



(21) 申请号 202211240868.X

(22) 申请日 2022.10.11

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 115477653 A

(43) 申请公布日 2022.12.16

(73) 专利权人 安徽省庆云医药股份有限公司  
地址 230000 安徽省合肥市双凤工业区双  
凤大道金川路南025号

(72) 发明人 黄欢 邹乐乐 林森森 黄庆国

(74) 专利代理机构 合肥正则元起专利代理事务  
所(普通合伙) 34160  
专利代理师 朱明里

(51) Int. Cl.  
C07D 487/20 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 114014864 A, 2022.02.08  
US 2019345163 A1, 2019.11.14  
CN 1886402 A, 2006.12.27  
CN 114014863 A, 2022.02.08  
CN 109789142 A, 2019.05.21  
CN 113788837 A, 2021.12.14  
US 2014274896 A1, 2014.09.18

张茂凤等. 曲拉西利合成路线图解.《中国  
药物化学杂志》. 2022, 第32卷(第4期), 第330-  
334页.

注意:

申请人在申请日后补交了实验数据, 但该数  
据并未包含在本授权公告文档中。

审查员 林春敏

权利要求书2页 说明书8页

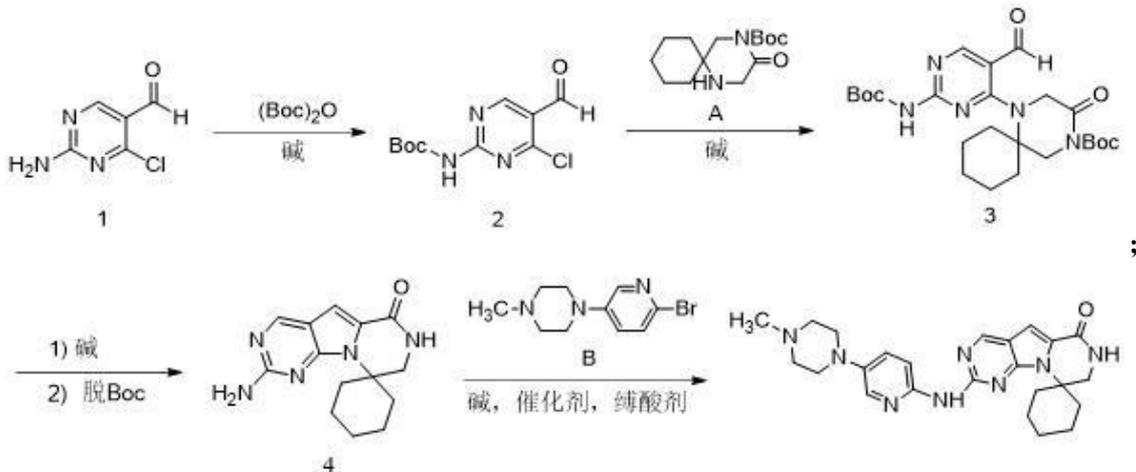
(54) 发明名称

一种曲拉西利关键中间体及曲拉西利的制  
备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种曲拉西利关键中间体及曲  
拉西利的制备方法, 属于化学物质制备技术领  
域, 该方法以2-氨基-4-氯嘧啶-5-甲醛为原料,  
在碱催化下用(Boc)<sub>2</sub>O保护氨基, 得到式2化合  
物, 在碱性条件下式2化合物与式A化合物发生取  
代反应, 得到式3化合物, 在碱的催化下式3化合  
物分子内环合, 调节pH脱去保护基后, 得式4化合  
物, 式4化合物与式B化合物发生亲核取代反应,  
得到曲拉西利; 本发明共经过四步化学反应得到  
最终产品曲拉西利, 反应步骤较少, 反应条件均  
温和可控, 无需使用价格昂贵的钯催化剂和危险  
试剂, 且反应选择性好, 产品纯度高, 收率高, 适  
合工业化生产。

1. 一种曲拉西利的制备方法,其特征在于,合成路线如下所示:



包括以下步骤:

步骤S1、式1化合物在碱的作用下与 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 反应,得式2化合物;

步骤S2、式2化合物在碱的作用下与式A化合物反应,得式3化合物;

步骤S3、式3化合物在碱的作用下进行分子内环合,后经调pH脱除保护基,得式4化合物;

步骤S4、式4化合物在碱及催化剂、缚酸剂的作用下,与式B化合物反应,得到曲拉西利;

所述步骤S4具体如下:将式4化合物和式B化合物加入溶剂中溶解,再加入缚酸剂、催化剂和碱,然后升温反应,检测原料反应完全后淬灭,经萃取、浓缩、重新析晶后,得到曲拉西利;

步骤S4中所述式4化合物、式B化合物、缚酸剂、催化剂和碱的摩尔比为1:1-1.2:0.2-1:0.05-0.5:1.2-2.5;所述缚酸剂为三乙胺、二异丙基乙胺、N,N'-二苄基草酰二胺中的一种;所述催化剂为碘化钾、碘化钠、碘化亚铜中的一种;所述碱为氢氧化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾中的一种;所述反应温度为60-110℃;

所述步骤S1具体如下:将式1化合物溶解在溶剂中,加入碱和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,搅拌升温反应,反应结束后浓缩除溶剂,加后处理溶剂溶解后,加酸调pH至3-4,水洗后浓缩干燥,得到式2化合物;

所述步骤S2具体如下:将式2化合物溶解在溶剂中,然后加入碱和式A化合物,加完升温至回流,反应完降至常温,倒入冰水中析晶,过滤,烘干得到式3化合物;

所述步骤S3具体如下:将式3化合物溶解在溶剂中,加碱后搅拌反应,HPLC检测反应完全后,滴酸淬灭,并调节pH至2-3,用萃取溶剂萃取后,经浓缩、重结晶,得式4化合物;

步骤S1中所述碱为碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠中的一种;

步骤S2中所述碱为碳酸钾、吡啶、三乙胺、DBU中的一种;

步骤S3中所述碱为氢氧化钠、甲醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾中的一种。

2. 根据权利要求1所述的一种曲拉西利的制备方法,其特征在于:步骤S1中所述式1化合物、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 和碱的摩尔比为1:1-3:1-5;所述反应温度为40-65℃;反应时间为15-30h。

3. 根据权利要求1所述的一种曲拉西利的制备方法,其特征在于:步骤S2中所述式2化合物、碱和式A化合物的摩尔比为1:1-4:1-1.8。

4. 根据权利要求1所述的一种曲拉西利的制备方法,其特征在于:步骤S3中所述式3化合物与碱的摩尔比为1:1.5-3.5;所述反应时间为6-10h;反应温度为室温。

## 一种曲拉西利关键中间体及曲拉西利的制备方法

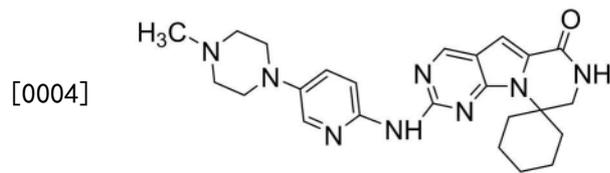
## 技术领域

[0001] 本发明属于化学物质制备技术领域,具体地,涉及一种曲拉西利关键中间体及曲拉西利的制备方法。

## 背景技术

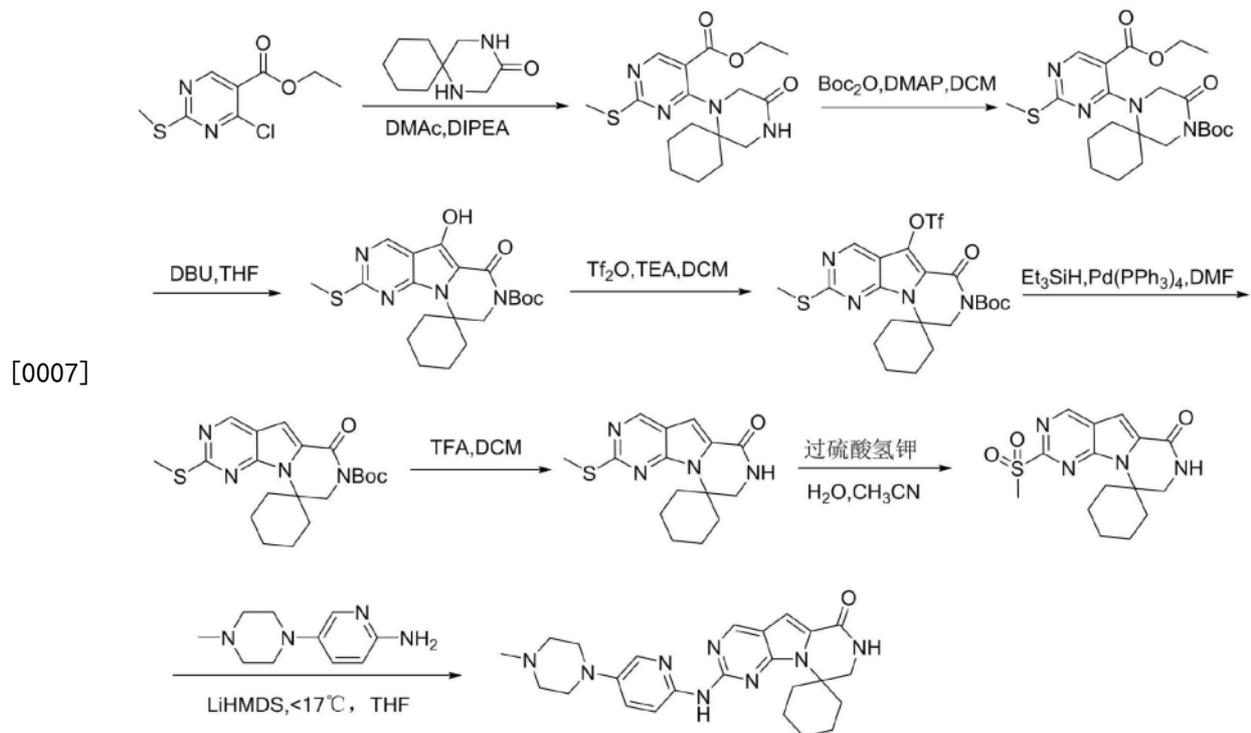
[0002] 曲拉西利(Trilaciclib),化学名:2'-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]-7',8'-二氢-6'H-螺环[环己烷-1,9'-吡嗪[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮,是G1 Therapeutics公司研发的一种细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase4/6,CDK4/6)抑制剂,于2021年2月13日在美国上市,作为在化疗期间预防性给药以保护骨髓和免疫系统功能的产品,临床研究证明其应用能减少广泛期小细胞肺癌患者接受化疗时因骨髓抑制带来的副反应和并发症,具有骨髓保护作用,曾获FDA授予的优先审评资格和突破性疗法认定。

[0003] 曲拉西利的化学结构如下所示:



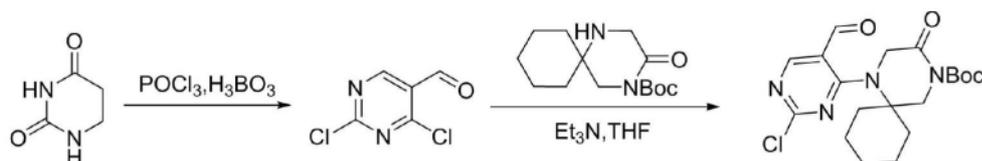
[0005] 目前关于曲拉西利的合成主要有以下几条路线:

[0006] 合成路线一:原研G1治疗公司公布了曲拉西利的合成路线以及提交的中国专利CN109789142B中涉及的改进路线:

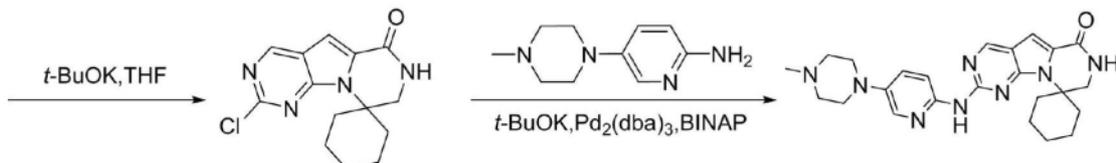


[0008] 以上路线均频繁的进行基团的保护与脱除,较为繁琐,也限制了收率的提高,且都使用了昂贵的钯催化剂,成本较高。

[0009] 合成路线二:武汉九州钰民医药科技有限公司的中国专利CN114014864A公开了一种曲拉西利化合物的制备工艺:



[0010]



[0011] 该合成路线虽减少了合成步骤,但仍不可避免的使用了昂贵的钯催化剂,且第二步与第三步均不可避免的产生副产物,难以除去,影响产品的收率和纯度。

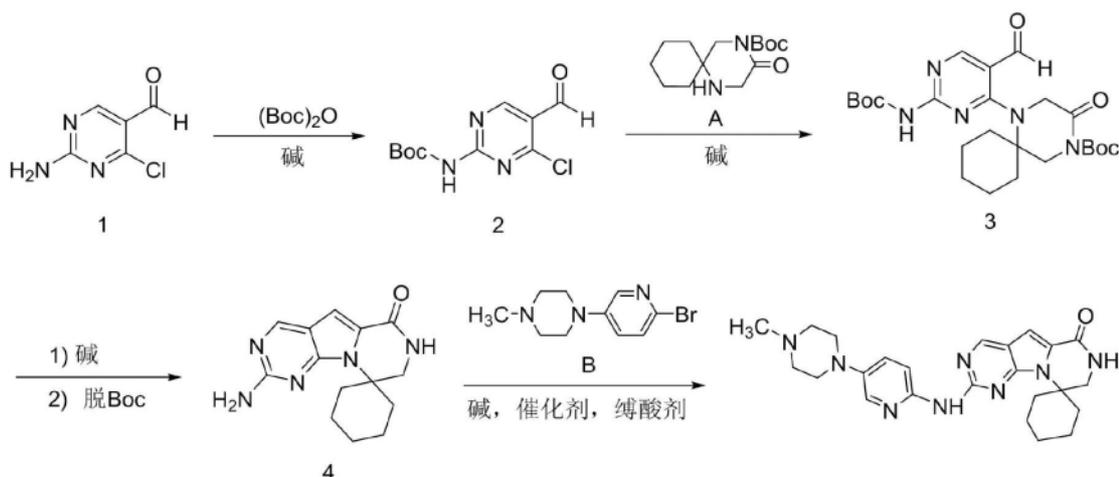
[0012] 综上所述,曲拉西利现有的合成方法或因为步骤过多,收率低,且催化剂昂贵导致成本过高;或因为选择性不佳导致副产物难分离,产品纯度低。因此寻找一条路线新颖、绿色环保、步骤少、成本低、选择性好、收率高的合成路线具有广阔的前景。

## 发明内容

[0013] 为了解决背景技术中提及的技术问题,本发明提供一种曲拉西利关键中间体及曲拉西利的制备方法,该方法操作方便简单、路线新颖、绿色环保,且制备得到的曲拉西利纯度高、收率高。

[0014] 本发明的目的可以通过以下技术方案实现:

[0015] 一种曲拉西利的制备方法,以2-氨基-4-氯嘧啶-5-甲醛(式1化合物)为原料,依次经氨基保护、取代、环合、保护基脱除、取代反应,合成路线如下所示:



[0016]

[0017] 包括以下步骤:

[0018] 步骤S1、式1化合物在碱的作用下与  $(\text{Boc})_2\text{O}$  反应,得式2化合物;

[0019] 步骤S2、式2化合物在碱的作用下与式A化合物反应,得式3化合物;

[0020] 步骤S3、式3化合物在碱的作用下进行分子内环合,后经调pH脱除保护基,得式4化合物;

[0021] 步骤S4、式4化合物在碱及催化剂、缚酸剂的作用下,与式B化合物反应,得到最终产品曲拉西利。

[0022] 进一步地,所述步骤S1具体如下:

[0023] 将式1化合物溶解在溶剂中,加入碱和(Boc)<sub>2</sub>O,搅拌升温反应,式1化合物在碱催化下用(Boc)<sub>2</sub>O保护氨基,反应结束后浓缩除溶剂,加后处理溶剂溶解后,加酸调pH至3-4,水洗后浓缩干燥,得到式2化合物。

[0024] 进一步地,步骤S1中所述式1化合物、(Boc)<sub>2</sub>O和碱的摩尔比为1:1-3:1-5,优选为1:1-2:1.5-3;所述碱为碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠中的一种,优选为碳酸钾。

[0025] 进一步地,步骤S1中所述溶剂为THF、乙腈、DCM中的一种,优选为THF;所述后处理溶剂为DCM、EA、甲苯中的一种;所述酸为盐酸、硫酸、硝酸、醋酸中的一种。

[0026] 进一步地,步骤S1中所述反应温度为40-65℃,优选为55-65℃;反应时间为15-30h。

[0027] 进一步地,所述步骤S2具体如下:

[0028] 将向式2化合物溶解在溶剂中,然后加入碱和式A化合物,加完升温至回流,在碱性条件下式2化合物与式A化合物发生取代反应,反应完降至常温,倒入冰水中析晶,过滤,烘干得到式3化合物。

[0029] 进一步地,步骤S2中所述式2化合物、碱和式A化合物的摩尔比为1:1-4:1-1.8,优选为1:1-1.5:1-1.2;所述碱为碳酸钾、吡啶、三乙胺、DBU中的一种,优选为三乙胺。

[0030] 进一步地,步骤S2中所述溶剂为DCM、THF、乙腈、甲苯、NMP中的一种,优选为THF。

[0031] 进一步地,步骤S2中所述回流时间为3-8h。

[0032] 进一步地,所述步骤S3具体如下:

[0033] 将式3化合物溶解在溶剂中,加碱后搅拌反应,在碱的催化下式3化合物分子内环合,HPLC检测反应完全后,滴酸淬灭,并调节pH至2-3脱去保护基,用萃取溶剂萃取后,经浓缩、重结晶,得式4化合物。

[0034] 进一步地,步骤S3中所述式3化合物与碱的摩尔比为1:1.5-3.5,优选为1:2-2.5;所述碱为氢氧化钠、甲醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾中的一种,优选为叔丁醇钾。

[0035] 进一步地,步骤S3中所述溶剂为DCM、THF、乙腈、甲苯、NMP中的一种,优选为THF;所述萃取溶剂为DCM、EA、甲苯中的一种;所述重结晶溶剂为甲醇、乙醇、EA中的一种。

[0036] 进一步地,步骤S3中所述反应时间为6-10h;反应温度为室温。

[0037] 进一步地,所述步骤S4具体如下:

[0038] 将式4化合物和式B化合物加入溶剂中溶解,再加入缚酸剂、催化剂和碱,然后升温反应,式4化合物与式B化合物发生亲核取代反应,检测原料反应完全后淬灭,经萃取、浓缩、重新析晶后,得到曲拉西利。

[0039] 进一步地,步骤S4中所述式4化合物、式B化合物、缚酸剂、催化剂和碱的摩尔比为1:1-1.2:0.2-1:0.05-0.5:1.2-2.5;所述缚酸剂为三乙胺、二异丙基乙胺、N,N'-二苄基草酰二胺中的一种,优选为N,N'-二苄基草酰二胺;所述催化剂为碘化钾、碘化钠、碘化铜、碘化亚铜中的一种,优选为碘化亚铜;所述碱为氢氧化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾中的一种,优选为

叔丁醇钾。

[0040] 进一步地,步骤S4中所述溶剂为乙醇、正丁醇、叔丁醇、甲苯、NMP中的一种,优选为叔丁醇。

[0041] 进一步地,步骤S4中所述反应温度为60-110℃,优选为90-105℃。

[0042] 本发明的有益效果:

[0043] 本发明仅经过四步化学反应就能得到最终产品曲拉西利,与现有技术相比,本发明的合成路线新颖,反应步骤少,反应所用的原料和试剂均廉价易得,无需使用价格昂贵的钯催化剂和危险试剂,绿色环保,反应条件均温和可控,操作简便,产品纯度高、收率高,适合工业化生产。本发明具有广阔的前景和工业化应用价值。

### 具体实施方式

[0044] 下面将结合本发明实施例,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例,都属于本发明保护的范围。

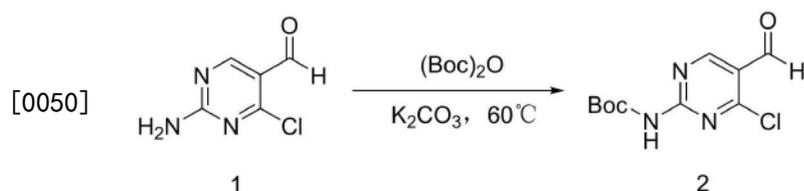
[0045] 实施例1

[0046] 一种曲拉西利的制备方法,具体包括以下步骤:

[0047] 步骤S1、式2化合物的合成

[0048] 在室温下,将2-氨基-4-氯嘧啶-5-甲醛(式1化合物15.7g,0.1mol)溶解在157mL THF中,再加入20.7g碳酸钾,搅拌条件下滴加(Boc)<sub>2</sub>O(21.8g,0.1mol),滴加完升温至60℃,继续保温反应24h;HPLC检测原料反应完全,将溶剂浓缩干,加80mL EA溶解,滴加0.5N盐酸调pH至3-4,分液后再用50mL水水洗一次有机层,最后浓缩干燥,得淡黄色油状物的式2化合物25.2g,收率98.0%;

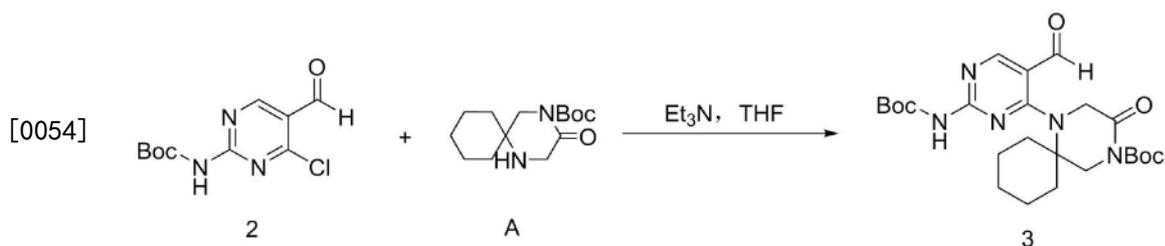
[0049] 反应方程式如下所示:



[0051] 步骤S2、式3化合物的合成

[0052] 在室温下,将式2化合物(25.7g,0.1mol)、Et<sub>3</sub>N(11.1g,0.11mol)溶解在257mL THF中,再缓慢滴加式A化合物(28.1g,0.105mol)的THF(112mL)溶液,滴完升温至回流反应3h,反应完降至常温,倒入冰水中搅拌析晶1h,过滤,55℃烘干后,得到式3化合物42.1g,收率86.0%;

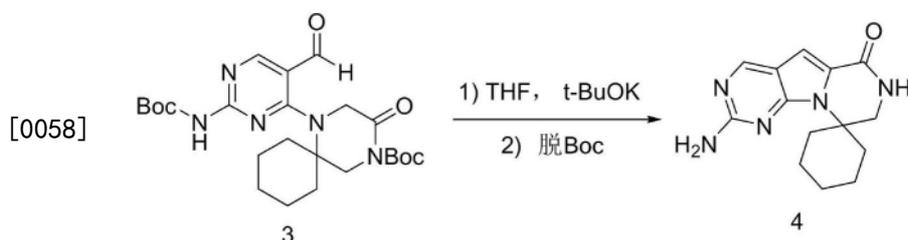
[0053] 反应方程式如下所示:



[0055] 步骤S3、式4化合物的合成

[0056] 在室温下,将式3化合物(24.5g,0.05mol)用294mL THF溶解,后分批加入叔丁醇钾(12.3g,0.11mol),加完后室温继续搅拌反应6h,HPLC检测反应完全后,滴加3N盐酸淬灭,补加150mL水量后,继续滴加盐酸调pH至2-3,再搅拌充分酸化后用EA萃取,NaHCO<sub>3</sub>溶液水洗两遍后干燥,浓缩掉大部分溶剂,0-5℃析晶,过滤后55℃烘干,得固体的式4化合物12.1g,收率89.3%;

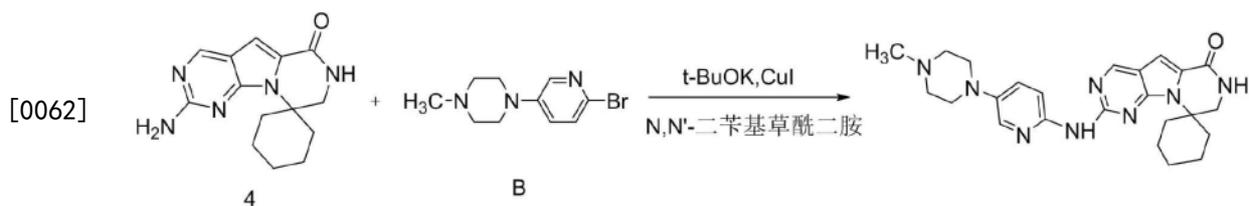
[0057] 反应方程式如下所示:



[0059] 步骤S4、曲拉西利的合成

[0060] 在室温下,将式4化合物(27.1g,0.1mol)与式B化合物(25.6g,0.1mol)分别加到叔丁醇(216mL)中,搅拌溶清,再加入N,N'-二苄基草酰二胺(5.4g,0.02mol)与碘化亚铜(1.9g,0.01mol),最后分批加入叔丁醇钾(16.8g,0.15mol),升温至100℃反应24h,HPLC检测反应完全后,降温至-5-0℃,滴水淬灭,并在淬灭完成后加300mL饱和NaCl水溶液与200mLEA,搅拌0.5h后分液,干燥后将EA旋干,加40mL甲醇,加热溶清后降至5℃析晶,抽滤后烘干,得黄色粉末状固体的曲拉西利39.1g,纯度99.4%,收率87.6%。

[0061] 反应方程式如下所示:



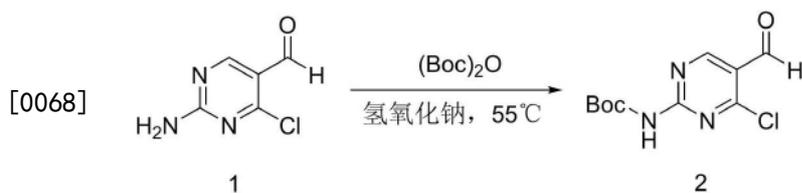
[0063] 实施例2

[0064] 一种曲拉西利的制备方法,具体包括以下步骤:

[0065] 步骤S1、式2化合物的合成

[0066] 在室温下,将2-氨基-4-氯嘧啶-5-甲醛(式1化合物15.7g,0.1mol)溶解在160mL乙腈中,再加入8g氢氧化钠,搅拌条件下滴加(Boc)<sub>2</sub>O(21.8g,0.1mol),滴加完升温至55℃,继续保温反应30h;HPLC检测原料反应完全,将溶剂浓缩干,加80mL DCM溶解,滴加0.5N盐酸调pH至3-4,分液后再用50mL水水洗一次有机层,最后浓缩干燥,得淡黄色油状物的式2化合物24.9g,收率97.0%;

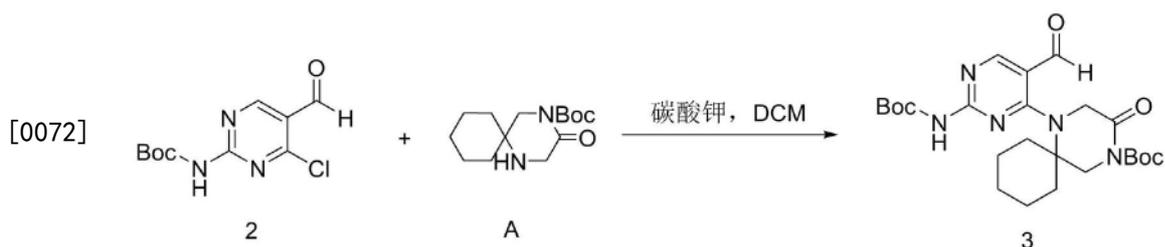
[0067] 反应方程式如下所示：



[0069] 步骤S2、式3化合物的合成

[0070] 在室温下，将式2化合物 (25.7g, 0.1mol)、碳酸钾 (16.6g, 0.12mol) 溶解在260mL DCM中，再缓慢滴加式A化合物 (29.5g, 0.11mol) 的DCM (115mL) 溶液，滴完升温至回流反应5h，反应完降至常温，倒入冰水中搅拌析晶1h，过滤，55℃烘干后，得到式3化合物41.8g，收率85.5%；

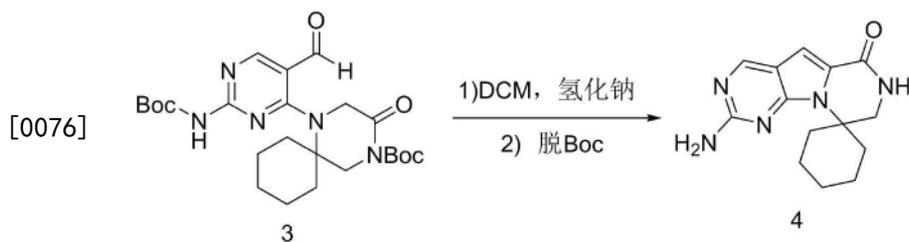
[0071] 反应方程式如下所示：



[0073] 步骤S3、式4化合物的合成

[0074] 在室温下，将式3化合物 (24.5g, 0.05mol) 用295mL DCM溶解，后分批加入氢化钠 (2.8g, 0.115mol)，加完后室温继续搅拌反应8h，HPLC检测反应完全后，滴加3N盐酸淬灭，补加150mL水量后，继续滴加盐酸调pH至2-3，再搅拌充分酸化后用甲苯萃取，NaHCO<sub>3</sub>溶液水洗两遍后干燥，浓缩掉大部分溶剂，0-5℃析晶，过滤后55℃烘干，得固体的式4化合物11.8g，收率87.2%；

[0075] 反应方程式如下所示：



[0077] 步骤S4、曲拉西利的合成

[0078] 在室温下，将式4化合物 (27.1g, 0.1mol) 与式B化合物 (28.2g, 0.11mol) 分别加到甲苯 (216mL) 中，搅拌溶清，再加入三乙胺 (5.1g, 0.05mol) 与碘化钾 (0.83g, 0.005mol)，最后分批加入氢化钠 (2.9g, 0.12mol)，升温至90℃反应24h，HPLC检测反应完全后，降温至-5-0℃，滴水淬灭，并在淬灭完成后加300mL饱和NaCl水溶液与200mL EA，搅拌0.5h后分液，干燥后将EA旋干，加40mL甲醇，加热溶清后降至5℃析晶，抽滤后烘干，得黄色粉末状固体的曲拉西利38.1g，纯度99.2%，收率85.4%。

[0079] 反应方程式如下所示：



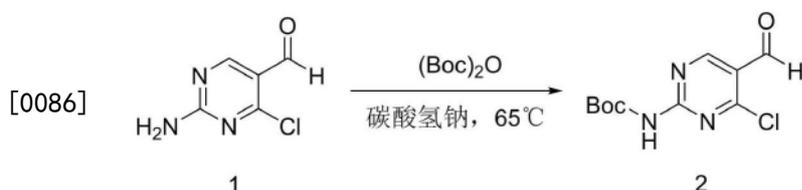
[0081] 实施例3

[0082] 一种曲拉西利的制备方法,具体包括以下步骤:

[0083] 步骤S1、式2化合物的合成

[0084] 在室温下,将2-氨基-4-氯嘧啶-5-甲醛(式1化合物15.7g,0.1mol)溶解在160mL DCM中,再加入25.2g碳酸氢钠,搅拌条件下滴加(Boc)<sub>2</sub>O(43.6g,0.2mol),滴加完升温至65℃,继续保温反应15h;HPLC检测原料反应完全,将溶剂浓缩干,加90mL甲苯溶解,滴加0.5N盐酸调pH至3-4,分液后再用50mL水水洗一次有机层,最后浓缩干燥,得淡黄色油状物的式2化合物25.1g,收率97.6%;

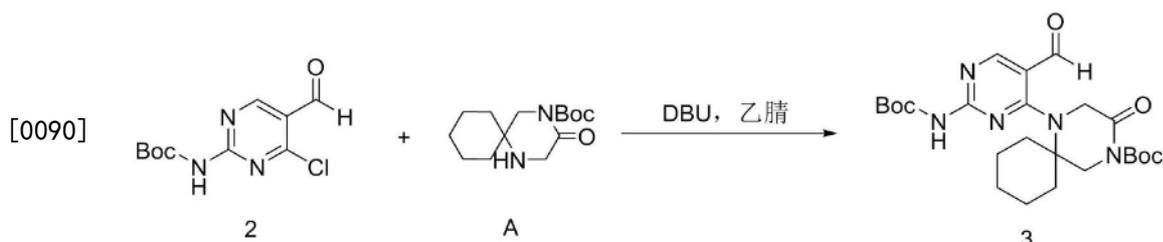
[0085] 反应方程式如下所示:



[0087] 步骤S2、式3化合物的合成

[0088] 在室温下,将式2化合物(25.7g,0.1mol)、DBU(18.2g,0.12mol)溶解在260mL乙腈中,再缓慢滴加式A化合物(32.2g,0.12mol)的乙腈(115mL)溶液,滴完升温至回流反应8h,反应完降至常温,倒入冰水中搅拌析晶1h,过滤,55℃烘干后,得到式3化合物42.0g,收率85.8%;

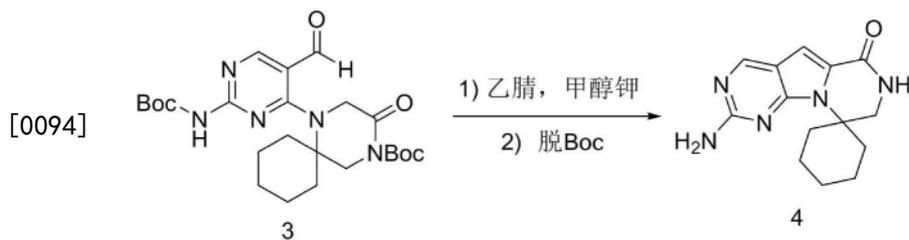
[0089] 反应方程式如下所示:



[0091] 步骤S3、式4化合物的合成

[0092] 在室温下,将式3化合物(24.5g,0.05mol)用295mL乙腈溶解,后分批加入甲醇钾(8.75g,0.125mol),加完后室温继续搅拌反应10h,HPLC检测反应完全后,滴加3N盐酸淬灭,补加150mL水量后,继续滴加盐酸调pH至2-3,再搅拌充分酸化后用DCM萃取,NaHCO<sub>3</sub>溶液水洗两遍后干燥,浓缩掉大部分溶剂,0-5℃析晶,过滤后55℃烘干,得固体的式4化合物12.0g,收率88.4%;

[0093] 反应方程式如下所示:



[0095] 步骤S4、曲拉西利的合成

[0096] 在室温下,将式4化合物(27.1g,0.1mol)与式B化合物(30.7g,0.12mol)分别加到NMP(216mL)中,搅拌溶清,再加入二异丙基乙胺(12.9g,0.1mol)与碘化钠(7.5g,0.05mol),最后分批加入叔丁醇钠(24.0g,0.25mol),升温至105℃反应24h,HPLC检测反应完全后,降温至-5-0℃,滴水淬灭,并在淬灭完成后加300mL饱和NaCl水溶液与200mL EA,搅拌0.5h后分液,干燥后将EA旋干,加40mL甲醇,加热溶清后降至5℃析晶,抽滤后烘干,得黄色粉末状固体的曲拉西利38.7g,纯度99.3%,收率86.7%。

[0097] 反应方程式如下所示:



[0099] 在说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“示例”、“具体示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不一定指的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任何一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。

[0100] 以上内容仅是对本发明所作的举例和说明,所属本技术领域的技术人员对所描述的具体实施例做各种各样的修改或补充或采用类似的方式替代,只要不偏离发明或者超越本权利要求书所定义的范围,均应属于本发明的保护范围。