



(21) 申请号 201911129155.4

(22) 申请日 2019.11.18

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112812112 A

(43) 申请公布日 2021.05.18

(73) 专利权人 杨征  
地址 100857 北京市海淀区玉泉路68号院2  
号楼2082室

(72) 发明人 杨征 魏旭东 谢同 刘瑞  
秦日旭

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

专利代理师 陈文平 徐志明

(51) Int. Cl.  
C07D 471/04 (2006.01)

(56) 对比文件  
Haifeng Sun et al., "Asymmetric total synthesis and identification of tetrahydroproto-berberine derivatives as new antipsychotic agents possessing a dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> and serotonin 5-HT<sub>1A</sub> multi-action profile".《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2012,第21卷第 856-868页.

Haifeng Sun et al., "Asymmetric total synthesis and identification of tetrahydroproto-berberine derivatives as

new antipsychotic agents possessing a dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> and serotonin 5-HT<sub>1A</sub> multi-action profile".《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2012,第21卷第 856-868页.

Jian-Jun Cheng and Yu-She Yang. "Enantioselective Total Synthesis of (–)-(S)-Stepholidine".《J. Org. Chem.》.2009,第74卷第9225-9228页.

Movassaghi, Mohammad et al., "A Versatile Cyclodehydration Reaction for the Synthesis of Isoquinoline and  $\beta$ -Carboline Derivatives".《Organic Letters》.2008,第10卷(第16期),第3485-3488页.

娄媛媛等. "千金藤啶碱的全合成".《中国药物化学杂志》.2009,第19卷(第5期),第361-363、367页.

Yu Chen, et al., "Practical and Green Synthesis of Combretastatin A-4 and Its Prodrug CA4P Using Renewable Biomass-Based Starting Materials".《Synthesis》.2010,第2卷第217-222页.

Yu Chen, et al., "Practical and Green Synthesis of Combretastatin A-4 and Its Prodrug CA4P Using Renewable Biomass-Based Starting Materials".《Synthesis》.2010,第2卷第217-222页.

审查员 安艳妮

权利要求书2页 说明书19页

(54) 发明名称  
异喹啉类生物碱左旋紫堇达明的制备方法

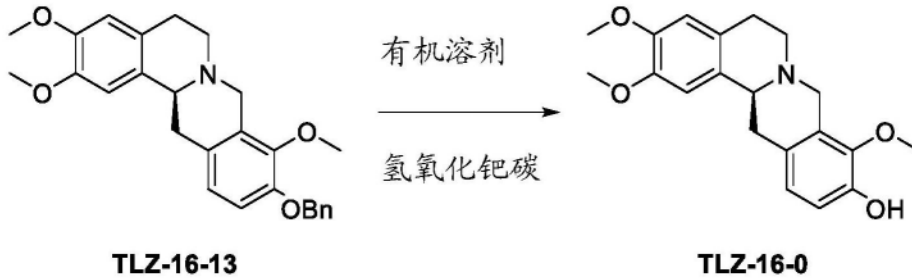
(57) 摘要

本发明属于医药化学领域,提供左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法,所述方法包括在有机溶剂存在下,经氢氧化钡碳催化,使(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉进行脱苄基反应等步骤。本发明的制备方法成本低,操作

简单,纯度和收率较高,适于工业规模大生产。

1. 式TLZ-16-0所示的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法,所述方法包括以下步骤:

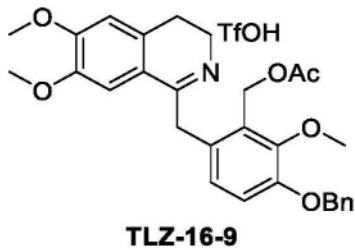
在氮气保护下,在有机溶剂存在下,经氢氧化钡碳催化,于15-30°C的温度下采用氢源使式TLZ-16-13的(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉进行脱苄基反应,



2. 根据权利要求1的制备方法,其中所述氢氧化钡碳与式TLZ-16-13化合物的重量比为10%-20%。

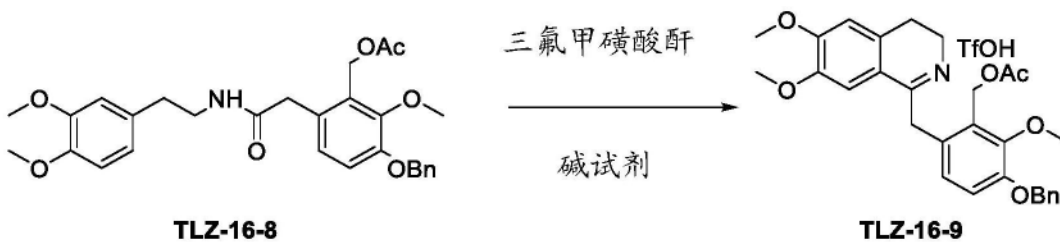
3. 根据权利要求1的制备方法,其中所述有机溶剂选自乙酸乙酯和甲苯或乙酸乙酯和甲醇的混合溶剂。

4. 根据权利要求1-3之任一项的制备方法,其中所述方法进一步包括使用式TLZ-16-9的中间体化合物制备式TLZ-16-13的(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉的步骤:

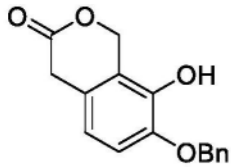


5. 根据权利要求4的制备方法,其中式TLZ-16-9的中间体化合物通过以下方法制得:

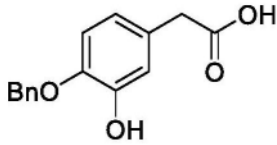
在三氟甲磺酸酐与碱试剂存在下,使式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯进行环合反应,



6. 根据权利要求5的制备方法,其中所述方法进一步包括使用式TLZ-16-5所示的化合物7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮制备式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯的步骤

**TLZ-16-5**

7. 根据权利要求6的制备方法,其中所述方法进一步包括使用式TLZ-16-4所示的化合物2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸和苯硼酸在甲苯中反应,然后直接加入多聚甲醛,制备式TLZ-16-5的7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮的步骤

**TLZ-16-4**

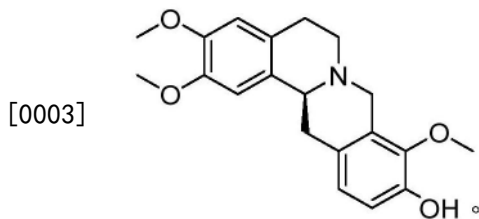
## 异喹啉类生物碱左旋紫堇达明的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药化学领域,具体涉及异喹啉类生物碱左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法。

### 背景技术

[0002] 左旋紫堇达明(1-corydalmine, 1-CDL)是一种已知的化合物,其具有镇痛、戒毒及抗毒品成瘾等作用,化学名称为(S)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-10-醇((S)-2,3,9-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-isoquinolino[3,2-a]isoquinolin-10-ol),具有如下结构:



[0004] 紫堇达明是中药延胡索中的有效生物碱成分之一,但其天然含量极其微小,限制了其在制药领域的应用。现有技术主要是使用生物转化的方法制备紫堇达明。例如,专利申请CN201110125328.2公开了一种利用链霉菌生产紫堇达明的生物转化发酵方法。专利申请CN201310165657.9公开了一种利用碱化硅胶分离紫堇达明生物碱的方法。生产紫堇达明的生物转化方法产量低,成本高。

[0005] Haifeng Sun等描述了四氢原小檗碱类化合物(Tetrahydroprotoberberines, THPBs)及其中间体的化学合成方法,例如使用微波辅助条件获得重要的中间体化合物(Asymmetric total synthesis and identification of tetrahydroprotoberberine derivatives as new antipsychotic agents possessing a dopamine D1, D2 and serotonin 5-HT1A multi-action profile, Haifeng Sun等, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 21 (2013), 856-868)。不过该方法获得的产品为小试规模,当扩大到中试以上规模时,杂质明显增加,收率大大降低。

[0006] 因此,还需要开发新的左旋紫堇达明的制备方法,从而在保证原料及试剂易得,价格较低,方法简单的前提下,获得较高的成品收率和纯度,实现工业化大规模的生产。

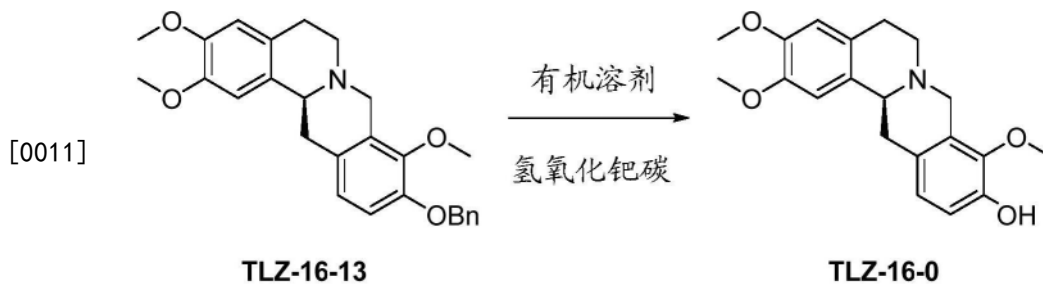
### 发明内容

[0007] 本发明的一个目的是提供左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法。

[0008] 本发明的另一个目的是提供左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的中间体化合物的制备方法。

[0009] 本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法包括以下步骤:

[0010] 在有机溶剂存在下,经氢氧化钡催化,使式TLZ-16-13的(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉进行脱苄基反应,如下式所示:



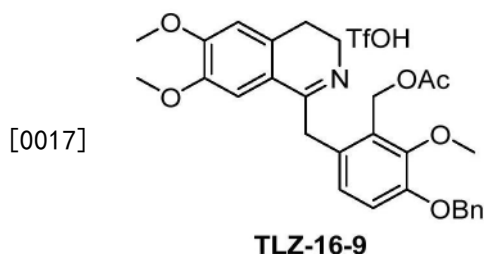
[0012] 其中,当在醇类溶剂和盐酸存在下或者Lewis酸存在条件下进行脱苄基时,会导致TLZ-16-13上三个甲氧基部分脱掉,后处理需要大量的碱中和反应,纯化会损失大量的产品,收率低于70%。本发明的发明人经研究发现,在有机溶剂存在下,经氢氧化钯碳催化进行脱苄基反应,可以获得收率大于85%、纯度大于99.5%的产品,且杂质产生少,后处理滤掉催化剂后可以直接在反应溶剂中进行结晶。

[0013] 在一些优选的实施方案中,经5%-30% (w/w,氢氧化钯碳与式TLZ-16-13化合物的重量比),优选5%-20% (w/w),更优选10%-20% (w/w),再优选10%-15% (w/w)的氢氧化钯碳催化,在有机溶剂,如乙酸乙酯、甲苯、四氢呋喃、DMF、1,4-二氧六环、醇类溶剂、2-甲基四氢呋喃或者它们的混合溶剂存在下,使式TLZ-16-13的(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉进行脱苄基反应。

[0014] 在一些具体的实施方案中,根据本发明的制备方法,其中所述有机溶剂为乙酸乙酯和醇类溶剂的混合溶剂。

[0015] 优选地,在本发明的制备方法中,所述醇类溶剂为C1~C4的醇类溶剂。在一些实施方案中,所述醇类溶剂为甲醇或乙醇。优选地,在根据本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法中,在氮气保护下,在乙酸乙酯和甲醇存在下,经5%-30% (w/w,氢氧化钯碳与式TLZ-16-13化合物的重量比),优选5%-20% (w/w),更优选10%-20% (w/w),再优选10%-15% (w/w)的氢氧化钯碳催化,采用氢气、甲酸、甲酸铵或它们的混合物作为氢源,使式TLZ-16-13的(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉进行脱苄基反应。在一个具体的实施方案中,所述氢氧化钯碳为含水氢氧化钯碳(Pd(OH)<sub>2</sub>/C)。

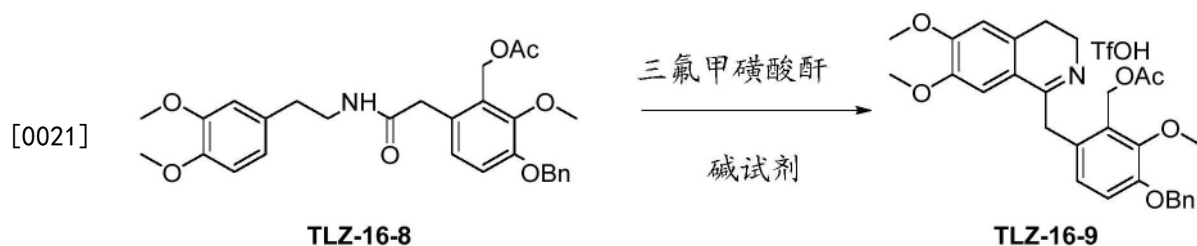
[0016] 本发明提供用于合成左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的中间体化合物乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐,其结构式如以下式TLZ-16-9所示:



[0018] 在一些实施方案中,本发明提供左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法,所述方法包括使用式TLZ-16-9所示的中间体化合物的步骤。

[0019] 本发明提供式TLZ-16-9所示的中间体化合物的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0020] 在三氟甲磺酸酐与碱试剂存在下,使式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯进行环合反应,

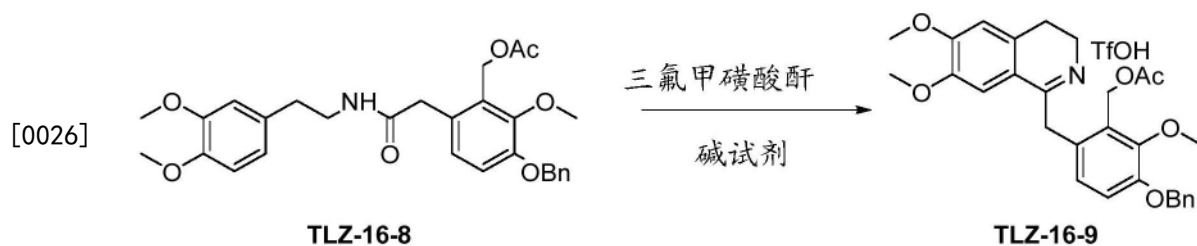


[0022] 本发明的发明人发现,使用三氯氧磷作为环合试剂,会产生20%左右的副反应产物且不易于放大操作,同时后处理要淬灭大量的三氯氧磷。经研究,本发明的发明人将环合试剂改为三氟甲磺酸酐同时加入碱试剂,反应温度可以降低,反应时间缩短,副产物明显减少,后处理简单,且容易结晶,得到高收率的产品。

[0023] 在一些实施方案中,在本发明的式TLZ-16-9所示的中间体化合物的制备方法中,所述碱试剂可以为无机碱或有机碱。优选地,所述碱试剂选自吡啶取代物、三乙胺、吡啶、DMAP (4-二甲氨基吡啶)、DIPEA (N,N-二异丙基乙胺) 和DBU (1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)。在一个优选的实施方案中,所述吡啶取代物为2-氯吡啶。优选地,在本发明的式TLZ-16-9所示的中间体化合物的制备方法中,在氮气保护下,在约-15°C至约20°C的温度下,在三氟甲磺酸酐与2-氯吡啶存在下,使式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯进行环合反应。优选地,所述反应温度为在-10°C至10°C的温度。更优选地,所述反应温度为在-5°C至5°C的温度。在一些实施方案中,根据本发明的式TLZ-16-9所示的中间体化合物的制备方法,其中式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯与三氟甲磺酸酐的摩尔比为约1:1-2,优选地约1:1-1.5,更优选地约1:1-1.2。

[0024] 在一些实施方案中,本发明提供本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法,所述方法包括使用式TLZ-16-9所示的中间体化合物的步骤,其中式TLZ-16-9的化合物通过以下步骤合成:

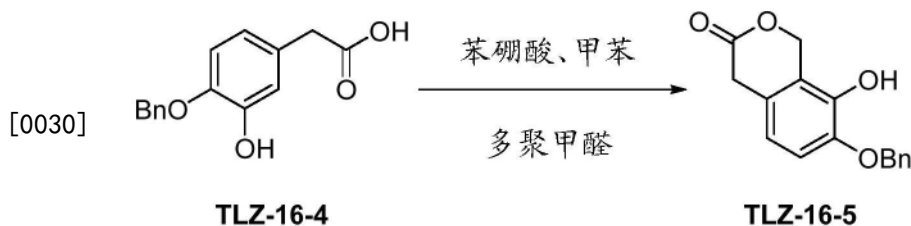
[0025] 在三氟甲磺酸酐与碱试剂存在下,使式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯进行环合反应,



[0027] 本发明提供式TLZ-16-5所示的7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0028] 1) 使式TLZ-16-4所示的2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸和苯硼酸在甲苯中反应;和

[0029] 2) 向步骤1获得的反应物中直接加入多聚甲醛,



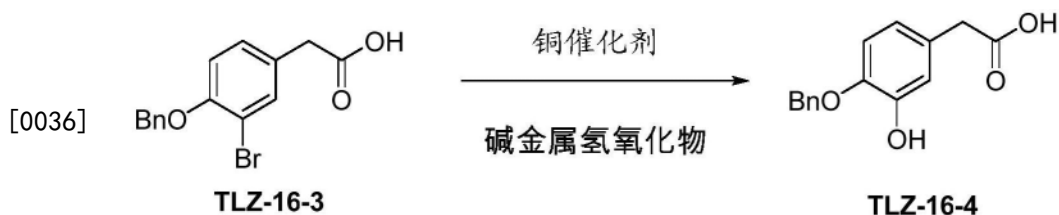
[0031] 本本发明的发明人发现,将式TLZ-16-4所示的2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸与苯硼酸在甲苯中回流,然后直接加入多聚甲醛反应,待式TLZ-16-4所示化合物转化完全,加水分解中间体,可以获得产率大于70%的高纯度产品。

[0032] 在一些实施方案中,根据本发明的式TLZ-16-5所示的7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮的制备方法,其中式TLZ-16-4所示化合物转化完全后,加水分解中间体,在甲苯中重结晶获得高纯度的式TLZ-16-5的化合物。

[0033] 在一些实施方案中,本发明提供本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法,所述方法包括使用式TLZ-16-5所示的7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮的步骤,其中式TLZ-16-5的化合物通过以上所述式TLZ-16-5的化合物的制备方法获得。

[0034] 本发明提供式TLZ-16-4所示的2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0035] 使式TLZ-16-3所示的2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸在1%-15% (mol/mol) 铜催化剂存在下与1%-15% (w/w) 碱金属氢氧化物反应,



[0037] 本本发明的发明人发现,式TLZ-16-3所示的2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸与碱金属氢氧化物在铜催化剂存在下反应,碱金属氢氧化物的使用量为1%-15% (w/w) 的水溶液,铜催化剂的使用量为1%-15% (mol/mol),可以获得收率大于80%的产品。优选地,在一些实施方案中,所述碱金属氢氧化物为氢氧化钠或氢氧化钾,所述铜催化剂选自铜粉、硫酸铜、氧化铜、氧化亚铜、卤化铜(例如氯化铜、氯化亚铜)、8-羟基喹啉酮中的至少一种或多种。更优选地,在一些实施方案中,所述碱金属氢氧化物为氢氧化钠,所述铜催化剂为8-羟基喹啉酮。在一些具体的实施方案中,根据本发明的式TLZ-16-4所示的2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸的制备方法,在8-羟基喹啉酮存在下,式TLZ-16-3所示的2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸与氢氧化钠反应,8-羟基喹啉酮的使用量为1%-10% (mol/mol),氢氧化钠的使用量为1%-10% (w/w,氢氧化钠水溶液的浓度)。

[0038] 在一些实施方案中,本发明提供本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法,所述方法包括使用式TLZ-16-4所示的2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸的步骤,其中式TLZ-16-4的化合物通过以上所述式TLZ-16-4的化合物的制备方法获得。

[0039] 根据以上本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法,其中所述方法进一步包括使用式TLZ-16-9的中间体化合物的步骤。在一些优选的实施方案中,其中式TLZ-16-9的中间体化合物通过在三氟甲磺酸酐与碱试剂存在下,使式TLZ-16-8的乙酸3-

(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯进行环合反应制得。

[0040] 在一些优选的实施方案中,根据本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法包括以下步骤:

[0041] 1) 在三氟甲磺酸酐与碱试剂存在下,使式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯进行环合反应,制得式TLZ-16-9的乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐;

[0042] 2) 使用步骤1获得的式TLZ-16-9化合物制备式TLZ-16-13的(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉;和

[0043] 3) 在乙酸乙酯和醇类溶剂存在下,经氢氧化钡碳催化,使式TLZ-16-13的化合物进行脱苄基反应,制得左旋紫堇达明或其药学可接受的盐。

[0044] 在一些优选的实施方案中,根据本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法包括以下步骤:

[0045] 1) 使式TLZ-16-4的2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸和苯硼酸在甲苯中反应,然后直接加入多聚甲醛,制得式TLZ-16-5的7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮;

[0046] 2) 使用式TLZ-16-5的化合物制备式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯;

[0047] 3) 在三氟甲磺酸酐与碱试剂存在下,使式TLZ-16-8的化合物进行环合反应,制得式TLZ-16-9的乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐;

[0048] 4) 使用步骤1获得的式TLZ-16-9的化合物制备式TLZ-16-13的(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉;和

[0049] 5) 在有机溶剂存在下,经5%-30% (w/w,氢氧化钡碳与式TLZ-16-13化合物的重量比),优选5%-20% (w/w),更优选10%-20% (w/w),再优选10%-15% (w/w)的氢氧化钡碳催化,使式TLZ-16-13的化合物进行脱苄基反应,制得左旋紫堇达明或其药学可接受的盐。

[0050] 在一些优选的实施方案中,根据本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法包括以下步骤:

[0051] 1) 使式TLZ-16-4的2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸和苯硼酸在甲苯中反应,然后直接加入多聚甲醛,制得式TLZ-16-5的7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮;

[0052] 2) 使用式TLZ-16-5的化合物制备式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯;

[0053] 3) 在三氟甲磺酸酐与2-氯吡啶存在下,使式TLZ-16-8的化合物进行环合反应,制得式TLZ-16-9的乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐;

[0054] 4) 使用步骤1获得的式TLZ-16-9的化合物制备式TLZ-16-13的(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉;和

[0055] 5) 在乙酸乙酯和醇类溶剂存在下,经5%-30% (w/w,氢氧化钡碳与式TLZ-16-13化合物的重量比),优选5%-20% (w/w),更优选10%-20% (w/w),再优选10%-15% (w/w)的氢

氧化钬碳催化,使式TLZ-16-13的化合物进行脱苄基反应,制得左旋紫堇达明或其药学可接受的盐。

[0056] 在一些优选的实施方案中,根据本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法包括以下步骤:

[0057] 1) 使式TLZ-16-3的2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸在1%-15% (mol/mol) 铜催化剂存在下与1%-15% (w/w) 碱金属氢氧化物反应,制得式TLZ-16-4的2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸和苯硼酸;

[0058] 2) 使式TLZ-16-4的化合物和苯硼酸在甲苯中反应,然后直接加入多聚甲醛,制得式TLZ-16-5的7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮;

[0059] 3) 使用式TLZ-16-5的化合物制备式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯;

[0060] 4) 在三氟甲磺酸酐与碱试剂存在下,使式TLZ-16-8的化合物进行环合反应,制得式TLZ-16-9的乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐;

[0061] 5) 使用步骤1获得的式TLZ-16-9的化合物制备式TLZ-16-13的(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉;

[0062] 6) 在乙酸乙酯和醇类溶剂存在下,经5%-30% (w/w,氢氧化钬碳与式TLZ-16-13化合物的重量比),优选5%-20% (w/w),更优选10%-20% (w/w),再优选10%-15% (w/w) 的氢氧化钬碳催化,使式TLZ-16-13的化合物进行脱苄基反应,制得左旋紫堇达明或其药学可接受的盐。

[0063] 在一些优选的实施方案中,根据本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法包括以下步骤:

[0064] 1) 使式TLZ-16-3的2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸在1%-15% (mol/mol) 铜催化剂存在下与1%-15% (w/w) 碱金属氢氧化物反应,制得式TLZ-16-4的2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸和苯硼酸;

[0065] 2) 使式TLZ-16-4的化合物和苯硼酸在甲苯中反应,然后直接加入多聚甲醛,制得式TLZ-16-5的7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮;

[0066] 3) 使用式TLZ-16-5的化合物制备式TLZ-16-8的乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯;

[0067] 4) 在三氟甲磺酸酐与2-氯吡啶存在下,使式TLZ-16-8的化合物进行环合反应,制得式TLZ-16-9的乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐;

[0068] 5) 使用步骤1获得的式TLZ-16-9的化合物制备式TLZ-16-13的(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉;

[0069] 6) 在乙酸乙酯和醇类溶剂存在下,经5%-30% (w/w,氢氧化钬碳与式TLZ-16-13化合物的重量比),优选5%-20% (w/w),更优选10%-20% (w/w),再优选10%-15% (w/w) 的氢氧化钬碳催化,使式TLZ-16-13的化合物进行脱苄基反应,制得左旋紫堇达明或其药学可接受的盐。

[0070] 在一些实施方案中,根据本发明的制备方法制得的左旋紫堇达明与药学可接受的

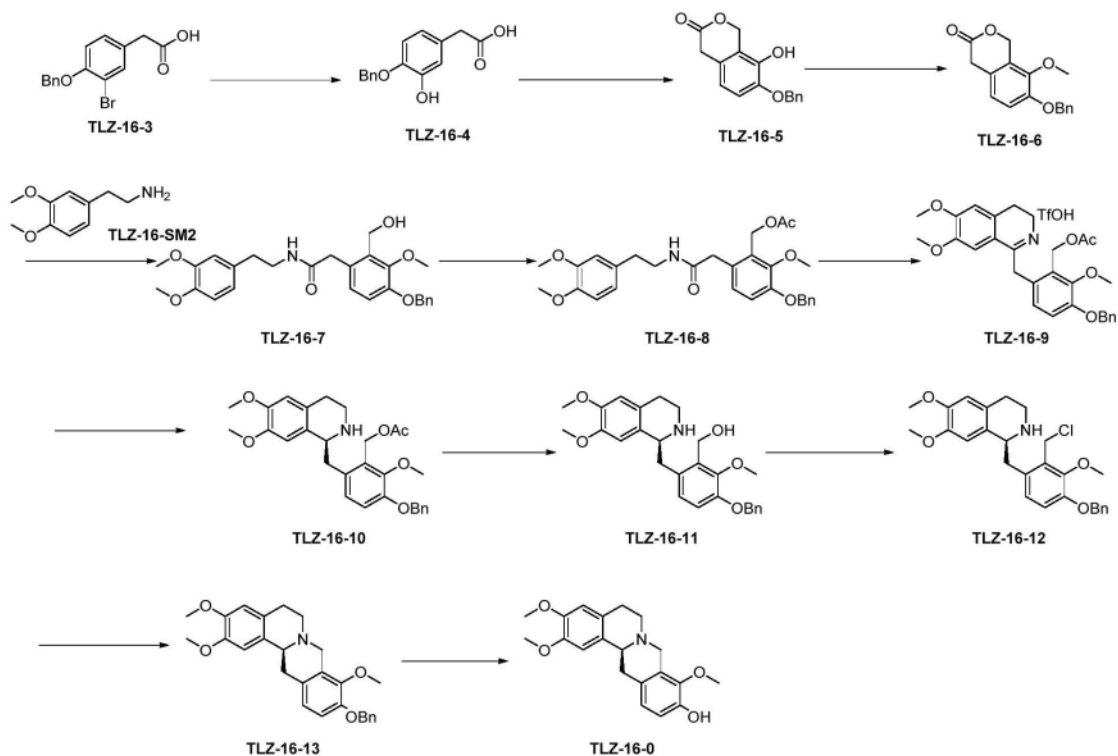
盐对应的有机酸或无机酸反应,制得左旋紫堇达明药用盐。

[0071] 在一些优选的实施方案中,本发明提供左旋紫堇达明的药学可接受的盐,其中所述盐为所述化合物与酸形成的药学可接受的盐,所述的酸包括但不限于盐酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、硝酸、柠檬酸、马来酸、羟基马来酸、丙酸、乙醇酸、硬脂酸、丙二酸、扁桃酸、琥珀酸、富马酸、乳酸、醋酸、三氟醋酸、三氟甲磺酸、谷氨酸、苹果酸、酒石酸、抗坏血酸、双羟萘酸、苯甲酸、苯乙酸、谷氨酸、水杨酸、草酸、反丁烯二酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、羟基乙磺酸等。

[0072] 优选地,根据本发明的制备方法,进一步包括将左旋紫堇达明、其中间体化合物或其药学可接受的盐重结晶的步骤。进一步优选地,根据本发明的制备方法,所述重结晶在选自水、四氢呋喃、甲醇、丙酮、异丙醇、乙腈、甲苯、二氯甲烷、正庚烷、丁酮、乙醇、丁醇、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚中的一种或多种溶剂中进行。

[0073] 在一个优选的实施方案中,根据本发明的制备方法,所述左旋紫堇达明或其药学可接受的盐为左旋紫堇达明的盐酸盐。在另一个优选的实施方案中,根据本发明的制备方法,所述左旋紫堇达明或其药学可接受的盐为左旋紫堇达明的硫酸盐。

[0074] 在一些具体的实施方案中,本发明提供本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法,所述方法包括以下步骤:



[0075]

[0076] a) 式TLZ-16-3的化合物在1% - 15% (mol/mol) 铜催化剂存在下与1% - 15% (w/w, 碱金属水溶液的浓度) 碱金属氢氧化物反应得到式TLZ-16-4的化合物;

[0077] b) 式TLZ-16-4的化合物和苯硼酸在甲苯中反应之后直接加入多聚甲醛制得式TLZ-16-5的化合物;

[0078] c) 式TLZ-16-5的化合物经烷基化反应得到式TLZ-16-6的化合物,然后直接与式TLZ-16-SM2的化合物进行胺酯交换反应制得式TLZ-16-7的化合物;

[0079] d) 式TLZ-16-7的化合物经酯化反应制得式TLZ-16-8的化合物;

[0080] e) 式TLZ-16-8的化合物在三氟甲磺酸酐与碱试剂存在下经环合反应制得式TLZ-16-9的化合物;

[0081] f) 式TLZ-16-9的化合物在催化剂存在下反应制得式TLZ-16-10的化合物;

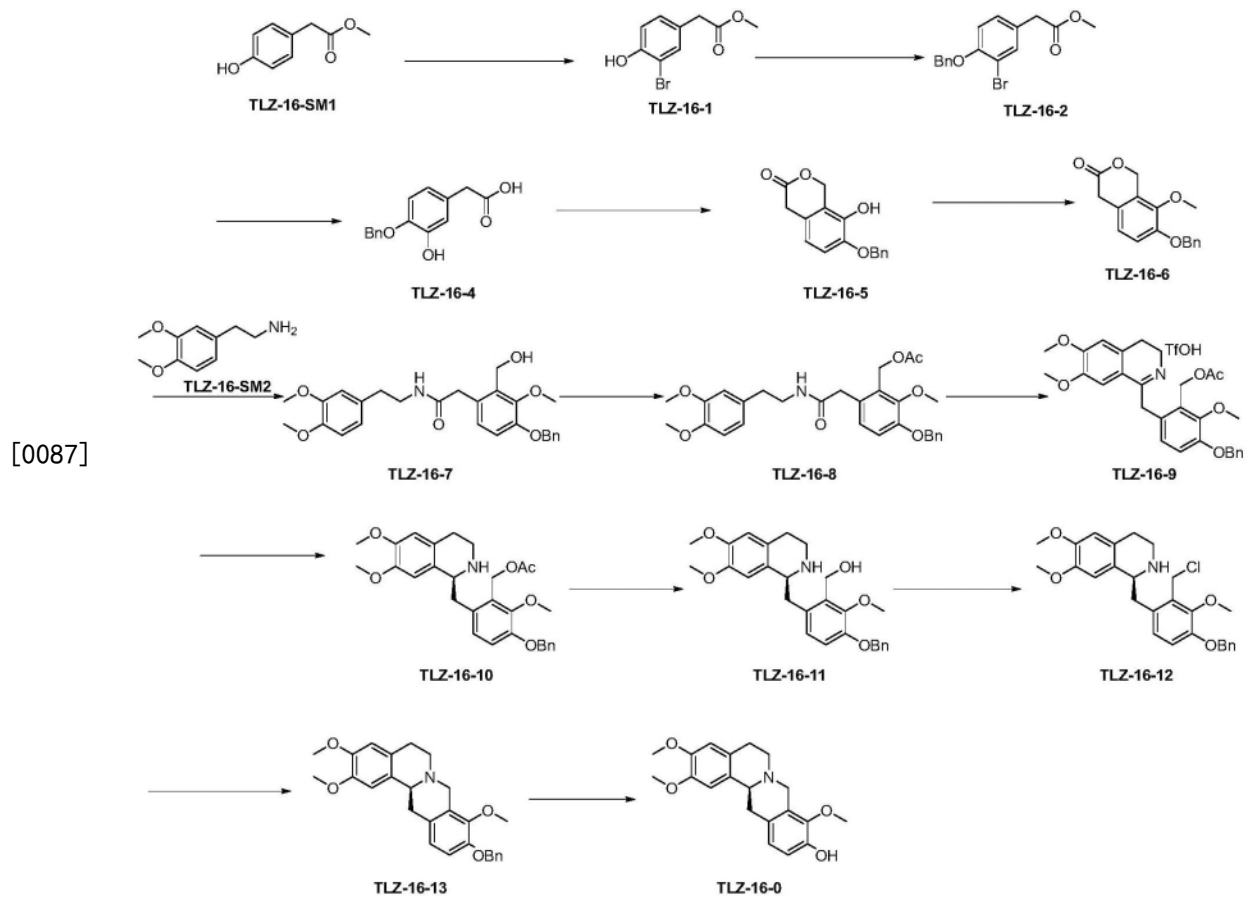
[0082] g) 式TLZ-16-10的化合物经水解反应制得式TLZ-16-11的化合物;

[0083] h) 式TLZ-16-11的化合物经羟基活化后再取代反应制得式TLZ-16-13的化合物;

[0084] i) 式TLZ-16-13的化合物在乙酸乙酯和醇类溶剂存在下,经5%-30% (w/w, 氢氧化钯碳与式TLZ-16-13化合物的重量比), 优选5%-20% (w/w), 更优选10%-20% (w/w), 再优选10%-15% (w/w) 的氢氧化钯碳催化, 制得式TLZ-16-0的左旋紫堇达明,

[0085] 或者, 式TLZ-16-0的左旋紫堇达明进一步与酸反应制得左旋紫堇达明的药学可接受的盐。

[0086] 在另一些具体的实施方案中, 本发明提供本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法, 所述方法包括以下步骤:



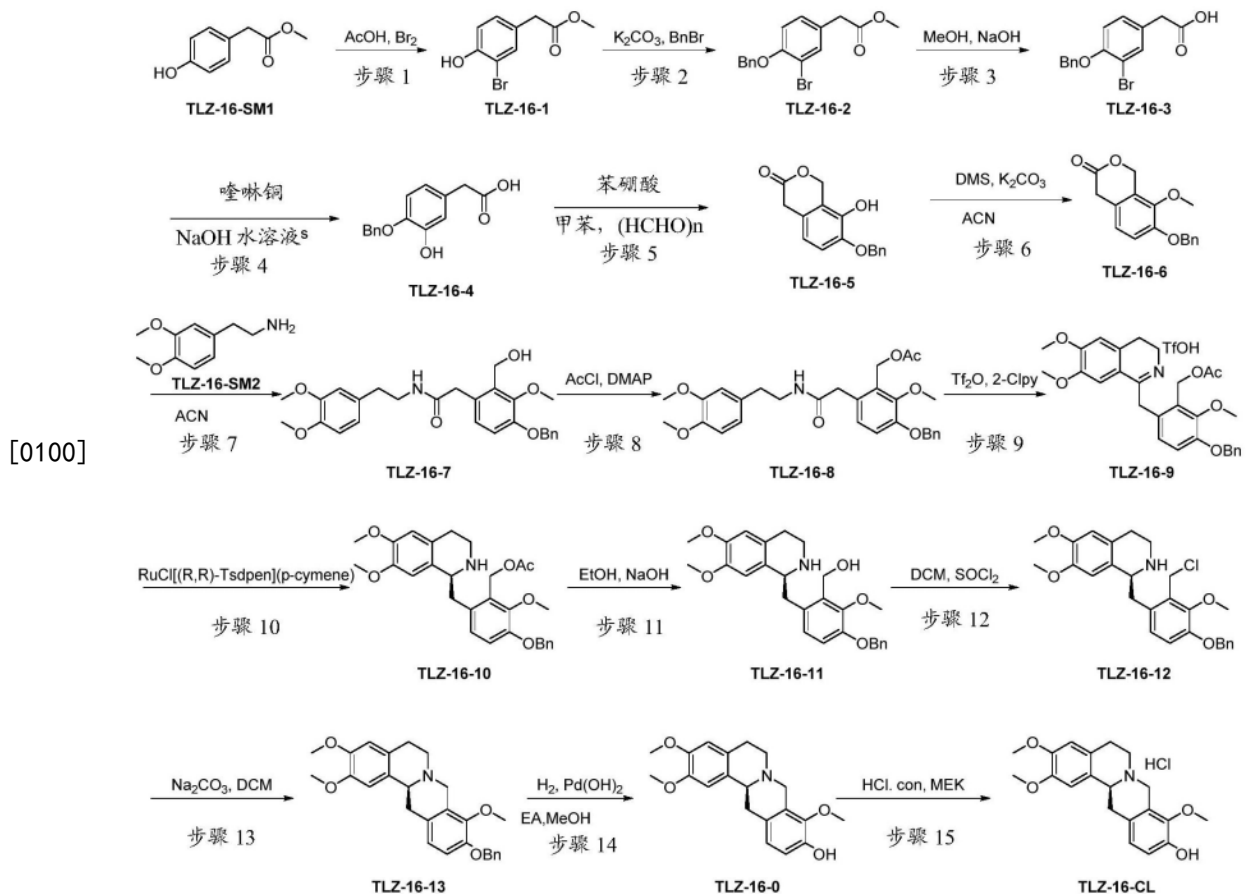
[0088] a) 式TLZ-16-SM1的化合物在DCM与液溴存在下经溴化反应得到化合物TLZ-16-1, 然后经苄基保护羟基制得TLZ-16-2;

[0089] b) 式TLZ-16-2的化合物在1%-15% (mol/mol) 铜催化剂存在下与1%-15% (w/w, 碱金属氢氧化物的浓度) 碱金属氢氧化物反应得到式TLZ-16-4的化合物;

[0090] c) 式TLZ-16-4的化合物和苯硼酸在甲苯中反应之后直接加入多聚甲醛制得式TLZ-16-5的化合物;

[0091] d) 式TLZ-16-5的化合物经烷基化反应得到化合物TLZ-16-6, 然后直接与式TLZ-16-SM2的化合物进行胺酯交换反应制得式TLZ-16-7的化合物;

- [0092] e) 式TLZ-16-7的化合物经酯化反应制得式TLZ-16-8的化合物；
- [0093] f) 式TLZ-16-8的化合物在三氟甲磺酸酐与碱试剂存在下经环合反应制得式TLZ-16-9的化合物；
- [0094] g) 式TLZ-16-9的化合物在催化剂存在下反应制得式TLZ-16-10的化合物；
- [0095] h) 式TLZ-16-10的化合物经水解反应制得式TLZ-16-11的化合物；
- [0096] i) 式TLZ-16-11的化合物经羟基活化得到式TLZ-16-12的化合物,再进行取代反应制得式TLZ-16-13的化合物；
- [0097] j) 式TLZ-16-13的化合物在乙酸乙酯和醇类溶剂存在下,经5%-30% (w/w,氢氧化钡碳与式TLZ-16-13化合物的重量比),优选5%-20% (w/w),更优选10%-20% (w/w),再优选10%-15% (w/w)的氢氧化钡碳催化,制得式TLZ-16-0的左旋紫堇达明,
- [0098] 或者,式TLZ-16-0的左旋紫堇达明进一步与酸反应制得左旋紫堇达明的药学可接受的盐。
- [0099] 在另一些具体的实施方案中,本发明提供本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的制备方法,所述方法包括以下步骤:



- [0101] a) 式TLZ-16-SM1的化合物在醋酸与液溴存在下经溴化反应得到化合物TLZ-16-1,然后在 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{BnBr}$ 下经苄基保护羟基制得TLZ-16-2；
- [0102] b) 式TLZ-16-2的化合物在氢氧化钠和甲醇存在下经反应制得TLZ-16-3的化合物,然后在1%-15% (mol/mol)铜催化剂存在下与1%-15% (w/w,氢氧化钠水溶液的浓度)氢氧化钠反应得到式TLZ-16-4的化合物；
- [0103] c) 式TLZ-16-4的化合物和苯硼酸在甲苯中反应之后直接加入多聚甲醛制得式

TLZ-16-5的化合物；

[0104] d) 式TLZ-16-5的化合物在DMS、 $K_2CO_3$ 和ACN存在下经烷基化反应得到式TLZ-16-6的化合物,然后直接与式TLZ-16-SM2的化合物进行胺酯交换反应制得式TLZ-16-7的化合物；

[0105] e) 式TLZ-16-7的化合物在AcCl和DMAP存在下经酯化反应制得式TLZ-16-8的化合物；

[0106] f) 式TLZ-16-8的化合物在三氟甲磺酸酐与碱试剂2-氯吡啶存在下经环合反应制得式TLZ-16-9的化合物；

[0107] g) 式TLZ-16-9的化合物在催化剂 $RuCl[(R,R-Tsdpen)](p-cymene)$ 存在下反应制得式TLZ-16-10的化合物；

[0108] h) 式TLZ-16-10的化合物在氢氧化钠和乙醇存在下经水解反应制得式TLZ-16-11的化合物；

[0109] i) 式TLZ-16-11的化合物在DCM和 $SOCl_2$ 存在下经羟基活化获得式TLZ-16-12的化合物,然后在 $Na_2CO_3$ 和DCM存在下经取代反应制得式TLZ-16-13的化合物；

[0110] j) 式TLZ-16-13的化合物在乙酸乙酯和醇类溶剂存在下,经5%-30% (w/w, 氢氧化钪碳与式TLZ-16-13化合物的重量比), 优选5%-20% (w/w), 更优选10%-20% (w/w), 再优选10%-15% (w/w) 的氢氧化钪碳催化, 制得式TLZ-16-0的左旋紫堇达明,

[0111] 或者, 式TLZ-16-0的左旋紫堇达明进一步与酸反应制得左旋紫堇达明的药学可接受的盐。

[0112] 在一些实施方案中, 本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐为基本上纯的异构体形式, 异构体纯度为至少90% EE。在另一个具体的实施方案中, 本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的异构体纯度为至少98% EE。在一个优选的实施方案中, 本发明的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐的化合物的异构体纯度为至少99% EE。异构体过量值提供的是主要异构体的百分量超过与其同时存在的次要异构体的百分量的定量测量, 可容易地通过本领域所建立的和公知的适当方法进行测量, 例如手性高压液相色谱法 (HPLC)、手性气相色谱法 (GC)、使用手性位移试剂的核磁共振 (NMR) 等。

[0113] 除非另有说明, 本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0114] 如本文所用, 所述左旋紫堇达明或其药学可接受的盐包括它们的晶型、水合物、溶剂合物和前药。

[0115] 本发明“药学可接受的盐”是指本发明所述的化合物与某些酸形成的药学上可接受的盐, 这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性, 且具有应有的生物活性, 所述的酸可选自无机酸例如磷酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、硝酸, 有机酸例如柠檬酸、马来酸、羟基马来酸、丙酸、乙醇酸、硬脂酸、丙二酸、扁桃酸、琥珀酸、富马酸、乳酸、醋酸、三氟醋酸、三氟甲磺酸、谷氨酸、苹果酸、酒石酸、抗坏血酸、双羟萘酸、苯甲酸、苯乙酸、谷氨酸、水杨酸、草酸、反丁烯二酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、羟基乙磺酸等。

[0116] 本发明化合物中的“氢”、“碳”、“氧”包括其所有同位素。同位素应理解为包括具有相同原子数但具有不同质量数的那些原子, 例如氢的同位素包括氕、氘和氚, 碳的同位素包括 $^{12}C$ 、 $^{13}C$ 和 $^{14}C$ , 氧的同位素包括 $^{16}O$ 和 $^{18}O$ 等。

[0117] 根据本发明的方法制备的左旋紫堇达明或其药学可接受的盐具有较高的收率和

纯度,能够满足工业规模的生产和应用。

[0118] 本发明的各实施方案可以单独或组合使用。

### 具体实施方式

[0119] 下面结合实施例对本发明作进一步详细阐述,但本发明不限于这些实施例。除非特别说明,本发明的原料和试剂均商购获得。

[0120] 实施例1 (S) -2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-10-醇(化合物TLZ-16-0)的制备

[0121] 步骤1:2-(3-溴-4-羟基苯基)乙酸甲酯(化合物TLZ-16-1)的制备

[0122] 在-2℃下,向反应釜中加入DCM(21L,5V)和2-(4-羟基苯基)乙酸甲酯(4.2kg,1.0eq.),然后逐滴加入液溴(4.08kg,1.01eq.)。在0℃下,搅拌反应溶液4h。用5%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(3V)淬灭反应溶液。分离获得的混合物并用DCM(2V)萃取水相。用水(2V)洗涤合并的有机相,浓缩有机相,获得6.2Kg黄色油状物,HPLC纯度96%。MS(ESI)245.0,247.0[(M+H)<sup>+</sup>]。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz)10.15(s,1H),7.39(d,J=2.1Hz,1H),7.07(dd,J=2.1,8.4Hz,1H),6.91(d,J=8.1Hz,1H),3.61(s,3H),3.57(s,2H)。

[0123] 步骤2:2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸甲酯(化合物TLZ-16-2)的制备

[0124] 将2-(3-溴-4-羟基苯基)乙酸甲酯(6.2kg,1.0eq.)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.85kg,1.0eq.)分散在丙酮(31L,5V)中,然后在7℃和搅拌下逐滴加入BnBr(4.76kg,1.1eq.)。在60℃下搅拌混合物23h,将反应混合物冷却至20℃,将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>过滤除去,然后将滤液浓缩至2V。加入正庚烷(5V),并浓缩至5V。搅拌2h,通过过滤收集固体,干燥滤饼,得到期望的类白色固体产物(7.64Kg,收率90%),HPLC纯度97.9%。MS(ESI)335.0,337.0[(M+H)<sup>+</sup>]。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz)7.53-7.45(m,6H),7.22(d,J=2.1,8.4Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),5.19(s,2H),3.64(s,2H),3.61(s,3H)。

[0125] 步骤3:2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸(化合物TLZ-16-4)的制备

[0126] 方法1:在20℃下,向溶于水(25.36L,5V)中的NaOH(2.70kg,4.01eq.)溶液中加入2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸甲酯(5.64kg,1.0eq.)。2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸甲酯溶50℃下搅拌溶解。在50℃和氮气保护下,加入8-羟基喹啉酮(592g,0.1eq.)。将反应混合物回流48小时。冷却至室温后,过滤除去固体,并通过浓HCl将滤液的pH值调至2~3。离心收集固体,将滤饼转移到反应器中,并加入甲苯(4V)。将混合物在70℃下搅拌直至滤饼溶解。停止搅拌,将混合物静置以分层。将有机相冷却至15℃,搅拌10h。通过离心收集得到的固体,干燥滤饼,得到期望的产物(3.38Kg,黄色固体)。(收率78%,HPLC纯度85%)。MS(ESI)259.1[(M+H)<sup>+</sup>]。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz)12.20(s,1H),9.00(s,1H),7.49-7.28(m,5H),6.88(d,J=8.1Hz,1H),6.75(d,J=2.1Hz,1H),6.58(dd,J=2.1,8.1Hz,1H),5.08(s,2H),3.39(s,2H)。

[0127] 方法2:在50升反应釜中加入水(67.5L,4.5V)、NaOH(7.5kg,4.01eq.)以及2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸(15kg,1.0eq.,海门华祥医药科技有限公司提供),在40±5℃下搅拌至溶解,在氮气保护下加入双(8-羟基喹啉)酮(II)(1.64kg,0.1eq.)。将反应混合物在100±5℃下反应16小时,经HPLC检测,当2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸≤2.0%终止反应。反应混合物冷却到15±5℃,向反应混合物里加入水(2.5V)和硅藻土(10%wt),搅拌1小时

后过滤。用浓盐酸调节滤液的pH值为2。过滤收集滤液,滤饼用水(2x 2V)洗涤2次,滤饼放置在甲苯中升温到 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 完全溶解,停止搅拌,把水层分走。有机相冷却到 $15^\circ\text{C}$ 并搅拌10小时,离心过滤收集固体产品。MS (ESI) 259.1 [(M+H)<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) 12.20 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.49-7.28 (m, 5H), 6.88 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.58 (dd, J=2.1, 8.1Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.39 (s, 2H)。

[0128] 使用Haifeng Sun等人的方法(参见Bioorganic&Medicinal Chemistry, 21 (2013), 856-868, 第865页, 5.1.6.8b合成)制备2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸,仅是进行公斤级放大,获得的2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸收率低于50%,产品纯度低。

[0129] 步骤4:7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮(化合物TLZ-16-5)的制备

[0130] 在氮气保护下,在100升反应釜中加入TLZ-16-4(9.0kg, 1.0eq.)、甲苯(54L, 6V)和苯硼酸(5.10kg, 1.2eq.),反应混合物加热升温到 $90 \pm 5^\circ\text{C}$ ,然后在4小时内分2批加入多聚甲醛(6.75kg, 9.0eq.),反应混合物在 $90 \pm 5^\circ\text{C}$ 下继续反应20小时。HPLC检测TLZ-16-4(2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸)  $\leq 2.0\%$ 后,将反应混合物降温到 $85 \pm 5^\circ\text{C}$ ,由滴液漏斗滴加水(3V),将反应混合物继续在 $85 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。取样品进行HPLC分析。

[0131] 将反应混合物降温至 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ,停止搅拌,分去水相,向有机相中再加入水(1.5V),在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌1.5小时。分走水相,将有机相减压浓缩到3V体积,冷却反应混合物到 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 并在此温度下搅拌16小时,过滤收集固体并在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 下真空干燥,得到期望的产物(5.9kg, 棕色固体)。(收率63%, HPLC纯度97%, KF=0.090%)

[0132] MS (ESI) 270.9 [(M+H)<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.16 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.37 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.64 (s, 2H)。

[0133] 使用Haifeng Sun等人的方法(参见Bioorganic&Medicinal Chemistry, 21 (2013), 856-868, 第865页, 5.1.8.9c合成)制备7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮,仅是将反应中各起始物质进行公斤级放大,获得的7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮收率低于10%,产品纯度很低。

[0134] 步骤5:2-(4-(苄氧基)-2-(羟甲基)-3-甲氧基苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)乙酰胺(化合物TLZ-16-7)的制备

[0135] 在氮气保护和 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下,在乙腈(30L, 6V)中加入7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮(5.0kg, 1.0eq.),再加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.84kg, 1.5eq.)。降温至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ ,在氮气保护和 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下,向反应混合物中滴加硫酸二甲酯(3.27kg, 1.4eq.)。将反应混合物升温至 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ ,搅拌16小时。取样用于HPLC分析,标准:7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮  $\leq 2.0\%$ 。

[0136] 反应完后,在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 温度下向反应混合物中加入3,4-二甲氧基苯乙胺(5.03kg, 1.5eq.)。加完后,将反应混合物升温至 $80 \pm 5^\circ\text{C}$ ,搅拌16小时。取样用于HPLC分析,标准为7-(苄氧基)-8-甲氧基异苯并二氢吡喃-3-酮  $\leq 4.0\%$ 。将反应混合物降温至 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ ,过滤,滤饼用乙腈(2x 2.5V)洗涤两次,合并滤液,并转移至釜中,加入预先配好的HCl溶液(0.6eq, 于4V水中),然后在低于 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下浓缩至5-6V。将反应混合物降温至 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ ,离心,滤饼用水(2x 2V)洗涤两次。在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 温度下干燥滤饼,得到期望的产物(8.2Kg, 黄色固体) (收率95%, HPLC纯度96%, KF=0.055%)

[0137] MS (ESI) 488.2 [ (M+Na)<sup>+</sup> ]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) 8.20 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.78 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.67 (dd, J=2.1, 8.4Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.64 (t, J=7.2Hz, 2H).

[0138] 步骤6: 乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯(化合物TLZ-16-8)的制备

[0139] 在氮气保护和0±5℃的温度下,在二氯甲烷(50L, 5V)中加入2-(4-(苄氧基)-2-(羟甲基)-3-甲氧基苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)乙酰胺(10.0kg, 1.0eq.), 再加入DMAP(3.94kg, 1.5eq.). 将反应混合物降温至-10±5℃, 在氮气保护和-10±5℃的温度下向反应混合物中滴加AcCl(2.53kg, 1.5eq.). 加完后, 在-10±5℃的温度下搅拌反应混合物1小时。取样用于HPLC分析, 标准为2-(4-(苄氧基)-2-(羟甲基)-3-甲氧基苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)乙酰胺≤1.0%。在-10±5℃温度下, 向反应混合物中滴加预先配好的HCl水溶液(1N, 3V)溶液。加完后, 将反应混合物升温至15±5℃, 静置直到两相分离。下层有机相用水(2V)洗涤一次, 在低于40℃的温度下真空浓缩至2.0V-3.0V。向混合物中加入正庚烷(4V), 搅拌0.5-1小时后过滤, 滤饼用DCM/正庚烷=1/10(2x 1V)洗涤两次。滤饼在55±5℃温度下干燥, 得到期望的产物(9.93Kg, 黄色固体, 收率91%, HPLC纯度97%)

[0140] MS (ESI) 530.2 [ (M+Na)<sup>+</sup> ]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) 8.96 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.51-7.31 (m, 5H), 7.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.67 (dd, J=1.8, 8.1Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.2Hz, 2H).

[0141] 步骤7: 乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐(化合物TLZ-16-9)的制备

[0142] 在氮气保护和15±5℃的温度下, 加入二氯甲烷(50L, 5V)和乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯(10.0kg, 1.0eq.), 然后加入2-氯吡啶(2.68kg, 1.2eq.). 将反应混合物降温至-10±5℃, 在氮气保护和-10±5℃的温度下滴加三氟甲磺酸酐(6.11kg, 1.1eq.). 加完后, 在-10±5℃的温度下将反应混合物搅拌1小时。取样用于HPLC分析, 标准为乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯≤0.5%。在-10±5℃的温度下滴加饱和碳酸氢钠溶液(3V), 将反应混合物升温至15±5℃, 静置直至两相分离, 将下层有机相用水(2x2V)洗涤两次, 在低于40℃的温度下真空浓缩至2.0V-3.0V, 向混合物中加入异丙醇(6V), 继续浓缩至6.0V-7.0V。将釜内温度调节至15±5℃, 搅拌至少1小时。将滤饼用异丙醇(1V)洗涤一次。干燥滤饼, 得到期望的产物(10.18Kg, 黄色固体)(收率81%, HPLC纯度99%)。

[0143] MS (ESI) 490.2 [ (M+H-TfOH)<sup>+</sup> ]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) 11.79 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 6H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82-3.78 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, J=8.1Hz, 2H), 1.96 (s, 3H).

[0144] 步骤8: 乙酸(S)-3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯(化合物TLZ-16-10)的制备

[0145] 配制甲酸/三乙胺(5:2)溶液: 在氮气保护和0±5℃的温度下, 向甲酸(2.5L, 0.25V)中滴加三乙胺(1L, 0.1V), 配好待用。

[0146] 在氮气保护和 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下,向DMF (30L, 3V) 中加入乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐(10kg, 1.0eq.), 再加入 $\text{RuCl}[(\text{R}, \text{R}-\text{Tsdpen})](\text{p-cymene})$  (99.2g, 0.01eq.)。向反应混合物中滴加预先配好的甲酸/三乙胺(5:2)溶液(0.3V), 在 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下反应16小时。取样用于HPLC分析, 标准为乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐 $\leq 1.0\%$ 。向反应混合物中加入N-乙酰-L-半胱氨酸(509g, 0.2eq.), 搅拌3小时。向获得的混合物中加入DCM (50L, 5V) 并降温至 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ , 用饱和碳酸氢钠溶液调PH到7, 加入纯化水(5V)。搅拌半个小时后, 将混合物静置直至两相分离。下层有机相用纯化水(2V)洗涤两次, 在低于 $40^\circ\text{C}$ 的温度下将有机相浓缩至2.0V~3.0V。向混合物中加入EtOH(6V), 在低于 $40^\circ\text{C}$ 的温度下继续浓缩至5.0V~6.0V。获得的溶液直接用于下一步。

[0147] 步骤9: (S)-3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄基)甲醇(化合物TLZ-16-11)的制备

[0148] 将上一步反应溶液降温至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ , 在 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下向溶液中缓慢加入溶于水(2.5V)中的氢氧化钠(1.25kg, 2.0eq.)溶液。将反应混合物搅拌2小时, 取样用于HPLC分析, 标准为乙酸(S)-3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄基)甲醇 $\leq 1.0\%$ 。向反应混合物中加入纯化水(5.5V), 搅拌1小时。将滤饼用乙醇:纯化水=1:2(2x 1.5V)洗涤两次。将滤饼干燥, 得到期望的产物(6.12Kg, 黄色固体)(收率87%, 纯度99%)。

[0149] MS(ESI) 450.1 [(M+H)<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) 7.51-7.30 (m, 5H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.59 (d, J=11.1Hz, 1H), 4.41 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.12-2.76 (m, 4H), 2.58 (t, J=5.7Hz, 2H) .

[0150] 步骤10: (S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉(化合物TLZ-16-13)的制备

[0151] 配制10%碳酸钠溶液:在氮气保护和搅拌下,向塑料桶中加入软化水(16.5Kg, 5.5V), 在搅拌下向塑料桶中加入碳酸钠(1.83Kg, 2.6eq.), 搅拌使碳酸钠充分溶解后, 待用。

[0152] 配制异丙醇:正庚烷=1:1的溶液:在氮气保护和搅拌下,向反应釜B中加入正庚烷(9.0L, 3V), 然后在搅拌下向反应釜B中加入异丙醇(9.0L, 3V), 搅拌至少30分钟至互溶, 保存待用。

[0153] 在氮气保护下,向反应釜A中加入二氯甲烷(24L, 8V), 开启搅拌, 加入(S)-3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄基)甲醇(3.0kg, 1.0eq.)。控制釜内温度 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ , 搅拌(S)-3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄基)甲醇至完全溶解, 将釜内温度降至 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 。向反应釜A中滴加氯化亚砷(0.95Kg, 1.2eq.), 在 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下搅拌至少1小时。取样用于HPLC分析, 标准为:(S)-3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄基)甲醇峰面积百分比小于等于0.5%。如不符合要求, 控制釜内温度 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ , 向反应釜A中补加氯化亚砷(79.4g, 0.1eq.), 并继续搅拌至少1小时, 取样送HPLC分析, 直至符合要求。

[0154] 控制釜内温度 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ ,向反应釜A中滴加配制好的10%碳酸钠水溶液。加完后,控制釜内温度 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ ,搅拌至少10小时。取样送HPLC分析,标准为:(S)-1-(4-(苄氧基)-2-(氯甲基)-3-甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉峰面积百分比 $\leq 1.0\%$ 。反应结束,将釜内温度升温至 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ ,停止搅拌,静置至少30分钟直至两相彻底分开。将下层有机相放入干净的桶中,上层水相放入水相桶暂存。将下层有机相转移至反应釜A中,加入软化水(2V),控制釜内温度 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌至少10分钟,静置至少30分钟直至两相完全分开,下层有机相放入干净的桶中,上层水相放入水相桶暂存。将下层有机相转移至反应釜A中,加入软化水(2V),控制釜内温度 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌至少10分钟,静置至少30分钟直至两相完全分开,下层有机相放入干净的桶中,上层水相放入水相桶暂存。在真空和低于 $40^\circ\text{C}$ 的温度下,减压浓缩有机相至 $2.0 \sim 3.0\text{V}$ ,加入异丙醇(6V),继续减压浓缩至 $6.0 \sim 7.0\text{V}$ 。将釜内温度降温至 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ ,搅拌至少1小时。离心,将离心沉积物用异丙醇:正庚烷=1:1洗涤两次。收集离心沉积物。将离心沉积物转移至真空干燥箱中,在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下真空干燥至少12小时。取样用于LOD分析直至符合标准,标准为 $\text{LOD} \leq 2.0\%$ 。停止干燥,将烘箱温度降至 $30^\circ\text{C}$ 以下,保持水箱温度 $30^\circ\text{C}$ 以下至少1小时。收料,产品用双层低密度聚乙烯的内袋包装和用扎带封口,热封于铝箔袋中,两层间充氮气保护。最后得黄色固体(2.4Kg,收率83%,纯度99%)

[0155] MS(ESI) 432.2[(M+H)<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) 7.50-7.30(m, 5H), 6.97(d, J=8.4Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 5.11(s, 2H), 4.09(d, J=15.9Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.44-3.34(m, 3H), 3.15-3.09(m, 1H), 3.00-2.88(m, 1H), 2.65-2.55(m, 2H), 2.49-2.43(m, 1H).

[0156] 步骤11:(S)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-10-醇(化合物TLZ-16-0)的制备

[0157] 配制乙酸乙酯:正庚烷=1:2溶液:氮气保护下,向反应釜B中加入乙酸乙酯(4L, 2V),开启搅拌。向反应釜B中加入正庚烷(8L, 4V),混合均匀后,保存待用。

[0158] 氮气保护和搅拌下,向高压反应釜A中加入乙酸乙酯(16L, 8V),在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度和搅拌下向高压反应釜A中加入(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉(2.0Kg, 1.0eq.)、含水氢氧化钯碳(Pd(OH)<sub>2</sub>/C, 240g, 含水率54%及钯含量20%, 12%wt)和甲醇(4L, 2V)。将高压釜A置换三次氮气,再置换5次氢气。控制釜内温度在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ,反应釜压力控制为0.1-0.6MPa,搅拌至少15小时。取样用于HPLC分析,标准为(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉峰面积百分比 $\leq 1.0\%$ 。反应结束,控制釜内温度为 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ,将高压反应釜中的氢气置换为氮气,向高压反应釜A中加入乙酸乙酯(5V),搅拌至少10分钟。将反应混合物转移至塑料桶中,并用乙酸乙酯(5V)冲洗高压反应釜A,然后将冲洗液转移至含有反应混合物的塑料桶中。将反应混合物通过硅藻土(100%wt)过滤,滤饼用乙酸乙酯(2.5V)洗涤两次(共5V,每次洗涤10-20分钟)。将合并的滤液用微孔过滤器过滤后转移至反应釜C中。在低于 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 的温度下将滤液减压浓缩至 $5.0 \sim 7.0\text{V}$ 。向反应釜C加入正庚烷(5V),调节釜内温度至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ,搅拌至少30min。离心,将离心滤饼用乙酸乙酯:正庚烷=1:2淋洗两次,每次1V,收集离心滤饼。控制釜内温度在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ,向反应釜C中加入乙酸乙酯(30V),开启搅拌。将离心滤饼转移至反应釜C中,调节釜内温度至 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌至完全溶解。控制反应釜C外温为 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 减压浓缩至 $5.0 \sim 7.0\text{V}$ ;调节釜内温度至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ ,搅拌至少0.5小时后离心,离心滤饼用乙酸乙酯:

正庚烷=1:2淋洗两次,每次1V,收集离心滤饼。在 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的温度下将离心滤饼在真空烘箱干燥至少12小时,取样用于干燥失重分析(LOD)直至符合标准,标准为 $\text{LOD}\leq 2.0\%$ 。停止干燥,将烘箱水箱温度降至 $30^{\circ}\text{C}$ 以下。收料,用双层低密度聚乙烯的内袋包装和用扎带封口,套在氮气保护的热封铝箔复合外袋里面。最后得到标题化合物,为黄色固体(1.3kg,收率大于85%,纯度99.5%)。

[0159] MS(ESI) 342.0[(M+H)<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.06(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.74-6.67(m, 3H), 4.05(d, J=15.6Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.40-3.29(m, 3H), 3.12-3.08(m, 1H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.63-2.43(m, 2H).

[0160] 实施例2: (S)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-10-醇盐酸盐(化合物TLZ-16-CL)的制备

[0161] 在氮气保护和搅拌下,向反应釜A中加入丁酮(23.3L, 23V),控制釜内温度 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 向反应釜A中加入(S)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-10-醇(1015.0g, 1.0eq.),搅拌使(S)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-10-醇完全溶解。氮气保护下,将反应釜A中的溶液通过微孔过滤器过滤后转移至反应釜B中,开启搅拌,调节反应釜B内温至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,向反应釜B中加入晶种(S)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-10-醇盐酸盐(50.8g, 5%wt),搅拌至少0.5小时。控制反应釜内温 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,通过微孔过滤器向反应釜B中滴加浓盐酸(323.4g, 1.1eq.)。加料完毕后调节釜内温度至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,继续搅拌至少5小时。取样用于XRPD检测,直至符合标准,标准为:XRPD保留时间与参考标准图谱一致。过滤,滤饼分别用丁酮(1V)淋洗两次,收集滤饼。将滤饼转移至真空烘箱中,控制水箱温度 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,真空干燥至少12小时。取样送KF和GC检测直至符合标准,标准为:KF $\leq 0.3\%$ ,丁酮溶剂残留 $\leq 5000\text{ppm}$ 。停止干燥,将烘箱水箱温度降至 $30^{\circ}\text{C}$ 以下。收料,产品用低密度聚乙烯的内带包装和用尼龙绳包扎封口套在氮气保护的热封铝箔复合外袋里面,最后放在纤维(或高密度聚乙烯)桶里。最后得黄色固体(1.1kg,收率98%,纯度99%)

[0162] MS(ESI) 342.0[(M+H-HCl)<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) 11.58(s, 1H), 9.67(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.95-6.83(m, 3H), 4.69-4.55(m, 2H), 4.44-4.35(m, 1H), 3.84-3.75(m, 11H), 3.43-3.34(m, 2H), 3.09-2.80(m, 2H).

[0163] 实施例3.不同条件下乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐制备的比较

[0164] 根据类似于以上实施例1步骤7的方法,采用以下表1中给出的环合试剂、碱试剂和不同温度进行实验。

[0165] 表1:

方案编号	环合试剂	碱	温度	结果 (收率%)	
[0166]	1	三氟乙酸酐	2-氯吡啶	0 ±5°C	40-50%
				50 ±5°C	10-40%, 复杂反应
	2	乙酸酐	2-氯吡啶	0 ±5°C	10-50%
				50 ±5°C	< 10%, 复杂反应
	3	甲磺酸酐	2-氯吡啶	0 ±5°C	30-60%
	[0167]	4	五氯化磷	N/A	50 ±5°C
0 ±5°C					< 20%
80 ±5°C					< 10%, 复杂反应
5		三氟甲磺酸酐	2-氯吡啶	0 ±5°C	> 80%
				50 ±5°C	< 20%, 复杂反应
6		二氯氧磷	N/A	0 ±5°C	< 20%
				80 ±5°C	< 60%
7		一氯氧磷	N/A	0 ±5°C	< 20%
				80 ±5°C	< 60%
8		三氟甲磺酸酐	三乙胺	0 ±5°C	< 70%
9		三氟甲磺酸酐	吡啶	0 ±5°C	< 60%
10		三氟甲磺酸酐	DBU	0 ±5°C	< 50%
11	三氟甲磺酸酐	DIPEA	0 ±5°C	< 70%	
12	三氟甲磺酸酐	DMAP	0 ±5°C	< 60%	

[0168] N/A表示没有加入碱试剂

[0169] 实验结果表明,在三氟甲磺酸酐与碱试剂存在下,可以获得高收率的乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐。

[0170] 实施例4.不同条件下左旋紫堇达明制备的比较

[0171] 根据类似于以上实施例1步骤11的方法,采用以下表2中给出的催化剂、溶剂和不同温度进行实验。

[0172] 表2

方案编号	催化剂	溶剂	温度	反应时间 h	收率	ee 值
1	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	乙酸乙酯	15-30 °C	48	≤50%	N/A
2	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	甲醇	15-30 °C	20	≥80%	96%
3	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	乙醇	15-30 °C	40	80%	95%
4	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	四氢呋喃	15-30 °C	20	≥80%	95%
5	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	N,N-二甲基甲酰胺	15-30 °C	20	≥80%	95%
6	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	甲苯	15-30 °C	20	40%	97%
7	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	1,4-二氧六环	15-30 °C	20	70%	90%
8	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	2-甲基四氢呋喃	15-30 °C	40	≥80%	95%
9	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	乙酸乙酯/甲醇	15-30 °C	10	85%	100%
10	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	乙酸乙酯/四氢呋喃	15-30 °C	25	80%	100%
11	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(15%)	乙酸乙酯/甲苯	15-30 °C	30	80%	100%
12	Pd/C(15%)	乙酸乙酯/甲醇	15-30 °C	25	70%	80%
13	Pd/C(15%)	乙酸乙酯/四氢呋喃	15-30 °C	30	60%	85%
14	Pd/C(15%)	乙酸乙酯/甲苯	15-30 °C	48	60%	78%
15	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(10%)	乙酸乙酯/甲醇	15-30 °C	20	85%	100%
16	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(5%)	乙酸乙酯/甲醇	15-30 °C	> 50	60%	100%
17	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(2.5%)	乙酸乙酯/甲醇	15-30 °C	> 100	50%	100%
18	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(12%)	乙酸乙酯/甲醇	15-30 °C	10	85%	100%
19	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(20%)	乙酸乙酯/甲醇	15-30 °C	10	85%	94%
20	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(30%)	乙酸乙酯/甲醇	15-30 °C	10	85%	80%
21	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(5%)	乙酸乙酯/甲醇	50 °C	> 40	60%	95%
22	Pd(OH) <sub>2</sub> /C(10%)	乙酸乙酯/甲醇	50°C	15	85%	94%

[0173] 实验结果表明,经5% -30% (w/w),尤其是10% -20% (w/w) 氢氧化钯碳催化,在有机溶剂,如甲苯、四氢呋喃、DMF、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、醇类溶剂、2-甲基四氢呋喃或者它们的混合溶剂存在下,在较短的时间内就可以获得高收率、高ee值的乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐。特别是,在乙酸乙酯和醇类溶剂存在下,在非常短的时间内,如10小时,就可以获得高收率、高ee值的乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯三氟甲磺酸盐,大大节省了反应时间。

[0174] 比较例1:2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸(化合物TLZ-16-4)的制备

[0175] 向反应瓶中加入2-(4-(苄氧基)-3-溴苯基)乙酸(20.0g,1.0eq.),氮气置换后加入30%氢氧化钠水溶液和双(8-羟基喹啉)铜(II)(2.2g,0.1eq.),升温至110°C回流,反应20小时后取样,反应完毕。冷却至室温,过滤,滤液用浓盐酸(65ml)调pH至中性,抽滤,得到固体产物。收率<50%,且纯度较低,产物中存在大量双(8-羟基喹啉)铜(II)。MS(ESI) 259.1 [(M+H)<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz) 12.20(s,1H),9.00(s,1H),7.49-7.28(m,5H),6.88(d,J=8.1Hz,1H),6.75(d,J=2.1Hz,1H),6.58(dd,J=2.1,8.1Hz,1H),5.08(s,2H),3.39(s,2H).

[0176] 比较例2:7-(苄氧基)-8-羟基异苯并二氢吡喃-3-酮(化合物TLZ-16-5)的制备

[0178] 向反应瓶中加入甲苯(250ml, 50V)、2-(4-(苄氧基)-3-羟基苯基)乙酸(5.0g, 1.0eq.)和苯硼酸(4.7g, 2.0eq.),进行氮气置换后升温至110℃进行回流分水处理,分水完成后,开始分批加入多聚甲醛(3.5g, 6.0eq.),反应12小时后,监控。如若反应未结束,补加苯硼酸(1.2g, 0.5eq.)后继续反应,直至反应完成。反应液浓缩至干,加入水(50ml, 10V)进行回流,直至中间体变为产物,取样发现反应很杂,后处理用二氯甲烷萃取后用无水硫酸钠干燥,浓缩后得到产物,纯度很低且收率<10%。MS (ESI) 270.9[(M+H)<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.16 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.37 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.64 (s, 2H) .

[0179] 比较例3:乙酸3-(苄氧基)-6-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)-2-甲氧基苄酯(化合物TLZ-16-9)的制备

[0180] 氮气置换后,加入乙酸3-(苄氧基)-6-(2-((3,4-二甲氧基苄乙基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苄酯(10g, 1.0eq.)和乙腈(100ml, 10V),滴加加入三氯氧磷(10ml, 1V),然后升温至85℃回流。反应完全后,冷却至室温,浓缩后加入二氯甲烷(50ml, 5V),用饱和碳酸氢钠溶液(100ml, 10V)和饱和食盐水(50ml, 5V)洗一遍。用无水硫酸钠干燥,浓缩得到固体。固体纯度较低,且收率较低<30%。

[0181] 比较例4:(S)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉-10-醇(化合物TLZ-16-0)的制备

[0182] 加入(S)-10-(苄氧基)-2,3,9-三甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-异喹啉并[3,2-a]异喹啉(2.0g, 1.0eq.),加入乙醇(10ml, 5V)溶解,冰浴条件下滴加浓盐酸(8ml, 4V),升温至80℃回流,反应完全后降温至0℃。用浓氨水调节pH至中性,加入DCM(10ml, 5V)萃取,将DCM层浓缩至2V,加入异丙醇(12ml, 6V)进行置换,继续浓缩至2V,过滤得到固体。产物ee值在77%左右。收率较低<35%。MS (ESI) 342.0[(M+H)<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.06 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74-6.67 (m, 3H), 4.05 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.40-3.29 (m, 3H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.63-2.43 (m, 2H) .

[0183] 尽管以上已经对本发明作了详细描述,但是本领域技术人员理解,在不偏离本发明的精神和范围的前提下可以对本发明进行各种修改和改变。本发明的权利范围并不限于上文所作的详细描述,而应归属于权利要求书。