

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 229/22 (2006.01)

C07C 227/12 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710172474.4

[43] 公开日 2009年6月24日

[11] 公开号 CN 101462974A

[22] 申请日 2007.12.18

[21] 申请号 200710172474.4

[71] 申请人 上海百灵医药科技有限公司

地址 200444 上海市宝山区真陈路 868 号 2 号楼

[72] 发明人 沈鑫 廖立新 林复兴 何晓
杨继东 詹华杏

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司
代理人 胡美强

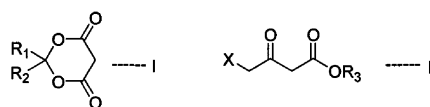
权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

5-氨基酮戊酸盐酸盐的合成方法

[57] 摘要

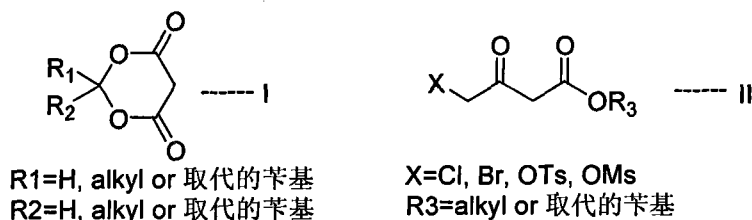
本发明涉及光致敏剂 5-氨基酮戊酸盐酸盐高效新合成方法, 该方法使用式(I)和式(II)的化合物, 式中, R_1 , R_2 代表氢或 $C_1 - C_4$ 的烷基或取代的苄基, R_3 代表 $C_1 - C_4$ 的烷基或取代的苄基, X代表 Cl, Br, OTs, OMs; 经过烷基化反应, 酯交换, 羟胺化, 还原, 最后水解脱羧制备高纯度 5-氨基酮戊酸盐酸盐。



R_1 =H, alkyl or 取代的苄基
 R_2 =H, alkyl or 取代的苄基
X=Cl, Br, OTs, OMs
 R_3 =alkyl or 取代的苄基

1、一种 5-氨基酮戊酸盐酸盐的合成方法，该方法使用式 (I) 和式 (II) 的化合物，经过烷基化反应，酯交换，羟胺化，还原，最后水解脱羧得到 5-氨基酮戊酸盐酸盐；

其中，式 (I) 和式 (II) 为：



R_1, R_2 分别为氢或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 的烷基或取代的苄基， R_3 为 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 的烷基或取代的苄基，X 为 Cl, Br, OTs 或 OMs。

2、根据权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于式 (I) 化合物为丙二酸环酯。

3、根据权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于：烷基化反应在有机溶剂中进行，其中有机溶剂为二甲亚砜、二甲基甲酰胺、丙酮、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、甲醇、乙醇或丙醇中的一种或几种；烷基化用的碱为有机碱或无机碱，其中有机碱为甲醇钠，乙醇钠，醋酸钾，醋酸钠，叔丁醇钾或叔丁醇钠，其中无机碱为氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸钾，碳酸钠，碳酸氢钾，碳酸氢钠，碱在反应液中浓度为 0.1M - 10M。

4、根据权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于：酯交换反应的溶剂为相应的醇；酯交换反应的催化剂为对甲苯磺酸、甲酸、盐酸或硫酸。

5、根据权利要求 4 所述的合成方法，其中酯交换反应的溶剂为甲

醇、乙醇、丙醇或苜醇；催化剂为对甲苯磺酸。

6. 根据权利要求 5 所述的合成方法，其中酯交换反应的溶剂为甲醇或乙醇。

7. 根据权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于羟胺化反应的试剂为亚硝酸钠。

8. 根据权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于还原反应的溶剂为醋酸、盐酸或 1-3 碳的醇中的一种或几种；还原试剂为具有还原性的金属粉末或钨碳。

9. 根据权利要求 8 所述的合成方法，其特征其中具有还原性的金属粉末为锌粉或铁粉。

5-氨基酮戊酸盐酸盐的合成方法

技术领域:

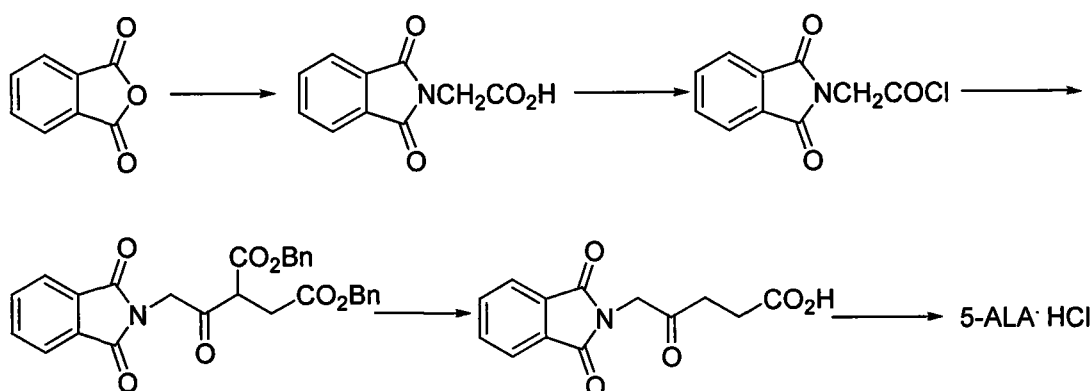
本发明涉及医药化合物合成领域,具体地说涉及一种 5-氨基酮戊酸盐酸盐的合成方法。

背景技术:

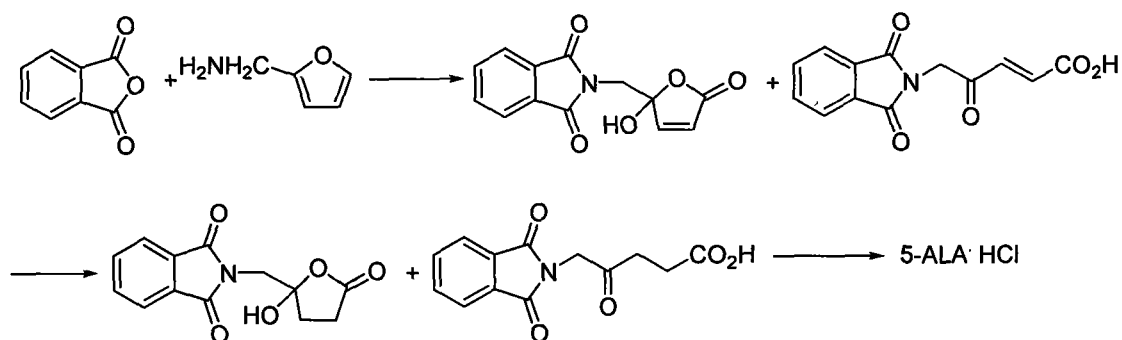
光动力学疗法(PDT)开创于二十世纪七十年代,近年来由于光敏物质等的发展和进步,已逐步成为治疗肿瘤的基本手段之一。5-氨基酮戊酸盐酸盐是新一代光动力学治疗药物 5-氨基酮戊酸(5-ALA)的盐酸盐,在临床上用于光化性角化病(Actinic Keratoses, AK)的治疗。

虽然 5-氨基酮戊酸盐酸盐的结构简单,但其合成却颇具难度,尤其是可进行工业化生产的工艺。主要的合成方法可以归纳为:

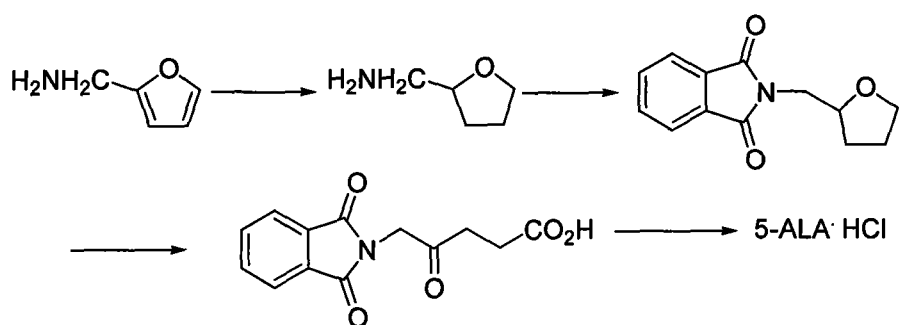
1. 以甘氨酸为原料,邻苯二甲酰胺化、酰氯化、缩合、脱羧、水解(J. Chem. Soc. (1954,1820)):



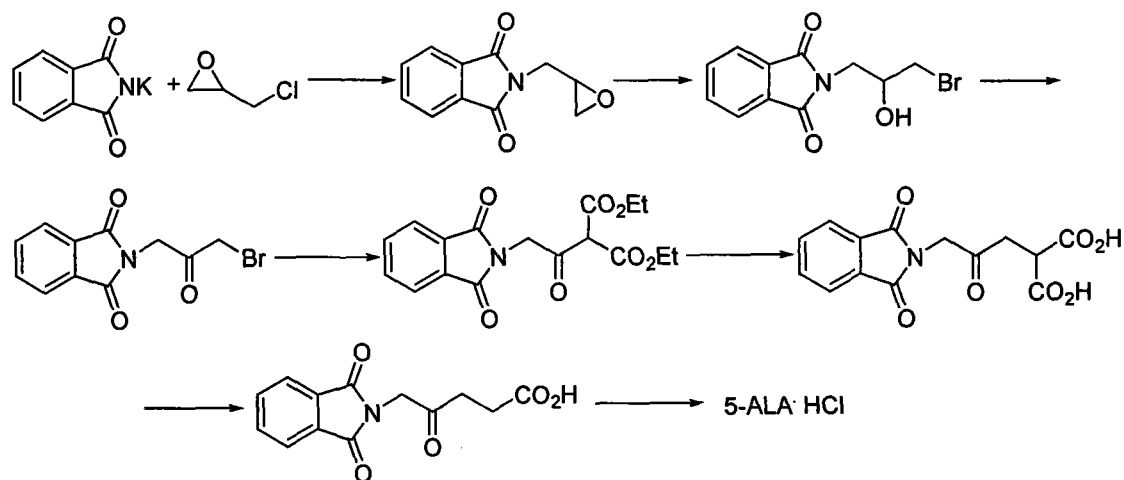
2. 以吡喃甲胺为原料,邻苯二甲酰胺化、光氧化、还原、水解(EP 607,952):



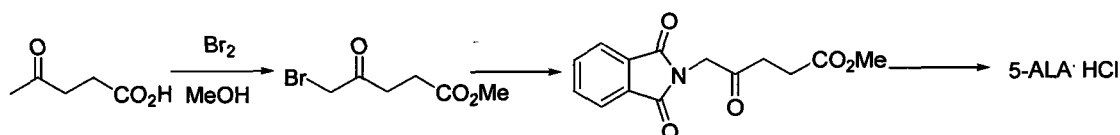
3. 以吲哚甲胺为原料，还原、邻苯二甲酰胺化、钨催化氧化、水解(EP 483,714):



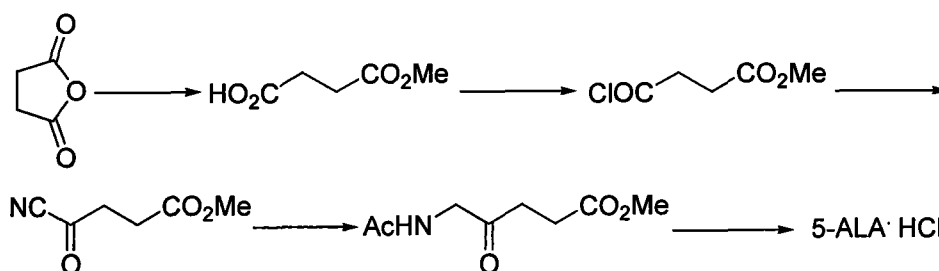
4. 以环氧氯丙烷为原料，盖伯瑞尔反应、溴化、氧化、缩合、水解、脱羧、水解(J. Org. Chem. (1959,556)):



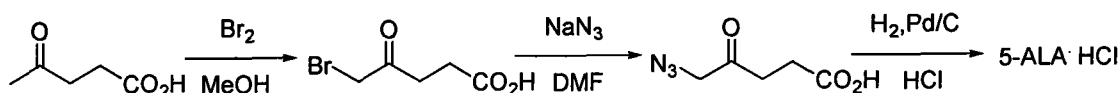
5. 以乙酰丙酸为原料，溴化、盖伯瑞尔反应、水解(Can. J. of Chem. (1974,3257); Bull. De Soc. Chim. de France (1956,1750)):



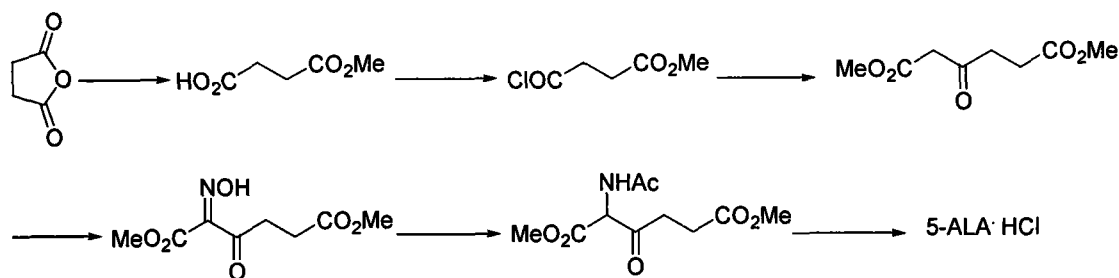
6. 以丁二酸酐为原料, 单酯化、酰氯化、氰化、还原、水解(Tetra. Lett.(1984,2977)):



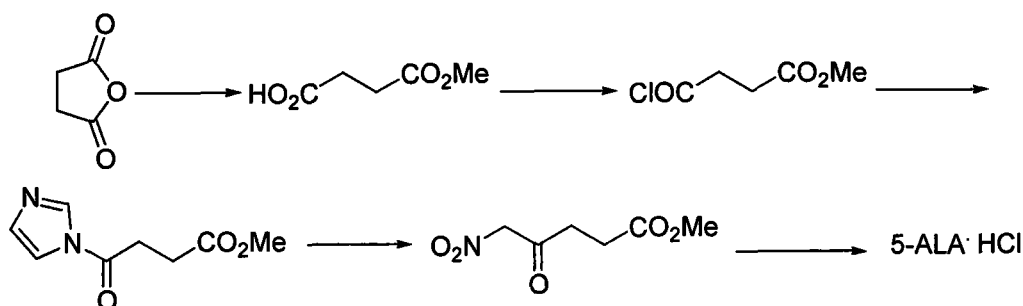
7. 以乙酰丙酸为原料, 溴化、叠氮化、氢解 (syn. Commun.(1994,2557)):



8. 以丁二酸酐为原料, 单酯化、酰氯化、缩合、亚硝化、还原、水解(syn. (1999,568)):



9. 以丁二酸酐为原料, 单酯化、酰氯化、咪唑化、硝基甲烷取代、氢化还原(syn. (1999,568)):



从以上的合成路线来看：要么合成路线太长，收率因此不高，而且设备投入也大，所以即使原料便宜易得成本也不会太低(如路线 4 和 8)；要么路线简短但使用的试剂不是污染大(如路线 4、6)，安全性差(如路线 6 和 7)就是价格过于昂贵(如路线 2、3 和 9)，或者操作的条件苛刻(如路线 1 和 2)。最具工业化前景的合成路线是 5，其反应路线短，原材料便宜，但该路线在工业化上的技术难题在于乙酰丙酸溴化酯化这一步，除了希望得到的 5-位溴代的产物外，3-位溴代的产物比例也很高，此副反应无法通过控制反应条件来消除而主要通过纯化分离的方法。过去的技术主要通过柱层析或高真空精馏的方法进行分离，其成本较高，而且溴代物的刺激性很大，对操作人员会造成身体损害。最近有专利报道(CN1490305A)乙酰丙酸溴化酯化后的产物可以不经分离直接进行盖伯瑞尔反应，然后通过重结晶的方法纯化。但该方法的得率太低(7%)，而且要使用大量的价格昂贵的邻苯二甲酰亚胺钾盐，其生产成本并不低。

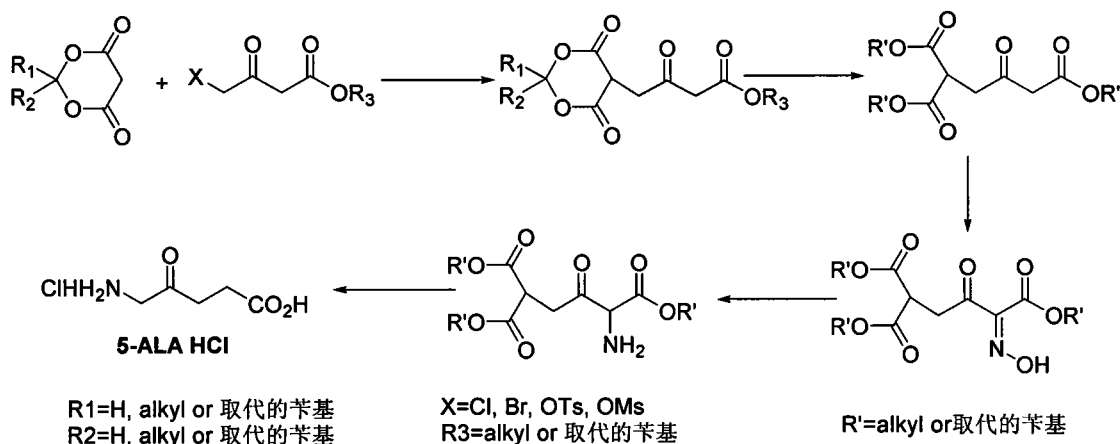
发明内容：

本发明所要解决的技术问题在于提供一种 5-氨基酮戊酸盐酸盐的合成方法，以解决现有技术中的缺陷。

本发明方法的原理是：

以丙二酸环酯进行烷基化反应，得到的产物进行酯交换反应，然后羟胺化，还原，最后水解脱羧得到 5-氨基酮戊酸盐酸盐。

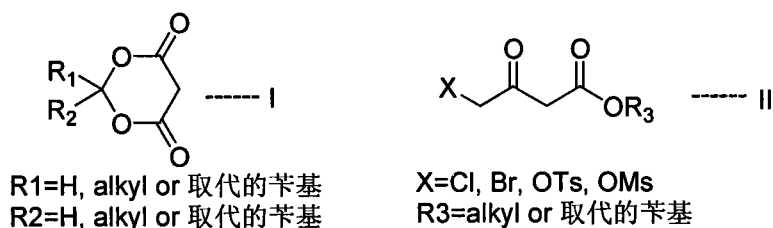
具体路线如下图：



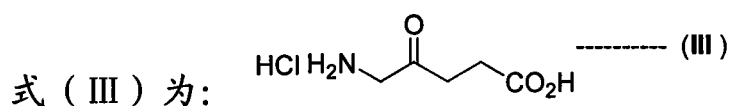
具体的方法步骤为：

方法使用式 (I) 和式 (II) 的化合物，经过烷基化反应，酯交换，羟胺化，还原，最后水解脱羧得到 5-氨基酮戊酸盐 (式 (III))；

其中，式 (I) 和式 (II) 为：



R_1, R_2 分别为氢或 $C_1 - C_4$ 的烷基或取代的苄基， R_3 为 $C_1 - C_4$ 的烷基或取代的苄基， X 为 Cl, Br, OTs 或 OMs；



其中优选的式 (I) 化合物为丙二酸环酯。

其中烷基化反应在有机溶剂中进行，其中有机溶剂为二甲亚砜、二甲基甲酰胺、丙酮、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、甲醇、乙醇或丙醇中的一种或几种；烷基化用的碱为有机碱或无机碱，其中有机碱为甲醇钠，乙醇钠，醋酸钾，醋酸钠，叔丁醇钾或叔丁醇钠，其中无机碱为氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸钾，碳酸钠，碳酸氢钾，碳酸氢钠，碱在反应体系中的浓度

为 0.1M - 10M。

其中酯交换反应的溶剂为相应的醇，优选的溶剂为甲醇、乙醇、丙醇或苜醇，最优选的为甲醇或乙醇；酯交换反应的催化剂为对甲苯磺酸、甲酸、盐酸或硫酸，优选的为对甲苯磺酸。

其中羟胺化反应的试剂为亚硝酸钠。

其中还原反应的溶剂为醋酸、盐酸或 1-3 碳的醇中的一种或几种；还原试剂为具有还原性的金属粉末或钨碳，其中还原性的金属粉末优选的为锌粉或铁粉。

本领域技术人员根据上述技术方案，结合具体实施例，不经过创造性劳动可以实现本发明。

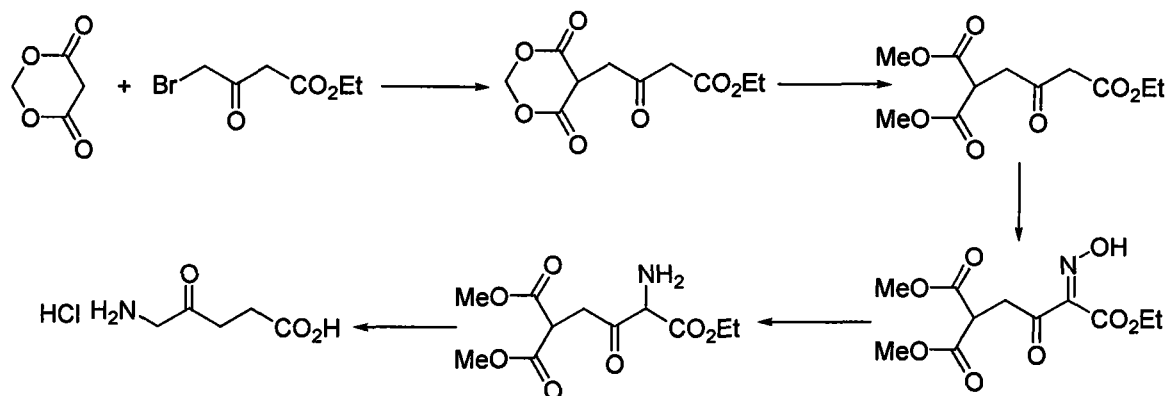
本发明的方法有如下优点：

- 1、本发明方法中，中间产物基本都是固体，易于结晶纯化，
- 2、本发明方法中，因为反应都是经典、传统反应，原材料简单易得，易于操作，利于工业化生产。

具体实施方式：

以下的实施例只是用于说明本发明，而非限制本发明。

实施例 1



500ml 的四口瓶中，加入甲醇 300ml 和甲醇钠 15g 和丙二酸亚甲酯 25g，室温搅拌 15 分钟后，滴加溴代乙酰乙酸乙酯 45g，加毕，加热回流，TLC 检测反应结束后浓缩，得到的固体用水洗涤，真空干燥后直接用于下一步。

将上一步的产品溶于 300ml 无水乙醇中，加入对甲苯磺酸 5g，加热回流，TLC 检测反应结束后浓缩，得到的产品直接用于下一步。

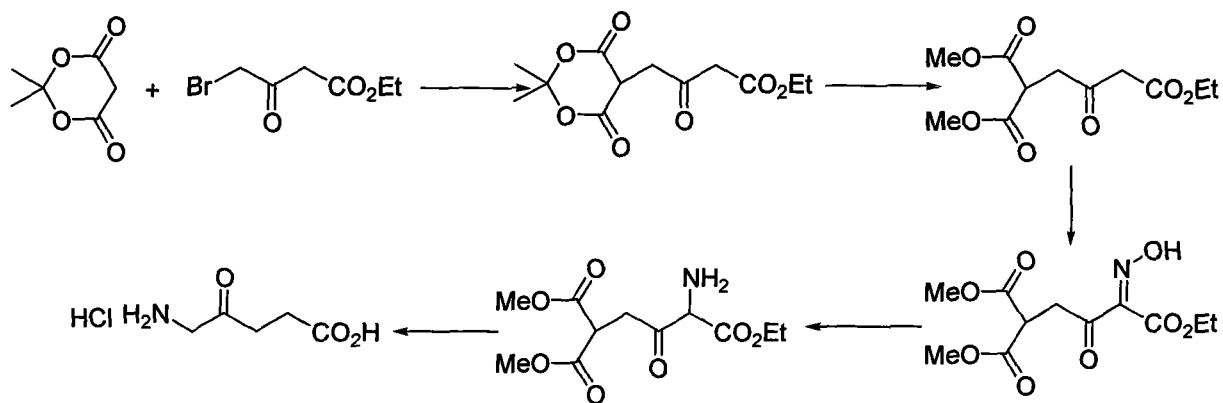
将上一步的产品溶于 250ml 醋酸中，冷至 0 度，滴加亚硝酸钠 15g 溶于 50ml 水的溶液，控制滴速，使温度不超过 5 度，加毕，加入水 100ml，慢慢升温反应，析出大量固体，抽滤，干燥后用于下一步。

将上一步的产品溶于 200ml 醋酸中，慢慢分批加入锌粉 50g，TLC 检测，反应完全后过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，合并后浓缩，得到的产品直接用于下一步。

将上一步得到的产品和 6N 的盐酸 500ml 一起加热回流反应 6 小时，活性炭脱色，浓缩掉水，剩余物用甲醇乙酸乙酯重结晶，得到白色固体产品 10g。mp: 148-149° C。

$^1\text{HNMR}$ (300M, D_2O_2) δ : 2.50 (2H, t, $-\text{CH}_2-$), 2.69 (2H, t, $-\text{CH}_2-$), 3.92 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)

实施例 2



500ml 的四口瓶中，加入二甲亚砜 300ml 和碳酸钾 15g 和丙二酸亚甲酯 25g，室温搅拌 15 分钟后，滴加溴代乙酰乙酸乙酯 45g，加毕，加热至 100 度反应，TLC 检测反应结束后将反应液倒入冰水中，析出大量白色固体，真空干燥后直接用于下一步。

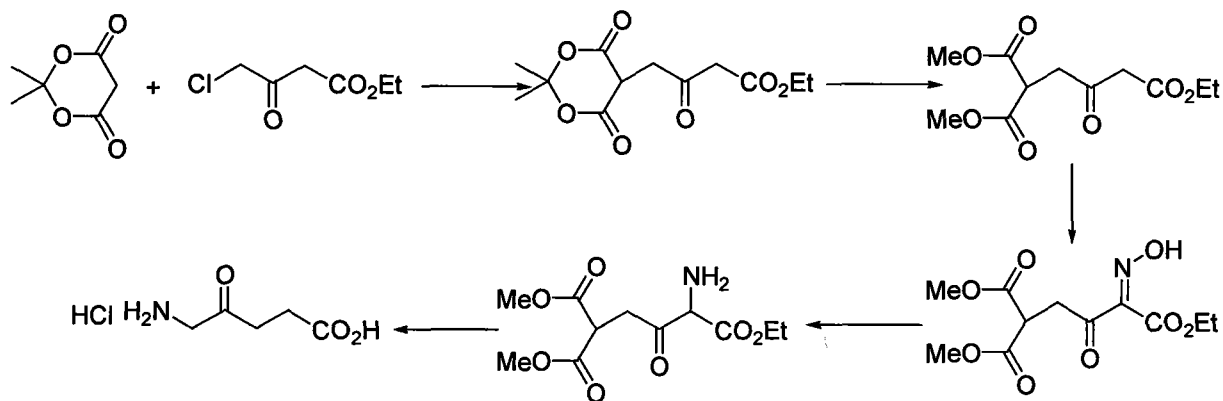
将上一步的产品溶于 300ml 无水甲醇中，加入对甲苯磺酸 5g，加热回流，TLC 检测反应结束后浓缩，得到的产品直接用于下一步。

将上一步的产品溶于 250ml 醋酸中，冷至 0 度，滴加亚硝酸钠 15g 溶于 50ml 水的溶液，控制滴速，使温度不超过 5 度，加毕，加入水 100ml，慢慢升温反应，析出大量固体，抽滤，干燥后用于下一步。

将上一步的产品溶于 200ml 甲醇和 50ml 6N 的盐酸中，加入钨碳 5g，常压氢化，TLC 检测，反应完全后过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，合并后浓缩，得到的产品直接用于下一步。

将上一步得到的产品和 6N 的盐酸 500ml 一起加热回流反应 6 小时，活性炭脱色，浓缩掉水，剩余物用甲醇乙酸乙酯重结晶，得到白色固体产品 12g。光谱数据同实施例 1。

实施例 3



500ml 的四口瓶中，加入二甲基甲酰胺 300ml 和醋酸钠 18g 和丙二酸亚异丙酯 25g，室温搅拌 15 分钟后，滴加氯代乙酰乙酸乙酯 40g，加毕，加热至 100 度反应，TLC 检测反应结束后倒入冰水中，析出大量固体，抽滤，真空干燥后直接用于下一步。

将上一步的产品溶于 300ml 无水甲醇中，加入 HCl 5g，加热回流，TLC 检测反应结束后浓缩，得到的产品直接用于下一步。

将上一步的产品溶于 250ml 醋酸中，冷至 0 度，滴加亚硝酸钠 15g 溶于 50ml 水的溶液，控制滴速，使温度不超过 5 度，加毕，加入水 100ml，慢慢升温反应，析出大量固体，抽滤，干燥后用于下一步。

将上一步的产品溶于 200ml 醋酸中，慢慢分批加入锌粉 50g，TLC 检测，反应完全后过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，合并后浓缩，得到的产品直接用于下一步。

将上一步得到的产品和 6N 的盐酸 500ml 一起加热回流反应 6 小时，活性炭脱色，浓缩掉水，剩余物用甲醇乙酸乙酯重结晶，得到白色固体产品 9g。光谱数据同实施例 1。