



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103755688 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 30

(21) 申请号 201310718812. 5

(22) 申请日 2013. 12. 24

(71) 申请人 江苏奥赛康药业股份有限公司

地址 211112 江苏省南京市江宁区科建路
699 号

(72) 发明人 陈庆财 赵俊 赵小伟 李振

(51) Int. Cl.

C07D 405/12 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书5页

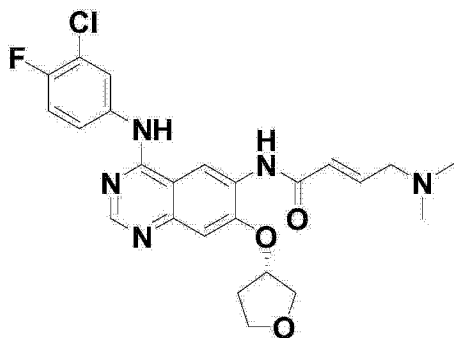
(54) 发明名称

一种阿法替尼化合物的制备方法

(57) 摘要

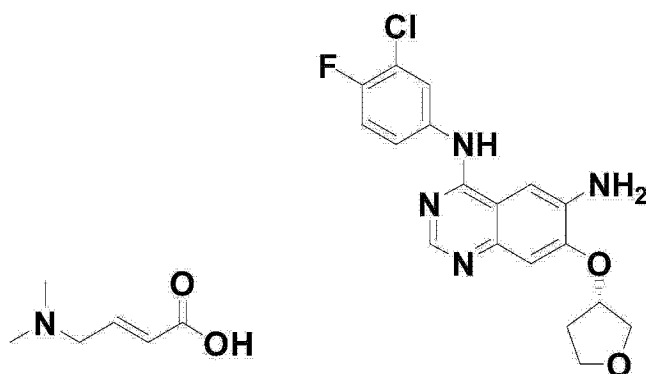
本发明提供了一种阿法替尼的合成新方法,由二甲氨基巴豆酸盐盐酸盐,通过酰胺连接试剂活化后或氯化后,与 N^4 -(3-氯-4-氟-苯基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧)喹唑啉-4,6-二胺反应制得。本发明进一步还提供了一种制备二甲氨基巴豆酸盐盐酸盐的工艺及其中间体。本发明提供的阿法替尼制备方法具备生产成本低、环境污染小、操作简便、适宜工业化生产的优点。

1. 一种式 -I 所示阿法替尼化合物的制备方法，



式-I

其特征在于由式 -II 所示的二甲氨基巴豆酸的盐酸盐与式 -III 化合物反应制得；



式-II

式-III。

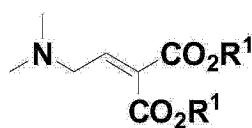
2. 根据权利要求 1 所述的阿法替尼化合物的制备方法，其特征在于：二甲氨基巴豆酸盐酸盐通过酰胺连接试剂活化后，再与式 -III 化合物反应制得阿法替尼；所述酰胺连接试剂为 1,1-羰基二咪唑。

3. 根据权利要求 1 所述的阿法替尼化合物的制备方法，其特征在于：二甲氨基巴豆酸盐酸盐通过氯化制得二甲氨基巴豆酰氯盐酸盐，再与式 -III 化合物反应制得阿法替尼。

4. 根据权利要求 1 所述的阿法替尼化合物的制备方法，其特征在于：反应结束后加入碱性水溶液析出阿法替尼粗品，所述碱性水溶液为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钾或碳酸钠中一种或多种的水溶液。

5. 根据权利要求 1 所述的阿法替尼化合物的制备方法，其特征在于：反应制得的阿法替尼粗品通过乙酸乙酯与正庚烷的混合溶剂重结晶。

6. 根据权利要求 1 ~ 5 中任一项所述的阿法替尼化合物的制备方法，其特征在于所述二甲氨基巴豆酸盐酸盐由式 -IV 化合物通过脱羧反应制得；



式-IV

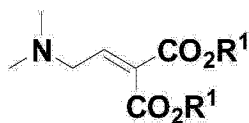
其中两个 R^1 相同或者不同，独立地选自 $C_1 \sim C_4$ 烷基。

7. 根据权利要求 6 中所述的阿法替尼化合物的制备方法，其特征在于所述脱羧反应为

式-IV 化合物在 HCl 水溶液中加热回流 2 ~ 16 小时脱羧。

8. 根据权利要求 7 所述的阿法替尼化合物的制备方法,其特征在:脱羧反应结束后于 0 ~ 20℃冷却析晶 3 ~ 12 小时,析出的固体过滤、干燥。

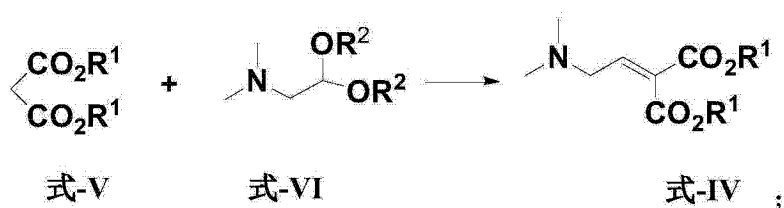
9. 式-IV 化合物或其盐,



式-IV ,

两个 R¹ 相同或者不同,独立地选自 C₁ ~ C₄ 烷基。

10. 一种制备权利要求 9 中式-IV 化合物的方法,由式-V 化合物与式-VI 化合物反应制得,



其中 R² 为甲基或乙基。

一种阿法替尼化合物的制备方法

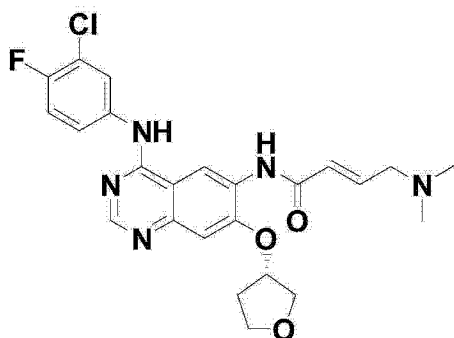
技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成领域,特别涉及阿法替尼的一种合成新方法。

背景技术

[0002] 阿法替尼(Afatinib),化学名(E)-4-二甲基氨基-丁-2-烯酸-(4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧)-喹唑啉-6基)-酰胺,其结构如式-I所示:

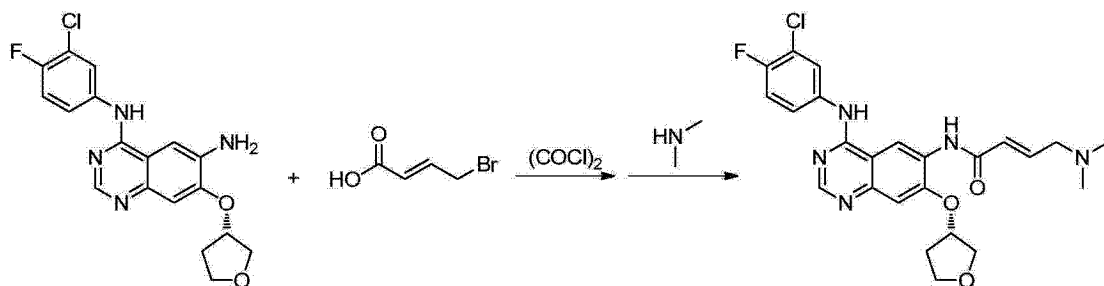
[0003]



式-I

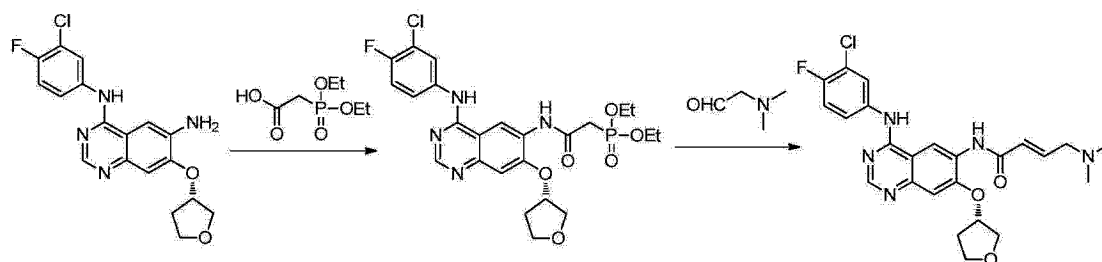
[0004] 阿法替尼是由德国勃林格殷格翰公司公司研制的一种多靶点小分子口服药物,属于表皮生长因子受体(EGFR)和人表皮受体(HER2)络氨酸激酶的不可逆抑制剂。作为首个用于表皮生长因子受体抑制剂治疗失败后的肺癌治疗药物,临床上主要针对晚期乳腺癌、非小细胞肺癌等的治疗

[0005]



[0006] CN1481370A 实施例 1 公开了阿法替尼(化合物 10),并公开了一种阿法替尼的合成方法:将溴代巴豆酸与草酰氯反应,得到的酰氯与阿法替尼中间体N⁴-(3-氯-4-氟-苯基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧)喹唑啉-4,6-二胺发生酰化,随后加入二甲胺,得到阿法替尼。CN1481370A 的权利人在 CN1867564A 中认为,CN1481370A 所公开的方法产率低(至多只有 50%),此外需要通过柱层析分离,不适用于大规模工业化生产;并且溴代巴豆酸无法由商业途径大量购得,而相应的溴代巴豆酸甲酯仅能以约 80% 纯度获得,也对阿法替尼大规模工业化生产产生不利影响。

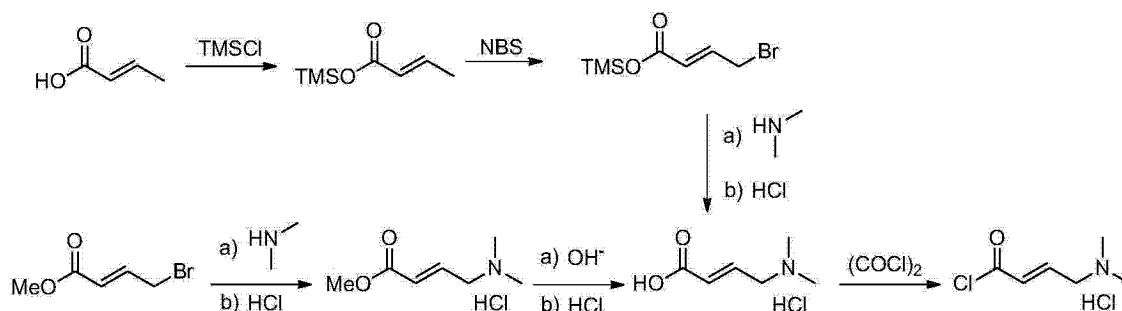
[0007]



[0008] CN1867564A 报道了阿法替尼的另一种制备方法：二乙基磷酰乙酸经过 CDI (1, 1-羰基二咪唑) 活化, 与阿法替尼中间体 N⁴-(3-氯-4-氟-苯基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧) 喹唑啉-4, 6-二胺反应, 得到的 { [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-甲基} 磷酸二乙基酯与通过盐酸水溶液水解后的 N,N-二甲基甲酰胺二乙基缩醛发生 Wittig-Horner-Emmons 反应, 得到阿法替尼。采用该方法会产生了对环境危害较大的大量磷化物。

[0009] W02007085638A1 使用缩醛的另一种活化方式, 将焦亚硫酸钠与 N,N-二甲基甲酰胺二乙基缩醛在盐酸水溶液中反应, 得到的加成物与 { [4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧)-喹唑啉-6-基氨基甲酰基]-甲基} 磷酸二乙基酯反应, 得到阿法替尼。

[0010]



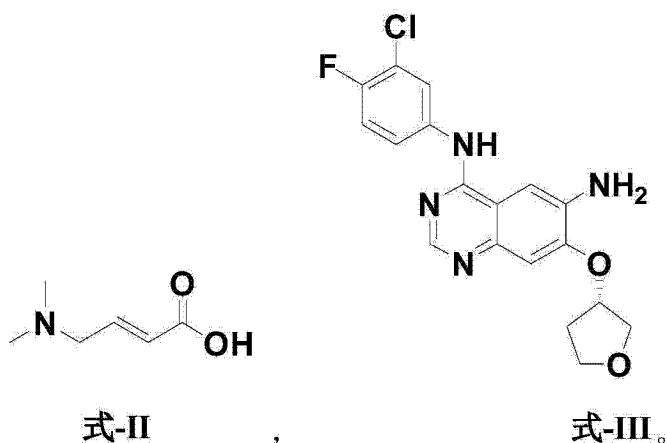
[0011] 氨基巴豆酸衍生物作为一种重要的药物合成中间体, 在抗肿瘤药物的合成中有着广泛的应用。CN1761644A 报道了 4-氨基-2-丁烯酰氯的合成及其在培利替尼和来那替尼制备中的应用。将巴豆酸通过硅保护、溴代、氨化、脱硅保护、酰氯化, 得到二甲氨基巴豆酰氯盐酸盐。此外, 还可以通过溴代巴豆酸甲酯的氨化、水解、酰氯化, 获得二甲氨基巴豆酰氯盐酸盐。该方法同样面临原料来源和纯度问题, 且反应步骤多, 总收率低, 操作复杂, 生产成本低。

发明内容

[0012] 本发明提供了一种阿法替尼的合成新方法, 本发明所提供的合成方法原料易得, 反应收率高, 生产成本低, 环境污染小, 操作简便, 更适宜工业化生产。

[0013] 本发明提供了一种阿法替尼的合成新方法, 包含如下步骤: 由式 -II 所示的二甲氨基巴豆酸的盐酸盐与式 -III 化合物反应制得;

[0014]

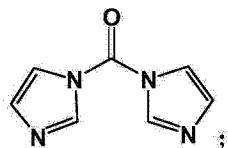


[0015] 本发明采用的二甲氨基巴豆酸盐容易通过商业途径获得, 优选二甲氨基巴豆酸盐可以降低工业化生产成本; 但其它酸式盐或游离的二甲氨基巴豆酸并不改变本发明的本质, 与盐酸盐是基本相同的技术手段。式-III 化合物为 N^4 -(3-氯-4-氟-苯基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧) 喹唑啉-4,6-二胺。

[0016] 优选地, 本发明中二甲氨基巴豆酸盐可以通过两种途径与式-III 化合物反应获得阿法替尼。

[0017] 第一种途径: 优选地为将二甲氨基巴豆酸盐通过酰胺连接试剂活化后, 再与式-III 化合物反应制得阿法替尼;

[0018] 优选地, 所述酰胺连接试剂为 1,1'-羰基二咪唑; 本发明中 1,1'-羰基二咪唑是指



[0019] 优选地, 与式-III 化合物的反应溶剂为四氢呋喃;

[0020] 优选地, 与式-III 化合物的反应温度为 $20 \sim 40^{\circ}\text{C}$; 更优选地为 $25 \sim 35^{\circ}\text{C}$;

[0021] 优选地, 与式-III 化合物的反应时间为 $0.5 \sim 12$ 小时; 更优选地为 $1 \sim 6$ 小时; 进一步优选地为 $1.5 \sim 3$ 小时。

[0022] 第二种途径: 优选地, 为二甲氨基巴豆酸盐通过氯化制得二甲氨基巴豆酰氯盐酸盐, 再与式-III 化合物反应制得阿法替尼;

[0023] 优选地, 氯化试剂为草酰氯或亚硫酸氯; 更优选地为草酰氯;

[0024] 优选地, 与式-III 化合物的反应溶剂为四氢呋喃;

[0025] 优选地, 与式-III 化合物的反应温度为 $-10 \sim 10^{\circ}\text{C}$; 更优选地为 $-5 \sim 5^{\circ}\text{C}$;

[0026] 优选地, 与式-III 化合物的反应时间为 $0.5 \sim 3$ 小时; 更优选地为 $0.5 \sim 2$ 小时。

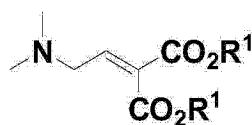
[0027] 优选地, 二甲氨基巴豆酸盐与式-III 化合物反应结束后加入碱性水溶液析出阿法替尼粗品, 所述碱性水溶液为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钾或碳酸钠中一种或多种的水溶液。更优选地, 所述碱性水溶液将反应液 pH 调节至 $8 \sim 10$; 进一步优选地为 $8 \sim 9$ 。

[0028] 优选地, 二甲氨基巴豆酸盐与式-III 化合物反应制得的阿法替尼粗品通过乙酸乙酯与正庚烷的混合溶剂重结晶。

[0029] 本发明中的二甲氨基巴豆酸盐可以通过商业途径获得, 也可以通过式-IV 化

合物通过脱羧反应制得；

[0030]



式-IV

[0031] 其中两个 R^1 相同或者不同,独立地选自 $C_1 \sim C_4$ 烷基。

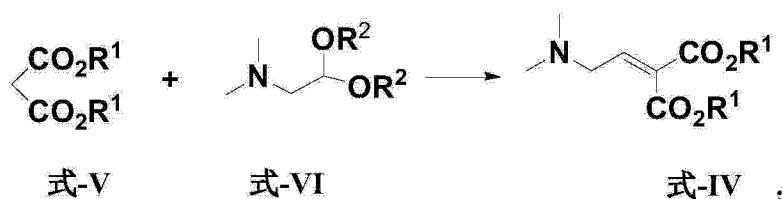
[0032] 本发明中 $C_1 \sim C_4$ 烷基是指碳原子数为 1 ~ 4 个的直链或支链烷基,包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

[0033] 优选地,所述脱羧反应为式-IV 化合物在 HCl 水溶液中加热回流 2 ~ 16 小时脱羧;更优选加热回流 5 ~ 13 小时。

[0034] 优选地,脱羧反应结束后于 0 ~ 20℃ 冷却析晶 3 ~ 12 小时,析出的固体过滤、干燥。

[0035] 本发明还提供了制备二甲氨基巴豆酸的新中间体,如式-IV 所示。优选地,本发明提供的式-IV 可以由式-V 化合物与式-VI 化合物反应制得,该反应为 Knoevenagel 缩合反应;

[0036]



[0037] 其中 R^2 为甲基或乙基。

[0038] 本发明提供的制备阿法替尼的方法,以二甲氨基巴豆酸盐盐酸盐为原料,与 N^4 -(3-氯-4-氟-苯基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧)喹唑啉-4,6-二胺反应;具有生产成本低、环境污染小、操作简便、适宜工业化生产的优点。本发明采用的二甲氨基巴豆酸盐盐酸盐可以通过商业途径获得,具有原料易得的优点。本发明还提供了制备二甲氨基巴豆酸盐盐酸盐的新中间体原料(式-IV 化合)及其制备方法。本发明提供的制备二甲氨基巴豆酸盐盐酸盐方法同样具备生产成本低、环境污染小、操作简便、适宜工业化生产的优点。

具体实施方式

[0039] 下面通过实施例来进一步说明本发明。应该正确理解的是:本发明的实施例中的方法仅是用于说明本发明而给出,而不是对本发明的限制。

[0040] 实施例 1

[0041] 将 76mL 丙二酸二乙酯与 150mL 二甲氨基乙醛缩二乙醇在 $105 \pm 5^\circ\text{C}$ 加热反应 4 小时, TLC 检测反应完毕,冷却至室温,加入 150mL 正庚烷搅拌均匀,于 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 冷却析晶 12 小时,过滤抽干,得缩合物 99.6g,收率 86.9%。

[0042] 实施例 2 二甲氨基巴豆酸盐盐酸盐的制备

[0043] 将 95g 实施例 1 所得缩合物加入到 800mL 的 6N 盐酸水溶液中,加热回流 10 小时,

TLC 检测反应完毕,于 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 冷却析晶 6 小时,过滤抽干,得到的固体于 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 真空干燥 12 小时,得二甲氨基巴豆酸盐 57.7g,收率 84.1%。

[0044] 实施例 3 阿法替尼的合成

[0045] 将 53.8g 1,1-羰基二咪唑加入到 500mL 无水四氢呋喃中,加热至 40°C 溶解,加入 55g 二甲氨基巴豆酸盐, 40°C 反应 30 分钟,备用。

[0046] 将 103.7g N^4 -(3-氯-4-氟-苯基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧)喹唑啉-4,6-二胺加入到 500mL 无水四氢呋喃中,加入上述溶液, 30°C 反应 2 小时, TLC 检测反应完毕,冷却至 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$,并于该温度下向反应液中滴加 1% 氢氧化钠水溶液至 pH 为 8~9,加入 8L 纯化水,析出大量固体,过滤,水洗固体至滤过水为中性,抽干得粗产物 117.2g,收率 87.2%。

[0047] 实施例 4 阿法替尼的合成

[0048] 二甲氨基巴豆酸盐 55g 溶于 400mL 无水四氢呋喃中,加入 2mL N,N-二甲基甲酰胺,冷却至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$,向其中滴加 35mL 草酰氯,滴完后 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应 4 小时,冷却该溶液至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$,备用。

[0049] 将 103.7g N^4 -(3-氯-4-氟-苯基)-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧)喹唑啉-4,6-二胺加入到 800mL 无水四氢呋喃中,降温至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$,滴加上述溶液,滴完后 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时, TLC 检测反应完毕,于该温度下向反应液中滴加 1% 氢氧化钠水溶液至 pH 为 8~9,加入 10L 纯化水,析出大量固体,过滤,水洗固体至滤过水为中性,抽干得粗产物 122.3g,收率 91.0%。

[0050] 实施例 5 阿法替尼的精制

[0051] 将实施例 3 获得的阿法替尼粗产物取 115g,加入到 600mL 乙酸乙酯中,加热至 80°C 溶解,趁热过滤,搅拌下向滤液中滴加 1.8L 正庚烷, $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌析晶 3 小时,过滤抽干,得阿法替尼 106.3g,收率 90.7%。