(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117964497 A
(43)申请公布日 2024.05.03

(21)申请号 202410112757.3

(22)申请日 2024.01.26

(71)申请人 江西凯信生物医药有限公司
地址 341000 江西省赣州市章贡区高新区武当山路1号赣州国家高层次人才科创园(二期)4栋7、8层

(72)发明人 刘伟华 郑云杰 孙茂 陈胜

(74)专利代理机构 北京华清科睿知识产权代理事务所(普通合伙) 11989
专利代理师 朱红涛

(51)Int.Cl.
C07C 209/62(2006.01)
C07C 211/37(2006.01)

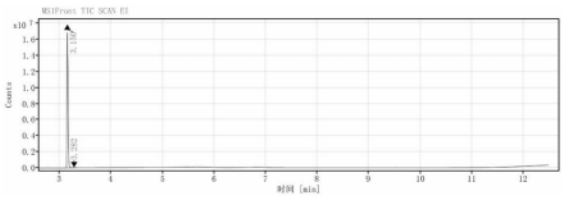
权利要求书2页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,具体涉及化学合成技术领域。所述合成方法包括:以2-环戊烯酮和邻苯二甲酰亚胺为原料,依次进行迈克尔加成反应、脱氧氟化、邻苯二甲酰基保护基脱除、Boc保护与脱保护成盐反应制得3,3-二氟环戊胺盐酸盐。本发明合成路线与工艺设计合理,以2-环戊烯酮为起始原料,所需的反应条件温和,后处理方法简单,可操作性强,原料与试剂廉价易得,并且总收率可达43.6%,是一种具备大规模制备价值的合成方法。



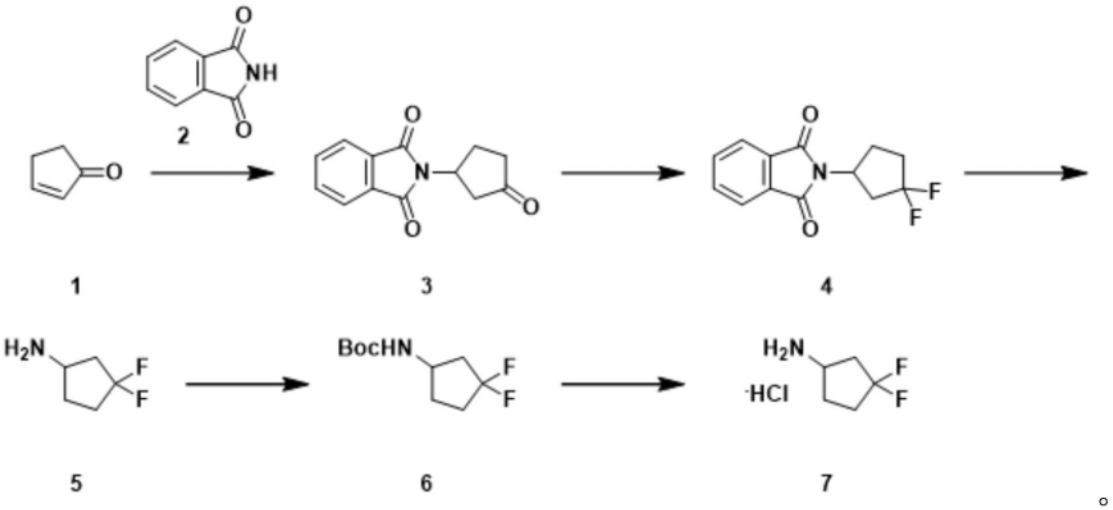
信号: MS1Front TIC SCAN EI

保留时间 [min]	类型	峰宽 [min]	峰面积	峰高	峰面积%	名称
3.150	BV	0.12	24327399.87	17873015.85	99.42	
3.282	MM m	0.13	141691.41	37986.14	0.58	
		总和	24469091.28			

CN 117964497 A

1.一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其特征在于,以2-环戊烯酮和邻苯二甲酰亚胺为原料,依次进行迈克尔加成反应、脱氧氟化、邻苯二甲酰基保护基脱除、叔丁氧羰基(Boc)保护与脱保护成盐反应制得3,3-二氟环戊胺盐酸盐;

反应路线如下:



。

2.根据权利要求1所述的一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其特征在于,所述迈克尔加成反应包括:将式1的2-环戊烯酮与式2的邻苯二甲酰亚胺溶于溶剂中,控制温度为0~5℃,缓慢加入碱,加料完毕,升至20~25℃搅拌反应完毕,加水,过滤,得到式3所示化合物。

3.根据权利要求2所述的一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其特征在于,所述脱氧氟化反应包括:式3化合物溶解于溶剂中,控制体系温度为0~5℃,缓慢加入氟化试剂二乙胺基三氟化硫,反应完毕,加入饱和碳酸氢钠,分相,旋干,得式4化合物。

4.根据权利要求3所述的一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其特征在于,所述邻苯二甲酰基保护基脱除与叔丁氧羰基包括:式4化合物溶解于醋酸中,加入盐酸,控制体系温度为100~110℃搅拌,反应完毕,旋干溶剂,加入醇溶解,加入Boc酸酐,旋干溶剂,得式6化合物。

5.根据权利要求4所述的一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其特征在于,所述叔丁氧羰基(Boc)的脱保护成盐包括:式6化合物,加入溶剂,控制温度为0~5℃,缓慢加入氯化氢溶液,搅拌反应,反应完毕,过滤,洗涤,干燥,得式7化合物纯品。

6.根据权利要求5所述的一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其特征在于,

所述式1的2-环戊烯酮:式2的邻苯二甲酰亚胺:碱的摩尔比为1.0:1.0~1.5:0.1~0.2;和/或,

所述碱为碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾或磷酸钠或磷酸钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾;和/或,

所述溶剂为N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜。

7.根据权利要求6所述的一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其特征在于,

所述所述的脱氧氟化反应:在氟化试剂和溶剂存在下进行,其中,式3化合物、氟化试剂的摩尔比为1.0:2.0~4.0;和/或,

所述氟化试剂为二乙胺基三氟化硫(DAST)或三氟化硫吗啉;和/或,

所述溶剂为四氢呋喃或二氯甲烷或1,2-二氯乙烷;和/或,

所述脱氧氟化反应的温度为0～5℃。

8.根据权利要求7所述的一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其特征在于,所述邻苯二甲酰基保护基脱除与叔丁氧羰基(Boc)保护:将式4化合物溶解于醋酸中,加入盐酸进行回流,式4化合物与醋酸与盐酸的质量体积比为1.0:5～10:5～10;和/或,加入醇溶解,加入Boc酸酐,式5化合物与Boc酸酐的摩尔比为1:1.1～1.5;

所述盐酸浓度为5N或10N;和/或,

所述的醇为甲醇或95%的乙醇。

9.根据权利要求8所述的一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其特征在于,所述叔丁氧羰基(Boc)的脱保护成盐,式6化合物、氯化氢溶液和溶剂存在下进行,所述式6化合物、氯化氢的摩尔比为1.0:1.5～2.0;和/或,

所述氯化氢溶液为氯化氢乙醇溶液或氯化氢乙酸乙酯溶液或氯化氢二氧六环溶液或氯化氢四氢呋喃溶液;和/或,

所述溶剂为水或四氢呋喃或二氧六环或乙酸乙酯。

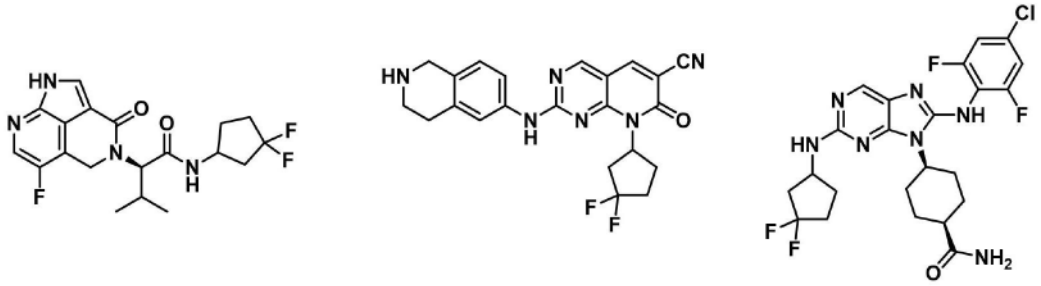
一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成技术领域,具体涉及一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法。

背景技术

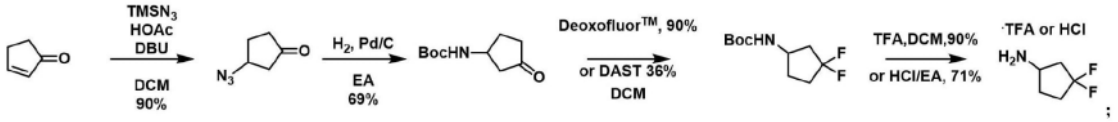
[0002] 3,3-二氟环戊胺盐酸盐在医药与新药研发领域具有重要的应用,具有这一结构片段的化合物展现出了广泛的生物活性,在药物研发领域需求越发旺盛。专利CN 102459267A报道了化合物8对JAK的抑制活性,用于治疗涉及免疫系统和炎症(包括类风湿性关节炎、血液恶性肿瘤、上皮癌(即恶性上皮肿瘤))的疾病;专利CN 114340634A报道了化合物9具有CDK激酶抑制活性,可用于肿瘤的治疗;专利CN 107001372A报道了化合物10用于治疗或预防癌症例如黑素瘤的方法。

[0003] 

8 9 10

[0004] 对3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,文献报道如下:

[0005] 1.专利CN 102459267与CN107001372报道3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,总收率为50.3%。其路线如下:

[0006] 

;

[0007] 该报道的合成方法存在以下不足:第一,采用TMSN3作为氨基源,由于低分子量的叠氮化合物具有极大的安全风险,因此这一方法限制了其放大可行性;第二叠氮的还原采用贵金属钯且为加压反应,经济性较差;第三,第二步反应后的产物需要柱层析,进一步限制的放大生产的可能性。因此,上述的缺点使得该合成方法不具备大规模制备的可行性。

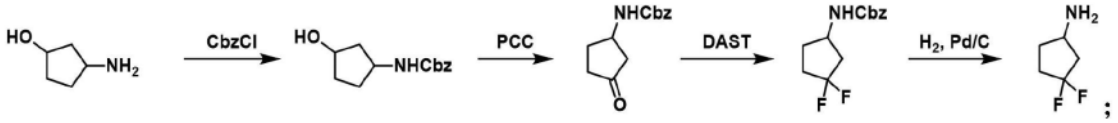
[0008] 2.专利CN 105111201报道3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,并未报道具体的合成收率,但是每一步反应产物的纯化方式为柱层析,不具备放大生产的可行性。其路线如下:

[0009] 

;

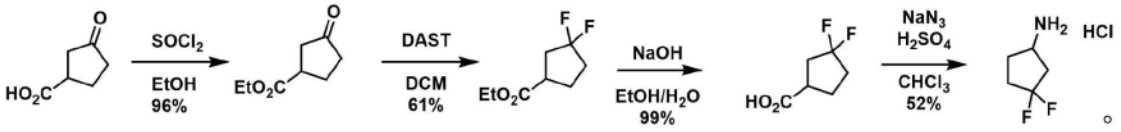
[0010] 3.专利CN114340634报道3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,未报道合成收率,其起始原料3-氨基环戊醇价格昂贵,合成过程中使用了有毒金属铬PCC氧化剂与贵金属钯,经

济性差,不具备大规模生产可行性。合成路线如下:

[0011] 

;

[0012] 4.文献Journal ofFluorine Chemistry 2017,199,60-66报道3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,总收率30.1%。其起始原料3-氧代-1-环戊烷羧酸价格昂贵,最后一步氨基源采用了TMSN3,增加了生产的安全风险,不具备大规模制备的可行性。合成路线如下:

[0013] 

。

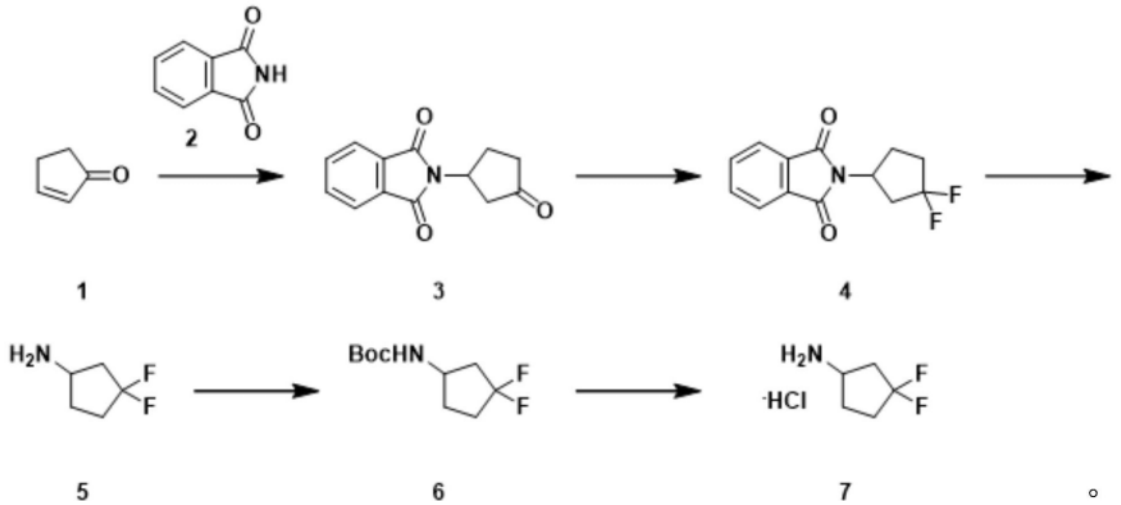
发明内容

[0014] 为此,本发明提供一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,以解决上述存在的问题。

[0015] 为了实现上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0016] 根据本发明提供的一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其特征在于,以2-环戊烯酮和邻苯二甲酰亚胺为原料,依次进行迈克尔加成反应、脱氧氟化、邻苯二甲酰基保护基脱除、叔丁氧羰基(Boc)保护与脱保护成盐反应制得3,3-二氟环戊胺盐酸盐;

[0017] 反应路线如下:

[0018] 

。

[0019] 进一步的,所述迈克尔加成反应为:将2-环戊烯酮(式1)与邻苯二甲酰亚胺(式2)溶于溶剂中,控制温度为0~5℃,然后缓慢加入碱,加料完毕,升至20~25℃搅拌反应完毕,加水,过滤,得到式3所示化合物。

[0020] 本发明对3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,特别是对氨基源的试剂筛选合成式3化合物进行了大量的研究,发现在上述反应条件下,能够极大减少副产物的生成,有利于提高收率与简化后处理过程,适合于工业化生产。

[0021] 进一步的,所述脱氧氟化反应为:式3化合物溶解于溶剂中,控制体系温度为0~5℃,然后缓慢加入氟化试剂二乙胺基三氟化硫(DAST),反应完毕,加入饱和碳酸氢钠,分相,旋干,得式4化合物。

[0022] 进一步的,所述邻苯二甲酰基保护基脱除与叔丁氧羰基(Boc)为:式4化合物溶解于醋酸中,加入盐酸,控制体系温度为100～110℃搅拌,反应完毕,旋干溶剂,加入醇溶解,加入Boc酸酐,旋干溶剂,得式6化合物。

[0023] 进一步的,所述叔丁氧羰基(Boc)的脱保护成盐为:式6化合物,加入溶剂,控制温度为0～5℃,然后缓慢加入氯化氢溶液,搅拌反应,反应完毕,过滤,洗涤,干燥,得式7化合物纯品。

[0024] 进一步的,所述式1的2-环戊烯酮:式2的邻苯二甲酰亚胺:碱的摩尔比为1.0:1.0～1.5:0.1～0.2;和/或,

[0025] 所述碱为碳酸氢钠或碳酸钠或碳酸钾或磷酸钠或磷酸钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾;和/或,

[0026] 所述溶剂为N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜。

[0027] 研究发现,溶剂为DMF,碳酸钠做碱,更有利于提高反应效率与产物的收率。

[0028] 进一步的,所述所述的脱氧氟化反应:在氟化试剂和溶剂存在下进行,其中,式3化合物、氟化试剂的摩尔比为1.0:2.0～4.0;和/或,

[0029] 所述氟化试剂为二乙胺基三氟化硫(DAST)或三氟化硫吗啉;和/或,

[0030] 所述溶剂为四氢呋喃或二氯甲烷或1,2-二氯乙烷;和/或,

[0031] 所述脱氧氟化反应的温度为0～5℃。

[0032] 进一步的,所述邻苯二甲酰基保护基脱除与叔丁氧羰基(Boc)保护:将式4化合物溶解于醋酸中,加入盐酸进行回流,式4化合物与醋酸与盐酸的质量体积比为1.0:5～10:5～10;和/或;加入醇溶解,加入Boc酸酐,式5化合物与Boc酸酐的摩尔比为1:1.1～1.5;

[0033] 所述盐酸浓度为5N或10N;和/或,

[0034] 所述的醇为甲醇或95%的乙醇。

[0035] 邻苯二甲酰基的脱除酸性条件更为有利常规的水合肼条件严重影响中间体的纯化,叔丁氧羰基(Boc)保护后是式6的化合物分离纯化更为简洁。

[0036] 进一步的,所述叔丁氧羰基(Boc)的脱保护成盐,式6化合物、氯化氢溶液和溶剂存在下进行,所述式6化合物、氯化氢的摩尔比为1.0:1.5～2.0;和/或,

[0037] 所述氯化氢溶液为氯化氢乙醇溶液或氯化氢乙酸乙酯溶液或氯化氢二氧六环溶液或氯化氢四氢呋喃溶液;和/或,

[0038] 所述溶剂为水或四氢呋喃或二氧六环或乙酸乙酯。

[0039] 研究发现,使用四氢呋喃做溶剂,加入氯化氢的二氧六环溶液产品的性状更好,纯度、收率更高。

[0040] 本发明具有如下优点:

[0041] 本发明合成路线与工艺设计合理,以2-环戊烯酮为起始原料,所需的反应条件温和,后处理方法简单,可操作性强,原料与试剂廉价易得,并且总收率可达43.6%,是一种具备大规模制备价值的合成方法。

附图说明

[0042] 为了更清楚地说明本发明的实施方式或现有技术中的技术方案,下面将对实施方

式或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍。显而易见地,下面描述中的附图仅仅是示例性的,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据提供的附图引伸获得其它的实施附图。

[0043] 本说明书所绘示的结构、比例、大小等,均仅用以配合说明书所揭示的内容,以供熟悉此技术的人士了解与阅读,并非用以限定本发明可实施的限定条件,故不具技术上的实质意义,任何结构的修饰、比例关系的改变或大小的调整,在不影响本发明所能产生的功效及所能达成的目的下,均应仍落在本发明所揭示的技术内容得能涵盖的范围内。

[0044] 图1为本发明实施例1提供的一种6-叔丁氧羰基-2-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛烷HPLC纯度谱图;

[0045] 图2为本发明实施例1提供的一种6-叔丁氧羰基-2-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛烷MS图。

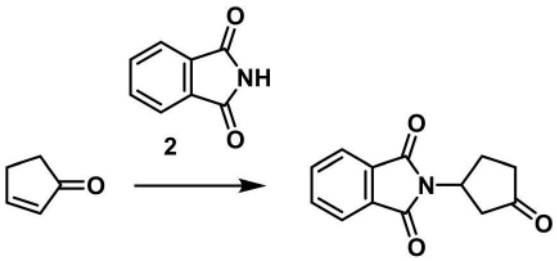
具体实施方式

[0046] 以下由特定的具体实施例说明本发明的实施方式,熟悉此技术的人士可由本说明书所揭露的内容轻易地了解本发明的其他优点及功效,显然,所描述的实施例是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0047] 实施例1

[0048] 本实施例提供一种6-叔丁氧羰基-2-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛烷的合成方法,包括如下步骤:

[0049] (1)迈克尔加成反应

[0050] 

1 2 3 ;

[0051] 化合物1(5.0Kg,60.976mol,1.0eq)加入至反应釜中,加入DMF(50L),加入化合物2(8.97Kg,60.976mol,1.0eq),降温至0℃,分批次加入碳酸钠固体(646.4g,6.098mol,0.1eq),搅拌反应12h,UPLC监控无原料化合物1,加入水(100L),搅拌2h,过滤,滤饼以水(10L)洗涤,干燥得到化合物311.88Kg,收率85%,HPLC 90.5%,LC-MS:[M+H]=230.24,无需纯化直接进入下一步反应。

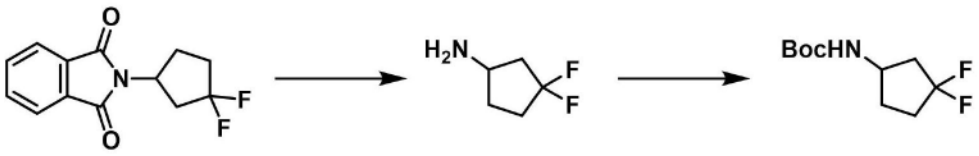
[0052] (2)脱氧氟化反应

[0053] 

3 4 ;

[0054] 步骤(1)得到的化合物3(11.880Kg,51.823mol,1.0eq)溶解于二氯甲烷(60L)中,控温至0℃,滴加二乙胺基三氟化硫(DAST)(20.88Kg,129.558mol,2.5eq)不少于1h,搅拌反应3h,UPLC显示原料3消失,将反应体系加入到饱和碳酸氢钠(50L)中,搅拌1h淬灭反应,水洗涤(5L×2),饱和氯化钠(5L×2),浓缩,得到化合物4(9.764Kg,收率75%,HPLC 92.3%),LC-MS:[M+H]=252.23。无需纯化直接进入下一步反应。

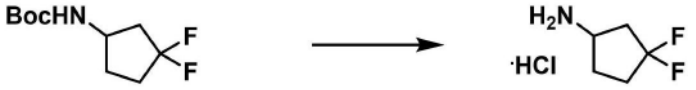
[0055] (3)邻苯二甲酰基保护基脱除与叔丁氧羰基(Boc)保护

[0056] 

4 5 6 ;

[0057] 化合物4(5.0Kg,19.902mol)溶于30L冰醋酸中,缓慢10N盐酸(15L),加热回流6h,浓缩,加入95%乙醇5L溶解、浓缩2次,得到式5化合物的盐酸盐粗品,加入95%乙醇20L溶解,分批加入$(Boc)_2O$(5.513Kg,23.882mol,1.2eq),25℃搅拌反应12h,旋干溶剂,得到式6化合物,(3.545Kg,HPLC 92%,LC-MS:[M+H]=222.25收率80.5%),无需纯化进入下一步反应。

[0058] (1)Boc保护脱除成盐

[0059] 

6 7 ;

[0060] 所得化合物6(2.0Kg,9.040mol)加入至反应釜中,加入四氢呋喃10L溶解,降温至0℃,向体系内滴加氯化氢的二氧六环溶液(4M,4.52L,2.0eq)搅拌反应8h,析出大量白色固体,过滤,2L四氢呋喃洗涤,干燥,得到式7化合物。(1.21Kg,收率85%,HPLC纯度谱图如图1所示,纯度为99.42%,MS谱图如图2所示,LC-MS:[M+H]=121.0)。

[0061] 实施例2

[0062] 本实施例提供一种3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其与实施例1的区别仅在于脱氧氟化反应条件不同。

[0063] 本实施例的脱氧氟化反应如下:

[0064] 化合物3(11.880Kg,51.823mol,1.0eq)溶解于二氯甲烷(60L)中,控温至0℃,滴加二乙胺基三氟化硫(DAST)(18.378Kg,114.011mol,2.2eq)不少于1h,搅拌反应3h,UPLC显示原料3消失,将反应体系加入到饱和碳酸氢钠(50L)中,搅拌1h淬灭反应,水洗涤(5L×2),饱和氯化钠(5L×2),浓缩,得到化合物4(7.811Kg,收率60%,HPLC 85%),LC-MS:[M+H]=252.23。无需纯化直接进入下一步反应。

[0065] 对比例1

[0066] 本对比例提供3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其与实施例1的区别仅在于邻苯二甲酰基保护基脱除与叔丁氧羰基(Boc)保护反应条件不同。

[0067] 化合物4(5.0Kg,19.902mol)溶于30L甲醇中,缓慢40%水合肼(3L),室温搅拌反应12h,过滤固体,甲醇5L洗涤滤饼,得滤液,浓缩,得到式5化合物的粗品,加入95%乙醇20L溶

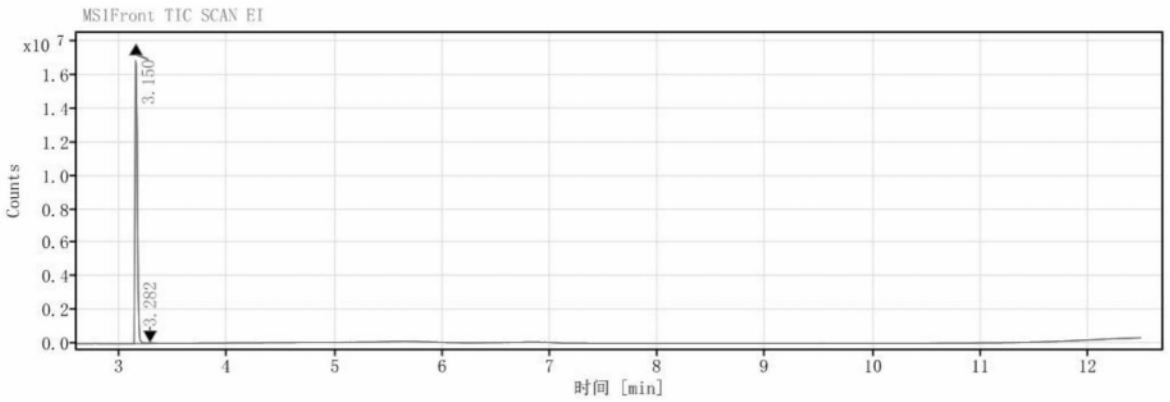
解,分批加入$(Boc)_2O$(5.513Kg,23.882mol,1.2eq),25℃搅拌反应12h,旋干溶剂,加入MTBE 10L打浆纯化,得到式6化合物,(2.642Kg,HPLC 80%,LC-MS:[M+H]=222.25收率60.0%),无需纯化进入下一步反应。

[0068] 对比例2

[0069] 本对比例提供3,3-二氟环戊胺盐酸盐的合成方法,其与实施例1的区别仅在于脱氧氟化的反应条件不同。

[0070] 化合物3(11.880Kg,51.823mol,1.0eq)溶解于二氯甲烷(60L)中,控温至0℃,滴加三氟化硫吗啉(MOST)(22.698Kg,129.58mol,2.5eq)不少于1h,搅拌反应6h,UPLC显示原料3消失,将反应体系加入到饱和碳酸氢钠(50L)中,搅拌1h淬灭反应,水洗涤(5L×2),饱和氯化钠(5L×2),浓缩,得到化合物4(5.207Kg,收率40%,HPLC 88%),LC-MS:[M+H]=252.23。无需纯化直接进入下一步反应。

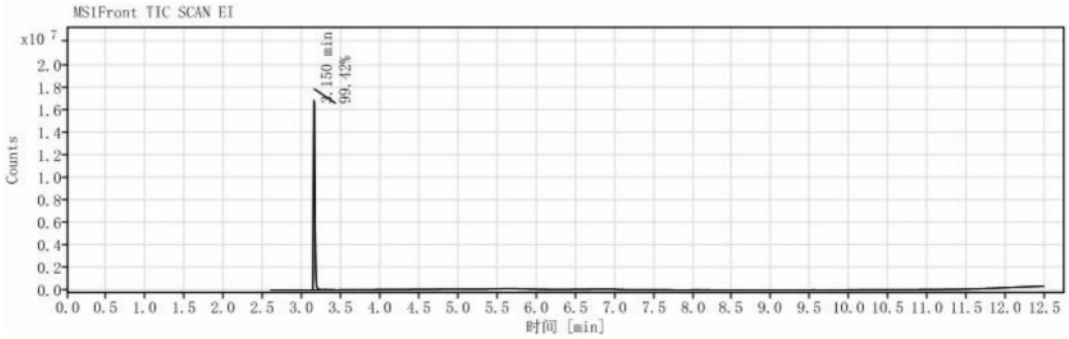
[0071] 虽然,上文中已经用一般性说明及具体实施例对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的范围。



信号: MS1Front TIC SCAN EI

保留时间 [min]	类型	峰宽 [min]	峰面积	峰高	峰面积%	名称
3.150	BV	0.12	24327399.87	17873015.85	99.42	
3.282	MM m	0.13	141691.41	37986.14	0.58	
		总和	24469091.28			

图1



信号: MS1Front TIC SCAN EI

保留时间	m/z	质谱纯度 (%)	峰面积	峰面积 %
3.150			24330000	99.42

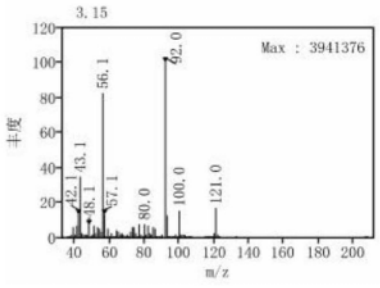


图2