



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110590739 A

(43)申请公布日 2019.12.20

(21)申请号 201910890946.2

(22)申请日 2019.09.20

(71)申请人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眠大道639号

(72)发明人 徐盛涛 徐进宜 谢绍文 姚鸿
吴天源 谢宇婷 汪央 朱静杰
韩潇 周俊 孙渊 刘玉林

(74)专利代理机构 南京苏高专利商标事务所
(普通合伙) 32204

代理人 曹坤

(51) Int. Cl.

C07D 401/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书17页

(54)发明名称

一种艾乐替尼的制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种艾乐替尼的制备方法。所述方法包括:以3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮为起始原料与碘化试剂进行碘化反应,将得到的3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮与碳酸化试剂反应;将得到的4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯与4-氯-3-硝基-苯甲腈在碱性环境中进行取代反应;将得到的4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯进行还原缩合反应;将得到的6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯进行环合反应;将得到的得到9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈与4-(4-哌啶基)吗啉进行取代反应得到成品艾乐替尼。本发明所述的艾乐替尼制备方法有益效果主要体现在:原料廉价易得,合成路线简洁,合成工艺绿色环保,利于工业化生产。

1. 一种艾乐替尼的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮:

将自制原料3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮置于溶剂中,加入碘代试剂进行反应,得到3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮;

(2)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯:

将3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮与碳酸化试剂在碱试剂、溶剂构成的体系中进行反应,得到4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯;

(3)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯:

将4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯与4-氯-3-硝基-苯甲腈溶解于碱性催化剂与溶剂构成的体系中反应,得到4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯;

(4)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯:将4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯与还原试剂溶解于溶剂中,加热回流反应,得到6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯;

(5)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈:

将6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯溶于伊顿试剂溶液中反应得到9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈;

(6)、制备艾乐替尼:将9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈与4-(4-哌啶基)吗啉在催化剂,配体与溶剂构成的无水无氧体系中进行偶联反应,得到艾乐替尼。

2. 根据权利要求1所述的一种艾乐替尼的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述的溶剂为水,甲酸,乙酸,盐酸,硫酸,硝酸的一种或者按比例混合的溶液;所述的碘代试剂为碘,碘酸,高碘酸钠,N-碘代丁二酰亚胺中的一种或几种;其中,3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮、碘代试剂、溶剂之间的摩尔比为1:(0.8~2):(20~100)。

3. 根据权利要求1所述的一种艾乐替尼的制备方法,其特征在于,步骤(2)中所述的碳酸化试剂为CDI,DMAP,HOAT,HATU,DCC,碳酸二甲酯,碳酸二乙酯及二碳酸二叔丁酯中的一种或者几种;所述的碱试剂为:氢氧化钠,氢氧化钾,甲醇钠,LDA中的一种或者几种,所述的溶剂为甲醇,乙醇,丙酮,四氢呋喃,乙酸乙酯,二氯甲烷中的一种或按比例混合的溶液;所述的3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮、碳酸化试剂、碱试剂、溶剂之间的摩尔比为1:(1~3):(1.5~2):(15~50)。

4. 根据权利要求1所述的一种艾乐替尼的制备方法,其特征在于,步骤(3)中所述的碱性催化剂为:碳酸钾,碳酸钠,碳酸铯,氢氧化钠,氢氧化钾的一种或者几种;所述的溶剂为:乙酸乙酯,甲苯,丙酮,乙腈,DMF,DMSO中的一种或按比例混合的溶液;其中,所述的4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯、4-氯-3-硝基-苯甲腈、碱性催化剂、溶剂之间的摩尔比为:1:(0.8~2):(0.8~2):(10~40)。

5. 根据权利要求1所述的一种艾乐替尼的制备方法,其特征在于,步骤(4)中所述的还原试剂为联二亚硫酸钠,铁粉中的一种;所述的溶剂为:四氢呋喃,乙醇,甲醇,水,二氯甲烷,乙酸乙酯,甲苯,丙酮,氨水中的一种或按比例混合的溶液;其中,所述的4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯、还原剂、溶剂的摩尔比为1:(2~

10) : (10~50)。

6. 根据权利要求1所述的一种艾乐替尼的制备方法,其特征在于,步骤(5)所述的6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯与伊顿试剂溶液的质量比为1:(20~100)。

7. 根据权利要求1所述的一种艾乐替尼的制备方法,其特征在于,步骤(6)所述的催化剂为:叔丁醇钾,叔丁醇钠,乙醇钠,甲醇钠,碘化亚铜,二(三甲基硅基)氨基钠, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁,二氯化钨,二茂镍,二茂铁中的一种或两种;所述的配体为:2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯,L-脯氨酸,三苯基膦,2-二环己基膦-2'4'6'-三异丙基联苯,三(邻甲基苯基)膦,2-(二环己基膦基)联苯,联萘二苯磷中的一种或几种;所述的溶剂为:四氢呋喃,1,4-二氧六环,甲苯,乙腈,DMF,DMSO中的一种或按比例混合的溶液;其中,9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈,4-(4-哌啶基)吗啉、催化剂、配体、溶剂的摩尔比为1:(1~3):(0.05~0.2):(0.05~0.2):(20~40)。

8. 根据权利要求1所述的一种艾乐替尼的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述的碘代试剂反应的温度为 0°C ,后升温至 $20\sim 40^\circ\text{C}$,反应时间为12~48小时;步骤(2)所述的碳酰化反应温度为: $40\sim 80^\circ\text{C}$,反应时间为2~12小时;步骤(3)中的反应温度为 $25\sim 55^\circ\text{C}$,反应时间为12~48小时;步骤(4)所述的还原环合反应温度为: $80\sim 120^\circ\text{C}$,反应时间为0.5~4小时;步骤(5)所述的反应温度为: $20\sim 40^\circ\text{C}$,反应时间为0.5~6小时;步骤(6)所述的反应温度为 $80\sim 120^\circ\text{C}$,反应时间为12~48小时。

一种艾乐替尼的制备方法

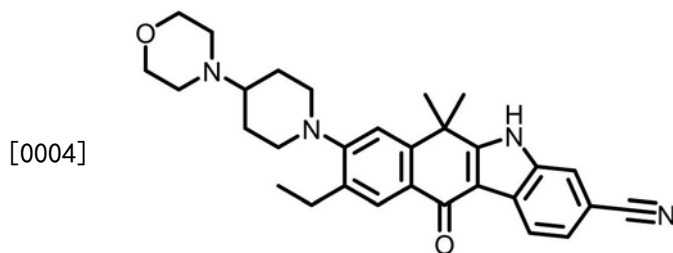
技术领域

[0001] 本发明公开了一种艾乐替尼的制备方法,属于药物制备技术领域。

背景技术

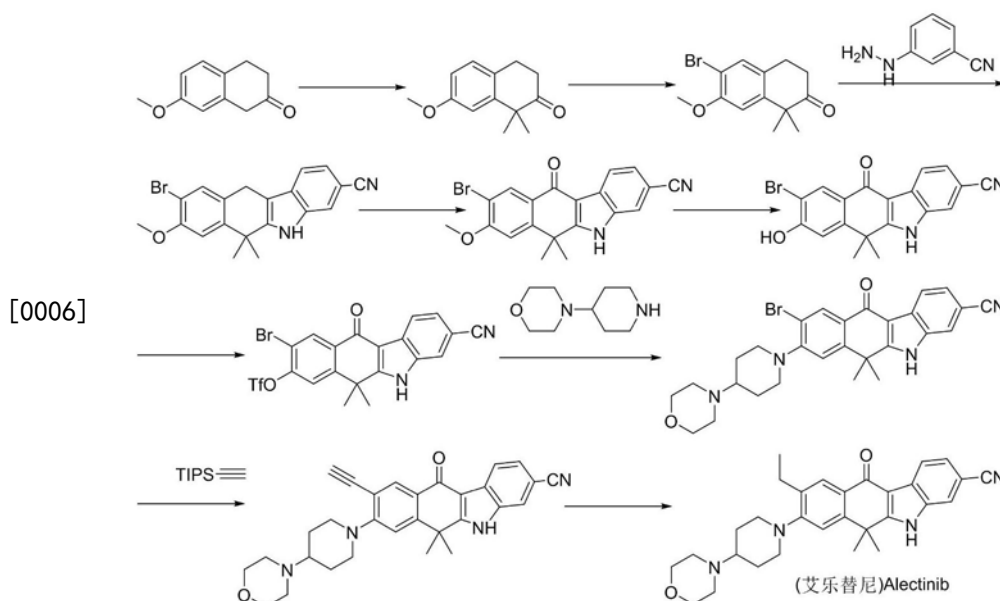
[0002] 第二代间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 抑制剂艾乐替尼 (Alectinib) 由日本中外制药株式会社 (罗氏旗下) 研发,商品名为Alecensa®;该药被批准用于间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性的非小细胞肺癌的治疗。

[0003] 艾乐替尼 (Alectinib) 的化学名为:9-乙基-6,6-二甲基-8-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-11-氧杂6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈,其结构式为:



艾乐替尼 (Alectinib)

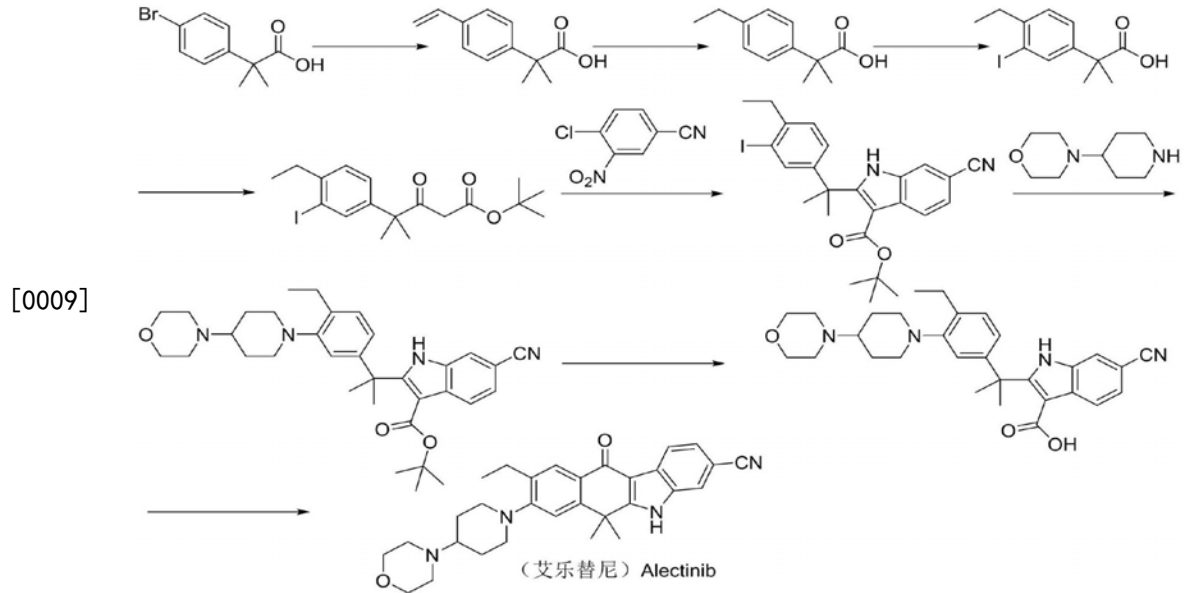
[0005] 专利US2012083488A1, W02012023597A1, US2013143877A1以及文献J. Med. Chem. 2011, 54, 6286-6294, Bioorg. Med. Chem. 2012, 20, 1271-1280 公开和报道了艾乐替尼的原研路线:以7-甲氧基-3,4-二氢-2-萘酮为起始原料,通过双甲基化和溴化反应,然后通过Fischer吡啶合成法与3-氰基苯肼进行环合反应,接着经过二氯二氰基苯醌 (DDQ) 氧化引入11-羧基,再通过甲氧基水解得到的羟基进行三氟甲磺酸酯化,与4-(4-哌啶基)吗啉发生亲和取代反应,最后 9-溴基被乙炔基取代,再经还原反应得到艾乐替尼,工艺路线如下所示:



[0007] 该路线由于在形成咪唑环时会形成1:1的异构体,收率仅为24.9%。且最后一步还

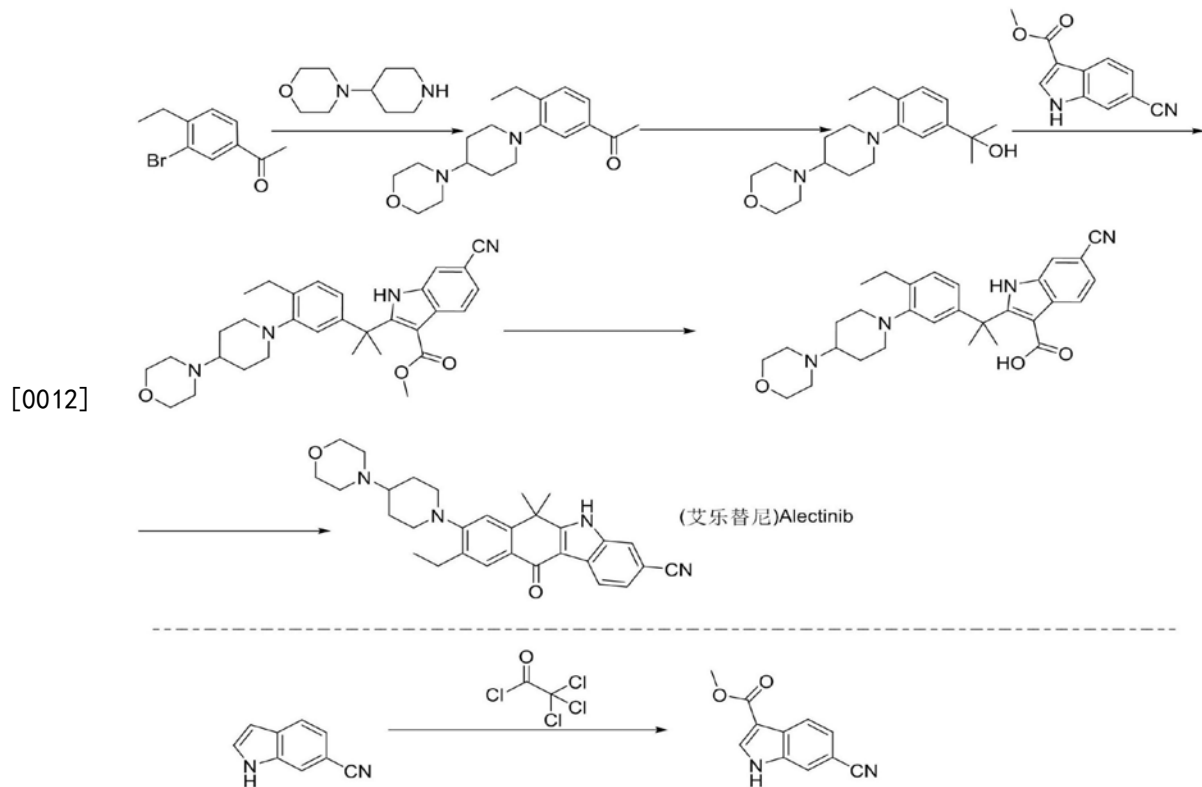
原收率低。除此之外，整个路线反应过程复杂，副反应多，纯化困难，成本较高，不利于放大生产。

[0008] 专利US2012083488A1公开的艾乐替尼合成路线以2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸为起始原料，经过取代，催化加氢，碘代，与丙二酸单叔丁酯反应，再经过取代，环合，与4-(4-哌啶基)吗啉缩合，水解，环合。最终得到艾乐替尼，其路线如下所示：



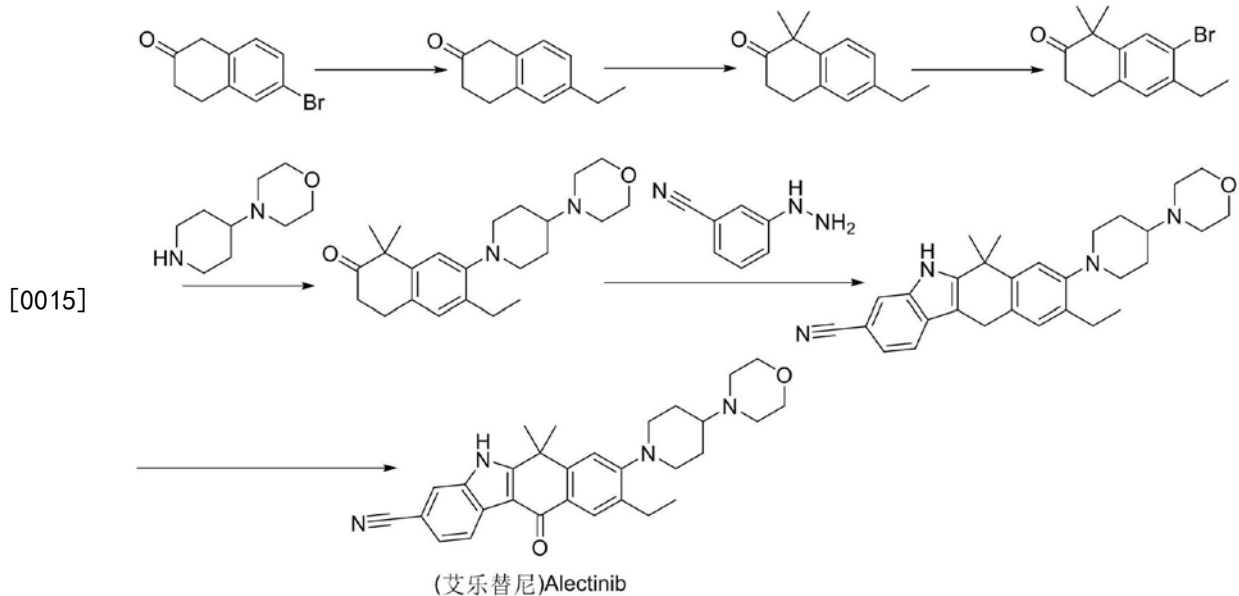
[0010] 本法路线较长，试剂昂贵，操作繁琐，不利于产业化生产。且使用了重金属试剂，污染环境，不利环保。

[0011] 专利CN104402862A公开的艾乐替尼合成路线需要用到吡啶母核作为起始原料。其路线如下式所示：



[0013] 该法原料价格昂贵,且运用了不利于工业化生产的微波技术,不利于产业化推广。

[0014] 专利CN105777710A公开的艾乐替尼合成路线以6-溴-2-四氢萘酮为起始原料进行合成,其合成路线如下:



[0016] 该路线原料较为昂贵,且用到了较为危险的试剂正丁基锂,不利于工业化生产。

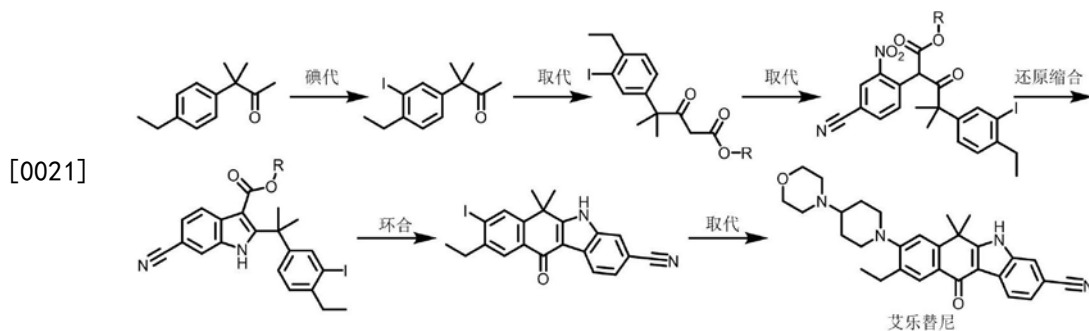
[0017] 以上路线均存在原料昂贵,路线繁琐,纯化困难,环境污染等不利于放大生产的问题。因此,有必要研究发现一条新的安全环保,步骤简便,收率高,成本低的适合工业化生产的艾乐替尼制备工艺。

发明内容

[0018] 本发明的目的是为了提供一种原料廉价易得,操作简便,安全环保,收率较高,适合工业化生产的艾乐替尼合成路线。

[0019] 为实现上述的发明目的,本发明采用的技术方案为:

[0020] 所述的艾乐替尼合成步骤为:



[0022] 具体包括如下步骤:

[0023] (1)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮:

[0024] 将自制原料3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮置于溶剂中,加入碘代试剂进行反应,得到3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮;

[0025] (2)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯:

[0026] 将3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮与碳酸化试剂在碱试剂、溶剂构成的

体系中进行反应,得到4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯;

[0027] (3)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯:

[0028] 将4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯与4-氯-3-硝基-苯甲腈溶解于碱性催化剂与溶剂构成的体系中反应,得到4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯;

[0029] (4)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯: 将4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯与还原试剂溶解于溶剂中,加热回流反应,得到6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯;

[0030] (5)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈:

[0031] 将6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯溶于伊顿试剂溶液中反应得到9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈;

[0032] (6)、制备艾乐替尼:将9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈与4-(4-哌啶基)吗啉在催化剂,配体与溶剂构成的无水无氧体系中进行偶联反应,得到艾乐替尼。

[0033] 优选的,步骤(1)所述的溶剂为水,甲酸,乙酸,盐酸,硫酸,硝酸的一种或者按比例混合的溶液;所述的碘代试剂为碘,碘酸,高碘酸钠,N-碘代丁二酰亚胺中的一种或几种;其中,3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮、碘代试剂、溶剂之间的摩尔比为1:(0.8~2):(20~100)。

[0034] 优选的,步骤(2)中所述的碳酰化试剂为CDI,DMAP,HOAT,HATU,DCC,碳酸二甲酯,碳酸二乙酯及二碳酸二叔丁酯中的一种或者几种;所述的碱试剂为:氢氧化钠,氢氧化钾,甲醇钠,LDA中的一种或者几种,所述的溶剂为甲醇,乙醇,丙酮,四氢呋喃,乙酸乙酯,二氯甲烷中的一种或按比例混合的溶液;所述的3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮、碳酰化试剂、碱试剂、溶剂之间的摩尔比为1:(1~3):(1.5~2):(15~50)。

[0035] 优选的,步骤(3)中所述的碱性催化剂为:碳酸钾,碳酸钠,碳酸铯,氢氧化钠,氢氧化钾的一种或者几种;所述的溶剂为:乙酸乙酯,甲苯,丙酮,乙腈,DMF,DMSO中的一种或按比例混合的溶液;其中,所述的4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯、4-氯-3-硝基-苯甲腈、碱性催化剂、溶剂之间的摩尔比为:1:(0.8~2):(0.8~2):(10~40)。

[0036] 优选的,步骤(4)中所述的还原试剂为联二亚硫酸钠,铁粉中的一种;所述的溶剂为:四氢呋喃,乙醇,甲醇,水,二氯甲烷,乙酸乙酯,甲苯,丙酮,氨水中的一种或按比例混合的溶液;其中,所述的4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯、还原剂、溶剂的摩尔比为1:(2~10):(10~50)。

[0037] 优选的,步骤(5)所述的6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯与伊顿试剂溶液的质量比为1:(20~100)。

[0038] 优选的,步骤(6)所述的催化剂为:叔丁醇钾,叔丁醇钠,乙醇钠,甲醇钠,碘化亚铜,二(三甲基硅基)氨基钠, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,1,1'-双(二苯基膦)二茂铁,二氯化钨,二茂镍,二茂

铁中的一种或两种；所述的配体为：2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯，L-脯氨酸，三苯基膦，2-二环己基膦-2'4'6'-三异丙基联苯，三(邻甲基苯基)磷，2-(二环己基膦基)联苯，联萘二苯磷中的一种或几种；所述的溶剂为：四氢呋喃，1,4-二氧六环，甲苯，乙腈，DMF，DMSO中的一种或按比例混合的溶液；其中，9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[B]咔唑-3-甲腈，4-(4-哌啶基)吗啉、催化剂、配体、溶剂的摩尔比为1：(1~3)：(0.05~0.2)：(0.05~0.2)：(20~40)。

[0039] 优选的，步骤(1)所述的碘代试剂反应的温度为0℃，后升温至20~40℃，反应时间为12~48小时；步骤(2)所述的碳酰化反应温度为：40~80℃，反应时间为2~12小时；步骤(3)中的反应温度为25~55℃，反应时间为12~48小时；步骤(4)所述的还原环合反应温度为：80~120℃，反应时间为0.5~4小时；步骤(5)所述的反应温度为：20~40℃，反应时间为0.5~6小时；步骤(6)所述的反应温度为80~120℃，反应时间为12~48小时。

[0040] 本发明首次以3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮为起始原料，先后经过碘代反应，碳酰化反应，取代反应，还原缩合，环合反应得到苯并[b]咔唑母核，最终通过取代反应得到艾乐替尼。

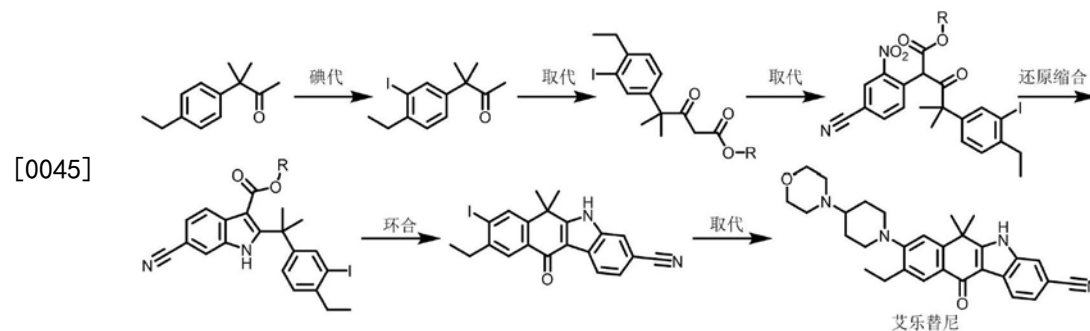
[0041] 本发明的有益效果是：本发明所用到的原料均廉价易得，为工业生产提供可能；在各反应中未使用到昂贵试剂以及重金属，对环境无污染；另外，本发明首次运用伊顿试剂使得水解和环合反应合并成一步，提高了效率和产率；并且每步反应产生的杂质少，转化率高，后处理简单，中间体可直接用于下步反应。

具体实施方式：

[0042] 下面将结合具体实施例对本发明的技术方案作进一步阐述，显然，本发明的保护范围并不限于实施例，本领域技术人员所做的本发明的其他实施例，都属于本发明保护的范围。

[0043] 本发明采用的技术方案为：

[0044] 所述的艾乐替尼合成步骤为：



[0046] 具体包括如下步骤：

[0047] (1)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮：

[0048] 将自制原料3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮置于溶剂中，加入碘代试剂进行反应，得到3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮；

[0049] (2)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯：

[0050] 将3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮与碳酰化试剂在碱试剂、溶剂构成的体系中进行反应，得到4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯；

[0051] (3)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯:

[0052] 将4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯与4-氯-3-硝基-苯甲腈溶解于碱性催化剂与溶剂构成的体系中反应,得到4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯;

[0053] (4)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯:将4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸酯与还原试剂溶解于溶剂中,加热回流反应,得到6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯;

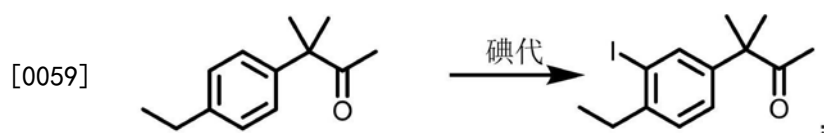
[0054] (5)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈:

[0055] 将6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯溶于伊顿试剂溶液中反应得到9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈;

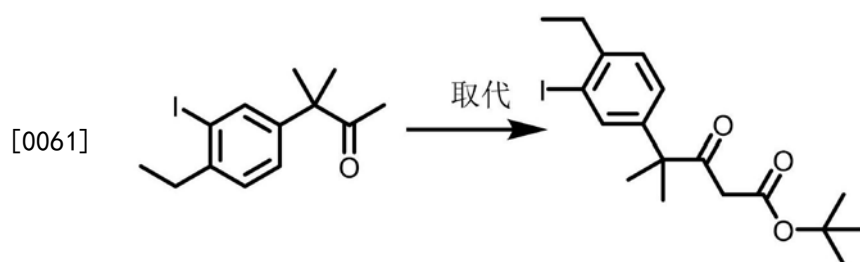
[0056] (6)、制备艾乐替尼:将9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈与4-(4-哌啶基)吗啉在催化剂,配体与溶剂构成的无水无氧体系中进行偶联反应,得到艾乐替尼。

[0057] 实施例1:

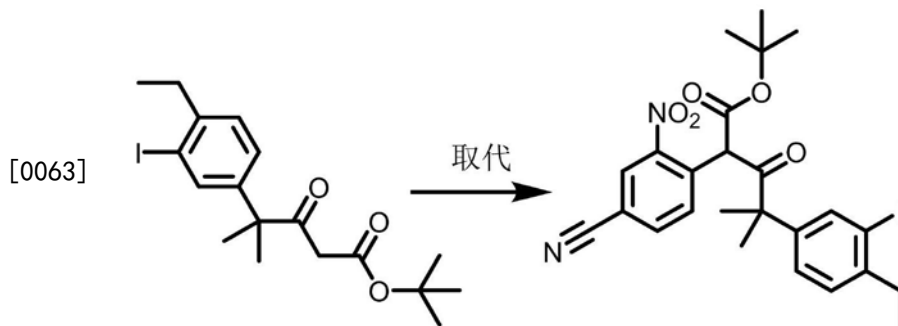
[0058] A)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮:将3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮(7.5g,0.039mol)溶解于20ml的冰醋酸中,冰浴搅拌20min,加入N-碘代丁二酰亚胺(8.87g,0.039mol),再加入20mL的硫酸,搅拌均匀后,室温反应24h,TLC检测原料反应完全后,用饱和碳酸氢钠溶液调节至中性,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到11.3g的棕色油状液体3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮,其反应式如下:



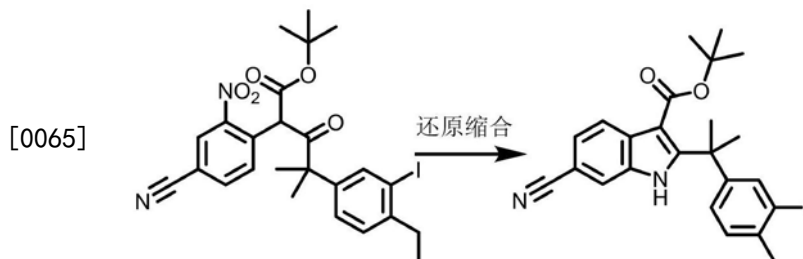
[0060] B)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯:将得到的上一步产物3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮(11.3g,0.036mol)溶解于50mL甲醇中,缓慢加入甲醇钠(3.9g,0.071mol),搅拌均匀后,加入二碳酸二叔丁酯(7.8g,0.036mol),加热至50℃反应6h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到12.4g的白色固体4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯,其反应式如下:



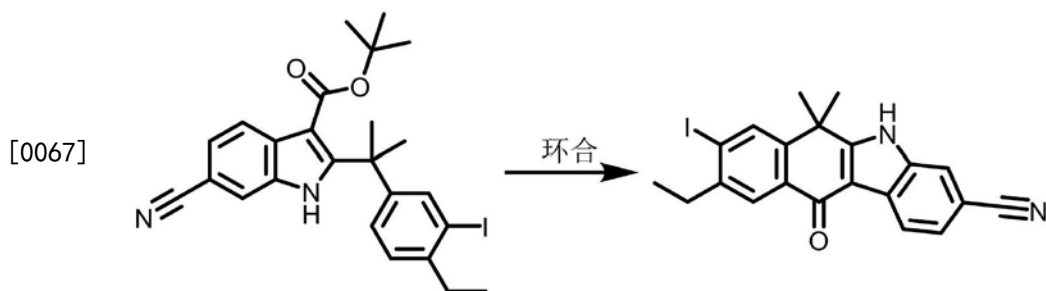
[0062] C)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯:将得到的上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯(12.4 g, 0.033mol)与碳酸钾(4.6g, 0.033mol)溶解于50mL的DMF中,搅拌10min后,用30mL的DMF溶解4-氯-3-硝基-苯甲腈(6.05g, 0.033mol)缓慢滴入反应液中,控制流速半小时滴完,室温下搅拌12h, TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到15.7 g的黄色液体4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯,其反应式如下:



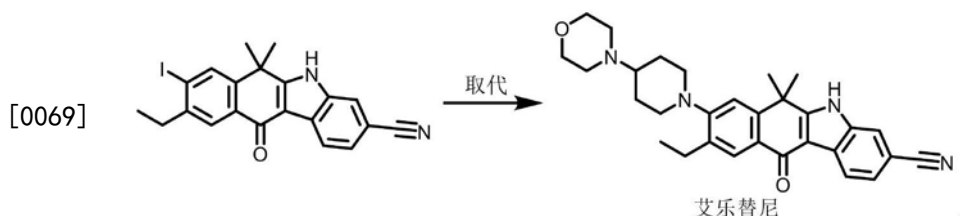
[0064] D)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯:将得到的上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯(15.7g, 0.03mol)溶解于40mL的溶液(THF:EtOH:H₂O=2:2:1)中,搅拌均匀后,缓慢加入联二亚硫酸钠(15.76g, 0.09mol),升温至100℃搅拌4h, TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到13.8g的黄色固体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯,反应式如下:



[0066] E)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[B]咔唑-3-甲腈:将得到的上一步反应产物6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯(13.8g, 0.025mol)溶于50mL的伊顿试剂中,室温搅拌2h, TLC检测原料反应完全后,用20mL水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到10.7g的黄色固体9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈,其反应式如下:



[0068] F)、制备艾乐替尼:将得到的上一步原料9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈(10.7g,0.021mol)与4-(4-哌啶基)吗啉(8.3g,0.048mol),叔丁醇钾(108mg,0.001mol),L-脯氨酸(105mg,0.001mol)在N₂保护下溶解于1,4-二氧六环中,120℃反应24h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,用乙醇进行重结晶,得10.3g的白色固体艾乐替尼,其反应式如下:



[0070] 实施例2:

[0071] A)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮:将3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮(7.5g,0.039mol)溶解于20mL的二氯甲烷中,加入I₂(12g,0.047mol),搅拌均匀后,再加入CF₃COOAg(435mg,2mmol),搅拌5min,TLC检测原料反应完全后,加入10mL水,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到11.8g的棕色油状液体3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮,本步骤反应式同实施例1;

[0072] B)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯:将上一步产物3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮(11.8g,0.037mol)与溶解于50mL甲醇中,缓慢加入甲醇钠(3.9g,0.071mol),搅拌均匀后,加入二碳酸二叔丁酯(8.2g,0.037mol),加热至50℃反应6h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得13.3g的白色固体4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯,本步骤反应式同实施例1;

[0073] C)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯:将上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯(13.3g,0.032mol)与碳酸铯(11.6g,0.036mol)溶解于50mL的DMSO中,搅拌10min后,用30mL的DMSO溶解4-氯-3-硝基-苯甲腈(6.5g,0.036mol)缓慢滴入反应液中,控制流速半小时滴完,室温搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到17.2g的黄色液体4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯,本步骤反应式同实施例1;

[0074] D)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯:将上一步反应产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯(17.2g,0.031mol)溶解于40mL的氨水中,加入铁粉(3g,0.054mol),升温至100℃搅拌0.5h,检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得13.2g的黄色固体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯,本步骤反应式同实施例1;

[0075] E)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈:将上一步反应产物6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯(13.2g,0.028mol)溶于50mL的伊顿试剂中,室温搅拌2h,TLC检测原料反应完全后,用20mL

水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得10.5g的黄色固体9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈,本步骤反应式同实施例1;

[0076] F)、制备艾乐替尼:将上一步反应产物9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈(10.5g,0.023mol)与4-(4-哌啶基)吗啉(8.12g,0.047mol),s-Phos(1.96g,0.005mol),Pd₂(dba)₃(1.09g,0.001mol)溶解于100 ml的1,4-二氧六环中,在氮气保护下,加入5mL的NaHMDS(1.9M),120℃反应24h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,用乙醇进行重结晶,得10.35g的白色固体艾乐替尼,本步骤反应式同实施例1。

[0077] 实施例3:

[0078] A)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮:将3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮(7.5g,0.039mol)溶解于20mL的乙腈中,加入I₂(12g,0.047mol),搅拌均匀后,再加入3mL的硫酸,搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用饱和碳酸氢钠溶液调节PH至中性,用乙酸乙酯和水萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得11.8g的棕色固体3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮,本步骤反应式同实施例1;

[0079] B)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯:将上一步产物3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮(11.8g,0.037mol)与溶解于50mL甲醇中,加入甲醇钠(3.9g,0.071mol),搅拌均匀后,加入二碳酸二叔丁酯(6.8g,0.037mol),加热至50℃反应6h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得13.3g的白色固体4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯,本步骤反应式同实施例1;

[0080] C)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯:将上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯(13.8g,0.037 mol)与氢氧化钠(1.5g,0.037mol)溶解于50mL的DMSO中,搅拌10min后,用30mL的DMSO溶解4-氯-3-硝基-苯甲腈(6.7g,0.037mol)滴入反应液中,控制流速0.5h滴完,室温搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得17.1g的黄色液体4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯,本步骤反应式同实施例1;

[0081] D)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯:将上一步反应产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸叔丁酯(17.1g,0.030mol)溶解于40mL的氨水中,加入铁粉(3.8g,0.068mol),升温至100℃搅拌0.5h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,旋干得15.0g的黄色固体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯,本步骤反应式同实施例1;

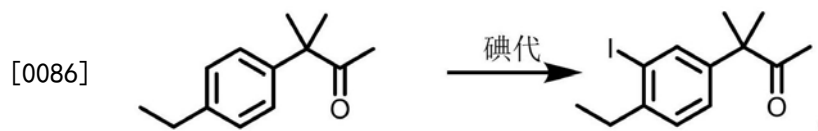
[0082] E)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈:将上一步反应产物6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯(15.0g,0.033mol)溶于50mL的伊顿试剂中,室温搅拌2h,TLC检测原料反应完全后,用20mL水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得12.4g的黄色固体9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲

睛,本步骤反应式同实施例1;

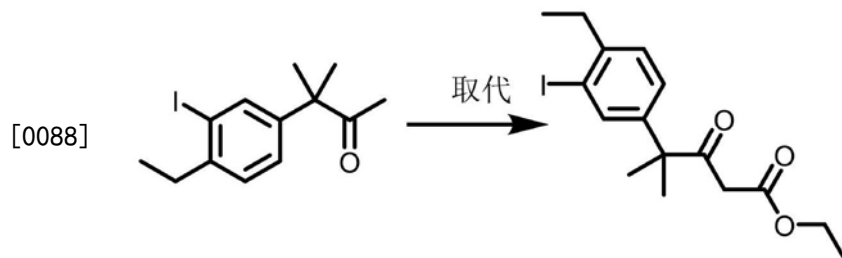
[0083] F)、制备艾乐替尼:将上一步反应产物9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈(12.4g,0.028mol)与4-(4-哌啶基)吗啉(8.89g,0.052mol),CuI(801.4mg,0.005mol),K₂CO₃(721mg,0.005mol),L-脯氨酸(316mg,0.003mol)在N₂保护下溶解于100mL的无水DMSO中,100℃反应24h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,用乙醇进行重结晶,得12.4g的白色固体艾乐替尼,本步骤反应式同实施例1。

[0084] 实施例4:

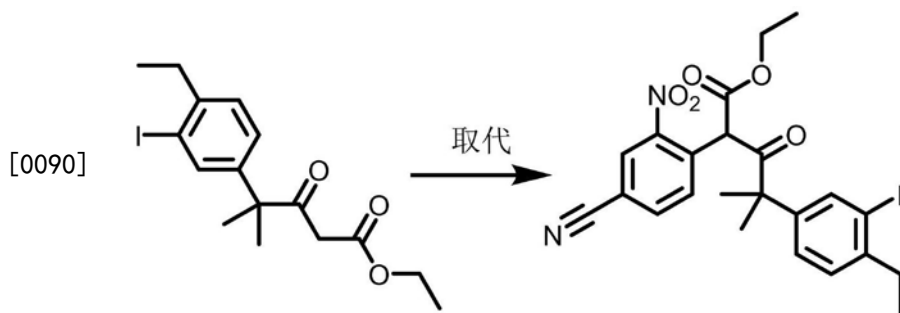
[0085] A)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮:将3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮(7.5g,0.039mol)溶解于20ml的冰醋酸中,冰浴搅拌20min,加入N-碘代丁二酰亚胺(8.87g,0.039mol),再加入20mL的硫酸,搅拌均匀后,室温反应24h,TLC检测原料反应完全后,用饱和碳酸氢钠溶液调节至中性,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到11.3g的棕色油状液体3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮,其反应式如下:



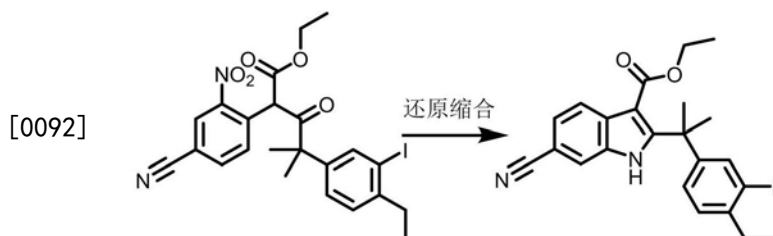
[0087] B)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯:将得到的上一步产物3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮(11.3g,0.036mol)溶解于50mL甲醇中,缓慢加入甲醇钠(3.9g,0.071mol),搅拌均匀后,加入碳酸二乙酯(5.8g,0.036mol),加热至50℃反应6h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到12.4g的白色固体4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯,其反应式如下:



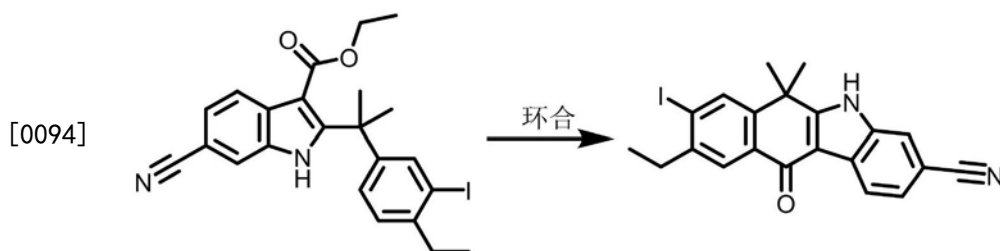
[0089] C)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯:将得到的上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯(12.4g,0.033mol)与碳酸钾(4.6g,0.033mol)溶解于50mL的DMF中,搅拌10min后,用30mL的DMF溶解4-氯-3-硝基-苯甲腈(6.05g,0.033mol)缓慢滴入反应液中,控制流速半小时滴完,室温下搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到15.7g的黄色液体4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯,其反应式如下:



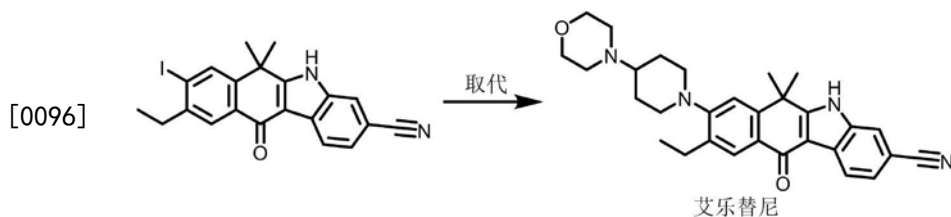
[0091] D)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯:将得到的上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯(15.7g,0.029mol)溶解于40mL的溶液(THF:EtOH:H₂O=2:2:1)中,搅拌均匀后,缓慢加入联二亚硫酸钠(15.76g,0.09mol),升温至100℃搅拌4h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到13.8g的黄色固体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯,反应式如下:



[0093] E)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈:将得到的上一步反应产物6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯(13.8g,0.029mol)溶于50mL的伊顿试剂中,室温搅拌2h,TLC检测原料反应完全后,用20mL水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到10.7g的黄色固体9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈,其反应式如下:



[0095] F)、制备艾乐替尼:将得到的上一步原料9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-甲腈(10.7g,0.024mol)与4-(4-哌啶基)吗啉(8.3g,0.048mol),叔丁醇钾(108mg,0.001mol),L-脯氨酸(105mg,0.001mol)在N₂保护下,溶解于1,4-二氧六环中,120℃反应24h;TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,用乙醇进行重结晶,得10.3g的白色固体艾乐替尼,其反应式如下:



[0097] 实施例5:

[0098] A)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮:将3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮(7.5g,0.039mol)溶解于20mL的二氯甲烷中,加入I₂(12g,0.047 mol),搅拌均匀后,再加入CF₃COOAg(435mg,2mmol),搅拌5min,TLC检测原料反应完全后,加入10mL水,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到11.8g的棕色油状液体3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮,本步骤反应式同实施例4;

[0099] B)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯:将上一步产物3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮(11.8g,0.037mol)与溶解于50mL甲醇中,缓慢加入甲醇钠(3.9g,0.071mol),搅拌均匀后,加入碳酸二乙酯(3.4g,0.037 mol),加热至50℃反应6h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得13.3g的白色固体4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯,本步骤反应式同实施例4;

[0100] C)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯:将上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯(13.3g,0.036mol)与碳酸铯(11.6g,0.036mol)溶解于50mL的DMSO中,搅拌10min后,用30mL的DMSO溶解4-氯-3-硝基-苯甲腈(6.5g,0.036mol)缓慢滴入反应液中,控制流速半小时滴完,室温搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到17.2g的黄色液体4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯,本步骤反应式同实施例4;

[0101] D)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯:将上一步原料4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯(17.2g,0.032mol)溶解于40mL的氨水中,加入铁粉(3g,0.054mol),升温至100℃搅拌0.5h,检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得13.2g的黄色固体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯,本步骤反应式同实施例4;

[0102] E)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈:将上一步反应产物6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯(13.2g,0.027mol)溶于50mL的伊顿试剂中,室温搅拌2h,TLC检测原料反应完全后,用20mL水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得10.5g的黄色固体9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈,本步骤反应式同实施例4;

[0103] F)、制备艾乐替尼:将上一步反应产物9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈(10.5g,0.024mol)与4-(4-哌啶基)吗啉(8.12g,0.047mol),s-Phos(1.96g,0.005mol),Pd₂(dba)₃(1.09g,0.001mol)溶解于100mL的1,4-二

氧六环中,在氮气保护下,加入5mL的NaHMDS (1.9M),120 °C反应24h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,用乙醇进行重结晶,得10.35g的白色固体艾乐替尼,本步骤反应式同实施例4。

[0104] 实施例6:

[0105] A)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮:将3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮(7.5g,0.039mol)溶解于20mL的乙腈中,加入I₂(12g,0.047mol),搅拌均匀后,再加入3mL的硫酸,搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用饱和碳酸氢钠溶液调节PH至中性,用乙酸乙酯和水萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得11.8g的棕色固体3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮,本步骤反应式同实施例1;

[0106] B)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯:将上一步产物3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮(11.8g,0.037mol)与溶解于50mL甲醇中,加入甲醇钠(3.9g,0.071mol),搅拌均匀后,加入碳酸二乙酯(3.4g,0.037mol),加热至50°C反应6h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得13.3g的白色固体4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯,本步骤反应式同实施例4;

[0107] C)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯:将上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯(13.8g,0.036mol)与氢氧化钠(1.5g,0.037mol)溶解于50mL的DMSO中,搅拌10min后,用30mL的DMSO溶解4-氯-3-硝基-苯甲腈(6.7g,0.037mol)滴入反应液中,控制流速0.5h滴完,室温搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得17.7g的黄色液体4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯,本步骤反应式同实施例4;

[0108] D)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯:将上一步反应产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯(17.7g,0.033mol)溶解于40mL的氨水中,加入铁粉(3.8g,0.068mol),升温至100°C搅拌0.5h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得15.6g的黄色固体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯,本步骤反应式同实施例4;

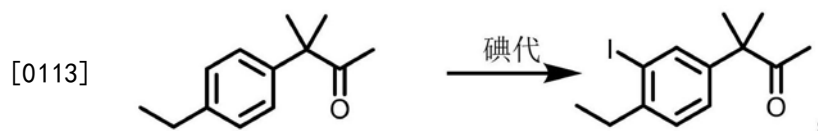
[0109] E)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈:将上一步反应产物6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯(15.6g,0.032mol)溶于50mL的伊顿试剂中,室温搅拌2h,TLC检测原料反应完全后,用20mL水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得12.4g的黄色固体9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈,本步骤反应式同实施例4;

[0110] F)、制备艾乐替尼:将上一步反应产物9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[B]吡啶-3-甲腈(11.5g,0.026mol)与4-(4-哌啶基)吗啉(8.89g,0.052mol),CuI(801.4mg,0.005mol),K₂CO₃(721mg,0.005mol),L-脯氨酸(316mg,0.003mol)在N₂保护下,溶解于100mL的无水DMSO中,100°C反应24h;TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,用乙醇进行重结晶,得10.35g的白色固

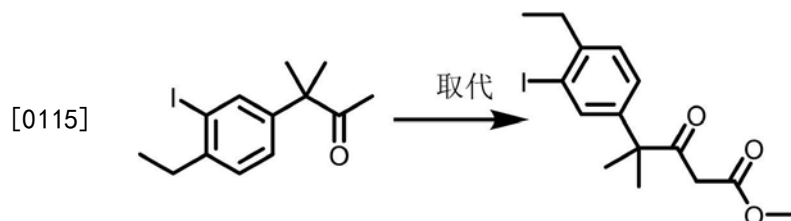
体艾乐替尼,本步骤反应式同实施例4。

[0111] 实施例7:

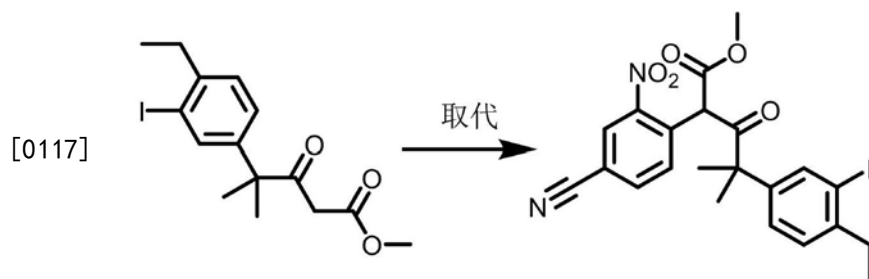
[0112] A)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮:将3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮(7.5g,0.039mol)溶解于20mL的冰醋酸中,冰浴搅拌20min,加入N-碘代丁二酰亚胺(8.87g,0.039mol),再加入20mL的硫酸,搅拌均匀后,室温反应24h,TLC检测原料反应完全后,用饱和碳酸氢钠溶液调节至中性,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到11.3g的棕色油状液体3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮,其反应式如下:



[0114] B)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯:将得到的上一步产物3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮(11.3g,0.036mol)溶解于50mL甲醇中,缓慢加入甲醇钠(3.9g,0.071mol),搅拌均匀后,加入碳酸二甲酯(4.8g,0.036mol),加热至50℃反应6h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到12.4g的白色固体4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯,其反应式如下:

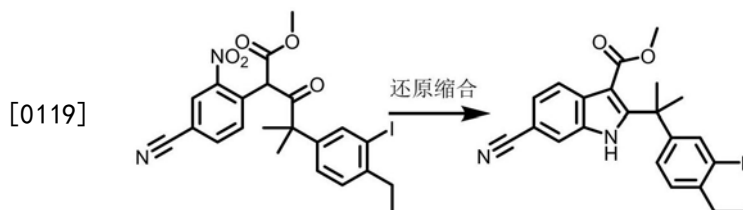


[0116] C)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯:将得到的上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯(12.4g,0.033mol)与碳酸钾(4.6g,0.033mol)溶解于50mL的DMF中,搅拌10min后,用30mL的DMF溶解4-氯-3-硝基-苯甲腈(6.05g,0.033mol)缓慢滴入反应液中,控制流速半小时滴完,室温下搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到15.7g的黄色液体4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯,其反应式如下:

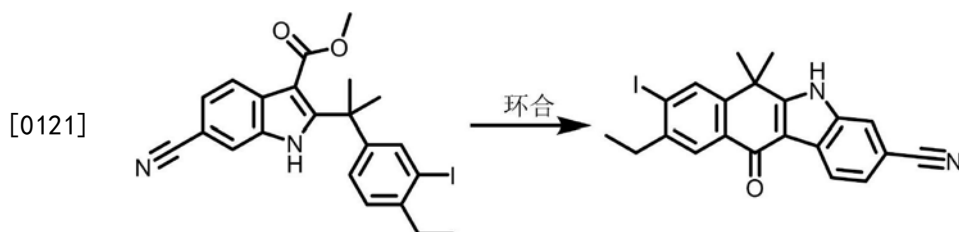


[0118] D)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯:将得到的上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯(15.7g,0.030mol)溶解于40mL的溶液(THF:EtOH:H₂O=2:2:1)中,搅拌均匀后,缓慢加入联

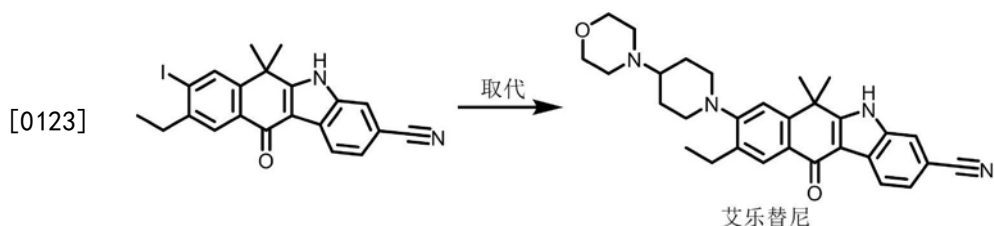
二亚硫酸钠 (15.76g, 0.090mol), 升温至100℃搅拌4h, TLC检测原料反应完全后, 用乙酸乙酯萃取三次, 再用饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到13.8g的黄色固体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯, 反应式如下:



[0120] E)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[B]吡啶-3-甲腈: 将得到的上一步反应产物6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯 (13.8g, 0.029mol) 溶于50mL的伊顿试剂中, 室温搅拌2h, TLC检测原料反应完全后, 用20mL水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取三次, 再用饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到10.7g的黄色固体9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈, 其反应式如下:



[0122] F)、制备艾乐替尼: 将得到的上一步原料9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]吡啶-3-甲腈 (10.7g, 0.024mol) 与4-(4-哌啶基)吗啉 (8.3g, 0.048mol), 叔丁醇钾 (108mg, 0.001mol), L-脯氨酸 (105mg, 0.001mol) 在N₂保护下, 溶解于1,4-二氧六环中, 120℃反应24h, TLC检测原料反应完全后, 用乙酸乙酯萃取三次, 再用饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 用乙醇进行重结晶, 得10.3g的白色固体艾乐替尼, 其反应式如下:



[0124] 实施例8:

[0125] A)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮: 将3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮 (7.5g, 0.039mol) 溶解于20ml的二氯甲烷中, 加入I₂ (12g, 0.047mol), 搅拌均匀后, 再加入CF₃COOAg (435mg, 2mmol), 搅拌5min; TLC检测原料反应完全后, 加入10mL水, 用乙酸乙酯萃取三次, 再用饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到11.8g的棕色油状液体3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮, 本步骤反应式同实施例4;

[0126] B)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯: 将上一步产物3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮 (11.8g, 0.037mol) 与溶解于50mL甲醇中, 缓慢加入甲醇钠 (3.9g, 0.071mol), 搅拌均匀后, 加入碳酸二甲酯 (3.4g, 0.037mol), 加热至50℃反应6h,

TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得13.3g的白色固体4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯,本步骤反应式同实施例7;

[0127] C)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯:将上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯(13.3g,0.036mol)与碳酸铯(11.6g,0.036mol)溶解于50mL的DMSO中,搅拌10min后,用30mL的DMSO溶解4-氯-3-硝基-苯甲腈(6.5g,0.036mol)缓慢滴入反应液中,控制流速半小时滴完,室温搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到17.2g的黄色液体4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯,本步骤反应式同实施例7;

[0128] D)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯:将上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯(17.2g,0.033mol)溶解于40mL的氨水中,加入铁粉(3g,0.054mol),升温至100℃搅拌0.5h,检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得13.2g的黄色固体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯,本步骤反应式同实施例7;

[0129] E)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]呋唑-3-甲腈:将上一步反应产物6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(13.2g,0.028mol)溶于50mL的伊顿试剂中,室温搅拌2h;TLC检测原料反应完全后,用20mL水淬灭反应;用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得10.5g的黄色固体9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]呋唑-3-甲腈,本步骤反应式同实施例7;

[0130] F)、制备艾乐替尼:将上一步反应产物9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]呋唑-3-甲腈(10.5g,0.024mol)与4-(4-哌啶基)吗啉(8.12g,0.047mol),s-Phos(1.96g,0.005mol),Pd₂(dba)₃(1.09g,0.001mol)溶解于100mL的1,4-二氧六环中,在氮气保护下,加入5mL的NaHMDS(1.9M),120℃反应24hTLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,用乙醇进行重结晶,得10.35g的白色固体艾乐替尼,本步骤反应式同实施例7。

[0131] 实施例9:

[0132] A)、制备3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮:将3-(4-乙基苯基)-3-甲基丁烷-2-酮(7.5g,0.039mol)溶解于20mL的乙腈中,加入I₂(12g,0.047mol),搅拌均匀后,再加入3mL的硫酸,搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用饱和碳酸氢钠溶液调节PH至中性,用乙酸乙酯和水萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得11.8g的棕色固体3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮,本步骤反应式同实施例1;

[0133] B)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯:将上一步产物3-(3-碘-4-乙基苯基)-2-甲基丁烷-2-酮(11.8g,0.037mol)与溶解于50mL甲醇中,加入甲醇钠(3.9g,0.071mol),搅拌均匀后,加入碳酸二甲酯(3.4g,0.037mol),加热至50℃反应6h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得13.3g的白色固体4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯,本步骤反应式

同实施例7；

[0134] C)、制备4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯:将上一步产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯(13.3g,0.036mol)与氢氧化钠(1.5g,0.037mol)溶解于50mL的DMSO中,搅拌10min后,用30mL的DMSO溶解4-氯-3-硝基-苯甲腈(6.7g,0.037mol)滴入反应液中,控制流速0.5h滴完,室温搅拌12h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得17.1g的黄色液体4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯,本步骤反应式同实施例7;

[0135] D)、制备6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯:将上一步反应产物4-(3-碘-4-乙基苯基)-2-(2-硝基-4-氰基苯基)-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯(17.1g,0.033mol)溶解于40mL的氨水中,加入铁粉(3.8g,0.068mol),升温至100℃搅拌0.5h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得14.3g的黄色固体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯,本步骤反应式同实施例7;

[0136] E)、制备9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]呋唑-3-甲腈:将上一步反应产物6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(14.3g,0.033mol)溶于50mL的伊顿试剂中,室温搅拌2h;TLC检测原料反应完全后,用20mL水淬灭反应;用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得12.4g的黄色固体9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]呋唑-3-甲腈,本步骤反应式同实施例7;

[0137] F)、制备艾乐替尼:将上一步反应产物9-乙基-8-碘-6,6-二甲基-11-氧代-6,11-二氢-5H-苯并[b]呋唑-3-甲腈(11.5g,0.026mol)与4-(4-哌啶基)吗啉(8.89g,0.052mol),CuI(801.4mg,0.005mol),K₂CO₃(721mg,0.005mol),L-脯氨酸(316mg,0.003mol)在N₂保护下溶解于100mL的无水DMSO中,100℃反应24h,TLC检测原料反应完全后,用乙酸乙酯萃取三次,再用饱和盐水洗,无水硫酸钠干燥,用乙醇进行重结晶,得10.35g的白色固体艾乐替尼,本步骤反应式同实施例7。

[0138] 上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明创造所作的举例,而并非对本发明创造具体实施方式的限定。对于所属领域的技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的修改或改进。由此所引伸出的显而易见的修改或改进仍处于本发明创造权利要求的保护范围之内。