



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105985296 B

(45)授权公告日 2018.10.16

(21)申请号 201510076799.7

(22)申请日 2015.02.13

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105985296 A

(43)申请公布日 2016.10.05

(73)专利权人 天津药物研究院有限公司

地址 300193 天津市南开区鞍山西道308号

(72)发明人 赵桂龙 刘钰强 张宪生 田禾
蔡文卿 谢亚非 徐为人 汤立达
邹美香

(51)Int.Cl.

C07D 249/14(2006.01)

(56)对比文件

CN 102741234 A,2012.10.17,

WO 2014/008295 A1,2014.01.09,

Katarzyna Gobis,et al..Microwave-Assisted Synthesis of Novel 4-N,N-Dimethylamino- and 4-Cycloamino-Substituted 1,2,4-Triazole-3-thiones.《Heteroatom Chemistry》.2010,第21卷(第3期),第188-195页.

P.V.Indukumari,et al..Oxidation and eliminative cyclisation of S-Alkylisodithiobiureas.《Indian journal of chemistry》.1981,第20B卷第384-387页.

审查员 陆皞然

权利要求书1页 说明书10页 附图1页

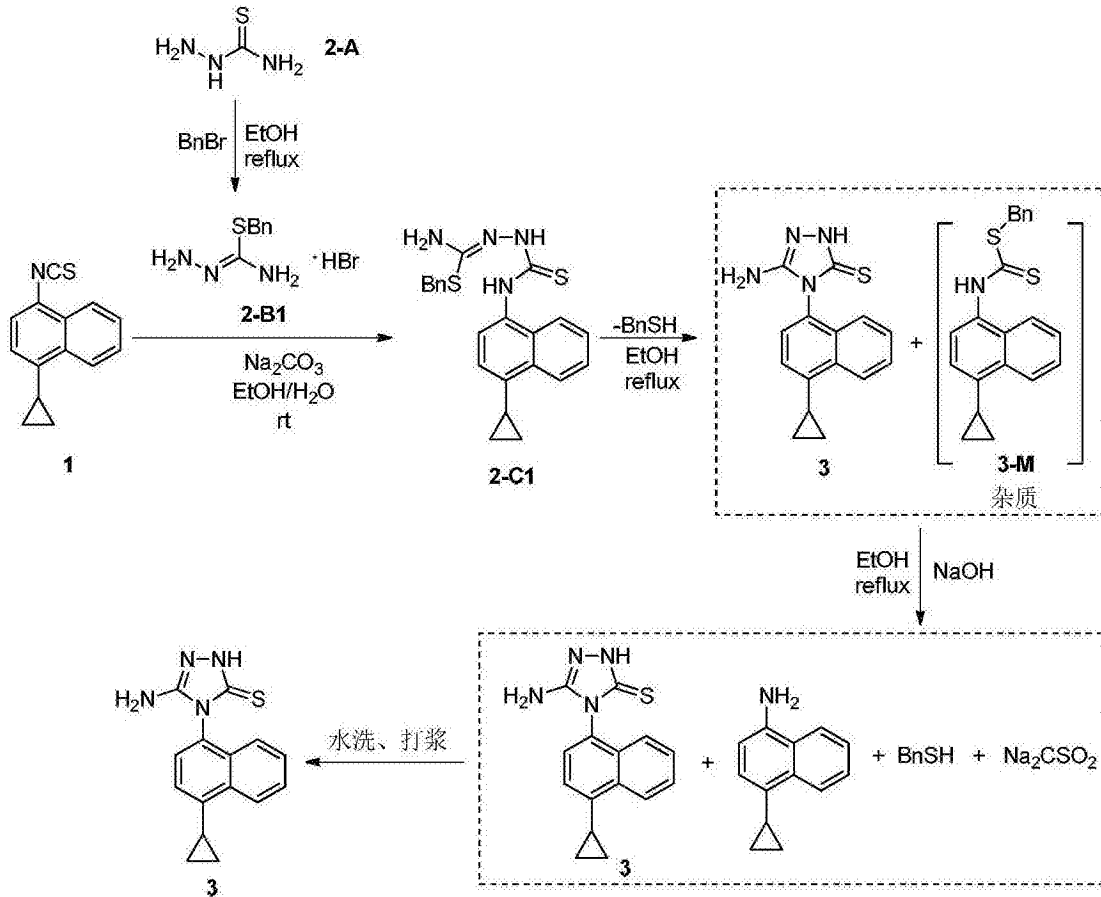
(54)发明名称

一种可以工业化的lesinurad中间体1-萘基三唑硫酮的精制工艺

(57)摘要

本发明公开了一种可以用于制备痛风治疗药物lesinurad中间体3-氨基-4-(4-环丙基萘-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮的合成工艺及其精制工艺。该工艺将碳酸钠溶液滴加到由化合物1和化合物2-B1与乙醇和水混合而制成的混合物中;反应完成后再补加适当的水;将含有杂质3-M的粗品3在溶剂中使用碱处理,将3-M水解,由此得到的3的粗品固体经过乙醇打浆,即得到高纯度的产品3。该工艺具有适合大规模工业化操作、且能产生高纯度的产品的优点。

1. 一种由化合物1制备高纯度化合物3的精制工艺,其特征在于:



- 1) 将碳酸钠溶液滴加到由化合物1和2-B1与乙醇和水混合而制成的混合物中;
 - 2) 滴加碳酸钠溶液前反应体系中乙醇和水的体积比为1:1至纯乙醇,反应完成后再加水至乙醇和水的体积比为1:2;
 - 3) 2-C1在回流乙醇中反应脱去苄硫醇,得到3和副产物3-M;
 - 4) 将含有杂质3-M的粗品3在溶剂中使用碱处理,将3-M水解,在后续水处理中硫代碳酸钠溶于水而除去,得到的3的粗品固体经过打浆除去副产物4-环丙基-1-萘胺和苄硫醇,即得到高纯度的产品3。
2. 如权利要求1所述的工艺,其中滴加碳酸钠水溶液的时间为2-12小时。
 3. 如权利要求2所述的工艺,其中滴加碳酸钠水溶液的时间为3-5小时。
 4. 如权利要求1所述的工艺,其中滴加碳酸钠溶液前反应体系中乙醇和水的体积比为1/1。
 5. 如权利要求1所述的工艺,其中处理粗品3所使用的碱为 NaOH 或 KOH 。

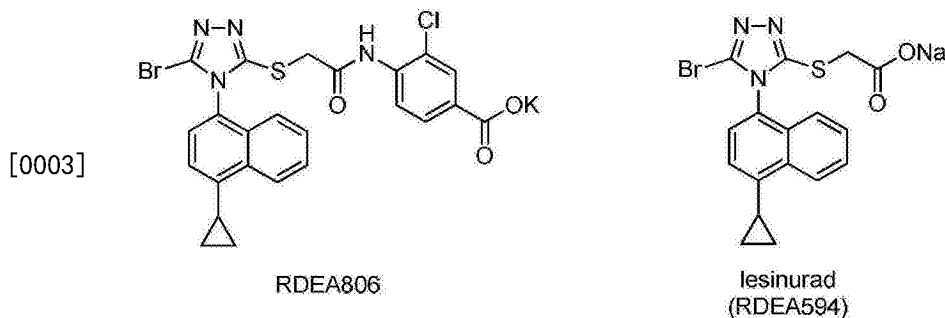
一种可以工业化的lesinurad中间体1-萘基三唑硫酮的精制工艺

技术领域

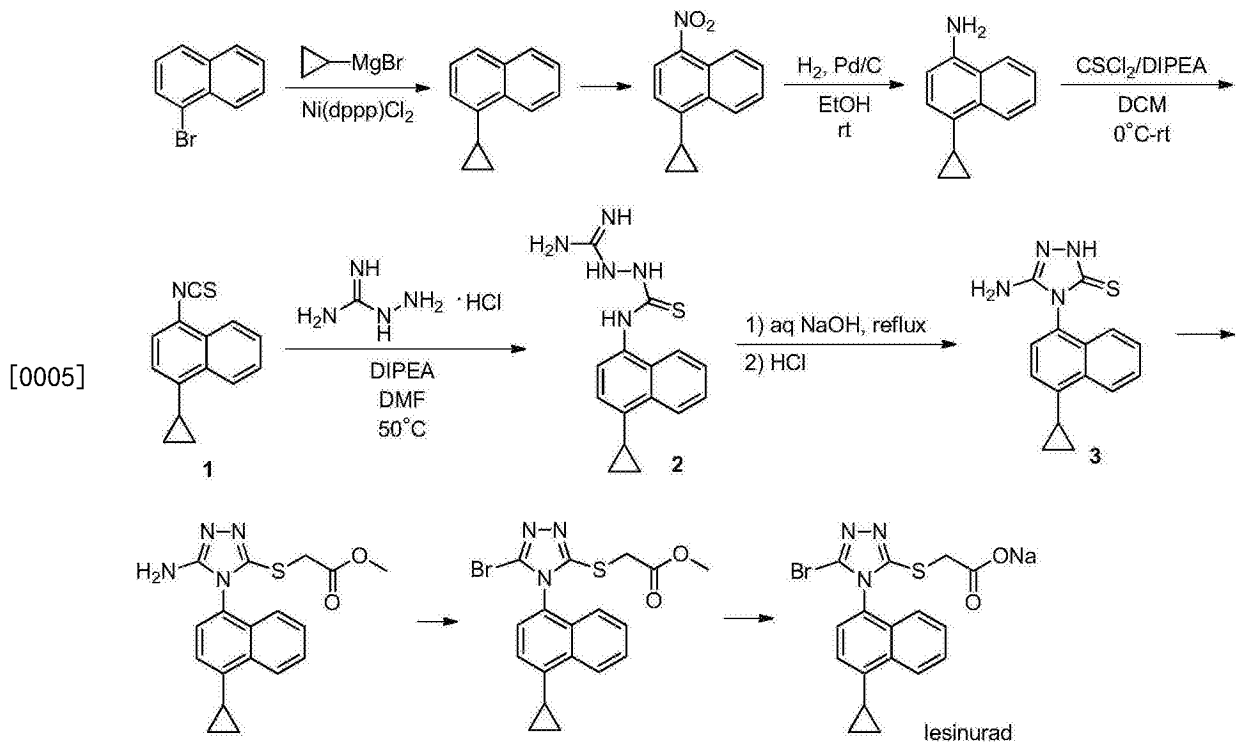
[0001] 本发明属于医药技术领域,具体地来讲涉及一种可以用于制备痛风治疗药物lesinurad中间体3-氨基-4-(4-环丙基萘-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮的方法及其精制工艺。

背景技术

[0002] 痛风是一种以高尿酸血症和尿酸单钠盐(MSU)沉积在关节等部位而引起疼痛为主要特征的慢性代谢性疾病,主要原因为嘌呤代谢紊乱和/或尿酸排出障碍。目前全球痛风患者有数千万。Lesinurad(RDEA 594)是一种由Ardea公司研制的可以抑制肾脏中尿酸转运体(urate transporter 1,URAT1)而排出血液中尿酸的口服药物,最早由Valeant的抗病毒药物RDEA806发展而来。现在lesinurad的所有权属于Astra Zeneca。



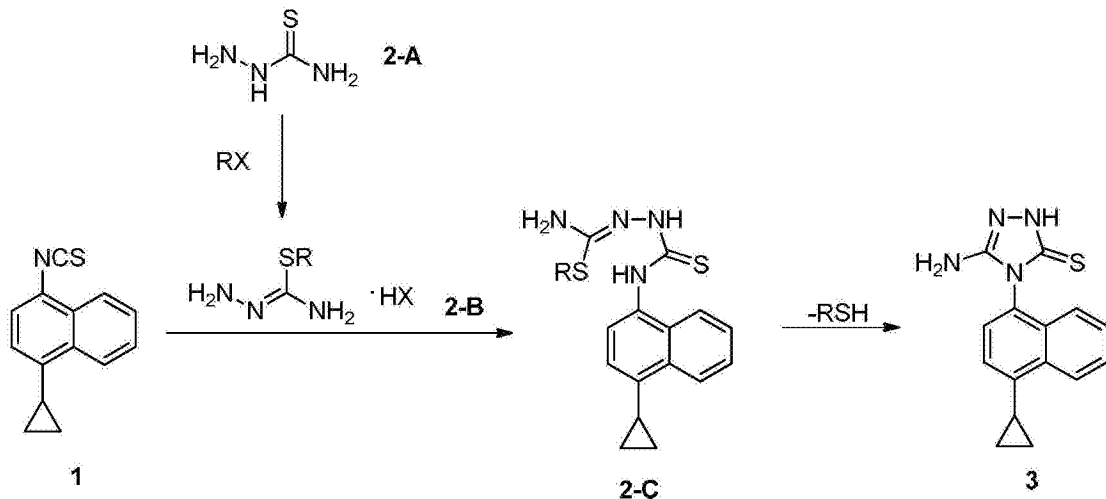
[0004] Lesinurad的主要合成路线(WO2014/008295和US2013345271)如下所示。其中,US2013345271公开了由4-环丙基-1-萘基异硫氰酸酯(1)经过中间体2来合成3-氨基-4-(4-环丙基萘-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮(3)的详细工艺(第15页,Step E)。该工艺一共由两步组成,第一步(1→2)需要反应15个小时,第二步(2→3)需要反应60个小时,而且第一步在反应结束后在处理中还涉及到将高沸点的DMF蒸除,产物3最终还需要柱层析纯化,产率较低(由1到3的合并收率只有49%)。综上,文献中公开的由1制备3的工艺缺点非常明显:反应时间非常长、工艺中使用的蒸除高沸点的DMF的操作比较困难、使用到了柱层析纯化、收率较低。



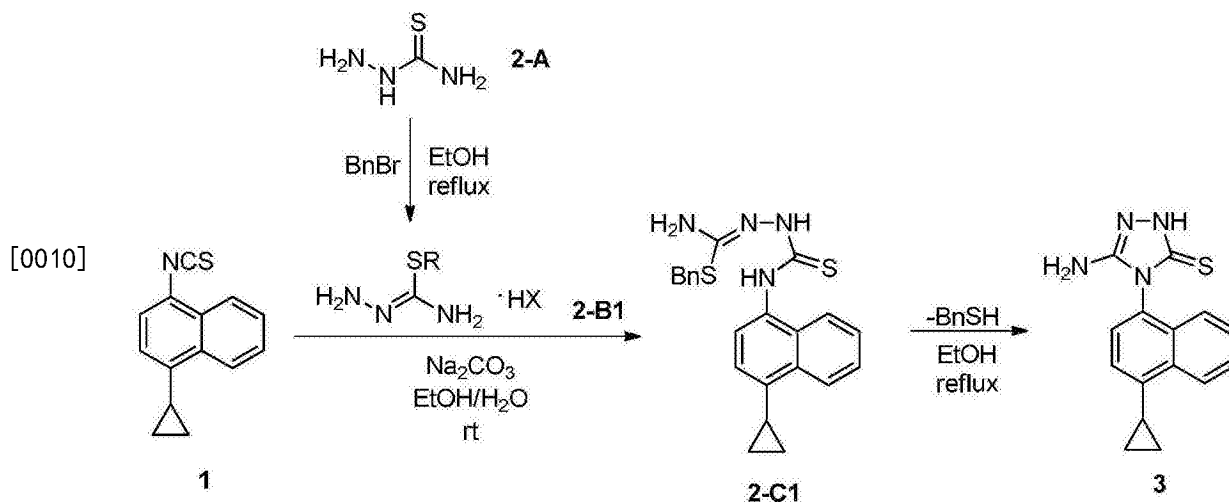
[0006] 为了解决上述化合物3制备过程中的问题,专利CN201410340622.9公开了一条新的合成路线(如下所示。其中R选自C₁-C₁₀的烷基,苄基,苯环上被F、Cl、Br、I、NO₂、R¹O、C₁-C₁₀的烷基和CF₃取代的苄基,烯丙基,其中R¹=C₁-C₁₀的烷基;X选自F、Cl、Br、I、OMs、OTs和OTf),该路线基本克服了上述缺点,具有时间短、产率高和不需要柱层析纯化的特点。

[0007] CN201410340622.9公开的由1制备3的通用路线:

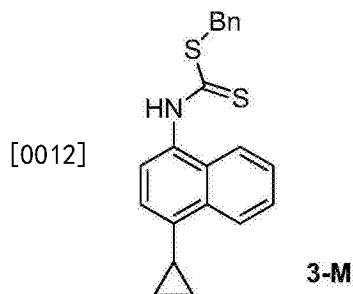
[0008]



[0009] CN201410340622.9实施例1公开的由1制备3的路线:

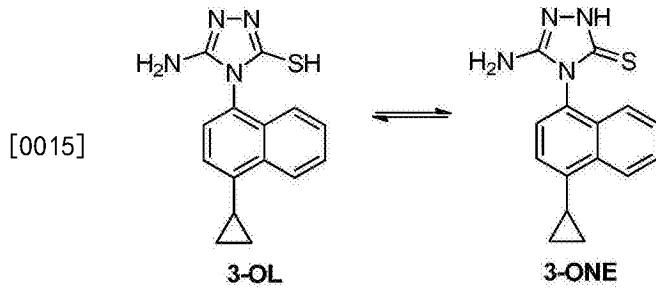


[0011] 但是在对专利CN201410340622.9中所公开的最具潜力的1→3的合成路线(即CN201410340622.9的实施例1,此时R=Bn,该实施例报到的产率和RX的成本在所公开的所有可能的技术选择中最优)进行深入研究时,尤其是在中试级及以上规模上进行研究时,发现了两个阻碍该路线在工业上使用的技术问题。第一是,由化合物1和2-B1在碱存在下在乙醇/水的混合溶液中反应生成2-C1时,反应在进行到中期时体系会析出极为粘稠的胶状物,这些物质会附着在搅拌桨上,使搅拌难以顺利进行,极大影响生产安全;第二是,在中试及以上的规模上制备时,深入的研究发现按照实施例1的工艺所分离得到的化合物3的样品中含有一定量的杂质3-M(结构式如下所示),含量一般在10%-20%左右。3-M的溶解度较差,使用CN201410340622.9所公开工艺(即在乙醇中打浆)很难除去,对化合物3的样品纯度影响很大。试图使用纯乙醇或者乙酸乙酯和正己烷混合物等溶剂进行重结晶时也很难除去,试图使用普通的柱层析来分离3-M和3时也不易成功,因为化合物3-M溶解度较小,往往在硅胶柱上析出而导致柱层析过程中柱子堵塞,而且柱层析在规模生产中往往也不采用。



[0013] 针对上述CN201410340622.9所公开的1→3工艺中出现的两个问题,我们进行了大量的深入研究,公开了一种可以适合大规模工业化操作、且能产生高纯度的产品3的工艺方法。

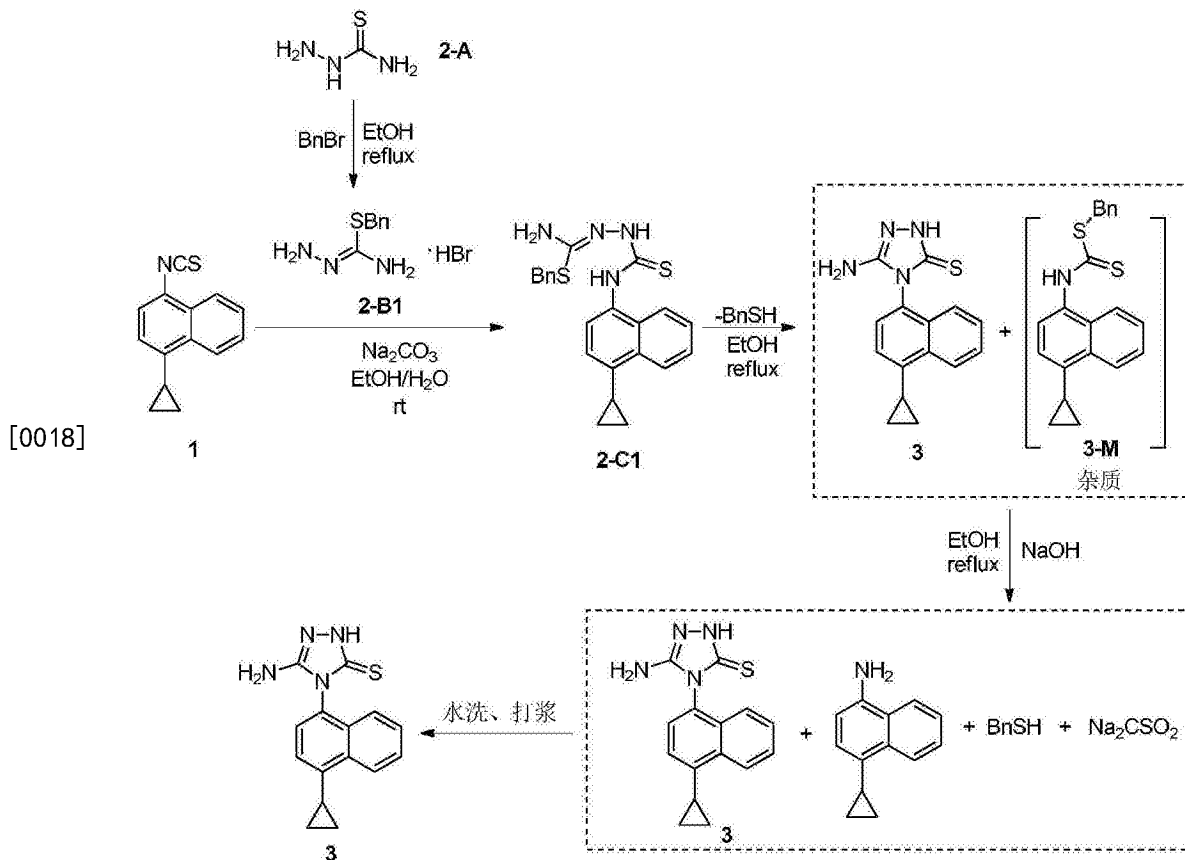
[0014] 需要特别说明的是,化合物3有两种存在形式,即硫酮式3-ONE和硫醇式3-OL(如下所示)。这两种形式在不同的状态下、不同溶剂制成的溶液中和不同浓度的溶液中存在的比例是不一样的,但是不影响其在合成反应中的使用。



发明内容

[0016] 本发明就是为了解决现有技术的缺点,而提供了一种可以工业化的由化合物1制备化合物3的工艺,该工艺具有适合大规模工业化操作、且能产生高纯度的产品3的优点。

[0017] 本发明所述的由化合物1合成化合物3的工艺路线及其精制路线如下。



[0019] 为了解决专利CN201410340622.9所公开的1→3工艺中出现的两个问题,我们做了大量研究。

[0020] 针对第一个问题(即:化合物1和2B1在碱存在下在乙醇/水的混合溶液中反应生成2-C1时,反应在进行到中期时体系会析出极为粘稠的胶状物,这些物质会附着在搅拌桨上,使搅拌难以顺利进行,极大影响生产安全),原工艺中采用了一次加入碳酸钠溶液,本发明经过研究后进行了两点改进,第一是:将碳酸钠溶液改为了慢慢滴加,且滴加过程持续2-12小时之间,优选3-5小时;第二是:将滴加碳酸钠溶液前反应体系中乙醇和水的体积比有原来的1/4~1/2改为1/1,反应完成后再加水至1/2(不计加碳酸钠水溶液带来的水的体积)。经过我们的改进后,上述反应进行到中期时体系会析出极为粘稠的胶状物,反应体系

搅拌更加友好,更加适合工业化生产。

[0021] 针对第二个问题(即:在中试及以上的规模上制备时,深入的研究发现分离得到的化合物3的样品中含有一定量的杂质3-M,含量一般在10%-20%左右。3-M的溶解度较差,使用CN201410340622.9所公开工艺(即在乙醇中打浆)很难除去,对化合物3的质量影响很大。试图使用乙醇或者乙酸乙酯和正己烷混合物等溶剂进行重结晶时也很难除去,试图使用普通的柱层析来分离3-M和3时也不易成功,因为化合物3-M溶解度较小,往往在硅胶柱上析出而导致柱层析过程中柱子堵塞,而且柱层析在规模生产中往往也不采用),我们对产品3的纯化方式做了大量研究,最后做了重大改进,即:将含有杂质3-M的粗品3的固体使用碱处理,将3-M水解,而后在后处理中用酸再调回pH值,萃取后经过常规的处理,得到的3的固体经过乙醇打浆,即可得到高纯度的产品3。所使用的碱为NaOH或KOH。3-M水解后得到的产物(即4-环丙基-1-萘胺、苄硫醇、硫代碳酸钠)在其中的常规处理过程中即可溶于水(硫代碳酸钠)或者在使用乙醇打浆时溶于乙醇而除去(4-环丙基-1-萘胺和苄硫醇)。经过我们的上述改进后,产品3中难以除去的杂质3-M得到彻底除去,提高了产品3的品质。

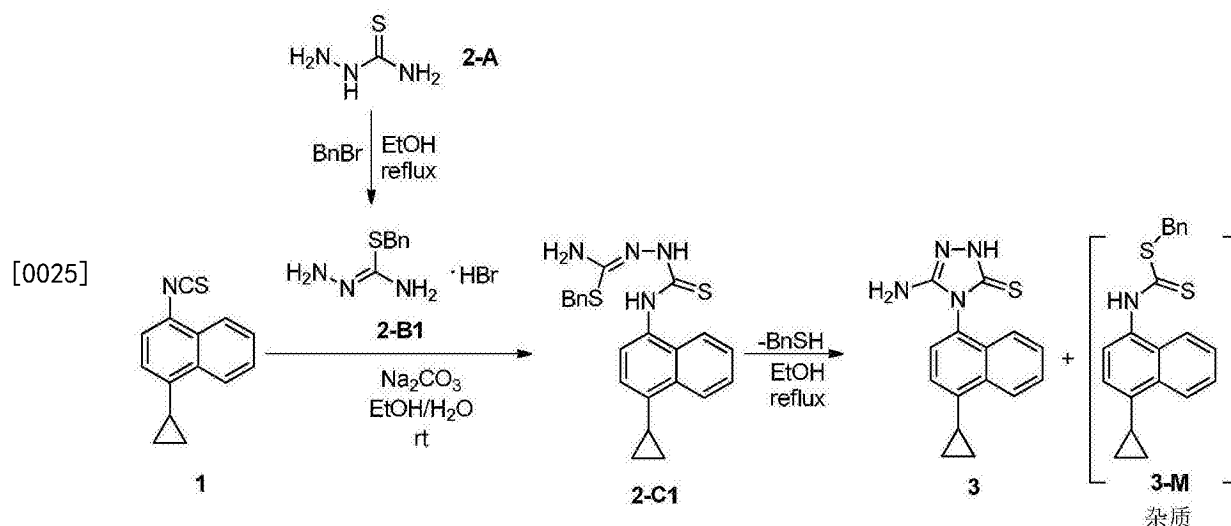
附图说明

[0022] 图1为化合物3-M的X-射线衍射的单晶图。

具体实施方式

[0023] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明。需要说明的是,下述实施例仅是用于说明,而并非用于限制本发明。本领域技术人员根据本发明的教导所做出的各种变化均应在本申请权利要求所要求的保护范围之内。

[0024] 实施例1基于CN201410340622.9中工艺路线的中试放大



[0026] 步骤1. 化合物2-C1的合成

[0027] 一只20L的玻璃反应釜中加入182.28g (2mol) 氨基硫脲2-A,以2097mL无水乙醇溶解,冰水浴冷却下滴加342.06g (2mol) 溴化苄,10分钟内滴完。滴加完毕后,反应混合物升温回流30分钟,TLC检查发现反应完成,而后反应混合物冷却至室温,此时得到的即为2-B1的乙醇溶液。

[0028] 往反应混合物中依次加入8388mL水和450.62g (2mol) 化合物1,而后在搅拌下一次

加入由105.99g (1mol) 碳酸钠和321mL水配制的碳酸钠饱和溶液。加完后,反应混合物在室温下(20℃-35℃)使用机械搅拌搅拌,加完约1.5小时左右后体系产生大量极为粘稠的胶状物,这些胶状物大部分粘附在搅拌桨上和瓶壁上,此时搅拌变得较为困难,加大搅拌马力继续搅拌,并不时使用工具处理粘附在搅拌桨和瓶壁上的粘稠物,防止发生安全事故。继续搅拌24-36小时后,得到一浅黄色浆状物。

[0029] 反应体系抽滤,滤饼(带有一定的粘性)在室温下真空(5mmHg)干燥5小时,得到化合物2-C1,634.25g,收率78%,ESI-MS, $m/z = 407$ ($[M+H]^+$)。

[0030] 步骤2. 化合物3的合成

[0031] 一只20L的玻璃反应釜中加入609.86g (1.5mol) 化合物2-C1和6099mL无水乙醇,而后升温回流1小时,TLC检查反应完成。

[0032] 反应混合物冷却到室温,室温下继续搅拌3小时,得到一浅黄色晶浆状物。抽滤收集固体,真空(5mmHg)下干燥5小时,即为化合物3,381.19g,产率90%。经过HPLC分析,其中含有杂质3-M 18%(质量比)。

[0033] 取出20g上述粗品化合物3,尝试使用乙醇重结晶,并用HPLC跟踪化合物3中杂质3-M的含量,所得结果如下表所示。

[0034] 表1 使用乙醇对粗品化合物3进行结晶提纯的试验结果

[0035]

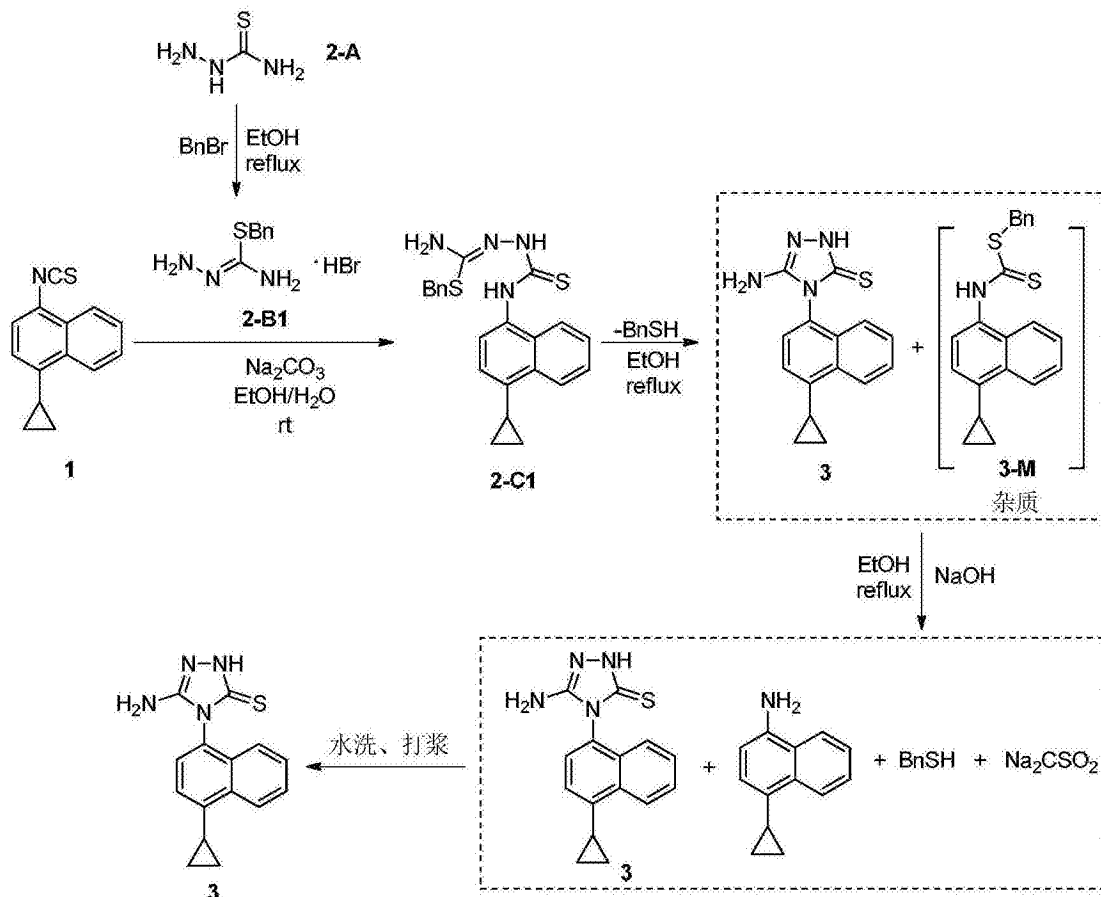
结晶次数编号	乙醇体积	结晶后产量	3-M含量
1	200mL	18.34g	17%
2	183mL	16.11g	16%
3	161mL	14.04g	15%
4	140mL	12.36g	15%

[0036] 由上表可以看出,使用乙醇对粗品3进行重结晶以期除去其中的杂质3-M是失败的,因为连续4次重结晶对粗品3中的3-M含量的减低非常有限。使用乙酸乙酯和正己烷的混合溶剂进行结晶时,也得到了类似的结果。

[0037] 通过小心的多次柱层析从粗品3中分离出少量纯品的杂质3-M样品,以期鉴定其准确结构,并据此寻找精制除去3-M的方法。3-M纯品,白色固体,熔点:155-157℃;HR-MS, $m/z = 350.1029$ 。3-M的 1H NMR和 ^{13}C NMR图谱均比较奇怪,出现了多个鼓包状信号,不能用于结构的确定。取100mg 3-M溶于10mL无水乙醇和5mL二氯甲烷的混合物中,在室温下慢慢挥发,3天后得到适合X-射线衍射的单晶。使用X-射线单晶衍射仪进行衍射,按照常规的操作收集数据并对数据进行解析,得到了3-M的准确结构,如图1所示。3-M结构中含有一二硫代氨基甲酸酯结构,我们推断也许可以通过碱性条件下水解来破坏该结构,且破坏的产物可以溶于水或者在普通溶剂中可以通过打浆除去。3-M结构的准确确定对于我们寻找本发明所述的使用碱来处理3的粗品以除去3-M起到了关键作用。

[0038] 实施例2本发明改进后的工艺

[0039]



[0040] 步骤1. 化合物2-C1的合成

[0041] 一只10L的圆底烧瓶中加入182.28g (2mol) 氨基硫脲2-A, 以2097mL无水乙醇溶解, 冰水浴冷却下滴加342.06g (2mol) 溴化苄, 10分钟内滴完。滴加完毕后, 反应混合物升温回流30分钟, TLC检查发现反应完成, 而后反应混合物冷却至室温, 此时得到的即为2-B1的乙醇溶液。

[0042] 往反应混合物中依次加入2097mL水和450.62g (2mol) 化合物1, 而后在搅拌下慢慢滴加由105.99g (1mol) 碳酸钠和321mL水配制的碳酸钠饱和溶液, 滴加时间持续4小时。滴加完毕后, 反应混合物在室温下 (20℃-35℃) 使用机械搅拌搅拌过夜, 得到一浅黄色晶浆状物, 整个过程中没有产生粘稠的胶装物。往反应混合物中慢慢补加2097mL水, 10分钟内滴完, 加完后反应混合物再继续搅拌3小时。

[0043] 反应体系抽滤, 滤饼在室温下真空 (5mmHg) 干燥5小时, 得到化合物2-C1, 658.64g, 收率81%, ESI-MS, $m/z = 407 ([M+H]^+)$ 。

[0044] 步骤2. 化合物3的合成

[0045] 一只20L的玻璃反应釜中加入650.51g (1.6mol) 化合物2-C1和6505mL无水乙醇, 而后升温回流1小时, TLC检查反应完成。

[0046] 反应混合物冷却到室温, 加入6505mL正己烷, 室温下继续搅拌3小时, 得到一浅黄色晶浆状物。抽滤收集固体, 真空 (20mmHg) 下初步干燥1小时, 即为化合物3的粗品, 经过HPLC分析, 其中含有杂质3-M 15% (质量比)。

[0047] 上述粗品全部加入到4000mL无水乙醇中, 搅拌, 再加入300mL 30%的NaOH溶液, 混

合物升温回流10分钟,TLC检查发现3-M消耗完全,而后反应混合物冷却到室温。

[0048] 反应混合物加入到16L冰水中,搅拌,用浓盐酸调节pH=7,使用2L×3二氯甲烷萃取。合并萃取相,1L 10%NaCl溶液洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在真空下浓缩至干,得到的固体残余物中加入2000mL乙醇,室温下搅拌过夜,得到一白色晶浆状物,抽滤收集固体,真空(5mmHg)下干燥5小时,得到化合物3,白色固体,365.94g,收率81%(2-C1→3),HPLC纯度99.41%,未检出3-M。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz),12.85(bs,1H,D₂O-exchangable),8.51(d,1H,J=8.8Hz),7.66(t,1H,J=7.2Hz),7.57(t,1H,J=7.4Hz),7.37(s,2H),7.31(d,1H,J=8.0Hz),5.84(bs,2H,D₂O-exchangable),1.11-1.15(m,2H),0.81-0.83(m,2H)。

[0049] 实施例3本发明改进后的工艺

[0050] 步骤1.化合物2-C1的合成

[0051] 一只10L的圆底烧瓶中加入182.28g(2mol)氨基硫脲2-A,以2097mL无水乙醇溶解,冰水浴冷却下滴加342.06g(2mol)溴化苄,10分钟内滴完。滴加完毕后,反应混合物升温回流30分钟,TLC检查发现反应完成,而后反应混合物冷却至室温,此时得到的即为2-B1的乙醇溶液。

[0052] 往反应混合物中依次加入2097mL水和450.62g(2mol)化合物1,而后在搅拌下慢慢滴加由105.99g(1mol)碳酸钠和321mL水配制的碳酸钠饱和溶液,滴加时间持续2小时。滴加完毕后,反应混合物在室温下(20℃-35℃)使用机械搅拌搅拌过夜,得到一浅黄色晶浆状物。往反应混合物中慢慢补加2097mL水,10分钟内滴完,加完后反应混合物再继续搅拌3小时。

[0053] 反应体系抽滤,滤饼在室温下真空(5mmHg)干燥5小时,得到化合物2-C1,666.77g,收率82%,ESI-MS,m/z=407([M+H]⁺)。

[0054] 步骤2.化合物3的合成

[0055] 一只20L的玻璃反应釜中加入650.51g(1.6mol)化合物2-C1和6505mL无水乙醇,而后升温回流1小时,TLC检查反应完成。

[0056] 反应混合物冷却到室温,加入6505mL正己烷,室温下继续搅拌3小时,得到一浅黄色晶浆状物。抽滤收集固体,真空(20mmHg)下初步干燥1小时,即为化合物3的粗品,经过HPLC分析,其中含有杂质3-M 14%(质量比)。

[0057] 上述粗品全部加入到4000mL无水乙醇中,搅拌,再加入300mL 30%的NaOH溶液,混合物升温回流10分钟,TLC检查发现3-M消耗完全,而后反应混合物冷却到室温。

[0058] 反应混合物加入到16L冰水中,搅拌,用浓盐酸调节pH=7,使用2L×3二氯甲烷萃取。合并萃取相,1L 10%NaCl溶液洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在真空下浓缩至干,得到的固体残余物中加入2000mL乙醇,室温下搅拌过夜,得到一白色晶浆状物,抽滤收集固体,真空(5mmHg)下干燥5小时,得到化合物3,白色固体,361.42g,收率80%(2-C1→3),HPLC纯度99.43%,未检出3-M。¹H NMR图谱与实施例2一致。

[0059] 实施例4本发明改进后的工艺

[0060] 步骤1.化合物2-C1的合成

[0061] 一只10L的圆底烧瓶中加入182.28g(2mol)氨基硫脲2-A,以2097mL无水乙醇溶解,冰水浴冷却下滴加342.06g(2mol)溴化苄,10分钟内滴完。滴加完毕后,反应混合物升温回

流30分钟,TLC检查发现反应完成,而后反应混合物冷却至室温,此时得到的即为2-B1的乙醇溶液。

[0062] 往反应混合物中依次加入2097mL水和450.62g (2mol) 化合物1,而后在搅拌下慢慢滴加由105.99g (1mol) 碳酸钠和321mL水配制的碳酸钠饱和溶液,滴加时间持续12小时。滴加完毕后,反应混合物在室温下(20℃-35℃)使用机械搅拌搅拌过夜,得到一浅黄色晶浆状物。往反应混合物中慢慢补加2097mL水,10分钟内滴完,加完后反应混合物再继续搅拌3小时。

[0063] 反应体系抽滤,滤饼在室温下真空(5mmHg)干燥5小时,得到化合物2-C1,662.71g,收率81.5%,ESI-MS, $m/z=407$ ($[M+H]^+$)。

[0064] 步骤2. 化合物3的合成

[0065] 一只20L的玻璃反应釜中加入650.51g (1.6mol) 化合物2-C1和6505mL无水乙醇,而后升温回流1小时,TLC检查反应完成。

[0066] 反应混合物冷却到室温,加入6505mL正己烷,室温下继续搅拌3小时,得到一浅黄色晶浆状物。抽滤收集固体,真空(20mmHg)下初步干燥1小时,即为化合物3的粗品,经过HPLC分析,其中含有杂质3-M 13.7%(质量比)。

[0067] 上述粗品全部加入到4000mL无水乙醇中,搅拌,再加入300mL 30%的NaOH溶液,混合物升温回流10分钟,TLC检查发现3-M消耗完全,而后反应混合物冷却到室温。

[0068] 反应混合物加入到16L冰水中,搅拌,用浓盐酸调节pH=7,使用2L×3二氯甲烷萃取。合并萃取相,1L 10%NaCl溶液洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在真空下浓缩至干,得到的固体残余物中加入2000mL乙醇,室温下搅拌过夜,得到一白色晶浆状物,抽滤收集固体,真空(5mmHg)下干燥5小时,得到化合物3,白色固体,365.94g,收率81%(2-C1→3),HPLC纯度99.45%,未检出3-M。¹H NMR图谱与实施例2一致。

[0069] 实施例5本发明改进后的工艺

[0070] 步骤1. 化合物2-C1的合成

[0071] 一只10L的圆底烧瓶中加入182.28g (2mol) 氨基硫脲2-A,以2097mL无水乙醇溶解,冰水浴冷却下滴加342.06g (2mol) 溴化苄,10分钟内滴完。滴加完毕后,反应混合物升温回流30分钟,TLC检查发现反应完成,而后反应混合物冷却至室温,此时得到的即为2-B1的乙醇溶液。

[0072] 往反应混合物中加入450.62g (2mol) 化合物1,而后在搅拌下慢慢滴加由105.99g (1mol) 碳酸钠和321mL水配制的碳酸钠饱和溶液,滴加时间持续4小时。滴加完毕后,反应混合物在室温下(20℃-35℃)使用机械搅拌搅拌过夜,得到一浅黄色晶浆状物。往反应混合物中慢慢补加2097×2mL水,10分钟内滴完,加完后反应混合物再继续搅拌3小时。

[0073] 反应体系抽滤,滤饼在室温下真空(5mmHg)干燥5小时,得到化合物2-C1,670.84g,收率82.5%,ESI-MS, $m/z=407$ ($[M+H]^+$)。

[0074] 步骤2. 化合物3的合成

[0075] 一只20L的玻璃反应釜中加入650.51g (1.6mol) 化合物2-C1和6505mL无水乙醇,而后升温回流1小时,TLC检查反应完成。

[0076] 反应混合物冷却到室温,加入6505mL正己烷,室温下继续搅拌3小时,得到一浅黄色晶浆状物。抽滤收集固体,真空(20mmHg)下初步干燥1小时,即为化合物3的粗品,经过

HPLC分析,其中含有杂质3-M 13.4% (质量比)。

[0077] 上述粗品全部加入到4000mL无水乙醇中,搅拌,再加入300mL 30%的NaOH溶液,混合物升温回流10分钟,TLC检查发现3-M消耗完全,而后反应混合物冷却到室温。

[0078] 反应混合物加入到16L冰水中,搅拌,用浓盐酸调节pH=7,使用2L×3二氯甲烷萃取。合并萃取相,1L 10%NaCl溶液洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在真空下浓缩至干,得到的固体残余物中加入2000mL乙醇,室温下搅拌过夜,得到一白色晶浆状物,抽滤收集固体,真空(5mmHg)下干燥5小时,得到化合物3,白色固体,369.10g,收率81.7% (2-C1→3),HPLC纯度99.49%,未检出3-M。¹H NMR图谱与实施例2一致。

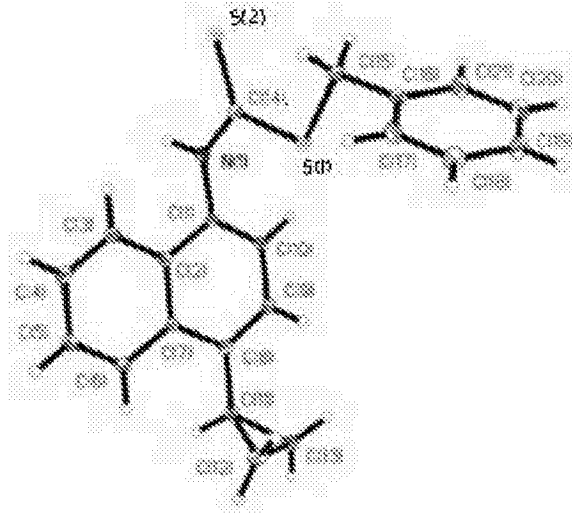


图1