

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2018 年 5 月 24 日 (24.05.2018)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2018/090670 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 229/36 (2006.01) C07C 227/16 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/095604

(22) 国际申请日: 2017 年 8 月 2 日 (02.08.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201611003581.X 2016 年 11 月 15 日 (15.11.2016) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司
(SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN];
中国广东省东莞市松山湖科技产业园区,
Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 孙国栋 (SUN, Guodong); 中国广东省
东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科
技园, Guangdong 523871 (CN)。王仲清 (WANG,
Zhongqing); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路
368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。
王海龙 (WANG, Hailong); 中国广东省东莞市长
安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong
523871 (CN)。周自洪 (ZHOU, Zihong); 中国广东
省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园,
Guangdong 523871 (CN)。许勇波 (XU, Yongbo);
中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光
科技园, Guangdong 523871 (CN)。罗忠华 (LUO,
Zhonghua); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路
368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING DROXIDOPA AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 一种屈西多巴及其中间体的制备方法

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preparing a droxidopa intermediate (2S,3R)-3-(3,4-dibenzyloxyphenyl)-2-dibenzylamino-3-hydroxypropionate, comprising carrying out asymmetric hydrogenation to 3-(3,4-dibenzyloxyphenyl)-2-dibenzylamino-3-oxo-propionate in an organic solvent under the catalysis of a ruthenium catalyst in the presence of a hydrogen donor reagent and an organic base. The reaction highly stereoselectively introduces two chiral centres of droxidopa in a high yield in one step. Furthermore, on the basis of the reaction, a method for preparing droxidopa is designed. The method has a simple and short process, and can stereoselectively synthesize droxidopa.

(57) 摘要: 涉及一种屈西多巴中间体 (2S,3R)-3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸酯的制备方法, 其包括在有机溶剂中, 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯在钌催化剂的催化下, 在氢供体试剂及有机碱的存在下进行不对称氢化反应。所述的反应在一步之内高收率高立体选择性的引入了屈西多巴的两个手性中心, 更进一步的, 以该反应为基础, 设计了一种屈西多巴的制备方法, 该方法路线简短, 能够立体选择性的合成屈西多巴。

WO 2018/090670 A1

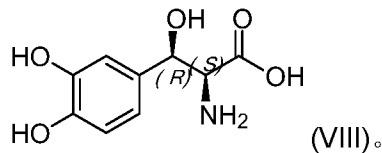
一种屈西多巴及其中间体的制备方法

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及一种改进的屈西多巴及一种新的屈西多巴中间体的制备方法。

背景技术

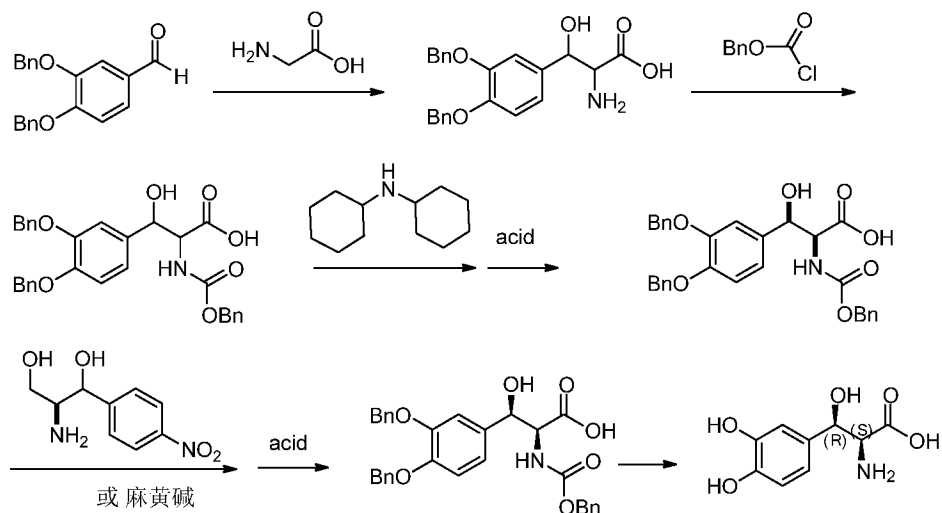
屈西多巴，也称为 L-苏-3-(3,4-二羟基苯基)丝氨酸，式(VIII)所示化合物，是一种合成氨基酸，可使脑内异常降低的去甲肾上腺素浓度恢复至正常水平，因而可改善去甲肾上腺素缺乏引起的各种症状，如直立性低血压所致头昏、头晕和乏力，帕金森病患者的步态僵直等，



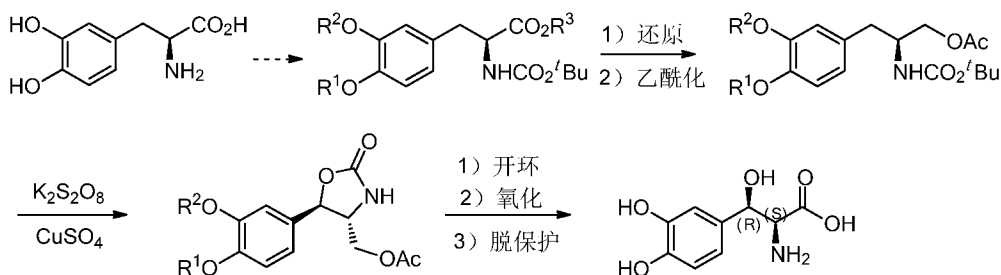
专利 US3920728(路线一)首次公开了以 3,4-二苄氧基苯甲醛和甘氨酸为起始物料，先反应得到消旋的苏/赤-3-(3,4-二苄氧基苯基)-N-苄氧羰基丝氨酸，经过二环己基胺拆分，得到消旋的苏-3-(3,4-二苄氧基苯基)-N-苄氧羰基丝氨酸，该物质进一步用麻黄碱或苏-3-对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇拆分，得到苏-3-(3,4-二苄氧基苯基)-N-苄氧羰基丝氨酸，最后氢化脱保护基得到 L-苏-3-(3,4-二羟基苯基)丝氨酸的方法。

EP0024210A1、EP0084928A1 在该路线的基础上对手性拆分剂、保护基及脱保护基顺序进行了改进。该类方法最大的缺点是需要经过两次拆分才能够得到屈西多巴，总收率较低，成本较高。

WO2013142093A1 采用 L-麻黄碱作拆分剂，丝氨酸衍生物只需一步拆分便可得到 L-苏式的丝氨酸衍生物，但是由于拆分中并未发生构型转化，理论收率仍旧很低，且麻黄碱属于管制药品，较难获得。

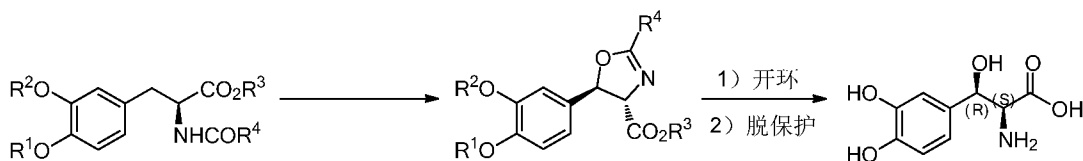


JPH01228946 公开了一种新的合成屈西多巴的方法(路线二),该方法以(S)-2-氨基-3-(3,4-二羟基苯基)丙酸为起始物料,经过酯化、还原、乙酰化、氧化等步骤形成 4 位被乙酰氧基甲基取代的噁唑啉衍生物,该化合物经过开环、氧化、脱保护得到屈西多巴。该方法虽然能够立体选择性的得到屈西多巴,但是路线过长,操作繁琐复杂,且起始物料中即含有手性中心,成本较高。



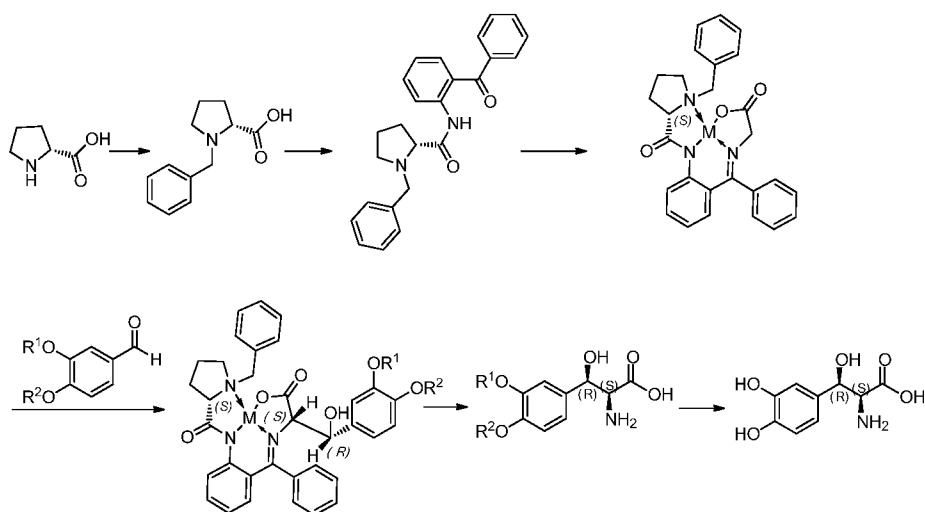
路线二

GB2300858(路线三)虽然对路线二进行了改进, 4 位被酯基取代的噁唑啉衍生物能在一歩之内由 N-羰基衍生物与卤素自由基引发剂或者四价铈盐反应形成,再经过开环和脱保护基可以直接得到产物屈西多巴,但仍然存在原料价格昂贵,后处理需要柱层析的缺点。



路线三

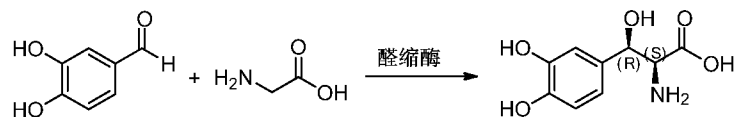
WO2005085178 以保护的 3,4-二羟基苯甲醛为起始物料(路线四),经过手性金属配位化合物构建手性中心,再经脱保护得到屈昔多巴。专利中未报道手性选择性,但由于使用了过量的金属镍、铜、或锌等重金属,因此产生大量重金属离子废水,环境污染严重。



路线四

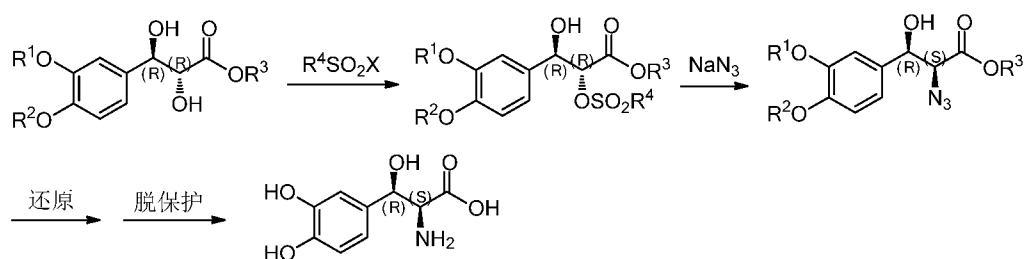
Sang-Ho Baik [Biotechnology Letters (2010), 32(1), 143-149]以 3,4-二羟基苯甲醛和甘氨酸为起始物

料,经醛缩酶催化直接构筑 C-C 键。以酶催化该反应,优点是路线短,反应温和,成本低。但酶反应需要严格的条件,并且目前以酶催化合成屈昔多巴还未有实现工业化生产的报道,多为实验室研究阶段。并且酶的反应过程中,手型选择性并不高,仍有一部分杂质异构体存在(路线五)。



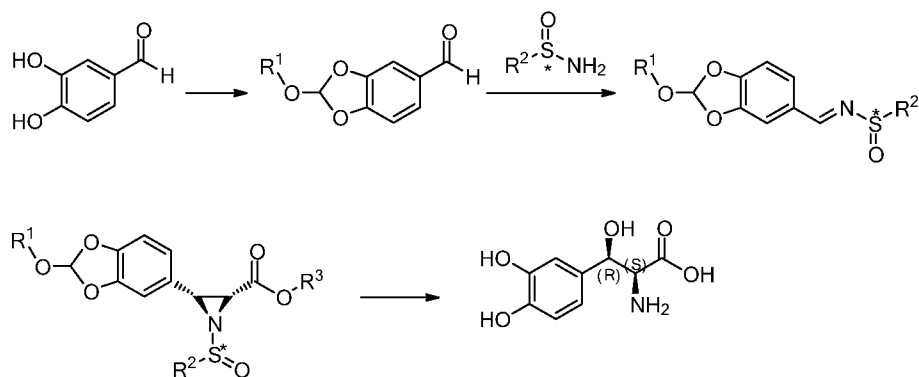
路线五

JPH09249626 报道的路线(路线六)反应步骤较短,每步化学反应收率较高,在反应过程中直接构筑了手性中心,无需拆分。但工艺所涉及反应使用了剧毒易爆的叠氮化钠,存在安全隐患,因此不适合于工业化生产。



路线六

WO2016147133A1 公开了以手性亚磺酰胺作为手性助剂的屈昔多巴的合成方法(路线七),该手性试剂价格昂贵,且三元环中间体不稳定,反应收率很低。

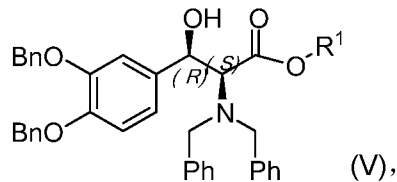


路线七

发明内容

发明概述

第一方面,本发明提供了制备式(V)所示的(2S,3R)-3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸酯的方法,



其中， R^1 为 C_{1-4} 烷基或苄基；

其包括在有机溶剂中，3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯在钌催化剂的催化下，在氢供体试剂及有机碱的存在下进行不对称氢化反应。

第二方面，本发明提供了以上述方法为关键步骤制备屈西多巴的方法，两种方法具有高收率高立体选择性、原料易得、工艺简洁、经济环保等优点，适合工业化生产。

术语定义

本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术等等)，以本申请为准。

应进一步认识到，本发明的某些特征，为清楚可见，在多个独立的实施方案中进行了描述，但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之，本发明的各种特征，为简洁起见，在单个实施方案中进行了描述，但也可以单独或以任意合适的子组合提供。

除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

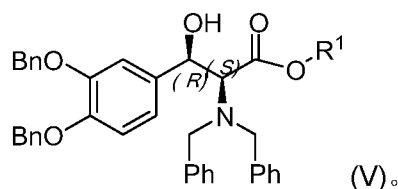
除非另外说明，应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表 CAS 版，和 1994 年第 75 版《化学和物理手册》一致。术语“包含”或“包括”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基和 C_6 烷基。

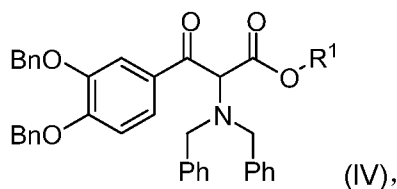
在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

本发明使用的术语“烷基”，表示含有 1 至 20 个碳原子，饱和的直链或支链一价烃基基团，其中，所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

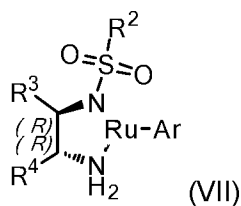
本发明提供新的屈西多巴中间体 (2*S*,3*R*) -3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸酯的制备方法, 该中间体其结构如式(V)所示:



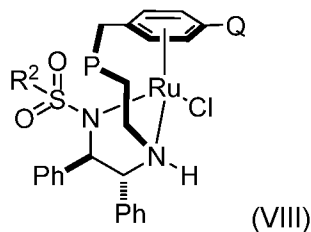
本发明所述的制备方法, 其包括, 在有机溶剂中, 具有下列结构的 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯(IV)



在催化量的钌催化剂(VII)



或催化量的钌催化剂(VIII)



的催化下进行不对称氢化反应;

所述不对称氢化反应在氢供体试剂及有机碱的存在下进行。

其中,

R^1 表示 C_{1-4} 烷基或苄基; 在一些实施例中, R^1 为甲基、乙基、叔丁基或苄基。

R^2 表示 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、苯基或任意取代的苯基; 在一些实施例中, R^2 为甲基、对甲基苯基、对三氟甲基苯基、五氟苯基、三氟甲基或全氟丁基。

R^3 、 R^4 分别表示苯基或取代苯基, 或 R^3 、 R^4 一起表示亚丁基; 在一些实施例中, R^3 、 R^4 均为苯基。

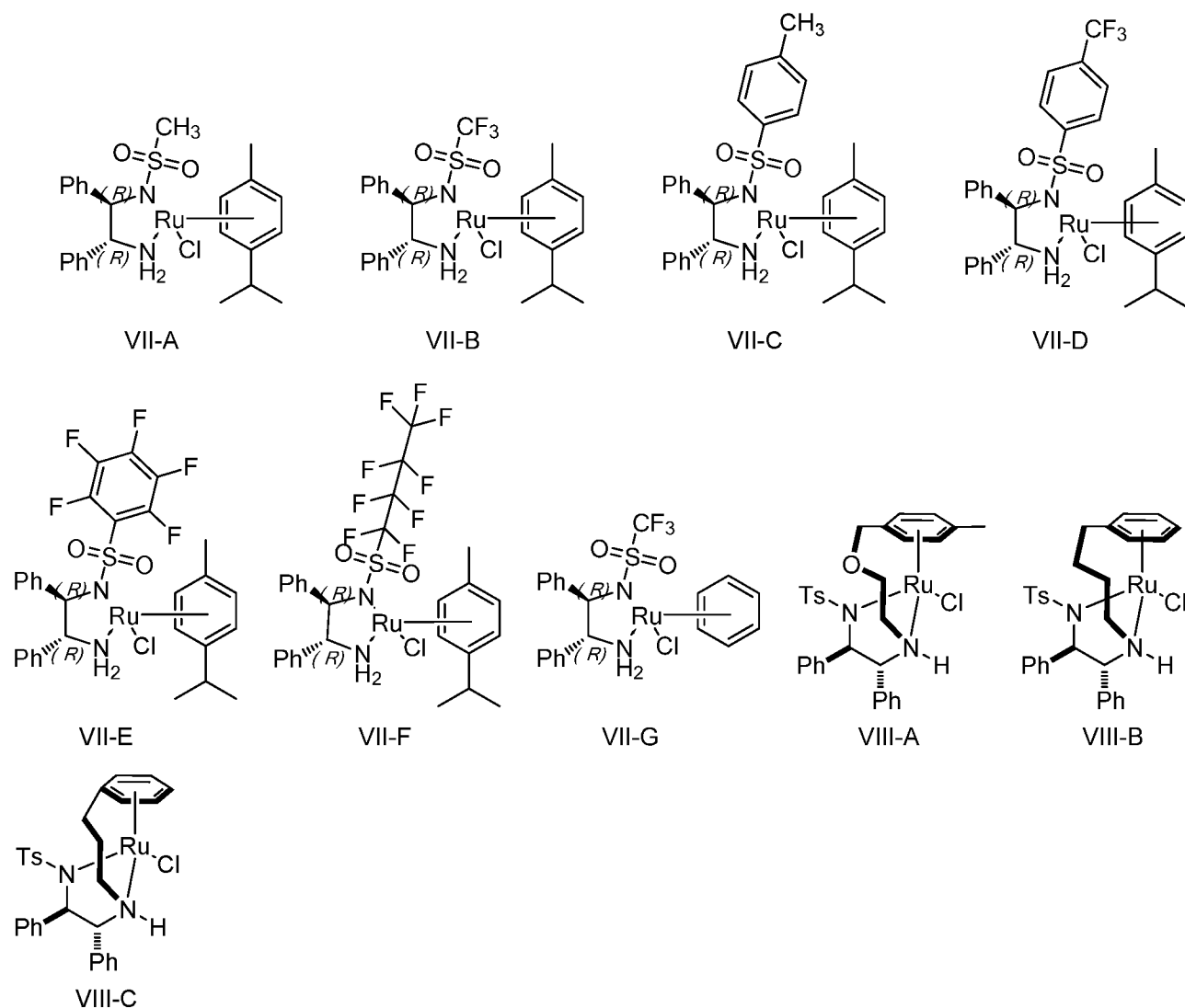
Ar 表示苯、任意取代的苯、环戊二烯、任意取代的环戊二烯; 在一些实施例中, 所述的 Ar 为苯或、

异丙基甲苯或环戊二烯。

P 表示氧、化学键或 CH_2 。

Q 表示氢或烷基；在一些实施例中，Q 为氢或甲基。

所述钌催化剂(VII)或钌催化剂(VIII)可以是任意符合上述定义的钌催化剂；例如，钌催化剂(VII)或钌催化剂(VIII)可以是下列结构的钌催化剂：



在一些实施例中，钨催化剂(VII)为催化剂 VII-A、催化剂 VII-B、催化剂 VII-E 或催化剂 VII-G；在一些实施例中，钨催化剂(VIII)为催化剂 VIII-A。

所述的不对称氢化反应可以在任意适宜的有机溶剂中进行；例如，所述的有机溶剂可以是二氯甲烷、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、或其组合；在一些实施例中，所述的有机溶剂为二氯甲烷、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃。

所述的氢供体试剂可以是任意适宜的氢供体试剂；在一些实施例中，所述的氢供体试剂为甲酸。

所述的有机碱可以是任意适宜的有机碱；在一些实施例中，所述的有机碱为二乙胺、二异丙胺、二环

己基胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、或其组合。

所述的钌催化剂(VII)或钌催化剂(VIII)的用量可以是任意适宜的催化剂用量；例如，相对于 1 摩尔的 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯，所述钌催化剂(VII)或钌催化剂(VIII)的用量可以为 0.001 摩尔至 0.1 摩尔；在一些实施例中，相对于 1 摩尔的 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯，所述钌催化剂(VII)或钌催化剂(VIII)的用量为 0.015 摩尔。

所述的有机碱用量可以是任意适宜的有机碱用量；例如，相对于 1 摩尔的 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯，所述有机碱的用量可以是 1 摩尔至 10 摩尔；在一些实施例中，相对于 1 摩尔的 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯，所述有机碱的用量为 7 摩尔。

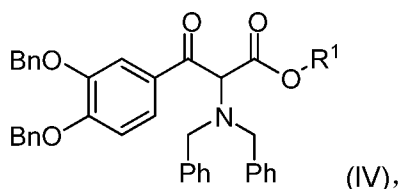
所述不对称氢化反应可以在任意适宜的温度下进行；例如，所述的反应在大约 0 摄氏度或 100 摄氏度以下进行；在一些实施例中，反应在大约 40 摄氏度、60 摄氏度或 80 摄氏度进行。

本发明所述的反应，采用高效液相(HPLC)监控反应终点，当式(IV)所示的化合物 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯的 HPLC 纯度小于或等于 5% 时即视为反应结束，随着底物及催化剂不同，反应时间通常在 15-80 小时。

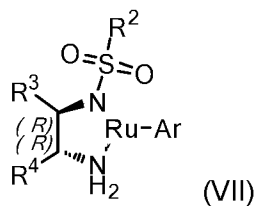
反应结束后，将反应液用水洗涤，减压蒸馏除去溶剂，即得产物(2S,3R)-3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸酯(V)。

本发明还提供一种以所述不对称氢化反应为关键步骤的屈西多巴的合成方法。所述方法包括以下步骤：

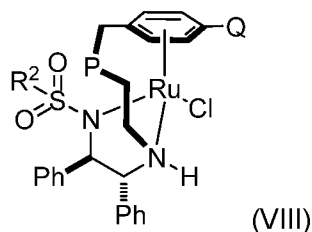
(a) 在有机溶剂中，式(IV)所示的 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯



在催化量钌催化剂(VII)



或催化量钌催化剂(VIII)



的催化下，在氢供体试剂和有机碱的存在下进行不对称氢化反应，

其中，

R^1 表示 C_{1-4} 烷基或苄基；

R^2 表示 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、苯基、或任意取代的苯基；

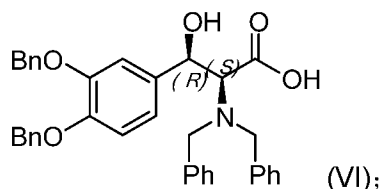
R^3 、 R^4 分别独立地表示苯基或取代苯基，或 R^3 、 R^4 一起表示亚丁基；

Ar 为选自苯、任意取代的苯、环戊二烯、任意取代的环戊二烯的配体；

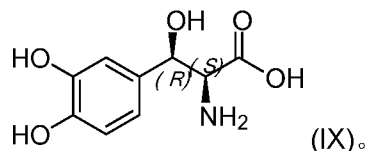
P 表示氧、化学键或 CH_2 ；

Q 表示氢或烷基。

(b) 式(V)所示的化合物在有机溶剂与水的混合溶剂中在无机碱的作用下水解，制备获得式(VI)所示的(2S,3R)-3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸，



(c) 式(VI)所示的化合物在水溶性有机溶剂中在盐酸水溶液和 Pd/C 作用下与氢气发生氢化反应制备式(IX)所示的屈西多巴，



其中，

步骤(b)中所述的有机溶剂可以是任意适宜的有机溶剂；在一些实施例中，所述有机溶剂为四氢呋喃；

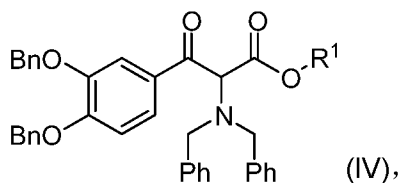
步骤(b)中的无机碱可以是任意适宜的无机碱；例如，无机碱可以为碱金属氢氧化物或其水合物；在一些实施例中，无机碱为氢氧化钠；

步骤(c)中的有机溶剂可以是任意适宜的有机溶剂；例如，有机溶剂可以是甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、或其组合；在一些实施例中，有机溶剂为乙醇、异丙醇；

步骤(c)中，盐酸水溶液可以是任意适宜的浓度；例如，盐酸水溶液浓度可以为 0-12mol/L；在一些实施例中，盐酸水溶液浓度为 3mol/L、5mol/L；

步骤(c)中氢气压力可以是任意适宜的压力；例如，氢气压力可以为 1-50atm；在一些实施例中，氢气压力为 1atm、30atm。

在一些实施例中，步骤(a)中所述的式(IV)所示的 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯

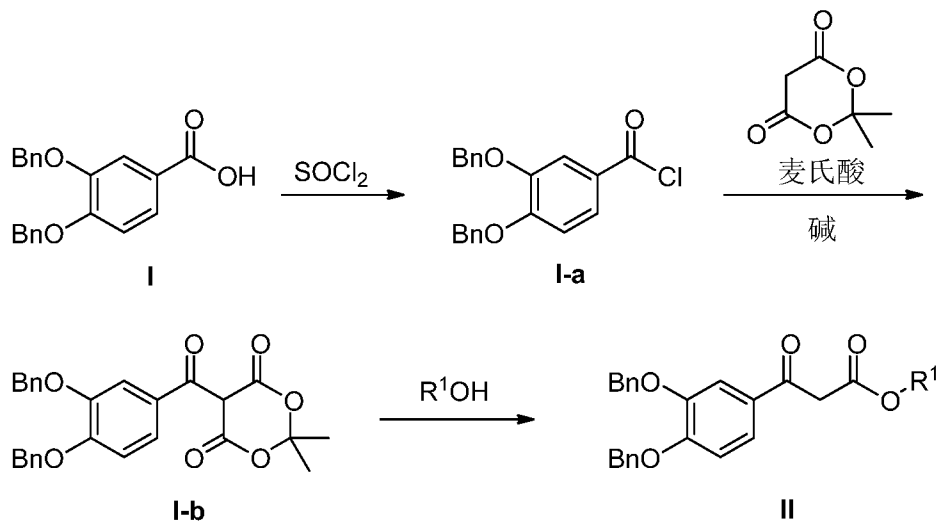


其制备方法可以包括以下步骤:

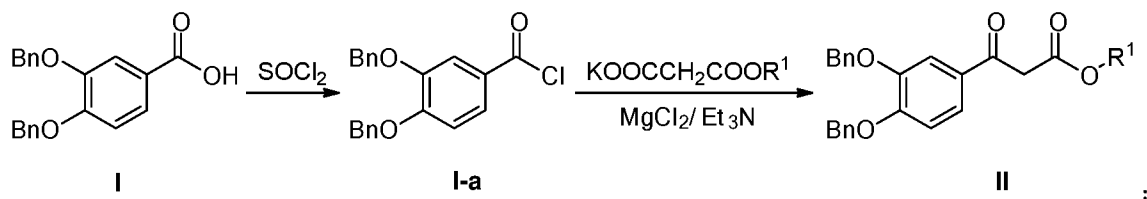
- (a) 中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-3-氧代丙酸酯(II)的制备;

中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-3-氧代丙酸酯(II)可通过下列步骤(a1)或(a2)中的方法制备得到;

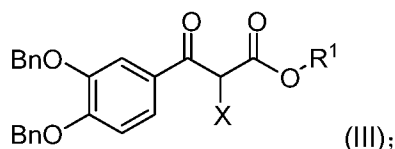
(a1)化合物 3,4-二苄氧基苯甲酸(I)在氯化亚砷作用下生成中间体 3,4-二苄氧基苯甲酰氯(I-a), 中间体(I-a)在碱的作用下与麦氏酸反应生成中间体 5-(3,4-二苄氧基苯甲酰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(I-b), 中间体(I-b)与结构为 R^1OH 的醇反应制备中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-3-氧代丙酸酯(II), 反应式如下:



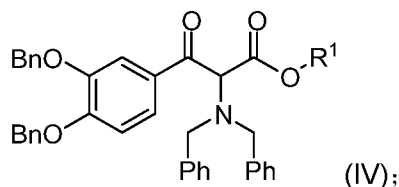
(a2)化合物 3,4-二苄氧基苯甲酸(I)在氯化亚砷作用下生成中间体 3,4-二苄氧基苯甲酰氯(I-a), 中间体(I-a)在氯化镁与三乙胺的作用下与丙二酸单酯钾盐反应制备中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-3-氧代丙酸酯(II), 反应式如下:



- (b) 中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-3-氧代丙酸酯(II)与卤代试剂反应制备下列结构的中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-卤代-3-氧代丙酸酯(III)



- (c) 中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-卤代-3-氧代丙酸酯(III)与二苄胺在缚酸剂的作用下反应制备具有下列结构的中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯(IV)



其中, R^1 定义如前所述; X 为选自氯、溴或碘的卤素。

其中,

步骤(b)中所述的卤代试剂可以是任意适宜的卤代试剂;例如,卤代试剂可以是磺酰氯、N-氯代丁二酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺,二溴海因、溴素或 N-碘代丁二酰亚胺;在某些实施例中,卤代试剂为磺酰氯、N-溴代丁二酰亚胺,二溴海因、N-碘代丁二酰亚胺;

步骤(c)中所述的缚酸剂可以是任意适宜的有机碱或者无机碱;例如,缚酸剂可以是无机碱例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、醋酸钾、磷酸氢二钾、磷酸氢二钠、或其组合,有机碱例如三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、或其组合;在一些实施例中,缚酸剂为碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺、吡啶、醋酸钾、二异丙基乙胺;

步骤(c)可以在任意适宜的温度下进行;例如,反应温度可以为 $0^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$;在一些实施例中,反应温度为室温、 58°C 、 76°C 、 100°C ;

步骤(c)可以在任意适宜的有机溶剂中进行;在一些实施例中,反应溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、乙腈、丙酮、乙醇或其组合。

本发明所提供的屈西多巴的合成方法与现有技术相比具有以下优点:

1. 利用不对称催化技术,在一步之内高收率高立体选择性的引入了屈西多巴的两个手性中心,使得目标产物的对映选择性(>98.5%ee)和非对映选择性都很高(dr>99:1),理论收率由原先拆分工艺的 25%提高至 100%;

2. 原料便宜易得,反应操作简单,无苛刻条件的反应;

3. 将酚羟基和氨基的保护基统一为苄基,不仅可以一次性全部脱除,节约操作并提高生产效率,同时,这种保护方式也是保证高立体选择性的关键因素,氨基保护基苄基若被替换,无法使不对称氢化反应有较高立体选择性。因此该技术更加绿色高效,更符合工业化生产的需求。

附图说明

附图 1 为屈西多巴的合成路线图。

具体实施方式

为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案，下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过本发明所描述的方法制备而得。

本发明中，mmol 表示毫摩尔，h 表示小时，g 表示克，ml 表示毫升，atm 表示标准大气压，PE 表示石油醚，EA 表示乙酸乙酯，DCM 表示二氯甲烷， ^1H NMR 指核磁氢谱，LCMS 指液质联用，HPLC 指高效液相色谱， CDCl_3 指氘代氯仿。

实施例1 3-(3,4-二苄氧基苯基)-3-氧代丙酸甲酯(II-A)的制备

向反应瓶中加入 200g 化合物 3,4-二苄氧基苯甲酸(I)，用 1000mL 二氯甲烷溶解，室温滴加 120g 氯化亚砷；于 40℃ 搅拌回流，得到澄清溶液备用。另外一个反应瓶中加入 87g N,N-二甲氨基吡啶和 76.3g 麦氏酸，用 500mL 二氯甲烷溶解，30℃ 下滴加上述溶液，加完后于 30℃ 反应 24h，反应完毕后用 2000mL 1mol/L 的稀盐酸洗涤，有机相减压浓缩去除二氯甲烷，残留物加入 1000mL 甲醇，升温至回流反应 5h。反应完毕，降温至 0℃，析出固体，经抽滤洗涤得到白色固体 131g，收率 56%。

实施例2 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸乙酯(II-B)的制备

反应瓶中加入 50g 化合物 3,4-二苄氧基苯甲酸(I)，用 300mL 四氢呋喃溶解，室温滴加 40g 氯化亚砷；于 40℃ 搅拌，得到澄清酰氯溶液备用。在另外一个反应瓶中加入 50g 丙二酸单乙酯钾盐和 500mL 四氢呋喃。再加入 35g 无水氯化镁和 40g 三乙胺，30℃ 搅拌 2 小时，滴加上述酰氯溶液，加完后于 30℃ 反应 24h，反应完毕后加入 500mL 1mol/L 的稀盐酸，用 200mL 乙酸乙酯萃取，有机相减压浓缩得淡黄色油状物，经乙醇水打浆得到白色固体 56.7g，收率 93.6%。

实施例3 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸苄酯(II-C)的制备

反应瓶中加入 10g 化合物 3,4-二苄氧基苯甲酸(I)，用 100mL 四氢呋喃溶解，室温滴加 10g 氯化亚砷；于 40℃ 搅拌，得到澄清酰氯溶液备用。另外一个反应瓶中加入 15g 丙二酸单苄酯钾盐和 100mL 四氢呋喃。再加入 7g 无水氯化镁和 10g 三乙胺，30℃ 搅拌 2 小时，滴加上述酰氯溶液，加完后于 30℃ 反应 2h，反应完毕后加入 100mL 1mol/L 的稀盐酸，用 100mL 乙酸乙酯萃取，有机相减压浓缩得淡黄色油状物 11.2 g，收率 80.2%。

实施例4 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸叔丁酯(II-D)的制备

反应瓶中加入 33g 化合物 I，用 120mL 四氢呋喃溶解，室温滴加 20g 氯化亚砷；于 40℃ 搅拌，得到澄清酰氯溶液，减压浓缩出去四氢呋喃，残留物用 50mL 四氢呋喃溶解备用。另外一个反应瓶中加入 23g 乙酸叔丁酯和 100mL 四氢呋喃。-20℃ 下滴加 120mL 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液，滴加完后搅拌 0.5 小时，滴加上述酰氯溶液，加完后升温至 30℃ 反应 8 小时，反应完毕后加入 200mL 1mol/L 的稀盐酸，用 200mL 乙酸乙酯萃取，有机相减压浓缩得淡黄色固体 42.1g，收率 97.3%。

实施例5 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-氯-3-氧代丙酸甲酯(III-A)的制备

在反应瓶中加入 80g 化合物 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸甲酯(II-A)，用 250mL 二氯甲烷溶解，室温下加入 29g 磷酰氯，搅拌反应 10h。反应完毕，加入 200mL 饱和碳酸氢钠水溶液，分液，有机相减压浓缩得到 84g 泡沫状 III-A，收率 99.0%。

实施例6 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-溴-3-氧代丙酸乙酯(III-B)的制备

在反应瓶中加入 57g 化合物 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸乙酯(II-B)，用 150mL 二氯甲烷溶解，室温下加入 36g N-溴代丁二酰亚胺，搅拌反应 24h。反应完毕，加入 500mL 饱和亚硫酸氢钠水溶液，分液，有机相减压浓缩得到 63.1g III-B，收率 93.1%。

实施例7 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-溴-3-氧代丙酸苄酯(III-C)的制备

在反应瓶中加入 75mL 甲苯和 9.3g 化合物 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸苄酯(II-C)，搅拌溶解，室温下加入 2.57g 二溴海因，保温反应 16 小时。反应完毕，加入 100mL 饱和亚硫酸氢钠水溶液，分液，有机相减压浓缩得到 10.6g III-C，收率 97.2%。

实施例8 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-碘-3-氧代丙酸叔丁酯(III-D)的制备

在反应瓶中加入 120ml 甲苯和 22g 化合物 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸叔丁酯(II-D)，搅拌溶解，室温下加入 11g N-碘代丁二酰亚胺，保温反应 4 小时。反应完毕，加入 200mL 饱和亚硫酸氢钠水溶液，分液，有机相减压浓缩得到 20.9g III-D，收率 75%。

实施例9 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸甲酯(IV-A)的制备

在反应瓶中加入 500mL N,N-二甲基甲酰胺、80g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-氯-3-氧代丙酸甲酯(III-A)、40g 二苄胺，搅拌溶解后室温加入碳酸钾 28g，保温反应 48 小时。反应完毕，加入 500mL 水，用 300mL 乙酸乙酯萃取两次，合并有机相减压蒸干，残留物用甲醇重结晶，得到 76.4 g 化合物 IV-A，收率 68.54%。

实施例10 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸乙酯(IV-B)的制备

在反应瓶中加入 350mL 乙腈、50g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-溴-3-氧代丙酸乙酯(III-B)、40mL 二苄胺，搅拌溶解后室温加入碳酸氢钠 12.6g，升温至回流反应 24 小时。反应完毕，降至室温，加入 500mL 水，用 250mL 乙酸乙酯萃取两次，合并有机相减压蒸干，残留物用正己烷重结晶，得到 50.2g 化合物 IV-B 收率 81.1%。

实施例11 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸乙酯的(IV-B)的制备

在反应瓶中加入 50mL 乙腈、5g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-溴-3-氧代丙酸乙酯(III-B)、4mL 二苄胺，搅拌溶解后室温加入 1mL 三乙胺，升温至回流反应 5 小时；反应完毕，降至室温，加入 50mL 水，用 25mL 乙酸乙酯萃取两次，合并有机相减压蒸干，残留物用正己烷重结晶，得到 5.9g 化合物 IV-B 收率 95%。

实施例12 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸苄酯(IV-C)的制备

反应瓶中加入 50mL DMSO、4g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-溴-3-氧代丙酸苄酯(III-C)、2.4mL 二苄胺，

搅拌溶解后室温加入 3mL 吡啶, 升温至 100°C 反应 5 小时。反应完毕, 降至室温, 加入 50mL 水, 用 25mL 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相减压蒸干, 残留物用 PE/EA/DCM=50:1:2.5 柱层析洗脱得 3.5g IV-C 收率 74.8%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.18 (m, 23H), 7.18 – 7.08 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.05 (q, J = 11.7 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.89 (q, J = 13.6 Hz, 4H).

实施例13 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸叔丁酯(IV-D)的制备

在反应瓶中加入 120ml 95 乙醇、20g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-碘-3-氧代丙酸叔丁酯(III-D)、15mL 二苄胺, 搅拌溶解后室温加入 7.0g 醋酸钾, 升温至 78 摄氏度反应 2 小时。反应完毕, 降至室温, 加入 120mL 水, 析出固体, 抽滤, 所得固体用 50mL 的 1:1 乙醇水溶液洗涤, 得到 17.5g IV-D, 收率 78%。

实施例14 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸乙酯(IV-B)的制备

在反应瓶中加入 50mL 丙酮、10g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-溴-3-氧代丙酸乙酯(III-B)、6mL 二苄胺, 搅拌溶解后室温加入 5mL 二异丙胺基乙胺, 升温至 56°C, 反应 8 小时。反应完毕, 降至室温, 加入 100mL 水, 析出固体, 抽滤, 所得固体用水洗涤得到 8.9g 化合物 IV-B 收率 74.2%。

实施例15 (2S,3R)-3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸甲酯(V-A)的制备

在 Schlenk 瓶中依次加入 4-甲基异丙基苯基二氯化钌 $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymene})]_2$ (250mg), N-((1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基乙基)甲磺酰胺 MsDPEN(270mg), 0.5ml 三乙胺以及 10mL 异丙醇, 整个反应体系用氮气置换 3 次, 反应升温至 80 摄氏度, 反应 1 小时, 得催化剂 VII-A 溶液, 降温至室温备用。

将 22.5g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸甲酯(IV-A)、200mL DCM 以及 38mL 三乙胺加入到上述反应瓶中, 降温至 0 摄氏度, 然后将 45mL 甲酸缓慢加入, 加完后在氮气保护下升温至 40 摄氏度开始反应。反应约 60 小时取样中控, 反应完全。反应液用水洗涤两次, 减压蒸馏除去溶剂得产物 V-A, 剩余物柱层析纯化得白色固体, 收率 75%, 非对映选择性为 98:2, ee>98%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.32 (m, 20H), 6.83 (d, J = 8.0, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.02-4.95 (m, 2H), 4.92 (d, J = 8.1, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (d, J = 11.9, 2H), 3.42 (d, J = 11.9, 1H).

$[\text{M}+\text{H}]^+$ (LCMS) = 588.3

实施例16 (2S,3R)-3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸乙酯(V-B)的制备

在 Schlenk 瓶中依次加入 4-甲基异丙基苯基二氯化钌 $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymene})]_2$ (1.38g), N-((1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基乙基)三氟甲磺酰胺 TfDPEN(1.55g), 3ml 三乙胺以及 30mL 异丙醇, 整个反应体系用氮气置换 3 次, 反应升温至 80 摄氏度, 反应 1 小时, 得催化剂 VII-B 溶液, 降温至室温备用。

将 50g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸乙酯(IV-B)、500mL DCM 以及

140mL 三乙胺加入到上述反应瓶中，降温至 0 摄氏度，然后将 100mL 甲酸缓慢加入，加完后在氮气保护下升温至 40 摄氏度开始反应。反应约 35 小时取样中控，反应完全。反应液用水洗涤两次，减压蒸馏除去溶剂得棕色固体 V-B，收率 85%，产物 V-B 的非对映选择性为 99:1，ee>98.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.31 (m, 20H), 6.83 (d, $J = 8.0$, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.04-4.95 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 8.0$, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 3H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 12.0$, 2H), 3.40 (d, $J = 12.0$, 1H), 1.21 (t, $J = 8.0$, 3H).

$[\text{M}+\text{H}]^+$ (LCMS) = 602.3

实施例17 (2S,3R)-3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸乙酯(V-B)的制备

在 Schlenk 瓶中依次加入苯基二氯化钌 $[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$ (118mg)，N-((1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基乙基)三氟甲磺酰胺 TfDPEN(150mg)，0.5mL 二异丙基乙胺以及 5mL 异丙醇，整个反应体系用氮气置换 3 次，反应升温至 80 摄氏度，反应 1 小时，得催化剂 VII-G 溶液，降温至室温备用。

将 2.5g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸乙酯(IV-B)、50mL 甲苯以及 8mL 二异丙基乙胺加入到上述反应瓶中，降温至 0 摄氏度，然后将 10mL 甲酸缓慢加入，加完后在氮气保护下升温至 80 摄氏度开始反应。反应约 40 小时取样中控，反应完全。反应液用水洗涤两次，减压蒸馏除去溶剂得棕色固体 V-B，收率 79%，产物 V-B 的非对映选择性为 95:5，ee~90.5%。

实施例18 (2S,3R)-3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸乙酯(V-B)的制备

将 10.0g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸乙酯(IV-B)、552mg 催化剂 VIII-A、80mL 二氯甲烷以及 1.6g 二乙胺加入到 250mL 反应瓶中，降温至 0 摄氏度，然后将 2.5g 甲酸缓慢加入，加完后在氮气保护下升温至 40 摄氏度开始反应。反应约 39 小时取样中控，转化率 100%。反应液用水洗涤两次，减压蒸馏除去溶剂得棕色固体 V-B，收率 99%，产物 V-B 的非对映选择性为 99:1，ee=99.1%。

实施例19 (2S,3R)-3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸苄酯(V-C)的制备

在 Schlenk 瓶中依次加入 4-甲基异丙基苯基二氯化钌 $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymene})]_2$ (2.5mg)，N-((1R,2R)-2-氨基-1,2-二苯基乙基)-2,3,4,5,6-五氟苯磺酰胺 pentaF-DPEN(3.5mg)，0.1mL 三乙胺以及 1mL 异丙醇，整个反应体系用氮气置换 3 次，反应升温至 80 摄氏度，反应 1 小时，得催化剂 VII-E 溶液，降温至室温备用。

将 3g 3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸苄酯(IV-C)、20mLDCM 以及 7mL 三乙胺加入到上述反应瓶中，降温至 0 摄氏度，然后将 5mL 甲酸缓慢加入，加完后在氮气保护下升温至 40 摄氏度开始反应。反应约 80 小时取样中控，转化率为 33%。反应液用水洗涤两次，减压蒸馏除去溶剂，柱层析分离得棕色固体 V-C，产物 V-C 的非对映选择性为>99:1，ee>99%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.11 (m, 25H), 6.79 – 6.61 (m, 3H), 5.17 – 5.03 (m, 3H), 5.01 – 4.79 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.40 (t, $J = 11.4$ Hz, 3H).

$[M+H]^+$ (LCMS) = 663.3

实施例20 (2S,3R)-3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸(VI)的制备

在反应瓶中加入 41g (2S,3R)-3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸乙酯(V-B)，溶解于 400mL 四氢呋喃溶解，加入 54g NaOH 和 500mL 水，于室温搅拌，反应 6 小时；反应完毕后先用稀盐酸调节 pH 6-7，用 300ml 二氯甲烷萃取 2 次，合并有机相，减压蒸除溶剂，得黄色固体 35g VI，收率 91.4%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.15 (m, 20H), 6.73 (t, J = 10.5 Hz, 3H), 5.00 (s, 3H), 4.89 (dd, J = 22.6, 11.8 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

$[M+H]^+$ (LCMS) = 574.3

实施例21 屈昔多巴(IX)的制备

向不锈钢高压釜中，加入 4.2g(2S,3R)-3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸(VI)、50mL 乙醇，3 M HCl 溶液，室温搅拌使反应液溶清，再加入 1g Pd/C， H_2 置换 3 次，反应在 30atm H_2 下室温搅拌反应 2 小时，反应完全，过滤去除钯碳，用 Et_3N 调节 pH 至 6 左右，析出固体，过滤得到 1.5g 屈昔多巴，收率 96%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 23.2, 7.4 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H).

$[M+H]^+$ (LCMS) = 214.1

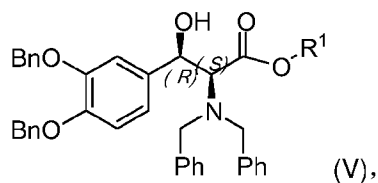
实施例22 屈昔多巴(IX)的制备

向不锈钢高压釜中，加入 20g (2S,3R)-3-(3,4-二(苄氧基)苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸(VI)、200mL 异丙醇，5 M HCl 溶液，室温搅拌使反应液溶清，再加入 5g Pd/C， H_2 置换 3 次，反应在 1atm H_2 氛围下室温搅拌反应 12 小时；反应完全，过滤去除钯碳，用 Et_3N 调节 pH 至 6 左右，析出固体，过滤得到 7.0g 屈昔多巴，收率 94.2%。

本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明内。

权 利 要 求 书

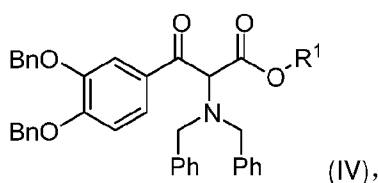
1. 一种制备式(V)所示的(2S,3R) -3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸酯的方法,



其中, R^1 为 C_{1-4} 烷基或苄基;

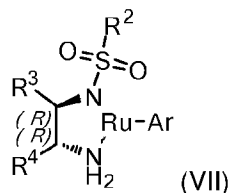
其特征在于, 包括如下步骤:

在有机溶剂中, 式(IV)所示的 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯

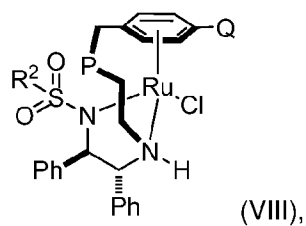


其中, R^1 的定义如前所述;

在催化量的钌催化剂(VII)



或催化量的钌催化剂(VIII)



的催化下, 在氢供体试剂和有机碱的存在下进行不对称氢化反应,

其中,

R^1 定义如前所述;

R^2 表示 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、苄基、或任意取代的苄基;

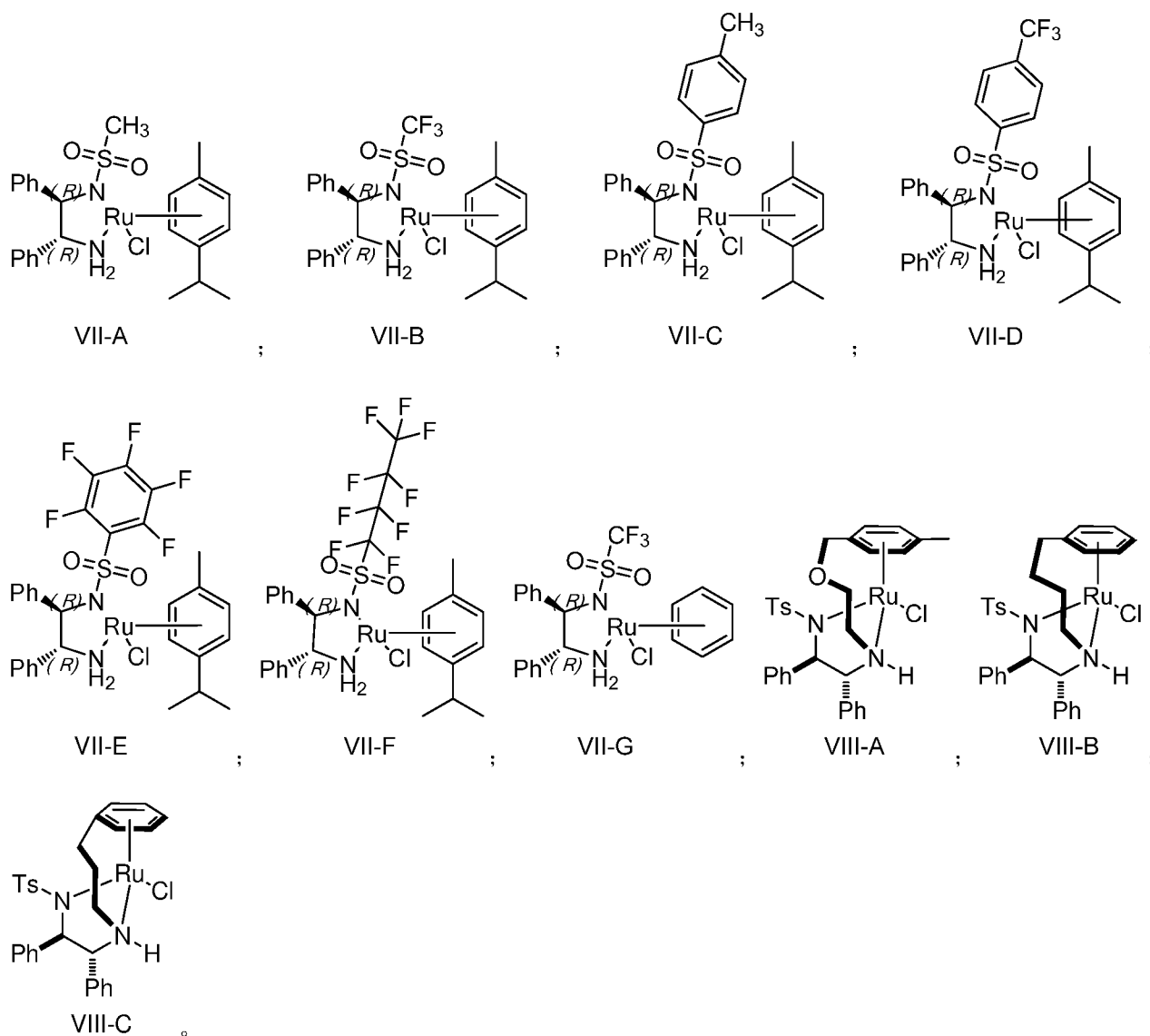
R^3 、 R^4 分别独立地表示苄基或取代苄基, 或 R^3 、 R^4 一起表示亚丁基;

Ar 为选自苯、任意取代的苯、环戊二烯、任意取代的环戊二烯的配体;

P 表示氧、化学键或 CH_2 ;

Q 表示氢或烷基。

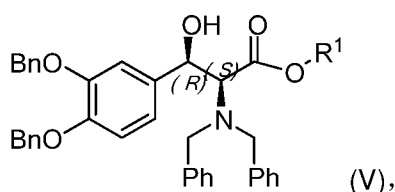
2. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述 R^1 为甲基、乙基、叔丁基或苄基。
3. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述 R^2 为甲基、对甲基苯基、对三氟甲基苯基、五氟苯基、三氟甲基或全氟丁基。
4. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述 R^3 、 R^4 同时为苯基。
5. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述 Ar 为苯或对异丙基甲苯。
6. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述的 Q 为氢或甲基。
7. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述的钌催化剂具有以下之一的结构:



8. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述的有机溶剂选自二氯甲烷、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、或其组合。
9. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述的氢供体试剂为甲酸。

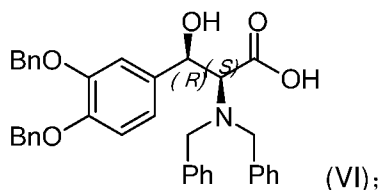
10. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述的有机碱为二乙胺、二异丙胺、二环己基胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、或其组合。
11. 根据权利要求 1 所述的方法, 相对于 1 摩尔的 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯(V), 所述钨催化剂的用量为 0.1 摩尔至 0.001 摩尔。
12. 根据权利要求 1 所述的方法, 相对于 1 摩尔的 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯(V), 所述有机碱的用量为 1 摩尔至 10 摩尔。
13. 一种制备屈西多巴的方法, 包括以下步骤:

- (a) 根据权利要求 1 所述的方法制备获得式(V)所示的(2S,3R)-3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸酯

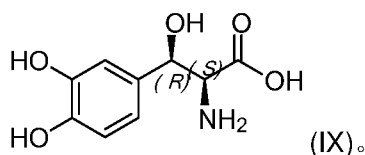


其中 R^1 为 C_{1-4} 烷基或苄基;

- (b) 式(V)所示的化合物在有机溶剂与水的混合溶剂中在无机碱的作用下水解, 制备获得式(VI)所示的(2S,3R)-3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸,



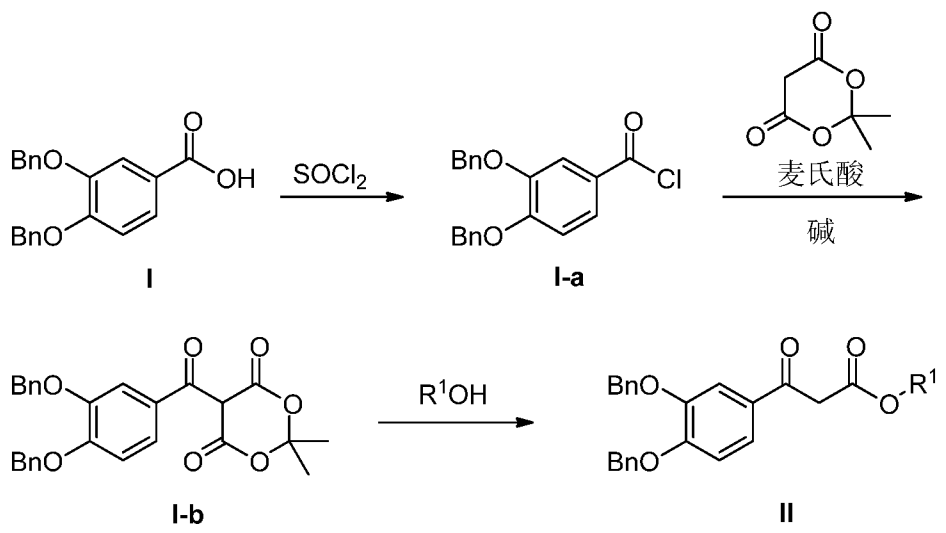
- (c) 式(VI)所示的化合物在水溶性有机溶剂中在盐酸水溶液和 Pd/C 作用下与氢气发生氢化反应制备式(IX)所示的屈西多巴



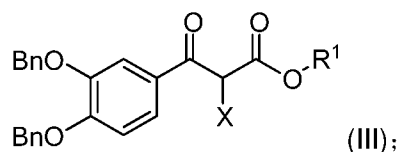
14. 根据权利要求 13 所述的方法, 步骤(b)中所述有机溶剂为四氢呋喃。
15. 根据权利要求 13 所述的方法, 步骤(b)中所述无机碱为碱金属氢氧化物或其水合物。
16. 根据权利要求 13 所述的方法, 步骤(c)中所述水溶性有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、或其组合。
17. 一种制备屈西多巴的方法, 包括以下步骤:

- (a) 化合物 3,4-二苄氧基苯甲酸(I)在氯化亚砷作用下生成中间体 3,4-二苄氧基苯甲酰氯(II-a), 中间

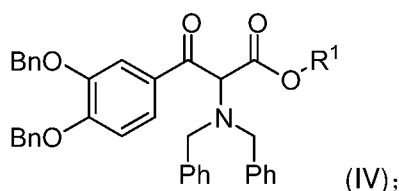
体(I-a)在碱的作用下与麦氏酸反应生成中间体 5-(3,4-二苄氧基苯甲酰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(II-b)，中间体(I-b)与结构为 R^1OH 的醇反应制备获得中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-3-氧代丙酸酯(II)，反应式如下：



- (b) 中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-3-氧代丙酸酯(II)与卤代试剂反应制备获得中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-卤代-3-氧代丙酸酯(III)，



- (c) 中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-卤代-3-氧代丙酸酯(III)与二苄胺在缚酸剂的作用下反应制备获得中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯(IV)，

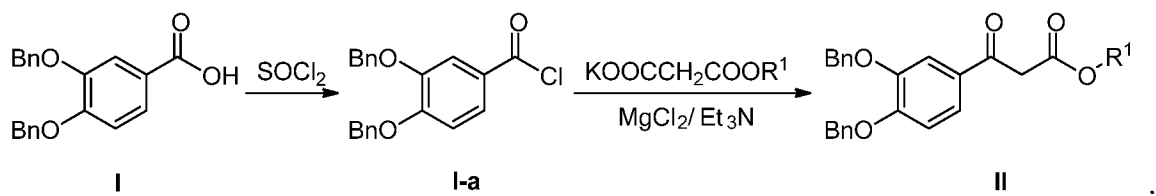


- (d) 以中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯(IV)为底物，根据权利要求 13 所述的方法制备屈西多巴；

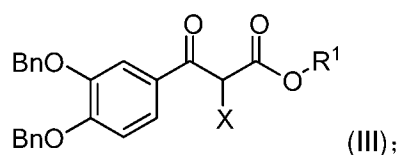
其中 X 为氯、溴或碘； R^1 为 C_{1-4} 烷基或苄基。

18. 一种制备屈西多巴的方法，包括以下步骤：

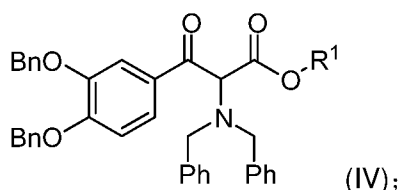
- (a) 化合物 3,4-二苄氧基苯甲酸(I)在氯化亚砷作用下生成中间体 3,4-二苄氧基苯甲酰氯(I-a)，中间体(I-a)在氯化镁与三乙胺的作用下与丙二酸单酯钾盐反应制备获得中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-3-氧代丙酸酯(II)，反应式如下：



- (b) 中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-3-氧代丙酸酯(II)与卤代试剂反应制备获得中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-卤代-3-氧代丙酸酯(III),



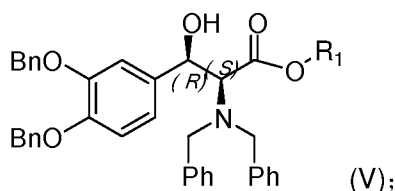
- (c) 中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-卤代-3-氧代丙酸酯(III)与二苄胺在缚酸剂的作用下反应制备获得中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯(IV),



- (d) 以中间体 3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-氧代丙酸酯(IV)为底物, 根据权利要求 13 所述的方法制备屈西多巴;

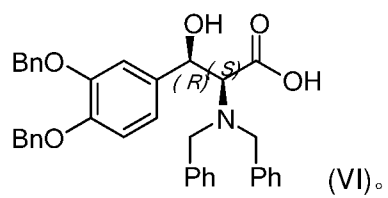
其中 X 为氯、溴或碘; R^1 为 C_{1-4} 烷基或苄基。

19. 根据权利要求 17 或 18 所述的方法, 步骤(b)中所述的卤代试剂选自磺酰氯、N-氯代丁二酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺, 二溴海因、溴素、N-碘代丁二酰亚胺、或其组合。
20. 根据权利要求 17 或 18 所述的方法, 步骤(c)中所述的缚酸剂选自有机碱或无机碱, 其中无机碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、醋酸钾、磷酸氢二钾、磷酸氢二钠、或其组合, 有机碱选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、或其组合。
21. 根据权利要求 17 或 18 所述的方法, 步骤(c)反应溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、乙腈、丙酮、乙醇、或其组合。
22. 一种式(V)所示的化合物(2S,3R) -3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸酯,

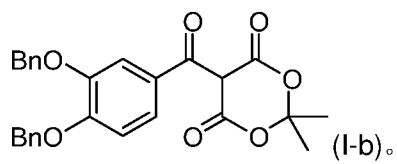


其中 R^1 为 C_{1-4} 烷基或苄基。

23. 一种式(VI)所示的化合物(2S,3R) -3-(3,4-二苄氧基苯基)-2-二苄基氨基-3-羟基丙酸,



24. 一种式(I-b)所示的化合物 5-(3,4-二苄氧基苯甲酰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮,



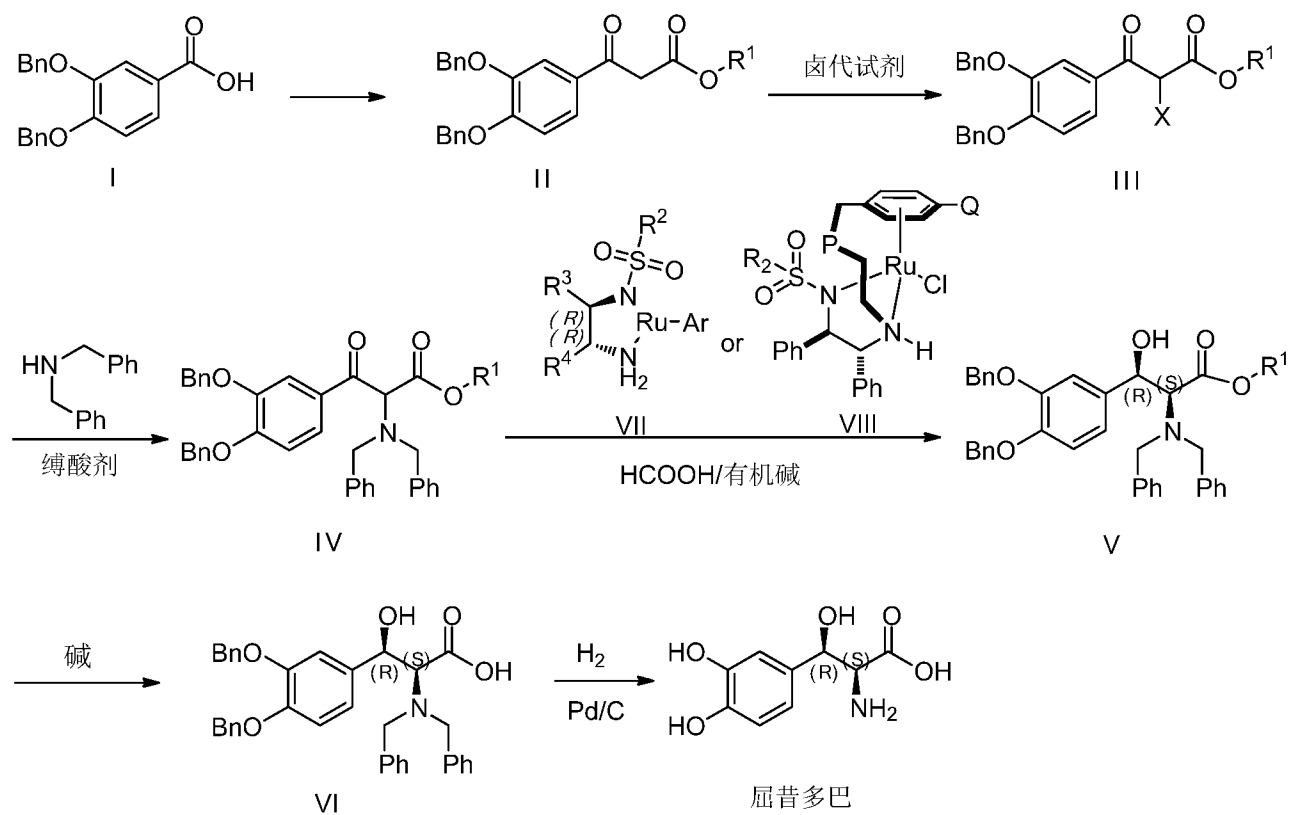


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/095604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 229/36 (2006.01) i; C07C 227/16 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 229/-; C07C 227/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNTXT, CNABS, CNKI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), ISI WEB OF KNOWLEDGE: 广东东阳光药业有限公司, 孙国栋, 屈西多巴, 屈昔多巴, 苄基, 苯基, 还原, 氢化, droxidopa, benyl, phenyl, reduction, hydrogenation

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 61251648 A (SUMITOMO SEIYAKU KK), 08 November 1986 (08.11.1986), page 405, right-hand column and page 406, left-hand column, paragraphs 1-3, embodiments 3-4, and reference example 4	22-23
A	JP 61251648 A (SUMITOMO SEIYAKU KK), 08 November 1986 (08.11.1986), pages 405 and 406, embodiments 3-4, and reference example 4	1-21, 24
A	JP 61289067 A (BANYU PHARMA CO., LTD.), 19 December 1986 (19.12.1986), description, page 453	1-24
A	王彦兆等, "RuPHOX-Ru 催化的手性 γ -氨基醇的不对称氢化合成", 有机化学, 34(9), 23 May 2014 (23.05.2014), pages 1766-1772, (WANG, Yanzhao et al., "Synthesis of Chiral γ -Amino Alcohols via a RuPHOX-Ru Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of β -Imide Ketones", Chinese Journal of Organic Chemistry)	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 October 2017	Date of mailing of the international search report 20 October 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer ZHANG, Jianhong Telephone No. (86-10) 010-61648268

International application No.
PCT/CN2017/095604

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/095604

A. 主题的分类 C07C 229/36(2006.01)i; C07C 227/16(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07C229/-; C07C227/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPODOC, CNTXT, CNABS, CNKI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), ISI WEB OF KNOWLEDGE; 广东东阳光药业有限公司, 孙国栋, 屈西多巴, 屈昔多巴, 苄基, 苯基, 还原, 氢化, droxidopa, benyl, phenyl, reduction, hydrogenation																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 61251648 A (SUMITOMO SEIYAKU KK) 1986年 11月 8日 (1986 - 11 - 08) 第405页右栏, 第406页左栏第1-3段, 实施例3-4, 参考例4</td> <td>22-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 61251648 A (SUMITOMO SEIYAKU KK) 1986年 11月 8日 (1986 - 11 - 08) 第405页, 第406页, 实施例3-4, 参考例4</td> <td>1-21, 24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 61289067 A (BANYU PHARMA CO.LTD.) 1986年 12月 19日 (1986 - 12 - 19) 说明书第453页</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>王彦兆等. " "RuPHOX-Ru 催化的手性 γ-氨基醇的不对称氢化合成" " 有机化学, 第34卷, 第9期, 2014年 5月 23日 (2014 - 05 - 23), 第1766-1772页</td> <td>1-24</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	JP 61251648 A (SUMITOMO SEIYAKU KK) 1986年 11月 8日 (1986 - 11 - 08) 第405页右栏, 第406页左栏第1-3段, 实施例3-4, 参考例4	22-23	A	JP 61251648 A (SUMITOMO SEIYAKU KK) 1986年 11月 8日 (1986 - 11 - 08) 第405页, 第406页, 实施例3-4, 参考例4	1-21, 24	A	JP 61289067 A (BANYU PHARMA CO.LTD.) 1986年 12月 19日 (1986 - 12 - 19) 说明书第453页	1-24	A	王彦兆等. " "RuPHOX-Ru 催化的手性 γ -氨基醇的不对称氢化合成" " 有机化学, 第34卷, 第9期, 2014年 5月 23日 (2014 - 05 - 23), 第1766-1772页	1-24
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	JP 61251648 A (SUMITOMO SEIYAKU KK) 1986年 11月 8日 (1986 - 11 - 08) 第405页右栏, 第406页左栏第1-3段, 实施例3-4, 参考例4	22-23															
A	JP 61251648 A (SUMITOMO SEIYAKU KK) 1986年 11月 8日 (1986 - 11 - 08) 第405页, 第406页, 实施例3-4, 参考例4	1-21, 24															
A	JP 61289067 A (BANYU PHARMA CO.LTD.) 1986年 12月 19日 (1986 - 12 - 19) 说明书第453页	1-24															
A	王彦兆等. " "RuPHOX-Ru 催化的手性 γ -氨基醇的不对称氢化合成" " 有机化学, 第34卷, 第9期, 2014年 5月 23日 (2014 - 05 - 23), 第1766-1772页	1-24															
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																	
国际检索实际完成的日期 2017年 10月 12日		国际检索报告邮寄日期 2017年 10月 20日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 张建宏 电话号码 (86-10)010-61648268															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/095604

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
JP	61251648	A	1986年 11月 8日	无	
JP	61289067	A	1986年 12月 19日	无	