



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102321056 B

(45) 授权公告日 2014.05.14

(21) 申请号 201110219783.9

审查员 赵冬梅

(22) 申请日 2011.07.29

(73) 专利权人 宁波人健药业集团股份有限公司
地址 315300 浙江省慈溪市长池路 555 号

(72) 发明人 顾华平 丁同健 周立 鲍继胜

(74) 专利代理机构 北京驰纳智财知识产权代理
事务所(普通合伙) 11367
代理人 谢亮

(51) Int. Cl.

C07D 307/77(2006.01)

(56) 对比文件

EP 2098519 A1, 2009.09.09, 第 37-39 页.
CN 1900067 A, 2007.01.24, 说明书第 53-56
页.

Kohji Fukatsu, 等. Synthesis of a Novel
Series of Benzocycloalkene Derivatives as
Melatonin Receptor Agonists. 《Journal of
Medcinal Chemistry》. 2002, 第 45 卷 (第 19 期),
第 4214 页 Scheme2, 第 4219 页左栏第 4-5 段.

权利要求书 2 页 说明书 6 页

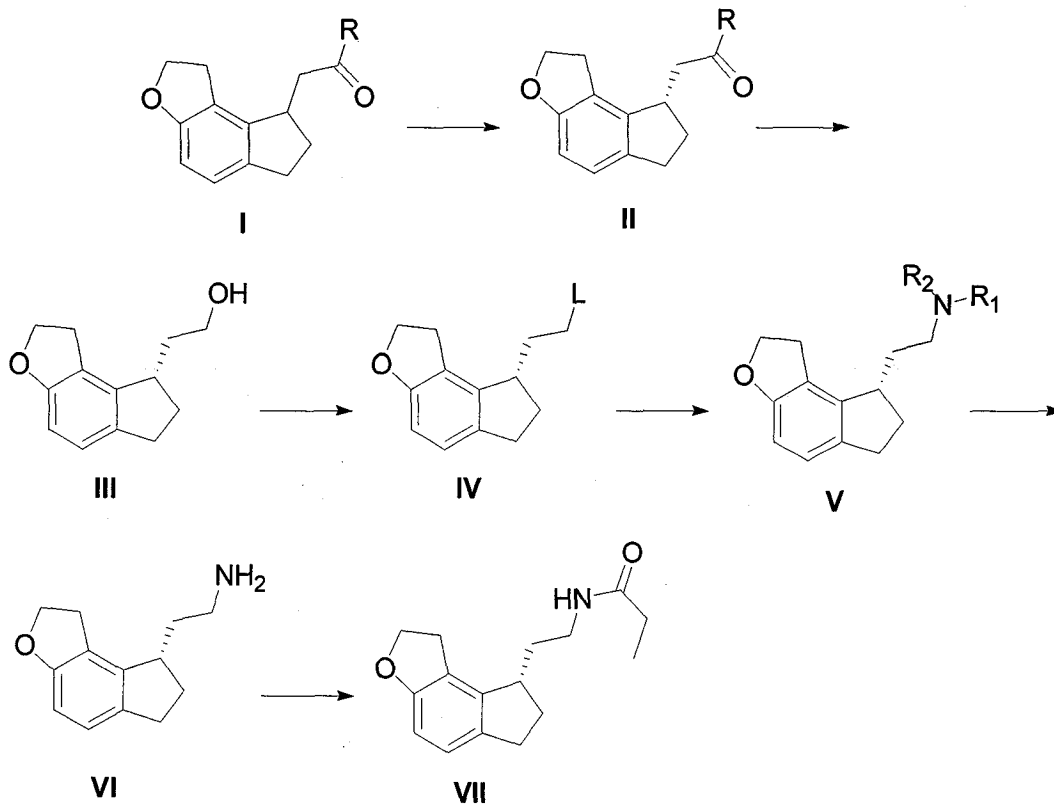
(54) 发明名称

一种合成雷美替胺的方法

(57) 摘要

一种合成雷美替胺的方法, 该方法以化合物
I 为初始物, 通过取代、手性分离、还原、取代、亲
核反应等其他反应得到雷美替胺。与现有技术相
比, 本发明的优点在于: 整体工艺环保, 同时具有
高收率和高纯度优点。

1. 一种合成雷美替胺的方法,其特征在于按照以下路线进行反应:



其中,化合物 I 进行手性分离得到 S 构型的手性化合物 II ;手性化合物 II 进行还原得到雷美醇 III ;雷美醇 III 中羟基转化为易离去基团 L 形成化合物 IV ;化合物 IV 与 N 源试剂进行亲核反应得到含氮化合物 V ;含氮化合物 V 通过去保护或者还原得到雷美胺 VI ;雷美胺 VI 通过酰基化反应得到化合物雷美替胺 VII ;

所述的化合物 I 中的 R 为 C_2H_5O- ;

所述化合物 IV 中的 L 为磺酸酯基或卤素取代基 ;

所述的雷美醇 III 通过还原剂由手性化合物 II 转化得到,该还原剂为 $NaBH_4$,

所述还原剂的摩尔用量为手性化合物 II 的 1 ~ 3 倍,并且,反应温度为 $-30^{\circ}C \sim 70^{\circ}C$;

所述的 N 源为二甲酰胺基钠、叠氮化钠或邻苯二甲酰胺钾盐 ;N 源摩尔用量是原料摩尔数的 1 ~ 7 倍,所用反应溶剂为 DMF、DMA、DMSO、HMPA、丙酮、甲苯、二甲苯、氯代苯中的一种,溶剂体积用量是原料质量的 2 ~ 20 倍,反应温度为 $0 \sim 100^{\circ}C$,反应时间是 2 ~ 60h。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述的 L 为磺酸酯基,所述雷美醇 III 中羟基转化为化合物 IV 的反应条件是 :雷美醇 III 与磺酰氯在有机溶剂中碱存在下反应,碱摩尔用量是原料摩尔数的 1 ~ 5 倍,反应温度为 $0 \sim 100^{\circ}C$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述的 L 为 Cl、Br 或 I,所述雷美醇 III 与卤源在有机溶剂中反应,反应温度为 $0 \sim 100^{\circ}C$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述含氮化合物 V 转化为雷美胺 VI,采用如下之一的还原方法 :

(1)、以 Pt 或 Pd 为催化剂进行催化氢化,反应温度为 $0 \sim 100^{\circ}C$,反应时间是 2 ~ 60h ;

(2)、在 HCl、HBr 或 HI 酸性条件去保护,反应温度为 $0 \sim 100^{\circ}C$,反应时间是 2 ~ 60h ;

(3)、在 NH_2NH_2 碱性条件去保护,反应温度为 $0 \sim 100^{\circ}C$,反应时间是 2 ~ 60h。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述的酰基化反应中采用酰基化试剂,该酰基化试剂为丙酰氯、丙酸或丙酸酐中的一种。

一种合成雷美替胺的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种失眠症治疗的雷美替胺合成方法。

背景技术

[0002] 失眠是影响人们健康生活的常见疾病。欧美等发达国家中近半数人口受到失眠的困扰,我国经历过失眠的人口比例也与之相仿。因失眠而导致的睡眠不足常引起工作效率低下、各类安全事故频发,造成社会资源的极大浪费。当前,巴比妥类药物已淡出失眠治疗领域,临床上用于治疗失眠的药物主要是作用于 γ -氨基丁酸受体的苯二氮革类和非苯二氮革类药物,但这些镇静催眠药物也同样具有药物依赖性问题。如何有效治疗失眠并避免药物依赖性,一直是医药工作者努力的方向。

[0003] 2005 年美国食品及药物管理局 (FDA) 批准了由武田制药公司开发的失眠症治疗新药——雷美替胺 (ramelteon, 商品名 Rozerem), 化学名为 (S)-N-[2-(1,6,7,8 四氢化-2H-1-茛并-[5,4-b] 呋喃基-8-)-乙基] 丙酰胺。该药于 2005 年 9 月 26 日上市。研究发现:雷美替胺是作为昼夜节奏的起搏器的视丘下部的区域交叉核上面的褪黑激素 MT1 和 MT2 受体的一种选择性的拮抗剂。这种药物的生物半衰期短,为 1 ~ 2.6h,且第二天残余效应最小,不像苯并二氮卓受体拮抗剂镇静催眠药,它对于 GABA 型 A 受体的作用可以忽略。在对人患有短暂失眠受试者研究中,这些可能是由于急性疾病、压力、时差造成,此药可减少持续睡眠的潜伏时间。

[0004] 与当前临床主流催眠药相比,雷美替胺作用靶点独特,临床三期的研究结果显示,雷美替胺能有效缩短患者入睡的时间,增加总的睡眠时间,并且对第二天工作、学习的负面影响较小,停药后的复发率也很低,动物试验和临床研究中均未见药物成瘾。因此 FDA 也未将其归入管制药物之列。如果其长期用药的安全性和有效性得到进一步证实,将是失眠治疗药物中革命性的进步。

[0005] 不管怎么说,在失眠的药物治疗方面,雷美替胺该药物这一新发现无疑给人们带来了新的曙光。

[0006] 据最近一期全球睡眠中国区调查结果显示,我国存在失眠的人群高达 42.5%,且此状况有上升的趋势,睡眠研究专家称失眠为“悄然扩展的流行病”。因此,用于治疗失眠症的药物具有广阔的市场应用前景。

[0007] 国外临床用于治疗失眠症的药物主要包括以下 5 类:非苯二氮革受体激动剂、苯二氮革受体激动剂、褪黑素 (MT) 受体激动剂、具有镇静作用的抗抑郁药及天然药物如欧缛草制剂等。国内临床用于治疗失眠症的药物主要包括:巴比妥类药物、苯二氮革受体激动剂、非苯二氮革受体激动剂及具有镇静催眠作用的天然药物。

[0008] 根据 Business Insight 的数据,2007 年全球镇静催眠药市场高达 50 亿美元,与 2006 年的 55 亿美元相比,同比下降了 8.5%。在这 50 亿美元的市场中,非巴比妥类药物占据了 90.6% 的市场份额,同比下降 10.2%;天然药物占 6.6%,同比增长 12.8%;而巴比妥类药物仅占 1.0%。2007 年全球镇静催眠药市场排名位居前两位的均为非苯二氮革类

药物,分别是赛诺菲·安万特公司的唑吡坦和 Sepracor 公司的右佐匹克隆,其占整个市场份额的 58.8%。BI 公司的苯二氮革类药物溴替唑仑 (brotizolam, Lendormin)、武田公司的 MT 受体激动剂雷美替胺及 King Pharma 公司的非苯二氮革类药物扎来普隆 (zaleplon, Sonata) 分别位居第 3 至 5 位。

[0009] 从上述数据变化可以看出:由于巴比妥类药物易产生依赖性和戒断症状等严重不良反应,所以随着新型镇静催眠药的不断上市及广泛使用,该类药物的使用频率越来越低,巴比妥类镇静催眠药已逐渐退出临床用药舞台,而非苯二氮革受体激动剂渐成市场主流。

[0010] 根据中国药学会提供的全国 16 大城市样本医院购药数据,从 2002-2007 年,我国样本医院镇静催眠药的购药金额持续增长,2007 年达 5500 万,同比增长 28.17%。

[0011] 与全球市场不同,国内市场仍以苯二氮革类药物为主导。全国 16 大城市样本医院的数据表明,从 2005-2007 年的 2 年中苯二氮革类药物咪达唑仑一直高居镇静催眠药购药金额的首位,2007 年达 2692 万元,占样本医院镇静催眠药购药金额的 48.8%,位居第 2 和第 3 位的分别是非苯二氮革类药物唑吡坦 (35.67%) 和佐匹克隆 (8.33%)。在参与统计的 14 种药品中,苯二氮革类药物有 5 种,共占样本医院镇静催眠药购药金额的 52.33%;非苯二氮革类药物虽然只有 3 种,但占比也达 44.29%。以上数据表明,虽然目前国内主流仍是苯二氮革类药物,但其优势在逐渐丧失,或许很快就会被非苯二氮革类药物超越。

[0012] 由于受品牌药专利到期的影响,全球镇静催眠药市场未来几年也有可能像其他作用于神经系统药物市场一样,呈现负增长。但随着新作用机理药物的上市,该市场有望拓展新的增长空间。国内镇静催眠药市场的进一步发展还有待国内外制药厂家的大力开发和深度挖掘。新产品上市以及用药结构的进一步优化,预计国内镇静催眠药市场将继续保持两位数的增长趋势。

[0013] 雷美替胺 (ramelteon) 作为一种具有新的作用机制的安眠药,惟一在临床上无滥用和依赖性的安眠药物,不管在国际市场还是国内镇静催眠药市场,均具有广阔市场前景。根据 www.pharmacychecker.com 显示,目前雷美替胺片剂的销售均价在 \$5/8mg,这无疑更加肯定了该产品的市场经济效应。

[0014] 从以上各方面数据资料表明,开发雷美替胺这一药物将会对国内的安眠药市场产生一定的冲击,具有广阔的市场应用前景,对公司势必会带来客观的市场效益和社会效益。

[0015] 目前,雷美替胺合成方法有很多,专利文献方面可参考申请号为 200810045857.5 的中发明专利申请公开《用于制备雷美替胺的化合物、其制备方法和用途》(公开号为 CN101654445A);类似的还可以参考 CN101824012A 和 CN101993426A。刊物文献方面可参考《中国医药工业杂志》2009,40(3) 中蒋龙等所著的“雷美替胺的合成”和《中国医药工业杂志》2010,41(10) 中毛华等所著的“雷美替胺合成路线图解”。

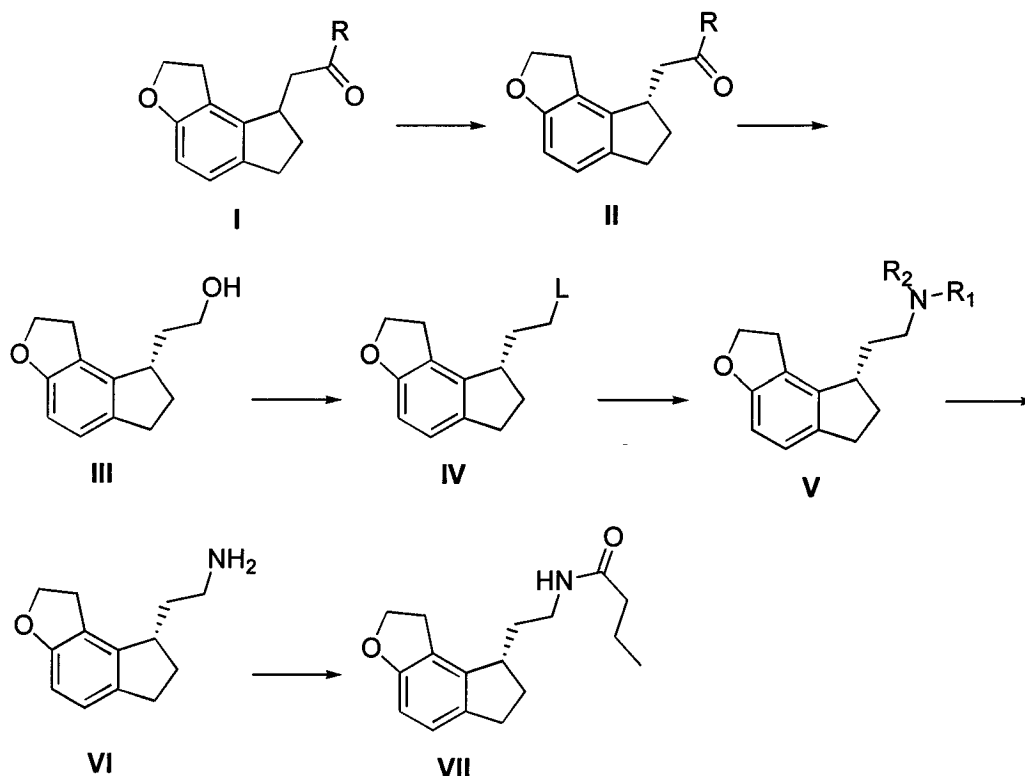
发明内容

[0016] 本发明所要解决的技术问题是针对上述的技术现状而另外提供一种合成雷美替胺的方法。

[0017] 本发明所要解决的又一个技术问题是提供一种环保、高收率、高纯度的合成雷美替胺的方法。

[0018] 本发明解决上述技术问题所采用的技术方案为：一种合成雷美替胺的方法，其特征在于按照以下路线进行反应：

[0019]



[0020] 化合物 I 通过本领域惯用方法雷美酸转变而来，R 可以是 OMe (甲氧基)，OEt (乙氧基)，OPrⁿ (正丙氧基)，OPrⁱ (异丙氧基)，OBu^t (叔丁氧基)，OBuⁿ (正丁氧基)，OBuⁱ (异丁氧基)，OBn (苄氧基)，NMe₂ (二甲胺)，NEt₂ (二乙胺)，N(Me)OMe (N-甲氧基甲基胺)。例如将雷美酸转化为酰氯 (或者溴) 后再与醇或二级胺进行反应所得，或者酸和醇或胺混合后在催化剂酸 (例如浓硫酸，盐酸) 或脱水剂例如 DCC/DMAP (N,N'-二环己基碳二亚胺 / 4-N,N-二甲氨基吡啶) 作用下反应所得，催化剂摩尔用量为原料摩尔量的 0.1% ~ 10%，脱水剂摩尔用量为原料摩尔量的 1 ~ 10 倍；或者用酸和卤代烃或者烯烃 (例如 1-溴丁烷，2-溴丁烷，叔丁基溴或者 1-丁烯，2-丁烯，叔丁烯) 反应所得。反应溶剂可以为芳烃类例如甲苯，二甲苯，苯，氯代苯；醇类例如甲醇，乙醇，丙醇，异丙醇，丁醇，异丁醇，叔丁醇；卤代烃类例如二氯甲烷，氯仿，CCl₄，1,2-二氯乙烷。溶剂体积用量是原料质量的 2 ~ 20 倍，反应温度为 0 ~ 100℃。反应时间为 0.5 ~ 10h，所得产品收率 98%，纯度大于 99%，可以不进行分离纯化，直接下步手性分离。

[0021] 步骤 a 是利用手性柱对消旋化合物 I 进行分离，收率几乎定量，高达 49.5%，光学纯度大于 99%。

[0022] 步骤 b 是利用还原剂将手性化合物 II 还原为雷美醇 III，所用还原剂可以为 NaBH₄，LiAlH₄，NaAlH₄，KBH₄，LiBH₄，Ca(BH₄)₂，Zn(BH₄)₂，9-BBN (9-硼双环 (3,3,1)-壬烷)，AlH₃，BH₃，Na，Li。还原剂摩尔用量为原料的 1 ~ 3 倍，溶剂可以为醚类例如 THF，乙醚，异戊醚，丙醚，异丙醚，甲叔醚，乙二醇二甲醚，乙二醇单甲醚，异戊醚；醇类例如甲醇，乙醇，异丙醇，叔丁醇；溶剂体积用量是原料质量的 2 ~ 20 倍，反应温度为 -30 ~ 70℃。所得产品收率 99%，纯度大于 99%，可以不进行分离纯化直接下步反应。

[0023] 步骤c是将雷美醇 III 中羟基转化为离去基团, L 可以为磺酸酯基, 例如甲磺酸酯基, 对甲苯磺酸酯基或者 Cl, Br, I。如果 L 是磺酸酯基, 则是雷美醇 III 与对应磺酰氯在碱性条件下进行反应, 所用碱为有机碱例如 TEA, Pr^i_2Net , 无机碱例如 KOH, NaOH, LiOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 。碱摩尔用量是原料摩尔数的 1 ~ 5 倍。如果 L 是卤素, 则是通过雷美醇与“卤源”例如 HX (X = Cl, Br, I), PCl_3 , PCl_5 , POCl_3 , CCl_4 , SOCl_2 , NCS, SOBr_2 , PBr_3 , PBr_5 , Br_2 , NBS, CBr_4 , NIS, NaI, I_2 进行反应, 其摩尔用量是原料摩尔数的 1 ~ 3 倍。上述反应所用溶剂可以为芳烃类例如甲苯, 二甲苯, 苯, 氯代苯; 卤代烃类例如二氯甲烷, 氯仿, CCl_4 , 1, 2-二氯乙烷。溶剂体积用量是原料质量的 2 ~ 20 倍, 反应温度为 0 ~ 100℃。所得产品收率 96%, 纯度大于 97%, 可以不进行分离纯化。

[0024] 步骤d是利用化合物 IV 和 N 源反应得到含 N 化合物 V, 所用 N 源可以为 NaN_3 , 苄胺, 邻苯二甲酰胺及其碱金属盐或者亚铜盐, 二甲酰胺基碱金属盐, 六甲基二硅氨基碱金属盐及其亚铜盐, 二芳硫基氨基碱金属盐; 其摩尔用量是原料摩尔数的 1 ~ 7 倍, 所用反应溶剂可以为 DMF, DMA, DMSO, HMPA, 丙酮, 甲苯, 二甲苯, 氯代苯, 溶剂体积用量是原料质量的 2 ~ 20 倍, 反应温度为 0 ~ 100℃, 反应时间是 2 ~ 60h, 产品收率大于 95%, 纯度大于 98%。可以不分离直接下步反应。

[0025] 步骤e是将步骤d所得含 N 化合物 V 转化为雷美胺 VI, 所用反应条件可以为催化氢化 (催化剂例如 Pt, Pd, 摩尔用量是原料摩尔数的 0.1% ~ 10%), 或者酸性条件去保护例如 HCl, HBr, HI, 其摩尔用量是原料摩尔数的 1 ~ 100 倍, 或者碱性条件去保护例如 NH_2NH_2 。其摩尔用量是原料摩尔数的 1 ~ 100 倍, 所得雷美胺转化为其盐的形式如盐酸盐, 氢溴酸盐, 甲磺酸盐, 对甲苯磺酸盐, 萘二磺酸盐。反应温度为 0 ~ 100℃, 反应时间是 2 ~ 60h, 产品收率大于 95%, 纯度大于 97%。可以不分离直接下步反应。

[0026] 步骤f是将步骤e中所得雷美胺 VI 酰基化得到最终化合物雷美替胺 VII, 所用酰基化试剂可以为丙酰氯, 丙酸, 丙酸酐, 其摩尔用量是原料摩尔数的 1 ~ 3 倍。如果使用丙酰氯或者丙酸酐则在碱性条件例如 TEA (三乙胺), Pr^i_2NEt (二异丙基乙基胺), KOH, NaOH, LiOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 下进行, 如果使用丙酸, 则在脱水剂例如 DCC/DMAP 条件下所得, 反应溶剂可以为芳烃类例如甲苯, 二甲苯, 苯, 氯代苯; 卤代烃类例如二氯甲烷, 氯仿, 1, 2-二氯乙烷。反应温度为 0 ~ 100℃, 反应时间是 10 ~ 100min, 收率高于 95%, 纯度大于 99%, 光学纯度大于 99%。

[0027] 与现有技术相比, 本发明的优点在于:

[0028] 1) 所涉及反应均为经典有机合成反应, 机理研究透彻, 反应位点单一, 基本无明显杂质, 生成的化合物无复杂的纯化方法且反应转化完全, 收率高;

[0029] 2) 避免使用贵金属进行不对称还原构建手性中心, 利于环保;

[0030] 3) 反应所使用的试剂都是常用的大众化试剂, 价格便宜, 大大降低工艺成本;

[0031] 4) 整体工艺环保, 同时具有高收率和高纯度优点。

具体实施方式

[0032] 以下结合实施例对本发明作进一步详细描述。

[0033] 1, 雷美酸乙酯的合成 (I, R = OEt, 乙氧基)

[0034] 实施例一: 雷美酸混旋物 I 10g (MW : 218, 0.0459mol), 加入乙醇 60ml, 滴加氯化亚

矾 4ml (MW :119, 0.0551mol), 滴完后室温下反应至原料消失, 减压蒸去乙醇后, 加入乙酸乙酯 60ml 和缓慢滴加碳酸氢钠饱和水溶液 60ml, 调节 pH 到中性, 分层, 水相再用 30ml 乙酸乙酯提取, 合并有机相后, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去乙酸乙酯, 高真空抽干后, 得到雷美酸乙酯 I 11.2g, 产品纯度大于 99%, 收率定量, 可以不进行纯化直接进行手性分离。

[0035] 2, 雷美醇 III 的合成

[0036] 实施例一: 取雷美酸乙酯 I 实施例中所得到粗品经过手性柱分离后得到手性雷美酸乙酯 II 5.5g (MW :246, 22.36mmol), 加入 THF (四氢呋喃) 60ml, 加入硼氢化钠 1.05g (MW :38, 0.027mol), 冷却到 -10°C , 缓慢滴加三氟化硼乙醚溶液 4.7ml (MW :142, 0.037mol), 滴完后保温 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 反应 2h, 原料消失, 冷却到 -10°C , 滴加 2mol/L 的稀盐酸调节 pH 至 2~3, 分层, 水相用乙酸乙酯 30ml/次提取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 30ml 洗涤后, 干燥后蒸干, 得到雷美醇 III 4.6g. 纯度大于 99%, 可以不纯化直接下步反应。这里的硼化钠与手性雷美酸乙酯 II 的摩尔用量比可以控制在 3~1 范围内。

[0037] 实施例二: 取雷美酸乙酯 I 实施例中所得到粗品经过手性柱分离后得到的手性雷美酸乙酯 II 16.5g (MW :246, 67.07mmol) 混于 66ml THF 中, 加入 NaBH_4 5.1g (MW :38, 0.134mol), N,N-二甲基苯胺 8.5ml (MW :121, 67.4mmol), ZnCl_2 9.2g (MW :136, 67.65mmol), 加热回流至原料消失, 减压蒸干 THF, 加入 2M HCl 50ml, DCM 100ml 搅拌 30min 后分出有机层, 有机层再用 2M HCl 洗涤至没有 N,N-二甲基苯胺, 有机相干燥, 过滤, 蒸干得雷美醇 III 13.2g, 收率为 96.5%, 纯度大于 97%, 可以直接下步。这里的 NaBH_4 与手性雷美酸乙酯 II 的摩尔用量比可以控制在 3~1 范围内。

[0038] 3, 化合物 IV 雷美甲磺酸酯的合成

[0039] 实施例一: 取实施例中所得到雷美醇 III 4.6g (MW :204, 0.023mmol), 加入二氯甲烷 60ml, 三乙胺 6.4ml (MW :101, 0.046mol), 冷却到 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 滴加甲磺酰氯 2.2ml (MW :114.5, 0.028mol), 滴完后室温反应到原料消失, TLC 检测显示主斑点上方有一个杂质, 加水 60ml, 分层, 用碳酸氢钠饱和水溶液 30ml 洗涤, 再用 2mol/L 稀盐酸 30ml 洗涤, 分出有机相干燥后蒸干, 得到一个浅红棕色固体, 纯度大于 97%, 可以直接下步反应, 如果要得精品用乙酸乙酯/正己烷=1/1 重结晶后, 再用乙醇重结晶两次, 得到浅黄褐色固体, 烘干得到 5.6g 雷美甲磺酸酯。经 $^1\text{H-NMR}$ (氢谱), $^{13}\text{C-NMR}$ (碳谱), $^1\text{H-}^{13}\text{C-HMBC}$ (碳氢相关谱) 核实结构正确。收率为 88.1%。这里碱选用的是有机碱三乙胺 TEA。

[0040] 实施例二: 雷美醇 III 3g (MW :204, 0.015mmol) 溶于 35ml 二氯甲烷中, 加入三苯基磷 4.7g (FW :262.3, 0.018mol) 和四溴化碳 6.5g (FW :331.65, 0.02mol) 后体系室温搅拌至 TLC 检测原料消失, 体系直接蒸干柱层析得雷美醇 III 的溴代物 3.6g。

[0041] 4 雷美胺 VI 的合成

[0042] 实施例一: 取 6g 雷美甲磺酸酯 (MW :282.35, 21.25mmol), 加入 DMSO 20ml, 加入二甲酰胺基钠 3.1g (MW :95, 32.6mmol), 保温 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 反应 10h, 原料反应完全, 加入 37% 盐酸 5.4ml (63.75mmol), 水 5.4ml, 加入乙醇 68ml, 于 75°C 反应 4 小时。TLC (薄层色谱) 显示原料反应完全, 减压蒸至 $60\sim 65^{\circ}\text{C}$, 加水 30ml, 加二氯甲烷 30ml, 用氨水调节 pH 到碱性后, 分层, 水相再用二氯甲烷 20ml/次提取两次, 合并有机相, 用饱和食盐水 30ml/次洗涤两次, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥后蒸干, 加入乙酸乙酯 50ml, 滴加氯化氢甲醇溶液调节 pH 到酸性后, 加热到 50°C 保温 30min, 冷却到 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30min, 过滤, 用少量乙酸乙酯洗涤,

干燥得固体雷美胺盐酸盐 5g (MW :239.78)。收率为 98.0%。经 $^1\text{H-NMR}$ 核实结构正确。

[0043] 实施例二 :取雷美酸甲磺酸酯 15.4g (MW :282.35, 54.55mmol), 邻苯二甲酰胺钾盐 15.1g (MW :185, 81.62mmol), 相转移催化剂 (例如 TEBAC, TBAB) 1.5g 混合于 120ml DMF 中, 加热至 80℃ 搅拌 25h, 反应体系倒入大量水中后搅拌 15 分钟过滤所得固体鼓风干燥后投入 80ml 甲醇中, 加入水合肼 11.4ml (85%, MW :50, 0.2mol), 回流 3 ~ 5h, TLC 检测原料消失即可, 甲醇蒸干, 加入 2M HCl 100ml, 升温至 80℃ 搅拌 15 分钟趁热过滤, 所得滤液用氨水碱化, 100ml DCM 提取 3 次, 所得有机相合并, 用饱和食盐水洗涤至接近中性, 有机相蒸干得到雷美胺 VI 的粗品, 该粗品成盐酸盐, 方法同上, 最后得雷美胺的盐酸盐 12.6g, 收率 96.5%。

[0044] 实施例三 :取雷美醇 III 的溴代物 3g (FW :267, 0.0112mol), 叠氮化钠 0.9g (FW :66, 0.0136mol) 混合于 10ml DMF 中加热至 80 度搅拌至 TLC 检测原料消失, 体系中加入水 100ml, 乙酸乙酯 150ml, 搅拌分层萃取, 水相用 100ml 乙酸乙酯反萃一次, 合并有机相, 用饱和食盐水 100ml 洗涤三次, 有机层蒸干, 所得粗品溶于 10ml 甲醇和 70ml 乙酸乙酯中, 加入 10mg Pd/C, 催化加氢, 室温搅拌至 TLC 检测原料消失, 体系过滤去 Pd/C, 直接蒸干滤液得到雷美胺 VI 的粗品, 该粗品成盐酸盐, 方法同上, 最后得雷美胺的盐酸盐 2.6g, 收率 96.6%。

[0045] 5, 雷美替胺 VII 的合成

[0046] 实施例一 :取雷美胺盐酸盐 3.4g, 加水 30ml, 二氯甲烷 15ml, 加入丙酸酐 1.5 当量后用液碱调节 pH 到碱性, 保持碱性条件下反应 20min, TLC 检测原料消失, 分层, 有机相用饱和食盐水洗涤后干燥蒸干, 用乙酸乙酯 / 正己烷 = 1/1 (体积比) 重结晶, 得到雷美替胺 VII 3.7g, 收率 95.6%, 纯度 99.9%, 光学纯度 99.9%。经 $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $^1\text{H-}^{13}\text{C-HMBC}$ 核实结构正确。