



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110845502 A

(43)申请公布日 2020.02.28

(21)申请号 201911167279.1

(22)申请日 2019.11.25

(71)申请人 成都傲飞生物化学品有限责任公司

地址 611731 四川省成都市高新区(西区)

天宇路2号天府创业园16栋2号

(72)发明人 张卓 申茂 赵林吉

(74)专利代理机构 成都君合集专利代理事务所

(普通合伙) 51228

代理人 何巍

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

(54)发明名称

一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法

(57)摘要

本发明属于化学品合成技术领域,具体涉及一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,包括以下步骤:1)以胍基甲酸叔丁酯和2,5-二甲氧基四氢呋喃为原合成中间体I,即1-Boc-1-氨基吡咯;2)令中间体I与异氰酸甲磺酸酯反应合成中间体II,即1-Boc-1-氨基-(9ci)-1H-吡咯-2-甲腈;3)使中间体II在酸性条件下脱氨基保护得中间体III,即1-氨基-(9ci)-1H-吡咯-2-甲腈盐酸盐;4)令中间体III与醋酸甲脒发生关环反应得中间体IV,即4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪;5)使中间体IV与溴化试剂反应得到终产物,即7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺。本发明的制备方法原料便宜易得,反应步骤少,收率高。反应条件温和,可实现大规模生产。

1. 一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 以肼基甲酸叔丁酯和2,5-二甲氧基四氢呋喃为原料合成中间体I,即1-Boc-1-氨基吡咯;

(2) 令中间体I与异氰酸甲磺酸酯反应合成中间体II,即1-Boc-1-氨基-(9ci)-1H-吡咯-2-甲腈;

(3) 使中间体II在酸性条件下脱氨基保护得中间体III,即1-氨基-(9ci)-1H-吡咯-2-甲腈盐酸盐;

(4) 令中间体III与醋酸甲脒发生关环反应得中间体IV,即4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪;

(5) 使中间体IV与溴化试剂反应得到终产物,即7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺。

2. 根据权利要求1所述的一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中的中间体I的具体制备过程为:

将肼基甲酸叔丁酯、2,5-二甲氧基四氢呋喃、溶剂依次加入三口瓶中,搅拌均匀后,缓慢加入当量浓度为2N的盐酸,然后慢慢升温到80℃,反应10小时;使用TLC监测反应进度,监测反应使用的展开剂为聚乙烯与丙烯酸乙酯的混合液,聚乙烯与丙烯酸乙酯的摩尔比为3:1;当原料反应完后,停止加热,待其自然降温到20℃时,加入饱和碳酸氢钠溶液,搅拌20分钟并过滤掉固体物,滤液减压浓缩,固体残留物用二氯甲烷溶解,通过磁溶胶垫过滤,滤液减压浓缩干燥,石油醚打浆得无色晶体,即为中间体I。

3. 根据权利要求2所述的一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中使用的溶剂为N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环、四氢呋喃中的一种。

4. 根据权利要求1~3任一项所述的一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中的中间体II的具体制备过程为:

在惰性气体保护下,将中间体I、溶剂加入三口瓶中,充分搅拌后降温到0℃,慢慢滴加异氰酸氯磺酰酯,保持三口瓶内的温度不高于5℃,20分钟左右可以观察到有白色悬浮液产生,30分钟后加入溶剂,反应液变澄清;保持0℃反应30分钟;使用TLC监测反应进度,监测反应使用的展开剂为聚乙烯与丙烯酸乙酯的混合液,聚乙烯与丙烯酸乙酯的摩尔比为3:1;待反应完后,将反应液倒入冰水、乙酸乙酯的混合液中,搅拌分液;有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液,食盐水洗,然后使用无水硫酸钠干燥,分离浓缩得白色固体,即为中间体II。

5. 根据权利要求4所述的一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中使用的溶剂为无水DMF、无水乙腈、无水二氯甲烷中的一种,冰水、乙酸乙酯的混合液中,冰水与乙酸乙酯的摩尔比为1:1;使用的惰性气体为氮气、氩气、氦气中的一种。

6. 根据权利要求1~3任一项所述的一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中的中间体III的具体制备过程为:

将中间体II、无水乙酸乙酯加入三口瓶中,搅拌溶解,降温到0℃,得到反应液,备用;以酸为溶质,乙酸乙酯为溶剂配置浓度为1mol/l的乙酸乙酯溶液,将其加入的制备的反应液

中,保持0℃反应,30分钟后观察到有大量白色固体产生;使用TLC监测反应进度,监测反应使用的展开剂为聚乙烯与丙烯酸乙酯的混合液,聚乙烯与丙烯酸乙酯的摩尔比为3:1;待反应完成后,抽滤,残留物用无水乙酸乙酯洗后真空干燥,得白色固体,即为中间体III。

7. 根据权利要求6任一项所述的一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中加入的酸为气态氯化氢,三氟乙酸、盐酸中的一种。

8. 根据权利要求1~3任一项所述的一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中的中间体IV的具体制备过程为:

在惰性气体保护下,将中间体III、醋酸甲脒、溶剂加入三口瓶中,搅拌均匀后,加入无水碳酸钾,升温到78℃,反应15小时;使用TLC监测反应进度,监测反应使用的展开剂为聚乙烯与丙烯酸乙酯的混合液,聚乙烯与丙烯酸乙酯的摩尔比为3:1;待反应完成后,冷却,过滤,将滤液真空浓缩的固体残留物,将固体残余物与冰水混合搅拌,过滤,滤饼用水洗,处理后得淡黄固体,即为中间体IV。

9. 根据权利要求8所述的一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)中加入的溶剂为无水甲醇、无水乙醇、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺中的一种;中间体III与醋酸甲脒的摩尔比可为1.0:1.5~5.0;使用的惰性气体为氮气、氩气、氦气中的一种。

10. 根据权利要求1~3任一项所述的一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,其特征在于,所述步骤(5)中的终产物的具体制备过程为:

将中间体IV加入三口瓶中,加入溶剂,搅拌均匀,降温到-15℃,得到反应液备用;将溴化试剂溶解在溶剂中,然后慢慢滴加入反应液中,保持三口瓶内的温度低于-10℃,反应45分钟;使用TLC监测反应进度,监测反应使用的展开剂为聚乙烯与丙烯酸乙酯的混合液,聚乙烯与丙烯酸乙酯的摩尔比为3:1;待反应完成后,加入质量分数为25%亚硫酸钠水溶液,析出固体;抽滤,滤饼用水洗后,用摩尔比为1:1乙酸乙酯和5%的碳酸钠溶液溶解分液,有机相用碳酸钠溶液,食盐水洗后干燥,分离,浓缩得终产物;所述溴化试剂为N-溴代琥珀酰亚胺,二溴海因,NBS中的一种,溶剂为无水DMF,二氯甲烷,四氢呋喃中的一种;其中,中间体IV与溴化试剂的摩尔比为1.0:0.5~1.5。

## 一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成药物技术领域,具体是指一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法。

### 背景技术

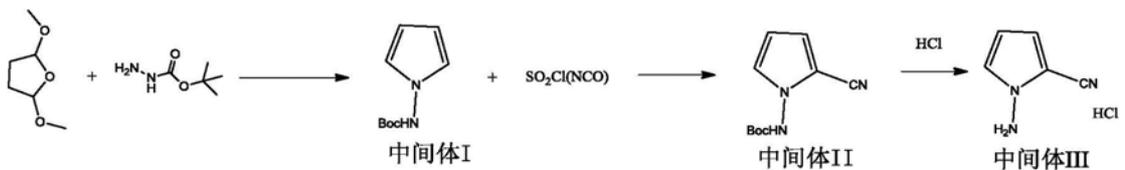
[0002] 猫传染性腹膜炎(FIP)是猫的一种慢性病毒感染之一,GS-441524是继GC376之后治疗FIP的第二种靶向抗病毒药物。实验表明,对于天然存在的FIP,GS-441524的效力比GC376更高。GS-441524为在实验阶段的核苷类药物,对多种RNA病毒具有抑制作用其合成难度不亚于GC376,但是其用量远远低于GC376,更令人惊喜的是该化合物可以穿过血脑屏障,也就是说对于出现神经症状的病例也有控制作用,未来同时使用3C蛋白酶抑制剂,核苷类,和MS-02(阻止病毒吸附靶细胞),多种不同机理的化合物同时使用,必定会攻克FIP。

[0003] 而7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺是一种合成GS441524重要的中间体,现有关于7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,原料较为昂贵,中间副产物较多,成品产率极低,而且反应条件相对较为苛刻,无法实现大规模的生产,导致GS-441524的价格昂贵,严重制约了FIP研究进程。

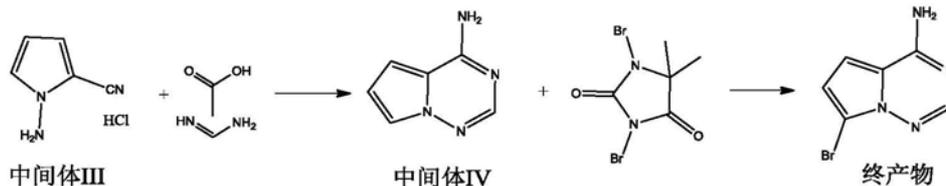
### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种收率较高,中间副产物少,且能够高效大规模制备7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的方法。

[0005] 本发明提供一种7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺的制备方法,具体合成路线如下:



[0006]



[0007] 具体合成路线入如下:

[0008] (1) 以胍基甲酸叔丁酯和2,5-二甲氧基四氢呋喃为原料合成中间体I,即1-Boc-1-氨基吡咯;

[0009] (2) 令中间体I与异氰酸甲磺酸酯反应合成中间体II,即1-Boc-1-氨基-(9ci)-1H-吡咯-2-甲腈;

[0010] (3) 使中间体II在酸性条件下脱氨基保护得中间体III,即1-氨基-(9ci)-1H-吡咯-2-甲腈盐酸盐;

[0011] (4) 令中间体III与醋酸甲脒发生关环反应得中间体IV,即4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪;

[0012] (5) 使中间体IV与溴化试剂反应得到终产物,即7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。

[0013] 本发明与现有技术相比,具有以下优点及有益效果:

[0014] 本发明提供了一种新的7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的合成方法,该方法使用的合成原料较容易获得,该制备方法所产生的中间副产物较少,因此成品的产率和纯度极高,后续无需复杂的提纯过程,且制备过程反应条件温和,无需复杂昂贵的合成设备,适宜工业化大规模生产,能够极大的降低7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的合成成本,使得GS-441524的价格降低,促进了FIP研究的发展。

### 具体实施方式

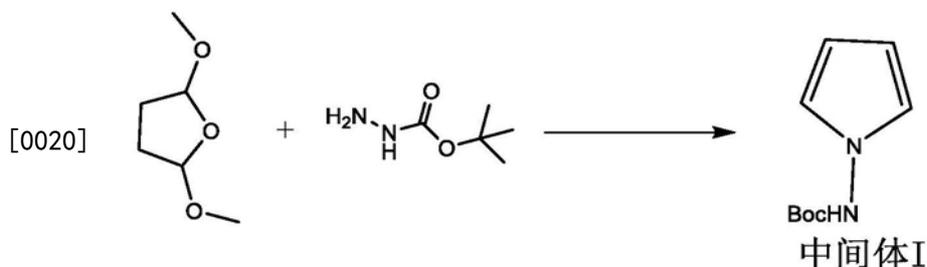
[0015] 下面结合实施例对本发明作进一步地详细说明,但本发明的实施方式不限于此,在不脱离本发明上述技术思想情况下,根据本领域普通技术知识和惯用手段,做出各种替换和变更,均应包括在本发明的范围内。

[0016] 为使本发明的目的、工艺条件及优点作用更加清楚明白,结合以下实施实例,对本发明作进一步详细说明,此处所描述的具体实施实例仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0017] 实施例1:

[0018] 本实施例以脒基甲酸叔丁酯和2,5-二甲氧基四氢呋喃为原料合成中间体I即1-Boc-1-氨基吡咯。

[0019] 具体合成路线如下:



[0021] 具体合成方法为:

[0022] 将1000g脒基甲酸叔丁酯(7.6mol,1.0eq)、1100g 2,5-二甲氧基四氢呋喃(8.3mol,1.09eq)、8L溶剂加入20L的三口瓶中,搅拌均匀后,缓慢加入当量浓度为2N的盐酸100mL,慢慢升温到90℃反应10h.进行反应监测,当原料反应完后,停止加热,降温到20℃,加入16L水搅拌析出固体.抽滤,滤饼用水洗后用二氯甲烷溶解;二氯甲烷相用饱和食盐水洗后通过硅胶柱抽滤,滤液减压浓缩干,石油醚打浆得960g无色晶体,即为中间体I(1-Boc-1-氨基吡咯)。

[0023] 该中间体I的纯度为96%,产率为70%。

[0024] 其<sup>1</sup>H NMR数据如下:

[0025] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.27(br.s,1H),6.69(t,2H,J=4.4Hz),5.96(t,2H,J=4.4Hz),1.42(s,9H),UPLC/MS(3min)retention time 1.42min.LRMS:m/z 183(M+

1) .

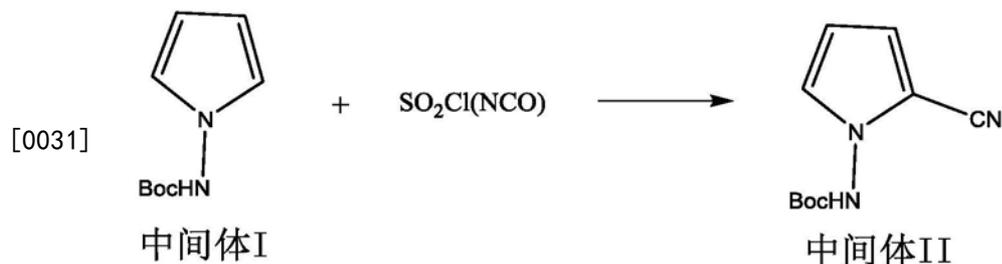
[0026] 其中,使用的溶剂为N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环、四氢呋喃中的一种,本实施例优选使用1,4-二氧六环作为溶剂,上述其他溶剂也可选取,具体用量与1,4-二氧六环相同不影响反应产物生成。

[0027] 使用TLC监测反应进度,监测反应使用的展开剂为聚乙烯与丙烯酸乙酯的混合液,聚乙烯与丙烯酸乙酯的摩尔比为3:1。

[0028] 实施例2:

[0029] 本实施例令上述实施例制备得到的中间体I与异氰酸甲磺酸酯反应合成中间体II,即1-Boc-1-氨基-(9ci)-1H-吡咯-2-甲腈。

[0030] 具体合成路线如下:



[0032] 具体合成方法如下:

[0033] 在惰性气体保护下,将1000g中间体I (5.49mol, 1.0eq), 10L无水乙腈加入20L三口瓶中,充分搅拌后降温到0℃,慢慢滴加异氰酸氯磺酰酯500毫升 (5.77mol, 1.05eq) .保持内温低于5℃,20min左右可以观察到有白色悬浮液产生。30min后加入1L无水DMF,反应液变澄清。保持0℃反应30min。待反应完后,将反应液倒入冰水、乙酸乙酯的混合液中,搅拌分液;有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液,食盐水洗,然后使用无水硫酸钠干燥,分离浓缩得980g白色固体,即为中间体II (1-Boc-1-氨基-(9ci)-1H-吡咯-2-甲腈)。

[0034] 该中间体II的纯度为97%,收率为87%。

[0035] 其<sup>1</sup>H NMR数据如下:

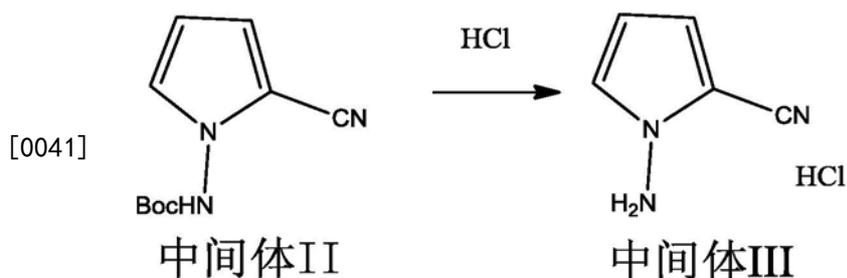
[0036] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ7.01 (dd, 1H, J=3.0, 1.6Hz), 6.82 (dd, 1H, J=4.4, 1.7Hz), 6.19 (dd, 1H, J=4.2, 2.9Hz), 4.88 (s, 1H, H<sub>2</sub>ONH-), 1.50 (br s, 9H, HN-BOC); MS: LC/MS (+esi), m/z = 207.9 [M+H] .

[0037] 其中,冰水、乙酸乙酯的混合液中,冰水与乙酸乙酯的摩尔比为1:1;保护使用的惰性气体优选为氮气,其他惰性气体也可以选取,如氩气或氦气。使用TLC监测反应进度,监测反应使用的展开剂为聚乙烯与丙烯酸乙酯的混合液,聚乙烯与丙烯酸乙酯的摩尔比为3:1。

[0038] 实施例3:

[0039] 本实施例使上述实施例制备得到的中间体II在酸性条件下脱氨基保护得中间体III,即1-氨基-(9ci)-1H-吡咯-2-甲腈盐酸盐。

[0040] 具体反应路线如下:



[0042] 具体制备方法为:

[0043] 将1000g化合物II (4.83mol, 1.0eq), 3L无水乙酸乙酯加入20L的三口瓶中, 搅拌溶解, 降温到0℃, 得到反应液, 备用; 以酸为溶质, 乙酸乙酯为溶剂配置浓度为1mol/l的乙酸乙酯溶液5L, 将其完全加入制备的反应液中。保持0℃反应, 30min观察到有大量白色固体产生。TLC监测反应完后, 抽滤, 残留物用无水乙酸乙酯洗后真空干燥, 得680g白色固体即为中间体III (1-氨基-(9ci)-1H-吡咯-2-甲腈盐酸盐)。

[0044] 该中间体III的纯度为99%, 收率为97%。

[0045] 其<sup>1</sup>H NMR数据如下:

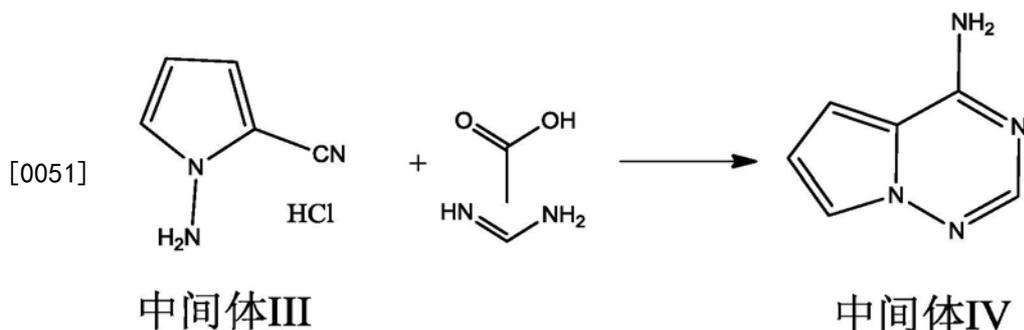
[0046] <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 87.05 (dd, 1H, J=2.8, 1.9Hz), 6.75 (dd, 1H, J=1.8, 4.2Hz), 6.13 (d, 1H, J=2.8, 4.4Hz), 5.08 (s, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); MS: GC/MS, m/z = 108.2 [M+H].

[0047] 其中, 使用TLC监测反应进度, 监测反应使用的展开剂为聚乙烯与丙烯酸乙酯的混合液, 聚乙烯与丙烯酸乙酯的摩尔比为3:1。配置浓度为1mol/l的乙酸乙酯溶液中的酸为气态氯化氢, 三氟乙酸、盐酸中的一种, 本实施例优选的酸为气态氯化氢, 上述其他酸也可选取, 具体用量与气态氯化氢相同, 不影响反应产物生成。

[0048] 实施例4:

[0049] 本实施例令上述实施例制备得到的中间体III与醋酸甲脒发生关环反应得中间体IV, 即4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪。

[0050] 具体合成路线如下:



[0052] 具体制备方法为:

[0053] 在惰性气体保护下, 将1000g中间体III (6.97mol, 1.0eq), 3630g醋酸甲脒 (34.84mol, 5.0eq), 15L溶剂加入20L的三口瓶中, 搅拌均匀后, 加入1925g无水碳酸钾 (2.0eq) 后, 升温到78℃反应15h。监测反应进度, 待反应完成后, 冷却, 过滤。将滤液真空浓缩得固体残留物, 将固体残余物与20L冰水混合搅拌, 过滤, 滤饼用水洗, 处理后得850g淡黄固体, 即为中间体IV (4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪)。

[0054] 该中间体IV的纯度为98%, 收率为91%。

[0055] 其<sup>1</sup>H NMR数据如下:

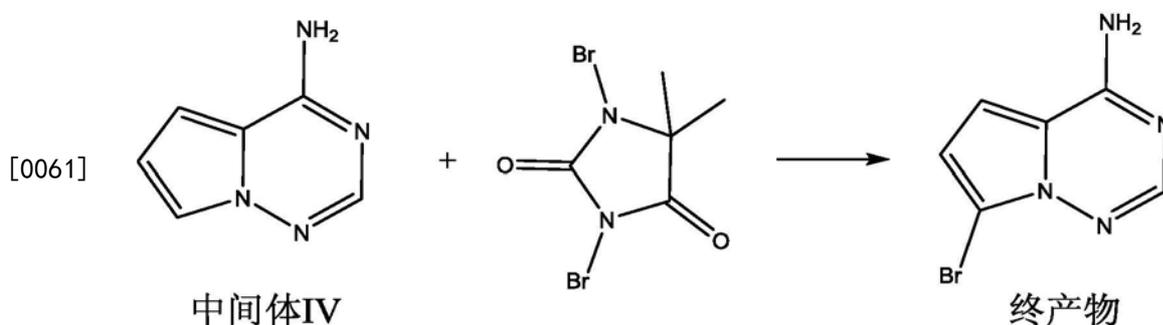
[0056] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ7.72 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, J=2.5, 1.6Hz), 6.85 (dd, 1H, J=4.5, 1.6Hz), 6.64 (dd, 1H, J=4.5, 2.7Hz) LC/MS (+esi): m/z=135.1 [M+H].

[0057] 其中,使用TLC监测反应进度,监测反应使用的展开剂为聚乙烯与丙烯酸乙酯的混合液,聚乙烯与丙烯酸乙酯的摩尔比为3:1。加入的溶剂为无水甲醇、无水乙醇、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺中的一种,本实施例优选使用无水乙醇,上述其他溶剂也可选取,具体用量与无水乙醇相同,不影响反应产物生成;中间体III与醋酸甲脒的摩尔比可为1.0:1.5~5.0;使用的惰性气体优选为氮气,也可以是氩气或氦气。

[0058] 实施例5:

[0059] 本实施例使上述实施例制备的得到中间体IV与溴化试剂反应得到终产物,即7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺。

[0060] 具体合成路线为:



[0062] 具体的制备方法为:

[0063] 将1000g中间体IV (7.45mol, 1.0eq) 加入20L的三口瓶中,加入10L溶剂,搅拌均匀,降温到-15℃,得到反应液备用;将1065.7g溴化试剂溶解在2L溶剂中,慢慢滴加入反应液中。保持三口瓶内的温度低于-10℃,反应45min。TLC监测反应完后,加入质量分数为25%亚硫酸钠溶液15L,析出固体。抽滤,滤饼用水洗后,用摩尔比为1:1乙酸乙酯和5%的碳酸钠溶液溶解分液,有机相用碳酸钠溶液,食盐水洗后干燥,分离,浓缩得1450g白色固体,即为终产物(7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]噻嗪-4-胺)。

[0064] 该终产物的纯度为97%,收率为91%,其中含1.2%的二溴化副产物。

[0065] 其<sup>1</sup>H NMR数据如下:

[0066] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ7.84 (s, 1h), 6.95 (d, 1h, j=4.7h z), 6.71 (d, 1h, j=4.7hz), 4.89 (s, 3h, -nh<sub>2</sub>+h<sub>2</sub>o); ms: lc/ms (+esi), m/z=213.1 [m+h].

[0067] 其中,使用TLC监测反应进度,监测反应使用的展开剂为聚乙烯与丙烯酸乙酯的混合液,聚乙烯与丙烯酸乙酯的摩尔比为3:1。

[0068] 加入的溴化试剂为N-溴代琥珀酰亚胺,二溴海因,NBS中的一种,本实施例优选使用二溴海因,其他溴化试剂也可选取,不影响反应产物。

[0069] 加入的溶剂为无水DMF,二氯甲烷,四氢呋喃中的一种;本实施例优选使用无水DMF,其他溴化试剂也可选取,不影响反应产物。

[0070] 中间体IV与溴化试剂的摩尔比为1.0:0.5~1.5。

[0071] 尽管已经示出和描述了本发明的实施例,本领域的普通技术人员可以理解:在不脱离本发明的原理和宗旨下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变形,本发明的

范围由权利要求及其等同物限定。