



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111548349 A

(43)申请公布日 2020.08.18

(21)申请号 202010400240.6

(22)申请日 2020.05.13

(71)申请人 厦门云凡医药科技有限公司
地址 361115 福建省厦门市火炬高新区(翔安)产业区强业楼402室

(72)发明人 叶兆宝 罗善梅 马友柠 吴明昌

(74)专利代理机构 广东品安律师事务所 44420
代理人 刘井

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

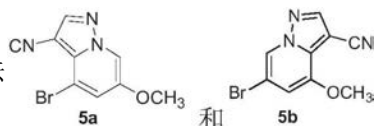
(54)发明名称

一种RET激酶抑制剂中间体及其制备方法

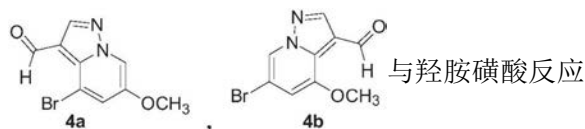
(57)摘要

一种RET激酶抑制剂中间体及其制备方法,涉及药物化学领域,合成RET激酶抑制剂式(5a)

和式(5b)的方法

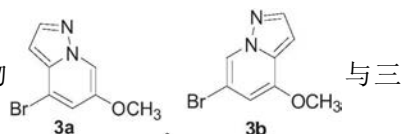


包括:(a)使式(4a)和式(4b)化合物

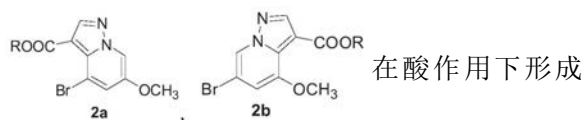


形成式(5a)和式(5b)化合物;和(b)使式(3a)和

式(3b)化合物



与三氯氧磷反应形成式(4a)和式(4b)化合物;和(c)使式(2a)和式(2b)化合物

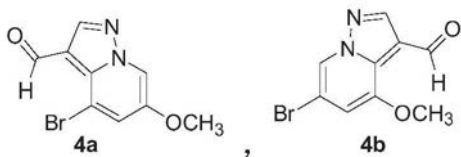


在酸作用下形成

式(3a)和式(3b)化合物;和(d)3-溴-5-甲氧基吡啶、羟胺磷酸和水混合物70至100℃下反应完毕后,室温下加入碱的醇溶液,滴加丙炔酸酯,室温下反应完毕即获得式(2a)和式(2b)化合物;其中R为甲基、乙基、丙基或丁基。

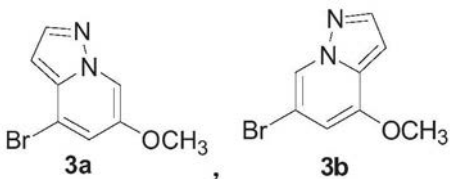
1. 一种合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的方法, 其具体制备过程如下: 包括:

(a) 使式 (4a) 和式 (4b) 化合物



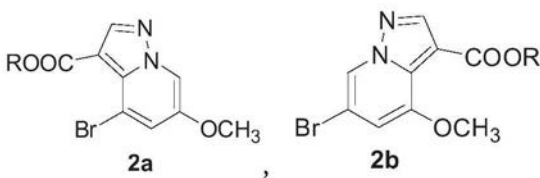
与羟胺磺酸反应形成式 (5a) 和式 (5b) 化合物; 和

(b) 使式 (3a) 和式 (3b) 化合物



与三氯氧磷反应形成式 (4a) 和式 (4b) 化合物; 和

(c) 使式 (2a) 和式 (2b) 化合物



在酸作用下形成式 (3a) 和式 (3b) 化合物; 和

(d) 3-溴-5-甲氧基吡啶、羟胺磺酸和水混合物70至100℃下反应完毕后, 室温下加入碱的醇溶液, 滴加丙炔酸酯, 室温下反应完毕即获得式 (2a) 和式 (2b) 化合物; 其中R为甲基、乙基、丙基或丁基。

2. 如权利要求1所述合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的方法, 所述步骤 (a) 在酰胺或酰胺与水的混合物中进行。

3. 如权利要求2所述合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的方法, 所述酰胺与水的混合物比例为1:5至1:7。

4. 如权利要求1所述合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的方法, 所述步骤 (a) 在15℃至35℃下进行反应, 反应完毕后加入无机盐中和至pH大于7.0。

5. 如权利要求1所述合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的方法, 所述步骤 (b) 在酰胺溶剂中, 在15℃至35℃下进行反应, 反应完毕后加入无机盐中和至pH为8.0~9.0。

6. 如权利要求4或5所述合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的方法, 所述无机盐为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钾或氢氧化钠。

7. 如权利要求1所述合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的方法, 步骤 (c) 所述酸为氢溴酸或氢氯酸水溶液。

8. 如权利要求1所述合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的方法, 所述步骤 (c) 在70-90℃下进行反应。

9. 如权利要求1所述合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的方法, 步骤 (d) 所述

碱的醇溶液为碳酸钾的无水乙醇溶液、碳酸钠的无水乙醇溶液、碳酸钾的无水甲醇溶液或碳酸钠的无水甲醇溶液。

一种RET激酶抑制剂中间体及其制备方法

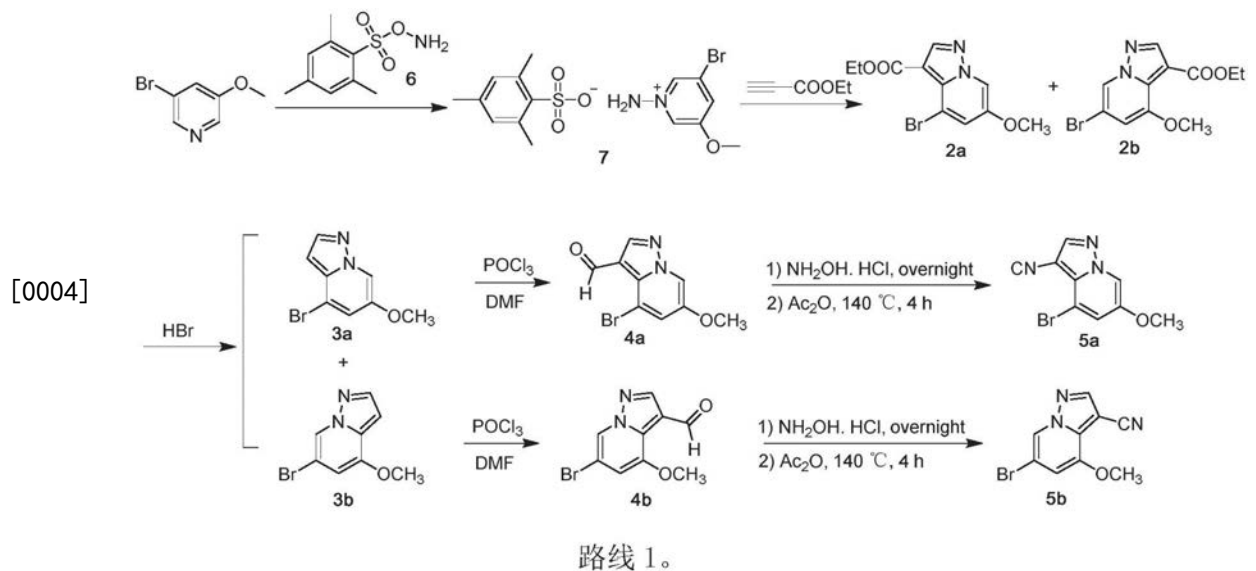
技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一种RET激酶抑制剂中间体及其制备方法。

背景技术

[0002] Selpercatinib (LOX0-292) 是一种强效、口服、高度选择性转染期间重排 (RET) 激酶抑制剂,用于治疗RET异常的癌症患者。RET基因是一个在转染过程中发生重排的原癌基因,并因此而得名,该基因编码一种细胞膜受体酪氨酸激酶,其异常是多种类型肿瘤的罕见驱动因素。据估计,RET融合存在于大约2%的NSCLC、10-20%的乳头状甲状腺癌 (PTC) 和其他类型甲状腺癌、以及其他癌症 (如结直肠癌) 亚组中;RET点突变存在于大约60%的甲状腺髓样癌 (MTC) 中。RET融合及RET点突变癌症主要依赖于RET激酶的激活来维持其增殖和存活,这种依赖性通常被称为“致癌基因成瘾”,使得这类肿瘤对靶向RET的小分子抑制剂高度敏感。

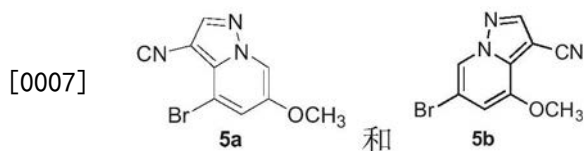
[0003] 美国专利US20180134702报道了5a和5b的合成方法,合成路线如路线1所示。该专利是通过化合物7与丙炔酸乙酯反应合成2a和2b,其缺点是合成化合物7需要用到化合物6,化合物6由2,4,6-三甲基苯磺酰氯和BocNH0H反应所得,2,4,6-三甲基苯磺酰氯和BocNH0H的价格都比较昂贵;而且化合物6的稳定性差,此外,从原子经济考虑,也不符合绿色化学理念;由化合物4a和4b合成化合物5a和5b时,需要两步反应,且第二步采用乙酸酐的方法要求无水条件、反应温度高、所得产品颜色较深、废液处理麻烦。



发明内容

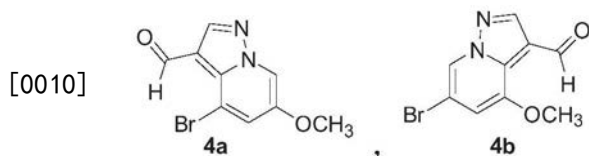
[0005] 为了解决现有技术某些方面技术问题如成本高、中间体稳定性差等,本发明提供一条新的合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的合成路线。

[0006] 一种合成RET激酶抑制剂中间体式 (5a) 和式 (5b) 的方法,



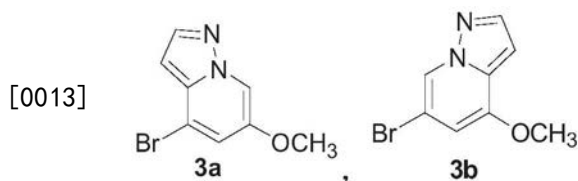
[0008] 包括:

[0009] (a) 使式 (4a) 和式 (4b) 化合物



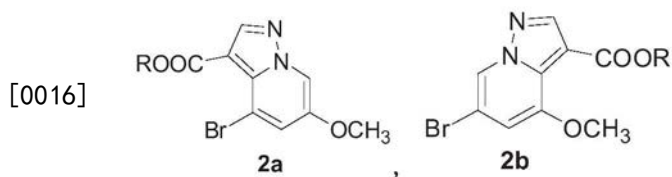
[0011] 与羟胺磺酸反应形成式 (5a) 和式 (5b) 化合物; 和

[0012] (b) 使式 (3a) 和式 (3b) 化合物



[0014] 与三氯氧磷反应形成式 (4a) 和式 (4b) 化合物; 和

[0015] (c) 使式 (2a) 和式 (2b) 化合物



[0017] 在酸作用下形成式 (3a) 和式 (3b) 化合物; 和

[0018] (d) 3-溴-5-甲氧基吡啶、羟胺磺酸和水混合物70至100℃下反应完毕后, 室温下加入碱的醇溶液, 滴加丙炔酸酯, 室温下反应完毕即获得式 (2a) 和式 (2b) 化合物; 其中 R为甲基、乙基、丙基或丁基。

[0019] 在一个实施方案中, 步骤 (a) 在酰胺或酰胺与水的混合物中进行, 所述酰胺为N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺, 所述酰胺与水的混合物比例约为1:5至1:7; 在一个实施方案中, 步骤 (a) 在约15℃至约35℃下进行反应, 反应完毕后加入无机盐中和至pH大于7.0, 所述无机盐可为碳酸盐如碳酸钾或碳酸钠等。

[0020] 在一个实施方案中, 步骤 (b) 在酰胺溶剂中, 在约15℃至约35℃下进行反应, 反应完毕后加入无机盐中和至pH为8.0~9.0, 所述无机盐为氢氧化钾或氢氧化钠等。

[0021] 在一个实施方案中, 步骤 (c) 所述的酸并没有特别限制, 任何能解离出质子氢的化合物都可以在这里使用, 在一些实施例, 所述酸为质子酸如卤化氢水溶液, 优选氢溴酸或氢氯酸, 在一个具体实施方案中, 所述酸为约48%的HBr水溶液; 在一个实施方案中, 步骤 (c) 在70-90℃下进行反应。

[0022] 在一个实施方案中, 步骤 (d) 所述碱的醇溶液可为碳酸钾的无水乙醇溶液、碳酸钠的无水乙醇溶液、碳酸钾的无水甲醇溶液或碳酸钠的无水甲醇溶液等。

[0023] 在本发明的上下文中, 无论是否使用“大约”或“约”等字眼, 所有在此公开了的数字均为近似值。每一个数字的数值有可能会出现1%、2%、5%、7%、8%、10%、15%或20%

等差异。每当公开一个具有N值的数字时,任何具有 $N\pm 1\%$, $N\pm 2\%$, $N\pm 3\%$, $N\pm 5\%$, $N\pm 7\%$, $N\pm 8\%$, $N\pm 10\%$, $N\pm 15\%$ or $N\pm 20\%$ 值的数字会被明确地公开,其中“+/-”是指加或减。每当公开一个数值范围中的一个下限,RL,和一个上限,RU,时,任何处于该公开了的范围之内的数值会被明确地公开。特别是,包含了该范围内的以下数值: $R=RL+K*(RU-RL)$,其中K是一个按1%的增量增加的从1%到100%的变量。如:1%、2%、3%、4%、5%、50%、51%、52%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。另外,还特别包含了在此公开了的上述以两个R数字定义的数值范围。

[0024] 为降低生产成本,解决现有技术合成路线1中化合物6生产成本高,且稳定性差的问题,本申请使用羟胺磺酸代替化合物7合成化合物2a和2b,这样既降低生产成本,也减少反应操作步骤,提高了生产效率;由化合物4a和4b合成化合物5a和5b时,只需一步反应,且反应条件温度,所得化合物5a和5b为白色固体,反应时原料无需严格控制水分,反应条件温度,废液处理简单。

[0025] 总之,本发明具备以下优点:

[0026] 1. 本发明采用羟胺磺酸作为氮源可以降低成本,化合物6由2,4,6-三甲基苯磺酰氯和BocNHOH生产得到,2,4,6-三甲基苯磺酰氯价格700元/Kg,BocNHOH的1000元/Kg,且稳定性不好。

[0027] 2. 使用羟胺磺酸代替化合物7合成化合物2a和2b,解决了需要使用稳定性差的化合物6,同时降低了生产成本,也减少反应操作步骤,提高了生产效率;此外,从原子经济考虑,也不符合绿色化学理念。

[0028] 3. 由化合物4a和4b合成化合物5a和5b时,只需一步反应,且反应条件温度,反应时原料无需严格控制水分,反应条件温度,可得到白色的固体,废液处理简单。

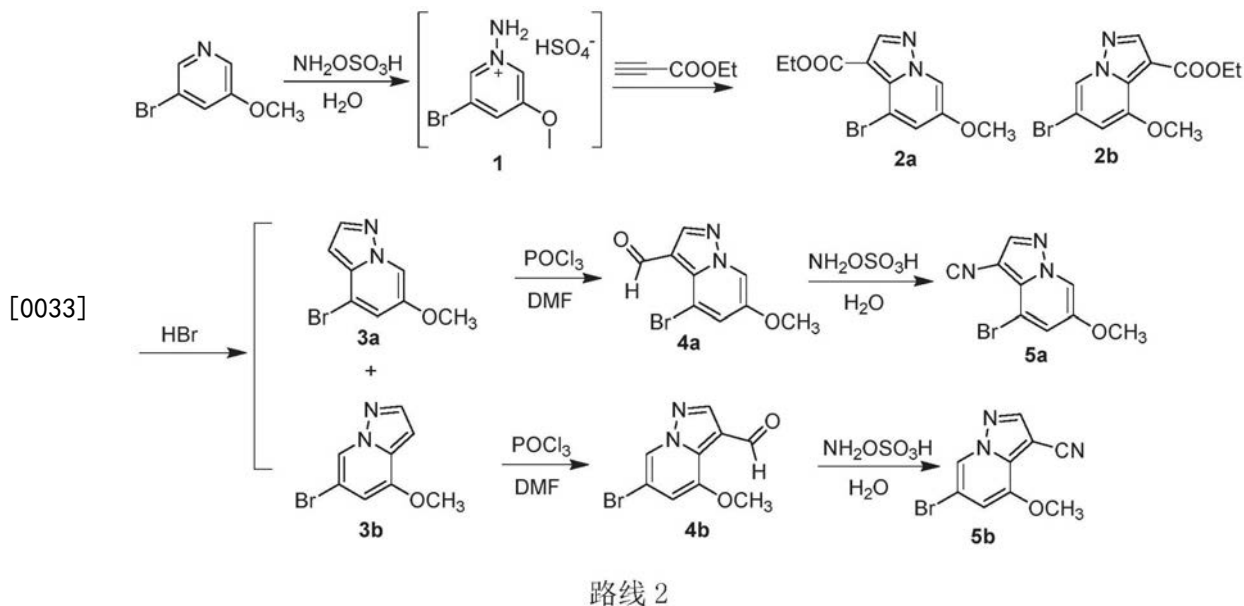
[0029] 4. 采用全新的方法合成式(5a)和式(5b),首次报道化合物2a、2b、3a或3b的合成方法。

具体实施方式

[0030] 本发明实施例公开了一种合成RET激酶抑制剂中间体化合物5a和5b的方法。本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0031] 为了进一步理解本发明,下面结合实施例对本发明进行详细说明。

[0032] 本发明的合成路线如路线2所示:



[0034] 实施例1化合物2a和2b的合成

[0035] 称取3-溴-5-甲氧基吡啶60g (322.5mmol)、水180mL、羟胺硫酸36.5g (322.5mmol), 分别加到500mL烧瓶中, 升至90℃反应30min, 降至室温, 加入碳酸钾44.6g (322.5mmol) 和无水乙醇130mL, 室温下滴加丙炔酸乙酯25.3g (257.9mmol), 反应过夜, 过滤, 水洗, 干燥, 红色固体(2a和2b混合物)62.5g, 收率81.0%。

[0036] 实施例2化合物3a和3b的合成

[0037] 称取2a和2b的混合物50.0g (167.2mmol)、48%的HBr水溶液350mL, 分别加到500mL单口瓶中, 升温至80℃反应2.5h, 冰浴降温搅拌, 往母液中加入碳酸钾至无气泡生成, 过滤, 水洗, 柱层析分离, 得3b 11.3g, 3a 15.2g。3a和3b的总收率为96.8%, 3a和3b比例为1:2.4。

[0038] 3a氢谱数据:¹H NMR (400MHz, CDCl₃δppm) : δ 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.57 (d, J= 1.9Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, J=1.8Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (d, J=2.2Hz, 1H, Ar-H), 8.04 (d, J=1.8Hz, 1H, Ar-H); 3b氢谱数据:¹H NMR (400MHz, CDCl₂δppm) : δ 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.57 (d, J= 1.9Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, J=1.8Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (d, J=2.2Hz, 1H, Ar-H), 8.04 (m, 1H, Ar-H)。

[0039] 实施例3化合物4a的合成

[0040] 称取3a 10.3g (45.4mmol)、DMF 154.5mL, 分别加到250mL双口瓶中, 降温至0℃, 滴加三氯氧磷20.9g (136.1mmol), 加完后转移至25℃水浴中反应3h; 将反应液倒入 500mL冰水中, 加入氢氧化钠至溶液pH=8.0~9.0, 过滤, 水洗, 干燥得类白色固体4a 11.3 g, 收率为98.0%。

[0041] 实施例4化合物4b的合成

[0042] 称取3b 13g (57.2mmol)、DMF 195mL, 分别加到500mL双口瓶中, 降温至0℃, 滴加三氯氧磷26.3g (171.6mmol), 加完后转移至25℃水浴中反应3h; 将反应液倒入500mL冰水中, 加入氢氧化钠至溶液pH=8.0~9.0, 过滤, 水洗, 干燥得类白色固体4b 13.7 g, 收率为94.0%。

[0043] 实施例5化合物5a的合成

[0044] 称取4a 11.3g (44.5mmol)、DMF 56.7mL、水340.0mL,分别加到500mL单口瓶中,25℃搅拌,加入羟胺磺酸15.1g (133.4mmol),反应过夜,加入碳酸钾至pH 大于7.0,过滤,水洗,干燥得灰色固体5a 9.6g,收率85.9%。

[0045] 5a氢谱数据:¹H NMR (400MHz,CDCl₃δppm):δ3.87 (s,3H,OCH₃),7.44 (d,J= 1.6Hz,1H,Ar-H),8.10 (d,J=1.5Hz,1H,Ar-H),8.20 (s,1H,Ar-H)。

[0046] 实施例6化合物5b的合成

[0047] 称取4a 13.7g (53.7mmol)、DMF 68.5mL、水411mL,分别加到1L单口瓶中,25℃搅拌,加入羟胺磺酸18.2g (161.1mmol),反应过夜,加入碳酸钾至pH大于7.0,过滤,水洗,干燥得灰色固体5a 12.2g,收率90.4%。

[0048] 5b氢谱数据:¹H NMR (400MHz,CDCl₃δppm):δ3.87 (s,3H,OCH₃),7.44 (d,J= 1.6Hz,1H,Ar-H),8.10 (d,J=1.5Hz,1H,Ar-H),8.20 (s,1H,Ar-H)。

[0049] 实施例7化合物2a和2b的合成

[0050] 称取3-溴-5-甲氧基吡啶60g (322.5mmol)、水180mL、羟胺磺酸36.5g (322.5mmol),分别加到500mL烧瓶中,升至90℃反应30min,降至室温,加入碳酸钠44.6g (322.5mmol)和无水异丙醇130mL,室温下滴加丙炔酸乙酯25.3g (257.9mmol),反应过夜,过滤,水洗,干燥,红色固体(2a和2b混合物),收率83.5%。

[0051] 实施例8化合物2a和2b的合成

[0052] 称取3-溴-5-甲氧基吡啶60g (322.5mmol)、水180mL、羟胺磺酸36.5g (322.5mmol),分别加到500mL烧瓶中,升至90℃反应30min,降至室温,加入碳酸钾44.6g (322.5mmol)和无水乙醇130mL,室温下滴加丙炔酸甲酯25.3g (257.9mmol),反应过夜,过滤,水洗,干燥,红色固体(2a和2b混合物)62.5g,收率82.8%。

[0053] 实施例9化合物5a和5b的合成

[0054] 称取4a和5b 11.3g (44.5mmol)、DMF 50.0mL、水350.0mL,分别加到500mL 单口瓶中,15℃搅拌,加入羟胺磺酸15.1g (133.4mmol),反应过夜,加入碳酸钾至 pH大于7.0,过滤,水洗,干燥得灰色固体5a和5b,收率86.2%。

[0055] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。