



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105859728 B

(45)授权公告日 2018.06.08

(21)申请号 201610365263.1

(22)申请日 2016.05.26

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105859728 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(73)专利权人 江苏中邦制药有限公司
地址 210000 江苏省南京市高淳区经济开
发区双高路36号

(72)发明人 李维思 黄双 吴小刚 杨健
陈国萍 刘力萍

(74)专利代理机构 南京知识律师事务所 32207
代理人 万婧

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07F 7/12(2006.01)

(56)对比文件

CN 103965201 A,2014.08.06,
CN 102746305 A,2012.10.24,
CN 104557945 A,2015.04.29,
US 2014303161 A1,2014.10.09,

审查员 孙静

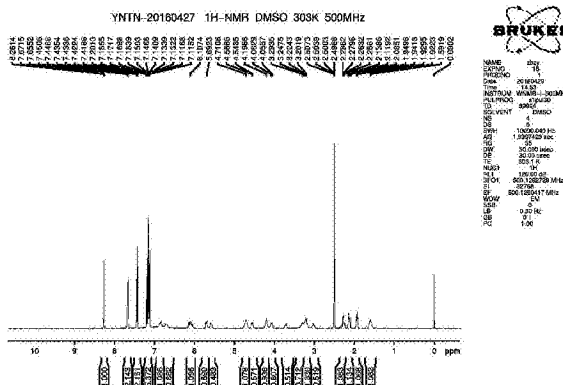
权利要求书2页 说明书9页 附图2页

(54)发明名称

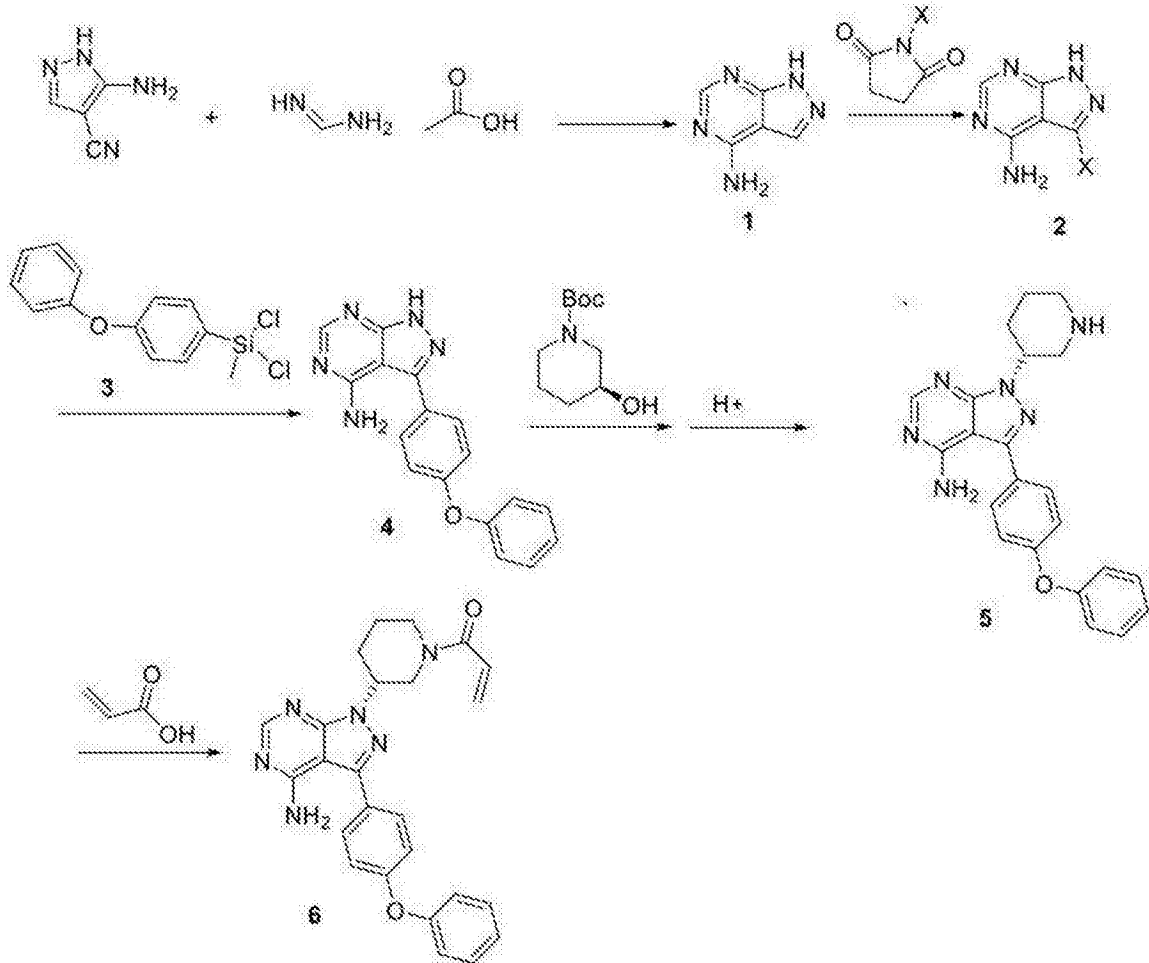
一种依鲁替尼的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种依鲁替尼的制备方法,属于药物合成技术领域。其制备方法具体为:3-氨基-4-氰基吡唑和乙酸甲脒为起始原料,经环合反应、卤代反应、亲核取代反应、Mitsunobu反应、酰胺化反应得到依鲁替尼。该方法原料易得,条件温和、工艺操作及可控性强、成本低、收率高、副产物少易于纯化得到高品质产物。



1. 一种依鲁替尼的制备方法,其特征在于:



(1) 关环反应:将3-氨基-4-氰基吡唑溶于有机溶剂中,室温氮气保护下与乙酸甲脒发生加热反应得到中间体1;

(2) 卤代反应:中间体1与N-卤代丁二酰亚胺发生卤代反应得到中间体2,

(3) 亲核取代反应:中间体2与中间体3在催化剂作用下进行亲核取代得到中间体4,所述催化剂为钯碳或雷尼镍中的一种;

(4) Mitsunobu反应:中间体4与(S)-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在催化剂三苯基膦、偶氮二甲酸二异丙酯下发生Mitsunobu反应,后在酸性条件下脱保护得到中间体5,

(5) 酰胺化反应:中间体5与丙烯酸发生酰胺化得到目标产物6,即依鲁替尼。

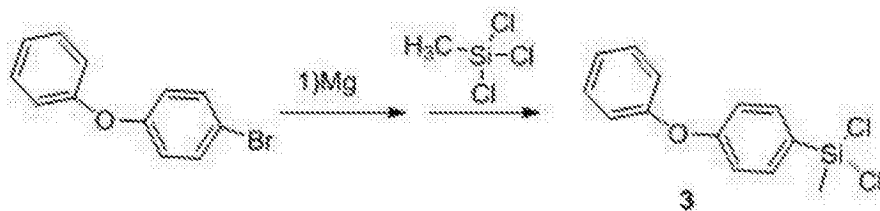
2. 根据权利要求1所述的依鲁替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)中3-氨基-4-氰基吡唑与乙酸甲脒的摩尔比为1:1-1:1.3,3-氨基-4-氰基吡唑与乙酸甲脒反应温度为90-120℃。

3. 根据权利要求2所述的依鲁替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)中3-氨基-4-氰基吡唑与乙酸甲脒反应温度为100℃。

4. 根据权利要求1至3任意一项所述的依鲁替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)反应得到的中间体1进行重结晶,重结晶采用的溶剂为甲苯与乙酸,体积比为1:1。

5. 根据权利要求1或2所述的依鲁替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(2)中所述的N-卤代丁二酰亚胺为N-碘代丁二酰亚胺或N-溴代丁二酰亚胺中的一种。

6. 根据权利要求1或2所述的依鲁替尼的制备方法,其特征在于:



所述中间体3的制备方法为4-溴苯基-苯基醚与镁屑在氮气保护下,经碘引发得到中间态格式试剂,后与甲基三氯硅烷反应得到化合物3。

7. 根据权利要求1或2所述的依鲁替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(4)中中间体4与(S)-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的摩尔比为1:1.5-1:3。

8. 根据权利要求7所述的依鲁替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(4)中反应温度 10°C - 40°C 。

9. 根据权利要求1或2或所述的依鲁替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(4)中脱保护采用的酸为卤代酸,三氟乙酸中的一种。

10. 根据权利要求1或2所述的依鲁替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(5)中中间体5与丙烯酸发生酰胺化采用缩合剂和缚酸剂,所述的缩合剂为2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU),所述的缚酸剂为三乙胺,吡啶,4-二甲氨基吡啶,N,N-二异丙基乙胺中的一种。

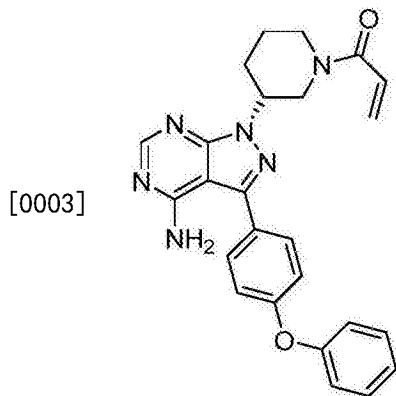
一种依鲁替尼的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体涉及依鲁替尼的一种合成方法。

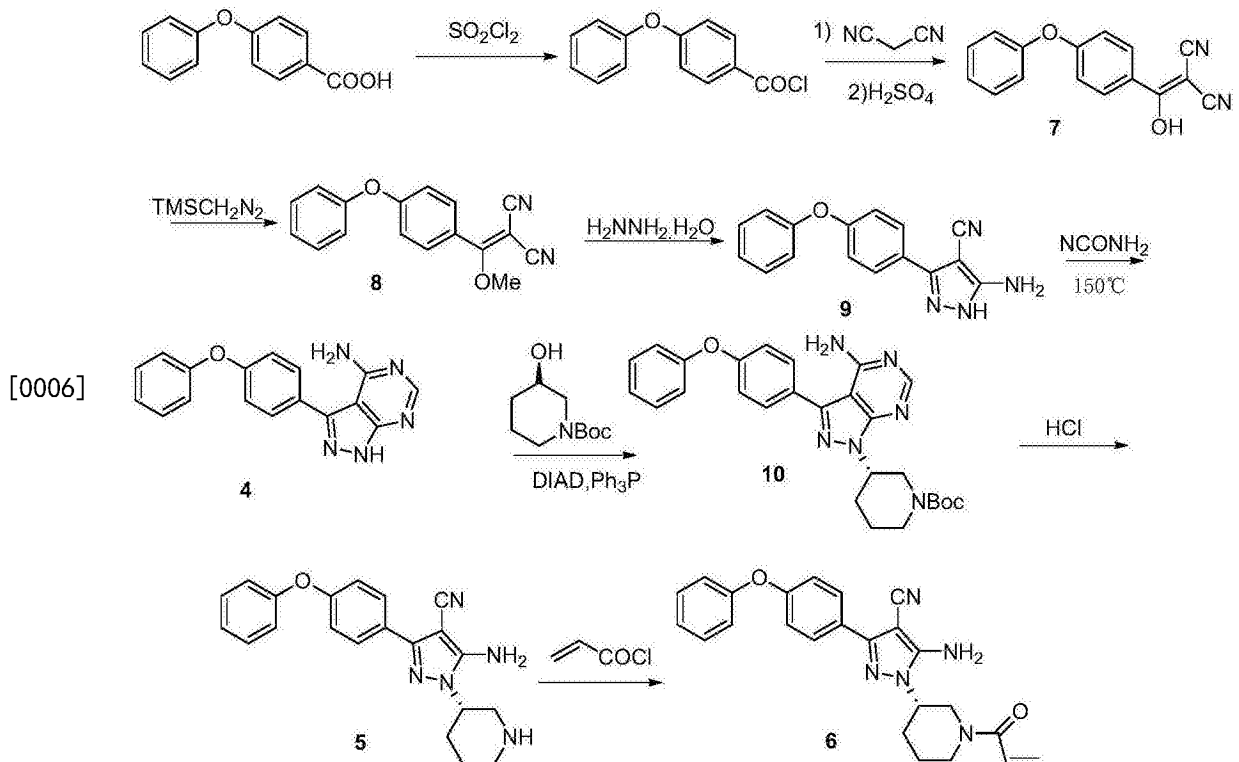
背景技术

[0002] 依鲁替尼(英文名Ibrutinib,商标名IMBRUVICA),化学名为:1-[3(R)-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮。该药是由美国Johnson&Johnson与美国Pharmacyclics Inc.公司共同研发的布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。是经FDA突破性药物通道批准的第二个新药(第一个为obinutuzumab),同时还享有FDA的另外两项buff,以及上市后7年的行政保护。2013年11月13日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了Imbruvica(Ibrutinib-依鲁替尼)可用于套细胞淋巴瘤(MCL)的治疗。MCL是一种罕见的非霍奇金淋巴瘤,在美国所有非霍奇金淋巴瘤病例中大约占到6%。通常确诊为MCL时,癌细胞已扩散至淋巴结、骨髓和其它器官。其结构如下式所示。

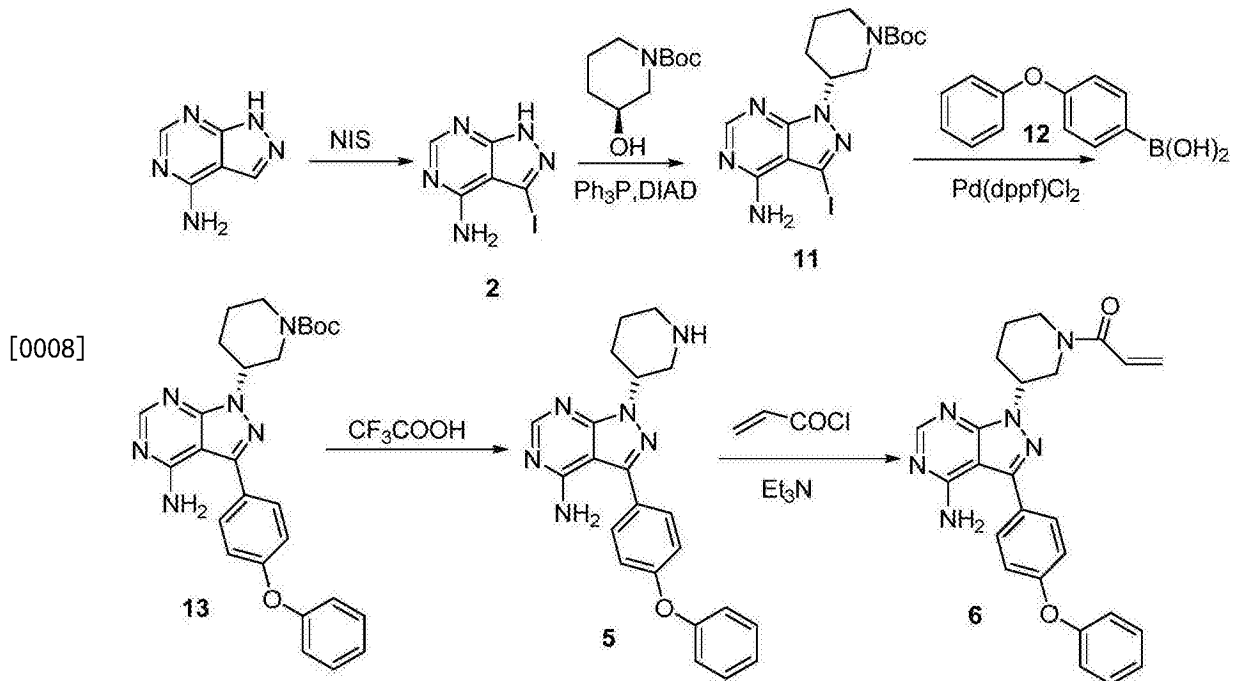


[0004] 目前,依鲁替尼的合成方法主要文献和专利有:chemMedChem.2007,2(1):58-61,专利CN1031211999,专利CN103626774,专利CN104557945A,专利W02014022390和W02012158795。其主要合成方法如下:

[0005] 文献:chemMedChem.2007,2(1):58-61中采用原料4-苯甲氧基苯甲酸为起始原料,经酰化得到酰氯,酰氯与丙二腈反应得到中间体7,中间体7和TMSCH₂N₂反应得到中间体8,中间体8和水合肼关环反应得到中间体9,中间体9在甲胺中高温反应得到中间体4,中间体4和哌啶醇进行Mitsunobu反应后脱保护得到中间体5,最后中间体5与丙烯酰氯酰胺化得到目标产物依鲁替尼。该路线反应温度高,易产生大量副产物,总收率低,难以实现工业化生产要求。

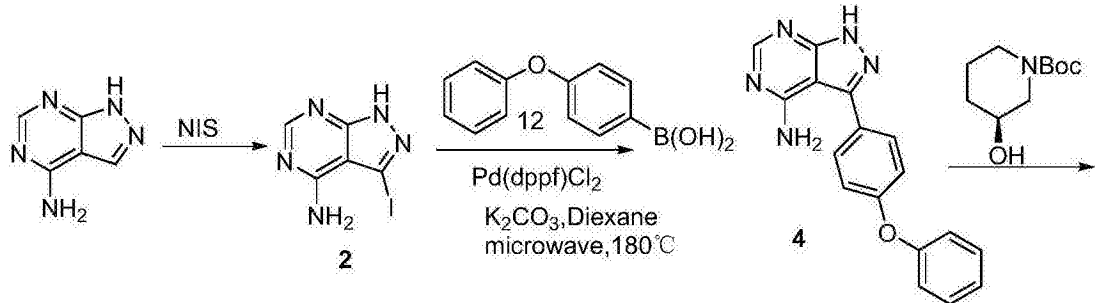


[0007] 专利W02012158795和专利W02014022390合成方法相似,均用原料1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺为起始原料,用N-碘代丁二酰胺进行碘代反应得到中间体2,中间体2和哌啶醇进行取代反应得到中间体11,中间体11与原料12在1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)催化下进行Suzuki偶联反应,脱保护后得到中间体5,中间体5再与丙烯酰氯酰胺化得到目标产物依鲁替尼。该路线中用到成本高昂的催化剂1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II),此外,最后一步酰胺化副产物多,收率低,难以实现工业化生产。

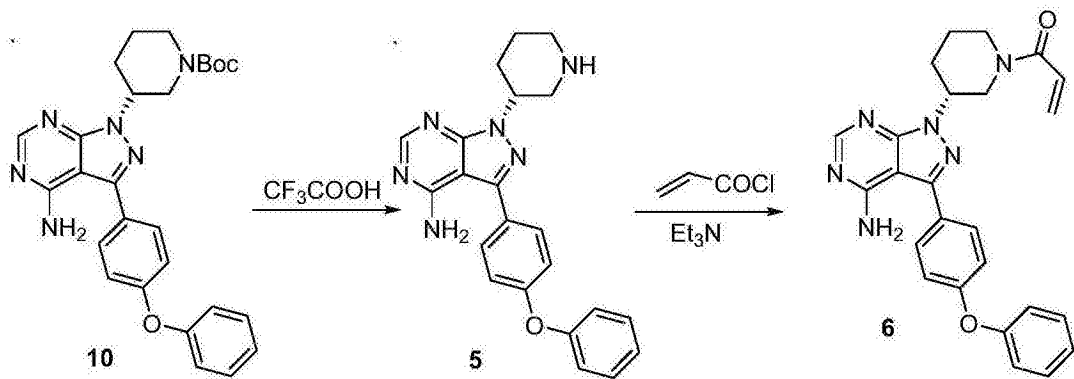


[0009] 专利US7514444中同样使用1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺为起始原料,用N-碘代丁二酰胺进行碘代反应得到中间体2,中间体2先与硼酸化合物在催化剂1,1'-二(二苯膦基)

二茂铁二氯化钾(II)作用下,微波条件进行Suzuki偶联反应得到中间体4,中间体4再与哌啶醇进行Mitsunobu缩合反应,脱保护得到中间体5,中间体5与丙烯酰氯酰胺化得到依鲁替尼。该方法同专利W02012158795和专利W02014022390中方法,只是反应顺序有所调整。该路线同样使用昂贵的催化剂1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钾(II)。反应中采用微波难以操作,此外,最后一步酰胺化副产物多,收率低,整条路线成本高且难以实现工业化生产。



[0010]



发明内容

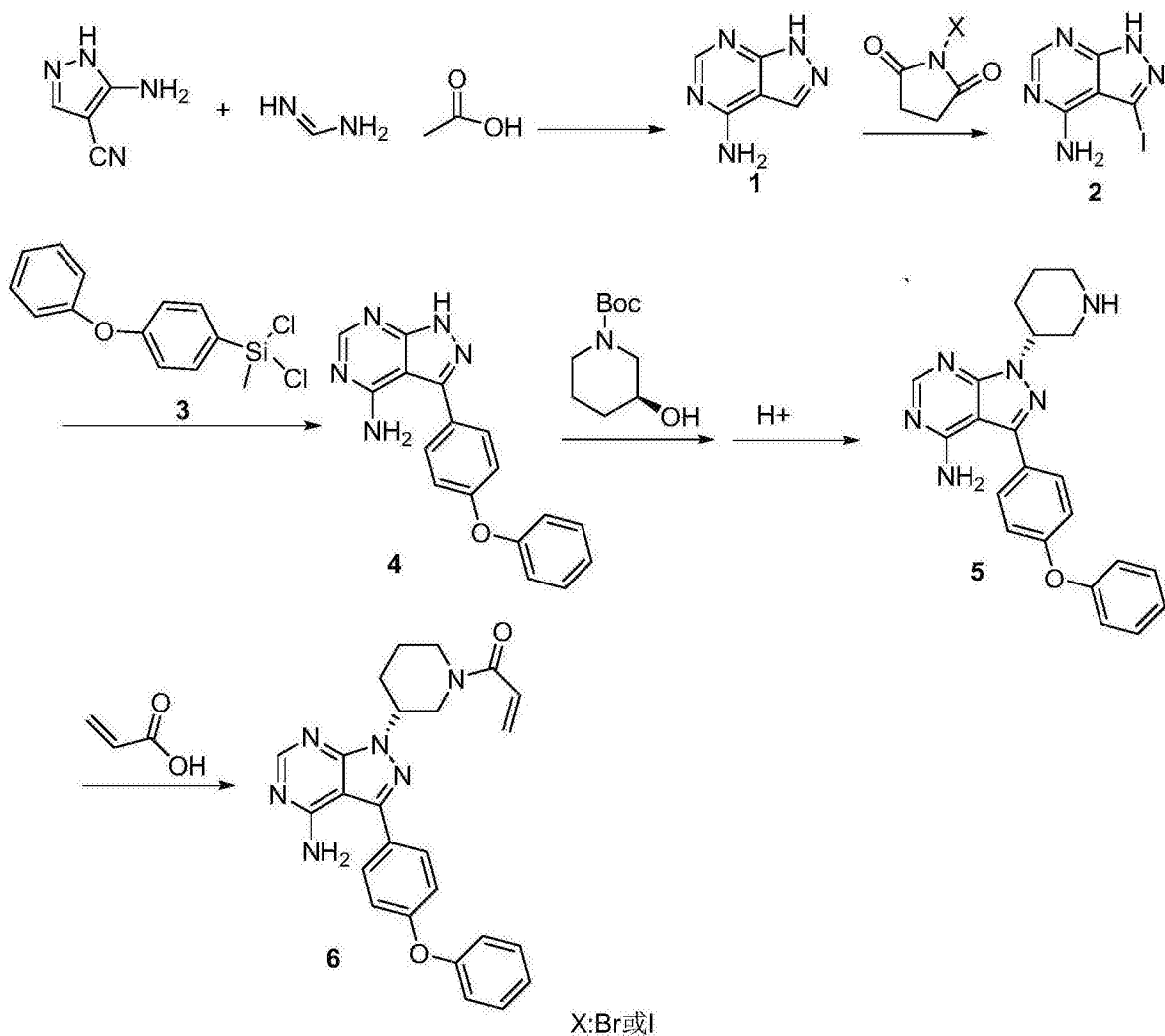
[0011] 本发明的目的在于克服现有技术的上述特点,提供一种原料易得,反应条件温和、操作方便、成本低、收率高质量好适合工业化生产的依鲁替尼的制备方法。

[0012] 本发明的具体技术方案为:

[0013] 本发明的目的是这样达到的,

[0014] 一种依鲁替尼的制备方法,其步骤如下:

[0015]



[0016] (1) 关环反应:将3-氨基-4-氰基吡唑溶于有机溶剂中,室温氮气保护下与乙酸甲脒发生加热反应得到中间体1;

[0017] (2) 卤代反应:中间体1与N-卤代丁二酰亚胺发生卤代反应得到中间体2,

[0018] (3) 亲核取代反应:中间体2与中间体3在催化剂作用下进行亲核取代得到中间体4;

[0019] (4) Mitsunobu反应:中间体4与(S)-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在催化剂三苯基磷、偶氮二甲酸二异丙酯下发生Mitsunobu反应,后在酸性条件下脱保护得到中间体5;

[0020] (5) 酰胺化反应:中间体5与丙烯酸发生酰胺化得到目标产物6,即依鲁替尼。

[0021] 优选所述的3-氨基-4-氰基吡唑与乙酸甲脒的摩尔比为1:1-1:1.3;

[0022] 优选所述3-氨基-4-氰基吡唑与乙酸甲脒反应温度为90-120℃,更优选100℃;

[0023] 优选中间体1重结晶用的溶剂为甲苯与乙酸,体积比为1:1;

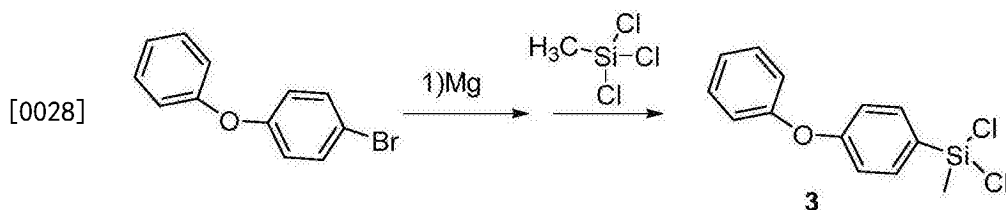
[0024] 优选卤代反应使用的N-卤代丁二酰亚胺为N-碘代丁二酰亚胺或N-溴代丁二酰亚胺中的一种;

[0025] 优选中间体2和中间体3亲核取代反应使用的催化剂为钯碳或雷尼镍中的一种,更优选钯碳;

[0026] 优选Mitsunobu反应中中间体4与(S)-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的摩尔比为

1:1.5:1:3;

[0027] 优选Mitsunobu反应温度10℃-40℃;



[0029] 中间体3的制备方法为4-溴苯基-苯基醚与镁屑在氮气保护下,经碘引发得到中间态格式试剂,后与甲基三氯硅烷反应得到化合物3;

[0030] 优选脱保护用的酸为卤代酸,三氟乙酸中的一种;

[0031] 优选中间体5与丙烯酸发生酰胺化使用的缩合剂为2-(7-偶氮苯并三氮

[0032] 唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU);

[0033] 优选中间体5与丙烯酸发生酰胺化使用的缚酸剂为三乙胺,吡啶,4-二甲氨基吡啶,N,N-二异丙基乙胺中的一种,更优选N,N-二异丙基乙胺。

[0034] 具体的步骤为,其是将3-氨基-4-氰基吡唑溶于乙二醇单甲醚中,室温氮气保护下加入乙酸甲脒,同时体系氮气保护下加热反应。反应完全后降温至室温后过滤,得到粗品中间体1,中间体1重结晶,过滤得到纯度 $\geq 99\%$ 的白色固体。中间体1溶于DMF中,加入N-卤代丁二酰亚胺发生卤代反应,加热反应至原料结束,体系用水淬灭后过滤得到中间体2。中间体2与自制的中间体3溶于1,4-二氧六环溶剂,加入碱及催化剂钯碳,加热反应至原料完全,蒸除溶剂后用THF提取,再次旋干溶剂后得到中间体4。中间体4与(S)-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯溶于THF中,同时加入催化剂三苯基膦、偶氮二甲酸二异丙酯,10-40℃发生Mitsunobu反应,待原料反应完全后蒸除溶剂,同时加入二氯甲烷(DCM),酸性条件下脱保护,反应完全后往体系中加入水,分层,有机层干燥过滤旋干后得到中间体5。最后,丙烯酸,HATU,DIPEA在DMF中搅拌一段时间后再滴加中间体5的DMF溶液,发生酰胺化,反应完全后加入水,同时用乙酸乙酯萃取,有机相干燥,浓缩后得到目标产物6,精制即得纯度 $\geq 99\%$ 的纯品。

[0035] 有益效果

[0036] 1、本发明第一步关环反应采用的原料便宜易得,收率高 $\geq 80\%$,反应得到的中间体1可通过重结晶方法进行精制,有利于提高下步产物的纯度;

[0037] 2、本发明中间体4的合成因用自制的中间体3为原料,可用钯碳或雷尼镍作为催化剂,避免文献中使用昂贵且难以放大量的1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)作为催化剂,既可降低成本,又适合于工业化生产要求;

[0038] 3、本发明Mitsunobu反应和脱保护反应连续进行,可减少繁杂的操作步骤,同时可以减少副产物的产生;

[0039] 4、本发明最后一步酰胺化中使用缩合剂HATU活化丙烯酸中的羧基,再加入缚酸剂DIPEA,同时滴加中间体5的DMF溶液,可减缓反应的进行,避免文献中使用丙烯酰氯酰反应剧烈副产物多的弊端;

[0040] 5、整条工艺路线使用的原料便宜易得、条件温和、操作方便、收率好,总收率最高可达42.1%。

附图说明

[0041] 图1为本发明化合物6的核磁谱图

[0042] 图2为本发明化合物6在5.5-8.0ppm阶段谱峰位置的核磁谱图

[0043] 图3为本发明化合物6在1.5-5.5ppm阶段谱峰位置的核磁谱图

具体实施方式

[0044] 实施例1

[0045] 中间体1的制备

[0046] 1L反应瓶中加入54.05g (0.5mol) 3-氨基-4-氰基吡唑, 540mL乙二醇单甲醚中, 室温氮气保护下加入52.06g (0.5mol) 乙酸甲脒, 体系氮气保护, 90℃反应48h。反应完全后降温至室温, 此时体系中有大量固体析出, 过滤, 滤饼用100mL甲醇分2次润洗, 得到粗品中间体61.9g, 粗品用250mL甲苯和250mL乙酸重结晶, 过滤, 得到纯度≥99%的白色固体55.40g, 产率:82.0%, HPLC:99.9%。

[0047] 中间体2的制备

[0048] 往1L反应瓶中加入40.54g (0.3mol) 中间体1, DMF360mL, 同时加入N-碘代丁二酰亚胺101.24g (0.45mol), 体系升温至80℃反应22-24h, TLC中控, 原料反应完全。往体系中加入360mL水淬灭反应, 此时体系中有大量棕褐色固体析出。过滤, 滤饼烘干得到63.67g棕褐色固体粗品, 产率:81.3%, HPLC:96.7%。¹HNMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): 14.06 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 3.78 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.73 (t, J=5.0Hz, 4H)。

[0049] 中间体4的制备

[0050] 1L反应瓶中加入450mL无水四氢呋喃 (THF), 同时加入7.92g (0.33mol) 镁屑和0.1g碘, 加热到40℃, 30min后氮气保护下滴加74.7g (0.3mol) 4-溴苯基-苯基醚和100mL乙醚配成的溶液。45min滴毕, 保温反应3-4h后过滤, 滤液旋干得格式试剂待用。

[0051] 另取2L反应瓶, 往体系中加入500mL无水THF, 134.5g (0.9mol) 甲基三氯硅烷, 体系降温至0-5℃, 待温度稳定后加入上述格式试剂。1h后升温至20-25℃保温搅拌2-3h, 此时中控原料基本反应完全。往体系中加入200mL甲苯, 搅拌30min后过滤, 滤液旋干得到中间体3直接用于下步。

[0052] 将上述体系溶于480mL 1,4-二氧六环中, 同时加入78.3g (0.3mol) 中间体2及33.67g (0.6mol) 氢氧化钾, 氮气保护下加入3.9g钪碳。体系回流反应4-6h, TLC中控原料反应完全, 停止反应。体系过滤, 滤饼用少量1,4二氧六环润洗, 滤液合并。滤液减压旋干, 残留物用中加入200mLTHF, 搅拌15min后过滤, 滤液旋干得到中间体4的粗品约80.12g, 产率88.0%, HPLC:98.34%。

[0053] 中间体5的制备

[0054] 中间体4约60.67g (0.2mol) 与(S)-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯60.38g (0.3mol) 溶于360mLTHF中, 同时加入78.69g (0.3mol) 三苯基膦。体系降温至0-5℃后开始滴加60.66g (0.3mol) 偶氮二甲酸二异丙酯和300mL四氢呋喃配成的溶液, 1h滴毕。体系缓慢升温至30℃保温反应24h, 待原料反应完全后蒸除溶剂, 同时加入二氯甲烷 (DCM) 450mL, 室温下搅拌10min后过滤, 滤液中通入氯化氢气体, 同时搅拌4h, 反应完全后往体系中加入300mL

水,分层,有机层用5%碳酸氢钠溶液洗至中性后再用饱和食盐水洗,有机层干燥过滤旋干后得到中间体5约62.18g,产率:80.45%。

[0055] 依鲁替尼(化合物6)的制备

[0056] 2L反应瓶中依次加入450mLDMF,14.4g(0.2mol)丙烯酸,114.07g(0.3mol)HATU,38.775g(0.3mol)DIPEA,室温搅拌1h往体系中滴加77.29g中间体5和350mLDMF配置的溶液,40-60min滴毕。TLC中控,反应完全后加入450mL水,10g氯化钠,同时加入500mL乙酸乙酯搅拌分层,水层用300mLX3乙酸乙酯萃取,合并有机层,有机层用600mL饱和食盐水洗,有机相干燥,浓缩后得到粗品依鲁替尼,粗品用乙酸乙酯和正庚烷精制得到HPLC \geq 99%的纯品75.59g产率:89.2%。

[0057] ^1H NMR(δ ppm,400MHz,DMSO- d_6):8.26(s,1H),7.67(m,2H),7.41(m,2H),7.15(m,5H),6.87(dd,J=16.5,10.5Hz,1.0H),6.72(dd,J=16.5,10.5Hz,1.0H),6.10(dd,J=28.3,17.3Hz,1H),5.69(d,J=12.2Hz,0.5H),5.59(d,J=10.1Hz,0.5H),4.71(m,1H),4.55(d,J=12.5Hz,1H),4.20(m,1H),4.06(m,0.5H),3.70(m,0.5H),3.29(m,0.5H),3.20(m,1H),3.00(m,0.5H),2.26(m,1H),2.11(m,1H),1.92(m,1H),1.59(m,1H);MS(ESI)m/z(percent):[M+H] $^+$ 441.20335

[0058] 实施例2

[0059] 中间体1的制备

[0060] 1L反应瓶中加入54.05g(0.5mol)3-氨基-4-氰基吡唑,540mL乙二醇单甲醚中,室温氮气保护下加入62.47g(0.6mol)乙酸甲脒,体系氮气保护,100 $^\circ\text{C}$ 反应46h。反应完全后降温至室温,此时体系中有大量固体析出,过滤,滤饼用100mL甲醇分2次润洗,得到粗品中间体63.8g,粗品用250mL甲苯和250mL乙酸重结晶,过滤,得到纯度 \geq 99%的白色固体56.41g,产率:83.5%,HPLC:99.93%。

[0061] 中间体2的制备

[0062] 往1L反应瓶中加入40.54g(0.3mol)中间体1,DMF360mL,同时加入N-溴代丁二酰亚胺80.1g(0.45mol),体系升温至80 $^\circ\text{C}$ 反应22-24h,TLC中控,原料反应完全。往体系中加入360mL水淬灭反应,此时体系中有大量棕褐色固体析出。过滤,滤饼烘干得到58.34g棕褐色固体粗品,产率:74.5%,HPLC:95.48%。

[0063] 中间体4的制备

[0064] 将实施例1中自制的化合物3约56.64g(0.2mol)溶于480mL1,4-二氧六环中,同时加入78.3g(0.3mol)中间体2及33.67g(0.6mol)氢氧化钾,氮气保护下加入3.9g雷尼镍。体系回流反应6-8h,TLC中控原料反应完全,停止反应。体系过滤,滤饼用少量1,4-二氧六环润洗,滤液合并。滤液减压旋干,残留物中加入200mLTHF,搅拌15min后过滤,滤液旋干得到中间体4的粗品约74.74g,产率82.1%,HPLC:97.14%。

[0065] 中间体5的制备

[0066] 中间体4约60.67g(0.2mol)与(S)-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯80.51g(0.4mol)溶于400mLTHF中,同时加入78.69g(0.3mol)三苯基膦。体系降温至0-5 $^\circ\text{C}$ 后开始滴加60.66g(0.3mol)偶氮二甲酸二异丙酯和300mL四氢呋喃配成的溶液,1h滴毕。体系缓慢升温至30 $^\circ\text{C}$ 保温反应22h,待原料反应完全后蒸除溶剂,同时加入二氯甲烷(DCM)500mL,室温下搅拌10min后过滤,滤液中通入氯化氢气体,同时搅拌4h,反应完全后往体系中加入300mL

水,分层,有机层用5%碳酸氢钠溶液洗至中性后再用饱和食盐水洗,有机层干燥过滤旋干后得到中间体5约65.70g,产率:85.0%。

[0067] 依鲁替尼(化合物6)的制备

[0068] 2L反应瓶中依次加入450mLDMF,14.4g(0.2mol)丙烯酸,114.07g(0.3mol)HATU,38.775g(0.3mol)DIPEA,室温搅拌1h往体系中滴加77.29g中间体5和350mLDMF配置的溶液,40-60min滴毕。TLC中控,反应完全后加入450mL水,10g氯化钠,同时加入500mL乙酸乙酯搅拌分层,水层用300mLX3乙酸乙酯萃取,合并有机层,有机层用600mL饱和食盐水洗,有机相干燥,浓缩后得到粗品依鲁替尼,粗品用乙酸乙酯和正庚烷精制得到HPLC \geq 99%的纯品75.59g产率:89.2%。

[0069] 实施例3

[0070] 中间体1的制备

[0071] 1L反应瓶中加入54.05g(0.5mol)3-氨基-4-氰基吡唑,540mL乙二醇单甲醚中,室温氮气保护下加入67.68g(0.65mol)乙酸甲脒,体系氮气保护,120℃反应45h。反应完全后降温至室温,此时体系中有大量固体析出,过滤,滤饼用100mL甲醇分2次润洗,得到粗品中间体62.2g,粗品用250mL甲苯和250mL乙酸重结晶,过滤,得到纯度 \geq 99%的白色固体56.82g,产率:84.1%,HPLC:99.91%。

[0072] 中间体2的制备

[0073] 往1L反应瓶中加入40.54g(0.3mol)中间体1,DMF360mL,同时加入N-碘代丁二酰亚胺101.24g(0.45mol),体系升温至80℃反应22-24h,TLC中控,原料反应完全。往体系中加入360mL水淬灭反应,此时体系中有大量棕褐色固体析出。过滤,滤饼烘干得到64.37g棕褐色固体粗品,产率:82.2%,HPLC:95.9%。

[0074] 中间体4的制备

[0075] 将上述体系溶于480mL 1,4-二氧六环中,同时加入78.3g(0.3mol)中间体2及33.67g(0.6mol)氢氧化钾,氮气保护下加入3.9g钪碳。体系回流反应4-6h,TLC中控原料反应完全,停止反应。体系过滤,滤饼用少量1,4-二氧六环润洗,滤液合并。滤液减压旋干,残留物中加入200mLTHF,搅拌15min后过滤,滤液旋干得到中间体4的粗品约83.03g,产率91.2%,HPLC:97.65%。

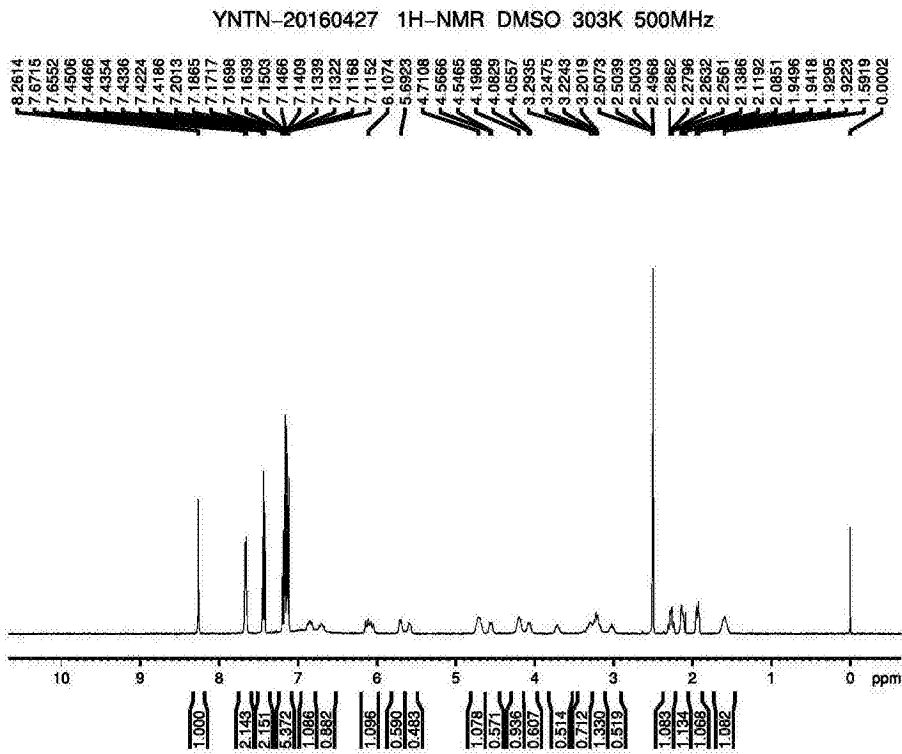
[0076] 中间体5的制备

[0077] 中间体4约60.67g(0.2mol)与(S)-2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯120.76g(0.6mol)溶于450mLTHF中,同时加入78.69g(0.3mol)三苯基膦。体系降温至0-5℃后开始滴加60.66g(0.3mol)偶氮二甲酸二异丙酯和300mL四氢呋喃配成的溶液,1h滴毕。体系缓慢升温至40℃保温反应22.5h,待原料反应完全后蒸除溶剂,同时加入二氯甲烷(DCM)450mL,室温下搅拌10min后过滤,滤液中加入22.4mL三氟乙酸,同时搅拌2h,反应完全后往体系中加入300mL水,分层,有机层用5%碳酸氢钠溶液洗至中性后再用饱和食盐水洗,有机层干燥过滤旋干后得到中间体5约62.71g,产率:80.14%。

[0078] 依鲁替尼(化合物6)的制备

[0079] 2L反应瓶中依次加入450mLDMF,14.4g(0.2mol)丙烯酸,114.07g(0.3mol)HATU,38.775g(0.3mol)DIPEA,室温搅拌1h往体系中滴加77.29g中间体5和350mLDMF配置的溶液,40-60min滴毕。TLC中控,反应完全后加入450mL水,10g氯化钠,同时加入500mL乙酸乙酯搅

拌分层,水层用300mLX3乙酸乙酯萃取,合并有机层,有机层用600mL饱和食盐水洗,有机相干燥,浓缩后得到粗品依鲁替尼,粗品用乙酸乙酯和正庚烷精制得到HPLC \geq 99%的纯品74.15g产率:87.5%。

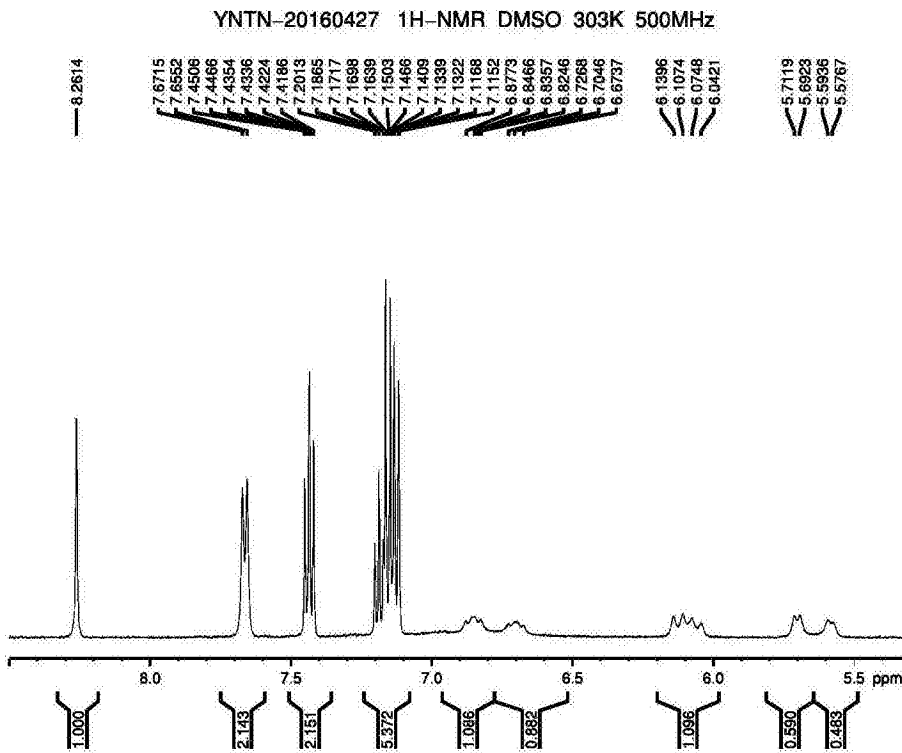


BRUKER

```

NAME      zbzy
EXPNO     18
PROCNO    1
Date_     20160429
Time      14.53
INSTRUM   WNMR-1-500MHz
PULPROG   stpu30
TD         39984
SOLVENT   DMSO
NS         4
DS         0
SWH        10000.040 Hz
AQ         1.9997420 sec
RG         35
DW         50.000 usec
DE         30.00 usec
TE         303.1 K
NUC1       1H
PL1        120.00 dB
SFO1       500.1292729 MHz
SI         32768
SF         500.1260417 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0.1
PC         1.00
  
```

图1



BRUKER

```

NAME      zbzy
EXPNO     18
PROCNO    1
Date_     20160429
Time      14.53
INSTRUM   WNMR-1-500MHz
PULPROG   stpu30
TD         39984
SOLVENT   DMSO
NS         4
DS         0
SWH        10000.040 Hz
AQ         1.9997420 sec
RG         35
DW         50.000 usec
DE         30.00 usec
TE         303.1 K
NUC1       1H
PL1        120.00 dB
SFO1       500.1292729 MHz
SI         32768
SF         500.1260417 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0.1
PC         1.00
  
```

图2

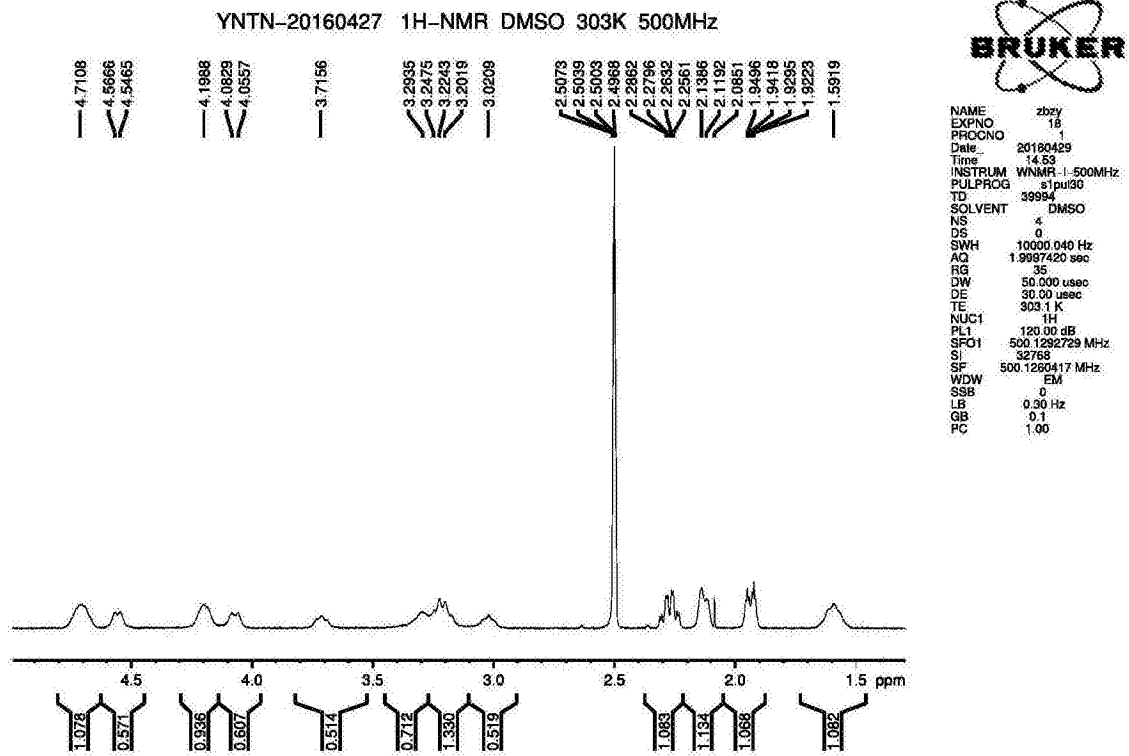


图3