



(21) 申请号 202010613835.X

(22) 申请日 2020.06.30

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111574540 A

(43) 申请公布日 2020.08.25

(73) 专利权人 云南华派医药科技有限公司

地址 675000 云南省楚雄彝族自治州楚雄市高新区绿野路中小企业创业园6号楼1楼

(72) 发明人 许学农

(74) 专利代理机构 北京云嘉湃富知识产权代理

有限公司 11678

专利代理师 陈顺华

(51) Int. Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102510865 A, 2012.06.20

CN 110300756 A, 2019.10.01

CN 107709337 A, 2018.02.16

Satoru Noji, 等. Discovery of a Janus Kinase Inhibitor Bearing a Highly Three-Dimensional Spiro Scaffold: JTE-052 (Delgocitinib) as a New Dermatological Agent to Treat Inflammatory Skin Disorders.《J. Med. Chem.》.2020,第63卷第7163-7185页.

审查员 臧乐芸

权利要求书2页 说明书5页

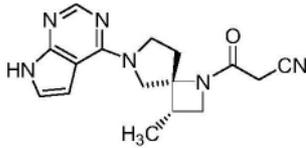
(54) 发明名称

一种德高替尼的制备方法

(57) 摘要

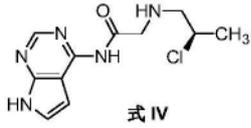
本发明揭示了一种德高替尼(Delgocitinib)中间体的制备方法,以常见化合物为起始原料,依次进行溴代、酰化、环合、取代以及缩合还原等反应,使其制备过程原料易得、经济环保,为该原料药提供了一条新的制备途径,适于规模化工业生产。

1. 一种德高替尼 (Delgocitinib) 的制备方法, 其中德高替尼的化学结构式如下:



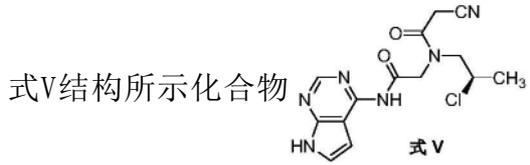
德高替尼(Delgocitinib)

其特征在于其制备方法包括如下步骤: R-2-氯-1-丙基胺和N-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-溴-乙酰胺在碳酸钾作用下发生溴代反应生成如式IV结构所示化合物



式 IV

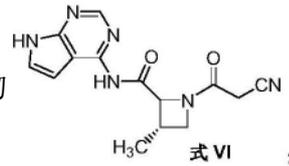
所述式IV化合物与2-腈基乙酰氯在三乙胺作用下发生酰化反应制得如



式 V

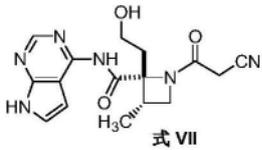
式V结构所示化合物 所述式V化合物在碳酸铯作用下于二甲亚砜和35~

45℃下发生环合反应制得如式VI结构所示化合物



式 VI

溴乙醇在六甲基二硅基胺基锂作用下发生取代反应生成如式VII结构所示化合物



式 VII

所述式VII化合物通过催化剂偶氮二甲酸二乙酯和三苯基磷以及还原

剂四氢铝锂的作用发生缩合还原反应制得德高替尼。

2. 根据权利要求1所述德高替尼的制备方法, 其特征在于所述溴代反应投料比为R-2-氯-1-丙基胺:N-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-溴-乙酰胺:碳酸钾=1当量:1~1.5当量:1~2当量。

3. 根据权利要求1所述德高替尼的制备方法, 其特征在于所述溴代反应的溶剂为甲苯、二甲苯、四氢呋喃、乙腈、正己烷或二氧六环; 所述溴代反应的温度为50~100℃。

4. 根据权利要求1所述德高替尼的制备方法, 其特征在于所述酰化反应投料比为式IV化合物:2-腈基乙酰氯:三乙胺=1当量:1~1.5当量:1~3当量。

5. 根据权利要求1所述德高替尼的制备方法, 其特征在于所述酰化反应的溶剂二氯甲烷、三氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、乙酸乙酯或乙酸异丙酯; 所述酰化反应的温度为0~60℃。

6. 根据权利要求1所述德高替尼的制备方法, 其特征在于所述环合反应投料比为式V化合物:碳酸铯=1当量:1~3当量。

7. 根据权利要求1所述德高替尼的制备方法, 其特征在于所述取代反应投料比为式VI化合物:2-溴乙醇:六甲基二硅基胺基锂=1当量:1~1.5当量:1~3当量。

8. 根据权利要求1所述德高替尼的制备方法, 其特征在于所述取代反应的溶剂为N,N-

二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲苯、二甲亚砜或四氢呋喃；所述取代反应的温度为-78~0℃。

9. 根据权利要求1所述德高替尼的制备方法，其特征在于所述缩合还原的投料比为式VII化合物：偶氮二甲酸二乙酯：三苯基磷：四氢铝锂=1当量：1~3当量：1~3当量：4~10当量。

10. 根据权利要求1所述德高替尼的制备方法，其特征在于所述缩合还原反应中缩合反应的溶剂为乙腈、甲苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、二氧六环或四氢呋喃；所述缩合还原反应中缩合反应的温度为0~100℃；所述缩合还原反应中还原反应的溶剂为乙腈、甲苯、乙醚、异丙醚、二氧六环或四氢呋喃；所述缩合还原反应中还原反应的温度为0~100℃。

一种德高替尼的制备方法

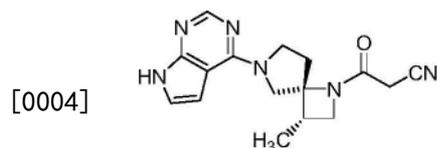
技术领域

[0001] 本发明属于有机合成路线设计及其原料药和中间体制备技术领域,特别涉及一种特应性皮炎治疗药物德高替尼(Delgocitinib)的制备方法。

背景技术

[0002] 德高替尼(Delgocitinib)是由日本烟草和Torii Pharmaceutical共同研发的一种JAK激酶抑制剂。该药于2020年1月获得日本独立行政法人医药品及医疗器械综合管理机构(PMDA)的批准,用于治疗特应性皮炎,商品名为Corectim。因该药物在我国还未正式上市,还不具有标准的中文译名,故本申请人在此将其音译为“德高替尼”。德高替尼(Delgocitinib)作为一种JAK激酶抑制剂,可以抑制免疫反应的过度激活,减缓JAK信号通路引起的炎症反应。

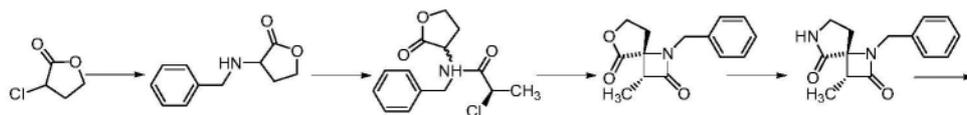
[0003] 德高替尼(Delgocitinib),化学名为(3S,4R)-3-甲基-β-氧代-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-双氮杂螺环[3,4]辛烷-1-丙腈。



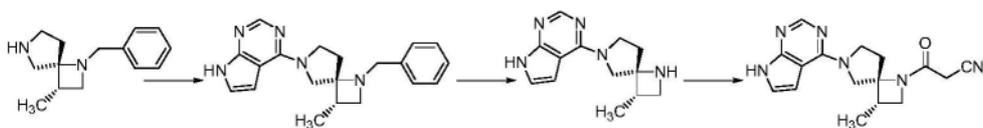
德高替尼(Delgocitinib)

[0005] 国际专利W02011013785和W02018117152等揭示了德高替尼及其类似物的制备方法。其基本思路是通过苄基或甲酰氧苄基保护的螺环中间体与氯代吡咯并嘧啶进行胺化反应,所得中间体经过苄基或甲酰氧苄基的脱保护,在缩合剂如3,5-二甲基吡唑的作用下与腈基丙酸发生酰胺化反应生成目标产物德高替尼。

[0006] 通过苄基保护和脱保护的合成路线图:

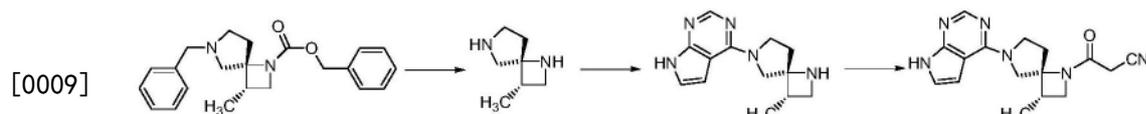


[0007]



德高替尼(Delgocitinib)

[0008] 通过苄基和甲酰氧苄基双保护及脱保护的合成路线图:



德高替尼(Delgocitinib)

[0010] 考察上述合成路线可以发现,尽管文献提供了涉及内酯转化成内酰胺、吡咯并嘧啶环的取代以及氧代丙腈的缩合等众多具体方法,但所有合成路线均包含双螺环中间体内的两个氮原子的单保护或双保护以及其脱保护。这种保护和脱保护对于区分两个氮原子活

性以及减少可能的副反应起到了较大的作用,但同时也实际增加了反应步骤,使总收率下降和成本上升,影响其经济和社会效益。

[0011] 针对现有公开的德高替尼制备过程中存在的步骤较多和成本偏高等实际问题,寻求更加简洁方便、选择性强及成本可控的工艺路线,对于该原料药的经济技术发展至关重要。

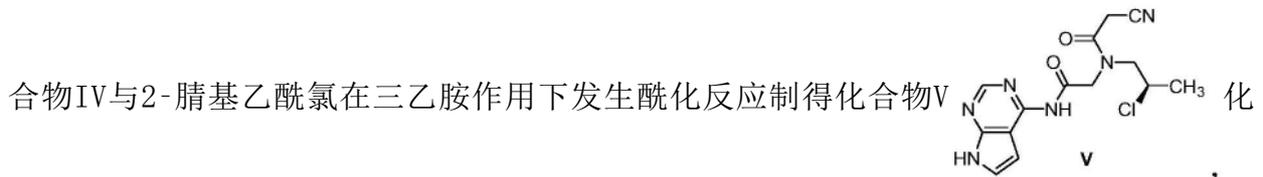
发明内容

[0012] 本发明的目的在于克服现有技术的缺陷,按照绿色化学的合成理念,提供一种改进的德高替尼(Delgocitinib, I)的制备方法,该制备方法设计新颖、克服反应步骤多等弱点,有利于该药品的质量提升和成本控制,并能促进该原料药的经济技术发展。

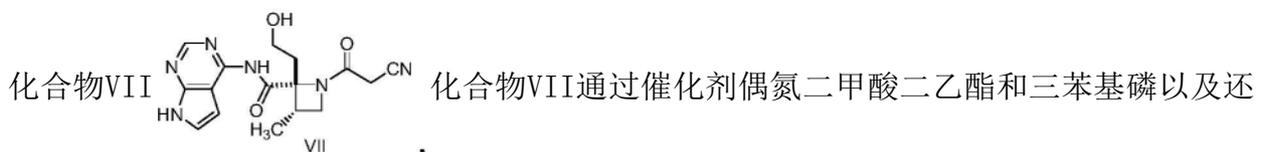
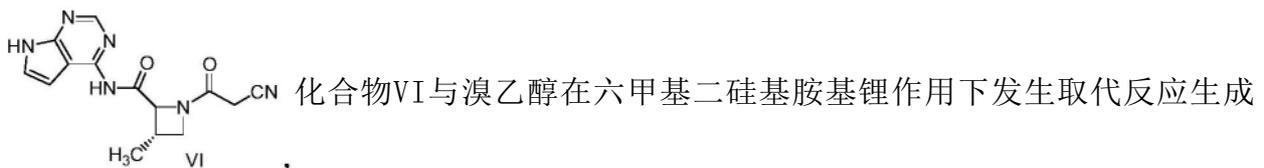
[0013] 为了实现上述目的,本发明所提供的主要技术方案如下:一种德高替尼(I)的制备方法,



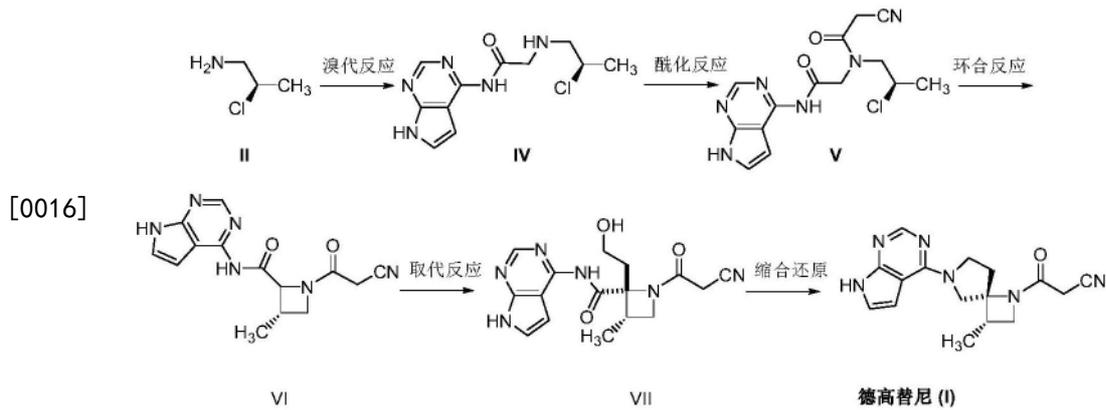
[0015] 该制备方法包括如下步骤:R-2-氯-1-丙基胺(II)和N-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-



合物V在碳酸铯作用下于二甲亚砜和35~45℃下发生环合反应制得化合物VI



原剂四氢铝锂的作用发生缩合还原反应制得德高替尼(I)。



[0017] 此外,本发明还提供如下附属技术方案:

[0018] 所述溴代反应投料比为R-2-氯-1-丙基胺(II)(1当量)、N-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-溴-乙酰胺(III)(1~1.5当量)和碳酸钾(1~2当量),优选R-2-氯-1-丙基胺(II)(1当量)、N-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-溴-乙酰胺(III)(1.1当量)和碳酸钾(1.5当量)。

[0019] 所述溴代反应的溶剂为甲苯、二甲苯、四氢呋喃、乙腈、正己烷或二氧六环,优选二氧六环。

[0020] 所述溴代反应的温度为50~100℃,优选80~90℃。

[0021] 所述酰化反应投料比为化合物IV(1当量)、2-腈基乙酰氯(1~1.5当量)和三乙胺(1~3当量),优选化合物IV(1当量)、2-腈基乙酰氯(1.2当量)和三乙胺(2当量)。

[0022] 所述酰化反应的溶剂二氯甲烷、三氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、乙酸乙酯或乙酸异丙酯,优选二氯甲烷。

[0023] 所述酰化反应的温度为0~60℃,优选40~45℃。

[0024] 所述环合反应投料比为化合物V(1当量)和碳酸铯(1~3当量),优选化合物V(1当量)和碳酸铯(2当量)。

[0025] 所述环合反应的溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲苯或二甲亚砜,优选二甲亚砜。

[0026] 所述环合反应的温度为0~100℃,优选35~45℃。

[0027] 所述取代反应投料比为化合物VI(1当量)、2-溴乙醇(1~1.5当量)和六甲基二硅基胺基锂(1~3当量),优选化合物VI(1当量)、2-溴乙醇(1.2当量)和六甲基二硅基胺基锂(2当量)。

[0028] 所述取代反应的溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲苯、二甲亚砜或四氢呋喃,优选四氢呋喃。

[0029] 所述取代反应的温度为-78~0℃,优选-60~-65℃。

[0030] 所述缩合还原的投料比为化合物VII(1当量)、偶氮二甲酸二乙酯(1~3当量)、三苯基膦(1~3当量)和四氢铝锂(4~10当量),优选化合物VII(1当量)、偶氮二甲酸二乙酯(2当量)、三苯基膦(2当量)和四氢铝锂(8当量)。

[0031] 所述缩合还原反应中缩合反应的溶剂为乙腈、甲苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、二氧六环或四氢呋喃,优选四氢呋喃。

[0032] 所述缩合还原反应中缩合反应的温度为0~100℃,优选50~55℃。

[0033] 所述缩合还原反应中还原反应的溶剂为乙腈、甲苯、乙醚、异丙醚、二氧六环或四氢呋喃,优选四氢呋喃。

[0034] 所述缩合还原反应中还原反应的温度为0~100℃,优选30~40℃。

[0035] 本发明所涉及的德高替尼制备方法,通过以常见化合物为起始原料,依次进行溴代、酰化、环合、取代以及缩合还原等反应,使其制备过程原料易得、经济环保,为该原料药提供了一条新的制备途径,适于大规模工业化生产。

具体实施方式

[0036] 以下结合数个较佳实施例对本发明技术方案作进一步非限制性的详细说明。其中,其中原料N-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-溴-乙酰胺(III)的制备见实施例一。

[0037] 实施例一:

[0038] 于反应瓶中加入4-氨基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(6.5g,50mmol)、溴乙酰溴(12.1g,60mmol)、三乙胺(7.58g,75mmol)和二氯甲烷200mL。室温搅拌反应2小时。反应液依次用饱和碳酸氢钠和水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,所得产物N-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-溴-乙酰胺(III)11.5g,收率为90.2%,EI-MS m/z:256[M+H]⁺。

[0039] 实施例二:

[0040] 于反应瓶中加入R-2-氯-1-丙基胺(II)(3.74g,40mmol)、N-(7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-溴-乙酰胺(III)(11.2g,44mmol)、碳酸钾(8.3g,60mmol)和二氧六环150mL。搅拌升温至80~90℃,反应10小时。过滤,浓缩,加入二氯甲烷搅拌溶解,有机相依次用水和盐水洗涤,干燥,减压蒸馏回收溶剂,所得淡黄色固体为化合物(IV)9.0g,收率为84.0%,EI-MS m/z:268[M+H]⁺。

[0041] 实施例三:

[0042] 于反应瓶中加入化合物(IV)(6.7g,25mmol)、2-腈基乙酰氯(3.1g,30mmol)、三乙胺(5.05g,50mmol)和二氯甲烷150mL,40~45℃搅拌反应6小时。冷却至室温,有机相用饱和食盐水和水洗,干燥,浓缩,制得淡黄色固体化合物(V)7.3g,收率为87.2%,EI-MS m/z:335[M+H]⁺。

[0043] 实施例四:

[0044] 于反应瓶中加入化合物(V)(6.7g,20mmol)、碳酸铯(14.1g,40mmol)和二甲亚砜100mL,35~45℃搅拌反应24小时。冷却至室温,用稀盐酸调节pH至中性。用乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水和水洗,干燥,浓缩,制得类白色固体化合物(VI)5.5g,收率为92.0%,EI-MS m/z:299[M+H]⁺。

[0045] 实施例五:

[0046] 氮气保护下,于反应瓶中加入化合物(VI)(3.0g,10mmol)、2-溴乙醇(1.5g,12mmol)和四氢呋喃50mL,降温至-60~-65℃,加入六甲基二硅基胺基锂(3.35g,20mmol),搅拌反应3小时后,缓慢升温至-15℃,并继续反应1小时。升温至0℃,饱和氯化铵淬灭反应。用乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,依次用水、饱和食盐水和水洗。干燥,浓缩,所得残余物用正己烷重结晶制得类白色固体化合物(VII)2.9g,收率为84.8%,EI-MS m/z:343[M+H]⁺。

[0047] 实施例六:

[0048] 氮气保护下,于干燥反应瓶中加入化合物(VII)(1.71g,5mmol)、偶氮二甲酸二乙

酯(1.74g, 10mmol)、三苯基膦(2.62g, 10mmol)和四氢呋喃100mL,升温至50~55℃反应10小时。冷却至室温,加水搅拌1小时,用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,依次食盐水和水洗,干燥、浓缩,所得缩合物用四氢呋喃50mL溶解,冷却至0℃,加入四氢铝锂(1.52g, 40mmol),搅拌30分钟后,升温至30~40℃,继续搅拌反应2~3小时。饱和氯化铵淬灭反应,二氯甲烷,萃取三次,合并有机相,依次用饱和碳酸氢钠、食盐水和水洗,干燥,浓缩,所得残余物用乙醇重结晶得德高替尼(I) 1.0g,收率为64.3%,EI-MS m/z : 311 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.61 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.72 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J=8.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.13 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

[0049] 需要指出的是,上述较佳实施例仅为说明本发明的技术构思及特点,其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施,并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围之内。