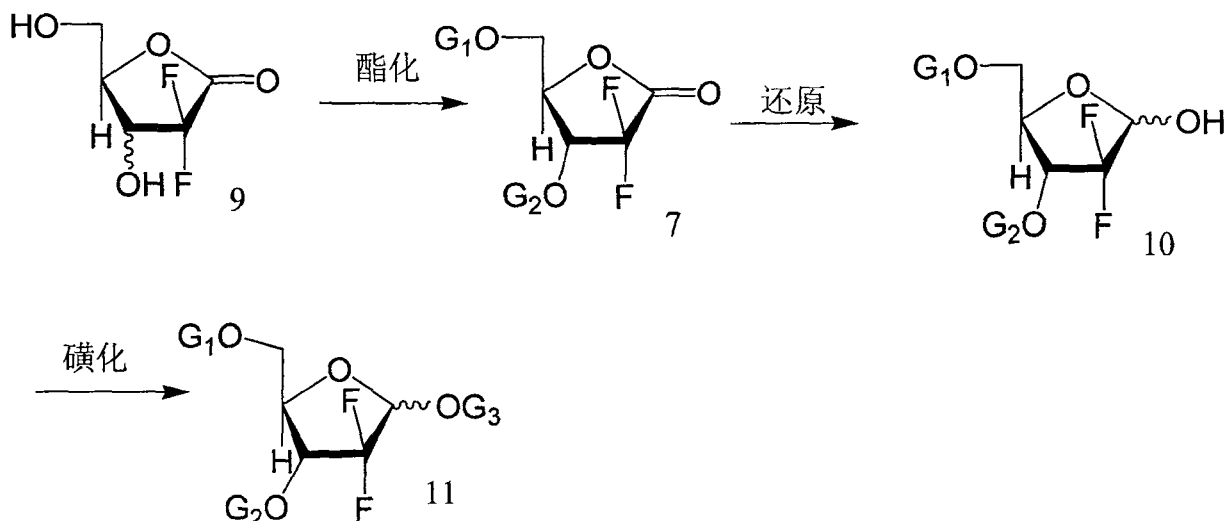
反应是随后, 将式 6 化合物与酰化剂在缚酸剂的存在下在有机溶剂中反应制备 5' 位羟基被保护的式 7 化合物, 并通过乙酸乙酯和正己烷精制得到纯的赤式结构。酰化剂优选苯甲酰氯、苯乙酰氯、联苯甲酰氯及联苯乙酰氯; 缚酸剂优选吡啶、三乙胺及二甲氨基吡啶;

反应是最后, 将式 7 化合物在一种还原剂的存在下还原得到式 10 化合物, 式 10 化合物与磺酰化剂及缚酸剂在有机溶剂中反应得到 α 体富集 (α : β 达 2 - 2.5:1) 的式 11 化合物, 所述的磺酰化剂选自 C1-C4 烷烃磺酰基, 芳基磺酰基, 取代的烷基磺酰基和取代的芳基磺酰基, 优选地, 甲磺酰基、乙基

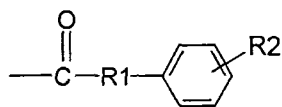
磺酰基、苯甲磺酰基、对硝基苯磺酰基；

其中 G1、G2 和 G3 的定义如前所述。

当式 11 化合物的羟基保护基相同时，可采用如下的路线 2 来合成：



其中，G1 和 G2 为相同的基团，其为如下结构定义的基团：



这里，R1 选自 C1-C3 的烷基、或不存在，优选地，为不存在或 -CH₂-、或 -CH₂CH₂-；

R2 选自苯基或者取代的苯基；

这里所述取代的苯基是 C1-C4 烷基、或卤素（氟、氯、溴、碘）取代的苯基；

G3 选自 C1-C4 烷烃磺酰基，芳基磺酰基，取代的烷基磺酰基或取代的芳基磺酰基，优选地，甲磺酰基、苯甲磺酰基、对甲苯磺酰基、或对硝基苯磺酰基。

反应是首先，将式 9 化合物与酰化剂在缚酸剂的存在下在有机溶剂中反应制备羟基被保护的式 7 化合物，并通过甲苯和正己烷精制得到纯的赤式结构。酰化剂优选苯甲酰氯、苯乙酰氯、联苯甲酰氯及联苯乙酰氯；缚酸剂优选吡啶、三乙胺及二甲氨基吡啶；

反应是将式 7 化合物在一种还原剂的存在下还原得到式 10 化合物，式 10 化合物与酰化剂及缚酸剂在有机溶剂中反应得到 α 体富集 (α : β 达 2 - 2.5:1) 的式 11 化合物。

与现有技术相比，本发明的有益技术效果体现在：

1. 本发明减少了合成吉西他滨工艺的步骤

本发明通过适宜的保护基选择，可以高收率和立体选择性合成吉西他滨，克服了现有技术中反应步骤多、立体选择性差的缺点。

本发明利用新颖的中间体化合物 11 与保护的胞嘧啶缩合得到 β 异构体富集的化合物 13，本发明在缩合反应中将式 11 化合物滴加入保护的胞嘧啶体系中，保证了保护的胞嘧啶始终处于高浓度状态下反应，在仅使用 2.5mol 当量比的情况下即可使生成的吉西他滨 (β : α) 比例达 3.5: 1，远远高于 US5371210 中使用 3.0mol 当量生成异构 1.3: 1 的比例，并与其使用 20.0mol 比生成生成异构体 4: 1 的比例相当。而本发明则大大降低了胞嘧啶的使用量，优势明显。而与 WO 2006/071090 相比较更是避免了溴化物与保护的胞嘧啶缩合后再用大量溶剂带出三甲基溴硅烷的麻烦且更环保。经脱保护成盐共 5 步反应制得盐酸吉西他滨 (总收率: 35.9%)。产品质量符合 USP28 及 EP5.6 版的要求。

而在 WO 2006/011713 中通过化合物 7 用叔丁基氢化铝锂还原后与二苯氧基磷酰氯制备化合物 XIV，再溴代成化合物 XV，仍然需要 15~20mol 当量的保护的胞嘧啶才能使异构比达到 (α : β) 1: 8.8 (89.9%)，再脱保护成盐共 6 步反应制得盐酸吉西他滨 (总收率: 46.4%) (产品纯度: 99.97%)。而本发明路线反应步骤短，工业化更便捷，可操作性更高。

2. 本发明简化了后处理，更利于工业化生产

在合成吉西他滨的现有技术中，许多的后处理都是使用了柱层析技术，

不利于工业化生产，导致产品成本的增加，本发明的吉西他滨合成工艺仅通过简单的后处理技术如洗涤、重结晶就可以获得高纯度、ee值更高的产物。

3. 反应条件更温和

本发明的吉西他滨合成工艺反应条件，相对于现有技术，更加温和。在无需-20°C以下的低温条件下，就可以得到β端基富集的关键中间体，即式11化合物，为最终高立体选择性地合成吉西他滨或其盐酸创造了有利的条件。

附图说明

图1表示的是2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯的HPLC检测结果(α: β为2.4: 1)。

图2表示的是2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯的HPLC检测结果(α: β为2.5: 1)。

图3表示的是D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-5-苯甲酰基-3-(4-苯基)苯甲酸酯的¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)图谱。

图4表示的是D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯的¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)图谱。

图5表示的是1α-2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯的¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)图谱。

图6表示的是1α-2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯的¹³C-NMR(125MHz, CDCl₃)图谱。

图7表示的是1α-2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯的¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)图谱。

图8表示的是1α-2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯的¹³C-NMR(125MHz, CDCl₃)图谱。

图9表示的是1β-2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯的¹H-NMR(500MHz, CDCl₃)图谱。

图 10 表示的是 1 β -2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯的 $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3)图谱。

图 11 表示的是 1-(2'-脱氧-2', 2'-二氟-5-苯甲酰-3-(4-苯基)苯甲酸酯-D-阿拉伯呋喃糖-4-氨基嘧啶-2-酮的 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 图谱。

具体实施方式

对于本领域的技术人员应当理解, 下面的实施例只是用于说明本发明是可以实施, 根据现有技术对其进行修改或替代仍然属于本发明的保护范围内。

HPLC 分析式 11 化合物、式 13 化合物均使用 Phenomenex Luna C18(4.6 \times 250mm, 5 μm) 柱, 以乙腈/1%三乙胺(磷酸调 pH 至 7.0)水溶液(80:20, v/v)为流动相, 流速 1.0ml/min。

实施例 1

2,2-二氟-3-(4-联苯羰基)氧代-3-(2, 2-二甲基-[1, 3]二氧叉-4基)丙酸酯(化合物 4)的制备

N_2 保护, 向四口瓶中加入 290.0g 化合物 3, 2900ml 二氯甲烷溶解后加入吡啶 117.2ml。搅拌 10 分钟。约 0.5 小时分加 296.8g 联苯酰氯, 过程中温控 20 ~ 25 $^\circ\text{C}$ 。加完毕, 室温搅拌反应 6 小时。用 950ml 1N 盐酸酸洗, 950ml 5% NaHCO_3 溶液碱洗, 950ml 饱和 NaCl 溶液盐洗。分油相用无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干得 490.0g。(3R/3S=3: 1)

收率: 98.9%

实施例 2

2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-3(-4-苯基)苯甲酸酯(化合物 6)的制备

将 495.0g 2,2-二氟-3-(4-联苯羰基)氧代-3-(2, 2-二甲基-[1, 3]二氧叉

-4 基) 丙酸酯 (化合物 4) 投入 2500ml 乙腈中搅拌溶解后加入 14.5ml 三氟乙酸及 81ml 蒸馏水, 搅拌升温至回流反应 3 小时, 改回流为蒸馏, 常压蒸馏, 每蒸出反应液 500ml, 补加无水甲苯 500ml。控制蒸馏速度 500ml/15 分钟左右。直至反应液温度达到 100℃, 反应液减压浓缩至至干, 用乙酸乙酯及正己烷重结晶得化合物 6: 317.5g (3R/3S=3: 1) 收率: 80.0%

实施例 3

D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-5-苯甲酰基-3-(4-苯基) 苯甲酸酯 (化合物 7) 的制备

N₂ 保护, 室温下向 5L 四口瓶中加入 200g D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-3-(4-苯基) 苯甲酸酯 (化合物 6), 2000ml 二氯甲烷溶解后加入吡啶 59.5ml, 搅拌 10 分钟。室温下滴加 96.0g 苯甲酰氯的 480ml 二氯甲烷溶液, 滴加完毕, 室温搅拌反应 6 小时。用 950ml 1N 盐酸酸洗, 950ml 5% NaHCO₃ 溶液碱洗, 950ml 饱和 NaCl 溶液盐洗。分油相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 从甲苯和正己烷中重结晶除异构, 得白色固体化合物 7: 170g (3R:3S=50:1)

收率: 65.0%

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) (见附图 3): δ 8.23(d, J=8.0 Hz, 2H), 8.13(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.79-7.35(m, 10H), 5.88-5.85(m, 1H), 5.12-5.10(m, 1H), 4.88-4.80(m, 2H).

同法制备了以下化合物:

D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-5-苯乙酰基-3-(4-苯基) 苯甲酸酯 (总收率: 48.7%; 3R:3S=38:1)

D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-5-苯甲酰基-3-苯乙酸酯 (总收率: 46.5%; 3R:3S=42:1)

D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-5-苯甲酰基-3-(4-苯基) 苯乙酸酯

(总收率: 43.5%; 3R:3S=35:1)

D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-5-苯乙酰基-3-苯甲酸酯

(总收率: 45.0%; 3R:3S=43:1)

实施例 4

1-氧代-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖 (化合物 9) 的制备

向四口瓶中加入 290g 化合物 3, MeCN 2700ml, 搅拌溶解后加入 81ml 蒸馏水, 14.5ml CF₃COOH, 升温并保持剧烈回流反应 3 小时。改回流为蒸馏, 常压蒸馏, 每蒸出反应液 500ml, 补加无水甲苯 500ml。控制蒸馏速度 500ml/15 分钟左右。直至反应液温度达到 100℃。反应结束减压浓缩至干得红棕色油状物化合物 9: 200g 收率: 100.0%

实施例 5

D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-3, 5-二-(4-苯基) 苯甲酸酯 (化合物 7) 的制备

N₂ 保护, 将 200g 化合物 9 用 2000ml 二氯甲烷溶解后加入 DMAP 34.8g, 吡啶 257.5ml。搅拌 10 分钟。约 0.5 小时分加 617.0g 联苯酰氯, 过程中温控 20~25℃。室温搅拌反应 6 小时。用 1800ml 1N 盐酸酸洗, 1800ml 5% NaHCO₃ 溶液碱洗, 1800ml 饱和 NaCl 溶液盐洗。分油相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 从甲苯和正己烷中重结晶得白色固体化合物 7: 358g (3R:3S=45:1)

收率: 57.0%

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) (见附图 4):

δ 8.26-7.28(m, 18H), 5.84-5.83(m, 1H), 5.09-5.07(m, 1H), 4.82-4.79(m, 2H).

同法制备了以下化合物:

D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-3, 5-二-(4-苯基) 苯乙酸酯

(总收率: 52.0%; 3R:3S=20:1)

D-赤式-2-脱氧-2, 2-二氟-呋喃糖-1-氧代-3, 5-二-苯乙酸酯

(总收率: 55.5%; 3R:3S=46:1)

实施例 6

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯(化合物 11)的制备

N_2 保护下将 59.8g 三叔丁基氢化铝锂加入 630ml THF 中, 冷却到 $-18^\circ C$, 份加化合物 7, 保温搅拌反应 2 小时。 $5^\circ C$ 以下慢慢加入 2500ml 1N HCl, 用二氯甲烷 600ml \times 3 萃取分出有机相用 10%碳酸钠, 水洗涤, 分出有机相用无水硫酸钠干燥。抽滤, 滤液减压浓缩至干。加入二氯甲烷 950ml 溶解, 加入三乙胺 41.7ml 降温到 $0-5^\circ C$ 下滴甲磺酰氯 23.2ml 的 50ml 二氯甲烷溶液, 保温搅拌反应 2 小时, 用 1N HCl, 10%碳酸钠及水洗涤, 分出有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 用醇精制得到白色固体 100.6g (α : β = 2.4:1) (HPLC 检测结果见附图 1) 收率: 85.0%

本品可通过柱层析(以乙酸乙酯及正己烷为洗脱剂)纯化, 得到纯的 α -端基甲磺酸酯和 β -端基甲磺酸酯。

α -端基甲磺酸酯 mp: $154.5 \sim 156.5^\circ C$

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) (见附图 5):

δ 8.17-8.13 (m, 4H), 7.74-7.64(m, 8H), 7.52-7.43 (m, 7H), 6.18(d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.63(dd, $J=3.5, 16.5$ Hz, 1H), 4.91-4.73(m, 2H), 3.22(s, 3H),

^{13}C -NMR(125MHz, $CDCl_3$) (见附图 6):

δ 166.5, 165.3, 147.4, 146.6, 140.2, 140.0, 131.0, 130.7, 129.4, 129.3, 128.8, 128.6, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.0, 122(q, CF_2), 99.9, 83.0, 71.6, 62.9, 40.6.

质谱 FAB 609 (M+1); 元素分析 $C_{32}H_{26}F_2O_8S$ 计算值: C:85.69% H:5.84%

F:8.47% 实测值: C:85.71% H:5.80% F:8.49%

同法制备了以下化合物:

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-乙磺酸酯
(收率: 79.8%; $\alpha : \beta = 2.2 : 1$)

以二甲氨基吡啶为缚酸剂:

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-苯磺酸酯
(收率: 66.5%; $\alpha : \beta = 1.5 : 1$)

(2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-对硝基磺酸酯

(收率: 69.0%; $\alpha : \beta = 1.7 : 1$)

实施例 7

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯 (化合物 11) 的制备

N_2 保护下将 59.8g 三叔丁基氢化铝锂加入 600ml THF 中, 冷却到 $-18^\circ C$, 滴加化合物 7 的 THF 450ml 溶液, 保温搅拌反应 2 小时。加入 2400ml 1N HCl 终止反应, 用二氯甲烷 500ml \times 3 萃取分出有机相用 10% 碳酸钠, 水洗涤, 分出有机相用无水硫酸钠干燥。抽滤, 滤液减压浓缩至干。加入二氯甲烷 950ml 溶解, 加入三乙胺 41.7ml 降温到 $0-5^\circ C$ 下滴甲磺酰氯 23.2ml 的 50ml 二氯甲烷溶液, 保温搅拌反应 2 小时, 用 1N HCl, 10% 碳酸钠及水洗涤, 分出有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干, 用醇精制得到白色固体 88.2g ($\alpha : \beta = 2.5 : 1$) (HPLC 检测结果见附图 2) 收率: 83.0%

本品可通过柱层析 (以乙酸乙酯及正己烷为洗脱剂) 纯化, 得到纯的 α -端基甲磺酸酯和 β -端基甲磺酸酯。

α -端基甲磺酸酯 mp: $136.0 \sim 139.0^\circ C$

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) (见附图 7):

δ 8.11(d,J=8.0Hz,2H),8.04(d,J=7.5Hz,2H), 7.72-7.41 (m,10H), 7.60-7.57(m,1H),
6.15 (d,J=5.0Hz,1H) , 5.60-5.56(m,1H), 4.79-4.67 (m,2H), 3.18(s,3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) (见附图 8) :

δ 165.9, 164.9,146.9, 139.6,133.5,130.6, 129.8, 129.1, 129.0, 128.5, 127.4, 127.3,
126.1,122(q,CF₂),99.7,82.7, 71.0,62.5,40.2

质谱 FAB 533 (M+1) ; 元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_8\text{S}$ 计算值: C: 83.85% H:
5.95% F:10.20% 实测值: C: 83.88% H: 5.91% F: 10.21%

β -端基甲磺酸酯 mp:162.0 ~ 163.5 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) (见附图 9) :

δ 8.16(d,J=8.0Hz,2H),8.11(d,J=7.5Hz,2H), 7.73-7.45(m,10H), 7.60-7.57(m,1H),
6.07(d,J=7.7Hz,1H),6.01-5.95(m,1H),4.78-4.62(m,2H),3.06(s,3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) (见附图 10) :

δ 166.2, 165.1, 147.4, 140.0, 134.0, 131.1, 130.0, 129.4, 129.0, 127.7,
126.9, 122 (q,CF₂) ,99.7,80.1,69.7,63.4,40.7

同法制备了以下化合物:

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-二-(4-苯基) 苯甲酸酯-1-
乙磺酸酯

(收率: 80.2%; $\alpha : \beta = 2.1 : 1$)

以二甲氨基吡啶为缚酸剂:

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-二-(4-苯基) 苯甲酸酯-1-
苯甲磺酸酯

(收率: 69.3%; $\alpha : \beta = 1.6 : 1$)

2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-二-(4-苯基) 苯甲酸酯-1-
对硝基苯磺酸酯

(收率: 70.5%; $\alpha : \beta = 1.7 : 1$)

实施例 8

1-(2'-脱氧-2', 2'-二氟-3, 5-二(4-苯基)苯甲酰-D-阿拉伯呋喃糖-4-氨基嘧啶-2-酮(化合物 13)的制备

氮气保护下, 将 100g 胞嘧啶加入 550ml 二甲苯中, 并加入 0.5g 硫酸铵, 283ml 六甲基二硅氮烷升温至回流反应 3 小时, 减压浓缩至干, 加入 600ml 二甲苯溶解, 升温至 100℃于 5 小时内滴加 219g 2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-3, 5-二-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯(化合物 11)($\alpha : \beta = 2.4:1$)的 1100ml 二甲苯溶液, 滴毕回流反应 3 小时($\alpha : \beta = 1:1.8$)。降温至 40℃, 用水 500ml \times 3, 5%碳酸氢钠 500ml 及盐水洗涤洗涤, 有机相浓干用醇重结晶除去 α 端基异构体, 得目标化合物: 119.0g ($\alpha : \beta = 1:40$)收率: 53.0%
同法制备了以下化合物:

1-(2'-脱氧-2', 2'-二氟-3, 5-二(4-苯基)苯甲酰-D-阿拉伯呋喃糖-4-乙酰氨基嘧啶-2-酮

(收率: 49.5%; $\alpha : \beta = 1:35$)

实施例 9

1-(2'-脱氧-2', 2'-二氟-5-苯甲酰-3-(4-苯基)苯甲酸酯-D-阿拉伯呋喃糖-4-氨基嘧啶-2-酮(化合物 13)的制备

氮气保护下, 将 400g 胞嘧啶加入 2200ml 甲苯中, 并加入 2.0g 硫酸铵, 1130ml 六甲基二硅氮烷升温至回流反应 3 小时, 减压浓缩至干, 加入 2400ml 二甲苯溶解, 升温至 100℃于 3 小时内滴加 122g 2-脱氧-2, 2-二氟-D-阿拉伯呋喃糖-5-苯甲酸酯-3-(4-苯基)苯甲酸酯-1-甲磺酸酯(化合物 11)($\alpha : \beta = 2.5:1$)的 600ml 甲苯溶液, 滴毕回流反应 5 小时($\alpha : \beta = 1:2.1$)。降温至 60℃, 滴加 780ml 甲醇搅拌 10 分钟后滴加 780ml 2N HCl, 有大量固体析出, 保温搅拌 20 分钟, 降至室温抽滤, 滤饼用 2N HCl 1000ml \times 3 洗涤除

去胞嘧啶，再用醇精制除去 α -端基异构体得目标化合物：78.7g (α : β =1:35) 收率：55.0%

β -端基化合物 13 mp:247.5-248.5°C。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) (见附图 11) :

δ 8.13 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) , 7.97(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) , 7.87(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) , 7.77 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) , 7.66(d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H) , 7.55-7.44(m, 6H) , 6.40(s, br, 1H), 5.86(s, br, 1H) , 4.78-4.71(m, 3H).

同法制备了以下化合物:

1-(2'-脱氧-2', 2'-二氟-5-苯甲酰-3-(4-苯基)苯甲酸酯-D-阿拉伯呋喃糖-4-乙酰氨基嘧啶-2-酮

(收率: 51.5%; α : β =1:40)

实施例 10

2'-脱氧-2', 2'-二氟胞啶 (化合物 2) 的制备

氮气保护下将化合物 13 加入甲醇氨溶液中，室温搅拌反应过夜。减压浓缩至干，水溶解，乙酸乙酯萃取，水相浓缩至干得到吉西他滨 :18.7g (纯度: 97.0%, ee 99.5%) 收率: 88.5%

实施例 11

盐酸吉西他滨的制备

将化合物 2 溶解在异丙醇中，降温至 0~5°C，滴加浓盐酸使 pH 至 2，保温养晶 2 小时，抽滤，滤饼用 100ml 异丙醇淋洗，得吉西他滨盐酸盐: 51.2g (纯度 :99.8%) 收率: 90.0%

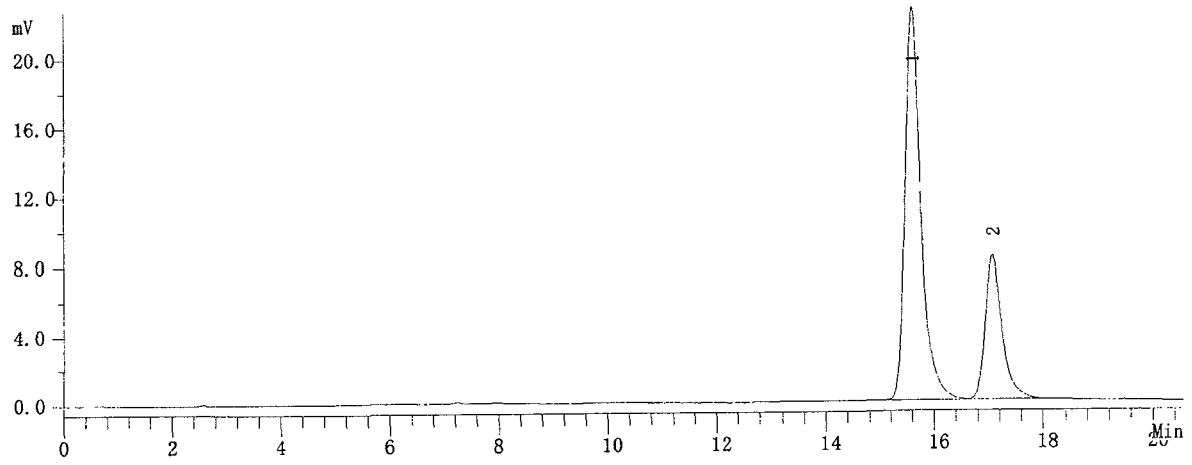


图 1

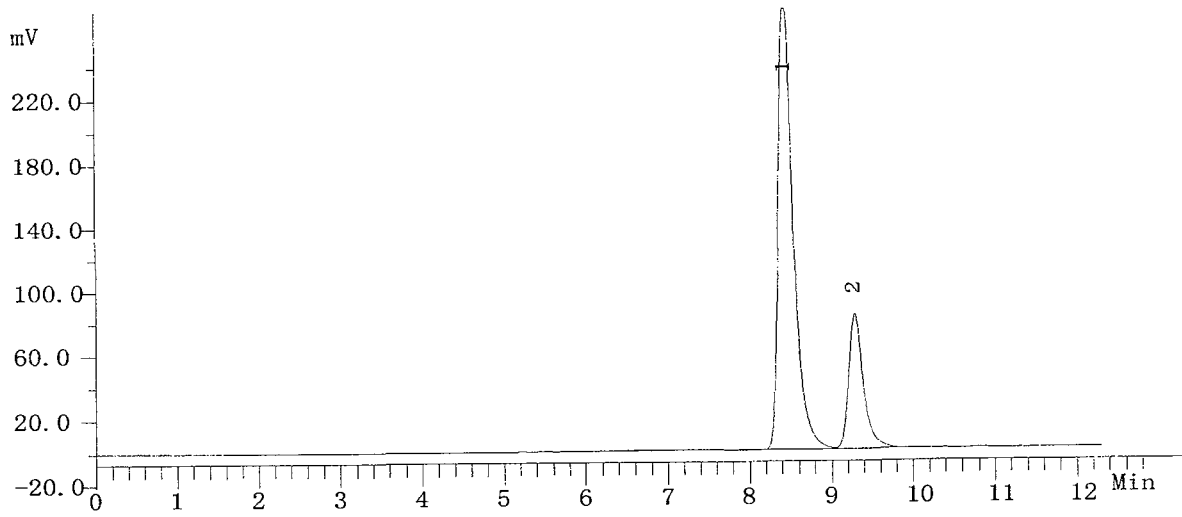


图 2

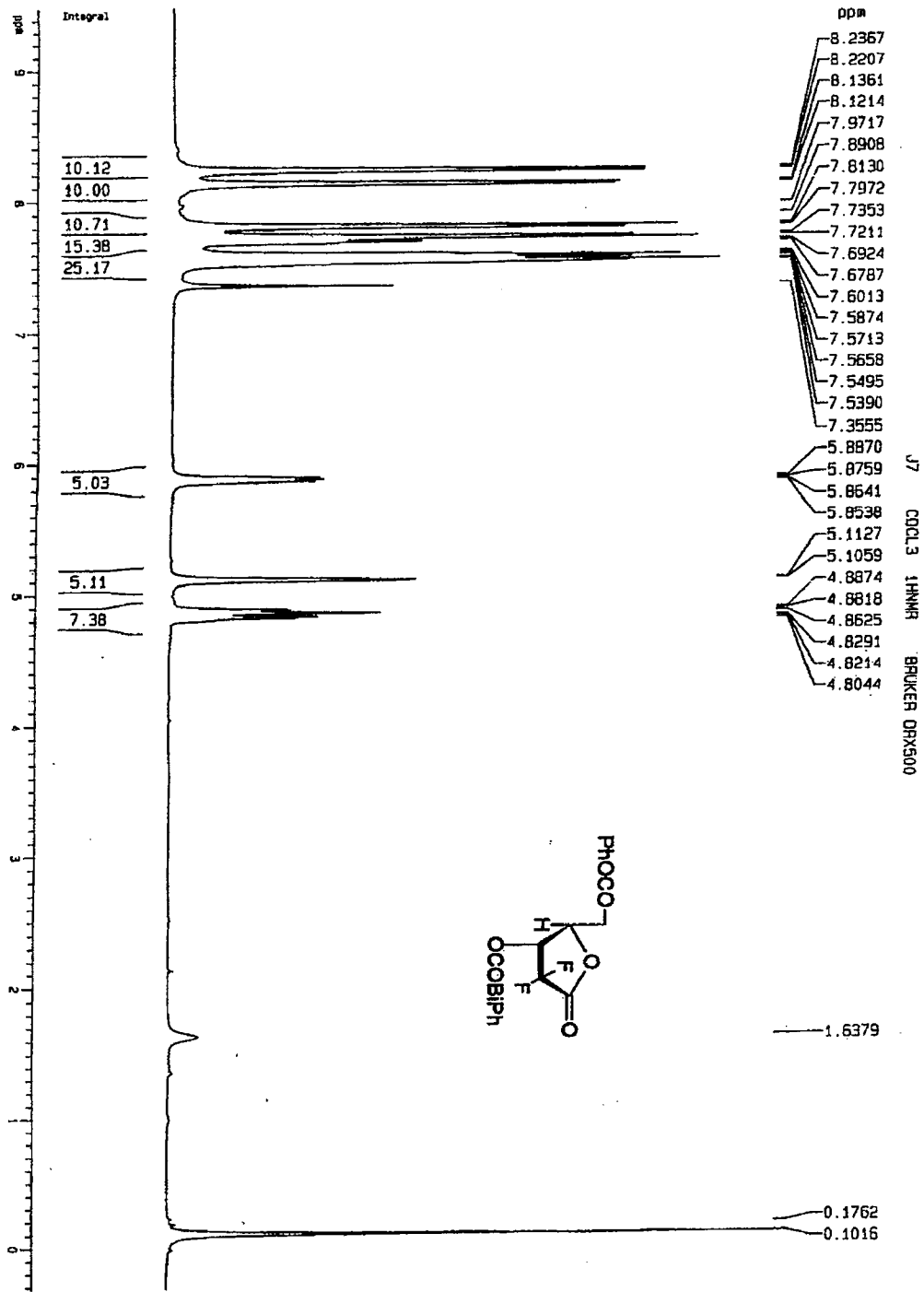


图 3

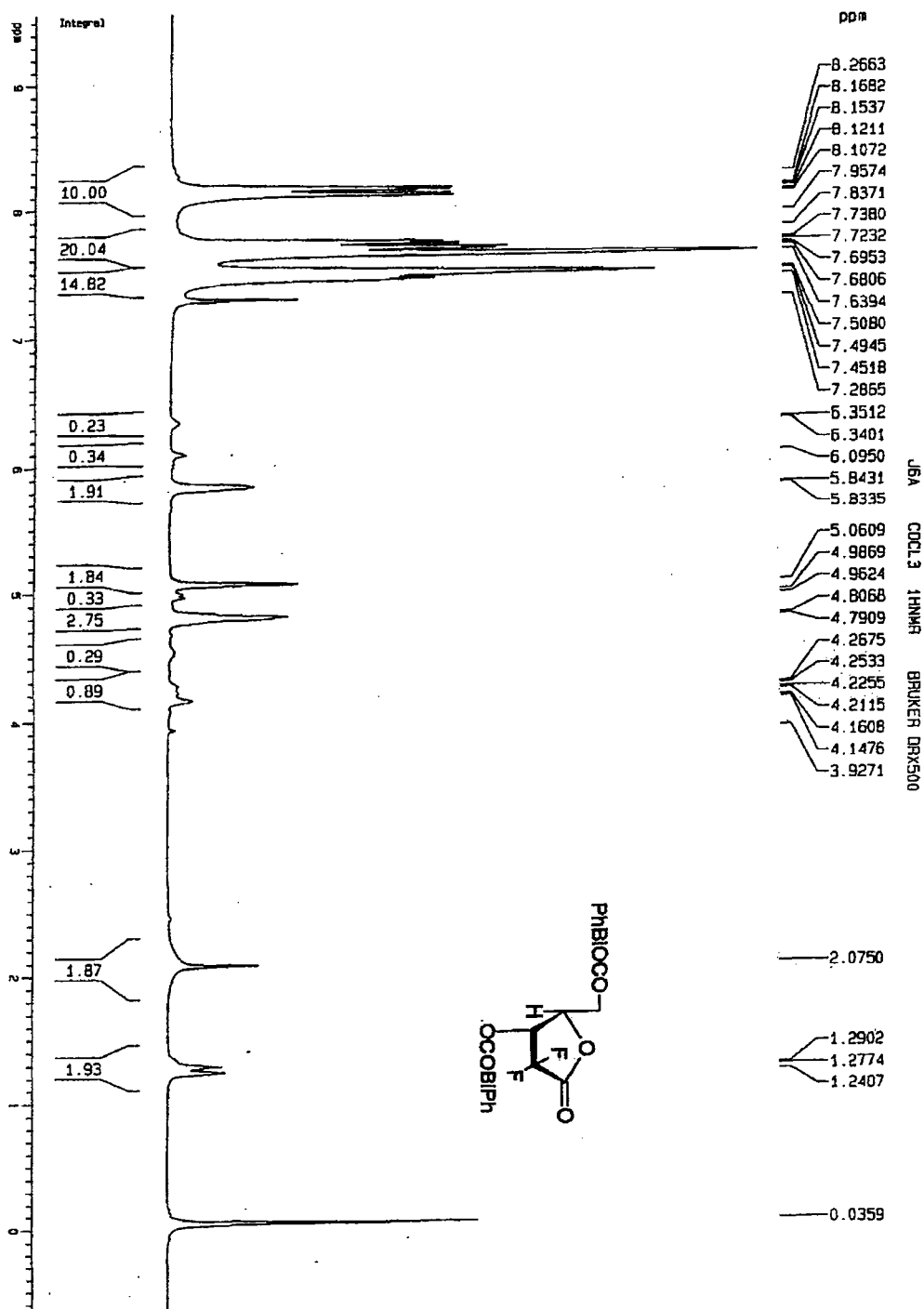


图 4

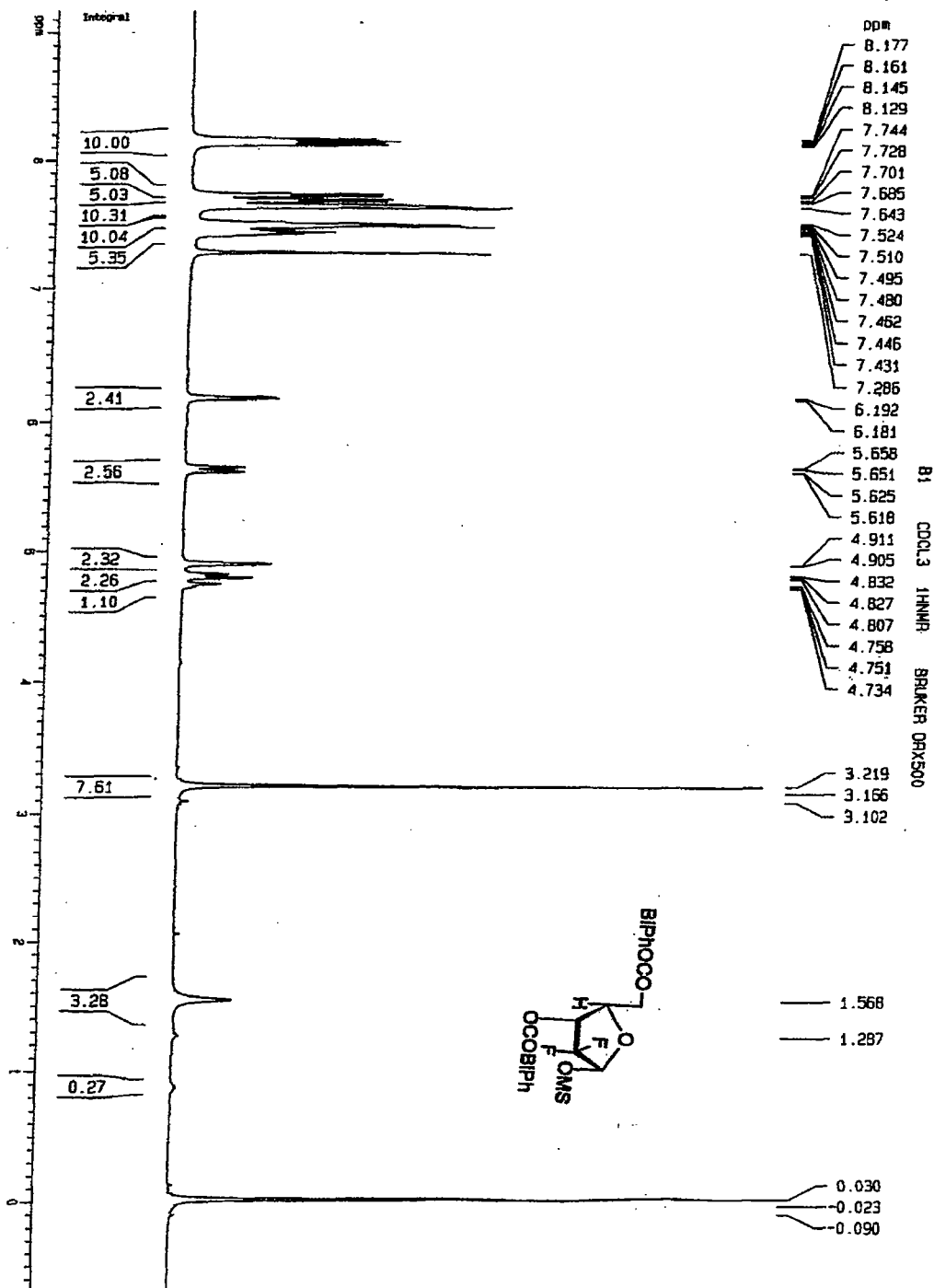


图 5

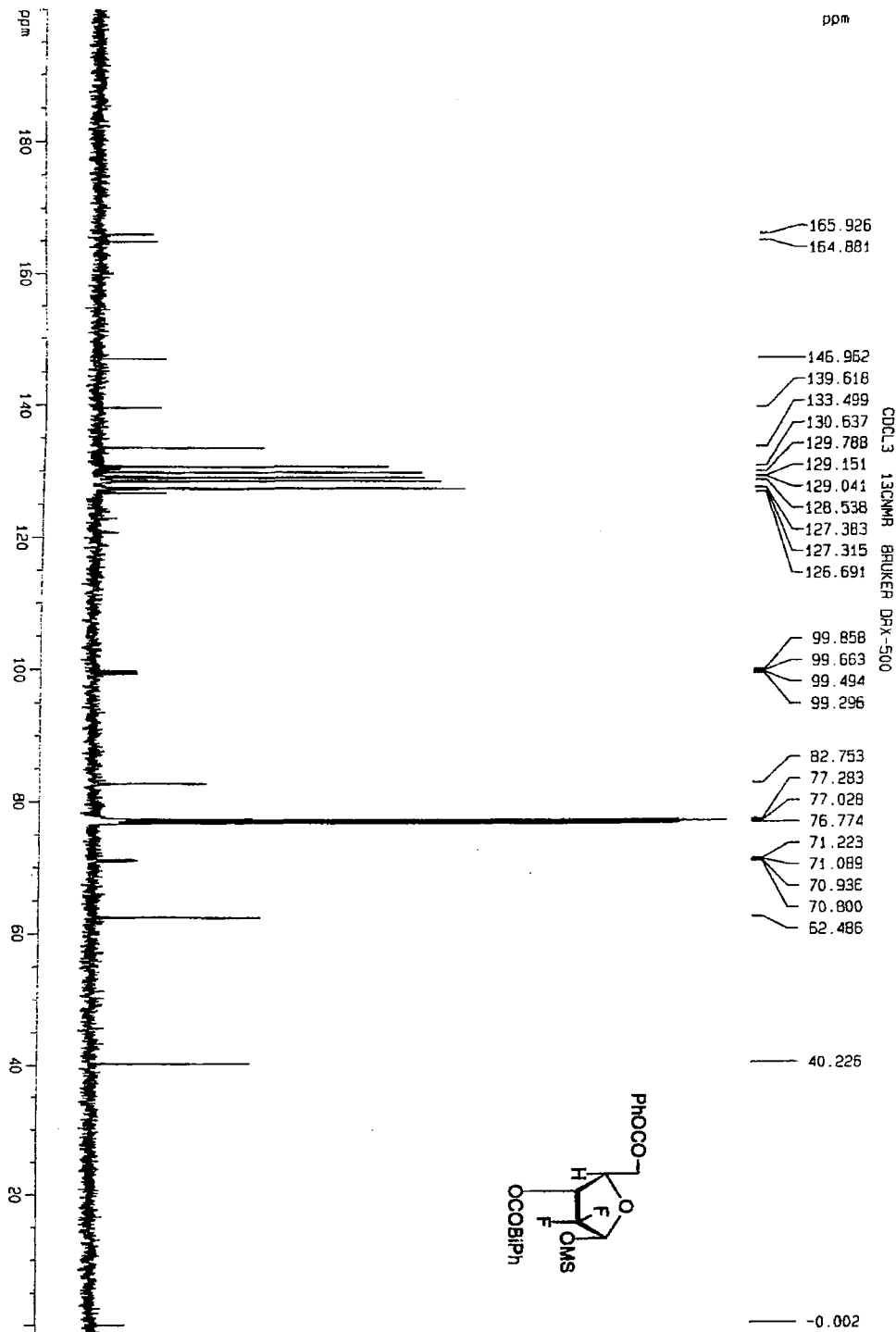


图 6

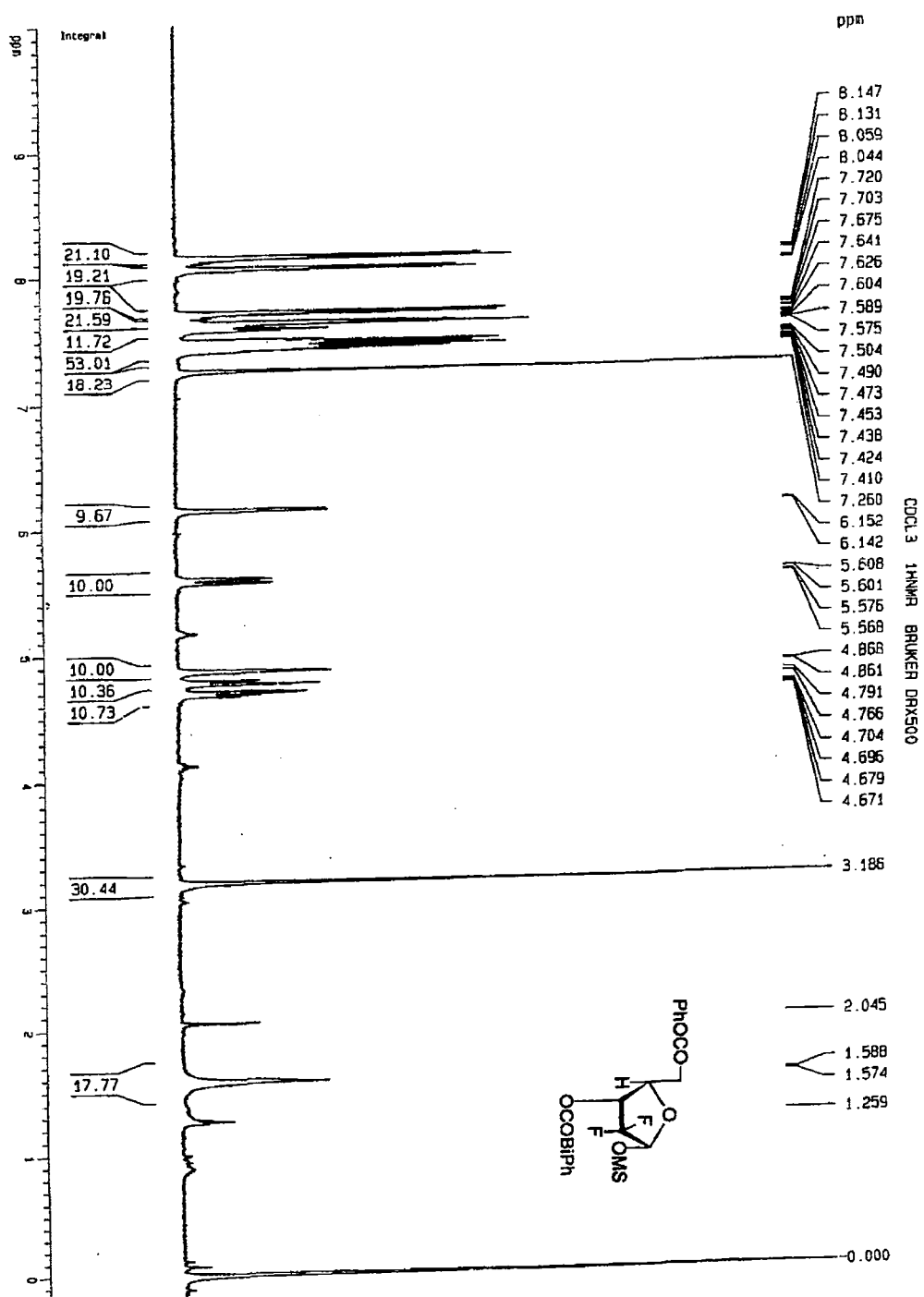


图 7

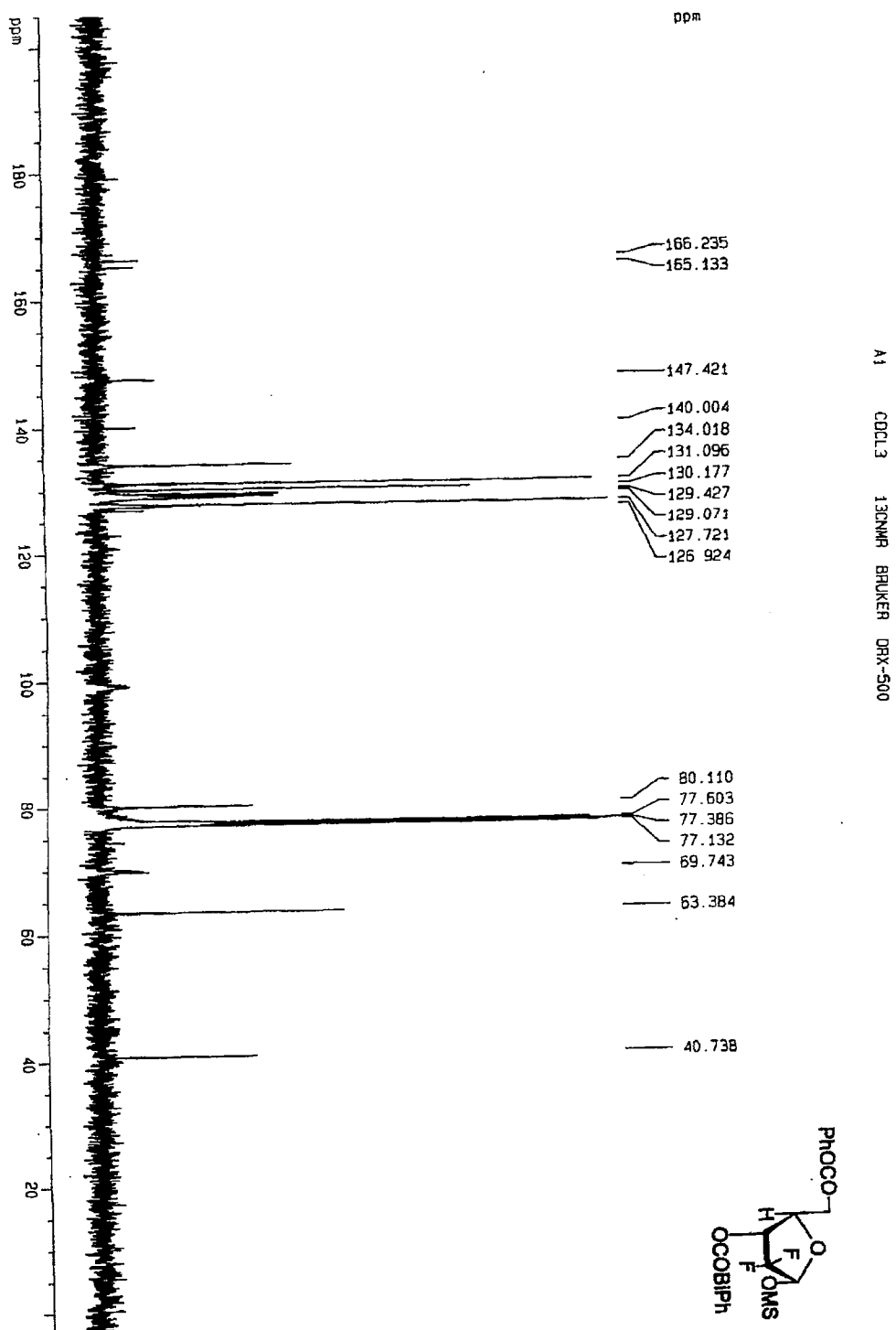


图 8

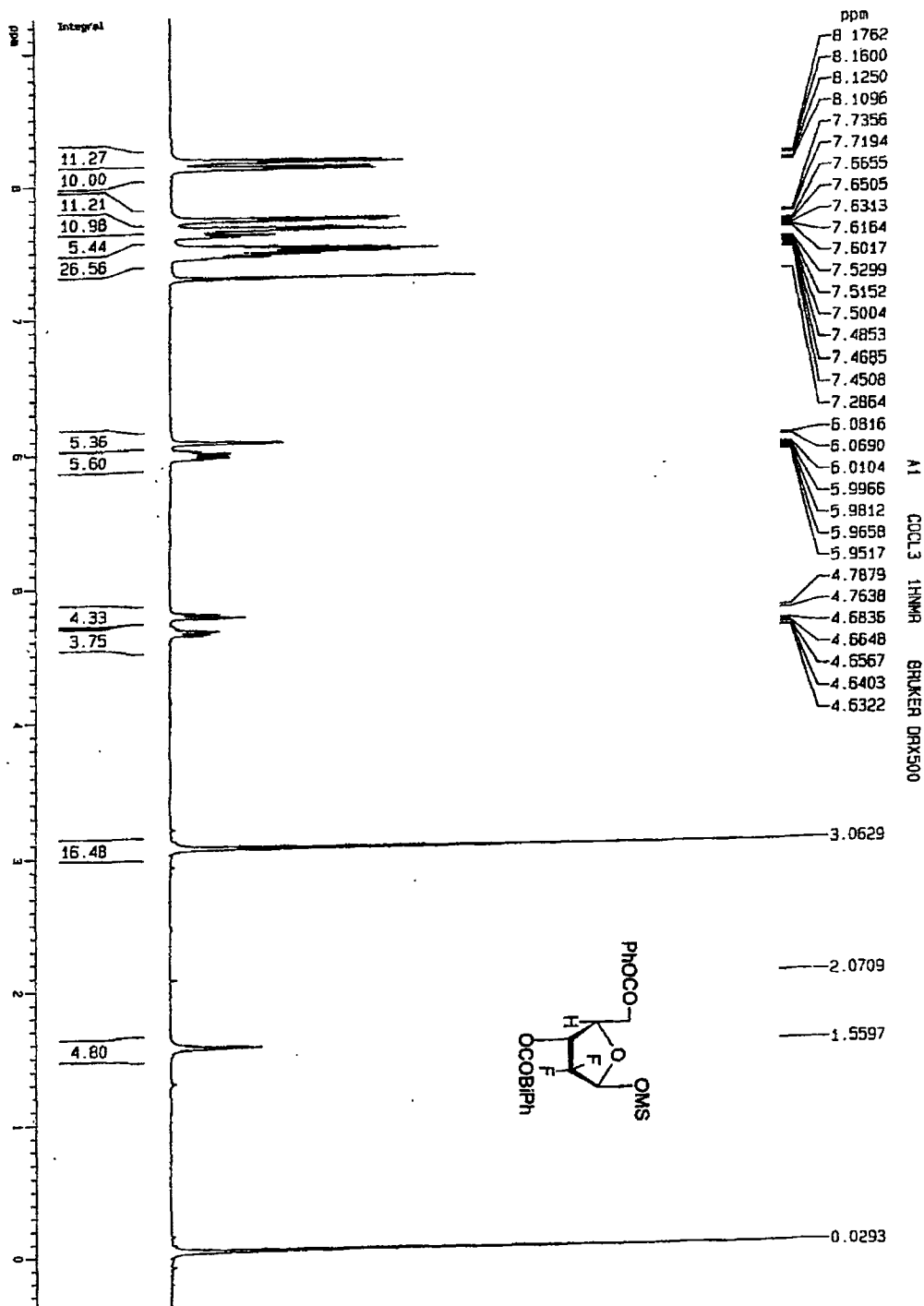


图 9

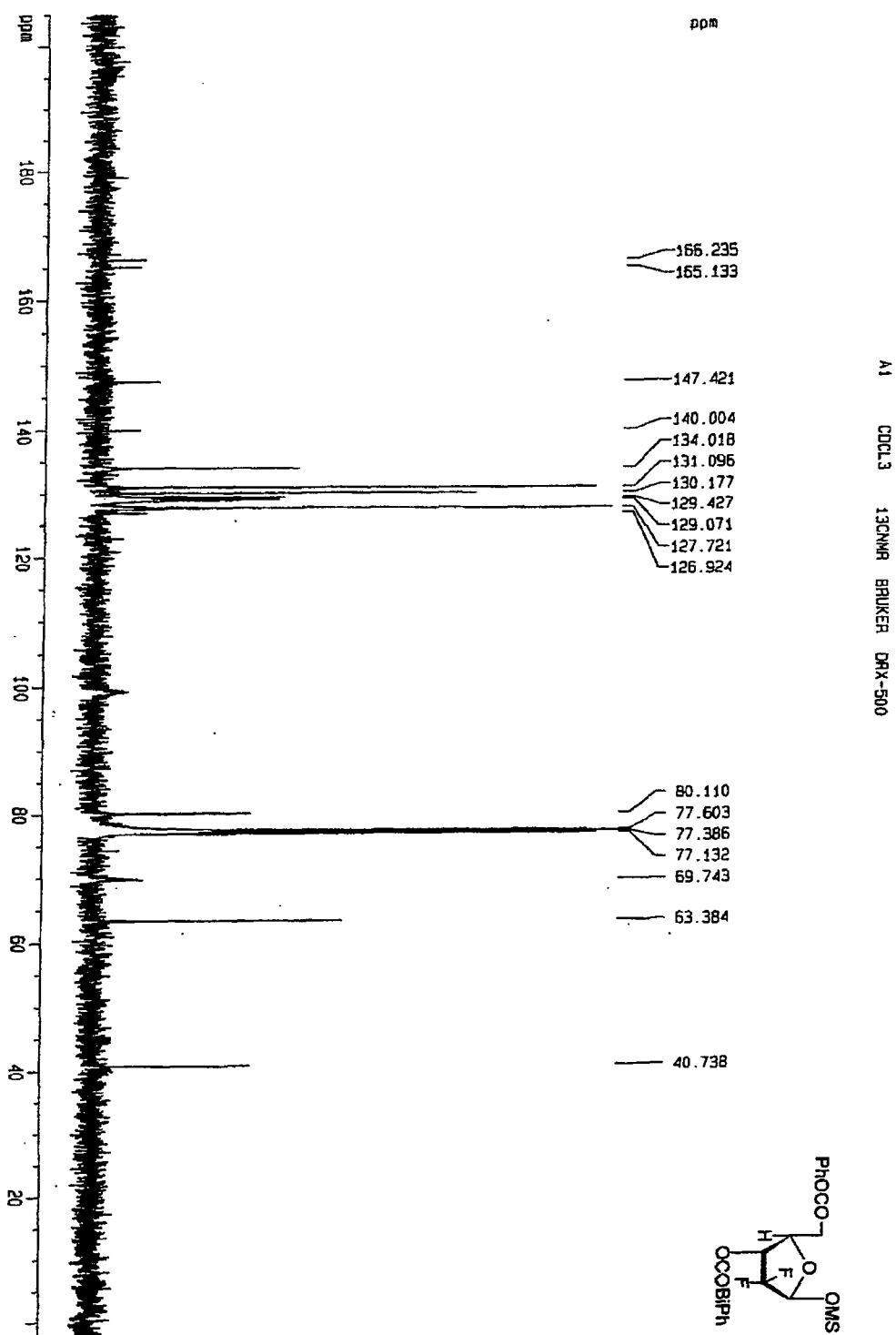


图 10

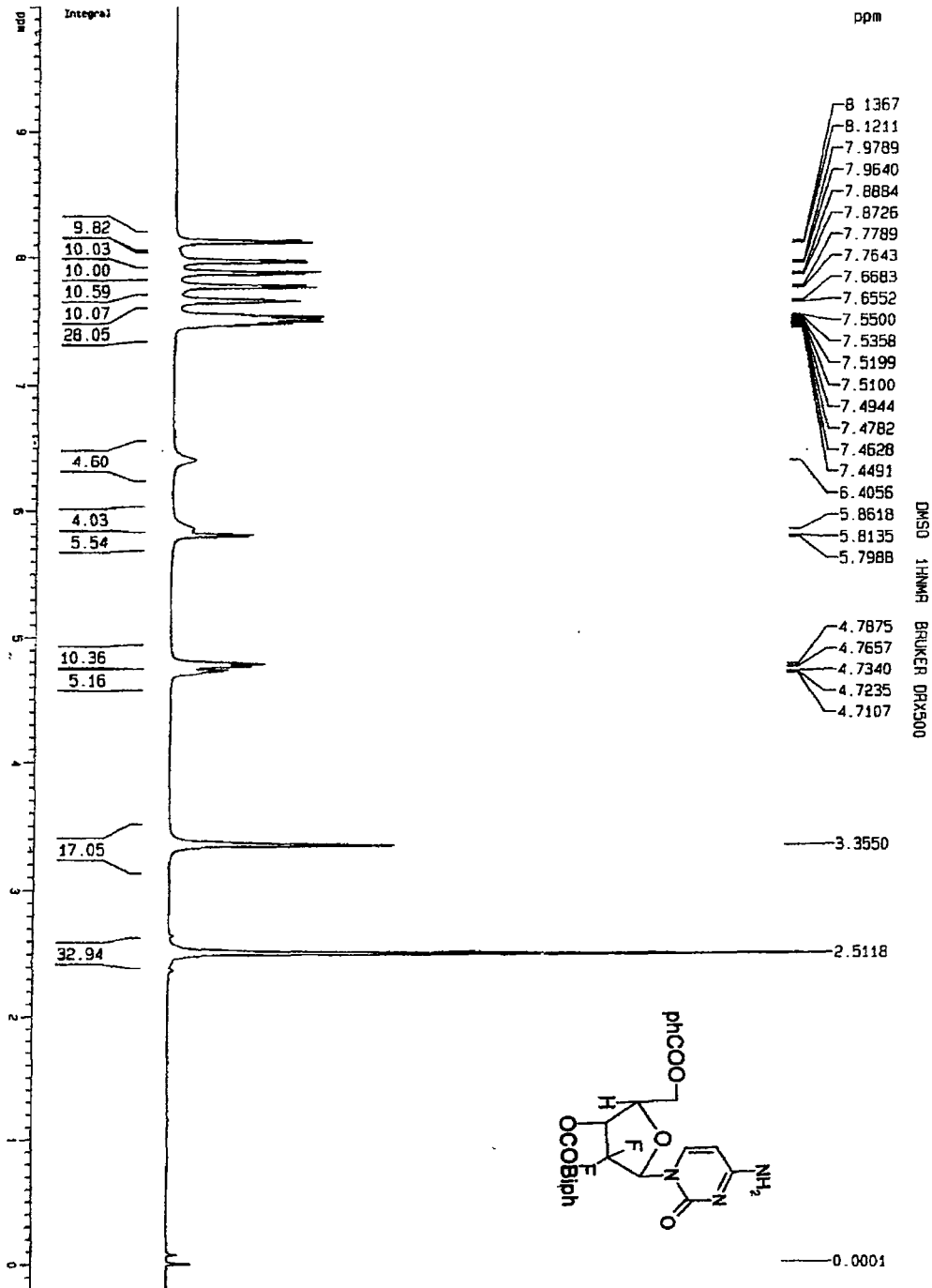


图 11