



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103755648 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201310711981. 6

(22) 申请日 2013. 12. 20

(73) 专利权人 南京优科生物医药研究有限公司
地址 210046 江苏省南京市经济技术开发区
恒竞路 28 号

专利权人 南京优科制药有限公司
南京优科生物医药有限公司

(72) 发明人 刘永东 闵涛 车晓明 朱素华
张峰 薛峪泉

(51) Int. Cl.
C07D 239/91(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102030716 A, 2011. 04. 27, 说明书第 22 段.

CN 102659716 A, 2012. 09. 12, 说明书第 11-12 页 0082-0089 段.

Madireddy V. et al.. Identification of Degradant Impurity in Gefitinib by Using Validated RRLC Method. 《American Journal of Analytical Chemistry》. 2011, 第 2 卷 (第 1 期),

第 76 页左栏.

陈帅 等. HPLC 测定易瑞沙中的吉非替尼及有关物质. 《华西药学杂质》. 2013, 第 28 卷 (第 2 期), 全文.

刘敏 等. 原料药有机杂质分析与研究流程. 《北方药学》. 2013, 第 10 卷 (第 8 期), 全文.

裴丽 等. 吉非替尼含量测定方法研究进展. 《实用药物与临床》. 2013, 第 16 卷 (第 7 期), 全文.

许润娟. 药物的杂质及杂质检查. 《中医药学刊》. 2005, 第 23 卷 (第 7 期), 全文.

审查员 陆涛

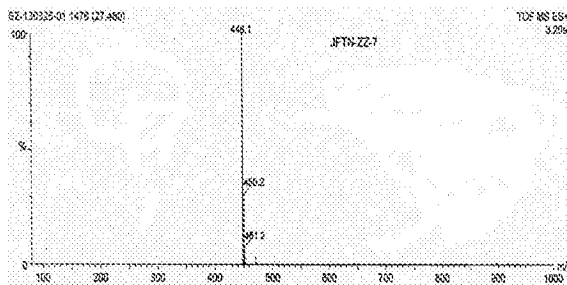
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 6 页

(54) 发明名称

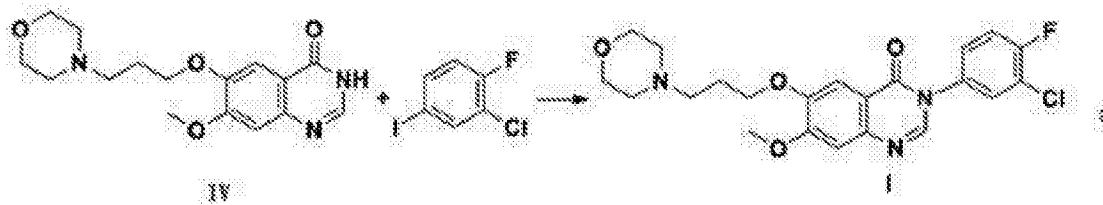
一种吉非替尼的新杂质及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种吉非替尼相关的新杂质, 即 :3-(3- 氯 -4- 氟苯胺基)-7- 甲氧基 -6-(3- 吗啉基丙氧基) 喹唑啉 -4(3H)- 酮, 及其制备方法。该杂质是在将起始原料 2- 氨基 -4- 甲氧基 -5-(3- 吗啉丙氧基) 苯腈与 N, N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应生成西弗碱之后, 在接着与 3- 氯 -4- 氟苯胺在乙酸溶剂中加热成环的反应过程中产生的, 结构新颖, 有助于吉非替尼原料药的质量控制。同时, 本发明还公开了该杂质的制备方法, 包括母液回收柱层析法和定向合成法, 该方法具有合成路线短, 操作简单, 所得产品纯度较高, 可应用于对照品研究等特点。



1. 一种制备吉非替尼相关的新杂质的方法,其中所述的新杂质为 3-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-[3-(吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式 I 化合物),其特征在于,该方法是定向合成法,是将 7-甲氧基-6-[3-(吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式 IV 化合物)和 3-氯-4-氟-1-碘苯,在有机强碱的存在下,反应合成式 I 化合物,如下所示:



该方法具体包括如下步骤:

(1)将 7-甲氧基-6-[3-(吗啉-4-基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式 IV 化合物)溶于无水四氢呋喃或者无水 DMF 中,冷却降温至约 -78°C ,缓慢加入有机强碱的溶液或者固体形式,搅拌下缓慢升温至 $-40 \sim -30^{\circ}\text{C}$,反应 $2 \sim 3\text{h}$;其中,“有机强碱的溶液或者固体形式”,具体选用的是:叔丁醇钾,叔丁醇钠,二异丙基氨基锂,1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)其中一种的无水四氢呋喃溶液,或者正丁基锂的己烷溶液,或者氢氧化钠固体粉末;

(2)加入 3-氯-4-氟-1-碘苯的无水四氢呋喃溶液,其中,上述的式 IV 化合物:有机强碱:3-氯-4-氟-1-碘苯的摩尔比为 $1:4 \sim 6:1.3 \sim 1.5$;加毕,控制温度 $-40 \sim -30^{\circ}\text{C}$ 继续反应 $2 \sim 3\text{h}$,缓慢升至 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 继续反应 $3 \sim 4\text{h}$,再缓慢升至室温反应 $7 \sim 8\text{h}$,至反应完全;

(3)在反应完全的溶液中加入水和乙酸乙酯,搅拌 0.5h ,分除水层,有机层用 10% 柠檬酸溶液洗至中性,再用饱和氯化钠溶液洗涤,减压蒸除溶剂,向剩余物中加入体积比为 1:1 的乙醇/乙酸乙酯混合溶剂,加热搅拌溶解,趁热过滤,滤液在温度 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 冷却析晶,收集固体,真空干燥,即得吉非替尼新杂质式 I 化合物。

一种吉非替尼的新杂质及其制备方法

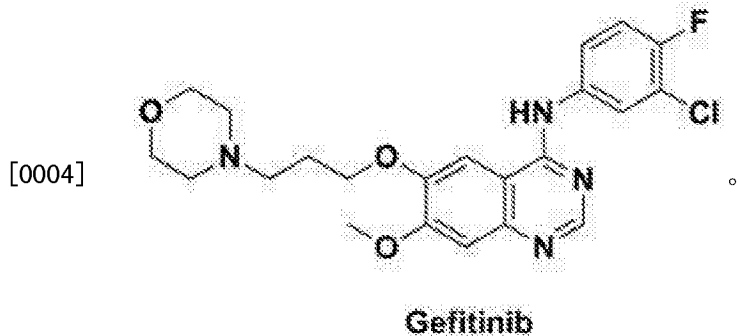
技术领域

[0001] 本发明属于化学制药领域,具体涉及一种吉非替尼相关的新杂质及其制备方法。

背景技术

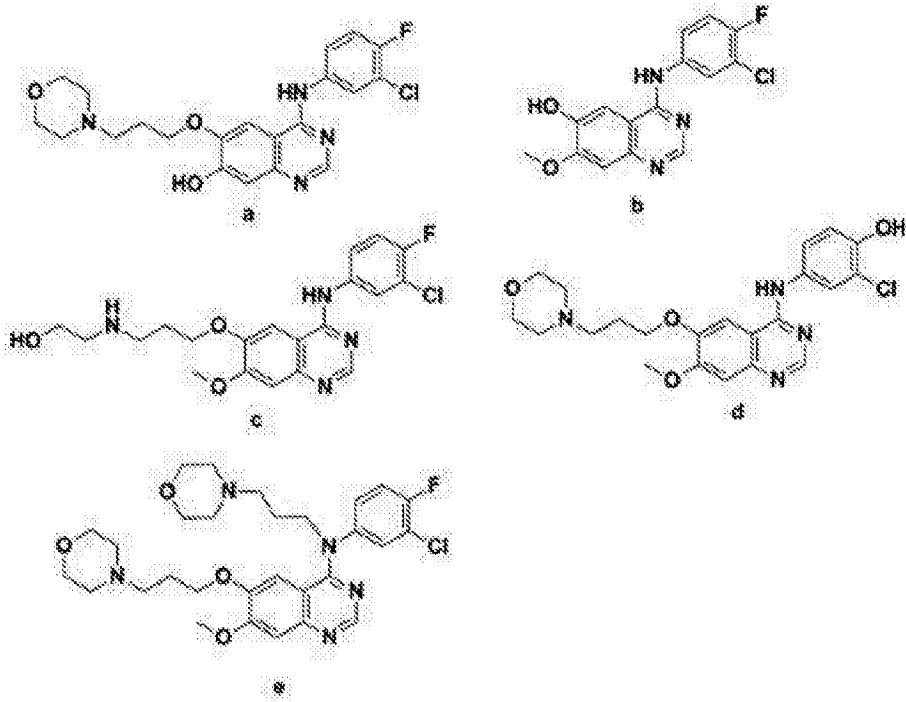
[0002] 吉非替尼(Gefitinib)是由 Astra Zeneca 公司开发的第一个用于实体瘤治疗的针对特定靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂,该药于 2002 年首次在日本上市,治疗其他化疗无效或不适合化疗的局部晚期或者复发的非小细胞肺癌,2003 年 5 月又在美国及澳大利亚获准作为三线单一治疗药物用于晚期非小细胞肺癌。

[0003] 在我国,吉非替尼在 2005 年 2 月经过国家食品药品监督管理局批准正式在中国上市,用于治疗接受过化学治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。吉非替尼为下式的 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉丙氧基)喹唑啉:



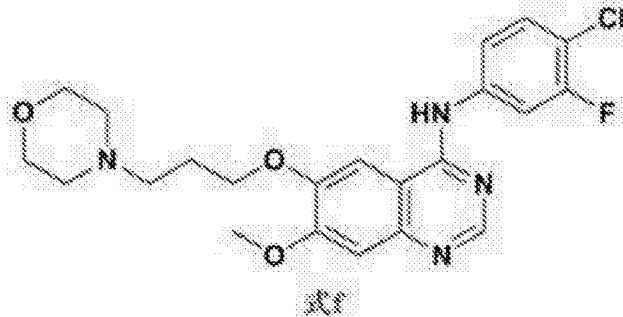
[0005] 现有文献和资料报道的吉非替尼相关杂质主要有:0-Desmethyl Gefitinib (式 a)、0-Desmorpholinopropyl Gefitinib (式 b)、3-Desmorpholinyl-3-hydroxyethylamino Gefitinib (式 c)、4-Defluoro-4-hydroxy Gefitinib (式 d)、Gefitinib Impurity I (式 e),以及吉非替尼合成工艺中间体相关杂质等。

[0006]



[0007] 日本在描述其上市药品吉非替尼(易瑞沙, Iressa) 250mg 规格片剂的日本药局方文件(IF文件, 日本标准商品分类番号 874291) 中披露了一种位置异构化的吉非替尼杂质, 即 N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine(式 f), 该杂质的生成主要是由于起始原料 3-氯-4-氟苯胺中混有其位置异构体 3-氟-4-氯苯胺, 再经过一系列后续反应制得的。

[0008]

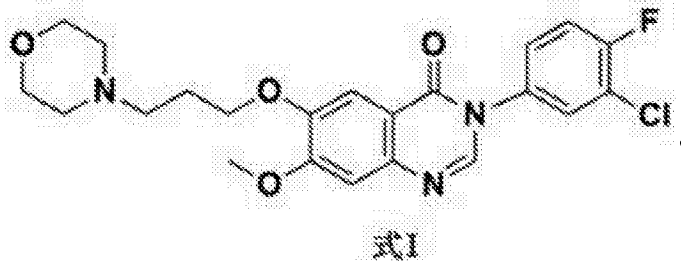


[0009] 对于吉非替尼合成工艺过程中产生的新颖结构的杂质, 其研究是一个动态发展和不断推进的过程, 可应用于吉非替尼杂质分析, 进一步完善吉非替尼原料药的质量标准。

发明内容

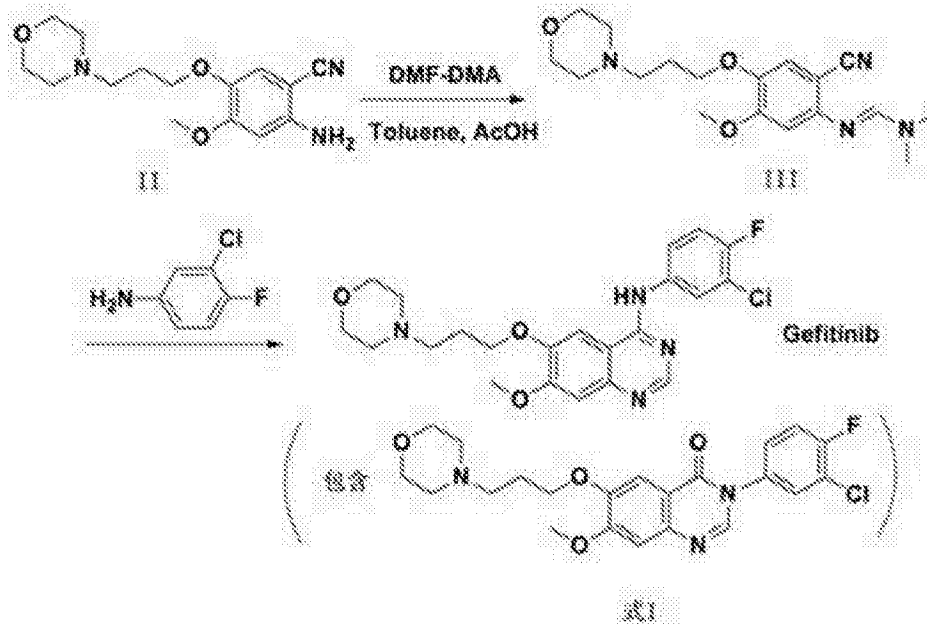
[0010] 本发明提供了一种吉非替尼相关的新杂质, 即: 3-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮, 其具有如下所示式 I 化合物的化学结构:

[0011]



[0012] 本发明的又一个目的是提供制备上述杂质式 I 化合物的方法, 该制备方法共有两种, 第一种方法是母液回收柱层析法, 具体包括如下步骤:

[0013]



[0014] (a) 将 2-氨基-4-甲氧基-5-(3-吗啉丙氧基)苯腈(式 II 化合物)与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)反应生成式 III 化合物;

[0015] (b) 将式 III 化合物与 3-氯-4-氟苯胺反应, 制备得到吉非替尼粗品;

[0016] (c) 将吉非替尼粗品用乙醇和乙酸乙酯溶剂重结晶, 抽滤析出晶体后, 浓缩该结晶母液得到富集式 I 化合物的待柱层析固体;

[0017] (d) 将上述待柱层析固体采用柱层析的手段, 分离得到高纯度的吉非替尼新杂质(式 I 化合物)。

[0018] 进一步地, 步骤(a)中: 将 2-氨基-4-甲氧基-5-(3-吗啉丙氧基)苯腈(式 II 化合物)和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)在甲苯溶剂和适量乙酸催化下, 控制温度 95 ~ 100°C 反应 3 ~ 4h, 反应结束后, 减压除去甲苯, 在剩余物中加入乙酸乙酯, 控制 50 ~ 60°C 搅拌 3 ~ 4h, 趁热过滤, 滤液降至 5 ~ 10°C 析晶, 收集, 干燥得到式 III 化合物;

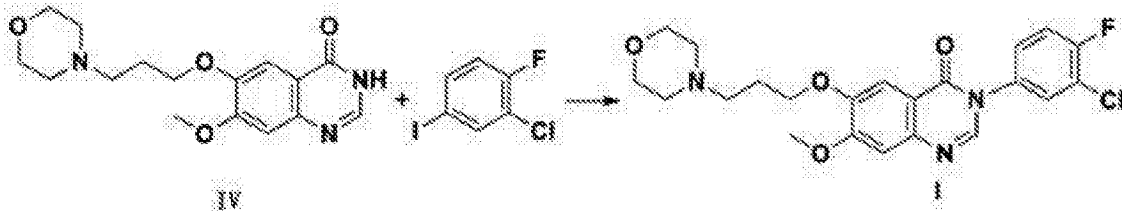
[0019] 步骤(b)中: 将式 III 化合物和 3-氯-4-氟苯胺在乙酸溶剂中, 控制温度 95 ~ 100°C 反应 3 ~ 4h, 减压除去乙酸, 加入纯化水和乙酸乙酯, 搅拌, 反应液降温至 0 ~ 10°C, 用 25% 氢氧化钠水溶液调节体系 pH ≈ 9, 收集析出的大量固体, 干燥得到吉非替尼粗品。

[0020] 更进一步地, 步骤(c)中: 将吉非替尼粗品采用乙醇 / 乙酸乙酯(1:1, v/v)加热溶解, 加入吉非替尼粗品重量 4 ~ 8% 的活性炭, 继续搅拌 1h, 趁热过滤, 滤液降至 5 ~ 10°C 析晶, 抽滤, 浓缩该结晶母液得到待柱层析固体;

[0021] 步骤(d)中:所述柱层析的洗脱液配比是:二氯甲烷/甲醇=25:1(v/v)。

[0022] 制备该杂质的第二种方法是定向合成法,是指将7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式IV化合物)和3-氯-4-氟-1-碘苯在有机强碱的存在下,反应合成式I化合物。

[0023]



[0024] 进一步地,该方法包括如下步骤:

[0025] (1)将7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式IV化合物)溶于无水四氢呋喃或者无水DMF中,冷却降温至约 -78°C ,缓慢滴加有机强碱溶液,搅拌下缓慢升温至 $-40 \sim -30^{\circ}\text{C}$,反应2~3h;

[0026] (2)加入3-氯-4-氟-1-碘苯的无水四氢呋喃溶液,加毕,控制温度 $-40 \sim -30^{\circ}\text{C}$ 继续反应2~3h,缓慢升至 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 继续反应3~4h,再缓慢升至室温反应7~8h,至反应完全;

[0027] (3)通过反应后处理,得到高纯度的吉非替尼新杂质式I化合物。

[0028] 优选地,上述步骤(1)中的有机强碱溶液是指叔丁醇钾,叔丁醇钠,二异丙基氨基锂,1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)的其中一种的无水四氢呋喃溶液,或者正丁基锂的己烷溶液,或者氢氧化钠的固体粉末。

[0029] 进一步地,在原料试剂投料比上,式IV化合物:有机强碱:3-氯-4-氟-1-碘苯的摩尔比为1:(4~6):(1.3~1.5)。

[0030] 更进一步地,上述后处理是指:在反应完全的溶液中加入水和乙酸乙酯,搅拌0.5h,分除水层,有机层用10%柠檬酸溶液洗至中性,再用饱和氯化钠溶液洗涤,减压蒸除溶剂,向剩余物中加入乙醇/乙酸乙酯混合溶剂(1:1,v/v),加热搅拌溶解,趁热过滤,滤液在温度 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 冷却析晶,收集固体,真空干燥即得。

[0031] 鉴于该杂质的发现在吉非替尼的质量研究中具有重要意义,本发明人还请求保护将式I化合物作为杂质对照品在吉非替尼原料药的含量分析和质量控制当中的应用。

[0032] 本发明的有益技术效果如下:

[0033] 本发明报道了吉非替尼的一种新结构杂质,即3-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮,以及将其作为杂质对照品在吉非替尼原料药的含量分析和质量控制当中的应用。

[0034] 在药物研发和质量控制的过程当中,新杂质的发现和制备往往对于该药物品种的质量研究具有不容忽视的重要作用。针对吉非替尼的质量控制,本发明人通过对合成工艺的细致探究,发现并确证了该杂质的存在,还摸索了操作简便的实验方法,能够稳定地制备和供应该杂质,确保其十分方便地应用于吉非替尼生产中的杂质定性及定量分析,从而可以提高吉非替尼的质量标准,为吉非替尼的安全用药提供重要指导意义。

[0035] 本发明还提供了两种高效的制备该杂质的方法,分别是母液回收柱层析法和定向

合成法,特别是其中的定向合成方法,其具备工艺放大的潜质。该方法合成路线较短,操作简便,反应时间较短,产品纯度高(HPLC 纯度达 99.6% 以上),十分有利于用作对照品研究。

附图说明

- [0036] 图 1 :式 I 化合物的 HPLC 图谱
- [0037] 图 2 :式 I 化合物的红外图谱
- [0038] 图 3 :式 I 化合物的核磁共振氢谱
- [0039] 图 4 :式 I 化合物的核磁共振氢谱(重水交换)
- [0040] 图 5 :式 I 化合物的核磁共振碳谱
- [0041] 图 6 :式 I 化合物的核磁共振 DEPT 图谱
- [0042] 图 7 :式 I 化合物的质谱

具体实施方式

[0043] 应该理解,本领域技术人员给予此处公开的内容,可以对本发明进行各种不偏离本发明精神和范围内的各种修改和改进。它们都应当落在本申请的权利要求定义的专利保护范围内。此外,应该理解,此处提供的实施例仅用于说明本发明的目的,而不应理解为对本发明的限制。下面结合具体实施例对本发明进一步详细描述。

[0044] 实施例 1

[0045] 将 2-氨基-4-甲氧基-5-(3-吗啉丙氧基)苯腈 6.0Kg, N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 5.0Kg, 48L 甲苯,220ml 乙酸加入到 100L 反应釜中,机械搅拌均匀,加热升温至体系温度为 95℃,反应 3h, TLC 监测反应终点。旋转蒸发浓缩除去甲苯,向剩余物中加入乙酸乙酯 18L 加热使固体溶解,控制 50 ~ 55℃ 下搅拌 1h,趁热过滤,滤液降至 5℃ 析晶,收集固体,干燥(温度 45 ~ 50℃,真空度 $\geq 0.08\text{Mpa}$,干燥时间 4 ~ 5h) 得到式 III 化合物 4.9Kg,收率 70%。

[0046] 将式 III 化合物 4.9Kg, 3-氯-4-氟苯胺 2.5Kg, 18L 乙酸加入到 50L 反应釜中,搅拌均匀,加热升温至体系温度为 95℃,搅拌反应 3h, TLC 检测反应终点。浓缩除去乙酸,加入纯化水 11L 和乙酸乙酯 11L,搅拌,反应液降温至 0℃,用 25% 的氢氧化钠水溶液调节体系 pH ≈ 9 ,收集析出固体,固体真空干燥 5h,干燥(温度 65 ~ 70℃,真空度 $\geq 0.08\text{Mpa}$) 得到吉非替尼粗品 5.1Kg。

[0047] 将 5.1Kg 吉非替尼粗品置于 100L 溶解釜中,加入 18L 无水乙醇和 18L 乙酸乙酯组成的混合溶剂(1 : 1, v/v) 搅拌加热,待固体完全溶解,称取 4% 的活性炭 200g 加入到釜中,搅拌 1h,趁热过滤,滤液降至 5℃ 析晶,抽滤,浓缩结晶母液得到待柱层析固体。采用柱层析方法,收集产物点,浓缩除去溶剂,分离得到所需目标产物类白色固体约 0.68g。柱层析条件为洗脱液(DCM ; MeOH=25 : 1)。

[0048] 实施例 2

[0049] 将 2-氨基-4-甲氧基-5-(3-吗啉丙氧基)苯腈 7.2Kg, N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 5.3Kg, 45L 甲苯,180ml 乙酸加入到 100L 反应釜中,机械搅拌均匀,加热升温至体系温度为 100℃,反应 4h, TLC 检测反应终点。旋转蒸发浓缩除去甲苯,加入乙酸乙酯 21L 加热使固体溶解,控制 55 ~ 60℃ 下搅拌 1h,趁热过滤,滤液降至 10℃ 析晶,收集,干燥(温度

45 ~ 50℃,真空度 $\geq 0.08\text{Mpa}$,干燥时间 4 ~ 5h)得到式 III 化合物 5.8Kg,收率 68%。

[0050] 将式 III 化合物 5.8Kg,3-氯-4-氟苯胺 2.9Kg,20L 乙酸加入到 50L 反应釜中,搅拌均匀,加热升温至体系温度为 100℃,搅拌反应 4h,TLC 检测反应终点。浓缩除去乙酸,加入纯化水 14L 和乙酸乙酯 14L,搅拌,反应液降温至 10℃,用 25% 的氢氧化钠水溶液调节体系 pH ≈ 9 ,收集析出固体,固体真空干燥 5h,干燥(温度 65 ~ 70℃,真空度 $\geq 0.08\text{Mpa}$)得到吉非替尼粗品 6.0Kg。

[0051] 将 6.0Kg 吉非替尼粗品置于 200L 溶解釜中,加入 21L 的无水乙醇和 21L 的乙酸乙酯组成的混合溶剂(1:1,v/v)搅拌加热,待固体完全溶解,称取 8% 的活性炭 480g 加入到釜中搅拌 1h。趁热过滤,滤液降至 10℃析晶,抽滤,浓缩结晶母液得到待柱层析固体。采用柱层析方法,收集产物点,浓缩除去溶剂,分离得到所需目标产物类白色固体约 0.83g。柱层析条件为洗脱液(DCM;MeOH=25:1)。

[0052] 实施例 3 ~ 7 中的无水四氢呋喃或者无水 DMF 的制备方法如下:

[0053] 无水四氢呋喃的制备

[0054] 向市售分析纯的四氢呋喃中加入适量氢化钙,搅拌回流 4 ~ 5h,减压蒸馏收集,压钠丝密封保存。

[0055] 无水 DMF 的制备

[0056] 向市售分析纯的 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中加入适量氢化钙,搅拌回流 4 ~ 5h,减压蒸馏收集,加入烘干的分子筛密封保存。

[0057] 实施例 3

[0058] 7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式 IV 化合物)的制备方法参见中国专利 ZL200710132258.7 中的具体实施方式(说明书第 6 页的 [0043] 段至第 7 页的 [0055]),亦有该中间体式 IV 化合物的市售产品可供选用,其余实施例中相同。

[0059] 将 7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式 IV 化合物)(32g,0.1mol),溶于无水四氢呋喃 150mL 中,冷却降温至约 -78℃,搅拌下缓慢加入 20% 叔丁醇钾-四氢呋喃溶液(44.8g,0.4mol,220mL),缓慢升温至 -40℃,反应 2h;加入 3-氯-4-氟-1-碘苯的无水四氢呋喃溶液(33.2g,0.13mol,60mL),加毕,控制温度 -40℃继续反应 2h,缓慢升至 -5℃继续反应 3h,再缓慢升至室温反应 7h,至反应完全;加入水 400mL 和乙酸乙酯 400mL,搅拌 0.5h,分除水层,有机层用 10% 柠檬酸溶液洗至中性,再用饱和氯化钠溶液洗涤,减压蒸除溶剂,向剩余物中加入乙醇/乙酸乙酯混合溶剂 300mL(1:1,v/v),加热搅拌溶解,趁热过滤,滤液在温度 -5℃冷却析晶,收集固体,真空干燥即得白色固体 29g,收率 65%,HPLC 纯度 99.8%,见附图 1。

[0060] 实施例 4

[0061] 将 7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式 IV 化合物 48g,0.15mol)溶于无水 DMF 200mL 中,冷却降温至约 -78℃,缓慢加入 20% 叔丁醇钠-四氢呋喃溶液(86.4g,0.9mol,430mL),搅拌下缓慢升温至 -30℃,反应 3h;加入 3-氯-4-氟-1-碘苯的无水四氢呋喃溶液(57.6g,0.225mol,90mL),加毕,控制温度 -30℃继续反应 3h,缓慢升至 0℃继续反应 4h,再缓慢升至室温反应 8h,至反应完全;加入水 500mL 和乙酸乙酯 500mL,搅拌 0.5h,分除水层,有机层用 10% 柠檬酸溶液洗至中性,再用饱和氯化钠溶液洗涤,减压蒸除溶剂,向剩余物中加入乙醇/乙酸乙酯混合溶剂 450mL(1:1,v/v),加热搅拌溶解,趁

热过滤,滤液在温度 0℃冷却析晶,收集固体,真空干燥即得白色固体 43g,收率 64%,HPLC 纯度 99.6%。

[0062] 实施例 5

[0063] 将 7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式 IV 化合物 16g, 0.05mol)溶于无水四氢呋喃 80mL 中,冷却降温至约 -78℃,缓慢加入 20% 二异丙基氨基锂-四氢呋喃溶液(26.8g, 0.25mol, 135mL),搅拌下缓慢升温至 -35℃,反应 2.5h;加入 3-氯-4-氟-1-碘苯的无水四氢呋喃溶液(18g, 0.07mol, 30mL),加毕,控制温度 -35℃继续反应 2.5h,缓慢升至 -2.5℃继续反应 3.5h,再缓慢升至室温反应 7.5h,至反应完全;加入水 150mL 和乙酸乙酯 150mL,搅拌 0.5h,分除水层,有机层用 10% 柠檬酸溶液洗至中性,再用饱和氯化钠溶液洗涤,减压蒸除溶剂,向剩余物中加入乙醇/乙酸乙酯混合溶剂 160mL (1:1, v/v),加热搅拌溶解,趁热过滤,滤液在温度 0℃冷却析晶,收集固体,真空干燥即得白色固体 14.5g,收率 65%,HPLC 纯度 99.7%。

[0064] 实施例 6

[0065] 将 7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式 IV 化合物 80g, 0.25mol)溶于无水四氢呋喃 200mL 中,冷却降温至约 -78℃,缓慢加入 20%DBU-四氢呋喃溶液(152g, 1mol, 750mL),搅拌下缓慢升温至 -40℃,反应 2h;加入 3-氯-4-氟-1-碘苯的无水四氢呋喃溶液(84g, 0.33mol, 180mL),加毕,控制温度 -40℃继续反应 2h,缓慢升至 -5℃继续反应 3h,再缓慢升至室温反应 7h,至反应完全;加入水 550mL 和乙酸乙酯 550mL,搅拌 0.5h,分除水层,有机层用 10% 柠檬酸溶液洗至中性,再用饱和氯化钠溶液洗涤,减压蒸除溶剂,向剩余物中加入乙醇/乙酸乙酯混合溶剂 750mL (1:1, v/v),加热搅拌溶解,趁热过滤,滤液在温度 -5℃冷却析晶,收集固体,真空干燥即得白色固体 72g,收率 65%,HPLC 纯度 99.8%。

[0066] 实施例 7

[0067] 将 7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式 IV 化合物 45g, 0.14mol)溶于无水四氢呋喃 130mL 中,冷却降温至约 -78℃,缓慢加入 20% 正丁基锂-己烷溶液(44.8g, 0.7mol, 225mL),搅拌下缓慢升温至 -30℃,反应 3h;加入 3-氯-4-氟-1-碘苯的无水四氢呋喃溶液(51.5g, 0.2mol, 100mL),加毕,控制温度 -30℃继续反应 3h,缓慢升至 0℃继续反应 4h,再缓慢升至室温反应 8h,至反应完全;加入水 400mL 和乙酸乙酯 400mL,搅拌 0.5h,分除水层,有机层用 10% 柠檬酸溶液洗至中性,再用饱和氯化钠溶液洗涤,减压蒸除溶剂,向剩余物中加入乙醇/乙酸乙酯混合溶剂 400mL (1:1, v/v),加热搅拌溶解,趁热过滤,滤液在温度 0℃冷却析晶,收集固体,真空干燥即得白色固体 41g,收率 61%,HPLC 纯度 99.6%。

[0068] 实施例 8

[0069] 将 7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉-4(3H)-酮(式 IV 化合物 60g, 0.18mol)溶于无水 DMF 中 120mL,冷却降温至约 -78℃,缓慢加入氢氧化钠的固体粉末(含矿物油,含量 60%)总重 40g(含纯的氢氧化钠 24g, 1.08mol),搅拌下缓慢升温至 -40℃,反应 2h;加入 3-氯-4-氟-1-碘苯的无水四氢呋喃溶液(69g, 0.27mol, 135mL),加毕,控制温度 -40℃继续反应 2h,缓慢升至 -5℃继续反应 3h,再缓慢升至室温反应 7.5h,至反应完全;加入水 500mL 和乙酸乙酯 500mL,搅拌 0.5h,分除水层,有机层用 10% 柠檬酸溶液洗至中性,再用饱

和氯化钠溶液洗涤,减压蒸除溶剂,向剩余物中加入乙醇/乙酸乙酯混合溶剂 580mL (1:1, v/v),加热搅拌溶解,趁热过滤,滤液在温度 -3°C 冷却析晶,收集固体,真空干燥即得白色固体 52g,收率 62%,HPLC 纯度 99.7%。

[0070] 实施例 9 结构确证

[0071] 红外光谱 IR (岛津 SHIMADZU IRAffinity-1 红外分光光度计,KCl 压片法,见附图 2)

[0072] 数据如下(cm^{-1}):2939.52,2868.15,1700,1610.56,1501.3,1462.04。

[0073] 数据分析:2939.52,2868.15 cm^{-1} 表明有甲基,亚甲基存在;1700 cm^{-1} 表明有酰胺羰基存在;1610.56 cm^{-1} ,1501.3 cm^{-1} ,1462.04 cm^{-1} 苯环骨架振动,表明有苯环存在,与结构相符。

[0074] 核磁氢谱 (BRUKER AV-500 型核磁共振仪,DMSO- d_6 ,见附图 3)

[0075] $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm):2.0676-2.0952 (t,2H, $-\text{CH}_2-$),2.4731 (m,4H, $-\text{NCH}_2-$),2.5387-2.5670 (t,2H, $-\text{NCH}_2-$),3.7056-3.7237 (t,4H, Ar-OCH_2-),4.0071 (s,3H, ArOCH_3),4.2010-4.2274 (t,2H, $-\text{NCH}_2-$),7.1342 (s,1H, ArH),7.3083-7.3278 (m,2H, ArH),7.5323-7.5456 (t,1H, ArH),7.6425 (s,1H, ArH),7.9675 (s,1H, ArH)

[0076] 分析:重水交换后(见附图 4)没有峰消失,说明结构中没有活泼氢存在,与结构相符。

[0077] 核磁碳谱 (BRUKER AV-500 型核磁共振仪,DMSO- d_6 ,见附图 5)

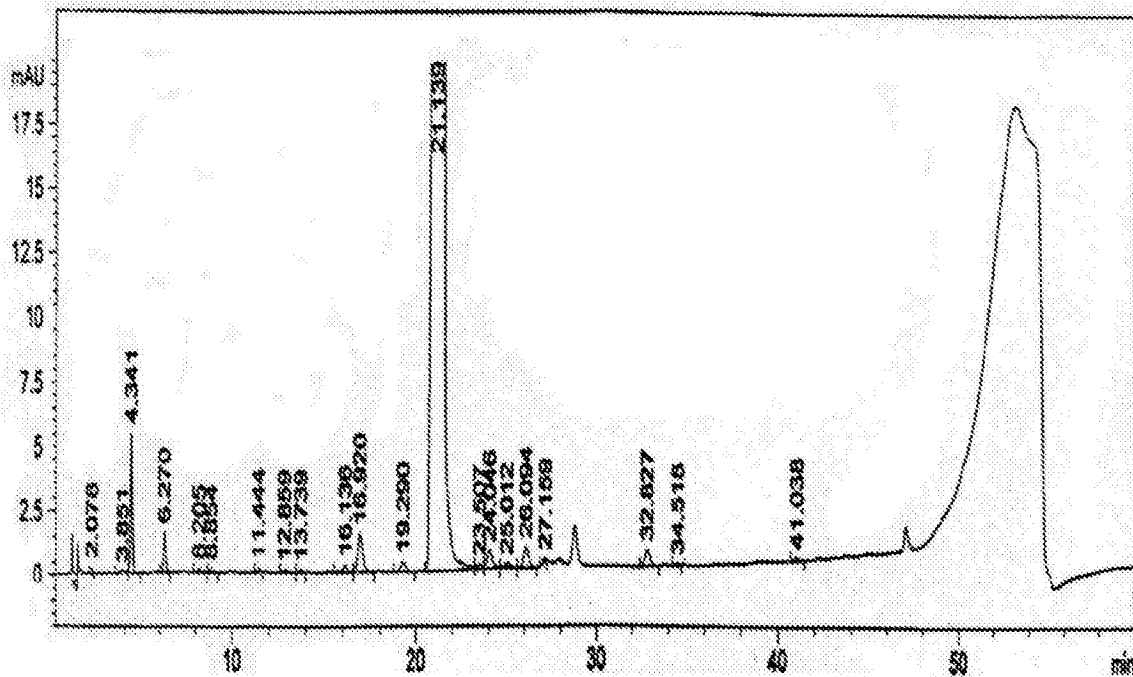
[0078] $^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm):26.064,53.691,55.288,56.258,66.926,67.567,107.136,108.243,115.305,117.218-117.397,122.035-122.188 (d),127.008-127.070 (d),129.687,134.071-134.101,143.883,143.976,149.223,155.559,157.170-159.173,159.893。

[0079] 分析:碳谱中除去溶剂 CDCl_3 外共有 20 个峰,根据 DEPT 谱图(附图 6)可知碳谱中伯碳 1 个,仲碳 5 个,叔碳 6 个,季碳 8 个。样品结构分子式 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ 有 22 个碳,由于吗啉环上四个碳两两化学等价,在碳谱中表现为两种碳,所以碳谱中峰个数与结构中碳个数相符。

[0080] 质谱 (AGILENT 1100 LC/MS 质谱仪,溶剂甲醇,ESI(+) 70V ,见附图 7)

[0081] 448.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0082] 分析:从质谱 ESI(+) 结果 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 m/z 为 448.1,可以推测样品分子量为 447 与 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ 理论分子量相符,且符合奇氮原子奇分子量的氮规则。



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.078	BB	0.0697	1.33226	3.00377e-1	2.208e-3
2	3.851	BV	0.2962	2.59308	1.07189e-1	4.298e-3
3	4.341	VB	0.1089	38.94510	5.47890	0.0645
4	6.270	VB	0.1351	14.19142	1.60617	0.0235
5	8.205	BV	0.1990	2.58438	1.84991e-1	4.283e-3
6	8.854	VB	0.1681	2.10029	1.85528e-1	3.481e-3
7	11.444	BB	0.1811	1.64105	1.37661e-1	2.720e-3
8	12.859	BB	0.2654	2.48174	1.30784e-1	4.113e-3
9	13.739	BV	0.2105	1.88818	1.33896e-1	3.129e-3
10	16.136	VB	0.2716	5.54265	2.94523e-1	9.186e-3
11	16.920	BV	0.2737	27.55216	1.53277	0.0457
12	19.290	BB	0.2846	7.43806	3.93288e-1	0.0123
13	21.139	BV	0.2902	6.01712e4	3247.07373	99.7262
14	23.507	VV	0.3159	3.80118	1.70649e-1	6.300e-3
15	24.046	VB	0.2893	13.67952	7.21105e-1	0.0227
16	25.012	BV	0.2662	3.71781	1.91751e-1	6.162e-3
17	26.094	VB	0.3121	16.85958	8.33063e-1	0.0279
18	27.159	BBA	0.2520	1.96928	1.24870e-1	3.264e-3

图 1

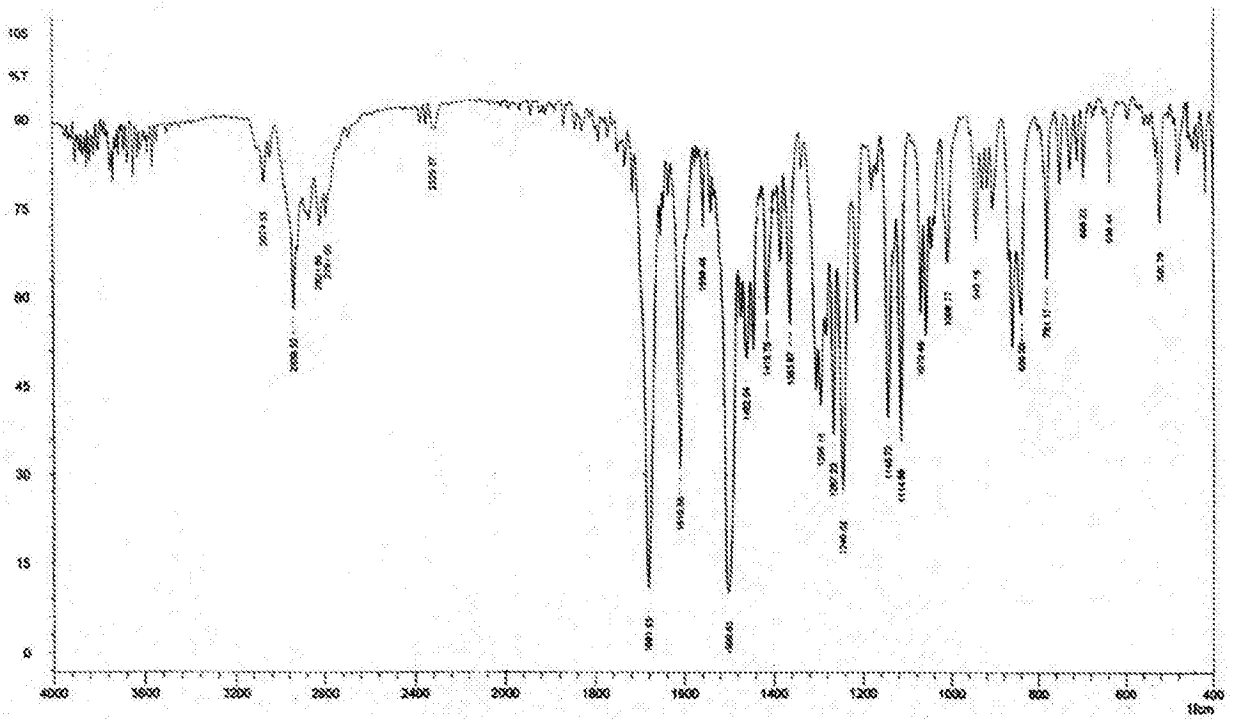


图 2

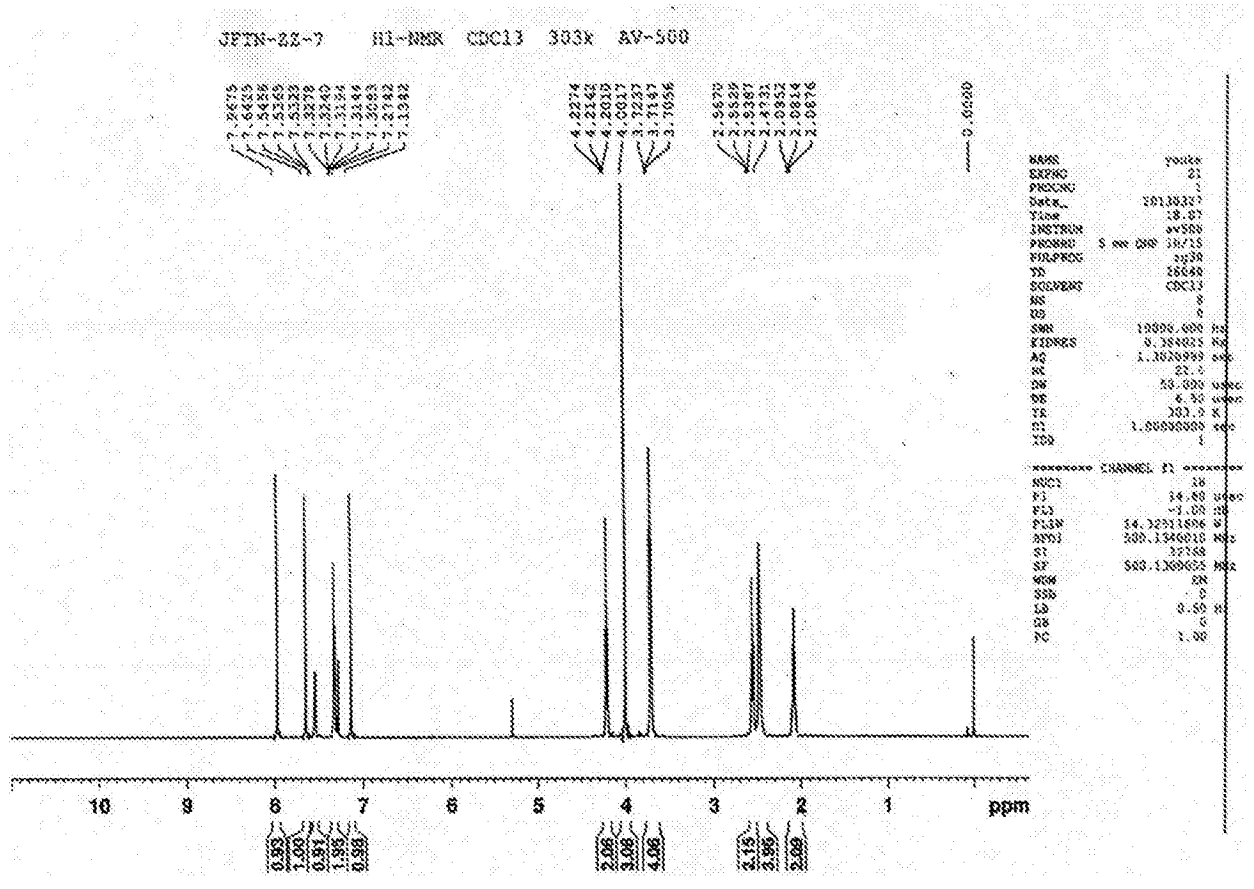


图 3

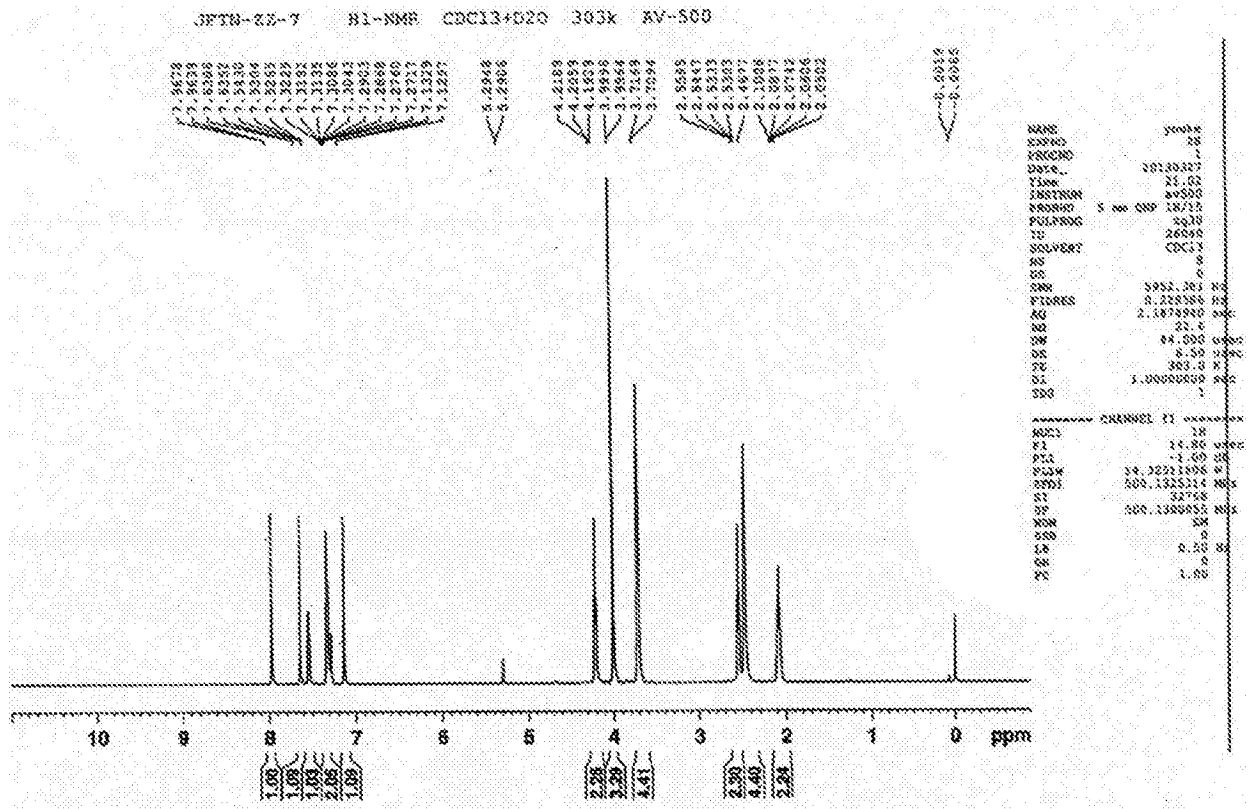


图 4

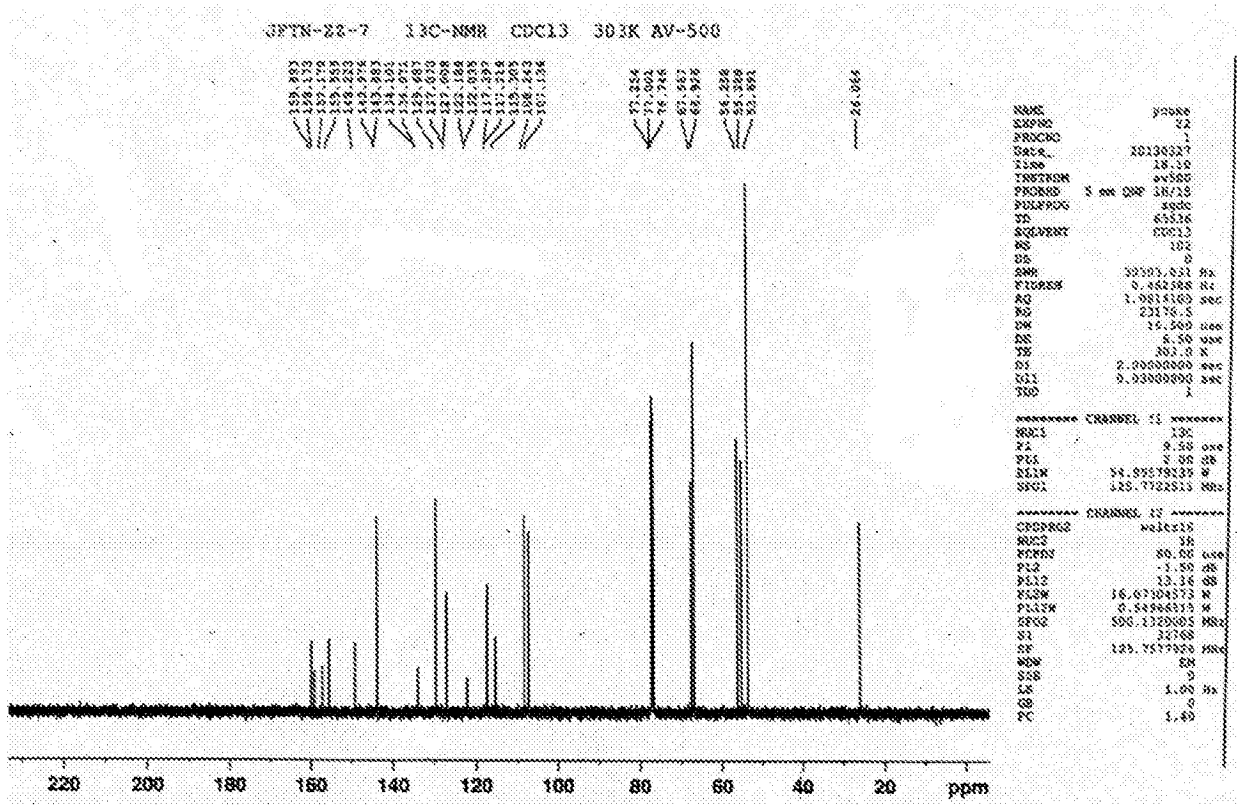


图 5

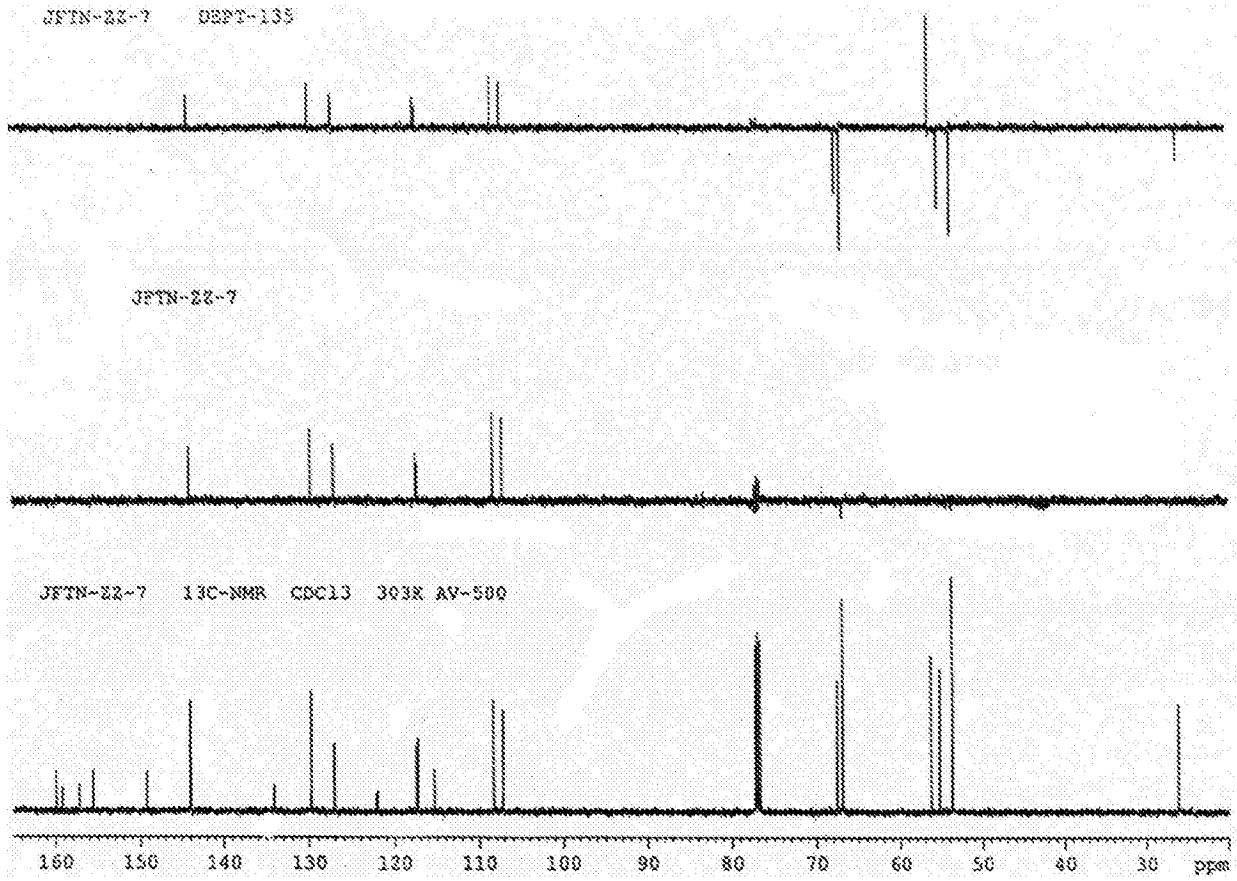


图 6

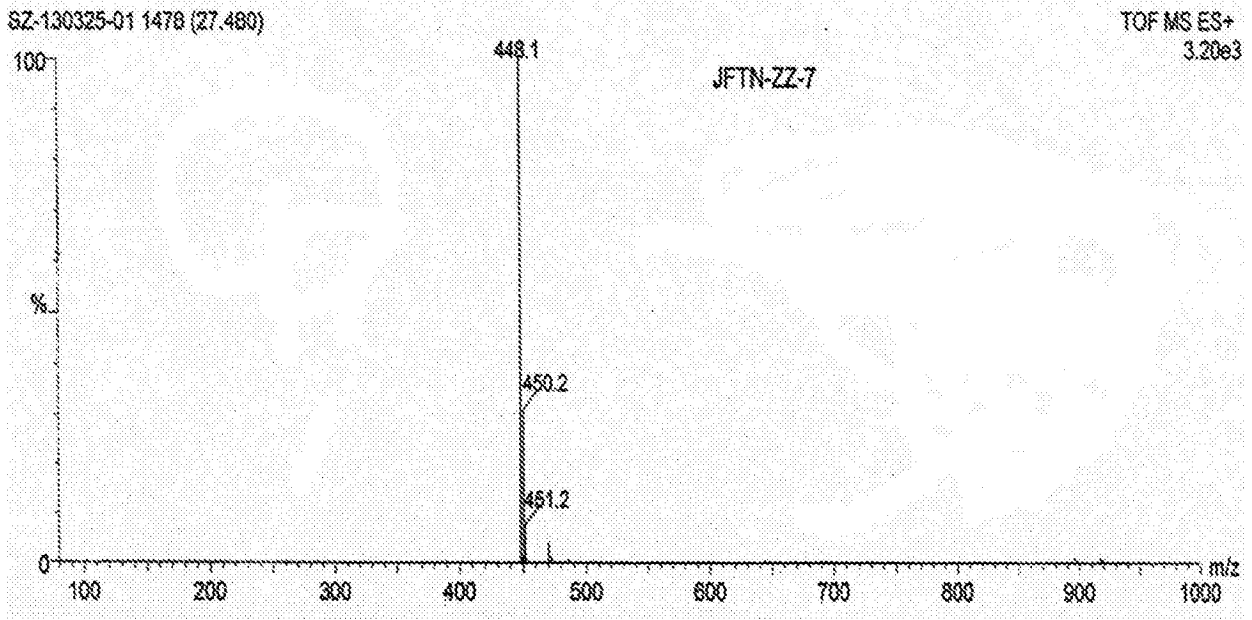


图 7