



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105130998 B

(45)授权公告日 2017.07.28

(21)申请号 201510618067.6

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2015.09.25

C07D 487/04(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

审查员 王婷婷

申请公布号 CN 105130998 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(73)专利权人 苏州立新制药有限公司

地址 215151 江苏省苏州市高新区塘西路
21号

专利权人 许学农

(72)发明人 许学农 王喆 包志坚 张文件

苏健 顾新禹 薛佳 袁玉环

(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

权利要求书2页 说明书6页

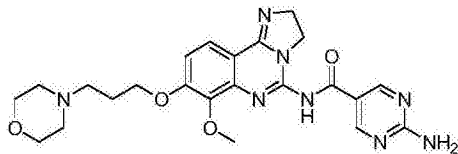
(54)发明名称

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,通过已知化合物2-氨基-3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)苯腈为起始原料,经杂环化、缩合环化、卤代胺化以及酰胺化等单元反应,制得目标化合物库潘尼西。该制备方法原料易得,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，



库潘尼西

其制备步骤包括：2-氨基-3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)苯腈与环化试剂氯甲酸异氰酸酯、氯磺酸异氰酸酯、苯甲酰异氰酸酯或尿素发生杂环化反应生成4-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮；所述4-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮与2-卤代乙醇在缚酸剂作用下发生缩合环化反应生成7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮；所述7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮经卤代胺化反应生成7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺；所述7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺与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库潘尼西；其中所述2-卤代乙醇中的卤素为氟、氯、溴或碘。

2. 如权利要求1所述库潘尼西的制备方法，所述杂环化反应的溶剂为二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙腈、甲苯、四氢呋喃、碳酸二甲酯或二氧六环；所述杂环化反应的温度为0-120℃。

3. 如权利要求1所述库潘尼西的制备方法，所述缩合环化反应原料4-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮与2-卤代乙醇的投料摩尔比为1:1.0-2.0。

4. 如权利要求1所述库潘尼西的制备方法，所述缩合环化反应的缚酸剂为三乙胺、吡啶、N-甲基吗啡啉、二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯或叔丁醇钾。

5. 如权利要求1所述库潘尼西的制备方法，所述缩合环化反应的溶剂为四氢呋喃、二氧六环、1,2-二氯乙烷、乙腈、甲苯、碳酸二甲酯、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜；所述缩合环化反应的温度为25-150℃。

6. 如权利要求1所述库潘尼西的制备方法，所述卤代胺化反应的卤化剂为三氯化磷、三溴化磷、五氯化磷、三氯氧磷、三溴氧磷、二氯亚砷、草酰氯或碳酰氯；所述卤代胺化反应的胺化剂为氨水或氨气。

7. 如权利要求1所述库潘尼西的制备方法，所述卤代胺化反应的温度为50-150℃。

8. 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、羰基二咪唑、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。

9. 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-甲基吗啡啉、N-乙基吗啡啉、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。

10. 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℃。

库潘尼西的制备方法

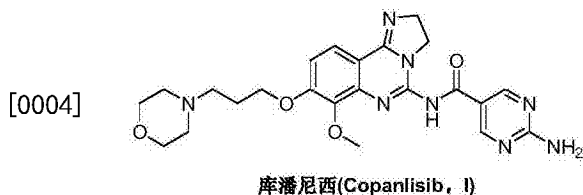
技术领域

[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

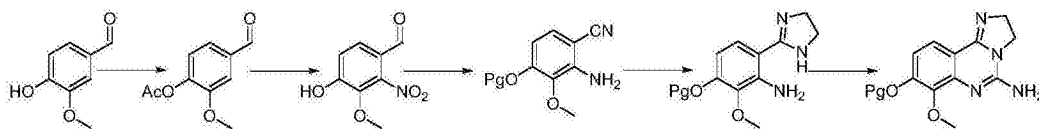
[0002] 库潘尼西(Copanlisib)是由德国拜耳(Bayer)公司开发的一种新颖口服磷酸肌醇3激酶(PI3K)抑制剂。已有的临床研究表明,该药是通过阻断PI3K信号通路,抑制白血病和淋巴瘤患者体内的癌细胞生长。为了进一步证明这一药物的前景,2015年拜耳公司又展开了两项临床III期研究:通过单独使用或与Rituxan联用治疗一种罕见的非霍奇金淋巴瘤(NHL),并与单独使用Rituxan的效果进行对比。此外,拜耳公司还计划开展一项关于Copanlisib治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(一种恶性NHL亚型)的临床II期研究。因该药还不具有标准的中文译名,故本申请人在此将其音译为“库潘尼西”。

[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:

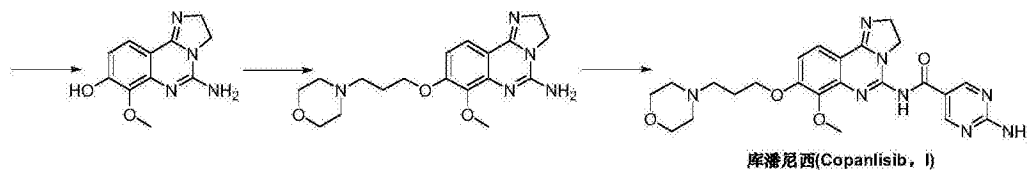


[0005] 原研公司的PCT专利W02008070150揭示了库潘尼西及其类似物的制备方法,该文献一共提到了如下五条可能使用的合成路线。

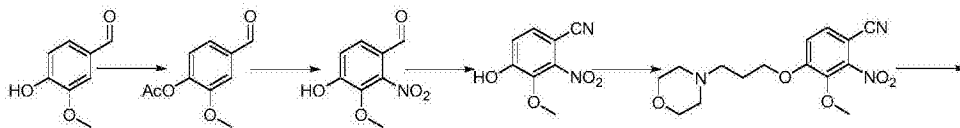
[0006] 合成路线一:



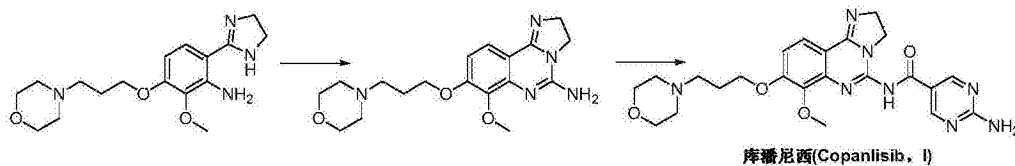
[0007]



[0008] 合成路线二:

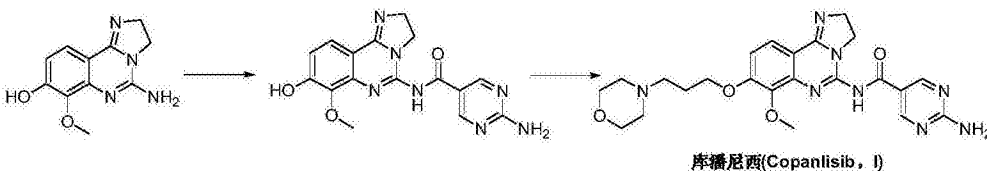


[0009]



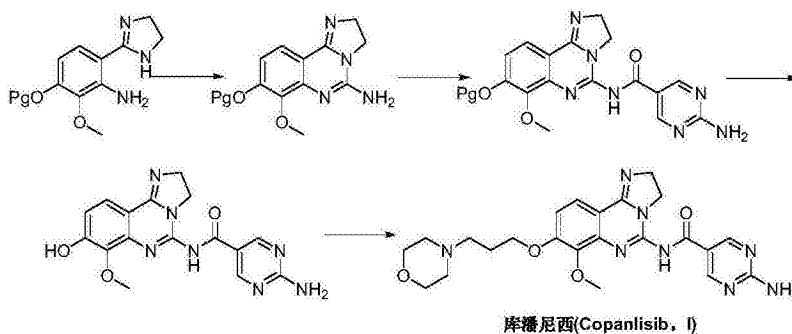
[0010] 合成路线三:

[0011]



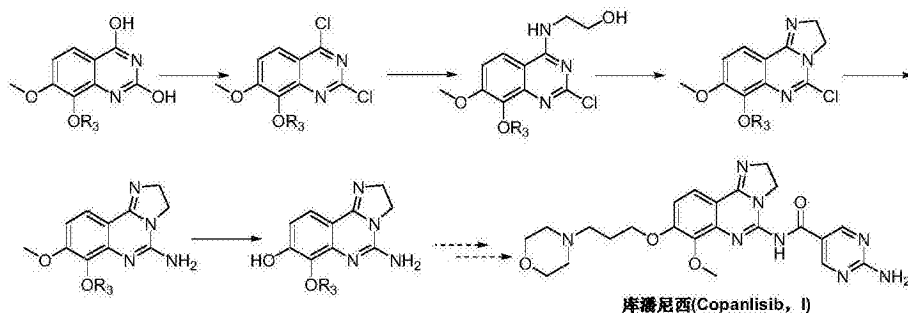
[0012] 合成路线四:

[0013]



[0014] 合成路线五:

[0015]



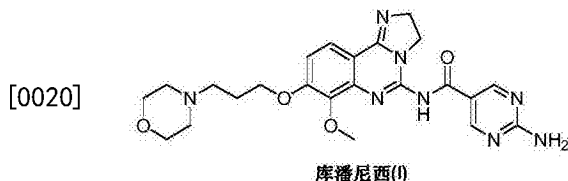
[0016] 分析上述五条合成路线,其中前四条路线都是通过香草醛(3-甲氧基-4-羟基苯甲醛)为主要原料,经过羟基的保护和脱保护、硝化、还原、腈基化、环化、双环化以及丙基吗啉侧链和氨基嘧啶侧链的链接等反应来实现库潘尼西的制备。其差异主要表现在上述各单元反应的顺序不同,从而使反应的步骤、保护基的选择和脱保护的次数及方法各不相同,也使得反应条件和总收率不同。但无论选择哪条合成路线,其反应过程均涉及保护与脱保护反应,也都会使用如溴化腈等非常规试剂,加上反应步骤多,总收率低,因而并不有利于其工业化生产。第五条合成路线则是以一种含有喹唑啉酮结构的化合物为起始原料,通过氯化、取代、环化、脱保护反应以及与侧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

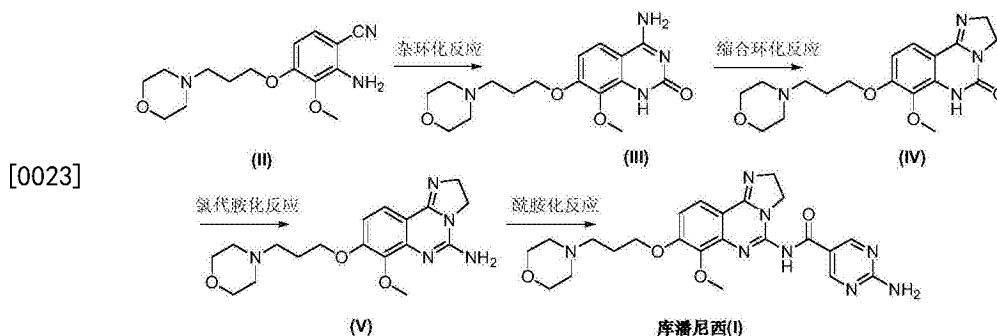
[0018] 本发明的目的在于提供一种原料易得、工艺简洁、经济环保且适合工业化生产的库潘尼西(Copanlisib,I)的制备方法。

[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,



[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)与环化试剂氯甲酸异氰酸酯、氯磺酸异氰酸酯、苯甲酰异氰酸酯或尿素发生杂环化反应生成4-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(III);4-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(III)与2-卤代乙醇在缚酸剂作用下发生缩合环化反应生成7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(IV);7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(IV)经卤代和胺化反应生成7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-胺(V);7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹啉-5-胺(V)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库潘尼西(I)。

[0022] 其中所述2-卤代乙醇中的卤素为氟、氯、溴或碘。



[0024] 此外,本发明还提出如下附属技术方案:

[0025] 所述杂环化反应的环化试剂为氯甲酸异氰酸酯、氯磺酸异氰酸酯、苯甲酰异氰酸酯或尿素,优选苯甲酸异氰酸酯。

[0026] 所述杂环化反应的溶剂为二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙腈、甲苯、四氢呋喃、碳酸二甲酯或二氧六环,优选二氧六环或四氢呋喃。

[0027] 所述杂环化反应的温度为0-120℃,优选20-90℃。

[0028] 所述缩合环化反应的原料4-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(III)与2-卤代乙醇的投料摩尔比为1:1.0-2.0,优选1:1.0-1.5。

- [0029] 所述缩合环化反应的原料2-卤代乙醇中的卤素为氟、氯、溴或碘,优选氯或溴。
- [0030] 所述缩合环化反应的缚酸剂为三乙胺、吡啶、N-甲基吗啡啉、二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯或叔丁醇钾,优选碳酸铯或叔丁醇钾。
- [0031] 所述缩合环化反应的溶剂为四氢呋喃、二氧六环、1,2-二氯乙烷、乙腈、甲苯、碳酸二甲酯、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜,优选N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜。
- [0032] 所述缩合环化反应的温度为25-150℃,优选80-90℃。
- [0033] 所述卤代反应的卤化剂为三氯化磷、三溴化磷、五氯化磷、三氯氧磷、三溴氧磷、二氯亚砷、草酰氯或碳酰氯,优选三氯氧磷。
- [0034] 所述卤代反应的温度为50-150℃,优选90-105℃。
- [0035] 所述胺化反应的胺化剂为氨水或氨气。
- [0036] 所述胺化反应的温度为50-150℃,优选90-105℃。
- [0037] 所述酰胺化反应的缩合剂为N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)、羰基二咪唑(CDI)、N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-羟基-苯并三氮唑(HOBT)、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(TBTU)、O-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)或苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP),优选苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)或苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)。
- [0038] 所述酰胺化反应的碱促进剂为三乙胺(TEA)、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、N-甲基吗啡啉(NMM)、N-乙基吗啡啉(NEM)、二异丙基乙胺(DIEA)、1,5-二氮杂二环[4.3.0]-壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一-7-烯(DBU)或1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO),优选1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂二环[4.3.0]-壬-5-烯(DBN)或1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)。
- [0039] 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。
- [0040] 所述酰胺化反应的温度为0-120℃,优选50-60℃。
- [0041] 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

[0042] 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-氨基咪唑-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W02008070150对相同化合物的制备方法。

[0043] 实施例一:

[0044] 氮气氛围中,于干燥反应瓶中加入2-氨基-3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)苯腈(II)(5.82g,20mmol)和二氧六环50mL,室温下加入苯甲酰异氰酸酯(3.23g,22mmol)室温搅拌20小时,TLC检测反应完成。静置,过滤,滤饼用正己烷和乙酸乙酯(4:1)混合溶剂洗涤,真

空干燥得类白色固体4-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮(III) 4.55g, 收率68.1%; 质谱(EI): m/z 335 (M+H)。实施例二:

[0045] 氮气氛围中, 于干燥反应瓶中加入2-氨基-3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基) 苯腈(II) (5.82g, 20mmol) 和四氢呋喃50mL, 0-5℃下滴加氯磺酸异氰酸酯(3.25g, 23mmol) 的四氢呋喃15mL溶液。滴毕, 升至室温, 搅拌反应6-8小时, TLC检测反应完成。用5%氢氧化钠调节pH至中性, 二氯甲烷萃取三次。合并有机相, 以此用水、饱和食盐水洗涤。减压浓缩, 残余物用正己烷和乙酸乙酯(4:1) 混合溶剂洗涤, 真空干燥得类白色固体4-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮(III) 5.10g, 收率76.3%; 质谱(EI): m/z 335 (M+H)。

[0046] 实施例三:

[0047] 氮气氛围中, 于反应瓶中加入4-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮(III) (3.3g, 10mmol)、2-氯乙醇(0.97g, 12mmol)、叔丁醇钾(1.68g, 15mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺25mL, 升温至80-90℃, 搅拌反应4-6小时。降至室温, 将反应液倾至重量百分比为5%的氢氧化钠溶液中, 加热至60℃, 保温2小时, 冷却至室温, 有固体析出, 过滤, 水洗, 正己烷洗涤, 真空干燥得淡黄色固体7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(IV) 2.12g, 收率58.9%; 质谱(EI): m/z 361 (M+H)。

[0048] 实施例四:

[0049] 氮气氛围中, 于反应瓶中加入4-氨基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-8-甲氧基喹唑啉-2(6H)-酮(III) (3.3g, 10mmol)、2-溴乙醇(1.50g, 12mmol)、碳酸铯(3.57g, 11mmol) 和二甲亚砜35mL, 升温至80-90℃, 搅拌反应4-6小时。降至室温, 将反应液倾至重量百分比为5%的氢氧化钠溶液中, 加热至60℃, 保温2小时, 冷却至室温, 有固体析出, 过滤, 水洗, 正己烷洗涤, 真空干燥得淡黄色固体7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(IV) 2.30g, 收率63.9%; 质谱(EI): m/z 361 (M+H)。

[0050] 实施例五:

[0051] 氮气氛围中, 于反应瓶中加入7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(IV) (1.8g, 5mmol)、三氯氧磷10mL和N,N-二甲基甲酰胺1mL, 升温至90-105℃, 搅拌反应4-5小时, TLC检测原料消耗完成。降至室温, 将反应液倾至冰水50mL中, 有固体析出。过滤。滤饼用水洗涤2次, 所得湿品无需处理, 加入重量百分比30%的氨水20mL, 置于密封管中, 升温至100℃, 反应12-16小时。降至室温, 过滤, 滤饼用水洗涤。真空干燥得到淡黄色固体7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺(V) 1.32g, 收率73.5%; 质谱(EI): m/z 360 (M+H); 氢谱¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.88 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.89 (m, 4H), 4.04 (t, 2H), 6.74 (m, 3H), 7.43 (m, 1H)。

[0052] 实施例六:

[0053] 氮气氛围中, 于反应瓶中加入7-甲氧基-8-(3-吗啉-4-基丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-胺(V) (0.36g, 1mmol)、2-氨基嘧啶-5-甲酸(0.15g, 1.1mmol) 和乙腈25mL, 加入缩合剂苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基) 磷鎓六氟磷酸盐(0.49g, 1.1mmol) 和碱催化剂1,5-二氮杂二环[4.3.0]-壬-5-烯(0.50g, 4mmol), 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, 真空干燥得类白色固体库潘尼西(I) 0.27g, 收率

56.3% ; EI-MS m/z : 481 $[M+H]^+$, 1H NMR ($CDCl_3$) 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)。

[0054] 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。