

# (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  
2009 年 12 月 3 日 (03.12.2009)

PCT

(10) 国际公布号  
WO 2009/143684 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07C 45/46 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)  
C07C 47/228 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2008/073182
- (22) 国际申请日: 2008 年 11 月 25 日 (25.11.2008)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
200810038375.1 2008 年 5 月 30 日 (30.05.2008) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海迪赛诺医药投资有限公司 (SHANGHAI DESANO PHARMACEUTICALS INVESTMENT CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区张衡路 1479 号, Shanghai 201203 (CN)。上海迪赛诺医药发展有限公司 (SHANGHAI DESANO PHARMACEUTICAL HOLDING CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区张衡路 1479 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 李金亮 (LI, Jinliang) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区张衡路 1479 号, Shanghai 201203 (CN)。 赵楠
- (74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司 (SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC); 中国上海市徐汇区桂平路 435 号徐迅, Shanghai 200233 (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) Title: PROCESSES FOR PREPARING PEMETREXED DISODIUM AND ITS INTERMEDIATE,4-(4-CARBOMETHOXYPHENYL)BUTANAL

(54) 发明名称: 培美曲塞二钠及其中间体 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备方法

(57) Abstract: Disclosed are processes for preparing pemetrexed disodium and its intermediate,4-(4-carbomethoxyphenyl)butanal. The process for preparing the intermediate comprises the following steps: methyl 4-bromobenzoate is condensed with 3-buten-1-ol; organic solvent is used to extract during the post-treatment; silica gel is added to decolorize; and the organic solvent is evaporated to give 4-(4-carbomethoxyphenyl)butanal. The product obtained by the present process, with a yield of higher than 80 %, and a purity measured by GC of higher than 95 %, may be directly used in the next bromination reaction for synthesizing pemetrexed disodium without purification. The present process is suitable for industrial production for the operation is simple and the reagents used are cheap and easy to be obtained.

(57) 摘要:

本发明提供了一种培美曲塞二钠及其中间体 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备方法。本发明的中间体制备方法包括如下步骤: 将对溴苯甲酸甲酯和 3-丁烯-1-醇进行缩合, 后处理时采用有机溶剂萃取, 加入硅胶脱色, 蒸去有机溶剂后即可得到 4-(4-甲酯基苯基)丁醛。用本发明方法得到的产品收率可达 80%以上, GC 检测纯度可达 95%以上, 可以不需精制直接用于合成培美曲塞二钠的下一步溴代反应。本发明方法工艺操作简单, 所用试剂价廉且来源易得, 适合工业化生产。



WO 2009/143684 A1

**本国际公布:**

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

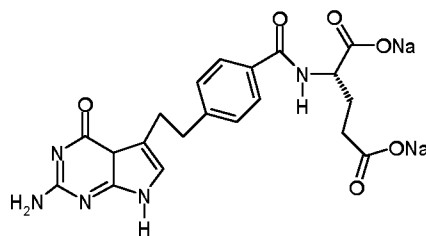
## 培美曲塞二钠及其中间体 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备方法

### 技术领域

5 本发明涉及化学领域，更具体地涉及培美曲塞二钠及其中间体的 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备方法。

### 背景技术

培美曲塞二钠的化学名是 N-{4-[2-(2-氨基-4-氧-4,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基}-L-谷氨酸二钠，结构式如下：



10

培美曲塞二钠是一种抗叶酸代谢的抗肿瘤药物，它通过干扰细胞复制过程中叶酸依赖性代谢过程而发挥作用。体外试验显示，它可以抑制胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶、甘氨酸核糖核苷甲酰基转移酶等叶酸依赖性酶，这些酶参与胸腺嘧啶核苷和嘌呤核苷的生物合成。

15 目前，常用的培美曲塞二钠的合成流程是 EP 0905128 中所公开的合成流程。在该合成流程中，4-(4-甲酯基苯基)丁醛是合成抗肿瘤药培美曲塞二钠的关键中间体。

关于 4-(4-甲酯基苯基)丁醛合成方法报道的主要有三种：

20 一是 *J. Org. Chem.*, 1990, 55:3222-7 报道采用 3-丁炔-1-醇与对溴苯甲酸甲酯缩合，然后再经钯炭氢化还原，PCC 氧化醇得到产品，此法步骤繁琐，且试剂昂贵。

二是 *Tetrahedron Letters*, 1989, 30:6629-32 报道采用 3-丁烯-1-醇与对溴苯甲酸甲酯缩合，经柱层析分离得到纯品，此法需要柱层析，不适合工业化生产。

25 三是化工时刊，2006, 20:54-55. 报道将 3-丁烯-1-醇与对溴苯甲酸甲酯缩合得到的 4-(4-甲酯基苯基)丁醛粗品与亚硫酸氢钠反应形成磺酸盐，再用盐酸处理得到纯品，此法得到的产品纯度高，但总收率只有 38%。

因此，本领域迫切需要改进中间体 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备工艺，以便能够工业化、更高效地制备培美曲塞二钠。

### 发明内容

5 本发明的目的是提供一种合成 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的方法，以克服上述技术的不足，以便于工业化生产。

在本发明的第一方面，提供了一种 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备方法，它包括如下步骤：

10 (a)将对溴苯甲酸甲酯和 3-丁烯-1-醇进行缩合，形成含 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的反应混合物；

(b)对所述的反应混合物用有机溶剂萃取，获得有机相萃取物；

(c)对所述的有机相萃取物用硅胶进行脱色，然后去除有机溶剂，从而得到 4-(4-甲酯基苯基)丁醛。

15 在另一优选例中，所述的有机溶剂选自(i) C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> 的烷烃、石油醚或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 的醚中的一种或一种以上；(ii)第(i)组中溶剂与乙酸乙酯的混合溶剂；(iii)乙酸乙酯。

在另一优选例中，所述的 C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> 的烷烃选自正己烷或环己烷，所述的 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 的醚选自异丙醚。

20 在另一优选例中，所述的有机溶剂选自正己烷或环己烷和乙酸乙酯的混合溶剂，混合的体积比例为：4~8：1。

在另一优选例中，在步骤(a)中包括加入水终止反应，获得反应混合物；并且在步骤(c)中包括用碳酸氢钠溶液调节有机相萃取物的 pH 至 7~8 后，再用水洗，然后硅胶脱色。

25 在另一优选例中，在步骤(c)中通过减压蒸干或真空干燥去除有机溶剂。

在另一优选例中，所述的碳酸氢钠溶液的重量浓度为 1%~饱和溶液。碳酸氢钠溶液为饱和碳酸氢钠溶液。

在另一优选例中，步骤(b)中所述的含 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的反应混合物与有机溶剂的体积比为 1：0.1~1，更佳地为 1：0.15~0.50。

30 在本发明的第二方面，提供了一种培美曲塞二钠的制备方法，它包括如下步骤：

(a) 将对溴苯甲酸甲酯和 3-丁烯-1-醇进行缩合, 形成含 4-(4-甲酯基苯基) 丁醛的反应混合物;

(b) 对所述的反应混合物用有机溶剂萃取, 获得有机相萃取物;

(c) 对所述的有机相萃取物用硅胶进行脱色, 然后去除有机溶剂, 从而得到  
5 4-(4-甲酯基苯基) 丁醛;

(d) 将 4-(4-甲酯基苯基) 丁醛与  $\text{Br}_2$  进行溴代反应, 形成 2-溴-4-(4-甲酯基苯基) 丁醛;

(e) 将 2-溴-4-(4-甲酯基苯基) 丁醛与 2,4-二氨基-6-羟基嘧啶反应, 形成  
10 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基) 乙基] 苯甲酸甲酯;

(f) 将 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基) 乙基] 苯甲酸甲酯进行水解, 从而形成 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯  
[2,3-d]嘧啶-5-炔基) 乙基] 苯甲酸;

(g) 将 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基) 乙  
15 基] 苯甲酸与 L-谷氨酸二乙酯盐酸盐进行缩合反应, 形成 N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基) 乙基] 苯甲酰-L-谷氨酸二乙酯, 然后再形成对甲苯磺酸盐; 和

(h) 将 N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基) 乙基] 苯甲酰-L-谷氨酸二乙酯对甲苯磺酸盐与氢氧化钠反应, 形成培美曲塞二  
20 钠。

在本发明的第三方面, 提供了一种改进的培美曲塞二钠的制备方法, 其中改进之处在于用本发明第一方面中所述的方法制备中间体 4-(4-甲酯基苯基) 丁醛。

## 25 发明详述

本发明人经过广泛而深入的研究, 首次发现, 对于溴苯甲酸甲酯与 3-丁烯-1-醇缩合后的反应混合物, 通过有机溶剂萃取、硅胶脱色, 再去除有机溶剂, 可以非常高效地获得高纯度的 4-(4-甲酯基苯基) 丁醛, 并且可以不需精制直接用于合成培美曲塞二钠的下一步溴代反应。在此基础上, 本发明人完成了本发  
30 明。

本发明的方法包括如下步骤：

将对溴苯甲酸甲酯和 3-丁烯-1-醇进行缩合，然后采用有机溶剂萃取，萃取物加入硅胶脱色，蒸去有机溶剂后即可得到 4-(4-甲酯基苯基)丁醛；

在一优选例中，本发明方法包括如下步骤：

- 5 (a) 将对溴苯甲酸甲酯溶于合适的溶剂(DMF、DMA 或 DMSO 等极性较大的溶剂)中，加入二水合乙酸锂，氯化锂，四丁基溴化铵，鼓氮气，再加入 3-丁烯-1-醇，乙酸钡进行缩合反应，然后加入水终止反应，获得反应混合物；
- (b) 向反应混合物中加入有机溶剂萃取，将得到的有机相(萃取物)；
- (c) 用碳酸氢钠溶液调 pH 至 7~8 后再用水洗，然后硅胶脱色，减压蒸去溶
- 10 剂得到产品；

在本发明方法中，所述的有机溶剂选自：

- (i) C5-C8 的烷烃、石油醚或 C2-C4 的醚中的一种或一种以上；或
- (ii) 第(i)组中溶剂与乙酸乙酯的混合溶剂。所述的 C5-C8 的烷烃优选正己烷或环己烷，C2-C4 的醚优选异丙醚；
- 15 优选正己烷(或环己烷)和乙酸乙酯的混合溶剂，混合的体积比例没有特别限制，通常为 4~8: 1。

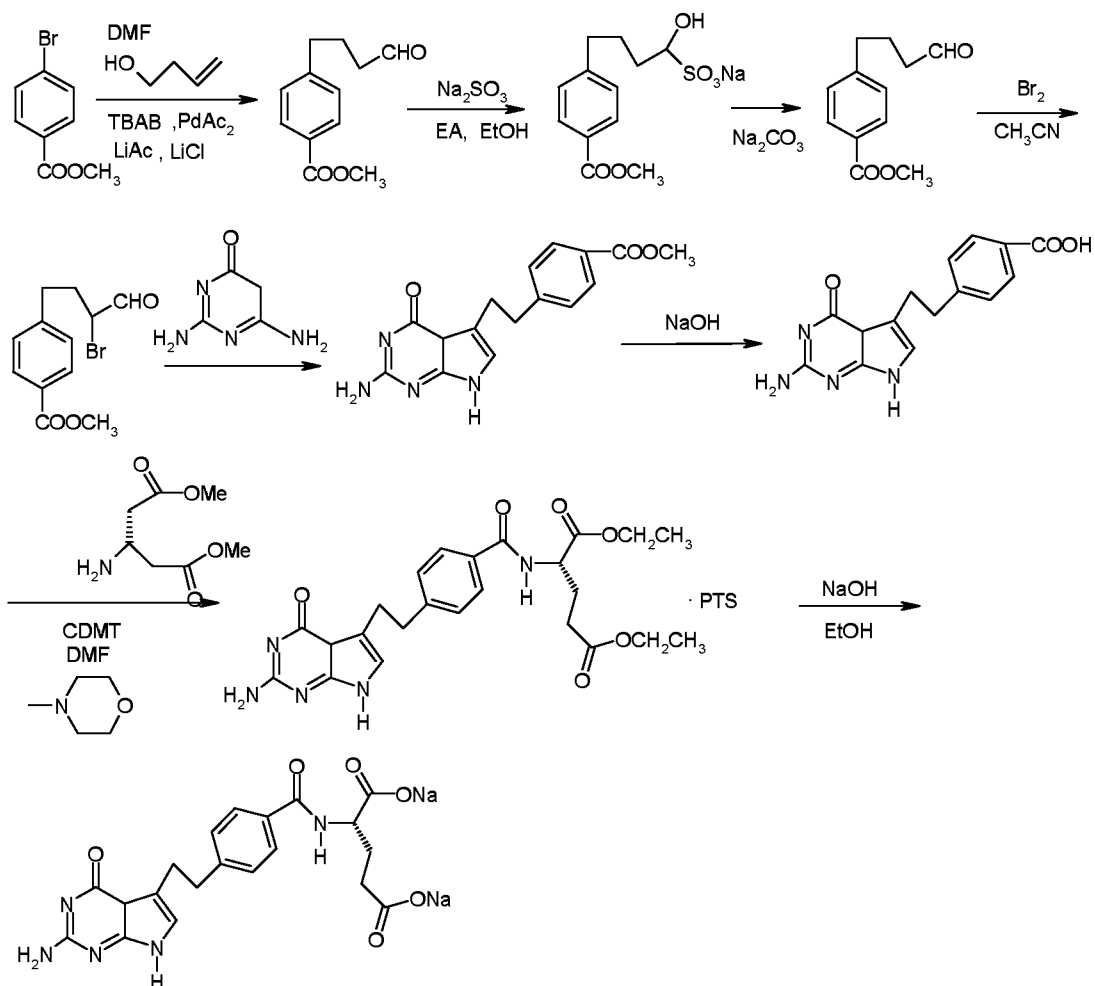
所述的碳酸氢钠溶液的重量浓度为 1%~饱和溶液，优选饱和碳酸氢钠溶液。

- 20 优选地，步骤(b)中反应混合物(水溶液)与有机溶剂的体积比为 1:0.1~1，优选 0.15~0.50；

用本发明方法得到的产品收率可达 80%以上，GC 检测纯度可达 95%以上。可以不需精制直接用于合成培美曲塞二钠的下一步溴代反应。

- 25 另一方面，本发明还提供了一种改进的培美曲塞二钠的制备方法，其改进之处在于用本发明上述的方法制备中间体 4-(4-甲酯基苯基)丁醛。换言之，用本发明方法制备的中间体 4-(4-甲酯基苯基)丁醛，可以按现有的常规方法用于制备培美曲塞二钠。

一种优选的制备培美曲塞二钠的方法可参见 EP 0905128，其反应路线如下：



本发明制备的中间体 4-(4-甲酯基苯基)丁醛可以不需精制而直接用于上述合成方法中的溴代反应。

- 5 本发明的中间体制备方法的主要优点包括：工艺操作简单，所用试剂价廉且来源易得，适合工业化生产。

### 具体实施方式

- 10 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

### 实施例 1

- 15 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备

缩合反应：将对溴苯甲酸甲酯(85.0g, 0.395mol)溶于 1L DMF 中，加入二水合乙酸锂 45.0g，氯化锂 50.0g，四丁基溴化铵 60.0g，鼓氮气 5 分钟，再加入 3-丁烯-1-醇(34.0g, 0.472mol)，乙酸钡 2.3g，于 60℃下搅拌反应 10 小时。

5 分离：将反应混合物冷却至 25℃，加水 1L，用环己烷和乙酸乙酯(6: 1)混合溶液 300ml 萃取 3 次，合并有机层，有机层用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 8 后，再用水(4×500ml)洗涤。加硅胶 80g 搅拌半小时脱色，所得淡黄色溶液 40℃减压蒸干得 4-(4-甲酯基苯基)丁醛 70.0g，收率 86.0%，GC 检测纯度为 96.3%。

### 实施例 2

10 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备缩合反应：将对溴苯甲酸甲酯(10.8g, 0.050mol)溶于 150ml DMF 中，加入二水合乙酸锂 5.7g，氯化锂 6.4g，四丁基溴化铵 7.6g，鼓氮气 5 分钟，再加入 3-丁烯-1-醇(4.3g, 0.060mol)，乙酸钡 0.3g，于 60℃下搅拌反应 10 小时。

15 分离：将反应混合物冷却至 25℃，加水 200ml，用石油醚(60~90℃)和乙酸乙酯(7: 1)混合溶液 100ml 分 3 次萃取，合并有机层，有机层用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7 后，再用水(5×50ml)洗涤。加硅胶 10g 搅拌半小时脱色，所得淡黄色溶液 40℃减压蒸干得 4-(4-甲酯基苯基)丁醛 8.4g，收率 81.6%，GC 检测纯度为 96.1%。

### 20 实施例 3

#### 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备

缩合反应：将对溴苯甲酸甲酯(10.8g, 0.050mol)溶于 150ml DMF 中，加入二水合乙酸锂 5.7g，氯化锂 6.4g，四丁基溴化铵 7.6g，鼓氮气 5 分钟，再加入 3-丁烯-1-醇(4.3g, 0.060mol)，乙酸钡 0.3g，于 60℃下搅拌反应 10 小时。

25 分离：将反应混合物冷却至 25℃，加水 200ml，用异丙醚和乙酸乙酯(9: 1)混合溶液 100ml 分 3 次萃取，合并有机层，有机层用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7.5 后，再用水(5×50ml)洗涤。加硅胶 10g 搅拌半小时脱色，所得淡黄色溶液 40℃减压蒸干得 4-(4-甲酯基苯基)丁醛 8.0g，收率 77.7%，GC 检测纯度为 95.2%。

30

### 实施例 4

#### 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备

缩合反应：将对溴苯甲酸甲酯(10.8g, 0.050mol)溶于 150ml DMF 中，加入二水合乙酸锂 5.7g，氯化锂 6.4g，四丁基溴化铵 7.6g，鼓氮气 5 分钟，再加入 3-丁烯-1-醇(4.3g, 0.060mol)，乙酸钡 0.3g，于 60℃下搅拌反应 10 小时。

- 5 分离：将反应混合物冷却至 25℃，加水 200ml，用正己烷和乙酸乙酯(4:1)混合溶液 100ml 分 3 次萃取，合并有机层，有机层用 5%碳酸氢钠溶液调 pH 至 7.6 后，再用水(5×50ml)洗涤。加硅胶 10g 搅拌半小时脱色，所得淡黄色溶液 40℃减压蒸干得 4-(4-甲酯基苯基)丁醛 8.2g，收率 79.6%，GC 检测纯度为 95.0%。

10

#### 实施例 5

##### 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备

- 缩合反应：将对溴苯甲酸甲酯(10.8g, 0.050mol)溶于 150ml DMF 中，加入二水合乙酸锂 5.7g，氯化锂 6.4g，四丁基溴化铵 7.6g，鼓氮气 5 分钟，再  
15 加入 3-丁烯-1-醇(4.3g, 0.060mol)，乙酸钡 0.3g，于 60℃下搅拌反应 10 小时。

- 分离：将反应混合物冷却至 25℃，加水 200ml，用正己烷和乙酸乙酯(8:1)混合溶液 120ml 分 3 次萃取，合并有机层，有机层用 2%碳酸氢钠溶液调 pH 至 7 后，再用水(5×50ml)洗涤。加硅胶 10g 搅拌半小时脱色，所得淡黄色溶液 40℃减压蒸干得 4-(4-甲酯基苯基)丁醛 7.6g，收率 73.8%，GC 检测纯度为  
20 96.5%。

#### 实施例 6

##### 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备

- 缩合反应：将对溴苯甲酸甲酯(10.8g, 0.050mol)溶于 150ml DMF 中，加入  
25 二水合乙酸锂 5.7g，氯化锂 6.4g，四丁基溴化铵 7.6g，鼓氮气 5 分钟，再加入 3-丁烯-1-醇(4.3g, 0.060mol)，乙酸钡 0.3g，于 60℃下搅拌反应 10 小时。

- 分离：将反应混合物冷却至 20℃，加水 200ml，用环己烷 100ml 分 3 次萃取，合并有机层，有机层用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7~8 后，再用水(5×50ml)洗涤。加硅胶 10g 搅拌半小时脱色，所得淡黄色溶液 40℃减压蒸干得 4-(4-甲  
30 酯基苯基)丁醛 5.4g，收率 52.4%，GC 检测纯度为 96.8%。

## 实施例 7

### 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备

缩合反应：将对溴苯甲酸甲酯(10.8g, 0.050mol)溶于 150ml DMF 中，加入二水合乙酸锂 5.7g，氯化锂 6.4g，四丁基溴化铵 7.6g，鼓氮气 5 分钟，再加入 3-丁烯-1-醇(4.3g, 0.060mol)，乙酸钡 0.3g，于 60℃下搅拌反应 10 小时。

分离：将反应混合物冷却至 25℃，加水 200ml，用乙酸乙酯 120ml 分 3 次萃取，合并有机层，有机层用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 8 后，再用水(5×50ml)洗涤。加硅胶 10g 搅拌半小时脱色，所得淡黄色溶液 40℃减压蒸干得 4-(4-甲酯基苯基)丁醛 9.0g，收率 87.4%，GC 检测纯度为 81.6%。

10

## 实施例 8

下一步反应实施例：

### 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酸甲酯

将实施例 1 中制备的 4-(4-甲酯基苯基)丁醛 18.9g 加入至 100ml 乙腈中，冰浴冷却至 0℃，保持 0℃缓慢滴加 4.72ml Br<sub>2</sub>，滴毕，撤去冰浴，室温下搅拌反应 2 小时，在室温下减压旋蒸 20 分钟后，残留物中加入水 100ml，加入 12.3g 2,4-二氨基-6-羟基嘧啶，30g 无水乙酸钠，鼓氮气 5 分钟，氮气保护下于 45℃反应过夜，反应结束后冷却至 20℃结晶。过滤，得土黄色固体湿重约 26.2g。

20

### 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酸

26.2g 上一步的产物加入到 310ml 2N NaOH 溶液中，40℃下搅拌反应 2 小时，加入乙醇 460ml，冰水浴下以 6N 盐酸调节 pH 值至 3~4，有大量固体析出，过滤得淡黄色固体，用 1:1 乙醇水溶液洗涤，干燥后得淡黄色固体 18.8g，收率 75.3%。

25

### N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酰-L-谷氨酸二乙酯对甲苯磺酸盐

30

18.8g 上一步的产物悬浮于 150ml DMF 中，混合物搅拌 15 分钟后加入 19.0g

- N-甲基吗啉，冰水浴下加入 14.3g 2-氯-4,6-二甲氧-1,3,5-三嗪(CDMT)。撤去冰浴混合物室温下搅拌反应 40 分钟，加入 L-谷氨酸二乙酯盐酸盐 19.5g，维持于 35℃下继续反应 2 小时。反应结束后混合物加入 350ml 二氯甲烷和 350ml 去离子水，搅拌 15 分钟，静止分层，分出有机相。45℃减压蒸去二氯甲烷，
- 5 最后加乙醇使体积至 600ml，加热溶液至 70~75℃，于 1 小时内滴加 30.8g 对甲苯磺酸(溶于 500ml 乙醇的溶液)，有大量固体析出，继续回流 2 小时。冷却至室温。过滤，滤饼用 750ml 无水乙醇洗涤。干燥得 15.2g 产物，颜色为灰白色。
- 10 **N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酰-L-谷氨酸二钠(培美曲塞二钠)**
- 15.2g 上一步的产物在氮气保护下，冰浴下溶于 1N 90ml 氢氧化钠溶液，搅拌直至固体完全溶解。冰浴下以 2N 盐酸调节 pH 至 3，有大量白色固体析出，抽干固体。所得固体搅拌下缓慢滴加 1N 氢氧化钠溶液，控制滴加量使固体恰好全溶(此时 pH 约为 7.5-8.5)。加入 150ml 乙醇，过滤，滤液中再加入 400ml 乙醇后放冰箱过夜，有大量白色晶体析出。过滤，干燥得 N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酰-L-谷氨酸二钠 9.9g。产品经 <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 检测，结果与 EP0905128 报道的一致。
- 20 应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

## 权 利 要 求

1. 一种 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:
  - (a) 将对溴苯甲酸甲酯和 3-丁烯-1-醇进行缩合, 形成含 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的反应混合物;
  - (b) 对所述的反应混合物用有机溶剂萃取, 获得有机相萃取物;
  - (c) 对所述的有机相萃取物用硅胶进行脱色, 然后去除有机溶剂, 从而得到 4-(4-甲酯基苯基)丁醛。
2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述的有机溶剂选自 (i) C5-C8 的烷烃、石油醚或 C2-C4 的醚中的一种或一种以上; (ii) 第(i)组中溶剂与乙酸乙酯的混合溶剂; 和 (iii) 乙酸乙酯。
3. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 所述的 C5-C8 的烷烃选自正己烷或环己烷, 所述的 C2-C4 的醚选自异丙醚。
4. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 所述的有机溶剂选自正己烷或环己烷和乙酸乙酯的混合溶剂, 混合的体积比例为: 4~8: 1。
5. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 在步骤(a)中包括加入水终止反应, 获得反应混合物; 并且在步骤(c)中包括用碳酸氢钠溶液调节有机相萃取物的 pH 至 7~8 后, 再用水洗, 然后硅胶脱色。
6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 在步骤(c)中通过减压蒸干或真空干燥去除有机溶剂。
7. 根据权利要求 5 所述的方法, 其特征在于, 所述的碳酸氢钠溶液的重量浓度为 1%~饱和溶液。碳酸氢钠溶液为饱和碳酸氢钠溶液。
8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤(b)中所述的含 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的反应混合物与有机溶剂的体积比为 1: 0.1~1, 更佳地为 1: 0.15~0.50。
9. 一种培美曲塞二钠的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:
  - (a) 将对溴苯甲酸甲酯和 3-丁烯-1-醇进行缩合, 形成含 4-(4-甲酯基苯基)丁醛的反应混合物;
  - (b) 对所述的反应混合物用有机溶剂萃取, 获得有机相萃取物;
  - (c) 对所述的有机相萃取物用硅胶进行脱色, 然后去除有机溶剂, 从而得到 4-(4-甲酯基苯基)丁醛;

(d) 将 4-(4-甲酯基苯基)丁醛与  $\text{Br}_2$  进行溴代反应, 形成 2-溴-4-(4-甲酯基苯基)丁醛;

(e) 将 2-溴-4-(4-甲酯基苯基)丁醛与 2,4-二氨基-6-羟基嘧啶反应, 形成 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酸甲酯;

(f) 将 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酸甲酯进行水解, 从而形成 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酸;

(g) 将 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酸与 L-谷氨酸二乙酯盐酸盐进行缩合反应, 形成 N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酰-L-谷氨酸二乙酯, 然后再形成对甲苯磺酸盐; 和

(h) 将 N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-炔基)乙基]苯甲酰-L-谷氨酸二乙酯对甲苯磺酸盐与氢氧化钠反应, 形成培美曲塞二钠。

10. 一种改进的培美曲塞二钠的制备方法, 其特征在于, 其改进之处在于用权利要求 1 所述的方法制备中间体 4-(4-甲酯基苯基)丁醛。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/073182

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>  <p style="text-align: center;">See extra sheet</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p style="text-align: center;">IPC: C07C45/-; C07C47/-; C07D487/-</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p> <p style="text-align: center;">CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; PAJ; CA pemetrexed disodium, carbomethoxy, butanal, silica gel</p>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0905128 A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 31 Mar. 1999 (31.03.1999), examples 1-8; paragraph [0037]	1-10
A	CN 1800169 A (SHANGHAI JINSE MEDICAL TECHNOLOGY DEV CO), 12 Jul. 2006 (12.07.2006), the whole document	9-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 “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 “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 “&” document member of the same patent family	
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date		
“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)		
“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 17 Feb. 2009 (17.02.2009)	Date of mailing of the international search report <b>05 Mar. 2009 (05.03.2009)</b>	
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer  <b>LI Yong</b>  Telephone No. (86-10)62084574	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2008/073182

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
EP0905128A1	31.03.1999	WO9916742A1	08.04.1999
		AU9493798A	23.04.1999
		US6013828A	11.01.2000
		ZA9807550A	26.04.2000
		NO20001554A	24.05.2000
		US6090168A	18.07.2000
		BRPI9812524A	25.07.2000
		CZ20001040A3	16.08.2000
		CN1271338A	25.10.2000
		US6262262B1	17.07.2001
		US2001011142A1	02.08.2001
		NZ503600A	31.08.2001
		KR20010030712A	16.04.2001
		MXPA00002872A	01.11.2000
		HU0003954A2	28.09.2001
		AU740087B	01.11.2001
		JP2001518459T	16.10.2001
		TW442457A	23.06.2001
		EP0905128B1	20.02.2002
		DE69803909E	28.03.2002
		ES2169481T3	01.07.2002
		NO314456B1	24.03.2003
		MX212111B	13.12.2002
CN1475477A	18.02.2004		
IL135190A	20.03.2005		
INKOL9801582A	17.06.2005		
CN1213998C	10.08.2005		
CN1246295C	22.03.2006		
CN1800169A	12.07.2006	none	none

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/073182

## (1) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07C 45/46 (2006.01) i

C07C 47/228 (2006.01) n

C07D 487/04 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号  
**PCT/CN2008/073182**

<b>A. 主题的分类</b>		
参见附加页		
按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
<b>B. 检索领域</b>		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07C45/-; C07C47/-; C07D487/-		
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))		
CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; PAJ; CA 培美曲塞二钠, 甲酯基, 丁醛, 硅胶 pemetrexed disodium, carbomethoxy, butanal, silica gel		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	EP 0905128 A1 (伊莱利利公司), 31.3 月 1999 (31.03.1999), 实施例 1-8; [0037]段	1-10
A	CN 1800169 A (上海金色医药科技发展有限公司), 12.7 月 2006 (12.07.2006), 全文	9-10
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 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 “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 17.2 月 2009 (17.02.2009)		国际检索报告邮寄日期 <b>05.3 月 2009 (05.03.2009)</b>
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		授权官员 <b>李勇</b> 电话号码: (86-10) <b>62084574</b>

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2008/073182**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
EP0905128A1	31.03.1999	WO9916742A1	08.04.1999
		AU9493798A	23.04.1999
		US6013828A	11.01.2000
		ZA9807550A	26.04.2000
		NO20001554A	24.05.2000
		US6090168A	18.07.2000
		BRPI9812524A	25.07.2000
		CZ20001040A3	16.08.2000
		CN1271338A	25.10.2000
		US6262262B1	17.07.2001
		US2001011142A1	02.08.2001
		NZ503600A	31.08.2001
		KR20010030712A	16.04.2001
		MXPA00002872A	01.11.2000
		HU0003954A2	28.09.2001
		AU740087B	01.11.2001
		JP2001518459T	16.10.2001
		TW442457A	23.06.2001
		EP0905128B1	20.02.2002
		DE69803909E	28.03.2002
		ES2169481T3	01.07.2002
		NO314456B1	24.03.2003
		MX212111B	13.12.2002
CN1475477A	18.02.2004		
IL135190A	20.03.2005		
INKOL9801582A	17.06.2005		
CN1213998C	10.08.2005		
CN1246295C	22.03.2006		
CN1800169A	12.07.2006	无	无

(1) 按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07C 45/46 (2006.01) i

C07C 47/228 (2006.01) n

C07D 487/04 (2006.01) n