(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119977958 A
(43)申请公布日 2025.05.13

(21)申请号 202311504188.9

(22)申请日 2023.11.10

(71)申请人 中国科学院上海有机化学研究所
地址 200032 上海市徐汇区零陵路345号

(72)发明人 洪然 彭雅兰

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
专利代理师 陈卓

(51)Int.Cl.
*C07D 455/06*(2006.01)
*C07D 498/04*(2006.01)

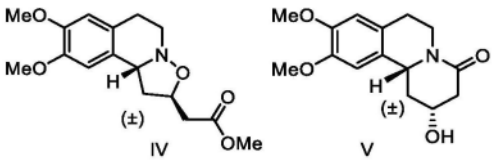
权利要求书4页 说明书13页 附图2页

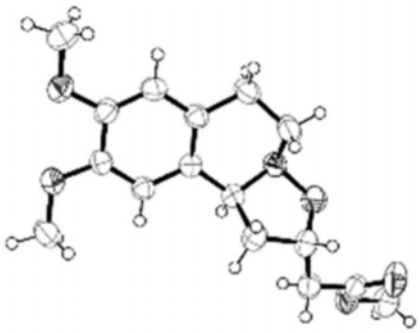
(54)发明名称

# 羟基丁苯那嗪中间体及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了羟基丁苯那嗪中间体及其制备方法,本发明提供了制备羟基丁苯那嗪路线中的新中间体化合物如式V和如式IV所示化合物,本发明制备方法整体路线短、生产周期短,每一步反应均能实现收率高、反应时间短、后处理操作简单等效果,利于工业化扩大生产规模。

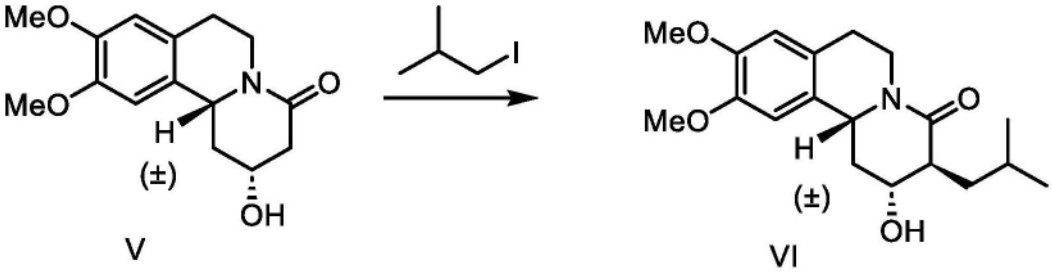


CN 119977958 A

1.一种如式VI所示化合物的制备方法,其特征在于,其包括以下步骤:

在有机溶剂中,在金属化碱性试剂和活化试剂存在下,将如式V所示化合物和碘代异丁烷发生烷基化反应,制得如式VI所示化合物;




V　　VI

所述金属化碱性试剂为LDA。

2.如权利要求1所述的式VI所示化合物的制备方法,其特征在于,所述烷基化反应满足以下条件中的一项或多项:

(1)所述活化试剂与所述如式V所示化合物的摩尔比为(0.5~2.0):1;

(2)所述金属化碱性试剂与所述如式V所示化合物的摩尔比为(3.5~5.5):1;

(3)所述碘代异丁烷与所述如式V所示化合物的摩尔比为(2.5~4.5):1;

(4)所述有机溶剂为THF、DME或DMF;

(5)所述活化试剂为HMPA、DPU或DMA;

(6)所述烷基化反应进一步包括以下步骤:

(a)如式V所示化合物和所述有机溶剂的混合物、所述金属化碱性试剂的溶液和所述活化试剂混合;

(b)将步骤(a)所得混合物与所述碘代异丁烷混合,发生所述烷基化反应,制得如式VI所示化合物;

其中,所述金属化碱性试剂的溶液为所述金属化碱性试剂和所述有机溶剂的混合溶液;

(7)所述烷基化反应结束后,还进一步包括后处理,所述后处理包括以下步骤:淬灭和萃取,所述淬灭采用的试剂为饱和氯化铵水溶液,所述萃取采用的试剂为乙醚。

3.如权利要求2所述的式VI所示化合物的制备方法,其特征在于,所述烷基化反应满足以下条件中的一项或多项:

(1)所述金属化碱性试剂与所述如式V所示化合物的摩尔比为(3.6~4):1;

(2)所述活化试剂与所述如式V所示化合物的摩尔比为0.5:1、1:1或1.2:1;

(3)所述碘代异丁烷与所述如式V所示化合物的摩尔比为2.5:1、3:1或4:1;

(4)所述烷基化反应的原料由所述有机溶剂、所述金属化碱性试剂、所述活化试剂、所述如式V所示化合物和所述碘代异丁烷组成;

(5)所述活化试剂为HMPA或DPU;

(6)所述有机溶剂为THF;

(7)所述步骤(a)中,所述如式V所示化合物和所述有机溶剂的混合物、所述金属化碱性试剂的溶液和所述活化试剂混合时的温度为-100℃~-30℃;

(8)所述步骤(a)中,所述如式V所示化合物和所述有机溶剂的混合物、所述金属化碱性试剂的溶液和所述活化试剂混合后的温度为-78℃--30℃;

(9)所述步骤(b)中,所述步骤(a)所得混合物与所述碘代异丁烷混合时的温度为-100℃～-30℃;

(10)所述步骤(b)中,所述步骤(a)所得混合物与所述碘代异丁烷混合后的温度为-78℃～-30℃;

(11)步骤(a)中,所述如式V所示化合物与所述有机溶剂的摩尔体积比为0.1～0.5mol/L;

(12)步骤(a)中,所述金属化碱性试剂的溶液中所述金属化碱性试剂与所述有机溶剂的摩尔体积比为0.8～2.5mol/L。

4.如权利要求3所述的式VI所示化合物的制备方法,其特征在于,所述烷基化反应满足以下条件中的一项或多项:

(1)所述步骤(a)中,所述如式V所示化合物和所述有机溶剂的混合物、所述金属化碱性试剂的溶液和所述活化试剂混合时的温度为-80℃～-45℃;

(2)所述步骤(a)中,所述如式V所示化合物和所述有机溶剂的混合物、所述金属化碱性试剂的溶液和所述活化试剂混合后的温度为-30℃～-40℃;

(3)所述步骤(b)中,所述步骤(a)所得混合物与所述碘代异丁烷混合时的温度为-80℃～-45℃;

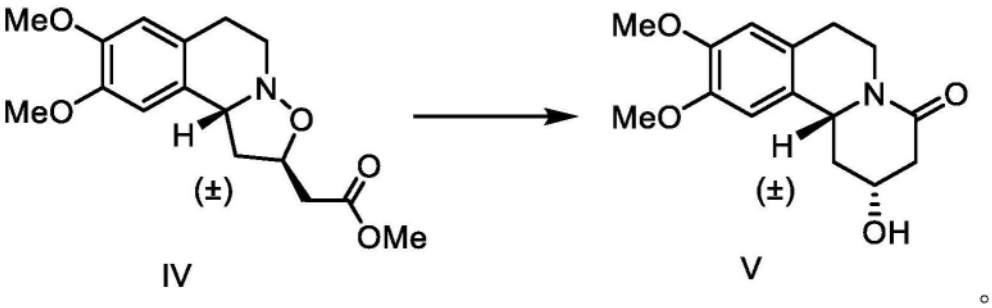
(4)所述步骤(b)中,所述步骤(a)所得混合物与所述碘代异丁烷混合后的温度为-30℃～-40℃;

(5)步骤(a)中,所述如式V所示化合物与所述有机溶剂的摩尔体积比为0.2～0.4mol/L;

(6)步骤(a)中,所述金属化碱性试剂的溶液中所述金属化碱性试剂与所述有机溶剂的摩尔体积比为1.0～2.0mol/L。

5.如权利要求1所述的式VI所示化合物的制备方法,其特征在于,所述如式VI所示化合物的制备方法还包括以下步骤:

在乙酸中,将如式IV所示化合物和锌或铁发生反应,制得如式V所示化合物;




6.如权利要求5所述的式VI所示化合物的制备方法,其特征在于,所述如式V所示化合物的制备方法满足以下条件中的一项或多项:

(1)所述锌为锌粉;

(2)所述锌与所述如式IV所示化合物的摩尔比为(3～15):1,例如4:1、5:1、6:1或10:1;

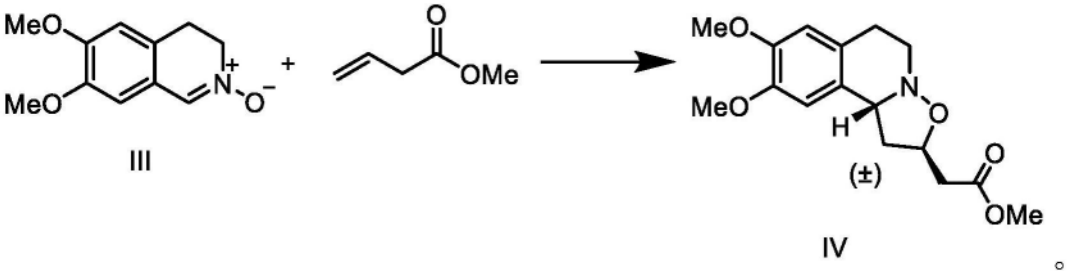
(3)所述乙酸与所述如式IV所示化合物的体积摩尔比为3.0～6.0L/mol,优选4.0～5.0L/mol;

(4)所述反应的反应温度为30～100℃,优选75～90℃;

(5)所述反应结束后还包括后处理,所述后处理包括以下步骤:过滤、调节pH、萃取和重结晶;所述调节pH采用的试剂为氢氧化钠溶液,所述萃取采用的试剂为乙酸乙酯,所述重结晶采用的试剂为乙酸乙酯和石油醚。

7.如权利要求5所述的式VI所示化合物的制备方法,其特征在于,所述如式IV所示化合物的制备方法还包括以下步骤:

在有机溶剂中,将如式III所示化合物和3-丁烯酸甲酯发生1,3-偶极加成反应,制得如式IV所示化合物;




III　　IV

8.如权利要求7所述的式VI所示化合物的制备方法,其特征在于,所述1,3-偶极加成反应满足以下条件中的一项或多项:

(1)所述1,3-偶极加成反应的反应温度为80～110℃,优选80～100℃;

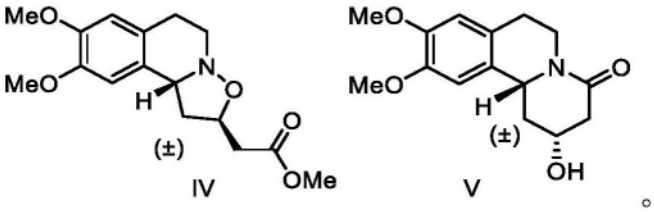
(2)所述3-丁烯酸甲酯与所述如式III所示化合物的摩尔比为(1.5～3.5):1,例如1.5:1、2.5:1或3:1;

(3)所述有机溶剂为DMF、二甲苯、甲苯、乙酸乙酯或DME,优选DMF或甲苯;

(4)所述如式III所示化合物与所述有机溶剂的摩尔体积比为0.05～0.5mol/L,优选0.1～0.3mol/L;

(5)所述1,3-偶极加成反应结束后还包括后处理,所述后处理包括重结晶;所述重结晶采用的试剂为乙酸乙酯和石油醚。

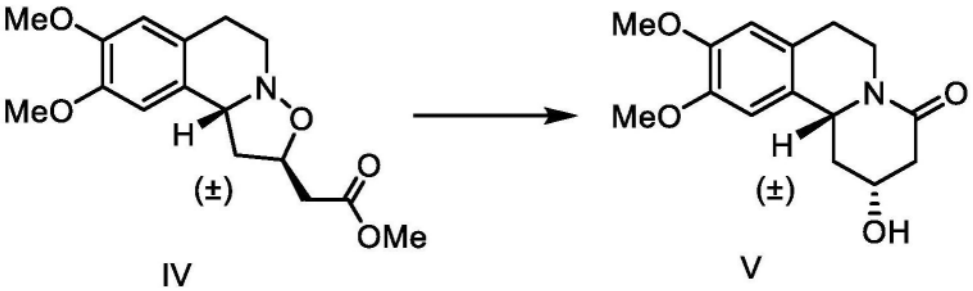
9.一种如式IV所示的化合物或如式V所示的化合物,




IV　　V

10.一种如式V所示化合物或如式IV所示化合物的制备方法,其特征在于,

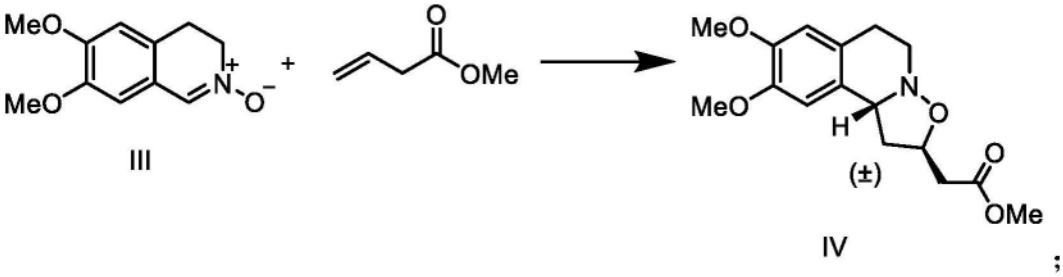
所述如式V所示化合物的制备方法包括以下步骤:在乙酸中,将如式IV所示化合物和锌或铁发生反应,制得如式V所示化合物;




IV　　V

;

所述如式IV所示化合物的制备方法包括以下步骤:在有机溶剂中,将如式III所示化合物和3-丁烯酸甲酯发生1,3-偶极加成反应,制得如式IV所示化合物;




III IV ;

优选地,所述如式V所示化合物的制备方法中,各反应条件如权利要求5或6所述;

所述如式IV所示化合物的制备方法中,各反应条件如权利要求7或8所述。

# 羟基丁苯那嗪中间体及其制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及羟基丁苯那嗪的制备方法,具体提供了两种羟基丁苯那嗪中间体及其制备方法。

## 背景技术

[0002] 羟基丁苯那嗪(dihydrotetrabenazine,简称HTBZ或DHTBZ,结构式示下)是丁苯那嗪(tetrabenazine,简称TBZ)的羰基还原产物,也是其代谢产物,二者同属于苯并异喹啉衍生物,作为临床的囊泡单胺转运体-2(VMAT-2)抑制剂,通过结合并抑制VMAT-2从而降低脑内单胺类递质的水平而发挥其药理作用。

[0003] 

HTBZ

[0004] 在中枢神经系统中,VMAT-2负责将单胺如多巴胺、血清素、去甲肾上腺素、肾上腺素和组胺等从细胞质进入囊泡储存并随后释放。VMAT-2出现功能性障碍将导致许多神经和精神类疾病,包括帕金森(PD)、亨廷顿病(HD)、精神分裂症、精神兴奋剂成瘾和抑郁症。对于药物的研发,VMAT-2被认为是治疗上述疾病的有效靶点。1957年,丁苯那嗪(tetrabenazine,TBZ)消旋体首先被发现可用于调节5-羟色胺水平,后被发现可作为临床VMAT-2抑制剂,于1971年在欧洲通过审批用于治疗亨廷顿病(HD),2008年被美国FDA批准运用于治疗多巴胺功能亢进引起的兴奋性运动功能障碍如亨廷顿病和Tourette综合征等,成为首个在美国获准用于治疗HD的药物。

[0005] 羟基丁苯那嗪(α-HTBZ)是丁苯那嗪的代谢产物,可以高度选择性作用于中枢神经系统VMAT-2。研究表明,TBZ(消旋体)其实是前药,在人体内真正起作用的是α-HTBZ。由于TBZ在体内代谢会产生多个立体异构体,而仅有其中一个对映异构体表现出优异的治疗效果。在此基础上,戊苯可宁(valbenazine)发展成为新的前药,并成为获得美国FDA批准的治疗迟发性运动障碍(TD)和HD的新上市药物。

[0006] 目前,已经有很多研究团队完成了丁苯那嗪及羟基丁苯那嗪消旋体和不对称合成。1958年,Hoffmann等人首先报道了TBZ的合成方法并发布了相关专利(US2830993.1958-04-15),以6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉和3-异丁基-3-丁烯-2-酮为起始原料,发生Mannich反应构环。1965年,Whittaker等人利用烯酮的前驱体三甲基季铵盐与6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉合成TBZ(GB 999095.1965-07-21)。在此基础上,2010年,Grant等人对该反应做了进一步改进(WO 2010044981.2010-04-22),他们以5-甲基-2-已酮为原料的碘化季铵盐,与6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉反应得到目标产物。2012年,Chen等改进了实验方案(Mol.Cryst.Liq.Cryst.2012,557,39)。Son等报道了分子内进行aza-Prins环化共12步转化合成丁苯那嗪的方法(Org.Lett.2011,13,6500)。2015年,Orgren等报道了由6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐为原料通过四步合成丁苯那嗪消旋体的方法

(J.Org.Chem.2015,80,12635)。2019年,Wu等以丙炔醇和6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉为原料经Diels-Alder反应,共6步合成目标产物TBZ(Org.Biomol.Chem.2019,17,8827),而羟基丁苯那嗪最终可由所合成的丁苯那嗪经硼氢化钠还原得到。

[0007] 关于羟基丁苯那嗪的不对称合成也有报道。Kilbourn等在1997年运用酶催化的水解动力学拆分的方法(Chirality 1997,9,59),得到对映体纯(+)-α-HTBZ。2009年,Rehder等用对甲基苯甲酰基-(L)-酒石酸将外消旋的α-HTBZ混合物转化为其可分离的(+)-α-HTBZ-(L)-酒石酸盐(Synth.Commun.2009,39,3574)。2009年,Rishel等利用有机金属钯催化实现第一次化学不对称合成(J.Org.Chem.2009,74,4001)。Suh等在2010年报道了(+)-TBZ的第二次不对称合成(J.Org.Chem.2017,82,1464)。2012年,Johannes等引入手性辅基进行不对称合成(Org.Lett.2012,14,3752)。同年,Reddy等将手性磺酰胺应用于(-)-α-HTBZ的不对称合成(Tetrahedron Lett.2012,53,6916),共11步转化。

[0008] 已公开报道的大多合成路线专注于丁苯那嗪(TBZ)的合成,并以$NaBH_4$还原羰基,导致多个异构体的产生,给后续分离带来繁琐操作;另外,不对称控制羟基手性的方法合成路线冗长、手性中心构建时受限与部分化学反应立体选择性不够好而需多次的柱层析分离纯化,使用昂贵的过渡金属催化剂以及使用对环境造成危害的有毒试剂等问题。因此,设计高立体选择性的合成方法制备羟基丁苯那嗪,提高手性药物合成的效率,仍然十分迫切与必要。

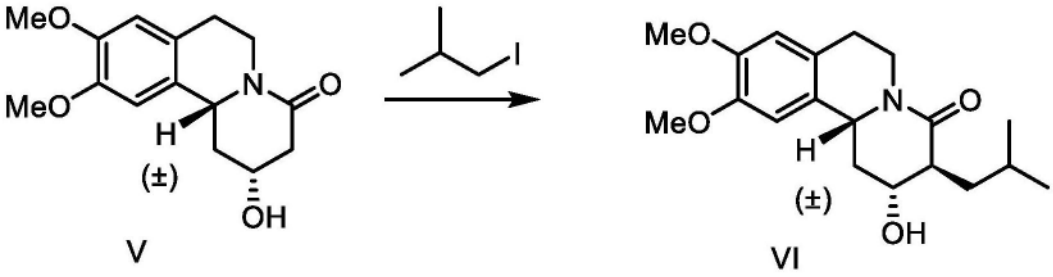
## 发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题是为了克服现有技术中,羟基丁苯那嗪制备路径长、收率低,且立体异构体难以分离等缺陷,而提供了新的中间体用于制备化合物VI的新路线,采用新化合物V和化合物IV作为中间体,以化合物III为原料,仅通过3步即可制备得到化合物VI,整条路线直接避免立体异构体的产生,不仅收率高、反应时间短,且中间体均为易结晶固体,利于分离纯化和放大量生产,实验操作便捷,利于工业化生产的应用。

[0010] 本发明通过以下技术方案解决上述技术问题。

[0011] 本发明提供了一种如式VI所示化合物的制备方法,其包括以下步骤:

[0012] 在有机溶剂中,在金属化碱性试剂和活化试剂存在下,将如式V所示化合物和碘代异丁烷发生烷基化反应,制得如式VI所示化合物;

[0013] 

V VI

[0014] 所述金属化碱性试剂为LDA。

[0015] 所述烷基化反应中,所述金属化碱性试剂与所述如式V所示化合物的摩尔比为(3.5~5.5):1,优选(3.6~4):1,例如3.6:1或4:1。

[0016] 所述烷基化反应中,所述活化试剂与所述如式V所示化合物的摩尔比为(0.5~2.0):1,优选(0.5~1.2):1,例如0.5:1、1:1或1.2:1。

[0017] 所述烷基化反应中,所述碘代异丁烷与所述如式V所示化合物的摩尔比为(2.5～4.5):1,优选(2.5～4.0):1,例如2.5:1、3:1或4:1。

[0018] 所述烷基化反应进一步包括以下步骤:

[0019] (a)如式V所示化合物和所述有机溶剂的混合物、所述金属化碱性试剂的溶液和所述活化试剂混合;

[0020] (b)将步骤(a)所得混合物与所述碘代异丁烷混合,发生所述烷基化反应,制得如式VI所示化合物;

[0021] 其中,所述金属化碱性试剂的溶液为所述金属化碱性试剂和所述有机溶剂的混合溶液。

[0022] 所述步骤(a)中,所述如式V所示化合物和所述有机溶剂的混合物、所述金属化碱性试剂的溶液和所述活化试剂混合时的温度为-100℃～-30℃,优选-80℃～-45℃,例如-78℃。

[0023] 所述步骤(a)中,所述如式V所示化合物和所述有机溶剂的混合物、所述金属化碱性试剂的溶液和所述活化试剂混合后的温度为-78℃--30℃,优选-30℃～-40℃,例如-35℃或-40℃。

[0024] 所述步骤(b)中,所述步骤(a)所得混合物与所述碘代异丁烷混合时的温度为-100℃～-30℃,优选-80℃～-45℃,例如-78℃。

[0025] 所述步骤(b)中,所述步骤(a)所得混合物与所述碘代异丁烷混合后的温度为-78℃～-30℃,优选-30℃～-40℃,例如-30℃。

[0026] 所述烷基化反应的原料由所述有机溶剂、所述金属化碱性试剂、所述活化试剂、所述如式V所示化合物和所述碘代异丁烷组成。

[0027] 所述烷基化反应中,所述活化试剂为HMPA、DPU或DMA,优选HMPA或DPU,例如HMPA。

[0028] 所述烷基化反应中,所述有机溶剂优选分析纯有机溶剂。

[0029] 所述烷基化反应中,所述有机溶剂可为本领域烷基化反应的常规有机溶剂,优选THF、DME或DMF,例如THF。

[0030] 步骤(a)中,所述如式V所示化合物与所述有机溶剂的摩尔体积比为0.1～0.5mol/L,优选0.2～0.4mol/L,例如0.36mol/L。

[0031] 步骤(a)中,所述金属化碱性试剂的溶液中所述金属化碱性试剂与所述有机溶剂的摩尔体积比为0.8～2.5mol/L,优选1.0～2.0mol/L,例如1.0mol/L或2.0mol/L。

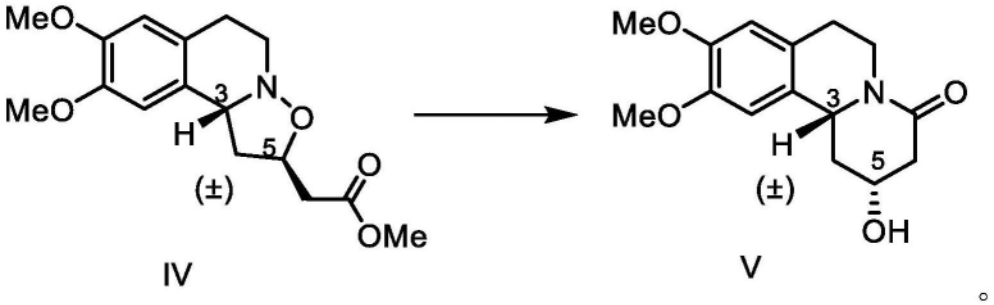
[0032] 所述烷基化反应结束后,还进一步包括后处理,所述后处理可为本领域烷基化反应的常规后处理,其包括以下步骤:淬灭和萃取。

[0033] 所述后处理中,所述淬灭采用的试剂为氯化铵水溶液,所述氯化铵水溶液为饱和氯化铵水溶液。

[0034] 所述后处理中,所述萃取采用的试剂为有机溶剂,所述有机溶剂优选为乙醚。

[0035] 某一优选方案中,所述如式VI所示化合物的制备方法进一步包括如式V所示化合物的制备方法,所述如式V所示化合物的制备方法包括以下步骤:

[0036] 在乙酸中,将如式IV所示化合物和锌或铁发生反应,制得如式V所示化合物;

[0037] 


[0038] 所述反应中,所述锌优选锌粉。

[0039] 所述反应中,所述锌与所述如式IV所示化合物的摩尔比为(3～15):1,优选(3～10):1,更优选(4～6):1,例如4:1、5:1或6:1。

[0040] 所述反应中,所述乙酸与所述如式IV所示化合物的体积摩尔比为3.0～6.0L/mol,优选4.0～5.0L/mol,例如4.7或4.8L/mol。

[0041] 所述反应中,所述反应的反应温度为30～100℃,优选75～90℃,例如75℃或90℃。

[0042] 所述反应结束后还包括后处理,所述后处理包括以下步骤:过滤、调节pH、萃取和重结晶。

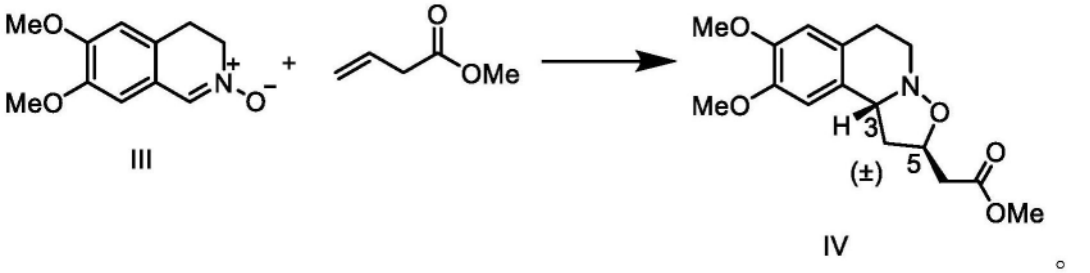
[0043] 所述后处理中,所述调节pH采用的试剂为氢氧化钠溶液,所述氢氧化钠溶液的浓度为3mol/L。

[0044] 所述后处理中,所述萃取采用的试剂为有机溶剂,所述有机溶剂优选为乙酸乙酯。

[0045] 所述后处理中,所述重结晶采用的试剂为乙酸乙酯和石油醚。

[0046] 某一优选方案中,所述如式V所示化合物的制备方法进一步包括所述如式IV所示化合物的制备方法,所述如式IV所示化合物的制备方法包括以下步骤:

[0047] 在有机溶剂中,将如式III所示化合物和3-丁烯酸甲酯发生1,3-偶极加成反应,制得如式IV所示化合物;

[0048] 


[0049] 所述1,3-偶极加成反应中,所述1,3-偶极加成反应的反应温度为80～110℃,优选80～100℃,例如80℃或100℃。

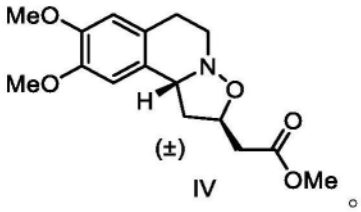
[0050] 所述1,3-偶极加成反应中,所述3-丁烯酸甲酯与所述如式III所示化合物的摩尔比为(1.5～3.5):1,优选(1.5～3):1,例如1.5:1、2.5:1或3:1。

[0051] 所述1,3-偶极加成反应中,所述有机溶剂为本领域1,3-偶极加成反应的常规有机溶剂,优选DMF、二甲苯、甲苯、乙酸乙酯或DME,更优选DMF或甲苯,例如甲苯。

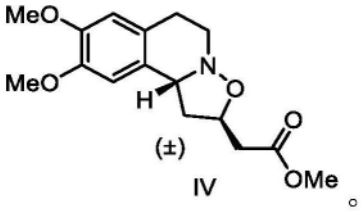
[0052] 所述1,3-偶极加成反应中,所述如式III所示化合物与所述有机溶剂的摩尔体积比为本领域1,3-偶极加成反应的常规用量,优选0.05～0.5mol/L,更优选0.1～0.3mol/L,例如0.15mol/L。

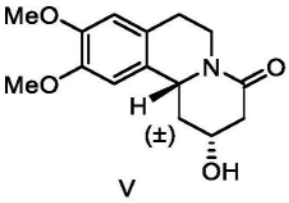
[0053] 所述1,3-偶极加成反应结束后还包括后处理,所述后处理为重结晶。

[0054] 所述后处理中,所述重结晶采用的试剂为乙酸乙酯和石油醚。

[0055] 本发明还提供了一种如式IV所示的化合物,

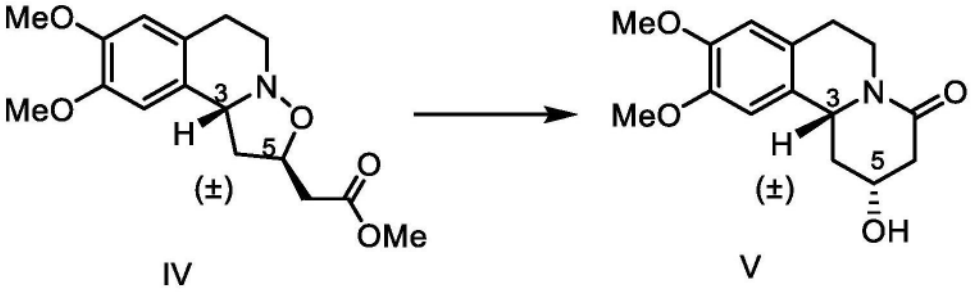
[0056] 本发明还提供了一种如式IV所示化合物的晶型,其晶胞参数为a=8.2622Å,b=9.0671Å,c=30.9987Å,α=90°,β=90°,γ=90°,

[0057] 

[0058] 本发明还提供了一种如式V所示的化合物,

[0059] 本发明还提供了一种如式V所示化合物的制备方法,其包括以下步骤:

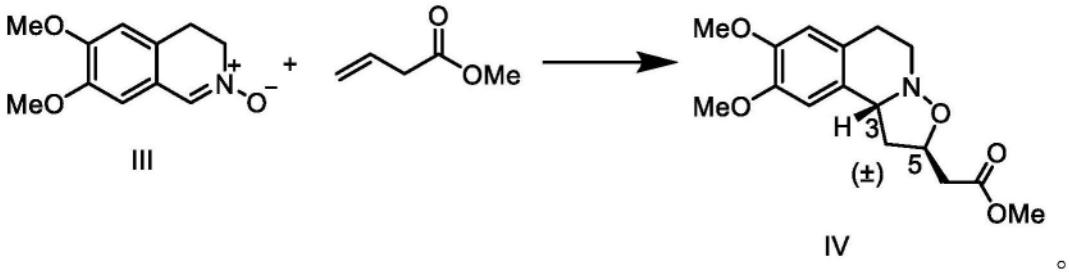
[0060] 在乙酸中,将如式IV所示化合物和锌或铁发生反应,制得如式V所示化合物;

[0061] 

[0062] 所述如式V所示化合物的制备方法中,各反应条件如本发明任一项所述。

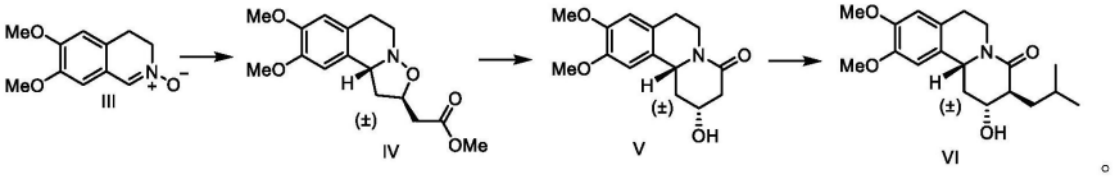
[0063] 本发明还提供了一种如式IV所示化合物的制备方法,其包括以下步骤:

[0064] 在有机溶剂中,将如式III所示化合物和3-丁烯酸甲酯发生1,3-偶极加成反应,制得如式IV所示化合物;

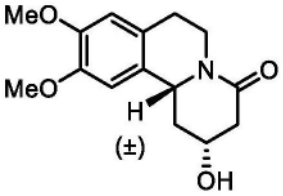
[0065] 

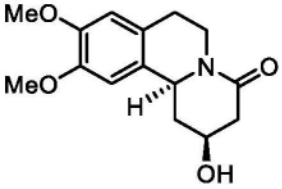
[0066] 所述如式IV所示化合物的制备方法中,各反应条件如本发明任一项所述。

[0067] 本发明通过以下路线制备如式VI所示化合物,

[0068] 

[0069] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0070] (±)表示该化合物是等量的右旋体和左旋体的混合物,例如,

表示和的等量混合物。

[0071] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0072] 本发明的积极进步效果在于:

[0073] (1)以化合物III为原料制备化合物VI,提供两个新化合物作为中间体,通过对这两个中间体结构的巧妙设计,仅3步即可得到目标产物化合物VI;其中,通过如式III所示化合物的1,3-偶极加成反应即可基本确定化合物VI中两个旋光中心的立体构型,直接避免立体异构体的形成及分离。

[0074] (2)总收率及单步反应的收率均较高,整条路线3步的收率可达62%,单步反应中每一步的收率均在70%左右,其中,烷基化反应的收率达70%左右,其余2步的收率均可达90%以上。

[0075] (3)极大缩短反应时间,每一步的反应时间基本上均小于或等于8h,生产周期较短,利于工业化扩大生产规模。

[0076] (4)中间体如式IV化合物和中间体如式V化合物的结构稳定,产品易结晶,后处理操作简单,利于工业化生产。

## 附图说明

[0077] 图1为如式IV所示化合物的单晶衍射图;

[0078] 图2为如式V所示化合物的二维核磁H-H COSY谱图;

[0079] 图3为如式V所示化合物的二维核磁NOESY谱图。

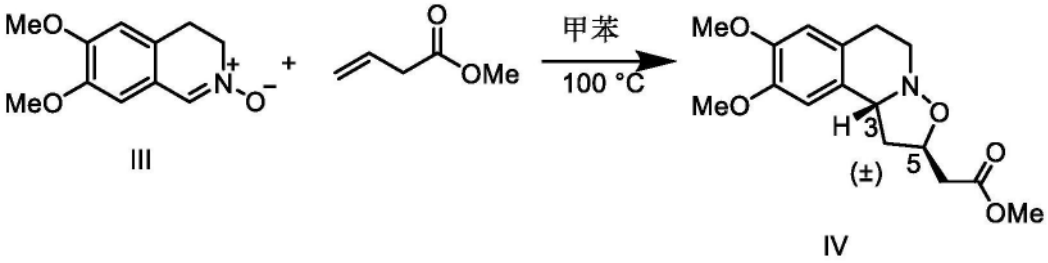
## 具体实施方式

[0080] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0081] 实施例1

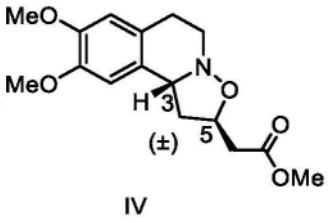
[0082] 本实施例提供一种囊泡单胺转运体-2抑制剂羟基丁苯那嗪的全合成方法。

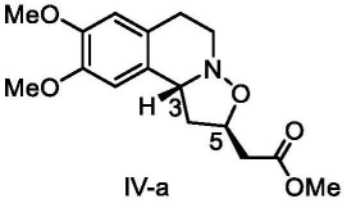
[0083] (1)如式IV所示化合物的制备

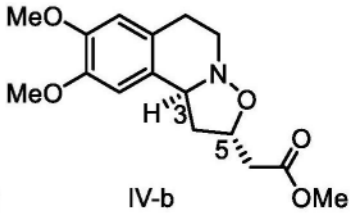
[0084] 

III IV

[0085] 称取如式III所示化合物(5.0g,24.1mmol),加入溶剂甲苯(50mL),然后加入3-丁烯酸甲酯(7.3g,72.4mmol)。将反应体系移至100℃油浴锅中加热回流4小时。TLC监测原料基本转化完全,停止加热,反应体系冷却至室温,随后减压浓缩除去甲苯。用石油醚和乙酸乙酯重结晶得黄色晶体6.8g,产率92%。

[0086] 如式IV所示化合物的结构鉴定:取上述重结晶所得黄色晶体,通过X射线单晶衍射实验,其X-射线单晶衍射如图1所示,具体数据如下表1所示。根据X-射线单晶衍射的表征结果可以确定如式IV所示化合物 

IV 为exo型消旋体化合物,3位和5位的构型分别为(3R,5R)或(3S,5S),即为 

IV-a 和 

IV-b 混合物。

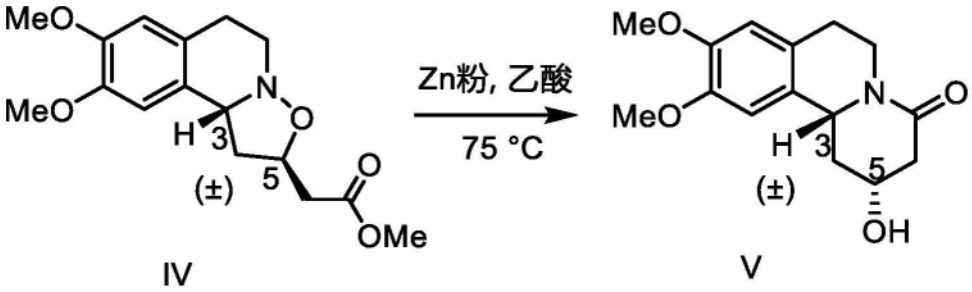
[0087] 如式IV所示化合物的单晶晶胞数据如下:

[0088] a = 8.2622(4) Å, b = 9.0671(5) Å, c = 30.9987(16) Å,α=90°,β=90°,γ=90°。

[0089] Mp:96.9-98.9℃.

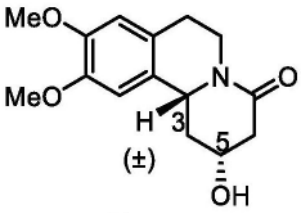
[0090] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:6.58(s,1H),6.54(s,1H),4.71(dt,J=13.3,6.8Hz,1H),4.51(t,J=8.2Hz,1H),3.84(s,6H),3.70(s,3H),3.24-3.17(m,1H),3.10(td,J=10.3,4.0Hz,1H),2.97-2.87(m,1H),2.76(dd,J=15.5,6.3Hz,2H),2.59(dd,J=15.6,7.0Hz,1H),2.53-2.40(m,2H).$^{13}$C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δppm:171.4,147.9,127.4,125.4,110.9,109.9,73.7,62.1,56.1,56.0,51.9,48.4,42.0,40.0,27.7.

[0091] (2)如式V所示化合物的制备

[0092] 

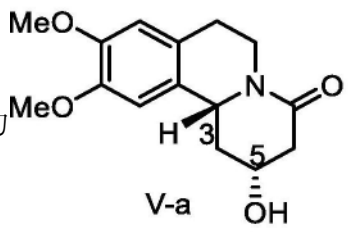

IV V

[0093] 称取如式IV所示化合物(6.5g,21.2mmol)和锌粉(5.5g,84.6mmol),后加入乙酸(100mL)得到悬浮液,移至75℃中加热回流5小时。TLC监测原料反应完全,停止加热,反应体系冷却至室温,过滤,用水洗涤,后用3M NaOH溶液调节pH=8,后用乙酸乙酯(3×150mL)萃取三次,饱和食盐水洗涤有机相一次,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,后用乙酸乙酯和石油醚(溶剂比例:(1~3):(2~4))重结晶得黄白色固体5.6g,即如式V所示化合物,产率95%。

[0094] 如式V所示化合物的结构鉴定:将上述重结晶所得黄白色固体,通过二维核磁进行H-H COSY和NOESY测试,所得二维谱图如图2和图3所示,根据H-H COSY和NOESY的谱图分析,可以确定如式V所示化合物 

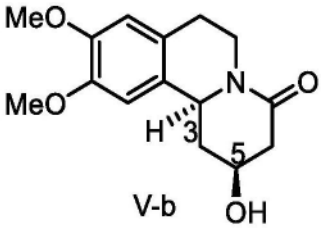
为exo型消旋体化合物,3位和5位的构型分别为(3R,5R)或(3S,5S),即为

V



V-a

和



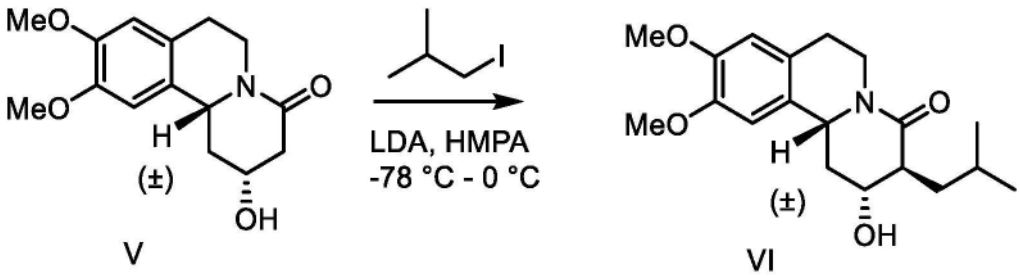
V-b

混合物。

[0095] $^{1}$H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 6.66(s,1H),6.61(s,1H),4.78(d,J=14.9Hz,1H),4.62(dd,J=11.6,4.4Hz,1H),4.22(d,J=11.1Hz,1H),3.86(s,6H),2.94-2.83(m,3H),2.79(d,J=19.9Hz,1H),2.65(s,1H),2.37(s,1H),1.71(q,J=11.6Hz,1H).

[0096] $^{13}$C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δppm:167.85,167.81,148.04,147.93,128.16,127.18,111.58,108.07,64.20,64.17,56.19,56.04,54.11,41.90,40.07,39.80.

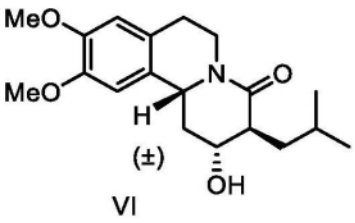
[0097] (3)如式VI所示化合物的制备

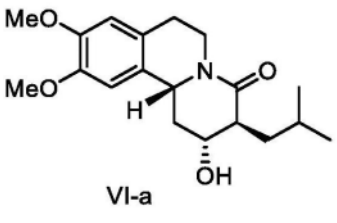
[0098] 

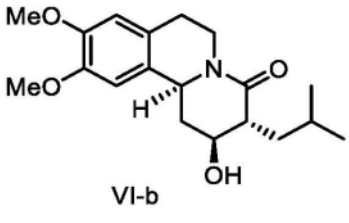

V VI

[0099] 称取如式V所示化合物(2.0g,7.2mmol),加入无水THF(20mL),抽换氮气三次,移至-78℃冷浴搅拌5分钟。后加入LDA(2M in THF,26mmol,13mL)和HMPA(1.3mL,7.2mmol),

在-78℃搅拌1小时,后升温至-35℃搅拌1小时。然后将反应体系降温至-78℃中,加入碘代异丁烷(3.3g,18.0mmol),搅拌2小时,然后升温至-30℃搅拌4小时,TLC监测反应至反应结束。此温度下加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,后用乙醚(3×30mL)萃取三次,有机相合并,饱和食盐水洗涤三次,后无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析纯化得黄色油状液体1.6g,产率67%。

[0100] 

VI 为 

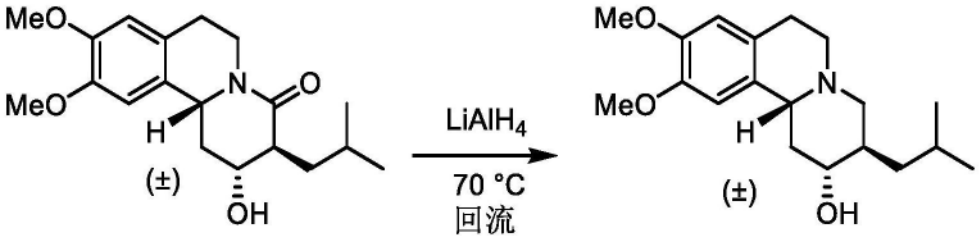
VI-a 和 

VI-b 的混合物。

[0101] $^{1}$H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:6.65(s,1H),6.61(s,1H),4.81-4.77(m,1H),4.64-4.60(m,1H),3.96-3.90(m,1H),3.86(d,J=1.3Hz,6H),2.86(d,J=14.9Hz,1H),2.83-2.76(m,1H),2.75-2.71(m,1H),2.62(d,J=15.1Hz,1H),2.32-2.26(m,1H),2.03(d,J=12.9Hz,1H),1.92-1.83(m,2H),1.80-1.72(m,1H),1.59(d,J=10.5Hz,2H),0.98(d,J=6.5Hz,3H),0.92(d,J=6.6Hz,3H).

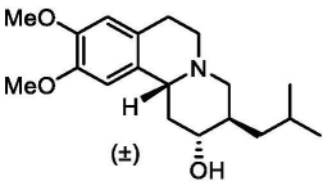
[0102] $^{13}$C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δppm:171.2,148.0,147.9,128.4,127.4,111.6,108.1,69.3,56.18,56.0,53.5,48.9,40.1,40.0,39.0,28.5,26.8,23.3,22.5.

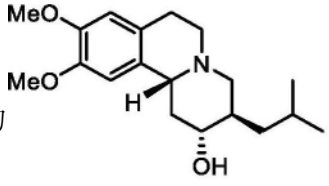
[0103] (4)羟基丁苯那嗪消旋体的制备

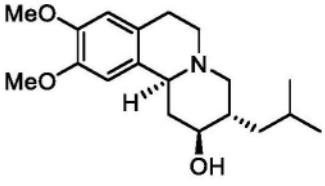
[0104] 

VI I

[0105] 称取如式VI所示化合物(1.5g,4.5mmol),加入无水THF(15mL)溶解,抽换氩气三次,加入$LiAlH_4$(1M in THF,22.5mmol,22.5mL)溶液,有大量气泡产生,后移至70℃下加热回流3.5小时后,TLC监测原料反应完毕。恢复冷却至室温,依次加入水(1mL)和10%wt NaOH(1mL)水溶液水(3mL)淬灭反应,后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取三次,有机相合并,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析纯化得白色固体1.4g,产率97%。

[0106] 

I 为 

I-a 和 

I-b 的混合物。

[0107] $^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.67(s,1H),6.58(s,1H),3.84(s,6H),3.39(td,J=10.4,4.5Hz,1H),3.14-2.97(m,4H),2.66-2.55(m,2H),2.45(td,J=11.4,4.1Hz,1H),1.97(t,J

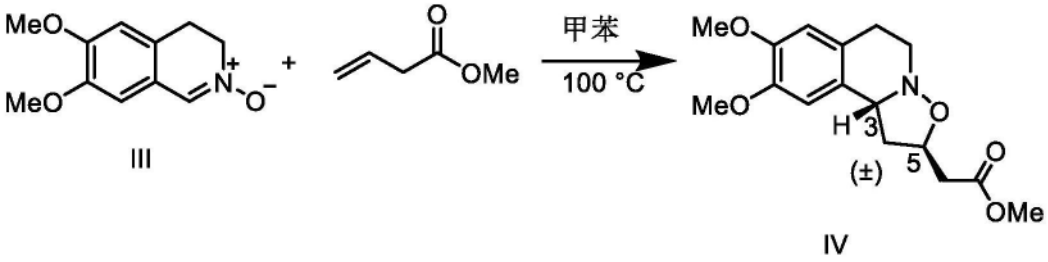
＝11.4Hz,1H),1.77-1.77(m,3H),1.61-1.55(m,1H),1.49(q,J＝11.6Hz,1H),1.09-1.02(m,1H),0.93(dd,J＝9.0,6.5Hz,6H).

[0108] $^{13}C$ NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ147.6,147.3,129.4,126.5,111.6,108.0,74.7,61.0,60.2,56.1,56.0,52.0,41.7,40.7,39.8,29.3,25.5,24.3,21.9.

[0109] 本实施例制备得到的羟基丁苯那嗪消旋体的产率的总产率为56.8%。

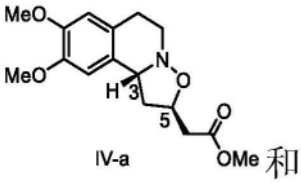
[0110] 实施例2

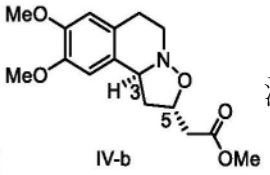
[0111] (1)如式IV所示化合物的制备

[0112] 

III IV

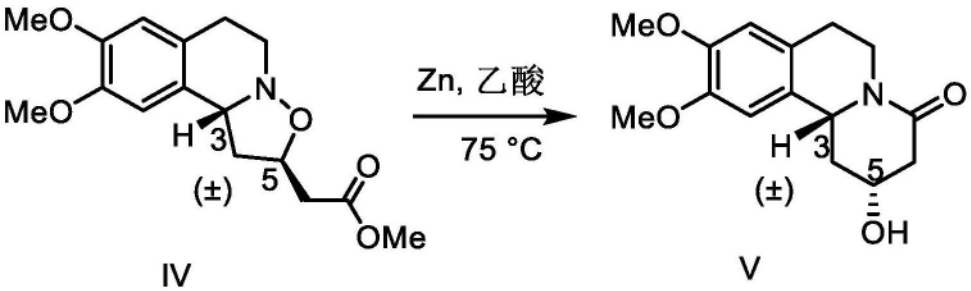
[0113] 称取如式III所示化合物(5.0g,24.1mmol),加入溶剂甲苯(50mL),然后加入3-丁烯酸甲酯(6.0g,60.3mmol)。将反应体系移至80℃油浴锅中加热回流8小时。TLC监测原料基本转化完全,停止加热,反应体系冷却至室温,随后减压浓缩除去甲苯。用石油醚和乙酸乙酯重结晶得黄色晶体6.1g,产率82%。

[0114] 与实施例1中如式IV所示化合物进行比对,所得黄色晶体为exo型消旋体化合物,3位和5位的构型分别为(3R,5R)或(3S,5S),即为 

IV-a 和 

IV-b 混合物。

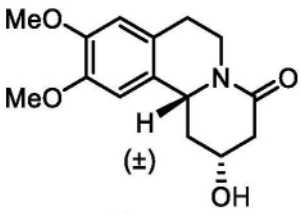
[0115] (2)如式V所示化合物的制备

[0116] 

IV V

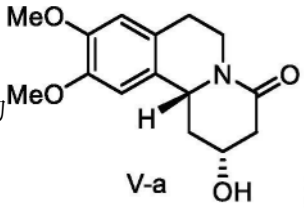
[0117] 称取如式IV所示化合物(3.2g,10.4mmol)和锌粉(3.4g,52.1mmol),后加入乙酸(50mL)得到悬浮液,移至30℃中搅拌24小时。TLC监测原料未反应完全,停止加热,反应体系冷却至室温,过滤,用水洗涤,后用3MNaOH溶液调节pH＝8,后用乙酸乙酯(3×100mL)萃取三次,饱和食盐水洗涤有机相一次,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,后用乙酸乙酯石油醚重结晶得黄白色固体1.6g,产率55%。

[0118] 与实施例1中如式V所示化合物进行比对,确定如式V所示化合物



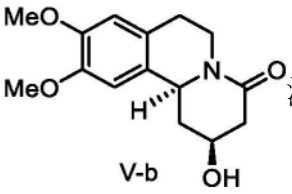

V

为exo型消旋体化合物,3位和5位的构型分别为(3R,5R)或(3S,5S),即为




V-a

和

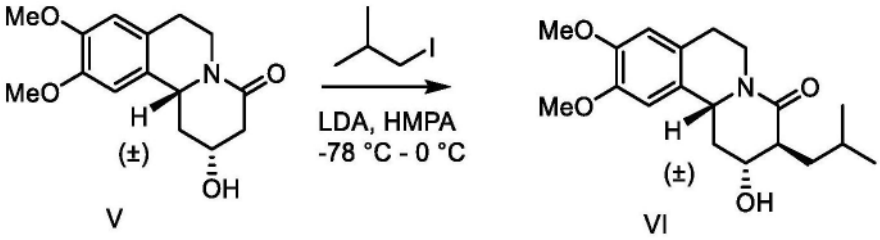



V-b

混合物。

[0119] (3)如式VI所示化合物的制备

[0120]

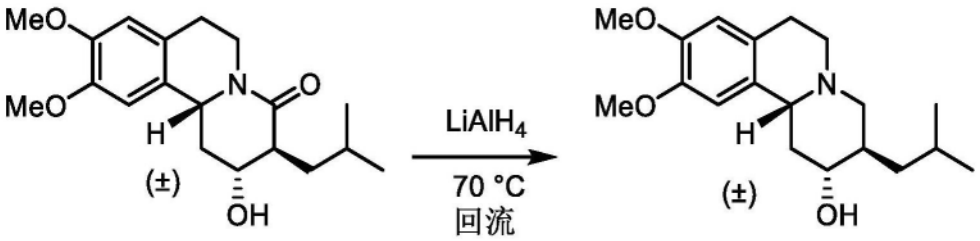



V VI

[0121] 称取如式V所示化合物(2.0g,7.2mmol),加入无水THF(20mL),抽换氮气三次,移至-78℃冷浴搅拌5分钟。后加入LDA(2M in THF,28.8mmol,28.8mL)和HMPA(1.5mL,8.6mmol),在-78℃搅拌1小时,后升温至-40℃搅拌1小时。然后加入碘代异丁烷(5.3g,28.8mmol),继续搅拌6小时,TLC监测反应至反应结束。此温度下加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,后用乙醚(3×30mL)萃取三次,有机相合并,饱和食盐水洗涤三次,后无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析纯化得黄色油状液体1.7g,产率71%。

[0122] (4)羟基丁苯那嗪消旋体的制备

[0123]




VI I

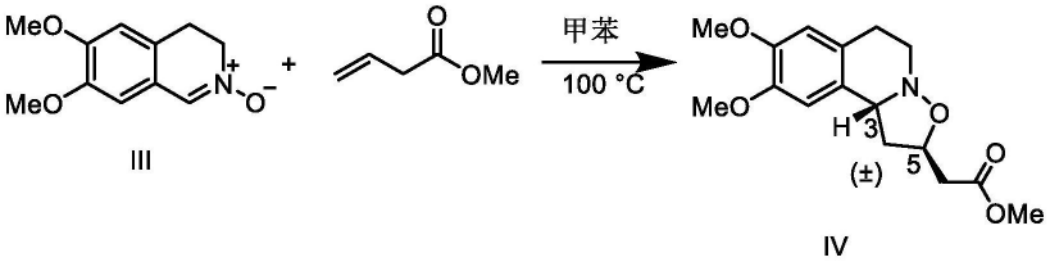
[0124] 称取如式VI所示化合物(1.5g,4.5mmol),加入无水THF(15mL)溶解,抽换氩气三次,加入$LiAlH_4$(1M in THF,13.5mmol,13.5mL)溶液,有大量气泡产生,后移至70℃下加热回流2小时后,TLC监测原料反应完毕。恢复冷却至室温,依次加入水(1mL)和10%wt NaOH(1mL)水溶液水(3mL)淬灭反应,后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取三次,有机相合并,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析纯化得白色固体1.2g,产率83%。

[0125] 本实施例制备得到的羟基丁苯那嗪消旋体的产率的总产率为26.6%。

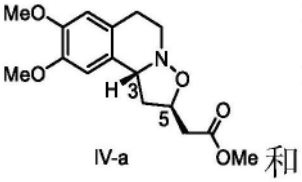
[0126] 实施例3

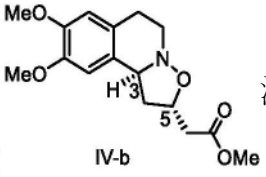
[0127] 本实施例提供一种囊泡单胺转运体2抑制剂羟基丁苯那嗪的全合成方法。

[0128] (1)如式IV所示化合物的制备

[0129] 

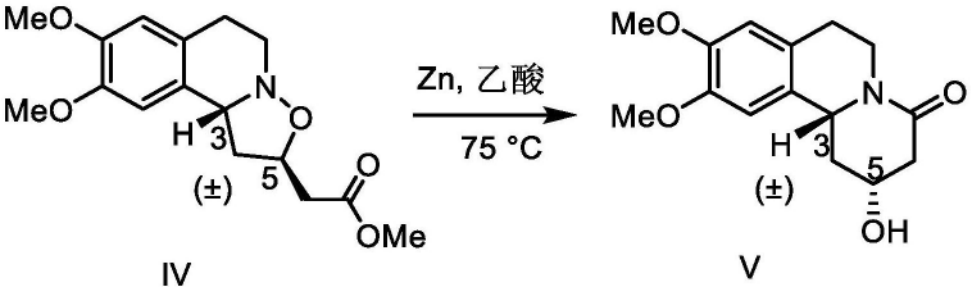

[0130] 称取如式III所示化合物(5.0g,24.1mmol),加入溶剂甲苯(50mL),然后加入3-丁烯酸甲酯(3.6g,36.2mmol)。将反应体系移至100℃油浴锅中加热回流3小时。TLC监测原料基本转化完全,停止加热,反应体系冷却至室温,随后减压浓缩除去甲苯。用石油醚和乙酸乙酯重结晶得黄色晶体6.3g,产率85%。

[0131] 与实施例1中如式IV所示化合物进行比对,所得黄色晶体为exo型消旋体化合物,3位和5位的构型分别为(3R,5R)或(3S,5S),即为 

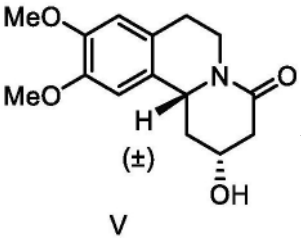
和 

混合物。

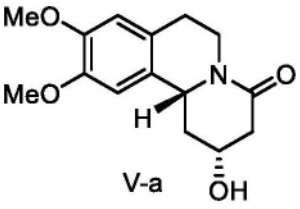
[0132] (2)如式V所示化合物的制备

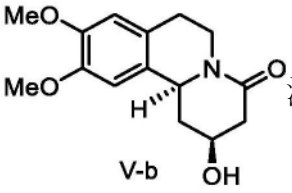
[0133] 


[0134] 称取如式IV所示化合物(6.5g,21.2mmol)和锌粉(8.3g,126.9mmol),后加入乙酸(100mL)得到悬浮液,移至90℃中加热回流2小时。TLC监测原料反应完全,停止加热,反应体系冷却至室温,过滤,用水洗涤,后用3M NaOH溶液调节pH=8,后用乙酸乙酯(3×150mL)萃取三次,饱和食盐水洗涤有机相一次,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,后用乙酸乙酯石油醚重结晶得黄白色固体5.5g,产率94%。

[0135] 与实施例1中如式V所示化合物进行比对,确定如式V所示化合物 

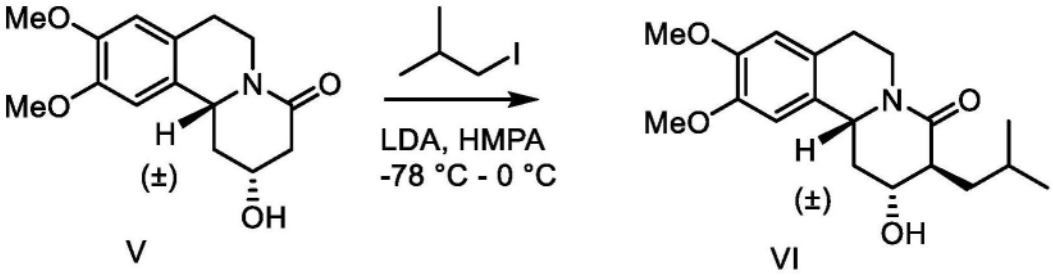
为exo型消旋体化合物,3位和5位的构型分别为(3R,5R)或(3S,5S),

即为

V-a 和


V-b 混合物。

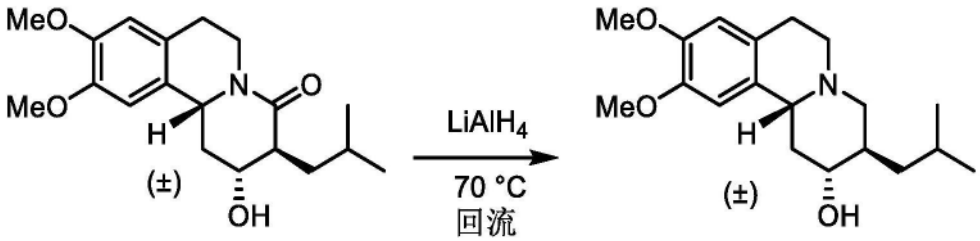
[0136] (3)如式VI所示化合物的制备

[0137] 

V VI

[0138] 称取如式V所示化合物(2.0g,7.2mmol),加入无水THF(20mL),抽换氮气三次,移至-78℃冷浴搅拌5分钟。后加入LiHMDS(2M in THF,18.0mmol,9mL)和HMPA(0.65mL,3.6mmol),在-78℃搅拌1小时,加入碘代异丁烷(4.0g,21.6mmol),搅拌4小时,然后升温至-30℃搅拌4小时,TLC监测反应至反应结束。此温度下加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,后用乙醚(3×30mL)萃取三次,有机相合并,饱和食盐水洗涤三次,后无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析纯化得黄色油状液体1.0g,产率42%。

[0139] (4)羟基丁苯那嗪消旋体的制备

[0140] 

VI I

[0141] 称取如式VI所示化合物(1.5g,4.5mmol),加入无水THF(15mL)溶解,抽换氩气三次,加入$LiAlH_4$(1M in THF,20.3mmol,20.3mL)溶液,有大量气泡产生,后移至70℃下加热回流3小时后,TLC监测原料反应完毕。恢复冷却至室温,依次加入水(1mL)和10%wt NaOH(1mL)水溶液、水(3mL)淬灭反应,后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取三次,有机相合并,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析纯化得白色固体1.31g,产率91%。

[0142] 本实施例制备得到的羟基丁苯那嗪消旋体的产率的总产率为30.5%。

[0143] 上述的对实施例的描述是为便于该技术领域的普通技术人员能理解和使用发明。熟悉本领域技术的人员显然可以容易地对这些实施例做出各种修改,并把在此说明的一般原理应用到其他实施例中而不必经过创造性的劳动。因此,本发明不限于上述实施例,本领域技术人员根据本发明的揭示,不脱离本发明范畴所做出的改进和修改都应该在本发明的保护范围之内。

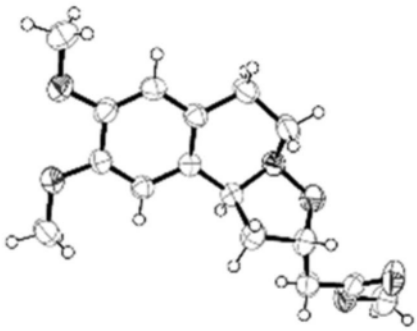


图1

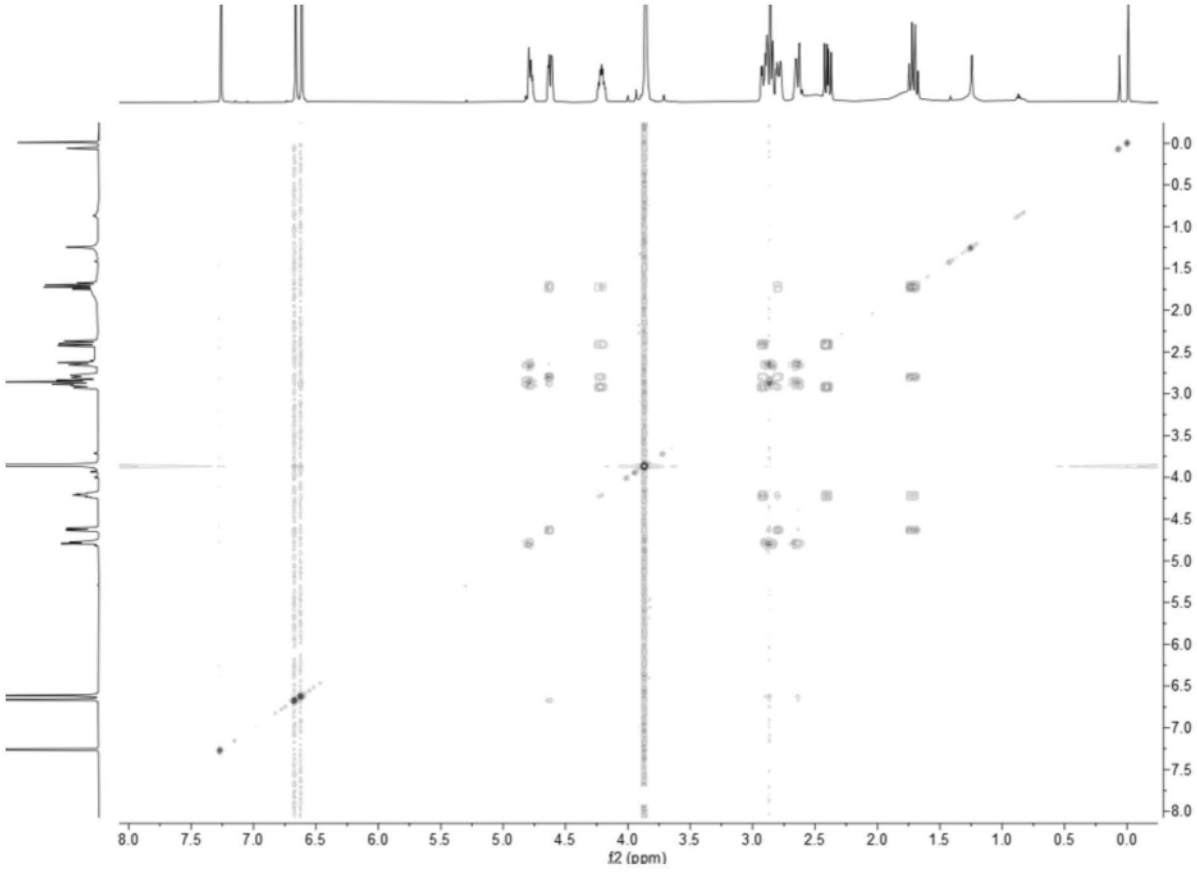



图2

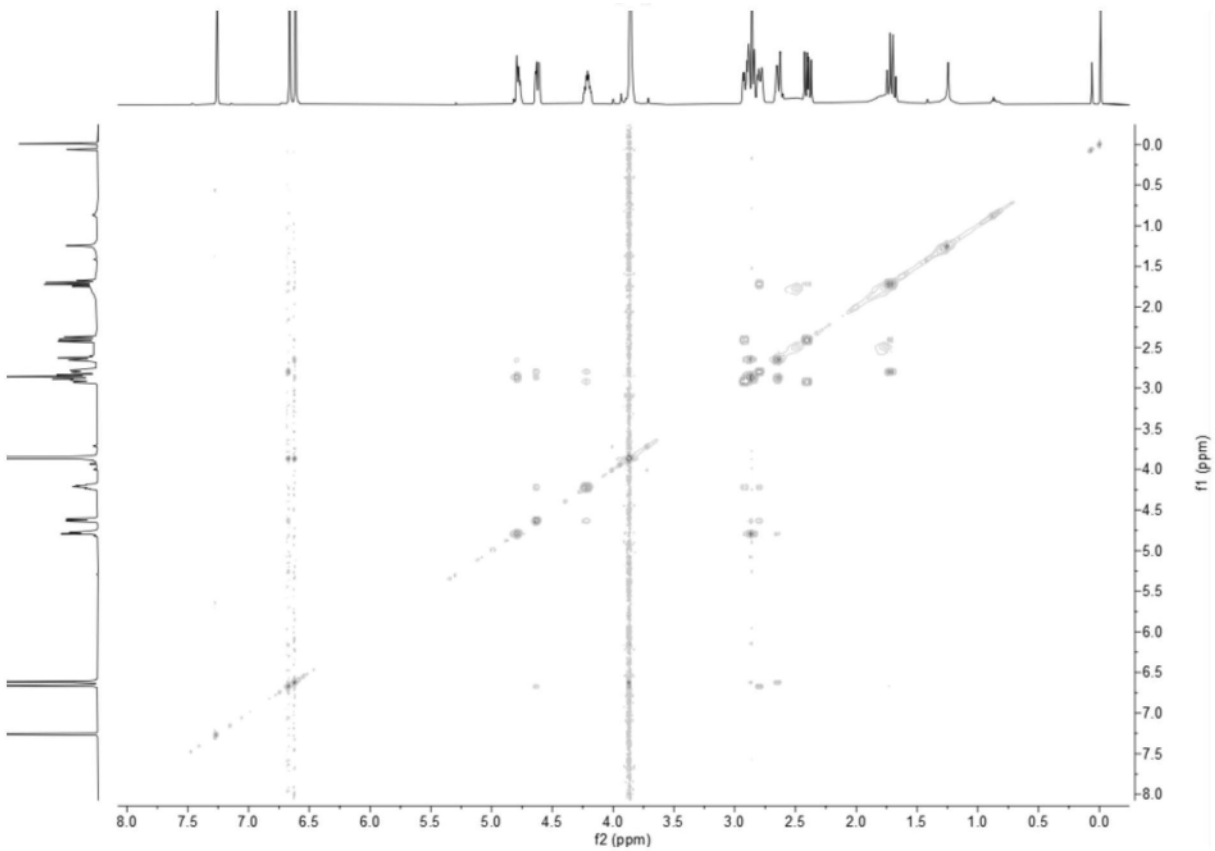



图3