



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104311485 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 201410536920.5

(22)申请日 2014.10.13

(73)专利权人 烟台市华文欣欣医药科技有限公
司

地址 264003 山东省烟台市高新区科技大
道39号

专利权人 金红梅

(72)发明人 金红梅

(51)Int.Cl.

C07D 215/54(2006.01)

审查员 李小宏

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种治疗白血病的药物博舒替尼的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种博舒替尼的制备工艺,属于化工制药领域,其包括如下步骤:(a)3-氟-4-甲氧基苯胺(8)与(Z)-3-乙氧基-2-膦基-丙烯酸乙酯(7)在微波辐射下反应得到7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-膦基喹啉(6);(b)得到的化合物(6)与三氯氧磷反应得到4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-膦基喹啉(5);(c)得到的化合物(5)与2,4-二氯-5-甲氧基苯胺(4)反应得到4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈(3);(d)得到的化合物(3)和3-(4-甲基)哌嗪-1基)丙醇(2)反应得到博舒替尼(1),该路线简洁,微波辐射降低了反应的温度,提高了步骤(a)的收率及整个反应的收率,利于工业化生产。

1. 一种治疗白血病的药物博舒替尼的制备方法,其特征在于其制备步骤包括:

(a)制备7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脲基喹啉:

将28.2 g 3-氟-4-甲氧基苯胺,37.2 g (Z)-3-乙氧基-2-脲基-丙烯酸乙酯和甲苯100ml加入250ml反应瓶中,并将其置于装有回流装置的WBFY-201 型微电脑微波化学反应器中,加热至80℃,微波辐射功率为200W,30min;反应结束,冷却至室温有棕褐色固体析出,抽滤,滤饼用石油醚洗至灰白色,然后用乙酸乙酯重结晶,干燥得灰褐色固体38.6g,熔点:218.5-219.7℃;

(b)制备4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-脲基喹啉:

将21.8g 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脲基喹啉和40ml三氯氧磷加入100ml反应瓶中,加热回流反应4小时,减压蒸去三氯氧磷,用饱和碳酸钠溶液调pH至7,乙酸乙酯萃取,硅胶柱层析,乙酸乙酯:正己烷=1:2,得产品18.3g,熔点:160.2-161.5℃;

(c)制备 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈:

将11.8g 4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-脲基喹啉,14.4g 2,4-二氯-5-甲氧基苯胺和7.9 g吡啶加入50ml的2-乙氧基乙醇中,将混合物于120℃加热3小时,然后冷却至室温,将反应混合物加入碳酸氢钠水溶液后搅拌10分钟,过滤收集固体,得淡黄色固体15.7 g,mp 220-221℃;

(d)制备4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪)丙氧基]-3-喹啉甲腈:

将3.92g 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲腈和3.16g 3-(4-甲基)哌嗪-1基)丙醇,溶于20ml的N,N-二甲基甲酰胺的溶液中,加入0.72g氢化钠,加热反应体系至125℃,反应1h,反应结束后,抽滤,滤饼用少量DMF 洗涤,合并滤液和洗液,减压浓缩,剩余物中加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液,有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,滤液减压浓缩,剩余物经硅胶柱色谱氯仿:甲醇= 3:2纯化,得淡粉红色固体4.32g,mp 117-119℃,纯度99.2%:HPLC归一化法:色谱柱:Luna-C18柱4.6 mm×250 mm,5um;流动相:甲醇-乙腈=1:10;检测波长:254 nm;流速:1 ml/min;柱温:25℃。

一种治疗白血病的药物博舒替尼的制备方法

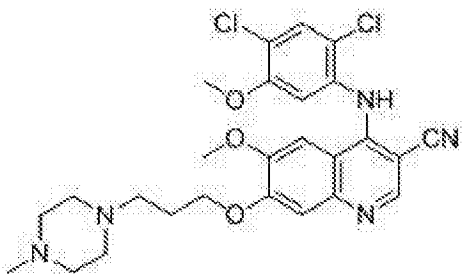
技术领域

[0001] 本发明属于化工制药领域,尤其涉及一种治疗白血病的药物博舒替尼的制备工艺。

背景技术

[0002] 博舒替尼(bosutinib,1),化学名为4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪)丙氧基]-3-喹啉甲腈,由美国惠氏制药公司研发,是一种强效的蛋白激酶Scr/Ab1 双重抑制剂,2010年9月经欧盟批准用于治疗慢性粒细胞性白血病(CML)。2012年9月4日,该药经美国FDA 批准上市,商品名为Bosulif。本品为口服片剂,主要用于对包括伊马替尼(imatinib)在内的其他治疗不耐受或有抵抗性的慢性期、加速期或急变期Ph染色体阳性CML患者。其结构式为:

[0003]

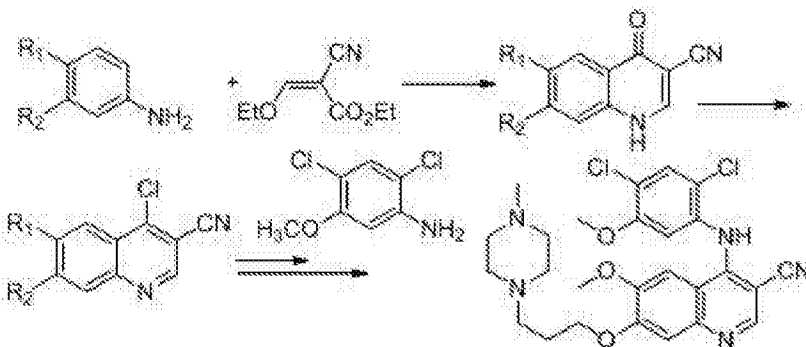


[0004] 博舒替尼(1)

[0005] 有关博舒替尼制备方法研究已有报道,除去侧链官能团的转化方法及转化次序不断改进外,对于3-喹啉甲腈母核成环的研究主要有如下几条合成途径:

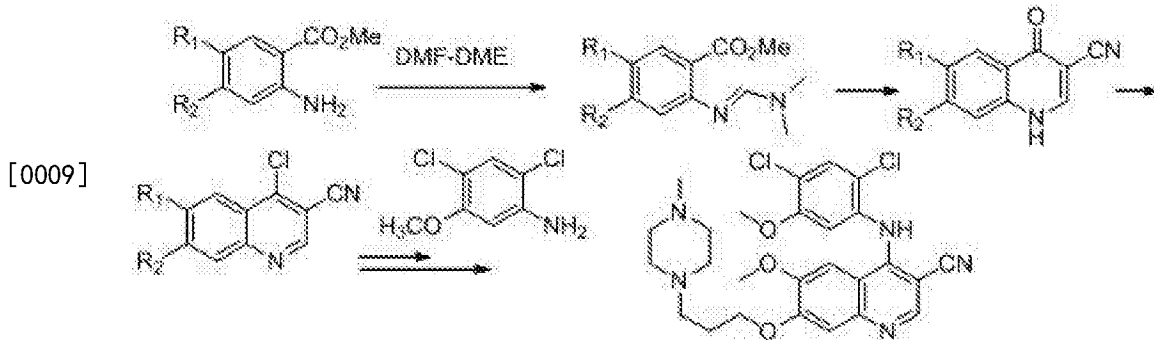
[0006] 1.世界专利W02003/093241、W02004/075898号、第W02002/44166号、美国专利第US99/0406573号以及中国专利第CN101012225A号等报道了以苯胺衍生物为起始原料,经过与(Z)-3-乙氧基-2-腈基-丙烯酸乙酯或乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯进行缩合和环化反应,制得4-氧代-3-喹啉甲腈衍生物。上述路线是目前制备博舒替尼的主流方法,具有反应经典和工艺稳定的特点,但由于环化反应需要高温和长时间回流,限制了该工艺的产业化前景。

[0007]

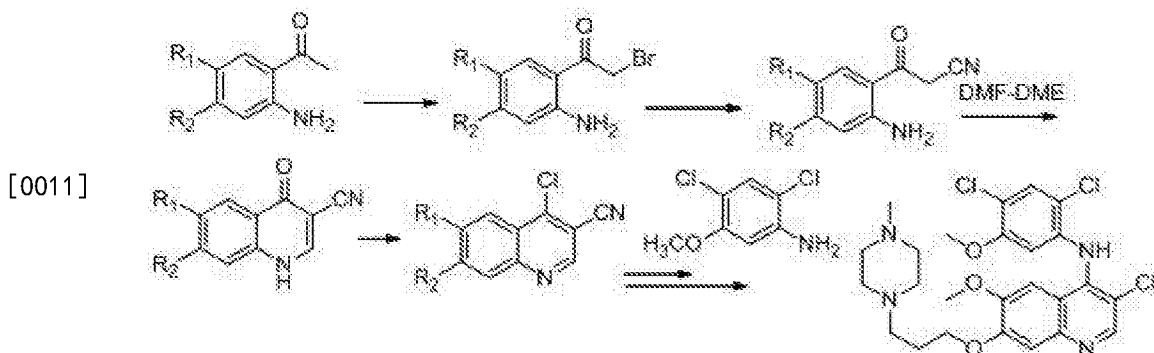


[0008] 2.W02003/093241报道的制备方法:以邻甲酸酯苯胺衍生物为原料,先和DMF-DMA缩合,然后在有机金属锂试剂作用下成环生成4-氯-3-喹啉甲腈衍生物。由于有机金属锂

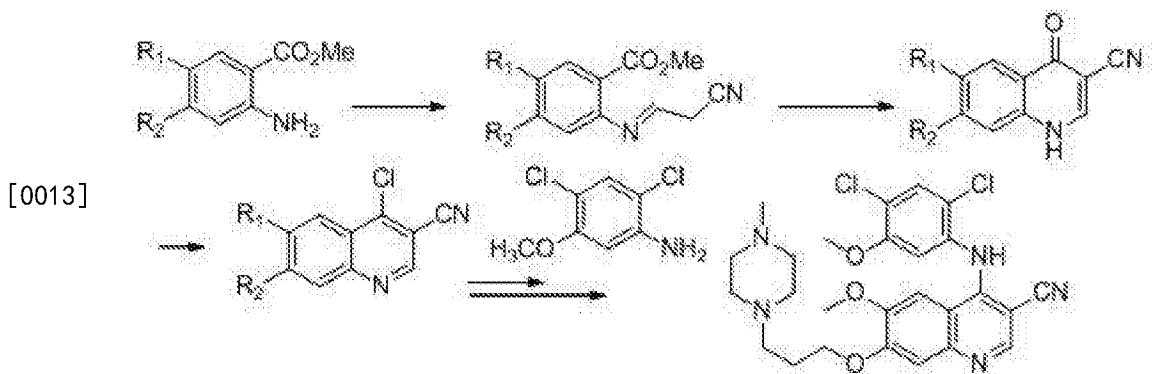
试剂的反应需要在超低温(-78℃)下进行,使其制备方法较难产业化。



[0010] 3.WO2009/149622 号报道的方法:以邻氨基苯乙酮衍生物为原料,经过溴化、腈基取代和DMF-DMA 缩合成环得到4-氧代-3-喹啉甲腈衍生物,进而合成博舒替尼。该方法步骤较多,用到液溴和氰化钠等剧毒物质,不利于安全环保,也不利于生产。



[0012] 4.CN101792416A报道方法:由邻甲酸酯苯胺衍生物与腈基乙醛缩二乙醇发生缩合反应生成亚胺衍生物中间体,中间体在碱性条件下环合生成4-氧代-3-喹啉甲腈衍生物。该方法工艺简洁,但原料不易获得。



发明内容

[0014] 本发明的目的在于针对现有技术中的缺陷,提供一种具有原料易得、工艺简洁且环保经济的博舒替尼的制备方法。

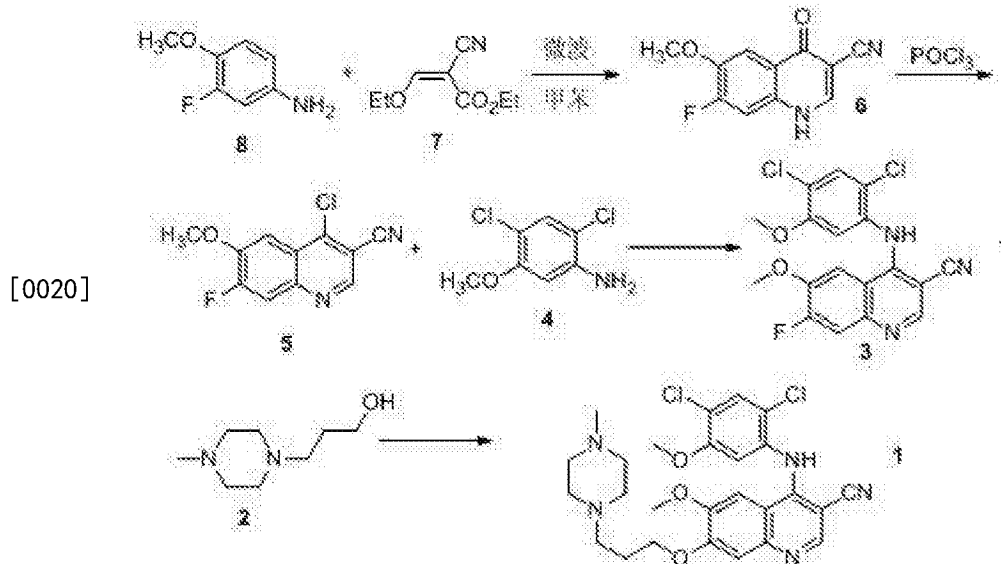
[0015] 为实现上述发明目的,本发明采用了如下主要技术方案:一种博舒替尼的制备方法,其制备步骤包括:

[0016] (a)3-氟-4-甲氧基苯胺(8)与(Z)-3-乙氧基-2-腈基-丙烯酸乙酯(7)在微波辐射下反应得到7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-腈基喹啉(6);

[0017] (b)7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脞基喹啉(6)与三氯氧磷反应得到4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-脞基喹啉(5);

[0018] (c)4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-脞基喹啉(5)与2,4-二氯-5-甲氧苯胺(4)反应得到4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲脞(3);

[0019] (d)4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲脞(3)和3-(4-甲基)哌嗪-1基)丙醇(2)反应得到4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪)丙氧基]-3-喹啉甲脞(1),反应路线如下:



[0021] 进一步地,一种博舒替尼的制备方法,其制备步骤包括:

[0022] (a)3-氟-4-甲氧基苯胺(8)与(Z)-3-乙氧基-2-脞基-丙烯酸乙酯(7)在溶剂中,微波辐射功率为50W-1000W,微波反应时间为1-50 min,得到7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脞基喹啉(6);

[0023] (b)7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脞基喹啉(6)与三氯氧磷加热回流反应得到4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-脞基喹啉(5);

[0024] (c)4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-脞基喹啉(5)与2,4-二氯-5-甲氧苯胺(4)在溶剂中反应得到4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲脞(3);

[0025] (d)4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲脞(3)和3-(4-甲基)哌嗪-1基)丙醇(2)反应得到4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪)丙氧基]-3-喹啉甲脞(1)。

[0026] 根据上述所述的博舒替尼的制备方法,其中:步骤(a)所用的溶剂选自甲苯、二甲苯、联苯、二苯醚、乙脞、四氢呋喃、二甲亚砜、二甲基甲酰胺中的一种或多种;优选地,本发明所述步骤(a)所用的溶剂选自甲苯。

[0027] 根据上述所述的博舒替尼的制备方法,其中:步骤(a)所述的微波辐射加热温度为50-150℃;优选地,步骤(a)所述的微波辐射加热温度为80-100℃。

[0028] 根据上述所述的博舒替尼的制备方法,其中:步骤(a)所述用的3-氟-4-甲氧基苯胺(8)与(Z)-3-乙氧基-2-脞基-丙烯酸乙酯(7)的摩尔比例为:1:0.9-2.0;优选地,步骤(a)所述用的3-氟-4-甲氧基苯胺(8)与(Z)-3-乙氧基-2-脞基-丙烯酸乙酯(7)的摩尔比例为:1:1.1-1.3。

[0029] 本发明的微波辐射装置可以是市售微波化学反应器,也可以是自己组装的微波反应器,最好是同时具备回流装置的微波化学反应器。市售微波化学反应器如河南一恒仪器有限公司的WBFY-201 微波化学反应器,上海予正仪器设备有限公司的MCR-3 型微波化学反应器等。

[0030] 本发明的有益效果:

[0031] (1)微波辐射降低了反应的温度,节能环保。

[0032] (2)微波辐射使原来的两步反应变为一锅法,减轻了劳动强度。

[0033] (3)大大提高了步骤(a)的收率,从而提高了整个反应的收率。

具体实施方式

[0034] 以下结合数个较佳实施例对本发明技术方案作进一步非限制性的详细说明。

[0035] 实施例1

[0036] 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脲基喹啉(6)的制备

[0037] 将28.2 g (0.20mol)3-氟-4-甲氧基苯胺(8),37.2 g (0.22mol) (Z)-3-乙氧基-2-脲基-丙烯酸乙酯(7)和甲苯100ml加入250ml反应瓶中,并将其置于装有回流装置的WBFY-201 型微电脑微波化学反应器中,加热至80℃,微波辐射功率为200W,30min。反应结束,冷却至室温有棕褐色固体析出,抽滤,滤饼用石油醚洗至灰白色,然后用乙酸乙重结晶,干燥得灰褐色固体38.6g,产率88.5%(以化合物8计),熔点:218.5-219.7℃。

[0038] 4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-脲基喹啉(5)的制备

[0039] 将21.8g (0.10mol) 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脲基喹啉(6)和40ml三氯氧磷加入100ml反应瓶中,加热回流反应4小时,减压蒸去三氯氧磷,用饱和碳酸钠溶液调PH至7,乙酸乙酯萃取,硅胶柱层析(乙酸乙酯:正己烷=1:2),得产品18.3g,产率77.3%(以化合物6计),熔点:160.2-161.5℃。

[0040] 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲脒(3)的制备

[0041] 将11.8g(50mmol)4-氯-7-氟-6-甲氧基-3-脲基喹啉(5),14.4 g (75mmol) 2,4-二氯-5-甲氧基苯胺(4)和7.9 g(0.1mol)吡啶加入50ml的2-乙氧基乙醇中,将混合物于120℃加热3小时,然后冷却至室温,将反应混合物加入碳酸氢钠水溶液后搅拌10分钟,过滤收集固体,得淡黄色固体15.7 g,产率80.4%(以化合物5计),mp 220-221℃。

[0042] 4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪)丙氧基]-3-喹啉甲脒(1)的制备

[0043] 将3.92g (10 mmol)4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-7-氟-6-甲氧基-3-喹啉甲脒(3)和3.16g (20 mmol) 3-(4-甲基)哌嗪-1基)丙醇(2),溶于20ml的N,N-二甲基甲酰胺的溶液中,加入0.72g(30mmol)氢化钠,加热反应体系至125℃,反应1h,反应结束后,抽滤,滤饼用少量DMF 洗涤,合并滤液和洗液,减压浓缩,剩余物中加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液,有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,滤液减压浓缩,剩余物经硅胶柱色谱[氯仿:甲醇= 3:2]纯化,得淡粉红色固体4.32g,收率81.4%, mp 117-119 °C,纯度99.2% [HPLC归一化法:色谱柱:Luna-C18柱(4.6 mm×250 mm,5um);流动相:甲醇-乙腈(1:10);检测波长:254 nm;流速:1 ml/min;柱温:25℃]。

[0044] 实施例 2

[0045] 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脞基喹啉(6)的制备

[0046] 将28.2 g (0.20mol)3-氟-4-甲氧基苯胺(8),40.7 g (0.24mol) (Z)-3-乙氧基-2-脞基-丙烯酸乙酯(7)和甲苯100ml加入250ml反应瓶中,并将其置于装有回流装置的WBFY-201型微电脑微波化学反应器中,加热至90℃,微波辐射功率为200W,30min。反应结束,冷却至室温有棕褐色固体析出,抽滤,滤饼用石油醚洗至灰白色,然后用乙酸乙酯重结晶,干燥得灰褐色固体39.2g,产率89.8%(以化合物8计)。

[0047] 实施例 3

[0048] 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脞基喹啉(6)的制备

[0049] 将28.2 g (0.20mol)3-氟-4-甲氧基苯胺(8),44.0 g (0.26mol) (Z)-3-乙氧基-2-脞基-丙烯酸乙酯(7)和二甲苯100ml加入250ml反应瓶中,并将其置于装有回流装置的WBFY-201型微电脑微波化学反应器中,加热至100℃,微波辐射功率为300W,10min。反应结束,冷却至室温有棕褐色固体析出,抽滤,滤饼用石油醚洗至灰白色,然后用乙酸乙酯重结晶,干燥得灰褐色固体39.4g,产率90.3%(以化合物8计)。

[0050] 以下为对比实施例,进一步说明本发明的有益效果,但并非用来限制本发明

[0051] 对比实施例 1

[0052] 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脞基喹啉(6)的制备(参照W02003/093241)

[0053] 将15.3 g (0.108mol)3-氟-4-甲氧基苯胺(8),18.4 g (0.108mol) (Z)-3-乙氧基-2-脞基-丙烯酸乙酯(7)和甲苯100ml于100-110℃加热5小时,然后冷却至室温。加入1:1的己烷和乙酸乙酯的混合物,将该混合物冰浴冷却。用己烷冲洗收集固体,获得(Z)-2-脞基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基氨基)-丙烯酸乙酯20.4 g。

[0054] 将20.4 g(Z)-2-脞基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基氨基)-丙烯酸乙酯加入200mL的混合物(3:1的二苯醚:联苯)并加热至250℃回流,将混合物加热4h,然后冷却并倒入己烷中,过滤手机固体,获得7-氟-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-3-脞基喹啉10.8g,收率45.8%(以化合物8计)。

[0055] 对比实施例 2

[0056] 将28.2 g (0.20mol)3-氟-4-甲氧基苯胺(8),37.2 g (0.22mol) (Z)-3-乙氧基-2-脞基-丙烯酸乙酯(7)和甲苯100ml加入250ml反应瓶中,加热至80-100℃,加热20h,未检测到目标产物。

[0057] 需要指出的是,上述实施例仅为说明本发明的技术构思及特点,其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施,并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围之内。