(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117886735 A
(43)申请公布日 2024.04.16

(21)申请号 202410023601.8

(22)申请日 2024.01.08

(71)申请人 滁州市庆云医药有限公司
地址 233200 安徽省滁州市定远县盐化工业园盐化大道北侧

(72)发明人 黄欢 黄庆国 乔瑞 林森森 詹福明

(74)专利代理机构 合肥正则元起专利代理事务所(普通合伙) 34160
专利代理师 韩立峰

(51)Int.Cl.
C07D 209/08(2006.01)
C07C 51/41(2006.01)
C07C 59/255(2006.01)

权利要求书3页 说明书12页

(54)发明名称

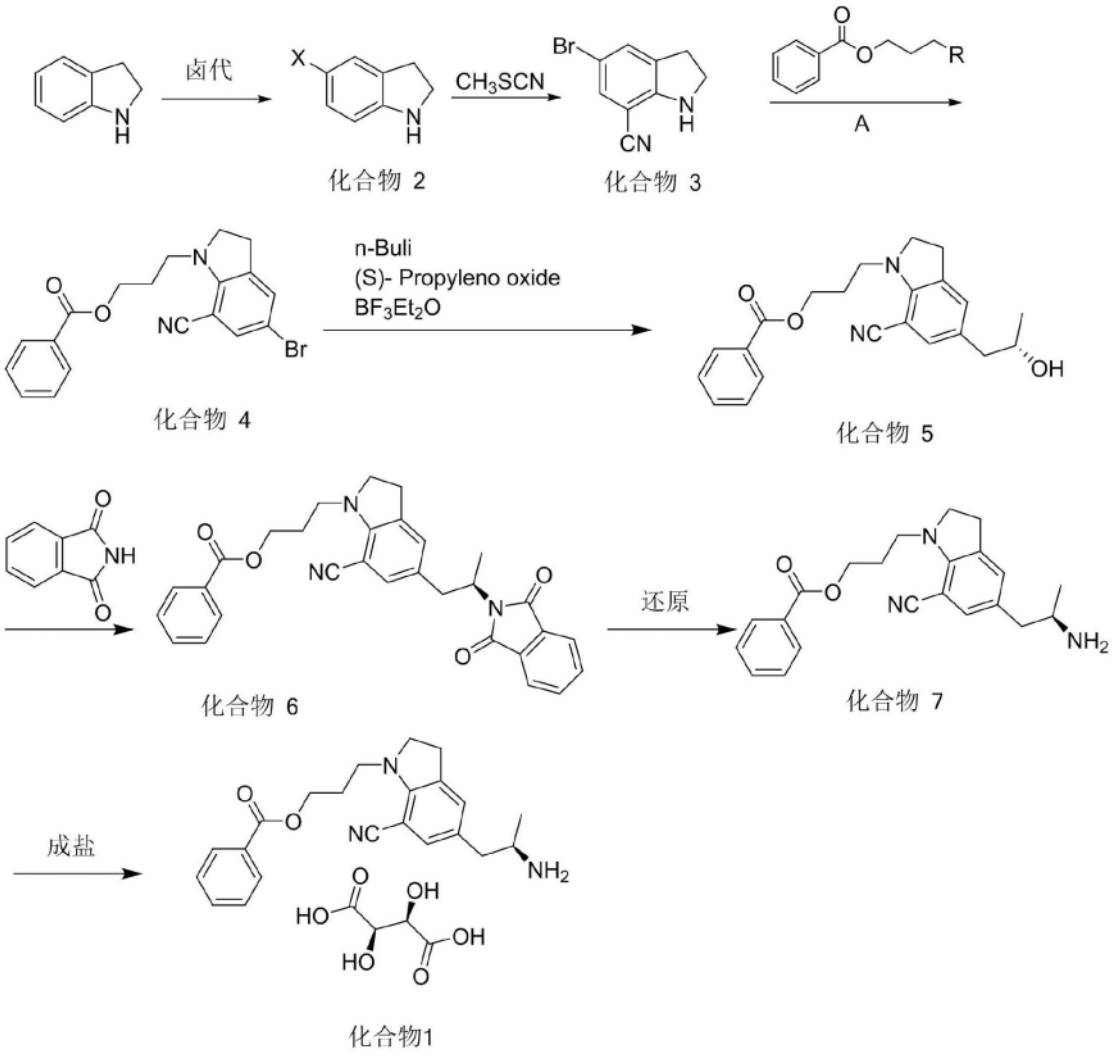
一种西洛多辛关键中间体的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种西洛多辛关键中间体的制备方法,属于药物化学合成技术领域,以吲哚啉为原料,卤代化,再经氰基化、N-苯甲酰丙酯保护、取代、胺化、还原、成盐,得到西洛多辛关键中间体化合物1;本发明的合成线路新颖,所用的原料试剂易于获取或制备,且不使用高危险性和高污染性的试剂,安全环保,反应条件温和,操作方便可控,制备得到的西洛多辛关键中间体纯度好、收率高、原子利用率高,可切实改变西洛多辛工业化生产问题。

CN 117886735 A

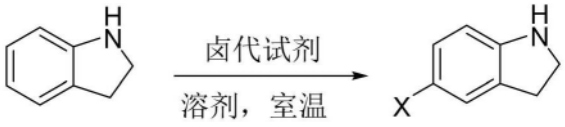
1.一种西洛多辛关键中间体的制备方法,其特征在于,合成路线如下:



其中X为氯、溴、碘中的任意一种,R为溴、氯、对甲苯磺基中的任意一种;

具体包括以下步骤:

步骤S1:氮气保护下,将吲哚啉加入溶剂乙腈中,降温至0-5℃,滴加卤代试剂,升温至20-25℃反应,加水过滤,加入二氯甲烷,萃取,分取有机层,干燥有机层,减压浓除部分溶剂,降温,析晶,过滤,烘干,得化合物2,反应方程式如下所示:



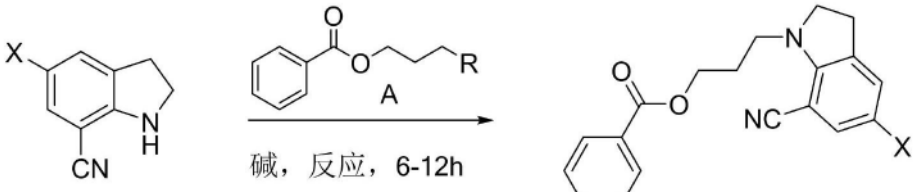
化合物 2

步骤S2:氮气保护下,将化合物2加入溶剂乙腈中,进行第一次降温,滴加质量浓度为1M的BCl_3的甲苯溶液,滴毕,升温至20-25℃,搅拌30min,再继续升温进行第一次回流反应,进行第二次降温,加入硫氰酸甲酯,进行第二次回流反应,进行第三次降温,滴加碱的甲醇溶液,进行最后一次升温,最后一次回流反应,滤除不溶物,减压浓除溶剂,加入水,甲苯萃取,合并有机层,干燥有机层,过滤,浓除部分溶剂,降温,析晶,过滤,烘干,得到化合物3,反应方程式如下所示:



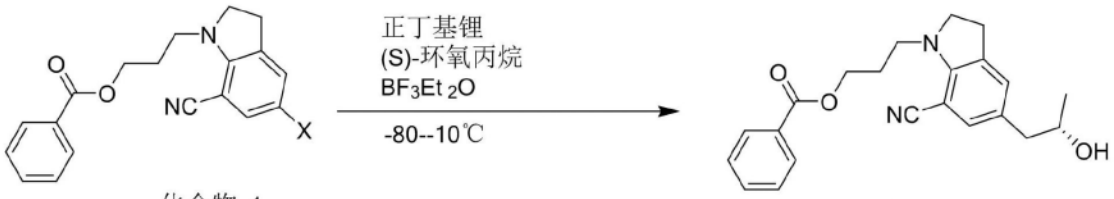
化合物 2　　化合物 3

步骤S3:将碱、化合物3、苯甲酸丙酯取代物A依次加入溶剂中,升温反应,淬灭反应,提取有机层,后处理,得化合物4,反应方程式如下所示:



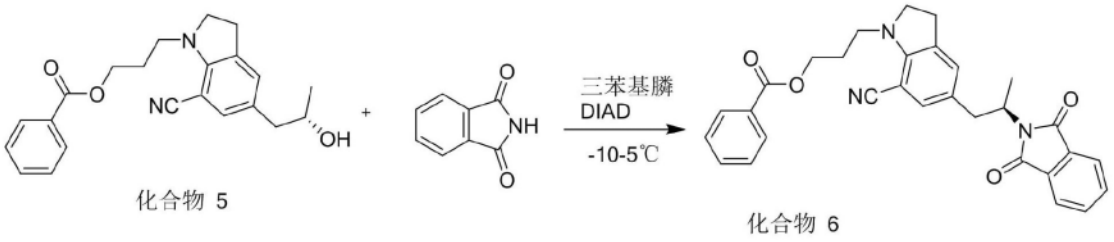
化合物 3　　化合物 4

步骤S4:在氮气保护下,将化合物4加入溶剂中,降温,滴加正丁基锂,滴毕,搅拌滴加(S)-环氧丙烷,滴毕搅拌0.5h,滴加三氟化硼乙醚溶液,进行反应,加入氯化铵水溶液淬灭,加入乙酸乙酯萃取,水洗乙酸乙酯层,分取有机层,无水硫酸钠干燥有机层,过滤,浓除溶剂,加入乙腈,升温溶解,降温析晶,过滤,烘干,得到化合物5,反应方程式如下所示:



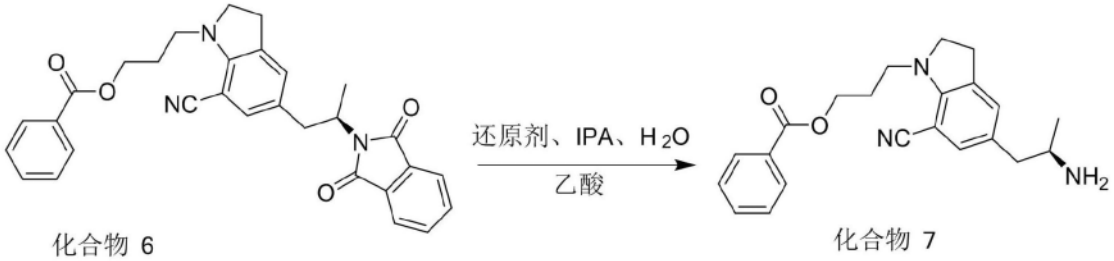
化合物 4　　化合物 5

步骤S5:在氮气保护下,将化合物5加入溶剂中,加入邻苯二甲酰亚胺和三苯基膦、降温,滴加DIAD,进行反应后,氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥有机层,浓缩至干,加入乙腈,升温溶解,降温析晶,过滤,烘干,得化合物6,反应方程式如下所示:



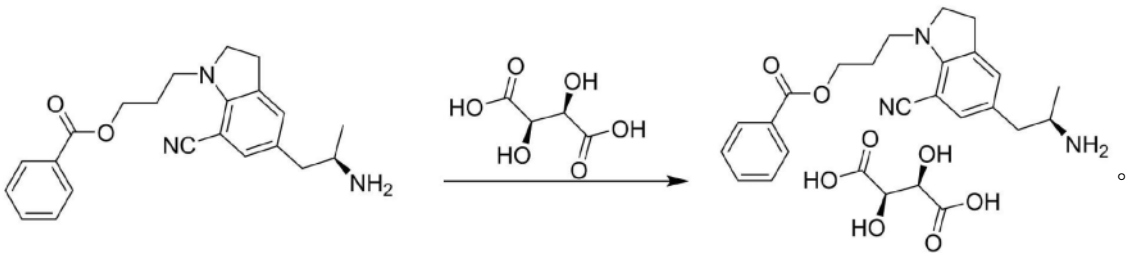
化合物 5　　化合物 6

步骤S6:将化合物6加入溶剂异丙醇,加入还原剂,20-25℃下搅拌反应,降温,滴加乙酸调节pH,升温,再次搅拌,浓除溶剂,加入质量浓度为1M的盐酸溶液搅洗,分取有机层,使用碳酸钠水溶液洗涤有机层,干燥,浓缩,析晶,过滤,得到化合物7,反应方程式如下所示:



化合物 6　　化合物 7

步骤S7:将化合物7、L-(+)酒石酸加入丙酮水溶液,加热,回流至溶清,降温,析晶,过滤,烘干,得一种西洛多辛关键中间体化合物1;反应方程式如下所示:



化合物 7　　化合物1

2.根据权利要求1所述的一种西洛多辛关键中间体的制备方法,其特征在于,步骤S1所述吲哚啉、溶剂乙腈、卤代试剂的用量比为1mol:1600-2000mL:1-3.5mol。

3.根据权利要求1所述的一种西洛多辛关键中间体的制备方法,其特征在于,步骤S1所述卤代试剂为N-溴代丁二酰亚胺(NBS)、溴素、氯气、碘中的任意一种。

4.根据权利要求1所述的一种西洛多辛关键中间体的制备方法,其特征在于,步骤S2所述化合物2、乙腈、BCl_3、硫氰酸甲酯、碱的用量比为1mol:2000mL:1.0-1.5mol:1.5-2.5mol:1.0-3.0mol。

5.根据权利要求1所述的一种西洛多辛关键中间体的制备方法,其特征在于,步骤S3所述苯甲酸丙酯取代物A为苯甲酸-3-溴丙酯、苯甲酸-3-氯丙酯、苯甲酸-3-对甲苯磺酰基丙酯中的任意一种。

6.根据权利要求1所述的一种西洛多辛关键中间体的制备方法,其特征在于,步骤S3所述化合物3、碱、乙腈、苯甲酸丙酯取代物A的用量比为1mol:2.0-5.5mol:1000-2000mL:1.0-1.5mol。

7.根据权利要求1所述的一种西洛多辛关键中间体的制备方法,其特征在于,步骤S4所述化合物4、溶剂、正丁基锂、(S)-环氧丙烷、三氟化硼乙醚的用量比为1mol:1000-1500mL:1.1-1.8mol:1.5-2.4mol:1.5-3.0mol。

8.根据权利要求1所述的一种西洛多辛关键中间体的制备方法,其特征在于,步骤S5所述化合物5、溶剂、邻苯二甲酰亚胺、三苯基膦、DIAD的用量比为1mol:1000mL:1.0-1.5mol:1.0-1.5mol:1.0-1.5mol。

9.根据权利要求1所述的一种西洛多辛关键中间体的制备方法,其特征在于,步骤S6所述化合物6、异丙醇、还原剂的用量比为1mol:1000mL:1.5-2.5mol。

10.根据权利要求1所述的一种西洛多辛关键中间体的制备方法,其特征在于,步骤S7所述化合物7、L-(+)酒石酸、丙酮水溶液的用量比为1mol:1.2mol:2300mL。

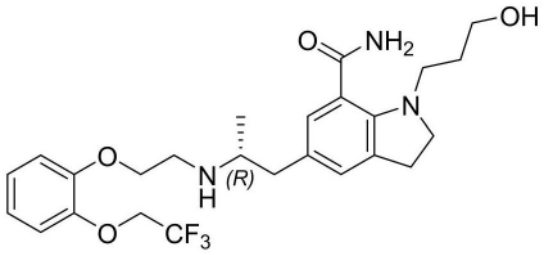
一种西洛多辛关键中间体的制备方法

技术领域

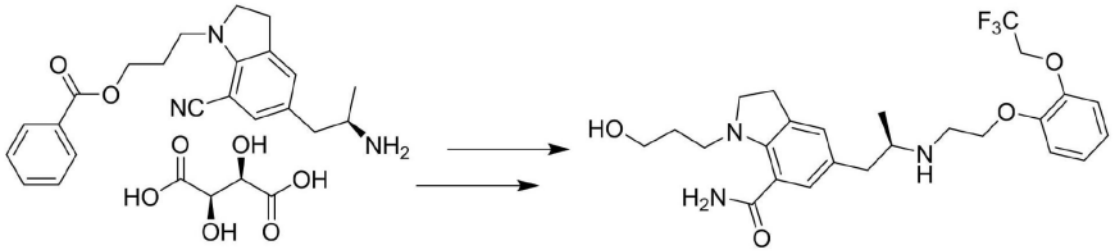
[0001] 本发明属于药物化学合成技术领域,具体涉及一种西洛多辛关键中间体的制备方法。

背景技术

[0002] 西洛多辛(silodosin),化学名为2,3-二氢-1-(3-羟丙基)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙胺基]丙基]-1H-吲哚-7-甲酰胺,是日本Kissei制药公司研发的α1A受体拮抗药,于2006年5月首次在日本上市,2008年10月经FDA批准在美国正式上市,商品名Urief。临床前研究表明,其对尿道的选择性效应分别较哌唑嗪(Prazosin)和坦索罗辛(Tamsulosin)高12和7.5倍,其结构式为:

[0003] 

[0004] 西洛多辛的合成主要是由关键中间体化合物I经多步反应合成,反应式如下:

[0005] 

化合物 I 西洛多辛

[0006] 关于西洛多辛的研究,核心在于关键中间体化合物I的构建,目前主要有以下几条合成路线:

[0007] 合成路线一:专利JP2001199956、专利WO2015/010594公开了以吲哚啉为原料、苯甲酸-3-氯丙酯为原料,先后经过Vilsmeier-Haack甲酰化反应、C-C偶联加成、还原、再经甲酰化、氰基化、加成、还原、成盐得到关键中间体化合物I。该合成路线步骤多、收率低,两次使用Vilsmeier-Haack甲酰化过程,产生大量磷化物,对环境影响巨大,并且还原过程使用了Pd作为催化剂,生产成本较高,限制了其工业化的大规模生产。

[0008] 合成路线二:专利WO2011/030356公开了以7-氰基取代的吲哚啉衍生物、D-丙氨酸为起始原料,先后经过傅克反应,三氟乙酸催化还原,重氮化,Pd-$BaSO_4$催化还原,Boc酸酐保护,脱保护,成盐,得到目标手性化合物。该合成路线步骤仍然很多,催化剂使用了剧毒物三氟乙酸,反应设计了重氮化过程,安全隐患极大,并且还原过程也使用了Pd作为催化剂,第一步傅克反应过程容易发生消旋化反应,这些都大大地提高了生产成本,不宜工业化的生产。

[0009] 合成路线三:专利CN107056675B公开了N-乙酰基吲哚啉衍生物2为原料,先后经过消除、与邻苯二甲酰亚胺钾加成,与3-氯-苯甲酸丙酯加成,三乙基硅烷、三氟甲酸催化还原,V-H反应,氰基化,肼解,成盐得到目标分子。该合成路线有8步反应,路线较长,

[0010] 虽然规避了昂贵金属Pd的使用,并且避免了手性拆分,具有商业化的潜力,但是起始原料2价格昂贵,且没有商业化途径,而且多次用到剧毒物,如三氟乙酸、盐酸氢胺、水合肼等,其中,V-H反应产生了大量酸性膦废水污染,极大地增加了生产成本。

[0011] 合成路线四:专利US5387603公开了西洛多辛化合物及其基本合成路线,以吲哚啉为原料,经乙酰基保护后,与丙酰氯发生Friedel-Crafts酰化反应再用浓硫酸/氢溴酸进行卤代获得卤代酮,卤代酮经三乙基硅烷/三氟乙酸体系还原羰基,所得卤代物依次经硝化、还原、Sandmeyer反应在吲哚啉的7位引入氰基,氰基物与叠氮化钠反应再经钯/硫酸钡还原及手性拆分后获得R构型的丙胺,随后与甲磺酸2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基]乙酯缩合,所得产物用Boc保护氨基,再依次经过脱乙酰基,氧化水解,上苯甲酰氧丙基,脱苯甲酰基,脱Boc保护获得西洛多辛。该路线步骤冗长,保护去保护步骤较多,总收率较低,需进行硝化,叠氮化,氰基化等危险反应,工艺条件不宜控制,降低生产成本高和安全风险大。

[0012] 合成路线五:专利CN114751852A报道了以吲哚啉为原料,依次经过氰基化、溴代、N-2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃保护,-75℃,正丁基锂催化取代,与邻苯二甲酰亚胺或其钾盐加成,肼解,脱保护,氨基BOC保护,酯化,脱BOC,成盐,得到目标产物,该路线冗长,总收率极低,化合物3与环氧氯丙烷加成过程,涉及到超低温反应-75℃,极大地增加了能耗以及制约了产能,反应过程使用了N-2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃作为氨基保护剂,后又脱去,制备得到苯甲酸酯,原子利用率很低,化合物5→6采用剧毒物水合肼解,也极大地增加了生产风险。

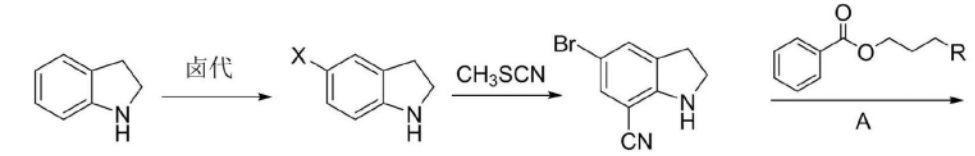
[0013] 综上所述,目前关于西洛多辛关键中间体I的合成路线较多,这些合成方法或因合成路线长而收率低、或因使用价格昂贵的催化剂、或因为使用危险较大的试剂、或因发生消旋化,分离纯化成本高等,这些因素导致上述路线难以大规模工业化生产,因此开发绿色、环保、收率高、成本低、原子利用率高的西洛多辛关键中间体具有迫切的需要和广阔的前景。

发明内容

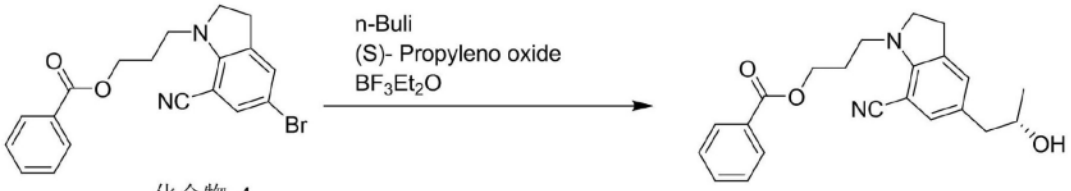
[0014] 本发明的目的在于提供一种西洛多辛关键中间体的制备方法,以解决以下技术问题:缩短合成路线、提高西洛多辛关键中间体I的收率、降低合成成本、提高原子利用率。

[0015] 本发明的目的可以通过以下技术方案实现:

[0016] 一种西洛多辛关键中间体的制备方法,合成路线如下:

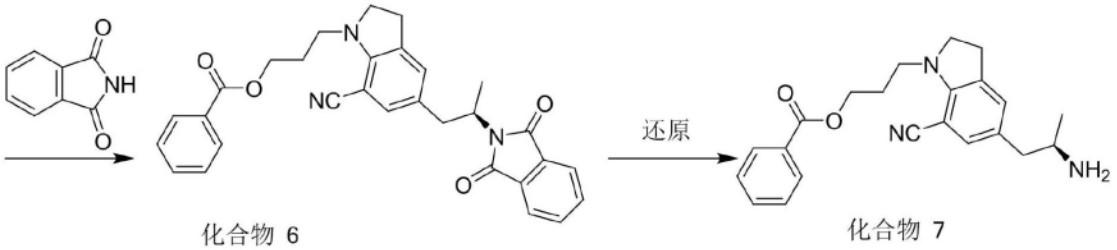


化合物 2 化合物 3

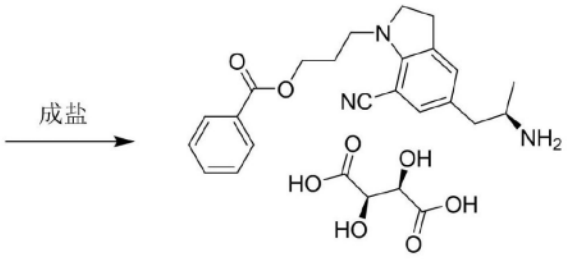


化合物 4 化合物 5

[0017]



化合物 6 化合物 7



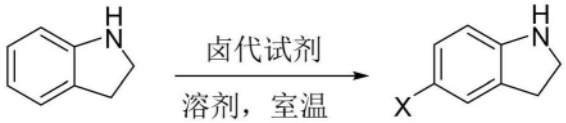
化合物1

[0018] 其中X为氯、溴、碘中的任意一种,R为溴、氯、对甲苯磺基中的任意一种;

[0019] 包括以下步骤:

[0020] 步骤S1:氮气保护下,将吲哚啉加入溶剂乙腈中,降温至0-5℃,滴加卤代试剂,升温至20-25℃反应,加水过滤以滤除不溶物,加入二氯甲烷,萃取,分取有机层,干燥有机层,减压浓除部分溶剂,降温,析晶,过滤,烘干,得化合物2。以吲哚啉为原料,与卤源进行卤代反应,得到化合物2,反应方程式如下所示:

[0021]



化合物 2

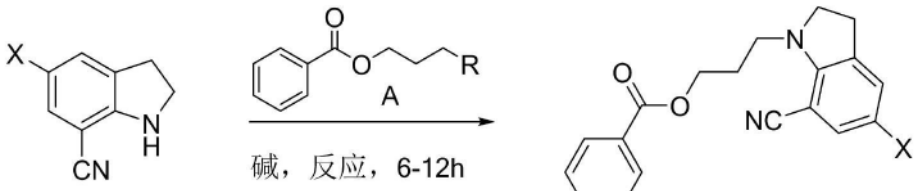
[0022] 步骤S2:氮气保护下,将化合物2加入溶剂乙腈中,进行第一次降温,滴加质量浓度为1M的BCl3的甲苯溶液,滴毕,升温至20-25℃,搅拌30min,再继续升温进行第一次回流反应,进行第二次降温,加入硫氰酸甲酯,进行第二次回流反应,进行第三次降温,缓慢滴加碱的甲醇溶液,进行最后一次升温,最后一次回流反应,滤除不溶物,减压浓除溶剂,加入水,甲苯萃取,合并有机层,干燥有机层,过滤,浓除部分溶剂,降温,析晶,过滤,烘干,得到化合物3。化合物2与硫氰酸甲酯发生取代反应,得到化合物3,反应方程式如下所示:

[0023] 

化合物 2 化合物 3

[0024] 步骤S3:将碱、化合物3、苯甲酸丙酯取代物A依次加入溶剂中,升温反应,淬灭反应,提取有机层,后处理,得化合物4,反应方程式如下所示:

[0025] 反应方程式如下所示:

[0026] 

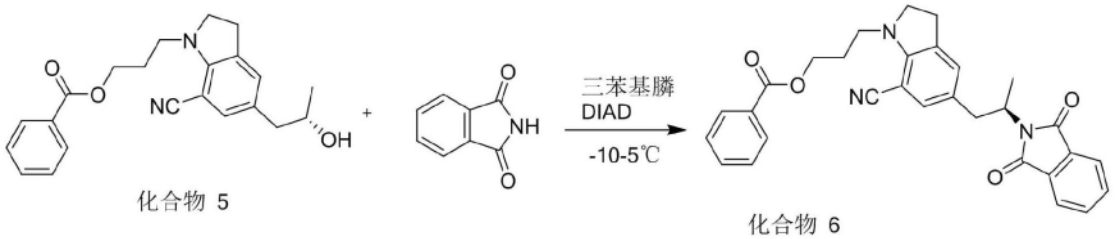
化合物 3 化合物 4

[0027] 步骤S4:在氮气保护下,将化合物4加入溶剂中,降温,滴加正丁基锂,滴毕,搅拌滴加(S)-环氧丙烷,滴毕搅拌0.5h,滴加三氟化硼乙醚溶液,进行反应,加入氯化铵水溶液淬灭,加入乙酸乙酯萃取,水洗乙酸乙酯层,分取有机层,无水硫酸钠干燥有机层,过滤,浓除溶剂,加入乙腈,升温溶解,降温析晶,过滤,烘干,得到化合物5,化合物4在正丁基锂催化下,与(S)-环氧丙烷加成,生成化合物5,反应方程式如下所示:

[0028] 

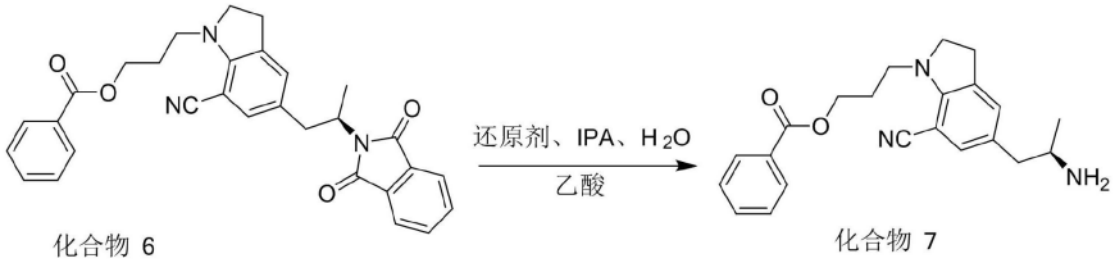
化合物 4 化合物 5

[0029] 步骤S5:在氮气保护下,将化合物5加入溶剂中,加入邻苯二甲酰亚胺和三苯基膦、降温,滴加DIAD(偶氮二甲酸二异丙酯),进行反应后,氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥有机层,浓缩至干,加入乙腈,升温溶解,降温析晶,过滤,烘干得到化合物6。化合物5与邻苯二甲酰亚胺加成,得到化合物6,反应方程式如下所示:

[0030] 

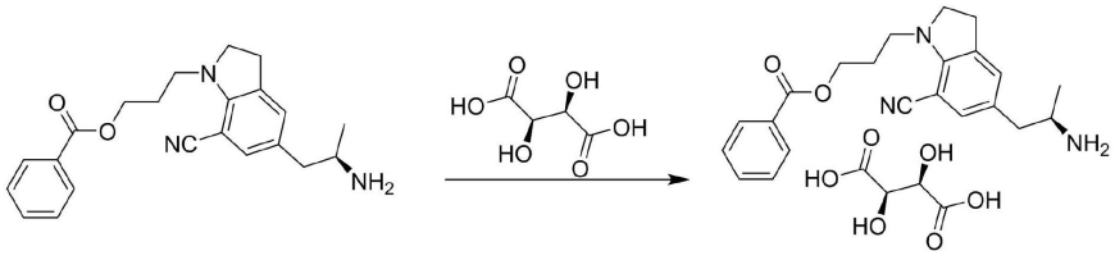
化合物 5 化合物 6

[0031] 步骤S6:将化合物6加入溶剂异丙醇,加入还原剂,20-25℃下搅拌反应,降温,滴加乙酸调节pH,升温,再次搅拌,浓除溶剂,加入质量浓度为1M的盐酸溶液搅洗,分取有机层,使用碳酸钠水溶液洗涤有机层,干燥,浓缩,析晶,过滤,得到化合物7。化合物6经还原,得到化合物7,反应方程式如下所示:

[0032] 

化合物 6 化合物 7

[0033] 步骤S7:将化合物7、L-(+)酒石酸加入丙酮水溶液,加热,回流至溶清,降温,析晶,过滤,烘干,得一种西洛多辛关键中间体化合物1。化合物7与L-(+)-酒石酸成盐,得到化合物1,反应方程式如下所示:

[0034] 
化合物 7 化合物1

[0035] 进一步地,步骤S1所述吲哚啉、溶剂乙腈、卤代试剂的用量比为1mol:1600-2000mL:1-3.5mol。

[0036] 进一步地,步骤S1所述卤代试剂为N-溴代丁二酰亚胺(NBS)、溴素、氯气、碘中的任意一种;

[0037] 优选地,所述卤代试剂为N-溴代丁二酰亚胺。

[0038] 进一步地,步骤S1所述反应的时间为1-18h;优选地,所述反应的时间为2-5h。

[0039] 进一步地,步骤S2所述化合物2、乙腈、BCl_3、硫氰酸甲酯、碱的用量比为1mol:2000mL:1.0-1.5mol:1.5-2.5mol:1.0-3.0mol;优选地,所述化合物2、乙腈、BCl_3、硫氰酸甲酯的用量比为1mol:2000mL:1.25mol:2.0mol:2.0mol。

[0040] 进一步地,步骤S2所述碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钠、碳酸氢钾中的任意一种;优选地,所述碱为碳酸钾。

[0041] 进一步地,步骤S2所述第一次降温的温度为—10-5℃;优选地,所述第一次降温的温度为—5-0℃;所述第一次回流反应的时间为2-10h,优选地,所述第一次回流反应的时间为3-5h;所述第二次降温的温度为40-65℃;优选地,所述第二次降温的温度为50-60℃;所述第二次回流反应的时间为12-36h;优选地,所述第二次回流反应的时间为20-28h;所述第三次降温的温度为-10-5℃;优选地,所述第三次降温的温度为-5-0℃;所述最后一次升温的温度为50-80℃;优选地,所述最后一次升温的温度为60-70℃;所述最后一次回流反应的时间为12-36h;优选地,所述最后一次回流反应的时间为12-15h。

[0042] 进一步地,步骤S3所述化合物3、碱、溶剂、苯甲酸丙酯取代物A的用量比为1mol:1.2-2.5mol:1500-2000mL:1.0-1.5mol;优选地,所述化合物3、碱、溶剂、苯甲酸丙酯取代物A的用量比为优选1mol:2.5mol:1500mL:1.25mol。

[0043] 进一步地,所述溶剂为乙腈、二甲基乙酰胺、聚乙二醇,优选地,所述溶剂为乙腈。

[0044] 进一步地,所述碱为三乙胺、碳酸钠、碳酸钾中的任意一种;优选地,所述碱为三乙

胺。

[0045] 进一步地,步骤S3所述反应温度为75-140℃;所述反应时间为6-12h。

[0046] 进一步地,步骤S3所述苯甲酸丙酯取代物A为苯甲酸-3-溴丙酯、苯甲酸-3-氯丙酯、苯甲酸-3-对甲苯磺酰基丙酯中的任意一种;优选地,所述苯甲酸丙酯取代物A为苯甲酸-3-溴丙酯。

[0047] 进一步地,步骤S4所述溶剂为乙腈、四氢呋喃、乙酸乙酯中的任意一种;优选地,所述溶剂为乙腈。

[0048] 进一步地,步骤S4所述化合物4、溶剂、正丁基锂、(S)-环氧丙烷、三氟化硼乙醚的用量比为1mol:1000-1500mL:1.1-1.8mol:1.5-2.4mol:1.5-3.0mol;优选地,所述化合物4、溶剂、正丁基锂、(S)-环氧丙烷、三氟化硼乙醚的用量比为1mol:1500mL:1.2mol:1.8mol:2.0mol。

[0049] 进一步地,步骤S4所述降温的温度为—80-—10℃;优选地,所述降温的温度为—35-—10℃;所述反应的温度为—80-—10℃,优选地,所述反应的温度为—35-—10℃;所述反应的时间2-6h;优选地,所述反应的时间为2-4h。

[0050] 进一步地,步骤S5所述化合物5、溶剂、邻苯二甲酰亚胺、三苯基膦、DIAD的用量比为1mol:1000mL:1.0-1.5mol:1.0-1.5mol:1.0-1.5mol;优选地,所述化合物5、溶剂、邻苯二甲酰亚胺、三苯基膦、DIAD的用量比为1mol:1000mL:1.1mol:1.2mol:1.1mol。

[0051] 进一步地,步骤S5所述溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、乙腈、四氢呋喃中的任意一种;优选地,所述溶剂为乙腈。

[0052] 进一步地,步骤S5所述降温的温度为—10-5℃;优选地,所述降温的温度为—5-0℃;所述反应的温度为—10-5℃,优选地,所述反应的温度为—5-0℃;所述反应的时间为2-8h,优选地,所述反应的时间为2-5h。

[0053] 进一步地,步骤S6所述还原剂为硼氢化钠、氢化铝锂,优选为硼氢化钠中的任意一种。

[0054] 进一步地,步骤S6所述化合物6、异丙醇、还原剂的用量比为1mol:1000mL:1.5-2.5mol;优选地,所述化合物6、异丙醇、还原剂的用量比为1mol:1000mL:1.8mol;

[0055] 进一步地,步骤S6所述搅拌反应的时间为12-36h;优选地,所述搅拌反应的时间为20-24h;所述降温的温度为—10-10℃;优选地,所述降温的温度为—5-0℃;所述pH为4.0-6.0;优选地,所述pH为4.0-5.0;所述升温的温度为70-90℃;优选地,所述升温的温度为80-85℃;所述再次搅拌的时间为2-6h;优选地,所述再次搅拌的时间为2-4h。

[0056] 进一步地,步骤S7所述化合物7、L-(+)酒石酸、丙酮水溶液的用量比为1mol:1.2mol:2300mL。

[0057] 进一步地,步骤S7所述丙酮水溶液中丙酮、水的体积比为1:1.0-2.5;优选地,所述丙酮水溶液中丙酮、水的体积比为1:1.5。

[0058] 进一步地,步骤S7所述降温的温度为20-40℃;优选地,所述降温的温度为30-35℃;所述析晶的时间为2-8h,优选地,所述析晶的时间为4-6h。

[0059] 本发明的有益效果:

[0060] 本发明具体提出了一种西洛多辛关键中间体(化合物1)的制备方法,是以吲哚啉为原料,卤代化,再经氰基化、N-苯甲酰丙酯保护、取代、胺化、还原、成盐,得到西洛多辛关

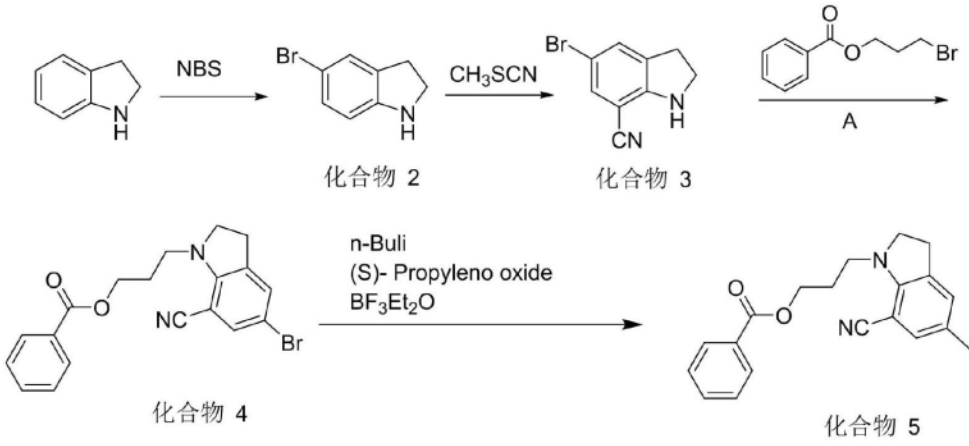
键中间体化合物1,本发明的合成线路新颖,所用的原料试剂易于获取或制备,且不使用高危险性和高污染性的试剂,安全环保,反应条件温和,操作方便可控,制备得到的西洛多辛关键中间体纯度好、收率高、原子利用率高,成本优势明显,适合工业化生产,也为制备西洛多辛提供了新的思路。

具体实施方式

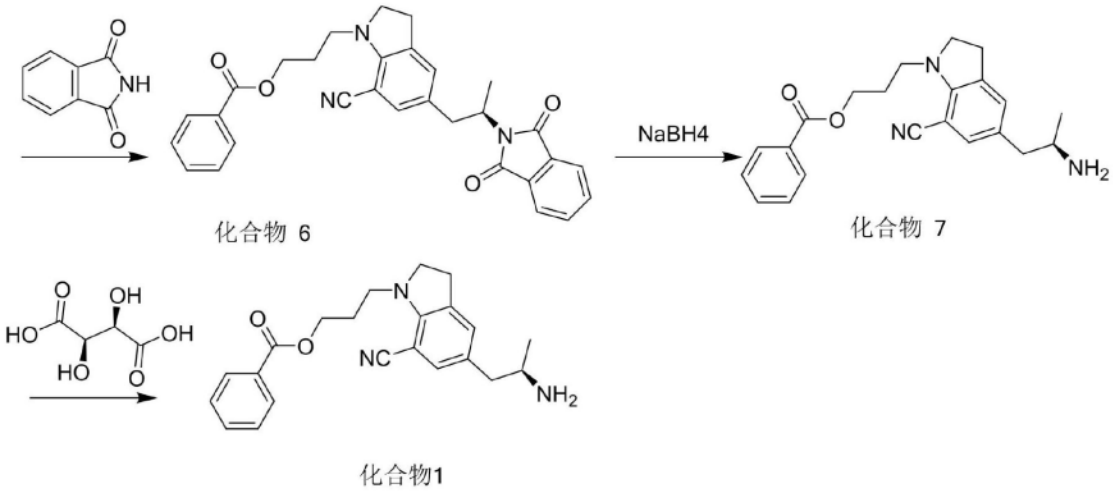
[0061] 下面将结合本发明实施例,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例,都属于本发明保护的范围。

[0062] 实施例1

[0063] 一种西洛多辛关键中间体化合物1的制备方法,包括以下步骤:



[0064]



[0065] 步骤S1、化合物2的合成

[0066] 氮气保护下,向圆底烧瓶中,依次加入乙腈(1000mL),吲哚啉(59.5g,0.5mol),降温至0℃,分三次加入NBS(90.0g,0.50mol),加毕,升温至20℃,搅拌反应2h,TLC监测反应完全(PE:EA=1:1),加入水(500mL),滤除不溶物,加入二氯甲烷(1000mL)萃取,分取有机层,无水硫酸钠干燥,减压浓除部分溶剂,降温至0℃,析晶3h,过滤,50℃,干燥4h,得到化合物2(93.94g,收率95%,纯度97%)。

[0067] 反应方程式如下所示:

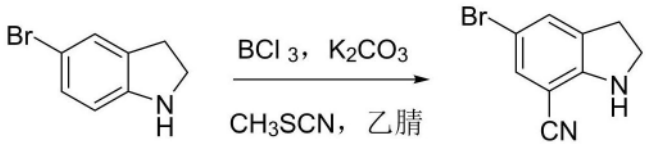
[0068] 

化合物 2

[0069] 步骤S2、化合物3的合成

[0070] 氮气保护,向圆底烧瓶中,依次加入乙腈(100mL),化合物2(19.81g,0.1mol),降温至－5℃,滴加质量浓度为1M的BCl_3的甲苯溶液(125mL),滴毕,升温至20℃,搅拌30min,再继续升温回流,反应3h,降温至50℃,加入硫氰酸甲酯(14.63g,0.20mol),升温回流,反应24h,降温至－5℃,缓慢滴加碳酸钾-甲醇溶液(148g-650mL),升温至60℃,回流反应12h,TLC监测原料反应完全(PE:EA＝1:1),反应毕,过滤,减压浓除滤液,加入水(100mL),加入甲苯(100mL)萃取,分取有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓除部分溶剂,降温至－5℃,析晶6h,过滤,50℃烘干,得到化合物3(19.41g,收率87％,纯度99.3％)。

[0071] 反应方程式如下所示：

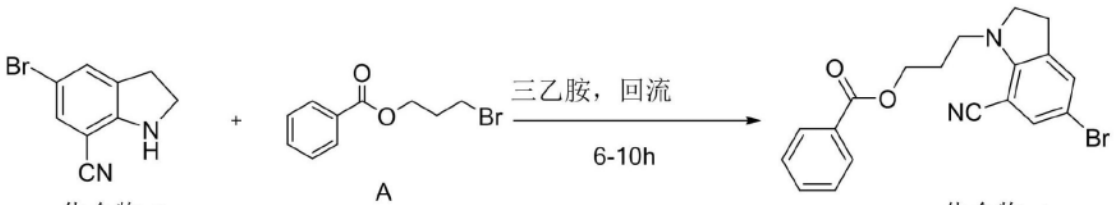
[0072] 

化合物 2 化合物 3

[0073] 步骤S3、化合物4的合成

[0074] 氮气保护下,向圆底烧瓶中,依次加入乙腈(150mL)、苯甲酸-3-氯丙酯(30.39g,0.125mol)、三乙胺(18mL)、化合物3(22.31g,0.10mol),升温75℃,回流反应6-10h,点板反应完全(PE:EA＝1:1),降至室温,加入乙酸乙酯(100mL),有机层分别用碳酸氢钠溶液(300mL),柠檬酸水溶液(300mL),盐水(200mL)依次洗涤,收集有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩部分溶剂,加入甲基叔丁基醚,降至0℃,析晶6-8h,过滤,得到化合物4(35.06g,收率91％,纯度95.2％)。

[0075] 反应方程式如下所示：

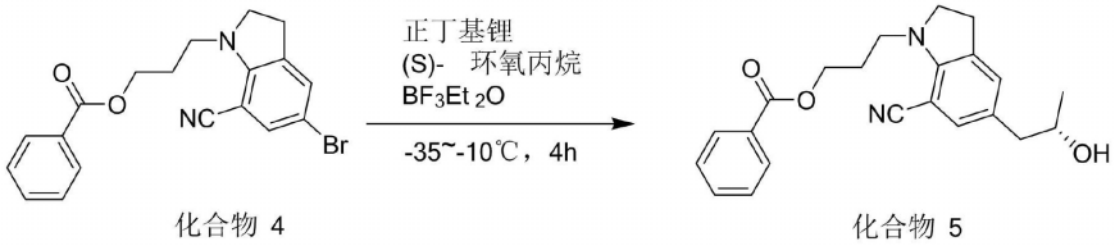
[0076] 

化合物 3 A 化合物 4

[0077] 步骤S4、化合物5的合成

[0078] 氮气保护下,向圆底烧瓶中,依次加入乙腈(100mL),化合物4(38.53g,0.1mol),控制温度－35℃,滴加2.5mol/L正丁基锂溶液48mL,继续搅拌,控制温度－35℃,滴加(S)-环氧丙烷(16.65g,0.18mol),滴毕,在该温度下搅拌0.5h,滴加三氟化硼乙醚(28.39g,0.2mol),搅拌反应3h,点板反应完全(PE:EA＝1:1),加入氯化铵水溶液50mL淬灭反应,加入乙酸乙酯(100mL*2)萃取水层两次,合并有机层,加入水100mL洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干,加入乙腈75mL,升温至70℃,搅拌溶解,缓慢降温,降至0℃,析晶6h,过滤,60℃烘干,得到固体化合物5(31.34g,收率86％,纯度99.7％)。

[0079] 反应方程式如下所示：

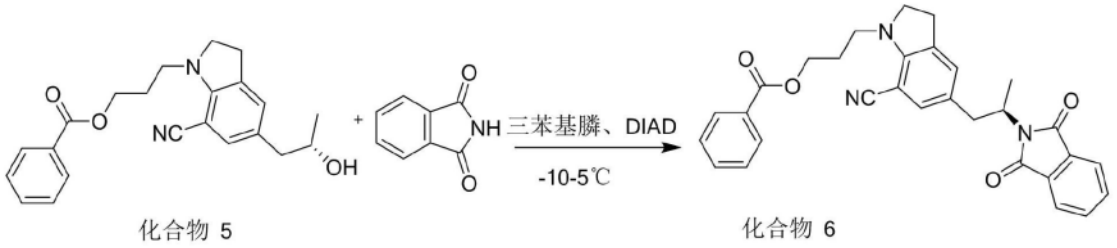
[0080] 

化合物 4 化合物 5

[0081] 步骤S5、化合物6的合成

[0082] 氮气保护,向圆底烧瓶依次加入乙腈(100mL)、化合物5(36.45g,0.1mol)、邻苯二甲酰亚胺(17.18g,0.11mol)、三苯基膦(28.85g,0.12mol),搅拌溶解,控制温度—5℃,滴加DIAD(22.24g,0.11mol),反应3-5h,加入氯化铵水溶液(50mL)淬灭,乙酸乙酯(100mL*2)萃取水层2次,分取有机层,无水硫酸钠干燥,浓缩至干,加入乙腈100mL,升温至75℃溶清,缓慢降温至5℃,析晶6h,过滤,烘干,得到化合物6(43.18g,收率87.5％,纯度99.1％)。

[0083] 反应方程式如下所示：

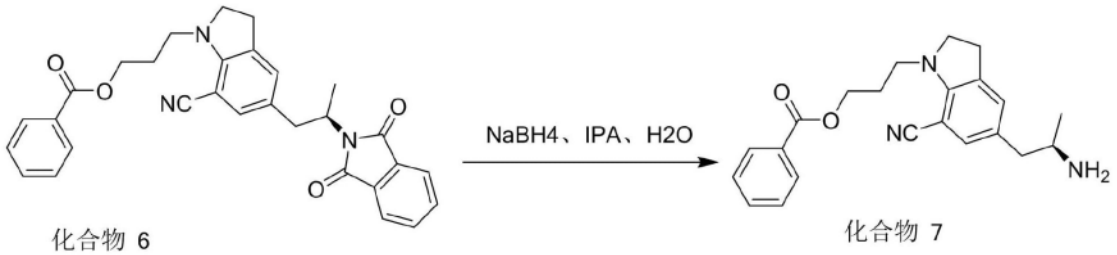
[0084] 

化合物 5 化合物 6

[0085] 步骤S6、化合物7的合成

[0086] 向圆底烧瓶依次加入异丙醇(100mL)、化合物6(49.36g,0.1mol),加入$NaBH_4$(6.81g,0.18mol),室温搅拌20h,点板反应完全(PE:EA＝1:1),降温至—5℃,滴加乙酸,调节pH＝4.0,搅拌0.5h,升温至80℃,继续搅拌3h,浓除异丙醇,加入质量浓度为1M的盐酸溶液(10mL),搅洗1.0h,分取有机层,使用碳酸钠水溶液洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,浓缩部分溶剂,控制温度0-5℃,析晶8h,过滤,烘干,得到化合物7(29.80g,收率82％,纯度99.7％)。

[0087] 反应方程式如下所示：

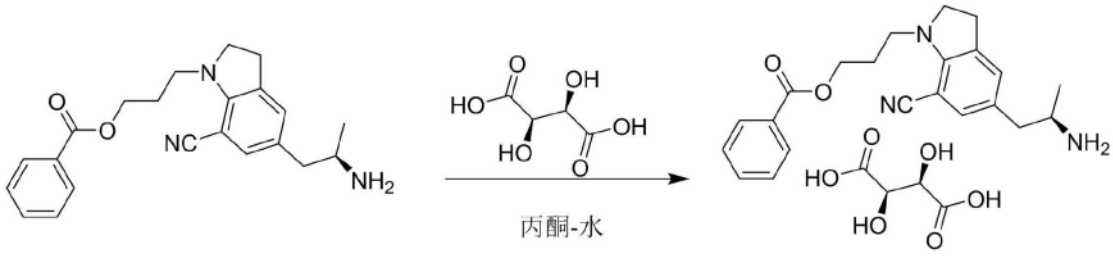
[0088] 

化合物 6 化合物 7

[0089] 步骤S7、化合物1的合成

[0090] 向圆底烧瓶依次加入丙酮(110mL)、水(120mL)、化合物7(36.36g,0.1mol)、L-(+)-酒石酸(18.01g,0.12mol),升温至回流,溶清后,继续搅拌1.0h,降温至30-35℃,析晶4-6h,过滤,烘干,得到化合物1(34.52g,收率95％,纯度99.6％)。

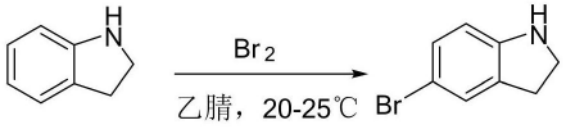
[0091] 反应方程式如下所示：

[0092] 

化合物 7 化合物1

[0093] 实施例2、化合物2的合成

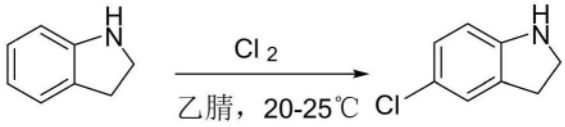
[0094] 氮气保护下,向圆底烧瓶中,依次加入乙腈(500mL),吲哚啉(29.8g,0.25mol),降温至5℃,加入Br_2(39.96g,0.25mol),加毕,升温至25℃,搅拌反应3h,TLC监测反应完全(PE:EA=1:1),加入水(200mL),加入二氯甲烷(500mL)萃取,分取有机层,无水硫酸钠干燥,减压浓除部分溶剂,降温至5℃,析晶4h,过滤,60℃,干燥6h,得到化合物2(48.02g,收率97%,纯度98.7%)。

[0095] 

化合物 2

[0096] 实施例3:化合物2的合成

[0097] 氮气保护下,向圆底烧瓶中,依次加入乙腈(400mL),吲哚啉(29.8g,0.25mol),降温至0℃,通入Cl_2(61.69g,0.87mol),加毕,升温至20-25℃,搅拌反应7h,TLC监测反应完全(PE:EA=1:1),加入水(100mL),加入二氯甲烷(400mL)萃取,分取有机层,无水硫酸钠干燥,减压浓除部分溶剂,降温至0-5℃,析晶4h,过滤,50-60℃,干燥4h,得到化合物2(32.57g,收率85%,纯度96.3%)。

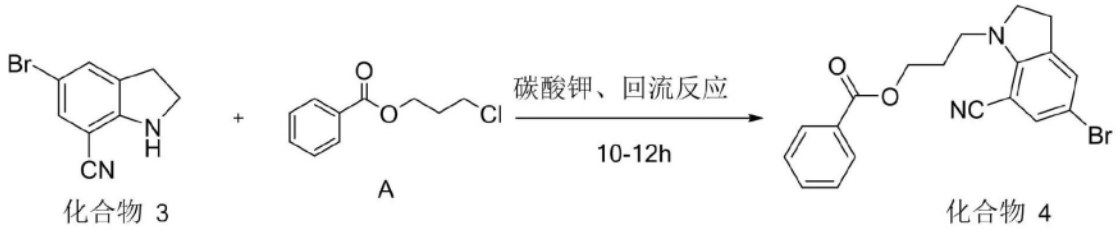
[0098] 

化合物 2

[0099] 实施例4:化合物4的合成

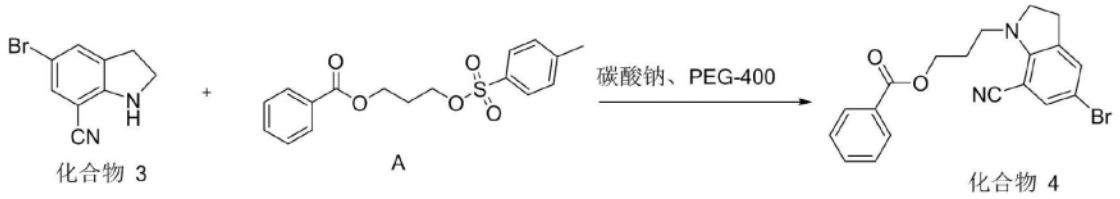
[0100] 在氮气保护下,依次向反应瓶中加入二甲基乙酰胺(DMA,160mL)、苯甲酸-3-氯丙酯(29.81g,0.15mol)、碳酸钾(34.55g,0.25mol)、四丁基溴化铵(TBAB,2.3g,7.2mmol)、碘化钾(31.6g,0.19mol)、化合物3(22.31g,0.10mol),缓慢加热至140℃搅拌反应10-12h,点板反应完全(PE:EA=1:1),减压蒸除溶剂,将所得黄色粘稠液体滴加至二氯甲烷(DCM,500mL)和5wt%的盐酸水溶液(300mL)的混合物中,搅拌15min后静置分层,有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液(600mL*2)和饱和氯化钠溶液(600mL*2)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤,过滤,浓缩至干得到化合物4(33.91g,收率88%,纯度94.7%)。

[0101] 反应方程式如下所示:

[0102] 

[0103] 实施例5:化合物4的合成

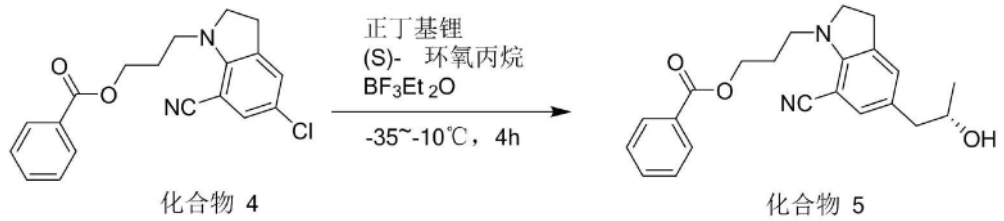
[0104] 在氮气保护下,依次向反应瓶中加入聚乙二醇(PEG-400,200mL)、苯甲酸-3-氯丙酯(29.81g,0.15mol)、碳酸钠(17.0g,0.16mol)、化合物3(22.31g,0.10mol),缓慢加热至120℃搅拌反应10h,点板反应完全(PE:EA=1:1),减压蒸除溶剂,将所得黄色粘稠液体滴加至二氯甲烷(DCM,300mL)和5wt%的盐酸水溶液(300mL)的混合物中,搅拌15min后静置分层,有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液(300mL*2)和饱和氯化钠溶液(300mL*2)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤,过滤,浓缩至干得到化合物4(34.87g,收率90.5%,纯度95.0%)。

[0105] 

[0106] 实施例6:化合物5的合成

[0107] 氮气保护下,向圆底烧瓶中,依次加入乙腈(150mL),化合物4(34.81g,0.1mol),控制温度-35℃,滴加65mL浓度为2.5mol/L的正丁基锂溶液,继续搅拌,控制温度-35℃,滴加(S)-环氧氯丙烷(18.50g,0.20mol),滴毕,在该温度下搅拌0.5h,滴加三氟化硼乙醚(28.39g,0.2mol),搅拌反应3h,点板反应完全(PE:EA=1:1),加入氯化铵水溶液80mL淬灭反应,加入乙酸乙酯(100mL*2)萃取水层两次,合并有机层,加入水100mL洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干,加入乙腈100mL,升温至70-75℃,搅拌溶解,缓慢降温,降至0℃,析晶8h,过滤,60℃烘干,得到固体化合物5(30.61g,收率82.2%,纯度99.2%);

[0108] 反应方程式如下所示:

[0109] 

[0110] 需要说明的是,在本文中,诸如第一和第二等之类的关系术语仅仅用来将一个实体或者操作与另一个实体或操作区分开来,而不一定要求或者暗示这些实体或操作之间存在任何这种实际的关系或者顺序。而且,术语“包括”、“包含”或者其任何其他变体意在涵盖非排他性的包含,从而使得包括一系列要素的过程、方法、物品或者设备不仅包括那些要素,而且还包括没有明确列出的其他要素,或者是还包括为这种过程、方法、物品或者设备所固有的要素。

[0111] 尽管已经示出和描述了本发明的实施例,对于本领域的普通技术人员而言,可以理解在不脱离本发明的原理和精神的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换

和变型,本发明的范围由所附权利要求及其等同物限定。