



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109574902 B

(45) 授权公告日 2022.07.01

(21) 申请号 201710902574.1

(22) 申请日 2017.09.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109574902 A

(43) 申请公布日 2019.04.05

(73) 专利权人 安徽省庆云医药股份有限公司
地址 230000 安徽省合肥市双凤工业区双
凤大道金川路南025号

(72) 发明人 黄欢 黄庆国 韩明超

(74) 专利代理机构 合肥市长远专利代理事务所
(普通合伙) 34119
专利代理师 杨霞 翟攀攀

(51) Int. Cl.
C07D 209/08 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 104974073 A, 2015.10.14
CN 103420893 A, 2013.12.04
CN 1944406 A, 2007.04.11
WO 2008/106125 A2, 2008.09.04

张涛等.“西洛多辛关键中间体合成工艺改进”.《四川大学学报(自然科学版)》.2007,第44卷(第3期),第638-640页.

Salome Llabres et al..“Molecular basis of the selective binding of MDMA enantiomers to the alpha4beta2 nicotinic receptor subtype: Synthesis, pharmacological evaluation and mechanistic studies”.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2014,第81卷第35-46页.

Duo Zhao et al..“Copper-catalyzed coupling of aryl iodides and tert-butyl β -keto esters: efficient access to α -aryl ketones and α -arylacetic acid tert-butyl esters”.《Tetrahedron》.2013,第70卷第3327-3332页. (续)

审查员 张候

权利要求书3页 说明书15页 附图1页

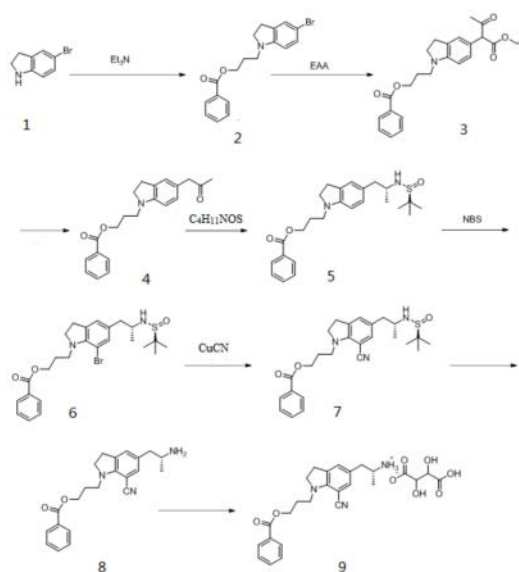
(54) 发明名称

一种西洛多辛中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种西洛多辛中间体的制备方法:将5-溴吲哚啉溶液、三乙胺进行烷基化反应得到物质A;将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂进行取代反应得到物质B;将物质B的溶液、路易斯酸进行脱羧反应得到物质C;将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂、还原剂进行胺化反应得到物质D;将物质D的溶液、N-溴琥珀酰亚胺溶液进行溴化反应得到物质E;将物质E的溶液、氰化亚铜进行氰基化反应得到物质F;将物质F的溶液、酸进行酸解反应得到物质G;将物质G成酒石酸盐得到西洛多辛中间体。本发明制备方法简单,收率高,能耗少,绿色环保,制备的西洛多辛中间体质量好,适合于大规模工业化生产。

CN 109574902 B



[接上页]

(56) 对比文件

Xiaoan Xie et al.. "CuI/1-Proline-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl

Halides with Activated Methylene Compounds".《Organic Letters》.2005,第7卷(第21期),第4693-4695页.

1. 一种西洛多辛中间体的制备方法,其特征在于,所述方法包括如下步骤:S1、将5-溴吡啶溶液、三乙胺进行烷基化反应得到物质A;

S2、将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂进行取代反应得到物质B;

S3、将物质B的溶液、路易斯酸进行脱羧反应得到物质C;

S4、将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂、还原剂进行胺化反应得到物质D;

S5、将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液进行溴化反应得到物质E;

S6、将物质E的溶液、氰化亚铜进行氰基化反应得到物质F;

S7、将物质F的溶液、酸进行酸解反应得到物质G;

S8、将物质G成酒石酸盐得到西洛多辛中间体;

其中,S1-S7的具体方法为:

S1:将5-溴吡啶溶液、三乙胺混合,升温,保温,纯化,干燥浓缩得到物质A;

S1中,5-溴吡啶溶液的溶剂为苯甲酸-3-氯-1-丙酯;

S1中,升温为油浴升温;

S1中,保温的温度为120°C;

S1中,保温的时间为12h;

S1中,纯化的具体操作为:加入二氯甲烷和水,取有机层,用水进行洗涤;

S1中,5-溴吡啶与5-溴吡啶的溶液的溶剂的重量比为10:11;

S1中,5-溴吡啶与三乙胺的重量比为20:15.3;

在S1中纯化的操作中,二氯甲烷和水的体积比为2:3;

S2:将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂混合,升温,保温,降温,纯化,干燥浓缩得到物质B;

S2中,物质A的溶液的溶剂为二甲基亚砷;

S2中,催化剂为碘化铜、L-脯氨酸,且两者的重量比为2.1:2.6;

S2中,缚酸剂为碳酸钾;

S2中,升温为油浴升温;

S2中,保温的温度为65°C;

S2中,保温的时间为8.5h;

S2中,纯化的具体操作为:加入二氯甲烷和水,取有机层,用饱和氯化钠水溶液和水进行洗涤;

S2中,物质A与物质A的溶液的溶剂的质量体积g/ml比为1:5;

S2中,物质A与乙酰乙酸乙酯的重量比为20:8.7;

S2中,物质A与催化剂的重量比为20:4.7;

S2中,物质A与缚酸剂的重量比为20:13;

S3:将物质B的溶液、路易斯酸混合,升温,保温,降温,纯化,干燥浓缩得到物质C;

S3中,物质B的溶液的溶剂为二甲基亚砷;

S3中,路易斯酸为氯化锂;

S3中,升温为油浴升温;

S3中,保温的温度为90°C;

S3中,保温的时间为5.5h;

- S3中,纯化的具体操作为:加入水和乙酸乙酯,取有机层,用水进行洗涤;
- S3中,物质B与物质B的溶液的溶剂的质量体积g/ml比为1:4;
- S3中,物质B与路易斯酸的重量比为20:2.7;
- S4:在惰性气体氛围中,将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂混合,回流,得到反应液I;在-10℃的温度下向硼氢化钠溶液中加入反应液I,保温,淬灭,得到反应液II,纯化,干燥浓缩得到物质D;
- S4中,物质C的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺;
- S4中,催化剂为 $Ti(OEt)_4$;
- S4中,回流的时间为14h;
- S4中,保温的时间为9h;
- S4中,采用甲醇进行淬灭;
- S4中,纯化的具体操作为:将反应液II与冰水混合物混合,过滤,分层,水层用乙酸乙酯萃取3次,合并有机层;
- S4中,还原剂为硼氢化钠;
- S4中,还原剂的溶剂为二甲基甲酰胺;
- S4中,物质C与物质C的溶液的溶剂的质量体积g/ml比为1:5;
- S4中,物质C与R-叔丁基亚磺酰胺的重量比为1:0.36;
- S4中,物质C与催化剂的重量比为20:27;
- S4中,物质C与还原剂的重量比为20:9;
- S4中,还原剂与还原剂溶剂的质量体积g/ml比为9:100;
- S5:将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液混合,回流,降温,洗涤,干燥,脱溶,重结晶得到物质E;
- S5中,物质D的溶液的溶剂为二氯甲烷;
- S5中,N-溴代琥珀酰亚胺溶液的溶剂为二氯甲烷;
- S5中,回流的温度为40℃;
- S5中,回流的时间为5.5h;
- S5中,采用饱和硫代硫酸钠水溶液和水进行洗涤;
- S5中,重结晶的溶剂为乙酸乙酯;
- S5中,物质D与物质D的溶液的溶剂的质量体积g/ml比为1:4;
- S5中,物质D与N-溴代琥珀酰亚胺的重量比为20:8.9;
- S5中,N-溴代琥珀酰亚胺与N-溴代琥珀酰亚胺溶剂的重量比为8.9:20;
- S6:在惰性气体氛围中,将物质E的溶液、氰化亚铜混合,升温,保温,降温,干燥浓缩,溶解,洗涤,浓缩得到物质F;
- S6中,物质E的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺;
- S6中,保温的温度为80℃;
- S6中,保温的时间为5.5h;
- S6中,采用二氯甲烷进行溶解;
- S6中,采用水和浓氨水进行洗涤;
- S6中,物质E与物质E的溶液的溶剂的质量体积g/ml比为1:4;

S6中,物质E与氰化亚铜的重量比为10:1.7;

S7:在回流状态下,向物质F的溶液中加入酸,保温,降温,干燥浓缩,溶解,洗涤,干燥浓缩得到物质G;

S7中,物质F的溶液的溶剂为甲醇;

S7中,保温的温度为62℃;

S7中,保温的时间为2h;

S7中,采用二氯甲烷进行溶解;

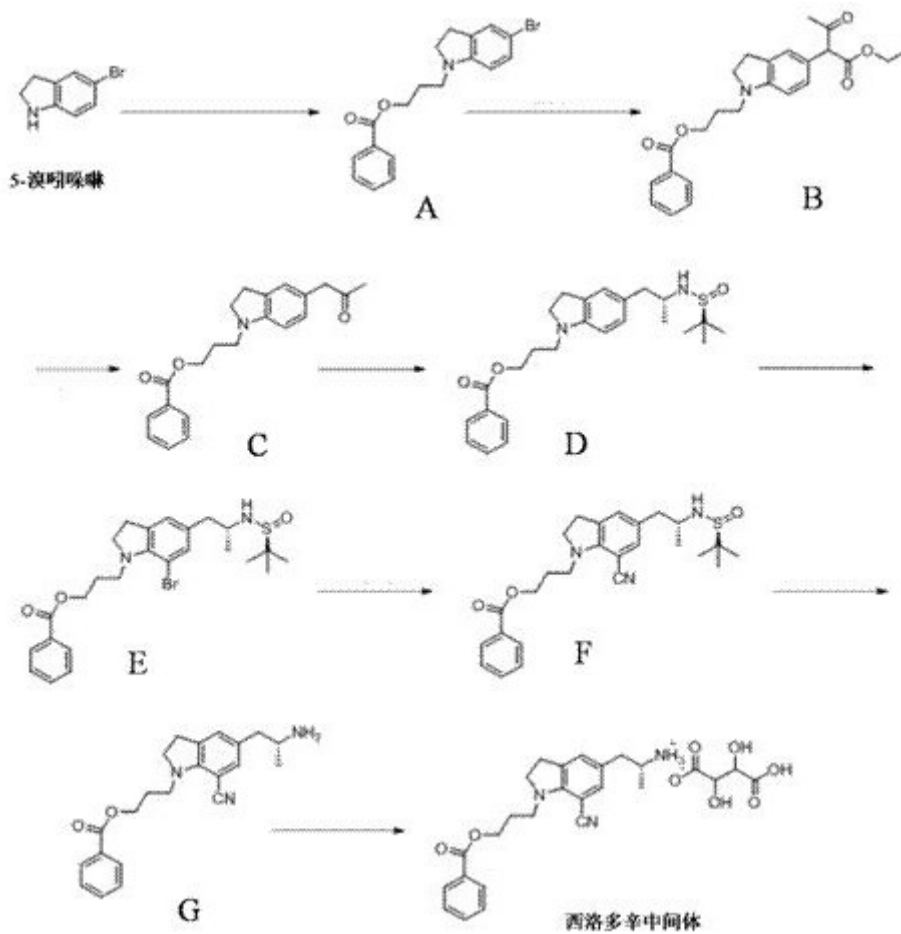
S7中,采用水进行洗涤;

S7中,物质F与物质F的溶液的溶剂的质量体积g/ml比为1:5;

S7中,酸为盐酸;

S7中,物质F与酸的重量比为5:2.7;

所述西洛多辛中间体的制备方法的合成路线为:



一种西洛多辛中间体的制备方法

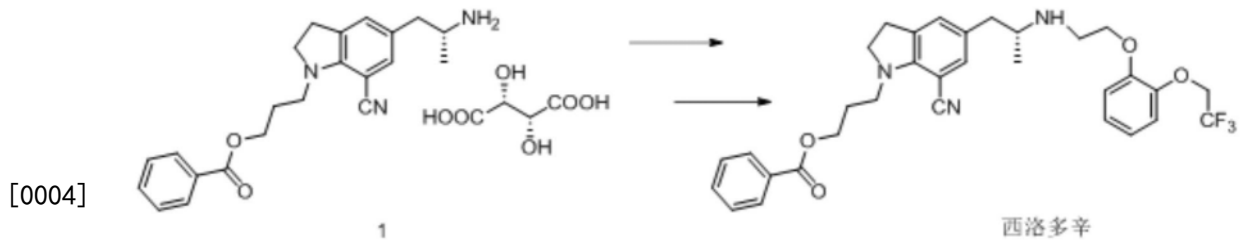
技术领域

[0001] 本发明涉及药物制备技术领域,具体涉及一种西洛多辛中间体的制备方法。

背景技术

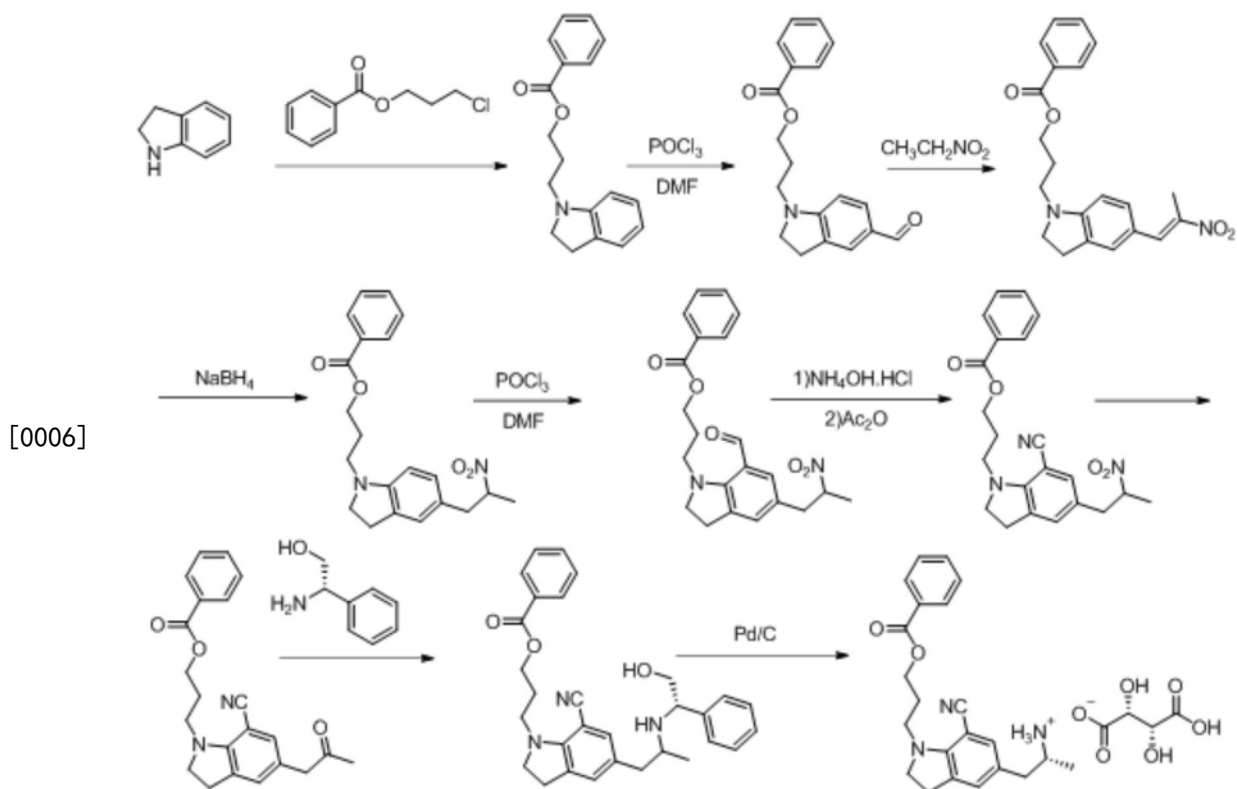
[0002] 西洛多辛是日本Kissei制药公司发明的一种 α -肾上腺素受体拮抗剂,对于良性前列腺增生有关的排尿障碍有非常好的治疗效果。

[0003] 目前关于西洛多辛的合成主要是由化合物1所述的中间体经多步反应合成,如反应式一所示。



反应式一

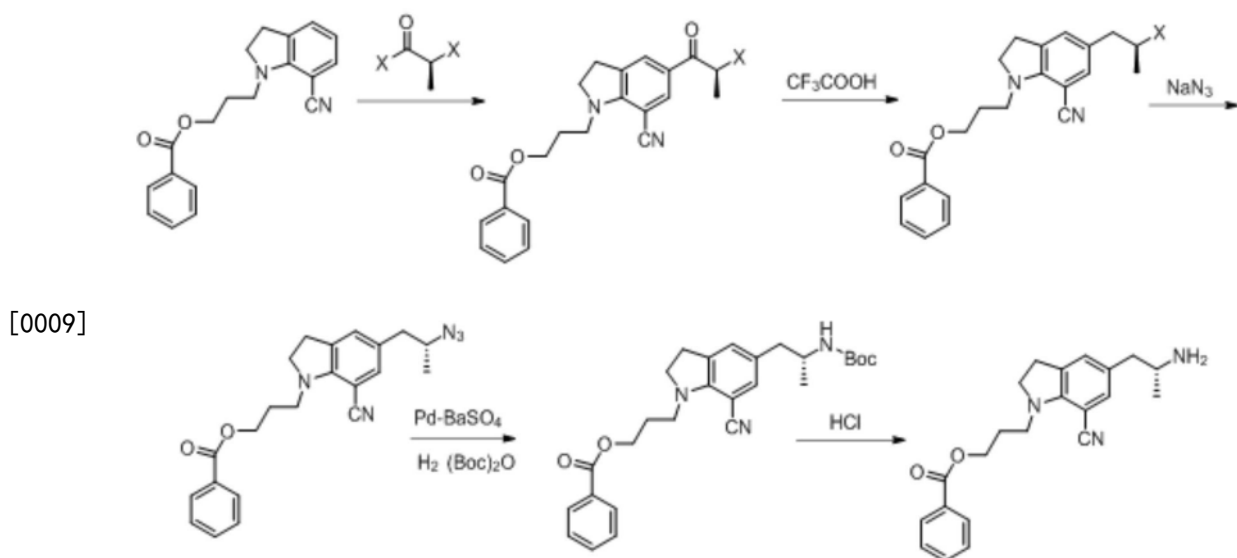
[0005] 关于西洛多辛中间体化合物1的合成路线比较多,文献报道主要有以下几种:一是日本专利JP2001199956报道了以苯甲酸、咪唑啉等为起始原料的合成路线,如反应式二所示。



反应式二

[0007] 该路线较长,收率低,产生的磷化物对环境影响大,不适合批量化工业生产。

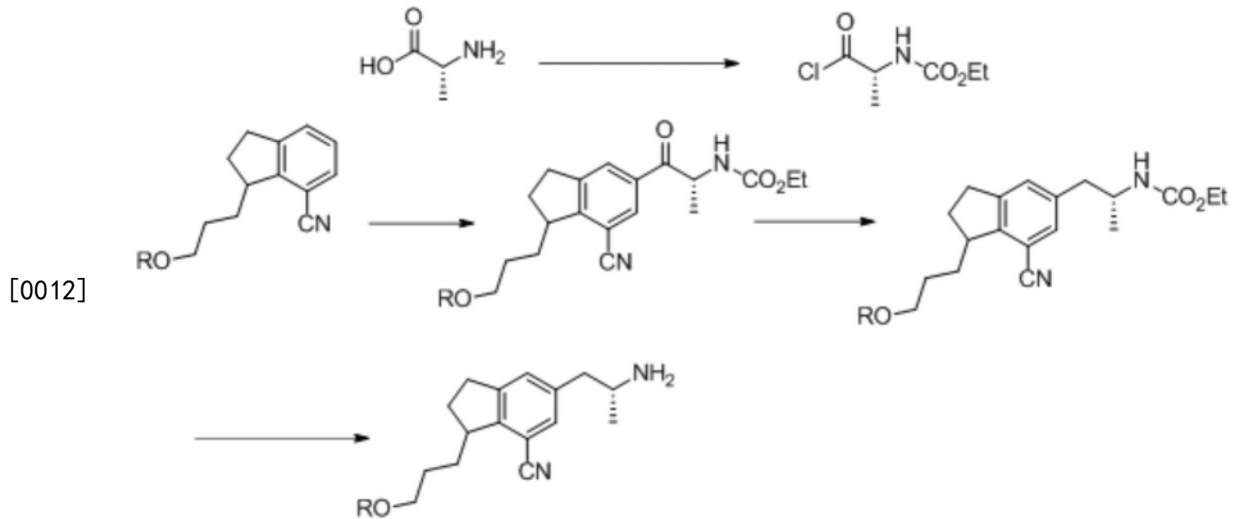
[0008] 二是专利W02011/030356报道了以D-丙氨酸为起始原料直接合成目标手性化合物,路线图如反应式三所示。



反应式三

[0010] 以上路线为工业优选路线,但是该路线的起始原料较为昂贵,各步收率较低,尤其是傅克反应且傅克反应过程中会发生消旋化反应。

[0011] 三是中国专利CN106045895A报道了以2-氯丙酰氯(2-氯丙酰溴或2-溴丙酰溴)为起始原料的合成路线,如反应式四所示。



[0013] 其中,R=苄基,炔丙基,丙烯基,三甲基硅基,叔丁基二甲基硅基等。

[0014] 该路线在路线的设计上虽然较为新颖,但是该路线总收率低,在叠氮化反应时,工业生产存在安全隐患,除此之外在叠氮化合物还原成胺化物时用的是钨-硫酸钡作催化剂,成本较高。

[0015] 综上所述,目前关于西洛多辛中间体化合物1的合成或是因为生产污染较为严重,或是生产收率导致生产成本高,或是因为使用了价格昂贵的化学试剂等原因难以实现工业化生产,因此发展绿色、环保、可操作性强的合成西洛多辛中间体化合物1的制备方法具有广阔的前景。

发明内容

[0016] 基于背景技术存在的技术问题,本发明提出了一种西洛多辛中间体的制备方法,本发明制备方法简单,收率高,能耗少,绿色环保,制备的西洛多辛中间体质量好,适合于大规模工业化生产。

[0017] 本发明提出的一种西洛多辛中间体的制备方法,所述方法包括如下步骤:

[0018] S1、将5-溴吲哚啉溶液、三乙胺进行烷基化反应得到物质A;

[0019] S2、将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂进行取代反应得到物质B;

[0020] S3、将物质B的溶液、路易斯酸进行脱羧反应得到物质C;

[0021] S4、将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂、还原剂进行胺化反应得到物质D;

[0022] S5、将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液进行溴化反应得到物质E;

[0023] S6、将物质E的溶液、氰化亚铜进行氰基化反应得到物质F;

[0024] S7、将物质F的溶液、酸进行酸解反应得到物质G;

[0025] S8、将物质G成酒石酸盐得到西洛多辛中间体。

[0026] 优选地,S1的具体方法为:将5-溴吲哚啉溶液、三乙胺混合,升温,保温,纯化,干燥浓缩得到物质A。

[0027] 优选地,S1中,5-溴吲哚啉溶液的溶剂为苯甲酸-3-氯-1-丙酯。

[0028] 优选地,S1中,升温为油浴升温。

[0029] 优选地,S1中,保温的温度为110-130℃。

- [0030] 优选地, S1中, 保温的时间为10-12h。
- [0031] 优选地, S1中, 纯化的具体操作为: 加入二氯甲烷和水, 取有机层, 用水进行洗涤。
- [0032] 优选地, S1中, 5-溴吡啶与5-溴吡啶溶液的溶剂的重量比为8-12:9-13。
- [0033] 优选地, S1中, 5-溴吡啶与三乙胺的重量比为18-22:13-17。
- [0034] 优选地, 在S1中纯化的操作中, 二氯甲烷和水的体积比为1-3:2-4。
- [0035] 优选地, S2的具体方法为: 将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂混合, 升温, 保温, 降温, 纯化, 干燥浓缩得到物质B。
- [0036] 优选地, S2中, 物质A的溶液的溶剂选自二甲基甲酰胺、二甲基亚砷中的至少一种。
- [0037] 优选地, S2中, 催化剂选自碘化铜、L-脯氨酸中的至少一种。
- [0038] 优选地, S2中, 缚酸剂选自碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、碳酸铯、三乙胺中的至少一种。
- [0039] 优选地, S2中, 升温为油浴升温。
- [0040] 优选地, S2中, 保温的温度为50-90℃。
- [0041] 优选地, S2中, 保温的时间为8-9h。
- [0042] 优选地, S2中, 纯化的具体操作为: 加入二氯甲烷和水, 取有机层, 用饱和氯化钠水溶液和水进行洗涤。
- [0043] 优选地, S2中, 物质A与物质A的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:3-7。
- [0044] 优选地, S2中, 物质A与乙酰乙酸乙酯的重量比为18-22:6-10。
- [0045] 优选地, S2中, 物质A与催化剂的重量比为18-22:2.5-6。
- [0046] 优选地, S2中, 物质A与缚酸剂的重量比为18-22:11-15。
- [0047] 优选地, S3的具体方法为: 将物质B的溶液、路易斯酸混合, 升温, 保温, 降温, 纯化, 干燥浓缩得到物质C。
- [0048] 优选地, S3中, 物质B的溶液的溶剂为二甲基亚砷。
- [0049] 优选地, S3中, 路易斯酸为氯化锂。
- [0050] 优选地, S3中, 升温为油浴升温。
- [0051] 优选地, S3中, 保温的温度为60-100℃。
- [0052] 优选地, S3中, 保温的时间为5-6h。
- [0053] 优选地, S3中, 纯化的具体操作为: 加入水和乙酸乙酯, 取有机层, 用水进行洗涤。
- [0054] 优选地, S3中, 物质B与物质B的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:2-6。
- [0055] 优选地, S3中, 物质B与路易斯酸的重量比为18-22:1-4。
- [0056] 优选地, S4的具体方法为: 在惰性气体氛围中, 将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂混合, 回流, 得到反应液I; 在-48到-5℃的温度下向还原剂中加入反应液I, 保温, 淬灭, 得到反应液II, 纯化, 干燥浓缩得到物质D。
- [0057] 优选地, S4中, 物质C的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺。
- [0058] 优选地, S4中, 催化剂选自 $Ti(OEt)_4$ 、 $BF_3 \cdot Et_2O$ 、 Et_2Zn 、 $TiCl_4$ 、 $SnCl_4$ 、 $AlCl_3$ 、 $Ti(OiPr)_4$ 、 $Al(O-i-Pr)_3$ 中的至少一种。
- [0059] 优选地, S4中, 回流的时间为12-15h。
- [0060] 优选地, S4中, 保温的时间为8-10h。
- [0061] 优选地, S4中, 采用甲醇进行淬灭。

- [0062] 优选地,S4中,纯化的具体操作为:将反应液Ⅱ与冰水混合物混合,过滤,分层,水层用乙酸乙酯萃取1-5次,合并有机层。
- [0063] 优选地,S4中,还原剂选自硼氢化钠、硼氢化钾中的至少一种
- [0064] 优选地,S4中,还原剂的溶剂为二甲基甲酰胺。
- [0065] 优选地,S4中,物质C与物质C的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:3-7。
- [0066] 优选地,S4中,物质C与R-叔丁基亚磺酰胺的重量比为1:0.2-0.6。
- [0067] 优选地,S4中,物质C与催化剂的重量比为18-22:25-29。
- [0068] 优选地,S4中,物质C与还原剂的重量比为18-22:7-11。
- [0069] 优选地,S4中,还原剂与还原剂溶剂的质量体积(g/ml)比为7-11:95-105。
- [0070] 优选地,S5的具体方法为:将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液混合,回流,降温,洗涤,干燥,脱溶,重结晶得到物质E。
- [0071] 优选地,S5中,物质D的溶液的溶剂为二氯甲烷。
- [0072] 优选地,S5中,N-溴代琥珀酰亚胺溶液的溶剂为二氯甲烷。
- [0073] 优选地,S5中,回流的温度为40℃。
- [0074] 优选地,S5中,回流的时间为5-6h。
- [0075] 优选地,S5中,采用饱和硫代硫酸钠水溶液和水进行洗涤。
- [0076] 优选地,S5中,重结晶的溶剂为乙酸乙酯。
- [0077] 优选地,S5中,物质D与物质D的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:2-6。
- [0078] 优选地,S5中,物质D与N-溴代琥珀酰亚胺的重量比为18-22:6-10。
- [0079] 优选地,S5中,N-溴代琥珀酰亚胺与N-溴代琥珀酰亚胺溶剂的重量比为6-10:18-22。
- [0080] 优选地,S6的具体方法为:在惰性气体氛围中,将物质E的溶液、氰化亚铜混合,升温,保温,降温,干燥浓缩,溶解,洗涤,浓缩得到物质F。
- [0081] 优选地,S6中,物质E的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺。
- [0082] 优选地,S6中,保温的温度为60-90℃。
- [0083] 优选地,S6中,保温的时间为5-6h。
- [0084] 优选地,S6中,采用二氯甲烷进行溶解。
- [0085] 优选地,S6中,采用水和浓氨水进行洗涤。
- [0086] 优选地,S6中,物质E与物质E的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:2-6。
- [0087] 优选地,S6中,物质E与氰化亚铜的重量比为8-12:0.5-3。
- [0088] 优选地,S7的具体方法为:在回流状态下,向物质F的溶液中加入酸,保温,降温,干燥浓缩,溶解,洗涤,干燥浓缩得到物质G。
- [0089] 优选地,S7中,物质F的溶液的溶剂为甲醇。
- [0090] 优选地,S7中,保温的温度为60-65℃。
- [0091] 优选地,S7中,保温的时间为1-3h。
- [0092] 优选地,S7中,采用二氯甲烷进行溶解。
- [0093] 优选地,S7中,采用水进行洗涤。
- [0094] 优选地,S7中,物质F与物质F的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:3-7。
- [0095] 优选地,S7中,酸选自盐酸、稀硫酸、醋酸中的至少一种。

- [0096] 优选地, S7中, 物质F与酸的重量比为3-7:1-5。
- [0097] 上述降温的温度均为室温。
- [0098] 上述在干燥的操作中, 均采用无水硫酸钠进行干燥。
- [0099] 上述步骤4中回流的温度不作限定, 达到回流的状态即可。
- [0100] 本发明的起始原料容易得到, 价格便宜, 各步反应的条件温和, 设备要求低, 生成的中间物质性质稳定, 提高了西洛多辛中间体的纯度。本发明制备方法简单, 收率高, 能耗少, 绿色环保, 制备的西洛多辛中间体质量好, 适合于大规模工业化生产。

附图说明

- [0101] 图1为本发明西洛多辛中间体的制备方法的合成路线图; 其中, 1为5-溴吡啶啉的结构式, 2为物质A的结构式, 3为物质B的结构式, 4为物质C的结构式, 5为物质D的结构式, 6为物质E的结构式, 7为物质F的结构式, 8为物质G的结构式, 9为西洛多辛中间体的结构式。

具体实施方式

- [0102] 参照图1, 本发明提供一种西洛多辛中间体的制备方法, 所述方法包括如下步骤:

- [0103] S1、将5-溴吡啶啉溶液、三乙胺进行烷基化反应得到物质A;
- [0104] S2、将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂进行取代反应得到物质B;
- [0105] S3、将物质B的溶液、路易斯酸进行脱羧反应得到物质C;
- [0106] S4、将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂、还原剂进行胺化反应得到物质D;
- [0107] S5、将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液进行溴化反应得到物质E;
- [0108] S6、将物质E的溶液、氰化亚铜进行氰基化反应得到物质F;
- [0109] S7、将物质F的溶液、酸进行酸解反应得到物质G;
- [0110] S8、将物质G成酒石酸盐得到西洛多辛中间体。

- [0111] 下面, 通过具体实施例对本发明的技术方案进行详细说明。

[0112] 实施例1

- [0113] 一种西洛多辛中间体的制备方法, 所述方法包括如下步骤:
- [0114] S1、将5-溴吡啶啉溶液、三乙胺进行烷基化反应得到物质A;
- [0115] S2、将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂进行取代反应得到物质B;
- [0116] S3、将物质B的溶液、路易斯酸进行脱羧反应得到物质C;
- [0117] S4、将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂、硼氢化钠溶液进行胺化反应得到物质D;
- [0118] S5、将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液进行溴化反应得到物质E;
- [0119] S6、将物质E的溶液、氰化亚铜进行氰基化反应得到物质F;
- [0120] S7、将物质F的溶液、酸进行酸解反应得到物质G;
- [0121] S8、将物质G成酒石酸盐得到西洛多辛中间体。

[0122] 实施例2

- [0123] 一种西洛多辛中间体的制备方法, 所述方法包括如下步骤:
- [0124] S1、将5-溴吡啶啉溶液、三乙胺进行烷基化反应得到物质A;

- [0125] S2、将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂进行取代反应得到物质B；
- [0126] S3、将物质B的溶液、路易斯酸进行脱羧反应得到物质C；
- [0127] S4、将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂、还原剂进行胺化反应得到物质D；
- [0128] S5、将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液进行溴化反应得到物质E；
- [0129] S6、将物质E的溶液、氰化亚铜进行氰基化反应得到物质F；
- [0130] S7、将物质F的溶液、酸进行酸解反应得到物质G；
- [0131] S8、将物质G成酒石酸盐得到西洛多辛中间体；
- [0132] 其中，S1的具体方法为：将5-溴吡啶溶液、三乙胺混合，升温，保温，纯化，干燥浓缩得到物质A；
- [0133] S1中，5-溴吡啶溶液的溶剂为苯甲酸-3-氯-1-丙酯；
- [0134] S1中，升温为油浴升温；
- [0135] S1中，保温的温度为110℃；
- [0136] S1中，保温的时间为12h；
- [0137] S1中，纯化的具体操作为：加入二氯甲烷和水，取有机层，用水进行洗涤；
- [0138] S1中，5-溴吡啶与5-溴吡啶溶液的溶剂的重量比为8:13；
- [0139] S1中，5-溴吡啶与三乙胺的重量比为18:17；
- [0140] 在S1中纯化的操作中，二氯甲烷和水的体积比为1:4；
- [0141] 实施例3
- [0142] 一种西洛多辛中间体的制备方法，所述方法包括如下步骤：
- [0143] S1、将5-溴吡啶溶液、三乙胺进行烷基化反应得到物质A；
- [0144] S2、将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂进行取代反应得到物质B；
- [0145] S3、将物质B的溶液、路易斯酸进行脱羧反应得到物质C；
- [0146] S4、将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂、还原剂进行胺化反应得到物质D；
- [0147] S5、将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液进行溴化反应得到物质E；
- [0148] S6、将物质E的溶液、氰化亚铜进行氰基化反应得到物质F；
- [0149] S7、将物质F的溶液、酸进行酸解反应得到物质G；
- [0150] S8、将物质G成酒石酸盐得到西洛多辛中间体；
- [0151] 其中，S1的具体方法为：将5-溴吡啶溶液、三乙胺混合，升温，保温，纯化，干燥浓缩得到物质A；
- [0152] S1中，5-溴吡啶溶液的溶剂为苯甲酸-3-氯-1-丙酯；
- [0153] S1中，升温为油浴升温；
- [0154] S1中，保温的温度为130℃；
- [0155] S1中，保温的时间为10h；
- [0156] S1中，纯化的具体操作为：加入二氯甲烷和水，取有机层，用水进行洗涤；
- [0157] S1中，5-溴吡啶与5-溴吡啶溶液的溶剂的重量比为12:9；
- [0158] S1中，5-溴吡啶与三乙胺的重量比为22:13；
- [0159] 在S1中纯化的操作中，二氯甲烷和水的体积比为3:2；
- [0160] S2的具体方法为：将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂混合，升温，保温，降温，纯化，干燥浓缩得到物质B；

- [0161] S2中,物质A的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺;
- [0162] S2中,催化剂为碘化铜;
- [0163] S2中,缚酸剂为碳酸铯;
- [0164] S2中,升温为油浴升温;
- [0165] S2中,保温的温度为50℃;
- [0166] S2中,保温的时间为9h;
- [0167] S2中,纯化的具体操作为:加入二氯甲烷和水,取有机层,用饱和氯化钠水溶液和水进行洗涤;
- [0168] S2中,物质A与物质A的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:3;
- [0169] S2中,物质A与乙酰乙酸乙酯的重量比为11:3;
- [0170] S2中,物质A与催化剂的重量比为22:2.5;
- [0171] S2中,物质A与缚酸剂的重量比为22:11;
- [0172] S3的具体方法为:将物质B的溶液、路易斯酸混合,升温,保温,降温,纯化,干燥浓缩得到物质C;
- [0173] S3中,物质B的溶液的溶剂为二甲基亚砷;
- [0174] S3中,路易斯酸为氯化锂;
- [0175] S3中,升温为油浴升温;
- [0176] S3中,保温的温度为100℃;
- [0177] S3中,保温的时间为5h;
- [0178] S3中,纯化的具体操作为:加入水和乙酸乙酯,取有机层,用水进行洗涤;
- [0179] S3中,物质B与物质B的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:6;
- [0180] S3中,物质B与路易斯酸的重量比为9:2;
- [0181] S4的具体方法为:在惰性气体氛围中,将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂混合,回流,得到反应液I;在-5℃的温度下向硼氢化钠溶液中加入反应液I,保温,淬灭,得到反应液II,纯化,干燥浓缩得到物质D;
- [0182] S4中,物质C的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺;
- [0183] S4中,催化剂为 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$;
- [0184] S4中,回流的时间为12h;
- [0185] S4中,保温的时间为10h;
- [0186] S4中,采用甲醇进行淬灭;
- [0187] S4中,纯化的具体操作为:将反应液II与冰水混合物混合,过滤,分层,水层用乙酸乙酯萃取1次,合并有机层;
- [0188] S4中,还原剂为硼氢化钠;
- [0189] S4中,还原剂的溶剂为二甲基甲酰胺;
- [0190] S4中,物质C与物质C的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:7;
- [0191] S4中,物质C与R-叔丁基亚磺酰胺的重量比为1:0.2;
- [0192] S4中,物质C与催化剂的重量比为18:29;
- [0193] S4中,物质C与还原剂的重量比为22:7;
- [0194] S4中,还原剂与还原剂溶剂的质量体积(g/ml)比为11:95。

- [0195] S5的具体方法为:将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液混合,回流,降温,洗涤,干燥,脱溶,重结晶得到物质E;
- [0196] S5中,物质D的溶液的溶剂为二氯甲烷;
- [0197] S5中,N-溴代琥珀酰亚胺溶液的溶剂为二氯甲烷;
- [0198] S5中,回流的温度为40℃;
- [0199] S5中,回流的时间为5h;
- [0200] S5中,采用饱和硫代硫酸钠水溶液和水进行洗涤;
- [0201] S5中,重结晶的溶剂为乙酸乙酯;
- [0202] S5中,物质D与物质D的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:6;
- [0203] S5中,物质D与N-溴代琥珀酰亚胺的重量比为9:5;
- [0204] S5中,N-溴代琥珀酰亚胺与N-溴代琥珀酰亚胺溶剂的重量比为6:22;
- [0205] S6的具体方法为:在惰性气体氛围中,将物质E的溶液、氰化亚铜混合,升温,保温,降温,干燥浓缩,溶解,洗涤,浓缩得到物质F;
- [0206] S6中,物质E的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺;
- [0207] S6中,保温的温度为60℃;
- [0208] S6中,保温的时间为6h;
- [0209] S6中,采用二氯甲烷进行溶解;
- [0210] S6中,采用水和浓氨水进行洗涤;
- [0211] S6中,物质E与物质E的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:2;
- [0212] S6中,物质E与氰化亚铜的重量比为12:0.5;
- [0213] S7的具体方法为:在回流状态下,向物质F的溶液中加入酸,保温,降温,干燥浓缩,溶解,洗涤,干燥浓缩得到物质G;
- [0214] S7中,物质F的溶液的溶剂为甲醇;
- [0215] S7中,保温的温度为65℃;
- [0216] S7中,保温的时间为1h;
- [0217] S7中,采用二氯甲烷进行溶解;
- [0218] S7中,采用水进行洗涤;
- [0219] S7中,物质F与物质F的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:7;
- [0220] S7中,酸选自盐酸、稀硫酸、醋酸中的至少一种;
- [0221] S7中,物质F与酸的重量比为3:5。
- [0222] 实施例4
- [0223] 一种西洛多辛中间体的制备方法,所述方法包括如下步骤:
- [0224] S1、将5-溴吡啶溶液、三乙胺进行烷基化反应得到物质A;
- [0225] S2、将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂进行取代反应得到物质B;
- [0226] S3、将物质B的溶液、路易斯酸进行脱羧反应得到物质C;
- [0227] S4、将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂、还原剂进行胺化反应得到物质D;
- [0228] S5、将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液进行溴化反应得到物质E;
- [0229] S6、将物质E的溶液、氰化亚铜进行氰基化反应得到物质F;
- [0230] S7、将物质F的溶液、酸进行酸解反应得到物质G;

- [0231] S8、将物质G成酒石酸盐得到西洛多辛中间体；
- [0232] 其中，S1的具体方法为：将5-溴吡啶溶液、三乙胺混合，升温，保温，纯化，干燥浓缩得到物质A；
- [0233] S1中，5-溴吡啶溶液的溶剂为苯甲酸-3-氯-1-丙酯；
- [0234] S1中，升温为油浴升温；
- [0235] S1中，保温的温度为125℃；
- [0236] S1中，保温的时间为11h；
- [0237] S1中，纯化的具体操作为：加入二氯甲烷和水，取有机层，用水进行洗涤；
- [0238] S1中，5-溴吡啶与5-溴吡啶溶液的溶剂的重量比为9:10；
- [0239] S1中，5-溴吡啶与三乙胺的重量比为19:14；
- [0240] 在S1中纯化的操作中，二氯甲烷和水的体积比为1.5:2.5；
- [0241] S2的具体方法为：将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂混合，升温，保温，降温，纯化，干燥浓缩得到物质B；
- [0242] S2中，物质A的溶液的溶剂为二甲基亚砷；
- [0243] S2中，催化剂为L-脯氨酸；
- [0244] S2中，缚酸剂为氢氧化钠；
- [0245] S2中，升温为油浴升温；
- [0246] S2中，保温的温度为90℃；
- [0247] S2中，保温的时间为8h；
- [0248] S2中，纯化的具体操作为：加入二氯甲烷和水，取有机层，用饱和氯化钠水溶液和水进行洗涤；
- [0249] S2中，物质A与物质A的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:7；
- [0250] S2中，物质A与乙酰乙酸乙酯的重量比为9:5；
- [0251] S2中，物质A与催化剂的重量比为3:1；
- [0252] S2中，物质A与缚酸剂的重量比为6:5；
- [0253] S3的具体方法为：将物质B的溶液、路易斯酸混合，升温，保温，降温，纯化，干燥浓缩得到物质C；
- [0254] S3中，物质B的溶液的溶剂为二甲基亚砷；
- [0255] S3中，路易斯酸为氯化锂；
- [0256] S3中，升温为油浴升温；
- [0257] S3中，保温的温度为60℃；
- [0258] S3中，保温的时间为6h；
- [0259] S3中，纯化的具体操作为：加入水和乙酸乙酯，取有机层，用水进行洗涤；
- [0260] S3中，物质B与物质B的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:2；
- [0261] S3中，物质B与路易斯酸的重量比为22:1；
- [0262] S4的具体方法为：在惰性气体氛围中，将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂混合，回流，得到反应液I；在-48℃的温度下向硼氢化钠溶液中加入反应液I，保温，淬灭，得到反应液II，纯化，干燥浓缩得到物质D；
- [0263] S4中，物质C的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺；

- [0264] S4中,催化剂为 Et_2Zn ;
- [0265] S4中,回流的时间为15h;
- [0266] S4中,保温的时间为8h;
- [0267] S4中,采用甲醇进行淬灭;
- [0268] S4中,纯化的具体操作为:将反应液II与冰水混合物混合,过滤,分层,水层用乙酸乙酯萃取2次,合并有机层;
- [0269] S4中,还原剂为硼氢化钾;
- [0270] S4中,还原剂的溶剂为二甲基甲酰胺;
- [0271] S4中,物质C与物质C的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:3;
- [0272] S4中,物质C与R-叔丁基亚磺酰胺的重量比为1:0.2;
- [0273] S4中,物质C与催化剂的重量比为22:25;
- [0274] S4中,物质C与还原剂的重量比为18:11;
- [0275] S4中,还原剂与还原剂溶剂的质量体积(g/ml)比为7:105。
- [0276] S5的具体方法为:将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液混合,回流,降温,洗涤,干燥,脱溶,重结晶得到物质E;
- [0277] S5中,物质D的溶液的溶剂为二氯甲烷;
- [0278] S5中,N-溴代琥珀酰亚胺溶液的溶剂为二氯甲烷;
- [0279] S5中,回流的温度为 40°C ;
- [0280] S5中,回流的时间为6h;
- [0281] S5中,采用饱和硫代硫酸钠水溶液和水进行洗涤;
- [0282] S5中,重结晶的溶剂为乙酸乙酯;
- [0283] S5中,物质D与物质D的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:2;
- [0284] S5中,物质D与N-溴代琥珀酰亚胺的重量比为11:3;
- [0285] S5中,N-溴代琥珀酰亚胺与N-溴代琥珀酰亚胺溶剂的重量比为5:9;
- [0286] S6的具体方法为:在惰性气体氛围中,将物质E的溶液、氰化亚铜混合,升温,保温,降温,干燥浓缩,溶解,洗涤,浓缩得到物质F;
- [0287] S6中,物质E的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺;
- [0288] S6中,保温的温度为 90°C ;
- [0289] S6中,保温的时间为5h;
- [0290] S6中,采用二氯甲烷进行溶解;
- [0291] S6中,采用水和浓氨水进行洗涤;
- [0292] S6中,物质E与物质E的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)为1:6;
- [0293] S6中,物质E与氰化亚铜的重量比为8:3;
- [0294] S7的具体方法为:在回流状态下,向物质F的溶液中加入酸,保温,降温,干燥浓缩,溶解,洗涤,干燥浓缩得到物质G;
- [0295] S7中,物质F的溶液的溶剂为甲醇;
- [0296] S7中,保温的温度为 60°C ;
- [0297] S7中,保温的时间为3h;
- [0298] S7中,采用二氯甲烷进行溶解;

- [0299] S7中,采用水进行洗涤;
- [0300] S7中,物质F与物质F的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:3;
- [0301] S7中,酸选自盐酸、稀硫酸、醋酸中的至少一种;
- [0302] S7中,物质F与酸的重量比为7:1。
- [0303] 实施例5
- [0304] 一种西洛多辛中间体的制备方法,所述方法包括如下步骤:
- [0305] S1、将5-溴吡啶溶液、三乙胺进行烷基化反应得到物质A;
- [0306] S2、将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂进行取代反应得到物质B;
- [0307] S3、将物质B的溶液、路易斯酸进行脱羧反应得到物质C;
- [0308] S4、将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂、还原剂进行胺化反应得到物质D;
- [0309] S5、将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液进行溴化反应得到物质E;
- [0310] S6、将物质E的溶液、氰化亚铜进行氰基化反应得到物质F;
- [0311] S7、将物质F的溶液、酸进行酸解反应得到物质G;
- [0312] S8、将物质G成酒石酸盐得到西洛多辛中间体;
- [0313] 其中,S1的具体方法为:将5-溴吡啶溶液、三乙胺混合,升温,保温,纯化,干燥浓缩得到物质A;
- [0314] S1中,5-溴吡啶溶液的溶剂为苯甲酸-3-氯-1-丙酯;
- [0315] S1中,升温为油浴升温;
- [0316] S1中,保温的温度为120℃;
- [0317] S1中,保温的时间为12h;
- [0318] S1中,纯化的具体操作为:加入二氯甲烷和水,取有机层,用水进行洗涤;
- [0319] S1中,5-溴吡啶与5-溴吡啶的溶液的溶剂的重量比为10:11;
- [0320] S1中,5-溴吡啶与三乙胺的重量比为20:15.3;
- [0321] 在S1中纯化的操作中,二氯甲烷和水的体积比为2:3;
- [0322] S2的具体方法为:将物质A的溶液、乙酰乙酸乙酯、催化剂、缚酸剂混合,升温,保温,降温,纯化,干燥浓缩得到物质B;
- [0323] S2中,物质A的溶液的溶剂为二甲基亚砷。
- [0324] S2中,催化剂为碘化铜、L-脯氨酸,且两者的重量比为2.1:2.6;
- [0325] S2中,缚酸剂为碳酸钾;
- [0326] S2中,升温为油浴升温;
- [0327] S2中,保温的温度为65℃;
- [0328] S2中,保温的时间为8.5h;
- [0329] S2中,纯化的具体操作为:加入二氯甲烷和水,取有机层,用饱和氯化钠水溶液和水进行洗涤;
- [0330] S2中,物质A与物质A的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:5;
- [0331] S2中,物质A与乙酰乙酸乙酯的重量比为20:8.7;
- [0332] S2中,物质A与催化剂的重量比为20:4.7;
- [0333] S2中,物质A与缚酸剂的重量比为20:13;
- [0334] S3的具体方法为:将物质B的溶液、路易斯酸混合,升温,保温,降温,纯化,干燥浓

缩得到物质C;

[0335] S3中,物质B的溶液的溶剂为二甲基亚砷;

[0336] S3中,路易斯酸为氯化锂;

[0337] S3中,升温为油浴升温;

[0338] S3中,保温的温度为90℃;

[0339] S3中,保温的时间为5.5h;

[0340] S3中,纯化的具体操作为:加入水和乙酸乙酯,取有机层,用水进行洗涤;

[0341] S3中,物质B与物质B的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:4;

[0342] S3中,物质B与路易斯酸的重量比为20:2.7;

[0343] S4的具体方法为:在惰性气体氛围中,将物质C的溶液、R-叔丁基亚磺酰胺、催化剂混合,回流,得到反应液I;在-10℃的温度下向硼氢化钠溶液中加入反应液I,保温,淬灭,得到反应液II,纯化,干燥浓缩得到物质D;

[0344] S4中,物质C的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺;

[0345] S4中,催化剂为Ti(OEt)₄;

[0346] S4中,回流的时间为14h;

[0347] S4中,保温的时间为9h;

[0348] S4中,采用甲醇进行淬灭;

[0349] S4中,纯化的具体操作为:将反应液II与冰水混合物混合,过滤,分层,水层用乙酸乙酯萃取3次,合并有机层;

[0350] S4中,还原剂为硼氢化钠;

[0351] S4中,还原剂的溶剂为二甲基甲酰胺;

[0352] S4中,物质C与物质C的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:5;

[0353] S4中,物质C与R-叔丁基亚磺酰胺的重量比为1:0.36;

[0354] S4中,物质C与催化剂的重量比为20:27;

[0355] S4中,物质C与还原剂的重量比为20:9;

[0356] S4中,还原剂与还原剂溶剂的质量体积(g/ml)比为9:100。

[0357] S5的具体方法为:将物质D的溶液、N-溴代琥珀酰亚胺溶液混合,回流,降温,洗涤,干燥,脱溶,重结晶得到物质E;

[0358] S5中,物质D的溶液的溶剂为二氯甲烷;

[0359] S5中,N-溴代琥珀酰亚胺溶液的溶剂为二氯甲烷;

[0360] S5中,回流的温度为40℃;

[0361] S5中,回流的时间为5.5h;

[0362] S5中,采用饱和硫代硫酸钠水溶液和水进行洗涤;

[0363] S5中,重结晶的溶剂为乙酸乙酯;

[0364] S5中,物质D与物质D的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:4;

[0365] S5中,物质D与N-溴代琥珀酰亚胺的重量比为20:8.9;

[0366] S5中,N-溴代琥珀酰亚胺与N-溴代琥珀酰亚胺溶剂的重量比为8.9:20;

[0367] S6的具体方法为:在惰性气体氛围中,将物质E的溶液、氰化亚铜混合,升温,保温,降温,干燥浓缩,溶解,洗涤,浓缩得到物质F;

- [0368] S6中,物质E的溶液的溶剂为二甲基甲酰胺;
- [0369] S6中,保温的温度为80℃;
- [0370] S6中,保温的时间为5.5h;
- [0371] S6中,采用二氯甲烷进行溶解;
- [0372] S6中,采用水和浓氨水进行洗涤;
- [0373] S6中,物质E与物质E的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:4;
- [0374] S6中,物质E与氰化亚铜的重量比为10:1.7;
- [0375] S7的具体方法为:在回流状态下,向物质F的溶液中加入酸,保温,降温,干燥浓缩,溶解,洗涤,干燥浓缩得到物质G;
- [0376] S7中,物质F的溶液的溶剂为甲醇;
- [0377] S7中,保温的温度为62℃;
- [0378] S7中,保温的时间为2h;
- [0379] S7中,采用二氯甲烷进行溶解;
- [0380] S7中,采用水进行洗涤;
- [0381] S7中,物质F与物质F的溶液的溶剂的质量体积(g/ml)比为1:5;
- [0382] S7中,酸选自盐酸、稀硫酸、醋酸中的至少一种;
- [0383] S7中,物质F与酸的重量比为5:2.7。
- [0384] 对实施例1-5制备得到的西洛多辛中间体的纯度进行检测,结果如下:

项目	西洛多辛中间体的纯度(%)
实施例1	98.8
实施例2	98.9
实施例3	99.6
实施例4	98.4
实施例5	98.7

[0386] 由上表可以看出本发明制备得到的西洛多辛中间体的纯度好。

[0387] 对实施例5制备的物质A、物质B、物质C、物质D、物质E、物质F、西洛多辛中间体的收率进行检测,结果如下:

项目	收率(%)
物质 A	94.8
物质 B	95.0
物质 C	86.8

[0388]

[0389]	物质 D	85.8
	物质 E	93.8
	物质 F	93.1
	西洛多辛中间体	93.3

[0390] 由上表可以看出本发明实施例5制备的物质A、物质B、物质C、物质D、物质E、物质F、西洛多辛中间体的收率好。

[0391] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内,根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变,都应涵盖在本发明的保护范围之内。

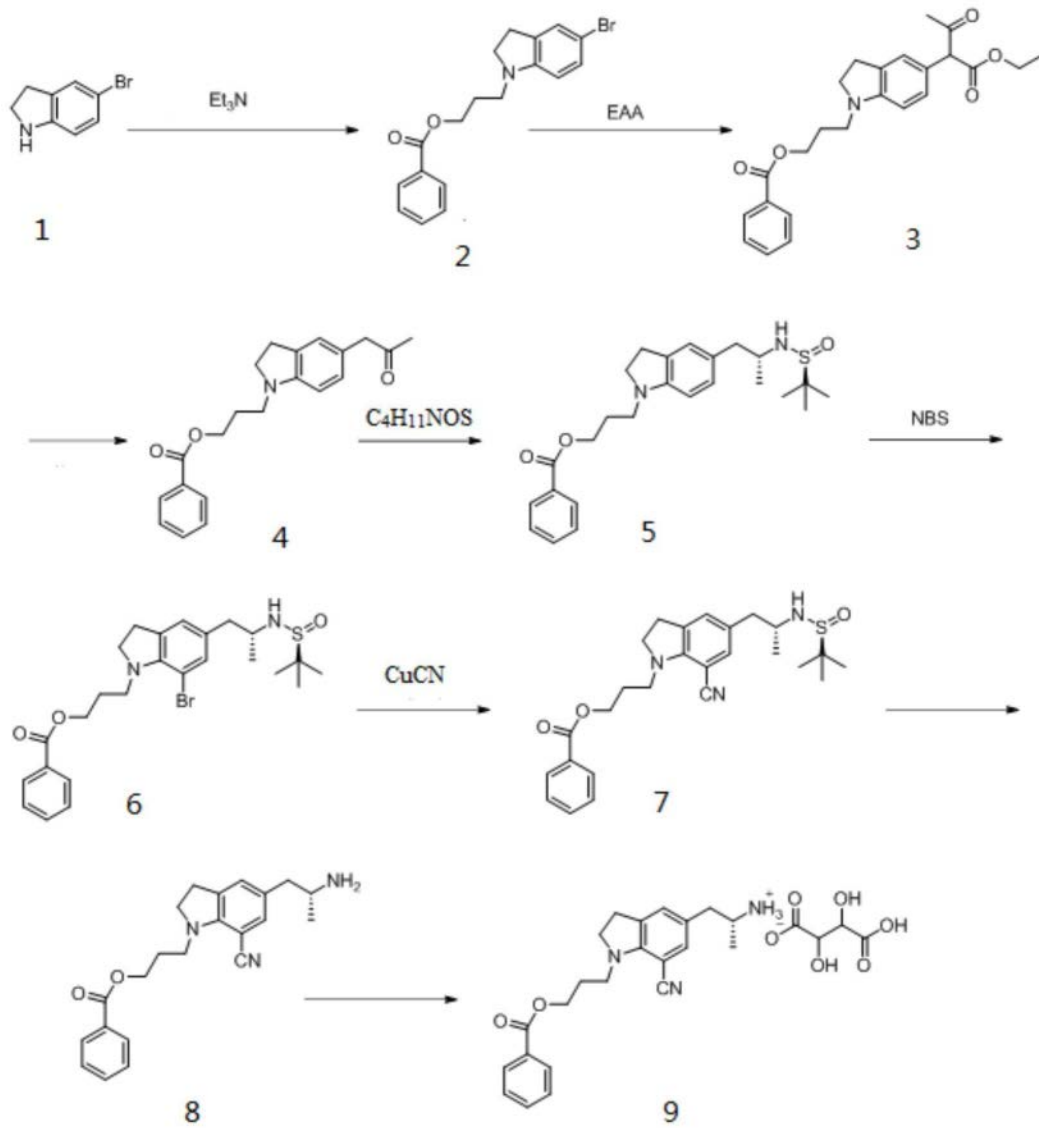


图1