



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109320511 A

(43)申请公布日 2019.02.12

(21)申请号 201811257140.1

(22)申请日 2018.10.26

(71)申请人 广安凯特制药有限公司

地址 638400 四川省广安市武胜县工业集
中区中心片区

(72)发明人 张耀春 周福委 刘新军 左小勇
周旭东

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

代理人 牛利民 张奎燕

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

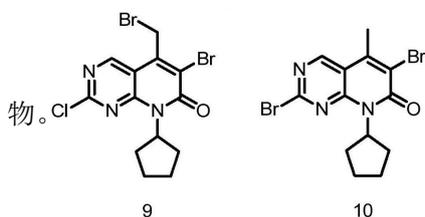
权利要求书2页 说明书8页

(54)发明名称

一种高纯度帕博西尼中间体产品及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种高纯度帕博西尼中间体产品,在该产品中式9化合物的含量和式10化合物的含量分别小于0.1%,而且6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的含量大于99.40%。此外,还公开了高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法、该产品中的杂质化合



7-酮产品的制备方法,其中,步骤(4)中所述溶剂3选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、乙酸乙酯、丙酮、四氢呋喃和水中的一种或多种的混合物。

8. 帕博西尼或制备帕博西尼的中间体6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮产品质量研究用的6-溴-8-环戊基-5-(溴代甲基)-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮即式9化合物:



9. 如权利要求8所述6-溴-8-环戊基-5-(溴代甲基)-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的制备方法,包括如下步骤:

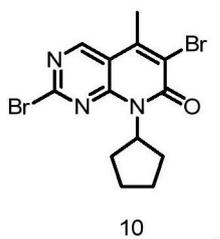
(i) 将式1化合物溶于三氯甲烷中,加入N-溴代丁二酰亚胺和过氧化二苯甲酰,回流反应过夜;

(ii) 经淬灭后,得到混合物,经分离纯化得到式9化合物。

10. 一种帕博西尼中间体杂质即式10化合物的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:

(a) 将式1化合物溶于乙二醇二甲醚中,加入N-溴代丁二酰亚胺和过氧化二苯甲酰,回流反应15小时;

(b) 反应完毕后淬灭得到粗品,经分离纯化得到可用于质量研究的化合物式10;



一种高纯度帕博西尼中间体产品及其制备方法

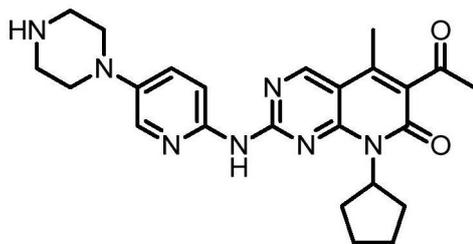
技术领域

[0001] 本发明属于医药化工技术领域,具体地,涉及一种高纯度帕博西尼中间体即6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮产品及其制备方法。

背景技术

[0002] 帕博西尼(Palbociclib)是辉瑞公司研发的全球首个细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)抑制剂,曾2次被FDA授予快速审评通道,以及一次突破性疗法认定。2015年2月3日被FDA批准上市,商品名Ibrance,用于既往未接受过系统治疗以及控制晚期病情的绝经后女性雌激素受体阳性(ER⁺)、人表皮生长因子受体2阴性(HER2-)晚期或转移性乳腺癌的一线治疗。后于2016年2月19日,被FDA批准扩大适应症,联合氟维司群用于接受内分泌治疗后病情进展的激素受体阳性(HR⁺)、HER2-晚期或转移性乳腺癌的二线治疗。

[0003] 帕博西尼的化学名为:6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[5-(1-哌嗪基)-2-吡啶基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮,其结构式如下:

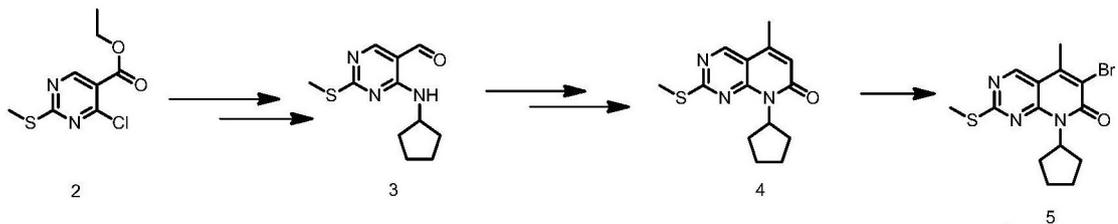


[0004]

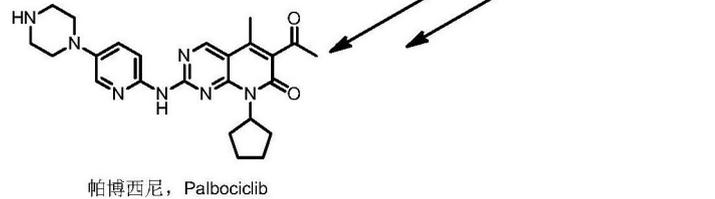
帕博西尼, Palbociclib

[0005] 目前,帕博西尼适合工业化生产的合成工艺路线主要有两条,

[0006] 路线一:(1)帕博西尼化合物专利W02003062236A1,以及Scott N.Vanderwel等在J.Med.Chem,2005,48,2371-2387报道了如下的合成路线:以4-氯-2-甲硫基嘧啶-5-甲酸乙酯(化合物2)为起始原料,与环戊胺发生亲核取代,再还原,氧化得到化合物3,再以格式试剂甲基化,氧化,与磷试剂环合得到中间体4,经溴代反应制备得到关键中间体5,继而氧化,缩合,以及Heck偶联制备得到帕博西尼。



[0007]

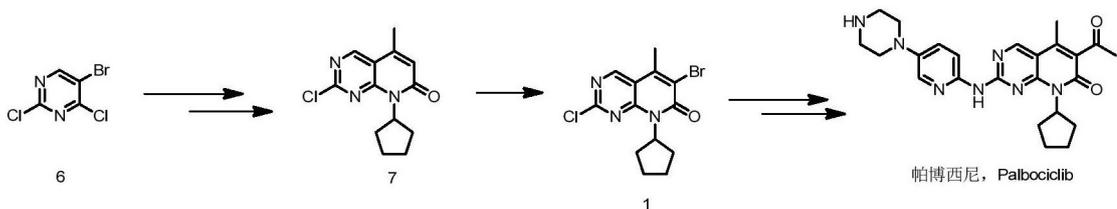


路线一

[0008] 专利W02012068381A2对上述路线一进行了优化,一定程度上缩短了合成路线。

[0009] 路线二:专利CN101511829A、W02014128588A1和W02016030439A1报道了第二条合成路线:该路线以5-溴-2,4-二氯嘧啶(化合物6)为起始原料,与环戊胺发生亲核取代,再在钯催化剂催化下与巴豆酸发生Heck偶联,乙酸酐脱水得到化合物7,再溴代反应制备得到关键中间体1,后续经取代反应,钯催化剂催化的Heck偶联,以及脱保护等步骤制备得到帕博西尼。

[0010]



路线二

[0011] 帕博西尼(Palbociclib)合成中如何构建嘧啶并吡啶酮母核是设计合成路线的关键点,原研公司及相关专利技术路线主要从合成嘧啶环或者合成吡啶酮环出发进行片段的合成,因此,嘧啶并吡啶酮母核成为合成帕博西尼的关键中间体。

发明内容

[0012] 以下是对本文详细描述的主题的概述。本概述并非是为了限制权利要求的保护范围。

[0013] 本发明开发了一种高纯度帕博西尼中间体即6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮产品及其制备方法,该产品中式9和式10两个杂质的含量在0.1%以下,更有利于后续API的质量控制。

[0014] 本发明的目的是提供一种高纯度帕博西尼中间体即6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮产品。

[0015] 本发明的第二个目的是提供上述产品的制备方法。

[0016] 本发明的第三个目的是提供了上述产品中的杂质化合物。

[0017] 本发明的第四个目的是提供上述产品中杂质化合物的制备方法。

[0030] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(2)中所述醋酸与式7化合物的重量比为0.05~0.5:1。

[0031] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(2)中所述溴素与式7化合物的重量比为0.5~2.5:1。

[0032] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(2)中所述还原剂选自亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、连二亚硫酸钠和焦亚硫酸钠中的一种或者多种的混合物。

[0033] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(2)中所述还原剂的水溶液的浓度为5重量%~30重量%;所述还原剂与式7化合物的重量比为0.5~3:1。

[0034] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(2)中所述溴代反应的反应时间为3小时-20小时。

[0035] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(3)中所述有机溶剂2选自二氯甲烷,1,2-二氯乙烷和三氯甲烷中的一种或多种的混合物。

[0036] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(3)中所述有机溶剂2与式7化合物的重量比为10~20:1。

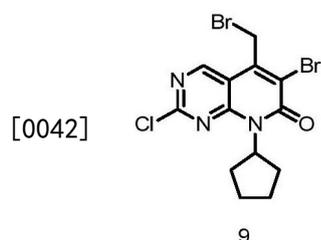
[0037] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(4)中所述溶剂3选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、乙酸乙酯、丙酮、四氢呋喃和水中的一种或多种的混合物。

[0038] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(4)中所述溶剂3与式7化合物的重量比为3~15:1。

[0039] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(4)中所述精制的温度为20℃-60℃。

[0040] 在一些实施例中,本发明提供一种高纯度帕博西尼中间体产品的制备方法,步骤(4)中蒸馏的条件为:温度为20℃~50℃,常压或减压蒸馏;步骤(4)中干燥的条件为:温度为20℃~80℃,常压或减压干燥。

[0041] 第三方面,本发明提供了6-溴-8-环戊基-5-(溴代甲基)-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮即式9化合物,该化合物可用于帕博西尼或其中间体6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮产品质量研究。



[0043] 第四方面,本发明提供了上述式9化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0044] (i) 将式1化合物溶于三氯甲烷中,加入N-溴代丁二酰亚胺(NBS),和过氧化二苯甲酰(BPO),回流反应过夜;

[0045] (ii) 经淬灭后,得到混合物,经分离纯化得到式9化合物。

[0046] 在一些实施例中,本发明提供的一种式9化合物的制备方法,步骤(i)中所述三氯甲烷与式1化合物的重量比为5~20:1。

[0047] 在一些实施例中,本发明提供的一种式9化合物的制备方法,步骤(i)中所述N-溴代丁二酰亚胺(NBS)与式1化合物的重量比为1~5:1。

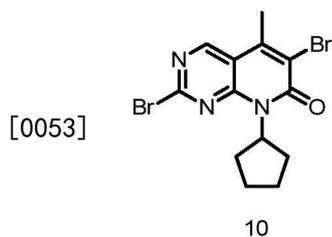
[0048] 在一些实施例中,本发明提供的一种式9化合物的制备方法,步骤(i)中所述过氧化二苯甲酰(BPO)与式1化合物的重量比为0.5~5:100。

[0049] 在一些实施例中,本发明提供的一种式9化合物的制备方法,步骤(i)中所述回流反应的时间为5~30小时。

[0050] 此外,本发明还提供了一种帕博西尼中间体杂质即式10化合物的制备方法,该制备方法包括如下步骤:

[0051] (a) 将式1化合物溶于乙二醇二甲醚中,加入N-溴代丁二酰亚胺和过氧化二苯甲酰,回流反应15小时;

[0052] (b) 反应完毕后淬灭得到粗品,经分离纯化得到可用于质量研究的化合物式10;



[0054] 在一些实施例中,本发明提供的一种式10化合物的制备方法,步骤(a)中所述乙二醇二甲醚与式1化合物的重量比为5~20:1。

[0055] 在一些实施例中,本发明提供的一种式10化合物的制备方法,步骤(a)中所述N-溴代丁二酰亚胺与式1化合物的重量比为1~5:1。

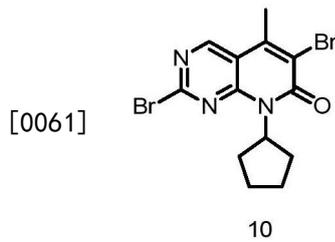
[0056] 在一些实施例中,本发明提供的一种式10化合物的制备方法,步骤(a)中所述过氧化二苯甲酰与式1化合物的重量比为0.5~5:1。

[0057] 在一些实施例中,本发明提供的一种式10化合物的制备方法,步骤(a)中所述回流反应的时间为5~30小时。

[0058] 在本申请中,涉及物质含量或残留的表示方法,采用的是归一法含量。例如,本申请高纯度帕博西尼中间体产品中式9化合物的含量和式10化合物的含量分别小于0.1%,而且6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的含量大于99.40%,这里所述“含量”即为归一法含量,或归一化法含量。

[0059] 文献W02014128588A1报道的式1化合物制备方法,以N-溴代丁二酰亚胺作为溴代试剂,以N,N-二甲基甲酰胺做溶剂或者以乙腈做溶剂,草酸催化下,60℃左右反应;在反应过程中,分子结构中的甲基发生进一步溴代,导致该中间产品中含0.3%~1.0%的式9化合物。由于该杂质中苯位溴活性较高,会进一步影响后续中间体甚至成品的质量。

[0060] 文献CN101511829A公开的式1化合物制备方法,以溴素作为溴代试剂,在醋酸-醋酸钠(钾)体系下,发生溴代反应;该制备方法虽然可以有效控制式9化合物的生成,但处理过程将产生大量的溴离子;而且,在加热蒸馏等工序中将导致卤素离子交换,产生含0.5%~3.0%的另一个杂质即式10化合物(化学结构如下);



[0062] 该杂质因为与目标中间体化合物结构近似,极不容易通过常规分离方法去除。同时,不利于药品研发过程中的质量控制。

[0063] 本发明的其它特征和优点将在随后的说明书中阐述,并且,部分地从说明书中变得显而易见,或者通过实施本发明而了解。本发明的目的和其他优点可通过在说明书以及权利要求书中所特别指出的结构来实现和获得。

具体实施方式

[0064] 为使本申请的目的、技术方案和优点更加清楚明白,下文中将对本发明的实施例进行详细说明。需要说明的是,在不冲突的情况下,本申请中的实施例及实施例中的特征可以相互任意组合。

[0065] 分析方法:

[0066] NMR光谱

[0067] 核磁:Brucker AM-500核磁共振波谱仪,溶剂:CDCl₃

[0068] 质谱:ESI-MS和HR-ESI-MS使用的Finnigan LCQ Deca XP,电喷雾电离离子源,Agilent G6520Q-TOF光谱仪

[0069] HPLC方法:参照W02016030439A1 (Methods 1)

[0070] 仪器:Agilent 1200

[0071] 色谱柱:Discovery C18,150×4.6mm;dp=5μm

[0072] 流速:1.5ml/min

[0073] 流动相A:10mM KH₂PO₄,pH2.3;流动相B:乙腈

[0074] 梯度:

时间 (min)	流动相 A	流动相 B
0.0	75	25
8.0	40	60
13.0	40	60
14.0	75	25
17.0	停止	

[0075]

[0076] 进样量:5μl

[0077] 检测波长:230nm

[0078] 实施例1

[0079] 于干燥洁净的2000ml反应瓶中加入8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(式7) 60g,加入600g二氯甲烷溶解,加入醋酸钠90g,加入醋酸6.0g,于0-20度滴加溴素100.0g,滴加完毕后,保温搅拌反应5小时,TLC监控原料反应完毕后,滴加15%亚硫酸氢钠的水溶液800g,至红棕色溴素被全部破坏完毕,搅拌,分液,有机层以水洗涤两次,再以饱和盐水洗涤一次,减压蒸馏至无流出,以乙醇-水(300g+300g)打浆2h,抽滤,得目标化合物65.7g,收率84.28%,纯度99.5%,式9化合物含量为0.07%,式10化合物含量为0.01%。

[0080] 实施例2

[0081] 于干燥洁净的2000ml反应瓶中加入8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(式7) 60g,加入600gN,N-二甲基甲酰胺溶解,加入醋酸钠92g,加入醋酸6.0g,于0-20度滴加溴素103.0g,滴加完毕后,保温搅拌反应8小时,TLC监控原料反应完毕后,滴加10%亚硫酸氢钠的水溶液600g,至红棕色溴素被全部破坏完毕,搅拌,过滤,滤饼水洗两次,在以乙酸乙酯600g回流打浆2h,抽滤,得目标化合物61.7g,收率79.2%,纯度99.7%,式9化合物0.07%,式10化合物未检出。

[0082] 实施例3

[0083] 于干燥洁净的1000L反应釜中加入式7化合物30kg,加入300kg二氯甲烷溶解,加入醋酸钠45kg,加入醋酸3.0kg,于0-20度滴加溴素50.0kg,滴加完毕后,保温搅拌反应12小时,TLC监控原料反应完毕后,滴加20%亚硫酸氢钠的水溶液450kg,至红棕色溴素被全部破坏完毕,搅拌,分液,有机层以水洗涤两次,再以饱和盐水洗涤一次,减压蒸馏至无流出,以乙醇-水(150kg+150kg)打浆2h,抽滤,得目标化合物31.9kg,收率81.85%,纯度99.52%,式9化合物含量为0.06%,式10化合物未检出。

[0084] 实施例4

[0085] 向洁净的1000ml三口瓶中加入式1化合物50.0g,三氯甲烷500g溶解,在加入N-溴代丁二酰亚胺103g,过氧化二苯甲酰0.5g,回流反应过夜,反应完毕后,加入亚硫酸钠溶液淬灭反应,分液,水洗两次后,有机层减压蒸馏至干,柱色谱分离得到式9化合物3.2g,HPLC纯度97.3%, $MS^{+1}=419.9$, 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$), δ 8.96(s,1H),5.97(m,1H),4.79(s,2H),2.20(m,2H),2.15(m,2H),1.95(m,2H),1.70(m,2H)

[0086] 实施例5

[0087] 向洁净的1000ml三口瓶中加入式1化合物50.0g,乙二醇二甲醚700g溶解,在加入N-溴代丁二酰亚胺100g,过氧化二苯甲酰0.5g,回流反应15小时,反应完毕后,加入亚硫酸钠溶液淬灭反应,抽滤,滤饼水洗两次后,柱色谱分离得到式10化合物2.4g,HPLC纯度95.8%, $MS^{+1}=385.87$, 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$), δ 8.80(s,1H),5.98(m,1H),2.69(s,3H),2.20(m,2H),2.15(m,2H),1.95(m,2H),1.70(m,2H)。

[0088] 对比例1

[0089] 于干燥洁净的250ml三口瓶中加入式7化合物10g,醋酸钠14.0g,醋酸1.0g,三氯甲烷100g,于20-40度滴加溴素,滴加完毕,50度反应5h,TLC监控式7化合物反应完毕后,滴加亚硫酸钠水溶液,至溴素破坏完全,分液,水洗两次,减压蒸馏脱溶,残留物以乙醇回流打浆2h,降温析晶,抽滤干燥得目标化合物,10.7g,收率82.36%,纯度98.93%,式9化合物含量为0.37%,式10化合物含量为0.21%。

[0090] 对比例2

[0091] 向洁净的250ml三口瓶中加入式7化合物20.0g,乙腈100.0g,N-溴代丁二酰亚胺20.0g,缓慢加入草酸0.5g,加料完毕后,缓慢升温至60度反应20h,TLC监控反应不再进行时,降温至30度以下,滴加亚硫酸氢钠水溶液至红棕色消失,抽滤,滤饼水洗至中性,再以乙醇100g回流打浆,抽滤得目标化合物18.8g,收率72.35%,纯度97.64%,化合物7残留1.4%,式9化合物含量为0.41%,式10化合物含量为0.04%。

[0092] 虽然本申请所揭露的实施方式如上,但所述的内容仅为便于理解本申请而采用的实施方式,并非用以限定本申请。任何本申请所属领域内的技术人员,在不脱离本申请所揭露的精神和范围的前提下,可以在实施的形式及细节上进行任何的修改与变化,但本申请的专利保护范围,仍须以所附的权利要求书所界定的范围为准。