

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年3月5日 (05.03.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/043033 A2

(51) 国际专利分类号:
C07D 207/04 (2006.01) C07D 487/14 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/102443

(22) 国际申请日: 2019年8月26日 (26.08.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811008444.4 2018年8月31日 (31.08.2018) CN
201811083531.6 2018年9月17日 (17.09.2018) CN

(71) 申请人: 苏州鹏旭医药科技有限公司 (SUZHOU PENGXU PHARMATECH CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。

(72) 发明人: 王鹏 (WANG, Peng); 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。 李丕旭 (LI, Pixu); 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。 魏强 (WEI, Qiang); 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。 程文 (CHENG, Wen); 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。 吴浩 (WU, Hao); 中国江苏省苏州市吴江区长安路2358号科技创业园7幢3层, Jiangsu 215200 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司 (SUZHOU CREATOR PATENT AND TRADEMARK

AGENCY, LTD); 中国江苏省苏州市干将西路93号, Jiangsu 215002 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

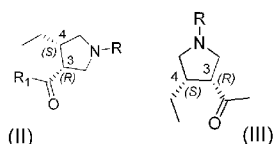
— 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

— 不包括国际检索报告, 在收到该报告后将重新公布 (细则48.2(g))。

(54) Title: SYNTHESIS METHODS FOR UPADACITINIB AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 一种乌帕替尼及其中间体的合成方法



(57) Abstract: Provided are a JAK inhibitor upadacitinib intermediate and a preparation method therefor, and a preparation method for a JAK inhibitor upadacitinib. The upadacitinib intermediate is as shown in formula (II) or formula (III), wherein R is a nitrogen atom protecting group, and R₁ is an open chain or cyclic amine group. Compared with the prior art, the method for synthesising upadacitinib, under the premise of ensuring the yield, significantly reduces costs, is environmentally friendly, and improves the quality of the final product.

(57) 摘要: 本发明提供涉及JAK抑制剂乌帕替尼中间体及其制备方法, 此外还涉及JAK抑制剂乌帕替尼的制备方法。本申请的乌帕替尼中间体如式II或III所示: (II), (III) 式中, R为氮原子的保护基, R₁是开链或环状胺类基团。与现有技术相比, 本申请的用于合成乌帕替尼的方法与现有技术的方法相比, 在保证收率的前提下, 显著降低成本, 环境友好, 并可以提高最终产品的品质。

WO 2020/043033 A2

一种乌帕替尼及其中间体的合成方法

技术领域

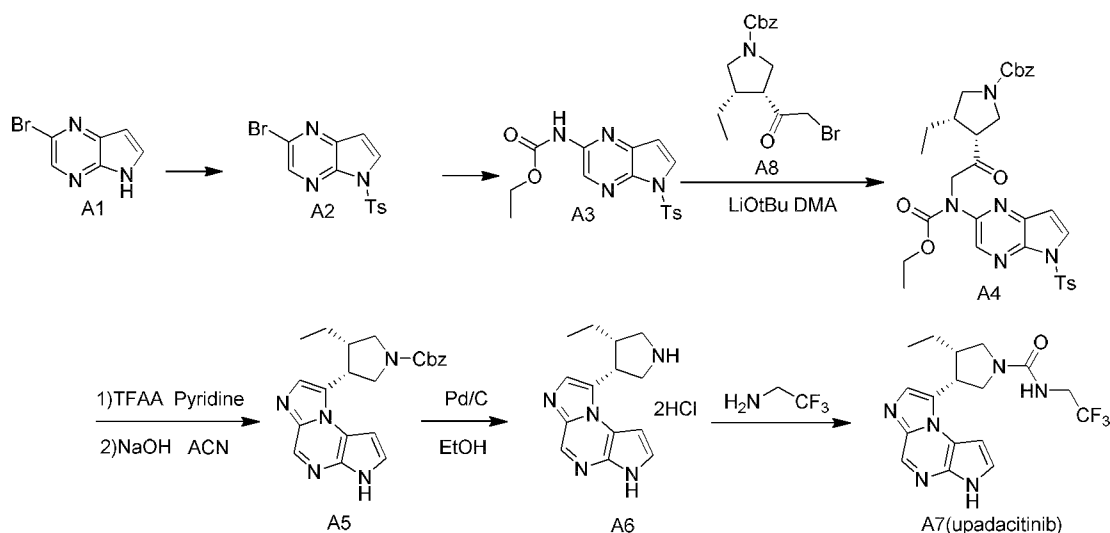
本申请属于药物合成领域，具体地，涉及 JAK 抑制剂乌帕替尼中间体及其制备方法，此外还涉及 JAK 抑制剂乌帕替尼的制备方法。

背景技术

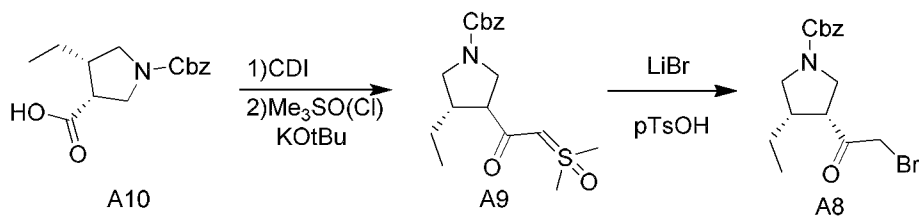
类风湿性关节炎 (RA)，银屑病关节炎 (PsA) 具体发病原因不明，从医疗实践推测其与患者免疫功能存在部分缺陷有着重要的关系。类风湿性关节炎病程长，并因其多有免疫功能障碍，患者常因心血管、感染及肾功能受损等合并症而死亡。

目前 JAK 抑制剂是有效治疗此类免疫系统疾病的手段之一。其中，乌帕替尼 (Upadacitinib) 作为艾伯维公司治疗类风湿性关节炎、银屑病关节炎的实验性新药，是一种新型靶点 JAK1 抑制剂。JAK1 是一种激酶，其在包括类风湿性关节炎 (RA)、克罗恩病 (CD)、溃疡性结肠炎 (UC)、银屑病关节炎 (PsA) 等多种炎症性疾病的病理生理过程中发挥关键作用。目前，艾伯维公司也在评估乌帕替尼治疗其他免疫疾病的潜力，包括 PsA、强直性脊柱炎和 AS 及特应性皮炎。目前乌帕替尼相关新药申请 (NDA) 已在美国食品药品监督管理局 (FDA) 递交。

目前为止，国内外关于乌帕替尼的相关专利报道也较少，主要报道的专利合成路线为原研艾伯维公司的合成路线 (WO2017066775A1)：

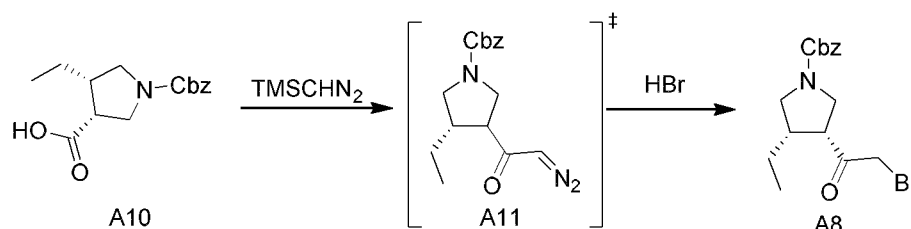


在 WO2017066775 中，还公开了上述合成路线中化合物 A8 的合成方法，如下所示：



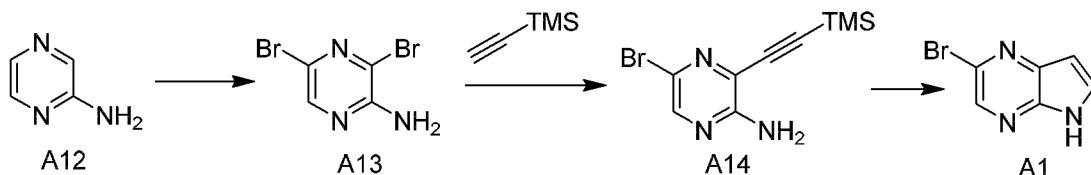
此外，在比 WO2017066775A1 更早的文献报道中 (WO2013043826A1)，艾伯维

公司还报道了通过重氮甲烷亚甲基溴化的路线合成关键中间体 A8，其合成路线如下：



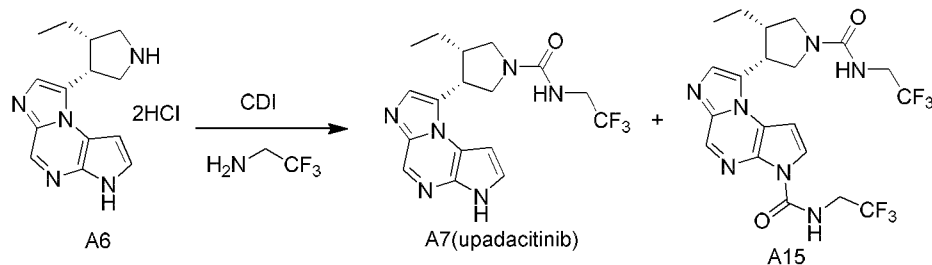
上述两种合成中间体 A8 的路线均存在不足。其中专利 WO2013043826A1 报道的合成路线中使用了重氮化合物作为反应物料，存在较大的安全隐患，不利于进行工业化放大生产。而专利 WO2017066775A1 报道的合成路线采用中间体 A9，而化合物 A9 为含硫化物，其自身以及相应的原料的副产物都有明显的气味，不利于生产环境的保持并增加了硫化物作为副产品的废物排放，环境并不十分友好。因此，设计一条更加安全有效，能够保证环境友好且操作简便的合成路线是十分必要的。

另外，关于 WO2017066775A1 公开的合成路线采用的化合物 A1，WO2006058120A1 和 CN106432246A 中公开了如下所示的合成方法：



WO2006058120A1 和 CN106432246A 公开的 A1 的合成方法，皆使用三甲基硅基乙炔作为合成砌块完成反应。然而三甲基硅基乙炔的相对成本较高。

此外，在 WO2017066775A1 公开的路线中，在由化合物 A6 制备化合物 A7 即乌帕替尼的步骤中，会不可避免地产生二取代杂质 A15，影响了乌帕替尼产品的品质。



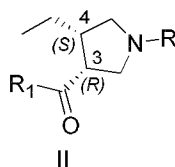
综上，现有技术的乌帕替尼的合成方法存在成本较高、环境不十分友好以及产品品质有待提高等不足，系统的解决这些问题，发展一条成本低廉，环境友好，品质可控的合成 JAK1 抑制剂乌帕替尼的合成方法有着现实的社会意义和经济价值。

20 发明内容

本申请的的目的之一是提供一种适于作为合成乌帕替尼的中间体的新型化合物及其制备方法。

本申请的的目的之二是提供利用所提供的新型化合物合成乌帕替尼关键中间体并最终合成帕替尼的方法。

25 为实现上述目的，本发明一方面，提供一种化合物，具有式 II 所示的结构：



其中 R 为氮原子的保护基，R₁ 是开链或环状胺类基团。

从上述结构式，本领域的技术人员将理解的是，式 II 化合物 3 位为 (R) 构型，4 位为 (S) 构型。

- 5 关于氮原子的保护基，可以选择本领域已知的各种类型的保护基团，没有特别限制。然而，作为本申请用途，优选的保护基为苄基、苄氧基羰基、烯丙氧基羰基。

根据本申请，所述开链胺类基团泛指各种链状胺基基团，开链胺类基团含有的碳原子数通常为 1~20 个，优选为 1~12 个，更优选为 1~6 个。所述的环状胺类基团泛指各种环状胺基基团，可以是饱和的环或不饱和环，通常为 3~8 元环，优选为 3~6 元环，更优选为 4 元环、5 元环或 6 元环。环上可以含有除了氮以外的杂原子例如氧原子。

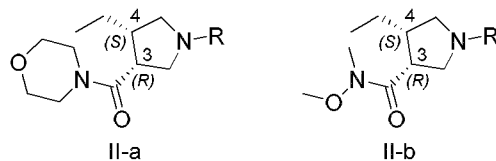
根据本申请的一些方面，式 II 中，R₁ 选自 C1-6 烷基氨基，C1-6 烷氧基氨基，C1-6 烷基 C1-6 烷基双取代氨基，C1-6 烷氧基 C1-6 烷氧基双取代氨基，C1-6 烷氧基 C1-6 烷基双取代氨基，其中 C1-6 烷基具体可以是甲基、乙基、丙基、异丙基等。优选地，R₁ 选自 C1-3 烷基氨基，C1-3 烷氧基氨基，C1-3 烷基 C1-3 烷基双取代氨基，C1-3 烷氧基 C1-3 烷氧基双取代氨基，C1-3 烷氧基 C1-3 烷基双取代氨基。代表性的 R₁ 包括但不限于甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲基乙基氨基、甲氧基氨基、乙氧基氨基、二甲氧基氨基、二乙氧基氨基、甲基甲氧基氨基、甲基乙氧基氨基、乙基乙氧基氨基、乙基甲氧基氨基等。

根据本申请的另一些方面，式 II 中，R₁ 选自含氮四元杂环基、含氮五元杂环基、含氮六元杂环基，所述含氮四元杂环基、含氮五元杂环基、含氮六元杂环基上所

含的氮原子与式 II 中的羰基的碳原子连接，且这些杂环基的环上独立地包含或不包含氧原子。优选地，R₁ 选自含氮四元杂环基、含氮五元杂环基、含氮六元杂环基，所述含氮四元杂环基、含氮五元杂环基、含氮六元杂环基的环上分别包含 1 个氧原子，且环上的氧原子与氮原子处于非相邻的位置。

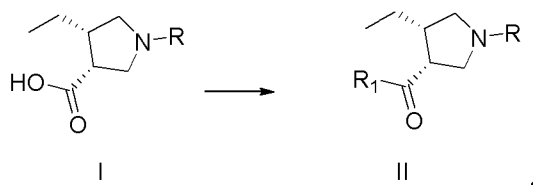
25 根据本申请的一些具体且优选方面：式 II 中，R₁ 选自吗啉基、1-甲基-1-甲氧基胺基、1-乙基-1-甲氧基胺基、1-甲基-1-乙氧基胺基、1-乙基-1-乙氧基胺基。

典型的所述化合物 II 具有如 II-a 或 II-b 所述的结构：



式 II-a、II-b 中，R 的定义同前。

30 本申请还提供一种化合物 II 的合成方法，其包括使化合物 I 与仲胺化合物反应制备化合物 II 的步骤，所述仲胺化合物为 R₁H 或其盐，



式中 R、R₁ 的定义同前。

所述仲胺化合物具体例如吗啡啉、二甲羟胺盐酸盐等。

本领域技术人员将理解的是，可以通过本领域已知的缩合反应方法以由式 I 化合物制备式 II 化合物，比如通过 DCC，EDC 等试剂促进脱水缩合反应的发生。

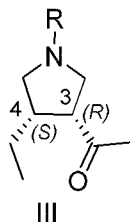
优选地，使所述反应在苯并三唑四甲基四氟硼酸和/或二异丙基乙基胺存在下进行。

进一步优选地，所述方法包括：（1）获得包含所述化合物 I、苯并三唑四甲基四氟硼酸、仲胺化合物以及溶剂的混合体系；（2）将所述混合体系温度控制在 0~10 °C，滴加二异丙基乙基胺，滴加完毕后，升温至室温，进行反应。

经本申请方法所得式 II 化合物为 (3R,4S) 手性化合物，所得产物中目标物的异构体含量不高于 20%。

优选地，所述的化合物 I、仲胺化合物、苯并三唑四甲基四氟硼酸以及二异丙基乙基胺的投料摩尔比为 1:1:1:1~1:2:2:3。

本发明还涉及一种具有式 III 所示的结构化合物（化合物 III）：

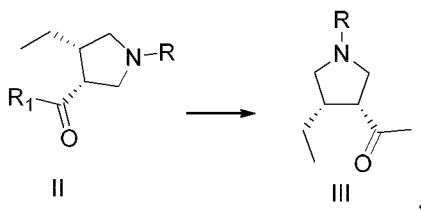


其中 R 为氮原子的保护基。

从上述结构式，本领域的技术人员将理解的是，式 III 化合物 3 位为 (R) 构型，4 位为 (S) 构型。

关于氮原子的保护基，可以选择本领域已知的各种类型的保护基团，没有特别限制。然而，作为本申请用途，优选的保护基为苄基、苄氧基羰基、烯丙氧基羰基。

本申请还提供一种化合物 III 的合成方法，其包括使本申请所述的化合物 II 与甲基金属试剂反应制备化合物 III 的步骤：

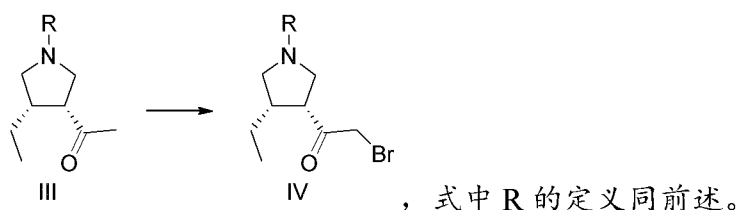


式中 R、R₁ 的定义同前。

优选地，所述甲基金属试剂选自甲基锂试剂、甲基格氏试剂。甲基格氏试剂具体可以是例如甲基溴化镁。

经本申请方法所得化合物 III 为 (3R,4S) 手性化合物, 所得产物中目标物的异构体含量不高于 20%。

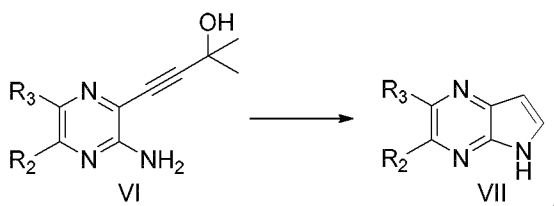
已知式 IV 化合物是合成乌帕替尼的重要中间体之一。本申请还提供一种式 IV 化合物的合成方法, 其包括使本申请所述的化合物 III 与溴化试剂反应制备化合物 IV 的步骤,



进一步地, 所述方法还包括采用本申请所述的化合物 III 的制备方法得到化合物 III 的步骤, 和/或, 采用本申请所述的化合物 II 的制备方法得到化合物 II 的步骤。

10 本申请还进一步提供一种乌帕替尼的合成方法, 其包括采用本申请所述的式 IV 化合物的合成方法制备得到式 IV 化合物的步骤。

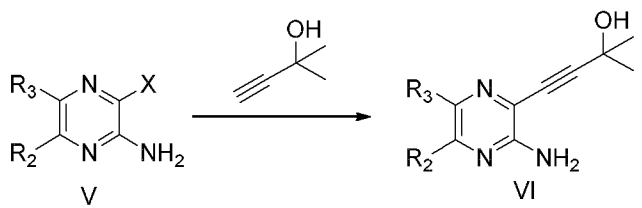
进一步地, 所述乌帕替尼的合成方法还包括制备化合物 VII 的步骤, 所述制备化合物 VII 的步骤包括使化合物 VI 在碱性条件下脱除丙酮并关环得到化合物 VII:



15 所述 R₂ 为氢、氟、氯、溴、碘或 C1-20 的烃类; R₃ 为氢、氟、氯、溴、碘或 C1-20 的烃类; X 为溴或碘。

所述 C1-20 的烃类通常指 C1-20 的烷基, 优选是 C1-20 的烷基, 更优选是 C1-12 烷基, 进一步优选是 C1-6 烷基。

20 进一步地, 所述制备化合物 VII 的步骤还包括使化合物 V 与 2-甲基-3-丁炔-2-醇在过渡金属催化剂催化作用下发生偶联反应生成化合物 VI:



所述 R₂、R₃ 的定义同前; X 为溴或碘。

进一步地, 所述碱性条件通过加入选自氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、氢化钠的一种或多种无机碱形成。

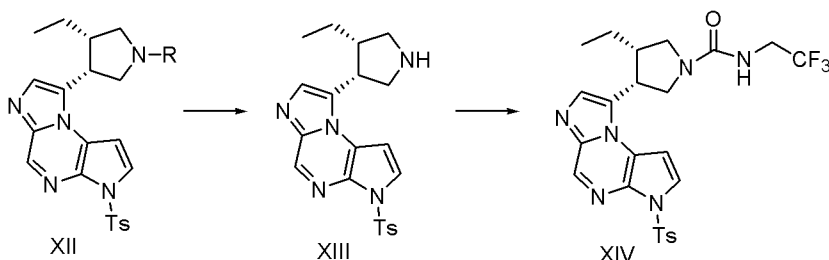
25 进一步地, 所述过渡金属催化剂可以选自钯催化剂和铜催化剂。

根据本申请的一个具体方面, 所述 R₂ 为氢, R₃ 为溴; 式 IV 化合物中 R 为苄氧基

羰基。

5 本申请制备化合物 VII 的方法具有与现有方法相当的收率。且同时由于采用 2-甲基-3-丁炔-2-醇为原料，该物质可由常规的、价格是相对低廉的石油化工产品乙炔容易得制得，因而与现有技术采用的三甲基硅基乙炔相比，本申请方法的成本显著下降（2-甲基-3-丁炔-2-醇的价格是三甲基硅基乙炔价格的 10% 左右，本申请将廉价易得的 2-甲基-3-丁炔-2-醇取代三甲基硅基乙炔用于合成 4,7-二氮杂吡啶类化合物的合成，可以有效节约合成的原料成本）。

10 进一步地，所述乌帕替尼的合成方法还包括使化合物 XII 脱去保护基得到化合物 XIII 的步骤，以及使化合物 XIII、N,N'-羰基二咪唑、2,2,2-三氟乙基胺反应生成化合物 XIV 的步骤：

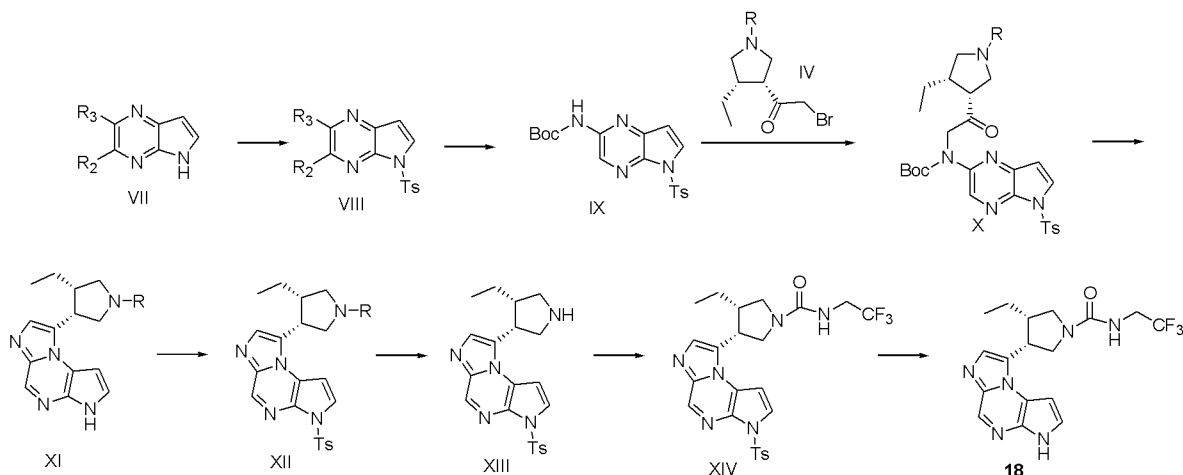


上式中，Ts 代表 4-甲苯磺酰基，R 的定义同前。

采取上述化合物化合物 XIV 的合成方法，可有效避免了二取代杂质在合成药物活性分子（API）的最后一步反应中的出现，对提高 API 的品质有着十分必要的意义。

15

根据本申请的一个具体方面，乌帕替尼（化合物 18）采用如下所示的合成路线：



与现有技术相比，本申请的用于合成乌帕替尼的方法与现有技术的方法相比，在保证收率的前提下，显著降低成本，环境友好，并可以提高终产品的品质。

20

具体实施方式

25 下面通过实施例来描述本申请的实施方式，本领域的技术人员应当认识到，这些具体的实施例仅表明为了达到本申请的目的而选择的实施技术方案，并不是对技术方案的限制。根据本申请的教导，结合现有技术对本申请技术方案的改进是显然的，均属于本申请保护的范畴。

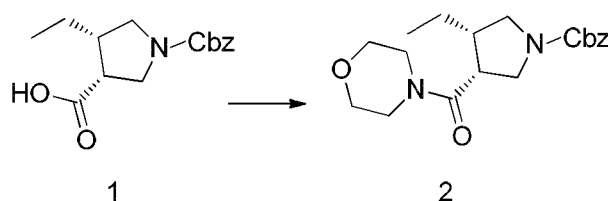
实施例中采用的实施条件可以根据具体要求做进一步调整，未注明的实施条件通常为常规实验中的条件。

其中，在以下实施例中用到的已知化学试剂均为市购的化学试剂或可参考 WO2013043826A1, WO2017066775A1 方法制备。

5 在本发明的示例性实施方式中，本领域技术人员还可以对所述合成路线做出改变，例如根据需要改变具体的反应条件或对某一步或几步的合成路线做出调整等，这些未脱离本申请的实质内容所做出的改变均在本申请的保护范围内。

缩写说明：TsCl: 4-甲苯磺酰氯；Cbz: 苄氧基羰基保护基；TBTU: 苯并三唑四甲基四氟硼酸；X-Phos: 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯；Boc 酸酐: 二碳酸二叔丁酯；CDI: N,N'-羰基二咪唑。

实施例 1:

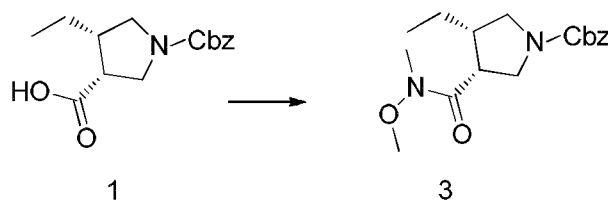


15 100 mL 三口瓶中加入 2.2 g 化合物 1, 22 mL 二氯甲烷, 3.82 g TBTU, 1.38 g 吗啡啉, N₂ 保护, 降温至 0~10 °C, 控温滴加 1.54 g 二异丙基乙基胺, 后升温至室温反应 1 h, 反应完全, 加入 11 mL 水淬灭反应, 搅拌分液, 水相用 22 mL 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 6.6 mL 食盐水洗涤, 减压浓缩, 柱层析分离得到 2.35 g 淡黄色油状液体, 即为化合物 2, 收率 87.0%。

化合物 2 核磁数据如下: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.34 (m, 5H), 5.15-5.11 (m, 2H), 3.83-3.27 (m, 13H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 3H),

20 化合物 2 的质谱数据: [M+H]⁺347.4。

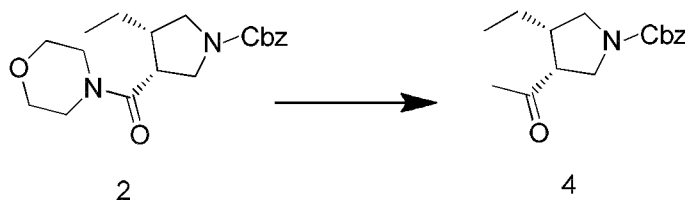
实施例 2:



25 10 mL 三口瓶中加入 120 mg 化合物 1, 84 mg 二甲羟胺盐酸盐, 209 mg TBTU, 1.8 mL 二氯甲烷, N₂ 保护, 降温至 0~10 °C, 控温滴加 140 mg 二异丙基乙基胺, 后升温至室温反应 1 h, 反应完全, 加入 1 mL 水淬灭反应, 搅拌分液, 水相用 10 mL 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 1 mL 食盐水洗涤, 减压浓缩, 柱层析分离得到 105 mg 淡黄色油状液体化合物 3, 收率 76.1%;

30 化合物 3 核磁数据如下: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.31 (m, 5H), 5.18-5.08 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62-3.34 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 3H)。

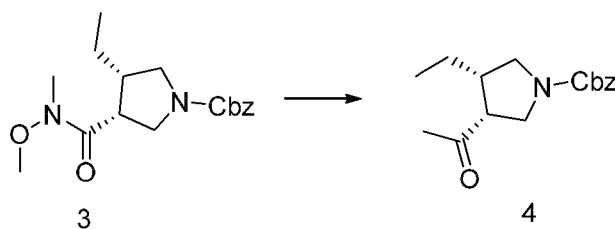
实施例 3:



100 mL 三口瓶中加入 1.4 g 化合物 2, 14 mL 四氢呋喃, N₂ 保护, 降温至 -60 °C 以下, 控温滴加 3.8 mL 甲基锂四氢呋喃溶液 (1.6 M), 反应完全, 加入 10 mL 饱和氯化铵淬灭反应, 升温至室温, 加入 15 mL 乙酸乙酯, 搅拌分液, 水相再次用 15 mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 5 mL 食盐水洗涤, 减压浓缩, 柱层析分离得到 710 mg 淡黄色油状液体化合物 4, 收率 64.5%。

化合物 4 核磁数据如下: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 5H), 5.15-5.12 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.58-3.19 (m, 4H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.40-1.26 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 3H)。

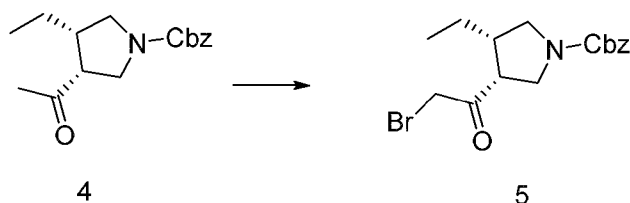
实施例 4:



10 mL 三口瓶中加入 90 mg 化合物 3, 1.8 mL 四氢呋喃, N₂ 保护, 降温至 -60 °C 以下, 控温滴加 0.3 mL 甲基锂四氢呋喃溶液 (1.6 M), 反应完全, 加入 2 mL 饱和氯化铵淬灭反应, 升温至室温, 加入 5 mL 乙酸乙酯, 搅拌分液, 水相再次用 10 mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 5 mL 盐水洗涤, 减压浓缩, 柱层析分离得到 70 mg 淡黄色油状液体化合物 4, 收率 90.9%。

化合物 4 核磁数据如下: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 5H), 5.15-5.12 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.58-3.19 (m, 4H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.40-1.26 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 3H)。

实施例 5:

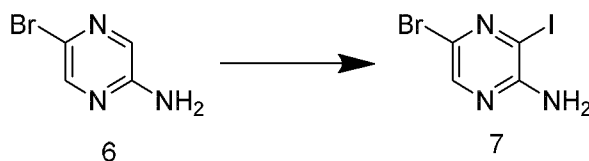


10 mL 三口瓶中加入 200 mg 化合物 4, 2.0 mL 甲醇, 40% 质量分数的 HBr 水溶液 440 mg, 液溴 697 mg, N₂ 保护, 室温反应 3~5 h, 反应完全, 加入 2 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节体系 pH 至 7, 加入 10 mL 乙酸乙酯, 搅拌分液, 水相再次用 10 mL 乙酸乙酯萃取两次 (每次用量 10 mL), 合并有机相,

减压浓缩，柱层析分离得到 182 mg 淡黄色油状液体化合物 5，收率 70.7%；

化合物 5 的质谱数据： $[M+H]^+$ 354.1。

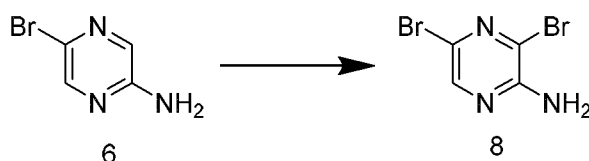
实施例 6：



- 5 25 mL 单口瓶中加入 5 g 化合物 6，7.5 mL 乙腈，2.7 g 乙酸，搅拌均匀待用，另取 100 mL 三口瓶，加入 6.8 mL 乙腈，1.8 g 乙酸，3.1 g 单质碘，升温至 65~75°C，加入 6.1 g 20%硫酸，3.2 g 碘酸钠，搅拌均匀，向 100 mL 三口瓶中控温滴加 25 mL 单口瓶中的混合液，升温至 75~85°C 反应，反应完全，降温至 60~70°C，加入 15 g 40%NaHSO₃ 水溶液，加入 30 mL 水，加入 17 g 30% NaOH 水溶液，降温至 0~10°C，
10 过滤，滤饼甲苯重结晶，得到 4.6 g 化合物 7，收率：54.0%。

化合物 7 的质谱数据： $[M+H]^+$ 299.9。

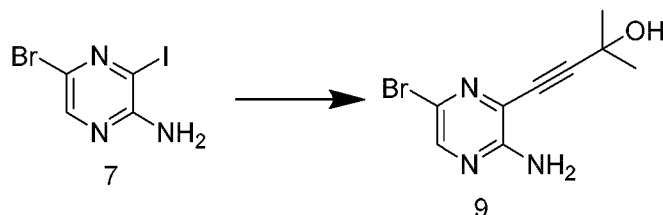
实施例 7：



- 15 250 mL 三口瓶中加入 10 g 化合物 6,15.3 g N-溴代琥珀酰亚胺,100 mL 1,4-二氧六环, N₂ 保护, 室温搅拌, 反应完全, 加入 20 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应, 搅拌分液, 水相用 50 mL 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 10 mL 食盐水洗涤, 减压浓缩, 得到化合物 8 粗品, 使用正庚烷和乙酸乙酯重结晶, 得到 7.1 g 化合物 8, 收率 72%；

化合物 8 的质谱数据： $[M+H]^+$ 251.9。

实施例 8：

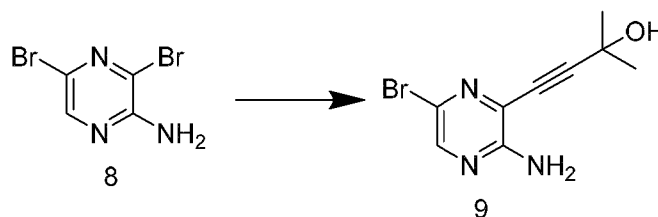


- 20 25 mL 三口瓶中加入 0.82 g 化合物 7, 0.43 g 三乙胺, 4 mL 二氯甲烷, 250 mg 甲基丁炔醇, N₂ 保护, 加入 7.7 mg CuCl, 22.7 mg PdCl₂(PPh₃)₂, 体系置换 N₂ 三次, 控温 20~30°C 反应 12 h, 反应完全, 加入 5 mL 水, 20 mL 二氯甲烷, 搅拌分液, 有机相浓缩, 过柱纯化得到 0.54 g 化合物 9, 收率:77%。

- 25 化合物 9 核磁数据如下：¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 1.49(s, 6H)。

化合物 9 的质谱数据: $[M+H]^+$ 256.1。

实施例 9:

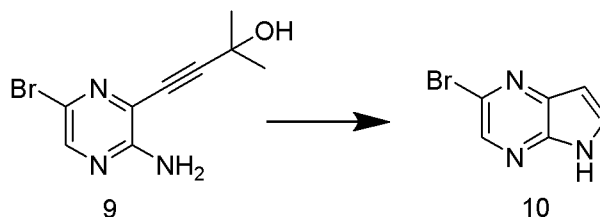


150 mL 三口瓶中加入 5 g 化合物 8, 2.4 g 三乙胺, 25 mL 1,4-二氧六环, N_2 保护, 加入 0.182 g CuCl, 120 mg $PdCl_2(PPh_3)_2$, 2.0 g 甲基丁炔醇, 体系置换 N_2 三次, 升温至 $75^\circ C$ 反应 12 h, 反应完全, 降温至室温, 加入 74 mL 1 N 盐酸和 25 mL 二氯甲烷, 室温搅拌, 分液, 水相再次加入 25 mL 二氯甲烷, 搅拌分液, 得水相, 加入 12 g 30wt% NaOH 水溶液, 过滤, 得到 4.9 g 化合物 9, 收率 96%。

化合物 9 核磁数据如下: 1H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 1.49(s, 6H)。

化合物 9 的质谱数据: $[M+H]^+$ 256.1。

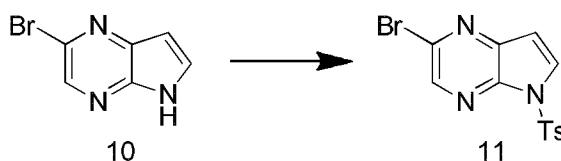
实施例 10:



10 mL 三口瓶中加入 200 mg 化合物 9, 1.0 mL N-甲基吡咯烷酮, 加入 0.9 g 10wt% NaOH 水溶液, N_2 保护, 升温至 $70^\circ C$, 反应完全, 降温至室温, 搅拌 2 h, 过滤, 烘干得到 100 mg 化合物 10, 收率 65%。

化合物 10 核磁数据如下: 1H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 12.38 (br, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 6.67(m, 1H)。

实施例 11:

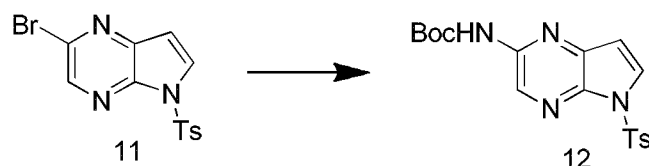


1000 mL 三口瓶中加入 65 g 化合物 10, 260 mL N,N-二甲基甲酰胺, N_2 保护, 降温至 $0\sim 10^\circ C$, 分批加入 15.7 g NaH, 控温 $0\sim 10^\circ C$, 加毕, $0\sim 10^\circ C$ 搅拌 1 h, 控温 $0\sim 10^\circ C$ 加入 75.1 g TsCl (溶解于 260 mL N,N-二甲基甲酰胺), 反应完全, 向体系中加入 520 mL 水, 析出固体, 搅拌 2 h, 过滤, 乙酸乙酯和正庚烷结晶得到 99.0 g 化合物 11, 收率 86.1%

化合物 11 核磁数据如下：¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 8.37-8.36 (m, 1H), 8.00-7.98 (dd, 2H), 7.45-7.42(m, 2H), 7.02-7.01(m, 1H), 2.34 (s, 3H)。

化合物 11 的质谱数据：[M+H]⁺353.2。

实施例 12:



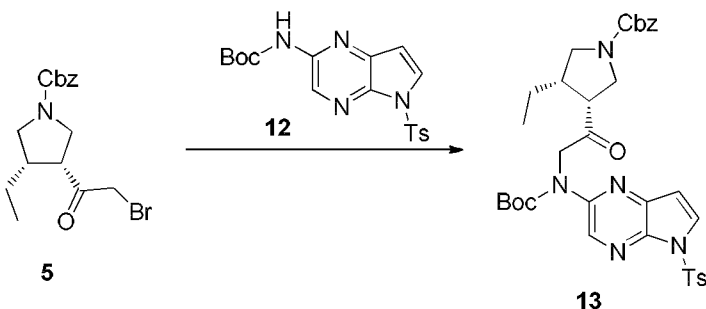
5

1000 mL 三口瓶中加入 50 g 化合物 11, 500 mL 甲苯, 58.9 g 碳酸钾, 50 g 氨基甲酸叔丁酯, 637 mg 醋酸钨, 2.7 g X-Phos, 31 g Boc 酸酐, 置换 N₂ 6 次, 升温至 90~100 °C。反应完全, 降温至 50~60 °C, 过滤得滤液, 浓缩, 过柱纯化得到 46.1 g 化合物 12, 收率 83.6%

10

化合物 12 核磁数据如下：¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 9.08 (s, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-7.28(m, 1H), 6.63-6.62(m, 1H), 4.51 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

实施例 13:



15

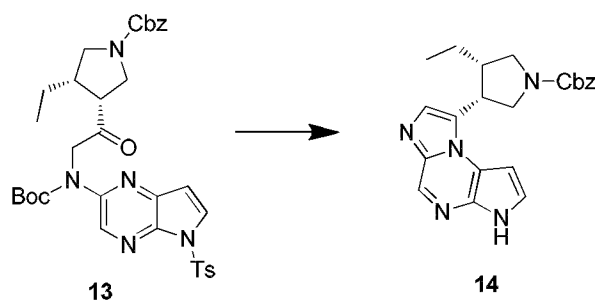
500 mL 三口瓶中加入 39.5g 化合物 12, 加入 N,N-二甲基乙酰胺 180 mL, 氮气保护, 冰水浴降温至 5 °C, 加入叔丁醇锂 8.96 g, 在 0~10 °C 反应 1h。降温至 -15 °C, 滴加 39.1 g 的化合物 5 的 N,N-二甲基乙酰胺溶液 (180 mL), 控制滴加温度 -20~-10 °C, 滴加完毕, 反应 1h, 加入 17.03 g 乙酸, 室温搅拌 0.5 h, 升温至 10~20 °C, 加入 360 mL 水, 加入 360 mL 乙酸异丙酯, 搅拌, 分液, 水相用 180 mL 乙酸异丙酯萃取一次, 合并有机相, 有机相用 180 mL 4% 的碳酸氢钠溶液洗涤两次, 用 180 mL 水洗涤一次, 纯化, 抽滤, 鼓风烘箱烘干得到 42.08 g 化合物 13, 收率 62.57%。

20

化合物 13 核磁数据如下：¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 8.74 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 5H), 6.79-6.66 (m, 1H), 5.06-5.05 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.29-1.46 (m, 10H), 1.29-1.23 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 3H)。

25

实施例 14:

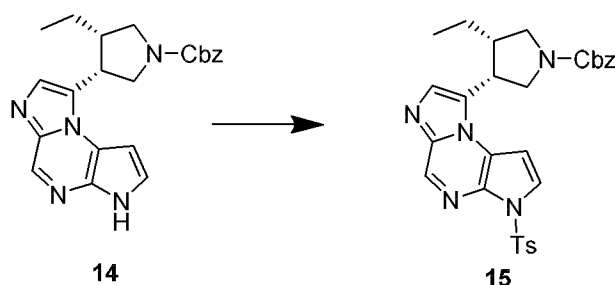


500 mL 三口瓶中加入 30 g 化合物 13, 180 mL 乙腈, 38.1 g 三氟乙酸酐, 9.7 g 吡啶, 升温至 70~80 °C 反应 2 h, 浓缩反应液, 加入 210 mL 2-甲基四氢呋喃, 210 g 20wt% NaOH 水溶液, 升温至 45~55 °C 反应 2 h, 降温至室温, 分液, 有机相加入 105 g 饱和食盐水洗涤, 得有机相, 浓缩, 过柱纯化得到 15.8 g 化合物 14, 收率 90.0%

化合物 14 核磁数据如下: ¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 12.30 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.45-7.31 (m, 6H), 7.00-6.97(m, 1H), 5.15-5.13(m, 2H), 4.39-4.34 (m, 1H), 3.93-3.71 (m, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.09-1.02 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 1H), 0.63-0.58 (m, 3H)。

化合物 14 的质谱数据: [M+H]⁺390.2。

实施例 15:

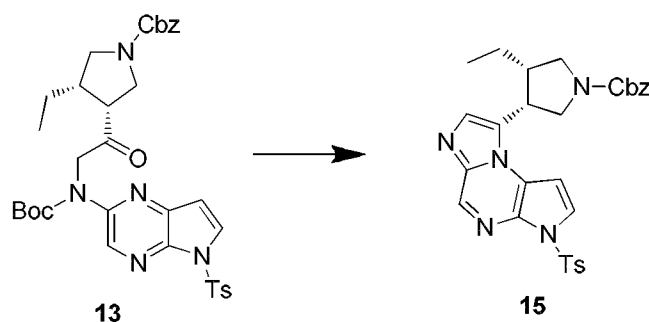


100 mL 三口瓶中加入 6 g 化合物 14, 60 mL 四氢呋喃, N₂ 保护, 降温至 0~10 °C, 分批加入 3.46 g 叔丁醇钾, 搅拌 1 h, 加入 4.4 g 对甲苯磺酰氯, 反应完全, 加入 1.85 g 乙酸淬灭反应, 加入 30 mL 水, 60 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相用 30 mL 饱和食盐水洗涤, 浓缩有机相, 过柱纯化得到 7.0 g 化合物 15, 收率 83.0%

化合物 15 核磁数据如下: ¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 8.77 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.44-7.29(m, 1H), 5.16-5.08(m, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 3H), 3.34-3.27 (m, 1H), 2.47-2.46 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.99-0.94 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 3H)。

化合物 15 的质谱数据: [M+H]⁺544.1 。

实施例 16:

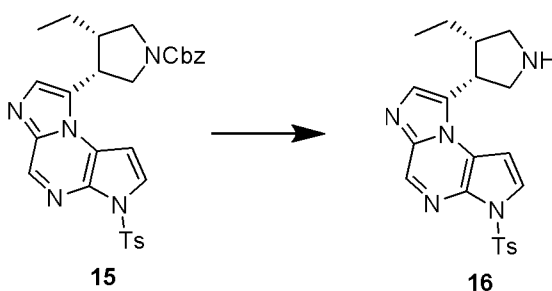


25 mL 三口瓶中加入 1 g 化合物 13, 10 mL 乙腈, 加入 1.3 g 三氟乙酸酐, 升温至 70~80°C, 反应完全, 加入 5 mL 水淬灭反应, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 浓缩有机相, 过柱纯化得到 0.5 g 化合物 15, 收率 61.0%

化合物 15 核磁数据如下: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO) δ 8.77 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.44-7.29 (m, 1H), 5.16-5.08 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 3H), 3.34-3.27 (m, 1H), 2.47-2.46 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.99-0.94 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 3H)。

化合物 15 的质谱数据: $[\text{M}+\text{H}]^+ 544.1$ 。

实施例 17:

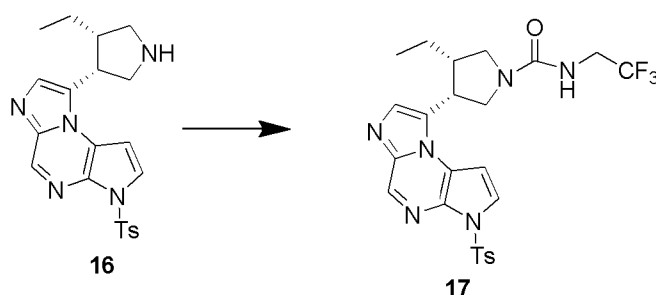


25 mL 三口瓶中加入 1 g 化合物 15, 15 mL 乙醇, 加入 0.2 g Pd/C, 置换氢气三次, 升温至 50~60°C, 反应完全, 过滤得有机相, 浓缩有机相, 过柱纯化得到 315 mg 化合物 16, 收率 70.0%。

化合物 16 核磁数据如下: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO) δ 9.89 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 3H), 4.45-4.43 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.59-0.56 (m, 3H)。

化合物 16 的质谱数据: $[\text{M}+\text{H}]^+ 410.2$ 。

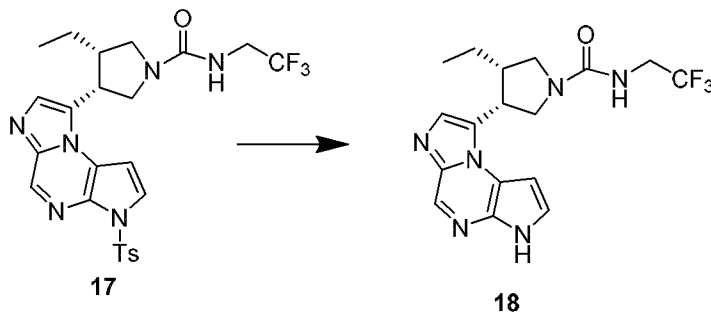
实施例 18:



25 mL 三口瓶中加入 278 mg CDI, 2.5 mL 四氢呋喃, N₂ 保护, 控温 20~30°C 滴加 2,2,2-三氟乙基胺, 搅拌 1 h。取另一个 25 mL 三口瓶, 加入 500 mg 化合物 16, 4 mL 四氢呋喃, 1 mL 水, 234 mg 磷酸氢二钾, 用 10wt% KOH 水溶液调节 pH 至 8~9.5, 将上述三口瓶中的混合物加入至其中, 搅拌 2 h, 反应完全, 加入 3 mL 20% 柠檬酸, 10 mL 乙酸乙酯, 20~30°C 搅拌 1 h, 分液, 有机相用 5 mL 饱和食盐水洗涤一次, 浓缩有机相, 过柱纯化得到 466 mg 化合物 17, 收率 71.5%。

化合物 17 核磁数据如下: ¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 8.77 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 3H), 6.94 (t, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 3.88-3.65 (m, 5H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.04-0.99 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 1H), 0.63-0.60 (m, 3H)。

实施例 19:



25 mL 三口瓶中加入 300 mg 化合物 17, 4.5 mL 1,4-二氧六环, 1.7 mL 1N NaOH 水溶液, 升温至 50~60°C 反应, 反应完全, 降温至室温, 加入 5 mL 水, 10 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用 10 mL 乙酸乙酯萃取一次, 合并有机相, 10 mL 饱和食盐水洗涤一次, 得有机相, 浓缩有机相, 过柱纯化得到 186 mg 化合物 18, 收率 87.3%。

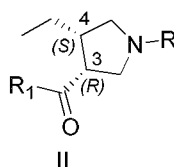
化合物 18 核磁数据如下: ¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.92-3.67 (m, 5H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.86-0.78 (m, 1H), 0.65-0.62 (m, 3H)。

化合物 18 的质谱数据: [M+H]⁺381.2。

本申请包括但不限于以上实施例, 凡是在本申请精神的原则下进行的任何等同替代或局部改进, 都将视为在本申请的保护范围之内。

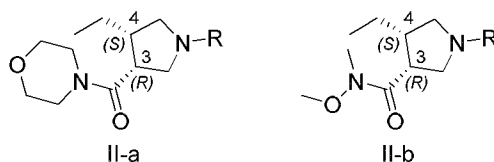
权 利 要 求 书

1. 一种化合物，所述化合物具有式 II 所示的结构：



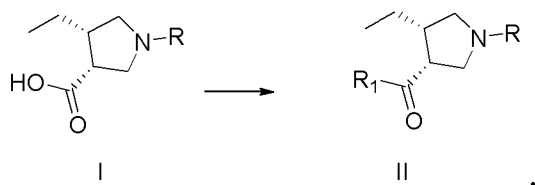
其中 R 为氮原子的保护基，R₁ 是开链或环状胺类基团。

- 5 2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：式 II 中，R 选自苄基、苄氧基羰基、烯丙氧基羰基。
3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：式 II 中，所述 R₁ 选自 C1-6 烷基氨基，C1-6 烷氧基氨基，C1-6 烷基 C1-6 烷基双取代氨基，C1-6 烷氧基 C1-6 烷氧基双取代氨基，C1-6 烷氧基 C1-6 烷基双取代氨基，含氮四元杂环基，含氮五元杂环基，含氮六元杂环基；所述含氮四元杂环基、含氮五元杂环基、含氮六元杂环基上所
- 10 含的氮原子与式 II 中的羰基的碳原子连接，且这些杂环基的环上独立地包含或不包含氧原子。
4. 如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于：所述 R₁ 选自 C1-3 烷基氨基，C1-3 烷氧基氨基，C1-3 烷基 C1-3 烷基双取代氨基，C1-3 烷氧基 C1-3 烷氧基双取代氨基，C1-3 烷氧基 C1-3 烷基双取代氨基，含氮四元杂环基、含氮五元杂环基，含氮六元杂环基；所述含氮四元杂环基、含氮五元杂环基、含氮六元杂环基的环上分别包含 1 个氧原子，且环上的氧原子与氮原子处于非相邻的位置。
- 15 5. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于：式 II 中，R₁ 选自吗啉基、1-甲基-1-甲氧基胺基、1-乙基-1-甲氧基胺基、1-甲基-1-乙氧基胺基、1-乙基-1-乙氧基胺基。
- 20 6. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于：所述化合物具有如 II-a 或 II-b 所述的结构：



25 式 II-a、II-b 中，R 的定义同前述权利要求。

7. 一种如权利要求 1-6 中任一项权利要求所述化合物的合成方法，其特征在于：包括使化合物 I 与仲胺化合物反应制备化合物 II 的步骤，所述仲胺化合物为 R₁H 或其盐，

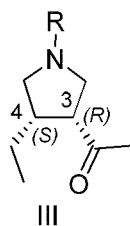


式中 R、R₁ 的定义同前述权利要求。

8. 根据权利要求 7 所述的合成方法，其特征在于：使所述反应在苯并三唑四甲基四氟硼酸和/或二异丙基乙基胺存在下进行。

5 9. 根据权利要求 8 所述的合成方法，其特征在于：所述方法包括：(1) 获得包含所述化合物 I、苯并三唑四甲基四氟硼酸、仲胺化合物以及溶剂的混合体系；(2) 将所述混合体系温度控制在 0~10 °C，滴加二异丙基乙基胺，滴加完毕后，升温至室温，进行反应，所述的化合物 I、仲胺化合物、苯并三唑四甲基四氟硼酸以及二异丙基乙基胺的投料摩尔比为
10 1:1:1:1~1:2:2:3。

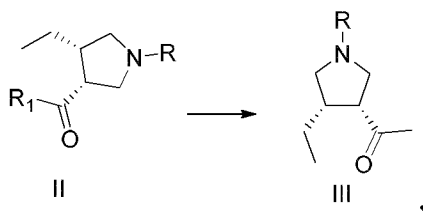
10. 一种化合物，所述化合物具有式 III 所示的结构：



其中 R 为氮原子的保护基。

15 11. 如权利要求 10 所述的化合物，其特征在于：式 III 中，R 选自苄基、苄氧基羰基、烯丙氧基羰基。

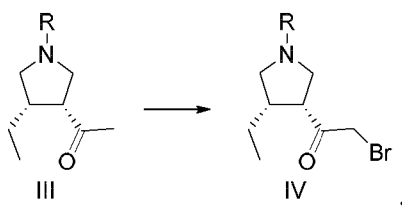
12. 一种如权利要求 10 或 11 所述的化合物的合成方法，其特征在于：包括使权利要求 1 至 6 中任一项权利要求所述的化合物 II 与甲基金属试剂反应制备化合物 III 的步骤：



20 式中 R、R₁ 的定义同前述权利要求。

13. 一种如权利要求 12 所述的化合物的合成方法，其特征在于：所述甲基金属试剂选自甲基锂试剂、甲基格氏试剂。

14. 一种式 IV 化合物的合成方法，其特征在于：包括使权利要求 10 或 11 所述的化合物 III 与溴化试剂反应制备化合物 IV 的步骤，

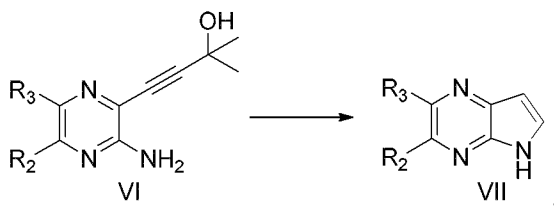


式中 R 的定义同前述权利要求。

15. 根据权利要求 14 所述的式 IV 化合物的合成方法，其特征在于：所述方法还包括采用权利要求 12 或 13 所述的合成方法得到化合物 III 的步骤，和/或，采用权利要求 7-9 中任一项权利要求所述的合成方法得到化合物 II 的步骤。

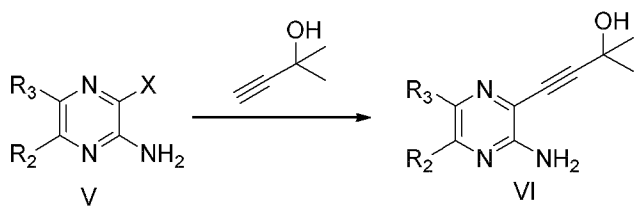
16. 一种乌帕替尼的合成方法，其特征在于：包括采用权利要求 14 或 15 所述的式 IV 化合物的合成方法制备得到式 IV 化合物的步骤。

17. 根据权利要求 16 所述的乌帕替尼的合成方法，其特征在于：所述方法还包括制备化合物 VII 的步骤，所述制备化合物 VII 的步骤包括使化合物 VI 在碱性条件下脱除丙酮并关环得到化合物 VII：



所述 R₂ 为氢、氟、氯、溴、碘或 C1-20 的烃类；R₃ 为氢、氟、氯、溴、碘或 C1-20 的烃类；X 为溴或碘。

18. 根据权利要求 17 所述的乌帕替尼的合成方法，其特征在于：所述制备化合物 VII 的步骤还包括使化合物 V 与 2-甲基-3-丁炔-2-醇在过渡金属催化剂催化作用下发生偶联反应生成化合物 VI：



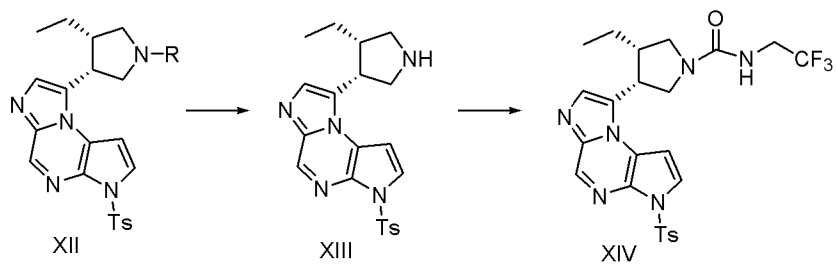
所述 R₂、R₃ 的定义同前述权利要求；X 为溴或碘。

19. 根据权利要求 17 所述的乌帕替尼的合成方法，其特征在于：所述碱性条件通过加入选自氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、氢化钠的一种或多种无机碱形成。

20. 根据权利要求 18 所述的乌帕替尼的合成方法，其特征在于：所述过渡金属催化剂选自钯催化剂和铜催化剂。

21. 根据权利要求 16 所述的乌帕替尼的合成方法，其特征在于：所述的合成方法还包括使化合物 XII 脱去保护基得到化合物 XIII 的步骤，以及使化

合物 XIII、N,N'-羰基二咪唑、2,2,2-三氟乙基胺反应生成化合物 XIV 的步骤:



上式中, Ts 代表 4-甲苯磺酰基, R 的定义同前。

- 5
22. 根据权利要求 17 至 21 中任一项所述的乌帕替尼的合成方法,其特征在于: 所述 R_2 为氢, R_3 为溴; 式 IV 化合物中 R 为苄氧基羰基。
23. 如权利要求 1 至 6、10 至 11 中任一项权利要求所述的化合物用作合成乌帕替尼的中间体的用途。
24. 一种化合物 VII 的合成方法, 其特征在于: 如权利要求 17 至 21 中任一项权利要求所述。
- 10
25. 一种化合物 VI 的合成方法, 其特征在于: 如权利要求 18、20 以及 22 中任一项所述。