



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108129513 A

(43)申请公布日 2018.06.08

(21)申请号 201810104078.6

(22)申请日 2018.02.01

(71)申请人 安庆奇创药业有限公司

地址 246002 安徽省安庆市大观区高新技术开发区纬一路8号

(72)发明人 吴学平 丁同俊

(74)专利代理机构 南京苏高专利商标事务所
(普通合伙) 32204

代理人 肖明芳

(51)Int.Cl.

C07F 9/6512(2006.01)

C07F 9/6558(2006.01)

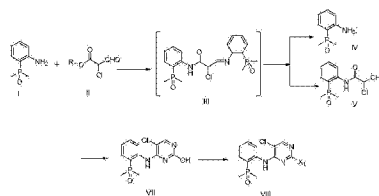
权利要求书2页 说明书8页

(54)发明名称

一种合成布格替尼中间体的方法

(57)摘要

本发明公开了一种合成布格替尼中间体的方法,包括如下步骤:(1)将式I化合物与式II化合物在金属催化剂、缚酸剂的作用下发生酰化缩合反应得到中间态式III化合物,之后加酸进行水解反应得到式V化合物和铵盐IV;(2)将所述的式V化合物与尿素发生缩合反应得到式VII化合物;(3)将所述的式VII化合物与亲核试剂发生取代反应得到式VIII化合物,即布格替尼中间体。本发明为布格替尼嘧啶环的构建提供了新的方法,避免了竞争反应的发生,减少副产物的生成,同时对铵盐的回收利用使反应过程循环进行,路线操作简单,缩短了反应步骤,反应条件温和,反应选择性好,总体收率较高,产品液相纯度高,大幅度降低了生产成本,更有利于工业化生产。

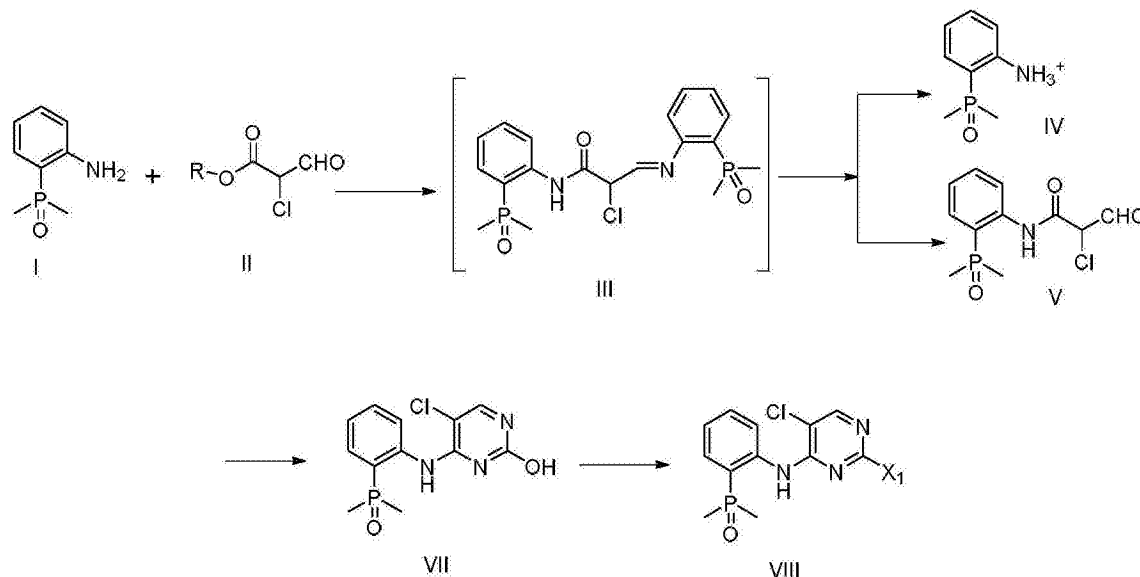


1. 一种合成布格替尼中间体的方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 将式I化合物与式II化合物在金属催化剂、缚酸剂的作用下发生酰化缩合反应得到中间态式III化合物,之后加酸进行水解反应得到式V化合物和铵盐IV;

(2) 将所述的式V化合物与尿素发生缩合反应得到式VII化合物;

(3) 将所述的式VII化合物与亲核试剂发生取代反应得到式VIII化合物,即布格替尼中间体,



其中,R选自C1-C4的直链或支链烷基;X₁选自F、Cl、Br、I。

2. 根据权利要求1所述的合成布格替尼中间体的方法,其特征在于,步骤(1)中,式I化合物与式II化合物的投料摩尔比为(2-4):1。

3. 根据权利要求1所述的合成布格替尼中间体的方法,其特征在于,步骤(1)中,所述金属催化剂为氯化铝、氯化铁、氯化铜、氯化钼、醋酸钼中的一种或几种;式II化合物与金属催化剂的投料摩尔比为1:(0.1-0.4);所述的缚酸剂为甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N,N-二甲氨基吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉中的一种或几种,式II化合物与缚酸剂的投料摩尔比为1:(0.2-1.5)。

4. 根据权利要求1所述的合成布格替尼中间体的方法,其特征在于,步骤(1)中,酰化缩合反应所用的溶剂为乙醇、二氯乙烷、二氯甲烷、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈或甲苯中的一种或几种;反应温度为60~110℃。

5. 根据权利要求1所述的合成布格替尼中间体的方法,其特征在于,步骤(1)中,加酸水解反应所用的酸为盐酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸中的一种或几种;式II化合物与酸的投料摩尔比为1:(1-2)。

6. 根据权利要求1所述的合成布格替尼中间体的方法,其特征在于,步骤(1)中,铵盐IV进一步加碱生成式I化合物。

7. 根据权利要求1所述的合成布格替尼中间体的方法,其特征在于,步骤(2)中,式V化合物与尿素的投料摩尔比为1:(1-3)。

8. 根据权利要求1所述的合成布格替尼中间体的方法,其特征在于,步骤(2)中,反应溶剂为甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃

喃、1,4-二氧六环、乙腈中的一种或几种;反应温度为65~95℃。

9.根据权利要求1所述的合成布格替尼中间体的方法,其特征在于,步骤(3)中,亲核试剂为氢卤酸、卤化磷、亚硫酸氯中的一种或几种,式VII化合物与亲核试剂的投料摩尔比为1:(1-3)。

10.根据权利要求1所述的合成布格替尼中间体的方法,其特征在于,步骤(3)中,反应温度为0~90℃。

一种合成布格替尼中间体的方法

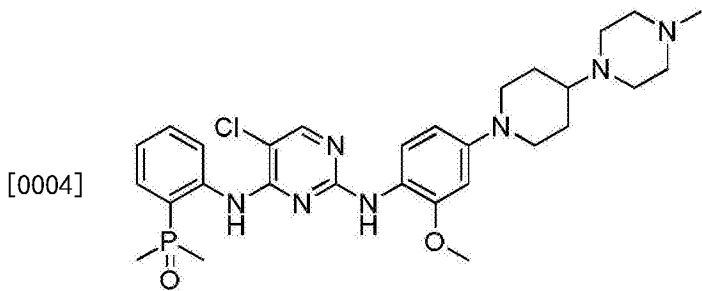
技术领域

[0001] 本发明属于医药化工领域,具体涉及一种合成布格替尼中间体的方法。

背景技术

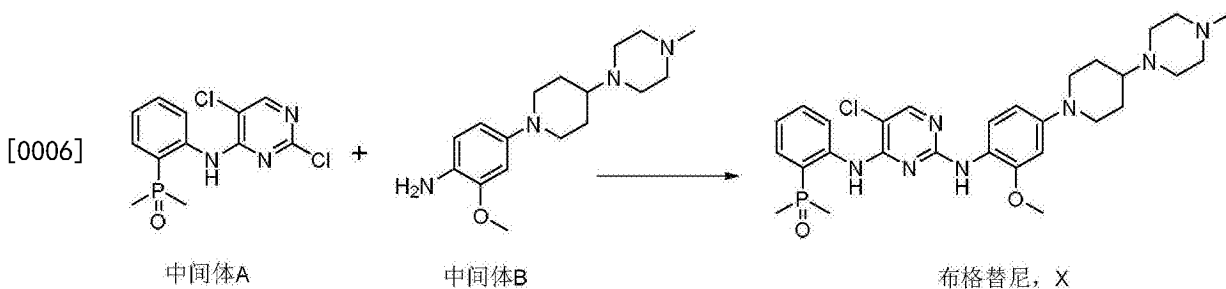
[0002] 布格替尼是由Ariad公司开发的一种全新的口服间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)抑制剂,在2017年4月获FDA上市批准,商品名为Alunbrig。用于治疗对克唑替尼不耐受或用药后疾病进展的患者治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的转移性非小细胞肺癌患者,布格替尼对ALK的选择性优于克唑替尼,能够有效抑制ALK的G1202R突变。此外,在研适应症还包括纤维肉瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤等。由此可以看出布格替尼具有很好的市场前景,而对布格替尼的合成研究就显的尤为重要。

[0003] 布格替尼的化学名为:5-氯-N2-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]-2-甲氧基苯基]-N4-[2-(二甲基亚膦酰)苯基]-2,4-嘧啶二胺,具体结构如下:

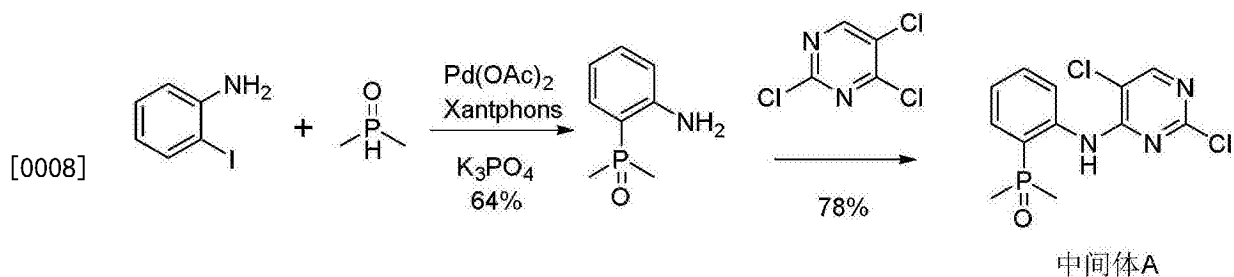


(布格替尼) X

[0005] 专利W02009143389首次报道了布格替尼的结构及合成方法,文献(J.Med.Chem.2016,59,4948-4964)及专利US2015225436,W0201665028等也报道了其合成方法。在目前报道的关于布格替尼的合成方法主要是中间体A与中间体B发生取代反应,其过程如下式所示:

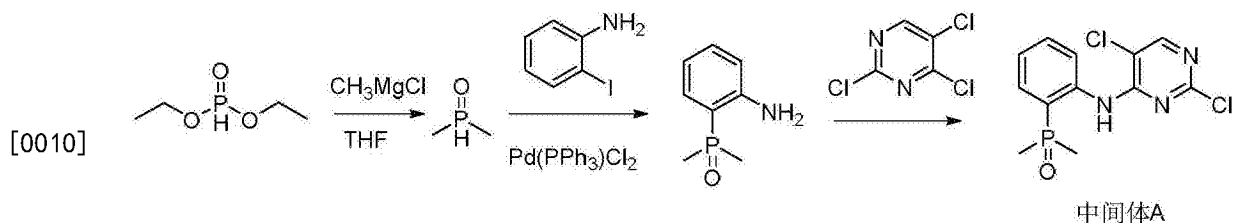


[0007] 目前关于关键中间体A的合成研究较多,(J.Med.Chem.2016,59,4948-4964)报道了一种中间体A的制备方法见路线一。该方法是由2-碘苯胺与二甲基氧化膦在醋酸钯/Xantphos催化下,以K₃PO₄为缚酸剂,偶联得到(2-氨基苯基)二甲基氧化膦,再与2,4,5-三氯嘧啶反应得到中间体A(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦。该方法存在的问题是:2,4,5-三氯嘧啶和(2-氨基苯基)二甲基氧化膦发生取代的过程中2位和4位的氯存在竞争反应,导致选择性降低;中间体A的合成过程反应不完全、后处理纯化复杂、收率不高,两步反应总收率仅为49.9%;操作流程复杂,不利于工业化生产。



路线一

[0009] CN107522742A公开了一种中间体A的均相“一锅法”制备方法,该方法以将路线一的三种原料一锅投料进行反应,虽然收率与路线一相比略有提高,但是在合成过程中2位和4位的氯仍然存在很大竞争反应,造成原料利用率降低。同时中国药物化学杂志报道了一种关于中间体A的优化合成方法见路线二,尽管该方法使用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 作为催化剂代替了文献报道的醋酸钯和Xantphos双催化剂,但是同样存在着竞争反应,且在中间体A与中间体B反应的过程中使用了微波加热方式,但此过程不利于工业大规模的生产。



路线二

[0011] 综上,布格替尼的合成中存在产率低、合成复杂、原料利用率低、成本高且不利于工业化生成等问题,并且对中间体A的研究仅仅停留在嘧啶环与其他原料参与进行反应,不能避免嘧啶环上取代基的竞争反应,所以仍需要寻找更简单、高效的新合成方法。

发明内容

[0012] 发明目的:为了克服目前制备布格替尼的方法中产品收率低、合成过程复杂及生产成本高的缺陷,本发明提供了一种具有工业化潜力且收率高、副产物循环利用、产品纯度高、合成步骤少、简单的合成布格替尼中间体的方法。

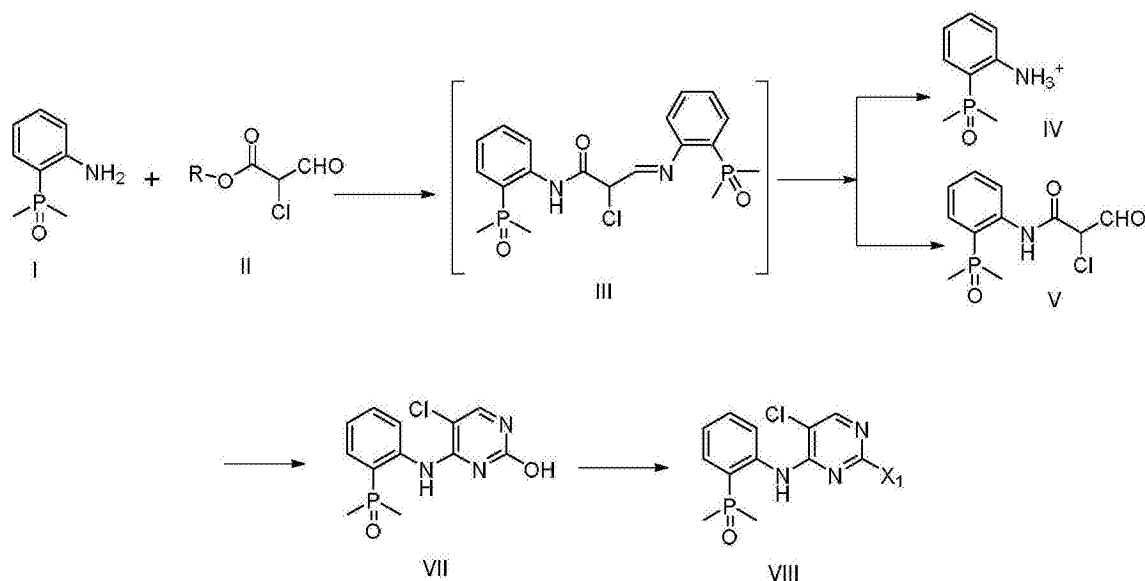
[0013] 技术方案:本发明所述的合成布格替尼中间体的方法,包括如下步骤:

[0014] (1) 将式I化合物与式II化合物在金属催化剂、缚酸剂的作用下发生酰化缩合反应得到中间态式III化合物,之后加酸进行水解反应得到式V化合物和铵盐IV;

[0015] (2) 将所述的式V化合物与尿素发生缩合反应得到式VII化合物;

[0016] (3) 将所述的式VII化合物与亲核试剂发生取代反应得到式VIII化合物,即布格替尼中间体;

[0017]



[0018] 其中,R选自C1-C4的直链或支链烷基,优选甲基、乙基、丙基、丁基,更优选乙基;X₁选自F、Cl、Br、I,优选为Cl。

[0019] 步骤(1)中,式I化合物与式II化合物的投料摩尔比为(2-4):1,优选(2.5-3.5):1。

[0020] 步骤(1)中,所述金属催化剂为氯化铝、氯化铁、氯化铜、氯化钡、醋酸钡中的一种或几种,优选氯化铝;式II化合物与金属催化剂的投料摩尔比为1:(0.1-0.4),优选1:0.2;所述的缚酸剂为甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N,N-二甲氨基吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉中的一种或几种,优选三乙胺;式II化合物与缚酸剂的投料摩尔比为1:(0.2-1.5),优选1:0.5。

[0021] 步骤(1)中,酰化缩合反应所用的溶剂为乙醇、二氯乙烷、二氯甲烷、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈或甲苯中的一种或几种,优选二氯甲烷;反应温度为60~110℃,优选60~90℃,最优选65~80℃。

[0022] 步骤(1)中,加酸水解反应所用的酸为盐酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸中的一种或几种,优选盐酸;其中,盐酸的浓度为37wt%;硫酸的浓度为98wt%,磷酸浓度为85wt%;式II化合物与酸的投料摩尔比为1:(1-2),优选1:1.2。

[0023] 步骤(1)中,铵盐IV进一步加碱生成原料式I化合物,回收利用。所述铵盐IV加碱生成式I化合物用到的碱为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化钡中的一种或几种,优选碳酸钠;铵盐IV化合物与碱的投料摩尔比为1:(1-3),优选1:1.5。

[0024] 步骤(2)中,式V化合物与尿素的投料摩尔比为1:(1-3),优选1:(1.25-2.5),最优选1:1.5。

[0025] 步骤(2)中,反应溶剂为甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈中的一种或几种,优选N,N-二甲基甲酰胺;反应温度为65~95℃,优选80℃。

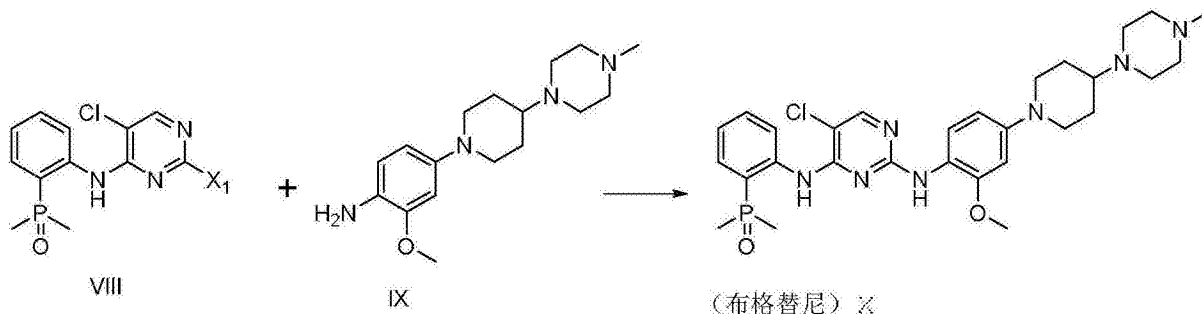
[0026] 步骤(3)中,亲核试剂为氢卤酸、卤化磷、亚硫酰氯中的一种或几种,氢卤酸为氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氟酸中的一种或几种,卤化磷为三溴化磷、三氯化磷、三碘化磷的一种或几种。亲核试剂优选亚硫酰氯。式VII化合物与亲核试剂的投料摩尔比为1:(1-3),优选

1:(1.2-2), 最优选1:1.2。

[0027] 步骤(3)中, 反应温度为0~90℃, 优选60~85℃。

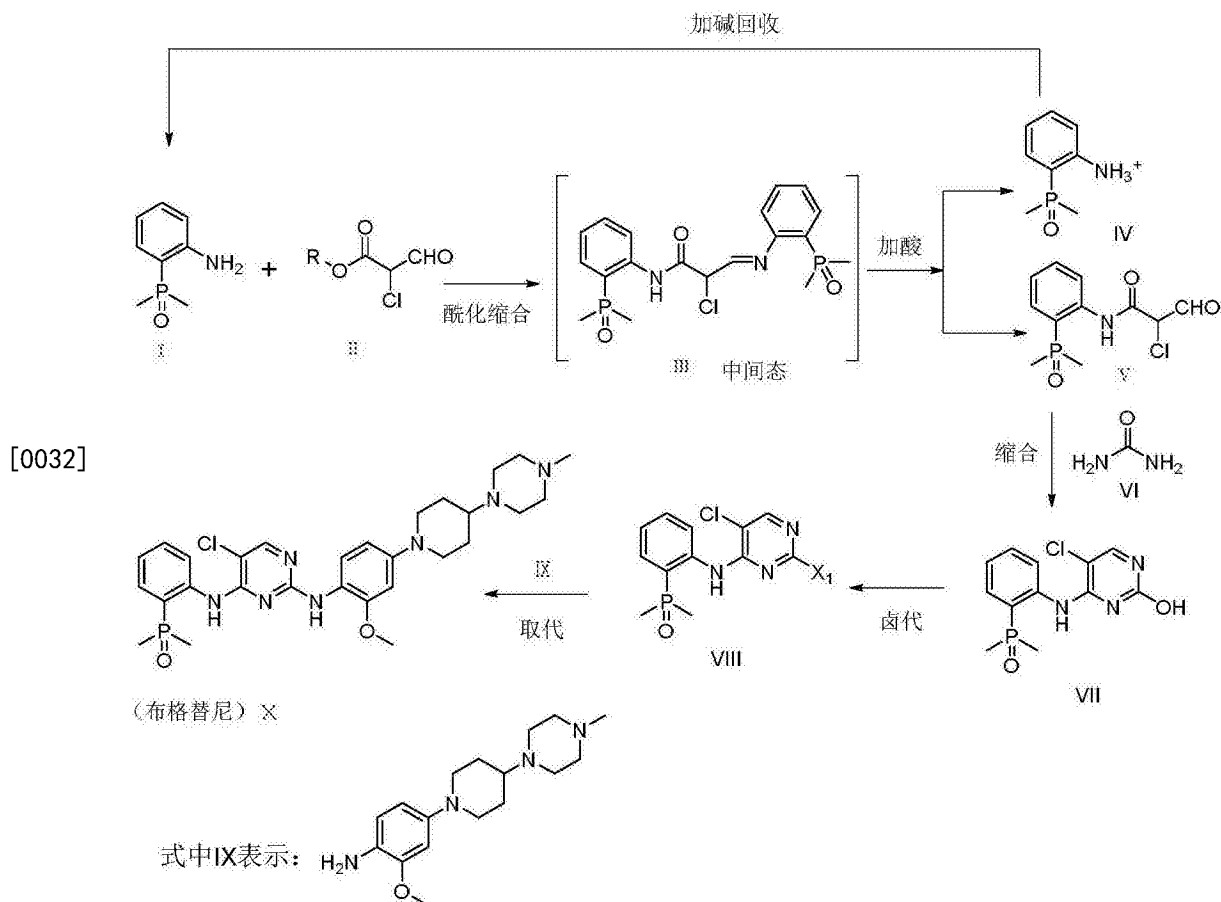
[0028] 一种合成布格替尼的方法, 包括上述的制备式VIII化合物的步骤, 还包括将所述的式VIII化合物与式IX化合物发生取代反应得到式X化合物, 即布格替尼,

[0029]



[0030] 所述式VIII化合物与式IX化合物投料摩尔比为1:(1-2), 优选1:(1.2-1.5); 取代反应中有酸参与反应, 所用的酸为盐酸、硫酸、磷酸或三氟乙酸中的一种或几种, 优选三氟乙酸, 式VIII化合物与酸的投料摩尔比为1:(0.2-1.5), 优选1:0.5。反应溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈中的一种或几种, 优选乙醇。反应温度为50~100℃, 优选70-90℃。

[0031] 本发明的合成路线如下:



[0033] 其中, R选自C1-C4的直链或支链烷基, X₁选自F、Cl、Br、I。

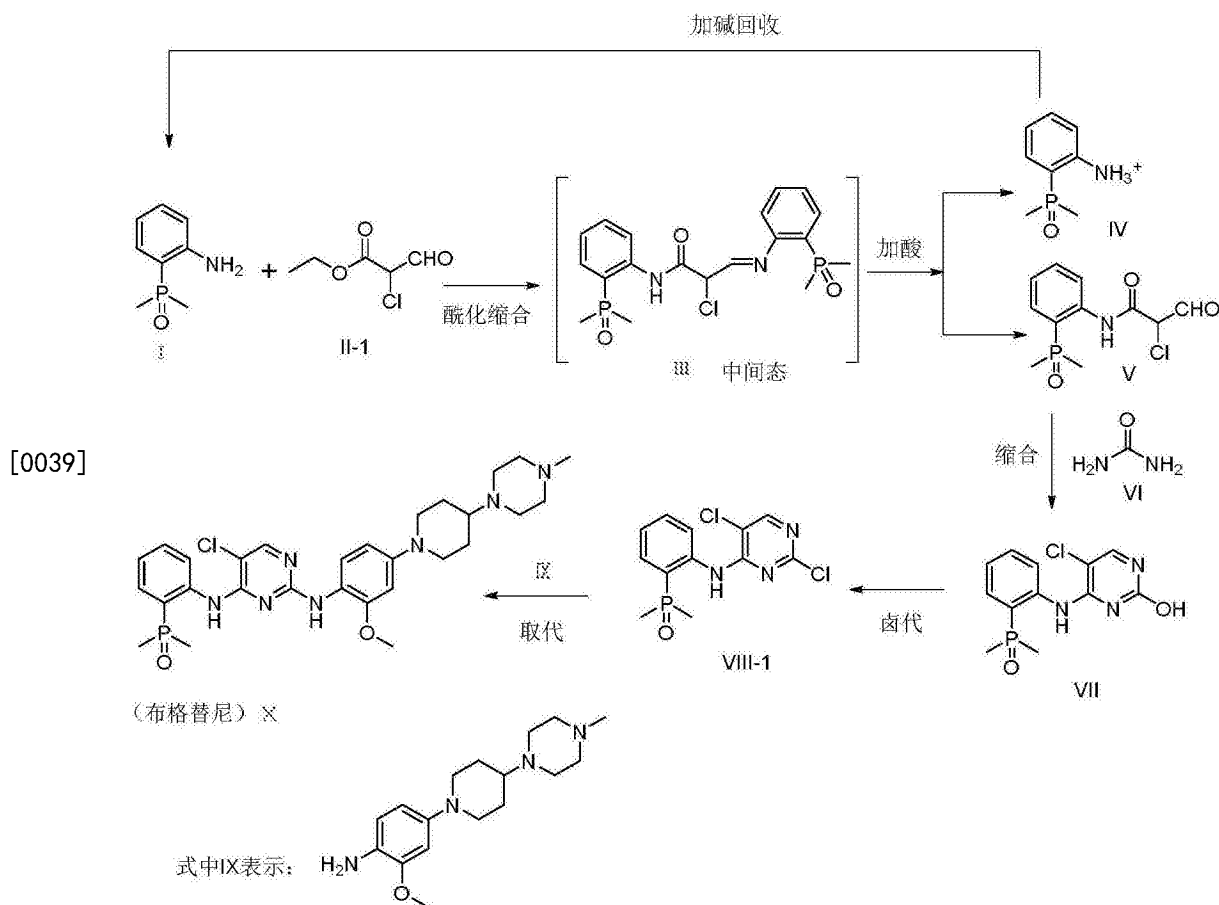
[0034] 优选地,本发明所述合成布格替尼的方法包括如下步骤:

[0035] 将式I化合物2-(二甲基氧磷基)苯胺与式II-1化合物(氯甲酰基)乙酸乙酯在金属催化剂的作用下发生酰化缩合反应得到中间态式III,之后加酸进行反应得到式V化合物2-氯-N-(2-(二甲基磷酰基)苯基)-3-氧代丙酰胺和铵盐IV,水相铵盐加碱生成原料式I化合物回收利用;

[0036] 将所述的式V化合物与尿素VI发生缩合反应得到式VII化合物(2-((5-氯-2-羟基嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化磷;

[0037] 将所述的式VII化合物与亲核试剂亚硫酰氯发生取代反应得到式VIII-1化合物2,5-二氯-N-(2-(二甲基亚磷酰基)苯基)嘧啶-4-胺;

[0038] 将所述的式VIII-1化合物与式IX化合物2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]苯胺发生取代反应得到式X化合物,即布格替尼,



[0040] 有益效果:本发明合成布格替尼的方法相对于现有技术,为嘧啶环的构建提供了新的方法,避免使用贵金属催化剂或者强还原剂试剂等,实现副产物的循环利用、原料利用率高、反应条件温和,合成步骤少,反应选择性好,总体收率较高,产品液相纯度高,大大降低了生产成本,更加适合工业化生产。

具体实施方式

[0041] 实施例1

[0042] (1) 2-氯-N-(2-(二甲基磷酰基)苯基)-3-氧代丙酰胺(V)的制备

[0043] 于反应瓶中加入2-(二甲基氧磷基)苯胺(I) (21.12.4g,125mmol), (氯甲酰基)乙

酸乙酯(II-1)(7.5g,50mmol),氯化铝(1.333g,10mmol)做催化剂、三乙胺(0.253g,2.5mmol)做缚酸剂、二氯甲烷(150mL)为溶剂,在80℃搅拌反应16h。TLC检测反应完成。反应结束加入5.8mL盐酸(浓度37wt%)搅拌反应3h,使中间态III进行水解反应,水解后加30mL水使反应液分层,其水相溶液通过加入碳酸钠(7.9g,75mmol)使铵盐转化为原料2-(二甲基氧磷基)苯胺(I)。其中水解后的有机相用饱和食盐水洗2次,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,所得浓缩物用乙酸乙酯和正己烷(1:1,V/V)重结晶得化合物2-氯-N-(2-(二甲基磷酰基)苯基)-3-氧代丙酰胺(V)11.2g;收率82%;纯度为99.8%(HPLC面积归一法);质谱(ESI): $m/z=274.04$ (M+H)。

[0044] (2) 2-((5-氯-2-羟基嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦(VII)的制备

[0045] 于反应瓶中加入中间体2-氯-N-(2-(二甲基磷酰基)苯基)-3-氧代丙酰胺(V)(10.9g,40mmol),尿素(VI)(3.6g,50mmol),N,N-二甲基甲酰胺(100mL)为溶剂,在80℃搅拌反应12h。TLC检测反应完成。反应结束加水150mL淬灭反应,有机相用饱和食盐水洗2次,水相用乙酸乙酯萃取2次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,所得浓缩物用石油醚和乙酸乙酯混合溶剂柱层析分离得化合物2-((5-氯-2-羟基嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦(VII)9.758g;收率85%;纯度为99.8%(HPLC面积归一法);质谱(ESI): $m/z=298.05$ (M+H)。

[0046] (3) 2,5-二氯-N-(2-(二甲基亚磷酰基)苯基)嘧啶-4-胺2-氯-N-(2-(二甲基磷酰基)苯基)-3-氧代丙酰胺(VIII-1)的制备

[0047] 于反应瓶中加入中间体2-((5-氯-2-羟基嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化膦(VII)(10.4g,35mmol)和亲核试剂亚硫酰氯(5g,42mmol),在85℃搅拌反应10h。TLC检测反应完成。反应结束加水150mL淬灭反应,有机相用饱和食盐水洗2次,水相用乙酸乙酯萃取2次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,所得浓缩物用乙酸乙酯和正己烷(1:1,V/V)重结晶得化合物2,5-二氯-N-(2-(二甲基亚磷酰基)苯基)嘧啶-4-胺2-氯-N-(2-(二甲基磷酰基)苯基)-3-氧代丙酰胺(VIII-1)10.25g;收率93%;纯度为99.9%(HPLC面积归一法);质谱(ESI): $m/z=313.98$ (M-H)。

[0048] (4) 布格替尼(X)的制备

[0049] 于反应瓶中加入中间体2,5-二氯-N-(2-(二甲基亚磷酰基)苯基)嘧啶-4-胺2-氯-N-(2-(二甲基磷酰基)苯基)-3-氧代丙酰胺(VIII-1)(9.45g,30mmol),2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]苯胺(IX)(11g,36mmol),三氟乙酸(1.7g,15mmol),乙醇(100mL)为溶剂,在90℃搅拌反应12h,冷凝管回流。TLC检测反应完成。反应结束加水150mL淬灭反应,有机相用饱和食盐水洗2次,水相用乙酸乙酯萃取2次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏回收溶剂,所得浓缩物用正己烷进行重结晶,真空干燥得到白色固体产物布格替尼(X)16.1g;收率92%;纯度为99.8%(HPLC面积归一法);质谱(ESI): $m/z=584.26$ (M+H)。

[0050] 实施例2

[0051] (1) 2-氯-N-(2-(二甲基磷酰基)苯基)-3-氧代丙酰胺(V)的制备

[0052] 同实施例1,不同之处在于:原料式I化合物与式II-1化合物的投料摩尔比为3.5:1,酰化缩合所用的碱为吡啶,溶剂为甲苯,反应温度为65℃,水解用到的酸为磷酸(浓度85wt%)。

[0053] 氯化钯 (1.77g, 10mmol) 为催化剂, 最终所得化合物 2-氯-N-(2-(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺 (V) 11.33g; 收率 83%; 纯度为 99.8% (HPLC 面积归一法); 质谱 (ESI): $m/z = 274.04$ (M+H)。

[0054] (2) 2-((5-氯-2-羟基嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧化膦 (VII) 的制备

[0055] 同实施例 1, 不同之处在于: 式 V 化合物与尿素的投料摩尔比为 1:2.5, 溶剂为甲苯, 反应温度为 95℃。

[0056] 最终所得化合物 2-((5-氯-2-羟基嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧化膦 (VII) 9.5g; 收率 80%; 纯度为 99.8% (HPLC 面积归一法); 质谱 (ESI): $m/z = 298.05$ (M+H)。

[0057] (3) 2-溴-5-氯-N-(2-(二甲基亚膦酰基) 苯基) 嘧啶-4-胺 2-氯-N-(2-(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺 (VIII-2) 的制备

[0058] 同实施例 1, 不同之处在于: 亲核试剂为氢溴酸, 式 VII 化合物与亲核试剂的投料摩尔比为 1:2, 反应温度为 60℃。

[0059] 最终所得化合物 2-溴-5-氯-N-(2-(二甲基亚膦酰基) 苯基) 嘧啶-4-胺 2-氯-N-(2-(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺 (VIII-2) 9.37g; 收率 85%; 纯度为 99.5% (HPLC 面积归一法); 质谱 (ESI): $m/z = 357.86$ (M-H)。

[0060] (4) 布格替尼 (X) 的制备

[0061] 同实施例 1, 不同之处在于: 所述式 VIII-2 化合物与式 IX 化合物投料摩尔比为 1:2, 二甲基亚砷为溶剂, 所用到的酸为盐酸, 反应温度为 70℃。

[0062] 最终所得白色固体产物布格替尼 (X) 14.87g; 收率 85%; 纯度为 99.8% (HPLC 面积归一法); 质谱 (ESI): $m/z = 584.26$ (M+H)。

[0063] 实施例 3

[0064] (1) 2-氯-N-(2-(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺 (V) 的制备

[0065] 同实施例 1, 不同之处在于: (氯甲酰基) 乙酸乙酯 (II-1) 替换为 (氯甲酰基) 乙酸甲酯 (II-2)。原料式 I 化合物与式 II-2 化合物的投料摩尔比为 2:1。氯化钯为催化剂, 式 II-2 化合物与催化剂的投料摩尔比为 1:0.1。酰化缩合所用的碱为甲醇钠, 式 II-2 化合物与碱的投料摩尔比为 1:0.2。酰化缩合所用的反应溶剂为乙醇, 反应温度为 60℃。酰化缩合后加酸水解用到的酸为三氟乙酸, 式 II-2 化合物与酸的投料摩尔比为 1:1。

[0066] 最终所得化合物 2-氯-N-(2-(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺 (V) 收率 81%; 纯度为 99.8% (HPLC 面积归一法); 质谱 (ESI): $m/z = 274.04$ (M+H)。

[0067] (2) 2-((5-氯-2-羟基嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧化膦 (VII) 的制备

[0068] 同实施例 1, 不同之处在于: 式 V 化合物与尿素的投料摩尔比为 1:1, 溶剂为四氢呋喃, 反应温度为 65℃。

[0069] 最终所得化合物 2-((5-氯-2-羟基嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧化膦 (VII) 9.5g; 收率 81%; 纯度为 99.8% (HPLC 面积归一法); 质谱 (ESI): $m/z = 298.05$ (M+H)。

[0070] (3) 2-氟-5-氯-N-(2-(二甲基亚膦酰基) 苯基) 嘧啶-4-胺 2-氯-N-(2-(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺 (VIII-3) 的制备

[0071] 同实施例 1, 不同之处在于: 亲核试剂为氢氟酸, 式 VII 化合物与亲核试剂的投料摩尔比为 1:1, 反应温度为 0℃。

[0072] 最终所得化合物 2-氟-5-氯-N-(2-(二甲基亚膦酰基) 苯基) 嘧啶-4-胺 2-氯-N-(2-

(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺(VIII-3) 收率83%; 纯度为99.5% (HPLC面积归一法); 质谱(ESI): $m/z=298.12$ (M-H)。

[0073] (4) 布格替尼(X) 的制备

[0074] 同实施例1, 不同之处在于: 所述式VIII-3化合物与式IX化合物投料摩尔比为1:1, 二氯甲烷为溶剂, 所用到的酸为硫酸, 反应温度为50℃。

[0075] 最终所得白色固体产物布格替尼(X) 收率83%; 纯度为99.8% (HPLC面积归一法); 质谱(ESI): $m/z=584.26$ (M+H)。

[0076] 实施例4

[0077] (1) 2-氯-N-(2-(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺(V) 的制备

[0078] 同实施例1, 不同之处在于: (氯甲酰基) 乙酸乙酯(II-1) 替换为(氯甲酰基) 乙酸丙酯(II-3)。原料式I化合物与式II-3化合物的投料摩尔比为4:1。醋酸钨为催化剂, 式II-3化合物与催化剂的投料摩尔比为1:0.4。酰化缩合所用的碱为叔丁醇钾, 式II-3化合物与碱的投料摩尔比为1:0.5。酰化缩合所用的反应溶剂为四氢呋喃, 反应温度为110℃。酰化缩合后加酸水解用到的酸为硫酸(浓度98wt%), 式II-3化合物与酸的投料摩尔比为1:2。

[0079] 最终所得化合物2-氯-N-(2-(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺(V) 11.33g; 收率81.5%; 纯度为99.8% (HPLC面积归一法); 质谱(ESI): $m/z=274.04$ (M+H)。

[0080] (2) (2-((5-氯-2-羟基嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧化膦(VII) 的制备

[0081] 同实施例1, 不同之处在于: 式V化合物与尿素的投料摩尔比为1:3, 溶剂为乙醇, 反应温度为80℃。

[0082] 最终所得化合物(2-((5-氯-2-羟基嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧化膦(VII) 收率82%; 纯度为99.8% (HPLC面积归一法); 质谱(ESI): $m/z=298.05$ (M+H)。

[0083] (3) 2-碘-5-氯-N-(2-(二甲基亚膦酰基) 苯基) 嘧啶-4-胺2-氯-N-(2-(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺(VIII-4) 的制备

[0084] 同实施例1, 不同之处在于: 亲核试剂为三碘化磷, 式VII化合物与亲核试剂的投料摩尔比为1:3, 反应温度为90℃。

[0085] 最终所得化合物2-碘-5-氯-N-(2-(二甲基亚膦酰基) 苯基) 嘧啶-4-胺2-氯-N-(2-(二甲基膦酰基) 苯基)-3-氧代丙酰胺(VIII-4) 9.37g; 收率82%; 纯度为99.5% (HPLC面积归一法); 质谱(ESI): $m/z=405.47$ (M-H)。

[0086] (4) 布格替尼(X) 的制备

[0087] 同实施例1, 不同之处在于: 所述式VIII-4化合物与式IX化合物投料摩尔比为1:1.5, 四氢呋喃为溶剂, 所用到的酸为盐酸, 反应温度为100℃。

[0088] 最终所得白色固体产物布格替尼(X) 收率83%; 纯度为99.8% (HPLC面积归一法); 质谱(ESI): $m/z=584.26$ (M+H)。