

(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



(10) 国际公布号
WO 2019/137358 A1

(43) 国际公布日
2019 年 7 月 18 日 (18.07.2019)

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01)

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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/070797

(22) 国际申请日: 2019 年 1 月 8 日 (08.01.2019)

根据细则 4.17 的声明:

(25) 申请语言: 中文

— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则
4.17(ii))

(26) 公布语言: 中文

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

(30) 优先权:

本国际公布:

201810019736.1 2018 年 1 月 9 日 (09.01.2018) CN
201811547590.4 2018 年 12 月 18 日 (18.12.2018) CN

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU
HENG RUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国
江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路
7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 李文海(LI, Wenhai); 中国江苏省连云
港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu
222047 (CN)。 张英杰(ZHANG, Yingjie); 中国
江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路
7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI
BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路
681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, 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,

(54) Title: METHOD FOR PREPARING PARP INHIBITOR AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 一种 PARP 抑制剂及其中间体的制备方法

(57) Abstract: Disclosed in the present invention is a method for preparing a poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitor and an intermediate thereof. The method has a high yield, has good product purity and is more favorable for industrial production.

(57) 摘要: 本申请公开了一种 PARP 抑制剂及其中间体的制备方法, 该方法收率高、产物纯度高, 更有利于工业化生产。

WO 2019/137358 A1

一种 PARP 抑制剂及其中间体的制备方法

本申请要求申请日为 2018 年 1 月 9 日的中国专利申请 CN201810019736.1 的优先权。本申请要求申请日为 2018 年 12 月 18 日的中国专利申请 CN201811547590.4 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

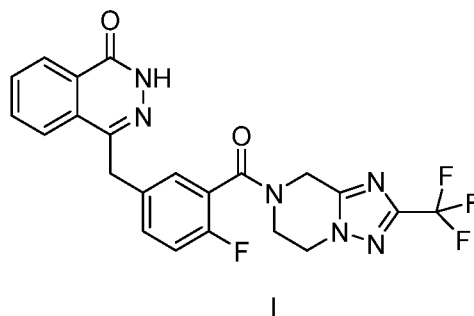
本发明属于医药领域，涉及一种 PARP 抑制剂及其中间体的制备方法。

背景技术

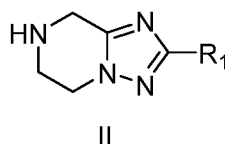
近年来我国的肿瘤死亡率呈明显上升趋势，癌症严重威胁着人们的生命和生活质量。对于恶性肿瘤增殖，利用传统化疗药物化疗或放疗毒性大、并且特异性差，因此寻找高效、低毒的抗肿瘤药物是当今生命科学中极富挑战性且意义重大的课题。科学研究表明，肿瘤细胞中存在特定的 DNA 修复机制，可以快速响应并修复与增殖调节相关的染色体损伤，从而使其自身幸免于一些治疗药物的细胞毒性作用并保持继续存活。而通过对 DNA 损伤信号修复机制的调节，能够以肿瘤细胞特异性的方式实现对 DNA 损伤药剂的细胞毒性的提高。其中，以聚腺苷二磷酸-核糖基化活性为特征的 PARPs (Poly (ADP-ribose) polymerases)，构成了 18 种细胞核酶和细胞质酶的超家族。这种聚腺苷二磷酸-核糖基化作用可以调节目的蛋白的催化活性和蛋白质间相互作用，并且对许多基本生物过程进行调控，包括 DNA 修复、细胞死亡、基因组稳定性也与之相关 (参见 D'Amours et al. *Biochem.J.*, 1999, 342, 249)。由于 DNA 损伤修复机制是肿瘤细胞应对化疗药物和电离辐射治疗产生耐受作用的主要机制，因此 PARP 被认为是探索新的癌症治疗方法的一个有效靶点。

目前已公开了一系列 PARP 抑制剂，其中，CN102686591A 公开了一种

有效的 PARP 抑制剂及其制备方法，其结构如式 I 所示。该化合物具有明显的药效优势。



在式 I 所示化合物的制备过程中，使用了式 II 所示化合物这一关键中间体，该中间体的收率和纯度直接影响了终产品的收率和纯化难度。

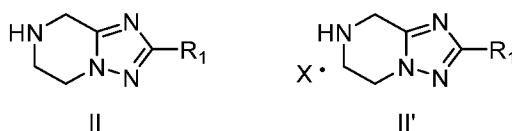


现有的制备该中间体的方法存在着一些问题。WO2004032836 报道了制备式 II 所示化合物的方法，有些方法采用柱层析进行后处理，后处理效率低，且得到的式 II 化合物仍然含有部分杂质较难除去，这些杂质被带入终产品的反应中严重影响终产品的纯度。有些方法采用将亚氨基通过 BOC 保护再脱保护的方式进行纯化，该方法反应步骤长且收率不高。另外，将上述方法用于工业化生产时反应收率低，后处理时间长，成本高，并且氢化反应使用的钯催化剂无法完全除净，进一步影响了产物的纯度。因此，目前急需一种收率高、产物纯度好、后处理简便的工业化制备式 II 所示化合物的方法。

发明内容

为了克服现有技术的不足，本发明的目的在于提供一种新的 PARP 抑制剂及其中间体的制备方法。

本发明一方面提供了一种式 II' 所示化合物的制备方法，



其中：

R_1 选自氢原子、烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、苄基、 $-C(O)OR_2$ 、 $-OC(O)R_2$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)OR_2$ 、 $-(CH_2)_nNR_3R_4$ 、 $-C(O)R_2$ 、 $-NHC(O)R_2$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-OC(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)NR_3R_4$ ，其中烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或苄基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-C(O)OR_2$ 、 $-OC(O)R_2$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)OR_2$ 、 $-C(O)R_2$ 、 $-NHC(O)R_2$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-OC(O)NR_3R_4$ 或 $-C(O)NR_3R_4$ 的取代基所取代；

R_2 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R_3 或 R_4 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

或者， R_3 或 R_4 与相连接的氮原子形成杂环基，其中所述的杂环基内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_m$ 杂原子，并且所述杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

m 选自 0, 1 或 2；

n 选自 0, 1 或 2；

X 为酸，可以是无机酸和有机酸，无机酸可以是盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、三氟乙酸等，有机酸可以是甲酸、乙酸、磺酸、任意取代的烷基磺酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、葡萄糖酸、富马酸、丙二酸、苹果酸等，优选盐酸、磷酸和马来酸，更优选盐酸。

所述方法包括式 II 所示化合物与对应的酸反应的步骤。

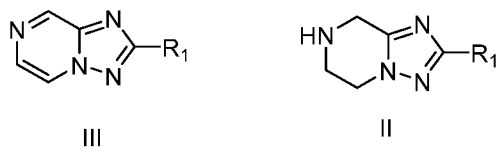
在某些实施方式中，所述 R_1 为 $-CF_3$ 。

所述的式 II 所示化合物与对应的酸反应的步骤中使用的溶剂可以是常规溶剂，例如二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、甲苯、二甲亚砜、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、水中的一种或多种，优选四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、甲苯、二甲亚砜、乙醚、异丙醚、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种。

所述的式 II 所示化合物与对应的酸的摩尔比可以为 1:1~1:10。

在某些实施方式中，可以对式 II' 所示化合物进行分离。所述的分离方法可以是常规的方法，例如过滤、除去溶剂等。在式 II' 所示化合物分离前或分离后，可任选地进行纯化，例如重结晶、打浆、柱层析等。

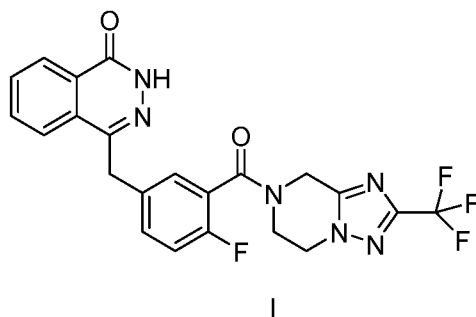
在某些实施方式中，所述方法还包括式 III 所示化合物加氢还原反应生成式 II 所示化合物的步骤；



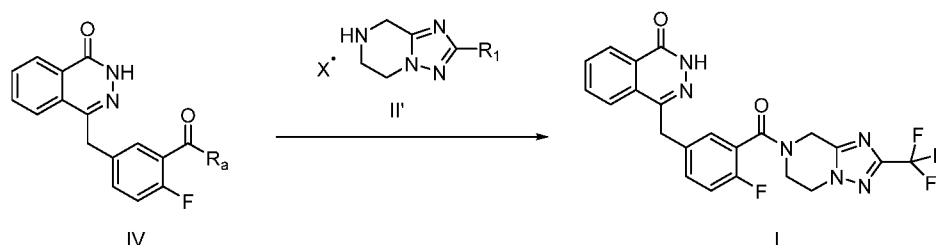
所述的式 III 所示化合物加氢还原反应生成式 II 所示化合物的步骤中使用的溶剂可以是常规溶剂，例如二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、甲苯、二甲亚砜、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、水中的一种或多种，优选甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种。

所述的加氢还原反应优选在催化剂存在的条件下进行，所述催化剂可以是含钨催化剂，例如钨碳。

本发明另一方面还提供了一种式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，包括本发明所述的制备式 II' 所示化合物的步骤；



在某些实施方式中，所述方法还包括式 II' 所示化合物与式 IV 所示化合物反应的步骤，



其中， R_a 选自羟基、卤素或烷氧基。

本发明另一方面还提供了一种如式 II 所示化合物的纯化方法，包括将式 II 所示化合物与对应的酸反应生成式 II' 所示化合物，分离式 II' 所示化合物，以及将式 II' 所示化合物转化为式 II 所示化合物。

在某些实施方式中，所述 R_1 为 $-CF_3$ 。

所述反应使用的溶剂可以是常规溶剂，例如二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、甲苯、二甲亚砜、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、水中的一种或多种，优选四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、甲苯、二甲亚砜、乙醚、异丙醚、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种。

所述的式 II 所示化合物与对应的酸的摩尔比可以为 1:1~1:10。

所述的分离方法可以是常规的方法，例如过滤、除去溶剂等。在式 II' 所示化合物分离前或分离后，可任选地进行纯化，例如重结晶、打浆、柱层析等。

所述的转化方法可以是常规方法，例如将式 II' 所示化合物与碱反应，所

述的碱可以是无机碱或有机碱，例如氢氧化钠、氢氧化钾、氨水等等。

在某些实施方式中，所述的式 II 所示化合物是由式 III 所示化合物加氢还原反应得到的。

本发明另一方面还提供了一种式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，包括本发明所述的纯化式 II 所示化合物的步骤。

在某些实施方式中，所述方法还包括式 II 所示化合物与式 IV 所示化合物反应的步骤，其中，R_a选自羟基、卤素或烷氧基。

本发明所述的 PARP 抑制剂中间体的制备方法，通过采用成盐纯化的方法，出人意料地大幅提高了反应收率和纯度，缩短了生产工艺中的产物处理时间，大大提高了生产效率。成盐后的中间体呈固体，溶解性适宜，可以采用重结晶、打浆等常规方法进行纯化，提高了中间体的纯度，有效阻止了反应杂质带入终产品中，更有利于终产品的反应和纯化。

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。

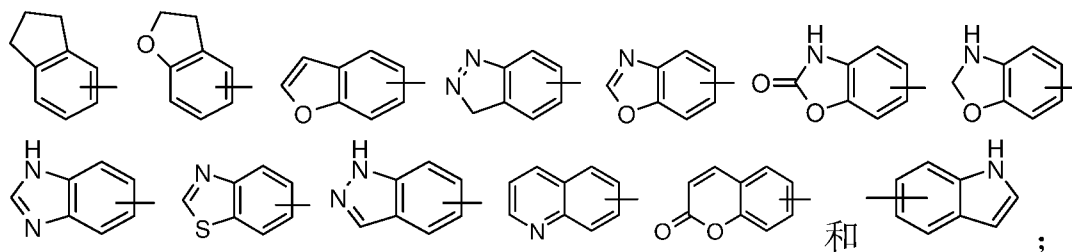
更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 6 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

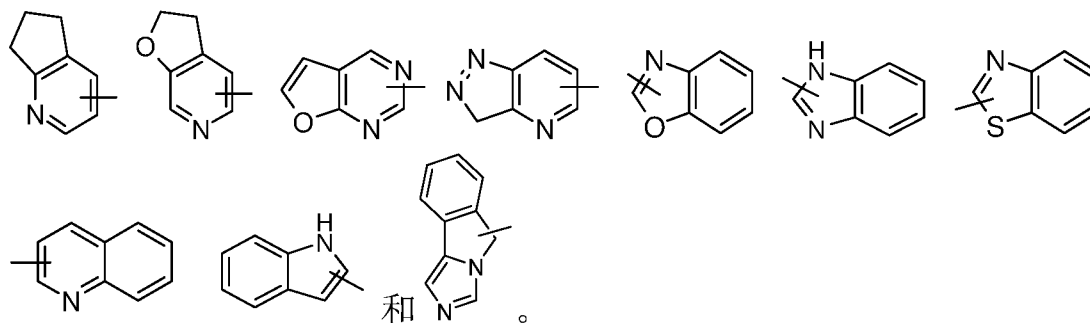
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环 (也就是共享毗邻碳原子对的环) 基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。

所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基，优选苯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 12 元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为咪唑基、吡唑基、嘧啶基或噻唑基；更优选为吡唑基或噻唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环

丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“苄基”指-CH₂-苯基。

术语“氧代”指=O。

术语“羧酸”指-C(O)OH。

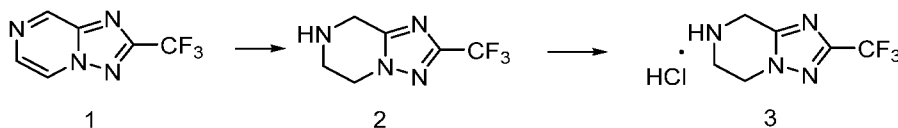
术语“羧酸酯”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

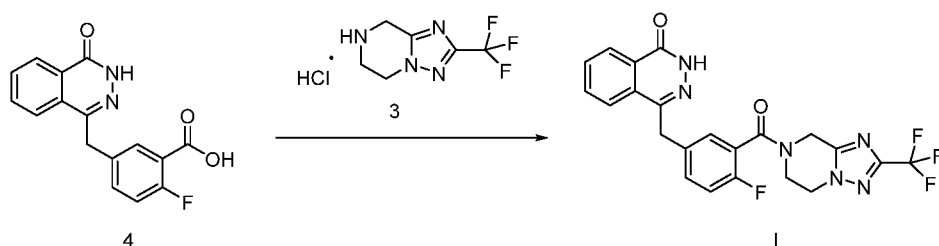
本发明所述化合物的化学结构中，键“/”并未指定构型，即如果化学结构中存在构型异构，键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。

具体实施方式

以下将结合具体实例详细地解释本发明，使得本专业技术人员更全面地理解本发明具体实例仅用于说明本发明的技术方案，并不以任何方式限定本发明。

实施例 1

将 5.0kg 化合物 1 和 10% 钯碳 250g, 甲醇 80L 加入到反应釜中, 在 0.4MPa, 25℃ 下加氢反应 24h。过滤除去钯碳, 滤饼用甲醇洗涤, 收集滤液, 减压蒸干, 向浓缩物中加入乙酸乙酯 20L, 搅拌溶清后冰水浴冷却至 0℃, 用 4M 盐酸乙酸乙酯调 pH=2~3, 搅拌, 过滤, 滤饼再加入 20L 乙酸乙酯, 室温打浆 3~4h, 过滤, 真空干燥 45℃ 6~8h 得 5.5kg 化合物 3 固体, 收率 91.7%, HPLC 纯度 99.69%。

实施例 2

根据 CN102686591A 实施例 19 的方法, 投入 2g 化合物 3 和 2.79g 化合物 4, 得到式 I 所示化合物 3.6g, 收率 87.8%。

实施例 3

室温下, 将 2.0g 化合物 2 (根据 WO2009025784 公开的方法制备) 溶于 30mL 异丙醇, 搅拌下滴加浓硫酸调节 pH 至 3, 室温搅拌, 无固体析出; 将反应液倒入 150mL 正己烷中, 继续室温搅拌, 仍无固体析出, 无法得到化合物 2 的硫酸盐固体。

实施例 4

室温下, 将 1.11g 化合物 2 溶于 10mL 异丙醇, 搅拌下滴加 15% 的磷酸/异丙醇溶液调节 pH 至 3, 室温搅拌, 过滤, 滤饼用异丙醇洗涤, 真空干燥,

得化合物 2 磷酸盐固体 1.46g，收率 87.1%，HPLC 纯度 99.72%。

实施例 5

室温下，将 1.28g 化合物 2 溶于 10mL 异丙醇，搅拌下滴加 20%的乙酸/异丙醇溶液调节 pH 至 3，室温搅拌，无固体析出；反应液倒入 100mL 正己烷中，继续室温搅拌，仍无固体析出，无法得到化合物 2 的乙酸盐固体。

实施例 6

室温下，将 1.05g 化合物 2 溶于 10mL 异丙醇，搅拌下，滴加 15%的柠檬酸/异丙醇溶液调节 pH 至 3，室温搅拌，无固体析出；反应液倒入 100mL 正己烷中，继续室温搅拌，仍无固体析出，无法得到化合物 2 的柠檬酸盐固体。

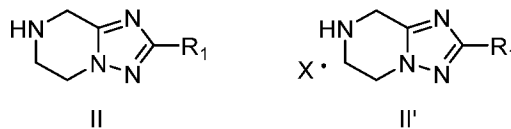
实施例 7

室温下，将 1.12g 化合物 2 溶于 10mL 异丙醇，搅拌下，加入 0.74g 马来酸，室温搅拌，过滤，滤饼用异丙醇洗涤，真空干燥，得化合物 2 的马来酸盐固体 1.51g，收率 84.6%。

由于已根据其特殊的实施方案描述了本发明，某些修饰和等价变化对于精通此领域的技术人员是显而易见的且包括在本发明的范围内。

权利要求

1. 一种如式 II' 所示化合物的制备方法，



其中：

R₁ 选自氢原子、烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、苄基、-C(O)OR₂、-OC(O)R₂、-O(CH₂)_nC(O)OR₂、-(CH₂)_nNR₃R₄、-C(O)R₂、-NHC(O)R₂、-NR₃R₄、-OC(O)NR₃R₄ 或 -C(O)NR₃R₄，其中烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或苄基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、-C(O)OR₂、-OC(O)R₂、-O(CH₂)_nC(O)OR₂、-C(O)R₂、-NHC(O)R₂、-N₃R₄、-OC(O)NR₃R₄ 或 -C(O)NR₃R₄ 的取代基所取代；

R₂ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R₃ 或 R₄ 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

或者，R₃ 或 R₄ 与相连接的氮原子形成杂环基，其中所述的杂环基内含有一个或多个 N、O 或 S(O)_m 杂原子，并且所述杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

m 选自 0, 1 或 2；

n 选自 0, 1 或 2；

X 为酸，选自无机酸和有机酸，优选盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、三氟乙酸、甲酸、乙酸、磺酸、任意取代的烷基磺酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、葡萄糖酸、富马酸、丙二酸、苹果酸，更优选盐酸、磷酸和马来酸，最优选盐酸；

所述方法包括式 II 所示化合物与对应的酸反应的步骤。

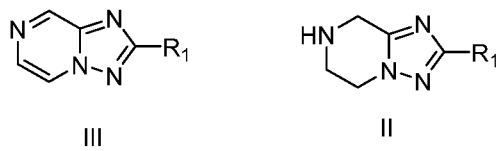
2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于， R_1 选自 $-CF_3$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的式 II 所示化合物与对应的酸反应的步骤中使用的溶剂选自二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、甲苯、二甲亚砜、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、水中的一种或多种，优选四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、甲苯、二甲亚砜、乙醚、异丙醚、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种。

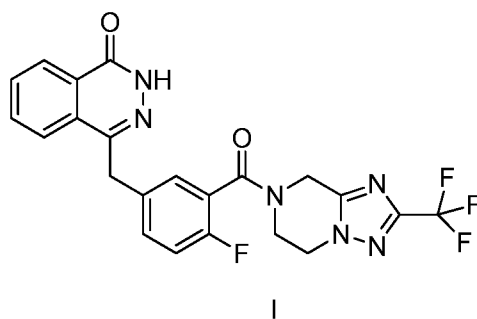
4. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的式 II 所示化合物与对应的酸的摩尔比为 1:1~1:10。

5. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述方法还包括分离式 II' 所示化合物的步骤。

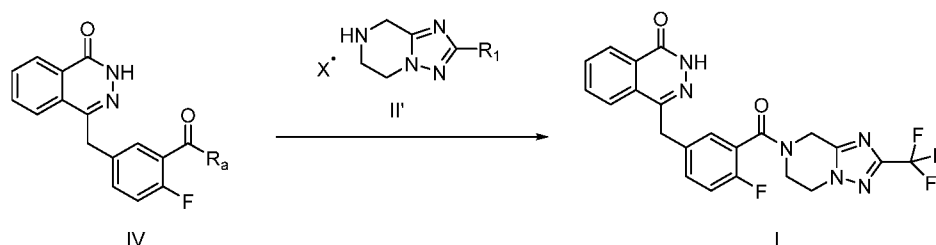
6. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述方法还包括式 III 所示化合物加氢还原反应生成式 II 所示化合物的步骤；



7. 一种式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，包括根据权利要求 1~6 任意一项所述的方法制备式 II' 所示化合物的步骤；

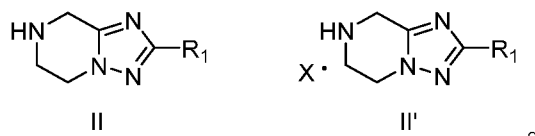


8. 根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于, 所述方法还包括式 II' 所示化合物与式 IV 所示化合物反应的步骤,



其中，R_a选自羟基、卤素或烷氧基。

9. 一种如式 II 所示化合物的纯化方法，包括将式 II 所示化合物与对应的酸反应生成式 II' 所示化合物，分离式 II' 所示化合物，以及将式 II' 所示化合物转化为式 II 所示化合物，其中 R₁、X 如权利要求 1 所述；



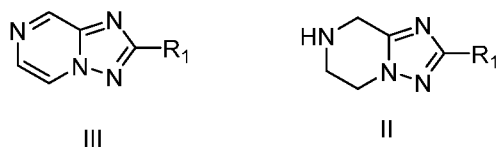
10. 根据权利要求 9 所述的纯化方法, 其特征在于, R_1 选自 $-CF_3$ 。

11. 根据权利要求9所述的纯化方法, 其特征在于, 所述反应中使用的溶剂选自二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、甲苯、二甲亚砜、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、水中的一种或多种, 优选四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、甲苯、二甲亚砜、乙醚、异丙醚、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种。

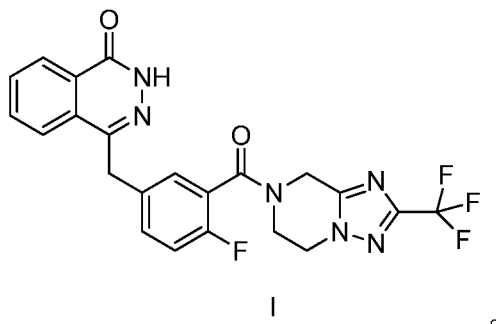
12. 根据权利要求 9 所述的纯化方法, 其特征在于, 所述的式 II 所示化合物与对应的酸的摩尔比为 1:1~1:10。

13. 根据权利要求9所述的纯化方法, 其特征在于, 所述方法还包括式

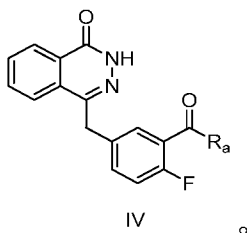
III 所示化合物加氢还原反应生成式 II 所示化合物的步骤；



14. 一种式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，包括根据权利要求 9~13 任意一项所述的方法纯化式 II 所示化合物的步骤；



15. 根据权利要求 14 所述的制备方法，其特征在于，所述方法还包括式 II 所示化合物与式 IV 所示化合物反应的步骤，其中， R_a 选自羟基、卤素或烷氧基；



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/070797

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i

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)

C07D

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)

DWPI, CNABS, VEN, CNKI, REISTRY, CASREACT: 中间体, 纯化, 胺, 成盐, intermediates, purification, purify, salt, amine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102686591 A (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 19 September 2012 (2012-09-19) see description, paragraphs 0099-0106, and embodiment 1	1-5, 7-12, 14, 15
Y	CN 102686591 A (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 19 September 2012 (2012-09-19) see description, paragraphs 0099-0106, and embodiment 1	6, 13
Y	WO 2004032836 A2 (MERCK & CO., INC. ET AL.) 22 April 2004 (2004-04-22) see description, p. 32, Scheme 2, and pp. 47-48, step D	6, 13
Y	WO 2009025784 A1 (MERCK & CO., INC. ET AL.) 26 February 2009 (2009-02-26) see description, p. 44, lines 9-15	6, 13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“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

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2019

Date of mailing of the international search report

25 March 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/070797

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102686591	A	19 September 2012	KR	101829940	B1	19 February 2018
				US	9566277	B2	14 February 2017
				PL	2604610	T3	30 November 2016
				US	2016151367	A1	02 June 2016
				WO	2012019427	A1	16 February 2012
				EP	2604610	A1	19 June 2013
				JP	5808408	B2	10 November 2015
				AU	2011288876	B2	21 August 2014
				PT	2604610	T	13 July 2016
				ES	2582315	T3	12 September 2016
				HK	1174030	A1	19 September 2014
				CA	2806324	A1	16 February 2012
				KR	20130110149	A	08 October 2013
				JP	2013535491	A	12 September 2013
				HU	E029275	T2	28 February 2017
				EP	2604610	B1	11 May 2016
				AU	2011288876	A1	31 January 2013
				CN	102686591	B	19 March 2014
				WO	2012019427	A8	10 May 2012
				AU	2011288876	A2	21 February 2013
				UA	111161	C2	11 April 2016
				US	9273052	B2	01 March 2016
				EP	2604610	A4	25 December 2013
				BR	112013002220	A2	24 May 2016
				RU	2013106754	A	20 September 2014
				RU	2564527	C2	10 October 2015
				CN	102372716	A	14 March 2012
				US	2013131068	A1	23 May 2013
WO	2004032836	A2	22 April 2004	WO	2004032836	A3	10 June 2004
				EP	1554280	B1	15 August 2007
				DE	60315687	T2	05 June 2008
				JP	2006504732	A	09 February 2006
				EP	1554280	A4	05 July 2006
				AU	2003275404	A1	04 May 2004
				JP	4491346	B2	30 June 2010
				AT	370141	T	15 September 2007
				ES	2291680	T3	01 March 2008
				DE	60315687	D1	27 September 2007
				EP	1554280	A2	20 July 2005
				CA	2499586	A1	22 April 2004
				US	7390809	B2	24 June 2008
				US	2006014953	A1	19 January 2006
WO	2009025784	A1	26 February 2009	EP	2190428	A4	29 February 2012
				AU	2008289573	B2	16 May 2013
				JP	5313246	B2	09 October 2013
				CA	2696211	C	26 May 2015
				AU	2008289573	A1	26 February 2009
				JP	2010536853	A	02 December 2010
				EP	2190428	A1	02 June 2010
				US	8653059	B2	18 February 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/070797

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i

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)

C07D

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))

DWPI, CNABS, VEN, CNKI, REISTRY, CASREACT: 中间体, 纯化, 胺, 成盐, intermediates, purification, purify, salt, amine

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	CN 102686591 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2012年 9月 19日 (2012 - 09 - 19) 参见说明书第0099-0106段、实施例1	1-5、7-12、14-15
Y	CN 102686591 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2012年 9月 19日 (2012 - 09 - 19) 参见说明书第0099-0106段、实施例1	6、13
Y	WO 2004032836 A2 (MERCK & CO., INC. 等) 2004年 4月 22日 (2004 - 04 - 22) 参见说明书第32页Scheme2、第47-48页步骤D	6、13
Y	WO 2009025784 A1 (MERCK & CO., INC. 等) 2009年 2月 26日 (2009 - 02 - 26) 参见说明书第44页第9-15行	6、13

☐ 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

2019年 2月 28日

国际检索报告邮寄日期

2019年 3月 25日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

受权官员

李雪莹

传真号 (86-10)62019451

电话号码 86-(010)-62084372

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/070797

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102686591	A	2012年 9月 19日	KR	101829940	B1	2018年 2月 19日
				US	9566277	B2	2017年 2月 14日
				PL	2604610	T3	2016年 11月 30日
				US	2016151367	A1	2016年 6月 2日
				WO	2012019427	A1	2012年 2月 16日
				EP	2604610	A1	2013年 6月 19日
				JP	5808408	B2	2015年 11月 10日
				AU	2011288876	B2	2014年 8月 21日
				PT	2604610	T	2016年 7月 13日
				ES	2582315	T3	2016年 9月 12日
				HK	1174030	A1	2014年 9月 19日
				CA	2806324	A1	2012年 2月 16日
				KR	20130110149	A	2013年 10月 8日
				JP	2013535491	A	2013年 9月 12日
				HU	E029275	T2	2017年 2月 28日
				EP	2604610	B1	2016年 5月 11日
				AU	2011288876	A1	2013年 1月 31日
				CN	102686591	B	2014年 3月 19日
				WO	2012019427	A8	2012年 5月 10日
				AU	2011288876	A2	2013年 2月 21日
				UA	111161	C2	2016年 4月 11日
				US	9273052	B2	2016年 3月 1日
				EP	2604610	A4	2013年 12月 25日
				BR	112013002220	A2	2016年 5月 24日
				RU	2013106754	A	2014年 9月 20日
				RU	2564527	C2	2015年 10月 10日
				CN	102372716	A	2012年 3月 14日
				US	2013131068	A1	2013年 5月 23日
WO	2004032836	A2	2004年 4月 22日	WO	2004032836	A3	2004年 6月 10日
				EP	1554280	B1	2007年 8月 15日
				DE	60315687	T2	2008年 6月 5日
				JP	2006504732	A	2006年 2月 9日
				EP	1554280	A4	2006年 7月 5日
				AU	2003275404	A1	2004年 5月 4日
				JP	4491346	B2	2010年 6月 30日
				AT	370141	T	2007年 9月 15日
				ES	2291680	T3	2008年 3月 1日
				DE	60315687	D1	2007年 9月 27日
				EP	1554280	A2	2005年 7月 20日
				CA	2499586	A1	2004年 4月 22日
				US	7390809	B2	2008年 6月 24日
				US	2006014953	A1	2006年 1月 19日
WO	2009025784	A1	2009年 2月 26日	EP	2190428	A4	2012年 2月 29日
				AU	2008289573	B2	2013年 5月 16日
				JP	5313246	B2	2013年 10月 9日
				CA	2696211	C	2015年 5月 26日
				AU	2008289573	A1	2009年 2月 26日
				JP	2010536853	A	2010年 12月 2日
				EP	2190428	A1	2010年 6月 2日
				US	8653059	B2	2014年 2月 18日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际申请号

PCT/CN2019/070797

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 2011224195 A1	2011年 9月 15日
		CA 2696211 A1	2009年 2月 26日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)