

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 237/20 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710019379.0

[43] 公开日 2007年8月1日

[11] 公开号 CN 101007775A

[22] 申请日 2007.1.16

[21] 申请号 200710019379.0

[71] 申请人 江苏省原子医学研究所

地址 214063 江苏省无锡市钱荣路20号

[72] 发明人 何拥军 谢敏浩 罗世能 刘娅灵

邹霏 王洪勇 吴军

[74] 专利代理机构 无锡市大为专利商标事务所

代理人 时旭丹 刘品超

权利要求书1页 说明书3页

[54] 发明名称

一种 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1,5 二胺的制备方法

[57] 摘要

一种 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1,5 二胺的制备方法,属于有机合成技术领域。本方法分成四步进行:1.氨基保护的 L-酪氨酸烷基酯与乙基碘在无水碳酸碱金属盐作催化剂下反应生成 O-乙基-氨基保护 L-酪氨酸烷基酯;2. O-乙基-氨基保护 L-酪氨酸烷基酯与无水乙二胺进行酯交换反应生成 N-(2-氨基乙基)-氨基保护-O-乙基-L-酪氨酸酰胺;3.用三氟乙酸脱去氨基保护基;4.用氢化铝锂还原制得 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1,5 二胺。本发明不需高压等设备,降低了工艺条件难度,反应条件温和,适合工业化生产。本方法制得的产品是肝脏特异性磁共振造影剂钆塞酸二钠(Gadoxetic acid disodium, Gd-EOB-DTPA)的关键中间体。

1、一种 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺的制备方法, 其特征是分四步进行:

(1) 氨基保护的 L-酪氨酸烷基酯与乙基碘在无水碳酸碱金属盐作催化剂下反应生成 O-乙基-氨基保护 L-酪氨酸烷基酯, 氨基保护的 L-酪氨酸烷基酯与乙基碘投料摩尔比为等摩尔, 反应温度为 20~25℃, 反应时间为 20 小时, 后处理用乙酸乙酯萃取后蒸干, 进入下步反应;

(2) O-乙基-氨基保护 L-酪氨酸烷基酯与无水乙二胺进行酯交换反应生成 N-(2-氨基乙基)-氨基保护-O-乙基-L-酪氨酸酰胺, O-乙基-氨基保护-L-酪氨酸烷基酯与无水乙二胺投料摩尔比为 1:20, 反应温度为 50℃, 反应时间为 20 小时;

(3) 用三氟乙酸脱去氨基保护基, 加入的三氟乙酸与 N-(2-氨基乙基)-氨基保护-O-乙基-L-酪氨酸酰胺的摩尔比是 1.0~3.0:1, 反应温度为 0~30℃, 反应时间为 0.5~5 小时, 减压浓缩蒸干后进入下一步还原反应;

(4) 用氢化铝锂还原制得 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺, 加入的氢化铝锂与 N-(2-氨基乙基)-O-乙基-L-酪氨酸酰胺的摩尔比是 3.0~4.0:1, 反应温度为 50℃, 反应时间为 2~5 小时。

2、根据权利要求 1 所述的 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺的制备方法, 其特征在于所述的氨基保护的 L-酪氨酸烷基酯的氨基保护基是叔丁氧羰基或苯甲氧羰基中的任意一种。

3、根据权利要求 1 所述的 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺的制备方法, 其特征在于所述的氨基保护的 L-酪氨酸烷基酯的烷基是甲基或乙基或丙基或异丙基中的任意一种。

4、根据权利要求 1 所述的 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺的制备方法, 其特征在于所述的无水碳酸碱金属盐为无水碳酸钾或无水碳酸钠中的任意一种。

一种 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺的制备方法

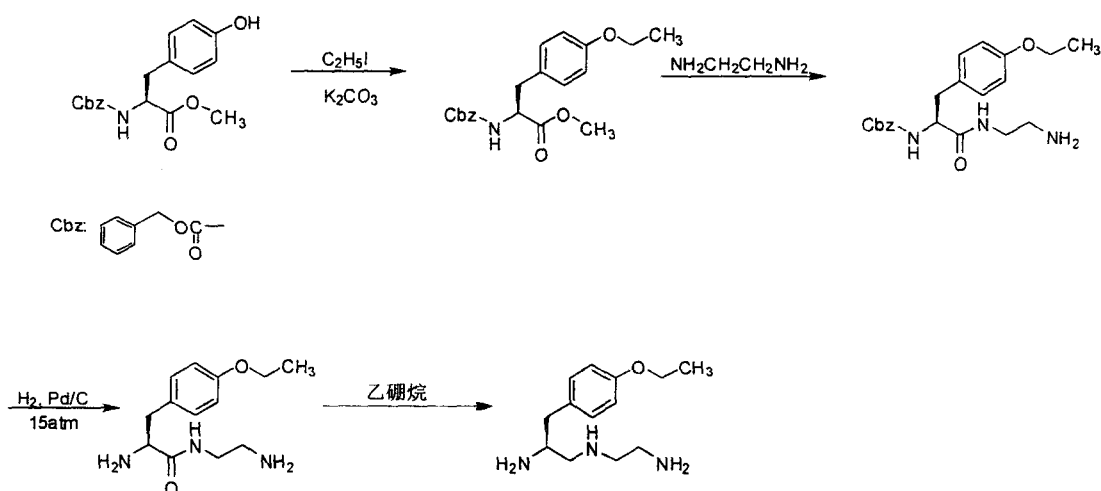
技术领域

本发明涉及 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺的制备方法, 属于有机合成技术领域。它是肝脏特异性磁共振造影剂钆塞酸二钠 (Gadoxetic acid disodium, Gd-EOB-DTPA) 的关键中间体。

背景技术

磁共振成像(MRI)技术在生物及医学领域有着广泛的应用, 已经成为一种常见的医疗诊断手段。为了增强图象的对比度和清晰度, 临床 MRI 中经常选择使用合适的造影剂, 30%左右的 MRI 需要使用造影剂。国际上磁共振造影剂的重要研究方向是发展具有器官、组织靶向性的造影剂, 可使造影剂富集于特定的器官或组织, 提高造影效果, 降低用药量, 降低毒性。钆塞酸二钠 (Gadoxetic acid disodium) 是由顺磁性钆离子与亲脂性的对乙氧基苄基二乙三胺五乙酸配体螯合而成, 正常肝细胞选择性地吸收 Gd-EOB-DTPA 分子, 明显提高组织的 T1 弛豫效率, 有助于肝脏病灶的检出, 特别能提高小的肝脏肿瘤的检出率, 从而有助于肝脏肿瘤的早期诊断和治疗。

S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺是钆塞酸二钠的关键中间体。美国专利 US5,695,739 及文献 Inorg.Chem 1999,38,1134~1144 报道了合成路线。以 N-苄甲氧羰基-L-酪氨酸甲酯为原料, 无水碳酸钾存在下与乙基碘反应 20 小时得到 O-乙基-N-苄甲氧羰基-L-酪氨酸甲酯, 再与 20 倍摩尔量的乙二胺进行酯交换生成 N-(2-氨基乙基)-N-苄甲氧羰基-O-乙基-L-酪氨酸酰胺, 然后用 Pd/C 作催化剂, 15 大气压下用氢气反应脱去氨基保护基, 最后用乙硼烷还原酰胺得到 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺。合成路线如下:

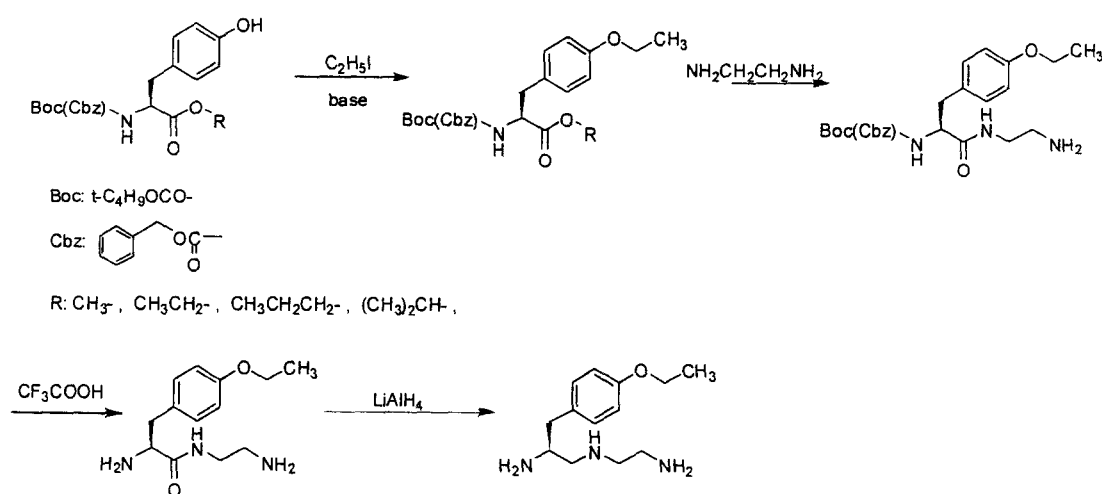


此合成路线中，第三步脱去氨基保护基，用 Pd/C 作催化剂，15 大气压下用氢气反应，第一设备要求较高，第二使用氢气的安全性要求也高。第四步酰胺的还原使用乙硼烷，乙硼烷为易燃易爆物质，运输、贮藏要求都很高，反应时间长达 32 小时，导致设备工效低，乙硼烷毒性大，危险性高。因此该文献方法需要改进。

发明内容

本发明提供了一种 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺的制备方法，本发明的目的在于设计一种适合工业化生产，工艺路线合理的新的制备方法。

本发明的技术方案：反应路线如下：



1.以氨基保护的 L-酪氨酸烷基酯为原料，在无水碳酸碱金属盐作用下与乙基碘进行乙基化反应生成 O-乙基-氨基保护-L-酪氨酸烷基酯，氨基保护的 L-酪氨酸烷基酯与乙基碘投料摩尔比为等摩尔，反应温度为 20~25℃，反应时间为 20 小时，后处理用乙酸乙酯萃取后蒸干，不需要纯化直接进入下一步反应；2. O-乙基-氨基保护-L-酪氨酸烷基酯与无水乙二胺进行酯交换反应生成 N-(2-氨基乙基)-氨基保护-O-乙基-L-酪氨酸酰胺，O-乙基-氨基保护-L-酪氨酸烷基酯与无水乙二胺投料摩尔比为 1:20，反应温度为 50℃，反应时间为 20 小时；3.用三氟乙酸脱除氨基保护基，加入的三氟乙酸与 N-(2-氨基乙基)-氨基保护-O-乙基-L-酪氨酸酰胺的摩尔比是 1.0~3.0:1，反应温度为 0~30℃，反应时间为 0.5~5 小时，减压浓缩蒸干后产品可直接进入下一步还原反应；4.用氢化铝锂作为还原剂，还原酰胺基制得 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺，加入的氢化铝锂与 N-(2-氨基乙基)-O-乙基-L-酪氨酸酰胺的摩尔比是 3.0~4.0:1，反应温度为 50℃，反应时间为 2~5 小时，用氢化铝锂替代乙硼烷，缩短反应时间，后处理简单。

本发明采用的氨基保护的 L-酪氨酸烷基酯的氨基保护基是叔丁氧羰基 (Boc) 或苯甲氧羰基 (Cbz) 中的任意一种。

本发明采用的氨基保护的 L-酪氨酸烷基酯的烷基是甲基或乙基或丙基或异丙基中的任意一种。

本发明采用的无水碳酸碱金属盐为无水碳酸钾或无水碳酸钠中的任一种。

本发明的有益效果：提供的 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺的制备方法是在现有技术基础上，采用了一种安全可靠的操作方法，避免了高压、氢气、乙硼烷等对设备、安全性要求高的条件，具有反应温和可控，反应时间短，操作方便，安全性高，得率高，溶剂可回收套用等优势，适合 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺的工业化生产。

具体实施方式

实施例 1 O-乙基-N-boc-L-酪氨酸乙酯的合成：

500mL 三颈烧瓶中加入 N-boc-L-酪氨酸乙酯（24.8g，0.08mol）以及 180mLDMF 中，搅拌溶解后依次加入 22.0g 无水碳酸钾以及碘乙烷（7mL，0.08mol），保持 25℃室温搅拌 20 小时，后处理用乙酸乙酯萃取，减压蒸干得 O-乙基-N-boc-L-酪氨酸乙酯（25.2g，0.075mol），无需纯化直接供下一步（实施例 2）反应，乙酸乙酯回收使用。摩尔收率为 93.8%（HPLC 检测含量为 96.2%）。

实施例 2 N-(2-氨基乙基)-N-boc-O-乙基-L-酪氨酸酰胺的合成：

将前一步（实施例 1）得到的 O-乙基-N-boc-L-酪氨酸乙酯（25.2g，0.075mol）溶于 100mL 甲醇，缓缓滴加至加有无水乙二胺（90g，1.5mol）的 500mL 三颈烧瓶中，滴加完毕后 50℃继续搅拌 20 小时。减压蒸干，残留物中加入 60mL 乙酸乙酯，加热溶解后静置，收集析出的白色固体，50℃烘干得 N-(2-氨基乙基)-N-boc-O-乙基-L-酪氨酸酰胺（20g，0.054mol），摩尔收率为 72%，乙酸乙酯回收使用。mp94~96℃,MS: 367。

实施例 3 N-(2-氨基乙基)-O-乙基-L-酪氨酸酰胺的合成：

500mL 三颈烧瓶中加入 N-(2-氨基乙基)-N-boc-O-乙基-L-酪氨酸酰胺（32g，0.087mol）以及 400mL 二氯甲烷，搅拌溶解后加入三氟乙酸（22.8g，0.2 mol）室温搅拌 1 小时，减压浓缩蒸干得 N-(2-氨基乙基)-O-乙基-L-酪氨酸酰胺（18g，0.072mol），摩尔收率为 83%，mp94~96℃(精制品),MS: 251。

实施例 4 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺的合成：

在装有滴液漏斗以及回流装置的 1000mL 三颈烧瓶中加入 LiAlH₄（15g，0.4mol）以及 250mL 四氢呋喃，将 N-(2-氨基乙基)-O-乙基-L-酪氨酸酰胺(25g, 0.1mol)溶于 150mL 四氢呋喃，缓缓滴加至烧瓶中，保持反应液微沸，50℃反应 3 小时。加完后冷却反应液至室温。过滤，滤饼用四氢呋喃洗涤两次，合并滤液，减压蒸干，得白色固体（22.5g，0.095mol），摩尔收率为 95%，mp170~172℃,MS: 237,即为产物 S-1-(4-乙氧基苄基)-3-氮杂戊烷-1, 5 二胺。