



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 109053780 B

(45) 授权公告日 2020.09.29

(21) 申请号 201810731111.8

(22) 申请日 2018.07.05

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109053780 A

(43) 申请公布日 2018.12.21

(73) 专利权人 浙江合聚生物医药有限公司

地址 310018 浙江省杭州市杭州经济技术
开发区银海街600号3幢3层302号

(72) 发明人 杨勇 杨铭 沈超 王栋

(74) 专利代理机构 杭州君度专利代理事务所
(特殊普通合伙) 33240

代理人 郑芳

(51) Int. Cl.

C07F 5/02 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2017077507 A1, 2017.05.11

CN 106946924 A, 2017.07.14

CN 106831787 A, 2017.06.13

CN 105820203 A, 2016.08.03

CN 102060767 A, 2011.05.18

CN 103917545 A, 2014.07.09

CN 106831789 A, 2017.06.13

CN 103865013 A, 2014.06.18

Rosa De Simone et al.. Identification
of new r-hydroxybutenolides that
preferentially inhibit the activity of
mPGES-1.《Bioorganic & Medicinal
Chemistry》.2012,第20卷pages 5012-5016.

审查员 吴洪雨

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

一种抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的
制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种抗肿瘤药物Acalabrutinib
关键中间体的制备方法,其制备路线为:以对溴
甲苯为原料,经格氏反应生成对甲苯硼酸,再经
过镍催化剂氧化,环合,最后在DMAP催化下和EDC
盐酸盐作用下结合2-氨基吡啶制得目标产物N-
2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环
戊硼烷-2-基)苯甲酰胺。本发明N-2-吡啶基-4-
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-
基)苯甲酰胺的制备过程中,没有使用任何高污
染,高危险性的溶剂或催化剂,后处理简单,产品
纯度高,可以不用提纯直接进行下一步的反应,
操作简单,污染少,成本低;通过较廉价的镍催化
剂高效催化高锰酸钾的氧化过程,提高了收率,
大幅降低了成本。

1. 一种抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法,其特征在于:以对溴甲苯为原料,经格氏反应生成对甲苯硼酸,再经过镍催化剂氧化,环合,最后在DMAP催化下和EDC盐酸盐作用下结合2-氨基吡啶制得目标产物N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺,具体包括下述步骤:

(1) 在反应瓶中加入对溴甲苯、镁屑、四氢呋喃、碘,升温回流,引发后,滴加剩余的四氢呋喃和对溴甲苯混合液,滴完至30~80℃反应1~3小时,然后冷却至0℃,滴加硼酸三异丙酯,滴加完毕后反应1~2小时,后处理得对甲基苯硼酸;

(2) 在反应瓶中加入水、氢氧化钠、四丁基溴化铵、对甲苯硼酸、氯化镍,搅拌均匀后,分批加入高锰酸钾,加完20~50℃反应过夜;TLC反应完全,后处理得对羧基苯硼酸;其中,对甲苯硼酸、高锰酸钾、氢氧化钠物质的量之比为1:3~5:3.4;

(3) 在反应瓶中加入对羧基苯硼酸、频哪醇、正己烷,升温至30~70℃反应1~3小时,再减压蒸馏制得4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸;

(4) 在反应瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸、2-氨基吡啶、EDC盐酸盐、DMAP、和二氯甲烷,升温至20~50℃反应过夜;后处理得到目标产品N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺。

2. 根据权利要求1所述抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法,其特征在于:步骤(1)中,对溴甲苯、镁屑、硼酸三异丙酯物质的量之比为1:1.05~1.2:1.5~2。

3. 根据权利要求2所述抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法,其特征在于步骤(1)中后处理操作为:用饱和氯化铵溶液淬灭,分液,有机相水洗,干燥,再减压蒸馏制得对甲基苯硼酸。

4. 根据权利要求1所述抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法,其特征在于步骤(2)中后处理操作为:加入乙醇搅拌30分钟,抽滤,滤液用浓盐酸酸化,旋蒸去掉乙醇,冷却至5℃,保温1h抽滤,真空干燥得到对羧基苯硼酸。

5. 根据权利要求1所述抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法,其特征在于:步骤(3)中,对羧基苯硼酸、频哪醇物质的量之比为1:1~3;反应温度为65~70℃。

6. 根据权利要求1所述抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法,其特征在于:步骤(4)中,4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸、2-氨基吡啶、EDC盐酸盐物质的量之比为1:1~1.5:1~2;反应温度为30℃。

7. 根据权利要求6所述抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法,其特征在于步骤(4)中后处理操作为:用10%柠檬酸水溶液淬灭反应,分液,有机相用饱和食盐水水洗,干燥,再减压蒸馏,最后加入石油醚析料,得到目标产品。

8. 根据权利要求1所述抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法,其特征在于具体包括下述步骤:

(1) 在500mL反应瓶中加入对溴甲苯2.4g,镁屑3.7g,THF 16mL,碘 10mg,升温回流,引发后,滴加剩余的THF 144mL和对溴甲苯21.6g混合液,滴完70℃反应1小时,然后冷却至0℃,滴加硼酸三异丙酯52.6g,滴加完毕后反应1小时,用100mL饱和氯化铵溶液淬灭,分液,有机相加入100mL水洗,无水硫酸钠干燥,再减压蒸馏,真空干燥制得白色固体对甲基苯硼酸;

(2) 在2L三颈瓶中加入对甲苯硼酸30g,氢氧化钠30g,四丁基溴化铵4.5g,氯化镍1.8g,

和水700mL,搅拌均匀后,分批加入高锰酸钾174g,加完室温反应过夜;TLC反应完全,加入450g乙醇搅拌30分钟,抽滤,滤液用浓盐酸酸化至pH=1,旋蒸去掉乙醇,冷却至5℃,保温1h抽滤,真空干燥得到白色固体对羧基苯硼酸;

(3) 在500mL反应瓶中加入对羧基苯硼酸50g,频哪醇39g,正己烷100g,升温至70℃,反应3小时,减压浓缩,真空干燥得到白色固体4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸;

(4) 在反应瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸50g,2-氨基吡啶20.7g,EDC盐酸盐77.3g,DMAP 2g,二氯甲烷200mL,升温至30℃反应4小时;用10%柠檬酸水溶液淬灭反应,分液,有机相用饱和食盐水水洗,干燥,再减压蒸馏,最后加入200mL石油醚析料,得到目标产品N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺。

一种抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法

技术领域

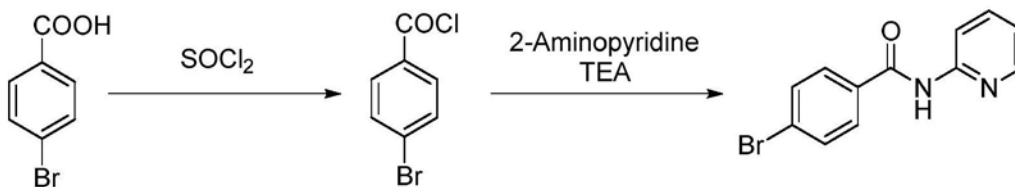
[0001] 本发明涉及化学合成技术领域,具体地说是涉及一种抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺的制备方法。

背景技术

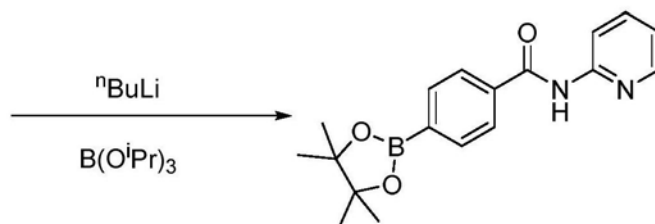
[0002] N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺是制备ACP-196的关键中间体。Acalabrutinib,也被称为ACP-196,是一种具有潜在抗肿瘤活性的布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)口服抑制剂。BTK是src肉瘤基因相关的BTK/Tec细胞质酪氨酸激酶的一种,在B细胞恶性肿瘤中过度表达使得它在B淋巴细胞发育,活化,信号传导,增殖和存活中起着重要的作用。给药后,ACP-196抑制BTK的活性,阻止B细胞抗原受体(BCR)信号通路的活化,阻止了B细胞的激活和BTK媒介下游存活途径的激活,从而抑制过度表达BTK恶性B细胞的生长。

[0003] 文献报道的N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺的制备方法主要有:

[0004] 1) 专利W02013116382A1以对溴苯甲酸为起始原料,经次二氯亚砷酰化得到对溴苯甲酰氯,再和2-氨基吡啶结合得到N-2-(4-溴苯基)苯甲酰胺,最后经丁基锂反应得目标产物,反应式如下:

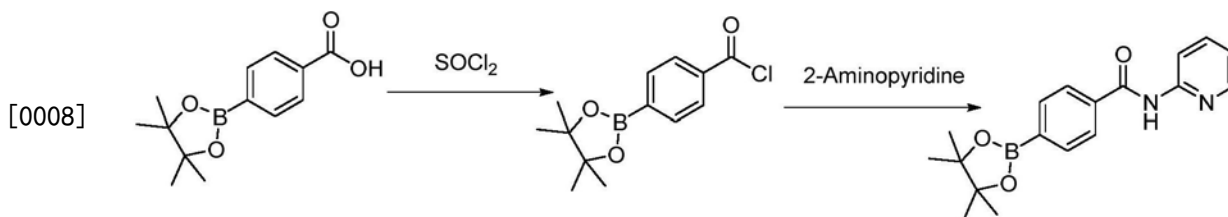


[0005]



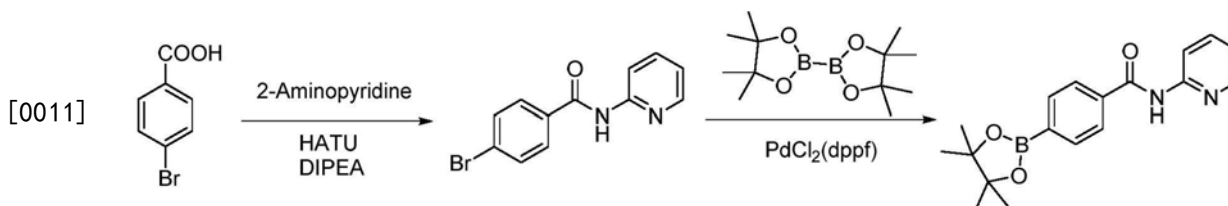
[0006] 该方法大量使用氯化亚砷,正丁基锂等高污染、高风险的原料,且正丁基锂需要温度苛刻、易燃且生产风险比较大。

[0007] 2) 专利US20140155406A1以4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸为起始原料,经酰氯化然后和2-氨基吡啶结合得到目标产物,反应式如下:



[0009] 该方法路线原料比较昂贵,操作复杂,中间态稳定性差,收率低,而且有用到高污染的二氯亚砷,不适合工业生产。

[0010] 3) 专利W02013010868A1以对溴苯甲酸原料,利用缩合剂HATU和2-氨基吡啶反应成N-2-(4-溴苯基)苯甲酰胺,最后利用钯催化剂和联硼酸频那醇酯生产目标产物,反应式如下:



[0012] 该方法采用昂贵的钯催化剂和中间体,产品提纯困难,收率较低,未能解决催化剂的回收利用问题,不适合大规模的工业生产。

发明内容

[0013] 为了克服现有技术存在的不足,本发明提供了一种操作简单、原料便宜、催化剂易分离、反应污染小、产物收率高的抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺的制备方法。

[0014] 一种抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法,其制备路线为:以对溴甲苯为原料,经格氏反应生成对甲苯硼酸,再经过镍催化剂氧化,环合,最后在DMAP催化下和EDC盐酸盐作用下结合2-氨基吡啶制得目标产物N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺。

[0015] 作为优选,抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法包括下述步骤:

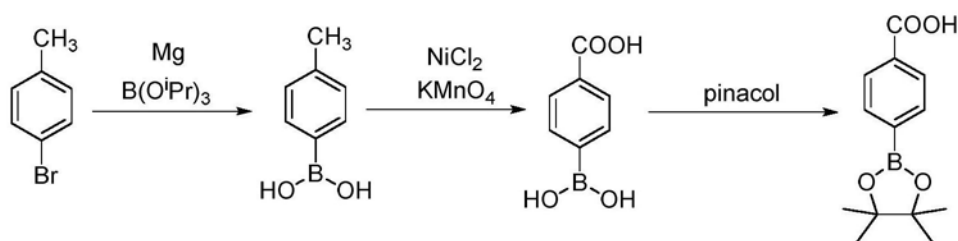
[0016] (1) 在反应瓶中加入对溴甲苯、镁屑、四氢呋喃、碘,升温回流,引发后,滴加剩余的四氢呋喃和对溴甲苯混合液,滴完至30~80℃反应1~3小时,然后冷却至0℃,滴加硼酸三异丙酯,滴加完毕后反应1~2小时,后处理得对甲基苯硼酸;

[0017] (2) 在反应瓶中加入水、氢氧化钠、四丁基溴化铵、对甲基苯硼酸、氯化镍,搅拌均匀后,分批加入高锰酸钾,加完20~50℃反应过夜;TLC反应完全,后处理得对羧基苯硼酸;

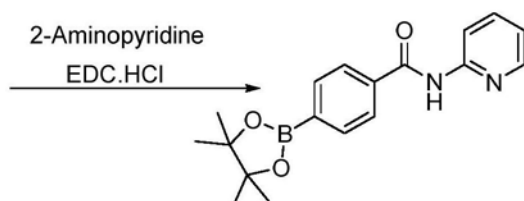
[0018] (3) 在反应瓶中加入对羧基苯硼酸、频哪醇、正己烷,升温至30~70℃反应1~3小时,再减压蒸馏制得4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸;

[0019] (4) 在反应瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸、2-氨基吡啶、EDC盐酸盐、DMAP、和二氯甲烷,升温至20~50℃反应过夜;后处理得到目标产物N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺。

[0020] 具体反应方程式如下:



[0021]



[0022] 作为优选,步骤(1)中,对溴甲苯、镁屑、硼酸三异丙酯物质的量之比为1:1.05~1.2:1.5~2。

[0023] 作为优选,步骤(1)中后处理操作为:用饱和氯化铵溶液淬灭,分液,有机相水洗,干燥,再减压蒸馏制得对甲基苯硼酸。

[0024] 作为优选,步骤(2)中,对甲苯硼酸、高锰酸钾、氢氧化钠物质的量之比为1:1.2~5:2~5。

[0025] 作为优选,步骤(2)中后处理操作为:加入乙醇搅拌30分钟,抽滤,滤液用浓盐酸酸化,旋蒸去掉乙醇,冷却至5℃,保温1h抽滤,真空干燥得到对羧基苯硼酸。

[0026] 作为优选,步骤(3)中,对羧基苯硼酸、频哪醇物质的量之比为1:1~3;反应温度为65~70℃。

[0027] 作为优选,步骤(4)中,4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸、2-氨基吡啶、EDC盐酸盐物质的量之比为1:1~1.5:1~2;反应温度为30℃。

[0028] 作为优选,步骤(4)中后处理操作为:用10%柠檬酸水溶液淬灭反应,分液,有机相用饱和食盐水水洗,干燥,再减压蒸馏,最后加入石油醚析料,得到目标产品。

[0029] 作为优选,所述抗肿瘤药物Acalabrutinib关键中间体的制备方法,具体包括下述步骤:

[0030] (1) 在500mL反应瓶中加入对溴甲苯2.4g,镁屑3.7g,THF 16mL,碘10mg,升温回流,引发后,滴加剩余的THF 144mL和对溴甲苯21.6g混合液,滴完70℃反应1小时,然后冷却至0℃,滴加硼酸三异丙酯52.6g,滴加完毕后反应1小时,用100mL饱和氯化铵溶液淬灭,分液,有机相加入100mL水洗,无水硫酸钠干燥,再减压蒸馏,真空干燥制得白色固体对甲基苯硼酸;

[0031] (2) 在2L三颈瓶中加入对甲苯硼酸30g,氢氧化钠30g,四丁基溴化铵4.5g,氯化镍1.8g,和水700mL,搅拌均匀后,分批加入高锰酸钾174g,加完室温反应过夜;TLC反应完全,加入450g乙醇搅拌30分钟,抽滤,滤液用浓盐酸酸化至pH=1,旋蒸去掉乙醇,冷却至5℃,保温1h抽滤,真空干燥得到白色固体对羧基苯硼酸;

[0032] (3) 在500mL反应瓶中加入对羧基苯硼酸50g,频哪醇39g,正己烷100g,升温至70℃,反应3小时,减压浓缩,真空干燥得到白色固体4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸;

[0033] (4) 在反应瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸50g,2-氨基吡啶20.7g,EDC盐酸盐77.3g,DMAP 2g,二氯甲烷200mL,升温至30℃反应4小时;用10%柠檬酸水溶液淬灭反应,分液,有机相用饱和食盐水水洗,干燥,再减压蒸馏,最后加入200mL石油醚析料,得到目标产品N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺。

[0034] 本发明的有益效果在于:

[0035] (1) 本发明N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺的制备过程中,没有使用任何高污染,高危险性的溶剂或催化剂,后处理简单,产品纯度高,可以不用提纯直接进行下一步的反应,操作简单,污染少,成本低;

[0036] (2) 通过较廉价的镍催化剂高效催化高锰酸钾的氧化过程,提高了收率,大幅降低了成本。

具体实施方式

[0037] 下面结合具体实施例对本发明作进一步说明,但本发明所要保护的范围并不限于此。

[0038] 实施例1

[0039] 在500mL反应瓶中加入对溴甲苯(2.4g,0.014mol),镁屑(3.7g,0.15mol),THF 16mL,碘10mg,升温回流,引发后,滴加剩余的THF 144mL和对溴甲苯(21.6g,0.126mol)混合液,滴完70℃反应1小时,然后冷却至0℃,滴加硼酸三异丙酯(52.6g,0.28mol),滴加完毕后反应1小时,用100mL饱和氯化铵溶液淬灭,分液,有机相加入100mL水洗,无水硫酸钠干燥,再减压蒸馏,真空干燥制得白色固体对甲基苯硼酸17.3g,收率91%;EI-MSm/z:137[M+H]⁺。

[0040] 在2L三颈瓶中加入对甲苯硼酸(30g,0.22mol),氢氧化钠(30g,0.75mol),四丁基溴化铵(4.5g,0.014mol),氯化镍(1.8g,0.014mol)和水700mL,搅拌均匀后,分批加入高锰酸钾(174g,1.1mol),加完室温反应过夜。TLC反应完全,加入450g乙醇搅拌30分钟,抽滤,滤液用浓盐酸酸化至pH=1,旋蒸去掉乙醇,冷却至5℃,保温1h抽滤,真空干燥得到白色固体34.2g,收率:92%;EI-MSm/z:167[M+H]⁺。

[0041] 在500mL反应瓶中加入对羧基苯硼酸(50g,0.3mol),频哪醇(39g,0.33mol),正己烷100g,升温至70℃,反应3小时,减压浓缩,真空干燥得到白色固体4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸73g,收率:98%;EI-MSm/z:249[M+H]⁺。

[0042] 在反应瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸(50g,0.2mol),2-氨基吡啶(20.7g,0.22mol),EDC盐酸盐(77.3g,0.4mol),DMAP(2g,0.016mol),和二氯甲烷200mL,升温至30℃反应4小时。用10%柠檬酸水溶液淬灭反应,分液,有机相用饱和食盐水水洗,干燥,再减压蒸馏,最后加入200mL石油醚析料,得到目标产品N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺60.5g,收率:93.7%。

[0043] EI-MSm/z:325[M+H]⁺,¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.74(d,J=100.0Hz,1H),8.38(s,1H),8.18(s,1H),8.01(s,2H),7.80(d,J=26.2Hz,3H),7.24(d,J=84.3Hz,1H),1.30(s,11H)。

[0044] 实施例2

[0045] 在500mL反应瓶中加入对溴甲苯(2.4g,0.014mol),镁屑(5.8g,0.147mol),THF

16mL,碘10mg,升温回流,引发后,滴加剩余的THF 144mL和对溴甲苯(21.6g,0.126mol)混合液,滴完40℃反应2小时,然后冷却至0℃,滴加硼酸三异丙酯(63g,0.21mol),滴加完毕后反应1小时,用100mL饱和氯化铵溶液淬灭,分液,有机相加入100mL水洗,无水硫酸钠干燥,再减压蒸馏,真空干燥制得白色固体对甲基苯硼酸15.2g,收率80%;EI-MSm/z:137[M+H]⁺。

[0046] 在2L三颈瓶中加入对甲苯硼酸(30g,0.22mol),氢氧化钠(18g,0.44mol),四丁基溴化铵(4.5g,0.014mol),氯化镍(1.8g,0.014mol)和水700mL,搅拌均匀后,分批加入高锰酸钾(42g,0.26mol),加完室温反应6小时。TLC反应完全,加入450g乙醇搅拌30分钟,抽滤,滤液用浓盐酸酸化至pH=1,旋蒸去掉乙醇,冷却至5℃,保温1h抽滤,真空干燥得到白色固体20.8g,收率:56%;EI-MSm/z:167[M+H]⁺。

[0047] 在500mL反应瓶中加入对羧基苯硼酸(50g,0.3mol),频哪醇(71g,0.6mol),正己烷100g,升温至55℃,反应0.5小时,减压浓缩,真空干燥得到白色固体4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸67g,收率:90%;EI-MSm/z:249[M+H]⁺。

[0048] 在反应瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸(50g,0.2mol),2-氨基吡啶(24.4g,0.26mol),EDC盐酸盐(38.7g,0.2mol),DMAP(2g,0.016mol),和二氯甲烷200mL,升温至40℃反应2小时。用10%柠檬酸水溶液淬灭反应,分液,有机相用饱和食盐水水洗,干燥,再减压蒸馏,最后加入200mL石油醚析料,得到目标产品N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺49.7g,收率:77%。

[0049] EI-MSm/z:325[M+H]⁺,¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.74(d,J=100.0Hz,1H),8.38(s,1H),8.18(s,1H),8.01(s,2H),7.80(d,J=26.2Hz,3H),7.24(d,J=84.3Hz,1H),1.30(s,11H)。

[0050] 实施例3

[0051] 在500mL反应瓶中加入对溴甲苯(2.4g,0.014mol),镁屑(3.7g,0.15mol),THF 16mL,碘10mg,升温回流,引发后,滴加剩余的THF 144mL和对溴甲苯(21.6g,0.126mol)混合液,滴完70℃反应1小时,然后冷却至0℃,滴加硼酸三异丙酯(29g,0.154mol),滴加完毕后反应1小时,用100mL饱和氯化铵溶液淬灭,分液,有机相加入100mL水洗,无水硫酸钠干燥,再减压蒸馏,真空干燥制得白色固体对甲基苯硼酸15.6g,收率82%;EI-MSm/z:137[M+H]⁺。

[0052] 在2L三颈瓶中加入对甲苯硼酸(30g,0.22mol),氢氧化钠(35.2g,0.88mol),四丁基溴化铵(4.5g,0.014mol),氯化镍(1.8g,0.014mol)和水700mL,搅拌均匀后,分批加入高锰酸钾(139g,0.88mol),加完室温反应过夜。TLC反应完全,加入450g乙醇搅拌30分钟,抽滤,滤液用浓盐酸酸化至pH=1,旋蒸去掉乙醇,冷却至5℃,保温1h抽滤,真空干燥得到白色固体32.3g,收率:88%;EI-MSm/z:167[M+H]⁺。

[0053] 在500mL反应瓶中加入对羧基苯硼酸(50g,0.3mol),频哪醇(106g,0.9mol),正己烷100g,升温至65℃,反应1小时,减压浓缩,真空干燥精制后得到白色固体4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸73g,收率:98%;EI-MSm/z:249[M+H]⁺。

[0054] 在反应瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸(50g,0.2mol),2-氨基吡啶(28.2g,0.3mol),EDC盐酸盐(69.6g,0.24mol),DMAP(2g,0.016mol),和二氯甲烷200mL,升温至30℃反应3小时。用10%柠檬酸水溶液淬灭反应,分液,有机相用饱和食盐水水洗,干燥,再减压蒸馏,最后加入200mL石油醚析料,得到目标产品N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺56.8g,收率:88%。

[0055] EI-MS m/z : 325 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (d, $J=100.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.80 (d, $J=26.2$ Hz, 3H), 7.24 (d, $J=84.3$ Hz, 1H), 1.30 (s, 11H)。

[0056] 实施例4

[0057] 在500mL反应瓶中加入对溴甲苯(2.4g, 0.014mol), 镁屑(3.7g, 0.15mol), THF 16mL, 碘10mg, 升温回流, 引发后, 滴加剩余的THF 144mL和对溴甲苯(21.6g, 0.126mol) 混合液, 滴完60℃反应3小时, 然后冷却至0℃, 滴加硼酸三异丙酯(42g, 0.22mol), 滴加完毕后反应1小时, 用100mL饱和氯化铵溶液淬灭, 分液, 有机相加入100mL水洗, 无水硫酸钠干燥, 再减压蒸馏, 真空干燥制得白色固体对甲基苯硼酸17.2g, 收率90%; EI-MS m/z : 137 $[M+H]^+$ 。

[0058] 在2L三颈瓶中加入对甲苯硼酸(30g, 0.22mol), 氢氧化钠(30g, 0.75mol), 四丁基溴化铵(4.5g, 0.014mol), 氯化镍(1.8g, 0.014mol) 和水700mL, 搅拌均匀后, 分批加入高锰酸钾(106.2g, 0.67mol), 加完室温反应过夜。TLC反应完全, 加入450g乙醇搅拌30分钟, 抽滤, 滤液用浓盐酸酸化至pH=1, 旋蒸去掉乙醇, 冷却至5℃, 保温1h抽滤, 真空干燥得到白色固体33.9g, 收率: 91%; EI-MS m/z : 167 $[M+H]^+$ 。

[0059] 在500mL反应瓶中加入对羧基苯硼酸(50g, 0.3mol), 频哪醇(39g, 0.33mol), 正己烷100g, 升温至65℃, 反应2小时, 减压浓缩, 真空干燥得到白色固体4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸73g, 收率: 98%; EI-MS m/z : 249 $[M+H]^+$ 。

[0060] 在反应瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸(50g, 0.2mol), 2-氨基吡啶(20.7g, 0.22mol), EDC盐酸盐(58g, 0.3mol), DMAP(2g, 0.016mol), 和二氯甲烷200mL, 升温至30℃反应12小时。用10%柠檬酸水溶液淬灭反应, 分液, 有机相用饱和食盐水水洗, 干燥, 再减压蒸馏, 最后加入200mL石油醚析料, 得到目标产品N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酰胺58g, 收率: 90%。

[0061] EI-MS m/z : 325 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (d, $J=100.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.80 (d, $J=26.2$ Hz, 3H), 7.24 (d, $J=84.3$ Hz, 1H), 1.30 (s, 11H)。

[0062] 实施例5

[0063] 在500mL反应瓶中加入对溴甲苯(2.4g, 0.014mol), 镁屑(3.7g, 0.15mol), THF 16mL, 碘10mg, 升温回流, 引发后, 滴加剩余的THF 144mL和对溴甲苯(21.6g, 0.126mol) 混合液, 滴完60℃反应1小时, 然后冷却至0℃, 滴加硼酸三异丙酯(42g, 0.22mol), 滴加完毕后反应1小时, 用100mL饱和氯化铵溶液淬灭, 分液, 有机相加入100mL水洗, 无水硫酸钠干燥, 再减压蒸馏, 真空干燥制得白色固体对甲基苯硼酸17.2g, 收率90%; EI-MS m/z : 137 $[M+H]^+$ 。

[0064] 在2L三颈瓶中加入对甲苯硼酸(30g, 0.22mol), 氢氧化钠(30g, 0.75mol), 四丁基溴化铵(4.5g, 0.014mol), 氯化镍(1.8g, 0.014mol) 和水700mL, 搅拌均匀后, 分批加入高锰酸钾(106.2g, 0.67mol), 加完室温反应12小时。TLC反应完全, 加入450g乙醇搅拌30分钟, 抽滤, 滤液用浓盐酸酸化至pH=1, 旋蒸去掉乙醇, 冷却至5℃, 保温1h抽滤, 真空干燥得到白色固体33.9g, 收率: 91%; EI-MS m/z : 167 $[M+H]^+$ 。

[0065] 在500mL反应瓶中加入对羧基苯硼酸(50g, 0.3mol), 频哪醇(39g, 0.33mol), 正己烷100g, 升温至65℃, 反应1小时, 减压浓缩, 真空干燥得到白色固体4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸73g, 收率: 98%; EI-MS m/z : 249 $[M+H]^+$ 。

[0066] 在反应瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸(50g, 0.2mol), 2-氨基吡啶(20.7g, 0.22mol), EDC盐酸盐(58g, 0.3mol), DMAP(2g, 0.016mol), 和二氯甲烷200mL, 升温至30℃反应4小时。用10%柠檬酸水溶液淬灭反应, 分液, 有机相用饱和食盐水水洗, 干燥, 再减压蒸馏, 最后加入200mL石油醚析料, 得到目标产品N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺60g, 收率:93%。

[0067] EI-MSm/z:325[M+H]⁺, ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.74(d, J=100.0Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01(s, 2H), 7.80(d, J=26.2Hz, 3H), 7.24(d, J=84.3Hz, 1H), 1.30(s, 11H)。

[0068] 实施例6

[0069] 在500mL反应瓶中加入对溴甲苯(2.4g, 0.014mol), 镁屑(3.7g, 0.15mol), THF 16mL, 碘10mg, 升温回流, 引发后, 滴加剩余的THF 144mL和对溴甲苯(21.6g, 0.126mol)混合液, 滴完70℃反应3小时, 然后冷却至0℃, 滴加硼酸三异丙酯(42g, 0.22mol), 滴加完毕后反应1小时, 用100mL饱和氯化铵溶液淬灭, 分液, 有机相加入100mL水洗, 无水硫酸钠干燥, 再减压蒸馏, 真空干燥制得白色固体对甲基苯硼酸16.2g, 收率85%; EI-MSm/z:137[M+H]⁺。

[0070] 在2L三颈瓶中加入对甲苯硼酸(30g, 0.22mol), 氢氧化钠(30g, 0.75mol), 四丁基溴化铵(4.5g, 0.014mol)和水700mL, 搅拌均匀后, 分批加入高锰酸钾(106.2g, 0.67mol), 加完室温反应过夜。TLC反应完全, 加入450g乙醇搅拌30分钟, 抽滤, 滤液用浓盐酸酸化至pH=1, 旋蒸去掉乙醇, 冷却至5℃, 保温1h抽滤, 真空干燥得到白色固体21g, 收率:56%; EI-MSm/z:167[M+H]⁺。

[0071] 在500mL反应瓶中加入对羧基苯硼酸(50g, 0.3mol), 频哪醇(39g, 0.33mol), 正己烷100g, 升温至65℃, 反应2小时, 减压浓缩, 真空干燥得到白色固体4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸73g, 收率:98%; EI-MSm/z:249[M+H]⁺。

[0072] 在反应瓶中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸(50g, 0.2mol), 2-氨基吡啶(20.7g, 0.22mol), EDC盐酸盐(58g, 0.3mol), DMAP(2g, 0.016mol), 和二氯甲烷200mL, 升温至20℃反应4小时。用10%柠檬酸水溶液淬灭反应, 分液, 有机相用饱和食盐水水洗, 干燥, 再减压蒸馏, 最后加入200mL石油醚析料, 得到目标产品N-2-吡啶基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺52.8g, 收率:82%。

[0073] EI-MSm/z:325[M+H]⁺, ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.74(d, J=100.0Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01(s, 2H), 7.80(d, J=26.2Hz, 3H), 7.24(d, J=84.3Hz, 1H), 1.30(s, 11H)。