

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104892609 A

(43) 申请公布日 2015.09.09

(21) 申请号 201510196584.9

(22) 申请日 2015.04.23

(71) 申请人 深圳市海滨制药有限公司

地址 518081 广东省深圳市盐田区沙盐路
2003 号

申请人 新乡海滨药业有限公司

(72) 发明人 唐天声 李方灵 卢兆强 任鹏
尚万里 张验军

(74) 专利代理机构 北京瑞恒信达知识产权代理
事务所(普通合伙) 11382

代理人 曹津燕 侯淑红
(51) Int. CI.
C02P 172/06(2006.01)

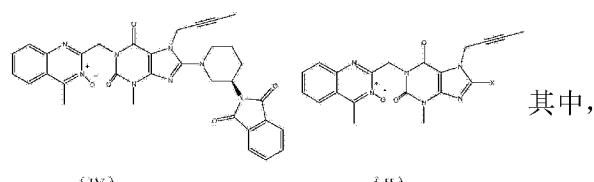
权利要求书7页 说明书30页 附图4页

(54) 发明名称

一种利拉利汀由间体及其制备方法和应用

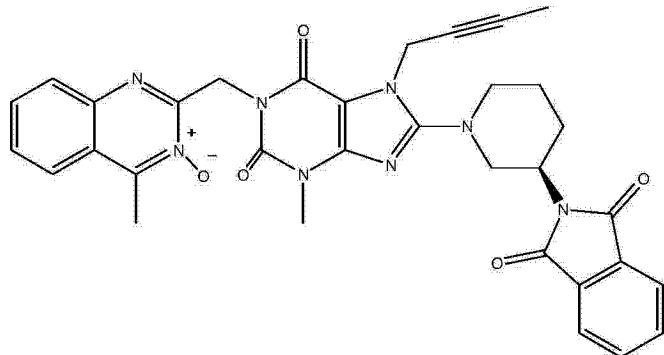
(57) 摘要

本发明涉及一种利拉利汀中间体及其制备方法和应用。本发明的利拉利汀中间体具有通式 (II) 和式 (IV) 所示的结构：



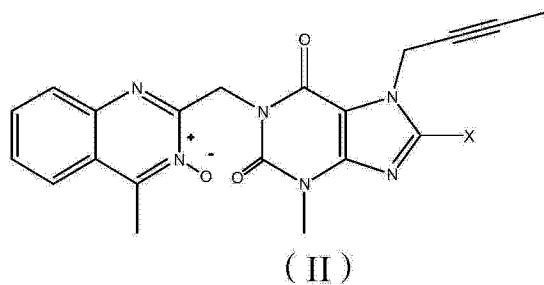
X 为卤素。本发明化合物为固体，制备成本低廉，易于纯化和保存，可高效制备得到利拉列汀，更加适合于工业化规模生产。

1. 一种式 (IV) 所示的化合物，



(IV)

2. 一种式 (II) 所示的化合物，

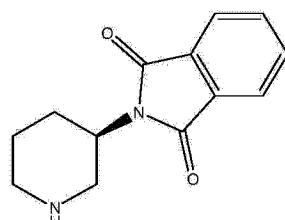
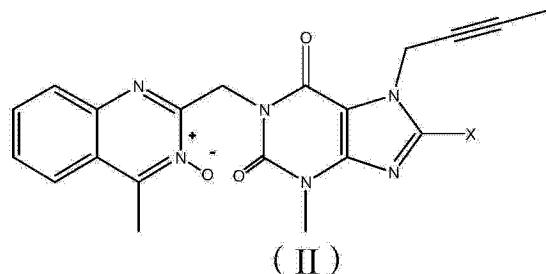
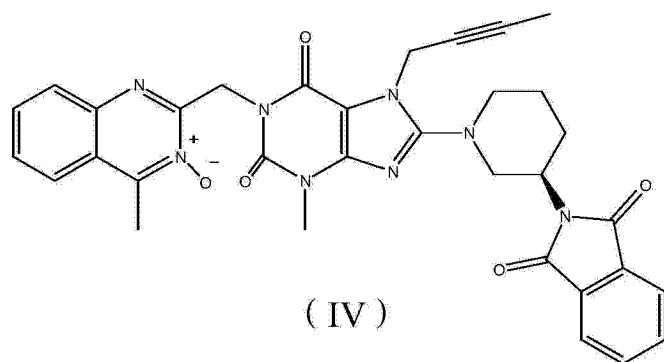


(II)

其中，X 为卤素。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，X 为 F、Cl、Br、I；优选为 Cl 或 Br。

4. 一种权利要求 1 所述的式 (IV) 所示的化合物的制备方法，其特征在于，式 (IV) 的化合物的制备方法包括使式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的化合物在碱存在下进行反应的步骤；



(III)

其中, X 为卤素;

优选地, 在上式 (II) 中, X 为 Cl 或 Br;

优选地, 式 (II) 所示的化合物、式 (III) 所示的化合物和碱的摩尔比为 1:1:1 ~ 1:1.5:2.0, 优选为 1:1:1 ~ 1:1.2:1.5, 更优选为 1:1.1:1.3;

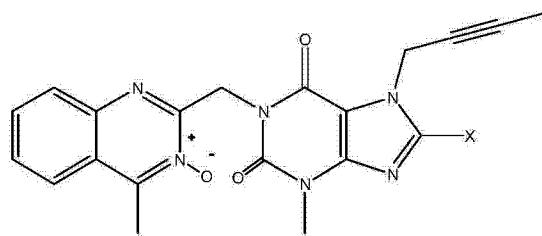
优选地, 所述碱选自无水碳酸钾、无水碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺和二异丙基乙胺中的一种或多种; 优选为无水碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺; 更优选为无水碳酸钾;

优选地, 所述反应在溶剂的存在下进行, 所述溶剂选自 DMF、二氯甲烷、DMSO、1,4-二氧六环、甲醇、乙醇、N-甲基-2-吡咯烷酮中的一种或多种, 优选为 DMF、1,4-二氧六环或 N-甲基-2-吡咯烷酮; 更优选为 DMF;

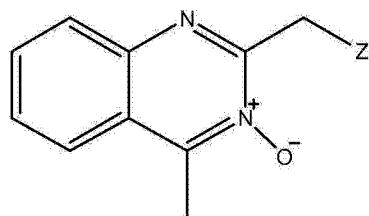
优选地, 所述反应的温度为 50 ~ 125°C, 优选为 75 ~ 80°C;

优选地, 所述式 (IV) 的化合物的制备方法还包括进行重结晶的步骤, 优选地, 所述重结晶使用的溶剂选自氯仿、正己烷、甲基叔丁基醚、二氯甲烷中的一种或多种, 优选为氯仿 - 正己烷、氯仿 - 甲基叔丁基醚、二氯甲烷 - 甲基叔丁基醚或二氯甲烷 - 正己烷, 更优选为氯仿 - 正己烷。

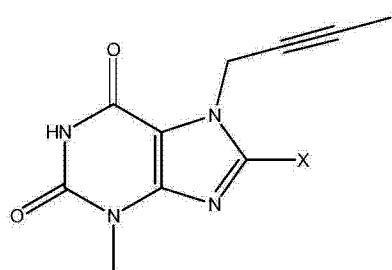
5. 一种权利要求 2 所述的式 (II) 所示的化合物的制备方法, 其特征在于, 式 (II) 所示的化合物的制备方法包括使式 (VII) 所示的化合物与式 (VIII) 所示的化合物在碱存在下进行反应的步骤:



(II)



(VII)



(VIII)

其中，X、Z各自独立地为卤素；

优选地，X、Z各自独立地为Cl或Br；

优选地，式(VIII)所示的化合物与式(VII)所示的化合物的摩尔比为1:1～1:1.5，优选为1:1～1:1.2，更优选为1:1.05；

优选地，所述碱选自无水碳酸钾、无水碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺和二异丙基乙胺中的一种或多种；优选为无水碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺；更优选为无水碳酸钾；

优选地，所述反应在溶剂的存在下进行，所述溶剂选自DMF、二氯甲烷、DMSO、1,4-二氧六环、甲醇、乙醇、N-甲基-2-吡咯烷酮中的一种或多种，优选为DMF、1,4-二氧六环或N-甲基-2-吡咯烷酮；更优选为DMF；

优选地，所述反应的温度为65～120℃，优选为75～80℃；

优选地，式(II)所示的化合物的制备方法还包括重结晶的步骤；优选地，所述重结晶溶剂选自氯仿、正己烷、甲基叔丁基醚、环己烷、二氯甲烷中的一种或多种，优选为二氯甲烷-环己烷、二氯甲烷-甲基叔丁基醚、二氯甲烷-正己烷或氯仿-甲基叔丁基醚；更优选为二氯甲烷-甲基叔丁基醚。

6. 根据权利要求5所述的制备方法，其特征在于，式(VII)所示的化合物的制备方法包括使式(VI)所示的化合物与卤乙酰卤进行反应的步骤，



(VI)

优选地,在式 (VII) 所示的化合物的制备方法中,所述卤乙酰卤为氯乙酰氯、溴乙酰溴或溴乙酰氯;

优选地,在式 (VII) 所示的化合物的制备方法中,式 (VI) 所示的化合物与卤乙酰卤的摩尔比为 1:1 ~ 1:2,优选为 1:1 ~ 1:1.75,更优选为 1:1.75;

优选地,在式 (VII) 所示的化合物的制备方法中,所述反应使用的溶剂为乙酸;

优选地,式 (VII) 所示的化合物的制备方法还包括在反应完全后,将 pH 值调节为 4.0 ~ 6.0,优选为 4.0 ~ 5.0;

优选地,式 (VII) 所示的化合物的制备方法还包括结晶及重结晶的步骤;优选地,所述结晶及重结晶的步骤在调节 pH 值的步骤之后;优选地,所述结晶步骤中使用的结晶溶剂为水;优选地,所述重结晶步骤中,使用的重结晶溶剂为甲基叔丁基醚或异丙醚,优选为甲基叔丁基醚。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,所述式 (VI) 所示的化合物的制备方法包括使邻氨基苯乙酮和盐酸羟胺进行反应的步骤;

优选地,在式 (VI) 所示的化合物的制备方法中,所述邻氨基苯乙酮与盐酸羟胺的摩尔比为 1:1 ~ 1:2,优选为 1:1 ~ 1:1.33,更优选 1:1.33;

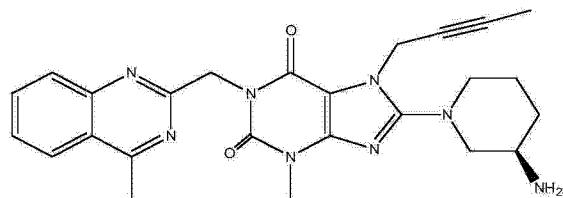
优选地,在式 (VI) 所示的化合物的制备方法中,所述反应所使用的溶剂为无水甲醇、无水乙醇、丙醇、异丙醇中的一种或多种,优选为无水乙醇;

优选地,在式 (VI) 所示的化合物的制备方法中,所述反应温度为 65 ~ 100℃,优选为 75 ~ 100℃,更优选为 80 ~ 85℃;

优选地,式 (VI) 所示的化合物的制备方法还包括在反应完全后,将 pH 值调节为 7.0 ~ 8.0;

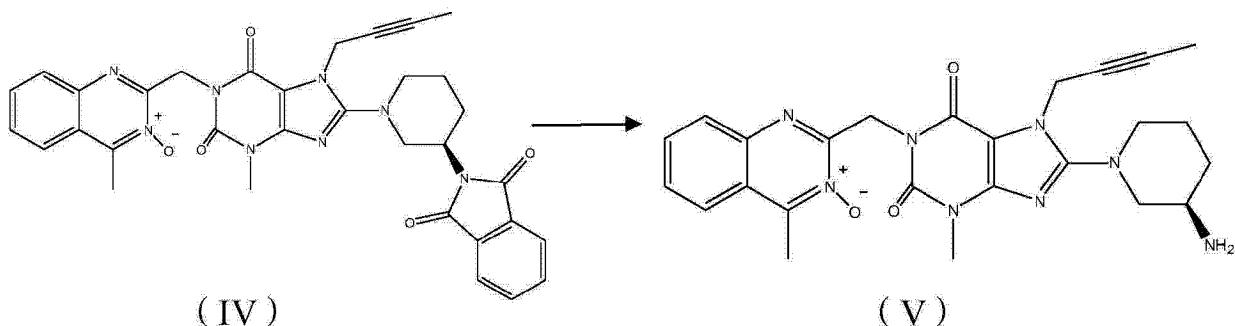
优选地,式 (VI) 所示的化合物的制备方法还包括结晶的步骤;优选地,所述结晶步骤在调节 pH 值的步骤之后;优选地,所述结晶步骤中使用的结晶溶剂为水;优选地,所述结晶步骤中使用的洗涤溶液为醇 - 水体系,优选为乙醇 - 水、甲醇 - 水或异丙醇 - 水。

8. 一种制备式 (I) 所示化合物的方法,该方法包括如下步骤:

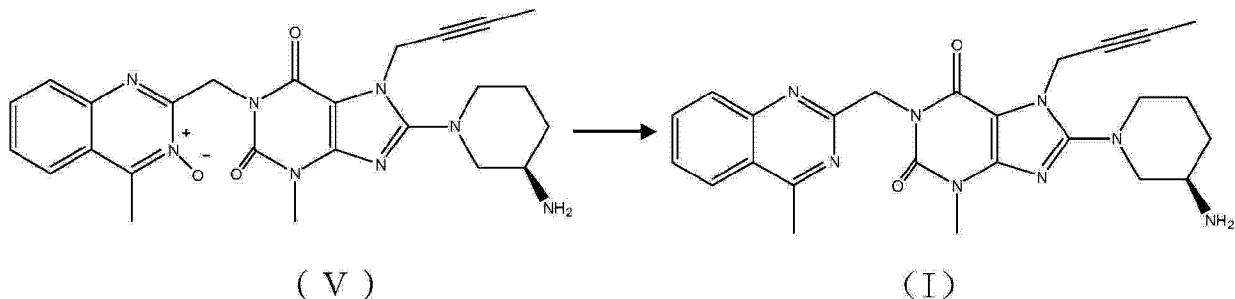


(I)

(1) 使式 (IV) 所示的化合物与酸反应形成式 (V) 所示的化合物;



(2) 使式 (V) 所示的化合物在还原剂作用下还原为式 (I) 所示的化合物；



优选地，在步骤(1)中，所述酸为盐酸；

优选地，在步骤(1)中，反应温度为50~80℃，优选为65~70℃；

优选地，步骤(1)还包括反应完全后，将pH值调节为7~11，优选为8~9的步骤；

优选地，步骤(1)还包括反应完全后，进行重结晶的步骤；优选地，所述重结晶的溶剂选自氯仿、正己烷、甲基叔丁基醚、二氯甲烷中的一种或多种，优选为氯仿-正己烷、氯仿-甲基叔丁基醚、二氯甲烷-甲基叔丁基醚或二氯甲烷-正己烷，更优选为氯仿-正己烷；

优选地，在步骤(2)中，所述还原剂为铁粉；

优选地，在步骤(2)中，式(V)所示的化合物与所述还原剂的摩尔比为1:1~1:2，优选为1:1~1:1.5，更优选为1:1.5；

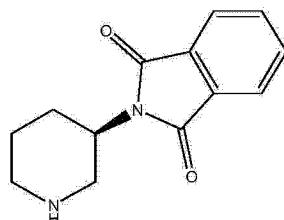
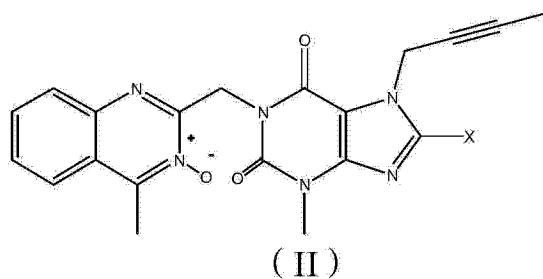
优选地，在步骤(2)中，反应温度为50~100℃，优选为75~80℃；

优选地，在步骤(2)中，反应溶剂为冰乙酸与水的混合溶液；

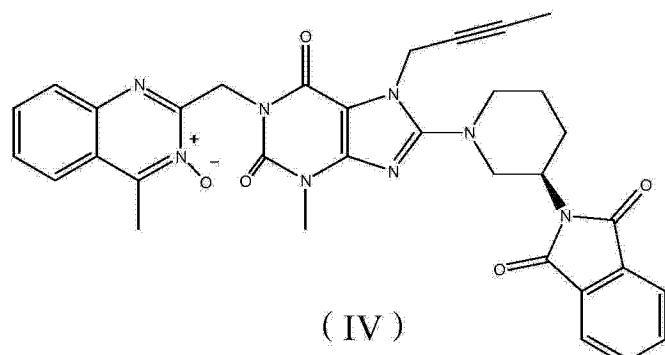
优选地，步骤(2)还包括反应完全后，将pH值调节为6~11，优选为8~9的步骤；

优选地，步骤(2)还包括反应完全后，进行重结晶的步骤；优选地，所述重结晶溶剂选自氯仿、正己烷、甲基叔丁基醚、二氯甲烷中的一种或多种，优选为二氯甲烷-环己烷、二氯甲烷-甲基叔丁基醚或二氯甲烷-正己烷，更优选为二氯甲烷-甲基叔丁基醚。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于，所述制备方法还包括使式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的化合物在碱存在下进行反应形成式 (IV) 所示化合物的步骤；



(III)



其中，X 为卤素；

优选地，在上式 (II) 中，X 为 Cl 或 Br；

优选地，式 (II) 所示的化合物、式 (III) 所示的化合物和碱的摩尔比为 1 : 1 : 1 ~ 1 : 1.5 : 2.0，优选为 1 : 1 : 1 ~ 1 : 1.2 : 1.5，更优选为 1 : 1.1 : 1.3；

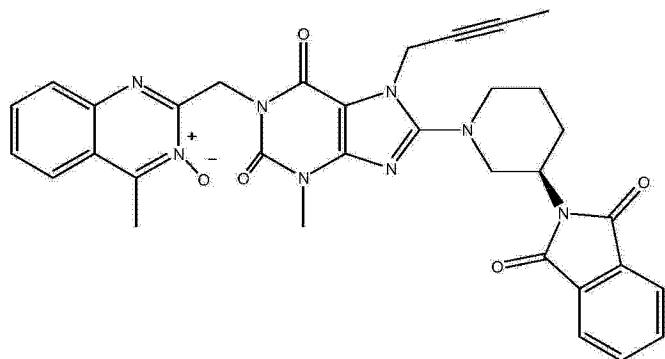
优选地，所述碱选自无水碳酸钾、无水碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺和二异丙基乙胺中的一种或多种；优选为无水碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺；更优选为无水碳酸钾；

优选地，所述反应在溶剂的存在下进行，所述溶剂选自 DMF、二氯甲烷、DMSO、1, 4-二氧六环、甲醇、乙醇、N-甲基-2-吡咯烷酮中的一种或多种，优选为 DMF、1, 4-二氧六环或 N-甲基-2-吡咯烷酮；更优选为 DMF；

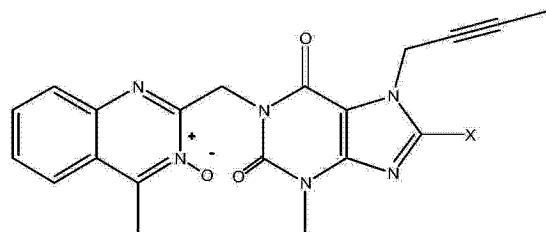
优选地，所述反应的温度为 50 ~ 125℃，优选为 75 ~ 80℃；

优选地，所述式 (IV) 的化合物的制备方法还包括进行重结晶的步骤，优选地，所述重结晶使用的溶剂选自氯仿、正己烷、甲基叔丁基醚、二氯甲烷中的一种或多种，优选为氯仿 - 正己烷、氯仿 - 甲基叔丁基醚、二氯甲烷 - 甲基叔丁基醚或二氯甲烷 - 正己烷，更优选为氯仿 - 正己烷。

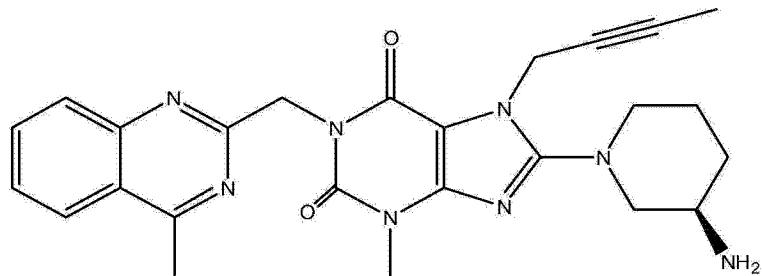
10. 权利要求 1 所述的式 (IV) 所示的化合物和 / 或权利要求 2 或 3 所述的式 (II) 所示的化合物在制备式 (I) 所示的化合物中的用途；



(IV)



(II)



(I)

其中，X 的定义如权利要求 2 或 3 所述。

一种利拉利汀中间体及其制备方法和应用

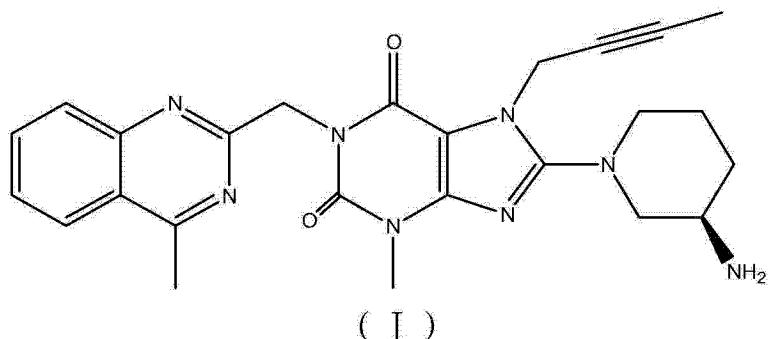
技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体涉及一种利拉利汀中间体及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 利拉利汀 (Linagliptin), 化学名称 :8-[(3R)-3- 氨基 -1- 味啶基]-7-(2- 丁炔基)-3,7- 二氢 -3- 甲基 -1-[(4- 甲基 -2- 噻唑啉基) 甲基]-1H- 嘌呤 -2,6- 二酮, 结构式如下 :

[0003]

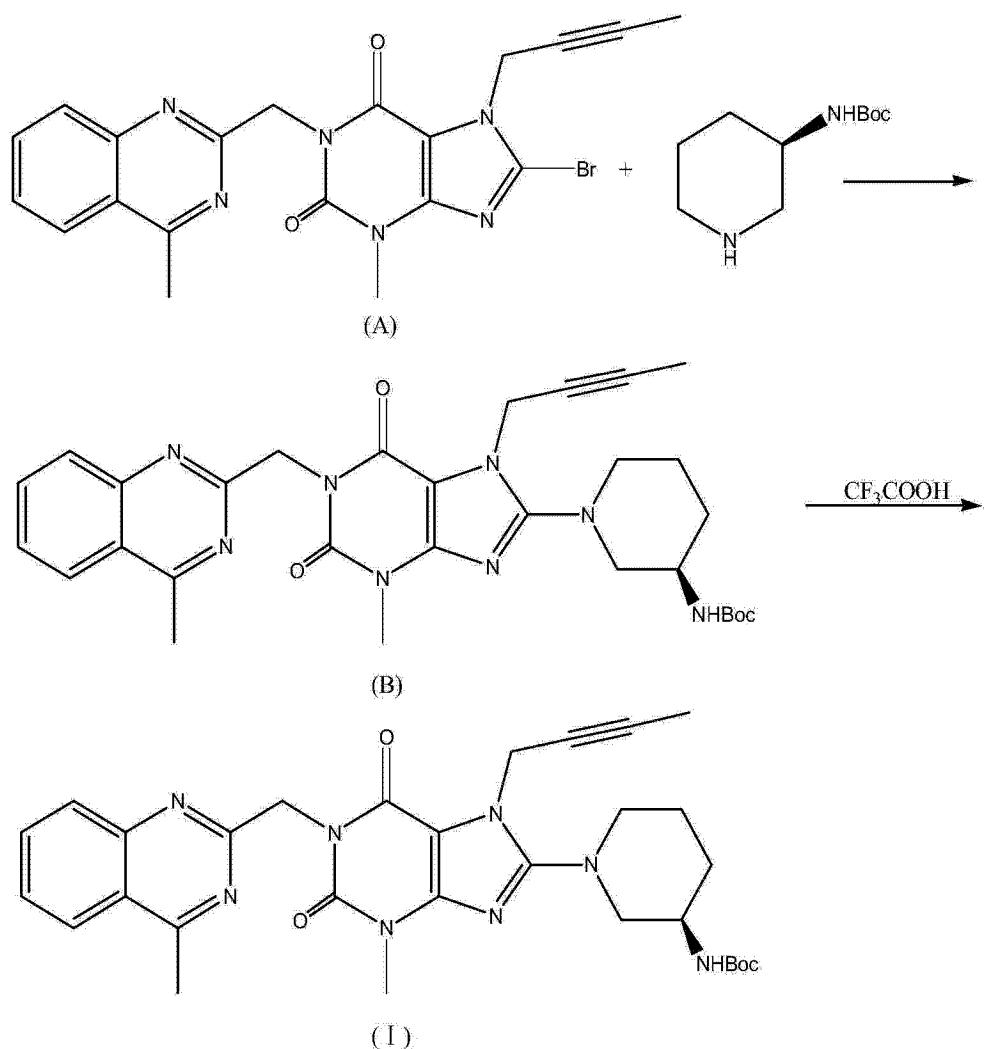


[0004] 利拉利汀为德国勃林格殷格翰制药公司开发的口服降糖药物,于 2011 年 5 月 2 日经过美国 FDA 批准上市。利拉利汀主要通过抑制 DPP- IV 而控制患者的血糖水平,进而用于结合运动和饮食来控制 II 型糖尿病患者的血糖水平。

[0005] 目前利拉利汀的主要合成路线有 :

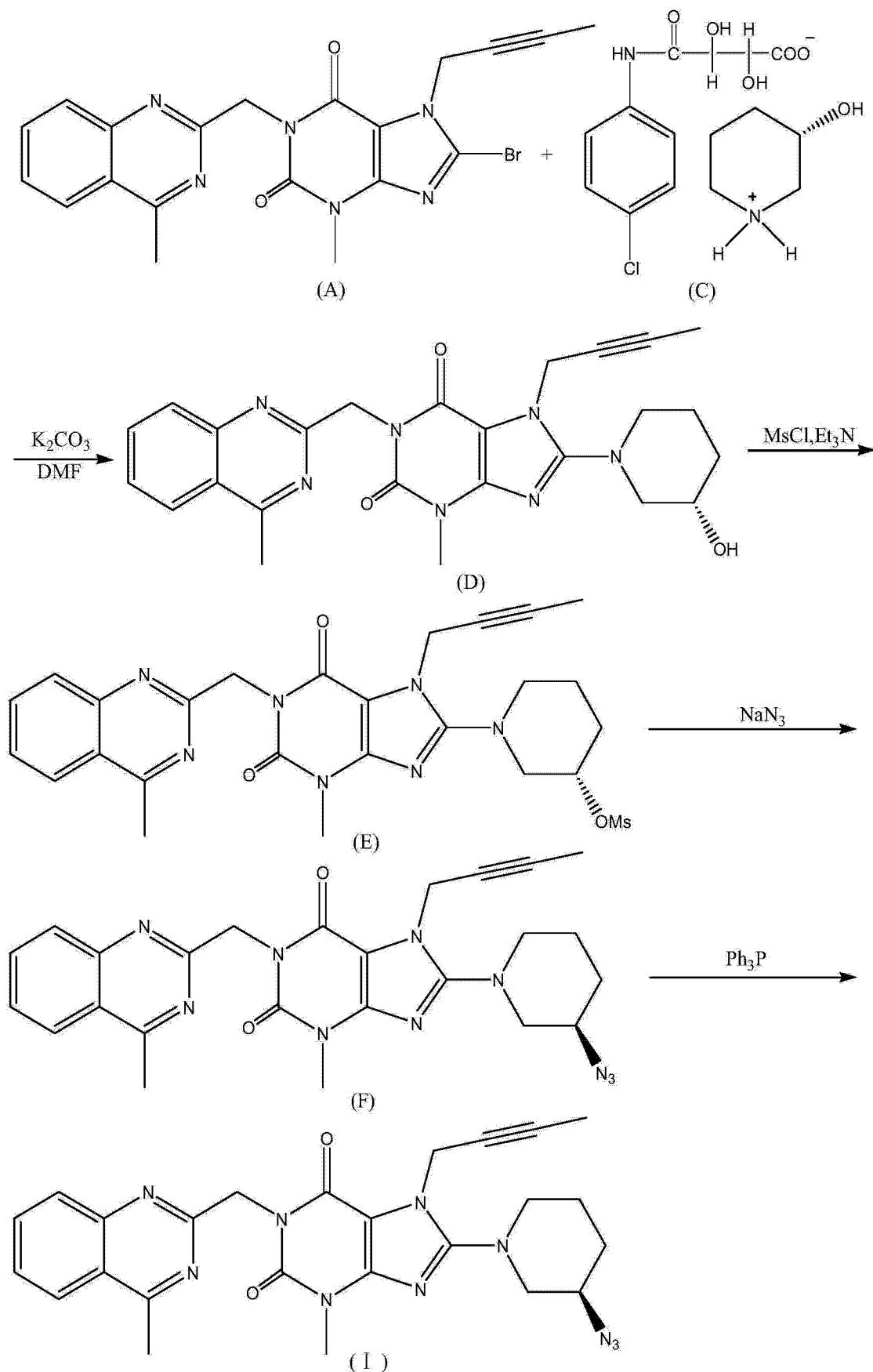
[0006] 美国专利 US7407955 公开 : 以 (A) 为底物与 (R)-3- 叔丁氧羰基氨基味啶反应生成化合物 (B), 然后用三氟乙酸来脱氨基保护基 Boc 最后得到利拉利汀。化合物 (R)-3- 叔丁氧羰基氨基味啶具有价格昂贵且制备工艺复杂;而且该路线反应过程中容易产生杂质,导致在最终产品中难以移除,分离提纯困难,影响药品的质量;反应中用到三氟乙酸来脱氨基保护基 Boc, 三氟乙酸用量往往较大, 工业化生产成本高。

[0007]



[0008] 印度专利 IN2013CH02189 公开 : 化合物 (A) 与 (C) 在 N,N- 二甲基甲酰胺作溶剂, 碳酸钾的作用下得到化合物 (D), 然后再与甲磺酰氯, 三乙胺的作用下得到化合物 (E), 进而叠氮化反应得到 (F), 最后通过三苯基膦还原得到目标化合物利拉利汀。该方法路线长, 成本偏高; 而且用到叠氮化反应, 工业化生产安全性差, 工业化大生产困难。

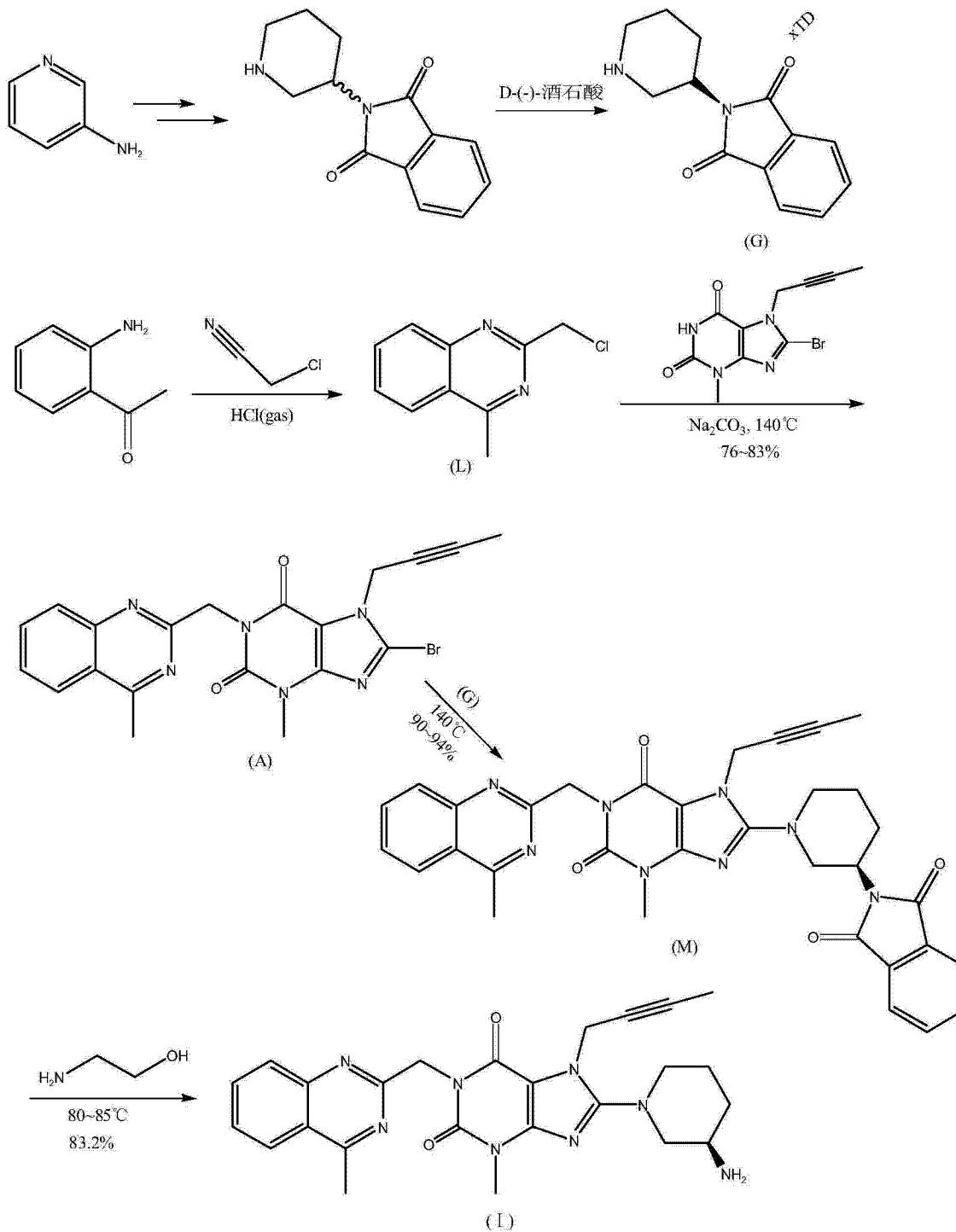
[0009]



[0010] 美国专利 US20090192314 公开 : 该路线的优点是提供了一种高化学纯及光学纯的物质 (G) ; 为最终药品的质量提供有利因素。但是在制备化合物 (A) 与 (M) 过程中反应温

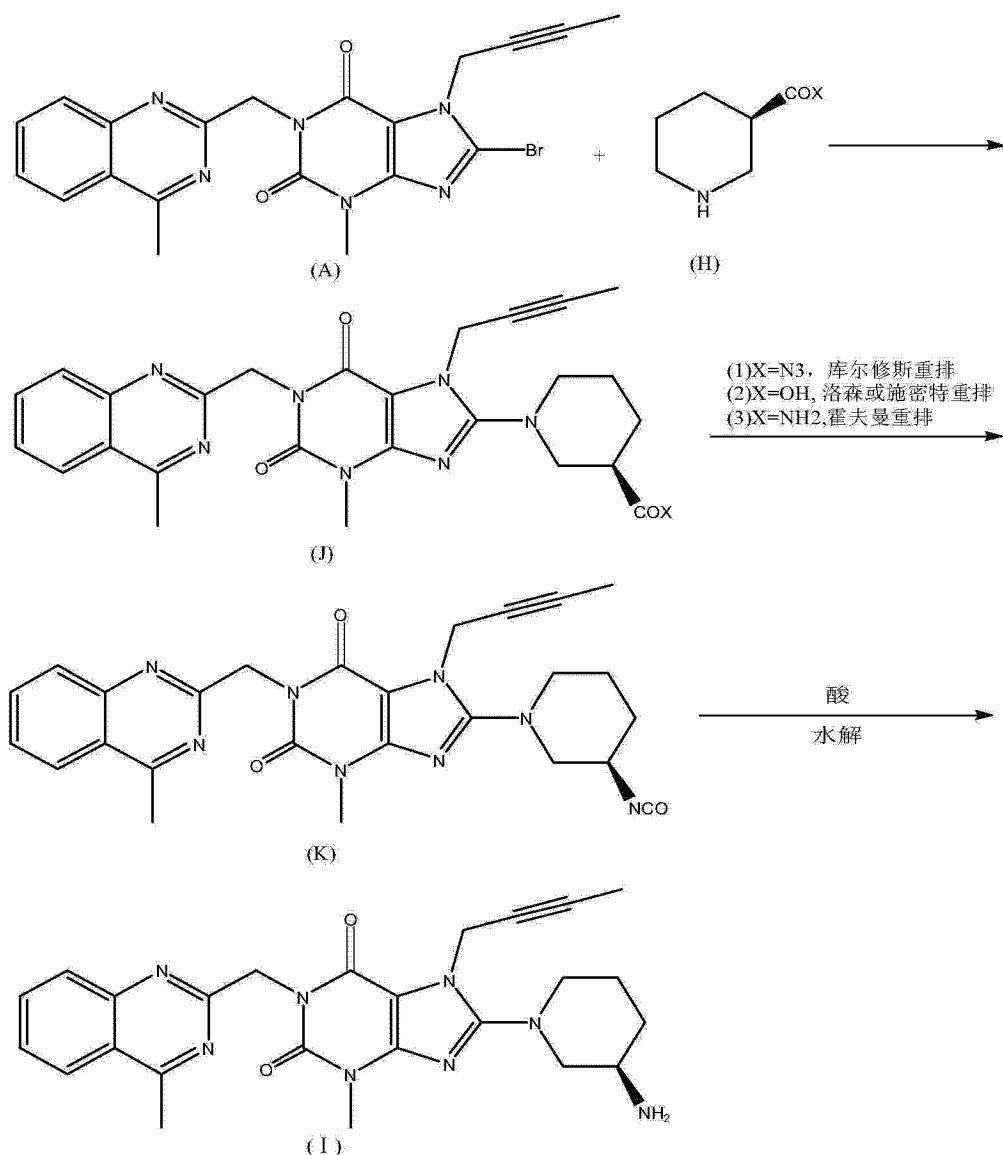
度偏高(达到140℃),这样的反应条件耗能多,设备要求高,规模化工业生产成本升高,而且容易产生杂质,分离提纯不便;另外,化合物(L)制备过程中使用氯化氢气体,工业化大生产不易控制,容易造成污染,不利于工业化大生产,同时该化合物市场价格贵;因此该路线工业化成本高。

[0011]



[0012] 欧洲专利EP2468749A1公开:化合物(A)与(H)反应得到化合物(J),然后通过重排反应得到一种异氰酸酯中间体(K),最后在酸的作用下水解得到利拉利汀(I)。该路线收率低,反应条件苛刻,成本高;并且该路线用到化合物(H)不易得到,市场价格贵。

[0013]



[0014] 综合上述方法可以看出,现有的利拉利汀制备方法存在路线长、安全性较差;原料不易得到,收率低,成本高;反应温度高,耗能大,导致杂质多,不易分离提纯,给工业化大生产带来了困难。因此,提供一条合成收率高,成本低,原料便宜易得;中间体易于分离提纯,安全性高的工业化路线尤为重要。因此,寻找更易于工业化生产和纯化的利拉利汀中间体化合物、发明一条合成收率高,成本低,安全性好,易于分离提纯的制备利拉利汀工业化路线显得尤为重要和迫切。

发明内容

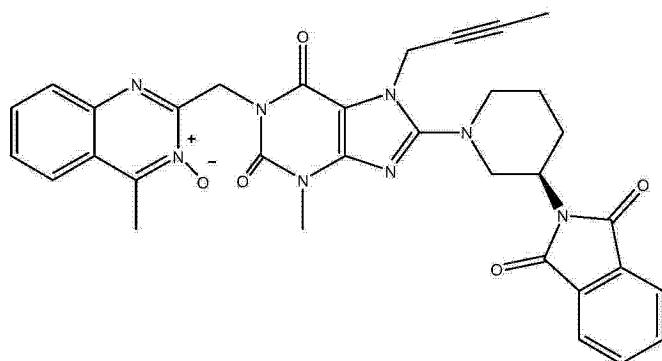
[0015] 本发明的目的是提供一种利拉利汀中间体及其制备方法和应用,本发明化合物为固体,制备成本低廉,易于纯化和保存,可高效制备得到利拉利汀,更加适合于工业化规模生产。具体而言,本发明的一个目的是提供一种易于工业化生产和纯化的式 (II) 或式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物,本发明的另一个目的是提供一种制备上述式 (II) 或式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的方法,本发明的又一个目的是提供一种使用上述式 (II) 或式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物以简便的分离纯化方法、较高的收率和较低的生产制造成本制备式 (I) 所示的利拉利汀的方法。本发明的再一个目的是提供上述式

(II) 或 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物在制备利拉利汀中的用途。

[0016] 本发明是通过以下技术方案实现的：

[0017] 一方面，本发明提供一种式 (IV) 所示的化合物，

[0018]

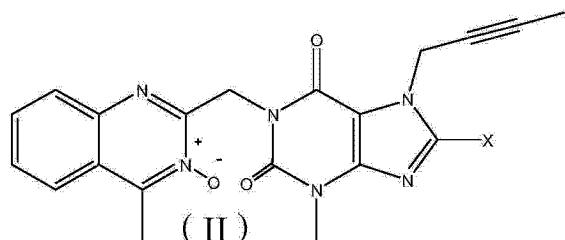


(IV)

[0019] 该化合物的化学名称为 1-[(4- 甲基 -3- 氧 嘧 啡 吲 -2- 基) 甲基]-3- 甲基 -7-(2- 丁 炔 -1- 基)-8-(3-(R)- 邻 苯 二 甲酰 亚 氨 基 呋 呦 -1- 基)- 黄 嘌 吠 。

[0020] 此外，本发明还提供一种式 (II) 所示的化合物，

[0021]

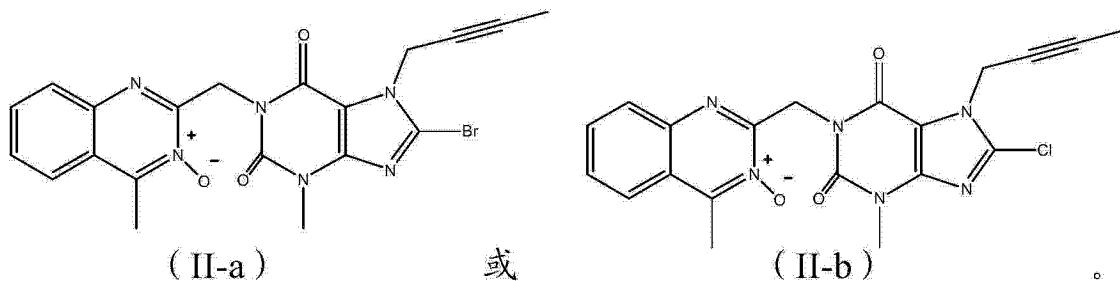


[0022] 其中，X 为 卤 素 。

[0023] 优选地，X 为 F、Cl、Br、I ；优选为 Cl 或 Br 。

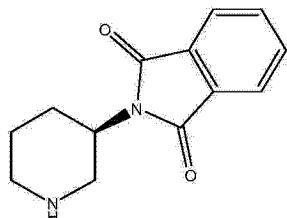
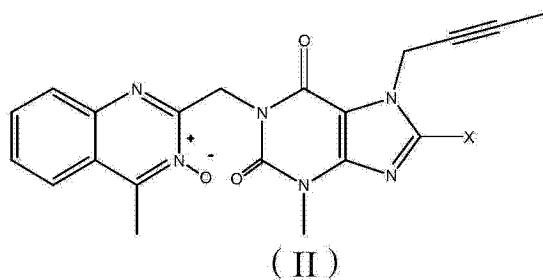
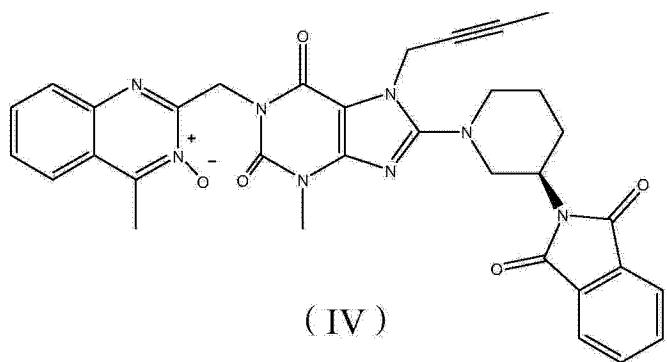
[0024] 优选地，式 (II) 所示的化合物为：

[0025]



[0026] 另一方面，本发明提供一种式 (IV) 所示的化合物的制备方法，式 (IV) 的化合物的制备方法包括使式 (II) 所示的化合物与式 (III) 所示的化合物在碱存在下进行反应的步骤；

[0027]



(III)

[0028] 其中，X 为卤素；

[0029] 优选地，在上式 (II) 中，X 为 Cl 或 Br；

[0030] 优选地，式 (II) 所示的化合物、式 (III) 所示的化合物和碱的摩尔比为 1 : 1 : 1 ~ 1 : 1.5 : 2.0，优选为 1 : 1 : 1 ~ 1 : 1.2 : 1.5，更优选为 1 : 1.1 : 1.3；

[0031] 优选地，所述碱选自无水碳酸钾、无水碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺和二异丙基乙胺中的一种或多种；优选为无水碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺；更优选为无水碳酸钾；

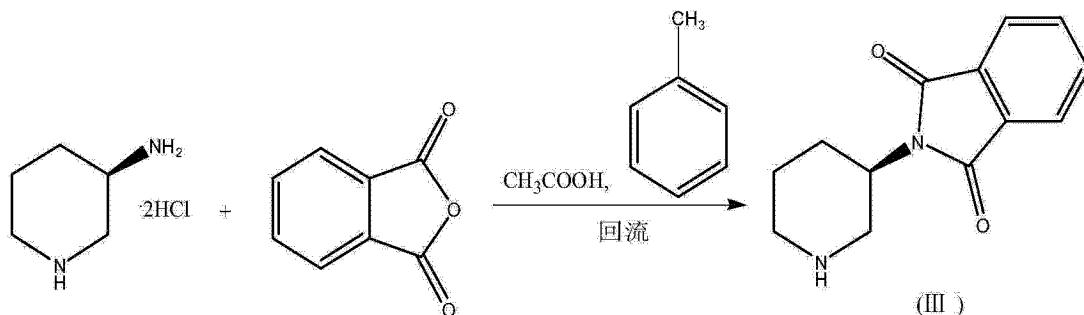
[0032] 优选地，所述反应在溶剂的存在下进行，所述溶剂选自 DMF、二氯甲烷、DMSO、1,4-二氧六环、甲醇、乙醇、N-甲基-2-吡咯烷酮中的一种或多种，优选为 DMF、1,4-二氧六环或 N-甲基-2-吡咯烷酮；更优选为 DMF；

[0033] 优选地，所述反应的温度为 50 ~ 125℃，优选为 75 ~ 80℃；

[0034] 优选地，所述式 (IV) 的化合物的制备方法还包括进行重结晶的步骤，优选地，所述重结晶使用的溶剂选自氯仿、正己烷、甲基叔丁基醚、二氯甲烷中的一种或多种，优选为氯仿 - 正己烷、氯仿 - 甲基叔丁基醚、二氯甲烷 - 甲基叔丁基醚或二氯甲烷 - 正己烷，更优选为氯仿 - 正己烷。

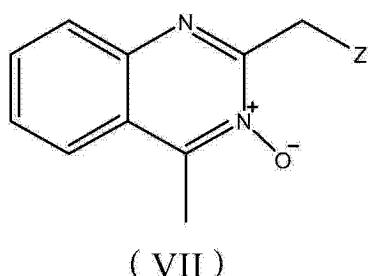
[0035] 根据本发明的具体实施方式，式 (III) 所示的化合物优选按如下路线进行制备：

[0036]

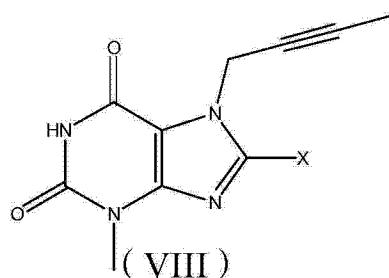


[0037] 又一方面,本发明提供一种式 (II) 所示的化合物的制备方法,式 (II) 所示的化合物的制备方法包括使式 (VII) 所示的化合物与式 (VIII) 所示的化合物在碱存在下进行反应的步骤:

[0038]



[0039]



[0040] 其中, X、Z 各自独立地为卤素;

[0041] 优选地, X、Z 各自独立地为 Cl 或 Br;

[0042] 优选地,式 (VIII) 所示的化合物与式 (VII) 所示的化合物的摩尔比为 1:1 ~ 1:1.5, 优选为 1:1 ~ 1:1.2, 更优选为 1:1.05;

[0043] 优选地,所述碱选自无水碳酸钾、无水碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺和二异丙基乙胺中的一种或多种; 优选为无水碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺; 更优选为无水碳酸钾;

[0044] 优选地,所述反应在溶剂的存在下进行,所述溶剂选自 DMF、二氯甲烷、DMSO、1,4-二氧六环、甲醇、乙醇、N-甲基-2-吡咯烷酮中的一种或多种, 优选为 DMF、1,4-二氧六环或 N-甲基-2-吡咯烷酮; 更优选为 DMF;

[0045] 优选地,所述反应的温度为 65 ~ 120℃, 优选为 75 ~ 80℃;

[0046] 优选地,式 (II) 所示的化合物的制备方法还包括重结晶的步骤; 优选地,所述重结晶溶剂选自氯仿、正己烷、甲基叔丁基醚、环己烷、二氯甲烷中的一种或多种, 优选为二氯甲烷 - 环己烷、二氯甲烷 - 甲基叔丁基醚、二氯甲烷 - 正己烷或氯仿 - 甲基叔丁基醚; 更优

选为二氯甲烷 - 甲基叔丁基醚。

[0047] 优选地，式 (VII) 所示的化合物的制备方法包括使式 (VI) 所示的化合物与卤乙酰卤进行反应的步骤，

[0048]



(VI)

[0049] 优选地，在式 (VII) 所示的化合物的制备方法中，所述卤乙酰卤为氯乙酰氯、溴乙酰溴或溴乙酰氯；

[0050] 优选地，在式 (VII) 所示的化合物的制备方法中，式 (VI) 所示的化合物与卤乙酰卤的摩尔比为 1:1 ~ 1:2，优选为 1:1 ~ 1:1.75，更优选为 1:1.75；

[0051] 优选地，在式 (VII) 所示的化合物的制备方法中，所述反应使用的溶剂为乙酸；

[0052] 优选地，式 (VII) 所示的化合物的制备方法还包括在反应完全后，将 pH 值调节为 4.0 ~ 6.0，优选为 4.0 ~ 5.0；

[0053] 优选地，式 (VII) 所示的化合物的制备方法还包括结晶及重结晶的步骤；优选地，所述结晶及重结晶的步骤在调节 pH 值的步骤之后；优选地，所述结晶步骤中使用的结晶溶剂为水；优选地，所述重结晶步骤中，使用的重结晶溶剂为甲基叔丁基醚或异丙醚，优选为甲基叔丁基醚。

[0054] 优选地，所述式 (VI) 所示的化合物的制备方法包括使邻氨基苯乙酮和盐酸羟胺进行反应的步骤；

[0055] 优选地，在式 (VI) 所示的化合物的制备方法中，所述邻氨基苯乙酮与盐酸羟胺的摩尔比为 1:1 ~ 1:2，优选为 1:1 ~ 1:1.33，更优选 1:1.33；

[0056] 优选地，在式 (VI) 所示的化合物的制备方法中，所述反应所使用的溶剂为无水甲醇、无水乙醇、丙醇、异丙醇中的一种或多种，优选为无水乙醇；

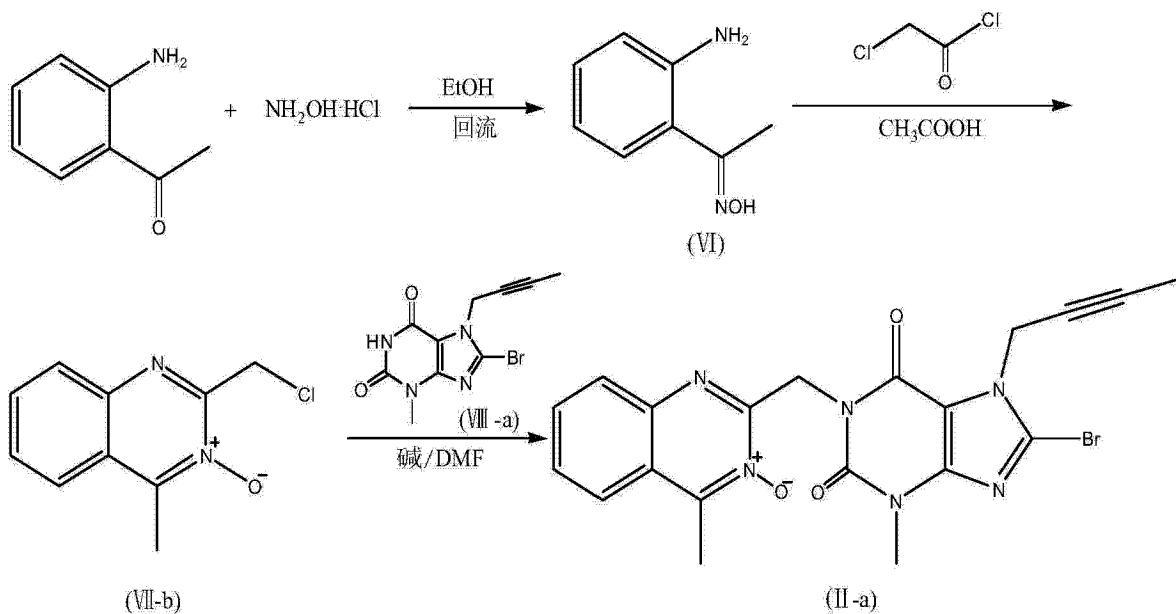
[0057] 优选地，在式 (VI) 所示的化合物的制备方法中，所述反应温度为 65 ~ 100℃，优选为 75 ~ 100℃，更优选为 80 ~ 85℃；

[0058] 优选地，式 (VI) 所示的化合物的制备方法还包括在反应完全后，将 pH 值调节为 7.0 ~ 8.0；

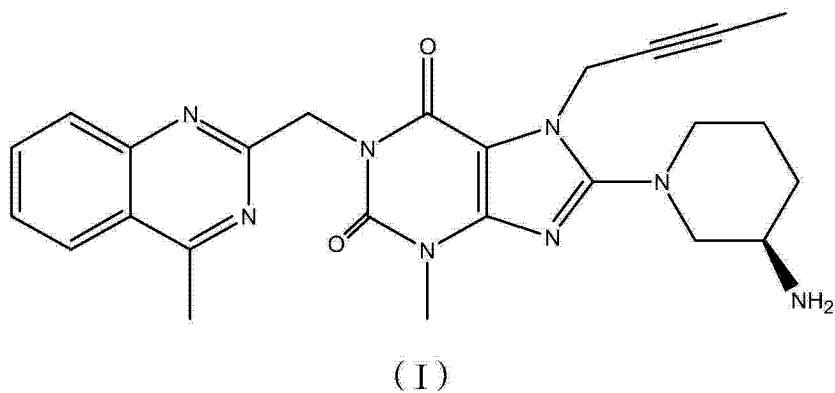
[0059] 优选地，式 (VI) 所示的化合物的制备方法还包括结晶的步骤；优选地，所述结晶步骤在调节 pH 值的步骤之后；优选地，所述结晶步骤中使用的结晶溶剂为水；优选地，所述结晶步骤中使用的洗涤溶液为醇 - 水体系，优选为乙醇 - 水、甲醇 - 水或异丙醇 - 水。

[0060] 根据本发明的具体实施方式，本发明上述式 (II) 所示的利拉利汀中间体化合物的制备方法优选按如下路线进行，所得目标化合物为式 (II-a) 所示的化合物。

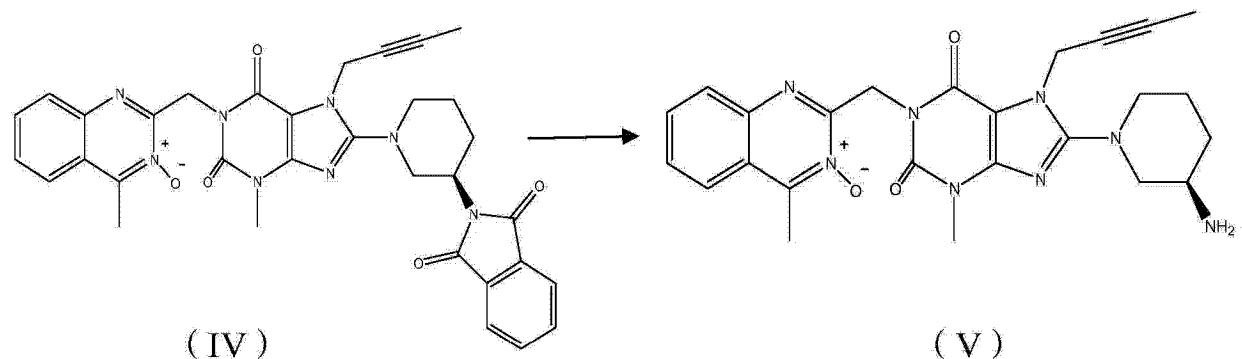
[0061]



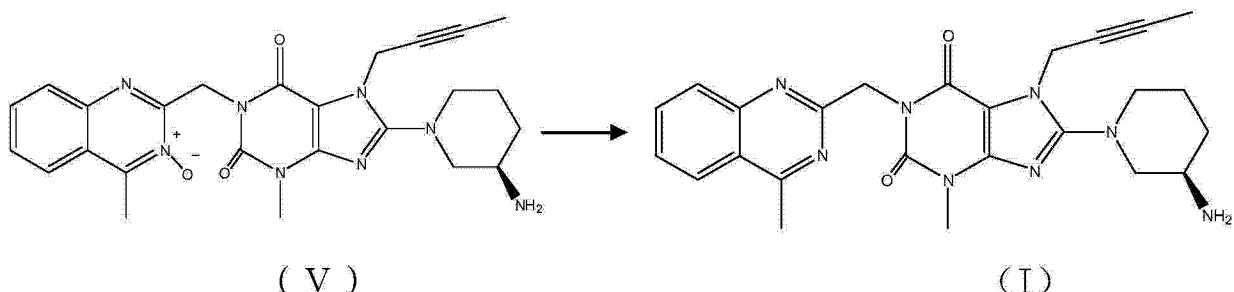
[0062] 又一方面，本发明提供一种制备式(I)所示化合物的方法，该方法包括如下步骤：
[0063]



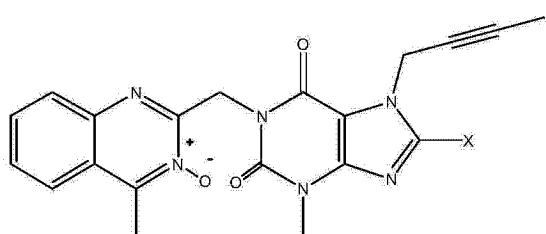
[0064] (1) 使式(IV)所示的化合物与酸反应形成式(V)所示的化合物；
[0065]



[0066] (2) 使式(V)所示的化合物在还原剂作用下还原为式(I)所示的化合物；
[0067]

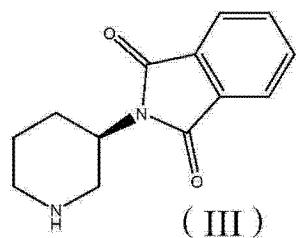


- [0068] 优选地，在步骤(1)中，所述酸为盐酸；
 - [0069] 优选地，在步骤(1)中，反应温度为50～80℃，优选为65～70℃；
 - [0070] 优选地，步骤(1)还包括反应完全后，将pH值调节为7～11，优选为8～9的步骤；
 - [0071] 优选地，步骤(1)还包括反应完全后，进行重结晶的步骤；优选地，所述重结晶的溶剂选自氯仿、正己烷、甲基叔丁基醚、二氯甲烷中的一种或多种，优选为氯仿-正己烷、氯仿-甲基叔丁基醚、二氯甲烷-甲基叔丁基醚或二氯甲烷-正己烷，更优选为氯仿-正己烷；
 - [0072] 优选地，在步骤(2)中，所述还原剂为铁粉；
 - [0073] 优选地，在步骤(2)中，式(V)所示的化合物与所述还原剂的摩尔比为1:1～1:2，优选为1:1～1:1.5，更优选为1:1.5；
 - [0074] 优选地，在步骤(2)中，反应温度为50～100℃，优选为75～80℃；
 - [0075] 优选地，在步骤(2)中，反应溶剂为冰乙酸与水的混合溶液；
 - [0076] 优选地，步骤(2)还包括反应完全后，将pH值调节为6～11，优选为8～9的步骤；
 - [0077] 优选地，步骤(2)还包括反应完全后，进行重结晶的步骤；优选地，所述重结晶溶剂选自氯仿、正己烷、甲基叔丁基醚、二氯甲烷中的一种或多种，优选为二氯甲烷-环己烷、二氯甲烷-甲基叔丁基醚或二氯甲烷-正己烷，更优选为二氯甲烷-甲基叔丁基醚。
 - [0078] 优选地，所述制备方法还包括使式(II)所示的化合物与式(III)所示的化合物在碱存在下进行反应形成式(IV)所示化合物的步骤；
 - [0079]

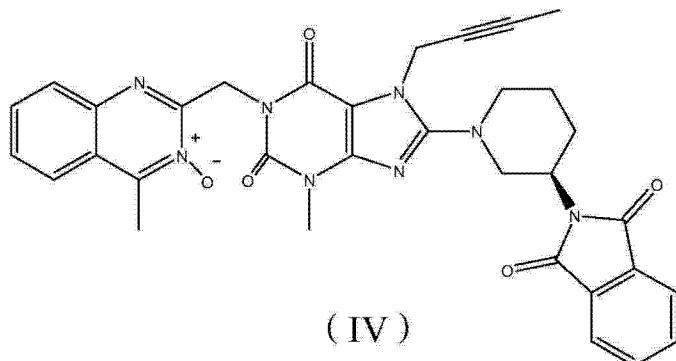


〔0080〕

(II)

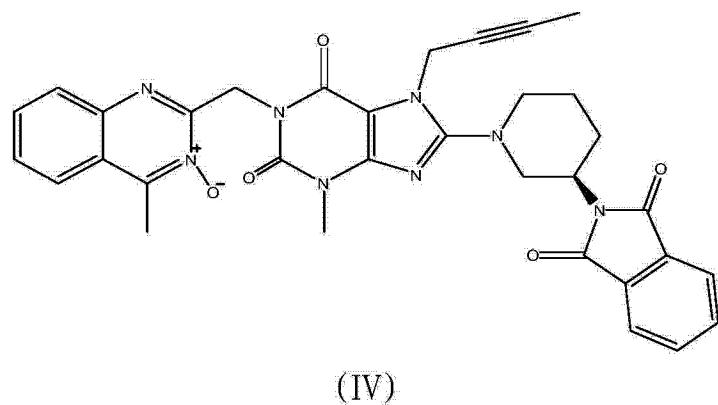


(III)

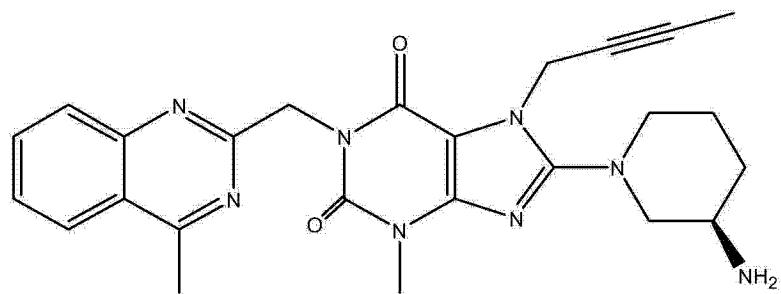


(IV)

- [0081] 其中, X 为卤素 ;
- [0082] 优选地, 在上式 (II) 中, X 为 Cl 或 Br ;
- [0083] 优选地, 式 (II) 所示的化合物、式 (III) 所示的化合物和碱的摩尔比为 1 :1 :1 ~ 1 :1.5 :2.0, 优选为 1 :1 :1 ~ 1 :1.2 :1.5, 更优选为 1 :1.1 :1.3 ;
- [0084] 优选地, 所述碱选自无水碳酸钾、无水碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺和二异丙基乙胺中的一种或多种 ; 优选为无水碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺 ; 更优选为无水碳酸钾 ;
- [0085] 优选地, 所述反应在溶剂的存在下进行, 所述溶剂选自 DMF、二氯甲烷、DMSO、1, 4- 二氧六环、甲醇、乙醇、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮中的一种或多种, 优选为 DMF、1, 4- 二氧六环或 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮 ; 更优选为 DMF ;
- [0086] 优选地, 所述反应的温度为 50 ~ 125℃, 优选为 75 ~ 80℃ ;
- [0087] 优选地, 所述式 (IV) 的化合物的制备方法还包括进行重结晶的步骤, 优选地, 所述重结晶使用的溶剂选自氯仿、正己烷、甲基叔丁基醚、二氯甲烷中的一种或多种, 优选为氯仿 - 正己烷、氯仿 - 甲基叔丁基醚、二氯甲烷 - 甲基叔丁基醚或二氯甲烷 - 正己烷, 更优选为氯仿 - 正己烷。
- [0088] 也就是说, 根据本发明的具体实施方式, 本发明可以由式 (II-a) 所示的化合物制备得到式 (IV) 所示的化合物, 再制备式 (I) 所示的利拉利汀, 优选按如下路线进行 :
- [0089]

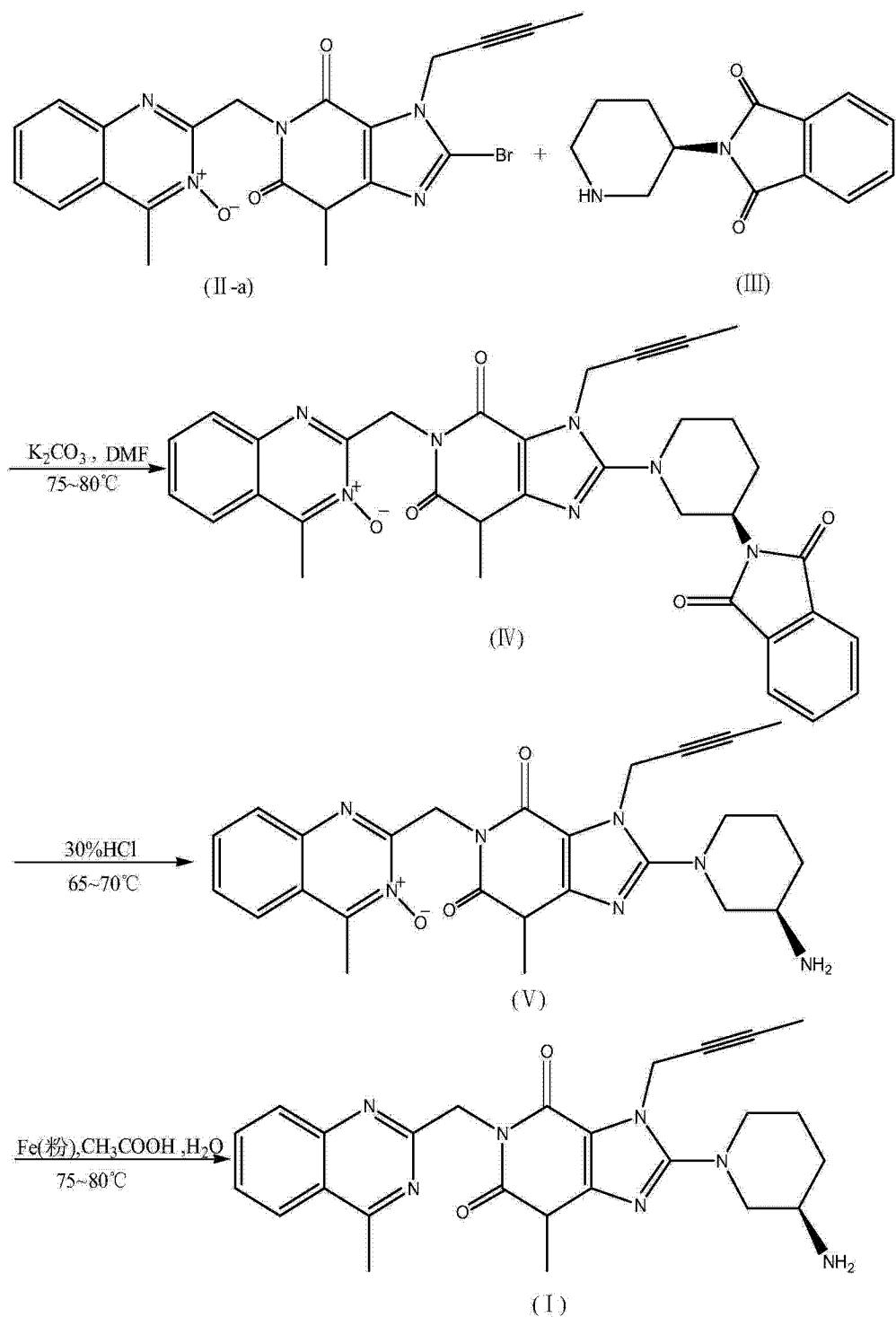


(IV)



(I)

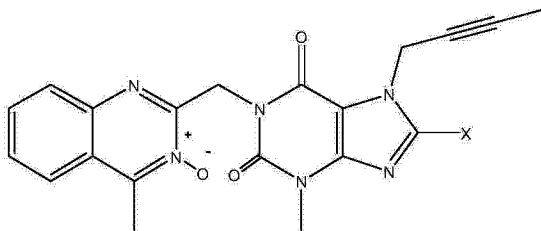
[0090]



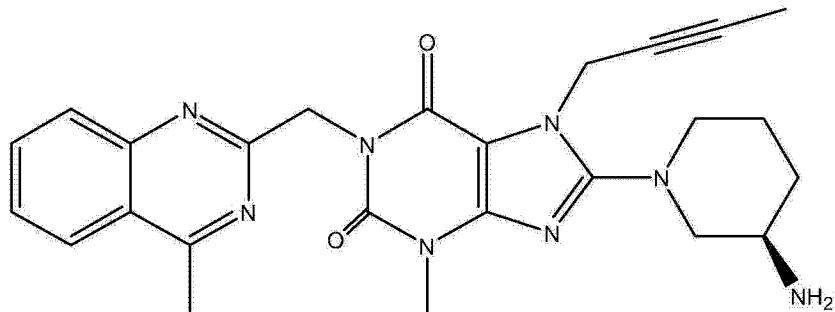
[0091] 其中式 (II-a) 所示的化合物与式 (III) 所示的化合物在 $75\sim80^{\circ}C$ 温度下发生缩合反应得到式 (IV) 所示的化合物, 然后在 $65\sim70^{\circ}C$ 的条件下制备得到式 (V) 所示的化合物, 式 (V) 化合物在还原铁粉、乙酸和水, $75\sim80^{\circ}C$ 条件下发生还原反应; 这样共三步反应温度不高, 减少了杂质的产生, 高收率、低成本、操作简单、方便快速地得到了式 (I) 目标化合物利拉利汀。

[0092] 再一方面, 本发明提供式 (II) 所示的化合物在制备式 (I) 所示的化合物中的用途;

[0093]



(II)

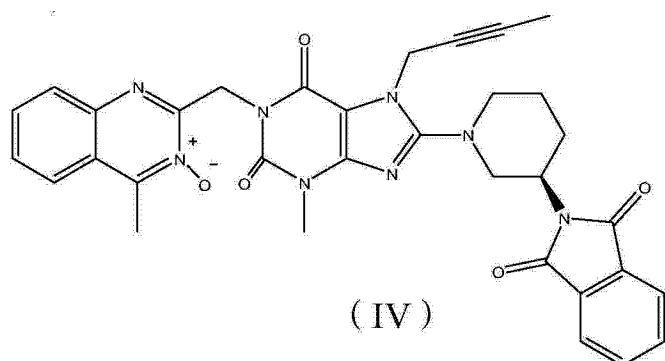


(I)

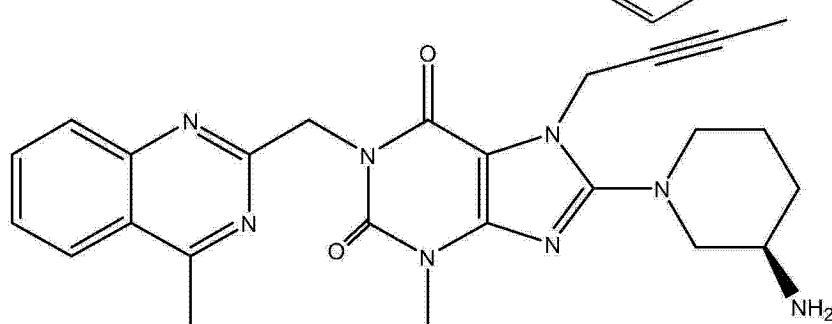
[0094] 其中，X 为卤素。

[0095] 再又一方面，本发明还提供式 (IV) 所示的化合物在制备式 (I) 所示的化合物中的用途；

[0096]



(IV)



(I)

[0097] 与现有技术相比，本发明提供的技术方案有以下几个技术效果：

[0098] 第一，本发明提供了一种新型的易于工业化生产和纯化的式 (II) 所示的化合物，尤其提供了式 (II-a) 所示的化合物、式 (II-b) 所示的化合物和式 (IV) 所示的化合物，其为固体，制备成本低廉，易于纯化和保存。

[0099] 第二,本发明提供了一种制备式(II)所示的化合物,尤其提供了式(II-a)所示的化合物、式(II-b)所示的化合物和式(IV)所示的化合物的利拉利汀中间体化合物的方法,本方法反应条件温和,成本较低,分离提纯方便,更加适合于工业化规模生产。

[0100] 第三,本发明提供了一种应用式(II)所示的化合物,尤其是式(II-a)所示的化合物、式(II-b)所示的化合物和式(IV)所示的化合物制备式(I)所示的利拉利汀的方法,本方法分离提纯简单方便,安全性好,收率高,生产成本低,更加适合工业化规模生产。

附图说明

- [0101] 以下将结合附图来详细说明本发明的实施方案,其中:
- [0102] 图1为实施例8得到的式(II-a)所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱;
- [0103] 图2为实施例8得到的式(II-a)所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振氢谱;
- [0104] 图3为实施例8得到的式(II-a)所示的利拉利汀中间体化合物的红外分析图谱;
- [0105] 图4为实施例8得到的式(II-a)所示的利拉利汀中间体化合物的高效液相色谱图;
- [0106] 图5为实施例17得到的式(IV)所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱;
- [0107] 图6为实施例17得到的式(IV)所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振氢谱;
- [0108] 图7为实施例17得到的式(IV)所示的利拉利汀中间体化合物的红外分析图谱;
- [0109] 图8为实施例17得到的式(IV)所示的利拉利汀中间体化合物的高效液相色谱图。

具体实施方式

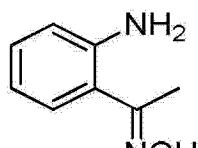
[0110] 下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述,给出的实施例仅为了阐明本发明,而不是为了限制本发明的范围。

[0111] 下述实施例中的实验方法,如无特殊说明,均为常规方法。下述实施例中所用的药材原料、试剂材料等,如无特殊说明,均为市售购买产品。其中,(VIII-a)、(VIII-b)化合物可参考J. Med. Chem. 2009, 52, 6433-6446所述的方法制备得到。

[0112] 式(II-a)所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0113] 实施例1式(VI)所示的化合物的合成

[0114]



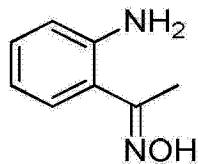
(VI)

[0115] 于500mL装有冷凝回流管,温度计的四口烧瓶内依次加入邻氨基苯乙酮27g(0.2mol),盐酸羟胺13.9g(0.2mol),无水乙醇240mL,80℃回流,HPLC监控反应;然后

冷却到 20℃, 滴加 10% 氢氧化钠溶液, 调节上述反应液的 pH = 7.5, 再将料液冷却到 5℃, 加入适量水, 使反应液变为浑浊, 静置; 然后滴加约 400mL 水, 于 5℃ 养晶 30 分钟; 抽滤, 乙醇 - 水体系洗涤, 真空干燥, 得到 24.84g 白色固体式 (VI) 所示的化合物, 摩尔收率 82.8%, HPLC(%) : 98.4%。

[0116] 实施例 2 式 (VI) 所示的化合物的合成

[0117]

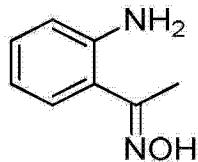


(VI)

[0118] 于 500mL 装有冷凝回流管, 温度计的四口烧瓶内依次加入邻氨基苯乙酮 40.5g (0.3mol), 盐酸羟胺 27.73g (0.399mol), 无水甲醇 360mL, 65℃ 回流, HPLC 监控反应; 然后冷却到 25℃, 滴加 10% 碳酸钠溶液, 调节上述液的 pH = 8.0, 再将料液冷却到 15℃, 加入适量水, 使反应液变为浑浊, 静置; 然后滴加约 720mL 水, 于 5~10℃ 养晶 60 分钟; 抽滤, 甲醇 - 水体系洗涤, 真空干燥, 得到约 37.04g 白色固体式 (VI) 所示的化合物, 摩尔收率 82.3%, HPLC(%) : 98.1%。

[0119] 实施例 3 式 (VI) 所示的化合物的合成

[0120]



(VI)

[0121] 于 500mL 装有冷凝回流管, 温度计的四口烧瓶内依次加入邻氨基苯乙酮 13.5g (0.1mol), 盐酸羟胺 13.9g (0.2mol), 异丙醇 120mL, 100℃ 回流, HPLC 监控反应; 然后冷却到 20℃, 滴加 10% 氢氧化钠溶液, 调节上述反应液的 pH = 7.5, 再将料液冷却到 10℃, 加入适量水, 使反应液变为浑浊, 静置; 然后滴加约 260mL 水, 然后于 5℃ 养晶 45 分钟; 抽滤, 异丙醇 - 水体系洗涤, 真空干燥, 得到约 12.2g 白色固体式 (VI) 所示的化合物, 摩尔收率 81.3%, HPLC(%) : 97.2%。

[0122] 实施例 4 式 (VI) 所示的化合物的合成

[0123]



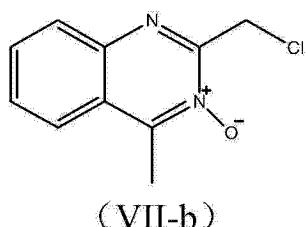
(VI)

[0124] 于 500mL 装有冷凝回流管, 温度计的四口烧瓶内依次加入邻氨基苯乙酮 27g (0.2mol), 盐酸羟胺 18.5g (0.266mol), 无水乙醇 240mL, 85℃ 回流, HPLC 监控反应; 然后

冷却到 20℃, 滴加 10% 碳酸钠溶液, 调节上述反应液的 pH = 7.0, 再将料液冷却到 10℃, 加入适量水, 使反应液变为浑浊, 静置; 然后滴加约 480mL 水, 于 8℃ 养晶 60 分钟; 抽滤, 乙醇-水体系洗涤, 真空干燥, 得到 27.09g 白色固体式 (VI) 所示的化合物, 摩尔收率 90.3%, HPLC(%) : 99.1%。

[0125] 实施例 5 式 (VII-b) 所示的化合物的合成

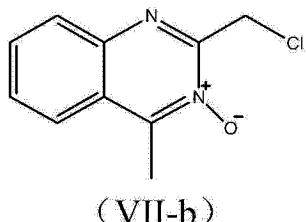
[0126]



[0127] 常温下, 于 1L 四口烧瓶内加入乙酸 750mL, 75g(0.5mol) 式 (VI) 所示的化合物 (由实施例 1 中制备得到), 搅拌完全溶解; 控制温度小于 15℃, 滴加 56.5g(0.5mol) 氯乙酰氯, 加毕升温到 50℃, 搅拌 20 分钟; 再冷却到 15℃, 搅拌, HPLC 监控反应; 将反应液移入到 2L 反应器内, 向反应器内缓慢加入适量水, 用 10% 氢氧化钾溶液调节反应液 pH = 5.0, 20℃, 搅拌至溶液稍混浊, 然后静置; 再滴加 500mL 水, 养晶 60 分钟; 抽滤, 洗涤, 甲基叔丁基醚重结晶, 40℃ 真空干燥。得到 84.97g 白色结晶固体式 (VII-b) 所示的化合物。摩尔收率 81.7%; HPLC(%) : 98.2%。

[0128] 实施例 6 式 (VII-b) 所示的化合物的合成

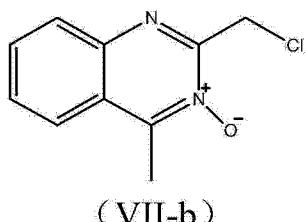
[0129]



[0130] 常温下, 于 1L 四口烧瓶内加入乙酸 600mL, 60g(0.4mol) 式 (VI) 所示的化合物 (由实施例 2 中制备得到), 搅拌完全溶解; 冷却到 10℃, 滴加 79.1g(0.7mol) 氯乙酰氯, 加毕升温到 48℃, 搅拌 20 分钟; 再冷却到 20℃, 搅拌, HPLC 监控反应。将反应液移入到 2L 反应器内, 向反应器内加入适量水, 用 10% 氢氧化钠溶液调节反应液 pH = 4.0; 18℃, 搅拌至出现浑浊, 静置; 滴加 440mL 水, 养晶 45 分钟; 然后抽滤, 洗涤, 甲基叔丁基醚重结晶, 45℃ 真空干燥; 得到 73.47g 白色结晶固体式 (VII-b) 所示的化合物。摩尔收率 88.3%, HPLC(%) : 99.1%。

[0131] 实施例 7 式 (VII-b) 所示的化合物的合成

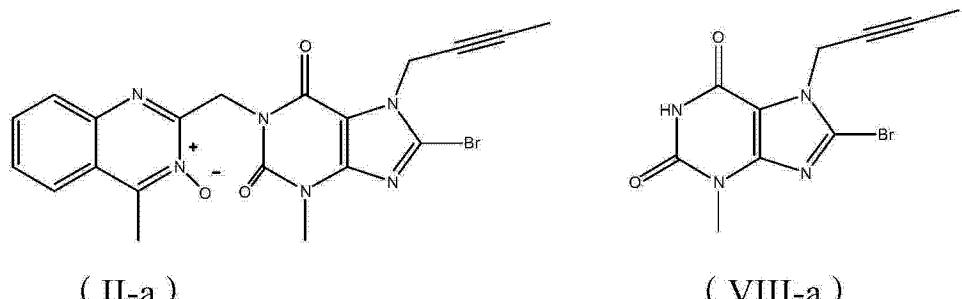
[0132]



[0133] 常温下,于1L四口烧瓶内加入乙酸500mL,45g(0.3mol)式(VI)化合物(由实施例3中制备得到),搅拌完全溶解;冷却到12℃,滴加67.8g(0.6mol)氯乙酰氯,加毕升温到52℃,搅拌30分钟;再冷却到15℃,搅拌,HPLC监控反应。将反应液移入到2L反应器内,向反应器内加入适量水,用10%碳酸钠溶液调节反应液pH=6.0;22℃,搅拌至出现浑浊,静置;滴加380mL水,养晶30分钟;然后抽滤,洗涤,异丙醚重结晶,42℃真空干燥;得到46.3g白色结晶固体式(VII-b)。摩尔收率74.2%,HPLC(%):97.1%。

[0134] 实施例8式(II-a)所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0135]



[0136] 于一反应器内加入固体式(VIII-a)所示的化合物(根据J.Med.Chem.2009,52,6433-6446所述的方法制备得到)36.63g(123.75mmol),1L DMF,升温到75℃,然后分别加入27.03g式(VII-b)所示的化合物(129.9mmol)(由实施例5制备而成)、25.63g(185.72mmol)无水碳酸钾,75℃搅拌反应,HPLC(%)监控反应;冷却到20℃,控制温度小于35℃,加入2L水,然后用浓盐酸调节pH=5.0,呈混悬液;向反应器内再加水1.2L,搅拌30分钟;抽滤,洗涤。二氯甲烷-甲基叔丁基醚重结晶,真空40℃干燥,得到51.3g类白色固体式(II-a)所示的化合物,摩尔收率为88.6%,HPLC(%):98.9%。

[0137] ^1H NMR(CDCl₃,400MHz,ppm): δ 7.84-7.83(m,1H),7.81-7.78(m,1H),7.63-7.60(m,2H),5.74(s,2H),5.12-5.11(d,J=2.4Hz,2H),3.61(s,3H),2.89(s,3H),1.79-1.78(t,J=2.3Hz,3H);

[0138] ^{13}C NMR(CDCl₃,400MHz,ppm): δ 153.81,152.80,151.12,151.06,148.60,139.80,130.52,128.98,128.69,127.77,123.45,122.98,108.58,82.43,71.16,41.83,37.16,29.92,12.51,3.53;

[0139] IR(KBr压片):2954.97,1712.99,1670.16,1538.56,1442.18,1401.81,1360.36,1295.98,1210.89,1192.92,1143.68,946.97,761.48,724.43,700.25,531.69,487.12,457.42,430.67;

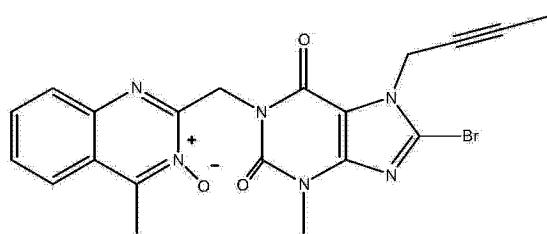
[0140] MS(ESI,m/z):469(M+H)⁺,491(M+Na⁺),959(2M+Na⁺);

[0141] 元素分析:C₂₀H₁₇BrN₆O₃C 51.19(51.02),H 3.65(3.54),N 17.91(18.02)

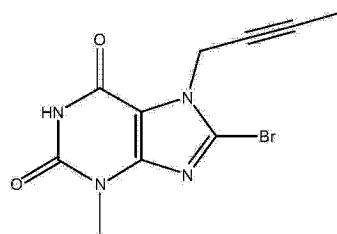
[0142] 得到的式(II-a)所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱和高效液相色谱图分别如图1-图4所示。

[0143] 实施例9利拉利汀中间体化合物(II-a)的合成

[0144]



(II -a)



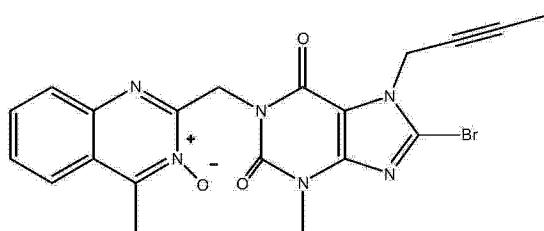
(VIII -a)

[0145] 于一反应器内加入固体式 (VIII -a) 所示的化合物 (根据 J. Med. Chem. 2009, 52, 6433-6446 所述的方法制备得到) 29.6g(0.1mol), 1L 1, 4-二氧六环, 升温到 80℃, 然后加入 31.2g(0.15mol) 式 (VII -b) 所示的化合物 (由实施例 6 制备而成), 15.2g(0.15mol) 有机碱三乙胺, 80℃反应, HPLC(%) 监控反应; 冷却到 18℃, 控制温度小于 40℃, 加入 2L 水, 用浓盐酸调节 pH = 6.0, 呈混悬液, 再向反应器内加水 1L, 搅拌 30 分钟; 抽滤, 洗涤; 二氯甲烷 - 环己烷重结晶; 真空 45℃ 干燥, 得到 35.48g 类白色固体式 (II -a)。摩尔收率 75.8%, HPLC(%) :97%。

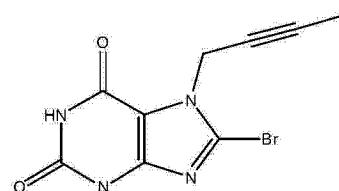
[0146] 得到的式 (II -a) 所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱与实施例 8 基本相同。

实施例 10 利拉利汀中间体化合物 (II -a) 的合成

[0148]



(II -a)



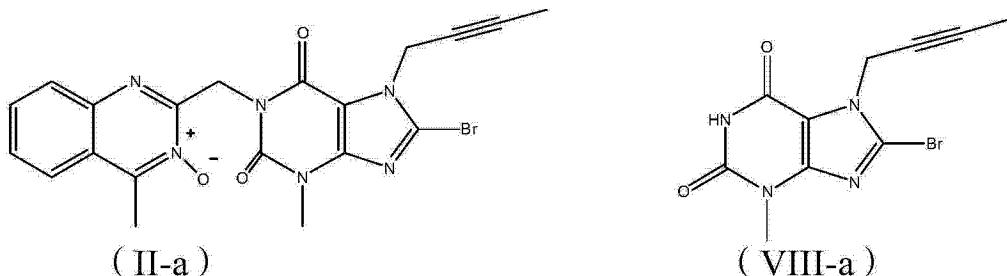
(VIII -a)

[0149] 于一反应器内加入固体式 (VIII -a) 所示的化合物 (根据 J. Med. Chem. 2009, 52, 6433-6446 所述的方法制备得到) 35.52g(0.12mol), 1L N- 甲基 -2- 吡咯烷酮, 升温到 120℃, 然后加入 29.95g(0.144mol) 式 (VII -b) 所示的化合物 (由实施例 7 制备而成), 20.17g(0.156mol) 有机碱 N, N- 二异丙基乙胺, 120℃反应, HPLC(%) 监控反应; 冷却到 20℃, 控制温度小于 35℃, 加入 2.2L 水, 用浓盐酸调节 pH = 5.0, 呈混悬液, 再向反应器内加水 1.3L, 搅拌 30 分钟; 抽滤, 洗涤; 二氯甲烷 - 正己烷重结晶; 真空 40 ~ 45℃ 干燥, 得到 46.5g 类白色固体式 (II -a) 所示的化合物。摩尔收率 82.8%, HPLC(%) :97.4%。

[0150] 得到的式 (II -a) 所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱与实施例 8 基本相同。

实施例 11 利拉利汀中间体化合物 (II -a) 的合成

[0152]

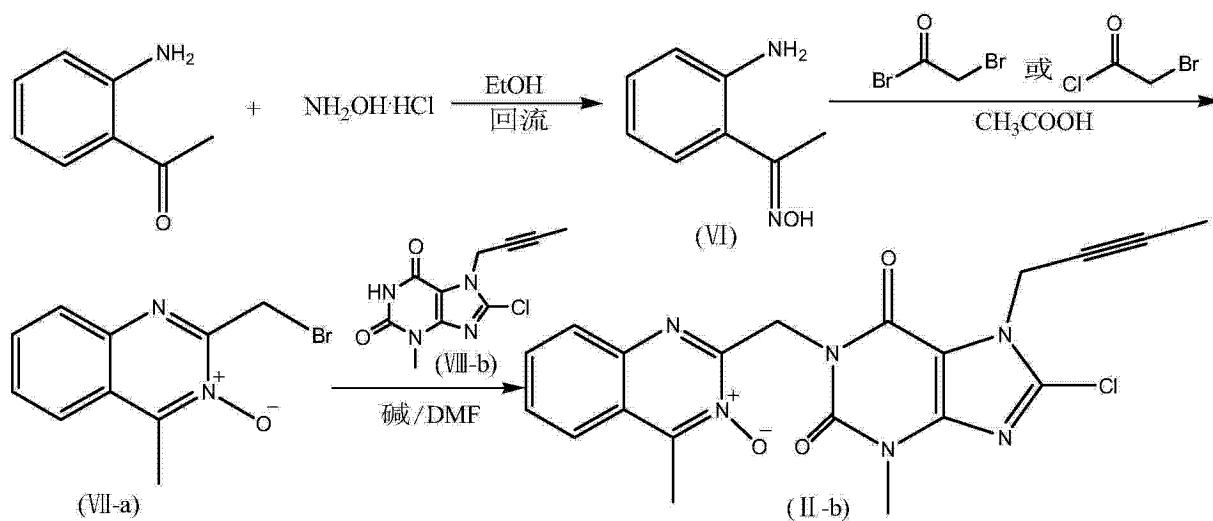


[0153] 于一反应器内加入固体式(VIII-a)所示的化合物(根据J. Med. Chem. 2009, 52, 6433-6446所述的方法制备得到)14.8g(0.05mol),600mL甲醇,升温到65℃,然后加入10.4g(0.05mol)式(VII-b)所示的化合物(由实施例6制备而成),2.8g(0.07mol)氢氧化钠,65℃反应,HPLC(%)监控反应;冷却到20℃,控制温度35℃,加入1L水,用浓盐酸调节pH=6.0,再加水0.8L,搅拌45分钟;抽滤,洗涤;氯仿-甲基叔丁基醚重结晶;真空45℃干燥,得到16.6g类白色固体式(II-a)所示的化合物。摩尔收率70.9%,HPLC(%):96.8%。

[0154] 得到的式(II-a)所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱与实施例8基本相同。

[0155] 式(II-b)所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0156]

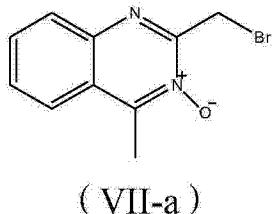


[0157] 实施例 12 式 (VI) 化合物的合成

[0158] 同实施例 1,2,3,4。

[0159] 实施例 13 式 (VII-a) 化合物的合成

[0160]

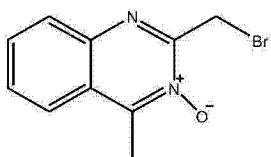


[0161] 常温下,于1000mL四口烧瓶内加入乙酸530mL,52.5g(350mmol)式(VI)所示的化合物(由实施例1中制备得到),搅拌完全溶解;控制温度小于15℃,滴加

123.7g(612.5mmol) 溴乙酰溴, 加毕然后升温到 50℃, 搅拌 20 分钟, 再冷却到 20℃, 搅拌反应, HPLC 监控。将反应液移入到 2L 反应器内, 向反应器内加入适量水, 用 15% NaOH 调节溶液 pH = 5.0 ;20℃, 搅拌至溶液呈稍浑浊, 然后静置;滴加 400mL 水, 养晶 30 分钟;然后抽滤, 洗涤, 真空干燥;甲基叔丁基醚重结晶, 得到 72.15g 白色结晶固体 (VII-a)。摩尔收率 81.8%, HPLC(%) :97.6%。

[0162] 实施例 14 式 (VII-a) 化合物的合成

[0163]

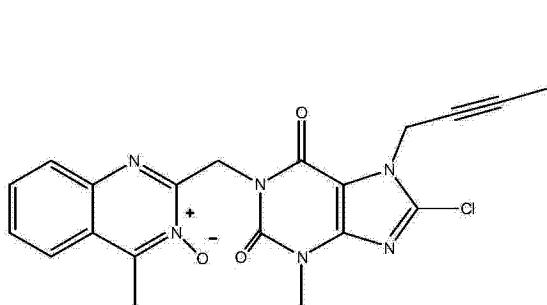


(VII-a)

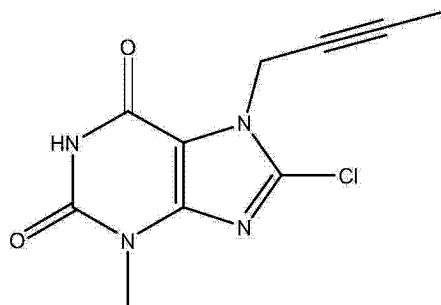
[0164] 常温下,于 1000mL 四口烧瓶内加入乙酸 450mL, 45g(0.3mol) 式 (VI) 所示的化合物 (由实施例 2 中制备得到), 搅拌完全溶解;控制温度小于 20℃, 滴加 82.7g(0.525mol) 溴乙酰氯, 加毕升温到 51℃, 搅拌 25 分钟, 再冷却到 20℃, 搅拌反应, HPLC 监控。将反应液移入到 2L 反应器内, 向反应器内加入适量水, 用 10% 碳酸钠溶液调节溶液 pH 为 4.0, 20℃, 搅拌至溶液呈稍浑浊, 然后静置, 再滴加 350mL 水, 养晶 45 分钟;抽滤, 洗涤, 甲基叔丁基醚重结晶, 42℃ 真空干燥;得到 63.1g 白色结晶固体式 (VII-a) 所示的化合物。摩尔收率 83.3%, HPLC(%) :98.1%。

[0165] 实施例 15 式 (II-b) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0166]



(II-b)



(VIII-b)

[0167] 于一反应器内加入固体式 (VIII-b) 化合物 (根据 J. Med. Chem. 2009, 52, 6433-6446 所述的方法制备得到) 31.25g(123.75mmol), 1L DMF, 升温到 80℃, 然后加入 32.8g(129.9mmol) 式 (VII-a) 化合物 (由实施例 13 制备而成), 然后加入 25.63g(185.72mmol) 无水碳酸钾, 80℃ 搅拌, HPLC(%) 监控反应;冷却到 22℃, 控制温度小于 35℃, 加入 2L 水, 然后用浓盐酸调节 pH = 6.0, 呈混悬液;向反应器内再加水 1L, 搅拌 30 分钟;25℃ 抽滤, 洗涤。二氯甲烷 - 甲基叔丁基醚重结晶, 真空 40℃ 干燥, 得到约 43.9g 类白色固体式 (II-b) 所示的化合物, 摩尔收率为 83.8%, HPLC(%) :97.8%。

[0168] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : δ 7.83-7.82(m, 1H), 7.80-7.78(m, 1H), 7.63-7.60(m, 2H), 5.74(s, 2H), 5.11-5.10(d, J = 2.5Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 2.87(s, 3H), 1.77-1.76(t, J = 2.3Hz, 3H) ;

[0169] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : δ 153.83, 152.81, 150.92, 150.36, 148.40, 139.70, 129.92, 128.98, 128.69, 127.47, 123.65, 122.98, 108.58, 82.43, 70.16, 41.83, 37.16, 29.96, 12.59, 3.63 ;

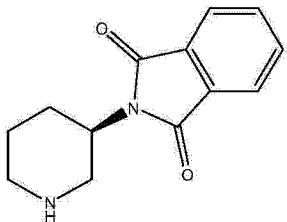
[0170] IR (KBr 压片) : 2953.97, 1716.99, 1671.16, 1533.56, 1444.18, 1400.81, 1361.36, 1293.98, 1210.89, 1192.92, 1145.68, 948.97, 761.48, 723.43, 700.25, 539.69, 489.12, 455.42, 431.67 ;

[0171] MS (ESI, m/z) : 425 ($M+1$), 447 ($M+\text{Na}^+$) ;

[0172] 元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{C}$ 56.54 (56.62), H 4.03 (3.94), N 19.78 (19.83)

[0173] 实施例 16 式 (III) 所示的化合物的合成

[0174]

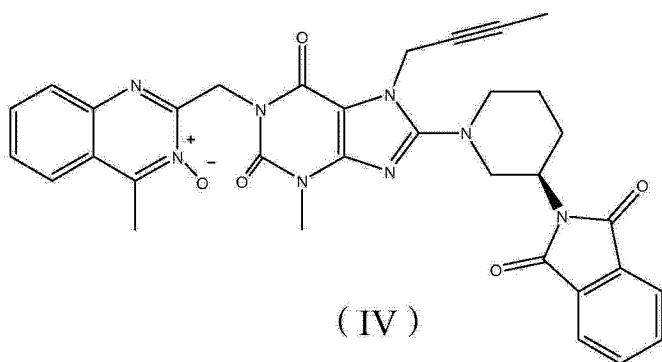


(III)

[0175] 于 1L 反应器内加入 (R)-3-氨基哌啶二盐酸盐 50.0g (0.289mol), 甲苯 500mL, 三乙胺 60g (0.594mol), 升温到 125°C, 加入邻苯二甲酸酐 43g (0.29mol), 250mL 乙酸, 溶解为透明液后搅拌回流, HPLC 监控。反应完成后停止加热, 冷却到 20°C 过夜; 有大量固体析出, 然后于 30°C 搅拌 30 分钟; 抽滤, 洗涤, 真空 40°C 干燥, 得到 60.3g 白色结晶固体式 (III) 所示的化合物。摩尔收率 : 90.7%, HPLC(%) : 98.8%; MS (ESI) : 231 ($M+1$)⁺。

[0176] 实施例 17 式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0177]



(IV)

[0178] 于 1L 反应器内加入 23.4g (50mmol) 式 (II -a) 所示的化合物 (由实施例 8 制备而成), 400mL DMF 搅拌升温到 75°C; 加入 12.65g (55mmol) 式 (III) 所示的化合物 (由实施例 16 制备而成), 9.0g (65mmol) 无水碳酸钾, 维持 75°C 搅拌反应, HPLC(%) 监控反应; 控制温度小于 35°C, 加入 1L 水, 然后用浓盐酸调节 pH = 5.0, 呈混悬液; 待没有气泡放出后再 0.2L 加水, 抽滤, 洗涤, 氯仿 - 正己烷重结晶, 真空干燥, 得到 29.2g 类白色固体式 (IV) 所示的化合物。摩尔收率 94.5%, mp: 159.5 ~ 160.9°C, HPLC(%) : 97.2%。

[0179] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : δ 7.87-7.82 (m, 4H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.92-4.87 (ddd, J = 37.0, 17.5, 2.4Hz, 2H), 4.59 (t, J = 11.3Hz, 1H), 3.

96–3.86 (m, 1H), 3.84–3.80 (dd, $J = 14.2, 9.1\text{Hz}$, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 17.0, 7.6\text{Hz}$, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.52–2.51 (dd, $J = 12.3, 4.8\text{Hz}$, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.28 (s, 2H).

[0180] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : δ 168.10, 155.58, 154.09, 153.39, 151.59, 151.09, 148.05, 139.98, 134.13, 131.72, 130.44, 129.13, 128.54, 123.39, 123.26, 122.95, 104.49, 94.11, 81.58, 72.78, 51.44, 50.24, 47.55, 41.59, 35.78, 29.74, 28.52, 27.36, 24.94, 12.52, 3.57 ;

[0181] IR (KBr 压片) : 2950.05, 1771.22, 1708.47, 1658.53, 1612.71, 1561.65, 1517.86, 1440.01, 1371.29, 1295.38, 1206.20, 1142.40, 1084.56, 1002.89, 945.60, 872.22, 757.75, 722.42, 643.83, 532.17, 457.70, 426.22 ;

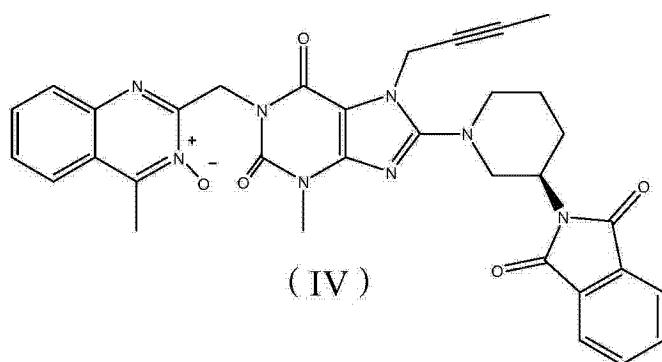
[0182] MS (ESI, m/z) : 619 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 641 ($\text{M}+\text{Na}^+$) ;

[0183] 元素分析 : $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_5\text{C}$ 64.07 (64.15), H 4.89 (4.96), N 18.11 (17.98)

[0184] 得到的式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱和高效液相色谱图分别如图 5– 图 8 所示。

[0185] 实施例 18 式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0186]

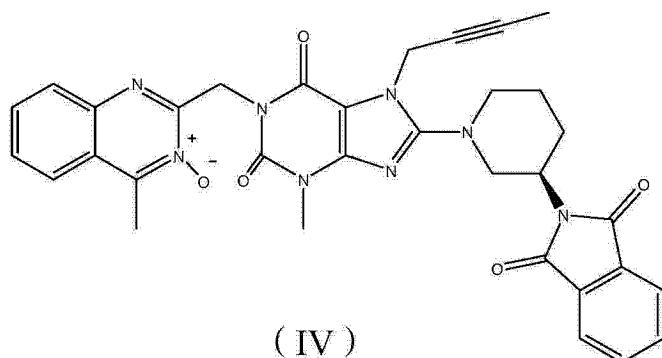


[0187] 于反应器内加入 28.08g (60mmol) 式 (II-a) 化合物 (由实施例 9 制备而成), 500mL 1,4-二氧六环, 搅拌升温到 100°C; 然后加入 13.8g (60mmol) 式 (III) 化合物 (由实施例 16 制备而成), 3.12g (78mmol) 氢氧化钠, 维持 100°C 搅拌反应, HPLC(%) 监控反应; 冷却到 20°C, 控制温度小于 35°C, 加入 1.3L 水, 用 20% 盐酸调节 pH = 7.0, 呈混悬液, 抽滤, 洗涤。氯仿 - 甲基叔丁基醚重结晶, 真空 40°C 干燥, 得到约 33.22g 类白色固体式 (IV) 所示化合物。摩尔收率 89.6%, HPLC(%) : 93.3%。

[0188] 得到的式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱与实施例 17 基本相同。

[0189] 实施例 19 式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0190]

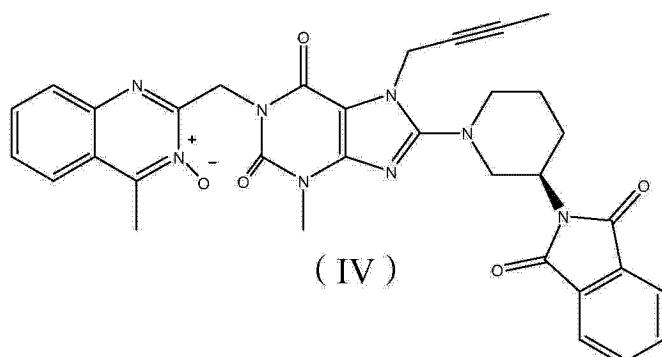


[0191] 于一反应器内加入 18.72g(40mmol) 式 (II -a) 所示的化合物 (由实施例 10 制备而成), 320mLN- 甲基 -2- 吡咯烷酮, 搅拌升温到 125 °C ; 然后加入 11.04g(48mmol) 式 (III) 所示的化合物 (由实施例 9 制备而成), 6.36g(60mmol) 无水碳酸钠, 125 °C 搅拌反应, HPLC(%) 监控反应; 冷却到 20 °C , 控制温度小于 40 °C , 加入 830mL 水, 用浓盐酸调节 pH = 4.0, 呈混悬液, 抽滤, 洗涤。二氯甲烷 - 甲基叔丁基醚重结晶, 真空 40 °C 干燥, 得到约 20.0g 类白色固体式 (IV) 所示的化合物。摩尔收率 80.9%, HPLC(%) :92.1%。

[0192] 得到的式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱与实施例 17 基本相同。

[0193] 实施例 20 式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0194]

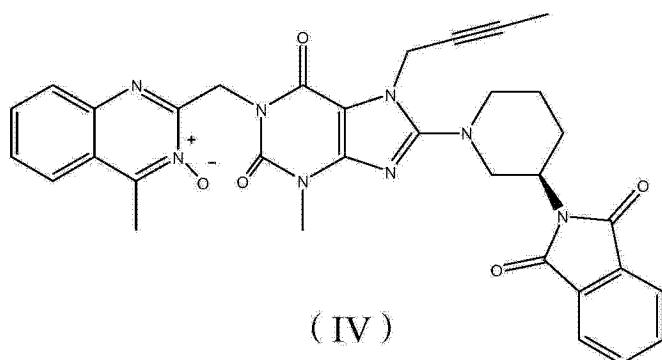


[0195] 于一反应器内加入 28.08g(60mmol) 式 (II -a) 所示的化合物 (由实施例 11 制备而成), 500mL 甲醇, 搅拌升温到 60 °C ; 然后加入 20.7g(90mmol) 式 (III) 所示的化合物 (由实施例 16 制备而成), 4.37g(78mmol) 氢氧化钾维持 60 °C 搅拌反应, HPLC(%) 监控反应; 冷却到 20 °C , 控制温度小于 30 °C , 加入 1.3L 水, 用 15% 盐酸调节 pH = 6.0, 呈混悬液, 抽滤, 洗涤。二氯甲烷 - 正己烷重结晶, 真空 40 °C 干燥, 得到约 28.88g 类白色固体式 (IV) 化合物。摩尔收率 77.9%, HPLC(%) :94.2%。

[0196] 得到的式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱与实施例 17 基本相同。

[0197] 实施例 21 式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0198]

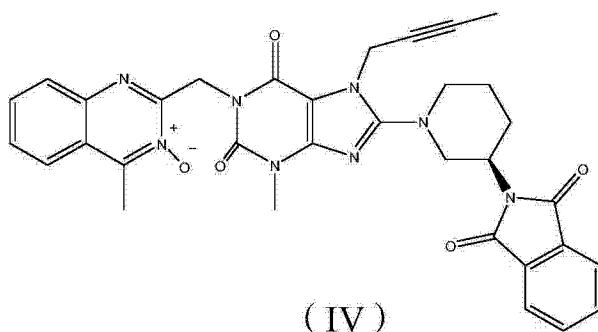


[0199] 于反应器内加入 25.41g(60mmol) 式 (II -b) 所示的化合物 (由实施例 15 制备而成), 500mL 二氯甲烷, 搅拌升温到 50℃; 然后加入 13.8g(60mmol) 式 (III) 所示的化合物 (由实施例 16 制备而成), 8.28g(60mmol) 无水碳酸钾, 维持 50℃ 搅拌反应, HPLC(%) 监控反应; 减压蒸馏除掉溶剂, 然后加入 200mL DMF, 再加入 600mL 水, 用浓盐酸调节 pH = 6.0, 呈混悬液, 抽滤, 洗涤。氯仿 - 甲基叔丁基醚重结晶, 真空 40℃ 干燥, 得到约 31.6g 固体式 (IV) 化合物。摩尔收率 85.2%, HPLC(%): 91.2%。

[0200] 得到的式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱与实施例 17 基本相同。

[0201] 实施例 22 式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0202]

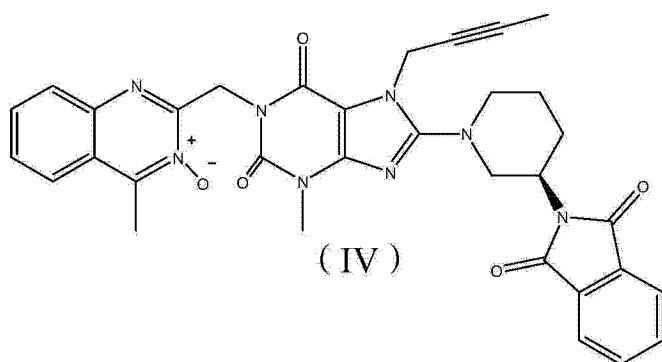


[0203] 于反应器内加入 16.94g(40mmol) 式 (II -b) 化合物 (由实施例 15 制备而成), 320mL 二甲基亚砜, 搅拌升温到 90℃; 然后加入 13.8g(60mmol) 式 (III) 化合物 (由实施例 16 制备而成), 8.1g(80mmol) 三乙胺, 维持 90℃ 搅拌反应, HPLC(%) 监控反应; 冷却到 20℃, 控制温度小于 35℃, 加入 900mL 水, 用浓盐酸调节 pH = 4.0, 呈混悬液, 抽滤, 洗涤。二氯甲烷 - 正己烷重结晶, 真空 40℃ 干燥, 得到约 19.55g 类白色固体式 (IV) 化合物。摩尔收率 79.1%, HPLC(%): 91.6%。

[0204] 得到的式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱与实施例 17 基本相同。

[0205] 实施例 23 式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0206]

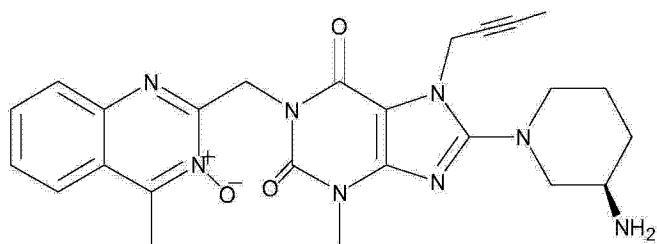


[0207] 于 1L 反应器内加入 25.41g(60mmol) 式 (II -b) 所示的化合物 (由实施例 15 制备而成), 500mL DMF 搅拌升温到 80℃ ; 加入 15.18g(66mmol) 式 (III) 所示的化合物 (由实施例 16 制备而成), 10.77g(78mmol) 无水碳酸钾, 80℃ 搅拌反应, HPLC(%) 监控反应 ; 冷却到 18℃ , 控制温度小于 40℃ , 加入 1.1L 水, 然后用浓盐酸调节 pH = 5.0, 呈混悬液 ; 待没有气泡放出后再 200mL 加水, 抽滤, 洗涤, 氯仿 - 正己烷重结晶, 真空干燥, 得到约 33.11g 类白色固体式 (IV) 化合物。摩尔收率 89.3%, HPLC(%) :96.4%。

[0208] 得到的式 (IV) 所示的利拉利汀中间体化合物的核磁共振碳谱、核磁共振氢谱、红外分析图谱与实施例 17 基本相同。

[0209] 实施例 24 式 (V) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0210]

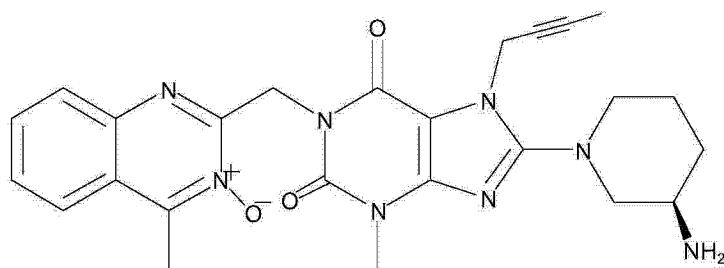


(V)

[0211] 于 1L 反应器内加入式 (IV) 所示的化合物 (由实施例 17 制备而来) 21.6g(35mmol), 480mL 30% 盐酸, 透明液, 升温到 50℃ , 搅拌反应, HPLC(%) 监控 ; 然后冷却到 25℃ , 用 15% 氢氧化钾溶液调节 pH = 7.0 ; 呈混悬液 ; 25℃ 搅拌 30 分钟 ; 抽滤, 洗涤, 氯仿 - 甲基叔丁基醚重结晶 ; 真空 40℃ 干燥, 得到约 13.44g 淡黄色固体式 (V) 所示的化合物。摩尔收率 78.7%, HPLC(%) :96.5% ; MS(ESI) :489(M+1)⁺, 527(M+K⁺)。

[0212] 实施例 25 式 (V) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

[0213]

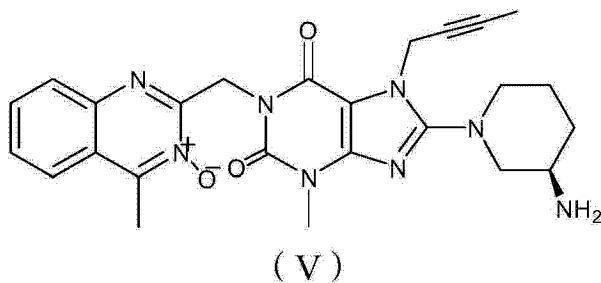


(V)

[0214] 于 1L 反应器内加入式 (IV) 化合物 (由实施例 18 制备而来) 18.8g (30.4mmol), 450mL 30% 盐酸, 透明液, 升温到 65℃, 搅拌反应, HPLC(%) 监控; 然后冷却到 20℃, 用 25% 氢氧化钠溶液调节 pH = 8.0; 呈混悬液; 20℃ 搅拌 45 分钟; 抽滤, 洗涤, 氯仿 - 正己烷重结晶; 真空 40℃ 干燥, 得到约 12.85g 淡黄色固体式 (V) 化合物。摩尔收率 86.6%, HPLC(%) : 98.4%; MS(ESI) : 489 (M+1)⁺, 527 (M+K⁺)。

[0215] 实施例 26 式 (V) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

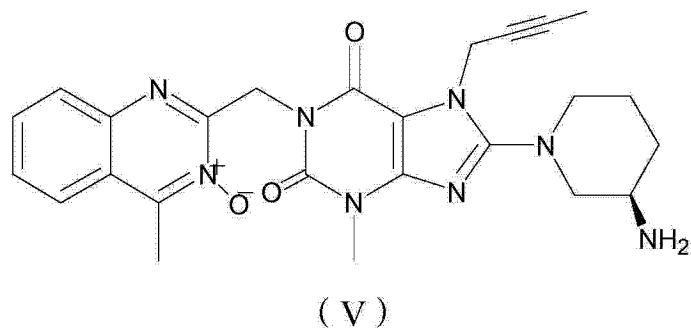
[0216]



[0217] 于 1L 反应器内加入式 (IV) 化合物 (由实施例 21 制备而来) 27.81g (45mmol), 550mL 30% 盐酸, 透明液, 升温到 80℃, 80℃ 搅拌反应, HPLC(%) 监控; 然后冷却到 22℃, 用 20% 氢氧化钾溶液调节 pH = 11; 呈混悬液; 22℃ 搅拌 30 分钟; 抽滤, 洗涤, 二氯甲烷 - 正己烷重结晶; 真空 40℃ 干燥, 得到约 17.72g 淡黄色固体式 (V) 化合物。摩尔收率 80.7%, HPLC(%) : 97.4%; MS(ESI) : 489 (M+1)⁺, 527 (M+K⁺)。

[0218] 实施例 27 式 (V) 所示的利拉利汀中间体化合物的合成

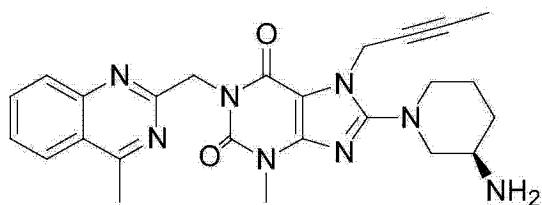
[0219]



[0220] 于 1L 反应器内加入式 (IV) 化合物 (由实施例 23 制备而来) 34.0g (55mmol), 650mL 30% 盐酸, 透明液, 升温到 70℃, 70℃ 搅拌反应, HPLC(%) 监控; 然后冷却到 20℃, 用 25% 氢氧化钠溶液调节 pH = 9.0; 呈混悬液; 20℃ 搅拌 40 分钟; 抽滤, 洗涤, 二氯甲烷 - 甲基叔丁基醚重结晶; 真空 40℃ 干燥, 得到约 22.41g 淡黄色固体式 (V) 化合物。摩尔收率 83.5%, HPLC(%) : 97.3%; MS(ESI) : 489 (M+1)⁺, 527 (M+K⁺)。

[0221] 实施例 28 利拉利汀 (I) 的合成

[0222]

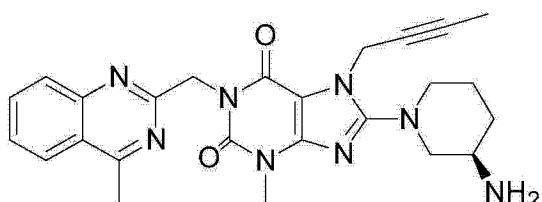


(I)

[0223] 于 100mL 三口瓶内加入式 (V) 化合物 (由实施例 24 制备而来) 2.44g (5mmol), 35mL 冰乙酸, 5mL 水, 升温到 50℃; 加入还原铁粉 0.56g (10mmol), 维持 50℃ 搅拌, HPLC (%) 监控反应; 冷却到 22℃, 抽滤, 洗涤; 减压蒸馏, 除去溶剂, 然后加入 100mL 水, 再用 30% 氢氧化钾调节 pH = 11.0; 析出固体, 抽滤, 洗涤, 二氯甲烷 - 正己烷重结晶, 真空干燥, 得到 2.04g 白色固体利拉利汀。摩尔收率 86.4%。MS (ESI) : 473 (M+1)⁺, 511 (M+K⁺)。

[0224] 实施例 29 利拉利汀 (I) 的合成

[0225]

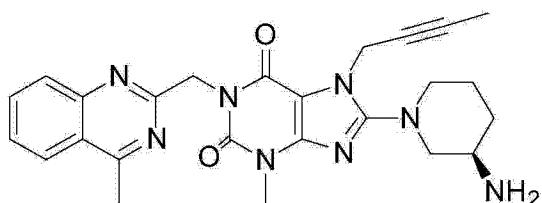


(I)

[0226] 于 100mL 三口瓶内加入式 (V) 化合物 (由实施例 25 制备而来) 4.88g (10mmol), 80mL 冰乙酸, 16mL 水, 升温到 75℃; 加入还原铁粉 0.84g (15mmol), 维持 75℃ 搅拌, HPLC (%) 监控反应完全; 冷却到 20℃, 抽滤, 洗涤; 减压蒸馏, 除去溶剂, 然后加入 215mL 水, 再用 20% 氢氧化钠调节 pH = 9.0; 析出固体, 抽滤, 洗涤, 二氯甲烷 - 甲基叔丁基醚重结晶, 真空干燥, 得到 4.18g 白色固体利拉利汀。摩尔收率 88.5%。MS (ESI) : 473 (M+1)⁺, 511 (M+K⁺)。

[0227] 实施例 30 利拉利汀 (I) 的合成

[0228]

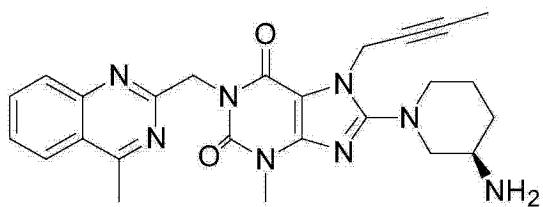


(I)

[0229] 于 100mL 三口瓶内加入式 (V) 化合物 (由实施例 26 制备而来) 2.44g (5mmol), 40mL 冰乙酸, 7mL 水, 升温到 100℃; 加入还原铁粉 0.28g (5mmol), 维持 100℃ 搅拌, 冷却到 18℃, 抽滤, 洗涤; 减压蒸馏, 除去溶剂, 然后加入 130mL 水, 再用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH = 6.0; 析出固体, 抽滤, 洗涤, 二氯甲烷 - 环己烷重结晶, 真空干燥, 得到 1.91g 白色固体利拉利汀。摩尔收率 80.9%。MS (ESI) : 473 (M+1)⁺, 511 (M+K⁺)。

[0230] 实施例 31 利拉利汀 (I) 的合成

[0231]



(I)

[0232] 于 100mL 三口瓶内加入式 (V) 化合物 (由实施例 27 制备而来) 2.44g(5mmol), 42mL 冰乙酸, 8mL 水, 升温到 80℃; 加入还原铁粉 0.448g(8mmol), 维持 80℃ 搅拌, 冷却到 20℃, 抽滤, 洗涤; 减压蒸馏, 除去溶剂, 然后加入 150mL 水, 再用 15% 氢氧化钠溶液调节 pH = 8.0; 析出固体, 抽滤, 洗涤, 二氯甲烷 - 正己烷重结晶, 真空干燥, 得到 1.92g 白色固体利拉列汀。摩尔收率 81.4%。MS(ESI) : 473(M+1)⁺, 511(M+K⁺)。

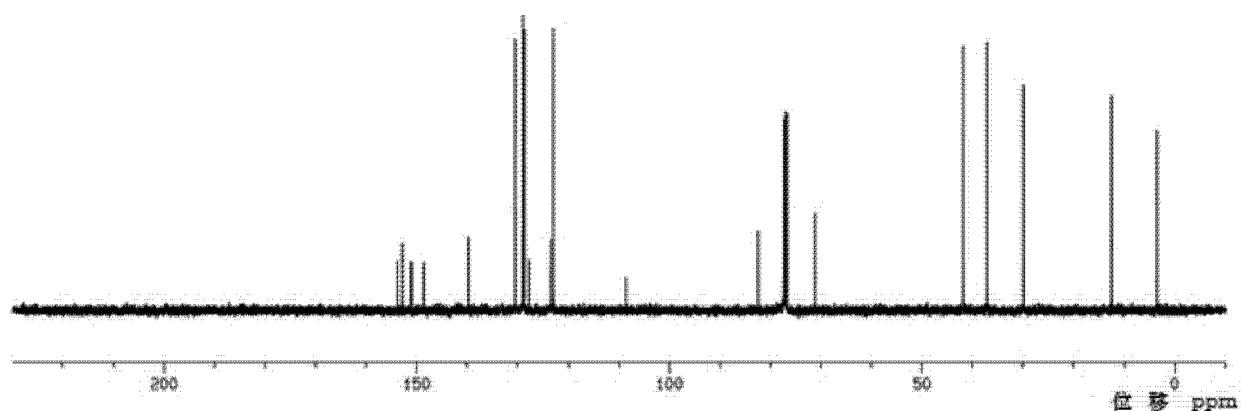


图 1

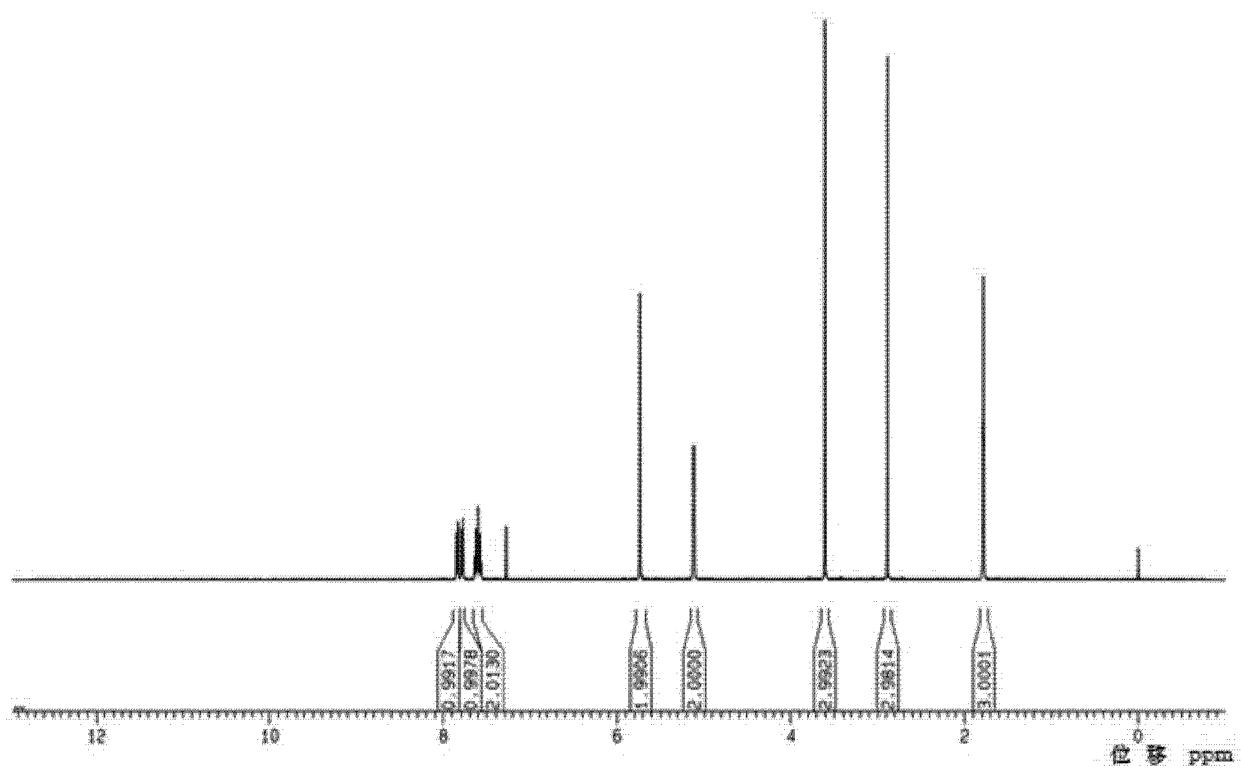


图 2

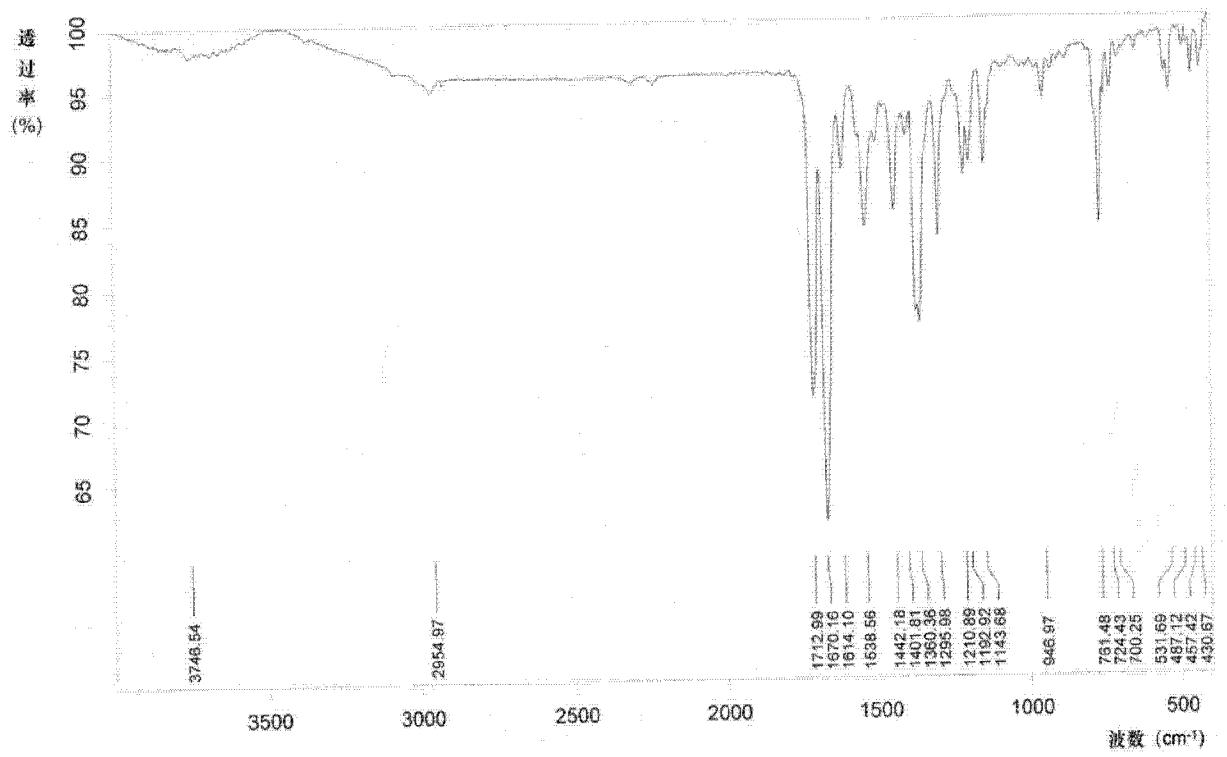


图 3

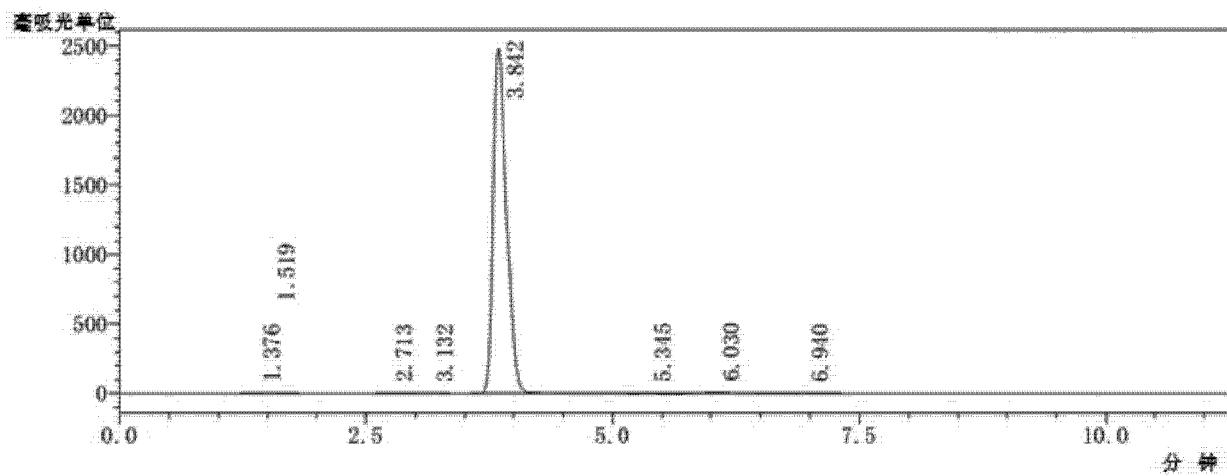


图 4

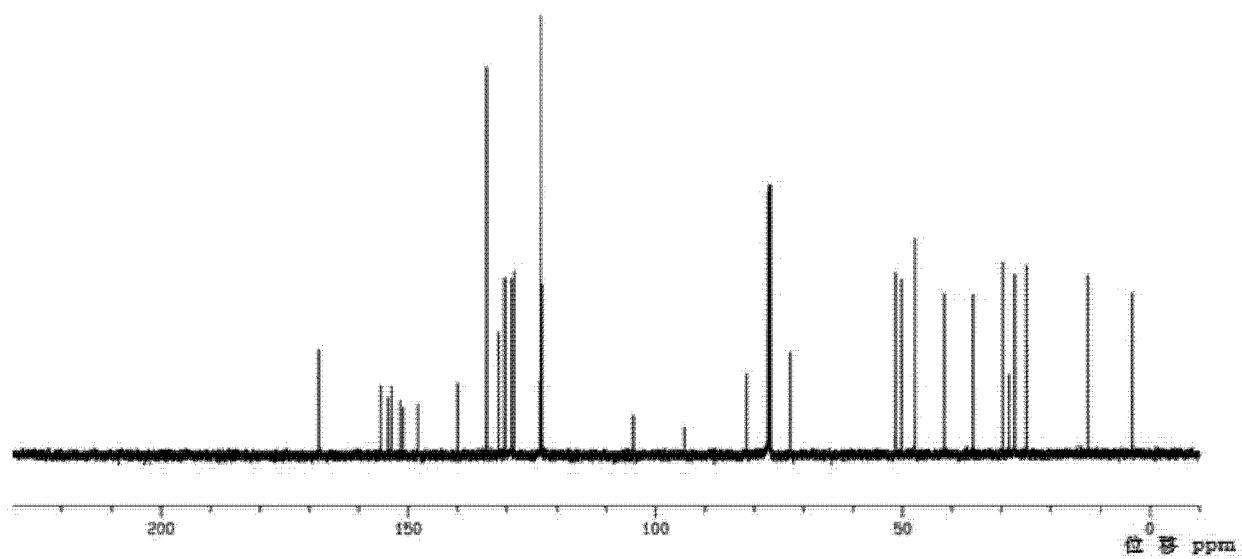


图 5

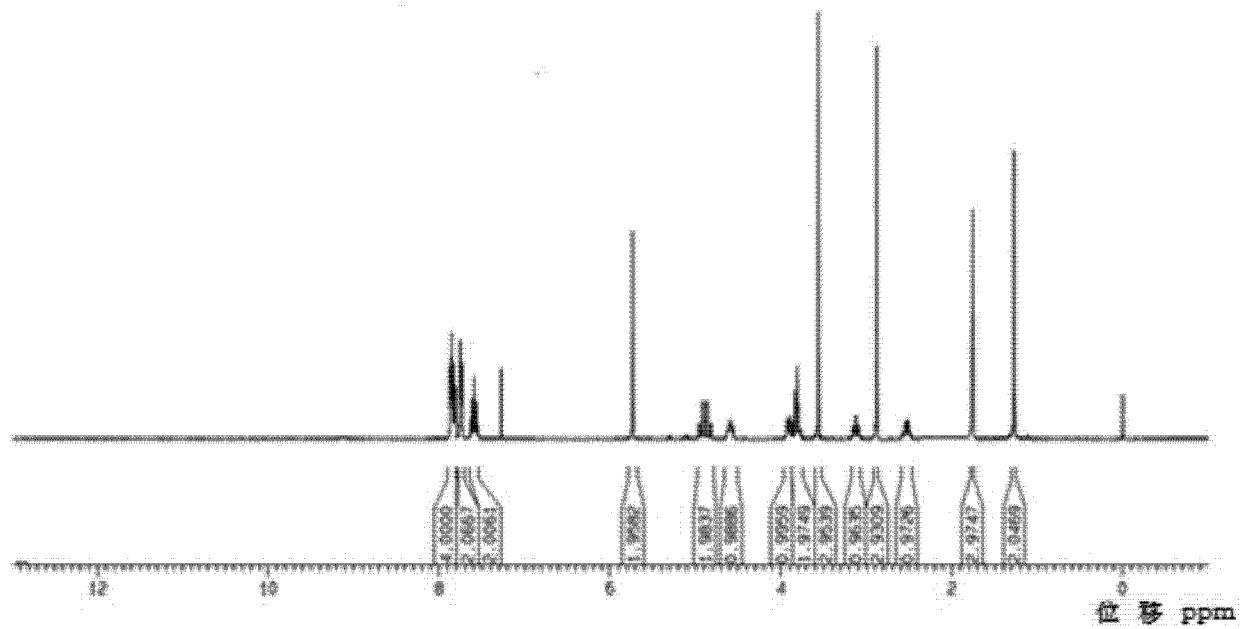


图 6

