

(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
2017年11月23日(23.11.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/197604 A1

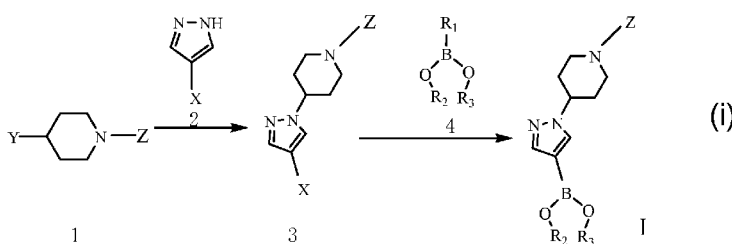
- (51) 国际专利分类号:
C07F 5/02 (2006.01) C12P 7/22 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/082504
- (22) 国际申请日: 2016年5月18日(18.05.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610325753.9 2016年5月17日(17.05.2016) CN
- (71) 申请人: 凯莱英医药集团(天津)股份有限公司(ASYMCHEM LABORATORIES (TIANJIN) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国天津市经济技术开发区洞庭三街6号, Tianjin 300457 (CN)。凯莱英生命科学技术(天津)有限公司(ASYMCHEM LIFE SCIENCE (TIANJIN) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国天津市经济技术开发区第七大街71号, Tianjin 300457 (CN)。天津凯莱英制药有限公司(ASYMCHEM PHARMACEUTICALS (TIANJIN) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国天津市经济技术开发区西区新业七街71号, Tianjin 300000 (CN)。凯莱英医药化学(阜新)技术有限公司(ASYMCHEM

LABORATORIES (FUXIN) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国辽宁省阜新市经济技术开发区E路42号, Liaoning 123000 (CN)。吉林凯莱英医药化学有限公司(JILIN ASYMCHEM LABORATORIES CO., LTD.) [CN/CN]; 中国吉林省敦化市经济技术开发区宏大路99号, Jilin 133700 (CN)。

- (72) 发明人: 洪浩(HONG, Hao); 中国天津市经济技术开发区洞庭三街6号, Tianjin 300457 (CN)。盖吉詹姆斯(GAGE, James); 中国天津市经济技术开发区洞庭三街6号, Tianjin 300457 (CN)。卢江平(LU, Jiangping); 中国天津市经济技术开发区洞庭三街6号, Tianjin 300457 (CN)。李九远(LI, Jiuyuan); 中国天津市经济技术开发区洞庭三街6号, Tianjin 300457 (CN)。申理滔(SHEN, Litao); 中国天津市经济技术开发区洞庭三街6号, Tianjin 300457 (CN)。
- (74) 代理人: 北京布瑞知识产权代理有限公司(BRIGHTHEAD INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国北京市朝阳区广顺北大街5号院32号B228, Beijing 100102 (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,

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIZING CRIZOTINIB INTERMEDIATE

(54) 发明名称: 一种克唑替尼中间体的合成方法



(57) Abstract: A method for preparing a crizotinib intermediate, the method comprising: (1) synthesizing a compound 1 and a compound 2 into a compound 3 by means of flow chemical reaction; (2) synthesizing the compound 3 obtained in step (1) and a boric acid vinegar compound 4 into a crizotinib intermediate I by means of flow chemical reaction. The preparation method results in a high yield, and can be used to greatly reduce the energy consumption and costs in the preparation process of crizotinib. The method is environmental friendly, safe and highly automated, and is suitable for large industrial production. The reaction route is as shown in (i), wherein Y is a leaving group, z is an amino protective group, and x is selected from F, Cl, Br and I.

(57) 摘要: 一种克唑替尼中间体的制备方法, 所述的制备方法包括: (1) 化合物1与化合物2经流动化学合成化合物3; (2) 步骤(1)得到的化合物3与硼酸酯化合物4经流动化学合成克唑替尼中间体I。该制备方法, 收率较高, 可大幅降低克唑替尼制备过程中的能耗和成本, 对环境友好, 安全性好, 自动化程度高, 适于工业化放大生产。反应路线如(i), 其中, Y为离去基团, z为氨基保护基团, x选自: F、Cl、Br、I。

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))。
- 包括说明书序列表部分 (细则5.2(a))。

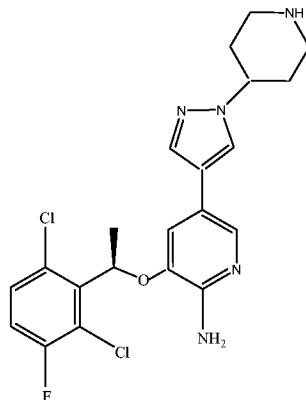
一种克唑替尼中间体的合成方法

技术领域

本发明涉及本发明涉及小分子化学药物制备技术领域，具体涉及一种克唑替尼中间体的合成方法。

发明背景

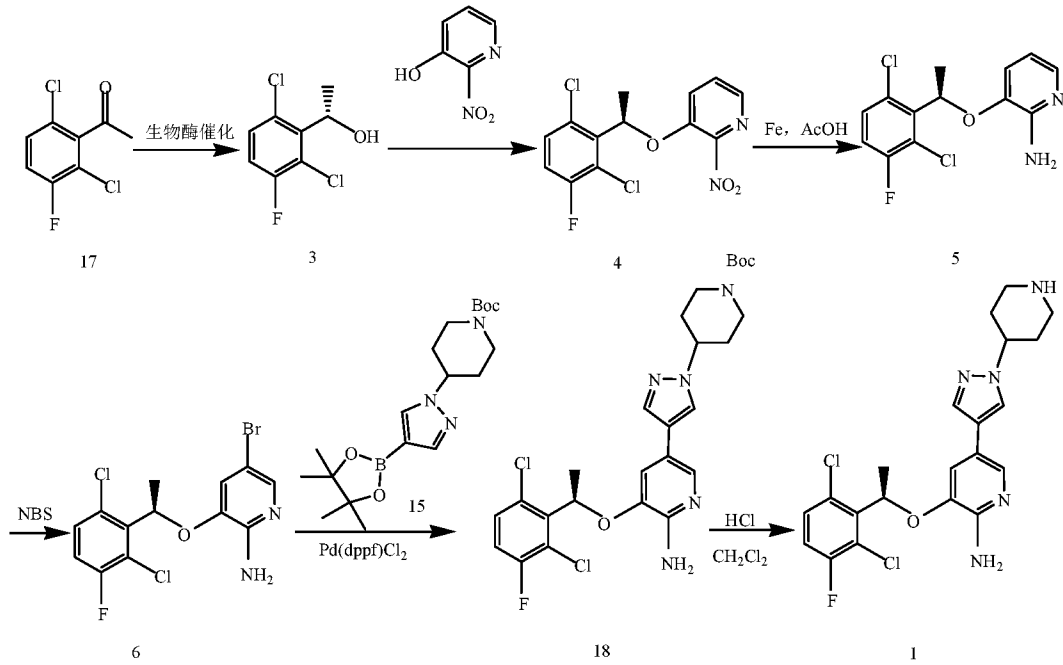
克唑替尼(crizotinib)，化学名为 3-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[1-(4-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]-2-氨基吡啶 (CAS: 877399-52-5)，是由辉瑞公司研发的 Alk 和 c-Met 双重抑制剂，2011 年 8 月 26 日获得美国 FDA 批准在美国上市，商品名为 Xalkori，随后在 10 在韩国、日本和欧盟上市，2013 年获 CFDA 批准在中国上市，中文商品名为赛瑞克。



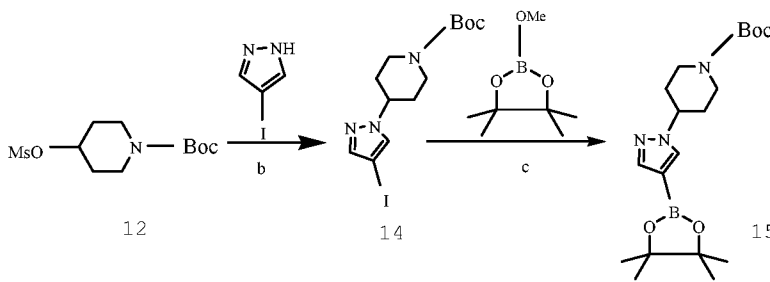
克唑替尼是第一个对间变性淋巴瘤激酶(ALK)进行靶向治疗的药品，用于治疗通过 FDA 批准的检测确认为 ALK 阳性的晚期或转移性的非小细胞肺癌(NSCLC)。ALK 基因变异被认为是 NSCLC 等癌症发生的关键驱动因素。ALK 在非鳞状细胞癌、无吸烟史或轻度 15 吸烟史患者中较为常见，但也在吸烟和鳞状细胞癌组织患者中也有发现。

目前已有报道的克唑替尼的合成方法有多种，如：

以 2,6-二氯-3-氟苯乙酮经猪肝酯酶还原和 Mitsunobu 反应，制得硝基化合物 5，经铁粉还原和 NBS 处理得到溴化物 7，然后和硼酸酯进行 Suzuki 偶联反应得到化合物 9，脱保护后给出克唑替尼 1(de Koning P D, McAndrew D, Moore R,等. Fit-for-purpose development of the enabling route to crizotinib. Organic Process Research & Development, 2011, 15(5): 1018-1026.)，其反应路线如下：

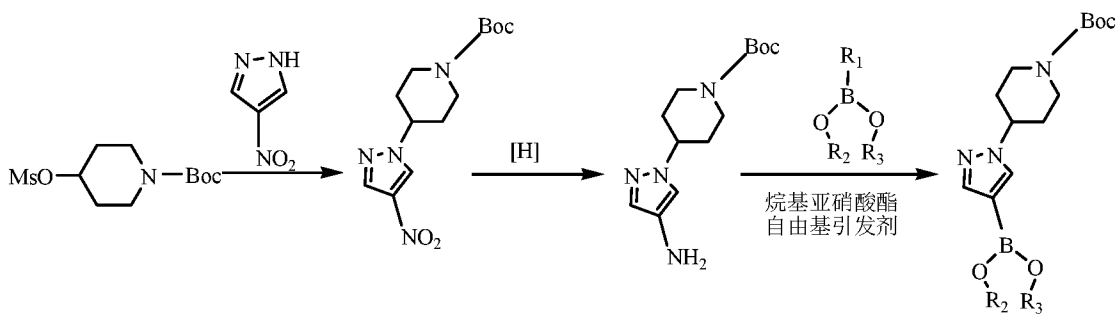


其中，化合物 15 的制备路线如下：



其中，制备频哪醇硼酸酯化合物 15 的过程为：将异丙基氯化镁溶于四氢呋喃，与化合物 14 反应，将四氢呋喃加热至 20℃，将反应得到的化合物 15 从乙醇水溶液中结晶得到，收率为 70-80%，反应产生的三废较多，副产物难控制。

克唑替尼的合成路线较长，各步的中间体的收率会影响整个合成过程中终产物克唑替尼的收率。专利 CN201210352349.2 公开了一种合成克唑替尼中间体的方法，以 4-甲磺酸酯哌啶-1-甲酸叔丁酯为原料与 4-硝基吡唑反应，再经过还原，重氮化与硼酸酯反应得到克唑替尼中间体，其合成路线如下：



上述合成方法制备成本较低，在温和条件下即可顺利进行，但反应步骤较多，中间体的收率不高。

流动化学技术是使反应物以连续流动方式在微通道内进行化学反应的技术，作为一种新兴的合成反应技术，其具有反应快速、安全、温度和压力可控等优点，由于反应器尺寸较小，如反应中产生沉淀可能会造成整个管路的堵塞和反应的失败。

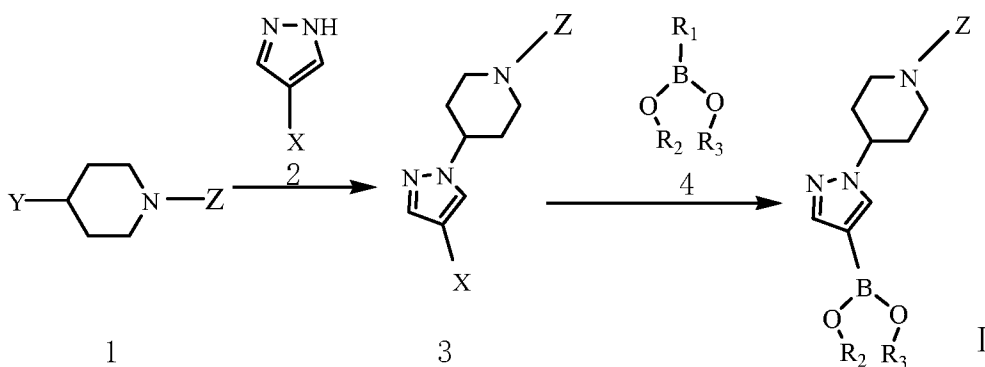
发明内容

5 为克服现有技术的不足，本发明提供一种克唑替尼中间体的制备方法，所述的制备方法包括如下步骤：

(1) 化合物 1 与化合物 2 经流动化学合成化合物 3；

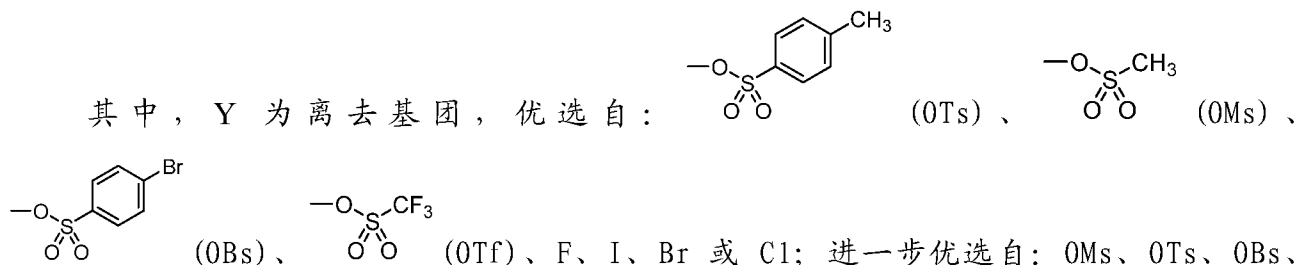
(2) 步骤(1)得到的化合物 3 与硼酸酯化合物 4 经流动化学合成克唑替尼中间体 I；

所述制备方法的反应路线如下：



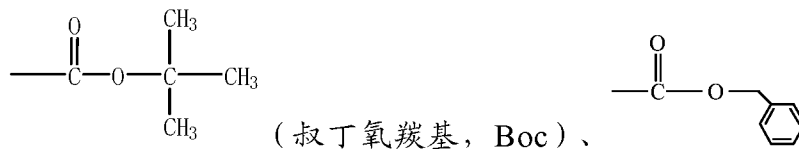
10

其中，Y 为离去基团，优选自：



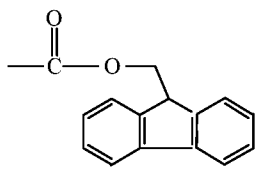
OTf；最优选为 OMs；

Z 为氨基保护基团，优选自：

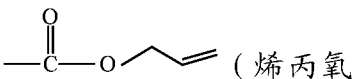


15

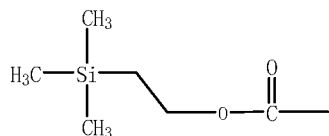
(苄氧羰基, Cbz)、



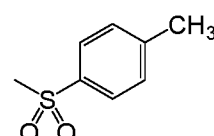
(芴甲氧羰基, Fmoc)、



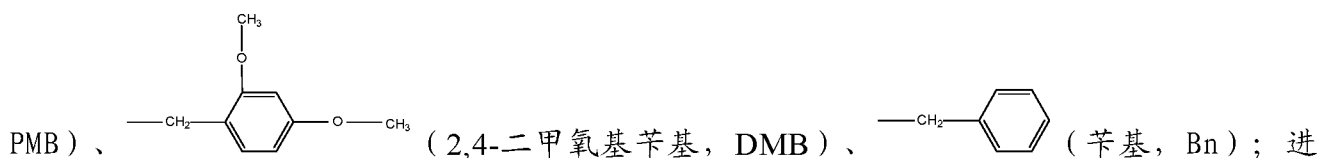
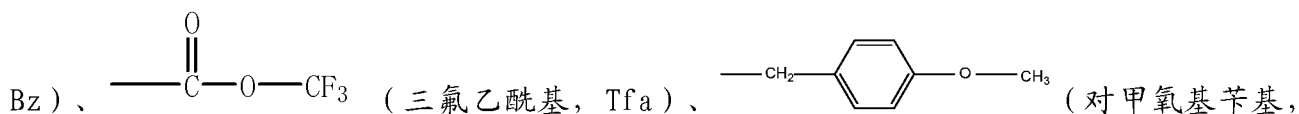
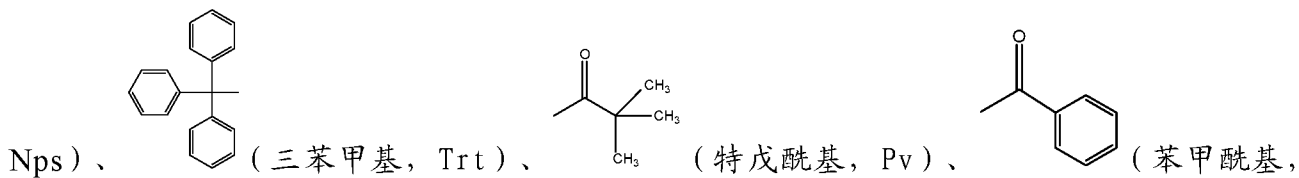
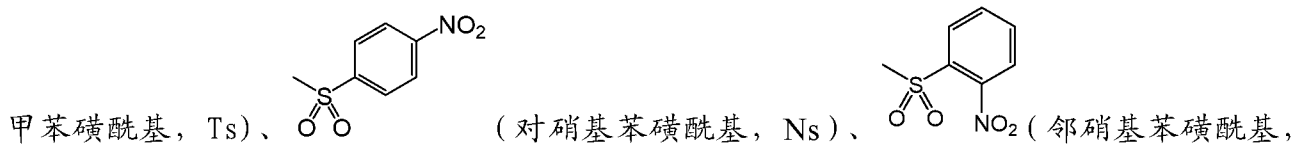
羰基, Alloc)、



(三甲基硅乙氧羰基, Teoc)、



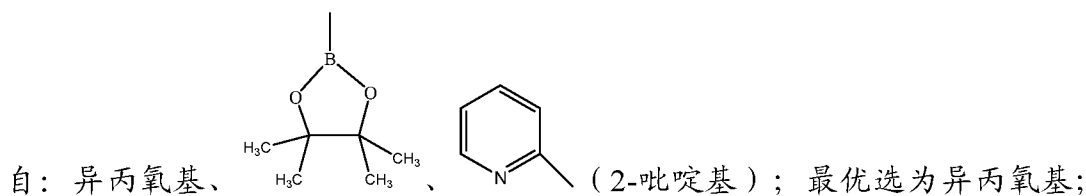
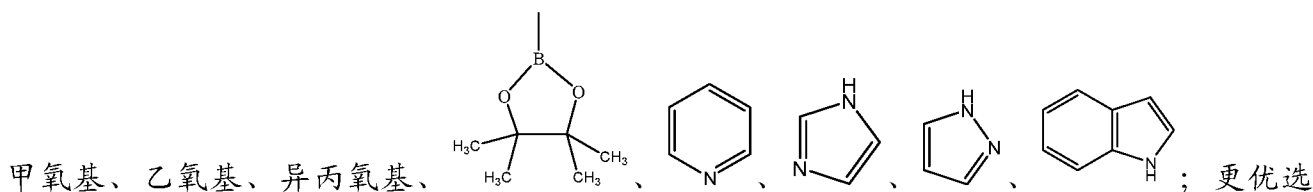
(对



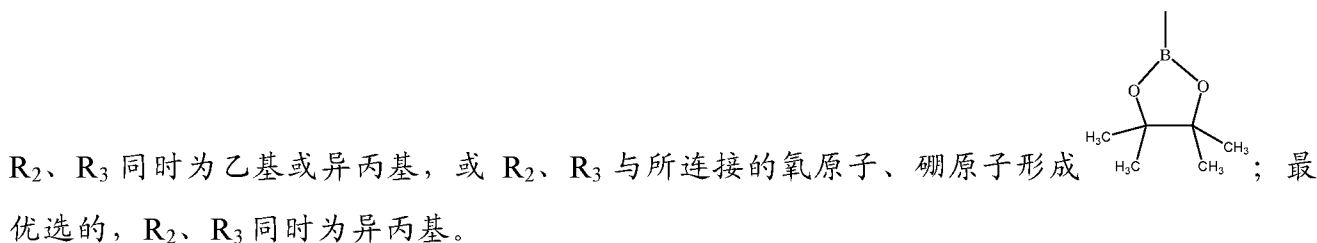
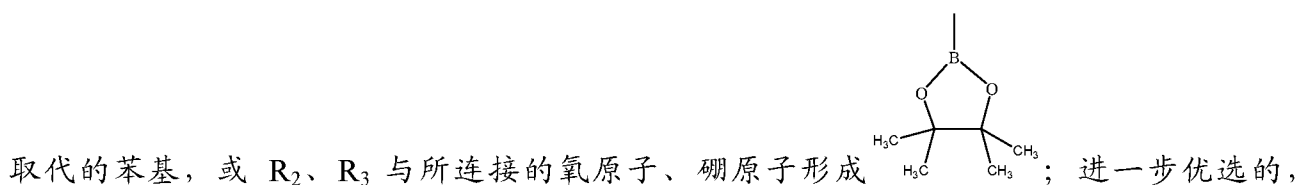
5 一步优选自: Boc、Cbz、Alloc; 最优选为 Boc;

X选自: F、Cl、Br、I, 优选为 Br 或 I, 最优选为 Br;

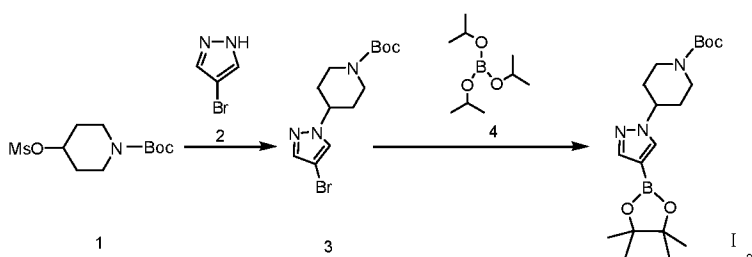
R₁选自: H、C1-C10 的烷氧基、C1-C10 的硼酸酯、C4-C9 的杂环基, 优选自: H、



10 R₂、R₃独立地选自: H、C1-C10 的烷基、C6-C12 的芳基, 或 R₂、R₃与所连接的氧原子、硼原子形成杂环基团; R₂、R₃独立地优选自: H、甲基、乙基、异丙基、取代或未



15 在本发明的一个实施例中, 所述的制备方法的反应路线如下:



优选的，所述的步骤（1），其具体步骤为：

使用溶剂 1 将化合物 1 配制为溶液 1，使用溶剂 2 将化合物 2 和碱配制为溶液 2，进行溶液 1 和溶液 2 的连续加料，发生亲核取代反应，反应温度为 30~80℃，反应停留时间为 0.5~20 min，连续反应体系流出盘管后，终止反应，分离浓缩得到化合物 3。

优选的，所述溶剂 1 和溶剂 2 独立地选自：四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷；更优选为四氢呋喃；

优选的，所述碱选自：氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、甲醇钠、乙醇钠，优选自：叔丁醇钾、叔丁醇钠，更优选为叔丁醇钾；

10 优选的，化合物 1 的加入量为 10~1000 g；

优选的，所述的溶剂 1 的用量为 1-20 mL/g 化合物 1，更优选为 5-15 mL/g 化合物 1，最优选为 10 mL/g 化合物 1；

优选的，所述的溶剂 2 的用量为 1-30 mL/g 化合物 1，更优选为 10-20 mL/g 化合物 1，最优选为 15 mL/g 化合物 1；

15 优选的，所述碱与化合物 1 的摩尔比为 1.0~3.0: 1，更优选为 1.0~2.0:1，最优选为 1.5:1；

优选的，所述化合物 2 与化合物 1 的摩尔比为 1~1.5:1，更优选为 1.2:1；

优选的，所述的终止反应步骤为将反应体系加入纯化水中；

优选的，所述的步骤（1）还包括用乙酸乙酯萃取水相；

20 在本发明的一个实施例中，反应器的规格为 4*6 mm，盘管长 5~8 m。

在一个优选的实施例中，所述的步骤（1）中，化合物 1 为 4-甲磺酸酯哌啶-1-甲酸叔丁酯，化合物 2 为 4-溴吡啶，化合物 3 为 4-[4-溴-1H-吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。

所述的步骤（2）为：以有机锂化合物为催化剂，催化步骤（1）得到的化合物 3 与硼酸酯化合物 4 经流动化学合成克唑替尼中间体 I。

25 优选的，所述的步骤（2），其具体步骤如下：

使用溶剂 3 将化合物 3 和化合物 4 配制为溶液 3，使用溶剂 4 将有机锂化合物配制为溶液 4，进行溶液 3 和溶液 4 的连续加料，发生低温锂化反应，反应温度-35~-25℃，反应停留时间 0.5~50min，连续反应体系流出盘管后，终止反应，分离浓缩得到克唑替尼中间

体 I 粗品;

优选的, 所述溶剂 3 选自: 四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷; 更优选为四氢呋喃;

5 优选的, 所述的溶剂 4 选自: 正己烷、环己烷、正庚烷、石油醚、苯、甲苯, 更优选为正庚烷;

优选的, 所述有机锂化合物为烷基锂, 优选自: 正丁基锂、甲基锂、苯基锂, 更优选为正丁基锂;

优选的, 化合物 3 的加入量为 10~500 g;

10 优选的, 所述的溶剂 3 的用量为 1-30 mL/g 化合物 3, 更优选为 10-20 mL/g 化合物 3, 最优选为 15 mL/g 化合物 3;

优选的, 所述溶液 4 的浓度为 2.0~3.0 M, 更优选为 2.5 M;

优选的, 所述化合物 4 与化合物 3 的摩尔比为 1.0~3.0:1, 更优选为 1.0~2.0:1, 更优选为 1.5:1;

15 优选的, 所述锂化试剂与化合物 3 的摩尔比为 1.0~3.0: 1, 更优选为 1.0~2.0:1, 最优选为 1.3:1;

优选的, 所述的终止反应步骤为将反应体系加入纯化水中;

优选的, 所述的分离步骤为用盐酸调节终止反应后的体系 pH 为 3~5, 分液, 用乙酸乙酯萃取水相;

20 优选的, 所述的步骤 (2) 还包括纯化步骤: 将中间体 I 粗品用乙酸乙酯和甲基叔丁基醚混合物溶解洗涤, 得到中间体 I 产品;

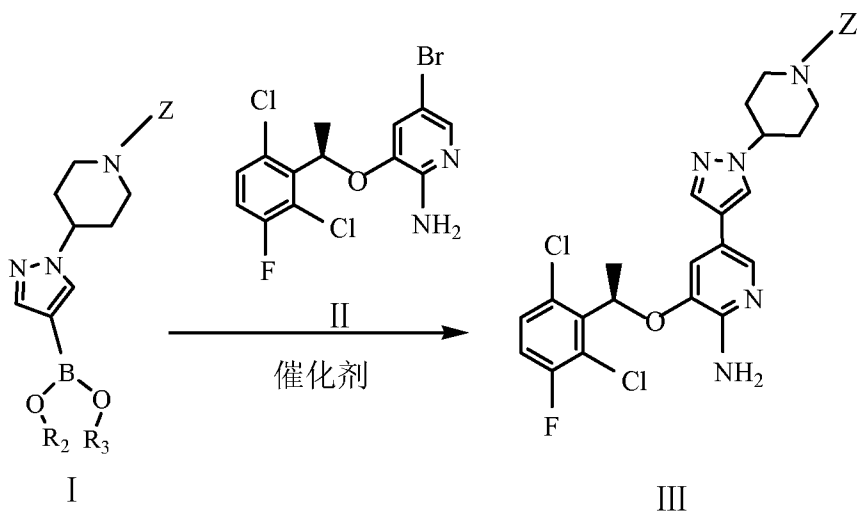
优选的, 所述的混合物中乙酸乙酯和甲基叔丁基醚的体积比为 1:5;

在本发明的一个实施例中, 反应器的规格为 4*6 mm, 盘管长 6~10 m。

25 在一个优选的实施例中, 所述的步骤 (2) 中, 所述的化合物 3 为 4-[4-溴-1H-吡唑基]哌啶-1-甲酸叔丁酯, 化合物 4 为硼酸三异丙酯, 中间体 I 为 1-(N-Boc-4-哌啶基)吡唑-4-硼酸二异丙酯。

优选的, 所述的克唑替尼中间体的制备方法还包括步骤 (3): 中间体 I 与中间体 II 催化偶联反应生成中间体 III;

所述的步骤 (3) 的反应路线如下:



优选的，所述的催化剂选自 Ni 催化剂、Pd 催化剂，优选为 Ni 催化剂；进一步优选的，所述 Ni 催化剂为 NiCl₂、锌粉、三环己基磷、四氢呋喃的混合物；

进一步优选的，所述的 NiCl₂ 与中间体 II 的摩尔比为 0.01~0.10:1，更优选为 0.02-0.08:1；

所述的锌粉与中间体 II 的质量比为 0.01~0.5 : 1，更优选为 0.1-0.3:1；

所述的三环己基磷与中间体 II 的摩尔比为 0.01~0.5:1，更优选为 0.05-0.2:1；

所述的四氢呋喃的用量为 1-30 mL/g 中间体 II，更优选为 10-20 mL/g 中间体 II。

优选的，所述的锌粉的规格为 100~500 目，优选为 200~400 目；

在本发明的一个实施例中，所述的步骤（3）其具体过程为：

向反应瓶中加入 Ni 催化剂，体系用氮气置换后加热到 50~60℃ 搅拌 1.0 h。体系降温到 15~25℃，氮气保护下加入中间体 II、碳酸氢钾和中间体 I，体系氮气置换后升温至 65~85℃ 反应，中间体 II 转化完全后，反应体系冷却到 15~25℃，抽滤，滤饼用四氢呋喃浸泡淋洗，合并滤液、过硅胶垫后浓缩得到中间体 III 粗品；

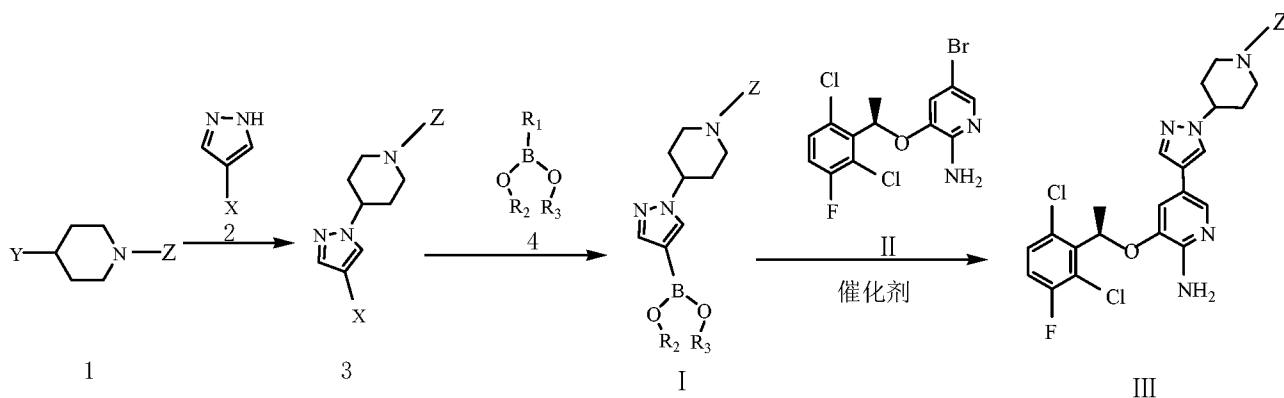
其中，碳酸氢钾与中间体 II 的摩尔比为 1.0~10:1，优选为 3~6:1；中间体 I 与中间体 II 的摩尔比为 1.0~3.0:1，优选为 1.0~2.0:1。

优选的，所述的步骤（3）还包括纯化步骤；

所述的纯化步骤为将中间体 III 粗品用甲苯和四氢呋喃的混合物重结晶，得到中间体 III 纯品；

优选的，所述的甲苯和四氢呋喃的混合物中，甲苯和四氢呋喃的体积比为 1:3。

在本发明的一个具体实施方式中，所述的克唑替尼中间体的制备方法，其反应路线为：



所述的中间体 II 由 S-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇(化合物 6)与 3-羟基-2-硝基吡啶(化合物 7)反应连接得到 R-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶(化合物 8),
5 然后依次经过 2 位硝基还原和 5 位溴化得到;

所述的 S-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇由 2,6-二氯-5-氟-苯乙酮(化合物 5)经酶催化还原得到;

优选的,所述的酶为酮还原酶,其氨基酸序列与 SEQ ID NO: 1、2、3 或 4 中所示的氨基酸序列具有至少 80%的序列同一性的氨基酸序列,更优选为至少 90%的序列同一性,进一步优选为至少 95%序列同一性,特别地,至少 96%、97%、98%、99%或 100%
10 的序列同一性;

更优选的,所述的酶具有如 SEQ ID NO: 1、2、3 或 4 中所示的氨基酸序列;

SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列的酶为来自白地霉(*Geotrichum candidum*)的 APRD(Genebank 登录号 AB294179)。

15 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列的酶为鲁氏酵母(*Zygosaccharomyces rouxii*)的 KRD(Genebank 登录号 AF178079)。

SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列的酶为核黄素德沃斯氏菌(*Devosia riboflavina* KNK10702)的 DADH(Genebank 登录号 BD450088)。

20 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列的酶为嗜热脂肪芽孢杆菌(*Bacillus stearothermophilus*)的 adh-ht(Genebank 登录号 Z27089)。

本发明所涉及到的酮还原酶还可以通过基因重组表达获得含有酮还原酶基因的基因工程菌来生产得到。用于基因重组表达的方法对于本领域技术人员来说是熟知的。含有酮还原酶基因的基因工程菌可以通过分批发酵法、分批补料发酵法或连续发酵法进行扩大培养,并通过超声破碎或高压均质破碎的方法制备细胞浓度为 10%~20%的粗酶液。基
25 因工程菌的发酵方法和细胞破碎方法对于本领域技术人员来说是熟知的。

优选的,所述的酶的用量为 5~50 mL/g 化合物 5;

优选的，所述的酶催化体系还包括甲酸胺和NAD⁺，其中甲酸胺与化合物5的摩尔比为1.0~10.0:1，更优选为1.0~5.0:1；NAD⁺与化合物5的摩尔比为0.01~1.0:1，更优选为0.01~0.05:1；

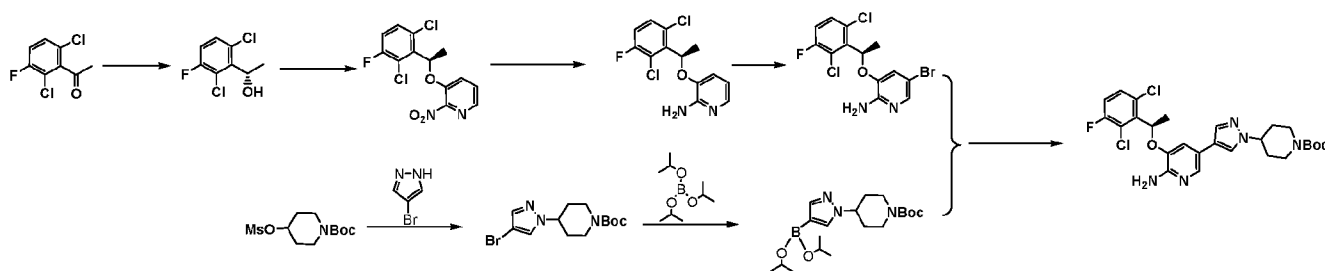
5 优选的，所述的酶催化还原的温度为20~40℃，优选为25~35℃，pH为5.0~7.0，优选为6.0~6.5；

在本发明的一个优选的实施例中，所述的酶催化还原过程为：

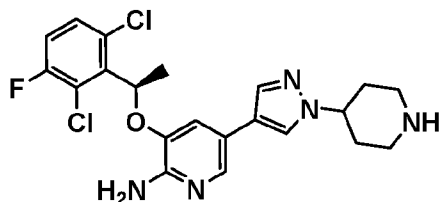
向反应瓶中加入纯化水和2,6-二氯-5-氟-苯乙酮，搅拌均匀后加入酮还原酶液、甲酸胺、NAD⁺，调节pH=5.0~7.0，然后将体系升温至20~30℃，保温5~48h。反应结束后将体系升温至65~70℃破坏酶蛋白，加入乙酸乙酯，过硅胶垫，分液，水相用乙酸乙酯反
10 萃，合并有机相，浓缩，得到S-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇（化合物6）；

其中，纯化水与化合物5的体积质量比为2~10 mL/g，酮还原酶液的用量为5~50 mL/g 化合物5，甲酸胺与化合物5的摩尔比为1.0-10.0:1，NAD⁺与化合物5的摩尔比为0.01-10.0:1。

15 在本发明的一个具体实施方式中，所述的克唑替尼中间体的制备方法，其反应路线如下：



由本发明的中间体III经吡唑基团的N位脱保护生成胺基即得到克唑替尼分子



20 氨基保护基团脱保护的方法为本领域技术人员熟知，本发明对此不作限定。

本发明的制备方法中所用的化合物1可购自市售产品，也可由4-羟基哌啶经过氨基保护和羟基取代得到或由4-哌啶酮经过氨基保护和酮羰基还原后取代得到，等等，本发明对此不做限定。

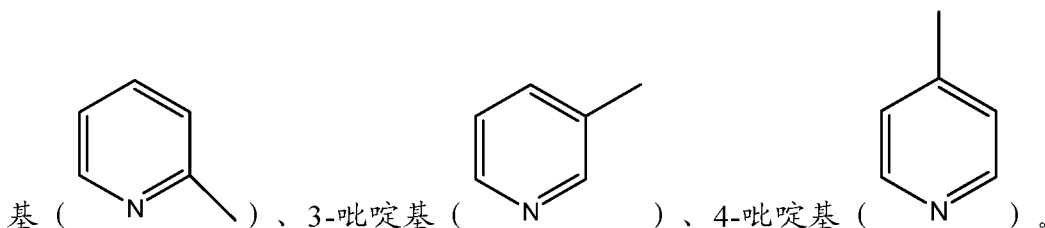
25 本发明提供的克唑替尼中间体的合成方法，采用了流动化学合成技术，具有收率较高、反应时间短、安全性好、自动化程度高、适于工业化放大生产的特点，有利于提高克唑替

尼生产的效率和降低能耗及成本；采用有机锂化合物作为催化剂催化制备中间体 I，与格氏试剂相比，具有反应活性更强、产率高、产物容易分离和还原倾向较小等特点，同时由于其较高的反应活性，间歇式反应中一般控制温度较低（ $< -50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ），而采用流动化学技术可提高反应的温度，降低能耗的同时还可进一步提高反应收率。另外，本发明提供的克唑替尼中间体的合成方法中，还包括不对称酶催化还原制备 S-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇的步骤，反应条件温和，反应收率和产物光学纯度都较高，有助于简化制备步骤和降低化学拆分的成本；所述的克唑替尼中间体的合成方法中还包括 Ni 催化剂催化中间体 I 和 II 偶联生成中间体 III 的步骤，反应收率较高。

实施本发明的方式

10 在本发明中，停留时间=反应器容积/流量。

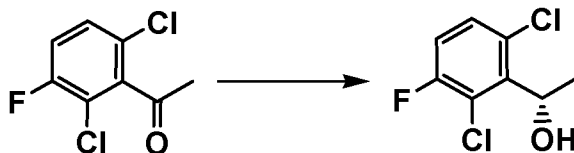
在本发明中，对于硼酸酯化合物中 R_1 选自 C4-C9 的杂环基的技术方案，除非另有说明，硼原子可与杂环基的任意碳原子连接形成硼酸酯化合物，如对于吡啶基，可为 2-吡啶



下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的

15 的范围。

实施例 1 S-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇的合成

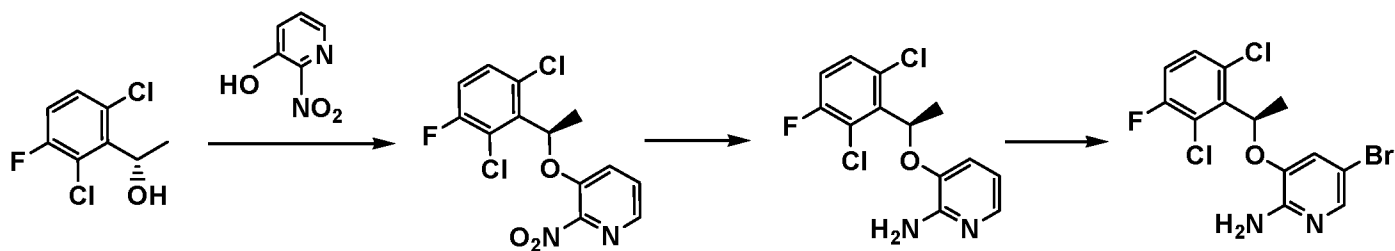


向反应瓶中加入纯化水（828 mL）和 2,6-二氯-5-氟-苯乙酮（1.0 mol），搅拌均匀后加入酮还原酶液（9136 mL）、甲酸胺（2.0 mol）、 NAD^+ （0.03 mol），调节体系 $\text{pH}=6.2\sim 6.4$ ，然后将体系升温至 $27\sim 33\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，保温 17~24h。反应结束后将体系升温至 $65\sim 70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 破坏酶蛋白，加入乙酸乙酯，过硅胶垫，分液，水相用乙酸乙酯反萃，合并有机相，浓缩，得到

25 产品 S-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇，纯度为 93~98%，反应收率 85~95%，对映体过量百分率（%e.e.）值大于 98%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ : 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.89 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)。

实施例 2 R-5-溴-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-吡啶-2-胺(中间体 II)的合成

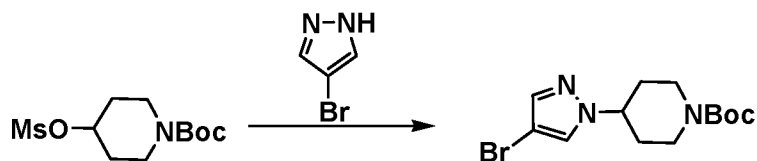


5

参考文献方法(张广艳, 李鹏程, 刘地发, 等. 克里唑替尼的合成工艺研究. 中国药物化学杂志, 2014, 24(6): 445-449), 使 S-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇与 2-硝基-3-羟基吡啶反应生成 R-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶, 将其硝基还原得到 R-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺, 然后将该芳香胺化合物进行溴取代得到 R-5-溴-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-吡啶-2-胺。

10

实施例 3 4-(4-溴-1H-吡唑基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物 3)的合成



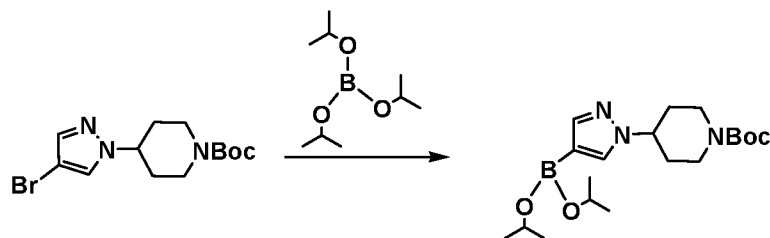
采用规格为 4*6 mm 的反应器进行 400 g 4-甲磺酸酯哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物 1)的四氢呋喃溶液(4000 mL)、250.8 g 4-溴吡唑(化合物 2)和叔丁醇钾(240.9 g 的四氢呋喃溶液(6000mL)连续加料亲核取代反应, 盘管长 5~8m, 反应温度为 50~60℃, 反应停留时间 1~10 min, 连续投料反应收率为 80~90%; 连续反应体系流出盘管后, 直接加到纯化水中终止反应, 反应完毕体系直接用乙酸乙酯萃取水相, 浓缩得到产物 4-(4-溴-1H-吡唑基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物 3), 纯度 93.2%, 可直接投下一步反应。

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ :8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.12(br, 4H), 2.01 (br, 4H), 1.40 (s, 9H)。

20

实施例 4 1-(N-Boc-4-哌啶基)-1H-吡唑-4-硼酸二异丙酯(中间体 I)的合成

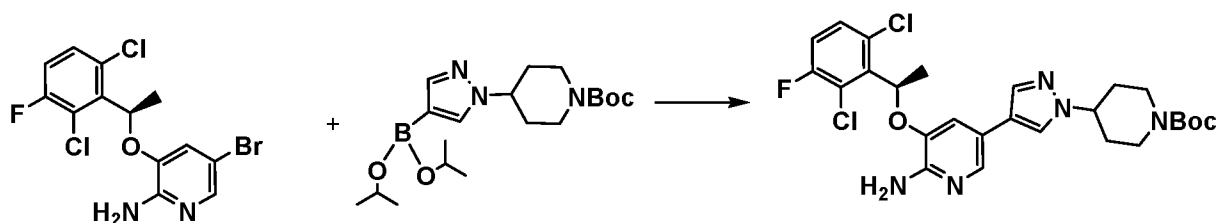


采用规格为 4*6mm 的反应器进行了 200 g 化合物 3 和硼酸异丙酯(与化合物 3 的摩尔

比为 1.5:1)的四氢呋喃溶液(3000 mL), 正丁基锂(与化合物 3 的摩尔比为 1.3:1)的正庚烷溶液(2.5 M)连续加料低温锂化反应, 盘管长 6~10m, 反应温度-35~-25℃, 反应停留时间 1~10min, 连续投料反应收率为 85~95%; 连续反应体系流出盘管后, 直接加到纯化水中终止反应, 反应完毕体系用 600~1000g 盐酸(2 M)调节体系 pH 为 3~5, 分液后水相直接用乙酸乙酯萃取水相, 合并有机相浓缩得到产物 1-(N-Boc-4-哌啶基)-1H-吡唑-4-硼酸二异丙酯(中间体 I)粗品, 纯度 93.2%。粗品用乙酸乙酯和甲基叔丁基醚(1:5)打浆洗料一次得到中间体 I 纯品, 纯度 99.1%, 收率 82.9%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ : 8.11 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.17 (br, 4H), 2.05 (br, 4H), 1.38 (s, 9H)。

10 实施例 5 3-[R-1-(2, 6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[1-(N-Boc-4-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]-2-吡啶胺(中间体 III)的合成



向 1L 四口反应瓶中加入 NiCl_2 (与中间体 II 的摩尔比为 0.05: 1)、锌粉(200~400 目, 与中间体 II 的质量比为 0.2:1)、三环己基膦(与中间体 II 的摩尔比为 0.1: 1)和四氢呋喃(450 mL)体系用氮气置换 5 次后加热到在 50~60℃ 搅拌 1.0 h。体系降温到 15~25℃, 氮气保护下加入中间体 II (实施例 2 制备)、碳酸氢钾(与中间体 II 的摩尔比为 5.0: 1)和中间体 I (实施例 4 制备, 与中间体 II 的摩尔比为 1.5: 1), 体系氮气置换 5 次后升温至 65~85℃ 反应, TLC 跟踪至中间体 II 转化完毕后, 将反应体系冷却到 15~25℃, 抽滤, 滤饼用四氢呋喃浸泡淋洗两次, 合并滤液、过硅胶垫后浓缩得到 3-[R-1-(2, 6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[1-(N-Boc-4-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]-2-吡啶胺(中间体 III)粗品, 纯度 87.3%。将中间体 III 粗品用甲苯/四氢呋喃(1:3)重结晶一次, 得到中间体 III 纯品, 纯度 99.4%, 收率 82.9%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ : 8.11 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 3H), 7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.15 (br, 4H), 2.10 (br, 4H), 1.68 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.39 (s, 9H)。

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已, 并不用以限制本发明, 凡在本发明的精神和原则之内, 所作的任何修改、等同替换等, 均应包含在本发明的保护范围之内。

SEQUENCE LISTING

<110> 凯莱英医药集团（天津）股份有限公司，凯莱英生命科学技术（天津）有限公司，天津凯莱英制药有限公司，凯莱英医药化学（阜新）技术有限公司，吉林凯莱英医药化学有限公司

<120> 一种克唑替尼中间体的合成方法

<210> 1

<211> 342

<212> PRT

<213> *Geotrichum candidum*

<400> 1

Met Gly Lys Val Pro Glu Thr His Lys Gly Tyr Val Phe Thr Ser Gly

1 5 10 15

Ser Ser Arg Leu Thr Leu Lys Asp Val Pro Thr Tyr Lys Pro Gly Pro

20 25 30

Gly Glu Val Leu Leu Lys Leu Glu Ala Ser Gly Val Cys His Ser Asp

35 40 45

Leu His Ile Leu Gln Gly Ser Phe Pro Ile Pro Ser Asn Ser Val Leu

50 55 60

Gly His Glu Ile Thr Gly Thr Val Val Ala Tyr Gly Leu Gly Val Asp

65 70 75 80

Pro Lys Thr Tyr Pro Glu Gly Gln Leu Tyr Ala Ala His Gly Pro Asn

85 90 95

Pro Cys Gly Ser Cys Arg Glu Cys Arg Ser Gly Lys Asp Asn Leu Cys

100 105 110

His Ala Glu Asn Arg Thr Asn Tyr Gly Leu Gly Tyr Pro Gly Gly Tyr

115 120 125

Gln Gln Tyr Thr Leu Ala Lys Val His Asn Leu Ile Lys Val Pro Asp

130 135 140

Gly Val Gly Ala Ala Ile Ala Ala Val Thr Thr Asp Ala Val Leu Thr

145 150 155 160

Pro Tyr His Ala Phe Lys Lys Ala Asp Ile Asn Gly Leu Ser Lys Ile

165 170 175
 Leu Ile Ile Gly Leu Gly Gly Leu Gly Ile Asn Ala Val Gln Ile Ala
 180 185 190
 Lys Ala Met Gly Ala His Val Thr Ala Tyr Asp Leu Lys Glu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Gln Leu Ala Arg Gln Phe Gly Ala Asp Val Val Leu Glu Ser Leu
 210 215 220
 Thr Leu Asp Asp Ala Ser Lys Glu Tyr Asp Phe Val Ala Asp Ile Val
 225 230 235 240
 Ser Ile Gln Ser Thr Phe Asp Leu Ala Leu Lys Gln Val Lys Ser Asn
 245 250 255
 Gly Leu Val Ile Pro Leu Gly Leu Gly Ser Pro Lys Leu Thr Phe Asp
 260 265 270
 Gln Asn Asp Leu Leu Val Arg Glu Ile Arg Ile Leu Gly Ser Phe Trp
 275 280 285
 Gly Thr Ser Leu Asp Gln Ala Glu Val Phe Asp Leu Val Lys Ser Gly
 290 295 300
 Ala Phe Lys Pro Gln Val Glu Thr Gly Lys Phe Lys Asp Leu Asn Glu
 305 310 315 320
 Ile Leu Glu Lys Leu Glu Lys Gly Gln Ile Lys Ser Arg Leu Val Leu
 325 330 335
 Thr Asp Phe Asp Asp Ile
 340

<210> 2

<211> 338

<212> PRT

<213> Zygosaccharomyces rouxii

<400> 2

Met Thr Lys Val Phe Val Thr Gly Ala Asn Gly Phe Val Ala Gln His
 1 5 10 15
 Val Val His Gln Leu Leu Glu Lys Asn Tyr Thr Val Val Gly Ser Val

20 25 30
 Arg Ser Thr Glu Lys Gly Asp Lys Leu Ala Lys Leu Leu Asn Asn Pro
 35 40 45
 Lys Phe Ser Tyr Glu Ile Ile Lys Asp Met Val Asn Ser Arg Asp Glu
 50 55 60
 Phe Asp Lys Ala Leu Gln Lys His Ser Asp Val Glu Ile Val Leu His
 65 70 75 80
 Thr Ala Ser Pro Val Phe Pro Gly Gly Ile Lys Asp Val Glu Lys Glu
 85 90 95
 Met Ile Gln Pro Ala Val Asn Gly Thr Arg Asn Val Leu Leu Ser Ile
 100 105 110
 Lys Asp Asn Leu Pro Asn Val Lys Arg Phe Val Tyr Thr Ser Ser Leu
 115 120 125
 Ala Ala Val Arg Thr Glu Gly Ala Gly Tyr Ser Ala Asp Glu Val Val
 130 135 140
 Thr Glu Asp Ser Trp Asn Asn Ile Ala Leu Lys Asp Ala Thr Lys Asp
 145 150 155 160
 Glu Gly Thr Ala Tyr Glu Ala Ser Lys Thr Tyr Gly Glu Lys Glu Val
 165 170 175
 Trp Asn Phe Phe Glu Lys Thr Lys Asn Val Asn Phe Asp Phe Ala Ile
 180 185 190
 Ile Asn Pro Val Tyr Val Phe Gly Pro Gln Leu Phe Glu Glu Tyr Val
 195 200 205
 Thr Asp Lys Leu Asn Phe Ser Ser Glu Ile Ile Asn Ser Ile Ile Lys
 210 215 220
 Gly Glu Lys Lys Glu Ile Glu Gly Tyr Glu Ile Asp Val Arg Asp Ile
 225 230 235 240
 Ala Arg Ala His Ile Ser Ala Val Glu Asn Pro Ala Thr Thr Arg Gln
 245 250 255
 Arg Leu Ile Pro Ala Val Ala Pro Tyr Asn Gln Gln Thr Ile Leu Asp
 260 265 270
 Val Leu Asn Glu Asn Phe Pro Glu Leu Lys Gly Lys Ile Asp Val Gly
 275 280 285
 Lys Pro Gly Ser Gln Asn Glu Phe Ile Lys Lys Tyr Tyr Lys Leu Asp
 290 295 300

Asn Ser Lys Thr Lys Lys Val Leu Gly Phe Glu Phe Ile Ser Gln Glu
 305 310 315 320
 Gln Thr Ile Lys Asp Ala Ala Ala Gln Ile Leu Ser Val Lys Asn Gly
 325 330 335
 Lys Lys

<210> 3
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Devosia riboflavina KNK10702

<400> 3

Met Ser Gln Asp Phe Ser Gly Lys Val Ala Phe Val Thr Gly Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Gly Ile Gly Glu Ala Val Val Lys Gln Leu Ala Ala Arg Gly Ala
 20 25 30
 Lys Val Val Val Ala Asp Leu Lys Leu Glu Gly Ala Gln Ala Val Ala
 35 40 45
 Asp Ala Val Lys Ala Ala Gly Gly Glu Ala Ala Ala Val Ala Val Asp
 50 55 60
 Val Ala Lys Ala Asp Gln Val Glu Lys Ala Val Gln Phe Ala Val Asp
 65 70 75 80
 Thr Phe Gly Ala Leu His Leu Ala Val Asn Asn Ala Gly Ile Gly Gly
 85 90 95
 Ala Ser Ala Pro Leu Gly Asp Tyr Ser Phe Asp Asp Trp His Arg Val
 100 105 110
 Ile Asp Val Asn Leu Asn Ser Val Phe Tyr Ser Met Lys Tyr Glu Ile
 115 120 125
 Val Ala Met Leu Arg Ala Gly Gly Gly Ala Ile Val Asn Met Ala Ser
 130 135 140
 Ile Leu Gly Ser Val Thr Phe Pro Asn Ala Pro Ala Tyr Val Thr Ala
 145 150 155 160

Lys His Gly Val Val Gly Met Thr Lys Ser Ala Ala Val Asp Tyr Ala
 165 170 175
 Lys Lys Gly Ile Arg Val Thr Ala Val Gly Pro Gly Phe Ile Asp Thr
 180 185 190
 Pro Leu Leu Ser Ala Leu Pro Lys Glu Thr Leu Asp Tyr Leu Lys Ser
 195 200 205
 Val His Pro Ile Gly Arg Leu Gly Thr Ser Asp Glu Val Ala Ala Leu
 210 215 220
 Thr Ala Phe Leu Leu Ser Asp Ala Ala Ser Asn Ile Thr Gly Ser Tyr
 225 230 235 240
 His Leu Val Asp Gly Gly Tyr Val Ala Gln
 245 250

- <210> 4
- <211> 339
- <212> PRT
- <213> Bacillus stearothermophilus

- <400> 4

Met Lys Ala Ala Val Val Glu Gln Phe Lys Glu Pro Leu Lys Ile Lys
 1 5 10 15
 Glu Val Glu Lys Pro Thr Ile Ser Tyr Gly Glu Val Leu Val Arg Ile
 20 25 30
 Lys Ala Cys Gly Val Cys His Thr Asp Leu His Ala Ala His Gly Asp
 35 40 45
 Trp Pro Val Lys Pro Lys Leu Pro Leu Ile Pro Gly His Glu Gly Val
 50 55 60
 Gly Ile Val Glu Glu Val Gly Pro Gly Val Thr His Leu Lys Val Gly
 65 70 75 80
 Asp Arg Val Gly Ile Pro Trp Leu Tyr Ser Ala Cys Gly His Cys Asp
 85 90 95
 Tyr Cys Leu Ser Gly Gln Glu Thr Leu Cys Glu His Gln Lys Asn Ala
 100 105 110

Gly Tyr Ser Val Asp Gly Gly Tyr Ala Glu Tyr Cys Arg Ala Ala Ala
 115 120 125
 Asp Tyr Val Val Lys Ile Pro Asp Asn Leu Ser Phe Glu Glu Ala Ala
 130 135 140
 Pro Ile Phe Cys Ala Gly Val Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Val Thr
 145 150 155 160
 Gly Ala Lys Pro Gly Glu Trp Val Ala Ile Tyr Gly Ile Gly Gly Leu
 165 170 175
 Gly His Val Ala Val Gln Tyr Ala Lys Ala Met Gly Leu Asn Val Val
 180 185 190
 Ala Val Asp Ile Gly Asp Glu Lys Leu Glu Leu Ala Lys Glu Leu Gly
 195 200 205
 Ala Asp Leu Val Val Asn Pro Leu Lys Glu Asp Ala Ala Lys Phe Met
 210 215 220
 Lys Glu Lys Val Gly Gly Val His Ala Ala Val Val Thr Ala Val Ser
 225 230 235 240
 Lys Pro Ala Phe Gln Ser Ala Tyr Asn Ser Ile Arg Arg Gly Gly Ala
 245 250 255
 Cys Val Leu Val Gly Leu Pro Pro Glu Glu Met Pro Ile Pro Ile Phe
 260 265 270
 Asp Thr Val Leu Asn Gly Ile Lys Ile Ile Gly Ser Ile Val Gly Thr
 275 280 285
 Arg Lys Asp Leu Gln Glu Ala Leu Gln Phe Ala Ala Glu Gly Lys Val
 290 295 300
 Lys Thr Ile Ile Glu Val Gln Pro Leu Glu Lys Ile Asn Glu Val Phe
 305 310 315 320
 Asp Arg Met Leu Lys Gly Gln Ile Asn Gly Arg Val Val Leu Thr Leu
 325 330 335
 Glu Asp Lys

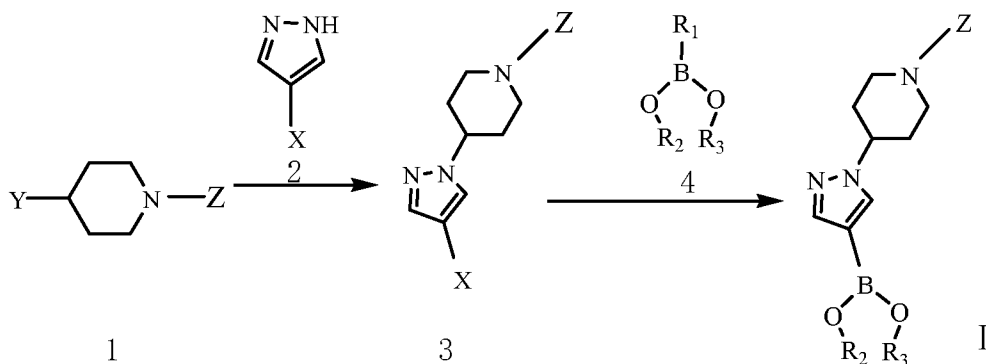
权利要求书

1、一种克唑替尼中间体的制备方法，包括如下步骤：

(1) 化合物 1 与化合物 2 经流动化学合成化合物 3；

5 (2) 步骤(1)得到的化合物 3 与硼酸酯化合物 4 经流动化学合成克唑替尼中间体 I；

所述制备方法的反应路线如下：



其中，

Y 为离去基团；

10 Z 为氨基保护基团；

X 选自：F、Cl、Br、I；

R₁ 选自：H、C1-C10 的烷氧基、C1-C10 的硼酸酯、C4-C9 的杂环基；

R₂、R₃ 独立地选自：H、C1-C10 的烷基、C6-C12 的芳基，或 R₂、R₃ 与所连接的氧原子、硼原子形成杂环基团。

15 2、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的步骤 (1) 为：

使用溶剂 1 将化合物 1 配制为溶液 1，使用溶剂 2 将化合物 2 和碱配制为溶液 2，进行溶液 1 和溶液 2 的连续加料，发生亲核取代反应，反应温度为 30~80℃，反应停留时间为 0.5~20 min，连续反应体系流出盘管后，终止反应，分离浓缩得到化合物 3。

3、如权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，所述溶剂 1 和溶剂 2 独立地选自：

20 四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷；和/或，

所述碱选自：氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、甲醇钠、乙醇钠；和/或，

化合物 1 的加入量为 10~1000 g；和/或，

所述的溶剂 1 的用量为 1-20 mL/g 化合物 1；和/或，

25 所述的溶剂 2 的用量为 1-30 mL/g 化合物 1；和/或，

所述碱与化合物 1 的摩尔比为 1.0~3.0: 1；和/或，

所述化合物 2 与化合物 1 的摩尔比为 1~1.5:1。

4、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的步骤（2）为：

使用溶剂 3 将化合物 3 和化合物 4 配制为溶液 3，使用溶剂 4 将锂化试剂配制为溶液 4，进行溶液 3 和溶液 4 的连续加料，发生反应，反应温度-35~-25℃，反应停留时间 0.5~50min，连续反应体系流出盘管后，终止反应，分离浓缩得到克唑替尼中间体 I 粗品。

5、如权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于，所述溶剂 3 选自：四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷；和/或，

所述的溶剂 4 选自：正己烷、环己烷、正庚烷、石油醚、苯、甲苯；和/或，

10 所述有机锂化合物为烷基锂，选自：正丁基锂、甲基锂、苯基锂；和/或，

化合物 3 的加入量为 10~500 g；和/或，

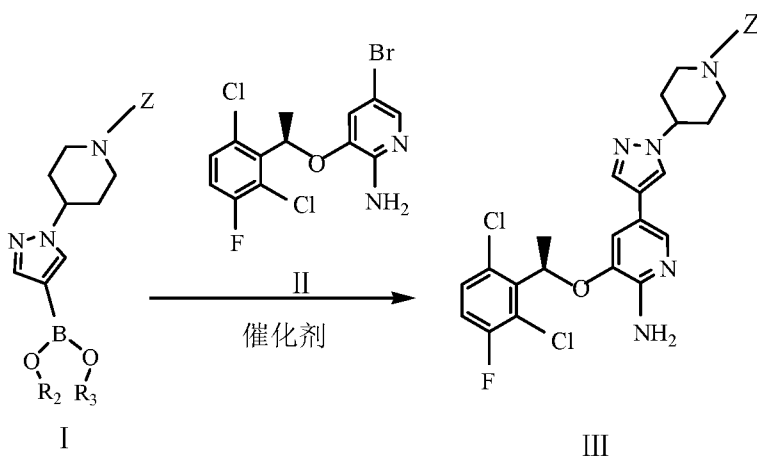
所述的溶剂 3 的用量为 1-30 mL/g 化合物 3；和/或，

所述溶液 4 的浓度为 2.0~3.0 M；和/或，

所述化合物 4 与化合物 3 的摩尔比为 1.0~3.0:1；和/或，

15 优选的，所述锂化试剂与化合物 3 的摩尔比为 1.0~3.0: 1。

6、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的克唑替尼中间体的制备方法还包括步骤（3）：中间体 I 与中间体 II 催化偶联反应生成中间体 III；所述的步骤（3）的反应路线如下：



20 7、如权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于，所述的催化剂选自 Ni 催化剂、Pd 催化剂。

8、如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，所述 Ni 催化剂为 NiCl₂、锌粉、三环己基磷、四氢呋喃的混合物；所述的 Ni 催化剂中，NiCl₂ 与中间体 II 的摩尔比为 0.01~0.10:1，和/或，锌粉与中间体 II 的质量比为 0.01~0.5 : 1，和/或，三环己基磷与中

中间体 II 的摩尔比为 0.01~0.5:1, 和/或, 四氢呋喃的用量为 1~30 mL/g 中间体 II。

9、如权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于, 所述的中间体 II 由 S-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇与 3-羟基-2-硝基吡啶反应连接得到 R-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶, 然后依次经过 2 位的硝基还原和 5 位溴化得到;

5 所述的 S-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇由 2,6-二氯-5-氟-苯乙酮经酶催化还原得到。

10、如权利要求 9 所述的制备方法, 其特征在于, 所述的酶与 SEQ ID NO: 1、2、3 或 4 中所示的氨基酸序列具有至少 80% 的序列同一性的氨基酸序列; 和/或,

所述的酶的用量为 5~50 mL/g 2,6-二氯-5-氟-苯乙酮; 和/或,

所述的酶催化还包括甲酸胺和 NAD⁺; 和/或,

10 所述的酶催化的温度为 20~40℃, 和/或,

所述的酶催化的 pH 为 5.0-7.0。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/082504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 5/02 (2006.01) i; C07D 401/14 (2006.01) i; C12P 7/22 (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)

C07F; C07D; C12P

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)

EPODOC, WPI, CNABS, CNKI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CASREACT(STN); crizotinib, flow chemistry, microreact+,
microchannel, chemical structure, reaction searches

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KONING, P.D. et al. "Fit-for-Purpose Development of the Enabling Route to Crizotinib (PF-02341066)" Organic Process Research & Development, vol. 15, 30 June 2011 (30.06.2011), pages 1018-1026	1-10
Y	ZHOU, Zhixu et al. "Continuous Flow Synthesis in Drug Synthesis" Central South Pharmacy, vol. 12, no. 2, 28 February 2014 (28.02.2014), pages 135-140	1-10
Y	CN 101855342 A (CODEXIS INC) 06 October 2010 (06.10.2010) the abstract, claims 53-61, embodiments 5, 6 and 8-12, sequence list	10
Y	CN 101321527 A (PFIZER PRODUCTS INC) 10 December 2008 (10.12.2008) description, pages 39-48, synthetic method for compound 1	1-10
Y	CN 101027404 A (AGOURON PHARMA) 29 August 2007 (29.08.2007) description, pages 48-55	10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 03 February 2017	Date of mailing of the international search report 17 February 2017
Name and mailing address of the ISA 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 LI, Shikun Telephone No. (86-10) 61648378

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2016/082504

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZHANG, Guangyan et al. "Improved Synthesis of Crizotinib" Chinese Journal of Medicinal Chemistry, vol. 24, no. 6, 31 December 2014 (31.12.2014), pages 445-449	1-10
Y	ZHAO, Dongbo. " liánxùliúdòngghuàxué zàiyàowùhéchéngzhōngde zuìxī njìnzǎ n" Organic Chemistry, vol. 33, no. 2, 28 February 2013 (28.02.2013), pages 389-405	1-10
Y	CN 101735198 A (WUXI HOWFOND BIOPHARMA CO., LTD.) 16 June 2010 (16.06.2010) claims 1-10	1-10
A	CN 102898449 A (TONGJI UNIVERSITY) 30 January 2013 (30.01.2013) claims 1-10	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/082504

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101855342 A	06 October 2010	JP 2015091269 A	14 May 2015
		US 2015017695 A1	15 January 2015
		JP 2010538657 A	16 December 2010
		US 8748143 B2	10 June 2014
		WO 2009036404 A8	06 May 2010
		EP 2198018 B1	20 November 2013
		US 8512973 B2	20 August 2013
		JP 5973131 B2	23 August 2016
		US 2009191605 A1	30 July 2009
		WO 2009036404 A3	16 July 2009
		WO 2009036404 A2	19 March 2009
		KR 101586503 B1	18 January 2016
		EP 2198018 A2	23 June 2010
		KR 20100061525 A	07 June 2010
		US 2013078692 A1	28 March 2013
		CN 101855342 B	10 July 2013
		US 8852909 B2	07 October 2014
		JP 2016105739 A	16 June 2016
		US 2013344552 A1	26 December 2013
CN 101321527 A	10 December 2008	CN 101321527 B	30 May 2012
		ES 2353821 T3	07 March 2011
		ZA 200804777 A	25 March 2009
		ZA 200804777 B	25 March 2009
CN 101027404 A	29 August 2007	US 2006046287 A1	02 March 2006
		JP 2008510791 A	10 April 2008
		KR 20080072105 A	05 August 2008
		KR 20070038571 A	10 April 2007
		MX 2007002247 A	20 April 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/082504

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		BR PI0514422 A	10 June 2008
		AU 2005276136 A1	02 March 2006
		NO 20071298 A	29 May 2007
		EP 1791965 A1	06 June 2007
		ZA 200700922 A	27 August 2008
		US 7465842 B2	16 December 2008
		ZA 200700922 B	27 August 2008
		AR 050847 A1	29 November 2006
		WO 2006021885 A1	02 March 2006
		IL 181287 D0	04 July 2007
		RU 2007106863 A	27 August 2008
		CA 2578298 A1	02 March 2006
CN 101735198 A	16 June 2010	None	
CN 102898449 A	30 January 2013	CN 102898449 B	03 June 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/082504

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07F 5/02(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C12P 7/22(2006.01)i</p> <p>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</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07F; C07D; C12P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>EPODOC, WPI, CNABS, CNKI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CASREACT(STN): 克唑替尼, 克里唑替尼, 流动化学, 微反应, 微通道, crizotinib, flow chemistry, microreact+, microchannel, 结构式检索, 反应式检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>KONING, P. D. 等. "Fit-for-Purpose Development of the Enabling Route to Crizotinib(PF-02341066)" Organic Process Research & Development, 第15卷, 2011年 6月 30日 (2011-06-30), 第1018-1026页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>周志旭等. "连续流动化学在药物合成中的应用" 中南药学, 第12卷, 第2期, 2014年 2月 28日 (2014-02-28), 第135-140页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101855342 A (科德克希思公司) 2010年 10月 6日 (2010-10-06) 摘要, 权利要求53-61, 实施例5-6、8-12, 序列表</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101321527 A (辉瑞产品公司) 2008年 12月 10日 (2008-12-10) 说明书第39-48页化合物1的合成方法</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101027404 A (辉瑞大药厂) 2007年 8月 29日 (2007-08-29) 说明书第48-55页</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	KONING, P. D. 等. "Fit-for-Purpose Development of the Enabling Route to Crizotinib(PF-02341066)" Organic Process Research & Development, 第15卷, 2011年 6月 30日 (2011-06-30), 第1018-1026页	1-10	Y	周志旭等. "连续流动化学在药物合成中的应用" 中南药学, 第12卷, 第2期, 2014年 2月 28日 (2014-02-28), 第135-140页	1-10	Y	CN 101855342 A (科德克希思公司) 2010年 10月 6日 (2010-10-06) 摘要, 权利要求53-61, 实施例5-6、8-12, 序列表	10	Y	CN 101321527 A (辉瑞产品公司) 2008年 12月 10日 (2008-12-10) 说明书第39-48页化合物1的合成方法	1-10	Y	CN 101027404 A (辉瑞大药厂) 2007年 8月 29日 (2007-08-29) 说明书第48-55页	10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	KONING, P. D. 等. "Fit-for-Purpose Development of the Enabling Route to Crizotinib(PF-02341066)" Organic Process Research & Development, 第15卷, 2011年 6月 30日 (2011-06-30), 第1018-1026页	1-10																		
Y	周志旭等. "连续流动化学在药物合成中的应用" 中南药学, 第12卷, 第2期, 2014年 2月 28日 (2014-02-28), 第135-140页	1-10																		
Y	CN 101855342 A (科德克希思公司) 2010年 10月 6日 (2010-10-06) 摘要, 权利要求53-61, 实施例5-6、8-12, 序列表	10																		
Y	CN 101321527 A (辉瑞产品公司) 2008年 12月 10日 (2008-12-10) 说明书第39-48页化合物1的合成方法	1-10																		
Y	CN 101027404 A (辉瑞大药厂) 2007年 8月 29日 (2007-08-29) 说明书第48-55页	10																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="0"> <tr> <td> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p> </td> <td> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p> </td> </tr> </table>			<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																			
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 2月 3日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 2月 17日</p>																			
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>李士坤</p> <p>电话号码 (86-10)61648378</p>																			

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
Y	张广艳等. "克里唑替尼的合成工艺研究" 中国药物化学杂志, 第24卷, 第6期, 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31), 第445-449页	1-10
Y	赵东波. "连续流动化学在药物合成中的最新进展" 有机化学, 第33卷, 第2期, 2013年 2月 28日 (2013 - 02 - 28), 第389-405页	1-10
Y	CN 101735198 A (无锡好芳德药业有限公司) 2010年 6月 16日 (2010 - 06 - 16) 权利要求1-10	1-10
A	CN 102898449 A (同济大学) 2013年 1月 30日 (2013 - 01 - 30) 权利要求1-10	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/082504

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	101855342	A	2010年 10月 6日	JP	2015091269	A	2015年 5月 14日
				US	2015017695	A1	2015年 1月 15日
				JP	2010538657	A	2010年 12月 16日
				US	8748143	B2	2014年 6月 10日
				WO	2009036404	A8	2010年 5月 6日
				EP	2198018	B1	2013年 11月 20日
				US	8512973	B2	2013年 8月 20日
				JP	5973131	B2	2016年 8月 23日
				US	2009191605	A1	2009年 7月 30日
				WO	2009036404	A3	2009年 7月 16日
				WO	2009036404	A2	2009年 3月 19日
				KR	101586503	B1	2016年 1月 18日
				EP	2198018	A2	2010年 6月 23日
				KR	20100061525	A	2010年 6月 7日
				US	2013078692	A1	2013年 3月 28日
				CN	101855342	B	2013年 7月 10日
				US	8852909	B2	2014年 10月 7日
JP	2016105739	A	2016年 6月 16日				
US	2013344552	A1	2013年 12月 26日				
CN	101321527	A	2008年 12月 10日	CN	101321527	B	2012年 5月 30日
				ES	2353821	T3	2011年 3月 7日
				ZA	200804777	A	2009年 3月 25日
				ZA	200804777	B	2009年 3月 25日
CN	101027404	A	2007年 8月 29日	US	2006046287	A1	2006年 3月 2日
				JP	2008510791	A	2008年 4月 10日
				KR	20080072105	A	2008年 8月 5日
				KR	20070038571	A	2007年 4月 10日
				MX	2007002247	A	2007年 4月 20日
				BR	PI0514422	A	2008年 6月 10日
				AU	2005276136	A1	2006年 3月 2日
				NO	20071298	A	2007年 5月 29日
				EP	1791965	A1	2007年 6月 6日
				ZA	200700922	A	2008年 8月 27日
				US	7465842	B2	2008年 12月 16日
				ZA	200700922	B	2008年 8月 27日
				AR	050847	A1	2006年 11月 29日
				WO	2006021885	A1	2006年 3月 2日
				IL	181287	D0	2007年 7月 4日
				RU	2007106863	A	2008年 8月 27日
CA	2578298	A1	2006年 3月 2日				
CN	101735198	A	2010年 6月 16日	无			
CN	102898449	A	2013年 1月 30日	CN	102898449	B	2015年 6月 3日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)