研究论文

瑞卢戈利的合成工艺

李　敏，洪碧波，陈寅波，胡　亮，刘相奎*
（中国医药工业研究总院，创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 201203）

摘要：以 4- 硝基苯基乙酸（**5**）和乙酸酐反应得 1-（4- 硝基苯基）丙酮（**6**），**6** 先后与氰乙酸乙酯、硫经缩合、环合得 2- 氨基 -4- 甲基 -5-（4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（**7**），**7** 经氯甲酸丁酯酰化得 2- 丁氧基酰胺基 -4- 甲基 -5-（4- 硝基苯基）-噻吩 -3- 甲酸乙酯（**8**），**8** 经 2,6- 二氟苄氯取代得 2-［（2,6- 二氟苄基）丁氧基酰胺基］-4- 甲基 -5-（4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（**9**），**9** 与 *N*- 溴代丁二酰亚胺溴化，再经二甲胺取代得 2-［（2,6- 二氟苄基）丁氧基酰胺基］-4- 二甲胺基甲基 -5-（4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（**11**），**11** 经氢氧化钾水解得 2-［（2,6- 二氟苄基）丁氧基酰胺基］-4- 二甲胺基甲基 -5-（4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸（**12**），**12** 与 3- 氨基 -6- 甲氧基哒嗪缩合，再经甲醇钠环合得 1-（2,6- 二氟苄基）-5- 二甲胺基甲基 -3-（6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）-6-（4- 硝基苯基）噻吩并［2,3-*d*］嘧啶 -2,4（1*H*,3*H*）- 二酮（**14**），**14** 经钯炭加氢还原得 6-（4- 氨基苯基）-1-（2,6- 二氟苄基）-5- 二甲胺基甲基 -3-（6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）噻吩并［2,3-*d*］嘧啶 -2,4（1*H*,3*H*）- 二酮（**15**），最后 **15** 经氯甲酸苯酯取代，再与甲氧氨盐酸盐反应得瑞卢戈利，总收率为 22.9%（以 **5** 计）。

关键词：瑞卢戈利；促性腺激素释放激素拮抗剂；合成工艺
中图分类号：R914　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2022）07-0962-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.005

Synthetic Process of Relugolix

LI Min, HONG Bibo, CHEN Yinbo, HU Liang, LIU Xiangkui*
(*State Key Lab. of New Drug & Pharmaceutical Process, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: In this report, 4-nitrophenylacetic acid (**5**) reacted with acetic anhydride to give 1-(4-nitrophenyl)-propan-2-one (**6**). Condensation of **6** with ethyl cyanoacetate followed by cyclization with sulfur afforded ethyl 2-amino-4-methyl-5-(4-nitrophenyl) thiophene-3-carboxylate (**7**), which was acylated with butyl chloroformate to afford ethyl 2-[(butoxycarbonyl) amino]-4-methyl-5-(4-nitrophenyl) thiophene-3-carboxylate (**8**). Then **8** was substituted with 2,6-difluorobenzyl chloride and the resulting product ethyl 2-[(butoxycarbonyl) (2,6-difluorobenzyl) amino]-4-methyl-5-(4-nitrophenyl) thiophene-3-carboxylate (**9**) was reacted with *N*-bromosuccinimide and dimethylamine to generate ethyl 2-[(butoxycarbonyl) (2,6-difluorobenzyl) amino]-4-[(dimethylamino) methyl]-5-(4-nitrophenyl) thiophene-3-carboxylate (**11**). And then 2-[(butoxycarbonyl) (2,6-difluorobenzyl) amino]-4-[(dimethylamino) methyl]-5-(4-nitrophenyl) thiophene-3-carboxylic acid (**12**) was obtained after hydrolysis of **11** with potassium hydroxide. Next, **12** was subjected to condensation with 3-amino-6-methoxypyridazine and cyclization with sodium methoxide to result in 1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino) methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-6-(4-nitrophenyl) thieno[2,3-*d*]-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**14**). Then **14** reacted with hydrogen under catalysis of Pd/C to afford 6-(4-aminophenyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino) methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl) thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**15**). Finally, Substitution of **15** with phenyl chloroformate and methoxamine hydrochloride reduction to prepare relugolix (**1**) with an overall yield of 22.9% (based on **5**).

Key Words: relugolix; gonadotropin-releasing hormone antagonists; synthetic process

瑞卢戈利（relugolix，**1**），化学名为 1-[4-[1-（2,6- 二氟苄基）-5- 二甲胺基甲基 -3-（6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）-2,4- 二氧代 -1,2,3,4- 四氢噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -6- 基] 苯基]-3- 甲氧基脲，系由日本武

收稿日期：2022-02-15
作者简介：李　敏（1996—），女，硕士研究生，专业方向：药物化学。
通信作者：刘相奎（1979—），男，研究员，硕士生导师，从事制药工艺研究和新药设计。
E-mail：liuxiangkui@sinopharm.com

田、ASKA 和 Myovant 共同开发的一种口服非肽类促性腺激素释放激素拮抗药，于 2019 年 1 月在日本获批用于治疗子宫肌瘤相关症状，商品名为 Relumina[1]；2020 年 12 月在美国获批用于治疗晚期前列腺癌，商品名为 Orgovyx[2]；2021 年 5 月，**1**（40 mg）与雌二醇（1.0 mg）、醋酸诺孕酮（0.5 mg）的复方制剂在美国获批用于治疗子宫肌瘤，商品名为 Myfembree[3]。此外，**1** 治疗子宫内膜异位症处于Ⅲ期临床研究中[4]。本品具有适应证广泛、治疗效果好、不良反应少和安全性高等特点[5—6]。

目前，**1** 的合成方法主要有 3 种（图 1）。①用 2-［（2,6- 二氟苄基）乙氧基羰基氨基］-4- 甲基 -5-（4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯经取代、碱水解、与 3- 氨基 -6- 甲氧基哒嗪缩合、甲醇钠环合得 1-（2,6- 二氟苄基）-5- 二甲胺基甲基 -3-（6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）-6-（4- 硝基苯基）噻吩并［2,3-*d*］嘧啶 -2,4（1*H*,3*H*）- 二酮（**14**），**14** 经钯炭催化氢化还原硝基得 6-（4- 氨基苯基）-1-（2,6- 二氟苄基）-5- 二甲胺基甲基 -3-（6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）噻吩并［2,3-*d*］-嘧啶 -2,4（1*H*,3*H*）- 二酮（**15**），最后再与甲氧胺盐酸盐反应制得 **1**[7]，该路线共 7 步，总收率为 63.1%，但最后成脲反应会生成约 2% 的缩脲副产物 3-［4-［1-（2,6- 二氟苄基）-5-［（二甲胺基）甲基］-3-（6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）-2,4- 二羰基 -1,2,3,4- 四氢噻吩并［2,3-*d*］嘧啶 -6- 基］苯基］-1- 甲氧基 -1-（甲氧氨基甲酰基）脲（**2**，图 2）且难以除去[7]。实际操作时也发现，制备 **15** 时，加入 0.8 倍摩尔质量的浓盐酸会生成 13.58% 的杂质，分离后经结构鉴定为 6-（4- 氨基苯基）-1-（2,6- 二氟苄基）-5-［（二甲胺基）甲基］-3-（6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 基）噻吩并［2,3-*d*］嘧啶 -2,4（1*H*,3*H*）- 二酮（**3**，图 2）；当加压反应时间过长时，生成 11.64% 的 6-（4- 氨基苯基）-1-（2,6- 二氟苄基）-3-（6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）-5- 甲基噻吩并［2,3-*d*］嘧啶 -2,4（1*H*,3*H*）- 二酮（**4**，图 2）；这些杂质会继续参与后续反应，影响 **1** 的纯度。② 用 2- 氨基 -4- 甲基 -5-（4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯先与氯甲酸乙酯反应，再经 3 步取代、氢化还原、与甲氧胺盐酸盐成脲、碱水解、缩合后脱去侧链得到 **1**[8]，该路线共 9 步，总收率仅 22.0%，最后 2 步反应收率较低（69%、44%），不适合工业化生产。③ 用 1-（4- 硝基苯基）丙酮和 2- 氰乙酸乙酯经环合、与氯甲酸乙酯取代，再经 2,6- 二氟苄氯和二甲胺取代，氢化还原、与甲氧氨基甲酸苯酯缩合、碱水解、缩合反应，最后环合得 **1**[9]，该路线共 10 步，文献未报道各步收率。

本研究基于路线①，并结合相关文献[7,10—13]，设计了以下合成路线（图 3）。以 4- 硝基苯基乙酸（**5**）为起始原料，与乙酸酐反应得 1-（4- 硝基苯基）-丙酮（**6**），**6** 先后与氰乙酸乙酯、硫经缩合、环合得 2- 氨基 -4- 甲基 -5-（4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（**7**），**7** 经氯甲酸正丁酯酰化后经 2,6- 二氟苄氯取代得 2-［（2,6- 二氟苄基）丁氧基酰胺基］-4- 甲基 -5-（4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（**9**），**9** 与 *N*- 溴代丁二酰亚胺（NBS）溴化，再经二甲胺取代得 2-［（2,6- 二氟苄基）丁氧基酰胺基］-4-（二甲胺基）甲基 -5-（4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（**11**），**11** 经氢氧化钾水解后与 3- 氨基 -6- 甲氧基哒嗪缩合，再经甲醇钠环合得 **14**，**14** 经钯炭加氢还原得 **15**，最后 **15** 经氯甲酸苯酯取代后与甲氧胺盐酸盐反应得 **1**，该路线共 11 步，总收率为 22.9%（以 **5** 计），纯度可达 99.78%。

本路线起始原料 **5** 廉价易得；使用氯甲酸正丁酯对 **7** 进行氨基保护时，避开剧毒试剂氯甲酸乙酯；中间体 **8** ～ **13** 系未见报道的新化合物；**14** 的硝基还原时，不加浓盐酸，能避免生成杂质 **3**，25 ℃反应 7 h 可使杂质 **4** 含量减少至 0.03%；路线中由 **15** 合成 **1** 的方法未见文献报道。

实验部分

1-（4- 硝基苯基）丙酮（6）

将吡啶（61.10 g，772.0 mmol）加至乙酸酐（200 ml）中，25 ℃搅拌 1 h，加入 **5**（10.00 g，56.0 mmol），继续搅拌反应 3 h。减压蒸除溶剂，加入乙醇（250 ml）和浓盐酸（3.5 ml），加热回流反应 1 h。反应液减压浓缩，剩余物经柱色谱（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 =5 ∶ 1）纯化，得淡黄色固体 **6**（7.28 g，72.7%），纯度 92.27%［HPLC 归一化法：色谱柱

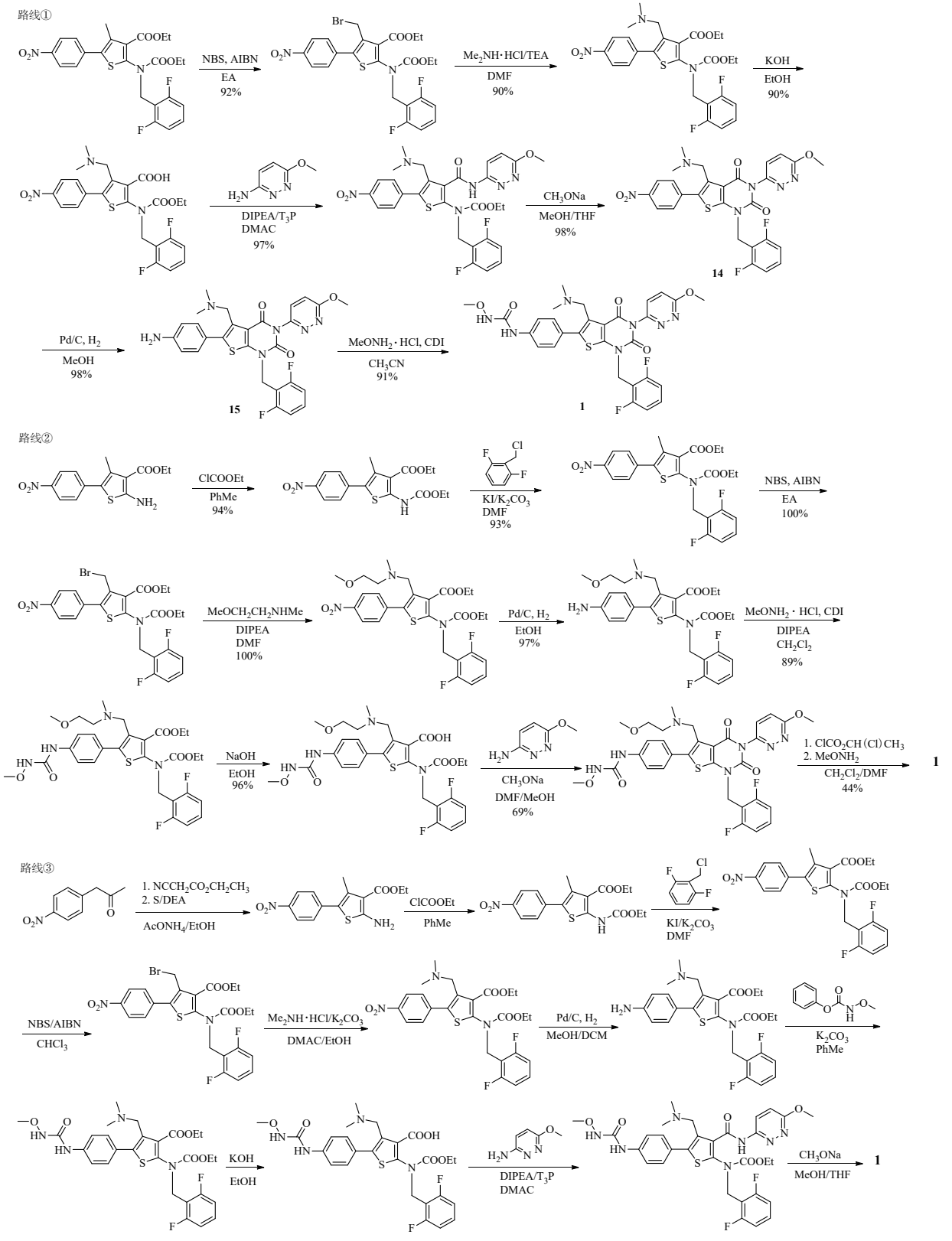
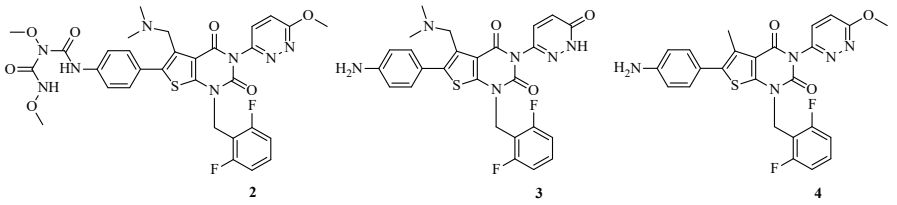


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1** in Literatures



2 **3** **4**

图 2 杂质的结构式

Fig.2 Structures of the Impurities

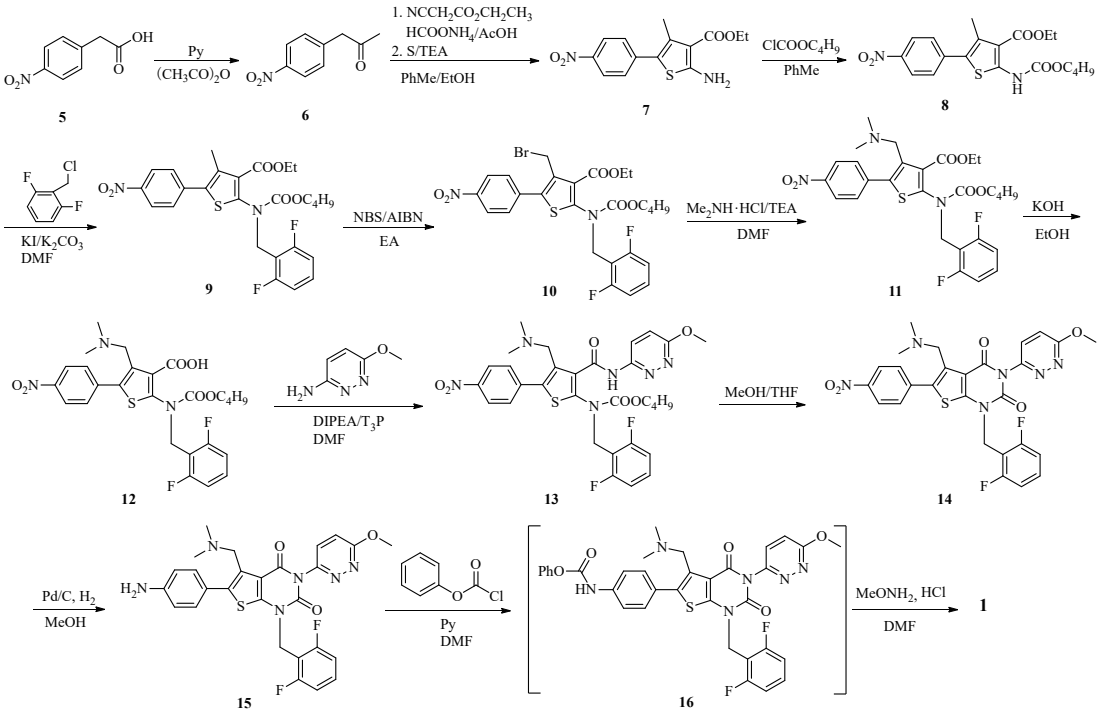


图 3 1 的合成新路线

Fig.3 The New Synthetic Routes of **1**

Waters Sunfire C_8 柱 (4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相 A 为水（含 0.1%三氟乙酸），B 为乙腈，梯度洗脱 (0—25 min，A 90%；25—35 min，A 20%；35—36 min，A 20%；36—45 min，A 90%；45—45.1 min，A 90 %)；检测波长 230 nm；流速 1.0 ml/min；柱温 30 ℃；保留时间 13.620 min]。mp 62 ℃（文献[14]：62 ～ 63 ℃）；ESI-MS (*m*/*z*): 180.06[M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.17 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)。

2- 氨基 -4- 甲基 -5-(4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯 (7)

将氰乙酸乙酯 (3.46 g，30.6 mmol)、甲酸铵 (0.35 g，5.6 mmol) 和乙酸 (1.84 g，22.4 mmol) 加至 **6**(5.00 g，27.9 mmol) 的甲苯 (50 ml) 溶液中，加热回流反应 3 h，用分水器分除生成的水。减压蒸除溶剂，依次加入乙醇 (100 ml)、硫 (0.98 g，30.6 mmol) 和三乙胺 (3.10 g，30.6 mmol)，于 60 ℃ 搅拌反应 2 h。反应液减压浓缩，剩余物 (8.40 g) 经乙醚：正已烷 (1 ： 1，30 ml) 重结晶，得红色固

体 **7**(6.45 g，75.3%)，纯度 99.30%（HPLC 归一化法，条件同 **6**，保留时间 21.990 min)。mp 173 ℃（文献[15]：168 ～ 170 ℃）；ESI-MS(*m*/*z*)：307.07 $[M+H]^+$；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.22(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.68(s, 2H), 7.57(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.23(q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.29(t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

2- 丁氧基酰胺基 -4- 甲基 -5-(4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（8）

将氯甲酸丁酯 (3.57 g，26.2 mmol) 加至 **7**(4.00 g，13.1 mmol) 的甲苯 (50 ml) 溶液中，回流反应 3 h。减压蒸除溶剂，剩余物 (6.10 g) 经乙醚 (20 ml) 重结晶，得黄色固体 **8**(4.73 g，88.9 %)，纯度 99.64%（HPLC 归一化法，条件同 **6**，保留时间 28.420 min)。mp 95 ℃；ESI-MS(*m*/*z*)：407.12 $[M+H]^+$；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.51(s, 1H), 8.29(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.70(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.33(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.21(t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 1.61 ～ 1.66(m, 2H), 1.36 ～ 1.41(m, 2H), 1.33(t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.92(t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

2-[(2,6- 二氟苄基）丁氧基酰胺基]-4- 甲基 -5-(4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（9）

将碘化钾 (1.76 g，10.6 mmol)、碳酸钾 (1.47 g，10.6 mmol) 和 2,6- 二氟苄氯 (1.72 g，10.6 mmol) 加至 **8**(3.90 g，9.6 mmol) 的 DMF(50 ml) 溶液中，25 ℃搅拌反应 2 h。加入水 (50 ml)，用乙酸乙酯 (100 ml) 萃取，有机相用饱和氯化钠溶液 (100 ml) 洗涤，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得淡黄色油状物 **9**(5.09 g，99.6%)，纯度 98.43%（HPLC 归一化法，条件同 **6**，保留时间 27.603 min)。ESI-MS(*m*/*z*)：533.15$[M+H]^+$；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.28(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.65(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.38 ～ 7.45(m, 1H), 7.07(t, *J*=7.9 Hz, 2H), 4.90(s, 2H), 4.16(q, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.03(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.44(s, 2H), 1.16 ～ 1.22(m, 5H), 0.80(s, 3H)。

4- 溴甲基 -2-[(2,6- 二氟苄基）丁氧基酰胺基]-5-(4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（10）

将 NBS(6.48 g，36.4 mmol) 和偶氮二异丁腈（AIBN，0.54 g，3.3 mmol）加至 **9**(17.60 g，33.1 mmol) 的乙酸乙酯 (180 ml) 溶液中，回流反应 4 h。加入水 (180 ml) 萃取，有机相用饱和氯化钠溶液 (180 ml) 洗涤，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得淡黄色油状物 **10**(17.80 g，88.0%)，纯度 97.08%（HPLC 归一化法，条件同 **6**，保留时间 28.117 min)。ESI-MS(*m*/*z*)：611.06, 613.06 (1 ∶ 1) $[M+H]^+$；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.37(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.75(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.40 ～ 7.45(m, 1H), 7.07(t, *J*=7.9 Hz, 2H), 4.91(s, 2H), 4.76(s, 2H), 4.19(q, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.01 ～ 4.05(m, 2H), 1.37 ～ 1.44(m, 2H), 1.14 ～ 1.25(m, 5H), 0.78(s, 3H)。

2-[(2,6- 二氟苄基）丁氧基酰胺基]-4-(二甲胺基）甲基 -5-(4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（11）

将盐酸二甲胺 (3.57 g，43.8 mmol) 和三乙胺 (5.91 g，58.4 mmol) 加至 **10**(17.80 g，29.2 mmol) 的 DMF(150 ml) 溶液中，25 ℃搅拌反应 2 h。加入水 (150 ml)，用乙酸乙酯 (300 ml) 萃取，有机相用饱和氯化钠溶液 (300 ml) 洗涤，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余物 (18.60 g) 经柱色谱（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯 =6 ∶ 1）分离纯化，得淡黄色油状物 **11**(14.65 g，87.2%)，纯度 96.51%（HPLC 归一化法，条件同 **6**，保留时间 16.833 min)。ESI-MS(*m*/*z*)：576.19$[M+H]^+$；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.29(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.71(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.38 ～ 7.46(m, 1H), 7.06(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.93(s, 2H), 4.12(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.02 ～ 4.05(m, 2H), 3.46(s, 2H), 1.95(s, 6H), 1.37 ～ 1.44(m, 2H), 1.17 ～ 1.23(m, 5H), 0.80(s, 3H)。

2-[(2,6- 二氟苄基）丁氧基酰胺基]-4- 二甲胺基甲基 -5-(4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸（12）

将 85%氢氧化钾 (2.53 g，38.3 mmol) 的水溶液 (40 ml) 缓慢滴加至 **11**(14.65 g，25.5 mmol) 的乙醇 (125 ml) 溶液中，60 ℃搅拌反应 3 h。加入 6 mol/L 盐酸 (6.4 ml)，减压浓缩除去大部分乙醇，剩余物用乙酸乙酯 (80 ml×2) 萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液 (150 ml) 洗涤，用无水硫酸钠干

燥后过滤，滤液减压浓缩，得红色泡状物 **12**(11.72 g，84.0%)，纯度 95.19%（HPLC 归一化法，条件同 **6**，保留时间 15.957 min)。ESI-MS(*m/z*): 548.16[M+H]$^+$；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.29(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.55(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.37 ～ 7.42(m, 1H), 7.04(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 4.92(s, 2H), 3.97(s, 2H), 2.43(s, 6H), 1.42 ～ 1.47(m, 2H), 1.17 ～ 1.29(m, 4H), 0.78 ～ 0.84(m, 3H)。

(2,6- 二氟苄基)-[4-[(二甲胺基)甲基]-3-[(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基)氨甲酰基]-5-(4- 硝基苯基)噻吩 -2- 基]氨甲酸丁酯 (13)

将 3- 氨基 -6- 甲氧基哒嗪 (5.36 g，42.8 mmol)、*N*,*N*- 二异丙基乙胺 (8.30 g，64.2 mmol)、50% 丙基磷酸酐的乙酸乙酯溶液 (27.24 g，42.8 mmol) 加至 **12**(11.72 g，21.4 mmol) 的 DMF(100 ml) 溶液中，60 ℃搅拌反应 2.5 h。加饱和碳酸氢钠溶液 (100 ml) 调至 pH 7.0，25 ℃搅拌析晶过夜，过滤，滤饼于 45 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **13**(12.98 g，92.7%)，纯度 99.54%（HPLC 归一化法，条件同 **6**，保留时间 16.687 min)。mp 127 ℃；ESI-MS(*m/z*): 655.21[M+H]$^+$；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.89(s, 1H), 8.37(d, *J*=9.6 Hz, 1H), 8.32(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.63(d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.30 ～ 7.35(m, 1H), 7.28(d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.99(t, *J*=7.9 Hz, 2H), 4.93(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.58(s, 2H), 2.10(s, 6H), 1.47 ～ 1.50(m, 6H), 0.71(s, 3H)。

1-(2,6- 二氟苄基)-5- 二甲胺基甲基 -3-(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基)-6-(4- 硝基苯基)噻吩并[2,3-*d*]-嘧啶 -2,4(1*H*,3*H*)- 二酮 (14)

将 30% 甲醇钠的甲醇溶液 (2.22 g，12.3 mmol) 加至 **13**(8.00 g，12.3 mmol) 的甲醇 (60 ml) 和四氢呋喃 (6 ml) 混合溶液中，60 ℃搅拌反应 0.5 h。加稀盐酸调至 pH 7.0，加入异丙醇 (60 ml)，冰浴条件下搅拌析晶 2 h，过滤，滤饼于 45 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **14**(6.56 g，92.5%)，纯度 99.17%（HPLC 归一化法，条件同 **6**，保留时间 13.000 min)。mp 194 ℃；ESI-MS(*m/z*): 581.13[M+H]$^+$；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.33(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.99(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.76(d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.45 ～ 7.50(m, 2H), 7.15(t, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.32(s, 2H), 4.09(s, 3H), 3.33(s, 2H), 2.09(s, 6H)。

6-(4- 氨基苯基)-1-(2,6- 二氟苄基)-5- 二甲胺基甲基 -3-(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基)噻吩并[2,3-*d*]嘧啶 -2,4(1*H*,3*H*)- 二酮 (15)

将 10% 钯炭 (0.60 g) 加至 **14**(6.00 g，10.3 mmol) 的甲醇 (60 ml) 溶液中，通氢气 (0.1 MPa)，25 ℃搅拌反应 7 h。过滤，滤液减压浓缩，得白色固体 **15**(5.12 g，90.0%)，纯度 99.62%[HPLC 归一化法，除检测波长为 250 nm，其他条件同 **6**，保留时间 9.767 min；杂质 **4** 含量 0.03%，保留时间 13.067 min]。ESI-MS(*m/z*): 551.16[M+H]$^+$；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.82(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.45 ～ 7.50(m, 2H), 7.127 ～ 7.20(m, 4H), 6.66(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.58(s, 2H), 5.30(s, 2H), 4.09(s, 3H), 2.18(s, 6H)。

瑞卢戈利 (1)

将吡啶 (0.57 g，7.2 mmol) 加至 **15**(2.00 g，3.6 mmol) 的 DMF(20 ml) 溶液中，－20 ℃条件下缓慢滴加氯甲酸苯酯 (0.85 g，5.4 mmol)，继续搅拌反应 2 h，LC-MS[色谱柱：Agilent Proshell 120 EC-C_{18} 柱 (3.0 mm×50 mm，2.7 μm)；流速 1.1 ml/min；分流比 3 ∶ 1；流动相 0.1% 甲酸水溶液∶乙腈；柱温 30 ℃。电喷雾电离源 (ESI)，正离子检测；雾化器压力 241 kPa；干燥器温度 350 ℃；干燥器流速 11 L/min；毛细管电压 3.0 kV。二极管矩阵检测器 (PDA) 与质谱串联，两者滞后时间约为 0.2 min] 监测反应。25 ℃条件下，向反应液中加入甲氧氨盐酸盐 (0.45 g，5.4 mmol)，继续搅拌反应 4 h。加水 (10 ml) 搅拌析晶 1 h，过滤，滤饼 (2.50 g) 用二氯甲烷∶乙酸乙酯 (1 ∶ 1，15 ml) 打浆 24 h，过滤，滤饼于 45 ℃减压干燥，得白色固体 **1**(2.15 g，94.9%)，纯度 99.78%（HPLC 归一化法，条件同 **15**，保留时间 11.387 min)。mp 230 ℃（降解）；ESI-MS(*m/z*): 624.18[M+H]$^+$；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.72(s, 1H), 9.15(s, 1H), 7.71 ～ 7.76(m, 3H), 7.45 ～ 7.53(m, 4H), 7.14(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 5.30(s, 2H), 4.09(s, 3H), 3.57(s, 5H), 2.03(s,

6H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 165.4, 162.7(d, J_{CF}=7.6 Hz), 160.2(d, J_{CF}=7.5 Hz), 158.2, 157.3, 153.1, 150.5, 149.8, 140.0, 133.0, 132.3, 132.0, 131.5(t, J_{CF}=10.5 Hz), 130.3, 125.9, 120.0, 119.9, 115.0, 112.3(d, J_{CF}=5.5 Hz), 112.2(d, J_{CF}=5.4 Hz), 110.8(t, J_{CF}=17.5 Hz), 64.3, 55.3, 53.1, 44.9, 41.3；^{19}F NMR(376 MHz, DMSO-d_6) δ: －112.9。

参考文献：

[1] MARKHAM A. Relugolix: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, **79**(6): 675-679.

[2] FDA. Drug trials snapshots: ORGOVYX [EB/OL]. (2021-01-06) [2022-01-14]. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trial-snapshot-orgovyx. FDA.

[3] Full prescribing information: MYFEMBREE [EB/OL]. [2022-01-14]. https://www.drugfuture.com/fda-ndc/label.aspx.

[4] HARADA T, OSUGA Y, SUZUKI Y, *et al*. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study [J]. *Fertil Steril*, 2022, **117**(3): 583-592.

[5] AL-HENDY A, LUKES A S, POINDEXTER A N, *et al*. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy [J]. *N Engl J Med*, 2021, **384**(7): 630-642.

[6] SHORE N D, SAAD F, COOKSON M S, *et al*. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(23): 2187-2196.

[7] 福冈孝一郎, 三轮宪弘, 佐佐木毅, 等. 噻吩并嘧啶衍生物的制备方法: 中国, 104703992B [P]. 2019-03-05.

[8] MIWA K, HITAKA T, IMADA T, *et al*. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-6yl]phenyl}-3-methoxyurea(TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(14): 4998-5012.

[9] YUAN S, LUO Y Q, ZUO J H, *et al*. New drug approvals for 2020: synthesis and clinical applications [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, **215**: 113284.

[10] CHO N, NARA Y, HARADA M, *et al*. Thieno[2,3-*d*]pyrimidine-3-acetic acids. A new class of nonpeptide endothelin receptor antagonists [J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, **46**(11): 1724-1737.

[11] FURUYA S, SUZUKI N, CHOH N, *et al*. Thienopyrimidine compounds, their production and use: WO, 2000056739 [P]. 2000-09-28.

[12] 欧阳婷, 刘地发, 郭训发, 等. 瑞卢戈利的中间体及其制备方法和应用: 中国, 111423452 [P]. 2020-01-17.

[13] 刘地发, 郭正友, 郭烈平, 等. 一种瑞卢戈利的中间体化合物及其制备方法和用途: 中国: 111333633 [P]. 2020-06-26.

[14] WAGNER G, VOIGT B, SCHRAMM C. Synthesis of amidinobenzylaryl-amidinobenzylalkyl and amidinobenzyl alkoxymethylketones [J]. *Pharmazie*, 1976, **31**(7): 432-436.

[15] SASAKI S, CHO N, NARA Y, *et al*. Discovery of a thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione bearing a *p*-methoxyureidophenyl moiety at the 6-position: a highly potent and orally bioavailable non-peptide antagonist for the human luteinizing hormone-releasing hormone receptor [J]. *J Med Chem*, 2003, **46**(1): 113-124.