

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105130997 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 09

(21) 申请号 201510617987. 6

(22) 申请日 2015. 09. 25

(71) 申请人 苏州明锐医药科技有限公司

地址 215000 江苏省苏州市工业园区联丰商业广场 1 幢 1305 室

(72) 发明人 许学农

(74) 专利代理机构 苏州慧通知识产权代理事务所（普通合伙） 32239

代理人 丁秀华

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

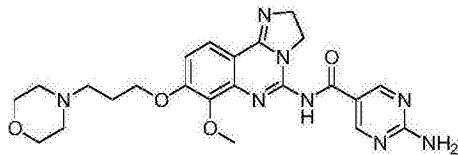
(54) 发明名称

一种库潘尼西的制备方法

(57) 摘要

本发明揭示了一种库潘尼西 (Copanlisib ; BAY80-6946) 的制备方法, 通过已知原料 2- 氨基-3- 甲氧基-4-(3- 吗啉-4- 基丙氧基) 苯腈, 经杂环化、酰胺化和取代环合等反应制备得到目标化合物库潘尼西 ; 该制备方法的路线设计新颖, 原料易得, 工艺简洁, 经济环保, 适合工业化生产。

1. 一种库潘尼西的制备方法,



其制备步骤包括 :2- 氨基 -3- 甲氧基 -4-(3- 吡啶 -4- 基丙氧基) 苯腈与杂环化试剂发生杂环化反应生成 2- 氨基 -7-(3- 吡啶 -4- 基丙氧基)-8- 甲氧基喹唑啉 -4(3H)- 酮 ; 所述 2- 氨基 -7-(3- 吡啶 -4- 基丙氧基)-8- 甲氧基喹唑啉 -4(3H)- 酮与 2- 氨基嘧啶 -5- 甲酸在缩合剂和碱促进剂作用下发生酰胺化反应制得 N-[7-(3- 吡啶 -4- 基丙氧基)-8- 甲氧基喹唑啉 -4(3H)- 酮 -2- 基]-2- 氨基 -5- 嘧啶甲酰胺 ; 所述 N-[7-(3- 吡啶 -4- 基丙氧基)-8- 甲氧基喹唑啉 -4(3H)- 酮 -2- 基]-2- 氨基 -5- 嘎啶甲酰胺与环合剂在氯化剂作用下发生取代环合反应制得库潘尼西 (I) 。

2. 如权利要求 1 所述库潘尼西的制备方法, 所述杂环化反应的杂环化试剂为盐酸胍、硫酸胍、硝酸胍、盐酸氯甲脒或硫酸氯甲脒。

3. 如权利要求 1 所述库潘尼西的制备方法, 所述杂环化反应的溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、二氯六环、四氢呋喃、N, N- 二甲基甲酰胺或二甲亚砜 ; 所述杂环化反应的温度为 0-120 ℃ 。

4. 如权利要求 1 所述库潘尼西的制备方法, 所述酰胺化反应的缩合剂为 N,N,- 二环己基碳二亚胺、羧基二咪唑、N, N' - 二异丙基碳二亚胺、1- 羟基 - 苯并三氮唑、O- 苯并三氮唑 -N, N, N' , N' - 四甲基脲四氟硼酸酯、O-(7- 偶氮苯并三氮唑)-N, N, N' , N' - 四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑 -N, N, N' , N' - 四甲基脲六氟磷酸酯或苯并三氮唑 -1- 基氧基三 (二甲基氨基) 磷鎓六氟磷酸盐。

5. 如权利要求 1 所述库潘尼西的制备方法, 所述酰胺化反应的碱促进剂为三乙胺、吡啶、2,6- 二甲基吡啶、4- 二甲氨基吡啶、N- 甲基吗啉、N- 乙基吗啉、二异丙基乙胺、1,5- 二氮杂二环 [4.3.0]- 壬 -5- 烯、1,8- 二氮杂双环 [5.4.0]- 十一 -7- 烯或 1,4- 二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷。

6. 如权利要求 1 所述库潘尼西的制备方法, 所述酰胺化反应的溶剂为甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、二甲亚砜、N, N- 二甲基甲酰胺或乙腈 ; 所述酰胺化反应的温度为 0-120 ℃ 。

7. 如权利要求 1 所述库潘尼西的制备方法, 所述取代环合反应的环合剂为 2- 氯乙胺、2- 氯乙胺盐酸盐、2- 氨基乙醇或 2- 氨基乙醇盐酸盐。

8. 如权利要求 1 所述库潘尼西的制备方法, 所述取代环合反应的氯化剂为三氯化磷、五氯化磷、三氯氧磷、二氯亚砜、草酰氯或碳酸酰氯。

9. 如权利要求 1 所述库潘尼西的制备方法, 所述取代环合反应的温度为 25-150 ℃ 。

一种库潘尼西的制备方法

技术领域

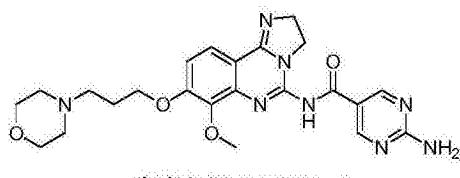
[0001] 本发明属于有机合成路线设计及其原料药和中间体制备技术领域,特别涉及一种可用于治疗白血病的药物库潘尼西的制备方法。

背景技术

[0002] 库潘尼西 (Copanlisib) 是由德国拜耳 (Bayer) 公司开发的一种新颖口服磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K) 抑制剂。已有的临床研究表明,该药是通过阻断 PI3K 信号通路,抑制白血病和淋巴瘤患者体内的癌细胞生长。为了进一步证明这一药物的前景,2015 年拜耳公司又展开了两项临床 III 期研究:通过单独使用或与 Rituxan 联用治疗一种罕见的非霍奇金淋巴瘤 (NHL),并与单独使用 Rituxan 的效果进行对比。此外,拜耳公司还计划开展一项关于 Copanlisib 治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (一种恶性 NHL 亚型) 的临床 II 期研究。因该药还不具有标准的中文译名,故本申请人在此将其音译为“库潘尼西”。

[0003] 库潘尼西 (Copanlisib, I) 的化学名为:2-氨基-N-[2,3-二氢-7-甲氧基-8-[3-(4-吗啉基)丙氧基]咪唑并[1,2-C]喹唑啉-5-基]-5-嘧啶甲酰胺,其结构式为:

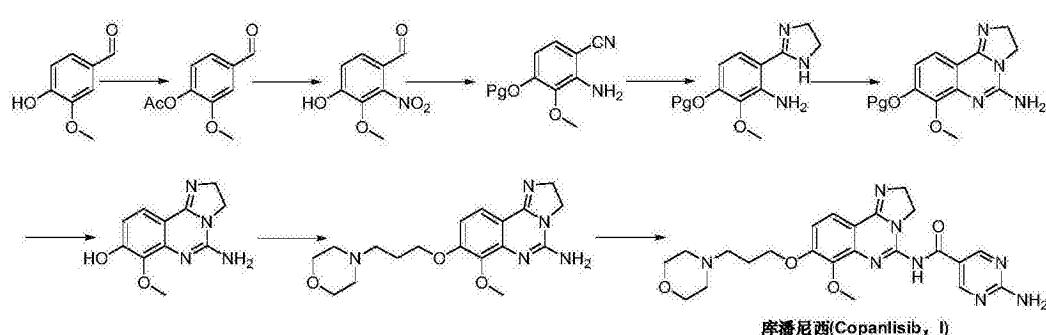
[0004]



[0005] 原研公司的 PCT 专利 WO2008070150 揭示了库潘尼西及其类似物的制备方法,该文献一共提到了如下五条可能使用的合成路线。

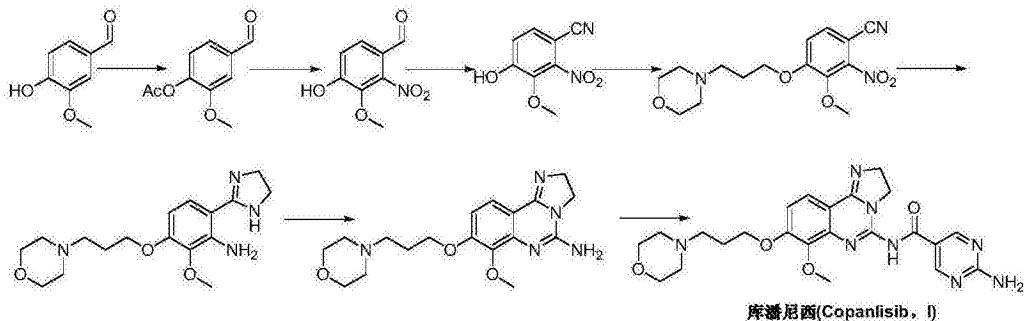
[0006] 合成路线一:

[0007]



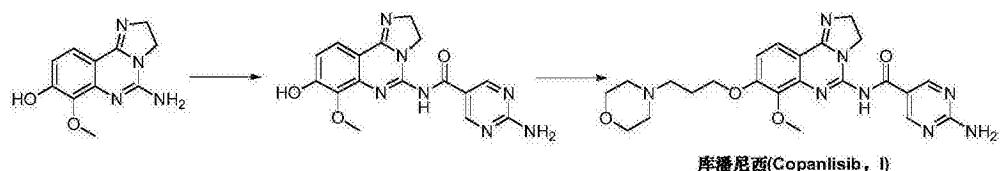
[0008] 合成路线二:

[0009]



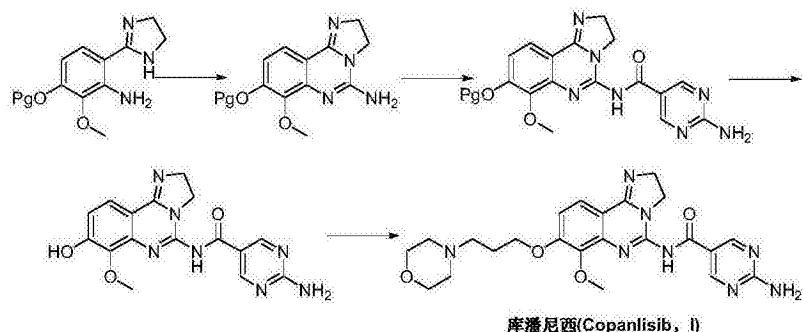
[0010] 合成路线三：

[0011]



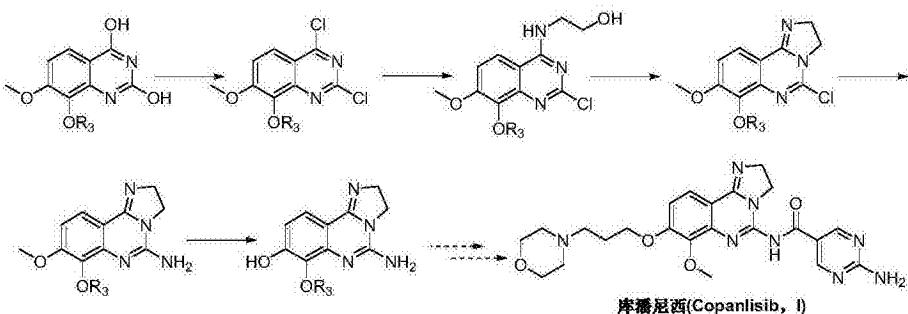
[0012] 合成路线四：

[0013]



[0014] 合成路线五：

[0015]



[0016] 分析上述五条合成路线，其中前四条路线都是通过香草醛（3-甲氧基-4-羟基苯甲醛）为主要原料，经过羟基的保护和脱保护、硝化、还原、腈基化、环化以及丙基吗啉侧链和氨基嘧啶侧链的链接等反应来实现库潘尼西的制备。其差异主要表现在上述各单元反应的顺序不同，从而使反应的步骤、保护基的选择和脱保护的次数及方法各不相同，也使得反应条件和总收率不同。但无论选择哪条合成路线，其反应过程均涉及保护与脱保护反应，也都会使用如溴化腈等非常规试剂，加上反应步骤多，总收率低，因而并不有利于其工业化生产。第五条合成路线则是以一种含有喹唑啉酮结构的化合物为起始原料，通过氯化、取代、环化、脱保护反应以及与侧链的缩合等反应制备库潘尼西的类似物。从该反应

路线的设计过程可以看出，氯化后的喹唑啉环上有两个氯原子，会使取代反应产生不同位置的竞争性副反应，对产品的质量及纯化工艺均会带来不利影响。

[0017] 针对现存的工艺缺陷，开发出工艺简洁、经济环保且质量上乘的制备技术，尤其是寻求能够适应工业化生产的工艺技术，对该药品的经济和社会效益提高有着重要的现实意义。

发明内容

[0018] 本发明的目的在于提供一种原料易得、工艺简洁、经济环保且适合工业化生产的库潘尼西 (Copanlisib, I) 的制备方法。

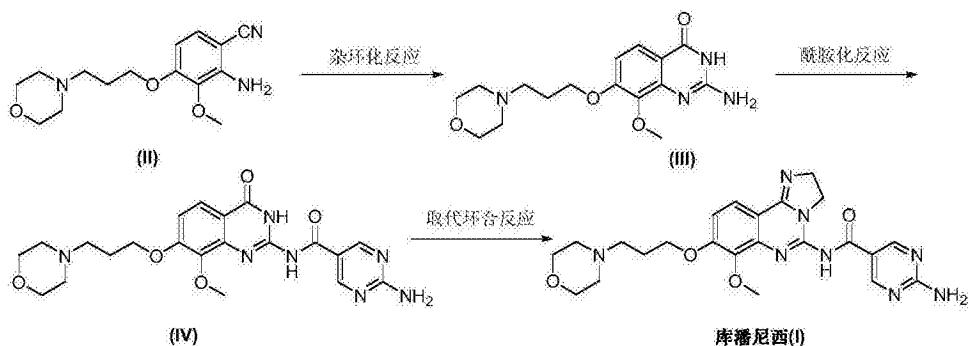
[0019] 为实现上述发明目的，本发明采用了如下主要技术方案：一种库潘尼西 (I) 的制备方法，

[0020]



[0021] 其制备步骤包括：2-氨基-3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)苯腈 (II) 与杂环化试剂发生杂环化反应生成 2-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮 (III)；2-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮 (III) 与 2-氨基嘧啶-5-甲酸在缩合剂和碱促进剂作用下发生酰胺化反应制得 N-[7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮-2-基]-2-氨基-5-嘧啶甲酰胺 (IV)；N-[7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮-2-基]-2-氨基-5-嘧啶甲酰胺 (IV) 与环合剂在氯化剂作用下发生取代环合反应制得库潘尼西 (I)。

[0022]



[0023] 此外，本发明还提出如下附属技术方案：

[0024] 所述杂环化反应的杂环化试剂为盐酸胍、硫酸胍、硝酸胍、盐酸氯甲脒或硫酸氯甲脒，优选盐酸胍。

[0025] 所述杂环化反应的溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、二氧六环、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜，优选甲醇或乙醇。

[0026] 所述杂环化反应的温度为 0-120℃，优选 40-90℃。

[0027] 所述酰胺化反应的缩合剂为 N,N,-二环己基碳二亚胺、羰基二咪唑、N,N' - 二异

丙基碳二亚胺、1-羟基-苯并三氮唑、0-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯、0-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯或苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐,优选苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐。

[0028] 所述酰胺化反应的碱促进剂为三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉、二异丙基乙胺、1,5-二氮杂二环[4.3.0]-壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一-7-烯或1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷,优选1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一-7-烯或1,5-二氮杂二环[4.3.0]-壬-5-烯或1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷。

[0029] 所述酰胺化反应的溶剂为甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺或乙腈,优选乙腈。

[0030] 所述酰胺化反应的温度为0-120℃,优选50-60℃。

[0031] 所述取代环合反应的环合剂为2-氯乙胺、2-氯乙胺盐酸盐、2-氨基乙醇或2-氨基乙醇盐酸盐,优选2-氯乙胺盐酸盐。

[0032] 所述取代环合反应的氯化剂为三氯化磷、五氯化磷、三氯氧磷、二氯亚砜、草酰氯或碳酸氯,优选三氯氧磷。

[0033] 所述取代环合反应的氯化剂为三氯化磷或二氯亚砜时,使用三氯氧磷或二氯亚砜作为反应溶剂。

[0034] 所述取代环合反应的氯化剂为三氯化磷、五氯化磷、草酰氯或碳酸氯时,选择乙腈、四氢呋喃、碳酸二甲酯、二氧六环或N,N-二甲基甲酰胺作为反应溶剂。

[0035] 所述取代环合反应的温度为25-150℃,优选80-90℃。

[0036] 相比于现有技术,本发明所涉及的库潘尼西(I)的制备方法,具有原料易得、工艺简洁和经济环保等特点,故而利于该原料药的工业化生产,促进其经济技术的发展。

具体实施方式

[0037] 以下结合数个较佳实施例对本发明技术方案作进一步非限制性的详细说明。其中原料2-氨基-3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)苯腈(II)和侧链2-氨基嘧啶-5-甲酸的制备参见公开日为2008年6月12日且名称为“Preparation of substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazoline derivatives for treating hyper-proliferative disorders and diseases associated with angiogenesis”的国际专利WO2008070150对相同化合物的制备方法。

[0038] 实施例一:

[0039] 氮气氛中,于干燥反应瓶中加入盐酸胍(3.65g,38mmol)、氢氧化钠(3.4g,85mmol)及乙醇100mL,室温搅拌30分钟后,加入2-氨基-3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)苯腈(II)(7.28g,25mmol),升温至回流,搅拌反应6-8小时。降温至0℃,静置,过滤,滤饼用冰水洗涤,所得固体投入到50mL摩尔浓度为6N的盐酸中,缓慢升温至回流,搅拌反应4小时,TLC检测反应完成。降温,用饱和碳酸钠溶液调节pH至中性,有固体析出,过滤,水洗,真空干燥得黄色固体2-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(III)5.45g,收率65.3%;质谱(EI):m/z 335(M+H)。

[0040] 实施例二：

[0041] 于反应瓶中加入 2-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(III) (3.34g, 10mmol)、2-氨基嘧啶-5-甲酸 (1.53g, 11mmol) 和乙腈 60mL, 加入缩合剂苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎗六氟磷酸盐 (4.64g, 11mmol) 和碱催化剂 1,5-二氮杂二环[4.3.0]-壬-5-烯 (4.96g, 40mmol), 室温反应 12 小时。再升温至 50-60℃, 搅拌反应 6-8 小时, TLC 检测反应完成。减压蒸出溶剂, 降至室温, 加入乙酸乙酯, 有固体析出。过滤, 滤饼用冷甲醇洗涤, 真空干燥得浅黄色固体 N-[7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮-2-基]-2-氨基-5-嘧啶甲酰胺(IV) 2.78g, 收率 61.1%; EI-MS m/z : 456 [M+H]⁺。

[0042] 实施例三：

[0043] 氮气氛中, 于反应瓶中加入 N-[7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮-2-基]-2-氨基-5-嘧啶甲酰胺(IV) (2.28g, 5mmol) 和三氯氧磷 10mL, 升温至 80℃, 搅拌反应 2-3 小时, 降温, 加入 2-氯乙酰盐酸盐 (0.93g, 8mmol), 再次升温至 80-90℃, 搅拌反应 4-6 小时。减压蒸馏去除过量的三氯氧磷, 降至室温, 剩余物加入冰水, 在 0-5℃下用重量浓度 10% 的氢氧化钠调节 pH 至中性, 有固体析出, 过滤, 水洗, 甲苯重结晶, 真空干燥得类白色固体库潘尼西(I) 1.55g, 收率 64.6%; EI-MS m/z : 481 [M+H]⁺, ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.05 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 3.72 (t, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.16 (m, 7H), 5.36 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 9.10 (s, 2H)。

[0044] 需要指出的是, 上述实施例仅为说明本发明的技术构思及特点, 其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施, 并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰, 都应涵盖在本发明的保护范围之内。