



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103373951 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 09

(21) 申请号 201210130989. 9

(22) 申请日 2012. 04. 28

(73) 专利权人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市静安区北京西路 1320 号

专利权人 中国医药工业研究总院

(72) 发明人 史娇阳 吴雪松 岑均达

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

代理人 朱水平 钟华

(51) Int. Cl.

C07D 209/48(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101903356 A, 2010. 12. 01,

WO 2009077844 A2, 2009. 06. 25,

CN 101355938 A, 2009. 01. 28,

季兴 等. 拉帕替尼的合成. 《中国医药工业杂志》. 2009, 第 40 卷 (第 11 期), 801-804.

Darren DiPietro et al. /

1-Tosylethylamine: A Useful Reagent for Preparation of N-Protected Amides, Carbamates, and Related Compounds. Application to Synthesis of P-Lactams. 《J. Org. Chem.》. 1994, 第 59 卷 5856-5857.

审查员 邵薇

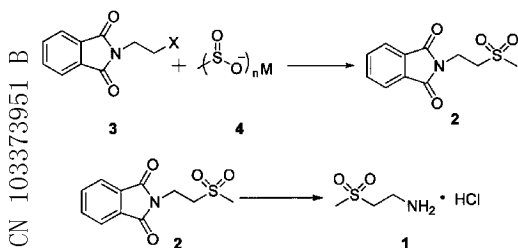
权利要求书2页 说明书4页

(54) 发明名称

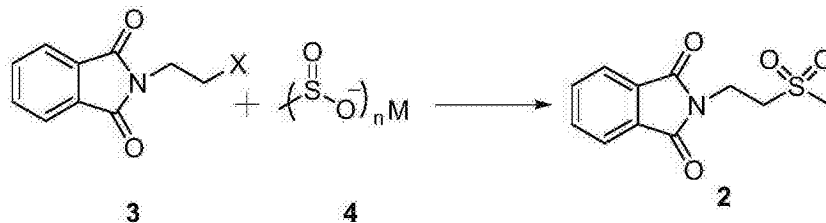
一种拉帕替尼中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了拉帕替尼中间体的制备方法。一种拉帕替尼中间体 1 的制备方法,其包括:(1) 有机溶剂中,在催化剂的作用下,将如式 3 所示的化合物和如式 4 所示的化合物进行亲核取代反应;其中, X 为氯或溴;M 为钠、钾或锌;n = 1 或 2;(2) 在氯化氢溶液中,将步骤 (1) 得到的化合物 2 进行反应。一种拉帕替尼中间体 2 的制备方法,其包括:有机溶剂中,在催化剂的作用下,将如式 3 所示的化合物和如式 4 所示的化合物进行亲核取代反应。本发明的制备方法操作简便,原料价廉易得,无环境污染因素,适合于工业上大规模生产。



1. 一种拉帕替尼中间体 2 的制备方法,其特征在於包括下列步骤:有机溶剂中,在催化剂的作用下,将如式 3 所示的化合物和如式 4 所示的化合物进行亲核取代反应,即可;



其中,X 为氯或溴 ;M 为钠或钾 ;n = 1。

2. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在於,所述的有机溶剂为丙酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷中的一种或多种 ;所述的催化剂为碘化钠和 / 或碘化钾 ;所述的催化剂的用量为化合物 3 摩尔量的 0.2 ~ 1 倍 ;所述的化合物 3 和化合物 4 的摩尔比为 1:1 ~ 1:5。

3. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在於,所述的亲核取代反应的温度为 20℃ ~ 160℃ ;所述的亲核取代反应的时间为 2 ~ 8 小时。

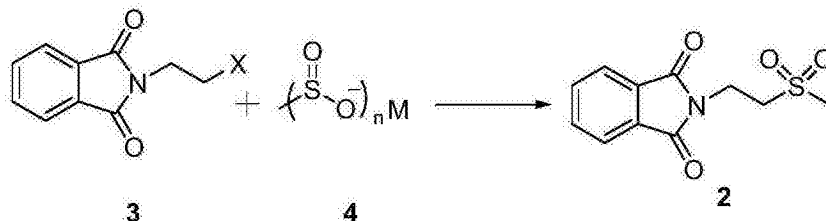
4. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征在於,所述的亲核取代反应的温度为 80℃ ~ 120℃ ;所述的亲核取代反应的时间为 4 ~ 7 小时。

5. 如权利要求 1 所述的制备方法,其特征在於,所述的亲核取代反应之后还包括如下后处理步骤 :①将反应体系冷却,加入一种或多种化合物 2 的不良溶剂 ;②过滤,滤饼烘干,即可。

6. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在於,步骤①所述的不良溶剂为无机溶剂和 / 或有机溶剂 ;所述的无机溶剂为水 ;所述的有机溶剂为甲醇和 / 或乙醇。

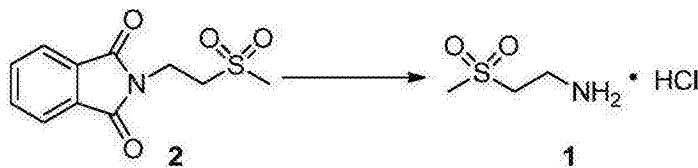
7. 一种拉帕替尼中间体 1 的制备方法,其特征在於,包括下列步骤 :

(1) 有机溶剂中,在催化剂的作用下,将如式 3 所示的化合物和如式 4 所示的化合物进行亲核取代反应,即可 ;



其中,X 为氯或溴 ;M 为钠或钾 ;n = 1 ;步骤 (1) 中各反应方法和条件均如权利要求 1 ~ 6 任一项所述 ;

(2) 在氯化氢溶液中,将步骤 (1) 得到的化合物 2 进行反应,即可 ;



8. 如权利要求 7 所述的拉帕替尼中间体 1 的制备方法,其特征在於,包括下列步骤 :步骤 (2) 中,所述的氯化氢溶液是氯化氢水溶液、氯化氢乙醇溶液和氯化氢甲醇溶液中的一

种或多种；所述的氯化氢溶液的浓度为 1mol/L-15mol/L。

9. 如权利要求 7 所述的拉帕替尼中间体 1 的制备方法,其特征在于,包括下列步骤:步骤 (2) 中,所述的反应的温度为 0℃ -160℃ ;所述的反应的时间为 4-36 小时。

10. 如权利要求 7 所述的拉帕替尼中间体 1 的制备方法,其特征在于,包括下列步骤:步骤 (2) 中,所述的反应的温度为 90℃ ~ 120℃ ;所述的反应的时间为 9 ~ 11 小时。

## 一种拉帕替尼中间体的制备方法

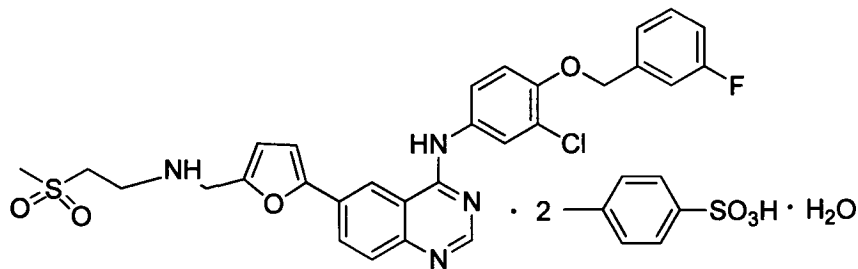
## 技术领域

[0001] 本发明涉及一种拉帕替尼中间体的制备方法。

## 背景技术

[0002] 拉帕替尼 (Lapatinib)

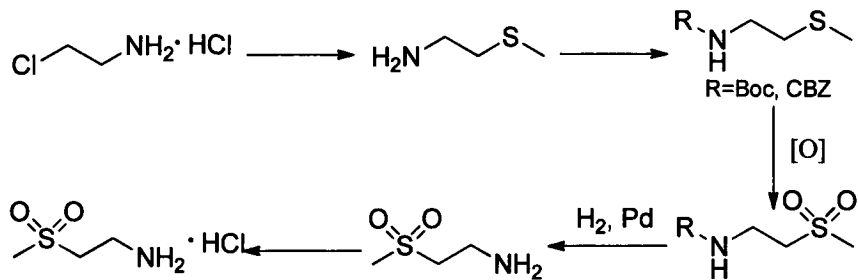
[0003]



[0004] 化学名为 N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6-[5-[[[2-(甲磺酰基)乙基]氨基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二(对甲苯磺酸盐)一水合物,是由葛兰素史克公司研发的新型酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗 HER-2 过度表达的晚期或转移性乳腺癌患者,2007 年 3 月由美国 FDA 批准上市。

[0005] 2-(氨基)乙基甲基磺酸盐是制备拉帕替尼的重要中间体,其在适当的条件下与 5-[4-[[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]氨基]-6-喹唑啉]-2-呋喃甲醛还原胺化即得到拉帕替尼,文献报道合成的路线如下:

[0006]



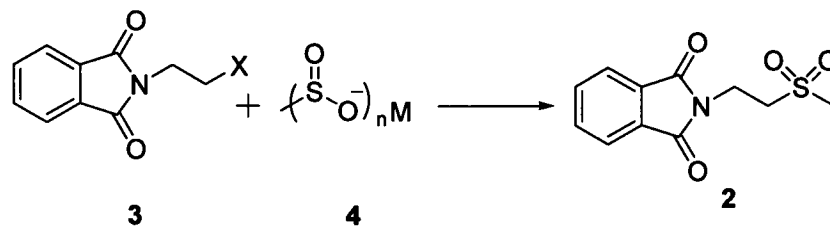
[0007] 其中 2-(氨基)乙基甲基磺醚有刺激性气味,环境污染大,不适合工业生产。

## 发明内容

[0008] 本发明所要解决的技术问题在于,为了克服现有技术中制备拉帕替尼中间体 2-(氨基)乙基甲基磺酸盐的方法中,反应污染大,会释放刺激性气味,不适合工业生产的缺陷,而提供了拉帕替尼中间体的制备方法。本发明的制备方法操作简便,原料价廉易得,无环境污染因素,适合于工业上大规模生产。

[0009] 本发明提供了一种拉帕替尼中间体 2 的制备方法,其包括下列步骤:有机溶剂中,在催化剂的作用下,将如式 3 所示的化合物和如式 4 所示的化合物进行亲核取代反应,即可;

[0010]



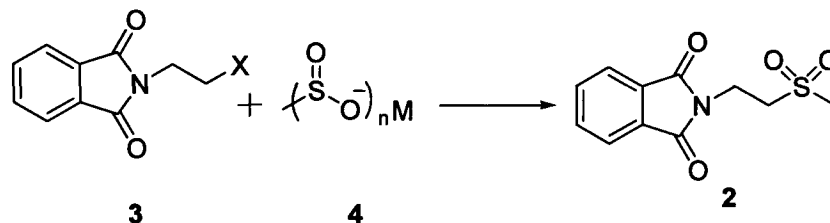
[0011] 其中, X 为氯或溴; M 为钠、钾或锌;  $n = 1$  或  $2$ 。

[0012] 其中, 所述的有机溶剂可为本领域此类反应的常规溶剂, 较佳地为丙酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷中的一种或多种, 更佳地为 N,N-二甲基甲酰胺。所述的有机溶剂的用量可为本领域此类反应的常规用量; 较佳的与化合物 3 的体积摩尔比为  $1\text{L}/\text{mol} \sim 5\text{L}/\text{mol}$ 。所述的催化剂可为本领域此类反应的常规催化剂, 如碘化钠和 / 或碘化钾。所述的催化剂的用量可为本领域此类反应的常规用量; 较佳地为化合物 3 摩尔量的  $0.2 \sim 1$  倍。所述的化合物 3 和化合物 4 的摩尔比较佳地为  $1 : 1 \sim 1 : 5$ , 更佳地为  $1 : 1 \sim 1 : 2$ 。所述的亲核取代反应的温度为本领域此类反应的常规温度, 较佳地为  $20^\circ\text{C} \sim 160^\circ\text{C}$ , 更佳地为  $80^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$ 。所述的亲核取代反应的进程可通过 TLC 或 HPLC 进行监测, 一般以化合物 3 消失时作为反应的终点, 较佳地为  $2 \sim 8$  小时, 更佳地为  $4 \sim 7$  小时。所述的亲核取代反应结束后还可以进行后处理, 进一步纯化化合物 2。所述的后处理的方式可为本领域常规的后处理方式, 优选包括如下步骤: ①将反应体系冷却, 加入一种或多种化合物 2 的不良溶剂; ②过滤, 滤饼烘干, 即可。其中, 步骤①所述的不良溶剂可为无机溶剂和 / 或有机溶剂。所述的无机溶剂可为水。所述的有机溶剂可为甲醇和 / 或乙醇等。本发明优选水。

[0013] 本发明还提供了一种拉帕替尼中间体 1 的制备方法, 其包括下列步骤:

[0014] (1) 有机溶剂中, 在催化剂的作用下, 将如式 3 所示的化合物和如式 4 所示的化合物进行亲核取代反应, 即可;

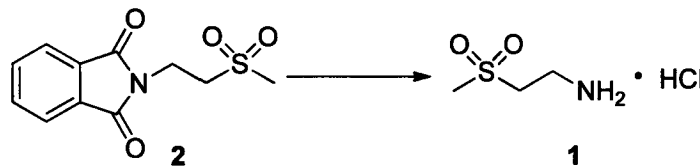
[0015]



[0016] 其中, X 为氯或溴; M 为钠、钾或锌;  $n = 1$  或  $2$ ;

[0017] (2) 在氯化氢溶液中, 将步骤 (1) 得到的化合物 2 进行反应, 即可;

[0018]



[0019] 步骤 (1) 中, 所述的有机溶剂可为本领域此类反应的常规溶剂, 较佳地为丙酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷中的一种或多种, 更佳地为 N,N-二甲基甲酰胺。所述的有机溶剂的用量可为本领域此类反应的常规用量; 较佳的与化合物 3 的体积摩尔比为  $1\text{L}/\text{mol} \sim 5\text{L}/\text{mol}$ 。所述的催化剂可为本领域此类反应的常规催化剂, 如碘化钠和 / 或碘化钾。所述的催化剂的用量可为本领域此类反应的常规用量; 较佳地为化合物 3 摩尔量的  $0.2 \sim 1$  倍。

所述的化合物 3 和化合物 4 的摩尔比较佳地为 1 : 1 ~ 1 : 5, 更佳地为 1 : 1 ~ 1 : 2。所述的亲核取代反应的温度为本领域此类反应的常规温度, 较佳地为 20℃ ~ 160℃, 更佳地为 80℃ ~ 120℃。所述的亲核取代反应的进程可通过 TLC 或 HPLC 进行监测, 一般以化合物 3 消失时作为反应的终点, 较佳地为 2 ~ 8 小时, 更佳地为 4 ~ 7 小时。

[0020] 步骤 (1) 之后, 如式 2 所示的化合物可通过本领域常规的后处理方式进行处理, 以得到纯的化合物 2。所述的后处理可通过下述步骤进行: ①将反应体系冷却, 加入一种或多种化合物 2 的不良溶剂; ②过滤, 滤饼烘干, 即可。其中, 步骤①所述的不良溶剂可为无机溶剂和 / 或有机溶剂。所述的无机溶剂可为水。所述的有机溶剂可为甲醇和 / 或乙醇等。本发明优选水。

[0021] 步骤 (2) 中, 所述的氯化氢溶液可以是氯化氢水溶液、氯化氢乙醇溶液和氯化氢甲醇溶液中的一种或多种。所述的氯化氢溶液的浓度可为本领域此类反应的常规浓度, 较佳的为 1mol/L-15mol/L。所述的氯化氢溶液的用量可为本领域此类反应的常规用量; 较佳的氯化氢溶液与化合物 2 的体积质量比为 5ml/g-20ml/g。所述的反应的温度可为本领域此类反应的常规温度, 较佳的为 0℃ -160℃, 更佳的为 90℃ ~ 120℃。所述的反应的进程可以 TLC 或 HPLC 检测化合物 2 消失时作为反应的终点, 一般为 4 ~ 36 小时, 优选 9 ~ 11 小时。

[0022] 步骤 (2) 后, 如式 1 所示的化合物可通过本领域常规的后处理方式进行处理, 以得到纯的化合物 2。所述的后处理可通过下述步骤进行: 将反应体系冷却, 过滤, 滤液浓缩并加入乙醇搅拌, 过滤, 烘干滤饼, 即可。所述的加入乙醇搅拌的时间较佳地为 0.5 ~ 2 小时。

[0023] 在不违背本领域常识的基础上, 上述各优选条件, 可任意组合, 即得本发明各较佳实例。

[0024] 本发明中所述的原料或试剂除特别说明之外, 均市售可得。

[0025] 本发明的积极进步效果在于: 本发明的拉帕替尼中间体的制备方法, 操作简便, 原料价廉易得, 无环境污染因素, 适合于工业上大规模生产。

## 具体实施方式

[0026] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明, 但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 按照常规方法和条件, 或按照商品说明书选择。

[0027] 实施例 1 拉帕替尼的合成

[0028] 在 250ml 反应瓶中加入 5-[4-[[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]氨基]-6-喹唑啉]-2-呋喃甲醛 (4.73g, 10mmol)、2-(氨基)乙基甲基砷酸盐 (2.56g, 16mmol)、二异丙基乙基胺 (5.17g, 40mmol)、乙酸 (2.4g, 40mmol) 和 50ml 四氢呋喃, 常温搅拌反应 3h, 分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (8.48g, 40mmol), 常温反应 12h。加入 30ml 20% 氢氧化钠溶液搅拌分液, 用乙酸乙酯提取无机相。合并有机相, 浓缩, 剩余物加入 50ml 四氢呋喃溶解, 加入对甲苯磺酸水溶液 (7.6g, 40mmol/15ml), 室温搅拌 12h, 过滤, 滤饼干燥后得浅黄色固体 7.58g, m. p. 244-246℃, 收率 82.8%, HPLC 纯度: 99.6%。

[0029] 结构鉴定数据如下: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.70 (br. s, 1H), 9.23 (br. s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.89 (s, 1H),

7.68(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.45 ~ 7.51(m, 5H), 7.32 ~ 7.35(m, 3H), 7.31(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.19(t, J = 8.4Hz, 1H), 7.11(d, J = 3.2Hz, 4H), 6.88(d, J = 3.6Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.45(s, 2H), 3.42 ~ 3.84(m, 6H), 3.07(s, 3H), 2.27(s, 6H)

[0030] 实施例 22-(2-甲砒基乙基)异吡啶-1,3-二酮的合成

[0031] 在 250ml 反应瓶中加入 N-溴乙基邻苯二甲酰亚胺 (12.7g, 50mmol)、甲亚磺酸锌二水合物 (13.03g, 50mmol)、碘化钠 (7.5g, 50mmol) 和 100mlN, N-二甲基甲酰胺, 升温至 120℃ 反应 5h, 冷却。将反应瓶置于冰浴中, 加入 120ml 水搅拌 1h, 过滤, 滤饼烘干后得白色固体 9.53g, m. p. 172-174℃, 收率 75.3%, HPLC 纯度 :99.8%。

[0032] 结构鉴定数据如下 :<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88(m, 2H), 7.75(m, 2H), 4.20(t, 2H), 3.43(t, 2H), 3.03(s, 3H)

[0033] 实施例 32-(氨基)乙基甲基砒酸盐的合成

[0034] 在 100ml 反应瓶中加入 2-(2-甲砒基乙基)异吡啶-1,3-二酮 (2.53g, 10mmol) 和 25ml 浓盐酸, 加热至 100℃ 反应 10h。冷却, 过滤, 滤液浓缩, 加入 20ml 乙醇搅拌 0.5h, 过滤, 滤饼烘干得白色固体 1.47g, 收率 92.1%, m. p. 168-169℃, HPLC 纯度 :99.9%。

[0035] 结构鉴定数据如下 :<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :8.38(bs, 3H), 3.52(m, 2H), 3.22(m, 2H), 3.15(s, 3H)

[0036] 实施例 42-(2-甲砒基乙基)异吡啶-1,3-二酮的合成

[0037] 在 500ml 反应瓶中加入 N-溴乙基邻苯二甲酰亚胺 (15.25g, 60mmol)、甲亚磺酸钠 (12.27g, 120mmol)、碘化钠 (9g, 60mmol) 和 120ml N, N-二甲基甲酰胺, 升温至 120℃ 反应 6h, 冷却。将反应瓶置于冰浴中, 加入 120ml 水搅拌 1h, 过滤, 滤饼烘干后得白色固体 13.37g, 收率 88%, HPLC 纯度 :99.9%。

[0038] 实施例 52-(2-甲砒基乙基)异吡啶-1,3-二酮的合成

[0039] 在 250ml 反应瓶中加入 N-氯乙基邻苯二甲酰亚胺 (10.5g, 50mmol)、甲亚磺酸钾 (11.8g, 100mmol)、碘化钾 (8.3g, 50mmol) 和 50ml N, N-二甲基甲酰胺, 升温至 80℃ 反应 7h, 冷却。将反应瓶置于冰浴中, 加入 120ml 水搅拌 1h, 过滤, 滤饼烘干后得白色固体 10.43g, 收率 82.4%, HPLC 纯度 :99.8%。

[0040] 实施例 62-(氨基)乙基甲基砒酸盐的合成

[0041] 在 100ml 反应瓶中加入 2-(2-甲砒基乙基)异吡啶-1,3-二酮 (2.53g, 10mmol) 和 50ml 1mol/L 氯化氢乙醇溶液, 加热至 90℃ 反应 11h。冷却, 过滤, 滤液浓缩, 烘干得白色固体 1.52g, 收率 95.6%, HPLC 纯度 :99.9%。

[0042] 实施例 72-(2-甲砒基乙基)异吡啶-1,3-二酮的合成

[0043] 在 500ml 反应瓶中加入 N-氯乙基邻苯二甲酰亚胺 (10.5g, 50mmol)、甲亚磺酸锌二水合物 (13.03g, 50mmol)、碘化钾 (1.66g, 10mmol) 和 250mlN, N-二甲基甲酰胺, 加热至 120℃ 反应 4h, 冷却。将反应瓶置于冰浴中, 加入 100ml 水搅拌 1h, 过滤, 滤饼烘干后得白色固体 9.32g, 收率 73.7%, HPLC 纯度 :99.8%。

[0044] 实施例 82-(氨基)乙基甲基砒酸盐的合成

[0045] 在 50ml 反应瓶中加入 2-(2-甲砒基乙基)异吡啶-1,3-二酮 (2.53g, 10mmol) 和 13ml 饱和氯化氢甲醇溶液, 加热至回流反应 9h。冷却, 过滤, 滤液浓缩, 加入乙醇搅拌 2h, 过滤, 滤饼烘干得白色固体 1.39g, 收率 87.4%, HPLC 纯度 :99.9%。