



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107488172 B

(45)授权公告日 2020.06.12

(21)申请号 201610406782.8

WO 03/094921 A2,2003.11.20,

(22)申请日 2016.06.10

Disclosed Anonymously. "PROCESS FOR THE PREPARATION OF AFATINIB".《IP.com Journal》.2015,第15卷(第10A期),第1-3页.

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107488172 A

审查员 林鹏

(43)申请公布日 2017.12.19

(73)专利权人 山东新时代药业有限公司

地址 273400 山东省临沂市费县北外环路1号

(72)发明人 张贵民 赵绪亮 王秀娟

(51)Int.Cl.

C07D 405/12(2006.01)

C07D 239/94(2006.01)

(56)对比文件

CN 104710413 A,2015.06.17,

CN 1867564 A,2006.11.22,

权利要求书1页 说明书4页

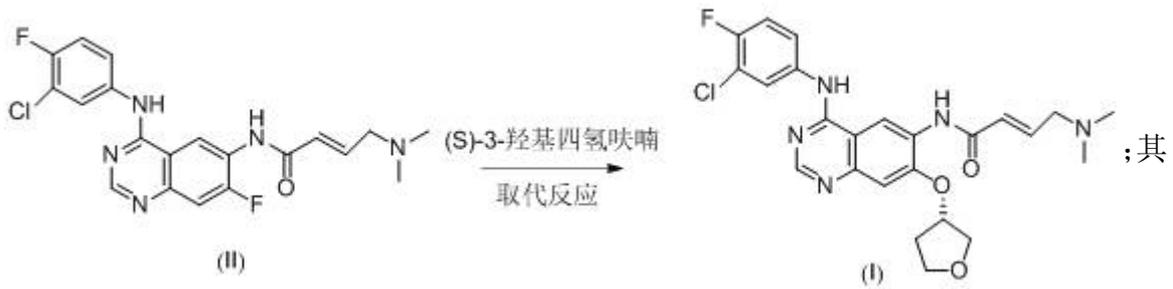
(54)发明名称

一种阿法替尼的制备方法

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,具体揭示了一种阿法替尼的制备方法,包括以中间体II与(S)-3-羟基四氢呋喃发生取代反应得阿法替尼I。该方法工艺简单、经济环保、终产品纯度高,适合工艺化放大的要求。

1. 一种阿法替尼(I)的制备方法,其特征在于,将中间体(II)与(S)-3-羟基四氢呋喃、碱A、有机溶剂B加入反应容器中发生取代反应得阿法替尼(I);



中,有机溶剂B为叔丁醇和甲醇的混合溶剂。

2. 根据权利要求1所述的阿法替尼(I)的制备方法,其特征在于,碱A选自氢氧化钠、氢氧化钾、氯化钙、叔丁醇钾中的一种。

3. 根据权利要求2所述的阿法替尼(I)的制备方法,其特征在于,碱A为叔丁醇钾。

4. 根据权利要求1所述的阿法替尼(I)的制备方法,其特征在于,(S)-3-羟基四氢呋喃与中间体(II)的摩尔比为1~3:1。

5. 根据权利要求1所述的阿法替尼(I)的制备方法,其特征在于,(S)-3-羟基四氢呋喃与中间体(II)的摩尔比为1.2~1.5:1。

6. 根据权利要求1所述的阿法替尼(I)的制备方法,其特征在于,有机溶剂B与中间体(II)的体积质量比为10~20ml/g。

7. 根据权利要求1所述的阿法替尼(I)的制备方法,其特征在于,有机溶剂B与中间体(II)的体积质量比为12~15ml/g。

## 一种阿法替尼的制备方法

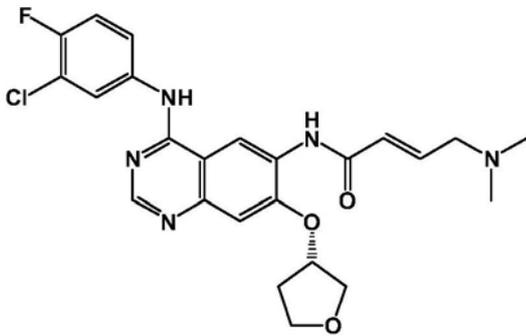
### 技术领域

[0001] 本发明为药物化学领域,具体地涉及阿法替尼化合物的一种新制备方法。

### 背景技术

[0002] 马来酸阿法替尼是由德国的勃林格殷翰姆公司研发的一种多靶点的口服小分子药物,是表皮生长因子受体 (EGFR) 和人表皮受体2 (HER2) 酪氨酸激酶的不可逆抑制剂。它是第二代高效双重非可逆性的酪氨酸激酶抑制剂。该药在2013年7月12日通过美国FDA的审批。商品名为Gilotrif。阿法替尼,化学名为4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉。

[0003]



阿法替尼

[0004] 勃林格殷翰姆公司的原研中国专利CN1867564B号报道了阿法替尼的制备方法:以母核4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-硝基-7-氟喹唑啉为起始原料,在碱性催化剂叔丁醇钾催化下与S-3-羟基-四氢呋喃发生卤素氟的取代反应,生成4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-硝基-7-[(S)-四氢呋喃-3-基氧基]喹唑啉;中间体经过6-位的硝基还原,得到相应的氨基化合物;该化合物与二乙基磷乙酸发生酰胺化反应得到中间体,该中间体经过与二甲胺基乙醛缩二乙醇发生Wittig-Horner-Emmons反应,得到阿法替尼。

[0005] 结合其他文献分析,都是以起始物料4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-硝基-7-氟喹唑啉与手性中间体S-3-羟基-四氢呋喃对接,然后进行后续反应,得到阿法替尼。实验发现,现有文献存在以下缺陷:

[0006] 1) 手性中间体S-3-羟基-四氢呋喃价格较贵,且在后续多步反应中损失较大;

[0007] 2) 以中间体3进行的Wittig-Horner-Emmons反应产生的终产品阿法替尼,杂质较多,不易除去。

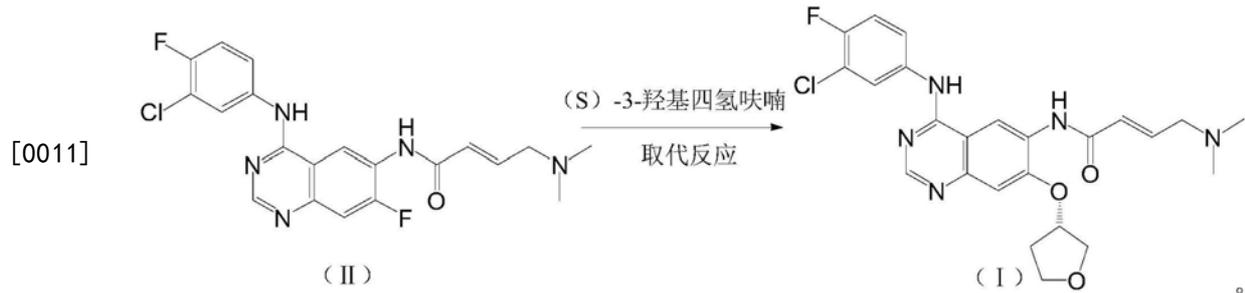
[0008] 针对以上问题,寻找更经济、实用的路线合成阿法替尼,非常有必要。

### 发明内容

[0009] 本发明的目的在于寻求新的制备途径,按照绿色化学的原子经济性合成理念,提供一种阿法替尼的制备方法,该制备方法的原料易得,工艺简洁,经济环保,有利于该药品的工业化生产,促进该原料药的经济技术的发展。

[0010] 为了实现上述目的,本发明所提供的主要技术方案如下:一种阿法替尼(I)的制备

方法,以中间体(II)与(S)-3-羟基四氢呋喃发生取代反应得阿法替尼(I);



[0012] 所述阿法替尼的制备方法,将化合物(II)、(S)-3-羟基四氢呋喃、碱A,有机溶剂B加入反应容器中进行取代反应得化合物(I)。

[0013] 所述的阿法替尼的制备方法,碱A选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、叔丁醇钾中的一种,优选叔丁醇钾。

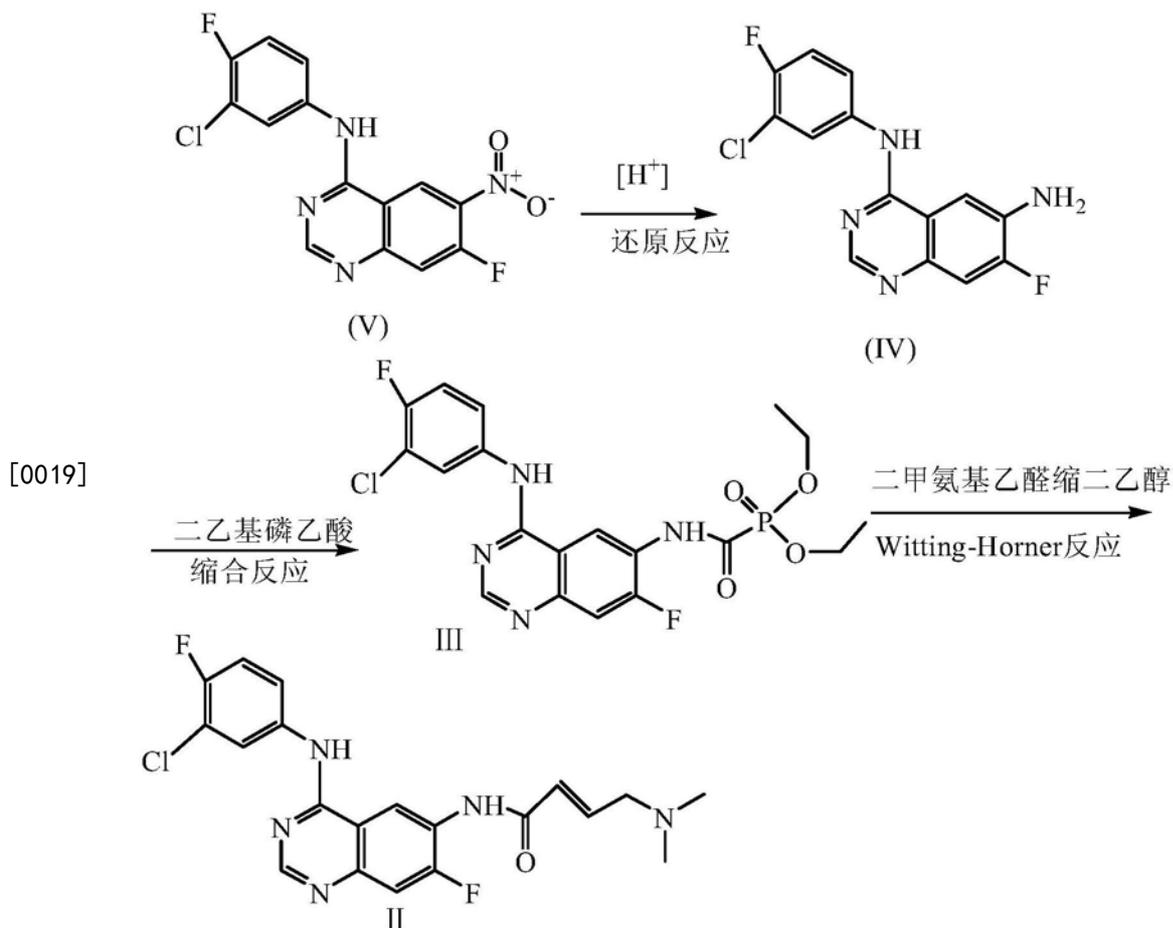
[0014] 所述的阿法替尼的制备方法,有机溶剂B选自芳香烃类、脂肪烃类、脂环烃类、卤化烃类、醇类、醚类、酰胺类、二醇衍生物类、酯类溶剂或苯酚;优选苯、甲苯、环己烷、甲醇、乙醇、叔丁醇、乙醚、丙酮、三氯乙烯、乙酸乙酯中的一种或几种;更有选为叔丁醇和甲醇的混合溶剂。

[0015] 所述的阿法替尼的制备方法,(S)-3-羟基四氢呋喃(88.11)与中间体II(417)的摩尔比为1-3:1,优选1.2-1.5:1。

[0016] 所述的阿法替尼的制备方法,有机溶剂B与中间体II的体积质量比为10-20ml/g,优选12-15ml/g。

[0017] 本发明路线新颖,终产品杂质少,成本低,适合工业化要求。

[0018] 中间体II由以下路线制备:



### 具体实施方式

[0020] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0021] 实施例1

[0022] 第一步:

[0023] 取3.4g化合物V、153mgFeCl<sub>3</sub>,50mL乙醇和丙酮的混合溶液(乙醇:丙酮体积比为3:4)放入单口瓶,开动电磁搅拌,氮气置换空气3次,氢气置换氮气3次,保温保压反应4h,反应完毕,减压抽滤去除催化剂,滤液旋蒸至干,干燥得中间体IV,收率99.6%。

[0024] 第二步:

[0025] 取2.0g二乙基磷乙酸,50ml四氢呋喃放入250ml三口瓶,开动搅拌,缓慢加入2.0gCDI,40℃保温反应1h,然后加入3.0g中间体IV,继续保温反应1h,反应完毕,析出大量固体,再加入50ml甲基叔丁基醚,搅拌1h后,抽滤,干燥得中间体III,收率98.1%。

[0026] 第三步:

[0027] 首先二甲氨基乙醛缩二乙醇脱保护生成二甲氨基乙醛。

[0028] 称取4.5g中间体III置于250ml三口瓶中,加入50ml四氢呋喃,40ml二甲氨基乙醛的四氢呋喃溶液,搅拌溶解,冰浴降温至0℃,开始滴加30g25%的KOH水溶液,控温0-5℃,滴毕,自然升温至室温,反应完毕,将反应液倒入300ml水中,搅拌析晶2h,抽滤,干燥得中间体II,收率97.4%,纯度99.8%。

[0029] 实施例2

[0030] 称取40.0g中间体 II,置于5000ml三口瓶中,加入400ml叔丁醇,再加入8.5g(S)-3-羟基四氢呋喃,缓慢加入叔丁醇钾,控温不超过50℃,加毕,搅拌反应1h,反应毕,将反应液倒入2000ml饮用水中,用10%醋酸水溶液调节PH至6,抽滤,干燥得阿法替尼I收率90.1%,纯度99.6%,单杂小于0.1%。

[0031] 实施例3

[0032] 称取40.0g中间体 II,置于5000ml三口瓶中,加入600ml叔丁醇和200ml甲醇,再加入25.5g(S)-3-羟基四氢呋喃,缓慢加入叔丁醇钾,控温不超过50℃,加毕,搅拌反应1h,反应毕,将反应液倒入4000ml饮用水中,用10%醋酸水溶液调节PH至7,抽滤,干燥得阿法替尼I,收率90.3.1%,纯度99.6%,单杂小于0.1%。

[0033] 实施例4

[0034] 称取40.0g中间体 II,置于5000ml三口瓶中,加入400ml叔丁醇和80ml甲醇,再加入10.2g(S)-3-羟基四氢呋喃,缓慢加入叔丁醇钾,控温不超过50℃,加毕,搅拌反应1h,反应毕,将反应液倒入3000ml饮用水中,用10%醋酸水溶液调节PH至6.5,抽滤,干燥得阿法替尼I,收率91.9%,纯度99.7%,单杂小于0.1%。

[0035] 实施例5

[0036] 称取40.0g中间体 II,置于5000ml三口瓶中,加入450ml叔丁醇和150ml甲醇,再加入12.75g(S)-3-羟基四氢呋喃,缓慢加入叔丁醇钾,控温不超过50℃,加毕,搅拌反应1h,反应毕,将反应液倒入3000ml饮用水中,用10%醋酸水溶液调节PH至6,抽滤,干燥得阿法替尼I,收率92.5%,纯度99.8%,单杂小于0.1%。

[0037] 对比实施例1

[0038] 称取40.0g中间体 II,置于5000ml三口瓶中,加入150ml叔丁醇和50ml甲醇,再加入4.23g(S)-3-羟基四氢呋喃,缓慢加入叔丁醇钾,控温不超过50℃,加毕,搅拌反应1h,反应毕,将反应液倒入1000ml饮用水中,用10%醋酸水溶液调节PH至6,抽滤,干燥得阿法替尼I,收率75.5%,纯度95.8%。

[0039] 对比实施例2

[0040] 称取40.0g中间体 II,置于5000ml三口瓶中,加入700ml叔丁醇和300ml甲醇,再加入33.8g(S)-3-羟基四氢呋喃,缓慢加入叔丁醇钾,控温不超过50℃,加毕,搅拌反应1h,反应毕,将反应液倒入5000ml饮用水中,用10%醋酸水溶液调节PH至6,抽滤,干燥得阿法替尼I,收率78.5%,纯度96.1%。

[0041] 对比实施例3

[0042] 称取40.0g中间体 II,置于5000ml三口瓶中,加入600ml正己烷,再加入12.75g(S)-3-羟基四氢呋喃,缓慢加入氢氧化钠,控温不超过50℃,加毕,搅拌反应1h,反应毕,将反应液倒入3000ml饮用水中,用10%醋酸水溶液调节PH至6.5,抽滤,干燥得阿法替尼I,收率74.3%,纯度94.8%。