



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109232521 A

(43)申请公布日 2019.01.18

(21)申请号 201810877447.5

(22)申请日 2018.08.03

(71)申请人 兰州大学

地址 730030 甘肃省兰州市城关区天水南路222号

(72)发明人 张辅民 安洋

(74)专利代理机构 北京中恒高博知识产权代理有限公司 11249

代理人 钟国

(51)Int.Cl.

C07D 333/22(2006.01)

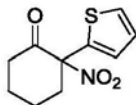
权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种合成替来他明中间体化合物以及替来他明的合成方法

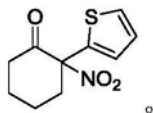
(57)摘要

本发明公开一种合成替来他明的中间体化

合物,其具有如下化学结构式: 通过

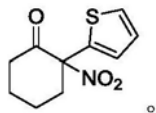
在碱的作用下,二(2-噻吩基)碘盐与2-硝基环己酮反应得到该中间体化合物,以该中间体化合物为底物,经硝基还原,胺乙基化,生成替来他明。与现有替来他明的合成方法相比,本发明路线简单、成本低廉、操作方便。

1. 一种合成替来他明的中间体化合物, 具有如下化学结构式:



2. 权利要求1所述中间体化合物的合成方法, 包括:

在碱的作用下, 二(2-噻吩基)碘盐与2-硝基环己酮反应, 即得到所述的中间体化合物:



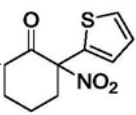
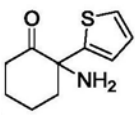
3. 根据权利要求2所述的合成方法, 其特征在于, 所述碱为叔丁醇钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、三乙胺、1,8-二氮杂环[5,4,0]十一烯-7或正丁基锂。

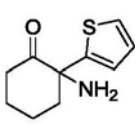
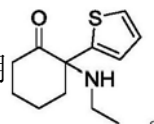
4. 根据权利要求2所述的合成方法, 其特征在于, 所述二(2-噻吩基)碘盐的制备过程包括: 在氧化剂的作用下, 噻吩与单质碘以及抗衡离子酸反应得到二(2-噻吩基)碘盐。

5. 根据权利要求4所述的合成方法, 其特征在于, 所述氧化剂为间氯过氧苯甲酸。

6. 根据权利要求4所述的合成方法, 其特征在于, 所述抗衡离子酸为三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、四氟硼酸、六氟磷酸、三氟乙酸或氢溴酸。

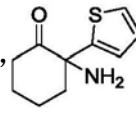
7. 一种替来他明的合成方法, 包括如下步骤:

(1) 用还原剂将  还原成  ;

(2)  与乙基化试剂反应, 得到替来他明  。

8. 根据权利要求7所述的合成方法, 其特征在于, 所述还原剂为铁/盐酸、锌粉/盐酸、氢化锂铝、锌粉/醋酸。

9. 根据权利要求7所述的合成方法, 其特征在于, 所述乙基化试剂为乙醛。

10. 根据权利要求9所述的合成方法, 其特征在于, 步骤(2)的具体过程为: 在醋酸和氰基硼氢化钠的作用下,  与乙醛反应生成替来他明。

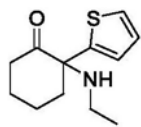
一种合成替来他明中间体化合物以及替来他明的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,具体涉及一种合成替来他明的中间体化合物及其合成方法。

背景技术

[0002] 替来他明(Tiletamine),其化学名为2-噻吩基-2-乙胺基环己酮,化学结构式:



作为一种杂芳环己哌啶类解离麻醉药物,在药理学机理上它与氯胺酮有很多的相似性,但其主要优点是麻醉效果较强。例如,同计量的替来他明麻醉效果是氯胺酮的二至三倍。并且药物替来他明具有简单的骨架结构和宝贵的药用价值,因此在临床上广泛使用。

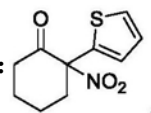
[0003] 现有替来他明的合成一般是先制备(N-(苯甲酰氧基)-N-(三氟乙酰基)烯胺,通过经过[3,3]- σ 重排在与铝试剂作用、脱保护基得到 β -(2-噻吩)- β -氨基醇。再依次经过还原胺化、琼斯试剂氧化,最终得到替来他明。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种新的合成替来他明的中间体化合物及其合成方法,以使替来他明的合成成本更低廉,操作更方便。

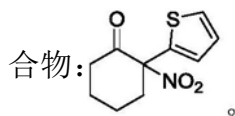
[0005] 为了解决上述技术问题,本发明提供了如下的技术方案:

[0006] 一种合成替来他明的中间体化合物,具有如下化学结构式:



[0007] 上述中间体化合物的合成方法,包括如下步骤:

[0008] 在碱的作用下,二(2-噻吩基)碘盐与2-硝基环己酮反应,即得到所述的中间体化



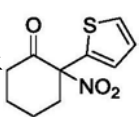
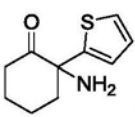
[0009] 优选地,所述碱为B碱或L碱,如叔丁醇钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、三乙胺、1,8-二氮杂环[5.4.0]十一烯-7 (DBU) 或正丁基锂。

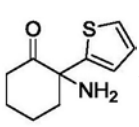
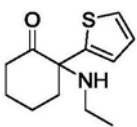
[0010] 优选地,所述二(2-噻吩基)碘盐的制备过程包括:在氧化剂的作用下,噻吩与单质碘以及抗衡离子酸反应得到二(2-噻吩基)碘盐。生成的二(2-噻吩基)碘盐可以不经柱层析分离,直接参与与2-硝基环己酮的反应。

[0011] 优选地,所述氧化剂为间氯过氧苯甲酸。

[0012] 优选地,所述抗衡离子酸为三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、四氟硼酸、六氟磷酸、三氟乙酸或氢溴酸。

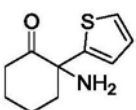
[0013] 一种替来他明的合成方法,包括如下步骤:

[0014] (1) 用还原剂将  还原成  ;

[0015] (2)  与乙基化试剂反应, 得到替来他明  。

[0016] 优选地, 所述还原剂为铁/盐酸、锌粉/盐酸、氢化锂铝、锌粉/醋酸。

[0017] 优选地, 所述乙基化试剂为乙醛。

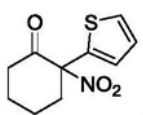
[0018] 优选地, 步骤 (2) 的具体过程为: 在醋酸和氰基硼氢化钠的作用下,  与乙醛反应生成替来他明。

具体实施方式

[0019] 以下对本发明的优选实施例进行说明, 应当理解, 此处所描述的优选实施例仅用于说明和解释本发明, 并不用于限定本发明。

[0020] 本发明提供一种用于合成替来他明的中间体化合物, 该化合物通过包括如下步骤得到:

[0021] 在碱的作用下, 二 (2-噻吩基) 碘盐与 2-硝基环己酮反应, 即得到所述的中间体化合物:

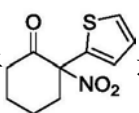
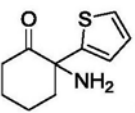
[0022]  。

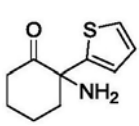
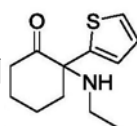
[0023] 优选地, 所述碱为叔丁醇钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、三乙胺、DBU 或正丁基锂。

[0024] 所述二 (2-噻吩基) 碘盐可现制现用, 通过如下方法制备: 在氧化剂的作用下, 噻吩与单质碘以及抗衡离子酸反应得到二 (2-噻吩基) 碘盐。生成的二 (2-噻吩基) 碘盐可以不经柱层析分离, 直接参与与 2-硝基环己酮的反应。上述两反应的反应温度可控制在 20~110℃。

[0025] 优选地, 所述抗衡离子酸为三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、四氟硼酸、六氟磷酸、三氟乙酸或氢溴酸。

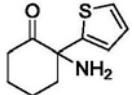
[0026] 再利用上述的中间体化合物进一步经过硝基还原, 胺乙基化等步骤合成出替来他明, 具体反应步骤包括:

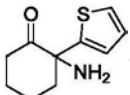
[0027] (1) 用还原剂将  还原成  ;

[0028] (2)  与乙基化试剂反应, 得到替来他明  。

[0029] 优选地, 所述还原剂可以采用铁/盐酸、锌粉/盐酸、氢化锂铝、锌粉/醋酸等。

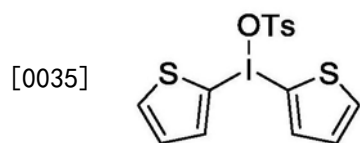
[0030] 优选地,所述乙基化试剂为乙醛。

[0031] 优选地,步骤(2)中,  与乙基化试剂反应的过程如下:

[0032] 在乙酸和氰基硼氢化钠的作用下,  与乙醛反应生成替来他明。

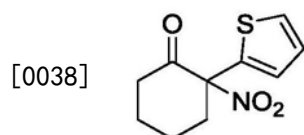
[0033] 实施例1

[0034] (1) 在Ar氛围下,将间氯过氧苯甲酸(80%,2.6g,12.5mmol),碘(3.8g,5mmol),噻吩(1.39mL,17.5mmol)加入100mL圆底烧瓶中,再加入重蒸CH₂Cl₂(50mL)搅拌溶解,再向体系中加入对甲苯磺酸(3.01mL,17.5mmol),将混合物在室温下搅拌持续6小时。减压蒸馏除去溶剂,直接进行柱层析(二氯甲烷/乙醚/甲醇=100:50:2),得到白色固体二(2-噻吩基)碘对甲苯磺酸盐(6.1g,产率66%)。



[0036] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃):δ7.76(dd,J=3.8,1.1Hz,2H),7.50(dd,J=5.4,1.1Hz,2H),7.46(d-like,J=8.0Hz,2H),7.06(d,J=8.0Hz,2H),6.95(dd,J=5.4,3.8Hz,2H),2.32(s,3H).¹³C NMR(100MHz,CDC1₃):δ141.10,140.3,139.6,135.3,129.1,128.7,126.0,102.2,21.3.

[0037] (2) 在干燥的10mL封管中依次加入2-硝基环己酮(28.67mg,0.2mmol),碳酸铯(130.32mg,0.4mmol)及二(2-噻吩基)碘对甲苯磺酸盐(92.87mg,0.20mmol),然后在氩气氛围下加入4.0mL二氯甲烷(DCM),用盖子密封,于90℃油浴中反应3h。当原料消耗完之后,将体系降温至室温,然后加入4.0mL石油醚稀释,直接进行柱层析(石油醚/乙酸乙酯=40:1),得到浅黄色液体2-硝基-2-(2-噻吩)环己酮(16.2mg,产率49.0%)。



[0039] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃):δ7.53(dd,J=4.8Hz,1.2Hz,1H),7.16(dd,J=3.6Hz,1.2Hz,1H),7.12(dd,J=4.8Hz,3.6Hz,1H),3.27-3.20(m,1H),2.77-2.71(m,1H),2.67-2.63(m,2H),2.00-1.93(m,3H),1.92-1.86(m,1H).¹³C NMR(100MHz,CDC1₃):δ198.7,135.0,130.5,129.0,127.5,97.6,39.5,37.5,26.4,22.1.

[0040] 实施例2

[0041] (1) 二(2-噻吩基)碘三氟甲磺酸盐的制备过程与实施例1的二(2-噻吩基)碘对甲苯磺酸盐相同,区别只在于用三氟甲磺酸替代对甲苯磺酸。

[0042] (2) 在干燥的10mL封管中依次加入2-硝基环己酮(28.67mg,0.2mmol),碳酸钾(55.28mg,0.4mmol)及二(2-噻吩基)碘三氟甲磺酸盐(88.4mg,0.20mmol),然后在氩气氛围下加入2.0mL二氯甲烷(DCM),用盖子密封,于100℃油浴中反应2h。当原料消耗完之后,将体系降温至室温,然后加入5.0mL石油醚稀释,直接进行柱层析(石油醚/乙酸乙酯=40:1),得到浅黄色液体2-硝基-2-(2-噻吩)环己酮(18.9mg,产率42.0%)。产物的波谱数据同实施例

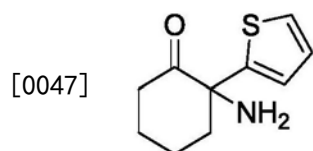
1。

[0043] 实施例3

[0044] (1) 二(2-噻吩基)碘六氟磷酸盐的制备过程与实施例1的二(2-噻吩基)碘对甲苯磺酸盐相同,区别只在于用六氟磷酸替代对甲苯磺酸。

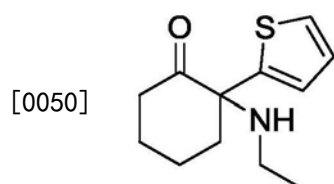
[0045] (2) 在干燥的10mL封管中依次加入2-硝基环己酮(28.67mg, 0.2mmol), 氢氧化钠(8.00mg, 0.2mmol) 及二(2-噻吩基)碘六氟磷酸盐(131.44mg, 0.30mmol), 然后在氩气氛围下加入3.0mL二氯甲烷(DCM), 用盖子密封, 于80℃油浴中反应4h。当原料消耗完之后, 将体系降温至室温, 然后加入6.0mL石油醚稀释, 直接进行柱层析(石油醚/乙酸乙酯=40:1), 得到浅黄色液体2-硝基-2-(2-噻吩)环己酮(17.57mg, 产率39.0%)。

[0046] (3) 室温下, 2-硝基-2-(2-噻吩)环己酮(45.1mg, 0.2mmol) 溶解于2.0mL醋酸/异丙醇中, 然后加入Zn粉, 室温搅拌。反应完成后, 加入2.0mL饱和NaHCO₃溶液淬灭反应, 然后用EtOAc萃取(3×5.0mL), 合并有机相, 有机相用无水Na₂SO₄干燥, 抽干溶剂, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1), 得到浅黄色固体2-氨基-2-(2-噻吩)环己酮(27.3mg, 产率70%)。



[0048] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.29 (dd, J=5.2Hz, 1.2Hz, 1H), 6.97 (dd, J=5.2Hz, 3.6Hz, 1H), 6.82 (dd, J=3.6Hz, 1.2Hz, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H), ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ211.1, 147.7, 127.1, 125.2, 124.7, 64.1, 42.2, 39.2, 27.4, 22.7。

[0049] (4) 将2-氨基-2-(2-噻吩)环己酮(39.0mg, 0.2mmol) 溶解于2.0mL甲醇中, 然后依次加入乙醛(13.6μL, 0.24mmol), 醋酸(11.4μL, 0.2mmol) 及氰基硼氢化钠(18.9mg, 0.3mmol), 室温搅拌2h后, 加入5.0mL饱和碳酸钠溶液淬灭, 乙醚(3×10mL) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水Na₂SO₄干燥, 抽干溶剂, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1), 最终得到白色固体替来他明(30.4mg, 产率68%)。



[0051] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ7.28 (dd, J=4.8Hz, 1.0Hz, 1H), 6.99 (dd, J=4.8Hz, 3.6Hz, 1H), 6.87 (dd, J=3.6Hz, 1.2Hz, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ209.5, 145.7, 126.8, 125.7, 125.2, 67.7, 39.1, 39.0, 36.9, 27.0, 22.3, 15.6。

[0052] 最后应说明的是:以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明, 尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的技术人员来说,其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的

保护范围之内。