



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105985293 B

(45)授权公告日 2018.04.03

(21)申请号 201510095187.2

CN 103172543 A, 2013.06.26,

(22)申请日 2015.03.04

WO 2013120852 A1, 2013.08.22,

(65)同一申请的已公布的文献号

审查员 王茜

申请公布号 CN 105985293 A

(43)申请公布日 2016.10.05

(73)专利权人 埃斯特维华义制药有限公司

地址 312071 浙江省绍兴市袍江工业区临海路30号

(72)发明人 赵立强 王昭 江宏 董金

徐晓飞 郑国荣

(51)Int.Cl.

C07D 233/61(2006.01)

(56)对比文件

CN 101045727 A, 2007.10.03,

CN 101189212 A, 2008.05.28,

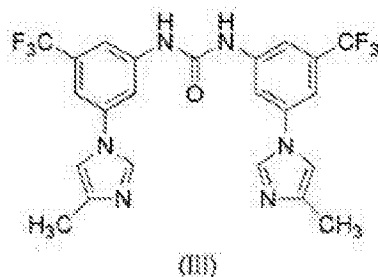
权利要求书2页 说明书6页

(54)发明名称

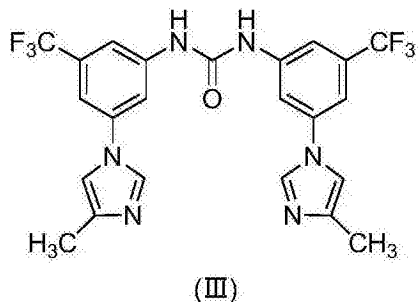
尼洛替尼中间体的制备方法

(57)摘要

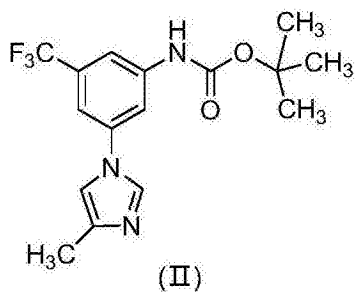
本发明涉及尼洛替尼中间体3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(I)的制备方法,包括将3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸(VII)经库尔提斯重排生成的副产物化合物(III)进一步反应转化成3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(I)。本发明方法具有原料利用率高、适合工业化操作的优点。



1. 一种3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(I)的制备方法,包括:将3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸(VII)经库尔提斯重排生成的副产物化合物(III)进一步反应转化成3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(I),



2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述副产物化合物(III)与经库尔提斯重排生成的主产物化合物(II)无需分离,在同一反应条件下,同时转化成3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(I),



3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,所述同一反应条件包括含有碱的有机溶剂。

4. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化钙及其混合物。

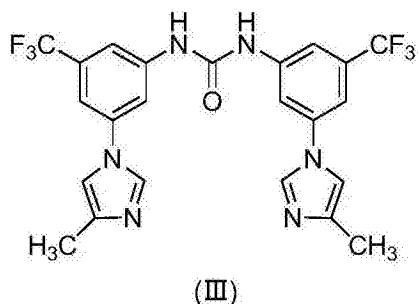
5. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述有机溶剂选自一种或更多种C₃₋₆醇。

6. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述有机溶剂是一种或更多种C₃₋₆醇与二甲苯的混合溶剂。

7. 根据权利要求5或6所述的方法,其特征在于,所述C₃₋₆醇选自正丙醇、异丙醇、1-丁醇、2-丁醇,叔丁醇或2-甲基丙醇。

8. 根据权利要求6所述的方法,其特征在于,所述二甲苯选自对二甲苯、间二甲苯、邻二甲苯及其混合物。

9. 具有如下结构式的化合物(III),



10. 权利要求9所述化合物(III)的制备方法,包括:在甲苯溶剂中及三乙胺存在下,3-

(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸(VII)经库尔提斯重排生成化合物(III)。

尼洛替尼中间体的制备方法

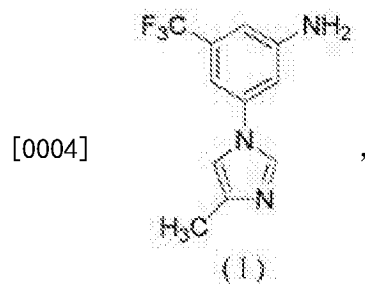
技术领域

[0001] 本发明涉及医药中间体技术领域,具体涉及尼洛替尼中间体3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺的制备方法。

背景技术

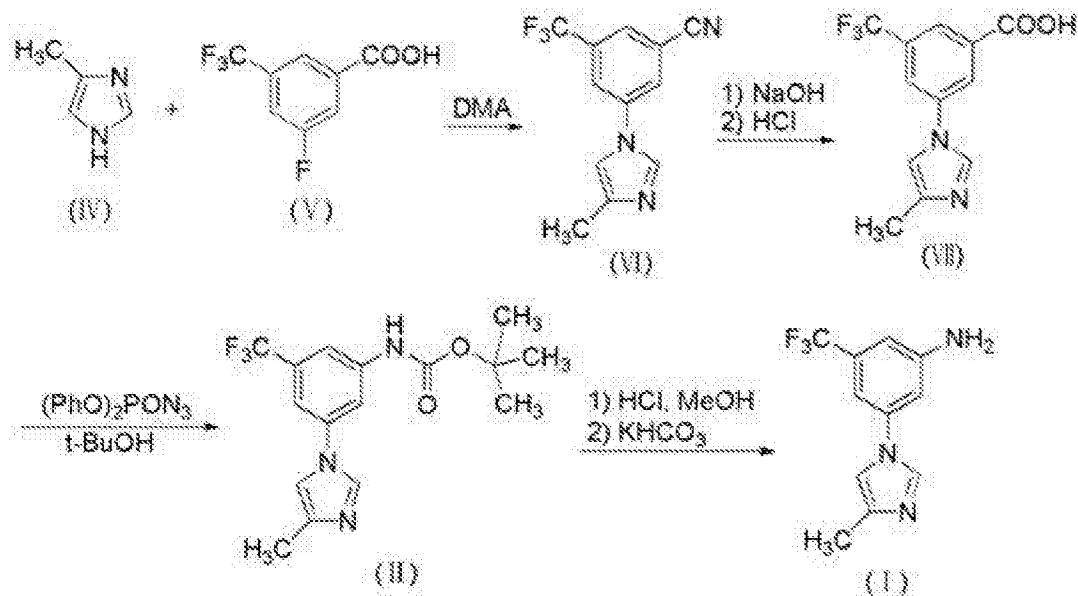
[0002] 尼洛替尼(Nilotinib),化学名为4-甲基-N-[3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-三氟甲基苯基]-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]苯甲酰胺,是由瑞士诺华制药公司研发的高选择性口服酪氨酸激酶抑制剂,其单盐酸盐一水合物于2007年10月获美国FDA批准上市,临床用于治疗甲磺酸伊马替尼无效的慢性粒细胞白血病。尼洛替尼可通过靶向作用选择性抑制由酪氨酸酶及其编码基因突变引起的费城染色体阳性慢性粒细胞白血病,患者耐受性好,选择性强,疗效显著。

[0003] 3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(I)是合成尼洛替尼的关键中间体,具有如下的结构式(I),



[0005] 其与4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]苯甲酸缩合便可得到尼洛替尼。

[0006] 国际专利申请W02004005281A1公开了化合物(I)的制备方法,如下反应路线1所示,包括4步合成步骤,由化合物(IV)和化合物(V)的芳族取代反应开始,

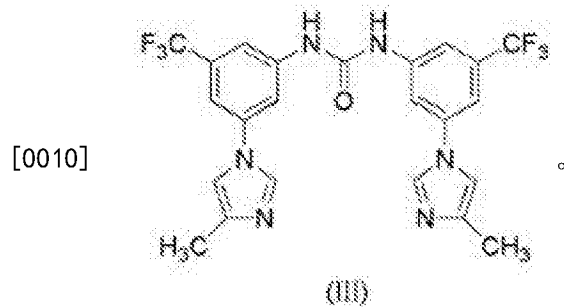


[0007] 其中化合物(VII)经由库尔提斯重排(Curtius rearrangement)生成化合物(II), 化合物(II)经色谱纯化、脱保护基得到化合物(I)。然而本申请人经实验发现,从化合物(VII)制备化合物(I)这两步反应过程中,化合物(VII)的利用率低,导致化合物(I)的收率低;并且色谱纯化不适合工业化操作。因此有必要对该方法作进一步的改进。

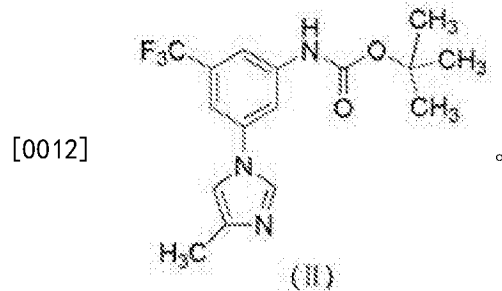
发明内容

[0008] 有鉴于此,本发明的一个目的在于提供一种3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)苯胺(I)的制备方法,以提高原料利用率,并适于工业化操作。

[0009] 本发明关于化合物(I)的制备方法包括:将3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)苯甲酸(VII)经库尔提斯重排生成的副产物化合物(III)进一步反应转化成化合物(I),



[0011] 优选的,所述副产物化合物(III)与经库尔提斯重排生成的主产物化合物(II)无需分离,在同一反应条件下,同时转化成化合物(I),



[0013] 优选的,所述同一反应条件包括含有碱的有机溶剂。

[0014] 优选的,所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化钙及其混合物。

[0015] 优选的,所述有机溶剂选自一种或更多种C₃₋₆醇。

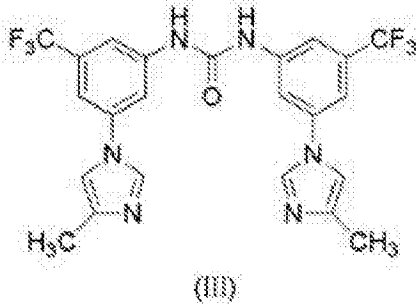
[0016] 优选的,所述有机溶剂是一种或更多种C₃₋₆醇与二甲苯的混合溶剂。

[0017] 优选的,所述C₃₋₆醇选自正丙醇、异丙醇、1-丁醇、2-丁醇,叔丁醇或2-甲基丙醇。

[0018] 优选的,所述二甲苯选自对二甲苯、间二甲苯、邻二甲苯及其混合物。

[0019] 本发明的另一目的在于提供具有如下结构式的化合物(III),

[0020]



[0021] 本发明的另一目的在于提供一种制备化合物(III)的方法,包括:在甲苯溶剂中及三乙胺存在下,3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)苯甲酸(VII)经库尔提斯重排生成化合物(III)。

[0022] 本发明的另一目的在于提供由化合物(III)在制备化合物(I)中的应用。

[0023] 与现有技术相比,本发明提供了一种制备化合物(I)的方法,将化合物(VII)经库尔提斯重排生成的副产物化合物(III)进一步反应转化成化合物(I),提高了原料利用率;并且该方法过程无需色谱纯化,适合工业化操作。

具体实施方式

[0024] 本申请人经重复W02004005281A1中所公开的化合物(VII)的库尔提斯重排反应,发现只有约50%的化合物(VII)成功转化为预计的主产物即化合物(II),化合物(II)经色谱纯化用于下一步反应,由此导致化合物(VII)的利用率低,化合物(I)的制备收率低。

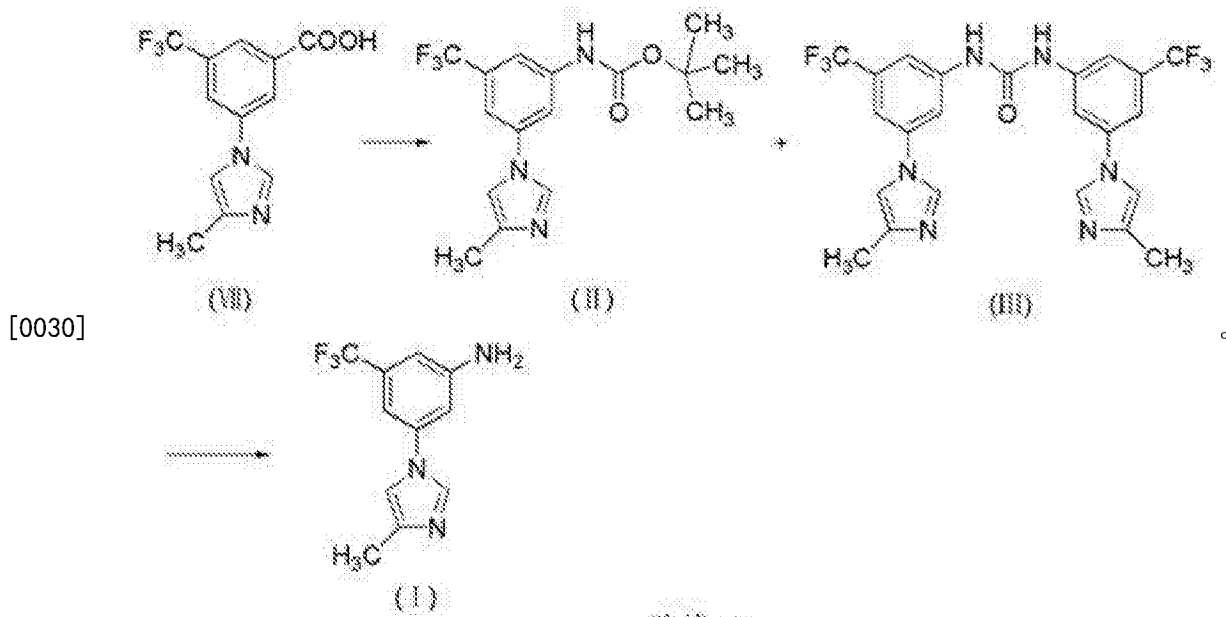
[0025] 事实上,经本申请人反复实验发现,约50%的化合物(VII)经库尔提斯重排转化为副产物即化合物(III),化合物(III)可进一步反应转化成化合物(I),从而提高作为原料的化合物(VII)的利用率和化合物(I)的制备收率。

[0026] 本发明提供的化合物(I)的制备方法包括:将化合物(VII)经库尔提斯重排生成的副产物化合物(III)进一步反应转化成化合物(I)。

[0027] 本发明对于采用的主要原料化合物(VII)的来源并无特别要求,可以为一般市售,也可以按现有技术制备。

[0028] 在本发明提供的化合物(I)的制备方法中,作为反应副产物的化合物(III)可以单独分离出,经进一步反应转化成目标化合物(I);化合物(III)也可以无需单独分离出,而与化合物(II)一起在同一反应条件下,同时转化成化合物(I)。

[0029] 但优选化合物(III)与化合物(II)不分离,而是在同一反应条件下,同时转化成化合物(I),如下反应路线2所示,



[0031] 由于化合物(III)与化合物(II)无需分离,从而避免了繁琐的色谱纯化步骤,适合工业化操作,提高生产效率。

[0032] 在本发明提供的化合物(I)的制备方法中,所述的同一反应条件包括含有碱的有机溶剂。

[0033] 所述有机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化钙及其混合物;但优选氢氧化钠。

[0034] 所述有机溶剂选自一种或更多种C₃₋₆醇,或选自一种或更多种C₃₋₆醇与二甲苯的混合溶剂。所述C₃₋₆醇选自正丙醇、异丙醇、1-丁醇、2-丁醇,叔丁醇或2-甲基丙醇。所述二甲苯选自对二甲苯、间二甲苯、邻二甲苯及其混合物。

[0035] 此外,在本发明进一步提供了一种具有全新结构的化合物(III),该化合物可看作为化合物(I)的二聚体,可用于制备化合物(I)。化合物(III)单独转化为化合物(I)的反应条件可应用上述的“同一反应条件”,但不局限于该“同一反应条件”,可对此反应条件进一步优化或开发出新的不同的反应条件。

[0036] 本发明还提供了化合物(III)的制备方法,包括:在甲苯溶剂中及三乙胺存在下,化合物(VII)经库尔提斯重排生成化合物(III)。在该方法中,化合物(VII)可专一性地转化为化合物(III),而不是化合物(II)或化合物(II)与化合物(III)的混合物。

[0037] 从实施例中制备得到的化合物(I)、(II)及(III)分别经以下核磁共振和质谱数据确认其结构。

[0038] 化合物(I):

[0039] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 2.15 (s, 3H);

[0040] ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 150.9, 138.5, 134.8, 131.2 (q, *J* = 31.4 Hz), 124.0 (q, *J* = 271.4 Hz), 114.2, 107.8, 103.2 (q, *J* = 3.7 Hz), 13.6;

[0041] LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ 242.2。

[0042] 化合物(II):

[0043] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.91$ (s, 1H), 8.13 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.49 (s, 9H);

[0044] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 152.6$, 141.8, 138.8, 138.0, 134.9, 130.9 (q, $J = 32.3$ Hz), 123.6 (q, $J = 271.4$ Hz), 114.2, 112.8, 112.0, 110.2 (q, $J = 3.0$ Hz), 80.2, 28.0, 13.5;

[0045] LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.2.

[0046] 化合物(III):

[0047] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 10.92$ (s, 2H), 9.37 (s, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 2.27 (s, 6H);

[0048] $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 152.4$, 141.6, 138.9, 138.1, 135.1, 131.0 (q, $J = 32.0$ Hz), 123.7 (q, $J = 271.5$ Hz), 114.3, 113.4, 112.7, 110.3 (q, $J = 3.8$ Hz), 13.6;

[0049] LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509.2.

实施例

[0050] 为了进一步说明本发明,下面结合实施例对本发明提供的化合物(III)和(I)的制备方法进行详细描述。

[0051] 实施例 1

[0052] 往500mL反应瓶中加入化合物(VII) (10g)、叔丁醇(300mL)、三乙胺(7.9g)和二苯基磷酰基叠氮化物(11.2g)。开启搅拌,将混合物加热至回流,并保持回流16小时,然后冷却至室温,减压蒸发除去溶剂,将残留物用水(150mL)处理,用乙酸乙酯萃取($2 \times 150\text{mL}$)。合并萃取液,用盐水(150mL)洗涤,用硫酸钠干燥,在减压下蒸发除去溶剂,得到粗产物(12.1g)。

[0053] 实施例 2

[0054] 将实施例1得到的粗产物(12.1g)经色谱纯化(硅胶,用含2%乙醇的乙酸乙酯洗脱),得到两种成分,分别从乙醚-己烷中重结晶,得到固体化合物(II) (5.25g)和固体化合物(III) (3.76g)。

[0055] 实施例 3

[0056] 往500mL反应瓶中加入化合物(VII) (10g)、叔丁醇(300mL)、三乙胺(7.9g)和二苯基磷酰基叠氮化物(11.2g)。开启搅拌,将混合物加热至回流,并保持回流16小时,然后冷却至室温,减压蒸发除去溶剂,将残留物用水(150mL)处理,用乙酸乙酯萃取($2 \times 150\text{mL}$)。合并萃取液,用盐水(150mL)洗涤,用硫酸钠干燥,在减压下蒸发除去溶剂,得到粗产物(12.5g)。

[0057] 往500mL反应瓶中加入上述粗产物(12.5g)、正丙醇(125mL)、对二甲苯(125mL)和固体氢氧化钠(7.3g)。开启搅拌,将混合物加热至回流,并保持回流30小时,停止加热搅拌,加入水(162mL),减压蒸馏除去共沸物。将残留物用水(20mL)稀释,冷却至 0°C ,缓慢搅拌1小时,过滤。滤饼用水($2 \times 30\text{mL}$)洗涤,于 55°C 真空干燥,得到7.1g固体化合物(I),HPLC纯度为98.7%,两步反应总收率为79.5%。

[0058] 实施例 4

[0059] 往500mL反应瓶中加入化合物(VII) (10g)、叔丁醇(300mL)、三乙胺(7.9g)和二苯基

磷酰基叠氮化物 (11.2g)。开启搅拌,将混合物加热至回流,并保持回流16小时,然后冷却至室温,减压蒸发除去溶剂,将残留物用水 (150mL) 处理,用乙酸乙酯萃取 (2×150mL)。合并萃取液,用盐水 (150mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,在减压下蒸发除去溶剂,得到粗产物 (12.2g)。

[0060] 往500mL反应瓶中加入上述粗产物 (12.2g)、2-甲基丙醇 (250mL) 和固体氢氧化钾 (10.2g)。开启搅拌,将混合物加热至回流,并保持回流35小时,停止加热搅拌,加入水 (160mL),减压蒸馏除去共沸物。将残留物用水 (20mL) 稀释,冷却至0℃,缓慢搅拌1小时,过滤。滤饼用水 (2×30mL) 洗涤,于55℃真空干燥,得到6.9g固体化合物 (I),HPLC纯度为99.2%,两步反应总收率为77.3%。

[0061] 实施例 5

[0062] 往500mL反应瓶中加入从实施例2得到的固体化合物 (III) (3.76g),异丙醇 (40mL)、间二甲苯 (40mL) 和固体氢氧化钠 (2.2g)。开启搅拌,将混合物加热至回流,并保持回流25小时,停止加热搅拌,加入水 (50mL),减压蒸馏除去共沸物。将残留物用水 (7mL) 稀释,冷却至0℃,缓慢搅拌1小时,过滤。滤饼用水 (2×10mL) 洗涤,于55℃真空干燥,得到3.31g固体化合物 (I),HPLC纯度为99.5%,反应收率为92.8%。

[0063] 实施例 6

[0064] 往500mL反应瓶中加入化合物 (VII) (10g)、甲苯 (300mL)、三乙胺 (10g) 和二苯基磷酰基叠氮化物 (12g)。开启搅拌,将混合物加热至100℃,并在此温度下保持5小时,然后冷却至室温,减压蒸发除去溶剂,将残留物用水 (150mL) 处理,用乙酸乙酯萃取 (2×150mL)。合并萃取液,用盐水 (150mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,在减压下蒸发除去溶剂,然后将残留物在乙醚-己烷中重结晶,得到固体化合物 (III) (7.71g),HPLC纯度为99.2%,反应收率为82.0%。

[0065] 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以对本发明进行若干改进和修饰,这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。