



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106916145 B

(45)授权公告日 2019.06.04

(21)申请号 201710129822.3

审查员 周静

(22)申请日 2017.03.06

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106916145 A

(43)申请公布日 2017.07.04

(73)专利权人 上海应用技术大学

地址 200235 上海市徐汇区漕宝路120-121号

(72)发明人 殷燕 孙玉星 张华 孙国峰

陶瑞衡 段永斌 孙越 江沁楠

(74)专利代理机构 上海汉声知识产权代理有限公司

31236

代理人 胡晶

(51)Int.Cl.

C07D 403/12(2006.01)

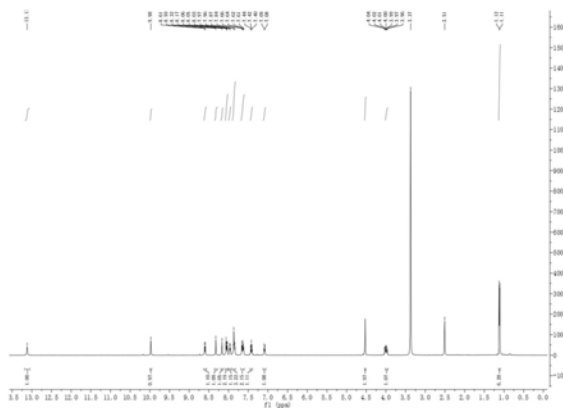
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

SLx-2119的合成方法

(57)摘要

本发明属于药物合成领域,具体公开了一种SLx-2119的合成方法,首先以异丙胺和溴乙酰溴为起始原料制得2-溴-N-异丙基乙酰胺I,然后再依次与3-羟基苯甲酸甲酯发生亲核取代反应、酯水解反应、与2-氨基苯甲酰胺发生胺化反应、环合反应和氯化反应,最后与5-氨基吡啶发生亲核取代反应,制得SLx-2119。本发明避免了价格昂贵的二羟基苯基硼酸酯、Pd(dppf)Cl₂和2,4-二氢喹唑啉等试剂的使用,降低了成本,同时也避免了重金属钯的使用,无重金属污染,环境友好且原药料无重金属残留,反应路线短,产率高,成本低,利于工业化生产。



1. 一种SLx-2119的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 在有机溶剂下,异丙胺与溴乙酰溴反应得到2-溴-N-异丙基乙酰胺I,

(2) 在有机溶剂下,2-溴-N-异丙基乙酰胺I与3-羟基苯甲酸甲酯反应得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II,再经酯水解得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III,

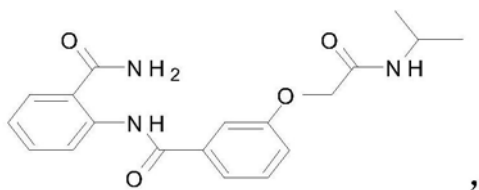
(3) 在有机溶剂下,3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III与2-氨基苯甲酰胺酰胺化反应,得到结构式如IV的化合物,

(4) 在醇水混合溶剂下,结构式如IV的化合物经碱作用,环合得到N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V,

(5) 在有机溶剂下,N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V经氯化反应,得到N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI,

(6) 在有机溶剂下,N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI与5-氨基吡啶反应,得到SLx-2119化合物,

其中,结构式如IV的化合物的结构式为:



所述步骤(6)包括将N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI和5-氨基吡啶、DMF加入至封管中,回流反应,得到SLx-2119化合物,其中,N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI、5-氨基吡啶和DMF的加入量依次为1mmol:1~1.5mmol:1~10mL。

2. 根据权利要求1所述的SLx-2119的合成方法,其特征在于,步骤(1)包括在冰浴搅拌下,将溴乙酰溴滴至溶有异丙胺的二氯甲烷中,滴毕,移至室温下继续反应,得到2-溴-N-异丙基乙酰胺I,其中,溴乙酰溴、异丙胺和二氯甲烷的加入量依次为1mmol:1~1.5mmol:1~10mL。

3. 根据权利要求1所述的SLx-2119的合成方法,其特征在于,步骤(2)包括在75~85℃下,将2-溴-N-异丙基乙酰胺I、3-羟基苯甲酸甲酯和碳酸钾加入至DMF中反应,得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II,其中,2-溴-N-异丙基乙酰胺I、3-羟基苯甲酸甲酯、碳酸钾和DMF的加入量依次为1mmol:1~1.5mmol:3~4.5mmol:1~10mL。

4. 根据权利要求1所述的SLx-2119的合成方法,其特征在于,步骤(2)包括酯水解时:以甲醇和四氢呋喃为混合溶剂,加入3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II与质量分数为15%的氢氧化钠水溶液反应,得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸钠,然后再加入质量分数为15%的盐酸水溶液,得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III。

5. 根据权利要求4所述的SLx-2119的合成方法,其特征在于,3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II、甲醇、四氢呋喃、质量分数为15%的氢氧化钠水溶液和质量分数为15%的盐酸水溶液的加入量依次为1mmol:1~10mL:1~10mL:1~10mL:1~50mL。

6. 根据权利要求1所述的SLx-2119的合成方法,其特征在于,步骤(3)包括在冰浴搅拌下,将草酰氯滴至溶有3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III的无水二氯甲烷中,滴毕,再加入1~5滴DMF,然后移至室温下继续反应,得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酰氯,

再在冰浴下,向3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酰氯加入无水二氯甲烷、2-氨基苯甲酰胺和DIEA,移至室温下继续反应,得到结构式如IV的化合物。

7. 根据权利要求6所述的SL_x-2119的合成方法,其特征在于,3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III、草酰氯和二氯甲烷的加入量依次为1mmol:1~1.5mmol:1~10mL,3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酰氯、2-氨基苯甲酰胺、DIEA和二氯甲烷的加入量依次为1mmol:0.8~1mmol:2.4~3.6mmol:1~10mL。

8. 根据权利要求1所述的SL_x-2119的合成方法,其特征在于,步骤(4)包括将结构式如IV的化合物、碳酸钾加入到乙醇水溶液中,加热回流反应,环合得到N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V,其中,结构式如IV的化合物、碳酸钾和乙醇水溶液的加入量依次为1mmol:3~4.5mmol:1~10mL。

9. 根据权利要求1所述的SL_x-2119的合成方法,其特征在于,步骤(5)包括在冰浴下,将二氯亚砷滴至溶有N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V的DMF中,滴毕,移至室温下继续反应,得到N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI,其中,N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V、二氯亚砷和DMF的加入量依次为1mmol:1~1.5mmol:1~10mL。

SLx-2119的合成方法

技术领域

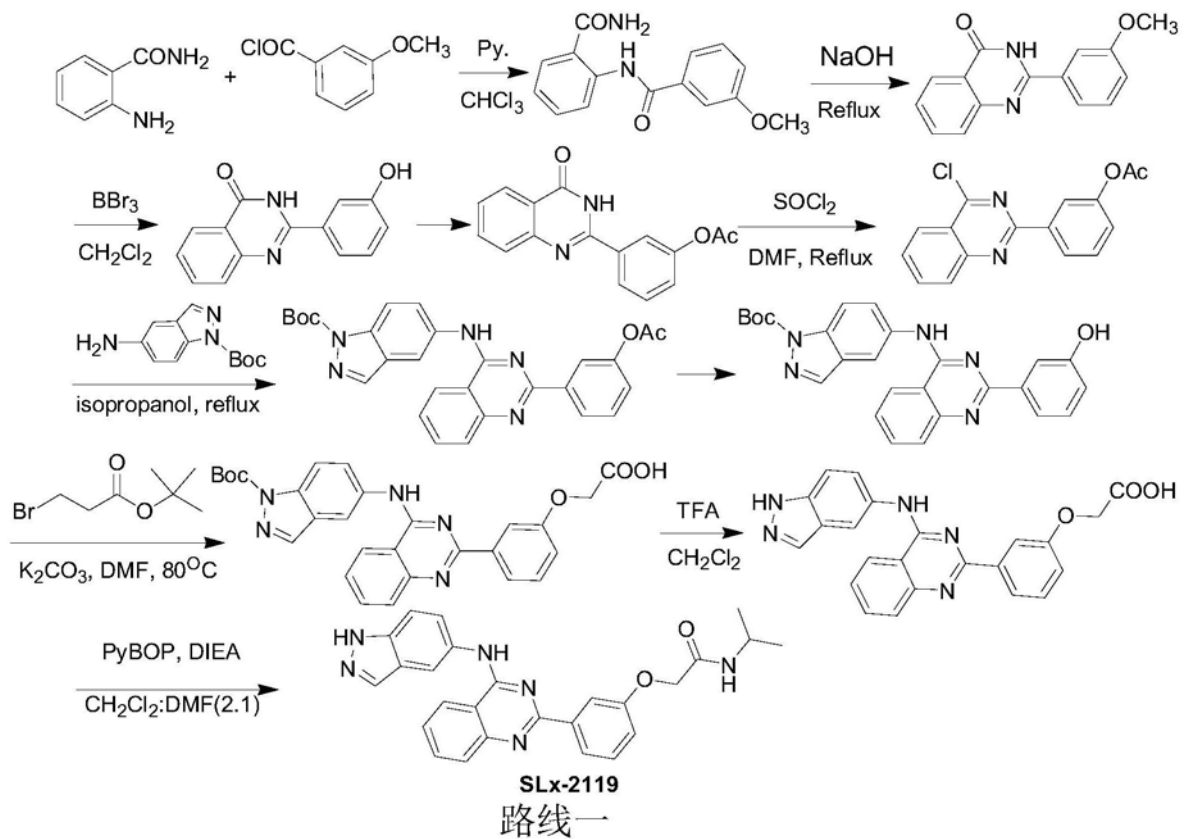
[0001] 本发明属于药物合成技术领域,特别涉及一种SLx-2119的合成方法。

背景技术

[0002] SLx-2119是一个具有口服活性、选择性的ROCK2抑制剂,其IC₅₀和K_i分别为60nM和41nM,也称作KD-025。目前,该化合物处于治疗牛皮癣临床二期,该化合物也用于治疗非酒精性脂肪肝炎,处于临床一期。

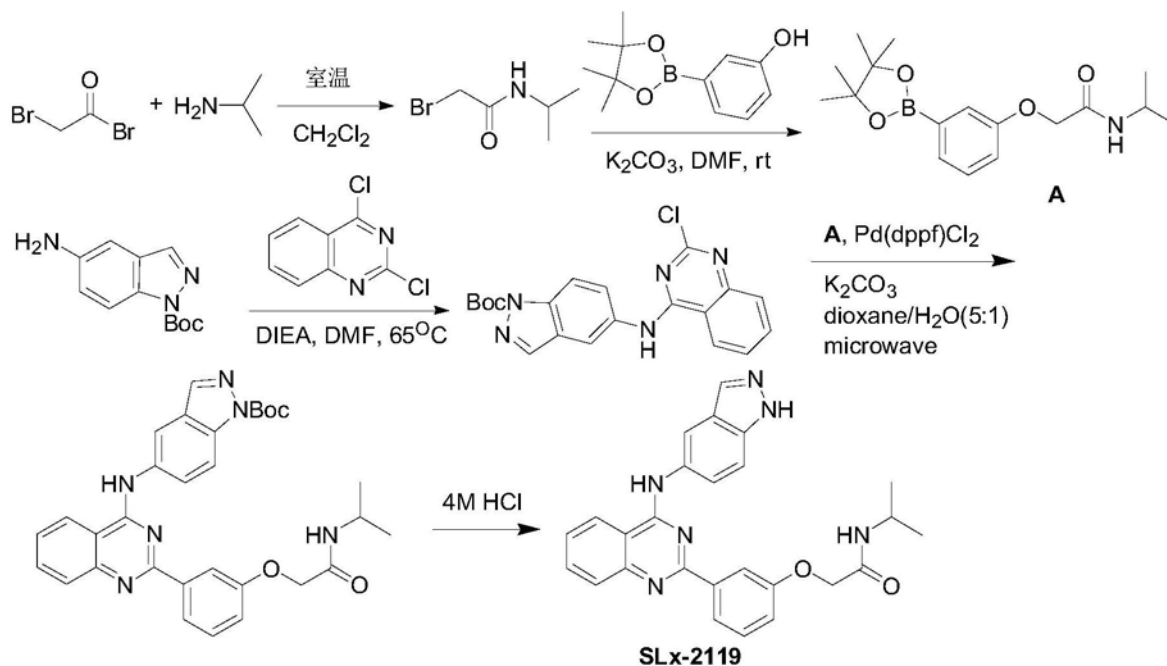
[0003] 现有文献关于SLx-2119的合成有两条路线,路线一:在W0 2006105081、W0 2008054599、W0 2010104851和W0 2012040499均报道过该路线,具体为:

[0004]



[0005] 该路线的反应步骤多达十步,用到的试剂较多,且由于反应步数的较多,相应的产率就较低。路线二:在W0 2014055996和W0 2015157556也均报道过该路线,具体为:

[0006]



路线二

[0007] 虽然该路线只需要五步反应就制得目标产物,但使用到了价格昂贵的二羟基苯基硼酸酯、Pd(dppf)Cl₂和2,4-二氢喹啉等试剂,成本高,且反应中还使用了重金属钯,对环境不友好。

发明内容

[0008] 本发明提供一种SLx-2119的合成方法,以解决现有技术的上述缺陷,该方法反应步骤短,用到的原料试剂较少,且避免了昂贵试剂和重金属催化剂的使用,具有产率高、成本低和环境友好等优点。

[0009] 本发明的技术方案如下:

[0010] 一种SLx-2119的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0011] (1) 在有机溶剂下,异丙胺与溴乙酰溴反应得到2-溴-N-异丙基乙酰胺I;

[0012] (2) 在有机溶剂下,2-溴-N-异丙基乙酰胺I与3-羟基苯甲酸甲酯反应得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II,再经酯水解得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III;

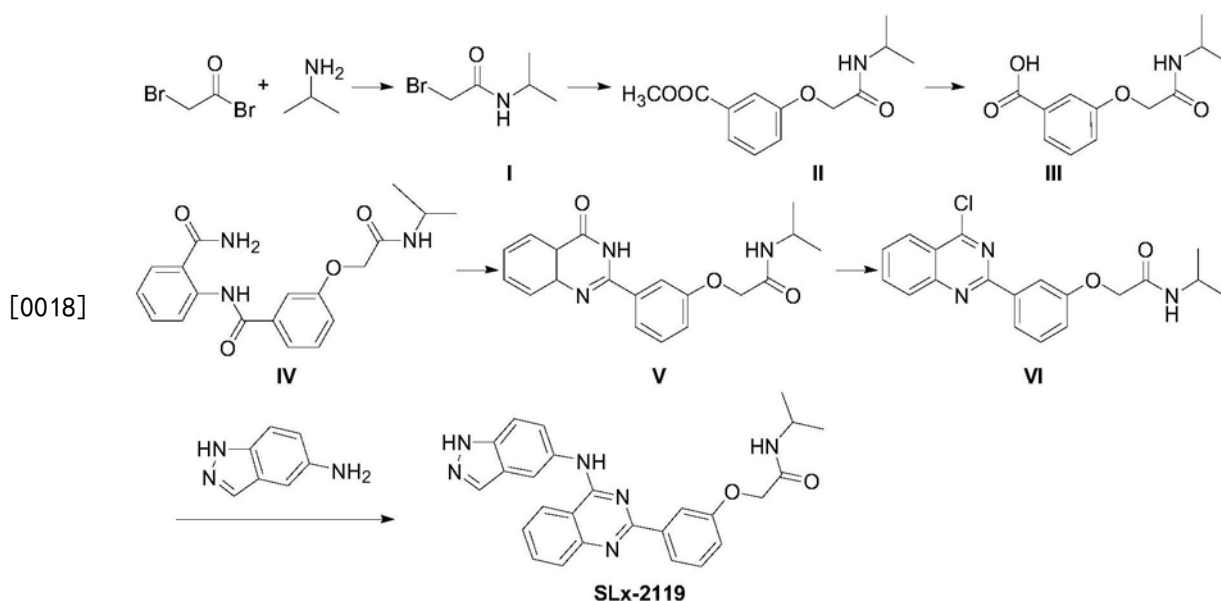
[0013] (3) 在有机溶剂下,3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III与2-氨基苯甲胺酰胺化反应,得到结构式如IV的化合物;

[0014] (4) 在醇水混合溶剂下,结构式如IV的化合物经碱作用,环合得到N-异丙基-2-[3-(喹啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V;

[0015] (5) 在有机溶剂下,N-异丙基-2-[3-(喹啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V经氯化反应,得到N-异丙基-2-[3-(4-氯喹啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI;

[0016] (6) 在有机溶剂下,N-异丙基-2-[3-(4-氯喹啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI与5-氨基吡啶反应,得到SLx-2119化合物。

[0017] 该合成方法的反应路线,如下:



[0019] 优选为,步骤(1)包括在冰浴搅拌下,将溴乙酰溴滴至溶有异丙胺的二氯甲烷中,滴毕,移至室温下继续反应,得到2-溴-N-异丙基乙酰胺I;其中,溴乙酰溴、异丙胺和二氯甲烷的加入量依次为1mmol:1~1.5mmol:1~10mL。

[0020] 优选为,步骤(2)包括在75~85℃下,将2-溴-N-异丙基乙酰胺I、3-羟基苯甲酸甲酯和碳酸钾加入至DMF中反应,得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II;其中,2-溴-N-异丙基乙酰胺I、3-羟基苯甲酸甲酯、碳酸钾和DMF的加入量依次为1mmol:1~1.5mmol:3~4.5mmol:1~10mL。

[0021] 优选为,步骤(2)包括酯水解时:以甲醇和四氢呋喃为混合溶剂,加入3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II与质量分数为15%的氢氧化钠水溶液反应,得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸钠;然后再加入质量分数为15%的盐酸水溶液,得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III。

[0022] 优选为,3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II、甲醇、四氢呋喃、质量分数为15%的氢氧化钠水溶液和质量分数为15%的盐酸水溶液的加入量依次为1mmol:1~10mL:1~10mL:1~10mL:1~50mL。

[0023] 优选为,步骤(3)包括在冰浴搅拌下,将草酰氯滴至溶有3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III的无水二氯甲烷中,滴毕,再加入1~5滴DMF,然后移至室温下继续反应,得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酰氯,再在冰浴下,向3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酰氯加入无水二氯甲烷、2-氨基苯甲酰胺和DIEA,移至室温下继续反应,得到结构式如IV的化合物。

[0024] 优选为,3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III、草酰氯和二氯甲烷的加入量依次为1mmol:1~1.5mmol:1~10mL;3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酰氯、2-氨基苯甲酰胺、DIEA和二氯甲烷的加入量依次为1mmol:0.8~1mmol:2.4~3.6mmol:1~10mL。

[0025] 优选为,步骤(4)包括将结构式如IV的化合物、碳酸钾加入到乙醇水溶液中,加热回流反应,环合得到N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V;其中,结构式如IV的化合物、碳酸钾和乙醇水溶液的加入量依次为1mmol:3~4.5mmol:1~10mL。

[0026] 优选为,步骤(5)包括在冰浴下,将二氯亚砷滴至溶有N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-

酮)-苯氧基]-乙酰胺V的DMF中,滴毕,移至室温下继续反应,得到N-异丙基-2-[3-(4-氯喹啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI;其中,N-异丙基-2-[3-(喹啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V、二氯亚砷和DMF的加入量依次为1mmol:1~1.5mmol:1~10mL。

[0027] 优选为,步骤(6)包括将N-异丙基-2-[3-(4-氯喹啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI和5-氨基吡啶、DMF加入至封管中,回流反应,得到SL_x-2119化合物;其中,2-[3-(4-氯喹啉基)-苯氧基]-N-异丙基-乙酰胺VI、5-氨基吡啶和DMF的加入量依次为1mmol:1~1.5mmol:1~10mL。

[0028] 与现有技术相比,本发明的有益效果如下:

[0029] 一、本发明以溴乙酰溴为起始原料,依次经两步亲核取代、酯水解、酯化、环合和氯化反应等步骤,只需六步反应制得目标产物SL_x-2119,该方法反应路线短,产率高,成本低,利于工业化生产;

[0030] 二、相对现有路线二,本发明同样以溴乙酰溴为起始原料,但避免了价格昂贵的二羟基苯基硼酸酯、Pd(dppf)Cl₂和2,4-二氢喹啉等试剂的使用,降低了成本,同时也避免了重金属钯的使用,无重金属污染,环境友好且原药料中无重金属残留。

[0031] 当然,实施本发明的任一产品并不一定需要同时达到以上所述的所有优点。

附图说明

[0032] 图1为本发明的化合物SL_x-2119的¹H NMR谱图。

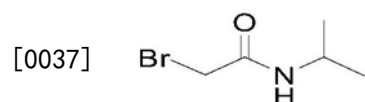
具体实施方式

[0033] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应该理解,这些实施例仅用于说明本发明,而不用来限定本发明的保护范围。在实际应用中本领域技术人员根据本发明做出的改进和调整,仍属于本发明的保护范围。

[0034] 本发明各实施例中所用的仪器包括,搅拌器:上海梅颖浦MYPII-2恒温磁力搅拌器;循环水泵:上海豫康循环多用真空泵SHB-III A;旋转蒸发仪:上海豫康旋转蒸发仪W.S 206B。

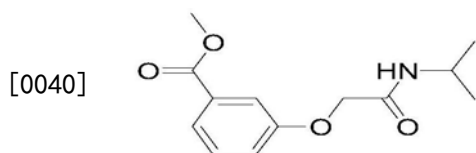
[0035] 实施例一:

[0036] (1) 2-溴-N-异丙基乙酰胺I的制备:



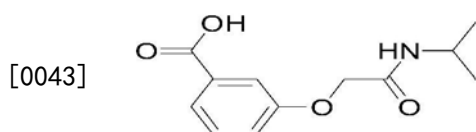
[0038] 在一个25mL的圆底烧瓶中依次加入二氯甲烷(5mL)和异丙胺(1.2mmol),塞上橡胶塞,并氮气保护;在冰水浴搅拌下,2分钟之内将溴乙酰溴(1mmol)滴完,5min后转至室温下搅拌,1h后经TLC检测反应,待溴乙酰溴消失后,停止搅拌,过滤掉白色固体,并用二氯甲烷洗涤,向滤液中加入稀盐酸溶液进行洗涤,二氯甲烷提取有机层,饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,旋干,柱层析得到2-溴-N-异丙基乙酰胺I,白色固体(产率71%),¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ(ppm):6.39(br,NH,1H),4.11-4.04(m,1H),3.84(s,2H),1.19(d,J=6.0Hz,6H)。

[0039] (2) 3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II的制备:



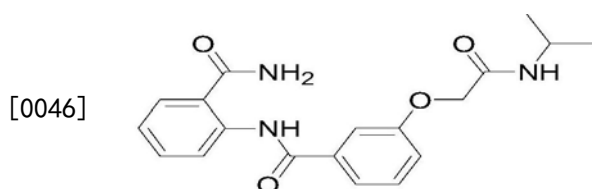
[0041] 在一个25mL圆底烧瓶中依次加入DMF (5mL), 2-溴-N-异丙基乙酰胺I (1mmol), 3-羟基苯甲酸甲酯 (1.2mmol), 碳酸钾 (3.6mmol), 装上冷凝回流装置; 80°C下反应2h, TLC检测, 反应完全后, 停止加热和搅拌, 加水淬灭, 乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II, 无色油状液体 (产率83%), ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.74-7.072 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.39 (br, NH, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.23 (d, J=7.0Hz, 6H)。

[0042] (3) 3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基) 苯甲酸III的制备:



[0044] 在一个25mL圆底烧瓶中依次加入3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II (1mmol), 质量百分比浓度15%的氢氧化钠水溶液 (5mL), 甲醇 (5mL) 与四氢呋喃 (5mL), 塞上橡皮塞, 室温条件下搅拌反应, 反应过程中通过TLC监测, 反应完全后, 停止搅拌后, 乙酸乙酯提取有机层, 然后向水溶液中加入质量百分比浓度15%的盐酸水溶液 (25mL), 乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基) 苯甲酸III, 白色固体 (产率85%), ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.82-7.81 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.5Hz, 6H)。

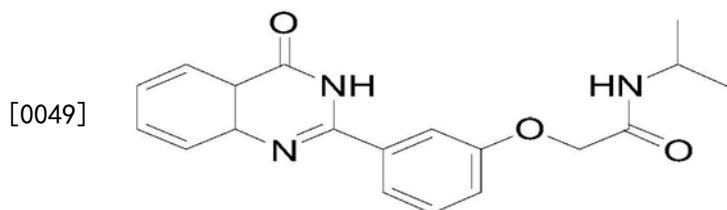
[0045] (4) 结构式如IV的化合物的制备:



[0047] 在25mL圆底烧瓶中依次加入3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基) 苯甲酸III (1mmol), 无水二氯甲烷 (5mL), 塞上橡皮塞, 氮气保护, 在冰水浴下搅拌, 在2min内将草酰氯 (1.2mmol) 滴完, 然后滴加DMF (3滴), 5min后转至室温下搅拌, 30min后通过TLC检测到原料3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基) 苯甲酸III反应完全, 旋蒸, 得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基) 苯甲酰氯红棕色固体; 然后在冰水浴下, 红棕色固体中依次加入无水二氯甲烷 (5mL), 2-氨基苯甲酰胺 (0.9mmol), 搅拌, 缓慢加入DIEA (3mmol), 有白色烟雾生成, 塞上橡皮塞, 氮气保护, 10min后转至室温下反应, 反应过程中通过TLC监测反应中所用的2-氨基苯甲酰胺完全消失后, 停止搅拌, 加水淬灭后, 乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到结构式如IV的化合物, 淡黄色固体 (按2-氨基苯甲酰胺计算产率为85%), ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ (ppm): 12.96 (br, NH, 1H), 8.70-8.68 (m, 1H), 8.44 (br, NH, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.00-3.93

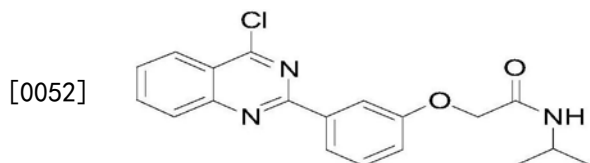
(m, 1H), 1.10 (d, J=6.0Hz, 6H)。

[0048] (5) N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺 V 的制备



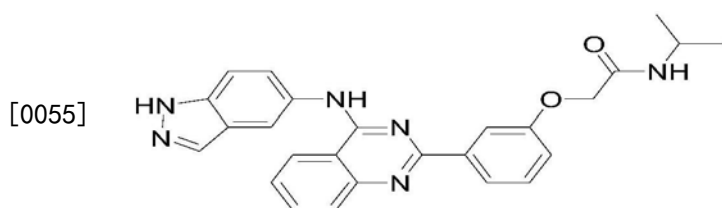
[0050] 在25mL圆底烧瓶中依次加入结构式如IV的化合物(1mmol), 碳酸钾(3.6mmol), 乙醇(2.5mL) 和水(2.5mL), 装上冷凝回流装置; 在80℃下回流搅拌2.5h后, 通过TLC监测原料结构式如IV的化合物反应完全, 停止搅拌, 加水淬灭后, 乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干得到N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V, 白色固体(产率90%), ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ(ppm): 10.95(br, NH, 1H), 8.36-8.35(m, 1H), 7.88-7.81(m, 4H), 7.57-7.54(m, 2H), 7.19-7.17(m, 1H), 6.45(br, NH, 1H), 4.64(s, 2H), 4.28-4.21(m, 1H), 1.25(d, J=6.5Hz, 6H)。

[0051] (6) N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI的制备:



[0053] 在25mL圆底烧瓶中依次加入N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V(1mmol), DMF(5mL), 塞上橡皮塞, 氮气保护, 在冰水浴搅拌下, 在2min内将二氯亚砷(1.2mmol)滴完, 10min后转至室温下搅拌20min, 通过TLC检测到反应完全, 停止搅拌后加水淬灭, 然后乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干得到N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI, 白色固体(产率67%), ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ(ppm): 8.32(d, J=10.0Hz, 1H), 8.14-8.12(m, 3H), 8.08-8.05(m, 2H), 7.88-7.84(m, 1H), 7.52(t, J=7.5Hz, 1H), 7.20(d, J=10.0Hz, 1H), 4.58(s, 2H), 4.04-4.00(m, 1H), 1.15(d, J=6.5Hz, 6H)。

[0054] (7) SLx-2119的制备:



[0056] 在25mL封管中依次加入N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI(1.2mmol), 5-氨基吡唑(1mmol) 和DMF(5mL), 装上冷凝回流装置; 在100℃进行回流反应, 2.5h后, 通过TLC监测原料N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI反应完全后, 停止搅拌, 加水淬灭后, 用乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干得到SLx-2119, 棕色固体(产率87%), 如图1所示, ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ(ppm): 13.12(br, NH, 1H), 9.98(br, NH, 1H), 8.61-8.59(m, 1H), 8.32(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.06-8.03(m, 2H), 7.97-7.96(m, 1H), 7.87-7.84(m, 1H), 7.66-7.61(m, 2H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.09-7.08(m,

1H), 4.57 (s, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 1.11 (d, J=5.0Hz, 6H)。

[0057] 实施例二:

[0058] (1) 2-溴-N-异丙基乙酰胺I的制备: 在一个25mL的圆底烧瓶中依次加入二氯甲烷(1mL)和异丙胺(1mmol), 塞上橡胶塞, 氮气保护; 在冰水浴搅拌下, 2分钟之内将溴乙酰溴(1mmol)滴完, 5min后转至室温下搅拌, 1h后经TLC检测反应, 待溴乙酰溴消失后, 停止搅拌, 过滤掉白色固体, 并用二氯甲烷洗涤, 向滤液中加入稀盐酸溶液进行洗涤, 二氯甲烷提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到2-溴-N-异丙基乙酰胺I, 白色固体(产率68%)。

[0059] (2) 3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II的制备: 在一个25mL圆底烧瓶中依次加入DMF(1.0mL), 2-溴-N-异丙基乙酰胺I(1mmol), 3-羟基苯甲酸甲酯(1mmol), 碳酸钾(3mmol), 装上冷凝回流装置; 80℃下反应2h后, TLC检测反应完全后, 停止加热和搅拌, 加水淬灭后, 乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II, 无色油状液体(产率79%)。

[0060] (3) 3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III的制备: 在一个25mL圆底烧瓶中依次加入3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II(1mmol), 质量百分比浓度15%的氢氧化钠水溶液(1mL), 甲醇(1mL)与四氢呋喃(1mL), 塞上橡皮塞; 室温条件下搅拌反应, 反应过程中通过TLC监测反应完全, 停止搅拌后乙酸乙酯提取有机层, 然后向水溶液中加入质量百分比浓度15%的盐酸水溶液(2.5mL), 乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III, 白色固体(产率80%)。

[0061] (4) 结构式如IV的化合物的制备: 在25mL圆底烧瓶中依次加入3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III(1mmol), 无水二氯甲烷(1mL), 塞上橡皮塞, 插上氮气球; 冰水浴下搅拌, 在2min内将草酰氯(1mmol)滴完, 然后滴加DMF(3滴), 5min后转至室温下搅拌, 30min后通过TLC检测到原料3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)苯甲酸III反应完全, 旋蒸得红棕色固体。在冰水浴下, 红棕固体中依次加入无水二氯甲烷(1mL), 2-氨基苯甲酰胺(0.8mmol), 搅拌, 缓慢加入DIEA7(2.4mmol), 有白色烟雾生成, 塞上橡皮塞, 插上氮气球。10min后转至室温下反应, 反应过程中通过TLC监测反应中所用的2-氨基苯甲酰胺完全消失后停止搅拌, 加水淬灭后乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到结构式如IV的化合物, 淡黄色固体(按2-氨基苯甲酰胺计算产率为84%)。

[0062] (5) N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V的制备: 在25mL圆底烧瓶中依次加入结构式如IV的化合物(1mmol), 碳酸钾(3mmol), 乙醇(1mL)和水(1mL), 装上冷凝回流装置, 在80℃下回流搅拌2.5h后, 通过TLC监测原料结构式如IV的化合物反应完全, 停止搅拌, 加水淬灭后乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干得到N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V, 白色固体(产率88%)。

[0063] (6) N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI的制备: 在25mL圆底烧瓶中依次加入N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V(1mmol), DMF(1mL), 塞上橡皮塞, 插上气球, 冰水浴搅拌下在2min内将二氯亚砷(1mmol)滴完, 10min后转至室温下搅拌, 20min后通过TLC检测到反应完全, 停止搅拌后加水淬灭, 然后乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干得到N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI, 白色固体(产率60%)。

[0064] (7) SL_x-2119的制备:在25mL封管中依次加入N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI (1mmol), 5-氨基吡啶 (1mmol) 和DMF (1mL), 装上冷凝回流装置, 在100℃进行回流反应, 2.5h后通过TLC监测N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI反应完全后停止搅拌, 加水淬灭后乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干得棕色固体SL_x-2119 (产率83%)。

[0065] 实施例三:

[0066] (1) 2-溴-N-异丙基乙酰胺I的制备:在一个25mL的圆底烧瓶中依次加入二氯甲烷 (10mL) 和异丙胺 (1.5mmol), 塞上橡胶塞, 插上氮气球, 冰水浴搅拌下, 2分钟之内将溴乙酰溴 (1mmol) 滴完, 5min后转至室温下搅拌, 1h后经TLC检测反应, 待溴乙酰溴消失后, 停止搅拌, 过滤掉白色固体, 并用二氯甲烷洗涤, 向滤液中加入稀盐酸溶液进行洗涤, 二氯甲烷提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到2-溴-N-异丙基乙酰胺I, 白色固体 (产率71%)。

[0067] (2) 3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II的制备:在一个25mL圆底烧瓶中依次加入DMF (10.0mL), 2-溴-N-异丙基乙酰胺I (1mmol), 3-羟基苯甲酸甲酯 (1.5mmol), 碳酸钾 (4.5mmol), 装上冷凝回流装置; 80℃下反应2h后, TLC检测反应完全后, 停止加热和搅拌, 加水淬灭后, 乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II, 无色油状液体 (产率82%)。

[0068] (3) 3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基) 苯甲酸III的制备:在一个25mL圆底烧瓶中依次加入3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基)-苯甲酸甲酯II (1mmol), 质量百分比浓度15%的氢氧化钠水溶液 (10mL), 甲醇 (10mL) 与四氢呋喃 (10mL), 塞上橡皮塞。室温条件下搅拌反应, 反应过程中通过TLC监测反应完全, 停止搅拌后乙酸乙酯提取有机层, 然后向水溶液中加入质量百分比浓度15%的盐酸水溶液 (50mL), 乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基) 苯甲酸III, 白色固体 (产率83%)。

[0069] (4) 结构式如IV的化合物的制备:在25mL圆底烧瓶中依次加入3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基) 苯甲酸III (1mmol), 无水二氯甲烷 (5mL), 塞上橡皮塞, 插上氮气球。冰水浴下搅拌, 在2min内将草酰氯 (1.2mmol) 滴完, 然后滴加DMF (3滴), 5min后转至室温下搅拌, 30min后通过TLC检测到原料3-(异丙基氨甲酰基-甲氧基) 苯甲酸III反应完全, 旋蒸得红棕固体。冰水浴下, 红棕固体中依次加入无水二氯甲烷 (5mL), 2-氨基苯甲酰胺 (0.9mmol), 搅拌, 缓慢加入DIEA7 (3mmol), 有白色烟雾生成, 塞上橡皮塞, 插上氮气球, 10min后转至室温下反应, 反应过程中通过TLC监测反应中所用的2-氨基苯甲酰胺完全消失后停止搅拌, 加水淬灭后乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干, 柱层析得到结构式如IV的化合物, 淡黄色固体 (按2-氨基苯甲酰胺计算产率为产率80%)。

[0070] (5) N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V的制备:在25mL圆底烧瓶中依次加入结构式如IV的化合物 (1mmol), 碳酸钾 (4.5mmol), 乙醇 (5mL) 和水 (5mL), 装上冷凝回流装置, 在80℃下回流搅拌2.5h后, 通过TLC监测原料结构式如IV的化合物反应完全, 停止搅拌。加水淬灭后乙酸乙酯提取有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋干得到N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V, 白色固体 (产率89%)。

[0071] (6) N-异丙基-2-[3-(4-氯喹唑啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI的制备:在25mL圆底烧瓶中依次加入N-异丙基-2-[3-(喹唑啉-4-酮)-苯氧基]-乙酰胺V (1mmol), DMF (10mL), 塞上

橡皮塞,插上气球,冰水浴搅拌下在2min内将二氯亚砷(1.5mmol)滴完,10min后转至室温下搅拌,20min后通过TLC检测到反应完全,停止搅拌后加水淬灭,然后乙酸乙酯提取有机层,饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,旋干得到N-异丙基-2-[3-(4-氯喹啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI,白色固体(产率65%)。

[0072] (7) SLx-2119的制备:在25mL封管中依次加入N-异丙基-2-[3-(4-氯喹啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI(1.5mmol),5-氨基吡啶(1mmol)和DMF(10mL),装上冷凝回流装置,在100℃进行回流反应,2.5h后通过TLC监测原料N-异丙基-2-[3-(4-氯喹啉基)-苯氧基]-乙酰胺VI反应完全后停止搅拌,加水淬灭后乙酸乙酯提取有机层,饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,旋干得到SLx2119,棕色固体(产率86%)。

[0073] 以上公开的本发明优选实施例只是用于帮助阐述本发明。优选实施例并没有详尽叙述所有的细节,也不限制该发明仅为所述的具体实施方式。显然,根据本说明书的内容,可作很多的修改和变化。本说明书选取并具体描述这些实施例,是为了更好地解释本发明的原理和实际应用,从而使所属技术领域技术人员能很好地理解和利用本发明。本发明仅受权利要求书及其全部范围和等效物的限制。

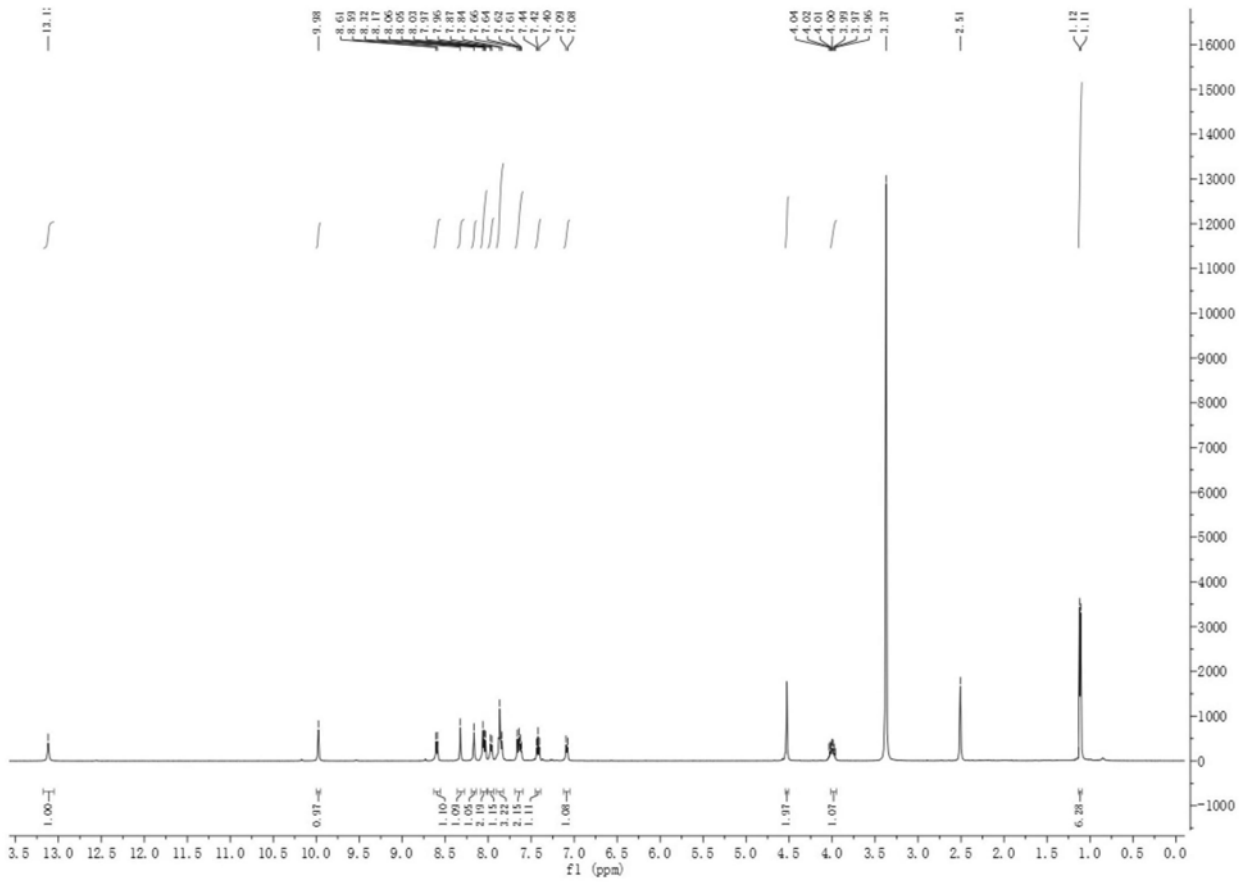


图1