



(21) 申请号 202410608374.5

(22) 申请日 2024.05.16

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 118388485 A

(43) 申请公布日 2024.07.26

(73) 专利权人 江苏海洋大学

地址 222000 江苏省连云港市连云区中华  
路48号

专利权人 蓝湾海洋资源开发技术创新中心

(72) 发明人 程青芳 王炫懿 王启发 王志轩

纪子文 方慧珍

(74) 专利代理机构 连云港抚正专利代理事务所

(普通合伙) 32865

专利代理师 黎国珍

(51) Int.Cl.

C07D 473/34 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 103648499 A, 2014.03.19

CN 108699061 A, 2018.10.23

审查员 冯媛

权利要求书1页 说明书6页

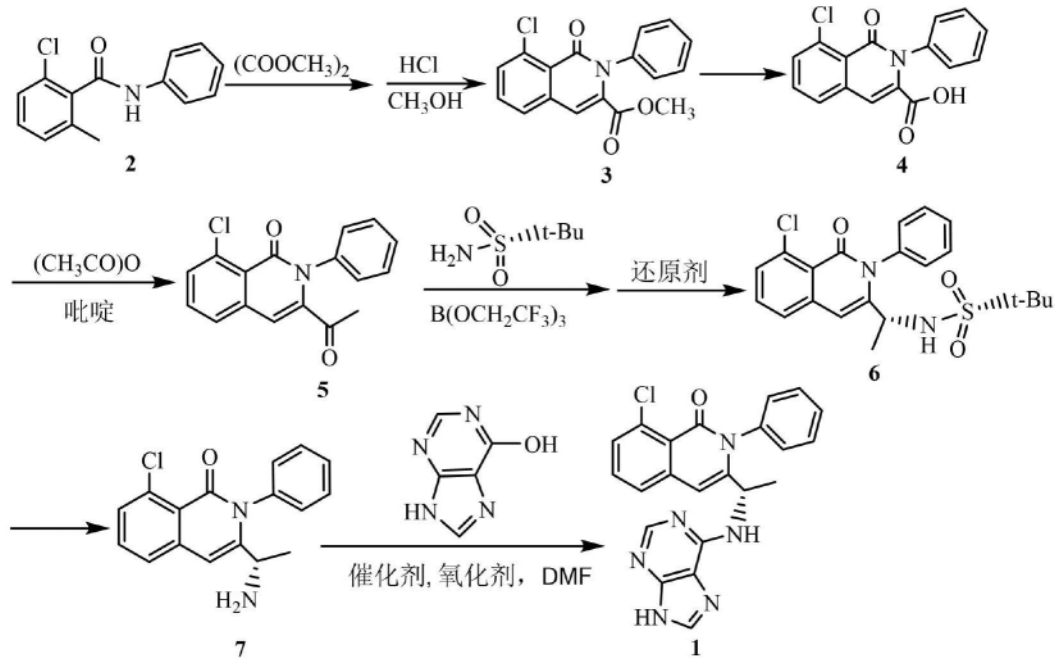
(54) 发明名称

一种杜韦利西布的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及化合物合成技术领域,具体公开了一种杜韦利西布的合成方法,步骤(1):化合物2与草酸二甲酯先发生缩合反应再发生关环反应,得到化合物3;步骤(2):化合物3发生酯水解反应得到化合物4;步骤(3):化合物4与醋酐发生缩合反应,得到化合物5;步骤(4):化合物5与(S)-叔丁基磺酰胺在 $B(OCH_2CF_3)_3$ 作用下发生加成脱水反应后再发生还原反应,得到化合物6;步骤(5):化合物6发生水解反应,得到化合物7;步骤(6):化合物7与次黄嘌呤在催化剂和氧化剂及DMF作用下发生胺烃化反应即制得杜韦利西布。采用本方法制备的化合物1化学纯度可达99%以上,整个反应过程条件温和,操作简单,安全环保。

1. 一种杜韦利西布的合成方法,其特征在于:具体的制备路线如下:



具体步骤为:

步骤(1):化合物2与草酸二甲酯先发生缩合反应再发生关环反应,得到化合物3;

步骤(2):化合物3发生酯水解反应得到化合物4;

步骤(3):化合物4与醋酐在吡啶作用下发生缩合反应,得到化合物5;

步骤(4):化合物5与(S)-叔丁基磺酰胺在 $B(OCH_2CF_3)_3$ 作用下发生加成脱水反应后再与还原剂发生还原反应,得到化合物6;

还原剂选自 $LiBH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $KBH_4$ 、 $Me_4NBH_4$ 、 $BH_3 \cdot THF$ 或 $LiAlH_4$ ;

步骤(5):化合物6发生水解反应,得到化合物7;

步骤(6):化合物7与次黄嘌呤在催化剂和氧化剂及DMF作用下发生胺烃化反应即制得杜韦利西布;

催化剂选自 $CuCl_2$ 、 $CuBr_2$ 、 $CuI_2$ 、 $Cu(OAc)_2$ 或 $Cu(acac)_2$ ;氧化剂选自TBHP、DTBP、CHP、m-CPBA或BPO。

2. 根据权利要求1所述的一种杜韦利西布的合成方法,其特征在于:步骤(4)中,加成脱水反应的温度为 $40 \sim 80^\circ C$ 。

3. 根据权利要求1所述的一种杜韦利西布的合成方法,其特征在于:步骤(4)中,化合物5与(S)-叔丁基磺酰胺以及 $B(OCH_2CF_3)_3$ 物质的量的比为:1.0:1.0~1.5:1.5~3.0。

4. 根据权利要求1所述的一种杜韦利西布的合成方法,其特征在于:步骤(6)中的反应温度为 $60 \sim 120^\circ C$ 。

5. 根据权利要求1所述的一种杜韦利西布的合成方法,其特征在于:步骤(6)中,次黄嘌呤与化合物7、氧化剂以及催化剂物质的量的比为:1.0:1.2:1.5~3:0.03~0.08。

## 一种杜韦利西布的合成方法

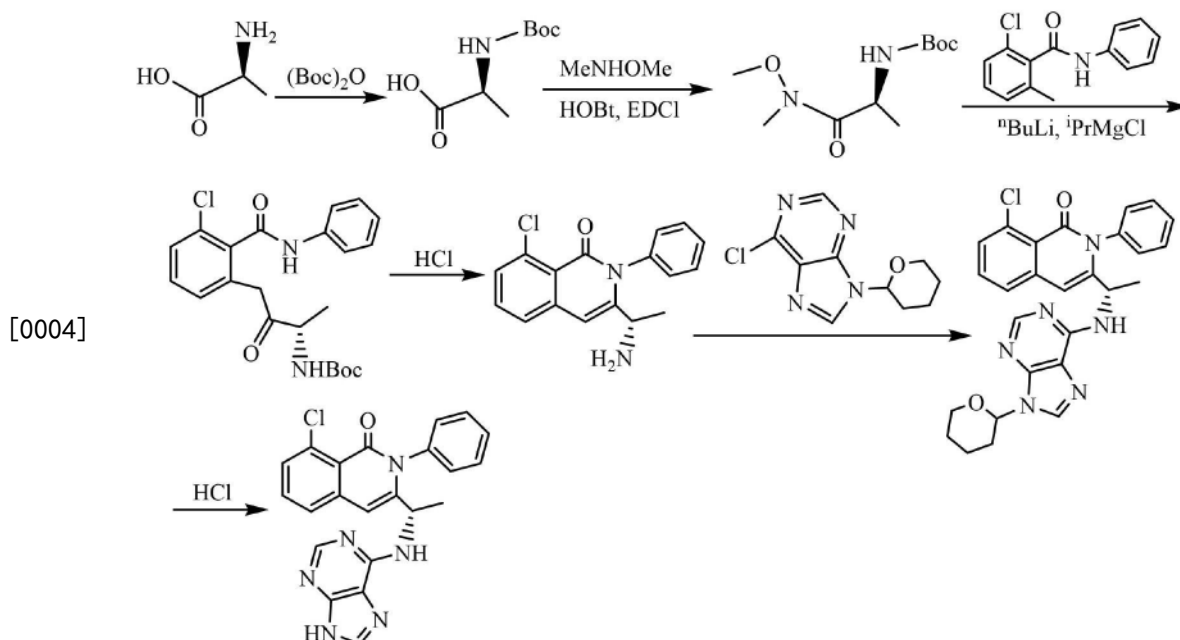
## 技术领域

[0001] 本发明涉及化合物合成技术领域,具体为一种杜韦利西布的合成方法。

## 背景技术

[0002] 杜韦利西布是一种磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)靶点的口服激酶抑制剂,通用名为duvelisib,系美国Verastem制药公司研发,2018年9月经FDA批准上市,用于治疗多种具有复发性或难以治愈的血癌,包括慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤,商品名为Copiktra。该药是首个获批的PI3K $\delta$ 和PI3K $\gamma$ 双重抑制剂,此外,FDA还授权加速审批其用于复发性或难治性滤泡性淋巴瘤的成人患者。

[0003] 对于杜韦利西布的合成,文献报道的较少,只有US202202665637A1、W02011146882和CN 102711767A等报道了相似的合成方法,具体路线为:



[0005] 该方法以L-丙氨酸为原料,经氨基保护和氨解反应后得到Weinreb酰胺中间体,该酰胺中间体与2-氯-6-甲基苯基苯甲酰胺发生缩合、关环和脱保护反应,制备了8-氯-1-氧代-3-氨乙基-2-苯基异喹啉中间体,随后该中间体与6-氯-9-(2-四氢-2H吡喃-2基)-9H-嘌呤发生亲核取代,最后脱保护得到杜韦利西布。

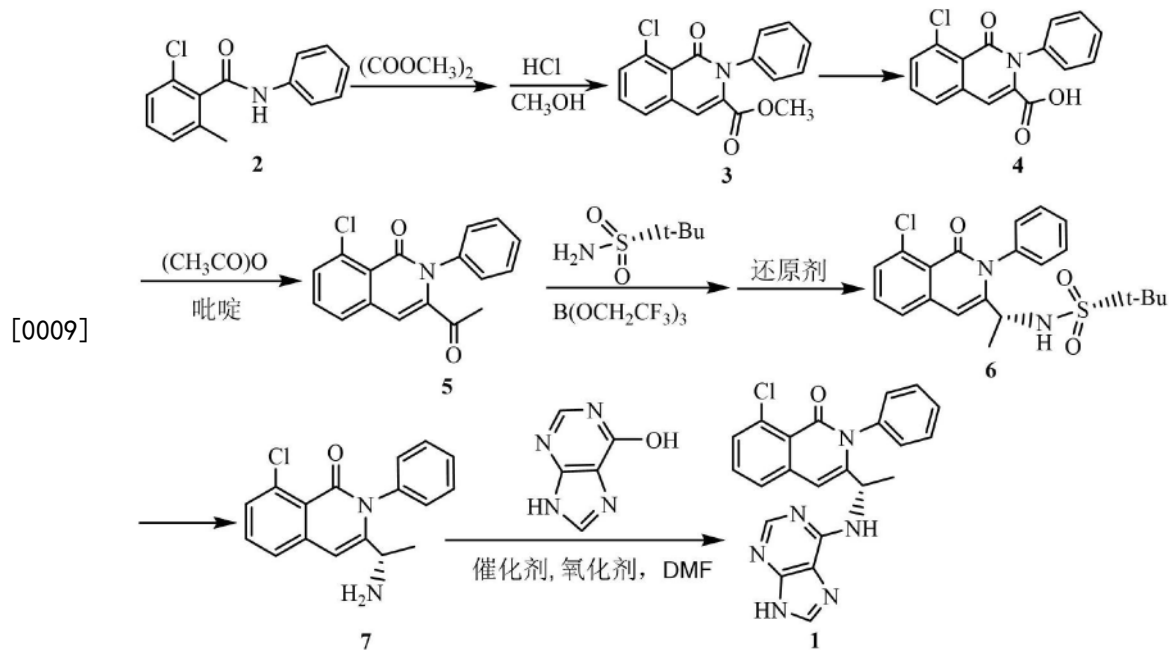
[0006] 该方法的第二步中需使用昂贵的HOBt和EDCI为缩合剂,第三步缩合反应需在-50 $^{\circ}\text{C}$ 以下和正丁基锂及格氏试剂催化下进行,反应条件非常苛刻,不易控制,正丁基锂易燃,工艺不安全,且这步缩合反应的收率较低,文献报道该步收率仅为17.5%;第四步关环反应的立体选择性不高,脱保护后得到的手性胺的S异构体和R异构体为7:1,还需用D-酒石酸进一步拆分;另外,第五步使用的6-氯-9-(2-四氢吡喃)-嘌呤也不易购买,需要通过次黄嘌呤与10倍量以上的三氯氧磷发生氯代反应后再与二氢吡喃发生氮保护反应制得,该氯代反应收率较低,且大过量的三氯氧磷后处理麻烦,对环境不友好;因此,文献报道的制备杜韦

利西布的工艺总收率很低,部分原料不易得,反应条件非常苛刻,不易控制,不安全,对环境不友好,不利于工业化生产。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的是针对现有技术的缺陷,提供一种杜韦利西布的合成方法,以解决上述背景技术存在的问题。

[0008] 为实现上述目的,本发明提供如下技术方案,具体制备路线如下:



[0010] 具体步骤为:

[0011] 步骤(1):化合物2与草酸二甲酯先发生缩合反应再发生关环反应,得到化合物3;

[0012] 步骤(2):化合物3发生酯水解反应得到化合物4;

[0013] 步骤(3):化合物4与醋酐在吡啶作用下发生缩合反应,得到化合物5;

[0014] 步骤(4):化合物5与(S)-叔丁基磺酰胺在 $B(OCH_2CF_3)_3$ 作用下发生加成脱水反应后再与还原剂发生还原反应,得到化合物6;

[0015] 步骤(5):化合物6发生水解反应,得到化合物7;

[0016] 步骤(6):化合物7与次黄嘌呤在催化剂和氧化剂及DMF作用下发生胺烃化反应即制得杜韦利西布。

[0017] 优先的,步骤(4)中的反应温度为 $40 \sim 80^\circ\text{C}$ 。

[0018] 优先的,步骤(4)中,化合物5与(S)-叔丁基磺酰胺以及 $B(OCH_2CF_3)_3$ 物质的量的比为:1.0:1.0~1.5:1.5~3.0。

[0019] 优先的,步骤(4)中,还原反应的还原剂选自 $LiBH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $KBH_4$ 、 $Me_4NBH_4$ 、 $BH_3 \cdot THF$ 或 $LiAlH_4$ 。

[0020] 优先的,步骤(6)中,所述催化剂为铜化合物。

[0021] 优先的,所述铜化合物选自 $CuCl_2$ 、 $CuBr_2$ 、 $CuI_2$ 、 $Cu(OAc)_2$ 或 $Cu(acac)_2$ 。

[0022] 优先的,步骤(6)中,所述氧化剂为过氧化物。

[0023] 优先的,所述过氧化物选自TBHP(过氧化叔丁醇)、DTBP(双叔丁基过氧化物)、CHP

(异丙苯基过氧化氢)、*m*-CPBA (间氯过氧苯甲酸) 或BPO (过氧化苯甲酰)。

[0024] 优先的,步骤(6)中的反应温度为60~120℃。

[0025] 优先的,步骤(6)中,次黄嘌呤与化合物7、氧化剂以及催化剂物质的量的比为:1.0:1.2:1.5~3:0.03~0.08。

[0026] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:

[0027] (1) 本方法所用的原料都价廉易得,通过六步即制备了化合物1,每步收率都较高;

[0028] (2) 整个反应过程条件温和,操作简单,安全环保;

[0029] (3) 用本方法制备的化合物1纯度可达99%以上。

### 具体实施方式

[0030] 下面对本发明的较佳实施例进行详细阐述,以使本发明的优点和特征能更易于本领域人员理解,从而对本发明的保护范围做出更为清楚明确的界定。

[0031] 实施例1:化合物3的合成

[0032] 将120mmol乙醇钠和100mL乙醇加入反应瓶中,搅拌混合均匀。将反应体系温度降至10~15℃,将100mmol化合物2加入,保温搅拌反应0.5h,再将110mmol草酸二甲酯滴入,滴完后将反应体系温度升至回流,并保温搅拌反应4h,停止反应,减压蒸去溶剂,加入100mL蒸馏水和100mL乙酸乙酯,搅拌,分去水层,用60mL乙酸乙酯分两次洗涤水层,合并乙酸乙酯层,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后减压蒸去溶剂,得粗产物。

[0033] 向上述得到的粗产物中加入10M的盐酸-甲醇溶液100mL,搅拌溶解,将反应温度升至回流,并保温搅拌反应3h。停止反应,减压蒸去溶剂及氯化氢,向残留物中加入100mL乙酸乙酯,室温搅拌0.5h,过滤析出的固体,用100mL乙酸乙酯分2次洗涤滤饼,减压干燥后得到化合物3,收率87%。结构通过<sup>1</sup>H NMR表征,<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.81 (dd, J=15.5, 14.6Hz, 1H), 7.69-7.52 (m, 5H), 7.49-7.32 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.71 (s, 3H)。

[0034] 实施例2:化合物4的合成

[0035] 将50mmol化合物3, 150mL 2M NaOH溶液加入反应瓶中,搅拌混合均匀后将反应体系温度升至40℃并保温搅拌反应, TLC (展开剂: DCM: MeOH=6:1) 监测反应完全后,加入乙醇100mL,搅拌10min,冷却至室温后后用6M盐酸调pH至3~4,搅拌30min,抽滤析出的固体,干燥得化合物4,收率93%。结构通过<sup>1</sup>H NMR表征,<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.58 (d, J=5.0Hz, 5H), 7.54-7.30 (m, 2H), 6.93 (s, 1H)。

[0036] 实施例3:化合物5的合成

[0037] 将50mmol化合物4、40mL吡啶、25mL醋酐加入反应瓶中,搅拌混合均匀。将体系温度升至75~80℃,并在此温度下搅拌反应5h,停止加热,减压蒸去溶剂,分三次加入60mL二甲苯,再减压蒸馏至干,向残留物中加入饱和碳酸氢钠溶液调pH至6~7,用150mL乙酸乙酯分2次萃取,合并有机层,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后减压蒸去溶剂,得化合物5,收率79%。结构通过<sup>1</sup>H NMR表征,<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.84 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.73-7.56 (m, 5H), 7.49-7.32 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 2.23 (s, 3H)。

[0038] 实施例4:化合物6的合成

[0039] N<sub>2</sub>保护下,将50mmol化合物5, 50mmol (S)-叔丁基磺酰胺, 50mL THF依次加入反应瓶中,搅拌混合均匀后,将75mmol B(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>滴入,滴完后将反应体系温度升至60℃,并保

温搅拌反应12h。停止反应,将100mL乙酸乙酯加入,再分别用30mL饱和碳酸氢钠溶液和30mL水洗滌,分出有机层,水层用100mL乙酸乙酯分2次萃取,合并有机层,用无水硫酸钠干燥后减压浓缩至干,得粗固体,向粗固体中加入50mL甲基叔丁基醚,搅拌均匀后再加入200mL石油醚打浆,过滤,得固体。向得到的固体中加入50mL THF/H<sub>2</sub>O (98:2) 的混合溶液,将温度降至-10~0°C,搅拌下将150mmol NaBH<sub>4</sub>分三次加入,加完后将反应温度慢慢升至室温,并保温搅拌反应3h。减压蒸去溶剂,向残留物中加入100mL二氯甲烷,用无水硫酸钠干燥后减压浓缩至干,向残留物中加入50mL石油醚,并加热至回流,停止加热,冷却至室温,过滤析出的固体,干燥后得化合物6,收率60%,ee值96.7%。化合物结构通过MS和<sup>1</sup>H NMR确证。ESI-LRMS m/z: 419.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.75-7.52 (m, 4H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 2H), 6.34 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.35 (dd, J=12.1, 2.0Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (d, J=12.2Hz, 3H)。

[0040] 实施例5:化合物6的合成

[0041] N<sub>2</sub>保护下,将50mmol化合物5,65mmol (S)-叔丁基磺酰胺,50mL THF依次加入反应瓶中,搅拌混合均匀后,再将100mmol B(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>滴入,滴完后将反应体系温度升至60°C,并保温搅拌反应12h。后续反应及操作同实施例4,干燥后得化合物6,收率72%,ee值97.9%。

[0042] 实施例6:化合物6的合成

[0043] N<sub>2</sub>保护下,将50mmol化合物5,75mmol (S)-叔丁基磺酰胺,50mL THF依次加入反应瓶中,搅拌混合均匀后,再将150mmol B(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>滴入,滴完后将反应体系温度升至60°C,并保温搅拌反应12h。后续反应及操作同实施例4,干燥后得化合物6,收率81%,ee值98.9%。

[0044] 在实施例6反应条件的基础上(即化合物5、(S)-叔丁基磺酰胺以及B(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>的摩尔比为1:1.5:3.0),反应中的还原剂NaBH<sub>4</sub>可以用LiBH<sub>4</sub>,KBH<sub>4</sub>,Me<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub>,BH<sub>3</sub>·THF,LiAlH<sub>4</sub>等替换;加成脱水反应的温度可以在40~80°C之间调整;其他反应条件不变,部分实验结果见表1。

[0045] 表1:实施例7~13制备化合物6的条件和结果

| 序号            | 加成脱水温度/°C | 还原剂                              | 收率/% | ee 值/% |
|---------------|-----------|----------------------------------|------|--------|
| [0046] 实施例 7  | 60        | LiBH <sub>4</sub>                | 78   | 98.1   |
| 实施例 8         | 60        | KBH <sub>4</sub>                 | 75   | 97.8   |
| 实施例 9         | 60        | Me <sub>4</sub> NBH <sub>4</sub> | 66   | 97.6   |
| 实施例 10        | 60        | BH <sub>3</sub> ·THF             | 65   | 97.9   |
| [0047] 实施例 11 | 60        | LiAlH <sub>4</sub>               | 61   | 97.8   |
| 实施例 12        | 40        | NaBH <sub>4</sub>                | 54   | 95.8   |
| 实施例 13        | 80        | NaBH <sub>4</sub>                | 80   | 98.2   |

[0048] 实施例14:化合物7的合成

[0049]  $N_2$ 保护下,将实施例6制备的50mmol化合物6和100mL THF加入反应瓶中,搅拌混合均匀后再加入100mmol三氯化铝,搅拌混合均匀后将反应体系温度升至40°C,并保温搅拌反应3h,停止加热,搅拌下将反应混合物倒入150mL冰水中,用200mL乙酸乙酯分3次萃取,合并有机层,加入氨水,调节pH至8~9,分出有机相,水相用100mL乙酸乙酯分两次萃取,合并有机层,干燥,减压蒸去溶剂,得粗固体,向粗固体中加入50mL异丙醇,搅拌后再加入200mL石油醚打浆,过滤析出的固体,干燥后得化合物7,收率90%,ee值99.2%。结构通过MS和 $^1H$  NMR确证。ESI-LRMS  $m/z$ :299.2[M+H] $^+$ , $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :7.77-7.54 (m, 4H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.32~7.19 (m, 2H), 6.59 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 4.73 (q,  $J=12.3$ , 1H), 1.98 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.27 (d,  $J=12.2$ Hz, 3H)。

[0050] 实施例15:杜韦利西布的合成

[0051] 将60mmol化合物7,50mmol次黄嘌呤,150mmol DTBP,2.5mmol  $Cu(acac)_2$ 以及300mL DMF依次加入反应瓶中,将反应体系温度升至110°C并保温搅拌反应12h。停止反应,反应液冷却至室温后加入饱和碳酸钠溶液调节pH至8左右,用200mL乙酸乙酯分3次萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂,向残留物中加入50mL乙酸乙酯和200mL石油醚,室温搅拌0.5h,过滤析出的固体,干燥后得杜韦利西布,收率89%,纯度99.2%。结构通过MS和 $^1H$  NMR表征,ESI-LRMS  $m/z$ :417.2[M+H] $^+$ , $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :9.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68-7.51 (m, 4H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.65 (q,  $J=3.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 1.38 (d,  $J=3.9$ Hz, 3H)。

[0052] 实施例16:杜韦利西布的合成

[0053] 将60mmol化合物7,50mmol次黄嘌呤,75mmol DTBP,1.5mmol  $Cu(acac)_2$ 以及300mL DMF依次加入反应瓶中,将反应体系温度升至110°C并搅拌保温反应12h。后处理操作同实施例15,收率68%,纯度97.7%。

[0054] 实施例17:杜韦利西布的合成

[0055] 将60mmol化合物7,50mmol次黄嘌呤,150mmol DTBP,4.0mmol  $Cu(acac)_2$ 以及300mL DMF依次加入反应瓶中,将反应体系温度升至110°C并搅拌保温反应12h。后处理操作同实施例15,收率90%,纯度99%。

[0056] 实施例18:杜韦利西布的合成

[0057] 将60mmol化合物7,50mmol次黄嘌呤,100mmol DTBP,2.5mmol  $Cu(acac)_2$ 以及300mL DMF依次加入反应瓶中,将反应体系温度升至110°C并搅拌保温反应12h。后处理操作同实施例15,收率81%,纯度98.9%。

[0058] 在实施例15反应条件的基础上(即次黄嘌呤、化合物7、氧化剂以及催化剂的摩尔比为1:1.2:3:0.05),反应中的氧化剂DTBP可以用TBHP、CHP、*m*-CPBA、BPO替换;反应体系温度可以在60°C~120°C之间调整;反应中的催化剂 $Cu(acac)_2$ 可以用 $CuCl_2$ 、 $CuBr_2$ 、 $CuI_2$ 、 $Cu(OAc)_2$ 替换,其他反应条件不变,部分实验结果见表2。

[0059] 表2:实施例19~30制备杜韦利西布的条件和结果

| 序号     | 温度/°C | 催化剂 | 氧化剂 | 收率/% | 纯度/% |
|--------|-------|-----|-----|------|------|
| [0060] |       |     |     |      |      |

[0061]

|        |     |                       |        |    |      |
|--------|-----|-----------------------|--------|----|------|
| 实施例 19 | 110 | Cu(acac) <sub>2</sub> | CHP    | 67 | 97.5 |
| 实施例 20 | 110 | Cu(acac) <sub>2</sub> | m-CPBA | 73 | 98.2 |
| 实施例 21 | 110 | Cu(acac) <sub>2</sub> | BPO    | 82 | 98.5 |
| 实施例 22 | 110 | Cu(acac) <sub>2</sub> | TBHP   | 86 | 99.2 |
| 实施例 23 | 110 | CuCl <sub>2</sub>     | DTBP   | 64 | 97.7 |
| 实施例 24 | 110 | CuBr <sub>2</sub>     | DTBP   | 79 | 98.8 |
| 实施例 25 | 110 | CuI <sub>2</sub>      | DTBP   | 85 | 98.9 |
| 实施例 26 | 110 | Cu(OAc) <sub>2</sub>  | DTBP   | 84 | 99.1 |
| 实施例 27 | 60  | Cu(acac) <sub>2</sub> | DTBP   | 56 | 98.1 |
| 实施例 28 | 80  | Cu(acac) <sub>2</sub> | DTBP   | 71 | 98.7 |
| 实施例 29 | 100 | Cu(acac) <sub>2</sub> | DTBP   | 84 | 99.1 |
| 实施例 30 | 120 | Cu(acac) <sub>2</sub> | DTBP   | 88 | 99.0 |

[0062] 以上实施例仅表达了本发明的实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。