



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111574448 A

(43)申请公布日 2020.08.25

(21)申请号 201910122954.2

(22)申请日 2019.02.18

(71)申请人 广东东阳光药业有限公司

地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工
业园工业北路1号

(72)发明人 林碧悦 王仲清 胡吉安 寇景平
梁桂挺 罗忠华 黄芳芳

(51)Int.Cl.

C07D 217/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

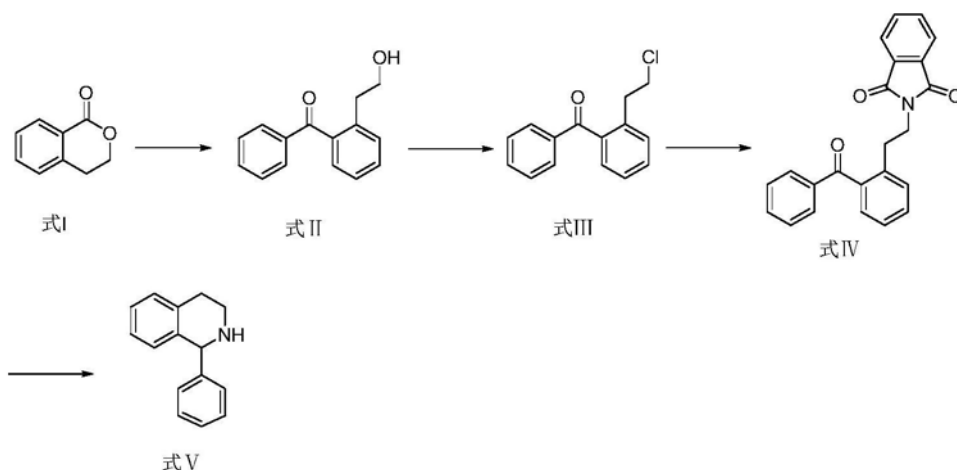
(54)发明名称

一种苯基四氢异喹啉的制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种苯基四氢异喹啉的制备方法,属于医药化工领域;本发明所述方法以异色瞢为起始物料,经过格氏试剂开环、氯代、取代反应、肼解后得到苯基四氢异喹啉化合物。该方法生产得到的产物纯度高,收率高,成本低,操作简单,工艺稳定的特点。

1. 一种制备苯基四氢异喹啉的方法,其特征在于,包括以下步骤:



(1) 将异色瞢(式I所示化合物)与溶剂在一定的温度下混合,氮气保护下加入苯基溴化镁的四氢呋喃溶液,搅拌反应完毕,加水,硅藻土过滤,分液,蒸干溶剂,得到式II所示化合物;

(2) 式II所示化合物与有机溶剂混合后,加入氯化试剂,控制一定温度搅拌,反应完毕,加水分液,蒸干溶剂,得到式III所示化合物;

(3) 式III所示化合物、有机溶剂、胺源化合物、催化剂与碱混合,再升温至一定温度搅拌,反应完毕,加入水和萃取溶剂,分液,蒸干溶剂,得到式IV所示化合物;

(4) 式IV所示化合物、溶剂与水合肼混合,再升温至一定温度搅拌,反应完毕,浓缩至干,加入水和萃取溶剂,分液,蒸干溶剂,得到式V所示化合物。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述的步骤(3)中有机溶剂为二甲亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述的步骤(3)中的碱为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、磷酸钠、磷酸钾、三乙胺、吡啶或二异丙基乙胺。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述的步骤(3)中催化剂为碘化钾、碘化钠、四丁基碘化铵或四丁基溴化铵。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述的步骤(3)中胺源化合物为酞酰亚胺钾或邻苯二甲酰亚胺。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述的步骤(3)中一定的温度为50℃~120℃。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述的步骤(3)中催化剂与式III所示化合物的摩尔比为1.0-1.5。

8. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述的步骤(4)中溶剂为C₁-C₈的醇。

9. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述的步骤(4)中萃取溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、乙酸叔丁酯或甲苯。

10. 如权利要求1所述的方法,其特征在于所述的步骤(4)中水合肼与式IV所示化合物的比为0.3ml/g-1.0ml/g。

一种苯基四氢异喹啉的制备方法

技术领域

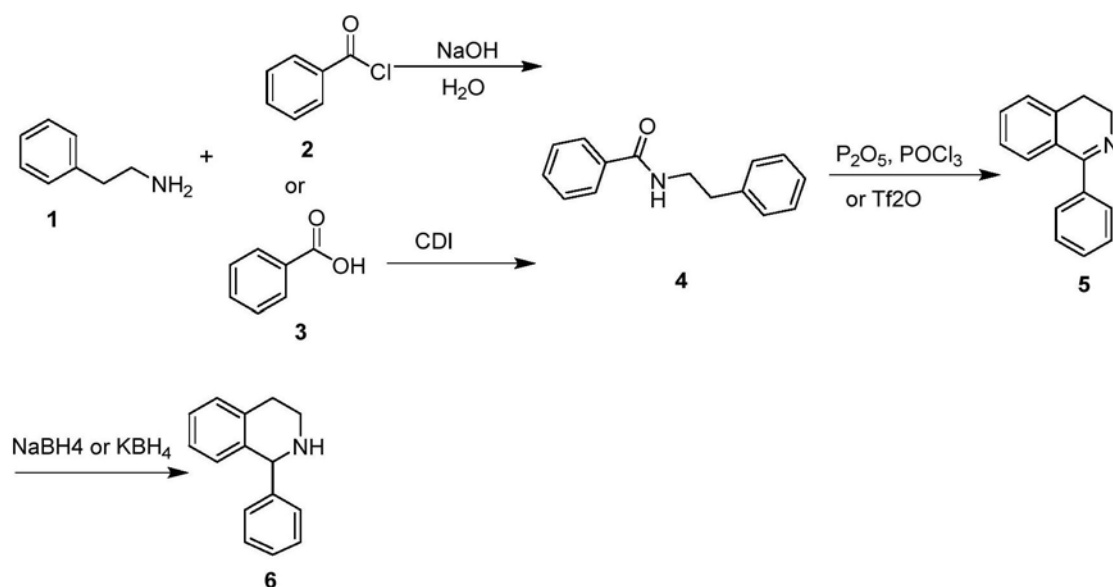
[0001] 本发明涉及医药化工领域,具体地,涉及一种苯基四氢异喹啉的制备方法。

背景技术

[0002] 1-苯基-四氢异喹啉是合成琥珀酸索利那新的重要中间体,琥珀酸索利那新用于治疗急性尿失禁、尿急和尿频等症状的膀胱过动症。索利那新由山之内制药(Yamanouchi, 现属安斯泰来Astellas)研发,首先于2004年6月8日获欧洲药物管理局(EMA)批准上市,之后于2004年11月19日获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,再于2006年4月20日获日本医药品医疗器械综合机构(PMDA)批准上市。

[0003] 目前化合物1-苯基-四氢异喹啉的合成方法如下式所示:

[0004]



[0005] 以苯乙胺(化合物1)为起始物料,与苯甲酰氯(化合物2)或者苯甲酸(化合物3)反应得到化合物4,化合物4通过Bischler-Napieralski反应或者Pictet-splengler反应得到化合物5,化合物5通过硼氢化钠或者硼氢化钾还原得到1-苯基-四氢异喹啉(化合物6)。

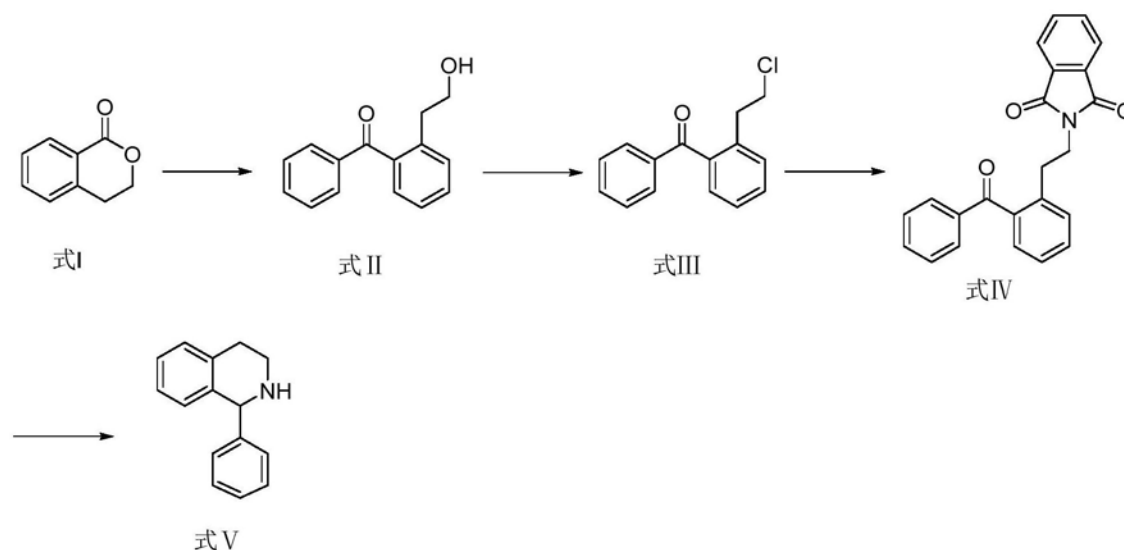
[0006] 其中第二步Bischler-Napieralski反应用到大量的五氧化二磷、三氯氧磷,反应结束后会产生大量的含磷废水;Pictet-splengler反应需要大量的酸酐,反应结束后产生大量含酸废水;这种方法存在不利于工业化生产的步骤。

发明内容

[0007] 本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。为此,本发明的一个目的在于提出了一种苯基四氢异喹啉的制备方法,该方法产物纯度高,收率高,成本低,操作简单,条件温和。

[0008] 根据本发明的一个方面,本发明提出了一种制备苯基四氢异喹啉(如式V所示)的方法,包括以下步骤:

[0009]



[0010] (1) 将异色瞓(式I所示化合物)与溶剂在一定的温度下混合,氮气保护下加入苯基溴化镁的四氢呋喃溶液,搅拌反应完毕,加水,硅藻土过滤,分液,蒸干溶剂,得到式II所示化合物;

[0011] (2) 式II所示化合物与有机溶剂混合后,加入氯化试剂,控制一定温度搅拌,反应完毕,加水分液,蒸干溶剂,得到式III所示化合物;

[0012] (3) 式III所示化合物、有机溶剂、胺源化合物、催化剂与碱混合,再升温至一定温度搅拌,反应完毕,加入水和萃取溶剂,分液,蒸干溶剂,得到式IV所示化合物;

[0013] (4) 式IV所示化合物、溶剂与水合肼混合,再升温至一定温度搅拌,反应完毕,浓缩至干,加入水和萃取溶剂,分液,蒸干溶剂,得到式V所示化合物。

[0014] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中溶剂可以为四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚、乙二醇单甲醚、甲基四氢呋喃二氧六环等中的至少一种。

[0015] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中苯基溴化镁与异色瞓的摩尔比为0.6-1.5。

[0016] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(1)中一定的温度为 $-25^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。

[0017] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(2)中有机溶剂可以为四氢呋喃、甲基叔丁基醚、二甲醚或二氧六环等。

[0018] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(2)中氯化试剂可以为二氯亚砷或磺酰氯。

[0019] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(2)中一定的温度为 $-10^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ 。

[0020] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中有机溶剂可以为二甲亚砷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮。

[0021] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中的碱可以为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、磷酸钠、磷酸钾、三乙胺、吡啶、二异丙基乙胺等中的至少一种。

[0022] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中胺源化合物可以为酞酰亚胺钾或邻苯二甲酰亚胺。

[0023] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中催化剂可以为碘化钾、碘化钠、四丁

基碘化铵或四丁基溴化铵。

[0024] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中萃取溶剂可以为二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、乙酸叔丁酯或甲苯。

[0025] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中一定的温度为50℃~120℃。

[0026] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中胺源化合物与式Ⅲ所示化合物的摩尔比为1.1-2.0。

[0027] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中催化剂与式Ⅲ所示化合物的摩尔比为1.0-1.5。

[0028] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(3)中碱与式Ⅲ所示化合物的摩尔比为1.0-4.0。

[0029] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中溶剂可以为C₁-C₈的醇溶剂。

[0030] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中萃取溶剂可以为二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、乙酸叔丁酯或甲苯。

[0031] 根据本发明的一些实施例,所述的步骤(4)中水合肼与式Ⅳ所示化合物的比为0.3ml/g-1.0ml/g。

[0032] 术语定义

[0033] 本说明书中“eq”指当量。

[0034] 本说明书中“g”指克。

[0035] 本说明书中“室温”指10℃~35℃。

具体实施方式

[0036] 下面详细描述本发明的实施例。下面描述的实施例是示例性的,仅用于解释本发明,而不能理解为对本发明的限制。实施例中未注明具体技术或条件的,按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

[0037] 为描述本发明,以下列出了实施例。但需要理解,本发明不限于这些实施例,只是提供实践本发明的方法。

[0038] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,天津市福晨化学试剂厂,武汉鑫华远科技发展有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0039] 质谱(MS)数据的测定条件是:电喷雾电离(ESI)。

[0040] H谱的测定条件:400MHz,氘代DMSO。

[0041] 实施例1式Ⅱ化合物的制备

[0042] 向1000ml三口瓶中加入式I所示化合物(74.08g)、四氢呋喃(350ml),降温至10℃,氮气保护下滴加苯基溴化镁的四氢呋喃溶液(50ml),滴加完毕后搅拌4小时,反应结束后加水(200ml),加入完毕后用硅藻土过滤,完毕分液,合并有机相浓缩后得到式Ⅱ所示化合物

(113.14g, 收率100%)。

[0043] HPLC纯度:82.48%;

[0044] MS: $[M+1] = 227.2$ 。

[0045] 实施例2式III化合物的制备

[0046] 在500ml三口瓶中加入式II所示化合物(45.25g), 二氯甲烷(360ml), 控温0℃, 滴加二氯亚砷(26.17g), 滴加完毕后控温20℃下搅拌3小时, 反应结束后加入水(100ml), 萃取分液后有机相减压浓缩得到式III化合物(37.20g, 收率为76%)。

[0047] HPLC纯度:92.97%;

[0048] MS: $[M+1] = 245.7$ 。

[0049] 实施例3式IV化合物的制备

[0050] 在250ml三口中加入式III化合物(36.71g), 酞酰亚胺钾(38.90g), 碘化钾(24.00g), DMSO(150ml), 碳酸钠(47.70g), 控温70℃, 搅拌16小时, 反应结束后加入二氯甲烷(350ml), 水(300ml), 萃取分液、浓缩后得到式IV化合物(53.31g, 收率100%)。

[0051] MS: $[M+1] = 356.4$ 。

[0052] 实施例4式V化合物的制备

[0053] 在500ml三口中加入乙醇(350ml), 化合物10(35.54g), 水合肼(20ml), 控温78℃反应3h, 反应结束后减压浓缩干, 加入水(200ml)和二氯甲烷(350ml), 萃取分液后有机相减压浓缩得到式V化合物(17.79g, 收率85%, HPLC纯度:99.20%)

[0054] MS: $[M+1] = 210.1$;

[0055] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.29 (m, 3H), 7.27-7.03 (m, 3H), 6.52-6.30 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.38-3.23 (m, 1H), 3.19-3.00 (m, 2H), 2.86 (dd, $J=11.7, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.04 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.31 (d, $J=22.9\text{Hz}$, 1H);

[0056] ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 144.91 (s), 138.30 (s), 135.47 (s), 129.01 (d, $J=8.7\text{Hz}$), 128.42 (s), 128.11 (s), 127.37 (s), 126.25 (s), 125.63 (s), 62.12 (s), 42.28 (s), 29.82 (s)。

[0057] 在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一个实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中, 对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且, 描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外, 在不相互矛盾的情况下, 本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0058] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例, 可以理解的是, 上述实施例是示例性的, 不能理解为对本发明的限制, 本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变形。