

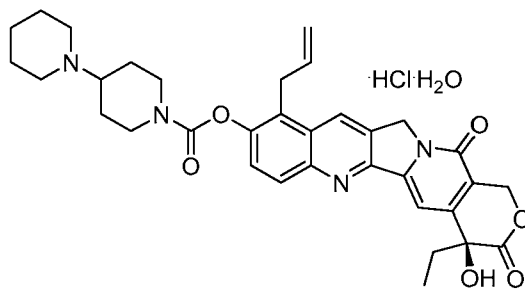
一种9-烯丙基喜树碱衍生物的合成方法

技术领域

本发明属于药物合成领域。具体地，本发明涉及一种9-烯丙基喜树碱衍生物(盐酸希明替康，化合物**1H**)的合成方法。

背景技术

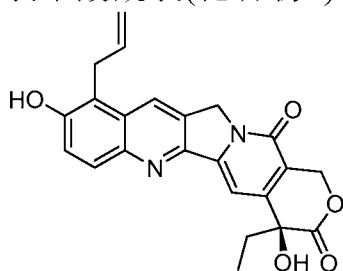
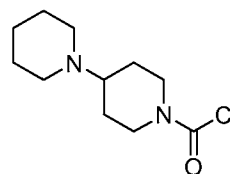
中国科学院上海药物研究所于2007年在10-羟基喜树碱的基础上，对喜树碱母核的9位进行了一系列的修饰(WO2005044821, WO2007104214)，并最终发现其中的9-烯丙基-10-羟基喜树碱(又名吉米替康，化合物**6**)在体内外评价中均显示出十分优异的抗肿瘤活性。其水溶性前药盐酸希明替康(化合物**1H**)经过全面的药物评价，于2010年10月向CFDA申请临床试验并于2012年5月获得临床试验批件，是一个具有良好前景的抗肿瘤药物候选物。



15

1H

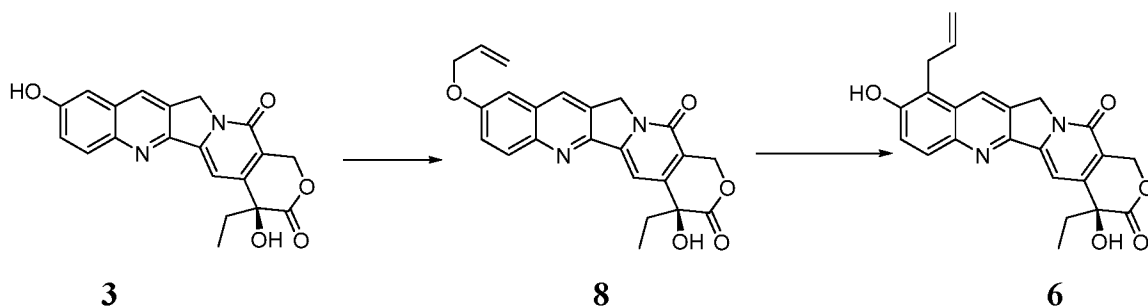
目前，盐酸希明替康的主要合成方法是由9-烯丙基-10-羟基喜树碱(化合物**6**)与哌啶基哌啶氯甲酸酰氯(化合物**7**)进行缩合而成。

**6****7**

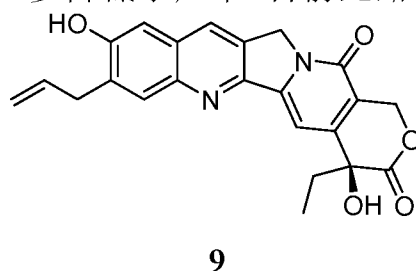
20

其中，化合物**6**主要有两种合成方法。

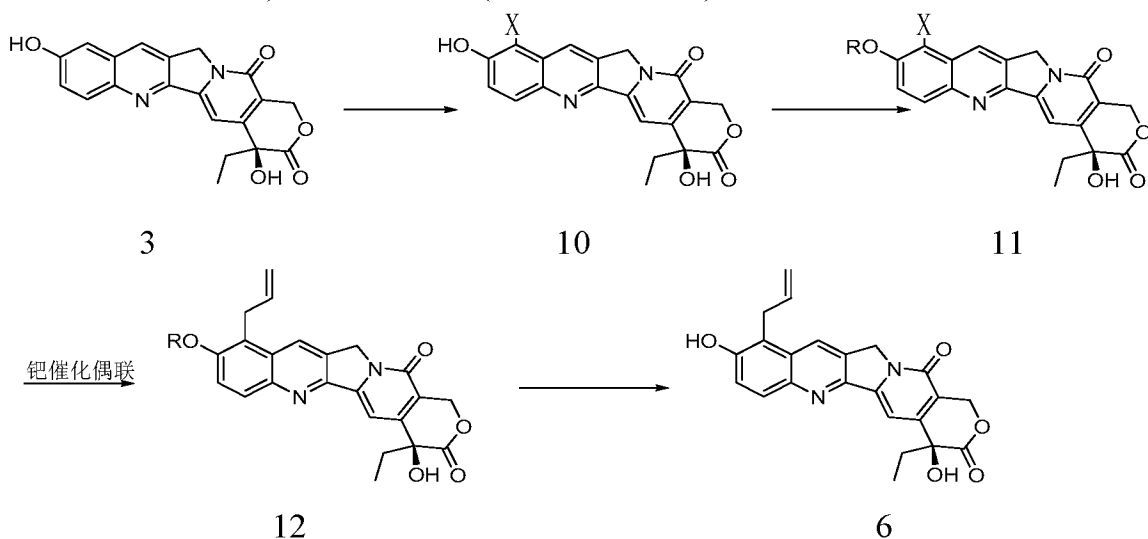
一种是以10-羟基喜树碱为原料，经过烷基化和克莱森重排(Claisen Rearrangement)两步反应得到(WO2005044821)，其路线如下：



这条合成路线是目前中试生产所采用的路线。但是这条路线有明显的缺点：首先，在重排过程中会产生一个重排至11位的异构体杂质(化合物**9**)，此化合物即使使用柱层析也很难完全除去；其次，重排反应过程的时间长达72小时，且化合物**8**不能完全转化为化合物**6**，反应停止时仍有大量化合物**8**在反应体系中存在，由于产物及杂质结构相近，造成整体收率明显偏低且分离纯化困难。在实际操作过程中我们发现化合物**6**的纯度很难达到95%以上，由此导致最终产物**1H**需多次重结晶纯化，进一步降低了产率。目前此路线的总产率约为16-20%。



另外一种文献报道的合成化合物**6**的方法是采用金属钯催化偶联反应(Suzuki或者Stille偶联)得到化合物**6**(CN101880285)，其反应路线如下：



其中，X为Cl、Br或I，R为常用的保护基，具体为甲氧基甲基,乙酰基，乙氧羰基等。

该反应路线虽然可以得到纯度较高的化合物**6**且避开了重排异构体**9**，但是仍有明显的问题：首先，如果采用Stille偶联的话，需要用到高毒性的锡试剂，

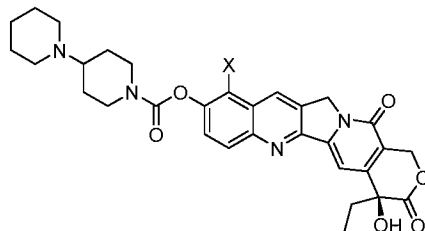
这在药物生产中是需要尽量避免使用的；其次，对于Suzuki偶联来说，与之前的合成路线相比，反应多了两步，且整体收率无明显提高，造成人工及运行成本增加；再次，反应中所采用的钯催化剂的活性较低，不能得到很好的收率；最后，反应中有两步需要用到柱层析分离纯化，进一步推高的操作的复杂程度及生产成本。这条路线并未在实际生产用应用。

因此，开发出一种高效、低成本、易放大、可重复性好的化合物**1**的合成工艺对将来药物的工业化生产有着很重要的意义。

发明内容

本发明的目的提供一种选择性好、纯度高、整体收率高的10-((4'-哌啶基哌啶)羰氧基)-9-烯丙基喜树碱盐酸盐一水合物(化合物**1**)的合成方法。使用该方法能大幅提高收率，降低生产成本，节省时间，直接得到高纯度的临床用原料药。

在本发明的第一方面中，提供了一种式**14**所示的化合物，

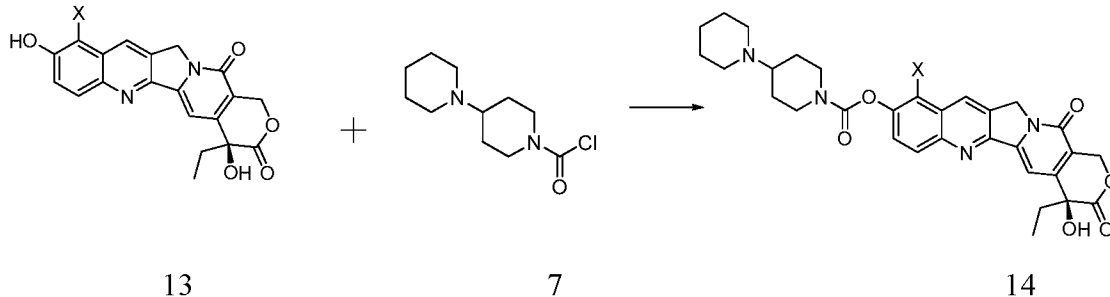


14

式中，X为卤素。

在另一优选例中，所述卤素为氯、溴、碘。

在本发明第三方面中，提供了一种化合物**14**的制备方法，包括步骤：在惰性溶剂中，将化合物**13**与化合物**7**进行反应，从而得到化合物**14**；



13

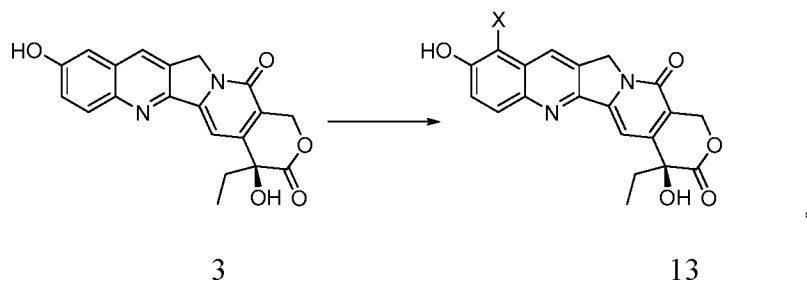
7

14

上述各式中，X为卤素。

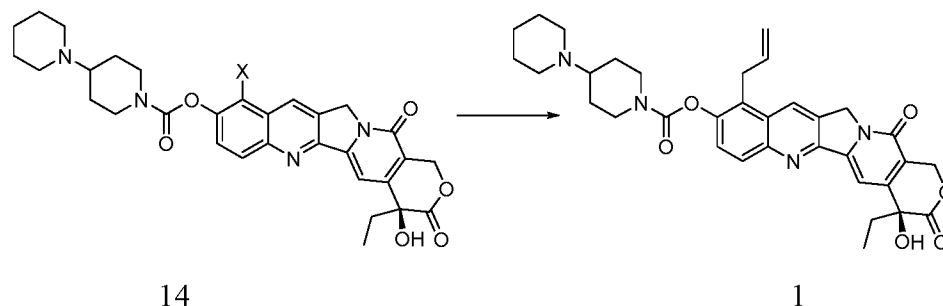
在另一优选例中，所述化合物**13**由包含以下步骤的方法制得：

在惰性溶剂中，将化合物**3**与卤代试剂进行卤化反应，从而得到化合物**13**；



在另一优选例中，所述卤代试剂选自下组：溴、碘、氯化碘、N-溴代丁二酰亚胺(NBS)、N-碘代丁二酰亚胺(NIS)、氯化溴、1,3-二溴-1,3,5-三嗪-2,4,6-三酮。

在本发明第三方面中，提供了一种化合物1的制备方法，包括步骤：将化合物14与烯丙基硼试剂进行Suzuki反应，从而得到化合物1；



上述各式中，X为卤素。

在另一优选例中，所述烯丙基硼试剂选自下组：烯丙基硼酸频哪醇酯、烯丙基氟化硼复合盐。

在另一优选例中，所述烯丙基氟化硼复合盐选自下组：烯丙基氟化硼与氟化钾的复合盐。

在另一优选例中，所述化合物14由本发明第二方面所述制备方法制得。

在另一优选例中，所述Suzuki反应在含有如下试剂的体系中进行：钯催化剂、膦配体、碱和惰性溶剂。

在另一优选例中，

所述钯催化剂选自下组：三(二亚苺基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、醋酸钯、二氯二(三苯基膦)钯、三氟醋酸钯、三苯基膦醋酸钯、双(三邻苯甲基膦)二氯化钯、1, 2-二(二苯基膦基)乙烷二氯化钯或其组合；

所述膦配体选自下组：三叔丁基膦、四氟硼酸三叔丁基膦、三正丁基膦、三苯基膦、三对苯甲基膦、三环己基膦、三邻苯甲基膦或其组合；所述碱选自下组：氟化钾、氟化铯、水合磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶或其组合；

所述惰性溶剂选自下组：1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙腈、二甲基亚砜、

N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、异丁醇、苄醇、水或其组合。

在另一优选例中，所述钯催化剂选自下组：三(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)或其组合；和/或

- 5 所述膦配体选自下组：三叔丁基膦、四氟硼酸三叔丁基膦或其组合；所述碱选自下组：氟化钾、氟化铯、水合磷酸钾、二异丙基乙胺、三乙胺或其组合；所述惰性溶剂选自下组：1,4-二氧六环、异丙醇、水、苄醇或其组合。

在另一优选例中，所述Suzuki反应在选自下组的体系中进行：

- 10 (1) 三(二亚苄基丙酮)二钯、氟化钾、三叔丁基膦和1,4-二氧六环；
(2) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、水合磷酸钾和1,4-二氧六环；
(3) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、碳酸钾和1,4-二氧六环；
(4) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、水合磷酸钾、氟化钾和1,4-二氧六环；
15 (5) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化钾和1,4-二氧六环；
(6) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化铯和1,4-二氧六环；
(7) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、三乙胺、氟化钾和1,4-二氧六环；
(8) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、三乙胺、氟化钾和四氢呋喃；
20 (9) 四(三苯基膦)钯、三叔丁基膦、氟化钾和1,4-二氧六环；
(10) 醋酸钯、三叔丁基膦、氟化钾和1,4-二氧六环；
(11) 二氯二(三苯基膦)钯、三叔丁基膦、氟化钾和1,4-二氧六环。
(12) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、三乙胺、氟化钾和甲醇；
(13) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化钾和甲醇；
25 (14) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺和甲醇；
(15) 四(三苯基膦)钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺和甲醇；
(16) 二氯二(三苯基膦)钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺和甲醇；
(17) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三苯基膦、二异丙基乙胺、氟化钾和异丙醇；
(18) 三(二亚苄基丙酮)二钯、四氟硼酸三叔丁基膦、二异丙基乙胺和异丙
30 醇；
(19) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化钾、水和异丙醇；

(20) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化钾、水和正丁醇;

(21) 二氯二(三苯基膦)钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、水和正丁醇;

(22) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化钾和正丁

5 醇;

(23) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺和正丁醇;

(24) 三(二亚苄基丙酮)二钯、氟化钾、四氟硼酸三叔丁基膦、二异丙基乙胺、1,4-二氧六环和水;

(25) 三(二亚苄基丙酮)二钯、氟化钾、四氟硼酸三叔丁基膦、二异丙基乙
10 胺、1,4-二氧六环和水;

(26) 三(二亚苄基丙酮)二钯、氟化钾、四氟硼酸三叔丁基膦、二异丙基乙胺、异丙醇和水。

在另一优选例中,所述方法还包括步骤:将化合物**1**酸化得到化合物**1H**。

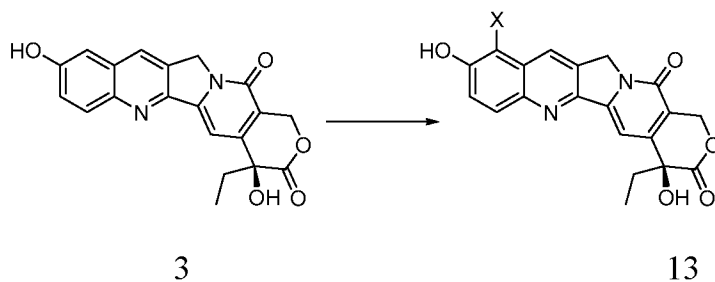
应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)
15 中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

具体实施方式

本发明人经过广泛而深入的研究,发现了一种制备10-((4'-哌啶基哌啶)羰
20 氧基)-9-烯丙基喜树碱盐酸盐一水合物(化合物**1**)的中间体以及一种化合物**1**的制备方法,该方法选择性好、纯度高、整体收率显著提高,可极大地降低生产成本、节省时间、直接得到高纯度的临床用原料药。在此基础上,发明人完成了本发明。

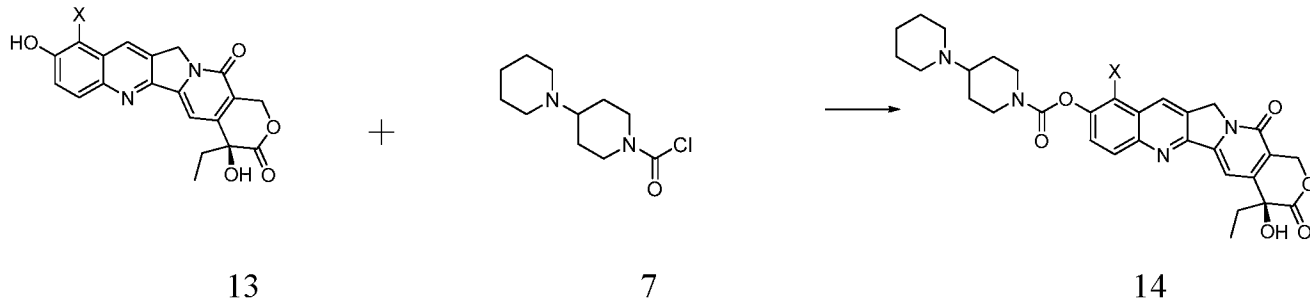
25 本发明提供了一种化合物**1**的制备方法,其以10-羟基喜树碱(化合物**3**)为原料,通过卤代、偶联以及Suzuki反应三步反应得到化合物**1**,所述方法包括步骤:

(1)在惰性溶剂(如DMF、CCl₄、氯仿、乙酸等)中,在一定温度(如-20°C至50°C)下,将化合物**3**与卤代试剂进行卤化反应一段时间(如0.5至6小时),从而得到化合物**13**;其中,X为卤素(如氯、溴、碘);

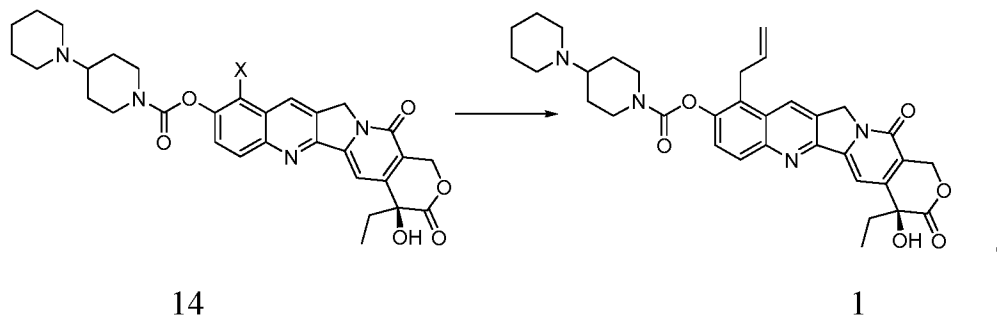


其中,所述卤代试剂可以是任何已知的卤化试剂,例如选自下组:溴、碘、氯化碘、N-溴代丁二酰亚胺、N-碘代丁二酰亚胺、氯化溴, 1,3-二溴-1,3,5-三嗪-2,4,6-三酮。

(2) 在惰性溶剂(如二氯甲烷、吡啶、四氢呋喃等)中,在一定温度(如-20°C至25°C)下,将化合物13与化合物7进行反应一段时间(如0.5至3h),从而得到化合物14;



(3) 在一定温度(如50°C至120°C)下,将化合物14与烯丙基硼试剂进行Suzuki反应一段时间(如1至18h),从而得到化合物1;

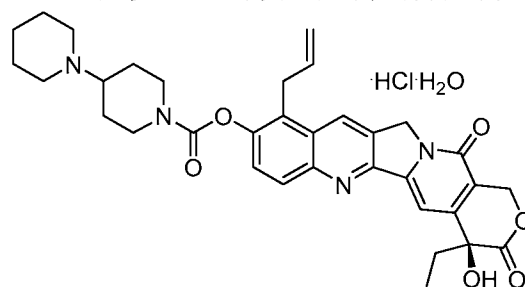


所述Suzuki反应在选自下组的体系中进行,其中部分条件经过实验验证,另外部分条件根据经验,可经过简单的试剂替换完成:(1) 三(二亚苄基丙酮)二钯,氟化钾,三叔丁基膦和1,4-二氧六环;(2) 三(二亚苄基丙酮)二钯,三叔丁基膦,水合磷酸钾和1,4-二氧六环;(3) 三(二亚苄基丙酮)二钯,三叔丁基膦,碳酸钾和1,4-二氧六环;(4) 三(二亚苄基丙酮)二钯,三叔丁基膦,水合磷酸钾,氟化钾和1,4-二氧六环;(5) 三(二亚苄基丙酮)二钯,三叔丁基膦,二异丙基乙基胺,氟化钾和1,4-二氧六环;(6) 三(二亚苄基丙酮)二钯,三叔丁基膦,二异丙基乙基胺,氟化铯和1,4-二氧六环;(7) 三(二亚苄基丙酮)二钯,三叔丁基膦,三乙胺,氟化钾和1,4-二氧六环;(8) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、三乙胺、

- 氟化钾和四氢呋喃；(9) 四三苯基膦铯，三叔丁基膦，氟化钾和1,4-二氧六环；(10) 醋酸铯，三叔丁基膦，氟化钾和1,4-二氧六环；(11) 二氯二三苯基膦铯，三叔丁基膦，氟化钾和1,4-二氧六环；(12) 三(二亚苄基丙酮)二铯，三叔丁基膦，三乙胺，氟化钾和甲醇；(13) 三(二亚苄基丙酮)二铯，三叔丁基膦，二异丙基乙胺，氟化钾和甲醇；(14) 三(二亚苄基丙酮)二铯，三叔丁基膦，二异丙基乙胺和甲醇；(15) 四(三苯基膦)铯，三叔丁基膦，二异丙基乙胺和甲醇；(16) 二氯二(三苯基膦)铯，三叔丁基膦，二异丙基乙胺和甲醇；(17) 三(二亚苄基丙酮)二铯，三苯基膦，二异丙基乙胺，氟化钾和异丙醇；(18) 三(二亚苄基丙酮)二铯，四氟硼酸三叔丁基膦，二异丙基乙胺和异丙醇；(19) 三(二亚苄基丙酮)二铯，三叔丁基膦，二异丙基乙胺，氟化钾，水和异丙醇；(20) 三(二亚苄基丙酮)二铯，三叔丁基膦，二异丙基乙胺，氟化钾，水和正丁醇；(21) 二氯二(三苯基膦)铯，三叔丁基膦，二异丙基乙胺，水和正丁醇；(22) 三(二亚苄基丙酮)二铯，三叔丁基膦，二异丙基乙胺，氟化钾和正丁醇；(23) 三(二亚苄基丙酮)二铯，三叔丁基膦，二异丙基乙胺和正丁醇；(24) 三(二亚苄基丙酮)二铯、氟化钾、四氟硼酸三叔丁基膦、二异丙基乙胺、1,4-二氧六环和水；(25) 三(二亚苄基丙酮)二铯、氟化钾、四氟硼酸三叔丁基膦、二异丙基乙胺、1,4-二氧六环和水；(26) 三(二亚苄基丙酮)二铯、氟化钾、四氟硼酸三叔丁基膦、二异丙基乙胺、异丙醇和水。

步骤(3)中，Suzuki反应结束后，可通过过滤、柱层析、重结晶等纯化步骤纯化化合物1。

另外，所述方法还可以包括步骤：将化合物1酸化得到化合物1H。



1H

与现有技术相比，本发明主要包括以下优点：

1. 提供了一种新型的化合物1的制备方法。和目前在使用的生产工艺相比，本合成工艺可以将一个批次的生产时间缩短50%以上，大大提高了生产效率。其次，总的收率从16-20%提高到70-80%，大大提升的原料的使用效率，降低了成本。最后，工艺避开了毒性很强的9-烯丙基-10羟基喜树碱(化合物6)中间体，

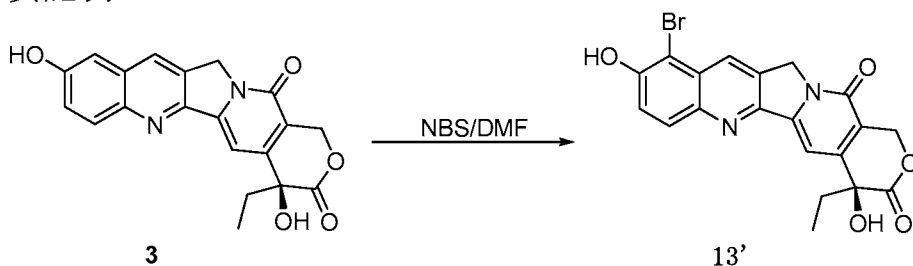
大大提高了操作人员的安全性。且本工艺操作也非常简单。

2. 还提供了一种制备化合物**1**的中间体的方法。

下面结合具体实施，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明
5 本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方
法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则
百分比和份数按重量计算。

反应一:

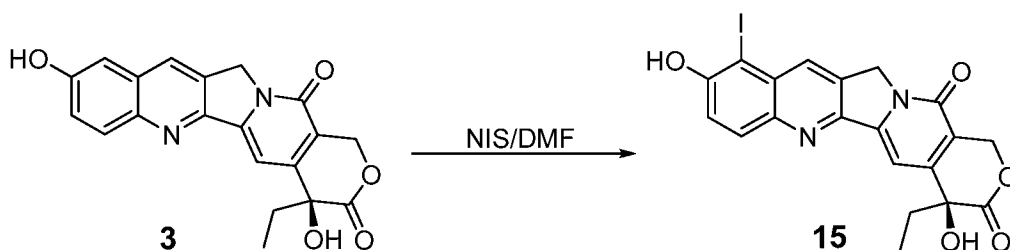
实施例 1



10-羟基喜树碱(化合物**3**, 20.0 g, 54.95mmol)溶于DMF(480 mL)中, 冰水浴至内温0 °C后, 加入N-溴代丁二酰亚胺(9.78 g, 54.95 mmol), 室温下反应2h, 反应完毕后倒入800 mL冰水中, 用 1N HCl 调节pH值到3-4。充分搅拌后抽滤, 水洗, 鼓风烘箱 40 °C烘干, 得黄色固体 (化合物**13'**) 24 g, 产率98%。

HNMR(DMSO-d₆): δ 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.82-1.89 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.2, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.19 (s, 1H).

20 实施例 2

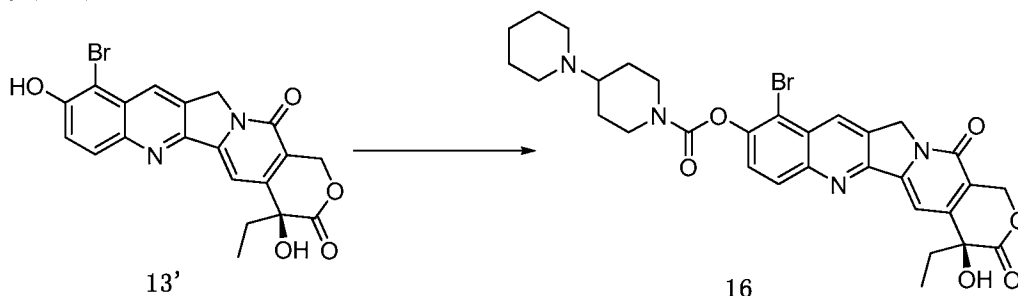


10-羟基喜树碱(化合物**3**, 500 mg, 1.37mmol)溶于DMF(12 mL)中, 冰水浴至内温0°C后, 加入N-碘代丁二酰亚胺(309 mg, 1.37 mmol), 室温下反应2h, 反应完毕后倒入20 mL冰水中, 用 1N HCl 调节pH值到3-4。充分搅拌后抽滤, 水洗, 鼓风烘箱 40°C烘干, 得黄色固体(化合物**15**) 730 mg, 产率97%。

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.82-1.89 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 11.29 (s, 1H).

5 反应二:

实施例 3



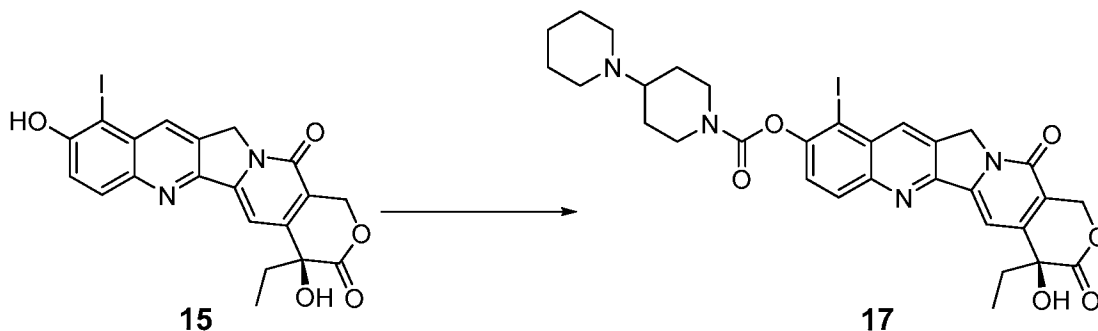
碱化4-哌啶基哌啶甲酰氯盐酸盐的方法:

10 10%氢氧化钠预冷至室温, 将4-哌啶基哌啶甲酰氯盐酸盐(23.5 g, 87.92 mmol)置于反应瓶, 加入二氯甲烷(240 mL)搅拌至固体均匀分散, 无明显结块, 加入10%氢氧化钠(175 mL), 剧烈搅拌20秒, 迅速分层, 水层用二氯甲烷(120 mL)提取, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 洗涤固体, 旋干滤液, 转移入小瓶, 待用。

15 将化合物13' (24 g, 54.17 mmol)置于反应瓶, 加入吡啶 (300 mL), 缓慢室温搅拌至全溶。全溶后, 冰盐浴降温至内温约-10℃。将事先碱化好的4-哌啶基哌啶甲酰氯 (化合物7, 23.5 g, 87.92 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 转移入恒压滴液漏斗, 缓慢滴加入反应液, 控制内温-5℃以下。滴加完毕后, 反应液室温搅拌2小时。待反应完毕, 加入水(240 mL)搅拌10 min, 二氯甲烷 (240 mL) 提取, 水层加入饱和碳酸钠溶液(24 mL)洗涤, 再用二氯甲烷提取(240 mL), 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液(300 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后旋干, 并除去吡啶, 得到的固体产物。然后将固体在二氯甲烷(含5%异丙醇)(75 mL)和乙醚(220 mL)中重结晶, 过滤, 收集晶体, 用乙醚洗涤, 40℃真空干燥。得产物(化合物16)约33 g, 淡黄色固体, 产率95%。

25 ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 0.88 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 1.41-1.63 (m, 9H), 1.81-1.92 (m, 4H), 2.91-2.97 (m, 1H), 3.10-3.16 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H).

实施例 4

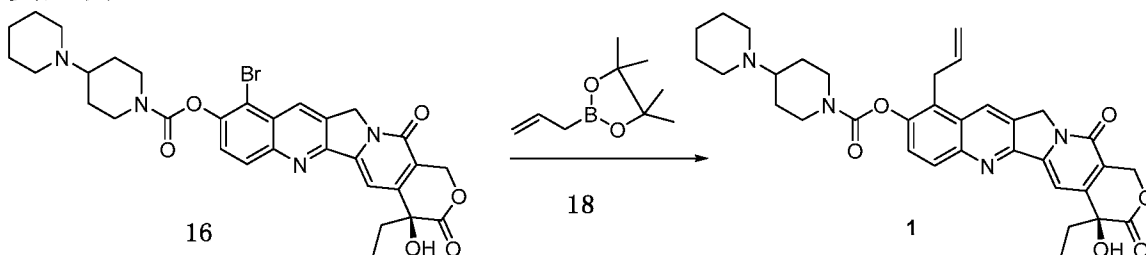


- 5 将化合物**15**(730 mg, 54.17 mmol)置于反应瓶, 加入吡啶 (10 mL), 缓慢室温搅拌至全溶。全溶后, 冰盐浴降温至内温约-10℃。将事先碱化好的4-哌啶基哌啶甲酰氯(366 mg, 1.37 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 转移入滴液漏斗, 缓慢滴加入反应液, 控制内温-5℃以下(要求缓慢滴加)。滴加完毕, 反应液室温搅拌2小时。反应完毕, 加入水(20 mL)搅拌10 min, 二氯甲烷(20 mL)提取, 水层加入饱和碳酸钠(5 mL), 再用二氯甲烷提取, 合并有机层, 饱和氯化钠(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后旋干, 并除去吡啶, 固体在二氯甲烷(含5%异丙醇)(2 mL)和乙醚 (6 mL), 中重结晶, 过滤, 收集晶体, 用乙醚洗涤, 40℃真空干燥。得产物淡黄色固体(化合物**17**) 909 mg, 产率97%。

- HNMR(DMSO-d₆): δ 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41-1.66 (m, 9H), 1.82-1.92 (m, 4H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.10-3.16 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.73-7.76(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18-8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H).

反应三:

20 实施例 5

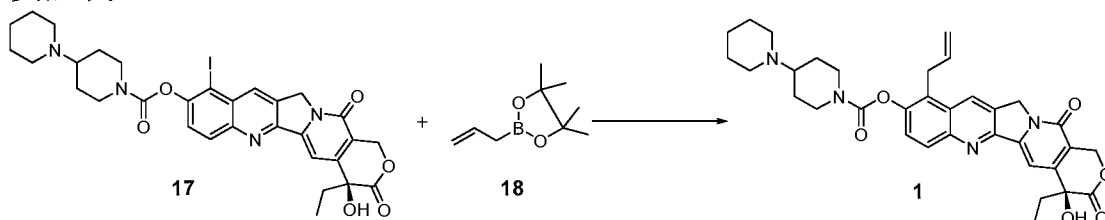


将化合物**16** (2500 mg, 3.925 mmol), Pd₂(dba)₃ (359 mg, 0.392 mmol), 四氟硼酸三叔丁基膦 (273 mg, 0.942 mmol) 和 KF (6829 mg, 117.739 mmol)置于 250 mL三口反应瓶中, 氮气保护下, 室温下加入1,4-二氧六环(150 mL), 搅拌

至均匀分散于体系中。再室温下，加入DIPEA (1519 mg, 11.774 mmol), H₂O (7064 mg, 392.465 mmol), 搅拌均匀，加入烯丙基硼酸频哪醇酯18(6593 mg, 39.246 mmol), 搅拌均匀，然后升温至60 °C，反应2.5h。反应完毕后，加二氯甲烷 20 mL，硅藻土过滤，二氯甲烷 30 mL洗涤，旋干溶剂，柱层析(二氯甲烷：甲醇=50:1-15:1)得黄色固体(化合物1) 2.2 g, 产率88%。

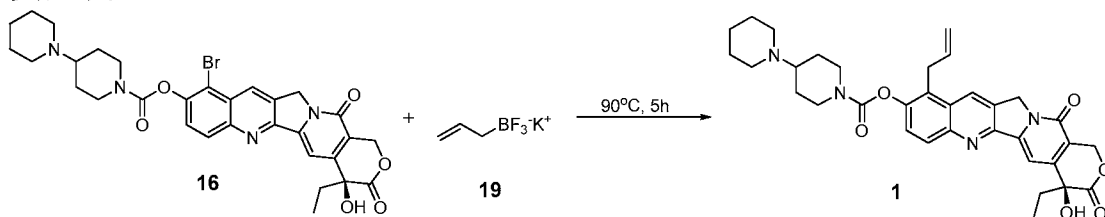
HNMR(DMSO-d₆): δ 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.67-1.93 (m, 9H), 2.17-2.23 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 3H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 3H), 3.81(d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 5.01-5.07 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.96-6.04 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).

实施例 6



将化合物17 (100 mg, 0.146 mmol), Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0.014 mmol), 四氟硼酸三叔丁基膦 (8 mg, 0.015 mmol) 和 KF(8 mg, 0.146 mmol), 三水合磷酸钾 (116 mg, 0.438 mmol), 置于50 mL三口反应瓶中，氮气保护下，室温下加入1,4-二氧六环(6 mL), 搅拌至均匀分散于体系中。再室温下，加入DIPEA(30 mg, 0.233 mmol), H₂O (28.3 mg, 1.570 mmol), 搅拌均匀，加入烯丙基硼酸频哪醇酯18 (28 mg, 0.160 mmol), 搅拌均匀，然后升温至60°C，反应2.5h。反应完毕后，加二氯甲烷10mL，硅藻土过滤，滤饼用二氯甲烷10mL洗涤，旋干溶剂，柱层析(二氯甲烷：甲醇=50:1-15:1)得黄色固体 (化合物1) 35 mg, 产率40%。核磁数据同实施例5。

实施例 7



将化合物16 (1000 mg, 1.57 mmol), 化合物19 (2320 mg, 15.7 mmol), Pd₂(dba)₃ (140 mg, 0.16 mmol), 四氟硼酸三叔丁基膦 (110 mg, 0.24 mmol) 和

KF(2731 mg, 47.1 mmol), 置于100 mL三口反应瓶中, 氮气保护下, 室温下加入异丙醇(60 mL), 搅拌。再加入DIPEA(608 mg, 4.71 mmol), H₂O(700 mg, 39 mmol), 搅拌升温至90°C, 反应5h。反应完毕后, 加二氯甲烷 100 mL, 硅藻土过滤, 二氯甲烷 100 mL 洗涤, 旋干溶剂, 柱层析(二氯甲烷: 甲醇=50:1-15:1)得黄色固体 750 mg, 产率80%。核磁数据同实施例5。

也可以采用以下条件由化合物16或化合物17制得化合物1。

- (1) 三(二亚苄基丙酮)二钯、氟化钾、三叔丁基膦和1,4-二氧六环;
- (2) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、水合磷酸钾和1,4-二氧六环;
- 10 (3) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、碳酸钾和1,4-二氧六环;
- (4) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、水合磷酸钾、氟化钾和1,4-二氧六环;
- (5) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化钾和1,4-二氧六环;
- 15 (6) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化铯和1,4-二氧六环;
- (7) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、三乙胺、氟化钾和1,4-二氧六环;
- (8) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、三乙胺、氟化钾和四氢呋喃;
- (9) 四(三苯基膦)钯、三叔丁基膦、氟化钾和1,4-二氧六环;
- 20 (10) 醋酸钯、三叔丁基膦、氟化钾和1,4-二氧六环;
- (11) 二氯二(三苯基膦)钯、三叔丁基膦、氟化钾和1,4-二氧六环。
- (12) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、三乙胺、氟化钾和甲醇;
- (13) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化钾和甲醇;
- (14) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺和甲醇;
- 25 (15) 四(三苯基膦)钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺和甲醇;
- (16) 二氯二(三苯基膦)钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺和甲醇;
- (17) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三苯基膦、二异丙基乙胺、氟化钾和异丙醇;
- (18) 三(二亚苄基丙酮)二钯、四氟硼酸三叔丁基膦、二异丙基乙胺和异丙醇;
- 30 (19) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化钾、水和异丙醇;
- (20) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化钾、水和

正丁醇；

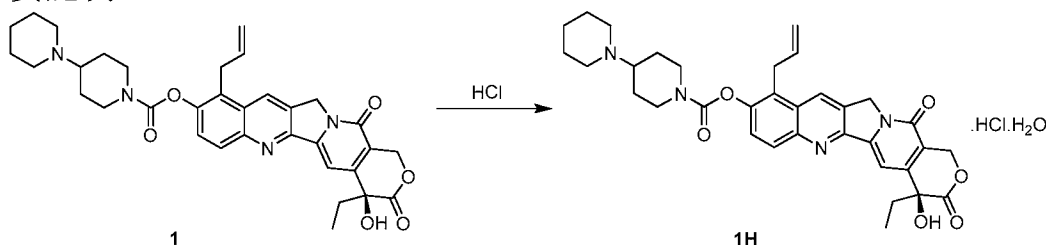
(21) 二氯二(三苯基膦)钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、水和正丁醇；

(22) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺、氟化钾和正丁醇；

5 (23) 三(二亚苄基丙酮)二钯、三叔丁基膦、二异丙基乙胺和正丁醇；

反应四：

实施例 8



10 将化合物1 (5g) 溶于二氯甲烷 (含5%异丙醇)，搅拌降温至10摄氏度以下。滴加4M的盐酸异丙醇溶液，至pH=3~5。将内温升至室温搅拌30分钟。逐滴滴加乙醚，滴加完毕，搅拌1小时，得黄色固体。过滤，滤饼用乙醚淋洗后在35℃下真空干燥，得约5.8 g黄色固体。

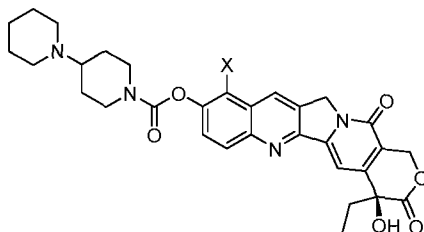
15 将上面烘干固体加入 (11 mL) 水，使之溶解，回流下滴加 (88 mL) 丙酮，自然降温析晶，-10℃析晶过夜，次日过滤，丙酮洗涤，烘干，得到4.8 g固体。固体再溶于 (10 mL) 水，回流下滴加 (85 mL) 的丙酮，自然降温析晶，-10℃析晶过夜，次日过滤，得到为淡黄色或白色固体的化合物1H (3.5 g) 。

HNMR(DMSO-d₆): δ 0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.40-1.43 (m, 1H), 1.70-1.93 (m, 9H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.93-2.99 (m, 3H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 20 3H), 3.80-3.81(d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.96-6.03 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.66-7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.07-8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.62 (s, 1H)

25 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

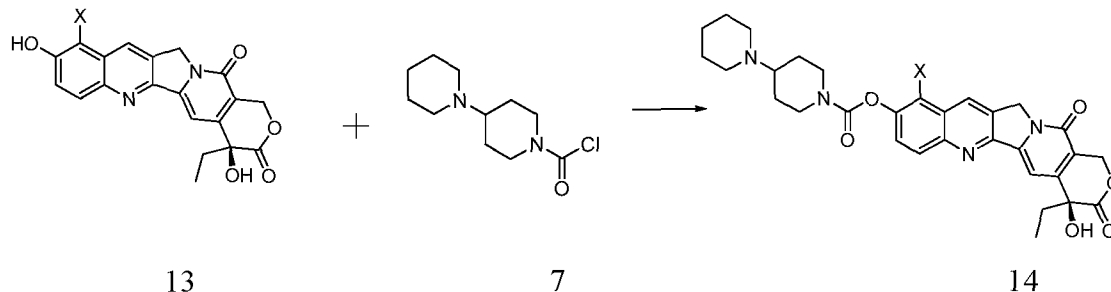
1. 一种式14所示的化合物，



14

5 式中，X为卤素。

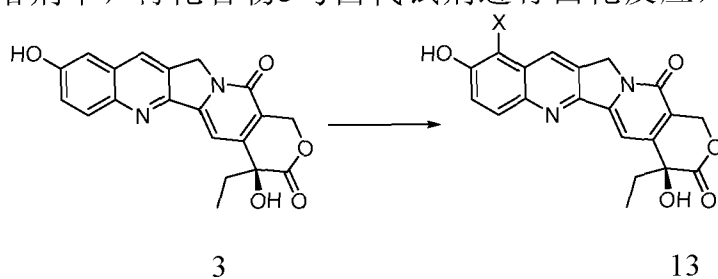
2. 一种化合物14的制备方法，其特征在于，包括步骤：在惰性溶剂中，将化合物13与化合物7进行反应，从而得到化合物14；



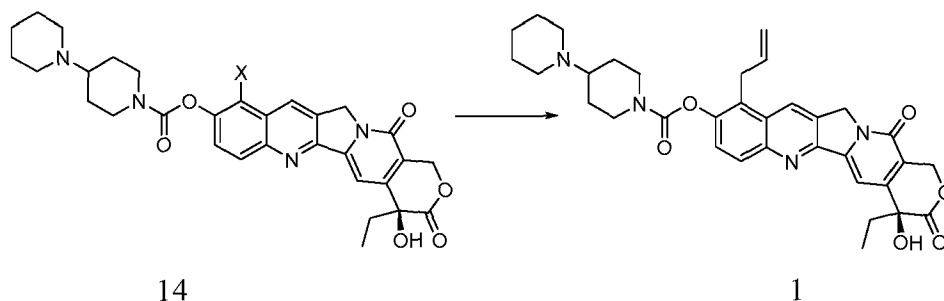
上述各式中，X为卤素。

10 3. 如权利要求2所述的制备方法，其特征在于，所述化合物13由包含以下步骤的方法制得：

在惰性溶剂中，将化合物3与卤代试剂进行卤化反应，从而得到化合物13；



15 4. 一种化合物1的制备方法，其特征在于，包括步骤：将化合物14与烯丙基硼试剂进行Suzuki反应，从而得到化合物1；



上述各式中，X为卤素。

5. 如权利要求4所述的制备方法，其特征在于，所述烯丙基硼试剂选自下组：烯丙基硼酸频哪醇酯、烯丙基氟化硼复合盐。

6. 如权利要求4所述的制备方法，其特征在于，所述化合物14由权利要求2
5 所述制备方法制得。

7. 如权利要求4所述的制备方法，其特征在于，所述Suzuki反应在含有如下试剂的体系中进行：钯催化剂、膦配体、碱和惰性溶剂。

8. 如权利要求7所述的制备方法，其特征在于，

所述钯催化剂选自下组：三(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、四(三苯基膦)
10 钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、醋酸钯、二氯二(三苯基膦)钯、三氟醋酸钯、三苯基膦醋酸钯、
双(三邻苯甲基膦)二氯化钯、1, 2-二(二苯基膦基)乙烷二氯化钯或其组合；

所述膦配体选自下组：三叔丁基膦、四氟硼酸三叔丁基膦、三正丁基膦、
三苯基膦、三对苯甲基膦、三环己基膦、三邻苯甲基膦或其组合；所述碱选自
15 下组：氟化钾、氟化铯、水合磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、1,8-二氮
杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶或其组合；所述惰性
溶剂选自下组：1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙腈、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲
酰胺、甲苯、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、异丁醇、苄醇、水或其
组合。

9. 如权利要求4所述的制备方法，其特征在于，

20 所述钯催化剂选自下组：三(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、四(三苯基膦)
钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)或其组合；所述膦配体选自下组：三叔丁基膦、四氟硼酸三叔丁
基膦或其组合；和/或

所述碱选自下组：氟化钾、氟化铯、水合磷酸钾、二异丙基乙胺、三乙胺
或其组合；所述惰性溶剂选自下组：1,4-二氧六环、异丙醇、水、苄醇或其组
25 合。

10. 如权利要求4所述的制备方法，其特征在于，所述方法还包括步骤：将
化合物1酸化得到化合物1H。