



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114591273 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 21

(21) 申请号 202210334941.3

(22) 申请日 2022.03.31

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 114591273 A

(43) 申请公布日 2022.06.07

(73) 专利权人 邦恩泰(山东)生物医药科技集团  
股份有限公司

地址 250102 山东省济南市中国(山东)自  
由贸易试验区济南片区唐冶西路868  
号山东设计创意产业园7号楼

(72) 发明人 孙丽梦 杨蓓蓓

(74) 专利代理机构 济南圣达知识产权代理有限  
公司 37221

专利代理师 张晓鹏

(51) Int. Cl.

C07D 307/24 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07C 55/07 (2006.01)

C07C 51/41 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2008015525 A2, 2008.02.07

审查员 王博

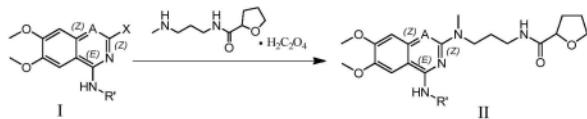
权利要求书2页 说明书8页 附图6页

(54) 发明名称

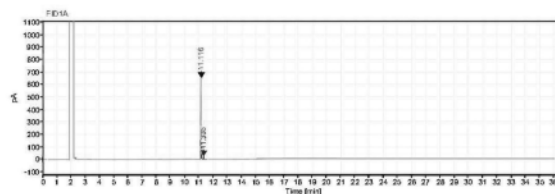
N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐  
的合成方法及应用

(57) 摘要

本发明公开了N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基  
丙二胺草酸盐的合成方法及应用,按照如下反应  
式反应,获得式II所示化合物:



其中,A为N或C;X为卤素;R'为H或R,R为氨基保护  
基;反应过程中,视情况,向反应体系中添加配  
体、催化剂和碱进行催化反应。



| RT [min] | Type | Width [min] | Area   | Height | Area% | Name |
|----------|------|-------------|--------|--------|-------|------|
| 11.116   | BV   | 0.21        | 972.91 | 653.87 | 99.43 |      |
| 11.305   | VB   | 0.13        | 5.57   | 20.29  | 0.57  |      |
| Sum      |      |             | 978.48 |        |       |      |

1. N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐在制备阿呋唑啉或异喹啉药物中的应用；

所述N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐合成方法为：向N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺溶液中加入草酸或其水合物，反应，制得N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐。

2. 如权利要求1所述的N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的应用，其特征在于，所述N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的制备包括如下步骤：

低温下，将浓硫酸加入甲醇和2-四氢呋喃甲酸的混合液中，升温酯化反应；

反应完毕后，将反应液降温，加入N-甲基-1,3-丙基二胺后，升温反应；反应完毕后，减压脱除甲醇，再加入异丙醇夹带甲醇，得N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺；

向N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺溶液中加入草酸或其水合物，反应，制得N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐。

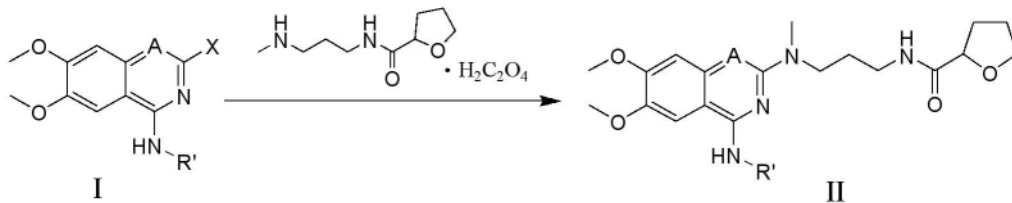
3. 根据权利要求2所述的N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的应用，其特征在于：酯化反应的温度为29-65℃，酯化反应的时间为3-36h。

4. 根据权利要求2所述的N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的应用，其特征在于：将反应液降温至20-25℃后，向反应液中加入N-甲基-1,3-丙基二胺。

5. 根据权利要求4所述的N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的应用，其特征在于：向反应液中加入N-甲基-1,3-丙基二胺后，将反应液升温至40-45℃，搅拌反应10-15h。

6. 根据权利要求2所述的N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的应用，其特征在于：还包括将制备的N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐进行干燥的步骤，干燥温度为40-45℃。

7. 采用N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐制备异喹啉类药物的方法，其特征在于：按照如下反应式反应，获得式II所示化合物：



其中，A为C；X为卤素；R'为氨基保护基；

反应过程中，向反应体系中添加配体、催化剂和/或碱进行催化反应；

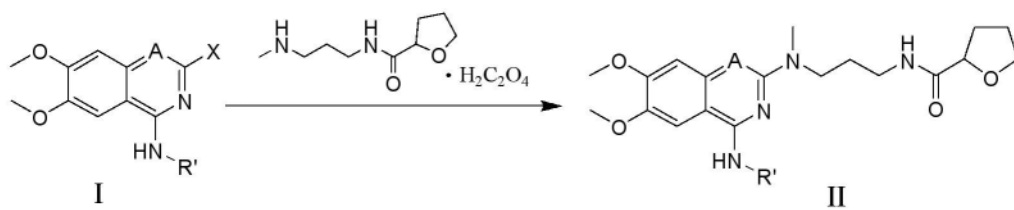
所述配体选自P(o-tolyl)<sub>3</sub>、PCy<sub>3</sub>、PPh<sub>3</sub>、BINAP、DPEPhos、t-BuBrettPhos、Xantphos、Dppf、Me<sub>4</sub>t-BuXphos、CyPFt-Bu、Dppp、JohnPhos、n-BuP(Ad)<sub>2</sub>、CyJohnPhos、RuPhos、P(t-Bu)<sub>3</sub>、SPhos、P(t-Bu)<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub>、t-BuXphos、Xphos、BrettPhos、DavePhos、MorDalPhos、IPr·HCl、Bippyphos中的一种或多种；

所述碱选自叔丁醇钾、双三甲基硅基胺基锂、DBU、叔丁醇钠、MTBD、碳酸钾、磷酸钾或碳酸铯；

所述催化剂选自PdCl<sub>2</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>、[Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、PdCl<sub>2</sub>[P(o-Tol)<sub>3</sub>]、PdCl<sub>2</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>(cod)、Pd(Dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(acac)<sub>2</sub>、Pd(dba)<sub>2</sub>中的一种或几种的混合物。

8. 采用N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐制备阿呋唑啉药物的方法，其特征在

于:按照如下反应式反应,获得式II所示化合物:



其中,A为N;X为卤素;R'为H;

反应过程中,向反应体系中添加三乙胺、叔丁醇钾、双三甲基硅基胺基锂、DBU、叔丁醇钠、MTBD、碳酸钾、磷酸钾或碳酸铯的任意一种或多种。

## N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的合成方法及应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于化合物合成技术领域,具体涉及N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的合成方法及应用。

### 背景技术

[0002] 这里的陈述仅提供与本发明相关的背景技术,而不必然地构成现有技术。

[0003] N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺是制备阿呋唑嗪和异喹啉类药物的重要中间体化合物,原料的纯度会直接影响到产物的纯度。但是现有技术中的制备方法制备得到的该种原料一般为油状物,容易存在如下缺点:1)化合物为油状物容易包裹溶剂,使溶剂较难去除,尤其在放大生产过程中,溶剂残留更难去除;2)化合物为油状物时,无法采用常规结晶方式提纯物料,只能采用蒸馏的方式进行纯化,但是蒸馏纯化存在的问题是只能去除沸点相差较大的杂质,对沸点相差较小的杂质无去除效果或去除效果较差,因此油状物料中含有较多的杂质,纯度较低,而杂质会参与后续的反应,并生成新的杂质,进而影响最终产物的纯度。

### 发明内容

[0004] 针对现有技术存在的不足,本发明的目的是提供一种N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的合成方法及应用。

[0005] 为了实现上述目的,本发明是通过如下的技术方案来实现:

[0006] 第一方面,本发明提供一种N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的合成方法,包括如下步骤:

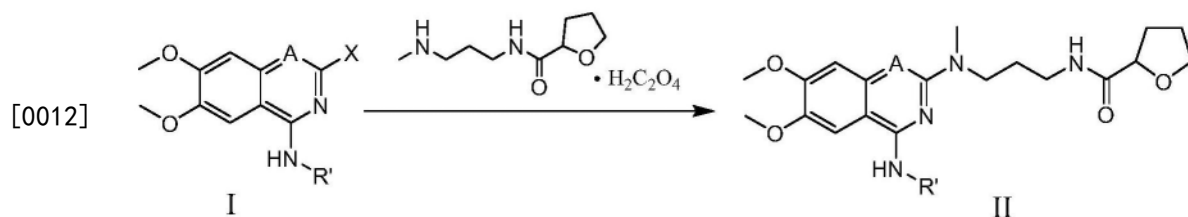
[0007] 低温下,将浓硫酸加入甲醇和2-四氢呋喃甲酸的混合液中,升温酯化反应;

[0008] 反应完毕后,将反应液降温,加入N-甲基-1,3-丙基二胺后,升温反应;反应完毕后,减压脱除甲醇,再加入异丙醇夹带甲醇,得N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺;

[0009] 向N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺溶液中加入草酸或其水合物,反应,制得N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐。

[0010] 第二方面,本发明提供所述N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐在制备阿呋唑嗪或异喹啉类药物中的应用。

[0011] 第三方面,本发明提供采用N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐制备阿呋唑嗪或异喹啉类药物的方法,按照如下反应式反应,获得式II所示化合物:



[0013] 其中,A为N或C;X为卤素;R'为H或R,R为氨基保护基;

[0014] 反应过程中,视情况,向反应体系中添加配体、催化剂和/或碱进行催化反应。

[0015] 上述本发明的一种或多种实施例取得的有益效果如下:

[0016] 将N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺制备成草酸盐,该草酸盐产品可以析出形成固体,具有较高的纯度,且采用该种纯度较高的固体盐来制备阿呋唑嗪或异喹啉类药物时,所得产物具有纯度高、收率高等优势。

[0017] N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐不易高温降解,具有较强的高温稳定性。对储存条件没有特殊要求,易于运输和销售。

### 附图说明

[0018] 构成本发明的一部分的说明书附图用来提供对本发明的进一步理解,本发明的示意性实施例及其说明用于解释本发明,并不构成对本发明的不当限定。

[0019] 图1是本发明实施例1中N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺的GC图;

[0020] 图2是本发明实施例1中制备得到的N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的GC图;

[0021] 图3是本发明实施例2中制备得到的化合物12的HPLC图谱;

[0022] 图4是本发明实施例2中制备得到的化合物13的HPLC图谱;

[0023] 图5是本发明对比例3中制备得到的化合物15的HPLC图谱;

[0024] 图6是本发明对比例3中制备得到的化合物16的HPLC图谱。

[0025] 图7是本发明对比例1中制备得到的化合物12的HPLC图谱;

[0026] 图8是本发明对比例1中制备得到的化合物13的HPLC图谱;

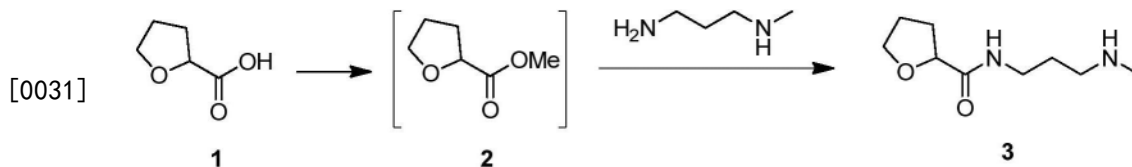
[0027] 图9是本发明对比例1中制备得到的化合物15的HPLC图谱;

[0028] 图10是本发明对比例1中制备得到的化合物16的HPLC图谱。

### 具体实施方式

[0029] 应该指出,以下详细说明都是例示性的,旨在对本发明提供进一步的说明。除非另有指明,本发明使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属技术领域的普通技术人员通常理解相同含义。

[0030] 发明人在制备阿呋唑嗪或异喹啉类药物时,使用了N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺,N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺的合成路线如下所示:



[0032] 但是N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺(化合物3)为油状物,油状化合物存在如下缺点:第一:化合物为油状物容易包裹溶剂,使溶剂较难去除。尤其是在放大生产过程中,溶剂残留更难去除。发明人尝试采用上述路线制备N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺,制备得到的产品中的溶剂残留如表1所示:

[0033] 表1

[0034]

| 批次 | 起始物料 | 产品产量 | 理论产量 | 摩尔收率 | 理论溶剂残留 |
|----|------|------|------|------|--------|
|----|------|------|------|------|--------|



质残留在母液中,通过过滤即可将杂质较好地去除。

[0044] 第一方面,本发明提供一种N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐的合成方法,包括如下步骤:

[0045] 低温下,将浓硫酸加入甲醇和2-四氢呋喃甲酸的混合液中,升温酯化反应;

[0046] 反应完毕后,将反应液降温,加入N-甲基-1,3-丙基二胺后,升温反应;反应完毕后,减压脱除甲醇,再加入异丙醇夹带甲醇,得N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺;

[0047] 向N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺溶液中加入草酸或其水合物,反应,制得N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐。

[0048] 在一些实施例中,酯化反应的温度为29-65℃,酯化反应的时间为3-36h。

[0049] 在一些实施例中,将反应液降温至20-25℃后,向反应液中加入N-甲基-1,3-丙基二胺。

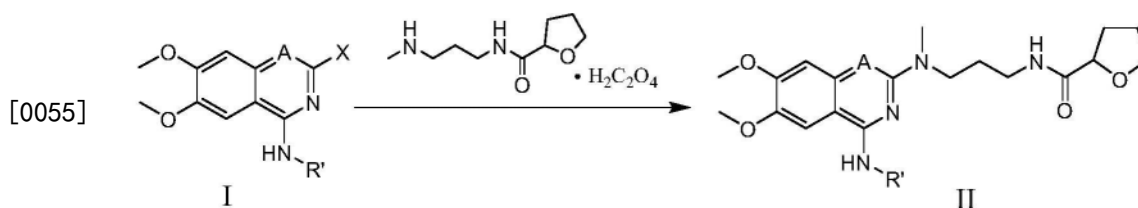
[0050] 优选的,向反应液中加入N-甲基-1,3-丙基二胺后,将反应液升温至40-45℃,搅拌反应10-15h。

[0051] 在一些实施例中,加入草酸或草酸水合物的温度为20-30℃。

[0052] 优选的,还包括将制备的N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐进行干燥的步骤,干燥温度为40-45℃。

[0053] 第二方面,本发明提供所述N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐在制备阿呋唑啉或异喹啉类药物中的应用。

[0054] 第三方面,本发明提供采用N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐制备阿呋唑啉或异喹啉类药物的方法,按照如下反应式反应,获得式II所示化合物:



[0056] 其中,A为N或C;X为卤素;R'为H或R,R为氨基保护基;

[0057] 反应过程中,视情况,向反应体系中添加配体、催化剂和/或碱进行催化反应。

[0058] 在一些实施例中,所述配体选自P(o-tolyl)<sub>3</sub>、PCy<sub>3</sub>、PPh<sub>3</sub>、BINAP、DPEPhos、t-BuBrettPhos、Xantphos、Dppf、Me<sub>4</sub>t-BuXphos、CyPFt-Bu、Dppp、JohnPhos、n-BuP(Ad)<sub>2</sub>、CyJohnPhos、RuPhos、P(t-Bu)<sub>3</sub>、SPhos、P(t-Bu)<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub>、t-BuXphos、Xphos、BrettPhos、DavePhos、MorDalPhos、IPr·HCl、Bippyphos中的一种或多种。

[0059] 在一些实施例中,所述碱选自叔丁醇钾、双三甲基硅基胺基锂、DBU、叔丁醇钠、MTBD、碳酸钾、磷酸钾或碳酸铯。

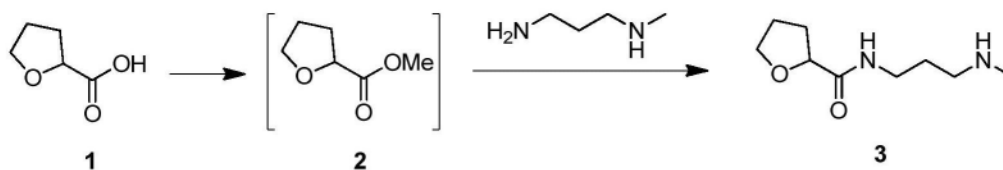
[0060] 在一些实施例中,所述催化剂选自钯催化剂或铜催化剂。

[0061] 优选的,所述钯催化剂为PdCl<sub>2</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>、[Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、PdCl<sub>2</sub>[P(o-Tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>(cod)、Pd(Dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(acac)<sub>2</sub>、Pd(dba)<sub>2</sub>中的一种或几种的混合物。

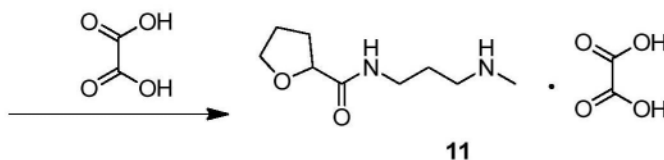
[0062] 下面结合实施例对本发明作进一步说明。

[0063] 实施例1

[0064] N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐(化合物3)制备



[0065]



[0066] 将甲醇172.0kg加入500L反应釜,搅拌,然后加入22kg 2-四氢呋喃甲酸,控温25~30℃将浓硫酸1.1kg加入反应釜,反应液升温至30℃,保温反应5h,然后将反应液降温至25℃,加入16.8kg N-甲基-1,3-丙基二胺升温至40~45℃搅拌12h,控温35~45℃减压脱除甲醇,然后再加入异丙醇17.4kg夹带甲醇,减压浓缩,至无馏分蒸出。得到化合物3。其GC图如图1所示。

[0067] 将化合物3加入乙酸乙酯397.2kg,控温20~30℃加入草酸二水合物24.0kg,然后搅拌5h,离心,用乙酸乙酯40.0kg淋洗,得到物料至于40~45℃干燥,干燥完毕得49.80kg化合物11,摩尔收率90.55%。GC纯度:99.43%,如图2所示。

[0068] 化合物11产物的<sup>1</sup>H NMR解析结果如下:

[0069] <sup>1</sup>H NMR: (400MHz, D<sub>2</sub>O) δ4.38-4.35 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.99 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 5H)。

[0070] 得到产物<sup>13</sup>C NMR解析结果如下:

[0071] <sup>13</sup>C NMR: (100MHz, D<sub>2</sub>O) δ175.6, 165.6, 77.6, 69.7, 46.4, 35.6, 32.7, 30.2, 25.5, 24.9。

[0072] LC-MS (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): 187.1 [M+H]<sup>+</sup>。

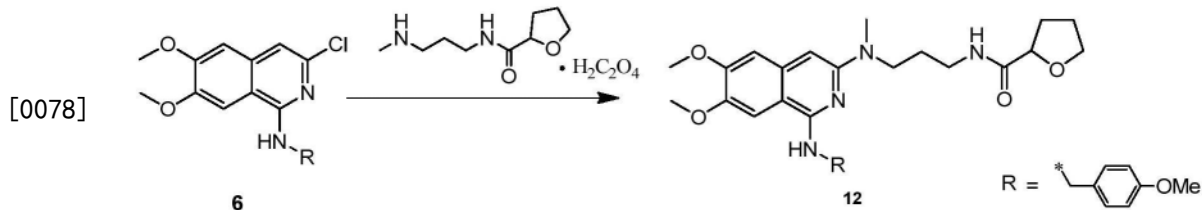
[0073] IC report: Oxalic acid 33.68%。

[0074] 含量(Assay by QNMR): 65.36%。

[0075] 实施例2

[0076] 草酸盐化合物(化合物11)制备异喹啉药物

[0077] 化合物6至化合物12制备(本实施例中R=对甲氧基苄基)



[0079] 在反应釜中加入甲苯(20L)、化合物6(2000g)、N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐(3200g)、叔丁醇钠(1100g)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1000g)、RuPhos(1050g),体系在N<sub>2</sub>保护下加热至100℃反应3小时,反应结束后,后处理降温至20~30℃,直接过滤,加入水(15L)和乙酸乙酯(10L)到滤液中,收集有机相,加入柠檬酸溶液,将体系pH值调为3~4,分液,取水相,有机相用水萃取两次(10L×2),合并水相,用乙酸乙酯(10L)洗一次,向水相中加入碳酸钠溶



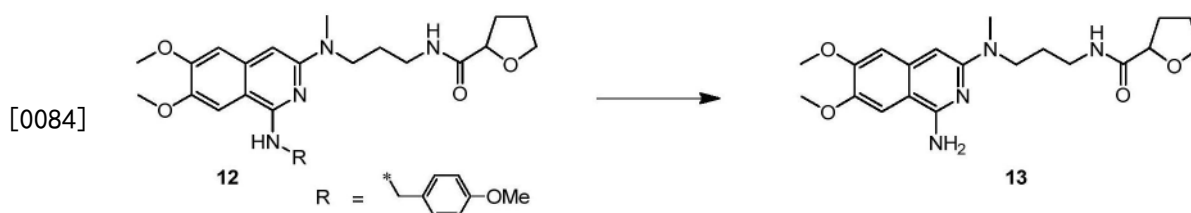
液和乙酸乙酯(15L),将体系pH值调为7~8,分液收集有机相,水相用乙酸乙酯萃取两次(10L×2),合并有机相,用真空旋蒸,旋蒸溶剂后用正庚烷和乙酸乙酯纯化,得到2150g产物化合物12,收率75.9%。HPLC:96.46%,如图3所示。

[0080]  $^1\text{H}$  NMR解析如下(R=甲氧基苄胺):

[0081]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.92-7.78(m, 1H), 7.41-7.34(m, 1H), 7.03(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.94-6.77(m, 3H), 4.46-4.25(m, 1H), 4.18-4.07(m, 2H), 4.04-4.00(m, 1H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.98(s, 2H), 3.93-3.89(m, 4H), 3.83(s, 2H), 3.76-3.66(m, 2H), 3.41-3.22(m, 3H), 3.02-2.87(m, 3H), 2.00-1.97(m, 1H), 1.99-1.73(m, 10H)。

[0082] LC-MS ( $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ ): 509.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 531.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0083] 化合物12至化合物13(本实施例中R=对甲氧基苄基)



[0085] 体系在 $\text{N}_2$ 保护下,在反应釜中加入二氯甲烷(10L)和化合物12(1750g),控温 $20^\circ\text{C}$ 以下加入三氟乙酸(3500mL),在 $20^\circ\text{C}$ 以下反应2小时,反应完全,向反应体系中加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液将pH调整为7-8,分液,取有机相,用二氯甲烷(2500mL)萃取3次,合并有机相,用真空旋蒸,旋蒸溶剂后用乙酸乙酯和正庚烷重结晶,得到820g产物化合物13,收率61.4%。HPLC:99.47%,如图4所示。

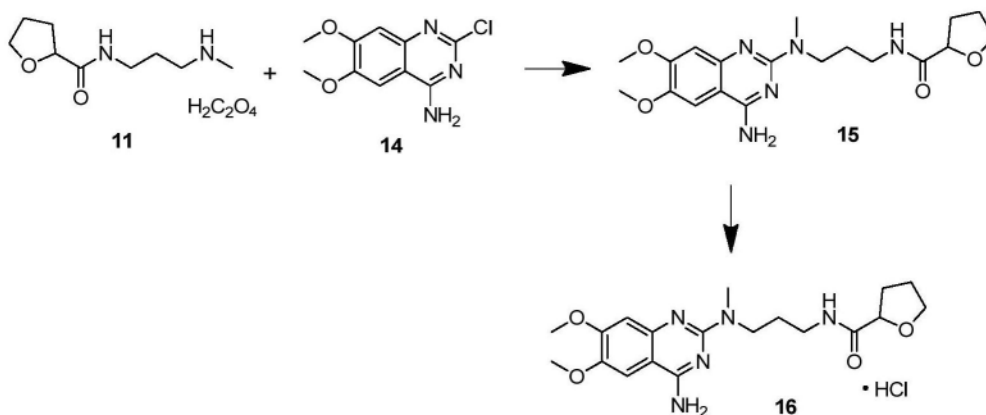
[0086]  $^1\text{H}$  NMR解析如下:

[0087]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.48(br s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.79(s, 1H), 5.98(s, 1H), 5.38(s, 2H), 4.49(dd,  $J=5.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.16-4.04(m, 1H), 4.01-3.93(m, 6H), 3.92-3.86(m, 1H), 3.58-3.50(m, 1H), 3.45-3.32(m, 1H), 3.04(tdd,  $J=4.4, 9.2, 13.6\text{Hz}$ , 1H), 2.92(s, 3H), 2.34-2.18(m, 2H), 1.98-1.86(m, 2H), 1.78(tdd,  $J=4.8, 9.6, 14.4\text{Hz}$ , 1H)

[0088] LC-MS ( $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ ): 389.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0089] 实施例3

[0090] 盐酸阿呋唑啉的制备



[0091]

[0092] 阿呋唑啉制备:向20L反应釜中加入异戊醇(7.5L),在 $25\sim 30^\circ\text{C}$ 下加入4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉(化合物14)(1.00kg)和N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺草酸盐

(1.38kg) 以及三乙胺(1.02kg), 然后将温度升至110~120°C, 保温反应至少12小时。然后降温至45-50°C, 过滤, 滤饼用1L异戊醇洗涤。滤饼加入纯化水(1.5L) 和乙酸乙酯(1.5L) 搅拌溶解, 搅拌静置分层, 得到乙酸乙酯相。水相用乙酸乙酯萃取两次(1L×2), 合并有机相, 用真空旋蒸, 旋蒸后用甲醇重结晶, 得到化合物15(1.23Kg), 收率75.6%:HPLC:98.74%。如图5所示。

[0093] <sup>1</sup>H NMR解析如下:

[0094] <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ8.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.15 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.96-2.21 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

[0095] 盐酸阿呋唑啉制备: 向反应釜中加入10L无水乙醇, 然后加入上述获得的化合物15(1kg)。500g乙醇的盐酸溶液(30%) 在25-30°C下加入至反应釜, 升温至70~75°C溶解, 再降温至-5~5°C, 并在该温度下搅拌至少1.5小时。反应液过滤, 滤饼用1L乙醇洗涤。收集滤饼, 滤饼用乙醇重结晶一次, 置于40~45°C真空干燥, 得到化合物16(990g)。收率91.3%。HPLC: 99.79%。如图6所示。

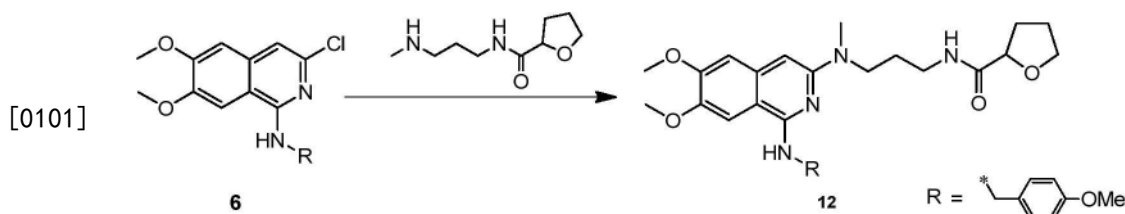
[0096] <sup>1</sup>H NMR解析如下:

[0097] <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ8.20 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.71-3.89 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.96-2.21 (m, 2H), 1.81-1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

[0098] 对比例1

[0099] 采用N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺进行异喹啉药物制备:

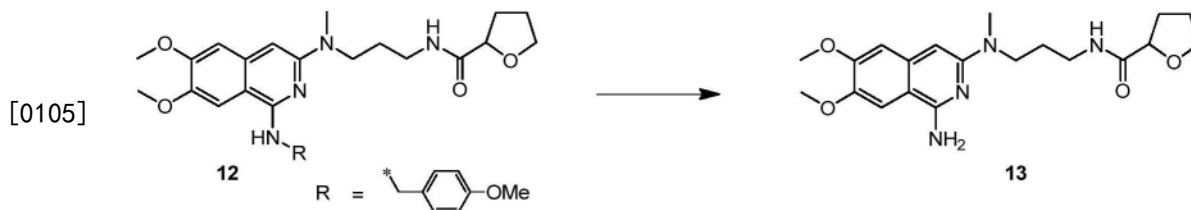
[0100] 化合物6至化合物12(本实施例中R=对甲氧基苄基)



[0102] 在反应瓶中加入甲苯(200ml)、化合物6(20g)、N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺(32g)、叔丁醇钠(11g)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(10g)、RuPhos(10.5g), 体系在N<sub>2</sub>保护下加热至100°C反应3小时, 反应结束后, 后处理降温至20~30°C, 直接过滤, 加入水(150ml) 和乙酸乙酯(100ml) 到滤液中, 收集有机相, 加入柠檬酸溶液, 将体系pH值调为3~4, 分液, 取水相, 有机相用水萃取两次(100ml×2), 合并水相, 用乙酸乙酯(100ml) 洗一次, 向水相中加入碳酸钠溶液和乙酸乙酯(150ml), 将体系pH值调为7~8, 分液收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取两次(100ml×2), 合并有机相, 用真空旋蒸, 旋蒸溶剂后用正庚烷和乙酸乙酯纯化, 得到16.1g产物化合物12粗品, 收率58.2%。HPLC: 70.09%, 如图7a所示。

[0103] 一次精制: 向反应瓶加入甲醇(60ml) 和化合物12粗品(15g) 加热回流, 然后加入活性炭(0.5g) 搅拌回流30min, 趁热过滤, 然后将热滤液降温至-5~0°C析晶, 得到一次析晶产品。重复上述操作, 得到二次精制产品。将产品至于真空干燥箱干燥, 干燥温度40~50°C。称重得10.3g化合物12, 精制收率: 68.7%。该步骤的总收率: 58.2%\*68.7%=40.0%, HPLC: 95.37%, 如图7b所示。

[0104] 化合物12至化合物13的制备(本实施例中R=对甲氧基苄基)



[0106] 体系在 $N_2$ 保护下,在反应瓶中加入二氯甲烷(45ml)和化合物14(8g),控温 $20^\circ C$ 以下加入三氟乙酸(16mL),在 $20^\circ C$ 以下反应2小时,反应完全,向反应体系中加入饱和 $NaHCO_3$ 溶液将pH调整为7-8,分液,取有机相,用二氯甲烷(11mL)萃取3次,合并有机相,用真空旋蒸,旋蒸溶剂后用乙酸乙酯和正庚烷重结晶,得到3.3g产物化合物13,收率56.7%。HPLC:97.19%,如图8所示。

[0107] 对比例2

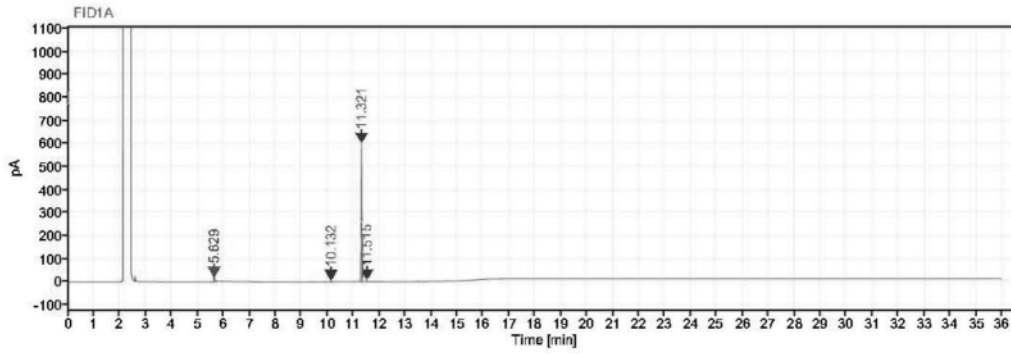
[0108] 采用N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺制备阿呋唑啉:

[0109] 向反应瓶中加入异戊醇(75ml),在 $25\sim 30^\circ C$ 下加入4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基喹啉(化合物14)(10g)和N-甲基-N'-四氢呋喃甲酰基丙二胺(9.3g),然后将温度升至 $120\sim 130^\circ C$ ,保温反应20-24h。然后降温至 $45\sim 50^\circ C$ ,过滤,滤饼用10ml异戊醇洗涤。滤饼加入纯化水(15ml)和乙酸乙酯(15ml)搅拌溶解,搅拌静置分层,得到乙酸乙酯相。水相用乙酸乙酯萃取两次( $10ml \times 2$ ),合并有机相,用真空旋蒸,旋蒸后用甲醇重结晶,得到化合物15(10.8g),收率66.5%:HPLC:93.78%。如图9所示。

[0110] 盐酸阿呋唑啉制备

[0111] 向反应瓶中加入100ml乙醇,然后加入上述获得的化合物15(10g)。5g乙醇的盐酸溶液(17.8%)在 $25\sim 30^\circ C$ 下加入至反应釜,并在该温度下搅拌1.5h。反应液过滤,滤饼用10ml乙醇洗涤。收集滤饼,滤饼用乙醇重结晶两次,置于 $40\sim 45^\circ C$ 真空干燥,得到化合物16(7.9g)。收率72.2%。HPLC:98.44%。如图10所示。

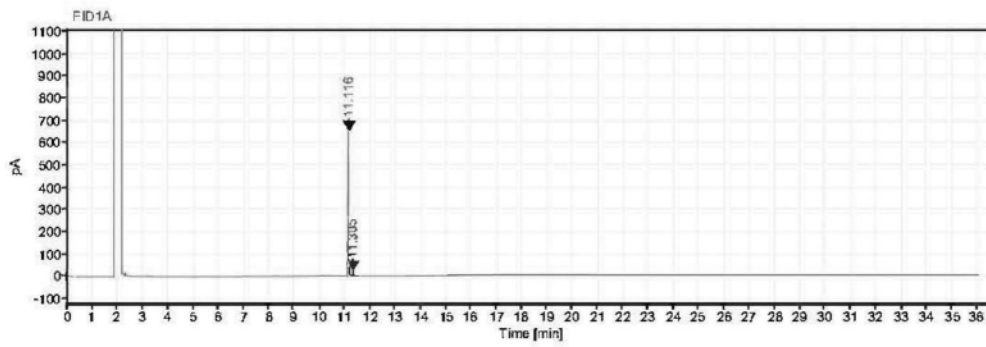
[0112] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。



Signal: FID1A

| RT [min]   | Type | Width [min] | Area          | Height | Area% | Name |
|------------|------|-------------|---------------|--------|-------|------|
| 5.629      | BV   | 0.11        | 49.05         | 20.27  | 5.14  |      |
| 10.132     | BV   | 0.12        | 9.84          | 5.85   | 1.03  |      |
| 11.321     | VV   | 0.26        | 877.13        | 603.04 | 91.91 |      |
| 11.515     | VB   | 0.14        | 18.32         | 6.75   | 1.92  |      |
| <b>Sum</b> |      |             | <b>954.34</b> |        |       |      |

图1



Signal: FID1A

| RT [min]   | Type | Width [min] | Area          | Height | Area% | Name |
|------------|------|-------------|---------------|--------|-------|------|
| 11.116     | BV   | 0.21        | 972.91        | 653.87 | 99.43 |      |
| 11.305     | VB   | 0.13        | 5.57          | 20.29  | 0.57  |      |
| <b>Sum</b> |      |             | <b>978.48</b> |        |       |      |

图2

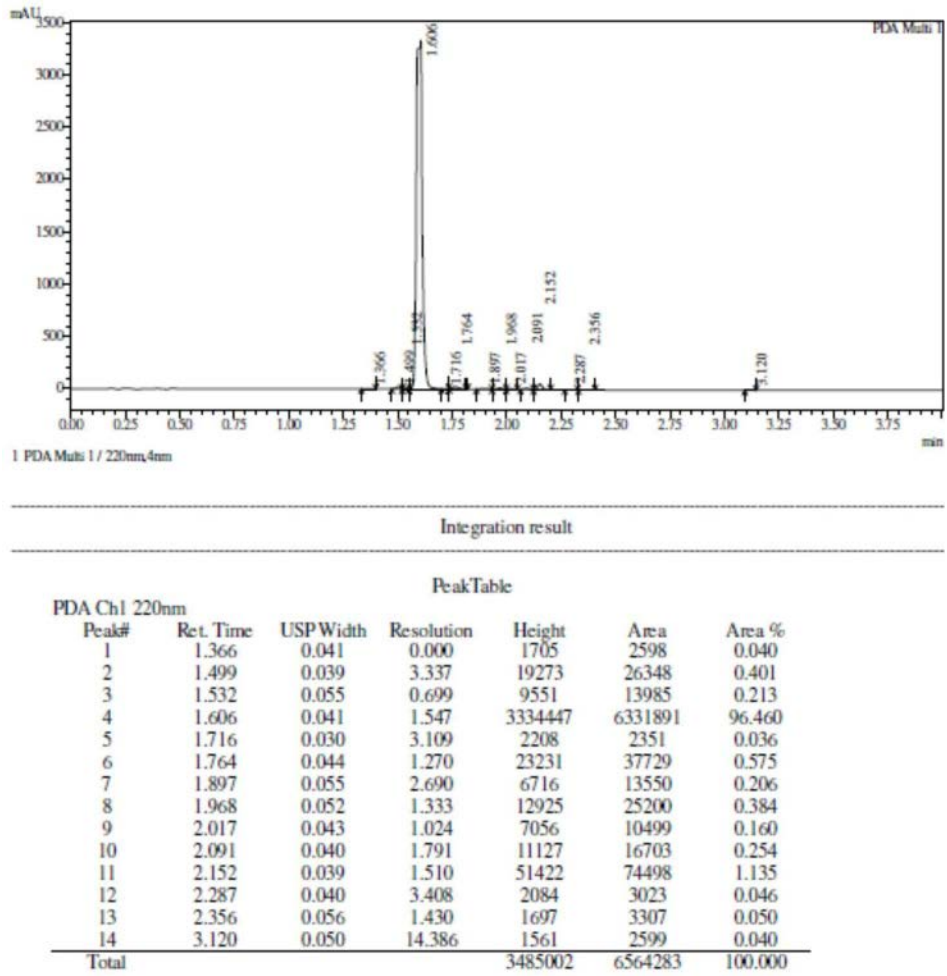


图3

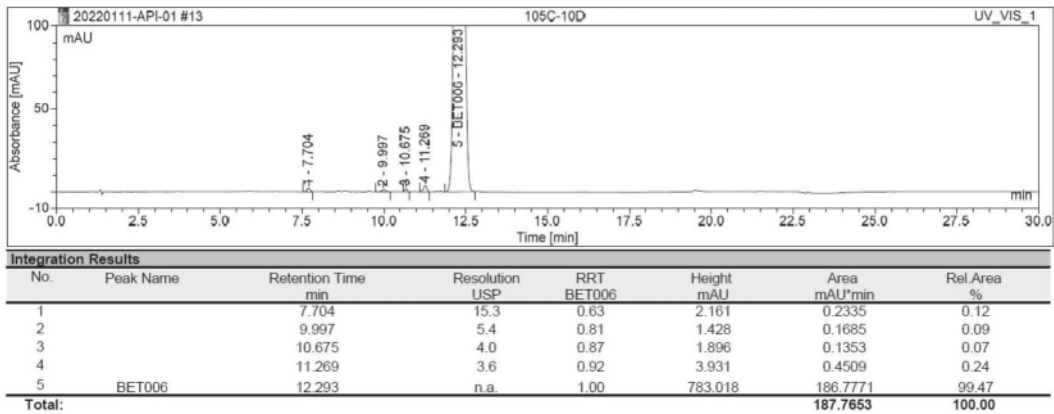
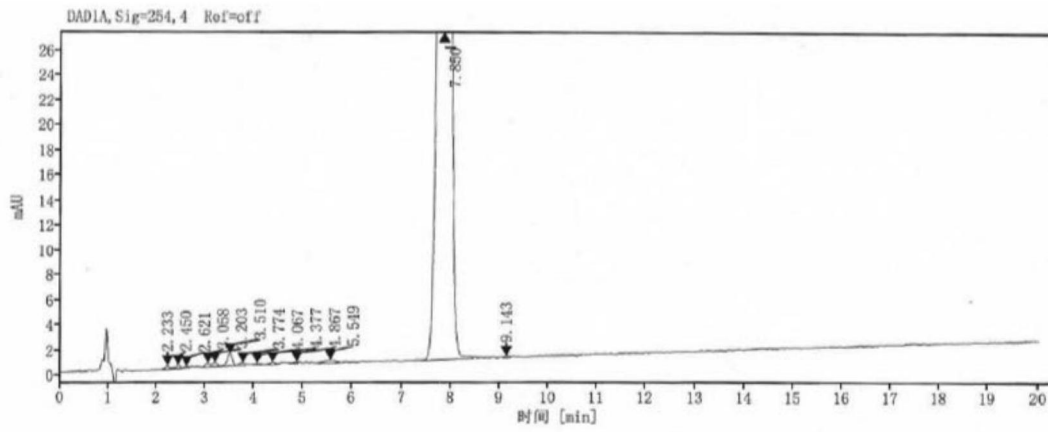


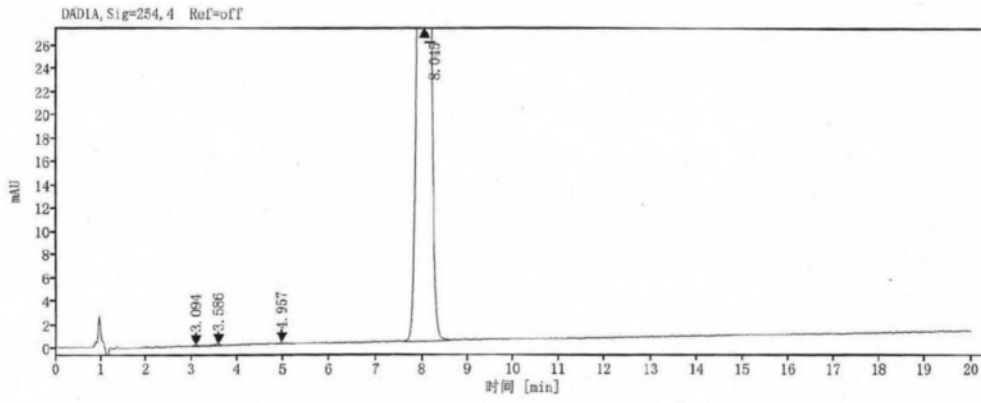
图4



信号: DAD1A, Sig=254, 4 Ref=off

| 编号 | 保留时间  | 类型 | 峰面积      | 高度      | 峰面积%   | 塔板数   | 分离度  | 拖尾因子 | 峰谷比   | 信噪比 | 名称 |
|----|-------|----|----------|---------|--------|-------|------|------|-------|-----|----|
| 1  | 2.233 | BV | 1.284    | 0.285   | 0.068  | 7740  |      | 0.84 | 6.53  |     |    |
| 2  | 2.450 | VB | 1.731    | 0.270   | 0.092  | 3560  | 1.66 | 0.79 | 6.18  |     |    |
| 3  | 2.621 | BV | 0.890    | 0.158   | 0.047  | 3650  | 0.99 | 1.08 |       |     |    |
| 4  | 3.058 | BV | 1.853    | 0.325   | 0.098  | 6104  | 2.67 | 0.81 | 2.31  |     |    |
| 5  | 3.203 | VB | 2.227    | 0.327   | 0.118  | 4873  | 0.86 | 1.10 | 2.32  |     |    |
| 6  | 3.510 | BB | 6.688    | 0.984   | 0.354  | 6231  | 1.70 | 0.96 |       |     |    |
| 7  | 3.774 | BV | 1.406    | 0.200   | 0.074  | 7558  | 1.48 | 0.81 |       |     |    |
| 8  | 4.067 | VV | 0.938    | 0.104   | 0.050  | 9873  | 1.74 | 1.32 | 11.22 |     |    |
| 9  | 4.377 | VB | 1.238    | 0.172   | 0.065  | 8713  | 1.75 | 0.97 | 18.58 |     |    |
| 10 | 4.867 | VV | 0.841    | 0.115   | 0.045  | 10696 | 2.63 | 0.61 |       |     |    |
| 11 | 5.549 | BV | 3.725    | 0.247   | 0.197  | 2770  | 2.25 | 0.90 |       |     |    |
| 12 | 7.850 | BV | 1866.302 | 137.450 | 98.740 | 7529  | 5.87 | 1.00 |       |     |    |
| 13 | 9.143 | VV | 1.003    | 0.123   | 0.053  | 26531 | 4.41 | 1.13 |       |     |    |
| 总和 |       |    | 1890.126 |         |        |       |      |      |       |     |    |

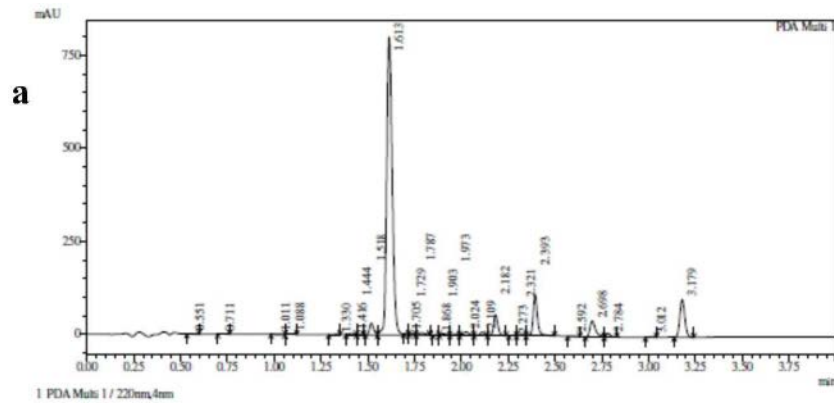
图5



信号: DAD1A, Sig=254,4 Ref=off

| 编号 | 保留时间  | 类型 | 峰面积      | 高度      | 峰面积%   | 塔板数  | 分离度  | 拖尾因子 | 峰谷比  | 信噪比 | 名称 |
|----|-------|----|----------|---------|--------|------|------|------|------|-----|----|
| 1  | 3.094 | BV | 0.665    | 0.103   | 0.035  | 7938 |      | 0.99 | 5.08 |     |    |
| 2  | 3.586 | VB | 1.497    | 0.132   | 0.078  | 3059 | 2.48 | 0.68 | 6.49 |     |    |
| 3  | 4.957 | BB | 1.918    | 0.165   | 0.100  | 4391 | 4.89 | 1.62 |      |     |    |
| 4  | 8.045 | BV | 1910.548 | 138.017 | 99.787 | 7609 | 9.24 | 1.02 |      |     |    |
| 总和 |       |    | 1914.627 |         |        |      |      |      |      |     |    |

图6



Integration result

PDA Ch1 220nm

| Peak# | Ret. Time | USP Width | Resolution | Height | Area    | Area % |
|-------|-----------|-----------|------------|--------|---------|--------|
| 1     | 0.551     | 0.064     | 0.000      | 683    | 1330    | 0.057  |
| 2     | 0.711     | 0.064     | 2.504      | 584    | 1213    | 0.052  |
| 3     | 1.011     | 0.058     | 4.892      | 987    | 1974    | 0.084  |
| 4     | 1.088     | 0.050     | 1.414      | 1565   | 2848    | 0.121  |
| 5     | 1.330     | 0.053     | 4.702      | 1264   | 2451    | 0.104  |
| 6     | 1.416     | 0.059     | 1.535      | 4201   | 8622    | 0.367  |
| 7     | 1.444     | 0.195     | 0.219      | 1992   | 2302    | 0.098  |
| 8     | 1.518     | 0.042     | 0.626      | 31529  | 49282   | 2.099  |
| 9     | 1.613     | 0.054     | 1.987      | 800812 | 1645840 | 70.094 |
| 10    | 1.705     | 0.061     | 1.587      | 2759   | 3169    | 0.135  |
| 11    | 1.729     | 0.050     | 0.432      | 3257   | 4130    | 0.176  |
| 12    | 1.787     | 0.065     | 1.005      | 5614   | 12437   | 0.530  |
| 13    | 1.868     | 0.128     | 0.839      | 1493   | 2020    | 0.086  |
| 14    | 1.903     | 0.058     | 0.378      | 4228   | 8083    | 0.344  |
| 15    | 1.973     | 0.058     | 1.195      | 2896   | 5555    | 0.237  |
| 16    | 2.024     | 0.064     | 0.851      | 8432   | 20458   | 0.871  |
| 17    | 2.109     | 0.039     | 1.647      | 8352   | 12592   | 0.536  |
| 18    | 2.182     | 0.041     | 1.819      | 55336  | 85639   | 3.647  |
| 19    | 2.273     | 0.043     | 2.141      | 882    | 1334    | 0.057  |

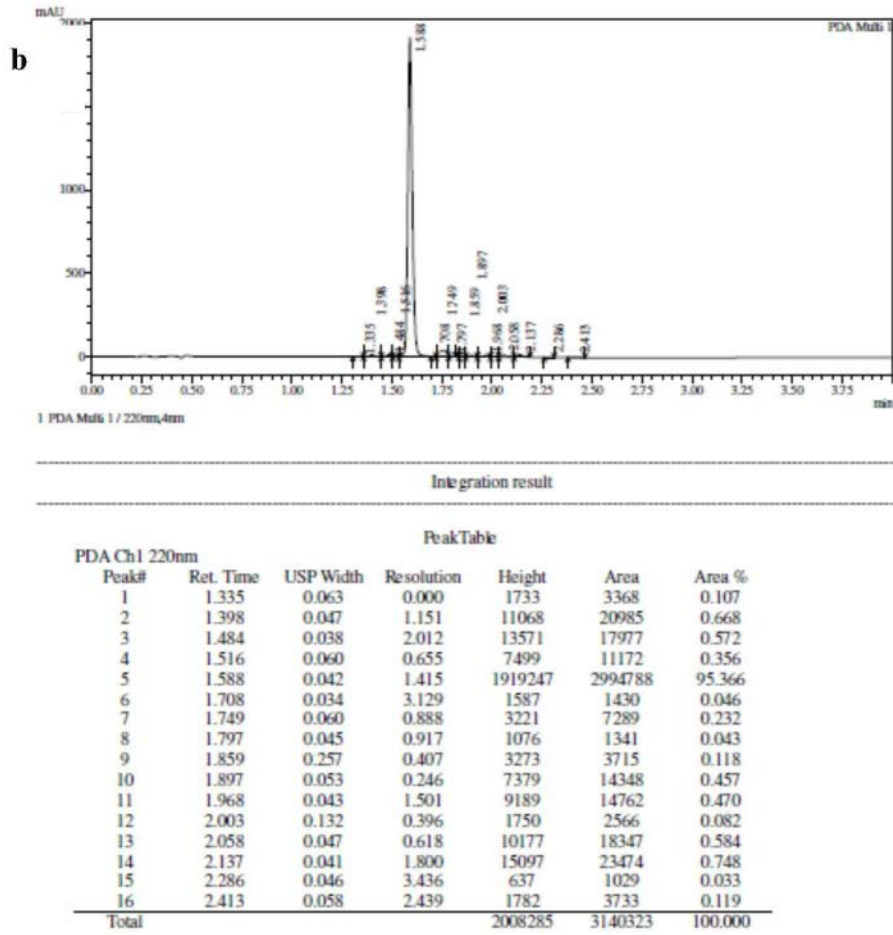


图7

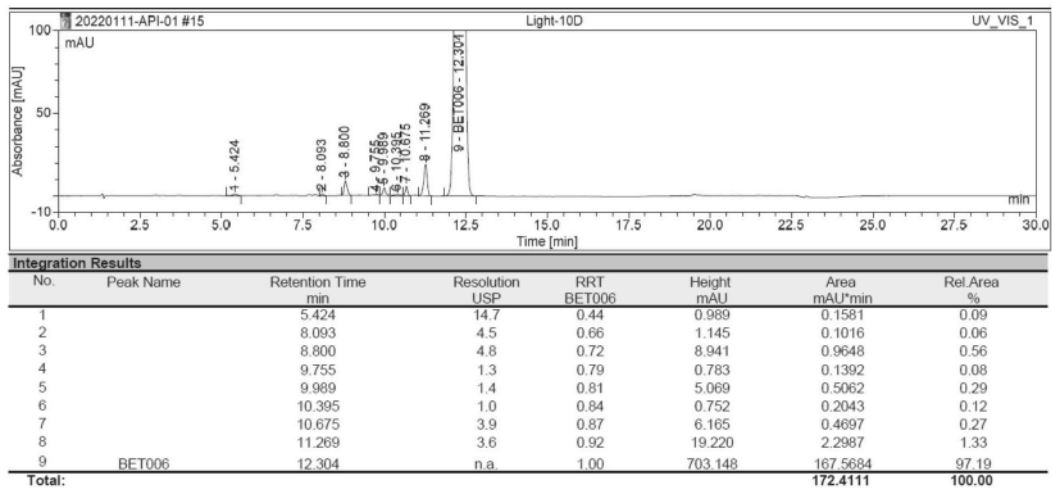
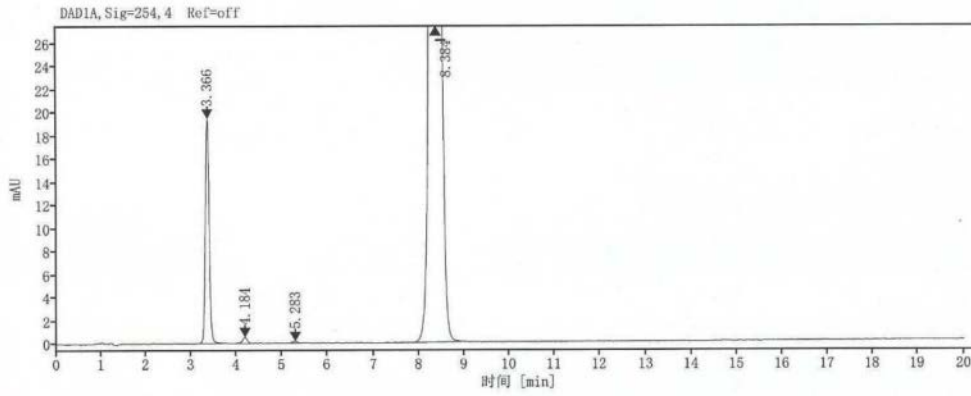


图8

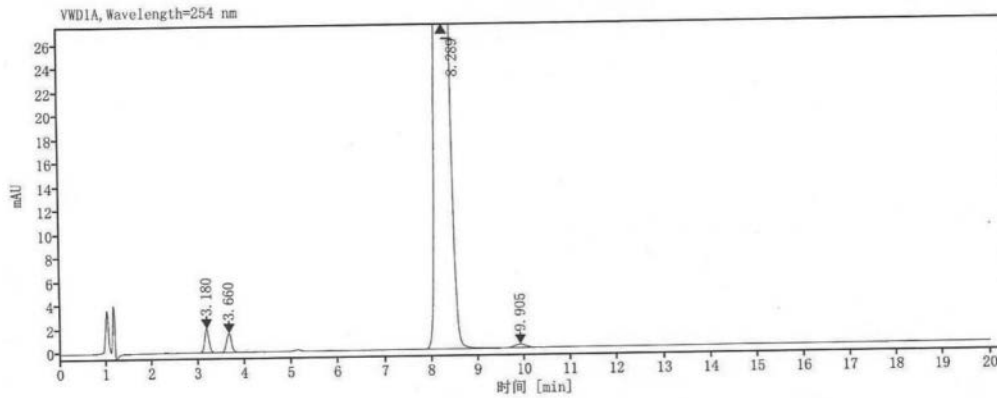




信号: DAD1A, Sig=254, 4 Ref=off

| 编号 | 保留时间  | 类型 | 峰面积      | 高度      | 峰面积%   | 塔板数  | 分离度   | 拖尾因子 | 峰谷比 | 信噪比 | 峰纯度    |
|----|-------|----|----------|---------|--------|------|-------|------|-----|-----|--------|
| 1  | 3.366 | BB | 114.042  | 19.415  | 5.951  | 7759 |       | 1.06 |     |     |        |
| 2  | 4.184 | BB | 3.821    | 0.521   | 0.199  | 8340 | 4.88  | 0.83 |     |     |        |
| 3  | 5.283 | BB | 1.321    | 0.155   | 0.069  | 7341 | 5.09  | 0.95 |     |     |        |
| 4  | 8.384 | BB | 1797.211 | 138.816 | 93.781 | 9761 | 10.60 | 0.99 |     |     | 1000.0 |
| 总和 |       |    | 1916.396 |         |        |      |       |      |     |     |        |

图9



信号: VWD1A, Wavelength=254 nm

| 编号 | 保留时间  | 类型 | 峰面积      | 高度      | 峰面积%   | 塔板数  | 分离度   | 拖尾因子 | 峰谷比 | 信噪比 | 名称 |
|----|-------|----|----------|---------|--------|------|-------|------|-----|-----|----|
| 1  | 3.180 | BB | 12.815   | 2.025   | 0.684  | 5799 |       | 1.06 |     |     |    |
| 2  | 3.660 | BB | 11.808   | 1.609   | 0.630  | 5697 | 2.66  | 1.00 |     |     |    |
| 3  | 8.289 | BB | 1844.269 | 128.462 | 98.440 | 7546 | 16.09 | 1.01 |     |     |    |
| 4  | 9.905 | BB | 4.611    | 0.280   | 0.246  | 7975 | 3.91  | 1.04 |     |     |    |
| 总和 |       |    | 1873.503 |         |        |      |       |      |     |     |    |

图10