



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110407841 A

(43)申请公布日 2019.11.05

(21)申请号 201910768772.2

(22)申请日 2019.08.20

(71)申请人 东华大学

地址 201620 上海市松江区松江新城人民
北路2999号

(72)发明人 赵圣印 王文康 祝家楠 王乾坤

(74)专利代理机构 上海泰能知识产权代理事务
所 31233

代理人 黄志达 魏峯

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006.01)

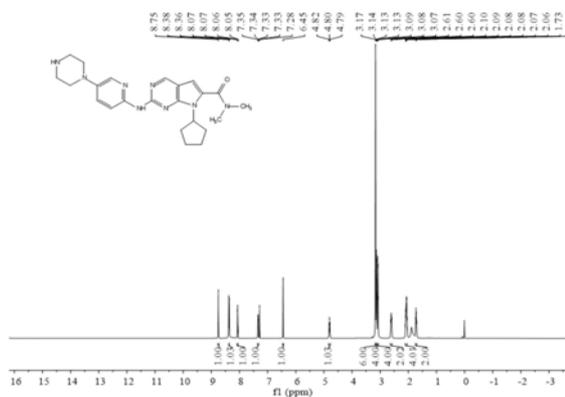
权利要求书1页 说明书11页 附图2页

(54)发明名称

一种抗肿瘤药物瑞博西尼的合成方法

(57)摘要

本发明涉及一种抗肿瘤药物瑞博西尼的合成方法。该方法主要包括：将4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪基甲酸叔丁酯和2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺在催化剂作用下反应，萃取，蒸去溶剂，重结晶，将得到的4-[6-[[7-环戊基-6-[(二甲基)羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-3-吡啶基]-1-哌嗪基甲酸叔丁酯在盐酸溶液中搅拌反应，制得瑞博西尼。该制备方法操作简单，收率高，反应路线短，三废少，易于工业化生产。



1. 一种抗肿瘤药物瑞博西尼的合成方法,包括以下步骤:

(1) 将N,N-二甲基丙烯酰胺和溴素以摩尔比为1:1.0~1.5加入溶剂中,发生亲电加成反应,水洗,蒸掉溶剂,得到N,N-二甲基-2,3-二溴丙酰胺;

(2) 将步骤(1)中N,N-二甲基-2,3-二溴丙酰胺和碱以摩尔比1:1.0~1.5溶于溶剂中搅拌反应,萃取,蒸掉溶剂,纯化,得到N,N-二甲基丙炔酰胺;

(3) 将步骤(2)中N,N-二甲基丙炔酰胺与N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶在催化剂、添加剂、碱和溶剂条件下反应,萃取,蒸掉溶剂,纯化,得到2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺,其中N,N-二甲基丙炔酰胺、N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶、催化剂、添加剂和碱的摩尔比为1:0.5~2.0:0.2~1.0:0.2~1.0:1.0~2.0,N,N-二甲基丙炔酰胺与溶剂的比例为1g:2~20mL,添加剂为四甲基乙二胺或N,N-二苯基草酸二酰胺;

(4) 将步骤(3)中2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺、4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪基甲酸叔丁酯、催化剂、碘化钠和碱以摩尔比为1.0~1.5:1.0:0.2~1.0:0.2~1.0:1.0~1.2在溶剂中反应,萃取,蒸掉溶剂,重结晶,得到4-[6-[[7-环戊基-6-[(二甲基)羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-3-吡啶基]-1-哌嗪基甲酸叔丁酯,其中4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪基甲酸叔丁酯与溶剂的比例为1g:2~20mL;

(5) 将步骤(4)中得到4-[6-[[7-环戊基-6-[(二甲基)羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-3-吡啶基]-1-哌嗪基甲酸叔丁酯在盐酸溶液中搅拌反应,调节pH至8~9,析出,得到瑞博西尼。

2. 根据权利要求1所述方法,其特征在于,所述步骤(1)中溶剂包括甲苯或者氯仿;亲电加成反应为:室温下搅拌反应2~4h。

3. 根据权利要求1所述方法,其特征在于,所述步骤(2)中碱为叔丁醇钾、叔丁醇钠或氨基钠;溶剂为四氢呋喃或甲苯。

4. 根据权利要求1所述方法,其特征在于,所述步骤(2)中反应为:室温~所用溶剂的回流温度下反应1~10小时。

5. 根据权利要求1所述方法,其特征在于,所述步骤(3)中催化剂包括氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜或者氯化镍;碱为碳酸钾;溶剂为二甲亚砜或N,N-二甲基甲酰胺。

6. 根据权利要求1所述方法,其特征在于,所述步骤(3)中反应为:80~100℃下反应12~24h。

7. 根据权利要求1所述方法,其特征在于,所述步骤(4)中催化剂为氯化亚铜、溴化亚铜或碘化亚铜;溶剂为乙醇或二甲基亚砜。

8. 根据权利要求1所述方法,其特征在于,所述步骤(5)中盐酸溶液的溶剂为乙醇或者丙酮。

9. 根据权利要求1所述方法,其特征在于,所述步骤(5)中搅拌反应为:室温搅拌反应3~8h。

一种抗肿瘤药物瑞博西尼的合成方法

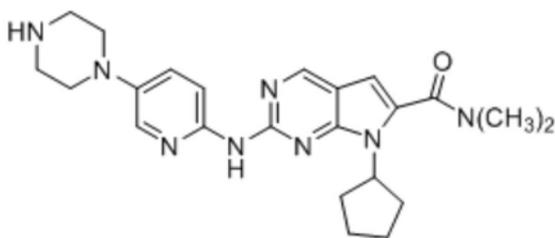
技术领域

[0001] 本发明属于抗肿瘤药物的合成领域,特别涉及一种抗肿瘤药物瑞博西尼的合成方法。

背景技术

[0002] 瑞博西尼(Ribociclib,I),化学名为:7-环戊基-N,N-二甲基-2-[[5-(1-哌嗪)-2-(吡啶基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-[[5-(1-piperazinyl)-2-pyridinyl]amino]-7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide),分子式:C₂₃H₃₀N₈O,CAS登记号:1211441-98-3。本品为一类新型靶向小分子药物,可选择性抑制细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)的活性,减少乳腺癌细胞系增殖而发挥抗肿瘤作用。临床研究证实,与单用来曲唑治疗相比,瑞博西尼与来曲唑联合用药能延长患者无进展生存期。因此,该药获得FDA的突破性药物认定并于2017年3月13日批准上市,商品名为Kisqali,每日一次口服剂量为600mg(3片,每片200mg),治疗3周之后停药1周。除单独口服治疗乳腺癌外,瑞博西尼还可以与内分泌治疗药物如来曲唑等合用,显示了协同治疗作用。Ribociclib可与芳香酶抑制剂联合作为初始内分泌类治疗方案,用于绝经后激素受体阳性、人类表皮生长因子受体-2阴性的晚期或转移性乳腺癌女性患者,具有较好的应用前景。

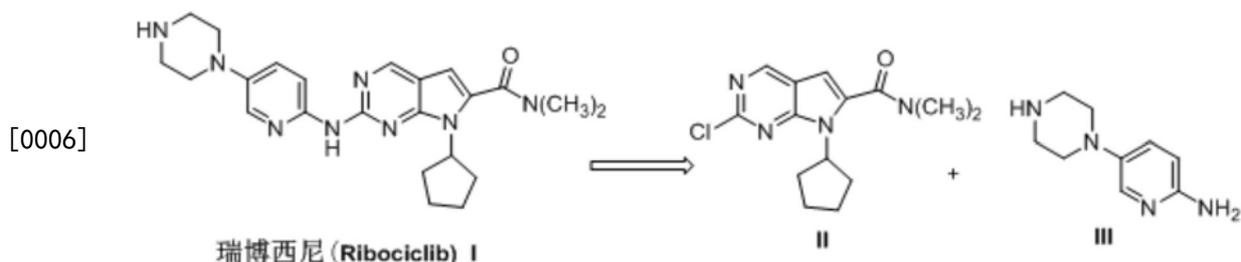
[0003] 鉴于瑞博西尼临床中对于乳腺癌的有益的治疗效果,因此对其进行合成工艺研究,降低生产成本具有重要意义。



[0004]

瑞博西尼 (Ribociclib) I

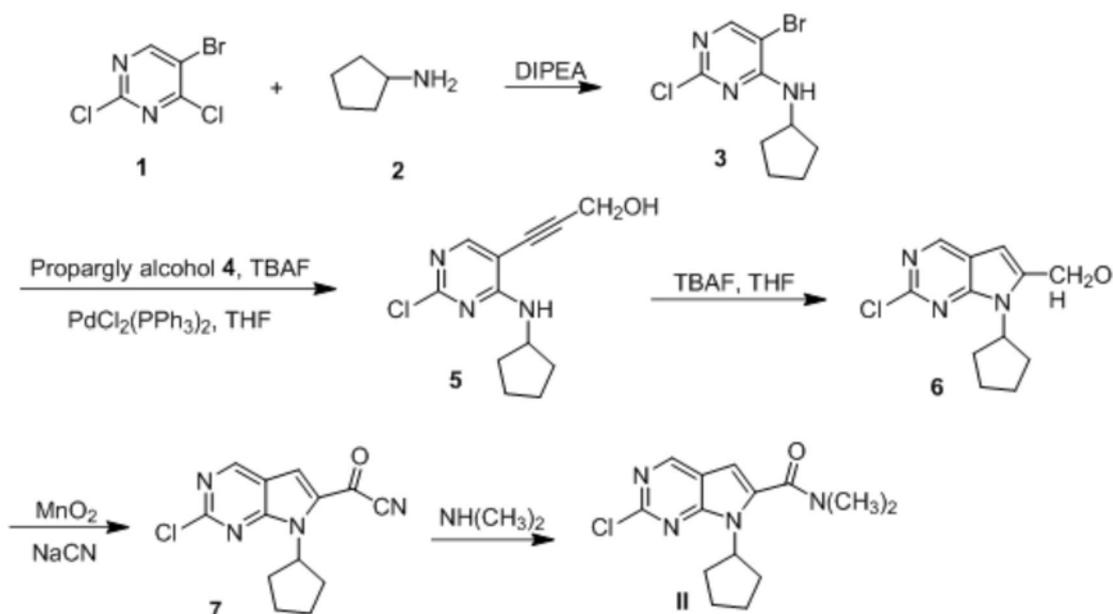
[0005] 根据瑞博西尼的结构特征和对其进行反合成分析,研究发现,瑞博西尼可以分成N,N-二甲基-2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(II)和5-哌嗪基-2-氨基吡啶(III)两部分(结构式如下所示)(Poratti,M.;Marzaro,G.Third-generation CDK inhibitors:A review on the synthesis and binding modes of Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib,European Journal of Medicinal Chemistry,2019,172, 143-153;邓玉晓,任业明孙晋瑞段崇刚林治秘李丹冯光玲,Ribociclib琥珀酸盐合成路线图解,中国新药杂志,2019,28(6):677-682)。其中N,N-二甲基-2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3]嘧啶-6-甲酰胺(II)是合成瑞博西尼的关键中间体。



[0007] 目前文献报道的N,N-二甲基-2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(II)合成方法主要有四种:

[0008] 方法一:2,4-二氯-5-溴嘧啶(1)与环戊胺(2)反应,生成N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶(3),而后与丙炔醇(4)在三苯基膦二氯化钯的作用下发生偶联反应得到化合物(5),在四丁基氟化铵的作用下环合得到化合物(6),最后经氰化钠和二氧化锰作用下生成氰醇(7),最后与二甲胺反应得到2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(II),收率23%,反应方程式如下。(Brain,C.T.;Cho,Y.S.;Giralde,J.W...;Lagu,B.;Levell,J.;Luzzio,M.;Perez,L.B.;Wang,Y.;Yang,F.Pyrrolopyrimidine compounds as inhibitors at CDK4/6,W02011101409,2011年)

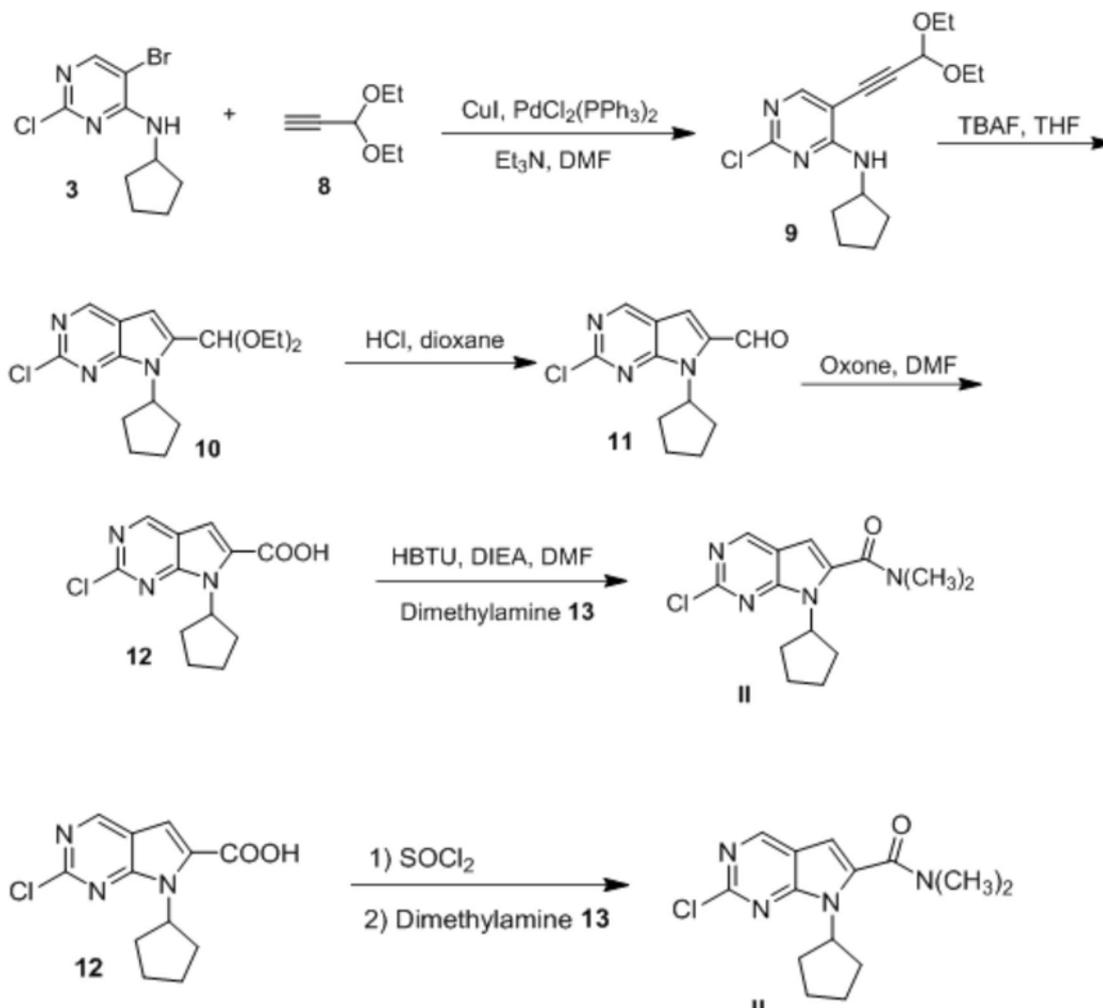
[0009]



[0010] 方法二:N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶(3)与3,3-二甲氧基丙炔(8)在三苯基膦二氯化钯作用下偶联得到化合物(9),在四丁基氟化铵作用下环合得到化合物(10),盐酸水解缩醛得到化合物(11)。经Oxone氧化制得2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(12),在缩合剂HBTU、二异丙基乙基胺的作用下与二甲胺(13)发生反应得到2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3]嘧啶-6-甲酰胺(II),收率20%。(Besong,G.;Brain,C.T.;Brook,C.A.;Congreve,M.S.;Dagostin,C.;He,C.;Hou,Y.;Howard,S.;Li,Y.;Lu,Y.;Mortenson,P.;Smith,T.;Sung,M.;Woodhead,S.;Wrona,W.Pyrrolopyrimidine compounds as CDK inhibitors,W02010020675,2010;)2017年Wang等也报道了通过2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(12)与二氯亚砷反应先生成酰氯,而后与二甲胺反应成酰胺制备2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3]嘧啶-6-甲酰胺(II)。(Wang,L.;Zheng,L.;Kong,X.;

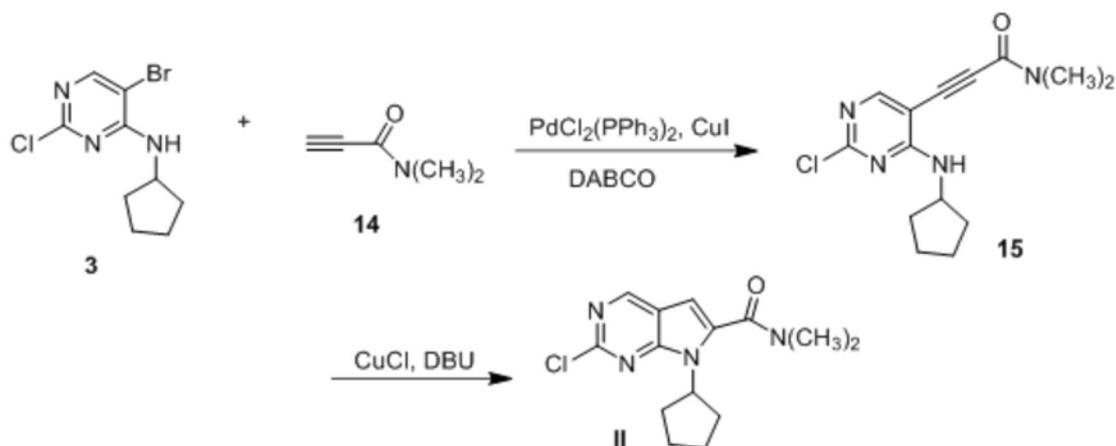
Concise synthesis of pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives vis the Cu-catalyzed coupling reaction Green Chemistry Letters and Reviews,2017,10(1): 42-47.)

[0011]



[0012] 方法三:中国专利CN106478641公开了瑞博西尼中间体的新合成方法,该方法包括:N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶(3)与N,N-二甲基丙炔酰胺(14)在三苯基膦二氯化钯的作用下发生偶联反应得到化合物(15),在氯化亚铜和DBU存在下发生环合制得2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(II),两步反应收率65%,反应方程式如下。

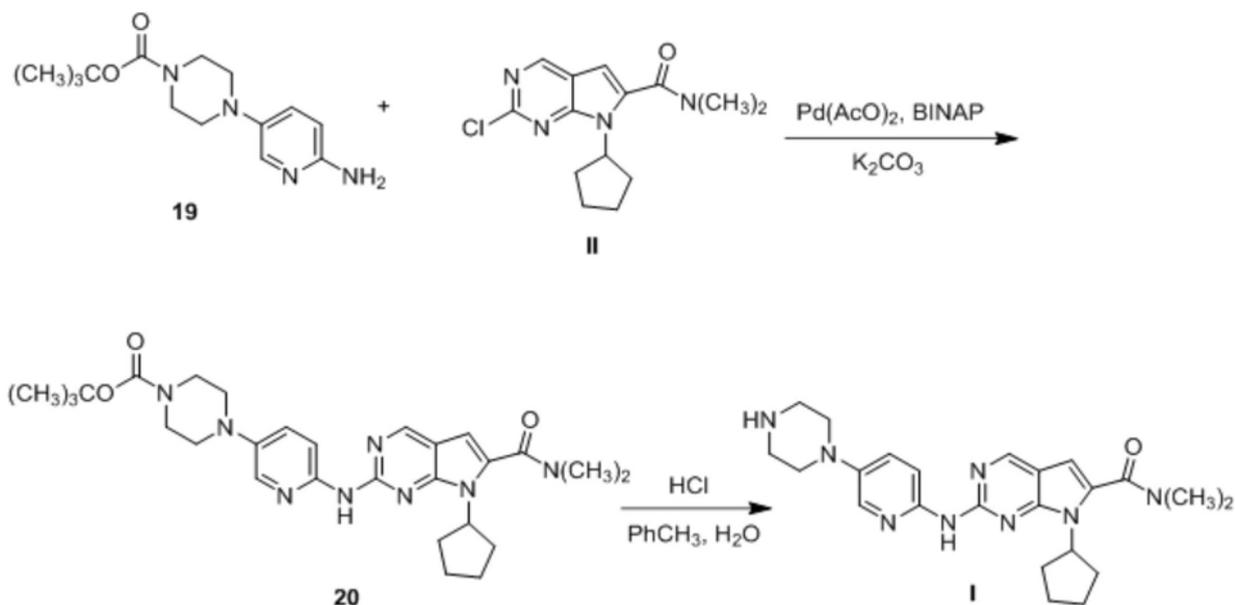
[0013]



[0014] 在上述合成方法中,方法一和方法二反应步骤较长,起始原料丙炔醇和3,3-二甲氧基丙炔价格较贵,方法三反应步骤较短,但文献中并未给出N,N-二甲基丙炔酰胺的制备方法,而N,N-二甲基丙炔酰胺的也未有大量的商品供应,而且使用价格较贵的三苯基膦二氯化钯,生产成本高。因此,寻找操作简便、生产成本低的合成方法,对降低生产成本和工业化生产具有重要意义。

[0015] 关于瑞博西尼的合成,中国专利CN105384741公开了由中间体(19)和中间体2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(II)在醋酸钯和配体BINAP作用下发生偶联,而后在盐酸甲苯溶液中脱去化合物(20)的Boc保护基制得瑞博西尼,两步收率50%。

[0016]



[0017] 专利W02017211245公开了在醋酸钯催化下以CsCO₃等为碱,在有机膦配作用下化合物(19)与化合物(II)偶联得到化合物(20)。

[0018] 中国专利CN109553621公开了在LiHMDS (Me₂Si)₂NHLi作用下化合物(19)与化合物(II)在甲苯中偶联合成化合物(20),收率54%。

[0019] 在上述制备瑞博西尼的合成方法中,制备化合物(20)需要使用醋酸钯等过渡金

属,而且钯为重金属,毒性较大,而强碱LiHMDS价格较为昂贵,需要严格无水操作,研究其合成方法具有重要意义。

发明内容

[0020] 本发明所要解决的技术问题是提供一种抗肿瘤药物瑞博西尼的合成方法,以克服现有技术中瑞博西尼的合成中使用过渡金属钯、步骤复杂、成本高的缺陷。

[0021] 在中国专利CN106478641(见合成方法三)中,其Sonogashii偶联环合反应需要两步进行,操作繁琐。考虑到丙炔酰胺末端炔烃能与铜盐作用生成炔铜,而配体四甲基乙二胺和N,N-二苯基草酸二酰胺等结构中含有2个N原子,能够与铜配位,对炔铜起到稳定作用,N,N-二甲基丙炔酰胺与N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶发生类似于Sonogashii反应,而后炔基与氨基直接环合一步得到2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(II),缩短了反应步骤,简化实验操作。将2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(II)与4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪基甲酸叔丁酯(19)发生偶联反应的过程中,考虑到碘化钠等与2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺中氯原子发生反应生成2-碘-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺,增加了氯的反应活性,而后在CuCl催化下(主要是用Cu⁺催化)在DMSO中反应制得-6-[[7-环戊基-6-[(二甲基)羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-3-吡啶基]-1-哌嗪基甲酸叔丁酯(20),避免了使用价格昂贵的醋酸钯等试剂,降低生产成本,易于工业化生产。

[0022] 本发明提供一种抗肿瘤药物瑞博西尼的合成方法,包括以下步骤:

[0023] (1) 将N,N-二甲基丙炔酰胺和溴素以摩尔比为1:1.0~1.5加入溶剂中,亲电加成反应,水洗,蒸掉溶剂,得到N,N-二甲基-2,3-二溴丙炔酰胺;

[0024] (2) 将步骤(1)中N,N-二甲基-2,3-二溴丙炔酰胺和碱以摩尔比1:1.0~1.5溶于溶剂中反应,萃取,蒸掉溶剂,纯化,得到N,N-二甲基丙炔酰胺;

[0025] (3) 将步骤(2)中N,N-二甲基丙炔酰胺与N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶在催化剂、添加剂、碱和溶剂条件下反应,萃取,蒸掉溶剂,纯化,得到2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺,其中N,N-二甲基丙炔酰胺、N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶、催化剂、添加剂和碱的摩尔比为1:0.5~2.0:0.2~1.0:0.2~1.0:1.0~2.0,N,N-二甲基丙炔酰胺与溶剂的比例为1g:2~20mL,添加剂为四甲基乙二胺或N,N-二苯基草酸二酰胺;

[0026] (4) 将步骤(3)中2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺、4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪基甲酸叔丁酯、催化剂、添加剂和碱以摩尔比为1.0~1.5:1.0:0.2~1.0:0.2~1.0:1.0~1.2在溶剂中反应,萃取,蒸掉溶剂,重结晶,得到4-[6-[[7-环戊基-6-[(二甲基)羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-3-吡啶基]-1-哌嗪基甲酸叔丁酯,其中4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪基甲酸叔丁酯与溶剂的比例为1g:2~20mL;

[0027] (5) 将步骤(4)中得到4-[6-[[7-环戊基-6-[(二甲基)羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-3-吡啶基]-1-哌嗪基甲酸叔丁酯在盐酸溶液中搅拌反应,调节pH至8~9,析出,得到瑞博西尼。

[0028] 所述步骤(1)中溶剂包括甲苯或者氯仿。

[0029] 所述步骤(1)中亲电加成反应为:室温下搅拌反应2~4h。

[0030] 所述步骤(2)中碱为叔丁醇钾、叔丁醇钠或氨基钠;溶剂为四氢呋喃或甲苯。

[0031] 所述步骤(2)中反应为:室温~所用溶剂的回流温度下反应1~10小时。

[0032] 所述步骤(1)、(2)、(3)中纯化是采用重结晶,步骤(2)是采用石油醚重结晶,步骤(3)是采用乙醇重结晶。

[0033] 所述步骤(3)中催化剂包括氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜或者氯化镍。

[0034] 所述步骤(3)中碱为碳酸钾;溶剂为二甲亚砜或N,N-二甲基甲酰胺。

[0035] 所述步骤(3)、(4)中反应为:80~100℃下反应12~24h。

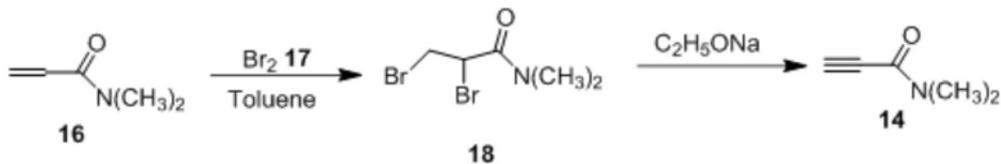
[0036] 所述步骤(4)中催化剂为氯化亚铜、溴化亚铜或碘化亚铜;溶剂为乙醇或二甲亚砜。

[0037] 所述步骤(4)是采用异丙醚重结晶。

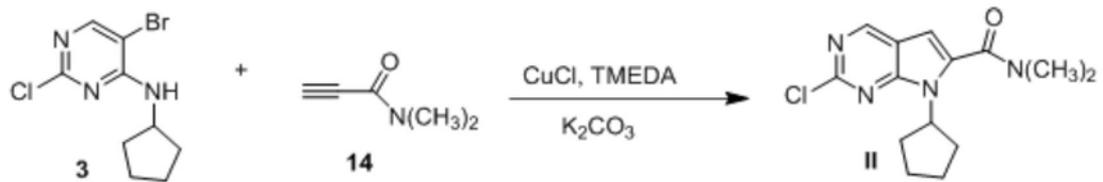
[0038] 所述步骤(5)中盐酸溶液的溶剂为乙醇或者丙酮。

[0039] 所述步骤(5)中搅拌反应为:室温搅拌反应3~8h。

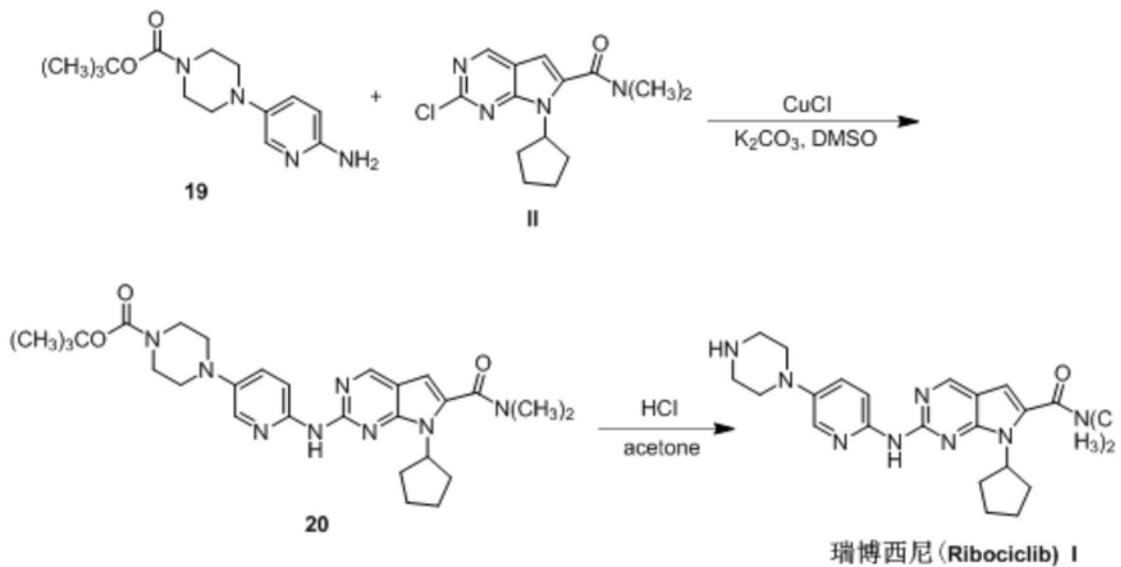
[0040] 本发明中抗肿瘤药物瑞博西尼的合成方程式如下:



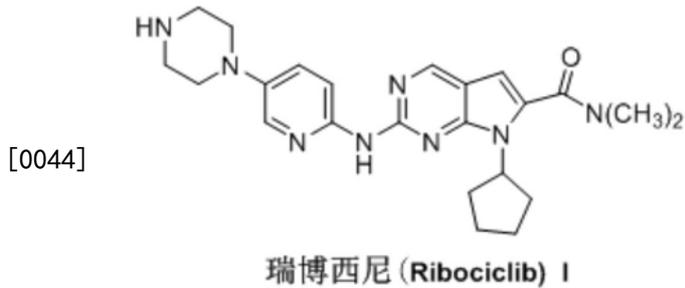
[0041]



[0042]



[0043] 本发明中瑞博西尼的结构式为:



[0045] 熔点:194-196°C;性状:淡黄色固体。

[0046] 本发明中抗肿瘤药物瑞博西尼的核磁共振氢谱数据如下:

[0047] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 8.07 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=9.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 3.17 (s, 6H), 3.13 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H), 3.08 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.07 (dq, $J=16.0, 8.7, 7.9\text{Hz}$, 4H), 1.72 (q, $J=5.8\text{Hz}$, 2H).

[0048] 本发明中抗肿瘤药物瑞博西尼的核磁共振碳谱数据如下:

[0049] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): δ 164.13, 154.71, 151.97, 151.92, 146.95, 143.00, 136.90, 131.83, 126.58, 112.49, 112.43, 101.06, 57.89, 51.24, 46.08, 30.13, 24.70, 18.47.

[0050] 有益效果

[0051] 本发明采用N,N-二甲基丙烯酰胺为原料经与溴素发生亲电加成、在叔丁醇钾作用下消除制得N,N-二甲基丙炔酰胺,而后在氯化亚铜和四甲基乙二胺等作用下与N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶经偶联环合一步法制备2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺,三步反应总收率45%,收率较高。与专利CN106478641相比缩短了反应步骤,简化了实验操作。将2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺与4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪基甲酸叔丁酯在CuCl催化下,加入碘化钠,制得-[6-[[7-环戊基-6-[(二甲基)羰基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-3-吡啶基]-1-哌嗪基甲酸叔丁酯,避免了价格昂贵的醋酸钯的使用,该方法同样降低了生产成本,易于三废处理和工业化生产。

附图说明

[0052] 图1为本发明中化合物瑞博西尼的核磁共振氢谱。

[0053] 图2为本发明中化合物瑞博西尼的核磁共振碳谱。

具体实施方式

[0054] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明讲授的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0055] N,N-二甲基丙烯酰胺、溴和N,N-二苯基草酸二酰胺(又称草酰苯胺)等购自阿拉丁试剂(上海)有限公司;叔丁醇钾、叔丁醇钠、氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜、氯化镍、四甲基

乙二胺等购自国药集团化学试剂有限公司。N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶、4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯等购自上海泰坦科技有限公司等。

[0056] 本发明中2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的核磁共振氢谱数据如下:

[0057] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.81 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.18 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 3H), 3.10 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.11 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 4H), 1.71 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H).

[0058] 本发明中2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的核磁共振碳谱数据如下:

[0059] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): δ 163.33, 153.60, 152.09, 151.81, 135.42, 117.09, 99.73, 77.29, 77.08, 76.87, 57.88, 39.22, 35.13, 31.01, 24.76.

[0060] 实施例1

[0061] N,N-二甲基-2,3-二溴丙酰胺的合成

[0062] 将N,N-二甲基丙烯酰胺 (30.0g, 0.30mol) 溶于甲苯200毫升中, 室温下滴加溴 (50.4g, 0.30mol), 30分钟滴完, 室温继续搅拌反应2h, 反应结束后甲苯层用水 (100mL \times 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去甲苯得白色固体73.5g, 收率:95%。

[0063] 实施例2

[0064] N,N-二甲基-2,3-二溴丙酰胺的合成

[0065] 将N,N-二甲基丙烯酰胺 (45.0g, 0.45mol) 溶于氯仿250毫升中, 室温下滴加溴 (108.0g, 0.68mol), 30分钟滴完, 室温继续搅拌反应2h, 反应结束后甲苯层用水 (100mL \times 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去氯仿得白色固体106.0g, 收率:92%。

[0066] 实施例3

[0067] N,N-二甲基丙炔酰胺的合成

[0068] 将实施例1中制备的N,N-二甲基-2,3-二溴丙酰胺 (40.0g, 0.16mol) 溶于200mL四氢呋喃中, 冰浴冷却至0 $^{\circ}\text{C}$, 分批加入叔丁醇钾 (18.0g, 0.16mol), 30分钟加完, 升至室温继续搅拌反应2h, 反应毕, 减压蒸去四氢呋喃, 加入二氯甲烷100毫升和水100毫升, 搅拌5min, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去二氯甲烷得白色固体10.6g, 收率:68%, mp:67~70 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0069] 实施例4

[0070] N,N-二甲基丙炔酰胺的合成

[0071] 将实施例1中制备的N,N-二甲基-2,3-二溴丙酰胺 (51.4g, 0.20mol) 溶于200mL四氢呋喃中, 冰浴冷却至0 $^{\circ}\text{C}$, 分批加入叔丁醇钠 (19.2g, 0.20mol), 30分钟加完, 升至室温继续搅拌反应2h, 反应毕, 减压蒸去四氢呋喃, 加入二氯甲烷100毫升和水100毫升, 搅拌5min, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去二氯甲烷得白色固体14.2g, 收率:73%, mp:69~71 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0072] 实施例5

[0073] N,N-二甲基丙炔酰胺的合成

[0074] 将实施例2中制备的N,N-二甲基-2,3-二溴丙酰胺 (51.4g, 0.20mol) 溶于200mL甲苯中, 冰浴冷却至0 $^{\circ}\text{C}$, 分批加入叔丁醇钾 (26.9g, 0.24mol), 30分钟加完, 升至室温继续搅

拌反应2h,反应毕,减压蒸去甲苯,加入二氯甲烷100毫升和水200毫升,搅拌5min,分出有机层,无水硫酸钠干燥,减压蒸去二氯甲烷得白色固体14.2g,收率:73%,mp:69~71℃。

[0075] 实施例6

[0076] N,N-二甲基丙炔酰胺的合成

[0077] 将实施例2中制备的中N,N-二甲基-2,3-二溴丙酰胺(51.4g,0.20mol)溶于200mL甲苯中,冰浴冷却至0℃,分批加入氨基钠(11.7g,0.30mol),30分钟加完,升至室温继续搅拌反应10h,反应毕,减压蒸去甲苯,加入二氯甲烷100毫升和水200毫升,搅拌5min,分出有机层,无水硫酸钠干燥,减压蒸去二氯甲烷得白色固体10.9g,收率:56%,mp:69~71℃。

[0078] 实施例7

[0079] N,N-二甲基丙炔酰胺的合成

[0080] 将实施例2中制备的N,N-二甲基-2,3-二溴丙酰胺(77.1g,0.30mol)溶于500mL甲苯中,冰浴冷却至0℃,分批加入叔丁醇钾(50.4g,0.45mol),40分钟加完,升至室温继续搅拌反应3h,反应毕,减压蒸去甲苯,加入二氯甲烷250毫升和水200毫升,搅拌5min,分出有机层,无水硫酸钠干燥,减压蒸去二氯甲烷得白色固体18.1g,收率:62%,mp:69~71℃。

[0081] 实施例8

[0082] 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的合成

[0083] 将实施例3中制备的N,N-二甲基丙炔酰胺(9.7g,0.1mol)、N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶(27.5g,0.1mol)、氯化亚铜(1.98g,0.02mol)、四甲基乙二胺(2.32g,0.02mol)和碳酸钾(13.8g,0.1mol)加入250mL茄型瓶中,加入DMSO(150mL)于90~100℃下搅拌反应12h,反应毕,加入200毫升水。反应液用乙酸乙酯(150mL×3)萃取,乙酸乙酯层用饱和食盐水(150mL×2)洗涤,乙酸乙酯层减压蒸去溶剂得油状液体,无水乙醇重结晶得白色固体20.7g,产率为71%,mp:103~105℃。

[0084] 实施例9

[0085] 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的合成

[0086] 将实施例4中制备的N,N-二甲基丙炔酰胺(9.7g,0.1mol)、N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶(27.5g,0.05mol)、氯化亚铜(1.98g,0.02mol)、N,N-二苯基草酸二酰胺(4.8g,0.02mol)和碳酸钾(27.6g,0.2mol)加入250mL茄型瓶中,加入DMSO(100mL)于90~100℃下搅拌反应12h,反应毕,加入200毫升水。反应液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,乙酸乙酯层用饱和食盐水(100mL×2)洗涤,乙酸乙酯层减压蒸去溶剂得油状液体,无水乙醇重结晶得白色固体17.2g,产率为59%,mp:103~105℃。

[0087] 实施例10

[0088] 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的合成

[0089] 将实施例5中制备的N,N-二甲基丙炔酰胺(19.4g,0.2mol)、N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶(110.0g,0.4mol)、碘化亚铜(1.90g,0.1mol)、四甲基乙二胺(4.5g,0.4mol)和碳酸钾(27.6g,0.2mol)加入DMSO(200mL)于90~100℃下搅拌反应24h,反应毕,加入200毫升水。反应液用乙酸乙酯(200mL×3)萃取,乙酸乙酯层用饱和食盐水(150mL×2)洗涤,减压蒸去溶剂得油状液体,无水乙醇重结晶得白色固体30.9g,产率为53%,mp:103~105℃。

[0090] 实施例11

[0091] 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的合成

[0092] 将实施例6中制备的N,N-二甲基丙炔酰胺(9.7g,0.1mol)、N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶(27.5g,0.05mol)、氯化亚铜(1.98g,0.02mol)、N,N-二苯基草酸二酰胺(4.8g,0.02mol)和碳酸钾(13.8g,0.1mol)加入DMSO(100mL)于90~100℃下搅拌反应12h,反应毕,加入200毫升水。反应液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,乙酸乙酯层用饱和食盐水(100mL×2)洗涤,乙酸乙酯层减压蒸去溶剂得油状液体,无水乙醇重结晶得白色固体17.2g,产率为59%,mp:103~105℃。

[0093] 实施例12

[0094] 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的合成

[0095] 将实施例7中制备的N,N-二甲基丙炔酰胺(19.4g,0.2mol)、N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶(70.1g,0.24mol)、溴化亚铜(28.6g,0.2mol)、N,N-二苯基草酸二酰胺(9.6g,0.04mol)和碳酸钾(27.4g,0.2mol)加入DMSO(100mL)于90~100℃下搅拌反应12h,反应毕,加入200毫升水。反应液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,乙酸乙酯层用饱和食盐水(100mL×2)洗涤,乙酸乙酯层减压蒸去溶剂得油状液体,无水乙醇重结晶得白色固体34.5g,产率为59%,mp:103~105℃。

[0096] 实施例13

[0097] 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的合成

[0098] 将实施例7中制备的N,N-二甲基丙炔酰胺(19.4g,0.2mol)、N-环戊基-5-溴-2-氯-4-氨基嘧啶(70.1g,0.24mol)、氯化镍(5.16g,0.04mol)、四甲基乙二胺(2.23g,0.2mol)和碳酸钾(27.4g,0.2mol)加入DMSO(100mL)于90~100℃下搅拌反应12h,反应毕,加入200毫升水。反应液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,乙酸乙酯层用饱和食盐水(100mL×2)洗涤,乙酸乙酯层减压蒸去溶剂得油状液体,无水乙醇重结晶得白色固体29.8g,产率为51%,mp:103~105℃。

[0099] 实施例14

[0100] 4-[6-[(7-环戊基)-6-[(二甲氨基)羰基]-7H-吡咯并[2,3]嘧啶-2-基]氨基]-3-吡啶基]-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯的合成

[0101] 将4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯(13.9g,0.05mol)、实施例8中制备的2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(14.6g,0.05mol)、碘化亚铜(1.90g,0.01mol)、碘化钠(7.5g,0.05mol)和碳酸钾(7.9g,0.05mol)加入乙醇(100mL)搅拌回流反应12h,反应毕,趁热抽滤,滤液冷却,得淡黄色固体,无水乙醇重结晶得白色固体22.1g,产率为83%,mp:215~217℃。

[0102] 实施例15

[0103] 4-[6-[(7-环戊基)-6-[(二甲氨基)羰基]-7H-吡咯并[2,3]嘧啶-2-基]氨基]-3-吡啶基]-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯的合成

[0104] 4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯(22.3g,0.08mol)、实施例9中制备的2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(23.4g,0.08mol)、氯化亚铜(1.98g,0.02mol)、碘化钠(5.1g,0.034mol)和碳酸钾(11.1g,0.08mol)加入乙醇(300mL)搅拌回流反应12h,反应毕,趁热抽滤,滤液冷却,得淡黄色固体,无水乙醇重结晶得白色固体23.9g,产率为56%,mp:215~217℃。

[0105] 实施例16

[0106] 4-[6-[(7-环戊基)-6-[(二甲氨基)羰基]-7H-吡咯并[2,3]嘧啶-2-基]氨基]-3-吡啶基]-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯的合成

[0107] 4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯(13.9g,0.05mol)、实施例10中制备的2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(14.6g,0.05mol)、溴化亚铜(1.43g,0.01mol)、碘化钠(1.50g,0.01mol)和碳酸钾(8.3g,0.06mol)加入乙醇(200mL)搅拌回流反应12h,反应毕,趁热抽滤,滤液冷却,得淡黄色固体,无水乙醇重结晶得白色固体19.3g,产率为72%,mp:214~216℃。

[0108] 实施例17

[0109] 4-[6-[(7-环戊基)-6-[(二甲氨基)羰基]-7H-吡咯并[2,3]嘧啶-2-基]氨基]-3-吡啶基]-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯的合成

[0110] 4-(6-氨基-3-吡啶基)-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯(27.8g,0.10mol)、实施例12中制备的2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(43.8g,0.15mol)、氯化亚铜(9.9g,0.10mol)、碘化钠(15.0g,0.10mol)和碳酸钾(13.8g,0.10mol)加入二甲亚砜(250mL)搅拌100℃反应12h,反应毕,加入200毫升水。反应液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,乙酸乙酯层用饱和食盐水(100mL×2)洗涤,乙酸乙酯层减压蒸去溶剂得淡黄色固体,无水乙醇重结晶得白色固体21.8g,产率为61%,mp:215~217℃。

[0111] 实施例18

[0112] 瑞博西尼的合成

[0113] 将实施例15中制备的4-[6-[(7-环戊基)-6-[(二甲氨基)羰基]-7H-吡咯并[2,3]嘧啶-2-基]氨基]-3-吡啶基]-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯(10.7g,0.02mol)溶于200毫升乙醇中,加入3N盐酸10毫升,室温搅拌反应4h。反应毕,滴加10%氢氧化钠水溶液调反应液pH至8~9,减压蒸去乙醇,抽滤得淡黄色固体,丙酮重结晶得白色固体7.0g,收率:81%。

[0114] 实施例19

[0115] 瑞博西尼的合成

[0116] 将实施例16中制备的4-[6-[(7-环戊基)-6-[(二甲氨基)羰基]-7H-吡咯并[2,3]嘧啶-2-基]氨基]-3-吡啶基]-1-哌嗪甲酸1,1-二甲基乙基酯(8.0g,0.015mol)溶于120mL丙酮中,加入3N盐酸5毫升,室温搅拌反应6h。反应毕,减压蒸去丙酮,加水100mL,用10%氢氧化钠水溶液调反应液pH至8~9,抽滤得淡黄色固体,丙酮重结晶得白色固体4.7g,收率:72%。

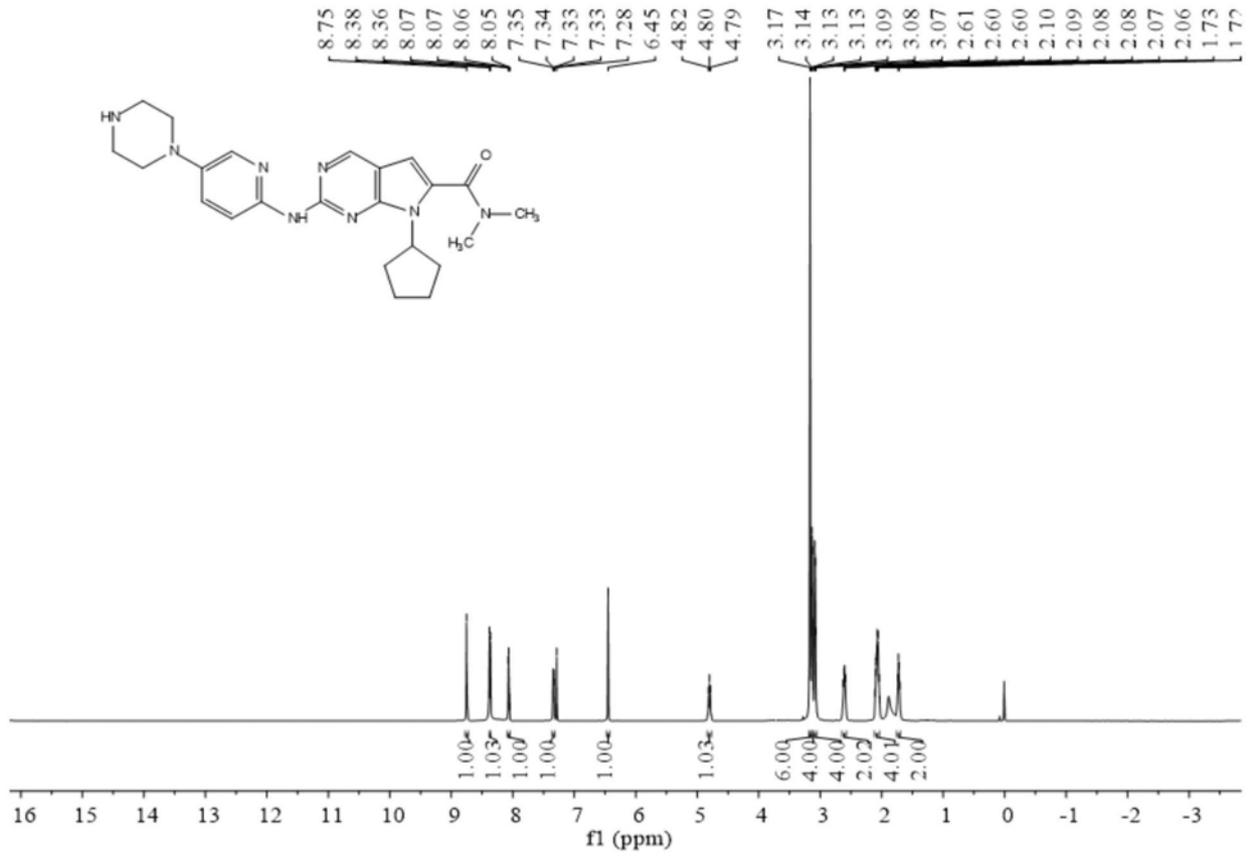


图1

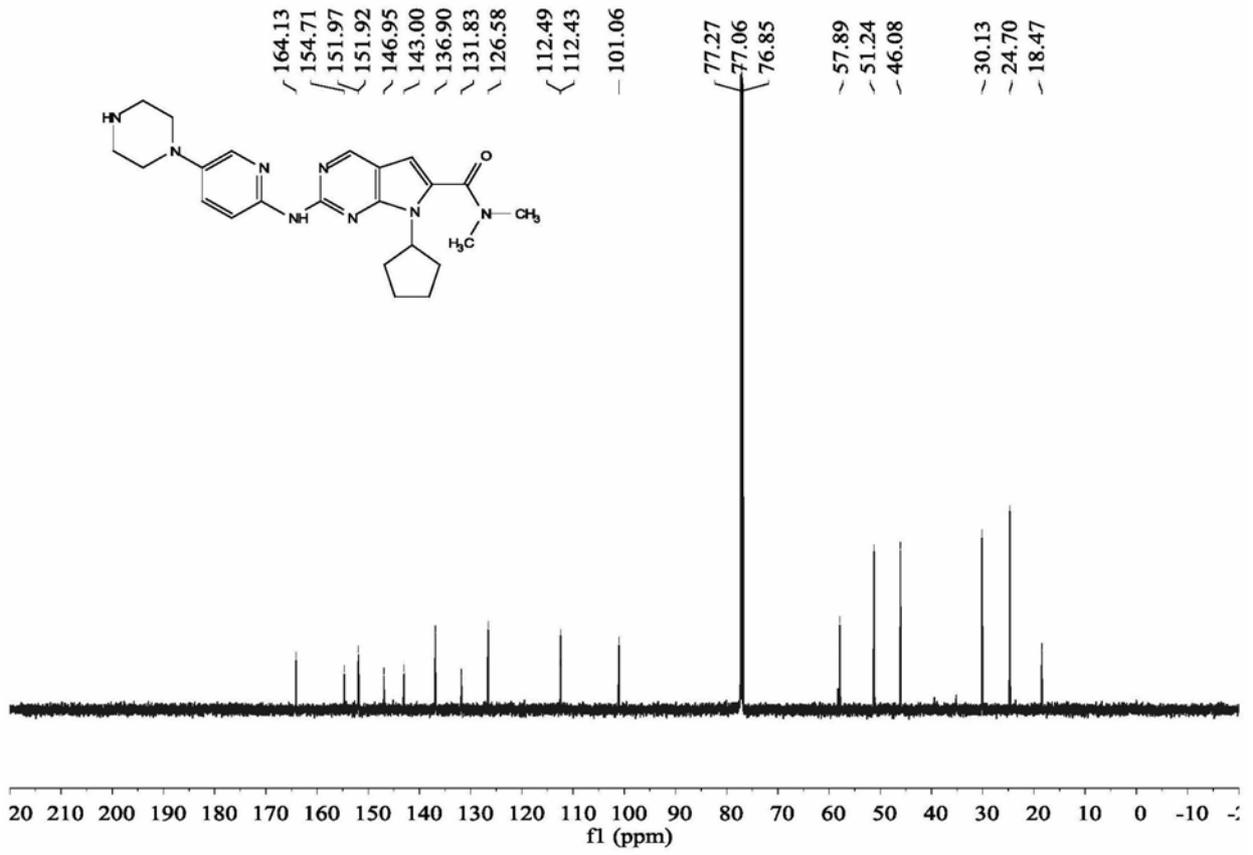


图2