7-[4-(哌嗪-1-基)丁氧基]喹啉-2-(1*H*)-酮的制备

刘　丹，彭子祥，刘进兵*
（邵阳学院食品与化学工程学院，湖南邵阳 422099）

摘要：7-[4-(哌嗪-1-基)丁氧基]喹啉-2-(1*H*)-酮（**1**）是依匹哌唑的关键中间体。该研究以1,4-二卤代丁烷为原料，先和邻苯二甲酰亚胺化合物反应，得到*N*-烃基化邻苯二甲酰亚胺，再和羟基喹啉酮醚化，经过Gabriel反应得到喹啉酮胺衍生物，将所得喹啉酮胺与*N*,*N*-双(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯闭环得到Boc保护的**1**，最后用HCl/MeOH脱保护得**1**，总收率为22%，纯度99%。

关键词：7-[4-(哌嗪-1-基)丁氧基]喹啉-2-(1*H*)-酮；依匹哌唑；中间体；制备
中图分类号：TQ460.6；R971^{+}.43　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)06-0800-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.009

Preparation of 7-[4-(Piperazine-1-yl)butoxy]quinoline-2-(1*H*)-ketone

LIU Dan, PENG Zixiang, LIU Jinbing*
(*School of Food and Chemical Engineering, Shaoyang University, Shaoyang 422099*)

ABSTRACT: 7-[4-(Piperazine-1-yl)butoxy]quinoline-2-(1*H*)-ketone (**1**) is a key intermediate of brexpiprazole. In this paper, *N*-alkylated phthalimide was obtained by the reaction of phthalimide compound with 1,4-dihalobutane. The quinolinone amine derivative was obtained by the etherification with hydroxyquinolinone and Gabriel reaction. The quinolinone amine derivative was cyclized with *tert*-butyl *N*,*N*-*bis*(2-chloroethyl)carbamate followed by deprotection of Boc with HCl/MeOH to get the target compound **1** with the overall yield of 22% and purity of 99%.

Key Words: 7-[4-(piperazine-1-yl)butoxy]quinoline-2-(1*H*)-ketone; brexpiprazole; intermediate; preparation

依匹哌唑(brexpiprazole)，化学名为7-[4-[4-(苯并[*b*]噻吩-4-基)-哌嗪-1-基]丁氧基]-1*H*-喹啉-2-酮，由日本大冢制药和丹麦灵北制药共同研发，于2015年7月经FDA批准上市。北京康立生医药技术开发有限公司于2016年11月获得依匹哌唑片的生产批件。本品属于5-羟色胺/多巴胺受体调节药，主要用于治疗成人精神分裂症，也可与抗抑郁药氟西汀(fluoxetine)联合用于治疗成人重度抑郁症[1—4]。

7-[4-(哌嗪-1-基)丁氧基]喹啉-2-(1*H*)-酮(**1**)是制备依匹哌唑的关键中间体。文献[5]报道用Boc保护的哌嗪与1,4-二取代丁烷反应，得到含Boc保护哌嗪的丁烷衍生物，再和7-羟基喹啉酮反应得到Boc保护的**1**，最后脱保护得**1**。针对1,4-二取代丁烷两端可能同时被哌嗪取代的问题，VELLANKI等[6]进行了改进，将7-羟基喹啉酮和4-羟基保护的卤代丁烷先进行醚化，再经脱保护、甲磺酰化、接哌嗪，最后脱保护得**1**。该方法原料价格昂贵，工艺烦琐，生产周期长，所用试剂毒性大，特别是甲磺酰氯对设备腐蚀大，对环境不友好。文献[7—9]以7-羟基喹啉酮和溴氯丁烷反应得到4-氯丁氧喹啉酮，再和哌嗪盐酸盐或Boc保护的哌嗪反应得**1**。该方法的缺点是收率低、后处理烦琐。

本研究参考相关文献[9—11]，以图1所示新路线合成**1**[已申请中国专利(公布号114181145A)]。以碳酸钾作缚酸剂、丙酮为溶剂，用1,4-二溴丁烷

收稿日期：2023-09-03
作者简介：刘　丹(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：药物合成。
通信作者：刘进兵(1974—)，男，教授，药物分子设计与合成。
E-mail：syuliujb@163.com

和邻苯二甲酰亚胺钾回流反应得到 2-(4- 溴丁基）异吲哚 -1,3- 二酮（**2**）；**2** 与 7- 羟基喹啉 -(1*H*)-2- 酮在 DMF 中醚化得到 2-[4-(2- 氧代 -1,2- 二氢喹啉 -7- 基）- 丁氧基］异吲哚 -1,3- 二酮（**3**）；**3** 与水合肼在醇溶液中回流反应得到 7-(4- 氨基丁氧基）喹啉 -2(1*H*)- 酮（**4**）；**4** 与 *N*,*N*- 双（2- 氯乙基）氨基甲酸叔丁酯在碱性条件下反应得到 4-[4-(2- 氧代 -1,2- 二氢喹啉 -7- 基）丁氧基］哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯（**5**）；**5** 在室温于氯化氢甲醇溶液中脱保护得到 **1**。制备 **2** 时，分别考察了不同溶剂（丙酮、乙腈、DMF）对反应的影响，结果表明丙酮的收率和纯度最高。制备 **3** 时，观察到反应时间为 8 h 时收率最高。**5** 的制备是关键步骤，最开始尝试用 *N*,*N*- 双（2- 氯乙基）胺为闭环原料，但发现其仲胺的氮原子也可能发生烃基化，所以改用 *N*,*N*- 双（2- 氯乙基）氨基甲酸叔丁酯，并优化条件为以 DMF 作溶剂于 70 ℃反应 7 h，收率最高。该路线原料易得，反应条件温和，操作方便，总收率为 22%，产物纯度为 99%。

实验部分

2-(4- 溴丁基）异吲哚 -1,3- 二酮（2）

将 1,4- 二溴丁烷（2.375 g，0.011 mol）加至 50 mL 反应瓶中，加入邻苯二甲酰亚胺钾（0.926 g，0.005 mol）、无水碳酸钾（0.829 g，0.006 mol）和丙酮（20 mL），搅拌加热至回流反应 3 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 4 ∶ 1）］跟踪反应。反应液冷却至室温，抽滤，滤饼用丙酮（10 mL×2）洗涤，合并滤液和洗液，减压蒸除溶剂。剩余物中加入石油醚（10 mL），充分搅拌，置冰箱静置过夜。抽滤，滤饼用石油醚（5 mL×2）洗涤，干燥后得白色固体 **2**（0.956 g，67.77%），mp 78 ～ 79 ℃。纯度 98.75%［HPLC 归一化法：色谱柱 C_{18} 柱，流动相 A 为水和三氟乙酸（体积比 1 000∶1），B 为乙腈、甲醇和三氟乙酸（体积比 700∶300∶1），检测波长 230 nm，柱温 40 ℃，流速 1.0 mL/min］。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.82（d, *J*=7.8 Hz, 2H, Ph-H）, 7.71（d, *J*=7.7 Hz, 2H, Ph-H）, 3.72（t, *J*=3.7 Hz, 2H, CH_2）, 3.44（t, *J*=3.4 Hz, 2H, CH_2）, 1.82 ～ 1.88（m, 4H, $2CH_2$）；ESI-MS（*m*/*z*）: 283.01［M+H］$^+$。

2-［4-(2- 氧代 -1,2- 二氢喹啉 -7- 基）丁氧基］- 异吲哚 -1,3- 二酮（3）

将 **2**（0.956 g，3.39 mmol）加至 50 mL 反应瓶中，加入 7- 羟基喹啉 -(1*H*)-2- 酮（0.546 g，3.39 mmol）、无水碳酸钾（0.937 g，6.78 mmol）和 DMF（30 mL），搅拌升温至 55 ℃反应 8 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）］跟踪反应。反应液冷却至室温，过滤，滤液减压回收溶剂，搅拌下将剩余物缓慢加至冰水（50 mL）中，析出白色固体，抽滤，滤饼用水（20 mL×2）洗涤，干燥后得白色固体 **3**（0.934 g，75.79%），mp 199 ～ 202 ℃。纯度 98.16%（HPLC 法，条件同 **2**）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 11.32（s, 1H, NH）, 7.81 ～

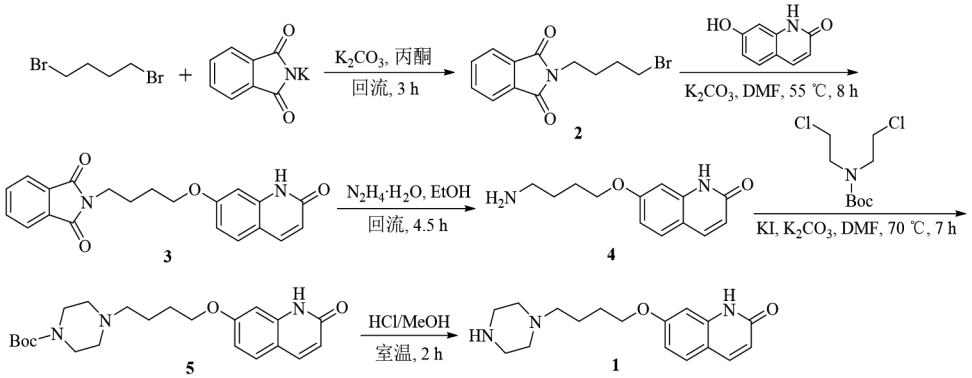


图 1　1 的合成路线

Fig.1　The Synthetic Route of **1**

7.83(m, 2H, Ph-H), 7.68～7.70(m, 3H, Ph-H), 7.40(d, *J*=7.4 Hz, 1H, Ph-H), 6.80(s, 1H, Ph-H), 6.77(d, *J*=6.8 Hz, 1H, Ph-H), 6.53(d, *J*=6.5 Hz, 1H, Ph-H), 4.08(t, *J*=4.1 Hz, 2H, CH_2), 3.78(t, *J*=3.8 Hz, 2H, CH_2), 1.85 ～ 1.90(m, 4H, $2CH_2$)；ESI-MS(*m*/*z*): 363.13[M+H]$^+$。

7-(4-氨基丁氧基)喹啉-2(1*H*)-酮(4)

将**3**(0.931 g，2.57 mmol)加至50 mL反应瓶中，加入80%水合肼(1.286 g，25.7 mmol)和无水乙醇(30 mL)，搅拌下加热至回流反应4.5 h，TLC[展开剂：甲醇和二氯甲烷(体积比1∶5)]跟踪反应。反应液冷却至室温，抽滤，滤饼用乙醇(10 mL×2)洗涤，合并滤液和洗液，减压蒸除溶剂，得黄色固体**4**(0.441 g，73.94%)，mp 96～99 ℃。纯度95.83%(HPLC法，条件同**2**)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ: 11.82(s, 1H, NH), 7.76(d, *J*=7.7 Hz, 1H, Ph-H), 7.50(d, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph-H), 6.71 ～ 6.75(m, 2H, Ph-H), 6.26(d, *J*=6.2 Hz, 1H, Ph-H), 4.51(s, 1H, NH_2), 3.95(t, *J*=4.0 Hz, 2H, CH_2), 2.54～2.58(m, 2H, CH_2), 1.69～1.71(m, 2H, CH_2), 1.46～1.49(m, 2H, CH_2)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6)δ: 162.9, 161.3, 141.3, 140.7, 130.2, 119.0, 114.1, 111.4, 99.4, 68.0, 41.2, 29.1, 26.5；ESI-MS(*m*/*z*): 233.12[M+H]$^+$。

4-[4-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)丁氧基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5)

将**4**(0.232 g，1 mmol)加至反应瓶中，加入*N*,*N*-双(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.266 g，1 mmol)和DMF(5 mL)，搅拌下加入碘化钾(0.332 g，2 mmol)和无水碳酸钾(0.415 g，3 mmol)。氮气保护下升温至70 ℃反应7 h，TLC[展开剂：氨水、二氯甲烷和甲醇(体积比1∶6∶18)]跟踪反应。反应液冷却至室温，减压回收溶剂，剩余物于搅拌下加入冰水(15 mL)中，抽滤，滤饼用冰水(10 mL)洗涤，干燥后得类白色固体**5**(0.325 g，80.9%)，mp 140～145 ℃(文献[7]：143～149 ℃)。纯度98.27%(HPLC法，条件同**2**)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.89(d, *J*=7.8 Hz, 1H, Ph-H), 7.57(d, *J*=7.6 Hz, 1H, Ph-H), 6.83 ～ 6.88(m, 2H, Ph-H), 6.42(d, *J*=6.6 Hz, 1H, Ph-H), 4.08(t, *J*=4.1 Hz, 2H, CH_2), 3.41～3.43(m, 4H, $2CH_2$), 2.42～2.45(m, 6H, $3CH_2$), 1.82 ～ 1.87(m, 2H, CH_2), 1.70 ～ 1.74 (m, 2H, CH_2), 1.45(s, 9H, $3CH_3$)；ESI-MS(*m*/*z*): 402.13[M+H]$^+$。

7-[4-(哌嗪-1-基)丁氧基]喹啉-2-(1*H*)-酮(1)

将**5**(0.402 g，1 mmol)加至反应瓶中，加入饱和氯化氢的甲醇溶液(10 mL)，室温搅拌反应2 h，置冰箱冷藏，抽滤，滤饼用甲醇(10 mL)洗涤，干燥后得白色固体**1**(0.221 g，73.1%)，mp 133～137 ℃(文献[7]：137～142 ℃)。纯度99.05%(HPLC法，条件同**2**)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.76(d, *J*=7.8 Hz, 1H, Ph-H), 7.49(d, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph-H), 6.72 ～ 6.75(m, 2H, Ph-H), 6.26(d, *J*=6.2 Hz, 1H, Ph-H), 4.20(t, *J*=4.2 Hz, 2H, CH_2), 3.98(t, *J*=4.0 Hz, 2H, CH_2), 3.53(t, *J*=3.5 Hz, 2H, CH_2), 3.19(t, *J*=3.2 Hz, 2H, CH_2), 2.68(t, *J*=2.7 Hz, 2H, CH_2), 2.55(t, *J*=2.6 Hz, 2H, CH_2), 1.84(s, 1H, NH), 1.69 ～ 1.72(m, 2H, CH_2), 1.51 ～ 1.56(m, 2H, CH_2)；ESI-MS(*m*/*z*): 302.18[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] TYAGI R, SINGH H, SINGH J, *et al*. Identification, synthesis, and control of process-related impurities in antipsychotic drug substance brexpiprazole[J]. *Org Process Res Dev*, 2018, **22**(11): 1471-1480.

[2] RAM R T, NEHA R D, KRISHNA R B, *et al*. An innovative approach for the synthesis of 7-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one: a key intermediate of brexpiprazole[J]. *Asian J Chem*, 2018, **30**(4): 834-836.

[3] CHEN W, SUO J, LIU Y, *et al*. Industry oriented route evaluation and process optimization for the preparation of brexpiprazole[J]. *Org Process Res Dev*, 2019, **23**(5): 852-857.

[4] SRAVANTH K A, SARMA K S G, SAIKAT S, *et al*. Delineating an alternate convergent synthesis of brexpiprazole: a novel use of commercial 6,7-dihydrobenzo[*b*]thiophen-4(5*H*)-one as precursor to an efficacious Buchwald-Hartwig amination step[J]. *J Chem Sci*, 2018, **130**(6): 72.

[5] JAGTAP B N, BADGUJAR N D, MAHETA A S, *et al*. Process for the preparation of brexpiprazole: WO, 2018172463

［P］. 2018-09-27.

［6］ VELLANKI S P, SAHU A, SHIMPI N A, *et al*. Process for the preparation of brexpiprazole cross-reference to related applications: WO, 2017025987［P］. 2017-02-16.

［7］ THIRUMALAI R S, ESWARAIAH S, JASHEKAR R G, *et al*. Processes for the preparation of 7-(4-(4-(1-benzothiophen-4-yl) piperazin-1-yl) butoxy) quinolin-2(1*H*)-one: WO, 2018087775［P］. 2018-05-17.

［8］ 郑永勇, 金 华, 周 峰, 等. 依匹哌啶的制备方法: 中国, 105440026A［P］. 2016-03-30.

［9］ 孙明哲, 方存杰, 赵冬生, 等. 一种依匹哌唑新的制备方法: 中国, 106496206A［P］. 2017-03-15.

［10］ 山下博司, 松原淳, 大岛邦生, 等. 用于治疗精神疾病的哌嗪取代的苯并噻吩: 中国, 101155804B［P］. 2013-03-27.

［11］ KENICHI F, JUNZO M, MASASHI N, *et al*. Synthesis, structure and quantitative structure-activity relationships of σ receptor ligands, 1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl) ethyl]-4-(3-phenylpropyl) piperazines［J］. *Bioorg Med Chem*, 1997, **5**(8): 1675-1683.

