



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114195784 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 18

(21) 申请号 202111642452.6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2021.12.29

C07D 471/04 (2006.01)

(71) 申请人 斯坦德标准技术研究(湖北)有限公司

地址 435000 湖北省黄石市开发区·铁山区奥体大道149号科技城科创大厦901室

申请人 湖北理工学院
湖北扬信医药科技有限公司

(72) 发明人 刘志平 崔丙存 程斌斌 宋学攀
董海莉 张珊

(74) 专利代理机构 武汉蓝宝石专利代理事务所
(特殊普通合伙) 42242

代理人 范三霞

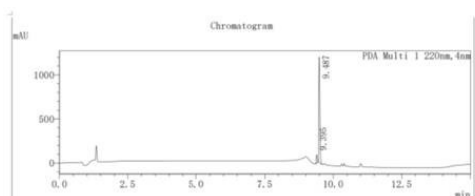
权利要求书2页 说明书8页 附图4页

(54) 发明名称

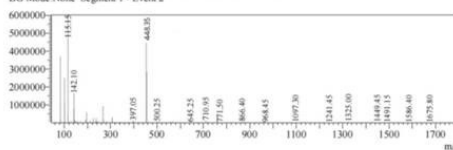
帕博西尼有关物质及其制备方法和应用

(57) 摘要

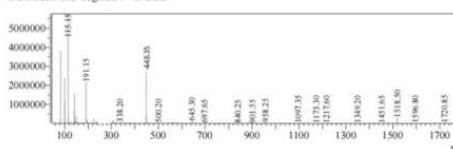
本发明提供帕博西尼有关物质及其制备方法和应用,帕博西尼有关物质的制备工艺包括如下步骤:化合物1与化合物2发生偶联反应分离纯化得到中间体3;中间体3与化合物4发生suzuki偶联反应,得到帕博西尼相关物质Pla-A;在酸的作用下,化合物Pla-A帕博西尼相关物质Pla-B。本发明合成的帕博西尼相关物质Pla-A和Pla-B可作为标准品使用,分别对帕博西尼关键中间体制备过程和原料药进行质量控制研究,有望进一步提高帕博西尼的生产质量标准。本发明提供的合成方法具有成本低、路线简短、产率和纯度高的优点,为化合物Pla-A和Pla-B的分别作为帕博西尼关键中间体和原料药制备过程中质量控制研究提供可靠的物质保障。



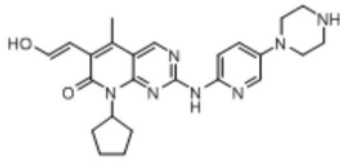
Spectrum Mode Single 9.441(1134) Base Peak:115.15(60194.0)



Spectrum Mode Single 9.491(1140) Base Peak:115.15(579798)



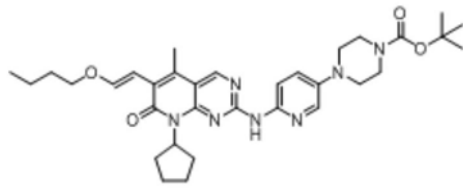
1. 一种帕博西尼有关物质,为结构如下式的化合物Pal-B:



Pal-B

2. 权利要求1所述的帕博西尼有关物质在帕博西尼药品质量控制中的应用。

3. 根据权利要求2所述的应用,其特征在于,还包括将化合物Pal-A作为杂质对照品用于帕博西尼药品质量控制,所述化合物Pal-A的结构如下式所示:

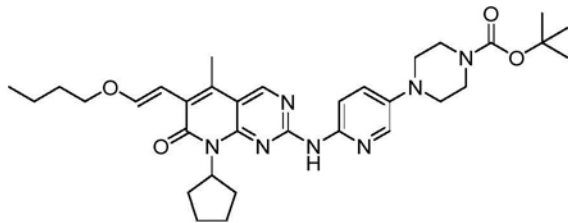


Pal-A

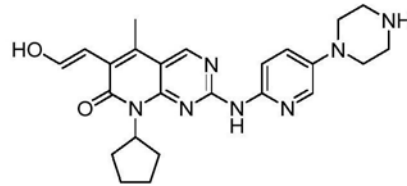
4. 一种帕博西尼有关物质的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

采用化合物Pal-A溶于第一溶剂中,加热至温度为30~60℃,加酸反应,TLC检测直至化合物Pal-A消失,调pH至9~10,过滤,洗涤,真空干燥,即得化合物Pal-B:

所述化合物Pal-A、Pal-B的结构如下式所示:



Pal-A

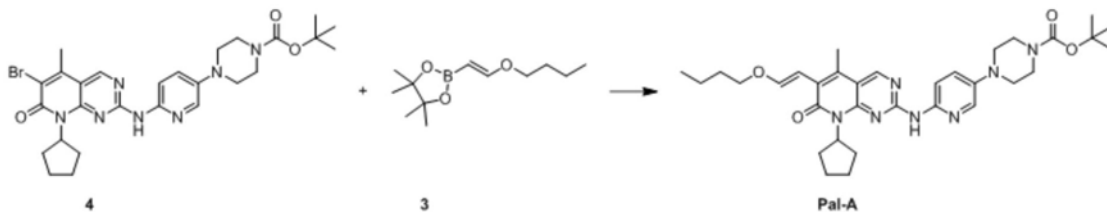


Pal-B

5. 根据权利要求4所述的帕博西尼有关物质的制备方法,其特征在于,所述第一溶剂为有机溶剂和水的混合溶剂,所述有机溶剂选自甲醇、丙酮、四氢呋喃中的一种或几种;和/或所述酸选自浓盐酸、三氟甲磺酸、甲磺酸、2-羟乙基磺酸、三氟乙酸中的至少一种;和/或

所述化合物Pal-A与酸的用量比为1:(10~20)。

6. 根据权利要求4或5所述的帕博西尼有关物质的制备方法,其特征在于,所述化合物Pal-A的反应路线为:



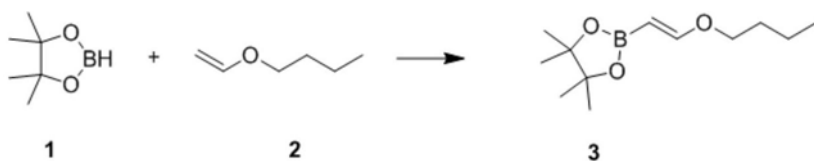
按照上述反应路线,将化合物4和化合物3溶于第二溶剂中,并用惰性气体置换,在室温

下依次加入碱和第一催化剂,加毕后,反应,TLC检测直至化合物4消失,将温度降至室温,浓缩除掉溶剂;向反应液中加入水,萃取剂萃取,硫酸钠干燥,过滤浓缩,柱纯化即得化合物Pa1-A。

7. 根据权利要求6所述的所述的帕博西尼有关物质的制备方法,其特征在于,所述化合物4、所述碱和所述化合物3的摩尔比为1: (1.5~6) : (1.1~2.5)。

8. 根据权利要求7所述的所述的帕博西尼有关物质的制备方法,其特征在于,所述碱选自磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氟化铯、二异丙基己胺、醋酸钾中的一种或几种;和/或所述第一催化剂选自二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯及其溶剂加合物、四(三苯基膦)钯、二(三苯基膦)氯化钯、甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(Xphos-Pd-G3)中的一种或几种。

9. 根据权利要求6所述的所述的帕博西尼有关物质的制备方法,其特征在于,所述化合物3的反应路线为:



按照上述反应路线,将化合物1和化合物2加入第三溶剂中,并用惰性气体置换;在0~5℃下将第二催化剂分批次加入,加毕后在0~100℃反应,TLC检测直至化合物1消失,加水淬灭反应;萃取有机层,硫酸钠干燥,过滤浓缩,柱纯化得到化合物3。

10. 根据权利要求9所述的帕博西尼有关物质的制备方法,其特征在于,所述第三溶剂选自二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基己酰胺、二甲亚砜、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、新戊醇、乙烯基正丁醚、甲苯等中一种或几种;和/或

所述第二催化剂选自醋酸钯、三(二亚苄基丙酮)二钯及其溶剂加合物、二(二亚苄基丙酮)己钯及其溶剂加合物、钯/碳、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯及其溶剂加合物等一中或者几种;和/或

化合物1与化合物2的摩尔比为1: (1~20)。

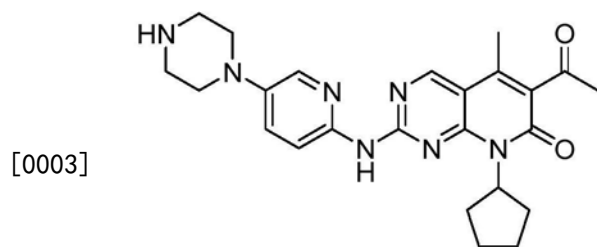
帕博西尼有关物质及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成技术领域,具体涉及一种帕博西尼有关物质及其制备方法和应用。

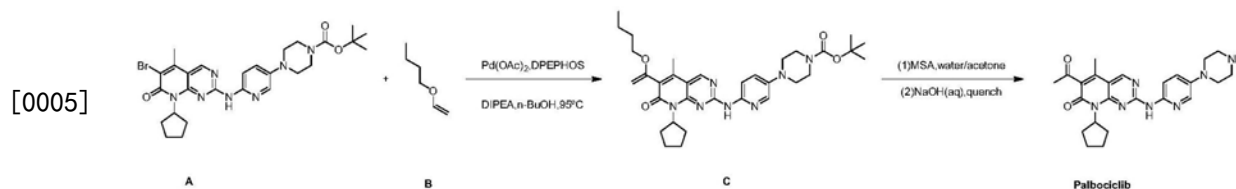
背景技术

[0002] 帕博西尼(Palbociclib),商品名:Ibrance,是由美国辉瑞开发,于2015年2月获美国FDA批准,是全球首个批准上市的是一种实验性、口服、靶向性CDK4/6治疗乳腺癌的抑制剂,CAS:571190-30-2,其化学名为4-[4-[4-[4-[(3R,5R)-5-(2,4-二氟苯基)-5-(1,2,4-三唑-1-基甲基)氧杂戊环-3-基]甲氧基]苯基]哌嗪-1-基]苯基]-2-[(2S,3S)-2-羟基戊-3-基]-1,2,4-三唑-3-酮,结构式如下所示:



Palbociclib

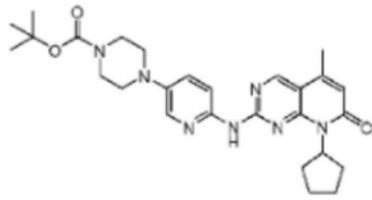
[0004] 专利文献W02014128588、《新型抗乳腺癌药帕博西尼的合成进展,2018,37(1),242-251》、《中国新药杂志,2019,29(4):290-297》报道了帕博西尼合成的方法,其中一条技术路线如下所示:



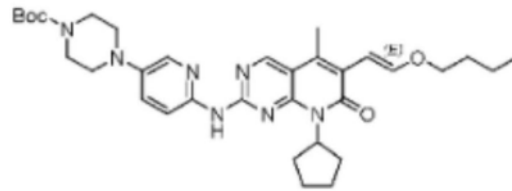
[0006] 以物质A为起始原料,与物质B发生Heck偶联反应以75%收率得到物质C,然后经羟乙基磺酸催化重排和水解反应以86%的收率,共两步得到目标产物Palbociclib技术路线开发很有商业价值。

[0007] 目前市面上化合物A(cas:571188-82-4)市售价格为:10g/842RMB,因此该路线成本优势明显,仅通过二步就简单合成出帕博西尼。

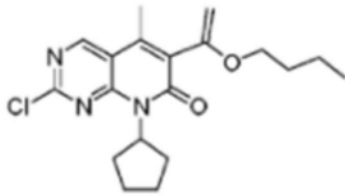
[0008] 另外,CN106970177B公开了帕博西尼中间体及其杂质的分析方法,该专利文献公开了多种杂质结构:



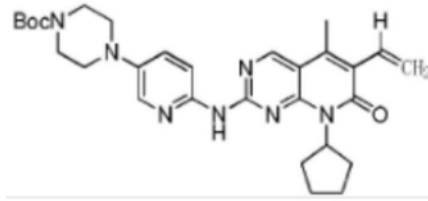
PB-1A



PB-2A

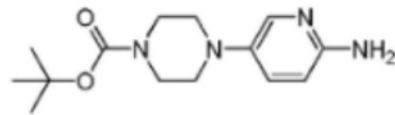


PB-2B

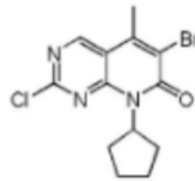


PB-2D

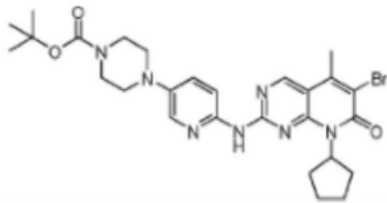
[0009]



PB-SM1



PB-SM2



PB-1

[0010] CN111239299A也公开了如下内容：目前，对于帕博西尼的合成主要控制的已知杂质有：杂质SM1、杂质SM2、杂质A1、杂质Z7、杂质Z8、杂质Z12、杂质Z16、杂质Z21、杂质Z23、杂质Z25、杂质Z26、杂质Z29。

[0011] 显然，不同帕博西尼合成工艺路线需要控制杂质不同，仅对上述杂质未必能够保证药品的质量。

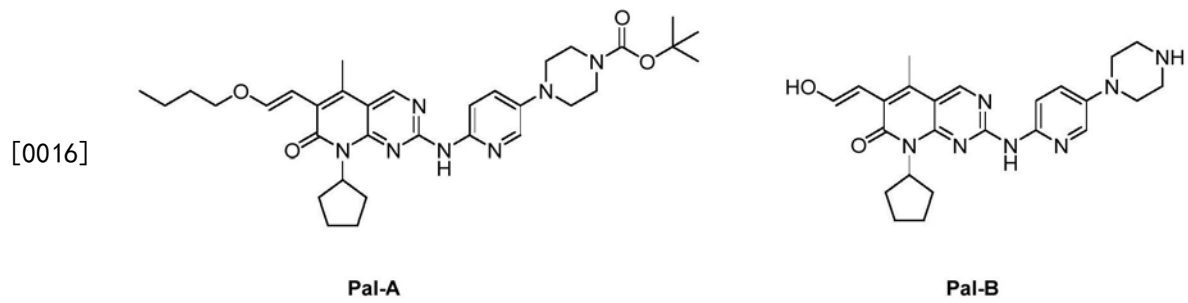
发明内容

[0012] 基于此，有必要提供一种帕博西尼有关物质及其制备方法和应用。

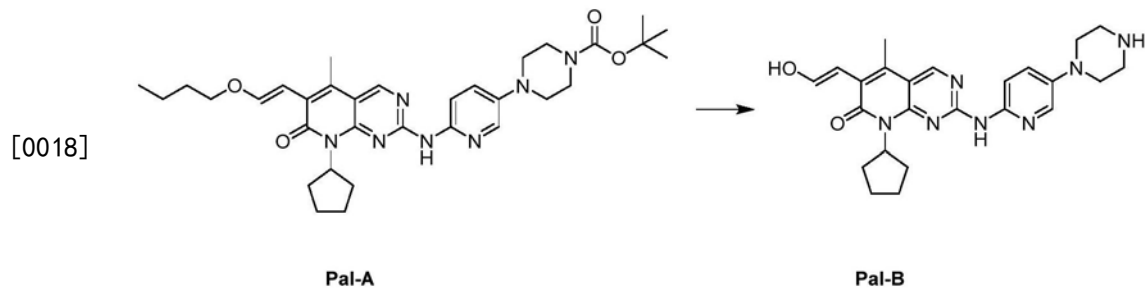
[0013] 如图1至图4所示，发明人团队在重复上述文献的技术路线合成帕博西尼时，发现该技术路线合成的帕博西尼粗品始终存在一个无法避免的相关物质(Pa1-B)，且该相关杂质Pa1-B与帕博西尼性质相近，溶解性极差，后续的工艺纯化过程极难避免该杂质的产生。同时，对该技术路线反应机理进行研究发现Heck偶联反应以优势产物得到物质C外，还产生可检测到的帕博西尼相关物质Pa1-A。本发明首次研究上述帕博西尼相关物质的定向合成方法并进行结构确证，对进一步提高和完善帕博西尼的质量标准有着重要意义。

[0014] 本发明采用如下技术方案：

[0015] 本发明提供一种帕博西尼有关物质Pa1-B和Pa1-A (cas:827022-35-5), 结构如下式所示:



[0017] 本发明提供一种帕博西尼有关物质Pa1-B的制备方法, 其合成路线如下:



[0019] 按照上述反应路线, 将化合物Pa1-A溶于为有机溶剂和水的混合物中, 加热, 加入酸, 加毕后, 维持再该温度下继续反应, TLC检测直至化合物Pa1-A消失, 用氢氧化钠水溶液(6M)将pH调至9~10, 过滤, 洗涤, 真空40℃干燥即得到化合物Pa1-B。

[0020] 在该工艺步骤中, 混合溶剂中有机溶剂和水的体积比优选为1:(2~4)。有机溶剂选自甲醇、丙酮、四氢呋喃中的一种或几种, 能够与水的混合。有机溶剂优选丙酮。

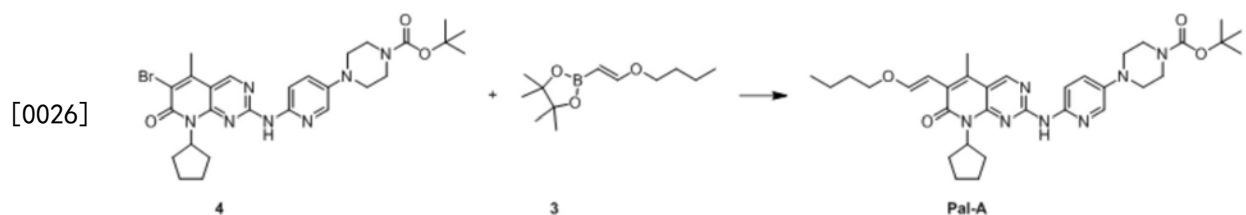
[0021] 在其中一些实施例中, 1g化合物Pa1-A加入5~40mL混合溶剂, 优选20mL混合溶剂。

[0022] 在其中一些实施例中, 反应温度为30~60℃, 优选45~55℃。

[0023] 在其中一些实施例中, 所述酸选自浓盐酸、三氟甲磺酸、甲磺酸、2-羟乙基磺酸、三氟乙酸中的至少一种, 优选浓盐酸。

[0024] 在其中一些实施例中, 化合物Pa1-A与酸的用量比为1:(10~20), 优选1:(10~15)。

[0025] 本发明还提供一种中间体Pa1-A的制备方法, 其合成路线如下:



[0027] 按照上述反应路线, 将化合物4和化合物3溶于混合溶剂中, 并用惰性气体置换, 在室温下依次加入碱和催化剂, 加毕后, 在一定温度范围内反应, TLC检测直至化合物4消失, 将温度降至室温, 浓缩除掉溶剂。向反应液中加入水, 萃取, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 柱纯化即得化合物Pa1-A。

[0028] 在上述工艺步骤中, 混合溶剂为有机溶剂和水的混合物, 有机溶剂和水的体积比优选20:(1~6)。有机溶剂选自二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、

N,N-二甲基己酰胺、新戊醇、乙腈、二甲基亚砷、甲苯中的一种或几种,优选二氧六环。

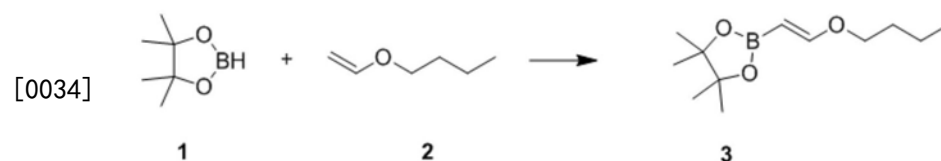
[0029] 在其中一些实施例中,1g化合物4加入(10~20)mL有机溶剂,优选20mL有机溶剂。反应温度为50~120℃,优选90~100℃。

[0030] 在其中一些实施例中,碱选自磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氟化铯、二异丙基己胺、醋酸钾中的一种或几种,优选磷酸钾。

[0031] 在其中一些实施例中,化合物4、碱和化合物3的摩尔比为1:(1.5~6):(1.1~2.5)。优选的,化合物4、碱和化合物3的摩尔比为1:(2~3):(1.5~2.5)。

[0032] 在其中一些实施例中,催化剂选自二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯及其溶剂加合物、四(三苯基膦)钯、二(三苯基膦)氯化钯、甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(Xphos-Pd-G3)中的一种或几种,优选二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯及其溶剂加合物。

[0033] 在其中一些实施例中,化合物3的的制备路线如下:



[0035] 按照上述反应路线,将化合物1和化合物2加入有机溶剂中,并用惰性气体置换。在0~5℃下将催化剂分批次加入,加毕后在0~100℃反应,TLC检测直至化合物1消失,加水淬灭反应,萃取,硫酸钠干燥,过滤浓缩,柱纯化得到化合物3。

[0036] 在该步骤中,有机溶剂选自二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基己酰胺、二甲亚砷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、新戊醇、乙烯基正丁醚、甲苯等中一种或几种,优选甲苯。1g化合物1加入3~60mL有机溶剂,优选20mL有机溶剂。

[0037] 在其中一些实施例中,化合物1与化合物2的摩尔比为1:(1~20),优选摩尔比为1:(1~4)。

[0038] 在其中一些实施例中,反应温度优选20~30℃。

[0039] 在其中一些实施例中,反应的催化剂选自醋酸钯、三(二亚苄基丙酮)二钯及其溶剂加合物、二(二亚苄基丙酮)己钯及其溶剂加合物、钯/碳、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯及其溶剂加合物等一中或者几种,优先醋酸钯。

[0040] 本发明还提供帕博西尼有关物质Pa1-B和中间体Pa1-A在帕博西尼药品质量控制中的应用。

[0041] 本发明的有益效果是:

[0042] 与现有技术相比,本发明首次发现并提供一种帕博西尼有关物质Pa1-B,并提供Pa1-B和Pa1-A作为杂质控制的指标,便于后续质量研究。

附图说明

[0043] 图1为重复现有工艺路线时,帕博西尼(API)的液质质谱图。

[0044] 图2为重复现有工艺路线时,相关物质Pa1-B液质质谱图。

[0045] 图3为重复现有工艺路线时,化合物C的液质质谱图。

[0046] 图4为重复现有工艺路线时,中间体Pa1-A的液质质谱图。

[0047] 图5化合物Pa1-A和Pa1-B的毒理测试图。

具体实施方式

[0048] 下面结合具体实施例对本发明作进一步的详细说明,以使本领域的技术人员更加清楚地理解本发明。

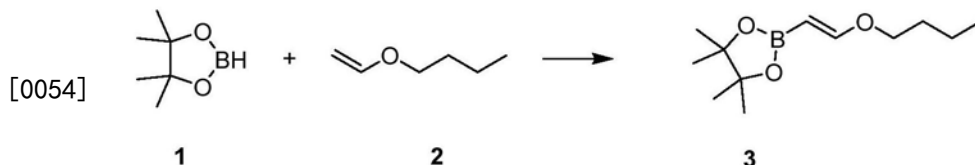
[0049] 以下各实施例,仅用于说明本发明,但不止用来限制本发明的范围。基于本发明中的具体实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动的情况下,所获得的其他所有实施例,都属于本发明的保护范围。

[0050] 在本发明实施例中,若无特殊说明,所有原料组分均为本领域技术人员熟知的市售产品;在本发明实施例中,若未具体指明,所用的技术手段均为本领域技术人员所熟知的常规手段。

[0051] 本发明的反应进程可采用本领域中的常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,一般以其中一个反应底物消失时为反应终点。

[0052] 实施例1

[0053] 本实施例提供一种化合物3,其合成路线如下:



[0055] 本实施例化合物3的制备方法包括如下步骤:

[0056] 将化合物1 (5.00g, 39.0mmol) 和化合物2 (15.6g, 156mmol) 溶于甲苯 (300mL) 中,氮气置换3min,在氮气气氛、0~5℃条件下,分10批加入醋酸钯 (43.8mg, 0.195mmol),加毕逐渐回室温反应16h。

[0057] TLC检测化合物1消失,向反应液中加入水 (50mL),分液萃取,使用无水硫酸钠干燥有机层,抽滤,减压蒸除溶剂,用石油醚 (100%) 柱纯化得产物化合物3的纯品。

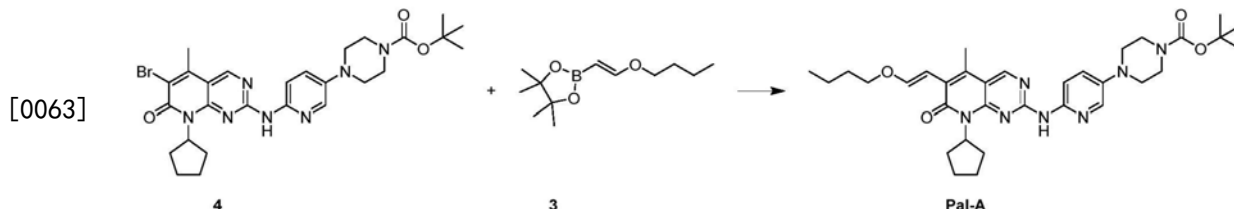
[0058] 采用本方法制备得到无色油状物6.540g,收率74.3%,纯度为92.3%。

[0059] 对本实施例中制得的中间体化合物3进行鉴定,结果如下:

[0060] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (s, 1H), 6.93 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.17 (s, 12H), 0.90-0.83 (m, 3H)。

[0061] 实施例2

[0062] 本实施例提供一种化合物Pa1-A,其合成路线如下:



[0064] 本实施例化合物Pa1-A的制备方法包括如下步骤:

[0065] 将化合物4 (1.00g, 1.68mmol) 溶于二氧六环 (20mL) 和水 (2mL) 中,氮气置换3分钟,加入碳酸钾 (462mg, 3.35mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ (122mg, 0.17mmol), 80℃反应16h至TLC检测化

合物4消失。

[0066] 将温度降至室温,向反应液中加入水(10mL),再采用乙酸乙酯(20mL*3)萃取,饱和氯化钠(10mL*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=100%:0%~50%:50%)洗脱,得到化合物Pal-A。

[0067] 采用本方法得到的黄色固体0.90g,收率87.4%,纯度99.3%。

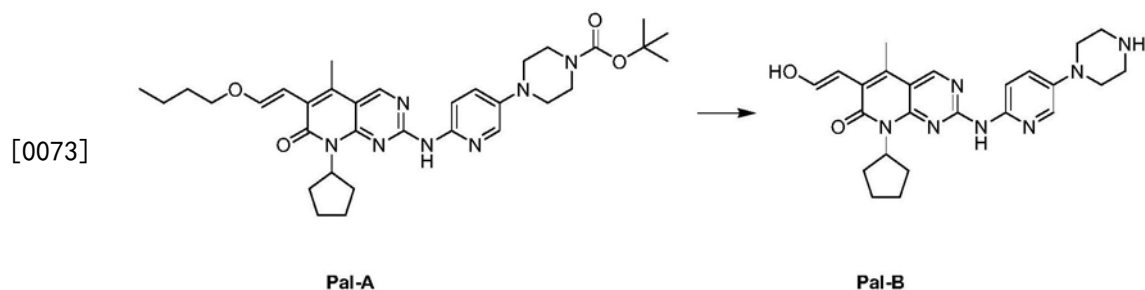
[0068] 对本实施例中制得的化合物Pal-A进行鉴定,得到如下结果:

[0069] ESI-MS (m/z) : 603.3;

[0070] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, J=8Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 5.94-5.88 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 4H), 3.40-3.10 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.40-1.65 (m, 11H), 1.50 (s, 9H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 3H)。

[0071] 实施例3

[0072] 本实施例提供一种化合物Pal-B,其合成路线如下:



[0074] 本实施例化合物Pal-B的制备方法包括如下步骤:

[0075] 将实施例2制备的中间体Pal-A(0.60g, 1.50mmol)溶于丙酮(5mL)和水(10mL)中,在50℃下滴加浓盐酸(1.25mL, 15mmol),加毕,在50℃下反应16h, TLC检测化合物Pal-A消失。

[0076] 将反应溶液旋干,使用氢氧化钠水溶液(6M)将pH调至10~11,抽滤,洗涤(丙酮:水=2:2),粗品用丙酮(5mL)和水(5mL)加热至回流打浆0.5h后降至室温过滤即得化合物Pal-B。

[0077] 采用本方法得到的化合物Pal-B淡黄色固体0.39g,收率87.1%,纯度98.6%。

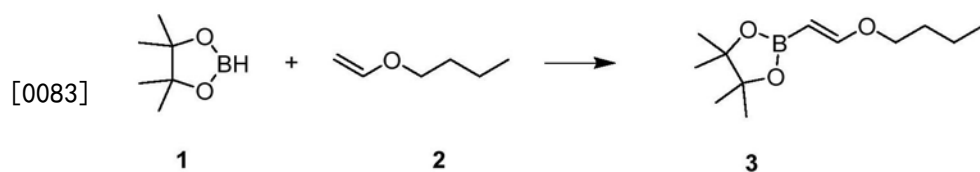
[0078] 对本实施例中制得的化合物Pal-B进行鉴定,结果如下:

[0079] ESI-MS (m/z) : 447.3;

[0080] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 14.30 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (d, J=8Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 5.91-5.88 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.55-3.31 (m, 4H), 3.30-3.05 (m, 4H), 2.53-1.57m, 12H)。

[0081] 实施例4

[0082] 本实施例提供一种化合物3,其合成路线如下:



[0084] 本实施例化合物3的制备方法包括如下步骤:

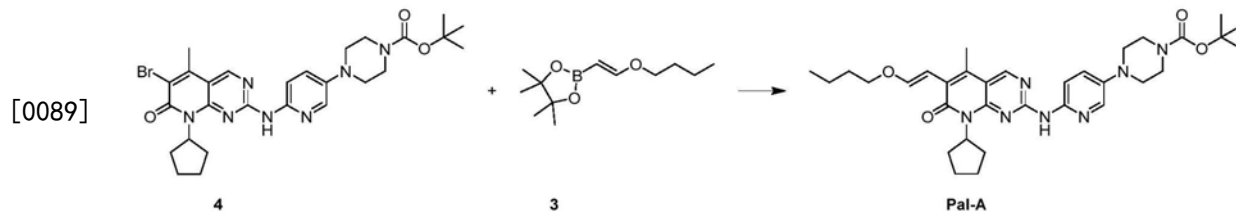
[0085] 将化合物1(5.00g, 39.0mmol)和化合物2(15.6g, 156mmol)溶于乙烯基正丁醚

(50mL)中,氮气置换3min。在氮气气氛、0~5℃条件下,分10批加入醋酸钯(43.8mg, 0.195mmol),加毕逐渐回室温反应16h。TLC检测化合物1消失,浓缩除掉溶剂,用纯石油醚柱纯化得产物化合物3的纯品。

[0086] 采用本方法制备得到无色油状物4.90g,收率55.6%,纯度为89.3%。

[0087] 实施例5

[0088] 本实施例提供一种化合物Pal-A,其合成路线如下:



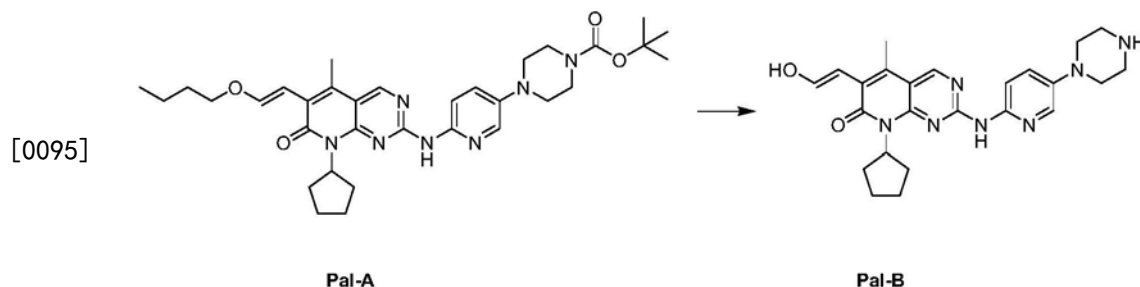
[0090] 本实施例化合物Pal-A的制备方法包括如下步骤:

[0091] 将化合物4(1.00g,1.68mmol)溶于二氧六环(20mL)和水(2mL)中,氮气置换3分钟,加入磷酸钾(710mg,3.35mmol)和Xphos-Pd-G3(144mg,0.17mmol),80℃反应5h至TLC检测化合物4消失。将温度降至室温,浓缩除掉溶剂,加入水(10mL),再采用乙酸乙酯(20mL*3)萃取,饱和氯化钠(10mL*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=100%:0%~50%:50%)洗脱,得到化合物Pal-A。

[0092] 采用本方法得到的黄色固体0.95g,收率92.1%,纯度:99.7%。

[0093] 实施例6

[0094] 本实施例提供一种化合物Pal-B,其合成路线如下:



[0096] 本实施例化合物Pal-B的制备方法包括如下步骤:

[0097] 将实施例5制备的中间体Pal-A(0.30g,0.50mmol)溶于丙酮(5mL)和水(10mL)中,在50℃下滴加甲磺酸(0.24g,2.5mmol)的丙酮(1mL)和水(1mL)的混合溶液,10分钟加毕,在50℃下反应16h,TLC检测化合物Pal-A消失。将反应溶液旋干,使用氢氧化钠水溶液(6M)将pH调至10~11,抽滤,洗涤(丙酮:水=2:2,粗品用丙酮(5mL)和水(5mL)加热至回流打浆0.5h后,降至室温过滤即得化合物Pal-B。

[0098] 采用本方法得到的化合物Pal-B淡黄色固体0.14g,收率62.2%,纯度96.3%。

[0099] 实施例7化合物Pal-A和Pal-B的毒性试验测试

[0100] 采用人胚胎肾细胞293细胞(HEK293)进行细胞毒性研究,结果如图5所示。表明:化合物Pal-A对HEK293有一定细胞毒性作用,其 IC_{50} 为31.1 μ M。同时化合物Pal-B对HEK293也有一定细胞毒性作用,其 IC_{50} 为6.2 μ M。

[0101] 以上研究结果表明:化合物Pal-A和Pal-B的存在对人体有潜在毒副作用,需要去除该杂质。

[0102] 在此有必要指出的是,以上实施例仅限于对本发明的技术方案做进一步的阐述和说明,并不是对本发明的技术方案的进一步的限制,本发明的方法仅为较佳的实施方案,并非用于限定本发明的保护范围。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

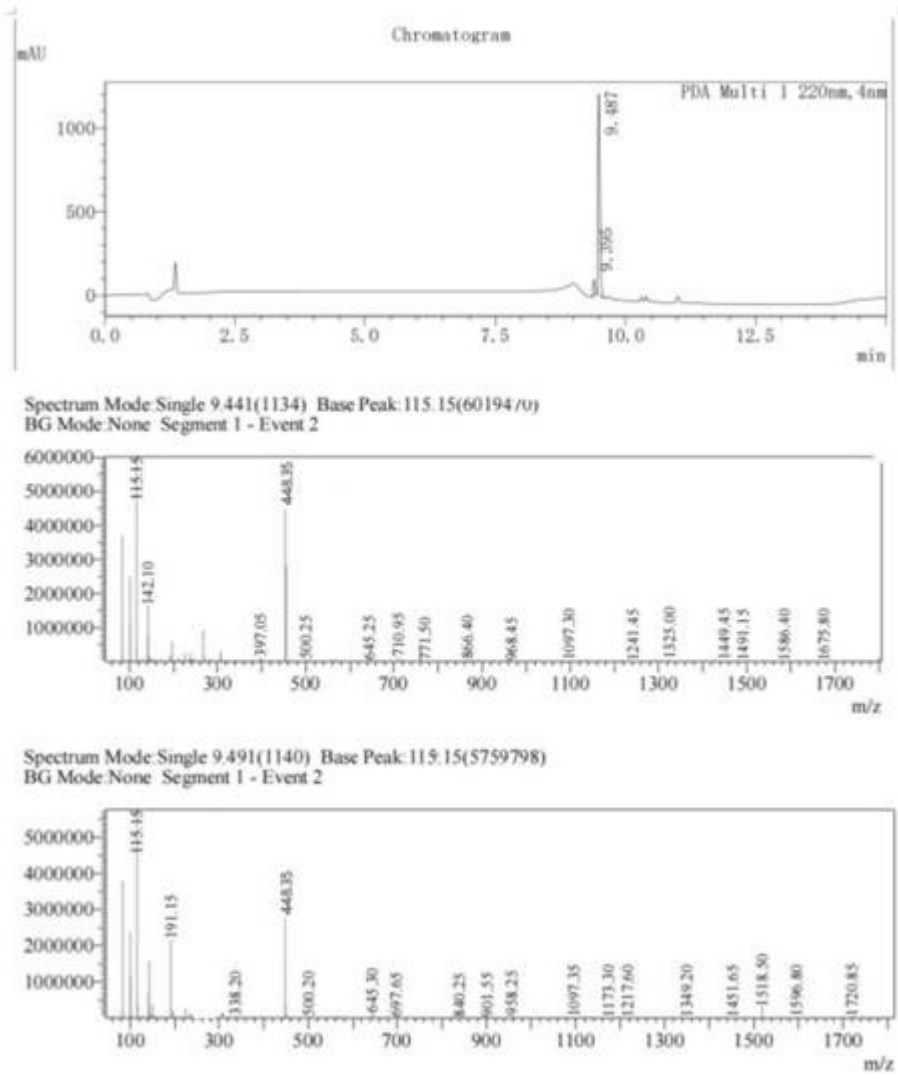


图1

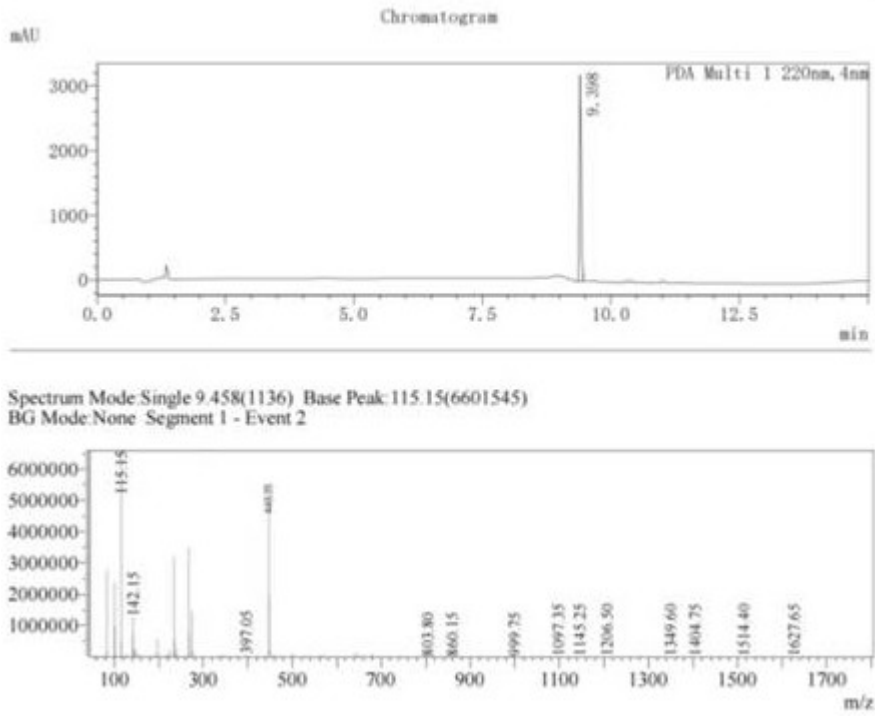


图2

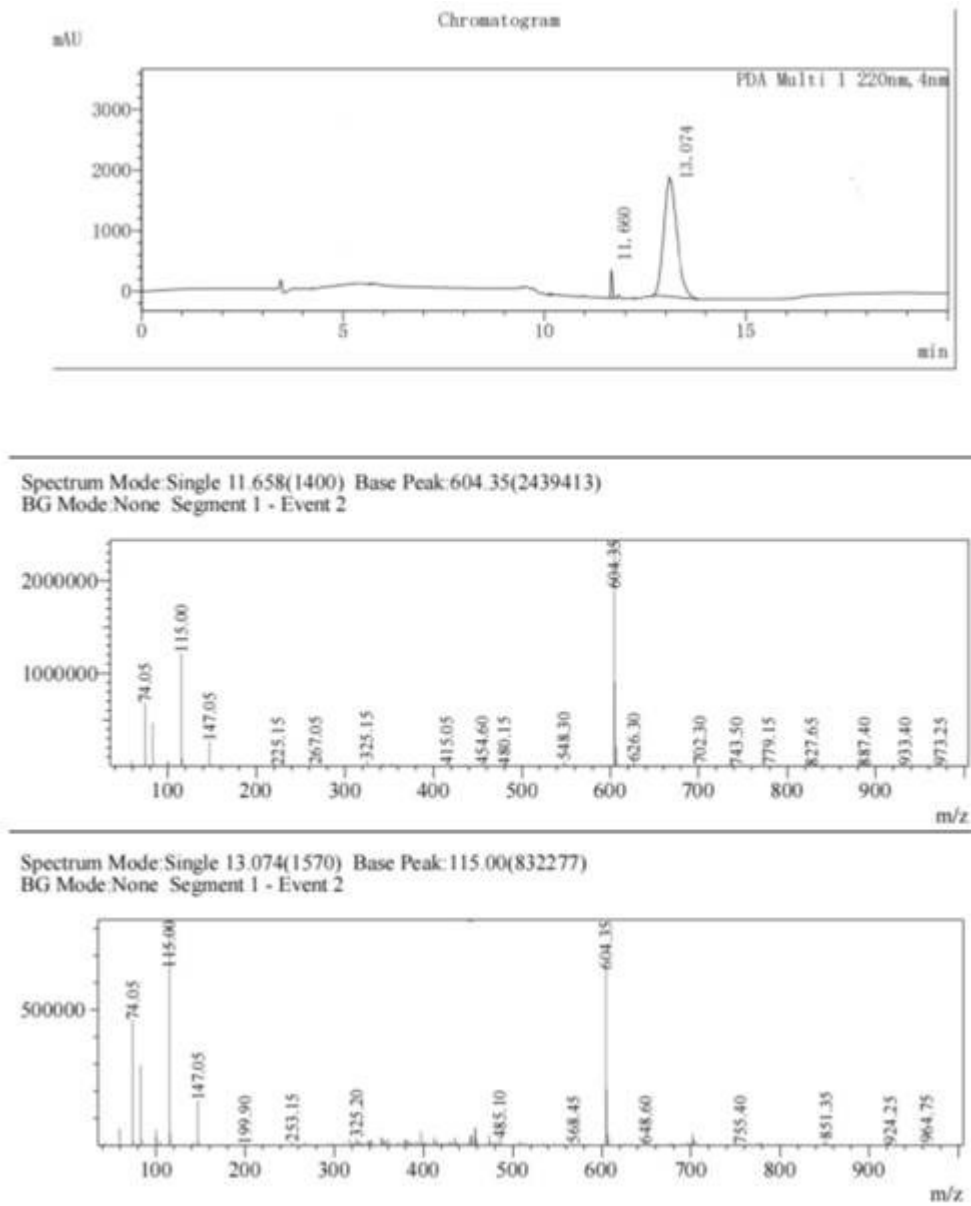


图3

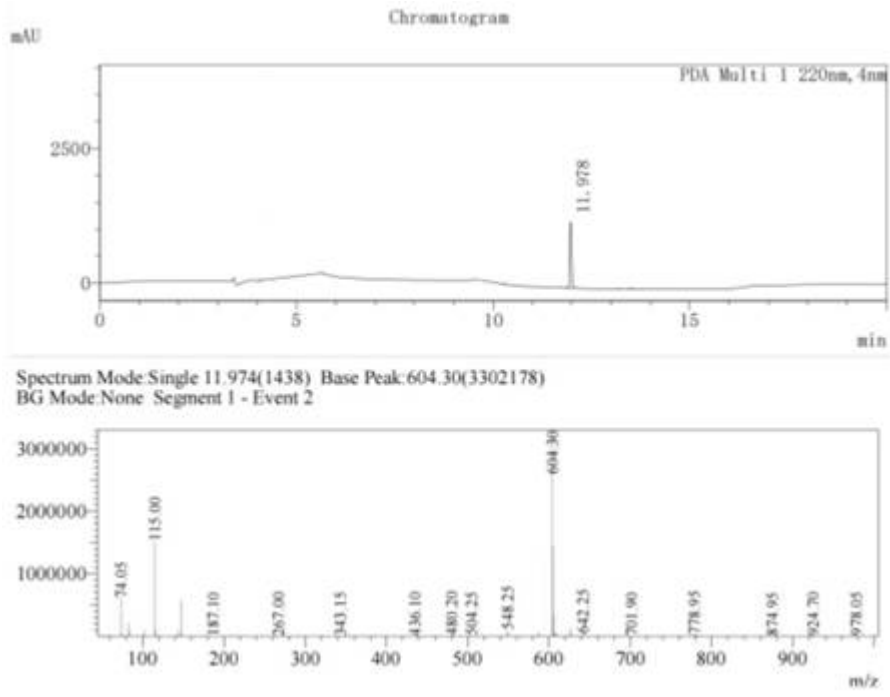


图4

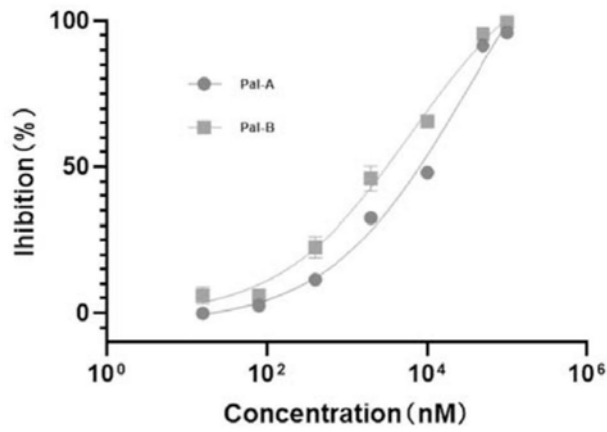


图5