

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810144299.2

[51] Int. Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

[43] 公开日 2009年1月14日

[11] 公开号 CN 101343278A

[22] 申请日 2008.8.2

[21] 申请号 200810144299.2

[30] 优先权

[32] 2007.12.11 [33] CN [31] 200710195018.1

[71] 申请人 鲁南制药集团股份有限公司

地址 276005 山东省临沂市红旗路209号

[72] 发明人 赵志全 白文钦

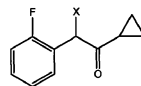
权利要求书3页 说明书8页

[54] 发明名称

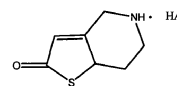
氢化吡啶衍生物及其盐的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及氢化吡啶衍生物2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶及其盐的制备方法。本方法通过制备两个主要中间体 α -环丙基羰基-2-氟苄基卤素2(其中X=F, Cl, Br, I)和2-氧-2,4,5,6,7,7 α -六氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐3(其中HA=HCl, H₂SO₄, HB_r, HI等),两个主要中间体缩合得到的产物经醋酐酯化得到目标产物。目标产物和所需要的酸加成盐,在析晶的过程中,添加所需要的晶种得到晶型单一的晶体。



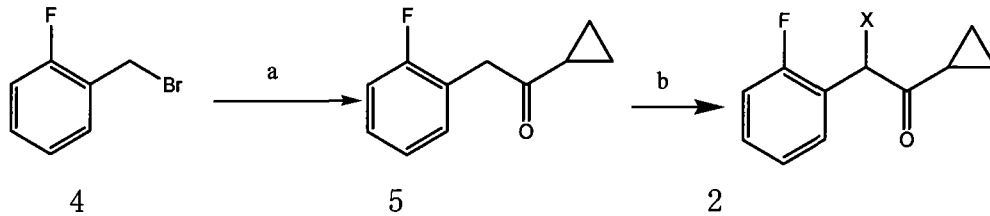
(2)



{3}

1. 一种氢化吡啶衍生物 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶的制备方法, 其特征在于, 该方法包括如下步骤:

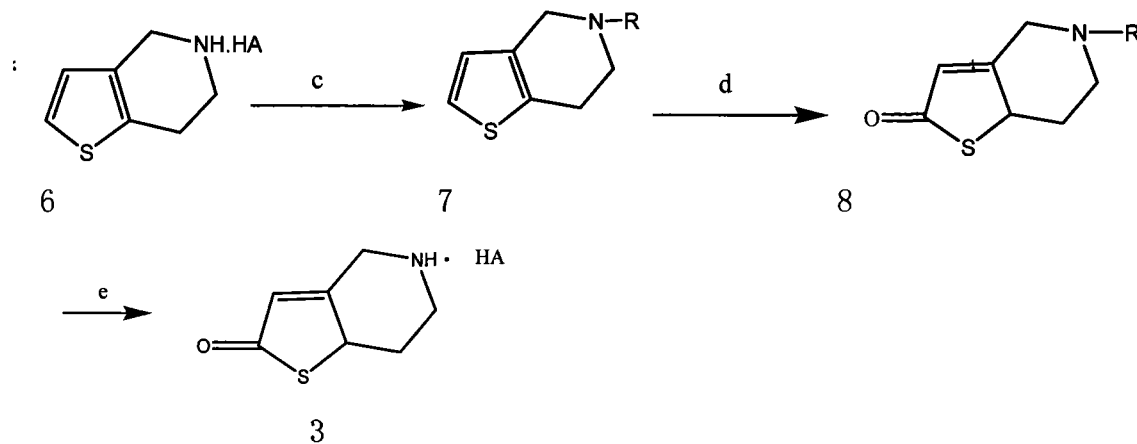
①. 中间体 α -环丙基羰基-2-氟苄基卤素的制备:



a. 2-氟苄基溴在溶剂中与镁条反应生成格式试剂, 然后与环丙基羰反应, 生成中间体 5;

b. 中间体 5 与卤化试剂进行卤化反应, 得到中间体 2;

②. 中间体 2-氧-2,4,5,6,7,7 α -六氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐 3 的制备:

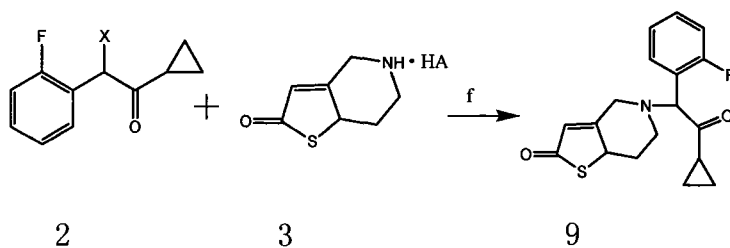


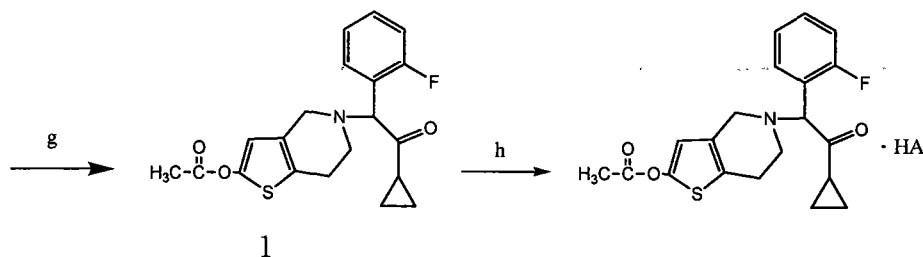
c. 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐 6 在碱性环境中脱酸后, 将氨基进行保护, 得到中间体 7;

d. 将中间体 7 的 2 位进行氧取代反应, 得到中间体 8;

e. 中间体 8 在酸性条件下, 脱去氨基保护, 得到中间体 3;

③. 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶的制备:





f. 中间体 2 与中间体 3 在碱性条件下发生缩合反应, 生成中间体 9;

g. 中间体 9 与乙酰化试剂反应, 得到产物 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶 1。

2. 一种氢化吡啶衍生物 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐的制备方法, 其特征在于, 该方法包括权利要求 1 中的步骤以及步骤 h: 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶与需要的酸反应, 得到 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶的盐。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 a 中用于制备格氏试剂的溶剂是无水乙醚或四氢呋喃。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 a 中制备格氏试剂的温度是随试剂的不同而不同的, 通常为 0°C - 60°C , 反应时间也随试剂的不同而不同, 通常为 2-5 小时。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 a 中格氏试剂与环丙基氰进行缩合反应的温度随试剂的不同而不同, 通常为 0°C - 60°C , 反应时间也随试剂的不同而不同, 通常为 4-6 小时。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 b 中卤元素提供剂是卤素或 NBS, 其中卤素为氯气、溴素或碘。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 b 中反应温度随试剂的不同而不同, 通常为 0°C - 60°C , 反应时间也随试剂的不同而不同, 通常为 4-10 小时。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 c 中原料 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐脱去酸所用的碱为无机碱或有机碱, 其中无机碱为 NaOH 或 KOH, 有机碱为三乙胺或吡啶。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 c 中氨基保护基为所有能反应且比较容易脱去保护的保护基, 优选苄氧羰酰氯、叔丁基二甲基氯硅烷或三苯基氯甲烷。

10. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 c 中反应温度随溶剂的不同而不同, 通常反应温度 -40°C - 60°C , 反应时间也随溶剂的不同而不同, 通常为 4-8 小时。

11. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 d 中中间体 7 在溶剂中先和正丁基锂反应, 然后和原甲酸三乙酯、原甲酸三甲酯或者是硼酸正丁酯进行取代反应, 最后用双氧水水解, 双氧水的浓度优选 30%。

12. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 e 中脱氨基保护所用的酸是硫酸、盐酸、氢溴酸或氯化氢气体, 优选氯化氢气体。

13. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 e 中脱保护所用的溶剂是无水乙醚、四氢呋喃、氯仿或二氯甲烷, 优选无水乙醚、四氢呋喃。

14. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 e 中反应的温度随着溶剂的不同而不同, 通常为 25°C - 80°C , 反应的时间随着溶剂和反应温度的不同而不同, 通常为 4-16 小时。

15. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 f 中所用的催化剂和捕酸剂是三乙胺或吡啶。

16. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 g 中所用的酰化剂是醋酸、醋酐、乙酰氯、醋酸乙酯或醋酸五氟苯酯, 优选醋酸或醋酐。

17. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 g 中所用的催化剂是吡啶、DMAP、TMEDA 或三氟化硼的乙醚复合物。

18. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于: 步骤 h 中所用的酸是浓硫酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、枸橼酸、马来酸、草酸、三氟乙酸、甲磺酸和对甲苯磺酸中的任一种。

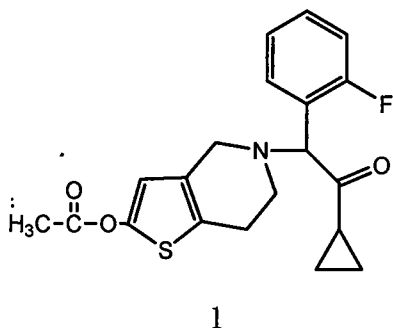
氢化吡啶衍生物及其盐的制备方法

技术领域

本发明属于医药化工领域，具体涉及氢化吡啶衍生物 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶及其盐的制备方法。

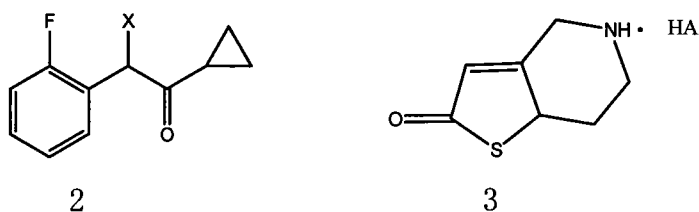
背景技术

氢化吡啶衍生物 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶 1 结构式为：



氢化吡啶衍生物 1 的盐具有血小板凝集抑制作用，具有良好的口服吸收性，较强的代谢活性且毒性弱，因此是一种很有发展前途的抗凝药。

氢化吡啶衍生物 1 的制备方法主要以 α -环丙基羰基-2-氟苄基卤素 2 (其中 X=F, Cl, Br, I) 和 2-氧-2,4,5,6,7,7 α -六氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐 3 (其中 HA=HCl, H₂SO₄, HBr, HI 等) 缩合而得到。



EP-192535 号公报记载了 2-氧-2,4,6,7,7 α -六氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐的制备方法，但是该专利方法合成的步骤多、收率较低、合成成本高，不利于工业化大生产。

EP-542411 号公报中记载了 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶加成盐的方法，但是专利中披露的方法很难得到单一晶型的晶体。

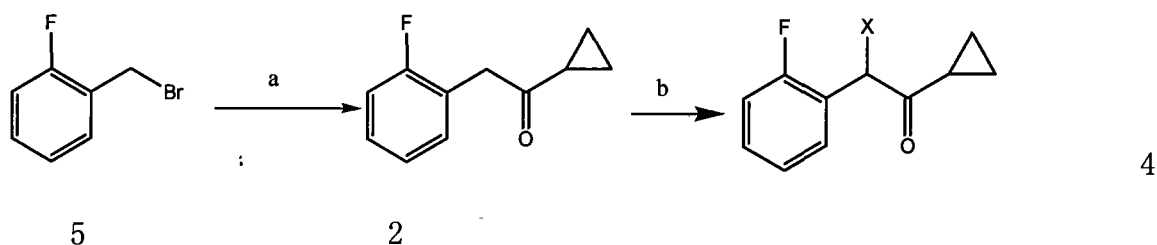
α -环丙基羰基-2-氟苄基卤素的化学合成方法较多。本发明对该化合物合成路线进行了优化，选择了一条收率较高、成本较低的路线。

发明内容

本发明之前的公开技术中还没有发现一种较好的合成 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶及其盐的方法。本发明提供了一种操作简便、成本低廉、收率较高、反应条件易于实现且适合工业化生产 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶的制备方法,本发明还提供了具有上述优点的 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐的制备方法。

本发明的 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶的制备方法包括如下步骤:

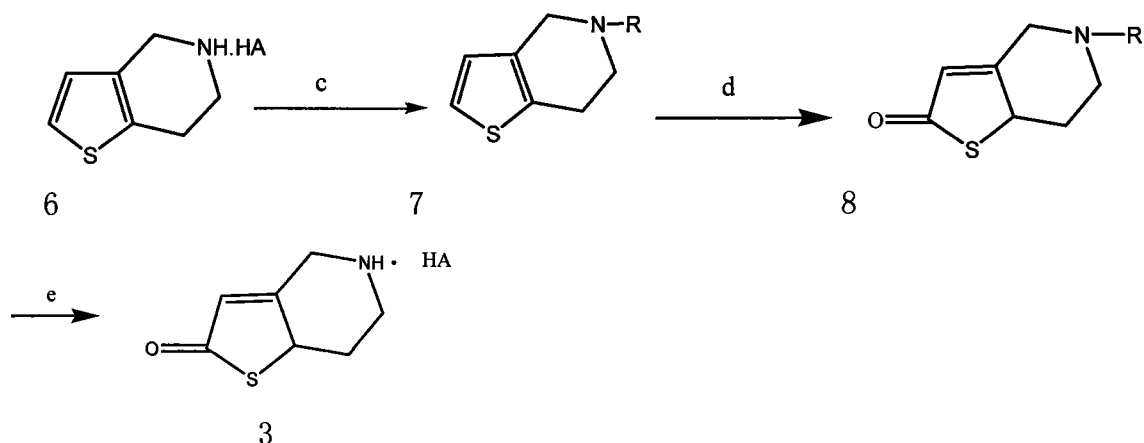
1) 中间体 α -环丙基羰基-2-氟苄基卤素 2 的制备步骤:



a. 2-氟苄基溴在溶剂中与镁条反应生成格氏试剂,然后与环丙基酮反应生成中间体 5。

b. 中间体 5 与卤化试剂进行卤化反应,得到中间体 2 (中间体 2 中的基团 x 代表卤素,具体为 Cl、Br、I)。

2) 中间体 2-氧-2,4,5,6,7,7 α -六氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐 3 的制备步骤:

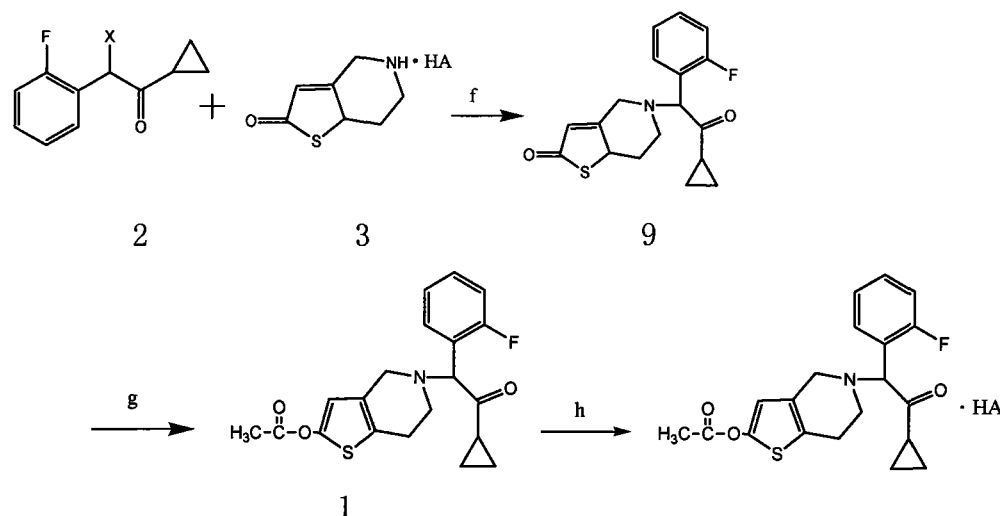


c. 中间体 6 在碱性环境中脱酸后与保护试剂反应,将胺基进行保护,得到中间体 7。

d. 中间体 7 的 2 位进行氧取代反应,得到中间体 8。

e. 中间体 8 在酸性环境中脱去胺基保护基,得到中间体 3。

3) 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶及其盐的制备步骤:



f. 在碱性条件下，中间体 2 和中间体 3 在溶剂中发生缩合反应生成中间体 9。

g. 中间体 9 与酰化试剂进行酯化反应，生成氢化吡啶衍生物 1。

h. 在溶剂中氢化吡啶衍生物 1 和需要的酸生成盐。

本发明步骤 a: 2-氟苄基溴在无水的乙醚或四氢呋喃中与镁条反应生成格氏试剂。反应温度 0°C - 60°C ，反应时间 2-5 小时，反应完成后，与环丙基氰进行缩合反应，反应温度 0°C - 60°C ，反应时间 4-6 小时，反应完成后，常温水解，硅胶柱（石油醚：乙醚=4：1）纯化或者减压分馏纯化得到中间体 5。

步骤 b: 在溶剂中，中间体 5 和能够提供卤素的化合物进行卤化取代反应，生成中间体 2，本反应卤元素提供剂是卤素（氯气，溴素，碘）或 NBS，反应溶剂是能够溶解中间体 5 且对该反应没有副作用发生的溶剂，反应温度随试剂或者溶剂的变化而变化，但通常是 0°C - 60°C ，反应时间也是随着试剂或者溶剂的变化而变化，通常是 4-10 小时，反应完成后，进行减压蒸馏或硅胶柱纯化，得到中间体 2。

步骤 c: 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐在溶剂中用碱脱去酸后，和保护基进行氨基甲基化反应，所有的 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶的盐都可以用能脱除酸的无机碱或有机碱在溶剂中进行脱酸反应，最常用的无机碱是 NaOH 或 KOH，有机碱是吡啶或三乙胺，脱酸反应温度是 -10°C - 60°C ，时间是 1-2 小时，酸脱除后，就可以进行保护氨基，基团 R 指用于氨基保护的甲基化试剂，甲基化试剂很广泛，只要能生成稳定的产物且容易脱去保护的试剂都可以，如 Fmoc-Cl, TBS-Cl, $(\text{Ph})_3\text{CCl}$ 等，反应溶剂只要能溶解反应物，且对反应没有影响的溶剂都可以，乙酸乙酯，四氢呋喃，乙醚，异丙醚，二氯甲烷等，反应温度随试剂或者溶剂的变化而变化，通常是 -40°C - 60°C ，反应时间也是随着试剂或者溶剂的变

化而变化,通常是4-8小时,反应完成后,用常规的后处理方法就能得到中间体7。

步骤d: 中间体7在溶剂中和正丁基锂反应,然后用原甲酸三乙酯、原甲酸三甲酯或者硼酸正丁酯取代,最后用双氧水水解,反应溶剂是无水乙醚、四氢呋喃或二氯六环,反应温度随试剂或者溶剂的变化而变化,通常是10°C-80°C,反应时间也是随着试剂或者溶剂的变化而变化,通常是4-12小时。反应完成后,用常规的后处理方式就可以得到中间体8。

步骤e: 中间体8在溶剂中,酸性条件下脱去保护,溶剂是无水乙醚、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷中的一种或者几种,酸主要是各种无机酸,如硫酸、盐酸、氢溴酸、氯化氢气体等,优选氯化氢气体。在25°C-80°C下反应,反应时间是随着试剂或者溶剂的变化而变化,通常是4-16小时,反应完全后,用常规方法得到中间体3。

步骤f: 中间体2和中间体3在溶剂中发生缩合反应,添加三乙胺或者吡啶做催化剂和捕酸剂,反应溶剂只要不阻碍反应,没有特别规定,例如:乙烷、环己烷、石油醚、苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、四氢呋喃、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、丁酮、乙酸乙酯等。反应在25°C-100°C下完成,反应时间随着试剂或者溶剂的变化而变化,通常是3-8小时。

步骤g: 中间体9在溶剂中发生酯化反应,酰化剂是醋酸,醋酐,乙酰氯,醋酸乙酯,醋酸五氟苯酯等,用吡啶、DMAP、TMEDA或三氟化硼的乙醚复合物做催化剂,溶剂只要不阻碍反应,对原料有一定的溶剂度之外,没有特别的限定,可以是:乙腈、四氢呋喃、无水乙醚或二氧六环等。无机酸通常是硫酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸等。反应在25°C-60°C下完成。反应时间随着试剂或者溶剂的变化而变化,通常是4-28小时,常规方法后处理得到1。

步骤h: 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶在溶剂中与酸反应生成盐,该反应的酸根据需要可以是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、枸橼酸、马来酸、草酸、三氟乙酸、甲磺酸或对甲苯磺酸等,对于所使用的溶剂,只要不阻碍反应,对原料有一定的溶解度之外,没有特别的限定,可以是苯、甲苯、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙醚、异丙醚、乙腈等,反应温度随试剂或溶剂等的变化而变化,但通常是-10°C-80°C,反应时间也随着试剂或溶剂的变化而变化,通常需要10分钟到4小时,反应完成后,用常规的方法处理就可得到目标产物,这种方法得到的目标产物各种晶型混合的产物,如制备单一晶型的目标产物,需在反应完成后,加入目标产物的晶种,放置析晶,就可得到较纯的单一晶型的目标产物。

本发明提供2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶及其盐的制备工艺,反应条件温和,易于实现放大生产,且可以通过控制反应温度、

反应时间、搅拌效果等因素,能够提高 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶及其盐的合成收率及成品质量,有效地降低生产成本,适合工业化生产。

以上所述的 NBS 为 N-溴代丁二酰亚胺试剂, Fmoc-Cl 为芴甲氧羰酰氯, TBS-Cl 为叔丁基二甲基氯硅烷, (Ph)₃CCl 为三苯基氯甲烷, DMAP 为 4-二甲氨基吡啶, TMEDA 为四甲基乙二胺。

具体实施方式

现通过以下实施例进一步说明本发明,但并非限定本发明的范围。

实施例 1 环丙基-2-氟苄基酮的制备

在含有 14.4g (0.6mol) 镁条的 100ml 无水四氢呋喃溶液中,边搅拌边滴加 2-氟苄基溴 104g (0.55mol) 和无水四氢呋喃 400ml 的混合溶液,滴加完毕后,室温搅拌 1 小时,之后搅拌加热回流 2 小时,反应完毕,放置至室温后,在反应体系中搅拌滴加 37g (0.55mol) 环丙基氰和 250ml 无水四氢呋喃的混合液,滴加完毕,室温搅拌 2 小时后,加热回流搅拌反应 2 小时,反应结束后,向反应体系中缓慢滴加饱和的氯化铵的水溶液 300ml,然后用 CH₂Cl₂ 萃取,萃取溶液依次用饱和 NaHCO₃ 水溶液、饱和食盐水洗涤后,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的油状物用硅胶柱层析(洗脱剂为石油醚)进行纯化,得到黄色油状物 68g,收率 69%。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm:0.85-0.88(2H, m), 1.03-1.17 (2H, m), 1.97-2.01(1H, m), 3.86 (2H, s), 7.03-7.24(4H, m).

质谱 (CI, m/z) :179(M⁺+1)

实施例 2 α -环丙基羰基-2-氟苄基溴的制备

将实施例 1 得到的环丙基-2-氟苄基酮 68g (0.38mol) 溶解在 800ml 二氯甲烷中,搅拌下滴加 64g (0.4mol) 溴素,滴加完毕后,回流搅拌反应 8 小时,反应完毕后,将反应溶液缓慢的倒入冰水混合物中分液,水层用 CH₂Cl₂ 萃取,合并有机层,依次用饱和 NaHCO₃ 水溶液、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的油状物用硅胶柱层析(洗脱剂为石油醚:乙醚=3:1)进行提纯,得到 α -环丙基羰基-2-氟苄基溴 76g(0.29mol),收率 77.5%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:0.91-0.99 (2H, m), 1.00-1.15 (2H, m), 2.11-2.13 (1H, m), 5.94-5.95 (1H, m), 7.03-7.48 (4H, m).

质谱 (CI, m/z) :259 (M^+ +1)

实施例3 N-三苯基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶的制备

4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐酸盐 17.5g (0.1mol), 溶于 100ml 二氯甲烷中, 常温下滴加 4g (0.1mol) NaOH 溶解在 50ml 水中的溶液, 滴加完毕, 然后常温搅拌反应 2 小时, 分液, 有机层用 1mol/ml 稀盐酸水溶液洗涤, 然后依次用饱和的 NaHCO_3 水溶液、饱和食盐水洗涤后, 无水硫酸钠干燥 4 小时, 过滤, 加入 14ml 三乙胺, 搅拌下滴加 27.9g 三苯基氯甲烷和 50 ml CH_2Cl_2 溶液, 滴加完毕, 室温反应 6 小时, 分液, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂至干。得到粘稠液体, 然后加入无水乙醚, 析出固体, 过滤, 无水乙醚洗涤滤饼, 烘干得类白色固体 32g, 收率 84%。

熔点 147°C - 151°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:2.34-3.01 (4H, m), 3.34 (1H, s), 6.43 (d, $j=6.5$ Hz, 1H), 6.82 (C, $j=6.5$ Hz, 1H), 6.90-7.52 (15H, m)

质谱 (CI, m/z) :382 (M^+ +1)

实施例4 2-氧-N-三苯基-2,4,5,6,7,7a-六氢噻吩并[3,2-C]吡啶的制备

将实施例3得到的 N-三苯基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶 10.8g (0.028mol) 溶解于 120ml 无水四氢呋喃中, 室温下, 滴加 12ml 正丁基锂, 滴加完毕, 室温反应 1 小时后, 将反应体系降至 -10°C , 滴加原甲酸三乙酯 9ml 和 100ml 的四氢呋喃的混合液, 滴加完毕后, 室温反应 1 小时, 然后加入 20ml 双氧水, 回流反应 5 小时, 反应完成后, 加入 200ml CH_2Cl_2 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂至干, 剩余物加入无水乙醚, 析出固体, 抽滤烘干得到类白色固体 8.5g (0.0218mol), 收率 77%。

熔点= 210°C (分解)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:1.43-3.74 (6H, m), 4.06 ((1H, m), 6.00 (1H, s), 7.48-7.68 (15H, m)

质谱 (CI, m/z) :390 (M^+ +1)

实施例5 2-氧-2,4,5,6,7,7a-六氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐酸盐的制备

将实施例 4 得到的 2-氧-N-三苯基-2,4,5,6,7,7a-六氢噻吩并[3,2-C]吡啶 8.5g(0.0218mol)溶解于 300ml 无水乙醚中,机械搅拌下通入干燥的氯化氢气体,有固体析出,等反应完全后,过滤固体,用无水乙醚洗涤,烘干,得到类白色固体 3.9g,收率 92.6%。

熔点=210°C (分解)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:4.46-4.80 (2H, 2d), 4.56-4.96 (1H, m), 6.45 (1H, s)

质谱 (CI, m/z) :156 (M^+ +1)

实施例 6 5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-2-氧-2,4,5,6,7,7a-六氢噻吩并[3,2-C]吡啶的制备

将实施例 5 得到的 2-氧-2,4,5,6,7,7a-六氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐酸盐 3.9g 溶于 120ml DMF 中,添加实施例 2 得到的 α -环丙基羰基-2-氟苄基溴 4.8g 和三乙胺 10ml,回流反应 6 小时。然后向反应体系中加入 50ml 纯净水,用乙酸乙酯萃取,萃取液用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的残余物用硅胶柱层析(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=3:1)进行提纯后,得到油状物 2.6g,收率:39%,

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:0.75-0.94(2H, m), 0.99-1.12 (2H, m), 1.83-2.04(1H, m), 2.01-2.15(1H, m), 2.25-2.55 和 2.47-2.60(合计 2H, 各 m), 2.85 和 3.12 (合计 2H, 各 d, J=12.0Hz), 3.88-4.01 和 4.03-4.12 (合计 1H, 各 s), 7.10-7.45(4H, m).

质谱 (CI, m/z) :332 (M^+ +1), 262

分析元素: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{S}$, 计算值: C, 65.23; H, 5.48; N, 4.23;

实测值: C, 65.07; H, 5.57; N, 4.20。

实施例 7 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶的制备

将实施例 6 得到的 5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-2-氧-2,4,5,6,7,7a-六氢噻吩并[3,2-C]吡啶 2.6g 溶解在 20ml 乙腈中,然后添加乙酸酐 6ml 和少许浓 H_2SO_4 ,室温搅拌 1 小时后,回流反应 6 小时,反应结束后,向反应体系中加入 30ml 纯净水,用乙酸乙酯萃取反应液,萃取液用饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到油状物,然后加入石油醚,得类白色固体,用无水乙醚重结晶,得到类白色结晶体 1.95g,收率 67%。

熔点 119°C-121°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:0.82-0.95(2H, m), 0.99-1.18 (2H, m), 2.27(3H, s), 2.21-2.34

(1H, m), 2.70-2.95 (4H, m), 3.46 (1H, d, J=15.0Hz), 3.56 (1H, d, J=15.0Hz), 4.82 (1H, s), 6.25 (1H, s), 7.12-7.55 (4H, m).

IR 谱 (KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$: 1758, 1704

质谱 (CI, m/z): 374 (M^+), 304

分析元素: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{S}$, 计算值: C, 64.32; H, 5.40; N, 3.75;

实测值: C, 64.45; H, 5.39; N, 3.74。

实施例 8 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶盐酸盐的制备

将实施例 7 得到的 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-C]吡啶 8g 溶解在无水乙醇 50ml 中, 室温搅拌下, 缓慢滴加 20ml 5% 的无水乙醇的氯化氢溶液, 至反应完全, 然后加热回流 1 小时, 活性炭脱色后, 放置至室温, 加入少量晶种, 24 小时后, 有晶体析出, 等有大量晶体析出后, 过滤, 洗涤, 60°C 烘干, 得到白色晶体 7.3g, 收率: 83%。

熔点 134°C-136°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.94-0.98 (1H, m), 1.08-1.16 (2H, m), 1.23-1.32 (1H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.28 (3H, s), 3.09-3.20 (2H, m), 3.57-4.28 (4H, m), 6.03 (1H, s), 6.45 (1H, brs), 7.35-7.55 (3H, m), 7.66-7.73 (1H, m)

IR 谱 (KBr) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$: 1758, 1704

质谱 (CI, m/z): 374 (M^+), 304