



(21) 申請案號：106114079

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 27 日

(51) Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

(30) 優先權：2016/04/28 中國大陸 201610274566.2

(71) 申請人：江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.  
(CN)

中國大陸

(72) 發明人：武乖利 WU, GUAILI (CN) ; 張全良 ZHANG, QUANLIANG (CN) ; 曹永興 CAO, YONGXING (CN)

(74) 代理人：洪武雄 ; 陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 26 頁

## (54) 名稱

一種製備酪胺酸激酶抑制劑及其衍生物的方法

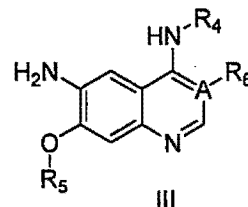
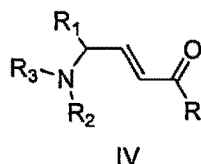
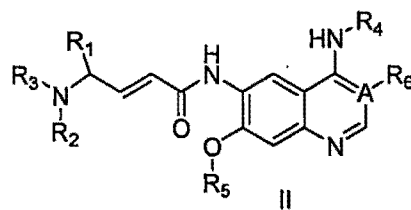
METHOD FOR PREPARING TYROSINE KINASE INHIBITOR AND DERIVATIVES THEREOF

## (57) 摘要

本發明涉及一種製備酪胺酸激酶抑制劑及其衍生物的方法。該方法合成路徑短，成本低，操作簡便，適合於大規模生產。

The present invention relates to a method for preparing tyrosine kinase inhibitor and derivatives thereof. The method has the advantages of short synthetic route, low cost and simple operation, and is suitable for mass production.

特徵化學式：



## 發明摘要

※ 申請案號： 106114079

※ 申請日： 106/04/27

※IPC 分類： **C07D 401/14** (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

一種製備酪胺酸激酶抑制劑及其衍生物的方法

METHOD FOR PREPARING TYROSINE KINASE  
INHIBITOR AND DERIVATIVES THEREOF

## 【中文】

本發明涉及一種製備酪胺酸激酶抑制劑及其衍生物的方法。該方法合成路徑短，成本低，操作簡便，適合於大規模生產。

## 【英文】

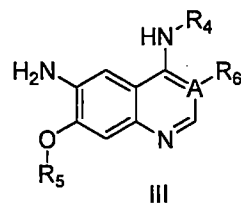
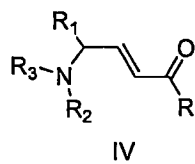
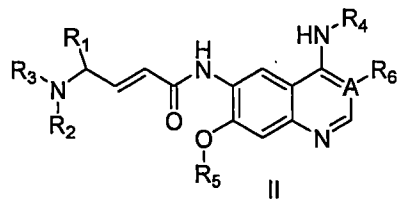
The present invention relates to a method for preparing tyrosine kinase inhibitor and derivatives thereof. The method has the advantages of short synthetic route, low cost and simple operation, and is suitable for mass production.

## 【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

一種製備酪胺酸激酶抑制劑及其衍生物的方法

METHOD FOR PREPARING TYROSINE KINASE  
INHIBITOR AND DERIVATIVES THEREOF

## 【技術領域】

本發明涉及一種製備酪胺酸激酶抑制劑及其衍生物的方法，還涉及新的中間體及其製備方法。

## 【先前技術】

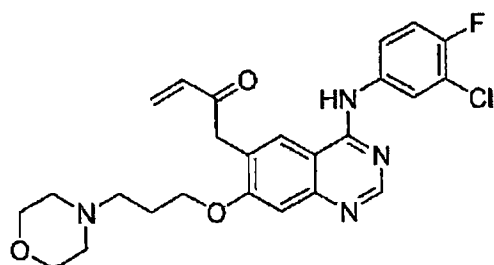
近年來我國的腫瘤死亡率呈明顯上升趨勢，城市居民惡性腫瘤致死率約為 100~200/10 萬，癌症嚴重威脅著人們的生命和生活品質。對於惡性腫瘤增殖，利用傳統化療藥物化療或放療毒性大、並且特異性差，因此尋找高效、低毒的抗腫瘤藥物是當今生命科學中極富挑戰性且意義重大的課題。受體酪胺酸激酶是一類參與訊息轉導的跨膜蛋白，在多種細胞中表達，調節細胞的生長、分化和新生血管生成。研究表明，超過 50% 的原癌基因和癌基因產物都具有酪胺酸激酶活性，它們的異常表達將導致腫瘤發生，另外還與腫瘤的侵襲和轉移、腫瘤新生血管的生成、腫瘤的化療抗性密切相關。酪胺酸激酶抑制劑從 2001 年開始上市，已成為異軍突起的一類新型抗癌藥。

現有技術已公開了眾多酪胺酸激酶抑制劑，例如卡奈替尼(Canertinib, CI-1033)、BIBW-2992、來那替尼(Neratinib,

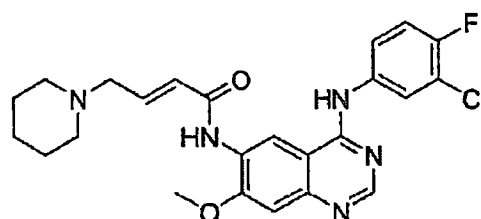
HKI-272)和培利替尼(Pelitinib, EKB-569)等。其中，卡奈替尼是第一個進入臨床研究，但在 II 期臨床研究中發現，它會導致血小板減少。因此，對它的研究也已終止。但是，對卡奈替尼的修飾而產生的 PF-00299804 等不可逆的泛 ErbB 抑制劑藥物卻不斷發展起來。臨床前研究證實 PF-00299804 可以抑制 EGFR 突變體 T790M 以及野生型和對吉非替尼產生耐藥的 HER-2。

BIBW2992 是由輝瑞公司作為一線藥物研製的用於治療晚期非小細胞肺癌(NSCLC)患者使用的新藥。

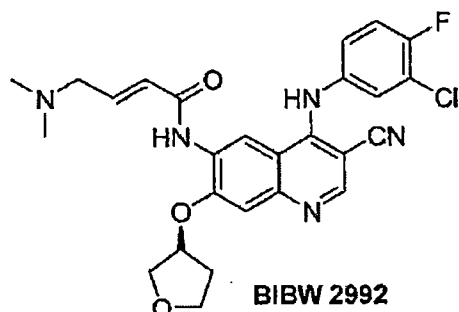
來那替尼是由 Puma Biotechnology 經惠氏公司和輝瑞公司許可開發的小分子酪胺酸激酶抑制劑，用於已經接受過赫賽汀治療的實體瘤、轉移性乳腺癌和非小細胞肺癌的患者。



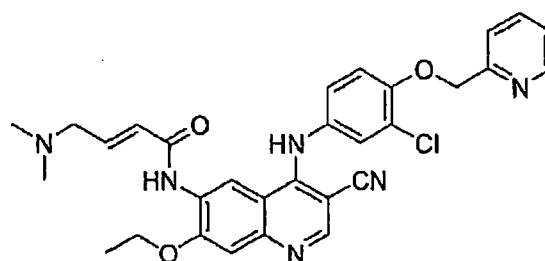
卡奈替尼



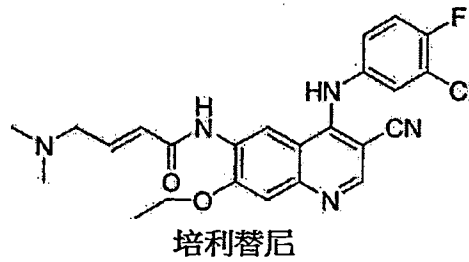
PF-00299804



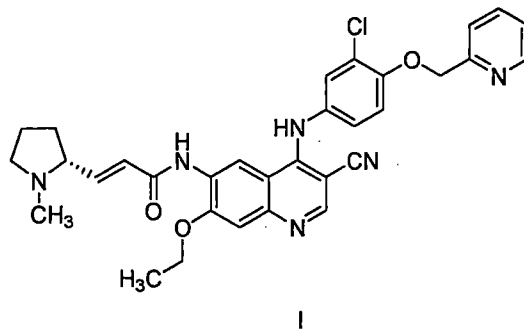
BIBW 2992



來那替尼



WO2011029265 公開了一種有效的酪胺酸激酶抑制劑及其製備方法，其化學名為 *(R,E)*-N-(4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)胺基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷基-2-基)丙烯醯胺，結構如式 I 所示，



該化合物具有明顯的藥效優勢。CN102933574A 中描述了該化合物的二馬來酸鹽形式，其具有改善的理化性質、藥代動力學性質以及生物利用度。

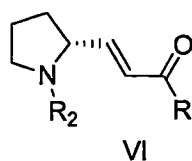
現有技術中公開的式 I 化合物的製備方法為：將 6-胺基-4-[[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯基]胺基]-7-乙氧基-喹啉-3-腓與磷醯乙酸二乙酯基反應後，再與 1-甲基吡咯烷-2-甲醛反應生成式 I 化合物。該方法具有操作複雜，成本高，收率低，安全性低，不易於放大生產等缺點。

### 【發明內容】

為了克服現有技術的不足，本發明的目的在於提供一種更加適合工業化生產的酪胺酸激酶抑制劑及其衍生物的

合成方法。

本發明一方面提供了一種如式 VI 所示的化合物，

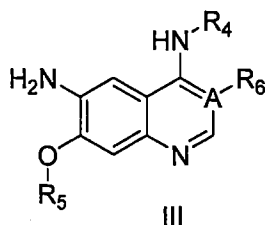
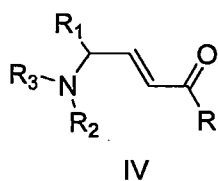
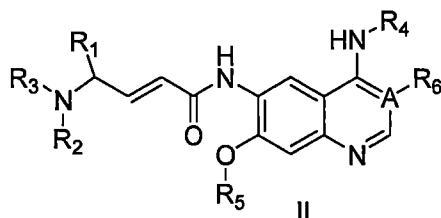


其中  $R_2$  選自氫、胺基保護基、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未經取代的芳基或雜芳基；

$R$  選自羥基、 $-OR_a$ 、鹵素；

$R_a$  選自烷基、芳基、烷基芳基，其中烷基、芳基、烷基芳基視需要地經取代基取代。

本發明另一方面提供了一種製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，



其中：

$R$  選自羥基、 $-OR_a$ 、鹵素；

$R_a$  選自烷基、芳基、烷基芳基，其中烷基、芳基、烷基芳基視需要地經取代基取代；


$R_1$  選自氫、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未經取代的芳基或雜芳基；

$R_2$  和  $R_3$  各自獨立地是氫、胺基保護基、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未經取代的芳基或雜芳基，或者  $R_1$ 、 $R_3$  和與  $R_3$  相連的氮一起形成包含氮的雜芳基或雜環基，或者  $R_2$ 、 $R_3$  和與  $R_3$  相連的氮一起形成包含氮的雜芳基或雜環基；

A 選自碳原子或氮原子；

當 A 為碳原子時， $R_5$  選自氫原子或烷氧基，其中該烷氧基視需要進一步經一個或多個選自鹵素或烷氧基的取代基所取代， $R_6$  選自氰基；

當 A 為氮原子時， $R_5$  選自氫原子或烷氧基，其中該烷氧基視需要進一步經一個或多個選自鹵素或烷氧基的取代基所取代， $R_6$  無取代；

$R_4$  具有下列結構： 或 -D；

其中：

D 選自芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步經一個或多個選自鹵素、烷基或三氟甲基的取代基所取代；

T 選自  $-(CH_2)_r-$ 、 $-O(CH_2)_r-$ 、 $-NH(CH_2)_r-$  或  $-S(CH_2)_r$ ；

L 選自芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步經一個或多個鹵素或烷基所取代；

r 為 0、1 或 2，

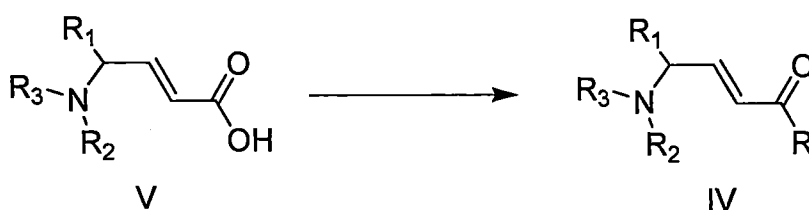
該方法包括將通式化合物 IV 與通式化合物 III 反應的步驟。

其中通式化合物 IV 也可以以其酸加成鹽的方式投入反應，例如鹽酸鹽等，便於投料。

在本發明的一個較佳的實施方案中，R 為羥基，通式化合物 IV 與通式化合物 III 可在縮合劑的存在下反應，該縮合劑可以是常見的縮合劑，例如 DCC、EDC、BOP、HBTU、EEDQ 中的一種或多種，較佳為 EEDQ。

該反應的溶劑可以是吡啶，喹啉、乙腈、N-甲基吡咯烷酮、二氯甲烷，乙酸乙酯，四氫呋喃，N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺中的一種或多種，較佳為 N-甲基吡咯烷酮。該反應較佳在 20~30°C 下進行。

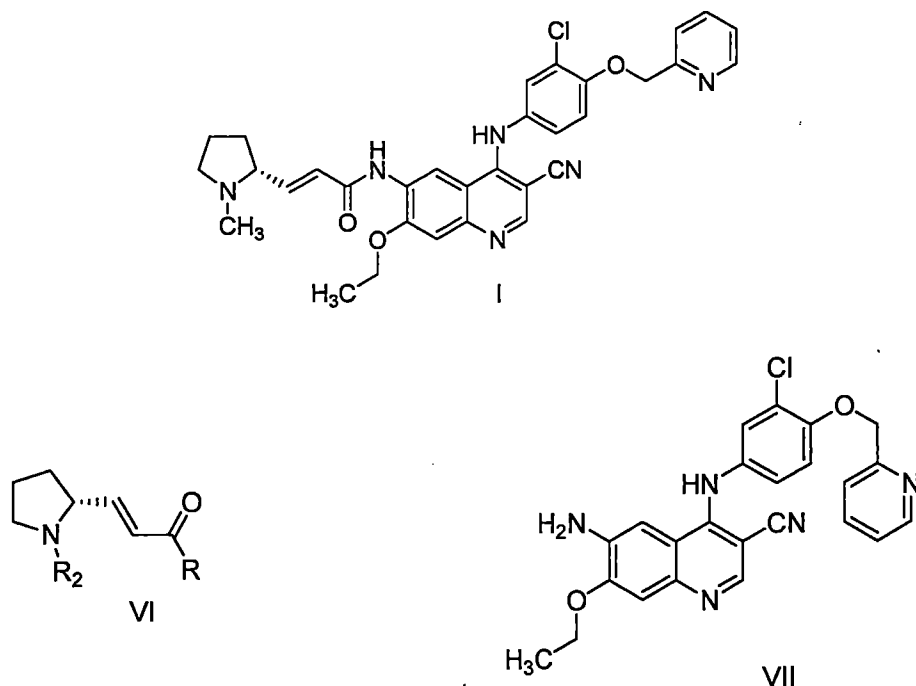
在本發明的另一個較佳的實施方案中，R 為鹵素，較佳為氯。該方法還包括將通式化合物 V 與醯鹵化試劑反應得到通式化合物 IV 的步驟。



醯鹵化試劑可以是草醯氯、鹵化磷、鹵化亞砷、三苯基磷鹵化物中的一種或多種。該兩步反應的溶劑可以是吡啶、喹啉、乙腈、N-甲基吡咯烷酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺中的一種或多種，較佳為 N-甲基吡咯烷酮。

進一步地，通式化合物 II 可以是式 I 所示化合物，通

式化合物 III 可以是式 VII 所示化合物，通式化合物 IV 可以是式 VI 所示化合物，



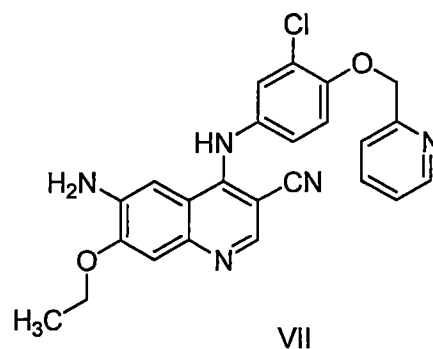
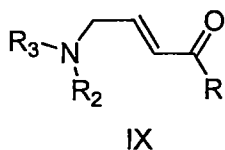
其中  $R_2$  選自氫、胺基保護基、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未經取代的芳基或雜芳基；

R 選自羥基、 $-OR_a$ 、鹵素；

$R_a$  選自烷基、芳基、烷基芳基，其中烷基、芳基、烷基芳基視需要地經取代基取代。

該式 I 化合物的藥學上可接受的鹽可以是對甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽或蘋果酸鹽，較佳為馬來酸鹽，更佳為二馬來酸鹽。上述式 I 化合物的鹽可藉由現有技術(例如 CN102933574A)公開的方法製備得到。

進一步地，通式化合物 II 可以是來那替尼，通式化合物 III 可以是式 VII 所示化合物，通式化合物 IV 可以是式 IX 所示化合物，

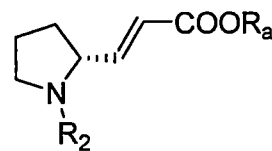
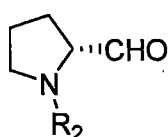
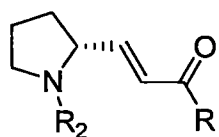


其中，R 選自羥基、 $-OR_a$ 、鹵素；

$R_a$  選自烷基、芳基、烷基芳基，其中烷基、芳基、烷基芳基視需要地經取代基取代；

$R_2$  和  $R_3$  各自獨立地是氫、胺基保護基、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未經取代的芳基或雜芳基。

本發明另一方面提供了化合物 VI 的製備方法，包括化合物 VIII 經與磷醯羧酸酯發生 Wittig-Horner 反應得到如式 X 所示的化合物，



其中  $R_2$  選自氫、胺基保護基、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未經取代的芳基或雜芳基；

R 選自羥基、 $-OR_a$ 、鹵素；

$R_a$  選自烷基、芳基、烷基芳基，其中烷基、芳基、烷基芳基視需要地經取代基取代，該磷醯羧酸酯較佳為磷醯乙酸三乙酯。

在本發明的一個較佳的實施方案中，R 為羥基或鹵素，該方法還包括將化合物 X 在鹼性介質存在下水解的步驟，該鹼性介質選自  $\text{Et}_3\text{N}$ 、DBU、TMG、Py、DIPEA、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{KHCO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、KOH、NaOH、NaOMe、NaOEt、NaO<sup>t</sup>Bu 或 NaH 中的一種或多種，較佳為 KOH。

進一步地，當 R 為氯時，該方法還包括將上步水解得到的產物與醯鹵化試劑反應的步驟，該醯鹵化試劑選自草醯氯、亞硫醯氯中的一種或多種。

本發明所述的製備酪胺酸激酶抑制劑及其衍生物的製備方法具有操作安全、簡單，產物的光學純度高，使用的反應試劑更加安全，反應條件更加溫和，成本更低，適合工業化生產等特點，反應效果均優於現有技術，具有顯著的社會效益和經濟效益。其中，使用縮合劑縮合反應的技術具有可在常溫下反應，後處理無需柱層析分離簡化了技術，反應便於監控，投料量優化成本降低，反應穩定易再現等特點，更加適合工業放大生產。

“胺基保護基”是本領域已知的適當的用於胺基保護的基團，參見文獻 (“Protective Groups in Organic Synthesis”，5<sup>th</sup>. Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts) 中的胺基保護基團，較佳地，該胺基保護基可以是 ( $\text{C}_{1-10}$  烷基或芳香基) 醯基，例如：甲醯基，乙醯基，苯甲醯基等；可以是 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{C}_{6-10}$  芳基) 磺醯基；也可以是 ( $\text{C}_{1-6}$  烷氧基或  $\text{C}_{6-10}$  芳基氧基) 羰基、Boc 或 Cbz。

“烷基”指飽和的脂族烴基團，包括 1 至 20 個碳原子

的直鏈和支鏈基團。較佳含有 1 至 10 個碳原子的烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、第三丁基或戊基等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、異丁基或第三丁基、戊基、庚基等。烷基可以是取代的或未取代的，當經取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、羰基。

“芳基”指具有共軛的  $\pi$  電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共用毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員的芳基，更佳為苯基和萘基，最佳為苯基。芳基可以是取代的或未取代的，當經取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子，5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子包括氧、硫和氮。較佳為 6 至 10 員。雜芳基較佳為是 5 員或 6 員，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環。雜芳基可以是視需要取代的或未取代的，當經取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、

炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羰基、羧酸或羧酸酯。

“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包括 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子選自氮、氧或  $S(O)_n$  (其中  $n$  是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的環部分，其餘環原子為碳。較佳為包括 3 至 12 個環原子，其中 1~4 個是雜原子，更佳為環烷基環包含 3 至 10 個環原子。單環環烷基的非限制性實施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高哌啶基等。多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。

“烷氧基”指 -O-(烷基) 和 -O-(未取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。非限制性實施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。烷氧基可以是視需要取代的或未取代的，當經取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自為烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羰基、羧酸或羧酸酯。“羥基”指 -OH 基團。

“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述地事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或

不發生地場合。例如，“視需要經烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團經烷基取代的情形和雜環基團不經烷基取代的情形。

除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的英文縮寫具有下述含義。

縮寫	全稱
Et <sub>3</sub> N	三乙胺
DBU	1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯
TMG	N,N,N',N'-四甲基胍
Py	吡啶
DIPEA	二異丙基乙基胺
NaOMe	甲醇鈉
NaOEt	乙醇鈉
NaO'Bu	第三丁醇鈉
PCC	氯鉻酸吡啶鹽酸鹽
EEDQ	2-乙氧基-1-乙氧碳醯基-1,2-二氫喹啉
DMAC	N,N-二甲基乙醯胺

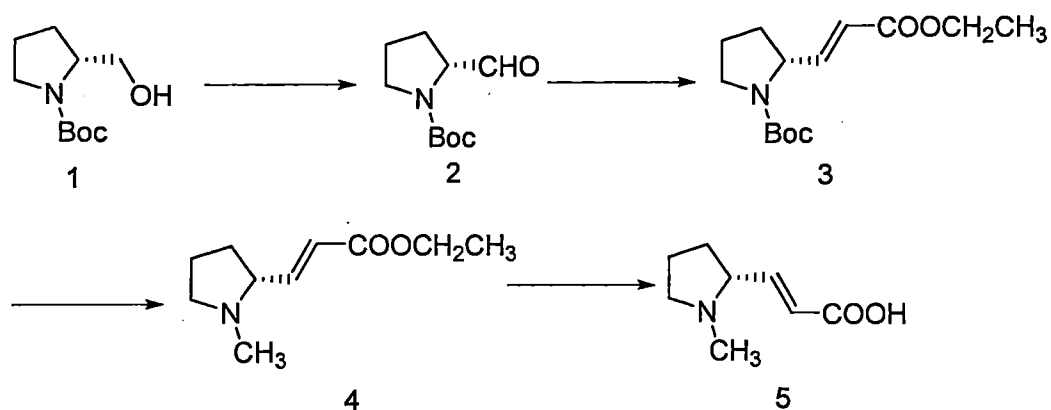
### 【圖式簡單說明】

無。

### 【實施方式】

以下將結合具體實施例詳細地解釋本發明，使得本專業技術人員更全面地理解本發明，具體實施例僅用於說明本發明的技術方案，並不以任何方式限定本發明。

## 實施例 1：製備化合物 5



## 步驟 1)：

在 300L 反應釜中，加入 8.0kg 化合物 1，二氯甲烷 264kg，無水醋酸鈉 13.0kg，攪拌，通冷凍鹽水，冷卻反應體系至 0°C，氮氣保護下分批加入 17.14kg PCC，加完後關冷凍自然升溫反應 5h，TLC 檢測(乙酸乙酯：石油醚=1：3)反應完全後；過濾，濾液減壓濃縮得黑色油狀物，經柱層析(洗脫劑為乙酸乙酯：石油醚=1：3)洗脫產物，收集正組分，減壓濃縮，加入 64kg 乙酸乙酯溶解，用 0.5N 稀鹽酸溶液洗滌，依次水洗、飽和食鹽水洗，加無水硫酸鈉乾燥，濃縮得淺黃色油狀物 6.42kg。

在 300L 的反應釜中投入二氯甲烷 114kg 和 60% 氫化鈉 3.05kg 攪拌均勻，通冷凍鹽水冷卻，緩慢滴加磷醯乙酸三乙酯 7.66kg，約 30min 滴加完畢，於室溫下攪拌至無氣泡產生。緩慢滴加上步得的 6.4kg 化合物 2 的二氯甲烷(85kg)溶液，約 1h 滴加完畢，室溫反應 1.5~2h，TLC 檢測反應完全，通冷凍鹽水冷卻，緩慢加入氯化銨水溶液(1.26kg 氯化銨溶解於 4.0kg 水)至無氣泡產生，攪拌反應約 0.5h，然

後緩慢滴加純化水至澄清，分層，水相用二氯甲烷萃取一次，合併有機相，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得到產物酯粗製品，柱層析(洗脫劑為乙酸乙酯：石油醚=1：8)，收集濃縮正組分，得到化合物 3 共 4.82kg，產率：45.0%。(TLC 條件為石油醚：乙酸乙酯=3：1 產物  $R_f=0.7$ ，原料  $R_f=0.6$ )。

化合物 3： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.85-6.80(dd, 1H), 5.84-5.80(d, 1H), 4.40(br, 1H), 4.22-4.17(q, 2H), 3.42(s, 2H), 2.08-2.06(m, 1H), 1.89-1.82(m, 2H), 1.79-1.73(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.31-1.27(t, 3H)ppm。

MS(M+Na)：292.1

步驟 2)：

在 100L 的反應釜中，投入 4.8kg 化合物 3，甲酸 58.6kg，於室溫攪拌 15min，再加入多聚甲醛 2.63kg，90°C 下微回流反應 3~4h，TLC 檢測至原料點消失，濃縮反應液中大部分甲酸(剩餘約 1/5)，加入 1M 鹽酸調節 pH=1.0，乙酸乙酯洗滌，水相再加入飽和碳酸鉀水溶液調節 pH=8.0，乙酸乙酯萃取，將有機層合併，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮濾液，得化合物 4 共 2.42kg，產率：73.5%。

化合物 4： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =6.85-6.80(dd, 1H), 5.96-5.92(d, 1H), 4.22-4.17(q, 2H), 3.15-3.10(m, 1H), 2.76-2.70(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.28-2.21(m, 1H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.91-1.84(m, 1H), 1.82-1.74(m, 1H), 1.72-1.65(m, 1H)

ppm。

MS(M+1) : 184.2

步驟 3) :

在 20L 的反應瓶中，加入 2.4kg 化合物 4，再投入甲醇 5.9kg，控制溫度不超過 30℃，分批加入氫氧化鉀 1.49kg，約 1.5h 加完，於 30℃ 下反應 2h，TLC 檢測反應完全，冰浴下用 4N 鹽酸甲醇調節 pH 至 4~5，過濾，濃縮濾液至乾，加入乙腈 2.7kg 攪拌析晶，過濾乾燥得化合物 5 共 1.06kg，產率：52.1%。

化合物 5:  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $d^6\text{DMSO}$ )  $\delta$  = 12.60(s, 1H), 11.72(s, 1H), 6.94-6.88(dd, 1H), 6.21-6.17(d, 1H), 4.00(s, 1H), 3.57(s, 1H), 3.07(s, 1H), 2.67(s, 3H), 2.28-2.20(m, 1H), 2.02-1.99(m, 2H), 1.92-1.82(m, 1H)ppm。

MS(M+1) : 156.1

實施例 2: 製備式 I 化合物

在 20L 反應瓶中，投入 1.0kg 化合物 5，乙腈 9.4kg，滴加 N,N-二甲基甲醯胺 30g。冰水浴下，緩慢滴加草醯氯 630g。滴畢，20℃ 攪拌 5h。反應液底部有少量固體剩餘，反應液不經處理直投下步縮合反應。

將 1.15kg 化合物 VII 溶於 7.2kg N-甲基吡咯烷酮中，混合攪拌 10min。冰水浴下將上步反應液滴入，室溫攪拌反應過夜。TLC 檢測反應完成。將反應液倒入 40℃ 左右的溫水中(45.0kg)，攪拌條件下緩慢加入 10% 氫氧化鈉溶液調節 pH 至 10。過濾析出黃色固體。所得濾餅用 40℃ 的溫

水(約 5.0kg)打漿，後過濾，濾餅用二氯甲烷溶解分水，乾燥濃縮，柱層析純化。梯度洗脫，初始洗脫劑為二氯甲烷：甲醇=25：1，最後增至 15：1。收集正組分濃縮得化合物 I 為 1.12kg，產率 74.5%，HPLC 純度為 99.71%。

化合物 I：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =9.20(s, 1H), 8.59-8.58(t, 1H), 8.40(s, 1H), 8.07-8.03(d, 2H), 7.77-7.32(m, 1H), 7.63-7.62(d, 1H), 7.25-7.23(q, 1H), 7.14(s, 1H), 7.111-7.106(d, 1H), 6.97-6.92(q, 1H), 6.86-6.83(q, 1H), 6.79-6.76(q, 1H), 6.17-6.14(d, 1H), 5.21(s, 2H), 4.23-4.18(q, 2H), 3.16-3.12(m, 1H), 2.84-2.82(d, 1H), 2.30-2.27(t, 4H), 2.06-1.99(m, 1H), 1.90-1.85(m, 1H), 1.83-1.72(m, 1H), 1.68-1.60(m, 1H), 1.54-1.52(t, 3H)ppm。

MS(M+1)：583.2

### 實施例 3：製備式 I 化合物

在 50L 反應釜中，2.0kg 化合物 VII 溶於 20L N-甲基吡咯烷酮中。加入 1.2kg 化合物 5，再加入 1.7kg EEDQ，控制反應溫度在 20~25°C 攪拌 14~17h。冰水浴下，緩慢加入 2.5kg 水，用 5%NaOH 水溶液調 pH 9~10(約用 25L)。過濾得產品濕重約 4.9kg。所得黃色固體，加入 30kg 水，攪拌下滴加 1M HCl 溶液，調 pH 2~5，攪拌至澄清。用二氯甲烷萃取，水相重新用 5%NaOH 水溶液調 pH 9~10，過濾所得固體得產品濕重約 5.2kg。加入 88.4kg 乙醇和 8.8kg 丙酮，加熱至回流溶清。攪拌下冷卻至室溫析晶 15h。甩濾，濾餅乙醇洗滌，得到 2.1kg 化合物 I，為淡黃色固體，收率

為 80.3%，HPLC 純度為 99.68%。

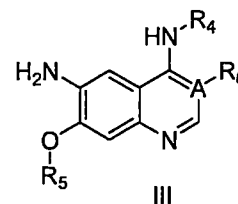
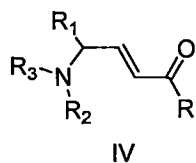
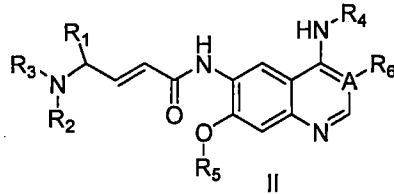
由於已根據其特殊的實施方案描述了本發明，某些修飾和等價變化對於精通此領域的技術人員是顯而易見的且包括在本發明的範圍內。

**【符號說明】**

無。

# 申請專利範圍

1. 一種製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，



其中：

R 係選自羥基、 $-OR_a$ 、鹵素；

$R_a$  係選自烷基、芳基、烷基芳基，其中烷基、芳基、烷基芳基視需要地經取代基取代；


$R_1$  係選自氫、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未經取代的芳基或雜芳基；

$R_2$  和  $R_3$  各自獨立地是氫、胺基保護基、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未經取代的芳基或雜芳基，或者  $R_1$ 、 $R_3$  和與  $R_3$  相連的氮一起形成包含氮的雜芳基或雜環基，或者  $R_2$ 、 $R_3$  和與  $R_3$  相連的氮一起形成包含氮的雜芳基或雜環基；

A 係選自碳原子或氮原子；

當 A 為碳原子時， $R_5$  係選自氫原子或烷氧基，其中該烷氧基視需要進一步經一個或多個選自鹵素或烷氧基的取代基所取代， $R_6$  係選自氰基；

當 A 為氮原子時，R<sub>5</sub> 係選自氫原子或烷氧基，其中該烷氧基視需要進一步經一個或多個選自鹵素或烷氧基的取代基所取代，R<sub>6</sub> 無取代；

R<sub>4</sub> 係具有下列結構： 或 -D；

其中：

D 係選自芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步經一個或多個選自鹵素、烷基或三氟甲基的取代基所取代；

T 係選自  $-(\text{CH}_2)_r-$ ， $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-$ ， $-\text{NH}(\text{CH}_2)_r-$  或  $-\text{S}(\text{CH}_2)_r$ ；

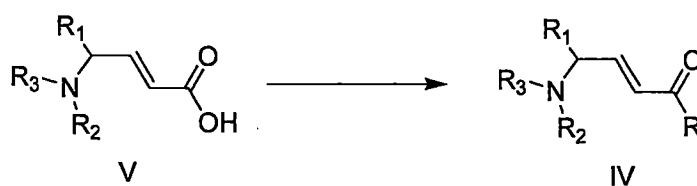
L 係選自芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步經一個或多個鹵素或烷基所取代；

r 為 0、1 或 2，

該方法包括將通式化合物 IV 與通式化合物 III 反應的步驟。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中 R 為羥基，該方法包括在縮合劑的存在下通式化合物 IV 與通式化合物 III 反應，該縮合劑係選自 DCC、EDC、BOP、HBTU、EEDQ 中的一種或多種。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中該縮合劑為 EEDQ。

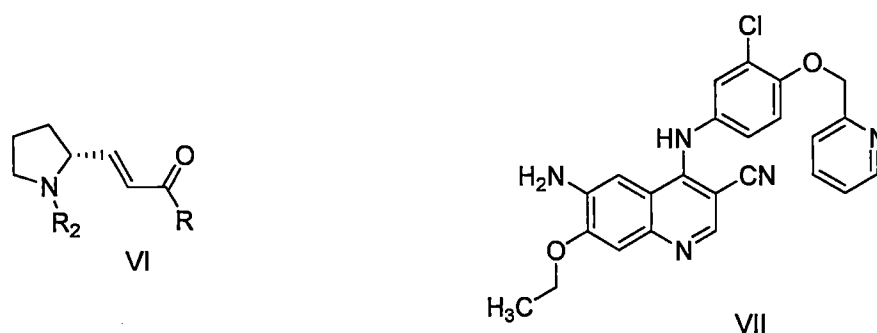
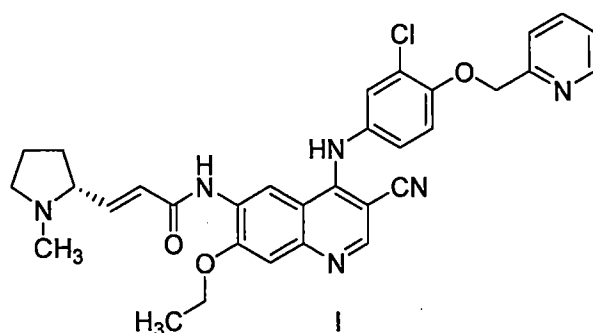
4. 如申請專利範圍第 2 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中反應使用的溶劑係選自吡啶、喹啉、乙腈、N-甲基吡咯烷酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺中的一種或多種。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中該反應使用的溶劑係選自 N-甲基吡咯烷酮。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中 R 為鹵素。
7. 如申請專利範圍第 6 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中 R 為氯。
8. 如申請專利範圍第 6 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，該方法還包括將通式化合物 V 與醯鹵化試劑反應得到通式化合物 IV 的步驟。



9. 如申請專利範圍第 8 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中醯鹵化試劑係選自草醯氯、鹵化磷、鹵化亞砷、三苯基磷鹵化物中的一種或多種。
10. 如申請專利範圍第 6 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中該反應使用的溶劑係

選自吡啶、喹啉、乙腈、N-甲基吡咯烷酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺中的一種或多種。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中該反應使用的溶劑係選自 N-甲基吡咯烷酮。
12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中該通式化合物 II 為式 I 所示化合物，通式化合物 III 為式 VII 所示化合物，通式化合物 IV 為式 VI 所示化合物，

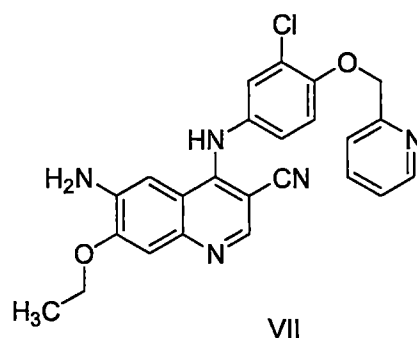
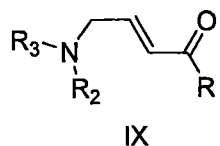


其中  $R_2$  係選自氫、胺基保護基、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未經取代的芳基或雜芳基；

R 係選自羥基、 $-OR_a$ 、鹵素；

$R_a$  係選自烷基、芳基、烷基芳基，其中烷基、芳基、烷基芳基視需要地經取代基取代。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中該式 I 所示化合物的藥學上可接受的鹽係選自對甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽或蘋果酸鹽。
14. 如申請專利範圍第 13 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中該式 I 所示化合物的藥學上可接受的鹽係選自馬來酸鹽。
15. 如申請專利範圍第 13 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中該式 I 所示化合物的藥學上可接受的鹽係選自二馬來酸鹽。
16. 如申請專利範圍第 2 或 4 項所述的製備通式化合物 II 或其藥學上可接受的鹽的方法，其中該通式化合物 II 為來那替尼，通式化合物 III 為式 VII 所示化合物，通式化合物 IV 為式 IX 所示化合物，

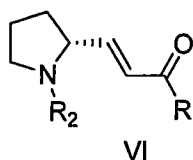


其中，R 係選自羥基、 $-OR_a$ 、鹵素；

$R_a$  係選自烷基、芳基、烷基芳基，其中烷基、芳基、烷基芳基視需要地經取代基取代；

$R_2$  和  $R_3$  各自獨立地是氫、胺基保護基、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未取代的芳基或雜芳基。

17. 式 VI 所示的化合物，

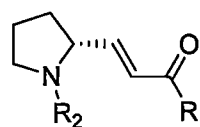


其中  $R_2$  係選自氫、胺基保護基、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未取代的芳基或雜芳基；

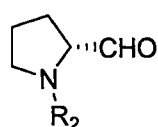
$R$  係選自羥基、 $-OR_a$ 、鹵素；

$R_a$  係選自烷基、芳基、烷基芳基，其中烷基、芳基、烷基芳基視需要地經取代基取代。

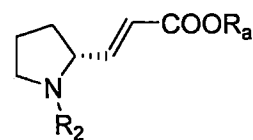
18. 一種製備式 VI 所示的化合物的方法，包括化合物 VIII 經與磷醯羧酸酯發生 Wittig-Horner 反應得到式 X 所示化合物，



VI



VIII



X

其中  $R_2$  係選自氫、胺基保護基、環烷基、環鏈烯基、烷基、鏈烯基、炔基、芳烷基、經取代或未取代的芳基或雜芳基；

$R$  係選自羥基、 $-OR_a$ 、鹵素；

$R_a$  係選自烷基、芳基、烷基芳基，其中烷基、芳

基、烷基芳基視需要地經取代基取代。

19. 如申請專利範圍第 18 項所述的製備式 VI 所示的化合物的方法，其中該磷醯羧酸酯為磷醯乙酸三乙酯。
20. 如申請專利範圍第 18 項所述的製備式 VI 所示的化合物的方法，其中 R 為羥基或鹵素，該方法還包括將化合物 X 在鹼性介質存在下水解的步驟，該鹼性介質係選自 Et<sub>3</sub>N、DBU、TMG、Py、DIPEA、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、KOH、NaOH、NaOMe、NaOEt、NaO'Bu 或 NaH 中的一種或多種。
21. 如申請專利範圍第 20 項所述的製備式 VI 所示的化合物的方法，其中該鹼性介質係選自 KOH。
22. 如申請專利範圍第 20 項所述的製備式 VI 所示的化合物的方法，其中 R 為氯，該方法還包括將水解得到的產物與醯鹵化試劑反應的步驟，該醯鹵化試劑係選自草醯氯、鹵化磷、鹵化亞砷、三苯基磷鹵化物中的一種或多種。