



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106588698 A

(43)申请公布日 2017.04.26

(21)申请号 201611015731.9

(22)申请日 2016.11.18

(71)申请人 凯瑞斯德生化(苏州)有限公司

地址 215123 江苏省苏州市苏州工业园区
东平街188号

申请人 江西隆莱生物制药有限公司

(72)发明人 吴生文 吴磊 李文革 邹丽

户超群 于飞

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

代理人 薛琦 陈卓

(51)Int.Cl.

C07C 269/06(2006.01)

C07C 271/18(2006.01)

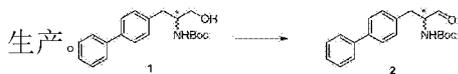
权利要求书2页 说明书4页

(54)发明名称

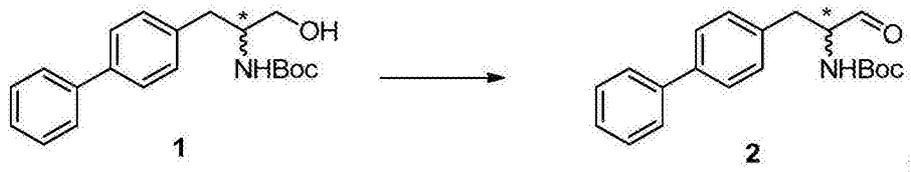
一种N-Boc联苯丙氨醛的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种N-Boc-联苯丙氨醛的制备方法,其包括下述步骤:在有机溶剂中,将N-Boc-联苯丙氨醇和2-碘酰基苯甲酸进行氧化反应,得到N-Boc-联苯丙氨醛即可。该方法操作简单、收率高、纯度高、成本低、污染少、适合工业化



1. 一种N-Boc-联苯丙氨醛的制备方法,其包括下述步骤:在有机溶剂中,将N-Boc-联苯丙氨醇和2-碘酰基苯甲酸进行氧化反应,得到N-Boc-联苯丙氨醛即可;



其中,所述的N-Boc-联苯丙氨醇和所述的N-Boc-联苯丙氨醛中的“*”表示标注的碳原子为手性碳原子,且其构型相同。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的N-Boc-联苯丙氨醇和所述的N-Boc-联苯丙氨醛同时为R构型、S构型、或者、R构型和S构型的混合物;

和/或,在所述的氧化反应中,所述的有机溶剂为腈类溶剂、芳香烃类溶剂和醚类溶剂中的一种或多种;

和/或,在所述的氧化反应中,所述的有机溶剂与所述的N-Boc-联苯丙氨醇的体积质量比为3~12mL/g;

和/或,在所述的氧化反应中,所述的2-碘酰基苯甲酸与所述的N-Boc-联苯丙氨醇的摩尔比为1.0~2.0;

和/或,所述的氧化反应的温度为30~120℃;

和/或,所述的氧化反应以N-Boc-联苯丙氨醇不再反应作为反应的终点。

3. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,在所述的氧化反应中,所述的腈类溶剂为乙腈;

和/或,在所述的氧化反应中,所述的芳香烃类溶剂为甲苯;

和/或,在所述的氧化反应中,所述的醚类溶剂为1,2-二甲氧基乙烷;

和/或,在所述的氧化反应中,所述的有机溶剂与所述的N-Boc-联苯丙氨醇的体积质量比为4~8mL/g;

和/或,在所述的氧化反应中,所述的2-碘酰基苯甲酸与所述的N-Boc-联苯丙氨醇的摩尔比为1.1~1.6;

和/或,所述的氧化反应的温度为50~90℃。

4. 如权利要求3所述的制备方法,其特征在于,在所述的氧化反应中,所述的有机溶剂与所述的N-Boc-联苯丙氨醇的体积质量比为5~6mL/g;

和/或,在所述的氧化反应中,所述的2-碘酰基苯甲酸与所述的N-Boc-联苯丙氨醇的摩尔比为1.3~1.4;

和/或,所述的氧化反应的温度为75~85℃。

5. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的氧化反应还包括下述后处理步骤:降温,过滤,用所述的有机溶剂洗涤滤饼,滤液浓缩,重结晶,得到所述的N-Boc-联苯丙氨醛即可。

6. 如权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述的降温为降至室温;

和/或,所述的重结晶所使用的溶剂为乙酸乙酯和正庚烷。

7. 如权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述的氧化反应的后处理步骤,还包括下述步骤:在水中,将所述的滤饼和氧化剂进行氧化反应,得到2-碘酰基苯甲酸即可。

8. 如权利要求7所述的制备方法,其特征在于,在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化剂为高锰酸钾或过硫酸氢钾;

和/或,在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化剂与所述的滤饼的摩尔比为2.0~3.6;

和/或,在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化反应的温度为30~100℃;

和/或,在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化反应以2-亚碘酰基苯甲酸残留小于2%作为反应的终点。

9. 如权利要求8所述的制备方法,其特征在于,在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化剂为过硫酸氢钾;

和/或,在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化剂与所述的滤饼的摩尔比为2.7~3.0;

和/或,在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化反应的温度为50~90℃。

10. 如权利要求9所述的制备方法,其特征在于,在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化反应的温度为65~75℃。

一种N-Boc联苯丙氨醛的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种N-Boc联苯丙氨醛的制备方法,属于医药化工领域。

背景技术

[0002] 诺华公司最近推出的治疗心血管疾病的新药Entresto,用于治疗NYHA II-IV级心衰患者,以多种方式作用于心脏的神经内分泌系统。Entresto是失去专利保护的抗高血压药物缬沙坦和一种新型抗高血压药物Sacubitril的组合药品,用于心脏衰竭的治疗。

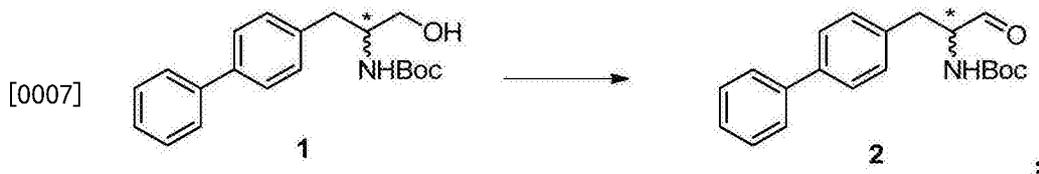
[0003] 对于新型药物Sacubitril脑啡肽酶抑制剂的合成,文献虽有几种不同路线的报道,但大多都涉及到N-Boc联苯丙氨醇转化为N-Boc联苯丙氨醛的转化。有关这一氧化过程,目前只看到九州药业和诺华公司在W02014032627报道了使用TEMPO催化氧化的工艺。该工艺的优点是原料较便宜,但是操作繁琐,溶剂用量大,体系庞大,所得产物的收率一般在70~75%。

[0004] 因此,本领域亟需一种操作简单、收率高、纯度高、成本低、污染少、适合工业化生产的N-Boc-联苯丙氨醛的制备方法。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的问题是现有的N-Boc-联苯丙氨醛的制备方法操作繁琐、收率低等缺陷,因而,本发明提供了一种N-Boc-联苯丙氨醛的制备方法。该方法操作简单、收率高、纯度高、成本低、污染少、适合工业化生产。

[0006] 本发明提供了一种N-Boc-联苯丙氨醛的制备方法,其包括下述步骤:在有机溶剂中,将N-Boc-联苯丙氨醇和2-碘酰基苯甲酸 (IBX) 进行氧化反应,得到N-Boc-联苯丙氨醛即可;



[0008] 其中,所述的N-Boc-联苯丙氨醇和所述的N-Boc-联苯丙氨醛中的“*”表示标注的碳原子为手性碳原子,且其构型相同(因此,所述的N-Boc-联苯丙氨醇和所述的N-Boc-联苯丙氨醛同时为R构型、S构型、或者、R构型和S构型的混合物;也即该反应不发生构型翻转)。

[0009] 在所述的氧化反应中,所述的有机溶剂可为本领域该类反应常规的有机溶剂,本发明特别优选腈类溶剂、芳香烃类溶剂和醚类溶剂中的一种或多种,进一步优选醚类溶剂。所述的醚类溶剂可为本领域该类反应常规的醚类溶剂,本发明特别优选1,2-二甲氧基乙烷(DME)。所述的芳香烃类溶剂可为本领域该类反应常规的芳香烃类溶剂,本发明特别优选甲苯。所述的腈类溶剂可为本领域该类反应常规的腈类溶剂,本发明特别优选乙腈。

[0010] 在所述的氧化反应中,所述的有机溶剂与所述的N-Boc-联苯丙氨醇的体积质量比可为本领域该类反应常规的体积质量比,较佳地为3~12mL/g,更佳地为4~8mL/g,最佳地

为5~6mL/g。

[0011] 在所述的氧化反应中,所述的2-碘酰基苯甲酸与所述的N-Boc-联苯丙氨醇的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,较佳地为1.0~2.0,更佳地为1.1~1.6(例如1.3~1.4)。

[0012] 在所述的氧化反应中,所述的氧化反应的温度可为本领域该类反应常规的温度,较佳地为30~120℃(又例如110℃),更佳地为50~90℃,最佳地为75~85℃。

[0013] 在所述的氧化反应中,所述的氧化反应可采用本领域该类反应常规检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)。当以TLC进行反应终点监测时,一般以N-Boc-联苯丙氨醇不再反应作为反应的终点。所述的氧化反应的时间可以为0.5~3小时(例如0.5~2小时,又例如1小时)。

[0014] 所述的氧化反应可还包括本领域该类反应常规的后处理。较佳地,所述的氧化反应还包括下述后处理步骤:降温(例如降至室温),过滤,用上述的有机溶剂洗涤滤饼(即2-亚碘酰基苯甲酸粗品),滤液浓缩(即部分/完全除去反应溶剂、上述的有机溶剂),重结晶(重结晶溶剂可为乙酸乙酯/正庚烷),得到所述的N-Boc-联苯丙氨醛即可。

[0015] 较佳地,所述的氧化反应的后处理步骤还包括下述步骤,以将在上述的后处理中得到的滤饼(即2-亚碘酰基苯甲酸粗品)重新氧化为2-碘酰基苯甲酸,从而实现循环利用,且效果良好:在水中,将所述的滤饼(即2-亚碘酰基苯甲酸粗品)和氧化剂进行氧化反应,得到2-碘酰基苯甲酸即可;

[0016] 在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化剂可为本领域该类反应常规的氧化剂(例如高锰酸钾或过硫酸氢钾),较佳地为过硫酸氢钾。

[0017] 在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化剂与所述的滤饼(即2-亚碘酰基苯甲酸粗品)的摩尔比可为本领域该类反应常规的摩尔比,较佳地为2.0~3.6,更佳地为2.7~3.0。在计算所述的滤饼的摩尔量时,假定所述的滤饼为2-亚碘酰基苯甲酸纯品。

[0018] 在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化反应的温度可为本领域该类反应常规的温度,较佳地为30~100℃,更佳地为50~90℃,最佳地为65~75℃。

[0019] 在所述的2-碘酰基苯甲酸的制备方法中,所述的氧化反应可采用本领域该类反应常规检测方式进行监测,如薄层色谱(TLC)。当以TLC进行反应终点监测时,一般以2-亚碘酰基苯甲酸残留小于2%作为反应的终点。

[0020] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0021] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0022] 本发明的积极进步效果在于:该方法操作简单、收率高、纯度高、成本低、污染少、适合工业化生产

具体实施方式

[0023] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0024] 实施例中纯度的测量方法如下:HPLC,色谱柱:Gemini C18,250×4.6mmID,5μm,流

速:1.0mL/min,柱温:30℃。流动相A(20mM KH₂PO₄水溶液,加入6mol/L KOH调节pH=10),流动相B(MeOH)。梯度:0min(70%A);20min(30%A);40min(30%A)。采集时间:40分钟。

[0025] 保留时间:

[0026] (R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-胺基丙醇:30.3min

[0027] (R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-胺基丙醛:32.0min

[0028] 2-碘酰基苯甲酸:3.4min

[0029] 2-亚碘酰基苯甲酸:4.2min

[0030] 实施例1(R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-胺基丙醛

[0031] 在1L的圆底烧瓶中,将105g(R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-胺基丙醇溶于600mL DME中,搅拌下,加入117g IBX。加完后,将反应体系加热升温至75-85℃,反应1小时左右监控至原料消失,将反应体系冷却降至室温。过滤,滤饼用50mL DME淋洗,滤饼收集后作为2-亚碘酰基苯甲酸,用于后续的回收,滤液减压浓缩后,用乙酸乙酯/正庚烷结晶,烘干后得到白色固体101g,即为目标产物。收率96.6%,纯度>99%。

[0032] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ=9.69(s,1H),7.59(t,4H),7.46(t,2H),7.38(t,1H),7.28(d,2H),5.13(d,1H),4.48(q,1H),3.18(d,2H),1.47(s,9H)。

[0033] 实施例2用回收的2-亚碘酰基苯甲酸制备IBX

[0034] 在1L的圆底烧瓶中,加入40g上述实施例1中回收的2-亚碘酰基苯甲酸,加入配置好的过硫酸氢钾水溶液(145g过硫酸氢钾溶于500mL水中,过硫酸氢钾的有效成分含量为42.8%)。加完后,将反应体系加热升温至65-75℃,反应3小时左右,监控至2-亚碘酰基苯甲酸残留小于2%。将反应体系冷却降至0-5℃,搅拌2小时。过滤,滤饼用水洗涤多次,烘干后得到白色固体38.6g,即为IBX。回收率85.4%,纯度>98%。

[0035] 实施例3(R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-胺基丙醛(用回收的2-亚碘酰基苯甲酸制备所得)

[0036] 在250mL的圆底烧瓶中,将26g(R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-胺基丙醇溶于160mL DME中,搅拌下,加入29g实施例2中回收制备的IBX。加完后,将反应体系加热升温至75-85℃,反应1小时左右监控至原料消失,将反应体系冷却降至室温。过滤,滤饼用15mL DME淋洗,滤饼收集后作为2-亚碘酰基苯甲酸,可重复用于后续的回收。滤液减压浓缩后,用乙酸乙酯/正庚烷结晶,烘干后得到白色固体25g,即为目标产物。收率96.4%,纯度>99%。

[0037] 实施例4(S)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-胺基丙醛

[0038] 在1L的圆底烧瓶中,将105g(S)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-胺基丙醇溶于300mL乙腈中,搅拌下,加入90g IBX。加完后,将反应体系加热升温至50-55℃,反应2小时左右监控至原料消失,将反应体系冷却降至室温。过滤,滤饼用50mL乙腈淋洗,滤饼收集后作为2-亚碘酰基苯甲酸,用于后续的回收,滤液减压浓缩后,用乙酸乙酯/正庚烷结晶,烘干后得到白色固体92g,即为目标产物。收率88%,纯度>98%。

[0039] 实施例5(R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-胺基丙醛

[0040] 在1L的圆底烧瓶中,将105g(R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-胺基丙醇溶于800mL甲苯中,搅拌下,加入144g IBX。加完后,将反应体系加热升温至110℃回流,反应1小时左右监控至原料消失,将反应体系冷却降至室温。过滤,滤饼用50mL甲苯淋洗,滤饼收集后作为2-亚碘酰基苯甲酸,用于后续的回收,滤液减压浓缩后,用乙酸乙酯/正庚烷结晶,烘

干后得到白色固体89g,即为目标产物。收率85%,纯度>99%。

[0041] 实施例6 (R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-氨基丙醛

[0042] 在1L的圆底烧瓶中,将105g (R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-氨基丙醇溶于400mL DME中,搅拌下,加入100g IBX。加完后,将反应体系加热升温至30~35℃,反应3小时左右监控至原料消失,将反应体系冷却降至室温。过滤,滤饼用50mL DME淋洗,滤饼收集后作为2-亚碘酰基苯甲酸,用于后续的回收,滤液减压浓缩后,用乙酸乙酯/正庚烷结晶,烘干后得到白色固体97g,即为目标产物。收率93%,纯度>99%。

[0043] 实施例7 (R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-氨基丙醛

[0044] 在1L的圆底烧瓶中,将105g (R)-N-Boc-3-(1,1'-联苯-4-基)-2-氨基丙醇溶于1200mL甲苯中,搅拌下,加入180g IBX。加完后,将反应体系加热升温至90-95℃,反应1小时左右监控至原料消失,将反应体系冷却降至室温。过滤,滤饼用50mL甲苯淋洗,滤饼收集后作为2-亚碘酰基苯甲酸,用于后续的回收,滤液减压浓缩后,用乙酸乙酯/正庚烷结晶,烘干后得到白色固体90g,即为目标产物。收率86%,纯度>98%。