



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113336761 B

(45) 授权公告日 2022. 07. 29

(21) 申请号 202110627757.3

(56) 对比文件

(22) 申请日 2021.06.05

US 2016152624 A1, 2016.06.02

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 孙文倩

申请公布号 CN 113336761 A

(43) 申请公布日 2021.09.03

(73) 专利权人 山东莱福科技发展有限公司

地址 250000 山东省济南市高新区大正路  
1777号生物医药园中小企业产业化基  
地17号楼409-16

(72) 发明人 赵红双 赵尉鉴 宋素君 桑运福

(74) 专利代理机构 济南圣达知识产权代理有限

公司 37221

专利代理师 邓建国

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

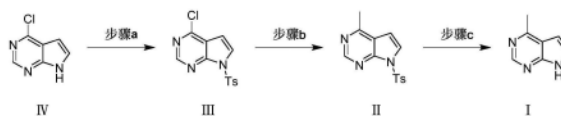
权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

一种JAK抑制剂关键中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种JAK抑制剂关键中间体的制备方法,包括以下步骤:步骤a、将原料4-氯-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶的氨基进行保护合成4-氯-7-对甲苯磺酰基-吡咯-[2.3-d]-嘧啶;步骤b、将4-氯-7-对甲苯磺酰基-吡咯-[2.3-d]-嘧啶与甲基化试剂反应合成4-甲基-7-对甲苯磺酰基-吡咯-[2.3-d]-嘧啶;步骤c、将4-甲基-7-对甲苯磺酰基-吡咯-[2.3-d]-嘧啶进行脱保护合成4-甲基-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶。根据本发明实施例的JAK抑制剂关键中间体的制备方法,原料市场价格价廉且易得,生产成本低,而且该合成方法的每一步都是常规反应,不使用高危险性的试剂,操作简单,由于先进行保护,减少了格式试剂的用量及避免了C-N双分子偶联杂质的生成,提高了产品纯度,使后处理更容易。



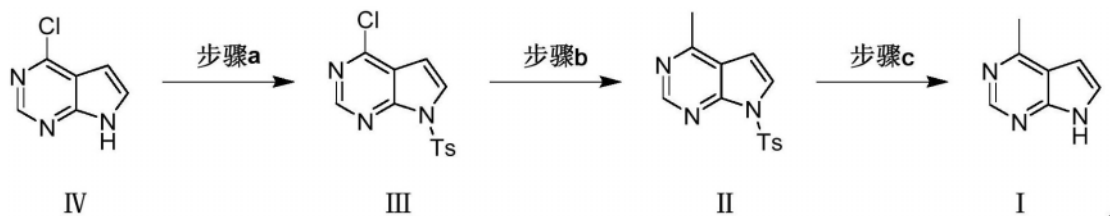
1. 一种JAK抑制剂关键中间体的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤a、称取100g式IV化合物,136.6g对甲苯磺酰氯溶于500mL丙酮中,室温下加入300mL2.5N NaOH水溶液,加完室温搅拌反应3小时,反应结束后,过滤,滤饼用100mL丙酮/水=1:1洗涤,烘干得式III化合物;

步骤b、称取30g式III化合物,1.7g乙酰丙酮铁溶于300mL四氢呋喃中,将反应液冷却至-5-0℃,氮气保护下,控温<5℃,缓慢滴加65mL3.0M甲基溴化镁,滴完升温至65℃反应2小时,反应结束后降温,控温<10℃滴加200mL饱和氯化铵水溶液淬灭,搅拌30分钟,静置分层,水相用100mLEA萃取一次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得式II化合物;

步骤c、称取23.6g式II化合物悬浮于120mL甲醇中,加入9.22g氢氧化钾,搅拌溶清,室温反应1小时,反应结束后,加入200mL纯化水,滴加2MHCl调pH至6-7,加入EA萃取3次,100mL/次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得式I化合物;将粗品于60mL四氢呋喃中加热回流溶清后,热过滤,滤液浓缩至干,加入25mL乙腈加热回流打浆1小时,缓慢降温,室温搅拌1小时后,抽滤得式I化合物;

合成过程如下:



## 一种JAK抑制剂关键中间体的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及有机物合成技术领域,尤其是涉及一种JAK抑制剂关键中间体的制备方法。

### 背景技术

[0002] 4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶是一种重要的医药中间体,它主要用于JAK1/JAK2酪氨酸激酶抑制剂(CN108699063),Fms激酶小分子抑制剂及Kit、Flt3、TrkA/TrkB/TrkC酶抑制剂(Joc,2019)的合成,其中磷酸芦可替尼(其他名:磷酸鲁索利替尼)是一种JAK1/JAK2酪氨酸激酶抑制剂,主要用于治疗(1)中高度风险的骨纤维化(PMF),包括原发性骨髓纤维化(2)真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化(PPV-MF),并在2012年8月被欧盟批准上市,2014年7月在日本批准上市,2014年12月美国FDA批准成为首个治疗“真红”的骨髓纤维化药物。4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶作为其关键中间体,目前报道的合成路线很少,主要有以下几种方法。

[0003] 方法一:US2019/23712/W02020/142557/CN108699063分别公开了该中间体的合成方法,以4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶为原料,Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>为催化剂与甲基格式试剂反应生成产品,该工艺使用价格昂贵的钯类金属,且催化剂用量较大,导致成本高不利于工业生产放大;方法二:US2007/191293公开的合成方法中用乙酰丙酮铁代替钯类催化剂,虽然成本降低但反应时间长、收率低导致后处理困难,需过柱纯化,不适合工业放大;方法三:W02018/55097/Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,2012,vol.22,#24p.7742-7747公开了另一种合成方法,使用了在空气中易燃的三甲基铝作为甲基化试剂,反应条件苛刻,操作要求更高,另外三甲基铝大量商业化产品国内还没有稳定生产的厂家,需要进口,放大生产会存在较大的困难。目前这三种合成方法还都存在着溶剂使用量大,危废多的缺陷。

[0004] 由于起始原料4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶原料中有亚胺基,如果不进行保护,一步法进行Kumada C-C偶联反应时,同时会进行Buchwald-Hartwig C-N偶联反应;另外偶联反应还有一个典型的副反应为脱氯反应,这样一共会生成3个杂质,这3个杂质性质和产品非常接近,TLC时只是一个非常规整的圆点,我们经过了大量的实验才用HPLC将其分开,若要精制除去极为困难,最终导致产品质量很难满足API生产的需求。而且多次精制会造成收率的大幅降低,导致成本增加。

[0005] 基于此,为了解决上述合成工艺中的缺点,本申请旨在提供一种成本低、安全环保、易操作且具有工业化生产前景的关键中间体4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备方法。

### 发明内容

[0006] 根据本发明实施例中JAK抑制剂关键中间体的制备方法,包括以下步骤:将式(IV)化合物的氨基进行保护转化为式(III)化合物,然后将式(III)化合物与甲基化试剂反应转化



下,通过溶剂和催化剂脱除氨基上的保护基得到式(I)化合物,所述溶剂选自甲醇、四氢呋喃、乙腈中的一种或多种,所述碱性试剂选自氢氧化钾、氢氧化钠、叔丁醇钾、碳酸钾中的一种或多种。

[0018] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤c中,所述式(II)化合物在酸性条件下,通过溶剂和催化剂脱除氨基上的保护基得到式(I)化合物,所述溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、水中的一种或多种,所述酸性试剂选自三氟乙酸、浓盐酸、氢溴酸、三氟化硼乙醚中的一种或多种。

[0019] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤c中,所述纯化工艺的方法为式(I)化合物混合四氢呋喃加热溶解,热过滤,蒸干溶剂,加乙腈加热回流打浆,式(I)与四氢呋喃和乙腈的质量比为1:5-10:1-5。

[0020] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤a中,式(IV)所示的化合物和保护剂的摩尔比为1:1.0-1.5;在所述步骤b中,反应温度为35-80℃;在所述步骤c中,式(III)所示的化合物与氢氧化钾的摩尔比为1:1.0-5.0。

[0021] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤a中,式(IV)所示的化合物和保护剂的摩尔比为1:1.0-1.2;在所述步骤b中,反应温度为60-70℃;在所述步骤c中,式(III)所示的化合物与氢氧化钾的摩尔比为1:1.5-2.5。

## 附图说明

[0022] 为了更清楚的说明本发明的实施方案,我们将对实施方案中需要使用的附图做简单介绍,下面附图中描述的只是本申请的示例性说明。

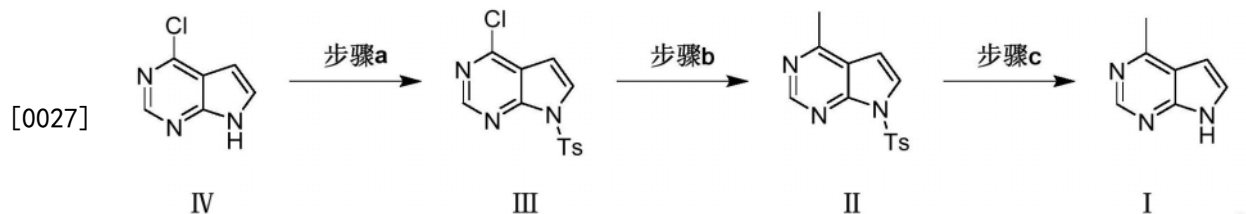
[0023] 图1是根据本发明实施例的JAK抑制剂关键中间体的制备方法的工艺路线图。

## 具体实施方式

[0024] 下面详细描述本发明的实施例,所述实施例的示例在附图中示出,其中自始至终相同或类似的化学结构式表示相同或类似的化合物。下面通过参考附图描述的实施例是示例性的,旨在用于解释本发明,而不能理解为对本发明的限制。

[0025] 下面参考附图1描述根据本发明实施例所述的JAK抑制剂关键中间体的制备方法。

[0026] 根据本发明实施例中JAK抑制剂关键中间体的制备方法,包括以下步骤:将式(IV)化合物的氨基进行保护转化为式(III)化合物,然后将式(III)化合物与甲基化试剂反应转化为式(II)化合物,最后将式(II)化合物脱保护转化为式(I)化合物。本发明中间体化合物的制备方法如下:



[0028] 在本申请的部分实施方案中,所述具体步骤如下:

[0029] 步骤a、将式(IV)所示的化合物溶于丙酮中,加入氨基保护剂,在温度为10-30℃下滴加碱性试剂,滴加完毕后,保温反应3小时,过滤得到式(III)化合物;

[0030] 步骤b、将式(III)化合物溶于醚类溶剂中,加入催化剂,控温滴加甲基格式试剂,滴加完毕后,升温60-70℃反应2小时,反应结束后降温,滴加饱和氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,干燥,过滤,浓缩得式(II)化合物;

[0031] 步骤c、将式(II)所示的化合物悬浮于甲醇中,加入氢氧化钾,反应结束后,加水淬灭,盐酸调pH至6-7,乙酸乙酯萃取,干燥,过滤,浓缩,纯化得式(I)化合物。

[0032] 根据本发明实施例的JAK抑制剂关键中间体的制备方法,所用起始物料与盐酸托法替尼、磷酸芦可替尼是同一种中间体,市场价廉且易得;该合成方法的每一步都是常规反应,不使用高危险性的试剂,操作简单;与“一步法”相比,由于先进行保护,减少了甲基化试剂的用量,减少了三废,降低了三废的处理成本;其次不使用价格昂贵的钯类催化剂,既保证较高收率,又减少了杂质的生成,继而降低成本,提高产品质量。综上所述,根据本发明实施例的JAK抑制剂关键中间体的制备方法具有良好的工业应用前景。

[0033] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤a中,所述氨基保护剂选自2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯(SEM-Cl)、甲氧基甲基氯(MOM-Cl)、N-特戊酰氧基甲基氯(POM-Cl)、2-四氢吡喃基(THP)、对甲基苯磺酰氯(Tos-Cl)、甲磺酰氯(Ms-Cl)、对硝基苯磺酰氯(Ns-Cl)、苄氧羰酰氯(Cbz-Cl)、二碳酸二叔丁酯(Boc<sub>2</sub>O)中的一种或多种;所述碱性试剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、钠氢中的一种或多种。

[0034] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤a中,所述氨基保护剂为对甲基苯磺酰氯(Tos-Cl)或二碳酸二叔丁酯(Boc<sub>2</sub>O);所述碱性试剂为氢氧化钠。

[0035] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤b中,所述醚类溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚中的一种或多种;所述催化剂选自(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化镍(Ni(dppf)Cl<sub>2</sub>)、1,2-双(二苯基膦)乙烷氯化镍(Ni(dppe)Cl<sub>2</sub>)、1,2-双(二苯基膦)丙烷氯化镍(Ni(dppp)Cl<sub>2</sub>)、乙酰丙酮铁、乙酰丙酮镍中的一种或多种;所述甲基格式试剂选自3.0M甲基氯化镁/2-甲基四氢呋喃溶液、3.0M甲基氯化镁/四氢呋喃溶液、1.0M甲基氯化镁/四氢呋喃溶液中的一种或多种;所述式(III)化合物、催化剂和甲基格式试剂的摩尔比为1:0.01-0.1:1.2-3。

[0036] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤b中,所述催化剂选自1,2-双(二苯基膦)丙烷氯化镍(Ni(dppp)Cl<sub>2</sub>)、乙酰丙酮铁中的一种或多种;所述式(III)化合物、催化剂和甲基化试剂的摩尔比为1:0.05-0.07:1.5-2.5。

[0037] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤c中,所述式(II)化合物在碱性条件下,通过溶剂和催化剂脱除氨基上的保护基得到式(I)化合物,所述溶剂选自甲醇、四氢呋喃、乙腈中的一种或多种,所述碱性试剂选自氢氧化钾、氢氧化钠、叔丁醇钾、碳酸钾中的一种或多种。

[0038] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤c中,所述式(II)化合物在酸性条件下,通过溶剂和催化剂脱除氨基上的保护基得到式(I)化合物,所述溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、水中的一种或多种,所述酸性试剂选自三氟乙酸、浓盐酸、氢溴酸、三氟化硼乙醚中的一种或多种。

[0039] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤c中,所述纯化工艺的方法为式(I)化合物混合四氢呋喃加热溶解,热过滤,蒸干溶剂,加乙腈加热回流打浆,式(I)与四氢呋喃和乙腈的质量比为1:5-10:1-5。

[0040] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤a中,式(IV)所示的化合物和保护剂的摩尔比为1:1.0-1.5;在所述步骤b中,反应温度为35-80℃;在所述步骤c中,式(III)所示的化合物与氢氧化钾的摩尔比为1:1.0-5.0。

[0041] 根据本发明的一些具体实施例,在所述步骤a中,式(IV)所示的化合物和保护剂的摩尔比为1:1.0-1.2;在所述步骤b中,反应温度为60-70℃;在所述步骤c中,式(III)所示的化合物与氢氧化钾的摩尔比为1:1.5-2.5。

[0042] 下面结合具体实施例描述根据本发明实施例的JAK抑制剂关键中间体的制备方法,本发明中使用的溶剂、试剂、原料的等均为市售化学纯或分析纯产品。

[0043] 实施例1:

[0044] 步骤a:合成4-氯-7-对甲苯磺酰基-吡咯-[2.3-d]-嘧啶

[0045] 称取100g 4-氯-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶,136.6g对甲苯磺酰氯溶于500mL丙酮中,室温下加入300mL 2.5N NaOH水溶液,加完室温搅拌反应3小时,TLC(DCM:MeOH=10:1)监控,反应结束后,过滤,滤饼用100mL丙酮/水=1:1洗涤,烘干得化合物(III)(190g,94.81%)。

[0046] 步骤b:合成4-甲基-7-对甲苯磺酰基-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶

[0047] 称取30g化合物(III),1.7g乙酰丙酮铁溶于300mL四氢呋喃中,将反应液冷却至-5-0℃,氮气保护下,控温<5℃,缓慢滴加65mL 3.0M甲基溴化镁,滴完升温至65℃反应2小时,TLC(PE:EA=1:1)监控,反应结束后降温,控温<10℃滴加200mL饱和氯化铵水溶液淬灭,搅拌30分钟,静置分层,水相用100mL EA萃取一次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得化合物(II)(23.6g,84.26%)。

[0048] 步骤c:合成4-甲基-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶

[0049] 称取23.6g化合物(II)悬浮于120mL甲醇中,加入9.22g氢氧化钾,搅拌溶清,室温反应1小时,TLC(PE:EA=1:1)监控,反应结束后,加入200mL纯化水,滴加2MHC1调pH至6-7,加入EA萃取3次,100mL/次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得化合物(I)粗品(10.7g,97.8%)。将粗品于60mL四氢呋喃中加热回流溶清后,热过滤,滤液浓缩至干,加入25mL乙腈加热回流打浆1小时,缓慢降温,室温搅拌1小时后,抽滤得化合物(I)(8.86g,两步收率80.99%)

[0050] 实施例2:

[0051] 步骤a:合成4-氯-7-对甲苯磺酰基-吡咯-[2.3-d]-嘧啶

[0052] 称取100g 4-氯-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶,136.6g对甲苯磺酰氯溶于500mL丙酮中,室温下加入300mL 2.5N NaOH水溶液,加完室温搅拌反应3小时,TLC(DCM:MeOH=10:1)监控,反应结束后,过滤,滤饼用100mL丙酮/水=1:1洗涤,烘干得化合物(III)(190g,94.81%)。

[0053] 步骤b:合成4-甲基-7-对甲苯磺酰基-吡咯-[2.3-d]-嘧啶

[0054] 称取30g化合物(III),2.63g 1,2-双(二苯基膦)乙烷氯化镍(Ni(dppe)Cl<sub>2</sub>)溶于300mL四氢呋喃中,将反应液冷却至-5-0℃,氮气保护下,控温<5℃,缓慢滴加65mL 3.0M甲基溴化镁,滴完升温至65℃反应2小时,TLC(PE:EA=1:1)监控,反应结束后降温,控温<10℃滴加200mL饱和氯化铵水溶液淬灭,搅拌30分钟,静置分层,水相用100mL EA萃取一次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得化合物(II)(21.1g,75.33%)。

[0055] 步骤c:合成4-甲基-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶

[0056] 称取21.1g化合物(II)悬浮于110mL甲醇中,加入8.24g氢氧化钾,搅拌溶清,室温反应1小时,TLC(PE:EA=1:1)监控,反应结束后,加入200mL纯化水,滴加2M HCl调pH至6-7,加入EA萃取3次,100mL/次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得化合物(I)粗品(9.2g,94.09%)。将粗品于60mL四氢呋喃中加热回流溶清后,热过滤,滤液浓缩至干,加入25mL乙腈加热回流打浆1小时,缓慢降温,室温搅拌1小时后,抽滤得化合物(I)(8.0g,两步收率81.80%)

[0057] 实施例3:

[0058] 步骤a:合成4-氯-7-对甲苯磺酰基-吡咯-[2.3-d]-嘧啶

[0059] 称取100g 4-氯-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶,136.6g对甲苯磺酰氯溶于500mL丙酮中,室温下加入320mL 2.5N KOH水溶液,加完室温搅拌反应3小时,TLC(DCM:MeOH=10:1)监控,反应结束后,过滤,滤饼用100mL丙酮/水=1:1洗涤,烘干得化合物(III)(195.5g,97.55%)。

[0060] 步骤b:合成4-甲基-7-对甲苯磺酰基-吡咯-[2.3-d]-嘧啶

[0061] 称取30g化合物(III),1.7g乙酰丙酮铁溶于300mL四氢呋喃中,将反应液冷却至-5-0°C,氮气保护下,控温<5°C,缓慢滴加65mL 3.0M甲基溴化镁,滴完升温至65°C反应2小时,TLC(PE:EA=1:1)监控,反应结束后降温,控温<10°C滴加200mL饱和氯化铵水溶液萃灭,搅拌30分钟,静止分层,水相用100mL EA萃取一次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得化合物(II)(23.6g,84.26%)。

[0062] 步骤c:合成4-甲基-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶

[0063] 称取23.6g化合物(II)溶于100mL二氯甲烷中,冰水浴下加入29.45g三氟乙酸,加完后室温反应6小时,TLC(PE:EA=1:1)监控,反应结束后,浓缩倒入冰水中,滴加2N NaOH水溶液调pH至6-7,加入EA萃取3次,100mL/次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得化合物(I)粗品(8.4g,76.81%)。将粗品于60mL四氢呋喃中加热回流溶清后,热过滤,滤液浓缩至干,加入25mL乙腈加热回流打浆1小时,缓慢降温,室温搅拌1小时后,抽滤得化合物(I)(7.4g,两步收率67.64%)

[0064] 实施例4:

[0065] 步骤a:合成4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸叔丁酯

[0066] 称取18.8g钠氢溶于240mL四氢呋喃中,将反应液冷却至-5-0°C,分批加入60g 4-氯-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶,保温搅拌1小时,加入93.8g二碳酸二叔丁酯,加完后室温搅拌反应2小时,TLC(DCM:MeOH=10:1)监控,反应结束后,降温,控温<15°C,滴加150mL水淬灭,搅拌30分钟,加100mL EA萃取一次,合并有机相,加200mL饱和氯化钠水溶液洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸叔丁酯(89.3g,90.1%)。

[0067] 步骤b:合成4-甲基吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸叔丁酯

[0068] 称取20g 4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸叔丁酯,1.39g乙酰丙酮铁溶于200mL四氢呋喃中,将反应液冷却至-5-0°C,氮气保护下,控温<5°C,缓慢滴加52.5mL 3.0M甲基溴化镁,滴完升温至65°C反应2小时,TLC(PE:EA=1:1)监控,反应结束后降温,控温<10°C滴加200mL饱和氯化铵水溶液萃灭,搅拌30分钟,静止分层,水相用100mL EA萃取一次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得化合物(II)(15.1g,82.10%)。

[0069] 步骤c:合成4-甲基-7H-吡咯-[2.3-d]-嘧啶



[0070] 称取15.1g 4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸叔丁酯悬浮于80mL甲醇中,加入7.25g氢氧化钾,搅拌溶清,室温反应1小时,TLC(PE:EA=1:1)监控,反应结束后,加入150mL纯化水,滴加2M HCl调pH至6-7,加入EA萃取3次,100mL/次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干得化合物(I)粗品(9.1g,86.69%)。将粗品于45mL四氢呋喃中加热回流溶清后,热过滤,滤液浓缩至干,加入18mL乙腈加热回流打浆1小时,缓慢降温,室温搅拌1小时后,抽滤得化合物(I)(7.8g,两步收率74.29%)。

[0071] 根据本发明实施例中JAK抑制剂关键中间体的制备方法,包括以下步骤:

[0072] 步骤a、将式(IV)所示的化合物溶于丙酮中,加入氨基保护剂,在温度为10-30°C下滴加碱性试剂,滴加完毕后,保温反应3小时,过滤得到式(III)化合物,其中,所使用的氨基保护剂选自2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(SEM-Cl)、甲氧基甲基氯(MOM-Cl)、N-特戊酰氧基甲基氯(POM-Cl)、2-四氢吡喃基(THP)、对甲基苯磺酰氯(Tos-Cl)、甲磺酰氯(Ms-Cl)、对硝基苯磺酰氯(Ns-Cl)、苄氧羰酰氯(Cbz-Cl)、二碳酸二叔丁酯(Boc<sub>2</sub>O),优选对甲基苯磺酰氯(Tos-Cl)、二碳酸二叔丁酯(Boc<sub>2</sub>O);所使用的碱试剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠,钠氢,优选氢氧化钠、氢氧化钾、钠氢,更优选氢氧化钠。

[0073] 步骤b、将式(III)化合物溶于四氢呋喃中,加入催化剂,控温滴加甲基格式试剂,滴加完毕后,升温60-70°C反应2小时,反应结束后降温,滴加饱和氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,干燥,过滤,浓缩得式(II)化合物,其中,所使用的溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚,优选四氢呋喃,所使用的催化剂选自(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化镍(Ni(dppf)Cl<sub>2</sub>)、1,2-双(二苯基膦)乙烷氯化镍(Ni(dppe)Cl<sub>2</sub>)、1,2-双(二苯基膦)丙烷氯化镍(Ni(dppp)Cl<sub>2</sub>)、乙酰丙酮铁、乙酰丙酮镍,优选1,2-双(二苯基膦)丙烷氯化镍(Ni(dppp)Cl<sub>2</sub>)、乙酰丙酮铁,所使用的甲基化试剂选自3.0M甲基溴化镁/2-甲基四氢呋喃溶液、3.0M甲基氯化镁/四氢呋喃溶液,1.0M甲基溴化镁/四氢呋喃溶液,优选3.0M甲基溴化镁/2-甲基四氢呋喃溶液;式(III)化合物与催化剂和甲基化试剂的摩尔比为1:0.01-0.1:1.2-3,优选1:0.05-0.07:1.5-2.5。

[0074] 步骤c、将式(II)所示的化合物悬浮于甲醇中,加入氢氧化钾,反应结束后,加水淬灭,稀盐酸调pH6-7,乙酸乙酯萃取,干燥,过滤,浓缩,纯化得式(I)化合物,其中,式(II)化合物可以在碱性或酸性条件下选择合适的溶剂和催化剂脱除氨基上的保护基得到式(I)化合物。在碱性条件中,所使用的溶剂选自甲醇、四氢呋喃、乙腈,优选甲醇,所使用的碱性试剂选自氢氧化钾、氢氧化钠、叔丁醇钾、碳酸钾,优选氢氧化钾。在酸性条件中,所使用的溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、水,优选二氯甲烷,所使用酸性试剂选自三氟乙酸、浓盐酸、氢溴酸、三氟化硼乙醚,优选三氟乙酸。而且,所述步骤c中农的纯化工艺为式(I)化合物与四氢呋喃混合加热溶解,热过滤,蒸干溶剂,加乙腈加热回流打浆,式(I)化合物与四氢呋喃和乙腈的质量比为1:5-10:1-5,优选1:5-7:2。

[0075] 根据本发明实施例的JAK抑制剂关键中间体的制备方法,所用起始物料与盐酸托法替尼、磷酸芦可替尼是同一种中间体,市场价格价廉且易得;该合成方法的每一步都是常规反应,不使用高危险性的试剂,操作简单;与“一步法”相比,由于先进行保护,减少了甲基化试剂的用量,减少了三废,降低了中间废量的处理成本;其次不使用价格昂贵的钯类催化剂,既保证较高收率,又减少了杂质的生成,继而降低成本,提高产品质量。综上所述,根据本发明实施例的JAK抑制剂关键中间体的制备方法具有良好的工业应用前景。

[0076] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、具体操作、化学名称或者过程控制参数等包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、具体操作、化学名称或者过程控制参数等可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0077] 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的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型,本发明的范围由权利要求及其等同物限定。

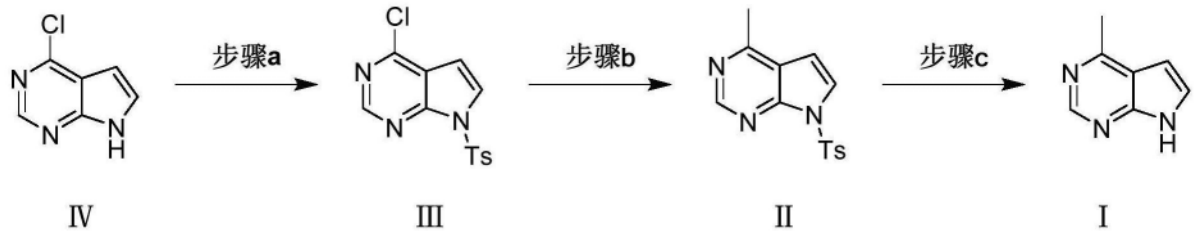


图1