



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110305024 B

(45) 授权公告日 2021.09.28

(21) 申请号 201810255120.4

CN 101486700 A, 2009.07.22

(22) 申请日 2018.03.27

Thota Ganesh等. Lead Optimization Studies of Cinnamic Amide EP2

(65) 同一申请的已公布的文献号

Antagonists.《J. Med. Chem.》.2014,第57卷第4173-4184页.

申请公布号 CN 110305024 A

(43) 申请公布日 2019.10.08

Graham J. Atwell等. 5-Amino-1-

(73) 专利权人 鲁南制药集团股份有限公司

(chloromethyl)-1,2-dihydro-3H-benz[e]indoles: Relationships between Structure and Cytotoxicity for Analogues Bearing

地址 276005 山东省临沂市红旗路209号

Different DNA Minor Groove Binding

(72) 发明人 张贵民 时江华 朱兵峰

Subunits.《J. Med. Chem.》.1999,第42卷(第17期),第3400-3411页.

(51) Int. Cl.

C07C 213/00 (2006.01)

C07C 213/06 (2006.01)

C07C 217/22 (2006.01)

李家明等. 阿魏酸衍生物的合成及抗血小板聚集活性.《药学学报》.2011,第46卷(第3期),第305-310页.

(56) 对比文件

WO 2015167825 A1, 2015.11.05

CN 106966911 A, 2017.07.21

审查员 杨莹

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种Beloranib中间体的合成方法

(57) 摘要

本发明属于医药合成领域,具体提供了一种新的Beloranib中间体4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯的制备方法,包括以下步骤:以对羟基肉桂酸甲酯、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐为原料,经过亲和取代,得到4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯。本发明缩短了反应进程,降低了实验的处理难度,操作简单,工艺安全,提高了收率,降低了生产成本,节约了能源消耗,适宜工业化大生产。

1. 一种Beloranib中间体4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯的制备方法,其特征在于,具体包括以下步骤:

将对羟基肉桂酸甲酯、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐、反应溶剂、缚酸剂、催化剂加入到反应瓶中,搅拌加热,保温反应,反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯提取,乙酸乙酯提取液减压浓缩得白色固体4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯;反应溶剂选自N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙腈、乙酸乙酯中的一种或几种;对羟基肉桂酸甲酯与反应溶剂的质量体积比为1:5~10g/ml;对羟基肉桂酸甲酯与N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐的摩尔比为1:1.1~1.5;反应温度为60~80℃;催化剂为碘化钾或碘化钠;对羟基肉桂酸甲酯和催化剂的摩尔比为1:0.2~0.5;缚酸剂选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种;对羟基肉桂酸甲酯与缚酸剂的摩尔比为1:5~8;反应时间为8~10小时。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,反应溶剂为N,N-二甲基甲酰胺或甲苯。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,缚酸剂为碳酸钾。

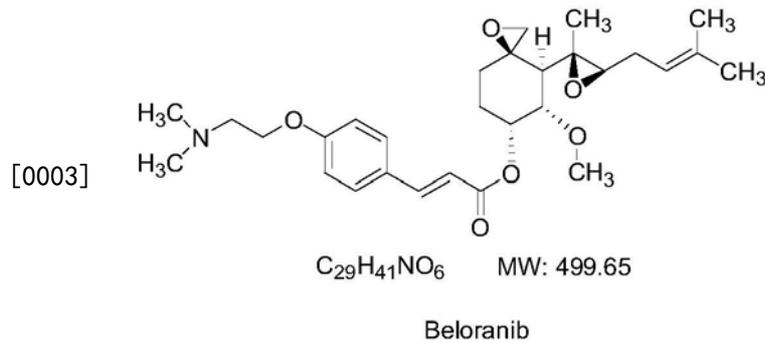
## 一种Beloranib中间体的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药合成领域,具体涉及一种Beloranib中间体4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯的合成方法。

### 背景技术

[0002] 新型减肥药Beloranib是韩国Chong Kun Dang公司开发,后转让给美国Zafgen公司。化学名为:0-(4-二甲氨基乙氧基肉桂酰基)烟曲霉醇,结构式为



[0004] Beloranib通过抑制脂肪酸生物合成和利用过程中的关键酶甲硫氨酰胺酶-2 (MetAP2) 起到减肥的作用,与已有的通过中枢神经系统抑制食欲的药物完全不同。Beloranib靶向于机体而非中枢神经,不用改变饮食,不用增加运动。

[0005] Beloranib除用于减肥途径外,还在普拉德-威利综合症和脑肿瘤的治疗上开展临床应用。被列为可能改变世界的6个新药之一。

[0006] 4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯为合成Beloranib的重要中间体, J. Med. Chem. 1999, 42, 3400-3411中报道了制备4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯的方法,但步骤繁琐,且普遍涉及毒性较大的反应溶剂,对于工业化生产的要求较高。

### 发明内容

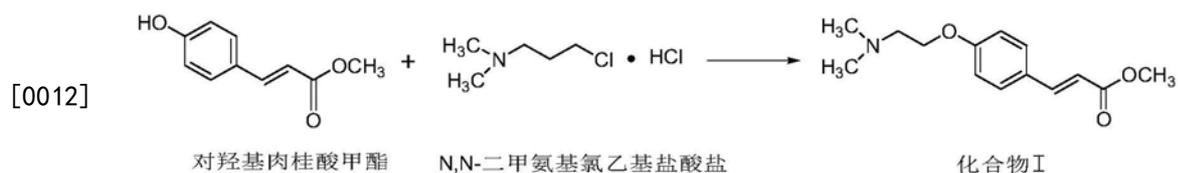
[0007] 鉴于现有技术存在的问题,本发明提供了一种新的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯的制备方法。

[0008] 本发明由以下技术方案实现:

[0009] 一种Beloranib中间体4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯的制备方法,包括以下步骤:

[0010] 以对羟基肉桂酸甲酯、N,N-二甲氨基氯乙基盐酸盐为原料,经过亲和取代,得到化合物I 4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯;

[0011] 合成路线如下:



[0013] 具体的,4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯的制备方法,包括以下步骤:

[0014] 将对羟基肉桂酸甲酯、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐、反应溶剂、缚酸剂、催化剂加入到反应瓶中,搅拌加热,保温反应,反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯提取,乙酸乙酯提取液减压浓缩得白色固体4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯。

[0015] 优选的,所述的制备方法,反应溶剂选自N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、乙腈和乙酸乙酯中的一种或几种;更优选N,N-二甲基甲酰胺或甲苯。

[0016] 优选的,所述的制备方法,对羟基肉桂酸甲酯与反应溶剂的质量体积比为1:4~20g/ml,更优选1:5~10g/ml。

[0017] 优选的,所述的制备方法,对羟基肉桂酸甲酯与N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐的摩尔比为1:1~2,更优选1:1.1~1.5。

[0018] 优选的,所述的制备方法,反应温度为50~100℃,更优选60~80℃。

[0019] 优选的,所述的制备方法,催化剂为碘化钾或碘化钠;对羟基肉桂酸甲酯和催化剂的摩尔比为1:0.1~2,更优选1:0.2~0.5。

[0020] 优选的,所述的制备方法,缚酸剂选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种;更优选碳酸钾。

[0021] 优选的,所述的制备方法,对羟基肉桂酸甲酯与缚酸剂的摩尔比为1:2~10,更优选1:5~8。

[0022] 优选的,所述的制备方法,所用反应时间为6~16小时,更优选8~10小时。

[0023] 与现有技术相比,本发明具有以下优势:

[0024] 1.N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐不需要进行脱盐酸处理,避免了毒性较高的N,N-二甲氨基氯乙烷游离化,降低了反应的毒性;

[0025] 2.避免了强碱氢氧化钠和氢氧化钾的使用,使用弱碱更有利于实验操作;

[0026] 3.舍弃了易燃易爆危险品氢化钠的使用,保证了安全性,更有利于工业化大生产;

[0027] 4.本发明缩短了反应进程,降低了处理难度,操作简单,工艺安全,收率可达到87.9%以上,纯度99.5%以上,降低了生产成本,节约了能源消耗,是一个适宜工业化大生产的稳定工艺。

## 具体实施方式

[0028] 现通过以下实施例来进一步描述本发明的有益效果,实施例仅用于例证的目的,不限制本发明的范围,同时本领域普通技术人员根据本发明所做的显而易见的改变和修饰也包含在本发明范围之内。

### [0029] 实施例1

[0030] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g,23.1mmol)、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(4.99g,23.1mmol)、N,N-二甲基甲酰胺16.48ml、碳酸氢钾(46.2mmol)、碘化钾(0.38g,2.31mmol)加入到反应瓶中,搅拌加热至50℃,保温反应6小时。反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯(50ml×2)提取,分层。有机相水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率90.1%,纯度99.5%)。

### [0031] 实施例2

[0032] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g,23.1mmol)、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(46.2mmol)、N,N-二甲基甲酰胺82.4ml、碳酸钾(231mmol)、碘化钾(46.2mmol)加入到反应

瓶中,搅拌加热至100℃,保温反应16小时。反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯(50ml×2)提取,分层。有机相水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率91.3%,纯度99.5%)。

[0033] 实施例3

[0034] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g,23.1mmol)、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(25.41mmol)、甲苯20.6ml、碳酸钾(115.5mmol)、碘化钠(4.62mmol)加入到反应瓶中,搅拌加热至60℃,保温反应8小时。反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯(50ml×2)提取,分层。有机相水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率92.7%,纯度99.7%)。

[0035] 实施例4

[0036] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g,23.1mmol)、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(34.65mmol)、N,N-二甲基甲酰胺41.2ml、碳酸钾(184.8mmol)、碘化钾(11.55mmol)加入到反应瓶中,搅拌加热至80℃,保温反应10小时。反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯(50ml×2)提取,分层。有机相水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率93.6%,纯度99.8%)。

[0037] 实施例5

[0038] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g,23.1mmol)、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(4.99g,23.1mmol)、乙腈16.48ml、碳酸氢钾(46.2mmol)、碘化钾(0.38g,2.31mmol)加入到反应瓶中,搅拌加热至50℃,保温反应6小时。反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯(50ml×2)提取,分层。有机相水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率88.3%,纯度99.5%)。

[0039] 实施例6

[0040] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g,23.1mmol)、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(34.65mmol)、N,N-二甲基甲酰胺82.4ml、碳酸钾(184.8mmol)、碘化钾(11.55mmol)加入到反应瓶中,搅拌加热至80℃,保温反应10小时。反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯(50ml×2)提取,分层。有机相水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率88.6%,纯度99.5%)。

[0041] 实施例7

[0042] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g,23.1mmol)、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(46.2mmol)、N,N-二甲基甲酰胺41.2ml、碳酸钾(184.8mmol)、碘化钾(11.55mmol)加入到反应瓶中,搅拌加热至80℃,保温反应10小时。反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯(50ml×2)提取,分层。有机相水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率87.9%,纯度99.6%)。

[0043] 对比实施例1

[0044] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g,23.1mmol)、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(34.65mmol)、N,N-二甲基甲酰胺41.2ml、碳酸钾(184.8mmol)、碘化钾(69.3mmol)加入到反应瓶中,搅拌加热至80℃,保温反应10小时。反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯(50ml×2)提取,分层。有机相水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率75%,纯度97.3%)。

[0045] 对比实施例2

[0046] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g, 23.1mmol)、N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(34.65mmol)、N,N-二甲基甲酰胺41.2ml、碳酸钾(184.8mmol)、碘化钾(69.3mmol)加入到反应瓶中,搅拌加热至80℃,保温反应20小时。反应结束,将反应液加入水中,用乙酸乙酯(50ml×2)提取,分层。有机相水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率73%,纯度97.5%)。

[0047] 对比实施例3

[0048] 将N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(5.00g, 34.7mmol)加入到氢氧化钠(1.67g, 41.75mmol)的冰水(16ml)溶液中,加入固体氯化钠使其饱和,将上述混合液用甲苯16ml×4提取,合并提取液,加入氢氧化钾搅拌干燥,得溶液I。

[0049] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g, 23.1mmol)加入到10mlN,N-二甲基甲酰胺中,搅拌降温至0℃,分批加入氢化钠(925mg, 23.1mmol, 60%)后,升温至20℃搅拌1小时,加入溶液I, 110℃回流反应2小时。TLC监测(展开剂:乙酸乙酯:环己烷:四氢呋喃=4:4:1,滴加3~5滴三乙胺),反应不完全,加入1ml冰乙酸,减压浓缩,浓缩液加入稀释的碳酸氢钾溶液和乙酸乙酯125ml,分层。有机相水洗,用1mol/L的盐酸(50ml×2)提取,合并水相,乙酸乙酯洗涤,水相中加入过量的碳酸氢钠溶液处理,乙酸乙酯(50ml×2)提取,合并有机相,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率60%,纯度91.8%)。

[0050] 对比实施例4

[0051] 将N,N-二甲氨基氯乙烷盐酸盐(5.00g, 34.7mmol)加入到氢氧化钠(1.67g, 41.75mmol)的冰水(16ml)溶液中,加入固体氯化钠使其饱和,将上述混合液用甲苯16ml×4提取,合并提取液,加入氢氧化钾搅拌干燥,得溶液I。

[0052] 将对羟基肉桂酸甲酯(4.12g, 23.1mmol)加入到10mlN,N-二甲基甲酰胺中,搅拌降温至0℃,分批加入氢化钠(925mg, 23.1mmol, 60%)后,升温至20℃搅拌1小时,加入溶液I, 105℃回流反应4小时。TLC监测(展开剂:乙酸乙酯:环己烷:四氢呋喃=4:4:1,滴加3~5滴三乙胺),反应完全,加入1ml冰乙酸,减压浓缩,浓缩液加入稀释的碳酸氢钾溶液和乙酸乙酯125ml,分层。有机相水洗,用1mol/L的盐酸(50ml×2)提取,合并水相,乙酸乙酯洗涤,水相中加入过量的碳酸氢钠溶液处理,乙酸乙酯(50ml×2)提取,合并有机相,无水硫酸钠搅拌干燥。减压浓缩得白色固体的4-二甲氨基乙氧基肉桂酸甲酯(收率51%,纯度90.5%)。