



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103554022 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 30

(21) 申请号 201310534046. 7

(22) 申请日 2013. 10. 31

(73) 专利权人 苏州永健生物医药有限公司

地址 215200 江苏省苏州市苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 C9 楼 301 室

(72) 发明人 李志强 储成钢 贺世杰 王仲勇
王晓俊 胡长春

(74) 专利代理机构 宁波市鄞州盛飞专利代理事
务所(普通合伙) 33243

代理人 张向飞

(51) Int. Cl.

C07D 217/20(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 103351338 A, 2013. 10. 16,
CN 1539823 A, 2004. 10. 27,
CN 1764647 A, 2006. 04. 26,
KR 2002-0082300 A, 2002. 10. 31,
US 20060030586 A1, 2006. 02. 09,
WO 2011038169 A2, 2011. 03. 31,
Fadila Louafi 等. Synthesis of

Tetrahydroisoquinoline Alkaloids via Anodic
Cyanation as the Key Step. 《the Journal of
Organic Chemistry》. 2010, 第 75 卷第 5721 -
5724 页.

Yusuf M. Al-Hiarria 等. Steps Towards
a Practical Synthesis of Macrocyclic
Bisbenzylisoquinolines. 《Journal of
Heterocyclic Chemistry》. 2005, 第 42 卷第
647-659 页.

黄龙珍, 等. 去甲乌药碱(附子一号) 的合
成. 《药学学报》. 1981, 第 16 卷(第 12 期), 第
931-933 页.

冉崇昭, 等. 1- 苄基-2-(4- 甲磺酰基-1- 羟
基- 苄乙基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉类化合物
的合成及其抗心律失常活性. 《中国药物化学杂
志》. 2007, 第 17 卷(第 2 期), 第 65-71 页.

杨梓剑, 等. 盐酸去甲乌药碱的新合成
法. 《中国药物化学杂志》. 2007, 第 17 卷(第 6
期), 第 375-402 页.

审查员 李小宏

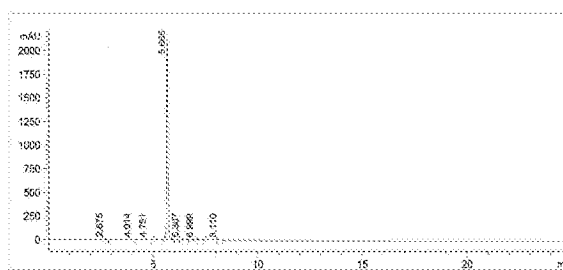
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种盐酸去甲乌药碱的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种盐酸去甲乌药碱的合成方
法, 该合成方法第一步为格氏反应, 首先将镁屑、
碘和卤代烃引发剂依次加入溶剂中, 再缓慢滴加
式(II) 化合物 4- 甲氧基溴苄和溶剂的混合液,
再向反应液中滴加式(I) 化合物 6, 7- 二甲氧
基-3, 4- 二氢异喹啉和溶剂的混合液, 经反应、后
处理得到式(III) 化合物 6, 7- 二甲氧基-1-(4- 甲
氧基苄基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉; 第二步用酸脱
掉式(III) 化合物的保护基团后, 再用碱游离得到
去甲乌药碱, 最后成盐得到盐酸去甲乌药碱(IV)。
本发明合成方法中未使用危险化学品, 而且反应
步骤少、条件温和, 副反应少, 后处理简单, 降低
了生产成本, 而且产品总收率和纯度得到较大提高,
适合工业化生产。

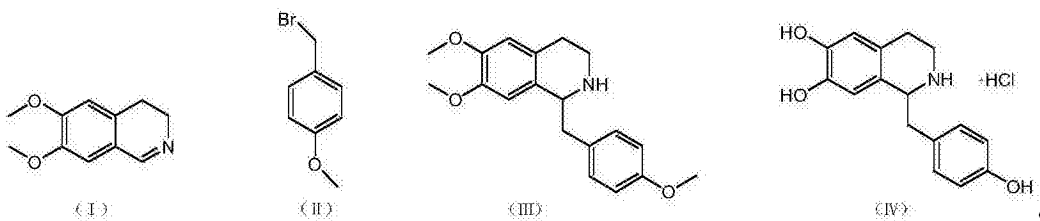


CN 103554022 B

1. 一种盐酸去甲乌药碱的合成方法, 该合成方法包括以下步骤:

S1、将镁屑加入溶剂中形成反应体系, 搅拌下加入碘, 继续搅拌 5~15min 后加入 1~3 滴卤代烃引发剂, 继续搅拌至反应液颜色消失后将反应体系降温至 0-2℃, 将式 (II) 化合物和溶剂的混合液滴加到反应体系中, 并将反应体系降温至 -65℃, 然后将式 (I) 化合物和溶剂的混合液滴加到反应体系中, 滴加完后在 -65℃ 下搅拌 1-3 小时, 然后升温至 0-2℃, 加水搅拌 20-40min 后萃取、分液、干燥、浓缩得到式 (III) 化合物, 其中所述的碘和镁屑的摩尔比为 1: (95-105);

S2、将式 (III) 化合物溶于甲酸溶液中形成反应液, 将反应液加热至 120-140℃ 回流反应 4-6h, 然后冷却至室温, 析出大量固体, 过滤后将固体溶于水中, 加入碱性溶液搅拌 3-5h, 过滤得到去甲乌药碱, 再加入盐酸水溶液, 在 70-90℃ 条件下搅拌 3-5h, 冷却至 20-25℃ 过滤烘干得到最终产品盐酸去甲乌药碱 (IV); 其中, 式 (I)、式 (II)、式 (III) 化合物和盐酸去甲乌药碱 (IV) 的结构式如下:



2. 根据权利要求 1 所述的盐酸去甲乌药碱的合成方法, 其特征在于, 步骤 S1 中所述的溶剂为无水乙醚、无水四氢呋喃、无水 2-甲基四氢呋喃中的一种。

3. 根据权利要求 1 所述的盐酸去甲乌药碱的合成方法, 其特征在于, 步骤 S1 中所述的卤代烃引发剂为碘甲烷、1, 2-二氯乙烷、1, 2-二溴乙烷中的一种。

4. 根据权利要求 1 所述的盐酸去甲乌药碱的合成方法, 其特征在于, 步骤 S1 中所述的碘和镁屑的摩尔比为 1: (95-105); 所述的式 (I) 化合物和式 (II) 化合物的摩尔比为 1: (1.2-2.0)。

5. 根据权利要求 1 所述的盐酸去甲乌药碱的合成方法, 其特征在于, 步骤 S2 中所述的碱性溶液为氨水、碳酸氢钠水溶液, 碳酸钠水溶液中的一种或多种。

一种盐酸去甲乌药碱的合成方法

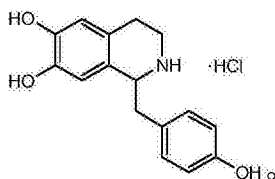
技术领域

[0001] 本发明涉及一种盐酸去甲乌药碱的合成方法,属于药物合成技术领域。

背景技术

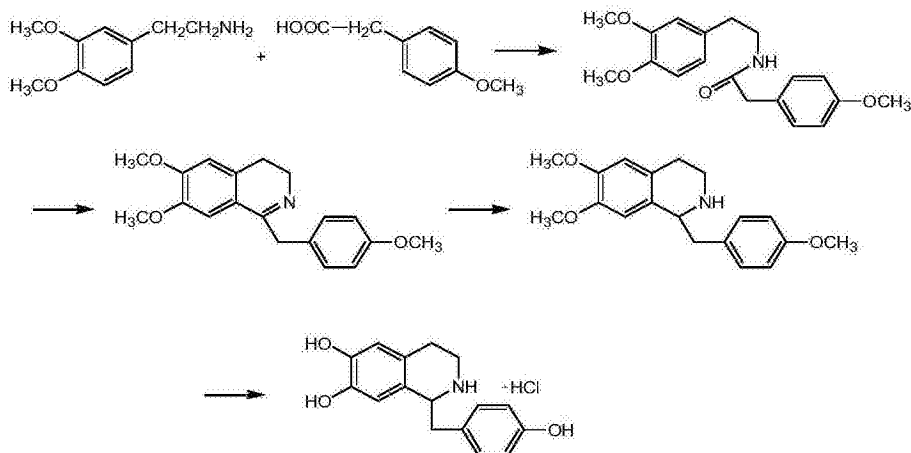
[0002] 盐酸去甲乌药碱的化学名为:1-(4-羟基苄基)-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐,CAS 登记号:11041-94-4。盐酸去甲乌药碱可以使心率加快、心肌收缩力增强、舒张压降低,同时可增加心输出量、冠脉血流量,改善窦房结传导功能,在心功能不全和慢性心律失常的治疗中疗效显著。其结构式如下:

[0003]



[0004] 关于盐酸去甲乌药碱的合成方法,现有技术已有报道,如中国发明专利(公开号:CN1539823A)涉及一种新的去甲乌药碱及其药用盐的制备方法,该方法采用2-(3,4-二甲氧基苯基)乙胺为原料,经过缩合、环合、氢化、脱甲氧基四步制得,其合成路线如下:

[0005]



[0006] 虽然该合成方法最终制得了盐酸去甲乌药碱,但是在该合成过程中不仅用到了具有危险性的化学品三氯氧磷,且该合成方法需要进行缩合、环合、氢化、脱甲氧基四步反应,步骤较为繁琐,反应时间较长,不仅增大了生产成本和后处理成本,还严重影响最终产物的收率和纯度,总收率只有 37%,不适合工业化大规模生产。

发明内容

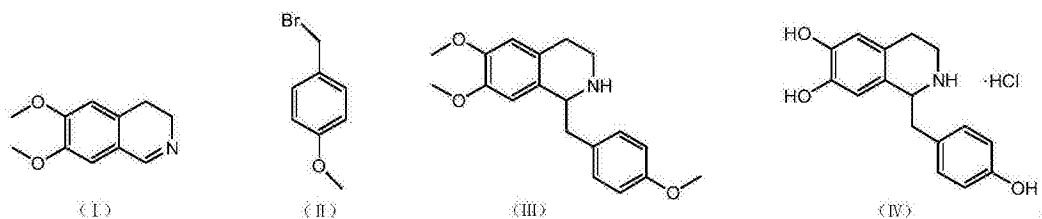
[0007] 本发明针对现有技术所存在的缺陷,提供一种反应步骤少,产品总收率、纯度高,不使用危险品的一种盐酸去甲乌药碱的合成方法。

[0008] 本发明一种盐酸去甲乌药碱的合成方法包括以下步骤:

[0009] S1、将镁屑加入溶剂中形成反应体系，搅拌下加入碘，继续搅拌 5 ~ 15min 后加入 1 ~ 3 滴卤代烃引发剂，继续搅拌至反应液颜色消失后将反应体系降温至 -5 ~ 5℃，将式 (II) 化合物和溶剂的混合液滴加到反应体系中，并将反应体系降温至 -70 ~ -60℃，然后将式 (I) 化合物和溶剂的混合液滴加到反应体系中，滴加完后在 -70 ~ -60℃ 下搅拌 1-3 小时，然后升温至 -5 ~ 5℃，加水搅拌 20-40min 后萃取、分液、干燥、浓缩得到式 (III) 化合物；

[0010] S2、将式 (III) 化合物溶于酸性溶液中形成反应液，将反应液加热至 120-140℃ 回流反应 4-6h，然后冷却至室温，析出大量固体，过滤后将固体溶于水中，加入碱性溶液搅拌 3-5h，过滤得到去甲乌药碱，再加入盐酸水溶液，在 70-90℃ 条件下搅拌 3-5h，冷却至 20-25℃ 过滤烘干得到最终产品盐酸去甲乌药碱 (IV)；其中式 (I)、式 (II)、式 (III) 化合物和盐酸去甲乌药碱 (IV) 的结构式如下：

[0011]



[0012] 本发明盐酸去甲乌药碱的合成方法第一步为格氏反应，首先将镁屑、碘和卤代烃引发剂依次加入溶剂中，再缓慢滴加式 (II) 化合物 4-甲氧基溴苄和溶剂的混合液，再向反应液中滴加式 (I) 化合物 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉和溶剂的混合液，经反应、后处理得到式 (III) 化合物 6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉；第二步是用酸脱掉式 (III) 化合物 6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的酚羟基的保护基团后，再用碱游离得到去甲乌药碱，最后成盐得到盐酸去甲乌药碱 (IV)。共涉及两步反应，步骤少，后处理过程相应减少，避免了产品在后处理过程中产生的损失，提高了产品的总收率，同时降低了生产成本，适合工业化大规模生产。而且本发明盐酸去甲乌药碱的合成方法反应条件温和，反应过程中均没有涉及以往合成方法中使用的四氢锂铝、三氯氧磷、三溴化硼等危险化学品，安全系数较高。

[0013] 作为优选，步骤 S1 中所述的溶剂为无水乙醚、无水四氢呋喃、无水 2-甲基四氢呋喃中的一种。

[0014] 作为优选，步骤 S1 中所述的卤代烃引发剂为碘甲烷、1,2-二氯乙烷、1,2-二溴乙烷中的一种。

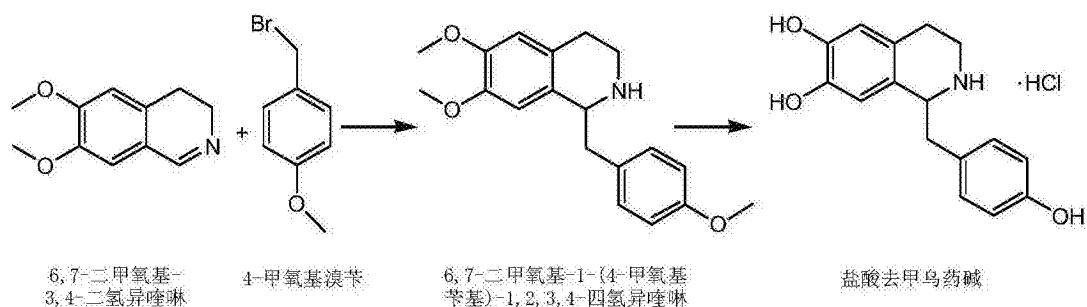
[0015] 作为优选，步骤 S1 中所述的碘和镁屑的摩尔比为 1: (95-105)；所述的式 (I) 化合物和式 (II) 化合物的摩尔比为 1: (1.2-2.0)。实验表明，式 (I) 化合物和式 (II) 化合物的摩尔比在本发明范围内，转化率较高，生产副产物较少。

[0016] 作为优选，步骤 S2 中所述的酸性溶液为氢溴酸、硫酸、甲酸、柠檬酸、Dower50 强酸性树脂、甲磺酸、对甲苯磺酸中的一种或多种。本发明加入酸性溶液的作用是为了脱掉 6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的酚羟基的保护基团，得到去甲乌药碱的酸性盐。

[0017] 作为优选，步骤 S2 中所述的碱性溶液为氨水、碳酸氢钠水溶液，碳酸钠水溶液中的一种或多种。

[0018] 本发明合成路线如下：

[0019]



[0020] 本发明具有以下优点：本发明盐酸去甲乌药碱的合成方法中未使用危险化学品，而且该合成方法反应步骤少、条件温和，可以减少副反应的发生，从而使反应后处理更简单，不仅降低了生产和后处理成本，而且使产品总收率和纯度得到较大的提高，适合工业化大规模生产。

附图说明

[0021] 图 1 为本发明合成盐酸去甲乌药碱的液相色谱分析图。

具体实施方式

[0022] 以下是本发明的具体实施例，并结合附图说明对本发明的技术方案作进一步的描述，但本发明并不限于这些实施例。

[0023] 实施例 1：

[0024] 向三口烧瓶中加入 200mL 无水四氢呋喃，10g 镁屑，搅拌下加入 0.5g 碘，继续搅拌 10 分钟后向其中加入 2 滴 1,2-二溴乙烷，继续搅拌至反应液颜色消失后，反应液降温至 0℃，并缓慢向其中滴加 31.6g 4-甲氧基溴苯和 50mL 四氢呋喃的混合溶液，大约 60min 滴加完毕，反应液继续降温至 -65℃，慢慢向其中滴加 20g 6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉和 100mL 四氢呋喃的混合溶液，滴加完毕继续保持 -65℃ 搅拌 2 小时后慢慢升温 0℃，保持内温 0℃ 将 100mL 水慢慢加入反应液中，加完继续搅拌 0.5 小时后加入 200mL 乙酸乙酯，静置分液，分出有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，即得 6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 24.9g，收率为 76.1%。

[0025] 向反应瓶中加入上述制得的 6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 24.9g，47% 氢溴酸水溶液 200mL，加热至 130℃ 回流 5h，冷却至室温，析出大量固体，过滤得到去甲乌药碱氢溴酸盐，将固体加入 1.6L 水中，继续加入 50mL 氨水搅拌 4h，过滤得到去甲乌药碱，向得到的去甲乌药碱中加入 1L 4mol/L 盐酸水溶液，80℃ 加热搅拌 4h，冷却至 25℃ 过滤烘干得到最终产品盐酸去甲乌药碱 11.7g，收率为 73.3%。

[0026] 实施例 2：

[0027] 向三口烧瓶中加入 200mL 无水乙醚，10g 镁屑，搅拌下加入 0.5g 碘，继续搅拌 12 分钟后向其中加入 3 滴碘甲烷，继续搅拌至反应液颜色消失后，反应液降温至 2℃，并缓慢向其中滴加 30g 4-甲氧基溴苯和 50mL 无水乙醚的混合溶液，大约 70min 滴加完毕，反应液继续降温至 -65℃，慢慢向其中滴加 20g 6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉和 100mL 无水乙

醚的混合溶液,滴加完毕继续保持 -65°C 搅拌2小时后慢慢升温 2°C ,保持内温 2°C 将100mL水慢慢加入反应液中,加完继续搅拌0.5小时后加入200mL乙酸乙酯,静置分液,分出有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,即得6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉26.3g,收率为80.4%。

[0028] 向反应瓶中加入上述制得的6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉26.3g,50%甲酸水溶液200mL,加热至 125°C 回流4.8h,冷却至室温,析出大量固体,过滤得到去甲乌药碱甲酸盐,将固体加入1.6L水中,继续加入50mL氨水搅拌5h,过滤得到去甲乌药碱,向得到的去甲乌药碱中加入1L4mol/L盐酸水溶液, 80°C 加热搅拌5h,冷却至 25°C 过滤烘干得到最终产品盐酸去甲乌药碱12.4g,收率为77.5%。

[0029] 随机抽取本发明实施例中合成的盐酸去甲乌药碱样品通过液相色谱进行检测。

[0030] 检测条件:仪器:安捷伦1100高效液相色谱仪;

[0031] 色谱柱:Luna C18,4.6mm \times 250mm,5 μm ;

[0032] 柱温: 25°C ;

[0033] 流速:1.0mL/min;

[0034] 检测波长:210nm;

[0035] 进样体积:20.0 μL ;

[0036] 流动相:乙腈:0.1%磷酸水溶液=60:40(v/v);

[0037] 运行时间:25min。

[0038] 检测后样品的液相色谱图如图1所示;分析结果如表1所示。

[0039] 表1:采用本发明制备得到的盐酸去甲乌药碱

[0040] 样品色谱分析结果

[0041]

峰号	保留时间(min)	峰宽(uV)	峰面积(uV*s)	峰高(uV)	纯度(%)
1	2.68	0.06	1.85	0.50	0.02
2	2.80	0.06	10.71	2.69	0.11
3	4.10	0.09	1.93	0.31	0.02
4	4.75	0.09	1.70	0.30	0.02
5	5.15	0.06	27.47	6.53	0.29
6	5.67	0.07	9389.64	2111.50	98.64
7	5.93	0.05	13.88	4.17	0.15
8	6.31	0.07	2.44	0.55	0.03
9	6.55	0.07	41.86	9.45	0.44
10	7.00	0.06	1.05	0.26	0.01
11	7.18	0.06	18.66	4.62	0.20
12	7.59	0.12	3.85	0.41	0.04
13	8.11	0.07	4.25	0.85	0.04

[0042] 从图1和表1可以看出:采用本发明制备的盐酸去甲乌药碱样品纯度较高,达到98.64%。

[0043] 本文中所描述的具体实施例仅仅是对本发明精神作举例说明。本发明所属技术领域的技术人员可以对所描述的具体实施例做各种修改或补充或采用类似的方式替代,但并不会偏离本发明的精神或者超越所附权利要求书所定义的范围。

[0044] 尽管对本发明已作出了详细的说明并引证了一些具体实施例,但是对本领域熟练技术人员来说,只要不离开本发明的精神和范围可作各种变化或修正是显然的。

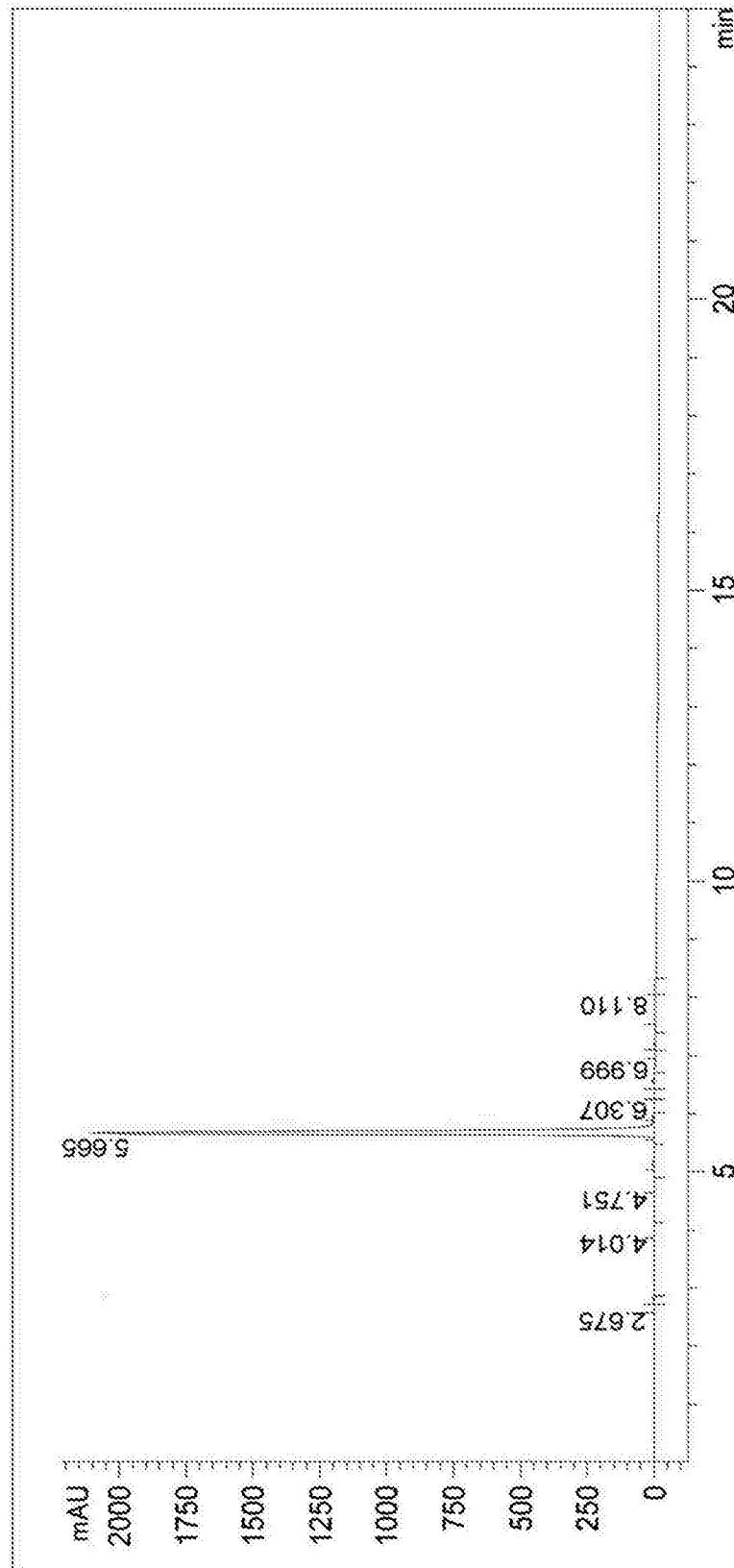


图 1