



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108602779 A

(43)申请公布日 2018.09.28

(21)申请号 201680081965.5

(22)申请日 2016.12.16

(30)优先权数据

62/268758 2015.12.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.08.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/067161 2016.12.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/106639 EN 2017.06.22

(71)申请人 艾科尔公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72)发明人 C.贝茨 D.P.里德 毛建民

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李连涛 万雪松

(51)Int.Cl.

C07D 239/84(2006.01)

A61K 31/517(2006.01)

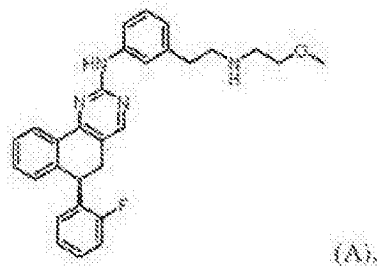
权利要求书4页 说明书25页 附图1页

(54)发明名称

制备取代的5,6-二氢-6-苯基苯并[F]异喹啉-2-胺的方法

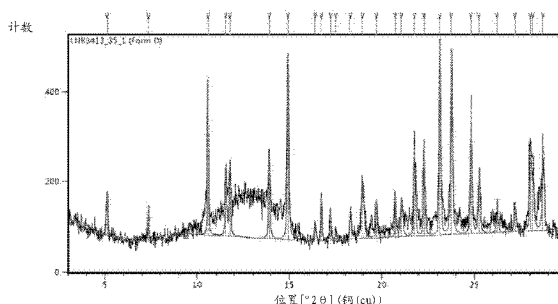
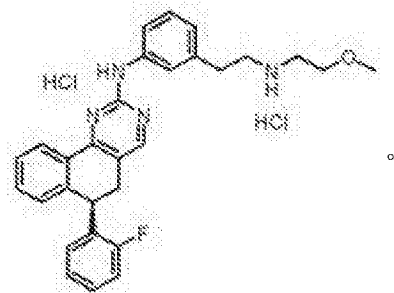
(57)摘要

本申请涉及制备化合物A或其盐的方法：

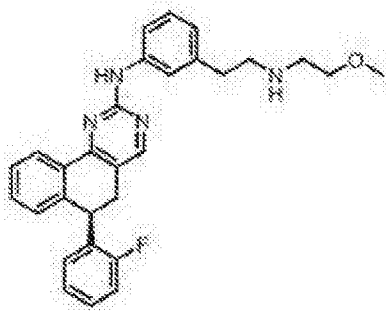


和制备化合物A

二盐酸盐的多晶型物的方法：

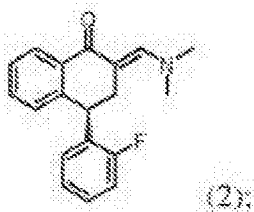
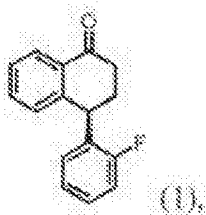


1. 制备化合物A或其盐的方法：

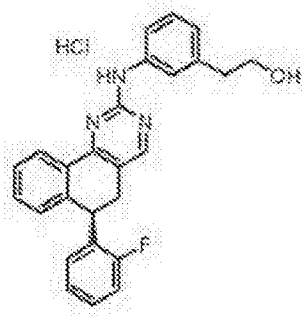
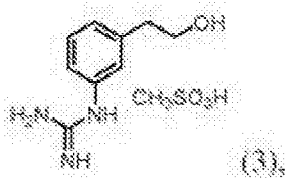
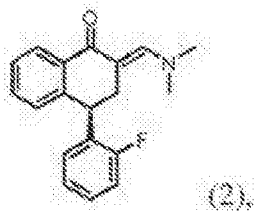


所述方法包括一个或多个选自以下的步骤：

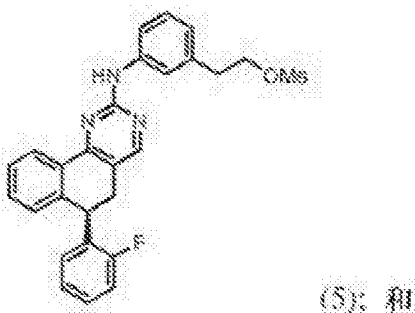
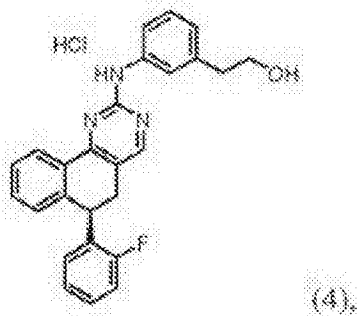
步骤1：使化合物1与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 反应，以形成化合物2：



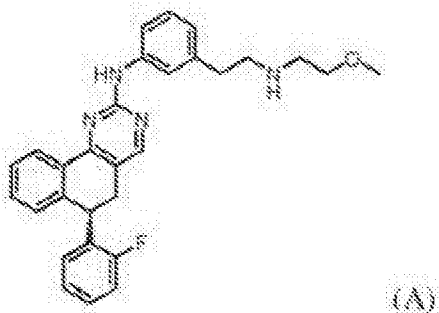
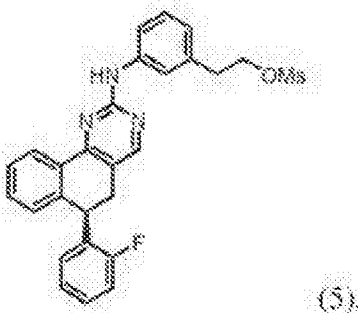
步骤2：使化合物2与化合物3反应以形成化合物4：



步骤3：使化合物4与甲磺酰氯 (MsCl) 反应以形成化合物5：



步骤4:使化合物5与甲氧基乙胺反应以形成化合物A:



2. 权利要求1的方法,其中步骤1包括:

- 1a. 将DMF-DMA任选地与质子溶剂一起添加至化合物1;和
- 1b. 使化合物1与DMF-DMA在低于100℃的温度下,任选地在质子溶剂存在的情况下反应。

3. 权利要求2的方法,其进一步包括:

- 1c. 冷却化合物1和DMF-DMA之间的反应;和
- 1d. 将烃溶剂添加至所述反应以产生浆料。

4. 权利要求3的方法,其进一步包括一个或多个选自以下的步骤:

- 1e. 搅拌来自1d的浆料;

- 1f. 将烃溶剂添加至来自1d或1e的浆料;
- 1g. 冷却来自1d、1e或1f的浆料,任选地随后搅拌所述浆料;
- 1h. 进一步冷却来自1g的浆料,任选地随后搅拌所述浆料;和
- 1i. 过滤来自1d、1e、1f、1g或1h的浆料,以产生固体化合物2。
5. 权利要求1的方法,其中步骤2包括:
 - 2a. 将化合物2添加至化合物3,任选地之前将2-MeTHF和碱添加至化合物3;
 - 2b. 使化合物2和化合物3在约75°C和约80°C之间的温度下反应;
 - 2c. 在化合物2和化合物3之间的反应后添加HCl;和
 - 2d. 任选地添加晶种化合物4以产生浆料。
6. 权利要求5的方法,其在2b之后且在2c之前进一步包括一个或多个选自以下的步骤:
 - 2ab1. 冷却在化合物2和化合物3之间的反应混合物,和任选地在冷却后用NaCl溶液洗涤所述反应混合物;
 - 2ab2. 蒸馏化合物2和化合物3之间的反应中产生的有机相;
 - 2ab3. 将2-MeTHF添加至所述有机相并蒸馏所述有机相以产生干燥的2-MeTHF溶液;和
 - 2ab4. 将水添加至干燥的2-MeTHF溶液,并任选地加热所述溶液。
7. 权利要求5的方法,其在2d之后进一步包括一个或多个选自以下的步骤:
 - 2e. 搅拌来自2d的浆料;
 - 2f. 将HCl添加至来自2d或2e的浆料;
 - 2g. 冷却来自2d、2e或2f的浆料;
 - 2h. 搅拌来自2g的浆料;和
 - 2i. 过滤来自2d、2e、2f、2g或2h的浆料,以产生固体化合物4。
8. 权利要求1的方法,其中步骤3包括:
 - 3a. 将碱添加至化合物4,任选地之前在2-MeTHF中形成化合物4浆料;
 - 3b. 添加三乙胺,和任选地冷却混合物;和
 - 3c. 添加MsCl,和任选地加热混合物。
9. 权利要求8的方法,其在3a之后且在3b之前进一步包括一个或多个选自以下的步骤:
 - 3ab1. 在将所述碱添加至化合物4后,搅拌所得混合物;
 - 3ab2. 在搅拌后,移除水相并保留有机相;和
 - 3ab3. 浓缩有机相,并将2-MeTHF添加至所述有机相并蒸馏。
10. 权利要求8的方法,其在3c之后进一步包括一个或多个选自以下的步骤:
 - 3d. 将额外的三乙胺和MsCl添加至所述混合物一次、二次或更多次,和在每次添加额外的三乙胺和MsCl后,任选地搅拌所述混合物;
 - 3e. 在化合物4和MsCl之间的反应后,将水添加至反应混合物,任选地搅拌混合物,并收集水相;和
 - 3f. 用2-MeTHF萃取水相,并收集有机相。
11. 权利要求1的方法,其中步骤4包括将甲氧基乙胺添加至化合物5并加热混合物。
12. 权利要求11的方法,其中将所述混合物加热至低于90°C的温度。
13. 权利要求11的方法,其进一步包括一个或多个选自以下的步骤:

将溶剂和水添加至所述反应混合物;

收集水相；

用溶剂萃取所述水相；

收集有机相；和

蒸馏所述有机相以形成浆料。

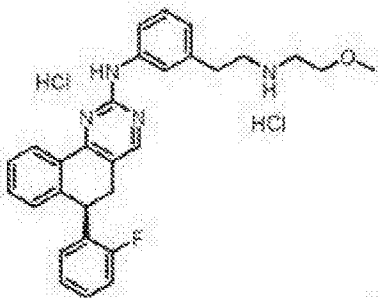
14. 权利要求13的方法，其进一步包括一个或多个选自以下的步骤：

将非极性烃溶剂添加至浆料；

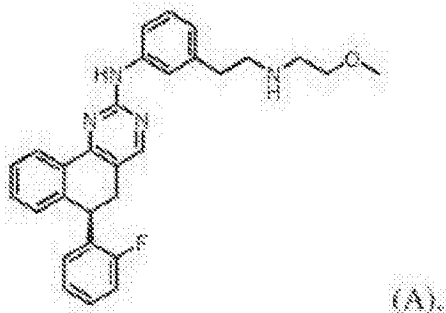
搅拌所述浆料；和

过滤所述浆料。

15. 制备化合物A二盐酸盐的多晶型物的方法：



所述方法包括步骤5a：使化合物A与HCl反应：



其中步骤5a包括将HCl添加至化合物A的溶液，任选地之前将化合物A溶解于丙酮中。

16. 权利要求15的方法，其进一步包括添加化合物A二盐酸盐的晶种多晶型物以形成浆料。

17. 权利要求15的方法，其在步骤5a之后进一步包括步骤5b：使化合物A二盐酸盐的多晶型物重结晶。

18. 权利要求16的方法，其中步骤5b包括：

将化合物A二盐酸盐的多晶型物与丙酮和水混合，并任选地加热混合物；

将丙酮添加至所述混合物，并任选地冷却所述混合物；

添加化合物A二盐酸盐的晶种多晶型物。

19. 药物组合物，其包含根据权利要求1的方法制备的化合物A或其盐。

20. 药物组合物，其包含根据权利要求15的方法制备的化合物A二盐酸盐的多晶型物。

制备取代的5,6-二氢-6-苯基苯并[F]异喹啉-2-胺的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求2015年12月17日提交的U.S.S.N. 62/268,758的优先权和权益,其内容以其整体通过引用并入本文。

[0002] 背景

在美国,癌症是死亡的第二大原因,仅次于心脏病。尽管近年来癌症诊断和治疗取得了进展,如果癌症在早期发现,手术和放疗可有疗效,但当前用于转移性疾病的药物治疗大多为缓解性的,很少提供长期治愈。即使有新型化疗进入市场,但仍需要在单一治疗中或与现有药剂联合作为一线治疗和作为二线和三线治疗在治疗抗性肿瘤中有效的新药。

[0003] 癌细胞按照定义为异质的。例如,在单一组织或细胞类型内,多种突变“机制”可导致发展癌症。正因如此,从源自不同个体的相同组织和相同类型的肿瘤获取的癌细胞之间常常存在异质性。经常观察到的与一些癌症相关的突变“机制”在一种组织类型与另一种之间可能不同(例如,经常观察到的导致结肠癌的突变“机制”可与经常观察到的导致白血病的“机制”不同)。因此常常难以预测特定癌症是否会响应特定的化疗剂。

[0004] 当失调时,调节正常细胞的生长和分化的细胞信号转导通路的组分可导致发展细胞增生性病症和癌症。细胞信号传导蛋白的突变可导致这些蛋白在细胞周期期间以不适当的水平或在不适当的时间表达或活化,这继而可引起不受控的细胞生长或细胞-细胞附着性质的变化。例如,受体酪氨酸激酶通过突变、基因重排、基因扩增以及受体和配体二者的过表达的失调已经牵涉入癌症的发展和进展。

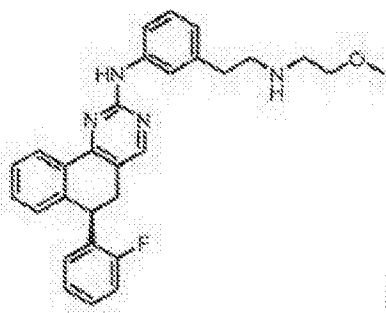
[0005] FGFR2为成纤维细胞生长因子受体家族的成员,其中氨基酸序列在成员之间和在进化过程中高度保守。FGFR家族成员彼此之间的配体亲和力和组织分布不同。全长的代表性蛋白由胞外域(由三个免疫球蛋白样结构域组成)、单个疏水跨膜段和细胞质酪氨酸激酶结构域组成。蛋白的胞外部分与成纤维细胞生长因子相互作用,调整下游信号,最终影响有丝分裂和分化。

[0006] FGFR2基因的活性(表达)的改变与某些癌症有关。改变的基因表达可增强数个癌症相关事件,例如细胞增殖、细胞运动和滋养生长的肿瘤的新血管的发展。FGFR2基因在某些类型的胃癌中异常活跃(过表达),并且该扩增与较差的预后和对标准临床方法的响应有关。FGFR2的异常表达也在前列腺癌患者中存在。在美国超过60%的患有乳腺癌的妇女在该基因中也携带至少单突变。

[0007] 因此,需要用于调节FGFR2和治疗增生性病症(包括癌症)的新化合物,和用于制备这些新化合物的方法(例如,具有更高的产率和/或改进的纯度和/或更大生产规模)。本申请解决了这些需求。

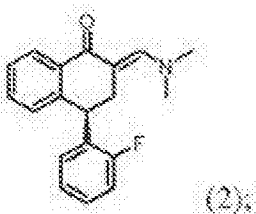
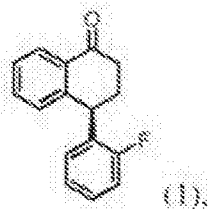
[0008] 概述

本申请涉及制备化合物A或其盐的方法:

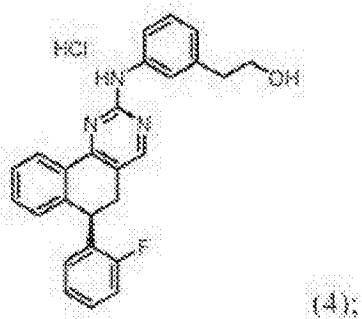
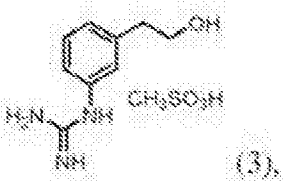
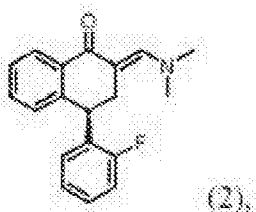


所述方法包括一个或多个选自以下的步骤：

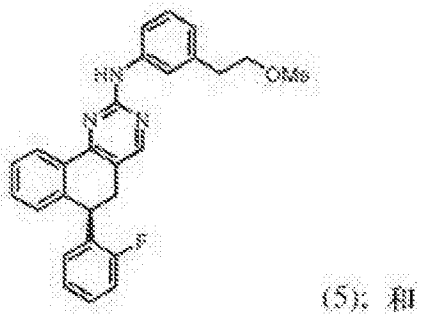
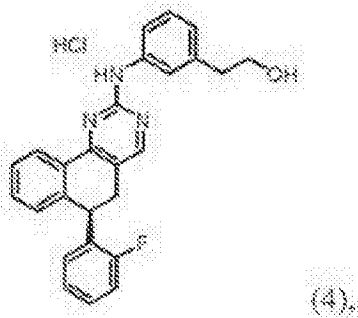
步骤1：使化合物1与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 反应，以形成化合物2：



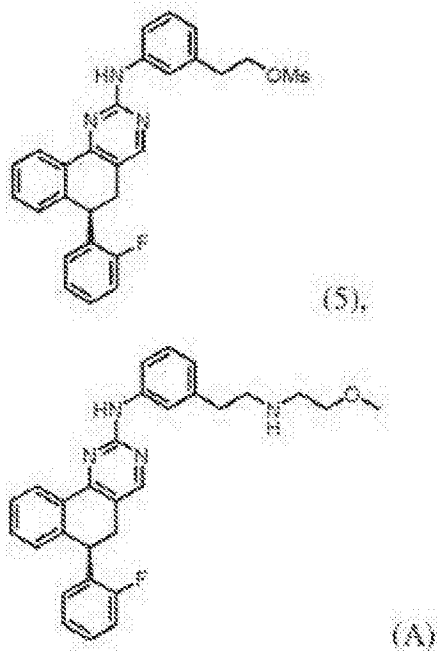
步骤2：使化合物2与化合物3反应以形成化合物4：



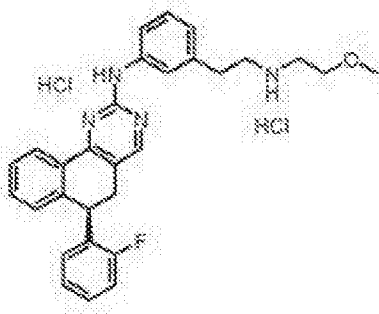
步骤3：使化合物4与甲磺酰氯 (MsCl) 反应以形成化合物5：



步骤4:使化合物5与甲氧基乙胺反应以形成化合物A:

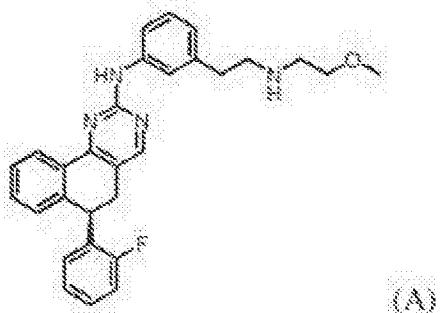


[0009] 本申请还涉及制备化合物A二盐酸盐的多晶型物的方法:



所述方法包括使化合物A与HCl反应以形成多晶型物;和任选地使所述多晶型物重结

晶:



[0010] 本申请还提供了药物组合物,其包含通过本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物,和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0011] 本申请还提供了治疗细胞增生性病症的方法,其包括向有需要的受试者给药治疗有效量的组合物,所述组合物包含通过本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物。

[0012] 本申请还提供了通过本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物,其用于制备用于治疗有需要的受试者中的细胞增生性病症的药物。

[0013] 本申请还提供了通过本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物在治疗有需要的受试者中的细胞增生性病症中的用途。

[0014] 除非另外定义,本文使用的所有技术和科学术语具有如本公开所属领域普通技术人员所通常理解的相同含义。在说明书中,单数形式也包括复数,除非上下文另有清楚规定。尽管在本申请的实践或检验中可使用与本文描述那些相似或等同的方法和材料,但下面描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考通过引用并入。本文引用的参考不承认是本申请的现有技术。如果矛盾,将以本说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实施例仅为说明性的,并且不意在限制。

[0015] 本公开的其它特征和优点将通过下列详述和权利要求而得以明确。

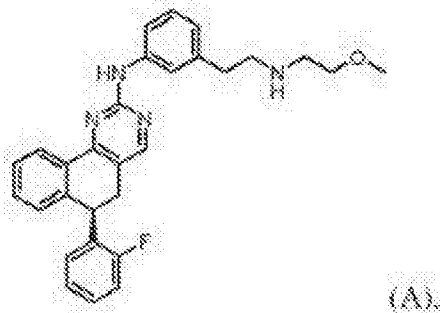
[0016] 附图简述

图1阐述了通过本申请的方法制备的化合物A二盐酸盐的多晶型物的X射线粉末衍射图案。

[0017] 详述

本申请的方法

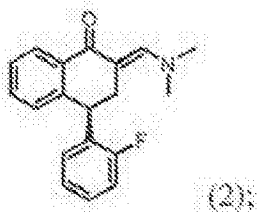
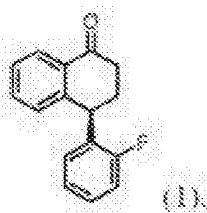
本申请提供了合成化合物A或其盐的方法:



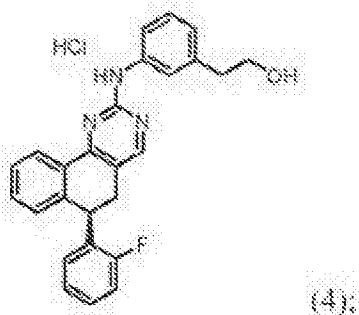
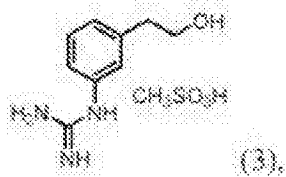
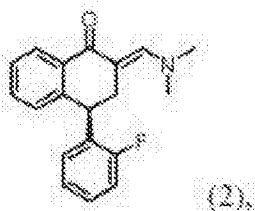
(R)-6-(2-氟苯基)-N-(3-(2-(2-甲氧基乙基氨基)乙基)苯基)-5,6-二氢苯并[h]喹啉-2-胺

所述方法包括一个或多个选自以下的步骤：

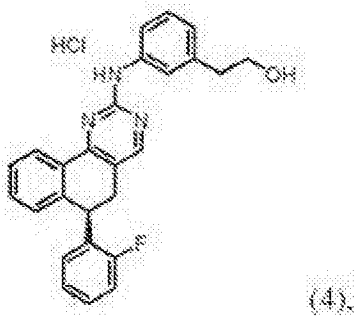
步骤1：使化合物1与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 反应，以形成化合物2：

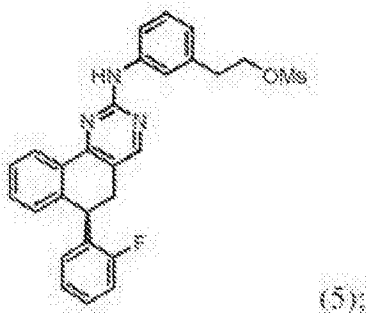


步骤2：使化合物2与化合物3反应以形成化合物4：

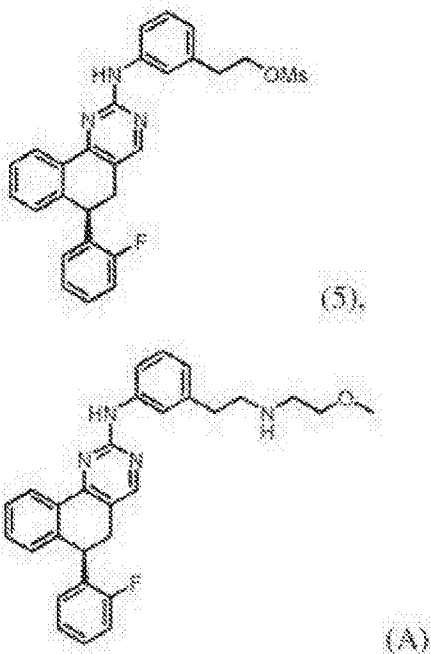


步骤3：使化合物4与甲磺酰氯 (MsCl) 反应以形成化合物5：

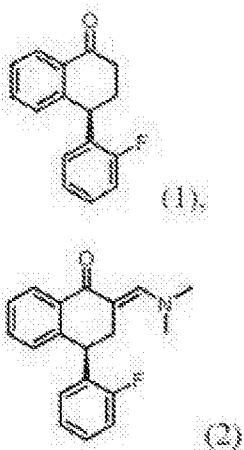




步骤4:使化合物5与甲氧基乙胺反应以形成化合物A:



[0018] 在一个实施方案中,本申请的方法包括步骤1:使化合物1与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 反应,以形成化合物2:



[0019] 在一个实施方案中,步骤1包括将DMF-DMA添加至化合物1。在一个实施方案中,步骤1包括使化合物1与DMF-DMA在质子溶剂(例如醇)存在的条件下反应。在一个实施方案中,所述质子溶剂是选自甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇和叔丁醇的醇。在一个进一步实施方案中,所述醇是异丙醇。在一个实施方案中,步骤1包括将DMF-DMA与质子溶剂(例如醇,诸如异丙醇)一起添加至化合物1。

[0020] 在一个实施方案中,步骤1包括使化合物1与DMF-DMA在低于100℃的温度下反应。在一个实施方案中,使化合物1与DMF-DMA在约60℃和约90℃之间、约70℃和约90℃之间或约80℃和约85℃之间的温度下反应。

[0021] 在一个实施方案中,步骤1包括使化合物1与DMF-DMA反应少于40小时。在一个实施方案中,使化合物1与DMF-DMA反应少于36小时、少于30小时、少于24小时或少于20小时。在一个实施方案中,使化合物1与DMF-DMA反应约20小时、约19小时、约18小时、约17小时、约16小时或约15小时。在一个实施方案中,使化合物1与DMF-DMA反应约19小时。

[0022] 在一个实施方案中,步骤1包括使化合物1与DMF-DMA在低于100℃的温度下反应少于40小时。在一个进一步实施方案中,步骤1包括使化合物1与DMF-DMA在约60℃和约90℃之间的温度下反应少于36小时、少于30小时、少于24小时或少于20小时。在一个进一步实施方案中,步骤1包括使化合物1与DMF-DMA在约80℃和约85℃之间的温度下反应少于20小时。在一个进一步实施方案中,步骤1包括使化合物1与DMF-DMA在质子溶剂(例如醇,诸如异丙醇)存在的情况下反应。在一个进一步实施方案中,步骤1包括将DMF-DMA与质子溶剂(例如醇,诸如异丙醇)一起添加至化合物1。

[0023] 在一个实施方案中,步骤1可以进一步包括冷却化合物1和DMF-DMA之间的反应(例如,冷却至约50℃和约55℃之间的温度)。

[0024] 在一个实施方案中,步骤1可以进一步包括将烃溶剂添加至反应。在一个实施方案中,所述烃溶剂是C₆-C₁₂烷烃。在一个进一步实施方案中,所述烃溶剂是C₇-C₁₂烷烃(例如C₇烷烃、C₈烷烃、C₉烷烃、C₁₀烷烃、C₁₁烷烃或C₁₂烷烃)。在一个进一步实施方案中,所述烃溶剂是正庚烷。在一个实施方案中,在冷却反应后添加烃溶剂(例如C₆-C₁₂烷烃,诸如正庚烷)。在一个实施方案中,在约50℃和约55℃之间的温度下添加烃溶剂(例如C₆-C₁₂烷烃,诸如正庚烷)。

[0025] 在一个实施方案中,步骤1可以进一步包括冷却化合物1和DMF-DMA之间的反应(例如,冷却至约50℃和约55℃之间的温度),然后添加烃溶剂(例如C₆-C₁₂烷烃,诸如正庚烷)(例如,在约50℃和约55℃之间的温度下)。

[0026] 在一个实施方案中,烃溶剂(例如C₆-C₁₂烷烃,诸如正庚烷)的添加产生浆料。在一个实施方案中,步骤1可以进一步包括在添加烃溶剂(例如C₆-C₁₂烷烃,诸如正庚烷)后,搅拌浆料(例如,在约50℃和约55℃之间的温度下)。

[0027] 在一个实施方案中,步骤1可以进一步包括,在搅拌浆料后,将烃溶剂(例如C₆-C₁₂烷烃,诸如正庚烷)添加至所述浆料(例如,在约50℃和约55℃之间的温度下)。

[0028] 在一个实施方案中,步骤1可以进一步包括冷却浆料。在一个实施方案中,所述冷却包括:将浆料冷却至约20℃和约25℃之间的温度,然后将浆料冷却至约0℃和约5℃之间的温度。在一个实施方案中,在将浆料冷却至约20℃和约25℃之间的温度后,将该浆料在约20℃和约25℃之间的温度下维持约15分钟和约4小时之间(例如,15分钟和4小时之间、15分钟和3小时之间、15分钟和2小时之间、15分钟和1.5小时之间、15分钟和1小时之间、30分钟和4小时之间、30分钟和3小时之间、30分钟和2小时之间、30分钟和1.5小时之间或30分钟和1小时之间或约1小时)的时段。在一个实施方案中,在将浆料冷却至约0℃和约5℃之间的温度后,将该浆料在约0℃和约5℃之间的温度下维持约15分钟和约4小时之间(例如,15分钟和4小时之间、15分钟和3小时之间、15分钟和2小时之间、15分钟和1.5小时之间、15分钟和1

小时之间、30分钟和4小时之间、30分钟和3小时之间、30分钟和2小时之间、30分钟和1.5小时之间或30分钟和1小时之间或约1小时)的时段。

[0029] 在一个实施方案中,步骤1可以进一步包括过滤浆料以产生固体化合物2。

[0030] 在一个实施方案中,步骤1可以进一步包括洗涤化合物2(例如,用烃溶剂(例如C₆-C₁₂烷烃,诸如正庚烷))和干燥化合物2。

[0031] 在一个实施方案中,步骤1包括:

1a. 将DMF-DMA任选地与质子溶剂(例如醇,诸如异丙醇)一起添加至化合物1;和
1b. 使化合物1与DMF-DMA在低于100°C(例如,约80°C和约85°C之间)的温度下,任选地在质子溶剂(例如醇,诸如异丙醇)存在的情况下反应少于40小时(例如,少于36小时、少于30小时、少于24小时或少于20小时)。

[0032] 在一个实施方案中,步骤1可以进一步包括:

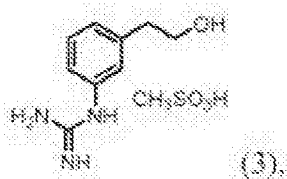
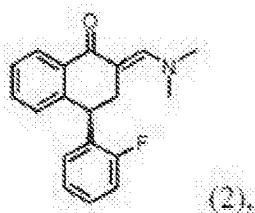
1c. 冷却化合物1和DMF-DMA之间的反应(例如,冷却至约50°C和约55°C之间的温度);和
1d. 将烃溶剂(例如C₆-C₁₂烷烃,诸如正庚烷)添加至反应(例如,在约50°C和约55°C之间的温度下)以产生浆料。

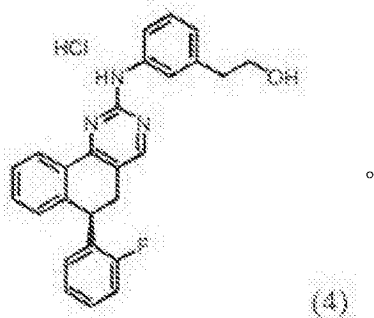
[0033] 在一个实施方案中,除了步骤1a、1b、1c和1d以外,步骤1可以进一步包括一个或多个选自以下的步骤:

1e. 搅拌来自1d的浆料(例如,在约50°C和约55°C之间的温度下);
1f. 将烃溶剂(例如C₆-C₁₂烷烃,诸如正庚烷)添加至来自1d或1e的浆料(例如,在约50°C和约55°C之间的温度下);
1g. 冷却来自1d、1e或1f的浆料(例如,冷却至约20°C和约25°C之间的温度),任选地随后搅拌浆料(例如,在约20°C和约25°C之间的温度下);
1h. 进一步冷却来自1g的浆料(例如,冷却至约0°C和约5°C之间的温度),任选地随后搅拌浆料(例如,在约0°C和约5°C之间的温度下);和
1i. 过滤来自1d、1e、1f、1g或1h的浆料,以产生固体化合物2。

[0034] 在一个实施方案中,步骤1中的化合物2的产率是至少80%、至少85%或至少87%。

[0035] 在一个实施方案中,本申请的方法包括步骤2:使化合物2与化合物3反应以形成化合物4:





[0036] 在一个实施方案中,步骤2包括将化合物2添加至化合物3。在一个实施方案中,步骤1包括将2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)和碱(例如乙醇钠/乙醇)添加至化合物3,然后添加化合物2。在一个实施方案中,在添加化合物2之前,将化合物3、2-MeTHF和碱的混合物在约20℃和约25℃之间的温度下搅拌约15分钟和约4小时之间(例如,30分钟和4小时之间、30分钟和3小时之间、30分钟和2.5小时之间、1小时和4小时之间、1小时和3小时之间、1小时和2.5小时之间、1.5小时和4小时之间、1.5小时和3小时之间或1.5小时和2.5小时之间或约2小时)的时段。

[0037] 在一个实施方案中,步骤2包括使化合物2与化合物3在约75℃和约80℃之间的温度下反应约24小时和约48小时之间(例如,约24小时、约30小时、约36小时、约42小时或约48小时)的时段。

[0038] 在一个实施方案中,步骤2可以进一步包括冷却化合物2和化合物3之间的反应混合物(例如,冷却至约20℃和约25℃之间的温度)。在一个实施方案中,任选地在冷却后用NaCl溶液(例如3% NaCl)洗涤反应混合物。

[0039] 在一个实施方案中,步骤2可以进一步包括蒸馏化合物2和化合物3之间的反应中产生的有机相。在一个实施方案中,步骤2可以进一步包括在蒸馏后将2-MeTHF添加至有机相和进一步蒸馏(例如,以达到不大于0.5%的水含量)以产生干燥的2-MeTHF溶液。在一个实施方案中,步骤2可以进一步包括将2-MeTHF添加至干燥的2-MeTHF溶液并过滤。

[0040] 在一个实施方案中,步骤2可以进一步包括将水添加至干燥的2-MeTHF溶液,和加热溶液(例如,加热至约60℃和约65℃之间的温度)。

[0041] 在一个实施方案中,步骤2可以进一步包括在化合物2和化合物3之间的反应后添加HCl。在一个实施方案中,HCl在被添加之前在2-MeTHF的溶液中。在一个实施方案中,HCl在约60℃和约65℃之间的温度下添加。在一个实施方案中,逐渐添加HCl(例如,经约30分钟的时段)。

[0042] 在一个实施方案中,步骤2可以进一步包括在添加HCl后添加晶种化合物4以产生浆料。在一个实施方案中,搅拌浆料(例如,约1小时)。在一个实施方案中,将HCl添加至浆料。在一个实施方案中,HCl在被添加至浆料之前在2-MeTHF的溶液中。在一个实施方案中,逐渐添加HCl(例如,经约1.5小时的时段)。在一个实施方案中,在添加HCl后进一步搅拌浆料(例如,在约60℃和约65℃之间的温度下持续约1小时)。

[0043] 在一个实施方案中,步骤2可以进一步包括冷却浆料(例如,冷却至约20℃和约25℃之间的温度)。在一个实施方案中,逐渐冷却浆料(例如,经约2小时的时段)。在一个实施方案中,搅拌浆料。在一个实施方案中,在约20℃和约25℃之间的温度下搅拌浆料(例如,持续约12小时和约24小时之间(例如,持续约16小时)的时段)。

[0044] 在一个实施方案中,步骤2可以进一步包括过滤浆料以产生固体化合物4。

[0045] 在一个实施方案中,步骤2可以进一步包括洗涤化合物4(例如,用2-MeTHF)和干燥化合物4。

[0046] 在一个实施方案中,步骤2包括:

2a. 将化合物2添加至化合物3,任选地之前将2-MeTHF和碱(例如乙醇钠/乙醇)添加至化合物3;

2b. 使化合物2和化合物3在约75℃和约80℃之间的温度下反应约24小时和约48小时之间的时段;

2c. 在化合物2和化合物3之间的反应后添加HCl(例如,在约60℃和约65℃之间的温度下);和

2d. 任选地添加晶种化合物4以产生浆料。

[0047] 在一个实施方案中,步骤2在2b之后且在2c之前可以进一步包括一个或多个选自以下的步骤:

2ab1. 冷却化合物2和化合物3之间的反应混合物(例如,冷却至约20℃和约25℃之间的温度),和任选地在冷却后用NaCl溶液洗涤反应混合物;

2ab2. 蒸馏化合物2和化合物3之间的反应中产生的有机相;

2ab3. 将2-MeTHF添加至有机相和进一步蒸馏(例如,以达到不大于0.5%的水含量)以产生干燥的2-MeTHF溶液;和

2ab4. 将水添加至干燥的2-MeTHF溶液,和任选地加热溶液(例如,加热至约60℃和约65℃之间的温度)。

[0048] 在一个实施方案中,步骤2在2d之后可以进一步包括一个或多个选自以下的步骤:

2e. 搅拌来自2d的浆料;

2f. 将HCl(例如在2-MeTHF的溶液中)添加至来自2d或2e的浆料;

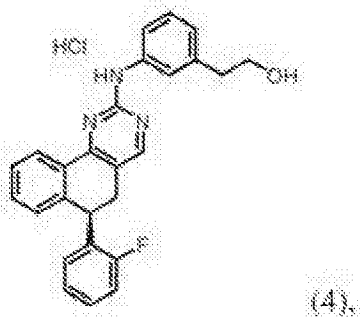
2g. 冷却来自2d、2e或2f的浆料(例如,冷却至约20℃和约25℃之间的温度);

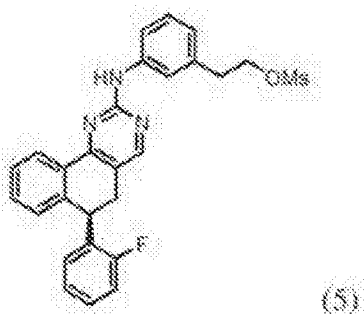
2h. 搅拌来自2g的浆料(例如,在约20℃和约25℃之间的温度下);和

2i. 过滤来自2d、2e、2f、2g或2h的浆料,以产生固体化合物4。

[0049] 在一个实施方案中,步骤2中的化合物3的产率是至少70%、至少75%或至少80%。

[0050] 在一个实施方案中,本申请的方法包括步骤3:使化合物4与甲磺酰氯(MsCl)反应以形成化合物5:





[0051] 在一个实施方案中,步骤3包括用碱(例如NaOH)处理化合物4,任选地之前在2-MeTHF中形成化合物4浆料。在一个实施方案中,步骤3包括将碱(例如NaOH)添加至化合物4(例如在2-MeTHF中的化合物4浆料)并搅拌所得混合物(例如,在约20℃和约25℃之间的温度下)。

[0052] 在一个实施方案中,步骤3可以进一步包括在搅拌后移除水相并保留有机相。在一个实施方案中,步骤3可以进一步包括洗涤有机相(例如,用NaCl溶液)。

[0053] 在一个实施方案中,步骤3可以进一步包括浓缩有机相。在一个实施方案中,步骤3可以进一步包括将2-MeTHF添加至有机相和进一步蒸馏(例如,以达到不大于0.1%的水含量)。

[0054] 在一个实施方案中,步骤3包括在用碱处理化合物4后,将三乙胺添加至混合物,和任选地冷却混合物(例如,冷却至约0℃和约5℃之间的温度)。

[0055] 在一个实施方案中,步骤3包括在添加三乙胺后,将MsCl逐渐添加至混合物(例如,经约1小时的时段)。在一个实施方案中,在添加MsCl期间,将混合物的温度维持不大于约20℃。在一个实施方案中,在添加MsCl后,加热混合物(例如,加热至约20℃和约25℃之间的温度)。在一个实施方案中,在添加MsCl后,搅拌混合物(例如,在约20℃和约25℃之间的温度下)。在一个实施方案中,在添加MsCl后,搅拌混合物(例如,约2小时)。

[0056] 在一个实施方案中,步骤3可以进一步包括在化合物4和MsCl之间的反应后,将额外的三乙胺和MsCl添加至混合物一次、两次或更多次。在一个实施方案中,在每次添加额外的三乙胺和MsCl后,搅拌混合物(例如,在约20℃和约25℃之间的温度下)约1小时和约4小时之间(例如,约1.5小时)的时段。

[0057] 在一个实施方案中,步骤3可以进一步包括在化合物4和MsCl之间的反应后,将水添加至反应混合物,和任选地搅拌混合物(例如,约2.5小时),并静置混合物以形成双相混合物。在一个实施方案中,收集水相并用2-MeTHF萃取。在一个实施方案中,在萃取后,收集有机相,并任选地洗涤(例如,用NaCl溶液)并浓缩。在一个实施方案中,将额外的2-MeTHF添加至有机相,并进一步蒸馏有机相(例如,减少水含量(例如,至不大于0.1%))。

[0058] 在一个实施方案中,步骤3包括:

- 3a. 将碱(例如NaOH)添加至化合物4,任选地之前在2-MeTHF中形成化合物4浆料;
- 3b. 添加三乙胺,和任选地冷却混合物(例如,冷却至约0℃和约5℃之间的温度);和
- 3c. 添加MsCl,和任选地加热混合物(例如,加热至约20℃和约25℃之间的温度)。

[0059] 在一个实施方案中,步骤3在3a之后且在3b之前可以进一步包括一个或多个选自以下的步骤:

- 3ab1. 在将碱(例如NaOH)添加至化合物4之后,搅拌所得混合物(例如,在约20℃和约

25℃之间的温度下)；

3ab2. 在搅拌后,移除水相并保留有机相;和

3ab3. 浓缩有机相,并将2-MeTHF添加至有机相并蒸馏有机相。

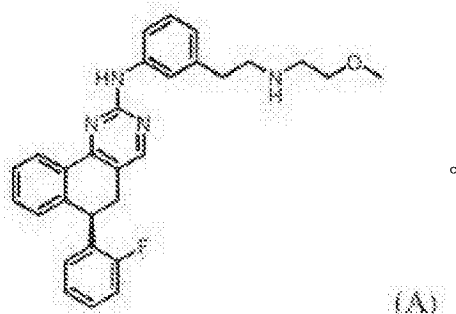
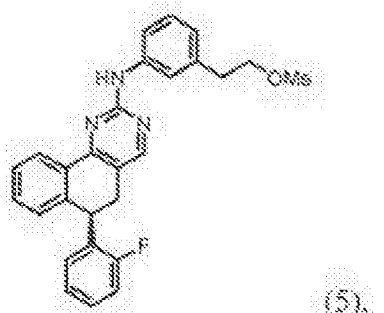
[0060] 在一个实施方案中,步骤3在3c之后可以进一步包括一个或多个选自以下的步骤:

3d. 将额外的三乙胺和MsCl添加至混合物一次、两次或更多次,且在每次添加额外的三乙胺和MsCl后,任选地搅拌混合物(例如,在约20℃和约25℃之间的温度下)约1小时和约4小时之间(例如,约1.5小时)的时段;

3e. 在化合物4和MsCl之间的反应后,将水添加至反应混合物,任选地搅拌混合物(例如,约2.5小时),并收集水相;和

3f. 用2-MeTHF萃取水相,并收集有机相。

[0061] 在一个实施方案中,本申请的方法包括步骤4:使化合物5与甲氧基乙胺反应以形成化合物A:



[0062] 在一个实施方案中,步骤4包括将甲氧基乙胺添加至化合物5并加热混合物(例如,加热至低于90℃(例如,约40℃和约70℃之间、约50℃和约60℃之间或约50℃和约55℃之间)的温度)。在一个实施方案中,搅拌混合物(例如,约10小时和约18小时之间、约12小时和约15小时之间或约13小时的时段)。

[0063] 在一个实施方案中,步骤4可以进一步包括在化合物5和甲氧基乙胺之间的反应后,将溶剂(例如乙酸异丙酯、2-MeTHF或二氯甲烷)和水添加至反应混合物(例如,在低于90℃(例如,约40℃和约70℃之间、约50℃和约60℃之间或约50℃和约55℃之间)的温度下)。在一个实施方案中,溶剂是乙酸异丙酯。在一个实施方案中,在添加乙酸异丙酯和水后,将混合物搅拌并静置以形成双相混合物。在一个实施方案中,收集水相并用溶剂(例如乙酸异丙酯、2-MeTHF或二氯甲烷)萃取。在一个实施方案中,溶剂是乙酸异丙酯。在一个实施方案中,在萃取后,收集有机相,任选地洗涤(例如,用水),并蒸馏以形成浆料。在一个实施方案中,将容许通过蒸馏移除乙酸异丙酯的溶剂添加至浆料。在一个实施方案中,溶剂是具有高

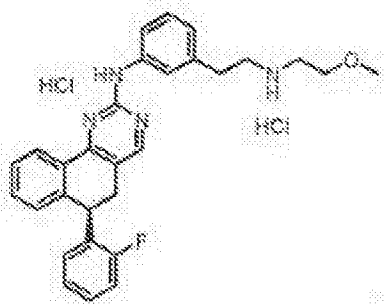
于乙酸异丙酯的沸点的非极性烃溶剂。在一个实施方案中,非极性烃溶剂是C₇-C₁₂烷烃(例如C₇烷烃、C₈烷烃、C₉烷烃、C₁₀烷烃、C₁₁烷烃或C₁₂烷烃)。在一个实施方案中,非极性烃溶剂是正庚烷。在一个实施方案中,在添加溶剂(例如C₇-C₁₂烷烃,诸如正庚烷)后,搅拌浆料(例如,在约20℃和约25℃之间的温度下)。在一个实施方案中,搅拌浆料约16小时。

[0064] 在一个实施方案中,步骤4可以进一步包括过滤浆料以产生固体化合物A。

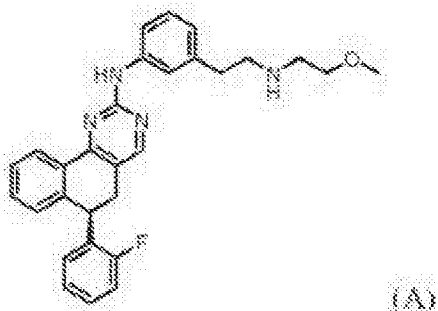
[0065] 在一个实施方案中,步骤4可以进一步包括洗涤化合物A(例如,用非极性烃溶剂,诸如C₇-C₁₂烷烃(例如C₇烷烃、C₈烷烃、C₉烷烃、C₁₀烷烃、C₁₁烷烃或C₁₂烷烃)) 和干燥化合物A(例如,在约40℃和约45℃之间的温度下)。

[0066] 在一个实施方案中,步骤4中的化合物A的产率是至少75%、至少80%或至少85%。

[0067] 本申请还提供了制备化合物A二盐酸盐的多晶型物的方法:



所述方法包括步骤5a:使化合物A与HCl反应:



[0068] 在一个实施方案中,化合物A通过本文所述的方法制备。

[0069] 在一个实施方案中,步骤5a包括将HCl添加至化合物A的溶液,任选地之前将化合物A溶解于丙酮中(例如,在约50℃和约55℃之间的温度下)。在一个实施方案中,在约50℃和约55℃之间的温度下将HCl添加至化合物A溶液。在一个实施方案中,将HCl逐渐添加至化合物A溶液(例如,经约60分钟的时段)。在一个实施方案中,使化合物A与HCl在约50℃和约55℃之间的温度下反应。

[0070] 在一个实施方案中,步骤5a可以进一步包括在化合物A和HCl之间的反应后,添加丙酮(例如,在约50℃和约55℃之间的温度下)。在一个实施方案中,逐渐添加丙酮(例如,经约1.75小时的时段)。

[0071] 在一个实施方案中,步骤5a可以进一步包括在化合物A和HCl之间的反应后,添加化合物A二盐酸盐的晶种多晶型物,以形成浆料。

[0072] 在一个实施方案中,步骤5a可以进一步包括将丙酮添加至浆料(例如,在约50℃和约55℃之间的温度下)。在一个实施方案中,逐渐添加丙酮(例如,经约4.25小时的时段)。

[0073] 在一个实施方案中,步骤5a可以进一步包括冷却浆料(例如,冷却至约20℃和约25

°C之间的温度)。在一个实施方案中,逐渐冷却浆料(例如,经约2.5小时的时段)。

[0074] 在一个实施方案中,步骤5a可以进一步包括搅拌浆料(例如,在约20°C和约25°C之间的温度下)。在一个实施方案中,搅拌浆料约4.5小时。

[0075] 在一个实施方案中,步骤5a进一步包括过滤和干燥浆料以产生化合物A二盐酸盐的多晶型物。

[0076] 在一个实施方案中,制备化合物A二盐酸盐的多晶型物的方法在步骤5a之后可以进一步包括步骤5b:使化合物A二盐酸盐的多晶型物重结晶。

[0077] 在一个实施方案中,步骤5b包括将化合物A二盐酸盐的多晶型物与丙酮和水混合,并加热混合物。在一个实施方案中,将混合物加热至约40°C和约55°C之间(例如,约45°C和约52°C之间,或约50°C)的温度。

[0078] 在一个实施方案中,步骤5b可以进一步包括将丙酮添加至混合物,任选地之前过滤和加热混合物。在一个实施方案中,加热混合物(例如,加热至高于50°C(例如约55°C))。在一个实施方案中,在添加丙酮后,冷却混合物(例如,冷却至低于55°C(例如约50°C))。

[0079] 在一个实施方案中,步骤5b可以进一步包括添加化合物A二盐酸盐的晶种多晶型物以产生浆料。

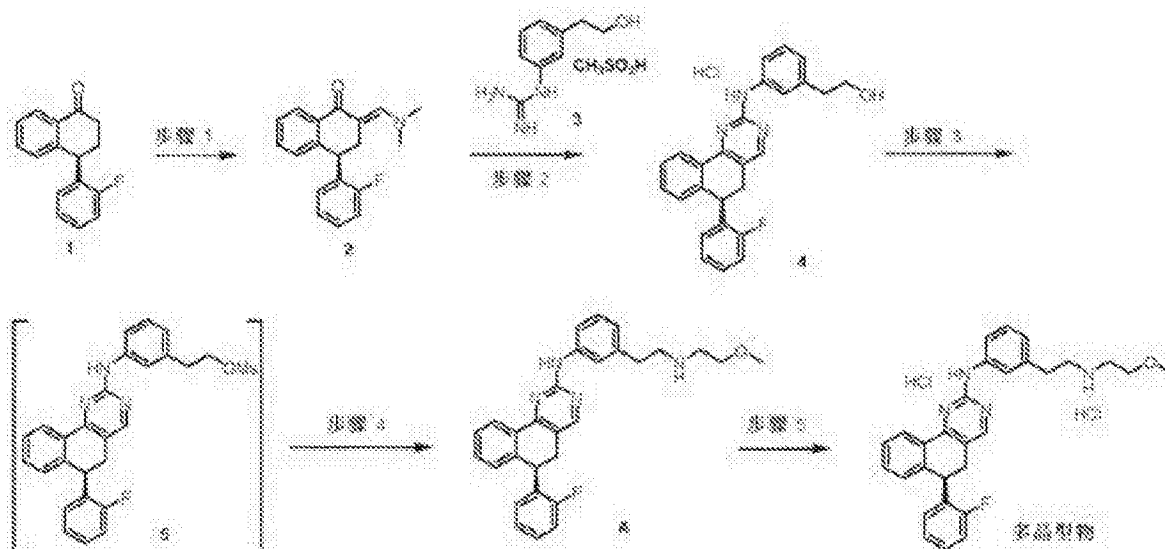
[0080] 在一个实施方案中,步骤5b可以进一步包括搅拌浆料(例如,在约50°C下)。在一个实施方案中,搅拌浆料约30分钟。在一个实施方案中,在搅拌后冷却浆料(例如,冷却至约20°C)。

[0081] 在一个实施方案中,步骤5b可以进一步包括加热浆料(例如,从约20°C至约40°C),并添加丙酮(例如,在约40°C下)。在一个实施方案中,在添加丙酮后冷却浆料(例如,从约40°C至约20°C)。在一个实施方案中,在冷却后搅拌浆料(例如,在约20°C下)。在一个实施方案中,搅拌浆料约12小时和约24小时之间(例如,约12小时、约16小时、约20小时或约24小时)的时段。

[0082] 在一个实施方案中,步骤5b可以进一步包括洗涤浆料(例如,用丙酮)和过滤浆料以产生化合物A二盐酸盐的多晶型物。

[0083] 在一个实施方案中,化合物A二盐酸盐的多晶型物的特征在于使用Cu K α 照射的包括在大约14.9、23.1和23.8°2 θ 处的峰的X射线粉末衍射图案。在一个实施方案中,化合物A二盐酸盐的多晶型物的特征在于使用Cu K α 照射的包括在大约10.6、14.9、23.1、23.8和24.8°2 θ 处的峰的X射线粉末衍射图案。在一个实施方案中,化合物A二盐酸盐的多晶型物的特征在于使用Cu K α 照射的包括在大约10.6、13.9、14.9、21.8、22.3、23.1、23.8、24.8、28.1和28.7°2 θ 处的峰的X射线粉末衍射图案。在一个实施方案中,化合物A二盐酸盐的多晶型物的特征在于使用Cu K α 照射的包括在大约10.6、11.6、13.9、14.9、19.0、21.8、22.3、23.1、23.8、24.8、25.3、28.1、28.2和28.7°2 θ 处的峰的X射线粉末衍射图案。在一个实施方案中,化合物A二盐酸盐的多晶型物的特征在于基本上类似于图1中所述的X射线粉末衍射图案。

[0084] 在一个实施方案中,本申请的方法显示于以下方案I中:



[0085] 在一个实施方案中,本申请的方法产生至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%产率的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物。在一个实施方案中,本申请的方法产生至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%产率的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物。

[0086] 在一个实施方案中,本申请的方法产生基本上纯的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物。如本文所用的术语“纯度”是指基于本领域中通常使用的分析方法(例如HPLC)的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物的量。纯度基于化合物的“有机”纯度,并且不包括水、溶剂等的任何量的量度。在一个实施方案中,通过比较在HPLC中的峰下方的面积将化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物的纯度与参考标准(例如化合物A的已知样品)的纯度进行比较。在一个实施方案中,根据本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物具有大于约96%的纯度。在一个实施方案中,根据本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物具有大于约98%的纯度。例如,根据本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物的纯度是96.0%、96.1%、96.2%、96.3%、96.4%、96.5%、96.6%、96.7%、96.8%、96.9%、97.0%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98.0%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。例如,根据本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物的纯度是98.0%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。例如,根据本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物的纯度是98.0%、98.5%、99.0%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。

[0087] 在一个实施方案中,本申请的方法以大规模(例如商业规模)产生高度纯的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物。术语“商业规模”是指至少约100 g的单一批次的产量。在一个实施方案中,本申请的方法产生至少100 g、至少200 g、至少500 g、至少1 kg、至少2 kg或至少5 kg的大量的高度纯的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物。

[0088] 表征方法和测定

¹H核磁共振法 (¹H NMR)

在Bruker AV400 (频率:400MHz) 上进行¹H-NMR实验。在适当溶剂中进行实验,并且将每个样品制备成约10mM浓度。

[0089] 离子色谱法

称取10mg样品,稀释于5mL水(或水:甲醇 {4%}) 中,然后使用以下实验条件分析氯化物含量:

仪器:	Dionex色谱系统
柱:	Dionex IonPac AS14A-5μm, 3 x 150 mm
保护柱:	Dionex IonPac AG14A-5μm, 3 x 30 mm
流动相:	15mM氢氧化钾
流量:	0.6 mL/min
运行时间:	25分钟
检测器抑制:	50 mA,水再生剂(根据需要)
柱温度:	30°C
进样体积:	25 μL。

[0090] 高效液相色谱-紫外检测法 (HPLC-UV)

通过首先将样品在乙腈:水 (50%) 中稀释至100mg/mL来测定纯度;通过将100μL饱和溶液稀释于900μL乙腈:水 (50%) 中来测定溶解度。然后使用以下实验条件来分析样品:

设置1:

仪器:	Agilent 1100
柱:	Phenomenex Luna C18 5μ 150x4.6mm LC/031
柱温度:	25°C
自动进样器温度:	20°C
UV波长:	255 nm
进样体积:	5 μL
流量:	1 mL/min
流动相A:	0.1% TFA
流动相B:	0.085% TFA/乙腈

梯度程序:

时间(分钟)	溶剂B [%]
0	5
45	95
55	95
55.1	5
60	5

设置2:

仪器:	Agilent 1100
柱:	Phenomenex Luna C18 5μ 150x4.6mm LC/031
柱温度:	25°C
自动进样器温度:	环境温度

UV波长: 280 nm
进样体积: 5 μ L
流量: 1 mL/min
流动相A: 95:5:0.1% v/v/v/ H₂O:甲醇:TFA
流动相B: 95:5:0.1% v/v/v/ 甲醇:H₂O:TFA
梯度程序:

时间(分钟)	溶剂A [%]	溶剂B [%]
0.0	90	10
8.0	65	35
10.0	30	70
24.0	20	80
30.0	5	95
35.0	0	100
35.1	90	10
40.0	90	10

[0091] 生物学测定

本申请提供评估本申请的化合物的生物学活性的方法。在一个方法中,可利用基于酶活性的测定。在一个具体的酶活性测定中,酶活性来自激酶(例如,FGFR)。如本文所用,“激酶”是指催化 γ -磷酸从ATP向蛋白质和肽中Ser/Thr或Tyr的侧链上的羟基转移并且密切参与多种重要细胞功能(诸如信号转导、分化和增殖)的控制的酶。优选地,测定的激酶为酪氨酸激酶(例如,FGFR)。

[0092] 本申请的化合物引起的酶活性变化可在公开的测定中测量。酶活性变化可通过某些底物磷酸化程度的变化表征。如本文所用,“磷酸化”是指向底物,包括蛋白质和有机分子添加磷酸基团,并且在调节蛋白质的生物学活性中发挥重要作用。优选地,测定和测量的磷酸化涉及向酪氨酸残基添加磷酸基团。底物可为肽或蛋白质。

[0093] 在一些测定中,使用免疫试剂,例如,抗体和抗原。在一些测定中酶活性测量可利用荧光。用于评估公开化合物的生物学活性的具体方法在实施例中描述。

[0094] 对于本文所讨论的已知技术或等同技术的详细描述,本领域技术人员可参考一般参考文本。这些文本包括Ausubel等人, *Current Protocols in Molecular Biology* (分子生物学现有方案), John Wiley和Sons, Inc. (2005); Sambrook等人, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (分子克隆,实验手册)(第3版), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan等人, *Current Protocols in Immunology* (免疫学现有方案), John Wiley & Sons, N.Y.; Enna等人, *Current Protocols in Pharmacology* (药理学现有方案), John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (治疗学的药理学基础)(1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第18版(1990)。当然,这些文本也可在制备或使用本公开的方面时参考。

[0095] 药物组合物

本公开还提供包含通过本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物与至少一种药学上可接受的赋形剂或载体组合的药物组合物。

[0096] “药物组合物”是含有适合给药至受试者的形式的本申请的化合物的制剂。在一个

实施方案中,药物组合物为散装或单位剂量形式。单位剂量形式为各种形式的任一种,包括,例如,胶囊、IV袋、片剂、单泵气雾剂或小瓶。单位剂量组合物中活性成分(例如,化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物的制剂)的量是有效量,并且根据涉及的具体治疗而不同。本领域技术人员将会理解,有时需要根据病人的年龄和病况对剂量做出常规改变。剂量还会依赖给药途径。考虑多种不同的途径,包括口服、经肺、经直肠、胃肠外、透皮、皮下、静脉内、肌肉内、腹膜内、吸入、含服、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于局部或透皮给药本公开的化合物的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。在一个实施方案中,将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体,以及与任何需要的防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0097] 如本文所用,短语“药学上可接受的”是指在合理的医疗判断范围内,适合用于接触人类或动物的组织而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,并且具有合理的利益/风险比的那些化合物、物质、组合物、载体和/或剂型。

[0098] “药学上可接受的赋形剂”意指可用于制备一般安全、无毒性并且既不在生物学上也不在其它方面不期望的药物组合物的赋形剂,包括对于兽医用途以及人药物用途可接受的赋形剂。如说明书和权利要求中使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种和一种以上这样的赋形剂二者。

[0099] 本公开的药物组合物配制为与其预期的给药途径相容。给药途径的实例包括胃肠外,例如,静脉内、真皮内、皮下、口服(例如,吸入)、透皮(局部)和透粘膜给药。用于胃肠外、真皮内或皮下施用的溶液或悬浮液可包含下列组分:无菌稀释剂例如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂例如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂例如乙二胺四乙酸;缓冲剂例如醋酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;和用于调节张力的药剂例如氯化钠或葡萄糖。pH可用酸或碱调节,例如盐酸或氢氧化钠。胃肠外制备物可包封在玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0100] 本申请的化合物或药物组合物可以以许多当前用于化疗处理的众所周知的方法给药至受试者。例如,对于癌症治疗,本申请的化合物可直接注射入肿瘤、注射入血流或体腔,或采用口服或用贴剂通过皮肤施用。选择的剂量应足以构成有效治疗但不高至引起不可接受的副作用。疾病病况的状态(例如,癌症、癌前期等)和患者的健康应优选在治疗期间密切监测,并在治疗后持续合理的时期。

[0101] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指治疗、改善或预防鉴定的疾病或病况,或显示可检测的治疗性或抑制性效果的药剂的量。所述效果可通过本领域已知的任何测定方法检测。用于受试者的精确的有效量将会取决于受试者的体重、尺寸和健康;病况的性质和程度;以及所选择的用于给药的剂型或治疗剂组合。对于给定的情况,治疗有效量可通过在临床医生的技术和判断内的常规实验测定。在优选的方面,待治疗的疾病或病况为癌症。在另一个方面,待治疗的疾病或病况为细胞增生性病。

[0102] 对于任何化合物,治疗有效量可最初在细胞培养测定(例如,赘生性细胞)或在动物模型(通常大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中估计。动物模型也可用于测定适当的浓度范围和给药途径。这样的信息可然后用于确定用于给药至人类的可用剂量和途径。治疗/预防功效和毒性可通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中测定,例如,ED₅₀(在50%的群体中治

疗有效的剂量)和LD₅₀ (对50%的群体致死的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比为治疗指数,其可表述为比率LD₅₀/ED₅₀。显示大治疗指数的药物组合物为优选的。剂量可在该范围内根据利用的剂型、患者敏感性和给药途径改变。

[0103] 调整剂量和给药以提供足够的活性剂(一种或多种)水平或维持期望效果。可考虑的因素包括疾病状态的严重性、受试者的一般健康、受试者的年龄、体重和性别、饮食、给药时间和频率、药物联合、反应敏感性和对治疗的耐受/响应。长效药物组合物可每3-4天、每周或每两周一次给药,取决于具体制剂的半衰期和清除率。

[0104] 包含本申请的活性化合物的药物组合物可以以众所周知的方式制备,例如,借助于常规混合、溶解、粒化、制糖衣、磨细、乳化、包封、包埋或冻干过程。药物组合物可以以常规方式使用一种或多种药学上可接受的载体,包括赋形剂和/或促进将活性化合物加工为可药学上使用的制剂的辅助剂配制。当然,适当的制剂取决于所选的给药途径。

[0105] 适于可注射的用途的药物组合物包括无菌水溶液(其中水溶性的)或分散剂和用于临时制备无菌可注射溶液或分散剂的无菌粉末。对于静脉内给药,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物均必须为无菌的并且应是达到易于注射程度的流体。其必须在制备和储存条件下稳定并且必须保存其免于微生物例如细菌和真菌的污染活动。载体可为溶剂或分散介质,包括,例如,水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其适当混合物。适当的流动性可例如通过使用包衣例如卵磷脂,在分散剂的情况下通过保持所需的颗粒尺寸和通过使用表面活性剂维持。预防微生物活动可通过不同的抗细菌和抗真菌剂实现,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在许多情况下,将会优选在组合物中包含等渗剂,例如,糖、多元醇例如甘露醇、山梨醇、氯化钠。可注射组合物的延长吸收可通过在组合物中包含延迟吸收的药剂,例如单硬脂酸铝和明胶造成。

[0106] 无菌可注射溶液可通过将所需量的活性化合物掺入按照需要具有一种以上列举的成分或以上列举的成分的组分的适当溶剂中,接着过滤灭菌来制备。一般地,分散剂通过将活性化合物掺入包含基本分散介质和所需的来自以上列举那些的其它成分的无菌载体中制备。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法为真空干燥和冷冻干燥,从其先前无菌过滤的溶液产生活性成分加任何额外的所需成分的粉末。

[0107] 口服组合物一般包含惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。其可包封在明胶胶囊内或压缩成片剂。对于口服治疗给药的目的,可将活性化合物与赋形剂掺合并以片剂、锭剂或胶囊形式使用。口服组合物也可使用流体载体制备,用作漱口水,其中流体载体中的化合物口服施用、漱口(swished)并吐出或吞咽。药学上相容的结合剂和/或辅料可作为组合物的部分包含。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可包含任何下列成分或相似性质的化合物:结合剂例如微晶纤维素、黄芪胶、或明胶;赋形剂例如淀粉或乳糖;崩解剂例如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂例如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂例如胶体二氧化硅;甜味剂例如蔗糖或糖精;或调味剂例如薄荷、水杨酸甲酯或橙香精。

[0108] 对于通过吸入给药,化合物以气雾喷雾的形式从压力容器或分配器或雾化器递送,所述压力容器或分配器包含合适的抛射剂,例如,气体诸如二氧化碳。

[0109] 全身给药也可通过透粘膜或透皮方法。对于透粘膜或透皮给药,在制剂中使用适合待透过的屏障的渗透剂。这样的渗透剂广泛为本领域所知,并且包括,例如,用于透粘膜

给药的洗涤剂、胆盐和梭链孢酸衍生物。透粘膜给药可通过使用鼻喷剂或栓剂完成。对于透皮给药,将活性化合物配制为软膏、药膏、凝胶或乳膏剂,如广泛为本领域所知的。

[0110] 活性化合物可用将会保护化合物免于快速从身体消除的药学上可接受的载体制备,例如控释制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可使用生物可降解的、生物相容的聚合物,例如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这样的制剂的方法将会对本领域技术人员显而易见。材料可从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc.市售获得。脂质体悬浮液(包括用病毒抗原的单克隆抗体靶向感染细胞的脂质体)也可用作药学上可接受的载体。这些可根据本领域技术人员已知的方法制备,例如,如美国专利号4,522,811中所描述的。

[0111] 配制剂量单位形式的口服或胃肠外组合物对于给药的容易性和剂量的均一性特别有利。如本文所用的剂量单位是指适合作为用于待治疗的受试者的单元剂量的物理上分散的单位;每一单位包含经计算产生期望治疗效果的预定量的活性化合物与需要的药物载体联合。本公开的剂量单位形式的规格由活性化合物的独特性质和待达到的具体治疗效果指示并直接依赖于活性化合物的独特性质和待达到的具体治疗效果。

[0112] 在治疗应用中,在其它影响所选剂量的因素中,根据本公开使用的药学组合物的剂量根据药剂、接受的患者的年龄、体重和临床病况以及给药治疗的临床医生或行医者的经验和判断而不同。一般地,剂量应足以导致减缓肿瘤生长,并优选地使肿瘤生长消退,以及优选地引起癌症完全消退。剂量可为约0.01 mg/kg每天至约5000 mg/kg每天。药剂的有效量为提供如临床医生或其他合格的观察者所注意到的客观可识别的改善的量。例如,患者中肿瘤的消退可参考肿瘤的直径测量。肿瘤直径的减小指示消退。消退还通过治疗停止后肿瘤重新出现失败来指示。如本文所用,术语“剂量有效方式”是指在受试者或细胞中产生期望生物学效果的活性化合物的量。

[0113] 所述药物组合物可连同给药说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[0114] 本申请的化合物口服、经鼻、透皮、经肺、吸入、含服、舌下、腹膜内、皮下、肌肉内、静脉内、经直肠、胸膜内、鞘内和胃肠外给药。在一个实施方案中,所述化合物口服给药。本领域技术人员将认识到某些给药途径的优点。

[0115] 利用化合物的剂量方案根据多个因素选择,包括患者的类型、种族、年龄、体重、性别和医学病况;待治疗病况的严重性;给药途径;患者的肾和肝功能;以及使用的具体化合物。普通技术医师或兽医可容易地确定和建议预防、对抗或制止病况进展所需的药物有效量。

[0116] 用于配制和给药公开的本公开的化合物的技术可见于*Remington: the Science and Practice of Pharmacy* (雷明顿:药学科学与实践),第19版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)。在一个实施方案中,本文所述的化合物与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药物制备。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水溶液或有机溶液。化合物将会在这样的药物组合物中以足以提供在本文所述范围内的期望剂量的量存在。

[0117] 除非另有说明,否则本文使用的所有百分数和比率为按重量计。本公开的其它特征和优点将从不同的实施例显而易见。所提供的实施例说明可用于实践本公开的不同组分和方法。实施例不限制所要求保护的公开内容。基于本公开内容,技术人员可鉴定和利用可

用于实践本公开的其它组分和方法。

[0118] 治疗方法

本申请提供了通过向有需要的受试者给药治疗有效量的通过本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物而治疗受试者中的细胞增生性病况的方法。本申请还提供了通过向有需要的受试者给药治疗有效量的通过本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物而针对受试者中的细胞增生性病况进行防护的方法。所述细胞增生性病况可以是癌症或癌前病况。本申请进一步提供了通过本申请的方法制备的化合物A或其盐或化合物A二盐酸盐的多晶型物用于制备可用于治疗或预防细胞增生性病况的药物的用途。

[0119] 如本文所用,“有需要的受试者”为具有细胞增生性病况的受试者,或相对于一般群体具有增加的发展细胞增生性病况的风险的受试者。有需要的受试者可具有癌前病况。优选地,有需要的受试者具有癌症。“受试者”包括哺乳动物。哺乳动物可以是任何哺乳动物,例如,人、灵长类、鸟、小鼠、大鼠、家禽、狗、猫、奶牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。优选地,所述哺乳动物为人。

[0120] 如本文所用,术语“细胞增生性病况”是指其中细胞的不受调节或异常生长,或二者,可导致发展不需要的病况或疾病的病况,其可为或可不为癌性的。示例性的细胞增生性病况包括其中细胞分裂失调的各种病况。示例性的细胞增生性病况包括,但不限于,赘生物、良性肿瘤、恶性肿瘤、癌前病况、原位肿瘤、包膜肿瘤、转移性肿瘤、液体瘤、实体瘤、免疫肿瘤、血液肿瘤、癌症、癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤和快速分裂的细胞。如本文所用的术语“快速分裂的细胞”定义为以超过或大于在同一组织内的相邻或并列细胞中预期或观察到的速率分裂的任何细胞。

[0121] 细胞增生性病况包括癌前期或癌前病况。细胞增生性病况包括癌症。优选地,本文提供的方法用于治疗或减轻癌症的症状。

[0122] 术语“癌症”包括实体瘤,以及血液肿瘤和/或恶性肿瘤。“癌前期细胞”或“癌前细胞”为显现癌前期或癌前病况的细胞增生性病况的细胞。“癌症细胞”或“癌细胞”为显现为癌症的细胞增生性病况的细胞。

[0123] 示例性的非癌病况或病症包括,但不限于,类风湿性关节炎、炎症、自身免疫疾病、淋巴组织增生性病况、肢端肥大症、类风湿性脊柱炎、骨关节炎、痛风、其它关节炎病况、脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒症、中毒性休克综合征、哮喘症、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、慢性肺部炎症、炎症性肠病、克罗恩病、银屑病、湿疹、溃疡性结肠炎、胰腺纤维化、肝纤维化、急性和慢性肾脏疾病、肠易激综合征、热病(pyrexia)、再狭窄、脑型疟疾、中风和缺血性损伤、神经创伤、阿尔兹海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、急性和慢性疼痛、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性心力衰竭、急性冠脉综合征、恶病质、疟疾、麻风病、利什曼病、莱姆病、赖特综合征、急性滑膜炎、肌肉变性、滑囊炎、腱炎、腱鞘炎、椎间盘突出、破裂或脱垂综合征、骨硬化病、血栓形成、再狭窄、矽肺、肺肉瘤病、骨吸收病例如骨质疏松、移植物抗宿主反应、多发性硬化、狼疮、纤维肌痛、AIDS和其它病毒疾病例如带状疱疹、单纯疱疹I或II、流感病毒和巨细胞病毒以及糖尿病。

[0124] 示例性的癌症包括,但不限于,肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症、AIDS相关淋巴瘤、肛门癌、肛管直肠癌、肛管癌、阑尾癌、儿童小脑星形细胞瘤、儿童大脑星形细胞瘤、基底细胞

癌、皮肤癌(非黑色素瘤)、胆管癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌、泌尿膀胱癌、骨和关节癌、骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤、脑癌、脑瘤、脑干神经胶质瘤、小脑星形细胞瘤、大脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、幕上原发神经外胚层肿瘤、视路和下丘脑神经胶质瘤、乳腺癌、支气管腺瘤/类癌、类癌瘤、胃肠道、神经系统癌、神经系统淋巴瘤、中枢神经系统癌、中枢神经系统淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、慢性骨髓增生性疾病、结肠癌、结肠直肠癌、皮肤T细胞淋巴瘤、淋巴瘤、蕈样真菌病、Seziary综合征、子宫内膜癌、食道癌、颅内生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、眼癌、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃部(胃)癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞瘤、卵巢生殖细胞瘤、妊娠滋养细胞肿瘤神经胶质瘤、头颈癌、肝细胞(肝脏)癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、眼癌(ocular cancer)、胰岛细胞瘤(内分泌腺)、卡波西肉瘤、肾癌(kidney cancer)、肾脏癌(renal cancer)、肾癌(kidney cancer)、喉癌、急性淋巴母细胞白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、毛细胞白血病、唇和口腔癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、AIDS相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、Waldenström巨球蛋白血症、髓母细胞瘤、黑色素瘤、眼内(眼)黑色素瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、间皮瘤、转移性鳞状颈部癌、口癌、舌癌、多发性内分泌瘤综合征、蕈样真菌病、脊髓发育不良综合征、脊髓发育不良/骨髓增生性疾病、慢性髓性白血病、急性髓性白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓增生性疾病、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口部癌症、口腔癌、口咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、胰岛细胞胰腺癌、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体母细胞瘤和幕上原发神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾盂和输尿管、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾腺癌、Ewing肉瘤肿瘤家族、卡波西肉瘤、软组织肉瘤、子宫癌、子宫肉瘤、皮肤癌(非黑色素瘤)、皮肤癌(黑色素瘤)、梅克尔细胞皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃(胃部)癌、幕上原发神经外胚层肿瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管以及其它泌尿器官的移行细胞癌、妊娠滋养细胞肿瘤、尿道癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、子宫体癌、阴道癌、外阴癌和Wilm's瘤。

[0125] 如本文所用,“治疗(treating/treat)”描述为了对抗疾病、病况或病症的目的对患者的管理和照顾,并且包括给药本公开的化合物,以减轻疾病、病况或病症的症状或并发症,或消除疾病、病况或病症。

[0126] 如本文所用,“预防(preventing/prevent)”描述减少或消除疾病、病况或病症的症状或并发症的开始。

[0127] 如本文所用,术语“减轻”意在描述病症的迹象或症状的严重性降低的过程。重要地,迹象或症状可减轻而不消除。在优选的实施方案中,给药本申请的药物组合物导致消除迹象或症状,然而,消除是不需要的。有效的剂量预期降低迹象或症状的严重性。例如,如果癌症的严重性在多部位的至少一个内降低,病症例如癌症(可发生在多个部位)的迹象或症状减轻。

[0128] 如本文所用的术语“症状”定义为疾病、病、损伤或体内有一些不适的指示。症状由经历症状的个体感觉或注意到,但可能不容易被其他人注意到。

[0129] 如本文所用的术语“迹象”也定义为体内有一些不适的指示。但迹象定义为医生、

护士或其他健康护理专业人员可观察到的东西。

实施例

[0130] 实施例1. 化合物2的制备

起始材料: (R)-4-(2-氟苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(化合物1)

试剂: N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)

溶剂: 异丙醇(iPrOH)

正庚烷

向50加仑反应器中装入化合物1 (8.0 kg, 33.3 mol, 1.0 eq), 随后装入异丙醇(iPrOH, 19.2 kg, 24.5 L, 3 vol) 和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA, 15.8 kg, 133.2 mol, 4.0 eq)。将批料加热至回流(80-85°C)持续19小时。将反应冷却至50-55°C并添加正庚烷(54.9 kg, 80.2 L, 10 vol), 同时维持50-55°C的温度。一旦完成正庚烷的添加, 就将所得浆料转移至100加仑反应器并在50-55°C下搅拌。将额外的正庚烷(54.9 kg, 80.2 L, 10 vol)添加至100加仑反应器, 同时维持50-55°C的内部温度。然后将混合物冷却至20-25°C并保持1小时, 然后进一步冷却至0-5°C。在保持1小时后, 过滤浆料并用冷(0-5°C)正庚烷(218 kg, 31.8 L, 8 vol)洗涤湿滤饼。将固体在20-25°C下在真空下干燥19小时, 以得到作为黄色固体的化合物2 (8.5kg, 87%产率, 98.4% AUC)。

[0131] 实施例2. 化合物4的制备

起始材料: (R)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-4-(2-氟苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(化合物2)

1-(3-(2-羟基乙基)苯基)胍甲磺酸盐(化合物3)

试剂: 36%盐酸(HCl)

氯化钠(NaCl)

21%乙醇钠/乙醇(NaOEt/EtOH)

溶剂: 2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)

向100加仑反应器中装入化合物3 (8.4 kg, 30.6 mol, 1.06 eq), 随后装入2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF, 93.8 kg, 109.8 L, 13 vol) 和21%乙醇钠/乙醇(9.8 kg, 11.3 L, 1.06 eq)。将混合物在20-25°C下搅拌2小时, 然后添加化合物2 (8.5kg, 28.8 mol, 1.0 eq)。然后将反应混合物加热至回流(75-80°C)持续36小时, 直到实现反应完成的目标规格。将反应混合物冷却至20-25°C并用3% NaCl (3x42 L, 3x5 vol)洗涤。将有机层真空蒸馏至85L (10 vol)并用2-MeTHF (36.2 kg, 42.4 L, 5 vol)趋净(chase)5次以达到 $\leq 0.5\%$ (0.52%)的期望水含量。将干燥的2-MeTHF溶液(85L, 10 vol)用额外的2-MeTHF (72.7 kg, 85.1 L, 10 vol)稀释并研磨过滤。添加水(0.8 kg)以制备水于2-MeTHF中的1% v/v溶液并将混合物加热至60-65°C。经0.5小时的时段添加HCl于2-MeTHF中的0.5 M溶液(20.8 L, 10.4 mol, 0.36 eq), 同时维持60-65°C的温度。向所得溶液中接种化合物4晶种(85g, 1wt%)并搅拌1小时, 然后经1.4小时的时段添加额外的HCl于2-MeTHF中的0.5 M溶液(41.5 L, 21.2 mol, 0.74 eq)。在60-65°C下搅拌1小时后, 将浆料经2小时的时段冷却至20-25°C, 然后在20-25°C下搅拌额外的16小时。过滤浆料并将湿滤饼用2-MeTHF (29.0 kg, 34 L, 4 vol)洗涤2次。将固体在45°C下在真空下干燥17.5小时, 以得到作为黄色固体的化合

物4 (10.4 kg, 81%, 99.4% AUC)。

[0132] 实施例3. 化合物5和化合物A的制备

起始材料: 化合物4
甲磺酰氯 (MsCl) [CAS 124-63-0]
2-甲氧基乙胺 [CAS 109-85-3]
试剂: 氯化钠 (NaCl)
50%氢氧化钠 (NaOH)
三乙胺 (Et₃N)
溶剂: 正庚烷
乙酸异丙酯 (iPrOAc)
2-甲基四氢呋喃 (2-MeTHF)

向100加仑反应器中装入化合物4 (10.4 kg, 23.2 mol, 1.0 eq) 和2-甲基四氢呋喃 (2-MeTHF, 132.6 kg, 155.2 L, 15 vol)。将1.0M NaOH的溶液 (48.5 L, 48.5 mol, 2.1 eq) 以一份添加至浆料并将所得双相混合物在20-25℃下搅拌1.0小时。使各相沉降, 移除下面水层并用2.5% NaCl (52 L, 5 vol) 洗涤有机层。将有机层浓缩成104 L (10 vol) 并用2-MeTHF (44.0 kg, 51.5 L, 5 vol) 趋净总共5次以达到 $\leq 0.1\%$ (0.08%) 的期望水含量。在将2-MeTHF溶液研磨过滤至干净的100加仑反应器中后, 添加三乙胺 (Et₃N, 3.5 kg, 4.9 L, 34.8 mol, 1.5 eq) 并将混合物冷却至0-5℃。经1小时的时段添加甲磺酰氯 (MsCl, 4.0 kg, 2.7 L, 34.8 mol, 1.5 eq), 同时维持 $\leq 20^\circ\text{C}$ 的内部温度。一旦MsCl的添加完成, 就将反应温度调整至20-25℃并将混合物搅拌2小时。通过HPLC的分析指示存在3.7%化合物4。装入额外的Et₃N (0.4 kg, 0.55 L, 4.0 mol, 0.2 eq) 和MsCl (0.4 kg, 0.27 L, 3.5 mol, 0.15 eq) 并将混合物在20-25℃下搅拌1.5小时。此时, 通过HPLC检测到 0.57%化合物4。装入额外的Et₃N (0.1 kg, 0.14 L, 1.0 mol, 0.05 eq) 和MsCl (0.1 kg, 0.07 L, 1.0 mol, 0.05 eq) 并将混合物在20-25℃下搅拌1.5小时。添加水 (93.5 kg, 9 vol) 并将双相混合物搅拌2.5小时。使各相沉降1小时, 然后将水层转移至干净的200加仑反应器。将水层用2-MeTHF (44.6 kg, 52.2 L, 5 vol) 反萃取并将上层转移至100加仑反应器以混合有机层, 然后用5% NaCl (51.6 kg, 5 vol) 洗涤。将所得2-MeTHF溶液浓缩成~104 L (10 vol), 然后用2-MeTHF (44.0 kg, 51.5 L, 5 vol) 趋净总共5次以达到 $\leq 0.1\%$ (0.02%) 的期望水含量。在将2-MeTHF溶液研磨过滤至干净的100加仑反应器后, 将含有化合物5的溶液浓缩成52 L (5 vol)。添加2-甲氧基乙胺 (35.8 kg, 41.4 L, 4 vol), 并将所得反应混合物加热至50-55℃。使反应混合物在该温度下搅拌13小时, 且HPLC分析指示完全转化。一旦转化被视为完成, 就将乙酸异丙酯 (iPrOAc, 117.8 kg, 135L, 13 vol) 和水 (104 kg, 10 vol) 装入反应器, 同时维持50-55℃的温度。在搅拌1.5小时后, 将水层转移至干净的200加仑反应器并用iPrOAc (61.8 kg, 70.9 L, 7 vol) 萃取。将上层转移至100加仑反应器以合并有机层, 然后在50-55℃下再平衡。将合并的有机层用水 (4×20.8 kg, 4×2 vol) 洗涤, 然后真空蒸馏成63L (6 vol)。将所得浆料用正庚烷 (3×85.0 kg, 3×124 L, 3×12 vol) 趋净至~6 vol以达到 $\leq 8.5\text{ wt}\%$ 的残余iPrOAc (1.1 wt%)。将浆料用正庚烷 (42.7 kg, 62.4 L, 6 vol) 稀释并在20-25℃下搅拌16.0小时, 然后过滤。将滤饼用庚烷 (2×28.4 kg, 2×41.5 L, 2×4 vol) 洗涤, 然后在40-45℃下干燥30小时。获得作为奶油色固体的化合物A

(9.4 kg, 86%产率, 96.6% AUC (通过HPLC))。

[0133] 实施例4. ARQ 087·2 HCl晶型D的制备

起始材料:	化合物A
试剂:	36%盐酸(HCl)
溶剂:	丙酮
	水(H ₂ O)

将化合物A (9.3 kg, 19.8 mol, 1.0 eq) 和丙酮(59.1 kg, 74.7 L, 8 vol) 装入100加仑反应器并将温度设定为50–55℃。一旦实现澄清溶液, 就经1小时的时段添加1.9M HCl溶液(21.8 L, 41.4 mol, 2.1 eq), 同时维持50–55℃的温度。当HCl添加完成时, 将混合物研磨过滤至干净的200加仑反应器并将温度维持在50–55℃。将丙酮(29.5 kg, 37.3 L, 4 vol) 经1.75小时的时段添加至200加仑反应器, 然后用化合物A二盐酸盐的多晶型物(90.9 g, 1 wt%) 接种。经4.25小时的时段添加额外的丙酮(206 kg, 260.4 L, 28 vol), 同时维持50–55℃的温度。将浆料经2.5小时的时段逐渐冷却至20–25℃并搅拌额外的4.5小时, 然后过滤。将湿滤饼用丙酮(2×29.9 kg, 2×37.8 L, 2×4 vol) 洗涤并在40–45℃下在真空下干燥60.0小时。获得作为黄色固体的化合物A二盐酸盐的多晶型物(9.3 kg, 87%, 99.2% AUC(通过HPLC), 批号: 4263.D.13.1)。

[0134] 实施例5. ARQ 087·2 HCl(晶型D)的重结晶

向50L反应器中装入化合物A二盐酸盐的多晶型物(1.18 kg), 随后装入丙酮(6.9 kg, 8.7 L, 7.3 vol) 和水(2.2 kg, 1.8 vol)。将混合物加热至50℃以进行研磨过滤。将滤液转移回50L反应器, 并将温度调整至55℃。然后以适合于维持55℃的内部温度的速率添加丙酮(2.8 kg, 3.6 L, 3 vol)。一旦丙酮的添加完成, 就将内部温度降低至50℃, 并将溶液用化合物A二盐酸盐的多晶型物(0.018 kg, 1 wt%) 接种。将所得浆料在50℃下搅拌30分钟, 然后经1小时的时段冷却至20℃。然后将内部温度增加至40℃, 并经1.5小时的时段添加丙酮(22.9 kg, 29.0 L, 24.5 vol), 同时维持40℃的内部温度。将浆料经2小时的时段冷却至20℃, 然后在20℃下搅拌16小时。过滤所得浆料, 并用丙酮(2 x 3.8 kg, 2 x 4.8 L, 2 x 4.0 vol) 洗涤固体。然后将湿滤饼在20℃下在真空下干燥19小时。这得到作为黄色固体的化合物A二盐酸盐的多晶型物(1.11 kg, 94%产率, 99.7% AUC)。

[0135] 等同方案

仅仅使用常规实验, 本领域技术人员将认识到或者能够确定本文具体描述的特定实施方案的许多等同方案。此类等同方案旨在涵盖于以下权利要求的范围中。

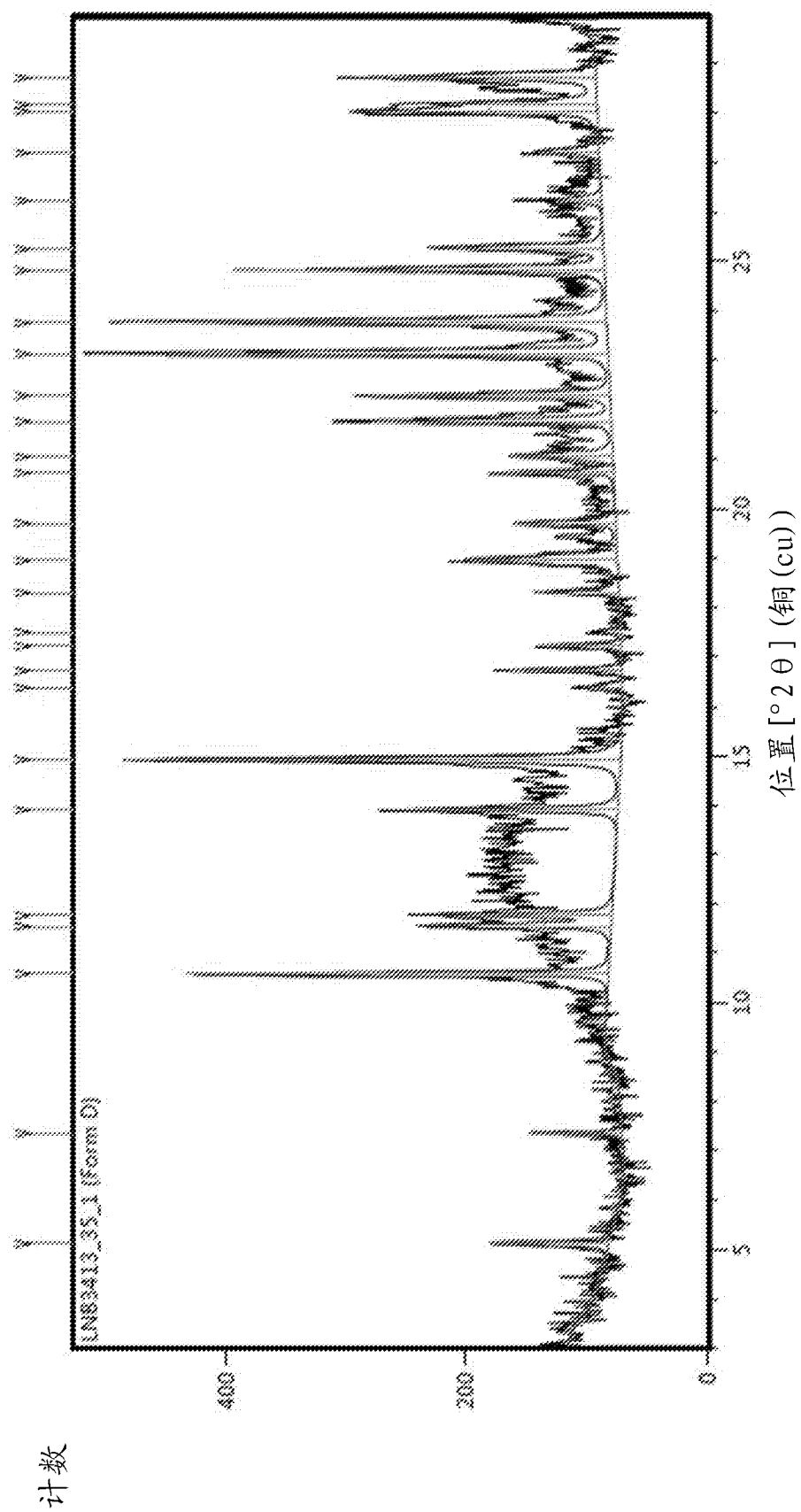


图 1