



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110724098 A

(43)申请公布日 2020.01.24

(21)申请号 201911106596.2

(22)申请日 2019.11.13

(71)申请人 成都福柯斯医药技术有限公司

地址 610041 四川省成都市高新区府城大道西段399号6栋1单元11层7号

(72)发明人 宁兆伦 阳林芳 彭丰华 黄湘川  
魏庚辉

(74)专利代理机构 成都睿道专利代理事务所  
(普通合伙) 51217

代理人 薛波

(51)Int.Cl.

C07D 217/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

一种5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法

(57)摘要

本发明涉及有机合成领域,公开了一种5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,其特征在于,包括下述步骤:(1)苄基保护:以5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐为原料在第一有机溶剂及碱的条件下与溴化苄反应得到2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉;(2)上羧基反应:以2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉为原料在四氢呋喃中及TMEDA存在下与丁基锂和二氧化碳反应得到2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐;(3)脱苄基反应:以2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐在第二有机溶剂中及酸条件下经钨碳催化氢化得到5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐。该制备方法中间体稳定,固废较少,产品纯度较高,成本较低,适合于工业生产。

1. 一种5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,其特征在于,包括下述步骤:

(1) 苄基保护:以5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐为原料在第一有机溶剂及碱的条件下与溴化苄反应得到2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉;

(2) 上羧基反应:以2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉为原料在四氢呋喃中及TMEDA存在下与丁基锂和二氧化碳反应得到2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐;

(3) 脱苄基反应:以2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐在第二有机溶剂中及酸的条件下经钨碳催化氢化得到5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐。

2. 根据权利要求1所述的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,其特征在于,

步骤(1)包括:将5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐与溴化苄在碱和有机溶剂中反应,经萃取,成盐,解盐,萃取,浓缩得到2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉。

步骤(2)包括:将2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉在四氢呋喃和TMEDA中与丁基锂和二氧化碳在适当的温度下反应,再经萃取,成盐,过滤,干燥得到2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐。

步骤(3)包括:将2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐在第二有机溶剂及酸中经钨碳在一定压力下催化氢化,再经过滤,浓缩,打浆得到5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐。

3. 根据权利要求2所述的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,其特征在于,所述步骤(1)中,所述第一有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、乙腈、乙酸乙酯或二氯甲烷中的一种。

4. 根据权利要求2所述的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,其特征在于,所述步骤(1)中,所述碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化铯中的一种。

5. 根据权利要求2所述的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,其特征在于,所述步骤(1)中,5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐、溴化苄及碱的摩尔比为1:1.0~1.1:2.0~2.5。

6. 根据权利要求2所述的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,其特征在于,所述步骤(1)中,反应温度为0~10℃;反应后处理时调节pH为10~11。

7. 根据权利要求2所述的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,其特征在于,所述步骤(2)中,2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉、TMEDA及丁基锂的摩尔比为1:1.0~1.5:1.5~2.0。

8. 根据权利要求2所述的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,其特征在于,所述步骤(2)中,滴加丁基锂时控制反应温度为-80~-70℃,通二氧化碳时控制反应温度为-80~-60℃。

9. 根据权利要求2所述的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,其特征在于,所述步骤(3)中,所述第二有机溶剂为甲醇、乙醇、乙酸乙酯或四氢呋喃中的一种;所述酸为盐酸、硫酸、醋酸、三氟乙酸或对甲苯磺酸中的一种。

10. 根据权利要求2所述的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法, 其特征在于, 所述步骤(3)中, 反应温度是50~60℃; 催化氢化时氢气压力为1-2atm。

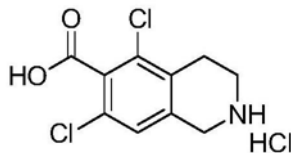
## 一种5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,具体而言,涉及一种5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法。

### 背景技术

[0002] 利他司特(Lifitegrast)一种新的细胞间黏附因子的抑制剂,可以通过阻断细胞间黏附分子和整合素蛋白淋巴细胞功能相关抗原之间的结合起效。2016年7月,美国FDA正式批准了5%利他司特滴眼剂(商品名Xiidra™)的申请。利他司特是FDA批准的第一个可以改善和治疗干眼症症状的新药,在不久的将来其临床应用会更广泛。业界对其商业前景十分看好,预计年销售额将突破10亿美元,目前该药物的仿制开发在全球也是如火如荼。利他司特由三个关键片段组成,5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐是其关键中间体之一。



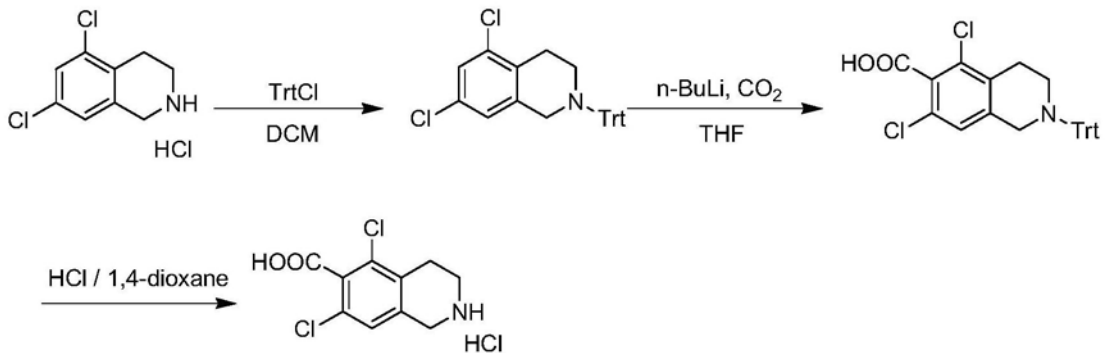
[0003]

### 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐

[0004] 目前为止,合成5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐只有一条途径,即Sarcode Bioscience Inc公开的,以5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐为原料,经三苯基甲基保护,再与丁基锂和二氧化碳反应上羧基,最后盐酸脱保护得到5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐。

[0005] 但是该方法存在以下缺点:第一是保护基三苯基甲基氯价格较高;第二是保护基三苯基甲基质量较大,脱保护会产生大量的三苯基甲醇废固,对环境不够友好,固废处理费用较高;第三是脱保护产生的大量的三苯基甲醇不易完全除去,多次纯化后产品依然含有三苯基甲醇0.3%左右,无法满足对于质量要求较高的制药公司的使用需求;第四是三苯基甲基保护基不是很稳定不易储存,尤其是非常怕酸,在生产过程中遇到酸会部分分解,也会影响生产的收率。

[0006] 现有技术中合成路线如下:



总体来说,目前合成5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的方法存在成本较高,中间体不稳定,固废较多,产品纯化困难等问题,这些问题某种程度上限制了该产品在生产上的顺利实施。

### 发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种反应中间体稳定,固废较少,产品纯度较高,成本较低,适于工业化生产5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法。

[0010] 本发明的实施例是这样实现的:

[0011] 一种5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,包括下述步骤:

[0012] (1) 苄基保护:以5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐为原料在第一有机溶剂及碱的条件下与溴化苄反应得到2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉;

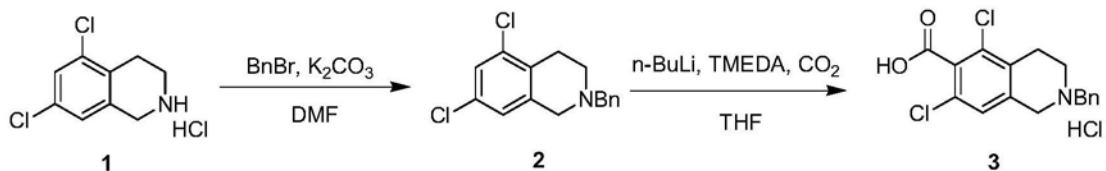
[0013] (2) 上羧基反应:以2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉为原料在四氢呋喃中及TMEDA存在下与丁基锂和二氧化碳反应得到2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐;

[0014] 本发明采用溴化苄与5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐反应,经苄基保护,上羧基反应,脱苄基反应得到5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐,相比于现有技术中采用三苯基甲基氯进行三苯基甲基保护具有更突出的优势,具体如下:本发明中间体稳定,2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉和2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐在室温和加热下或在酸中稳定,不容易分解,便于工业化生产和储存。

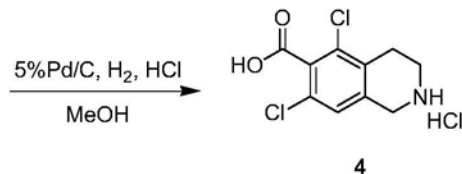
[0015] (3) 脱苄基反应:以2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐在第二有机溶剂中及酸的条件下经钨碳催化氢化得到5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐。

[0016] 本发明相比于现有技术中脱三苯基甲基具有更突出的优势,具体如下:产生固废较少,没有大量的三苯甲醇产生,减少了固废处理成本,对环境友好;产品纯度较高,经过第一步成盐-解盐,第二步和第三步两次成盐纯化,产品5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的纯度可以达到HPLC>99%,单杂<0.2%;钨碳可以循环套用,总成本较低,适合于工业生产。

[0017] 本合成方法的反应路线如下所示:



[0018]



[0019] 步骤(1)包括:将5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐与溴化苄在碱和有机溶剂中反应,经萃取,成盐,解盐,萃取,浓缩得到2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉。

[0020] 步骤(2)包括:将2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉在四氢呋喃和TMEDA中与丁基锂和二氧化碳在适当的温度下反应,再经萃取,成盐,过滤,干燥得到2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐。

[0021] 步骤(3)包括:将2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐在第二有机溶剂及酸中经钯碳在一定压力下催化氢化,再经过滤,浓缩,打浆得到5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐。

[0022] 进一步地,步骤(1)中,所述第一有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,二甲基亚砜,乙腈,乙酸乙酯,二氯甲烷中的一种。

[0023] 进一步地,所述步骤(1)中,所述碱为碳酸钾,碳酸钠,碳酸铯,氢氧化钾,氢氧化钠,氢氧化锂,氢氧化铯中的一种。

[0024] 进一步地,所述步骤(1)中,5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐、溴化苄及碱的摩尔比为1:1.0~1.1:2.0~2.5。

[0025] 进一步地,所述步骤(1)中,反应温度为0~10℃。

[0026] 进一步地,所述步骤(1)中,反应后处理时用碱调pH至10~11。

[0027] 进一步地,所述步骤(2)中,2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉在四氢呋喃、TMEDA及丁基锂的摩尔比为1:1.0~1.5:1.5~2.0。

[0028] 进一步地,所述步骤(2)中,滴加丁基锂时控制反应温度为-80~-70℃,通二氧化碳时控制反应温度为-80~-60℃。

[0029] 进一步地,所述步骤(3)中,所述第二有机溶剂为甲醇,乙醇,乙酸乙酯,四氢呋喃中的一种。

[0030] 进一步地,所述步骤(3)中,所述酸为盐酸,硫酸,醋酸,三氟乙酸,对甲苯磺酸中的一种。

[0031] 进一步地,所述步骤(3)中,反应温度是50~60℃。

[0032] 进一步地,所述步骤(3)中,催化氢化时氢气压力为1-2atm。

[0033] 本发明的有益效果是:

[0034] 1.本发明方法首次以5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐为原料,经苄基保护,上羧基反应,脱苄基反应得到5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,反应过程中中间体稳定,其中2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉和2-苄基-5,7-二氯-

1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐在室温和加热下或在酸中稳定,不容易分解,便于工业化生产和储存。

[0035] 2. 相比于现有技术中脱三苯基甲基,本发明脱苄基反应过程中产生的固废较少,没有大量的三苯甲醇产生,减少了固废处理成本,对环境友好。

[0036] 3. 本发明产品纯度较高,经过第一步成盐-解盐,第二步和第三步两次成盐纯化,产品5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的纯度可以达到HPLC>99%,单杂<0.2%。

[0037] 4. 本发明原料成本低,且钯碳可以循环套用,总成本较低,适合于大规模工业生产。

### 具体实施方式

[0038] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。

#### [0039] 实施例1

[0040] 一种5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,包括下述步骤:

[0041] (1) 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备:

[0042] 向500ml三口瓶中分别加入DMF (200ml, 4.0vol), 碳酸钾 (70.0g, 0.51mol, 2.4eq), 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 (50.0g, 0.21mol, 1.0eq), 搅拌;滴加溴化苄 (37.7g, 0.22mol, 1.05eq), 全程控温0℃;滴毕,在0℃反应20h;TLC显示原料反应完全;倒入水 (600mL) 中,用乙酸乙酯 (200mL\*2) 萃取。有机相合并,缓慢滴加12N HCl,为了使析晶更彻底,调节pH=1-2,过程有大量固体析出;搅拌1小时后过滤,将固体加入水 (200mL) 中,用2N KOH调PH=10-11;用乙酸乙酯 (200mL\*2) 萃取,有机相合并,饱和食盐水 (200mL) 洗涤;有机相减压浓缩至干得棕黄色油状物52.7g,收率86%。H1NMR (400MHz, CDC13): 7.32-7.40 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.76-2.85 (m, 4H)。

[0043] (2) 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸的制备:

[0044] 向1000ml三口瓶中加入THF (300ml, 6.0vol), TMEDA (20.0g, 171.0mmol, 1.0eq), 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉 (50.0g, 171.0mmol, 1.0eq)。氮气保护下降温至-70℃。向体系滴加n-BuLi (102ml, 257.0mmol, 1.5eq), 过程控温低于-70℃;滴毕,于-70℃搅拌30min;向体系通入CO<sub>2</sub>,控温-60℃。之后,于-60℃搅拌1h,然后自然回温至0℃;向体系中加入20%柠檬酸调pH=6,加乙酸乙酯 (300mL\*2) 萃取,合并有机相,加入浓盐酸25mL,于10℃搅拌4h,过滤,滤饼烘干得白色固体54.2g,收率85%。H1NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.65 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.51 (br, 4H), 3.07 (m, 2H)。

[0045] (3) 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的制备:

[0046] 向1000mL高压釜中依次加入2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐 (44.4g, 119mmol), 5%Pd/C (4.0g), 12N HCl (40.0ml) 和MeOH (320ml);抽真空氮气置换三遍,然后抽气氢气置换三遍;升温至50℃,保持氢气压力1atm,反应20h;TLC显示反应完全;垫硅藻土过滤,滤饼用甲醇 (80mL) 冲洗;滤液减压浓缩至干得到粗品5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐;加入水 (220mL),室温搅拌4h,过滤,干燥得到类白色固体5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐30.6g,收率91%,HPLC>99%,单杂<0.2%。H1NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.59 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.33 (br, 1H) 2.94

(m, 2H)。

[0047] 实施例2

[0048] 一种5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,包括下述步骤:

[0049] (1) 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备:

[0050] 向500ml三口瓶中分别加入二甲基亚砷(200ml, 4.0vol), 碳酸钾(70.0g, 0.51mol, 2.4eq), 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(50.0g, 0.21mol, 1.0eq), 搅拌;滴加溴化苄(35.9g, 0.21mol, 1.0eq), 全程控温10℃;滴毕,在10℃反应20h;TLC显示原料反应完全;倒入水(600mL)中,用乙酸乙酯(200mL\*2)萃取。有机相合并,缓慢滴加12N HCl,为了使析晶更彻底,调节pH=1-2,过程有大量固体析出;搅拌1小时后过滤,将固体加入水(200mL)中,用2N KOH调PH=10-11;用乙酸乙酯(200mL\*2)萃取,有机相合并,饱和食盐水(200mL)洗涤;有机相减压浓缩至干得棕黄色油状物52.6g,收率85.8%。H1NMR(400MHz, CDC13): 7.32-7.40(m, 5H), 7.23(s, 1H), 6.91(s, 1H), 3.69(s, 2H), 3.57(s, 2H), 2.76-2.85(m, 4H)。

[0051] (2) 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸的制备:

[0052] 向1000ml三口瓶中加入THF(300ml, 6.0vol), TMEDA(23.8g, 205.2mmol, 1.2eq), 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉(50.0g, 171.0mmol, 1.0eq)。氮气保护下降温至-80℃。向体系滴加n-BuLi(116ml, 290.7mmol, 1.7eq), 过程控温低于-70℃;滴毕,于-80℃搅拌30min;向体系通入CO<sub>2</sub>,控温-80℃。之后,于-80℃搅拌1h,然后自然回温至0℃;向体系中加入20%柠檬酸调pH=6-7,加乙酸乙酯(300mL\*2)萃取,合并有机相,加入浓盐酸25mL,于20℃搅拌4h,过滤,滤饼烘干得白色固体54.4g,收率85.4%。H1NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.65(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.48(m, 3H), 4.43(s, 2H), 4.30(s, 2H), 3.51(br, 4H), 3.07(m, 2H)。

[0053] (3) 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法:

[0054] 向1000mL高压釜中依次加入2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐(44.4g, 119mmol), 5%Pd/C(4.0g), 12N HCl(40.0ml)和MeOH(320ml);抽真空氮气置换三遍,然后抽气氢气置换三遍;升温至60℃,保持氢气压力2atm,反应20h;TLC显示反应完全;垫硅藻土过滤,滤饼用甲醇(80mL)冲洗;滤液减压浓缩至干得到粗品5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐;加入水(220mL),室温搅拌4h,过滤,干燥得到类白色固体5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐30.7g,收率91.3%,HPLC>99%,单杂<0.2%。H1NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.59(s, 2H), 7.52(s, 1H), 4.29(s, 2H), 3.41(m, 2H), 3.33(br, 1H) 2.94(m, 2H)。

[0055] 实施例3

[0056] 一种5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,包括下述步骤:

[0057] (1) 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备:

[0058] 向500ml三口瓶中分别加入DMF(200ml, 4.0vol), 碳酸钠(53.4g, 0.51mol, 2.4eq), 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(50.0g, 0.21mol, 1.0eq), 搅拌;滴加溴化苄(39.3g, 0.23mol, 1.1eq), 全程控温5℃;滴毕,在5℃反应20h;TLC显示原料反应完全;倒入水(600mL)中,用乙酸乙酯(200mL\*2)萃取。有机相合并,缓慢滴加12N HCl,为了使析晶更彻底,调节pH=1-2,过程有大量固体析出;搅拌1小时后过滤,将固体加入水(200mL)中,用2N KOH调PH=10;用乙酸乙酯(200mL\*2)萃取,有机相合并,饱和食盐水(200mL)洗涤;有机相减压浓缩至干得棕黄色油状物52.9g,收率86.3%。H1NMR(400MHz, CDC13): 7.32-7.40(m, 5H),



7.23 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.76-2.85 (m, 4H)。

[0059] (2) 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸的制备:

[0060] 向1000ml三口瓶中加入THF (300ml, 6.0vol), TMEDA (29.7g, 256.5mmol, 1.5eq), 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉 (50.0g, 171.0mmol, 1.0eq)。氮气保护下降温至-75℃。向体系滴加n-BuLi (136.8ml, 342.0mmol, 2.0eq), 过程控温低于-70℃;滴毕,于-75℃下搅拌30min;向体系通入CO<sub>2</sub>,控温-70℃。之后,于-70℃搅拌1h,然后自然回温至0℃;向体系中加入20%柠檬酸调pH=6.5,加乙酸乙酯(300mL\*2)萃取,合并有机相,加入浓盐酸25mL,于10℃搅拌4h,过滤,滤饼烘干得白色固体54.0g,收率84.7%。H1NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.65 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.51 (br, 4H), 3.07 (m, 2H)。

[0061] (3) 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的制备:

[0062] 向1000mL高压釜中依次加入2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐(44.4g, 119mmol), 5%Pd/C (4.0g), 12N HCl (40.0ml) 和乙醇(320ml);抽真空氮气置换三遍,然后抽气氢气置换三遍;升温至55℃,保持氢气压力1.5atm,反应20h;TLC显示反应完全;垫硅藻土过滤,滤饼用乙醇(80mL)冲洗;滤液减压浓缩至干得到粗品5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐;加入水(220mL),室温搅拌4h,过滤,干燥得到类白色固体5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐30.5g,收率90.9%,HPLC>99%,单杂<0.2%。H1NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.59 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.33 (br, 1H) 2.94 (m, 2H)。

[0063] 对比例

[0064] 一种5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的合成方法,包括下述步骤:

[0065] (1) 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备:

[0066] 向500ml三口瓶中分别加入DMF (200ml, 4.0vol), 碳酸钾(86.9g, 0.63mol, 3.0eq), 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(50.0g, 0.21mol, 1.0eq), 搅拌;滴加溴化苄(53.9g, 0.32mol, 1.5eq), 全程控温5℃;滴毕,在5℃反应20h;TLC显示原料反应完全;倒入水(600mL)中,用乙酸乙酯(200mL\*2)萃取。有机相合并,缓慢滴加12N HCl,为了使析晶更彻底,调节pH=1-2,过程有大量固体析出;搅拌1小时后过滤,将固体加入水(200mL)中,用2N KOH调PH=10;用乙酸乙酯(200mL\*2)萃取,有机相合并,饱和食盐水(200mL)洗涤;有机相减压浓缩至干得棕黄色油状物37.9g,收率61.7%。

[0067] (2) 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸的制备:

[0068] 向1000ml三口瓶中加入THF (300ml, 6.0vol), TMEDA (20.0g, 171.0mmol, 1.0eq), 2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉 (50.0g, 171.0mmol, 1.0eq)。氮气保护下降温至-60~-50℃。向体系滴加n-BuLi (102ml, 257.0mmol, 1.5eq), 过程控温-60~-50℃;滴毕,于-60~-50℃下搅拌30min;向体系通入CO<sub>2</sub>,控温-50~-40℃。之后,于-50~-40℃搅拌1h,然后自然回温至0℃;向体系中加入20%柠檬酸调pH=6,加乙酸乙酯(300mL\*2)萃取,合并有机相,加入浓盐酸25mL,于10℃搅拌4h,过滤,滤饼烘干得白色固体46.2g,收率72.5%。

[0069] (3) 5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐的制备:

[0070] 向1000mL高压釜中依次加入2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐(44.4g, 119mmol), 5%Pd/C (4.0g), 12N HCl (40.0ml) 和MeOH(320ml);抽真空氮气置换三

遍,然后抽气氢气置换三遍;升温至65℃,保持氢气压力4atm,反应16h;TLC显示反应完全;垫硅藻土过滤,滤饼用甲醇(80mL)冲洗;滤液减压浓缩至干得到粗品5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐;加入水(220mL),室温搅拌4h,过滤,干燥得到类白色固体5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐28.2g,收率84%,HPLC<95%,单杂>2.0%。

[0071] 由上述实施例1~3与对比例1可知,对比例的步骤(1)中的投料比不在本申请的投料比范围内,所制得的中间物2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉的收率61.7%,明显低于本申请步骤(1)中2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉的收率;对比例的步骤(2)中的滴加丁基锂时控制反应温度及通二氧化碳时控制反应温度均不在本申请该步骤的控制反应温度范围内,滴加丁基锂时温度高于-70℃及通二氧化碳时高于-60℃时反应过程会有较多杂质生成,所制得的2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸的收率72.5%,明显低于本申请步骤(1)中2-苄基-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸的收率;对比例的步骤(3)中的反应温度及催化氢化时氢气压力均不在本申请该步骤的反应温度及催化氢化时氢气压力范围内,经过步骤(3)所制得的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐收率84%,HPLC<95%,单杂>2.0%,收率及纯度明显降低,单杂含量明显升高。

[0072] 综上所述,采用本发明实施例提供的制备方法的投料比、反应温度等参数范围内制备得到的5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-羧酸盐,收率及纯度更高。