



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104262344 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 04

(21) 申请号 201410416005. 2

Morpholino#8209

(22) 申请日 2014. 08. 22

7H#8209

thieno[3, 2#8209

(73) 专利权人 苏州明锐医药科技有限公司

b]pyran-7-ones Designed as Next

地址 215000 江苏省苏州市工业园区联丰商
业广场 1 幢 1305 室

Generation PI3K Inhibitors. 《Journal of
Medicinal Chemistry》. 2013, 第 56 卷 (第 5 期),
第 1922-1939 页.

专利权人 许学农

审查员 高义

(72) 发明人 许学农

(74) 专利代理机构 苏州慧通知识产权代理事务
所 (普通合伙) 32239

代理人 丁秀华

(51) Int. Cl.

C07D 473/34(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101031569 A, 2007. 09. 05, 说明书第
1-134 页.

WO 2013116562 A1, 2013. 08. 08, 第 1-35 页.

Guillermo A. Morales et al., .Synthesis
and Cancer Stem Cell-Based Activity of
Substituted 5#8209

权利要求书 1 页 说明书 4 页

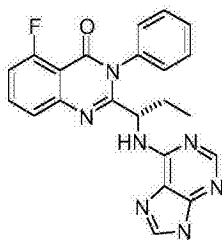
(54) 发明名称

艾德拉尼的制备方法

(57) 摘要

本发明揭示了一种艾德拉尼 (Idelalisib, I) 的制备方法, 其制备步骤包括: R-2- 羟基丁酸酯 (II) 与 6- 氨基 -9H- 嘌呤在离去试剂及缚酸剂的作用下发生亲核取代反应生成中间体 S-2-(N-9H- 嘌呤 -6- 基) 氨基丁酸酯 (III), 中间体 (III) 与 2- 甲酸 -3- 氟苯胺在催化剂作用下发生酰胺化反应生成 S-2-(N-9H- 嘌呤 -6- 基) 氨基 -N-(2- 甲酸 -3- 氟苯基) 丁酰胺 (IV), 中间体 (IV) 在醋酐中进行环合反应, 继而与苯胺发生取代反应得到艾德拉尼 (I)。本发明的制备方法原料易得, 工艺简洁, 经济环保, 适合工业化生产。

1. 一种艾德拉尼的制备方法，



艾德拉尼(Idelalisib, I)

其制备步骤包括：R-2-羟基丁酸酯与 6-氨基-9H-嘌呤在离去试剂及缚酸剂的作用下发生亲核取代反应生成中间体 S-2-(N-9H-嘌呤-6-基)氨基丁酸酯，中间体 S-2-(N-9H-嘌呤-6-基)氨基丁酸酯与 2-羧基-3-氟苯胺在催化剂作用下发生酰胺化反应生成中间体 S-2-(N-9H-嘌呤-6-基)氨基-N-(2-羧基-3-氟苯基)丁酰胺，中间体 S-2-(N-9H-嘌呤-6-基)氨基-N-(2-羧基-3-氟苯基)丁酰胺在醋酐中发生环合反应，继而与苯胺发生取代反应得到艾德拉尼。

2. 如权利要求 1 所述艾德拉尼的制备方法，其特征在于：所述原料 R-2-羟基丁酸酯中的酯基为 1-10 个碳原子的脂肪烃基、苯基或苄基。

3. 如权利要求 1 所述艾德拉尼的制备方法，其特征在于：所述亲核取代反应原料 R-2-羟基丁酸酯与 6-氨基-9H-嘌呤的投料摩尔比为：1:0.5-1.5。

4. 如权利要求 1 所述艾德拉尼的制备方法，其特征在于：所述亲核取代反应的离去试剂为甲基磺酰氯、苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯或三氟甲磺酸酐。

5. 如权利要求 1 所述艾德拉尼的制备方法，其特征在于：所述亲核取代反应的缚酸剂为三乙胺、吡啶、N-甲基吗啡啉、二异丙基乙胺或 4-二甲氨基吡啶。

6. 如权利要求 1 所述艾德拉尼的制备方法，其特征在于：所述酰胺化反应的催化剂为甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氨基钠、正丁基锂、三甲基铝、乙基溴化镁或六甲基二硅基胺基钠。

7. 如权利要求 1 所述艾德拉尼的制备方法，其特征在于：所述环合反应的温度为 100 ~ 150℃。

8. 如权利要求 1 所述艾德拉尼的制备方法，其特征在于：所述取代反应的溶剂为甲醇、乙醇、乙腈、苯、甲苯或醋酸。

艾德拉尼的制备方法

技术领域

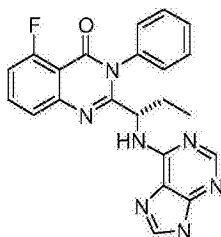
[0001] 本发明属于有机合成路线设计及其原料药和中间体制备技术领域,特别涉及一种用于治疗慢性淋巴细胞白血病的药物艾德拉尼的制备方法。

背景技术

[0002] 艾德拉尼 (Idelalisib) 是由美国艾科斯公司 (Icos Corporation) 原研、吉利德科学 (Gilead Sciences) 开发的一种磷酸肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase) 抑制剂。该药于 2014 年 7 月经美国 FDA 批准上市用于治疗 3 种 B 细胞血癌:和利妥昔单抗联合治疗复发的慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、作为单药治疗复发性滤泡 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (FL) 和复发性小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL), 商品名为 Zydelig。因该药还不具有标准的中文译名,故本申请人在此将其音译为“艾德拉尼”。

[0003] 艾德拉尼 (Idelalisib) 的化学名为:5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮 (I), 其结构式为:

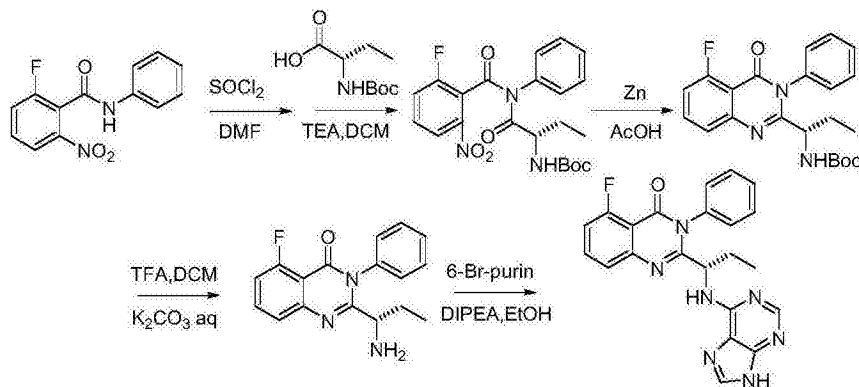
[0004]



艾德拉尼(Idelalisib, I)

[0005] 艾德拉尼的制备方法已有研究报道,美国艾科斯公司的 PCT 专利 WO2005113554 报道了艾德拉尼及其类似物的合成方法。其方法是先合成喹唑啉酮环,所得中间体再与溴代嘌呤偶联,制备得到艾德拉尼 (I)。

[0006]



艾德拉尼(Idelalisib, I)

[0007] 由此看出,上述制备方法作为艾德拉尼的合成方法,首次合成并确认了该化合物。但该方法也存在一些工艺上的缺陷或弱点,如 6-溴-嘌呤等原料难以获得,S-2-氨基丁酸中的氨基需要进行保护和脱保护,二氯亚砷对 S-2-氨基丁酸的酰化反应和 6-溴-嘌呤的

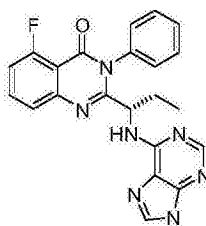
溴代反应均会产生含氯和溴废水,从而对环境产生污染。同时,迄今为止对艾德拉尼的工艺研究还很少,所以,开发工艺简洁、经济环保和质量优良的艾德拉尼的制备方法,可大大促进该原料药的工业化生产,提高该药品的经济和社会效益。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种原料易得、工艺简洁、经济环保且适合工业化生产的艾德拉尼的制备方法。

[0009] 为实现上述发明目的,本发明采用了如下主要技术方案:一种艾德拉尼(I)的制备方法,

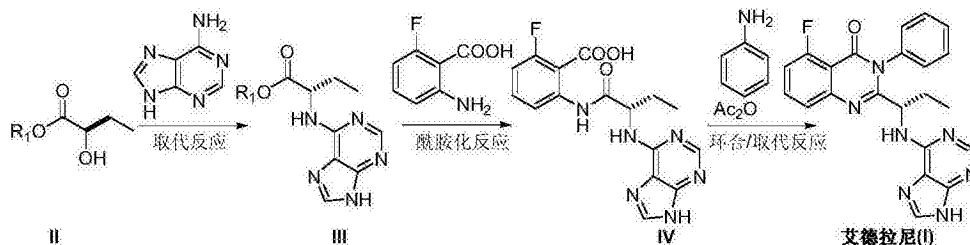
[0010]



艾德拉尼(Idelalisib, I)

[0011] 其制备步骤包括:R-2-羟基丁酸酯(II)与6-氨基-9H-嘌呤在离去试剂及缚酸剂的作用下发生亲核取代反应生成中间体S-2-(N-9H-嘌呤-6-基)氨基丁酸酯(III),中间体S-2-(N-9H-嘌呤-6-基)氨基丁酸酯(III)与2-甲酸-3-氟苯胺在催化剂作用下发生酰胺化反应生成中间体S-2-(N-9H-嘌呤-6-基)氨基-N-(2-甲酸-3-氟苯基)丁酰胺(IV),中间体S-2-(N-9H-嘌呤-6-基)氨基-N-(2-甲酸-3-氟苯基)丁酰胺(IV)在醋酐中发生环合反应,继而与苯胺发生取代反应得到艾德拉尼(I)。

[0012]



[0013] 此外,本发明还提出如下附属技术方案:

[0014] 所述原料R-2-羟基丁酸酯(II)中的酯基(R_1)为1-10个碳原子的脂肪烃基、苯基或苄基,优选甲基或乙基。

[0015] 所述亲核取代反应原料R-2-羟基丁酸酯(II)与6-氨基-9H-嘌呤的投料摩尔比为:1 : 0.5-1.5,优选1 : 0.8-1.2,更优选1 : 1。

[0016] 所述亲核取代反应的离去试剂为甲基磺酰氯、苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯或三氟甲磺酸酐,优选甲基磺酰氯或对甲基苯磺酰氯。

[0017] 所述亲核取代反应的缚酸剂为三乙胺、吡啶、N-甲基吗啡啉、二异丙基乙胺或4-二甲氨基吡啶,优选三乙胺或二异丙基乙胺。

[0018] 所述亲核取代反应的溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺,优选二氯甲烷或N,N-二甲基甲酰胺。

[0019] 所述亲核取代反应的温度 0 ~ 60℃, 优选 10 ~ 30℃。

[0020] 所述酰胺化反应的催化剂为甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氨基钠、正丁基锂、三甲基铝、乙基溴化镁或六甲基二硅基胺基钠, 优选三甲基铝或正丁基锂。

[0021] 所述酰胺化反应的溶剂为正己烷、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、1, 2- 二氯乙烷或 N, N- 二甲基甲酰胺, 优选正己烷或二氯甲烷。

[0022] 所述酰胺化反应的温度为 0 ~ 100℃, 优选 40 ~ 60℃。

[0023] 所述环化反应的温度为 100 ~ 150℃, 优选 120 ~ 130℃。

[0024] 所述取代反应的溶剂为甲醇、乙醇、乙腈、苯、甲苯或醋酸, 优选甲苯或醋酸, 更优选醋酸。

[0025] 相比于现有技术, 本发明所涉及的艾德拉尼 (I) 的制备方法, 具有原料易得、工艺简洁和经济环保等特点, 故而利于该原料药的工业化生产, 促进其经济技术的发展。

具体实施方式

[0026] 以下结合数个较佳实施例对本发明技术方案作进一步非限制性的详细说明。

[0027] 实施例一：

[0028] 于反应瓶中加入 R-2- 羟基丁酸乙酯 (II) (6. 6g, 50mmol)、甲基磺酰氯 (6. 3g, 55mmol) 和二氯甲烷 100mL, 降温至 0℃, 搅拌下滴加三乙胺 (5. 6g, 55mmol), 保持该温度反应 1 小时, 升至室温搅拌 8-10 小时, TLC 检测反应完成。反应液依次用 10% 醋酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得油状物用 N, N- 二甲基甲酰胺 50mL 溶解, 加入 6- 氨基 -9H- 嘌呤 (6. 8g, 50mmol), 升温至 120℃, 缓慢滴加吡啶 (4. 0g, 50mmol), 继续保持温度 120-130℃, 搅拌反应 2 小时, 冷却至室温, 将反应液倾入冰水中, 并用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压回收溶剂, 残余物用正己烷和二氯甲烷 (1 : 1, V/V) 重结晶, 真空干燥得浅黄色固体 S-2-(N-9H- 嘌呤 -6- 基) 氨基丁酸乙酯 (III) 10. 2g, 收率 82. 0%, EI-MS m/z250 (M+H)。

[0029] 实施例二：

[0030] 于反应瓶中加入 R-2- 羟基丁酸苄酯 (II) (1. 9g, 10mmol)、对甲苯磺酰氯 (2. 1g, 11mmol) 和二氯甲烷 25mL, 降温至 0℃, 搅拌下滴加二异丙基乙胺 (1. 4g, 11mmol), 保持该温度反应 1 小时, 升至室温搅拌 6-8 小时, TLC 检测反应完成。反应液依次用 10% 醋酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得油状物用 N, N- 二甲基甲酰胺 20mL 溶解, 加入 6- 氨基 -9H- 嘌呤 (1. 4g, 10mmol), 升温至 120℃, 缓慢滴加吡啶 (0. 8g, 10mmol), 继续保持温度 120-130℃, 搅拌反应 3 小时, 冷却至室温, 将反应液倾入冰水中, 并用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压回收溶剂, 残余物用正己烷和二氯甲烷 (1 : 1, V/V) 重结晶, 真空干燥得浅黄色固体 S-2-(N-9H- 嘌呤 -6- 基) 氨基丁酸苄酯 (III) 2. 46g, 收率 79. 1%, EI-MS m/z312 (M+H)。

[0031] 实施例三：

[0032] 氮气氛下于反应瓶中加入 S-2-(N-9H- 嘌呤 -6- 基) 氨基丁酸乙酯 (III) (5. 0g, 20mmol) 和二氯甲烷 50mL, 0℃ 下滴加 2M 的三甲基铝的正己烷溶液 15mL, 缓慢升至室温, 滴加 2- 甲酸 -3- 氟苯胺 (3. 1g, 20mmol) 的 15mL 二氯甲烷溶液, 滴毕, 升温至回流, 反应 5-6 小时, TLC 检测反应完成。冷却, 将反应液倾入 15% 的氢氧化钠溶液中, 用二氯甲烷萃取三

次,合并有机相,无水硫酸镁干燥。浓缩,残留物用甲醇重结晶,得米色固体 S-2-(N-9H- 嘌呤 -6- 基) 氨基 -N-(2- 甲酸 -3- 氟苯基) 丁酰胺 (IV) 6.6g, 收率 92.2%, EI-MS m/z 359 (M+H)。

[0033] 实施例四:

[0034] 氮气氛下于反应瓶中加入 S-2-(N-9H- 嘌呤 -6- 基) 氨基丁酸苄酯 (III) (3.1g, 10mmol) 和二氯甲烷 25mL, 0℃ 下滴加 1M 的正丁基锂的正己烷溶液 15mL, 缓慢升至室温, 滴加 2- 甲酸 -3- 氟苯胺 (1.6g, 10mmol) 的 10mL 二氯甲烷溶液, 滴毕, 升温至回流, 反应 5-6 小时, TLC 检测反应完成。冷却, 将反应液倾入 15% 的氢氧化钠溶液中, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥。浓缩, 残留物用甲醇重结晶, 得米色固体 S-2-(N-9H- 嘌呤 -6- 基) 氨基 -N-(2- 甲酸 -3- 氟苯基) 丁酰胺 (IV) 3.1g, 收率 86.6%, EI-MS m/z 359 (M+H)。

[0035] 实施例五:

[0036] 于反应瓶中加入 S-2-(N-9H- 嘌呤 -6- 基) 氨基 -N-(2- 甲酸 -3- 氟苯基) 丁酰胺 (IV) (1.8g, 5mmol) 和醋酐 25mL, 升温至 120-130℃ 反应 6 小时。减压浓缩至干, 残留物用 25mL 甲苯溶解, 向其中加入苯胺 (0.5g, 5mmol), 升温, 保持甲苯回流反应 3-5 小时, TLC 检测反应完全。减压浓缩, 残留物经乙醇重结晶, 得到得浅黄色固体艾德拉尼 (I) 1.3g, 收率 62.8%。

[0037] 实施例六:

[0038] 于反应瓶中加入 S-2-(N-9H- 嘌呤 -6- 基) 氨基 -N-(2- 甲酸 -3- 氟苯基) 丁酰胺 (IV) (1.8g, 5mmol) 和醋酐 25mL, 升温至 120-130℃ 反应 6 小时。减压浓缩至干, 残留物用 25mL 醋酸溶解, 向其中加入苯胺 (0.5g, 5mmol), 升温, 保持醋酸回流反应 3-5 小时, TLC 检测反应完全。冷却至室温, 静置过夜。过滤, 滤饼经乙醇重结晶, 得到得浅黄色固体艾德拉尼 (I) 1.5g, 收率 72.5%。

[0039] 需要指出的是, 上述实施例仅为说明本发明的技术构思及特点, 其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施, 并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰, 都应涵盖在本发明的保护范围之内。