



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103626701 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 12

(21) 申请号 201210310884. 1

(22) 申请日 2012. 08. 28

(71) 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 黄淑云 李兴伟 谢应

(51) Int. Cl.

C07D 215/56 (2006. 01)

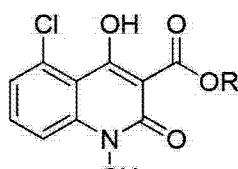
权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种制备喹啉衍生物的方法

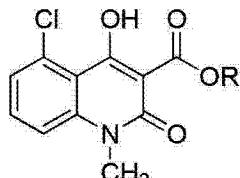
(57) 摘要

本发明属于医药技术领域，更确切地说，是涉及一种多发性硬化症治疗药物的中间体喹啉衍生物的制备方法。通过对式 II 化合物在碱存在下进行处理，然后再用酸酸化得到式 I 化合物。本发明所用溶剂均为低毒性溶剂和水，反应条件温和，操作简单可控，适合工业化大生产。



I

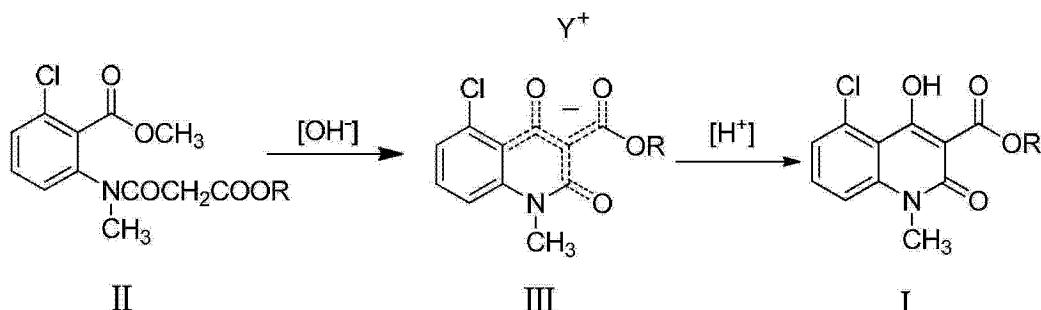
1. 具有式 I 结构的化合物的制备方法：



I

其中 :R 为 :CH₃, C₂H₅;

其特征在于：中间体 II 在碱存在下进行环合得到中间体 III，再经酸中和得到式 I 化合物，

其中 Y⁺ 为 Na⁺、K⁺ 阳离子。

2. 根据权利要求 1 所述的式 I 结构的化合物的制备方法，其特征在于：所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、乙醇钠、甲醇钠。

3. 根据权利要求 1-2 任一项所述的式 I 结构的化合物的制备方法，其特征在于：所述中间体 II 在碱存在下进行环合反应的反应温度为 20 ~ 30 °C。

4. 根据权利要求 1 所述的式 I 结构的化合物的制备方法，其特征在于：所述酸为盐酸、乙酸。

5. 根据权利要求 1 或 4 所述的式 I 结构的化合物的制备方法，其特征在于：所述中间体 III 用酸中和的反应温度为 20 ~ 30 °C。

一种制备喹啉衍生物的方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,更确切地说,是涉及一种多发性硬化症治疗药物的中间体喹啉衍生物的制备方法。

背景技术

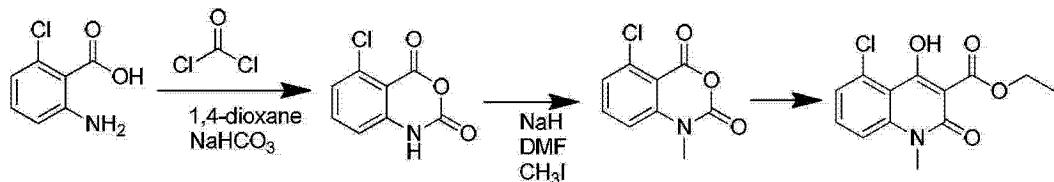
[0002] 多发性硬化症(MS)是常见的中枢神经系统非外伤性疾病,病灶位于脑部和脊髓,是一种表现多样的终身性疾病,可以影响中枢神经系统的许多部位(多发),对脑或脊髓形成损伤或疤痕(硬化)。根据病损部位不同,病发时可引起人体多种功能障碍,出现视力障碍、眼球胀痛、肢体肌力减弱、行走不稳、吞咽困难等症状。据统计,全世界约有 250 万多发性硬化症患者。相比西方国家,亚洲的多发性硬化的发病率比较低。据资料显示,中国、日本、韩国等的发病率约在 1/10 万~8/10 万,且有逐年增加的趋势。但据药品资讯网的报道,全世界有 2.5 亿人左右饱受 MS 的困扰,该病多发于青壮年,且女性多于男性。由于对本病的认识和检测手段的增加,近年包括我国、日本以及欧美学者均发现,全世界范围内多发性硬化的发病率有所增加。在我国由于生活环境的恶化和人们工作压力的增加,多发性硬化的发病率也呈上升趋势。

[0003] 虽然对 MS 发病机制的认识不断深入,生物技术和核磁共振技术不断发展,但是目前仍不能治愈 MS,病人需要终生服用药物,主要采用抗炎治疗。现在被批准用于 MS 的免疫调节药全为注射剂,包括干扰素 β -1a(皮下注射或肌内注射)、干扰素 β -1b 和醋酸格拉替雷(皮下注射)、米托蒽醌和那他珠单抗(静脉注射),存在给药不便、病人耐受性差等不利因素。该类药物存在着巨大的市场,常见的症状有肌肉震颤、麻痹,语言不利,记忆力下降、注意力不集中等,严重影响患者的生活品质且复发频率极高(更重要的是这一疾病影响着儿童患者),遗憾的是目前还没有找到治愈该疾病的方法,现有的疗法仅仅只能降低疾病的复发。因此,口服有效的抗多发性硬化药物具有广阔的前景。

[0004] 拉喹莫德是 Teva 公司研发的,只需每日口服一次的新的免疫调节剂。它用于活动性复发好转型多发性硬化症的治疗。拉喹莫德与现有药物相比具有明显的优势,具有抗炎作用和神经保护作用。

[0005] CN1298393、CN1659146 公开了可用于治疗多发性硬化症的喹啉衍生物的合成方法,其中拉喹莫德是由关键中间体 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-甲酸酯与 N-乙基苯胺反应得到。

[0006]



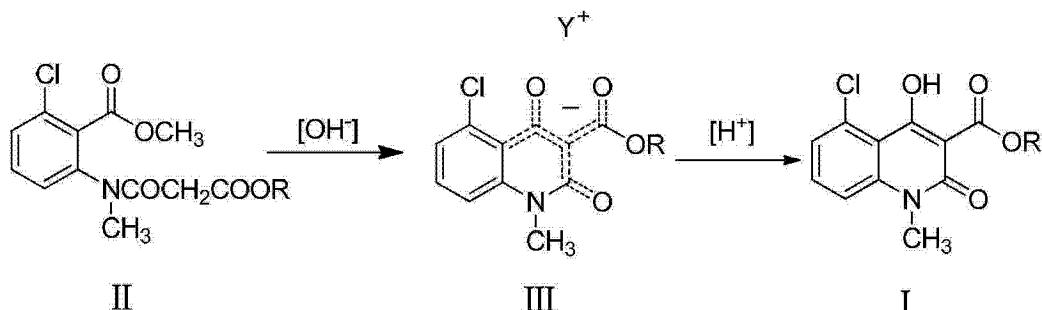
[0007] 该制备方法中用到了光气、氢化钠、碘甲烷等有危险性、腐蚀性的剧毒试剂,虽然在实验室比较容易实现,但是进入工业放大,反应不容易控制,而且氢化钠等也会对反应罐

造成腐蚀损坏，遇水或在潮湿空气中易发生爆炸。

发明内容

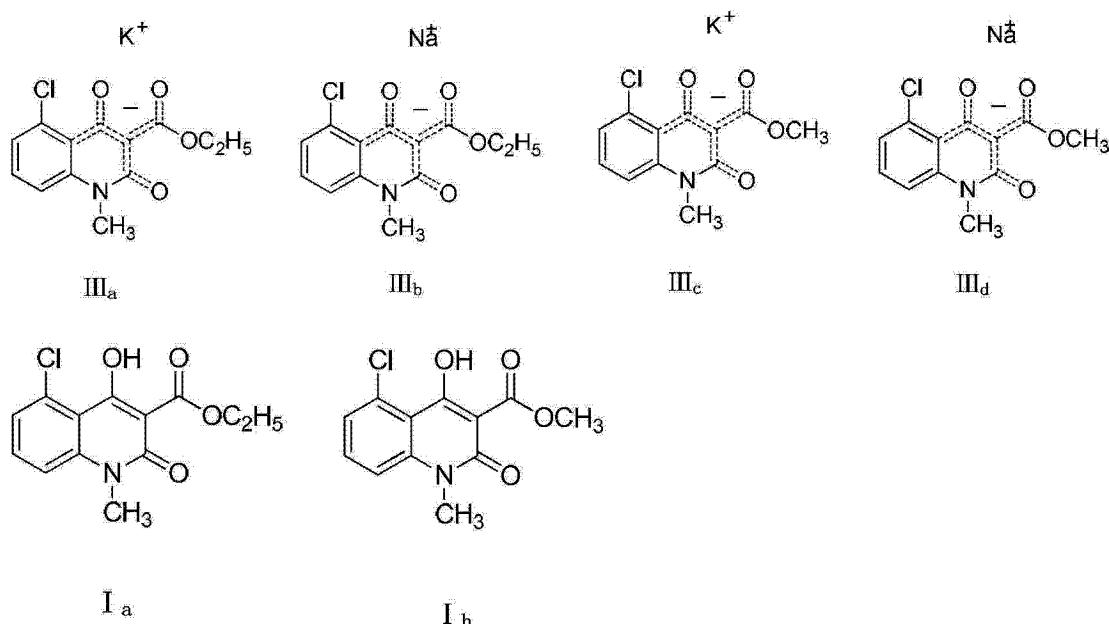
[0008] 本发明公开了一种拉喹莫德关键中间体 5-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-噻嘛-3-甲酸酯及其类似物即具有式 I 结构的噻嘛衍生物的新的合成方法。

[0009]



[0010] 其中:R为:CH₃,C₂H₅;Y⁺为Na⁺、K⁺阳离子。

[0011]

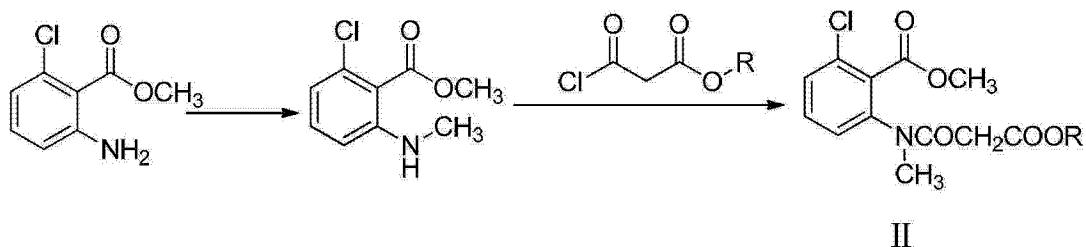


[0012] 中间体Ⅱ在碱存在下进行环合得到中间体Ⅲ,然后再用酸中和得到式Ⅰ化合物。

[0013] 其中所用碱为碱金属的氢氧化物,如氢氧化钠、氢氧化钾等无机碱,或碱金属的醇盐,如乙醇钠、甲醇钠、叔丁醇钾等有机碱。

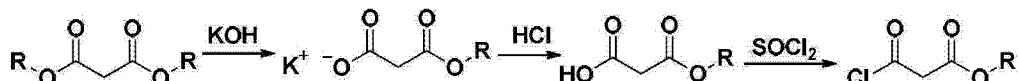
[0014] 中间体III用酸中和得到式 I 化合物。所用酸为实验室常用酸,如盐酸、乙酸、硫酸、硝酸等。

[0015]



[0016] 中间体 II 的制备：由市售购得的 2- 氨基 -6- 氯苯甲酸甲酯为起始原料，在甲醇中用甲醇钠、多聚甲醛处理，再与硼氢化钠反应后，水解得到 2- 氯 -6- 甲氨基苯甲酸甲酯。然后其与相应的氯甲酰乙酸烷基酯在三乙胺等缚酸剂的存在下酰化得到 (US2002/0119975A1 ;Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 30, No. 7, 1994, 829-836)。

[0017]



[0018] 氯甲酰乙酸烷基酯可由丙二酸二烷基酯用氢氧化钾等强碱皂化生成丙二酸单酯钾盐，再用盐酸酸化得丙二酸单烷基酯，然后再用氯化亚砜进行处理，氯化得到 (Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters; vol. 17; nb. 2; (2007) ;p. 410 - 413)。

[0019] 本发明所用溶剂均为低毒性溶剂和水，反应条件温和，操作简单可控，适合工业化大生产。

具体实施方式

[0020] 下面结合实施例对本发明做进一步的说明，实施例仅为解释性的，决不意味着它以任何方式限制本发明的范围。

[0021] 参考实施例：中间体 II 的合成

[0022] 1. 2- 氯 -6- 甲氨基苯甲酸甲酯的制备

[0023] 30g (1.3mol) 钠搅拌下慢慢地加入到 400mL 甲醇中。无气体放出后，将 2- 氨基 -6- 氯苯甲酸甲酯 45g (261mmol) 加入到上述所得悬浮液中。这个混合物加入到装有多聚甲醛 11 克 (392mmol) 与 315mL 甲醇的反应瓶中，所得混合液室温搅拌 5 小时。将硼氢化钠 9.9g (261mmol) 加入到该混合物中，回流反应 3 小时。冷却后的混合物，用 1M 的氢氧化钾水解，然后用 2M 盐酸中和至 pH 值为 3，沉淀过滤，得 2- 氯 -6- 甲氨基苯甲酸甲酯，m. p. 177-178℃。

[0024] 2. 6- (N- 乙氧羰基乙酰基 -N- 甲基) 氨基 -2- 氯苯甲酸甲酯(中间体 II) 的制备

[0025] 18.5g (100mmol) 2- 氯 -6- 甲氨基苯甲酸甲酯和 14mL (100mmol) 三乙胺于 100mL 二氯甲烷中溶解，搅拌放冷，向其中加入 16.6g (110mmol) 氯甲酰乙酸乙酯。反应混合物室温搅拌 8hr，所得沉淀过滤，二氯甲烷洗涤滤饼。100mL 水加入滤液中，搅拌。静置 1hr 后分离有机相，浓缩溶剂至干得 6- (N- 乙氧羰基乙酰基 -N- 甲基) 氨基 -2- 氯苯甲酸甲酯，可直接用于下步反应。

[0026] 实施例 1

[0027] 1, 2- 二氢 -4- 羟基 -5- 氯 -1- 甲基 -2- 氧代喹啉 -3- 羧酸乙酯钾盐(III_a)的制备

[0028] 将 31.3g (100mmol) 6- (N- 乙氧羰基乙酰基 -N- 甲基) 氨基 -2- 氯苯甲酸甲酯加入 16.8g (300mmol) 氢氧化钾于 500mL 水的溶液，室温搅拌 5hr，钾盐沉淀过滤，冷水洗涤，乙醇重结晶得 19.1g 1, 2- 二氢 -4- 羟基 -5- 氯 -1- 甲基 -2- 氧代喹啉 -3- 羧酸乙酯钾盐，收率 59.9%。

[0029] 实施例 2

[0030] 1, 2- 二氢 -4- 羟基 -5- 氯 -1- 甲基 -2- 氧代喹啉 -3- 羧酸乙酯钠盐(III_b)的制备

[0031] 16.5g (53mmol) 6-(N-乙氧羰基乙酰基-N-甲基)氨基-2-氯苯甲酸甲酯加入6.3g (158mmol)氢氧化钠于263mL水的溶液,20℃搅拌5hr,钠盐沉淀过滤,冷水洗涤,乙醇重结晶得10.5g 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-羧酸乙酯钠盐,收率66%。

实施例3

[0033] 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代-喹啉-3-羧酸甲酯钠盐(III_a)的制备

[0034] 24.4g (80mmol) 6-(N-甲氧羰基乙酰基-N-甲基)氨基-2-氯苯甲酸甲酯加入13g(240mmol)甲醇钠于400mL甲醇的溶液,30℃混合搅拌5hr,钠盐沉淀过滤,冷甲醇洗涤,得16.9g 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-羧酸甲酯钠盐,收率69.6%。

实施例4

[0036] 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-羧酸乙酯钠盐(III_b)的制备

[0037] 16.5g (53mmol) 6-(N-乙氧羰基乙酰基-N-甲基)氨基-2-氯苯甲酸甲酯加入10.7g (158mmol)乙醇钠于270mL水的溶液,25℃搅拌3hr,钠盐沉淀过滤,冷水洗涤,乙醇重结晶得10.0g 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-羧酸乙酯钠盐,收率63%。

实施例5

[0039] 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-羧酸乙酯(I_a)的制备

[0040] 32g(100mmol)的钾盐于200mL水中,用盐酸化至pH值为3,混合物30℃搅拌1hr。沉淀过滤,水洗,干燥,得25.1g 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-羧酸乙酯, m. p. 170.7-172.2℃, 收率89.3%, ¹H-NMR(CDCl₃) : 15.0(s, 1H), 7.5(m, 1H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 2H), 3.6(s, 3H), 1.4(t, 3H)。

实施例6

[0042] 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-羧酸乙酯(I_a)的制备

[0043] 18.2g(60mmol)的钠盐于120mL水中,用盐酸化至pH值为3,混合物室温搅拌1hr。沉淀过滤,水洗,干燥,得15.6g 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-羧酸乙酯, m. p. 170.5-173℃, 收率92.5%。

实施例7

[0045] 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代-喹啉-3-羧酸甲酯(I_b)的制备

[0046] 36.6g (120mmol) 钾盐于240mL水中,用乙酸酸化至pH值为3,混合物20℃搅拌1hr。沉淀过滤,水洗,干燥。得30.4g 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-羧酸甲酯, m. p. 150.5-153℃。收率94.8%。¹H-NMR(CDCl₃) : 15.0(s, 1H), 7.5(t, 1H), 7.3(m, 2H), 4.1(s, 3H), 3.7(s, 3H)。