



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103739541 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201410006003. 6

(22) 申请日 2014. 01. 07

(73) 专利权人 上海现代制药股份有限公司

地址 200137 上海市浦东新区建陆路 378 号

(72) 发明人 侯建 刘超 王国平 郭璠

(74) 专利代理机构 上海衡方知识产权代理有限公司 31234

代理人 卞孜真 林珍玉

(51) Int. Cl.

C07D 211/86(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 03049681 A2, 2003. 06. 19, 第 25 页第 20-21、25 行、第 26 页第 5-9、20 行、第 32 页第 29-30 行、第 33 页第 1-4 行、第 44 页第 1-11 行、第 63-64 页实施例 8、第 106-107 页实施例 54.

CN 101967145 A, 2011. 02. 09, 全文.

CN 102675314 A, 2012. 09. 19, 全文.

WO 2013119328 A1, 2013. 08. 15, 说明书第 [0041]-[0044] 段.

邢峻豪, 等. 阿哌沙班衍生物的合成及 Xa 因子抑制活性. 《中国药科大学学报》. 2013, 第 44 卷 (第 4 期), 第 289-295 页.

付强强, 等. 阿哌沙班合成路线图解. 《中国药物化学杂志》. 2012, 第 22 卷 (第 2 期), 第 167-169 页.

Jian' an Jiang, 等. Alternate Synthesis of Apixaban(BMS-562247), an Inhibitor of Blood Coagulation Factor Xa. 《Synthetic Communications》. 2013, 第 43 卷 (第 1 期), 第 72-79 页.

陶海燕, 等. 阿哌沙班的合成工艺研究. 《中国药物化学杂志》. 2013, 第 23 卷 (第 5 期), 第 385-388 页.

审查员 黄晓静

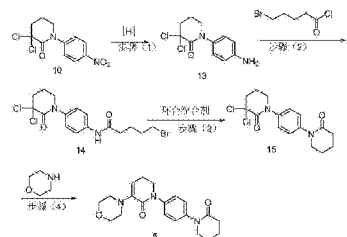
权利要求书 2 页 说明书 9 页

(54) 发明名称

5, 6- 二氢 -3-(4- 吗 啉 基)-1-[4-(2- 氧代 -1- 哌 啶 基) 苯 基]-2(1H)- 吡 啶 酮 的 制 备 方 法

(57) 摘要

本发明提供了一种 5,6- 二氢 -3-(4- 吗 啉 基)-1-[4-(2- 氧代 -1- 哌 啶 基) 苯 基]-2(1H)- 吡 啶 酮 的 制 备 方 法, 包 括 以 下 步 骤: 步 骤 (1) 以 N-(4- 硝 基 苯 基)-3, 3- 二 氯 -2- 氧 代 哌 啶 (10) 为 起 始 原 料, 与 还 原 剂 进 行 还 原 反 应 得 到 化 合 物 13; 步 骤 (2) 化 合 物 13 与 5- 溴 戊 酰 氯 在 催 化 剂 和 缚 酸 剂 存 在 下 发 生 酰 化 反 应 得 到 化 合 物 14; 步 骤 (3) 化 合 物 14 在 环 合 缩 合 剂 的 存 在 下 反 应 得 到 化 合 物 15; 步 骤 (4) 化 合 物 15 与 吗 啡 啉 在 碱 存 在 下 反 应 得 到 化 合 物 5; 反 应 路 线 为:



与现有的技术相比,

本发明的优势在于:避免了烯胺结构对合成哌啶

酮环的限制、同时简化了哌啶酮环的合成,故合成路线更为合理;反应副产物较少易于纯化、总收率较高、反应操作简单;非常适合工业化生产。

CN 103739541 B

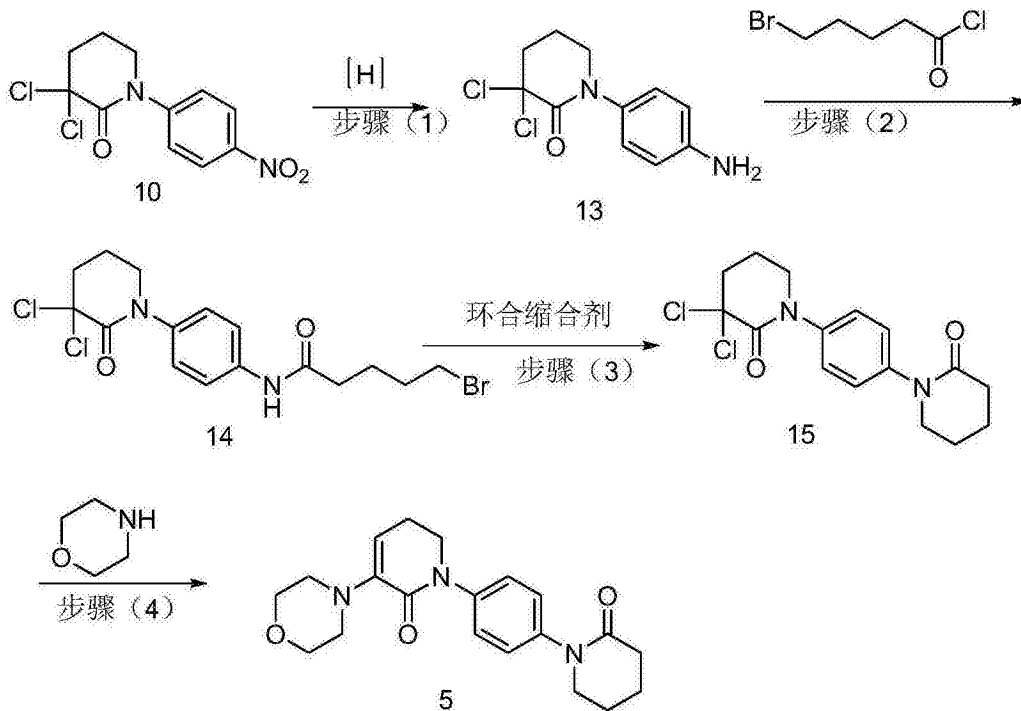
1. 一种 5,6-二氢-3-(4-吗啉基)-1-[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]-2(1H)-吡啶酮 (5) 的制备方法,包括以下步骤:

步骤 (1). 以 N-(4-硝基苯基)-3,3-二氯-2-氧代哌啶 (10) 为起始原料,与还原剂进行还原反应得到化合物 13;

步骤 (2). 化合物 13 与 5-溴戊酰氯在催化剂和缚酸剂存在下发生酰化反应得到化合物 14;

步骤 (3). 化合物 14 在环合缩合剂的存在下反应得到化合物 15;

步骤 (4). 化合物 15 与吗啡啉在碱存在下反应得到化合物 5;反应路线为:



其中,在所述步骤 (1) 中,所述还原剂选自 SnCl_2 、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 和 锌粉;

其中,在所述步骤 (2) 中,所述催化剂选自 4-二甲氨基吡啶;

其中,在所述步骤 (2) 中,所述缚酸剂选自三乙胺或吡啶;

其中,在所述步骤 (3) 中,所述环合缩合剂选自于 KOH 或叔丁醇锂;

其中,在所述步骤 (4) 中,所述反应温度为 $100^\circ\text{C} - 110^\circ\text{C}$;

其中,在所述步骤 (4) 中,所述碱与化合物 15 的比例为 1:1 - 0.5:1;

其中,在所述步骤 (4) 中,所述碱选自三乙胺、四丁基氢氧化铵、 NaOH 、 KOH 、 LiOH 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Li_2CO_3 、 NaH 、甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂中的一种;

其中,在所述步骤 (1) 中,所述还原剂与原料 10 的比例为 4:1 - 1:1;所述反应温度为 $10^\circ\text{C} - \text{回流}$;

其中,在所述步骤 (2) 中,5-溴戊酰氯与化合物 13 的比例为 1.5:1 - 1:1;

其中,在所述步骤 (3) 中,所述环合缩合剂与化合物 14 的比例为 4:1 - 2:1。

2. 如权利要求 1 所述制备方法,其特征在于,

所述步骤 (1) 中,将化合物 10 溶于溶剂中,一定温度下加入还原剂反应,检测反应结束

后,分离产物得化合物 13;

所述步骤(2)中,将化合物 13、催化剂与缚酸剂溶于溶剂中,一定温度下滴加 5 - 溴戊酰氯,滴毕,检测反应结束后,加水洗涤,分液,有机层减压蒸馏,重结晶,得到固体 14;

所述步骤(3)中,将化合物 14 溶于溶剂中,加入环合缩合剂,搅拌至检测反应结束,加水洗涤,分液,有机层减压蒸馏,所得固体经纯化得化合物 15;

所述步骤(4)中,将化合物 15 加入到溶剂中,升温,加入碱,保温搅拌至检测反应结束,分离产物得化合物 5。

3. 如权利要求 1 或 2 所述制备方法,其特征在于,在所述步骤(4)中,所述碱选自 Li_2CO_3 。

5,6-二氢-3-(4-吗啉基)-1-[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]-2(1H)-吡啶酮的制备方法

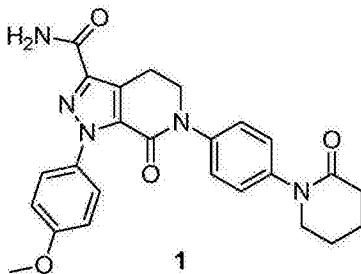
技术领域

[0001] 本发明涉及医药合成领域,具体涉及阿哌沙班的合成中间体 5,6-二氢-3-(4-吗啉基)-1-[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]-2(1H)-吡啶酮的制备方法。

背景技术

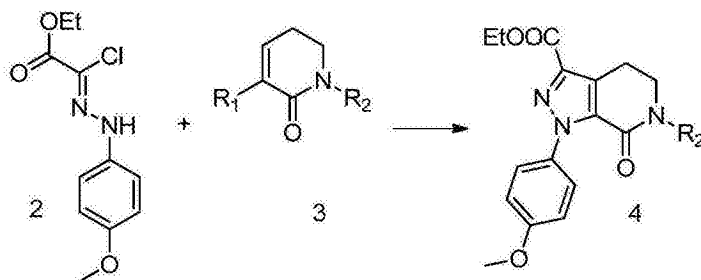
[0002] 阿哌沙班(1),英语名称为 Apixaban,化学名 1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺, CAS 号为 503612-47-3,具有如下的分子结构。

[0003]



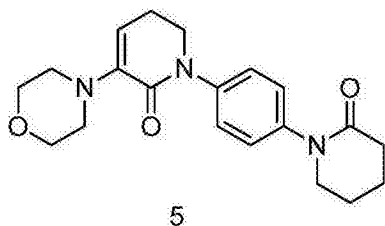
[0004] 多篇出版物包括专利 W003026652(A1)、W003049681(A2)、CN101967145A、W02012168364(A1) 以及文献 Brad DM, Scott BT, Shiang YC, et al. J Label Compd Radiopharm, 2010, 53(5-6):355-367 等中公开了制备阿哌沙班工艺中核心反应,即由化合物 2 与化合物 3 衍生物进行反应构建带吡啶环的化合物 4, 见以下反应式:

[0005]



[0006] 在化合物 3 的结构中,当 R₁为吗啉基,R₂为 4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基时,对应为化合物(5),其化学名为 5,6-二氢-3-(4-吗啉基)-1-[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]-2(1H)-吡啶酮;而在阿哌沙班合成工艺中以所述化合物(5)为关键中间体的合成研究最为深入和成熟。

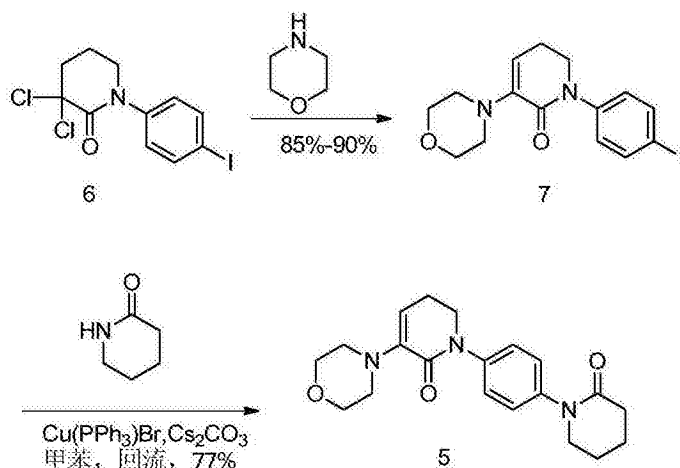
[0007]



[0008] 目前国际公开的化合物 (5) 合成工艺有:(1) 专利 W020003049681 ;(2) 文献 Jiang Jian'an and Ji Yafei. Synthetic Communications, 2013, 43(1):72 - 79 ;(3) 专利 CN101967145。

[0009] 专利 W020003049681 报道的工艺路线 1 如下：

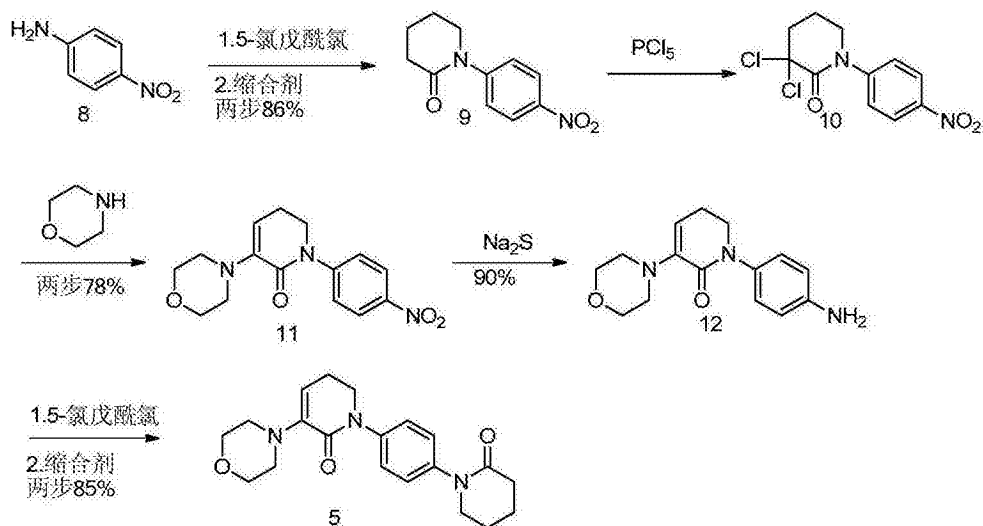
[0010]



[0011] 路线 1 采用对 4 - (3,3 - 二氯 - 2 - 氧代哌啶基) 碘代苯 (6) 为起始物料, 先与过量吗啡啉反应得化合物 7, 在与 2 - 氧代哌啶发生 Ullmann 反应得化合物 5。该方法选用了昂贵的碘代苯衍生物作为原料 ; 采用的 Ullmann 反应条件苛刻, 操作复杂, 单步收率低, 副产物多, 同时 Ullmann 反应所采用催化剂 $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$ 需要采用三苯基膦等刺激性物质另行制备, 上述不足使得路线设计不够合理, 合成成本较高, 不适用于广泛生产。

[0012] 文献 Jiang Jian'an and Ji Yafei. Synthetic Communications, 2013, 43(1):72 - 79 以及专利 CN101967145 报道的工艺路线 2 如下：

[0013]



路线 2

[0014] 路线 2 采用对硝基苯胺为起始物料, 经成环反应得化合物 9, 再通过氯代, 吗啡啉取代得化合物 11, 经硝基还原为胺后得化合物 12, 化合物 12 与 5 - 氯戊酰氯发生酰化 - 环合反应得到化合物 5。总收率 51%。该路线规避了专利 W020003049681 中的 Ullmann 反应, 反应条件 相对温和, 应用性较强; 但该路线在设计上欠缺合理性, 主要表现在化合物 11 中的烯胺结构对酸敏感, 其酰胺结构对强碱耐受度不高, 故其后续几步反应都需要在中性至弱碱性中进行, 从而使反应条件变苛刻; 同时化合物 11 制备化合物 12 的过程中采用碱性的硫化物对硝基的还原不够彻底, 对酰胺键有破坏作用, 使该步反应产生较多副产物, 不利于相关中间体的分离纯化, 且相关杂质可能随后续反应带入到最终产品中, 降低终产品纯度。该致命缺陷严重地限制了该路线的实际应用。

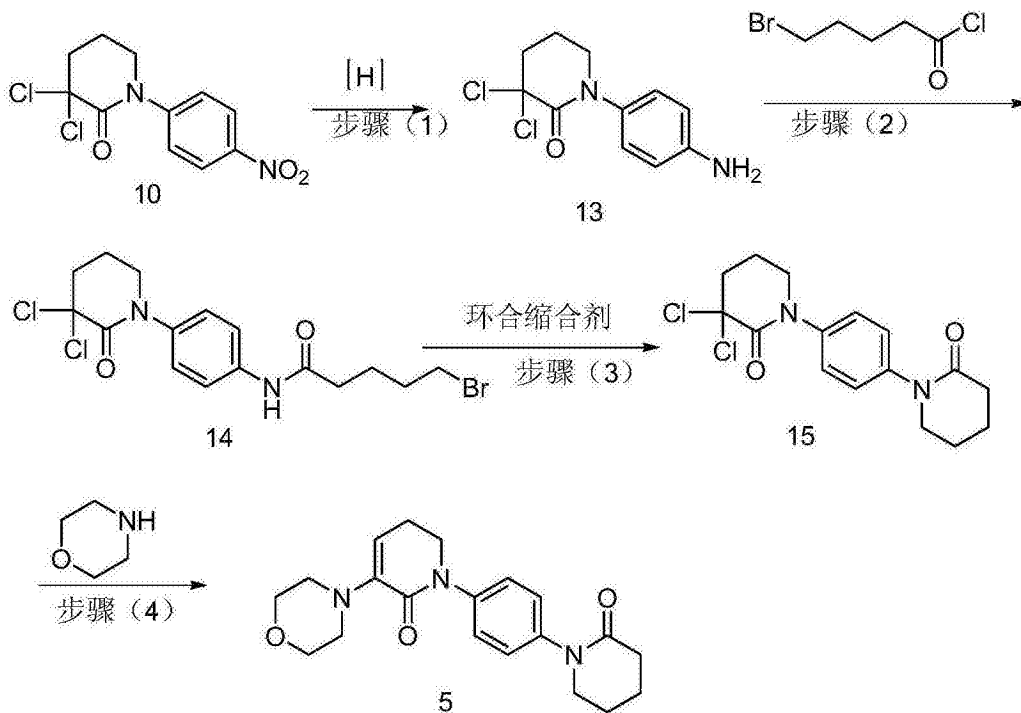
[0015] 通过以上 3 条路线的分析, 合成阿哌沙班中间体 -5,6-二氢-3-(4-吗啡啉基)-1-[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]-2(1H)-吡啶酮 (5) 的现有工艺存在以下缺点: 合成路线不合理、反应副产物多、总收率低以及反应操作复杂或条件苛刻。

[0016] 鉴于上述的缺点, 本发明寻求一条简便易行且相对廉价的化合物 5 的合成路线。

发明内容

[0017] 本发明的目的在于克服现有技术的不足, 提供一种新的简便易行且相对廉价的 5,6-二氢-3-(4-吗啡啉基)-1-[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]-2(1H)-吡啶酮 (5) 的制备方法, 包括以下步骤: 步骤 (1). 以 N-(4-硝基苯基)-3,3-二氯-2-氧代哌啶 (10) 为起始原料, 与还原剂进行还原反应得到化合物 13; 步骤 (2). 化合物 13 与 5-溴戊酰氯在催化剂和缚酸剂存在下发生酰化反应得到化合物 14; 步骤 (3). 化合物 14 在环合缩合剂的存在下反应得到化合物 15; 步骤 (4). 化合物 15 与吗啡啉在碱存在下反应得到化合物 5; 反应路线为:

[0018]



[0019] 一种实施方式中,在所述步骤(1)中,将化合物10溶于溶剂中,一定温度下加入还原剂反应,检测反应结束后,分离产物得化合物13。

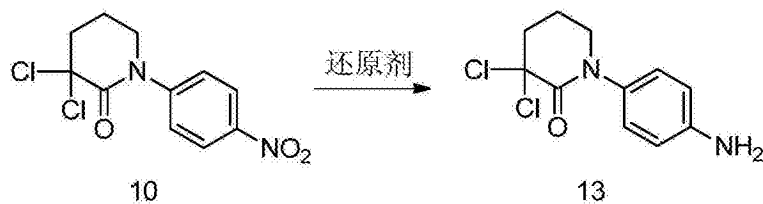
[0020] 一种实施方式中,在所述步骤(2)中,将化合物13、催化剂与缚酸剂溶于溶剂中,一定温度下滴加5-溴戊酰氯,滴毕,检测反应结束后,加水洗涤,分液,有机层减压蒸馏,重结晶,得到固体14。

[0021] 一种实施方式中,在所述步骤(3)中,将化合物14溶于溶剂中,加入环合缩合剂,搅拌至检测反应结束,加水洗涤,分液,有机层减压蒸馏,所得固体经纯化得化合物15。

[0022] 一种实施方式中,在所述步骤(4)中,将化合物15加入到溶剂中,升温,加入碱,保温搅拌至检测反应结束,分离产物得化合物5。

[0023] (1) 以N-(4-硝基苯基)-3,3-二氯-2-氧代哌啶(化合物10)为起始原料,经还原得化合物13:

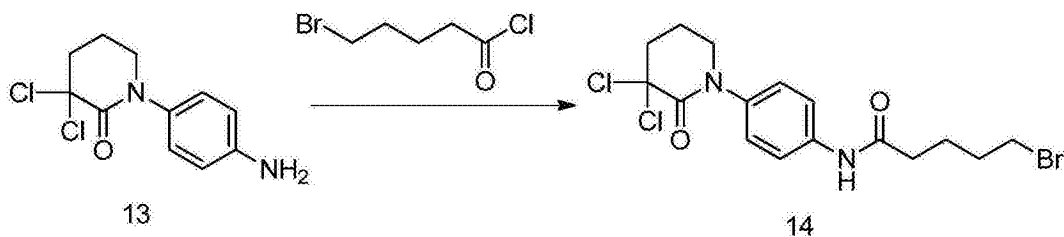
[0024]



[0025] 将化合物10溶于溶剂中,一定温度下加入还原剂反应,观察反应结束后,分离产物得化合物13。所述还原剂选自于 SnCl_2 、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、保险粉、锌粉、铁粉、 NaBH_4 、 LiAlH_4 等,优选 SnCl_2 、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、保险粉和锌粉。所述还原剂与原料10的比例为4:1-1:1。所述反应温度为 10°C -回流。当还原剂选自于 SnCl_2 或 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 优选回流温度。

[0026] (2) 化合物13、催化剂与5-溴戊酰氯在缚酸剂的存在下反应得化合物14:

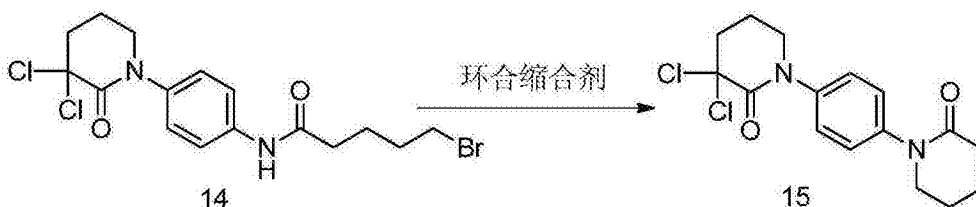
[0027]



[0028] 将化合物 13、催化剂与缚酸剂溶于溶剂中,一定温度下滴加 5 - 溴戊酰氯,滴毕,观察反应结束后,加水洗涤,分液,有机层减压蒸馏,重结晶,得到固体 14。所述催化剂选自于 DMF、DMAP 等,优选 DMAP。所述缚酸剂选自于常用的有机碱和无机碱,包括 NaOH、Na₂CO₃、KHCO₃、吡啶、三乙胺、DMAP 等,优选三乙胺和吡啶。所用 5 - 溴戊酰氯与化合物 13 的比例为 2:1 - 0.8:1,优选 1.5:1 - 1:1。

[0029] (3) 化合物 14 在环合缩合剂的存在下反应制得化合物 15:

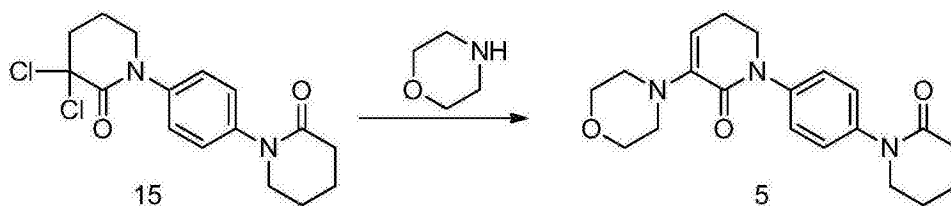
[0030]



[0031] 将化合物 14 溶于溶剂中,加入环合缩合剂,搅拌反应至观察反应结束,加水洗涤,分液,有机层减压蒸馏,所得固体经纯化得化合物 15。所述环合缩合剂选自于 NaOH、KOH、LiOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、Li₂CO₃、NaH、甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂等,优选 KOH 和叔丁醇锂。所述环合缩合剂与化合物 14 的比例为 4:1 - 0.5:1,优选 4:1 - 2:1。

[0032] (4) 化合物 15 与吗啡啉反应得化合物 5

[0033]



[0034] 将化合物 15 加入吗啡啉中,升温至 100℃ - 110℃,搅拌反应至观察反应结束,减压蒸除吗啡啉,加入有机溶剂和水搅拌,分液,有机层减压蒸除溶剂得化合物 5。所述碱选自于常用的有机碱或无机碱,包括三乙胺、四丁基氢氧化铵、NaOH、KOH、LiOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、Li₂CO₃、NaH、甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂;优选 Li₂CO₃。所述碱与化合物 15 的比例为 2:1 - 0.3:1;优选 1:1 - 0.5:1。反应温度为 50℃ - 150℃,优选 100℃ - 110℃。

[0035] 在一实施例中,以 N - (4 - 硝基苯基) - 3,3 - 二氯 - 2 - 氧代哌啶 (化合物 10) 为起始原料,经还原得化合物 13,再与 5 - 溴戊酰氯发生酰化反应得化合物 14,化合物 14 在环合缩合剂的存在下反应制得化合物 15,再与吗啡啉反应得化合物 5。其中化合物 10 经对硝基苯胺合成,总收率以对硝基苯胺计 60.84%。

[0036] 与现有的技术相比,本发明的优势在于:避免了烯胺结构对合成哌啶酮环的限制、同时简化了哌啶酮环的合成,故合成路线更为合理;反应副产物较少易于纯化、总收率较高、反应操作简单;非常适合工业化生产。

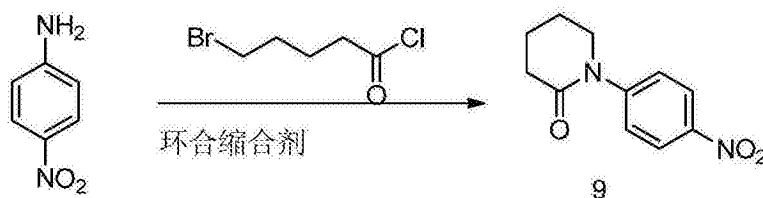
[0037] 本文中,如无额外说明,术语或缩写具有以下含义: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 也称为保险粉,DMAP是指4-二甲氨基吡啶,DMF是指N,N-二甲基甲酰胺,TLC是指薄层层析,HPLC是指高效液相色谱分析,W/W是指重量比,EI-MS是指质谱分析以及 ^1H NMR是指核磁氢谱分析。

[0038] 以下优选实施方式仅仅是为了进一步阐明本发明。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围内。

具体实施方式

[0039] 实施例 1. 化合物 9 的制备

[0040]



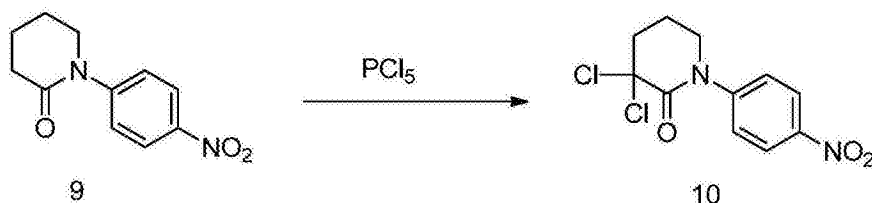
[0041] 搅拌下将对硝基苯胺 13.8g(0.1mol)投入 55.2mL 四氢呋喃中,加入吡啶 11.85g(0.15mol)及 1.38g(10%, W/W)DMAP,在温度 $0^\circ\text{C} - 10^\circ\text{C}$ 下滴加 5-溴戊酰氯 23.94(0.12mol),1 小时内滴完,TLC 检测原料对硝基苯胺消失,有大量白色晶体析出,过滤并以 13.8mL 四氢呋喃洗涤滤饼, $0^\circ\text{C} - 10^\circ\text{C}$ 向滤液中缓慢加入氢氧化钾 0.93g(含量 90%, 0.15mol),1 小时内加完,继续反应至 TLC 观察反应结束。滴加浓盐酸 5mL(0.05mol)至 pH=5-6,反应液减压蒸干,过滤,滤饼以四氢呋喃洗涤,烘干得 21.30g(收率 96.82%) 目标化合物 9。

[0042] EI-MS(M/Z):220.1

[0043] ^1H NMR(400Hz, CDCl_3 , ppm) δ :8.25(d, J=7.1Hz, 2H),7.50(d, J=7.1Hz, 2H), 3.73(t, J=4.7Hz, 2H),2.62(t, J=5.2Hz, 2H),1.9-2.1(m, 4H)

[0044] 实施例 2. 化合物 10 的制备

[0045]



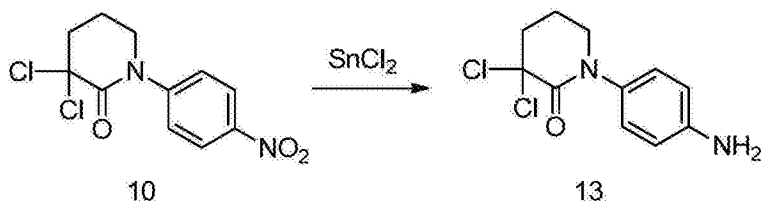
[0046] 搅拌下将 22g(0.1mol) 化合物 9 溶于 110mL 氯仿中, 40°C 以下分批加入五氯化磷 62.5g(0.3mol)30 分钟内加完,然后升温至回流,保温反应至 TLC 观察反应结束。反应液冷却至室温,缓慢倒入 110g 冰水中,分液,有机层以 110g 水洗涤两次,最后一次洗涤时加入碳酸氢钠调节 pH 至 6-7,分液,有机层减压蒸干,得淡黄色固体,烘干得 25.51g(收率 88.58%) 化合物 10。

[0047] EI - MS(M/Z) :288.0

[0048] ^1H NMR(400Hz, CDCl_3 , ppm) δ :8.37(d, J=8.84Hz, 2H), 7.69(d, J=8.84Hz, 2H), 3.90(t, J=7.93Hz, 2H), 2.98 - 3.06(m, 2H), 2.21(m, 2H)

[0049] 实施例 3. 化合物 13 的制备

[0050]



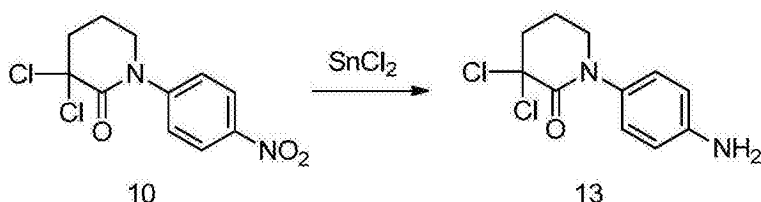
[0051] 搅拌下将 28.8g(0.1mol) 化合物 10 投入 230mL 甲醇中, 室温下加入 90.26g(0.4mol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 升温至回流, 保温反应至 TLC 观察反应结束, 缓慢加入, 31.8g(0.3mol) Na_2CO_3 固体, 之后加入 8.4g(0.1mol) NaHCO_3 固体, 抽滤, 滤饼以 115mL 打浆, 抽滤, 合并滤液减压蒸干, 得白色固体, 以二氯甲烷重结晶得 19.09g(收率 74%) 化合物 13。

[0052] EI - MS(M/Z) :258.0

[0053] ^1H NMR(400Hz, CDCl_3 , ppm) δ :6.93(m, 2H), 6.74(m, 2H), 3.60(t, J=6.2Hz, 2H), 3.47(brs, 2H), 2.85(m, 2H), 2.06(m, 2H)

[0054] 实施例 4. 化合物 13 的制备

[0055]

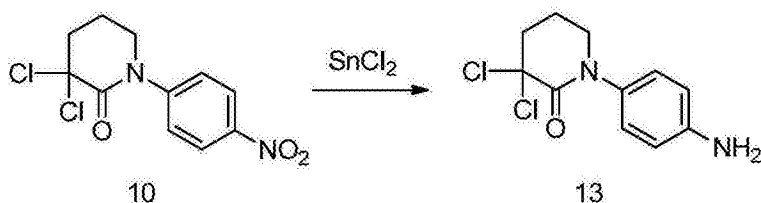


[0056] 搅拌下将 28.8g(0.1mol) 化合物 10 投入 230mL DMF 中, 室温下加入 90.26g(0.4mol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 升温至 $60^\circ\text{C} - 65^\circ\text{C}$, 保温 30 分钟, TLC 观察反应结束, 加入 7.2g(0.4mol) 水, 滴加 81.0g(0.8mol) 三乙胺, 抽滤, 滤液减压蒸干, 加入 20mL 乙酸乙酯析出白色固体, 抽滤得 23.45g(收率 90.89%) 化合物 13, HPLC 显示纯度 99.1%。

[0057] EI - MS 及 ^1H NMR 信息同实施例 3

[0058] 实施例 5. 化合物 13 的制备

[0059]

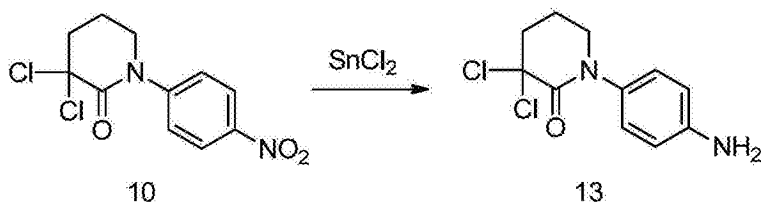


[0060] 搅拌下将 28.8g(0.1mol) 化合物 10 投入 230mL 甲醇中, 室温下加入 63g(0.3mol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 升温至回流, 保温反应至 TLC 观察反应结束, 抽滤, 甲醇洗涤, 滤液减压蒸干, 得白色固体, 加入 28mL 水以及 115mL 二氯甲烷洗涤分液, 有机层减压蒸干, 经柱层析分离得 15.81g(收率 61.28%) 化合物 13。

[0061] EI - MS 及 ^1H NMR 信息同实施例 3

[0062] 实施例 6. 化合物 13 的制备

[0063]

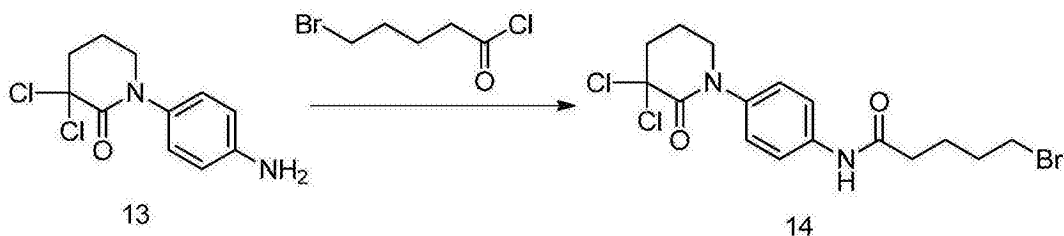


[0064] 搅拌下将 28.8g(0.1mol) 化合物 10 投入 230mL 甲醇中, 室温下加入 26.2g(0.4mol) 锌粉, 20°C - 25°C 下缓慢加入 42.8g(0.8mol) 氯化铵, 1 小时内加完, TLC 观察反应结束, 抽滤, 甲醇洗涤, 滤液减压蒸干, 得白色固体, 加入 28mL 水以及 115mL 二氯甲烷洗涤分液, 有机层减压蒸干, 经柱层析分离得 17.29g(收率 67%) 化合物 13。

[0065] EI - MS 及 ^1H NMR 信息同实施例 3

[0066] 实施例 7. 化合物 14 的制备

[0067]



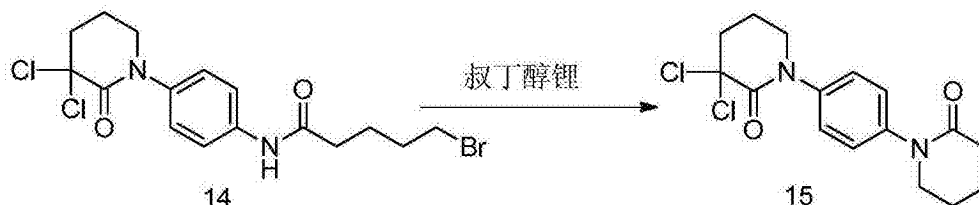
[0068] 搅拌下将 25.8g(0.1mol) 化合物 13 加入 103mL 二氯甲烷中, 加入 11.85g(0.15mol) 吡啶及 1.29g(5%, W/W) DMAP, 室温下向反应液中滴加 23.94g(0.12mol) 5-溴戊酰氯, 30 分钟内滴完, 继续反应至 TLC 观察反应结束。向反应液中加入 25mL 水搅拌, 分液, 有机层减压蒸干, 过滤, 甲醇洗涤, 得 40.53g(收率 96.04%) 白色固体, HPLC 纯度 99.7%, 为目标化合物 14。

[0069] EI - MS(M/Z) :422.0

[0070] ^1H NMR(400Hz, CDCl_3 , ppm) δ :9.94(S, 1H), 7.61(m, 2H), 7.21(m, 2H), 3.70(t, J=6.0Hz, 2H), 3.55(t, J=6.8Hz, 2H), 2.91(t, J=6.0Hz, 2H), 2.35(t, J=7.2Hz, 2H), 2.11(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.72(m, 2H)

[0071] 实施例 8. 化合物 15 的制备

[0072]



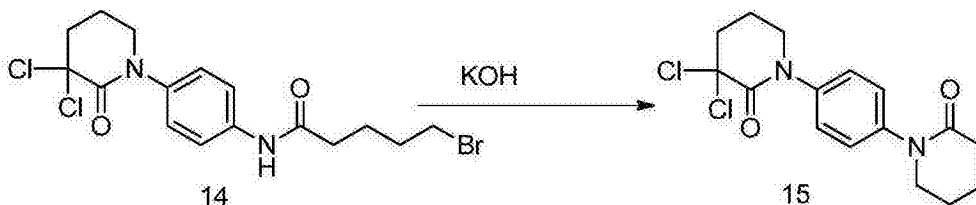
[0073] 搅拌下将 42.2g(0.1mol) 化合物 14 投入 200mL 二氯甲烷中, 室温下缓慢加入 12g(0.15mol) 叔丁醇锂, 1 小时内加完, 继续反应 2 小时, TLC 观察反应结束。向反应液中滴加 5mL(0.05mol) 浓盐酸至中性, 加入 20mL 水洗涤分液, 有机层减压蒸干, 过滤, 甲醇淋洗, 烘干得白色固体 30.50g(收率 89.71%), HPLC 显示纯度 99.18%, 为化合物 15。

[0074] EI - MS(M/Z) :340.1

[0075] ^1H NMR (400Hz, CDCl_3 , ppm) δ :7.26 (m, 4H), 3.73 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.63 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.54 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.93 (m, 4H)

[0076] 实施例 9. 化合物 15 的制备

[0077]

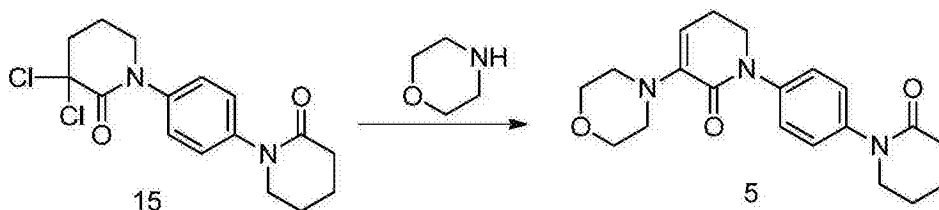


[0078] 搅拌下将 42.2g(0.1mol) 化合物 14 投入 200mL 氯仿中, 室温下缓慢加入 12.44g(含量 90%, 0.2mol) 氢氧化钾, 1 小时内加完, 继续反应 2 小时, TLC 观察反应结束。向反应液中滴加 10mL(0.1mol) 浓盐酸至中性, 加入 20mL 水洗涤分液, 有机层减压蒸干, 以氯仿:甲醇=15:1 为流动相进行柱层析分离得 22.77g(收率 66.97%) 化合物 15。

[0079] EI - MS 及 ^1H NMR 信息同实施例 5

[0080] 实施例 10. 化合物 5 的制备

[0081]



[0082] 搅拌下将 34g(0.1mol) 化合物 15 溶于 140mL 吗啡啉中, 升温至 100°C - 110°C , 保温搅拌反应 3 小时, 减压蒸除吗啡啉, 室温下加入 136mL 二氯甲烷及 68mL 水搅拌, 分液, 有机层减压蒸馏, 得 32.16g(收率 90.59%) 淡黄色目标物 5, HPLC 分析显示纯度 99.30%。

[0083] EI - MS(M/Z) :355.2

[0084] ^1H NMR (400Hz, CDCl_3 , ppm) δ :7.29 (m, 4H), 5.70 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.70 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.64 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.59 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.79 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.38 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.85 (m, 4H)

[0085] 以上所述仅是本发明的优选实施方式, 应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员, 在不脱离本发明构思的前提下, 还可以做出若干改进和润饰, 这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围内。