



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102633799 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 15

(21) 申请号 201210102879. 1

(22) 申请日 2012. 04. 10

(71) 申请人 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

申请人 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)

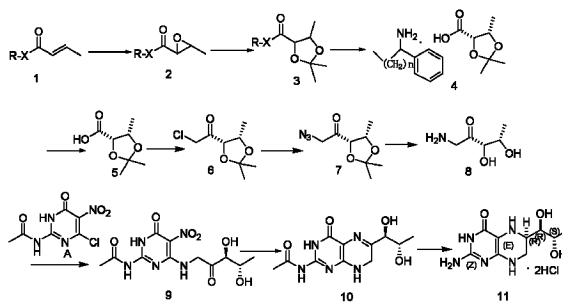
权利要求书 5 页 说明书 13 页 附图 1 页

(54) 发明名称

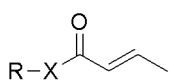
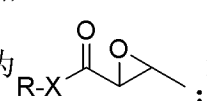
一种从消旋体中间体拆分路线合成二盐酸沙丙蝶呤的方法

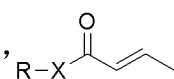
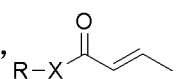
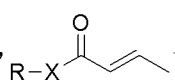
(57) 摘要

本发明公开了一种从消旋体中间体拆分路线合成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,利用手性拆分试剂拆分消旋中间体或者低对映体异构值的中间体,得到高对映体异构值的中间体,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。

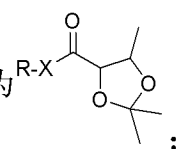


1. 一种从消旋体中间体拆分路线合成二盐酸沙丙蝶呤的方法,其特征在于具体步骤如下:

(1) 在极性溶剂的存在下,加入化合物 1 , 其中 X = NH 或 O, R = C1 ~ C6 烷烃或苄基,将体系升温到 35 ~ 50°C,加入氧化剂,体系于 35 ~ 50°C 保温反应 2 ~ 5 小时,向体系中加入 10% ~ 20% 强碱水溶液,加完后保温反应 3 ~ 4 小时,萃取,浓缩得到化合物 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 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 2,3 环氧-丁酸烷基酯或 2,3 环氧-丁酸苄酯;

其中,  与极性溶剂的用量比为 1g/5 ~ 20ml,  与氧化剂的摩尔比为 1 : 1 ~ 3,  与强碱的摩尔比为 1 : 1 ~ 3;

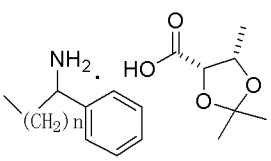
(2) 在丙酮的存在下,加入路易斯酸,控温 10 ~ 30°C 加入化合物 2,保温反应 5 ~ 10 小时,向体系中加入 5% ~ 10% 的无机碱溶液,体系经过分液,萃取,浓缩得到化合物 3,结构

式为 ; 当 X 为 NH 时,化合物 3 为 2,3-丙缩酮-烷基丁酰胺或 2,3-丙缩酮-苄基

丁酰胺,当 X 为氧时,化合物 3 为 2,3-丙缩酮-丁酸烷基酯或 2,3-丙缩酮-丁酸苄酯;

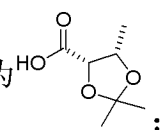
其中,化合物 2 与丙酮的摩尔比为 1 : 3 ~ 15,化合物 2 与路易斯酸的摩尔比为 1 : 0.1 ~ 1,化合物 2 与无机碱的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 3;

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

苯乙胺盐,结构式为  n = 0, 1;

其中,化合物 3 与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;

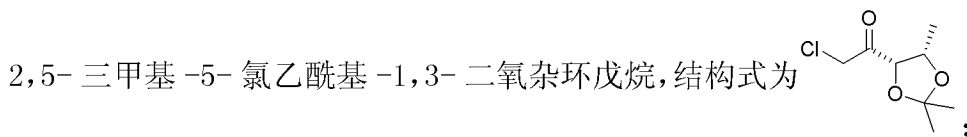
(4) 在醚类溶剂存在下,加入化合物 4,再向体系中加入 5 ~ 10% 无机酸水溶液调节 pH 为 1 ~ 3,控温 -10 ~ 10°C,保温 1 小时,分液得到有机相,向有机相中加入 N,N-二异丙基乙胺,体系浓缩得到化合物 5,即 (4S,5S)-2,2,5-三甲基 1,3-二氧杂环戊烷-4-甲酸,结构

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

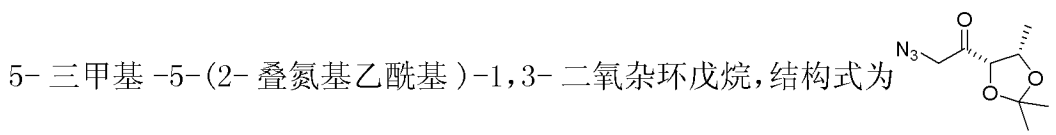
的摩尔比为 1 : 0.8 ~ 3 ;

(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 $-30 \sim 0^{\circ}\text{C}$, 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



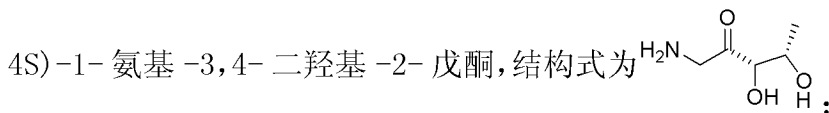
其中, 化合物 5 与醚类溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml ; 化合物 5 与 N, N- 二异丙基乙胺的摩尔比为 1 : 1 ~ 5 ; 化合物 5 与氯甲酸酯的摩尔比为 1 : 1 ~ 3 ; 化合物 5 与氯化氢乙醇溶液中的氯化氢的摩尔比为 1 : 1 ~ 5 ;

(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 $15 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 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

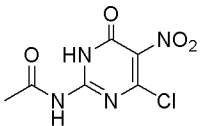


其中, 化合物 6 与极性溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml ; 化合物 6 与叠氮物的摩尔比为 1 : 1 ~ 4 ; 化合物 6 与催化剂的摩尔比为 1 : 0.05 ~ 0.8 ;

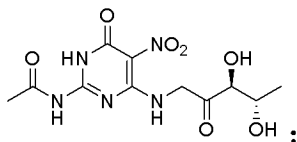
(7) 在醚类溶剂存在下, 加入三苯基磷和水, 或钯碳和氢气, 或雷尼镍和氢气, 体系用酸类试剂调节 pH 至 1 ~ 4, 加入化合物 7 的溶液, 保温 $10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 反应 5 ~ 10 小时, 抽滤, 浓缩, 得到含有化合物 8 的滤液, 直接投下一步或者分离出固体投下一步, 化合物 8 为 (3S, 4S)-1- 氨基 -3, 4- 二羟基 -2- 戊酮, 结构式为



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- 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 $30 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 保温

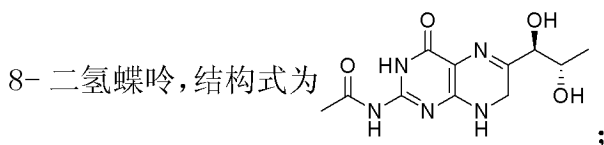
反应 4 ~ 8 小时后, 加入缓冲溶液调节体系 pH 至 6 ~ 8, 体系经过滤得到化合物 9, 即 2- 乙酰氨基 -5- 硝基 -6-((3S, 4S)-3, 3- 二羟基 -2- 氧代 - 戊基氨基) - 嘧啶 -4- 酮, 结构式为



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 为乙酰氨基-7,8-二氢蝶呤, 结构式为

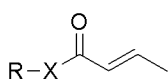
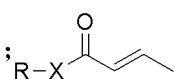
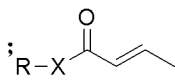


其中, 化合物 9 与极性溶剂的用量比为 1g/20 ~ 50ml; 化合物 9 与催化剂的质量比为 1 : 0.05 ~ 0.6 ;

(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 所说的一种从消旋体中间体拆分路线合成二盐酸沙丙蝶呤的方法, 其特征在于所说的步骤 (1) 中, 极性溶剂为水、甲醇、乙醇或异丙醇, 优选为水、甲醇或乙醇, 最优选为水 ; 氧化剂为 N-溴代丁二酰亚胺、间氯过氧苯甲酸、35% 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, 最优选为 N-溴代丁二酰亚胺 ; 强碱为氢氧化钠或氢氧化钾, 优选为氢氧化钠 ;

 与极性溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml, 优选为 1g/6 ~ 12ml ;  与氧化剂的摩尔比为 1 : 1 ~ 2.5, 优选为 1 : 1 ~ 2 ;  与强碱的摩尔比为 1 : 1 ~ 2.5, 优选为 1 : 1 ~ 2。

3. 根据权利要求 1 所说的一种从消旋体中间体拆分路线合成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, 优选为三氯化铝、三氟化硼乙醚溶液、溴化锌或氯化锂, 最优为三氯化铝 ; 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 1g/5 ~ 12ml, 优选为 1g/5 ~ 10ml ; 化合物 2 与路易斯酸的摩尔比为 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 ~ 1.5。

4. 根据权利要求 1 所说的一种从消旋体中间体拆分路线合成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, 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。

5. 根据权利要求 1 所说的一种从消旋体中间体拆分路线合成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, 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。

6. 根据权利要求 1 所说的一种从消旋体中间体拆分路线合成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, 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 与氯化氢的摩尔比为 1 : 1.5 ~ 4.5, 优选为 1 : 2 ~ 4。

7. 根据权利要求 1 所说的一种从消旋体中间体拆分路线合成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, 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。

8. 根据权利要求 1 所说的一种从消旋体中间体拆分路线合成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、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% 钯碳或 10% 钯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。

9. 根据权利要求 1 所说的一种从消旋体中间体拆分路线合成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, 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。

10. 根据权利要求 1 所说的一种从消旋体中间体拆分路线合成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, 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, 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。

11. 根据权利要求 1 所说的一种从消旋体中间体拆分路线合成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, 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。

一种从消旋体中间体拆分路线合成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，特别是一种从消旋体中间体拆分路线合成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)；

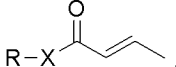
[0006] 3、以羟基保护的 TAP 和 4-乙酰-2,3-环氧戊醛为原料反应，经过碘的氧化和脱羟基保护基团制备。请见文献 Matsuura et al., Chemistry of Organic Synthesis, M1/g. 46. No. 6, P570 (1988)。

[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。

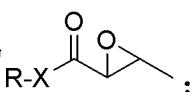
(三) 发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种从消旋体中间体拆分路线合成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，利用手性拆分试剂拆分消旋中间体或者低对映体异构值的中间体，得到高对映体异构值的中间体，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。

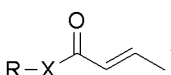
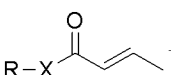
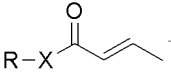
[0009] 本发明的技术方案：一种从消旋体中间体拆分路线合成二盐酸沙丙蝶呤的方法，其特征在于具体步骤如下：

[0010] (1) 在极性溶剂的存在下，加入化合物 1 ，其中 X = NH 或 O, R = Cl ~

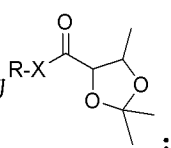
C6 烷烃或苄基,将体系升温到 35 ~ 50℃,加入氧化剂,体系于 35 ~ 50℃保温反应 2 ~ 5 小时,向体系中加入 10% ~ 20%强碱水溶液,加完后保温反应 3 ~ 4 小时,萃取,浓缩得到化

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 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 2,3 环氧 - 丁酸烷基酯或 2,3 环氧 - 丁酸苄酯;

[0011] 其中,  与极性溶剂的用量比为 1g/5 ~ 20ml,  与氧化剂的摩尔比为 1 : 1 ~ 3,  与强碱的摩尔比为 1 : 1 ~ 3;

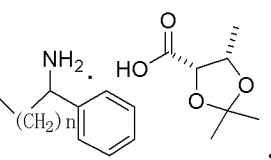
[0012] (2) 在丙酮的存在下,加入路易斯酸,控温 10 ~ 30℃加入化合物 2,保温反应 5 ~ 10 小时,向体系中加入 5% ~ 10%的无机碱溶液,体系经过分液,萃取,浓缩得到化合物 3,

结构式为 ; 当 X 为 NH 时,化合物 3 为 2,3-丙缩酮 - 烷基丁酰胺或 2,3-丙缩酮 - 苄

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

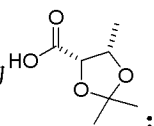
[0013] 其中,化合物 2 与丙酮的摩尔比为 1 : 3 ~ 15,化合物 2 与路易斯酸的摩尔比为 1 : 0.1 ~ 1,化合物 2 与无机碱的摩尔比为 1 : 0.5 ~ 3;

[0014] (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 - 丁酸烷基

苯乙胺盐,结构式为  n = 0, 1;

[0015] 其中,化合物 3 与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;

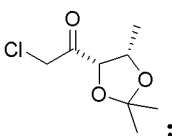
[0016] (4) 在醚类溶剂存在下,加入化合物 4,再向体系中加入 5 ~ 10%无机酸水溶液调节 pH 为 1 ~ 3,控温 -10 ~ 10℃,保温 1 小时,分液得到有机相,向有机相中加入 N,N-二异丙基乙胺,体系浓缩得到化合物 5,即 (4S,5S)-2,2,5-三甲基 1,3-二氧杂环戊烷 -4-甲酸,

结构式为 ;

[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,

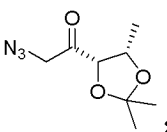
5S)-2,2,5-三甲基-5-氯乙酰基-1,3-二氧杂环戊烷,结构式为



[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,

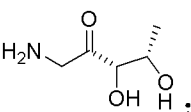
2,5-三甲基-5-(2-叠氮基乙酰基)-1,3-二氧杂环戊烷,结构式为



[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,

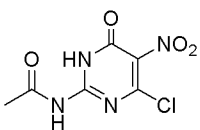
4S)-1-氨基-3,4-二羟基-2-戊酮,结构式为



[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;

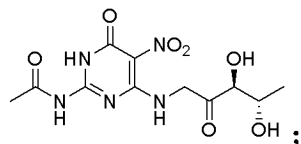
[0024] (8) 在醇类溶剂和纯水的存在下,加入催化剂,化合物 A,即 2-氨基-6-氯-5-硝基

基-3H-嘧啶-4-酮,结构式为



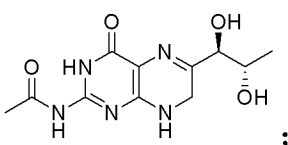
化合物 8,碱性试剂,体系于 30 ~ 80℃保温

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



[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

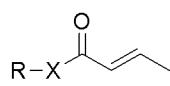
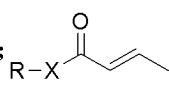
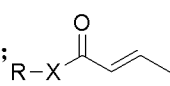
基-7,8-二氢蝶呤,结构式为  ;

[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,极性溶剂为水、甲醇、乙醇或异丙醇,优选为水、甲醇或乙醇,最优选为水 ;氧化剂为 N- 溴代丁二酰亚胺、间氯过氧苯甲酸、35% 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,最优选为 N- 溴代丁二酰亚胺 ;强碱为氢氧化钠或氢氧化钾,优选为氢氧化钠 ;

 与极性溶剂的用量比为 1g/5 ~ 15ml, 优选为 1g/6 ~ 12ml ;  与氧化剂的摩尔比为 1 : 1 ~ 2.5, 优选为 1 : 1 ~ 2 ;  与强碱的摩尔比为 1 : 1 ~ 2.5, 优选为 1 : 1 ~ 2。

[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,最优为三氯化铝 ;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 1g/5 ~ 12ml, 优选为 1g/5 ~ 10ml ;化合物 2 与路易斯酸的摩尔比为 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 ~ 1.5。

[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、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,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、本发明利用手性拆分试剂拆分消旋中间体或者低对映体异构值的中间体, 得到高对映体异构值的中间体, 为手性路线的补充 ; 5、本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 为本发明所涉一种从消旋体中间体拆分路线合成二盐酸沙丙蝶呤的方法的制备过程流程图。

(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 $\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$, $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{X} = \text{NH}$

[0044] (1) 向 2000L 反应釜中, 加入 950L (10g/ml) 的纯水, 95kg (1eq) 的巴豆酸丙酰胺

$\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$, 体系升温到 $40 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 208kg (1.5eq) N- 溴代丁二酰亚胺, 保温

反应 3 小时, 向体系中加入 300kg (1.5eq) 的 15% 的氢氧化钠溶液, 保温反应 3.5 小时, 萃

取, 浓缩, 得到化合物 67.6kg 的烷基 -2,3 环氧 - 丁酸丙酰胺 $\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}$, 收率

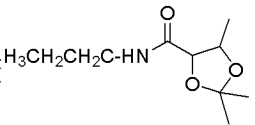
63% ;

[0045] (2) 向 2000L 反应釜中, 加入 219kg 的 (8eq) 丙酮的存在下, 加入 25kg (0.4eq) 的三氯化铝, 控温 $20 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 67.6kg (1.0eq) 的烷基 -2,3 环氧 - 丁酸丙酰胺

$\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}$, 保温反应 8 小时, 向体系中加入 939kg 的 8% 的碳酸钠 (1.5eq) 溶

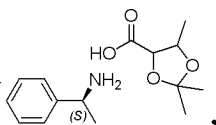
液, 体系经过分液, 萃取, 浓缩得到 75.1kg 的 2,3- 丙缩酮 - 丙基丁酰胺 $\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}$,

收率 79% ;

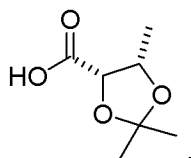
[0046] (3) 向 1000L 反应釜中, 加入 450.6L (6ml/g) 的四氢呋喃, 75.1kg (1eq) 的 2,3-丙缩酮-丙基丁酰胺 $\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}$ ,

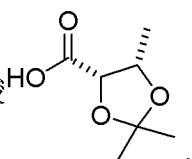
升温至 $30 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 11.3kg (1.2eq) 的纯水和 117.2kg (1.2eq) 的 29% 的甲醇钠的甲醇溶液, 保温反应 6 小时, 离心, 滤饼用 525.7L (7ml/g) 的四氢呋喃溶解, 加入 127.1kg (2eq) 左旋 α -苯乙胺, 于 $22 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温 4 小时, 离心, 干燥,

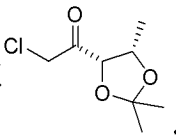
得到 27.3kg 的 2,3-丙缩酮-丁酸苯乙胺盐  收率 26% ;

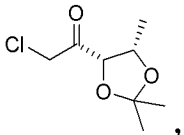
[0047] (4) 向 72L 反应瓶中加入 28L (5ml/g) 的 2-甲基四氢呋喃, 5.6kg (1eq) 2,3-丙缩酮-丁酸苯乙胺盐 ,

再向体系中加入 8% 稀盐酸水溶液调节 pH 为 2 ± 0.5 ,

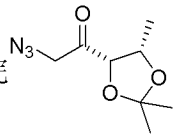
控温 $0 \pm 5^\circ\text{C}$, 保温反应 1 小时, 分液得到有机相, 向有机相中加入 4.5kg 的 (1eq) N,N-二异丙基乙胺, 体系浓缩得到 3.0kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基 1,3-二氧杂环戊烷-4-甲酸  收率 95% ;

[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

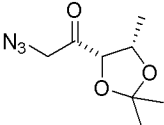
乙胺, 降温到 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 2.7kg (1.3eq) 的氯甲酸酯, 保温反应 1.5 小时, 通入重氮甲烷气体 1.5 小时, 加入 10.3kg (3eq) 的 20% 氯化氢乙醇溶液, 反应 1.5 小时, 加入三乙胺调节 pH 值至 8 ± 0.5 , 萃取, 分液, 浓缩的得到 3.1kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-氯乙酰基-1,3-二氧杂环戊烷  收率 85% ;

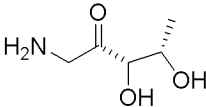
[0049] (6) 向 72L 瓶中加入 31L (10ml/g) 的丙酮溶剂, 3.1kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-氯乙酰基-1,3-二氧杂环戊烷  1.9kg (1.8eq) 的叠氮钠, 和

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

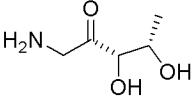
(4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-(2-叠氮基乙酰基)-1,3-二氧杂环戊烷  丙酮溶液, 收率 95% ;

[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,

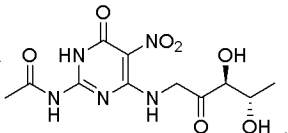
2,5-三甲基-5-(2-叠氮基乙酰基)-1,3-二氧杂环戊烷  丙酮溶液, 保温

$20 \pm 5^\circ\text{C}$ 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)

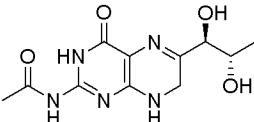
三乙胺, 体系于 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温反应 6 小时后, 加入磷酸二氢钾-磷酸氢二钾水溶液调节体系 pH 至 7 ± 0.5 ; 体系经过滤得到 1.02kg 的 2-乙酰氨基-5-硝基-6-((3S,4S)-3,3-二羟

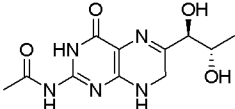
基-2-氧代-戊基氨基)-嘧啶-4-酮  收率 45% ;

[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,

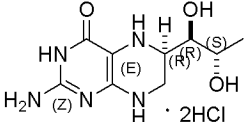
3-二羟基-2-氧代-戊基氨基)-嘧啶-4-酮  70L(35ml/g) 纯水,

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 $\text{pH} = 11.5 \pm 0.5$ 得到含 1.7kg 乙酰氨基

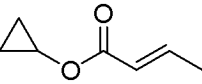
基-7,8-二氢蝶呤  的水溶液, 直接投下一步 ;

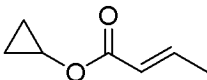
[0053] (10) 在步骤 (9) 得到的含 1.7kg 乙酰氨基-7,8-二氢蝶呤 

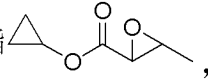
的水溶液存在下, 加入 0.255kg(0.15g/g) 的 20% 钯碳, 通入氢气至反应釜压力为 $0.6 \pm 0.05\text{MPa}$, 将体系控温 $20 \pm 5^\circ\text{C}$, 压力 $0.6 \pm 0.05\text{MPa}$, 反应 80 小时, 反应完全后, 淬灭到 10.29kg(7eq) 15% 的稀盐酸中, 体系经抽滤, 干燥, 得到目标产物二盐酸沙丙蝶呤

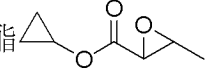
 的粗品, 粗品用 25L(14.7ml/g) 甲醇于 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 重结晶纯化, 得到 0.95kg

的纯品, 收率 50%, 纯度 98.5%, 对映体过量值为 99.2%。

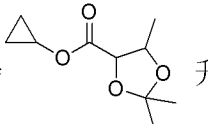
[0054] 实施例 2: 主原料是 , $\text{R} = \text{cyclopropyl}$, $\text{X} = 0$

[0055] (1) 向 3000L 反应釜中, 加入 2016L (20g/ml) 的甲醇, 100.8kg (1eq) 的巴豆酸环丙烷基酯 , 体系升温到 $50 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 414kg (3eq) 间氯过氧苯甲酸, 保温反应

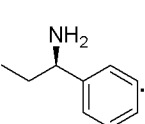
5 小时, 向体系中加入 673kg (3eq) 的 20% 的氢氧化钾溶液, 保温反应 4 小时, 萃取, 浓缩, 得到化合物 69.4kg 的 2,3 环氧-丁酸环丙烷基酯 , 收率 61% ;

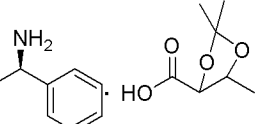
[0056] (2) 向 2000L 反应釜中, 加入 425kg 的 (15eq) 丙酮的存在下, 加入 79.2kg (1eq) 的三氯化铁, 控温 $30 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 69.4kg (1.0eq) 的 2,3 环氧-丁酸环丙烷基酯 , 保温反应 10 小时, 向体系中加入 1552kg 的 10% 的碳酸钠 (3eq) 溶液, 体系经过分液, 萃取,

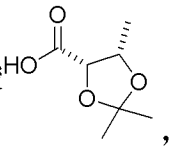
浓缩得到 75.3kg 的 2,3-丙缩酮-丁酸环丙烷基酯 , 收率 77% ;

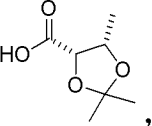
[0057] (3) 向 1000L 反应釜中, 加入 753L (10ml/g) 的甲醇, 75.3kg (1eq) 的 2,3-丙缩酮-丁酸环丙烷基酯 , 升温至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 20.2kg (3eq) 的纯水和 210kg (2eq)

的 20% 的氢氧化钾溶液, 保温反应 8 小时, 离心, 滤饼用 753L (10ml/g) 的甲醇溶解, 加入 322kg (5eq) 左旋 α -苯丙胺, 于 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温 5 小时, 离心, 干燥, 得到 27.2kg 的

 收率 24.5% ;

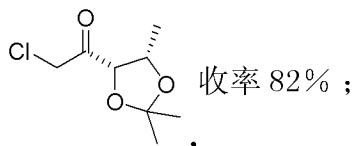
[0058] (4) 向 72L 反应瓶中加入 27L (10ml/g) 的四氢呋喃, 2.7kg (1eq) 的 (4S,5R)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-羧酸苯丙胺盐 ,

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% ;

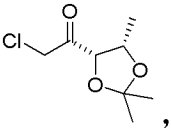
[0059] (5) 向 72L 反应瓶中加入 20L (15ml/g) 的四氢呋喃, 加入 1.3kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-甲酸 , 8kg (5eq) 的 N,N-二异丙基乙胺, 降温到

$0 \pm 5^\circ\text{C}$, 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

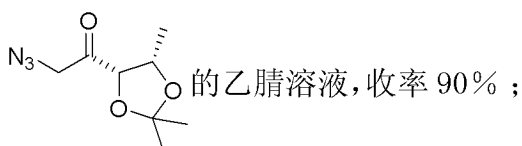
取,分液,浓缩的得到 1.3kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-氯乙酰基-1,3-二氧杂环戊烷



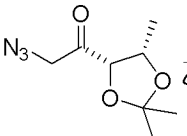
[0060] (6) 向 72L 瓶中加入 19.5L(15ml/g) 的乙腈溶剂,1.3kg 的 (4S,5S)-2,2,5-三

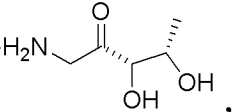
甲基-5-氯乙酰基-1,3-二氧杂环戊烷  3.1kg(4eq) 的三甲基硅叠氮和

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

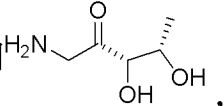


[0061] (7) 在 50L 反应釜中,加入 18.2L(15ml/g) 1,4-二氧六环,0.73kg(0.6g/g) 的雷尼镍,通入氢气至体系压力为 $0.9 \pm 0.1\text{Pa}$,体系用浓盐酸调至 pH 为 1 ± 0.5 ,加入含 1.21kg(1eq) 的 (4S,5S)-2,2,5-三甲基-5-(2-叠氮基乙酰基)-1,3-二氧杂环戊烷

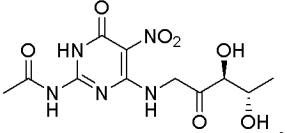
 乙腈溶液, $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 反应 8 小时,抽滤,浓缩,分离,得到 0.71kg 的 (3S,4S)-1-氨基

基-3,4-二羟基-2-戊酮  收率为 87.5% ;

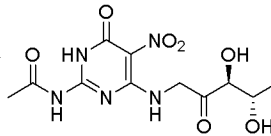
[0062] (8) 向 100L 反应釜中,加入 47.5L(15ml/g) 甲醇,15.8L(5ml/g) 纯水,1.28kg 的 (0.5eq) 碘化钾,3.6kg(1.5eq) 的化合物 A(2-氨基-6-氯-5-硝基-3H-嘧啶-4-酮),

1.4kg(1eq) 的 (3S,4S)-1-氨基-3,4-二羟基-2-戊酮  加入 6.4kg(8eq) 吡

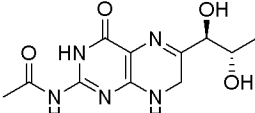
啶,体系于 $80 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温反应 8 小时后,加入甲酸铵-氨水水溶液调节体系 pH 至 8 ± 0.5 ;体系经过滤得到 1.47kg 的 2-乙酰氨基-5-硝基-6-((3S,4S)-3,3-二羟基-2-氧代-戊基

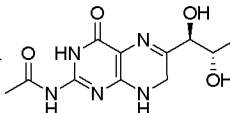
氨基)-嘧啶-4-酮  收率 43.2% ;

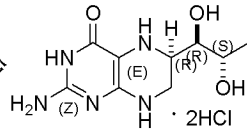
[0063] (9) 向 200L 高压釜中,加入 2.94kg(1eq) 的 2-乙酰氨基-5-硝基-6-((3S,4S)-3,

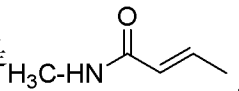
3-二羟基-2-氧代-戊基氨基)-嘧啶-4-酮  147L(50ml/g) 甲醇,

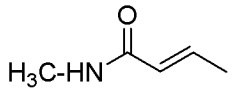
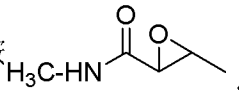
1.76kg(0.6g/g) 5% 钨碳,通入氢气至体系压力为 $0.9 \pm 0.05\text{MPa}$,体系控温 $30 \pm 5^\circ\text{C}$,压力 $0.9 \pm 0.05\text{MPa}$,反应 24 小时,体系经过滤,调节 pH = 12 ± 0.5 得到含 2.5kg 乙酰氨基-7,

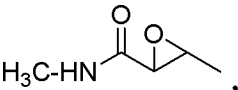
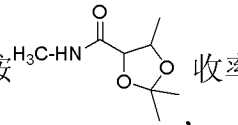
8-二氢蝶呤  的甲醇溶液,直接投下一步;

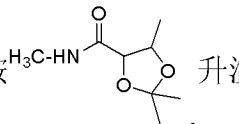
[0064] (10) 在步骤 (9) 得到的含 2.5kg 乙酰氨基-7,8-二氢蝶呤  的甲醇溶液存在下,加入 1.5kg (0.6g/g) 的雷尼镍,通入氢气至体系压力为 0.9 ± 0.05 MPa,将体系控温 $30 \pm 5^\circ\text{C}$,压力 0.9 ± 0.05 MPa,反应 84 小时,反应完全后,淬灭到 16.2kg (10eq) 20%

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%。

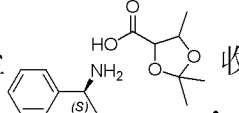
[0065] 实施例 3:主原料是  , R = -CH₃, X = NH

[0066] (1) 向 2000L 反应釜中,加入 495L (5g/ml) 的乙醇,99kg (1eq) 的巴豆酸甲酰胺  ,体系升温到 $35 \pm 5^\circ\text{C}$,加入 180.2kg (1eq) 50% 的叔丁基过氧化氢甲苯溶液,保温反应 2 小时,向体系中加入 400kg (1eq) 的 10% 的氢氧化钠溶液,保温反应 3 小时,萃取,浓缩,得到化合物 70.2kg 的 2,3 环氧-丁酸甲酰胺  ,收率 61%;

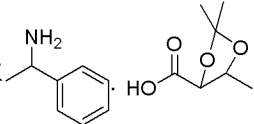
[0067] (2) 向 1000L 反应釜中,加入 106kg 的 (3eq) 丙酮的存在下,加入 2.6kg (0.1eq) 的氯化锂,控温 $10 \pm 5^\circ\text{C}$,加入 70.2kg (1.0eq) 的 2,3 环氧-丁酸甲酰胺  ,保温反应 5 小时,向体系中加入 610kg 的 5% 的碳酸氢钾 (0.5eq) 溶液,体系经过分液,萃取,浓缩得到 81.3kg 的 2,3-丙缩酮-烷基甲酰胺  ,收率 77%;

[0068] (3) 向 1000L 反应釜中,加入 243.9L (3ml/g) 的乙醇,81.3kg (1eq) 的 2,3-丙缩酮-烷基甲酰胺  升温至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$,加入 4.23kg (0.5eq) 的纯水和 47kg (0.5eq)

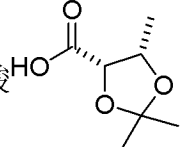
的 20% 的氢氧化钠溶液,保温反应 3 小时,离心,滤饼用 122.6L (2ml/g) 的乙醇溶解,加入 56.9kg (1eq) 左旋 α-苯乙胺,于 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 保温 3 小时,离心,干燥,得到 32.3kg 的 (4S,5R)-2,

2,5-三甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸苯丙胺盐  ,收率 24.5%;

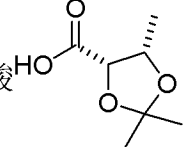
[0069] (4) 向 72L 反应瓶中加 30L (3ml/g) 的 1,4-二氧六环,10kg (1eq) (4S,5R)-2,2,

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

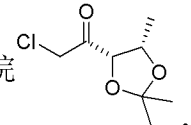
酸水溶液调节 pH 为 1 ± 0.5 , 控温 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 反应 1 小时, 分液得到有机相, 向有机相中加入 3.3kg 的 (0.8eq) N, N-二异丙基乙胺, 体系浓缩得到 5.2kg 的 (4S, 5S)-2, 2, 5-三甲基 1,

3-二氧杂环戊烷-4-甲酸  收率 91%。

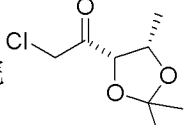
[0070] (5) 向 72L 反应瓶中加入 26L (5ml/g) 的 1, 4-二氧六环, 加入 5.2kg (1eq) 的 (4S,

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

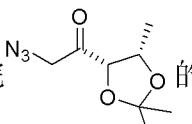
基乙胺, 降温到 $-30 \pm 5^\circ\text{C}$, 加入 3.5kg (1eq) 的氯甲酸酯, 保温反应 1 小时, 通入重氮甲烷气体 1 小时, 加入 2kg (1eq) 的 20% 氯化氢乙醇溶液, 反应 1 小时, 加入碳酸氢钾调节 pH 值为 7 ± 0.5 , 萃取, 分液, 浓缩的得到 5kg 的 (4S, 5S)-2, 2, 5-三甲基-5-氯乙酰基-1, 3-二氧杂

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

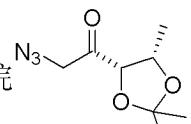
酰基-1, 3-二氧杂环戊烷  1.7kg (1eq) 的叠氮钠, 和 0.22kg (0.05eq) 的碘化

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

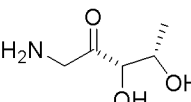
基-5-(2-叠氮基乙酰基)-1, 3-二氧杂环戊烷  的甲醇溶液直接用于下一步, 收

率 87% ;

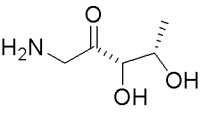
[0072] (7) 在 100L 反应釜中, 加入 22.5L (5ml/g) 甲基叔丁基醚, 0.3kg (0.05g/g) 的 10% 钯碳, 通入氢气至体系压力为 $0.4 \pm 0.1\text{MPa}$ 体系用苯磺酸调至 pH 为 4 ± 0.5 , 含 4.5kg (1eq)

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

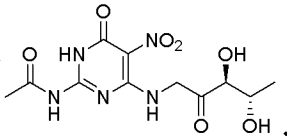
溶液, 保温 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 反应 5 小时, 抽滤, 浓缩, 得到含 2.6kg 的 (3S, 4S)-1-氨基-3, 4-二羟

基-2-戊酮  的滤液, 直接投下一步, 收率为 86% ;

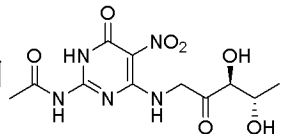
[0073] (8) 向 50L 反应瓶中, 加入 21L (5ml/g) 乙醇, 4.2L (1ml/g) 纯水, 0.1kg 的 (0.05eq)

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

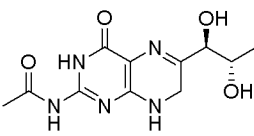
30±5℃ 保温反应 4 小时后, 加入磷酸二氢钠-磷酸氢二钠水溶液体系调节 pH 至 6±0.5; 体系经过滤得到 1.9kg 的 2-乙酰氨基-5-硝基-6-((3S,4S)-3,3-二羟基-2-氧代-戊基

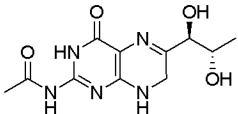
氨基)-嘧啶-4-酮  收率 42%。

[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,

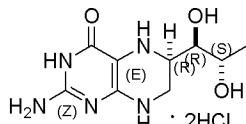
3-二羟基-2-氧代-戊基氨基)-嘧啶-4-酮  76L(20ml/g) 乙醇,

0.2kg(0.05g/g) 20% 钨碳, 通入氢气至体系压力为 0.4±0.05MPa, 体系控温 15±5℃, 压力 0.4±0.05MPa, 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, 本发明公开的一种从消旋体中间体拆分路线合成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。

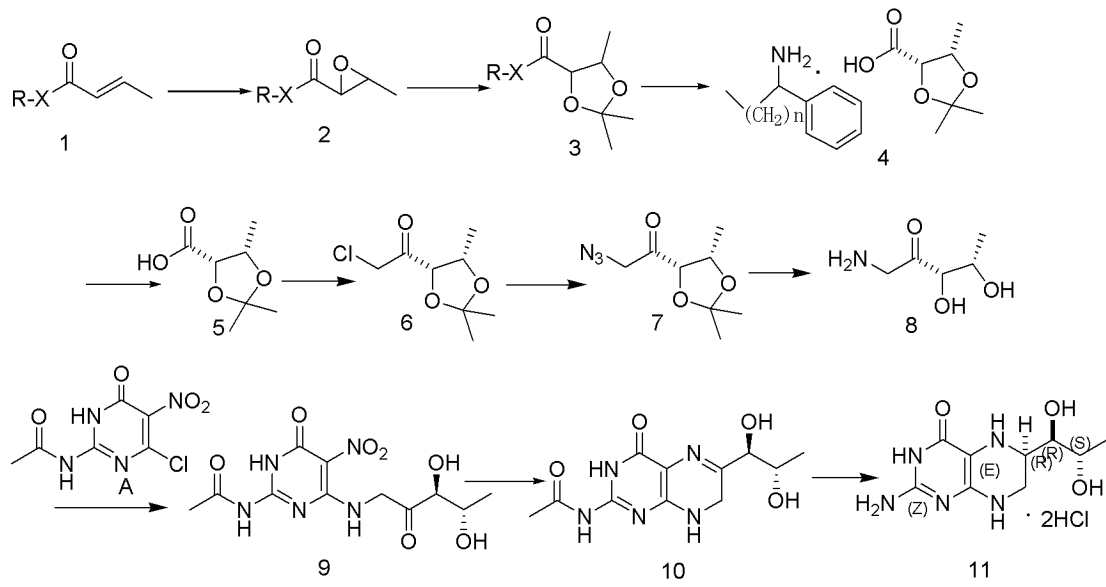


图 1