



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102584795 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201210009870. 6

审查员 李哲

(22) 申请日 2012. 01. 13

(73) 专利权人 江苏富泽药业有限公司
地址 225300 江苏省泰州市药城大道 2 号

(72) 发明人 唐虹

(74) 专利代理机构 南京正联知识产权代理有限公司 32243

代理人 卢霞

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006. 01)

C07B 53/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2006021886 A1, 2006. 03. 02,

CN 101321527 A, 2008. 12. 10,

CN 101735198 A, 2010. 06. 16,

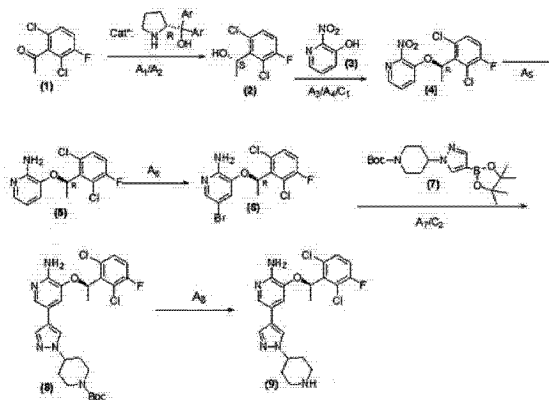
权利要求书3页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

一种克里唑替尼的制备方法

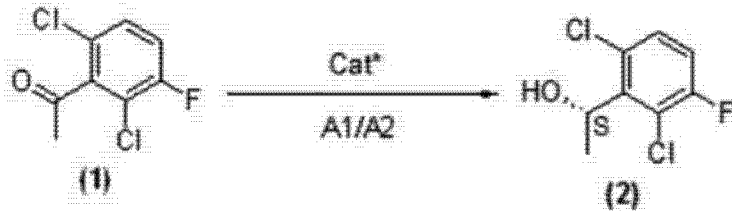
(57) 摘要

本发明提供了一种克里唑替尼的制备方法, 包括以下步骤: 1) 以结构式如式(1)所示的苯乙酮为原料, 制备(S)-构型的苯乙醇; 2) 制备硝基化合物; 3) 制备芳香胺化合物; 4) 制备溴代物; 5) 制备N-Boc化合物; 6) 制备克里唑替尼。本发明的克里唑替尼的制备方法, 与现有技术相比具有以下优点: 1、本发明使用有机小分子催化法代替已有的生物酶法和化学拆分法, 整条路线反应周期短, 收率高、操作简单, 原料来源广, 价格低廉; 2、本发明提供的制备克里唑替尼的方法总收率高、所产物光学纯度高、反应所需条件和反应过程易于控制、为药物克里唑替尼制备及生产提供了新的选择。

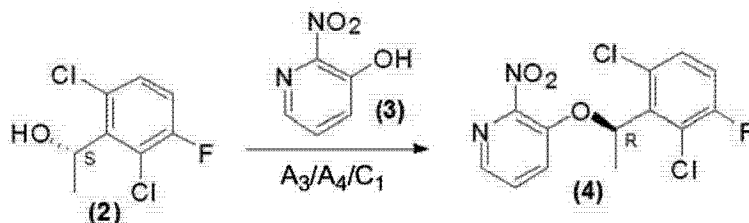


1. 一种克里唑替尼的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

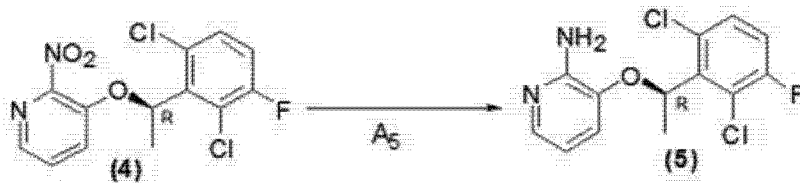
1)以结构式如式(1)所示的苯乙酮为原料,在溶剂中通过有机小分子催化剂 Cat* 的催化,在还原剂金属硼氢化物 A₁ 和三烷基氯硅烷 A₂ 的作用下,不对称还原为结构式如式(2)所示的(S)-构型的苯乙醇,反应温度为 20 ~ 80℃;



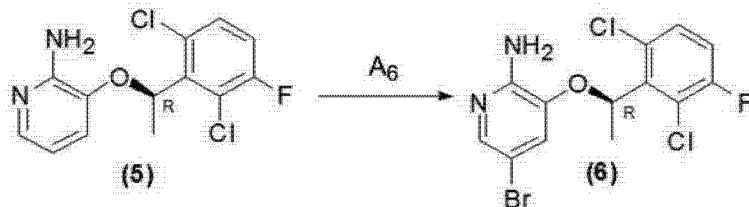
2)将上一步中制得的(S)-构型的苯乙醇在溶剂中与反应物 A₃、反应物 A₄ 及结构式如式(3)所示的2-硝基-3-羟基吡啶在催化剂 C₁ 作用下反应得到结构式如式(4)所示的硝基化合物,所述的反应物 A₃ 为三苯基磷,所述的反应物 A₄ 为 DEAD 或 DIAD,反应温度为 -20 ~ 30℃;



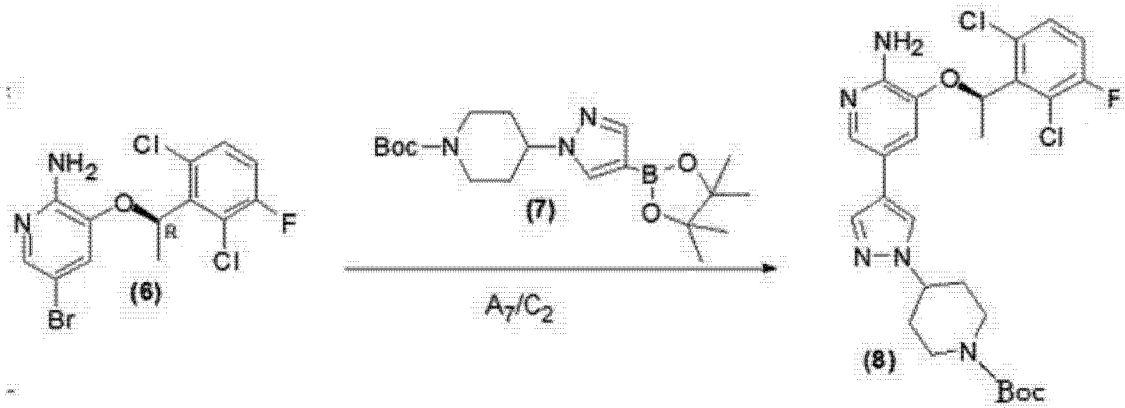
3)将上一步中制得的结构式如式(4)所示的硝基化合物在溶剂中与还原剂 A₅ 反应生成结构式如式(5)所示的芳香胺化合物,反应温度为 -20 ~ 30℃;



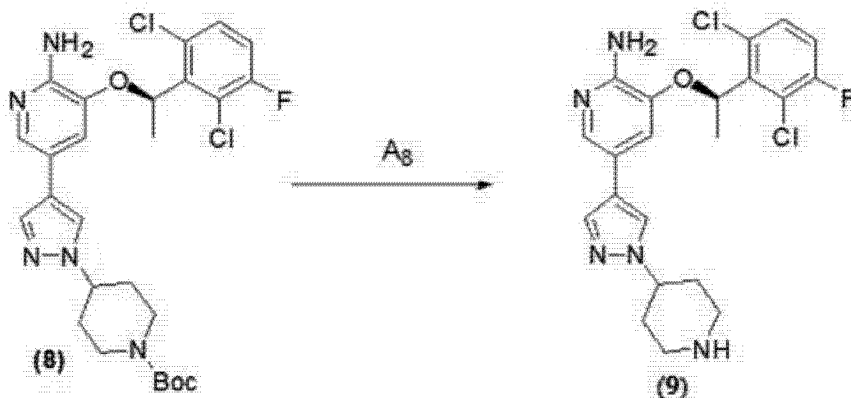
4)将上一步中制得的结构式如式(5)所示的芳香胺化合物在溶剂中与化合物 A₆ 反应生成结构式如式(6)所示的溴代物,所述的 A₆ 为溴代试剂 NBS 或溴素,反应温度为 -20 ~ 30℃;



5)将上一步中制得的结构式如式(6)所示的溴代物与结构式如式(7)所示的硼酸酯在溶剂中与碱 A₇ 和催化剂 C₂ 共同作用生成结构式如式(8)所示的N-Boc 化合物,反应温度为 0 ~ 130℃;



6) 将上一步中制得的结构式如式(8)所示的 N-Boc 化合物在溶剂中与酸 A_8 反应得到结构式如式(9)所示的克里唑替尼, 反应温度为 $-10 \sim 50^\circ\text{C}$;



所述的步骤(1)中的硼氢化物 A_1 选自硼氢化钠、硼氢化钾、硼氢化锂、硼氢化锌; 所述的三烷基氯硅烷 A_2 选自三甲基氯硅烷、三乙基氯硅烷、三叔丁基氯丁烷或叔丁基二甲基氯硅烷; 所述的有机小分子催化剂 Cat^* 选自(S)-二苯基脯氨酸; 所述的溶剂为醇类、醚类或其混合溶剂。

2. 根据权利要求1所述的克里唑替尼的制备方法, 其特征在于, 所述的步骤(2)中的催化剂 C_1 为 DMAP; 所述的溶剂为醚类溶剂; 所述的反应温度为室温。

3. 根据权利要求2所述的克里唑替尼的制备方法, 其特征在于, 所述的醚类溶剂为四氢呋喃或乙醚。

4. 根据权利要求1所述的克里唑替尼的制备方法, 其特征在于, 所述的步骤(3)中的还原剂 A_5 为还原铁粉或锌粉; 所述的溶剂为质子性溶剂; 所述的反应温度为室温。

5. 根据权利要求4所述的克里唑替尼的制备方法, 其特征在于, 所述的质子性溶剂选自乙醇、乙酸或其混合溶剂。

6. 根据权利要求1所述的克里唑替尼的制备方法, 其特征在于, 所述的步骤(4)中的溶剂为四氯化碳; 所述的反应温度为室温。

7. 根据权利要求1所述的克里唑替尼的制备方法, 其特征在于, 所述的步骤(5)中的 A_7 为碱金属的碳酸盐或碳酸氢盐; 所述的 C_2 为醋酸钯、四(三苯基磷)钯或二氯二(三苯基磷)钯; 所述的溶剂为极性非质子性溶剂; 反应温度为 87°C 。

8. 根据权利要求7所述的克里唑替尼的制备方法, 其特征在于, 所述的 A_7 为碳酸钾, 所述的溶剂为二甲基甲酰胺。

9. 根据权利要求 1 所述的克里唑替尼的制备方法,其特征在于,所述的步骤(6)中的酸 A₈ 为 HCl 或三氟乙酸;所述的溶剂为乙酸乙酯、四氢呋喃、二氧六环或其两种以上溶剂的混合溶剂;反应温度为 25℃。

一种克里唑替尼的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种克里唑替尼的制备方法,属于医药合成技术领域。

背景技术

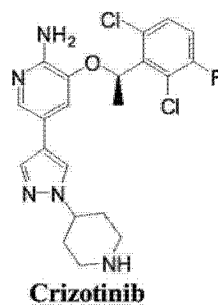
[0002] 克里唑替尼是一种口服生物利用度较高的具有 c-Met 激酶催化活性的 ATP 竞争性小分子抑制剂,它能有效抑制 c-Met 的磷酸化,并能在体外有效抑制 c-Met 依赖的细胞增殖、迁移和侵袭 (IC50 值为 5 ~ 20nmol/L),此外,它还能有效抑制 HGF 刺激引起的内皮细胞增殖和侵袭以及血清刺激引起的血管形成。克里唑替尼耐受性良好,其抗肿瘤活性呈现明显的剂量依赖性 [Cancer Res., 2007, 67 (9): 44082-44171]。

[0003] 克里唑替尼的英文名:

[0004] (R)-3-(1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy)-5-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine;分子式: $C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$;分子量: 449.12;外观: 白色粉末。

[0005] 结构式如下:

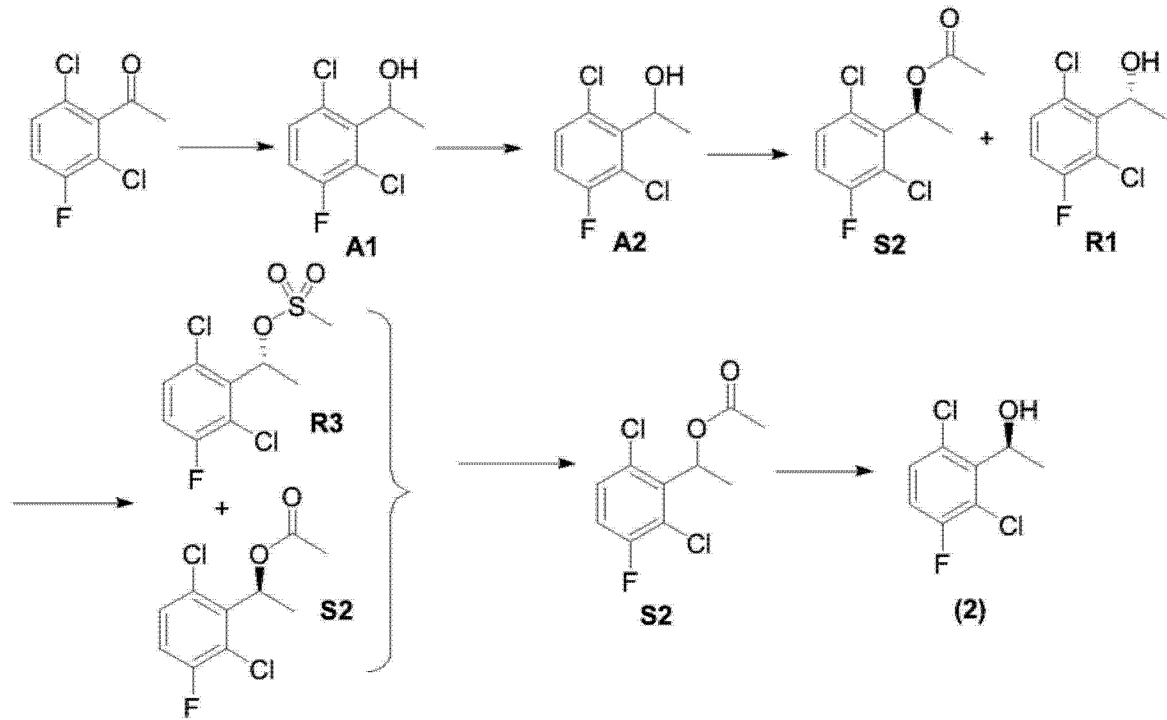
[0006]



[0007] 在 c-Met 抑制剂克里唑替尼的合成步骤中,中间体(2)的不对称合成是合成目标化合物的关键。目前主要有两种合成工艺:

[0008] 1) 原始专利(WO2006021881A2, WO2007066187A2, WO2009036404A2)公开了克里唑替尼及关键中间体(2)的合成。上述已公开专利主要是通过酯酶催化水解的方法合成关键中间体(2)见下式,以取代苯乙酮为原料经还原、乙酰化两步得到化合物 A2, A2 再通过酶催化的方法得到 S2 和 R1 的混合物,继续甲磺酰化得到 R3 与 S2 的混合物,乙酰化,水解得到关键中间体(2)。该方法的缺点是:①化合物 A2 的酶催化反应所需时间长,反应条件苛刻;②反应收率低,操作复杂,实验重现性差;③酶催化剂价格昂贵;④很难大规模工业化生产。

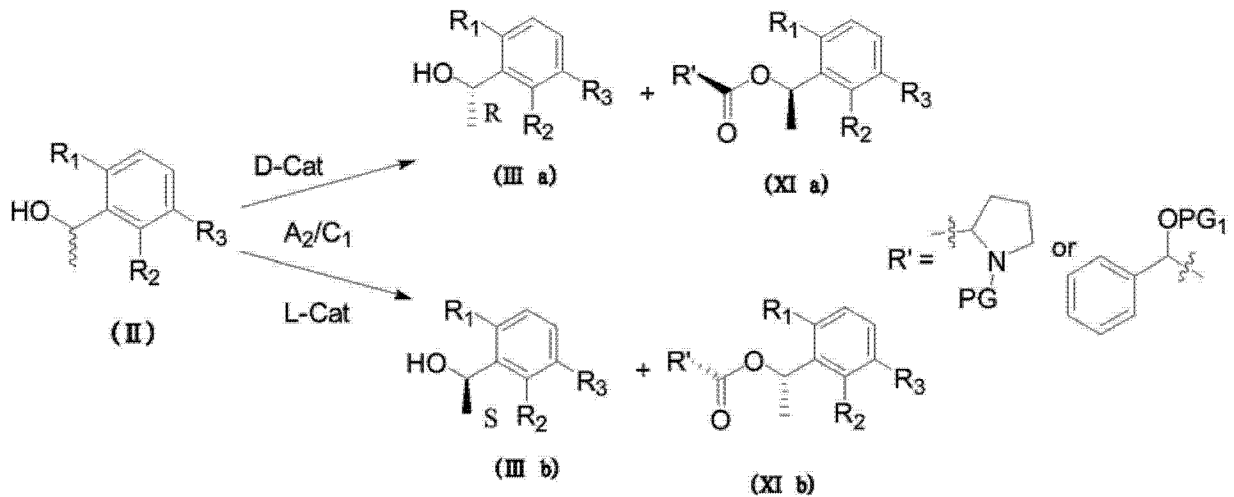
[0009]



[0010] 2) 化学拆分法 (CN101735198A)

[0011] 以消旋体苯乙醇与拆分剂(0.5-0.9 当量) 缩合后分离得到手性代苯乙醇(2), 进一步经过缩合、还原、溴代、偶联、脱保护等多步反应制备得到克里唑替尼。本发明方法制备克里唑替尼, 原料易得、反应条件温和、光学纯度好, 但是拆分一步最高只能有 50% 的收率, 所以整个路线收率偏低(见下式)。

[0012]



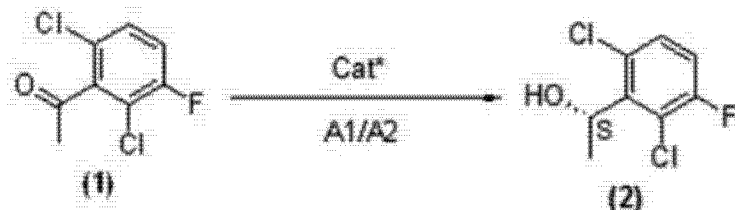
发明内容

[0013] 本发明的目的是为了克服现有技术中采用生物酶催化, 步数多, 周期长和化学拆分法收率低, 不利于大规模生产的缺点, 提供一种采用不对称催化法一步合成关键中间体(2)的成本低廉、操作简便、收率高、光学纯度好且适用于大规模生产的克里唑替尼的制备方法。

[0014] 本发明的克里唑替尼的制备方法,包括以下步骤:

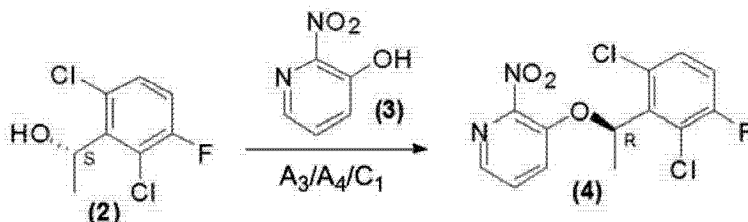
[0015] 1) 以结构式如式(1)所示的苯乙酮为原料,在溶剂中通过有机小分子催化剂 Cat* 的催化,在还原剂金属硼氢化物 A₁ 和三烷基氯硅烷 A₂ 的作用下,不对称还原为结构式如式(2)所示的(S)-构型的苯乙醇,反应温度为 20 ~ 80°C ;

[0016]



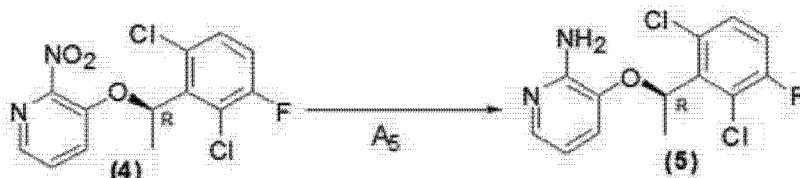
[0017] 2) 将上一步中制得的(S)-构型的苯乙醇在溶剂中与反应物 A₃、反应物 A₄ 及结构式如式(3)所示的 2-硝基-3-羟基吡啶在催化剂 C₁ 作用下反应得到结构式如式(4)所示的硝基化合物,所述的反应物 A₃ 为三苯基磷,所述的反应物 A₄ 为 DEAD 或 DIAD,反应温度为 -20 ~ 30°C ;

[0018]



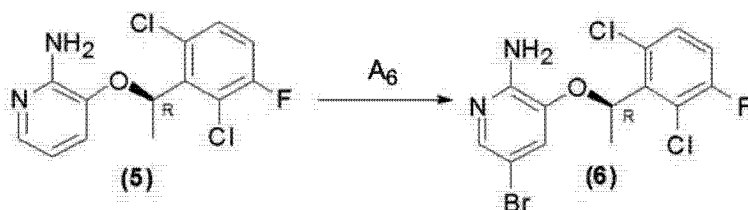
[0019] 3) 将上一步中制得的结构式如式(4)所示的硝基化合物在溶剂中与还原剂 A₅ 反应生成结构式如式(5)所示的芳香胺化合物,反应温度为 -20 ~ 30°C ;

[0020]



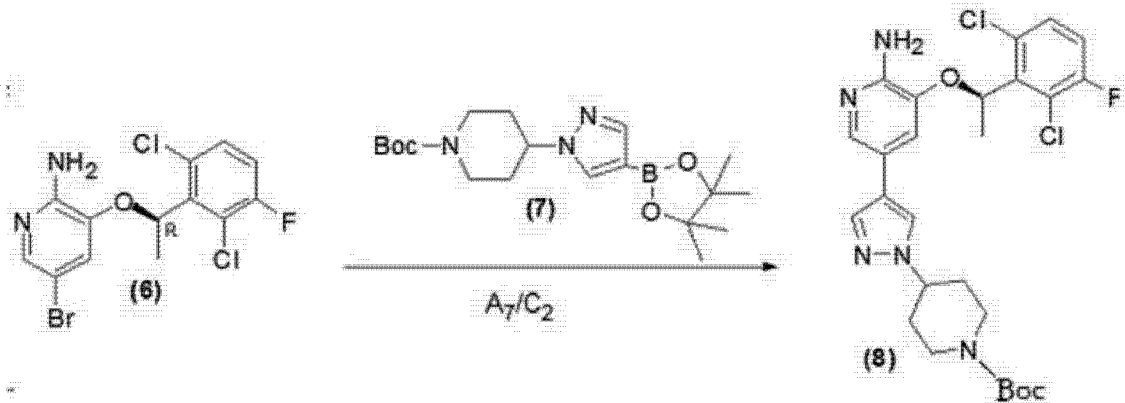
[0021] 4) 将上一步中制得的结构式如式(5)所示的芳香胺化合物在溶剂中与化合物 A₆ 反应生成结构式如式(6)所示的溴代物,所述的 A₆ 为溴代试剂 NBS 或溴素,反应温度为 -20 ~ 30°C ;

[0022]



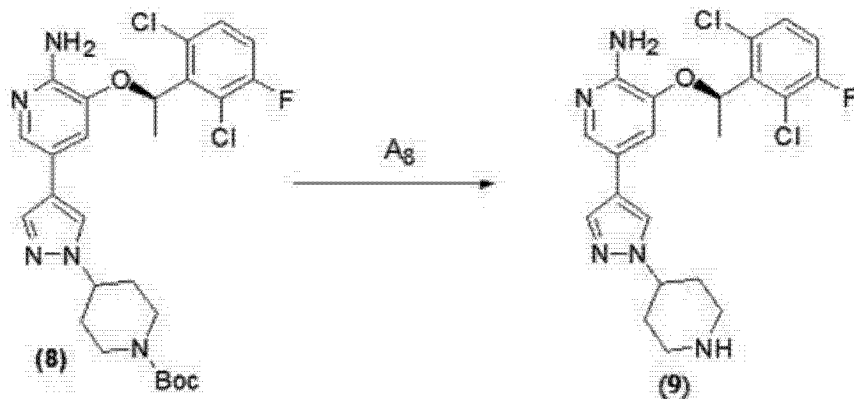
[0023] 5) 将上一步中制得的结构式如式(6)所示的溴代物与结构式如式(7)所示的硼酸酯在溶剂中与碱 A₇ 和催化剂 C₂ 共同作用生成结构式如式(8)所示的 N-Boc 化合物,反应温度为 0 ~ 130°C ;

[0024]



[0025] 6) 将上一步中制得的结构式如式(8)所示的 N-Boc 化合物在溶剂中与酸 A_8 反应得到结构式如式(9)所示的克里唑替尼, 反应温度为 $-10 \sim 50^\circ\text{C}$ 。

[0026]



[0027] 所述的步骤(1)中的硼氢化物 A_1 选自硼氢化钠、硼氢化钾、硼氢化锂、硼氢化锌; 所述的三烷基氯硅烷 A_2 选自三甲基氯硅烷、三乙基氯硅烷、三叔丁基氯丁烷或叔丁基二甲氯硅烷; 所述的有机小分子催化剂 Cat^* 选自(S)-二苯基脯氨酸; 所述的溶剂为醇类、醚类或其混合溶剂; 所述的反应温度为 70°C 。

[0028] 所述的步骤(2)中的催化剂 $C1$ 为 DMAP (4-二甲氨基吡啶); 所述的溶剂为醚类溶剂; 所述的反应温度为室温。

[0029] 所述的醚类溶剂为四氢呋喃或乙醚。

[0030] 所述的步骤(3)中的还原剂 A_3 为还原铁粉或锌粉; 所述的溶剂为质子性溶剂; 所述的反应温度为室温。

[0031] 所述的质子性溶剂选自乙醇、乙酸或其混合溶剂。

[0032] 所述的步骤(4)中的溶剂为四氯化碳; 所述的反应温度为室温。

[0033] 所述的步骤(5)中的 A_7 为碱金属的碳酸盐或碳酸氢盐; 所述的 C_3 为醋酸钡、四三苯基磷钡或二氯二三苯基磷钡; 所述的溶剂为极性非质子性溶剂; 反应温度为 87°C 。

[0034] 所述的 A_7 为碳酸钾, 所述的溶剂为二甲基甲酰胺。

[0035] 所述的步骤(6)中的酸 A_8 为 HCl 或三氟乙酸; 所述的溶剂为乙酸乙酯、四氢呋喃、二氧六环中或其两种以上溶剂的混合溶剂; 反应温度为 25°C 。

[0036] 本发明的克里唑替尼的制备方法, 与现有技术相比具有以下优点:

[0037] 1、本发明使用有机小分子催化法代替已有的生物酶法和化学拆分法, 整条路线反

应周期短,收率高、操作简单,原料来源广,价格低廉;

[0038] 2、本发明提供的制备克里唑替尼的方法总收率高、所的产物光学纯度高、反应所需条件和反应过程易于控制、为药物克里唑替尼制备及生产提供了新的选择。

附图说明

[0039] 图 1 为本发明的克里唑替尼的制备流程图。

[0040] 图 2 为本发明的克里唑替尼的质谱图。

[0041] 图 3 为本发明的克里唑替尼的 ^1H NMR 报告。

具体实施方式

[0042] 以下通过实施例对本发明进行进一步说明,但并非用以限定本发明。

[0043] 实施例 1 制备克里唑替尼

[0044] 本实施例的制备克里唑替尼的方法,包括以下步骤:

[0045] 1) (S)-构型的苯乙醇的制备

[0046] 将新蒸的三甲基氯硅烷(130g, 1.2mol) 加入到硼氢化钠(45g, 1.2mol) 的干燥 THF(5L)。反应混合物在 70°C 加热 1 小时,冷至室温,加入(S)-二苯基脯氨酸的 THF 溶液(0.1mol, 2L)。待无气体产生时,缓慢加入苯乙酮的 THF 溶液(1mol, 2L)。反应完全后,加入 2N 的盐酸水溶液(5L)。以乙醚(10L)萃取三次。合并的有机相以饱和食盐水洗涤三次。干燥,浓缩。得到白色固体,收率 98%, ee 值 :96%。

[0047] 2) 硝基化合物的制备

[0048] 将 94g 三苯基膦,52g 苯乙醇和 38g 3-羟基-硝基吡啶溶于 200mL 四氢呋喃,降温至 0°C, 加入 72.4g 的 DIAD。混合物在氮气保护下室温搅拌 3h, TLC 检测反应完全后,浓缩反应液,粗产品柱层析(EA:HEX=1:4) 得到白色固体硝基化合物, 收率 :85%。

[0049] 3) 芳香胺化合物的制备

[0050] 将 41g 硝基化合物和 200mL 醋酸及 220mL 乙醇混合后,缓慢加入 6.95g 铁屑,接着,慢慢升温至回流状态并搅拌 1 小时, TLC 检测反应完全后,加入 500mL 乙醚和 500mL 水,反应液以碳酸钠中和,分层,有机相以 NaHCO_3 水溶液,水和食盐水洗涤后干燥,过滤,浓缩,得到粉红色固体,收率 :96%。

[0051] 4) 溴代物的制备

[0052] 将 35g 芳香胺化合物溶于乙腈中,降至 0°C, 加入 20.7g NBS, 搅拌 15 分钟,浓缩,加入乙醚和水,有机相干燥后得到黄色固体溴代物,收率 97%。

[0053] 5) N-Boc 化合物的制备

[0054] 将 7.08g 溴代物和 6.4g 硼酸酯溶于 70mL DMF 中,加入含 5.4g Na_2CO_3 的 17mL 水溶液,用氮气置换空气三次,加入 596mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$,再用氮气置换空气三次,反应混合物升温到 87°C 搅拌 16 小时, TLC 检测反应完全后,降至室温,加入 600mL 乙酸乙酯稀释,硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤,合并的乙酸乙酯以硫酸钠干燥后浓缩,粗产品经柱层析纯化,收率 :65%。

[0055] 6) 克里唑替尼的制备

[0056] 将固体 100mg N-Boc 化合物溶于少量二氯甲烷中,在 0°C 搅拌,加入 4NHCl 的乙酸乙

酯溶液 2mL, 搅拌 20 分钟后, TLC 检测反应完全后, 减压除去溶剂, 加入 10mL 水, 以碳酸氢钠固体调节 pH=10, 使用二氯甲烷萃取后干燥, 浓缩, 重结晶, 得到类白色固体, 收率 90%, ee% : 99%。

[0057] 实施例 2 制备克里唑替尼

[0058] 本实施例的制备方法, 包括以下步骤:

[0059] 1) (S)-构型的苯乙醇的制备

[0060] 将新蒸的三甲基氯硅烷(130g, 1.2mol) 加入到硼氢化钾(65g, 1.2mol) 的干燥 THF (5L)。反应混合物在 70°C 加热 1 小时, 冷至室温, 加入 (S)-二苯基脯氨酸的 THF 溶液 (0.1mol, 2L)。待无气体产生时, 缓慢加入苯乙酮的 THF 溶液 (1mol, 2L)。反应完全后, 加入 2N 的盐酸水溶液 (5L)。以乙醚 (10L) 萃取三次。合并的有机相以饱和食盐水洗涤三次。干燥, 浓缩。得到白色固体, 收率 96%, ee 值 : 96%。

[0061] 2) 硝基化合物的制备

[0062] 将 94g 三苯基膦, 52g 苯乙醇和 38g 3-羟基-硝基吡啶溶于 200mL 四氢呋喃, 降温至 0°C, 加入 62.4g 的 DEAD。混合物在氮气保护下室温搅拌 3h, TLC 检测反应完全后, 浓缩反应液, 粗产品柱层析 (EA:HEX=1:4) 得到白色固体硝基化合物, 收率 83%。

[0063] 3) 芳香胺化合物的制备

[0064] 将 41g 硝基化合物和 200mL 醋酸及 220mL 乙醇混合后, 缓慢加入 6.95g 铁屑, 接着, 慢慢升温至回流状态并搅拌 1 小时, TLC 检测反应完全后, 加入 500mL 乙醚和 500mL 水, 反应液以碳酸钠中和, 分层, 有机相以 NaHCO₃ 水溶液, 水和食盐水洗涤后干燥, 过滤, 浓缩, 得到一粉红色固体, 收率 : 93%。

[0065] 4) 溴代物的制备

[0066] 将 35g 芳香胺化合物溶于乙腈中, 降至 0°C, 加入 20.7g NBS, 搅拌 15 分钟, 浓缩, 加入乙醚和水, 有机相干燥后得到黄色固体溴代物, 收率 : 95%。

[0067] 5) N-Boc 化合物的制备

[0068] 将 7.08g 溴代物和 6.4g 硼酸酯溶于 70mL DMF 中, 加入含 5.4g Na₂CO₃ 的 17mL 水溶液, 用氮气置换空气三次, 加入 596mg Pd(PPh₃)₂Cl₂, 再用氮气置换空气三次, 反应混合物升温到 87°C 搅拌 16 小时, TLC 检测反应完全后, 降至室温, 加入 600mL 乙酸乙酯稀释, 硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 合并的乙酸乙酯以硫酸钠干燥后浓缩, 粗产品经柱层析纯化, 得到浅黄色固体, 收率 62%。

[0069] 6) 克里唑替尼的制备

[0070] 将固体 100mg N-Boc 化合物溶于少量二氯甲烷中, 在 0°C 搅拌, 加入 4N HCl 的乙酸乙酯溶液 2mL, 搅拌 20 分钟后, TLC 检测反应完全后, 减压除去溶剂, 加入 10mL 水, 以碳酸氢钠固体调节 pH=10, 使用二氯甲烷萃取后干燥, 浓缩, 重结晶, 得到类白色固体, 收率 89%, ee% : 99%。

[0071] 实施例 3 制备克里唑替尼

[0072] 本实施例的制备方法, 包括以下步骤:

[0073] 1) (S)-构型的苯乙醇的制备

[0074] 将新蒸的叔丁基二甲基氯硅烷(180g, 1.2mol) 加入到硼氢化钾(65g, 1.2mol) 的干燥 THF (5L)。反应混合物在 70°C 加热 1 小时, 冷至室温, 加入 (S)-二苯基脯氨酸的 THF

溶液(0.1mol, 2L)。待无气体产生时,缓慢加入苯乙酮的 THF 溶液(1mol, 2L)。反应完全后,加入 2N 的盐酸水溶液(5L)。以乙醚(10L)萃取三次。合并的有机相以饱和食盐水洗涤三次。干燥,浓缩。得到白色固体,收率 97%, ee 值 :96%。

[0075] 2) 硝基化合物的制备

[0076] 将 94g 三苯基膦, 52g 苯乙醇和 38g 3-羟基-硝基吡啶溶于 200mL 四氢呋喃, 降温至 0℃, 加入 62.4g 的 DEAD。混合物在氮气保护下室温搅拌 3h, TLC 检测反应完全后, 浓缩反应液, 粗产品柱层析(EA:HEX=1:4) 得到白色固体硝基化合物, 收率 :83%。

[0077] 3) 芳香胺化合物的制备

[0078] 将 41g 硝基化合物和 200mL 醋酸及 220mL 乙醇混合后, 缓慢加入 8.07g 锌粉, 接着, 慢慢升温至回流状态并搅拌 1 小时, TLC 检测反应完全后, 加入 500mL 乙醚和 500mL 水, 反应液以碳酸钠中和, 分层, 有机相以 NaHCO₃ 水溶液, 水和食盐水洗涤后干燥, 过滤, 浓缩, 得到一粉红色固体, 收率 :86%。

[0079] 4) 溴代物的制备

[0080] 将 35g 芳香胺化合物溶于乙腈中, 降至 0℃, 加入 18.6g NBS, 搅拌 15 分钟, 浓缩, 加入乙醚和水, 有机相干燥后得到黄色固体溴代物, 收率 88%。

[0081] 5) N-Boc 化合物的制备

[0082] 将 7.08g 溴代物和 6.4g 硼酸酯溶于 70mL DMF 中, 加入含 5.4g Na₂CO₃ 的 17mL 水溶液, 用氮气置换空气三次, 加入 596mg Pd(PPh₃)₂Cl₂, 再用氮气置换空气三次, 反应混合物升温到 87℃ 搅拌 16 小时, TLC 检测反应完全后, 降至室温, 加入 600mL 乙酸乙酯稀释, 硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 合并的乙酸乙酯以硫酸钠干燥后浓缩, 粗产品经柱层析纯化, 得到淡黄色固体, 收率 59%。

[0083] 6) 克里唑替尼的制备

[0084] 将固体 100mg N-Boc 化合物溶于少量二氯甲烷中, 在 0℃ 搅拌, 加入三氟醋酸的乙酸乙酯溶液(M=1) 2mL, 搅拌 20 分钟后, TLC 检测反应完全后, 减压除去溶剂, 加入 10mL 水, 以碳酸氢钠固体调节 pH=10, 使用二氯甲烷萃取后干燥, 浓缩, 重结晶, 得到类白色固体, 收率 78%, ee:99.9%。

[0085] MS_{m/e}450 (M+1) (见图 1)。¹H NMR (DMSO, 300MHz) (见图 2) δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.55 (bs, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.80 (d, 3H), 1.76 (m, 1H)。

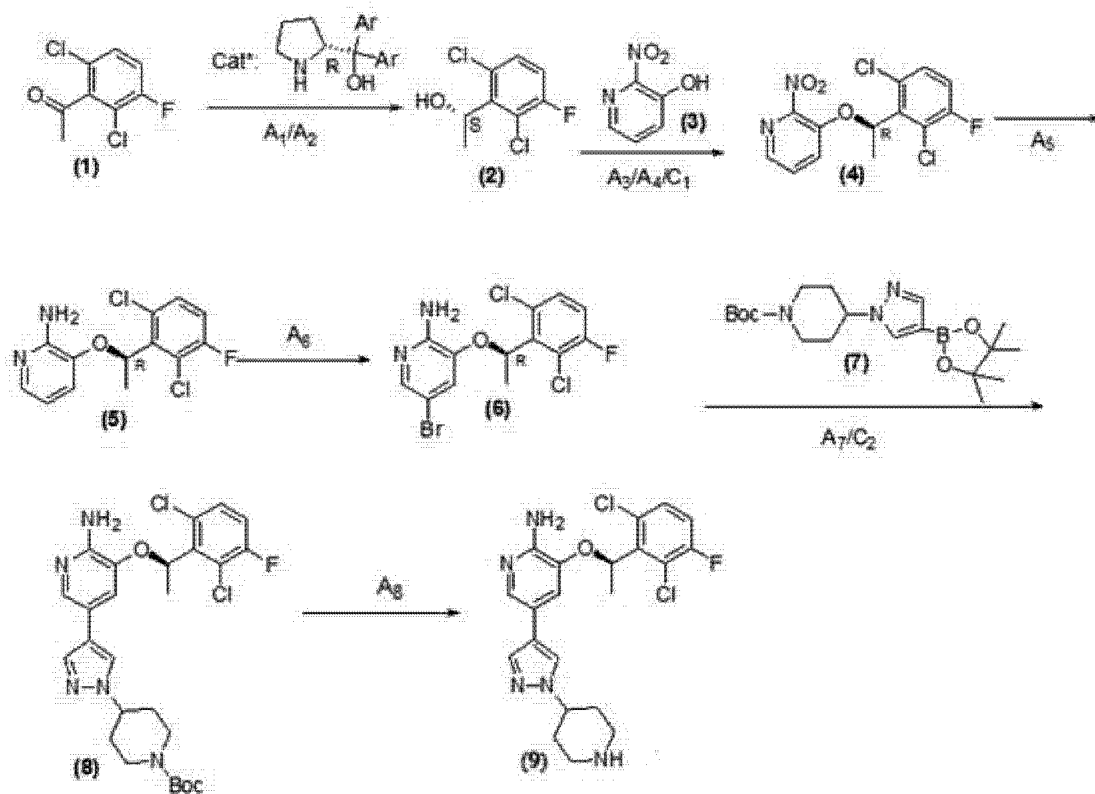


图 1

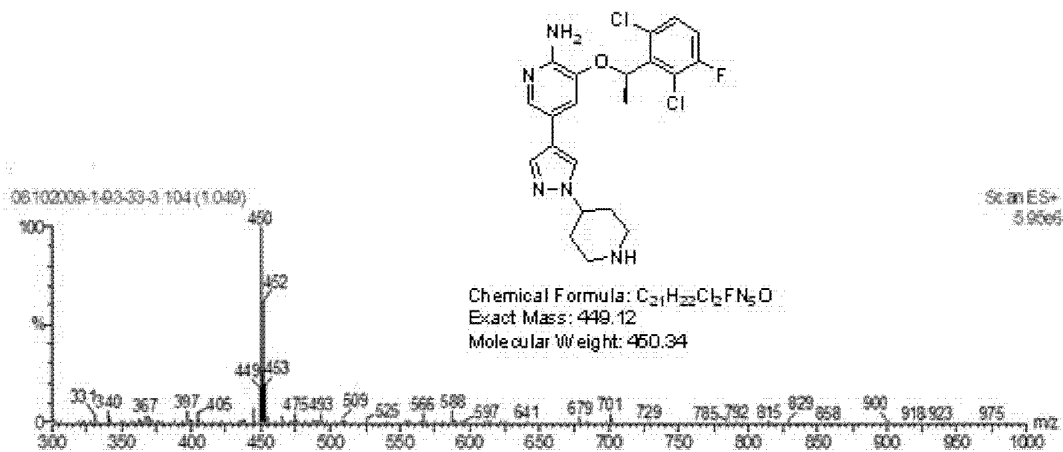


图 2

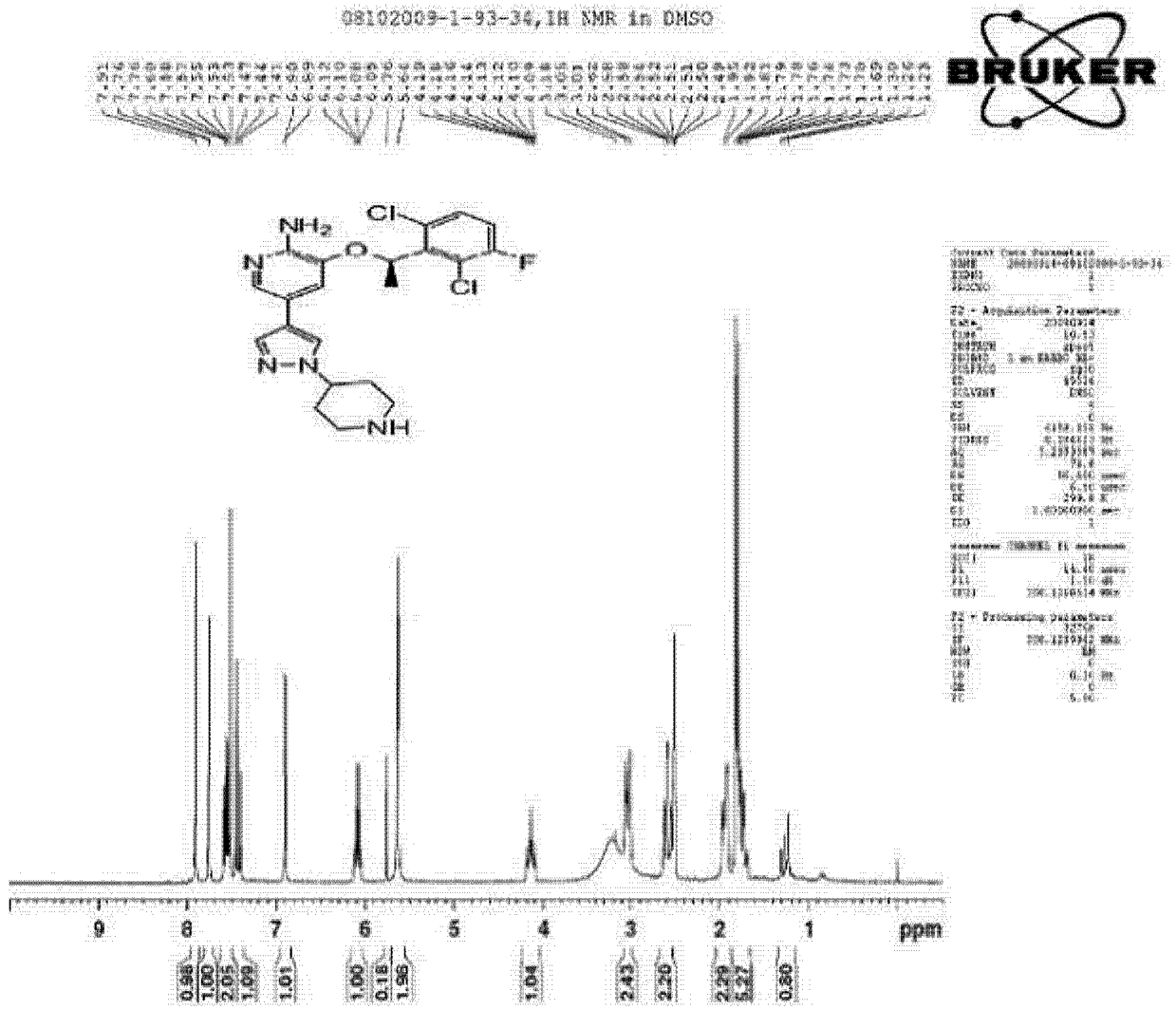


图 3