



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106928215 B

(45)授权公告日 2019.03.22

(21)申请号 201710128756.8

C07D 491/147(2006.01)

(22)申请日 2017.03.06

A61P 31/20(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106928215 A

(56)对比文件

WO 2015/113990 A1, 2015.08.06, 说明书第1-43页.

(43)申请公布日 2017.07.07

WO 2017/017042 A1, 2017.02.02, 说明书第

(73)专利权人 河南春风医药科技有限公司

1-20页.

地址 450000 河南省郑州市金水区北环路6号经三名筑8号楼6层602室

WO 2017/140821 A1, 2017.08.24, 说明书第

49-50页.

(72)发明人 李定芳 程森祥 郭应臣

审查员 冯媛

(74)专利代理机构 上海顺华专利代理有限责任公司 31203

代理人 陆林辉

(51)Int.Cl.

C07D 455/06(2006.01)

C07D 455/03(2006.01)

权利要求书6页 说明书10页

(54)发明名称

一种喹啉酮类化合物的制备方法

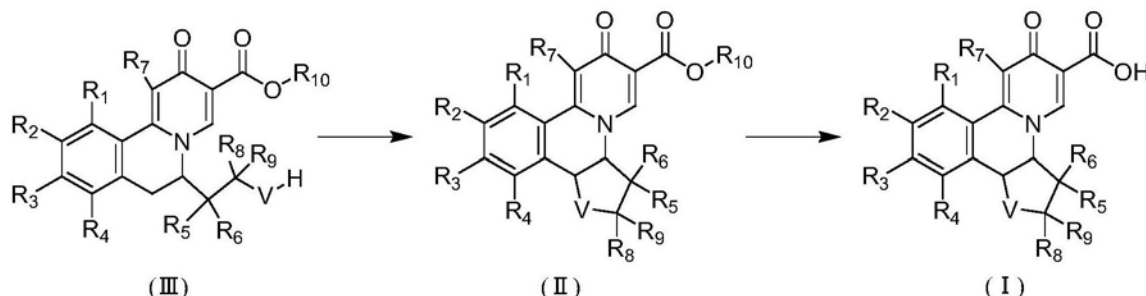
(57)摘要

本发明公开了一种制备式I的喹啉酮类化合物的方法,其包括:步骤(A)式III的化合物在溶剂中,在氧化剂作用下、电氧化还原条件下或光氧化还原条件下被氧化,然后用酸处理得到成环的顺式的式II的化合物;以及步骤(B)式II的化合物经水解得到式I的化合物。本发明还公开了另一种基于同样构思的制备式I的喹啉酮类化合物的方法,这两种方法关键均在于氧化环化之前,原料化合物中已经闭合了吡啶环,受空间位阻影响,氧化环化形成五元环时只能选择性地于吡啶环的同侧进行关环,进而得到顺式结构,即可高度选择性地生成顺式异构体。

1. 一种制备式I的喹啉酮类化合物的方法,其包括:

步骤(A) 式III的化合物在溶剂中,在氧化剂作用下被氧化,然后用酸处理得到成环的顺式的式II的化合物;所述的溶剂选自乙腈、水、乙醇和二氯甲烷中的一种或多种,所述的氧化剂为 $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$,所述的酸为 H_2SO_4 和HAc;以及

步骤(B) 式II的化合物经水解得到式I的化合物;



其中,

R_1 是氢,卤素,氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基氨基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_2 是氢,卤素,氰基, C_{1-6} 烷基,卤代 C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基,羟基, C_{1-6} 烷氧基,卤代 C_{1-6} 烷氧基,氰基 C_{1-6} 烷氧基或苯基 C_{1-6} 烷氧基;

R_3 是氢,卤素,氰基, C_{1-6} 烷基,卤代 C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基,氨基,苯基 C_{1-6} 烷基氨基, C_{1-6} 烷氧基羰基哌嗪基,羟基, C_{1-6} 烷氧基,卤代 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰基氨基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基磺酰基氨基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基磺酰基 C_{1-6} 烷氧基,氰基 C_{1-6} 烷氧基,氰基 C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷氧基,羟基 C_{1-6} 烷氧基,杂芳基 C_{1-6} 烷氧基,苯基 C_{1-6} 烷氧基,杂环烷基 C_{1-6} 烷氧基,杂环烷基羰基 C_{1-6} 烷氧基;

R_4 是氢,卤素,氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基氨基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R_6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R_7 是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R_8 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R_9 是氢或 C_{1-6} 烷基;

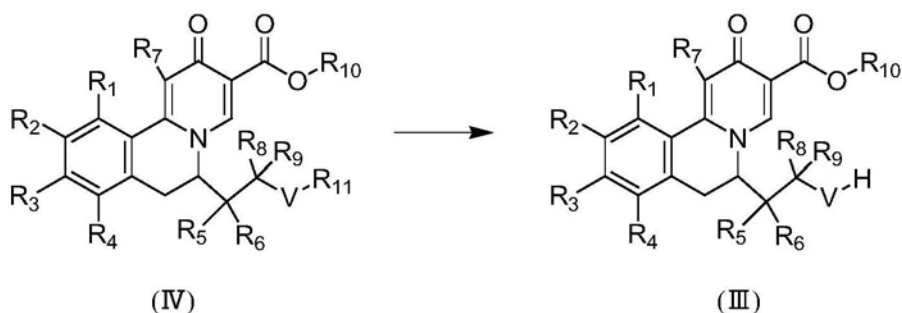
R_{10} 是 C_{1-6} 烷基;

V是 NR_0 、O、S或 SO_2 , R_0 是氢或 C_{1-6} 烷基。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(A)中,所述的溶剂为乙腈;所述氧化剂是 $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$ 的水溶液, $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$ 的摩尔比为1.8~2.2:1;所述的酸为HAc和浓 H_2SO_4 ;

步骤(A)具体为:将式III的化合物溶于乙腈中,加入预先配制好的 $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$ 的水溶液,加热回流1-2小时,自然冷却后过滤,滤液用乙酸乙酯萃取,减压浓缩,再溶于乙酸中,搅拌下逐滴加入浓硫酸,在室温下搅拌0.5-1小时,反应完全后分离得到式II的化合物。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,式III的化合物由式IV的化合物经氢化还原得到,



其中R₁₁为苄基或三苯基甲基。

4. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于,

R₁是氢;

R₂是甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 三氟甲氧基或苯基甲氧基;

R₃是甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 异丁氧基, 丁氧基, 二氟甲基甲氧基, 三氟甲基甲氧基, 甲氧基乙氧基, 甲氧基丙氧基, 乙氧基乙氧基, 甲氧基乙氧基乙氧基, 甲基羰基氨基乙氧基, 甲基磺酰基氨基乙氧基, 甲基磺酰基乙氧基, 氰基甲氧基, 氰基丙氧基, 氰基环丙基甲氧基, 环丙基甲氧基, 环己基乙氧基, 羟基乙氧基, 羟基丙氧基, 咪唑基乙氧基, 吗啉基乙氧基, 2-氧代-吡咯烷-1-基乙氧基, 苯基甲氧基, 苯基乙氧基, 吡咯烷基乙氧基, 吡咯烷基羰基甲氧基或四氢吡喃-4-基甲氧基;

R₄是氢;

R₅是甲基;

R₆是甲基;

R₇是氢、氟、氯或溴;

R₈是氢;

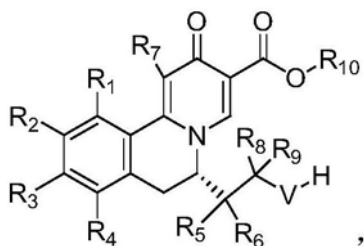
R₉是氢;

R₁₀是甲基或乙基;

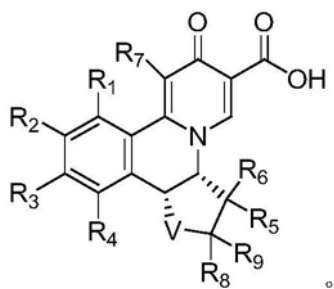
V是NH、NCH₃、O或S。

5. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于, R₁是氢; R₂是甲氧基; R₃是甲氧基丙氧基; R₄是氢; R₅是甲基; R₆是甲基; R₇是氢; R₈是氢; R₉是氢; R₁₀是乙基; V是NH、NCH₃、O或S。

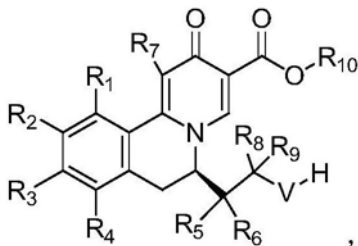
6. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于, 式III的化合物为光学纯化合物, 结构为



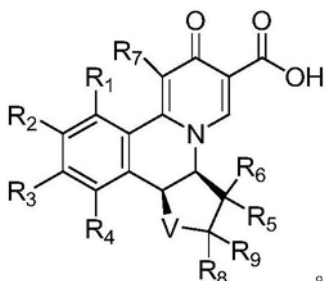
经步骤(A)和(B)制备得到的式I的化合物为顺式的光学纯化合物, 结构为



7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,式Ⅲ的化合物为光学纯化合物,结构为



经步骤(A)和(B)制备得到的式I的化合物为顺式的光学纯化合物,结构为



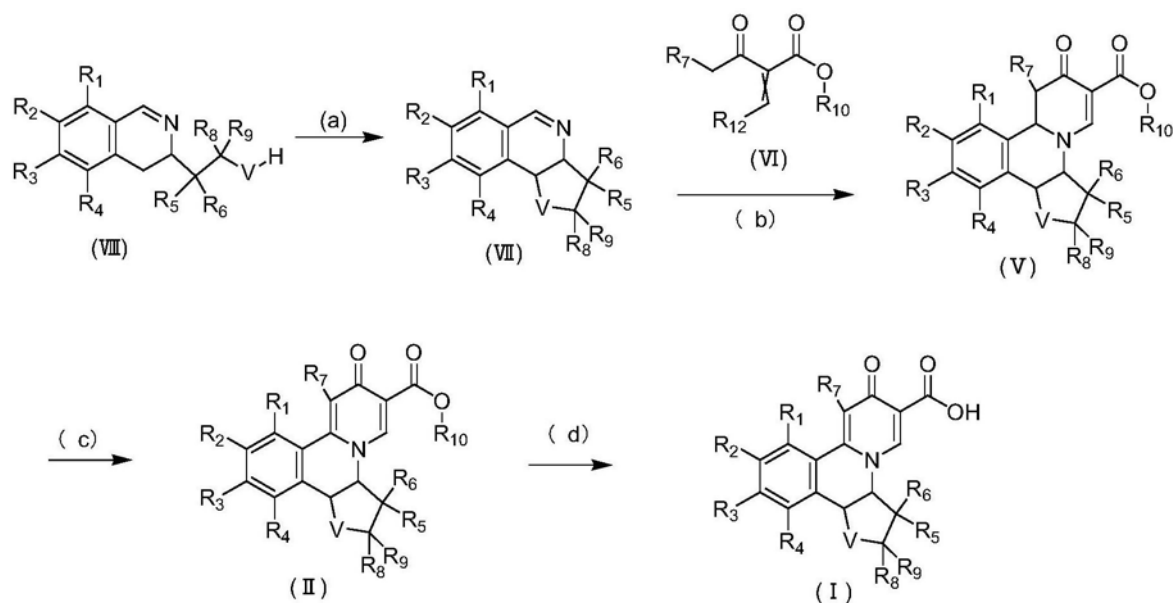
8. 一种制备式I的喹啉酮类化合物的方法,其包括:

步骤(a) 式Ⅷ的化合物在溶剂中,在氧化剂作用下被氧化,然后用酸处理得到成环的顺式的式Ⅶ的化合物;所述的溶剂选自乙腈、水、乙醇和二氯甲烷中的一种或多种,所述的氧化剂为 $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$,所述的酸为 H_2SO_4 和HAc;

步骤(b) 式Ⅶ的化合物在乙醇中与式Ⅵ的化合物反应关环后得到式Ⅴ的化合物;

步骤(c) 式Ⅴ的化合物在四氯苯醌的作用下脱氢得到式Ⅱ的化合物;

步骤(d) 式Ⅱ的化合物的水解得到式I的化合物;



其中,

R_1 是氢,卤素,氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基氨基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_2 是氢,卤素,氰基, C_{1-6} 烷基,卤代 C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基,羟基, C_{1-6} 烷氧基,卤代 C_{1-6} 烷氧基,氰基 C_{1-6} 烷氧基或苯基 C_{1-6} 烷氧基;

R_3 是氢,卤素,氰基, C_{1-6} 烷基,卤代 C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基,氨基,苯基 C_{1-6} 烷基氨基, C_{1-6} 烷氧基羰基哌嗪基,羟基, C_{1-6} 烷氧基,卤代 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰基氨基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基磺酰基氨基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基磺酰基 C_{1-6} 烷氧基,氰基 C_{1-6} 烷氧基,氰基 C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷氧基,羟基 C_{1-6} 烷氧基,杂芳基 C_{1-6} 烷氧基,苯基 C_{1-6} 烷氧基,杂环烷基 C_{1-6} 烷氧基,杂环烷基羰基 C_{1-6} 烷氧基;

R_4 是氢,卤素,氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基氨基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R_6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R_7 是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R_8 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R_9 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R_{10} 是 C_{1-6} 烷基;

V 是 NR_0 、 O 、 S 或 SO_2 , R_0 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R_{12} 是乙氧基或二甲基氨基。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,步骤(a)中,所述的溶剂为乙腈;所述氧化剂是 $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$ 的水溶液, $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$ 的摩尔比为1.8~2.2:1;所述的酸为HAc和浓 H_2SO_4 ;

步骤(a)具体为:将式VIII的化合物溶于乙腈中,加入预先配制好的 $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$ 的水溶液,加热回流1-2小时,自然冷却后过滤,滤液用乙酸乙酯萃取,减压浓缩,再溶于乙酸中,搅拌下逐滴加入浓硫酸,在室温下搅拌0.5-1小时,反应完全后分离得到式VII的化合物。

10. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,

R_1 是氢;

R₂是甲氧基,乙氧基,丙氧基,三氟甲氧基或苯基甲氧基;

R₃是甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,异丁氧基,丁氧基,二氟甲基甲氧基,三氟甲基甲氧基,甲氧基乙氧基,甲氧基丙氧基,乙氧基乙氧基,甲氧基乙氧基乙氧基,甲基羰基氨基乙氧基,甲基磺酰基氨基乙氧基,甲基磺酰基乙氧基,氰基甲氧基,氰基丙氧基,氰基环丙基甲氧基,环丙基甲氧基,环己基乙氧基,羟基乙氧基,羟基丙氧基,咪唑基乙氧基,吗啉基乙氧基,2-氧代-吡咯烷-1-基乙氧基,苯基甲氧基,苯基乙氧基,吡咯烷基乙氧基,吡咯烷基羰基甲氧基或四氢吡喃-4-基甲氧基;

R₄是氢;

R₅是甲基;

R₆是甲基;

R₇是氢、氟、氯或溴;

R₈是氢;

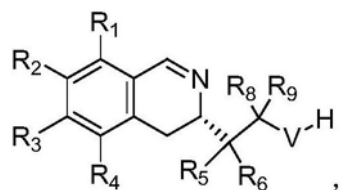
R₉是氢;

R₁₀是甲基或乙基;

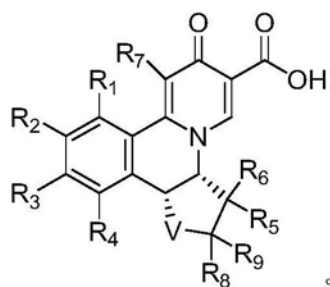
V是NH、NCH₃、O或S;

R₁₂是乙氧基或二甲基氨基。

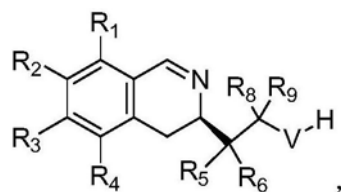
11. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,式VIII的化合物为光学纯化合物,结构为



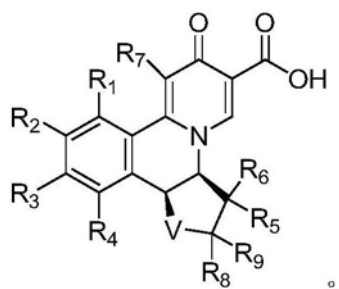
经步骤(a)~(d)制备得到的式I的化合物为顺式的光学纯化合物,结构为



12. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,式VIII的化合物为光学纯化合物,结构为



经步骤(a)~(d)制备得到的式I的化合物为顺式的光学纯化合物,结构为



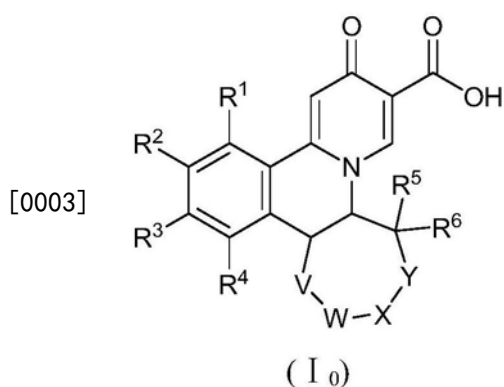
一种喹啉酮类化合物的制备方法

技术领域

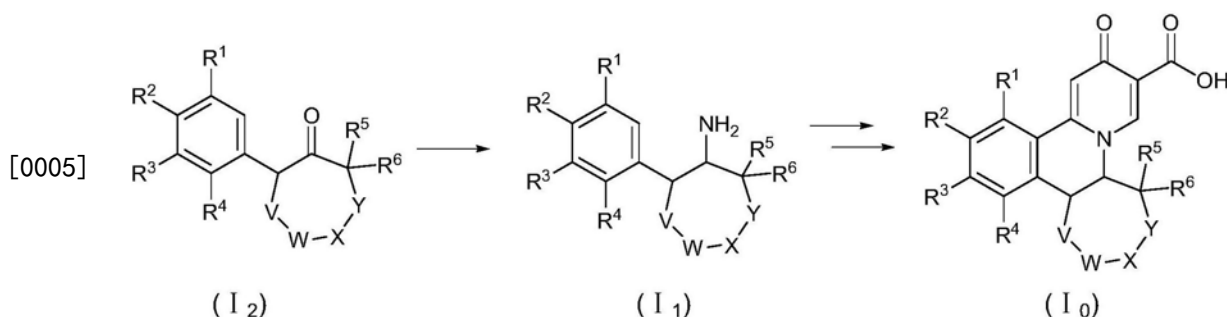
[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一种用于治疗 and 预防乙型肝炎病毒感染的喹啉酮类化合物的制备方法。

背景技术

[0002] 最近公开的PCT专利申请WO 2017/017042A1中公开了式I₀所示的一类具有抗HBV活性的喹啉酮类化合物,

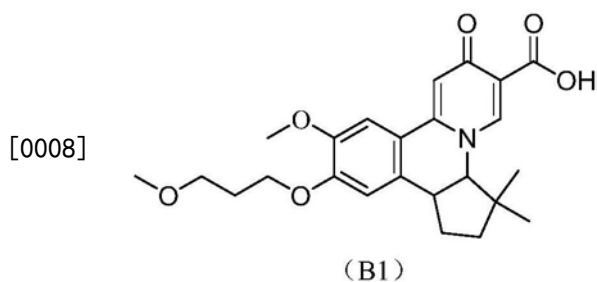


[0004] 该专利文献公开的式I₀的化合物的制备方法中,使用式I₂的化合物为起始原料,首先经还原胺化得到式I₁的化合物,再经过两步关环、脱氢以及水解得到式I₀的化合物。

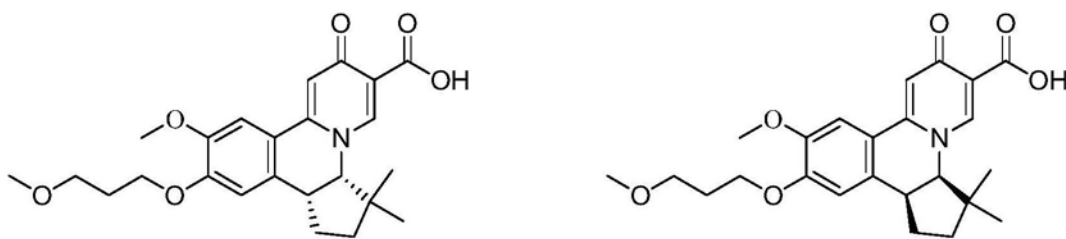


[0006] 该制备方法存在的问题包括:(1) 式I₂的化合物不易制备,原料成本较高;(2) 由式I₂的化合物还原胺化得到式I₁的化合物时,羰基碳原子变为手性碳,存在R和S两种异构体,还原胺化过程的立体选择性不高,最后导致目标产物式I₀的化合物立体选择性也不高。

[0007] 该专利文献公开的优选化合物中以下式所示的化合物B1为例,

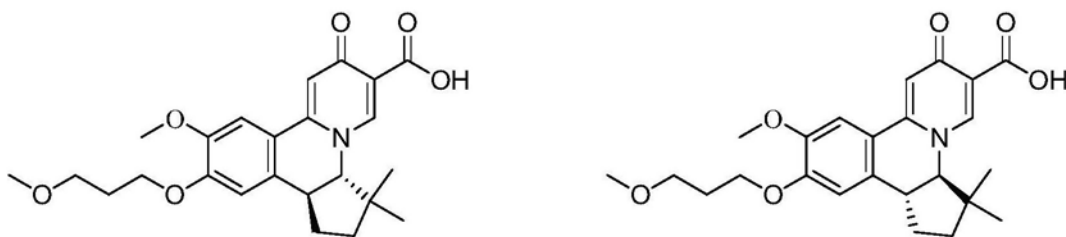


[0009] 化合物B1中的喹啉环与五元环共用的碳原子为手性碳,各有R和S两种构型,存在如下两种顺式异构体和两种反式异构体,



顺式

[0010]



反式

[0011] 需要通过手性制备才能将化合物B1的顺式异构体和反式异构体分离。该专利文献同时对化合物B1的两种顺式异构体和两种反式异构体进行了生物实验,结果显示两种顺式异构体的抗HBV活性比两种反式异构体的抗HBV活性更加显著。

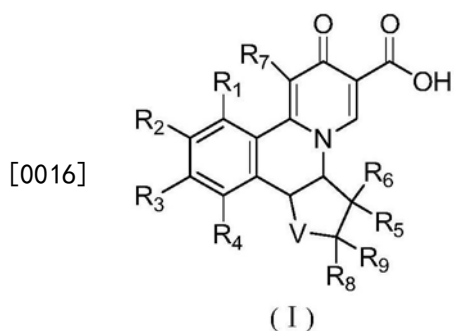
[0012] 该专利文献公开的其他类似化合物同样存在四种异构体,而往往是顺式异构体的抗HBV活性要好于反式异构体。由于反式异构体的存在,该专利文献公开的方法制备顺式结构的产率较低。因此急需一种新的方法,来提高这类化合物在制备过程中的立体选择性,以提高顺式异构体的产率。

发明内容

[0013] 本发明旨在研发一类抗HBV活性总体效果好的以喹啉酮为母体的新型化合物,同时针对这类化合物的合成路线进行优化,研发一种立体选择性高的制备方法。

[0014] 本发明人前期进行了大量的合成和筛选工作,巧合的是得到的一些化合物在结构上却与最近公开的PCT专利申请W0 2017/017042A1中的化合物B1类似。同时,本发明也筛选出一类与W0 2017/017042A1公开的具体化合物在结构上有明显区别的喹啉酮类化合物,结构如式I,明显的区别在于式I中V不为CH₂。

[0015] 本发明在此提供这一种喹啉酮类化合物,包括光学异构体、外消旋体、顺反异构体以及任意组合或其药用盐,结构如式I;



[0017] 其中,

[0018] R₁是氢, 卤素, 氰基, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆烷氧基;

[0019] R₂是氢, 卤素, 氰基, C₁₋₆烷基, 卤代C₁₋₆烷基, C₃₋₇环烷基, 羟基, C₁₋₆烷氧基, 卤代C₁₋₆烷氧基, 氰基C₁₋₆烷氧基或苯基C₁₋₆烷氧基;

[0020] R₃是氢, 卤素, 氰基, C₁₋₆烷基, 卤代C₁₋₆烷基, C₃₋₇环烷基, 氨基, 苯基C₁₋₆烷基氨基, C₁₋₆烷氧基羰基哌嗪基, 羟基, C₁₋₆烷氧基, 卤代C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷基羰基氨基C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷基磺酰基氨基C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷基磺酰基C₁₋₆烷氧基, 氰基C₁₋₆烷氧基, 氰基C₃₋₇环烷基C₁₋₆烷氧基, C₃₋₇环烷基C₁₋₆烷氧基, 羟基C₁₋₆烷氧基, 杂芳基C₁₋₆烷氧基, 苯基C₁₋₆烷氧基, 杂环烷基C₁₋₆烷氧基, 杂环烷基羰基C₁₋₆烷氧基;

[0021] R₄是氢, 卤素, 氰基, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆烷氧基;

[0022] R₅是氢或C₁₋₆烷基;

[0023] R₆是氢或C₁₋₆烷基;

[0024] R₇是氢、卤素或C₁₋₆烷基;

[0025] R₈是氢或C₁₋₆烷基;

[0026] R₉是氢或C₁₋₆烷基;

[0027] V是NR₀、O、S或SO₂, R₀是氢或C₁₋₆烷基。

[0028] 本发明的一些较佳实施例中,

[0029] R₁优选是氢, 氟, 氯, 溴, 甲基, 甲基氨基, 甲氧基或乙氧基; 更优选是氢。

[0030] R₂优选是氢, 氟, 氯, 溴, 甲基, 乙基, 三氟甲基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 三氟甲氧基, 氰基, 环丙基, 羟基或苯基甲氧基; 更优选是甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 三氟甲氧基或苯基甲氧基; 更进一步优选是甲氧基。

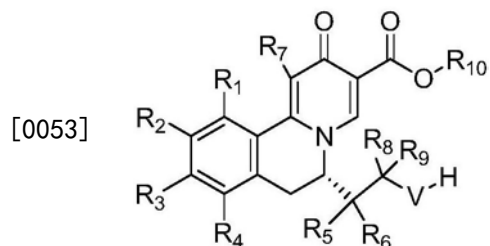
[0031] R₃优选是氢, 溴, 甲基, 乙基, 异丙基, 氰基, 苯基甲基-N(甲基)-, 叔丁氧基羰基哌嗪基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 异丁氧基, 丁氧基, 二氟甲基甲氧基, 三氟甲基甲氧基, 甲氧基乙氧基, 甲氧基丙氧基, 乙氧基乙氧基, 甲氧基乙氧基乙氧基, 甲基羰基氨基乙氧基, 甲基磺酰基氨基乙氧基, 甲基磺酰基乙氧基, 氰基甲氧基, 氰基丙氧基, 氰基环丙基甲氧基, 环丙基甲氧基, 环己基乙氧基, 羟基乙氧基, 羟基丙氧基, 咪唑基乙氧基, 吗啉基乙氧基, 2-氧代-吡咯烷-1-基乙氧基, 苯基甲氧基, 苯基乙氧基, 吡咯烷基乙氧基, 吡咯烷基羰基甲氧基或四氢吡喃-4-基甲氧基; 更优选是甲氧基丙氧基。

[0032] R₄是氢, 氟, 氯, 溴, 甲基, 甲基氨基, 甲氧基或乙氧基; 更优选是氢。

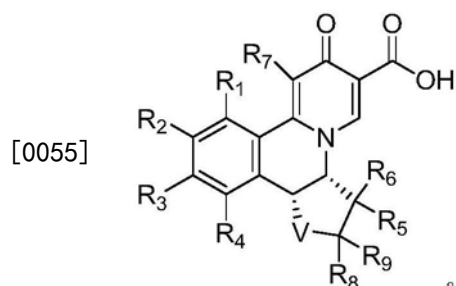
[0033] R₅优选是氢或甲基, 更优选是甲基。

[0034] R₆优选是氢或甲基, 更优选是甲基。

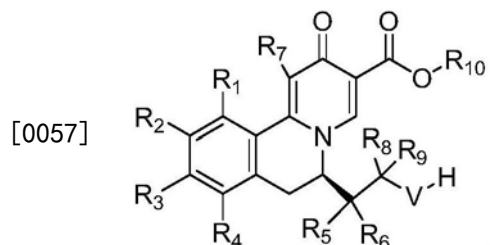
[0052] 上述方法中,式Ⅲ的化合物优选如下光学纯的化合物,



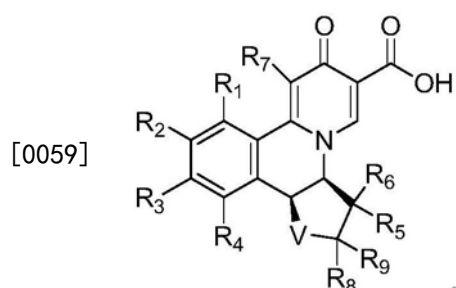
[0054] 经步骤(A)和(B)制备得到的式I的化合物为如下顺式的光学纯的化合物,



[0056] 上述方法中,式Ⅲ的化合物还可优选如下光学纯的化合物,



[0058] 经步骤(A)和(B)制备得到的式I的化合物为如下顺式的光学纯的化合物,



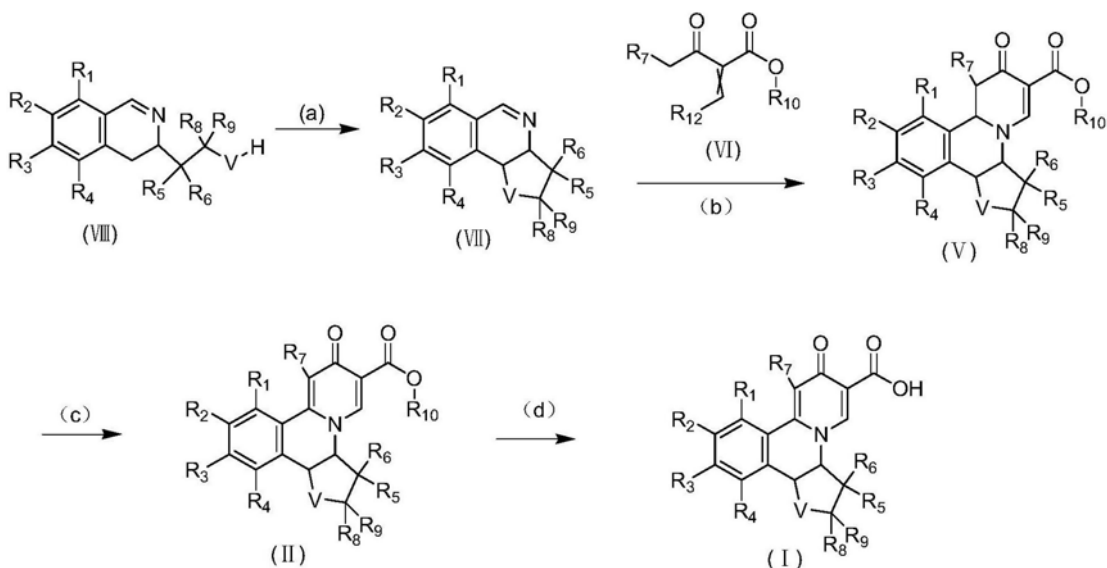
[0060] 本发明还提供了通过另外一条路线制备式I的喹啉酮类化合物,其与前一种方法思路相同,同样具有立体选择性,可得到顺式结构的产物,具体包括以下步骤:

[0061] 步骤(a)式Ⅷ的化合物在溶剂中,在氧化剂作用下、电氧化还原条件下或光氧化还原条件下被氧化,然后用酸处理得到成环的顺式的式Ⅶ的化合物;所述的溶剂选自乙腈、水、乙醇和二氯甲烷中的一种或多种,所述的氧化剂选自KMnO₄、K₂S₂O₈、DDQ、CAN、CuSO₄和PhI(OAc)₂中的一种或多种,所述的酸为H₂SO₄、HCl和HAc中的一种或多种;

[0062] 步骤(b)式Ⅶ的化合物在乙醇中与式Ⅵ的化合物反应关环后得到式Ⅴ的化合物;

[0063] 步骤(c)式Ⅴ的化合物在四氯苯醌的作用下脱氢得到式Ⅱ的化合物;

[0064] 步骤(d)式Ⅱ的化合物的水解得到式I的化合物;



[0065]

[0066] 其中, $R_1 \sim R_{10}$ 以及 V 的定义如上所述。 R_{12} 是乙氧基或二甲基氨基。

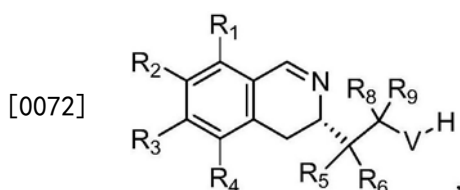
[0067] 步骤 (a) 可参照与前一种方法的步骤 (A), 优选的, 所述的溶剂为乙腈; 所述氧化剂是 $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$ 的水溶液, $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$ 的摩尔比为 $1.8 \sim 2.2:1$; 所述的酸为 HAc 和浓 H_2SO_4 ;

[0068] 在一些具体实施例中, 步骤 (a) 具体为: 将式 VIII 的化合物溶于乙腈中, 加入预先配制好的 $K_2S_2O_8$ 和 $CuSO_4$ 的水溶液, 加热回流 1-2 小时, 自然冷却后过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 减压浓缩, 再溶于乙酸中, 搅拌下逐滴加入浓硫酸, 在室温下搅拌 0.5-1 小时, 反应完全后分离得到式 VII 的化合物。

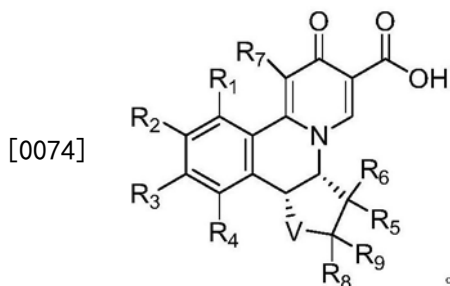
[0069] 式 VIII 的化合物的制备可参考专利文献 US20160122344A1, 其也可先制备由苄基或三苯基保护的化合物, 参照式 IV 的化合物, 经氢化还原脱保护得到。

[0070] 步骤 (b)、(c)、(d) 的具体条件操作还可采用类似于专利文献 WO 2017/017042A1 公开的方法。

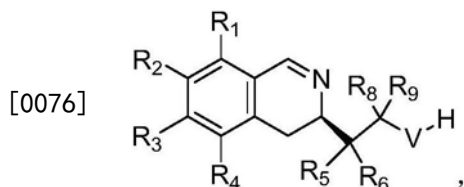
[0071] 上述方法中, 式 VIII 的化合物优选如下光学纯的化合物,



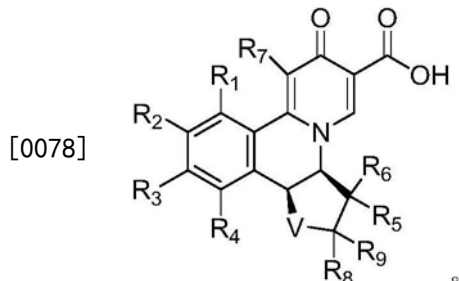
[0073] 经步骤 (a) ~ (d) 制备得到的式 I 的化合物为如下顺式的光学纯的化合物,



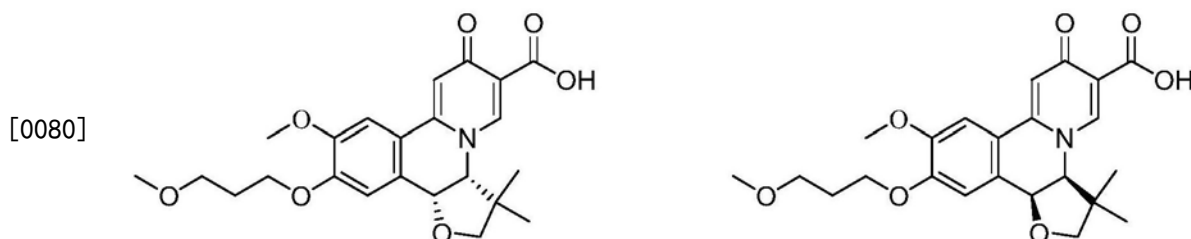
[0075] 上述方法中, 式 VIII 的化合物还可优选如下光学纯的化合物,



[0077] 经步骤(a)~(d)制备得到的式I的化合物为如下顺式的光学纯的化合物,



[0079] 本发明的一优选的式I的化合物中,R₁是氢;R₂是甲氧基;R₃是甲氧基丙氧基;R₄是氢;R₅是甲基;R₆是甲基;R₇是氢;R₈是氢;R₉是氢;R₁₀是乙基;V是O。原料为外消旋体时,通过上述两种路线方法均可得到如下两种顺式结构混合的消旋体,



[0081] 该外消旋体能够显著降低体内HBsAg水平,同时抑制HBV病毒的复制。该外消旋体通过手性制备还可进一步分离,得到更适合药用的单一光学纯化合物,以用于制备治疗和预防乙型肝炎病毒感染的药物。

[0082] 本发明的有益效果在于:

[0083] 本发明提供的两种制备方法基于同样的构思,关键均在于式III的化合物和式VIII的化合物进行步骤(A)或步骤(a)的氧化环化之前,VIII的化合物和式III的化合物中已经闭合了吡嗪环,受空间位阻影响,步骤(A)或步骤(a)的氧化环化形成五元环时只能选择性地于吡嗪环的同侧进行关环,进而得到顺式结构,即可高度选择性地生成顺式异构体,而得到的顺式异构体还可通过手性制备进一步得到效果更好更适于药用的光学纯的化合物。而当使用的式IV的化合物(原料)或VIII的化合物即为光学纯化合物时,最后得到的即为无需进行手性拆分的光学纯的目标化合物。本发明的制备方法可极大地提高顺式异构体的产率,从而有效降低了成本。

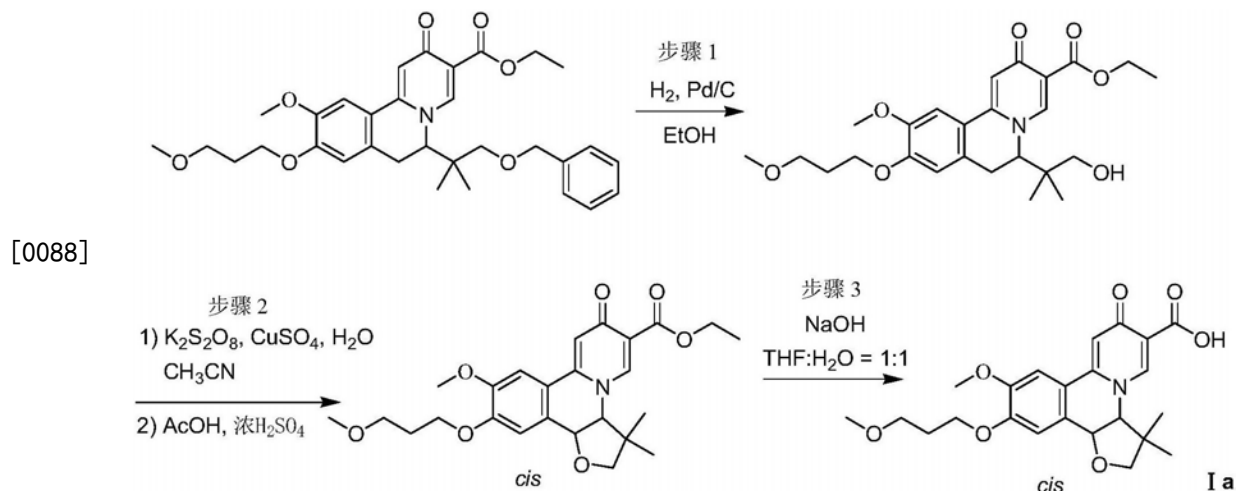
[0084] 另外,本发明式VIII的化合物和式III的化合物相比于式I₂的化合物更易制备,整个制备过程每一步的产率均较高,可在一定程度上进一步降低原料和总体成本,适于工业化生产的制备方法。

具体实施方式

[0085] 以下结合具体实施例,对本发明作进一步说明。应理解,以下实施例仅用于说明本发明而非用于限定本发明的范围。

[0086] 实施例1 *cis*-10-甲氧基-11-(3-甲氧基丙氧基)-3,3-二甲基-7-氧代-3,3a,7,12b-四氢-2H-呋喃并[3,2-*c*]吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-6-甲酸的制备

[0087] 合成路线如下:



[0089] 步骤1: 制备6-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-10-甲氧基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧代-6,7-二氢苯并[a]喹啉-3-甲酸乙酯

[0090] 将6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)-10-甲氧基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧代-6,7-二氢苯并[a]喹啉-3-甲酸乙酯(1.65g, 3mmol, 制备参考专利US20160122344A1), 以及Pd/C(10%)(0.5g)缓慢加入乙醇(200mL)中, 在氢气氛下加压, 机械搅拌, 得到粗制6-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-10-甲氧基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧代-6,7-二氢苯并[a]喹啉-3-甲酸乙酯(1.10g, 收率约79.7%), 未经纯化直接用于下一步骤。

[0091] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.43(s, 1H), 7.12(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.71(s, 1H), 4.44(d, 1H), 4.37(q, 2H), 4.15(q, 2H), 3.89(s, 3H), 3.57(m, 2H), 3.39(d, 1H), 3.36(s, 4H), 3.29(q, 2H), 3.07(m, 1H), 3.07(d, 1H), 2.13(m, 2H), 1.37(t, 3H), 0.87(s, 3H), 0.49(s, 3H). ESI-MS(m/z): 460.2[M+1]⁺.

[0092] 步骤2: 制备*cis*-10-甲氧基-11-(3-甲氧基丙氧基)-3,3-二甲基-7-氧代-3,3a,7,12b-四氢-2H-呋喃并[3,2-*c*]吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-6-甲酸乙酯

[0093] 将6-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-10-甲氧基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧代-6,7-二氢苯并[a]喹啉-3-甲酸乙酯(0.92g, 2mmol)溶于乙腈(282mL)中, 加入预先配制好的溶液(1.1g的K₂S₂O₈与0.43g的CuSO₄溶于57mL水), 将所得混合物加热回流1-2小时, 自然冷却后, 过滤以除去固体。向滤液中加入乙酸乙酯(300mL), 接着将合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 将所得固体溶于乙酸(7mL)中, 在机械搅拌下逐滴加入浓硫酸(0.3mL), 在室温下搅拌0.5-1小时。将混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释, 接着将合并的有机层用饱和NaHCO₃溶液、饱和NaCl溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 通过柱色谱(流动相: 乙醇/乙酸乙酯), 纯化得到*cis*-10-甲氧基-11-(3-甲氧基丙氧基)-3,3-二甲基-7-氧代-3,3a,7,12b-四氢-2H-呋喃并[3,2-*c*]吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-6-甲酸乙酯(460mg, 收率50.2%)。

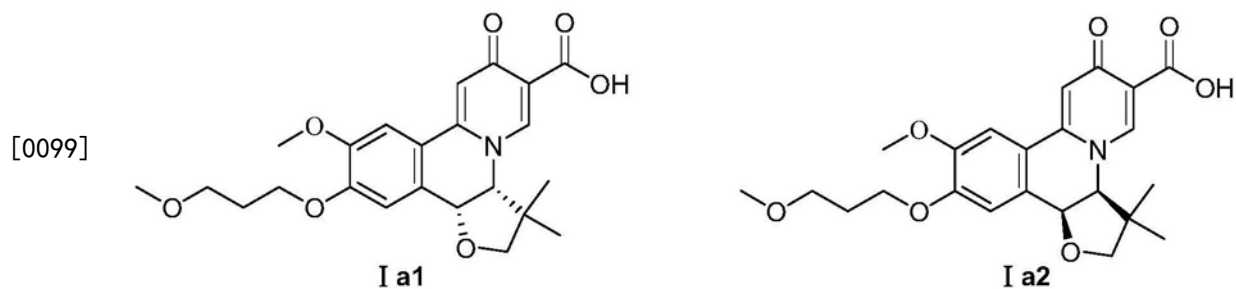
[0094] 步骤3: 制备*cis*-10-甲氧基-11-(3-甲氧基丙氧基)-3,3-二甲基-7-氧代-3,3a,7,12b-四氢-2H-呋喃并[3,2-*c*]吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-6-甲酸

[0095] 将cis-10-甲氧基-11-(3-甲氧基丙氧基)-3,3-二甲基-7-氧代-3,3a,7,12b-四氢-2H-呋喃并[3,2-c]吡啶并[2,1-a]异喹啉-6-甲酸乙酯(230mg,0.5mmol)加入3mL的THF/水(体积比:THF:H₂O=1:1)的溶液中,再向溶液中加入NaOH(80mg),室温搅拌2小时后加入乙酸乙酯(50mL),接着加入1mol/L的盐酸以将溶液的pH调节至3-4,干燥浓缩,通过柱色谱纯化(流动相:异丙醇/乙酸乙酯)得到固体化合物Ia,即cis-10-甲氧基-11-(3-甲氧基丙氧基)-3,3-二甲基-7-氧代-3,3a,7,12b-四氢-2H-呋喃并[3,2-c]吡啶并[2,1-a]异喹啉-6-甲酸(118mg,收率54.9%)。

[0096] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (s, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 5.54 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (d, 1H), 3.58 (td, 2H), 3.44 (d, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.15 (t, 2H), 1.39 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 430.4 [M+1]⁺.

[0097] 化合物Ia为外消旋体,生物实验显示其能够显著降低体内HBsAg水平,同时抑制HBV病毒的复制,抑制HBsAg分泌的半数抑制浓度IC₅₀值可达0.0005μM。该外消旋体通过手性制备还可进一步分离,得到更适合药用的单一光学纯化合物,以用于制备治疗和预防乙型肝炎病毒感染的药物。

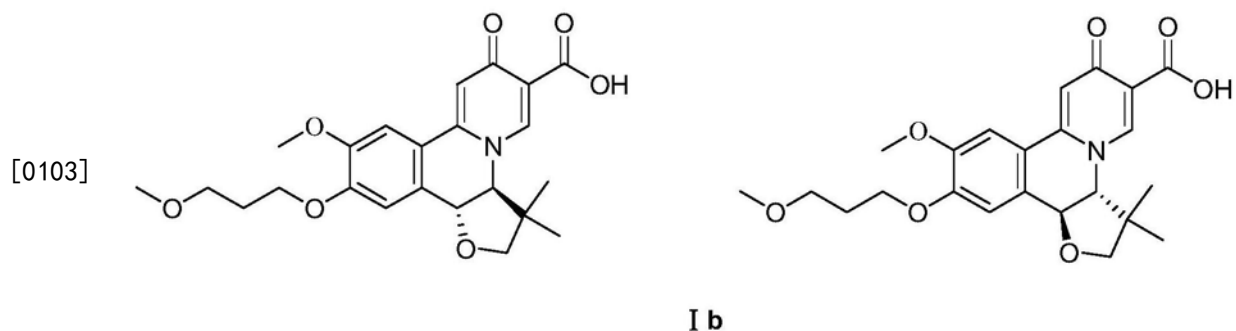
[0098] 化合物Ia (1g) 通过手性HPLC进一步分离得到以下两种光学异构体Ia1 (320mg) 和Ia2 (310mg),



[0100] 化合物Ia1和Ia2的核磁氢谱、质谱相同:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (s, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 5.54 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (d, 1H), 3.58 (td, 2H), 3.44 (d, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.15 (t, 2H), 1.39 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 430.4 [M+1]⁺.

[0101] 对比例1

[0102] 本发明采用类似于专利文献W0 2017/017042A1公开的方法制备得到化合物Ia及其反式异构体化合物Ib,不仅产率较低,而且需要通过手性HPLC才能将化合物Ia和化合物Ib分离,化合物Ib结构如下,



[0104] 化合物Ib的核磁氢谱:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.62 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 3.58 (t,

2H), 3.36 (s, 3H), 2.15 (t, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 430.4 $[M+1]^+$.

[0105] 通过对比化合物Ia和化合物Ib的核磁氢谱可知,两者最大的区别在于吡咯环上的两个甲基上的氢的位移,其中化合物Ia的两个甲基上的氢的位移差距比较明显(1.39和0.59),而化合物Ib的两个甲基上的氢的位移较为接近(1.57和1.50),原因在于由于空间位置关系,顺式和反式两种异构体中的吡咯环上的两个甲基上的氢受到芳香环的屏蔽作用存在差异,其中顺式结构的化合物Ia的两个甲基受到芳香环的屏蔽作用区别较大,而反式结构的化合物Ib的两个甲基受到芳香环的屏蔽作用区别不大。

[0106] 以上已对本发明创造的较佳实施例进行了具体说明,但本发明创造并不限于所述实施例,熟悉本领域的技术人员在不违背本发明创造精神的前提下还可作出种种的等同的变型或替换,这些等同的变型或替换均包含在本申请权利要求所限定的范围内。