



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105085395 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201410190912. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 05. 07

C07D 215/227(2006. 01)

(71) 申请人 国药集团国瑞药业有限公司

地址 230035 安徽省淮南市淮南经济技术开
发区朝阳东路北侧

申请人 上海医药工业研究院

(72) 发明人 李建其 刘育 邴绍昌 吴夏冰

周爱南 黄雷 金仁力 王健

蒋敏 王磊

(74) 专利代理机构 上海金盛协力知识产权代理

有限公司 31242

代理人 罗大忱

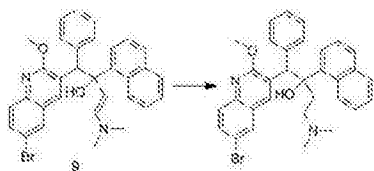
权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

贝达喹啉的制备方法

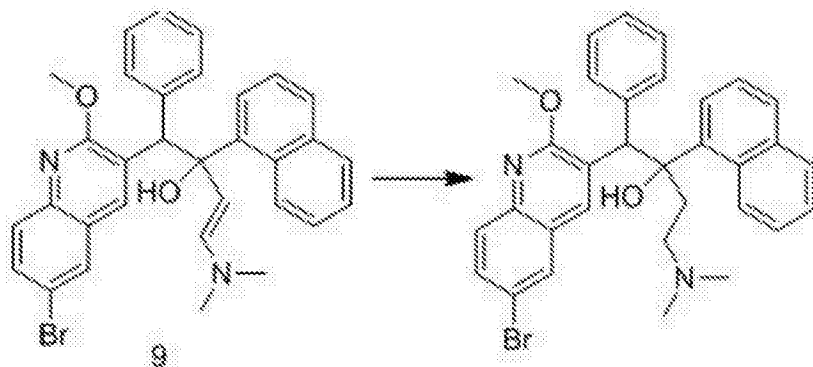
(57) 摘要

本发明公开了一种贝达喹啉的制备方法,包括如下步骤:将化合物(9)在溶剂中,与还原剂反应,然后从反应产物中收集贝达喹啉的消旋体;本发明优势在于:化合物(9)为未见文献报道的新化合物,本发明以化合物(8)经化合物(9)再制备贝达喹啉消旋体,所得产物收率大幅度提高(大于47%),显著大于原专利收率(26%);所得贝达喹啉消旋体的纯度高,质量稳定可控,有利于后续的拆分反应,具有较大的积极进步效果和实际应用价值。反应式如下:



1. 贝达喹啉的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

将化合物 (9) 在溶剂中,与还原剂反应,然后从反应产物中收集贝达喹啉的消旋体;反应式如下:



2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,反应温度为 10 ~ 100℃,反应时间为 2 ~ 24 小时。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,优选的反应温度为 20 ~ 60℃,反应时间为 2 ~ 6 小时。

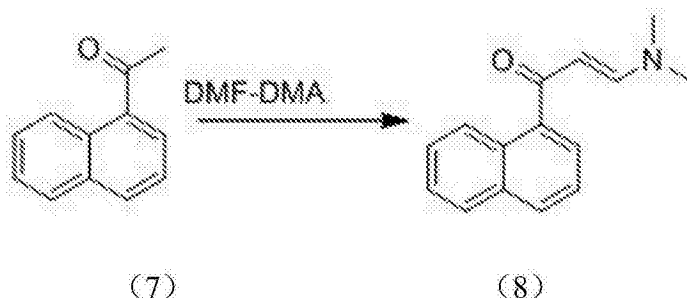
4. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述的溶剂选自 THF、乙醇、甲醇、1,4-二氧六环或异丙醇。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述的还原剂选自硼氢化钠、钯碳、铁粉/盐酸、铁粉/醋酸、氯化亚锡、氧化铂或锌粉/氯化铵。

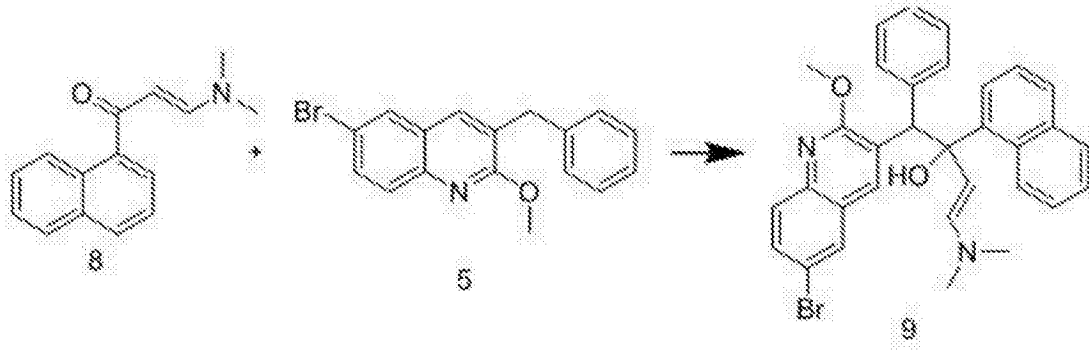
6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述化合物 (9) 的制备方法,包括如下步骤:

(1) 将化合物 (7) 与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 反应,然后从反应产物中收集化合物 (8);

或者,将化合物 (7) 在含有 DMF-DMA 的溶剂中反应然后从反应产物中收集化合物 (8),反应式如下:



(2) 将化合物 (8) 与化合物 (5) 在四氢呋喃中反应,然后从反应产物中收集获得化合物 (9),为一对对异构体;反应式如下:



7. 根据权利要求6所述的方法,其特征在于,化合物(5)和化合物(8)的当量优选1:1.05-1:1.2,化合物5与LDA的当量为1.3-1.5eq,四氢呋喃用量优选化合物(5)的2倍-5倍;温度优选 -78° ~至 -20°C ,反应时间为1-12小时。

贝达喹啉的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗耐多药结核病的药物贝达喹啉（(1R, 2S)-1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-)-4-二甲氨基-1-苯基-2-(1-萘基)-2-丁醇）消旋体的制备方法。

背景技术

[0002] 结核病是由结核分枝杆菌引起的一类慢性感染性疾病，可累及全身多器官系统。世界卫生组织统计，全世界每年大约有 1/3 人口感染结核分枝杆菌且每天约有 3800 人死于结核病 [Curr Opin Immunol, 2011, 23(4):464-472.]。结核病已成为 21 世纪严重威胁人类健康的主要疾病之一。

[0003] 造成结核病在全球范围内蔓延的主要原因是结核分枝杆菌具有强大的生存能力。事实上，结核分枝杆菌作为最具威胁的一种病原体，已经进化出了一系列机制在每一个可能的途径上来对抗宿主的免疫应答反应 (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13(22), 2808-2849)。另一个造成结核病迅速蔓延的重要原因则是耐药性的出现。由于人们对现有抗结核药物的不规范使用，加之流动人口的增加，耐多药结核在全球范围内迅速蔓延。耐多药结核病在许多国家已成为重大的公共卫生问题和全球结核病有效控制的障碍。

[0004] 1992 年 6 月，美国疾病预防控制中心 (CDC) 发表的有关耐药结核病的文章中，正式提出“耐多药结核病” (MDR-TB) 的概念。即耐多药 (multidrug resistance) 是指结核杆菌至少对异烟肼、利福平在内的一种一线抗结核药物耐药 [American Journal of Health-System Pharmacy, 2013, 70(22), 1984-1994.]。

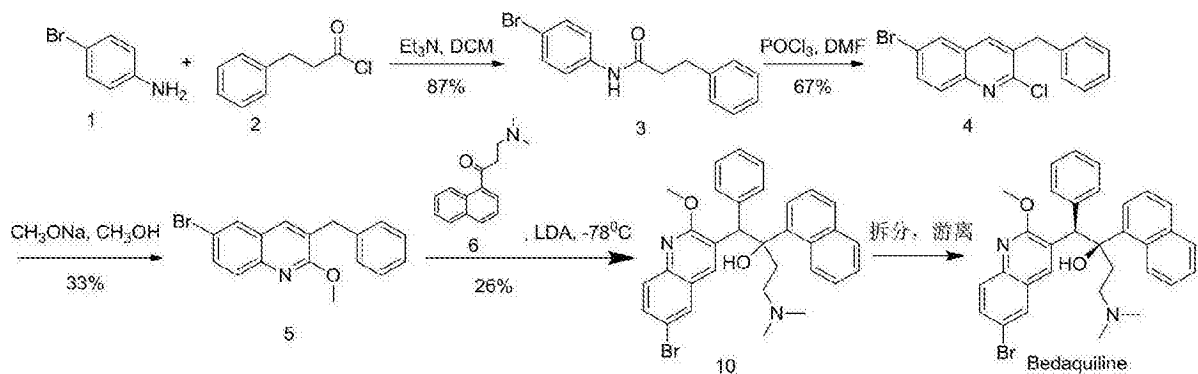
[0005] 2012 年 12 月 28 日，美国食品与药物管理局 (FDA) 通过加速审批程序批准了强生公司旗下的 Sirturo (bedaquiline, 贝达喹啉)，在无其他替代药物可用时，作为成人耐多药结核 (MDR-TB) 联合治疗的组成部分。贝达喹啉成为首个被 FDA 认证通过的抗耐多药结核药物。

[0006] 贝达喹啉作为 FDA 首个批准上市的治疗耐多药结核病药物，由于其作用机制与现有抗结核药物的不同，一出现就被寄予厚望。贝达喹啉全新的作用机制在于它瞄准了结核病的病原体 - 结核分枝杆菌的一种酶 - ATP 合成酶 [Science, 2005, 307(5707), 223-227.]。此外，还有文献报道了贝达喹啉在细胞内对结核分枝杆菌的作用，显示贝达喹啉是通过抑制分枝杆菌的 ATP 合成酶的质子转移链来杀死结核分枝杆菌，这是一种全新的对付结核分枝杆菌的作用途径。这意味着，贝达喹啉与其他抗结核药物不存在交叉耐药性，这将大大降低结核杆菌的抗药性。该文献的研究结果还显示贝达喹啉在巨噬细胞内显示出良好的对抗多药耐药结核病菌的活性，提示它具有缩短治疗时间的作用 [Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 50(6), 1921-1926.]。

[0007] 贝达喹啉的合成路线报道较少，主要为原研公司的化合物专利 US2005148581 和工艺专利 CN101180302，主要涉及到两个重要的中间体：6-溴-3-苄基-2-甲氧基喹啉（化合物 5）和 3-(二甲氨基)-1-(1-萘基)-1-丙酮（化合物 6）。化合物 5 化合物 6 经缩合反应得到贝达喹啉的消旋体（化合物 10），再经拆分得到贝达喹啉。

[0008] 其主要的合成步骤如下：

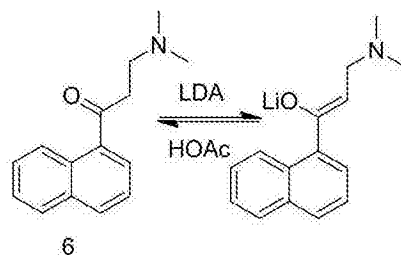
[0009]



贝达喹啉的合成路线

[0010] 该路线的主要问题是，化合物 5 和化合物 6 在 LDA 的条件下反应的收率很低 (26%)。造成收率低有两个原因，其一是化合物 6 中羰基的 α 位氢在反应条件下脱除，生成的碳负离子对羰基进攻，发生分子间的多种副反应，导致反应产物很杂；其二是由于化合物 6 的烯醇化（如下所示），导致原料不能转化完全。此外，由此所得的贝达喹啉消旋体的纯度不高，严重影响其拆分的效率。

[0011]



[0012] 为了改进文献报道的合成路线的缺陷，减少反应中副产物的生成，提高原料转化率和贝达喹啉消旋体的纯度，需要开发出一条新的合成路线。

发明内容

[0013] 本发明的目的是提供一种贝达喹啉的制备方法，以克服现有技术存在的缺陷。

[0014] 本发明的方法，包括如下步骤：

[0015] 将化合物 (9) 在溶剂中，与还原剂反应，反应温度为 $10 \sim 100^\circ\text{C}$ ，反应时间为 $2 \sim 24$ 小时，优选的反应温度为 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ ，反应时间为 $2 \sim 6$ 小时，然后从反应产物中收集贝达喹啉的消旋体；

[0016] 所述的溶剂选自 THF、乙醇、甲醇、1,4-二氧六环或异丙醇；

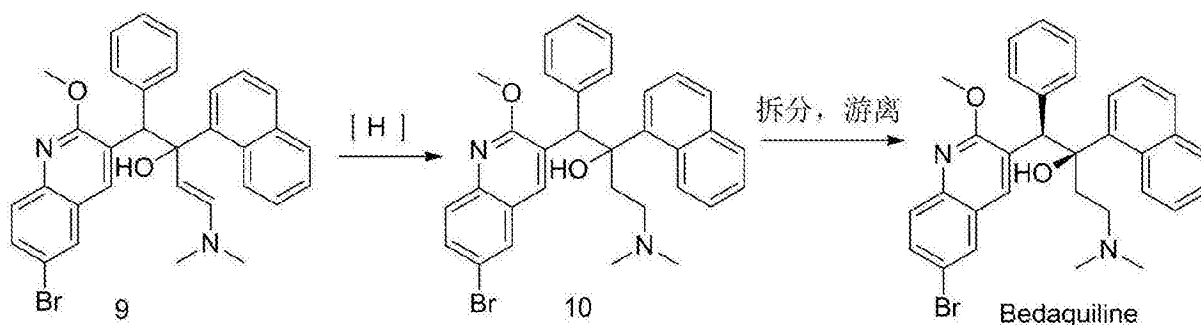
[0017] 所述的还原剂选自硼氢化钠、钨碳、铁粉 / 盐酸、铁粉 / 醋酸、氯化亚锡、氧化铂或锌粉 / 氯化铵；

[0018] 铁粉 / 盐酸指的是铁粉与盐酸的混合物，其中，铁粉的当量为化合物 9 的 $3\sim 10\text{eq}$ ，优选 $3\sim 6\text{eq}$ ，盐酸调体系 pH 值至 $3\sim 5$ ；

[0019] 锌粉 / 氯化铵指的是锌粉与氯化铵的混合物，其中，锌粉的当量为化合物 9 的 $3\sim 10\text{eq}$ ，优选 $3\sim 6\text{eq}$ ，氯化铵的当量为化合物 9 的 $6\sim 10\text{eq}$ ，优选 $6\sim 8\text{eq}$ ；

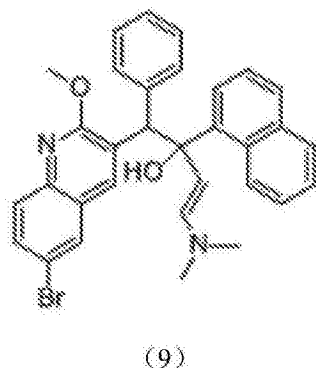
[0020] 反应式如下：

[0021]



[0022] 所述的化合物 (9), 具有式 (9) 结构式的化合物或其光学异构体：

[0023]



[0024] 所述化合物 (9) 的制备方法, 包括如下步骤：

[0025] (1) 将化合物 (7) 与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 反应, 90-120℃, 反应 24-48 小时, 蒸干后得到油状物化合物 8；

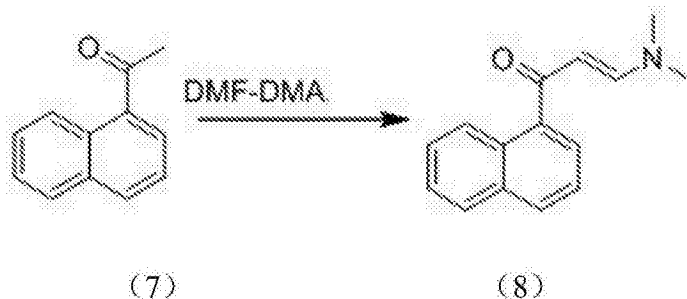
[0026] 或者, 将化合物 (7) 在含有 DMF-DMA 的溶剂中反应, 90-120℃, 反应 24-48 小时, 蒸干后得到油状物化合物 8；

[0027] 所述的溶剂选自二甲苯或甲苯, 溶剂用量为化合物 7 重量的 2-10 倍；

[0028] DMF-DMA 与化合物 7 的当量为 1.2-2eq；

[0029] 反应式如下：

[0030]

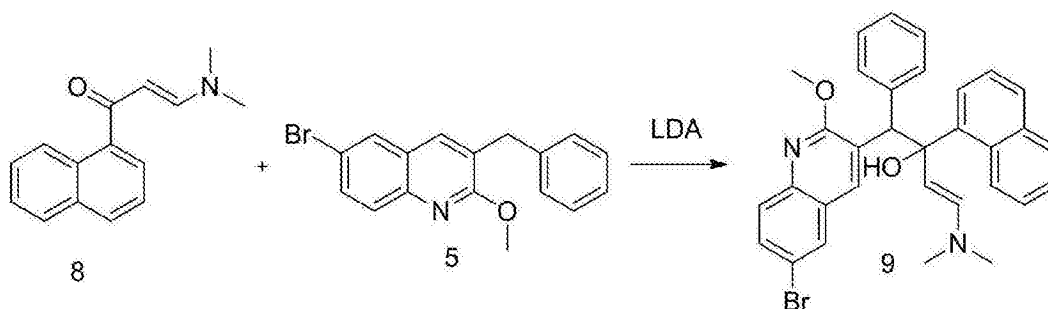


[0031] (2) 将化合物 (8) 与化合物 (5) 在四氢呋喃中反应, 然后从反应产物中收集获得一对对异构体 (9)；

[0032] 化合物 (5) 和化合物 (8) 的当量优选 1:1.05-1:1.2, 化合物 5 与 LDA 的当量为 1.3-1.5eq, 四氢呋喃用量优选化合物 (5) 的 2 倍-5 倍；温度优选 -78° ~ 至 -20℃, 反应时

间为 1-12 小时；反应式如下：

[0033]



[0034] 本发明所用原料和试剂均有市售；

[0035] 本发明与已公开报道的方法相比，优势在于：

[0036] 以化合物 (8) 为合成子，避免了中间体中的 α 位氢和烯醇化反应，减少了副反应的发生，提高了较贵原料 5 的转化率和反应的总收率，大幅度降低成本。所得产物 9 的纯度高，适合大规模工业化生产。

[0037] 以化合物 (8) 为合成子，较之原专利路线的中间体 6、容易制备，所用原料易得，制备成本低。

[0038] 化合物 9 为未见文献报道的新化合物，本发明以化合物 (8) 经化合物 (9) 再制备贝达喹啉消旋体的方法，亦未见文献报道，具有新颖性；所得产物收率大幅度提高（大于 47%），显著大于原专利收率（26%）；所得贝达喹啉消旋体的纯度高，质量稳定可控，有利于后续的拆分反应。

[0039] 综上，本发明公开的方法及应用，克服了文献已报道制备方法的缺陷和不足，具有新颖性，较大的积极进步效果和实际应用价值。

具体实施方式

[0040] 通过下述实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。所述实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

[0041] 实施例 1

[0042] 3-二甲氨基-2-(1-萘基)-丙-2-烯-1-酮（化合物 8）的制备

[0043] 1-萘乙酮（170.0g, 1.0mol）于室温下加入到 DMF-DMA（178.0g, 1.5mol）中，加热升温至 120℃，24h 后，冷却至室温，加入甲苯 200ml 稀释，然后将溶剂在 55℃ 下减压蒸干，残留物加入甲苯 200ml 稀释，于 55℃ 下减压蒸干，得到黄色油状物 230.1g，粗品收率 102%，HPLC 纯度 98.5%，可直接用于下步反应。

[0044] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.93-3.14 (m, 6H) ; 5.73 (d, 1H, $J = 12.4\text{Hz}$) ; 7.38-7.49 (m, 2H) ; 7.82 (d, 1H, $J = 12.4\text{Hz}$) ; 7.78 (m, 1H) , 8.14-8.18 (m, 2H) , 8.29 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$) , 9.45 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$) . ESI-MS (m/z) = 226.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0045] 实施例 2

[0046] 3-二甲氨基-2-(1-萘基)-丙-2-烯-1-酮（化合物 8）的制备

[0047] 1-萘乙酮（150.0g, 0.88mol）于室温下加入到 DMF-DMA（57.5g, 1.5mol）中，加热升

温至 90℃, 24h 后, 冷却至室温, 加入甲苯 200ml 稀释, 然后将溶剂在 55℃ 下减压蒸干, 残留物加入甲苯 200ml 稀释, 于 55℃ 下减压蒸干, 得到黄色油状物 202.5g, 粗品收率 102%, HPLC 纯度 98.8%。ESI-MS(m/z) = 226.2[M+H]⁺

[0048] 实施例 3

[0049] 3-二甲氨基-2-(1-萘基)-丙-2-烯-1-酮(化合物 8)的制备

[0050] 1-萘乙酮(250.0g, 1.47mol)于室温下加入到 DMF-DMA(262.5g, 2.20mol)中, 加热升温至 90℃, 48h 后, 冷却至室温, 加入甲苯 200ml 稀释, 然后将溶剂在 55℃ 下减压蒸干, 残留物加入甲苯 200ml 稀释, 于 55℃ 下减压蒸干, 得到黄色油状物 334.2g, 粗品收率 101%, HPLC 纯度 98.2%。ESI-MS(m/z) = 226.2[M+H]⁺

[0051] 实施例 4

[0052] 3-二甲氨基-2-(1-萘基)-丙-2-烯-1-酮(化合物 8)的制备

[0053] 1-萘乙酮(340.0g, 2.0mol)于室温下加入到 DMF-DMA(286.0g, 2.4mol)中, 加热升温至 90℃, 24h 后, 冷却至室温, 加入甲苯 200ml 稀释, 然后将溶剂在 55℃ 下减压蒸干, 残留物加入甲苯 200ml 稀释, 于 55℃ 下减压蒸干, 得到黄色油状物 459.2g, 粗品收率 102%, HPLC 纯度 98.5%。ESI-MS(m/z) = 226.2[M+H]⁺

[0054] 实施例 5

[0055] 3-二甲氨基-2-(1-萘基)-丙-2-烯-1-酮(化合物 8)的制备

[0056] 1-萘乙酮(400.0g, 2.35mol)于室温下加入到 DMF-DMA(560.0g, 4.70mol)中, 加热升温至 90℃, 24h 后, 冷却至室温, 加入甲苯 200ml 稀释, 然后将溶剂在 55℃ 下减压蒸干, 残留物加入甲苯 200ml 稀释, 于 55℃ 下减压蒸干, 得到黄色油状物 545.3g, 粗品收率 103%, HPLC 纯度 98.4%。ESI-MS(m/z) = 226.2[M+H]⁺

[0057] 实施例 5

[0058] 3-二甲氨基-2-(1-萘基)-丙-2-烯-1-酮(化合物 8)的制备

[0059] 1-萘乙酮(280.0g, 1.65mol)于室温下加入到 DMF-DMA(294.0g, 2.47mol)的甲苯溶液(5.6L)中, 加热升温至 100℃, 24h 后, 冷却至室温, 然后将溶剂在 55℃ 下减压蒸干, 残留物加入甲苯 1.0L 稀释, 于 55℃ 下减压蒸干, 得到黄色油状物 235.2g, 粗品收率 104%, HPLC 纯度 98.0%, 可直接用于下步反应。ESI-MS(m/z) = 226.2[M+H]⁺

[0060] 实施例 6

[0061] 3-二甲氨基-2-(1-萘基)-丙-2-烯-1-酮(化合物 8)的制备

[0062] 1-萘乙酮(170.0g, 1.0mol)于室温下加入到 DMF-DMA(178.0g, 15mol)的二甲苯溶液(56L)中, 加热升温至 110℃, 24h 后, 冷却至室温, 然后将溶剂在 55℃ 下减压蒸干, 残留物加入邻二甲苯 1.0ml 稀释, 于 65℃ 下减压蒸干, 得到黄色油状物 228.0g, 粗品收率 101%, HPLC 纯度 98.8%。ESI-MS(m/z) = 226.2[M+H]⁺

[0063] 实施例 7

[0064] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-3-烯-2-醇(化合物 9)的制备

[0065] 于四口瓶中加入四氢呋喃 90ml, 冷却至 -78℃, 加入 LDA90ml(2M 的环己烷溶液, 1.3eq), 然后缓慢滴加化合物 5(45.0g 溶解于 25ml 的 THF 中), 滴加完毕后继续在 -78℃ 下搅拌 1h。滴加化合物 8(29.4g 溶解于 20ml 的 THF 溶液中, 1.05eq), 滴加完毕后反应 6h。

将反应液升至 -20°C , 用 2N 的冰醋酸 THF 溶液 50ml 淬灭反应。反应淬灭后升至室温, 加水 150ml, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 2 次 (100*2 次), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤后, 将有机相蒸干, 得深色油状物。将深色油状物转移至 500ml 的单口瓶中, 加入 200ml 无水乙醇, 回流打浆, 趁热过滤。滤液冷却至室温析晶, 过滤得到的固体用 100ml 无水乙醇重结晶, 得类白色固体 42.3g, HPLC 纯度 92.3%, 收率 55.8%。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.25-1.28(m, 6H); 4.21(s, 3H), 5.73(d, 1H, $J = 12.4\text{Hz}$), 5.89(s, 3H), 6.88-6.89(m, 3H), 7.12-7.15(m, 3H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.49-7.50(m, 1H), 7.55-7.86(m, 3H), 7.88-7.90(m, 2H), 7.96(s, 1H), 8.59(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.89(s, 1H). ESI-MS (m/z) = 553.2[M+H]⁺

[0066] 实施例 8

[0067] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-3-烯-2-醇 (化合物 9) 的制备

[0068] 于四口瓶中加入四氢呋喃 450ml, 冷却至 -20°C , 加入 LDA180ml (2M 的环己烷溶液, 1.3eq), 然后缓慢滴加化合物 5 (90.0g 溶解于 55ml 的 THF 中), 滴加完毕后继续在 -20°C 下搅拌 1h。滴加化合物 8 (51.5g 溶解于 50ml 的 THF 溶液中, 1.2eq), 滴加完毕后反应 1h。按照实施例 7 的后处理方法得到类白色固体 86.2g, HPLC 纯度 93.5%, 收率 56.8%。

[0069] 实施例 9

[0070] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-3-烯-2-醇 (化合物 9) 的制备

[0071] 于四口瓶中加入四氢呋喃 300ml, 冷却至 -20°C , 加入 LDA297ml (2M 的环己烷溶液, 1.3eq), 然后缓慢滴加化合物 5 (150.0g 溶解于 140ml 的 THF 中), 滴加完毕后继续在 -20°C 下搅拌 1h。滴加化合物 8 (123.5g 溶解于 110ml 的 THF 溶液中, 1.2eq), 滴加完毕后反应 12h。按照实施例 7 的后处理方法得到类白色固体 236.5g, HPLC 纯度 94.6%, 收率 56.8%。

[0072] 实施例 10

[0073] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-3-烯-2-醇 (化合物 9) 的制备

[0074] 于四口瓶中加入四氢呋喃 600ml, 冷却至 -78°C , 加入 LDA594ml (2M 的环己烷溶液, 1.3eq), 然后缓慢滴加化合物 5 (300g 溶解于 280ml 的 THF 中), 滴加完毕后继续在 -20°C 下搅拌 1h。滴加化合物 8 (257.0g 溶解于 250ml 的 THF 溶液中, 1.2eq), 滴加完毕后反应 6h。按照实施例 7 的后处理方法得到类白色固体 473.0g, HPLC 纯度 93.5%, 收率 56.3%。

[0075] 实施例 11

[0076] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-3-烯-2-醇 (化合物 9) 的制备

[0077] 于四口瓶中加入四氢呋喃 600ml, 冷却至 -78°C , 加入 LDA594ml (2M 的环己烷溶液, 1.5eq), 然后缓慢滴加化合物 5 (500g 溶解于 490ml 的 THF 中), 滴加完毕后继续在 -20°C 下搅拌 1h。滴加化合物 8 (411.6g 溶解于 400ml 的 THF 溶液中, 1.2eq), 滴加完毕后反应 6h。按照实施例 7 的后处理方法得到类白色固体 474.6g, HPLC 纯度 92.8%, 收率 56.0%。

[0078] 实施例 12

[0079] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇 (贝达喹啉的消旋体) 的制备

[0080] 将化合物 9 (300.0g, 0.54mol) 溶解于 1.5L 的 THF 中, 室温下依次加入单质碘 69.0g, 硼氢化钠 40.0g, 升温至 65℃ 回流, 2h 后 TLC 显示原料反应完全, 冷却至室温, 滴加甲醇 500ml 淬灭反应。溶剂蒸干后所得白色固体用二氯甲烷 600ml 悬浮, 10% 的氢氧化钠 100ml 洗涤有机相, 分层后分出有机相, 水相用二氯甲烷 200ml 再萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 蒸干有机相后所得固体用无水乙醇重结晶一次, 得白色固体 240.0g, 纯度 95.6%, 收率 85%。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28-1.30 (m, 6H), 1.85-1.89 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 5.74 (d, 1H, J = 12.4Hz), 5.93 (s, 3H), 6.89-90 (m, 3H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H), 7.55-7.86 (m, 3H), 7.89-7.91 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.59 (d, 2H, J = 8.8Hz), 8.89 (s, 1H). ESI-MS (m/z) = 553.2 [M+H]⁺

[0081] 实施例 13

[0082] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇的制备

[0083] 将化合物 9 (500.0g, 0.9mol) 溶解于 1.5L 的 THF 中, 室温下加入 10% Pd/C 30.0g, 空气置换后室温催化氢化, 12 小时后反应完全, 将钯碳滤除后, 蒸干有机相, 所得固体用无水乙醇重结晶一次, 得白色固体 40.0g, 纯度 96.3%, 收率 88%。

[0084] 实施例 14

[0085] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇的制备

[0086] 将化合物 9 (400.0g, 0.72mol) 溶解于 1.2L 的乙醇中, 室温下加入还原铁粉 200.0g, 浓盐酸 100ml, 加热至回流, 2 小时后反应完全, 将铁粉趁热滤除后, 蒸干有机相, 所得固体用无水乙醇重结晶一次, 得白色固体 340.2g, 纯度 98.4%, 收率 85%。

[0087] 实施例 15

[0088] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇的制备

[0089] 将化合物 9 (800.0g, 0.14mol) 溶解于 2.4L 的乙醇中, 室温下加入还原铁粉 400.0g, 冰醋酸 3.0ml, 加热至回流, 2 小时后反应完全, 将铁粉趁热滤除后, 蒸干有机相, 所得固体用无水乙醇重结晶一次, 得白色固体 6.9g, 纯度 96.5%, 收率 86%。

[0090] 实施例 16

[0091] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇的制备

[0092] 将化合物 9 (650.0g, 0.12mol) 溶解于 2.4L 的乙醇中, 室温下加入氯化亚锡 447.0g, 浓盐酸 100ml, 加热至回流, 2 小时后反应完全, 将反应中生成的固体滤除后, 蒸干有机相, 所得固体用无水乙醇重结晶一次, 得白色固体 559.0g, 纯度 97.3%, 收率 86%。

[0093] 实施例 17

[0094] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇的制备

[0095] 将化合物 9 (500.0g, 0.9mol) 溶解于 2.5L 的乙醇中, 室温下加入锌粉 294.0g, 氯化铵 95.0g, 加热至回流, 2 小时后反应完全, 将锌粉趁热滤除后, 蒸干有机相, 所得固体用无水乙醇重结晶一次, 得白色固体 559.0g, 纯度 97.3%, 收率 86%。

[0096] 实施例 18

[0097] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇) 的制备

[0098] 将化合物 9 (750.0g, 1.125mol) 溶解于 2.5L 的甲醇中, 室温下加入氧化铂 2.55g, 室温催化氢化, 2 小时后反应完全, 将氧化铂滤除后, 蒸干有机相, 所得固体用甲醇重结晶一次, 得白色固体 838.5g, 纯度 98.2%, 收率 85.6%。

[0099] 实施例 19

[0100] 1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇) 的制备

[0101] 将化合物 9 (300.0g, 1.125mol) 溶解于 1.6L 的异丙醇中, 室温下加入 10% Pd/C 3.0g, 室温催化氢化, 6 小时后反应完全, 将 Pd/C 滤除后, 蒸干有机相, 所得固体用异丙醇重结晶一次, 得白色固体 265.0g, 纯度 98.5%, 收率 86.1%。

[0102] 实施例 20

[0103] (1R, 2S)-1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-二甲氨基-1-苯基-2-(1-萘基)-2-丁醇 (贝达喹啉) 的制备

[0104] 第一步: 成盐, 拆分。将化合物 10 (91.3g, 0.15mol) 于室温下悬浮于 240ml 丙酮中, 滴加拆分剂 (R)-(-)-联萘酚磷酸酯 (52.8g, 0.15mol) 的 DMSO 溶液 35ml。滴加完毕后, 溶液变澄清, 反应液在室温搅拌 1h 后升温回流 1h, 然后缓慢冷却至室温, 搅拌 2h 后过滤, 所得白色固体用丙酮洗涤 2 次。将抽滤所得的固体用 220ml 丙酮回流打浆 2h, 然后缓慢冷却至室温后抽滤, 所得固体用丙酮 50ml 洗涤一次, 干燥后得白色块状固体 165.0g。

[0105] 第二步: 游离。将第一步得到的白色固体悬浮于 150ml 甲苯中, 然后加入 10% 碳酸钾溶液 40ml, 然后将混合物加热至回流, 冷却至室温后分层, 分出有机相后用水 50ml 在 80°C 洗涤 2 次, 分出的甲苯层不经干燥直接在 56°C 下减压浓缩至干。蒸干后的白色固体用 150ml 乙醇回流打浆 1h, 然后缓慢冷却至 0°C, 并在低温下搅拌 1h, 过滤, 滤饼用 50ml 乙醇洗涤, 然后 70°C 真空干燥得白色固体 35.6g, 收率 39%, HPLC 纯度 99.6%, ee 值 99.8%。¹HNMR (300MHz, CDCl₃): δ = 8.89 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 3H, H7, H16), 7.48 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.93 - 6.83 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.95 - 1.85 (m, 1H)。HRMS (ESI) calcd. for C₃₂H₃₂BrN₂O₂ [M+H]⁺ 55.1642; found 55.1671。