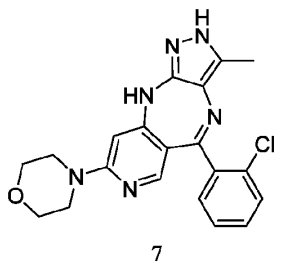


权 利 要 求

1. 一种式 7 抗肿瘤化合物的合成方法，其特征在于，包括如下步骤：



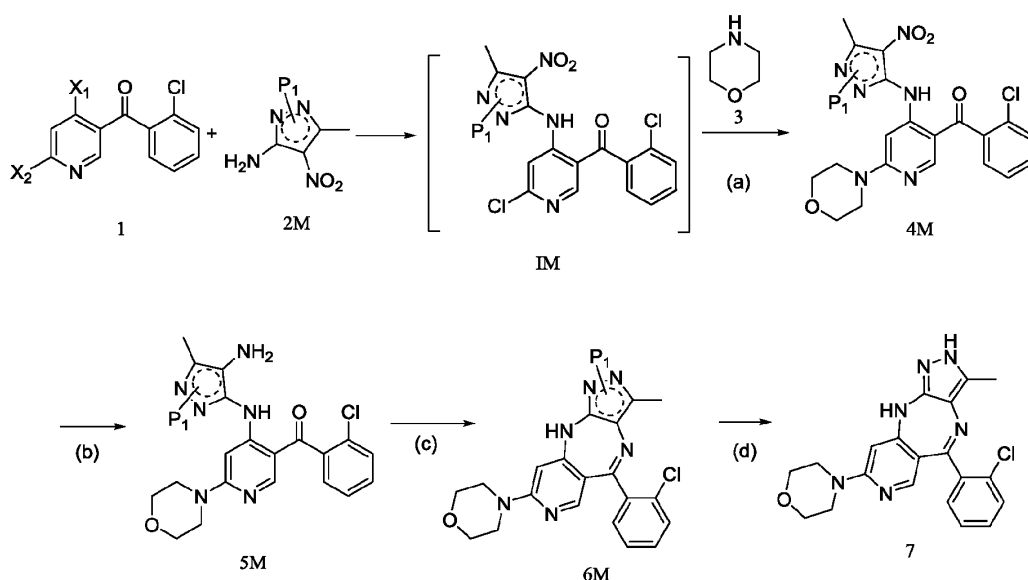
(a) 于有机溶剂中，将式 1 化合物与式 2M 化合物在碱的作用下发生芳香亲核取代反应得到式 IM 化合物，式 IM 化合物经分离或者不经分离，与式 3 化合物继续发生芳香亲核取代反应，例如与式 3 化合物在碱性条件下继续发生芳香亲核取代反应，得到式 4M 化合物；

(b) 于有机溶剂中，将所述式 4M 化合物在催化剂的作用下发生还原反应，得到式 5M 化合物；

(c) 于有机溶剂中，将所述式 5M 化合物在酸的作用下关环，得到式 6M 化合物；

(d) 于有机溶剂中，将所述式 6M 化合物脱去氨基保护基，得到式 7 抗肿瘤化合物；

反应式如下：



其中， X_1 和 X_2 分别选自卤素； P_1 为氨基保护基，优选地， P_1 选自 Boc、Cbz、Tos、Fmoc、PMB、MOM、EOM、tBu、Bn、Ac、SEM、Trt 或 THP，例如 Boc、

Cbz、Tos、Fmoc、PMB、Trt 或 THP; P_1 与所在环上的任一 N 原子相连, 优选地 P_1 与所在环上的甲基邻位的 N 原子相连。

2. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其特征在于, 步骤 (a) 中, 所述有机溶剂选自 2-甲基四氢呋喃、乙腈、四氢呋喃和甲苯中的一种或几种; 所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钠、碳酸铯、三乙烯二胺、叔丁醇钠、叔丁醇钾、双三甲基硅基胺基锂和六甲基二硅基氮烷钠中的一种或几种;

任选地步骤 (a) 中,

反应压力为 0 至 10MPa (表压), 例如常压;

反应时间为 1-96 小时, 例如 17 小时; 反应温度可以为回流温度;

特别地, 在式 1 化合物与式 2M 化合物在碱的作用下发生芳香亲核取代反应中, 反应时间为 3-18 小时, 例如反应时间为 3-8 小时; 反应温度为 40℃ 至 70℃, 例如反应温度为 40℃ 至 60℃;

特别地, 在与式 3 化合物继续发生芳香亲核取代反应中, 反应时间为 8 小时至 16 小时, 例如, 13 小时至 16 小时; 反应温度可以为回流温度;

比例为:

溶剂: 式 1 化合物: 式 2M 化合物: 式 3 化合物: 碱=0.5-60L: 0.1-11 摩尔: 1 摩尔: 0.3-30 摩尔: 0.2-25 摩尔; 例如, 5.8L: 1.1 摩尔: 1 摩尔: 3 摩尔: 2.5 摩尔;

特别地, 在式 1 化合物与式 2M 化合物在碱的作用下发生芳香亲核取代反应中加入硫酸镁, 在与式 3 化合物继续发生芳香亲核取代反应中加入醋酸,

比例为:

溶剂: 式 1 化合物: 式 2M 化合物: 式 3 化合物: 碱: 硫酸镁: 醋酸=0.5-60L: 0.1-11 摩尔: 1 摩尔: 0.3-30 摩尔: 0.2-25 摩尔: 0.2-20 摩尔: 0.1-15 摩尔, 例如, 5.8L: 1.1 摩尔: 1 摩尔: 3 摩尔: 2.5 摩尔: 1.6 摩尔: 1.5 摩尔;

步骤 (a) 中所述的碱性条件, 可以以吗啉作碱, 不额外加入其他碱, 也可以额外加入如氢氧化钠、氢氧化钠、碳酸铯、三乙烯二胺、叔丁醇钠、叔丁醇钾、双三甲基硅基胺基锂和六甲基二硅基氮烷钠中的一种或几种。

3. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其特征在于, 步骤 (b) 中, 所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、醋酸和乙腈中一种或几种; 所述催化剂选自铁粉、氧化铂、Pt/C、Pd(OH)₂/C、Rh/C 或 Pd/C;

任选地步骤 (b) 中, 当催化剂为铁粉时, 反应时间为 1-96 小时, 例如 15-24 小时; 反应压力为 0 至 10MPa (表压), 例如常压; 反应温度为回流温度;

比例为:

有机溶剂：式 4M 化合物：催化剂=1-130L：1 摩尔：1 至 150 摩尔，例如 13L：1 摩尔：10-18 摩尔，例如 13L：1 摩尔：14-18 摩尔，例如 13L：1 摩尔：15 摩尔；

特别地，当催化剂为铁粉时：步骤（b）中还加入数量为 0.05-5 摩尔当量，例如 0.5 摩尔当量的氯化铵；溶剂为乙醇与四氢呋喃的混合溶剂，例如，乙醇与四氢呋喃的体积比为（6 至 10）：10；

特别地，步骤（b）中，当催化剂为氧化铂、Pt/C、Pd(OH)₂/C、Rh/C 或 Pd/C 时，反应在氢气气氛下在 30℃至 80℃下进行 20 小时至 80 小时；例如，反应在氢气气氛下在 60℃至 80℃下进行 20 小时至 72 小时；反应压力为大于 0 至 10MPa（表压），例如 0.5-2MPa；比例为溶剂：式 4M 化合物：催化剂=1-50mL：1 克：0.03 至 0.2 克，例如 22 mL：1 克：0.1 克；

任选地步骤（b）中，步骤（b）中还加入少量的水，例如，水与四氢呋喃的体积比为（0.2 至 2）：10。

4. 根据前述权利要求中任一项的方法，其特征在于，步骤（c）中，所述酸选自三氟乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、甲酸、乙酸和盐酸中的一种或几种；所述有机溶剂选自二氯甲烷、甲醇、乙醇和异丙醇中的至少一种；

任选地步骤（c）中，反应时间为 1-96 小时，例如 1.5-3 小时；反应压力为 0 至 10MPa（表压），例如常压；反应温度为回流温度；比例为溶剂：式 5M 化合物：酸=0.5-70L：1 摩尔：0.220 摩尔，例如 6.6L：1 摩尔：2 摩尔。

5. 根据前述权利要求中任一项的方法，其特征在于，步骤（c）具体为：式 5M 化合物于异丙醇中，在三氟乙酸的作用下回流反应 1 小时至 3 小时。

6. 根据前述权利要求中任一项的方法，其特征在于，步骤（d）中，所述有机溶剂选自甲苯、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇和异丙醇中的一种或几种；

步骤（d）中，还加入酸，所述酸选自甲酸、乙酸、盐酸、甲磺酸和三氟乙酸中的至少一种；

步骤（d）中，还加入除溶剂以外的醇或酚；所述醇选自甲醇和/或乙醇，所述酚选自苯酚和/或对甲氧基苯酚；

任选地步骤（d）中，反应时间为 1-96 小时，例如 17 小时；反应压力为 0 至 10MPa（表压），例如常压；反应温度为回流温度；比例为溶剂：式 6M 化合物：酸：醇或酚=10-800L：1 摩尔：0.1 至 10 摩尔：0.2 至 20 摩尔，例如 84L：1 摩尔：1 摩尔：2 摩尔。

7. 根据前述权利要求中任一项的方法，其特征在于，还包括合成式 2M 化

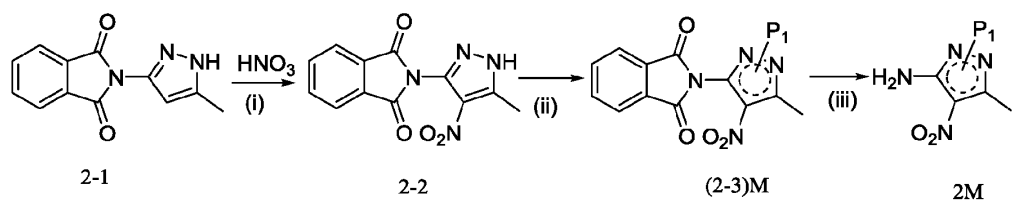
化合物的步骤:

(i) 于溶剂中, 如浓硫酸、醋酸酐、醋酸中, 将式 2-1 化合物 (例如, 1 摩尔当量) 与硝酸 (例如, 1-2 摩尔当量) 发生硝化反应 (反应时间: 0.5-2 小时, 反应温度: 10-20℃), 得到式 2-2 化合物;

(ii) 于有机溶剂如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷和乙腈中的一种或几种中, 将所述式 2-2 化合物 (例如, 1 摩尔当量) 与氨基保护试剂 (例如 1-1.5 摩尔当量) 发生氨基保护反应 (反应时间 1-48 小时, 反应温度 60-100℃), 得到式(2-3)M 化合物;

(iii) 于有机溶剂如乙醇、四氢呋喃和乙腈中的一种或几种中, 将所述式(2-3)M 化合物 (例如, 1 摩尔当量) 脱去邻苯二甲酰基 (例如, 反应时间: 1-3 小时, 反应温度: 回流温度), 得到式 2M 化合物;

反应式如下:



其中, 所述氨基保护试剂为 Boc_2O 、 CbzCl 、 TosCl 、 FmocCl 、 PMBBr 、 MOMCl 、 EOMCl 、叔丁醇、异丁烯、 BnCl 、乙酸酐、 SEMCl 、 TrtCl 或 DHP , 例如 Boc_2O 、 CbzCl 、 TosCl 、 FmocCl 、 PMBBr 、 TrtCl 或 DHP ; P_1 选自 Boc 、 Cbz 、 Tos 、 Fmoc 、 PMB 、 MOM 、 EOM 、 tBu 、 Bn 、 Ac 、 SEM 、 Trt 或 THP , 例如 Boc 、 Cbz 、 Tos 、 Fmoc 、 PMB 、 Trt 或 THP ; P_1 与所在环上的任一 N 原子相连, 优选地 P_1 与所在环上的甲基邻位的 N 原子相连。

8. 根据权利要求 7 的方法, 其特征在于,

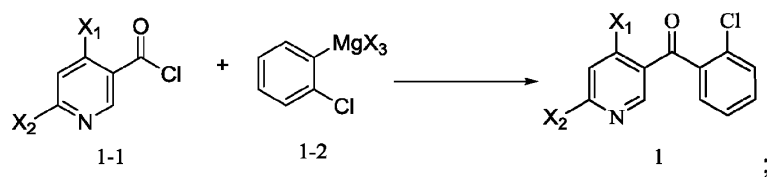
当所述氨基保护试剂为 TrtCl , 步骤 (ii) 的反应条件为: 在碱的作用下, 60℃ 至 100℃ 下反应 1 小时至 48 小时;

当所述氨基保护试剂为 DHP , 步骤 (ii) 的反应条件为: 在对甲苯磺酸或吡啶对甲苯磺酸盐的作用下, 60℃ 至 100℃ 下回流反应 3 小时至 48 小时。

9. 根据前述权利要求中任一项的方法, 其特征在于, 还包括合成式 1 化合物的步骤:

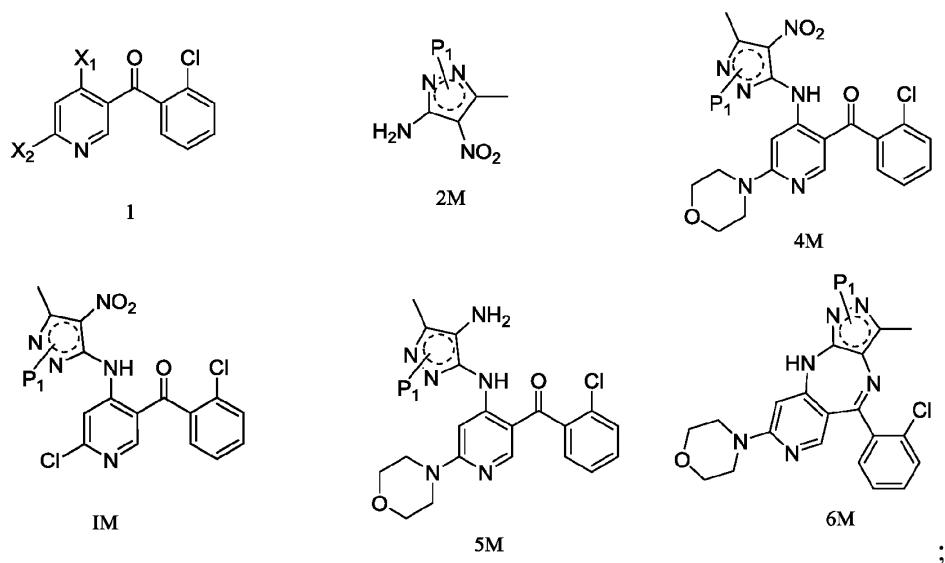
于有机溶剂如 THF 中, 将式 1-1 化合物 (例如, 1 至 2 摩尔当量) 与式 1-2 化合物 (例如, 1 至 2 摩尔当量) 发生偶联反应 (反应时间: 2-4 小时, 反应温度: 于 -70 至 60℃), 得到式 1 化合物;

反应式如下:



其中, X_1 、 X_2 和 X_3 分别选自卤素; 优选地, X_1 、 X_2 和 X_3 分别选自氯。

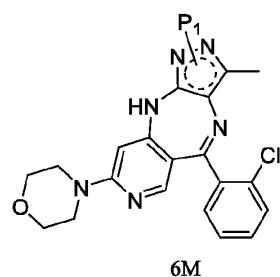
10. 一种制备式 7 抗肿瘤化合物的中间体, 其特征在于, 具有以下结构式:



其中, X_1 和 X_2 分别选自卤素;

P_1 选自 Trt 或 THP; P_1 与所在环上的任一 N 原子相连, 优选地 P_1 与所在环上的甲基邻位的 N 原子相连。

11. 一种制备式 7 抗肿瘤化合物的中间体, 其特征在于, 具有以下结构式:



其中, P_1 选自 Trt 或 THP; P_1 与所在环上的任一 N 原子相连, 优选地 P_1 与所在环上的甲基邻位的 N 原子相连;

该式 6M 为含有 1 分子三氟乙酸与 1 分子异丙醇的复合物。