



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103319483 B

(45)授权公告日 2016.08.03

(21)申请号 201210403422.4

(22)申请日 2012.10.19

(73)专利权人 药源药物化学(上海)有限公司
地址 201203 上海市张江高科技园区李冰路67弄12号

(72)发明人 周岩锋 刘永 汪学章 何训贵
王元

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225
代理人 朱梅 王荣

(51)Int.Cl.
C07D 473/04(2006.01)

审查员 张建宏

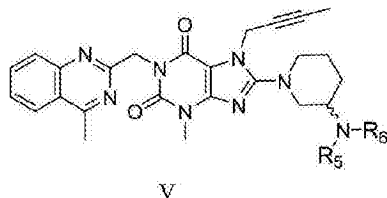
权利要求书4页 说明书22页

(54)发明名称

一种利拉列汀重要中间体的制备方法

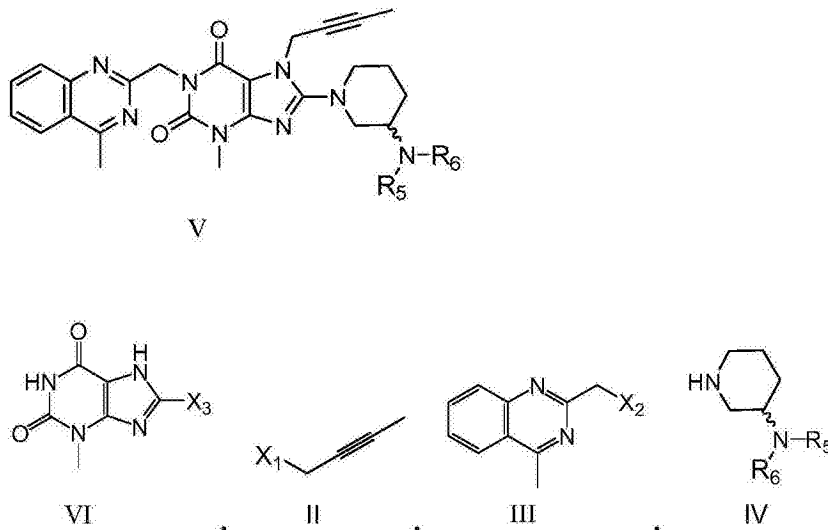
(57)摘要

本发明公开了一种利拉列汀重要中间体的改进制备方法。具体地,公开了具有如下结构的化合物V(利拉列汀重要中间体)的制备方法,进而由化合物V工业化制备具有极佳的化学和光学纯度的二肽基肽酶-4(DPP-IV)抑制剂利拉列汀。所述方法中采用相转移催化剂,产率高、操作简便、环境友好、适用于工业化大规模生产,并可采用“一锅法”实施。



V

1. 一种式I化合物的制备方法,其中,在相转移催化剂和协同催化剂的作用下,在非水溶性溶剂中于0至160°C的温度下,以化合物VI为起始原料,与化合物II发生7位N-取代反应、与化合物III发生1位N-取代反应并与化合物IV发生8位C-取代反应,合成化合物V,



其中,

X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地选自卤素和磺酸酯基;

R_5 和 R_6 各自独立地为H、C1-C16烷氧基羰基、C6-C18芳基C1-C16烷氧基羰基、苄基、对甲氧基苄基、对甲基苄基、对氯苄基、对溴苄基、对硝基苄基、二苯甲基、2,4-二甲氧基苄基、2-羟基苄基、双(4-甲氧基苯基)甲基、三苯基甲基、(4-甲氧基苯基)二苯甲基、9-苄基苄基、甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、苯乙酰基、苯丙酰基、苯甲酰基、对苯基苯甲酰基、邻苯二甲酰基、4-硝基邻苯二甲酰基、连二硫代琥珀酰基、四氯邻苯二甲酰基,或对甲苯磺酰基、苯磺酰基、甲烷磺酰基、2,4,6-三甲氧基苯磺酰基、五甲基苯磺酰基、4-甲氧基苯磺酰基、2,4,6-三甲基苯磺酰基、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰基、2-硝基苯磺酰基、-4-硝基苯磺酰基、2,4-二硝基苯磺酰基、吡啶-2-磺酰基、2-(三甲硅基)乙磺酰基、9-蒽磺酰基、苄基磺酰基、三氟甲基磺酰基、苯甲酰基磺酰基或叔丁基磺酰基;所述C1-C16烷氧基羰基为甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基或叔丁氧基羰基;所述C6-C18芳基C1-C16烷氧基羰基为苄氧基羰基或9-苄基甲氧基羰基;

所述相转移催化剂为具有如下结构的化合物:

(1)所述相转移催化剂选自六烷基三甲基溴化铵、双十六烷基二甲基溴化铵、双十六烷基二甲基氯化铵、双十八烷基二甲基溴化铵、双十八烷基二甲基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、三丁基甲基氯化铵、三丁基甲基溴化铵、三乙基溴化铵、三乙基氯化铵、三丙基甲基氯化铵、三辛基甲基氯化铵、十四烷基三甲基氯化铵、三丙基甲基溴化铵、四丙基氯化铵、四丙基溴化铵、四乙基溴化铵、四乙基氯化铵、四丁基硫酸氢铵、双十烷基二甲基氯化铵、双十烷基二甲基溴化铵、四丁基溴化铵、苄基三丁基氯化铵和苄基三丁基溴化铵中的一种或多种,或者为选自氢氧化四甲基铵、氢氧化三甲基乙基铵、氢氧化四丁基铵和氢氧化三甲基苄基铵中的一种或多种;或者

(4)所述相转移催化剂选自三苯基甲基溴化磷、三苯基甲基氯化磷、三苯基乙基氯化磷、三苯基乙基溴化磷、三苯基丙基氯化磷、三苯基丙基溴化磷、三苯基苄基氯化磷、三苯基

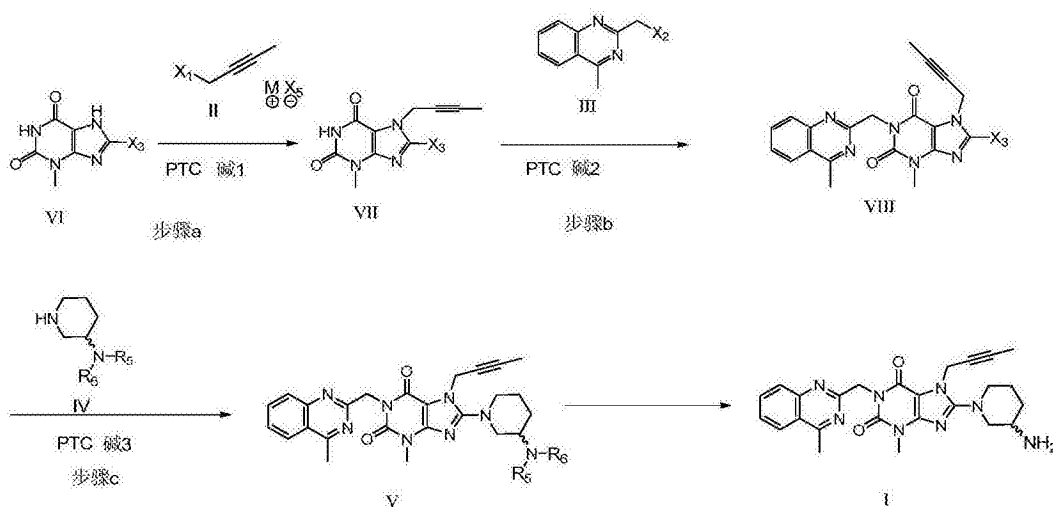
苄基溴化膦、三苯基十二烷基氯化膦、三苯基十二烷基溴化膦、三苯基十六烷基氯化膦、三苯基十六烷基溴化膦、四丁基溴化膦、四丁基氯化膦、四苯基溴化膦和十六烷基三丁基溴化膦中的一种或多种；

基于起始原料化合物VI的用量，所述相转移催化剂的用量为0.2~0.5摩尔当量，

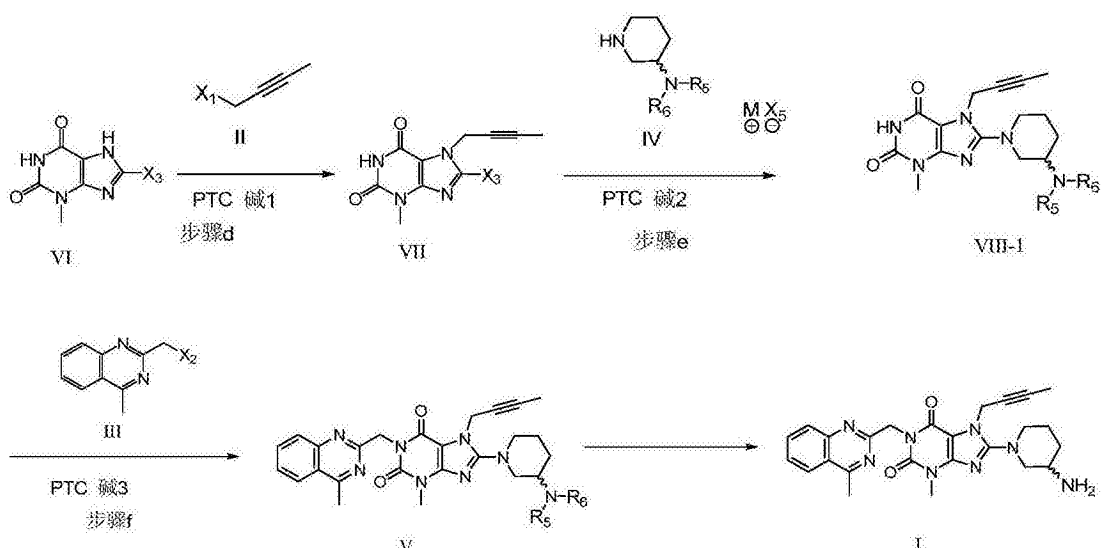
所述协同催化剂的结构为 $M^+X_5^-$ ，其中， X_5^- 为具有负电荷的离子，M为具有正电荷的离子团或金属离子；基于起始原料化合物VI的用量，所述协同催化剂的用量为0.01~1.0摩尔当量，

其进一步包括化合物V的3-氨基脱保护得到化合物I的步骤，所述制备方法按如下路线1或路线2进行：

路线1



路线2



其中，

碱1、碱2和碱3为有机碱或无机碱，其各自独立地选自三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N-甲基吡咯烷酮、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、N-甲基吗啡啉、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、

碳酸氢钾、碳酸铯、磷酸氢二钠、氢氧化钠、氢氧化钾和氢化钠中的一种或多种，

其中，

步骤a-f中所使用的溶剂为选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基异丁酮、正丁醇、叔丁醇、异戊醇、甲苯、二甲苯、氯苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、甲基叔丁基醚、异丙醚、二苯醚、环己烷、正己烷、正庚烷、混合庚烷、异辛烷、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷和1,2-二氯乙烷中的一种或多种，

以及，当步骤a-c均使用同一溶剂，或步骤d-f均使用同一溶剂时，所述制备方法采用“一锅法”实施。

2. 根据权利要求1所述的制备方法，其中，

所述反应在40至120℃的温度下进行。

3. 根据权利要求1所述的制备方法，其中，

所述X₁、X₂和X₃各自独立地选自氟、氯、溴、甲基磺酰基氧基、苯基磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基、对氯苯磺酰基氧基、苄基磺酸酯、2-(4-硝基苯基乙基)磺酸酯或三氟甲基磺酰基氧基；

所述R₅和R₆为H、叔丁氧羰基、9-苄基甲氧羰基或邻苯二甲酰基。

4. 根据权利要求1所述的制备方法，其中，

所述X₁为溴，X₂为氯，X₃为溴或氯。

5. 根据权利要求1所述的制备方法，其中，

化合物IV的3-氨基为手性中心，化合物IV为R-异构体、S-异构体或外消旋体。

6. 根据权利要求1所述的制备方法，其中，

在所述协同催化剂 $\overset{\oplus}{M}\overset{\ominus}{X}_5$ 中，X₅为卤素离子；M为NH₄⁺或碱金属离子。

7. 根据权利要求1所述的制备方法，其中，

在所述协同催化剂 $\overset{\oplus}{M}\overset{\ominus}{X}_5$ 中，X₅为碘或溴离子；M为钾或钠离子。

8. 根据权利要求1所述的制备方法，其中，

所述协同催化剂为溴化锂、溴化钠、溴化钾、碘化锂、碘化钠、氯化铵、溴化钠、碘化铵或碘化钾。

9. 根据权利要求1所述的制备方法，其中，

步骤a-f中所使用的溶剂为选自2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、甲苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯和乙酸异丁酯中的一种或多种。

10. 根据权利要求1所述的制备方法，其中，

步骤a和d中的反应物料的摩尔比为VI:II:碱1=1.0:0.8~1.5:1.0~5.0；反应时间为0.5~48小时；

步骤b中反应物料的摩尔比为VII:III:碱2=1.0:0.8~1.5:1.0~5.0；反应时间为0.5~48小时；

步骤c中反应物料的摩尔比为VIII:IV:碱3=1.0:0.8~1.5:1.0~5.0；反应时间为0.5~72小时；

步骤e中反应物料的摩尔比为VII:IV:碱2=1.0:0.8~1.5:1.0~5.0；反应时间为0.5~72小时；

步骤f中反应物料的摩尔比为VIII-1:III:碱3=1.0:0.8~1.5:1.0~5.0;反应时间为0.5~72小时。

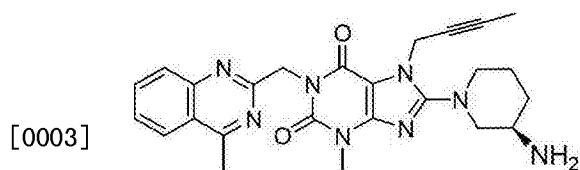
一种利拉列汀重要中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种二肽基肽酶-4(DPP-IV)抑制剂的制备方法,尤其涉及一种利拉列汀重要中间体的改进制备方法。

背景技术

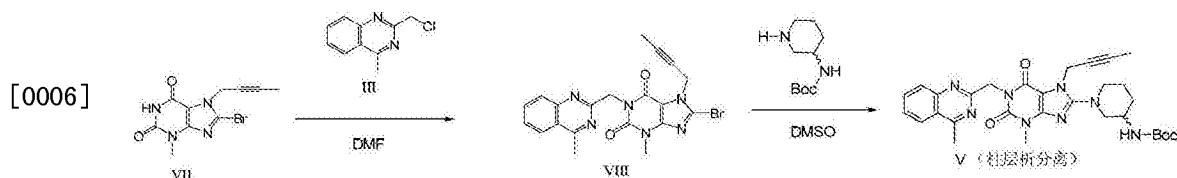
[0002] 利拉列汀(Linagliptin),化学命名:8-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮,分子结构式如下:



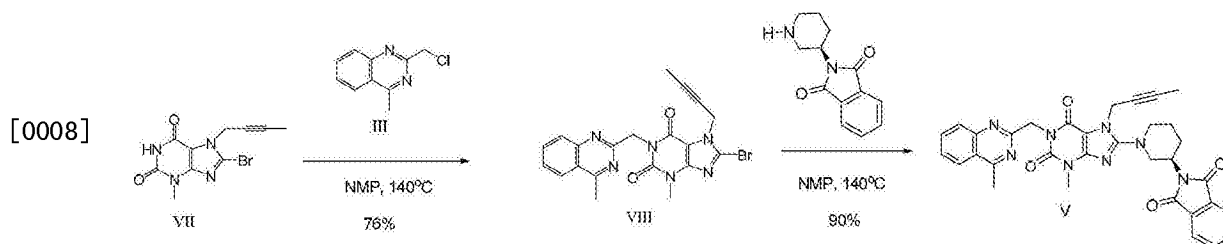
I

[0004] 利拉列汀为德国勃林格殷格翰制药公司(Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.)开发的口服降糖药物,于2011年5月2日经美国FDA批准上市,商品名为Tradjenta。利拉列汀主要通过抑制DPP-IV而控制患者的血糖水平,进而用于结合饮食和运动来控制2型糖尿病人的血糖水平。

[0005] WO 2004/018468公开了化合物8-[3-氨基哌啶-1-基]-黄嘌呤、其异构体、非对应异构体、消旋体及其盐的实例合成。



[0007] WO 2006/048427公开了一种制备手性8-(3-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤、其对应异构体及其生理上可耐受盐的改良方法。



[0009] 上述两种方法中,8-[3-氨基哌啶-1-基]-黄嘌呤都是通过黄嘌呤前体VII,先后与2-氯甲基-4-甲基噻唑啉(III)及3-氨基哌啶衍生物发生N-烷基化反应,制得相应的N-保护的利拉列汀衍生物(V),最后再去保护制备利拉列汀(I)。

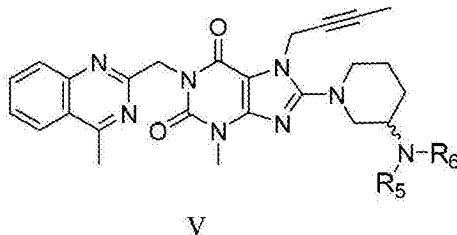
[0010] 上述制备方法中,所用溶剂为水溶性的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)或N-甲基吡咯烷酮(NMP)等,每一步的中间体都需要分离纯化,都是加入水直接析晶,溶剂难以再回收利用,造成较大的废液污染,并且中间体的分离操作繁琐、生产周期长、能耗高。难以实现工业化生产的“绿色化学”需求。并且,由上述合成工艺制得最终产品需要通过柱

层析来分离纯化,难以实现工业化大生产的需求。

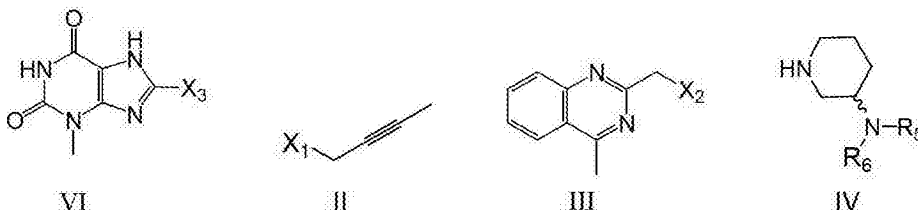
[0011] 因此,急需一种产率高、操作简便、环境友好、适用于工业化大规模生产的利拉列汀衍生物的制备方法,进而能够工业化制备具有极佳的化学和光学纯度的利拉列汀。

发明内容

[0012] 本发明的一个目的为提供如下通式V的利拉列汀衍生物的制备方法,其中在相转移催化剂(PTC)和协同催化剂的作用下,在溶剂中于0至160°C,优选为40至120°C的温度下,以化合物VI为起始原料,与化合物II发生7位N-取代反应、与化合物III发生1位N-取代反应并与化合物IV发生8位C-取代反应,合成化合物V。



[0013]



[0014] 其中,

[0015] X_1 、 X_2 和 X_3 均为离去基团,其各自独立地选自卤素(例如氟、氯或溴)和磺酸酯基(例如甲基磺酰基氧基(MsO)、苄基磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基、对氯苯磺酰基氧基、苄基磺酸酯、2-(4-硝基苄基乙基)磺酸酯或三氟甲基磺酰基氧基)中。 X_1 优选为溴, X_2 优选为氯, X_3 优选为溴或氯。

[0016] R_5 和 R_6 均为N保护基团,其各自独立地为H、C1-C16烷氧基羰基、C6-C18芳基C1-C16烷氧基羰基、苄基、对甲氧基苄基、对甲基苄基、对氯苄基、对溴苄基、对硝基苄基、二苯甲基、2,4-二甲氧基苄基、2-羟基苄基、双(4-甲氧基苄基)甲基、三苯基甲基、(4-甲氧基苄基)二苯甲基、9-苄基苄基、甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、苯乙酰基、苯丙酰基、苯甲酰基、对苯基苯甲酰基、邻苯二甲酰基、4-硝基邻苯二甲酰基、连二硫代琥珀酰基、四氯邻苯二甲酰基,或对甲苯磺酰基、苄磺酰基、甲烷磺酰基、2,4,6-三甲氧基苯磺酰基、五甲基苯磺酰基、4-甲氧基苯磺酰基、2,4,6-三甲基苯磺酰基、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰基、2-硝基苯磺酰基、-4硝基苯磺酰基、2,4-二硝基苯磺酰基、吡啶-2-磺酰基、2-(三甲硅基)乙磺酰基、9-苄基磺酰基、苄基磺酰基、三氟甲基磺酰基、苯甲酰基磺酰基或叔丁基磺酰基等。所述C1-C16烷氧基羰基为甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基或叔丁氧羰基;所述C6-C18芳基C1-C16烷氧基羰基为苄氧羰基或9-苄基甲氧羰基(Fmoc); R_5 和 R_6 各自独立地优选为H、叔丁氧羰基、9-苄基甲氧羰基或邻苯二甲酰基。

[0017] 化合物IV的3-氨基为手性中心,化合物IV可为R-异构体、S-异构体或外消旋体。化合物IV可以是游离碱或与有机酸或无机酸成的哌啶盐。所述哌啶盐为选自盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、己二酸盐、抗坏血酸盐(其D-或L-形

式)、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、4-乙酰氨基-苯甲酸盐、樟脑酸盐、樟脑-10-磺酸盐、癸酸(羊蜡酸)盐、己酸(羊油酸)盐、辛酸(羊脂酸)盐、碳酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环拉酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷-1,2-二磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、半乳糖二酸盐、龙胆酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、2-氧代-戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、萘-1,5-二磺酸盐、萘-2磺酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、烟酸盐、油酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一碳烯酸盐中的一种或多种。

[0018] 所述相转移催化剂(PTC)为具有如下结构的化合物:

[0019] (1)所述相转移催化剂(PTC)的结构为: $R_1R_2R_3R_4N^+X_4^-$

[0020] 其中,

[0021] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为C1-C18烷基或C6-C18芳基。

[0022] X_4 为卤素,例如氟、氯或溴,或为硫酸氢根或羟基。

[0023] 其具体实例为选自六烷基三甲基溴化铵、双十六烷基二甲基溴化铵、双十六烷基二甲基氯化铵、双十八烷基二甲基溴化铵、双十八烷基二甲基氯化铵、苄基三乙基氯化铵、三丁基甲基氯化铵、三丁基甲基溴化铵、三乙基溴化铵、三乙基氯化铵、三丙基甲基氯化铵、三辛基甲基氯化铵、十四烷基三甲基氯化铵、三丙基甲基溴化铵、四丙基氯化铵、四丙基溴化铵、四乙基溴化铵、四乙基氯化铵、四丁基硫酸氢铵、双十烷基二甲基氯化铵、双十烷基二甲基溴化铵、四丁基溴化铵、苄基三丁基氯化铵和苄基三丁基溴化铵等中的一种或多种。或者为选自氢氧化四甲基铵、氢氧化三甲基乙基铵、氢氧化四丁基铵和氢氧化三甲基苄基铵中的一种或多种。

[0024] (2)所述相转移催化剂(PTC)为聚醚类,如链状聚乙二醇 $H(OCH_2CH_2)_nOH$ 、链状聚乙二醇二烷基醚 $R'_1(OCH_2CH_2)_nOR'_2$ 等;

[0025] 其中,

[0026] R'_1 和 R'_2 各自独立地为C1-C18烷基或C6-C18芳基。

[0027] n 为1-44的整数。

[0028] (3)所述相转移催化剂(PTC)为叔胺类 $R''_1R''_2R''_3N$,

[0029] 其中,

[0030] R''_1 、 R''_2 和 R''_3 各自独立地为C1-C18烷基或C6-C18芳基,叔胺类PTC的具体实例为吡啶、三乙胺等。

[0031] (4)所述相转移催化剂(PTC)为季磷盐类 $R'''_1R'''_2R'''_3R'''_4P^+X'^-_4$ 。

[0032] 其中,

[0033] R'''_1 、 R'''_2 、 R'''_3 和 R'''_4 各自独立地为C1-C18烷基或C6-C18芳基。 X'^-_4 为卤素,例如氟、氯或溴,或为硫酸氢根。

[0034] 其具体实例可以是选自三苄基甲基溴化磷、三苄基甲基氯化磷、三苄基乙基氯化磷、三苄基乙基溴化磷、三苄基丙基氯化磷、三苄基丙基溴化磷、三苄基苄基氯化磷、三苄基苄基溴化磷、三苄基十二烷基氯化磷、三苄基十二烷基溴化磷、三苄基十六烷基氯化磷、三苄基十六烷基溴化磷、四丁基溴化磷、四丁基氯化磷、四苄基溴化磷和十六烷基三丁基溴化

膦等中的一种或多种。

[0035] 基于起始原料化合物VI的用量,所述相转移催化剂(PTC)的用量为0.05~1.0摩尔当量。优选的是0.2~0.5摩尔当量。

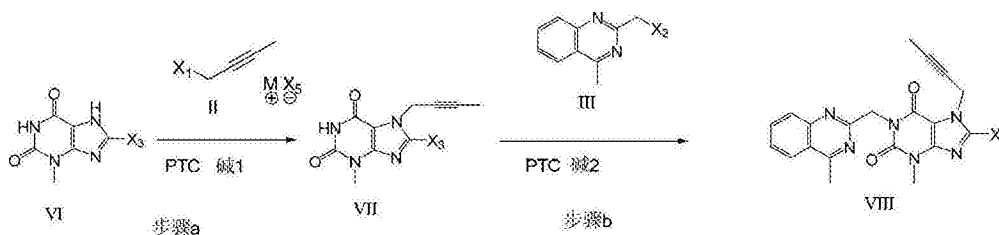
[0036] 所述协同催化剂的结构为 $M^+X_5^-$,基于起始原料化合物VI的用量,其用量为0.01~1.0摩尔当量,其中, X_5 为具有负电荷的离子,优选卤素离子,更优选碘或溴离子; M 为具有正电荷的离子团或金属离子,优选 NH_4^+ 或碱金属离子,更优选钾或钠离子。其具体实例为溴化锂、溴化钠、溴化钾、碘化锂、碘化钠、氯化铵、溴化钠、碘化铵或碘化钾。优选的是碘化钾或碘化钠。

[0037] 所述溶剂,例如可为选自四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、甲基异丁酮(MIBK)、正丁醇、叔丁醇、异戊醇、甲苯、二甲苯、氯苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、甲基叔丁基醚、异丙醚、二苯醚、环己烷、正己烷、正庚烷、混合庚烷、异辛烷、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷中的一种或多种。优选的是使用2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、甲苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯和乙酸异丁酯中的一种或多种。

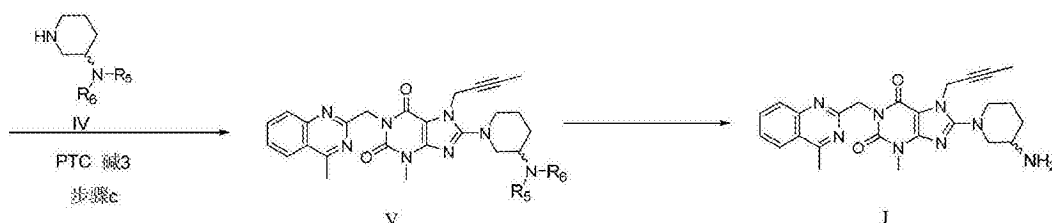
[0038] 随后将得到的通式V化合物除去3-氨基的保护基得到利拉列汀,脱除氨基保护基的方法是本领域公知的常规技术,例如WO 2004/018468及WO 2006/048427中描述的方法。

[0039] 具体地,所述通式V的利拉列汀衍生物的制备方法按如下路线1或路线2进行:

[0040] 路线1

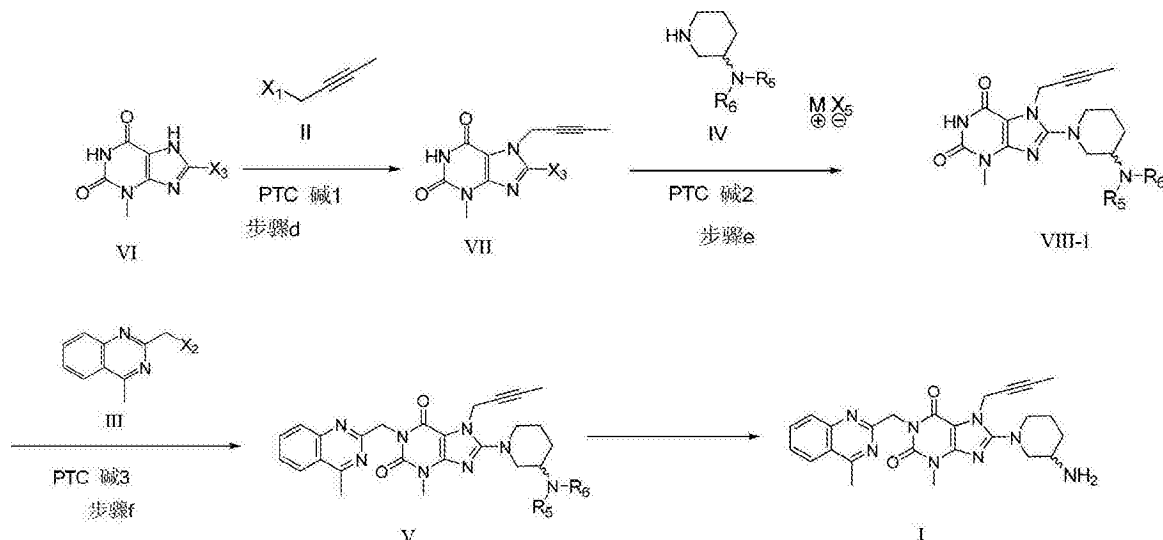


[0041]



[0042] 路线2

[0043]



[0044] 在上述路线中，

[0045] 碱1、碱2和碱3为有机碱或无机碱，其各自独立地选自三乙胺(TEA)、二异丙基乙基胺(DIPEA)、吡啶、NMP、DBU、N-甲基吗啡啉、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸铯、磷酸氢二钠、氢氧化钠、氢氧化钾和氯化钠中的一种或多种。

[0046] 在路线1或2中，步骤a-f中所使用的溶剂同上，各步骤中可使用相同或不同的溶剂，当各步骤使用同一溶剂时，本发明所述方法可采用“一锅法(one-pot method)”实施。

[0047] 化合物III和IV参考文献W02006/048427和JP2007/262040中公开的方法制备。化合物VI参照文献Journal of Medicinal Chemistry, 2009, vol. 52, No. 20, 6433-6445所述的方法制备。化合物II可由市场上购得，也可以通过以2-丁炔-1-醇作为起始原料，参照文献Journal of American Chemical Society, 2009, vol. 131, No. 25, 8772-8774和Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, No. 46, 8417-8420等所述的方法制备。

[0048] 其中，步骤a和d中的反应物料的摩尔比为VI:II:碱1=1:0.8~1.5:1.0~5.0；反应时间为0.5~48小时；

[0049] 步骤b中反应物料的摩尔比为VII:III:碱2=1.0:0.8~1.5:1.0~5.0；反应时间为0.5~48小时；

[0050] 步骤c中反应物料的摩尔比为VIII:IV:碱3=1.0:0.8~1.5:1.0~5.0；反应时间为0.5~72小时；

[0051] 步骤e中反应物料的摩尔比为VII:IV:碱2=1.0:0.8~1.5:1.0~5.0；反应时间为0.5~72小时；

[0052] 步骤f中反应物料的摩尔比为VIII-1:III:碱3=1.0:0.8~1.5:1.0~5.0；反应时间为0.5~72小时。

[0053] 有益效果

[0054] 本发明提供的制备方法与现有的工艺相比，有以下优点：

[0055] 相转移催化剂(PTC)的运用，使路线1、2中的各个形成“C-N”键步骤的反应都能在非水溶性溶剂(如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、甲基异丁酮(MIBK)、正丁醇、叔丁醇、异戊醇、甲苯、二甲苯、氯苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、甲基叔丁基醚、异丙醚、环己烷、正己烷、正庚烷、混合庚烷、异辛烷、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、1，

2-二氯乙烷等)中顺利进行。在这些溶剂中,PTC的引入使得路线1、2中的化合物VII、VIII、VIII-1以及V都能以较高的纯度(95%以上)和收率(85%以上)得到;PTC的缺失,会导致路线1、2中的化合物VIII、VIII-1以及V难以顺利制备。

[0056] PTC的引入,避免了使用原来工艺中必需的而又难以回收的水溶性溶剂(如NMP、DMF、DMSO、DMAC等)的使用。本发明提供的制备方法使溶剂回收成为可能,降低了成本。同时,减少了废液排放,实现了绿色化学,环境友好,更适合工业化大生产。

[0057] PTC的运用,可以将原工艺过程中不可避免产生的(~5%左右),并且难以除去的“O-烷基化”杂质控制在1%以下,有效降低了产品纯化的难度。

[0058] PTC的巧妙运用,使路线1、2中的多步骤形成“C-N”键的反应可以在单一溶剂中实现“一锅法”合成黄嘌呤前体(化合物V)。

[0059] PTC催化的“一锅法”制备黄嘌呤前体(化合物V),操作简便,无需分离中间体,缩短了生产周期、设备要求低,更适合工业化大生产。

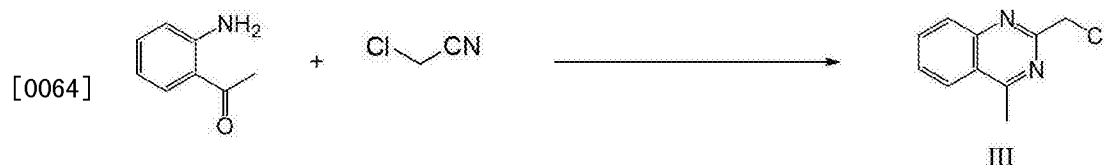
[0060] PTC催化的“一锅法”所得的黄嘌呤前体(化合物V),无需经过柱层析分离纯化,即可进行哌啶-3-氨基保护基的脱除反应来制备利拉列汀。该“一锅法”制备黄嘌呤前体(化合物V)的总收率可达75%。所得化合物V的纯度可达96%。

具体实施方式

[0061] 不需进一步详细说明,本领域技术人员借助前面的描述,可以最大程度地利用本发明。因此,下面提供的实施例仅仅是进一步阐明本发明而已,并不意味着以任何方式限制本发明的范围。其中,实施例1-9为逐步进行的合成法,实施例10-23为采用“一锅法”进行的合成法,实施例24为由化合物V(利拉列汀的重要中间体)经氨基脱保护获得利拉列汀的实例。

[0062] 实施例1:

[0063] 2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III)的合成



[0065] 具体制备方法参见PCT申请(公开号:WO 2006/048427)。

[0066] 实施例2:

[0067] (R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV)的合成

[0068] JP2007/262040公开了一种以D-谷氨酸为原料合成(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶的方法。按照文献方法制备。

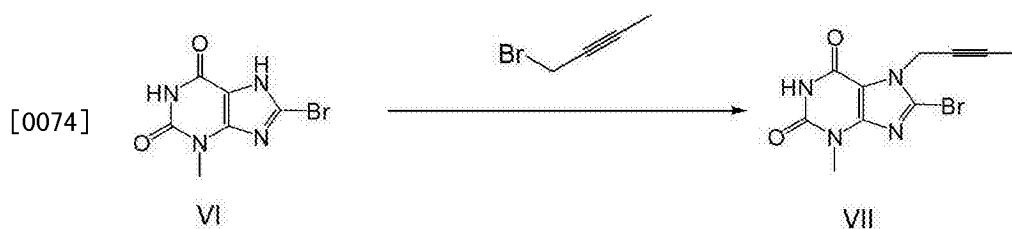
[0069] 实施例3:

[0070] (R)-3-苯二甲酰亚氨基哌啶(化合物IV)的合成

[0071] WO 2006/048427公开了一种以3-氨基吡啶为原料合成(R)-3-苯二甲酰亚氨基哌啶(化合物IV)的方法。按照文献方法制备。

[0072] 实施例4:

[0073] 3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VII)的合成



[0075] 将1g(0.0041mol)8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI,参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2009,vol.52,No.20,6433-6445公开的方法制备)、四氢呋喃(50mL)、二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,0.68g,0.0053mol)、1-溴-2-丁炔(化合物II,0.54g,0.0041mol)和碘化钾(协同催化剂MX₅,0.014g,0.084mmol)在氮气保护下加入到反应瓶中。将三丁基甲基氯化铵(PTC,0.47g,0.002mol)加入到上述混合物中。将反应瓶内容物加热至回流反应1~2小时。降温至室温后,加入水100mL。过滤,收集滤饼,于45°C干燥得3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VII)。

[0076] 产率:1.13g(理论值的93%)

[0077] MS:[M+H]⁺=297/299

[0078] ¹H-NMR(400MHz,DMSO): δ 1.80(s,3H),3.31(s,3H),5.06(s,2H),11.31(s,1H)。

[0079] 化合物VII也可以通过以下方法制备:

[0080] 采用与实施例4相同的方法,但用2-甲基四氢呋喃(50mL)代替四氢呋喃(50mL),并且不加入碘化钾(协同催化剂MX₅,0.014g,0.084mmol)。将反应瓶内容物加热至回流反应~4小时。

[0081] 产率:1.09g(理论值的90%)

[0082] 采用与实施例4相同的方法,但用乙酸乙酯(50mL)代替四氢呋喃(50mL)、用三乙胺(PTC,0.08g,0.00082mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,0.47g,0.002mol)、用三乙胺(碱1,0.53g,0.0053mol)代替二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,0.68g,0.0053mol),并且不加入碘化钾(协同催化剂MX₅,0.014g,0.084mmol)。

[0083] 产率:0.63g(理论值的52%)

[0084] 采用与实施例4相同的方法,但用甲苯(50mL)代替四氢呋喃(50mL)、用聚乙二醇二甲醚(PTC,CH₃O(CH₂CH₂O)_nCH₃,n=3-8,0.5g,0.002mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,0.47g,0.002mol),不加入碘化钾(协同催化剂MX₅,0.014g,0.084mmol)。将反应瓶内容物加热至回流反应~6小时。

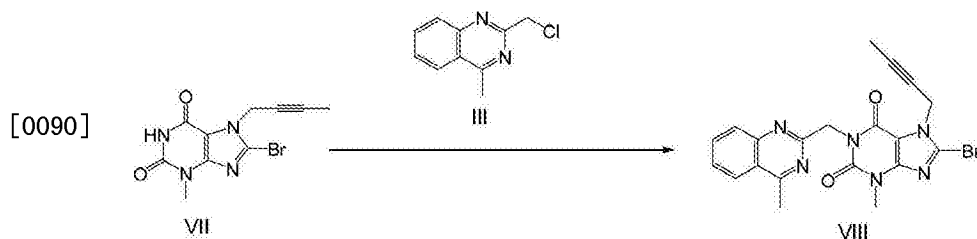
[0085] 产率:0.49g(理论值的41%)

[0086] 采用与实施例4相同的方法,但用乙酸异丙酯(80mL)代替四氢呋喃(50mL)、用碳酸氢钠(碱1,1.89g,0.022mol)代替二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,0.68g,0.0053mol)、用四丁基溴化磷(PTC,1.39g,0.0041mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,0.47g,0.002mol),不加入碘化钾(协同催化剂MX₅,0.014g,0.084mmol)。将反应瓶内容物加热至回流反应~12小时。降温至室温后,加入水150mL。

[0087] 产率:0.68g(理论值的56%)

[0088] 实施例5:

[0089] 1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VIII)的合成



[0091] 将3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VII,1.34g,0.0045mol)、碳酸钾(碱2,1.42g,0.0103mol)、2-氯甲基-4-甲基喹啉(化合物III,0.87g,0.0045mol)、三丁基甲基氯化铵(PTC,0.53g,0.002mol)和2-甲基四氢呋喃(50mL)加入到反应瓶中。加热升温至回流反应3~5小时。降温至室温后,加入水100mL。过滤,收集滤饼,于45°C干燥得1-[(4-甲基喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VIII)。

[0092] 产率:1.78g(理论值的87.1%)

[0093] MS:[M+H]⁺=453/455

[0094] ¹H-NMR(400MHz,DMSO): δ 1.79(t,J=2.3Hz,3H),2.89(s,3H),3.44(s,3H),5.11(q,J=2.2Hz,2H),5.35(s,2H),7.67(m,1H),7.80(d,J=8.3Hz,1H),7.75(m,1H),8.24(d,J=8.1Hz,1H)。

[0095] 化合物VIII也可以通过以下方法制备:

[0096] 采用与实施例5相同的方法,但用四氢呋喃(50mL)代替2-甲基四氢呋喃(50mL),并另外加入碘化钠(协同催化剂MX₅,0.01g,0.09mmol)。

[0097] 产率:1.76g(理论值的86.6%)

[0098] 采用与实施例5相同的方法,但用三乙胺(PTC,0.09g,0.0009mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,0.53g,0.002mol)、用2-甲基四氢呋喃(80mL)代替2-甲基四氢呋喃(50mL)。加热升温至回流反应~32小时。降温至室温后,加入水160mL。

[0099] 产率:1.25g(理论值的61.4%)

[0100] 采用与实施例5相同的方法,但用聚乙二醇二甲醚(PTC,CH₃O(CH₂CH₂O)_nCH₃,n=3-8,0.5g,0.002mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,0.53g,0.002mol)、用乙酸乙酯(60mL)代替2-甲基四氢呋喃(50mL)。加热升温至回流反应~16小时。

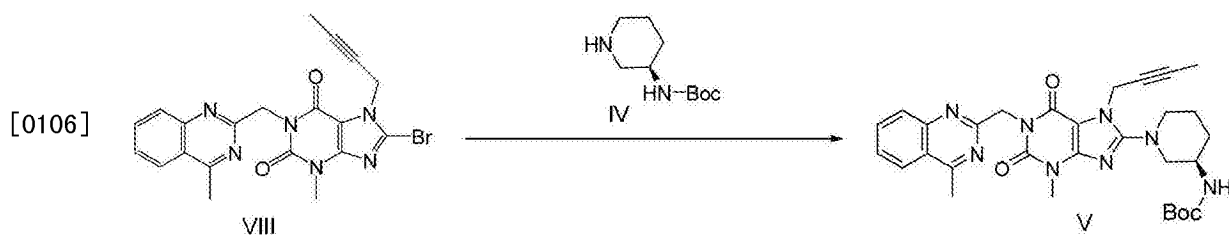
[0101] 产率:0.86g(理论值的42.2%)

[0102] 采用与实施例5相同的方法,但用四丁基溴化磷(PTC,1.53g,0.0045mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,0.53g,0.002mol)、用乙酸异丁酯(50mL)代替2-甲基四氢呋喃(50mL)。加热升温至回流反应~22小时。

[0103] 产率:1.34g(理论值的65.7%)

[0104] 实施例6:

[0105] 1-[(4-甲基喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)的合成



[0107] 将1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VIII, 1.86g, 0.0041mol)、碳酸钾(碱3, 0.85g, 0.0062mol)、(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 0.82g, 0.0041mol)、三丁基甲基氯化铵(PTC, 0.09g, 0.0004mol)和甲苯50mL加入到反应瓶中。加热升温至回流反应8~10小时。降温至室温, 加入50mL水。搅拌后过滤。将滤饼溶于50mL二氯甲烷中, 分别用5%稀HCl、水和饱和氯化钠溶液洗涤。浓缩二氯甲烷溶液得黄嘌呤前体1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)。

[0108] 产率: 2.02g(理论值的86.2%)

[0109] MS: [M+H]⁺=573.4

[0110] ¹H-NMR(400MHz, DMSO): δ 1.39(s, 9H), 1.63-1.70(m, 1H), 1.76(s, 3H), 1.76-1.85(m, 2H), 2.84-2.88(broad, s, CH₃, CH, 4H), 3.00(m, 1H), 3.34(s, 1H), 3.39(s, 3H), 3.56-3.59(m, 2H), 3.65-3.68(m, 1H), 4.87(d, J=1.6Hz, 2H), 5.32(s, 2H), 7.02(d, J=8.0Hz, 1H), 7.66(t, J=7.6Hz, 1H), 7.80(d, J=8.0Hz, 1H), 7.90(dd, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 8.23(d, J=8.0Hz, 1H)。

[0111] 化合物V也可以通过以下方法制备:

[0112] 采用与实施例6相同的方法, 但另外加入碘化钠(协同催化剂MX₅, 0.06g, 0.0004mol)。加热升温至回流反应~7小时。

[0113] 产率: 1.96g(理论值的83.7%)

[0114] 采用与实施例6相同的方法, 但用三乙胺(PTC, 0.08g, 0.0008mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC, 0.09g, 0.0004mol)。加热升温至回流反应~36小时。降温至室温, 加入100mL水。

[0115] 产率: 1.06g(理论值的45.3%)

[0116] 采用与实施例6相同的方法, 但用聚乙二醇二甲醚(PTC, CH₃O(CH₂CH₂O)_nCH₃, n=3-8, 1.02g, 0.0041mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC, 0.09g, 0.0004mol)、用二甲苯80mL代替甲苯50mL。加热升温至回流反应~18小时。降温至室温, 加入100mL水。

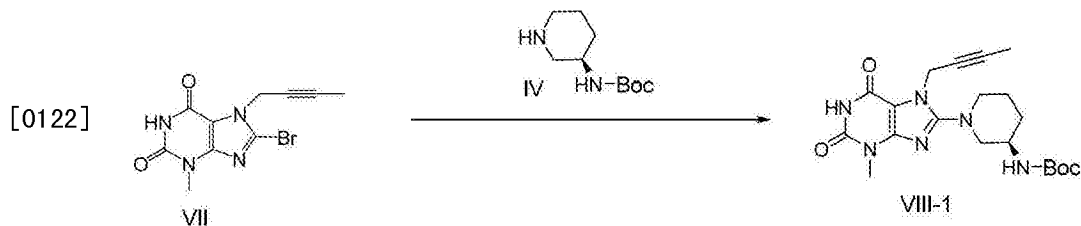
[0117] 产率: 1.19g(理论值的51.0%)

[0118] 采用与实施例6相同的方法, 但用四丁基溴化磷(PTC, 1.39g, 0.0041mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC, 0.09g, 0.0004mol)、用二甲苯50mL代替甲苯50mL。加热升温至回流反应~48小时。

[0119] 产率: 0.89g(理论值的38.4%)

[0120] 实施例7:

[0121] 3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物VIII-1)的合成



[0123] 将3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VII, 1.22g, 0.0041mol)、碳酸钾(碱2, 1.42g, 0.0103mol)、(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 0.821g, 0.0041mol)、四

丁基硫酸氢铵(PTC, 1.39g, 0.0041mol)、碘化钾(协同催化剂MX₅, 0.136g, 0.00082mol)和乙酸异丙酯(50mL)加入到反应瓶中。加热升温至回流反应~18小时。降温至室温后,加入水100mL。过滤,收集滤饼,于45°C干燥得3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物VIII-1)。

[0124] 产率:1.54g(理论值的90.5%)

[0125] MS:[M+H]⁺=417.1

[0126] ¹H-NMR(400MHz, DMSO): δ1.39(s, 9H), 1.63-1.70(m, 1H), 1.77-1.83(broad, m, CH₃, CH₂, 5H), 2.54(s, 1H), 2.79-2.82(m, 1H), 2.90-2.96(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.48-3.60(m, 3H), 4.83(s, 2H), 7.00(d, J=7.2Hz, 1H), 10.91(s, 1H).

[0127] 化合物VIII-1也可以通过以下方法制备:

[0128] 采用与实施例7相同的方法,但用(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 1.06g, 0.0053mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 0.821g, 0.0041mol),并且不加入碘化钾(协同催化剂MX₅, 0.136g, 0.00082mol)。加热升温至回流反应~36小时。

[0129] 产率:1.26g(理论值的74.2%)

[0130] 采用与实施例7相同的方法,但用碳酸钠(碱2, 1.30g, 0.0123mol)代替碳酸钾(碱2, 1.42g, 0.0103mol)、用(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 1.06g, 0.0053mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 0.821g, 0.0041mol)、用三乙胺(PTC, 0.08g, 0.0008mol)代替四丁基硫酸氢铵(PTC, 1.39g, 0.0041mol)、用甲苯(50mL)代替乙酸异丙酯(50mL),并且不加入碘化钾(协同催化剂MX₅, 0.136g, 0.00082mol)。加热升温至回流反应~30小时。

[0131] 产率:0.46g(理论值的27.5%)

[0132] 采用与实施例7相同的方法,但用(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 1.06g, 0.0053mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 0.821g, 0.0041mol)、用聚乙二醇二甲醚(PTC, CH₃O(CH₂CH₂O)_nCH₃, n=3-8, 1.02g, 0.0041mol)代替四丁基硫酸氢铵(PTC, 1.39g, 0.0041mol)、用二甲苯(80mL)代替乙酸异丙酯(50mL),并且不加入碘化钾(协同催化剂MX₅, 0.136g, 0.00082mol)。加热升温至回流反应~40小时。降温至室温后,加入水150mL。

[0133] 产率:0.35g(理论值的21.2%)

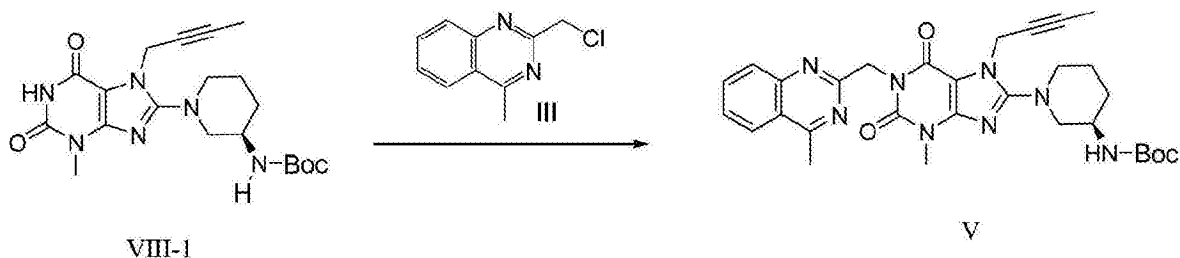
[0134] 采用与实施例7相同的方法,但用碳酸钠(碱2, 1.30g, 0.0123mol)代替碳酸钾(碱2, 1.42g, 0.0103mol)、用(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 1.06g, 0.0053mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 0.821g, 0.0041mol)、用四丁基溴化磷(PTC, 0.83g, 0.0025mol)代替四丁基硫酸氢铵(PTC, 1.39g, 0.0041mol)、用二甲苯(50mL)代替乙酸异丙酯(50mL),并且不加入碘化钾(协同催化剂MX₅, 0.136g, 0.00082mol)。加热升温至回流反应~26小时。

[0135] 产率:0.57g(理论值的33.7%)

[0136] 实施例8:

[0137] 1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)的合成

[0138]



[0139] 将3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物VIII-1, 1.3g, 0.0031mol)、碳酸钾(碱2, 1.28g, 0.0093mol)、2-氯甲基-4-甲基喹啉(化合物III, 0.72g, 0.0037mol)、四丁基溴化铵(PTC, 0.49g, 0.0015mol)和环己烷(50mL)加入到反应瓶中。加热升温至回流反应~15小时。降温至室温后, 加入水100mL。过滤, 收集滤饼, 于45°C干燥得1-[(4-甲基喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)。

[0140] 产率: 1.43g(理论值的80.3%)

[0141] MS: [M+H]⁺=573.4

[0142] ¹H-NMR(400MHz, DMSO): δ 1.39(s, 9H), 1.63-1.70(m, 1H), 1.76(s, 3H), 1.76-1.85(m, 2H), 2.84-2.88(broad, s, CH₃, CH, 4H), 3.00(m, 1H), 3.34(s, 1H), 3.39(s, 3H), 3.56-3.59(m, 2H), 3.65-3.68(m, 1H), 4.87(d, J=1.6Hz, 2H), 5.32(s, 2H), 7.02(d, J=8.0Hz, 1H), 7.66(t, J=7.6Hz, 1H), 7.80(d, J=8.0Hz, 1H), 7.90(dd, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 8.23(d, J=8.0Hz, 1H).

[0143] 化合物V也可以通过以下方法制备:

[0144] 采用与实施例8相同的方法, 但用2-氯甲基-4-甲基喹啉(化合物III, 0.66g, 0.0034mol)代替2-氯甲基-4-甲基喹啉(化合物III, 0.72g, 0.0037mol)、用四丁基溴化铵(PTC, 0.39g, 0.0012mol)代替四丁基溴化铵(PTC, 0.49g, 0.0015mol), 并且另外加入碘化钠(协同催化剂MX₅, 0.09g, 0.0006mol)。加热升温至回流反应~18小时。

[0145] 产率: 1.40g(理论值的78.7%)

[0146] 采用与实施例8相同的方法, 但用2-氯甲基-4-甲基喹啉(化合物III, 0.83g, 0.0043mol)代替2-氯甲基-4-甲基喹啉(化合物III, 0.72g, 0.0037mol)、三乙胺(PTC, 0.06g, 0.0006mol)代替四丁基溴化铵(PTC, 0.49g, 0.0015mol)、甲苯(80mL)代替环己烷(50mL)。加热升温至回流反应~40小时。降温至室温后, 加入水150mL。

[0147] 产率: 1.26g(理论值的71.1%)

[0148] 采用与实施例8相同的方法, 但用聚乙二醇二甲醚(PTC, CH₃O(CH₂CH₂O)_nCH₃, n=3-8, 0.54g, 0.0021mol)代替四丁基溴化铵(PTC, 0.49g, 0.0015mol)、用二甲苯(60mL)代替环己烷(50mL)。加热升温至回流反应~19小时。降温至室温后, 加入水130mL。

[0149] 产率: 1.16g(理论值的65.4%)

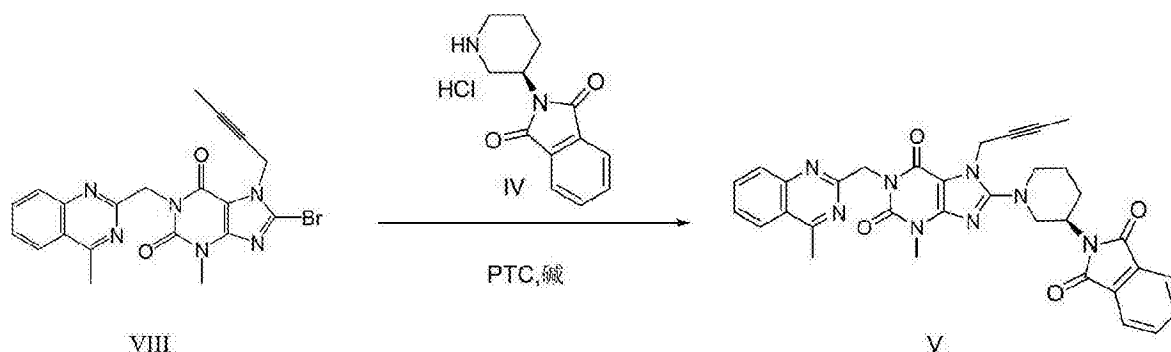
[0150] 采用与实施例8相同的方法, 但用2-氯甲基-4-甲基喹啉(化合物III, 0.83g, 0.0043mol)代替2-氯甲基-4-甲基喹啉(化合物III, 0.72g, 0.0037mol)、用四丁基溴化磷(PTC, 1.05g, 0.0031mol)代替四丁基溴化铵(PTC, 0.49g, 0.0015mol)、用二甲苯(80mL)代替环己烷(50mL)。加热升温至回流反应~40小时。降温至室温后, 加入水150mL。

[0151] 产率: 0.65g(理论值的36.8%)

[0152] 实施例9:

[0153] 1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8(3-(R)-苯二甲酰亚氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物VIII)的合成

[0154]



[0155] 将1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VIII, 1.86g, 0.0041mol)、碳酸钾(碱, 2.27g, 0.016mol)、(R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶盐酸盐(化合物IV, 1.2g, 0.0045mol)和乙酸异丙酯(50mL)加入到反应瓶中, 搅拌0.5小时后。加入三甲基苄基氯化铵(PTC, 0.23g, 0.001mol), 将反应瓶内容物加热升温至回流反应~16小时。降温至室温, 加入50mL水。搅拌后过滤。将滤饼溶于100mL二氯甲烷中, 分别用5%稀HCl、水和饱和氯化钠溶液洗涤。浓缩二氯甲烷溶液得黄嘌呤前体1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8(3-(R)-苯二甲酰亚氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤。

[0156] 产率: 2.19g(理论值的88.7%)

[0157] MS: $[M+H]^+ = 603.1$

[0158] 该化合物V也可以通过以下方法制备:

[0159] 采用与实施例9相同的方法, 但另外加入碘化钠(协同催化剂 MX_5 , 0.012g, 0.082mmol)并用乙酸乙酯(50mL)代替乙酸异丙酯(50mL)。将反应瓶内容物加热升温至回流反应~12小时。降温至室温, 加入50mL水。

[0160] 产率: 2.16g(理论值的87.4%)

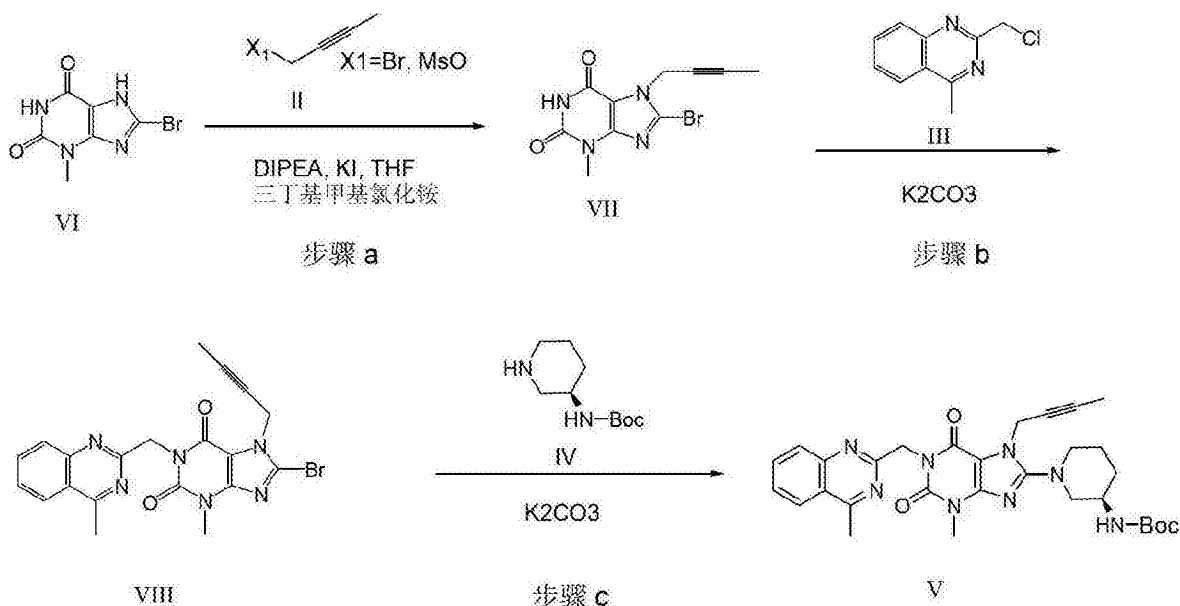
[0161] MS: $[M+H]^+ = 603.1$

[0162] 实施例10:

[0163] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0164] 路线1:

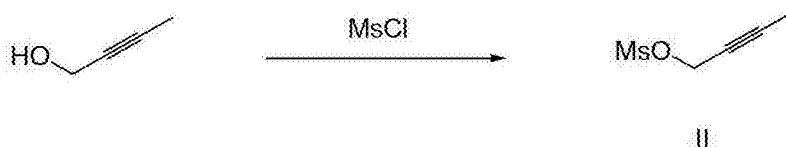
[0165]



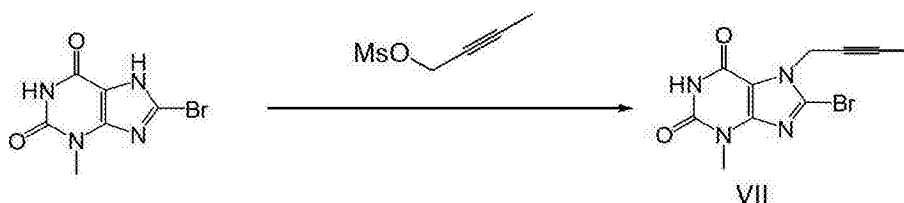
[0166] 步骤a:3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VII)的合成

[0167] 将8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI,参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2009,vol.52,No.20,6433-6445公开的方法制备,10g,0.041mol)、四氢呋喃(100mL)、二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,6.84g,0.053mol)、1-溴-2-丁炔(化合物II,5.42g,0.041mol)和碘化钾(协同催化剂MX₅,0.136g,0.82mmol)在氮气保护下加入到反应瓶中。将三丁基甲基氯化铵(PTC,4.7g,0.020mol)加入到上述混合物中。将反应瓶内容物加热至回流反应~18小时。降温至室温后,反应液可直接用于下一步骤b反应。

[0168] 化合物VII(3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤)也可由另外一种方法获得,如下:



[0169]



[0170] 将2-丁炔-1-醇(2.27g,0.032mol)、四氢呋喃(THF,80ml)和三乙胺(3.92g,0.038mol)在氮气保护下加入到反应瓶中。降温至~0°C,向上述混合物中滴加入甲烷磺酰氯(4.08g,0.036mol)。加完后,反应~1小时。

[0171] 向上述反应混合物中加入8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI,参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2009,vol.52,No.20,6433-6445公开的方法制备,10g,0.041mol)、四氢呋喃(100mL)、二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,6.84g,0.053mol)、1-溴-2-丁炔(化合物II,5.42g,0.041mol)和碘化钾(协同催化剂MX₅,0.136g,0.82mmol)。将

反应瓶内混合物加热到回流反应~18小时。降温至室温后,反应液可直接用于下一步骤b反应。

[0172] 步骤b:1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VIII)的合成

[0173] 将碳酸钾(碱2,14.15g,0.103mol)和2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III,8.68g,0.045mol)加入到上述步骤a制得的反应混合物中。加热升温至回流反应~24小时。降温至室温后,反应液可直接用于下一步骤c反应。

[0174] 步骤c:1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)的合成

[0175] 将碳酸钾(碱3,8.49g,0.062mol)和(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV,8.21g,0.041mol)加入到上述步骤b制得的反应混合物中。加热升温至回流反应~24小时。降温至室温,加入50mL水。搅拌后过滤。将滤饼溶于100mL二氯甲烷中,分别用5%稀HCl、水和饱和氯化钠溶液洗涤。浓缩二氯甲烷溶液得黄嘌呤前体1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)。

[0176] 产率:16.08g(理论值的68.9%)

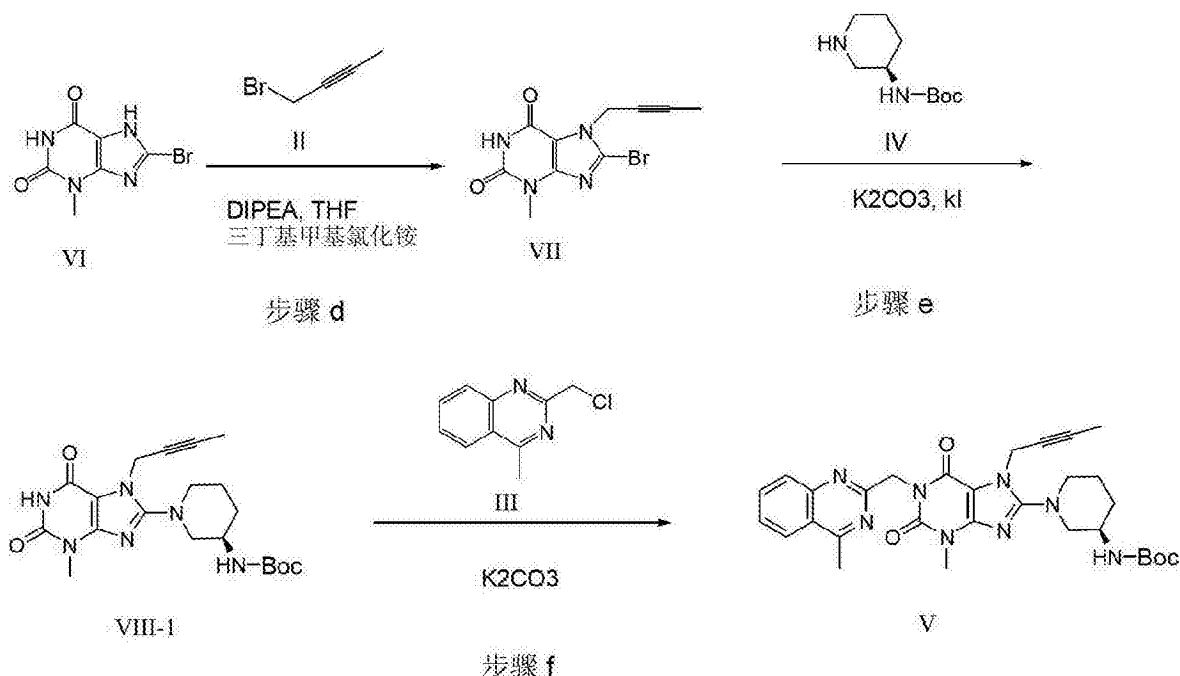
[0177] MS:[M+H]⁺=573.4

[0178] 实施例11:

[0179] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0180] 路线2:

[0181]



[0182] 步骤d:3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(化合物VII)的合成

[0183] 将8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI,参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2009,vol.52,No.20,6433-6445公开的方法制备,10g,0.041mol)、四氢呋喃(100mL)、二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,6.84g,0.053mol)和1-溴-2-丁炔(化合物

II, 5.42g, 0.041mol) 在氮气保护下加入到反应瓶中。将三丁基甲基氯化铵(PTC, 4.7g, 0.020mol) 加入上述混合物中。将反应瓶内容物加热至回流反应~18小时。降温至室温后, 反应液可直接用于下一步骤e反应。

[0184] 步骤e: 3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物VIII-1)的合成

[0185] 将碳酸钾(碱2, 14.15g, 0.103mol)、(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 8.21g, 0.041mol)和碘化钾(协同催化剂MX₅, 0.136g, 0.82mmol)加入到上述步骤d的反应混合物中。加热升温至回流反应~26小时。降温至室温后, 反应液可直接用于下一步反应。

[0186] MS: [M+H]⁺=417.1

[0187] 步骤f: 1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)的合成

[0188] 将碳酸钾(碱3, 8.49g, 0.062mol)和2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III, 8.68g, 0.045mol)加入到上述步骤e的反应混合物中。加热升温至回流反应~32小时。降温至室温, 加入50mL水。搅拌后过滤。将滤饼溶于100mL二氯甲烷中, 分别用5%稀HCl、水和饱和氯化钠溶液洗涤。浓缩二氯甲烷溶液得黄嘌呤前体1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤。

[0189] 产率: 15.1g(理论值的64.7%)

[0190] MS: [M+H]⁺=573.4

[0191] 实施例12:

[0192] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0193] 采用与实施例10相同的方法,

[0194] 但在步骤a中, 用乙酸乙酯(100mL)代替四氢呋喃(100mL)、用四丁基氯化铵(PTC, 0.56g, 0.002mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC, 4.7g, 0.020mol)。将反应瓶内容物加热至回流反应~38小时。

[0195] 在步骤b中, 另外加入氢氧化四丁基铵(PTC, 2.13g, 0.0082mol)。

[0196] 在步骤c中, 另外加入氢氧化钾(碱3, 2.3g, 0.041mol)。

[0197] 产率: 17.0g(理论值的70%)

[0198] MS: [M+H]⁺=573.4

[0199] 实施例13:

[0200] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0201] 采用与实施例10相同的方法,

[0202] 但在步骤a中, 用8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI, 参照文献 *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, vol.52, No.20, 6433-6445公开的方法制备, 1.0g, 0.004mol)代替8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI, 参照文献 *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, vol.52, No.20, 6433-6445公开的方法制备, 10g, 0.041mol)、用异戊醇(30mL)代替四氢呋喃(100mL)、用二异丙基乙基胺(DIPEA, 碱1, 0.68g, 0.005mol)代替二异丙基乙基胺(DIPEA, 碱1, 6.84g, 0.053mol)、用1-溴-2-丁炔(化合物II,

0.54g, 0.004mol)代替1-溴-2-丁炔(化合物II, 5.42g, 0.041mol)、用四丁基硫酸氢铵(PTC, 0.68g, 0.002mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC, 4.7g, 0.020mol)并用碘化钾(0.014g, 0.082mmol)代替碘化钾(协同催化剂MX₅, 0.136g, 0.82mmol)。将反应瓶内容物加热至回流反应~5小时。

[0203] 在步骤b中,用碳酸钾(碱2, 1.42g, 0.01mol)代替碳酸钾(碱2, 14.15g, 0.103mol)并用2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III, 0.87g, 0.0045mol)代替和2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III, 8.68g, 0.045mol)。加热升温至回流反应~10小时。

[0204] 在步骤c中,用碳酸钾(碱3, 0.85g, 0.006mol)代替碳酸钾(碱3, 8.49g, 0.062mol)并用(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 0.82g, 0.004mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 8.21g, 0.041mol)。加热升温至回流反应~16小时。降温至室温,加入30mL水。搅拌后过滤。将滤饼溶于50mL二氯甲烷中。

[0205] 产率:1.56g(理论值的67.2%)

[0206] MS:[M+H]⁺=573.4

[0207] 实施例14:

[0208] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0209] 但在步骤a中,用8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI,参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2009,vol.52,No.20,6433-6445公开的方法制备,1.0g,0.004mol)代替8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI,参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2009,vol.52,No.20,6433-6445公开的方法制备,10g,0.041mol)、用二甲苯(50mL)代替四氢呋喃(100mL)、用二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,0.68g,0.005mol)代替二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,6.84g,0.053mol)、用1-溴-2-丁炔(化合物II,0.54g,0.004mol)代替1-溴-2-丁炔(化合物II,5.42g,0.041mol)、用聚乙二醇二甲醚(PTC,CH₃O(CH₂CH₂O)_nCH₃,n=3-8,1.0g,0.004mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,4.7g,0.020mol)并用碘化钾(0.014g,0.082mmol)代替碘化钾(协同催化剂MX₅,0.136g,0.82mmol)。将反应瓶内容物加热至回流反应~36小时。

[0210] 在步骤b中,用碳酸钾(碱2, 1.42g, 0.01mol)代替碳酸钾(碱2, 14.15g, 0.103mol)并用2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III, 0.87g, 0.0045mol)代替2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III, 8.68g, 0.045mol)。加热升温至回流反应~28小时。

[0211] 在步骤c中,用碳酸钾(碱3, 0.85g, 0.006mol)代替碳酸钾(碱3, 8.49g, 0.062mol)并用(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 0.82g, 0.004mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV, 8.21g, 0.041mol)。加热升温至回流反应~48小时。降温至室温,加入100mL水。搅拌后过滤。将滤饼溶于50mL二氯甲烷中。

[0212] 产率:0.49g(理论值的21.2%)

[0213] MS:[M+H]⁺=573.4

[0214] 实施例15:

[0215] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0216] 采用与实施例10相同的方法,

[0217] 但在步骤a中,用8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI,参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2009,vol.52,No.20,6433-6445公开的方法制备,1.0g,0.004mol)代替8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI,参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2009,vol.52,No.20,6433-6445公开的方法制备,10g,0.041mol)乙酸异丁酯(30mL)代替四氢呋喃(100mL)、用二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,0.68g,0.005mol)代替二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,6.84g,0.053mol)、用1-溴-2-丁炔(化合物II,0.54g,0.004mol)代替1-溴-2-丁炔(化合物II,5.42g,0.041mol)、用四丁基溴化磷(PTC,0.68g,0.002mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,4.7g,0.020mol)并用碘化钾(0.014g,0.082mmol)代替碘化钾(协同催化剂MX₅,0.136g,0.82mmol)。将反应瓶内容物加热至回流反应~5小时。

[0218] 在步骤b中,用碳酸钾(碱2,1.42g,0.01mol)代替碳酸钾(碱2,14.15g,0.103mol)并用2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III,0.87g,0.0045mol)代替2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III,8.68g,0.045mol)。加热升温至回流反应~6小时。

[0219] 在步骤c中,用碳酸钾(碱3,0.85g,0.006mol)代替碳酸钾(碱3,8.49g,0.062mol)并用(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV,0.82g,0.004mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV,8.21g,0.041mol)。加热升温至回流反应~16小时。降温至室温,加入30mL水。搅拌后过滤。将滤饼溶于50mL二氯甲烷中。

[0220] 产率:0.57g(理论值的24.6%)

[0221] MS:[M+H]⁺=573.4

[0222] 实施例16:

[0223] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0224] 采用与实施例10相同的方法,

[0225] 但在步骤a中,用8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI,参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2009,vol.52,No.20,6433-6445公开的方法制备,1.0g,0.004mol)代替8-溴-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(化合物VI,参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2009,vol.52,No.20,6433-6445公开的方法制备,10g,0.041mol)乙酸异丙酯(30mL)代替四氢呋喃(100mL)、用二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,0.68g,0.005mol)代替二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,6.84g,0.053mol)、用1-溴-2-丁炔(化合物II,0.54g,0.004mol)代替1-溴-2-丁炔(化合物II,5.42g,0.041mol)、用四丁基溴化铵(PTC,1.29g,0.004mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,4.7g,0.020mol)并用碘化钾(0.014g,0.082mmol)代替碘化钾(协同催化剂MX₅,0.136g,0.82mmol)。将反应瓶内容物加热至回流反应~5小时。

[0226] 在步骤b中,用碳酸钾(碱2,1.42g,0.01mol)代替碳酸钾(碱2,14.15g,0.103mol)并用2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III,0.87g,0.0045mol)代替2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物III,8.68g,0.045mol)。加热升温至回流反应~6小时。

[0227] 在步骤c中,用碳酸钾(碱3,0.85g,0.006mol)代替碳酸钾(碱3,8.49g,0.062mol)并用(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV,0.82g,0.004mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV,8.21g,0.041mol)。加热升温至回流反应~14小时。降温至室温,加入30mL

[0240] 实施例18:

[0241] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0242] 采用与实施例10相同的方法,

[0243] 但在步骤a中,用甲基异丁酮(MIBK,100mL)代替四氢呋喃(100mL)、用三乙胺(TEA,0.83g,0.0082mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,4.7g,0.020mol)、用碳酸氢钠(碱1,6.9g,0.082mol)代替二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,6.84g,0.053mol)、用1-溴-2-丁炔(化合物II,6.54g,0.049mol)代替1-溴-2-丁炔(化合物II,5.42g,0.041mol)。将反应瓶内容物加热至回流反应~48小时。

[0244] 在步骤b中,无需加入碳酸钾,但另外加入苄基三甲基溴化铵(PTC,0.94g,0.0041mol)。加热升温至回流反应~36小时。

[0245] 在步骤c中,另外加入四丁基溴化磷(PTC,1.39g,0.0041mol)。加热升温至回流反应~48小时。降温至室温,加入50mL水。搅拌后过滤。将滤饼溶于100mL二氯甲烷中。

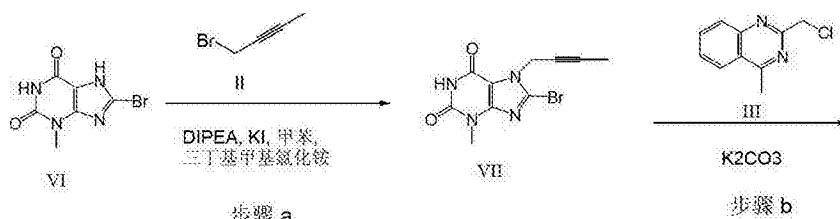
[0246] 产率:9.37g(理论值的38.6%)

[0247] MS:[M+H]⁺=573.4

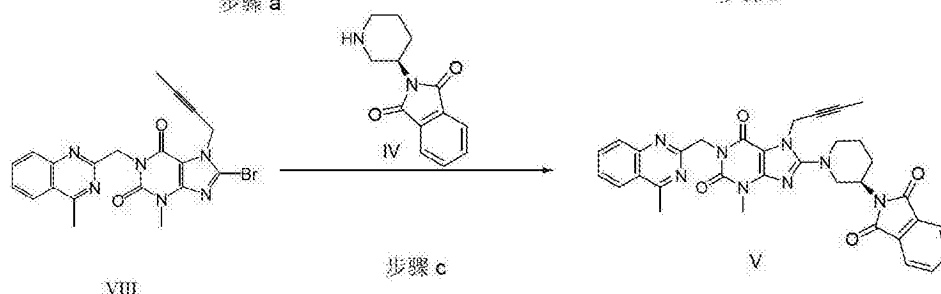
[0248] 实施例19:

[0249] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-苯二甲酰亚氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0250] 路线1



[0251]



[0252] 采用与实施例10相同的方法,

[0253] 但在步骤b中,加热升温至回流反应~20小时。

[0254] 在步骤c中,用碳酸钾(碱3,14.15g,0.103mol)代替碳酸钾(碱3,8.49g,0.062mol)并用(R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶盐酸盐(化合物IV,12.03g,0.045mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV,8.21g,0.041mol),加热升温至回流反应~25小时。

[0255] 产率:17.42g(理论值的74.6%)

[0256] MS:[M+H]⁺=603.1

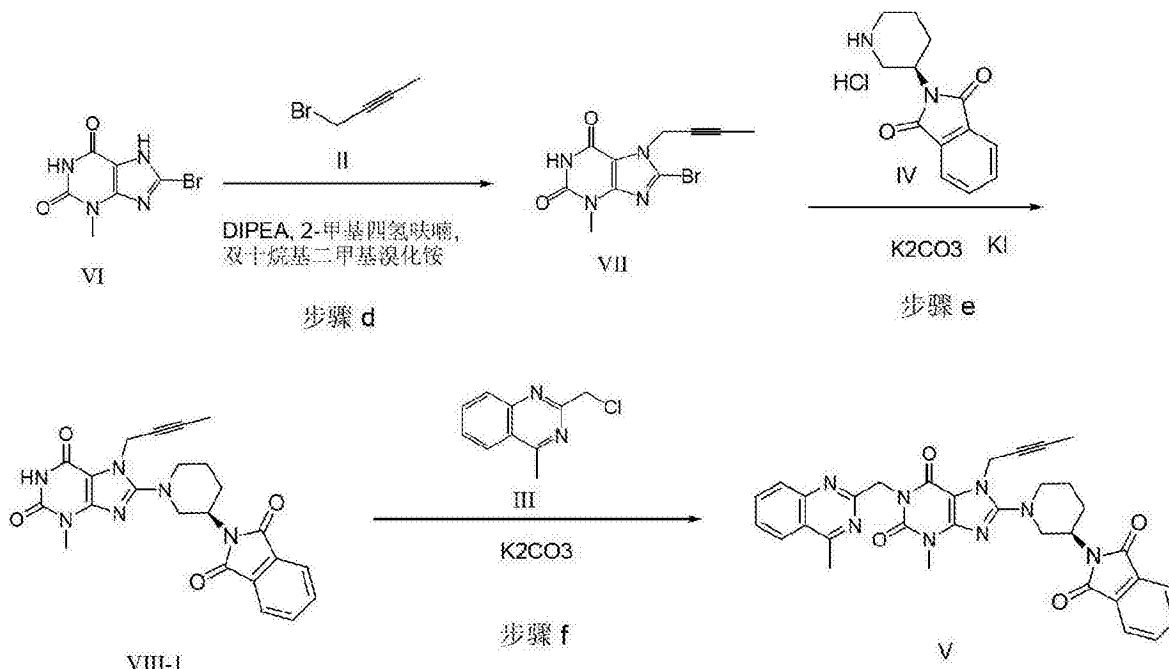
[0257] 实施例20:

[0258] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-

(R)-苯二甲酰亚氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0259] 路线2:

[0260]



[0261] 采用与实施例11相同的方法,

[0262] 但在步骤d中,用2-甲基四氢咪喃(100mL)代替四氢咪喃(100mL)、用双十烷基二甲基溴化铵(PTC,8.13g,0.020mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,4.7g,0.020mol),并另外将碘化钾(协同催化剂MX₅,0.136g,0.82mmol)在氮气保护下加入到反应瓶中。将反应瓶内容物加热至回流反应~32小时。

[0263] 在步骤e中,用碳酸钾(碱,22.64g,0.165mol)代替碳酸钾(碱2,14.15g,0.103mol)、用(R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶盐酸盐(化合物IV,12.03g,0.045mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV,8.21g,0.041mol),加热回流反应~18小时。

[0264] 在步骤f中,加热升温至回流反应~25小时。

[0265] 产率:16.3g(理论值的69.8%)

[0266] MS:[M+H]⁺=603.1

[0267] 实施例21:

[0268] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-苯二甲酰亚氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0269] 采用与实施例10相同的方法,

[0270] 但在步骤a中,用聚乙二醇二甲醚(PTC,CH₃O(CH₂CH₂O)_nCH₃,n=3-8,8.2g,0.032mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,4.7g,0.020mol)。将反应瓶内容物加热至回流反应~38小时。

[0271] 在步骤b中,另外加入氢氧化钾(碱2,1.15g,0.02mol)。

[0272] 在步骤c中,用碳酸钾(碱3,14.15g,0.103mol)和氢氧化钾(碱3,1.15g,0.02mol)代替碳酸钾(碱3,8.49g,0.062mol)、用(R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶盐酸盐(化合物IV,12.03g,0.045mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV,8.21g,0.041mol),加热升温至回流反应~40小时。

[0273] 产率:19.8g(理论值的84.8%)

[0274] MS:[M+H]⁺=603.1

[0275] 实施例22:

[0276] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-苯二甲酰亚氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0277] 采用与实施例10相同的方法,

[0278] 但在步骤a中,用四丁基溴化磷(PTC,10.8g,0.032mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,4.7g,0.020mol),用二甲苯(200ml)代替四氢呋喃(100ml),并且无需加入碘化钾(协同催化剂MX₅,0.136g,0.82mmol)。

[0279] 在步骤b中,另外加入磷酸氢二钠(碱2,7.16g,0.02mol)。加热升温至回流反应~20小时。

[0280] 在步骤c中,用碳酸钾(碱3,22.67g,0.164mol)代替碳酸钾(碱3,8.49g,0.062mol)、用(R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶盐酸盐(化合物IV,12.03g,0.045mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV,8.21g,0.041mol),加热升温至回流反应~40小时。降温至室温,加入100mL水。

[0281] 产率:18.4g(理论值的74.6%)

[0282] MS:[M+H]⁺=603.1

[0283] 实施例23:

[0284] “一锅法”合成1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-苯二甲酰亚氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物V)

[0285] 采用与实施例10相同的方法,

[0286] 但在步骤a中,用乙酸乙酯(150mL)代替四氢呋喃(100mL)、用三乙胺(碱1,1.24g,0.012mol)和碳酸氢钠(碱1,6.89g,0.082mol)代替二异丙基乙基胺(DIPEA,碱1,6.84g,0.053mol)、用1-溴-2-丁炔(化合物II,6.54g,0.049mol)代替1-溴-2-丁炔(化合物II,5.42g,0.041mol)、用氢氧化四丁基铵(PTC,6.38g,0.025mol)代替三丁基甲基氯化铵(PTC,4.7g,0.020mol),并且无需加入协同催化剂碘化钾。将反应瓶内容物加热至回流反应~28小时。降温至室温后,反应液可直接用于下一步骤b反应。

[0287] 在步骤b中,加热升温至回流反应~28小时。

[0288] 在步骤c中,用碳酸钾(碱3,22.67g,0.164mol)代替碳酸钾(碱3,8.49g,0.062mol)、用(R)-3-邻苯二甲酰亚氨基哌啶盐酸盐(化合物IV,12.03g,0.045mol)代替(R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶(化合物IV,8.21g,0.041mol),加热升温至回流反应~40小时。降温至室温,加入100mL水。

[0289] 产率:10.7g(理论值的43.5%)

[0290] MS:[M+H]⁺=603.1

[0291] 实施例24:

[0292] 1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物I)的制备

[0293] 方法一:

[0294] 在氮气保护下将1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-

(3-(R)-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(5.0g, 0.0087mol)加入到50mL二氯甲烷中, 搅拌溶解。缓慢加入三氟乙酸(20mL), 室温搅拌反应1-2小时。向反应混合物中加入5mL水, 分出有机相。水相用二氯甲烷洗涤。合并收集有机相。再用饱和氯化钠溶液洗涤3次, 浓缩二氯甲烷溶液得1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤粗品。

[0295] 将上述1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤粗品溶于20倍体积的甲醇中。向上述混合物中加入活性炭(重量比10-25%), 加热回流1小时。趁热过滤除去活性炭。浓缩滤液得残余物。向浓缩残余物中加入二氯甲烷: 甲基叔丁基醚=1:10(v/v)的混合溶剂, 搅拌打浆1小时。过滤得滤饼, 于45°C在干燥箱中干燥得1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物I)。光学纯度为100%。

[0296] 产率: 3.61g(理论值的88%)

[0297] MS: [M+H]⁺=473.3

[0298] 方法二:

[0299] 在氮气保护下将1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-苯二甲酰亚氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(3.6g, 0.006mol)于36mL的甲苯中加热至80-85°C。随后, 于75-80°C将3.6g(0.06mol)的乙醇胺加到上述悬浊液中。将混合物于80-85°C搅拌2小时, 反应变澄清。分离收集甲苯层。再用甲苯洗涤乙醇胺层两次(每次20mL)。将合并的甲苯层用水(40mL)于75-80°C洗涤两次。收集甲苯溶液, 并于减压下浓缩蒸出甲苯。于40-50°C将甲基叔丁基醚(40mL)加入浓缩残余物中, 并降温至0-5°C。过滤, 收集滤饼。将所得固体溶于20倍体积的甲醇中。向上述混合物中加入活性炭(重量比10-25%), 加热回流1小时。趁热过滤除去活性炭。浓缩滤液得残余物。向浓缩残余物中加入二氯甲烷: 甲基叔丁基醚=1:10的混合溶剂, 搅拌打浆1小时。过滤得滤饼, 于45°C在干燥箱中干燥得1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤(化合物I)。光学纯度为100%。

[0300] 产率: 2.35g(理论值的83%)

[0301] 比旋度 $[\alpha]_D^{25} = -20.1^\circ$, C=1, DMF

[0302] MS: [M+H]⁺=473.3

[0303] ¹H-NMR(400MHz, DMSO): δ 1.19-1.31(m, 1H), 1.57-1.69(m, 1H), 1.77(t, J=2.0Hz, 3H), 1.75-1.83(m, 1H), 1.84-1.92(m, 1H), 2.75-2.88(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.97-3.06(m, 1H), 3.36(broad, s, 2H), 3.41(s, 3H), 3.58-3.88(m, 2H), 4.90(s, 2H), 5.32(s, 2H), 7.68(dd, J=8.4, 6.8Hz, 1H), 7.81(d, J=8.3Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.2Hz, 1H), 8.25(d, J=8.1Hz, 1H).

[0304] ¹³C-NMR(100MHz, DMSO): δ 3.03, 21.53, 23.25, 29.40, 33.08, 35.47, 45.53, 47.23, 49.55, 57.46, 73.72, 81.12, 103.19, 122.47, 125.71, 127.12, 127.85, 13405, 14774, 14903, 15093, 15323, 15614, 16097, 16882。