



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101570552 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 14

(21) 申请号 200810036946. 8

Nucleotides》. 1990, 第 9 卷 907-912.

(22) 申请日 2008. 05. 04

审查员 刘杰

(73) 专利权人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市北京西路 1320 号

(72) 发明人 张庆文 益兵 袁博 何云松

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
31100

代理人 徐迅

(51) Int. Cl.

C07H 13/02 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1460685 A, 2003. 12. 10,

Gold, A. et al. 1, 3, 5-tri-o-acetyl-
2-deoxy- α , β -D-erythro-pentofuranose
from 2-deoxy-D-pentose. 《Nucleosides and
Nucleotides》. 1990, 第 9 卷 907-912.

Gold, A. et al. 1, 3, 5-tri-o-acetyl-
2-deoxy- α , β -D-erythro-pentofuranose
from 2-deoxy-D-pentose. 《Nucleosides and

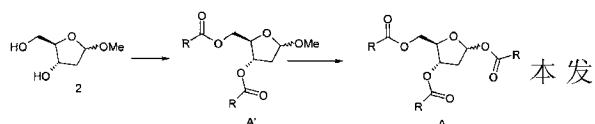
权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

2- 脱氧 -D- 核糖衍生物的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种如式 A 的 2- 脱氧 -D- 核
糖衍生物的制备方法, 它的合成路线为:



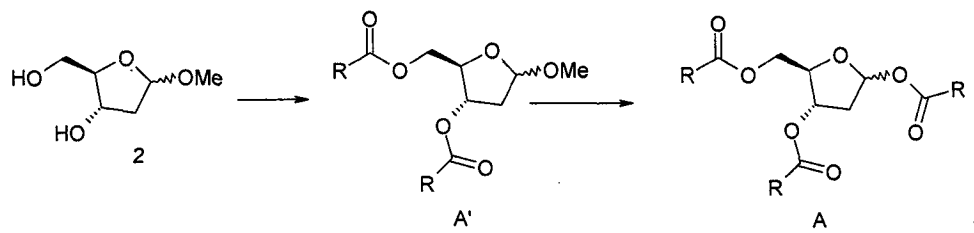
明提供的方法简便高效, 制备的产物纯度高, 适合
工业化生产。

1. 一种如式 A 的 2-脱氧-D-核糖衍生物的制备方法,其特征在于,所述的方法包括步骤:

(1) 将 1-O-甲基-2-脱氧-D-核糖(化合物 2)和酸酐 $(RCO)_2O$ 在有机溶剂中混合,在脱酸剂存在下,反应得到式 A' 化合物;

(2) 将式 A' 化合物和酸酐 $(RCO)_2O$ 在相应的酸 RCO_2H 中混合,在酸催化下,反应得到式 A 化合物;

其中, R 选自 $CH_3(CH_2)_n-$, $CH_3(CH_2)_n-Y-CH_2-$, $X-CH_2-$, $CH_3(CH_2)_nCH(X)-$, X_2-CH- , $CH_3(CH_2)_nC(X)_2-$, CX_3- , 其中 Y 选自氧、硫, X 选自氟、氯、溴、碘, $n = 0, 1, 2, 3, 4$, 或 5;



所述的有机溶剂是二氯甲烷,所述的脱酸剂是三乙胺。

2. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,在步骤(1)中,所述的脱酸剂与酸酐 $(RCO)_2O$ 的摩尔比为 1-2 : 1;所述酸酐 $(RCO)_2O$ 与化合物 2 的摩尔比为 2-6 : 1;

其中, R 选自 $CH_3(CH_2)_n-$, $CH_3(CH_2)_n-Y-CH_2-$, $X-CH_2-$, $CH_3(CH_2)_nCH(X)-$, X_2-CH- , $CH_3(CH_2)_nC(X)_2-$, CX_3- , 其中 Y 选自氧、硫, X 选自氟、氯、溴、碘, $n = 0, 1, 2, 3, 4$, 或 5。

3. 如权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,在步骤(1)中,所述的脱酸剂与酸酐 $(RCO)_2O$ 的摩尔比为 1-1.5 : 1;所述酸酐 $(RCO)_2O$ 与化合物 2 的摩尔比为 2-5 : 1。

4. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征在于,在步骤(1)中,所述酸酐 $(RCO)_2O$ 与化合物 2 的摩尔比为 2-4 : 1。

5. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中所述的酸为硫酸。

6. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于, R 选自 $CH_3(CH_2)_n-$, $CH_3(CH_2)_n-Y-CH_2-$, $X-CH_2-$, $CH_3(CH_2)_nCH(X)-$, X_2-CH- , $CH_3(CH_2)_nC(X)_2-$, CX_3- , 其中 Y 选自氧、硫, X 选自氟、氯、溴、碘, $n = 0, 1, 2$, 或 3。

7. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于, R 选自甲基、甲氧基甲基、氯甲基、三氟甲基。

8. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于, R 为甲氧基甲基。

2-脱氧-D-核糖衍生物的制备方法

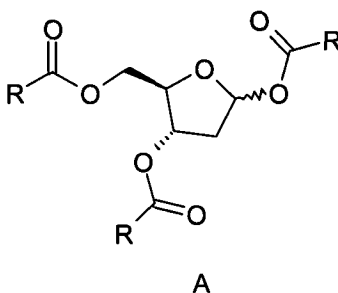
技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成领域,尤其涉及一种 2-脱氧-D-核糖的衍生物的新制备方法。

背景技术

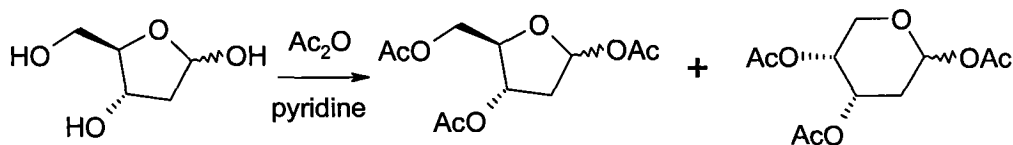
[0002] 由于式 A 化合物是合成核苷类抗肿瘤、抗病毒药物的重要中间体,因此它的纯度将影响最终产物的纯度和获得最终产物的成本。

[0003]



[0004] 目前用于式 A 化合物的制备方法不多,局限于三乙酰化物 (R 为甲基),且存在着很大的缺陷,如副反应伴随发生。例如,Journal of Medicinal Chemistry, 1985, 28(7): 904-910 报道,通过对 2-脱氧-D-核糖 (化合物 1) 的 1,3,5 位同时进行乙酰化制备式 A 化合物 (R 为甲基),结果产生相当数量的一种吡喃糖结构类型的杂质 (下称吡喃糖杂质),见下图。

[0005]



[0006] 吡喃糖杂质

[0007] Ac:乙酰基

[0008] 因此,本领域迫切需要提供一种新的合成式 A 化合物的方法。所述的新方法应简便、高效且能获得高纯度的产物。

发明内容

[0009] 本发明旨在提供一种新的制备式 A 化合物的方法。

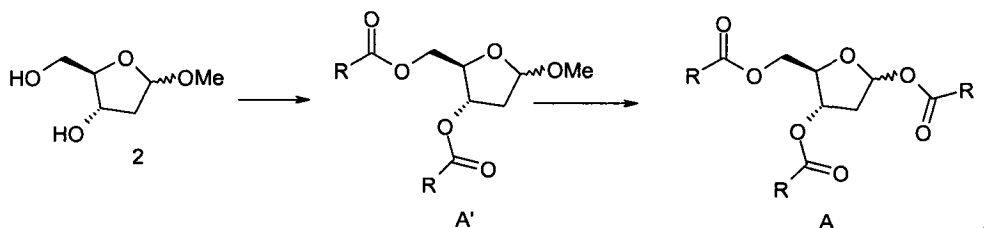
[0010] 本发明提供了一种如式 A 的 2-脱氧-D-核糖衍生物的制备方法,所述的方法包括步骤:

[0011] (1) 将 1-O-甲基-2-脱氧-D-核糖 (化合物 2) 和酸酐 $(RCO)_2O$ 在有机溶剂中混合,在脱酸剂存在下,反应得到式 A' 化合物;

[0012] (2) 将式 A' 化合物和酸酐 $(RCO)_2O$ 在相应的酸 RCO_2H 中混合,在酸催化下,反应得到式 A 化合物;

[0013] 其中, R 选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-\text{CH}_2-$, $\text{X}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{X})-$, $\text{X}_2-\text{CH}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{X})_2-$, CX_3- , 其中 Y 选自氧、硫, X 选自氟、氯、溴、碘, $n = 0, 1, 2, 3, 4$, 或 5:

[0014]



[0015] 在另一优选例中,所述的有机溶剂是非质子溶剂。

[0016] 在另一优选例中,所述的非质子溶剂选自卤代烷(如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等)、烃类(如甲苯、二甲苯等)、酮类(如丙酮、甲基异丁基酮等)、酰胺类(如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等)、醚类(如四氢呋喃、甲基叔丁基醚等)或腈类(如乙腈等)。

[0017] 在另一优选例中,所述的脱酸剂是有机叔胺。

[0018] 在另一优选例中,在步骤(1)中,所述的脱酸剂与酸酐 $(\text{RCO})_2\text{O}$ 的摩尔比为 1-2 : 1, 优选 1-1.5 : 1; 所述酸酐 $(\text{RCO})_2\text{O}$ 与化合物 2 的摩尔比为 2-6 : 1, 优选 2-5 : 1, 更佳地为 2-4 : 1;

[0019] 其中, R 选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-\text{CH}_2-$, $\text{X}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{X})-$, $\text{X}_2-\text{CH}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{X})_2-$, CX_3- , 其中 Y 选自氧、硫, X 选自氟、氯、溴、碘, $n = 0, 1, 2, 3, 4$, 或 5。

[0020] 在另一优选例中,步骤(1)中所述的有机溶剂是二氯甲烷,所述的脱酸剂是三乙胺。

[0021] 在另一优选例中,步骤(2)中所述的酸为硫酸。

[0022] 在另一优选例中, R 选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-\text{CH}_2-$, $\text{X}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{X})-$, $\text{X}_2-\text{CH}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{X})_2-$, CX_3- , 其中 Y 选自氧、硫, X 选自氟、氯、溴、碘, $n = 0, 1, 2$, 或 3。

[0023] 在另一优选例中, R 选自甲基、甲氧基甲基、氯甲基、三氟甲基。

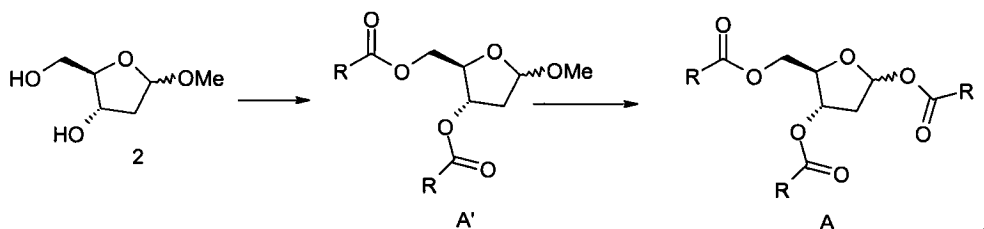
[0024] 在另一优选例中, R 为甲氧基甲基。

[0025] 据此,本发明提供了一种新的合成式 A 化合物的方法。所述的新方法应简便、高效且能获得高纯度的产物。

具体实施方式

[0026] 发明人经过广泛而深入的研究,发现了一种新的制备式 A 化合物的方法。所述的方法是将 1-O-甲基-2-脱氧-D-核糖(化合物 2)的 3,5 位羟基首先进行酰化得到式 A' 化合物,最后将式 A' 化合物的 1 位甲氧基转化为酰氧基 $(\text{RCO}-)$ 得到式 A 化合物:

[0027]



[0028] 可以使用本领域常规的方法(例如 Synthetic Communication, 1997, 27 (20):

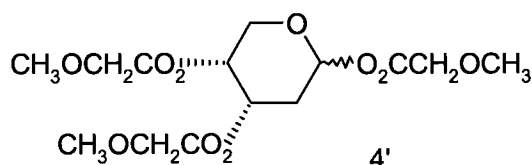
3505-3511 所报道) 制备化合物 2。将化合物 2 溶于适宜的有机溶剂中, 在脱酸剂存在下, 加入酸酐 $(RCO)_2O$ 或者酰卤 $RCO-X$ (优选酸酐 $(RCO)_2O$), 反应 10-60 小时 (优选 15-48 小时), 经过本领域技术人员熟知的适当的后处理 (如洗涤、提取、浓缩等操作), 得到式 A' 化合物; 所述适宜的有机溶剂包括各种非质子溶剂。所述及的非质子溶剂选自卤代烷 (如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等)、烃类 (如甲苯、二甲苯等)、酮类 (如丙酮、甲基异丁基酮等)、酰胺类 (如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等)、醚类 (如四氢呋喃、甲基叔丁基醚等) 或腈类 (如乙腈等) 等。所述及的脱酸剂包括各种有机和无机的能够中和酸性物质的试剂, 优选有机叔胺 (例如吡啶、低取代的吡啶衍生物、脂肪族叔胺等), 更加优选脂肪族叔胺 (例如三乙胺、二异丙基乙基胺、三甲胺等)。有些叔胺 (例如吡啶) 既能作为反应溶剂, 同时又能作为脱酸剂, 但出于环保和成本的考虑, 在本发明中, 只选用这些叔胺 (例如吡啶) 作为脱酸剂, 而一般不作为反应溶剂。在本发明中, 所用酸酐 $(RCO)_2O$ 与化合物 2 的摩尔比为 2-6 : 1; 优选 2-5 : 1, 更佳地为 2-4 : 1; 所用脱酸剂与酸酐 $(RCO)_2O$ 的摩尔比为 1-2 : 1, 优选 1-1.5 : 1。将式 A' 化合物和酸酐 $(RCO)_2O$ 在相应的酸 RCO_2H 中混合, 在酸 (优选硫酸) 催化下, 反应得到式 A 化合物。

[0029] 所述酸酐 $(RCO)_2O$ 或及相应酸 RCO_2H 中的 R 选自 $CH_3(CH_2)_n-$, $CH_3(CH_2)_n-Y-CH_2-$, $X-CH_2-$, $CH_3(CH_2)_nCH(X)-$, X_2-CH- , $CH_3(CH_2)_nC(X)_2-$, CX_3- , 其中 Y 选自氧、硫, X 选自氟、氯、溴、碘, $n = 0-5$; 较佳地, R 选自 $CH_3(CH_2)_n-$, $CH_3(CH_2)_n-Y-CH_2-$, $X-CH_2-$, $CH_3(CH_2)_nCH(X)-$, X_2-CH- , $CH_3(CH_2)_nC(X)_2-$, CX_3- , 其中 Y 选自氧、硫, X 选自氟、氯、溴、碘, $n = 0-3$; 更佳地, R 选自甲基、甲氧基甲基、氯甲基、三氟甲基; 特别好地, R 为甲氧基甲基。

[0030] 在另一优选例中, 所述及的式 A 化合物是 α 端基异构体、 β 端基异构体、或其任意比例的混合物。

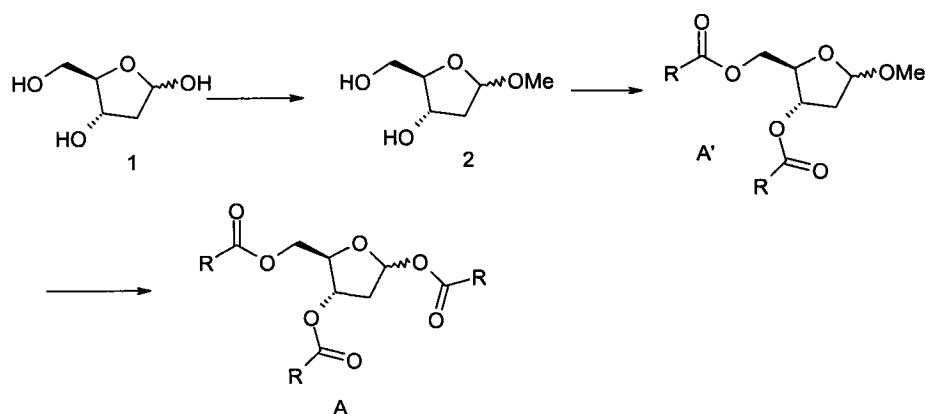
[0031] 本发明提供的方法所得到的式 A 化合物中几乎不含吡喃糖杂质, 因此, 所得到的式 A 化合物具有较高的纯度。例如通过本发明提供的方法制备化合物 4 (式 A 化合物, R 为甲氧基甲基) 时, 经过 HPLC 检测, 相应的吡喃糖杂质 4' 未检出。

[0032]



[0033] 在本发明的一个优选例中, 可以首先将 2-脱氧-D-核糖 (化合物 1) 的 1 位甲基化得到 1-O-甲基-2-脱氧-D-核糖 (化合物 2), 然后再通过本发明提供的方法最终得到式 A 化合物:

[0034]



[0035] 本发明提到的上述特征,或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用,说明书中所揭示的各个特征,可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明,所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

[0036] 本发明的主要优点在于:

[0037] 1、由于吡喃糖杂质与式 A 化合物结构和性质相近,造成吡喃糖杂质一般很难除去或者除净。如果将混有吡喃糖杂质的所需式 A 化合物作为原料投入后续的反应,在投料时将被迫无谓地增加其他反应原料和试剂的投料量,从而造成成本上升;此外,还将增加后续反应的分离纯化难度和成本。

[0038] 本发明提供的式 A 化合物的制备方法从源头上避免了吡喃糖杂质的产生,所以,有利于提高收率,降低原材料单耗,降低后续反应产物分离纯化的难度和成本;

[0039] 2、通过本发明方法合成的式 A 化合物中基本不含吡喃糖杂质,具有较高纯度。因此,例如,将上述式 A 化合物作为合成核苷类化合物(例如,地西他滨,decitabine)的中间体时,有利于提高整条合成工艺路线的总收率,有利于最终产物(例如,地西他滨)的分离纯化;

[0040] 3、本发明提供的方法简便、高效、适合工业化生产;

[0041] 4、本发明提供的方法中仅使用少量吡啶或完全不使用吡啶,从而减小污染,降低成本。

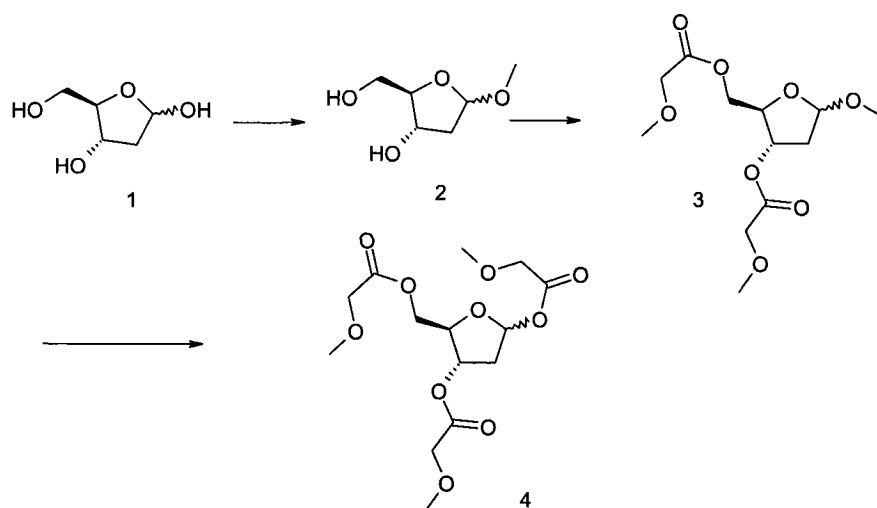
[0042] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则所有的百分比和份数按重量计。

[0043] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0044] 实施例 1

[0045] 1,3,5-三-O-甲氧基乙酰基-2-脱氧-D-核糖(4)的制备

[0046]



[0047] 实施例 1.1

[0048] 1-0-甲基-2-脱氧-D-核糖 (2) 的制备

[0049] 将 2-脱氧-D-核糖 (1) (300g) 加入甲醇 (3.6L) 中, 再加入 1% 氯化氢甲醇溶液 (600ml), 氮气保护下, 室温搅拌 25 分钟。加入碳酸氢钠 (120g) 搅拌 10 分钟。过滤。所得滤液减压浓缩得油状物 2 (331g), 直接用于下步。

[0050] 实施例 1.2

[0051] 1-0-甲基-3,5-二-O-甲氧基乙酰基-2-脱氧-D-核糖 (3) 的制备

[0052] 将实施例 1.1 所得 2 溶于含有三乙胺 (800g) 的无水二氯甲烷 (2.25L) 中, 在氮气保护和冷却下, 滴加甲氧基乙酸酐 (1.08L)。加完后, 室温搅拌 39h。向所得反应液中加入二氯甲烷 (9L), 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤至中性。水层用二氯甲烷 (3L*2) 反提。合并有机层, 依次用 1mol/L 盐酸 (6L*2)、饱和碳酸氢钠水溶液 (6L*2) 和饱和氯化钠水溶液 (6L*1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩得油状物 3 (652g); ESI-MS (m/z) 315 ($M+Na$)⁺。

[0053] 实施例 1.3

[0054] 1,3,5-三-O-甲氧基乙酰基-2-脱氧-D-核糖 (4) 的制备

[0055] 取实施例 1.2 得到的 3 (10.5g) 溶于甲氧基乙酸 (60ml) 和甲氧基乙酸酐 (26.2g) 中, 氮气保护下, 冷至 0~5℃ 缓慢滴加浓硫酸 (1.29g)。滴完后 0~5℃ 搅拌 15min。将所得反应液倾入冰水中用二氯甲烷提取水层。合并二氯甲烷提取液, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤。无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得黄色油状物 4 (11.8g); ESI-MS (m/z) 373 ($M+Na$)⁺。HPLC 检查, 吡喃糖杂质 4' 未检出。

[0056] HPLC 条件: 十八烷基硅烷键合硅胶 (C18) 柱; 流动相为乙腈-磷酸盐缓冲液 (10mmol/L 磷酸二氢钾水溶液, 用氢氧化钠调节 pH 至 7.0) (26 : 74); 流速为 1.0ml/min; 检测波长 210nm; 柱温为 25℃。

[0057] 实施例 2

[0058] 1,3,5-三-O-甲氧基乙酰基-2-脱氧-D-核糖 (4) 的制备

[0059] 实施例 2.1

[0060] 1-0-甲基-2-脱氧-D-核糖 (2) 的制备

[0061] 重复实施例 1.1 的操作, 将所得油状物 2 直接用于下步。

[0062] 实施例 2.2

[0063] 1-0- 甲基 -3,5- 二 -0- 甲氧基乙酰基 -2- 脱氧 -D- 核糖 (3) 的制备

[0064] 将实施例 2.1 所得 2 溶于无水吡啶 (2.25L) 中,在氮气保护和冷却下,滴加甲氧基乙酸酐 (1.29L)。加完后,室温搅拌 39h。向所得反应液中加入二氯甲烷 (9L),用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤至中性。水层用二氯甲烷 (3L*2) 反提。合并有机层,依次用 1mol/L 盐酸 (6L*2)、饱和碳酸氢钠水溶液 (6L*2) 和饱和氯化钠水溶液 (6L*1) 洗涤,无水硫酸钠干燥后减压浓缩得油状物 3 (644g) :ESI-MS (m/z) 315 (M+Na)⁺。

[0065] 实施例 2.3

[0066] 1,3,5- 三 -0- 甲氧基乙酰基 -2- 脱氧 -D- 核糖 (4) 的制备

[0067] 取实施例 2.2 得到的 3,按照实施例 1.3 操作,得黄色油状物 4 :ESI-MS (m/z) 373 (M+Na)⁺。HPLC 检查,吡喃糖杂质 4' 未检出。

[0068] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并非用以限定本发明的实质技术内容范围,本发明的实质技术内容是广义地定义于申请的权利要求范围中,任何他人完成的技术实体或方法,若是与申请的权利要求范围所定义的完全相同,也或是一种等效的变更,均将被视为涵盖于该权利要求范围之内。