托法替尼中间体的合成工艺改进

朱 俊[1]，孙 缜[1]，张耀华[2]，喻 婕[1]，赵建宏[1]*
（1. 华东理工大学药学院，上海 200237；2. 上海医药集团股份有限公司，上海 200020）

摘要：以丙二腈为起始原料，与溴代乙醛缩二乙醇（**2**）发生 α- 烷基化反应，后经硫脲环合、脱保护、环合、酸化、脱除巯基、Sandmeyer 氯代等反应，得到托法替尼中间体，4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶（**1**），总收率 49%（以 **2** 计），纯度 99.10%。该工艺有 3 点创新：①将巯基化合物成盐，直接从反应溶剂乙醇中析出，克服了巯基化合物难以纯化的技术难点，以较高收率（85%）制得 4,6- 二氨基 -5-（2,2- 二乙氧基乙基）嘧啶 -2- 硫醇钾盐（**4**）；②一锅三步实现盐酸存在下的脱保护、环合、酸化反应，得到 4- 氨基 -7*H*- 吡咯［2,3-*d*］嘧啶 -2- 硫醇（**5**），简化了工序；③成功革除了三氯氧磷、2- 甲基 -3,3- 二氯丙烯腈、2- 氯乙醛等有毒试剂的使用，工艺更安全，尤其是三氯氧磷的革除大幅减少了三废，绿色环保。优化后的工艺原料经济易得、反应条件温和、操作简便、收率提高，适合工业化生产。

关键词：JAK 抑制剂；托法替尼；中间体；4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶；工艺改进
中图分类号：R979.5；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)01-0053-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.01.006

Improved Synthetic Process of an Intermediate of Tofacitinib

ZHU Jun[1], SUN Zhen[1], ZHANG Yaohua[2], YU Jie[1], ZHAO Jianhong[1]*
(*1. School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237;*
2. Shanghai Pharmaceuticals Holding Co., Ltd., Shanghai 200020)

ABSTRACT: An improved synthetic process of the intermediate of tofacitinib, 4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidine(**1**), was described in this paper. Started from malononitrile, the desired product **1** was synthesized via α-alkylation with bromoacetaldehyde diethyl acetal(**2**), cyclization with thiourea, deprotection, cyclization, acidification, removal of the thiol group, as well as Sandmeyer chlorination, with an overall yield of 49%(based on **2**) and a purity of 99.10%. The improved process had three apparent advantages compared with previously reported procedures, including: ① direct precipitation of the potassium 4,6-diamino-5-(2,2-diethoxyethyl)pyrimidine-2-thiolate(**4**), from the reaction solvent ethanol as a salt with a high yield of 85%, overcoming the technical difficulties in purifying the thiol compound; ② preparation of the 4-amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-2-thiol(**5**) via a one-pot sequential three-step reaction of deprotection, cyclization, and acidification in the presence of hydrochloric acid, simplifying the process; ③ elimination toxic reagents such as phosphorus oxychloride, 2-methyl-3,3-dichloroacrylonitrile, and 2-chloroacetaldehyde, which ensured process safety and improved environmental friendliness, especially the elimination of phosphorus oxychloride. All the raw materials and reagents used in the improved syntheses are inexpensive and readily available, and the operation is simple with mild conditions and high yield, which is suitable for industrial production.

Key Words: JAK inhibitor; tofacitinib; intermediate; 4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine; process improvement

托法替尼（tofacitinib）是美国辉瑞公司研发的吡咯并嘧啶环结构的 Janus 激酶 3 抑制剂[1]；2012 年于美国上市，至今已在全球 80 多个国家获批上市。托法替尼最初用于器官移植的抗排斥治疗，后发现

收稿日期：2023-06-22
作者简介：朱 俊(1998—)，男，硕士研究生，专业方向：药物绿色合成工艺。
通信作者：赵建宏(1972—)，男，博士，副研究员，从事药物绿色合成工艺及产业化研究。
E-mail：zjhpharm@ecust.edu.cn

其也可用于甲氨蝶呤治疗无效或应答不充分的重度类风湿关节炎[2]。

4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶（**1**）是合成托法替尼的关键中间体，也是合成其他吡咯并嘧啶结构类化合物及衍生物的重要中间体，例如 JAK 抑制剂巴瑞克替尼（baricitinib）、鲁索利替尼（ruxolitinib）、奥拉替尼（oclacitinib），以及抗肿瘤药 Akt 抑制剂 AZD-5363，治疗骨髓增生异常综合征的 NAE 抑制剂 MLN924[3]，治疗肠道病毒 71 型引起的手足口病的核苷类 RNA 聚合酶抑制剂[4]等。

目前已报道的 **1** 合成路线主要有 5 条（图 1）。

路线一[5]：以丙二酸二乙酯（**7**）为起始原料，与烯丙基溴进行 α- 烷基化反应，再与甲脒发生环化反应形成 5- 烯丙基 -4,6(1*H*,5*H*)- 二羰基嘧啶（**9**），后经氯代、氧化和环化反应，共计 5 步，得到目标产物 **1**，总收率 46%，纯度 94.5%。路线一的氯代反应中使用了大量的三氯氧磷（$POCl_3$），危害较大；后续的氧化反应中使用了昂贵的水合锇酸钾和高碘酸钠，成本较高，并且高碘酸钠的贮存条件苛刻，放置不当容易分解，有发生爆炸的安全隐患。也有研究使用臭氧[6]或过渡金属钌、高碘酸钠[7]进行氧化，但以臭氧为氧化剂，操作复杂、腐蚀性强，会产生环境污染；而以稀缺、昂贵的过渡金属钌催化，成本较高。

路线二[8]：以氰乙酸乙酯（**12**）与硫脲为原料，发生亲核取代反应，得到 2- 巯基 -4- 羟基 -6- 氨基嘧啶（**13**），在金属镍条件下脱巯基生成 4- 羟基 -6- 氨基嘧啶（**14**），再与 2- 氯乙醛（**15**）反应得到 4-

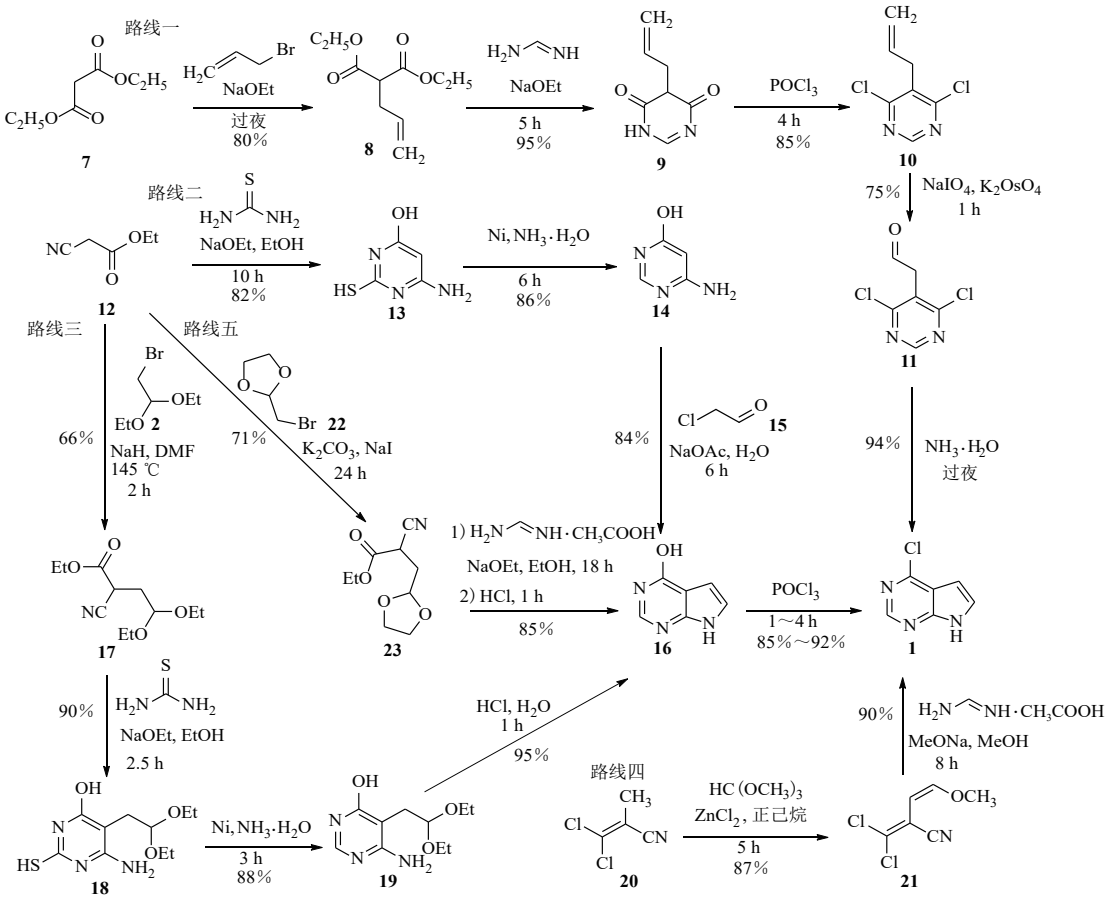


图 1　4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶（1）的合成路线图解

Fig.1　Graphical Synthetic Routes of 4-Chloro-7*H*-pyrrolo［2,3-*d*］pyrimidine（**1**）

羟基 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶（**16**），最后经 $POCl_3$ 氯代，共计 4 步，得到目标产物 **1**，总收率 50%，纯度 99.2%。路线二虽然步骤相对少，但大幅使用过量的活性镍和 **15**，危险性较高、毒性较大，存在安全隐患。

路线三[9]：以溴代乙醛缩二乙醇（**2**）与 **12** 为起始原料，在氢化钠条件下进行缩合反应得 2- 氰基 -4,4- 二乙氧基丁酸乙酯（**17**），后经硫脲环合、镍还原脱巯基、盐酸水解得到 **16**，最后经 $POCl_3$ 氯代，得到目标产物 **1**，总收率 42%，纯度 98.8%。目前，虽然相关文献或专利对该路线进行了优化，总收率可提高至 52%，但首步反应中用 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（DMF）作为溶剂，反应温度高达 145 ℃，因此后续大量 $POCl_3$ 的使用存在安全隐患，且三废严重。

路线四[10]：以 2- 甲基 -3,3- 二氯丙烯腈（**20**）与原甲酸三甲酯为起始原料，在氯化锌催化下经缩合反应得 1,1- 二氯 -2- 氰基 -4- 甲氧基 -1,3- 丁二烯（**21**），然后在甲醇钠作用下与甲脒乙酸盐环合，得到目标产物 **1**，总收率 78%，纯度 99.3%。该路线不使用 $POCl_3$，但起始原料 **20** 昂贵且有剧毒，安全隐患大。

路线五[11]：以 2- 溴甲基 -1,3- 二氧戊环（**22**）与 **12** 为起始原料，经碱催化缩合、甲脒乙酸盐环合、盐酸水解关环得 **16**，最后经 $POCl_3$ 氯化得到目标产物 **1**，总收率为 56%。原料 **22** 价格较贵，且后续大量 $POCl_3$ 的使用存在安全隐患，三废严重。

综上所述，已报道的 **1** 合成路线存在收率低、原料价格昂贵、使用大量有毒试剂（$POCl_3$、**15** 等）以及易燃、易爆试剂（氢化钠）等不足，需要进行合成工艺的绿色改进。

本研究设计并开发了 1 条合成新路线（图 2），以丙二腈为起始原料，首先与 **2** 发生 α- 烷基化反应，得到 2-（2,2- 二乙氧基乙基）丙二腈（**3**），然后在碱性条件下与硫脲环合，得到 4,6- 二氨基 -5-（2,2- 二乙氧基乙基）嘧啶 -2- 硫醇钾盐（**4**），再在盐酸作用下发生脱保护、环合、酸化，“一锅法”制得 4- 氨基 -7*H*- 吡咯［2,3-*d*］嘧啶 -2- 硫醇（**5**），**5** 经过氧化氢溶液氧化，脱除巯基，得到 4- 氨基 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶（**6**），最后经 Sandmeyer 反应氯代得到目标产物 **1**，总收率 49%（以 **2** 计），纯度 99.10%。

新的合成工艺有以下创新之处：①巧妙地将巯基化合物用碱成盐后直接从反应溶剂乙醇中析出，克服了巯基化合物难以纯化的技术难点，以 85%的较高收率制得化合物 **4**；②在盐酸作用下，实现脱

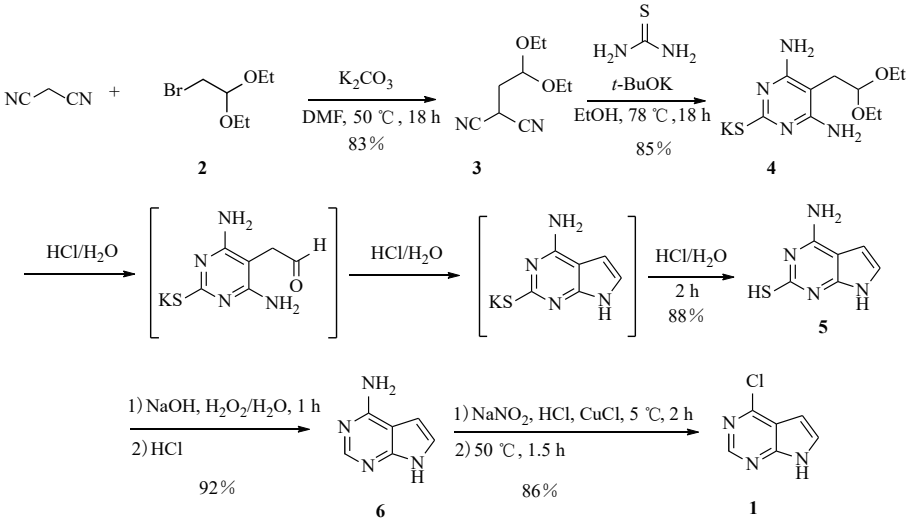


图 2 改进的 1 合成路线

Fig.2 Improved Synthetic Route of **1**

保护、环合、酸化“一锅多步”反应，得到化合物 **5**，简化了工序；③成功革除 $POCl_3$、**20**、**15** 等有毒试剂的使用，工艺安全性更有保障，特别是 $POCl_3$ 的革除，大幅减少了有害三废，绿色环保；④每步反应原料和试剂均经济易得、反应条件温和、操作简便，适合工业化生产。

实验部分

WRS-2 型微机熔点仪（上海仪电物理光学仪器有限公司）；AVANCE Ⅲ 400 型超导傅里叶变换核磁共振波谱仪（400 MHz，德国 Bruker 公司）；GCT Premier 型质谱仪（美国 Waters 公司）。

2-（2,2- 二乙氧基乙基）丙二腈（3）

在氮气保护下，向 100 mL 三口烧瓶中加入无水 DMF（25 mL）和碳酸钾（10.5 g，75.2 mmol），搅拌 10 min，向所得混悬液中缓慢加入丙二腈（上海迈瑞尔化学技术有限公司，5.0 g，75.0 mmol）。将三口烧瓶置油浴中加热至 40 ℃，反应液变为紫色，搅拌 1 h 后向反应液中缓慢滴加化合物 **2**（上海旭硕生物科技有限公司，14.5 g，71.3 mmol），约 30 min 滴毕，反应液变为黄色，升至 50 ℃搅拌反应 18 h，TLC 跟踪反应［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 1）］。反应液自然冷却至室温，加水（70 mL）搅拌 30 min 后用甲苯（30 mL×3）萃取，有机相合并后用 5% 氯化钠溶液（20 mL×3）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液经减压浓缩蒸除溶剂，得棕褐色油状物 **3**（10.8 g，83%）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 4.69（t, *J*=5.3 Hz, 1H）, 4.03（t, *J*=7.3 Hz, 1H）, 3.67 ～ 3.75（m, 2H）, 3.53 ～ 3.58（m, 2H）, 2.27 ～ 2.32（m, 2H）, 1.21 ～ 1.27（m, 6H）。

4,6- 二氨基 -5-（2,2- 二乙氧基乙基）嘧啶 -2- 硫醇钾盐（4）

在冰水浴条件下，将 **3**（5.0 g，27.4 mmol）和乙醇（60 mL）加至 250 mL 三口烧瓶中，搅拌 30 min，分 3 批加入硫脲（2.5 g，32.9 mmol），缓慢滴加叔丁醇钾（3.7 g，32.9 mmol）的乙醇（6 mL）溶液，约 20 min 滴毕，油浴加热至 78 ℃，搅拌反应 18 h，TLC 跟踪反应（条件同化合物 **3**）。反应液冷却至室温，加入乙醇（30 mL），搅拌 2 h 后抽滤，滤饼用乙醇（20 mL×3）洗涤，于 50 ℃干燥 3 h 后得淡黄色至灰白色固体 **4**（6.9 g，85%）。mp 222.6 ～ 224.5 ℃（文献[12]：223 ～ 225 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 4.92（s, 4H）, 4.40（t, *J*=5.3 Hz, 1H）, 3.55 ～ 3.65（m, 2H）, 3.36 ～ 3.42（m, 2H）, 2.41 ～ 2.43（m, 2H）, 1.03 ～ 1.11（m, 6H）。

4- 氨基 -7*H*- 吡咯［2,3-*d*］嘧啶 -2- 硫醇（5）

室温下将 **4**（5.9 g，20.0 mmol）和水（32 mL）加至 250 mL 三口烧瓶中，滴加 5 mol/L 盐酸（9.5 mL），磁力搅拌 20 min 后加水（6 mL），油浴加热至 50 ℃，搅拌反应 2 h，TLC 跟踪反应［展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 6 ∶ 1）］。反应液自然冷却至室温，滴加 10 mol/L 氢氧化钠水溶液调至 pH 7 左右，有大量固体析出，过滤，滤饼用乙腈（15 mL×3）洗涤，于 50 ℃干燥 3 h，得到灰白色固体 **5**（2.9 g，88 %）。mp 217.8 ～ 219.6 ℃（文献[12]：218 ～ 220 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.59（s, 1H）, 11.30（s, 2H）, 6.88（d, *J*=6.0 Hz, 1H）, 6.47（d, *J*=5.9 Hz, 1H）。

4- 氨基 -7*H*- 吡咯［2,3-*d*］嘧啶（6）

室温下将 **5**（1.7 g，10.0 mmol）和 1 mol/L 氢氧化钠水溶液（20 mL，20.0 mmol）加至 100 mL 三口烧瓶中，磁力搅拌至溶清，冷却至 0 ～ 5 ℃，缓慢滴加 30% 过氧化氢溶液（0.6 mL，20.0 mmol），约 15 min 滴毕，搅拌反应 1 h，TLC 跟踪反应（条件同化合物 **5**）。反应液用 36% 盐酸水溶液调至 pH 4.5 ～ 5.0，有固体析出，过滤，滤液减压浓缩，于 50 ℃减压干燥得类白色固体 **6**（1.2 g，92%）。mp 207.1 ～ 208.2 ℃（文献[12]：206 ～ 208 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.42（s, 1H）, 8.00（s, 1H）, 7.04 ～ 7.05（m, 1H）, 6.85（s, 2H）, 6.49 ～ 6.50（m, 1H）。

4- 氯 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶（1）

向 100 mL 三口烧瓶中加入氯化亚铜（1.8 g，18.0 mmol）和 36% 盐酸（10 mL）。所得氯化亚铜盐酸溶液待用。

将 **6**（1.3 g，9.7mmol）和 36 % 盐酸（3 mL，36.0 mmol）加至 100 mL 三口烧瓶中，磁力搅拌至

溶清，冷却至 0 ～ 5 ℃，缓慢滴加 33%亚硝酸钠水溶液（2.5 g，12.0 mmol），滴毕反应 2 h。缓慢滴加如上制得的氯化亚铜盐酸溶液，滴毕于室温搅拌反应 2 h 后，于油浴中加热至 50 ℃，搅拌反应 1.5 h，TLC 跟踪反应［展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 10 ∶ 1）］。反应液用砂芯漏斗过滤，滤液用饱和碳酸钠水溶液淬灭后，经二氯甲烷（15 mL×3）萃取；有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得浅灰色固体，经甲苯重结晶后得类白色固体 **1**（1.3 g，86%），纯度 99.10%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent Zorbax Eclipse Plus C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为甲醇，B 为水，梯度洗脱（0—12 min，A 95%—5%；12—14 min，A 5%；14—15 min，A 5%—95%；15—20 min：A 95%）；检测波长 254 nm；柱温 25 ℃；流速 1 mL/min］。mp 188.8 ～ 190.3 ℃（文献[9]：189 ～ 190 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.58（s, 1H）, 8.60（d, *J*=1.6 Hz, 1H）, 7.70（d, *J*=3.6 Hz, 1H）, 6.60 ～ 6.62（m, 1H）；EI-MS（*m*/*z*）: 155.01［M+2H］$^+$。

参考文献：

［1］ CHANGELIAN P S. Method of treatment of transplant rejection: US, 20050159433［P］. 2005-07-21.

［2］ 卢紫函, 陈衍安, 郑 敏. JAK抑制剂治疗难治性皮肌炎的研究进展［J］. 中国皮肤性病学杂志, 2022, **36**(5): 599-602.

［3］ 潘 奔, 陈 江, 伯恩哈德·贝格尔, 等. 制备4-氯-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶的方法: 中国, 107722012A［P］. 2018-02-23.

［4］ 尚鲁庆, 娄智勇, 王亚鑫, 等. 核苷类化合物在制备治疗肠病毒71（EV71）感染疾病药物的应用: 中国, 102526087A［P］. 2012-07-04.

［5］ 郝宝玉, 陈新志, 张维汉. 4-氯-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶与2,4-二氯-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶的合成研究［J］. 有机化学, 2010, **30**(6): 918-922.

［6］ 占 莉, 尤东磊, 伍彦仟, 等. 一种4-氯-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］-嘧啶的合成方法: 中国, 107011347A［P］. 2017-08-04.

［7］ 叶家海, 穆灿灿. 一种制备4-氯-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶的制备方法: 中国, 110343112A［P］. 2019-10-18.

［8］ 陈 林, 张 艳. 一种4-吡咯并嘧啶的制备方法: 中国, 101830904A［P］. 2010-09-15.

［9］ 未本美, 张智勇, 戴志群, 等. 4-氯吡咯［2,3-*d*］嘧啶的合成［J］. 化学试剂, 2007, **29**(5): 301-302.

［10］ 王保林, 戚聿新, 刘 康, 等. 一种4-氯-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］-嘧啶的制备方法: 中国, 110386936A［P］. 2019-10-29.

［11］ 林志刚, 徐 军, 江岳恒. 一种4-氯吡咯并嘧啶的制备方法: 中国, 105622616A［P］. 2016-06-01.

［12］ EL-GAMAL M I, OH C H. Diarylureas and diarylamides with pyrrolo［2,3-*d*］pyrimidine scaffold as broad-spectrum anticancer agents［J］. *Chem Pharm Bull*, 2014, **62**(1): 25-34.