

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 2 月 13 日 (13.02.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/022975 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07C 275/28 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/079788
- (22) 国际申请日: 2012 年 8 月 7 日 (07.08.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海创诺医药集团有限公司 (SHANGHAI ACEBRIGHT PHARMACEUTICALS GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路 351 号 2 号楼 687-21 室, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 安晓霞 (AN, Xiaoxia) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张衡路 1999 号, Shanghai 201203 (CN)。 吕峰 (LV, Feng) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张衡路 1999 号, Shanghai 201203 (CN)。 闫丽 (YAN, Li) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张衡路 1999 号, Shanghai 201203 (CN)。 王关兴 (WANG, Guanxing) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张衡路 1999 号, Shanghai 201203 (CN)。 李慧超 (LI, Huichao) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张衡路 1999 号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

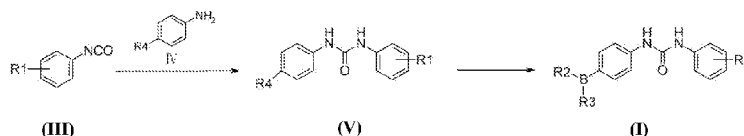
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: N-(4-(3-AMINO-1H-INDAZOL-4-YL)PHENYL)-N'-(2-FLUORO-5-METHYLPHENYL)CARBAMIDE AND PREPARATION METHOD FOR INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲及其中间体的制备方法



(57) Abstract: Provided in the present invention are N-(4-(3-amino-1H-indazol-4-yl)phenyl)-N'-(2-fluoro-5-methyl phenyl)carbamide and a preparation method for the intermediate thereof. In particular, provided in the present invention is a method for preparing a boric acid ester compound of formula I, comprising the steps of: reacting a compound of formula (III) with a compound of formula (IV) to form a compound of formula (V) and reacting the compound of formula (V) with a boron reagent to form a compound of formula (I). This method has features such as a convenient reaction, easily obtained intermediate, a high yield, a purity of product up to above 98.5%, low raw material costs etc., and is suitable for industrial production.

(57) 摘要: 本发明提供了 N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲及其中间体的制备方法。具体地, 本发明提供了一种式 I 硼酸酯化合物的制备方法, 包括步骤: 式 III 化合物与式 IV 化合物反应生成式 V 化合物, 以及式 V 化合物与硼试剂反应, 生成式 I 化合物。本方法具有反应方便, 中间体易得, 收率高, 产品纯度可达 98.5% 以上, 原料成本低等特点, 适合工业化生产。

WO 2014/022975 A1

N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲 及其中间体的制备方法

技术领域

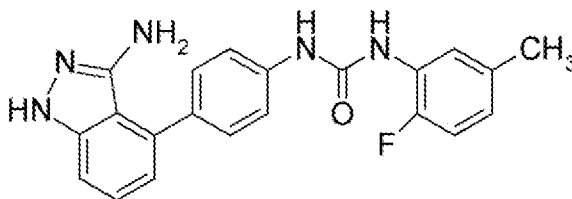
5 本发明属于药物合成领域，具体地，本发明涉及一种 N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲及其中间体硼酸酯化合物的制备方法。

背景技术

10 血管生成是毛细血管从已存在的血管网络中生长出来的生理过程，可满足组织生成时的营养供给，对于肿瘤的维持或生长至关重要，因此，血管生成抑制剂被认为是癌症治疗的有效手段。血管内皮蛋白的受体酪氨酸激酶(RTK)在血管生成过程中具有重要作用，可作为抗肿瘤药作用靶点。

15 雅培公司已开发出一系列 RTK 抑制剂(WO2004113304A1)，包括吡唑、苯并异噻唑和苯并异噻唑激酶抑制剂，它们可在纳摩尔水平特异性抑制所有血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板生长因子受体(PDGFR)家族酪氨酸激酶(TK)活性，其中，N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲就是最有开发前景的候选化合物之一。

N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲(Linifanib, ABT-869)结构式为：

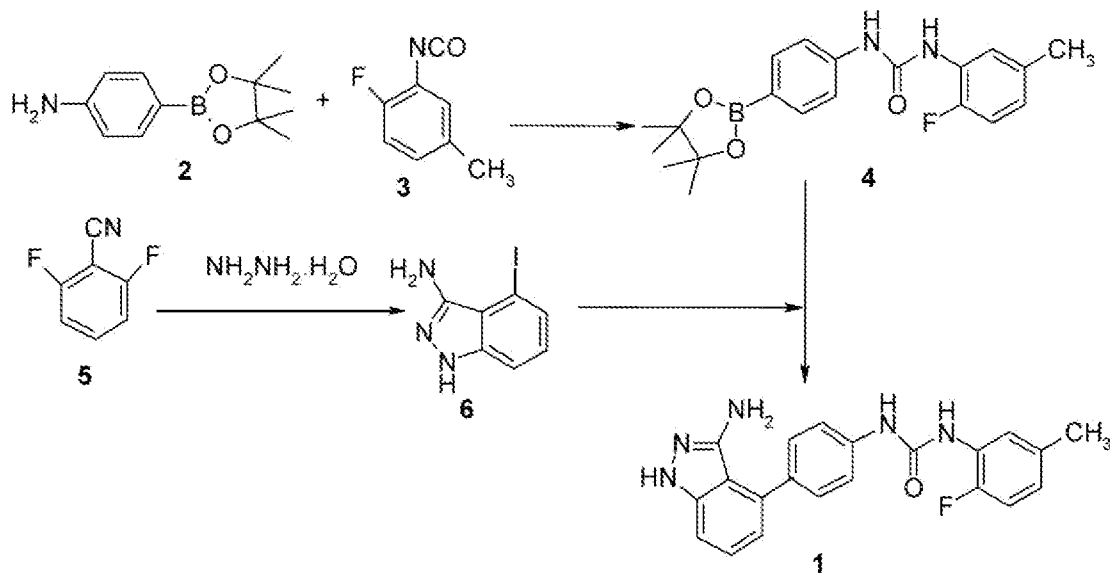


1

20

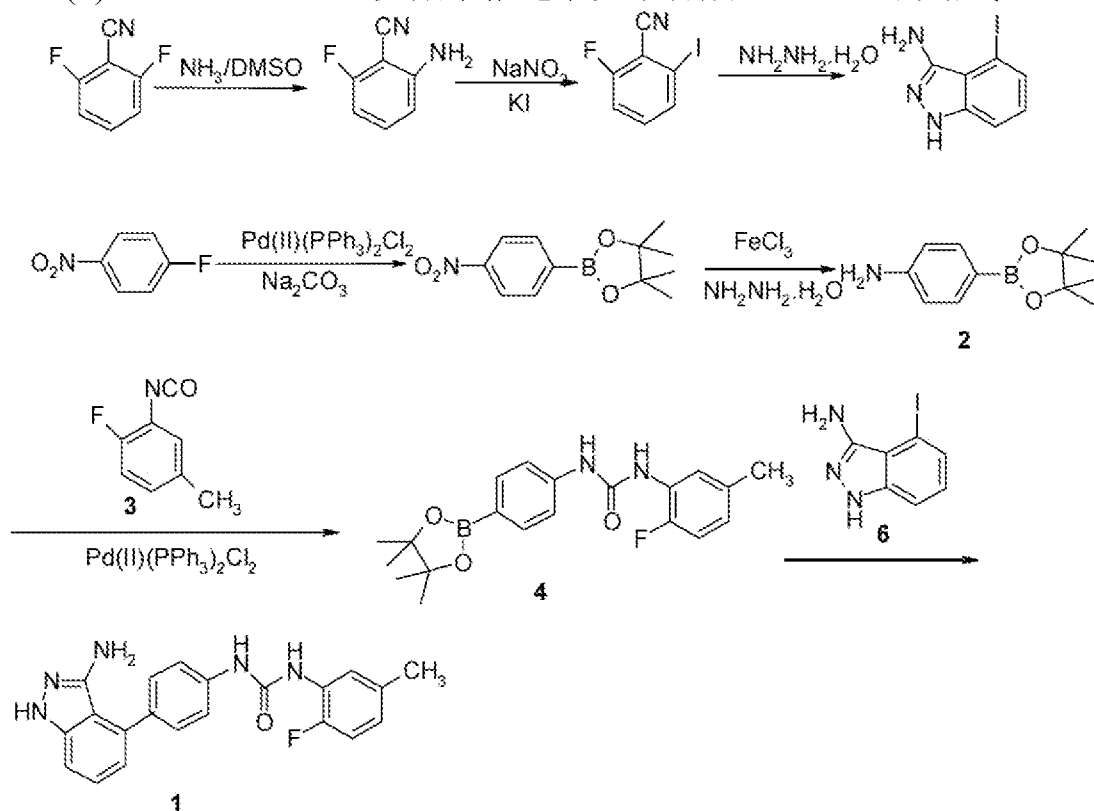
临床前研究结果表明，其抗肿瘤活性显著，在不同动物中均显示良好的药理学性质，目前正在进行本品的多项临床试验，以评价其对多种恶性肿瘤，包括肾癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌和急性髓样白血病的疗效。

25 2009 年，Albert W. Kruger 等在文献 Org. Pro. Res. Dev. 2009, 13, 1419-1425 中公开了以下合成路线：



该路线中，得到中间体化合物 4(即本发明所要合成的化合物之一——式 VI 化合物)所用的原料 4-氨基苯硼酸频那醇酯 2 和异氰酸 2-氟-5-甲基苯酯 3 价格昂贵且不易得，原料成本高，不适合工业化生产。

5 为了解决原料 4-氨基苯硼酸频那醇酯的问题，刘海龙等在《中国药物化学杂志》，22(1)，26-28，2012。文献中报道了如下合成 ABT-869 的路线：



上述路线自行合成 4-氨基苯硼酸频那醇酯，但要经历 5 步反应，路线长。得到中间体 4 的收率仅有 38%左右，所以同样不适合工业化生产。

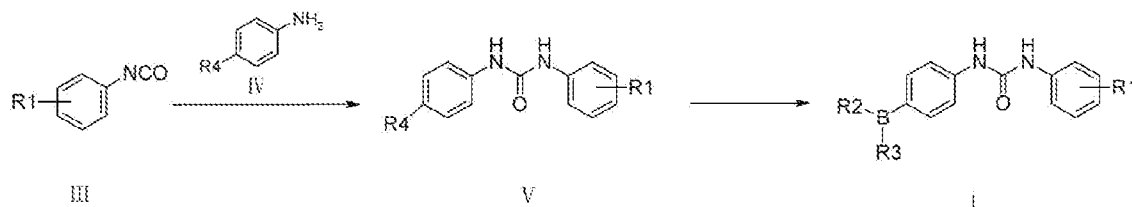
综上所述,本领域迫切需要开发成本低、适合工业化生产的高效制备 N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲及类似化合物的工艺。

发明内容

5 本发明的目的就是提供一种新颖的制备 N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲(ABT-869)及其中间体的方法,该工艺解决了现有技术因原料价格昂贵或路线长、收率低导致生产成本高的问题。

本发明的第一方面提供了一种式 I 化合物的制备方法,该方法包括以下步骤:

- 10 1) 在碱存在下,式 III 化合物与式 IV 化合物反应,形成式 V 化合物;
2) 在碱和钯催化剂的存在下,式 V 化合物与硼试剂反应,形成式 I 化合物;



上述各式中,

15 R1 为位于苯环上任意位置的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)取代基,各 R1 可相同或不同且独立地选自下组:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或 C₁₋₆烷氧基;

20 R2 和 R3 独立地为羟基或 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆酰氧基,或者 R2 和 R3 共同构成取代或未取代的 C₁₋₈烷二氧基、C₆₋₁₀芳二氧基,或 C₁₋₈环烷二氧基;其中所述取代是具有一个或多个(如 1-5 个或 1-3 个)选自下组的取代基: C₁₋₆烷基、卤素、苯基、苄基、-CH₂-、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆酰基、C₁₋₆酰氧基、C₁₋₆烷氧羰基;

R4 选自下组: H、F、Cl、Br、I。

在另一优选例中, R2 和 R3 独立地为羟基或 C₁₋₄烷氧基。

在另一优选例中, R1 为两个位于苯环任意位置的相同或不同的取代基,所述取代基选自: F、Cl、Br、I、C₁₋₆烷基;和/或

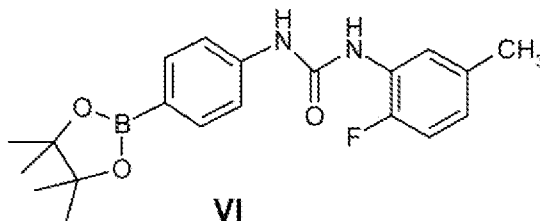
25 R2 和 R3 共同构成取代或未取代的 C₂₋₈烷二氧基,其中所述取代的定义如前所述;和/或

R4 为 Cl 或 Br。

在另一优选例中,作为取代基时,所述的苯基包括取代或未取代的苯基,所述苄

基包括取代或未取代的苄基,并且所述的取代指具有一个或多个(如 1-5 个或 1-3 个)选自下组的取代基: C₁₋₆ 烷基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、OH、NH₃。

在另一优选例中,所述的式 I 化合物为如下结构:



5 在另一优选例中,步骤 1)和步骤 2)中所述的碱选自有机碱或无机碱;

优选地,所述的有机碱选自下组:三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺、吡啶或其组合;更佳地,所述的碱为三乙胺或二异丙基乙胺;

在另一优选例中,所述的无机碱选自醋酸钠、醋酸钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾或其组合。

在另一优选例中,所述的碱性试剂选自醋酸钠、醋酸钾、碳酸氢钠、碳酸钾,或其组合。

在另一优选例中,步骤 1)和步骤 2)的碱是相同的。

在另一优选例中,步骤 1)中碱的用量与式 III 化合物的摩尔比为 0.5~5: 1, 更佳地为 2~3.5: 1。

在另一优选例中,步骤 1)中式 IV 化合物与式 III 化合物的摩尔比为 0.2~1: 1, 优选 0.8~1: 1。

在另一优选例中,步骤 1)中反应温度为-20~100℃,更佳地,反应温度为-10~50℃。

20 在另一优选例中,步骤 1)中反应时间为 0.5~24 小时,更佳地 1~12 小时。

在另一优选例中,步骤 2)中所述的硼试剂选自下组:二氧化二硼、四甲氧基二硼酸酯、四乙氧基二硼酸酯、四正丁氧基二硼酸酯、四异丙氧基二硼酸酯、四正丙氧基二硼酸酯、双联邻苯二酚硼酸酯、双联频哪醇硼酸酯、联硼酸新戊二醇酯、双[(-)-蒎烷二醇]二硼酯、双(二异丙基-L-酒石酸二乙酯)二硼酸酯、双(1S,2S,3R,5S)(+)-蒎烷二醇二硼酯、双联(2-甲基-2,4-戊二醇)硼酸酯、双联(2,4-二甲基-2,4-戊二醇)硼酸酯、双联(D-酒石酸二乙酯)硼酸酯、或其组合。

在另一优选例中,所述硼试剂选自双联邻苯二酚硼酸酯、双联频哪醇硼酸酯、双

联(D-酒石酸二乙酯)硼酸酯；更佳地为双联频哪醇硼酸酯。

在另一优选例中，所述硼试剂的用量与式 V 化合物的摩尔比为 0.8~5: 1，优选 1~1.5: 1。

在另一优选例中，步骤 2)中所述的碱的用量与式 V 化合物的摩尔比为 0.5~5: 1，
5 优选 2~3.5: 1；和/或

步骤 2)中所述的钯催化剂选自 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、四三苯基磷钯、钯碳、醋酸钯，或其组合，优选 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、四三苯基磷钯；和/或

步骤 2)中所述的钯催化剂的用量与式 V 化合物的摩尔比为 0.01~0.2: 1，优选为 0.02~0.08:1。

10 在另一优选例中，步骤 2)中反应温度为 20~150℃，优选 60~100℃。

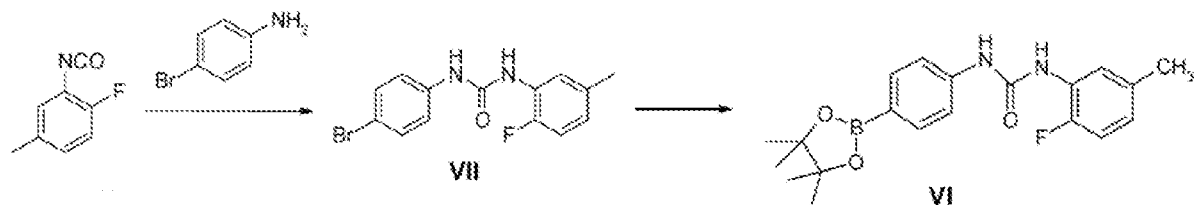
在另一优选例中，步骤 2)中反应时间为 0.5~24 小时，更佳地 1~12 小时。

在另一优选例中，该方法包括如下步骤：

i) 在碱存在下，异氰酸 2-氟-5-甲基苯酯与对溴苯胺反应，形成式 VII 化合物；

和

15 ii) 在惰性溶剂中，在碱和钯催化剂存在下，式 VII 化合物与硼试剂反应，形成式 VI 化合物：



在另一优选例中，步骤 i)的反应温度为-10~50℃。

在另一优选例中，步骤 ii)的反应温度为 60~100℃。

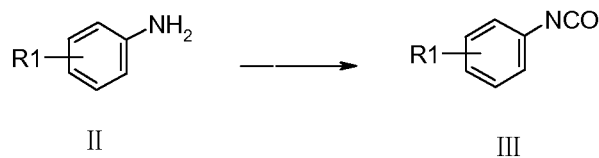
20 在另一优选例中，步骤 i)中的碱为二异丙基乙胺。

在另一优选例中，步骤 ii)中，惰性溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜、或其组合。

在另一优选例中，步骤 ii)中 VII 化合物与硼试剂、碱、钯催化剂的摩尔比为 1: 0.8~5: 0.5~5: 0.01~0.2；更佳地为 1: 1 ~1.5: 2~3.5: 0.02~0.08。

25 在另一优选例中，所述方法还包括通过以下步骤制备式 III 化合物：

1a) 在惰性溶剂中，在碱存在下，式 II 化合物与三光气反应，形成式 III 化合物：



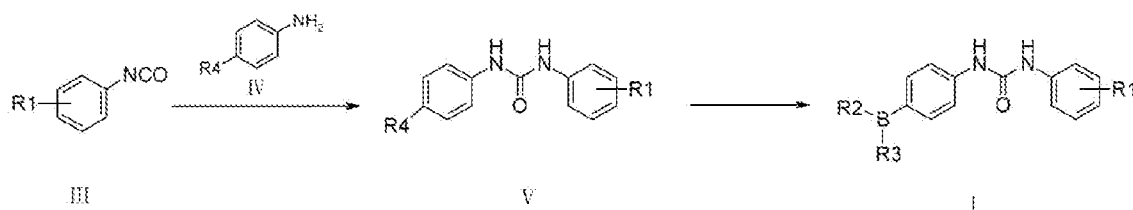
上述各式中，R1 为位于苯环上任意位置的一个或多个取代基，各 R1 可相同或不同且独立地选自下组：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

在另一优选例中，步骤 1a) 中，所述的碱为有机碱(如二异丙基乙胺等)。

- 5 在另一优选例中，步骤 1a) 中，所述的惰性溶剂为有机溶剂，选自酯类溶剂、卤代烃溶剂、醚类溶剂、芳香烃溶剂、或其组合；更佳地，所述的有机溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷、四氢呋喃，或其组合。

本发明的第二方面，提供了一种式 A 化合物的制备方法，包括步骤：

- 1) 在碱存在下，式 III 化合物与式 IV 化合物反应，形成式 V 化合物；
10 2) 在碱和钯催化剂的存在下，式 V 化合物与硼试剂反应，形成式 I 化合物；



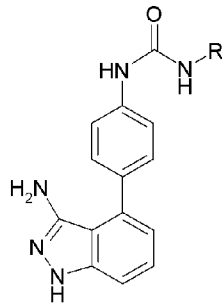
上述各式中，

R1 为位于苯环上任意位置的一个或多个取代基，各 R1 可相同或不同且独立地选自下组：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

- 15 R2 和 R3 独立地为羟基或 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 酰氧基，或者 R2 和 R3 共同构成取代或未取代的 C₁₋₈ 烷二氧基、C₆₋₁₀ 芳二氧基，或 C₁₋₈ 环烷二氧基；其中所述取代是具有一个或多个选自下组的取代基：C₁₋₆ 烷基、卤素、苯基、苄基、-CH₂-、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 酰氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基；

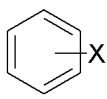
R4 选自下组：H、卤素；

- 20 3) 将式 I 化合物与 3-氨基-4-碘吡啶反应，形成式 A 化合物，



A



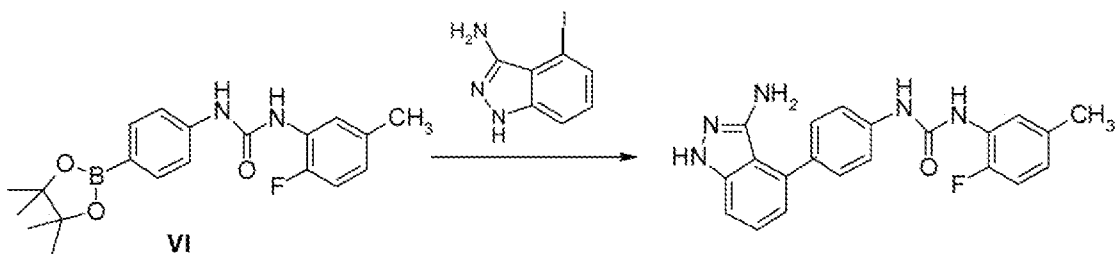
式中, R 为 , 且 X 为位于苯环上任意位置的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)取代基, 各 R1 可相同或不同且独立地选自下组: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

- 5 更佳地, X 为 H、o-F、m-F、p-F、o-Me、m-Me、P-Me、m-Et、m-Cl、m-Br、m-CF₃、m-OH、2-F-5-Me、4-F-3-Me、3-F-Me、2-F-5-CF₃、2-Cl-5-Cl、2-Me-4-Me、3-F-4-OMe、2-Br-4-Me、2-Me-5-CF₃。

在另一优选例中, 所述的式 I 化合物是式 VI 化合物, 且式 A 化合物是 ABT-869。

- 10 在本发明的第三方面, 提供了一种 N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲的制备方法, 包括步骤:

将式 VI 化合物与 3-氨基-4-碘吡唑反应, 形成 N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲:



所述方法还包括: 用本发明第一方面中所述的方法制备式 VI 化合物。

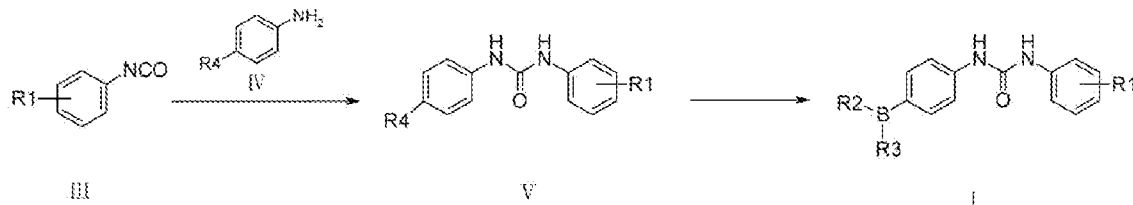
15

应理解, 在本发明范围内中, 本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合, 从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅, 在此不再一一累述。

20 具体实施方式

本发明人经过广泛而深入的研究, 首次开发了一种通过以下反应, 高效、低

成本地制备式 I 化合物的工艺:



通过该工艺制得的式 I 化合物可用作化学合成的中间体, 用于合成药物。代表性的药物包括(但并不限于): WO2004113304A1 中所公开的吲唑、苯并异噻唑和苯并异噻唑激酶抑制剂。

以式 VI 中间体(一种优选的式 I 化合物)为例, 通过该式 VI 中间体可以低成本、高效地制备化合物 ABT-869, 因而非常适合工业化生产。其他式 I 中间体, 通过离去基团-B(R2)(R3)的类似反应, 可以制备与 ABT-869 类似的式 A 化合物。

术语

如本发明所用, 术语“ABT-869”、“化合物 ABT-869”、或“Linifanib”可互换使用, 都指化合物 N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲或其药学上可接受的盐。

如本文所用, 术语“C₁₋₆ 烷基”指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

术语“C₁₋₆ 烷氧基”指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或类似基团。

术语“C₁₋₆ 酰基”指具有 1-6 个碳原子的酰基, 例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、异丁酰基、仲丁酰基、叔丁酰基、或类似基团。

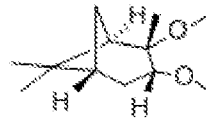
术语“C₁₋₆ 酰氧基”指具有 1-6 个碳原子的酰氧基, 例如甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、仲丁酰氧基、叔丁酰氧基、或类似基团。

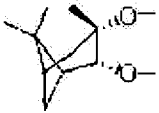
术语“C₁₋₆ 烷氧羰基”指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧羰基, 例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、或类似基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴、或碘。术语“卤代的”指被相同或不同的一个或多个上述卤原子取代的基团, 例如三氟甲基、五氟乙基、或类似基团。

术语“C₁₋₈ 烷二氧基”指具有 1-8 个碳原子的直链或支链烷二氧基, 如-OC₁₋₈ 烷基 O-、-OCH₂CH₂O-、-OCH₂CH₂CH₂O-、-OCH₂CH(CH₃)CH₂O-、-OCH₂CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂O-、-OCH₂C(CH₃)₂CH₂O-、或类似基团。

术语“C₁₋₈ 环烷二氧基”指具有 1-8 个碳原子的环烷二氧基或桥环烷二氧基,

5 如 1,2-二氧基环己烷、1,3-二氧基环己烷、(-)-蒎烷二氧基 ()、

(1S,2S,3R,5S)(+)-蒎烷二氧基 ()、或类似基团。

术语“苯基”包括未取代的和取代的苯基, 其中取代指苯环上一个或多个氢原子被替换成卤素原子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、或类似基团。

10 术语“C₆₋₁₀ 芳二氧基”指具有 6-10 个碳原子的芳二氧基, 如 1,2-二氧基苯、1,2-二氧基萘、或类似基团。

术语“BTC”指三光气, 分子式为 C₃H₆O₃。

术语“酯类溶剂”指具有 2-20 个(较佳地 2-10 个)碳原子的酯类有机溶剂, 例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、乙酸戊酯、乙酸己酯、乙酸庚酯、乙酸癸酯、乙二醇二乙酸酯, 或类似溶剂。

15 术语“醚类溶剂”指具有 2-20 个(较佳地 2-10 个)碳原子的直链或支链烷氧基, 例如乙醚、丙醚、异丙醚、乙基正丁基醚、二正丁醚、二戊醚、四氢呋喃、环氧乙烷、环氧丙烷、1,3-二氧杂环戊烷、或类似溶剂。

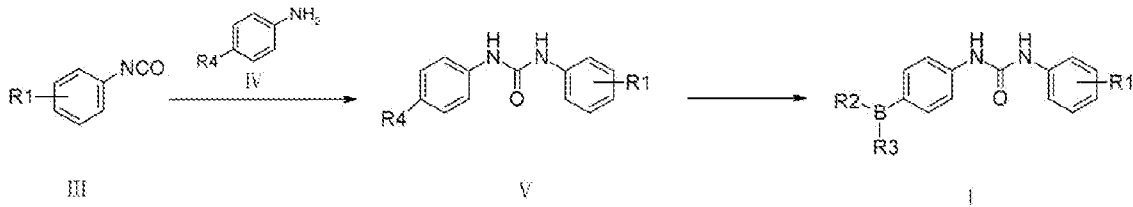
制备方法

20 本发明通式(I)所示化合物或化合物 ABT-869 可通过如下的方法制得。然而应理解, 下文中所给出的方法具体条件, 例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等, 是示例性的并不起限定作用。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得, 这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。

25 在本发明的制备方法中, 各反应通常在惰性溶剂中, 反应温度为-20℃至回流温度(优选-10℃至 100℃)下进行。反应时间通常为 0.1-24 小时, 较佳地为 0.5-18 小时。

式 I 化合物的制备

式 I 化合物可如下制备:



在碱存在下, 式 III 化合物与式 IV 化合物反应, 形成式 V 化合物; 然后, 在碱和钯催化剂的存在下, 式 V 化合物与硼试剂反应, 形成式 I 化合物。

原料式 III 化合物和式 IV 化合物可通过常规方法制备或可购买得到。

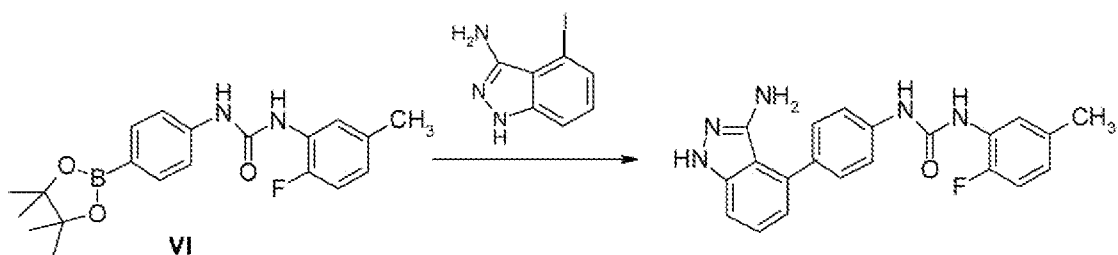
在本发明中, 代表性的硼试剂包括(但不限于): 二氧化二硼、四甲氧基二硼酸酯、四乙氧基二硼酸酯、四正丁氧基二硼酸酯、四异丙氧基二硼酸酯、四正丙氧基二硼酸酯、双联邻苯二酚硼酸酯、双联频哪醇硼酸酯、联硼酸新戊二醇酯、双[(-)-蒎烷二醇]二硼酯、双(二异丙基-L-酒石酸二乙酯)二硼酸酯、双(1S,2S,3R,5S)(+)-蒎烷二醇二硼酯、双联(2-甲基-2,4-戊二醇)硼酸酯、双联(2,4-二甲基-2,4-戊二醇)硼酸酯、双联(D-酒石酸二乙酯)硼酸酯、或其组合。

优选地, 所述硼试剂选自双联邻苯二酚硼酸酯、双联频哪醇硼酸酯、双联(D-酒石酸二乙酯)硼酸酯; 更佳地为双联频哪醇硼酸酯。

化合物 ABT-869 的制备

化合物 ABT-869 可通过中间体式 VI 化合物, 如下制备:

将式 VI 化合物与 3-氨基-4-碘吲唑反应, 形成 N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲:



与现有技术相比, 本发明具有以下优势:

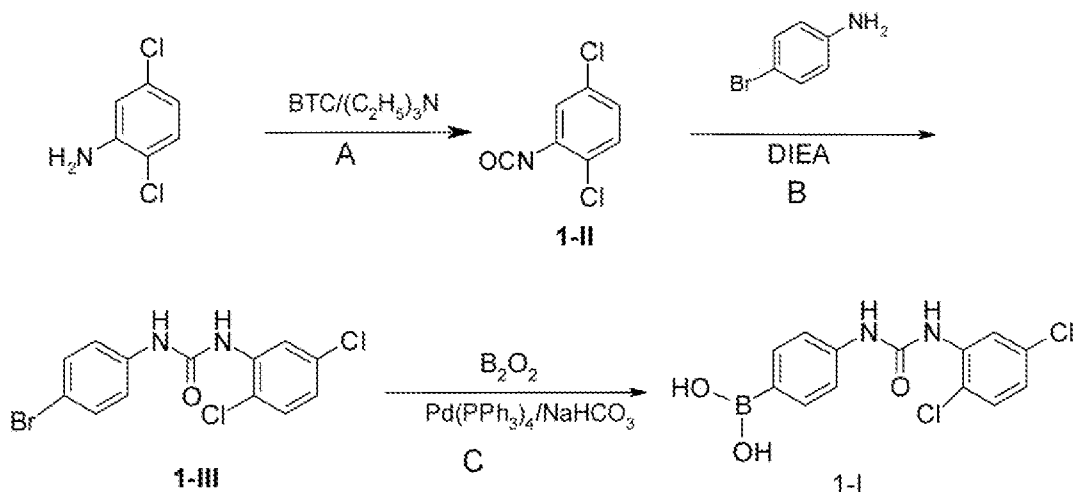
1、本发明方法可以很方便地得到 N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲关键中间体硼酸酯化合物。

3、本发明方法可方便地制得高纯度的 ABT-869，产品纯度可达 98% 以上。

4、原料成本低，适合工业化生产。

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不适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，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

10 实施例 1 化合物 1-I 的制备



将三光气 (8.9g, 30.0mmol) 溶于 100mL 乙酸乙酯中, 加入三乙胺 (10.1g,

99.8mmol), 搅拌下降温至 $-10\sim-5^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加 2,5-二氯苯胺(8.1g, 50.0mmol)
15 的乙酸乙酯(80mL)溶液, 滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕, 升温至 50°C 搅拌反应 1-2
小时。TLC 检测原料反应完毕, 冷却至室温, 反应液直接投入下步反应。

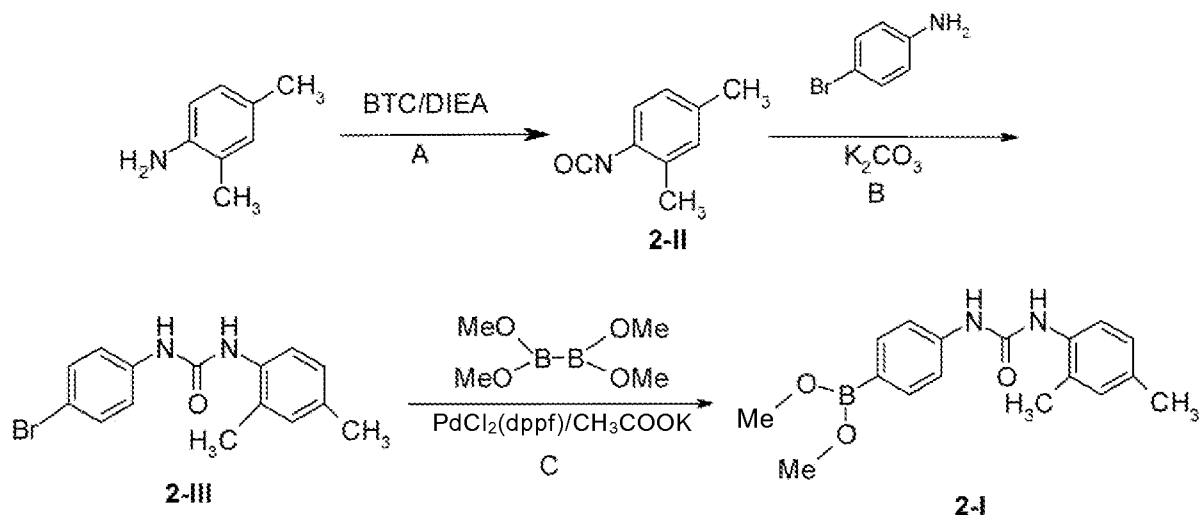
将上一步反应液升温至 25~30℃，向反应液中滴加对溴苯胺(6.9g,

40.1mmol)、二异丙基乙胺(6.5g, 50.3mmol)的乙酸乙酯(50mL)溶液,滴加约 0.5-1
20 小时。滴加完毕,继续控温 25~30℃反应 1-2 小时。将反应液减压浓缩掉一半体
积,搅拌下向体系中滴加 100mL 水,有白色固体析出,过滤,滤饼真空干燥得到
1-III 化合物 11.6g,收率 80.4%。MS (ESI) m/z : (M+H)=361.0。

步骤 C:

依次向反应瓶中加入 1-III 化合物 (11.6g, 32.2mmol), 二氧化二硼 (2.6g, 48.3mmol), 碳酸氢钠 (6.7g, 79.8mmol) 和水 (100mL), 搅拌均匀, 加入 Pd(PPh₃)₄ (1.1g, 1.0mmol)。升温至回流, 控温反应 2-3 小时。TLC 检测原料反应完毕, 将反应体系缓慢冷却至 0~5℃, 析出固体, 继续保温搅拌 0.5-1 小时。过滤, 滤饼用乙腈重结晶, 烘干得到 1-I 化合物 8.7g, 收率 83.1%, HPLC 检测纯度 98.7%。MS (ESI) m/z: (M+H)=326.0。

实施例 2 化合物 2-I 的制备



10 步骤 A:

将三光气 (14.8g, 100.0mmol) 溶于 100mL 四氢呋喃中, 加入二异丙基乙胺 (13.4g, 103.7mmol), 搅拌下降温至 -10~-5℃, 缓慢滴加 1-氨基-2,4-二甲基苯 (12.1g, 100.0mmol) 的四氢呋喃 (120mL) 溶液, 滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕, 升温至回流搅拌反应 1-2 小时。TLC 检测原料反应完毕, 冷却至室温, 反应液直接投入下步反应。

步骤 B:

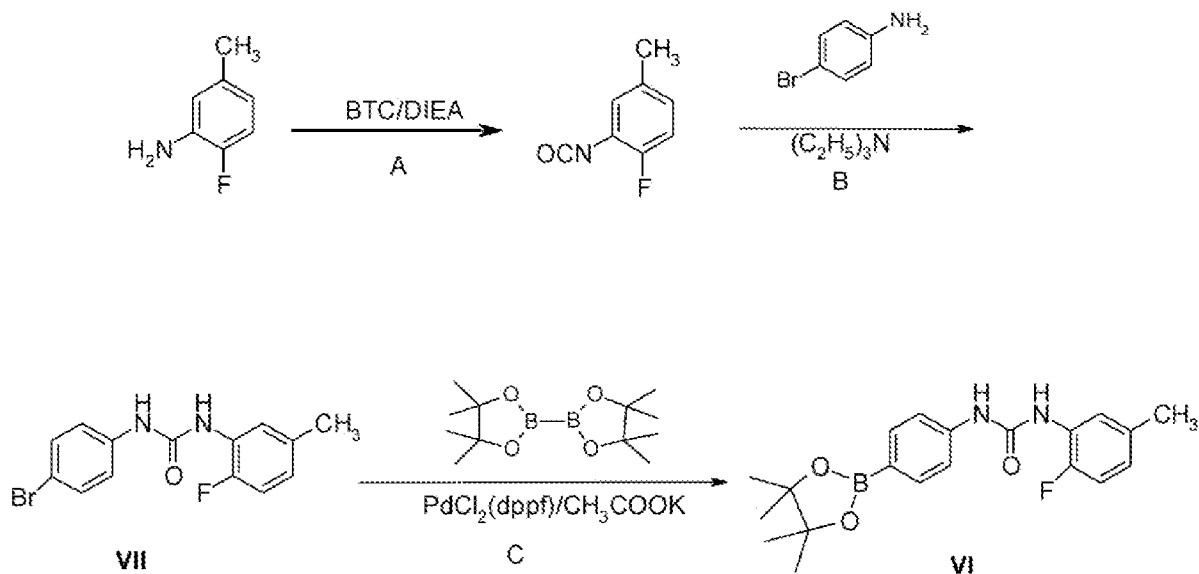
将上一步反应液升温至 25~30℃, 加入碳酸钾 (13.8g, 100.0mmol), 然后向反应液中滴加对溴苯胺 (17.2g, 100.0mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液, 滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕, 继续控温 25~30℃ 反应 1-2 小时。将反应液减压浓缩掉一半体积, 搅拌下向体系中滴加 100mL 水, 有白色固体析出。过滤, 滤饼真空干燥得到 2-III 化合物 25.6g, 收率 80.2%。MS (ESI) m/z: (M+H)=320.2, (M+Na)=342.2。

步骤 C:

依次向反应瓶中加入 2-III 化合物 (25.6g, 80.2mmol), 四甲氧基二硼 (14.0g,

96.4mmol), 醋酸钾(7.9g, 80.5mmol)和甲醇(200mL), 搅拌均匀, 加入
 PdCl₂(dppf) (5.9g, 8.0mmol)。升温至回流, 控温反应 2-3 小时。TLC 检测原料反
 应完毕, 将反应体系冷却至室温, 加入 500mL 水, 用二氯甲烷 300ml 分 3 次萃取,
 300mL 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩至干得粗品 24.3g,
 5 乙腈重结晶, 烘干得到 2-I 化合物 20.6g, 收率 82.2%, HPLC 检测纯度 99.1%。
 MS(ESI)m/z: (M+H)=313.1。

实施例 3 化合物 3-I 的制备



10 步骤 A:

将 2-氟-5-甲基苯胺(5.0g, 39.9mmol)溶于 150mL 二氯甲烷中, 加入二异丙基乙胺(6.2g, 48.0mmol)。搅拌下降温至-10~-5℃, 缓慢滴加三光气(4.8g, 16.2mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液, 滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕, 升温至室温搅拌反应 3-4 小时, TLC 检测原料反应完毕, 反应液直接投入下步反应。

15 步骤 B:

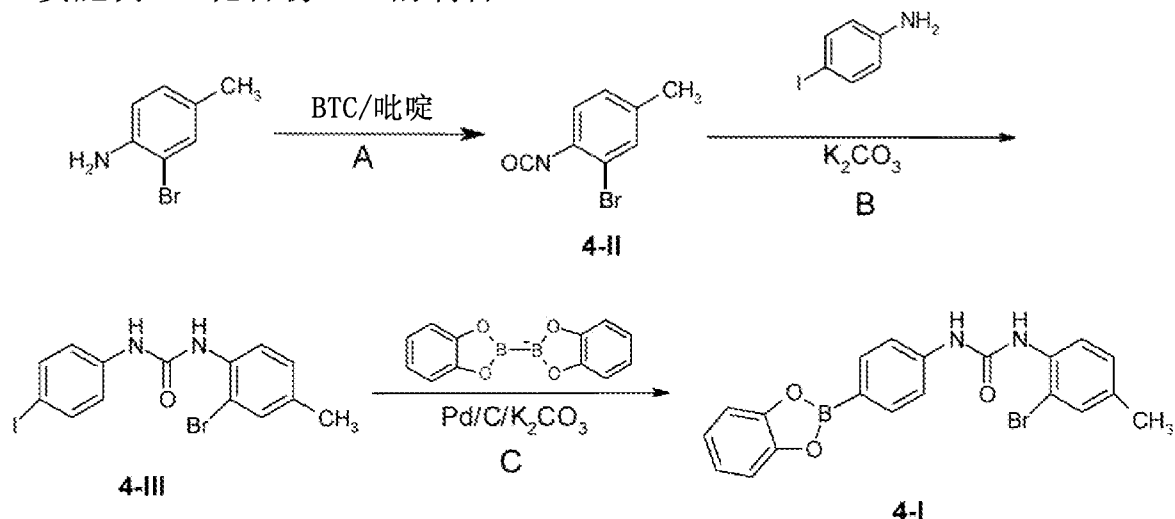
将上一步反应液升温至 25~30℃, 向反应液中滴加对溴苯胺(6.9g, 40.1mmol), 三乙胺(8.1g, 80.0mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液, 滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕, 继续控温 25~30℃反应 1-2 小时。将得到的反应混合液减压浓缩掉一半体积, 搅拌下向体系中滴加 100mL 水, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼真空干燥
 20 得到式 VII 化合物 10.7 g, 收率 82.6%。MS(ESI)m/z: (M+H)=324.1。

步骤 C:

依次向反应瓶中加入式 VII 化合物(10.7 g, 33.1mmol), 双联频哪醇硼酸酯(9.2g, 36.3mmol), 醋酸钾(9.7g, 98.8mmol)和 DMF(100mL)。搅拌均匀, 加入

PdCl₂(dppf) (1.2g, 1.7mmol), 升温至 80~85℃, 控温反应 2-3 小时。TLC 检测原料反应完毕, 将反应体系冷却至室温, 加入 200mL 水, 用二氯甲烷 200mL 分 3 次萃取, 200mL 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥, 滤液减压浓缩至干得粗品 12.5g。乙腈重结晶, 烘干得到式 VI 化合物 10.6g, 收率 86.5%, HPLC 检测纯度为 99.2%。MS (ESI) m/z: (M+H)=371.2。

实施例 4 化合物 4-I 的制备



步骤 A:

10 将 2-溴-4-甲基苯胺 (37.2g, 200.0mmol) 溶于 200mL 甲苯中, 加入吡啶 (47.5g, 600.5mmol), 搅拌下降温至 -10~-5℃, 缓慢滴加三光气 (29.6g, 100.0mmol) 的甲苯 (150mL) 溶液, 滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕, 升温至回流搅拌反应 1-2 小时。TLC 检测原料反应完毕, 冷却至室温, 反应液直接投入下步反应。

步骤 B:

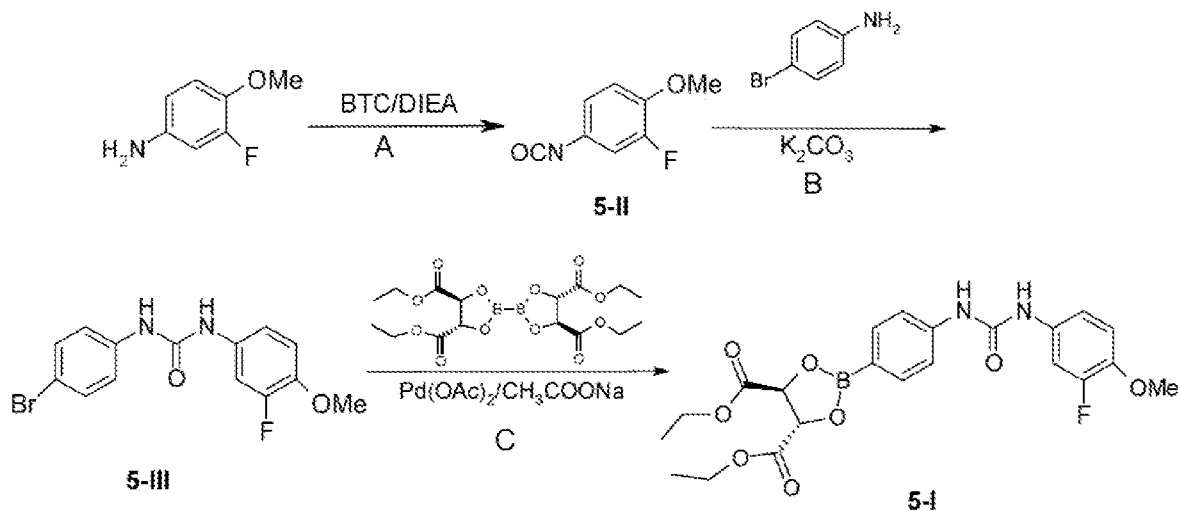
15 向上一步反应液加入碳酸钾 (41.4g, 300.0mmol), 升温至 25~30℃, 滴加对碘苯胺 (39.4g, 180.0mmol) 的甲苯 (400mL) 溶液, 滴加约 1-2 小时。滴加完毕, 继续控温 25~30℃ 反应 1-2 小时。将反应液减压浓缩掉一半体积, 搅拌下向体系中滴加 1000mL 水, 有白色固体析出。过滤, 滤饼真空干燥得到 4-III 化合物 63.2g, 收率 81.4%。MS (ESI) m/z: (M+H)=432.1。

20 步骤 C:

依次向反应瓶中加入 4-III 化合物 (63.2g, 146.6mmol), 双联邻苯二酚硼酸酯 (35.7g, 150.0mmol), 碳酸钾 (27.6g, 200.0mmol), 甲醇 (500mL) 和水 (500mL), 搅拌均匀, 加入 Pd(PPh₃)₄ (8.0g)。升温至 60℃, 控温反应 2-3 小时。TLC 检测原

料反应完毕，将反应体系冷却至 0-5℃，析出固体，继续搅拌 1 小时。过滤，滤饼用乙腈重结晶，烘干得到 4-I 化合物 48.3g，收率 77.9%，HPLC 检测纯度为 98.5%。
MS (ESI) m/z : (M+H)=424.1。

5 实施例 5 化合物 5-I 的制备



步骤 A:

将三光气 (5.9g, 20.0mmol) 溶于 100mL 乙酸异丙酯中，加入二异丙基乙胺 (6.5g, 50.3mmol)，搅拌下降温至 -10~-5℃，缓慢滴加 3-氟-4-甲氧基苯胺 (7.1g, 50.0mmol) 的乙酸异丙酯 (50mL) 溶液，滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕，升温至室温搅拌反应 3-4 小时。TLC 检测原料反应完毕，反应液直接投入下步反应。

步骤 B:

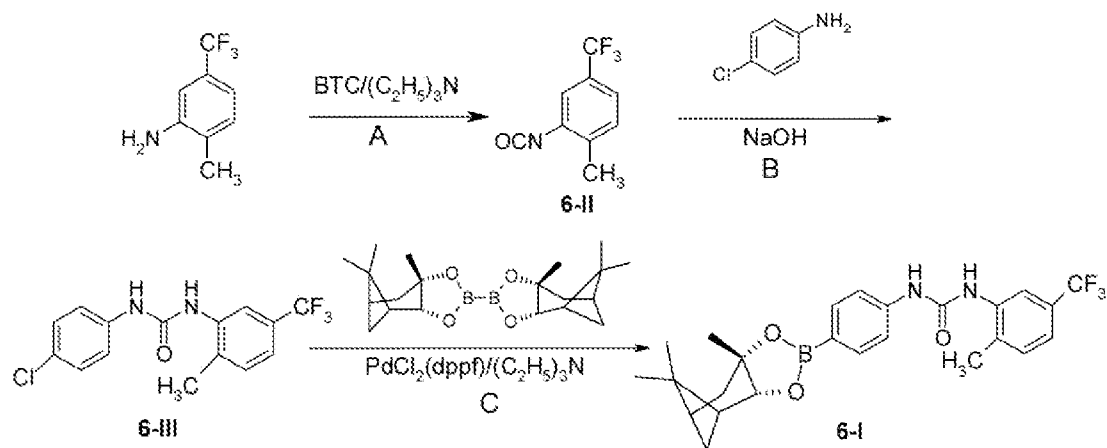
向上一步反应液加入碳酸钾 (11.0g, 79.7mmol)，升温至 25~30℃，滴加对溴苯胺 (6.9g, 40.1mmol) 的乙酸异丙酯 (30mL) 溶液，滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕，继续控温 45~50℃ 反应 1-2 小时。将反应液减压浓缩掉一半体积，搅拌下向体系中滴加 100mL 水，有白色固体析出。过滤，滤饼真空干燥得到 5-III 化合物 11.4g，收率 83.8%。MS (ESI) m/z : (M+H)=340.1。

步骤 C:

依次向反应瓶中加入 5-III 化合物 (11.4g, 33.6mmol)，双联 (D-酒石酸二乙酯) 硼酸酯 (15.1g, 35.0mmol)，醋酸钠 (8.2g, 100.0mmol) 和乙酸异丙酯 (200mL)，搅拌均匀，加入 Pd(OAc)₂ (0.4g, 1.8mmol)。升温至 90~100℃，控温反应 2-3 小时。TLC 检测原料反应完毕，将反应体系冷却至室温，加入 200mL 水，用二氯甲烷 200mL 分 3 次萃取，200mL 饱和食盐水洗涤 1 次，无水硫酸钠干燥。滤液减压

浓缩至干得粗品 15.2g, 乙腈重结晶, 烘干得到 5-I 化合物 13.1g, 收率 82.1%, HPLC 检测纯度为 98.8%。MS (ESI) m/z : $(M+H)=475.2$ 。

实施例 6 化合物 6-I 的制备



步骤 A:

将三光气 (5.9g, 20.0mmol) 溶于 100mL 乙酸乙酯中, 加入三乙胺 (10.1g, 99.8mmol), 搅拌下降温至 $-10\sim-5^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加 2-甲基-5-三氟甲基苯胺 (8.8g, 50.0mmol) 的乙酸乙酯 (80mL) 溶液, 滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕, 升温至 60°C 搅拌反应 1-2 小时。TLC 检测原料反应完毕, 冷却至室温, 反应液直接投入下步反应。

步骤 B:

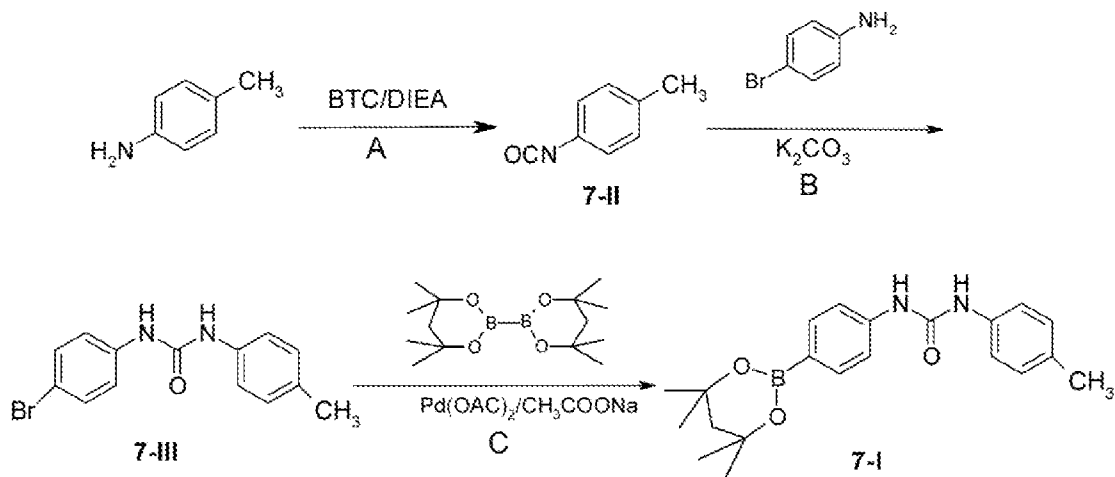
向上一步反应液中加入氢氧化钠 (2.0g, 50.0mmol), 升温至 $25\sim30^{\circ}\text{C}$, 滴加对氯苯胺 (5.7g, 45.0mmol) 的乙酸乙酯 (50mL) 溶液, 滴加约 0.5-1h。滴加完毕, 继续控温 $25\sim30^{\circ}\text{C}$ 反应 1-2 小时。将反应液减压浓缩掉一半体积, 搅拌下向体系中滴加 100mL 水, 有白色固体析出。过滤, 滤饼真空干燥得到 6-III 化合物 9.3g, 收率 75.3%。MS (ESI) m/z : $(M+H)=275.7$ 。

步骤 C:

依次向反应瓶中加入 6-III 化合物 (9.3g, 33.9mmol), 双 (1S, 2S, 3R, 5S) (+)- 蒎烷二醇二硼酯 (12.2g, 34.0mmol), 三乙胺 (10.1g, 99.8mmol) 和二氧六环 (100mL), 搅拌均匀, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.8g, 1.0mmol)。升温至回流, 控温反应 2-3 小时。TLC 检测原料反应完毕, 将反应体系冷却至室温, 加入 200mL 水, 用二氯甲烷 200ml 分 3 次萃取, 200ml 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩至干得粗品 13.5g, 乙腈重结晶, 烘干得到 6-I 化合物 11.3g, 收率 79.7%,

HPLC 检测纯度为 98.6%。MS (ESI) m/z : $(M+H)=419.3$ 。

实施例 7 化合物 7-I 的制备



5 步骤 A:

将三光气 (8.9g, 30.0mmol) 溶于 100mL 二氯甲烷中, 加入二异丙基乙胺 (12.9g, 99.8mmol), 搅拌下降温至 $-10\sim-5^\circ\text{C}$, 缓慢滴加 4-甲基苯胺 (5.4g, 50.0mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液, 滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕, 升温至室温搅拌反应 3-4 小时。TLC 检测原料反应完毕, 反应液直接投入下步反应。

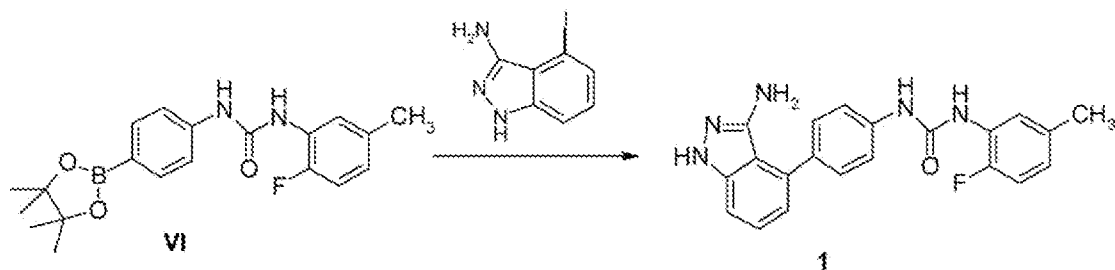
10 步骤 B:

向上一步反应液加入碳酸钾 (11.0g, 80.0mmol), 升温至 $25\sim30^\circ\text{C}$, 滴加对溴苯胺 (6.9g, 40.0mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 溶液, 滴加约 0.5-1 小时。滴加完毕, 继续控温 $35\sim40^\circ\text{C}$ 反应 1-2 小时。将反应液减压浓缩掉一半体积, 搅拌下向体系中滴加 100mL 水, 有白色固体析出。过滤, 滤饼真空干燥得到 7-III 化合物 9.9g, 15 收率 81.2%。MS (ESI) m/z : $(M+H)=306.1$ 。

步骤 C:

依次向反应瓶中加入 7-III 化合物 (9.9g, 32.5mmol), 双联 (2,4-二甲基-2,4-戊二醇) 硼酸酯 (11.3g, 40.0mmol), 醋酸钠 (4.1g, 50.0mmol) 和四氢呋喃 (200mL), 搅拌均匀, 加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.4g, 1.6mmol)。升温至回流控温反应 2-3 小时。TLC 20 检测原料反应完毕, 将反应体系冷却至室温, 加入 200mL 水, 用二氯甲烷 200ml 分 3 次萃取, 200mL 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩至干得粗品 15.2g, 乙腈重结晶, 烘干得到 7-I 化合物 9.6g, 收率 80.7%, HPLC 检测纯度为 98.9%。MS (ESI) m/z : $(M+H)=367.2$ 。

实施例 8 N-(4-(3-氨基-1H-吲唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲的制备



依次向反应瓶中加入实施例 3 得到的式 VI 化合物(10.6g, 28.6mmol)、3-氨基-4-碘吲唑(8.1g, 31.3 mmol)、碳酸钠(7.6g, 71.7 mmol)、乙醇 100mL、水 100 mL。室温搅拌下加入 PdCl₂(dppf) (0.4g, 0.6 mmol)，升温至回流。回流 8 小时后，减压蒸去乙醇。残留物中加入乙酸乙酯 150mL、20%的氯化铵水溶液 50mL，搅拌 30 分钟。分出有机层，用水洗 3 次，无水硫酸钠干燥。有机层减压蒸干，得到的粗品用二氯甲烷-乙醇(10: 1)重结晶，得到白色固体 8.0g，收率 74.8%，HPLC 检测纯度为 99.0 %。MS (ESI)m/z: (M+H)=376.4。

类似地，通过离去基团的离去反应，用化合物 1-I 制得 X 为 2-Cl-5-Cl 的式 A 化合物。用式 2-I 化合物制得 2-Me-4-Me 的式 A 化合物。用式 5-I 化合物制得 3-F-4-OMe 的式 A 化合物。经测试，这些式 A 化合物具有 RTK 抑制活性。

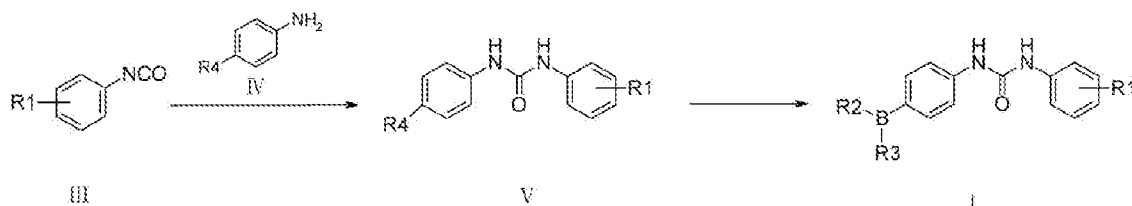
在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种式 I 化合物的制备方法，其特征在于，该方法包括以下步骤：

1) 在碱存在下，式 III 化合物与式 IV 化合物反应，形成式 V 化合物；

5 2) 在碱和钯催化剂的存在下，式 V 化合物与硼试剂反应，形成式 I 化合物；



上述各式中，

R1 为位于苯环上任意位置的一个或多个取代基，各 R1 可相同或不同且独立地选自下组：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

10 R2 和 R3 独立地为羟基或 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 酰氧基，或者 R2 和 R3 共同构成取代或未取代的 C₁₋₈ 烷二氧基、C₆₋₁₀ 芳二氧基，或 C₁₋₈ 环烷二氧基；其中所述取代是具有一个或多个选自下组的取代基：C₁₋₆ 烷基、卤素、苯基、苄基、-CH₂-、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 酰氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基；

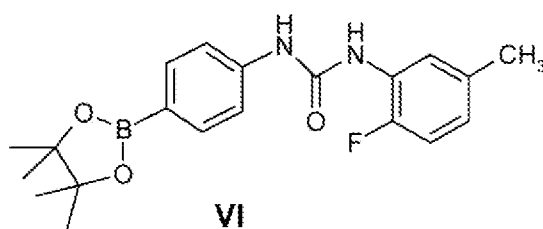
R4 选自下组：H、卤素。

15 2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，R1 为两个位于苯环任意位置的相同或不同的取代基，所述取代基选自：卤素、C₁₋₆ 烷基；和/或

R2 和 R3 共同构成取代或未取代的 C₂₋₈ 烷二氧基，其中所述取代的定义如权利要求 1 所述；和/或

R4 为 Cl 或 Br。

20 3. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述的式 I 化合物为如下结构：



4. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，步骤 1)和步骤 2)中所述的碱选自有机碱或无机碱；

优选地,所述的有机碱选自下组:三乙胺、二乙胺、二异丙基乙胺、吡啶或其组合;更佳地,所述的碱为三乙胺或二异丙基乙胺;

在另一优选例中,所述的无机碱选自醋酸钠、醋酸钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾或其组合。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤1)中式IV化合物与式III化合物的摩尔比为0.2~1:1,优选0.8~1:1。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤2)中所述的硼试剂选自下组:二氧化二硼、四甲氧基二硼酸酯、四乙氧基二硼酸酯、四正丁氧基二硼酸酯、四异丙氧基二硼酸酯、四正丙氧基二硼酸酯、双联邻苯二酚硼酸酯、双联频哪醇硼酸酯、联硼酸新戊二醇酯、双[(-)-蒎烷二醇]二硼酯、双(二异丙基-L-酒石酸二乙酯)二硼酸酯、双(1S,2S,3R,5S)(+)-蒎烷二醇二硼酯、双联(2-甲基-2,4-戊二醇)硼酸酯、双联(2,4-二甲基-2,4-戊二醇)硼酸酯、双联(D-酒石酸二乙酯)硼酸酯、或其组合。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述硼试剂的用量与式V化合物的摩尔比为0.8~5:1,优选1~1.5:1。

8. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤2)中所述的碱的用量与式V化合物的摩尔比为0.5~5:1,优选2~3.5:1;和/或

步骤2)中所述的钯催化剂选自1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、四三苯基磷钯、钯碳、醋酸钯,或其组合,优选1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、四三苯基磷钯;和/或

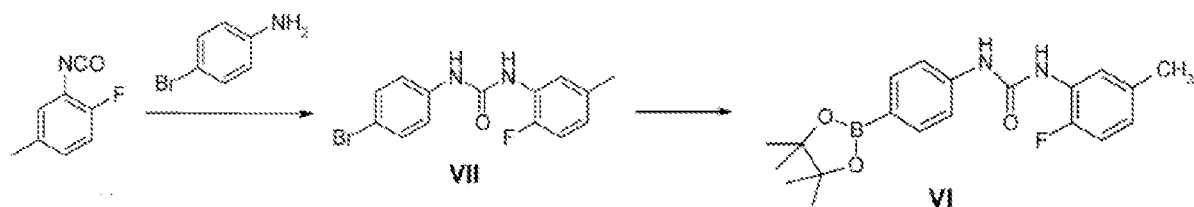
步骤2)中所述的钯催化剂的用量与式V化合物的摩尔比为0.01~0.2:1,优选为0.02~0.08:1。

9. 如权利要求1-8中任一所述的方法,其特征在于,该方法包括如下步骤:

i) 在碱存在下,异氰酸2-氟-5-甲基苯酯与对溴苯胺反应,形成式VII化合物;

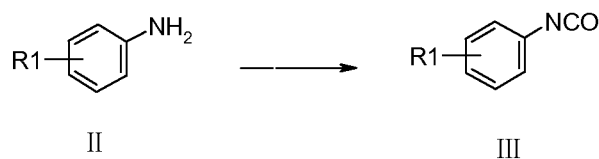
和

ii) 在惰性溶剂中,在碱和钯催化剂存在下,式VII化合物与硼试剂反应,形成式VI化合物:



10. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述方法还包括通过以下步骤制备式 III 化合物:

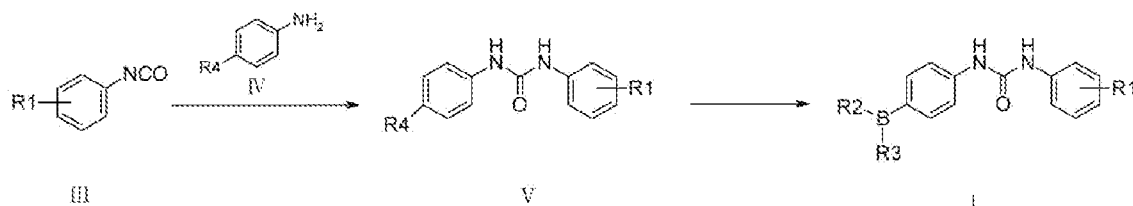
1a) 在惰性溶剂中, 在碱存在下, 式 II 化合物与三光气反应, 形成式 III 化合物:



5 上述各式中, R1 为位于苯环上任意位置的一个或多个取代基, 各 R1 可相同或不同且独立地选自下组: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

11. 一种式 A 化合物的制备方法, 包括步骤:

- 1) 在碱存在下, 式 III 化合物与式 IV 化合物反应, 形成式 V 化合物;
- 2) 在碱和钯催化剂的存在下, 式 V 化合物与硼试剂反应, 形成式 I 化合物;



10

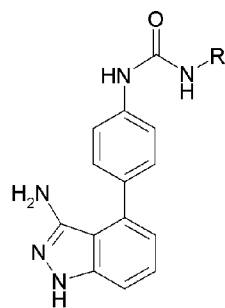
上述各式中,

R1 为位于苯环上任意位置的一个或多个取代基, 各 R1 可相同或不同且独立地选自下组: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基;

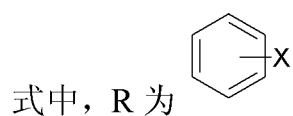
15 R2 和 R3 独立地为羟基或 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 酰氧基, 或者 R2 和 R3 共同构成取代或未取代的 C₁₋₈ 烷二氧基、C₆₋₁₀ 芳二氧基, 或 C₁₋₈ 环烷二氧基; 其中所述取代是具有一个或多个选自下组的取代基: C₁₋₆ 烷基、卤素、苯基、苄基、-CH₂-、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 酰氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基;

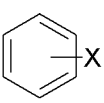
R4 选自下组: H、卤素;

3) 将式 I 化合物与 3-氨基-4-碘吡啶反应, 形成式 A 化合物,



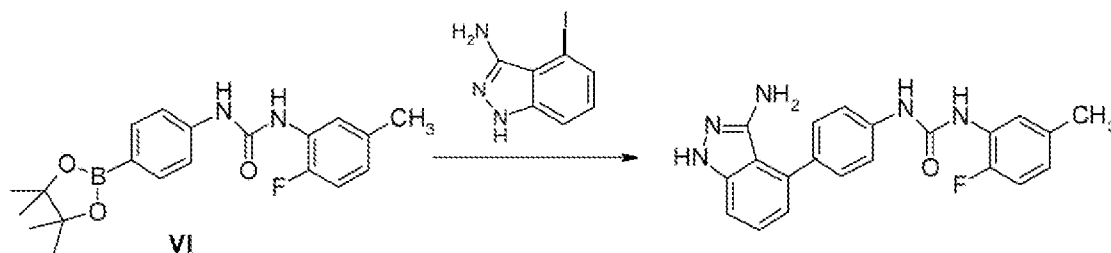
A



式中，R 为 ，且 X 为位于苯环上任意位置的一个或多个取代基，各 R₁ 可相同或不同且独立地选自下组：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

12. 一种 N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲的制备方法，
5 其特征在于，包括步骤：

将式 VI 化合物与 3-氨基-4-碘吡唑反应，形成 N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲：



。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/079788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07C 275/-; C07F 5/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA: boronic, urea, palladium, isocyanate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	LIU, Hailong et al., Synthesis of Antineoplastic Agent Linifanib. Chinese Journal of Medicinal Chemistry. 29 February 2012 (29.02.2012), vol. 22, no. 1, pages 26-28 and 32	12 1-11
Y	FR 2879601 A1 (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT) 23 June 2006 (23.06.2006), description, page 3, paragraph [0004] to page 4, paragraph [0007] and page 7, paragraph [0003]	1-11
X	KRUGER, A.W. et al., The Discovery and Development of a Safe, Practical Synthesis of ABT-869, Organic Process Research & Development, 28 October 2009 (28.10.2009), vol. 13, no. 6, pages 1419-1425	12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 April 2013 (22.04.2013)	Date of mailing of the international search report 16 May 2013 (16.05.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Guangyu Telephone No. (86-10) 82246686

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/079788

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
FR 2879601 A1	23.06.2006	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/079788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07C 275/28 (2006.01) i

C07F 5/02 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2012/079788

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07C275/-, C07F5/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA: 硼, 脲, 钯, 异氰酸酯, boronic, urea, palladium, isocyanate

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	刘海龙等, 抗肿瘤药物 linifanib 的合成, 中国药物化学杂志, 29. 2 月 2012	12
Y	(29.02.2012), 第 22 卷, 第 1 期, 第 26-28, 32 页	1-11
Y	FR2879601A1(GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT) 23. 6 月	1-11
	2006 (23.06.2006), 说明书第 3 页第 4 段到第 4 页第 7 段, 第 7 页第 3 段	
X	KRUGER A. W.等, The Discovery and Development of a Safe, Practical	12
	Synthesis of ABT-869, Organic Process Research & Development, 28. 10 月	
	2009(28.10.2009), 第 13 卷, 第 6 期, 第 1419-1425 页	

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
22.4 月 2013(22.04.2013)国际检索报告邮寄日期
16.5 月 2013 (16.05.2013)ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451受权官员

刘广宇
电话号码: (86-10) 82246686

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/079788

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
FR2879601A1	23.06.2006	无	

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类:

C07C275/28 (2006.01) i

C07F5/02 (2006.01) i