



(21) 申请号 202211242681.3

(22) 申请日 2022.10.11

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115677659 A

(43) 申请公布日 2023.02.03

(73) 专利权人 枣庄市润安制药新材料有限公司
地址 277300 山东省枣庄市峄城区峨山镇
化工园区郑薛路与黄山路交叉口北侧
50米

(72) 发明人 张奉志 杨修东 徐欣 李崇富
陈善任 葛均官 杜家亮

(74) 专利代理机构 苏州锦尚知识产权代理事务
所(普通合伙) 32502
专利代理师 滕锦林 翁亚娜

(51) Int.Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102459172 A, 2012.05.16

CN 106928184 A, 2017.07.07

CN 110590739 A, 2019.12.20

US 2016257667 A1, 2016.09.08

WO 2019038779 A1, 2019.02.28

WO 2019211868 A1, 2019.11.07

Alexandr Shafir 等. Highly Selective
Room-Temperature Copper-Catalyzed C-N
Coupling Reactions. Journal of American
Chemistry Society. 2006, 第128卷第8742-8743
页.

审查员 唐凯翔

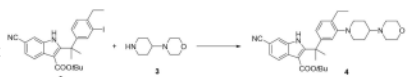
权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

一种阿雷替尼的制备方法

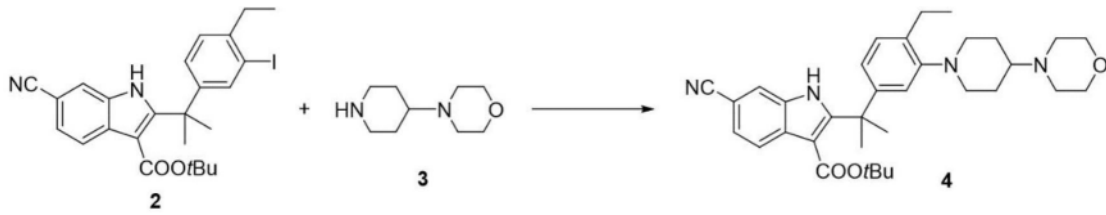
(57) 摘要

本发明涉及一种阿雷替尼的制备方法, 包括

如下步骤:  (1)

中间体2与中间体3通过Ullmann反应, 得到中间
体4。本发明制备方法路线简短, 成本低, 反应条
件温和, 收率高, 适合工业化生产。

1. 一种阿雷替尼的制备方法,其特征在于:包括如下步骤:

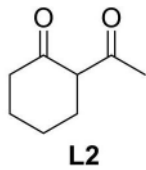


(1) 中间体2与中间体3通过Ullmann反应,得到中间体4;

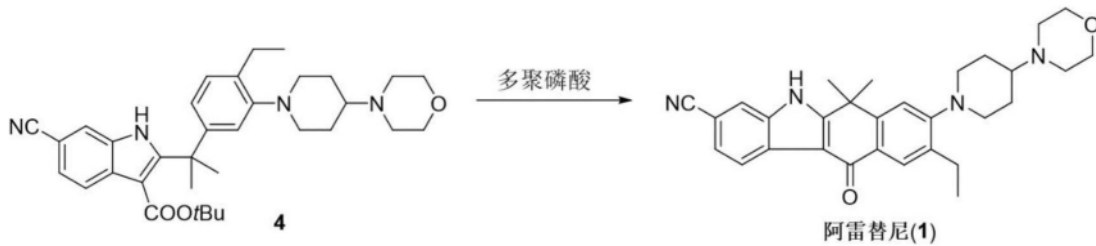
其中,所述Ullmann反应在催化剂存在下进行,所述催化剂为 $\text{Cu}(\text{acac})_2$;

所述Ullmann反应的反应温度为 40°C ;

所述Ullmann反应在配体存在下进行,所述配体为L2,所述配体L2的结构式如下,



2. 根据权利要求1所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:还包括如下步骤:



(2) 中间体4在多聚磷酸的作用下得到阿雷替尼(1)。

3. 根据权利要求1所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:在所述步骤(1)中,所述催化剂与中间体2的摩尔比为 $1:8 \sim 15$ 。

4. 根据权利要求1所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:在所述步骤(1)中,所述Ullmann反应在碱的存在下进行。

5. 根据权利要求4所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:所述碱选自无机碱或有机碱。

6. 根据权利要求5所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:所述无机碱选自 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 或磷酸氢二钠。

7. 根据权利要求5所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:所述无机碱为 K_2CO_3 。

8. 根据权利要求5所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:所述有机碱选自叔丁醇钠或叔丁醇钾。

9. 根据权利要求1所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:在所述步骤(1)中,所述Ullmann反应在溶剂存在下进行,所述溶剂选自DMF、DMSO、THF、无水乙醇、甲醇、甲苯或乙腈。

10. 根据权利要求9所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:所述溶剂为THF。

11. 根据权利要求1所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)中的反应时间为 $12 \sim 24\text{h}$ 。

12. 根据权利要求1所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)中的反应时间为18h。

13. 根据权利要求2所述的阿雷替尼的制备方法,其特征在于:所述步骤(2)中的反应温度为60°C ~ 120°C,反应时间为1 ~ 4h。

一种阿雷替尼的制备方法

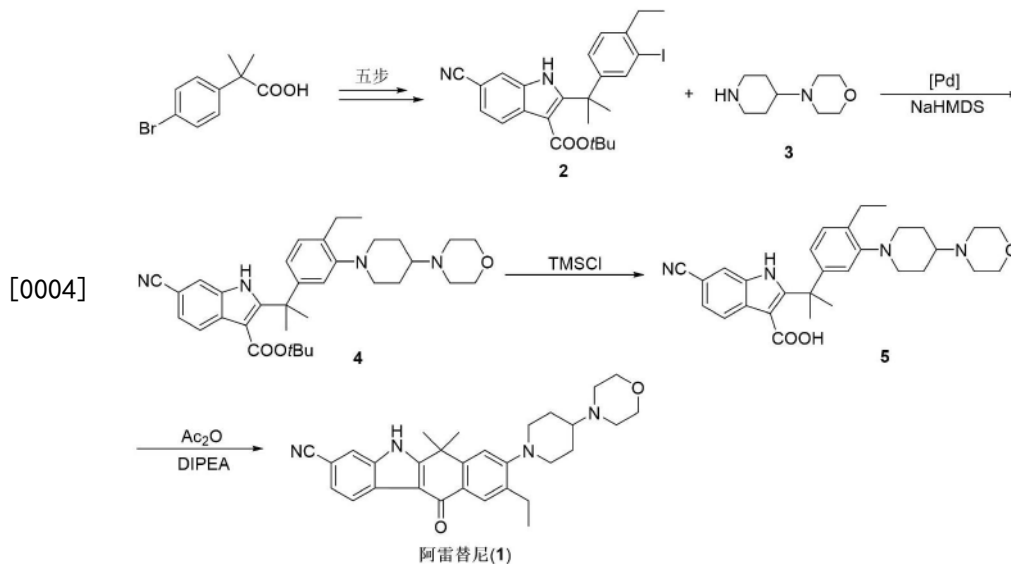
技术领域

[0001] 本发明属于化学合成技术领域,具体涉及一种阿雷替尼的制备方法。

背景技术

[0002] 阿雷替尼是一款用于治疗ALK (间变性淋巴瘤激酶) 阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC) 药物,于2015年12月11日在美国上市,商品名Alecensa。与其他抗癌药物相比,阿雷替尼的优势在于不仅对经克唑替尼治疗后疾病进展或耐药的晚期 (转移性) ALK阳性的NSCLC有效,还可使脑转移患者的脑肿瘤缩小。

[0003] 现有技术中,以2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸为起始物料,经历5步反应得到中间体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-碘苯基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯(2),然后与4-吗啉-4-基哌啶(3)通过Pd催化偶联得到中间体6-氰基-2-(2-(4-乙基-3-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)苯基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸叔丁酯(4),最后经过脱叔丁基和分子内傅克反应得到产品阿雷替尼(1)(专利EP2975024,W02019038779)。反应式如下:



[0005] 上述路线使用价格较为昂贵的金属钯试剂,且反应条件苛刻,不宜进行放大生产。

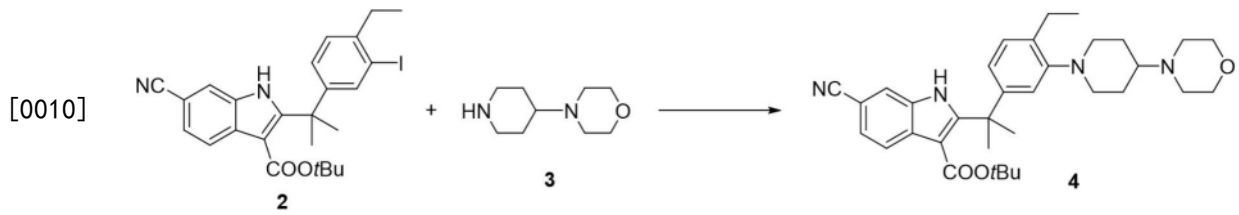
[0006] 因此,需要寻求新的阿雷替尼的制备方法。

发明内容

[0007] 本发明所要解决的技术问题是克服现有技术中的不足,提供一种阿雷替尼的制备方法,该方法路线简短,成本低,反应条件温和,收率高,适合工业化生产。

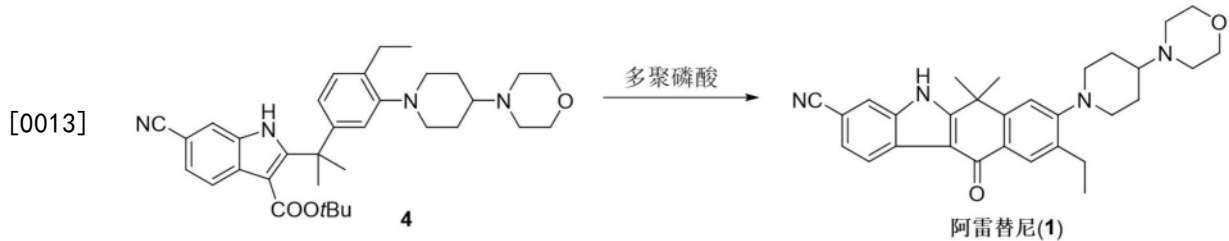
[0008] 为解决以上技术问题,本发明采取的技术方案是:

[0009] 一种阿雷替尼的制备方法,包括如下步骤:



[0011] (1) 中间体2与中间体3通过Ullmann反应,得到中间体4。

[0012] 优选地,还包括以下步骤:



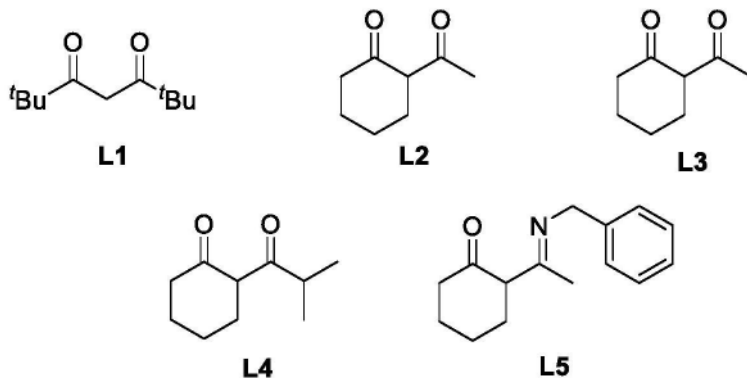
[0014] (2) 中间体4在多聚磷酸的作用下得到阿雷替尼(1)。

[0015] 优选地,在步骤(2)中,中间体4在多聚磷酸的作用下得到阿雷替尼(1)。

[0016] 优选地,在步骤(1)中,Ullmann反应在催化剂存在下进行,催化剂选自CuX、CuX₂(X = F、Cl、Br、I)、Cu(OTf)₂或Cu(acac)₂,优选为Cu(acac)₂;

[0017] 优选地,催化剂与中间体2的摩尔比为1:8~15。

[0018] 优选地,在步骤(1)中,Ullmann反应在配体存在下进行,配体选自L1、L2、L3、L4或L5,优选为L2,配体L1、L2、L3、L4和L5的结构式如下,



[0019]

[0020] 优选地,在步骤(1)中,Ullmann反应在碱的存在下进行。

[0021] 进一步优选地,碱选自无机碱或有机碱;

[0022] 优选地,无机碱选自Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃或磷酸氢二钠,优选为K₂CO₃;

[0023] 优选地,有机碱选自叔丁醇钠或叔丁醇钾。

[0024] 优选地,在步骤(1)中,Ullmann反应在溶剂存在下进行,溶剂选自DMF、DMSO、THF、无水乙醇、甲醇、甲苯或乙腈,优选为THF。

[0025] 优选地,在步骤(1)中,Ullmann反应的反应温度为20℃~70℃,优选为40℃。

[0026] 优选地,步骤(1)中的反应时间为12~24h,优选为18h。

[0027] 优选地,步骤(2)中的反应温度为60℃~120℃,反应时间为1~4h。

[0028] 由于以上技术方案的采用,本发明与现有技术相比具有如下优点:

[0029] 1、本发明阿雷替尼的制备方法与现有技术相比,反应路线简短,催化剂使用储量

丰富的铜替代昂贵的钯,成本低;

[0030] 2、本发明阿雷替尼的制备方法反应条件温和,收率高,适合工业化生产。

具体实施方式

[0031] 为使本发明的技术方案和有益效果能够更加明显易懂,下面通过列举具体实施例的方式进行详细说明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围,任何人在本发明的启示下或是将本发明与其他现有技术的特征进行组合而得出的任何与本发明相同或相近似的产品,均落在本发明的保护范围之内。

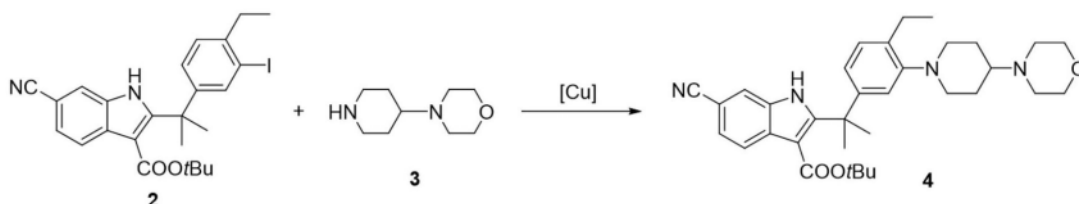
[0032] 下列实施例中未注明具体实验步骤或条件者,按照本领域内的常规实验步骤的操作或条件即可进行。本发明所用试剂及设备,均为可以通过市购获得的常规产品,包括但不限于本申请实施例中采用的试剂及设备。

[0033] 本发明阿雷替尼的制备方法,包括如下步骤:

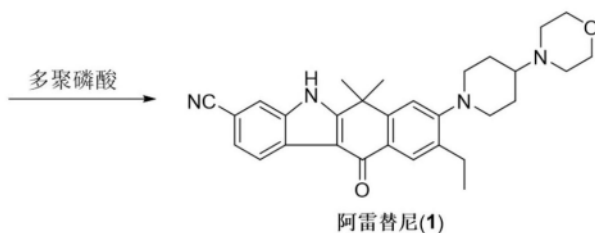
[0034] (1) 中间体2与中间体3通过Ullmann反应,得到中间体4;

[0035] (2) 中间体4在多聚磷酸的作用下得到阿雷替尼(1);

[0036] 反应式如下:



[0037]

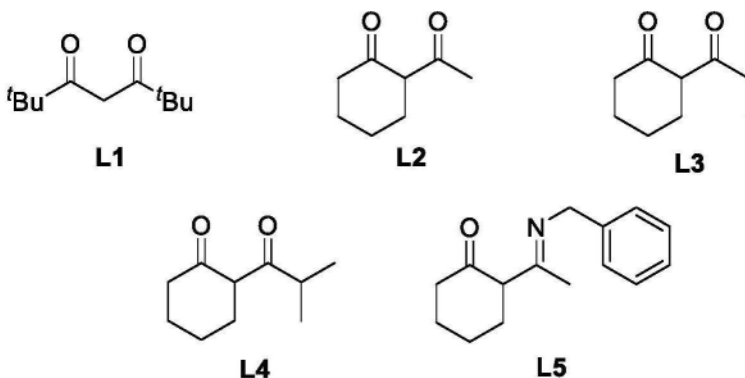


[0038] 在某些实施例中,在步骤(1)中,Ullmann反应在催化剂存在下进行,催化剂选自CuX、CuX₂(X=F、Cl、Br、I)、Cu(OTf)₂或Cu(acac)₂。

[0039] 在某一具体的实施例中,催化剂为Cu(acac)₂。

[0040] 在某些实施例中,催化剂与中间体2的摩尔比可以为1:8~15,1:8~12,1:8~10,更具体地可以为1:8,1:9,1:10。

[0041] 在某些实施例中,在步骤(1)中,Ullmann反应在配体存在下进行,配体选自L1、L2、L3、L4或L5,配体L1、L2、L3、L4和L5的结构式如下,



[0042]

[0043] 在某一具体的实施例中,配体为L2。

[0044] 在某些实施例中,在步骤(1)中,Ullmann反应在碱的存在下进行。

[0045] 碱选自无机碱或有机碱。

[0046] 在某些实施例中,无机碱选自 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 或磷酸氢二钠。[0047] 在某一具体的实施例中,无机碱为 K_2CO_3 。

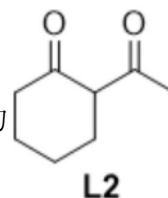
[0048] 在某些实施例中,有机碱选自叔丁醇钠或叔丁醇钾。

[0049] 在某些实施例中,在步骤(1)中,Ullmann反应在溶剂存在下进行,溶剂选自DMF、DMSO、THF、无水乙醇、甲醇、甲苯或乙腈。

[0050] 在某一具体的实施例中,溶剂为THF。

[0051] 在某些实施例中,在步骤(1)中,Ullmann反应的反应温度为 $20^\circ\text{C} \sim 70^\circ\text{C}$,优选为 $20^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$, $30^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$,更具体地可以为 30°C , 40°C , 50°C , 60°C 。[0052] 在某些实施例中,步骤(1)中的反应时间为 $12 \sim 24\text{h}$,优选为 $14 \sim 24\text{h}$, $15 \sim 22\text{h}$, $16 \sim 20\text{h}$,更具体地可以为 16h , 17h , 18h , 19h , 20h 。[0053] 在某些实施例中,步骤(2)中的反应温度为 $60^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$,优选为 $80^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$,更具体地可以为 80°C , 90°C , 100°C 。[0054] 在某些实施例中,步骤(2)中的反应时间为 $1 \sim 4\text{h}$,更具体地可以为 1h , 2h , 3h , 4h 。

[0055] 在某一具体的实施例中,阿雷替尼的制备方法,包括如下步骤:

[0056] (1) 中间体2与中间体3在溶剂中,在碱、催化剂和配体存在下,在 $20^\circ\text{C} \sim 70^\circ\text{C}$ 温度下,通过Ullmann反应,得到中间体4;[0057] (2) 由中间体4在 $60^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$ 温度下,在多聚磷酸的作用下反应,得到阿雷替尼(1);[0058] 其中,催化剂为 $\text{Cu}(\text{acac})_2$,配体为L2,L2的结构式为碱为 K_2CO_3 ,溶

剂为THF。

[0059] 实施例1

[0060] 向50mL反应瓶中依次加入THF(25mL),中间体2(5.14g,10mmol),中间体3(2.55g,15mmol), K_2CO_3 (2.76g,20mmol), CuCl (0.99g,1mmol)和配体L2(0.28g,2mmol)。升温至回流,

并继续反应12h。降至室温,向反应液中加入10%氯化铵溶液,并用乙酸乙酯萃取三次。所得有机相干燥浓缩后,经柱层析纯化得中间体4(2.89g,52%)。

[0061] 中间体4的核磁数据如下:

[0062] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.15 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$); 1.19 (s, 9H); 1.70-1.77 (m, 2H); 1.81 (s, 6H); 2.10-2.17 (m, 2H); 2.45-2.53 (m, 2H); 2.54-2.64 (m, 2H); 2.94-3.11 (m, 4H); 3.16-3.26 (m, 1H); 3.37-3.47 (m, 2H); 3.76-3.86 (m, 2H); 3.90-3.99 (m, 2H); 6.78 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$); 6.84-6.90 (m, 1H); 7.08 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$); 7.40-7.48 (m, 1H); 7.90 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$); 8.00 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$); 10.76-10.90 (m, 1H); 12.05 (s, 1H)。

[0063] 实施例2

[0064] 向50mL反应瓶中依次加入THF (25mL), 中间体2 (5.14g, 10mmol), 中间体3 (2.55g, 15mmol), K_2CO_3 (2.76g, 20mmol), CuCl (0.99g, 1mmol) 和配体L2 (0.28g, 2mmol)。常温下继续反应24h。向反应液中加入20%氯化铵溶液,并用乙酸乙酯萃取三次。所得有机相干燥浓缩后,经柱层析纯化得中间体4(2.17g,39%)。

[0065] 实施例3

[0066] 向50mL反应瓶中依次加入THF (25mL), 中间体2 (5.14g, 10mmol), 中间体3 (2.55g, 15mmol), K_2CO_3 (2.76g, 20mmol), CuCl (0.01g, 1mmol) 和配体L2 (0.28g, 2mmol)。升温至40 $^\circ\text{C}$,并继续反应18h。降至室温,向反应液中加入10%氯化铵溶液,并用乙酸乙酯萃取三次。所得有机相干燥浓缩后,经柱层析纯化得中间体4(3.51g,63%)。

[0067] 实施例4

[0068] 向50mL反应瓶中依次加入THF (25mL), 中间体2 (5.14g, 10mmol), 中间体3 (2.55g, 15mmol), K_2CO_3 (2.76g, 20mmol), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0.26g, 1mmol) 和配体L2 (0.28g, 2mmol)。升温至40 $^\circ\text{C}$,并继续反应18h。降至室温,向反应液中加入10%氯化铵溶液,并用乙酸乙酯萃取三次。所得有机相干燥浓缩后,经乙酸乙酯-石油醚重结晶得中间体4(5.07g,91%)。

[0069] 实施例5

[0070] 向50mL反应瓶中依次加入DMF (25mL), 中间体2 (5.14g, 10mmol), 中间体3 (2.55g, 15mmol), K_2CO_3 (2.76g, 20mmol), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0.26g, 1mmol) 和配体L2 (0.28g, 2mmol)。升温至40 $^\circ\text{C}$,并继续反应18h。降至室温,向反应液中加入10%氯化铵溶液,并用乙酸乙酯萃取三次。所得有机相干燥浓缩后,经乙酸乙酯-石油醚重结晶得中间体4(4.62g,83%)。

[0071] 实施例6

[0072] 向50mL反应瓶中依次加入THF (25mL), 中间体2 (5.14g, 10mmol), 中间体3 (2.55g, 15mmol), Cs_2CO_3 (6.52g, 20mmol), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0.26g, 1mmol) 和配体L2 (0.28g, 2mmol)。升温至40 $^\circ\text{C}$,并继续反应14h。降至室温,向反应液中加入10%氯化铵溶液,并用乙酸乙酯萃取三次。所得有机相干燥浓缩后,经乙酸乙酯-石油醚重结晶得中间体4(5.01g,90%)。

[0073] 实施例7

[0074] 向50mL反应瓶中依次加入THF (25mL), 中间体2 (5.14g, 10mmol), 中间体3 (2.55g, 15mmol), 叔丁醇钾 (2.24g, 20mmol), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0.26g, 1mmol) 和配体L2 (0.28g, 2mmol)。升温至40 $^\circ\text{C}$,并继续反应14h。降至室温,向反应液中加入10%氯化铵溶液,并用乙酸乙酯萃取三次。所得有机相干燥浓缩后,经乙酸乙酯-石油醚重结晶得中间体4(4.68g,84%)。

[0075] 实施例8

[0076] 向50mL反应瓶中依次加入THF (25mL), 中间体2 (5.14g, 10mmol), 中间体3 (2.55g, 15mmol), K_2CO_3 (2.76g, 20mmol), $Cu(acac)_2$ (0.26g, 1mmol) 和配体L3 (0.31g, 2mmol)。升温至40℃, 并继续反应18h。降至室温, 向反应液中加入10%氯化铵溶液, 并用乙酸乙酯萃取三次。所得有机相干燥浓缩后, 经柱层析纯化得中间体4 (3.56g, 64%)。

[0077] 实施例9

[0078] 向50mL反应瓶中依次加入THF (25mL), 中间体2 (5.14g, 10mmol), 中间体3 (2.55g, 15mmol), K_2CO_3 (2.76g, 20mmol), $Cu(acac)_2$ (0.26g, 1mmol) 和配体L5 (0.46g, 2mmol)。升温至40℃, 并继续反应20h。降至室温, 向反应液中加入10%氯化铵溶液, 并用乙酸乙酯萃取三次。所得有机相干燥浓缩后, 经乙酸乙酯-石油醚重结晶得中间体4 (4.34g, 78%)。

[0079] 实施例10

[0080] 向50mL反应瓶中加入多聚磷酸 (25g), 并升温至80℃。向反应液中分批次加入中间体4 (5.57g, 10mmol)。加毕, 反应液升温至100℃, 并继续反应2h。降温至0℃, 并向反应瓶中加入冰水。用20%氢氧化钠溶液调节pH值至8, 加入乙酸乙酯萃取三次。所得有机相干燥浓缩后, 经甲醇-水重结晶得到阿雷替尼 (4.30g, 89%)。

[0081] 阿雷替尼的核磁数据如下:

[0082] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz); 1.53-1.70 (m, 2H); 1.76 (s, 6H); 1.88-1.96 (m, 2H); 2.27-2.40 (m, 1H); 2.66-2.82 (m, 4H); 3.19-3.28 (m, 2H); 3.57-3.64 (m, 4H); 7.34 (s, 1H); 7.60 (d, 1H, $J=8.5$ Hz); 7.99 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.32 (d, 1H, $J=7.9$ Hz); 12.71 (s, 1H)。

[0083] 应当理解, 以上实施例均为示例性的, 不用于包含权利要求所包含的所有可能的实施方式。在不脱离本公开的范围的情况下, 还可以在以上实施例的基础上做出各种变形和改变。同样的, 也可以对以上实施例的各个技术特征进行任意组合, 以形成可能没有被明确描述的本发明的另外的实施例。因此, 上述实施例仅表达了本发明的几种实施方式, 不对发明专利的保护范围进行限制。