



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102627644 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 16

(21) 申请号 201210103893. 3

审查员 韩涛

(22) 申请日 2012. 04. 10

(73) 专利权人 凯莱英医药集团(天津)股份有限公司

地址 300457 天津市塘沽区天津经济技术开发区第七大街洞庭三街 6 号

专利权人 凯莱英生命科学技术(天津)有限公司

天津凯莱英制药有限公司

凯莱英医药化学(阜新)技术有限公司

吉林凯莱英医药化学有限公司

(72) 发明人 洪浩 詹姆斯·盖吉 陈朝勇
卢江平 周炎 刘双勇

(74) 专利代理机构 天津天麓律师事务所 12212
代理人 卢枫

(51) Int. Cl.

C07D 475/04 (2006. 01)

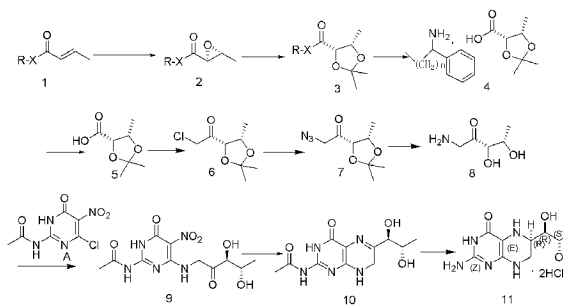
权利要求书7页 说明书14页 附图1页

(54) 发明名称

一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法

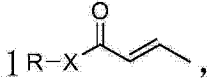
(57) 摘要

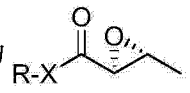
本发明公开了一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,该发明缩短了二盐酸沙丙蝶呤的合成路线,利用不对称合成的方式引入手性中心使用钐催化剂的四氢呋喃溶液为催化剂,选择性催化得到高对映体异构值的目标化合物,提高了收率,原料廉价易得,大大降低了成本,为二盐酸沙丙蝶呤的大规模工业化生产提供了一条行之有效的思路。



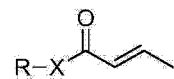
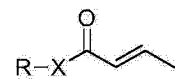
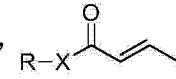
1. 一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于具体步骤如下:

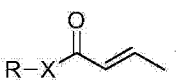
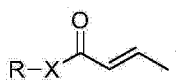
(1) 在 5% ~ 10% 的钐催化剂的四氢呋喃溶液存在下,加入 R- 联萘酚,三苯基氧磷,4A 分子筛,搅拌均匀后,控制体系温度为 0 ~ 25C,加入氧化剂,加完后向体系中加入主原料化

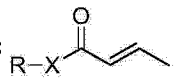
合物 1 , 其中 X=NH 或 O, R=C1 ~ C6 烷基或苄基,保温反应 20 ~ 36 小时,向体

系中加入柠檬酸终止反应,离心,浓缩,精馏,得到化合物 2,结构式为 ; 当 X 为

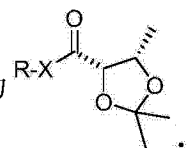
NH 时,化合物 1 为巴豆酸烷基或苄基酰胺,化合物 2 为 (2S, 3R)-2, 3 环氧 - 丁酸烷基酰胺或 (2S, 3R) -2, 3 环氧 - 丁酸苄基酰胺; 当 X 为氧时,化合物 1 为巴豆酸烷基酯或巴豆酸苄酯,化合物 2 为 (2S, 3R) -2, 3 环氧 - 丁酸烷基酯或 (2S, 3R) -2, 3 环氧 - 丁酸苄酯;

其中,  与钐催化剂的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.5,  与 R- 联萘酚的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.5,  与三苯基氧磷的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.5,

 与 4A 分子筛的质量比为 1 : 5 ~ 15,  与氧化剂的摩尔比为 1 : 0.5 ~

3;  与柠檬酸的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.5;

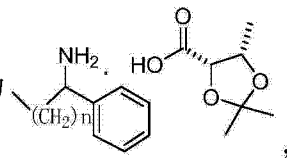
(2) 在丙酮存在下,加入路易斯酸,控温 10 ~ 30℃,加入化合物 2,保温反应 5 ~ 10 小时,向体系中加入 5 ~ 10% 的无机碱水溶液,体系经过分液,萃取,浓缩,得到化合物 3,

结构式为  当 X 为 NH 时,化合物 3 为 (4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 烷基丁酰胺或

(4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 苄基丁酰胺; 当 X 为氧时,化合物 3 为 (4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 丁酸烷基酯或 (4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 丁酸苄酯;

其中,化合物 2 与丙酮的摩尔比为 1 : 1 ~ 4; 化合物 2 与路易斯酸的摩尔比为 1 : 0.1 ~ 1; 化合物 2 与无机碱的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 3;

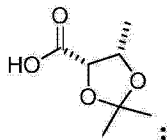
(3) 在极性溶剂存在下,加入化合物 3,升温至 25 ~ 40℃,加入纯水和碱性溶液,保温反应 3 ~ 8 小时,离心,滤饼用与反应用极性溶剂相同的极性溶剂溶解,加入拆分试剂,于 15 ~ 30℃ 保温 3 ~ 5 小时,离心,干燥,得到化合物 4,即 (4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 丁酸苯乙

胺盐或 (4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 丁酸苯丙胺盐,结构式为  n=0, 1;

其中,化合物 3 与反应用极性溶剂的用量比为 1g/3 ~ 10ml; 化合物 3 与纯水的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 3; 化合物 3 与碱性溶液中的碱性物质的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 2; 化合物 3 与溶解

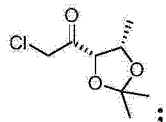
滤饼的极性溶剂的用量比为 1g/2 ~ 10ml ; 化合物 3 与拆分试剂摩尔比为 1 : 1 ~ 5 ;

(4) 在醚类溶剂存在下, 加入化合物 4, 再向体系中加入 5 ~ 10% 无机酸水溶液调节 pH 为 1 ~ 3, 控温 -10 ~ 10℃, 保温 1 小时, 分液得到有机相, 向有机相中加入 N, N- 二异丙基乙胺, 体系浓缩得到化合物 5, 即 (4S, 5S)-2, 2, 5- 三甲基 1, 3- 二氧杂环戊烷 -4- 甲酸, 结构式为



其中, 化合物 4 与醚类溶剂的用量比为 1g/3 ~ 10ml, 化合物 4 与 N, N- 二异丙基乙胺的摩尔比为 1 : 0.8 ~ 3 ;

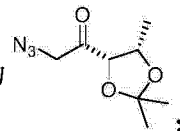
(5) 在醚类溶剂存在下, 加入化合物 5, N, N- 二异丙基乙胺, 降温到 -30 ~ 0℃, 加入氯甲酸酯, 保温反应 1 ~ 2 小时, 通入重氮甲烷气体 1 ~ 2 小时, 加入氯化氢乙醇溶液, 反应 1 ~ 2 小时, 加入碱性试剂调节 pH 值至 7 ~ 9, 萃取, 分液, 浓缩得到化合物 6, 即 (4S, 5S)-2, 2, 5- 三甲基 -5- 氯乙酰基 -1, 3- 二氧杂环戊烷, 结构式为



其中, 化合物 5 与醚类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml ; 化合物 5 与 N, N- 二异丙基乙胺的摩尔比为 1 : 1 ~ 5 ; 化合物 5 与氯甲酸酯的摩尔比为 1 : 1 ~ 3 ; 化合物 5 与氯化氢乙醇溶液中的氯化氢的摩尔比为 1 : 1 ~ 5 ;

(6) 在极性溶剂存在下, 加入化合物 6, 叠氮物和催化剂, 体系于 15 ~ 40℃ 保温反应 20 ~ 30 小时后, 过滤, 浓缩, 得到化合物 7 的溶液直接投下一步, 化合物 7 为

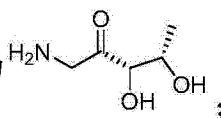
(4S, 5S)-2, 2, 5- 三甲基 -5-(2- 叠氮基乙酰基)-1, 3- 二氧杂环戊烷, 结构式为



其中, 化合物 6 与极性溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml ; 化合物 6 与叠氮物的摩尔比为 1 : 1 ~ 4 ; 化合物 6 与催化剂的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.8 ;

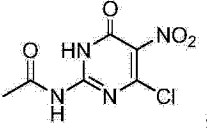
(7) 在醚类溶剂存在下, 加入三苯基磷和水, 或钯碳和氢气, 或雷尼镍和氢气, 体系用酸类试剂调节 pH 至 1 ~ 4, 加入化合物 7 的溶液, 保温 10 ~ 30℃ 反应 5 ~ 10 小时, 抽滤, 浓缩, 得到含有化合物 8 的滤液, 直接投下一步或者分离出固体投下一步, 化合物 8 为

(3S, 4S)-1- 氨基 -3, 4- 二羟基 -2- 戊酮, 结构式为

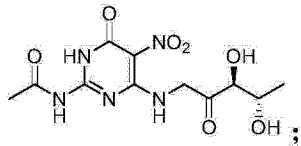


其中, 化合物 7 与醚类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml ; 化合物 7 与三苯基磷的摩尔比为 1 : 0.1 ~ 3 ; 化合物 7 与水的用量比为 1 : 0.1 ~ 3 ; 化合物 7 与 5% 钯碳或 10% 钯碳或雷尼镍的质量比为 1 : 0.05 ~ 0.6, 通入氢气至体系压力为 0.4 ~ 0.9MPa ;

(8) 在醇类溶剂和纯水的存在下, 加入催化剂, 化合物 A, 即 2- 乙酰氨基 -6- 氯 -5- 硝

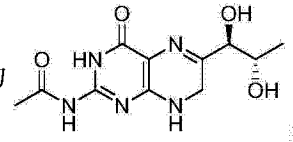
基-3H-嘧啶-4-酮, 结构式为  化合物 8, 碱性试剂, 体系于 30 ~ 80°C 保温

反应 4 ~ 8 小时后, 加入缓冲溶液调节体系 pH 至 6 ~ 8, 体系经过滤得到化合物 9, 即 2-乙酰氨基-5-硝基-6-((3S, 4S)-3, 3-二羟基-2-氧代-戊基氨基)-嘧啶-4-酮, 结构式为



其中, 化合物 8 与醇类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml; 化合物 8 与纯水的用量比为 1g/1 ~ 5ml; 化合物 8 与化合物 A 的摩尔比为 1:1 ~ 1.5; 化合物 8 与催化剂的摩尔比为 1:0.05 ~ 0.5; 化合物 8 与碱性试剂的摩尔比为 1:3 ~ 8;

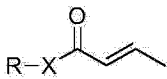
(9) 在化合物 9 与极性溶剂存在下, 加入催化剂, 通入氢气至反应体系压力为 0.4 ~ 0.9MPa, 体系控温 15 ~ 30°C, 压力 0.4 ~ 0.9MPa, 反应 18 ~ 24 小时, 体系经过滤, 用碱性试剂调节 pH=11 ~ 12 得到化合物 10 的溶液, 直接投下一步, 化合物 10 为 2-乙酰氨基-6-[(1R, 2S)-1, 2-二羟丙基]-7, 8-二氢蝶呤, 结构式为

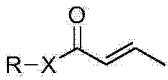
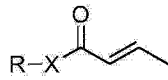
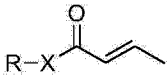
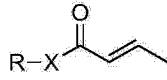


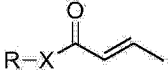
其中, 化合物 9 与极性溶剂的用量比为 1g/20 ~ 50ml, 化合物 9 与催化剂的质量比为 1:0.05 ~ 0.6;

(10) 在步骤(9)得到的化合物 10 的溶液存在下, 加入催化剂, 通入氢气至体系压力为 0.4 ~ 0.9MPa, 将体系控温 10 ~ 30°C, 控制压力为 0.4 ~ 0.9MPa, 反应 72 ~ 84 小时, 反应完全后, 淬灭到 10% ~ 20% 的稀盐酸中, 体系经抽滤, 干燥, 得到化合物 11, 即目标产物二盐酸沙丙蝶呤粗品, 经进一步用醇类溶剂或酮类溶剂于 0 ~ 40°C 结晶纯化后得到二盐酸沙丙蝶呤纯品;

其中, 化合物 10 与催化剂的质量比为 1:0.05 ~ 0.6; 化合物 10 与盐酸的摩尔比为 1:3 ~ 10; 化合物 10 与醇类溶剂或酮类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 25ml。

2. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法, 其特征在于所说的步骤(1)中氧化剂为 N-溴代丁二酰亚胺、间氯过氧苯甲酸、35% 的双氧水或 50% 的叔丁基过氧化氢甲苯溶液;  与钐催化剂的摩尔比为 1:0.05 ~ 0.4,

 与 R-联萘酚的摩尔比为 1:0.05 ~ 0.4,  与三苯基氧磷的摩尔比为 1:0.05 ~ 0.4,  与 4A 分子筛的质量比为 1:6 ~ 12,  与氧化剂的用

量比为 1:0.5 ~ 2.5,  与柠檬酸的用量比为 1:0.05 ~ 0.4。

3. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法, 其特征在于所说的步骤(2)中, 路易斯酸为三氯化铝、三氯化铁、氯化锌、三氟化硼乙醚溶液、

溴化锌或氯化锂,无机碱为碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾或碳酸氢钾;化合物 2 与丙酮的用量比为 1:1 ~ 3.5,化合物 2 与路易斯酸的用量比为 1:0.1 ~ 0.8,化合物 2 与无机碱的用量比为 1:0.5 ~ 2.5。

4. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(3)中,极性溶剂为四氢呋喃、甲醇或乙醇,拆分试剂为左旋 α -苯乙胺或左旋 α -苯丙胺,碱性溶液为 29% 的甲醇钠的甲醇溶液、20% 的氢氧化钾水溶液或 20% 的氢氧化钠水溶液;化合物 3 与反应用极性溶剂的用量比为 1g/3 ~ 8ml,化合物 3 与纯水的摩尔比为 1:0.5 ~ 1.8,化合物 3 与碱性水溶液中的碱性物质的摩尔比为 1:0.5 ~ 1.8,化合物 3 与溶解滤饼的极性溶剂的用量比为 1g/3 ~ 8ml,化合物 3 与拆分试剂摩尔比为 1:1 ~ 4。

5. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(4)中,醚类溶剂为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环或乙醚,无机酸为硫酸、盐酸或磷酸;化合物 4 与醚类溶剂的用量比为 1g/3 ~ 8ml,化合物 4 与 N,N-二异丙基乙胺的摩尔比为 1:0.8 ~ 2.5。

6. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(5)中,醚类溶剂为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或 1,4-二氧六环或乙醚,氯甲酸酯为氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯或氯甲酸丙酯,碱性试剂为三乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾;化合物 5 与醚类溶剂的用量比为 1g/6 ~ 12ml,化合物 5 与 N,N-二异丙基乙胺的摩尔比为 1:1.5 ~ 4,化合物 5 与氯甲酸酯的摩尔比为 1:1 ~ 2.5,化合物 5 与氯化氢乙醇溶液中的氯化氢的摩尔比为 1:1.5 ~ 4.5。

7. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(6)中,极性溶剂为乙腈、甲醇、乙醇、丙酮或四氢呋喃,催化剂为碘化钠或碘化钾,叠氮物为叠氮钠或三甲基硅叠氮;化合物 6 与极性溶剂的用量比为 1g/6 ~ 12ml,化合物 6 与叠氮物的摩尔比为 1:1 ~ 3,化合物 6 与催化剂的摩尔比为 1:0.05 ~ 0.6。

8. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(7)中,醚类溶剂为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或 1,4-二氧六环或乙醚,酸类试剂为柠檬酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸或磷酸;化合物 7 与醚类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 12ml,化合物 7 与三苯基磷的摩尔比为 1:0.6 ~ 2,化合物 7 与水的用量比为 1:0.6 ~ 2,化合物 7 与 5% 钯碳或 10% 钯碳或雷尼镍的质量比为 1:0.05 ~ 0.4,通入氢气至体系压力为 0.5 ~ 0.8MPa。

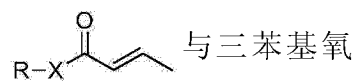
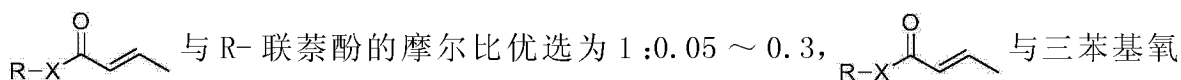
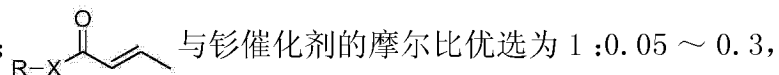
9. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(8)中,醇类溶剂为甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇,催化剂为碘化钠或碘化钾,碱性试剂为三乙胺、二异丙基乙胺、二异丙胺、吡啶、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,缓冲溶液为磷酸二氢钠-磷酸氢二钠水溶液、磷酸二氢钾-磷酸氢二钾水溶液或甲酸铵-氨水水溶液;化合物 8 与醇类溶剂的用量比为 1g/6 ~ 12ml,化合物 8 与纯水的用量比为 1g/1 ~ 4ml,化合物 8 与化合物 A 的摩尔比为 1:1 ~ 1.4,化合物 8 与催化剂的摩尔比为 1:0.1 ~ 0.4,化合物 8 与碱性试剂的摩尔比为 1:4 ~ 7。

10. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,

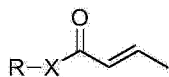
其特征在于所说的步骤(9)中,催化剂为雷尼镍、5% 钨碳、10% 钨碳、二氧化铂或 20% 钨碳,极性溶剂为纯水、甲醇或乙醇,碱性试剂为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾;化合物 9 与极性溶剂的用量比为 1g/25 ~ 45ml,化合物 9 与催化剂的质量比为 1:0.05 ~ 0.5。

11. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(10)中,催化剂为雷尼镍、5% 钨碳、10% 钨碳、二氧化铂或 20% 钨碳,醇类溶剂为甲醇,乙醇,异丙醇或正丁醇,酮类溶剂为丙酮或丁酮;化合物 10 与催化剂的质量比为 1:0.05 ~ 0.5,化合物 10 与盐酸的摩尔比为 1:4 ~ 9,化合物 10 与醇类溶剂或酮类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 20ml。

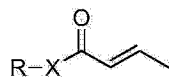
12. 根据权利要求 1 或 2 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(1)中,氧化剂优选为 N- 溴代丁二酰亚胺、间氯过氧苯甲酸或 50% 的叔丁基过氧化氢甲苯溶液;



磷的摩尔比优选为 1:0.05 ~ 0.3,



$\text{R-X} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 与氧化剂的用量比优选为 1:0.5 ~ 2,



0.05 ~ 0.6。

13. 根据权利要求 12 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(1)中氧化剂最优为 N- 溴代丁二酰亚胺。

14. 根据权利要求 1 或 3 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(2)中,路易斯酸优选为三氯化铝、三氟化硼乙醚溶液、溴化锌或氯化锂,无机碱优选为碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钾,化合物 2 与丙酮的用量比优选为 1:1 ~ 3,化合物 2 与路易斯酸的用量比优选为 1:0.1 ~ 0.6,化合物 2 与无机碱的用量比优选为 1:0.5 ~ 2。

15. 根据权利要求 14 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(2)中,路易斯酸最优为三氟化硼乙醚溶液或溴化锌,无机碱最优为碳酸钠。

16. 根据权利要求 1 或 4 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(3)中,极性溶剂优选为四氢呋喃或甲醇,拆分试剂优选为左旋 α - 苯乙胺,碱性溶液优选为 29% 的甲醇钠的甲醇溶液或 20% 的氢氧化钾水溶液;化合物 3 与反应用极性溶剂的用量比优选为 1g/4 ~ 8ml,化合物 3 与纯水的摩尔比优选为 1:0.5 ~ 1.5,化合物 3 与碱性水溶液中的碱性物质的摩尔比优选为 1:0.5 ~ 1.5,化合物 3 与溶解滤饼的极性溶剂的用量比优选为 1g/3 ~ 7ml,化合物 3 与拆分试剂摩尔比优选为 1:1 ~ 3。

17. 根据权利要求 16 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(3)中,极性溶剂最优为甲醇,碱性溶液最优为 29% 的甲醇钠的甲醇溶液。

18. 根据权利要求 1 或 5 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的

方法,其特征在于所说的步骤(4)中,醚类溶剂优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或1,4-二氧六环,无机酸优选为硫酸或盐酸;化合物4与醚类溶剂的用量比优选为1g/3~6ml,化合物4与N,N-二异丙基乙胺的摩尔比优选为1:0.8~2。

19. 根据权利要求18所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(4)中,醚类溶剂最优为2-甲基四氢呋喃或1,4-二氧六环,无机酸最优为硫酸。

20. 根据权利要求1或6所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(5)中,醚类溶剂优选为四氢呋喃,2-甲基四氢呋喃或甲基叔丁基醚,氯甲酸酯优选为氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯,碱性试剂优选为三乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾;化合物5与醚类溶剂的用量比优选为1g/8~12ml,化合物5与N,N-二异丙基乙胺的摩尔比优选为1:2~4,化合物5与氯甲酸酯的摩尔比优选为1:1~2,化合物5与氯化氢乙醇溶液中的氯化氢的摩尔比优选为1:2~4。

21. 根据权利要求20所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(5)中,醚类溶剂最优为四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃,氯甲酸酯最优为氯甲酸乙酯,碱性试剂最优为三乙胺。

22. 据权利要求1或7所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(6)中,极性溶剂优选为甲醇、乙醇或丙酮,催化剂优选为碘化钠,叠氮物优选为叠氮钠;化合物6与极性溶剂的用量比优选为1g/8~12ml,化合物6与叠氮物的摩尔比优选为1:1~2.5,化合物6与催化剂的摩尔比优选为0.1~0.5。

23. 据权利要求22所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(6)中,极性溶剂最优为丙酮。

24. 根据权利要求1所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(7)中,醚类溶剂优选为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或1,4-二氧六环,酸类试剂优选为柠檬酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、盐酸或硫酸;化合物7与醚类溶剂的用量比优选为1g/6~12ml,化合物7与三苯基磷的摩尔比优选为1:0.8~2,化合物7与水的用量比优选为1:0.8~2,化合物7与5%钯碳或10%钯碳或雷尼镍的质量比优选为1:0.05~0.3,通入氢气至体系压力优选为0.6~0.8MPa。

25. 根据权利要求1所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(7)中,醚类溶剂最优为四氢呋喃,酸类试剂最优为柠檬酸或盐酸。

26. 根据权利要求1或9所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(8)中,醇类溶剂优选为甲醇、乙醇或异丙醇,催化剂优选为碘化钠,碱性试剂优选为三乙胺、吡啶、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠或碳酸钾,缓冲溶液优选为磷酸二氢钠-磷酸氢二钠水溶液或磷酸二氢钾-磷酸氢二钾水溶液;化合物8与醇类溶剂的用量比优选为1g/6~10ml,化合物8与纯水的用量比优选为1g/1~3ml,化合物8与化合物A的摩尔比优选为1:1~1.2,化合物8与催化剂的摩尔比优选为1:0.1~0.3,化合物8与碱性试剂的摩尔比优选为1:4~6。

27. 根据权利要求26所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于所说的步骤(8)中,醇类溶剂最优为异丙醇或乙醇;催化剂最优为三乙胺;缓冲溶液最优为磷酸二氢钾-磷酸氢二钾水溶液。

28. 根据权利要求 1 或 10 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在於所说的步骤(9)中,催化剂优选为雷尼镍、5% 钨碳或 10% 钨碳,极性溶剂优选为纯水或甲醇,碱性试剂优选为氢氧化钠或碳酸钠;化合物 9 与极性溶剂的用量比优选为 1g/30 ~ 40ml,化合物 9 与催化剂的质量比优选为 1 :0.1 ~ 0.4。

29. 根据权利要求 28 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在於所说的步骤(9)中,催化剂最优为雷尼镍,极性溶剂最优为纯水,碱性试剂最优为氢氧化钠。

30. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在於所说的步骤(10)中,催化剂优选为雷尼镍、二氧化铂或 20% 钨碳,醇类溶剂优选为甲醇、乙醇或异丙醇,酮类溶剂优选为丙酮;化合物 10 与催化剂的质量比优选为 1 :0.1 ~ 0.4,化合物 10 与盐酸的摩尔比优选为 1 :5 ~ 8,化合物 10 与醇类溶剂或酮类溶剂的用量比优选为 1g/10 ~ 20ml。

31. 根据权利要求 1 所说的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在於所说的步骤(10)中,催化剂最优为 20% 钨碳,醇类溶剂最优为甲醇。

一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法

(一) 技术领域：

[0001] 本发明涉及一种治疗苯丙酮尿症的药物的合成方法，特别是一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法。

(二) 背景技术：

[0002] 二盐酸沙丙蝶呤，化学名为 (6R)-2-氨基-6-[(1R,2S)-1,2-二羟丙基]-5,6,7,8-四氢-4(1H)-蝶呤二盐酸盐，其分子式 $C_9H_{15}N_5O_3 \cdot 2HCl$ ，CAS 登记号 69056-38-28。二盐酸沙丙蝶呤为四氢生物蝶呤 (BH_4) 二盐酸盐的合成产品。 BH_4 是苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 的辅因子，苯丙氨酸 (Phe) 在 PAH 的作用下发生羟基化反应而得到酪氨酸，PKU 患者体内 PAH 活性弱甚至无活性， BH_4 则能激活 PAH，促进其体内 Phe 的正常氧化代谢，并降低某些患者体内的 Phe 水平。美国 FDA 于 2007 年 12 月 16 日批准 BioMarin 制药公司的二盐酸沙丙蝶呤片上市，用于治疗苯丙酮尿症。由于二盐酸沙丙蝶呤的有效活性，因此选择一条适合工业化生产且产品纯度高的路线就显得非常必要。

[0003] 目前文献报道的合成四氢生物蝶呤的方法主要有：

[0004] 1、以 4-羟基-2,5,6-三氨基嘧啶和 5-脱氧-L-阿拉伯糖为原料制备请见文献 E. L. Patterson et al., J. Am. Chem. Soc. 78, 5868 (1956)

[0005] 2、以 TAP 和 5-脱氧-L-阿拉伯糖苯胺为原料制备。请见文献 Matsuura et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 48, 3767 (1975)；

[0006] 3、以羟基保护的 TAP 和 4-乙酰-2,3-环氧戊醛为原料反应，经过碘的氧化和脱羟基保护基团制备。请见文献 Matsuura et al., Chemistry of Organic Synthesis, 11/g. 46. No. 6, P570 (1988)。

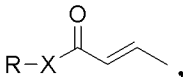
[0007] 这些传统的制备四氢生物蝶呤的方法主要有如下缺点：原料价格昂贵，使用不容易得到的阿拉伯糖作为不对称合成的碳原子基团；多步反应产率低，且产品纯度不高，5-脱氧-L-阿拉伯糖在反应溶液中容易降解，且上述合成路线产品的立体选择性不高。综上所述，传统的合成方法不适合大规模的工业化生产。因此，亟待寻找一条适合工业化生产，且产品纯度高，收率高，立体选择性高的合成路线。

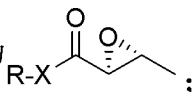
(三) 发明内容：

[0008] 本发明的目的在于提供一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法，该发明缩短了二盐酸沙丙蝶呤的合成路线，利用不对称合成的方式引入手性中心使用钐催化剂的四氢呋喃溶液为催化剂，选择性催化得到高对映体异构值的目标化合物，提高了收率，原料廉价易得，大大降低了成本，为二盐酸沙丙蝶呤的大规模工业化生产提供了一条行之有效的思路。

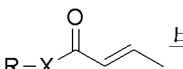
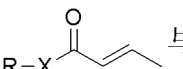
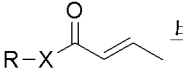
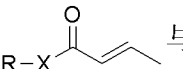
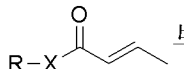
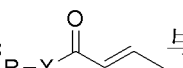
[0009] 本发明的技术方案：一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法，其特征在于具体步骤如下：

[0010] (1) 在 5%~10% 的钐催化剂的四氢呋喃溶液存在下，加入 R-联萘酚，三苯基氧

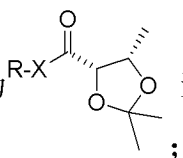
磷, 4A 分子筛, 搅拌均匀后, 控制体系温度为 $0 \sim 25^{\circ}\text{C}$, 加入氧化剂, 加完后向体系中加入主原料化合物 1 , 其中 $X = \text{NH}$ 或 O , $R = \text{C1} \sim \text{C6}$ 烷烃或苄基, 保温反应 $20 \sim 36$ 小

时, 向体系中加入柠檬酸终止反应, 离心, 浓缩, 精馏, 得到化合物 2, 结构式为 ;

当 X 为 NH 时, 化合物 1 为巴豆酸烷基或苄基酰胺, 化合物 2 为 (2S, 3R)-2, 3 环氧 - 丁酸烷基酰胺; 当 X 为氧时, 化合物 1 为巴豆酸烷基酯或巴豆酸苄酯, 化合物 2 为 (2S, 3R)-2, 3 环氧 - 丁酸烷基酯或 (2S, 3R)-2, 3 环氧 - 丁酸苄酯;

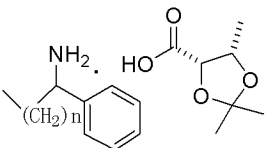
[0011] 其中,  与钐催化剂的摩尔比为 $1 : 0.05 \sim 0.5$,  与 R- 联萘酚的摩尔比为 $1 : 0.05 \sim 0.5$,  与三苯基氧磷的摩尔比为 $1 : 0.05 \sim 0.5$,  与 4A 分子筛的质量比为 $1 : 5 \sim 15$,  与氧化剂的摩尔比为 $1 : 0.5 \sim 3$;  与柠檬酸的摩尔比为 $1 : 0.05 \sim 0.5$;

[0012] (2) 在丙酮存在下, 加入路易斯酸, 控温 $10 \sim 30^{\circ}\text{C}$, 加入化合物 2, 保温反应 $5 \sim 10$ 小时, 向体系中加入 $5 \sim 10\%$ 的无机碱水溶液, 体系经过分液, 萃取, 浓缩, 得到化合物 3,

结构式为  当 X 为 NH 时, 化合物 3 为 (4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 烷基丁酰胺或 (4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 苄基丁酰胺; 当 X 为氧时, 化合物 3 为 (4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 丁酸烷基酯或 (4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 丁酸苄酯;

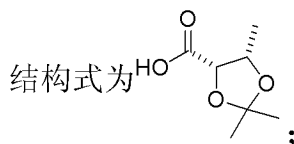
[0013] 其中, 化合物 2 与丙酮的摩尔比为 $1 : 1 \sim 4$; 化合物 2 与路易斯酸的摩尔比为 $1 : 0.1 \sim 1$; 化合物 2 与无机碱的摩尔比为 $1 : 0.5 \sim 3$;

[0014] (3) 在极性溶剂存在下, 加入化合物 3, 升温至 $25 \sim 40^{\circ}\text{C}$, 加入纯水和碱性溶液, 保温反应 $3 \sim 8$ 小时, 离心, 滤饼用与反应用极性溶剂相同的极性溶剂溶解, 加入拆分试剂, 于 $15 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 保温 $3 \sim 5$ 小时, 离心, 干燥, 得到化合物 4, 即 (4S, 5S)-2, 3- 丙缩酮 - 丁酸烷基

苯乙胺盐, 结构式为  $n = 0, 1$;

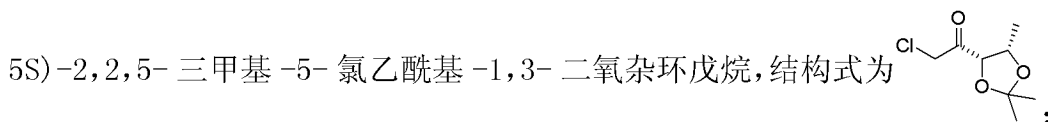
[0015] 其中, 化合物 3 与反应用极性溶剂的用量比为 $1\text{g}/3 \sim 10\text{ml}$; 化合物 3 与纯水的摩尔比为 $1 : 0.5 \sim 3$; 化合物 3 与碱性溶液中的碱性物质的摩尔比为 $1 : 0.5 \sim 2$; 化合物 3 与溶解滤饼的极性溶剂的用量比为 $1\text{g}/2 \sim 10\text{ml}$; 化合物 3 与拆分试剂摩尔比为 $1 : 1 \sim 5$;

[0016] (4) 在醚类溶剂存在下, 加入化合物 4, 再向体系中加入 $5 \sim 10\%$ 无机酸水溶液调节 pH 为 $1 \sim 3$, 控温 $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$, 保温 1 小时, 分液得到有机相, 向有机相中加入 N, N - 二异丙基乙胺, 体系浓缩得到化合物 5, 即 (4S, 5S)-2, 2, 5- 三甲基 1, 3- 二氧杂环戊烷 -4- 甲酸,



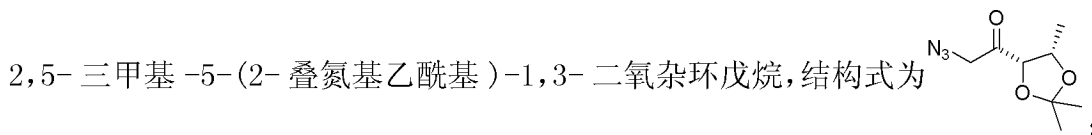
[0017] 其中,化合物 4 与醚类溶剂的用量比为 1g/3 ~ 10ml,化合物 4 与 N,N-二异丙基乙胺的摩尔比为 1 : 0.8 ~ 3 ;

[0018] (5) 在醚类溶剂存在下,加入化合物 5, N,N-二异丙基乙胺,降温到 -30 ~ 0℃,加入氯甲酸酯,保温反应 1 ~ 2 小时,通入重氮甲烷气体 1 ~ 2 小时,加入氯化氢乙醇溶液,反应 1 ~ 2 小时,加入碱性试剂调节 pH 值至 7 ~ 9,萃取,分液,浓缩得到化合物 6,即 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-氯乙酰基-1,3-二氧杂环戊烷,结构式为



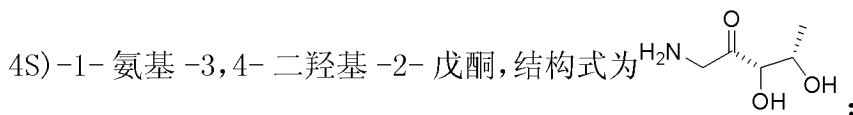
[0019] 其中,化合物 5 与醚类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml ;化合物 5 与 N,N-二异丙基乙胺的摩尔比为 1 : 1 ~ 5 ;化合物 5 与氯甲酸酯的摩尔比为 1 : 1 ~ 3 ;化合物 5 与氯化氢乙醇溶液中的氯化氢的摩尔比为 1 : 1 ~ 5 ;

[0020] (6) 在极性溶剂存在下,加入化合物 6,叠氮物和催化剂,体系于 15 ~ 40℃保温反应 20 ~ 30 小时后,过滤,浓缩,得到化合物 7 的溶液直接投下一步,化合物 7 为 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-(2-叠氮基乙酰基)-1,3-二氧杂环戊烷,结构式为



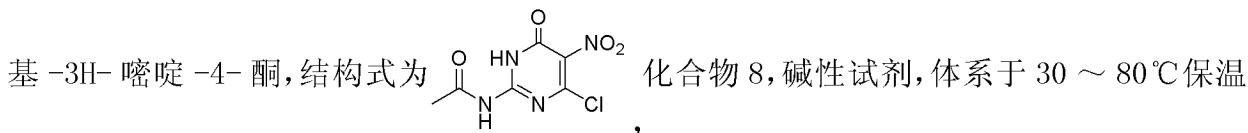
[0021] 其中,化合物 6 与极性溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml ;化合物 6 与叠氮物的摩尔比为 1 : 1 ~ 4 ;化合物 6 与催化剂的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.8 ;

[0022] (7) 在醚类溶剂存在下,加入三苯基磷和水,或钯碳和氢气,或雷尼镍和氢气,体系用酸类试剂调节 pH 至 1 ~ 4,加入化合物 7 的溶液,保温 10 ~ 30℃反应 5 ~ 10 小时,抽滤,浓缩,得到含有化合物 8 的滤液,直接投下一步或者分离出固体投下一步,化合物 8 为 (3S,4S)-1-氨基-3,4-二羟基-2-戊酮,结构式为

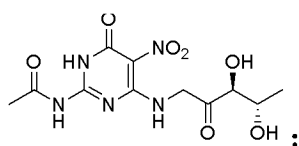


[0023] 其中,化合物 7 与醚类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml ;化合物 7 与三苯基磷的摩尔比为 1 : 0.1 ~ 3 ;化合物 7 与水的用量比为 1 : 0.1 ~ 3 ;化合物 7 与 5% 钯碳或 10% 钯碳或雷尼镍的质量比为 1 : 0.05 ~ 0.6,通入氢气至体系压力为 0.4 ~ 0.9MPa ;

[0024] (8) 在醇类溶剂和纯水的存在下,加入催化剂,化合物 A,即 2-氨基-6-氯-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮,结构式为

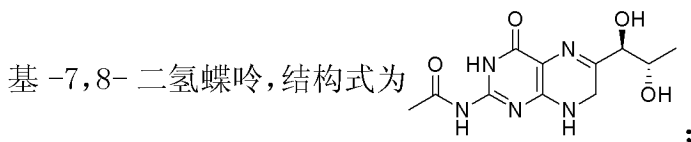


反应 4 ~ 8 小时后,加入缓冲溶液调节体系 pH 至 6 ~ 8,体系经过滤得到化合物 9,即 2-乙酰氨基-5-硝基-6-((3S,4S)-3,3-二羟基-2-氧代-戊基氨基)-嘧啶-4-酮,结构式为



[0025] 其中,化合物 8 与醇类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml ;化合物 8 与纯水的用量比为 1g/1 ~ 5ml ;化合物 8 与化合物 A 的摩尔比为 1 : 1 ~ 1.5 ;化合物 8 与催化剂的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.5 ;化合物 8 与碱性试剂的摩尔比为 1 : 3 ~ 8 ;

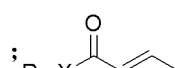
[0026] (9) 在化合物 9 与极性溶剂存在下,加入催化剂,通入氢气至反应体系压力为 0.4 ~ 0.9MPa,体系控温 15 ~ 30℃,压力 0.4 ~ 0.9MPa,反应 18 ~ 24 小时,体系经过滤,用碱性试剂调节 pH = 11 ~ 12 得到化合物 10 的溶液,直接投下一步,化合物 10 为乙酰氨基-7,8-二氢蝶呤,结构式为

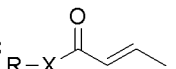
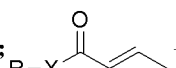


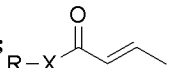
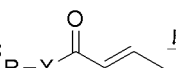
[0027] 其中,化合物 9 与极性溶剂的用量比为 1g/20 ~ 50ml,化合物 9 与催化剂的质量比为 1 : 0.05 ~ 0.6 ;

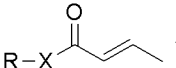
[0028] (10) 在步骤 (9) 得到的化合物 10 的溶液存在下,加入催化剂,通入氢气至体系压力为 0.4 ~ 0.9MPa,将体系控温 10 ~ 30℃,控制压力为 0.4 ~ 0.9MPa,反应 72 ~ 84 小时,反应完全后,淬灭到 10% ~ 20% 的稀盐酸中,体系经抽滤,干燥,得到化合物 11,即目标产物二盐酸沙丙蝶呤粗品,经进一步用醇类溶剂或酮类溶剂于 0 ~ 40℃ 结晶纯化后得到二盐酸沙丙蝶呤纯品 ;

[0029] 其中,化合物 10 与催化剂的质量比为 1 : 0.05 ~ 0.6 ;化合物 10 与盐酸的摩尔比为 1 : 3 ~ 10 ;化合物 10 与醇类溶剂或酮类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 25ml。

[0030] 上述所说的步骤 (1) 中氧化剂为 N-溴代丁二酰亚胺、间氯过氧苯甲酸、35% 的双氧水或 50% 的叔丁基过氧化氢甲苯溶液,优选为 N-溴代丁二酰亚胺、间氯过氧苯甲酸或 50% 的叔丁基过氧化氢甲苯溶液,最优为 N-溴代丁二酰亚胺 ;  与钐催化

剂的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.4,优选为 1 : 0.05 ~ 0.3 ;  与 R-联萘酚的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.4,优选为 1 : 0.05 ~ 0.3 ;  与三苯基氧磷的摩尔比为

1 : 0.05 ~ 0.4,优选为 1 : 0.05 ~ 0.3 ;  与 4A 分子筛的质量比为 1 : 6 ~ 12,优选为 1 : 7 ~ 10 ;  与氧化剂的用量比为 1 : 0.5 ~ 2.5,优选为 1 : 0.5 ~

2 ;  与柠檬酸的用量比为 1 : 0.05 ~ 0.4,优选为 1 : 0.05 ~ 0.6。

[0031] 上述所说的步骤 (2) 中,路易斯酸为三氯化铝、三氯化铁、氯化锌、三氟化硼乙醚溶液、溴化锌或氯化锂,优选为三氯化铝,三氟化硼乙醚溶液,溴化锌或氯化锂,最优为三氟化硼乙醚溶液或溴化锌 ;无机碱为碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾或碳酸氢钾,优选为碳酸氢钠,碳酸钠,碳酸钾或碳酸氢钾,最优为碳酸钠 ;化合物 2 与丙酮的用量比为 1 : 1 ~ 3.5,优选为 1 : 1 ~ 3 ;化合物 2 与路易斯酸的用量比为 1 : 0.1 ~ 0.8,优选为 1 : 0.1 ~ 0.6 ;化合物 2 与无机碱的用量比为 1 : 0.5 ~ 2.5,优选为 1 : 0.5 ~ 2。

[0032] 上述所说的步骤 (3) 中,极性溶剂为四氢呋喃、甲醇或乙醇,优选为四氢呋喃或甲醇,最优为甲醇 ;拆分试剂为左旋 α-苯乙胺或左旋 α-苯丙胺,优选为左旋 α-苯乙胺 ;碱性

溶液为 29% 的甲醇钠的甲醇溶液、20% 的氢氧化钾水溶液或 20% 的氢氧化钠水溶液, 优选为 29% 的甲醇钠的甲醇溶液或 20% 的氢氧化钾水溶液, 最优为 29% 的甲醇钠的甲醇溶液; 化合物 3 与反应用极性溶剂的用量比为 1g/3 ~ 8ml, 优选为 1g/4 ~ 8ml; 化合物 3 与纯水的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 1.8, 优选为 1 : 0.5 ~ 1.5; 化合物 3 与碱性水溶液中的碱性物质的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 1.8, 优选为 1 : 0.5 ~ 1.5; 化合物 3 与溶解滤饼的极性溶剂的用量比为 1g/3 ~ 8ml, 优选为 1g/3 ~ 7ml; 化合物 3 与拆分试剂摩尔比为 1 : 1 ~ 4, 优选为 1 : 1 ~ 3。

[0033] 上述所说的步骤 (4) 中, 醚类溶剂为四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,4- 二氧六环或乙醚, 优选为四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或 1,4- 二氧六环, 最优为 2- 甲基四氢呋喃或 1,4- 二氧六环; 无机酸为硫酸、盐酸或磷酸, 优选为硫酸或盐酸, 最优为硫酸; 化合物 4 与醚类溶剂的用量比为 1g/3 ~ 8ml, 优选为 1g/3 ~ 6ml; 化合物 4 与 N,N- 二异丙基乙胺的摩尔比为 1 : 0.8 ~ 2.5, 优选为 1 : 0.8 ~ 2。

[0034] 上述所说的步骤 (5) 中, 醚类溶剂为四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或 1,4- 二氧六环或乙醚, 优选为四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃或甲基叔丁基醚, 最优为四氢呋喃或 2- 甲基四氢呋喃; 氯甲酸酯为氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯或氯甲酸丙酯, 优选为氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯, 最优为氯甲酸乙酯; 碱性试剂为三乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾, 优选为三乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾, 最优为三乙胺; 化合物 5 与醚类溶剂的用量比为 1g/6 ~ 12ml, 优选为 1g/8 ~ 12ml; 化合物 5 与 N,N- 二异丙基乙胺的摩尔比为 1 : 1.5 ~ 4, 优选为 1 : 2 ~ 4; 化合物 5 与氯甲酸酯的摩尔比为 1 : 1 ~ 2.5, 优选为 1 : 1 ~ 2; 化合物 5 与氯化氢乙醇溶液中的氯化氢的摩尔比为 1 : 1.5 ~ 4.5, 优选为 1 : 2 ~ 4。

[0035] 上述所说的步骤 (6) 中, 极性溶剂为乙腈、甲醇、乙醇、丙酮或四氢呋喃, 优选为甲醇、乙醇或丙酮, 最优为丙酮; 催化剂为碘化钠或碘化钾, 优选为碘化钠; 叠氮物为叠氮钠或三甲基硅叠氮, 优选为叠氮钠; 化合物 6 与极性溶剂的用量比为 1g/6 ~ 12ml, 优选为 1g/8 ~ 12ml; 化合物 6 与叠氮物的摩尔比为 1 : 1 ~ 3, 优选为 1 : 1 ~ 2.5; 化合物 6 与催化剂的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.6, 优选为 0.1 ~ 0.5。

[0036] 上述所说的步骤 (7) 中, 醚类溶剂为四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或 1,4- 二氧六环或乙醚, 优选为四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或 1,4- 二氧六环, 最优为四氢呋喃; 酸类试剂为柠檬酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸或磷酸, 优选为柠檬酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、盐酸或硫酸, 最优为柠檬酸或盐酸; 化合物 7 与醚类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 12ml, 优选为 1g/6 ~ 12ml; 化合物 7 与三苯基磷的摩尔比为 1 : 0.6 ~ 2, 优选为 1 : 0.8 ~ 2; 化合物 7 与水的用量比为 1 : 0.6 ~ 2, 优选为 1 : 0.8 ~ 2; 化合物 7 与 5% 钨碳或 10% 钨碳或雷尼镍的质量比为 1 : 0.05 ~ 0.4, 优选为 1 : 0.05 ~ 0.3; 通入氢气至体系压力为 0.5 ~ 0.8MPa, 优选为 0.6 ~ 0.8MPa。

[0037] 上述所说的步骤 (8) 中, 醇类溶剂为甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇, 优选为甲醇、乙醇或异丙醇, 最优为异丙醇或乙醇; 催化剂为碘化钠或碘化钾, 优选为碘化钠; 碱性试剂为三乙胺、二异丙基乙胺、二异丙胺、吡啶、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯, 优选为三乙胺、吡啶、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠或碳酸钾, 最优为三乙胺; 缓冲溶液为磷酸二氢钠 - 磷酸氢二钠水溶液、磷酸二氢钾 - 磷酸氢二钾水溶液或甲酸铵 - 氨水水溶液, 优

选为磷酸二氢钠 - 磷酸氢二钠水溶液或磷酸二氢钾 - 磷酸氢二钾水溶液, 最优为磷酸二氢钾 - 磷酸氢二钾水溶液; 化合物 8 与醇类溶剂的用量比为 1g/6 ~ 12ml, 优选为 1g/6 ~ 10ml; 化合物 8 与纯水的用量比为 1g/1 ~ 4ml, 优选为 1g/1 ~ 3ml, 化合物 8 与化合物 A 的摩尔比为 1 : 1 ~ 1.4, 优选为 1 : 1 ~ 1.2, 化合物 8 与催化剂的摩尔比为 1 : 0.1 ~ 0.4, 优选为 1 : 0.1 ~ 0.3, 化合物 8 与碱性试剂的摩尔比为 1 : 4 ~ 7, 优选为 1 : 4 ~ 6。

[0038] 上述所说的步骤 (9) 中, 催化剂为雷尼镍、5% 钨碳、10% 钨碳、二氧化铂或 20% 钨碳; 优选为雷尼镍、5% 钨碳或 10% 钨碳, 最优为雷尼镍; 极性溶剂为纯水、甲醇或乙醇, 优选为纯水或甲醇, 最优为纯水; 碱性试剂为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾, 优选为氢氧化钠或碳酸钠, 最优为氢氧化钠; 化合物 9 与极性溶剂的用量比为 1g/25 ~ 45ml, 优选为 1g/30 ~ 40ml; 化合物 9 与催化剂的质量比为 1 : 0.05 ~ 0.5, 优选为 1 : 0.1 ~ 0.4。

[0039] 上述所说的步骤 (10) 中, 催化剂为雷尼镍、5% 钨碳、10% 钨碳、二氧化铂或 20% 钨碳, 优选为雷尼镍、二氧化铂或 20% 钨碳, 最优为 20% 钨碳; 醇类溶剂为甲醇, 乙醇, 异丙醇或正丁醇, 优选为甲醇、乙醇或异丙醇, 最优为甲醇; 酮类溶剂为丙酮或丁酮, 优选为丙酮; 化合物 10 与催化剂的质量比为 1 : 0.05 ~ 0.5, 优选为 1 : 0.1 ~ 0.4; 化合物 10 与盐酸的摩尔比为 1 : 4 ~ 9, 优选为 1 : 5 ~ 8; 化合物 10 与醇类溶剂或酮类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 20ml, 优选为 1g/10 ~ 20ml。

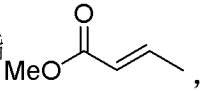
[0040] 本发明的优越性: 1、合成方法采用的原料易得, 与现行工艺相比, 成本大大降低; 2、本发明路线简洁, 大大缩短了二盐酸沙丙蝶呤的合成路线; 3、工艺条件稳定, 整个操作过程简单, 三废产量少, 污染小, 为二盐酸沙丙蝶呤的大规模工业化生产提供了一条行之有效的思路; 4、本发明利用不对称合成的方式引入手性中心, 使用钐催化剂的四氢呋喃溶液为催化剂, 选择性催化得到高对映体异构值的目标化合物, 提高了收率, 简化了消旋路线中的拆分操作; 5、发明可以得到纯度大于 98%, 对映体过量值可以达到 98% 以上的目标产物。

(四) 附图说明:

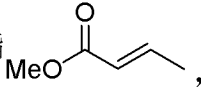
[0041] 图 1 为本发明所涉一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法流程图。

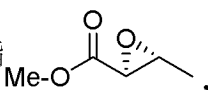
(五) 具体实施方式:

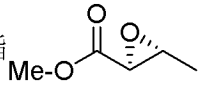
[0042] 对于实施方式中出现的区间范围, 是由于在一次试验中温度和 pH 值随反应过程的进行会出现一定的浮动

[0043] 实施例 1: 主原料是巴豆酸甲酯 , R = Me, X = O

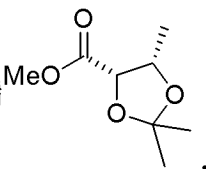
[0044] (1) 向 3000L 反应釜中加入 610.4kg (0.14eq) 的 6% 的钐催化剂的四氢呋喃溶液, 45.8kg 的 R- 联萘酚 (0.2eq), 44.5kg 的三苯基氧磷 (0.2eq), 640kg (8kg/kg) 的 4A 分子筛, 搅拌均匀后, 控制体系温度为 15 ± 5 °C, 加入 213.3kg (1.5eq) 的 N- 溴代丁二酰亚胺, 加完

后向体系中加入 80kg (1eq) 的巴豆酸甲酯 , 保温反应 30 小时, 向体系中加入 53.2kg (0.28eq) 的柠檬酸终止反应, 体系离心, 浓缩, 精馏得到 60.3kg 的 (2S, 3R)-2, 3- 环

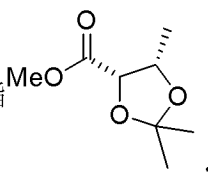
氧-丁酸甲酯  , 收率 65% ;

[0045] (2) 向 500L 搪瓷釜中, 加入 60kg (2eq) 的丙酮, 14.7kg (0.2eq) 的三氟化硼乙醚, 控温 $20 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 60kg (1eq) 的 (2S, 3R)-2, 3-环氧-丁酸甲酯  , 保温反应

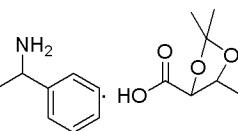
7 小时, 向体系中加入 780kg (1eq) 的 7% 的碳酸钠水溶液, 体系经分液, 萃取, 浓缩, 得到

76.6kg 的 (4S, 5S)-2, 3-丙缩酮-丁酸甲酯  收率 85% ;

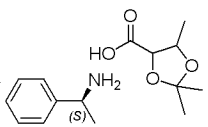
[0046] (3) 向 1000L 反应釜中, 加入 515L (6.7ml/g) 的四氢呋喃, 76.6kg (1eq) 的 (4S,

5S)-2, 3-丙缩酮-丁酸甲酯  升温至 $30 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 9.1kg (1.1eq) 的纯水和

96kg (1eq) 的 29% 的甲醇钠的甲醇溶液, 保温反应 5 小时, 离心, 滤饼用 461L (6ml/g) 的甲

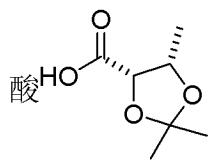
醇溶解, 加入 107kg (2eq) 左旋 α -苯乙胺, 于 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温 4 小时, 离心, 干燥, 得到 80.4kg 的 (4S, 5S)-2, 3-丙缩酮-丁酸苯乙胺盐  收率 65% ;

[0047] (4) 向 72L 反应瓶中加入 28L (5ml/g) 的 2-甲基四氢呋喃, 5.6kg (1eq) (4S, 5S)-2,

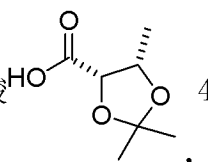
3-丙缩酮-丁酸苯乙胺盐  , 再向体系中加入 8% 稀盐酸水溶液调节 pH 为

2 ± 0.5 , 控温 $0 \pm 5^\circ\text{C}$, 保温反应 1 小时, 分液得到有机相, 向有机相中加入 4.5kg 的 (1eq) N,

N-二异丙基乙胺, 体系浓缩得到 3.0kg 的 (4S, 5S)-2, 2, 5-三甲基 1, 3-二氧杂环戊烷-4-甲

酸  收率 95% ;

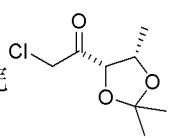
[0048] (5) 向 72L 反应瓶中加入 30L (10ml/g) 的 2-甲基四氢呋喃, 加入 3.0kg 的 (4S,

5S)-2, 2, 5-三甲基 1, 3-二氧杂环戊烷-4-甲酸  4.3kg (2eq) 的 N, N-二异丙基

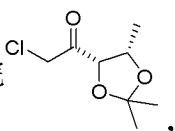
乙胺, 降温到 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 2.7kg (1.3eq) 的氯甲酸酯, 保温反应 1.5 小时, 通入重氮甲烷

气体 1.5 小时, 加入 10.3kg (3eq) 的 20% 氯化氢乙醇溶液, 反应 1.5 小时, 加入三乙胺调节

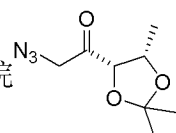
PH 值为 8 ± 0.5 , 萃取, 分液, 浓缩的得到 3.1kg 的 (4S, 5S)-2, 2, 5-三甲基-5-氯乙酰基-1,

3-二氧杂环戊烷  收率 85% ;

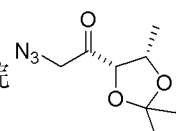
[0049] (6) 向 72L 瓶中加 31L(10ml/g) 的丙酮溶剂, 3.1kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲

基-5-氯乙酰基-1,3-二氧杂环戊烷  1.9kg (1.8eq) 的叠氮钠, 和 0.5kg (0.2eq)

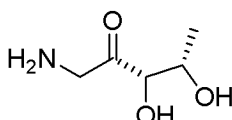
的碘化钠, 体系于 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温反应 25 小时后, 过滤, 浓缩, 得到含 3.05kg 的 (4S,5S)-2,2,

5-三甲基-5-(2-叠氮基乙酰基)-1,3-二氧杂环戊烷  丙酮溶液, 收率 95% ;

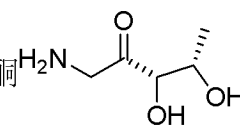
[0050] (7) 100L 反应釜中, 加入 30.5L(10ml/g) 四氢呋喃, 4.4kg (1.1eq) 的三苯基磷, 0.3kg (1.1eq) 水, 体系用柠檬酸调至 pH 为 3 ± 0.5 , 加入含 3.05kg (1eq) 的 (4S,5S)-2,

2,5-三甲基-5-(2-叠氮基乙酰基)-1,3-二氧杂环戊烷  丙酮溶液, 保温

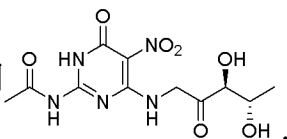
$20 \pm 5^\circ\text{C}$ 反应 8 小时, 抽滤, 浓缩, 得到含 1.8kg 的 (3S,4S)-1-氨基-3,4-二羟基-2-戊酮

 的滤液, 直接投下一步, 收率为 90% ;

[0051] (8) 向 50L 反应瓶中, 加入 18.9L(9ml/g) 异丙醇, 2.3L(1.1ml/g) 纯水, 0.1kg 的 (0.1eq) 碘化钠, 1.76kg (1.1eq) 的化合物 A (2-氨基-6-氯-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮),

0.92kg (1eq) 的 (3S,4S)-1-氨基-3,4-二羟基-2-戊酮  加入 3.5kg (5eq)

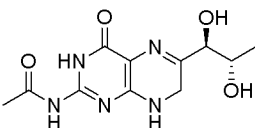
三乙胺, 体系于 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温反应 6 小时后, 加入磷酸二氢钾-磷酸氢二钾水溶液调节体系 pH 至 7 ± 0.5 ; 体系经过滤得到 1.02kg 的 2-乙酰氨基-5-硝基-6-((3S,4S)-3,3-二羟基-2-氧代-戊基氨基)-嘧啶-4-酮

 收率 45% ;

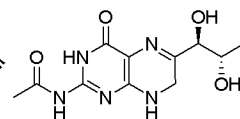
[0052] (9) 向 100L 高压釜中, 加入 2.0kg (1eq) 的 2-乙酰氨基-5-硝基-6-((3S,4S)-3,

3-二羟基-2-氧代-戊基氨基)-嘧啶-4-酮  70L (35ml/g) 纯水,

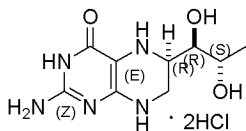
0.6kg (0.3g/g) 雷尼镍, 通入氢气至反应体系压力为 $0.6 \pm 0.05\text{MPa}$, 体系控温 $20 \pm 5^\circ\text{C}$, 压力 $0.6 \pm 0.05\text{MPa}$, 反应 20 小时, 体系经过滤, 调节 pH = 11.5 ± 0.5 得到含 1.7kg 乙酰氨基-7,8-二氢蝶呤

 的水溶液, 直接投下一步 ;

[0053] (10) 在步骤 (9) 得到的含 1.7kg 乙酰氨基-7,8-二氢蝶呤



的水溶液存在下,加入 0.255kg(0.15g/g) 的 20% 钨碳,通入氢气至反应釜压力为 0.6 ± 0.05 MPa,将体系控温 $20 \pm 5^\circ\text{C}$,压力 0.6 ± 0.05 MPa,反应 80 小时,反应完全后,淬灭到 10.29kg(7eq) 15% 的稀盐酸中,体系经抽滤,干燥,得到目标产物二盐酸沙丙蝶呤



的粗品,粗品用 25L(14.7ml/g) 甲醇于 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 重结晶纯化,得到 0.95kg 的纯品,收率 50%,纯度 98.5%,对映体过量值为 99.2%。

[0054] 实施例 2:主原料是 , R = Et, X = NH

[0055] (1) 向 3000L 反应釜中加入 1638kg(1eq) 的 10% 的钐催化剂的四氢呋喃溶液,143.2kg 的 R-联萘酚(0.5eq),139kg 的三苯基氧磷(0.5eq),1698kg(15kg/kg) 的 4A 分子筛,搅拌均匀后控制体系温度为 $25 \pm 5^\circ\text{C}$,加入 518kg(3eq) 的间氯过氧苯甲酸,加完后向体系中加入 113.2kg(1eq) 的巴豆酸乙酰胺 ,保温反应 36 小时,向体系中加入 96kg(0.5eq) 的柠檬酸终止反应,体系离心,浓缩,精馏得到 78.8kg 的 (2S,3R)-2,3-环氧-丁酸乙酰胺

,收率 61% ;

[0056] (2) 向 1000L 搪瓷釜中,加入 141.7kg(4eq) 的丙酮,98.8kg(1eq) 的三氯化铁,控温 $30 \pm 5^\circ\text{C}$,加入 78.8kg(1eq) 的 (2S,3R)-2,3-环氧-丁酸乙酰胺 ,保温反应 10 小时,向体系中加入 732kg(3eq) 的 10% 的氢氧化钠水溶液,体系经分液,萃取,浓缩,

得到 93.1kg 的 (4S,5S)-2,3-丙缩酮-乙基丁酰胺 ,收率 81.5% ;

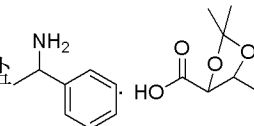
[0057] (3) 向 2000L 反应釜中,加入 931L(10ml/g) 的甲醇,93.1kg(1eq) 的 (4S,5S)-2,

3-丙缩酮-乙基丁酰胺 ,升温至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$,加入 26.9kg(3eq) 的纯水和

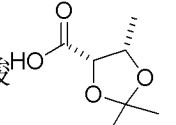
199kg(2eq) 的 20% 的氢氧化钠水溶液,保温反应 8 小时,离心,滤饼用 931L(10ml/g) 的四氢呋喃溶解,加入 300kg(5eq) 左旋 α -苯乙胺,于 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温 5 小时,离心,干燥,得到

85.3kg 的 (4S,5R)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸苯乙胺盐 ,收率 61% ;

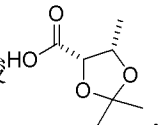
[0058] (4) 向 72L 反应瓶中加入 26L(10ml/g) 的四氢呋喃, 2.6kg(1eq) 的 (4S,5R)-2,2,

5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸苯乙胺盐  再向体系中加入 10% 稀硫酸

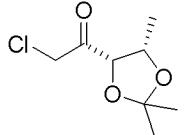
水溶液调节 pH 为 3 ± 0.5 , 控温 $10^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$, 反应 1 小时, 分液得到有机相, 向有机相中加入 6.1kg 的 (3eq) N,N-二异丙基乙胺, 体系浓缩得到 1.3kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-1,

3-二氧杂环戊烷-4-甲酸  收率 90% ;

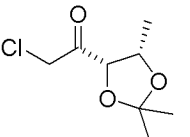
[0059] (5) 向 72L 反应瓶中加入 20L(15ml/g) 的四氢呋喃, 加入 1.3kg 的 (4S,5S)-2,2,

5-三甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-甲酸  8kg(5eq) 的 N,N-二异丙基乙胺, 降温到

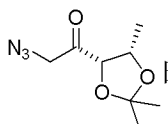
$0 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 4.5kg(3eq) 的氯甲酸酯, 保温反应 1~2 小时, 通入重氮甲烷气体 2 小时, 加入 12.7kg(5eq) 的 20% 氯化氢乙醇溶液, 反应 2 小时, 加入碳酸钠调节 pH 值为 9 ± 0.5 , 萃取, 分液, 浓缩的得到 1.3kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-氯乙酰基-1,3-二氧杂环戊烷

 收率 82% ;

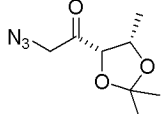
[0060] (6) 向 72L 瓶中加入 19.5L(15ml/g) 的乙腈溶剂, 1.3kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三

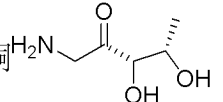
甲基-5-氯乙酰基-1,3-二氧杂环戊烷  3.1kg(4eq) 的三甲基硅叠氮和

0.8kg(0.8eq) 的碘化钠, 体系于 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温反应 30 小时后, 过滤, 浓缩, 得到含 1.21kg 的

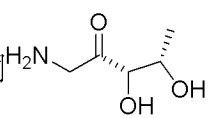
 的乙腈溶液, 收率 90% ;

[0061] (7) 在 50L 反应釜中, 加入 18.2L(15ml/g) 1,4-二氧六环, 0.73kg(0.6g/g) 的雷尼镍, 通入氢气至体系压力为 $0.9 \pm 0.1\text{MPa}$ 体系用浓盐酸调至 pH 为 1 ± 0.5 , 加入含 1.21kg(1eq) 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-(2-叠氮基乙酰基)-1,3-二氧杂环戊烷

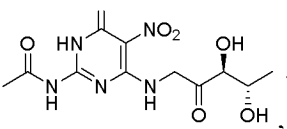
 乙腈溶液, 保温 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 反应 8 小时, 抽滤, 浓缩, 分离, 得到 0.71kg 的 (3S,

4S)-1-氨基-3,4-二羟基-2-戊酮  收率为 87.5% ;

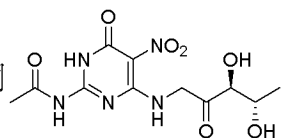
[0062] (8) 向 100L 反应釜中, 加入 47.5L(15ml/g) 甲醇, 15.8L(5ml/g) 纯水, 1.28kg 的 (0.5eq) 碘化钾, 3.6kg(1.5eq) 的化合物 A(2-氨基-6-氯-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮),

1. 4kg (1eq) 的 (3S, 4S)-1-氨基-3,4-二羟基-2-戊酮  ,

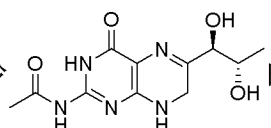
加入 6.4kg (8eq) 吡啶, 体系于 $80 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温反应 8 小时后, 加入甲酸铵-氨水水溶液调节体系 pH 至 8 ± 0.5 ; 体系经过滤得到 1.47kg 的 2-乙酰氨基-5-硝基-6-((3S, 4S)-3,3-二羟基-2-氧代-戊基氨基)-嘧啶-4-酮

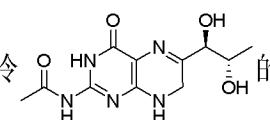
 收率 43.2% ;

[0063] (9) 向 200L 高压釜中, 加入 2.94kg (1eq) 的 2-乙酰氨基-5-硝基-6-((3S, 4S)-3,

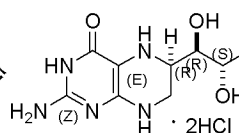
3-二羟基-2-氧代-戊基氨基)-嘧啶-4-酮  147L (50ml/g) 甲醇,

1.76kg (0.6g/g) 5% 钨碳, 通入氢气至体系压力为 $0.9 \pm 0.05\text{MPa}$, 体系控温 $30 \pm 5^\circ\text{C}$, 压力 $0.9 \pm 0.05\text{MPa}$, 反应 24 小时, 体系经过滤, 调节 $\text{pH} = 12 \pm 0.5$ 得到含 2.5kg 乙酰氨基-7,

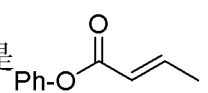
8-二氢蝶呤  的甲醇溶液, 直接投下一步;

[0064] (10) 在步骤 (9) 得到的含 2.5kg 乙酰氨基-7,8-二氢蝶呤  的甲

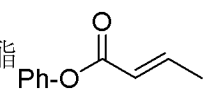
醇溶液存在下, 加入 1.5kg (0.6g/g) 的雷尼镍, 通入氢气至体系压力为 $0.9 \pm 0.05\text{MPa}$, 将体系控温 $30 \pm 5^\circ\text{C}$, 压力 $0.9 \pm 0.05\text{MPa}$, 反应 84 小时, 反应完全后, 淬灭到 16.2kg (10eq) 20%

的稀盐酸中, 体系经抽滤, 干燥, 得到目标产物二盐酸沙丙蝶呤  的粗品,

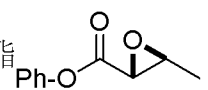
粗品用 62.5L (25ml/g) 丙酮于 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 重结晶纯化, 得到 1.31kg 的纯品, 收率 47%, 纯度 98.1%, 对映体过量值为 98.9%。

[0065] 实施例 3: 主原料是  , R = Ph, X = O

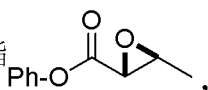
[0066] (1) 向 2000L 反应釜中加入 327.6kg (0.05eq) 的 5% 的钐催化剂的四氢呋喃溶液, 14.3kg (0.05eq) 的 R-联萘酚, 13.9kg (0.05eq) 的三苯基氧磷, 811kg (5kg/kg) 的 4A 分子筛, 搅拌均匀后, 控制体系温度为 $0 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 20kg (0.5eq) 的 35% 的双氧水, 加完后向

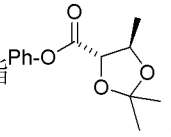
体系中加入 162.2kg (1eq) 的巴豆酸苯酯  , 保温反应 20 小时, 向体系中加入

9.6kg (0.05eq) 的柠檬酸终止反应, 体系离心, 浓缩, 精馏得到 94.4kg 的 2,3-环氧-丁酸苯

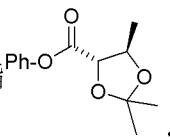
酯  , 收率 53% ;

[0067] (2) 向 500L 搪瓷釜中, 加入 22kg (1eq) 的丙酮, 11.8kg (0.1eq) 的溴化锌, 控温

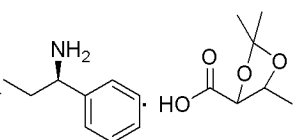
10±5℃,加入 94.4kg(1eq) 的 2,3 环氧-丁酸苯酯 , 保温反应 5 小时,向体系

中加入 296kg(0.5eq) 的 5% 的氢氧化钾水溶液,体系经分液,萃取,浓缩,得到 96kg 的 2,3-丙缩酮-丁酸苯酯  收率 77% ;

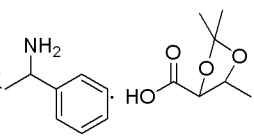
[0068] (3) 向 2000L 反应釜中,加入 288L(3ml/g) 的乙醇,96kg(1eq) 的 2,3-丙缩酮-丁

酸苯酯  升温至 25±5℃,加入 7.3kg(0.5eq) 的纯水和 57kg(0.5eq) 的 20% 的

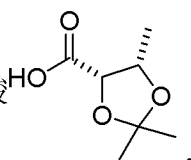
氢氧化钾水溶液,保温反应 3 小时,离心,滤饼用 192L(2ml/g) 的乙醇溶解,加入 61kg(1eq) 左旋 α-苯丙胺,于 15±5℃ 保温 3 小时,离心,干燥,得到 69.3kg 的 (4S,5R)-2,2,5-三甲

基-1,3-二氧戊环-4-羧酸苯丙胺盐  收率 57.5% ;

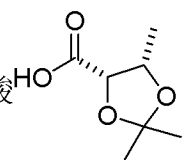
[0069] (4) 向 72L 反应瓶中加 30L(3ml/g) 的 1,4-二氧六环,10kg(1eq) (4S,5R)-2,2,

5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸苯丙胺盐  再向体系中加入 5% 稀磷

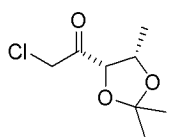
酸水溶液调节 pH 为 1±0.5,控温 -10±5℃ 反应 1 小时,分液得到有机相,向有机相中加入 3.3kg 的 (0.8eq)N,N-二异丙基乙胺,体系浓缩得到 5.2kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基 1,

3-二氧杂环戊烷-4-甲酸  收率 91% ;

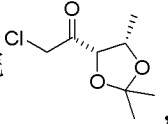
[0070] (5) 向 72L 反应瓶中加入 26L(5ml/g) 的 1,4-二氧六环,加入 5.2kg(1eq) 的 (4S,

5S)-2,2,5-三甲基 1,3-二氧杂环戊烷-4-甲酸  3.7kg(1eq) 的 N,N-二异丙基

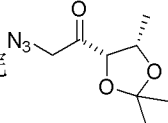
乙胺,降温到 -30±5℃,加入 3.5kg(1eq) 的氯甲酸酯,保温反应 1,通入重氮甲烷气体 1 小时,加入 2kg(1eq) 的 20% 氯化氢乙醇溶液,反应 1 小时,加入碳酸氢钾条件 pH 值为 7±0.5,萃取,分液,浓缩的得到 5kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-氯乙酰基-1,3-二氧杂环戊烷

 收率 81% ;

[0071] (6) 向 72L 瓶中加入 25L(5ml/g) 的甲醇,5kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-氯

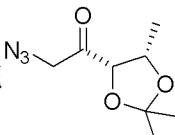
乙酰基 -1,3- 二氧杂环戊烷  1.7kg (1eq) 的叠氮钠, 和 0.22kg (0.05eq) 的碘化

钾, 体系于 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温反应 20 小时后, 过滤, 浓缩, 得到含 4.5kg 的 (4S,5S)-2,2,5- 三甲

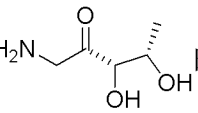
基 -5-(2- 叠氮基乙酰基)-1,3- 二氧杂环戊烷  的甲醇溶液直接用于下一步, 收

率 87% ;

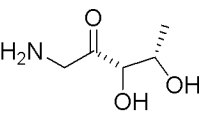
[0072] (7) 在 100L 反应釜中, 加入 22.5L (5ml/g) 甲基叔丁基醚, 0.3kg (0.05g/g) 的 10% 钯碳, 通入氢气至体系压力为 $0.4 \pm 0.1\text{MPa}$ 体系用苯磺酸调至 pH 为 4 ± 0.5 , 含 4.5kg (1eq)

的 (4S,5S)-2,2,5- 三甲基 -5-(2- 叠氮基乙酰基)-1,3- 二氧杂环戊烷  甲醇

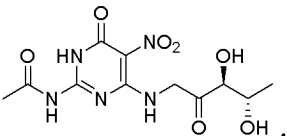
溶液, 保温 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 反应 5 小时, 抽滤, 浓缩, 得到含 2.6kg 的 (3S,4S)-1- 氨基 -3,4- 二羟

基 -2- 戊酮  的滤液, 直接投下一步, 收率为 86% ;

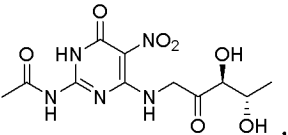
[0073] (8) 向 50L 反应瓶中, 加入 21L (5ml/g) 乙醇, 4.2L (1ml/g) 纯水, 0.1kg 的 (0.05eq) 碘化钠, 3.2kg (1eq) 的化合物 A (2- 氨基 -6- 氯 -5- 硝基 -3H- 嘧啶 -4- 酮), 1.83kg (1eq)

的 (3S,4S)-1- 氨基 -3,4- 二羟基 -2- 戊酮  加入 4.4kg (3eq) 碳酸钠, 体系于

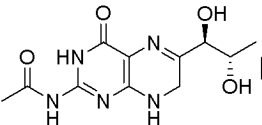
$30 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温反应 4 小时后, 加入磷酸二氢钠 - 磷酸氢二钠水溶液体系调节 pH 至 6 ± 0.5 ; 体系经过滤得到 1.9kg 的 2- 乙酰氨基 -5- 硝基 -6- ((3S,4S)-3,3- 二羟基 -2- 氧代 - 戊基

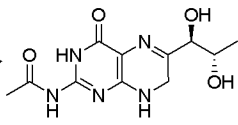
氨基)-嘧啶 -4- 酮  收率 42% ;

[0074] (9) 向 100L 高压釜中, 加入 3.8kg (1eq) 2- 乙酰氨基 -5- 硝基 -6- ((3S,4S)-3,

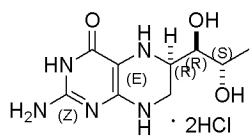
3- 二羟基 -2- 氧代 - 戊基氨基)-嘧啶 -4- 酮  76L (20ml/g) 乙醇,

0.2kg (0.05g/g) 20% 钯碳, 通入氢气至体系压力为 $0.4 \pm 0.05\text{MPa}$, 体系控温 $15 \pm 5^\circ\text{C}$, 压力 $0.4 \pm 0.05\text{MPa}$, 反应 18 小时, 体系经过滤, 调节 pH = 11 ± 0.5 得到含 3.25kg 乙酰氨基 -7,

8- 二氢蝶呤  的乙醇溶液, 直接投下一步 ;

[0075] (10) 在步骤 (9) 得到的含 3.25kg 的乙酰氨基 -7,8- 二氢蝶呤  的乙醇溶液存在下, 加入 0.16kg (0.05g/g) 的二氧化铂, 通入氢气至体系压力为

0.4±0.05MPa, 将体系控温 10±5℃, 压力 0.4±0.05MPa, 反应 72 小时, 反应完全后, 淬灭到 12.6kg(3eq) 10% 的稀盐酸中, 体系经抽滤, 干燥, 得到目标产物二盐酸沙丙蝶呤



的粗品, 粗品用 16.3L(5ml/g) 异丙醇于 0±5℃ 重结晶纯化得到 1.52kg 的

纯品, 收率 42%, 纯度 98.0%, 对映体过量值为 98.7%。

[0076] 由此可见, 本发明公开的一种通过直接手性合成方法制备二盐酸沙丙蝶呤的方法, 可以得到高纯度, 高对映体过量值的目标产物, 且产物收率高。合成方法采用的原料易得, 大大缩短了二盐酸沙丙蝶呤的合成路线, 工艺条件稳定, 整个操作过程污染较少, 为二盐酸沙丙蝶呤的大规模工业化生产提供了一条行之有效的思路。

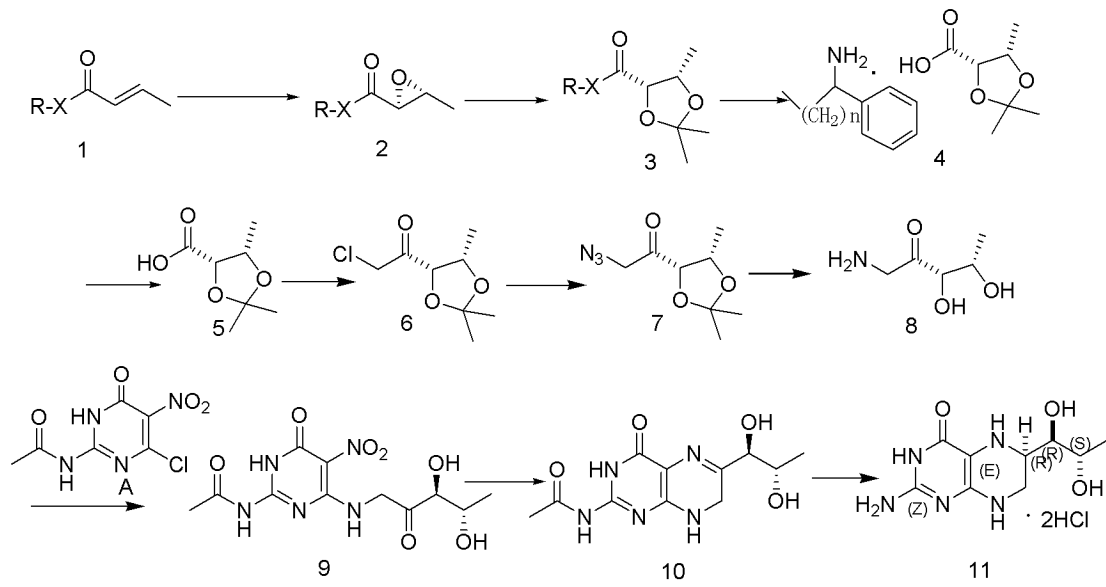


图 1