



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105924431 A

(43)申请公布日 2016.09.07

(21)申请号 201610375575.0

(22)申请日 2016.05.31

(71)申请人 甘肃皓骏医药科技有限责任公司
地址 730799 甘肃省白银市白银区兰包路
333号(08)3幢1-01孵化器基地科研二
号楼411室

(72)发明人 皮红军 马军 刘兴伟

(74)专利代理机构 甘肃省知识产权事务中心
62100

代理人 孙惠娜

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)

权利要求书2页 说明书16页

(54)发明名称

化合物克唑替尼的合成工艺

(57)摘要

本发明提供了一种克唑替尼的新合成方法,采用原子经济型反应,减少环境污染。采用手性脯氨酸诱导的手性还原得到高光学纯度的原料,通过SN2取代反应构建手性中心,克服Mitsunobu反应带来的后处理和纯化困难。采用丙二腈与溴代吡啶衍生物的偶联反应构建丙二腈基衍生物,经过N,N-二甲胺盐酸盐的胺解得到N,N-二甲酰胺类衍生物,该衍生物中,N,N-二甲胺作为易离去基团与腈发生关环反应从而构建吡啶环,从而得到所期望的最终产品克唑替尼。该方法中虽然使用连续步骤,但每一步反应较高,光学纯度高,总收率也较高。另外该合成方法中使用的原料廉价易得,催化剂使用量少,总成本易于控制。操作过程简便,易于控制,适合于工业化生产。

1. 一种化合物克唑替尼的合成工艺,其特征在于包括以下步骤:

(a)使式(I)化合物通过手型氨基醇诱导的还原反应得到光学纯度的式(II)化合物,式(II)化合物通过甲烷磺酰氯保护生成式(III)的化合物,式(III)化合物与2-硝基-3-羟基吡啶通过双分子亲核取代反应SN₂得到式(IV)化合物,式(IV)化合物的手型通过瓦尔登翻转得到与目标化合物式(X)相同构型产物;

(b)式(IV)化合物通过雷尼镍氢化还原反应得到苯胺衍生物式(V)化合物;式(V)化合物在-15~-10℃下通过溴化反应得到3-溴代吡啶衍生物式(VI)化合物,式(VI)化合物在钯催化剂的作用下和碱存在的条件下与丙二腈反应生成式(VII)化合物;

(c)式(VII)化合物通过N,N-二甲胺盐酸盐存在的条件下胺解得到酰胺式(VIII)化合物,式(VIII)化合物与4-哌啶肼式(IX)化合物关环生成目标产物式(X)化合物克唑替尼。

2. 根据权利要求1所述的化合物克唑替尼的合成工艺,其特征在于:所述步骤(a)中手型氨基醇诱导的还原反应的溶剂为四氢呋喃THF或2-甲基四氢呋喃或乙二醇二甲醚,还原试剂为NaBH₄或KBH₄或NaCNBH₃或NaBH(OAc)₃,其中还原剂的使用量是基于式(I)化合物摩尔量的0.1-3.0当量。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物克唑替尼的合成工艺,其特征在于:所述步骤(a)中手型氨基醇为手型脯氨酸衍生物,采用天然L-脯氨酸衍生得到,手性脯氨酸的使用量为式(I)化合物摩尔量的0.1-1.0当量。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物克唑替尼的合成工艺,其特征在于:所述步骤(a)中式(II)化合物生成式(III)的化合物反应中通过甲苯磺酰氯或对硝基苯磺酰氯易离去基团保护,其中保护剂的使用量为式(II)化合物摩尔量的1.0-1.5当量。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物克唑替尼的合成工艺,其特征在于:所述步骤(a)中式(II)化合物生成式(III)的化合物反应中易离去基团保护中缚酸剂为二异丙基乙胺DIPEA或三乙胺或三正丙胺或碳酸铯或碳酸钾或碳酸钠或乙酸钾,其中此处碱的使用量为式(II)化合物摩尔量的1.0-3.0当量。

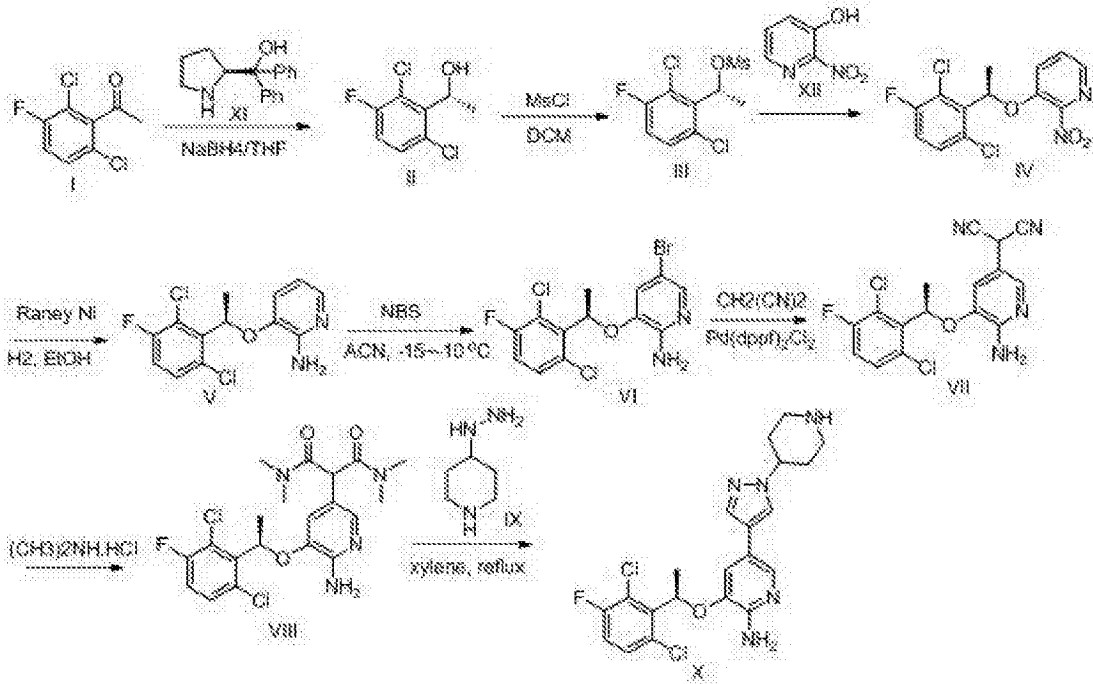
6. 根据权利要求1或2所述的化合物克唑替尼的合成工艺,其特征在于:所述步骤(a)中2-硝基-3-羟基吡啶与式(III)化合物发生的SN₂取代反应中使用的碱为碳酸钾或三乙胺,二异丙乙胺或碳酸铯或碳酸钠,其中此处碱的使用量为式(III)化合物摩尔量的1.0-5.0当量。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物克唑替尼的合成工艺,其特征在于:所述步骤(a)中2-硝基-3-羟基吡啶与式(III)化合物发生的SN₂取代反应中使用的溶剂为乙酸异丙酯或四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃或乙酸乙酯或乙酸丁酯或DMF或异丙醇或叔丁醇,其中此处溶剂的使用量为式(III)化合物的3-20倍体积。

8. 根据权利要求1或2所述的化合物克唑替尼的合成工艺,其特征在于:所述步骤(b)中钯催化剂三苯基膦氯化钯、四(三苯基膦)钯,Pd(dppf)Cl₂,其中钯催化剂的使用重量为式(VI)化合物重量的0.1% -20%。

9. 根据权利要求1或2所述的化合物克唑替尼的合成工艺,其特征在于:所述步骤(b)中碱为叔丁醇钾或叔丁醇钠或碳酸铯或碳酸钾或碳酸钠或三乙胺或二异丙基乙胺,其中此处碱的使用量为式(III)化合物摩尔量的1.0-3.0当量。

10. 根据权利要求1所述的化合物克唑替尼的合成工艺,其特征在于:合成路线为



化合物克唑替尼的合成工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及化学医药技术领域,具体涉及一种小分子药物克唑替尼的合成工艺,用于治疗晚期非小细胞肺癌。

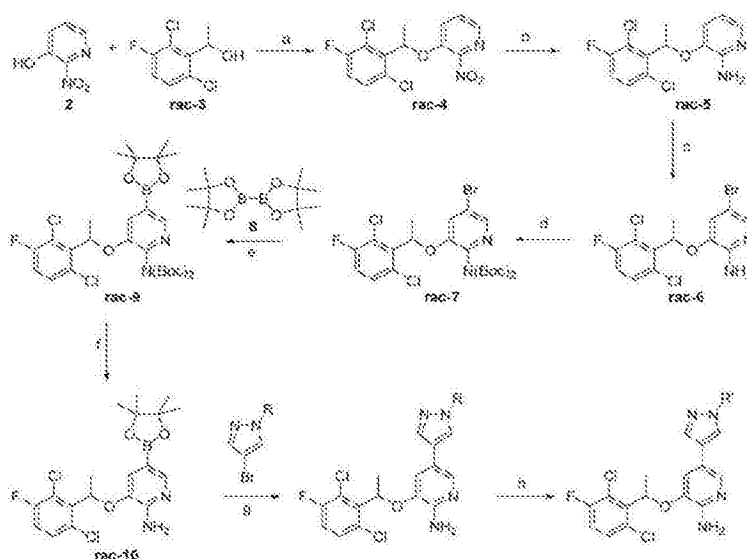
背景技术

[0002] 晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗已进入个体化靶向治疗的新时代,靶向性分子标志物指导下的治疗已经成为目前研究的热点。继表皮生长因子受体(EGFR)突变之后,棘皮动物微管相关蛋白4(EML4)与间变淋巴瘤激酶(ALK)融合基因、c-Met、Ros肉瘤致癌因子(ROS1)等都成为了对晚期NSCLC治疗具有指导意义的新靶点。其中, EML4-ALK融合基因是由第2号染色体短臂插入引起,使两个EML4-ALK分子的激酶区相互结合,通过自身磷酸化活化下游通路,从而引起细胞向恶性转化。c-Met是一种原癌基因,其编码的蛋白产物在细胞增殖、分化和迁移中发挥重要作用,并与多种肿瘤的发生和转移密切相关。

[0003] 克唑替尼(crizotinib, 英文商品名Xalkori, 赛可瑞)是全球第一个小分子ALK、c-Met和ROS多靶点蛋白激酶抑制剂,临床证实克唑替尼对ALK激酶活性异常的肿瘤患者有显著临床疗效。2011年8月26日经美国食品与药品管理局(FDA)快速通道批准,克唑替尼用于EML4-ALK阳性晚期非小细胞肺癌的一线治疗药物上市;2013年11月获得美国FDA常规批准,用于表达EML4-ALK融合基因的晚期NSCLC患者的治疗。这是肺癌治疗领域,继EGFR酪氨酸激酶拮抗剂(EGFR-TKIs)之后又一个新的里程碑。

[0004] 最初合成克唑替尼的路线如scheme 1所示,首先采用Mitsunobu反应来构建吡啶-3位醚键,再经过贵金属钯催化的Miyaura硼酸化和Suzuki偶联反应等9步反应最后得到克唑替尼消旋品,最后经过手性拆分得到光学纯度的克唑替尼。

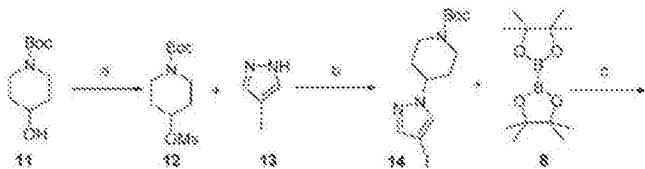
[0005] Scheme 1文献报道克唑替尼的合成路线



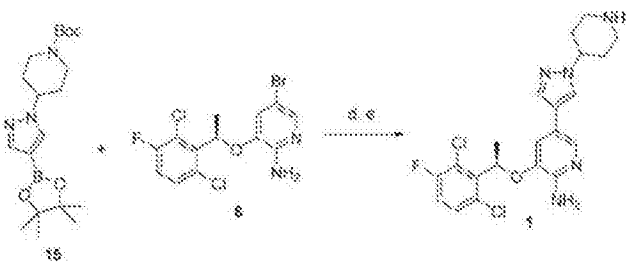
^a Reagents and conditions: (a) Ph₃P, DIAD, THF, 0 °C, 4 h; (b) Bn, AcOH/EtOH, reflux, 1 h; (c) Pd(dppf)₂Cl₂, KOAc, DMF, 80 °C, 18 h; (d) (Boc)₂O, DMAP, DMF, ambient temperature, 18 h; (e) Pd(dppf)₂Cl₂, KOAc, DMF, 80 °C, 18 h; (f) N-Boc-L-phenylalanine, N-HCl, 1,3-dioxane/CH₂Cl₂, 80 °C, 12 h; (g) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DMF/H₂O, 87 °C, 16 h; (h) deprotection.

[0007] 已报道的克唑替尼的合成方法较多,但都集中在通过Mitsunobu反应来构建吡啶-3位醚键,并通过Suzuki偶联来实现两个片段的对接,如scheme 2。使用Mitsunobu反应来构建吡啶-3位醚键造成有机副产物较多,一般采用柱层析分离,工业生产存在困难;使用贵金属钯催化的Miyaura硼酸化反应和Suzuki偶联反应造成贵金属的使用量大,成本增加,环境污染较为严重;而且手性拆分存在分离收率低,并产生对映异构体的浪费。因此,以往报道的合成路线并不利于工业化生产。

[0008] Scheme 2文献报道克唑替尼的合成路线



[0009]



* Reagents and conditions: (a) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (b) NaH, DMF, 100 °C, 18 h; (c) Pd(PPh₃)₂Cl₂, KOAc, DMSO, 80 °C, 2 h; (d) Pd(dppf)₂Cl₂, Cs₂CO₃, BME/H₂O, 90 °C, 3 h; (e) 4 N HCl in 1,4-dioxane, CH₂Cl₂, 0 °C, 4 h.

发明内容

[0010] 本发明所要解决的技术问题是为了克服现有技术中的上述问题而提供了一条适合于工业化的制备克唑替尼的合成工艺,该路线反应收率高,光学纯度高,有机副产物少,贵金属的使用量大大降低,符合绿色环保的新理念。

[0011] 为解决本发明的技术问题采用如下技术方案:

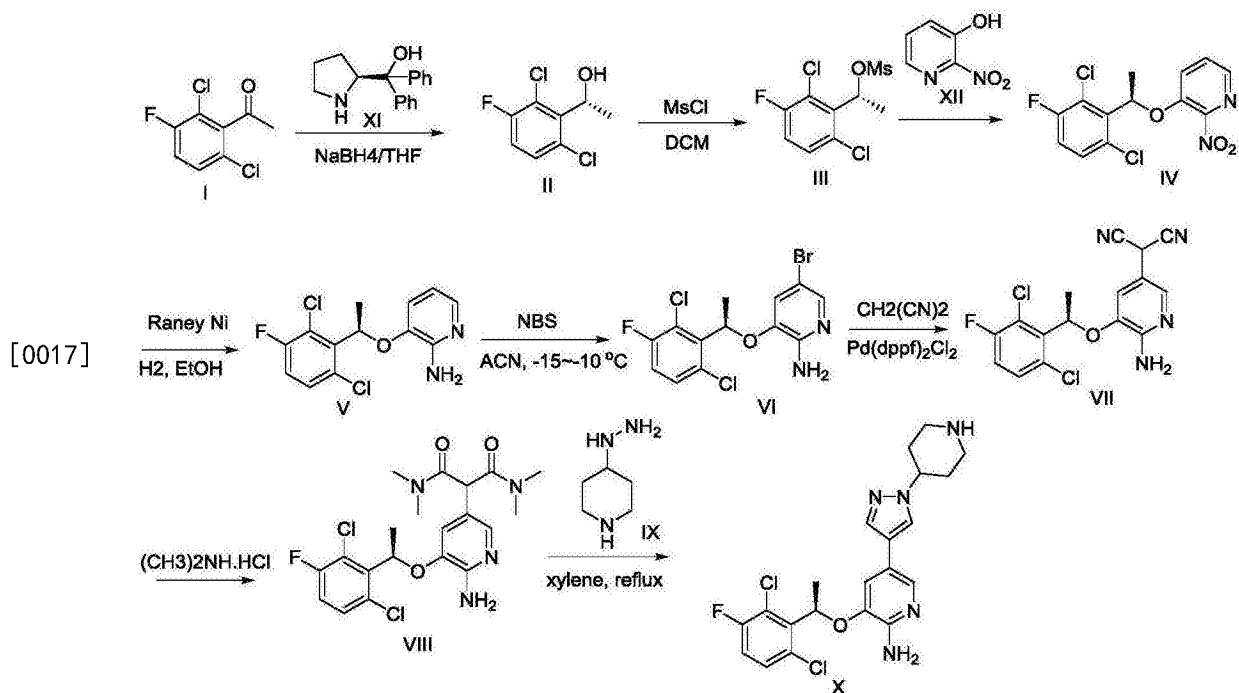
[0012] 一种化合物克唑替尼的合成工艺,包括以下步骤:

[0013] (a)使式(I)化合物通过手型氨基醇诱导的还原反应得到光学纯度的式(II)化合物,式(II)化合物通甲烷磺酰氯保护生成式(III)的化合物,式(III)化合物与2-硝基-3-羟基吡啶通过双分子亲核取代反应SN2得到式(IV)化合物;其中式(IV)化合物的手型通过瓦尔登翻转得到与目标化合物式(X)相同构型产物;

[0014] (b)式(IV)化合物通过雷尼镍氢化还原反应得到苯胺衍生物式(V)化合物;式(V)化合物通过低温(-15~-10°C)溴化反应得到3-溴代吡啶衍生物式(VI)化合物,式(VI)化合物在钯催化剂的作用下与丙二腈反应生成式(VII)化合物;

[0015] (c)式(VII)化合物通过N,N-二甲胺盐酸盐存在的条件下胺解得到酰胺式(VIII)化合物,式(VIII)化合物与4-哌啶肼式(IX)关环即可生成目标产物式(X)化合物克唑替尼。

[0016] 本发明的合成路线为:



[0018] 进一步的,在步骤(a)中,式(II)化合物的光学纯度依赖于手型氨基醇的光学纯度,并于还原反应所使用的有机溶剂相关,若使用醇类溶剂时所得产物为消旋化合物。上述反应中使用的手性氨基醇为手性脯氨酸衍生物,并采用天然L-脯氨酸衍生得到,手性脯氨酸的衍生物的使用量是基于式(I)化合物摩尔量的0.1~1.0当量。上述反应中优选的还原试剂是NaBH₄或LiBH₄或KBH₄或NaCNBH₃或NaBH(OAc)₃,其中还原剂的使用量是基于式(I)化合物摩尔量的0.1~3.0当量。上述反应中优先选用的溶剂是THF,此处也可以使用能达到相同还原作用的溶剂,例如:2-甲基四氢呋喃、乙二醇二甲醚等,但不能使用醇类溶剂,例如:甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等,否则会生成消旋化合物。

[0019] 在步骤(a)中,式(II)化合物生成式(III)的化合物反应中可以通过甲烷磺酰氯保护后与2-硝基-3-羟基吡啶发生取代反应,此处也可是使用能达到类似效果的其他保护试剂,例如:对甲苯磺酰氯,对硝基苯磺酰氯等,其中此处保护剂的使用量是基于式(II)化合物摩尔量的1.0~1.5当量。上述保护反应使用的缚酸剂是二异丙基乙胺(DIPEA),此处也可以使用能达到类似效果的其他碱,诸如:三乙胺,三异丙胺,碳酸铯、碳酸钾,碳酸钠、乙酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾等,其中碱的使用量是基于式(II)化合物摩尔量的1.0~3.0当量。

[0020] 进一步的,对于2-硝基-3-羟基吡啶与式(III)化合物发生的S_N2取代反应,此处使用的碱是碳酸钾,也可以使用能达到类似效果的其他碱,诸如:三乙胺,三异丙胺,碳酸铯、碳酸氢钾,碳酸钠、乙酸钾等,其中碱的使用量是基于式(III)化合物摩尔量的1.0~3.0当量。

[0021] 上述反应中优先选用的溶剂是乙酸异丙酯,此处也可是使用能达到相同还原作用的溶剂,例如:四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸丁酯、DMF、异丙醇、叔丁醇等溶剂,其中溶剂的使用量是基于式(III)化合物的重量的3~20倍体积。

[0022] 更进一步的,在步骤(b)中,2-硝基吡啶衍生物式(IV)可以使用雷尼镍作为催化剂,氢气氛围下还原硝基为胺基,催化剂雷尼镍可以实现循环使用5个批次,但催化活性并

无明显降低。该步反应所使用的溶剂是甲醇,此处也可以使用能达到相同还原作用的溶剂,例如:乙醇、异丙醇、正丙醇、叔丁醇、正丁醇等。

[0023] 注意在此步反应中,可以使用锌粉与饱和氯化铵的体系还原,或者铁粉与盐酸体系还原,但后处理困难,废渣较多。

[0024] 注意该反应不能使用钨碳作为催化剂,否则会产生大量脱氯副产物。

[0025] 进一步的,在合成式(VI)化合物的溴化反应中,此处使用的溴化试剂是NBS,也可能是使用其他能达到相同效果的溴化试剂,例如:二溴海因、液溴、DBBA、DBI和TBAB(苯基三甲基溴化铵)等,其中溴化试剂的使用量是基于式(V)化合物摩尔量的1.0~3.0当量。

[0026] 在此反应中,优先使用的溶剂是乙腈,此处也可以使用能达到相同效果的溶剂,例如:二氯甲烷、氯仿、二氧六环、甲基叔丁基醚以及甲基环戊基醚等。

[0027] 在此步反应中,反应温度太低时,低于-30度反应很缓慢;温度高于0~5度时,溴化反应选择性会降低,会产生6位取代或者5,6位二取代副产物。此处最佳反应温度为-15~-10度。

[0028] 进一步的,在步骤(b)中,式(VI)化合物在钯催化剂的作用下,碱存在的条件下与丙二腈发生偶联反应得到式(VII)化合物。

[0029] 优先地,上述反应中使用的钯催化剂为Pd(dppf)Cl₂,此处也可以使用能达到相同催化作用的类似催化剂,例如:四(三苯基膦)钯,三苯基膦氯化钯,醋酸钯,三氟乙酸钯,三苯基膦醋酸钯,双(三环己基膦)钯,双(三叔丁基膦)钯,双(二亚苈基丙酮)钯等,其中钯催化剂的使用量是基于式(VI)化合物重量的0.1%~20%。

[0030] 更优先的,上述偶联反应中所使用的碱为叔丁醇钾,同样的,此处也可以使用能达到类似效果的其他碱,诸如:叔丁醇钠,碳酸铯,碳酸钾,碳酸钠,氢氧化钡,氢氧化钠,氢氧化钾、三乙胺、二异丙基乙胺等,其中碱的使用量是基于式(II)化合物摩尔量的1.0~3.0当量。

[0031] 更进一步的,在步骤(c)中,丙二腈衍生物式(VII)化合物在碱性条件下胺解反应生成酰胺衍生物式(VIII)化合物。

[0032] 在此反应中,选用N,N-二甲胺盐酸盐为胺解试剂,在醇类溶剂中胺解丙二腈并发生胺基交换反应合成式(VIII)化合物,此处优先选用乙醇为反应溶剂。此处也可以使用能达到相同交换作用的溶剂,例如:甲醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇以及正戊醇等。

[0033] 更进一步的,在步骤(c)中,式(VIII)化合物与式(IX)化合物在碱性条件下关环即可生成式(X)化合物克唑替尼。

[0034] 上述反应中优先选用的溶剂是二甲苯,此处也可以使用能达到类似作用的溶剂,例如:甲苯、硝基苯、氯苯、DMF、DMA以及DMSO等。

[0035] 上述反应中优先选用的碱是三乙胺,也可以使用能达到类似效果的其他碱,诸如:DIPEA,三异丙胺,碳酸铯、碳酸钾,碳酸钠、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等,其中此处碱的使用量是基于式(VIII)化合物摩尔量的1.0~3.0当量。

[0036] 与现有的技术相比,本发明具有以下优点:本发明所提供的克唑替尼的新合成方法,采用原子经济型反应,减少环境污染。采用手性脯氨酸诱导的手性还原得到高光学纯度的原料,通过S_N2取代反应构建手性中心,克服Mitsunobu反应带来的后处理和纯化困难。采用丙二腈与溴代吡啶衍生物的偶联反应构建丙二腈基衍生物,经过N,N-二甲胺盐酸盐的胺

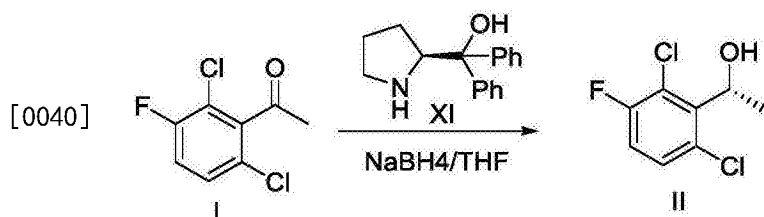
解得到N,N-二甲酰胺类衍生物,该衍生物中,N,N-二甲胺作为易离去基团与胍发生关环反应从而构建吡唑环,从而得到所期望的最终产品克唑替尼。该方法中虽然使用连续步骤,但每一步反应较高,光学纯度高,总收率也较高。另外该合成方法中使用的原料廉价易得,催化剂使用量少,总成本易于控制。操作过程简便,易于控制,适合于工业化生产。

具体实施方式

[0037] 下面将结合具体实施例对本发明作进一步详细说明。以下的实施例是说明本发明的,而不是以任何方式限制本发明的内容。

[0038] 实施例1

[0039] (1)式(II)化合物的制备

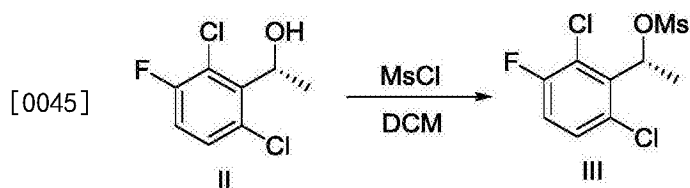


[0041] 向反应瓶中加入式(I)化合物(20.7g,0.1mol),四氢呋喃(200mL)和(S)-二苯基脯氨酸醇(2.53g,0.01mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至1℃,分批加入NaBH₄(4.5g,0.12mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入半饱和氯化铵水溶液中,搅拌反应30min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用1N HCl,5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓酸至干,定量收率,残留浅黄色油状物直接用于下一步反应。

[0042] 柱层析纯化后式(II)化合物为无色油状物,99.5% ee。

[0043] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.26(dd,J=8.0,5.6Hz,1H),7.03(dd,J=15.6,8.0Hz,1H),4.71(q,J=6.8Hz,1H),4.10(brs,1H),1.63(d,J=6.6Hz,3H)。

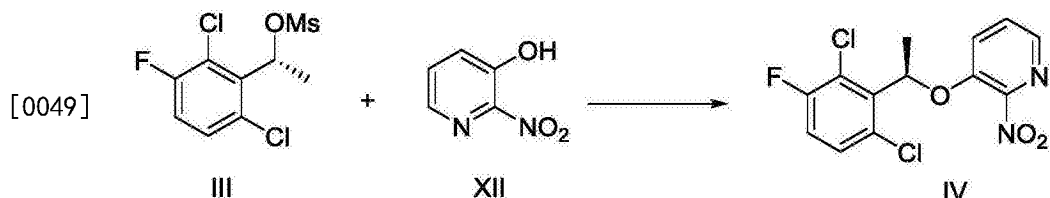
[0044] (2)式(III)化合物的制备



[0046] 将上步所得式(II)化合物加入到反应瓶中,加入二氯甲烷(200mL),DIPEA(15.5g,0.12mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至0℃,滴加甲烷磺酰氯(11.5g,0.1mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入1M KHSO₄水溶液中,搅拌反应10min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得土黄色固体。用乙酸乙酯/正己烷重结晶可得式(III)化合物为白色固体,26.7g,两步收率:93%。

[0047] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.29(dd,J=8.0,5.6Hz,1H),7.01(dd,J=15.6,8.0Hz,1H),4.70(q,J=6.8Hz,1H),3.07(s,3H),1.85(d,J=6.6Hz,3H)。

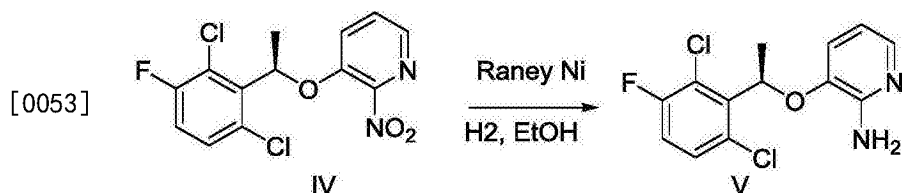
[0048] (3)式(IV)化合物的制备



[0050] 向反应瓶中加入式(III)化合物(25g,0.087mol),加入2-硝基-3-羟基吡啶式(XII)(14g,0.1mol), K_2CO_3 (24g,0.174mol)和乙酸异丙酯(200mL)。升温回流反应8h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至室温,过滤,滤饼用乙酸异丙酯(20mL)洗涤。滤液依次用1N HCl,5% $NaHCO_3$ 和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得黄色固体,26.2g,收率:91%,m.p.:96~98℃。

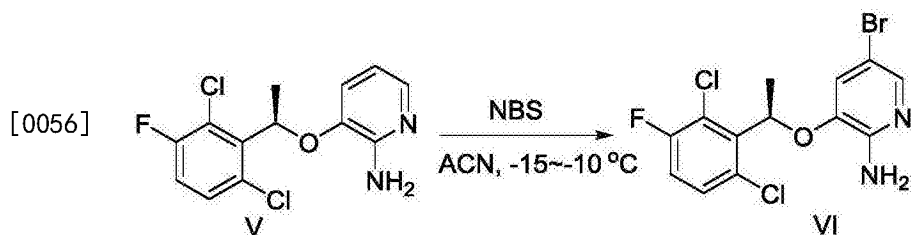
[0051] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.05(dd, $J=7.5,1.6$ Hz,1H),7.37(dd, $J=8.8,7.5$ Hz,1H),7.31(dd, $J=8.8,4.8$ Hz,1H),7.22(dd, $J=8.4,1.6$ Hz,1H),7.03(dd, $J=8.4,4.8$ Hz,1H),6.10(q, $J=6.6$ Hz,1H),1.81(d, $J=6.6$ Hz,3H)。

[0052] (4)式(V)化合物的制备



[0054] 向高压釜中加入式(IV)化合物(25g,0.076mol),雷尼镍(1.5g,6wt%),乙醇(125mL)。用氮气置换釜内空气三次,再用氢气置换釜内氮气三次,并将氢气压力控制在1.5MPa,升温至50℃,反应4h至不吸氢。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至室温,过滤回收催化剂,滤饼用乙醇(10mL)洗涤。滤液减压浓缩至干,得浅黄色固体,22.5g,收率:99%,m.p.:107~110℃。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.64(d, $J=4.6$ Hz,1H),7.29(dd, $J=8.8,4.6$ Hz,1H),7.05(m,1H),6.73(d, $J=7.9$ Hz,1H),6.50(dd, $J=7.9,5.4$ Hz,1H),6.04(q, $J=6.6$ Hz,1H),1.85(d, $J=6.6$ Hz,3H)。

[0055] (5)式(VI)化合物的制备

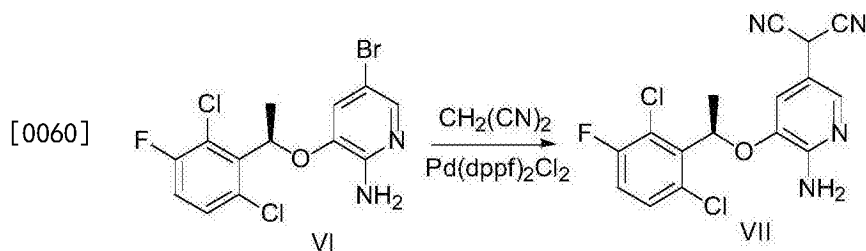


[0057] 向反应瓶加入式(V)化合物(20g,0.066mol),乙腈(200mL)并将溶液冷却至-15℃。将NBS(12.3g,0.069mol)溶解于乙腈(85mL),将所得溶液缓慢滴加如式(V)化合物的溶液中,维持反应液温度低于-10℃。滴加完毕,继续保温30min。TLC显示原料反应完毕。将反应液过滤,滤饼用冷的乙腈(10mL)洗涤。向滤液中加入二氯甲烷(200mL)并将温度升至室温,然后加入硫代硫酸钠KOH水溶液洗涤,分相,下层有机相经水洗,5% $NaHCO_3$ 溶液和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠,减压浓缩至干,得浅黄色固体。将固体用甲醇重结晶可得灰白色固体产品,21g,收率:84%,m.p.:101~104℃。

[0058] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.66(d, $J=1.4$ Hz,1H),7.36(dd, $J=1.4$ Hz,1H),7.10(dd,

$J=7.5, 5.0\text{Hz}, 1\text{H}$), $7.03(\text{dd}, J=7.8, 1.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.01(\text{q}, J=5.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $4.84(\text{brs}, 2\text{H})$, $1.85(\text{d}, J=6.6\text{Hz}, 3\text{H})$ 。

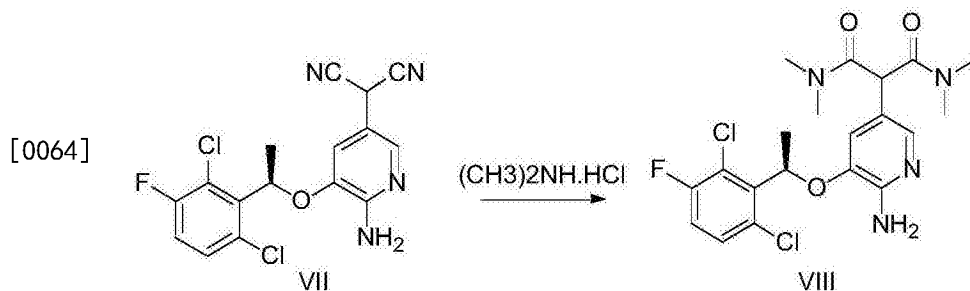
[0059] (6)式(VII)化合物的制备



[0061] 在室温氮气保护下,向反应瓶加入丙二腈(3.5g,0.053mol)、叔丁醇钠(12.7g,0.13mol)和二甲苯(70mL),搅拌反应1h。室温下,向反应液中加入式(VI)化合物(20g,0.053mol)和Pd(dppf)Cl₂(20mg)。氮气保护下,升温回流反应3h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至0℃,缓慢滴加1NHCl(130mL),继续搅拌1h,过滤,滤饼用冷的二甲苯(10mL)洗涤。减压除去2/3溶剂,冷却搅拌过夜析出氮黄色固体,真空45℃干燥至恒重得产品,17.9g,收率:92.6%。

[0062] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.71(d, $J=1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.31(dd, $J=7.5, 5.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.12(d, $J=1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.04(t, $J=7.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 5.55(q, $J=5.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.78(s, 1H), 3.61(s, 2H), 1.80(d, $J=5.9\text{Hz}, 3\text{H}$)。

[0063] (7)式(VIII)化合物的制备

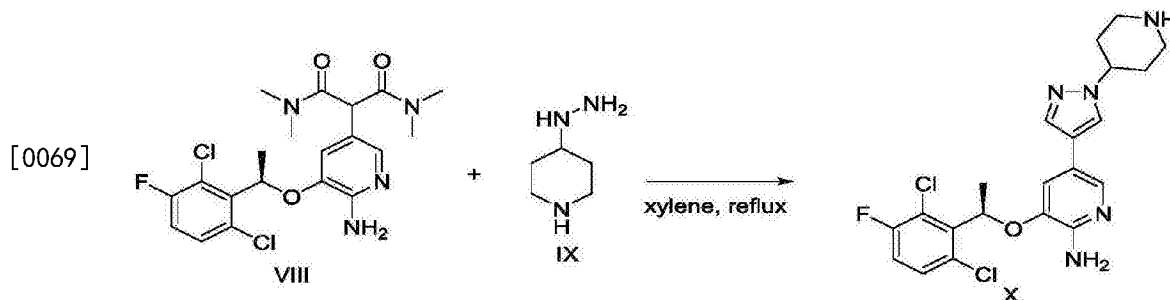


[0065] 在室温氮气保护下,向反应瓶加入式(VII)化合物(17g,0.047mol)、

[0066] N,N-二甲胺盐酸盐(19g,0.235mol)和95%乙醇(170mL)。升温回流反应18h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至0℃,大量白色固体析出,继续搅拌1h,过滤,滤饼用冷的乙醇(10mL)洗涤。真空45℃干燥过夜至恒重得白色固体产品,20.4g,收率:94.9%。

[0067] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.44-7.37(m, 1H), 7.37-7.28(m, 1H), 7.06(q, $J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.03-6.97(m, 1H), 5.57-5.49(m, 1H), 4.71-4.62(m, 1H), 3.65-3.55(m, 2H), 3.12-2.97(m, 12H), 1.86-1.74(m, 3H)。

[0068] (8)式(X)化合物的制备

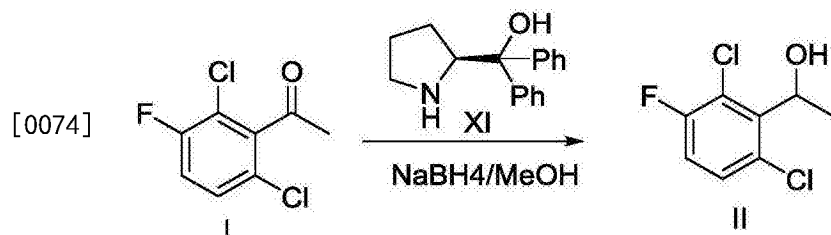


[0070] 在室温氮气保护下,向反应瓶加入式(VIII)化合物(15g,0.033mol)、式(IX)化合物(3.8g,0.033mol)和二甲苯(150mL),升温回流反应16h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至室温,减压浓缩去除大部分溶剂至1倍体积的溶剂剩余。向残液中加入乙腈(150mL),然后再次减压浓缩至干,将残渣用乙腈(75mL)重结晶,过滤得白色固体。真空45℃干燥过夜至恒重的最终产品克唑替尼,11.9g,收率:80.5%。m.p.:191~192℃。

[0071] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :7.75(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.55(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.28(dd, $J=9.0, 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.04(m, 1H), 6.85(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.06(q, 1H), 4.77(br s, 2H), 4.18(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.75(m, 2H), 2.15(m, 2H), 1.89(m, 2H), 1.85(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.65(br s, 1H)。

[0072] 实施例2

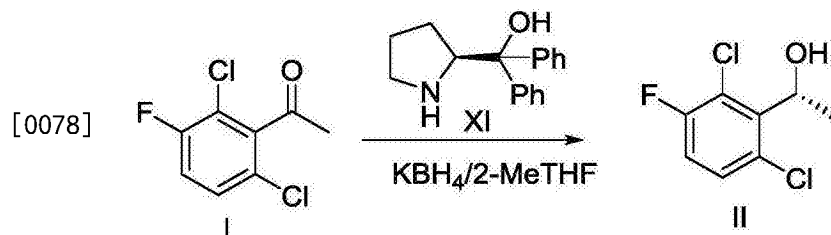
[0073] (1)式(II)化合物的制备



[0075] 向反应瓶中加入式(I)化合物(20.7g,0.1mol),甲醇(200mL)和(S)-二苯基脯氨酸(25.3g,0.1mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至0~5℃,分批加入 NaBH_4 (9g,0.24mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入半饱和氯化铵水溶液中,搅拌反应30min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用1N HCl, 5% NaHCO_3 和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,残液经柱层析纯化得无色油状物,手型HPLC显示为消旋产品。

[0076] 实施例3

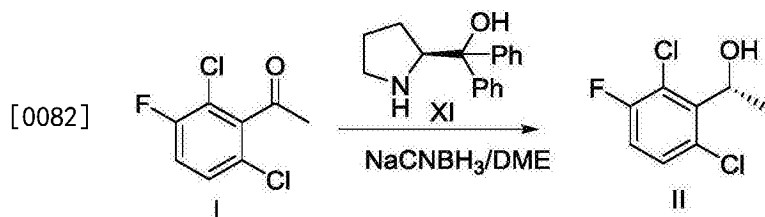
[0077] (1)式(II)化合物的制备



[0079] 向反应瓶中加入式(I)化合物(20.7g,0.1mol),2-MeTHF(200mL)和(S)-二苯基脯氨酸(12.65g,0.05mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至0℃,分批加入 KBH_4 (13.6g,0.36mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入半饱和氯化铵水溶液中,搅拌反应30min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用1N HCl, 5% NaHCO_3 和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,残液经柱层析纯化得无色油状物,手型HPLC显示为99.5% ee。

[0080] 实施例4

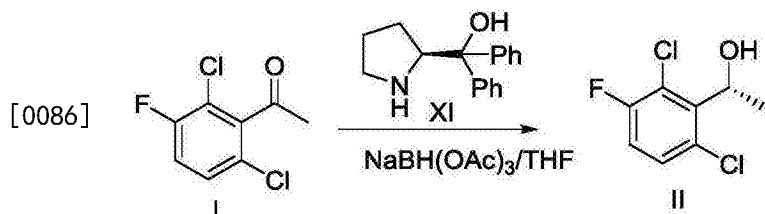
[0081] (1)式(II)化合物的制备



[0083] 向反应瓶中加入式(I)化合物(20.7g,0.1mol),乙二醇二甲醚DME(200mL)和(S)-二苯基脯氨酸(2.53g,0.01mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至4℃,分批加入NaCNBH₃(7.54g,0.12mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入半饱和氯化铵水溶液中,搅拌反应30min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用1N HCl,5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,残液经柱层析纯化得无色油状物,手型HPLC显示为99.3% ee。

[0084] 实施例5

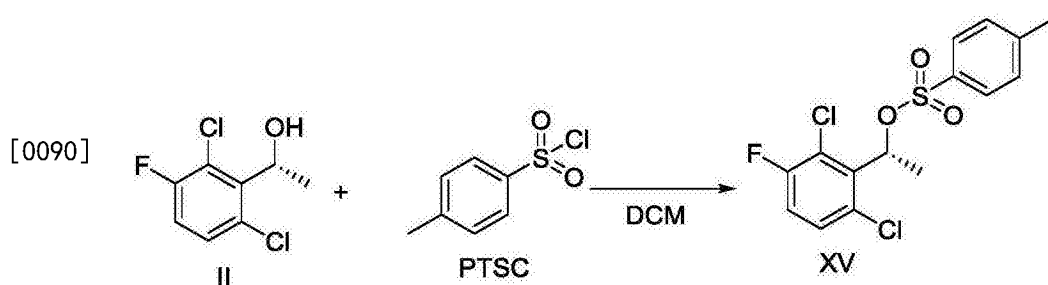
[0085] (1)式(II)化合物的制备



[0087] 向反应瓶中加入式(I)化合物(20.7g,0.1mol),乙二醇二甲醚DME(200mL)和(S)-二苯基脯氨酸(2.53g,0.01mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至5℃,分批加入NaBH(OAc)₃(76.3g,0.36mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液过滤,滤液倒入半饱和氯化铵水溶液中,搅拌反应30min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用1N HCl,5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,残液经柱层析纯化得无色油状物,手型HPLC显示为99.3% ee。

[0088] 实施例6

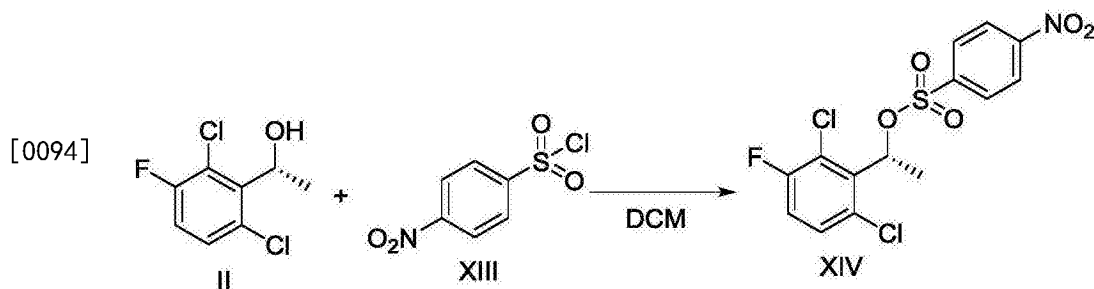
[0089] 式(III)化合物的制备



[0091] 将上步所得式(II)化合物加入到反应瓶中,加入二氯甲烷(200mL),DIPEA(31g,0.24mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至0℃,滴加对甲苯磺酰氯(22.2g,0.12mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入1M KHSO₄水溶液中,搅拌反应10min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得土黄色固体。用乙酸乙酯/正己烷重结晶可得式(XIV)化合物为白色固体,37g,两步收率:94%。

[0092] 实施例7

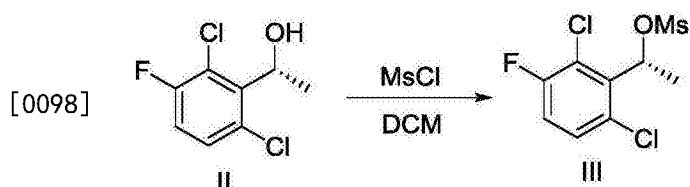
[0093] 式(III)化合物的制备



[0095] 将上步所得式(II)化合物加入到反应瓶中,加入二氯甲烷(200mL),DIPEA(15.5g, 0.12mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至3℃,滴加对硝基苯磺酰氯(22.2g,0.1mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入1M KHSO₄水溶液中,搅拌反应10min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得土黄色固体。用乙酸乙酯/正己烷重结晶可得式(XIV)化合物为白色固体,37g,两步收率:94%。

[0096] 实施例8

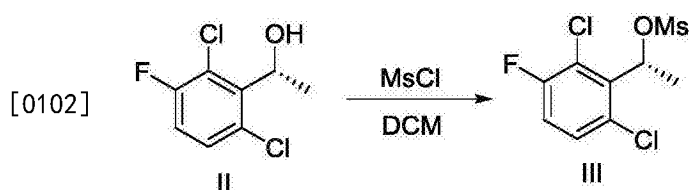
[0097] 式(III)化合物的制备



[0099] 将上步所得式(II)化合物加入到反应瓶中,加入二氯甲烷(200mL),TEA(36.4g, 0.36mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至5℃,滴加甲基磺酰氯(11.5g, 0.1mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入1M KHSO₄水溶液中,搅拌反应10min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得土黄色固体。用乙酸乙酯/正己烷重结晶可得式(III)化合物为白色固体,26.7g,两步收率:93%。

[0100] 实施例9

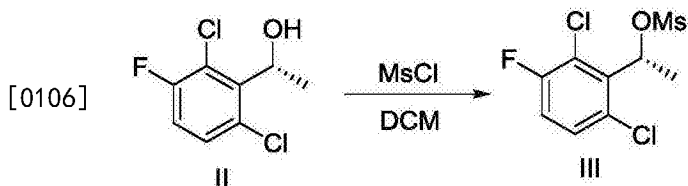
[0101] 式(III)化合物的制备



[0103] 将上步所得式(II)化合物加入到反应瓶中,加入二氯甲烷(200mL),三正丙胺(17.2g,0.12mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至2℃,滴加甲基磺酰氯(11.5g,0.1mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入1M KHSO₄水溶液中,搅拌反应10min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得土黄色固体。用乙酸乙酯/正己烷重结晶可得式(III)化合物为白色固体,26.7g,两步收率:93%。

[0104] 实施例10

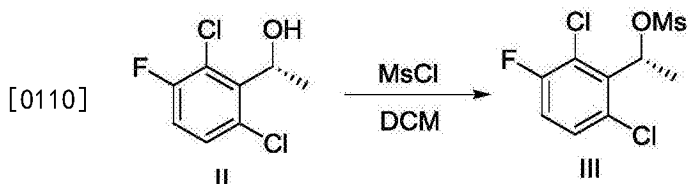
[0105] 式(III)化合物的制备



[0107] 将上步所得式(II)化合物加入到反应瓶中,加入二氯甲烷(200mL),碳酸铯(39.1g,0.12mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至0℃,滴加甲基磺酰氯(17.3g,0.15mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入1M KHSO₄水溶液中,搅拌反应10min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得土黄色固体。用乙酸乙酯/正己烷重结晶可得式(III)化合物为白色固体,27.3g,两步收率:95%。

[0108] 实施例11

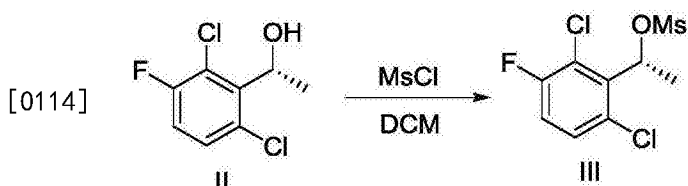
[0109] 式(III)化合物的制备



[0111] 将上步所得式(II)化合物加入到反应瓶中,加入二氯甲烷(200mL),碳酸钾(16.6g,0.12mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至5℃,滴加甲基磺酰氯(11.5g,0.1mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入1M KHSO₄水溶液中,搅拌反应10min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得土黄色固体。用乙酸乙酯/正己烷重结晶可得式(III)化合物为白色固体,27g,两步收率:95%。

[0112] 实施例12

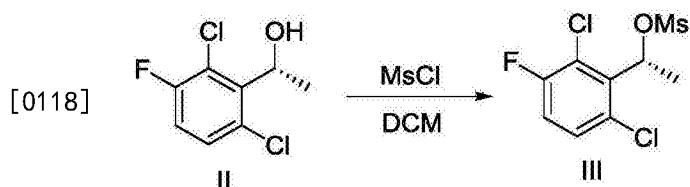
[0113] 式(III)化合物的制备



[0115] 将上步所得式(II)化合物加入到反应瓶中,加入二氯甲烷(200mL),碳酸钠(12.7g,0.12mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至3℃,滴加甲基磺酰氯(11.5g,0.1mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入1M KHSO₄水溶液中,搅拌反应10min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得土黄色固体。用乙酸乙酯/正己烷重结晶可得式(III)化合物为白色固体,26.1g,两步收率:92%。

[0116] 实施例13

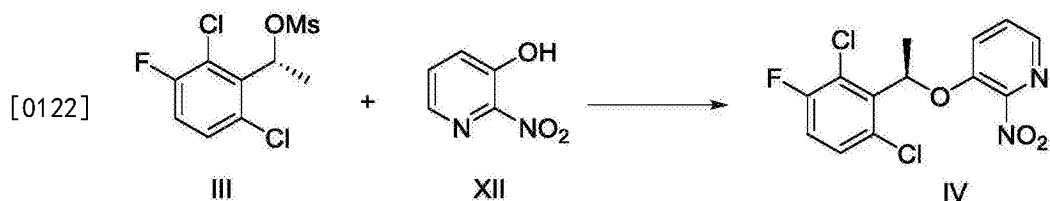
[0117] 式(III)化合物的制备



[0119] 将上步所得式(II)化合物加入到反应瓶中,加入二氯甲烷(200mL),乙酸钾(11.7g,0.12mol),室温搅拌10min至固体完全溶解,用冰水浴冷却至5℃,滴加甲基磺酰氯(11.5g,0.1mol)。加料完毕,升至室温搅拌过夜。TLC显示原料反应完毕,将反应液倒入1M KHSO₄水溶液中,搅拌反应10min,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得土黄色固体。用乙酸乙酯/正己烷重结晶可得式(III)化合物为白色固体,25.5g,两步收率:89%。

[0120] 实施例14

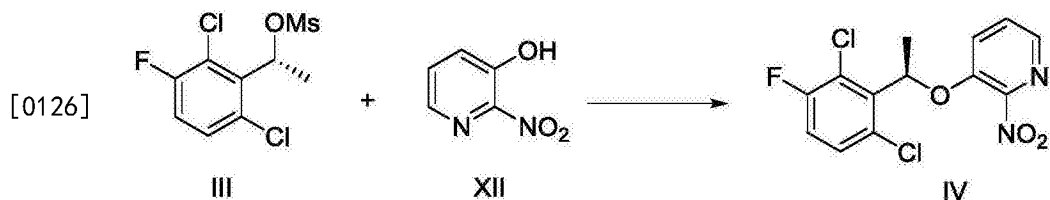
[0121] 式(IV)化合物的制备



[0123] 向反应瓶中加入式(III)化合物(25g,0.087mol),加入2-硝基-3-羟基吡啶式(XII)(14g,0.1mol),K₂CO₃(36.3g,0.26mol)和乙酸乙酯(500mL)。升温回流反应4h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至室温,过滤,滤饼用乙酸乙酯(20mL)洗涤。滤液依次用1N HCl,5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得黄色固体,25.3g,收率:87.8%,m.p.:96~98℃。

[0124] 实施例15

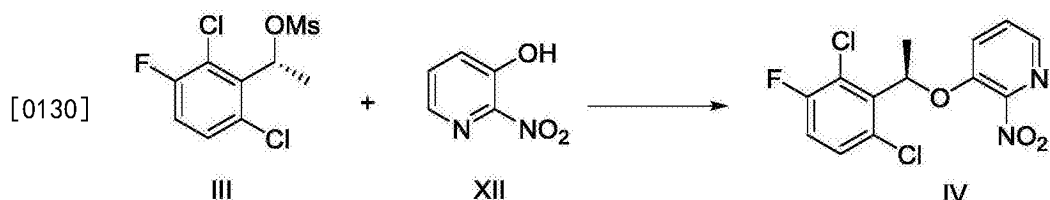
[0125] 式(IV)化合物的制备



[0127] 向反应瓶中加入式(III)化合物(25g,0.087mol),加入2-硝基-3-羟基吡啶式(XII)(14g,0.1mol),Na₂CO₃(46.1g,0.44mol)和乙酸丁酯(400mL)。升温回流反应4h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至室温,过滤,滤饼用乙酸丁酯(20mL)洗涤。滤液依次用1N HCl,5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得黄色固体,24.2g,收率:87.8%,m.p.:96~98℃。

[0128] 实施例16

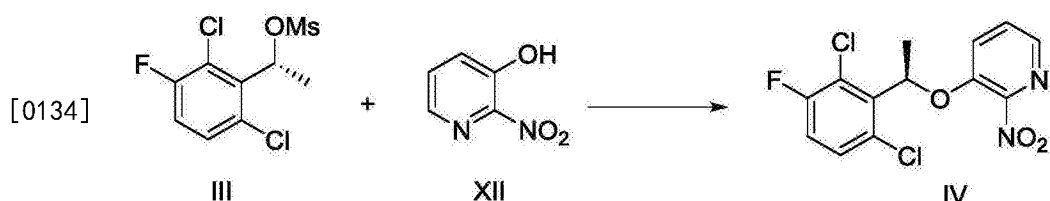
[0129] 式(IV)化合物的制备



[0131] 向反应瓶中加入式(III)化合物(25g,0.087mol),加入2-硝基-3-羟基吡啶式(XII)(14g,0.1mol),DIPEA(33.7g,0.26mol)和2-MeTHF(300mL)。升温回流反应4h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至室温,过滤,滤饼用2-MeTHF(20mL)洗涤。滤液依次用1N HCl,5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得黄色固体,26.5g,收率:92.1%,m.p.:96~98℃。

[0132] 实施例17

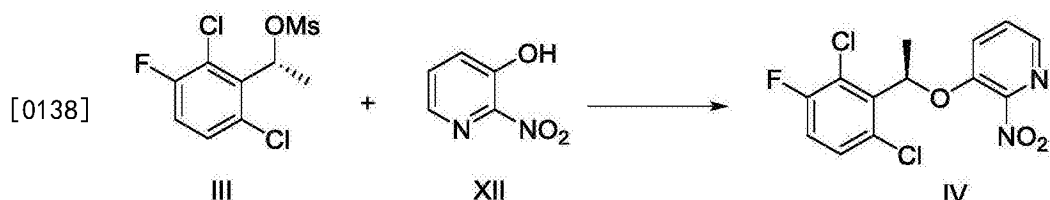
[0133] 式(IV)化合物的制备



[0135] 向反应瓶中加入式(III)化合物(25g,0.087mol),加入2-硝基-3-羟基吡啶式(XII)(14g,0.1mol),TEA(17.6g,0.174mol)和THF(200mL)。升温回流反应4h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至室温,过滤,滤饼用乙酸乙酯(80mL)洗涤。滤液依次用1N HCl,5%NaHCO₃和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得黄色固体,24.9g,收率:86.5%,m.p.:96~98℃。

[0136] 实施例18

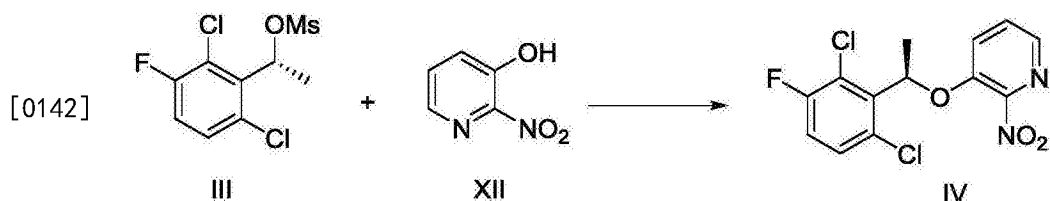
[0137] 式(IV)化合物的制备



[0139] 向反应瓶中加入式(III)化合物(25g,0.087mol),加入2-硝基-3-羟基吡啶式(XII)(14g,0.1mol),K₂CO₃(24g,0.174mol)和DMF(150mL)。升温至100度,反应4h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至室温,过滤,滤饼用DMF(10mL)洗涤。滤液倒入冰水(300mL),有大量黄色沉淀析出,室温继续搅拌1h,过滤,滤饼用清水(20mL)洗涤,50度真空干燥24h得黄色固体产品,26g,收率:90%,m.p.:95~97℃。

[0140] 实施例19

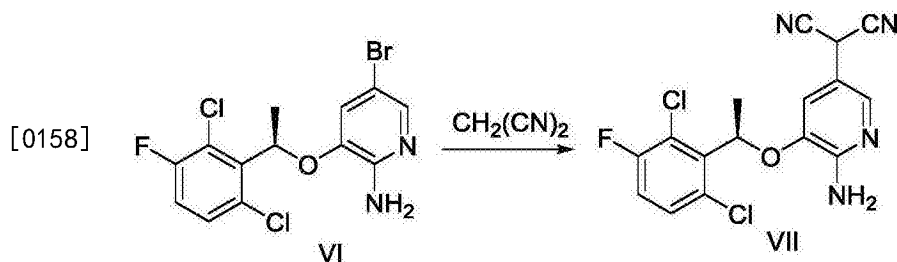
[0141] 式(IV)化合物的制备



0.13mol)和二甲苯(70mL),搅拌反应1h。室温下,向反应液中加入式(VI)化合物(20g, 0.053mol)和Pd(PPh₃)₄(1g)。氮气保护下,升温回流反应3h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至0℃,缓慢滴加1N HCl(130mL),继续搅拌1h,过滤,滤饼用冷的二甲苯(10mL)洗涤。减压除去2/3溶剂,冷却搅拌过夜析出氮黄色固体,真空45℃干燥至恒重得产品,18.2g,收率:94.3%。

[0156] 实施例23

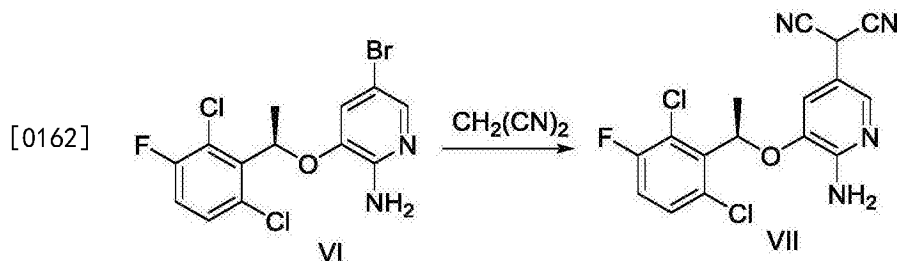
[0157] 式(VII)化合物的制备



[0159] 在室温氮气保护下,向反应瓶加入丙二腈(3.5g,0.053mol)、Na₂CO₃(13.8g, 0.13mol)和二甲苯(70mL),搅拌反应1h。室温下,向反应液中加入式(VI)化合物(20g, 0.053mol)和Pd(dppf)Cl₂(2g)。氮气保护下,升温回流反应3h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至0℃,缓慢滴加1N HCl(130mL),继续搅拌1h,过滤,滤饼用冷的二甲苯(10mL)洗涤。减压除去2/3溶剂,冷却搅拌过夜析出氮黄色固体,真空45℃干燥至恒重得产品,15.3g,收率:78.9%。

[0160] 实施例24

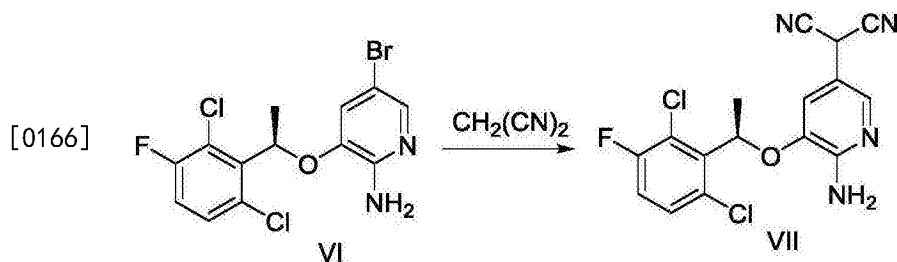
[0161] 式(VII)化合物的制备



[0163] 在室温氮气保护下,向反应瓶加入丙二腈(3.5g,0.053mol)、K₂CO₃(18g,0.13mol)和二甲苯(70mL),搅拌反应1h。室温下,向反应液中加入式(VI)化合物(20g,0.053mol)和Pd(dppf)Cl₂(100mg)。氮气保护下,升温回流反应3h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至0℃,缓慢滴加1N HCl(130mL),继续搅拌1h,过滤,滤饼用冷的二甲苯(10mL)洗涤。减压除去2/3溶剂,冷却搅拌过夜析出氮黄色固体,真空45℃干燥至恒重得产品,16.1g,收率:83%。

[0164] 实施例25

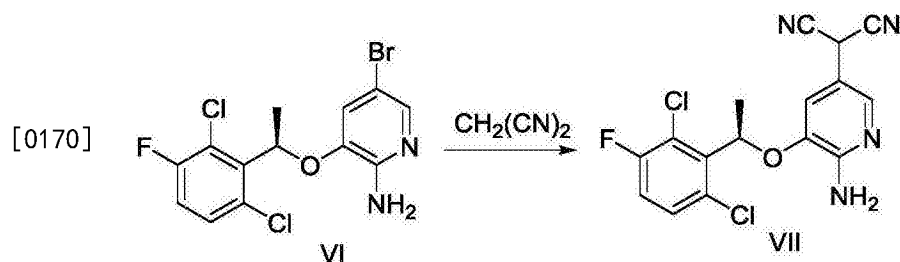
[0165] 式(VII)化合物的制备



[0167] 在室温氮气保护下,向反应瓶加入丙二腈(3.5g,0.053mol)、DIPEA(16.8g,0.13mol)和二甲苯(70mL),搅拌反应1h。室温下,向反应液中加入式(VI)化合物(20g,0.053mol)和Pd(dppf)Cl₂(500mg)。氮气保护下,升温回流反应3h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至0℃,缓慢滴加1N HCl(130mL),继续搅拌1h,过滤,滤饼用冷的二甲苯(10mL)洗涤。减压除去2/3溶剂,冷却搅拌过夜析出氮黄色固体,真空45℃干燥至恒重得产品,16.3g,收率:84%。

[0168] 实施例26

[0169] 式(VII)化合物的制备



[0171] 在室温氮气保护下,向反应瓶加入丙二腈(3.5g,0.053mol)、TEA(13.2g,0.13mol)和二甲苯(70mL),搅拌反应1h。室温下,向反应液中加入式(VI)化合物(20g,0.053mol)和Pd(dppf)Cl₂(200mg)。氮气保护下,升温回流反应3h。TLC显示原料反应完毕。将反应液冷却至0℃,缓慢滴加1N HCl(130mL),继续搅拌1h,过滤,滤饼用冷的二甲苯(10mL)洗涤。减压除去2/3溶剂,冷却搅拌过夜析出氮黄色固体,真空45℃干燥至恒重得产品,15.1g,收率:78%。