(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 105237510 A
(43)申请公布日 2016.01.13

(21)申请号 201510388082.6

(22)申请日 2012.12.28

(62)分案原申请数据
201280055394.X 2012.12.28

(71)申请人 贝达药业股份有限公司
地址 311100 浙江省杭州市余杭经济技术开发区红丰路589号

(72)发明人 胡邵京 龙伟 王飞 李宗权

(51)Int.Cl.
C07D 323/00(2006.01)
C07D 491/056(2006.01)

权利要求书3页 说明书15页

(54)发明名称

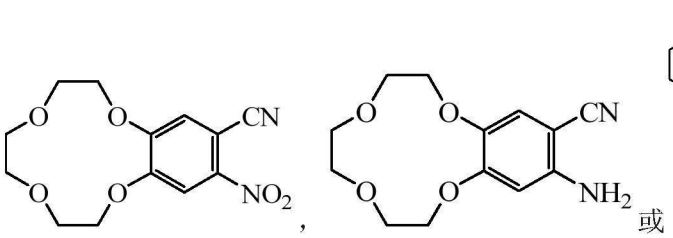
埃克替尼和盐酸埃克替尼的制备方法及其中间体

(57)摘要

本发明属医药技术领域，具体提供了埃克替尼和盐酸埃克替尼以及中间体的制备方法，该方法避免使用三氯氧磷，极大的减少了污染物的排放，具有重大的经济和环保效益。

CN 105237510 A

1. 式 A、B 或 C 所示的化合物，



A　　B　　C

其中，

R_1和 R_2独立地选自甲基、乙基、丙基或异丙基，或者，

R_1、R_2与它们共同连接的 N 原子形成 3-7 元环。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R_1和 R_2独立地选自甲基或乙基。

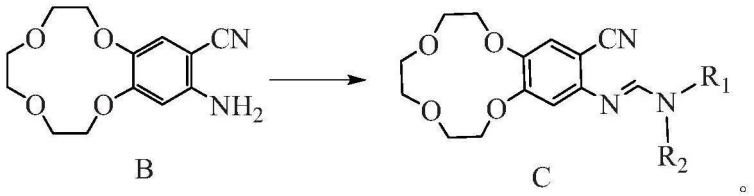
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R_1和 R_2均为甲基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R_1和 R_2均为乙基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R_1、R_2与它们共同连接的 N 原子形成 3 元环、4 元环或 5 元环。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R_1、R_2与它们共同连接的 N 原子形成 5 元环、6 元环或 7 元环。

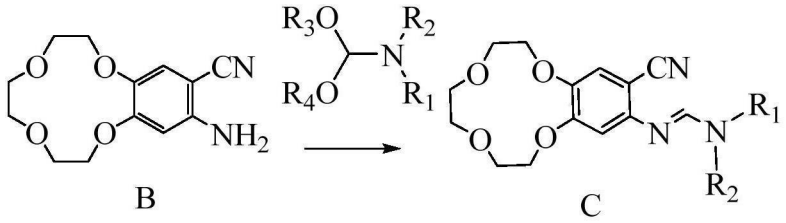
7. 权利要求 1-6 任一项所述化合物的制备方法，其特征在于，化合物 C 由化合物 B 制备，包括如下步骤：



B　　C

。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：



B　　C

其中，

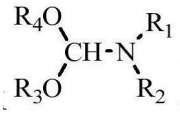
R_3和 R_4独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基或苄基，或者，

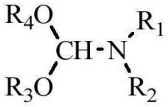
R_3和 R_4形成 3-7 元环。

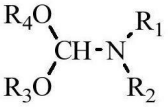
9. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于，R_3和 R_4独立地选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基或苄基。

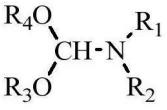
10. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于，R_3和 R_4均为甲基。

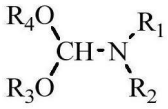
11. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于，R_3和 R_4均为乙基。

12. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于，化合物 B 及  在二氧六环或甲苯中，于回流状态下反应。

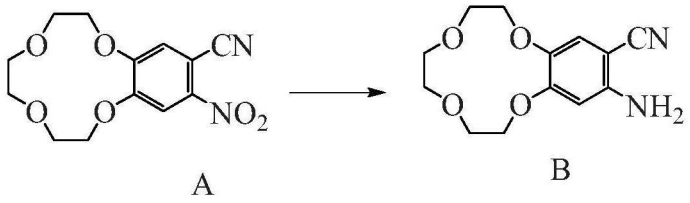
13. 根据权利要求 12 所述的制备方法，其特征在于，化合物 B 与  的摩尔比为 1 ： 1.5 至 1 ： 2.8。

14. 根据权利要求 12 所述的制备方法，其特征在于，化合物 B 与  的摩尔比为 1 ： 2.0 至 1 ： 2.5。

15. 根据权利要求 12 所述的制备方法，其特征在于，11-30mmol 化合物 B 和 25-67mmol  在 140-180ml 二氧六环中，于回流状态下反应 10-15 小时。

16. 根据权利要求 12 所述的制备方法，其特征在于，所述  为 N,N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛、N,N- 二甲基甲酰胺二乙基缩醛或 N,N- 二甲基甲酰胺二叔丁基缩醛。

17. 权利要求 1-6 任一项所述化合物的制备方法，其特征在于，化合物 B 由化合物 A 制备，包括如下步骤：



A B 。

18. 根据权利要求 17 所述的制备方法，其特征在于，化合物 A 通过催化加氢反应或者金属参与的还原反应与供质子剂、金属氢化物、联氨或碱金属氨溶液进行还原反应；所述金属为 Mg、Al、Zn、Fe、Sn、Pb 或 Cu；所述供质子剂为乙酸、甲酸和 / 或三氟乙酸；所述催化加氢反应使用的催化剂为钯 / 碳或兰尼镍；所述金属氢化物为氢化钠或氢化钾；所述碱金属为钠或钾。

19. 根据权利要求 18 所述的制备方法，其特征在于，化合物 A、铁粉及乙酸的甲醇溶液，充分混合后，加热回流至反应结束。

20. 根据权利要求 18 所述的制备方法，其特征在于，85mmol-0.2mol 化合物 A、0.45-0.71mol 铁粉及 900-1200ml 乙酸的甲醇溶液，充分混合后，加热回流至反应结束，所述乙酸的甲醇溶液中，乙酸的质量百分比为 3-7%。

21. 由权利要求 1-6 任一项所述的化合物制备埃克替尼的方法，其特征在于，化合物 C 和间氨基苯乙炔在有机酸中进行反应。

22. 根据权利要求 21 所述的制备埃克替尼的方法，其特征在于，化合物 C 和间氨基苯乙炔的摩尔比为 1 ： 1 至 1 ： 2。

23. 根据权利要求 21 所述的制备埃克替尼的方法，其特征在于，化合物 C 和间氨基苯乙炔的摩尔比为 1 ： 1 至 1 ： 1.5。

24. 根据权利要求 21 所述的制备埃克替尼的方法，其特征在于，所述有机酸为乙酸、甲酸和 / 或三氟乙酸。

25. 根据权利要求 21 所述的制备埃克替尼的方法，其特征在于，化合物 C、间氨基苯乙炔与有机酸充分混合后，在 70-150℃下反应。

26. 根据权利要求 21 所述的制备埃克替尼的方法，其特征在于，所述反应的反应温度为 90-120℃，所述有机酸为乙酸。

27. 根据权利要求 21 所述的制备埃克替尼的方法，其特征在于，N, N- 二甲基 N′ -(6- 腈基 -3,4- 苯并 -12- 冠 -4) 甲脒、间氨基苯乙炔和乙酸，充分混合后，70-150℃下反应。

28. 根据权利要求 21 所述的制备埃克替尼的方法，其特征在于，9-25mmolN, N- 二甲基 -N′ -(6- 腈基 -3,4- 苯并 -12- 冠 -4) 甲脒、15-21mmol 间氨基苯乙炔和 150-320ml 乙酸，充分混合后，90-120℃下反应。

29. 根据权利要求 21 所述的制备埃克替尼的方法，其特征在于，12-20mmolN, N- 二甲基 -N′ -(6- 腈基 -3,4- 苯并 -12- 冠 -4) 甲脒、17-20mmol 间氨基苯乙炔和 200-260ml 乙酸，充分混合后，95-105℃下反应。

30. 由权利要求 1-6 任一项所述化合物制备盐酸埃克替尼的方法，其特征在于，化合物 C 为原料，按照权利要求 21-29 任一项所述的方法制得埃克替尼，然后，将所得的埃克替尼溶于 C_1-C_4直链或支链的单元醇或多元醇中，搅拌下通入氯化氢气体或加入盐酸，反应结束后，过滤。

31. 根据权利要求 30 所述的制备盐酸埃克替尼的方法，其特征在于，所述 C_1-C_4直链或支链的单元醇或多元醇为甲醇、乙醇和 / 或异丙醇。

32. 根据权利要求 30 所述的制备盐酸埃克替尼的方法，其特征在于，所述埃克替尼的物质的量为 1.3-2.6mmol ；所述 C_1-C_4直链或支链的单元醇或多元醇为甲醇，且该甲醇的体积为 30-60ml。

33. 根据权利要求 30 所述的制备盐酸埃克替尼的方法，其特征在于，所述埃克替尼的物质的量为 1.8mmol ；所述 C_1-C_4直链或支链的单元醇或多元醇为甲醇，且该甲醇的体积为 40ml。

埃克替尼和盐酸埃克替尼的制备方法及其中间体

技术领域

[0001] 本发明属医药技术领域，具体涉及制备埃克替尼的中间体及埃克替尼和盐酸埃克替尼的制备方法。

背景技术

[0002] 酪氨酸激酶受体是参与信号转化的跨膜蛋白，它们将拥有控制诸如生长、变异、血管生成和抑制凋亡等重要功能的生长因子信号，从细胞表面传导到细胞内。其中一类这样的酪氨酸激酶受体是表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶。这些受体会在许多主要的人体肿瘤中过度表达，如脑、肺、肝脏、膀胱、胸、头颈部、食道、胃肠道、乳腺、卵巢、子宫颈或甲状腺的肿瘤。

[0003] EGFR 表达于多种类型的肿瘤细胞，和其配体 EGF、TGF-α (Transforming Growth Factor-α，转化生长因子 -α) 结合后，激活细胞浆部分的激酶，导致 EGFR 羧基端的酪氨酸磷酸化，然后通过不同的信号传导途径调节多种基因的转录，从而调控肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡等，和肿瘤的转移、血管增生及化疗药的耐药性密切相关。

[0004] 在分子生物学和临床应用上已经证明，EGFR 激酶抑制剂能阻断和癌细胞增殖、转移等相关的 EGFR 信号传导，从而达到临床抗肿瘤治疗效应。

[0005] 两个化学结构上类似的口服 EGFR 激酶抑制剂吉非替尼 (易瑞沙，阿斯利康公司) 于 2003 年被美国 FDA 批准用于晚期非小细胞肺癌的治疗，盐酸厄洛替尼 (特罗凯，罗氏及 OSI 公司) 于 2004 年被美国 FDA 批准用于晚期非小细胞肺癌和胰腺癌的治疗。

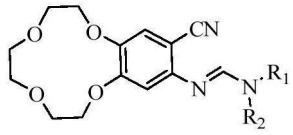
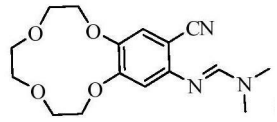
[0006] 表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor，TKI) 是新一代靶向抗癌药全球热门的研究领域。US7078409B2 及 CN130568C 披露了制备埃克替尼的方法，WO2010/003313 披露了制备盐酸埃克替尼的方法。US7078409B2 及 CN130568C 披露的制备方法需要使用高毒试剂——氯化剂，如 $(COCl)_2$ 或三氯氧膦等。这类毒性很强的氯化剂，尤其是含磷的氯化剂在后期反应中还很难完全去除，或者去除成本很高。因此，现有的一般合成方法不仅成本高昂，同时还会对环境造成严重的污染，对生产和使用人员的健康造成威胁。WO2010/003313 披露的制备方法使用金属催化剂，生产成本高、分离回收困难，若金属及膦配体直接排放还会污染环境。

[0007] 本发明设计的中间体化合物用于制备埃克替尼或盐酸埃克替尼，避免使用高毒、剧毒试剂，反应条件温和，比现有技术中已知的合成方法更为简单经济、低毒安全。

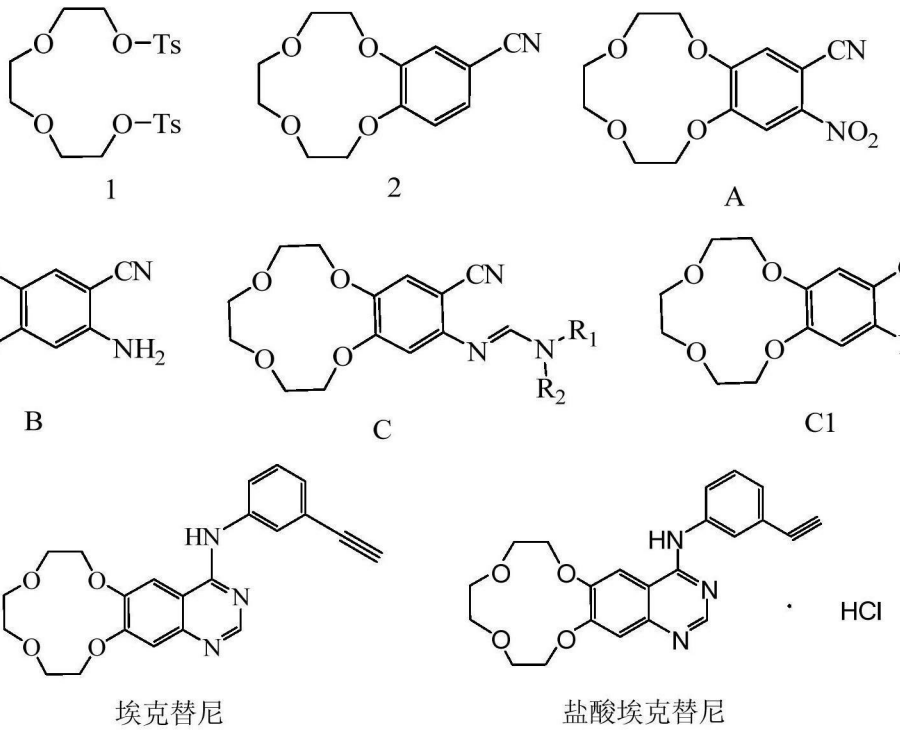
发明内容

[0008] 本发明克服了现有技术中存在的问题，提供了制备埃克替尼的中间体——化合物 A、化合物 B 和化合物 C，及利用这些中间体制备埃克替尼和盐酸埃克替尼的方法。该方法更环保，反应条件更温和，成本更低廉，并减少了对环境的污染。

[0009] 本发明为了叙述简便，将 1,8- 二 (对甲苯磺酸酯)-3,6- 二氧辛烷称为化合物 1 ;3,4- 苯并 -12- 冠 -4- 苯腈称为化合物 2 ;6- 硝基 -3,4- 苯并 -12- 冠 -4- 苯腈称为化

合物 A ;6- 氨基 -3,4- 苯并 -12- 冠 -4- 苯腈称为化合物 B ;  称为化合物 C ;  称为化合物 C1 ;4-[(3- 乙炔基苯基) 氨基]- 喹唑啉并 [6,7-b]-12- 冠 -4 称为埃克替尼 ;4-[(3- 乙炔基苯基) 氨基]- 喹唑啉并 [6,7-b]-12- 冠 -4 盐酸盐称为盐酸埃克替尼。其中,化合物 A 可用于制备化合物 B,化合物 B 可用于制备化合物 C,化合物 C 可用于制备埃克替尼或盐酸埃克替尼,化合物 A、B 和 C 均可用于制备埃克替尼或盐酸埃克替尼。化合物 1、2、A、B、C、C1、埃克替尼和盐酸埃克替尼的结构分别如下 :

[0010]

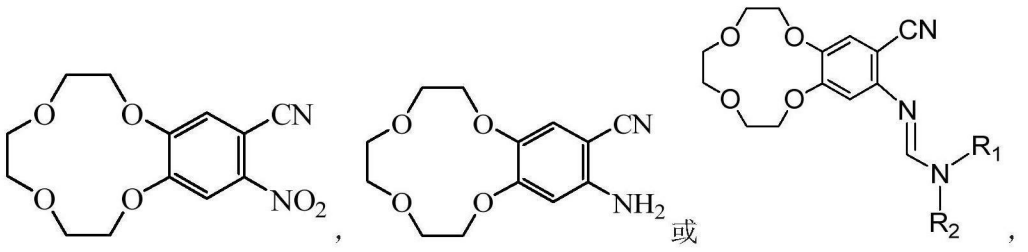


1 2 A B C C1

埃克替尼 盐酸埃克替尼

[0011] 本发明首先提供了式 A、式 B 或式 C 所示的化合物,

[0012]



A , B 或 C ,

[0013] 其中,

[0014] R_1和 R_2独立地选自甲基、乙基、丙基或异丙基,或者,

[0015] R_1、R_2与它们共同连接的 N 原子形成 3-7 元环。作为优选,所述 R_1和 R_2独立地选自甲基或乙基。

[0016] 本发明进一步提供了上述式C所示化合物的优选技术方案：

[0017] 作为优选，所述R_1和R_2均为甲基。

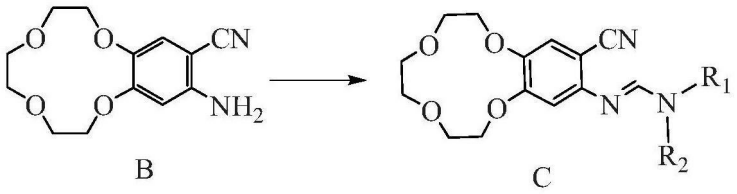
[0018] 作为优选，所述R_1和R_2均为乙基。

[0019] 作为优选，所述R_1、R_2与它们共同连接的N原子形成3元环、4元环或5元环。

[0020] 作为优选，所述R_1、R_2与它们共同连接的N原子形成5元环、6元环或7元环。

[0021] 本发明还提供了一种式C化合物的制备方法，化合物C由化合物B制备，包括如下步骤：

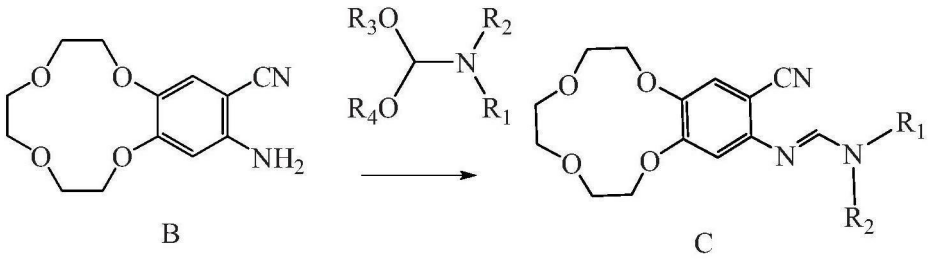
[0022]



[0023] 本发明进一步提供了上述式C所示化合物制备方法的优选技术方案：

[0024] 作为优选，包括如下步骤：

[0025]



[0026] 其中，

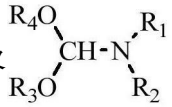
[0027] R_3和R_4独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基或苄基，或者，

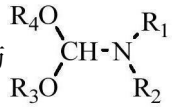
[0028] R_3和R_4形成3-7元环。

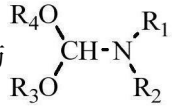
[0029] 作为优选，所述R_3和R_4独立地选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基或苄基。

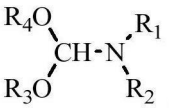
[0030] 作为优选，所述R_3和R_4均为甲基。

[0031] 作为优选，所述R_3和R_4均为乙基。

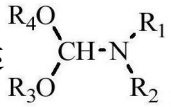
[0032] 作为优选，所述化合物B及在二氧六环或甲苯中，于回流状态下反应。

[0033] 作为优选，所述化合物B与的摩尔比为1：1.5至1：2.8。

[0034] 作为优选，所述化合物B与的摩尔比为1：2.0至1：2.5。

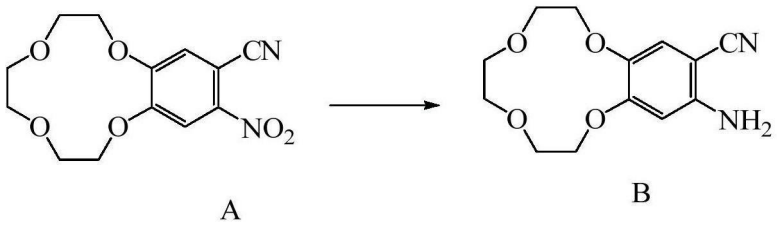
[0035] 作为优选，11-30mmol化合物B和25-67mmol在140-180ml二氧六环，

中，于回流状态下反应 10-15 小时。

[0036] 作为优选，所述  为 N，N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛、N，N- 二甲基甲酰胺二乙基缩醛或 N，N- 二甲基甲酰胺二叔丁基缩醛。

[0037] 本发明还提供了一种式 B 化合物的制备方法，式 B 化合物由式 A 化合物制备，包括如下步骤：

[0038]



A B

[0039] 本发明进一步提供了上述式 B 所示化合物制备方法的优选技术方案：

[0040] 作为优选，所述化合物 A 通过催化加氢反应或者金属参与的还原反应与供质子剂、金属氢化物、联氨或碱金属氨溶液进行还原反应；所述金属为 Mg、Al、Zn、Fe、Sn、Pb 或 Cu；所述供质子剂为乙酸、甲酸和 / 或三氟乙酸；所述催化加氢反应使用的催化剂为钯 / 碳或兰尼镍；所述金属氢化物为氢化钠或氢化钾；所述碱金属为钠或钾。

[0041] 作为优选，所述化合物 A、铁粉及乙酸的甲醇溶液，充分混合后，加热回流至反应结束。

[0042] 作为优选，85mmol-0.2mol 化合物 A、0.45-0.71mol 铁粉及 900-1200ml 乙酸的甲醇溶液，充分混合后，加热回流至反应结束，所述乙酸的甲醇溶液中，乙酸的质量百分比为 3-7％。

[0043] 本发明还提供了一种制备埃克替尼的方法，由所述化合物 C 和间氨基苯乙炔在有机酸中进行反应。

[0044] 本发明进一步提供了埃克替尼制备方法的优选技术方案：

[0045] 作为优选，所述化合物 C 和间氨基苯乙炔的摩尔比为 1 ： 1 至 1 ： 2。

[0046] 作为优选，所述化合物 C 和间氨基苯乙炔的摩尔比为 1 ： 1 至 1 ： 1.5。

[0047] 作为优选，所述有机酸为乙酸、甲酸和 / 或三氟乙酸。

[0048] 作为优选，所述化合物 C、间氨基苯乙炔与有机酸充分混合后，在 70-150℃下反应。

[0049] 作为优选，所述反应的反应温度为 90-120℃，所述有机酸为乙酸。

[0050] 作为优选，N，N- 二甲基 -N′ -(6- 腈基 -3，4- 苯并 -12- 冠 -4) 甲脒、间氨基苯乙炔和乙酸，充分混合后，70-150℃下反应。

[0051] 作为优选，9-25mmolN，N- 二甲基 -N′ -(6- 腈基 -3，4- 苯并 -12- 冠 -4) 甲脒、15-21mmol 间氨基苯乙炔和 150-320ml 乙酸，充分混合后，90-120℃下反应。

[0052] 作为优选，12-20mmolN，N- 二甲基 -N′ -(6- 腈基 -3，4- 苯并 -12- 冠 -4) 甲脒、17-20mmol 间氨基苯乙炔和 200-260ml 乙酸，充分混合后，95-105℃下反应。

[0053] 本发明提供了一种制备盐酸埃克替尼的方法，以化合物 C 为原料，按照本发明所

述的方法制得埃克替尼，然后，将所得的埃克替尼溶于低级醇中，搅拌下通入氯化氢气体或加入盐酸，反应结束后，过滤。

[0054] 本发明进一步提供了盐酸埃克替尼制备方法的优选技术方案：

[0055] 作为优选，所述低级醇为甲醇、乙醇和 / 或异丙醇。

[0056] 作为优选，所述埃克替尼的物质的量为 1.3-2.6mmol ；所述低级醇为甲醇，且该甲醇的体积为 30-60ml。

[0057] 作为优选，所述埃克替尼的物质的量为 1.8mmol ；所述低级醇为甲醇，且该甲醇的体积为 40ml。

[0058] 本发明中，术语“供质子剂”是指能够提供质子的溶剂，例如甲酸、乙酸、三氟乙酸等。

[0059] 本发明中，术语“低级醇”是指 C_1-C_4直链或支链的单元醇或多元醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇或乙二醇等等。

[0060] 本发明中，“R_1、R_2与它们共同连接的 N 原子形成”是指 R_1和 R_2可以连接到一起（加上与它们连接的氧原子）形成 3-7 元环。

[0061] 本发明中，“R_3和 R_4形成 3-7 元环”是指 R_3和 R_4可以连接到一起（加上 R_3连接的氧原子、碳原子和 R_4接的氧原子）形成 3-7 元环。

[0062] 本发明中，术语“化合物”不仅包括所述化合物本身，还包括其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0063] 本发明提供的新工艺替代了 US7078409B2、CN130568C 及 WO2010/003313 披露的旧工艺。目前 TKI 类药物年产量巨大，新工艺不使用剧毒品，极大地减少了污染物的排放，减少了环境污染，并获得了重大的经济效益。

具体实施方式

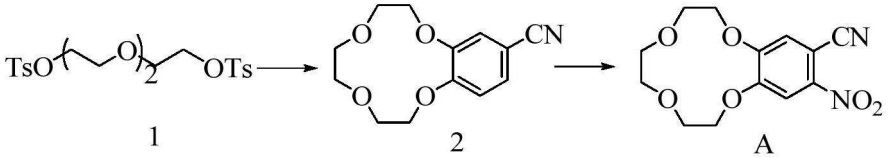
[0064] 本发明包括但不限于下述实施例，下述实施例仅用于进一步阐述本发明所提供的制备方法。

[0065] 下述实施例仅用于说明本发明的具体实施方式，可以使本专业技术人员更加全面地理解本发明，但不以任何方式限制本发明。本发明的具体实施方式中，未作特别说明的技术手段或方法等为本技术领域的常规技术手段或方法等。

[0066] 通用合成路线

[0067] 本发明提供的化合物 A，可用但并不限于，下述合成路线来实现：

[0068]



1 2 A

[0069] 本发明提供的化合物 B，可用但并不限于，下述合成路线来实现：

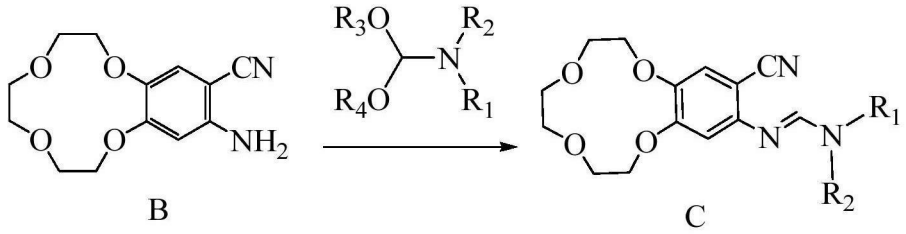
[0070]



A B

[0071] 本发明提供的化合物 C，可用但并不限于，下述合成路线来实现：

[0072]



B C

[0073] 其中，

[0074] R_1和 R_2独立地选自甲基、乙基、丙基或异丙基，或者，

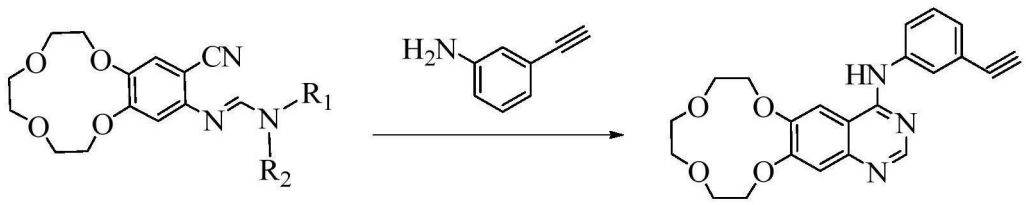
[0075] R_1、R_2与它们共同连接的 N 原子形成 3-7 元环。

[0076] R_3和 R_4独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基或苄基，或者，

[0077] R_3和 R_4形成 3-7 元环。

[0078] 本发明提供的化合物 C，可用于直接制备埃克替尼：

[0079]



C 埃克替尼

[0080] 其中，

[0081] R_1和 R_2独立地选自甲基、乙基、丙基或异丙基，或者，

[0082] R_1、R_2与它们共同连接的 N 原子形成 3-7 元环。

[0083] 埃克替尼与盐酸或氯化氢气体反应，可制得盐酸埃克替尼：

[0084]

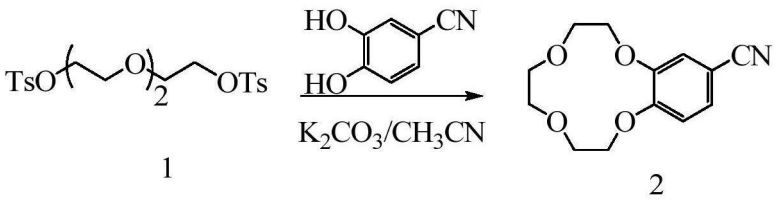


埃克替尼 盐酸埃克替尼

[0085] 实施例 1 化合物 A 的合成

[0086] 1、化合物 2 的合成

[0087]



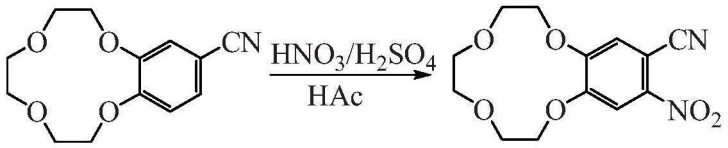
1 2

[0088] 将 79.5g 3,4- 二羟基苯腈、272g 碳酸钾、乙腈 (6L) 加入 10L 三口反应瓶中，搅拌溶解，加热回流，回流状态下滴加化合物 1 的乙腈溶液 (化合物 1，200g ；乙腈，2L)，滴加完毕，HPLC 监测反应完成，冷却至室温，过滤，除去溶剂，所得固体用乙酸乙酯溶解，过滤，滤液浓缩，所得残留物用石油醚溶解，旋蒸，所得固体纯化，得 18.9g 化合物 2。

[0089] ^{1}HNMR($CDCl_3$- δ ppm) ；7.30 ～ 7.33(m，1H) ；7.25(s，1H) ；6.97-6.99(d，1H) ；4.19 ～ 4.23(m，4H) ；3.83 ～ 3.91(m，4H) ；3.77(s，4H)。MS ：$(M+H)^+$250。

[0090] 2、化合物 A 的合成

[0091]



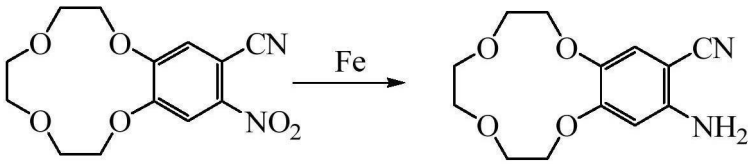
2 A

[0092] 41.6g 化合物 2 溶于 580ml 乙酸中，30℃下滴加 83ml 发烟硝酸，滴毕，30℃下滴加 42ml 浓硫酸，室温反应过夜，TLC 监测反应完成，反应液倒入 4L 冰水中，析出固体，过滤，冷水洗涤 (500ml×2)，真空 35℃干燥，得化合物 A 的粗品 46g，异丙醇重结晶纯化，得 33g 化合物 A。

[0093] ^{1}HNMR($CDCl_3$- δ ppm) ：7.90(s，1H) ；7.36(s，1H) ；4.33 ～ 4.36(m，4H) ；3.87 ～ 3.89(m，4H) ；3.737(s，4H)。

[0094] 实施例 2 化合物 B 的合成

[0095]



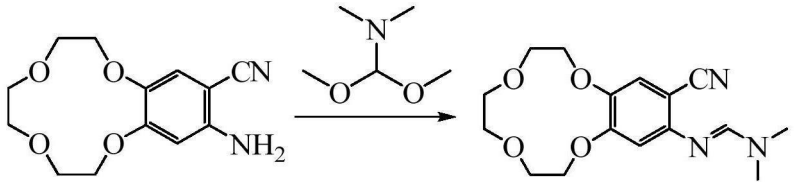
A B

[0096] 32g 化合物 A、30.5g 铁粉、5％乙酸的甲醇溶液 1070ml 加入 2L 反应瓶中，加热回流，TLC 监测反应结束冷却浓缩，乙酸乙酯溶解，过滤，无水 $NaSO_4$ 干燥，除去溶剂得 23g 化合物 B。

[0097] ^{1}HNMR(d_6-DMSO- δ ppm) ：7.07(s，1H) ；6.36(s，1H) ；5.73(s，2H) ；3.95 ～ 4.22(m，4H) ；3.77 ～ 3.78(m，2H) ；3.34 ～ 3.62(m，6H)。

[0098] 实施例 3 化合物 C1 的合成

[0099]



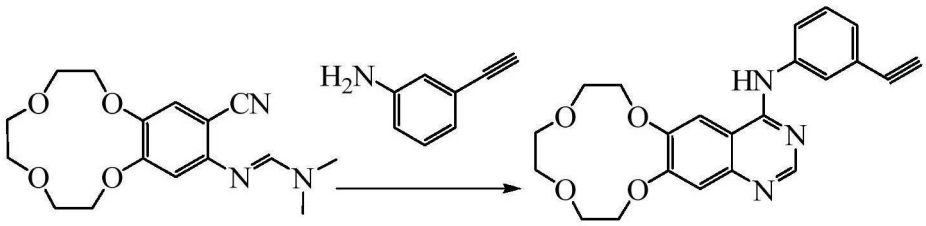
B C1

[0100] 500mL 三口瓶中，加入 5g 化合物 B、5g N,N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛及 160ml 二氧六环，加热至回流，TLC 监测反应进程，反应时间约 12 小时，反应结束后，冷却至室温，旋干反应液得 5.8g 化合物 C1。

[0101] ^{1}HNMR($CDCl_3$- δ ppm) :7.56(s,1H) ;7.15(s,1H) ;6.51(s,1H) ;4.12 ～ 4.18(m,4H) ;3.89 ～ 3.91(m,2H) ;3.78 ～ 3.80(m,6H) ;3.07(s,6H)。

[0102] 实施例 4 埃克替尼的合成

[0103]



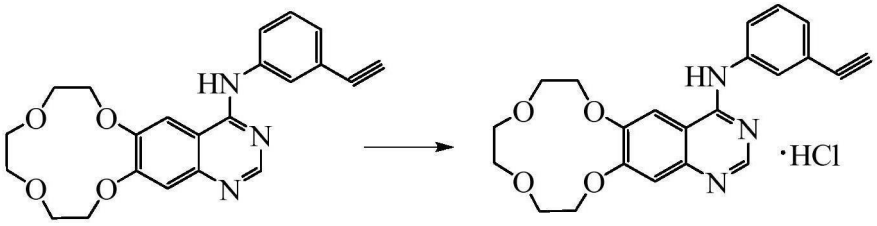
C1 埃克替尼

[0104] 5g 化合物 C1、2.2g 间氨基苯乙炔、230ml 乙酸加入 500ml 反应瓶中，加热至 100℃，TLC 监测反应。反应结束，旋干反应体系，加入甲醇，震荡分散，过滤，甲醇洗，得 5g 埃克替尼。

[0105] ^{1}HNMR(d_6-DMSO- δ ppm) :11.98(s,1H) ;9.50(s,1H) ;8.53(s,1H) ;8.14(s,1H) ;8.04 ～ 8.05(m,1H) ;7.90 ～ 7.92(m,1H) ;7.38 ～ 7.42(m,1H) ;7.31(s,1H) ;7.20 ～ 7.22(m,1H) ;4.29 ～ 4.30(m,4H) ;4.21(s,1H) ;3.74 ～ 3.81(m,4H) ;3.64(s,4H) ;1.91(s,3H) ;

[0106] 实施例 5 盐酸埃克替尼的合成

[0107]



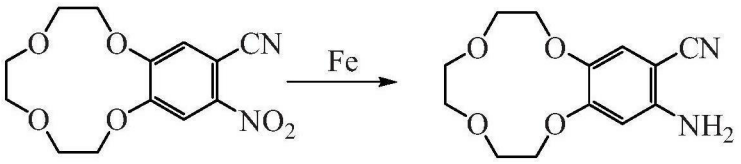
埃克替尼 盐酸埃克替尼

[0108] 700mg 埃克替尼加入 100 毫升反应瓶中，加入 40ml 甲醇，搅拌下通入氯化氢气体或浓盐酸，结束后，过滤得粗品盐酸埃克替尼，并用异丙醇重结晶纯化，得 760mg 盐酸埃克替尼。

[0109] ^{1}HNMR(d_6-DMSO- δ ppm) :11.37(s,1H) ;8.87(s,1H) ;8.63(s,1H) ;7.90(s,1H) ;7.78 ～ 7.80(d,1H) ;7.48 ～ 7.52(m,1H) ;7.40 ～ 7.41(m,2H) ;4.36 ～ 4.38(d,4H) ;4.30(s,1H) ;3.75 ～ 3.81(d,4H) ;3.61(s,4H)。

[0110] 实施例 6 化合物 B 的合成

[0111]

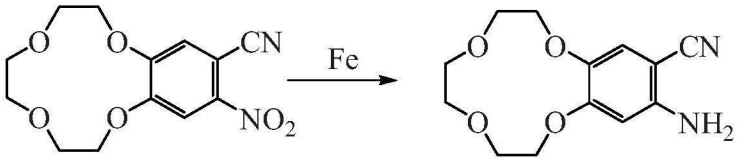


A B

[0112] 25g 化合物 A、25g 铁粉、3％乙酸的甲醇溶液 900ml，其他与实施例 2 相同，得 16.6g 化合物 B。

[0113] 实施例 7 化合物 B 的合成

[0114]

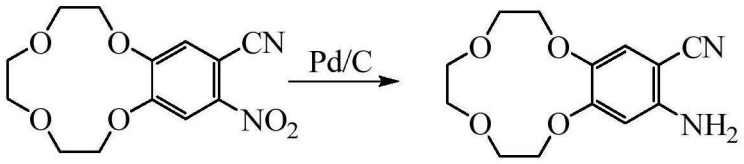


A B

[0115] 40g 化合物 A、40g 铁粉、7％乙酸的甲醇溶液 1200ml，其他与实施例 2 相同，得 28.4g 化合物 B。

[0116] 实施例 8 化合物 B 的合成

[0117]

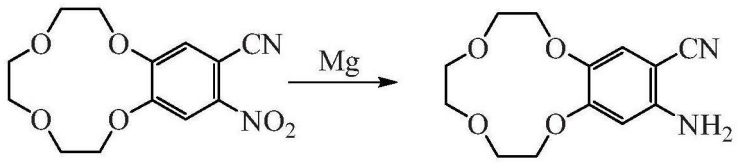


A B

[0118] 25g 化合物 A、5g Pd/C、3％乙酸的甲醇溶液 900ml 加入 2L 反应瓶中，通入氢气，TLC 监测反应结束，过滤，除去溶剂得 17g 化合物 B。

[0119] 实施例 9 化合物 B 的合成

[0120]

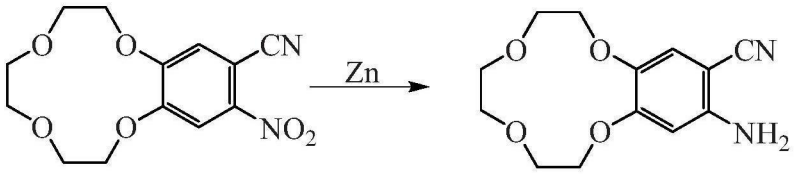


A B

[0121] 40g 化合物 A、17g 镁条及 5％乙酸的甲醇溶液 1200ml，其他与实施例 2 相同，得 25.2g 化合物 B。

[0122] 实施例 10 化合物 B 的合成

[0123]

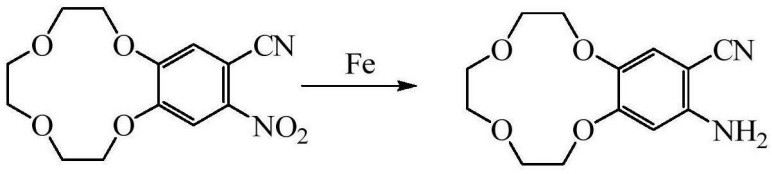


A B

[0124] 25g 化合物 A、32.5g 锌粉及 5％乙酸的甲醇溶液 900ml，其他与实施例 2 相同，得 17.1g 化合物 B。

[0125] 实施例 11 化合物 B 的合成

[0126]

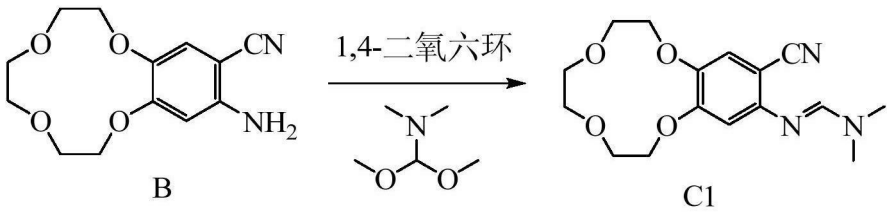


A B

[0127] 25g 化合物 A、28g 铁粉、5％三氟乙酸的甲醇溶液 700ml，其他与实施例 2 相同，得 16g 化合物 B。

[0128] 实施例 12 化合物 C1 的合成

[0129]

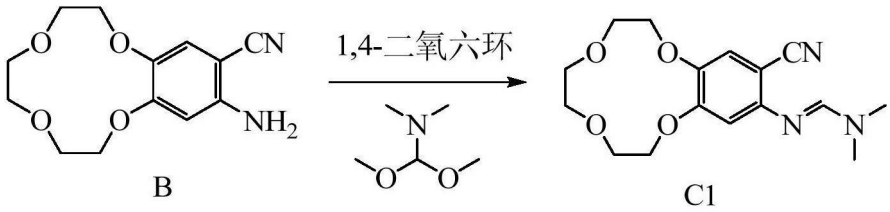


B C1

[0130] 3g 化合物 B、3g N,N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛及 140ml 二氧六环，回流反应时间为 10-11 小时，其他与实施例 3 相同，得 3.2g 化合物 C1。

[0131] 实施例 13 化合物 C1 的合成

[0132]

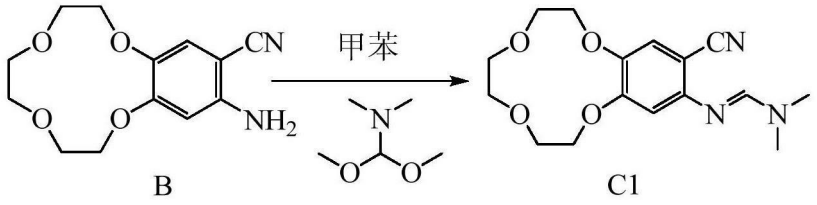


B C1

[0133] 8g 化合物 B、8g N,N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛及 180ml 二氧六环，回流反应时间约 12-13 小时，其他与实施例 3 相同，得 8.7g 化合物 C。

[0134] 实施例 14 化合物 C1 的合成

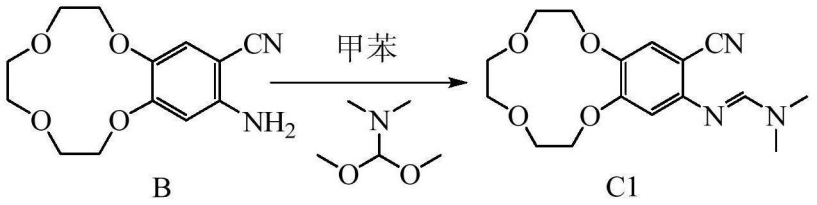
[0135]



[0136] 3g 化合物 B、3g N，N- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛及 140ml 甲苯，回流反应时间为 13-15 小时，其他与实施例 3 相同，得 2.9g 化合物 C1。

[0137] 实施例 15 化合物 C1 的合成

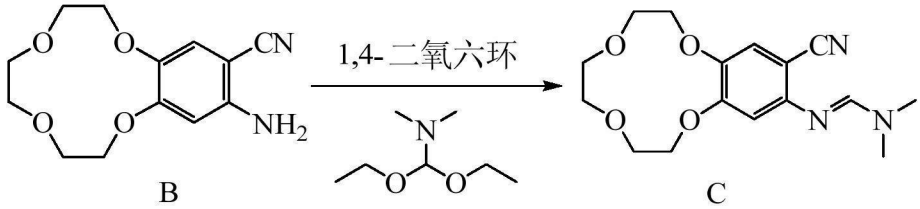
[0138]



[0139] 除反应时间为 10 小时外，其他与实施例 14 相同，得 2.6g 化合物 C1。

[0140] 实施例 16 化合物 C1 的合成

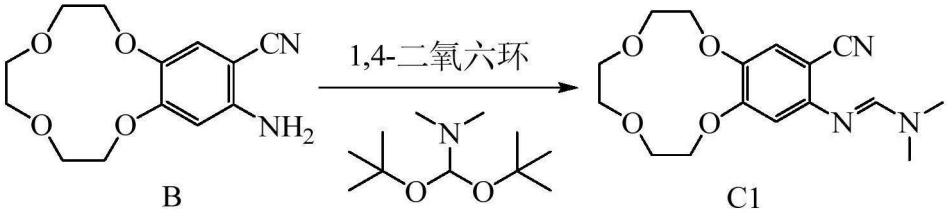
[0141]



[0142] 500mL 三口瓶中，加入 3g 化合物 B、3.7g N，N- 二甲基甲酰胺二乙基缩醛及 140ml 二氧六环，加热至回流，TLC 监测反应进程，反应时间约 11-12 小时，反应结束后，冷却至室温，旋干反应液得 2.5g 化合物 C1。

[0143] 实施例 17 化合物 C1 的合成

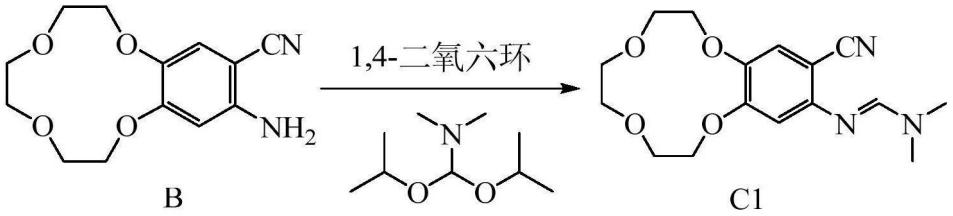
[0144]



[0145] 3g 化合物 B、5.1g N，N- 二甲基甲酰胺二叔丁基缩醛溶解于 140ml 二氧六环，加热至回流，TLC 监测反应进程，反应时间约 11-12 小时，反应结束后，冷却至室温，旋干反应液得 2.6g 化合物 C1。

[0146] 实施例 18 化合物 C1 的合成

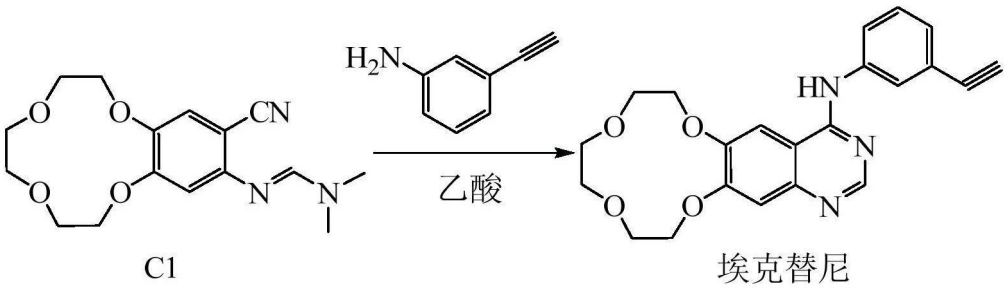
[0147]



[0148] 3g 化合物 B、4.4gN，N- 二甲基甲酰胺二异丙基缩醛溶解于 140ml 二氧六环，加热至回流，TLC 监测反应进程，反应时间约 11-12 小时，反应结束后，冷却至室温，旋干反应液得 2.4g 化合物 C1。

[0149] 实施例 19 埃克替尼的合成

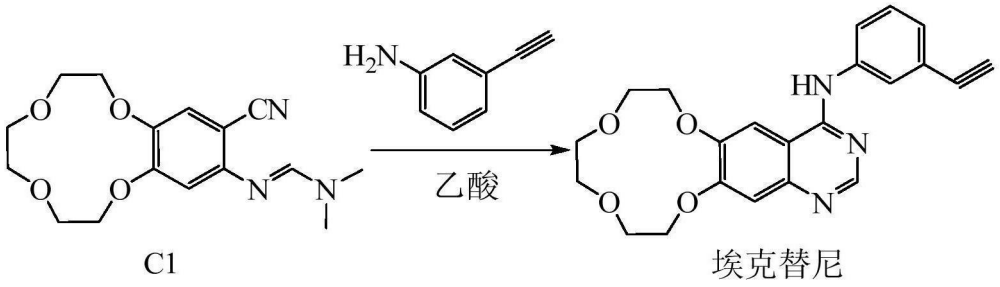
[0150]



[0151] 3g 化合物 C1、1.3g 间氨基苯乙炔、130ml 乙酸加入 250ml 反应瓶中，加热至 70-80℃，TLC 监测反应。旋干反应体系，加入甲醇，震荡分散，过滤，甲醇洗，得 2.8g 埃克替尼。

[0152] 实施例 20 埃克替尼的合成

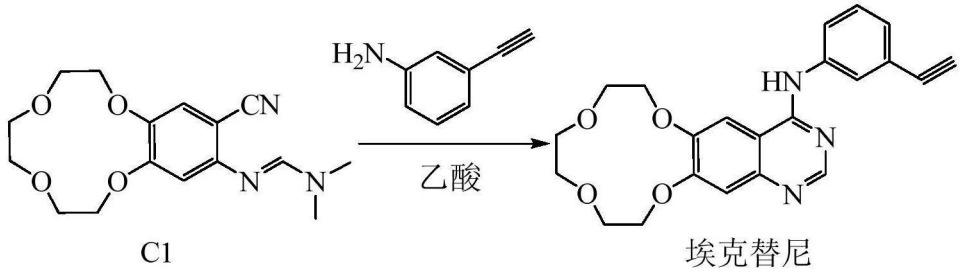
[0153]



[0154] 8g 化合物 C1、3.5g 间氨基苯乙炔，溶于 380ml 乙酸中，加热至 100-120℃，TLC 监测反应。旋干反应体系，加入乙醇，震荡分散，过滤，乙醇洗，得 7.2g 埃克替尼。

[0155] 实施例 21 埃克替尼的合成

[0156]



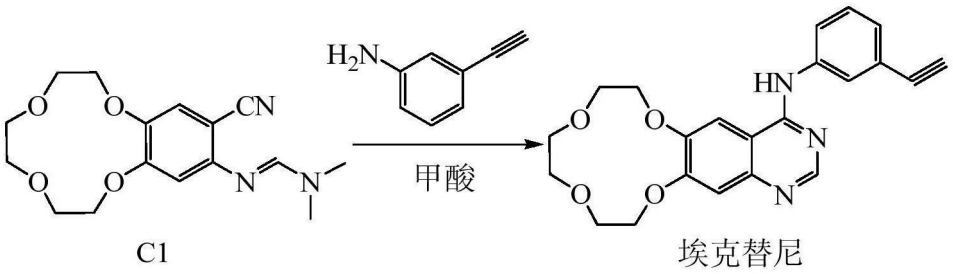
[0157] 反应温度为 120-150℃，其他与实施例 4 相同，得 2.2g 埃克替尼。

[0158] 实施例 22 埃克替尼的合成

[0159] 3g 化合物 C1、1.8g 间氨基苯乙炔和 130ml 乙酸加入 250ml 反应瓶中，加热至 90-100℃，TLC 监测反应。旋干反应体系，加入异丙醇，震荡分散，过滤，异丙醇洗，得 2.9g 埃克替尼。

[0160] 实施例 23 埃克替尼的合成

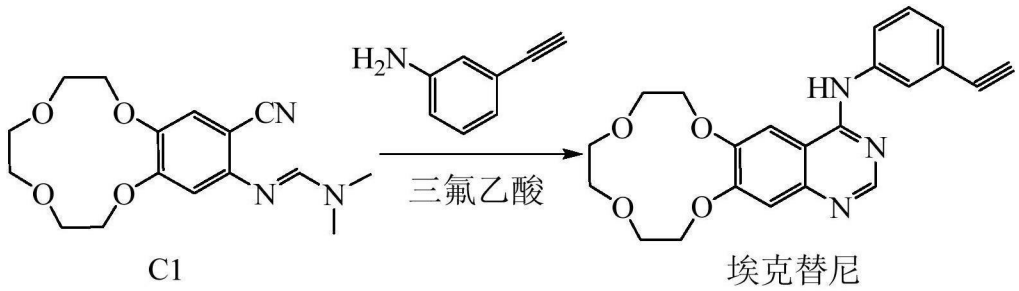
[0161]



[0162] 3g 化合物 C1 及 1.3g 间氨基苯乙炔溶于 130ml 甲酸中，加热至 80-90℃，TLC 监测反应。旋干反应体系，加入甲醇，震荡分散，过滤，甲醇洗，得 2.7g 埃克替尼。

[0163] 实施例 24 埃克替尼合成

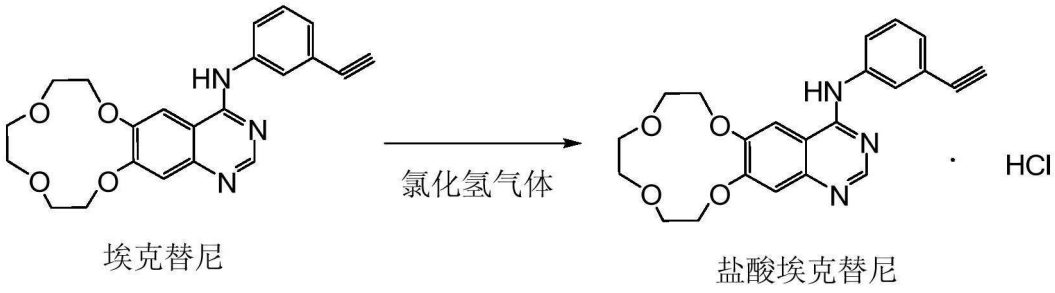
[0164]



[0165] 3g 化合物 C1 及 1.3g 间氨基苯乙炔溶于 130ml 三氟乙酸中，加热至 70-80℃，TLC 监测反应。旋干反应体系，加入甲醇，震荡分散，过滤，甲醇洗，得 2.7g 埃克替尼。

[0166] 实施例 25 盐酸埃克替尼的合成

[0167]



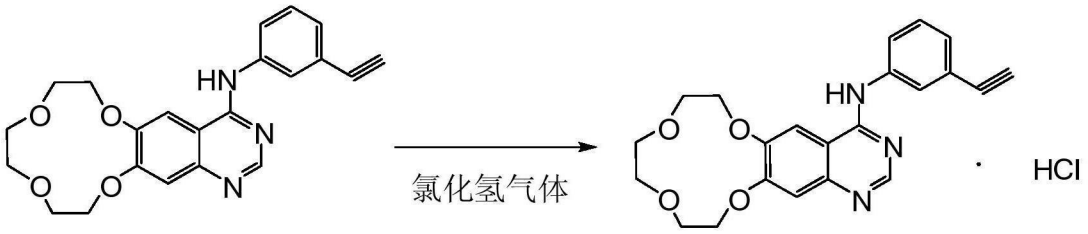
[0168] 500mg 埃克替尼加入 100 毫升反应瓶中，加入 30ml 乙醇，搅拌下通入氯化氢气体，结束后，过滤得粗品盐酸埃克替尼，异丙醇重结晶，得 515mg 盐酸埃克替尼。

[0169] 实施例 26 盐酸埃克替尼的合成

[0170] 500mg 埃克替尼加入 100ml 反应瓶中，加入 40ml 四氢呋喃，搅拌下通入氯化氢气体，结束后，过滤得粗品盐酸埃克替尼，异丙醇重结晶，得 500mg 盐酸埃克替尼。

[0171] 实施例 27 盐酸埃克替尼的合成

[0172]

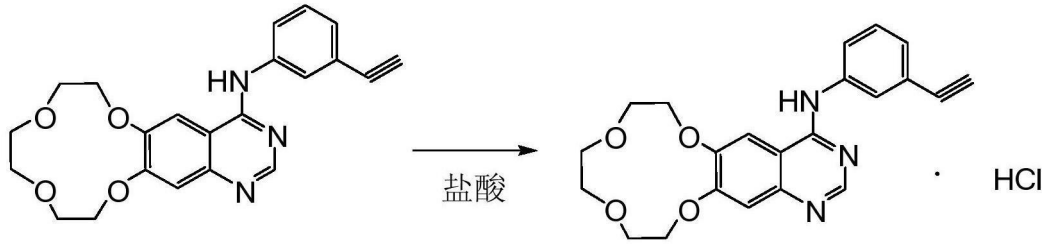


埃克替尼 盐酸埃克替尼

[0173] 500mg 埃克替尼加入 100ml 反应瓶中，加入 50ml 异丙醇，搅拌下通入氯化氢气体，结束后，过滤得粗品盐酸埃克替尼，异丙醇重结晶，得 500mg 盐酸埃克替尼。

[0174] 实施例 28 盐酸埃克替尼的合成

[0175]



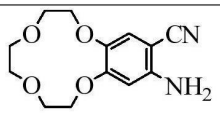
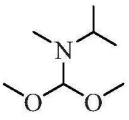
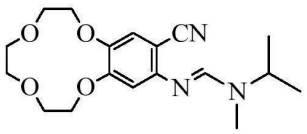
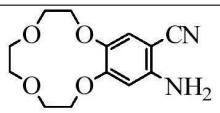
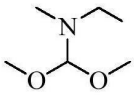
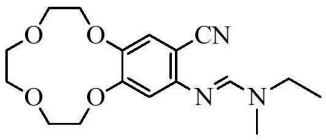
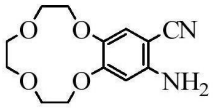
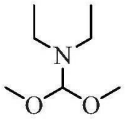
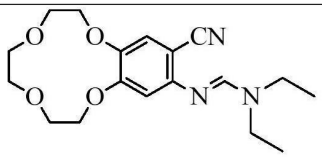
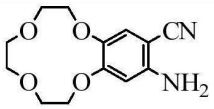
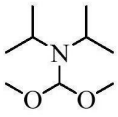
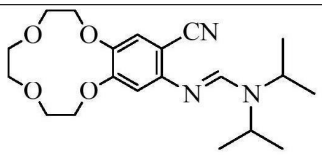
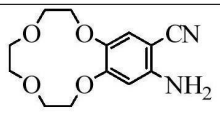
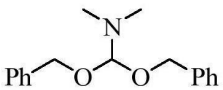
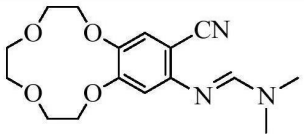
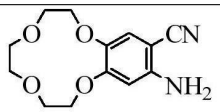
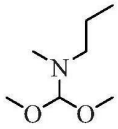
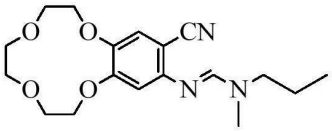
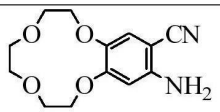
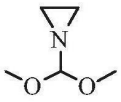
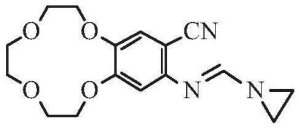
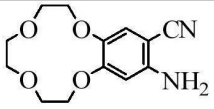
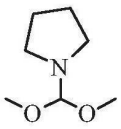
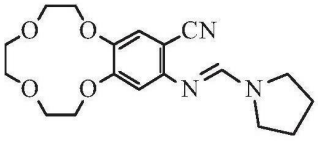
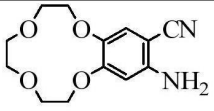
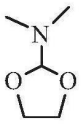
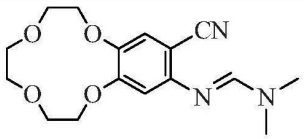
埃克替尼 盐酸埃克替尼

[0176] 1000mg 埃克替尼加入 100ml 反应瓶中，加入 60ml 甲醇，搅拌下滴加浓盐酸，调节 pH ＝ 2，结束后，过滤得粗品盐酸埃克替尼，异丙醇重结晶，得 1000mg 盐酸埃克替尼。

[0177] 按照上述类似方法，制得表 1 所示化合物。

[0178] 表 1

[0179]

实施例	反应物 1	反应物 2	产物	$[M+H]^+$
29	 B			348.3
30	 B			334.3
31	 B			348.3
32	 B			376.3
33	 B			320.3
34	 B			348.3
35	 B			318.4
36	 B			346.3
37	 B			320.3

Abstract

The present invention relates to the technical field of medicine. Provided are methods of preparing icotinib, icotinib hydrochloride, and intermediates thereof. The methods avoid the use of phosphoryl chloride, thereby greatly reducing the emission of pollutants, which is of major benefit to the economy and environment.