



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I693208 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：107143337 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07C207/00 (2006.01) C07C209/00 (2006.01)
C07D239/22 (2006.01) C07D279/06 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/05 中國大陸 201711263255.7
2018/01/17 中國大陸 201810042494.8
2018/08/17 中國大陸 201810941650.4
2018/09/21 中國大陸 201811104129.1

(71)申請人：大陸商蘇州鵬旭醫藥科技有限公司 (中國大陸) (CN)
中國大陸

(72)發明人：李丕旭 (CN) ； 王鵬 (CN) ； 谷向永 (CN) ； 楊海龍 (CN) ； 王中 (CN) ； 蔣強華 (CN) ； 劉遠華 (CN) ； 夏輝 (CN)

(74)代理人：許耀華

(56)參考文獻：

US 5977414	US 7419983B2
US 2005/0131032A1	US 2012/0059179A1
US 2017/0320836A1	

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 21 頁

(54)名稱
惡拉戈利 (ELAGOLIX) 之製造方法

(57)摘要

本發明涉及可放大製備惡拉戈利、惡拉戈利鈉鹽和中間體化合物的方法。



I693208

【發明摘要】

【中文發明名稱】

惡拉戈利（ELAGOLIX）之製造方法

【中文】

本發明涉及可放大製備惡拉戈利、惡拉戈利鈉鹽和中間體化合物的方法。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

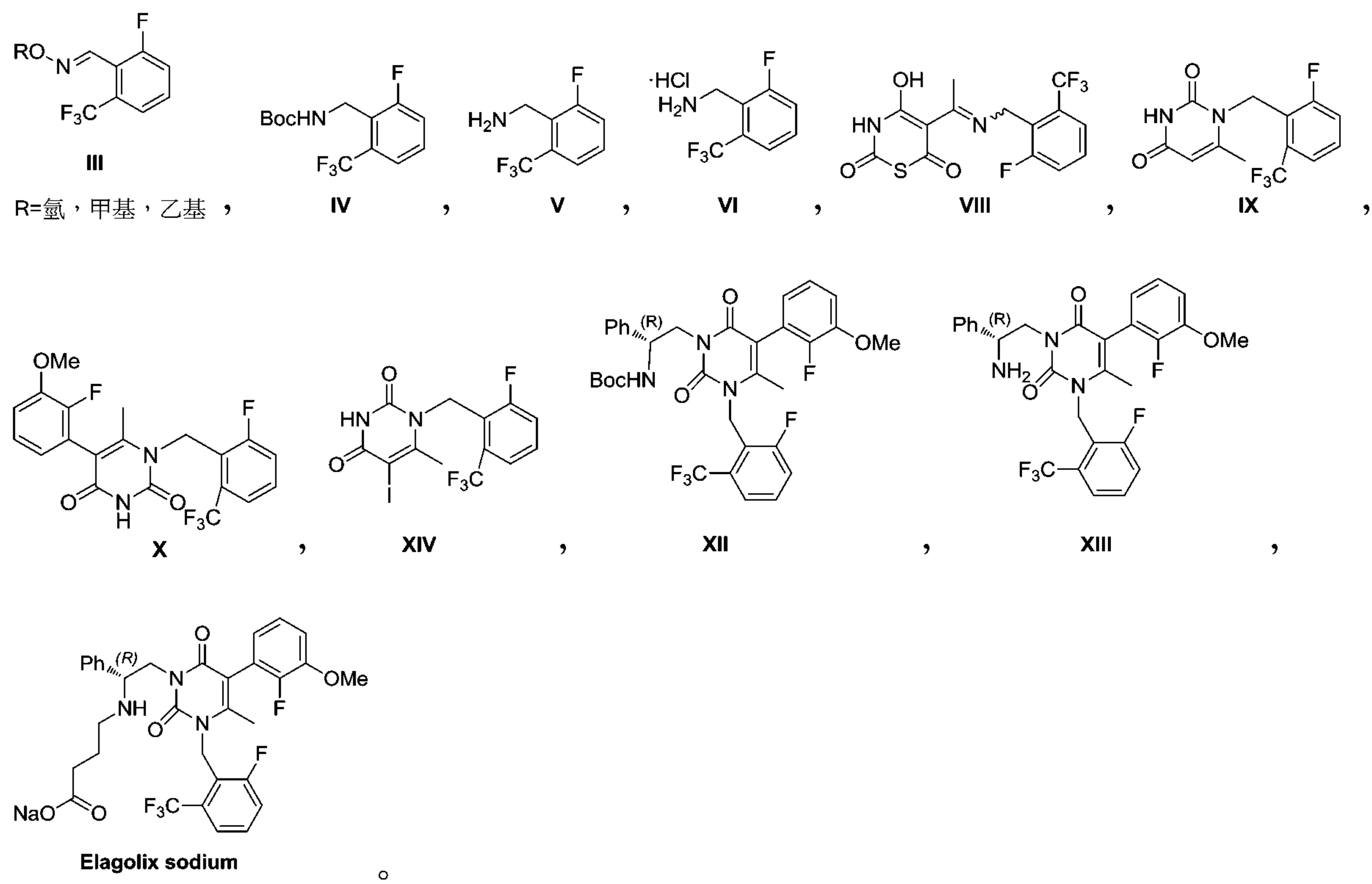
【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 惡拉戈利（ELAGOLIX）之製造方法

【技術領域】

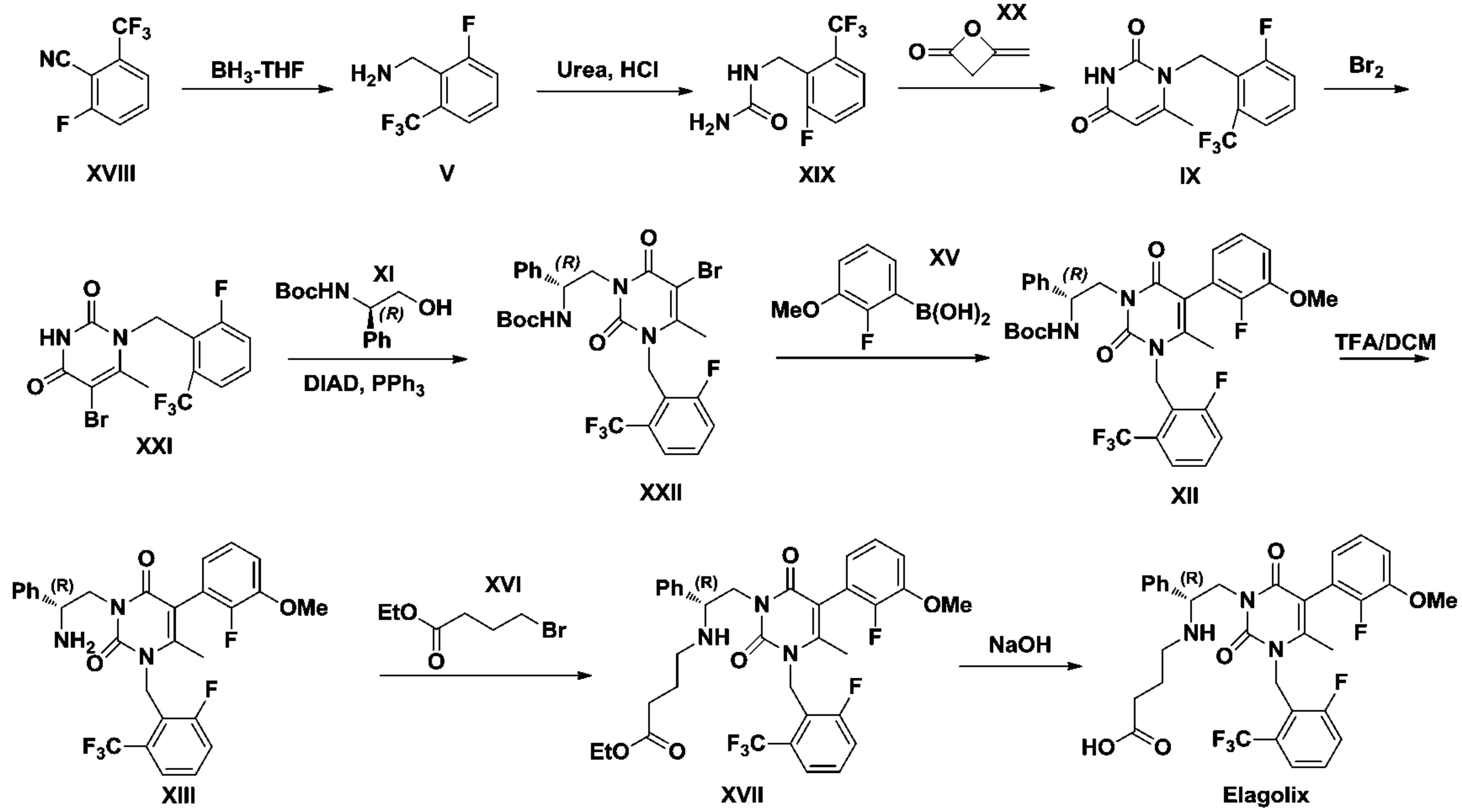
【0001】 本發明涉及製備化合物 **III**、**IV**、**V**、**VI**、**VIII**、**IX**、**XIV**、**X**、**XII**、**XIII** 以及惡拉戈利鈉鹽，惡拉戈利（ELAGOLIX）是一種促性腺激素釋放激素（GnRH）激動劑，可用於子宮內膜異位引起的中重度疼痛的治療。



【先前技術】

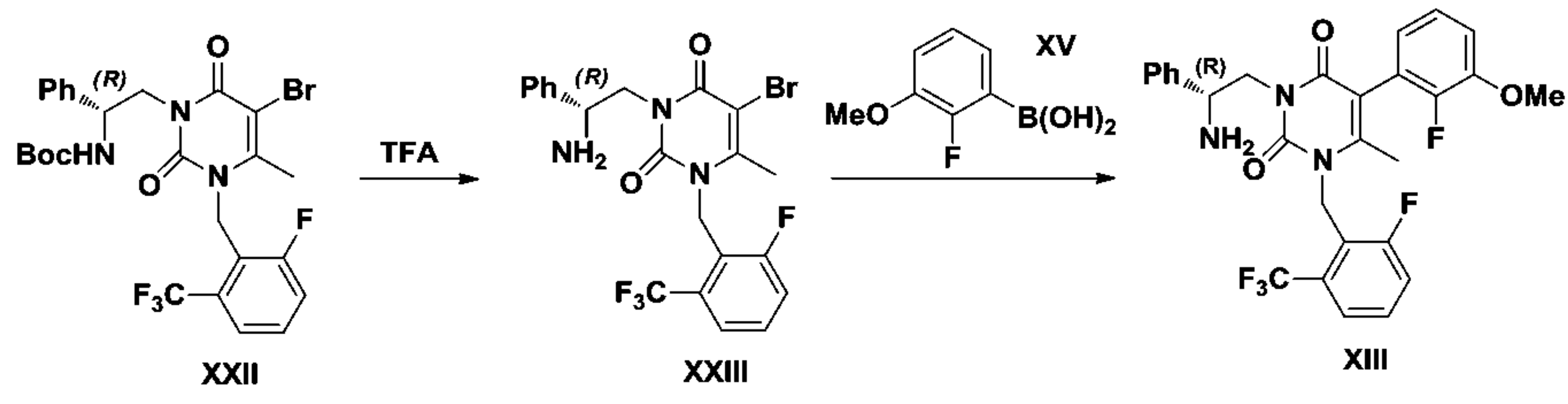
【0002】 Orilissa（惡拉戈利鈉鹽的商品名，研發代碼為 NBI-56418 或者 ABT-620）是一種非肽類的促性腺激素釋放激素(GnRH)小分子激動劑，於 2018 年 7 月 23 日被美國食品藥品監督管理局批准用於治療由子宮內膜異位症引起的疼痛。它是近十年來美國食品藥品監督管理局批准的用於子宮內膜異位症治療的首個口服藥物。Orilissa 用於子宮肌瘤的研究仍在進行中。

【0003】 關於惡拉戈利的製備方法，專利 WO2005/007165 A1 中揭露的合成途徑如下：



其中，化合物**V**、**IX**、**XII**以及**XIII**是製備惡拉戈利的關鍵中間體。

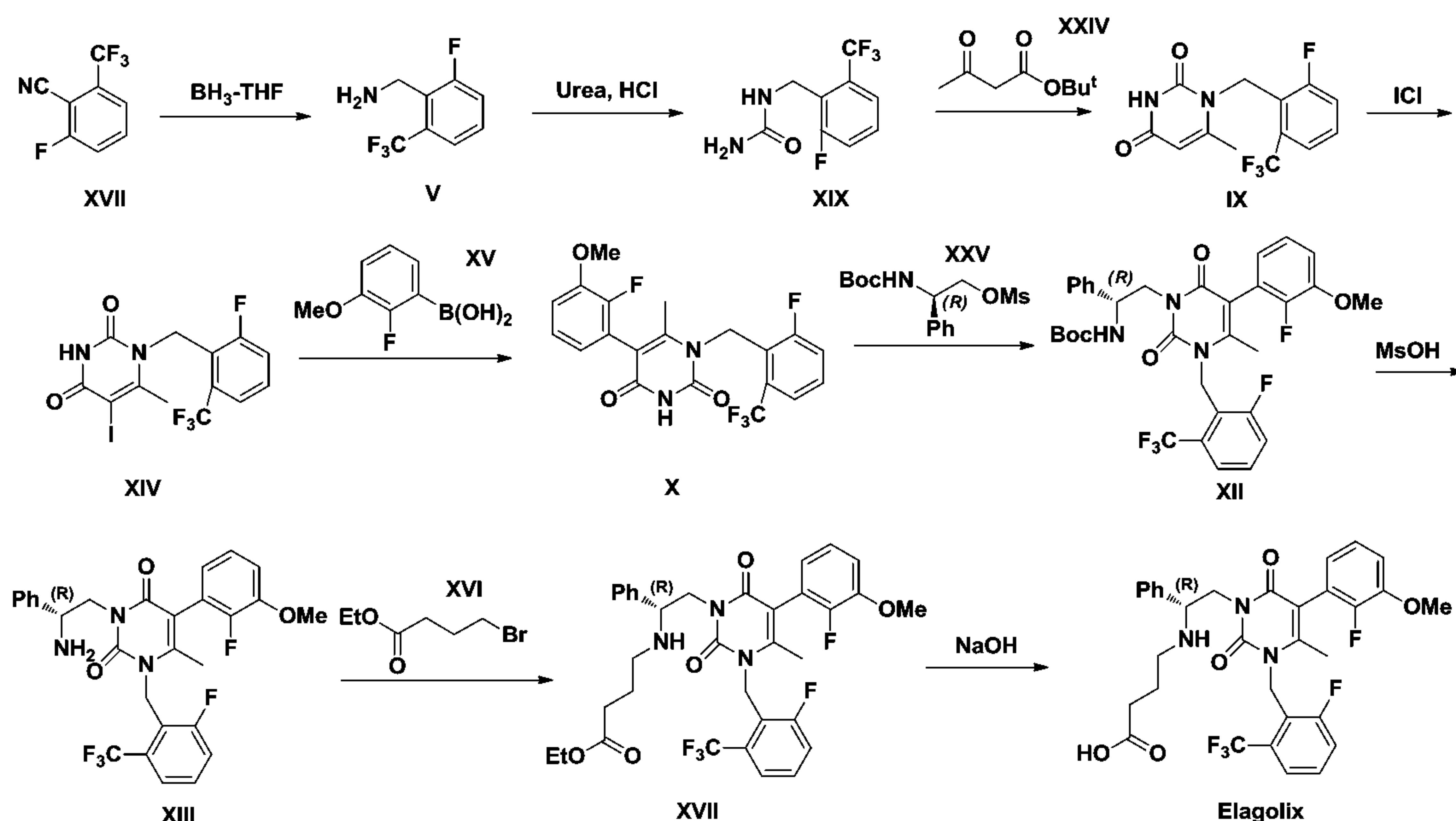
【0004】 該專利同時還揭露了化合物 **XXII** 製備化合物 **XIII** 的另一種方法，合成途徑如下：



【0005】 在專利 WO2005/007165A1 中，製備化合物 **V** 需要使用昂貴的化合物 **XVIII** 作為原料，同時化合物 **XVIII** 不是一個易得的大宗化工原料。在化合物 **IX** 的製備中，化合物 **V** 首先和尿素反應製備化合物 **XIX**；接著化合物 **XIX** 與雙乙烯酮反應，該反應需要添加三甲基氯矽烷和碘化鈉，其中雙乙烯酮 **XX**、三甲基氯矽烷和碘化鈉的用量都是 15 當量，兩步反應合計產率為 58%，因此反

應原子經濟性差。在化合物 **XIII** 的製備中，揭露的兩條途徑都是使用溴代化合物 **XXII** 進行偶聯反應，催化劑的用量很大，導致原料成本較高。

【0006】在專利 WO2009/062087A1 中披露了製備惡拉戈利的另外一個方法，合成途徑如下：在專利 WO2009/062087A1 中，製備化合物 **V** 的方法與專利 WO2005/007165A1 中的方法相同。對於化合物 **IX** 的製備，化合物 **XIX** 與乙醯乙酸叔丁酯反應，以對甲苯磺酸(PTSA)為催化劑，在甲苯中回流脫水。從化合物 **V** 製備化合物 **IX** 的產率為 46%，產率較低。對於化合物 **XII** 的製備，化合物 **X** 和化合物 **XXV** 反應，其副產物為甲基磺酸，產物中甲基磺酸的殘留可能會導致後續反應中生成具有基因毒性的甲基磺酸酯雜質。化合物 **XIII** 的製備中使用了甲基磺酸作為脫除 Boc 保護的酸，同樣也會帶來基因毒性雜質的問題。



【0007】目前製備惡拉戈利及其鈉鹽的方法，存在如下問題：製備化合物 **V** 和化合物 **IX** 的原料昂貴，不易得，且反應產率不高。化合物 **XII** 和化合物 **XIII** 的製備成本高且存在基因毒性雜質的問題。

【0008】 因而，很有需要開發一種可以克服以上問題，用於放大生產的方案。

【發明內容】

【0009】 本發明的目的是提供一種成本低廉的，可進行放大生產的用於製備惡拉戈利、惡拉戈利鈉鹽及八個中間體的製備方法。包括化合物 **III**、**IV**、**V**、**VIII**、**IX**、**X**、**XII** 和化合物 **XIII**。

【0010】 本發明的目的在於提供一種化合物 **III**、**IV** 以及化合物 **V** 的製備方法。

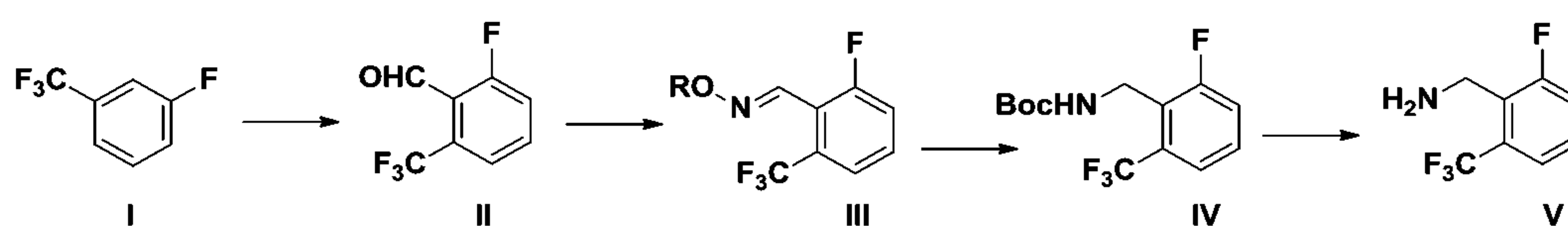
【0011】 進一步的目的在於提供一種化合物 **VIII** 和化合物 **IX** 的製備方法。

【0012】 進一步的目的在於提供一種化合物 **X** 的製備方法。

【0013】 進一步的目的在於提供一種化合物 **XII** 和化合物 **XIII** 的製備方法。

【0014】 進一步的目的在於提供一種惡拉戈利和惡拉戈利鈉鹽的製備方法。

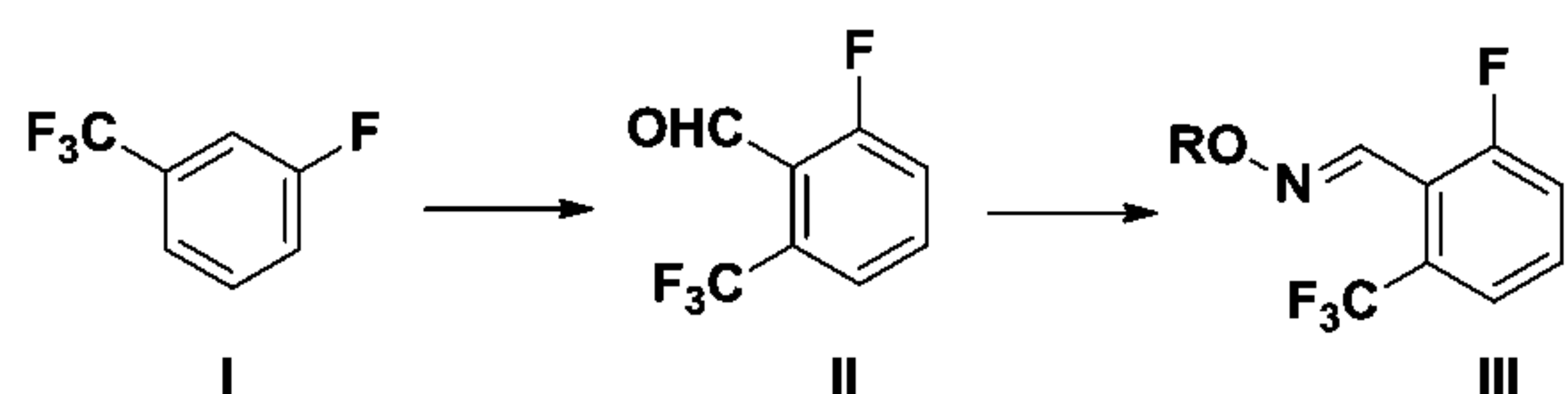
【0015】 本發明提供了一種化合物 **III**、化合物 **IV** 以及化合物 **V** 的製備方法：



其中，R為氫、甲基或者乙基。

【0016】 具體而言，反應步驟的反應條件詳述如下：

通過化合物**I**和化合物**II**製備化合物**III**：



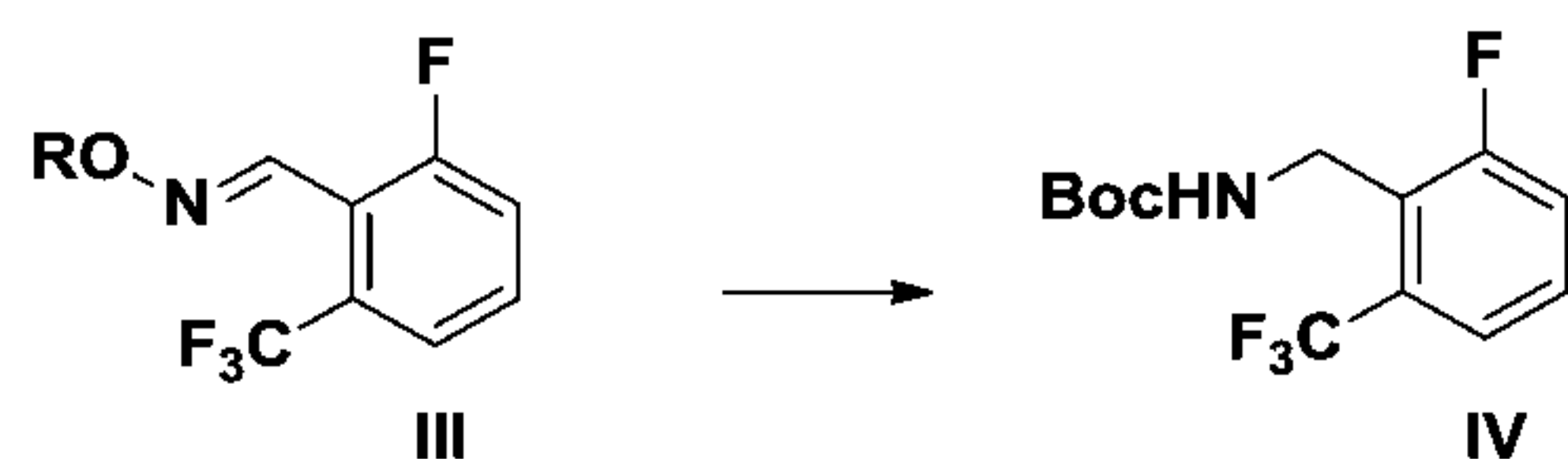
化合物**I**是一種易得的大宗化工原料，在得到化合物**II**後不實施分離，通過連續化反應高效得到化合物**III**。

製備化合物**II**的方法包括在-40~-80 °C的溫度下，優選地，在-60~-80 °C下，在有機溶劑中，使化合物**I**與N,N-二甲基甲醯胺在有機鋰試劑及胺添加劑的參與下反應製備化合物**II**，所述有機溶劑選自四氫呋喃、甲基四氫呋喃、正庚烷、正己烷、甲苯及二甲苯等溶劑中的一種或多種；優選的溶劑為四氫呋喃。所述的胺添加劑為四甲基乙二胺、二異丙基胺、二乙胺、二仲丁基胺及五甲基二乙烯三胺中的一種或多種；優選的胺添加劑為四甲基乙二胺和二異丙基胺。所述的有機鋰試劑為正丁基鋰、叔丁基鋰、異丁基鋰、二異丙基胺基鋰及六甲基二矽基胺基鋰中的一種；優選的有機鋰試劑為正丁基鋰。

製備化合物**III**的方法包括在10~50 °C的溫度下，優選地，在10~30 °C下，使化合物**II**與鹽酸羥胺或者其類似物在鹼的參與下，直接反應得到化合物**III**，所述的鹼為氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、碳酸鈉、碳酸鉀及碳酸氫鈉中的一種或多種；優選的鹼為碳酸氫鈉。

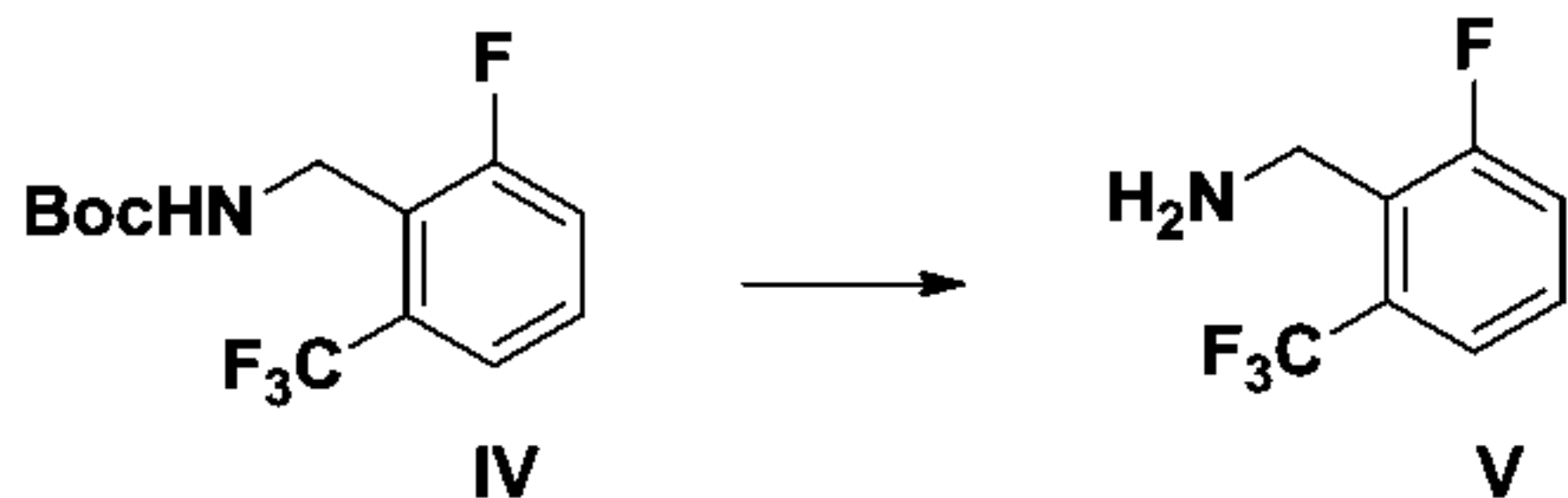
由於化合物**II**容易揮發，所以化合物**II**的溶液直接用於化合物**III**的製備。

通過化合物**III**製備化合物**IV**：

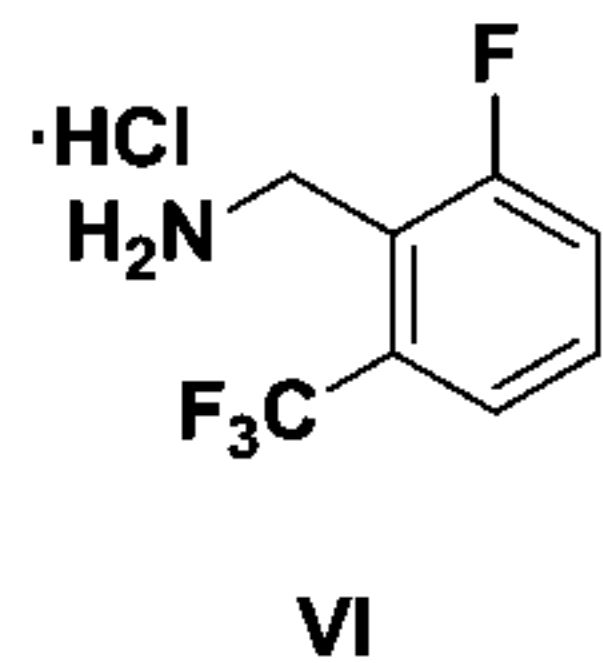


化合物**IV**的製備方法包括在10~70 °C的溫度下，優選地，在20~40 °C下，在醇類溶劑中，使化合物**III**與Boc酸酐在過渡金屬催化下反應製備化合物**IV**。所述醇類溶劑選自甲醇、乙醇或者異丙醇；優選的溶劑為甲醇。所述的過渡金屬催化劑為雷氏鎳（Raney nickel）或者鈀碳；優選的過渡金屬催化劑為雷氏鎳。所述的氫氣壓力為0.1~5.0 MPa；優選的氫氣壓力為0.2~0.5 MPa。

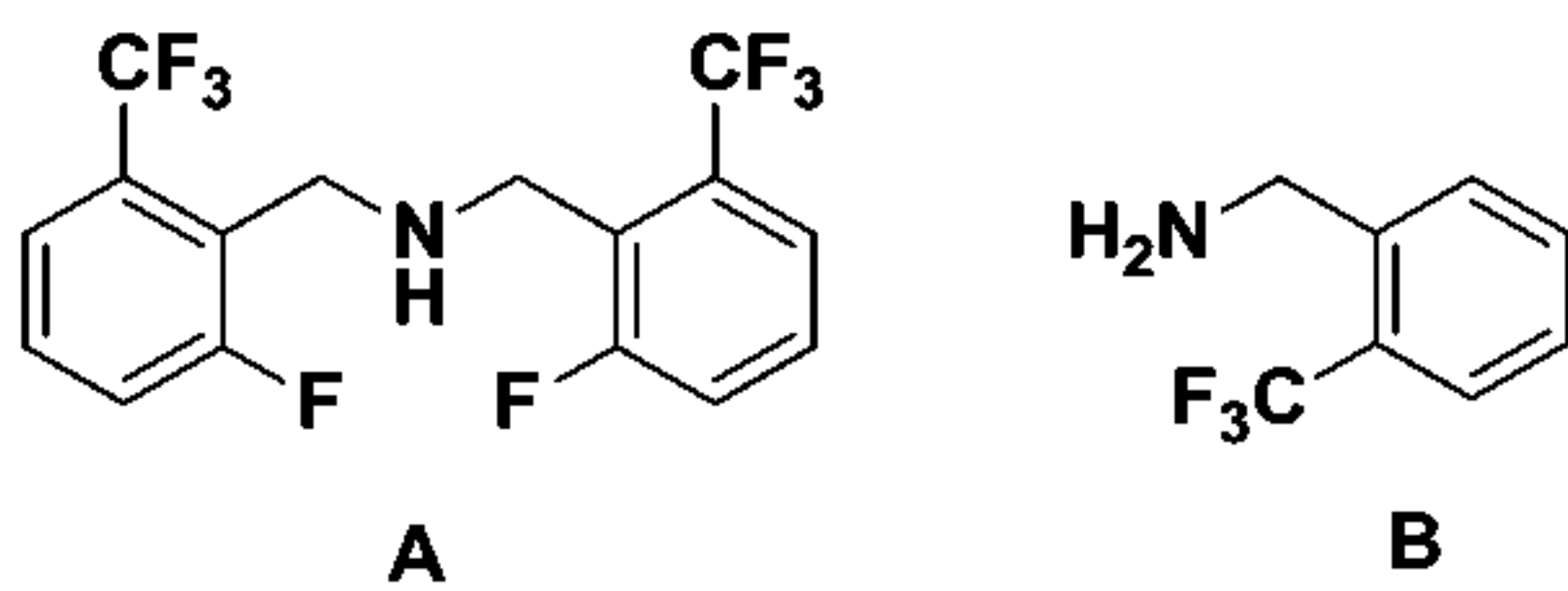
通過化合物**IV**製備化合物**V**：



化合物**V**的製備方法包括在10~70 °C的溫度下，優選地，20~40 °C下，使化合物**IV**在醇溶液中在酸的存在下直接反應得到化合物**V**或其鹽**VI**，所述的酸為鹽酸。



可以通過化合物**III**在雷氏鎳和氫氣的條件下直接催化氫化製備化合物**V**，但是這個製備方法會導致雜質**A**的生成。通過加入羰基二甲酸二叔丁酯的方法製備化合物**V**，可有效的抑制雜質**A**的生成，而且我們意外地發現該反應條件還可以有效的抑制雜質**B**的生成。雜質**B**和化合物**V**結構相似，一旦生成後不易清除，對最終產物的品質有較大的影響。我們發現的方法可以有效的通過降低雜質**A**和雜質**B**的含量來提高最終產物的品質。

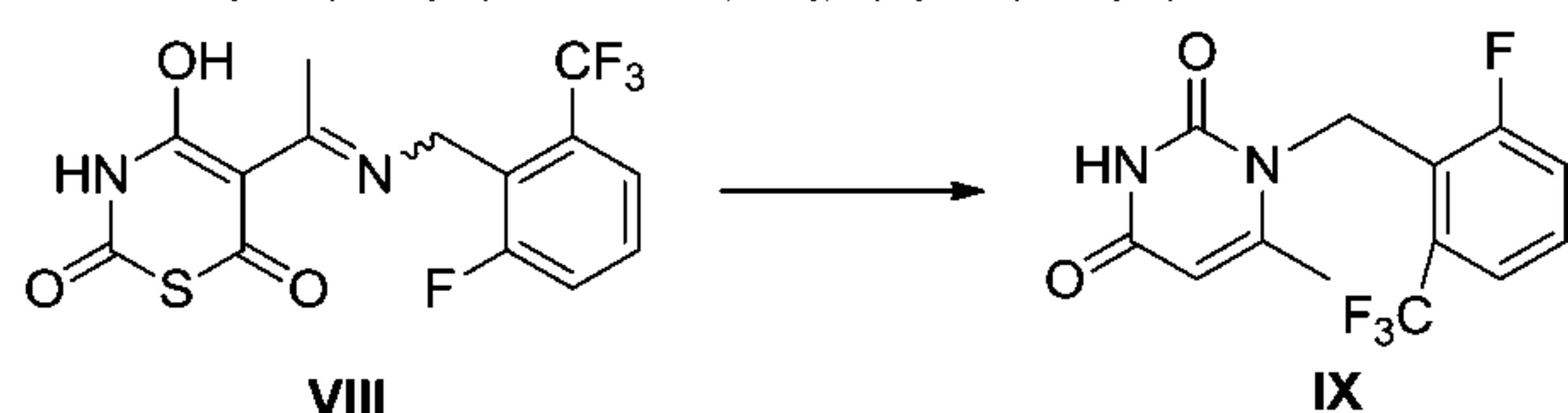


【0017】與習知技術相比，本申請用於製備惡拉戈利及其鈉鹽的中間體方法具有以下益處：

1. 反應條件溫和，不需要使用硼烷類還原劑或Zn粉等易爆類還原劑，環保且安全；
2. 實現連續化反應，減少產物分離過程中的損失，生產效率提高；
3. 有效控制產物中的雜質生成，雜質A和雜質B明顯減少；
4. 起始物料廉價，反應選擇性好，生產成本低。

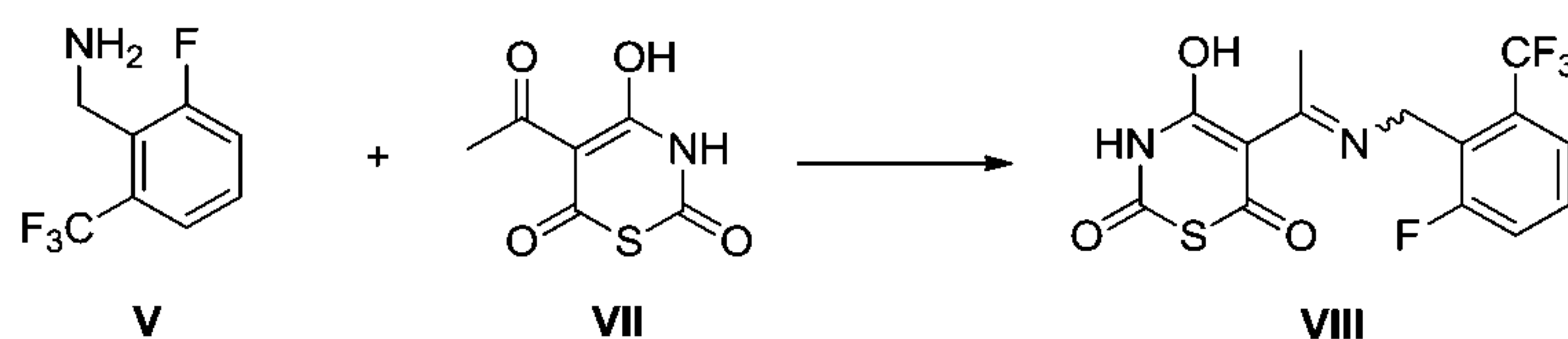
【0018】本發明提供了一種化合物IX和化合物VIII的製備方法。具體而言，反應步驟的反應條件詳述如下：

通過化合物VIII製備化合物IX：



製備化合物IX的方法包括在50~200 °C的溫度下，優選地，在80~160 °C下，在有機溶劑中使化合物VIII發生反應製備化合物IX，所述有機溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、正丁醇、叔丁醇、1,4-二氧六環、二甲亞砜、N-甲基吡咯烷酮及環丁砜等溶劑中的一種或多種；優選的溶劑為N,N-二甲基甲醯胺或者N-甲基吡咯烷酮；更優選的溶劑為N,N-二甲基甲醯胺。

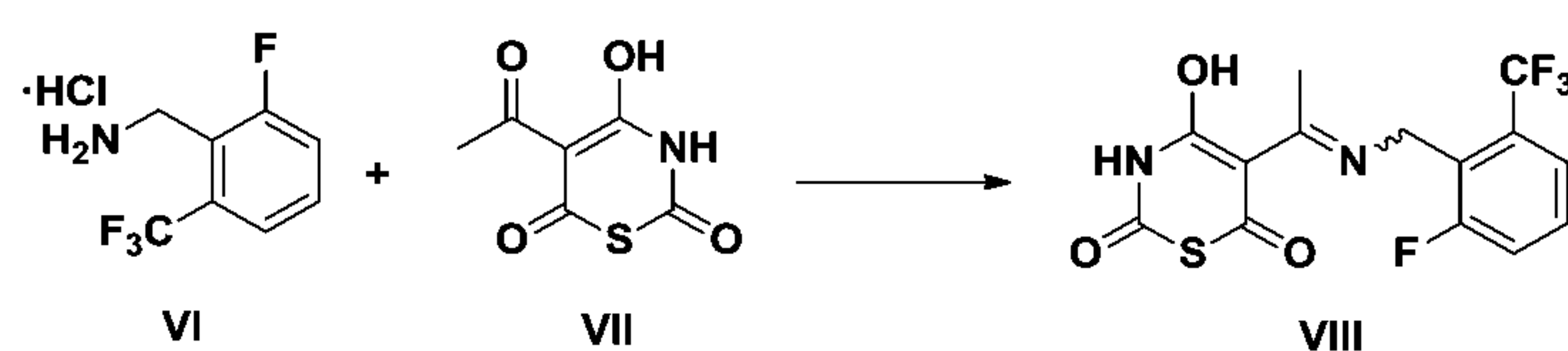
通過化合物V和化合物VII製備化合物VIII：



化合物**VII**可以通過丙二酸和硫氰酸鉀在醋酸和醋酸酐中很容易地製備得到。

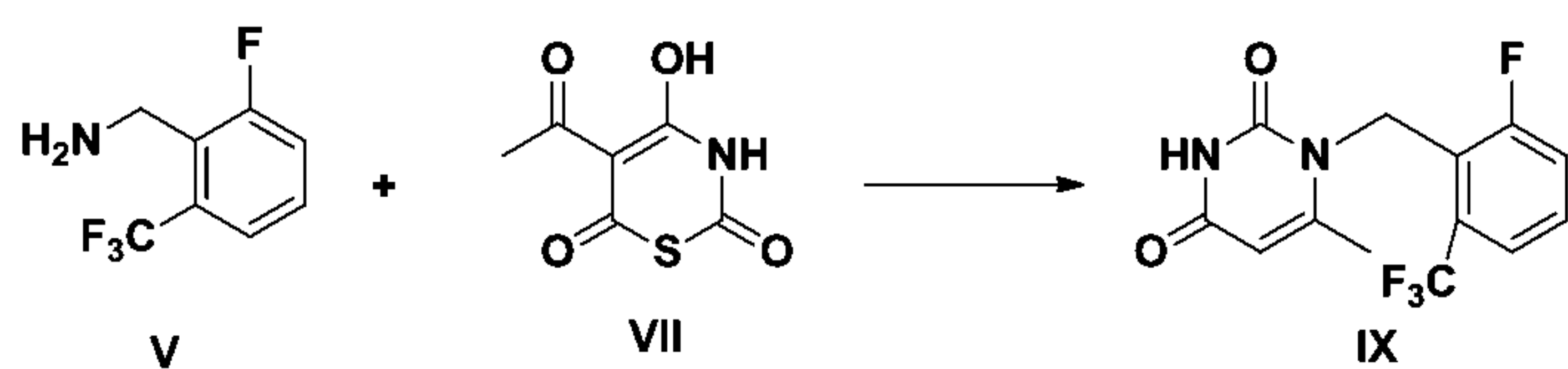
製備化合物**VIII**的方法包括在50~200 °C的溫度下，優選地，在80~150 °C下，在有機溶劑中使化合物**V**與化合物**VII**反應製備化合物**VIII**，其中化合物**VII**的使用莫耳當量在0.8~5之間；優選的，化合物**VII**的使用莫耳當量為1~3；所述有機溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、四氫呋喃、甲基四氫呋喃、異丙醇、正丁醇、叔丁醇、1,4-二氧六環、二甲亞砜、N-甲基吡咯烷酮及環丁砜等溶劑中的一種或更多種；優選的溶劑為異丙醇。

通過化合物**VI**和化合物**VII**製備化合物**VIII**：



製備化合物**VIII**的方法包括在50~200 °C的溫度下，優選地，在80~150 °C下，在有機溶劑中使化合物**VI**與化合物**VII**反應製備化合物**VIII**，其中化合物**VII**的使用莫耳當量在0.8~5之間；優選的，化合物**VII**的使用莫耳當量為1~3；所述有機溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、四氫呋喃、甲基四氫呋喃、異丙醇、正丁醇、叔丁醇、1,4-二氧六環、二甲亞砜、N-甲基吡咯烷酮及環丁砜等溶劑中的一種或多種；優選的溶劑為異丙醇。

通過化合物**VII**和化合物**V**製備化合物**IX**：



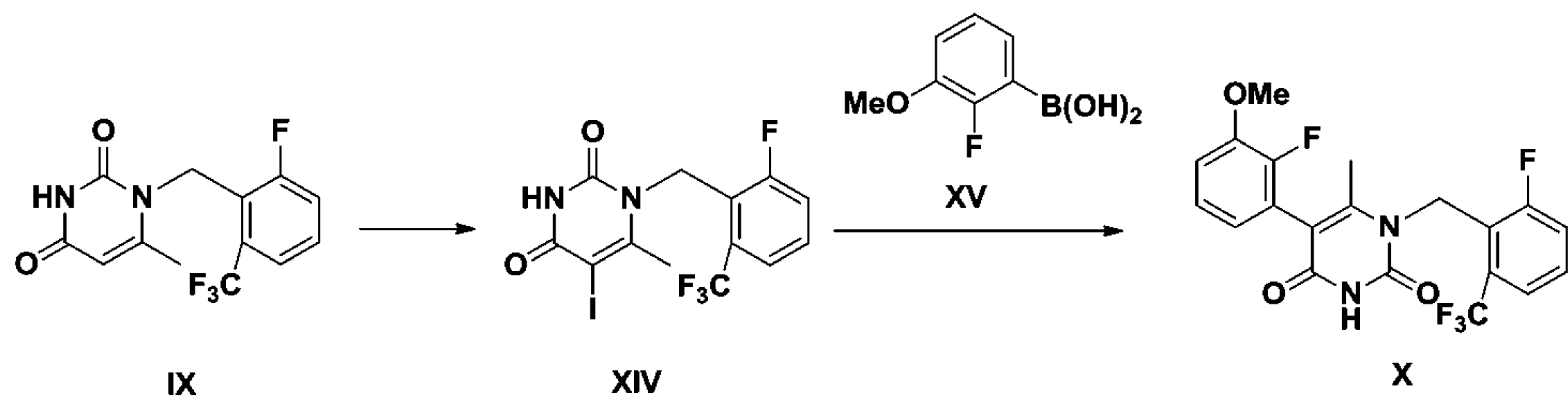
製備化合物**IX**的方法包括在50~200 °C的溫度下，優選地，在100~150 °C下，在有機溶劑中使化合物**V**與化合物**VII**反應製備化合物**IX**，其中化合物**VII**的使用莫耳當量在1~10之間；優選地，化合物**VII**的使用莫耳當量為1~3；所述有機溶劑選自N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、四氫呋喃、甲基四氫呋喃、異丙醇、正丁醇、叔丁醇、1,4-二氧六環、二甲亞砜、N-甲基吡咯烷酮、環丁砜及二氯甲烷等溶劑中的一種或多種；優選的溶劑為N,N-二甲基甲醯胺。

【0019】 與習知技術相比，本申請用於製備惡拉戈利及其鈉鹽的中間體方法具有以下益處：

1. 原子經濟性好；
2. 反應產率高，可以大大降低製備惡拉戈利及其鈉鹽的成本；
3. 後處理簡單，除雜質能力強，得到的產物純度高。

【0020】 本發明提供了一種化合物 **X** 的製備方法。具體而言，反應步驟的反應條件詳述如下：

通過化合物**IX**製備化合物**X**：



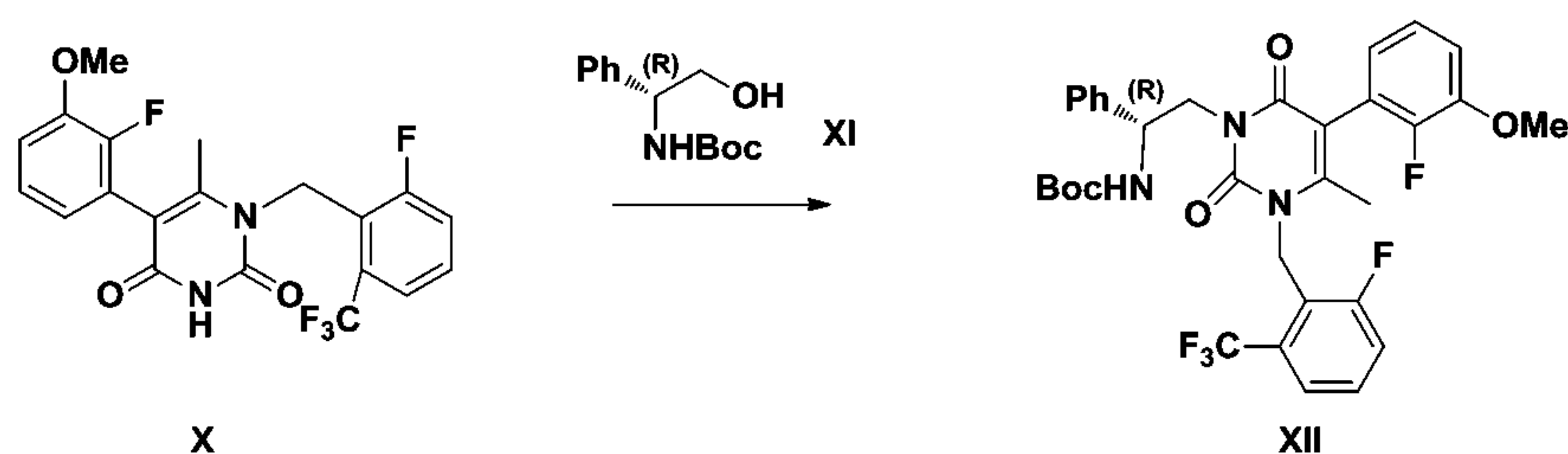
化合物**IX**和N-碘代丁二醯亞胺在醋酸中反應製備得到化合物**XIV**。然後化合物**XIV**和化合物**XV**以甲磺酸[三(叔丁基)膦(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)]鈀(II)錯合物為催化劑製備化合物**X**。

【0021】與習知技術相比，本申請用於製備惡拉戈利及其鈉鹽的中間體方法具有以下益處：

1. 習知技術方案使用的碘代試劑一氯化碘（ICl）易揮發，不利於放大生產。使用N-碘代丁二醯亞胺代替一氯化碘，操作更方便；
2. 催化劑鈀錯合物對空氣和水分穩定，提高了合成工藝的穩定性。

【0022】本發明提供了一種化合物**XII**和化合物**XIII**的製備方法。具體而言，反應步驟的反應條件詳述如下：

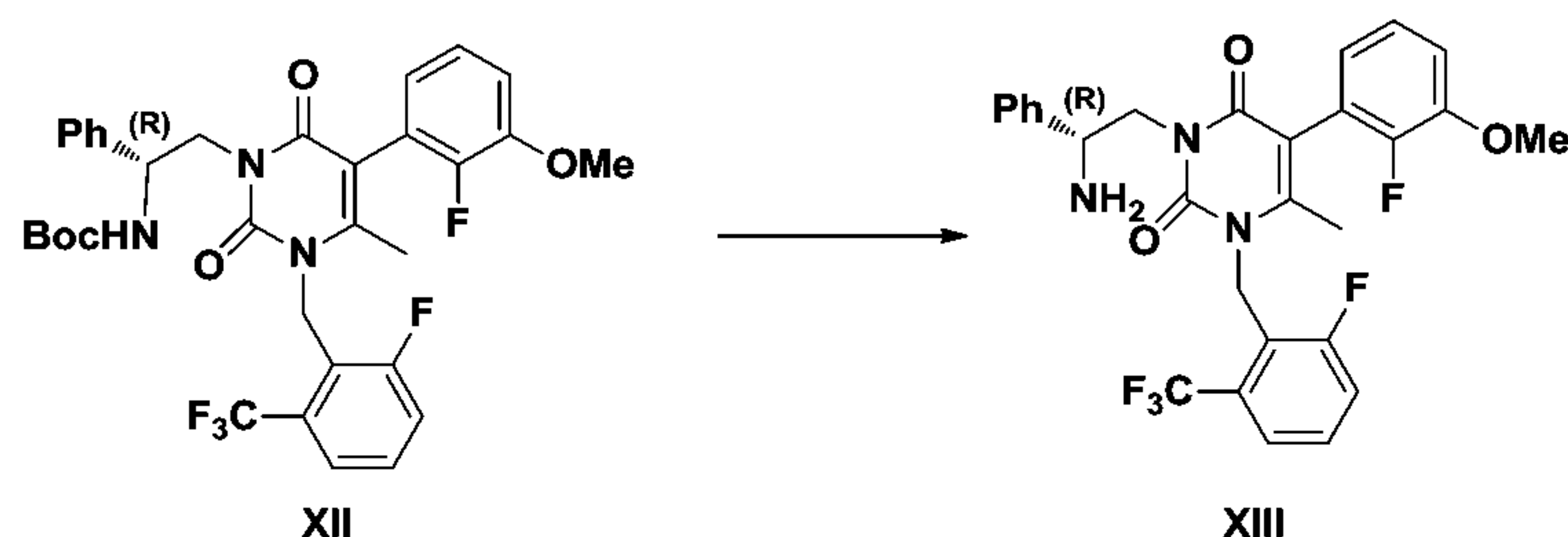
通過化合物**X**和化合物**IX**製備化合物**XII**：



化合物**X**和化合物**IX**經過光延反應（Mitsunobu reaction）得到化合物**XII**。

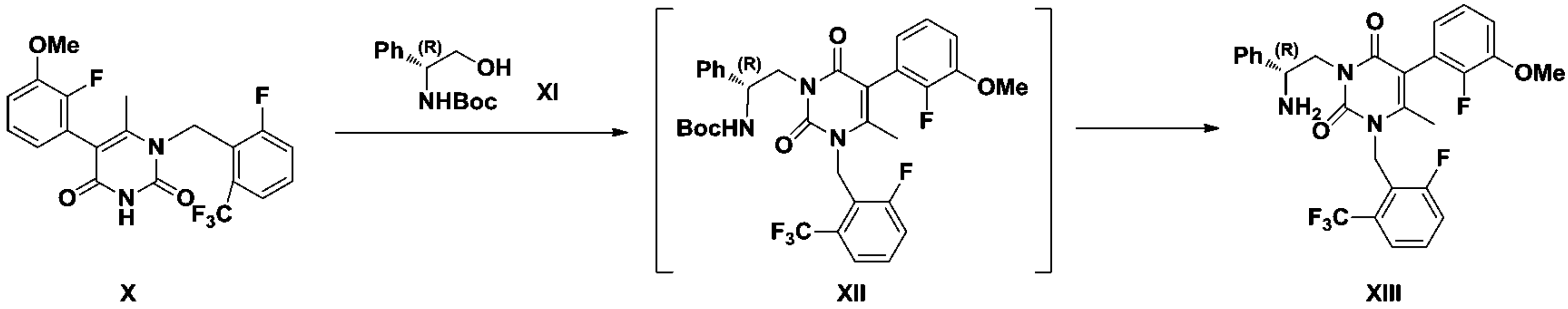
光延反應使用的溶劑為二氯甲烷、甲苯、1,4-二氧六環、四氫呋喃及甲基四氫呋喃等其中的一種或多種，優選為四氫呋喃。

通過化合物**XII**製備化合物**XIII**：



化合物**XII** 在酸性條件下發生脫除Boc保護基反應製備化合物**XIII**。所述的酸為甲磺酸、鹽酸、硫酸及三氟乙酸等其中的一種或多種，優選為甲磺酸和鹽酸，更優選為鹽酸。優選的反應溫度為50~60 °C。

通過化合物**X**連續製備化合物**XIII**：



化合物**XII**可以不經過分離，一鍋法直接製備得到化合物**XIII**。

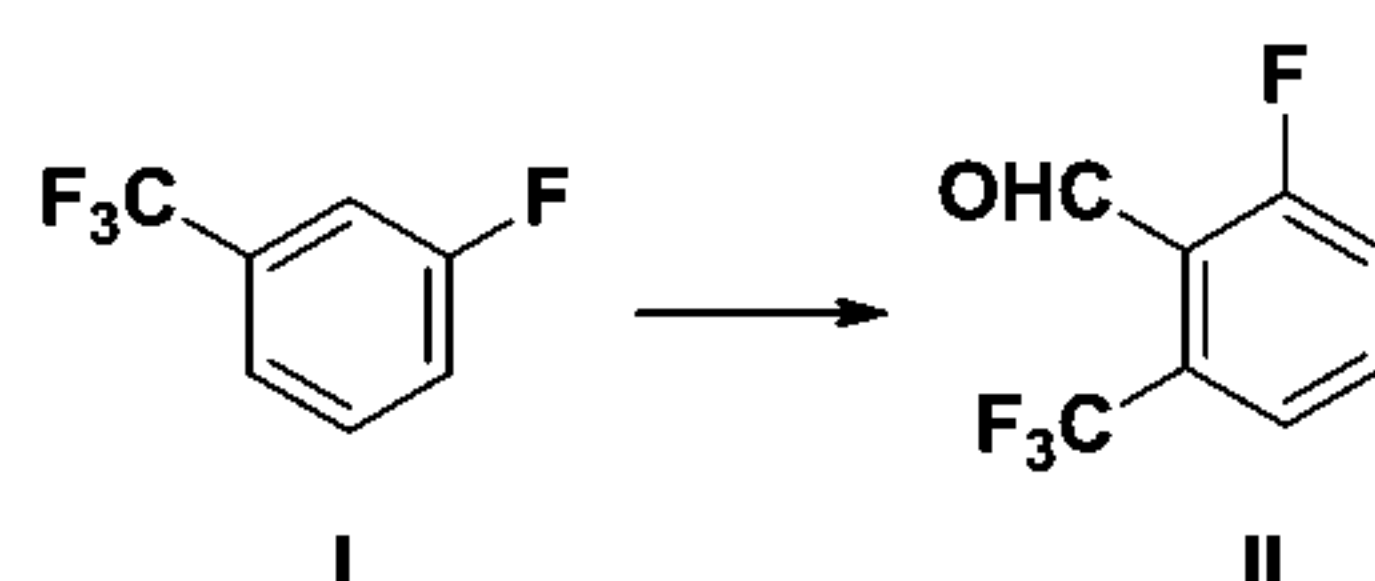
【0023】 與習知技術相比，本申請用於製備惡拉戈利及其鈉鹽的中間體方法具有以下益處：

1. 簡化反應過程和操作工藝，適合於放大生產；
2. 避免了具有潛在基因毒性原料的使用，工藝更加綠色安全。

【實施方式】

【0024】 以下通過實施例來描述本申請的實施方式，本領域的技術人員應當認識到，這些具體的實施例僅表明為了達到本申請的目的而選擇的實施技術方案，並不是對技術方案的限制。根據本申請的教導，結合習知技術對本申請技術方案的改進是顯然的，均屬於本申請保護的範圍。

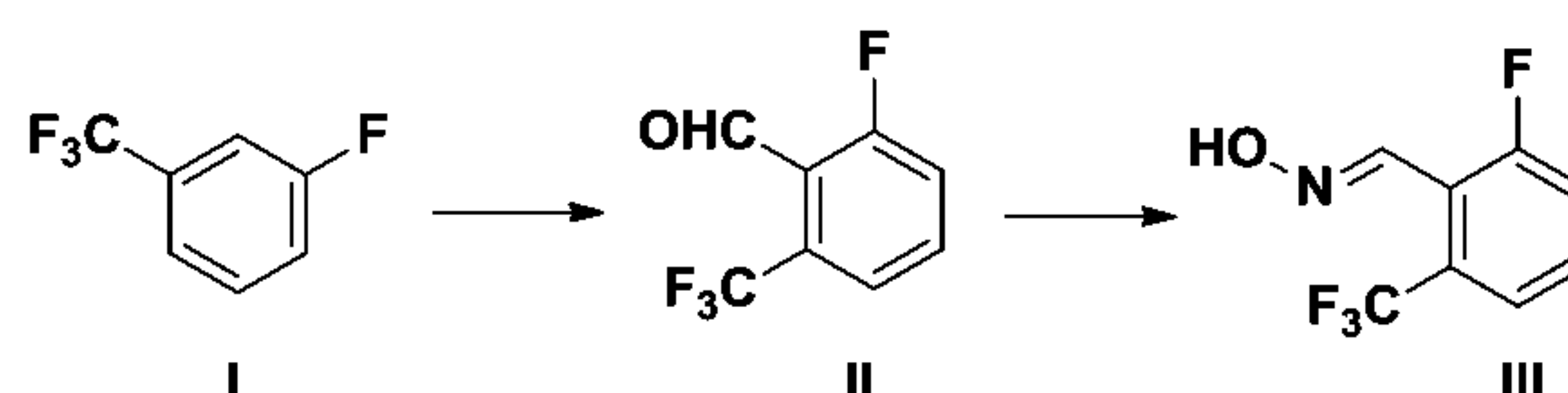
【0025】 實施例中採用的實施條件可以根據具體要求做進一步調整，未註明的實施條件通常為常規實驗中的條件。其中，在以下實施例中用到的化學試劑均為市售的化學試劑。

實施例1：製備化合物II

向反應瓶中加入化合物I (20 g)、四甲基乙二胺 (15.6 g)、二異丙基胺 (0.6 g) 以及四氫呋喃 (200 mL)。降溫至 $-60\sim-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，滴加正丁基鋰的己烷溶液 (53.5 mL, 2.5 M)。在 $-60\sim-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保溫攪拌1 h後，滴加N,N-二甲基甲醯胺 (13.4 g)。反應結束後，加入飽和氯化銨溶液 (100 mL) 淬滅反應。分液得到有機相，將有機相濃縮後，粗產物經過矽膠管柱純化得到黃色液體 (1.1 g, 產率4.5%, 純度99.0%)。

核磁資料如下：

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H) 7.71 (m, 1H), 7.64 d, $J=7.6\text{ Hz}$, H), 7.44 (t, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H)。

實施例2：製備化合物III

向100 L的反應器中加入四氫呋喃 (25 L)、化合物I (2.5 Kg)、四甲基乙二胺 (1.95 Kg) 及二異丙基胺 (77.5 g)。降溫至 $-60\sim-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，滴加正丁基鋰的己烷溶液 (4.55 Kg, 2.5 M)。在 $-60\sim-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保溫攪拌1 h後，滴加N,N-二甲基甲醯胺 (1.68 Kg)。反應結束後，將反應液升溫至 $-40\sim-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。將反應液加入到20% 乙酸水溶液中 (13.75 Kg)。分液得到化合物II的四氫呋喃溶液。加入鹽酸脛胺 (1.27 Kg) 和碳酸氫鈉 (1.02 Kg)，反應溶液在 $15\sim25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應1 h。反應結束後，加入HCl溶液，分液，得化合物III的四氫呋喃

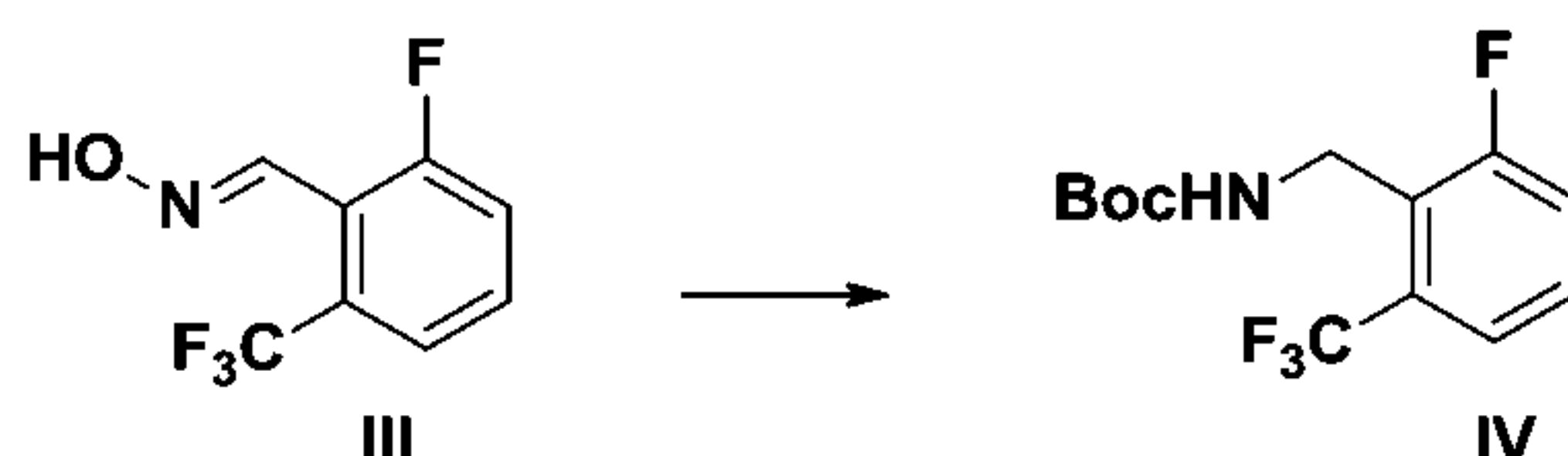
溶液。濃縮後，使用EtOH/H₂O重結晶得到類白色固體（2.27 Kg，產率72%，純度99.3%）。

核磁及質譜資料如下：

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 11.94（s，1H），8.22（dd，1J=4.0 Hz，2J=2.0 Hz，1H），7.68-7.63（m，3H）。

MS：[M+H]⁺：208.1。

實施例3：製備化合物IV



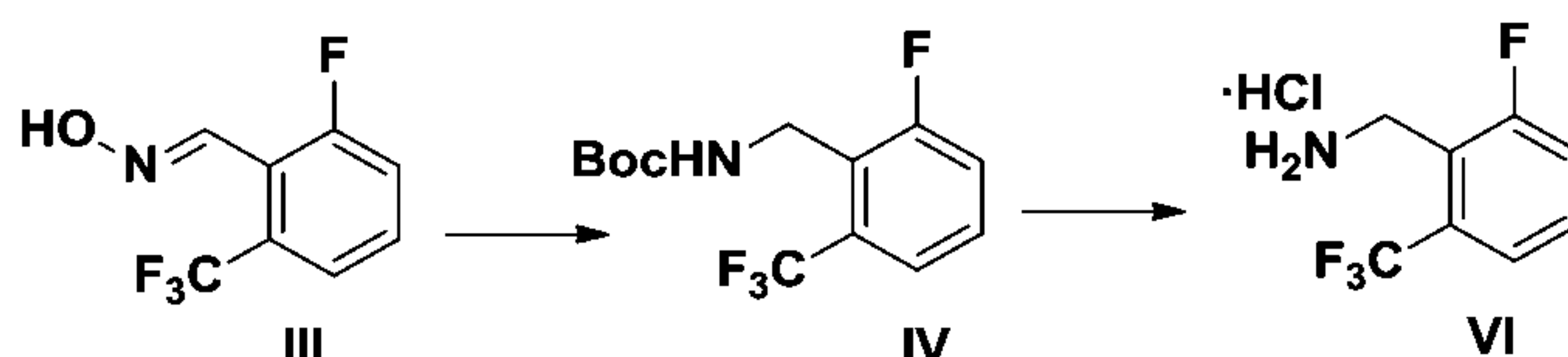
向20L反應釜中加入甲醇（7.1 Kg）、雷氏鎳（100 g）、二碳酸二叔丁酯（1.06 Kg）以及化合物III（500 g）。在氫氣氛圍中於20~40 °C下反應，反應過程中保持氫氣壓力在0.1 MPa~0.3 MPa。反應結束後，過濾除去雷氏鎳，得到濾液。取濾液的1/25濃縮。粗產物經過矽膠管柱純化得到白色固體（19.0 g，產率95.05%）。

核磁及質譜資料如下：

¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.47（d，J=8.0 Hz，1H），7.43-7.38（m，1H），7.32-7.29（m，1H），4.56（d，J=6.8 Hz，1H），1.45（s，9H）。

MS：[M-^tBu+H]⁺：238.1。

實施例4：製備化合物VI

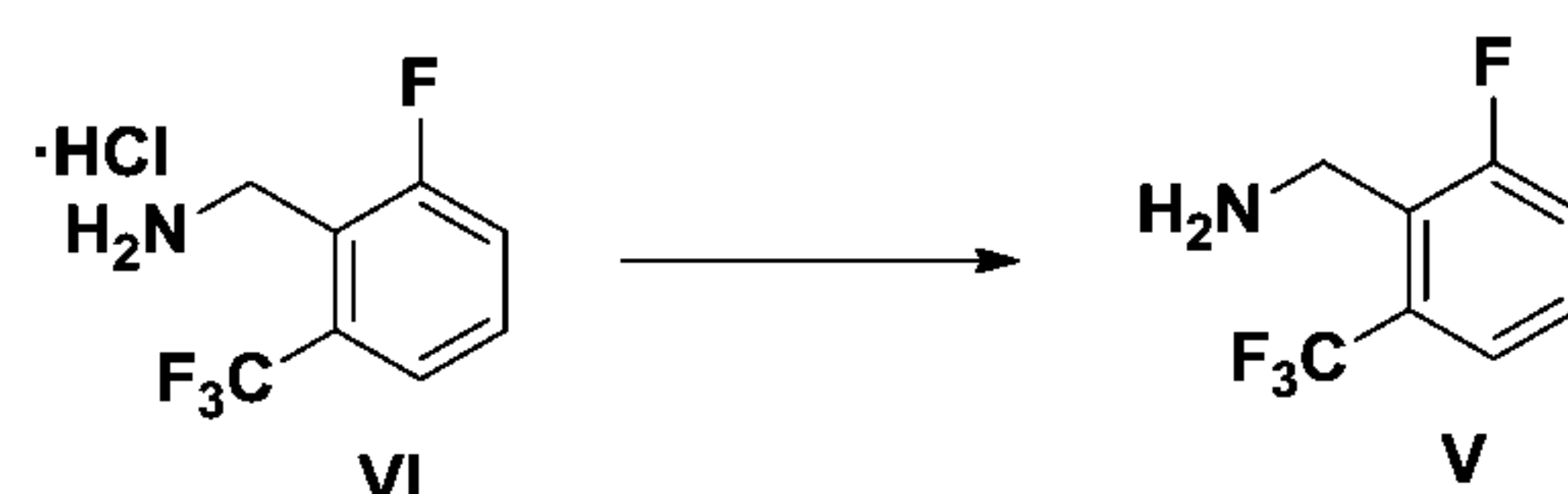


向20 L反應釜中加入甲醇（7.1 Kg）、雷氏鎳（100 g）、二碳酸二叔丁酯（1.06 Kg）以及化合物III（500 g）。在氫氣氛圍中於20~40 °C下反應，反應過程中保持氫氣壓力在0.1 MPa~0.3 MPa。反應結束後，過濾除去雷氏鎳，得到濾液。濃縮濾液至1.5 L，加入30% HCl 的EtOH溶液（535 g），保持30~40 °C反應3 h。反應結束後，將溶劑置換成醋酸異丙酯。過濾得到白色固體產物（482 g，產率87%）。HPLC檢測顯示化合物VI、雜質A以及雜質B的比例是99.9：0.1：0。

質譜資料如下：

MS：[M+H]⁺：194.1。

實施例5：製備化合物V

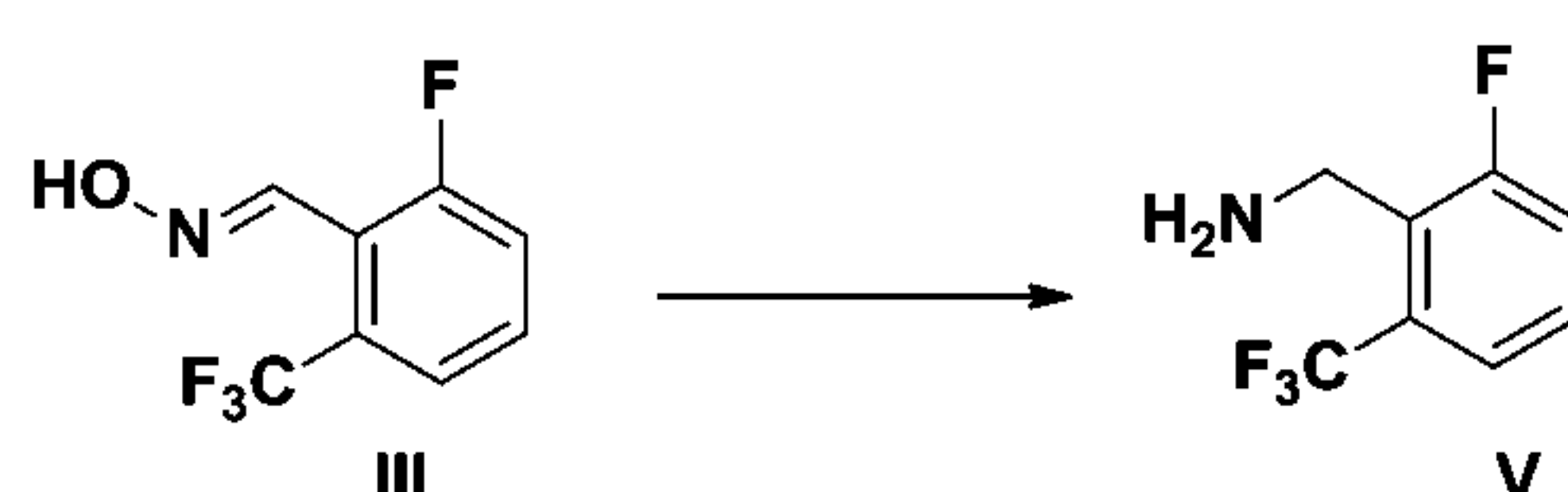


向5 L反應器中加入H₂O（2 L）、甲基叔丁基醚（1.5 L）以及化合物VI（475 g）。滴加25% NaOH溶液，調節pH至8~9。分液，水相再用甲基叔丁基醚（1.5 L）萃取一次。合併有機相，用水洗滌一次。有機相經濃縮後，減壓蒸餾得到無色液體產物（367.9 g，產率92.1%）。

質譜資料如下：

MS: [M+H]⁺：194.1。

實施例6：製備化合物V



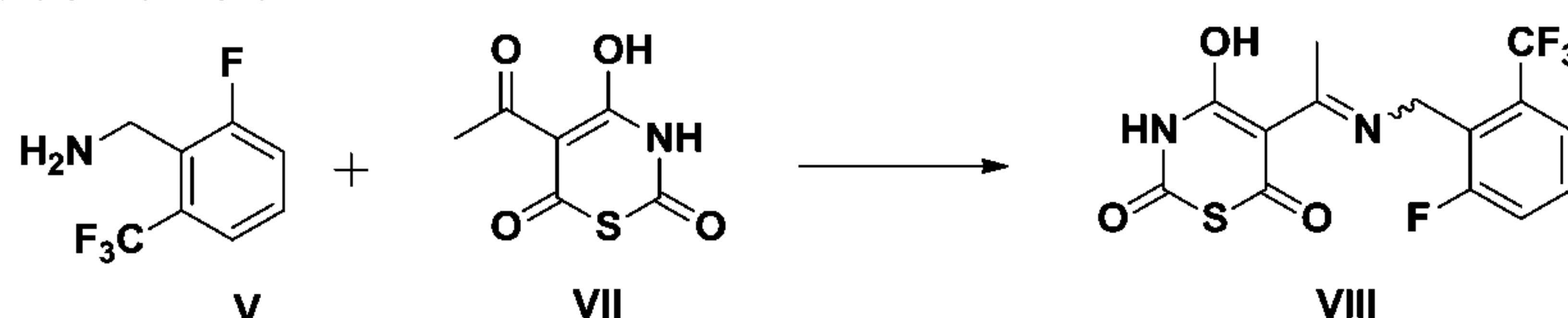
向2 L的反應器中加入甲醇（1 L）、雷氏鎳（40 g）以及化合物**III**（200 g）。在氫氣氛圍中於60~70 °C下攪拌反應，反應過程中保持氫氣壓力在2.0 MPa~3.5 MPa。反應結束後，過濾除去雷氏鎳。HPLC檢測顯示化合物**V**、雜質A以及雜質B的比例是90.2：0.9：8.9。

實施例7：製備化合物**V**



於250 mL的反應器中加入甲醇（100 mL）、Pd/C（1 g）、HCl（8 mL）以及化合物**III**（10 g）。在氫氣氛圍中於60~70 °C下攪拌反應。反應結束後，HPLC檢測顯示化合物**V**、雜質A以及雜質B的比例是97.7：0.1：2.2。

實施例8：製備化合物**VIII**

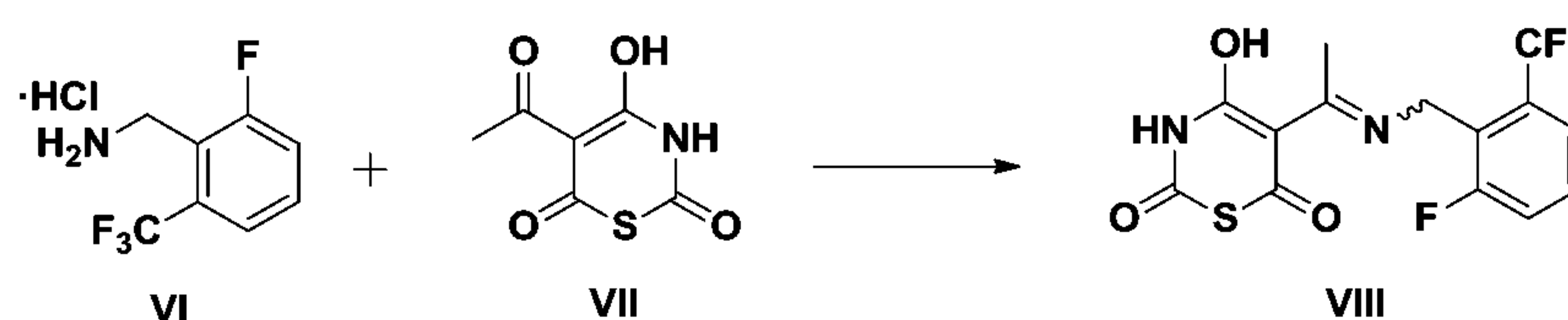


向反應器中加入異丙醇（50 mL）、化合物**V**（5 g）以及化合物**VII**（5.33 g），加熱至80~90 °C，反應3 h。反應結束後，加入H₂O（100 mL），用二氯甲烷萃取。有機相濃縮後，粗產物經過矽膠管柱純化，得到黃色固體產物（9.2 g，產率98%，純度98.0%）。

核磁資料如下：

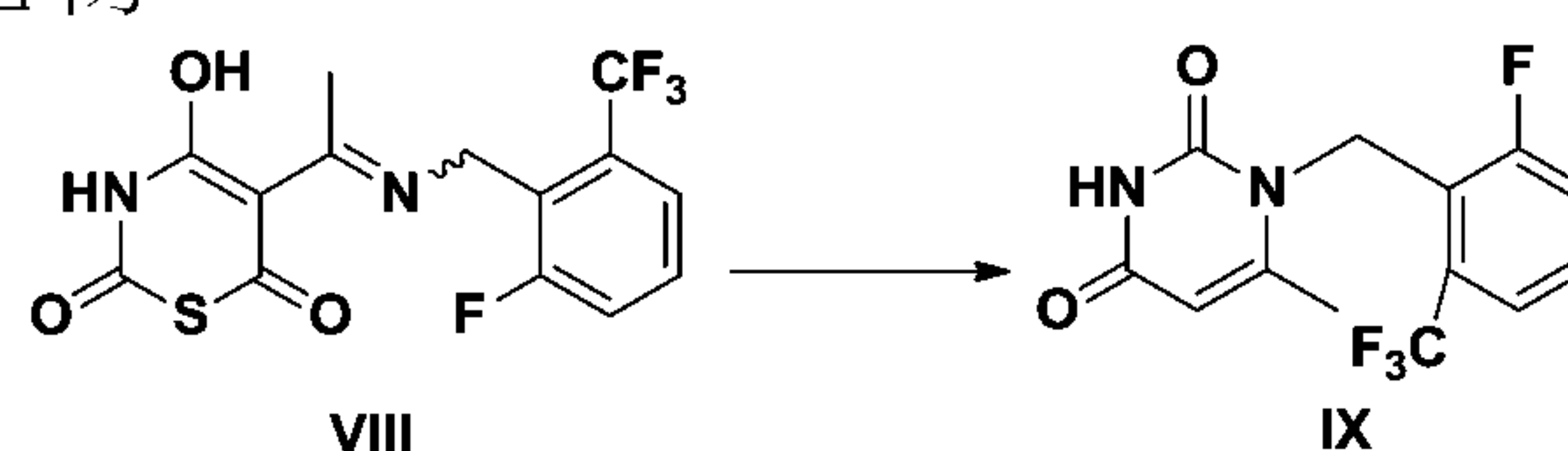
¹H NMR（400 MHz，DMSO）δ 12.91（s，1H），11.66（s，1H），7.73（dd，J = 7.4，4.5 Hz，3H），4.94（d，J = 5.0 Hz，2H），2.69（s，3H）。

實施例9：製備化合物**VIII**



向5 L反應器中加入異丙醇（3.2 L）、NaOH（70 g）、化合物**VI**（400 g）以及化合物**VII**（358.7 g），加熱至80~90 °C，反應2 h。反應結束後，降溫至15~25 °C，過濾，得到淡黃色產物（650 g，產率104.5%，純度98.9%）。

實施例10：製備化合物**IX**



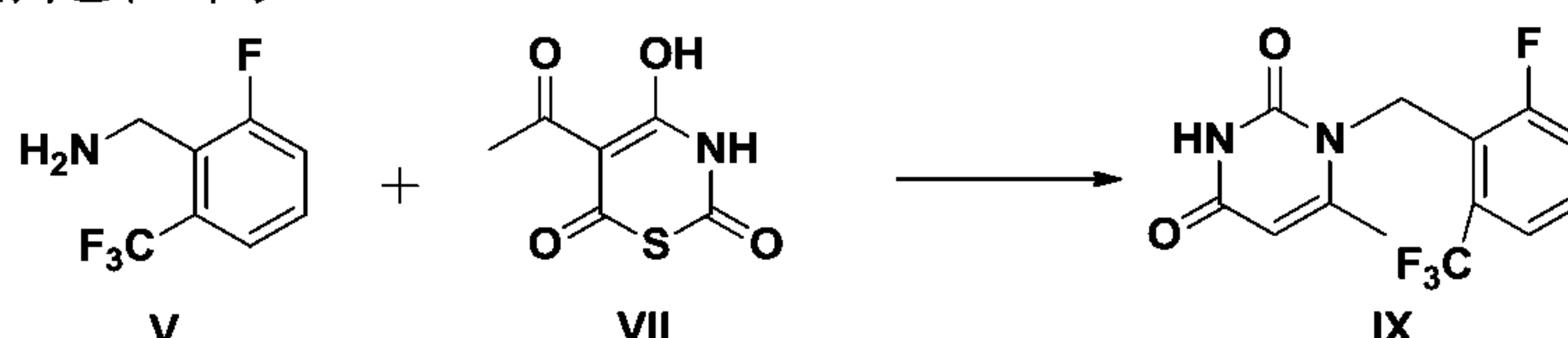
向100 mL反應器中加入N,N-二甲基甲醯胺（25 mL）以及化合物**VIII**（5 g），加熱至120~130 °C，反應8 h。反應結束後，加入H₂O（50 mL），析出固體，過濾，得到淡黃色固體（3.44 g，產率82.5%，純度98.0%）。

核磁質譜資料如下：

¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 9.03（s，1H），7.56（d，*J*=7.8 Hz，1H），7.46-7.41（m，1H），7.30-7.25（m，1H），5.61（s，1H），5.38（s，2H），2.17（s，3H）。

MS：[M+H]⁺：303.1。

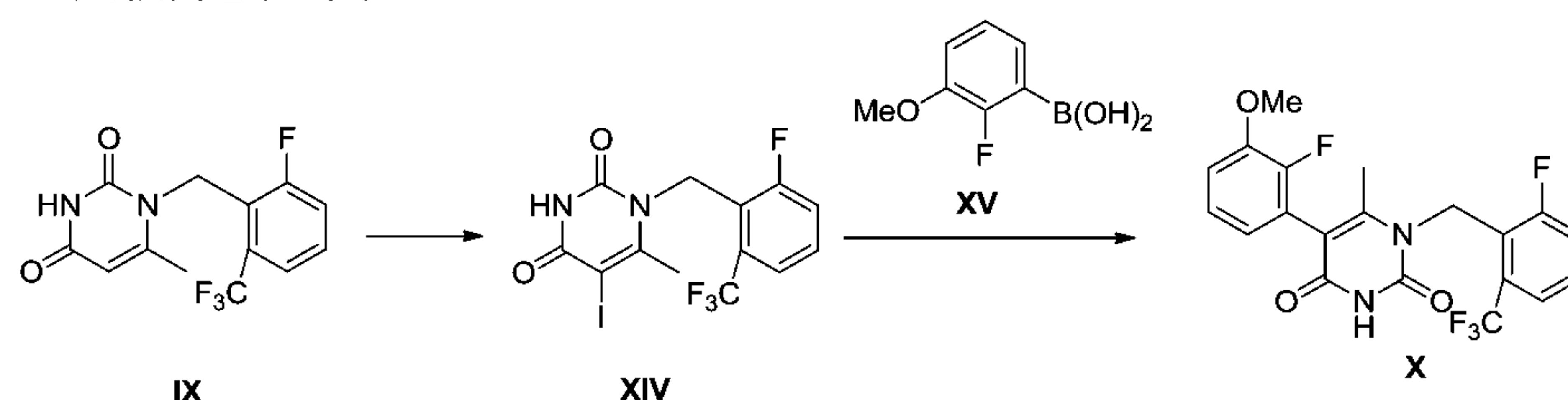
實施例11：製備化合物**IX**



向50 mL反應器中加入N,N-二甲基甲醯胺（5 mL）、化合物**V**（1 g）以及化合物**VII**（1.07 g），加熱至140 °C，反應0.5 h。反應結束後，加入H₂O（15 mL），

析出固體，過濾，濾餅用乙醇（1 mL）淋洗，得到淡黃色固體（1.05 g，產率67%，純度98.6%）。

實施例12：製備化合物X



向50 mL反應瓶中加入AcOH（20 mL）、化合物IX（2 g）以及N-碘代丁二醯亞胺（1.5 g），加熱至50 °C，反應1 h。反應結束後，加入H₂O（10 mL），析出固體，過濾，濾餅用甲醇（4 mL）淋洗。粗產物用甲醇（20 mL）打漿一次，得到白色固體XIV（2.3 g，產率82%，純度96.1%）。

化合物XIV核磁資料如下：

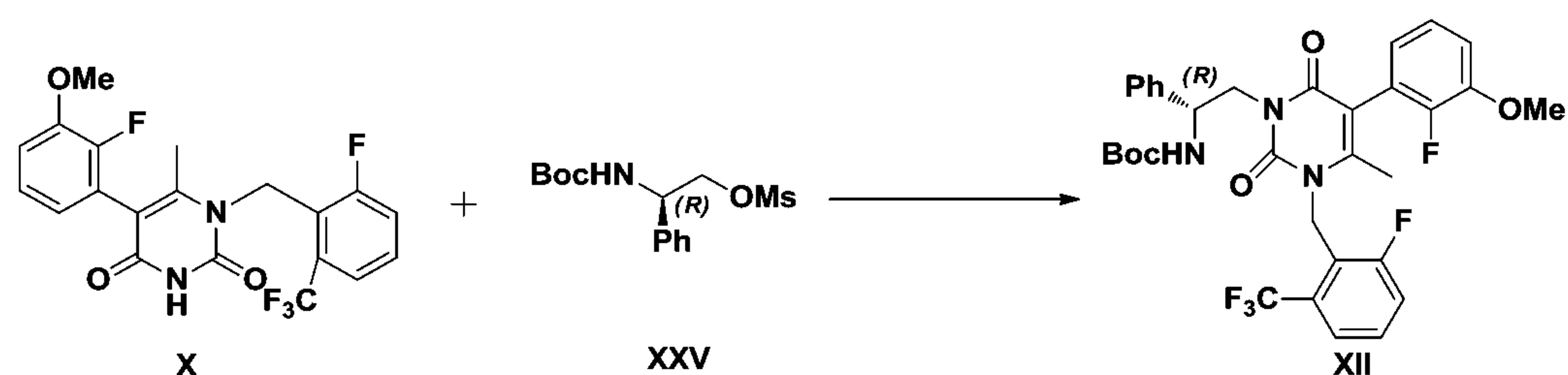
¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 11.75（s，1H），77.67-7.61（m，1H），7.59-7.50（m，2H），5.39（s，1H），2.56（s，3H）。

向1.0 L反應器中加入化合物XIV（30 g）、化合物XV（13.1 g）、丙酮（90 mL）以及14.4% KOH溶液（113 g），反應液用N₂脫氣1h。加入甲磺酸[三(叔丁基)膦(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)]鈹(II)錯合物催化劑（200 mg），加熱至50 °C。反應結束後，加入乙酸（8.4 g），過濾。產物用水（60 mL）和甲醇（120 mL）淋洗，得到類白色固體X（21.6 g，產率72.3%，純度98%）。

化合物X核磁資料如下：

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 11.59（s，1H），7.67-7.65（m，1H），7.59-7.56（m，2H），7.17-7.13（m，2H），6.76-6.72（m，1H），5.34（s，2H），3.85（s，3H），2.05（s，3H）。

實施例13：製備化合物XII



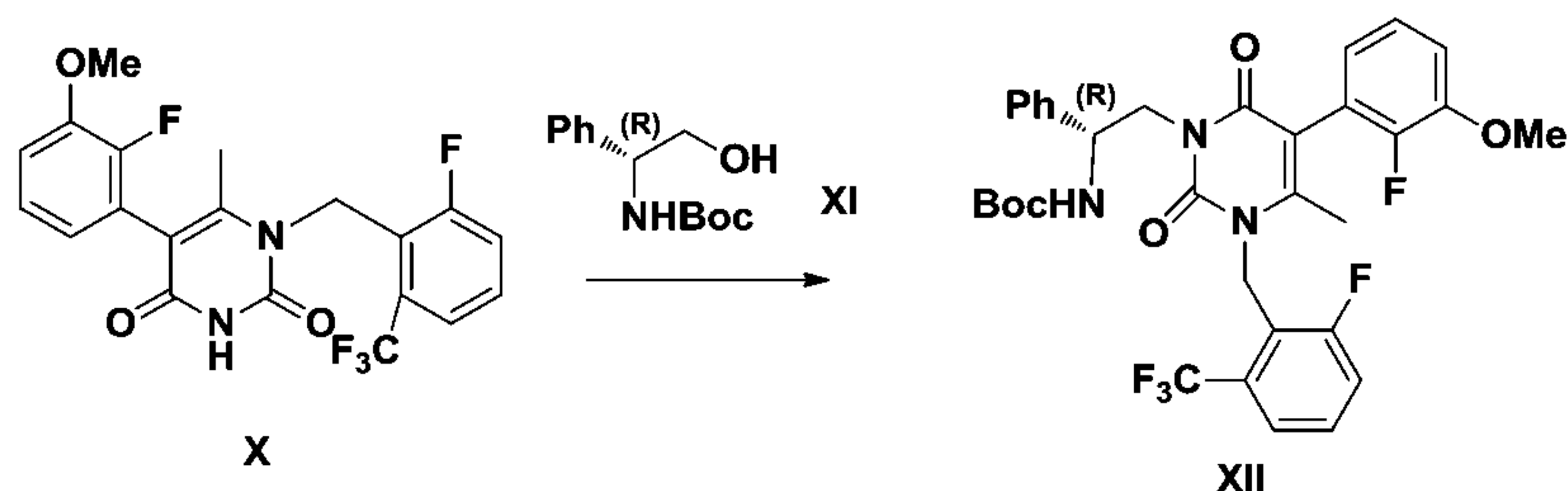
向50 mL反應瓶中加入N,N-二甲基甲醯胺（9 mL）、化合物**X**（1.5 g）、碳酸鉀（1.22 g）以及化合物**XXV**（1.44 g），加熱至55 °C，反應16 h。反應結束後，加入水，用醋酸異丙酯萃取，有機相濃縮。所得粗產物經過矽膠管柱純化得到白色固體（1.65 g，產率86%，純度92%）。

核磁質譜資料如下：

^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ 7.58（d， $J=7.9$ Hz，1H），7.43（m，3H），7.34（t， $J=7.4$ Hz，2H），7.31-7.23（m，2H），7.16（t， $J=8.0$ Hz，1H），7.01（t， $J=8.1$ Hz，1H），6.86（t， $J=6.9$ Hz，1H），5.78（t， $J=8.4$ Hz，1H），5.62（m，1H），5.45（m，1H），5.13（m，1H），4.37（m，1H），4.13（m，1H），3.92（s，3H），2.10（s，3H），1.37-1.17（m，9H）。

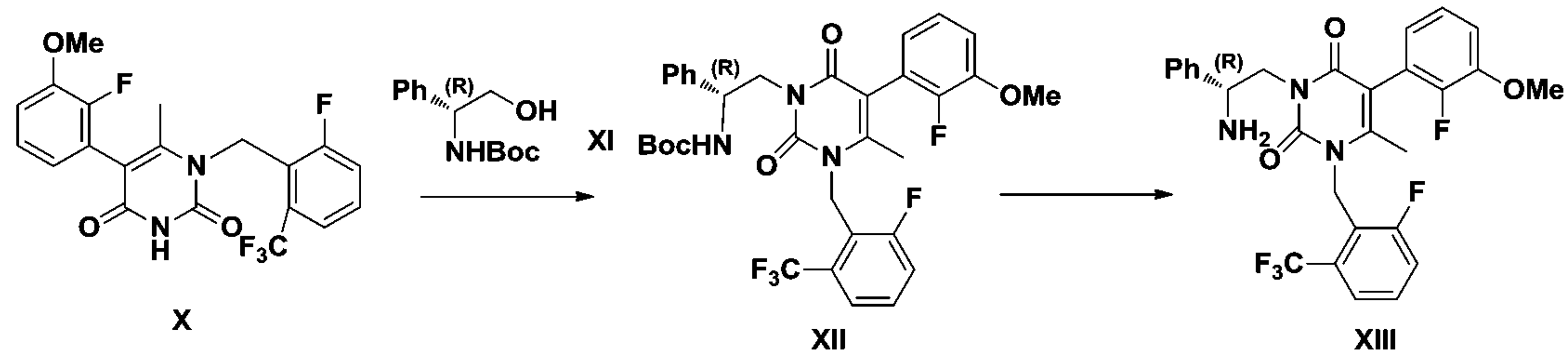
MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ ：546.1。

實施例14：製備化合物**XII**



向250 mL反應瓶中加入THF（150 mL）、化合物**X**（10.0 g）、化合物**XI**（6.97 g）以及三苯基膦（9.23 g），然後控制溫度20~30 °C，向反應液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯（7.12 g）。反應結束後，經HPLC檢測，產物為化合物**XII**。

實施例15：製備化合物XIII



向5 L反應瓶中加入THF（3.0 L）、化合物X（200.0 g）、化合物XI（139.1 g）以及三苯基膦（184 g）。控制溫度20~30 °C，向反應液中滴加偶氮二甲酸二異丙酯（142 g）。反應1 h後，加入濃鹽酸（187.6 g），加熱至50~60 °C。反應結束後，將反應液濃縮至1 L，向反應液中加入醋酸異丙酯和碳酸鉀水溶液，分液。有機相中加入磷酸水溶液，分液。所得水相用醋酸異丙酯洗滌3次。水相用碳酸鉀溶液調節pH至8~9，用醋酸異丙酯萃取，得到有機相。有機相濃縮後，粗產物用醋酸異丙酯和正庚烷結晶得到白色固體產物（210 g，產率82.1%，純度99.8%）。

核磁質譜資料如下：

^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 7.67-7.65（m，1H），7.59-7.53（m，2H），7.29-7.25（m，4H），7.20-7.14（m，3H），6.76-6.61（m，1H），5.35-5.33（m，2H），4.12-4.10（m，1H），3.96-3.89（m，2H），3.86（s，3H），2.10（s，3H）。

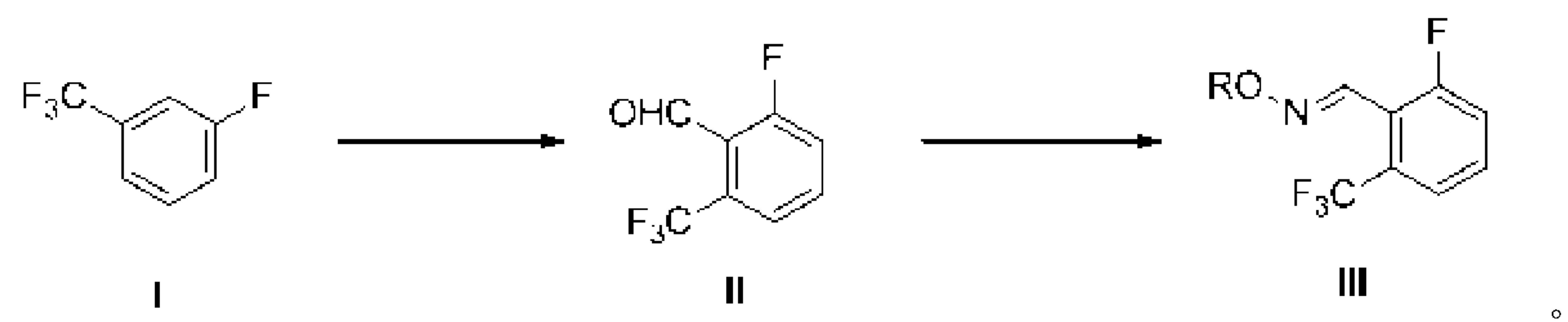
MS： $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：546.2。

【符號說明】

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種由化合物 **I** 通過連續化反應製備化合物 **III** 的方法，包含以下步驟：

使化合物 **I** 在一種或者多種胺添加劑和金屬有機試劑的存在下，通過甲醯基化製備化合物 **II**，化合物 **II** 和羥胺、甲氧基胺、乙氧基胺或其鹽反應得到化合物 **III**，其中 R 為氫、甲基或者乙基：



【第2項】 如請求項 1 所述的方法，其中該胺添加劑係選自四甲基乙二胺、二異丙基胺、二乙胺、二仲丁基胺及五甲基二乙烯三胺中的一種或多種。

【第3項】 如請求項 2 所述的方法，其中該胺添加劑為四甲基乙二胺和二異丙基胺。

【第4項】 如請求項 1 所述的方法，可用於惡拉戈利或者惡拉戈利鈉鹽的製備。