



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105218329 B

(45)授权公告日 2017.05.03

(21)申请号 201510665756.2

C07C 45/45(2006.01)

(22)申请日 2015.10.15

C07C 49/84(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105218329 A

(56)对比文件

CN 104341444 A, 2015.02.11,

CN 104059041 A, 2014.09.24,

(43)申请公布日 2016.01.06

CN 104086379 A, 2014.10.08,

(73)专利权人 上海应用技术学院

CN 104447678 A, 2015.03.25,

地址 200235 上海市徐汇区漕宝路120号

CN 1653075 A, 2005.08.10,

专利权人 上海馨平医药科技发展有限公司

CN 100391963 C, 2008.06.04,

(72)发明人 吴岳林 索奇 王美姿

EP 1023832 A1, 2000.08.02,

EP 1023834 A1, 2000.08.02,

(74)专利代理机构 上海申汇专利代理有限公司

US 2002028778 A1, 2002.03.07,

31001

CN 104230866 A, 2014.12.24,

代理人 吴宝根

审查员 张保集

(51)Int.Cl.

C07C 43/225(2006.01)

C07C 41/18(2006.01)

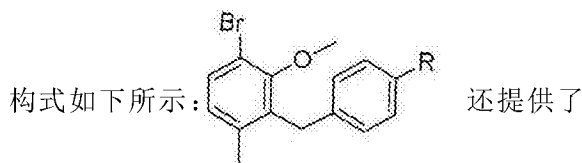
权利要求书2页 说明书5页

(54)发明名称

一种列净类似物中间体及其制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种列净类似物中间体,其结



上述的列净类似物中间体的制备方法,先制备6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯;再制备3-溴-6-甲基水杨酸甲酯;再制备2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯;再制备2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸;再制备3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺;再制备(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-取代基苯基)甲酮;再制备(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-取代基苯基)甲烷。本发明避免了邻对位异构体的形成,同时收率也高于90%。

1. 一种列净类似物中间体的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

1) 一个制备6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯的步骤;将乙醇钠溶解于无水酒精中,再加入乙酰乙酸甲酯,冷却到 $-2\sim 2^{\circ}\text{C}$ ,然后加入E-丁烯醛的乙醇溶液,加入完毕后,搅拌过夜,所得黄色溶液冷却到 $-2\sim 2^{\circ}\text{C}$ ,然后用氯化氢气体通入饱和,直到氢谱上显示2.0处的乙酰基上的氢消失,通过减压精馏得到油状产物6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯;其中,乙醇钠、乙酰乙酸甲酯和E-丁烯醛的摩尔比为 $1:30\sim 50:25\sim 45$ ;

2) 一个制备3-溴-6-甲基水杨酸甲酯的步骤;将6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯置于乙酸液体中,在 $-2\sim 2^{\circ}\text{C}$ 加入溴,加入完毕后,回流反应10~30小时,然后倒入冰水中,萃取、水洗、干燥、浓缩、纯化后得到土黄色固体化合物3-溴-6-甲基水杨酸甲酯;其中,6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯、乙酸和溴的物料比为 $15\sim 18\text{mol}:8\sim 15\text{L}:30\sim 35\text{mol}$ ;

3) 一个制备2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯的步骤;将3-溴-6-甲基水杨酸甲酯溶解在丙酮中,加入碘甲烷、碳酸钾,室温搅拌10~20小时,然后过滤,并用丙酮洗涤滤饼,将所得母液浓缩、干燥、纯化,得到油状物2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯;其中,3-溴-6-甲基水杨酸甲酯溶解、碘甲烷、碳酸钾的摩尔比为 $1:3\sim 4:3.5\sim 5.0$ ;

4) 一个制备2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸的步骤;将2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯溶解在乙醇中,加入水、氢氧化钠,加热回流反应3~8小时,反应完全后进行浓缩,再加水溶解并萃取,所得水相调节 $\text{pH}=1.0\sim 3.0$ ,再萃取,水洗,盐洗后干燥,浓缩得白色固体2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸;其中,2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯溶解、乙醇、水、氢氧化钠的物料比为 $1\sim 1.5\text{mol}:8\sim 15\text{L}:1.5\sim 2.5\text{L}:7\sim 8\text{mol}$ ;

5) 一个制备3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺的步骤;将2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸溶解在二氯甲烷中,然后加入羰基二咪唑,加入完毕后,在室温下搅拌反应10~20分钟,然后加入三乙胺,再加入N,0-二甲基羟胺盐酸盐,并室温下搅拌10~20小时反应,然后真空浓缩干燥,得到类白色固体3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺;其中,2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸、羰基二咪唑、三乙胺和N,0-二甲基羟胺盐酸盐的摩尔比为 $10:10\sim 15:14\sim 20:10\sim 15$ ;

6) 一个制备(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲酮的步骤;将3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺溶解在四氢呋喃中,在氮气保护下,加入对溴乙基苯与镁屑制得的格氏试剂,加入完毕后,室温搅拌过夜,淬灭反应,萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,真空浓缩干燥,纯化得到粘稠状的油状物(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲酮;其中,3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺、格氏试剂的物料比为 $10\text{mmol}:10\sim 30\text{mmol}$ ;

7) 一个制备(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲烷的步骤;将(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲酮溶解在乙腈中,加入三乙基硅烷,将体系冷却到 $-5\sim 15^{\circ}\text{C}$ ,然后加入三氟化硼乙醚,保持温度不高于 $20^{\circ}\text{C}$ ,加入完毕后,在 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 反应,反应时间为5~9小时,萃取,洗涤,合并水相,再萃取,合并有机相后,用饱和食盐水洗涤,有机相浓缩干燥,纯化得到粘稠状浅黄色油(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲烷;其中,(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲酮、乙腈、三乙基硅烷和三氟化硼乙醚的物料比为 $10\text{mol}:50\sim 70\text{L}:25\sim 30\text{mol}:20\sim 25\text{mol}$ 。

2. 根据权利要求1一种列净类似物中间体的制备方法,其特征在于:在步骤2)中,采用

二氯甲烷进行萃取。

3. 根据权利要求1一种列净类似物中间体的制备方法,其特征在于:在步骤4)中,先采用二氯甲烷进行萃取,再采用乙酸乙酯进行萃取。

4. 根据权利要求1一种列净类似物中间体的制备方法,其特征在于:在步骤6)中,采用饱和氯化铵淬灭反应。

5. 根据权利要求1一种列净类似物中间体的制备方法,其特征在于:在步骤6)中,采用二氯甲烷进行萃取。

6. 根据权利要求1一种列净类似物中间体的制备方法,其特征在于:在步骤6)中,将格氏试剂溶解在四氢呋喃中。

7. 根据权利要求1一种列净类似物中间体的制备方法,其特征在于:在步骤7)中,采用甲基叔丁基醚进行萃取。

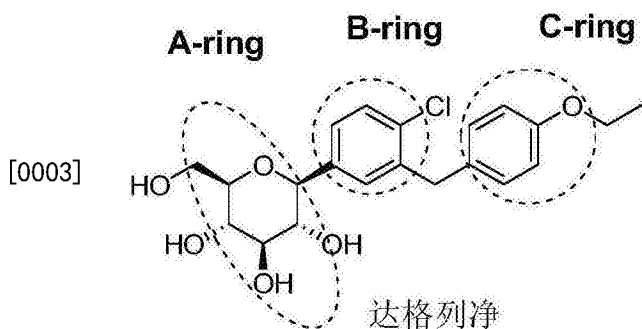
## 一种列净类似物中间体及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,涉及一种列净类化合物,具体来说是一种列净类似物中间体及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 近年来,钠葡萄糖转运体2(sodium/glucose cotransporter 2,SGLT2)抑制剂被誉为糖尿病治疗的新希望,SGLT2抑制剂主要作用肾脏近端小管钠葡萄糖运体2,通过抑制转运体,防止已滤过的葡萄糖在肾脏内重吸收,葡萄糖能经过肾单位、Bellini管和输尿管,最后经尿液排出,从而清除尿液中过量的葡萄糖,达到控制高血糖的目的(Minireviews in medicinal chemistry (2010):905-913.)。目前,SGLT2抑制剂上市的药物有坎格列净(Canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin)和empagliflozin。

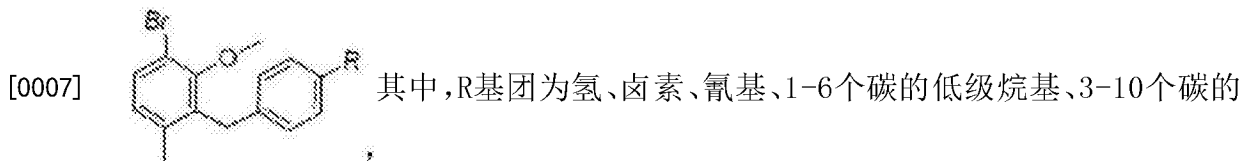


[0004] 这些药物都是在达格列净结构的基础上进行修饰的,尤其是对C环改造比较大,但对B环上带多个官能团的BC环中间体比较难合成,限制了该类药物的多样性。目前,列净类药物的BC环大多是通过F-C酰基化反应得到BC环的酮类化合物,经三乙基硅烷、三氟化硼乙醚体系还原得到BC环(Patent US20020137903,US2004138439),优点是操作简单,路线短,但F-C酰基化反应中形成邻对位异构体,较难纯化,收率也只有65%左右。因此有必要研究B环上带多个官能团的BC环中间体新的制备方法。

### 发明内容

[0005] 针对现有技术中的上述技术问题,本发明提供了一种列净类似物中间体及其制备方法,所述的这种列净类似物中间体及其制备方法解决了现有技术中的列净类药物在制备过程中收率低、纯化困难的技术问题。

[0006] 本发明提供了一种列净类似物中间体,其结构式如下所示:



烷氧基环烷基、1-6个碳的卤代烷基(需要描述几个C)、或者1-6个碳的链烯基。

[0008] 进一步的,所述的R基团氟、3-10个碳的双氟代烷基烷氧基、或者3-10个碳的三氟

代烷基烷氧基。

[0009] 本发明还提供了上述的列净类似物中间体的制备方法,包括如下步骤:

[0010] 1) 一个制备6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯的步骤;将乙醇钠溶解于无水酒精中,再加入乙酰乙酸甲酯,冷却到 $-2\sim 2^{\circ}\text{C}$ ,然后加入E-丁烯醛的乙醇溶液,加入完毕后,搅拌过夜,所得黄色溶液冷却到 $-2\sim 2^{\circ}\text{C}$ ,然后用氯化氢气体通入饱和,直到氢谱上显示2.0处的乙酰基上的氢消失,通过减压精馏得到油状产物6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯;其中,乙醇钠、乙酰乙酸甲酯和E-丁烯醛的摩尔比为 $1\text{mmol}:30\sim 50\text{mmol}:25\sim 45\text{mmol}$ ;

[0011] 2) 一个制备3-溴-6-甲基水杨酸甲酯的步骤;将6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯置于乙酸液体中,在 $-2\sim 2^{\circ}\text{C}$ 加入溴,加入完毕后,回流反应 $10\sim 30$ 小时,然后倒入冰水中,萃取、水洗、干燥、浓缩、纯化后得到土黄色固体化合物3-溴-6-甲基水杨酸甲酯;其中,6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯、乙酸和溴的物料比为 $15\sim 18\text{mol}:8\sim 15\text{L}:30\sim 35\text{mol}$ ;

[0012] 3) 一个制备2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯的步骤;将3-溴-6-甲基水杨酸甲酯溶解在丙酮中,加入碘甲烷、碳酸钾,室温搅拌 $10\sim 20$ 小时,然后过滤,并用丙酮洗涤滤饼,将所得母液浓缩、干燥、纯化,得到油状物2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯;其中,3-溴-6-甲基水杨酸甲酯溶解、碘甲烷、碳酸钾的摩尔比为 $1\text{mol}:3\sim 4\text{mol}:3.5\sim 5\text{mol}$ ;

[0013] 4) 一个制备2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸的步骤;将2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯溶解在乙醇中,加入水、氢氧化钠,加热回流反应 $3\sim 8$ 小时,反应完全后进行浓缩,再加水溶解并萃取,所得水相调节 $\text{pH}=1.0\sim 3.0$ ,再萃取,水洗,盐洗后,干燥,浓缩得白色固体2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸;其中,2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯溶解、乙醇、水、氢氧化钠的物料比为 $1\sim 1.5\text{mol}:8\sim 15\text{L}:1.5\sim 2.5\text{L}:7\sim 8\text{mol}$ ;

[0014] 5) 一个制备3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺的步骤;将2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸溶解在二氯甲烷中,然后加入羰基二咪唑,加入完毕后,在室温下搅拌反应 $10\sim 20$ 分钟,然后加入三乙胺,再加入N,0-二甲基羟胺盐酸盐,并室温下搅拌过夜反应,然后真空浓缩干燥,得到类白色固体3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺;其中,将2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸、羰基二咪唑、三乙胺和N,0-二甲基羟胺盐酸盐的摩尔比为 $10\text{mol}:10\sim 15\text{mol}:14\sim 20\text{mol}:10\sim 15\text{mol}$ ;

[0015] 6) 一个制备(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-取代基苯基)甲酮的步骤;将3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺溶解在四氢呋喃中,在氮气保护下,加入对溴乙基苯与镁屑制得的格氏试剂,加入完毕后,室温搅拌 $10\sim 20$ 小时,淬灭反应,萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,真空浓缩干燥,纯化得到粘稠状的油状物(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-取代基苯基)甲酮;其中,3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺、格氏试剂的物料比为 $10\text{mmol}:10\sim 30\text{mmol}$ ;

[0016] 7) 一个制备(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-取代基苯基)甲烷的步骤;将(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲酮溶解在乙腈中,加入三乙基硅烷,将体系冷却到 $-5\sim 15^{\circ}\text{C}$ ,然后加入三氟化硼乙醚,保持温度不高于 $20^{\circ}\text{C}$ ,加入完毕后,在 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 反应,反应时间为 $5\sim 9$ 小时,萃取,洗涤,合并水相,再萃取,合并有机相后,用饱和食盐水洗涤,有机相浓缩干燥,纯化得到粘稠状浅黄色油(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-取代基苯基)甲烷;其中,(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲酮、乙腈、三乙基硅烷和

三氟化硼乙醚的物料比为10mol:50~70L:25~30mol:20~25mol。

[0017] 进一步的,在步骤2)中,采用二氯甲烷进行萃取。

[0018] 进一步的,在步骤4)中,先采用二氯甲烷进行萃取,再采用乙酸乙酯进行萃取。

[0019] 进一步的,在步骤6)中,采用饱和氯化铵淬灭反应。

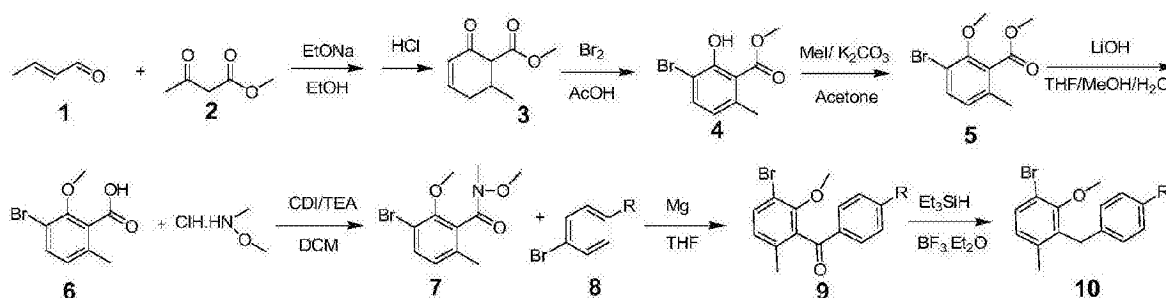
[0020] 进一步的,在步骤6)中,采用二氯甲烷进行萃取。

[0021] 进一步的,在步骤6)中,将格氏试剂溶解在四氢呋喃中。

[0022] 进一步的,在步骤7)中,采用甲基叔丁基醚进行萃取。

[0023] 本发明通过丁烯醛与乙酰乙酸甲酯缩合,再在氯化氢催化下环合得到化合物3,化合物3与溴加成,后经消除反应构造芳香环化合物4,化合物4在甲基化试剂碘甲烷作用下生成醚化产物5,化合物5碱解得到羧酸化合物6,化合物6经Weinreb酰胺化后与格氏试剂反应得到酮类化合物9,化合物9经还原反应得到烷基化产物BC环10。

[0024]



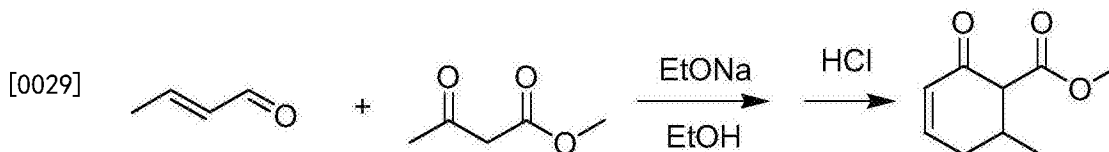
[0025] 列净类似物BC环的合成路线

[0026] 本发明和已有技术相比,其技术进步是显著的。本发明与列净类药物大多采用F-C酰基化反应合成酮9相比,此路线以Weinreb酰胺与格氏试剂反应来替代F-C酰基化反应,避免邻对位异构体的形成,同时收率也高于90%。

## 具体实施方式

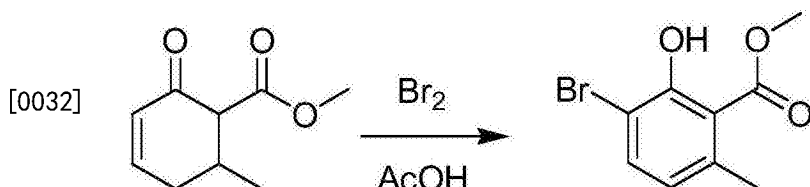
[0027] 现结合实施例,对本发明作进一步描述,但本发明的实施并不仅限于此。

[0028] 实施例1 6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯的制备



[0030] 将钠丝(0.5g,21.7mmol)投入到150mL的无水酒精中,完全溶解后,加入97.5克乙酰乙酸甲酯(97.5g,840mmol),冷却到0℃,然后将E-丁烯醛的乙醇溶液(52.5g,749mmol)的E-丁烯醛溶解在50mL的无水乙醇中),滴加完毕后,室温搅拌过夜,所得黄色溶液冷却到0℃,然后用氯化氢气体通入饱和,直到氢谱上显示2.0处的乙酰基上的氢基本消失即可,通过减压精馏可以得到油状产物6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯(75g,含量80%,收率48.7%)。直接用于下步反应。

[0031] 实施例2 3-溴-6-甲基水杨酸甲酯的制备



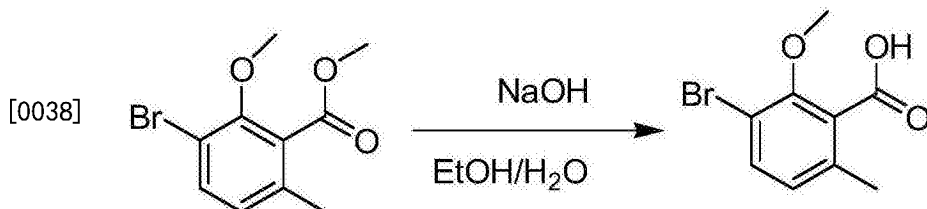
[0033] 将原料6-甲基-2-氧代环己基-3-烯甲酸甲酯(2.8g, 16.6mmol)置于10mL的乙酸中,然后在0℃滴加溴(溴1.7mL, 33.1mmol溶解在15mL的乙酸中),滴加完毕后,回流反应24小时。然后倒入冰水中,二氯甲烷萃取,水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,然后浓缩后,经柱纯化( $R_f=0.75$ , PE:EA=10:1),得到土黄色固体化合物3-溴-6-甲基水杨酸甲酯(0.3g, 1.2mmol, 收率7.4%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 11.98 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

[0034] 实施例3 2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯的制备



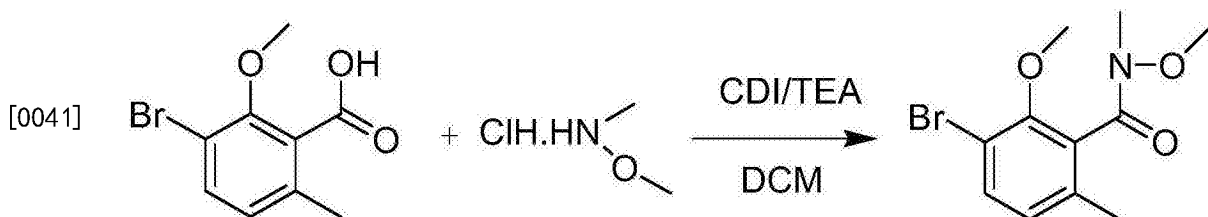
[0036] 将原料3-溴-6-甲基水杨酸甲酯(0.3g, 1.22mmol)溶解在10mL的丙酮中,加入碘甲烷(0.6g, 3.61mmol),碳酸钾(0.4g, 2.90mmol)。室温搅拌过夜。然后过滤,并用丙酮洗涤滤饼,将所得母液浓缩干,过柱纯化( $R_f=0.70$ , PE:EA=10:1),得到油状物2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯(0.3g, 1.16mmol, 收率95.1%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 7.47 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[0037] 实施例4 2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸的制备



[0039] 将原料2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸甲酯(0.3g, 1.16mmol)溶解在10mL的乙醇中,加入2mL的水,氢氧化钠(0.3g, 7.5mmol),加热回流反应5小时,原料反应完全。浓缩后,加水溶解并用二氯甲烷萃取后,所得水相调酸pH=2,再用乙酸乙酯萃取,水洗,饱和食盐水洗涤后,干燥,浓缩可得白色固体2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸(0.25g, 1.02mmol, 收率89.7%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 7.53 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

[0040] 实施例5 3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,O-二甲基羟苯甲酰胺的制备

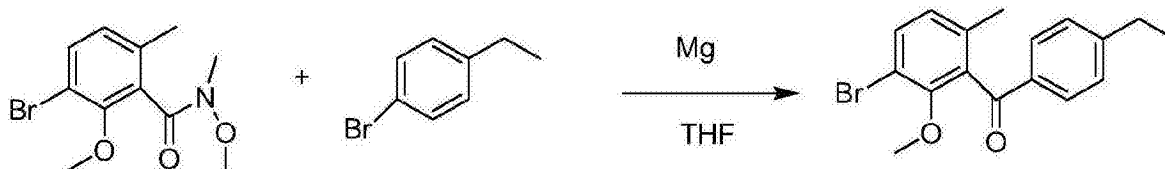


[0042] 将原料2-甲氧基-3-溴-6-甲基苯甲酸(2.45g, 10mmol)溶解在20mL干燥的二氯甲

烷中,然后逐份加入羰基二咪唑(1.78g,11mmol),加入完毕后,在室温下搅拌反应15分钟,然后加入三乙胺(1.5g,15mmol),再加入N,0-二甲基羟胺盐酸盐(1.17g,12mmol)并室温下搅拌过夜反应,然后真空浓缩干,得到类白色固体3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺(2.90g),直接用于下步反应。

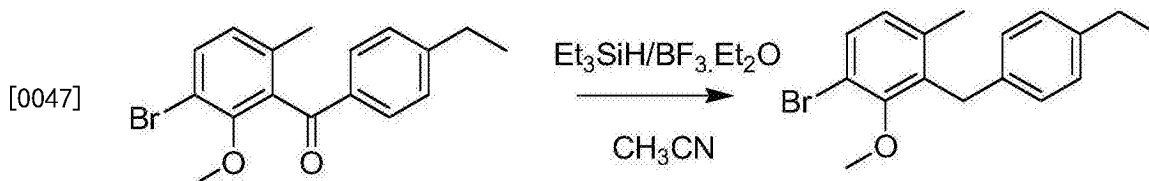
[0043] 实施例6(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲酮的制备

[0044]



[0045] 将上步粗品原料3-溴-2-甲氧基-6-甲基-N,0-二甲基羟苯甲酰胺(2.9g)溶解在20mL干燥的四氢呋喃中,在氮气保护下,滴加对溴乙基苯与镁屑制得的格氏试剂四氢呋喃溶液(12mmol),滴加完毕后,室温搅拌过夜,然后用饱和氯化铵淬灭反应,二氯甲烷30mL×3萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,真空浓缩干,剩余物经柱纯化(Rf=0.8,PE:EA=10:1),得到粘稠状的油状物(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲酮(3.1g,9.3mmol,收率93.0%)。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ:7.75(d,2H),7.53(d,1H),7.29(d,2H),6.93(d,1H),3.73(s,3H),2.72(q,2H),2.12(s,3H),1.28(t,3H)。

[0046] 实施例7(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4-乙基苯基)甲烷的制备



[0048] 将原料(3-溴-2-甲氧基-6-甲基苯基)(4'-乙基苯基)甲酮(3.3g,10mmol)溶解在60mL的乙腈中,加入三乙基硅烷(2.9g,25mmol),将体系冷却到10℃,然后缓慢滴加三氟化硼乙醚(2.8g,20mmol),在滴加的过程中,保持温度不高于20℃(0.5小时滴完),滴加完毕后,在20-25℃反应,反应时间约7小时,加入60mL甲基叔丁基醚萃取,用40毫升×2的碳酸钠洗涤,合并水相,并用40mL的甲基叔丁基醚萃取水相,合并有机相后,用40mL的饱和食盐水洗涤,有机相浓缩干(尽量完全干,可以考虑浓缩干后,再用高真空的油泵浓缩一段时间)。然后通过硅胶柱纯化(Rf=0.7,PE:EA=50:1),得到粘稠状浅黄色油(2.1g,收率65.8%)。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ:7.37(d,1H),7.10(d,2H),7.02(d,2H),6.86(d,1H),4.09,3.73(s,3H),2.62(q,2H),2.19(s,3H),1.22(t,3H)。

[0049] 以上显示和描述了本发明的基本原理、主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解,本发明不受上述实施例的限制,上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理,在不脱离本发明精神和范围的前提下本发明还会有各种变化和改进,这些变化和改进都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所附的权利要求书及其等同物界定。