

(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
2019 年 10 月 17 日 (17.10.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/196802 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 233/61 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/081771

(22) 国际申请日: 2019 年 4 月 8 日 (08.04.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810316286.2 2018 年 4 月 10 日 (10.04.2018) CN

(71) 申请人: 安礼特 (上海) 医药科技有限公司 (ARIZEST (SHANGHAI) PHARMATECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国 (上海) 自由贸易试验区张衡路 1999 号 10 幢三层, Shanghai 201203 (CN)。江苏创诺制药有限公司 (JIANGSU ACEBRIGHT PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南通市启东经济开发区滨江精细化工园江风路 3 号, Jiangsu 226200 (CN)。上海创诺医药集团有限公司 (SHANGHAI ACEBRIGHT PHARMACEUTICALS GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国 (上海) 自由贸易试验区张衡路 1479 号 1 幢 206 室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 牛德良 (NIU, Deliang); 中国上海市浦东新区张江高科技园区张衡路 1999 号, Shanghai 201203 (CN)。马伯军 (MA, Bojun); 中国上海市浦东新区张江高科技园区张衡路 1999 号, Shanghai 201203 (CN)。朱占群 (ZHU, Zhanqun); 中国上海市浦东新区张江高科技园区张衡路 1999 号, Shanghai 201203 (CN)。万强 (WAN, Qiang); 中国上海市浦东新区张江高科技园区张衡路 1999 号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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:** CRYSTAL FORM OF 3-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)-5-TRIFLUOROMETHYLANILINE MONOHYDROCHLORIDE AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种 3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺单盐酸盐的晶型及其应用

(57) **Abstract:** The present invention relates to a crystal form of 3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethylaniline monohydrochloride and the use thereof. Specifically, disclosed are a crystal form A of a monohydrochloride anhydrous substance of 3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethylaniline, a method for preparing the crystal form A and the use of the crystal form in the synthesis of nilotinib. The crystal form A of the present invention has good stability and purity, and can be directly used in the preparation and production of nilotinib. The method for preparing nilotinib in the present invention is easy to operate and has a high industrial application value.

(57) **摘要:** 本发明涉及一种 3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺单盐酸盐的晶型及其应用。具体地, 本发明公开了 3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺的单盐酸盐无水物的晶型 A、晶型 A 的制备方法以及该晶型在合成尼洛替尼中的应用。本发明的晶型 A 具有较好的稳定性和纯度, 可直接用于尼洛替尼的制备生产中。本发明的尼洛替尼制备方法操作简便易行, 具有较高的工业应用价值。

WO 2019/196802 A1

一种 3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺单盐酸盐的晶型及其应用

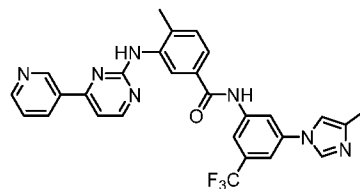
技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及酪氨酸激酶抑制剂尼洛替尼中间体 3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺单盐酸盐无水物的晶型、其制备方法及其用途。

背景技术

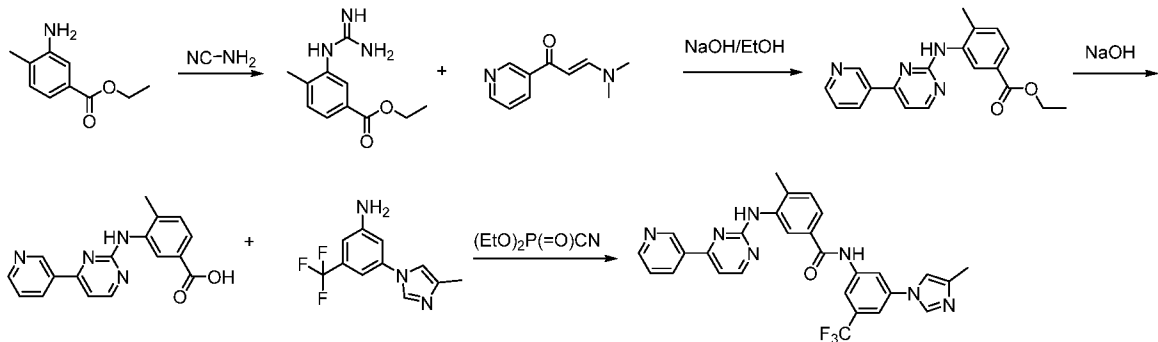
尼洛替尼 (Nilotinib, 商品名 Tasigna) 是一种具有高度选择性的酪氨酸激酶抑制剂，临床上用于治疗对格列卫 (伊马替尼) 耐药的慢性或加速期费城染色体阳性成人慢性粒细胞白血病。

US7169791 首次公开了尼洛替尼的化学结构(式 II)以及其可抑制 bcr-abl 的蛋白质酪氨酸激酶(TK)活性的药用用途。



(II)

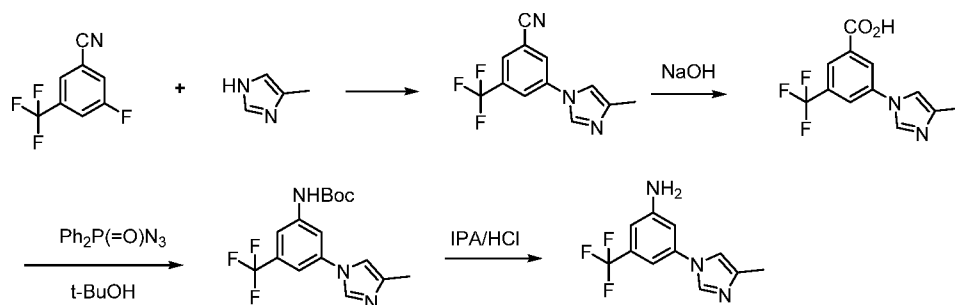
US7169791 还公开了尼洛替尼的合成方法。



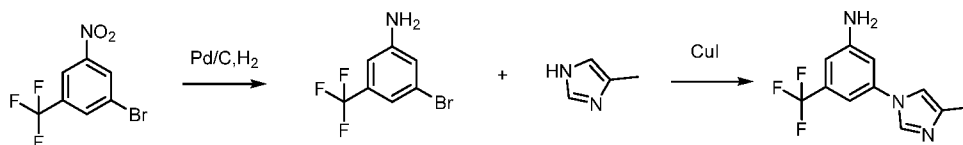
15

US7169791 还描述了尼洛替尼关键中间体 3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺(以下简称尼洛胺)的制备方法。根据专利，该中间体的制备通过 4 步合成反应实现，最后一步采用盐酸脱去氨基酸保护基，反应结束后得到含式 (I) 化合物的反应液，不经分离，向反应液中加入无机碱水溶液对式 (I) 化合物进行游离，得到尼洛胺游离碱，然后再以尼洛胺游离碱的形式参与到尼洛替尼的合成中。

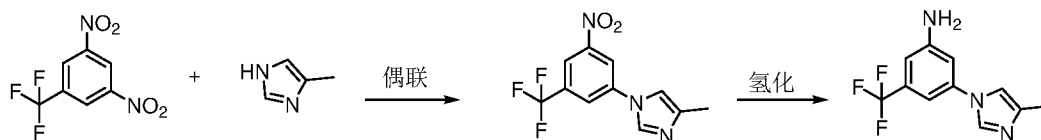
20



WO2006/135640 报道了目前工业化制备中间体尼洛胺的方法：以 1-溴-3-硝基-5-三氟甲基苯为起始原料，经 Pd/C 加氢还原为 3-溴-5-三氟甲基苯胺，再与 4-甲基-1*H*-咪唑通过偶联反应及重结晶得到。



WO2006/135619 报道了以 1, 3-二硝基-5-三氟甲基苯为起始原料，先与 4-甲基-1*H*-咪唑通过偶联反应得到 4-甲基-1-(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)-1*H*-咪唑，再经氢化还原硝基得到尼洛胺的合成方法。同时，为提纯该中间体，专利实施例 2 及例 3 中分别以甲醇/丙酮及甲苯/丙酮为溶剂，加入浓盐酸成盐并降温析晶，过滤所得的湿品不经干燥，直接溶于热甲醇中调碱重结晶去除反应中的杂质。该反应通过成盐，然后中和，再对游离碱重结晶，方可得到合格的产品，操作较为繁琐。



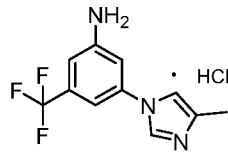
因此，本领域尚需一种操作简便、成本更低的制备尼洛替尼的方法。

发明内容

本发明的目的是提供一种用于操作简便、成本更低的制备尼洛替尼的方法。

本发明的目的还在于提供一种用于制备尼洛替尼的中间体尼洛胺盐酸盐的新晶型及其制备方法。

本发明第一方面提供了一种式 (I) 化合物的晶型 A，其 X-射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.43±0.2°、12.59±0.2°、16.95±0.2°、22.46±0.2°、25.76±0.2°、26.48±0.2° 处有特征峰；



(I)

在另一优选例中，所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图还在 2θ 值为 $6.29\pm 0.2^\circ$ 、 $18.93\pm 0.2^\circ$ 、 $20.55\pm 0.2^\circ$ 、 $29.28\pm 0.2^\circ$ 、 $31.7\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

在另一优选例中，所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图基本如图 1 所示。

5 在另一优选例中，所述晶型 A 加热至 $226\pm 3^\circ\text{C}$ 开始分解。

在另一优选例中，所述晶型 A 的热重分析图基本如图 2 所示。

在另一优选例中，所述晶型 A 为无水物，其水分含量小于 0.50%。

在另一优选例中，所述晶型 A 的水分含量 $\leq 0.3\%$ ；较佳地， $\leq 0.25\%$ 。

本发明第二方面提供了制备第一方面所述的晶型 A 的方法，其包括如下步骤：

10 a) 将 3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺游离碱与盐酸在有机溶剂中混合；

b) 降温，搅拌，获得悬浮液；

c) 过滤，收集固体；

15 d) 在 $50\sim 80^\circ\text{C}$ 及 $10\sim 20\text{mm}$ 汞柱压力下，干燥所得固体至水分 $< 0.5\%$ ，获得式 (I) 化合物的晶型 A。

在另一优选例中，步骤(a)中，混合的温度为 $20\sim 80^\circ\text{C}$ ；较佳地，为 $25\sim 30^\circ\text{C}$ 或 $50\sim 60^\circ\text{C}$ 。

在另一优选例中，步骤(a)中混合得到的混合液为澄清液体。

在另一优选例中，步骤(b)中，所述降温为缓慢降温至 $-25\sim 25^\circ\text{C}$ 。

20 在另一优选例中，步骤(b)中，所述降温过程中在 $10\sim 50^\circ\text{C}$ （优选 $15\sim 20^\circ\text{C}$ 或 $40\sim 45^\circ\text{C}$ ）时析出固体。

在另一优选例中，所述搅拌的时间为 1~10 个小时。

在另一优选例中，步骤(c)中，所述过滤之后还包括用丙酮或甲苯淋洗滤饼。

在另一优选例中，步骤(d)中，所述水分 $\leq 0.25\%$ 。

25 在另一优选例中，所述有机溶剂选自甲醇、甲苯、丙酮中的一种或者两种。

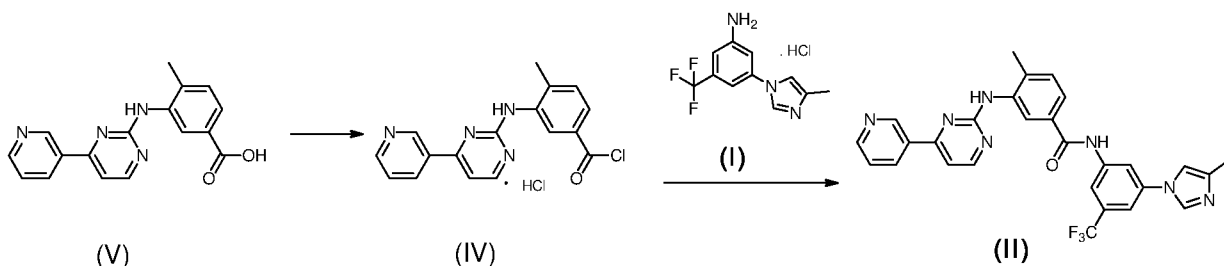
在另一优选例中，所述盐酸为 36%-38% 的浓盐酸，所述盐酸用量为 1.0~1.2 eq。

在另一优选例中，所述盐酸用量为 1.1 eq。

本发明第三方面提供了一种合成尼洛替尼的方法，包括以下步骤：

(1) 将式(V)化合物溶于有机溶剂，加入氯化试剂进行反应，从而形成含式(IV)化合物的混合物；

(2) 向步骤(1)所得的含式(IV)化合物的混合物中加入式(I)化合物进行反应，反应结束后调反应液的 pH 值至 7~14(较佳地，7~12)，从而形成式(II)化合物；



其中，所述式(I)化合物的 X-射线粉末衍射图在 2θ 值为 $8.43\pm 0.2^\circ$ 、 $12.59\pm 0.2^\circ$ 、 $16.95\pm 0.2^\circ$ 、 $22.46\pm 0.2^\circ$ 、 $25.76\pm 0.2^\circ$ 、 $26.48\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

在另一优选例中，所述制备方法包括以下一或多个特征：

- (1) 所述氯化试剂选自氯化亚砷、草酰氯、三氯氧磷；
- (2) 所述有机溶剂为 N-甲基吡咯烷酮；
- (3) 所述氯化试剂的加入温度为 $0-80^\circ\text{C}$ ；
- (4) 所述 pH 值为 $8-14$ ，较佳地，为 $8-10$ ，更佳地，为 $8-9$ 或 $9-10$ 。

在另一优选例中，所述氯化试剂的加入温度为 $25-50^\circ\text{C}$

在另一优选例中，步骤(2)中，调反应液的 pH 值后还包括步骤：将反应液降温至 $25-30^\circ\text{C}$ ，搅拌，过滤，洗涤滤饼，干燥滤饼。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

图 1 显示了 3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺单盐酸盐无水物的晶型 A 的 X 射线粉末衍射图。

图 2 显示了 3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺单盐酸盐无水物的晶型

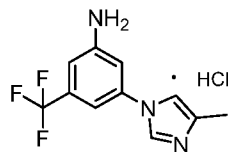
A 的热重分析分析图。

具体实施方式

本发明人通过广泛而深入的研究，意外发现尼洛胺可以单盐酸盐无水物形式用于尼洛替尼化合物的合成，且制备过程中不需要对其盐酸盐形式进行游离。在研究尼洛胺通过在特定有机溶剂中成盐酸盐析晶过程中，过滤后得到的湿品以水合物或溶剂合物形式存在，并具有不同的晶型，湿品经真空加热脱水能够转晶为盐酸盐无水物，该盐酸盐无水物具有良好的稳定性，具有工业化使用价值。在此基础上完成了本发明。

10 本发明中所采用实验方法（如 X-射线粉末衍射图、热重分析图、稳定性测试等）均为本领域常规技术手段，可采用常规方法进行。

本发明中，术语“尼洛胺盐酸盐”、“式（I）化合物”或“3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺单盐酸盐”可以互换使用。



(I)

15

本发明提供了一种式（I）化合物的晶型 A。

本发明提供了一种式（I）化合物的晶型 A 的制备方法，包括如下步骤：

- a) 将 3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺游离碱与盐酸在有机溶剂中混合；
- 20 b) 降温，搅拌，获得悬浮液；
- c) 过滤，收集固体；
- d) 在 50~80°C 及 10~20mm 汞柱压力下，干燥所得固体至水分<0.5%，获得式（I）化合物的晶型 A。

在另一优选例中，所述方法可包括如下步骤：

- 25 a) 将 3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺游离碱溶于有机溶剂中，溶清，然后与盐酸混合；
- b) 降温，搅拌，获得悬浮液；

c) 过滤，收集固体；

d) 在 50~80°C 及 10~20mm 汞柱压力下，干燥所得固体至水分<0.5%，获得式 (I) 化合物的晶型 A。

在另一优选例中，步骤(a)中，混合的温度为 20~80°C；较佳地，为 25~30°C 或 50-60°C。

在另一优选例中，步骤(b)中，所述降温为缓慢降温至-25~25°C。

在另一优选例中，步骤(b)中，所述降温过程中在 10~50°C（优选 15~20°C 或 40~45°C）时析出固体。

在另一优选例中，所述搅拌的时间为 1~10 个小时。

10 在另一优选例中，步骤(c)中，所述过滤之后还包括用丙酮或甲苯淋洗滤饼。

在另一优选例中，步骤(d)中，所述水分≤0.25%。

在另一优选例中，所述有机溶剂选自甲醇、甲苯、丙酮中的一种或者两种。

在另一优选例中，所述盐酸为 36%-38%的浓盐酸，所述盐酸用量为 1.0~1.2 eq；较佳地，为 1.1 eq。

15

本发明的主要优点在于：

(1) 本发明提供了一种尼洛胺盐酸盐晶型 A 及其制备方法。

(2) 相对于现有技术，本发明提供的尼洛胺盐酸盐晶型 A 为无水物，具有较好的稳定性及纯度，可直接用于尼洛替尼的制备。

20 (3) 本发明提供了一种尼洛替尼的制备方法，采用尼洛胺盐酸盐无水物（晶型 A）直接进行缩合反应，避免了尼洛胺盐酸盐游离后再重结晶的繁琐操作，提高了产品收率和生产效率，降低了生产成本，具有重要的工业应用价值。

25 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

本发明所述的 X-射线粉末衍射图是在 Bruker D2 Phaser X-射线粉末衍射仪上采集，仪器参数如下：

射线：单色 Cu-K α 射线($\lambda=1.5418$)

扫描方式： $\theta/2\theta$

5 扫描范围：2~50°

电压：30KV

电流：10mA

本发明所述的热重分析图是在 TA 公司 TGA55 型热重分析仪上采集，仪器参数如下：

10 升温速率：10.0°C /min

温度范围：30~320°C

氮气流速：40 mL/min

本发明所述的水分是 Metrohm 公司 870 型 *Karl-Fisher* Titrator 库伦法水分滴定仪上采集的。

15

实施例 1：尼洛胺盐酸盐的制备

将 3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺游离碱（12.0 g，50 mmol，纯度 88.5%）溶于甲醇（54 mL）及丙酮(270 mL)混合溶剂中，搅拌溶清。25-30°C 下，加入浓盐酸(5.43 g，55 mmol)。缓慢降温，约 15~20°C 析出固体，降温至-10~-5°C 搅拌 2 小时，过滤，并用冷的丙酮淋洗滤饼，湿品于 80°C 及 10~20mm 汞柱压力下干燥至恒重，得到盐酸盐晶型 A 固体 11g，水分 0.19%，纯度 99.69%。其 X 射线粉末衍射图如图 1 所示；其热重分析图如图 2 所示。

20

实施例 2：尼洛胺盐酸盐的制备

25 将 3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺游离碱（12.0 g，50 mmol，纯度 88.5%）溶于甲苯（54 mL）及丙酮(270 mL)混合溶剂中，搅拌升温至 50-60°C。加入浓盐酸(5.43 g，55 mmol)。缓慢降温，约 40°C 析出固体，降温至 15~20°C 搅拌 2 小时，过滤，并用冷的丙酮淋洗滤饼，湿品于 70°C 及 10~20mm 汞柱压力下干燥至恒重，得到盐酸盐晶型 A 固体 11.5g，水分 0.23%，纯度 99.76%。其 X 射

线粉末衍射图基本如图 1 所示；其热重分析分析图基本如图 2 所示。

实施例 3：尼洛胺盐酸盐的制备

将 3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺游离碱（80.0 g，0.33 mol，纯度 88.5%）溶于甲醇（0.32 L）及甲苯（1.28 L）混合溶剂中，搅拌升温至 50-60°C 溶清。加入浓盐酸（32 g，0.33 mmol）。缓慢降温，约 45°C 析出固体，降温至 0~5°C 搅拌 3 小时，过滤，并用冷的甲苯淋洗滤饼，湿品于 65~70°C 及 10~20mm 汞柱压力下干燥至恒重，得到盐酸盐晶型 A 固体 93 g，水分 0.18%，纯度 99.84%。其 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示；其热重分析分析图基本如图 2 所示。

10

可见，本发明制备的晶型 A 纯度均不低于 99.50%。

实施例 4：尼洛替尼的制备

将 4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]苯甲酸（10 g，32.64mmol）及干燥 N-甲基吡咯烷酮（50mL）加入反应瓶中，升温至 45~50°C，加入氯化亚砷（7.77g，65.2mmol）搅拌 2h；加入实施例 1 所得的 3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺单盐酸盐（10g，35.90mmol，水分 0.19%），继续搅拌 2h；滴加 2M 氢氧化钠水溶液调节 pH=8~9，降温至 25~30°C 搅拌 2h，过滤，清水洗涤滤饼，干燥滤饼得到黄色固体 14.7g，收率 85%，纯度 99.83%。

20

可见，采用本发明制备的尼洛胺盐酸盐晶型 A 来制备尼洛替尼，操作十分简便，无需先将盐酸盐游离为碱，而且制得的尼洛替尼收率（高于 75%）和纯度（高于 99%）均很高，基本上可直接用于成药，极大地简化了生产步骤，降低了生产成本。

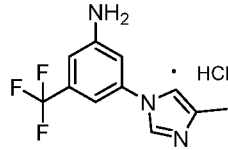
25

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

30

权 利 要 求

1. 一种式 (I) 化合物的晶型 A, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.43±0.2°、12.59±0.2°、16.95±0.2°、22.46±0.2°、25.76±0.2°、26.48±0.2°处有特征峰;



(I)

2. 如权利要求 1 所述的晶型 A, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图还在 2θ 值为 6.29±0.2°、18.93±0.2°、20.55±0.2°、29.28±0.2°、31.7±0.2°处有特征峰。

3. 如权利要求 1 所述的晶型 A, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图基本如图 1 所示。

4. 如权利要求 1 所述的晶型 A, 其特征在于, 所述晶型 A 加热至 226±3°C 开始分解。

5. 如权利要求 1 所述的晶型 A, 其特征在于, 所述晶型 A 为无水物, 其水分含量小于 0.50%。

6. 制备根据权利要求 1~5 任意一项所述的晶型 A 的方法, 其特征在于, 其包括如下步骤:

a) 将 3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺游离碱与盐酸在有机溶剂中混合;

b) 降温, 搅拌, 获得悬浮液;

c) 过滤, 收集固体;

d) 在 50~80°C 及 10~20mm 汞柱压力下, 干燥所得固体至水分<0.5%, 获得式 (I) 化合物的晶型 A。

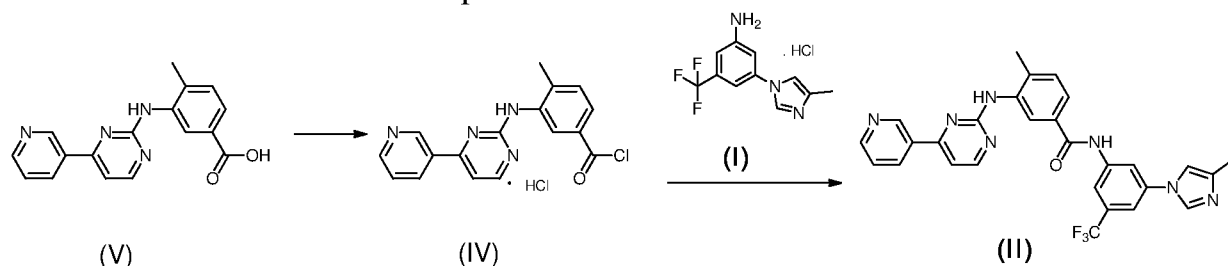
7. 如权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于, 所述有机溶剂选自甲醇、甲苯、丙酮中的一种或者两种。

8. 如权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于, 所述盐酸为 36%-38%的浓盐酸, 所述盐酸用量为 1.0~1.2 eq。

9. 一种合成尼洛替尼的方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

(1) 将式(V)化合物溶于有机溶剂, 加入氯化试剂进行反应, 从而形成含式(IV)化合物的混合物;

(2) 向步骤(1)所得的含式(IV)化合物的混合物中加入式(I)化合物进行反应, 反应结束后调反应液的 pH 值至 7~14, 从而形成式(II)化合物;



其中, 所述式(I)化合物的 X-射线粉末衍射图在 2θ 值为 $8.43\pm 0.2^\circ$ 、 $12.59\pm 0.2^\circ$ 、 $16.95\pm 0.2^\circ$ 、 $22.46\pm 0.2^\circ$ 、 $25.76\pm 0.2^\circ$ 、 $26.48\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于, 所述制备方法包括以下一或多个特征:

- 10
- (1) 所述氯化试剂选自氯化亚砷、草酰氯、三氯氧磷;
 - (2) 所述有机溶剂为 N-甲基吡咯烷酮;
 - (3) 所述氯化试剂的加入温度为 $0-80^\circ\text{C}$;
 - (4) 所述 pH 值为 8~14。

15

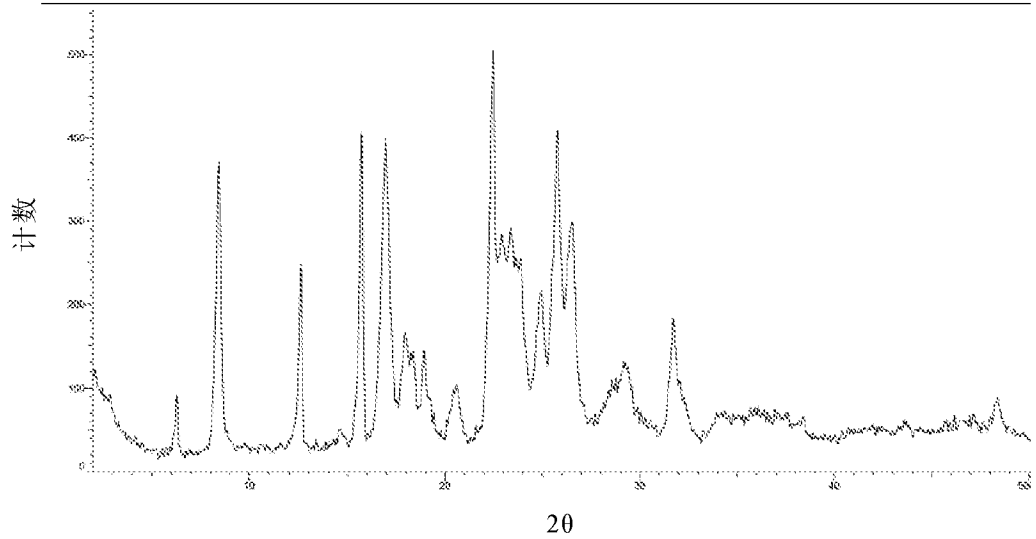


图 1

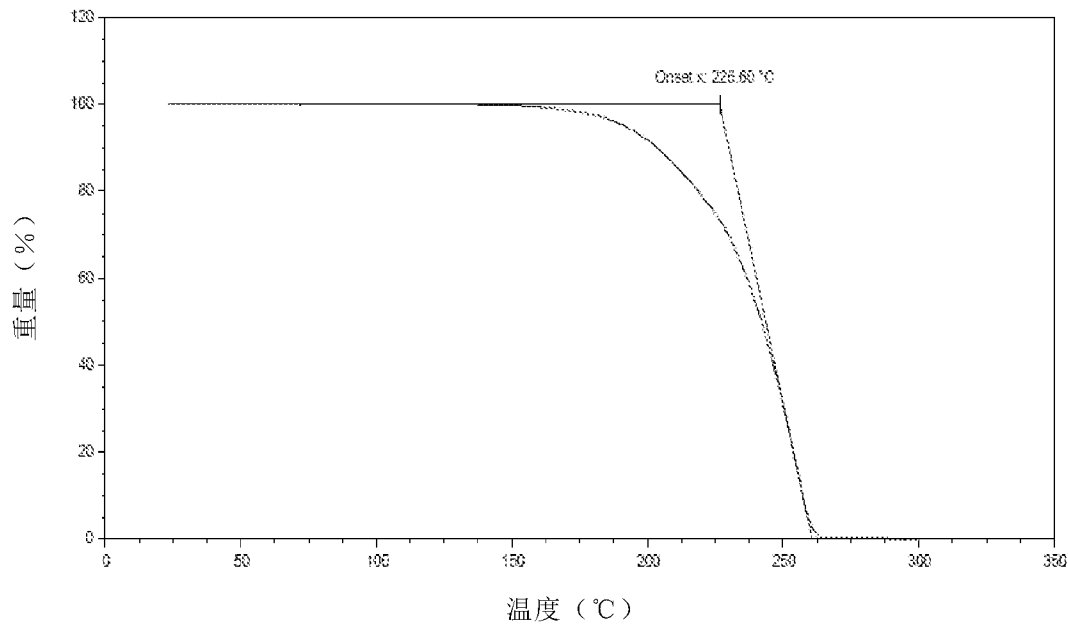


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/081771

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 233/61(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)

CNKI, CNABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS, CASREACT: 尼罗替尼, 尼洛胺, 晶型, 晶, 中间体, nilotinib, tasigna, intermediate, crystal, crystalline, structural search and equation search according to formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101189212 A (NOVARTIS AG) 28 May 2008 (2008-05-28) see description, pages 20 and 21, embodiment 2	1-8
Y	WO 2010009402 A2 (TEVA PHARMA ET AL.) 21 January 2010 (2010-01-21) see description, page 27, equation 27	9, 10
Y	CN 101189212 A (NOVARTIS AG) 28 May 2008 (2008-05-28) see description, page 53, embodiment 69 and pages 64 and 65, embodiment 91	9, 10
A	CN 102321073 A (XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY) 18 January 2012 (2012-01-18) entire document	1-10
PX	CN 108530364 A (JIANGSU ACEBRIGHT PHARMACEUTICALS CO., LTD.; ACEBRIGHT SHANGHAI MEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD.; SHANGHAI ACEBRIGHT PHARMACEUTICALS GROUP CO., LTD.) 14 September 2018 (2018-09-14) claims	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“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

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 2019

Date of mailing of the international search report

03 July 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**National Intellectual Property Administration, PRC (ISA/
CN)**
**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/081771

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101189212	A	28 May 2008	JO	2758	B1	15 March 2014
				TW	200716563	A	01 May 2007
				CA	2886482	A1	21 December 2006
				DK	2292607	T3	30 June 2014
				CA	2611280	A1	21 December 2006
				CN	102180836	B	21 November 2012
				CN	102174021	A	07 September 2011
				PE	01092007	A1	02 April 2007
				CA	2886482	C	05 September 2017
				US	2010280257	A1	04 November 2010
				GT	200600202A	A	09 June 2014
				MY	146795	A	28 September 2012
				US	8008504	B2	30 August 2011
				CN	102180836	A	14 September 2011
				CN	102180796	A	14 September 2011
				ES	2558696	T3	08 February 2016
				CA	2833394	A1	21 December 2006
				AU	2006258050	A1	21 December 2006
				AU	2010241374	A1	02 December 2010
				IN	8588DEN2014	A	10 July 2015
				JP	2013035855	A	21 February 2013
				PT	2266961	E	05 February 2016
				WO	2006135640	A3	02 August 2007
				CA	2611280	C	28 January 2014
				PT	1896426	E	12 April 2012
				SI	EP2292607	T1	30 September 2014
				KR	101249199	B1	03 April 2013
				SI	EP2266961	T1	29 February 2016
				EP	2266961	B1	21 October 2015
				WO	2006135640	A2	21 December 2006
				CN	102174019	B	13 February 2013
				EP	1896426	B1	11 January 2012
				EP	2292607	B1	09 April 2014
				US	7781597	B2	24 August 2010
				PT	2292607	E	24 June 2014
				AU	2011201044	A1	31 March 2011
				CN	102174019	A	07 September 2011
				KR	20080014010	A	13 February 2008
				MX	2007015609	A	25 February 2008
				PE	07162010	A1	25 October 2010
				ES	2380489	T8	22 June 2012
				CN	102174020	B	07 November 2012
				AU	2010241374	B2	03 November 2011
				AU	2006258050	B2	09 December 2010
				CN	101189212	B	18 May 2011
				KR	101283109	B1	05 July 2013
				RU	2007148238	A	20 July 2009
				RU	2446162	C2	27 March 2012
				CA	2833394	C	29 March 2016
WO	2010009402	A2	21 January 2010	EP	2305667	A3	11 May 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/081771

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				WO 2010009402 A9	17 June 2010
				US 2010016590 A1	21 January 2010
				WO 2010009402 A3	26 August 2010
				EP 2305667 A2	06 April 2011
CN	102321073	A	18 January 2012	None	
CN	108530364	A	14 September 2018	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/081771

A. 主题的分类

C07D 233/61(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))

CNKI, CNABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS, CASREACT; 尼罗替尼, 尼洛胺, 晶型, 晶, 中间体, nilotinib, tasigna, intermediate, crystal, crystalline, 根据式(I)进行的结构和反应式检索

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
X	CN 101189212 A (诺瓦提斯公司) 2008年 5月 28日 (2008 - 05 - 28) 参见说明书20-21页实施例2	1-8
Y	WO 2010009402 A2 (TEVA PHARMA等) 2010年 1月 21日 (2010 - 01 - 21) 参见说明书第27页反应式	9-10
Y	CN 101189212 A (诺瓦提斯公司) 2008年 5月 28日 (2008 - 05 - 28) 参见说明书53页实施例69和第64-65页实施例91	9-10
A	CN 102321073 A (西安交通大学) 2012年 1月 18日 (2012 - 01 - 18) 全文	1-10
PX	CN 108530364 A (江苏创诺制药有限公司 安礼特上海医药科技有限公司 上海创诺医药集团有限公司) 2018年 9月 14日 (2018 - 09 - 14) 权利要求书	1-10

☐ 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

2019年 6月 24日

国际检索报告邮寄日期

2019年 7月 3日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

王少华

电话号码 62086353

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/081771

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)
CN	101189212	A	2008年 5月 28日	JO	2758	B1	2014年 3月 15日
				TW	200716563	A	2007年 5月 1日
				CA	2886482	A1	2006年 12月 21日
				DK	2292607	T3	2014年 6月 30日
				CA	2611280	A1	2006年 12月 21日
				CN	102180836	B	2012年 11月 21日
				CN	102174021	A	2011年 9月 7日
				PE	01092007	A1	2007年 4月 2日
				CA	2886482	C	2017年 9月 5日
				US	2010280257	A1	2010年 11月 4日
				GT	200600202A	A	2014年 6月 9日
				MY	146795	A	2012年 9月 28日
				US	8008504	B2	2011年 8月 30日
				CN	102180836	A	2011年 9月 14日
				CN	102180796	A	2011年 9月 14日
				ES	2558696	T3	2016年 2月 8日
				CA	2833394	A1	2006年 12月 21日
				AU	2006258050	A1	2006年 12月 21日
				AU	2010241374	A1	2010年 12月 2日
				IN	8588DEN2014	A	2015年 7月 10日
				JP	2013035855	A	2013年 2月 21日
				PT	2266961	E	2016年 2月 5日
				WO	2006135640	A3	2007年 8月 2日
				CA	2611280	C	2014年 1月 28日
				PT	1896426	E	2012年 4月 12日
				SI	EP2292607	T1	2014年 9月 30日
				KR	101249199	B1	2013年 4月 3日
				SI	EP2266961	T1	2016年 2月 29日
				EP	2266961	B1	2015年 10月 21日
				WO	2006135640	A2	2006年 12月 21日
				CN	102174019	B	2013年 2月 13日
				EP	1896426	B1	2012年 1月 11日
				EP	2292607	B1	2014年 4月 9日
				US	7781597	B2	2010年 8月 24日
				PT	2292607	E	2014年 6月 24日
				AU	2011201044	A1	2011年 3月 31日
				CN	102174019	A	2011年 9月 7日
				KR	20080014010	A	2008年 2月 13日
				MX	2007015609	A	2008年 2月 25日
				PE	07162010	A1	2010年 10月 25日
				ES	2380489	T8	2012年 6月 22日
				CN	102174020	B	2012年 11月 7日
				AU	2010241374	B2	2011年 11月 3日
				AU	2006258050	B2	2010年 12月 9日
				CN	101189212	B	2011年 5月 18日
				KR	101283109	B1	2013年 7月 5日
				RU	2007148238	A	2009年 7月 20日
				RU	2446162	C2	2012年 3月 27日
				CA	2833394	C	2016年 3月 29日
WO	2010009402	A2	2010年 1月 21日	EP	2305667	A3	2011年 5月 11日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/081771

检索报告引用的专利文件				同族专利			公布日 (年/月/日)
				WO	2010009402	A9	2010年 6月 17日
				US	2010016590	A1	2010年 1月 21日
				WO	2010009402	A3	2010年 8月 26日
				EP	2305667	A2	2011年 4月 6日
CN	102321073	A	2012年 1月 18日	无			
CN	108530364	A	2018年 9月 14日	无			