

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 7 月 14 日 (14.07.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/110224 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 235/08 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/070013
- (22) 国际申请日: 2016 年 1 月 4 日 (04.01.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
2015100124757 2015 年 1 月 9 日 (09.01.2015) CN
- (71) 申请人: 苏州明锐医药科技有限公司 (SUZHOU MIRACPHARMA TECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市工业园区联丰商业广场 1 幢 1305 室, Jiangsu 215000 (CN)。
- (72) 发明人: 许学农 (XU, Xuenong); 中国江苏省苏州市吴中区吴中大道 118 号 75 幢 601 室, Jiangsu 215128 (CN)。
- (74) 代理人: 苏州慧通知识产权代理事务所 (普通合伙) (SUZHOU WISTONG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (COMMON PARTNERSHIP)); 中国江苏省苏州市高新区科技城学森路 9 号知识产权集聚区 5 号楼 804 室, Jiangsu 215163 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PREPARATION METHOD FOR BEMACICLIB

(54) 发明名称: 玻玛西尼的制备方法

(57) Abstract: Disclosed are an intermediate of bemaciclib or abemaciclib and a preparation method therefor. The preparation method comprises condensation, amidine reaction, cyclization and other unit reactions. Serving the intermediate of bemaciclib as a raw material, bemaciclib is obtained through the guanidination reaction and the cyclization reaction. According to the preparation method, the raw material is easily available, the procedure is simple, and the preparation method is economical, environmentally friendly and suitable for industrial production.

(57) 摘要: 本发明揭示了一种玻玛西尼 (Bemaciclib, 亦称 Abemaciclib) 中间体及其制备方法, 其制备步骤包括缩合、脒化及其环合等单元反应; 以该玻玛西尼中间体为原料, 经过脒基化反应和环合反应制得玻玛西尼。该制备方法原料易得, 工艺简洁, 经济环保, 适合工业化生产。

WO 2016/110224 A1

说明书

玻玛西尼的制备方法

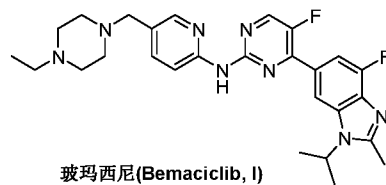
技术领域

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，特别涉及一种用于治疗乳腺癌的药物玻玛西尼的制备方法。

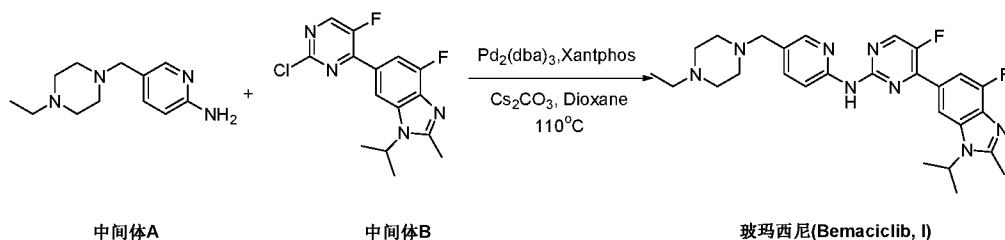
背景技术

玻玛西尼(Bemaciclib, 亦称 Abemaciclib 或 LY2835219), 是由礼来(Eli Lilly)公司开发的一种以抑制细胞周期依赖性激酶 4 和 6(CDK4/6)为机理的乳腺癌治疗药物。一期临床数据表明该药单药治疗转移性乳腺癌患者早期疗效较好, 尤其对于那些激素受体阳性的乳腺癌患者, 临床获益率可达 61%, 这意味着患者疾病控制的时间超过了 24 周, 或肿瘤大小下降 30%以上。目前该药已经进入乳腺癌三期临床, 非小细胞肺癌的临床研究也已开始。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“玻玛西尼”。

玻玛西尼的化学名为: N-[5-[(4-乙基-1-哌嗪)甲基]2-吡啶基]-5-氟-4-[4-氟-2-甲基-1-异丙基-1H-苯并咪唑-6-基]-2-嘧啶胺(I), 其结构式为:



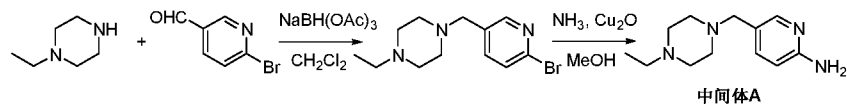
玻玛西尼的制备已有研究报道, 礼来公司原研 PCT 专利 WO2010075074 报道的合成路线为:



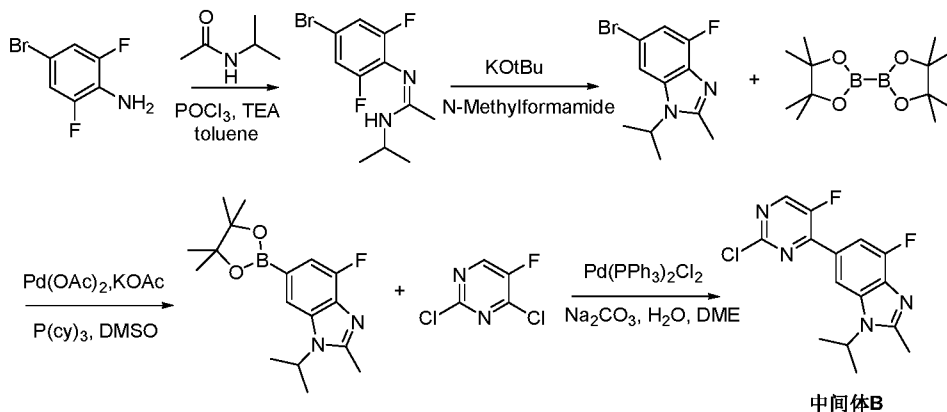
中间体 A 和中间体 B 在过渡金属催化剂三(二亚苄基丙酮)二钯、配体 4,5-二二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽及其碳酸铯等作用下, 通过中间体 A 中的“吡啶氨基”与中间体 B 中的“嘧啶卤素”进行取代反应, 制得目标产物玻玛西尼。

说明书

该专利还报道了中间体 A 和 B 的制备方法。其中，通过乙基哌嗪在还原剂存在下与 2-溴-4-吡啶甲醛进行缩合还原反应，所得中间体 1-(2-溴-4-吡啶甲基)-4-乙基哌嗪中的“卤素溴”再与“氨”在金属铜催化剂作用下进行氨化反应，最终制得中间体 A：5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-2-氨基吡啶。



中间体 B 的是通过 2,6-二氟-4-溴苯胺与 N-异丙基乙酰胺在氯化剂三氯氧磷及缚酸剂三乙胺作用下发生脒化反应生成 N-(2,6-二氟-4-溴-苯基)-N'-异丙基-乙脒，该中间体在叔丁醇钾存在下发生取代环合反应生成 6-溴-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑，该苯并咪唑衍生物与双联频哪醇硼酸酯在醋酸钯及三环己基磷等作用下形成苯并咪唑衍生物的硼酸酯化合物，该硼酸酯化合物再与 2,4-二氯-4-氟嘧啶在钯催化剂作用下发生 Suzuki 反应得到中间体 B：6-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑。



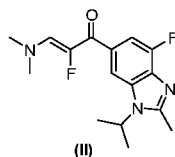
分析上述合成路线，采用的合成思路是官能团逐步递加的方式，因而反应步骤较多，尤其是中间体 B 及其目标产物的制备中多处采用贵金属钯催化剂和其他特殊配体，使制备成本难以控制。同时，中间体 B 以及目标产物的制备过程中还多处出现了“若干个活性官能团同时竞争一个反应”的情形，如 Suzuki 反应时，嘧啶环上的两个氯原子和一个氟原子、中间体 A 和 B 缩合偶联时中间体 B 中的一个氯原子和两个氟原子等，均会因选择性差而产生潜在副反应，从而影响产品的质量和收率。所以，针对现存工艺中存在的缺陷，开发工艺简洁、经济环保且质量上乘的玻璃西尼工艺路线，尤其是寻求能够适应工业化生产的工艺技术，对该药品的经济和社会效益提高有着重要的现实意义。

说明书

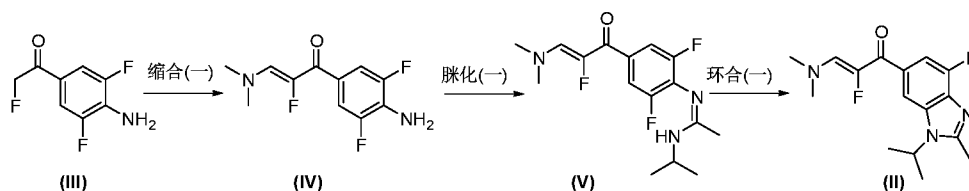
发明内容

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玻玛西尼中间体及其玻玛西尼的制备方法。

为实现上述发明目的，本发明所提供的主要技术方案为：一种玻玛西尼中间体，其化学名称为 6-(3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑，化学式如式(II)所示：



其制备方法一包括如下步骤：1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮(III)与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)发生第一缩合反应制得 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮(IV)；1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮(IV)与 N-异丙基乙酰胺在第一卤化剂及第一缚酸剂作用下发生第一脒化反应制得 N-[2,6-二氟-4-(3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脒(V)；N-[2,6-二氟-4-(3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脒(V)在第一碱促进剂作用下发生第一环合反应制得玻玛西尼中间体 6-(3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(II)。



所述第一缩合反应的原料 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮(III)与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)的投料摩尔比为：1:2-6，优选 1:3-5，更优选 1:4。

所述第一缩合反应的反应温度为 55-180°C，优选 140-150°C。

所述第一缩合反应的溶剂为甲苯、二甲苯、二氧六环、1,2-二氯乙烷、二甲亚砜或 N,N-二甲基甲酰胺，优选二甲苯或 N,N-二甲基甲酰胺。

所述第一脒化反应的原料 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮(IV)与 N-异丙基乙酰胺的投料摩尔比为 1:1-3，优选 1:2。

说明书

所述第一脬化反应的第一卤化剂为三氯氧磷、三氯化磷、五氯化磷、三溴化磷、二氯亚砷，优选三氯氧磷。

所述第一脬化反应的第一缚酸剂为三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉、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，优选三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺。

所述第一脬化反应的温度为 55-140°C，优选 105-115°C。

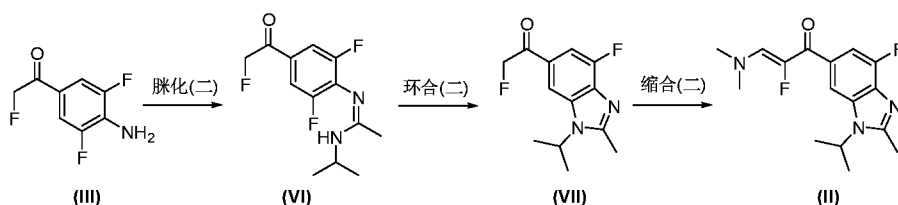
所述第一脬化反应的溶剂为甲苯、二甲苯、二氧六环、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砷，优选甲苯。

所述第一环合反应的第一碱促进剂为碳酸铯、碳酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、甲醇钠、乙醇钠、氨基钠或氢化钠，优选叔丁醇钾或氢化钠。

所述第一环合反应的温度为 100-160°C，优选 140-150°C。

所述第一环合反应的溶剂为甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或二甲亚砷，优选 N,N-二甲基甲酰胺。

本发明还提供了玻玛西尼中间体 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(II)的另一种制备方法二，其制备方法二包括如下步骤：1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮(III)与 N-异丙基乙酰胺在第二卤化剂及第二缚酸剂作用下发生第二脬化反应生成 N-[2,6-二氟-4-(2-氟-乙酮-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脬(VI)；N-[2,6-二氟-4-(2-氟-乙酮-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脬(VI)在第二碱促进剂作用下发生第二环合反应制得 6-(2-氟-乙酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(VII)；6-(2-氟-乙酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(VII)与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)进行第二缩合反应制得玻玛西尼中间体 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(II)。



所述第二脬化反应的原料 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮(III)与 N-异丙基

说明书

乙酰胺的投料摩尔比为 1:1-3，优选 1:2。

所述第二脒化反应的第二卤化剂为三氯氧磷、三氯化磷、五氯化磷、三溴化磷、二氯亚砷，优选三氯氧磷。

所述第二脒化反应的第二缚酸剂为三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉、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，优选三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺。

所述第二脒化反应的温度为 70-130°C，优选 95-105°C。

所述第二脒化反应的溶剂为甲苯、二甲苯、二氧六环、1,2-二氯乙烷或二甲亚砷，优选二氧六环。

所述第二环合反应的第二碱促进剂为碳酸铯、碳酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、甲醇钠、乙醇钠、氨基钠或氢化钠，优选叔丁醇钾或氢化钠。

所述第二环合反应的温度为 90-140°C，优选 100-120°C。

所述第二环合反应的溶剂为甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或二甲亚砷，优选甲苯。

所述第二缩合反应的原料 6-(2-氟-乙酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(VII)与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)的投料摩尔比为：1:2-6，优选 1:3-5，更优选 1:4。

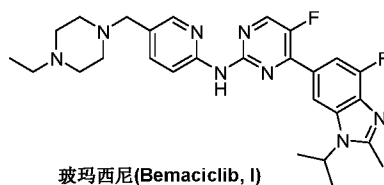
所述第二缩合反应的反应温度为 50-150°C，优选 120-130°C。

所述第二缩合反应的溶剂为甲苯、二甲苯、二氧六环、1,2-二氯乙烷、二甲亚砷或 N,N-二甲基甲酰胺，优选二甲苯或 N,N-二甲基甲酰胺。

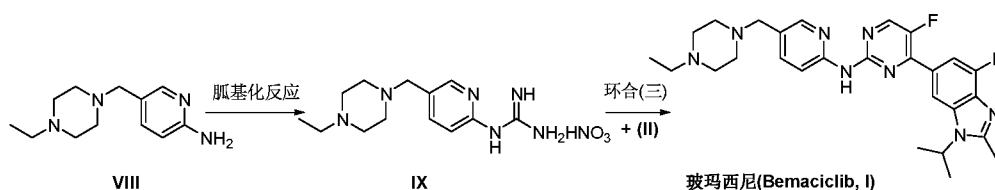
另外，本发明目的之二在于提供一种以所述玻玛西尼中间体 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(II)为原料，制备玻玛西尼(I)的方法，该制备方法同样工艺简洁、条件温和且副反应少，适合工业化放大的要求。

上述玻玛西尼的英文名为 Bemaciclib，化学名为：N-[5-[(4-乙基-1-哌嗪)甲基]2-吡啶基]-5-氟-4-[4-氟-2-甲基-1-异丙基-1H-苯并咪唑-6-基]-2-嘧啶胺(I)，化学结构式如下：

说明书



上述玻玛西尼的制备方法包括如下步骤：用 5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-2-氨基吡啶(VIII)与单氰胺发生胍基化反应生成 N-[5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]硝酸胍(IX)；N-[5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]硝酸胍(IX)与 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(II)在第三碱促进剂作用下发生第三环合反应制得玻玛西尼(I)。



所述胍基化反应的温度 50-100°C，优选 75-85°C。

所述胍基化反应的溶剂四氢呋喃、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇或甲苯，优选乙醇。

所述第三环合反应的原料 N-[5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]硝酸胍(IX)与 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(II)的投料摩尔比为 1:0.5-1.5，优选 1:0.9-1.1。

所述第三环合反应的第三碱促进剂为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸铯、甲醇钠或乙醇钠，优选氢氧化钠或氢氧化钾。

所述第三环合反应的温度为 60-130°C，优选 90-100°C。

所述第三环合反应的溶剂为甲苯、乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、正丁醇、异丙醇或叔丁醇，优选正丁醇。

相比于现有技术，本发明所涉及的玻玛西尼(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

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。

说明书

其中原料 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮(III)的制备可参考“Tetrahedron 64 (2008) 7318–7323”或“Tetrahedron Letters 52(2011) 5170–5172”等文献对类似化合物的制备方法；原料 5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-2-氨基吡啶(VIII)的制备可参见专利第 WO2010075074 号(公开日：2010-07-01)对相同化合物的制备方法。

实施例一 [原料 III 的制备]：

于反应瓶中加入 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)乙酮(3.4g, 20mmol)、氟化剂 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环 2.2.2 辛烷双(四氟硼酸盐)(F-TEDA-BF₄)(14.2g, 40mmol)和甲醇 50mL，升温至回流，反应 48 小时，TLC 检测反应完成。加压蒸馏除去甲醇，剩余物用 150mL 二氯甲烷溶解，反应体系分别用水和饱和食盐水洗涤，浓缩，所得油状物中加入二氯甲烷 15mL、三氟醋酸 3mL 以及水 3mL，室温搅拌 1 小时后，用饱和碳酸氢钠溶液调节至中性，二氯甲烷萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，所得粗品用正己烷和乙酸乙酯(5:1, V/V)重结晶，真空干燥得类白色固体 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮(III)3.1g，收率 82.0%；质谱(EI)：m/z 190 (M+H)。

实施例二 [原料 III 的制备]：

于反应瓶中加入 2,6-二氟苯胺(2.6g, 20mmol)和氟乙腈/二氯甲烷溶液(1M, 40mL)，搅拌下滴加三氟甲磺酸(15g, 100mmol)，升温至 50°C，搅拌反应 12-15 小时，TLC 检测反应结束。倾入冰水淬灭反应，二氯甲烷萃取三次，有机相分别用水、10%碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，有固体析出，所得粗品用正己烷和乙酸乙酯(5:2, V/V)重结晶，真空干燥得类白色固体 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮(III)3.2g，收率 84.7%；质谱(EI)：m/z190 (M+H)。

实施例三 [第一缩合反应]：

于反应瓶中加入 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮(III)(1.9g, 10mmol)、N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)(4.8g, 40mmol)和溶剂 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)15mL，氮气氛围下缓慢升温至 140-150°C，搅拌反应 8-12 小时。TLC 检测反应完全。减压回收溶剂，所得黄色油状物用乙酸乙酯和正己烷(1:1, V/V)重结晶，真空干燥得淡黄色固体 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮(IV)2.2g，收率 88.7%；¹H NMR (CDCl₃) 2.94 (s, 6H), 4.91(bris, 2H), 6.74 (s, 1H),

说明书

7.30(s, 2H); 质谱(EI): m/z 245 (M+H)。

实施例四 [第一脒化反应]:

氮气氛围中, 于反应瓶中加入 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮(IV)(2.5g, 10mmol)、N-异丙基乙酰胺(2.0g, 20mmol)、三氯化磷(2.0g, 13mmol)和甲苯 50mL, 0-5°C 和搅拌下滴加三乙胺(2.0g, 20mmol), 加毕, 升温至 105-115°C、搅拌反应 3-5 小时。减压除去溶剂, 剩余物用二氯甲烷 100mL 溶解, 并用饱和碳酸氢钠和水洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩, 得到黄色固体 N-[2,6-二氟-4-(3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脒(V)2.8g, 收率 85.6%; 质谱(EI): m/z 328 (M+H)。

实施例五 [第一环合反应]:

于反应瓶中加入 N-[2,6-二氟-4-(3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脒(V) (3.3g, 10mmol)和溶剂 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)30mL, 降温至 5°C, 搅拌下加入叔丁醇钾(2.2g, 20mmol)。升温至 140-150°C, 反应 2-3 小时, TLC 检测反应结束。降至室温, 将反应液倾入冰水中, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 所得粗品用正己烷打浆洗涤两次, 得淡黄色固体 6-(3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(II)2.5g, 收率 81.4%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.55(d, 6H), 1.63(s, 1H), 2.68(m, 1H), 2.96(s, 6H), 6.78(s, 1H), 7.45(s, 2H); 质谱(EI): m/z 308 (M+H)。

实施例六 [第二脒化反应]:

氮气氛围中, 于反应瓶中加入 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮(III)(1.9g, 10mmol)、N-异丙基乙酰胺(2.0g, 20mmol)、三氯化磷(2.0g, 13mmol)和二氧六环 50mL, 0-5°C 和搅拌下滴加 N,N-二异丙基乙胺(2.6g, 20mmol), 加毕, 升温至 95-105°C、搅拌反应 3-5 小时。减压除去溶剂, 剩余物用乙酸乙酯 100mL 溶解, 并用饱和碳酸氢钠和水洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩, 得到类白色固体 N-[2,6-二氟-4-(2-氟-乙酮-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脒(VI)2.3g, 收率 84.6%; 质谱(EI): m/z 273 (M+H)。

实施例七 [第二环合反应]:

说明书

氮气氛围及干燥反应瓶中加入 N-[2,6-二氟-4-(2-氟-乙酰-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脒(VI) (2.7g, 10mmol)和溶剂甲苯 30mL, 降温至 5°C, 搅拌下加入 60%氢氧化钠/煤油(0.8g, 20mmol)。升温至 105-115°C, 反应 2-3 小时, TLC 检测反应结束。降至室温, 将反应液倾入冰水中, 用分出有机相, 水相用甲苯萃取两次, 合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 得类白色固体 6-(2-氟-乙酰-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(VII)2.1g, 收率 83.3%; 质谱(EI): m/z 253 (M+H)。

实施例八 [第二缩合反应]:

于反应瓶中加入 6-(2-氟-乙酰-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(VII) (2.5g, 10mmol)、N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)(4.8g, 40mmol)和溶剂二甲苯 25mL, 氮气氛围下缓慢升温至 120-130°C, 搅拌反应 10-12 小时。TLC 检测反应结束。减压回收溶剂, 所得黄色油状物用乙酸乙酯和正己烷(2:1, V/V)重结晶, 真空干燥得淡黄色固体 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(II)2.7g, 收率 87.9%; ¹H NMR (CDCl₃) 1.55(d, 6H), 1.63(s, 1H), 2.68(m, 1H), 2.96(s, 6H), 6.78(s, 1H), 7.45(s, 2H); 质谱(EI): m/z 308 (M+H)。

实施例九 [胍基化反应]

于反应瓶中加入 5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-2-氨基吡啶(VIII)(2.2g, 10mmol)和无水乙醇 25mL, 降温至 0°C, 依次滴加 65%硝酸 0.45mL 和 50%单氰胺水溶液(1mL, 12mmol), 滴毕, 缓慢升温至 80°C, 搅拌反应 8-12 小时。降温至 0°C, 再次滴加 65%硝酸 0.45mL 和 50%单氰胺水溶液(1mL, 12mmol), 滴毕, 缓慢升温至 80°C, 再次搅拌反应 6-8 小时, TLC 取样检测反应结束。降至室温, 有沉淀析出。过滤, 滤饼用乙酸乙酯和正己烷(2:1, V/V)混合溶剂重结晶, 真空干燥得亮黄色固体 N-[5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]硝酸胍(IX)2.8g, 收率 86.2%; 质谱(EI): m/z 326 (M+H)。

实施例十 [第三环合反应]

于反应瓶中加入 N-[5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]硝酸胍(IX) (3.6g, 11mmol)、6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并

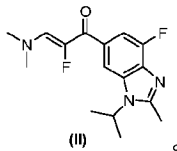
说明书

咪唑(II) (3.1g, 10mmol)、氢氧化钠(0.6g, 15mmol)和溶剂正丁醇 25mL, 氮气氛下缓慢升温至 90-100°C, 搅拌反应 12-16 小时。TLC 检测反应结束。自然冷却至室温, 有固体析出, 用乙醇和水(1:2, V/V)重结晶, 真空干燥得类白色固体玻玛西尼(I)3.7g, 收率 73.1%; ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.16(t, 3H), 1.62(m, 6H), 2.51(q, 2H), 2.64(s, 3H), 2.68-2.73(m, 4H), 2.83-3.04(m, 4H), 3.52(s, 2H), 4.65(m, 1H), 7.12-7.21(m, 2H), 7.45-7.64(m, 2H), 8.21-8.27(m, 2H), 9.07(s, 1H); 质谱(EI): m/z 507(M+H)。

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。

权 利 要 求 书

1. 一种玻玛西尼中间体, 其特征在于其化学名称为 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑, 化学式如式(II)所示:



2. 根据权利要求 1 所述式(II)所示玻玛西尼中间体, 其特征在于其第一制备方法包括如下步骤: 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛发生第一缩合反应制得 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮; 所述 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮与 N-异丙基乙酰胺在第一卤化剂及第一缚酸剂作用下发生第一脒化反应制得 N-[2,6-二氟-4-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脒; 所述 N-[2,6-二氟-4-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脒在第一碱促进剂作用下发生第一环合反应制得玻玛西尼中间体 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(II)。

3. 根据权利要求 2 所述式(II)所示玻玛西尼中间体的制备方法, 其特征在于: 所述第一缩合反应的原料 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的投料摩尔比为 1:2-6; 所述第一缩合反应的反应温度为 55-180°C; 所述第一缩合反应的溶剂为甲苯、二甲苯、二氧六环、1,2-二氯乙烷、二甲亚砜或 N,N-二甲基甲酰胺。

4. 根据权利要求 2 所述式(II)所示玻玛西尼中间体的制备方法, 其特征在于: 所述第一脒化反应的原料 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮与 N-异丙基乙酰胺的投料摩尔比为 1:1-3; 所述第一脒化反应的第一卤化剂为三氯氧磷、三氯化磷、五氯化磷、三溴化磷、二氯亚砷; 所述第一脒化反应的第一缚酸剂为三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉、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; 所述第一脒化反应的温度为 55-140°C; 所述第一脒化反应的溶剂为甲苯、二甲苯、二氧六环、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜。

5. 根据权利要求 2 所述式(II)所示玻玛西尼中间体的制备方法, 其特征在于: 所述第一环合反应的第一碱促进剂为碳酸铯、碳酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、甲醇钠、乙醇钠、氨基钠或氢化钠; 所述第一环合反应的温度为 100-160°C; 所述第一环合反应的溶剂为甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或二甲亚砜。

6. 根据权利要求 1 所述式(II)所示玻玛西尼中间体, 其特征在于其第二制备方法包括如下步骤: 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酮与 N-异丙基乙酰胺在第二卤化剂及第二缚酸剂作用

权 利 要 求 书

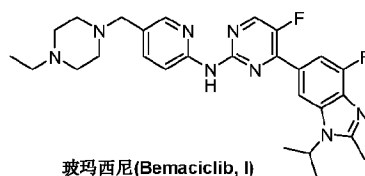
下发生第二脒化反应生成 N-[2,6-二氟-4-(2-氟-乙酰-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脒；所述 N-[2,6-二氟-4-(2-氟-乙酰-1-基)苯基]-N'-异丙基-乙脒在第二碱促进剂作用下发生第二环合反应制得 6-(2-氟-乙酰-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑；所述 6-(2-氟-乙酰-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛进行第二缩合反应制得玻玛西尼中间体 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑(II)。

7. 根据权利要求 6 所述式(II)所示玻玛西尼中间体的制备方法，其特征在于：所述第二脒化反应的原料 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2-氟-乙酰与 N-异丙基乙酰胺的投料摩尔比为 1:1-3；所述第二脒化反应的第二卤化剂为三氯氧磷、三氯化磷、五氯化磷、三溴化磷、二氯亚砷；所述第二脒化反应的第二缚酸剂为三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉、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；所述第二脒化反应的温度为 70-130°C；所述第二脒化反应的溶剂为甲苯、二甲苯、二氧六环、1,2-二氯乙烷或二甲亚砷。

8. 根据权利要求 6 所述式(II)所示玻玛西尼中间体的制备方法，其特征在于：所述第二环合反应的第二碱促进剂为碳酸铯、碳酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、甲醇钠、乙醇钠、氨基钠或氢化钠；所述第二环合反应的温度为 90-140°C；所述第二环合反应的溶剂为甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或二甲亚砷。

9. 根据权利要求 6 所述式(II)所示玻玛西尼中间体的制备方法，其特征在于：所述第二缩合反应的原料 6-(2-氟-乙酰-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的投料摩尔比为 1:2-6；所述第二缩合反应的反应温度为 50-150°C；所述第二缩合反应的溶剂为甲苯、二甲苯、二氧六环、1,2-二氯乙烷、二甲亚砷或 N,N-二甲基甲酰胺。

10. 一种以权利要求 1 至 9 任一项所述式(II)中间体 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑制备玻玛西尼(Bemaciclib, I)的方法，



其制备包括如下步骤：5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-2-氨基吡啶与单氰胺发生脒基化反应生成 N-[5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]硝酸脒；所述 N-[5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]硝酸脒与式(II)中间体 6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑在第三碱促进剂作用下发生第三环合反应制得玻玛西尼(I)。

11. 根据权利要求 10 所述玻玛西尼的制备方法，其特征在于：所述脒基化反应的温度

权 利 要 求 书

50-100°; 所述胍基化反应的溶剂为四氢呋喃、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇或甲苯。

12. 根据权利要求 10 所述玻玛西尼的制备方法, 其特征在于: 所述第三环合反应的原料 N-[5-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]硝酸胍与式(II)中间体 6-(3-N,N-二甲基氨-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑的投料摩尔比为 1:0.5-1.5; 所述第三环合反应的第三碱促进剂为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸铯、甲醇钠或乙醇钠; 所述第三环合反应的温度为 60-130°C; 所述第三环合反应的溶剂为甲苯、乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、正丁醇、异丙醇或叔丁醇。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/070013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 235/08 (2006.01) i; C07D 401/14 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, VEN, CNKI, CAPLUS, REGISTRY: SUZHOU MIRACPHARMA; XU, Xuenong; 2-aminopyrimidine, pyrilamine, dimethylamine 10w crylketone, Bemaciclib, Abemaciclib, LY2835219, +pyrimidinyl+ 5w amine, +benzimidazol+, +guanidine, CAS RN: 1231929-97-7, 1231930-82-7, 1708954-85-1, 1708954-87-3, 1708954-84-0, 1708954-83-9, 1708954-82-8, 1708954-81-7, 1708954-80-6, 1180132-17-5

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	CN 102264725 A (ELI LILLY AND COMPANY), 30 November 2011 (30.11.2011) WO 03030909 A1 (BAYER AG et al.), 17 April 2003 (17.04.2003)	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report 08 April 2016 (08.04.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer SHA, Lei Telephone No.: (86-10) 62084377

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/070013

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/070013

A. 主题的分类

C07D 235/08(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, VEN, CNKI, CAPLUS, REGISTRY: 苏州明锐医药, 许学农, 玻玛西尼, 2-氨基嘧啶, 嘧啶胺, 苯并咪唑, 二甲氮 10w 丙烯酮, 胍, Bemaciclib, Abemaciclib, LY2835219, +pyrimidinyl+ 5w amine, +benzimidazol+, +guanidine, CAS RN: 1231929-97-7, 1231930-82-7, 1708954-85-1, 1708954-87-3, 1708954-84-0, 1708954-83-9, 1708954-82-8, 1708954-81-7, 1708954-80-6, 1180132-17-5.

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
	CN 102264725 A (伊莱利公司) 2011年 11月 30日 (2011 - 11 - 30)	
	WO 03030909 A1 (BAYER AG等) 2003年 4月 17日 (2003 - 04 - 17)	

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

国际检索报告邮寄日期

2016年 4月 8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

沙磊

传真号 (86-10)62019451

电话号码 (86-10)62084377

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/070013

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)