



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109776527 A

(43)申请公布日 2019.05.21

(21)申请号 201910130527.9

(22)申请日 2019.02.21

(71)申请人 药雅科技(上海)有限公司

地址 201800 上海市嘉定区菊园新区树屏路588弄37号2042室

(72)发明人 曾兆森 梁永宏

(74)专利代理机构 北京市鼎立东审知识产权代理有限公司 11751

代理人 陈佳妹

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

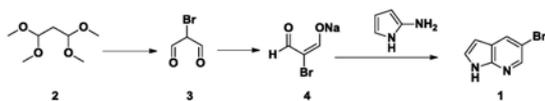
权利要求书2页 说明书4页

(54)发明名称

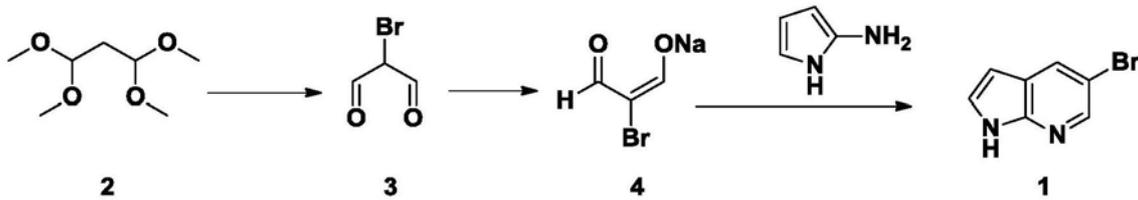
一种5-溴-7-氮杂吲哚的合成方法

(57)摘要

本发明提供了一种5-溴-7-氮杂吲哚的合成方法。本发明属于医药化学合成领域。本发明以1,1,3,3-四甲氧基丙烷2为原料,与溴素反应得到中间体3,中间体3在碱作用下得到中间体4,中间体4与2-氨基吡咯反应得到5-溴-7-氮杂吲哚1。本发明反应步骤少、原料易得、收率高,且污染小,容易进行放大生产。

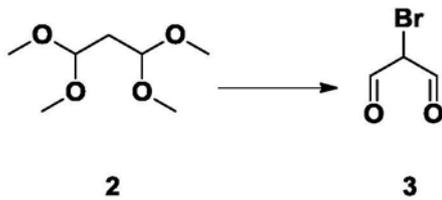


1.5-溴-7-氮杂吲哚的合成方法,以本发明以1,1,3,3-四甲氧基丙烷2为原料,与溴素反应得到中间体3,中间体3在碱作用下得到中间体4,中间体4与2-氨基吡咯反应得到5-溴-7-氮杂吲哚1,其合成路线为:

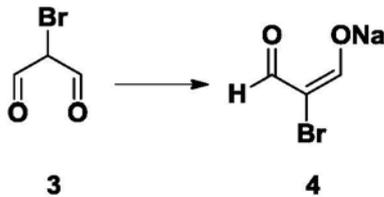


2. 根据权利要求1所述的5-溴-7-氮杂吲哚的合成方法,所述合成方法包括如下步骤:

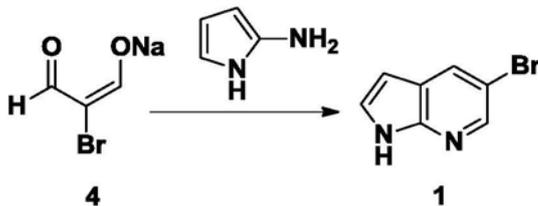
(1) 以1,1,3,3-四甲氧基丙烷2为原料,与溴素反应得到中间体3;



(2) 中间体3在碱作用下得到中间体4。



(3) 中间体4与2-氨基吡咯反应得到5-溴-7-氮杂吲哚1。



3. 根据权利要求2所述的5-溴-7-氮杂吲哚的合成方法,其特征在于:在所述步骤(1)中所用的溶剂选自水,甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯、N,N-二乙基甲酰胺、N,N-二乙基乙酰胺中的一种或几种的混合物;所用的反应温度是0℃~溶剂的回流温度;所用的酸醋酸,盐酸,硫酸,硝酸,磷酸,对甲苯磺酸中的一种或几种的混合物。

4. 根据权利要求2所述的5-溴-7-氮杂吲哚的合成方法,其特征在于:在所述步骤(2)中,所用的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、碳酸氢钠、吡啶、三异丙基胺、碳酸氢钾中的一种或几种的混合物;所用的溶剂选自水,甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲基叔丁基醚,二氯甲烷、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯、N,N-二乙基甲酰胺、N,N-二乙基乙酰胺中的一种或几种的混合物;所用的反应温度是0℃~溶剂的回流温度。

5. 根据权利要求2所述的5-溴-7-氮杂吲哚的合成方法,其特征在于:在所述步骤(3)中,所用的酸选自醋酸,氢溴酸,盐酸,硫酸,硝酸,磷酸,对甲苯磺酸中的一种或几种的混合

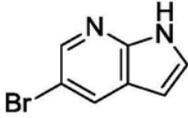
物;所用的溶剂选自水,甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲基叔丁基醚,二氯甲烷、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯、N,N-二乙基甲酰胺、N,N-二乙基乙酰胺中的一种或几种的混合物;所用的反应温度是0℃~溶剂的回流温度。

一种5-溴-7-氮杂吲哚的合成方法

技术领域：

[0001] 本发明涉及一种医药中间体的合成方法，具体而言，本发明涉及一种5-溴-7-氮杂吲哚的合成方法。

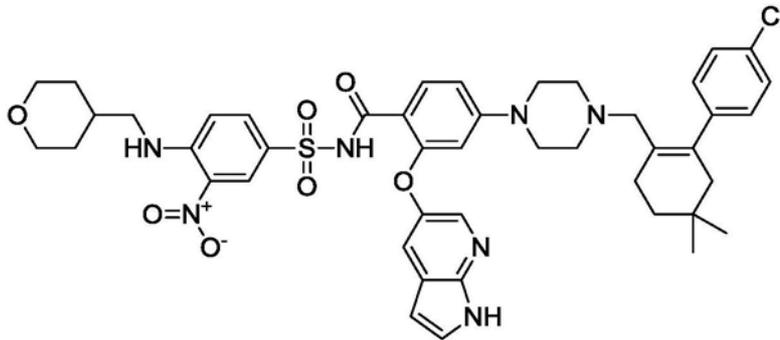
[0002]



技术背景

[0003] ABT-199 (Venetoclax), 化学名2-[(1H-吡咯并[2,3-B]吡啶-5-基)氧基]-4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基]甲基]哌嗪-1-基]-氮-[3-硝基-4-[[[(四氢吡喃-4-基)甲基]氨基]苯磺酰胺]苯甲酸甲酯], 是一种实验性B细胞淋巴瘤因子-2 (BCL-2) 抑制剂, 由艾伯维公司和罗氏公司联合开发。BCL-2是一种可阻止一些细胞(包括淋巴细胞)凋亡的蛋白。ABT-199旨在选择性抑制BCL-2因子的功能, 恢复细胞的通讯系统, 让癌细胞自我毁灭, 以达到治疗肿瘤的效果。主要用于治疗慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤等。

[0004]



ABT-199 (Venetoclax)

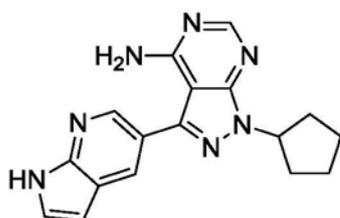
[0005] FDA认为这种药物在治疗带有17p基因缺失突变的慢性粒细胞白血病患者方面有着显著疗效。目前约有3-10%的一线慢性粒细胞白血病患者都带有这种基因突变, 而在出现抗药性的慢性白血病患者中, 这一比例更是高达50%之多。截至目前, 共获得FDA授予的3个突破性治疗药物资格: 2015年4月, FDA授予Venetoclax单药治疗携带17p删除突变的复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的突破性药物资格; 2016年1月, FDA授予Venetoclax联合抗癌药利妥昔单抗 (Rituximab, 美罗华) 治疗复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病的突破性药物资格; 此后不久, FDA又授予Venetoclax与去甲基化药物 (HMAs) 合并用药突变性治疗药物资格, 用于不宜接受标准诱导治疗的既往未治疗的急性髓性白血病患者。此外, 2016年1月初, FDA授予Venetoclax单药治疗既往已接受至少一种疗法的CLL (包括17p缺失CLL) 的新药申请 (NDA) 优先审查资格。2016年4月11日, venetoclax被FDA批准上市, 用于治疗慢性淋巴细胞白血病, 非霍奇金淋巴瘤, 小淋巴细胞淋巴瘤, 弥漫性大B-细胞淋巴瘤, 多发性骨髓瘤等疾病, 是第一个应用于临床的Bcl-2抑制剂。

[0006] 5-溴-7-氮杂吲哚是合成Venetoclax的一种关键中间体,同时,5-溴-7-氮杂吲哚可以用于合成抗癌药物维罗非尼(Vemurafenib,激酶强抑制剂),PP121(细胞信号通路抑制剂),LKB1(AAK1dualinhibitor)等新药。

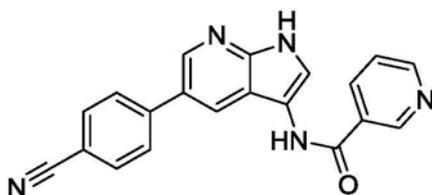


Vemurafenib

[0007]



PP121



LKB1/AAK1 dual inhibitor

[0008] 5-溴-7-氮杂吲哚作为重要的抗肿瘤药物中间体,引发了科学工作者的研发兴趣,目前国内外的合成5-溴-7-氮杂吲哚主要有以下方法:

[0009] 方法1:专利CN201410596601.3为了能快速简便的合成5-溴-7-氮杂吲哚,以2-氨基-3-甲基-5-溴吡啶为原料,在的卡罗酸氧化作用下生成2-硝基-3-甲基-5-溴吡啶,随后在四氢吡咯和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)作用下生成得到中间体,最后在雷尼镍/85%水合肼体系或其他低价金属下作用下还原关环形成5-溴-7-氮杂吲哚。

[0010] 方法2:专利CN201210025316.7提供一种5-溴-7-氮杂吲哚的制备方法,以7-氮杂吲哚为原料,主要包含步骤:7-氮杂吲哚与亚硫酸氢钠反应生成二氢-7-氮杂吲哚-2-磺酸钠盐;二氢-7-氮杂吲哚-2-磺酸钠盐发生溴代反应生成二氢-5-溴-7-氮杂吲哚-2-磺酸钠盐;二氢-5-溴-7-氮杂吲哚-2-磺酸钠盐在碱性条件下脱磺酸钠生成5-溴-7-氮杂吲哚。

[0011] 方法3:专利CN201610114529.5以7-氮杂吲哚为原料,经加氢保护,溴素溴化、铬氧化脱氢等步骤合成5-溴-7-氮杂吲哚。

[0012] 方法4:CN201610020068.5公开了一种5-溴-7-氮杂吲哚的合成工艺,步骤为:将7-氮杂吲哚、雷尼镍、乙醇搅拌并充入氢气反应;反应过滤,滤饼用乙醇洗涤,合并滤液,浓缩干,得7-氮杂吲哚粗品;将该粗品与对甲苯磺酸、二氯甲烷混合,滴加溴素并搅拌;将反应液用硫代硫酸钠洗,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩得5-溴-7-氮杂吲哚产品;将该产品溶于甲苯,加入二氧化锰,加热回流反应;将反应液过滤,滤饼用二氯甲烷洗,合并有机相,

干燥,浓缩得5-溴-7-氮杂吡啶粗品,用PE/EA混合溶液结晶得成品。

[0013] 方法5:CN201610569355.1涉及一种5-溴-7-氮杂吡啶的生产工艺,以7-氮杂吡啶为原料,包括如下步骤:(1)7-氮杂吡啶在催化剂钨负载介孔碳的作用下发生催化氢化反应,生成二氢-7-氮杂吡啶;(2)所述二氢-7-氮杂吡啶在溴化氢和双氧水的作用下发生溴代反应生成二氢-5-溴-7-氮杂吡啶,其中,二氢-7-氮杂吡啶、溴化氢及双氧水的投料摩尔比为1:10~30:1~2,溴代反应的温度为20~30摄氏度;(3)所述的二氢-5-溴-7-氮杂吡啶在二氧化锰/冰醋酸作用下发生氧化脱氢反应生成所述的5-溴-7-氮杂吡啶。

[0014] 方法6:CN201711390143.8公开了一种5-溴-7-氮杂吡啶的合成方法,包括以下步骤:将2-胍基-5-溴吡啶,溶解于溶剂中,加入浓硫酸搅拌混合均匀,加热至温度为70-90℃,加入催化剂,搅拌条件下加入乙醛,回流反应3-4h,反应结束,降至室温后,进行过滤,将滤液进行减压蒸馏,重结晶,制得5-溴-7-氮杂吡啶。

[0015] 方法7:CN201711458438.4涉及一种5-溴-7-氮杂吡啶的合成方法,以7-氮杂吡啶为原料,低压液相加氢破坏吡啶五元环共轭,经氧化溴化、非金属氧化脱氢制备关键医药中间体5-溴-7-氮杂吡啶。

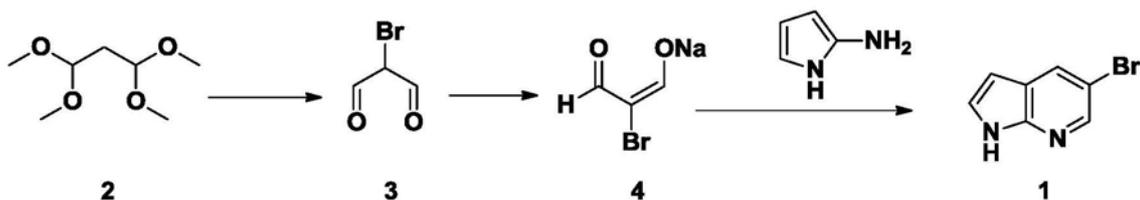
[0016] 其它报道的还有:以2-氨基吡啶为原料,经过溴化、耦合、关环而成。以7-氮杂吡啶为原料,经溴化、消去、还原、氧化等步骤合成5-溴-7-氮杂吡啶等。

[0017] 这些5-溴-7-氮杂吡啶的合成报道,要么需要工艺复杂,污染严重;要么反应条件苛刻,工业成本高,工业效率较低。要么脱保护过程中,采用金属催化,容易导致金属残留超标,这对于医药产品的生产是非常不利的。

发明内容

[0018] 本发明公开了一种5-溴-7-氮杂吡啶的合成方法,本发明以1,1,3,3-四甲氧基丙烷2为原料,与溴素反应得到中间体3,中间体3在碱作用下得到中间体4,中间体4与2-氨基吡啶反应得到5-溴-7-氮杂吡啶1,其合成路线为:

[0019]



[0020] 1.在一优选的实施方案中,在所述步骤(1)中,所用的溶剂选自水;所用的反应温度是室温;所用的酸选自盐酸。

[0021] 2.在一优选的实施方案中,在所述步骤(2)中,所用的溶剂选自水;所用的反应温度是4℃;碱选用的是氢氧化钠。

[0022] 3.在一优选的实施方案中,在所述步骤(3)中,所用的溶剂选自乙醇;所用的反应温度是回流温度;酸选用的是醋酸和氢溴酸的混合液。

[0023] 4.本发明的要点在于:提供一种全新的5-溴-7-氮杂吡啶的合成方法。

[0024] 5.本发明的优势是:本发明反应步骤少、原料易得、收率高,且污染小,容易进行放大生产。

[0025] 下面通过实施例对本发明作进一步的描述,本领域的技术人员应理解,所举实例

只用于解释本发明,并非用于限定本发明的范围。

[0026] 具体实施例方案实施例:5-溴-7-氮杂吡啶的合成

[0027] 1. 中间体3的合成

[0028] 将100g化合物1加入到96ml的水中,0度下,慢慢滴加入5.4ml的盐酸和105.6g的液溴,室温下搅拌过夜,45度下旋掉水,过滤,固体用PE:EA洗若干次,晾干,得到50g中间体3。

[0029] 2. 中间体4的合成

[0030] 将16.8g NaOH加入到400ml的水中,再慢慢加入60g中间体3,减压下旋掉水,直到有固体析出,再加入1L冷的丙酮,4度下搅拌过夜,过滤,固体用500ml冷的丙酮洗2次,用油泵将固体拉干,得到68g中间体4。

[0031] 3. 5-溴-7-氮杂吡啶1的合成

[0032] 将55g中间体3和26g2-氨基吡咯加入到300ml的乙醇中,再慢慢滴加入100ml30%的氢溴酸醋酸,加热回流,冷却,过滤,固体用乙醇和的乙醚各洗3次,晾干,得到53.9g化合物,收率85.5%。

[0033] 本发明不限于上述实例。以上所述仅为本发明的实施例,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。