



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111018793 A

(43)申请公布日 2020.04.17

(21)申请号 201911259065.7

(22)申请日 2019.12.10

(71)申请人 深圳市易瑞生物技术股份有限公司

地址 518102 广东省深圳市宝安区新安街
道留仙一路2-1号易瑞生物园

(72)发明人 杨星星 王西丽 申战宾 张丹
李细清 付辉 金虹 林季敏
李城 张鑫

(74)专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限
公司 44102

代理人 许青华

(51)Int.Cl.

C07D 239/91(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页 附图2页

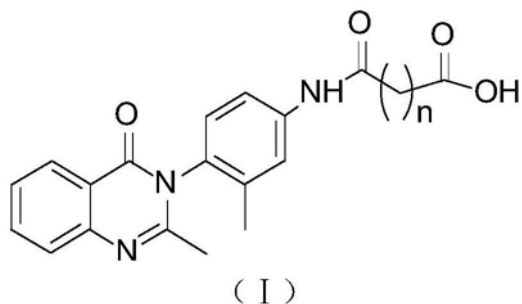
(54)发明名称

一种安眠酮半抗原及其合成方法、应用

(57)摘要

本发明公开了一种安眠酮半抗原及其合成方法和应用,其合成为用二碳酸二叔丁酯将3-甲基-4-硝基苯胺的氨基进行保护其产物中间体1,中间体1的硝基经过还原后与邻硝基苯甲酰氯生成中间体3;中间体3的硝基经还原后与乙酰丙酮成环反应生成中间体5,中间体5在三氟乙酸下脱Boc保护最后与酸酐反应得到最终目标物。本发明中,合成的安眠酮半抗原既最大程度保留了安眠酮的特征结构,使得安眠酮半抗原的免疫原性明显增强,又具有可以与载体发生偶联的羧基,为后续建立安眠酮的各种免疫分析方法提供基础。

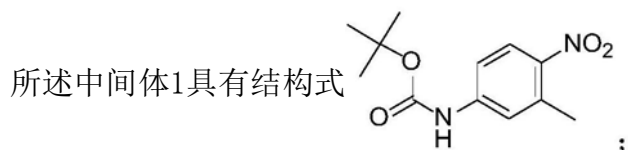
1. 一种安眠酮半抗原, 其特征在于, 其结构式如式 (I) 所示:



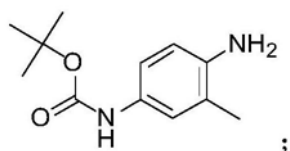
其中, n 为 $-CH_2$ 基团数目, n 为 2-5 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的安眠酮半抗原的合成方法, 其特征在于, 其包括如下步骤:

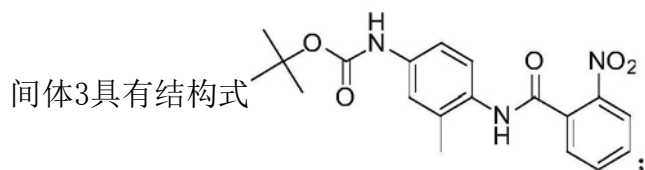
S1, 在缚酸剂条件下, 3-甲基-4-硝基苯胺与二碳酸二叔丁酯进行反应, 得到中间体 1,



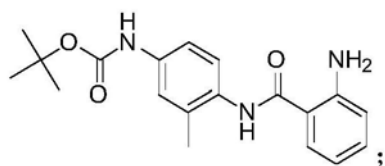
S2, 将所述中间体 1 进行还原反应, 得到中间体 2, 所述中间体 2 具有结构式



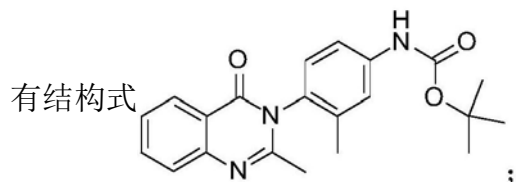
S3, 在缚酸剂条件下, 所述中间体 2 与邻硝基苯甲酰氯进行反应, 得到中间体 3, 所述中



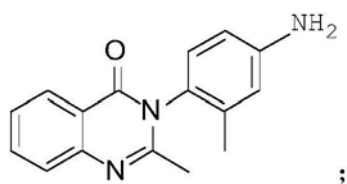
S4, 将所述中间体 3 进行还原反应, 得到中间体 4, 所述中间体 4 具有结构式



S5, 将所述中间体 4 与乙酰丙酮、六水合氯化铁进行反应, 得到中间体 5, 所述中间体 5 具



S6, 将所述中间体 5 与三氟乙酸进行反应, 得到中间体 6, 所述中间体 6 具有结构式



S7,将所述中间体6与酸酐进行反应,得到所述安眠酮半抗原。

3.如权利要求2所述的安眠酮半抗原的合成方法,其特征在于,所述步骤S1具体包括如下步骤:将3-甲基-4-硝基苯胺溶入反应溶剂中,加入缚酸剂,室温下加入二碳酸二叔丁酯,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体1。

4.如权利要求2所述的安眠酮半抗原的合成方法,其特征在于,所述步骤S2具体包括如下步骤:将中间体1溶于醇类溶液,加入还原剂,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,过滤,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体2。

5.如权利要求2所述的安眠酮半抗原的合成方法,其特征在于,所述步骤S3具体包括如下步骤:将中间体2溶于二氯甲烷中,加入缚酸剂,缓慢加入二氯甲烷溶解的邻硝基苯甲酰氯,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体3。

6.如权利要求2所述的安眠酮半抗原的合成方法,其特征在于,所述步骤S4具体包括如下步骤:将中间体3溶于醇类溶液,加入还原剂,室温下搅拌至反应完全,过滤,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体4。

7.如权利要求2所述的安眠酮半抗原的合成方法,其特征在于,所述步骤S5具体包括如下步骤:将中间体4溶于混合溶剂中,加入乙酰丙酮、六水合氯化铁,高温搅拌反应,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体5。

8.如权利要求2所述的安眠酮半抗原的合成方法,其特征在于,所述步骤S6具体包括如下步骤:将中间体5溶于二氯甲烷中,室温下加入三氟乙酸,搅拌反应一定时间后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体6。

9.如权利要求2所述的安眠酮半抗原的合成方法,其特征在于,所述步骤S7具体包括如下步骤:将中间体6溶于反应溶剂中,加入酸酐,低温搅拌反应一定时间后蒸干溶剂,过柱纯化得到安眠酮半抗原。

10.安眠酮半抗原在安眠酮免疫检测分析中的应用,其特征在于,所述安眠酮半抗原采用权利要求1所述的安眠酮半抗原。

一种安眠酮半抗原及其合成方法、应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物免疫检测合成技术领域,特别是涉及了一种高纯度安眠酮半抗原及其合成方法、应用。

背景技术

[0002] 安眠酮(methaqualone),又名甲苯喹啉酮(C₁₆H₁₄N₂O),临床上常用作催眠药、镇定药,主要用于动物过度兴奋或惊厥,可使机体平静;但该药副作用较大,进入人体后会表现出恶心、呕吐、头晕、无力、四肢及口舌麻木,个别较重患者会有短时间的精神失常。安眠酮作为非巴比妥类长时间作用的催眠药,适用于失眠、神经衰弱、神经官能症等,但长期服用可产生耐受性及成瘾性。安眠酮属于中枢神经的安定药类,是受国家管制的精神药品,但是由于利益驱使还是会被非法添加使用。人类在食用这种含有安眠酮药物残留的动物源性食品后,会出现一系列的副作用。

[0003] 目前较广泛使用的方法是高效液相色谱法和气相色谱法及气质联用,HPLC和GC-MS等色谱法的灵敏度较其它方法较高,这些方法能以较高的精度解决部分实际问题。但通常情况这些理化分析方法样本前处理过程相当复杂,所需的仪器也较昂贵,效率比较低,分析成本较高,对待测物的理化性质的限制严格,且大多集中在法医对中毒的鉴定。这些方法对出现动物可食组织中的安眠酮残留问题不能做出迅速反应,也不适合作为安眠酮在可食动物组织中残留的初筛方法。

[0004] 针对目前我国对食品安全要求越来越严格的趋势,建立灵敏度高,特异性强,简便易行的动物源性食品中安眠酮残留量的测定方法,为加强食品的贸易进出口把关意义重大。免疫检测法弥补了理化检测方法的缺憾,它最突出的优点是取样量少、前处理简单、容量大、仪器化程度低、灵敏度高,分析效率可达色谱分析方法的几十倍,适用于大批量样本安眠酮残留的快速筛选性检测。它可以同时测定大批量样品,用于大批量检测的初筛;投资少而且操作简便,适合基层监督部门使用。

[0005] 在建立免疫学检测方法并应用该检测方法检测安眠酮残留量时,关键技术在于能够获取到特异性强、灵敏度高的抗体,而要实现这一目标,前提条件就是得合成、制备出合适的安眠酮半抗原,本专利采用全合成方法首次合成安眠酮半抗原。但是,目前,国内还没有针对安眠酮半抗原的相关报道。

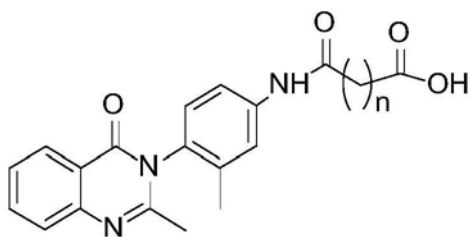
发明内容

[0006] 为了弥补已有技术的缺陷,本发明提供一种安眠酮半抗原及其合成方法和应用,针对安眠酮的结构特点设计出一种安眠酮半抗原的合成方法,合成安眠酮半抗原。

[0007] 本发明所要解决的技术问题通过以下技术方案予以实现:

[0008] 一种安眠酮半抗原,其结构式如式(I)所示:

[0009]



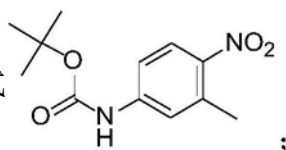
(I)

[0010] 其中,n为-CH₂基团数目,n为2-5的整数。

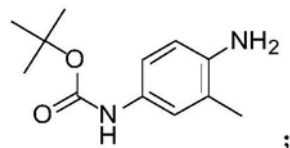
[0011] 一种所述安眠酮半抗原的合成方法,其包括如下步骤:

[0012] S1,在缚酸剂条件下,3-甲基-4-硝基苯胺与二碳酸二叔丁酯进行反应,得到中间

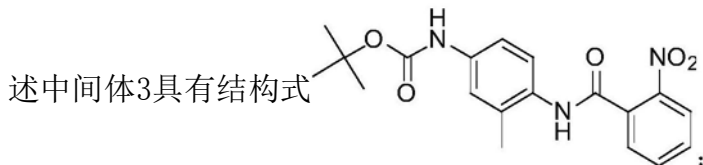
体1,所述中间体1具有结构式



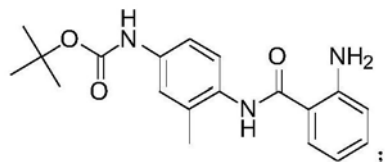
[0013] S2,将所述中间体1进行还原反应,得到中间体2,所述中间体2具有结构式



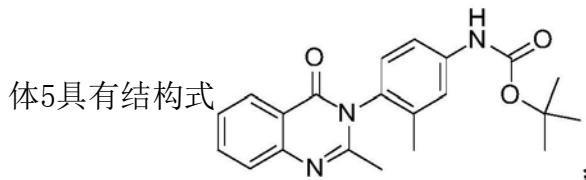
[0014] S3,在缚酸剂条件下,所述中间体2与邻硝基苯甲酰氯进行反应,得到中间体3,所



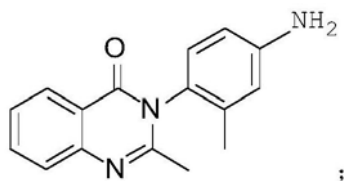
[0015] S4,将所述中间体3进行还原反应,得到中间体4,所述中间体4具有结构式



[0016] S5,将所述中间体4与乙酰丙酮、六水合氯化铁进行反应,得到中间体5,所述中间



[0017] S6,将所述中间体5与三氟乙酸进行反应,得到中间体6,所述中间体6具有结构式



[0018] S7,将所述中间体6与酸酐进行反应,得到所述安眠酮半抗原。

[0019] 在本发明提供的所述的安眠酮半抗原的合成方法中,所述步骤S1具体包括如下步骤:将3-甲基-4-硝基苯胺溶入反应溶剂中,加入缚酸剂,室温下加入二碳酸二叔丁酯,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体1。

[0020] 在本发明提供的所述的安眠酮半抗原的合成方法中,所述步骤S2具体包括如下步骤:将中间体1溶于醇类溶液,加入还原剂,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,过滤,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体2。

[0021] 在本发明提供的所述的安眠酮半抗原的合成方法中,所述步骤S3具体包括如下步骤:将中间体2溶于二氯甲烷中,加入缚酸剂,缓慢加入二氯甲烷溶解的邻硝基苯甲酰氯,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体3。

[0022] 在本发明提供的所述的安眠酮半抗原的合成方法中,所述步骤S4具体包括如下步骤:将中间体3溶于醇类溶液,加入还原剂,室温下搅拌至反应完全,过滤,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体4。

[0023] 在本发明提供的所述的安眠酮半抗原的合成方法中,所述步骤S5具体包括如下步骤:将中间体4溶于混合溶剂中,加入乙酰丙酮、六水合氯化铁,高温搅拌反应,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体5。

[0024] 在本发明提供的所述的安眠酮半抗原的合成方法中,所述步骤S6具体包括如下步骤:将中间体5溶于二氯甲烷中,室温下加入三氟乙酸,搅拌反应一定时间后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体6。

[0025] 在本发明提供的所述的安眠酮半抗原的合成方法中,所述步骤S7具体包括如下步骤:将中间体6溶于反应溶剂中,加入酸酐,低温搅拌反应一定时间后蒸干溶剂,过柱纯化得到安眠酮半抗原。

[0026] 一种采用上述的安眠酮半抗原在安眠酮免疫检测分析中的应用。

[0027] 本发明具有如下有益效果:

[0028] 本发明中,在安眠酮的苯环上衍生连接臂,衍生的连接臂带有羧基,合成的安眠酮半抗原既最大程度保留了安眠酮的特征结构,使得安眠酮半抗原的免疫原性明显增强,又具有可以与载体发生偶联的羧基;安眠酮半抗原与载体偶联后得到的安眠酮人工抗原去免疫动物,更有利于刺激动物免疫应答产生特异性更强、灵敏度更高的抗体,为后续建立安眠酮的各种免疫分析方法提供基础。

[0029] 本发明中安眠酮半抗原的合成方法,使用的原料易得,反应操作较为简单,反应条件易于控制。本发明的安眠酮半抗原合成方法,安眠酮半抗原的纯度和收率高,合成的半抗原的收率可达50%以上,整体的合成成本更具优势。

附图说明

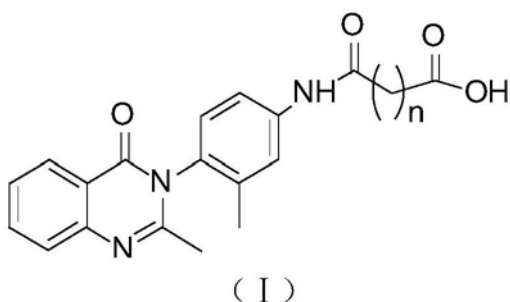
[0030] 图1为本发明实施例1中安眠酮半抗原的合成路线。

[0031] 图2为实施例1中安眠酮半抗原质谱图。

具体实施方式

[0032] 第一方面,本发明提供一种安眠酮半抗原,其特征在于,其结构式如式(I)所示:

[0033]



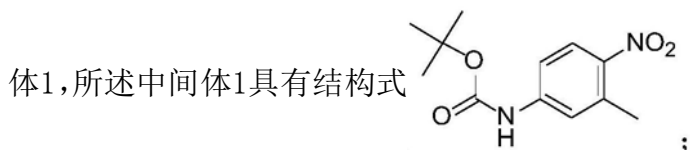
[0034] 其中, n 为 $-\text{CH}_2$ 基团数目, n 为 2-5 的整数。

[0035] 本发明中, 在安眠酮的苯环上衍生连接臂, 衍生的连接臂带有羧基, 合成的安眠酮半抗原既最大程度保留了安眠酮的特征结构, 使得安眠酮半抗原的免疫原性明显增强, 又具有可以与载体发生偶联的羧基; 安眠酮半抗原与载体偶联后得到的安眠酮人工抗原去免疫动物, 更有利于刺激动物免疫应答产生特异性更强、灵敏度更高的抗体, 为后续建立安眠酮的各种免疫分析方法提供基础。

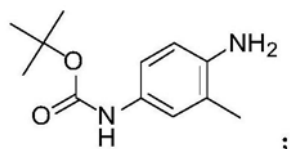
[0036] 本发明的安眠酮半抗原, 不仅合成方法简便、纯度较高, 而且能应用于合成适于动物免疫的抗原体系, 弥补了国内安眠酮免疫学检测方法技术领域的空白, 为安眠酮免疫检测方法的进一步发展奠定了基础。

[0037] 第二方面, 本发明还提供上述安眠酮半抗原的合成方法, 如图 1 所示, 包括如下步骤:

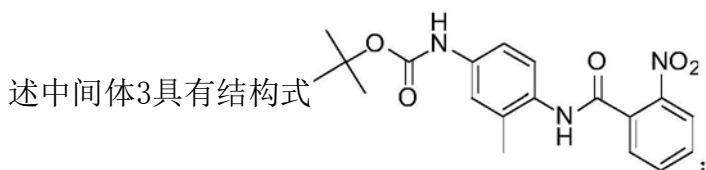
[0038] S1, 在缚酸剂条件下, 3-甲基-4-硝基苯胺与二碳酸二叔丁酯进行反应, 得到中间



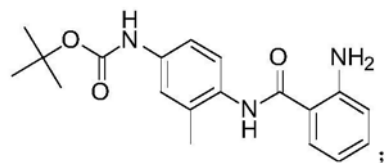
[0039] S2, 将所述中间体 1 进行还原反应, 得到中间体 2, 所述中间体 2 具有结构式



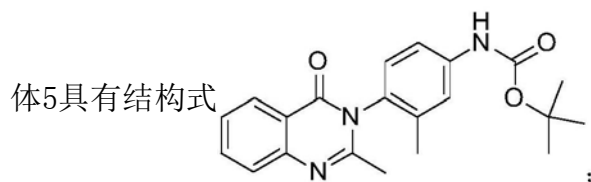
[0040] S3, 在缚酸剂条件下, 所述中间体 2 与邻硝基苯甲酰氯进行反应, 得到中间体 3, 所



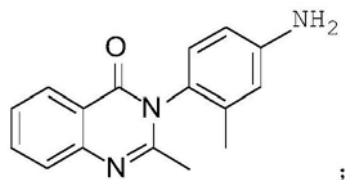
[0041] S4, 将所述中间体 3 进行还原反应, 得到中间体 4, 所述中间体 4 具有结构式



[0042] S5, 将所述中间体 4 与乙酰丙酮、六水合氯化铁进行反应, 得到中间体 5, 所述中间



[0043] S6,将所述中间体5与三氟乙酸进行反应,得到中间体6,所述中间体6具有结构式



[0044] S7,将所述中间体6与酸酐进行反应,得到所述安眠酮半抗原。

[0045] 本发明根据安眠酮的结构特点,合理设计安眠酮半抗原的合成方法,使用的原料易得,反应操作较为简单,反应条件易于控制。本发明的安眠酮半抗原合成方法,安眠酮半抗原的纯度和收率高,合成的半抗原的收率可达50%以上,整体的合成成本更具优势。

[0046] 其中,所述步骤S1中,所述中间体1的制备方法为:3-甲基-4-硝基苯胺溶于反应溶剂中,加入缚酸剂,室温下加入二碳酸二叔丁酯,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体1。其中所述反应溶剂包括但不限于为四氢呋喃、二氯甲烷和乙腈中的一种或多种;所述3-甲基-4-硝基苯胺和二碳酸二叔丁酯的物质的量之比为1:(1-1.5),更优选地,所述3-甲基-4-硝基苯胺和二碳酸二叔丁酯的物质的量之比为1:1.2;缚酸剂可选用三乙胺、吡啶、三异丙胺等的一种或多种。

[0047] 所述步骤S2中,所述中间体2的制备方法为:将中间体1溶于醇类溶液,加入适量钯碳、三氯化铁和水合肼作为还原剂,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,过滤,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体2;其中所述醇类溶液可选用甲醇、乙醇的至少一种;所述中间体1、钯碳、三氯化铁和水合肼反应的质量比为1:(0.1-0.3):(0.1-0.3):(2-5),反应时间为0.5-3h。

[0048] 所述步骤S3中,所述中间体3的制备方法为:将中间体2溶于二氯甲烷中,加入适量缚酸剂,缓慢加入二氯甲烷溶解的邻硝基苯甲酰氯,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体3。其中中间体2:邻硝基苯甲酰氯:缚酸剂的物质的量之比为1:(1-1.2):(1-3),缚酸剂可选用三乙胺、吡啶、三异丙胺等,反应时间为2-10h。

[0049] 所述步骤S4中,所述中间体4的制备方法为:将中间体3溶于醇类溶液,加入适量钯碳、三氯化铁和水合肼作为还原剂,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,过滤,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体4;其中所述醇类溶液可选用甲醇、乙醇的至少一种;所述中间体3、钯碳、三氯化铁和水合肼反应的质量比为1:(0.1-0.3):(0.1-0.3):(2-5),反应时间为0.5-3h。

[0050] 所述步骤S5中,所述中间体5的制备方法为:将中间体4溶于混合溶剂中,加入乙酰丙酮、六水合氯化铁,高温搅拌反应,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体5。其中混合溶剂组成为水:PEG,其比例可以为20:1-5:1;中间体4:乙酰丙酮:六水合氯化铁物质的量之比为1:(1-2):(0.2-0.5),高温反应温度为80-100℃,反应时间5-10h。

[0051] 所述步骤S6中,所述中间体6的制备方法为:将中间体5溶于二氯甲烷中,室温下加入三氟乙酸,搅拌反应数小时后蒸干溶剂,过柱纯化得到所述中间体6。其中三氟乙酸的添

加量为中间体5物质的量的4-5倍。

[0052] 所述步骤S7中,所述中间体7的制备方法为:将中间体6溶于反应溶剂中,加入酸酐,低温搅拌反应数小时后蒸干溶剂,过柱纯化得到目标安眠酮半抗原。其中酸酐可选用了二酸酐、戊二酸酐、己二酸酐等的一种或多种,反应溶剂还可选用四氢呋喃、三乙胺体系和无水吡啶中的一种或多种,酸酐的添加量为中间体6物质的量的1-3倍。所述低温温度为40~60℃。

[0053] 值得注意的是,上述的反应时间,本发明并没有特别的限制,具体实现时以完全反应的时间为准,上述的反应时间限定仅仅是一种实施例,并不局限于此。

[0054] 下面结合实施例对本发明进行详细的说明,实施例仅是本发明的优选实施方式,不是对本发明的限定。

[0055] 实施例1

[0056] 一种安眠酮半抗原的合成方法,包括如下步骤:

[0057] S1.将2.5g 3-甲基-4-硝基苯胺溶于30ml四氢呋喃中,加入5ml三乙胺作为缚酸剂,室温下加入3.58g二碳酸二叔丁酯,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述4.0g中间体1。

[0058] S2.将4.0g中间体1溶于50ml甲醇溶液,加入400mg钯碳、400mg三氯化铁和2.38g水合肼作为还原剂,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,过滤、蒸干溶剂,过柱纯化得到所述3.5g中间体2。

[0059] S3.将3.0g中间体2溶于30ml二氯甲烷中,加入5ml三乙胺缚酸剂,缓慢加入二氯甲烷溶解的2.3g邻硝基苯甲酰氯,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述4.6g中间体3。

[0060] S4.将4.5g中间体3溶于50ml甲醇溶液,加入450mg钯碳、450mg三氯化铁和3g水合肼作为还原剂,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述4.2g中间体4。

[0061] S5.将0.5g中间体4溶于混合溶剂(混合溶剂组成为水:PEG,其比例为5:1)中,加入0.15g乙酰丙酮、0.076g六水合氯化铁,90℃搅拌反应,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述0.3g中间体5。

[0062] S6.将0.3g中间体5溶于2ml二氯甲烷中,室温下加入1ml三氟乙酸,搅拌反应1小时后蒸干溶剂,过柱纯化得到所述0.25g中间体6。

[0063] S7.将0.25g中间体6溶于无水吡啶,加入0.1g丁二酸酐,50℃搅拌反应10小时后蒸干溶剂,过柱纯化得到目标安眠酮半抗原0.3g,质谱鉴定EI-MS (positive) m/z:366.3 [M+H]⁺,如图2所示。

[0064] 实施例2

[0065] S1.将2.5g 3-甲基-4-硝基苯胺溶于30ml四氢呋喃中,加入5ml三乙胺作为缚酸剂,室温下加入4.7g二碳酸二叔丁酯,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述4.1g中间体1。

[0066] S2.将4.0g中间体1溶于50ml甲醇溶液,加入1.2g钯碳、1.2g三氯化铁和10g水合肼作为还原剂,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,过滤、蒸干溶剂,过柱纯化得到所述3.61g中间体2。

[0067] S3.将3.0g中间体2溶于30ml二氯甲烷中,加入15ml三乙胺缚酸剂,缓慢加入二氯甲烷溶解的2.76g邻硝基苯甲酰氯,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述4.5g中间体3。

[0068] S4.将4.5g中间体3溶于50ml甲醇溶液,加入1.35g钨碳、1.35g三氯化铁和15g水合肼作为还原剂,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述4.21g中间体4。

[0069] S5.将3g中间体4溶于混合溶剂(混合溶剂组成为水:PEG,其比例为10:1)中,加入1.8g乙酰丙酮、0.2g六水合氯化铁,100℃搅拌反应,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述1.82g中间体5。

[0070] S6.将1.5g中间体5溶于4ml二氯甲烷中,室温下加入2ml三氟乙酸,搅拌反应1小时后蒸干溶剂,过柱纯化得到所述1.3g中间体6。

[0071] S7.将1g中间体6溶于无水吡啶,加入1.2g丁二酸酐,40℃搅拌反应10小时后蒸干溶剂,过柱纯化得到目标安眠酮半抗原1.1g。

[0072] 实施例3

[0073] S1.将5g 3-甲基-4-硝基苯胺溶于60ml四氢呋喃中,加入10ml吡啶作为缚酸剂,室温下加入10g二碳酸二叔丁酯,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述8.1g中间体1。

[0074] S2.将8.0g中间体1溶于100ml乙醇溶液,加入800mg钨碳、800mg三氯化铁和2.5g水合肼作为还原剂,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,过滤、蒸干溶剂,过柱纯化得到所述7.1g中间体2。

[0075] S3.将6.0g中间体2溶于60ml二氯甲烷中,加入10ml三异丙胺缚酸剂,缓慢加入二氯甲烷溶解的4.0g邻硝基苯甲酰氯,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述9.5g中间体3。

[0076] S4.将9g中间体3溶于100ml甲醇溶液,加入900mg钨碳、900mg三氯化铁和6g水合肼作为还原剂,室温下搅拌至反应完全,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述8.8g中间体4。

[0077] S5.将5g中间体4溶于混合溶剂(混合溶剂组成为水:PEG,其比例为20:1)中,加入2.2g乙酰丙酮、0.76g六水合氯化铁,80℃搅拌反应,反应完毕后,蒸干溶剂,过柱纯化得到所述3.8g中间体5。

[0078] S6.将3.8g中间体5溶于10ml二氯甲烷中,室温下加入5ml三氟乙酸,搅拌反应1小时后蒸干溶剂,过柱纯化得到所述3.5g中间体6。

[0079] S7.将2.5g中间体6溶于无水吡啶,加入2g己二酸酐,60℃搅拌反应10小时后蒸干溶剂,过柱纯化得到目标安眠酮半抗原3.1g。

[0080] 以上所述实施例仅表达了本发明的实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制,但凡采用等同替换或等效变换的形式所获得的技术方案,均应落在本发明的保护范围之内。

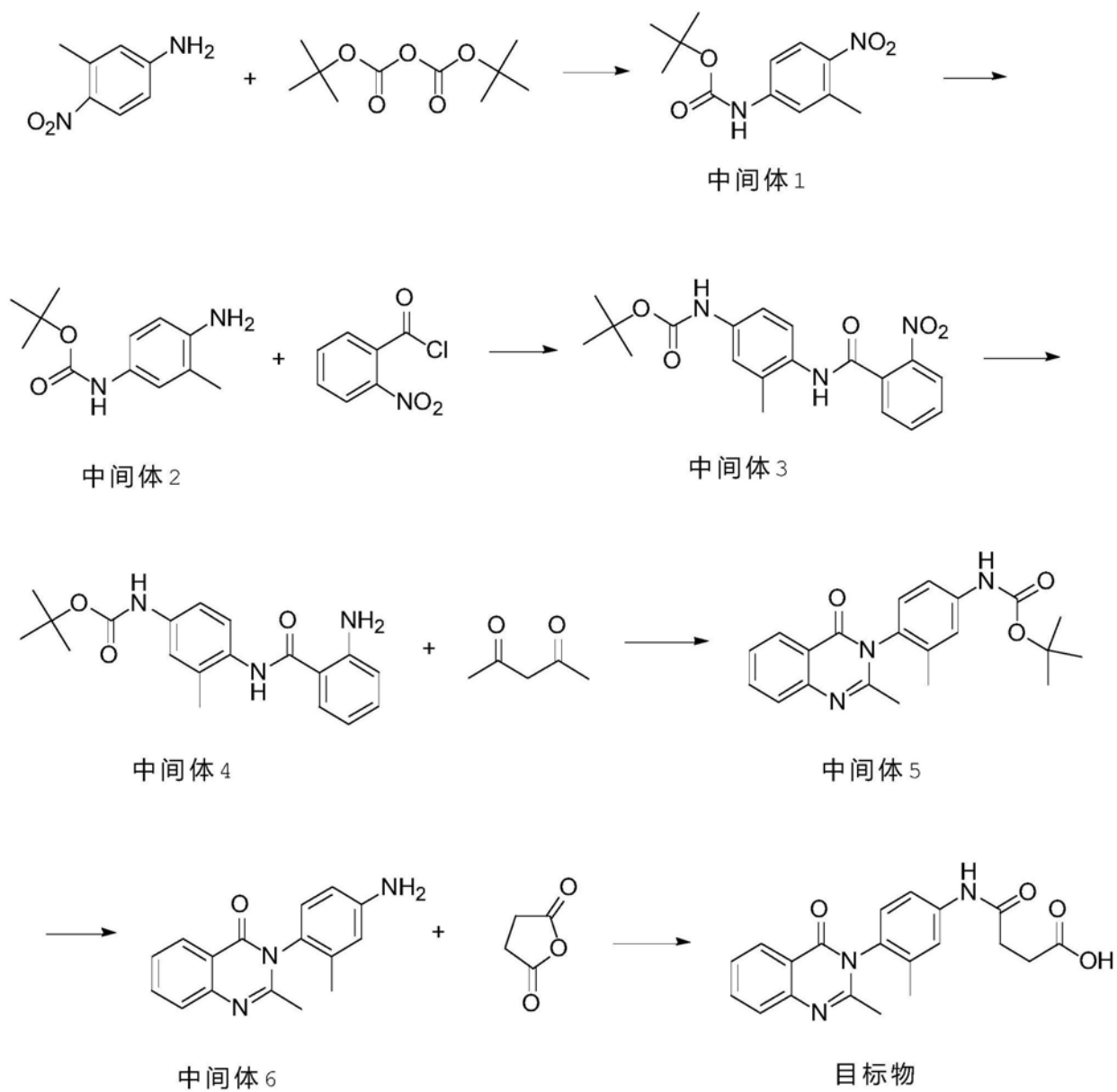


图1

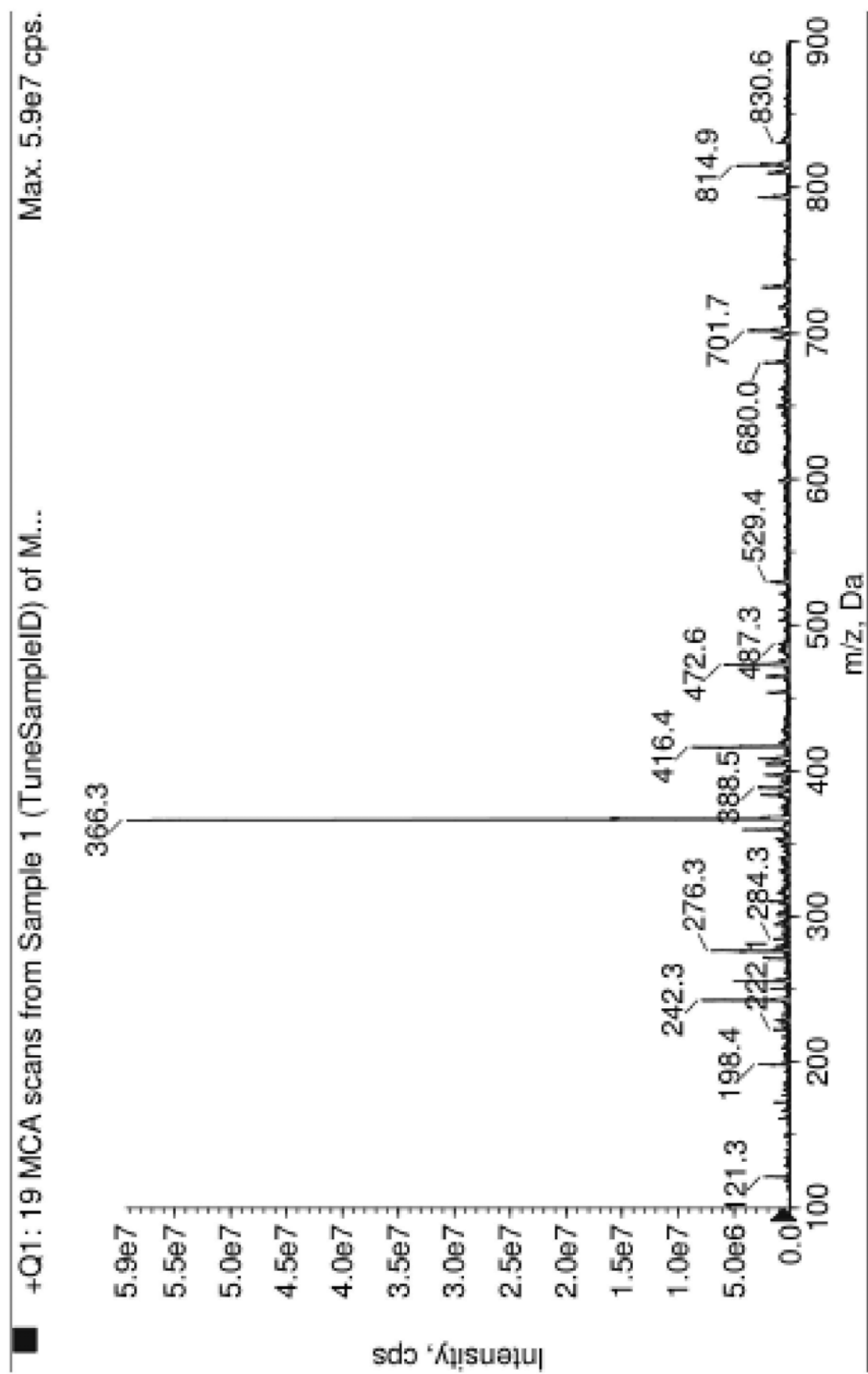


图2

专利名称(译)	一种安眠酮半抗原及其合成方法、应用		
公开(公告)号	CN111018793A	公开(公告)日	2020-04-17
申请号	CN201911259065.7	申请日	2019-12-10
[标]发明人	杨星星 王西丽 申战宾 张丹 李细清 付辉 金虹 林季敏 李城 张鑫		
发明人	杨星星 王西丽 申战宾 张丹 李细清 付辉 金虹 林季敏 李城 张鑫		
IPC分类号	C07D239/91 G01N33/53		
CPC分类号	C07D239/91 G01N33/5308		
代理人(译)	许青华		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种安眠酮半抗原及其合成方法和应用，其合成为用二碳酸二叔丁酯将3-甲基-4-硝基苯胺的氨基进行保护其产物中间体1，中间体1的硝基经过还原后与邻硝基苯甲酰氯生成中间体3；中间体3的硝基经还原后与乙酰丙酮成环反应生成中间体5，中间体5在三氟乙酸下脱Boc保护最后与酸酐反应得到最终目标物。本发明中，合成的安眠酮半抗原既最大程度保留了安眠酮的特征结构，使得安眠酮半抗原的免疫原性明显增强，又具有可以与载体发生偶联的羧基，为后续建立安眠酮的各种免疫分析方法提供基础。

