



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116621789 A

(43) 申请公布日 2023.08.22

(21) 申请号 202310627579.3

(22) 申请日 2023.05.31

(71) 申请人 上海吉奉生物科技有限公司

地址 201512 上海市金山区金山卫镇秋实  
路688号A大楼A2

(72) 发明人 徐红岩 于程伟 夏伟冬

(74) 专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限  
责任公司 31113

专利代理师 张劲风

(51) Int. Cl.

C07D 263/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书2页

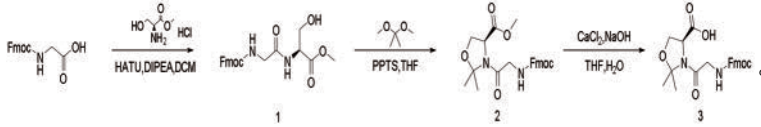
(54) 发明名称

一种(4S)-3-[2-[[苄甲氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种(4S)-3-[2-[[苄甲氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的工业化生产合成方法。主要解决其工业化放大合成方法缺乏的技术问题。本发明合成方法包括以下步骤：Fmoc-L-甘氨酸和丝氨酸甲酯盐酸盐在二氯甲烷溶液中，在HATU催化下反应生成化合物1；化合物1和2,2-二甲氧基丙烷在四氢呋喃溶液中，在4-甲基苯磺酸吡啶盐催化下经加热反应，生成化合物2；化合物2在含有氯化钙和氢氧化钠的四氢呋喃与水的混合溶液中水解，生成目标化合物3。(4S)-3-[2-[[苄甲氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸作为一种氨基酸衍生物主要用作医药中间体、多肽的合成等。

1. 一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法,其特征是:包括以下步骤:Fmoc-L-甘氨酸和丝氨酸甲酯在二氯甲烷溶液中,在HATU催化下反应生成化合物1;化合物1和2,2-二甲氧基丙烷在四氢呋喃溶液中,在4-甲基苯磺酸吡啶盐催化下经加热反应,生成化合物2;化合物2在含有氯化钙和氢氧化钠的四氢呋喃与水的混合溶液中水解,生成目标化合物3;合成线路如下:



2. 根据权利要求1所述的一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法,其特征是:第一步HTAU用量为1.1当量,第一步DIPEA用量为2.5当量。

3. 根据权利要求1所述的一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法,其特征是:第一步室温反应3小时。

4. 根据权利要求1所述的一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法,其特征是:第二步反应2,2-二甲氧基丙烷用量为3倍化合物1体积,4-甲基苯磺酸吡啶盐用量为0.5当量。

5. 根据权利要求1所述的一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法,其特征是:第二步反应在70-80℃下进行。

6. 根据权利要求1所述的一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法,其特征是:第二步反应时间为20小时。

7. 根据权利要求1所述的一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法,其特征是:第三步反应氯化钙与氢氧化钠的当量比为1:1。

8. 根据权利要求1所述的一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法,其特征是:第三步反应温度为0-5℃。

9. 根据权利要求1所述的一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法,其特征是:第三步反应时间为10小时。

## 一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及到一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法。

### 背景技术

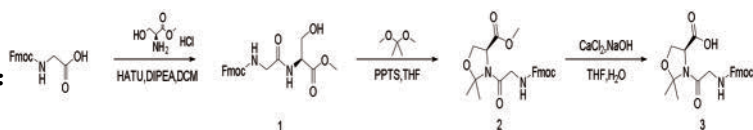
[0002] (4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸(CAS: 1095952-22-9)作为一种氨基酸衍生物,主要用作医药中间体、多肽的合成等,用途广泛,有一定的市场需求。但其公开报道的合成方法,均处于实验室研究阶段,不能很好地满足工业化放大生产的要求。现有方法分为两大类:一类是先合成制取Fmoc-L-甘氨酸,再与2,2-二甲氧基丙烷反应得到目标化合物,该类方法要得到高纯度目标化合物需经柱层析工艺,转化率低、副产物多、溶剂消耗大、成本高、操作繁琐,因而无法实现工业化生产;二是先合成制取Fmoc-L-甘氨酸苄酯,再与2,2-二甲氧基丙烷反应得到(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸苄酯中间体,该中间体通过加氢工艺脱去苄基得到目标化合物,该类方法需用到价格昂贵的金属催化剂、对设备要求较高、操作难度大、还有一定的安全隐患,也不利于工业化生产。

### 发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的工业化生产合成方法,主要解决其工业化生产方法缺乏的技术问题。

[0004] 本发明技术方案为:一种(4S)-3-[2-[[苄氧羰基]氨基]乙酰基]-2,2-二甲基-4-恶唑烷羧酸的合成方法,其特征是包括以下步骤:第一步,Fmoc-L-甘氨酸和丝氨酸甲酯盐酸盐在二氯甲烷溶液中,在HATU催化下反应生成化合物1;第二步,化合物1和2,2-二甲氧基丙烷在四氢呋喃溶液中,在4-甲基苯磺酸吡啶盐催化下经加热反应,生成化合物2;第三步,化合物2在含有氯化钙和氢氧化钠的四氢呋喃与水的混合溶液中低温温和水解,生成目标化合物3。

[0005] 合成线路如下:



[0006] 第一步HATU用量为1.1当量,DIPEA用量为2.5当量,反应时间为3小时,温度为室温;第二步反应2,2-二甲氧基丙烷用量为3倍化合物1体积,4-甲基苯磺酸吡啶盐用量为0.5当量,反应温度为70-80℃,反应时间为20小时;第三步反应氯化钙与氢氧化钠的当量比为1:1,反应温度为0-5℃,反应时间为10小时。

[0007] 本发明的有益效果是:第一步反应条件简单,反应时间短,操作方便;第二步转化率高,副产物少;第三步避免了使用昂贵的金属催化剂,且低温温和水解减少副产物生成,

通过打浆即能得到高纯度、高收率的目标产物。

### 具体实施方式

[0008] 实施例1:

步骤1:

搅拌状态下向50L玻璃反应釜中依次加入Fmoc-甘氨酸(3kg, 10.09mol)、二氯甲烷(24L)、丝氨酸甲酯盐酸盐(1.65kg, 10.59mol)、EIPEA(3.26kg, 25.23mol)和HATU(4.22kg, 11.10mol), 室温反应3小时。反应液加入10L 1N 盐酸淬灭, 静置分层, 分取有机相。有机相分别用水10L洗涤一次、饱和食盐水10L洗涤一次。有机相真空浓缩至不再有液滴滴下, 然后加入20L甲基叔丁基醚, 在室温打浆3小时, 过滤, 滤饼50℃烘干, 得到高纯度化合物1(3.65kg, 9.16mol, 90.80%)。LC-MS (ESI):  $m/z$  399.1  $[M+1]^+$ ;

步骤2:

搅拌状态下, 向50L玻璃反应釜中依次加入化合物1(2.0kg, 5.02 mmol)、四氢呋喃(30 L)、2,2-二甲氧基丙烷(6 L)和4-甲基苯磺酸吡啶盐(0.63kg, 2.51 mmol), 升温至70-80℃, 搅拌反应20小时。反应混合物减压浓缩除去大部分四氢呋喃, 然后加入10L饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取(10 L x 2次), 合并有机相。有机相依次用水10L、饱和食盐水10L各洗涤一次, 再真空浓缩至不再有液滴滴下, 然后, 加入5L甲基叔丁基醚搅拌溶解, 再滴入5L石油醚析出固体, 搅拌2小时, 过滤, 重复该步骤一次, 滤饼45℃烘干得到高纯度的化合物2(1.55kg, 3.53mol, 70.5%)。LC-MS (ESI):  $m/z$  439.4  $[M+1]^+$ ;

步骤3:

向50L玻璃反应釜中依次加入水(10L)、氯化钙(392g, 3.53mol), 搅拌溶解后, 加入四氢呋喃(15L)、化合物2(1.55kg, 3.53mol), 搅拌溶解后降温至0-5℃, 滴入氢氧化钠溶液(141g溶于5L水, 3.53mol), 控温0-5℃反应10小时, 再加入10L 1N 盐酸、10L乙酸乙酯, 然后静置分液, 分取有机相。有机相依次用水10L、饱和食盐水10L各洗涤一次, 再真空浓缩至不再有液滴滴下, 加入10L甲基叔丁基醚室温打浆4h, 过滤, 重复该打浆步骤2次, 滤饼烘干得到高纯度目标化合物3(1.13kg, 2.66mol, 72.9%), LC-MS (ESI):  $m/z$  447.0  $[M+Na]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.30 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (s, 0H), 7.49 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.33 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 4.80 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 3H), 4.10 (dd,  $J$  = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 4.03 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 0H), 3.95 (dd,  $J$  = 17.0, 6.0 Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J$  = 16.9, 6.1 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。