

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 02806032.6

[51] Int. Cl.

*C07D 241/04 (2006.01)*  
*C07D 401/06 (2006.01)*  
*C07D 215/12 (2006.01)*  
*C07D 307/79 (2006.01)*  
*C07D 401/14 (2006.01)*  
*C07D 403/14 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1244565C

[51] Int. Cl. (续)

*C07D 405/06 (2006.01)*  
*C07D 405/14 (2006.01)*  
*C07D 409/06 (2006.01)*  
*C07D 409/14 (2006.01)*  
*C07C 237/32 (2006.01)*  
*A61K 31/496 (2006.01)*  
*A61P 25/04 (2006.01)*

[22] 申请日 2002.3.5 [21] 申请号 02806032.6

[30] 优先权

[32] 2001. 3. 7 [33] SE [31] 0100764 - 0

[86] 国际申请 PCT/SE2002/000376 2002.3.5

[87] 国际公布 WO2002/070492 英 2002.9.12

[85] 进入国家阶段日期 2003.9.5

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 W·布朗 N·普罗贝克

审查员 刘元霞

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 马崇德

权利要求书 7 页 说明书 19 页

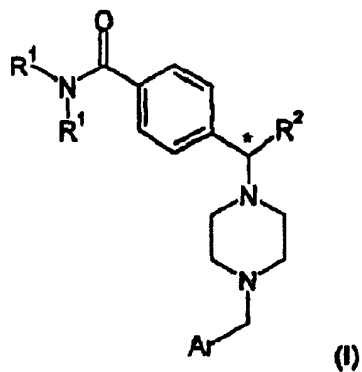
[54] 发明名称

对于制备二芳基甲基哌嗪衍生物的新不对称  
方法和新不对称二芳基甲胺中间体

[57] 摘要

描述了二芳基甲基哌嗪的不对称合成。该合成路线能够制备多种的具有不同 N-烷基的对映体纯的胺。本发明包括有机金属化合物不对称加成到手性亚磺酰亚胺得到主要是一种非对映体的加合产物,然后通过分裂手性助剂转化为纯的对映体,然后用烷基化方法合成哌嗪环。

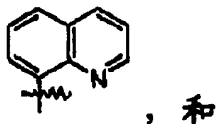
1. 用于制备通式 (I) 化合物的方法,



其中

5      R¹是C₁-C₆烷基,

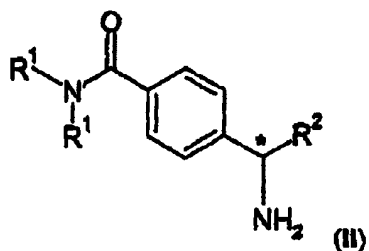
R²是



Ar是选自下述的任一基团: 苯基、噻吩基和呋喃基,

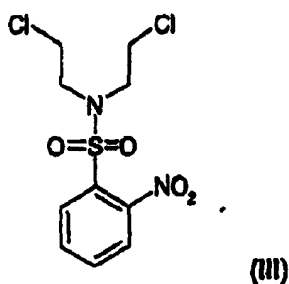
该方法包括步骤:

10      A) 通式 (II) 的对映体纯化合物

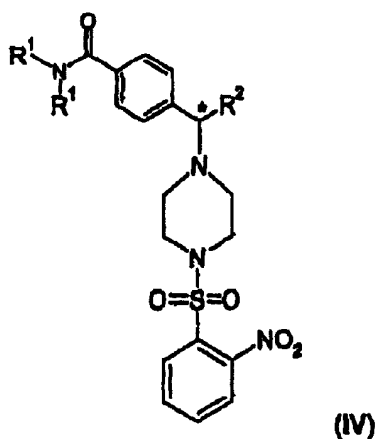


其中R¹和R²定义如上,

与式 (III) N,N-二(2-氯乙基)-2-硝基苯磺酰胺在碱存在下发生反应,

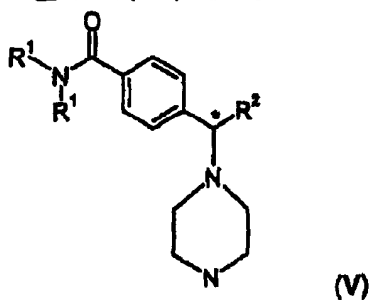


得到通式 (IV) 化合物



其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>定义如上;

- 5 B) 通过使通式 (IV) 化合物与苯硫酚发生反应而裂开通式 (IV) 化合物的2-硝基苯磺酰基, 得到通式 (V) 化合物



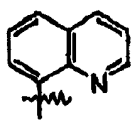
其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>定义如上; 和

- 10 C) 烷基化通式 (V) 的化合物, 使用: i) 通式Ar-CH<sub>2</sub>-X化合物和适合的碱, 其中Ar定义如上, X是卤素; 或ii) 通式Ar-CHO化合物和适合的还原剂, 其中Ar定义如上;

得到定义如上的通式 (I) 化合物。

2. 根据权利要求1的方法, 其中R<sup>1</sup>是甲基或异丙基。

3. 根据权利要求1的方法，其中 $R^1$ 是甲基或异丙基， $R^2$ 是

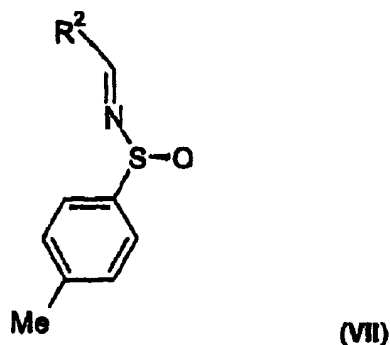


，并且

Ar是苯基或噻吩基。

4. 根据权利要求1的方法，其中通式(II)化合物用下述步骤制备：  
5

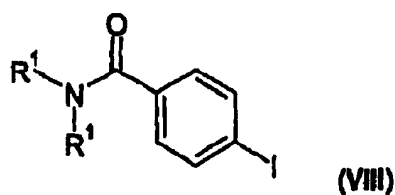
A) (1R, 2S, 5R)-(-)-薄荷基(S)-对甲苯亚磺酸酯或(1R, 2S, 5R)-(+)-薄荷基(R)-对甲苯亚磺酸酯与六甲基二硅氮烷锂和通式 $R^2$ -CHO化合物发生反应，其中 $R^2$ 定义如权利要求1，得到通式(VII)的亚磺酰亚胺，



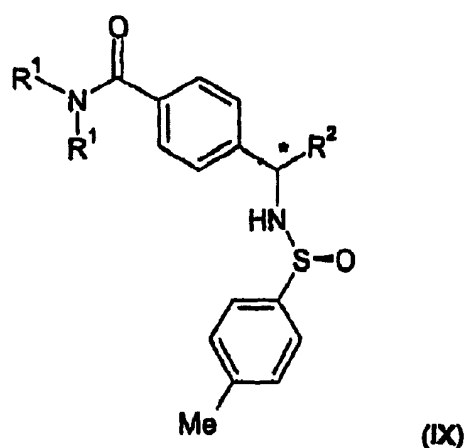
10

或其对映体，其中 $R^2$ 定义如权利要求1；

B) 通式(VIII)的对-碘苯甲酰胺衍生物与烷基锂试剂发生反应，其中 $R^1$ 定义如权利要求1，然后加入上述步骤A制备的亚磺酰亚胺，得到通式(IX)化合物

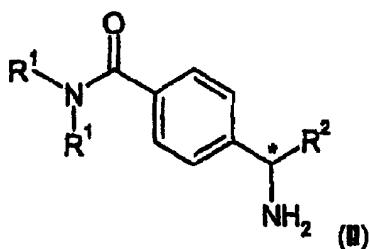


15



其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>定义如权利要求1;

C)通过短时间酸处理进行通式(IX)化合物的甲醇解,得到通式(II)化合物,

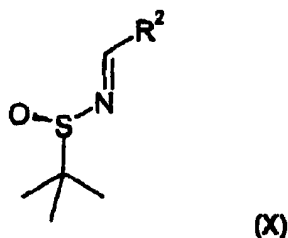


5

其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>定义如权利要求1.

5. 根据权利要求1的方法, 其中通式(II)化合物用下述步骤制备:

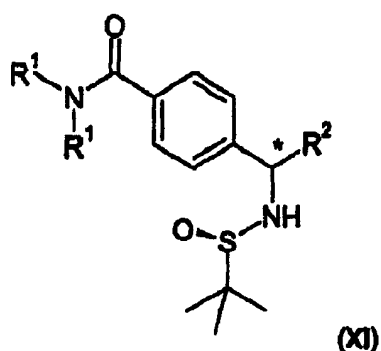
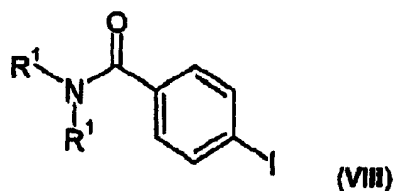
10 A) 结构R<sup>2</sup>-CHO的醛与(R)-(+)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺或(S)-(-)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺反应, 其中R<sup>2</sup>定义如权利要求1, 得到通式(X)化合物,



或它的对映体, 其中R<sup>2</sup>定义如权利要求1;

B) 通式(VIII)的对碘代苯甲酰胺衍生物与烷基锂试剂反应, 然

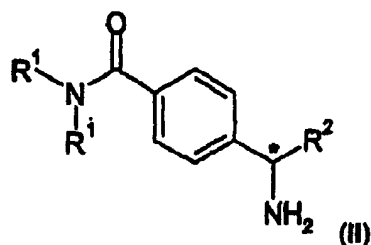
后加入上述步骤A制备的亚磺酰亚胺, 其中 $R^1$ 的定义如权利要求1, 得到通式 (XI) 化合物,



5

其中 $R^1$ 和 $R^2$ 定义如权利要求1;

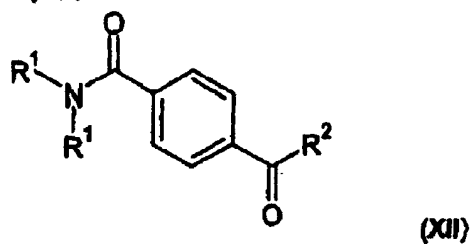
C) 通过短时间酸处理进行通式 (XI) 化合物的甲醇解, 得到通式 (II) 化合物,



10 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 定义如权利要求1.

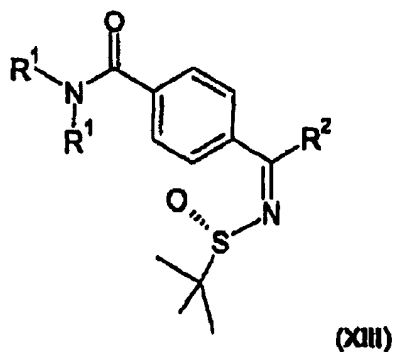
6. 根据权利要求1的方法, 其中通式 (II) 化合物用下述步骤制备:

A) 通式 (XII) 的酮



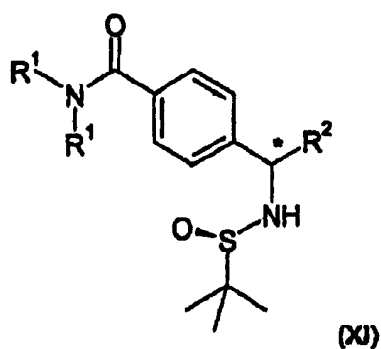
其中 $R^1$ 和 $R^2$ 定义如权利要求1,

与(R)-(+)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺或(S)-(-)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺反应,得到通式(XIII)化合物,



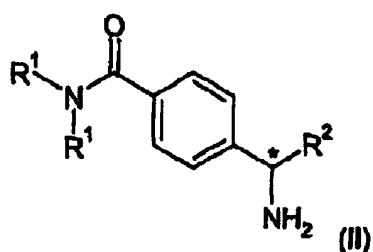
5 或它的对映体, 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 定义如权利要求1;

B) 使用氢化物提供试剂还原通式(XIII)化合物, 得到通式(XI)化合物,



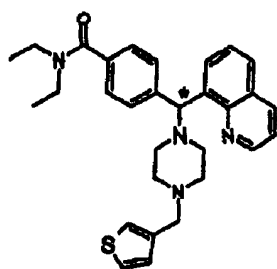
其中 $R^1$ 和 $R^2$ 定义如权利要求1;

10 C) 通过短时间酸处理进行通式(XI)化合物的甲醇解, 得到通式(II)化合物,



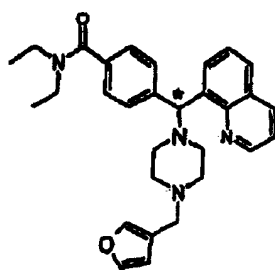
其中 $R^1$ 和 $R^2$ 定义如权利要求1.

7. 化合物



(+)-异构体

或



(+)-异构体

。

对于制备二芳基甲基哌嗪衍生物的新不对称方法  
和新不对称二芳基甲胺中间体

5 技术领域

本发明涉及用于制备的二芳基甲基哌嗪衍生物新的不对称的方法和新的不对称的二芳基甲胺中间体。

背景技术

二芳基甲胺是一种重要的胺，在许多具有生物活性的化合物中存在，例如二芳基甲基哌嗪，它们是合成这些化合物的关键中间体。对映体纯的二芳基甲基胺和二芳基甲基哌嗪的大多数制备方法依靠结晶拆分非对映体，丢弃了一半的原料。

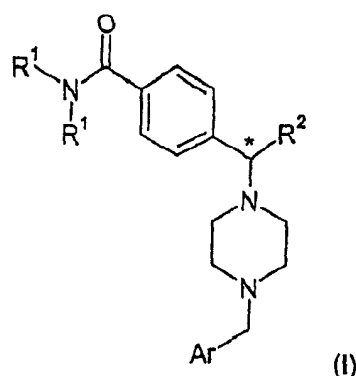
几乎没有对二芳基甲基哌嗪的不对称合成进行过报道。本发明描述了一种简单实用的方法，用于高产率和对映体纯度不对称合成二芳基甲基哌嗪，其以不对称二芳基甲胺作为中间体。该方法涉及有机金属化合物对手性亚磺酰亚胺的非对映异构选择性加成。

二芳基甲基哌嗪衍生物本身是已知的，特别是从W0 93 / 15062、W0 95 / 04051和W0 97 / 23466中，其具有止痛作用。二芳基甲基哌嗪衍生物从N-未被取代的哌嗪衍生物开始制备，然后烷基化，得到所需的二芳基甲基哌嗪。

发明内容

描述了二芳基甲基哌嗪的不对称合成。该合成路线能够制备多种的具有不同N-烷基的对映体纯的胺。本发明包括一种有机金属化合物对手性亚磺酰亚胺的不对称加成，得到主要是一种非对映形的加合物。色谱提纯或结晶提纯后，纯的非对映体可随后通过分裂手性助剂转化为相应的纯对映体，然后通过烷基化方法合成哌嗪环。

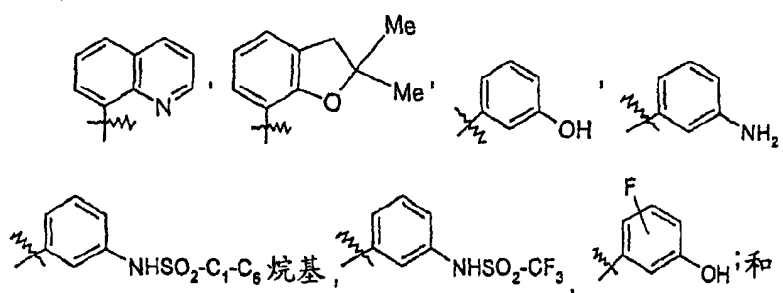
因而，本发明涉及用于制备通式(I)化合物的新的不对称方法，



其中

$R^1$  是  $C_1-C_6$  烷基,

$R^2$  是



5

Ar 选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基或三唑基。

在这里使用的术语 " $C_1-C_6$  烷基" 表示具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基。所述  $C_1-C_6$  烷基的例子非限制性地包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和直链和支链的戊基和己基。

10

术语 " $C_1-C_6$  烷氧基" 表示  $O-C_1-C_6$  烷基, 其中  $C_1-C_6$  烷基定义如上。

术语 "卤素" 包括氟、氯、溴和碘。

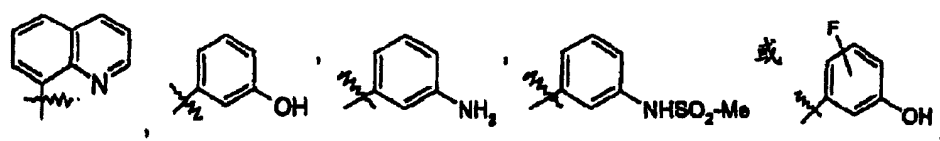
术语 "氢化物提供试剂" 是可以向亚胺传递氢化物从而得到相应的胺的化合物。此类氢化物提供试剂的例子非限制性地包括硼氢化钠、氨基硼氢钠和三乙酰氧基硼氢化钠。

15

在所有图中, 不对称中心表示为 " \* "。因而本发明涉及式 I 对映体纯化合物, 其作为分离的 R-对映体或作为相应的分离的 S-对映体。根据本发明制备的分离的对映体还可通过标明示例化合物的旋光性表示, 例如 (+)-6。

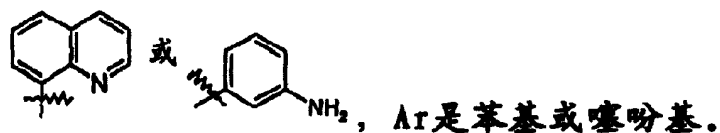
20

在一个本发明的最优方案中,  $R^1$  是乙基或异丙基,  $R^2$  是



Ar是苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基。

在本发明的更优选方案中， $R^1$ 是乙基或异丙基， $R^2$ 是

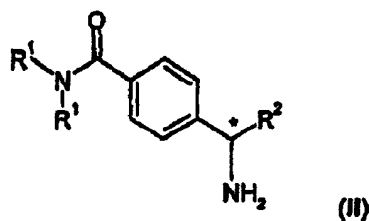


Ar是苯基或噻吩基。

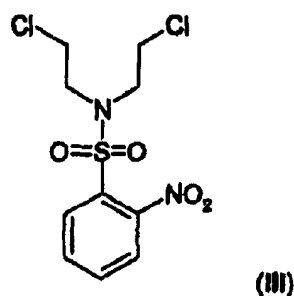
- 5 每个 $R^2$ 和Ar杂芳环可任选并独立地进一步被至多三个另外的取代基取代，取代基选自 $C_1-C_6$ 烷基、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $C_1-C_6$ 烷氧基、氯、氟、溴和碘。优选取代基是甲基。在杂芳环上的取代可以在所述环系的任何位置。

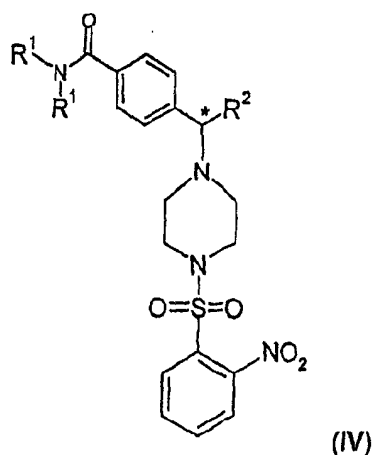
#### 步骤1

- 10 本发明新的不对称方法包括通式(II)对映体纯化合物



其中 $R^1$ 和 $R^2$ 定义如上，与式(III)N,N-二(2-氯乙基)-2-硝基苯磺酰胺反应，得到通式(IV)化合物，



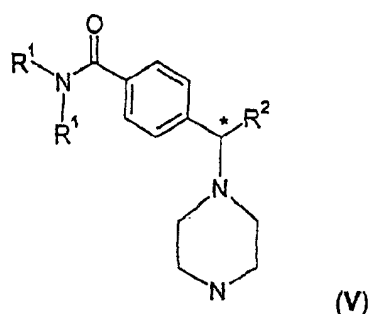


其中 $R^1$ 和 $R^2$ 定义如上。反应在溶剂中在升高的温度——诸如回流——在诸如叔胺的碱存在下进行10-50小时。使用摩尔过量的N,N-二(2-氯乙基)-2-硝基苯磺酰胺，例如1.5-6，优选分批加入，实现完全反应。

- 5 使用2-硝基苯磺酸盐是有利的，因为其意外地开创了使用条件。这些温和条件比对于诸如甲苯磺酸盐(甲苯磺酸盐)基团的其它基团采用的相应条件更为温和。温和的脱保护条件得到更明确的反应线路，副产品更少，提纯更容易，并且增加了收率。2-硝基苯磺酸盐基团因而是根据本发明优选的N-保护基团。

#### 10 步骤2

通式(IV)化合物的2-硝基苯磺酰基随后用标准条件裂开，即，使用硫亲核试剂，如苯硫酚或巯基乙酸，在诸如碳酸钾的碱存在下进行，得到通式(V)化合物



- 15 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 定义如上。

#### 步骤3

通式(V)化合物随后在标准条件下烷基化，使用

- i) 通式 $Ar-CH_2-X$ 化合物和适合的碱，其中Ar定义如上，X是卤素，优选溴化物；或

ii) 通式  $\text{Ar}-\text{CHO}$  化合物和适合的还原剂, 其中  $\text{Ar}$  定义如上;

得到定义如上的通式 (I) 化合物。

在上述的标准烷化步骤 i) 中使用的适合的碱非限制性地包括三乙胺和碳酸钾。

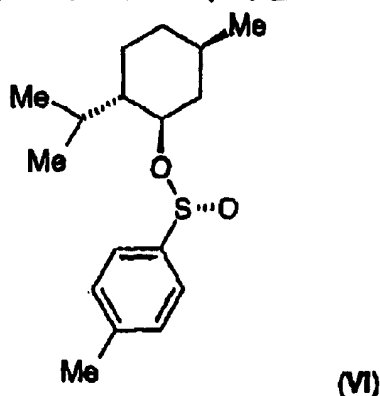
5 用于标准还原步骤 ii) 的适合的还原剂非限制性地包括氰基硼氢钠和三乙酰氧基硼氢化钠。

步骤 1-3 非限制性的例子如下面的路线 1 所示。

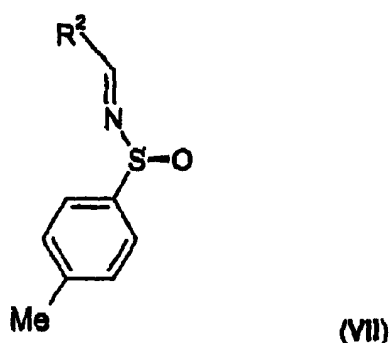
上文定义通式 (II) 不对称关键中间体通过包括下列步骤的方法制备。

10 步骤 4

式 (VI) 的 (1R, 2S, 5R)-(-)-薄荷基 (S)-对甲苯亚磺酸酯



与六甲基二甲硅氮烷锂和通式  $\text{R}^2-\text{CHO}$  反应, 其中  $\text{R}^2$  定义如上, 得到通式 (VII) 的亚磺酰亚胺,

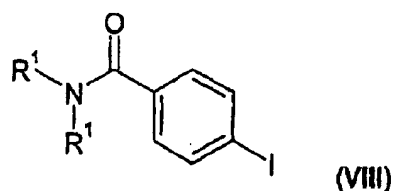


15

其中  $\text{R}^2$  定义如上。反应在诸如四氢呋喃的惰性溶剂中在氮气气氛下在  $-78^\circ\text{C}$  进行数小时。在该温度加入摩尔过量的六甲基二硅氮烷锂, 诸如 1.5-2 eq., 然后升高到大约室温数小时, 例如 1-4 小时。此后再一次冷却反应至约  $-78^\circ\text{C}$ , 加入摩尔过量醛, 例如约 1-1.5 eq., 反应数小

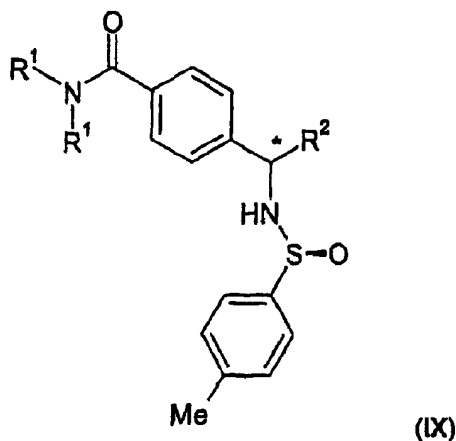
时, 例如1-4小时。

步骤5 通式(VIII)的对-碘苯甲酰胺衍生物



其中R¹定义如上,

- 5 与诸如丁基锂的烷基锂试剂在诸如THF的惰性溶剂中在诸如-78℃的低温进行反应, 加入上述步骤4制备的亚磺酰亚胺, 反应数分钟, 诸如5-15分钟, 得到通式(IX)化合物的非对映混合物。

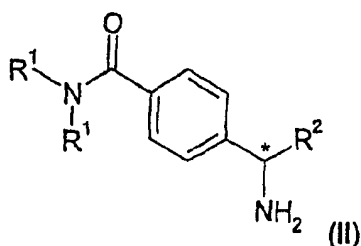


其中R¹和R²定义如上。

- 10 步骤5产物的非对映比例是70 / 30、优选80 / 20, 更优选90 / 10。然后, 可用标准技术, 如结晶或色谱法提纯两种非对映体(与另一非对映体分离)。

步骤6

- 15 上述步骤5制备的提纯的通式(IX)非对映体然后进行溶剂分解, 例如甲醇解, 通过短时间酸处理, 得到通式(II)中间化合物。



其中R¹和R²定义如上。

根据本发明步骤4至6制备的通式(II)的化合物对映体过量(ee) > 90%, 优选 > 95%, 更优选 > 98%。

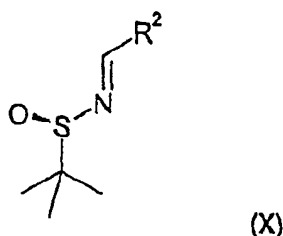
- 5 如果(1R, 2S, 5R)-(+)-薄荷基(R)-对-甲苯亚磺酸酯用于上述步骤4, 然后如上文所述进行后继的步骤5和6, 会得到通式(II)化合物的另一种旋光异构体(对映体)。

步骤4至6非限制性的例子如下路线1所示。

- 10 在本发明的另一个实施方案中, 通过包括下列步骤的方法制备通式(II)不对称关键中间体化合物。

步骤7

结构R²-CHO的, 其中R²定义如上, 与(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺, 得到通式(X)化合物

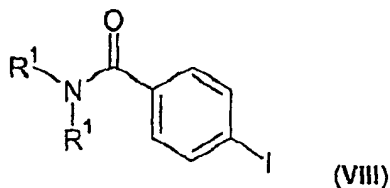


- 15 其中R²定义如上。

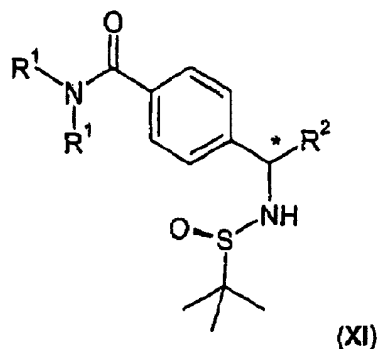
反应使用过量四乙醇钛——例如1.1至2 eq.——在诸如四氢呋喃的溶剂中在诸如40-80℃的升高温度进行数小时, 诸如2-18小时。

步骤8

通式(VIII)的对-碘苯甲酰胺衍生物



其中R<sup>1</sup>定义如上，与诸如丁基锂的烷基锂试剂在诸如THF的惰性溶剂中在诸如-78℃的低温进行反应，加入上述步骤7制备的亚磺酰亚胺，反应数分钟，诸如5-15分钟，得到通式(XI)化合物的非对映混合物，

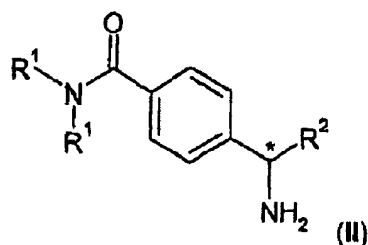


5 其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>定义如上。

步骤8产物的非对映比例是70 / 30、优选80 / 20，更优选90 / 10。然后，可用标准技术，如结晶或色谱法，提纯两种非对映体(与另一非对映体分离)。

步骤9

10 上述步骤8制备的提纯的通式(XI)非对映体然后进行溶剂分解，例如甲醇解，通过短时间酸处理，得到通式(II)中间化合物。



其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>定义如上。

15 根据本发明步骤7至9制备的通式(II)的化合物对映体过量(ee) > 90%，优选 > 95%，更优选 > 98%。

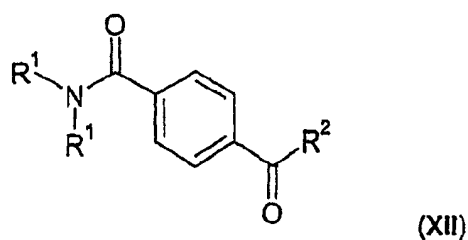
如果(R)-(-)-2-甲基-2-丙基亚磺酰胺用于上述步骤7，如上所述进行后面的步骤8和9，会得到通式(II)化合物的另一种旋光异构体(对映体)。

步骤7至9非限制性的例子如下路线2所示。

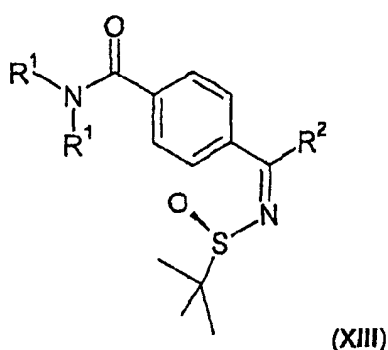
20 在本发明的另一个实施方案中，通过包括下列步骤的方法制备通式(II)不对称关键中间体化合物。

## 步骤10

通式 (XII) 的酮



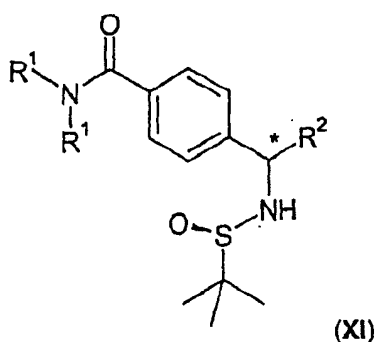
其中R¹和R²定义如上，与上述步骤7所述的(R)-(+)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺反应，得到通式 (XIII) 化合物



其中R¹和R²定义如上。

## 步骤11

然后，通式 (XIII) 化合物用诸如硼氢化钠的氢化物提供试剂在标准条件下还原，得到通式 (XI) 化合物的非对映体混合物

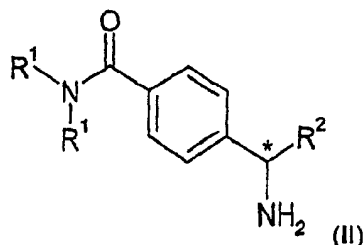


其中R¹和R²定义如上。

步骤11产物的非对映体比例是70 / 30、优选80 / 20，更优选90 / 10。然后，可用标准技术，如结晶或色谱法，提纯两种非对映体(与另一非对映体分离)。

## 步骤12

上述步骤11制备的通式 (XI) 提纯的非对映体燃油如上述步骤9所述进行处理, 得到通式 (II) 的关键中间体化合物。



5 其中R¹和R²定义如上。

根据本发明步骤10至12制备的通式 (II) 的化合物对映体过量 (ee) > 90%, 优选 > 95%, 更优选 > 98%。

如果 (R)-(-)-2-甲基-2-丙基亚磺酰胺用于上述步骤10, 如上所述进行后面的步骤11和12, 会得到通式 (II) 化合物的另一种旋光异构体 (对映体)。

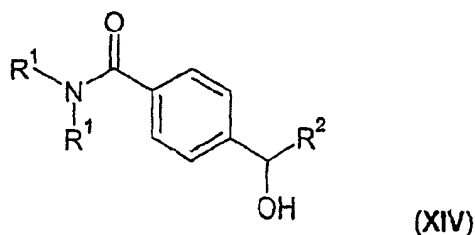
10

步骤10至12的非限制性例子如下路线3所示。

## 步骤13

通过用诸如丁基锂的烷基锂试剂在诸如THF的惰性溶剂中在诸如-78℃的低温处理上述通式 (VIII) 化合物, 制备上述通式 (XII) 酮, 然后加入通式R²-CHO化合物, 其中R²定义如上, 反应数分钟, 诸如5-15分钟, 得到通式 (XIV) 化合物

15



其中R¹和R²定义如上, 此后在标准条件下氧化, 例如使用吡啶 重铬酸盐, 得到如上定义的通式 (XII) 的相应的酮。

20

本领域技术人员可理解到, 上述方法中起始原料或中间体化合物的官能基可能需要被保护基保护。

预期保护的功能基保护羟基和氨基。

保护基可根据本领域技术人员公知的技术加入和除去。在 "Protective Groups in Organic Synthesis", 第二版, T. W. Greene

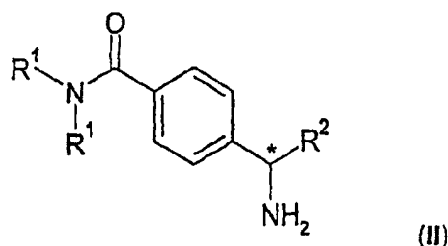
& P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience(1991)中描述了保护基的使用。保护基还可以是聚合树脂, 诸如王氏树脂或2-氯三苯甲基氯树脂。

因而本发明更实用, 更易于在控制条件下进行, 对反应条件不敏感, 更通用, 比任何其它制备二芳基甲基哌嗪和二芳基甲胺的不对称方法收率更高。

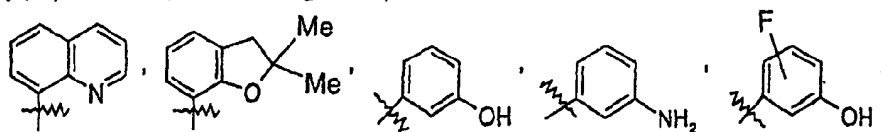
中间体

本发明的另一个目的是提供用于所述方法的新中间体化合物。

因此, 本发明的一个方面是通式(II)化合物,

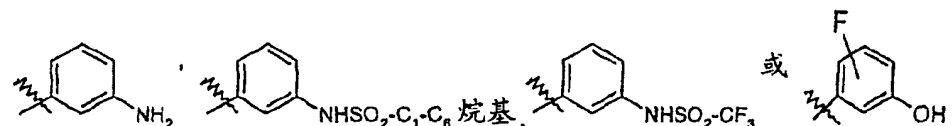
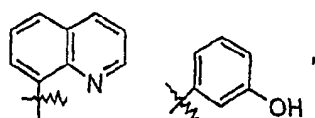


10 其中, R¹是C₁-C₆烷基, 和R²是



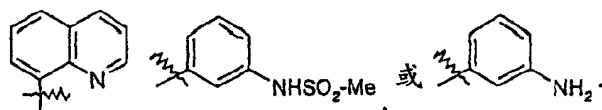
其用作所述方法的中间体。

本发明优选的中间体化合物是通式(II)化合物, 其中R¹是甲基或异丙基, R²是



15

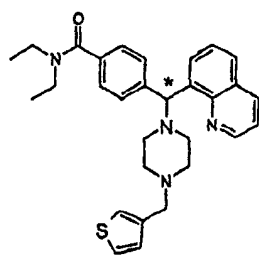
本发明更优选的中间体化合物是通式(II)化合物, 其中R¹是甲基或异丙基, R²是



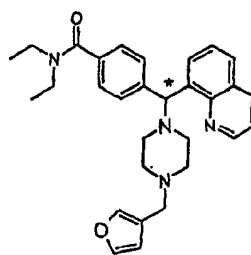
每个R<sup>2</sup>环可任选并独立地进一步被至多三个另外的取代基取代,取代基选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氯、氟、溴和碘。取代基可在所述环系的任何位置;

新化合物

5 本发明已经制备了下列新化合物。



(+)-19



(+)-20

本发明通过下述实施例非限制性地详细说明。

实施例

步骤1

10 (-)-N,N-二乙基-4-[{4-(2-硝基苯基)磺酰基}-1-哌嗪基](8-喹啉基)甲基]-苯甲酰胺(8)

(-)-6(0.14 g、0.42 mmol)溶于含有Et<sub>3</sub>N(1 ml)的甲苯(2 ml)。加入N,N-二(2-氯乙基)-2-硝基苯磺酰胺(0.20 g、0.61 mmol),反应在110℃搅拌。在反应完成以前36小时内再加入两次N,N-二(2-氯乙基)-2-硝基苯磺酰胺。在二氧化硅上色谱提纯得到(-)-8(90 mg, 36%)。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.2, 1.1(m, 6H), 2.60(m, 4H), 3.1-3.6(m, 8H), 6.10(s, 1H), 7.20-8.15(m, 13H), 8.92(m, 1H).

步骤2

20 (-)-N,N-二乙基-4-[1-哌嗪基(8-喹啉基)甲基]苯甲酰胺(9)

(-)-8(90 mg、0.15 mmol)溶于DMF(6 ml),加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.25 g、1.8 mmol)和苯硫酚(66 μl、0.6 mmol)。在25℃继续搅拌2小时。通过逆相色谱提纯(LiChroprep RP-18)。萃取(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(aq))然后蒸发得到(-)-9(40mg, 66%)。

25 IR(KBr, ν<sub>max</sub>) 3297, 2982, 2716, 2474, 1611, 1434, 1380, 1288, 109

8cm<sup>-1</sup>.

MS (胺): 402, 318, 246, 217, 109.

<sup>1</sup>H NMR (胺, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.2, 1.1 (2s, 6H), 2.94, 2.51 (2m, 8H), 3.5-3.1 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 8.94-7.20 (m, 10H).

### 5 步骤3

4-[ (4-苄基-1-哌嗪基) (8-喹啉基) 甲基]-N,N-二甲基苯甲酰胺 (10)

(+)-9 (0.40 g、1.0 mmol) 的样品和三乙胺 (0.28 ml、2.0 mmol) 溶于 MeCN (5 ml)。加入溴化苄 (0.24 ml、2.0 mmol) 同时在 25℃ 搅拌。在 12 小时后，浓缩溶液，通过逆相色谱提纯 (LiChroprep RP-18)。在萃取 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aq)) 后，得到游离碱 (+) 10 (0.47 g、95 %)。

IR (2X HCl, KBr): 2388, 1606, 1434, 1356, 1287 (cm<sup>-1</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (游离胺, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.05 (m, 6H), 2.5 (m, 8H), 3.1-3.6 (m, 6H), 6.04 (s, 1H), 7.18-8.98 (m, 15H).

15 Anal. (C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O) C, H, N.

### 步骤4

(+)-(S)-4-甲基-N-[ (E)-8-喹啉基亚甲基 ] 苯亚磺酰胺 (3)

(1R, 2S, 5R)-(-)-薄荷基 (S)-对-甲苯亚磺酸酯 (6.0 g、20 mmol) 溶于 THF (100 ml) 并在氮气下冷却至 -78℃。滴加六甲基二硅氮烷锂 (1.0 M、26 ml、26 mmol) 并在 25℃ 搅拌溶液 2 小时。将溶液再次冷却至 -78℃，加入溶于 THF (2 ml) 的 8-喹啉醛 (3.5 g、22 mmol)。在 -78℃ 搅拌 2 小时以后，加入水，混合物用乙醚/水萃取。干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 有机相，在真空中蒸发，残渣下二氧化硅上色谱提纯，得到 3 (4.1 g、67 %)。

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.40 (s, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 10.27 (s, 1H).

### 步骤5

30 (+)-N,N-二乙基-4-[ { (2S)-(4-甲基苯基) 亚磺酰基 } 氨基] (8-喹啉基) 甲基] 苯甲酰胺 (5)

N,N-二乙基-4-碘代苯甲酰胺 (3.1 g、10 mmol) 溶于干燥的甲苯/THF (9 : 1, 200 ml) 并在氮气下冷却至 -78℃。在 5 至 10 分钟期间滴加

正-BuLi (7.8 ml、在己烷中1.3M、10 mmol)。再过5到10分钟后，加入溶于甲苯(1 ml)中的3(1.0 g、3.4 mmol)。溶液搅拌10分钟、然后加入NH<sub>4</sub>Cl(aq.)。浓缩，水处理，在二氧化硅上色谱提纯，得到共0.70 g(44 %) 70 : 30非对映体混合物。通过再一次色谱提纯得到纯5的主要的异构体5(0.37 g)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.2 (m, 6H), 2.4 (s, 3H), 3.4 (m, 4H), 6.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15–7.55 (m, 11H), 7.75 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.75 (m, 1H).

### 步骤6

10 (-)-4-[氨基(8-喹啉基)甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺 [(-)-6]

用三氟乙酸(123G $\mu$ l、1.6 mmol)在甲醇(5 ml)中在25℃处理5(0.37 g、0.79 mmol)12小时。在真空中浓缩，用逆相色谱法提纯，得到6(0.15 g、53%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.2 (m, 6H), 2.2 (s, 2H), 3.4 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 7.30–7.58 (m, 7H), 7.71 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.92 (m, 1H).

## 步骤7

(R)-(+)-2-甲基-N-[(E)-8-喹啉基亚甲基-2-丙亚磺酰胺(14)

(R)-(+)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺 (0.14 g, 1.2 mmol) 和 8-喹啉醛 (0.19 g, 1.2 mmol) 溶于 THF (5 ml), 加入四乙醇钛 (1 ml, -2.4 mmol)。溶液在 65℃ 加热 12 小时, 然后真空浓缩。在二氧化硅上色谱提纯得到 14 (0.29 g, 93%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.31 (s, 9H), 7.49 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 9.02 (m, 1H), 10.09 (s, 1H)

## 25 步骤8

4-[ [(叔丁亚磺酰基) 亚氨基 (8-喹啉基) 甲基]-N, N-二甲基苯甲酰胺 (15)

N,N-二乙基4-碘代苯甲酰胺 (0.18 g、0.6 mmol) 溶于干燥的THF (4 ml), 在氦气下冷却至-78℃。在5-10分钟期间滴加正BuLi (0.46 ml、在己烷中1.3 M、0.6 mmol) 是。5分钟后, 用导管加入溶于THF (2 ml) 中的14 (78 mg、0.30 mmol), 冷却至-78℃。溶液搅拌10分钟, 然后加入NH<sub>4</sub>Cl(aq.)。浓缩, 水处理, 在二氧化硅上色谱提纯, 得到的产

物(135 mg)含作为80 : 20非对映体混合物的15, 以及一些未反应的N,N-二乙基-4-碘代苯甲酰胺。

#### 步骤9

(+)-4-[氨基-(8-喹啉基)甲基]-N,N-二甲基苯甲酰胺((+)-6)

- 5 在乙醚(0.3 ml、0.6 mmol)中在MeOH(2 ml)在25℃用HCl处理的15(135 mg、-0.30 mmol)用于5分钟。在真空中浓缩,用水稀释,用EtOAc洗涤。然后用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(aq)碱化溶液,萃取,蒸发得到(+)-6(53 mg、基于14产率为53%)。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.2(m, 6H), 2.2(s, 2H), 3.4(m, 4H), 6.40(s, 10 1H), 7.30-7.58(m, 7H), 7.71(m, 1H), 8.15(m, 1H), 8.92(m, 1H).

用(R)-(-)-α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯乙酰氯处理(+)-6得到非对映体衍生物。

<sup>1</sup>H NMR(主要的非对映体)(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0-1.2(2m, 6H), 3.1, 3.5(2m, 4H), 3.43(s, 3H), 6.82(d, J=9.0, 1H), 7.10-7.40(m, 15 9H), 7.52(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.79(m, 1H), 8.14(m, 1H), 8.68(m, 1H), 9.83(d, J=9.0, 1H).

#### 步骤10

(-)-4-[[(叔丁基亚磺酰基)亚氨基](8-喹啉基)甲基]-N,N-二甲基苯甲酰胺(18)

- 20 13(0.25 g、2.0 mmol)和17(0.66 g、2.0 mmol)溶于THF(20 ml),加入四乙醇钛(2.5 ml、4 mmol)。溶液在65℃加热3天,然后真空浓缩。在二氧化硅上色谱提纯,得到18(0.44 g、50%)。

$[\alpha]_D^{20} = -144^\circ$  (c 1.32, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.10, 1.25(2m, 6H), 1.31(s, 9H), 25 3.20, 3.55(2m, 4H), 7.30-7.80(m, 7H), 7.97(m, 1H), 8.24(m, 1H), 8.86(m, 1H).

#### 步骤11

4-[[(叔丁基亚磺酰基)亚氨基(8-喹啉基)甲基]-N,N-二甲基苯甲酰胺(15)

- 30 18(25 mg、0.06 mmol)和四乙醇钛(18 μl、0.12 mmol)一起溶于干THF(1 ml),在氮气下在-50℃入到硼氢化钠(9 mg、0.23 mmol)在THF(1 ml)中的悬浮液中。慢慢将温度升高到0℃ 4小时,然后加入

NH<sub>4</sub>Cl(aq.)处理溶液。浓缩得到粗产物，其在二氧化硅上色谱提纯，得到15(10 mg、40%)非对映体混合物。

<sup>1</sup>H NMR(主要的非对映异构体)(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0-1.2(2m, 6H), 1.23(s, 9H), 3.1, 3.5(2m, 4H), 6.30(m, 1H), 7.20-7.50(m, 9H), 5 7.58(m, 1H), 7.60(m, 1H), 8.10(m, 1H), 8.79(m, 1H).

#### 步骤12

(-)-4-[氨基-(8-喹啉基)甲基]-N,N-二乙基苯甲酰胺[(-)-6]

在甲醇中用HCl处理10分钟15, 萃取处理得到(-)-6。NMR数据和在前制备的6一致。用(R)-(-)-α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯乙酰氯处理的10 (-)-6, 用NMR测定, 得到9:1比例的非对映体衍生物。

<sup>1</sup>H NMR(主要的非对映体)(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.0-1.2(2m, 6H), 3.1, 3.5(2m, 4H), 3.42(s, 3H), 6.82(d, J=9.0, 1H), 7.10-7.50(m, 9H), 7.55(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.79(m, 1H), 8.19(m, 1H), 8.78(m, 1H), 9.90(d, J=9.0, 1H).

#### 15 步骤13

N,N-二乙基-4-(8-喹啉羧基)苯甲酰胺(17)

N,N-二乙基-4-碘苯甲酰胺(4)(0.67 g、2.2 mmol)溶于干THF(25 ml), 在氮气下冷却至-78℃。n-在5分钟内滴加BuLi(1.3 ml、在己烷中1.6 M、2.2 mmol)。再过10分钟后, 加入溶于THF(1 ml)中的8-甲20 酰基喹啉(0.17 g、1.1 mmol)。溶液搅拌1小时、然后加入NH<sub>4</sub>Cl(aq.)。浓缩后, 水处理, 在二氧化硅上色谱提纯, 总共得到0.29 g(78%)N,N-二乙基-4-[羟基(8-喹啉基)甲基]苯甲酰胺(16)。

MS: 334, 262, 234, 215, 204, 178, 156, 129.

16(3.0 g、9.0 mmol)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 ml), 在25℃分批加入吡啶25 鎓重铬酸盐(PDC)(5.0 g、13 mmol)粉末。在3小时和12小时后再加入两份PDC(0.5 g)。在24小时后, 溶液用庚烷稀释, 然后用硅胶过滤。用EtOAc洗脱, 在真空中蒸发, 得到17(1.8 g、60%)。

MS: 332, 303, 275, 260, 232, 204, 176, 156, 128, 115.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.1, 1.3(2m, 6H), 3.22, 3.55(2m, 4H), 30 7.39(d, J=8 Hz, 2H), 7.43(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.86(d, J=8 Hz, 2H), 7.98(m, 1H), 8.23(m, 1H), 8.83(m, 2H).

(+)-N,N-二乙基-4-[8-喹啉基[4-(3-噻吩甲基)-1-哌嗪基]甲

## 基} 苯甲酰胺 ((+)-19)

化合物 (+)-9 (0.60 mg、1.5 mmol) 和 3-噻吩羧酸醛 (0.28 ml、3.0 mmol) 溶于 MeOH (5 ml)，加入乙酸 (43  $\mu$ l、0.75 mmol)。在搅拌 1 小时后，在 6 小时期间分批加入 NaBH<sub>3</sub>CN (94 mg、1.5 mmol)，浓缩溶液，逆向色谱提纯产物 (LiChroprep RP-18、在水中 10-80 % MeCN，0.1 % TFA)，得到 (+)-19 双三氟醋酸盐 (0.57 g、77 %)。

$[\alpha]_D^{20} = +84.5$  (c 0.87, MeOH)。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 1.1, 1.2 (2m, 6H), 3.2-3.5 (m, 12H), 4.35 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8Hz, 2H), 7.50 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8Hz, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.94 (m, 1H)。

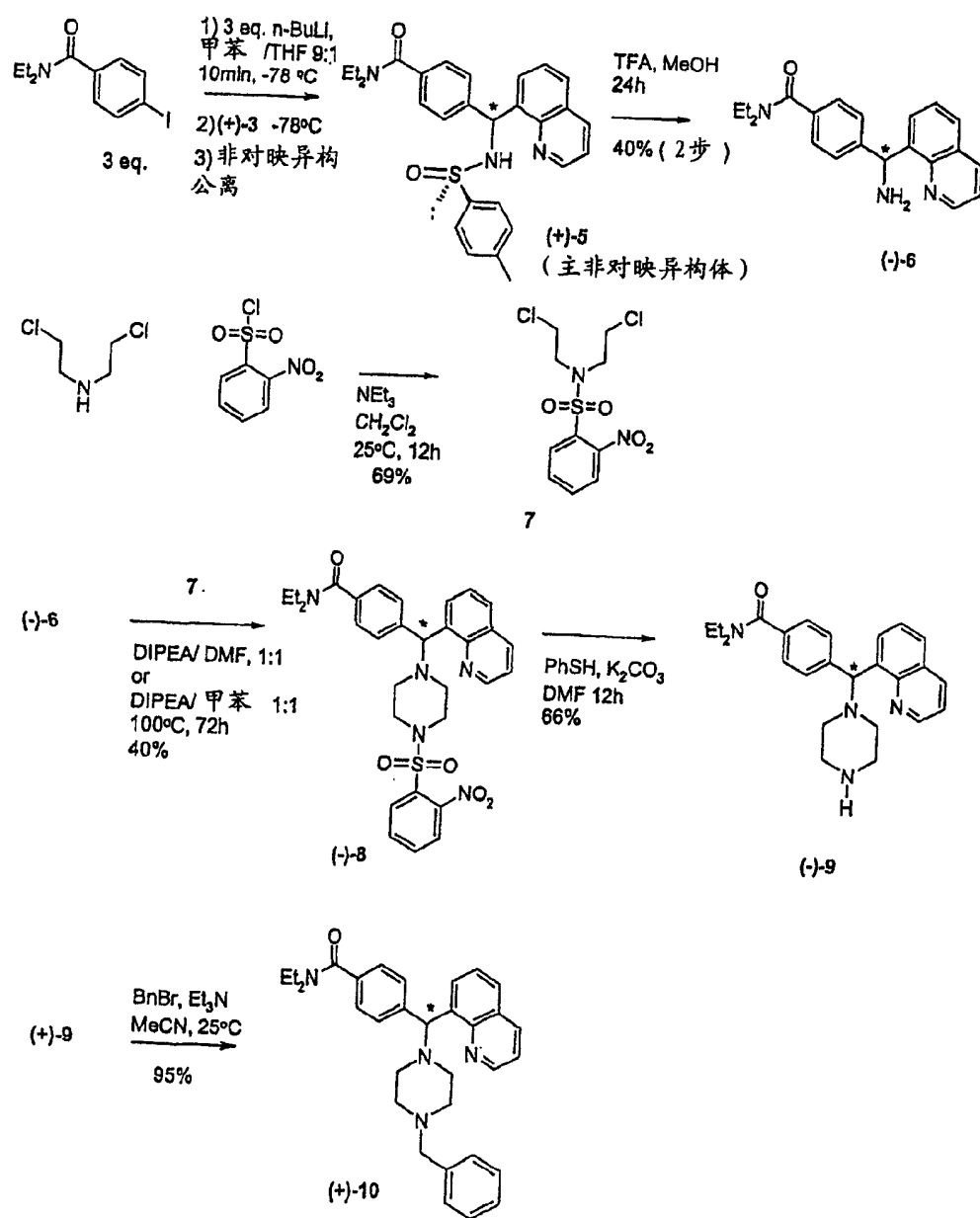
## (+)-N,N-二乙基-4-[[4-(3-噻喃基甲基)-1-哌嗪基](8-喹啉基)甲基} 苯甲酰胺 ((+)-20)

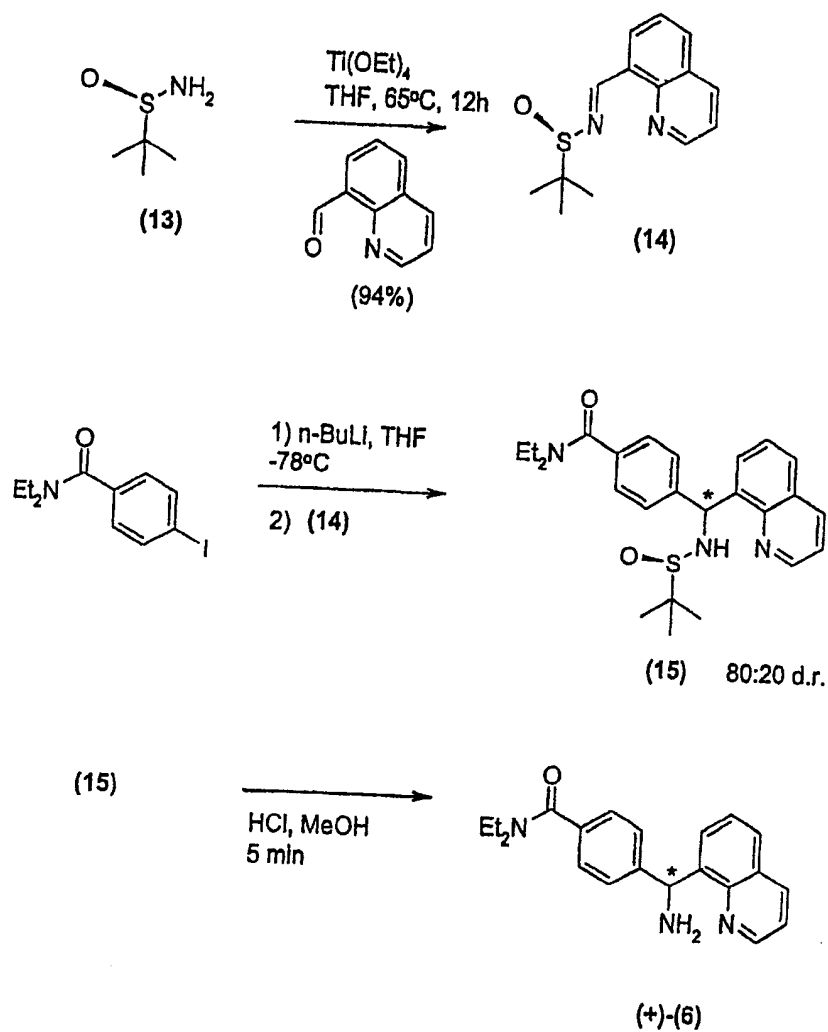
过程如 (+)-19。 (+)-9 (50 mg、0.12 mmol) 与 3-噻喃羧酸甲醛 (21  $\mu$ l、0.24 mmol) 反应，得到 (+)-20 双三氟醋酸盐 (58 mg、68 %)。

$[\alpha]_D^{20} = +78.2^\circ$  (c 0.60, MeOH)。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 1.1, 1.2 (2m, 6H), 3.1-3.6 (m, 12H), 4.21 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.83 (m, 1 H), 8.07 (m, 1H), 8.28 (m, 1 H), 8.94 (m, 1H)。

## 路线1



路线 2路线 3