



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108822112 B

(45)授权公告日 2019.12.20

(21)申请号 201810917603.6

(22)申请日 2018.08.13

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108822112 A

(43)申请公布日 2018.11.16

(73)专利权人 山东罗欣药业集团恒欣药业有限公司

地址 273400 山东省临沂市费县经济开发区岩滨路西侧

专利权人 山东罗欣药业集团股份有限公司  
山东裕欣药业有限公司

(72)发明人 侯俊凯 张晗 黄青艳

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 1409712 A, 2003.04.09, 全文.

CN 101233138 A, 2008.07.30, 全文.

CN 103819474 A, 2014.05.28, 全文.

EP 3301087 A1, 2018.04.04, 全文.

CN 104837817 A, 2015.08.12, 全文.

CN 106146507 A, 2016.11.23, 全文.

曹运华等.托法替尼合成路线图解.《中国新药杂志》.2015,第24卷(第11期),第1298-1303页.

赵方露等.枸橼酸托法替尼的合成.《中国医药工业杂志》.2014,第45卷(第3期),第201-204, 253页.

审查员 朱亚莉

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种托法替尼化合物的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种托法替尼化合物的制备方法,采用4-甲基哌啶-3-酮盐酸盐(II)在碱及溶剂存在条件下,与氯化苄反应制得化合物III,酸催化制得化合物V,再进行不对称催化氢化、脱保护、缩合等反应最终获得终产品托法替尼(I),该制备方法工艺路线短,反应条件温和,总收率及纯度高,副产物少,适合工业化生产。

1. 一种托法替尼化合物的制备方法,其特征在于所述制备方法包括如下步骤:

a、起始原料4-甲基哌啶-3-酮盐酸盐(II)在碱性条件下,与氯化苄反应制得化合物III;

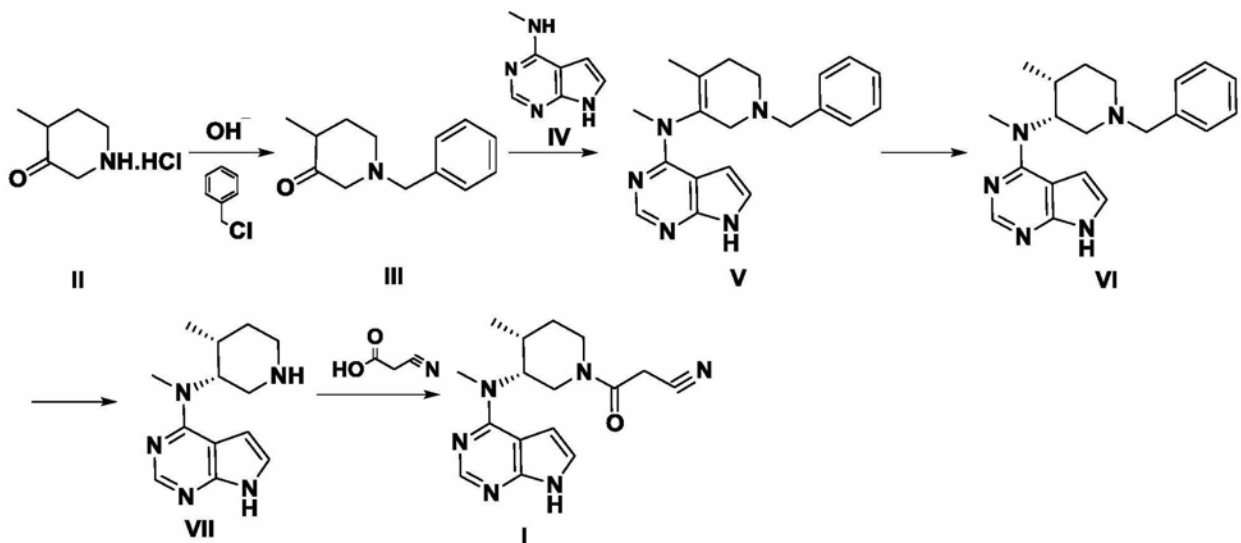
b、化合物III与N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-胺(IV)在催化剂作用下制得化合物V;

c、化合物V在金属催化剂与配体作用下进行不对称催化氢化反应制得化合物VI;所述的催化剂为Ru(COD)(Methallyl)<sub>2</sub>,配体为(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯;

d、化合物VI在催化剂、酸及氢气作用下脱保护制得化合物VII;

e、化合物VII与氰基乙酸在缩合剂及溶剂作用下制得托法替尼(I);

其合成路线如下:



2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤a所述的碱为氢氧化钠或氢氧化钾,式II、碱、氯化苄的摩尔比为1:1.5~3:1~1.5,反应溶剂为水或甲苯的一种或两种。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤b所述的催化剂为HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤b所述的式III、式IV与催化剂摩尔比为1:1.05~1.2:0.002~0.004。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤c所用的氢气压力1.01MPa~2.00MPa。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤c所用反应溶剂为二氯甲烷、甲醇或异丙醇。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤d所述的催化剂为20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C,反应溶剂为甲醇,酸为乙酸。

8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤e所述的缩合剂为N,N'-羰基二咪唑,化合物VII、氰基乙酸、缩合剂摩尔比1:1.0~1.2:1.2~2。

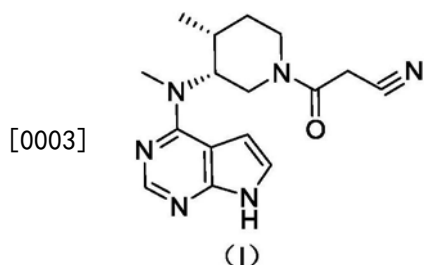
## 一种托法替尼化合物的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明一种托法替尼化合物的制备方法,属于药物制备技术领域。

### 背景技术

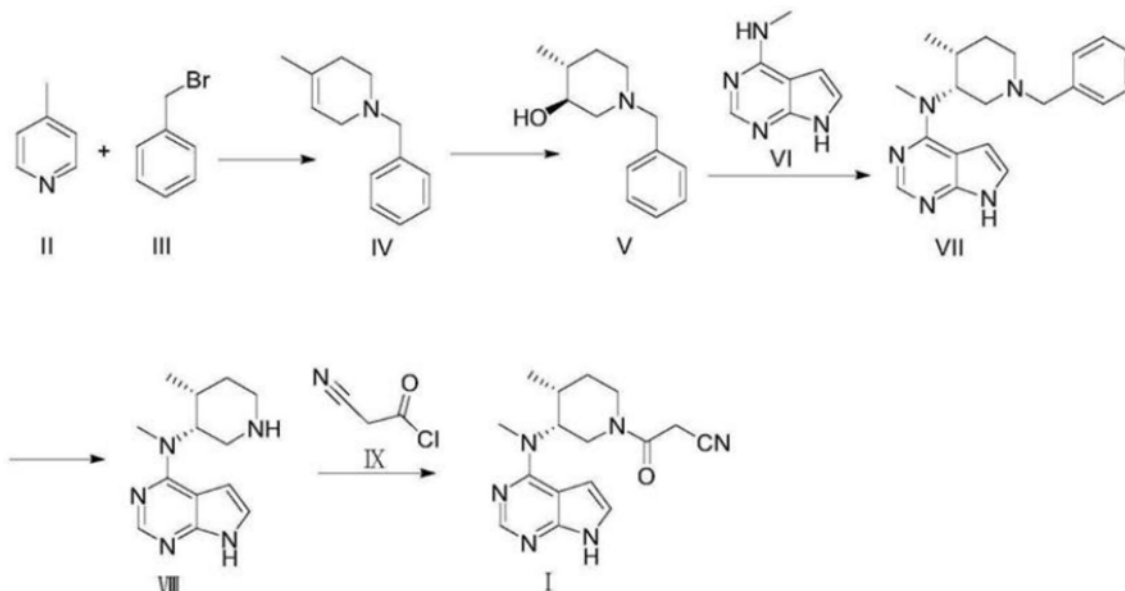
[0002] 托法替尼(tofacitinib),化学名为3-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈,是美国辉瑞公司研发的一种新型Janus激酶抑制剂,可有效抑制JAK1和JAK3的活性,阻断多种炎性细胞因子的信号转导。2012年11月经美国FDA批准上市,托法替尼枸橼酸盐(商品名:Xeljanz)获美国食品药品监督管理局“突破性疗法”认定,批准上市用于对氨甲喋呤治疗应答不充分或不耐受的中至重度活动性类风湿性关节炎的成人患者,是一种新型口服JAK抑制剂。有研究表明托法替尼同时对溃疡性结肠炎、银屑病等多种炎症相关疾病有良好的治疗效应,化学结构式如式(I)所示:



[0004] 目前,文献报道的托法替尼的合成路线有以下几种:

[0005] 1) 专利CN 103819474 A报道的合成路线如下:

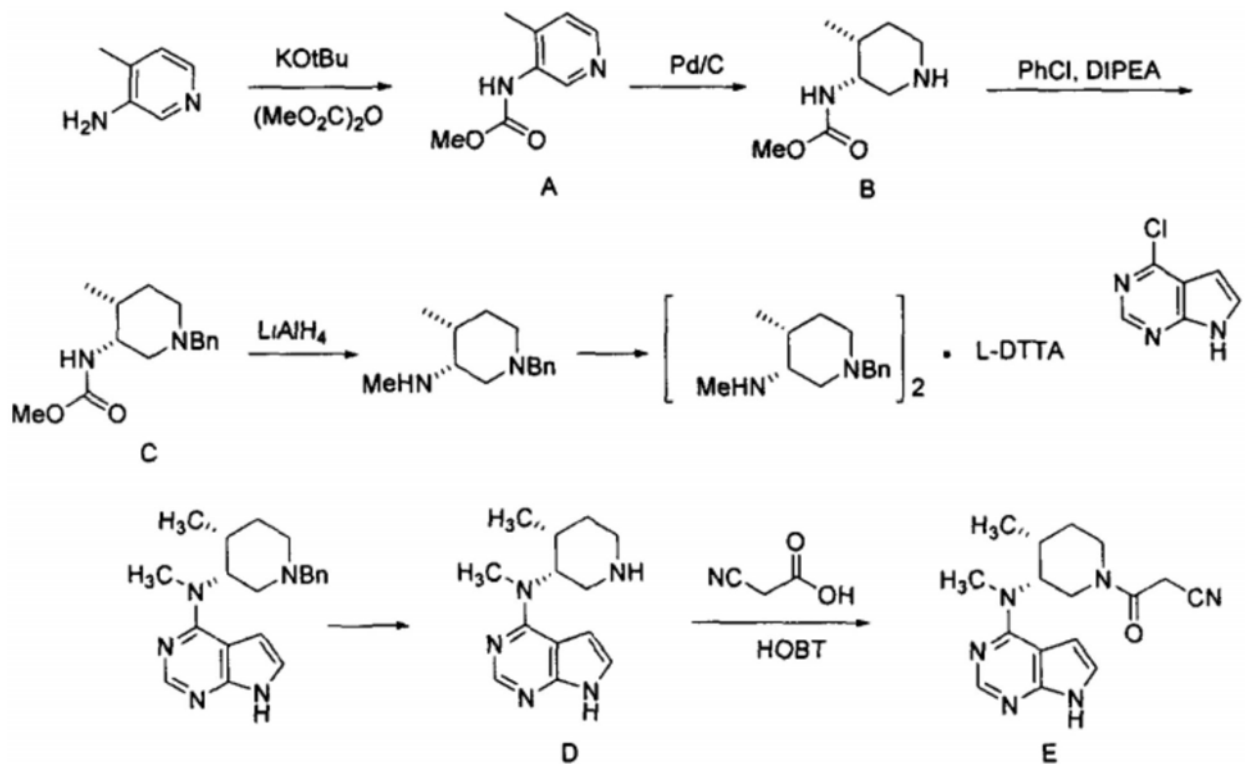
[0006]



[0007] 此路线以溴苄为原料,与吡啶反应形成吡啶鎓盐,经过硼氢化钠氢化还原,硼氢化钠与混合溶液作用下选择性氧化,mitsunobu烷基化反应,催化氢化脱苄基、酰化得托法替尼,本发明尽管解决了原料价格昂贵问题,但路线硼氢化反应在后处理和分离中需要大量的溶剂,而且三氟化硼乙醚有毒,因此不适合大生产化,总收率不高。

[0008] 2) 专利CN 106146507 A报道的合成路线如下:

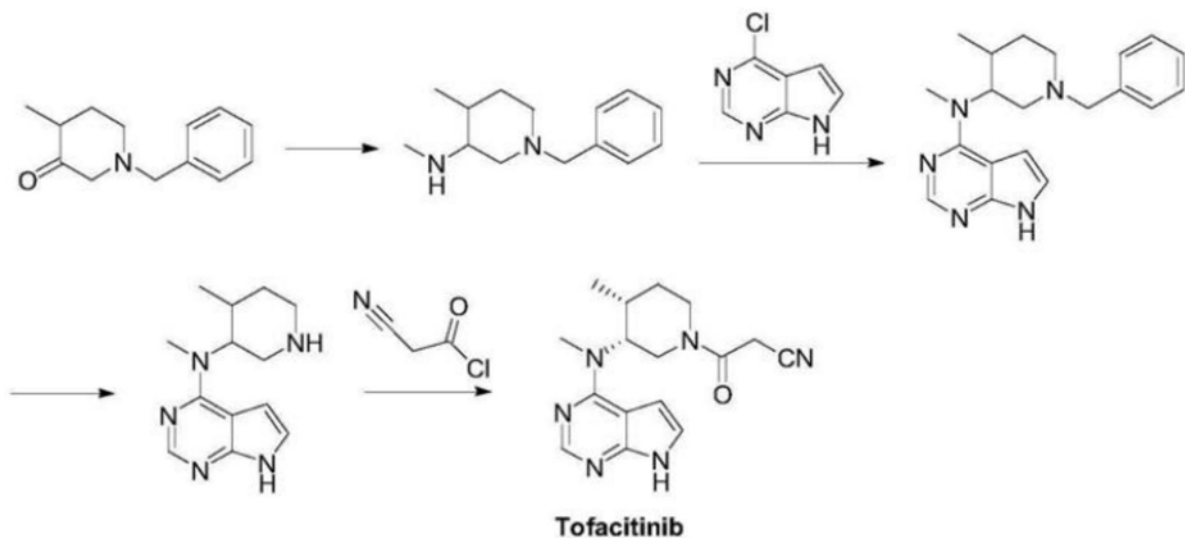
[0009]



[0010] 该方法以(4-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸甲酯为原料,经催化氢化,苄基保护,还原,成盐,拆分,脱保护,酰胺化成盐制备得到托法替尼。合成路线中应用拆分使得产率降低,使用四氢铝锂还原,存在危险,且合成路线长,不利于工业生产。

[0011] 3) Pfizer公司的专利报道(US6627754,CN1409712)的合成路线以1-苄基-4-甲基哌啶-3-酮为原料,还原胺化上甲胺基,经取代、催化氢化脱苄基、酰化后经拆分得到托法替尼。此路线终产物要经拆分纯化,合成路线没有进行拆分,使得异构体杂质较难控制,成本高,收率低,不适应工业化生产。合成路线如下:

[0012]



[0013] 之后,Pfizer公司对其原合成方法进行了工艺改进,专利号W02007012953,2008年

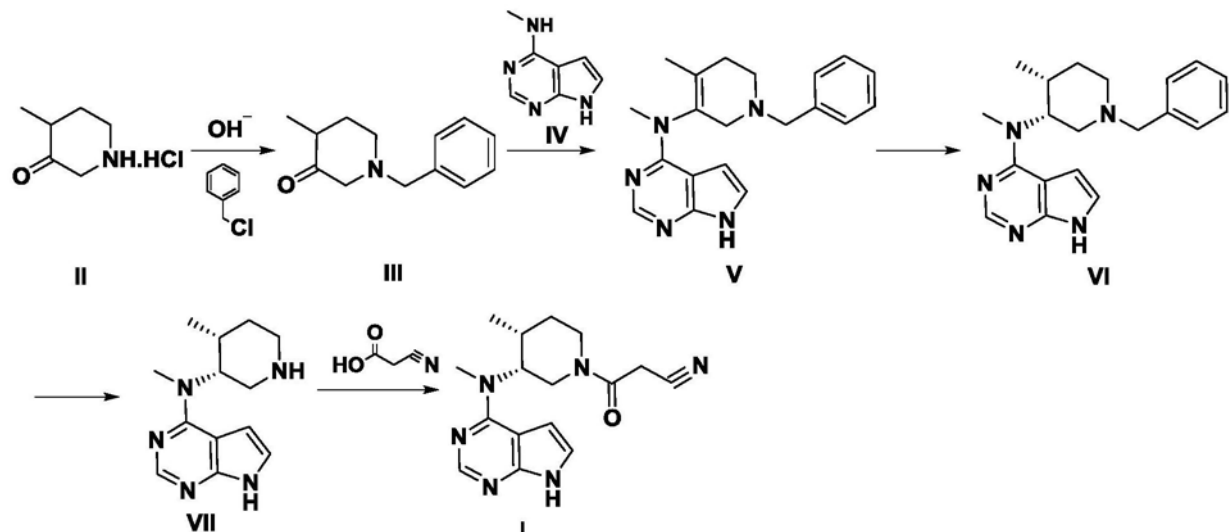
在中国公开号为CN 101233138A。专利中公布了两种合成托法替尼的方法,其中一种具体合成路线以3-胺基-4-甲基吡啶为原料,先将胺基酯化保护,铈催化还原吡啶环,还原胺化上苄基保护,四氢铝锂还原,然后用二对甲苯酰酒石酸拆分对映体,与4-氯吡咯并嘧啶胺解,最后酰化得到托法替尼,此工艺路线长,成本高。另一种路线以3-胺基-4-甲基吡啶为原料,先将胺基酯化保护,与苄溴反应得到吡啶鎓盐,铈催化还原吡啶环,四氢铝锂还原,然后用二对甲苯酰酒石酸拆分对映体,与4-氯吡咯并嘧啶胺解,最后酰化得到托法替尼。此路线也存在制备工艺路线长,反应周期长,成本高,不适宜工业化生产。

### 发明内容

[0014] 本发明目的在于针对现有技术的不足,提供一种托法替尼化合物的制备方法,该制备方法合成路线短,收率及纯度较高,产品副产物少,整个合成路线不需拆分步骤,适合工业化生产。

[0015] 本发明合成路线如下:

[0016]



[0017] 一种托法替尼化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0018] a、起始原料4-甲基哌啶-3-酮盐酸盐(II)在碱性条件下,与氯化苄反应制得化合物III;

[0019] b、化合物III与N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(IV)在催化剂作用下制得化合物V;

[0020] c、化合物V在金属催化剂与配体作用下进行不对称催化氢化反应制得化合物VI;

[0021] d、化合物VI在催化剂、酸及氢气作用下脱保护制得化合物VII;

[0022] e、化合物VII与氰基乙酸在缩合剂及溶剂作用下制得托法替尼(I);

[0023] 其中,步骤a所用的碱选自氢氧化钠或氢氧化钾;反应溶剂为水和甲苯混合溶剂;化合物II、碱、氯化苄摩尔比为1:1.5~3:1~1.5。

[0024] 步骤b所用的催化剂为 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ ;化合物III、化合物IV与催化剂摩尔比为1:1.05~1.2:0.002~0.004,反应温度20~25℃。

[0025] 步骤c所用的催化剂为(1,5-环辛二烯)二(甲代烯丙基)钌 $[\text{Ru}(\text{COD})$

(Methallyl)<sub>2</sub>], 配体(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯[(R)-MEO-BIPHEP]; 化合物IV、催化剂、配体摩尔比为1:0.002~0.004:0.004~0.008; 氢气压力1.01~2.00MPa, 优选压力为2.00Mpa; 反应溶剂为二氯甲烷、甲醇或异丙醇, 进一步优选的有机溶剂为二氯甲烷。

[0026] 步骤d所用的催化剂为20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C; 反应溶剂为甲醇; 酸为乙酸, 反应温度30~35℃。

[0027] 步骤e所用的缩合剂为N,N'-羰基二咪唑; 化合物VII、氰基乙酸、缩合剂摩尔比1:1.0~1.2:1.2~2, 反应温度20~25℃。

[0028] 相比于现有技术, 本发明的有益效果在于:

[0029] (1) 本发明步骤b化合物III与化合物IV在酸性催化条件下生成烯胺, 采用HC10<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>为催化剂, 反应不仅不需要溶剂参与反应, 而且反应时间短, 产率高达96%。

[0030] (2) 本发明反应条件温和, 合成路线短, 后处理操作方便, 在实际的合成过程中可以获得高品质和高收率的最终产物且整个合成路线不需拆分步骤, 易于工业化。

### 具体实施方式

[0031] 下面通过具体实施例对本发明的发明内容作进一步详细的说明, 但并不因此而限定本发明的内容。

[0032] 实施例1

[0033] 化合物III的制备

[0034] 在250mL三口瓶中, 依次加入4-甲基哌啶-3-酮盐酸盐(II) 14.9g、50mL蒸馏水和50mL甲苯, 冰浴条件下冷却至0~5℃, 搅拌, 称取8.41g氢氧化钾, 分批加入到反应瓶中, 反应时间2h, 撤去冰浴条件, 缓慢升温至室温条件下滴加氯化苄12.6g, 30min滴加完毕, 继续搅拌, 加热至回流反应6h, 反应结束后, 静置分层, 分出有机相, 水洗, 无水硫酸钠, 过滤, 减压蒸去溶剂甲苯, 得无色液体19.31g, 收率95.46%, HPLC纯度99.76%。

[0035] 实施例2

[0036] 化合物III的制备

[0037] 在250mL三口瓶中, 依次加入4-甲基哌啶-3-酮盐酸盐(II) 14.96g、50mL蒸馏水和50mL甲苯, 冰浴条件下冷却至0~5℃, 搅拌, 称取16.8g氢氧化钠, 分批加入到反应瓶中, 反应时间2h, 撤去冰浴条件, 缓慢升温至室温条件下滴加氯化苄19g, 30min滴加完毕, 继续搅拌, 加热至回流反应6h, 反应结束后, 静置分层, 分出有机相, 水洗, 无水硫酸钠, 过滤, 减压蒸去溶剂甲苯, 得无色液体19.81g, 收率97.23%, HPLC纯度98.37%。

[0038] 实施例3

[0039] 化合物III的制备

[0040] 在250mL三口瓶中, 依次加入4-甲基哌啶-3-酮盐酸盐(II) 14.96g、50mL蒸馏水和50mL甲苯, 冰浴条件下冷却至0~5℃, 搅拌, 称取碳酸钾27.64g, 分批加入到反应瓶中, 反应时间2h, 撤去冰浴条件, 缓慢升温至室温条件下滴加氯化苄15.2g, 30min滴加完毕, 继续搅拌, 加热至回流反应6h, 反应结束后, 静置分层, 分出有机相, 水洗, 无水硫酸钠, 过滤, 减压蒸去溶剂甲苯, 得无色液体17.68g, 收率87.34%, HPLC纯度97.26%。

[0041] 实施例4

[0042] 化合物V的制备

[0043] 称取化合物III 19.72g、N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(IV) 15.09g和 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 固体31mg加入到250mL三口瓶中,室温20~25℃条件下搅拌反应20min,TLC监测至反应完全,加入二氯甲烷稀释,过滤除去固体,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤旋蒸,浓缩化合物V 31.36g,产率96.98%,HPLC纯度97.33%。

[0044] 实施例5

[0045] 化合物V的制备

[0046] 称取19.72g化合物III、17.24g N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(IV)和62mg  $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 固体加入到250mL三口瓶中,室温20~25℃条件下搅拌反应20min,TLC监测至反应完全,加入二氯甲烷稀释,过滤除去固体,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤旋蒸,浓缩化合物V 30.72g,产率95.24%,HPLC纯度97.78%。

[0047] 实施例6

[0048] 化合物V的制备

[0049] 称取19.72g化合物III、17.24g N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(IV)和0.18g乙酸加入到250mL三口瓶中,室温20~25℃条件下搅拌反应20min,TLC监测至反应完全,加入二氯甲烷稀释,过滤除去固体,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤旋蒸,浓缩化合物V 26.62g,产率82.32%,HPLC纯度93.22%。

[0050] 实施例7

[0051] 化合物V的制备

[0052] 称取19.72g化合物III、17.24g N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(IV)和0.4g无水氯化铝加入到250mL三口瓶中,室温20~25℃条件下搅拌反应20min,TLC监测至反应完全,加入二氯甲烷稀释,过滤除去固体,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤旋蒸,浓缩化合物V 23.10g,产率71.42%,HPLC纯度91.61%。

[0053] 实施例8

[0054] 化合物VI的制备

[0055] 在250mL三口瓶中,依次加入31.01g化合物V,100mg  $\text{Ru(COD)(Methallyl)}_2$ 和0.226g (R)-MEO-BIPHEP,溶于100mL二氯甲烷溶液中,依次置换氮气三次,氢气三次,氢气1.01MPa,反应温度20~25℃,搅拌反应12h,抽滤,浓缩得化合物VI 29.78g,收率95.48%,HPLC纯度98.69%,ee值98%。

[0056] 实施例9

[0057] 化合物VI的制备

[0058] 在250mL三口瓶中,依次加入31.01g化合物V,50mg  $\text{Ru(COD)(Methallyl)}_2$ 和0.433g (R)-MEO-BIPHEP,溶于100mL甲醇中,依次置换氮气三次,氢气三次,氢气2MPa,反应温度20~25℃,搅拌反应12h,抽滤,浓缩得化合物VI 29.4g,收率94.24%,HPLC纯度97.61%,ee值97%。

[0059] 实施例10

[0060] 化合物VI的制备

[0061] 在250mL三口瓶中,依次加入31.01g化合物V,25mg  $\text{Ru(COD)(Methallyl)}_2$ 和0.325g (R)-MEO-BIPHEP,溶于100mL异丙醇中,依次置换氮气三次,氢气三次,氢气1.01MPa,

反应温度20~25℃,搅拌反应12h,抽滤,浓缩得化合物VI 26.3g(0.078mol,分子量335.45),收率84.33%,HPLC纯度94.35%,ee值92%。

[0062] 实施例11

[0063] 化合物VI的制备

[0064] 在250mL三口瓶中,依次加入31.01g化合物V,0.2g Ru(COD)(Methallyl)<sub>2</sub>和0.541g(R)-ME0-BIPHEP,溶于100mL异丙醇中,依次置换氮气三次,氢气三次,氢气2MPa,反应温度20~25℃,搅拌反应12h,抽滤,浓缩得化合物VI 24.4g(0.073mol,分子量335.45),收率78.22%,HPLC纯度94.35%,ee值86%。

[0065] 实施例12

[0066] 化合物VII的制备

[0067] 在250mL三口瓶中,依次加入VI 33.5g化合物、20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(5.8g,含水50%)、6g乙酸和100ml甲醇,搅拌混合均匀。依次置换氮气三次,氢气三次后,将氢气压力控制在0.4-0.6MPa,50℃反应12h。抽滤,滤液减压蒸除溶剂,剩余物干燥,得到化合物VII 19.95g,收率92.38%,HPLC纯度99.21%。

[0068] 实施例13

[0069] 托法替尼的制备

[0070] 将7.23g氰基乙酸溶于20mL二氯甲烷中,分批加入缩合剂16.54g CDI,TCL跟踪反应,将反应完的溶液加入恒压漏斗中,在反应瓶中加入20.86g化合物VII和80mL二氯甲烷溶解,将恒压漏斗中的溶液滴加到反应瓶中,滴毕,反应温度40℃,反应时间10h,反应结束后,水洗有机相,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得托法替尼23.68g,产率89.21%,HPLC纯度98.38%。

[0071] 实施例14

[0072] 托法替尼的制备

[0073] 将氰基乙酸8.16g溶于20mL二氯甲烷中,分批加入缩合剂15.94g CDI,TCL跟踪反应,将反应完的溶液加入恒压漏斗中,在反应瓶中加入24.5g化合物VII和80mL二氯甲烷溶解,将恒压漏斗中的溶液滴加到反应瓶中,滴毕,反应温度40℃,反应时间10h,反应结束后,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得托法替尼22.22g,产率88.92%,HPLC纯度96.37%。