



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105367538 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 02

(21) 申请号 201510836795. 4

(22) 申请日 2015. 11. 26

(71) 申请人 苏州黄河制药有限公司

地址 215400 江苏省苏州市太仓市城厢镇新
毛区毛观堂桥东堍

(72) 发明人 苏子轩 屈孝铭 肖祖华

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

代理人 巩克栋 侯桂丽

(51) Int. Cl.

C07D 313/12(2006. 01)

权利要求书4页 说明书10页

(54) 发明名称

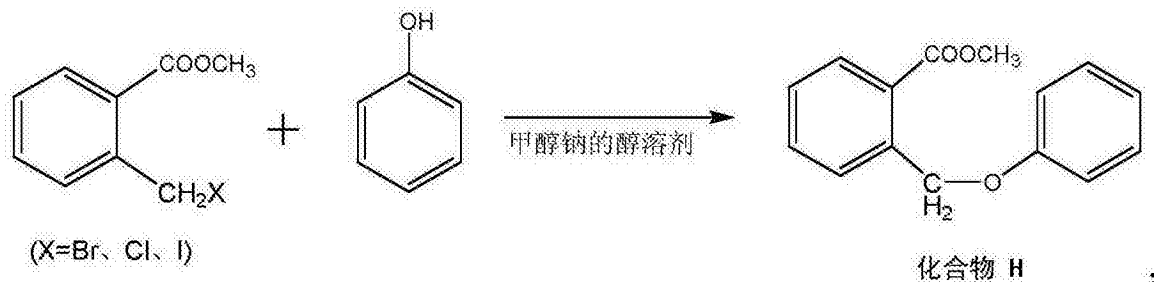
一种以邻卤甲基苯甲酸甲酯为原料制备盐酸多塞平的方法

(57) 摘要

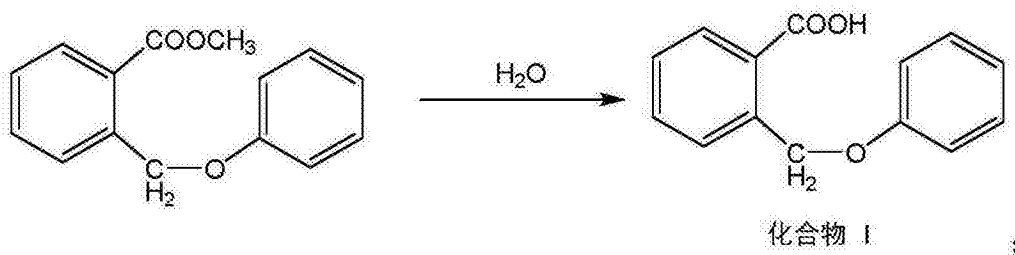
本发明公开了以邻卤甲基苯甲酸甲酯为原料制备盐酸多塞平的方法。该方法以来源广泛的邻卤甲基苯甲酸甲酯为起始原料,依次通过取代、水解、环化、亲核加成、消除反应、亲核取代、亲核取代、中和反应,得到柳氮磺吡啶。得到于第7步的亲核取代反应步骤中,采用有机锂化合物于醚的溶剂中,这样使得有机锂化合物与二甲胺形成铵锂盐 $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{Li}^+$,接着该铵锂盐与卤代物进行烷基化反应,提高三级胺的收率,由此保证了最终盐酸多塞平的收率和纯度。

1. 一种以邻卤甲基苯甲酸甲酯为原料制备盐酸多塞平的方法,其特征在于,包括以下步骤:

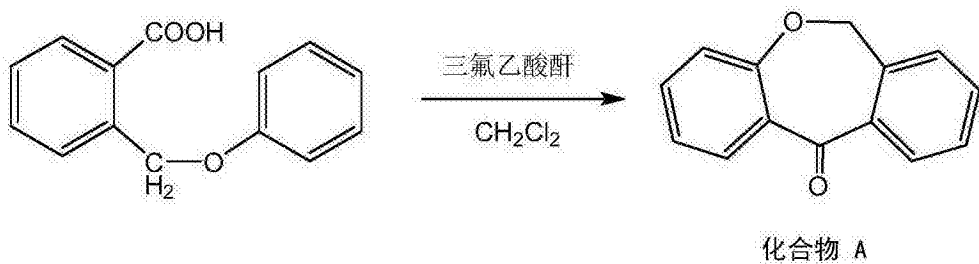
(1) 将邻卤甲基苯甲酸甲酯与苯酚在甲醇钠的醇溶剂中进行取代反应,得到化合物 H,反应式如下,



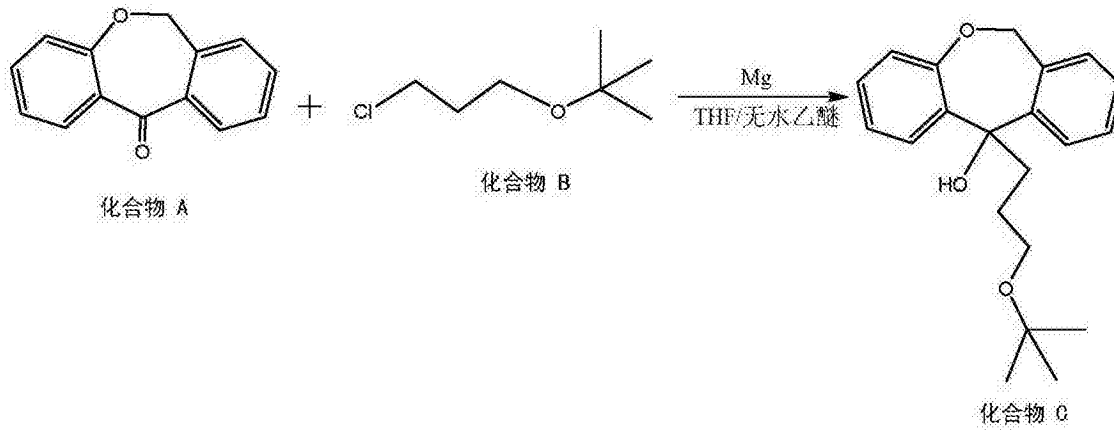
(2) 将所述化合物 H 进行水解反应,得到化合物 I,反应式如下,



(3) 将所述化合物 I 在三氟乙酸酐的催化下在二氯乙烷溶剂中进行环化反应,得到 6,11-二氢二苯并[b,e]噻庚英-11-酮(化合物 A),反应式如下,

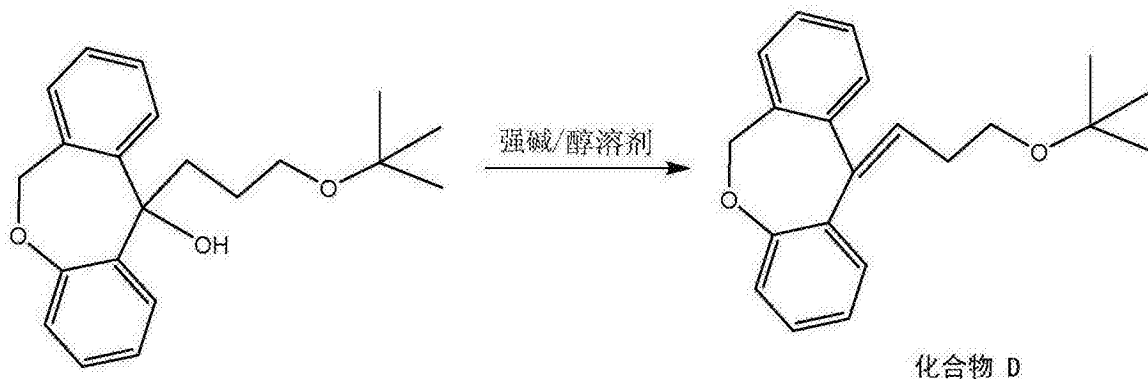


(4) 将 6,11-二氢二苯并[b,e]噻庚英-11-酮(化合物 A)与 3-氯丙烷基叔丁基醚(化合物 B)在加入镁粉且以 THF 和 / 或无水乙醚为溶剂的条件下进行亲核加成反应,得到羟基类化合物(化合物 C),反应式如下,

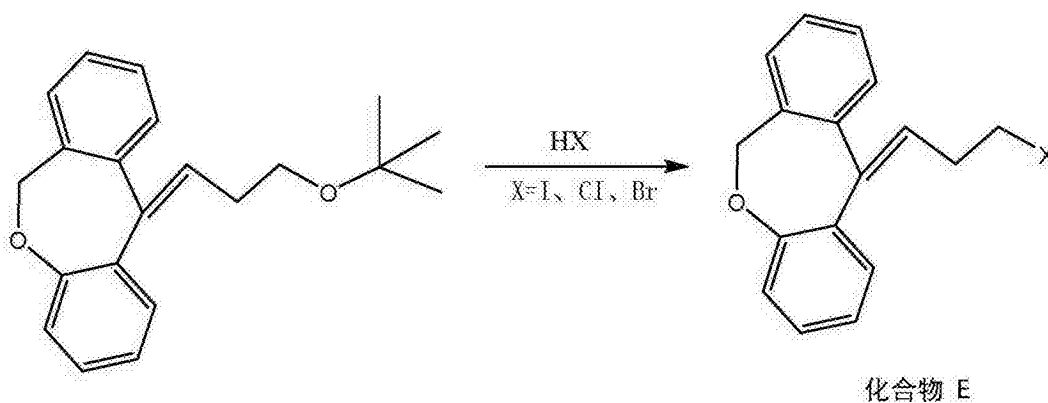


(5) 向所述羟基类化合物在强碱的醇溶剂中加热进行消除反应,得到烯烃类化合物

(化合物 D), 反应式如下,

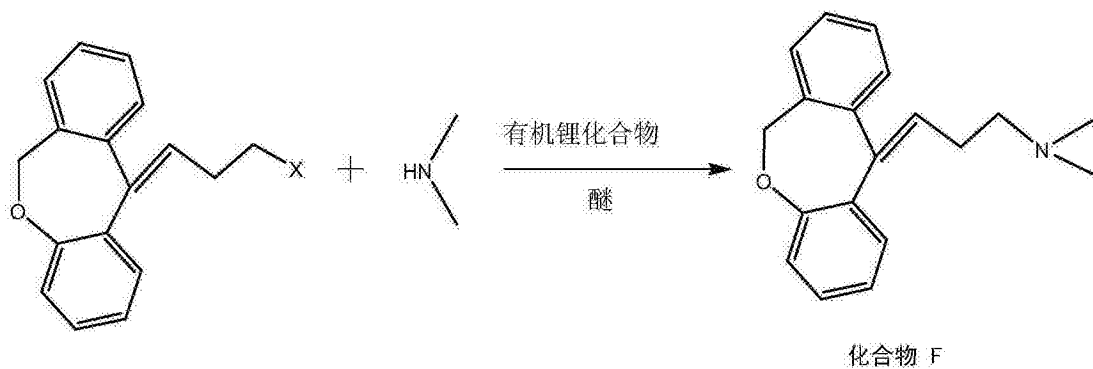


(6) 将所述烯烃类化合物在氢卤酸下进行亲核取代反应, 得到卤代物 (化合物 E), 反应式如下,

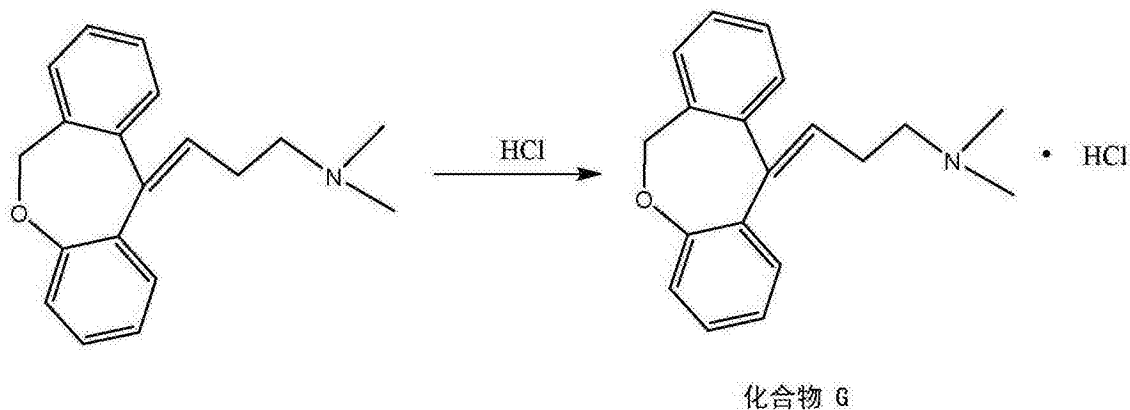


其中, 化合物 E 中 X 为 -Cl、-Br 或 -I ;

(7) 将所述卤代物同二甲胺在加入有机锂化合物于醚的溶剂中下进行亲核取代反应, 得到多塞平 (化合物 F), 反应式如下,



(8) 将所述多塞平同盐酸进行中和反应, 得到柳氮磺吡啶 (化合物 G), 反应式如下,



2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 (1) 中:
 - 邻卤甲基苯甲酸甲酯与苯酚的质量之比为 1:1.05 ~ 1.15;
 - 优选地,所述取代反应的温度为 50 ~ 60℃,所述取代反应的时间为 3 ~ 6h;
 - 优选地,所述甲醇钠的醇溶剂用量为 3 ~ 10,以邻卤甲基苯甲酸甲酯与苯酚的总质量为 1 计。
3. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 (2) 中:
 - 所述水解反应的温度为 30 ~ 40℃,所述水解反应的时间为 4 ~ 8h;
 - 优选地,所述水解反应以碱为催化剂;
 - 优选地,所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂中的任意一种或两种以上。
4. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 (3) 中:
 - 所述三氟乙酸酐的用量为 1.1 ~ 1.3,以化合物 I 的质量为 1 计;
 - 优选地,所述二氯乙烷的用量为 1.5 ~ 5,以三氟乙酸酐的体积为 1 计;
 - 优选地,所述环化反应的温度为 95 ~ 105℃,所述环化反应的时间为 6 ~ 12h。
5. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 (4) 中:
 - 所述化合物 A 与化合物 B 的质量之比为 1:1.1 ~ 1.5;
 - 优选地,所述亲核加成反应的温度为 35 ~ 40℃,反应时间为 2 ~ 5h;
 - 优选地,所述镁粉的加入量为 2 ~ 2.4,以化合物 A 质量为 1 计算;
 - 优选地,所述溶剂的加入量为 5 ~ 7,以化合物 A 质量为 1 计算。
6. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 (5) 中:
 - 所述消除反应的温度为 65 ~ 80℃;
 - 优选地,所述强碱的醇溶剂的质量浓度为 10 ~ 70%;
 - 优选地,所述强碱的醇溶剂的用量为 1.5 ~ 5,以化合物 C 的质量为 1 计算。
7. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 (6) 中:
 - 所述亲核取代反应的温度为 50 ~ 60℃,反应的时间为 1.5 ~ 4h;
 - 优选地,所述氢卤酸的用量为 1 ~ 2,以化合物 D 的质量为 1;
 - 优选地,所述氢卤酸的质量浓度为 5 ~ 30%。
8. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 (7) 中:
 - 所述有机锂化合物为 C₁ ~ C₄直链烷基锂;
 - 优选地,所述有机锂化合物的用量为 0.1 ~ 0.8,以化合物 E 的质量为 1 计算;
 - 优选地,所述醚选自乙醚、甲基乙基醚、丙醚中的任意一种或两种以上;

优选地,所述醚的用量为 2 ~ 8,以化合物 E 的质量为 1 计算;

优选地,所述亲核取代反应的温度为 40 ~ 50℃,反应时间为 2 ~ 5h。

9. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤 (8) 中:

所述中和反应的温度为 130 ~ 150℃,所述反应的时间为 16 ~ 20h;

优选地,所述盐酸的质量浓度为 30 ~ 38%;

优选地,所述盐酸的用量为 1.05 ~ 1.2,以化合物 F 的物质量为 1 计算。

一种以邻卤甲基苯甲酸甲酯为原料制备盐酸多塞平的方法

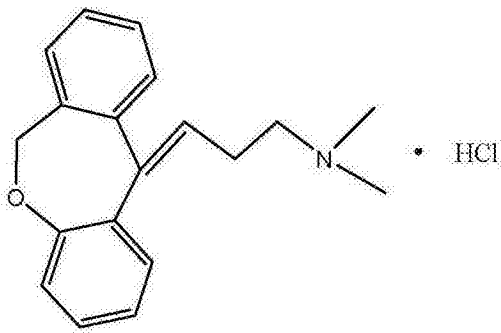
技术领域

[0001] 本发明涉及盐酸多塞平的技术领域,尤其涉及一种以邻卤甲基苯甲酸甲酯为原料制备盐酸多塞平的方法。

背景技术

[0002] 盐酸多塞平,化学名称为 N,N-二甲基-3-(二苯并(b,e)-噁庚英-11(6H)亚基-1-丙胺酸盐的顺反异构体的混合物。其 CAS 号为 1229-29-4,结构式为

[0003]



[0004] 盐酸多塞平是用于治疗抑郁症及焦虑性神经症的药,其作用在于抑制中枢神经系统对 5-羟色胺及去甲肾上腺素的再摄取,从而使突触间隙中这二种神经递质浓度增高而发挥抗抑郁作用,也具有抗焦虑和镇静作用。盐酸多塞平口服吸收好,生物利用度为 13-45%,半衰期 ($t_{1/2}$) 为 8-12 小时,表观分布容积 (Vd) 9-33L/kg。主要在肝脏代谢,活性代谢产物为去甲基化物。代谢物自肾脏排泄,老年病人对本品的代谢和排泄能力下降

[0005] 中国专利 CN102924486A 公开了一种盐酸多塞平的制备方法。该方法包括 C-N 偶联反应,即使用 $\text{Ni}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 体系将胺基化合物接到。虽然该步骤的反应的催化剂 $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ 较为廉价易得,但是该步反应的收率较低,且产品的纯度较低。

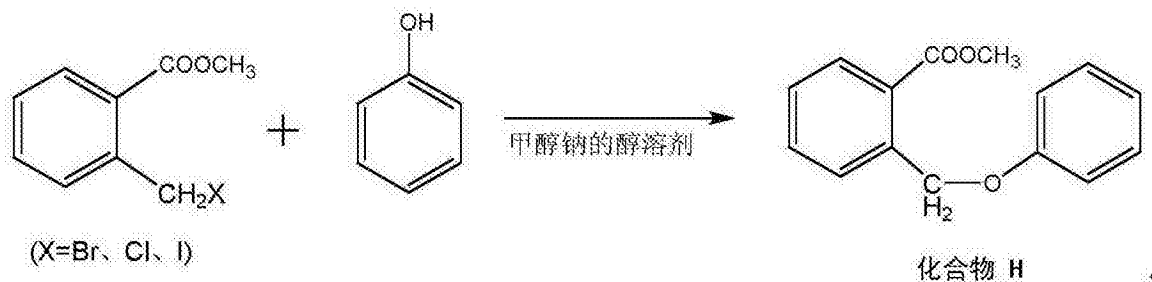
发明内容

[0006] 有鉴于此,本发明提供一种盐酸多塞平的制备方法,经该制备方法得到的提纯产品的纯度和收率都较高。

[0007] 一种盐酸多塞平的制备方法,包括以下步骤:

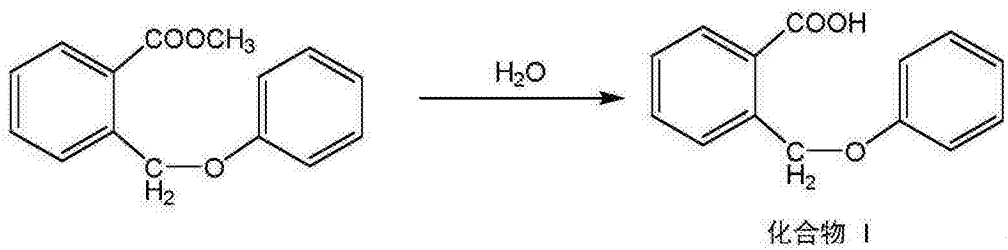
[0008] (1) 将邻卤甲基苯甲酸甲酯与苯酚在甲醇钠的醇溶剂中进行取代反应,得到化合物 H,反应式如下,

[0009]



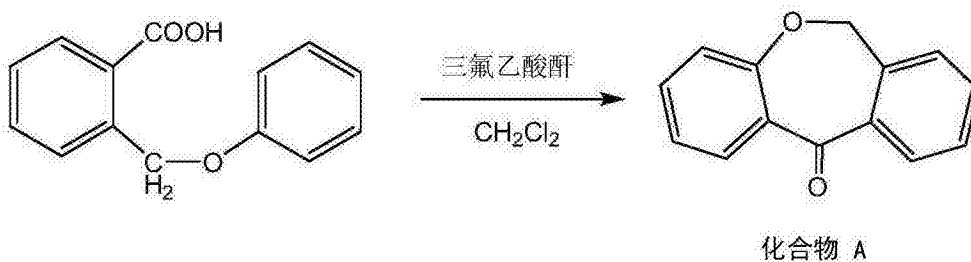
[0010] (2) 将所述化合物 H 进行水解反应,得到化合物 I,反应式如下,

[0011]



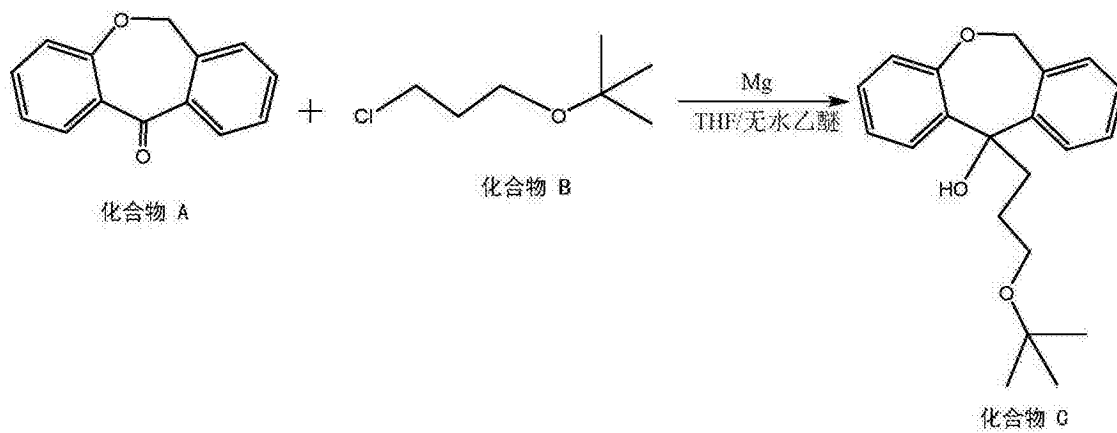
[0012] (3) 将所述化合物 I 在三氟乙酸酐的催化下在二氯乙烷溶剂中进行环化反应,得到 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噻庚英 -11- 酮 (化合物 A), 反应式如下,

[0013]



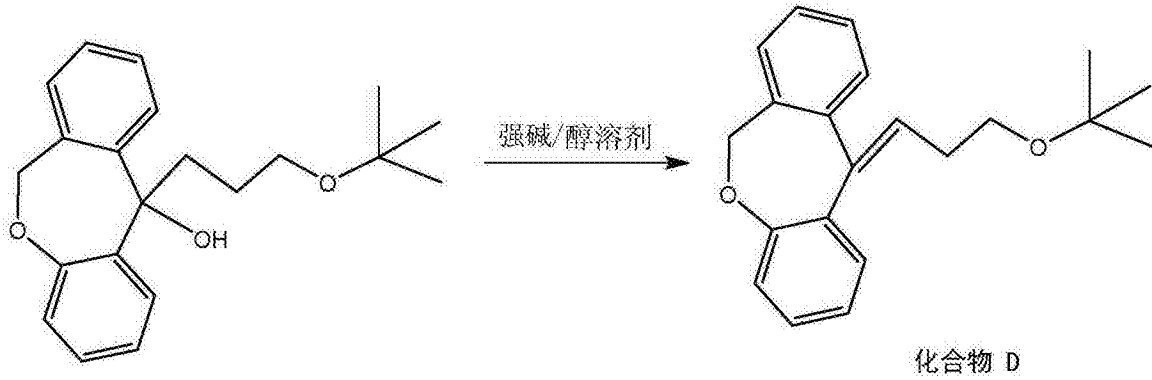
[0014] (4) 将 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噻庚英 -11- 酮 (化合物 A) 与 3- 氯丙烷基叔丁基醚 (化合物 B) 在加入镁粉且以 THF 和 / 或无水乙醚为溶剂的条件下进行亲核加成反应,得到羟基类化合物 (化合物 C), 反应式如下,

[0015]



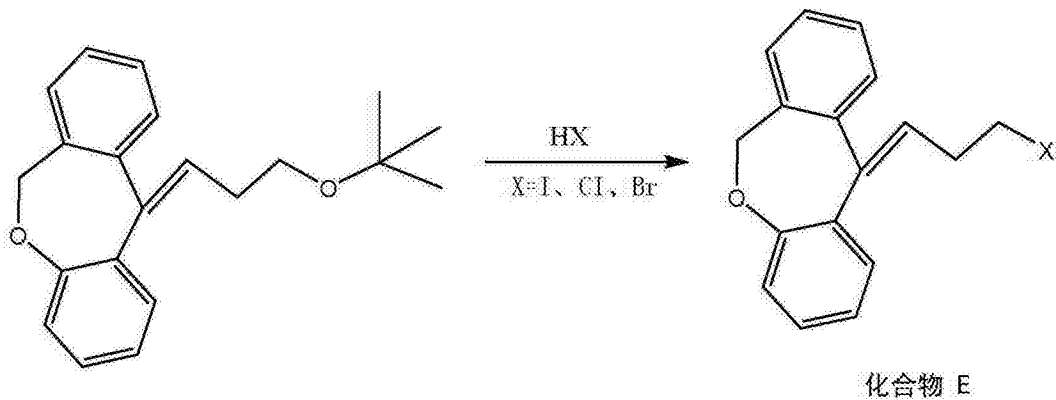
[0016] (5) 向所述羟基类化合物在强碱的醇溶剂中加热进行消除反应,得到烯烃类化合物 (化合物 D), 反应式如下,

[0017]



[0018] (6) 将所述烯烃类化合物在氢卤酸下进行亲核取代反应,得到卤代物(化合物E),反应式如下,

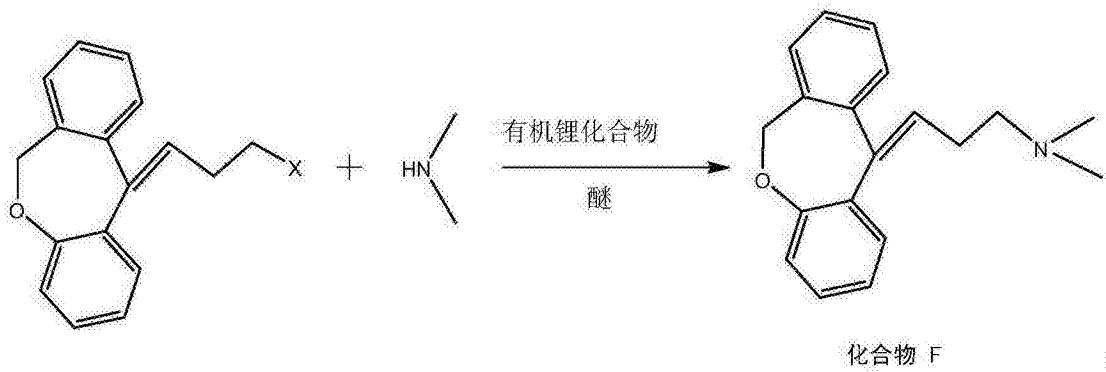
[0019]



[0020] 其中,化合物E中X为一Cl、一Br或一I;

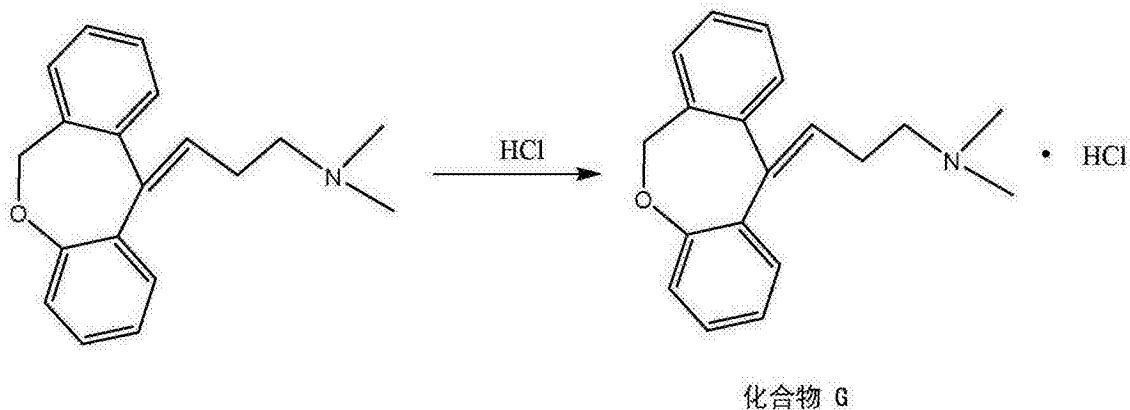
[0021] (7) 将所述卤代物同二甲胺在加入有机锂化合物于醚的溶剂中下进行亲核取代反应,得到多塞平(化合物F),反应式如下,

[0022]



[0023] (8) 将所述多塞平同盐酸进行中和反应,得到柳氮磺吡啶(化合物G),反应式如下,

[0024]



[0025] 前述,步骤(4)所说的取代反应原理为,邻卤甲基苯甲酸甲酯的卤甲基与苯酚的酚羟基进行脱一分子氢卤酸。该取代反应为 S_N1 机理的亲核取代历程。具体为,第一步、邻卤甲基苯甲酸甲酯的苯卤在强碱甲醇钠的进攻下离去 X^- 负离子生成较为稳定的苄基碳正离子;第二步、苯酚上的氧原子作为亲核试剂进攻苄基碳正离子,并同时脱去氢离子,得到苯基苄基醚化合物。

[0026] 由于苯酚的酚羟基还可与邻卤甲基苯甲酸甲酯的甲酸甲酯进行酯交换反应,为了弥补苯酚因该反应所导致的消耗,苯酚较佳地为过量,例如两者的比例可以为1:1.05~1.15。于本发明中不对取代反应的温度和时间做限定,例如温度可为50~60℃,于此温度下取代反应的时间可以为3~6h。甲醇钠的醇溶剂用量较好地为3~10,以邻卤甲基苯甲酸甲酯与苯酚的总质量为1计。甲醇钠的醇溶剂的具体组成在此不做限定,其组成对反应的收率等无明显影响。

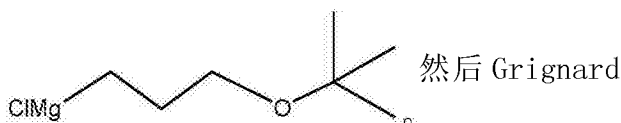
[0027] 前述,邻卤甲基苯甲酸甲酯可由邻甲基苯甲酸来制备。具体为,首先,将邻甲基苯甲酸与甲醇在酸性条件下采用公知的温度及时间来获得羧酸酯;接着,羧酸酯在卤代丁二酰亚胺(N-氯代丁二酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺、N-碘代丁二酰亚胺)在公知的条件下进行(例如光照、加热等)自由基取代,得到邻卤甲基苯甲酸甲酯(可参考期刊文献“N-溴代丁二酸亚胺在有机反应中的研究进展,吴警等,广州化工2011年39卷第9期”的报道进行自由基取代反应)。

[0028] 前述步骤(2),水解反应即为羧酸酯水解生成羧酸。为提供反应活性,可在碱(例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂)的催化下进行。水解反应的温度优选为30~40℃,水解反应的时间优选为4~8h。

[0029] 前述,步骤(3)中,该环化反应为苯甲酸基与异苯环发生苯环上的亲电取代。较好地,环化反应的温度为95~105℃,环化反应的时间为6~12h。三氟乙酸酐的用量可以为1.1~1.3,以化合物I的物质的量为1计。酸的用量可以为1.5~5,以三氟乙酸酐的体积为1计。

[0030] 步骤(4)的亲核加成反应,首先3-氯丙烷基叔丁基醚在THF和/或无水乙醚为溶

剂中同镁粉发生反应生成Grignard试剂,即



试剂中的3-丙烷基叔丁基醚的碳负离子与采用 S_N2 机理对6,11-二氢二苯并[b,e]噁庚英-11-酮上的羰基进行进攻以发生加成。

[0031] 本发明不对上述 6, 11-二氢二苯并 [b, e] 噁庚英-11-酮、3-氯丙烷基叔丁基醚的物质质量作出特别限定。为了提高 6, 11-二氢二苯并 [b, e] 噁庚英-11-酮的转化率, 可使得 3-氯丙烷基叔丁基醚稍微过量, 两者的物质质量可以 1:1.1 ~ 1.5。亲核加成反应的温度以 35 ~ 40°C 为宜。于此反应温度的前提下, 反应时间较佳地为 2 ~ 5h。

[0032] 于前述生成 Grignard 试剂的反应中, 以化合物 A 的质量为 1 计算, 镁粉的加入量可以为 2 ~ 2.4, 溶剂的加入量可以为 5 ~ 7。溶剂的组成形式不做特别的限定, 可以单独使用 THF, 单独使用无水乙醚, 以及任何配比地混合使用 THF 和无水乙醚。

[0033] 于步骤 (5) 中, 前述的消除反应为 E2 机理, 即羟基类化合物羟基的邻位碳上的氢的离去和羟基的离去是同步进行。至于该消除反应的温度以 65 ~ 80°C 为宜, 消除反应的时间为 2 ~ 4h。以反应底物羟基类化合物的质量为 1 计算, 强碱的醇溶剂的用量较佳地为 1.5 ~ 5。强碱的醇溶剂的质量浓度可以为 10 ~ 70%。这里, 质量浓度在以强碱为溶质的前提下来计算。强碱可采用本领域常用的, 例如氢氧化钾、氢氧化钠, 还可以为甲醇钠, 乙醇钠等。

[0034] 于步骤 (6) 中, 亲核取代反应即为醚键的断裂。该反应的机理为 S_N1, 第一步醚键的 O 原子在氢离子的作用下形成烺盐; 第二步, 烺盐解离出叔丁碳正离子, 生成羟基; 第三步, 该羟基化合物与 X 负离子结合, 形成卤代物。亲核取代反应的温度可以为 50 ~ 60°C, 反应的时间可以为 1.5 ~ 4h。氢卤酸的用量为 1 ~ 2, 以化合物 D 的物质质量为 1 计。氢卤酸的百分质量浓度为 5 ~ 30%。为保证亲核的反应活性, 氢卤酸优选为氢碘酸。

[0035] 于步骤 (7) 中, 有机锂化合物与二甲胺形成铵锂盐 $\text{CH}_3\text{NHCH}_3\text{Li}^+$, 接着该铵锂盐与卤代物进行烷基化反应。采用有机锂化合物提高了胺中氮原子的亲核性, 进行烷基化反应可以提高三级胺的收率。

[0036] 有机锂化合物即 R-Li。这里的 R 为烷氧基, 例如直链或支链烷烃, 较佳地为 C₁ ~ C₄ 直链烷基, 使用较为广泛的是正丁基锂; R 可以为芳基, 例如苯基。为了保证有机锂化合物不丧失反应活性, 可现制现用。有机锂化合物的制备方法可采用本领域熟知的方法, 比如正丁基锂可从氯丁烷与金属锂在戊烷或其他液体烷烃中反应制得。甲基锂、苯基锂等可从相应的卤代烃来制备。有机锂化合物的用量为 0.1 ~ 0.8, 以化合物 E 的质量为 1 计算。

[0037] 对于醚的形式不做限定, 较佳地, 醚中的碳链不要过长, 例如醚选自乙醚、甲基乙基醚、丙醚中的任意一种或两种以上。醚的用量为 2 ~ 8, 以化合物 E 的质量为 1 计算。基于反应的较佳效果, 亲核取代反应的温度为 40 ~ 50°C, 反应时间为 2 ~ 5h。

[0038] 于步骤 (8) 中, 中和反应的温度为 130 ~ 150°C, 所述反应的时间为 16 ~ 20h。应当理解的是, 由于该反应体系为水相, 为了达到 130 ~ 150°C 的温度, 可在加压的情况下进行。对具体压力不做限定, 比如 3 ~ 4MPa。盐酸的质量浓度为 30 ~ 38%, 较好地为 37.7% 左右的浓盐酸。为了使得多塞平彻底被中和, 可保证盐酸为微过量, 例如盐酸的用量为 1.05 ~ 1.2, 以化合物 F 的物质质量为 1 计算。

[0039] 本发明以来源广泛的邻卤甲基苯甲酸甲酯为起始原料, 依次通过取代、水解、环化、亲核加成、消除反应、亲核取代、亲核取代、中和反应, 得到柳氮磺吡啶。得到于第 7 步的亲核取代反应步骤中, 采用有机锂化合物于醚的溶剂中, 这样使得有机锂化合物与二甲胺形成铵锂盐 $\text{CH}_3\text{NHCH}_3\text{Li}^+$, 接着该铵锂盐与卤代物进行烷基化反应, 提高三级胺的收率, 由此保

证了最终盐酸多塞平的收率和纯度。

具体实施方式

[0040] 下面结合实施例来进一步说明本发明的技术方案。

[0041] 实施例 1

[0042] 在 20L 的反应容器中置入邻溴甲基苯甲酸甲酯、用量为 3 的甲醇钠的乙醇溶剂（邻溴甲基苯甲酸甲酯与苯酚的总质量为 1 计），调节反应液的温度为 50℃后，开始滴入物质量为 1.05 的苯酚（以邻溴甲基苯甲酸甲酯的物质质量为 1 计），滴加时间为 1h。滴加完毕后，恒温反应 5h 后采用公知的分离方法，得到邻甲酸甲酯苄基苯基醚，将此命名为化合物 H。

[0043] 将上述化合物 H 和氢氧化钠的水溶液置入反应容器中，调节温度在 30℃，搅拌反应 8h，采用公知的分离手段分离得到（邻甲酸基）苄基苯基醚，将命名为化合物 I。

[0044] 将上述化合物 I、用量为 1.1 的三氟乙酸酐（以化合物 I 的物质质量为 1 计）、用量为 5 体积的二氯乙烷（以三氟乙酸酐的体积为 1 计）置入反应容器中，调节温度至 95℃。待反应的时间为 12h。采用公知的分离手段分离出 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮。

[0045] 在 20L 的反应容器中置入 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮、1.1 倍摩尔数于 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮的 3- 氯丙烷基叔丁基醚、2 倍质量于 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮的镁粉、取全部 THF 的五分之二（5 倍质量于 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮的 THF），并加热到 35℃使之反应。待反应启动后，滴加剩余的 3/5 的 THF。待滴加完毕向体系中通入氢气，回流。当总共反应为 5h 后，停止反应。再将体系冷却后倒入饱和氯化铵溶液中，加乙酸乙酯萃取二次，用无水硫酸钠干燥 5h，得到的粗产品用石油醚重结晶，得到羟基类化合物。

[0046] 在 20L 的反应容器中置入上述羟基类化合物、1.5 倍于羟基类化合物质量的氢氧化钠的乙醇溶液（质量浓度 10wt%），加热至 65℃，消除反应 2h 后停止反应，冷却，蒸掉多余的溶剂，将所得到的粗产品用石油醚结晶，得到烯烃类化合物。

[0047] 在 20L 的反应容器中置入上述烯烃类化合物、1 倍质量于烯烃类化合物的加的盐酸的水溶液（质量浓度为 5wt%），加热至 50℃，使之亲核取代反应。待反应的时间为 4h 后，停止反应，冷却，蒸掉多余的溶剂，将所得到的粗产品用石油醚结晶，得到卤代物。

[0048] 在 20L 的反应容器中置入上述卤代物、0.1 倍质量于卤代物的甲基锂、2 倍质量于卤代物的乙醚，加热至 40℃，使之亲核取代反应。待反应的时间为 5h 后，停止反应，反应完毕加乙酸乙酯萃取三次，用无水硫酸钠干燥 5h，得到的粗产品用石油醚重结晶即得到多塞平。

[0049] 在 20L 的耐压反应容器中置入上述多塞平、1.05 倍物质量于多塞平的盐酸（质量浓度为 30wt%），控制压力于 3 ~ 4MPa，加热至 130℃，使之中和反应。待反应的时间为 20h 后，反应完毕冷却至室温经过滤、干燥得到盐酸多塞平。本例中总收率为 45.6%，经 HPLC 测得其纯度为 99.2%。

[0050] 实施例 2

[0051] 在 20L 的反应容器中置入邻溴甲基苯甲酸甲酯、用量为 10 的甲醇钠的乙醇溶剂（邻溴甲基苯甲酸甲酯与苯酚的总质量为 1 计），调节反应液的温度为 60℃后，开始滴入物

质量为 1.15 的苯酚（以邻溴甲基苯甲酸甲酯的物质量为 1 计），滴加时间为 1h。滴加完毕后，恒温反应 5h 后采用公知的分离方法，得到邻甲酸甲酯苄基苯基醚，将此命名为化合物 H。

[0052] 将上述化合物 H 和氢氧化钠的水溶液置入反应容器中，调节温度在 40℃，搅拌反应 4h，采用公知的分离手段分离得到（邻甲酸基）苄基苯基醚，将命名为化合物 I。

[0053] 将上述化合物 I、用量为 1.3 的三氟乙酸酐（以化合物 I 的物质量为 1 计）、用量为 1.5 体积的二氯乙烷（以三氟乙酸酐的体积为 1 计）置入反应容器中，调节温度至 105℃。待反应的时间为 6h。采用公知的分离手段分离出 6,11-二氢二苯并 [b,e] 噁庚英 -11- 酮。

[0054] 在 20L 的反应容器中置入 6,11-二氢二苯并 [b,e] 噁庚英 -11- 酮、1.5 倍摩尔数于 6,11-二氢二苯并 [b,e] 噁庚英 -11- 酮的 3-氯丙烷基叔丁基醚、2.4 倍质量于 6,11-二氢二苯并 [b,e] 噁庚英 -11- 酮的镁粉、取全部 THF 的五分之二（5~7 倍质量于 6,11-二氢二苯并 [b,e] 噁庚英 -11- 酮的 THF），并加热到 40℃ 使之反应。待反应启动后，滴加剩余的 3/5 的 THF。待滴加完毕向体系中通入氢气，回流。当总共反应为 2h 后，停止反应。再将体系冷却后倒入饱和氯化铵溶液中，加乙酸乙酯萃取二次，用无水硫酸钠干燥 5h，得到的粗产品用石油醚重结晶，得到羟基类化合物。

[0055] 在 20L 的反应容器中置入上述羟基类化合物、5 倍于羟基类化合物质量的氢氧化钠的乙醇溶液（质量浓度 70wt%），加热至 80℃，消除反应 1h 后停止反应，冷却，蒸掉多干的溶剂，将所得到的粗产品用石油醚结晶，得到烯烃类化合物。

[0056] 在 20L 的反应容器中置入上述烯烃类化合物、2 倍质量于烯烃类化合物的加的氢溴酸的水溶液（质量浓度为 30wt%），加热至 60℃，使之亲核取代反应。待反应的时间为 1.5h 后，停止反应，冷却，蒸掉多干的溶剂，将所得到的粗产品用石油醚结晶，得到卤代物。

[0057] 在 20L 的反应容器中置入上述卤代物、0.8 倍质量于卤代物的苯基锂、8 倍质量于卤代物的乙醚，加热至 50℃，使之亲核取代反应。待反应的时间为 2h 后，停止反应，反应完毕加乙酸乙酯萃取三次，用无水硫酸钠干燥 5h，得到的粗产品用石油醚重结晶即得到多塞平。

[0058] 在 20L 的耐压反应容器中置入上述多塞平、1.2 倍物质量于多塞平的盐酸（质量浓度为 38wt%），控制压力于 3~4MPa，加热至 150℃，使之中和反应。待反应的时间为 16h 后，反应完毕冷却至室温经过滤、干燥得到盐酸多塞平。本例中总收率为 46.7%，经 HPLC 测得其纯度为 99.4%。

[0059] 实施例 3

[0060] 在 20L 的反应容器中置入邻氯甲基苯甲酸甲酯、用量为 6 的甲醇钠的乙醇溶剂（邻溴甲基苯甲酸甲酯与苯酚的总质量为 1 计），调节反应液的温度为 55℃ 后，开始滴入物质量为 1.10 的苯酚（以邻溴甲基苯甲酸甲酯的物质量为 1 计），滴加时间为 1h。滴加完毕后，恒温反应 3.5h 后采用公知的分离方法，得到邻甲酸甲酯苄基苯基醚，将此命名为化合物 H。

[0061] 将上述化合物 H 和氢氧化钠的水溶液置入反应容器中，调节温度在 35℃，搅拌反应 6h，采用公知的分离手段分离得到（邻甲酸基）苄基苯基醚，将命名为化合物 I。

[0062] 将上述化合物 I、用量为 1.2 的三氟乙酸酐（以化合物 I 的物质量为 1 计）、用量为 3.2 体积的二氯乙烷（以三氟乙酸酐的体积为 1 计）置入反应容器中，调节温度至 100℃。

待反应的时间为 9h。采用公知的分离手段分离出 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮。

[0063] 在 20L 的反应容器中置入 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮、1.3 倍摩尔数于 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮的 3- 氯丙烷基叔丁基醚、2.2 倍质量于 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮的镁粉、取全部 THF 的五分之二 (5 ~ 7 倍质量于 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮的 THF), 并加热到 38°C 使之反应。待反应启动后, 滴加剩余的 3/5 的 THF。待滴加完毕向体系中通入氢气, 回流 2h。当总共反应为 3.5h 后, 停止反应。再将体系冷却后倒入饱和氯化铵溶液中, 加乙酸乙酯萃取二次, 用无水硫酸钠干燥 5h, 得到的粗产品用石油醚重结晶, 得到羟基类化合物。

[0064] 在 20L 的反应容器中置入上述羟基类化合物、3 倍于羟基类化合物质量的氢氧化钠的乙醇溶液 (质量浓度 40wt%), 加热至 75°C, 消除反应 1.5h 后停止反应, 冷却, 蒸掉多余的溶剂, 将所得到的粗产品用石油醚结晶, 得到烯烃类化合物。

[0065] 在 20L 的反应容器中置入上述烯烃类化合物、1.5 倍质量于烯烃类化合物的加的氢碘酸的水溶液入 (质量浓度为 18wt%), 加热至 55°C, 使之亲核取代反应。待反应的时间为 2h 后, 停止反应, 冷却, 蒸掉多余的溶剂, 将所得到的粗产品用石油醚结晶, 得到卤代物。

[0066] 在 20L 的反应容器中置入上述卤代物、0.4 倍质量于卤代物的正丁基锂、5 倍质量于卤代物的乙醚, 加热至 45°C, 使之亲核取代反应。待反应的时间为 3.5h 后, 停止反应, 反应完毕加乙酸乙酯萃取三次, 用无水硫酸钠干燥 5h, 得到的粗产品用石油醚重结晶即得到多塞平。

[0067] 在 20L 的耐压反应容器中置入上述多塞平、1.12 倍物质量于多塞平的盐酸 (质量浓度为 34wt%), 控制压力于 3 ~ 4MPa, 加热至 140°C, 使之中和反应。待反应的时间为 18h 后, 反应完毕冷却至室温经过滤、干燥得到盐酸多塞平。本例中总收率为 50.3%, 经 HPLC 测得其纯度为 99.5%。

[0068] 实施例 4

[0069] 在 20L 的反应容器中置入邻溴甲基苯甲酸甲酯、用量为 5 的甲醇钠的乙醇溶剂 (邻溴甲基苯甲酸甲酯与苯酚的总质量为 1 计), 调节反应液的温度为 55°C 后, 开始滴入物质量为 1.15 的苯酚 (以邻溴甲基苯甲酸甲酯的物质量为 1 计), 滴加时间为 1h。滴加完毕后, 恒温反应 5h 后采用公知的分离方法, 得到邻甲酸甲酯苄基苯基醚, 将此命名为化合物 H。

[0070] 将上述化合物 H 和氢氧化钠的水溶液置入反应容器中, 调节温度在 35°C, 搅拌反应 8h, 采用公知的分离手段分离得到 (邻甲酸基) 苄基苯基醚, 将命名为化合物 I。

[0071] 将上述化合物 I、用量为 1.3 的三氟乙酸酐 (以化合物 I 的物质量为 1 计)、用量为 3 体积的二氯乙烷 (以三氟乙酸酐的体积为 1 计) 置入反应容器中, 调节温度至 100°C。待反应的时间为 12h。采用公知的分离手段分离出 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮。

[0072] 在 20L 的反应容器中置入 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮、1.3 倍摩尔数于 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮的 3- 氯丙烷基叔丁基醚、2.4 倍质量于 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮的镁粉、取全部 THF 的五分之二 (5 ~ 7 倍质量于 6, 11- 二氢二苯并 [b, e] 噁庚英 -11- 酮的 THF), 并加热到 40°C 使之反应。待反应启动后, 滴加剩余的 3/5 的 THF。待滴加完毕向体系中通入氢气, 回流。当总共反应为 2h 后, 停止反应。再将体系冷却后倒入饱和氯化铵溶液中, 加乙酸乙酯萃取二次, 用无水硫酸钠干燥 5h, 得到的粗

产品用石油醚重结晶,得到羟基类化合物。

[0073] 在 20L 的反应容器中置入上述羟基类化合物、5 倍于羟基类化合物质量的氢氧化钠的乙醇溶液(质量浓度 70wt%),加热至 80℃,消除反应 1h 后停止反应,冷却,蒸掉多于的溶剂,将所得到的粗产品用石油醚结晶,得到烯烃类化合物。

[0074] 在 20L 的反应容器中置入上述烯烃类化合物、1.5 倍质量于烯烃类化合物的加的氢碘酸的水溶液入(质量浓度为 30wt%),加热至 60℃,使之亲核取代反应。待反应的时间为 1.5h 后,停止反应,冷却,蒸掉多于的溶剂,将所得到的粗产品用石油醚结晶,得到卤代物。

[0075] 在 20L 的反应容器中置入上述卤代物、0.8 倍质量于卤代物的正丁基锂、8 倍质量于卤代物的乙醚,加热至 50℃,使之亲核取代反应。待反应的时间为 2h 后,停止反应,反应完毕加乙酸乙酯萃取三次,用无水硫酸钠干燥 5h,得到的粗产品用石油醚重结晶即得到多塞平。

[0076] 在 20L 的耐压反应容器中置入上述多塞平、1.2 倍物质量于多塞平的盐酸(质量浓度为 38wt%),控制压力于 3~4MPa,加热至 150℃,使之中和反应。待反应的时间为 16h 后,反应完毕冷却至室温经过滤、干燥得到盐酸多塞平。本例中总收率为 42.3%,经 HPLC 测得其纯度为 99.7%。

[0077] 实施例 5

[0078] 在 20L 的反应容器中置入邻溴甲基苯甲酸甲酯、用量为 5 的甲醇钠的乙醇溶剂(邻溴甲基苯甲酸甲酯与苯酚的总质量为 1 计),调节反应液的温度为 55℃后,开始滴入物质量为 1.08 的苯酚(以邻溴甲基苯甲酸甲酯的物质量为 1 计),滴加时间为 1h。滴加完毕后,恒温反应 3h 后采用公知的分离方法,得到邻甲酸甲酯苄基苯基醚,将此命名为化合物 H。

[0079] 将上述化合物 H 和氢氧化钠的水溶液置入反应容器中,调节温度在 35℃,搅拌反应 6h,采用公知的分离手段分离得到(邻甲酸基)苄基苯基醚,将命名为化合物 I。

[0080] 将上述化合物 I、用量为 1.15 的三氟乙酸酐(以化合物 I 的物质量为 1 计)、用量为 3 体积的二氯乙烷(以三氟乙酸酐的体积为 1 计)置入反应容器中,调节温度至 100℃。待反应的时间为 8h。采用公知的分离手段分离出 6,11-二氢二苯并[b,e]噁庚英-11-酮。

[0081] 在 20L 的反应容器中置入 6,11-二氢二苯并[b,e]噁庚英-11-酮、1.2 倍摩尔数于 6,11-二氢二苯并[b,e]噁庚英-11-酮的 3-氯丙烷基叔丁基醚、2.2 倍质量于 6,11-二氢二苯并[b,e]噁庚英-11-酮的镁粉、取全部 THF 的五分之二(5~7 倍质量于 6,11-二氢二苯并[b,e]噁庚英-11-酮的 THF),并加热到 38℃使之反应。待反应启动后,滴加剩余的 3/5 的 THF。待滴加完毕向体系中通入氢气,回流。当总共反应为 2h 后,停止反应。再将体系冷却后倒入饱和氯化铵溶液中,加乙酸乙酯萃取二次,用无水硫酸钠干燥 5h,得到的粗产品用石油醚重结晶,得到羟基类化合物。

[0082] 在 20L 的反应容器中置入上述羟基类化合物、2 倍于羟基类化合物质量的氢氧化钠的乙醇溶液(质量浓度 40wt%),加热至 70℃,消除反应 2h 后停止反应,冷却,蒸掉多于的溶剂,将所得到的粗产品用石油醚结晶,得到烯烃类化合物。

[0083] 在 20L 的反应容器中置入上述烯烃类化合物、1.5 倍质量于烯烃类化合物的加的氢碘酸的水溶液入(质量浓度为 15wt%),加热至 50℃,使之亲核取代反应。待反应的时间

为 4h 后, 停止反应, 冷却, 蒸掉多余的溶剂, 将所得到的粗产品用石油醚结晶, 得到卤代物。

[0084] 在 20L 的反应容器中置入上述卤代物、0.4 倍质量于卤代物的正丁基锂、2 ~ 8 倍质量于卤代物的乙醚, 加热至 45°C, 使之亲核取代反应。待反应的时间为 3h 后, 停止反应, 反应完毕加乙酸乙酯萃取三次, 用无水硫酸钠干燥 5h, 得到的粗产品用石油醚重结晶即得到多塞平。

[0085] 在 20L 的耐压反应容器中置入上述多塞平、1.12 倍物质量于多塞平的盐酸 (质量浓度为 37.6wt%), 控制压力于 3 ~ 4MPa, 加热至 140°C, 使之中和反应。待反应的时间为 20h 后, 反应完毕冷却至室温经过滤、干燥得到盐酸多塞平。本例中总收率为 52.4%, 经 HPLC 测得其纯度为 99.9%。

[0086] 由于本发明中所涉及的各项工艺参数的数值范围在上述实施例中不可能全部体现, 但本领域的技术人员完全可以想象到只要落入上述该数值范围内的任何数值均可实施本发明, 当然也包括若干项数值范围内具体值的任意组合。此处, 出于篇幅的考虑, 省略了给出某一项或多项数值范围内具体值的实施例, 此不应当视为本发明的技术方案的公开不充分。

[0087] 申请人声明, 本发明通过上述实施例来说明本发明的详细工艺设备和工艺流程, 但本发明并不局限于上述详细工艺设备和工艺流程, 即不意味着本发明必须依赖上述详细工艺设备和工艺流程才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了, 对本发明的任何改进, 对本发明产品各原料的等效替换及辅助成分的添加、具体方式的选择等, 均落在本发明的保护范围和公开范围之内。