



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105111191 B  
(45)授权公告日 2018.06.08

(21)申请号 201510428619.7

WO 2008/003766 A2,2008.01.10,

(22)申请日 2015.07.21

Tinggui Yin,et al.,.A Novel CDK9

(65)同一申请的已公布的文献号

Inhibitor Shows Potent Antitumor Efficacy  
in Preclinical Hematologic Tumor Models.

申请公布号 CN 105111191 A

《Mol Cancer Ther》.2010,第13卷(第6期),第

(43)申请公布日 2015.12.02

1442-1456页.

(73)专利权人 上海皓元生物医药科技有限公司

审查员 李帅

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技

园区蔡伦路720弄2号601室

专利权人 上海皓元医药股份有限公司

(72)发明人 袁奇学 周治国 高强 郑保富

(51)Int.Cl.

C07D 403/04(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

(56)对比文件

CN 102264725 A,2011.11.30,

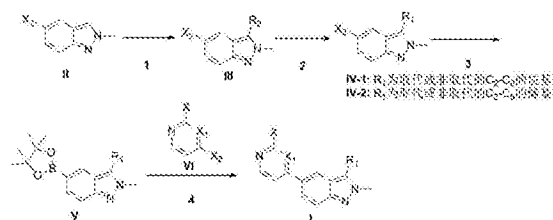
权利要求书5页 说明书15页

(54)发明名称

一种用于合成CDK9抑制剂的关键中间体及其制备方法和用途

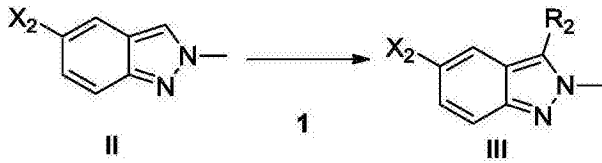
(57)摘要

本发明涉及一种制备CDK9抑制剂关键中间体其合成方法及使用该中间体制备CDK9抑制剂的方法,特别是合成LY2857785的方法。该合成方法起始原料以及反应试剂廉价易得,整条合成路线反应条件温和,收率高。

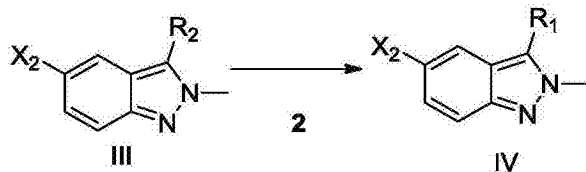


1. 一种式I所示用于合成CDK9抑制剂的中间体化合物的合成方法,其特征是包含以下步骤:

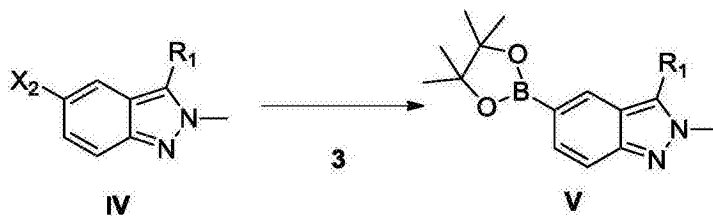
步骤1:化合物II在有机溶剂中,碱性条件下,和醛或酮通过加成得到化合物III;



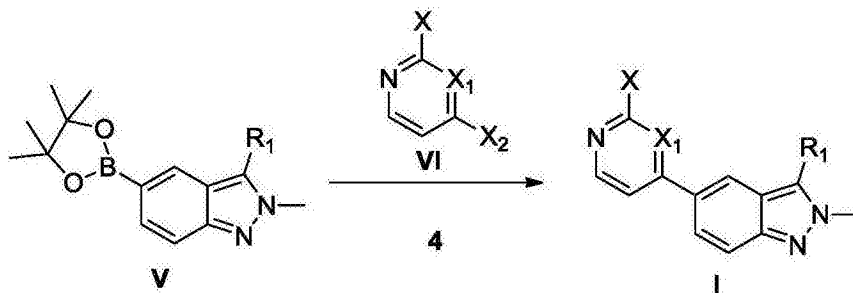
步骤2:化合物III在有机溶剂中,酸作用下,生成化合物IV;



步骤3:在惰性气体保护下,碱性条件下,Suzuki偶联反应催化剂作用下,化合物IV和联硼酸频那醇酯通过Suzuki偶联反应得到化合物V;



步骤4:在惰性气体保护下,碱性条件下,Suzuki偶联反应催化剂作用下,化合物V和化合物VI通过Suzuki偶联反应得到化合物I;所述碱选自醋酸钾,吡啶,三乙胺,二异丙基乙基胺,磷酸钾,碳酸钾,氢氧化钠,氟化铯,碳酸铯,所述碱与化合物V的摩尔投料比为2~4:1,所述Suzuki偶联反应催化剂选自[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物,四(三苯基膦)钯,二(三苯基膦)二氯化钯,醋酸钯,双(二亚苄基丙酮)钯或钯/碳,所述的催化剂和化合物IV的摩尔投料比为0.01~0.05:1,所述的化合物VI和化合物V的摩尔投料比为1~3:1;所述的溶剂选自为四氢呋喃,二甲基亚砷,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯或上述溶剂的任意组合;



其中,R<sub>1</sub>为异丙烯基或异丙基;X<sub>1</sub>为CH或N;X为卤素、氨基、或取代磺酸酯基;所述卤素为F,Br,Cl或I,所述取代磺酸酯基为甲基磺酸酯基、三氟甲基磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基;R<sub>2</sub>为2-羟基异丙基;X<sub>2</sub>为溴。

2. 如权利要求1所述的合成方法,其特征是,步骤1中,所述碱选自钠氢,氢化钾,氨基钾,氨基钠,双(三甲基硅基)氨基钠,丁基锂,烷基铜锂,甲醇钠,乙醇钠,乙醇钾,叔丁醇钾,叔丁醇钠,或者氢氧化钠,氢氧化钾,所述的碱和化合物II的摩尔投料比为1~2:1。

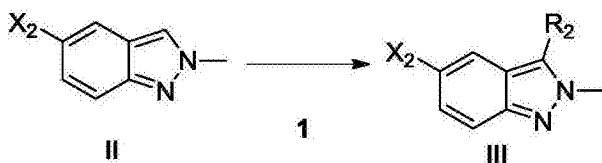
3. 如权利要求1所述的合成方法,其特征是,步骤2中,当R<sub>1</sub>为异丙基时,加入的是当量酸,之后还加入当量的还原剂,所述的酸为对甲苯磺酸,醋酸,甲酸,磺酸,三氟乙酸,硫酸,盐酸,所述的酸和化合物III的摩尔投料比为3~6:1;所述的溶剂为四氢呋喃,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯中的一种或多种,所述的还原剂为氢负离子类还原剂,或硅烷类还原剂,所述还原剂和化合物III的摩尔投料比为2~5:1;

当R<sub>1</sub>为异丙烯基时,加入的是催化量的酸,所述的酸为对甲苯磺酸,醋酸,甲酸,磺酸,三氟乙酸,上述酸的水合物或盐,硫酸,盐酸,所述的酸和化合物III的摩尔投料比为0.01~0.05:1,所述的溶剂为四氢呋喃,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯或上述溶剂的任意组合。

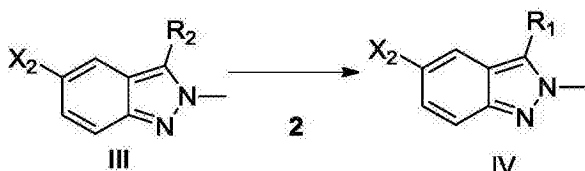
4. 如权利要求1所述的合成方法,其特征是,步骤3中,所述碱为醋酸钾,吡啶,三乙胺,二异丙基乙基胺,磷酸钾,碳酸钾,氢氧化钠,氟化铯,碳酸铯,所述的,Suzuki偶联反应催化剂选自为[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物,四(三苯基膦)钯,二(三苯基膦)二氯化钯,醋酸钯,双(二亚苄基丙酮)钯,钯/碳,所述的催化剂和化合物IV的摩尔投料比为0.01~0.05:1,所述的联硼酸频那醇酯和化合物IV的摩尔投料比为1~3:1,所述的溶剂选自四氢呋喃,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯或上述溶剂的任意组合。

5. 一种制备CDK9抑制剂的方法,其特征在于,包括如下步骤:

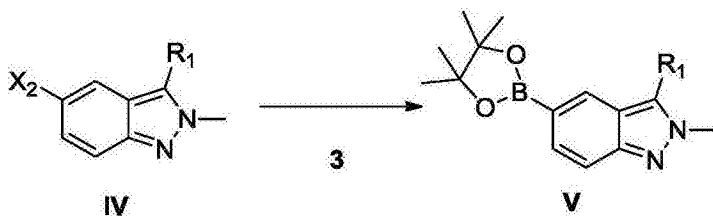
步骤1:化合物II在有机溶剂中,碱性条件下,和醛或酮通过加成得到化合物III;



步骤2:化合物III在有机溶剂中,酸作用下,生成化合物IV;

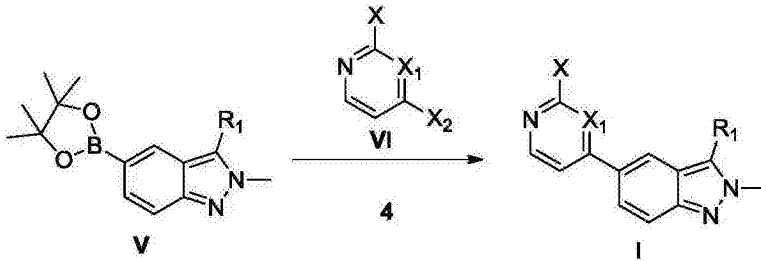


步骤3:在惰性气体保护下,碱性条件下,Suzuki偶联反应催化剂作用下,化合物IV和联硼酸频那醇酯通过Suzuki偶联反应得到化合物V;

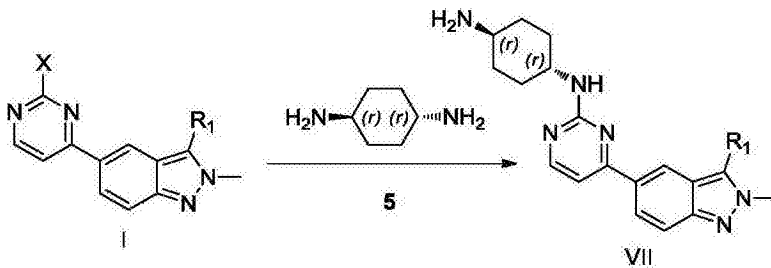


步骤4:在惰性气体保护下,碱性条件下,Suzuki偶联反应催化剂作用下,化合物V和化合物VI通过Suzuki偶联反应得到化合物I;所述碱选自醋酸钾,吡啶,三乙胺,二异丙基乙基胺,磷酸钾,碳酸钾,氢氧化钠,氟化铯,碳酸铯,所述碱与化合物V的摩尔投料比为2~4:1,所述Suzuki偶联反应催化剂选自[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物,四(三苯基膦)钯,二(三苯基膦)二氯化钯,醋酸钯,双(二亚苄基丙酮)钯或钯/碳,所述

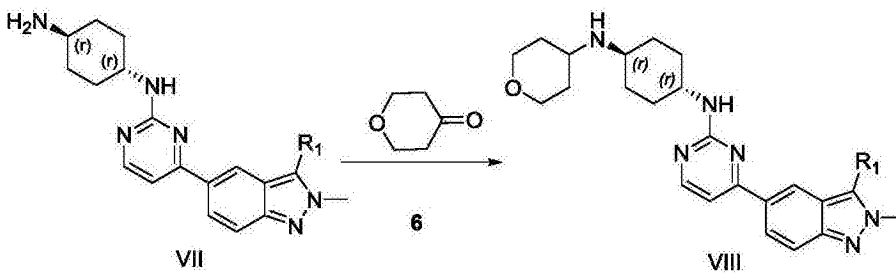
的催化剂和化合物IV的摩尔投料比为0.01~0.05:1,所述的化合物VI和化合物V的摩尔投料比为1~3:1;所述的溶剂选自为四氢呋喃,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯或上述溶剂的任意组合;



步骤5:化合物I和反式-1,4-环己二胺通过取代反应得到化合物VII;



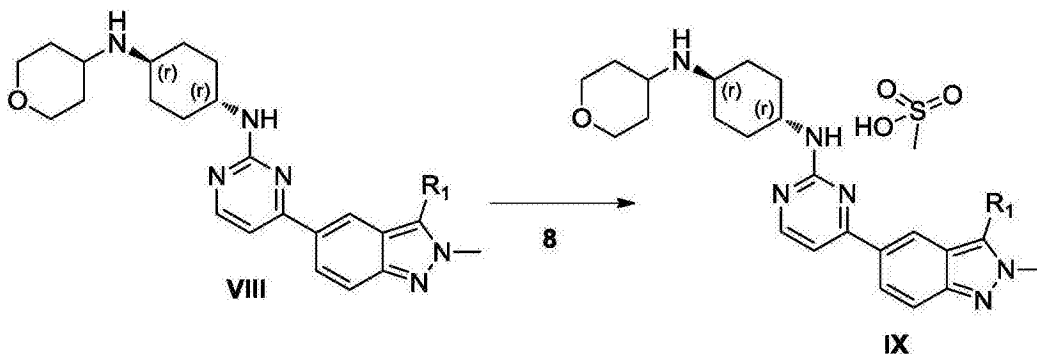
步骤6:化合物VII和四氢吡喃酮通过还原胺化得到化合物VIII,



所述还原胺化的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件;

步骤7:在有机溶剂中,还原剂作用下,将R<sub>1</sub>的烯基还原为烷基,所述还原的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件;

步骤8:化合物VIII经成盐得到化合物IX,

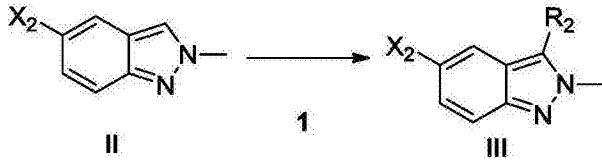


所述的成盐的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件;

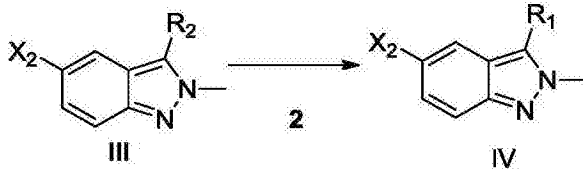
其中,R<sub>1</sub>为异丙烯基;R<sub>2</sub>为2-羟基异丙基;X<sub>1</sub>为N;X为卤素或取代磺酸酯基,所述卤素为F,Br,Cl或I,所述取代磺酸酯基为甲基磺酸酯基、三氟甲基磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基;X<sub>2</sub>为溴。

6.一种制备CDK9抑制剂的方法,其特征在于,包括如下步骤:

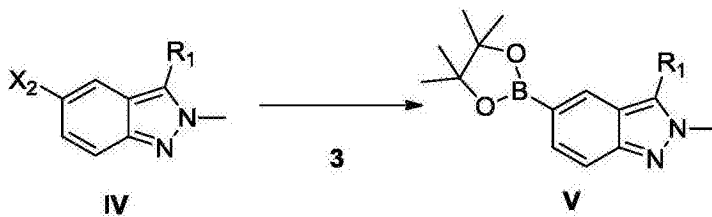
步骤1: 化合物II在有机溶剂中, 碱性条件下, 和醛或酮通过加成得到化合物III;



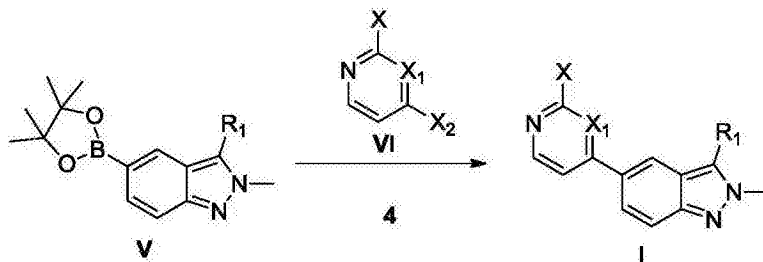
步骤2: 化合物III在有机溶剂中, 酸作用下, 生成化合物IV;



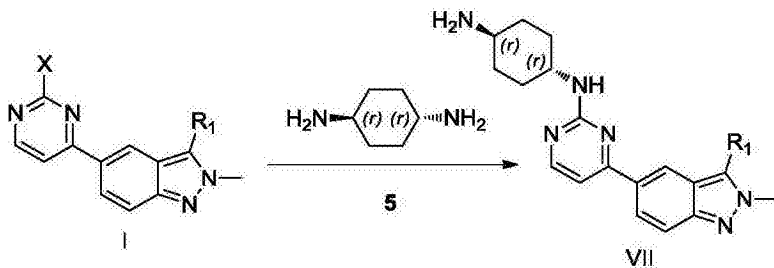
步骤3: 在惰性气体保护下, 碱性条件下, Suzuki偶联反应催化剂作用下, 化合物IV和联硼酸频那醇酯通过Suzuki偶联反应得到化合物V;



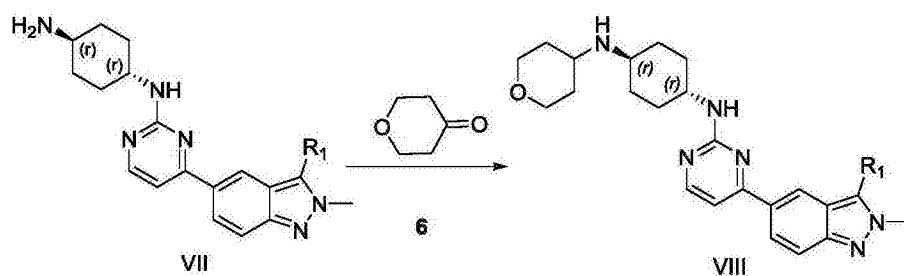
步骤4: 在惰性气体保护下, 碱性条件下, Suzuki偶联反应催化剂作用下, 化合物V和化合物VI通过Suzuki偶联反应得到化合物I; 所述碱选自醋酸钾, 吡啶, 三乙胺, 二异丙基乙胺, 磷酸钾, 碳酸钾, 氢氧化钠, 氟化铯, 碳酸铯, 所述碱与化合物V的摩尔投料比为2~4:1, 所述Suzuki偶联反应催化剂选自[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物, 四(三苯基膦)钯, 二(三苯基膦)二氯化钯, 醋酸钯, 双(二亚苄基丙酮)钯或钯/碳, 所述的催化剂和化合物IV的摩尔投料比为0.01~0.05:1, 所述的化合物VI和化合物V的摩尔投料比为1~3:1; 所述的溶剂选自为四氢呋喃, 二甲基亚砜, N,N-二甲基甲酰胺, 乙腈, 二氯甲烷, 乙醇, 甲醇, 二氧六环, 乙酸乙酯, 甲苯或上述溶剂的任意组合;



步骤5: 化合物I和反式-1,4-环己二胺通过取代反应得到化合物VII;

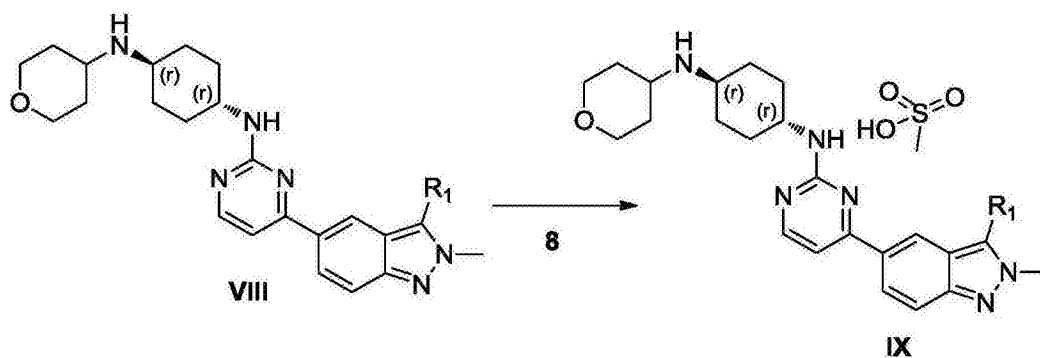


步骤6: 化合物VII和四氢吡喃酮通过还原胺化得到化合物VIII,



所述还原胺化的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件；

步骤8: 化合物VIII经成盐得到化合物IX,



所述的成盐的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件；

其中, R<sub>1</sub>为异丙基; R<sub>2</sub>为2-羟基异丙基; X<sub>1</sub>为N; X为卤素或取代磺酸酯基, 所述卤素为F, Br, Cl或I, 所述取代磺酸酯基为甲基磺酸酯基、三氟甲基磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基; X<sub>2</sub>为溴。

## 一种用于合成CDK9抑制剂的关键中间体及其制备方法和用途

### 技术领域

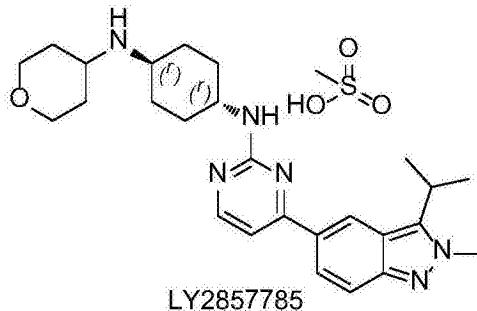
[0001] 本发明涉及一种制备CDK9抑制剂关键中间体其合成方法及使用该中间体制备CDK9抑制剂的方法,特别是合成LY2857785的方法。本发明属于有机合成领域。

### 背景技术

[0002] 细胞周期依赖性激酶(cyclin-dependent kinases,CDKs)是一类丝/苏氨酸激酶,是细胞周期调控中的关键分子,研究发现开发CDK抑制剂抑制其细胞内作用可能达到抗肿瘤目的,该项技术具有很好的应用前景。已发现13个成员,按其胞内功能可分为:控制细胞周期以及控制细胞转录两类。CDK9属于后者,它与对应的细胞周期蛋白结合形成的复合物叫做正性转录延长因子b(P-TEFb),该复合物能够磷酸化RNA聚合酶II以及一些负性转录延长因子(NELF和N-TEFs),从而使转录由起始部位得以延伸,是转录得以延长的核心分子。CDK9抑制剂已通过下调抗凋亡蛋白如Mc11的转录而与直接诱导造血谱系肿瘤细胞的细胞凋亡相关联。

[0003] 目前,文献Molecular Cancer Therapeutics (2014),13(6),1442-1456报道称CDK9抑制剂LY2857785,可极大地降低RNAP II CTD磷酸化,以及大幅度减少Mc11蛋白质含量。该分子具有良好的水溶性以及溶解稳定性,能抑制癌细胞的生长,对白血病细胞的抑制有特别疗效,包括原位白血病临床前模型以及来自体外急性髓系白血病和慢性淋巴细胞性白血病患者的肿瘤样本。但是该文献并没有报道该化合物的全合成,也没有其他文献或专利对该化合物的合成进行报道,因此设计并实施一条简便、高效的用于合成该化合物的方法显得颇为重要。

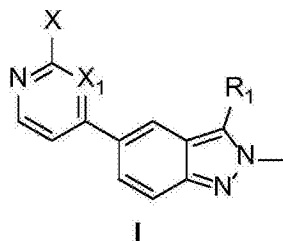
[0004]



### 发明内容

[0005] 本发明的目的之一是提供一种用于合成CDK9抑制剂的中间体,如通式I:

[0006]



[0007] 其中,R<sub>1</sub>为取代或非取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烷基或取代或非取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烯基;

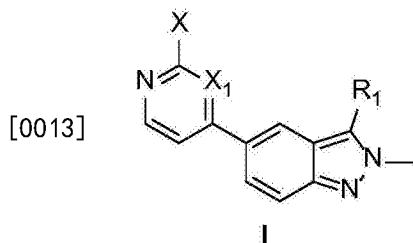
[0008]  $X_1$ 为CH或N;

[0009]  $X$ 为卤素、氨(胺)基、或取代磺酸酯基;所述卤素为F, Br, Cl或I, 所述取代磺酸酯基为甲烷磺酸酯基、三氟甲烷磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基。

[0010] 本发明的另一个目的是提供一种式I所示化合物的合成方法。

[0011] 本发明的还一个目的是提供制备CDK9抑制剂LY2857785的方法。

[0012] 根据本发明的第一个目的, 提供一种如下式I所示的化合物,



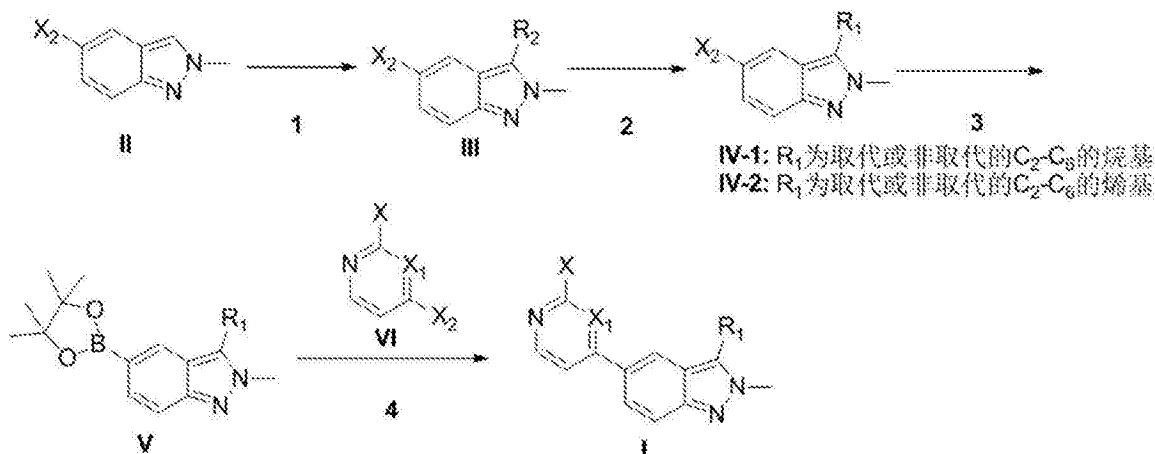
[0014] 其中 $R_1$ 定义如前, 优选为异丙烯基和异丙基;

[0015]  $X_1$ 定义如前, 优选为N;

[0016]  $X$ 定义如前, 优选Cl或Br。

[0017] 根据本发明的第二个方面, 提供式I所述化合物的合成方法, 可用以下流程表示:

[0018]

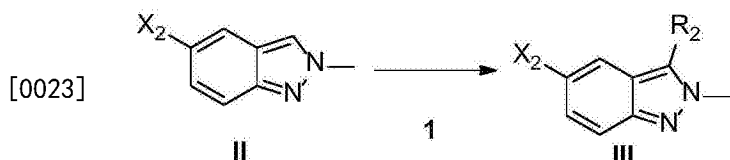


[0019] 其中 $X, X_1, R_1$ 定义如前;

[0020]  $R_2$ 为取代或非取代的 $C_2-C_6$ 的仲醇或叔醇;

[0021]  $X_2$ 为卤素或取代磺酸酯基;所述卤素为F, Br, Cl或I, 所述取代磺酸酯基为甲烷磺酸酯基、三氟甲烷磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基。

[0022] 步骤1: 化合物II在有机溶剂中, 碱性条件下, 和醛或酮通过加成得到化合物III。



[0024] 其中 $R_2, X_2$ 定义如前。

[0025] 所述的加成方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件, 进一步的, 所述的碱为钠氢, 氢化钾, 氨基钾, 氨基钠, 双(三甲基硅基)氨基钠, 丁基锂, 二异丙基苄基锂, 烷基铜锂, 甲醇钠, 乙醇钠, 乙醇钾, 叔丁醇钾, 叔丁醇钠等有机强碱, 或者氢氧化钠, 氢氧化

钾等无机强碱,优选为钠氢。所述的碱和化合物II的摩尔投料比为1~2:1。所述的酮选自C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>取代或非取代的醛或酮,优选为丙酮,丁酮中的一种,更优选为丙酮。所述的酮与化合物II的摩尔投料比为2~3:1。所述的有机溶剂为四氢呋喃,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯中的一种,优选为四氢呋喃。所述的反应时间以检测反应完成为止。

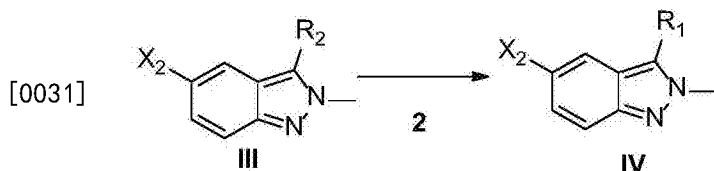
[0026] 所述的化合物II参考文献W02011018454制得。

[0027] 步骤2:

[0028] 当R<sub>1</sub>为取代或非取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烷基时,化合物III在有机溶剂中,酸作用下,与还原剂反应生成化合物IV;所述的酸为对甲苯磺酸,醋酸,甲酸,磺酸,三氟乙酸等有机酸,上述有机酸的水合物或者盐,或者硫酸,盐酸等无机酸,优选的酸为三氟乙酸。所述的酸和化合物III的摩尔投料比为3~6:1。所述的溶剂为四氢呋喃,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯等有机溶剂或上述溶剂的任意组合,优选为二氯甲烷。所述的还原剂为氰基硼氢化钠,硼氢化钠,三乙酰氧基硼氢化钠,四氢铝锂,等氢负离子还原剂,或者是硅烷,乙硅烷,三乙基硅烷等含硅的还原剂,其中优选的还原剂是三乙基硅烷。所述还原剂和化合物III的摩尔投料比为2~5:1。所述的反应时间以检测反应完成为止。

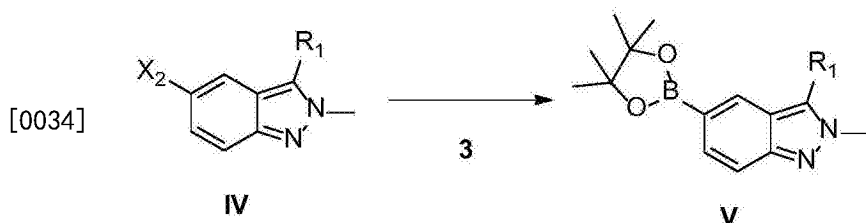
[0029] 当R<sub>1</sub>为取代或非取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烯基时,化合物III在有机溶剂中,催化量的酸作用下发生消除反应,生成化合物IV。

[0030] 所述的酸为对甲苯磺酸,醋酸,甲酸,磺酸,三氟乙酸等有机酸,上述有机酸的水合物或者盐,或者硫酸,盐酸等无机酸,优选的酸为对甲苯磺酸一水合物。所述的酸和化合物III的摩尔投料比为0.01~0.05:1。所述的溶剂为四氢呋喃,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯等有机溶剂或上述溶剂的任意组合,优选为甲苯。所述的反应时间以检测反应完成为止。



[0032] 其中R<sub>2</sub>, X<sub>2</sub>定义如前。

[0033] 步骤3:在惰性气体保护下,碱性条件下,Suzuki偶联反应催化剂作用下,化合物IV和联硼酸频那醇酯通过Suzuki偶联反应得到化合物V。

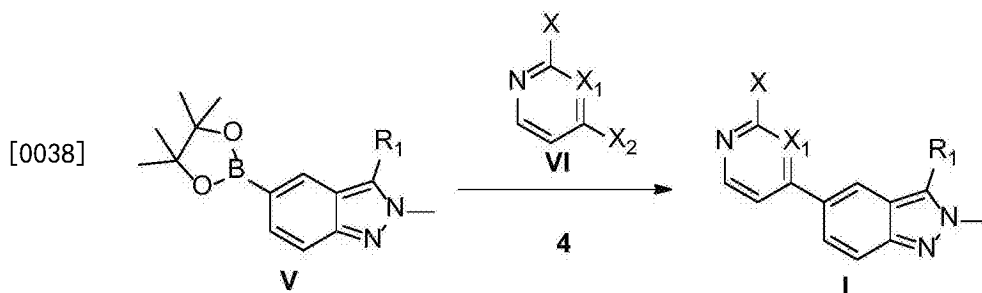


[0035] 其中X<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>定义如前。

[0036] 所述Suzuki偶联的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件,进一步的,所述的碱为醋酸钾,吡啶,三乙胺,二异丙基乙基胺等有机碱或者磷酸钾,碳酸钾,氢氧化钠,氟化铯,碳酸铯等无机碱,优选为醋酸钾。所述的碱和化合物IV的摩尔投料比为2~4:

1.所述的催化剂为[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物,四(三苯基膦)钯,二(三苯基膦)二氯化钯,醋酸钯,双(二亚苄基丙酮)钯,钯/碳等Suzuki偶联反应中使用的催化剂,优选为[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物。所述的催化剂和化合物IV的摩尔投料比为0.01~0.05:1。所述的联硼酸频那醇酯和化合物IV的摩尔投料比为1~3:1。所述的溶剂为四氢呋喃,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯等有机溶剂或上述溶剂的任意组合,优选为二氧六环。所述的反应时间以检测反应完成为止。

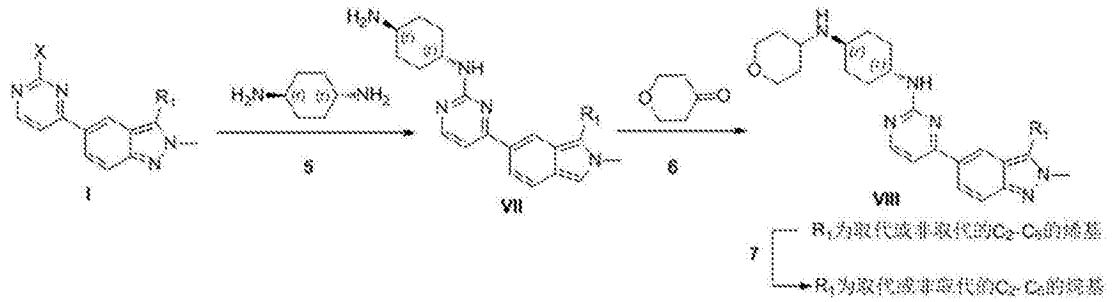
[0037] 步骤4:在惰性气体保护下,碱性条件下,Suzuki偶联反应催化剂作用下,化合物V和化合物VI通过Suzuki偶联反应得到化合物I。



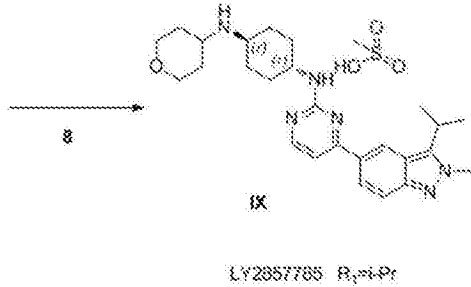
[0039] 其中R<sub>1</sub>, X, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>定义如前。

[0040] 所述Suzuki偶联的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件,进一步的,所述的碱为碳酸钠,碳酸钾,碳酸铯,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化锂,氢氧化钡等无机碱,或者二异丙基乙基胺,三乙胺,二异丙胺等有机碱,优选为碳酸钠,所述碱与化合物V的摩尔投料比为2~4:1。所述的催化剂为[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物,四(三苯基膦)钯,二(三苯基膦)二氯化钯,醋酸钯,双(二亚苄基丙酮)钯,钯/碳等Suzuki偶联反应中使用的催化剂,优选为四(三苯基膦)钯。所述的催化剂和化合物V的摩尔投料比为0.01~0.05:1。所述的化合物VI和化合物V的摩尔投料比为1~3:1。所述的溶剂为四氢呋喃,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯等有机溶剂,水或上述溶剂的任意组合,优选N,N-二甲基甲酰胺。所述的反应时间以检测反应完成为止。

[0041] 根据本发明的另一方面,提供了一种CDK9抑制剂的合成方法,用以下流程表示:



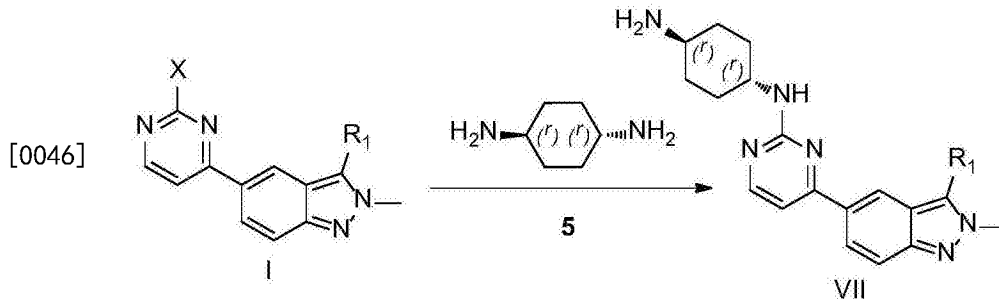
[0042]



[0043] X的定义如前。

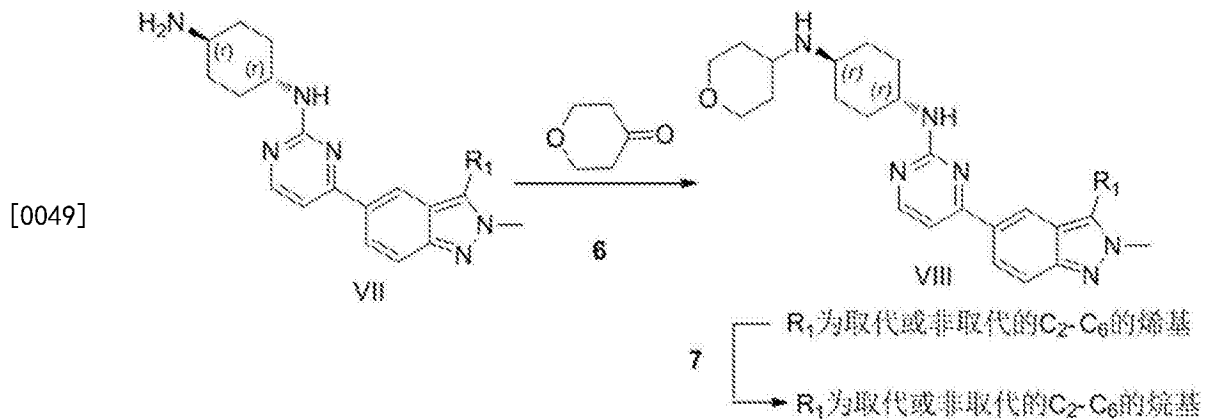
[0044] 当 $\text{R}_1$ 为取代或非取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烯基时,制备方法包含如下步骤5-8,当 $\text{R}_1$ 为取代或非取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>的烷基时,制备方法包含步骤5,6,8。

[0045] 步骤5:化合物I和反式-1,4-环己二胺通过取代得到化合物VII。



[0047] 所述取代的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件,进一步的,所述的碱为吡啶,三乙胺,二异丙乙基胺,二异丙胺等有机碱,或者碳酸钾,碳酸钠,氢氧化钾,氢氧化钠,碳酸钠,碳酸氢钾,碳酸氢钠,碳酸铯等无机碱,优选为三乙胺。所述的碱和化合物I的摩尔投料比为1~3:1。所述的反式1,4-环己二胺和化合物I的摩尔投料比为1~3:1。所述的反应溶剂为四氢呋喃,二甲基亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯等有机溶剂或上述溶剂的任意组合,优选为二甲基亚砜。所述的反应时间以检测反应完成为止。

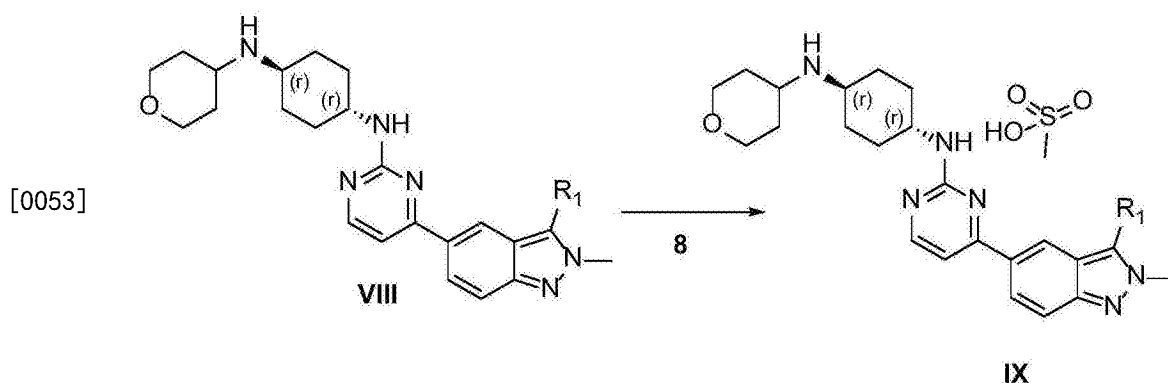
[0048] 步骤6:化合物VII和四氢吡喃酮通过还原胺化得到化合物VIII。



[0050] 所述还原胺化的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件,进一步的,所述的酸为醋酸,对甲苯磺酸,甲酸,磺酸,三氟乙酸等有机酸,上述有机酸的水合物或者盐,或者是硫酸,盐酸等无机酸,优选为醋酸。所述的酸和化合物VII的摩尔投料比为0.01~0.05:1。所述的反应溶剂为二甲基亚砜,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯等有机溶剂或上述溶剂的任意组合,优选为四氢呋喃。所述的还原剂为氰基硼氢化钠,硼氢化钠,三乙酰氧基硼氢化钠,四氢铝锂,三乙酰氧基硼氢化四甲铵等氢负离子还原剂,优选为三乙酰氧基硼氢化钠。所述的还原剂和化合物VII的摩尔投料比为2~4:1。所述的四氢吡喃酮和化合物VII的摩尔投料比为1~3:1。所述的反应时间以检测反应完成为止。

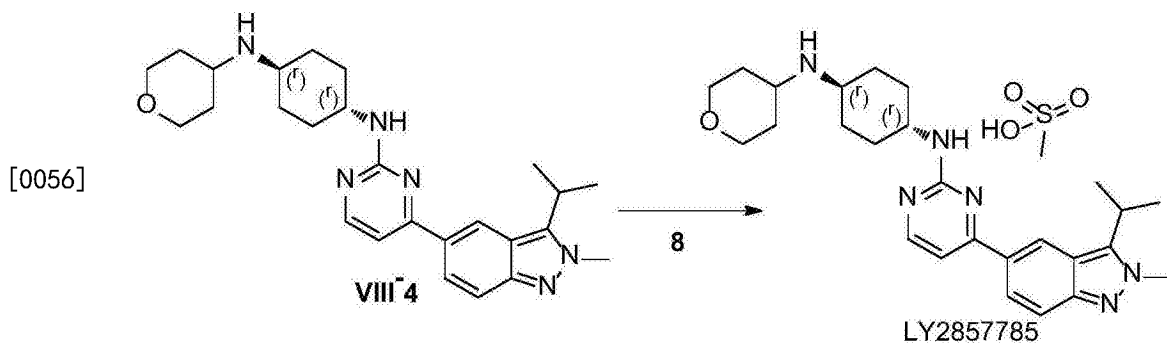
[0051] 步骤7:在有机溶剂中,还原剂作用下,将R<sub>1</sub>的烯基还原为烷基,所述还原的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件,进一步的所述的还原剂为含有铂,钯,镍等金属的催化加氢还原剂,其中优选为氢氧化钯。所述的还原剂和化合物VIII-1的摩尔投料比为0.01~1:1。所述的反应溶剂为二甲基亚砜,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,二氯甲烷,乙醇,甲醇,二氧六环,乙酸乙酯,甲苯等有机溶剂或上述溶剂的任意组合,其中优选为甲醇。所述的反应时间以检测反应完成为止。

[0052] 步骤8:化合物VIII经成盐得到化合物IX。



[0054] 所述的成盐的方法和条件可以为本领域此类反应的常规方法和条件;

[0055] 当R<sub>1</sub>为异丙基时,得到的化合物为LY2857785。



[0057] 本发明的优点主要在于：

[0058] 1) 该合成方法起始原料以及反应试剂廉价易得，整条合成路线反应条件温和，收率高。

[0059] 2) 本发明是一条全新的可工业化的合成路线，对于开发新的CDK9抑制剂有很好参照意义。

### 具体实施方式：

[0060] 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件进行。

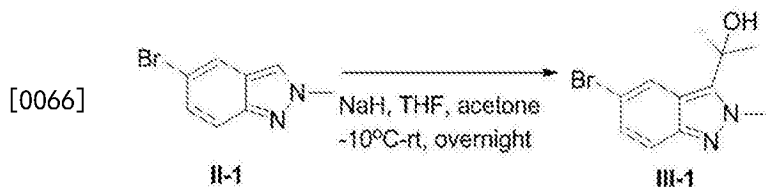
[0061] 实施例中所用的原料或试剂除特别说明之外，均市售可得。

[0062] 实施例中所指的室温均指20~35℃。除非特别指出，所述的试剂不经纯化直接使用。所有溶剂均购自商业化供应商，例如奥德里奇 (Aldrich)，并且不经处理就可使用。反应通过TLC分析和/或通过LC-MS分析，通过起始材料的消耗来判断反应的终止。分析用的薄层层析 (TLC) 是在预涂覆硅胶60F2540.25毫米板的玻璃板 (EMD化学品公司 (EMD Chemicals)) 上进行的，用UV光 (254nm) 和/或硅胶上的碘显象，和/或与TLC染色物如醇制磷钼酸、水合茚三酮溶液、高锰酸钾溶液或硫酸高铈溶液一起加热。

[0063]  $^1\text{H-NMR}$ 谱是在万瑞安-默丘利-VX400 (Varian Mercury-VX400) 仪上，在400MHz操作下记录的。

[0064] 本发明中使用的缩写具有本领域常规含义，如：DCM表示二氯甲烷，DMF表示N,N-二甲基甲酰胺。

[0065] 实施例1：2-(5-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)丙烷-2-醇的制备

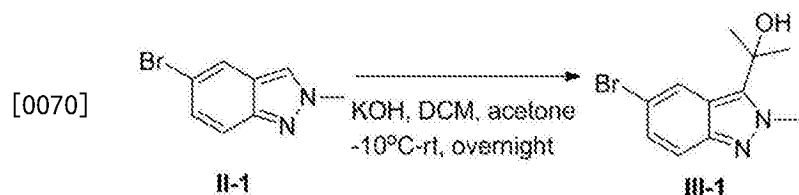


[0067] 将5-溴-2-甲基-2H-吡唑 (210.0g, 1.0mol, 1.0eq) 和NaH (60%, 40.0g, 1.0mol, 1.0eq) 溶于四氢呋喃 (3.0L) 中，然后缓慢滴加丙酮 (220.0mL, 3.0mol, 3.0eq) 到反应液中，滴加过程控制温度在-10℃以下，滴加完成，升到室温，反应搅拌过夜。TLC跟踪至原料反应完全，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，而后用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩得到的粗产品经柱层析分离 (PE/EA=10/1-1/2) 得到化合物2-(5-溴-2-甲基-2H-

吡啶-3-基)丙烷-2-醇为棕色固体(234.5g, 收率:87%, 纯度:99.8%)。

[0068]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.82 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 1.80 (s, 6H). LC/MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269/271$ .

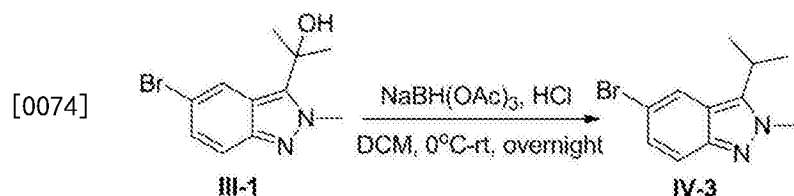
[0069] 实施例2: 2-(5-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)丙烷-2-醇的制备



[0071] 将5-溴-2-甲基-2H-吡啶(210.0g, 1.0mol, 1.0eq)和KOH(112g, 2.0mol, 2.0eq)溶于二氯甲烷(3.0L)中, 然后缓慢滴加丙酮(146.7mL, 2.0mol, 2.0eq)到反应液中, 滴加过程控制温度在 $-10^\circ\text{C}$ 以下, 滴加完成, 升到室温, 反应搅拌过夜。TLC跟踪至原料反应完全, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 而后用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到的粗产品经柱层析分离(PE/EA=10/1-1/2)得到化合物2-(5-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)丙烷-2-醇为棕色固体(216.3g, 收率:80%, 纯度:99.5%)。

[0072]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.82 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 1.80 (s, 6H). LC/MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269/271$ .

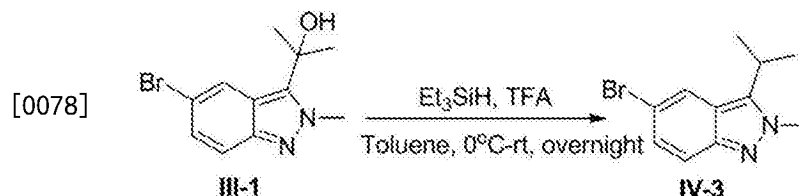
[0073] 实施例3: 5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶的制备



[0075] 将2-(5-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)丙烷-2-醇(5.4g, 20.0mmol)和盐酸(5ml, 12M, 60.0mmol, 3.0eq)溶于二氯甲烷(100ml)中, 三乙酰氧基硼氢化钠(8.5g, 40mmol, 2.0eq)滴加到该反应体系中, 滴加过程, 温度控制在 $0^\circ\text{C}$ 左右, 滴加完毕, 升至室温反应过夜。TLC跟踪至原料反应完全, 将饱和碳酸氢钠水溶液加入到该反应体系中, 用乙酸乙酯萃取有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品, 粗产品经过柱纯化(PE/EA=15/1-10/1)得到化合物5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶为黄色油状物(3.6g, 收率:70%, 纯度:98.3%)。

[0076]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.88 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 1.48 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H). LC/MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253$ .

[0077] 实施例4: 5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶的制备

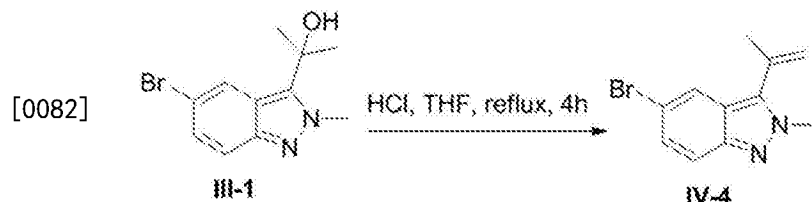


[0079] 将2-(5-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)丙烷-2-醇(5.4g, 20.0mmol)和三氟乙酸(9.0ml, 120.0mmol, 6.0eq)溶于甲苯(100ml)中, 三乙基硅烷(16.0ml, 100mmol, 5.0eq)滴加到该反应体系中, 滴加过程, 温度控制在 $0^\circ\text{C}$ 左右, 滴加完毕, 升至室温反应过夜。TLC跟踪至

原料反应完全,将饱和碳酸氢钠水溶液加入到该反应体系中,用乙酸乙酯萃取有机相,有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗产品,粗产品经过柱纯化(PE/EA=15/1-10/1)得到化合物5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑为黄色油状物(4.4g,收率:85%,纯度:98.1%)。

[0080]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 1.48 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H). LC/MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=253$ .

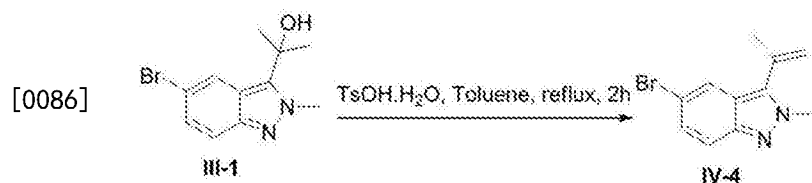
[0081] 实施例5:5-溴-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑的制备



[0083] 将2-(5-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)丙烷-2-醇(213.0g, 0.8mol)和盐酸(0.67 ml, 12M, 0.008mol, 0.01eq)溶于四氢呋喃(1.0L)中,反应回流四小时,TLC跟踪至原料反应完全。冷却至室温,减压浓缩,粗产品经柱层析纯化(PE/EA=12/1)得到化合物5-溴-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑为橙黄色油状液体(151.3g,收率:74%,纯度:98.2%)。

[0084]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.59 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LC/MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=251$ .

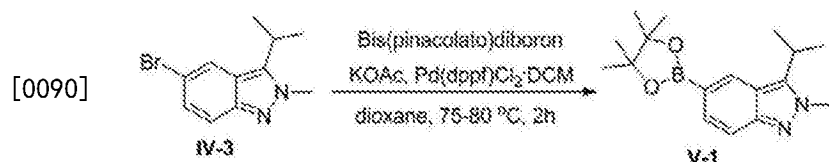
[0085] 实施例6:5-溴-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑的制备



[0087] 将2-(5-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)丙烷-2-醇(213.0g, 0.8mol)和TsOH.H<sub>2</sub>O(7.6g, 0.04mol, 0.05eq)溶于甲苯(1.0L)中,反应回流两小时,TLC跟踪至原料反应完全。冷却至室温,减压浓缩,粗产品经柱层析纯化(PE/EA=12/1)得到化合物5-溴-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑为橙黄色油状液体(172.0g,收率:85%,纯度:99.2%)。

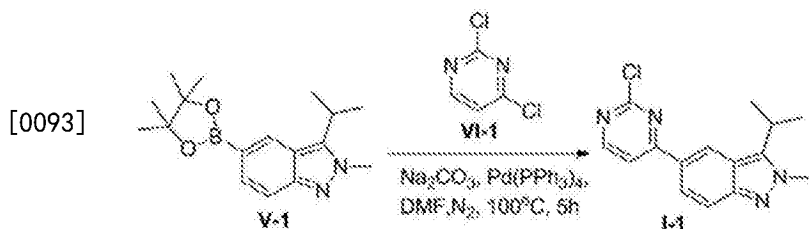
[0088]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 5.59 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LC/MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=251$ .

[0089] 实施例7:3-异丙基-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑的制备



[0091] 氮气氛围下,将5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑(4.4g, 17.4mmol),联硼酸频那醇酯(4.5g, 17.4mmol, 1.0eq),醋酸钾(3.4g, 34.8mmol, 2.0eq),PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM(141.9mg, 0.174mmol, 0.01eq)溶于二氧六环(70ml)中。加热至75-80°C反应2小时。TLC监测显示反应完全,反应液冷却至室温,抽滤,滤饼用二氧六环清洗,收集滤液,浓缩得到产品,无需进一步纯化,直接用于下步反应。LC/MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=301$ .

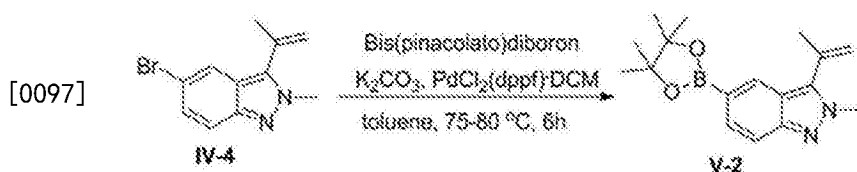
[0092] 实施例8:5-(2-氯嘧啶-4-基)-3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑的制备



[0094] 氮气氛围下,将上步反应得到的3-异丙基-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑粗产品10.0g,2,4-二氯嘧啶(7.8g,52.2mmol,3.0eq), $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.7g,34.8mmol,2.0eq)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (201.0mg,0.174mmol,0.01eq)加到DMF(100ml)中,然后升温至100℃反应5小时。TLC监测显示反应完全,反应液冷却至室温,抽滤,滤饼用乙酸乙酯洗,收集滤液,往滤液中加入 $\text{H}_2\text{O}$ (150ml)和乙酸乙酯(300ml),收集有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,合并有机层,无水硫酸钠干燥后浓缩,得到的粗产品经柱层析纯化(PE/EA=3/1-1/2)得到化合物5-(2-氯嘧啶-4-基)-3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑为棕色固体(3.0g,两步收率:60%,纯度:99.1%)。

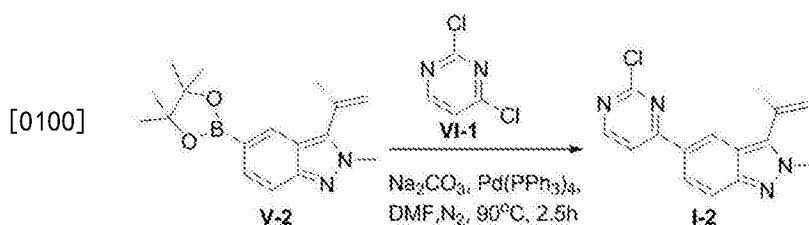
[0095]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.67(d, $J=5.6\text{Hz}$ ,1H),8.57(s,1H),8.03(d, $J=9.2\text{Hz}$ ,1H),7.80(d, $J=8.8\text{Hz}$ ,1H),7.71(d, $J=5.2\text{Hz}$ ,1H),4.19(s,3H),3.64-3.47(m,1H),1.57(d, $J=6.8\text{Hz}$ ,6H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=287$ 。

[0096] 实施例9:3-异丙基-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑的制备



[0098] 氮气氛围下,将5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑(186.0g,741.0mmol),联硼酸频那醇酯(564.5g,2223mmol,3.0eq),碳酸钾(409.0g,2964mmol,4.0eq), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (30.3mg,37.1mmol,0.05eq)溶于甲苯(70ml)中,加热至75-80℃反应6小时。TLC监测显示反应完全,反应液冷却至室温,抽滤,滤饼用甲苯清洗,收集滤液,浓缩得到产品,无需进一步纯化,直接用于下步反应。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=301$ 。

[0099] 实施例10:5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑的制备

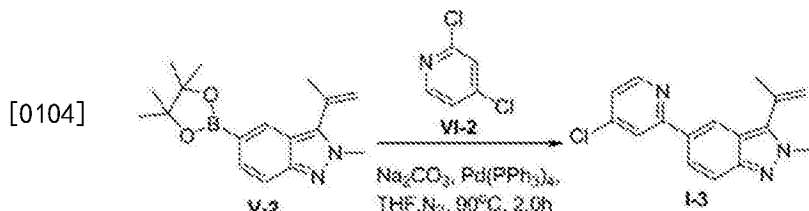


[0101] 氮气氛围下,将上步反应得到的2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑粗产品220.0g,2,4-二氯嘧啶(110.4g,741.0mmol,1.0eq), $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (157.1g,1482.0mmol,2.0eq)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.6g,7.4mmol,0.01eq)加到DMF(3.0L)中,然后升温至90℃反应2.5小时。TLC监测显示反应完全,反应液冷却至室温,抽滤,滤饼用乙酸乙酯洗,收集滤液,往滤液中加入 $\text{H}_2\text{O}$ (1.5L)和乙酸乙酯(3.0L),收集有机层,水

层用乙酸乙酯萃取两次,合并有机层,无水硫酸钠干燥后浓缩,得到的粗产品经柱层析纯化(PE/EA=3/1-1/2)得到化合物5-(2-氯吡啶-4-基)-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑为浅黄色固体(175.2g,两步收率:83%,纯度:99.7%)。

[0102]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.58 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.69 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LC/MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=285$ .

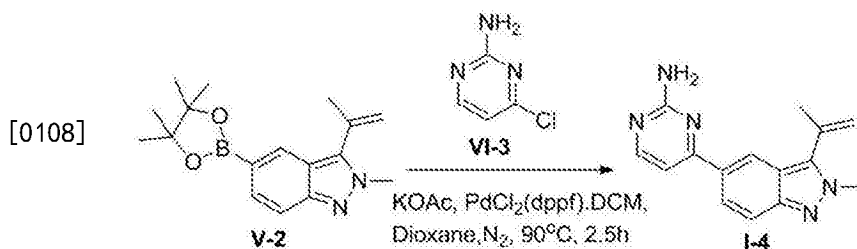
[0103] 实施例11:5-(2-氯吡啶-4-基)-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑的制备



[0105] 氮气氛围下,将2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑(110.0g, 370.0mmol), 2,4-二氯吡啶(164.3g, 1110.0mmol, 3.0eq),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (156.9g, 1480.0mmol, 4.0eq) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (21.4g, 18.5mmol, 0.05eq) 加到THF (1.5L) 中,然后升温至90°C反应2.0小时.TLC监测显示反应完全,反应液冷却至室温,抽滤,滤饼用乙酸乙酯洗,收集滤液,往滤液中加入 $\text{H}_2\text{O}$  (1.5L) 和乙酸乙酯(2.0L),收集有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,合并有机层,无水硫酸钠干燥后浓缩,得到的粗产品经柱层析纯化(PE/EA=5/1-1/1)得到化合物5-(2-氯吡啶-4-基)-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑为浅黄色固体(89.8g,收率:84%,纯度:98.2%)。

[0106]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.45 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.42 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LC/MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=284$ .

[0107] 实施例12:4-(2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺的制备

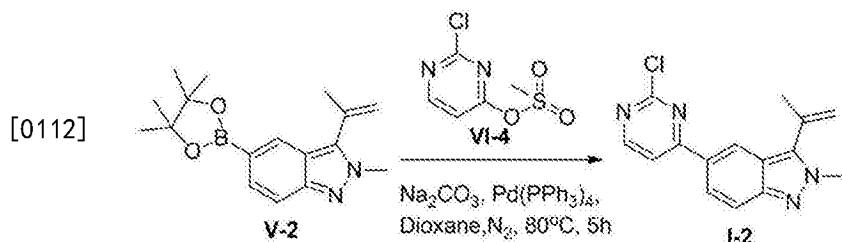


[0109] 氮气氛围下,将2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑(165.0g, 0.56mol), 2-氨基-4-氯吡啶(72.5g, 0.56mol, 1.0eq), KOAc (219.5g, 2.3mol, 4.0eq) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  (22.8g, 0.028mol, 0.05eq) 加到二氧六环(2.2L) 中,然后升温至90°C反应2.5小时.TLC监测显示反应完全,反应液冷却至室温,抽滤,滤饼用乙酸乙酯洗,收集滤液,往滤液中加入 $\text{H}_2\text{O}$  (2.2L) 和乙酸乙酯(3.0L),收集有机层,水层用乙酸乙酯萃取两次,合并有机层,无水硫酸钠干燥后浓缩,得到的粗产品经柱层析纯化(PE/EA=2/1-1/3)得到化合物4-(2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺为浅黄色固体(100.9g,收率:65%,纯度:95.6%)。

[0110]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.55 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ ,

1H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 266.

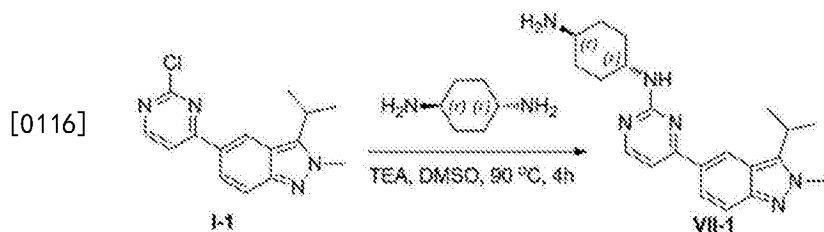
[0111] 实施例13: 5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑的制备



[0113] 氮气氛围下,将2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑 (220.0g, 741.0mmol), 2-氯嘧啶-4-基甲磺酸 (154.6g, 741.0mmol, 1.0eq), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (157.1g, 1482mmol, 2.0eq) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (42.8g, 37.1mmol, 0.05eq) 加到二氧六环 (3.0L) 中, 然后升温至80°C反应5小时。TLC监测显示反应完全, 反应液冷却至室温, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗, 收集滤液, 往滤液中加入H<sub>2</sub>O (1.5L) 和乙酸乙酯 (3.0L), 收集有机层, 水层用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到的粗产品经柱层析纯化 (PE/EA=3/1-1/2) 得到化合物5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑为浅黄色固体 (130.9g, 收率: 60%, 纯度: 96.7%)。

[0114] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.65 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 285.

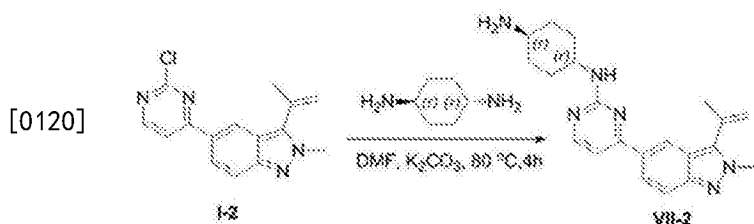
[0115] 实施例14: N<sup>1</sup>-(4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)-反式-1,4-环己二胺的制备



[0117] 将5-(2-氯嘧啶-4-基)-3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑 (4.2g, 14.6mmol), 反式-1,4-环己二胺 (1.7g, 14.6mmol, 1.0eq), 三乙胺 (2.1mL, 14.6mmol, 1.0eq) 加入到DMSO (50ml) 中。升温至90°C, 反应4小时, TLC监测显示反应完全, 反应液冷却至室温, 倒入水 (250ml), 水相用乙酸乙酯充分萃取。收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品, 经柱层析纯化 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O=10:1:0.01-8:1:0.01) 得到化合物N<sup>1</sup>-(4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)-反式-1,4-环己二胺为深棕色固体 (3.8g, 收率: 70%, 纯度: 98.9%)。

[0118] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60 (brs, 1H), 8.27-8.26 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.11-3.33 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 1H), 1.93 (brs, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.34-1.18 (m, 4H). LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 365.

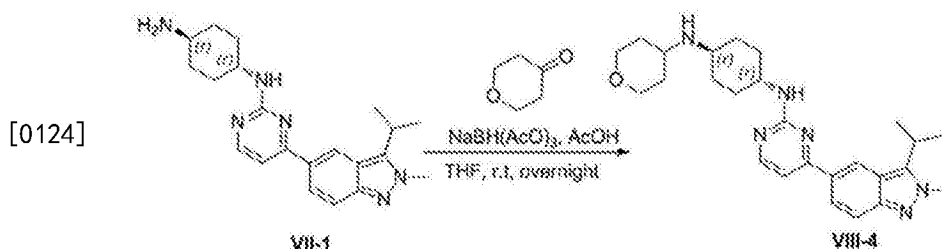
[0119] 实施例15: N<sup>1</sup>-(4-(2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)-反式-1,4-环己二胺的制备



[0121] 将5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-咪唑 (121.0g, 425mmol), 反式-1,4-环己二胺 (145.6g, 1275mmol, 3.0eq), 碳酸钾 (176.0g, 1275mmol, 3.0eq) 加入到 DMF (1.3L) 中。升温至80°C, 反应4小时, TLC监测显示反应完全, 反应液冷却至室温, 倒入水 (2.5L), 水相用乙酸乙酯充分萃取。收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品, 经柱层析纯化 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O=8:1:0.01-4:1:0.01) 得到化合物N<sup>1</sup>-(4-(2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-反式-1,4-环己二胺为深棕色的固体 (97.2g, 收率: 61%, 纯度: 97.2%)。

[0122] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.41 (brs, 1H), 8.27-8.26 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.11-3.33 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.93 (brs, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 4H). LC/MS: [M+H]<sup>+</sup>=363.

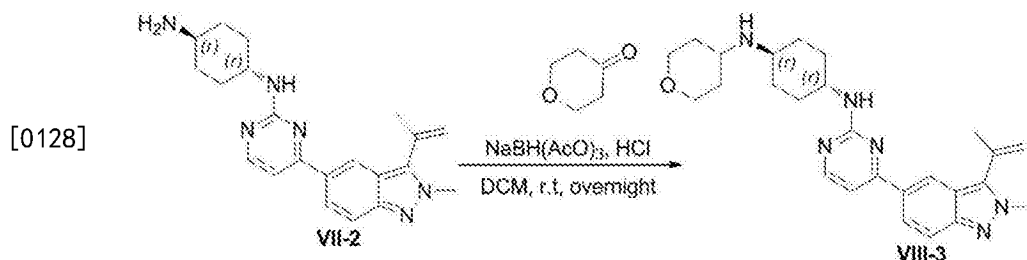
[0123] 实施例16: N<sup>1</sup>-[4-[2-甲基-3-(1-甲基乙基)-2H-咪唑-5-基]-2-嘧啶]-N<sup>4</sup>-(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺的制备



[0125] 将N<sup>1</sup>-(4-(3-异丙基-2-甲基-2H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-反式-1,4-环己二胺 (3.59g, 9.86mmol), 四氢吡喃酮 (0.99g, 9.86mmol, 1.0eq), 催化量的AcOH (10μl, 0.1mmol, 0.01eq) 加入到四氢呋喃 (40ml) 中, 室温下搅拌0.5小时, 将三乙酰氧基硼氢化钠 (4.2g, 19.8mmol, 2.0eq) 加入到反应液中, 室温继续搅拌过夜。TLC监测显示反应完全, 往反应液中加入水 (200ml), 水相用乙酸乙酯萃取三次, 每次200ml。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品, 经柱层析纯化 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O=20:1:0.01) 得到化合物N<sup>1</sup>-[4-[2-甲基-3-(1-甲基乙基)-2H-咪唑-5-基]-2-嘧啶]-N<sup>4</sup>-(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺为白色固体 (3.1g, 收率: 70%, 纯度: 98.3%)。

[0126] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.97 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.90 (brs, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.67 (brs, 1H), 2.25-2.23 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.55 (d, J=7.2Hz, 6H), 1.44-1.22 (m, 7H). LC/MS [M+H]<sup>+</sup>=449.

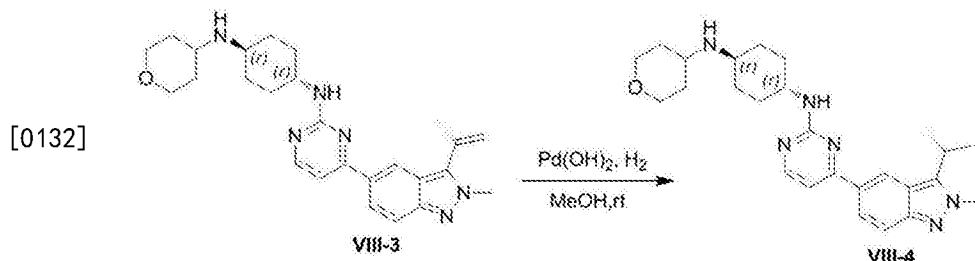
[0127] 实施例17: N<sup>1</sup>-(4-(2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-咪唑-5-基)-2-嘧啶)-N<sup>4</sup>-(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺的制备



[0129] 将 $N^1$ -(4-(2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-反式-1,4-环己二胺(95.2g, 263.0mmol), 四氢吡喃酮(78.9g, 789.0mmol, 3.0eq), 催化量的盐酸(0.22mL, 12M, 2.63mmol, 0.01eq) 加入到二氯甲烷(1.0L)中, 室温下搅拌0.5小时, 将三乙酰氧基硼氢化钠(223.0g, 1052.0mmol, 4.0eq) 加入到反应液中, 室温继续搅拌过夜。TLC监测显示反应完全, 往反应液中加入水(2.0L), 水相用乙酸乙酯萃取三次, 每次1升。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品, 经柱层析纯化(DCM/MeOH/ $NH_3 \cdot H_2O = 20:1:0.01$ ) 得到 $N^1$ -(4-(2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-咪唑-5-基)-2-嘧啶)- $N^4$ -(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺为棕色固体(85.8g, 收率:72%, 纯度:98.6%)。

[0130]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 8.33(s, 1H), 8.29-8.28(m, 1H), 7.92(d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.68(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 6.97(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 5.64(s, 1H), 5.31(s, 1H), 5.05(d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 4.16(s, 3H), 3.99-3.96(m, 2H), 3.95(brs, 1H), 3.42-3.36(m, 2H), 2.84-2.82(m, 1H), 2.68(brs, 1H), 2.27(s, 3H), 2.24-2.21(m, 2H), 1.99-1.97(m, 2H), 1.85-1.82(m, 2H), 1.41-1.25(m, 7H)。LC/MS:  $[M+H]^+ = 447$ 。

[0131] 实施例18: $N^1$ -[4-[2-甲基-3-(1-甲基乙基)-2H-咪唑-5-基]-2-嘧啶]- $N^4$ -(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺的制备

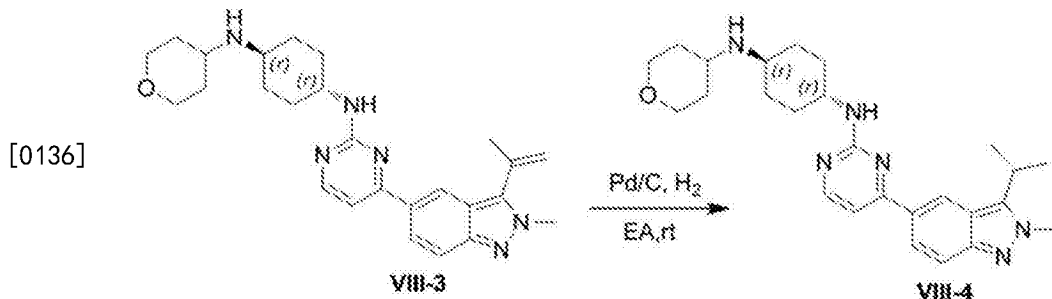


[0133] 氢气氛围下, 将 $Pd(OH)_2$ (10%Pd, 1.6g, 1.12mmol) 加入到甲醇(650ml)中, 然后再加入 $N^1$ -(4-(2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-咪唑-5-基)-2-嘧啶)- $N^4$ -(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺(50.0g, 112.1mmol)。反应在室温下搅拌过夜, TLC监测显示反应完全, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷充分洗涤, 收集滤液, 浓缩得到化合物 $N^1$ -[4-[2-甲基-3-(1-甲基乙基)-2H-咪唑-5-基]-2-嘧啶]- $N^4$ -(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺为白色固体(49.0g, 收率:97.6%, 纯度:99.8%)。

[0134]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 8.53(s, 1H), 8.29(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 7.86(d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.65(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 6.97(d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 5.09(d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 4.14(s, 3H), 3.98-3.96(m, 2H), 3.90(brs, 1H), 3.50-3.43(m, 1H), 3.42-3.36(m, 2H), 2.86-2.80(m, 1H), 2.67(brs, 1H), 2.25-2.23(m, 2H), 2.00-1.97(m, 2H), 1.82-1.85(m, 2H), 1.55(d,  $J=7.2$ Hz, 6H), 1.44-1.22(m, 7H)。LC/MS  $[M+H]^+ = 449$ 。

[0135] 实施例19: $N^1$ -[4-[2-甲基-3-(1-甲基乙基)-2H-咪唑-5-基]-2-嘧啶]- $N^4$ -(四氢-

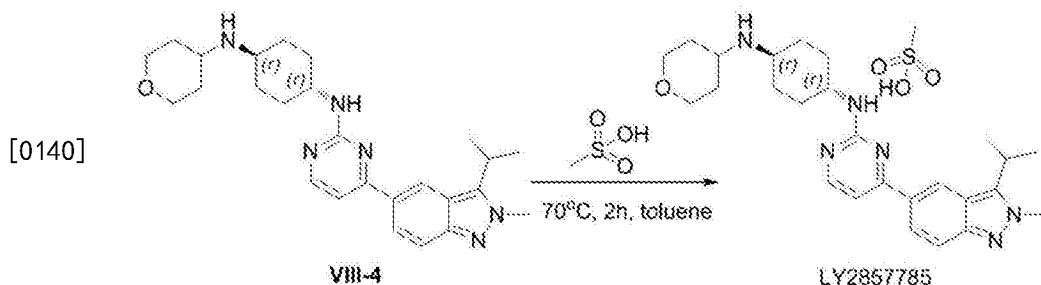
## 2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺的制备



[0137] 氢气氛围下,将10%Pd/C(117.7g,112.1mmol,1.0eq)加入到乙酸乙酯(650ml)中,然后再加入N<sup>1</sup>-(4-(2-甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-2H-吡唑-5-基)-2-嘧啶)-N<sup>4</sup>-(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺(50.0g,112.1mmol,1.0eq)。反应在室温下搅拌过夜,TLC监测显示反应完全,抽滤,滤饼用二氯甲烷充分洗涤,收集滤液,浓缩得到化合物N<sup>1</sup>-[4-[2-甲基-3-(1-甲基乙基)-2H-吡唑-5-基]-2-嘧啶]-N<sup>4</sup>-(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺为白色固体(45.7g,收率:90.6%,纯度:99.3%)。

[0138] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ8.53(s,1H),8.29(d,J=5.2Hz,1H),7.86(d,J=9.2Hz,1H),7.65(d,J=8.8Hz,1H),6.97(d,J=5.2Hz,1H),5.09(d,J=8.0Hz,1H),4.14(s,3H),3.98-3.96(m,2H),3.90(brs,1H),3.50-3.43(m,1H),3.42-3.36(m,2H),2.86-2.80(m,1H),2.67(brs,1H),2.25-2.23(m,2H),2.00-1.97(m,2H),1.82-1.85(m,2H),1.55(d,J=7.2Hz,6H),1.44-1.22(m,7H)。LC/MS[M+H]<sup>+</sup>=449。

[0139] 实施例20:LY2857785的制备



[0141] 将N<sup>1</sup>-[4-[2-甲基-3-(1-甲基乙基)-2H-吡唑-5-基]-2-嘧啶]-N<sup>4</sup>-(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺(10.0g,22.3mmol)加入到甲苯中,70°C下反应2小时,直到所有的固体溶解,加入甲磺酸(1.45ml,22.3mmol,1.0eq)继续搅拌5分钟。反应液自然冷却至室温,在冷却过程中会有固体析出,将析出的固体过滤,收集固体,用无水乙醚洗涤,真空干燥得到化合物N<sup>1</sup>-[4-[2-甲基-3-(1-甲基乙基)-2H-吡唑-5-基]-2-嘧啶]-N<sup>4</sup>-(四氢-2H-吡喃-4-基)-反式-1,4-环己二胺甲磺酸盐为白色固体(11.8g,收率:96%,纯度:99.2%)。LC/MS[M+H]<sup>+</sup>=449。