



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102070524 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 25

(21) 申请号 201110005160. 1

(22) 申请日 2011. 01. 12

(71) 申请人 无锡好芳德药业有限公司

地址 214174 江苏省无锡市惠山区惠山大道  
1608 号南楼

(72) 发明人 沈立新 徐兆付 刘福双 周燕  
吴鹏程

(51) Int. Cl.

C07D 215/54 (2006. 01)

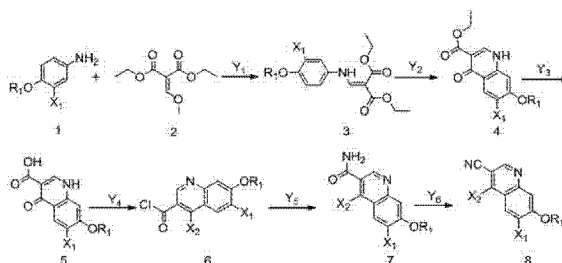
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种 3- 氰基 -4- 卤代喹啉衍生物的制备方法

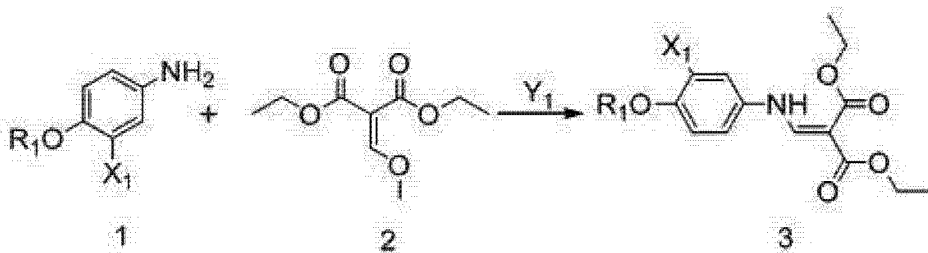
(57) 摘要

本发明提供了一种制备 3- 氰基 -4- 卤代喹啉衍生物的新方法。本发明方法是以苯胺衍生物 1、化合物 2 为原料，在加热条件下发生缩合反应得到化合物 3，化合物 3 加热关环即得到化合物 4，化合物 4 在碱性条件下发生水解得到化合物 5，化合物 5 在卤代试剂中同时完成对羧酸的卤代以及喹啉环上卤素的构筑得到化合物 6，化合物 6 经过氨解得到化合物 7，化合物 7 经过脱水得到最终化合物 8。本发明的方法操作简单易行，反应条件温和，总收率及纯度较高，适合于工业化大规模生产。

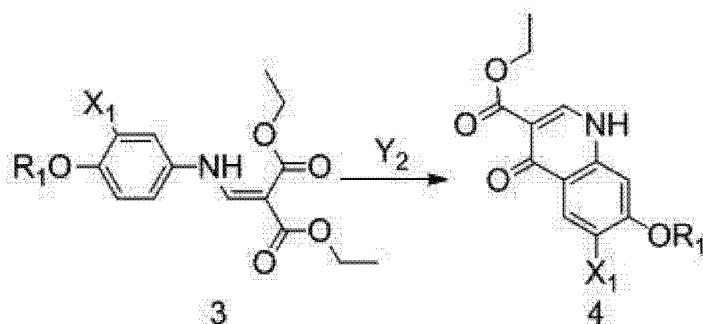


1. 一种制备 3- 氨基 -4- 卤代喹啉衍生物的新方法, 其特征在于包括以下步骤:

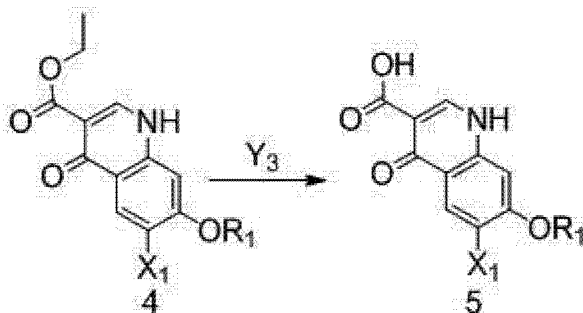
(1) 苯胺衍生物 1 在加热条件下与化合物 2 发生缩合反应生成化合物 3;



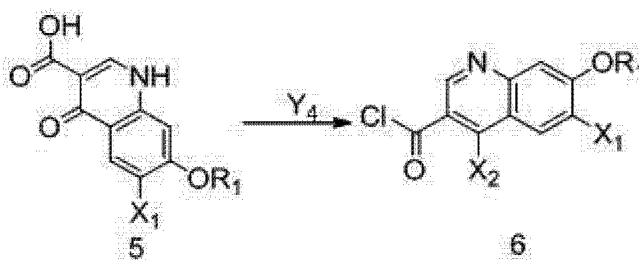
(2) 化合物 3 加热条件下关环得到化合物 4;



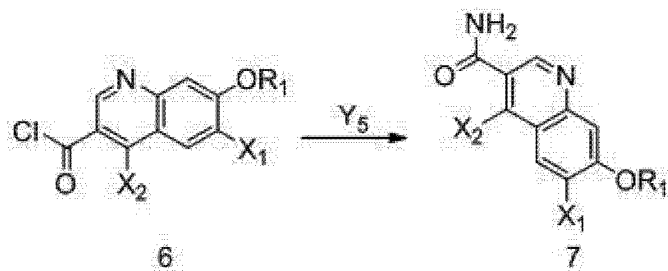
(3) 化合物 4 在碱性条件下发生水解反应得到羧酸化合物 5;



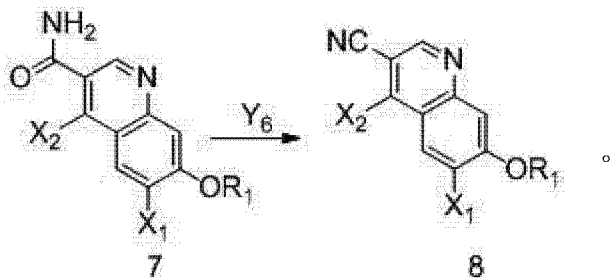
(4) 化合物 5 在卤代试剂中同时完成喹啉换上卤素的构筑以及对羧酸的卤代反应生成化合物 6;



(5) 化合物 6 发生氨解反应得到酰胺化合物 7;



(6) 酰胺化合物 7 经过脱水形成最终产物 8



2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤(1)中  $X_1$  为卤原子; $R_1$  代表含有 1 ~ 4 个碳原子的烷基;反应温度为 60 ~ 140 °C,优选 110 °C。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤(2)中溶剂为芳香醚类或者联苯衍生物或者两者混合溶剂或者导热油。

4. 温度为 100 °C ~ 280 °C,优选 260 °C。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤(3)中所用碱为碱金属的氢氧化物,溶剂为质子性溶剂。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤(4)中  $X_2$  为卤原子。

## 一种 3- 氰基 -4- 卤代喹啉衍生物的制备方法

## 技术领域

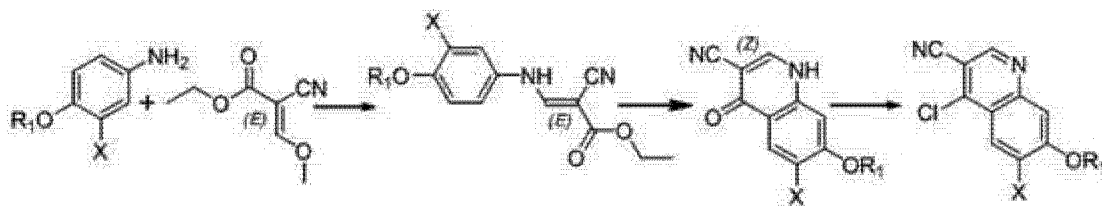
[0001] 本发明涉及化工制药技术领域,具体的涉及针对慢性粒细胞白血病治疗药物关键中间体的制备方法。

## 背景技术

[0002] 自从诺华开发的第一个小分子蛋白激酶抑制剂 Imatinib(Gleeve) 问世以来,人们一度看到治疗白血病(CML)的希望,它是第一个基于人类对癌症遗传基础了解之上开发出的癌症靶向治疗药物,也被誉为肿瘤分子靶向治疗的里程碑。Imatinib 抑制非受体酪氨酸激酶活性,是治疗费城染色体阳性(Ph+)的白血病的一线药物,但治疗后复发的患者常对其产生严重的耐药性。同时 Imatinib 治疗慢性期白血病效果显著,但是对于加速期以及急性变期的治疗效果并不乐观。因此,针对 Imatinib 耐药或者不耐受以及加速期白血病患者,开发新一代更有效地治疗药物显得尤为迫切。对此已有相关药物上市,如 Erlotinib、Dasatinib 等,还有许多正处于临床阶段。其中,4- 氨基 -3 氰基喹啉衍生物被发现有好的活性,而其关键中间体 3- 氰基 -4- 卤代喹啉衍生物的制备方法对整条路线的可操作性以及收率有至关重要的影响。

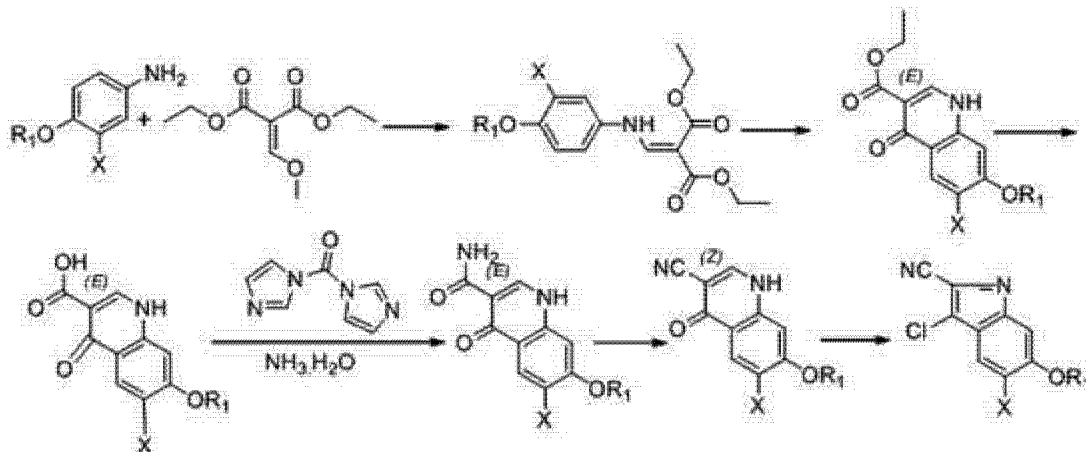
[0003] 3- 氰基 -4- 卤代喹啉衍生物的制备方法文献已有报道,主要是以下两条:

a. J. Med. Chem., 2004, 47, 1599-1601. 中报道以下路线:



该路线虽然较短,只需要三步反应就到达目标产物,但是在第二步合环反应中,收率过低,反应副产物过多,产物不易纯化,不利于工业化生产。

[0004] b. WO2005047259 报道了一下路线:



该路线使用了相对昂贵的羧基活化试剂 CDI,增加了成本。

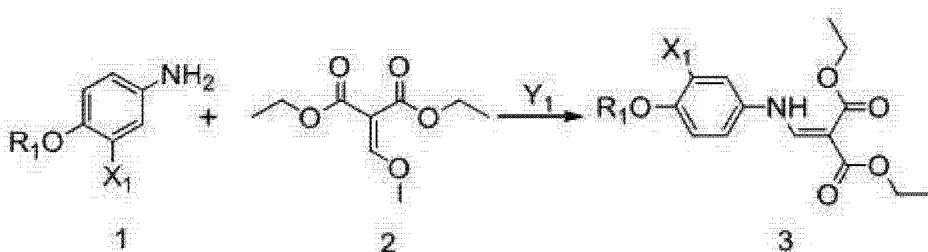
## 发明内容

[0005] 本发明目的在于提供一种制备 3- 氰基 -4- 卤代喹啉衍生物的新方法, 克服现有报道中总收率低, 副产物多, 不易纯化等缺点。该方法操作简便, 副产物少, 产率和纯度高, 更加适合工业化大规模生产 3- 氰基 -4- 卤代喹啉衍生物。

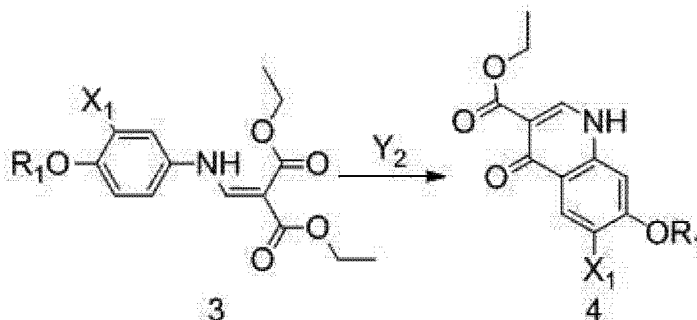
[0006] 本发明的目的是通过如下技术方案实现的: 本发明方法是以苯胺衍生物 1、化合物 2 为原料, 在加热条件下发生缩合反应得到化合物 3, 化合物 3 加热关环即得到化合物 4, 化合物 4 在碱性条件下发生水解得到化合物 5, 化合物 5 在氯代试剂中同时完成对羧酸的氯代以及喹啉环上氯的构筑得到化合物 6, 化合物 6 经过氨解得到化合物 7, 化合物 7 经过脱水得到最终化合物 8。

[0007] 下面对本发明的方法做进一步说明, 包括如下步骤:

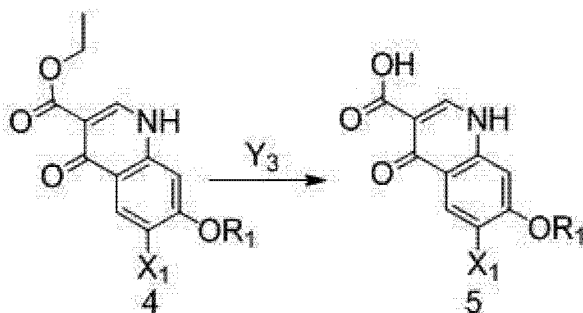
(1) 苯胺衍生物 1 在加热条件下与化合物 2 发生缩合反应生成化合物 3。X<sub>1</sub> 为卤原子。R<sub>1</sub> 为 1 ~ 4 个碳原子的烷基。化合物 2 的用量为苯胺衍生物 1 的摩尔数的 1.0 ~ 1.5 倍, 更佳的为 1.1 倍。反应温度为 60 ~ 140 °C, 优选 110 °C。



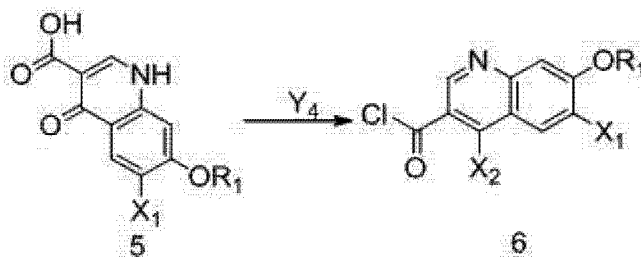
[0008] (2) 化合物 3 加热条件下关环得到化合物 4。溶剂为芳香醚类或者联苯衍生物或者两者混合溶剂或者导热油。优选导热油。温度为 100 °C ~ 280 °C, 优选 260 °C。



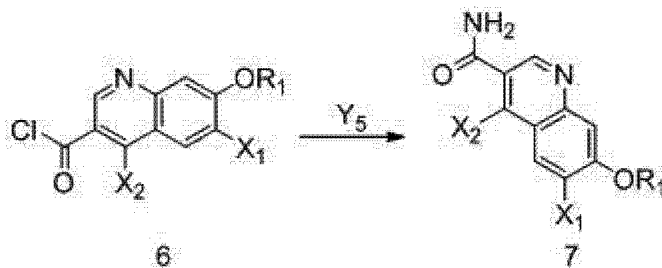
[0009] (3) 化合物 4 在碱性条件下发生水解反应得到羧酸化合物 5。所用碱为碱金属的氢氧化物, 溶剂为质子性溶剂中的一种或者多种混合, 优选乙醇与水的混合溶剂。



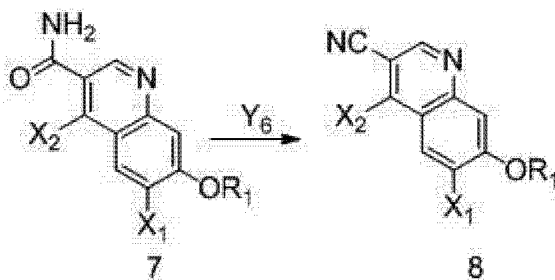
[0010] (4) 化合物 5 在卤代试剂中同时完成喹啉换上卤素的构筑以及对羧酸的卤代反应生成化合物 6。卤代试剂为  $\text{SOX}_2$ 、 $(\text{COX})_2$  等, 优选  $\text{SOX}_2$ 。



[0011] (5) 化合物 6 发生氨解反应得到酰胺化合物 7。



[0012] (6) 酰胺化合物 7 经过脱水形成最终产物 8。



[0013] 有益效果: 本发明提供的制备 3-氨基-4-卤代喹啉衍生物的方法与现有报道相比具有一下优点:

1. 本发明在一步反应中用卤代试剂同时完成喹啉环上卤素原子的构筑以及对羧酸的卤代, 原子经济性较高。

[0014] 2. 本发明所用的卤代试剂廉价易得, 后处理简单, 副产物少。

[0015] 3. 本发明操作简单易行, 为进行大规模工业化生产 3-氨基-4-卤代喹啉衍生物提供了新的选择。

#### 附图说明

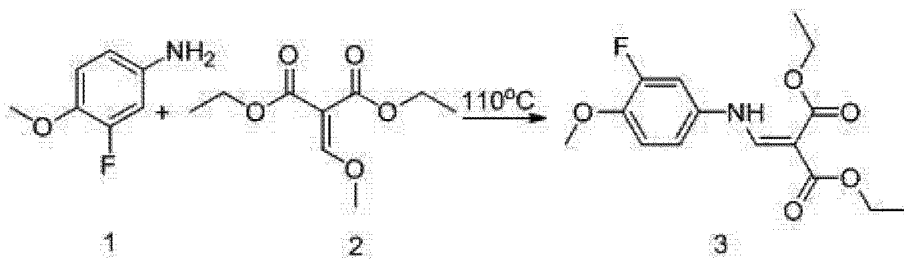
[0016] 附图为本发明制备 3-氨基-4-卤代喹啉衍生物流程图。

#### 具体实施方式

[0017] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明, 但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

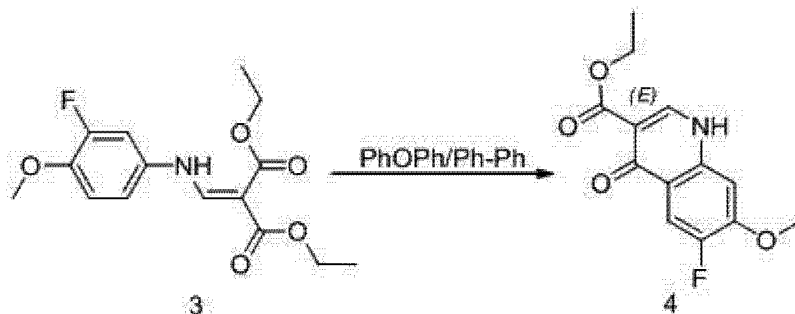
[0018] 实施例:

步骤 1:



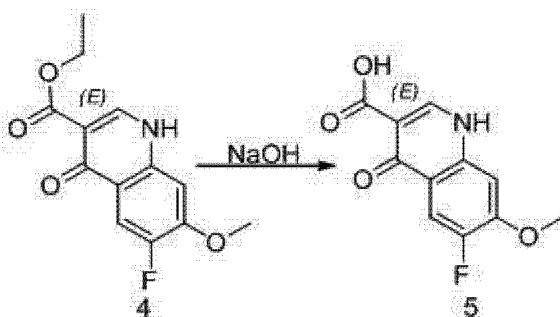
将 500g 化合物 1 和 788g 化合物 2 加热到 110°C 反应 1 ~ 1.5h, 然后冷却到室温。加入石油醚析出固体, 抽滤得 1.05kg 化合物 3, 收率 95%。

[0019] 步骤 2 :



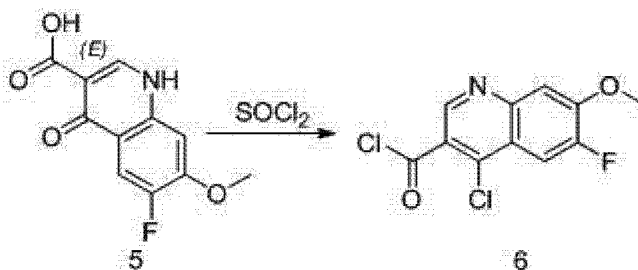
将化合物 3 (1.05kg, 3.37mol) 加入到 7L 二苯醚和联苯(3:1) 的混合溶剂中, 加热到 260°C 反应 2 ~ 3h, 冷却到室温析出固体, 抽滤得 850g 化合物 4, 收率 94%。此反应中溶剂可以用导热油代替。

[0020] 步骤 3 :



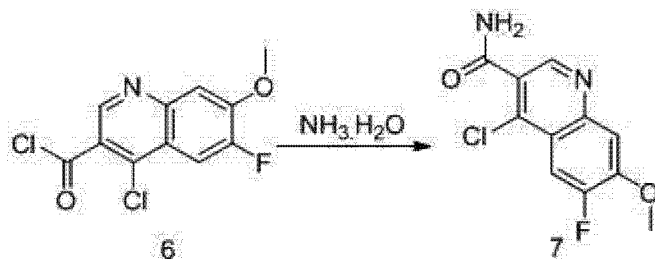
将 850g 化合物 4 加入到 20 L 20% 的氢氧化钠溶液中, 回流反应 3 ~ 5h, 冷却到室温, 加入 6N 盐酸调节 pH 值为 6, 析出固体, 抽滤, 干燥, 得 750g 化合物 5, 收率 98%。

[0021] 步骤 4 :



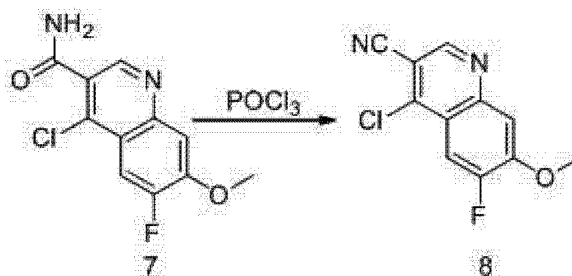
将 750g 化合物 5 加入到 25L 四氢呋喃中, 加入 50mL DMF, 回流状态下滴加 565g 氯化亚砷, 并保温反应 6 ~ 8h, 蒸出四氢呋喃及  $\text{SOCl}_2$ , 得到化合物 6 的粗品, 冷却待用。

[0022] 步骤 5 :



保持体系温度  $0 \sim 5^\circ\text{C}$  将上述化合物 6 缓慢递加到 40L30% 的氨水中,保持室温搅拌 2 ~ 3h,加乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干得产品 720g,收率 90%。

[0023] 步骤 6 :



将 720g 化合物 7 加入到 15L 三氯氧磷中,回流反应 15 ~ 20h,蒸出三氯氧磷,加入 10L 冰水,石油醚(20L\*2)萃取,旋干得 500g 白色固体化合物 8。收率 72%,纯度 98%。



