



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104774208 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 15

(21) 申请号 201510202729. 1

(22) 申请日 2015. 04. 24

(71) 申请人 南京靖龙药物研发有限公司
地址 211800 江苏省南京市浦口区万寿路
15 号

(72) 发明人 吴文超 刘春 王忠义 徐一鸣

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限
公司 32200

代理人 杨海军

(51) Int. Cl.

C07D 487/06(2006. 01)

A61P 25/24(2006. 01)

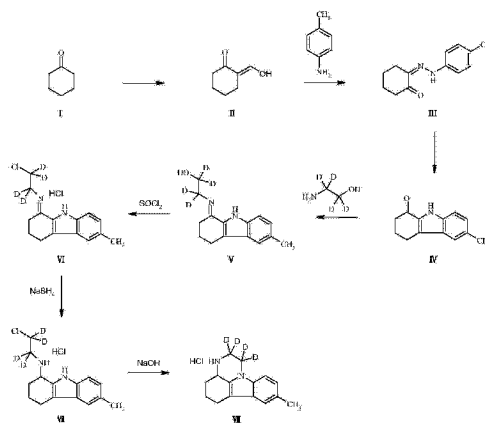
权利要求书2页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种氙标记吡叻唑盐酸盐的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种氙标记吡叻唑盐酸盐的合成方法,本发明以环己酮为原料,通过七步反应,实现氙标记吡叻唑盐酸盐的合成。本发明提供的制备方法,工艺设计合理,可操作性强,反应条件温和,产率高,可实现工业化生产。本发明制备得到的氙标记吡叻唑盐酸盐,结构中碳-氙键稳定,在体内的作用时间更长,有望成为新型的单胺氧化酶 A (MAO ~ A)可逆抑制剂,可开发用于抑郁症的治疗具有重要的应用价值。



1. 一种氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,其特征是该方法包括如下步骤:

(1) 取环己酮 I 与氢化钠,在四氢呋喃中,室温反应 30 ~ 60 分钟,再与氯甲酸乙酯在 35 ~ 45℃ 反应 6 ~ 10 小时,得到化合物 II;

(2) 取化合物 II 溶于甲醇中,与乙酸钠的水溶液在 0℃ 反应 20 ~ 40 分钟;

(3) 在冰盐浴下将对甲基苯胺溶于无机酸中与亚硝酸钠反应 30 ~ 40 分钟,得到重氮化合物,然后将该重氮化合物加入到上述步骤 (2) 反应产物中,反应 30 ~ 50 分钟,得到化合物 III;

(4) 将化合物 III 溶于乙酸中,加入浓盐酸,反应 1 ~ 2 小时,冷却至室温,倒入冰水中,过滤,滤饼经柱色谱分离得到化合物 IV;

(5) 取化合物 IV 悬浮于苯中,与氘代乙醇胺在 70 ~ 100℃ 反应 3 ~ 4 小时,冷至室温,过滤,得到化合物 V;

(6) 将化合物 V 悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺和苯中,保持温度在 15 ~ 25℃,滴加二氯亚砷,15 ~ 25℃ 反应 2 ~ 3 小时,冷却至室温,过滤,得到化合物 VI;

(7) 将化合物 VI 悬浮于乙醇中,冰浴下加入硼氢化钠 15 ~ 25℃ 反应 1 小时,冰浴冷却下,滴加 3M 盐酸,得到化合物 VII;

(8) 将化合物 VII 悬浮于二氯甲烷中,加入四丁基溴化铵和氢氧化钠溶液,室温反应 2 ~ 48 小时,反应萃取后,经柱色谱分离得游离产物,再与含氯化氢的甲醇溶液反应成盐酸盐,得到化合物 VIII。

2. 根据权利要求 1 所述的氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,其特征是该方法包括如下步骤:

(1) 取环己酮 I 与氢化钠,在四氢呋喃中,室温反应 30 分钟,再与氯甲酸乙酯在 35℃ 反应 6 小时,得到化合物 II;

(2) 取化合物 II 溶于甲醇中,与乙酸钠的水溶液在 0℃ 反应 20 分钟;

(3) 在冰盐浴下将对甲基苯胺溶于无机酸中与亚硝酸钠反应 30 分钟,得到重氮化合物,然后将该重氮化合物加入到上述步骤 (2) 反应产物中,反应 30 分钟,得到化合物 III;

(4) 将化合物 III 溶于乙酸中,加入浓盐酸,反应 1 小时,冷却至室温,倒入冰水中,过滤,滤饼经柱色谱分离得到化合物 IV;

(5) 取化合物 IV 悬浮于苯中,与氘代乙醇胺在 70 ~ 100℃ 反应 3 小时,冷至室温,过滤,得到化合物 V;

(6) 将化合物 V 悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺和苯中,保持温度在 15℃,滴加二氯亚砷,15℃ 反应 2 小时,冷却至室温,过滤,得到化合物 VI;

(7) 将化合物 VI 悬浮于乙醇中,冰浴下加入硼氢化钠,在 15℃ 反应 1 小时,冰浴冷却下,滴加 3M 盐酸,得到化合物 VII;

(8) 将化合物 VII 悬浮于二氯甲烷中,加入四丁基溴化铵和氢氧化钠溶液,室温反应 16 ~ 24 小时,反应萃取后,经柱色谱分离得游离产物,再与含氯化氢的甲醇溶液反应成盐酸盐,得到化合物 VIII。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,其特征是步骤 (3) 所述的无机酸为浓盐酸或浓硫酸。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,其特征是步骤 (4) 所

述的反应温度为 105 ~ 150℃。

5. 根据权利要求 4 所述的氘标记吡唑啉盐酸盐的制备方法,其特征是步骤 (5) 所述的化合物IV和氘代乙醇胺的物质的量之比为 1:0.8 ~ 2。

6. 根据权利要求 5 所述的氘标记吡唑啉盐酸盐的制备方法,其特征是步骤 (8) 所述的氢氧化钠溶液的质量浓度为 5% ~ 60%。

7. 根据权利要求 6 所述的氘标记吡唑啉盐酸盐的制备方法,其特征是步骤 (8) 所述的反应时间为 16 小时。

8. 根据权利要求 7 所述的氘标记吡唑啉盐酸盐的制备方法,其特征是步骤 (8) 所述的柱色谱所用的洗脱剂为石油醚和乙酸乙酯,其体积比为 1:0.2 ~ 1.5。

一种氘标记吡叻哌盐酸盐的制备方法

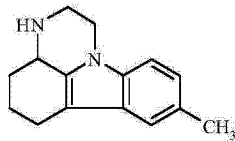
技术领域

[0001] 本发明涉及一种化合物的制备方法,具体设计一种氘标记吡叻哌盐酸盐的制备方法。

技术背景

[0002] 吡叻哌化学名称为 8-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1-氢-吡嗪并[3,2,1-jk]咪唑,分子量为 226.32,分子式为 $C_{15}H_{18}N_2$,结构式如下:

[0003]



[0004] 吡叻哌盐酸盐极易溶于水,能在甲醇,乙醇,丙酮等溶剂中溶解,具有毒性低、稳定性好等优点,属于中枢神经系统药物,为单胺氧化酶 A(MAO ~ A) 可逆抑制剂,能有效用于抑郁症的治疗,也可以用于治疗躁狂症。

[0005] 氘是氢的一种稳定非放射性同位素,重量为 2.0144,是最常用来标记药物的稳定同位素之一。稳定同位素标记药物通过化学合成的方法将稳定同位素标记到药物分子中,稳定同位素标记药物对人体没有放射性辐射损伤,特别适合于那些会因射线作用引起不稳定或裂解或机体损伤的化学反应和生理代谢过程,稳定同位素标记药物与其相应的药物分子在物理、化学、乃至生化性质方面均极其相似,可能具有比普通药物分子作用时间更长、药效更强等优点,普遍用于药理学、药动学、临床等方面的研究。

[0006] 本发明提供的氘标记吡叻哌盐酸盐的合成方法,尚未见报道,氘标记吡叻哌盐酸盐中碳-氘键稳定,能够有效缓解药物的分解过程,使其在体内的作用时间更长,可作为一种新型的单胺氧化酶 A(MAO ~ A) 可逆抑制剂,具有更好的药用前景。

发明内容

[0007] 发明目的:本发明的目的是为了解决现有技术的不足,提供一种工艺设计合理,产率高,操作过程方便可控的氘标记吡叻哌盐酸盐的合成方法。

[0008] 技术方案:为了实现以上目的,本发明采取的技术方案为:

[0009] 一种氘标记吡叻哌盐酸盐的制备方法,其包括如下步骤:

[0010] (1) 取环己酮 I 与氢化钠,在四氢呋喃中,室温反应 30 ~ 60 分钟,再与氯甲酸乙酯在 35 ~ 45℃ 反应 6 ~ 10 小时,得到化合物 II;

[0011] (2) 取化合物 II 溶于甲醇中,与乙酸钠的水溶液在 0℃ 反应 20 ~ 40 分钟;

[0012] (3) 在冰盐浴下将对甲基苯胺溶于无机酸中与亚硝酸钠反应 30 ~ 40 分钟,得到重氮化合物,然后将该重氮化合物加入到上述步骤 (2) 反应产物中,反应 30 ~ 50 分钟,得到化合物 III;

[0013] (4) 将化合物 III 溶于乙酸中,加入浓盐酸,反应 1 ~ 2 小时,冷却至室温,倒入冰水

中,过滤,滤饼经柱色谱分离得到化合物IV;

[0014] (5) 取化合物IV悬浮于苯中,与氘代乙醇胺在 70 ~ 100℃反应 3 ~ 4 小时,冷至室温,过滤,得到化合物V;

[0015] (6) 将化合物V悬浮于N,N-二甲基甲酰胺和苯中,保持温度在 15 ~ 25℃,滴加二氯亚砷,15 ~ 25℃反应 2 ~ 3 小时,冷却至室温,过滤,得到化合物VI;

[0016] (7) 将化合物VI悬浮于乙醇中,冰浴下加入硼氢化钠 15 ~ 25℃反应 1 小时,冰浴冷却下,滴加 3M 盐酸,得到化合物VII;

[0017] (8) 将化合物VII悬浮于二氯甲烷中,加入四丁基溴化铵和氢氧化钠溶液,室温反应 2 ~ 48 小时,反应萃取后,经柱色谱分离得游离产物,再与含氯化氢的甲醇溶液反应成盐酸盐,得到化合物VIII。

[0018] 作为优选方案,以上所述的氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,其包括如下步骤:

[0019] (1) 取环己酮 I 与氢化钠,在四氢呋喃中,室温反应 30 分钟,再与氯甲酸乙酯在 35℃反应 6 小时,得到化合物II;

[0020] (2) 取化合物II溶于甲醇中,与乙酸钠的水溶液在 0℃反应 20 分钟;

[0021] (3) 在冰盐浴下将对甲基苯胺溶于无机酸中与亚硝酸钠反应 30 分钟,得到重氮化合物,然后将该重氮化合物加入到上述步骤(2)反应产物中,反应 30 分钟,得到化合物III;

[0022] (4) 将化合物III溶于乙酸中,加入浓盐酸,反应 1 小时,冷却至室温,倒入冰水中,过滤,滤饼经柱色谱分离得到化合物IV;

[0023] (5) 取化合物IV悬浮于苯中,与氘代乙醇胺在 70 ~ 100℃反应 3 小时,冷至室温,过滤,得到化合物V;

[0024] (6) 将化合物V悬浮于N,N-二甲基甲酰胺和苯中,保持温度在 15℃,滴加二氯亚砷,15℃反应 2 小时,冷却至室温,过滤,得到化合物VI;

[0025] (7) 将化合物VI悬浮于乙醇中,冰浴下加入硼氢化钠,在 15℃反应 1 小时,冰浴冷却下,滴加 3M 盐酸,得到化合物VII;

[0026] (8) 将化合物VII悬浮于二氯甲烷中,加入四丁基溴化铵和氢氧化钠溶液,室温反应 16 ~ 24 小时,反应萃取后,经柱色谱分离得游离产物,再与含氯化氢的甲醇溶液反应成盐酸盐,得到化合物VIII。

[0027] 作为优选方案,以上所述的氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,步骤(3)所述的无机酸为浓盐酸或浓硫酸。

[0028] 作为优选方案,以上所述的氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,步骤(4)所述的反应温度为 105 ~ 150℃。更加优选的反应温度为 110 ~ 130℃。

[0029] 作为优选方案,以上所述的氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,步骤(5)所述的化合物IV和氘代乙醇胺的物质的量之比为 1:0.8 ~ 2。作为更加优选的方案,所述的化合物IV和氘代乙醇胺的物质的量之比为 1:1.1 ~ 1.6。

[0030] 作为优选方案,以上所述的氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,步骤(8)所述的氢氧化钠溶液的质量浓度为 5% ~ 60%。更加优选的氢氧化钠溶液的质量浓度为 20%。

[0031] 作为优选方案,以上所述的氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,步骤(8)所述的反应时间为 16 小时。

[0032] 作为优选方案,以上所述的氘标记吡啶啉盐酸盐的制备方法,步骤(8)所述的柱

色谱所用的洗脱剂为石油醚和乙酸乙酯,其体积比为 1:0.2 ~ 1.5。

[0033] 作为优选方案,以上所述的氘标记吡叻啉盐酸盐的制备方法,步骤(4)所述的柱色谱所用的洗脱剂为石油醚和二氯甲烷系统。

[0034] 有益效果:本发明提供的氘标记吡叻啉盐酸盐的制备方法和现有技术相比具有以下优点:

[0035] 1. 本发明提供的新型药物分子氘标记吡叻啉盐酸盐的合成方法,工艺设计合理,操作方法的简单、原料易得、工艺可放大生产、纯度高、反应过程可控和环境保护效果好。

[0036] 2. 并且本发明制备得到的氘标记吡叻啉盐酸盐中碳-氘键稳定,能够有效缓解药物的分解过程,使其在体内的作用时间更长,有望成为新的单胺氧化酶 A(MAO ~ A) 可逆抑制剂,可开发成为比吡叻啉盐酸盐具有更强疗效的抗抑郁制剂。

附图说明

[0037] 图 1 为本发明提供的氘标记吡叻啉盐酸盐的制备工艺流程图。

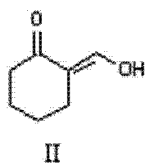
具体实施方式

[0038] 以下的实施例在于详细说明本发明,但不是限制本发明。

[0039] 实施例 1

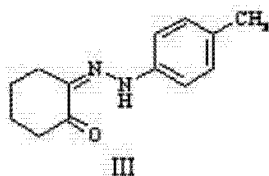
[0040] 化合物 II 的制备:取环己酮 I (40.00g, 0.40mol) 溶于四氢呋喃中,冰浴冷却,取氢化钠 (60% w/w, 19.4g, 0.48mol) 慢慢加入,室温反应 30 分钟,30 分钟内滴加氯甲酸乙酯 (39.55g, 0.53mol),35°C 反应 6 小时,白色悬浮液变为黄色悬浮液。将反应液过滤,滤饼用四氢呋喃 (400mL) 洗涤,将黄色滤饼悬浮在乙醚 (300mL) 中,并在冰浴下加入乙醇 (10mL) 和水 (180mL),搅拌 1 小时,去除有机相,冰浴下向水层中加入 6M 盐酸 (70mL),用乙醚 (200mL x 3) 萃取,有机相经无水硫酸钠干燥后,蒸干得 45.09g 浅红棕色液体化合物 II,收率为 87.7%。

[0041]



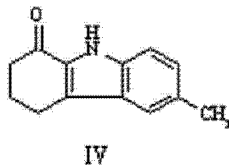
[0042] 化合物 III 的制备:取化合物 II (5.35g, 0.04mol) 溶于甲醇 (32mL) 中,滴加乙酸钠 (8.79g, 0.10mol) 的水 (26mL) 溶液,0°C 反应 20 分钟;然后将对甲基苯胺 (5.00g, 0.04mol) 溶于浓硫酸 (3mL) 中,冰盐浴下,30 分钟内滴加亚硝酸钠 (3.22g, 0.04mol) 的水 (10mL) 溶液,0°C 反应 30 分钟,将该重氮化合物加入到上述反应中,冰盐浴下搅拌 30 分钟。将黄色悬浮液过滤,滤饼悬浮于乙醇 (35mL) 中,20°C 搅拌 5 分钟,过滤,滤饼用乙醇 (5mL x 2) 洗涤,收集得 7.23g 黄色固体化合物 III,收率为 71.6%。

[0043]



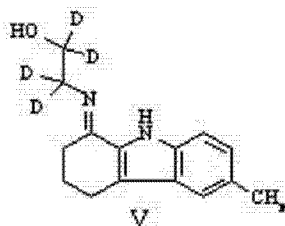
[0044] 化合物IV的制备：取化合物III (7.23g, 0.03mol) 溶于乙酸 (29mL) 中, 冰浴下加入浓盐酸 (7mL), 110℃反应1小时。冷却至室温, 将反应液慢慢倒入冰水 (70mL) 中, 有红棕色固体生成, 过滤, 滤饼用水 (5mL x 3) 洗涤, 经干燥后, 用体积比为1:1的石油醚和二氯甲烷作洗脱剂, 柱色谱分离得3.89g类白色固体化合物IV, 收率为58.4%。

[0045]



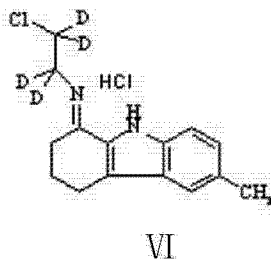
[0046] 化合物V的制备：取化合物IV (2.10g, 0.01mol) 悬浮于苯 (31mL) 中, 加入氘代乙醇胺 (0.79g, 0.01mol), 反应在85℃用分水器分水回流3小时。冷却至室温, 生成淡红棕色悬浮液, 过滤, 滤饼用乙醇 (3mL x 2) 洗涤, 收集得2.16g黄色固体化合物V, 收率为82.7%。

[0047]



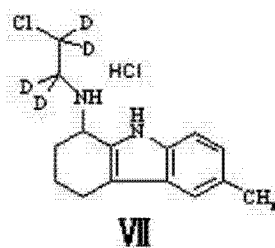
[0048] 化合物VI的制备：取化合物V (1.82g, 0.008mol) 悬浮于N,N-二甲基甲酰胺 (3.6mL) 和苯 (7mL) 中, 保持温度在15℃, 向淡黄色悬浮液中滴加二氯亚砷 (1.07g, 0.009mol), 15℃反应2小时, 过滤, 滤饼用乙醇 (1mL x 2), 收集得1.47g浅黄绿色固体化合物VI, 收率为73.9%。

[0049]



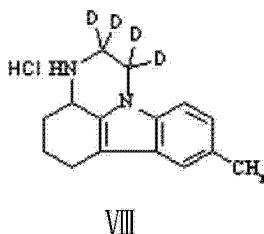
[0050] 化合物VII的制备：取化合物VI (1.47g, 0.005mol) 悬浮于甲醇 (8mL) 中, 冰浴下加入硼氢化钠 (0.18g, 0.005mol), 15℃反应1h。冰浴冷却下, 滴加3M盐酸 (2mL), 将类白色悬浮液过滤, 滤饼用乙醇 (1mL x 2) 洗涤, 收集得1.42g白色固体化合物VII, 收率为95.9%。

[0051]



[0052] 化合物VIII的制备:将化合物VII (1.25g, 0.004mol) 悬浮于二氯甲烷 (11mL) 中,加入四丁基溴化铵 (0.13g, 0.4mmol) 和 20%氢氧化钠溶液 (2mL), 室温反应 16 小时。冷却至室温,水层用二氯甲烷 (20mL) 萃取,有机相经无水硫酸钠干燥后,蒸干,用体积比为 1:1 的石油醚和乙酸乙酯作洗脱剂,柱色谱分离得游离产物,用含氯化氢的甲醇溶液成盐酸盐,得 0.86g 类白色固体化合物VIII (99.4% HPLC), D enrichment >99%, 收率为 78.2%。¹H NMR (300MHz, DMSO ~ d₆): δ 9.45 (br, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.47 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.69 (m, 1H). MS: 231.2 [M+H]⁺。

[0053]



[0054] 整个反应流程图如图 1 所示。

[0055] 取化合物VIII进行实验,结果表明,化合物VIII具有明显的抑制单胺氧化酶 A (MAO ~ A) 的活性。

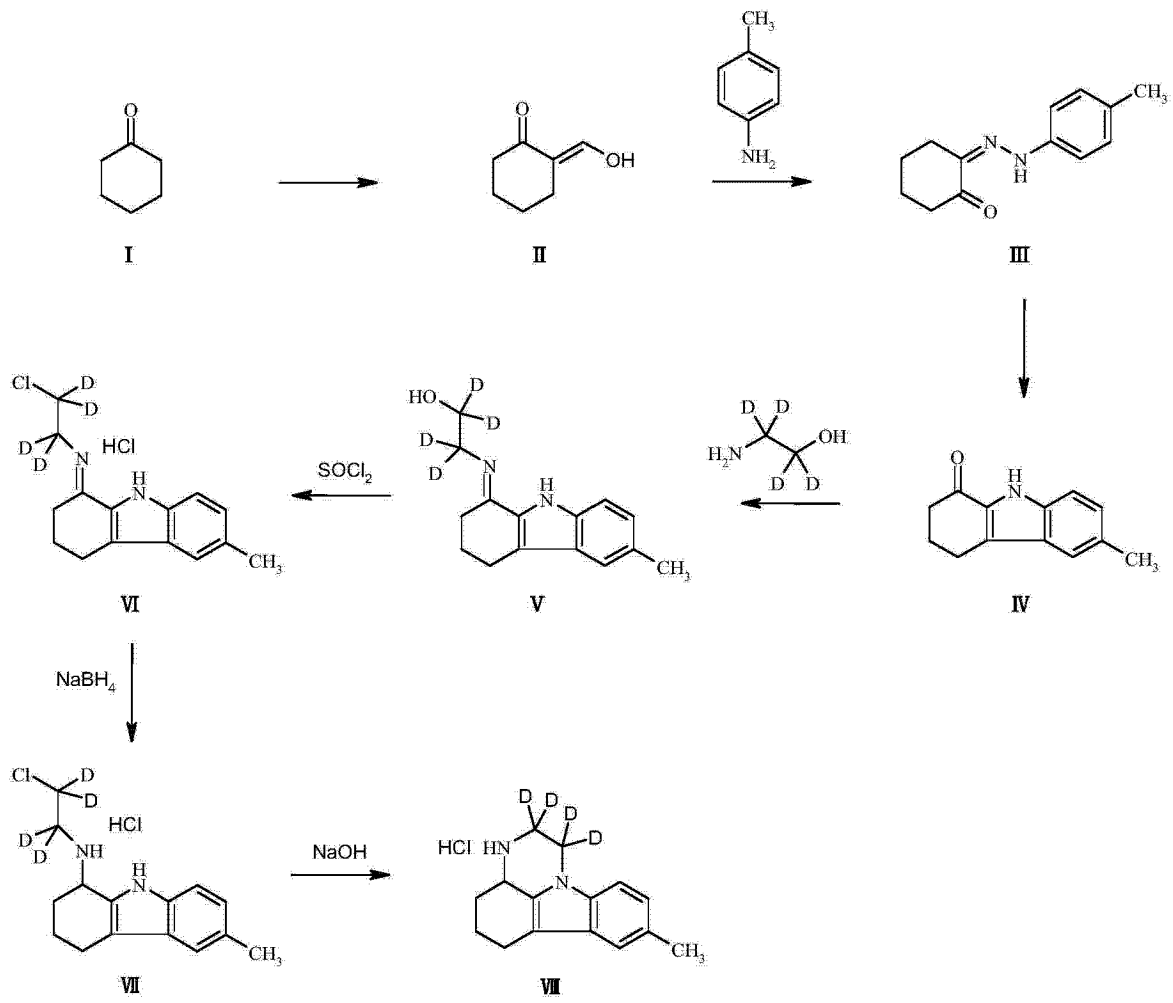


图 1