



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109928976 A

(43)申请公布日 2019.06.25

(21)申请号 201910141705.8

(22)申请日 2019.02.26

(71)申请人 泰州亿腾景昂药业有限公司
地址 225300 江苏省泰州市健康大道801号
G24幢(医药城)

(72)发明人 于洪瑞 李合亭 邹晓明

(74)专利代理机构 南京正联知识产权代理有限公司 32243

代理人 卢霞

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006.01)

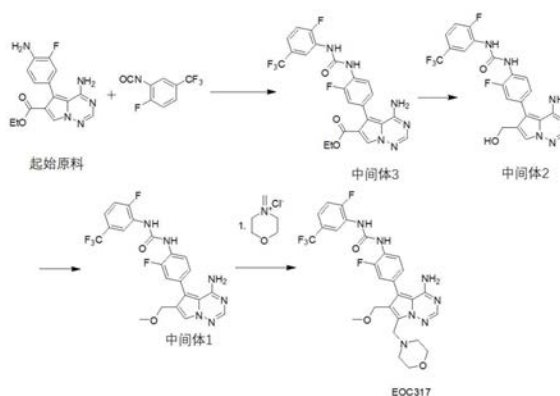
权利要求书2页 说明书17页 附图9页

(54)发明名称

一种工业化生产EOC317的方法

(57)摘要

本申请涉及一种制备N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲的方法,所述方法包括:a)获得中间体1,所述中间体1为1-(4-(4-氨基-6-(甲氧基甲基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲;b)使所述中间体1与N-亚甲基吗啉-N-氯化物进行反应,得到N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲。



1. 制备N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲的方法,所述方法包括:

a) 提供中间体1,所述中间体1为1-(4-(4-氨基-6-(甲氧基甲基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲;

b) 使所述中间体1与N-亚甲基吗啉-N-氯化物反应,得到N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述中间体1与所述N-亚甲基吗啉-N-氯化物的摩尔比为1:1至1:5。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中所述中间体1与所述N-亚甲基吗啉-N-氯化物的反应在10°C至80°C的温度下进行。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述方法还包括以下步骤:在约8至约11的pH值下析出所述N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲。

5. 根据权利要求4所述的方法,所述方法还包括以下步骤:纯化所述析出的N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述纯化使用纯化试剂,所述纯化试剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、甲基叔丁基醚、丙酮、乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷、正庚烷、环己烷、四氢呋喃和/或甲苯。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述中间体1由包括以下步骤的方法制备得到:

a) 提供中间体2,所述中间体2为1-(4-(4-氨基-6-(羟甲基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲;

b) 使所述中间体2与氯代试剂进行氯代反应,随后进行甲醚化反应,得到所述中间体1。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述中间体2与所述氯代试剂的摩尔比为1:1至1:6。

9. 根据权利要求7-8中任一项所述的方法,其中所述氯代试剂包含盐酸、三氯化磷、五氯化磷、氯化亚砷和/或草酰氯。

10. 根据权利要求7-9中任一项所述的方法,其中所述中间体2与所述氯代试剂的氯代反应在-10°C至50°C的温度下进行。

11. 根据权利要求7-10中任一项所述的方法,其中所述甲醚化反应在10°C至100°C的温度下进行。

12. 根据权利要求7-11中任一项所述的方法,其中所述甲醚化反应包含使用甲醚化试剂,所述甲醚化试剂包含以下任一项的组合:甲醇和甲醇钠、四氢呋喃和甲醇钠、甲醇和三乙胺、甲醇和二异丙基乙基胺、甲醇和乙酸钠、以及,甲醇和甲酸钠。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述方法还包括以下步骤:在水溶液过饱和的条件下析出所述中间体1。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述方法还包括以下步骤:纯化所述析出的中间

体1。

15. 根据权利要求7-14中任一项所述的方法,其中所述中间体2由包括以下步骤的方法制备得到:

a) 提供中间体3,所述中间体3为4-氨基-5-(3-氟-4-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯;

b) 使所述中间体3与还原剂进行还原反应,得到所述中间体2。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述中间体3与所述还原剂的摩尔比为1:1至1:10。

17. 根据权利要求15-16中任一项所述的方法,其中所述中间体3与所述还原剂的氧化还原反应在-20°C至50°C的温度下进行。

18. 根据权利要求15-17中任一项所述的方法,其中所述方法还包括以下步骤:在约1至约5的pH值下析出所述中间体2。

19. 根据权利要求15-18中任一项所述的方法,其中所述还原剂包含金属硼氢化物、金属硼氢化物加路易斯酸、氢化铝锂、二异丙基氢化铝、硼烷和/或红铝溶液。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述还原剂包含氢化铝锂和/或二异丁基氢化铝DIBAL。

21. 根据权利要求18-20中任一项所述的方法,所述方法还包括以下步骤:纯化所述析出的中间体2。

22. 根据权利要求15-21中任一项所述的方法,其中所述中间体3由包括以下步骤的方法制备得到:

a) 提供起始物料,所述起始物料为4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯;

b) 使所述起始物料与2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯进行加成反应,然后进行水解反应得到所述中间体3。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯与所述2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯的摩尔比为1:2至1:5。

24. 根据权利要求22-23中任一项所述的方法,其中所述起始物料与所述2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯的加成反应在0°C至60°C的温度下进行。

25. 根据权利要求22-24中任一项所述的方法,其中所述水解反应在25°C至100°C的温度下进行。

26. 根据权利要求22-25中任一项所述的方法,其中所述加成反应使用有机溶剂,且所述有机溶剂包含甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚,二甲苯,二氯甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺和/或N,N-二甲基乙酰胺。

27. 根据权利要求22-26中任一项所述的方法,其中所述水解反应使用溶剂,且所述溶剂包含N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷和/或乙腈。

一种工业化生产E0C317的方法

技术领域

[0001] 本申请涉及药物生产领域。具体地,本申请涉及一种制备N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲的方法。

背景技术

[0002] N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲(又叫做E0C317)是由德国Bayer公司研发的一种新型的激酶抑制剂类口服制剂,可以通过多种作用机理靶向作用于癌细胞。E0C317在临床前实验和毒性学实验当中表现良好,具有成为最新一代具有靶向作用的抗癌药物的潜力。

[0003] 然而,在现有的制备方法中,均要利用有毒溶剂,并且制备时间长,制备成本高,且收率低、纯度不高,不适合工业中生产。亟需开发一种更为简单、经济环保。且能够实现工业化放大的制备E0C317的方法。

发明内容

[0004] 本申请提供的方法可以在工业生产条件下高效地生产E0C317,本申请所述制备方法具有以下一种或多种特点:1)生产方式安全,基本不用毒性较高的试剂;2)生产成本低;3)制备周期短;4)产率高;5)产品纯度高。

[0005] 一方面,本申请提供了一种制备N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲的方法,所述方法包括:a)

[0006] 提供中间体1,所述中间体1为1-(4-(4-氨基-6-(甲氧基甲基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲;b)使所述中间体1与N-亚甲基吗啉-N-氯化物反应,得到N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲。

[0007] 在某些实施方式中,所述中间体1与所述N-亚甲基吗啉-N-氯化物的摩尔比为1:1至1:5。

[0008] 在某些实施方式中,所述中间体1与所述N-亚甲基吗啉-N-氯化物的反应在10℃至80℃的温度下进行。

[0009] 在某些实施方式中,所述方法还包括以下步骤:在约8至约11的pH值下析出所述N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲。

[0010] 在某些实施方式中,所述方法还包括以下步骤:纯化所述析出的N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲。

[0011] 在某些实施方式中,所述纯化试剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、甲基叔丁基醚、丙酮、乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷、正庚烷、环己烷、四氢呋喃和/或甲苯。

[0012] 在某些实施方式中,所述中间体1由包括以下步骤的方法制备得到:a)提供中间体2,所述中间体2为1-(4-(4-氨基-6-(羟甲基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲;b)使所述中间体2与氯代试剂进行氯代反应,随后进行甲醚化反应,得到所述中间体1。

[0013] 在某些实施方式中,所述中间体2与所述氯代试剂的摩尔比为1:1至1:6。

[0014] 在某些实施方式中,所述氯代试剂包含盐酸、三氯化磷、五氯化磷、氯化亚砷和/或草酰氯。

[0015] 在某些实施方式中,所述中间体2与所述氯代试剂的氯代反应在-10°C至50°C的温度下进行。

[0016] 在某些实施方式中,所述甲醚化反应在10°C至100°C的温度下进行。

[0017] 在某些实施方式中,所述甲醚化反应包含使用甲醚化试剂,所述甲醚化试剂包含以下任一项的组合:甲醇和甲醇钠、四氢呋喃和甲醇钠、甲醇和三乙胺、甲醇和二异丙基乙基胺、甲醇和乙酸钠、以及甲醇和甲酸钠。

[0018] 在某些实施方式中,所述方法还包括以下步骤:在水溶液过饱和的条件下析出所述中间体1。

[0019] 在某些实施方式中,所述方法还包括以下步骤:纯化所述析出的中间体1。

[0020] 在某些实施方式中,所述中间体2由包括以下步骤的方法制备得到:a)提供中间体3,所述中间体3为4-氨基-5-(3-氟-4-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯;b)使所述中间体3与还原剂进行还原反应,得到所述中间体2。

[0021] 在某些实施方式中,所述中间体3与所述还原剂的摩尔比为1:1至1:10。

[0022] 在某些实施方式中,所述中间体3与所述还原剂的氧化还原反应在-20°C至50°C的温度下进行。

[0023] 在某些实施方式中,所述方法还包括以下步骤:在约1至约5的pH值下析出所述中间体2。

[0024] 在某些实施方式中,所述还原剂包含金属硼氢化物、金属硼氢化物加路易斯酸、氢化铝锂、二异丙基氢化铝、硼烷和/或红铝溶液。

[0025] 在某些实施方式中,所述还原剂包含氢化铝锂和/或二异丁基氢化铝DIBAL。

[0026] 在某些实施方式中,所述方法还包括以下步骤:纯化所述析出的中间体2。

[0027] 在某些实施方式中,其中所述中间体3由包括以下步骤的方法制备得到:a)提供起始物料,所述起始物料为4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯;b)使所述起始物料与2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯进行加成反应,然后进行水解反应得到所述中间体3。

[0028] 在某些实施方式中,所述起始物料与所述2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯的摩尔比为1:2至1:5。

[0029] 在某些实施方式中,所述起始物料与所述2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯的加成反应在0°C至60°C的温度下进行。

[0030] 在某些实施方式中,所述水解反应在25°C至100°C的温度下进行。

[0031] 在某些实施方式中,所述加成反应使用有机溶剂,且所述有机溶剂包含甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚,二甲苯,二氯甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺和/或N,N-二甲基乙酰胺。

[0032] 在某些实施方式中,所述水解反应使用溶剂,且所述溶剂包含N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷和/或乙腈。

[0033] 下文的详细描述中仅显示和描述了本公开的示例性实施方式。如本领域技术人员将认识到的,本公开的内容使得本领域技术人员能够对所公开的具体实施方式进行改动而不脱离本申请所涉及发明的精神和范围。相应地,本申请的附图和说明书中的描述仅仅是示例性的,而非为限制性的。

附图说明

[0034] 本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述示例性实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明书如下:

[0035] 图1显示的是EOC317的合成路线。

[0036] 图2显示的是中间体3的¹H-NMR谱图。

[0037] 图3显示的是中间体3的¹³C-NMR谱图。

[0038] 图4显示的是中间体2的¹H-NMR谱图。

[0039] 图5显示的是中间体2的¹³C-NMR谱图。

[0040] 图6显示的是中间体1的¹H-NMR谱图。

[0041] 图7显示的是中间体1的¹³C-NMR谱图。

[0042] 图8显示的是EOC317的¹H-NMR谱图。

[0043] 图9显示的是EOC317的¹³C-NMR谱图。

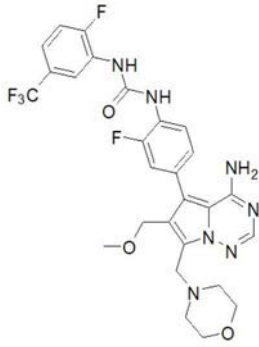
具体实施方式

[0044] 本申请提供了一种生产方式安全、生产成本低、制备周期短、产率高、产品纯度高的制备EOC317的方法。以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式,熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

[0045] 术语

[0046] 在本申请中,术语“N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲”通常又叫EOC317,其化学结构式如式I所示,CAS号为939805-30-8,是一种口服的小分子多模式激酶抑制剂(multi-mode kinase inhibitor,MMKI)。EOC317基于对FGFR家族和VEGFR2的抑制,通过阻断血管生成活化和下游信号传导,诱导细胞凋亡,从而产生抗肿瘤作用。

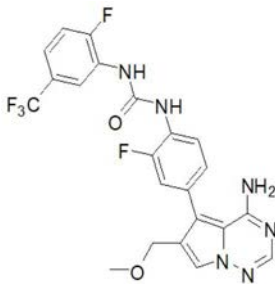
[0047]



式 I

[0048] 在本申请中,术语“中间体1”通常是指1-(4-(4-氨基-6-(甲氧基甲基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲,其化学结构式如式II所示,CAS号为871557-57-2。

[0049]

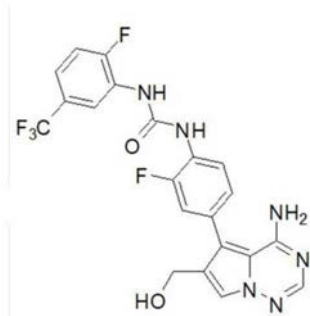


[0050]

式 II

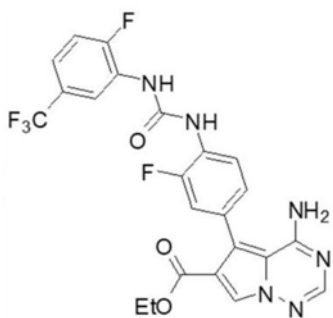
[0051] 在本申请中,术语“中间体2”通常是指1-(4-(4-氨基-6-(羟甲基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲,其化学结构式如式III所示,CAS号为871557-54-9。

[0052]



式 III

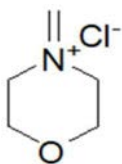
[0053] 在本申请中,术语“中间体3”通常是指4-氨基-5-(3-氟-4-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯,其化学结构式如式IV所示,CAS号为871557-52-7。



[0054]

式 IV

[0055] 在本申请中,术语“N-亚甲基吗啉-N-氯化物”,其化学结构式如式V所示,CAS号为52853-19-7。



[0056]

式 V

[0057] 在本申请中,术语“纯化试剂”通常是指用于除去杂质的一类试剂。在本申请中,所述纯化试剂可包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、甲基叔丁基醚、丙酮、乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷、正庚烷、环己烷、四氢呋喃和/或甲苯。

[0058] 在本申请中,术语“氯代反应”通常是指化合物分子中的任何一个原子或原子团被氯(包括氯离子、含氯离子的基团、氯原子)所替代的反应。例如,所述氯可以来源于游离的氯原子或氯离子,或者,也可以来源于包含氯的物质(包括单质、化合物、聚合物等)。

[0059] 在本申请中,术语“氯代试剂”通常是指可以为化学反应提供氯(包括氯离子、含氯离子的基团、氯原子)的试剂。例如,所述氯代试剂可以为游离的氯原子或氯离子。又例如,所述氯代试剂可以为包含氯的物质(包括单质、化合物、聚合物等)。在本申请中,所述氯代试剂可以用于进行所述氯代反应的试剂。在本申请中,所述氯代试剂可包括盐酸、三氯化磷、五氯化磷、氯化亚砷和/或草酰氯。

[0060] 在本申请中,术语“甲醚化反应”通常是指羟基的氢原子被甲基取代的反应。在本申请中,所述甲醚化反应可使用甲醚化试剂。在本申请中,所述甲醚化试剂可以为能够使羟基中的氢原子被甲基取代的试剂。例如,所述甲醚化试剂可包含以下的组合:甲醇和甲醇钠、甲醇钠和四氢呋喃、三乙胺和甲醇、二异丙基乙基胺和甲醇、乙酸钠和甲醇,和/或,甲酸钠和甲醇。

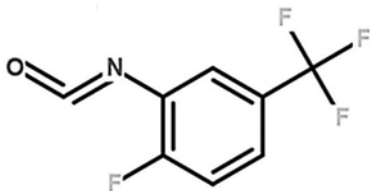
[0061] 在本申请中,术语“过饱和”通常是指一定温度、压力下,当溶液中溶质的浓度已超过该温度、压力下溶质的溶解度,而溶质未析出现象。

[0062] 在本申请中,术语“还原反应”通常是指无机物分子中的原子、离子增加负电荷(或减少化合价);或者有机物分子中增加氢原子、减少氧原子的反应过程。

[0063] 在本申请中,术语“起始物料”通常是指一种用于生产原料药的原料、中间体或原料药,其以主要结构片段的形式被结合进原料药的结构中。在本申请中,所述起始物料可以为4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯。在本申请中,所述

起始物料也可以为4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸甲酯,4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸叔丁酯,4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸丙酯。

[0064] 在本申请中,术语“2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯”又叫作2-氟-5-(三氟甲基)异氰酸苯酯,其化学结构式如式VI所示,CAS编号为69922-27-6。



[0065]

式 VI

[0066] 在本申请中,术语“加成反应”通常是指反应物分子中以重键结合的或共轭不饱和体系末端的两个原子分别与其他基团或原子结合,从而获得饱和程度较高的加成产物的反应。例如,所述结合可以以 σ 键相结合。例如,所述加成反应可以为离子型加成反应,自由基加成反应,环加成反应或异相加成反应。

[0067] 在本申请中,术语“水解反应”通常是氢离子和/或氢氧根离子与其他离子进行的反应。例如,水解反应可包括离子与氢离子和氢氧根离子生成弱电解质的反应。例如,所述氢离子和/或氢氧根离子可以来源自水。例如,所述水解反应可以获得两种以上的产物。在本申请中,所述其他离子可以为弱酸盐的离子,和/或,可以为弱碱盐的离子。

[0068] 在本申请中,术语“有机溶剂”通常是可以溶解固体,液体或气体溶质的有机物。有机溶剂包括多类物质,如链烷烃、烯烃、醇、醛、胺、酯、醚、酮、芳香烃、氯化烃、萜烯烃、卤代烃、杂环化物、含氮化合物及含硫化合物等等。在本申请中,所述有机溶剂可包含甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚,二甲苯,二氯甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺和/或N,N-二甲基乙酰胺。

[0069] 在本申请中,术语“溶剂”通常是指一种可以溶解固体,液体或气体溶质的液体(气体、或固体)。在本申请中,所述溶剂通常是指用于水解反应的溶剂,可包含N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷和/或乙腈。

[0070] 在本申请中,术语“约”通常是指在指定数值以上或以下0.5%-10%的范围内变动,例如在指定数值以上或以下0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、或10%的范围内变动。

[0071] 在本申请中,术语“包括”通常是指包含、总括、含有或包涵的含义。在某些情况下,也表示“为”、“由……组成”的含义。

[0072] 在本申请中,术语“基本不”通常是指在90%以上,91%以上,92%以上,93%以上,94%以上,95%以上,96%以上,97%以上,98%以上,99%以上的情况下不会进行所述处理。

[0073] 缩写和简称

[0074] $^1\text{H-NMR}$ 质子核磁共振谱法

[0075] $^{13}\text{CNMR}$ 碳核磁共振谱法

[0076] MS 质谱

[0077]	DCE	二氯乙烷
[0078]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0079]	DMSO	二甲基亚砷
[0080]	DMSO-d ₆	二甲基亚砷-d ₆
[0081]	DIBAL	二异丁基氢化铝
[0082]	EtOH	乙醇
[0083]	LCMS	液相色谱-质谱
[0084]	MeOH	甲醇
[0085]	THF	四氢呋喃
[0086]	SOCl ₂	氯化亚砷
[0087]	HPLC	高效液相色谱法
[0088]	TLC	薄层色谱法

[0089] 结构确认方法

[0090] 本发明化合物结构使用NMR来确认,为每一化合物取得NMR谱并且与所示结构一致。常规的一维核磁共振谱法使用300或400MHz的核磁共振光谱仪进行。样品溶解在氘代的溶剂中。化学位移ppm刻度记录并且参考适当的溶剂信号,例如对于EOC317的¹H谱(DMSO-d₆) 在9.45,9.30,8.67,8.30;7.93,7.51,7.41,7.33,7.21,4.32,3.88,3.53,3.20;2.44ppm处刻度记录。例如对于EOC317的¹³C谱在155.4,153.5,151.5,151.9,147.6,128.5,127.9,126.6,126.5,125.4,125.8,123.9,120.7,120.2,119.4,117.0,116.5,116.3,116.1,110.2,66.2,63.8,57.2,53.1,49.6ppm处刻度记录。

[0091] 合成方法

[0092] 起始原料为市售的或者容易通过本领域常规方法制备得到的,这种方法包括但不限于本申请中列举的转化。

[0093] 除非另外提及,在本申请中,所述反应(包括在本申请中提及的所有化学反应)可以在惰性的有机溶剂中进行。所述惰性的有机溶剂可以为在各种所述反应的反应条件下不发生变化的溶剂。本申请中,所述惰性的有机溶剂可以包括醚类,例如,乙醚,1,4-二氧六环或四氢呋喃;可以包括卤代烃类,例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烷或四氯乙烷;可以包括烃类,例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油成分;可以包括醇类,例如甲醇、乙醇或异丙醇;硝基甲烷、二甲基甲酰胺或乙腈。在本申请中,所述惰性的有机溶剂也可以为以上所述溶剂的混合物。

[0094] 在本申请中,所述反应可以在-10℃到150℃的范围内进行(例如,在-20℃~180℃,-15℃~160℃,-10℃~150℃,-10℃~140℃,-10℃~130℃,-5℃~100℃,0~100℃,0~90℃,0~80℃,0~70℃,0~60℃,10~100℃,10~90℃,10~80℃或其他的温度范围内进行)。在本申请中,所述反应可以在空气或惰性气体(例如,所述惰性气体可以为氩气、氦气或氮气)的大气压力下进行。

[0095] 在本申请中,所述制备EOC317的方法可包括以下一个或多个方面:

[0096] 一方面,本申请涉及一种制备N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲的方法,所述方法可包括:a)

[0097] 获得中间体1,所述中间体1为1-(4-(4-氨基-6-(甲氧基甲基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲;b)使所述中间体1与N-亚甲基吗啉-N-氯化物进行反应,得到N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲。

[0098] 在本申请中,所述制备N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲的产率可达到约90%左右,例如,约50%左右,约60%左右,约70%左右,约75%左右,约80%左右,约83%左右,约85%左右,约86%左右,约87%左右,约88%左右,约89%左右,约91%左右,约92%左右,约93%左右,约94%左右,约95%左右,约96%左右,约97%左右,约98%左右,约99%左右等。

[0099] 在某些实施方式中,所述中间体1与所述N-亚甲基吗啉-N-氯化物的摩尔比可为1:1至1:5,例如,摩尔比可为0.5:1至1:5.5,0.5:1至1:5,1:1至1:5,1:1.5至1:5,1:2至1:5,1:2.5至1:5,1:3至1:5,1:3.5至1:5,1:4至1:5,1:4至1:5,1:2至1:4,1:2.5至1:4,1:3至1:4等。

[0100] 在某些实施方式中,所述中间体1与所述N-亚甲基吗啉-N-氯化物的反应在10°C至80°C的温度下进行,例如,反应可在5°C至95°C的温度下进行,10°C至90°C的温度下进行,10°C至85°C的温度下进行,10°C至80°C的温度下进行,10°C至75°C的温度下进行,10°C至70°C的温度下进行,10°C至65°C的温度下进行,10°C至60°C的温度下进行,10°C至55°C的温度下进行,10°C至50°C的温度下进行,10°C至45°C的温度下进行,10°C至40°C的温度下进行,10°C至30°C的温度下进行,20°C至80°C的温度下进行,20°C至70°C的温度下进行,20°C至65°C的温度下进行,20°C至60°C的温度下进行,20°C至55°C的温度下进行,50°C至55°C的温度下进行,45°C至55°C的温度下进行,50°C至60°C的温度下进行,55°C至60°C的温度下进行等。

[0101] 在某些实施方式中,所述方法还可包括以下步骤:在约8至约11的pH值下析出所述N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲。例如,所述析出可在约7.5至约11.5的pH值下进行,在约7至约11的pH值下进行,在约8至约11的pH值下进行,在约8至约10的pH值下进行,在约8.1至约11的pH值下进行,在约8.2至约11的pH值下进行,在约8.3至约11的pH值下进行,在约8.4至约11的pH值下进行,在约8.5至约11的pH值下进行,在约8.6至约11的pH值下进行,在约8.7至约11的pH值下进行,在约8.8至约11的pH值下进行,在约8.9至约11的pH值下进行,在约9至约10的pH值下进行,在约9.2至约10的pH值下进行,在约9至约10的pH值下进行,在约9至约10的pH值下进行,在约9至约10的pH值下进行。

[0102] 在某些实施方式中,所述方法还可包括以下步骤:纯化所述析出的N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲。经过纯化后,析出的N-{4-[4-氨基-6-(甲氧基甲基)-7-(吗啉-4-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-2-氟苯基}-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲纯度可达到99%以上,例如,70%以上,75%以上,80%以上,85%以上,90%以上,91%以上,92%以上,93%以上,94%以上,95%以上,96%以上,97%以上,98%以上,99%以上,99.1%以上,99.2%以上,99.3%以上,99.4%以上,99.5%以上,99.6%以上,99.7%以上,99.8%以上,99.9%以上等。

[0103] 在某些实施方式中,所述纯化可使用纯化试剂,所述纯化试剂可包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、甲基叔丁基醚、丙酮、乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷、正庚烷、环己烷、四氢呋喃和/或甲苯

[0104] 在某些实施方式中,所述中间体1可由包括以下步骤的方法制备得到:a)获得中间体2,所述中间体2为1-(4-(4-氨基-6-(羟甲基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲;b)使所述中间体2与氯代试剂进行氯代反应,随后进行甲醚化反应,得到所述中间体1。

[0105] 在本申请中,所述制备中间体1的产率可达到约90%,例如,约65%,约70%,约75%,约80%,约85%,约86%,约87%,约88%,约89%,约91%,约92%,约93%,约94%,约95%,约96%,约97%,约98%,约99%等。

[0106] 在某些实施方式中,所述中间体2与所述氯代试剂的摩尔比可为1:1至1:6。例如,所述摩尔比可为0.5:1至1:6.5,0.5:1至1:6,0.5:1至1:5.5,0.5:1至1:5,1:1至1:5,1:1.5至1:5,1:2至1:5,1:2.5至1:5,1:3至1:5,1:3.5至1:5,1:4至1:5,1:4至1:5,1:2至1:4,1:2.5至1:4,1:3至1:4等。

[0107] 在某些实施方式中,所述氯代试剂可包含盐酸、三氯化磷、五氯化磷、氯化亚砷和/或草酰氯。

[0108] 在某些实施方式中,所述中间体2与所述氯代试剂的氯代反应可在-10°C至50°C的温度下进行。例如,氯代反应可在-20°C至60°C的温度下进行,在-20°C至50°C的温度下进行,在-15°C至50°C的温度下进行,在-10°C至50°C的温度下进行,在-10°C至45°C的温度下进行,在-10°C至30°C的温度下进行,在-10°C至25°C的温度下进行,在-10°C至20°C的温度下进行,在-5°C至50°C的温度下进行,在-5°C至45°C的温度下进行,在-5°C至40°C的温度下进行,在-5°C至30°C的温度下进行,在20°C至25°C的温度下进行,在15°C至25°C的温度下进行,在20°C至30°C的温度下进行,在10°C至15°C的温度下进行,在5°C至10°C的温度下进行,在5°C至15°C的温度下进行,或在其他温度条件下进行。

[0109] 在某些实施方式中,所述甲醚化反应可在10°C至100°C的温度下进行,例如,可在5°C至120°C的温度下进行,可在5°C至110°C的温度下进行,可在5°C至100°C的温度下进行,可在10°C至100°C的温度下进行,可在10°C至90°C的温度下进行,可在10°C至80°C的温度下进行,可在10°C至70°C的温度下进行,可在10°C至60°C的温度下进行,可在10°C至50°C的温度下进行,可在20°C至90°C的温度下进行,可在20°C至80°C的温度下进行,可在20°C至70°C的温度下进行,可在20°C至60°C的温度下进行,可在20°C至50°C的温度下进行,可在30°C至90°C的温度下进行,可在40°C至90°C的温度下进行,可在50°C至55°C的温度下进行,可在45°C至55°C的温度下进行,可在50°C至60°C的温度下进行,或在其他温度条件下进行等。

[0110] 在某些实施方式中,所述甲醚化反应可包含使用甲醚化试剂,所述甲醚化试剂包含甲醇/甲醇钠、甲醇钠/四氢呋喃、三乙胺/甲醇、二异丙基乙基胺/甲醇、乙酸钠/甲醇和/或甲酸钠/甲醇。

[0111] 在某些实施方式中,所述方法还可包括以下步骤:在水溶液过饱和的条件下析出所述中间体1。在某些实施方式中,所述方法还可包括以下步骤:纯化所述析出的中间体1。经过纯化后,析出的中间体1纯度可达到95%以上,例如,70%以上,75%以上,80%以上,85%以上,90%以上,91%以上,92%以上,93%以上,94%以上,95%以上,96%以上,97%

以上,98%以上,99%以上,99.1%以上,99.2%以上,99.3%以上,99.4%以上,99.5%以上,99.6%以上,99.7%以上,99.8%以上,99.9%以上等。

[0112] 在某些实施方式中,所述中间体2可由包括以下步骤的方法制备得到:a)获得中间体3,所述中间体3为4-氨基-5-(3-氟-4-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲基)苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯;b)使所述中间体3与还原剂进行还原反应,得到所述中间体2。

[0113] 在本申请中,所述制备中间体2的产率可达到约90%左右,例如,产率可达到约65%,约70%,约75%,约80%,约85%,约86%,约87%,约88%,约89%,约91%,约91.5%,约92%,约92.8%,约93%,约93.5%,约94%,约95%,约96%,约97%,约98%,约99%等。

[0114] 在某些实施方式中,所述中间体3与所述还原剂的摩尔比为1:1至1:10。例如,所述摩尔比可为0.5:1至1:11.5,0.5:1至1:11,0.5:1至1:10.5,0.5:1至1:10,1:1至1:10,1:1至1:9,1:1至1:8,1:1至1:7,1:1至1:6,1:1至1:5,1:1至1:4,1:1至1:3,1:1至1:2,1:2至1:10,1:2至1:4,1:3至1:10,1:4至1:10,1:5至1:10,1:6至1:10,1:2至1:9,1:2至1:8等。

[0115] 在某些实施方式中,所述中间体3与所述还原剂的氧化还原反应在-20℃至50℃的温度下进行。例如,还原反应可在可在-20℃至60℃的温度下进行,在-20℃至55℃的温度下进行,在-20℃至50℃的温度下进行,在-15℃至50℃的温度下进行,在-15℃至45℃的温度下进行,在-15℃至30℃的温度下进行,在-10℃至50℃的温度下进行,在-10℃至45℃的温度下进行,在-10℃至30℃的温度下进行,在-10℃至25℃的温度下进行,在-10℃至20℃的温度下进行,在-5℃至50℃的温度下进行,在-5℃至45℃的温度下进行,在-5℃至40℃的温度下进行,在-5℃至30℃的温度下进行,在20℃至25℃的温度下进行,在15℃至25℃的温度下进行,在20℃至30℃的温度下进行,或在其他温度条件下进行。

[0116] 在某些实施方式中,所述方法还包括以下步骤:在约1至约5的pH值下析出所述中间体2。例如,可在约0.5至约5.5的pH值下析出所述中间体2,可在约1至约5.5的pH值下析出所述中间体2,可在约1至约5的pH值下析出所述中间体2,可在约1至约4的pH值下析出所述中间体2,可在约1至约4.5的pH值下析出所述中间体2,可在约1至约4的pH值下析出所述中间体2,可在约1至约3.5的pH值下析出所述中间体2,可在约1至约3的pH值下析出所述中间体2,可在约1至约2.5的pH值下析出所述中间体2,可在约1至约2的pH值下析出所述中间体2,可在约1.5至约5的pH值下析出所述中间体2,可在约2至约5的pH值下析出所述中间体2,可在约2.5至约5的pH值下析出所述中间体2,可在约3至约5的pH值下析出所述中间体2等。

[0117] 在某些实施方式中,所述还原剂可包含金属硼氢化物、金属硼氢化物加路易斯酸、氢化铝锂、二异丙基氢化铝、硼烷和/或红铝溶液。在某些实施方式中,所述还原剂可包含氢化铝锂和/或二异丁基氢化铝。

[0118] 在某些实施方式中,所述方法还可包括以下步骤:纯化所述析出的中间体2。经过纯化后,析出的中间体2纯度可达到99%以上。例如,析出的中间体2纯度可达到99.1%以上,99.2%以上,99.3%以上,99.4%以上,99.5%以上,99.6%以上,99.7%以上,99.8%以上,99.9%以上等。

[0119] 在某些实施方式中,所述中间体3可由包括以下步骤的方法制备得到:a)获得起始物料,所述起始物料为4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯;b)使所述起始物料与2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯进行加成反应,然后进行水解反应

得到所述中间体3。

[0120] 在本申请中,所述制备中间体3的产率可达到约90%。例如,产率可达到约85%,约86%,约87%,约88%,约89%,约91%,约92%,约93%,约94%,约95%等。

[0121] 在某些实施方式中,所述方法还可包括以下步骤:纯化所述析出的中间体3。经过纯化后,析出的中间体3纯度可达到99%以上。例如,析出的中间体3纯度可达到99.1%以上,99.2%以上,99.3%以上,99.4%以上,99.5%以上,99.6%以上,99.7%以上,99.8%以上,99.9%以上等。

[0122] 在某些实施方式中,所述起始物料与所述2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯的摩尔比可为1:2至1:5。例如,摩尔比可为0.5:2至1:5.5,0.5:2至1:5,0.5:1.5至1:5,1:1.5至1:5,1:2至1:5,1:2.5至1:5,1:3至1:5,1:3.5至1:5,1:4至1:5,1:4至1:5,1:2至1:4,1:2.5至1:4,1:3至1:4,1:3至1:8,1:2.5至1:8,1:2.5至1:8.5等。

[0123] 在某些实施方式中,所述起始物料与所述2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯的加成反应在0°C至60°C的温度下进行。例如,加成反应可在-10°C至70°C的温度下进行,在-5°C至65°C的温度下进行,在0°C至60°C的温度下进行,在0°C至50°C的温度下进行,在0°C至45°C的温度下进行,在0°C至30°C的温度下进行,在5°C至60°C的温度下进行,在5°C至50°C的温度下进行,在5°C至45°C的温度下进行,在5°C至30°C的温度下进行,在10°C至60°C的温度下进行,在10°C至55°C的温度下进行,在10°C至50°C的温度下进行,在10至45°C的温度下进行,在10°C至40°C的温度下进行,在15°C至60°C的温度下进行,在25°C至30°C的温度下进行,在20°C至30°C的温度下进行,在25°C至35°C的温度下进行,或在其他温度条件下进行。

[0124] 在某些实施方式中,所述水解反应在25°C至100°C的温度下进行。例如,水解反应可在15°C至120°C的温度下进行,可在15°C至110°C的温度下进行,可在20°C至100°C的温度下进行,可在25°C至100°C的温度下进行,可在25°C至90°C的温度下进行,可在25°C至80°C的温度下进行,可在25°C至70°C的温度下进行,可在25°C至60°C的温度下进行,可在25°C至50°C的温度下进行,可在30°C至90°C的温度下进行,可在30°C至80°C的温度下进行,可在30°C至70°C的温度下进行,可在30°C至60°C的温度下进行,可在30°C至50°C的温度下进行,可在40°C至90°C的温度下进行,可在45°C至90°C的温度下进行,可在75°C至80°C的温度下进行,可在70°C至80°C的温度下进行,可在75°C至90°C的温度下进行或在其他温度条件下进行等。

[0125] 在某些实施方式中,所述加成反应可使用有机溶剂。例如,所述有机溶剂可包含甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚,二甲苯,二氯甲烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺和/或N,N-二甲基乙酰胺。

[0126] 在某些实施方式中,所述水解反应可使用溶剂。例如,所述溶剂可包含N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷和/或乙腈。

[0127] 不欲被任何理论所限,下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的装置、方法和系统的工作方式,而不用于限制本申请发明的范围。

[0128] 实施例

[0129] 在本申请中,EOC317的合成路线如图1所示。

[0130] 实施例1EOC317的合成

[0131] 1.1中间体3的合成

[0132] 向5.0L玻璃反应釜中加入2.0L二氯甲烷,加入4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯(250.0g,0.79mol),在氮气保护下将反应体系降温至5-10℃,滴加2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯(324.1g,1.58mol),滴加过程中控温15℃以下,滴完后将反应体系升温至25-30℃,在此过程中反应体系逐渐变为棕色溶液,搅拌约20min后体系中逐渐有白色固体析出,并逐渐变的粘稠,HPLC监测至4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯反应完毕,向反应体系中加入二甲基亚砜2.0L,加入350mL 2.1N盐酸,将反应体系升温至75-80℃,蒸至基本无馏分流出,将体系温度降到35℃以下后,滴入水2.0L,滴完后20-25℃搅拌2.5h,抽滤,滤饼用水2.0L打浆一次,抽滤,50℃鼓风干燥4h,得产品379.5g,收率95.4%,中间体3的纯度为97.6%。

[0133] MS[M+H]⁺=521.3

[0134] 其¹H-NMR谱图如图2所示:¹H-NMR(DMSO-d₆):δ9.42(s,1H),9.28(s,1H),8.31~8.69(m,1H),8.29(t,J=8.4Hz,1H),8.15(s,1H),8.09(brs,1H),7.96(s,1H),7.53(t,J=8.8Hz,1H),7.34~7.44(m,1H),7.19(d,J=1.2Hz,1H),7.17(d,J=1.2Hz,1H),5.38(brs,1H),4.11(q,J=7.2Hz,2H),1.13(t,J=7.2Hz,3H)。

[0135] 其¹³C-NMR谱图如图3所示:¹³C-NMR(DMSO-d₆):163.4,156.7,153.9(d,J=247Hz),151.8(d,J=241Hz),152.3,150.1,128.9(d,J=8Hz),127.2(d,J=8Hz),126.2,126.1(d,J=8Hz),125.7(q,J=31Hz),124.8,123.1(q,J=273Hz),121.2,120.2,119.0,117.2(d,J=16Hz),116.9,116.7,116.5(d,J=32Hz),111.8,60.2,14.4。

[0136] 1.2中间体2的合成

[0137] 向10L玻璃反应釜中加入1.5L四氢呋喃,开启搅拌,加入中间体3(383.0g,0.74mol),在氮气保护下,反应体系降温至5℃后开始滴加DIBAL甲苯溶液(2.2L,2.2mol),控制滴加速度,控温15℃以下,滴加过程中固体逐渐溶解,滴完15-20℃搅拌,反应至HPLC检测反应结束。

[0138] 50L的反应釜中加入10L冰水,2.0L甲苯和1.9L浓盐酸,提前降温至0℃,将反应液缓慢倒入上述混合物中,于pH为1-2的条件下析出固体,搅拌0.5h,抽滤,滤饼用10L水打浆2h,抽滤,滤饼用水淋洗后,放入鼓风干燥箱,50℃干燥6h,得产品323.9g,收率91.5%,中间体2的纯度为94.9%。

[0139] MS[M+H]⁺=479.2

[0140] 其¹H-NMR谱图如图4所示:¹H-NMR(DMSO-d₆):δ9.33(s,1H),9.32(s,1H),8.66~8.69(m,1H),8.30(t,J=8.4Hz,1H),7.96(s,1H),7.90(s,1H),7.50~7.55(m,1H),7.23~7.44(m,2H),7.21(d,J=1.6Hz,1H),5.15(brs,1H),4.40(s,1H)。

[0141] 其¹³C-NMR谱图如图5所示:¹³C-NMR(DMSO-d₆):δ155.2,153.3(d,J=246Hz),151.2(d,J=241Hz),152.4,147.1,129.1(d,J=8Hz),127.9(d,J=8Hz),126.5,126.3(d,J=8Hz),125.2(q,J=31Hz),124.5,123.8(q,J=271Hz),120.9,119.2,119.0,116.7(d,J=16Hz),116.4,116.0,115.9(d,J=32Hz),110.6,55.3。

[0142] 1.3中间体1的合成

[0143] 向装有温度计,磁力搅拌和恒压滴液漏斗的3L三口反应瓶中加入中间体2(255g,0.53mol)和2.3L四氢呋喃,待料液温度降至0-5℃后,开始滴加氯化亚砷(126.1g,1.1mol),控制温度不超过15℃,滴完后将料液温度升到20-25℃,搅拌保持,TLC检测至原料点消失,

反应完后将反应液浓缩至干。向浓缩物中加入2.0L甲醇,将浓缩物转移至3L三口反应瓶中,再加入94.3g乙酸钠,将反应体系温度升至50-55℃,TLC跟踪检测至氯代中间体点消失,向反应体系中加入500mL水,搅拌至少2h,过滤,滤饼用1.0L水常温打浆2h,抽滤,滤液用少量水淋洗,50℃鼓风干燥6h,得化合物233.9g,收率89.6%,中间体1的纯度为87.1%。

[0144] MS[M+H]⁺=493.2

[0145] 其¹H-NMR谱图如图6所示:¹H-NMR(DMSO-d₆):δ9.45(s,1H),9.31(s,1H),8.67~8.69(m,1H),8.31(t,J=8.4Hz,1H),7.88(s,1H),7.79(s,1H),7.50~7.55(m,1H),7.41~7.43(m,1H),7.31(d,J=1.2Hz,1H),7.20(d,J=1.2Hz,1H),4.29(s,1H)。

[0146] 其¹³C-NMR谱图如图7所示:¹³C-NMR(DMSO-d₆):155.9,153.9(d,J=246Hz),151.8(d,J=241Hz),152.4,148.4,129.2(d,J=8Hz),128.2(d,J=8Hz),126.9,126.7(d,J=8Hz),125.8(q,J=30Hz),124.9,124.1(q,J=271Hz),121.7,120.8,120.1,117.5(d,J=16Hz),117.2,116.9,116.2(d,J=32Hz),111.2,65.6,57.5。

[0147] 1.4EOC317的合成

[0148] 向装有温度计,磁力搅拌的1L三口反应瓶中加入中间体1(180g,0.37mol)和1.0L DMF,固体全部溶解,再加入N-亚甲基吗啉-N-氯化物(50.2g,0.37mol),将反应体系升温至50-55℃,搅拌至HPLC检测反应结束,反应完后将反应液降温至10-25℃,加入36g氢氧化钠和1.2L水的溶液,于pH为9-10的条件下析出固体,搅拌1h,抽滤,滤饼用2.0L水打浆1h,抽滤,滤饼用少量水淋洗后,50℃鼓风干燥烘料至恒重后加入300mL无水乙醇,升温至50℃至固体溶解,降温至0-5℃,搅拌2h,抽滤,滤饼用少量乙醇淋洗后,50℃真空干燥6h,得产品202.5g,收率92.5%,EOC317的纯度为98.5%。

[0149] MS[M+H]⁺=591.9

[0150] 其¹H-NMR谱图如图8所示:¹H-NMR(DMSO-d₆)9.45(s,1H),9.30(s,1H),8.67(d,J=6.0Hz,1H),8.30(t,J=8.7Hz,1H);7.93(s,1H),7.51(t,J=9.0Hz,1H),7.41(brs,1H),7.33(d,J=12Hz,1H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),4.32(s,2H),3.88(s,2H),3.53(s,4H),3.20(s,3H);2.44(s,4H)。

[0151] 其¹³C-NMR谱图如图9所示:¹³C-NMR(DMSO-d₆):155.4,153.5(d,J=248Hz),151.5(d,J=240Hz),151.9,147.6,128.5(d,J=8Hz),127.9(d,J=8Hz),126.6,126.5(d,J=8Hz),125.4(q,J=30Hz),125.8,123.9(q,J=270Hz),120.7,120.2,119.4,117.0(d,J=15Hz),116.5,116.3,116.1(d,J=30Hz),110.2,66.2,63.8,57.2,53.1,49.6。

[0152] 实施例2EOC317的合成

[0153] 2.1中间体3的合成

[0154] 5.0L玻璃反应釜中加入2.0L四氢呋喃,加入4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯(250.0g,0.79mol),在氮气保护下将反应体系降温至5-10℃,滴加2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯(405.1g,1.98mol),滴加过程中控温15℃以下,滴完后将反应体系升温至25-30℃,在此过程中反应体系逐渐变为棕色溶液,搅拌约20min后体系中逐渐有白色固体析出,并逐渐变的粘稠,HPLC监测至4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯反应完毕,向反应体系中加入N,N-二甲基甲酰胺2.0L,加入350mL 2.1N盐酸,将反应体系升温至75-80℃,蒸至基本无馏分流出,将体系温度降到35℃以下后,滴入水2.0L,滴完后20-25℃搅拌2h,抽滤,滤饼用水2.0L打浆一次,抽滤,

50℃鼓风干燥4h,得产品382.3g,收率93%,中间体3的纯度为99.1%。

[0155] ¹HNMR谱图同实施例1.1。

[0156] ¹³CNMR谱图同实施例1.1。

[0157] 2.2中间体2的合成

[0158] 向10L玻璃反应釜中加入1.5L四氢呋喃,开启搅拌,加入中间体3(383.0g, 0.74mol),在氮气保护下,反应体系降温至5℃后开始滴加DIBAL甲苯溶液(3.0L,2.96mol),控制滴加速度,控温15℃以下,滴加过程中固体逐渐溶解,滴完15-20℃搅拌,反应至HPLC检测反应结束。

[0159] 50L的反应釜中加入10L冰水,2.0L甲苯和1.9L浓盐酸,提前降温至0℃,将反应液缓慢倒入上述混合物中,搅拌0.5h,于pH为1-2的条件下析出固体,抽滤,滤饼用10L水打浆2h,抽滤,滤饼用水淋洗后,放入鼓风干燥箱,50℃干燥6h,得产品328.5g,收率92.8%中间体2的纯度为99.0%。

[0160] ¹HNMR谱图同实施例1.2。

[0161] ¹³CNMR谱图同实施例1.2。

[0162] 2.3中间体1的合成

[0163] 向装有温度计,磁力搅拌和恒压滴液漏斗的3L三口反应瓶中加入中间体2(255g, 0.53mol)和2.3L四氢呋喃,待料液温度降至0-5℃后,开始滴加氯化亚砷(157.6g, 1.33mol),控制温度不超过15℃,滴完后将料液温度升到20-25℃,搅拌保持,TLC检测至原料点消失,反应完后将反应液浓缩至干。向浓缩物中加入2.0L甲醇,将浓缩物转移至3L三口反应瓶中,再加入54.3g甲醇钠,将反应体系温度升至50-55℃,TLC跟踪检测至氯代中间体点消失,向反应体系中加入500mL水,搅拌至少2h,过滤,滤饼用1.0L水常温打浆2h,抽滤,滤液用少量水淋洗,50℃鼓风干燥6h,得化合物238.0g,收率91.2%,中间体1的纯度为96.5%。

[0164] ¹HNMR谱图同实施例1.3。

[0165] ¹³CNMR谱图同实施例1.3。

[0166] 2.4EOC317的合成

[0167] 向装有温度计,磁力搅拌的1L三口反应瓶中加入中间体1(180g,0.37mol)和1.0L DMF,固体全部溶解,再加入N-亚甲基吗啉-N-氯化物(70.2g,0.52mol),将反应体系升温至50-55℃,搅拌至HPLC检测反应结束,反应完后将反应液降温至10-25℃,加入36g氢氧化钠和1.2L水的溶液,于pH为9-10的条件下析出固体,搅拌1h,抽滤,滤饼用2.0L水打浆1h,抽滤,滤饼用少量水淋洗后,50℃鼓风干燥烘料至恒重后加入300mL无水乙醇,升温至50℃至固体溶解,降温至0-5℃,搅拌2h,抽滤,滤饼用少量乙醇淋洗后,50℃真空干燥6h,得产品205.3g,收率93.8%,EOC317的纯度为98.9%。

[0168] ¹HNMR谱图同实施例1.4。

[0169] ¹³CNMR谱图同实施例1.4。

[0170] 实施例3EOC317的合成

[0171] 3.1中间体3的合成

[0172] 向5.0L玻璃反应釜中加入2.0L四氢呋喃,加入4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯(250.0g,0.79mol),在氮气保护下将反应体系降温至5-

10℃,滴加2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯(453.7g,2.21mol),滴加过程中控温15℃以下,滴完后将反应体系升温至25-30℃,在此过程中反应体系逐渐变为棕色溶液,搅拌约20min后体系中逐渐有白色固体析出,并逐渐变的粘稠,HPLC监测至4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯反应完毕,向反应体系中加入二甲基亚砜2.0L,加入350mL 2.1N盐酸,将反应体系升温至75-80℃,蒸至基本无馏分流出,将体系温度降到35℃以下后,滴入水2.0L,滴完后20-25℃搅拌2h,抽滤,滤饼用水2.0L打浆一次,抽滤,50℃鼓风干燥4h,得产品385.6g,收率93.8%,中间体3的纯度为92.7%。

[0173] ¹HNMR谱图同实施例1.1。

[0174] ¹³CNMR谱图同实施例1.1。

[0175] 3.2中间体2的合成

[0176] 向10L玻璃反应釜中加入1.5L四氢呋喃,开启搅拌,加入中间体3(383.0g,0.74mol),在氮气保护下,反应体系降温至5℃后开始滴加DIBAL甲苯溶液(4.4L,4.44mol),控制滴加速度,控温15℃以下,滴加过程中固体逐渐溶解,滴完15-20℃搅拌,反应至HPLC检测反应结束,

[0177] 50L的反应釜中加入10L冰水,2.0L甲苯和1.9L浓盐酸,提前降温至0℃,将反应液缓慢倒入上述混合物中,搅拌0.5h,于pH为1-2的条件下析出固体,抽滤,滤饼用10L水打浆2h,抽滤,滤饼用水淋洗后,放入鼓风干燥箱,50℃干燥6h,得产品331.0g,收率93.5%,中间体2的纯度为99.4%。

[0178] ¹HNMR谱图同实施例1.2。

[0179] ¹³CNMR谱图同实施例1.2。

[0180] 3.3中间体1的合成

[0181] 向装有温度计,磁力搅拌和恒压滴液漏斗的3L三口反应瓶中加入中间体2(255g,0.53mol)和2.3L四氢呋喃,待料液温度降至0-5℃后,开始滴加氯化亚砷(189.2g,1.59mol),控制温度不超过15℃,滴完后将料液温度升到20-25℃,搅拌保持,TLC检测至原料点消失,反应完后将反应液浓缩至干。向浓缩物中加入2.0L甲醇,将浓缩物转移至3L三口反应瓶中,再加入54.3g甲醇钠,将反应体系温度升至50-55℃,TLC跟踪检测至氯代中间体点消失,向反应体系中加入500mL水,搅拌至少2h,过滤,滤饼用1.0L水常温打浆2h,抽滤,滤液用少量水淋洗,50℃鼓风干燥6h,得化合物239.6g,收率91.8%,中间体1的纯度为97.3%。

[0182] ¹HNMR谱图同实施例1.3。

[0183] ¹³CNMR谱图同实施例1.3。

[0184] 3.4EOC317的合成

[0185] 向装有温度计,磁力搅拌的1L三口反应瓶中加入中间体1(180g,0.37mol)和1.0L DMF,固体全部溶解,再加入N-亚甲基吗啉-N-氯化物(80.3g,0.59mol),将反应体系升温至50-55℃,搅拌至HPLC检测反应结束,反应完后将反应液降温至10-25℃,加入36g氢氧化钠和1.2L水的溶液,于pH为8-9的条件下析出固体,搅拌1h,抽滤,滤饼用2.0L水打浆1h,抽滤,滤饼用少量水淋洗后,50℃鼓风干燥烘料至恒重后加入300mL无水乙醇,升温至50℃至固体溶解,降温至0-5℃,搅拌2h,抽滤,滤饼用少量乙醇淋洗后,50℃真空干燥6h,得产品206.9g,收率94.5%,EOC317的纯度为99.4%。

[0186] ^1H NMR谱图同实施例1.4。

[0187] ^{13}C NMR谱图同实施例1.4。

[0188] 实施例4EOC317的合成

[0189] 4.1中间体3的合成

[0190] 向5.0L玻璃反应釜中加入2.0L四氢呋喃,加入4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯(250.0g,0.79mol),在氮气保护下将反应体系降温至5-10°C,滴加2-氟-5-(三氟甲基)苯异氰酸酯(486.1g,2.37mol),滴加过程中控温15°C以下,滴完后将反应体系升温至25-30°C,在此过程中反应体系逐渐变为棕色溶液,搅拌约20min后体系中逐渐有白色固体析出,并逐渐变的粘稠,HPLC监测至4-氨基-5-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-羧酸乙酯反应完毕,向反应体系中加入N,N-二甲基甲酰胺2.0L,加入350mL 2.1N盐酸,将反应体系升温至75-80°C,蒸至基本无馏分流出,将体系温度降到35°C以下后,滴入水2.0L,滴完后20-25°C搅拌2h,抽滤,滤饼用水2.0L打浆一次,抽滤,50°C鼓风干燥4h,得产品388.5g,收率94.5%,中间体3的纯度为92.9%。

[0191] ^1H NMR谱图同实施例1.1。

[0192] ^{13}C NMR谱图同实施例1.1。

[0193] 4.2中间体2的合成

[0194] 向10L玻璃反应釜中加入1.5L四氢呋喃,开启搅拌,加入中间体3(383.0g,0.74mol),在氮气保护下,反应体系降温至5°C后开始滴加DIBAL甲苯溶液(5.9L,5.92mol),控制滴加速度,控温15°C以下,滴加过程中固体逐渐溶解,滴完15-20°C搅拌,反应至HPLC检测反应结束。

[0195] 50L的反应釜中加入10L冰水,2.0L甲苯和1.9L浓盐酸,提前降温至0°C,将反应液缓慢倒入上述混合物中,搅拌0.5h,于pH为1-2的条件下析出固体,抽滤,滤饼用10L水打浆2h,抽滤,滤饼用水淋洗后,放入鼓风干燥箱,50°C干燥6h,得产品336.3g,收率95.0%,中间体2的纯度为98.9%。

[0196] ^1H NMR谱图同实施例1.2。

[0197] ^{13}C NMR谱图同实施例1.2。

[0198] 4.3中间体1的合成

[0199] 向装有温度计,磁力搅拌和恒压滴液漏斗的3L三口反应瓶中加入中间体2(255g,0.53mol)和2.3L四氢呋喃,待料液温度降至0-5°C后,开始滴加氯化亚砷(252.2g,2.12mol),控制温度不超过15°C,滴完后将料液温度升到20-25°C,搅拌保持,TLC检测至原料点消失,反应完后将反应液浓缩至干。向浓缩物中加入2.0L甲醇,将浓缩物转移至3L三口反应瓶中,再加入54.3g甲醇钠,将反应体系温度升至50-55°C,TLC跟踪检测至氯代中间体点消失,向反应体系中加入500mL水,搅拌至少2h,过滤,滤饼用1.0L水常温打浆2h,抽滤,滤液用少量水淋洗,50°C鼓风干燥6h,得化合物240.1g,收率92.0%,中间体1的纯度为84.3%。

[0200] ^1H NMR谱图同实施例1.3。

[0201] ^{13}C NMR谱图同实施例1.3。

[0202] 4.4EOC317的合成

[0203] 向装有温度计,磁力搅拌的1L三口反应瓶中加入中间体1(180g,0.37mol)和1.0L

DMF, 固体全部溶解, 再加入N-亚甲基吗啉-N-氯化物(100.3g, 0.74mol), 将反应体系升温至50-55℃, 搅拌至HPLC检测反应结束, 反应完后将反应液降温至10-25℃, 加入36g氢氧化钠和1.2L水的溶液, 于pH为10-11的条件下析出固体, 搅拌1h, 抽滤, 滤饼用2.0L水打浆1h, 抽滤, 滤饼用少量水淋洗后, 50℃鼓风干燥烘料至恒重后加入300mL无水乙醇, 升温至50℃至固体溶解, 降温至0-5℃, 搅拌2h, 抽滤, 滤饼用少量乙醇淋洗后, 50℃真空干燥6h, 得产品208.0g, 收率95.0%, EOC317的纯度为97.6%。

[0204] ¹HNMR谱图同实施例1.4。

[0205] ¹³CNMR谱图同实施例1.4。

[0206] 前述详细说明是以解释和举例的方式提供的, 并非要限制所附权利要求的范围。目前本文所列举的实施方式的多种变化对本领域普通技术人员来说是显而易见的, 且保留在所附的权利要求和其等同方案的范围内。

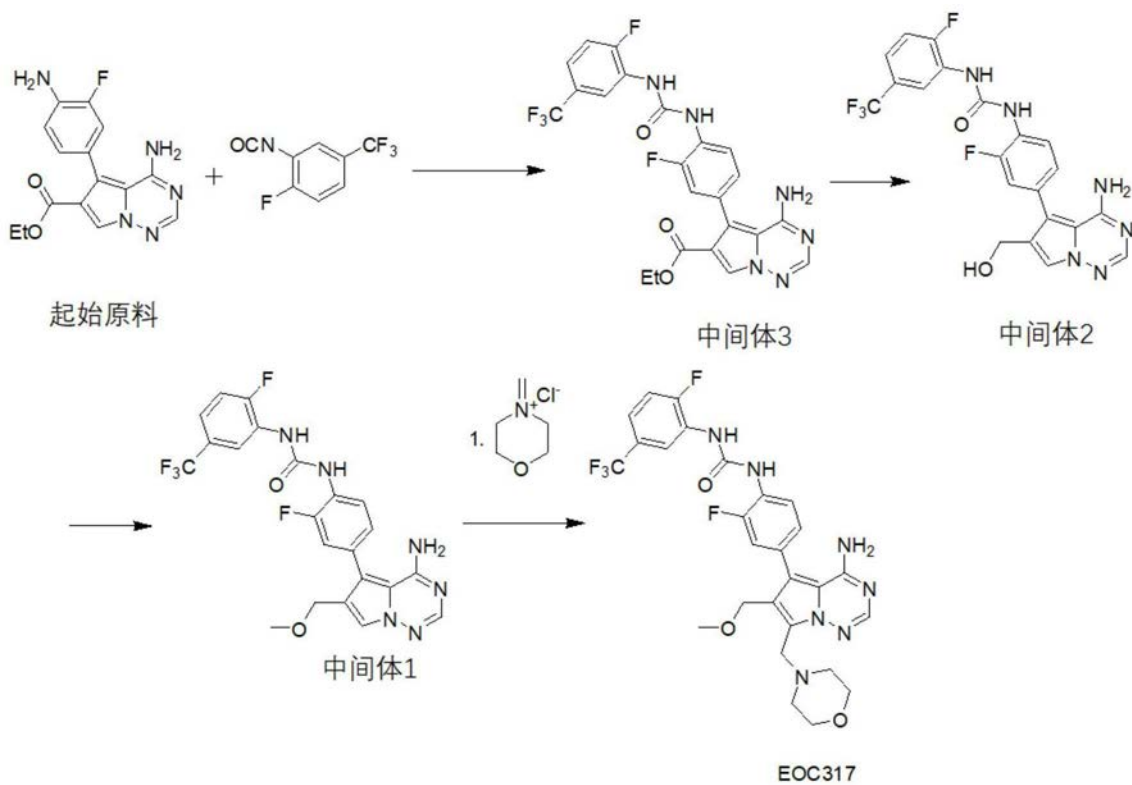


图1

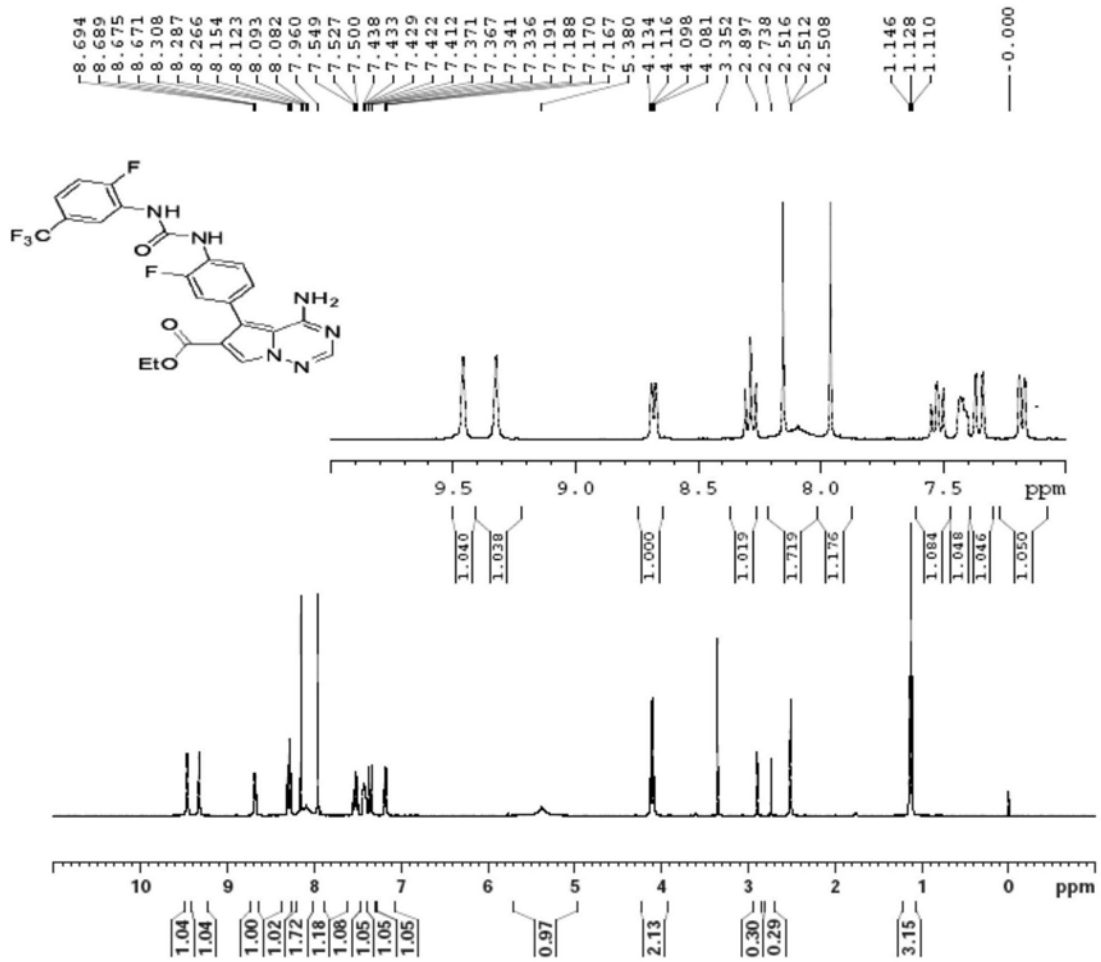


图2

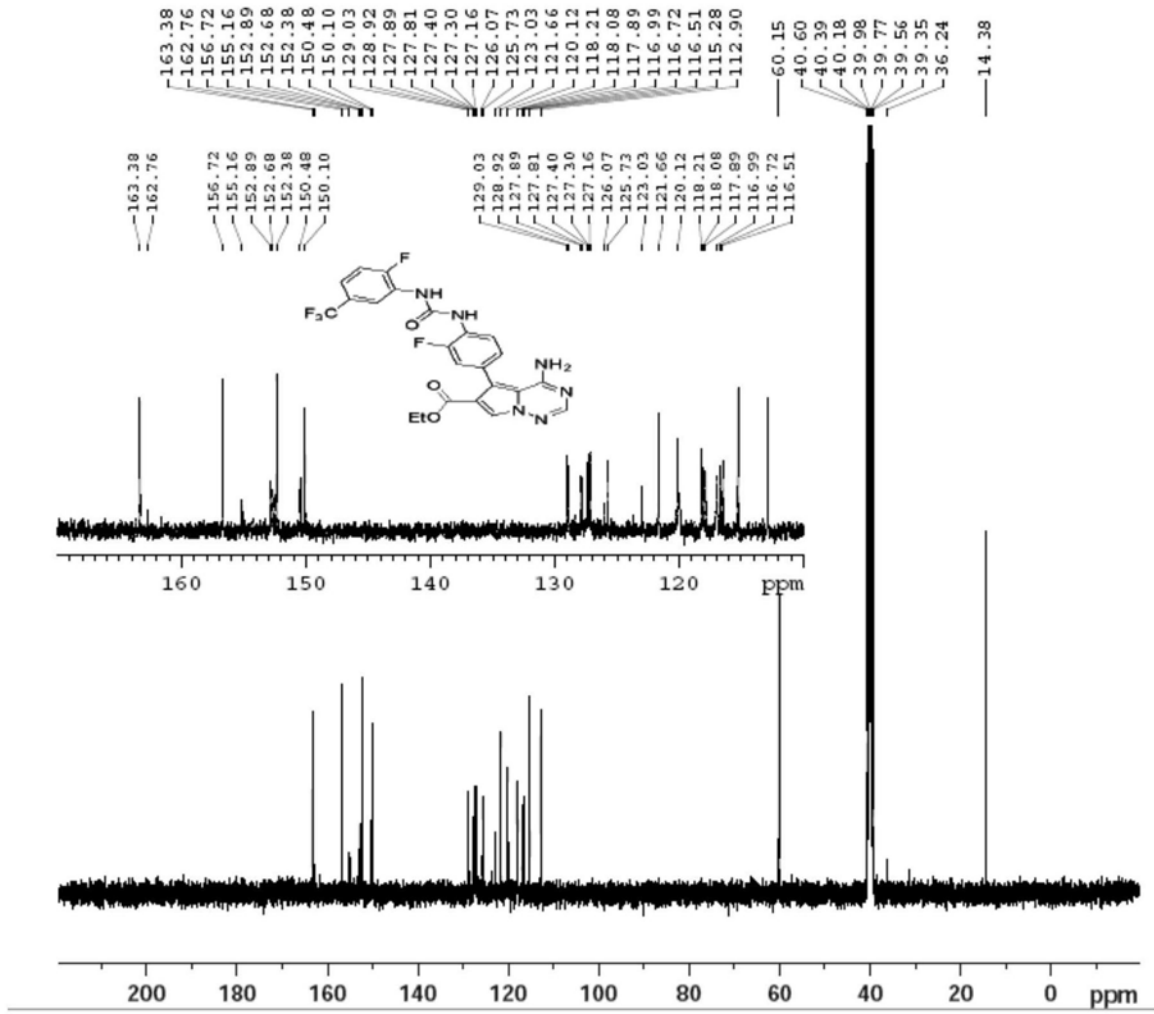


图3

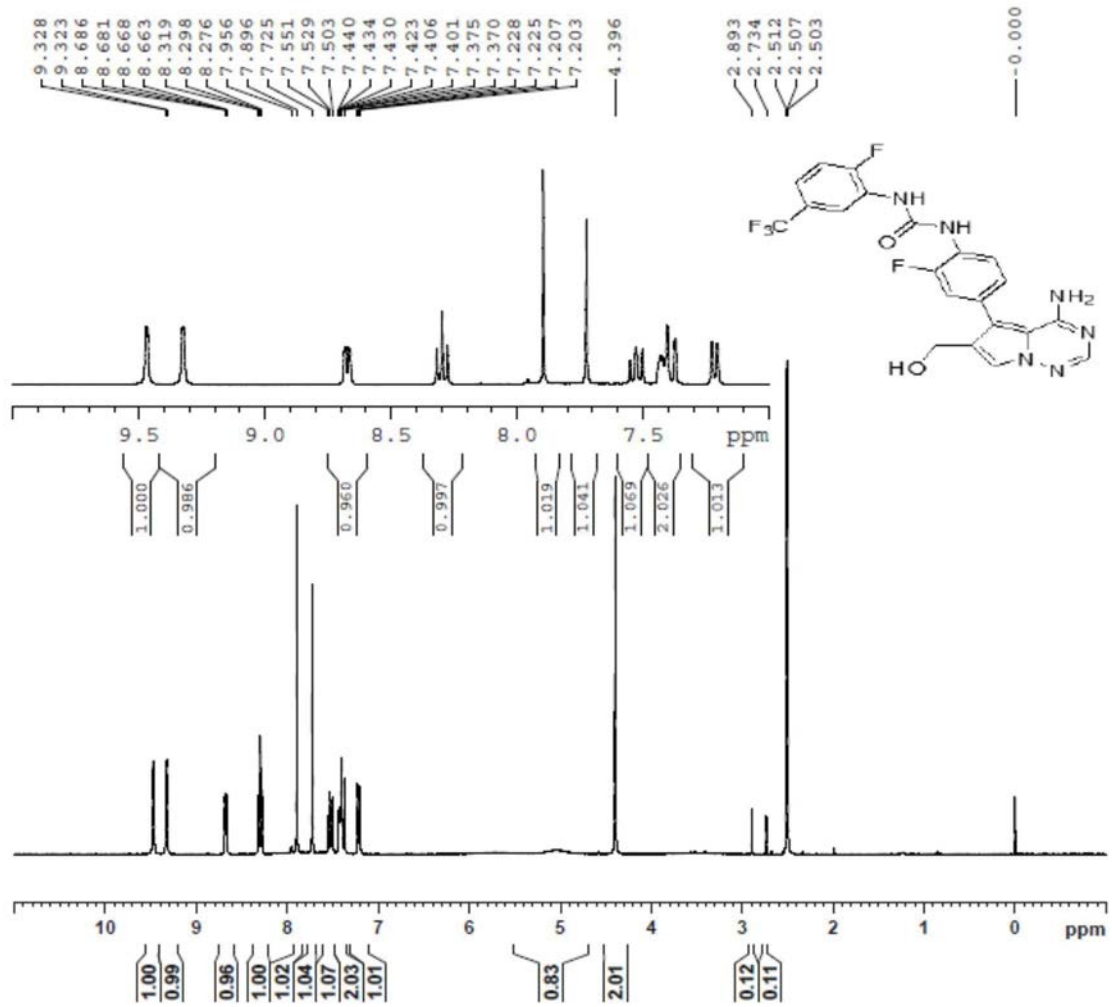


图4

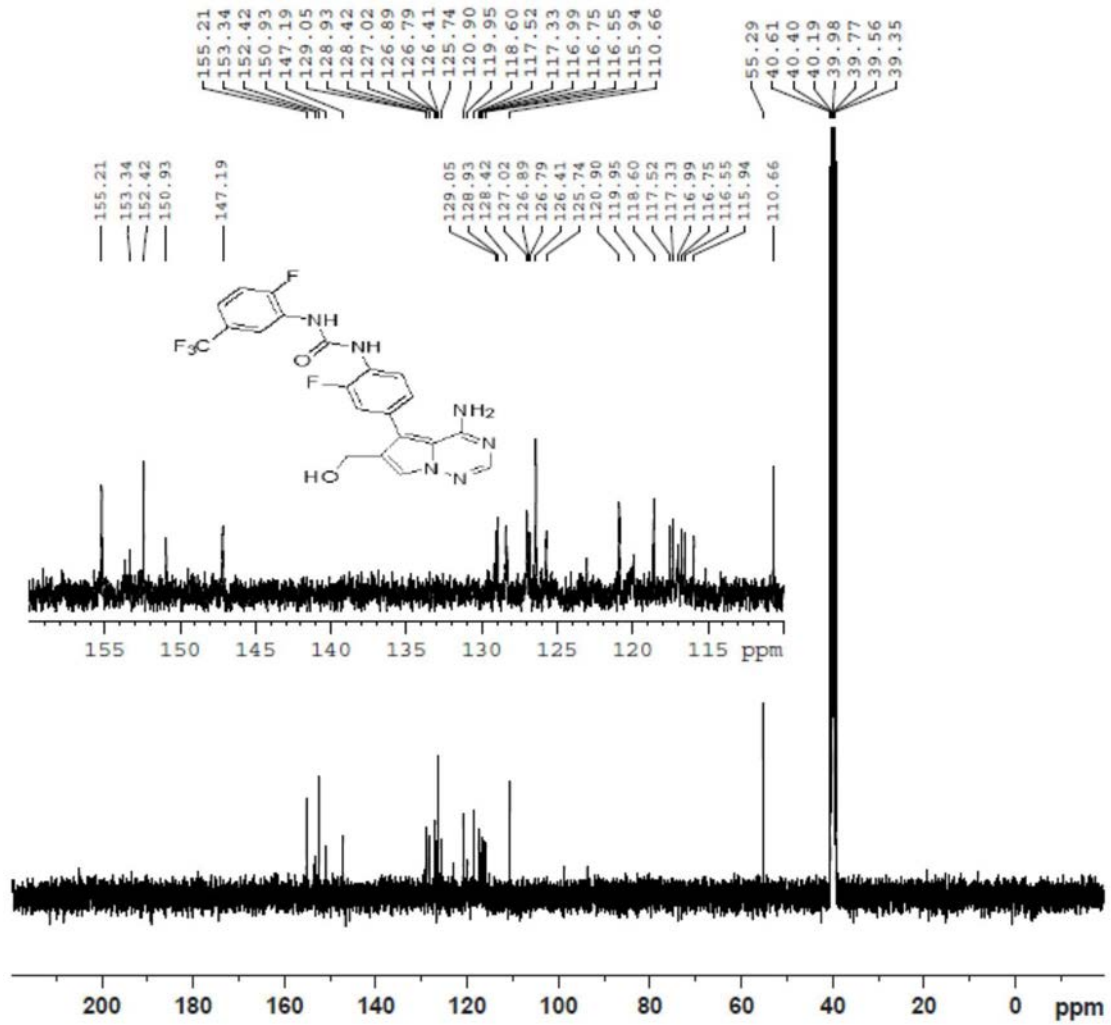


图5

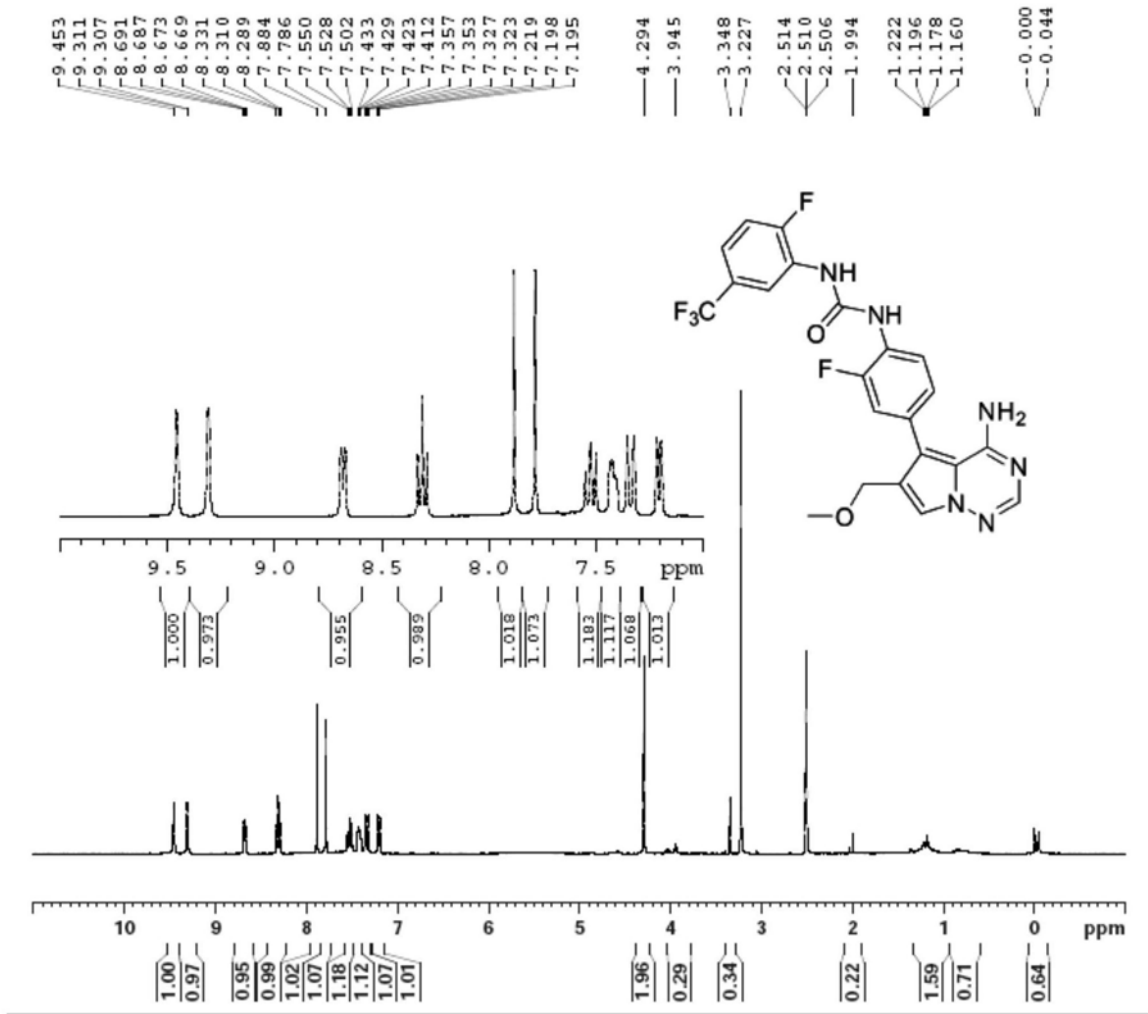


图6

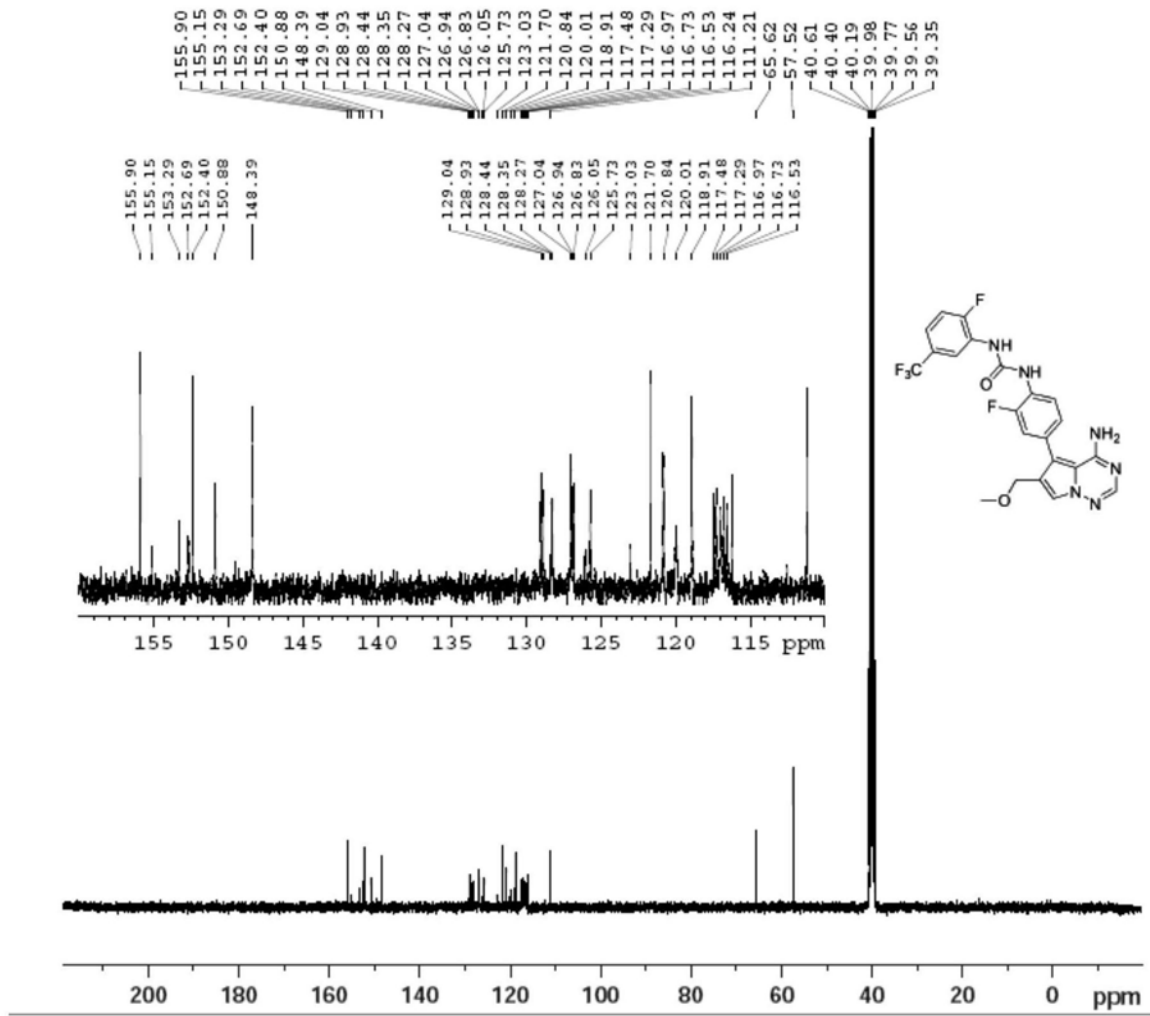


图7

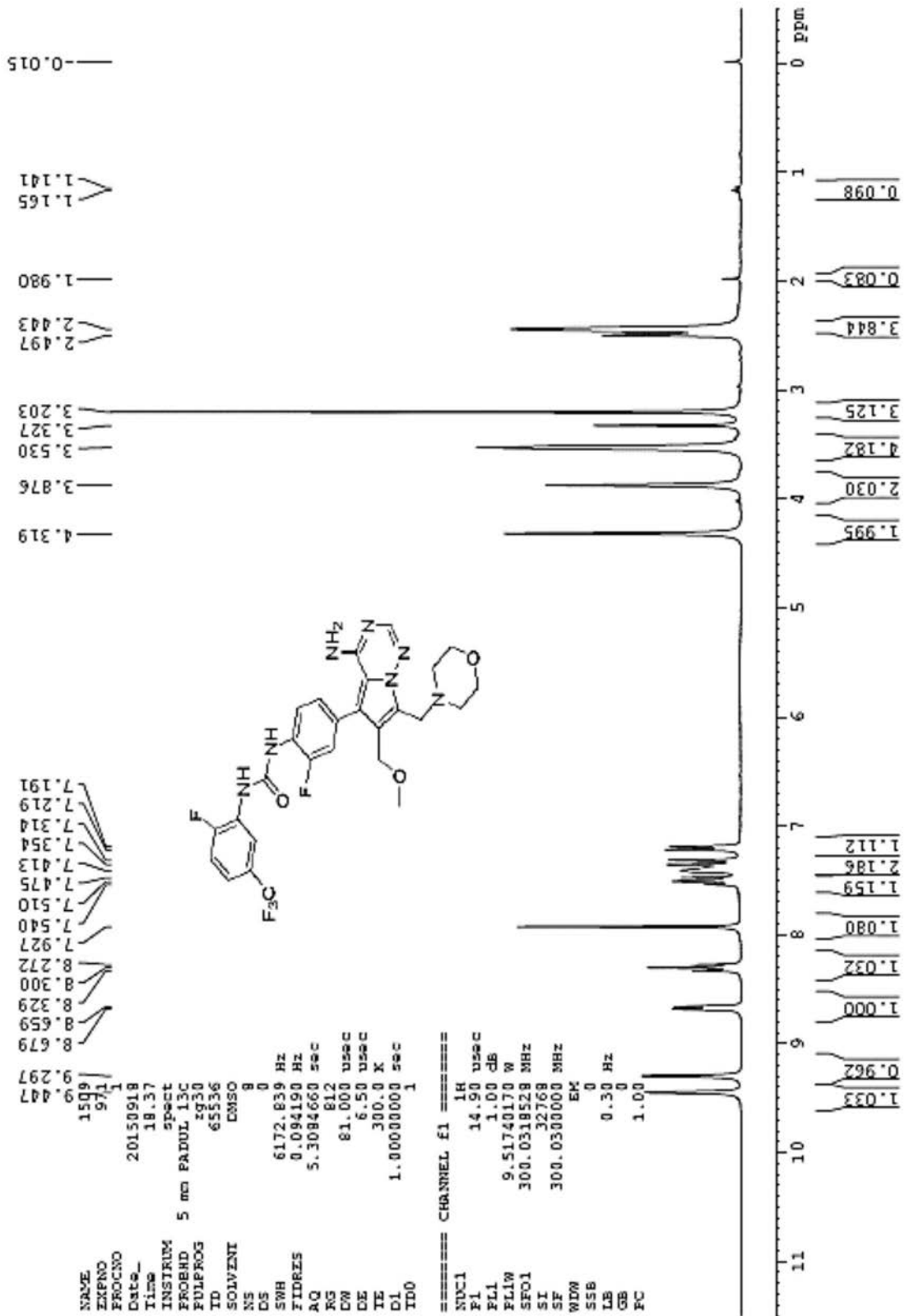


图8

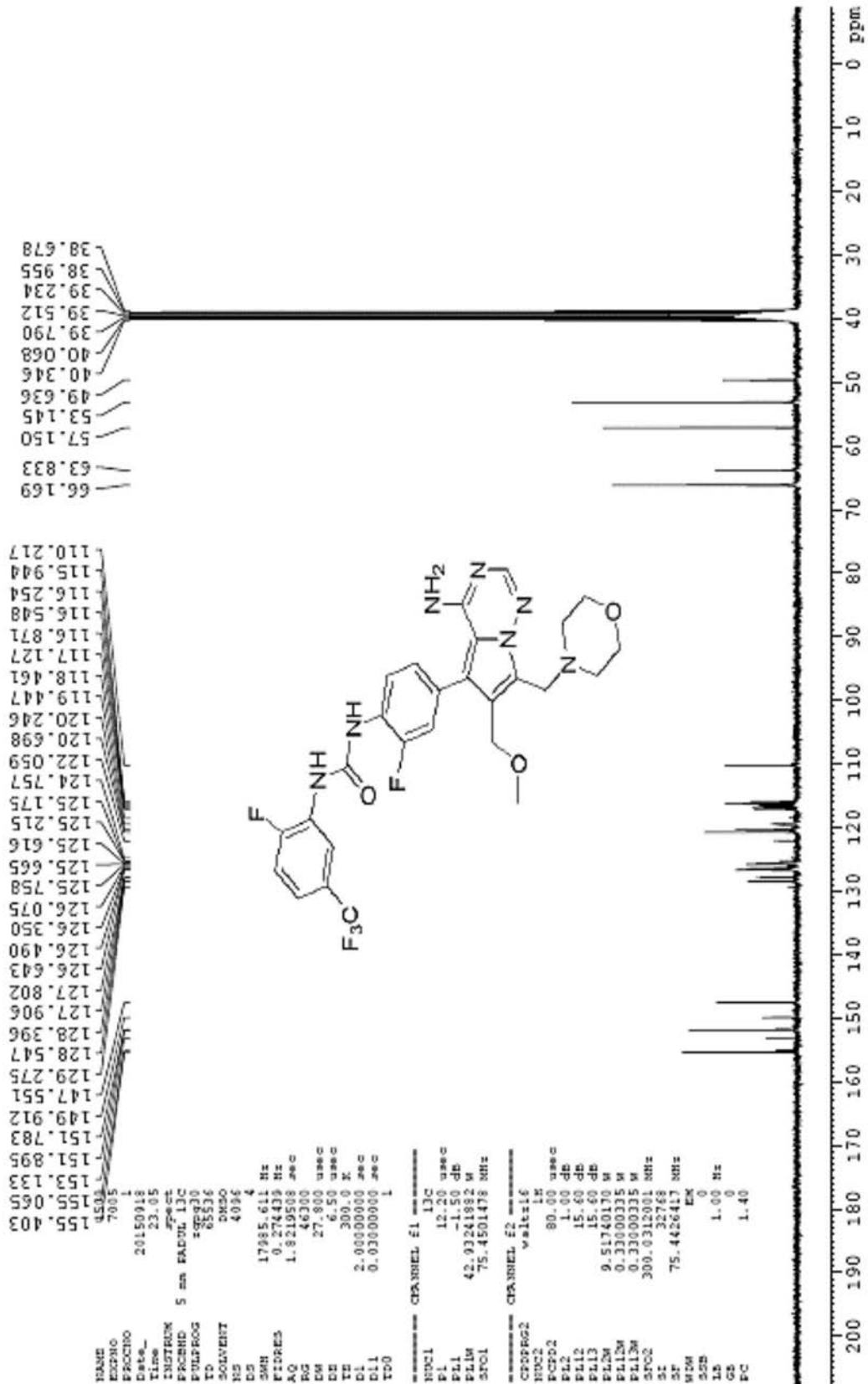


图9