



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111574463 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 14

(21) 申请号 201910122790.3

WO 2016207364 A1, 2016. 12. 29

(22) 申请日 2019. 02. 19

CN 105906627 A, 2016. 08. 31

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 103319483 A, 2013. 09. 25

申请公布号 CN 111574463 A

CN 105541844 A, 2016. 05. 04

(43) 申请公布日 2020. 08. 25

刘祥生, 等. 利格列汀的合成. 《中国医药工业杂志》. 2016, 第47卷(第1期),

(73) 专利权人 鲁南制药集团股份有限公司
地址 276005 山东省临沂市红旗路209号

王悦, 等. 利格列汀合成路线图解. 《中国医药工业杂志》. 2014, 第45卷(第11期),

(72) 发明人 张贵民 王本利 黄文波

审查员 史娇阳

(51) Int. Cl.

C07D 239/74 (2006. 01)

C07D 473/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 107936023 A, 2018. 04. 20

CN 107936023 A, 2018. 04. 20

CN 107936023 A, 2018. 04. 20

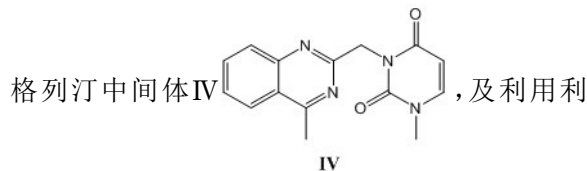
权利要求书2页 说明书20页

(54) 发明名称

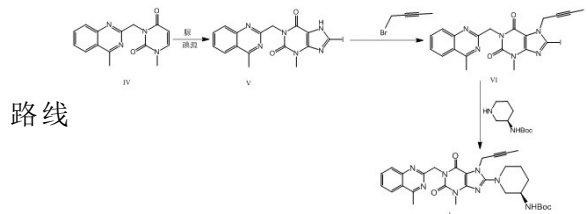
一种利格列汀中间体化合物IV

(57) 摘要

本发明属于医药化工领域, 本发明公开了利

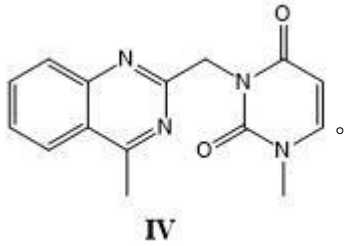


格列汀中间体IV合成利格列汀重要中间体的新

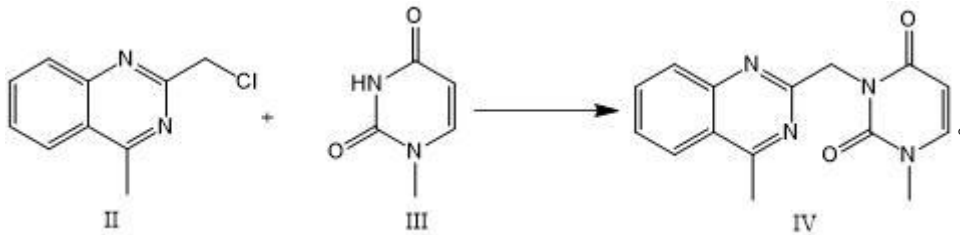


, 本发明合成的利格列汀中间体IV, 收率高, 操作简单, 生产成本显著降低, 适合工业化生产, 本合成路线解决了现有技术中利格列汀中间体自身偶合及有较大杂质产生的问题。

1. 一种如式IV所示的利格列汀中间体化合物:



2. 根据权利要求1所述的中间体化合物IV的制备方法,其特征在于,制备方法包括如下步骤:碱的作用下2-氯甲基-4-甲基喹唑啉II和1-甲基尿嘧啶III在有机溶剂中,控温条件下反应得到中间体IV,反应路线如下:



3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的碱选自有机碱或无机碱,其中有机碱选自三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、醋酸钾、醋酸钠当中的一种或两种;无机碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠其中的一种或两种。

4. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂选自DMSO、NMP、DMF、1,4-二氧六环、甲苯中的一种或其组合;反应温度为70℃~100℃。

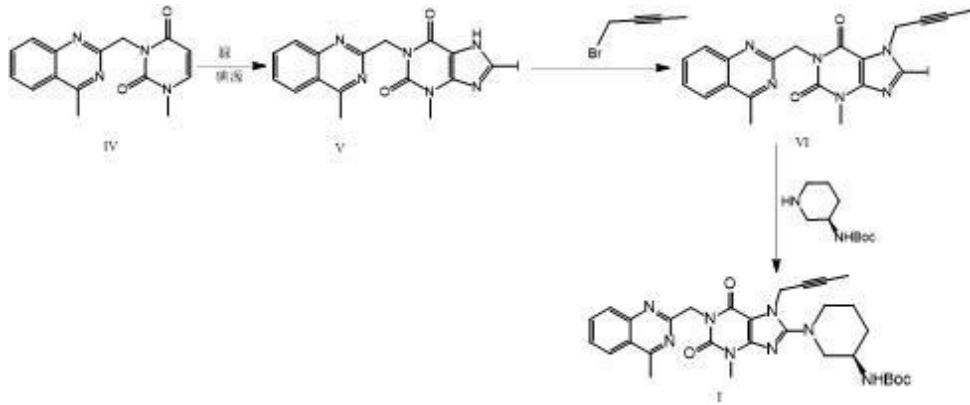
5. 权利要求1所述的化合物IV用于制备利格列汀的用途。

6. 一种权利要求1所述的化合物IV制备利格列汀中间体8-[(3*R*)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮I的方法,包括如下步骤:

步骤1:将化合物IV与脲、碘源加入有机溶剂中,加入催化剂及活性炭反应,得到中间体V;

步骤2:中间体V与1-溴-2-丁炔在碱性条件下发生亲核取代得到中间体VI;

步骤3:在碱的作用下中间体VI与*R*-3-(*Boc*-氨基)哌啶反应得到8-[(3*R*)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮I,其合成路线如下:



步骤1中催化剂选TMSI、TMSOTf、 CoCl_2 、HSiW、HPW中的一种或两种；
 步骤1中碘源选自碘化钾、碘化钠、四丁基碘化铵中的一种或两种；
 步骤2中所用的碱选自碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺中的一种或两种；
 步骤3中所用碱选自丁基锂、二异丙基氨基锂、二(三甲基硅基)氨基锂中的一种或两种。

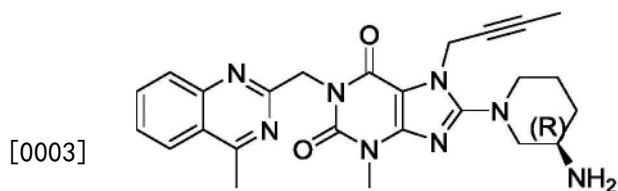
一种利格列汀中间体化合物IV

技术领域

[0001] 本发明属于医药化工领域,具体涉及一种利格列汀中间体化合物IV。

背景技术

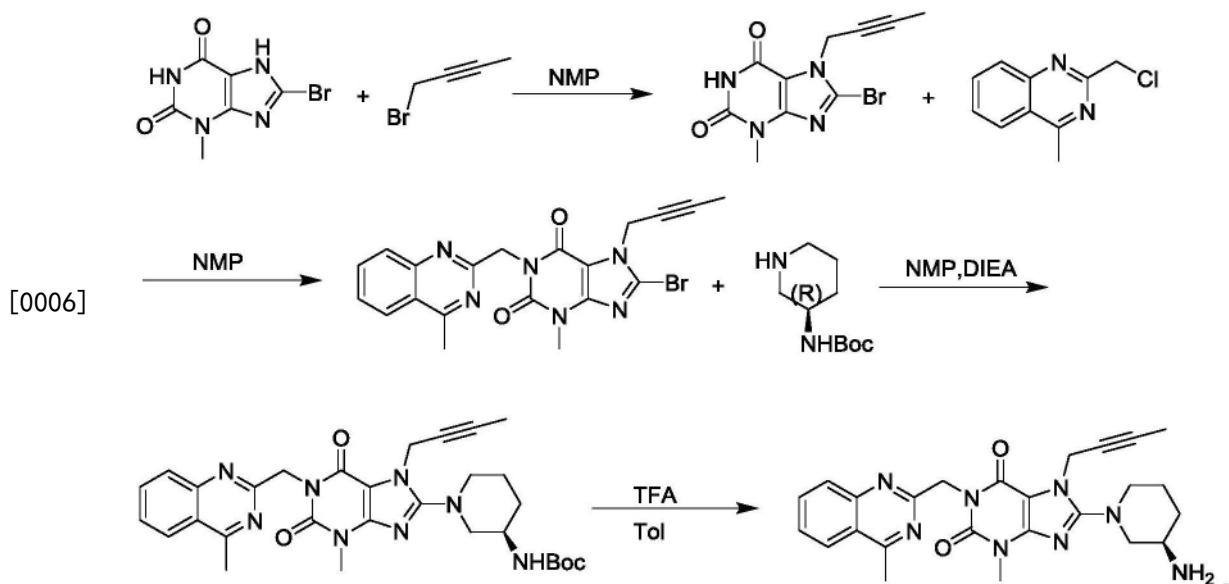
[0002] 利格列汀(linagliptin),化学名为8-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮;分子式: $C_{25}H_{28}N_8O_2$;分子量:472.54;CAS登记号:668270-12-0,结构式如下:



linagliptin

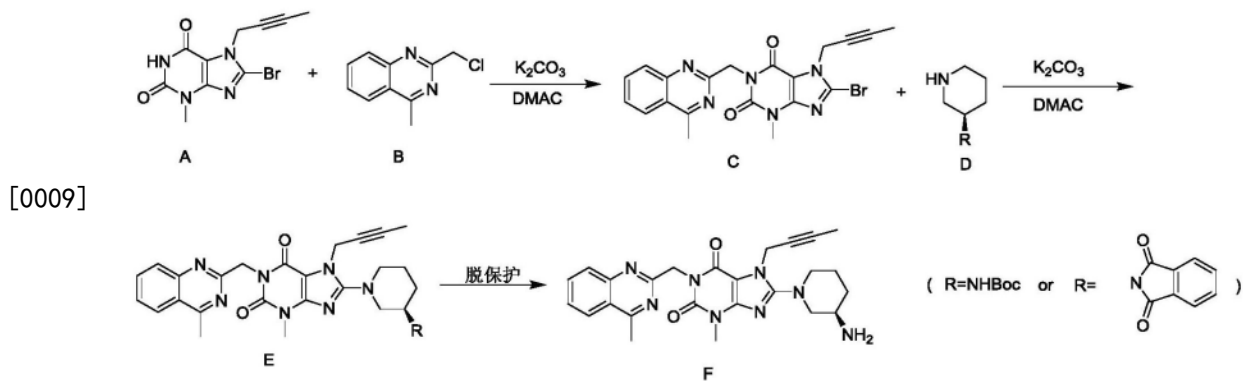
[0004] 利格列汀是德国勃林格殷格翰制药公司开发的口服降糖药物,是一种选择性二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,于2011年5月2日经美国FDA批准上市,商品名为Tradjenta,2013年4月,利格列汀获得中国国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准在中国上市销售,临床结果已经显示该类药物具有良好的降糖效果,具有高选择性、长效和口服有效的特点,同时具有良好的安全性和耐受性。

[0005] 目前,利格列汀的合成主要是以3-甲基-8-卤代黄嘌呤或8-卤代-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤为基本母核,依次在1位氮原子连接喹唑啉环,8位碳原子连接(R)-3-氨基哌啶而得。国内外对于利格列汀的合成方法研究较多,如文献(中国药物化学杂志,2011年第21卷第5期408页;J Med Chem,2007,58(26):6450-6453;CN105936634A)中公开了利格列汀的合成路线:以3-甲基-8-溴代黄嘌呤原料,经3次取代反应和水解反应制得利格列汀,合成路线如下:



[0007] 中国专利CN105503872A按照上述工艺合成的过程中,发现新的未知杂质,该杂质并非是上述反应的中间体。

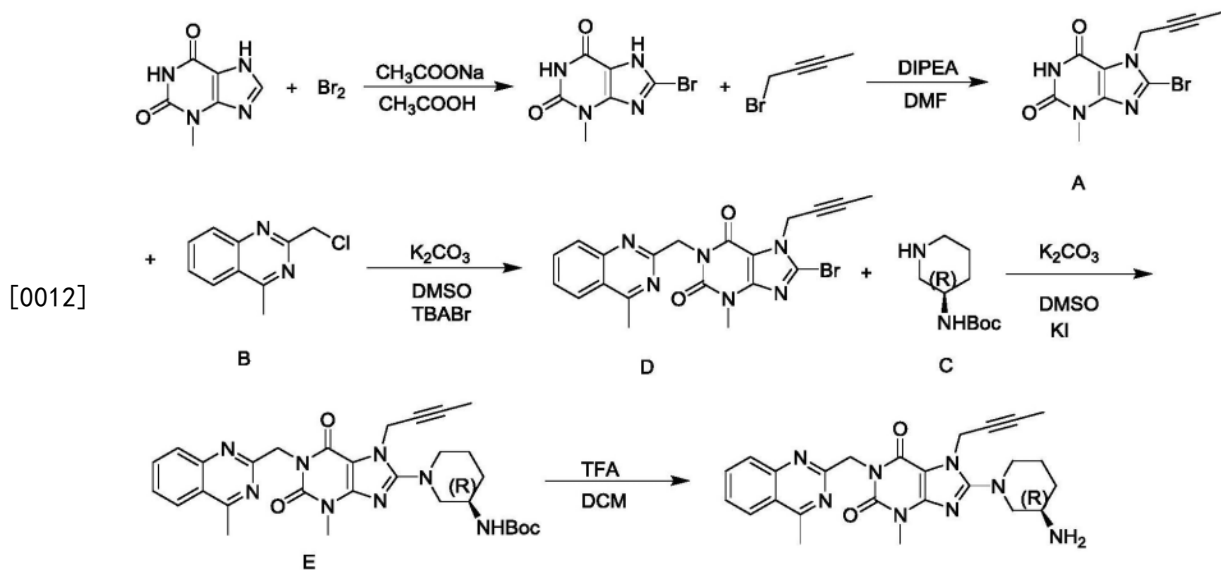
[0008] 专利文献W0200551950、W02015004599、CA2586938、CN104496989A、CN104387390A分别公开了一种利格列汀工业化制备工艺,该工艺是以8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤(化合物A)为起始原料,在碱性条件下与2-氯甲基-4-甲基喹唑啉(化合物B)发生亲核取代反应生成8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮(化合物C),基团保护的哌啶衍生物(化合物D)取代化合物C的8位溴原子生成化合物E,最后经过脱保护基,生成终产品利格列汀再精制得利格列汀精品,合成路线如下:



[0010] 该工艺反应周期长,操作繁琐且中间体A容易自身偶合,高温下容易脱溴,给后续提纯带来困难,不适合工业化大生产。

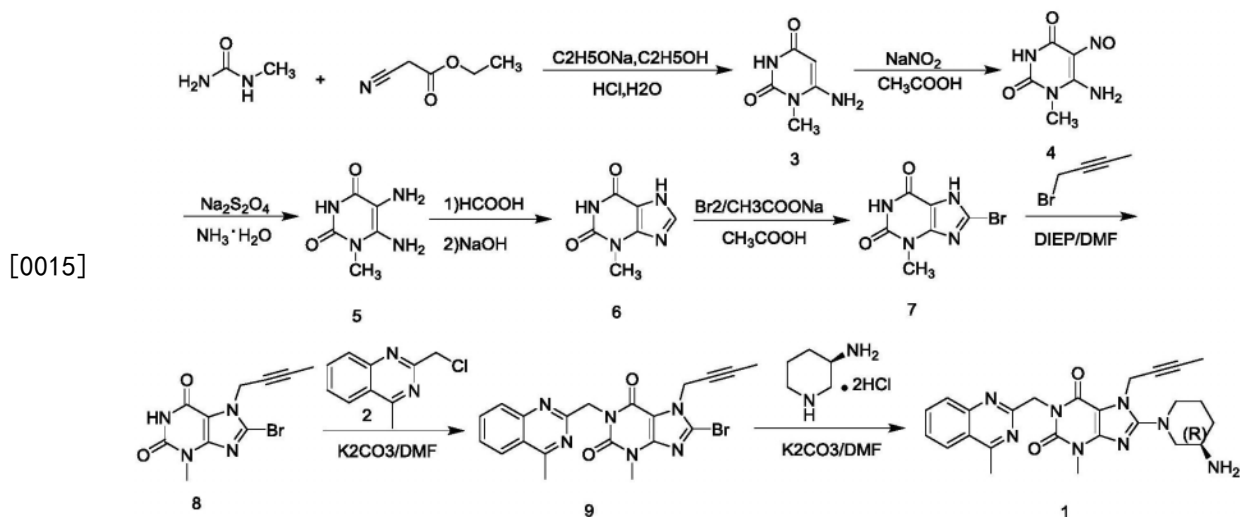
[0011] 专利文献W02014/097314A1以3-甲基黄嘌呤为起始原料,通过溴化生成8-溴-3-甲基黄嘌呤,再和1-溴-2-丁炔在缚酸剂N,N-二异丙基乙胺存在下反应生成化合物A(8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤),化合物A和化合物B(2-氯甲基-4-甲基喹唑啉)在DMSO溶液中,碳酸钾作缚酸剂,四丁基溴化铵做相转移催化剂,反应制备得到中间体D(8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮),接着以碳酸钾作缚酸剂,碘化钾做催化剂,和化合物C((R)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶)反应制备得到中间体E(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤),最后以三氟乙酸脱保护即得利格

列汀,合成路线如下:



[0013] 该工艺操作步骤繁琐每一步产物都要提纯后投入下一步反应,1-溴-2-丁炔极易与8-溴-3-甲基黄嘌呤1位N原子偶合生成新的杂质,且中间体A仍然存在自身偶合,产生二聚杂质。

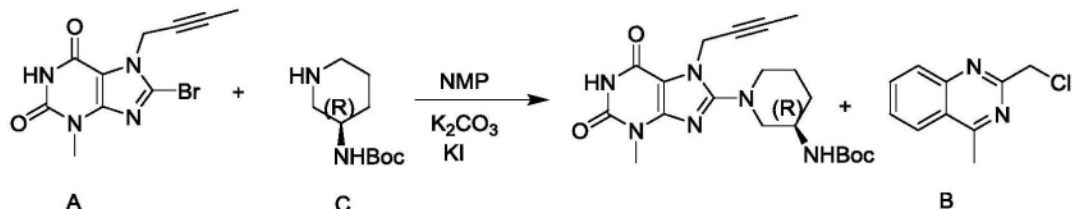
[0014] 刘祥生等在《利格列汀的合成》,([J]《中国医药工业杂志》2016.47(1):4-7)中以甲基脲与氰乙酸乙酯为原料,经缩合闭环、亚硝基化、还原、闭环、溴代、与1-溴-2-丁炔发生亲核取代反应得到8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(8),再与2-氯甲基-4-甲基喹啉(2)发生烷基化反应,最后与(R)-3-氨基哌啶二盐酸盐发生亲核取代反应得到利格列汀,合成路线如下:



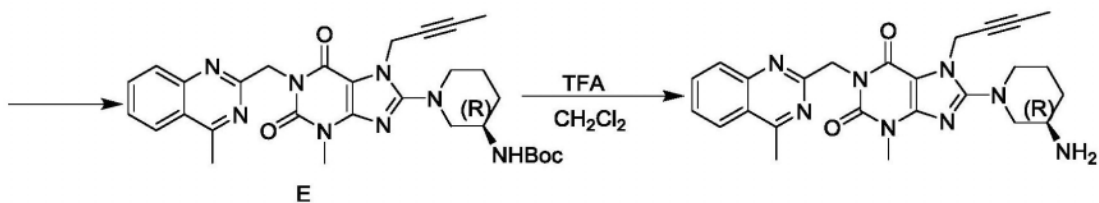
[0016] 该方法路线很长,并且使用到易爆的亚硝酸类化合物,收率也不高,最终总收率仅有27%,在一定程度上限制了该方法的工业化应用。

[0017] 在研究了以上利格列汀合成路线后发现化合物8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(8)是合成利格列汀中十分关键的中间体;但反应中化合物1-溴-2-丁炔极易与化合物3-甲基-8-溴黄嘌呤(7)的1位氮原子偶合产生新杂质,同时化合物7的8位活泼溴极容易与1位N发生亲核取代反应,产生二聚体杂质。

[0018] 为了解决此类问题,专利文献CN104844602A,公开了一种利格列汀的制备方法,该工艺是在碳酸钾盐或者碳酸钠存在下,以含碘无机盐为催化剂,以N-甲基-2-吡咯烷酮或N,N-二甲基甲酰胺为溶剂,30~80℃条件下,化合物A(8-溴-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮)与化合物C((R)-3-氨基哌啶类化合物)反应,反应结束不经分离直接加入化合物B(2-氯甲基-4-甲基喹唑啉),生成化合物E(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-哌啶-1-基]-2,6-二酮-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤),化合物E脱保护得利格列汀,合成路线如下:



[0019]



[0020] 该工艺通过改变反应顺序和“一锅法”的实施,使产率得到了提高,但是该工艺仍然不能完全避免化合物A自身偶合反应,且该工艺为了提高利格列汀的纯度,用到了含碘类无机盐为催化剂,这无疑增加了生产成本。

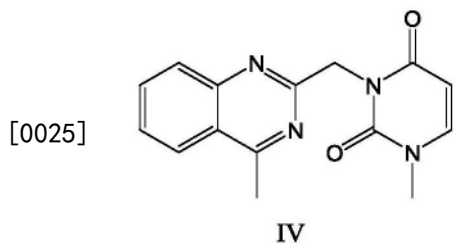
[0021] 综上所述,现有技术中利格列汀制备方法都存在问题,或杂质多且难去除,收率低,纯度低;或技术要求高、环境污染严重、生产成本低;因此为利格列汀合成探究一条操作简便、生产周期较短、收率更高、更适合工业化生产的工艺路线仍然是目前需要解决的问题。

发明内容

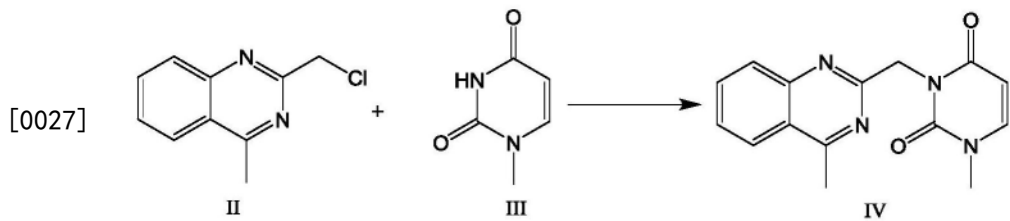
[0022] 为了解决现有技术中利格列汀制备过程杂中质多且难去除,收率低,纯度低;或技术要求高、环境污染严重、生产成本低等问题,本发明提供了一种利格列汀中间体IV,并提供了该化合物的制备方法;以及利用该化合物合成利格列汀重要中间体8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮I的新方法,该方法避免反应过程中较大杂质产生,以绿色催化剂代替传统催化剂,反应更加温和、经济环保且收率高,适于工业化生产。

[0023] 本发明具体通过如下技术方案实现:

[0024] 一种如式IV所示利格列汀中间体化合物:



[0026] 一种利格列汀中间体化合物IV的制备方法,包括如下步骤:将2-氯甲基-4-甲基喹唑啉II,1-甲基尿嘧啶III加入有机溶剂中,加热搅拌至固体全部溶解,控温条件下缓慢加入碱反应得到中间体IV,反应路线如下:



[0028] 优选方案,所述的碱选自有机碱或无机碱,其中有机碱选自三乙胺(TEA)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)当中的一种或两种;无机碱选自碳酸钾、碳酸钠,碳酸氢钠、磷酸氢二钠其中的一种或两种;其中特别优选三乙胺(TEA)。

[0029] 优选方案,所述的化合物II、化合物III和碱投料摩尔比为1:1.1~2.5:1.1~2.5,其中特别优选1:1.2:1.8。

[0030] 优选方案,所述的有机溶剂选自DMSO、NMP、DMF、1,4-二氧六环、甲苯中的一种或其组合。

[0031] 优选方案,所述反应的反应温度为70℃~100℃,特别优选80℃~85℃。

[0032] 在一优选方案中,后处理操作,反应结束后,缓慢加入乙醇和纯化水(V/V=1:2),控温搅拌,抽滤,滤饼用乙醇和纯化水混合溶剂洗涤、干燥,即得中间体IV。

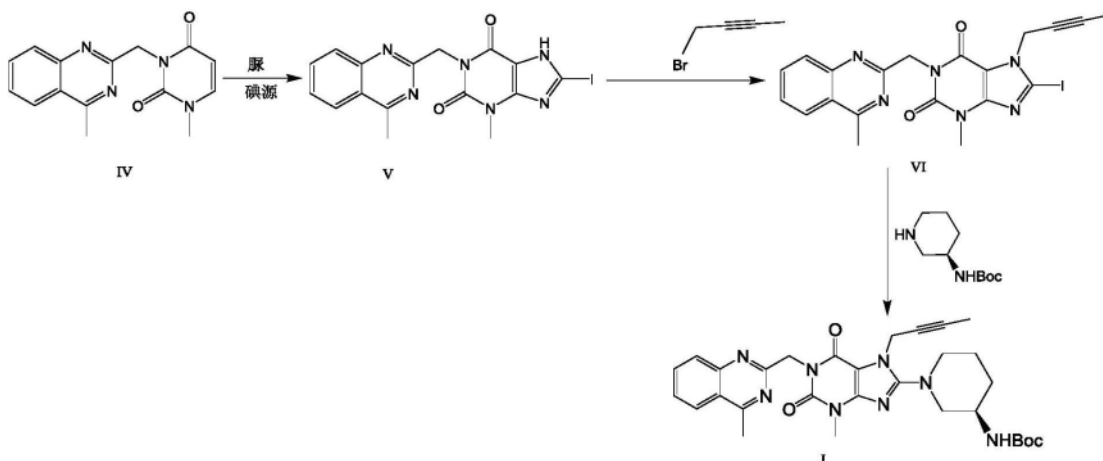
[0033] 所述化合物IV用于制备利格列汀中间体的用途。

[0034] 所述化合物IV用于制备利格列汀重要中间体8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮I的用途,制备方法包括如下步骤:

[0035] 步骤1:将化合物IV与脲、碘源加入有机溶剂中,加入催化剂及活性炭反应,得到中间体V;

[0036] 步骤2:中间体V与1-溴-2-丁炔在碱性条件下发生亲核取代反应得到中间体VI;

[0037] 步骤3:在碱的作用下中间体VI与R-3-(Boc-氨基)哌啶反应得到8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮I,其合成路线如下:



[0038]

[0039] 优选的,在以下部分进一步详细地描述以上步骤:

[0040] 步骤1化合物V的制备:

[0041] 化合物V的制备方法包括如下步骤:将化合物IV与脲、碘源加入有机溶剂中,控温条件下加入催化剂及活性炭,继续搅拌至反应结束得到中间体V。

[0042] 优选方案,所述催化剂选自TMSI、TMSOTf、 CoCl_2 、HSiW、HPW、HPM中的一种或两种,特别优选HSiW。

[0043] 优选方案,所述催化剂的用量为化合物IV质量的1.0%~10%,特别优选7.0%。

[0044] 优选方案,所述的碘源选自碘化钾、碘化钠、四丁基碘化铵中的一种或两种,特别优选碘化钾。

[0045] 优选方案,所述化合物IV、脲及碘源的投料摩尔比为:1:1.05~2.5:1.05~2.5,特别优选1:1.1:1.1。

[0046] 优选方案,所述的活性炭的用量为化合物IV、脲、碘源三者总质量的3.0%~10%,特别优选6.0%。

[0047] 优选方案,所述有机溶剂选自DMSO、NMP、DMF、1,4-二氧六环、甲苯中的一种或其混合,特别优选DMF。

[0048] 优选方案,所述反应温度为70℃~100℃,特别优选80℃~85℃。

[0049] 在一优选方案中,反应结束后需进行后处理操作,具体的为,反应结束后降温,反应液加入有机溶剂萃取、萃取液经抽滤、洗涤、浓缩体积至加入萃取溶剂的二分之一,加入有机溶剂析晶得到化合物V;所述的萃取溶剂为苯、甲苯、二甲苯中的一种或其混合;析晶溶剂选自石油醚、丙酮、正庚烷、正己烷、环己烷中的一种或其混合溶液,特别优选环己烷。

[0050] 步骤2化合物VI的制备:

[0051] 化合物VI的制备方法包括如下步骤:将中间体化合物V、1-溴-2-丁炔、碱加入有机溶剂中,加热70~75℃搅拌反应,TLC检测反应完毕后,反应液降温后经抽滤,滤饼经洗涤、干燥得中间体化合物VI。

[0052] 优选方案,所述反应碱选自碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺中的一种或两种,特别优选N,N-二异丙基乙胺。

[0053] 优选方案,所述反应有机溶剂选自甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲苯、1,4-二氧六环中的一种或其混合,特别优选N,N-二甲基甲酰胺。

[0054] 优选方案,所述反应化合物V、1-溴-2-丁炔及碱的投料摩尔比为:1:1.01~2.5:

1.01~2.5,特别优选1:1.02:1.05。

[0055] 在一优选方案中,反应结束后需进行后处理操作,具体的为,反应结束后反应液降温至20~25℃,保温搅拌反应,抽滤,滤饼经打浆洗涤、干燥得中间体化合物VI;洗涤所用溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、丙酮中的一种或其混合,特别优选乙醇。

[0056] 步骤3化合物I的制备:

[0057] 将化合物VI、R-3-(Boc-氨基)哌啶加入到甲苯中,加热至60℃~65℃,搅拌至固体完全溶解,惰性气体保护下,加入碱,反应结束后反应液经洗涤、干燥、浓缩后析晶得到化合物I。

[0058] 优选方案,所述反应的碱选自丁基锂、二异丙基氨基锂、二(三甲基硅基)氨基锂中的一种或其混合,特别优选二(三甲基硅基)氨基锂。

[0059] 优选方案,所述化合物VI、R-3-(Boc-氨基)哌啶及碱的投料摩尔比为1:1.1~2.0:1.1~2.0,特别优选1:1.4:1.3。

[0060] 在一优选方案中,反应结束后需进行后处理操作,具体的为,反应结束后反应液降温至20~25℃,反应液经纯化水及饱和食盐水洗涤、干燥后浓缩至甲苯溶剂的四分之一后加有机溶剂析晶;析晶溶剂选自石油醚、丙酮、正庚烷、正己烷、环己烷中的一种或其混合溶液,特别优选环己烷。

[0061] 另,本发明中惰性气体通常选择氮气、氩气,其中特别优选氩气。

[0062] 与现有技术相比,本发明取得的技术效果是:

[0063] 1.提供了一种利格列汀中间体化合物IV,并提供了一种利用该化合物简便高效制备利格列汀重要中间体8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮I的新方法,整个合成方法操作简便、反应收率高、所得产品纯度高;

[0064] 2.以1-甲基尿嘧啶为起始原料,所得新中间体1-甲基-3-((4-甲基喹唑啉-2-基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮IV在后续取代反应中无二聚杂质产生;

[0065] 3.化合物V的合成中,以含碘盐为碘化试剂,与传统碘化试剂如碘单质相比,其具有毒性小,使用条件温和,转化率高的优点;以相对温和的催化剂替代传统强氧化性的TBHP及浓硫酸催化剂,使合成方法更加经济环保,同时避免了对反应设备的腐蚀,后处理简单,更适合工业化生产;

[0066] 4.在与R-3-(Boc-氨基)哌啶反应中使用更加温和的有机碱替代无机碱,反应更加温和、经济环保且收率较高。

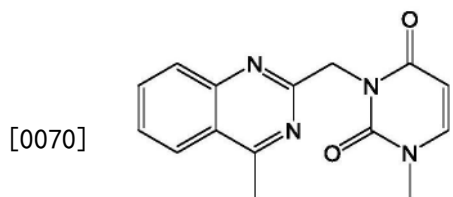
[0067] 综上所述,本发明提供了一种新化合物及利用该化合物合成利格列汀中间体8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮I的新方法,该方法避免使用危险化学试剂,且合成的中间体不会产生自身偶合,减少杂质产生,以绿色催化剂代替传统催化剂,反应更加温和、经济环保且收率较高,适于工业化生产。

具体实施方式

[0068] 下面通过实施例来进一步说明本发明。应该正确理解的是:本发明的实施例仅仅是用于说明本发明,而不是对本发明的限制,所以,在本发明的方法前提下对本发明的简单

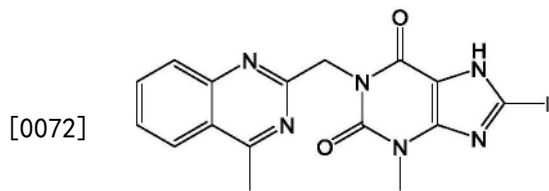
改进均属本发明要求保护的范围。

[0069] 对本发明得到的新化合物结构确证：



IV

[0071] 化合物IV的谱图数据：ESI-HRMS： $m/z=283.1160 [M+H]^+$ ； 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6)： δ 8.03-8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)； ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6)： δ 170.66, 162.55, 161.21, 152.11, 149.24, 142.16, 132.83, 131.73, 128.54, 123.22, 122.98, 103.13, 49.87, 35.62, 24.11.



V

[0073] 化合物V的谱图数据：ESI-HRMS： $m/z=449.0178 [M+H]^+$ ； 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6)： δ 8.02-8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.86-7.88 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79-7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53-7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)； ^{13}C NMR (400MHz, DMSO- d_6)： δ 170.68, 161.24, 155.10, 152.13, 150.33, 149.26, 145.16, 132.85, 131.92, 128.55, 123.23, 122.96, 114.63, 49.86, 32.62, 23.41.

[0074] 化合物IV的制备

[0075] 实施例1

[0076] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基咪唑啉 II 19.26g (100mmol), 1-甲基尿嘧啶 III 13.24g (105mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮80ml, 加热至80~85℃, 搅拌溶解, 缓慢滴加三乙胺 18.21g (180mmol), 滴毕, 控温80~85℃, 搅拌反应3~4h, TLC检测反应完毕后, 降温至50~55℃, 缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml), 控温20~25℃, 搅拌反应1.5~2h, 析晶完全, 抽滤, 滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤, 50℃真空度干燥8h, 即得化合物IV, 摩尔收率93.6%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0077] 实施例2

[0078] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基咪唑啉19.26g (100mmol), 1-甲基尿嘧啶13.24g (105mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮80ml, 加热至80~85℃, 搅拌溶解, 缓慢滴加三乙胺11.13g (110mmol), 滴毕, 控温80~85℃, 搅拌反应3~4h, TLC检测反应完毕后, 降温至50~55℃, 缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml), 控温20~25℃, 搅拌反应1.5~2h, 析晶完全, 抽滤, 滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤, 50℃真空度干燥8h, 即得化合物IV, 摩尔收率93.0%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0079] 实施例3

[0080] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g (100mmol), 1-甲基尿嘧啶13.24g (105mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮80ml, 加热至80~85℃, 搅拌溶解, 缓慢滴加三乙胺25.30g (250mmol), 滴毕, 控温80~85℃, 搅拌反应3~4h, TLC检测反应完毕后, 降温至50~55℃, 缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml), 控温20~25℃, 搅拌反应1.5~2h, 析晶完全, 抽滤, 滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤, 50℃真空度干燥8h, 即得化合物IV, 摩尔收率93.5%, 纯度99.8%, 最大单杂0.02%。

[0081] 实施例4

[0082] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g (100mmol), 1-甲基尿嘧啶13.24g (105mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮80ml, 加热至80~85℃, 搅拌溶解, 缓慢滴加三乙胺10.12g (100mmol), 滴毕, 控温80~85℃, 搅拌反应3~4h, TLC检测反应完毕后, 降温至50~55℃, 缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml), 控温20~25℃, 搅拌反应1.5~2h, 析晶完全, 抽滤, 滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤, 50℃真空度干燥8h, 即得化合物IV, 摩尔收率92.5%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0083] 实施例5

[0084] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g (100mmol), 1-甲基尿嘧啶13.24g, (105mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮80ml, 加热至80~85℃, 搅拌溶解, 缓慢滴加三乙胺26.31g (260mmol), 滴毕, 控温80~85℃, 搅拌反应4~5h, TLC检测反应完毕后, 降温至50~55℃, 缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml), 控温20~25℃, 搅拌反应2~3h, 析晶完全, 抽滤, 滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤, 50℃真空度干燥8h, 即得化合物IV, 摩尔收率93.6%, 纯度99.7%, 最大单杂0.02%。

[0085] 实施例6

[0086] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g (100mmol), 1-甲基尿嘧啶13.24g, (105mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮80ml, 加热至70~75℃, 搅拌溶解, 缓慢滴加N,N-二异丙基乙胺23.26g (180mmol), 滴毕, 控温70~75℃, 搅拌反应3~4h, TLC检测反应完毕后, 降温至50~55℃, 缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml), 控温20~25℃, 搅拌反应1.5~2h, 析晶完全, 抽滤, 滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤, 50℃真空度干燥8h, 即得化合物IV, 摩尔收率93.4%, 纯度99.8%, 最大单杂0.01%。

[0087] 实施例7

[0088] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g (100mmol), 1-甲基尿嘧啶13.24g (105mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮80ml, 加热至95~100℃, 搅拌溶解, 缓慢加入4-二甲氨基吡啶22g (180mmol), 控温95~100℃, 搅拌反应3~4h, TLC检测反应完毕后, 降温至50~55℃, 缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml), 控温20~25℃, 搅拌反应1.5~2h, 析晶完全, 抽滤, 滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤, 50℃真空度干燥8h, 即得化合物IV, 摩尔收率93.4%, 纯度99.8%, 最大单杂0.02%。

[0089] 实施例8

[0090] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g (100mmol), 1-甲基尿嘧啶13.24g (105mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮80ml, 加热至65~70℃, 搅拌溶解, 缓慢滴加DBU27.40g (180mmol), 滴毕, 控温65~70℃, 搅拌反应3~4h, TLC检测反应完毕后, 降温至50~55℃, 缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml), 控温20~25℃, 搅拌反应1.5~2h, 析晶完全, 抽滤, 滤

饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤,50℃真空度干燥8h,即得化合物IV,摩尔收率93.3%,纯度99.8%,最大单杂0.01%。

[0091] 实施例9

[0092] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g(100mmol),1-甲基尿嘧啶13.24g(105mmol),二甲亚砜90ml,加热至100~105℃,搅拌溶解,缓慢加入碳酸钠19.08g(180mmol),控温100~105℃,搅拌反应3~4h,TLC检测反应完毕后,降温至50~55℃,缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml),控温20~25℃,搅拌反应1.5~2h,析晶完全,抽滤,滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤,50℃真空度干燥8h,即得化合物IV,摩尔收率93.2%,纯度99.7%,最大单杂0.03%。

[0093] 实施例10

[0094] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g(100mmol),1-甲基尿嘧啶13.24g(105mmol),N,N-二甲基甲酰胺85ml,加热至80~85℃,搅拌溶解,缓慢加入醋酸钾17.67g(180mmol),控温80~85℃,搅拌反应3~4h,TLC检测反应完毕后,降温至50~55℃,缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml),控温20~25℃,搅拌反应1.5~2h,析晶完全,抽滤,滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤,50℃真空度干燥8h,即得化合物IV,摩尔收率93.5%,纯度99.8%,最大单杂0.02%

[0095] 实施例11

[0096] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g(100mmol),1-甲基尿嘧啶13.24g(105mmol),1,4-二氧六环70ml,加热至80~85℃,搅拌溶解,缓慢加入碳酸氢钠15.1g(180mmol),控温80~85℃,搅拌反应3~4h,TLC检测反应完毕后,降温至50~55℃,缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml),控温20~25℃,搅拌反应1.5~2h,析晶完全,抽滤,滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤,50℃真空度干燥8h,即得化合物IV,摩尔收率93.0%,纯度99.9%,最大单杂0.01%。

[0097] 实施例12

[0098] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g(100mmol),1-甲基尿嘧啶13.9g(110mmol),甲苯90ml,加热至80~85℃,搅拌溶解,缓慢加入碳酸钾24.88g(180mmol),控温80~85℃,搅拌反应3~4h,TLC检测反应完毕后,降温至50~55℃,缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml),控温20~25℃,搅拌反应1.5~2h,析晶完全,抽滤,滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤,50℃真空度干燥8h,即得化合物IV,摩尔收率93.1%,纯度99.8%,最大单杂0.01%。

[0099] 实施例13

[0100] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g(100mmol),1-甲基尿嘧啶31.5g(250mmol),N,N-二甲基甲酰胺70ml,加热至80~85℃,搅拌溶解,缓慢加入醋酸钠24.50g(180mmol),控温80~85℃,搅拌反应4~5h,TLC检测反应完毕后,降温至50~55℃,缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml),控温20~25℃,搅拌反应2~2.5h,析晶完全,抽滤,滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤,50℃真空度干燥8h,即得化合物IV,摩尔收率93.6%,纯度99.8%,最大单杂0.02%。

[0101] 实施例14

[0102] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g(100mmol),1-甲基尿嘧啶12.6g

(100mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮80ml, 加热至80~85℃, 搅拌溶解, 缓慢加入磷酸氢二钠25.56g (180mmol), 控温80~85℃, 搅拌反应3~4h, TLC检测反应完毕后, 降温至50~55℃, 缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml), 控温20~25℃, 搅拌反应1.5~2h, 析晶完全, 抽滤, 滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤, 50℃真空度干燥8h, 即得化合物IV, 摩尔收率92.8%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0103] 实施例15

[0104] 三口烧瓶中加入2-氯甲基-4-甲基喹啉19.26g (100mmol), 1-甲基尿嘧啶32.8g (260mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮80ml, 加热至80~85℃, 搅拌溶解, 缓慢加入磷酸氢二钠21.60g (180mmol), 控温80~85℃, 搅拌反应4~5h, TLC检测反应完毕后, 降温至50~55℃, 缓慢加入乙醇(60ml)和纯化水(120ml), 控温20~25℃, 搅拌反应2~2.5h, 析晶完全, 抽滤, 滤饼用乙醇(20ml)和纯化水(40ml)混合溶剂洗涤, 50℃真空度干燥8h, 即得化合物IV, 摩尔收率93.5%, 纯度99.7%, 最大单杂0.03%。

[0105] 化合物V的制备

[0106] 实施例16

[0107] 三口烧瓶中加入化合物IV25.0g (88.5mmol), 脲5.85g (97.35mmol), 碘化钾16.16g (97.35mmol), N,N-二甲基甲酰胺130ml, 加热至80~85℃, 加入活性炭3g, HSiW1.75g, 继续搅拌反应8~9h, TLC检测反应完毕后降温至25~30℃, 加入甲苯150ml, 搅拌、抽滤, 滤液加入纯化水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约75ml, 加入环己烷40ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物V, 摩尔收率:94.8%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0108] 实施例17

[0109] 三口烧瓶中加入化合物IV25.0g (88.5mmol), 脲5.85g (97.35mmol), 碘化钾16.16g (97.35mmol), N,N-二甲基甲酰胺130ml, 加热至80~85℃, 加入活性炭3g、HSiW 0.25g, 继续搅拌反应8~9h, TLC检测反应完毕后降温至25~30℃, 加入甲苯150ml, 搅拌、抽滤, 滤液加入纯化水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约75ml, 加入环己烷40ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物V, 摩尔收率:93.9%, 纯度99.9%。最大单杂0.01%。

[0110] 实施例18

[0111] 三口烧瓶中加入化合物IV25.0g (88.5mmol), 脲5.85g (97.35mmol), 碘化钾16.16g (97.35mmol), 二甲亚砜140ml, 加热至80~85℃, 加入活性炭3g, HSiW 2.5g, 继续搅拌反应8~9h, 降温至25~30℃, 加入甲苯150ml, 搅拌、抽滤, 滤液加入纯化水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约75ml, 加入环己烷40ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物V, 摩尔收率:94.7%, 纯度99.8%, 最大单杂0.02%。

[0112] 实施例19

[0113] 三口烧瓶中加入化合物IV25.0g (88.5mmol), 脲5.85g (97.35mmol), 碘化钾16.16g (97.35mmol), N-甲基-2-吡咯烷酮130ml, 加热至80~85℃, 加入活性炭3g、HSiW0.225g, 继

续搅拌反应8~9h,降温至25~30℃,加入甲苯150ml,搅拌、抽滤,滤液加入纯化水洗涤三次,饱和食盐水洗涤,收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂,减压浓缩至约75ml,加入环己烷40ml,降温至0~5℃,搅拌析晶约2h,抽滤,滤饼用乙醇淋洗,抽滤,50℃真空度干燥10h,即得化合物V,摩尔收率:93.5%,纯度99.9%,最大单杂0.01%。

[0114] 实施例20

[0115] 三口烧瓶中加入化合物IV25.0g (88.5mmol),脲5.85g (97.35mmol),碘化钾16.16g (97.35mmol),甲苯130ml,加热至80~85℃,加入活性炭3g、HSiW2.75g,继续搅拌反应8~9h,降温至25~30℃,加入甲苯150ml,搅拌、抽滤,滤液加入纯化水洗涤三次,饱和食盐水洗涤,收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂,减压浓缩至约75ml,加入正己烷40ml,降温至0~5℃,搅拌析晶约2h,抽滤,滤饼用乙醇淋洗,抽滤,50℃真空度干燥10h,即得化合物V,摩尔收率:94.7%,纯度99.7%,最大单杂0.02%。

[0116] 实施例21

[0117] 三口烧瓶中加入化合物IV25.0g (88.5mmol),脲5.85g (97.35mmol),碘化钠18.10g (97.35mmol),1,4-二氧六环140ml,加热至80~85℃,加入活性炭2.9g、TMSOTf 1.75g,继续搅拌反应8~9h,降温至25~30℃,加入甲苯150ml,搅拌、抽滤,滤液加入纯化水洗涤三次,饱和食盐水洗涤,收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂,减压浓缩至约75ml,加入石油醚60ml,降温至0~5℃,搅拌析晶约2h,抽滤,滤饼用乙醇淋洗,抽滤,50℃真空度干燥10h,即得化合物V,摩尔收率:94.6%,纯度99.8%,最大单杂0.01%。

[0118] 实施例22

[0119] 三口烧瓶中加入化合物IV25.0g (88.5mmol),脲5.85g (97.35mmol),四丁基碘化铵35.96g (97.35mmol),二甲亚砜溶液100ml,加热至80~85℃,加入活性炭4.0g、HPW1.75g,继续搅拌反应8~9h,降温至25~30℃,加入苯120ml,搅拌、抽滤,滤液加入纯化水洗涤三次,饱和食盐水洗涤,收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂,减压浓缩至约60ml,加入丙酮60ml,降温至0~5℃,搅拌析晶约2h,抽滤,滤饼用乙醇淋洗,抽滤,50℃真空度干燥10h,即得化合物V,摩尔收率:94.8%,纯度99.8%,最大单杂0.02%。

[0120] 实施例23

[0121] 三口烧瓶中加入化合物IV25.0g (88.5mmol),脲5.85g (97.35mmol),碘化钾16.16g (97.35mmol),N-甲基吡咯烷酮110ml,加热至70~75℃,加入活性炭2.8g、HPM1.75g,继续搅拌反应8~9h,降温至25~30℃,加入对二甲苯160ml,搅拌、抽滤,滤液加入纯化水洗涤三次,饱和食盐水洗涤,收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂,减压浓缩至约80ml,加入正庚烷40ml,降温至0~5℃,搅拌析晶约2h,抽滤,滤饼用乙醇淋洗,抽滤,50℃真空度干燥10h,即得化合物V,摩尔收率:94.5%,纯度99.8%,最大单杂0.02%。

[0122] 实施例24

[0123] 三口烧瓶中加入化合物IV25.0g (88.5mmol),脲5.85g (97.35mmol),碘化钾15.42g (92.93mmol),N,N-二甲基甲酰胺130ml,加热至80~85℃,加入活性炭2.9g,杂多酸HSiW1.75g,继续搅拌反应8~9h,降温至25~30℃,加入间二甲苯160ml,搅拌、抽滤,滤液加入纯化水洗涤三次,饱和食盐水洗涤,收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂,减压浓缩至约80ml,加入环己烷40ml,降温至0~5℃,搅拌析晶约2h,抽滤,滤饼用乙醇淋洗,抽滤,50℃真空度干燥10h,即得化合物V,摩尔收率:94.3%,纯度99.9%,最大单杂

0.01%。

[0124] 实施例25

[0125] 三口烧瓶中加入化合物IV 25.0g (88.5mmol), 脲5.85g (97.35mmol), 碘化钾36.73g (221.25mmol), N,N-二甲基甲酰胺130ml, 加热至80~85℃, 加入活性炭4.0g, 杂多酸HSiW_{1.75}g, 继续搅拌反应8~9h, 降温至25~30℃, 加入邻二甲苯150ml, 搅拌、抽滤, 滤液加入纯化水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约75ml, 加入环己烷40ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物V, 摩尔收率:94.8%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0126] 实施例26

[0127] 三口烧瓶中加入化合物IV 25.0g (88.5mmol), 脲5.85g (97.35mmol), 碘化钾14.69g (88.5mmol), N,N-二甲基甲酰胺130ml, 加热至80~85℃, 加入活性炭2.8g, 杂多酸HSiW_{1.75}g, 继续搅拌反应8~9h, 降温至25~30℃, 加入甲苯150ml, 搅拌、抽滤, 滤液加入纯化水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约75ml, 加入环己烷40ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物V, 摩尔收率:93.8%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0128] 实施例27

[0129] 三口烧瓶中加入化合物IV 25.0g (88.5mmol), 脲5.85g (97.35mmol), 碘化钾38.20g (230.1mmol), N,N-二甲基甲酰胺130ml, 加热至80~85℃, 加入活性炭4.1g, 杂多酸HSiW_{1.75}g, 继续搅拌反应8~9h, 降温至25~30℃, 加入甲苯150ml, 搅拌、抽滤, 滤液加入纯化水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约75ml, 加入环己烷40ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物V, 摩尔收率:94.8%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0130] 实施例28

[0131] 三口烧瓶中加入化合物IV 25.0g (88.5mmol), 脲5.58g (92.93mmol), 碘化钾16.16g (97.35mmol), 1,4-二氧六环140ml, 加热至95~100℃, 加入活性炭2.1g, 杂多酸HSiW_{1.75}g, 继续搅拌反应8~9h, 降温至25~30℃, 加入甲苯150ml, 搅拌、抽滤, 滤液加入纯化水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约75ml, 加入环己烷40ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物V, 摩尔收率:94.7%, 纯度99.8%, 最大单杂0.02%。

[0132] 实施例29

[0133] 三口烧瓶中加入化合物IV 25.0g (88.5mmol), 脲13.29g (221.25mmol), 碘化钾16.16g (97.35mmol), 甲苯100ml, 加热至65~70℃, 加入活性炭5.6g, 杂多酸HSiW_{1.75}g, 继续搅拌反应8~9h, 降温至25~30℃, 加入甲苯150ml, 搅拌、抽滤, 滤液加入纯化水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约75ml, 加入环己烷40ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物V, 摩尔收率:94.4%, 纯度99.7%, 最大单杂0.02%。

[0134] 实施例30

[0135] 三口烧瓶中加入化合物IV 25.0g (88.5mmol), 脲5.36g (88.5mmol), 碘化钾16.16g

(97.35mmol), N,N-二甲基甲酰胺130ml, 加热至100~105℃, 加入活性炭1.0g, 杂多酸 HSiW1.75g, 继续搅拌反应8~9h, 降温至25~30℃, 加入甲苯150ml, 搅拌、抽滤, 滤液加入纯化水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约75ml, 加入环己烷40ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物V, 摩尔收率:94.5%, 纯度99.7%, 最大单杂0.02%。

[0136] 实施例31

[0137] 三口烧瓶中加入化合物IV 25.0g (88.5mmol), 脲13.82g (230.1mmol), 碘化钾16.16g (97.35mmol), N,N-二甲基甲酰胺130ml, 加热至80~85℃, 加入活性炭6.2g, 杂多酸 HSiW1.75g, 继续搅拌反应8~9h, 降温至25~30℃, 加入甲苯150ml, 搅拌、抽滤, 滤液加入纯化水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤, 收集有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约75ml, 加入环己烷40ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约3h, 抽滤, 滤饼用乙醇淋洗, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物V, 摩尔收率:94.8%, 纯度99.7%, 最大单杂0.02%。

[0138] 化合物VI的制备

[0139] 实施例32

[0140] 三口烧瓶中加入化合物V 35.0g (78.1mmol), 1-溴-2-丁炔10.60g (79.7mmol), N,N-二异丙基乙胺10.60g (82.0mmol), N,N-二甲基甲酰胺200ml, 加热至70~75℃, 搅拌反应1.5~2h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 保温搅拌反应1.0~1.5h, 抽滤, 滤饼用乙醇打浆洗涤、抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物VI, 摩尔收率97.7%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0141] 实施例33

[0142] 三口烧瓶中加入化合物V 35.0g (78.1mmol), 1-溴-2-丁炔10.60g (79.7mmol), N,N-二异丙基乙胺10.19g (78.9mmol), N,N-二甲基甲酰胺200ml, 加热至70~75℃, 搅拌反应1.5~2h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 保温搅拌反应1.0~1.5h, 抽滤, 滤饼用乙醇打浆洗涤、抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物VI, 摩尔收率97.1%, 纯度99.8%, 最大单杂0.01%。

[0143] 实施例34

[0144] 三口烧瓶中加入化合物V 35.0g (78.1mmol), 1-溴-2-丁炔10.60g (79.7mmol), N,N-二异丙基乙胺25.23g (195.25mmol), N,N-二甲基乙酰胺210ml, 加热至70~75℃, 搅拌反应1.5~2h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 保温搅拌反应1.0~1.5h, 抽滤, 滤饼用四氢呋喃打浆洗涤、抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物VI, 摩尔收率97.7%, 纯度99.7%, 最大单杂0.02%。

[0145] 实施例35

[0146] 三口烧瓶中加入化合物V 35.0g (78.1mmol), 1-溴-2-丁炔10.60g (79.7mmol), N,N-二异丙基乙胺10.09g (78.1mmol), 甲苯180ml, 加热至70~75℃, 搅拌反应1.5~2h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 保温搅拌反应1.0~1.5h, 抽滤, 滤饼用异丙醇打浆洗涤、抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物VI, 摩尔收率96.6%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0147] 实施例36

[0148] 三口烧瓶中加入化合物V 35.0g (78.1mmol), 1-溴-2-丁炔10.60g (79.7mmol), N,N-二异丙基乙胺26.24g (203.6mmol), 1,4-二氧六环200ml, 加热至70~75℃, 搅拌反应1.5

~2h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 保温搅拌反应1.0~1.5h, 抽滤, 滤饼用甲醇打浆洗涤、抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物VI, 摩尔收率97.7%, 纯度99.7%, 最大单杂0.02%。

[0149] 实施例37

[0150] 三口烧瓶中加入化合物V 35.0g (78.1mmol), 1-溴-2-丁炔10.49g (78.89mmol), 碳酸钾11.33g (82mmol), 间二甲苯220ml, 加热至70~75℃, 搅拌反应1.5~2h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 保温搅拌反应1.0~1.5h, 抽滤, 滤饼用甲醇打浆洗涤、抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物VI, 摩尔收率97.2%, 纯度99.8%, 最大单杂0.01%。

[0151] 实施例38

[0152] 三口烧瓶中加入化合物V 35.0g (78.1mmol), 1-溴-2-丁炔25.97g (195.25mmol), 碳酸氢钠6.89g (82mmol), 对二甲苯200ml, 加热至70~75℃, 搅拌反应1.5~2h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 保温搅拌反应1.0~1.5h, 抽滤, 滤饼用异丙醇打浆洗涤、抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物VI, 摩尔收率97.8%, 纯度99.7%, 最大单杂0.02%。

[0153] 实施例39

[0154] 三口烧瓶中加入化合物V 35.0g (78.1mmol), 1-溴-2-丁炔10.39g (78.1mmol), 三乙胺8.30g (82mmol), 邻二甲苯180ml, 加热至70~75℃, 搅拌反应1.5~2h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 保温搅拌反应1.0~1.5h, 抽滤, 滤饼用丙酮打浆洗涤、抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物VI, 摩尔收率96.9%, 纯度99.8%, 最大单杂0.01%。

[0155] 实施例40

[0156] 三口烧瓶中加入化合物V 35.0g (78.1mmol), 1-溴-2-丁炔27.0g (203.06mmol), N,N-二异丙基乙胺10.60g (82.0mmol), N,N-二甲基甲酰胺200ml, 加热至70~75℃, 搅拌反应1.5~2h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 保温搅拌反应1.0~1.5h, 抽滤, 滤饼用乙醇打浆洗涤、抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得化合物VI, 摩尔收率97.8%, 纯度99.6%, 最大单杂0.02%。

[0157] 化合物I的制备

[0158] 实施例41

[0159] 三口烧瓶中加入化合物VI 35.0g (70.0mmol), R-3-(Boc-氨基)哌啶19.6g (98.0mmol), 甲苯280ml, 加热至60~65℃, 搅拌至溶解, 氮气保护下加入二(三甲基硅基)氨基锂15.3g (91.0mmol), 继续控温60~65℃, 搅拌反应5~6h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 加入纯化水(150ml×2)洗涤, 饱和食盐水150ml洗涤, 有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约80ml, 加入环己烷100ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇(50ml×2)打浆洗涤, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮, 摩尔收率97.8%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0160] 实施例42

[0161] 三口烧瓶中加入化合物VI 35.0g (70.0mmol), R-3-(Boc-氨基)哌啶19.6g (98.0mmol), 甲苯280ml, 加热至60~65℃, 搅拌至溶解, 氮气保护下加入二(三甲基硅基)氨基锂12.9g (77.0mmol), 继续控温60~65℃, 搅拌反应5~6h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 加入纯化水(150ml×2)洗涤, 饱和食盐水150ml洗涤, 有机相加入适量无水硫酸

钠干燥。滤除干燥剂，减压浓缩至约80ml，加入环己烷100ml，降温至0~5℃，搅拌析晶约2h，抽滤，滤饼用乙醇(50ml×2)打浆洗涤，抽滤，50℃真空度干燥10h，即得8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮，摩尔收率96.7%，纯度99.9%，最大单杂0.01%。

[0162] 实施例43

[0163] 三口烧瓶中加入化合物VI35.0g(70.0mmol)，R-3-(Boc-氨基)哌啶19.6g(98.0mmol)，甲苯280ml，加热至60~65℃，搅拌至溶解，氮气保护下加入二(三甲基硅基)氨基锂23.4g(140mmol)，继续控温60~65℃，搅拌反应5~6h，TLC检测反应完毕后，降温至20~25℃，加入纯化水(150ml×2)洗涤，饱和食盐水150ml洗涤，有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂，减压浓缩至约80ml，加入环己烷100ml，降温至0~5℃，搅拌析晶约2h，抽滤，滤饼用乙醇(50ml×2)打浆洗涤，抽滤，50℃真空度干燥10h，即得8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮，摩尔收率97.8%，纯度99.8%，最大单杂0.01%。

[0164] 实施例44

[0165] 三口烧瓶中加入化合物VI35.0g(70.0mmol)，R-3-(Boc-氨基)哌啶19.6g(98.0mmol)，甲苯280ml，加热至60~65℃，搅拌至溶解，氮气保护下加入二(三甲基硅基)氨基锂11.71g(70mmol)，继续控温60~65℃，搅拌反应5~6h，TLC检测反应完毕后，降温至20~25℃，加入纯化水(150ml×2)洗涤，饱和食盐水150ml洗涤，有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂，减压浓缩至约80ml，加入环己烷100ml，降温至0~5℃，搅拌析晶约2h，抽滤，滤饼用乙醇(50ml×2)打浆洗涤，抽滤，50℃真空度干燥10h，即得8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮，摩尔收率96.4%，纯度99.9%，最大单杂0.01%。

[0166] 实施例45

[0167] 三口烧瓶中加入化合物VI35.0g(70.0mmol)，R-3-(Boc-氨基)哌啶19.6g(98.0mmol)，甲苯280ml，加热至60~65℃，搅拌至溶解，氮气保护下加入二(三甲基硅基)氨基锂24.60g(147mmol)，继续控温60~65℃，搅拌反应5~6h，TLC检测反应完毕后，降温至20~25℃，加入纯化水(150ml×2)洗涤，饱和食盐水150ml洗涤，有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂，减压浓缩至约80ml，加入环己烷100ml，降温至0~5℃，搅拌析晶约2h，抽滤，滤饼用乙醇(50ml×2)打浆洗涤，抽滤，50℃真空度干燥10h，即得8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮，摩尔收率97.8%，纯度99.7%，最大单杂0.02%。

[0168] 实施例46

[0169] 三口烧瓶中加入化合物VI35.0g(70.0mmol)，R-3-(Boc-氨基)哌啶25.24g(126.0mmol)，甲苯280ml，加热至60~65℃，搅拌至溶解，氮气保护下加入二(三甲基硅基)氨基锂15.3g(91.0mmol)，继续控温60~65℃，搅拌反应5~6h，TLC检测反应完毕后，降温至20~25℃，加入纯化水(150ml×2)洗涤，饱和食盐水150ml洗涤，有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂，减压浓缩至约80ml，加入正庚烷110ml，降温至0~5℃，搅拌析晶约2h，抽滤，滤饼用乙醇(50ml×2)打浆洗涤，抽滤，50℃真空度干燥10h，即得8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲

基]-1H-嘌呤-2,6-二酮,摩尔收率96.8%,纯度99.9%,最大单杂0.01%。

[0170] 实施例47

[0171] 三口烧瓶中加入化合物VI35.0g (70.0mmol), R-3-(Boc-氨基)哌啶28.04g (140mmol), 甲苯280ml, 加热至60~65℃, 搅拌至溶解, 氮气保护下加入二(三甲基硅基)氨基锂15.3g (91.0mmol), 继续控温60~65℃, 搅拌反应5~6h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 加入纯化水(150ml×2)洗涤, 饱和食盐水150ml洗涤, 有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约80ml, 加入正己烷120ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇(50ml×2)打浆洗涤, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮, 摩尔收率97.8%, 纯度99.7%, 最大单杂0.02%。

[0172] 实施例48

[0173] 三口烧瓶中加入化合物VI35.0g (70.0mmol), R-3-(Boc-氨基)哌啶14.02g (70mmol) (70mmol), 甲苯280ml, 加热至60~65℃, 搅拌至溶解, 氮气保护下加入丁基锂5.8g (91mmol), 继续控温60~65℃, 搅拌反应5~6h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 加入纯化水(150ml×2)洗涤, 饱和食盐水150ml洗涤, 有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约80ml, 加入石油醚140ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇(50ml×2)打浆洗涤, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮, 摩尔收率96.5%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0174] 实施例49

[0175] 三口烧瓶中加入化合物VI35.0g (70.0mmol), R-3-(Boc-氨基)哌啶29.44g (147.0mmol), 甲苯280ml, 加热至60~65℃, 搅拌至溶解, 氮气保护下加入二异丙基氨基锂9.7g (91mmol), 继续控温60~65℃, 搅拌反应5~6h, TLC检测反应完毕后, 降温至20~25℃, 加入纯化水(150ml×2)洗涤, 饱和食盐水150ml洗涤, 有机相加入适量无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 减压浓缩至约80ml, 加入丙酮130ml, 降温至0~5℃, 搅拌析晶约2h, 抽滤, 滤饼用乙醇(50ml×2)打浆洗涤, 抽滤, 50℃真空度干燥10h, 即得8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮, 摩尔收率97.8%, 纯度99.7%, 最大单杂0.02%。

[0176] 利格列汀的制备

[0177] 实施例50

[0178] 向反应瓶内加入31.71g 8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮, 100ml 甲醇, 60ml 水, 氮气环境下开启搅拌, 加热至回流反应6~9h后降温至室温, 析出固体。过滤, 滤饼用少量甲醇洗涤, 干燥后得利格列汀, 摩尔收率96.8%, 纯度99.9%, 最大单杂0.01%。

[0179] 对比实施例1

[0180] 向一个2L三口瓶内, 加入908g (3.7mol) 8-溴-3-甲基黄嘌呤, 574.1g (4.442mol) N,N-二异丙基乙胺(DIEA), 591.1g (4.445mol) 1-溴-2-丁炔, 丙酮12L。开启搅拌, 加热至回流反应, 4~6h后反应结束。反应液冷却降温至室温, 抽滤, 滤饼用4L 甲醇洗涤, 得淡黄色固体, 干燥后得3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤, 收率97.4%, 纯度91.7%, 最大单杂

2.5%。

[0181] 向10L反应釜内加入550g (1.851mol) 上步产物463.3g (2.405mol) 2-氯甲基-4-甲基喹唑啉, 332.6g (2.407mol) 碳酸钾及6L (二甲基乙酰胺, DMAC)。搅拌, 加热至75~95℃反应, 7~10h后反应结束, 冷却降温至65℃以下, 加入3L甲醇搅拌0.5~1h, 过滤, 滤饼用1L甲醇洗涤。所得滤饼用2L水打浆, 过滤, 滤饼用1L水, 1L甲醇洗涤, 得黄色滤饼, 干燥后得1-[(4-甲基喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤, 收率79.4%, 纯度93.5%, 最大单杂2.7%。

[0182] 向10L反应釜内加入700g (1.54mol) 上步产物464.1g (2.32mol) (R)-3-Boc-氨基哌啶, 854g (6.18mol) 碳酸钾, 乙腈3.5L。开启搅拌, 加热至回流(微回流), 反应温度80~85℃, 反应28~35h后反应结束。缓慢加入4.5L 70℃热水, 室温下搅拌缓慢降温, 析出固体。过滤。过滤所得固体用8L 65~75℃热水打浆, 缓慢降至室温后过滤。滤饼用水洗涤, 干燥后的淡黄色8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮, 收率80.6%, 纯度94.6%, 最大单杂2.2%。

[0183] 对比实施例2

[0184] 将化合物8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤54g (0.182mol), 化合物2-氯甲基-4-甲基喹唑啉40g (0.2mol), 碳酸钾50g (0.364mol), 碘化钾0.6g (0.04mol) 加入2L反应瓶中, 然后加入NMP270ml。搅拌升温至40~50℃, 搅拌2~3h。TLC检测反应完毕后, 加入化合物R-3-(Boc-氨基)哌啶36.5g (0.192mol), 继续反应3~4h。TLC检测(DCM:MeOH=20:1)反应完毕后, 停止加热, 降至室温。

[0185] 后处理: 加入二氯甲烷540ml, 水1080ml, 搅拌至固体溶解。分液, 水层用(270ml×2)DCM萃取, 合并有机相; 加入1%醋酸水溶液500ml洗涤1次, 饱和氯化钠洗涤1次得有机相。有机相蒸干淡黄色固体, 然后加入乙醇300ml, 加热至回流溶解, 缓慢滴加水300ml, 降温至20~30℃, 搅拌2h, 抽滤, 滤饼用20ml无水乙醇洗涤。60~70℃鼓风干燥5~6h。得化合物8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮, 产率86.7%, HPLC纯度93.5%, 最大单杂2.8%。

[0186] 对比实施例3

[0187] 反应瓶中加入二甲基亚砜150ml, 化合物8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基黄嘌呤10g, 化合物2-氯甲基-4-甲基喹唑啉7.13g, 碳酸钾9.30g, 四丁基溴化铵0.61g。搅拌下升温至60℃, 反应6h, 得到第一反应液。向第一反应液中加入化合物R-3-(Boc-氨基)哌啶8.2g, 升温至75℃~80℃反应16小时, 反应结束。向反应体系中滴加200ml水, 滴加完毕后降温至25℃, 搅拌2小时; 过滤, 所得固体在45℃真空干燥后得到化合物8-[(3R)-3-叔丁氧羰基氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮, 摩尔收率85.4%, 纯度: 90.7%, 最大单杂2.1%。

[0188] 对比实施例4

[0189] 将钠(23.0g, 1.0mol) 和无水乙醇(500ml) 加至2L反应瓶中, 室温搅拌1h, 加入甲基脲(37.1g, 0.50mol) 和氰乙酸乙酯(34.9ml, 0.50mol), 加热回流6h。将反应液冷却至室温, 减压回收乙醇。剩余物加蒸馏水(100ml) 溶解, 滴加4mol/L盐酸(200ml) 调至pH7, 冰浴搅拌1h, 过滤, 滤饼用水重结晶, 得白色晶体6-氨基-1-甲基尿嘧啶, 摩尔收率90.2%, 纯度: 94.7%, 最大单杂2.5%;

[0190] 将6-氨基-1-甲基尿嘧啶(60.0g, 430.0mmol)、蒸馏水(300ml)和乙酸(120ml)加至1L反应瓶中,然后滴加配制好的亚硝酸钠(43.5g, 0.63mol)的水溶液(240ml),于50℃搅拌反应1h。将反应液冷却至室温,继续搅拌反应1h,过滤,滤饼依次用冰水(100ml)和冰乙醇(500ml)洗涤,减压干燥,得紫色固体6-氨基-5-亚硝基-1-甲基尿嘧啶,摩尔收率91.5%,纯度:92.5%,最大单杂2.3%;

[0191] 将6-氨基-5-亚硝基-1-甲基尿嘧啶(60.0g, 0.35mol)和25%氨水(600ml)加至2L反应瓶中,分批加入连二亚硫酸钠(215.0g, 1.23mol),于50℃搅拌反应1h,反应液冷却至室温,继续搅拌反应8h,过滤,滤饼依次用冰水(100ml)和冰乙醇(500ml)洗涤,减压干燥,得淡黄色固体5,6-二氨基-1-甲基尿嘧啶,摩尔收率70.4%,纯度:94.9%,最大单杂2.1%;

[0192] 将5,6-二氨基-1-甲基尿嘧啶(40.0g, 0.26mol)和蒸馏水(1L)加至2L反应瓶中,滴加甲酸(29.5ml, 0.77mol),氮气保护下加热回流3h,冷却至室温,加入氢氧化钠(51.2g, 1.28mol)水溶液,继续回流1h,反应液冷却至室温,加2mol/L盐酸(300ml)调至pH7,冰浴搅拌1h,过滤,所得滤饼依次用冰水(100ml)和冰乙醇(200ml)洗涤,减压干燥,得淡黄色固体3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮,摩尔收率71.2%,纯度:93.7%,最大单杂2.8%;

[0193] 向1L反应瓶中加入3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(30.0g, 0.18mol)、乙酸钠(29.6g, 0.36mol)和冰乙酸(460ml),滴加溴素(11.1ml, 0.22mol),升温至65℃搅拌反应2h,冷却至室温,过滤,滤饼依次用乙酸(50ml)和水(100ml)洗涤,减压干燥,得白色固体3-甲基-8-溴-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮,摩尔收率78.0%,纯度:91.2%,最大单杂2.6%;

[0194] 将3-甲基-8-溴-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(30.0g, 0.12mol)、N,N-二异丙基乙胺(DIEPA, 26.3ml, 0.16mol)和DMF(360ml)加至1L反应瓶中,滴加1-溴-2-丁炔(11.8ml, 0.13mol),室温搅拌12h,加入蒸馏水(300ml)搅拌0.5h,过滤,滤饼依次用冰水(100ml)和冰乙醇(100ml)洗涤,减压干燥,得白色固体8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮,摩尔收率79.0%,纯度:94.6%,最大单杂2.4%;

[0195] 在1L反应瓶中加入8-溴-7-(2-丁炔基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(20.0g, 67.0mmol)、DMF(300ml)、无水碳酸钾(18.6g, 135.0mmol)和2-氯甲基-4-甲基喹啉(13.0g, 67.0mmol),升温至90℃搅拌反应6h。冷却至室温,加入无水碳酸钾(27.9g, 0.20mol)和(R)-3-氨基哌啶二盐酸盐(17.3g, 0.1mol),升温至80℃搅拌反应8h。冷却至室温,减压蒸除DMF,加入二氯甲烷(100ml),搅拌0.5h,过滤,滤饼用二氯甲烷(50ml)洗涤。取滤液浓缩,加入10%冰乙酸(300ml),搅拌0.5h,用二氯甲烷(100ml×3)洗涤。取水相加10%碳酸钠溶液(200ml)调至pH8,再用二氯甲烷(100ml×2)萃取,减压浓缩,所得粗品溶于二氯甲烷中,加入活性炭(10%~25%),加热回流1h,趁热过滤除去活性炭,浓缩滤液,向残余物中加入二氯甲烷:石油醚(1:10)的混合溶剂,搅拌打浆1h,过滤,滤饼于45℃干燥,得白色固体利格列汀,摩尔收率57.0%,纯度:95.7%,最大单杂2.3%。

[0196] 对比实施例5

[0197] 将400ml的乙酸、100g的3-甲基-黄嘌呤(0.6019mol)和74g的乙酸钠(0.90mol)在25~30℃加入配有搅拌器的圆底烧瓶中。将混合物搅拌5~10分钟并且冷却至10~15℃。向反应混合物逐滴缓慢添加144.2g的液溴(0.90mol)约60分钟并且将温度升高至60~65℃;保持3~4小时。反应完成之后,将反应混合物冷却至15~20℃并且缓慢添加800ml的DMF水溶液。将反应混合物保持搅拌2~3小时。过滤获得的固体并且用DMF水冲洗。将DMF水的浆料

洗液添加至湿润材料,并将湿润材料进料至圆底烧瓶。向湿润材料添加700ml的甲醇并且将温度升高至60~65℃;并在60~65℃保持60分钟。将反应混合物冷却至40~45℃并且保持60分钟。过滤所得固体并且用甲醇冲洗。将湿润材料在40~45℃真空干燥5~8小时,以获得目标化合物8-溴-3-甲基-黄嘌呤,摩尔收率88%,纯度92.3%,最大单杂2.8%。

[0198] 将1000ml的DMF、62g的N,N-二异丙基乙胺(0.6128摩尔)和100g的8-溴-3-甲基-黄嘌呤(0.4081摩尔)在20~30℃添加至配备有顶置搅拌器、热袋和滴液漏斗的5升圆底烧瓶中并且搅拌5-10分钟,以获得透明溶液。在25-30℃向反应混合物缓慢添加81.45g的1-溴-2-丁炔(0.6128摩尔),并且在相同的温度下保持反应混合物3-4小时。反应完成之后,缓慢添加2000ml的冷却DMF水至反应混合物并且在25~30℃搅拌1-2小时。过滤固体并且用100ml的DMF水冲洗。将湿润材料进料至圆底烧瓶,并且进料700ml的甲醇,并将温度升高至60~65℃且保持60分钟。将反应混合物冷却至40~45℃并且保持60分钟。过滤固体并且用100ml的甲醇冲洗;在40~45℃干燥5~8小时,得3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤,摩尔收率80.2%,纯度95.3%,最大单杂3.5%。

[0199] 将700ml的DMSO、77.8g的2-(氯甲基)-4-甲基-喹唑啉(0.4038摩尔)、100g的3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤(0.3365摩尔)、0.5g四丁基溴化铵和55.8g的无水碳酸钾(0.4038摩尔)在20~30℃添加至配备有顶置搅拌器和热袋的5升圆底烧瓶,并且将温度升高至75~80℃。将反应混合物在75~80℃保持2~3小时。反应完成之后,将反应混合物冷却至45~50℃。向反应混合物缓慢添加600ml的甲醇并且在45~50℃搅拌60分钟。过滤固体并且用200ml的甲醇冲洗随后用DMF水浆料冲洗。将湿润材料进料至圆底烧瓶,并将700ml的甲醇进料至圆底烧瓶;将温度升高至65℃并保持60分钟。将反应物质冷却至40~45℃并且保持60分钟。过滤固体并且用200ml甲醇冲洗。将湿润材料在40~45℃干燥5~8小时,得1-[(4-甲基-喹唑啉-2基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤,摩尔收率79.6%,纯度96.5%,最大单杂2.7%。

[0200] 将800ml的DMSO、53.2g的(R)-3-Boc-氨基哌啶(0.2654摩尔)、100g的1-[(4-甲基-喹唑啉-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴-黄嘌呤(0.2212摩尔)、0.5g的碘化钾和91.5g的碳酸钾(0.6620摩尔)在20~30℃进料至配备有顶置搅拌器和热袋的5升圆底烧瓶。将反应混合物温度升高至80~85℃并且在相同的温度下保持4~5小时。反应完成之后,反应混合物冷却至30~35℃,缓慢添加1600ml的冷却DMF水并且在25~35℃搅拌60分钟。过滤固体并且用200ml的DM水冲洗。将湿润材料再次用DMF水冲洗。将湿润材料进料至圆底烧瓶,并且进料700ml的二氯甲烷,搅拌3分钟并且分层。用DMF水冲洗有机层并且用活性炭处理,随后通过hyflo(硅藻土)过滤并且用二氯甲烷冲洗。在35~40℃蒸馏出溶剂,在另一圆底烧瓶中,在35~40℃缓慢添加800ml的己烷/环己烷和上述二氯甲烷溶液并且在30~35℃搅拌30~60分钟。过滤固体并且用200ml的己烷/环己烷冲洗。将湿润材料在40~45℃真空干燥5~8小时,得1-[(4-甲基-喹唑啉-2基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-哌啶-1-基]-黄嘌呤,摩尔收率85.5%,纯度93.5%,最大单杂3.2%。