



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105669783 A

(43) 申请公布日 2016.06.15

(21) 申请号 201510873050.5

(22) 申请日 2015.12.01

(66) 本国优先权数据

201410729619.6 2014.12.03 CN

(71) 申请人 广东东阳光药业有限公司

地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工业
园工业北路1号

(72) 发明人 陈瑜 孙国栋 廖守主 刘勇军

王国伟 林义操

(51) Int. Cl.

C07H 9/04(2006.01)

C07H 3/02(2006.01)

C07H 9/06(2006.01)

C07H 1/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

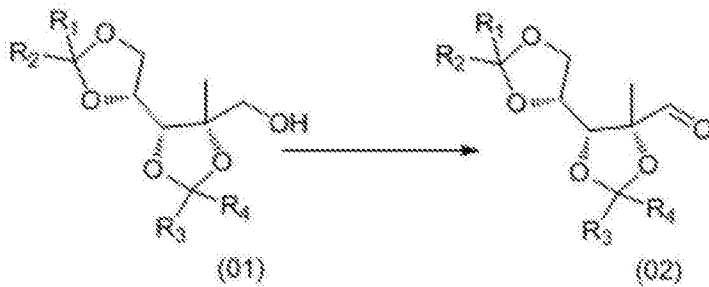
(54) 发明名称

一种制备呋喃糖的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备呋喃糖的方法,属于制药技术领域。所述制备呋喃糖的方法包括将原料在氧化剂作用下氧化为醛,然后将所得的醛与酸反应,制得呋喃糖;所述氧化剂为2-碘酰基苯甲酸,1,1,1-三乙酰氧-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮,2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物/三氯异氰尿酸组合,2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物/二氯异氰尿酸钠组合,或2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物/次氯酸钠组合。所述方法简便,易于操作控制,可以用于工业化生产。

1. 一种制备化合物(02)的方法,包括:化合物(01)在氧化剂存在下,在溶剂中进行氧化反应生成化合物(02),



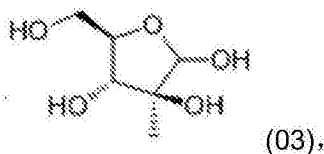
其中, R_1, R_2, R_3, R_4 各自独立地为甲基,乙基,环己基或苯基;所述氧化剂为2-碘酰基苯甲酸,1,1,1-三乙酰氧-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮,2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物/三氯异氰尿酸组合,2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物/二氯异氰尿酸钠组合,或2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物/次氯酸钠组合。

2. 权利要求1所述的方法,其中,化合物(01)与氧化剂的投料摩尔比为1:1.05-1:1.5。

3. 权利要求1所述的方法,其中,所述氧化反应的溶剂为乙腈,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺或乙酸乙酯,每一克化合物(01),反应溶剂用量为5mL-20mL。

4. 权利要求1所述的方法,其中,所述氧化反应的反应温度为 60°C - 100°C 。

5. 一种制备化合物(03)的方法,



包括:根据权利要求1所述制备化合物(02)的方法制得的化合物(02)与酸反应,制得化合物(03);所述酸为盐酸,磷酸,硫酸,甲酸,乙酸,三氟乙酸中的一种或多种,或酸性树脂。

6. 权利要求5所述的方法,所述酸与化合物(02)的投料摩尔比为1:0.1-1:0.8。

7. 权利要求5所述的方法,化合物(02)与酸反应的反应温度为 15°C - 40°C 。

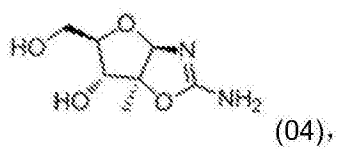
8. 权利要求5所述的方法,化合物(02)与酸反应的反应溶剂为乙腈,四氢呋喃,或丙酮。

9. 权利要求5-8任一所述的制备化合物(03)的方法,包括:在化合物(02)与酸反应完毕后,将反应混合液除去有机溶剂得到水相,所述水相使用有机溶剂洗涤,洗涤后的水相调节pH值至6-7,然后除去水,制得化合物(03)粗品;所述洗涤水相的有机溶剂为二氯甲烷,三氯甲烷,乙酸乙酯,甲苯,甲基叔丁基醚,或其组合。

10. 根据权利要求5-9任一所述的制备化合物(03)的方法,其中,化合物(01)在2-碘酰基苯甲酸作用下,在 75°C - 90°C 氧化,制得化合物(02);化合物(02)与酸在 15°C - 40°C 在含乙腈,四氢呋喃,或丙酮的溶剂中反应,反应完毕后,将反应混合液除去有机溶剂得到水相,所述水相使用有机溶剂洗涤,洗涤后的水相调节pH值至6-7,然后除去水,制得化合物(03)粗品。

11. 权利要求10所述的制备化合物(03)的方法,包括:化合物(03)粗品用甲醇、乙醇、异丙醇或其组合溶剂结晶。

12. 一种制备化合物(04)的方法,



包括：根据权利要求5所述的制备化合物(03)的方法制得化合物(03)，制得的化合物(03)与氰基氨反应，制得化合物(04)。

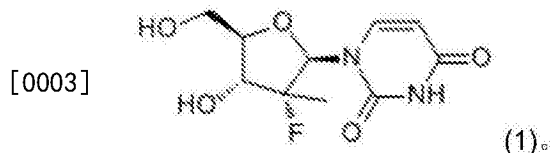
一种制备呋喃糖的方法

技术领域

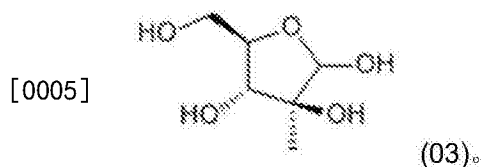
[0001] 本发明涉及一种制备呋喃糖的方法,属于制药技术领域。

背景技术

[0002] 化合物(1),具有抑制丙肝病毒作用,也是制备用于治疗丙肝的药物sofosbuvir的一种重要中间体;其结构如下式(1)所示:



[0004] 在化合物(1)的制备过程中,可先制备(3S,4R,5R)-5-羟甲基-3-甲基四氢呋喃-2,3,4-三醇(即化合物(03)),然后将化合物(03)经过一系列反应而制得化合物(1),化合物(03)的结构如式(03)所示:



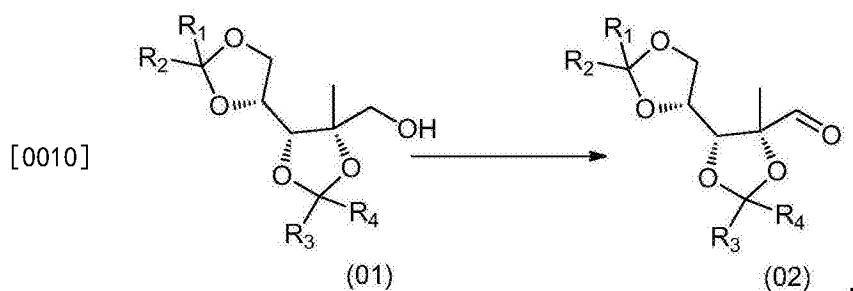
发明内容

[0006] 发明概述

[0007] 本发明提供了一种制备化合物(02)及由化合物(02)制备化合物(03)和/或化合物(04)的方法,其方法简便,易于操作控制,可以用于工业化生产。

[0008] 发明详述

[0009] 本发明提供了一种制备化合物(02)的方法,其包括:化合物(01)在氧化剂作用下经氧化反应,生成化合物(02),如下式所示:



[0011] 其中, R_1, R_2, R_3, R_4 各自独立地为甲基,乙基,环己基或苯基。

[0012] 在一些实施方式中,所述 R_1, R_2, R_3 和 R_4 都为甲基。

[0013] 化合物(01)在氧化剂作用下经氧化反应,制得化合物(02)过程中,所述氧化反应的氧化剂为2-碘酰基苯甲酸,1,1,1-三乙酰氧-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(Dess-Martin试剂,DMP),2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物(TEMPO)/三氯异氰尿酸组合,2,2,6,6-

四甲基哌啶-1-氧化物/二氯异氰尿酸钠组合,或2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物/次氯酸钠组合。

[0014] 在一些实施方式中,所述氧化反应的氧化剂为2-碘酰基苯甲酸。

[0015] 所述氧化反应中,化合物(01)与氧化剂的投料摩尔比为1:1.05-1:1.5。在一些实施方式中,化合物(01)与氧化剂的投料摩尔比为1:1.1-1:1.3。

[0016] 所述氧化反应的反应溶剂为乙腈,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺或乙酸乙酯。

[0017] 所述氧化反应中,每一克化合物(01),反应溶剂用量为5mL-20mL。在一些实施方式中,氧化反应中,每一克化合物(01),反应溶剂用量为10mL-15mL。

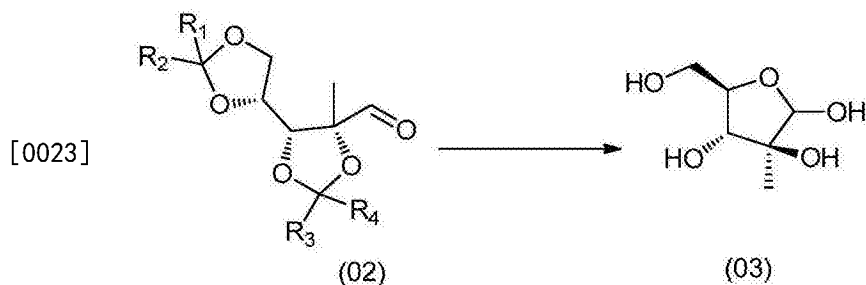
[0018] 在一些实施方式中,所述氧化反应的溶剂为乙腈。

[0019] 所述氧化反应的反应温度为60°C-100°C。在一些实施方式中,所述氧化反应的反应温度为75°C-90°C。

[0020] 氧化反应完毕后,可对反应混合液进行处理,以获得化合物(02)产物。氧化反应完毕后,可将反应液进行固液分离操作,并且使用有机溶剂对固体进行洗涤,所述用于洗涤的有机溶剂可以为二氯甲烷,三氯甲烷,乙酸乙酯,甲苯,或甲基叔丁基醚等。

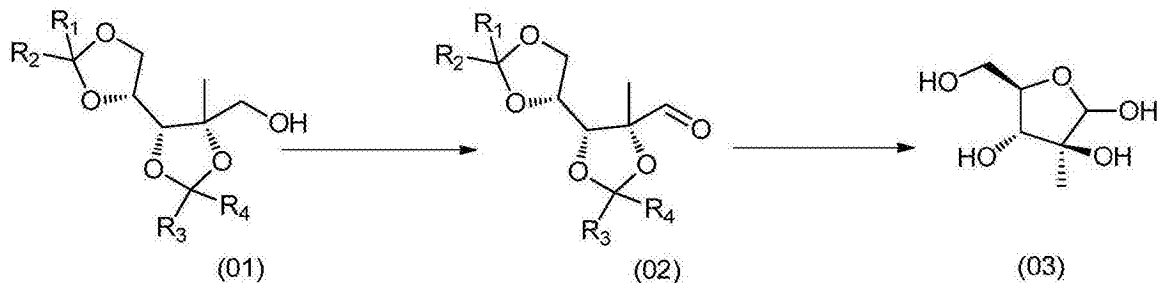
[0021] 得到化合物(02)粗品后,可对粗品进行洗涤、结晶、纯化等提纯操作,如可将化合物(02)粗品用硅胶柱层析法提纯,洗脱剂为体积比为1:10的乙酸乙酯和正己烷;也可以直接将粗品进行下一步反应。

[0022] 本发明还提供了一种制备化合物(03)的方法,包括:化合物(02)与酸反应,制得化合物(03),如下式所示:



[0024] 在一些实施方式中,制备化合物(03)的方法包括:化合物(01)在氧化剂作用下经氧化反应,制得化合物(02);化合物(02)与酸反应,制得化合物(03),如下式所示:

[0025]



[0026] 其中, R_1, R_2, R_3, R_4 各自独立地为甲基,乙基,环己基或苯基。

[0027] 在一些实施方式中,所述 R_1, R_2, R_3 和 R_4 都为甲基。

[0028] 化合物(02)与酸反应,制得化合物(03),所述酸为盐酸,磷酸,硫酸,甲酸,乙酸或三氟乙酸中的一种或多种,或为酸性树脂。在一些实施方式中,所述酸为盐酸。在一些实施

方式中,所述酸为三氟乙酸。

[0029] 所述酸与化合物(02)的投料摩尔比为1:0.1-1:0.8。在一些实施方式中,所述酸与化合物(02)的投料摩尔比为1:0.2-1:0.6。在一些实施方式中,所述酸与化合物(02)的投料摩尔比为1:0.4-1:0.6。

[0030] 化合物(02)与酸反应,其反应溶剂含乙腈,四氢呋喃,或丙酮。

[0031] 在一些实施方式中,化合物(02)与酸反应,其反应溶剂为乙腈与水的混合溶剂,THF与水的混合溶剂或丙酮与水的混合溶剂。

[0032] 化合物(02)与酸反应,其反应温度为15°C-40°C。在一些实施方式中,化合物(02)与酸反应,其反应温度为20°C-30°C。

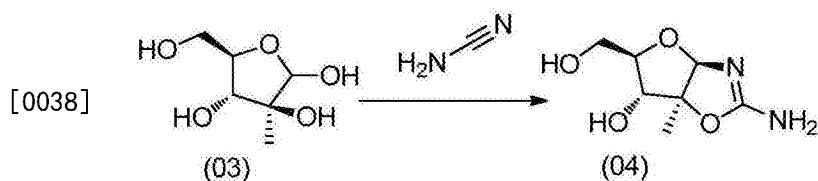
[0033] 化合物(02)与酸反应,在反应完毕后,可对反应混合液进行蒸馏除去有机溶剂得到水相。所述水相可使用二氯甲烷、乙酸乙酯、或甲苯等有机溶剂洗涤,洗涤后的水相可经过脱色等预处理,然后调节水相pH值至6-8,减压除去水分,获得粗品。所述化合物(03)粗品可以使用醇类溶剂洗涤或结晶。所述醇类溶剂为甲醇,乙醇,异丙醇,或其组合。

[0034] 在一些实施方式中,制备化合物(03)的方法包括:化合物(02)与酸在含乙腈,四氢呋喃,或丙酮的溶剂中,在15°C-40°C反应,反应完毕后,将反应混合液除去有机溶剂得到水相,所述水相使用二氯甲烷洗涤,洗涤后的水相调节pH值至6-7,然后除去水分,制得化合物(03)粗品。

[0035] 前述制备化合物(02)的方法可以用于制备化合物(03)的方法中。

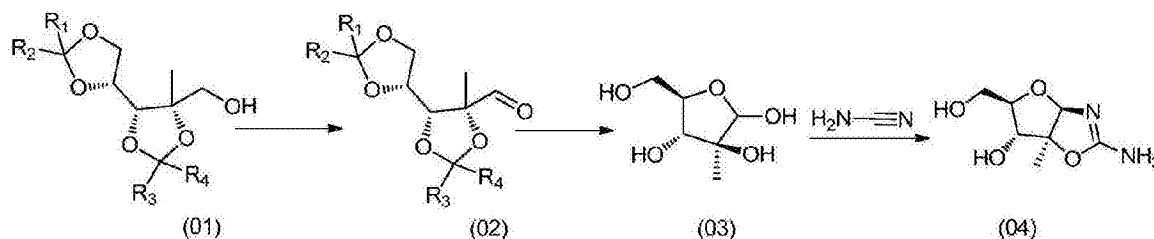
[0036] 在一些实施方式中,制备化合物(03)的方法包括:化合物(01)在2-碘酰基苯甲酸作用下,在75°C-90°C氧化,制得化合物(02);化合物(02)与酸在20°C-30°C在含乙腈,四氢呋喃,或丙酮的溶剂中反应,反应完毕后,将反应混合液除去有机溶剂得到水相,所述水相使用二氯甲烷洗涤,洗涤后的水相调节pH值至6-7,然后除去水,制得化合物(03)粗品。

[0037] 另一方面,本发明还提供了一种制备化合物(04)的方法,其包括:化合物(03)与氰基氨反应,制得化合物(04),如下式所示:



[0039] 在一些实施方式中,一种制备化合物(04)的方法包括:化合物(01)在氧化剂作用下经氧化反应,制得化合物(02);化合物(02)经酸处理,制得化合物(03);化合物(03)与氰基氨反应,制得化合物(04),如下式所示:

[0040]

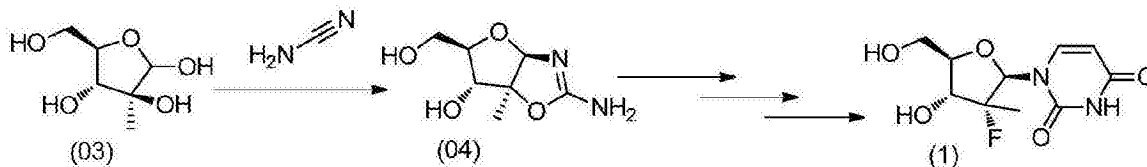


[0041] 其中,其中,R₁,R₂,R₃,R₄各自独立地为甲基,乙基,环己基或苯基。

[0042] 前述制备化合物(02)和制备化合物(03)的方法可以用于制备化合物(04)的方法中。

[0043] 化合物(03)与氰基氨反应,得到化合物(04),化合物(04)经过一系列反应,可制得化合物(1),如下式所示:

[0044]



[0045] 本发明提供的化合物(03)的制备方法,可简便地获得目标产物,可以用于工业化生产。

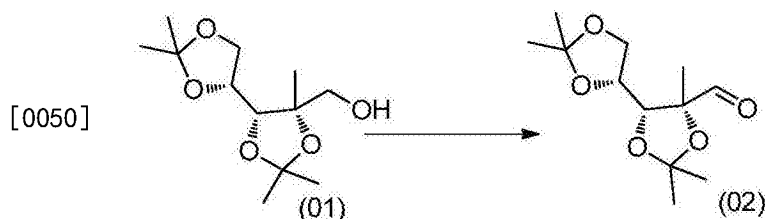
具体实施方式

[0046] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0047] 本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过本发明所描述的方法制备而得。

[0048] 本发明中,g表示克,mL表示毫升。室温指温度为15°C-40°C,在一些实施方式中,室温为20°C-35°C;在一些实施方式中,室温为20°C-30°C。

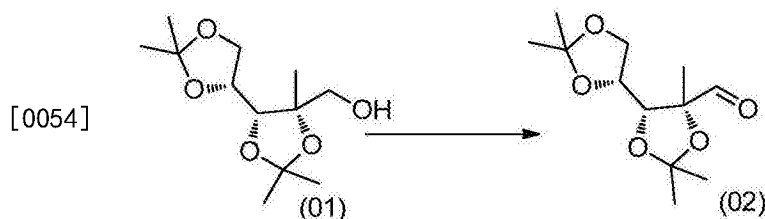
[0049] 实施例1制备化合物(02)



[0051] 反应瓶中加入化合物(01)86.5g,1500mL乙腈,搅拌,得到淡黄色澄清溶液;往反应瓶中加入2-碘酰基苯甲酸122g,得白色悬浊液;加热,升温至85°C搅拌反应2.5小时。然后将反应液冷却至0°C,过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤四次,每次100mL。乙腈滤液和二氯甲烷洗涤液合并,减压蒸馏至无明显馏分馏出,得黄色油状物84.53g。取少量油状物进行硅胶柱层析纯化,淋洗剂为乙酸乙酯:正己烷=1:10(体积比),所得产物经过检测确认为化合物(02);

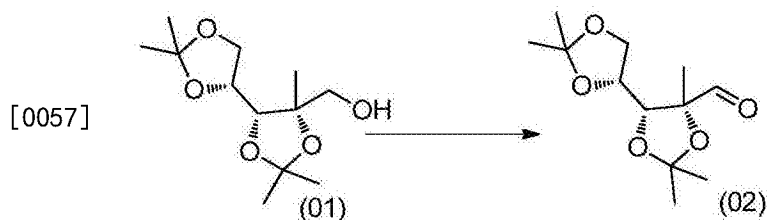
[0052] 质谱MS:(M-CH₃)=229.1;核磁氢谱:¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.51(s,1H),4.18-4.11(m,2H),4.00(dd,J=10.2,6.5Hz,2H),1.46(s,3H),1.37(d,J=7.1Hz,9H),1.32(s,3H)。

[0053] 实施例2制备化合物(02)



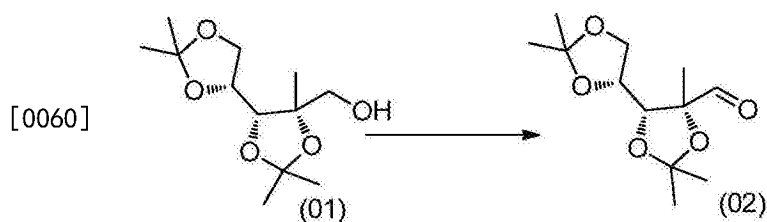
[0055] 反应瓶中加入化合物(01)12.3g,120mL乙酸乙酯,搅拌,得到淡黄色澄清溶液;往反应瓶中加入16.0g 2-碘酰基苯甲酸,得白色悬浊液;加热,升温至80℃搅拌反应2.5小时。然后将反应液冷却至0℃,过滤,滤饼用20mL乙酸乙酯洗涤一次。合并滤液及洗涤液,减压蒸馏至无明显馏分馏出,得黄色油状物12.0g,经过检测为化合物(02),粗品可直接用于下一步。

[0056] 实施例3制备化合物(02)



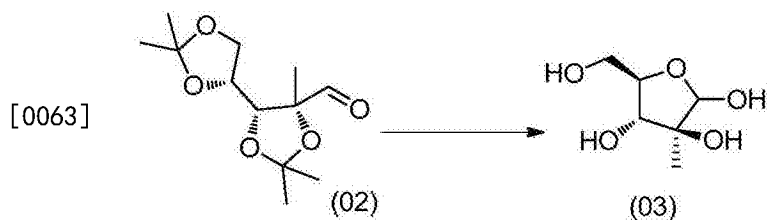
[0058] 反应瓶中加入化合物(01)4.92g,室温下溶解于20mL丙酮,一次性加入三氯异氰尿酸1.86g和醋酸钠2.0g,搅拌下滴加含8mg 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物的丙酮溶液10mL,加完后室温反应6小时,过滤,滤饼用10mL丙酮洗涤一次。合并滤液及洗涤液,减压蒸馏至无明显馏分馏出,得黄色油状物3.41g,检测确认为化合物(02),可直接用于下一步。

[0059] 实施例4制备化合物(02)



[0061] 反应瓶中加入化合物(01)7.0g,二氯甲烷45mL,搅拌,得到淡黄色澄清溶液;该溶液降温至0℃,依次加入40mL饱和碳酸氢钠溶液和90mg 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物,再于0℃滴加含3.78g二氯异脲尿酸钠的20mL水溶液,反应5小时,过滤,滤饼用20mL二氯甲烷洗涤一次。合并滤液及洗涤液,减压蒸馏至无明显馏分馏出,得黄色油状物4.80g,检测确认为化合物(02),可直接用于下一步。

[0062] 实施例5制备化合物(03)



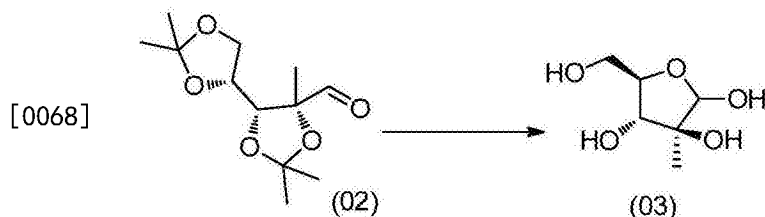
[0064] 反应瓶中,加入实施例1所得化合物(02)84.5g,乙腈200mL,水135mL,搅拌。控温25℃-30℃,逐滴加入浓盐酸13.5mL至前述反应液中,并搅拌17小时。将反应液减压蒸馏除去乙腈,水相使用二氯甲烷萃取2次(50mL/次),合并有机层。水层中加入10g活性炭后在75℃加热0.5小时,然后过滤,滤饼使用水洗涤两次(20mL/次),合并滤液(水相)。在所得滤液即水相中加入碳酸氢钠固体,调节pH至6-7。然后将水相在45℃减压蒸馏除水至无明显馏分,得黄色粘稠、具有胶糖味油状物。将所得具有胶糖味油状物溶于100mL无水乙醇中,过滤并用无水乙醇洗涤固体,合并滤液,将滤液在45℃减压蒸馏至无明显馏分馏出,得淡黄色粘

稠油状产物57.2g,可以用于下一步反应,产物室温放置后变为固体,检测确认为化合物(03);

[0065] 核磁氢谱: $^1\text{H NMR}$ (600MHz, D_2O) δ 5.10(s, 0.2H), 4.93(s, 0.27H), 4.75(s, 0.27H), 4.54(s, 0.16H), 4.16-3.98(m, 0.49H), 3.96(d, $J=5.6\text{Hz}$, 0.48H), 3.89-3.77(m, 0.72H), 3.77-3.70(m, 1.15H), 3.70-3.59(m, 0.97H), 3.58(dd, $J=19.3, 10.3\text{Hz}$, 0.28H), 1.23(dd, $J=16.4, 4.2\text{Hz}$, 3H);

[0066] LCMS $M+1=165.2$ $M+\text{Na}=187.0$ 。

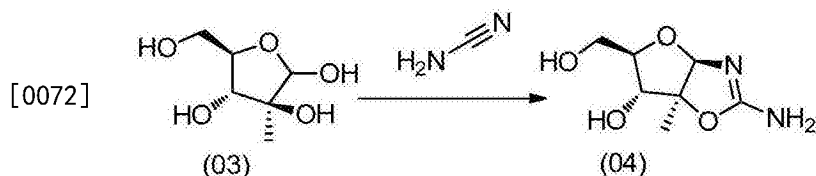
[0067] 实施例6制备化合物(03)



[0069] 反应瓶中,加入化合物(02)22g,四氢呋喃100mL,水70mL,搅拌。控温 15°C - 30°C ,加入001 \times 7型酸性阳离子交换树脂11g至前述反应液中,并搅拌16小时。过滤除去酸性树脂,将滤液减压蒸馏除去四氢呋喃,水相使用二氯甲烷萃取2次(50mL/次),合并有机层。水层中加入2g活性炭后在 75°C 加热0.5小时,然后过滤,滤饼使用水洗涤两次(10mL/次),合并滤液(水相)。在所得滤液即水相中加入碳酸氢钠固体,调节pH至6-7。

[0070] 然后将水相在 45°C 减压蒸馏除水至无明显馏分,得黄色粘稠、具有胶糖味油状物。将所得具有胶糖味油状物溶于30mL无水甲醇中,过滤并用无水甲醇洗涤固体,合并滤液,将滤液减压蒸馏至无明显馏分馏出,得淡黄色泡沫状固体15.02g,可以用于下一步反应,产物检测,确认为化合物(03)。

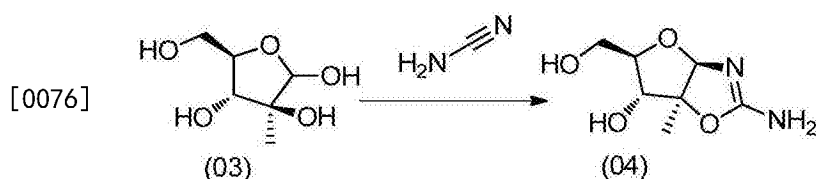
[0071] 实施例7制备化合物(04)



[0073] 在反应瓶中加入实施例5所得化合物(03)20g,乙醇200mL,单氰胺11.3g,氨水20mL,搅拌,加热升温至 80°C 回流搅拌反应25小时。冷却至室温蒸干溶剂得粗产品,进行硅胶柱层析分离,洗脱剂:二氯甲烷:甲醇=7:1(体积比),得化合物(04)产物,可以用于下一步反应;

[0074] 质谱MS: $(M+1)=189.2$,核磁氢谱: $\delta\text{H}(\text{D}_2\text{O}, 400\text{MHz})$: 1.38(3H, s, Me), 3.55-3.59(1H, dd, H_5 , $J_{6.2, 12.3}$), 3.68-3.72(1H, dd, H_3 , $J_{3.8, 12.3}$), 3.75-4.00(1H, m, H_4), 4.08(1H, d, H_3 , $J_{6.3}$), 5.30(1H, s, H_1)。

[0075] 实施例8制备化合物(04)



[0077] 在反应瓶中加入化合物(03)2.01g,N,N-二甲基甲酰胺20mL,单氰胺1.34g,70mg碳酸氢钾,搅拌,加热升温至90℃回流搅拌反应1.0小时。然后将反应液冷却至室温,减压整除溶剂。粗产品加入6mL无水甲醇,升温至回流搅拌0.5小时,降温至0℃,过滤所得固体,用无水甲醇洗涤,得白色沙粒状固体化合物(04);可以用于下一步反应。

[0078] 本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明内。