



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104910049 B

(45) 授权公告日 2016.06.29

(21) 申请号 201510332787.6

(22) 申请日 2015.06.16

(73) 专利权人 苏州明锐医药科技有限公司

地址 215000 江苏省苏州市工业园区联丰商业广场1幢1305室

(72) 发明人 许学农

(74) 专利代理机构 苏州慧通知识产权代理事务所

(普通合伙) 32239

代理人 丁秀华

(51) Int. Cl.

C07C 279/18(2006.01)

C07C 277/08(2006.01)

C07C 403/04(2006.01)

(56) 对比文件

US 20010056123 A1, 2001.12.27,

CN 101636081 A, 2010.01.27,

WO 2013014448 A1, 2013.01.31,

Richard A. Ward et al. Structure- and Reactivity-Based Development of Covalent

Inhibitors of the Activating and Gatekeeper Mutant Forms of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). 《J. Med. Chem》. 2013, 第56卷 (第17期),

M. Raymond V. Finlay et al. Discovery of a Potent and Selective EGFR Inhibitor (AZD9291) of Both Sensitizing and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild Type Form of the Receptor. 《J. Med. Chem》. 2014, 第57卷 (第20期),

王海燕等. 新型吡啶2,3-双加氧酶抑制剂对小鼠肺癌细胞系的体外影响. 《青海医学院学报》. 2013, 第34卷 (第2期),

审查员 陆悠玲

权利要求书2页 说明书6页

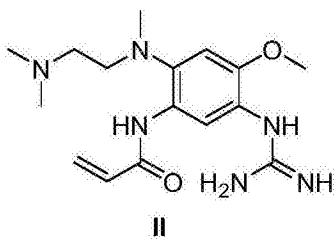
(54) 发明名称

AZD9291 中间体及其制备方法

(57) 摘要

本发明揭示了一种可用于制备 AZD9291(I) 的中间体 N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺 (II) 及其制备方法。其制备步骤包括:以 2-氟-4-甲氧基苯胺为起始原料,经酰胺化、取代、硝化、还原和胍基化反应制得 N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺 (II)。本发明还揭示了一种通过式 II 化合物与 (2E)-3-二甲基氨基-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-丙烯-1-酮 (III) 经环合反应制备 AZD9291(I) 的方法。该制备方法原料易得,工艺简洁,经济环保,适合工业化生产。

1. 一种如式II所示的化合物N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺



2. 如权利要求1所述式II化合物的制备方法,其特征在于其制备方法包括如下步骤:2-氟-4-甲氧基苯胺与丙烯酰氯在缚酸剂存在下发生酰胺化反应制得N-(2-氟-4-甲氧基)苯基-2-丙烯酰胺,所得N-(2-氟-4-甲氧基)苯基-2-丙烯酰胺与 N^1, N^1, N^2 -三甲基-1,2-乙二胺在碱促进剂作用下发生取代反应制得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基]苯基-2-丙烯酰胺,N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基]苯基-2-丙烯酰胺经硝化反应制得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-硝基]苯基-2-丙烯酰胺,所得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-硝基]苯基-2-丙烯酰胺经硝基还原反应制得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-氨基]苯基-2-丙烯酰胺,所得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-氨基]苯基-2-丙烯酰胺经胍基化反应制得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺。

3. 如权利要求2所述式II化合物的制备方法,其特征在于所述酰胺化反应的缚酸剂为三乙胺、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯、叔丁醇钾或叔丁醇钠。

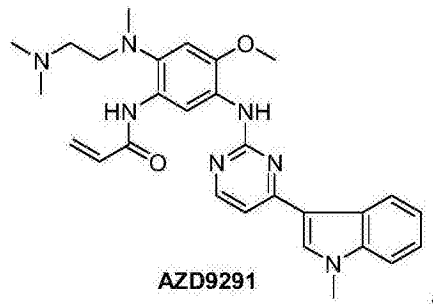
4. 如权利要求2所述式II化合物的制备方法,其特征在于所述取代反应的碱促进剂为三乙胺、吡啶、N-甲基吗啡啉、二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、三乙烯二胺、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯或四甲基乙二胺。

5. 如权利要求2所述式II化合物的制备方法,其特征在于所述硝化反应的硝化剂为硝酸或硝酸钾。

6. 如权利要求2所述式II化合物的制备方法,其特征在于所述硝基还原反应的还原剂为铁、锌、镁、保险粉、水合肼或氢气;而催化剂为三氯化铁、活性炭、钨碳、或氢氧化钨碳。

7. 如权利要求2所述式II化合物的制备方法,其特征在于所述胍基化反应的胍基化试剂为单氰胺。

8. 如权利要求1所述式II化合物的用途,其特征在于式II化合物与(2E)-3-二甲基氨基-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-丙烯-1-酮在催化剂氢化钠、氢化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯作用下发生环合反应制得AZD9291



9. 如权利要求8所述式II化合物的用途,其特征在于所述环合反应原料N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺和(2E)-3-二甲基氨基-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-丙烯-1-酮的投料摩尔比为1:0.5-1.5。

10. 如权利要求8所述式II化合物的用途,其特征在于所述环合反应的温度为50-150℃;所述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、正丁醇、异丁醇或叔丁醇。

AZD9291 中间体及其制备方法

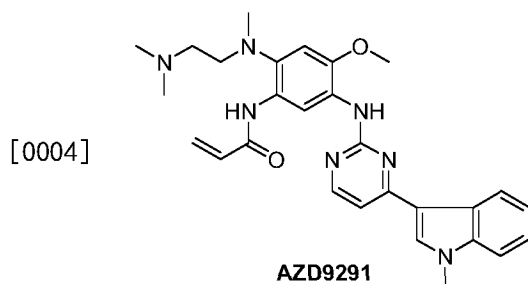
技术领域

[0001] 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,特别涉及一种可能用于非小细胞肺癌(NSCLC)治疗药物AZD9291的制备方法。

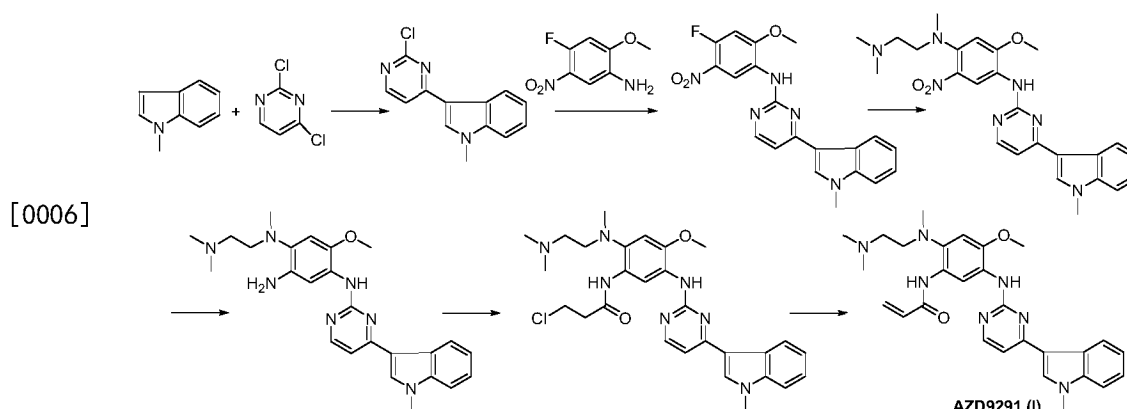
背景技术

[0002] AZD9291是由英国阿斯利康(AstraZeneca)公司开发的一种第三代不可逆表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,可用于激活抗性突变的EGFR。AZD9291于2014年4月被美国食品药品监督管理局(FDA)授予“突破性治疗药物”资格,该药为口服药,针对第一代EGFR靶向药物的缺点进行了改进,因此诸如腹泻、皮疹等副作用都比第一代EGFR靶向药物少。2014年美国临床肿瘤学会(ASCO)年度会议报道的经第一代EGFR靶向药物治疗后病情进展的T790M突变人群接受AZD9291治疗的疗效是66%。其中,接受AZD9291的突变阳性患者总体疾病控制率为94%。

[0003] AZD9291的化学名为:N-{2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]氨基]苯基]-2-丙烯酰胺,其结构式为:

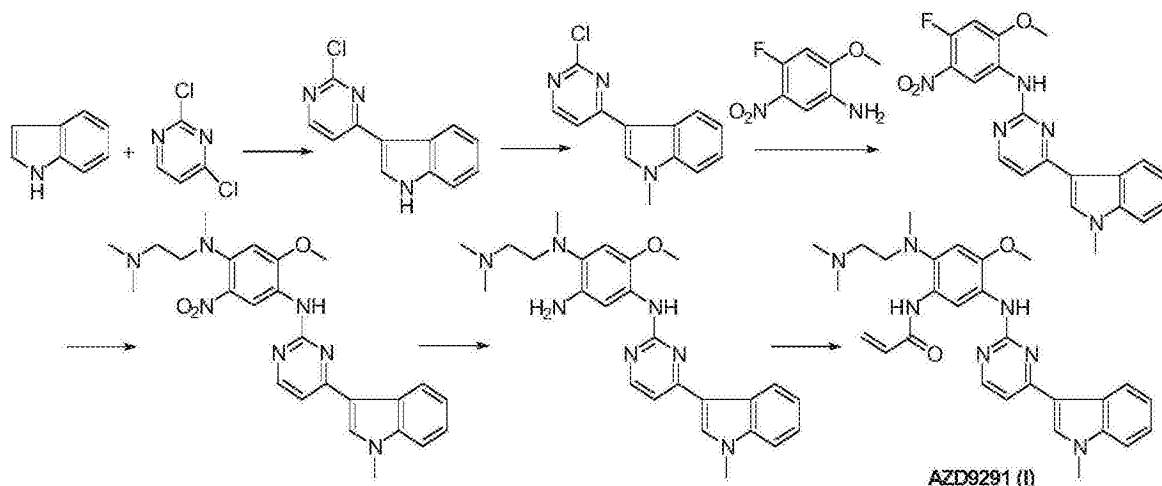


[0005] 国际专利W02013014448报道了AZD9291的合成方法,其制备步骤包括吡啶衍生物与二氯嘧啶的偶联、与苯胺衍生物的取代、氟化物母环与取代乙二胺的缩合、硝基的还原、酰胺化以及还原脱氢等步骤制得AZD9291(I)。



[0007] 另外,文献J. Med. Chem, 2013, 56, pp 7025-7048和2014, 57, pp 8249-8267对上述合成路线进行了部分改进和优化,其改进和优化主要体现在两个方面:一是吡啶的N-甲基化反应顺序,将甲基化反应置于3-位偶联反应之后;二是对酰胺化反应进行了改良,直接选用烯丙基酰氯为酰化剂,简化了反应过程,提高了反应收率。

[0008]



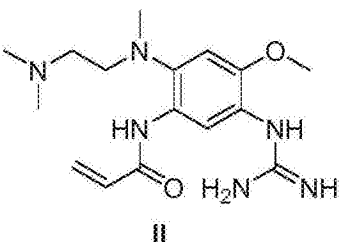
[0009] 分析现已公开的AZD9291的制备方法,其基本思路均是依次通过成吡啶环的3-位偶联接入嘧啶环,再依次通过嘧啶环上的取代、还原、酰胺化等反应,实现侧链的官能团转化,从而制得目标化合物。这些方法存在原料难得、步骤较多及成本较高等缺陷。虽然有文献报道对吡啶的N-甲基化及酰胺化反应等反应进行了优化,但仍然只是局部反应的优化,其核心反应路线还是通过起始物料的官能团的逐步累加来实现制备的,显然,这样的合成思路不符合现代绿色化学关于原子经济学的理念。

[0010] 针对现存的工艺缺陷,开发出工艺简洁、经济环保且质量上乘的制备技术,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。

发明内容

[0011] 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AZD9291(I)的制备方法。

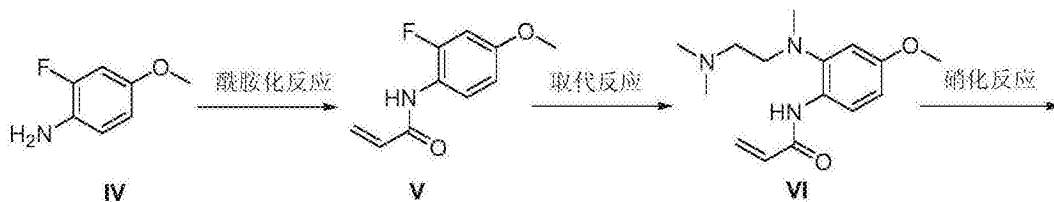
[0012] 为实现上述发明目的,本发明设计并制备了如式II所示的化合物N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺,



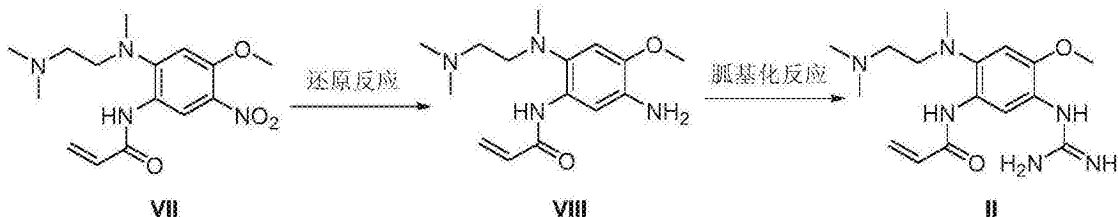
[0013]

[0014] 其制备方法包括如下步骤:2-氟-4-甲氧基苯胺(IV)与丙烯酰氯在缚酸剂存在下发生酰胺化反应制得N-(2-氟-4-甲氧基)苯基-2-丙烯酰胺(V),所得N-(2-氟-4-甲氧基)苯基-2-丙烯酰胺(V)与N¹,N¹,N²-三甲基-1,2-乙二胺在碱促进剂作用下发生取代反应制得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基]苯基-2-丙烯酰胺(VI),N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基]苯基-2-丙烯酰胺(VI)经硝化反应制得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-硝基]苯基-2-丙烯酰胺(VII),所得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-硝基]苯基-2-丙烯酰胺(VII)经硝基还原反应制

得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-氨基]苯基-2-丙烯酰胺(VIII),所得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-氨基]苯基-2-丙烯酰胺(VIII)经胍基化反应制得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺(II)。



[0015]



[0016] 所述酰胺化反应的缚酸剂为三乙胺、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯、叔丁醇钾或叔丁醇钠,优选三乙胺或碳酸钾。

[0017] 所述酰胺化反应的温度为-25至25℃,优选0-25℃;溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、甲苯、四氢呋喃、碳酸二甲酯或二氧六环,优选二氯甲烷或四氢呋喃。

[0018] 所述取代反应的碱促进剂为三乙胺、吡啶、N-甲基吗啡啉、二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、三乙烯二胺、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯或四甲基乙二胺,优选二异丙基乙胺或四甲基乙二胺。

[0019] 所述取代反应的温度为85-95℃。

[0020] 所述取代反应的溶剂为N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺。

[0021] 所述硝化反应的硝化剂为硝酸或硝酸钾。

[0022] 所述硝基还原反应的还原剂为铁、锌、镁、保险粉、水合肼或氢气。

[0023] 所述硝基还原反应的还原剂为水合肼时,采用三氯化铁和活性炭为催化剂。

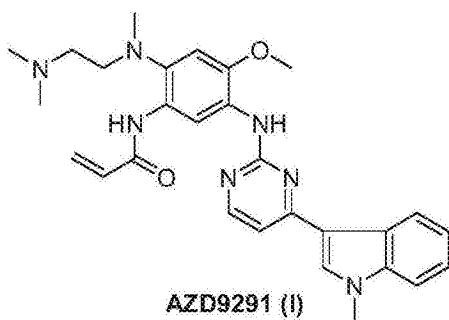
[0024] 所述硝基还原反应的还原剂为氢气时,采用钨/碳、氢氧化钨/碳或雷尼镍为催化剂。

[0025] 所述胍基化反应的胍基化试剂为单氰胺。

[0026] 所述胍基化反应的温度为85-95℃,溶剂为正丁醇。

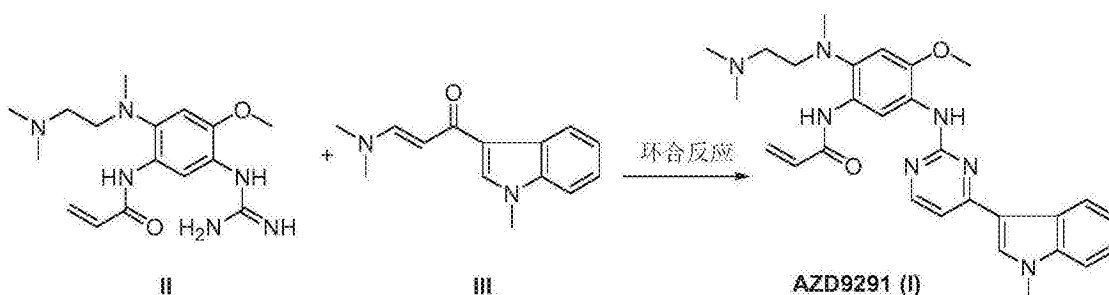
[0027] 本发明还提供了利用中间体N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺(II)和(2E)-3-二甲基氨基-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-丙烯-1-酮(III)制备AZD9291(I)的方法,

[0028]



[0029] 其制备步骤包括：N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺(II)和(2E)-3-二甲基氨基-1-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-2-丙烯-1-酮(III)在催化剂作用下发生环合反应制得AZD9291(I)。

[0030]



[0031] 其中,所述环合反应原料N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺(II)和(2E)-3-二甲基氨基-1-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-2-丙烯-1-酮(III)的投料摩尔比为1:0.5-1.5优选1:1.1-1.3。

[0032] 所述环合反应的催化剂为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,优选氢氧化钠或甲醇钠。

[0033] 所述环合反应的温度为50-150℃,优选95-105℃。

[0034] 所述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、正丁醇、异丁醇或叔丁醇,优选N,N-二甲基甲酰胺或正丁醇。

[0035] 相比于现有技术,本发明所涉及的AZD9291(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

[0036] 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说明。其中原料2-氟-4-甲氧基苯胺(IV)的制备可参见文献Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,20(12),3526-3529;2010或Synthesis,(11),1599-1603;1998对相同化合物的制备;原料(2E)-3-二甲基氨基-1-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-2-丙烯-1-酮(III)的制备可参见文献Tetrahedron,63(41),10169-10176;2007和Journal of Organic Chemistry,80(9),4722-4728;2015对相同化合物的制备方法;N¹,N¹,N²-三甲基-1,2-乙二胺的制备可参考文献Journal of Medicinal Chemistry,35(1),38-47;1992和Journal of Materials Chemistry B:Materials for Biology and Medicine,2(25),3915-3918;2014对相同化合物的制备方法。

[0037] 实施例一:

[0038] 于反应瓶中加入2-氟-4-甲氧基苯胺(IV)(14.1g,0.1mol)、三乙胺(12g,0.12mol)

和二氯甲烷150mL,冰浴冷却至0-5℃,搅拌下滴加丙烯酰氯(13.6g,0.15mol),滴毕,升至室温,继续反应3-5小时,TLC检测反应结束。加入甲醇10mL淬灭反应,用饱和碳酸氢钠溶液100mL洗涤反应液,无水硫酸钠干燥。减压回收溶剂,残余物正己烷重结晶,真空干燥得白色固体N-(2-氟-4-甲氧基)苯基-2-丙烯酰胺(V)15.9g,收率81.5%;EI-MS m/z:196[M+H]⁺。

[0039] 实施例二:

[0040] 于反应瓶中加入N-(2-氟-4-甲氧基)苯基-2-丙烯酰胺(V)(9.75g,0.05mol)、N¹,N¹,N²-三甲基-1,2-乙二胺(6.12g,0.06mol)和N,N-二甲基乙酰胺(100mL),室温下滴加碱促进剂二异丙基乙胺(10.1g,0.08mol),滴加完备后升温至85-95℃,继续反应3-5小时,TLC检测反应结束。冷却,加入水50mL,搅拌结晶,滤饼用冷水洗涤,干燥得浅黄色固体N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基]苯基-2-丙烯酰胺(VI)12.0g,收率86.6%;EI-MS m/z:278[M+H]⁺。

[0041] 实施例三:

[0042] 冰浴冷却下,于反应瓶中加入N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基]苯基-2-丙烯酰胺(VI)(6.9g,25mmol)和质量浓度为98%的硫酸20mL,保持体系温度为5-10℃。搅拌至固体全部溶解,分批加入硝酸钾(2.5g,25mmol),加毕,升至室温,搅拌12反应小时,TLC检测反应完成。将反应液倾入100mL冰水中,用二氯甲烷萃取3次,合并有机相,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩,乙酸乙酯和正己烷(1:2)重结晶,得橙黄色固体N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-硝基]苯基-2-丙烯酰胺(VII)5.9g,收率73.1%,EI-MS m/z:323[M+H]⁺,¹H NMR(DMSO-d₆)δ2.15(s,6H),2.46(t,2H),2.85(s,3H),3.25(t,2H),3.94(s,3H),5.70(dd,1H),6.22(dd,1H),6.40(dd,1H),7.01(s,1H),7.06(d,1H),7.36(d,1H)。

[0043] 实施例四:

[0044] 于反应瓶中加入N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-硝基]苯基-2-丙烯酰胺(VII)(3.2g,10mmol)、三氯化铁(0.27g,1mmol)、活性炭0.4g和乙醇50mL,室温下滴加80%水合肼(1.25g,20mmol),加毕后,升温至50-60℃,反应3-4小时,过滤,浓缩去除乙醇,残余物用异丙醚重结晶得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-氨基]苯基-2-丙烯酰胺(VIII)2.5g,收率85.6%;质谱(EI):EI-MS m/z:293[M+H]⁺,¹H NMR(DMSO-d₆)δ2.17(s,6H),2.38(t,2H),2.66(s,3H),2.92(t,2H),3.90(s,3H),4.58(brs,2H),5.71(dd,1H),6.23(dd,1H),6.41(dd,1H),6.99(s,1H),7.03(d,1H),7.45(d,1H)。

[0045] 实施例五:

[0046] 于氢化反应器中加入N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-硝基]苯基-2-丙烯酰胺(VII)(3.2g,10mmol)、10%钨碳(0.16g,5%w/w)和乙醇100mL,室温常压下通入氢气,反应24-36小时至不再吸氢。过滤,回收催化剂,浓缩去除乙醇,残余物用异丙醚重结晶得N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-氨基]苯基-2-丙烯酰胺(VIII)2.65g,收率90.8%;质谱(EI):EI-MS m/z:293[M+H]⁺,¹H NMR(DMSO-d₆)δ2.17(s,6H),2.38(t,2H),2.66(s,3H),2.92(t,2H),3.90(s,3H),4.58(brs,2H),5.71(dd,1H),6.23(dd,1H),6.41(dd,1H),6.99(s,1H),7.03(d,1H),7.45(d,1H)。

[0047] 实施例六:

[0048] 于反应瓶中加入N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-氨基]苯

基-2-丙烯酰胺(VIII)(2.9g,10mmol)、质量浓度为50%的单氰胺水溶液(1.7g,20mmol)和正丁醇50mL,升温至80-90℃,加入质量浓度为36%的浓盐酸1.5mL,搅拌反应2小时,再加入质量浓度为36%的浓盐酸1.5mL,保持该温度下继续反应6-8小时,TLC检测反应结束。降温,有固体析出,过滤,滤饼用冷正丁醇洗涤,得到黄褐色固体N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺(II)2.2g,收率65.7%;EI-MS m/z:335[M+H]⁺,¹H NMR(DMSO-d₆)δ2.23(s,6H),2.37(t,2H),2.67(s,3H),2.92(t,2H),3.91(s,3H),5.70(dd,1H),6.22(dd,1H),6.40(dd,1H),7.10(d,1H),7.45(m,4H),7.52(m,1H)。

[0049] 实施例七:

[0050] 于反应瓶中加入N-[2-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-4-甲氧基-5-甲脒]苯基-2-丙烯酰胺(II)(1.7g,5mmol)、(2E)-3-二甲基氨基-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-丙烯-1-酮(III)(1.2g,5.3mmol)、氢氧化钠(0.8g,10mmol)和正丁醇35mL,逐步升温至90-105℃,搅拌反应24-30小时,TLC检测反应结束。冷却结晶,所得滤饼用乙醇/乙酸乙酯(1:1)重结晶,真空干燥得黄色固体AZD9291(I)4.55g,收率91.0%;EI-MS m/z:500[M+H]⁺,¹H NMR(DMSO-d₆)δ2.21(s,6H),2.29(t,2H),2.72(s,3H),2.89(t,2H),3.86(s,3H),3.92(s,3H),5.77(dd,1H),6.27(dd,1H),6.43(dd,1H),7.04(s,1H),7.15(t,1H),7.24(m,2H),7.53(d,1H),7.91(s,1H),8.24(d,1H),8.33(d,1H),8.68(s,1H),9.14(s,1H),10.22(s,1H)。

[0051] 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。