



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110511158 A

(43)申请公布日 2019.11.29

(21)申请号 201910783833.2

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2012.10.22

C07C 231/02(2006.01)

(30)优先权数据

C07C 233/59(2006.01)

61/549312 2011.10.20 US

C07D 215/22(2006.01)

(62)分案原申请数据

201280054241.3 2012.10.22

(71)申请人 埃克塞里艾克西斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 乔·安·威尔逊

斯里拉姆·纳加纳坦

马修·普法伊弗

尼尔·G·安德森

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

权利要求书4页 说明书25页

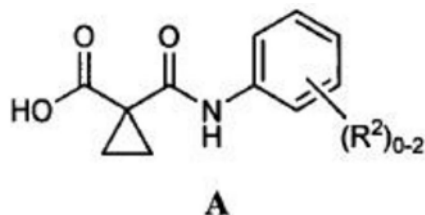
(54)发明名称

制备喹啉衍生物的方法

(57)摘要

本发明公开了一种制备式I的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:其中R¹为卤基;R²为卤基;R³为(C₁-C₆)烷基或任选被杂环烷基取代的(C₁-C₆)烷基;R⁴为(C₁-C₆)烷基;并且Q为CH或N;包括:(a)将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酸氯在极性非质子溶剂中接触;(b)向步骤(a)的混合物添加叔胺碱以形成式A的化合物;以及(c)将式A的化合物与式B的胺偶联以形成式I的化合物。

1. 一种制备式A的化合物的方法：

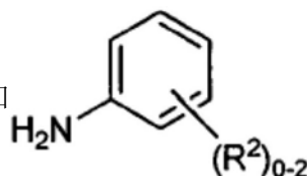


其中R²为H、F、Cl或Br；

所述方法包括：

(a) 将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在极性非质子溶剂中接触；以及

(b) 向步骤(a)的混合物添加



和叔胺碱。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中所述极性非质子溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、二甲基甲酰胺、乙腈和二甲基亚砷或其组合。

3. 根据权利要求1所述的方法，其中所述极性非质子溶剂为乙酸异丙酯。

4. 根据权利要求1所述的方法，其中相对于所用的1,1-环丙烷二羧酸的体积使用大约5至10体积的极性非质子酸。

5. 根据权利要求1所述的方法，其中相对于所用的1,1-环丙烷二羧酸的体积使用大约8体积的极性非质子酸。

6. 根据权利要求1所述的方法，其中使用大约1.01至1.2摩尔当量的亚硫酰氯。

7. 根据权利要求1所述的方法，其中使用大约1.05摩尔当量的亚硫酰氯。

8. 根据权利要求1所述的方法，其中将步骤(a)的混合物在环境温度下搅拌2至24小时。

9. 根据权利要求1所述的方法，其中将步骤(a)的混合物在大约24-26℃下搅拌6至16小时。

10. 根据权利要求1所述的方法，其中将任选取代的苯胺和所述叔胺碱作为极性非质子溶剂中的混合物添加到步骤(a)的混合物。

11. 根据权利要求10所述的方法，其中所述苯胺为4-氟苯胺并且所述叔胺碱为三乙胺。

12. 根据权利要求10所述的方法，其中相对于所用的1,1-环丙烷二羧酸的摩尔数使用大约1.01至1.5摩尔当量的苯胺，并且相对于所用的1,1-环丙烷二羧酸的摩尔数使用大约1.01至1.5摩尔当量的叔胺碱。

13. 根据权利要求10所述的方法，其中步骤(b)中的所述极性非质子溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、二甲基甲酰胺、乙腈和二甲基亚砷或其组合。

14. 根据权利要求10所述的方法，其中步骤(b)中的所述极性非质子溶剂为乙酸异丙酯。

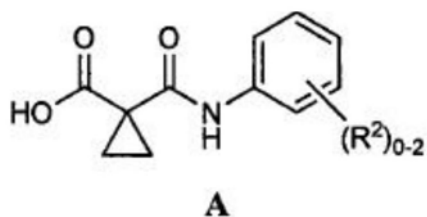
15. 根据权利要求14所述的方法，其中使用大约2体积的乙酸异丙酯。

16. 根据权利要求1所述的方法，其中让步骤(b)的所得混合物在环境温度下搅拌大约0.75至4小时。

17. 根据权利要求1所述的方法，还包括用浓碱水溶液猝灭步骤(b)的混合物。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述碱水溶液选自NaOH、KOH或K₃PO₄。

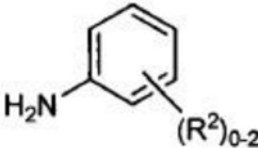
19. 一种制备式A的化合物的方法



其中R²为H、F、Cl或Br;

包括

(a) 在室温下将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在乙酸异丙酯中接触;

(b) 向步骤(a)的混合物添加  三乙胺;

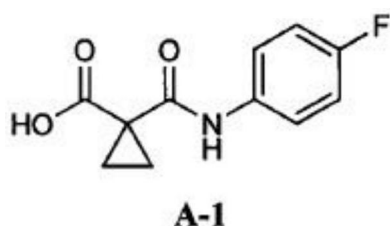
(c) 用浓氢氧化钠水溶液猝灭所述混合物;

(d) 将化合物A萃取到稀碱水溶液中;

(e) 用HCl酸化所述混合物; 以及

(f) 通过过滤分离化合物A。

20. 一种制备式A-1的化合物的方法:

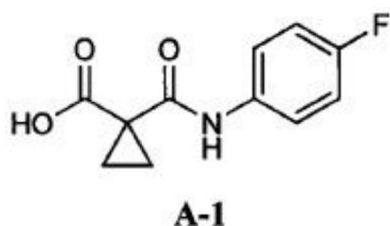


包括

(a) 在室温下将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在乙酸异丙酯中接触; 以及

(b) 向步骤(a)的混合物添加在乙酸异丙酯中包含4-氟苯胺和三乙胺的混合物。

21. 一种制备式A-1的化合物的方法:



包括

(a) 在室温下将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在乙酸异丙酯中接触;

(b) 向步骤(a)的混合物添加在乙酸异丙酯中包含4-氟苯胺和三乙胺的混合物;

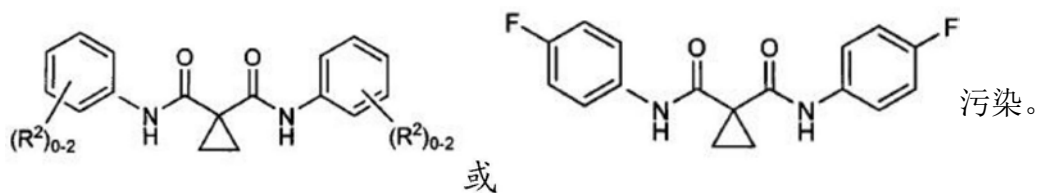
(c) 用浓氢氧化钠水溶液猝灭步骤(b)的混合物;

(d) 将化合物A-1萃取到稀碱水溶液中;

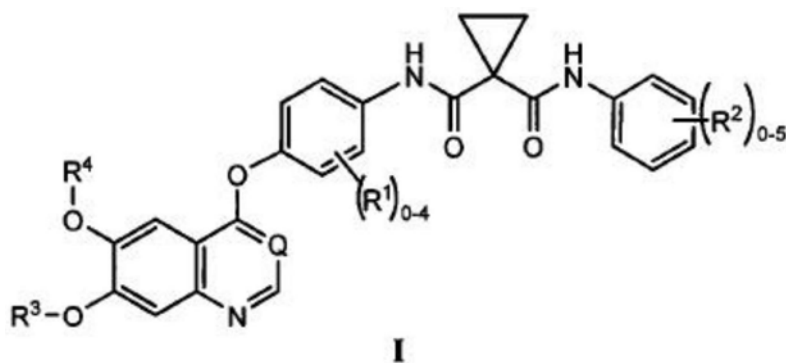
(e) 用HCl酸化步骤(d)的混合物; 以及

(f) 通过过滤分离化合物A。

22. 根据权利要求1-21所述的方法, 其中产物化合物A或A-1受大约5%或更少的双酰胺



23. 一种制备如上文所定义的式I化合物的方法, 所述方法包括以下步骤:



其中:

R¹为卤基;

R²为卤基;

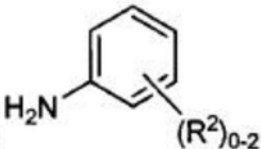
R³为(C₁-C₆)烷基或任选被杂环烷基取代的(C₁-C₆)烷基;

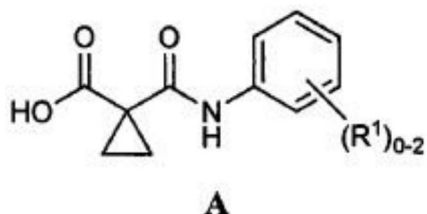
R⁴为(C₁-C₆)烷基; 并且

Q为CH或N;

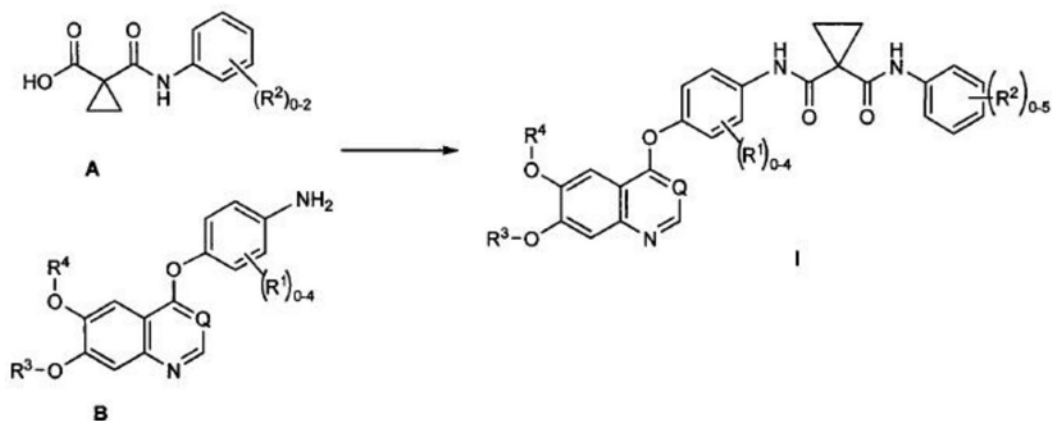
包括:

(a) 将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在极性非质子溶剂中接触;

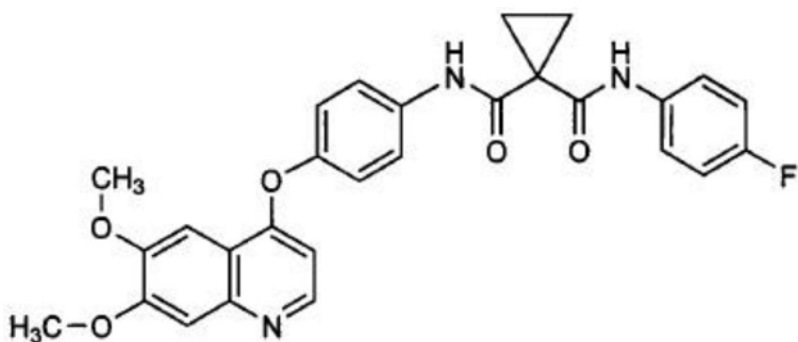
(b) 向步骤(a)的混合物添加  和叔胺碱以形成式A的化合物;



(c) 将式A的化合物与式B的胺偶联以形成式I的化合物。

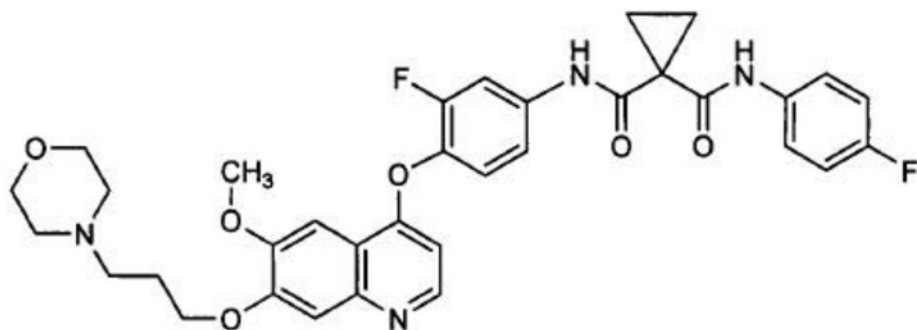


24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述式I的化合物为化合物1。



化合物 1

25. 根据权利要求23所述的方法,其中所述式I的化合物为化合物2。



化合物 2

26. 一种对二羧酸进行单酰胺化的方法,所述方法包括:

- (a) 将二羧酸与亚硫酸氯在极性非质子溶剂中接触;以及
- (b) 向步骤(a)的混合物添加伯胺和叔胺碱。

制备喹啉衍生物的方法

[0001] 本申请是中国申请号为201280054241.3、发明名称为“制备喹啉衍生物的方法”且申请日为2012年10月22日的专利申请(PCT申请号为PCT/US2012/061320)的分案申请。

[0002] 相关申请案

[0003] 本专利申请要求2011年10月20日提交的美国临时专利申请61/549,312的优先权权益,该临时专利申请的整个内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0004] 本公开涉及制备可用于调节蛋白激酶活性的化合物的方法。更具体地讲,本公开涉及制备可用于调节诸如增殖、分化、程序性细胞死亡、迁移和趋化侵袭的细胞活性的化合物的方法。

[0005] 发明背景

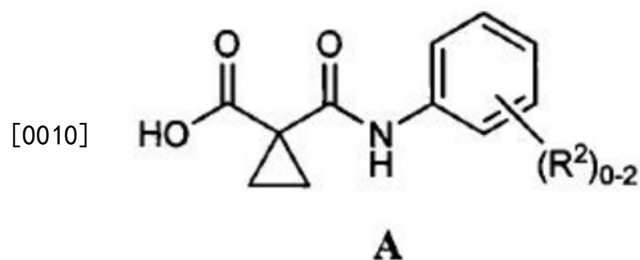
[0006] 对肿瘤生长和存活所需的两个关键细胞过程—细胞增殖和血管生成的调节(尤其是抑制)(Matter A. Drug Disc Technol 2001 6,1005-1024)是开发小分子药物有吸引力的目标。抗血管生成疗法代表了治疗实体瘤以及与错调血管化(dysregulated vascularization)相关的其他疾病的可能重要的途径,这些疾病包括缺血性冠状动脉疾病、糖尿病视网膜病变、牛皮癣和类风湿性关节炎。同样,需要抗细胞增殖剂以减缓或停止肿瘤的生长。

[0007] 抗血管生成和抗增殖活性的小分子调节的一个这样的靶标是c-Met。激酶c-Met是包括Met、Ron和Sea的异二聚受体酪氨酸激酶(RTK)亚家族的原型成员。c-Met的表达发生在多种多样的细胞类型中,包括上皮、内皮和间充质细胞,在这些细胞中受体的激活诱导细胞迁移、侵袭、增殖以及与“侵袭性细胞生长”相关的其他生物活性。因此,通过c-Met受体激活的信号转导负责肿瘤细胞的许多特性。

[0008] N-(4-{{6,7-双(甲基氧基)喹啉-4-基}氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和N-[3-氟-4-({6-(甲基氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺是目前正作为一系列癌症的治疗措施而进行临床研究的c-Met的两种小分子抑制剂。因此,持续需要制备这两种有前景的癌症疗法的新且有效的方法。

发明概要

[0009] 这些和其他需要通过涉及式A的化合物的制备方法的本发明而满足:

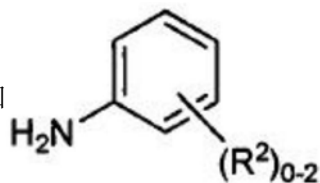


[0011] 其中 R^2 为H、F、Cl或Br；

[0012] 该方法包括：

[0013] (a) 将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在极性非质子溶剂中接触；以及(b) 向步骤

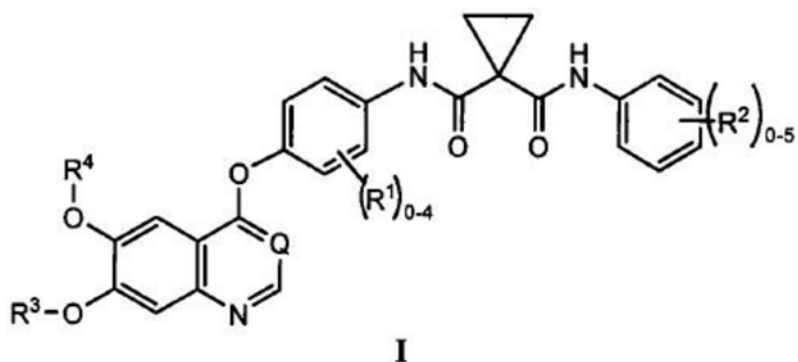
(a) 的混合物添加



和叔胺碱。

[0014] 将式A的化合物用于形成式I的化合物：

[0015]



[0016] 其中：

[0017] R^1 为卤基；

[0018] R^2 为卤基；

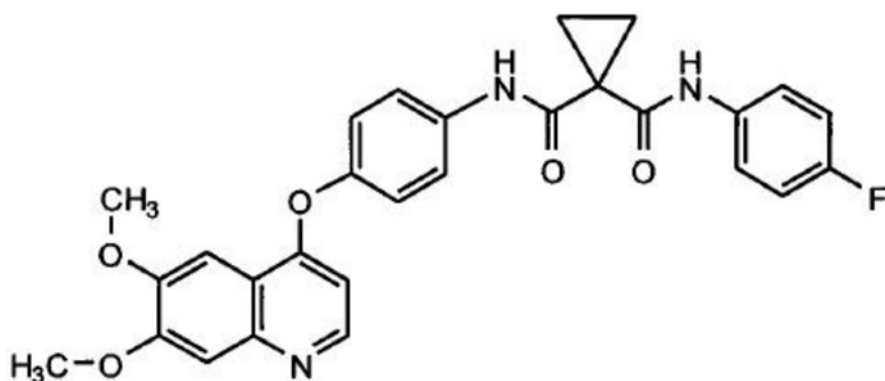
[0019] R^3 为(C₁-C₆)烷基或任选被杂环烷基取代的(C₁-C₆)烷基；

[0020] R^4 为(C₁-C₆)烷基；并且

[0021] Q为CH或N。

[0022] 在一个实施方案中，式I的化合物为化合物1：

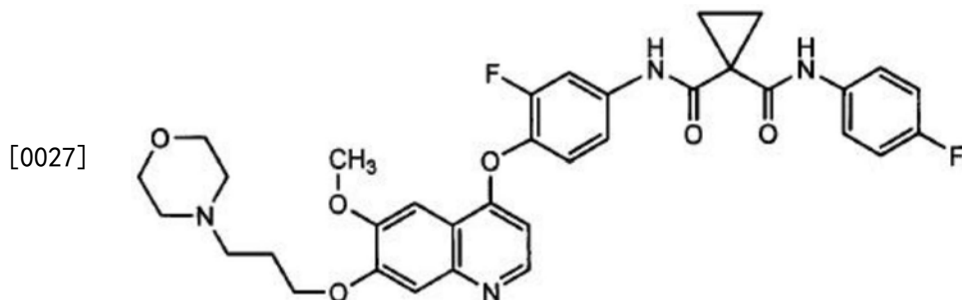
[0023]



[0024] 化合物1

[0025] 或其药学上可接受的盐。化合物1称为N-(4-{[6,7-双(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺。W0 2005/030140描述了N-(4-{[6,7-双(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的合成(实施例12、37、38和48)，并且还公开了该分子抑制、调控和/或调节激酶信号转导的治疗活性(测定法,表4,条目289)。实施例48在W0 2005/030140中的第[0353]段,其整个内容以引用方式并入。

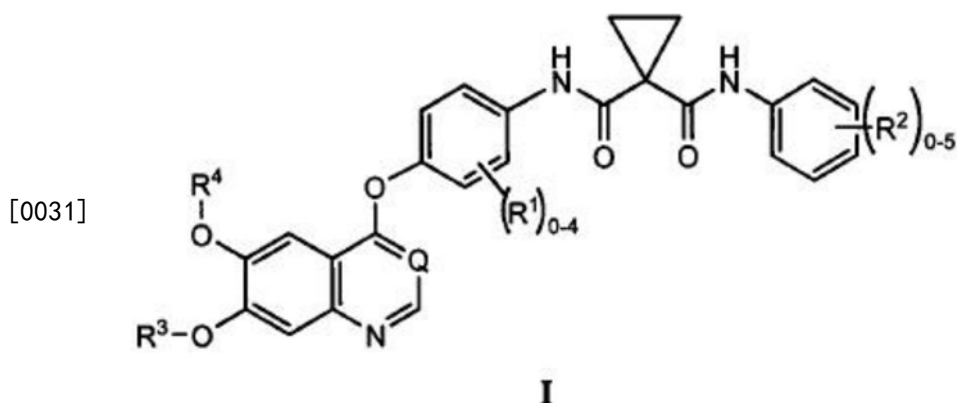
[0026] 在另一个实施方案中,式I的化合物为化合物2:



[0028] 化合物2

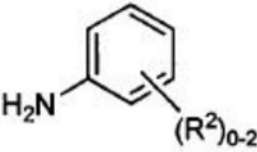
[0029] 或其药学上可接受的盐。化合物2称为N-[3-氟-4-({6-(甲基氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基) 氧基] 喹啉-4-基} 氧基) 苯基]-N'-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1'-二甲酰胺。WO 2005-030140描述了化合物(I)的合成(实施例25、30、36、42、43和44),并且还公开了该分子抑制、调控和/或调节激酶信号转导的治疗活性(测定法,表4,条目312)。已测得化合物2具有大约0.6纳摩尔(nM)的c-Met IC₅₀值。要求2008年11月13日提交的美国临时专利申请61/199,088的优先权的PCT/US09/064341描述了化合物2的放大合成。

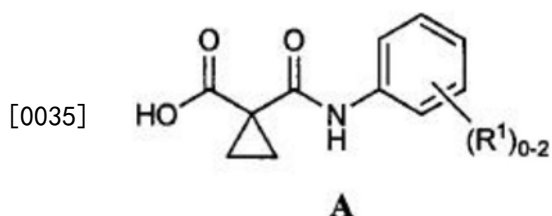
[0030] 因此,在另一个方面,本发明涉及制备如上文所定义的式I的化合物的方法:



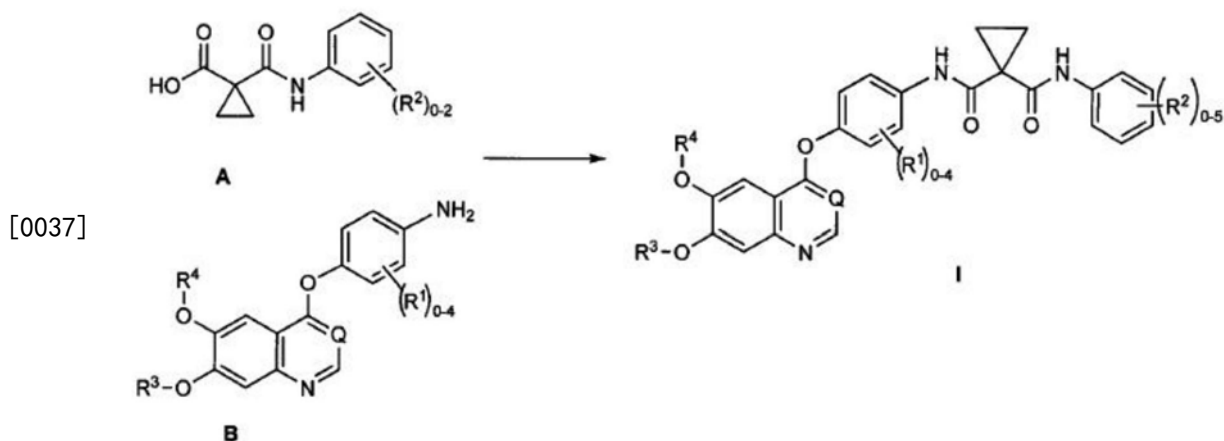
[0032] 该方法包括以下步骤:

[0033] (a) 将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酸氯在极性非质子溶剂中接触;

[0034] (b) 向步骤(a)的混合物添加  和叔胺碱以形成式A的化合物;以及

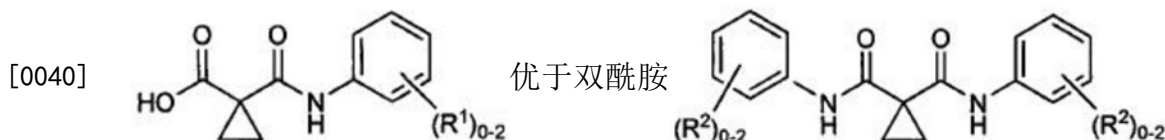


[0036] (c) 将式A的化合物与式B的胺偶联以形成式I的化合物



[0038] 式B的化合物可如之前提及的WO 2005/030140中所述而制备,该专利的整个内容以引用方式并入。合成式I的化合物、化合物A、化合物B以及化合物1和2的替代途径在另外的专利申请PCT/2009/643411和PCT/US2010/021194中有所公开,并且它们每一者的整个内容以引用方式在本文进行公开。

[0039] 本文所公开的并且受权利要求书保护的单酰胺化方法展现出若干明显的工艺优势。制备化合物A的之前途径需要将1,1-环丙烷二羧酸与三乙胺混合,然后添加亚硫酰氯再添加苯胺。该反应通常并且不利地为放热的。本发明人发现通过重新排列试剂添加顺序而消除了放热。反应时间大大缩短,并且所得的产物不需要另外的纯化。此外,如本文所公开的本发明的方法对于单酰胺化产物化合物A的形成成为高度选择性的。



[0041] 该双酰胺(若存在)可使用本发明人开发的分离条件容易地除去。

[0042] 本文受权利要求书保护的方法可推广到使用一系列伯胺或仲胺进行对称二羧酸的选择性单酰胺化。因此,在另一个方面,本发明提供由相应的二羧酸制备单酰胺的方法,该方法包括:

[0043] (a) 将二羧酸与亚硫酰氯在极性非质子溶剂中接触;以及

[0044] (b) 向所得的混合物添加伯胺和叔胺碱。

[0045] 下文将描述本公开的许多不同的方面和实施方案,并且每个方面和每个实施方案对于本公开的范围均不是限制性的。术语“方面”和“实施方案”意在为非限制性的,无论该术语“方面”或“实施方案”在本说明书中的任何地方出现。如本文所用的与“包含”、“含有”或“特征在于”同义的过渡术语“包括”是包括性的或开放性的,且不排除另外的、未列举的要素。

具体实施方式

[0046] 缩写与定义

[0047] 以下缩写和术语通篇具有所指定的含义:

[0048]

缩写	含义
Ac	乙酰基
br	宽
℃	摄氏度
c-	环
CBZ	CarboBenZoxy = 苄氧羰基
d	二重峰
dd	双二重峰
dt	双三重峰
DCM	二氯甲烷
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N, N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
Dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
DSC	差示扫描量热法
EI	电子碰撞电离
Et	乙基
g	克
GVS	重力蒸气吸附
h或hr	小时
HPLC	高压液相色谱
KF	卡尔费休水分测定
kg	千克
kV	千伏
L	升
LCMS	液相色谱-质谱
mA	毫安
Me	甲基
M	摩尔或摩尔浓度
m	多重峰
Mm	毫米

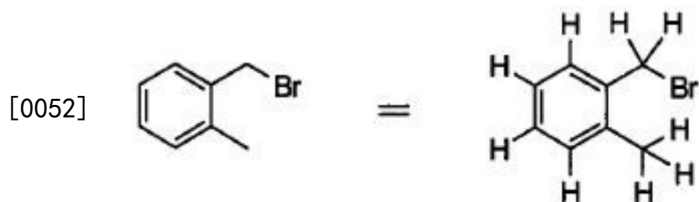
[0049]

缩写	含义
MEK	甲基乙基酮
mg	毫克
MHz	兆赫兹 (频率)
Min	分钟
mL	毫升
μL	微升
μm	微米
μM	微摩尔或微摩尔浓度
mM	毫摩尔浓度
mmol	毫摩尔
Mol	摩尔
MS	质谱分析
MTBE	甲基叔丁基醚
N	当量或当量浓度
nM	纳摩尔浓度
NMR	核磁共振光谱
q	四重峰
psi	磅每平方英寸
rpm	每分钟转数
RH	相对湿度
RT	室温
s	单重峰
t或tr	三重峰
TFA	三氟乙酸
TGA	热重分析
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
XRPD	X-射线粉末衍射
θ	旋转角度 (弧度)

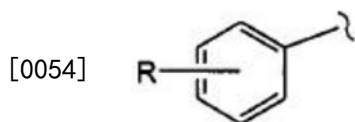
[0050] 符号“-”意指单键；“=”意指双键。

[0051] 当描绘或描述化学结构时，除非另作明确规定，否则假定所有的碳均具有符合四个价态的氢取代。例如，以下示意图左侧结构中暗含九个氢原子。在右侧结构中描绘出这九

个氢原子。有时,将某一结构中的特定原子在文字形式的分子式中描述为具有一个氢或多个氢作为取代(明确定义的氢),例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。本领域的普通技术人员应了解,以上描述性技术是化学领域常见的,以使原本复杂的结构的描述简洁明了。

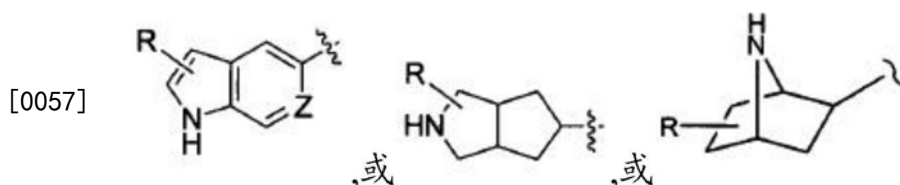


[0053] 若将“R”基团描述为“浮”在环系上,例如在下式中:

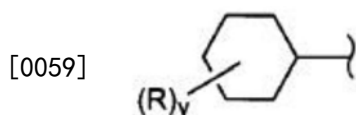


[0055] 则除非另外定义,否则只要形成稳定的结构,取代基“R”可位于环系的任何原子上,其中假定来自环原子之一的所描绘、所暗含或所明确定义的氢被置换。

[0056] 若将“R”基团描述为浮在稠环系上,例如在下式中:



[0058] 则除非另外定义,否则只要形成稳定的结构,取代基“R”可位于稠环系的任何原子上,其中假定来自环原子之一的所描绘的氢(例如上式中的 $-\text{NH}-$)、所暗含的氢(例如上式中,其中氢未示出,但应理解为是存在的)或所明确定义的氢(例如其中在上式中,“Z”等于 $=\text{CH}-$)被置换。在所描绘的实例中,“R”基团可位于稠环系的5元或6元环上。当将“R”基团描述为存在于含有饱和碳的环系上时,例如在下式中:



[0060] 其中,在该实例中,“y”可大于一,假定各自置换环上所描绘、所暗含或所明确定义的氢,则除非另外定义,否则在所产生的结构稳定的情况下,两个“R”可位于同一个碳上。一个简单的实例为当R为甲基时;在所描绘的环的一个碳(“环形”碳)上可存在偕二甲基。在另一个实例中,同一碳上的两个R(包括该碳)可形成环,由此产生具有所描绘的环的螺环(“螺环基”)结构,例如在下式中。



[0062] “ (C_1-C_6) 烷基”或“烷基”意指具有一至六个碳原子的直链或支链烃基。低级烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基等。“ C_6 烷基”是指例如正己基、异己基等。

[0063] “杂环烷基”是指具有3至8个环原子的饱和或部分不饱和单价单环基团或具有5至12个环原子的饱和或部分不饱和单价稠合双环基团,其中一个或多个例如一个、二个、三个

或四个环杂原子独立地选自-O-、-S(O)_n- (n为0、1或2)、-N=、-N(R^y)- (其中R^y为氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基),其余的环原子为碳。一个或两个环碳原子可被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团置换。稠合双环基团包括桥联环系。除非另外规定,否则在价态规则允许的情况下,基团价态可位于基团内任何环的任何原子上。具体地讲,当价态点位于氮原子上时,R^y不存在。在另一个实施方案中,术语杂环烷基包括但不限于氮杂环丁基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、哌啶基、4-哌啶酮基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、四氢吡喃基、2-氧代哌啶基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、全氢化氮杂茛菪基(perhydroazepinyl)、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑烷基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基及其衍生物和N-氧化物或受保护的衍生物。

[0064] “卤素”或“卤基”是指氟、氯、溴或碘。

[0065] 本文所述的各反应的“收率”表示为理论产量的百分率。

[0066] 出于本发明的目的,“患者”包括人类和其他动物,尤其是哺乳动物,以及其他有机体。因此,所述方法适用于人类治疗和兽医应用。在另一个实施方案中,患者为哺乳动物,并且在另一个实施方案中,患者为人。

[0067] 化合物的“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的并具有母体化合物的所需药理活性的盐。应当了解,药学上可接受的盐是无毒的。关于合适的药学上可接受的盐的另外信息可见于:Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版.,Mack Publishing Company,Easton,PA,1985,其以引用方式并入本文,或S.M.Berge等,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.,1977;66:1-19,两者皆以引用方式并入本文。

[0068] 药学上可接受的酸加成盐的实例包括与诸如以下无机酸形成的那些盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;以及与诸如以下有机酸形成的那些盐:乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、对甲苯磺酸和水杨酸等。

[0069] “前药”是指经活体内转化(通常很快)而产生上式的母体化合物的化合物,该转化例如通过在血液中水解。常见的实例包括但不限于具有带羧酸部分的活性形式的化合物的酯和酰胺形式。本发明的化合物的药学上可接受的酯的实例包括但不限于烷基酯(例如,具有大约一个与大约六个之间的碳),烷基为直链或支链。可接受的酯还包括环烷基酯和芳烷基酯,诸如但不限于苄基。本发明的化合物的药学上可接受的酰胺的实例包括但不限于伯酰胺以及仲和叔烷基酰胺(例如具有大约一个与大约六个之间的碳)。本发明的化合物的酰胺和酯可根据常规方法制备。前药的详尽讨论在T.Higuchi和V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”A.C.S.Symposium Series的第14卷以及在Bioreversible Carriers in Drug Design,编辑Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中有所提供,两者出于所有目的均以引用方式并入本文。

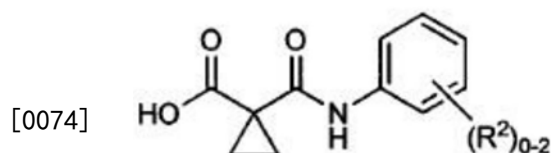
[0070] “治疗有效量”是本发明的化合物在施用给患者时改善疾病症状的量。治疗有效量

旨在包括化合物单独地或与其他活性成分相结合而有效调节c-Met和/或VEGFR2或者有效治疗或预防癌症的量。构成“治疗有效量”的本发明的化合物的量将根据化合物、疾病状态及其严重性以及待治疗的患者的年龄等而变化。治疗有效量可由本领域的普通技术人员考虑到其知识和本公开而加以确定。

[0071] 如本文所用,疾病、障碍或综合征的“治疗”包括(i)预防所述疾病、障碍或综合征在人类中出现,即,使所述疾病、障碍或综合征的临床症状不在可能暴露于或易患所述疾病、障碍或综合征但尚未经历或显示出所述疾病、障碍或综合征的症状的动物中发生;(ii)抑制所述疾病、障碍或综合征,即,阻止其发展;以及(iii)减轻所述疾病、障碍或综合征,即,使所述疾病、障碍或综合征逆转。如本领域所已知,针对全身与局部递送、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、施用时间、药物相互作用和病症的严重性进行调整可能是必要的,并且可通过常规经验加以确定。

[0072] 方法

[0073] 在一个方面,本公开涉及制备式A的化合物的方法:

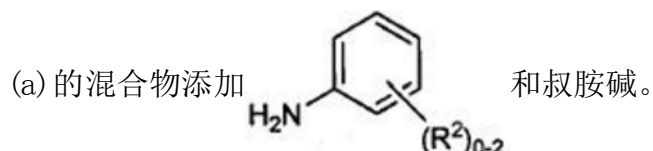


A

[0075] 其中 R^2 为H、F、Cl或Br;

[0076] 该方法包括:

[0077] (a) 将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酸氯在极性非质子溶剂中接触;以及(b) 向步骤



[0078] 在该方法中,将1,1-环丙烷二羧酸与极性非质子溶剂合并以形成混合物。在一个实施方案中,极性非质子溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、二甲基甲酰胺、乙腈和二甲基亚砷或其组合。在另一个实施方案中,极性非质子溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、二甲基甲酰胺和乙腈或其组合。在另一个实施方案中,极性非质子溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯和乙酸异丙酯或其组合。在一个实施方案中,极性非质子溶剂为乙酸异丙酯。

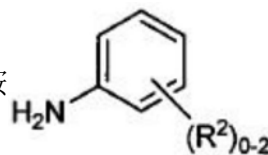
[0079] 所用的极性非质子溶剂的体积将根据反应规模而变化。通常,相对于所用的1,1-环丙烷二羧酸的体积,使用大约5-10体积的极性非质子酸。更通常的是,使用6-9体积的极性非质子酸。更通常的是,使用7.5-8.5体积的极性非质子酸。优选地,使用大约8体积的极性非质子酸。

[0080] 接下来,向包含1,1-环丙烷二羧酸和极性非质子酸的混合物添加亚硫酸氯。相对于所用的1,1-环丙烷二羧酸的摩尔数,使用摩尔过量的亚硫酸氯。通常,相对于所用的1,1-环丙烷二羧酸的摩尔数,使用大约1.01至1.5摩尔当量的亚硫酸氯。更通常的是,使用大约1.01至1.2摩尔当量的亚硫酸氯。更通常的是,使用大约1.01至1.1摩尔当量的亚硫酸氯。更

通常的是,使用大约1.05摩尔当量的亚硫酸氯。

[0081] 将包含1,1-环丙烷二羧酸、亚硫酸氯和极性非质子溶剂的混合物搅拌或以其他方式搅动2至24小时。“环境温度”通常意指不采用外部加热装置(诸如加热夹套、加热罩等)增加混合物的温度。通常,该温度为大约23至27℃。更通常的是,该温度为大约24至26℃。通常,该温度为大约25℃。在室温下的搅拌通常持续大约6至16小时。更通常的是,搅拌在大约25℃下持续大约13-15小时。

[0082] 接下来,将极性非质子溶剂中的任选取代的苯胺和叔胺碱的混



合物加入混合物中。通常,任选取代的苯胺为4-氟苯胺。

[0083] 相对于1,1-环丙烷二羧酸的摩尔数,使用摩尔过量的苯胺。通常,相对于所用的1,1-环丙烷二羧酸的摩尔数,使用大约1.01至1.5摩尔当量的苯胺。更通常的是,使用大约1.01至1.2摩尔当量的苯胺。更通常的是,使用大约1.05至1.15摩尔当量的苯胺。更通常的是,使用大约1.1摩尔当量的苯胺。

[0084] 叔胺碱通常为三烷基胺,其中烷基相同或不同并且可以为直链或支链的。三烷基胺碱的使用是技术人员熟知的,并且许多可商购获得,诸如三乙胺、二异丙基乙胺等。通常,叔胺碱为三乙胺。相对于1,1-环丙烷二羧酸的摩尔数,使用摩尔过量的叔胺。通常,相对于所用的1,1-环丙烷二羧酸的摩尔数,使用大约1.01至1.5摩尔当量的叔胺碱。更通常的是,使用大约1.01至1.2摩尔当量的叔胺碱。更通常的是,使用大约1.05至1.15摩尔当量的叔胺碱。更通常的是,使用大约1.1摩尔当量的叔胺碱。

[0085] 通常将任选取代的苯胺和叔胺碱在极性非质子溶剂中合并,然后再添加到1,1-环丙烷二羧酸/亚硫酸氯/乙酸异丙酯混合物中。所用的极性非质子溶剂通常与用于形成1,1-环丙烷二羧酸混合物的溶剂相同,并选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、二甲基甲酰胺、乙腈和二甲基亚砷或其组合。在另一个实施方案中,该极性非质子溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、二甲基甲酰胺和乙腈或其组合。在另一个实施方案中,极性非质子溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯和乙酸异丙酯或其组合。在一个实施方案中,极性非质子溶剂为乙酸异丙酯。

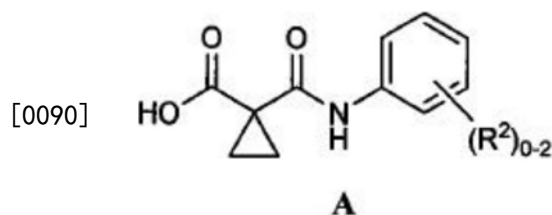
[0086] 用于形成苯胺/叔胺碱混合物的极性非质子溶剂的体积将根据反应规模而变化。通常,相对于所用的任选取代的苯胺的体积,使用大约1-5体积的极性非质子酸。更通常的是,使用1.5-3体积的极性非质子酸。更通常的是,使用大约2体积的极性非质子酸。

[0087] 让所得的合并混合物在环境温度下混合0.5至5小时,更优选地1至3小时。更通常的是,让混合物混合2小时。

[0088] 然后通过用浓碱水溶液诸如5N NaOH、KOH或K₃PO₄水溶液等处理而将此时通常为包含化合物A的浆液的混合物猝灭。在一个实施方案中,碱为NaOH。用于猝灭反应的碱水溶液的量将根据反应规模而变化。对于上述规模,使用通常大约4-6体积的5N NaOH。随后将所得的双相混合物的有机相用0.5N NaOH多次洗涤而萃取,并合并水相。将合并的碱性萃取物用诸如庚烷的非质子溶剂反萃取。随后将合并的水相用诸如HCl、H₂SO₄等矿物酸水溶液酸化。通常,所用的酸为30%的HCl水溶液。将酸加到合并的水相中以形成浆液。然后通过过滤而

分离化合物A。

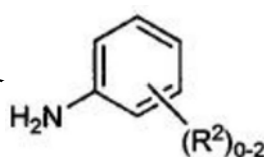
[0089] 在又一个实施方案中,提供了制备式A的化合物的方法:



[0091] 其中R²为H、F、Cl或Br;

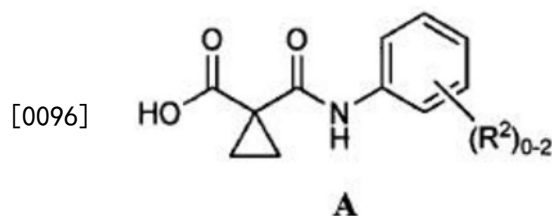
[0092] 该方法包括:

[0093] (a) 在室温下将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酸氯在乙酸异丙酯中接触;以及

[0094] (b) 向所得的混合物添加在乙酸异丙酯中包含  和三乙胺的混合

物。

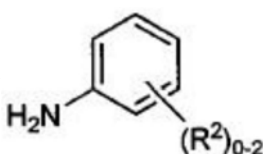
[0095] 在又一个实施方案中,提供了制备式A的化合物的方法:



[0097] 其中R²为H、F、Cl或Br;

[0098] 该方法包括:

[0099] (a) 在室温下将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酸氯在乙酸异丙酯中接触;

[0100] (b) 向混合物添加  和三乙胺;

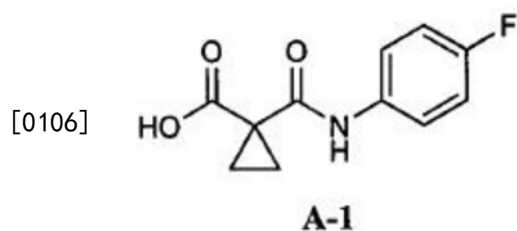
[0101] (c) 用浓氢氧化钠水溶液猝灭步骤(b)的混合物;

[0102] (d) 将化合物A萃取到稀碱水溶液中;

[0103] (e) 用HCl酸化所述混合物;以及

[0104] (f) 通过过滤分离化合物A。

[0105] 在又一个实施方案中,提供了制备式A-1的化合物的方法:

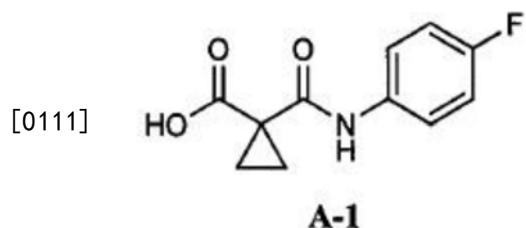


[0107] 包括

[0108] (a) 在室温下将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酸氯在乙酸异丙酯中接触;以及

[0109] (b) 向所得的混合物添加在乙酸异丙酯中包含4-氟苯胺和三乙胺的混合物。

[0110] 在又一个实施方案中,提供了制备式A-1的化合物的方法:



[0112] 包括

[0113] (a) 在室温下将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在乙酸异丙酯中接触;

[0114] (b) 向所得的混合物添加在乙酸异丙酯中包含4-氟苯胺和三乙胺的混合物;

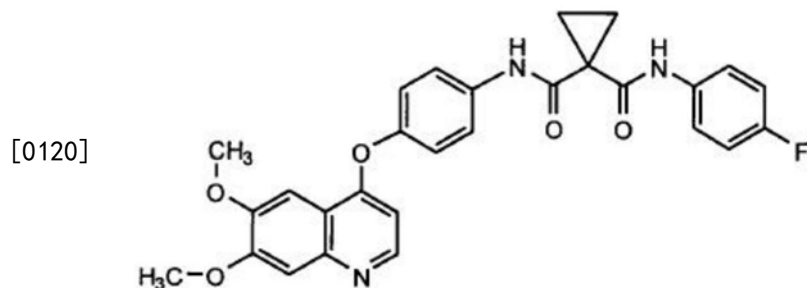
[0115] (c) 用浓氢氧化钠水溶液猝灭所述混合物;

[0116] (d) 将化合物A-1萃取到稀碱水溶液中;

[0117] (e) 用HCl酸化所述混合物;以及

[0118] (f) 通过过滤分离化合物A。

[0119] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备化合物1的方法:

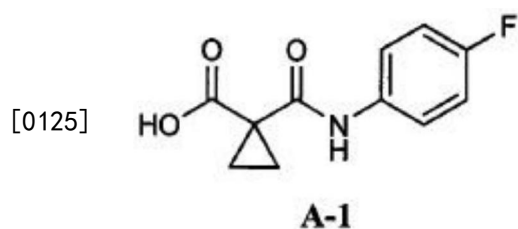


[0121] 化合物1

[0122] 该方法包括以下步骤:

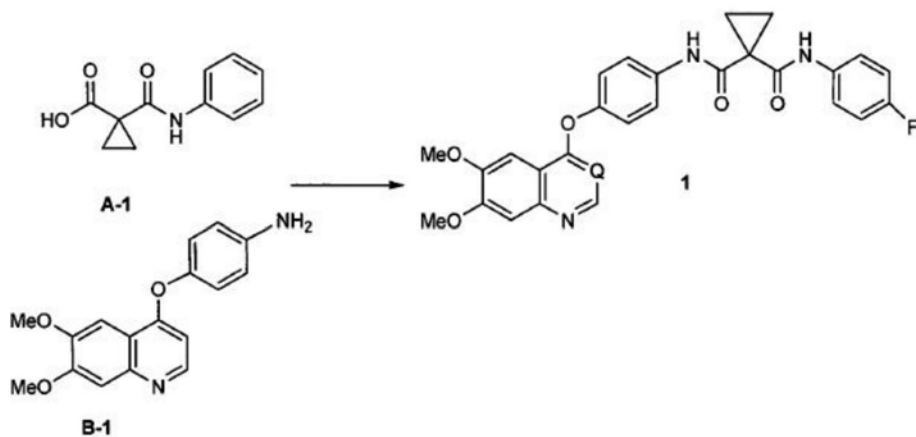
[0123] (a) 将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在极性非质子溶剂中接触;

[0124] (b) 向步骤(a)的混合物添加4-氟苯胺和三乙胺以形成式A的化合物;以及



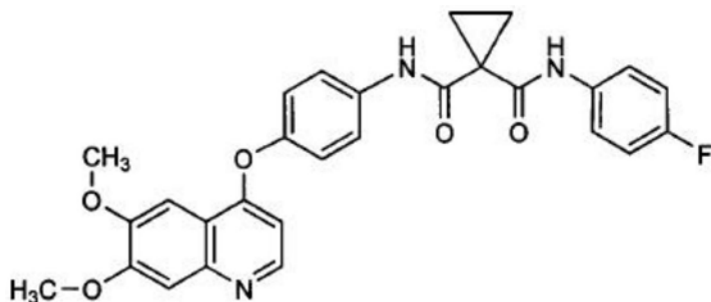
[0126] (c) 将式A-1的化合物与式B-1的胺偶联以形成化合物1。

[0127]



[0128] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备化合物1的方法:

[0129]



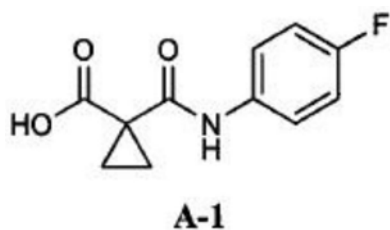
[0130] 化合物1

[0131] 该方法包括以下步骤:

[0132] (a) 将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在极性非质子溶剂中接触;

[0133] (b) 向步骤(a)的混合物添加4-氟苯胺和三乙胺以形成式A的化合物;

[0134]



[0135] (c) 用浓氢氧化钠水溶液猝灭所述混合物;

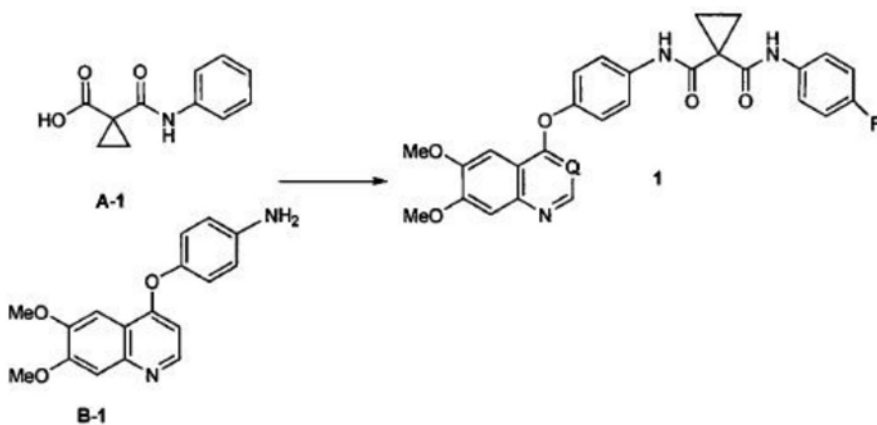
[0136] (d) 将化合物A-1萃取到稀碱水溶液中;

[0137] (e) 用HCl酸化混合物;

[0138] (f) 通过过滤而分离式A-1的化合物;以及

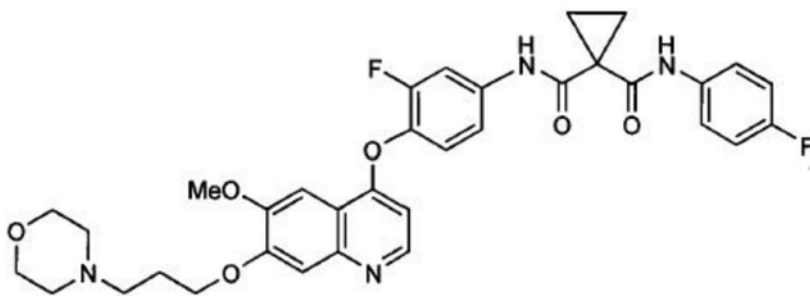
[0139] (g) 使式A-1的化合物与式B-1的胺偶联以形成化合物1。

[0140]



[0141] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备化合物2的方法:

[0142]



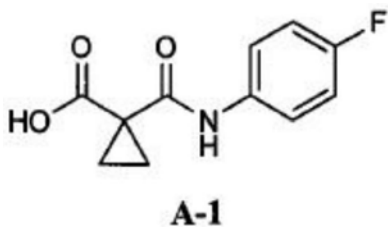
[0143] 化合物2

[0144] 该方法包括以下步骤:

[0145] (a) 将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在极性非质子溶剂中接触;

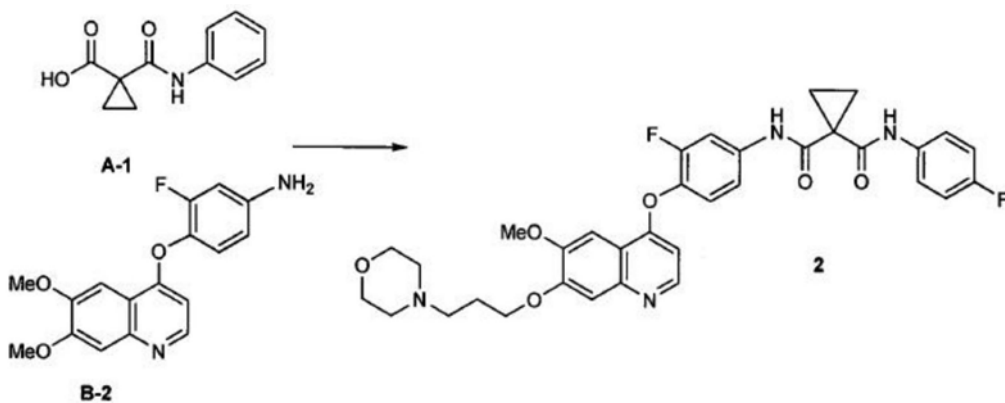
[0146] (b) 向步骤(a)的混合物添加4-氟苯胺和三乙胺以形成式A的化合物;以及

[0147]



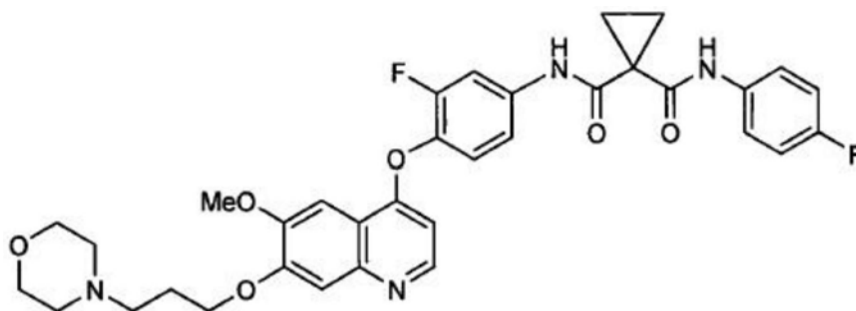
[0148] (c) 使式A-1的化合物与式B-2的胺偶联以形成化合物1。

[0149]



[0150] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备化合物1的方法:

[0151]



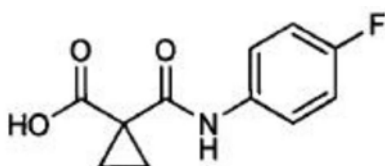
[0152] 化合物2

[0153] 该方法包括以下步骤：

[0154] (a) 将1,1-环丙烷二羧酸与亚硫酰氯在极性非质子溶剂中接触；

[0155] (b) 向步骤 (a) 的混合物添加4-氟苯胺和三乙胺以形成式A的化合物；

[0156]



A-1

[0157] (c) 用浓氢氧化钠水溶液猝灭所述混合物；

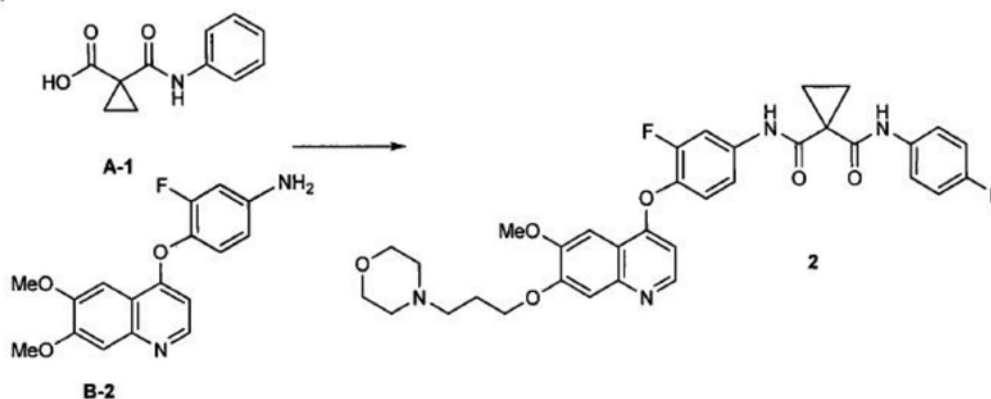
[0158] (d) 将化合物A-1萃取到稀碱水溶液中；

[0159] (e) 用HCl酸化混合物；

[0160] (f) 通过过滤而分离式A-1的化合物；以及

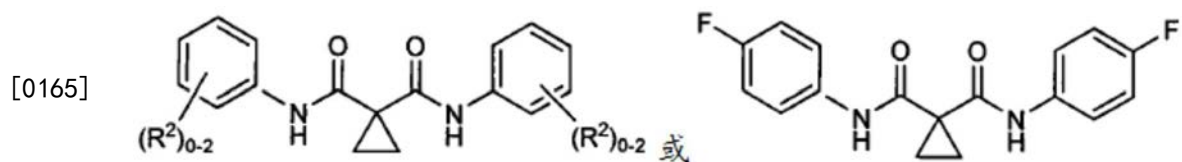
[0161] (g) 使式A-1的化合物与式B-1的胺偶联以形成化合物1。

[0162]



[0163] 如本文所述,亚硫酰氯与1,1-环丙烷二羧酸在如本文所述的极性非质子溶剂中的反应提供优于之前方法的显著优势,因为该反应不是放热反应。之前反应的变型形式(其中将SOCl₂加到1,1-环丙烷二羧酸和Et₃N在四氢呋喃中的混合物中)的放热量非常大。如本文所述的本发明的方法是值得注意的,因为在环境温度下用SOCl₂处理时羧酸通常不会转化成相应的酰氯。

[0164] 如本文所公开的本发明的方法对于单酰胺化产物化合物A优于双酰胺的形成高度选择性。



[0166] 通常,经由本文受权利要求书保护的方法形成低于5%或更通常低于1%的双酰胺,如通过过程中控制样品的HPLC分析所表明。此外,双酰胺(若存在时)通常可使用分离条件完全除去。

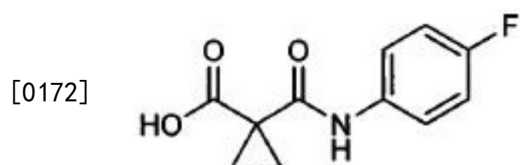
[0167] 有利的是,所述方法还大大缩短了生产一批化合物A所用的时间。目前,大规模生产化合物A的方法需要数天和通过重结晶进行的后续纯化。使用该改进的方法,预计典型的生产时间将花费一至两天,并且不需要另外的重结晶。

[0168] 实验程序

[0169] 通过方案1中的以下实施例及其描述进一步阐述本发明,这些实施例和描述不应被视为将本发明的范围或精神限制到其中所述的具体程序。本领域的技术人员将认识到,可以改变原料并且可以采用另外的步骤来产生由本发明涵盖的化合物,如通过以下实施例所示。本领域的技术人员还将认识到,可能有必要利用不同的溶剂或试剂以实现上述转化中的一些。

[0170] 除非另外指明,否则所有试剂和溶剂均具有标准商业等级并且无需进一步纯化而使用。在例如空气、氮气、氩气等下进行反应的合适氛围对本领域的技术人员将是显而易见的。

[0171] 1-(4-氟苯基氨基甲酰基)环丙烷羧酸(化合物A-1)的制备



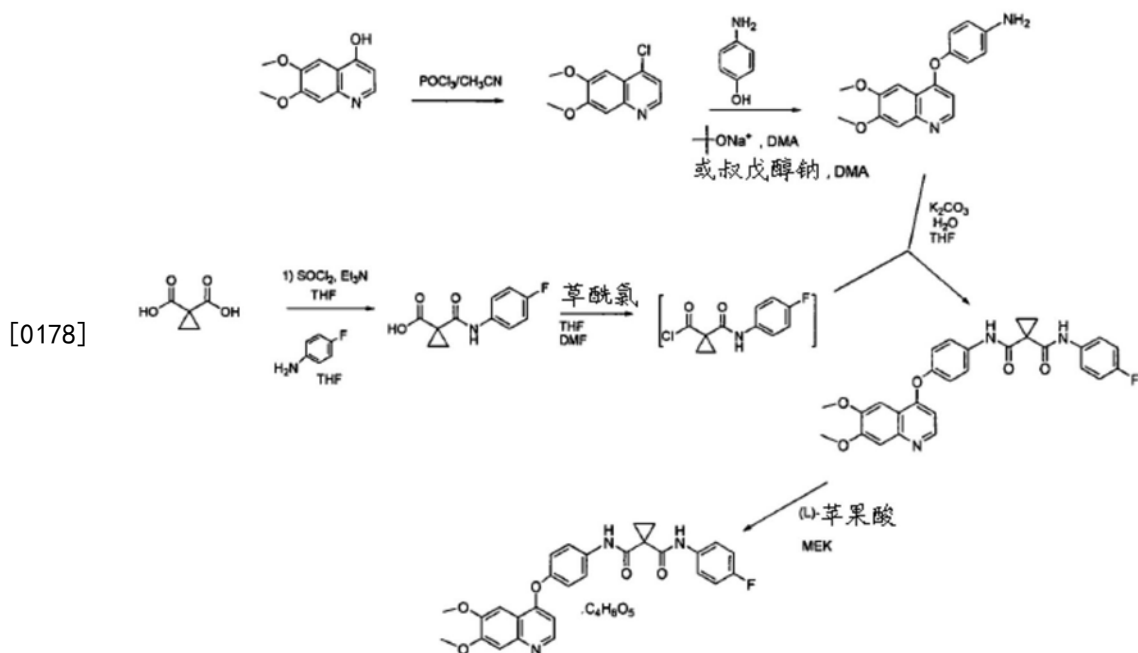
[0173] 在25℃下将起始1,1-环丙烷二羧酸用亚硫酸氯(1.05当量)在大约8体积的乙酸异丙酯中处理5小时。然后将所得的混合物用4-氟苯胺(1.1当量)和三乙胺(1.1当量)在乙酸异丙酯(2体积)中的溶液经1小时处理。将产物浆液用5N NaOH溶液(5体积)猝灭,然后丢弃水相。将有机相用0.5N NaOH溶液(10体积)处理,并将碱性萃取物用庚烷(5体积)洗涤,随后用30% HCl溶液酸化得到浆液。通过过滤而分离化合物A-1。

[0174] 使用1,1-环丙烷二羧酸作为有限试剂以1.00kg的规模制备化合物A-1,得到了1.32kg化合物A-1(77%分离收率;84%质量平衡),其中纯度为99.92%(HPLC)且测定为100.3%。

[0175] N-(4-{{[6,7-双(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基}-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(化合物1)及其(L)-苹果酸盐的制备。

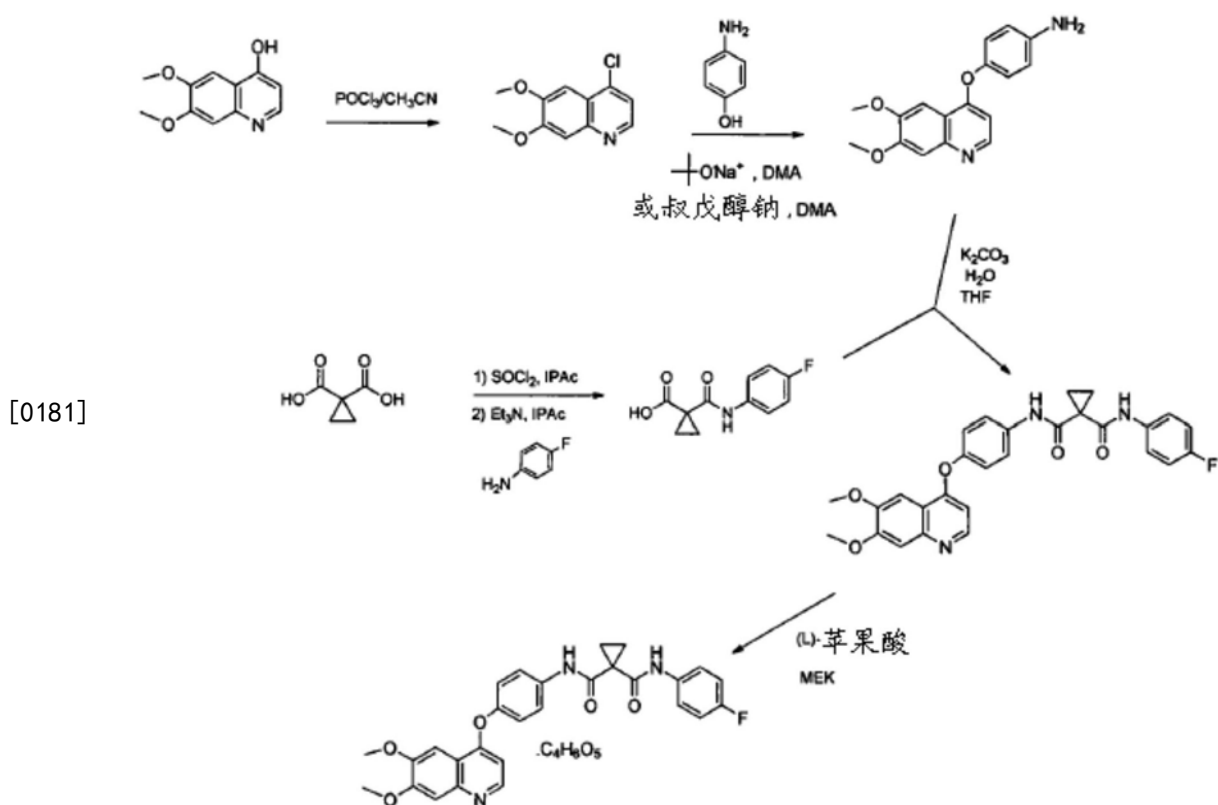
[0176] 可用于制备N-(4-{{[6,7-双(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基}-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺及其(L)-苹果酸盐的合成路线在方案1中示出。

[0177] 方案1



[0179] 可用于制备N-(4-[[6,7-双(甲基氧基)喹啉-4-基]氧基]苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺及其(L)-苹果酸盐的另一合成路线在方案2中示出。

[0180] 方案2



[0182] 4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉的制备

[0183] 向反应器中依次装入6,7-二甲氧基-喹啉-4-醇(47.0kg)和乙腈(318.8kg)。将所得的混合物加热到大约60℃,然后将三氯氧磷(POCl_3 , 130.6kg)加入。添加 POCl_3 后,将反应混合物的温度升至大约77℃。当剩余的原料低于3%时(过程中高效液相色谱[HPLC]分析),

将反应视为完成(大约13小时)。将反应混合物冷却到大约2至7℃,然后在二氯甲烷(DCM, 482.8kg)、26%NH₄OH(251.3kg)和水(900L)的冷溶液中猝灭。将所得的混合物升温至大约20至25℃,并对相进行分离。将有机相通过AW hyflo super-cel NF床(Celite;5.4kg)过滤,并将滤床用DCM(118.9kg)洗涤。将合并的有机相用盐水(282.9kg)洗涤并与水(120L)混合。对相进行分离,并将有机相通过真空蒸馏除去溶剂(大约95L残余体积)而浓缩。将DCM(686.5kg)装入容纳有有机相的反应器,并通过真空蒸馏除去溶剂(大约90L残余体积)而浓缩。然后将甲基叔丁基醚(MTBE,226.0kg)装入,并将混合物的温度调至-20至-25℃,保持2.5小时,得到固体沉淀,然后将沉淀过滤并用正庚烷(92.0kg)洗涤,接着在大约25℃和氮气下在过滤器上干燥,得到标题化合物(35.6kg)。

[0184] 4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺的制备

[0185] 在20-25℃下将溶于N,N-二甲基乙酰胺(DMA,184.3kg)的4-氨基苯酚(24.4kg)装入容纳有4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(35.3kg)、叔丁醇钠(21.4kg)和DMA(167.2kg)的反应器中。然后将该混合物加热到100-105℃维持大约13小时。如使用过程中HPLC分析(剩下的原料低于2%)所确定,在将反应视为完成后,将反应器内容物在15至20℃下冷却,然后将水(预冷,2至7℃,587L)以维持15至30℃温度的速率装入。将所得的固体沉淀过滤,用水(47L)和DMA(89.1kg)的混合物最后用水(214L)洗涤。然后将滤饼在大约25℃下在过滤器上干燥,得到粗4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺(59.4kg湿重,基于LOD计算的干重为41.6kg)。将粗4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺在四氢呋喃(THF,211.4kg)和DMA(108.8kg)的混合物中回流(大约75℃)大约1小时,然后冷却到0至5℃,并老化大约1小时,之后,将固体过滤,用THF(147.6kg)洗涤,在真空和大约25℃下在过滤器上干燥,得到4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺(34.0kg)。

[0186] 4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺的替代制备

[0187] 将4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(34.8kg)和4-氨基苯酚(30.8kg)和叔戊醇钠(1.8当量),88.7kg,35重量%的THF溶液)装入反应器,然后将N,N-二甲基乙酰胺(DMA,293.3kg)装入。然后将该混合物加热到105至115℃维持大约9小时。如使用过程中HPLC分析(剩下的原料低于2%)所确定,在将反应视为完成后,将反应器内容物在15至25℃冷却,然后经两小时的周期将水(315kg)加入,同时将温度维持在20与30℃之间。然后将反应混合物在20至25℃再搅拌一小时。通过过滤收集粗产物,并用88kg水和82.1kg DMA的混合物然后用175kg水洗涤。将产物在干燥过滤器上干燥53小时。LOD表明低于1%w/w。

[0188] 在替代程序中,使用1.6当量的叔戊醇钠,并将反应温度从110℃升至120℃。此外,将冷却温度从35℃升至40℃,并将添加水的初始温度调至35至40℃,允许放热至45℃。

[0189] 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酰氯的制备

[0190] 将草酰氯(12.6kg)加入1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酸(22.8kg)在THF(96.1kg)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF;0.23kg)的混合物中的溶液,加入速率使得物料温度不超过25℃。将该溶液无需进一步处理而用于下一步。

[0191] 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酰氯的替代制备

[0192] 向反应器中装入1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酸(35kg)、344g DMF和175kg THF。将反应混合物调至12至17℃,然后经1小时的周期向反应混合物装入19.9kg草酰氯。将反应混合物在12至17℃下保持搅拌3至8小时。将该溶液无需进一步处理而用于下

一步。

[0193] 环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺的制备

[0194] 向含有1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酰氯的得自前一步骤的溶液加入化合物4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺(23.5kg)和碳酸钾(31.9kg)在THF(245.7kg)和水(116L)中的混合物,加入速率使得物料温度不超过30℃。当反应完成时(大约20分钟),将水(653L)加入。将混合物在20至25℃下搅拌大约10小时,产生产物的沉淀。将产物通过过滤而回收,用THF(68.6kg)和水(256L)的预制溶液洗涤,然后首先在过滤器上在氮气和大约25℃下干燥,再在大约45℃和真空下干燥,得到标题化合物(41.0kg,38.1kg,基于LOD而计算)。

[0195] 环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺的替代制备

[0196] 向反应器装入4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺(35.7kg,1当量),然后将412.9kg THF装入。向反应混合物中加入48.3K₂CO₃在169kg水中的溶液。经最少两小时,将在上文1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酰氯的替代制备中所述的酰氯溶液转移到容纳有4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺的反应器中,同时将温度维持在20至30℃之间。将反应混合物在20至25℃下搅拌最少三小时。然后将反应温度调至30至25℃,并对混合物进行搅拌。停止搅拌,允许混合物的相发生分离。将下层水相移除并丢弃。向剩余的上层有机相中加入804kg水。将反应物在15至25℃下保持搅拌最少16小时。

[0197] 产物形成沉淀。将产物过滤,并用179kg水和157.9THF的混合物分两部分洗涤。将粗产物在真空下干燥至少两小时。将干燥产物吸收到285.1kg THF中。将所得的悬浮液转移到反应容器中,并进行搅拌直到悬浮液变成透明(溶解)溶液,这需要加热到30至35℃维持大约30分钟。然后向溶液中添加456kg水以及20kg SDAG-1乙醇(经两小时用甲醇变性的乙醇)。将混合物在15至25℃下搅拌至少16小时。将产物过滤,并用143kg水和126.7THF的混合物分两部分洗涤。将产物在40℃的最大温度设定点下干燥。

[0198] 在替代程序中,将酰氯形成期间的反应温度调至10至15℃。将重结晶温度从15至25℃变为45至50℃维持1小时,然后经2小时冷却到15至25℃。

[0199] 环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺XL184(L)苹果酸盐的制备

[0200] 将环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺(1-5;13.3kg)、L-苹果酸(4.96kg)、甲基乙基酮(MEK;188.6kg)和水(37.3kg)装入反应器,并将混合物加热到回流(大约74℃)维持大约2h。将反应器温度降至50至55℃,并对反应器内容物进行过滤。以类似量的1-5(13.3kg)、L-苹果酸(4.96kg)、MEK(198.6kg)和水(37.2kg)开始,将上述这些顺序步骤再重复两次。将合并的滤液在大气压下用MEK(1133.2kg)(大致残余体积711L;KF<0.5%w/w)在大约74℃下共沸干燥。将反应器内容物的温度降至20至25℃,并保持大约4小时,得到固体沉淀,对沉淀进行过滤,用MEK(448kg)洗涤,并在真空和50℃下干燥,得到标题化合物(45.5kg)。

[0201] 环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺(L),苹果酸盐的替代制备

[0202] 将环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺(47.9kg)、L-苹果酸(17.2)、658.2kg甲基乙基酮和129.1kg水(37.3kg)装入反应器,并将混合物加热到50至55℃维持大约1至3小时,然后在55至60℃下再维持4至5小时。通过1μm滤芯过滤使混合物澄清。将反应器温度调至20至25℃,并以55℃的最大夹套温度在150至200mm Hg的真空下进行真空蒸馏,达到558至731L的体积范围。

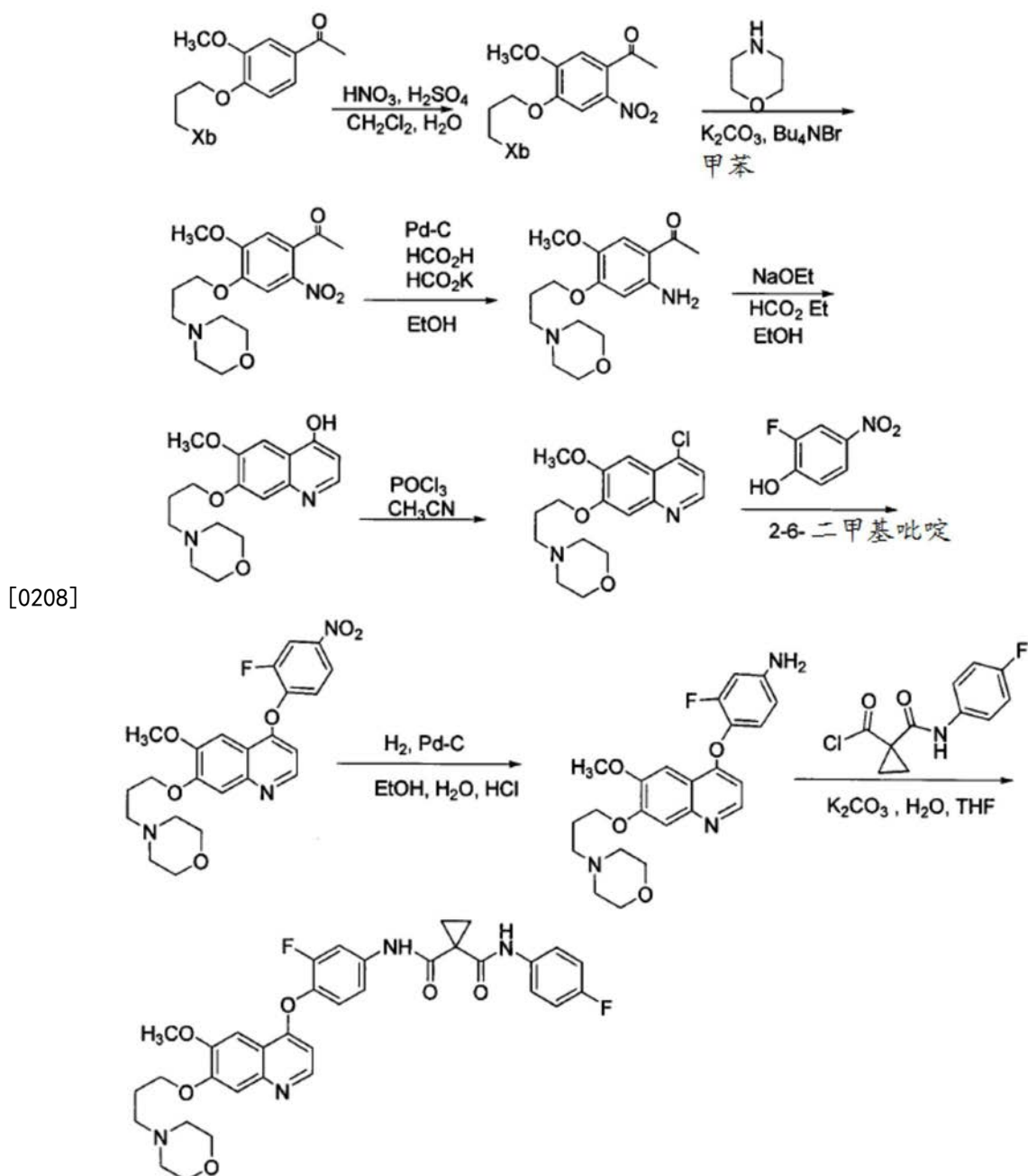
[0203] 分别装入380kg和380.2kg甲基乙基酮,再进行两次真空蒸馏。在第三次蒸馏后,通过装入159.9kg甲基乙基酮将物料体积调至18v/w的环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺,得到880L的总体积。通过调节245.7甲基乙基酮进行另外的真空蒸馏。在20至25℃下将反应混合物适度搅拌至少24小时。对产物进行过滤,并用415.1kg甲基乙基酮分三部分进行洗涤。将产物在真空下干燥,其中夹套温度设定点为45℃。

[0204] 在替代程序中,改变添加顺序,使得将溶于129.9kg水的17.7kg L-苹果酸加入甲基乙基酮(673.3kg)中的环丙烷-1,1-二羧酸[4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺(4-氟-苯基)-酰胺(48.7kg)。

[0205] 化合物2的制备

[0206] 如方案3和伴随的实验实施例中所提供制备了化合物2。

[0207] 方案3



[0209] 在方案3中,Xb为Br或Cl。对于在下文方案3的描述中所述的中间体的名称,将Xb称为卤基,其中这些中间体的该卤基团意在表示Br或Cl。

[0210] 1-[5-甲氧基-4 (3-卤丙氧基)-2硝基-苯基]-乙酮的制备

[0211] 将水(70L)装入1-[4-(3-卤丙氧基)-3-甲氧基苯基]乙酮的溶液(溴代和氯代化合物均可商购获得)。将溶液冷却到大约4℃。将浓硫酸(129.5kg)以使得物料温度不超过大约18℃的速率加入。将所得的溶液冷却到大约5℃,并将70%的硝酸(75.8kg)以使得物料温度不超过大约10℃的速率加入。将二氯甲烷、水和冰装入单独的反应器。然后将酸性反应混合物加入该混合物中。将二氯甲烷层分离,并对含水层用二氯甲烷进行反萃取。将合并的二氯甲烷层用碳酸氢钾水溶液洗涤,然后通过真空蒸馏进行浓缩。将1-丁醇加入,并通过真空蒸馏对混合物进行再次浓缩。将所得的溶液在大约20℃下搅拌,在此期间,产物形成结晶。通过过滤而收集固体,用1-丁醇洗涤,得到标题化物,将其作为溶剂湿饼而分离,并直接用于

下一步。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ7.69 (s, 1H) , 7.24 (s, 1H) ; 4.23 (m, 2H) , 3.94 (s, 3H) , 3.78 (t) -3.65 (t) (2H) , 2.51 (s, 3H) , 2.30-2.08 (m, 2H) ; LC/MS: [M(Cl) +H]⁺计算值288.1, 实测值288.0; [M(Br) +H]⁺计算值332.0、334.0, 实测值331.9、334.0。

[0212] 1-[5-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-2-硝基-苯基]-乙酮的制备

[0213] 将前一步骤中所分离的溶剂湿饼溶于甲苯。将碘化钠 (67.9kg) 和碳酸钾 (83.4kg) 的溶液加入该溶液, 然后将溴化四丁基铵 (9.92kg) 和吗啉 (83.4kg) 加入。将所得的2相混合物加热到大约85℃维持大约9小时。然后将混合物冷却到环境温度。移除有机层。将含水层用甲苯反萃取。将合并的甲苯层依次用两部分饱和硫代硫酸钠水溶液然后用两部分水洗涤。将标题化合物的所得溶液无需进一步处理而用于下一步。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ7.64 (s, 1H) , 7.22 (s, 1H) , 4.15 (t, 2H) , 3.93 (s, 3H) , 3.57 (t, 4H) , 2.52 (s, 3H) , 2.44-2.30 (m, 6H) , 1.90 (五重, 2H) ; LC/MS: [M+H]⁺计算值339.2, 实测值339.2。

[0214] 1-[2-氨基-5-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基丙氧基)-苯基]-乙酮的制备

[0215] 将得自前一步骤的溶液减压浓缩到原始体积的大约一半。将乙醇和10% Pd/C (50%水湿润的, 5.02kg) 加入; 将所得的浆液加热到大约48℃, 并添加甲酸 (22.0kg) 和甲酸钾 (37.0kg) 的水溶液。当添加完成并通过薄层色谱 (TLC) 将反应视为完成后, 将水加入以溶解副产物盐。将混合物过滤以除去不溶的催化剂。对滤液进行减压浓缩, 并将甲苯加入。通过添加碳酸钾水溶液使得混合物呈碱性 (大约10的pH)。分离甲苯层, 对含水层用甲苯进行反萃取。将合并的甲苯相经无水硫酸钠干燥。通过过滤除去干燥剂, 并将所得的溶液无需进一步处理而用于下一步。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ7.11 (s, 1H) 7.01 (br s, 2H) , 6.31 (s, 1H) , 3.97 (t, 2H) , 3.69 (s, 3H) , 3.57 (t, 4H) , 2.42 (s, 3H) , 2.44-2.30 (m, 6H) , 1.91 (五重, 2H) ; LC/MS: [M+H]⁺计算值309.2, 实测值309.1。

[0216] 6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-醇钠盐的制备

[0217] 将乙醇钠 (85.0kg) 在乙醇和甲酸乙酯 (70.0kg) 中的溶液加入得自前一步骤的溶液。将混合物升温至大约44℃保持大约3小时。将反应混合物冷却到大约25℃。将甲基叔丁基醚 (MTBE) 加入, 导致产物形成沉淀。通过过滤收集产物, 并将滤饼用MTBE洗涤, 然后在环境温度下减压干燥。将干燥的产物通过筛网研磨, 得到60.2kg标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ11.22 (br s, 1H) , 8.61 (d, 1H) , 7.55 (s, 1H) , 7.54 (s, 1H) , 7.17 (d, 1H) , 4.29 (t, 2H) , 3.99 (m, 2H) , 3.96 (s, 3H) , 3.84 (t, 2H) , 3.50 (d, 2H) , 3.30 (m, 2H) , 3.11 (m, 2H) , 2.35 (m, 2H) ; LC/MS: [M+H]⁺计算值319.2, 实测值319.1。

[0218] 4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基)-喹啉的制备

[0219] 将三氯化磷 (26.32kg) 加入加热到50至55℃的6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-醇 (5.00kg) 的乙腈溶液。当添加完成时, 将混合物加热到回流 (大约82℃), 并保持在该温度下搅拌大约18小时, 此时进行取样以进行过程中HPLC分析。当剩下的原料不超过5%时, 将反应视为完成。然后将反应混合物冷却到20至25℃并过滤以除去固体。然后将滤液浓缩得到残余物。将乙腈加入, 然后将所得的溶液浓缩得到残余物。将二氯甲烷加入残余物, 并将所得的混合物用二氯甲烷和氢氧化铵水溶液的混合物猝灭。将所得的两相混合物分离, 并将含水层用二氯甲烷反萃取。将合并的二氯甲烷溶液经无水硫酸镁干燥、过滤并浓缩得到固体。将固体在30至40℃下减压干燥, 得到标题化合物 (1.480kg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ8.61 (d, 1H) , 7.56 (d, 1H) , 7.45 (s, 1H) , 7.38 (s, 1H) , 4.21 (t, 2H) , 3.97

(s, 3H), 3.58 (m, 2H), 2.50–2.30 (m, 6H), 1.97 (五重, 2H); LC/MS: $[M+H]^+$ 计算值 458.2, 实测值 458.0。

[02220] 4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉的制备将4-氯-6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基)-喹啉(2.005kg, 5.95mol)和2-氟-4-硝基苯酚(1.169kg, 7.44mol)在2,6-二甲基吡啶中的溶液在搅拌下加热到140至145℃, 维持大约2小时, 此时进行取样以进行过程中HPLC分析。当剩下的原料低于5%时, 将反应视为完成。然后将反应混合物冷却到大约75℃, 并将水加入。将碳酸钾加入混合物, 然后在环境温度下搅拌过夜。通过过滤而收集沉淀出来的固体, 用碳酸钾水溶液洗涤, 并在55至60℃下减压干燥, 得到标题化合物(1.7kg)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (t, 4H), 2.44 (t, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.96 (m, 2H)。LC/MS: $[M+H]^+$ 计算值 337.1、339.1, 实测值 337.0、339.0。

[02221] 3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯胺的制备

[02222] 将容纳有溶于含浓盐酸(1.5L)的乙醇与水混合物中的4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉(2.5kg)和10%Pd/C(50%水湿润的, 250g)的反应器用氢气(大约40psi)加压。将混合物在环境温度下搅拌。如通过过程中HPLC分析所表明, 当反应完成时(通常2小时), 将氢气排空, 并用氩气使反应器呈惰性。将反应混合物通过Celite®床过滤以除去催化剂。将碳酸钾加入滤液, 直到溶液的pH为大约10。将所得的悬浮液在20至25℃下搅拌大约1小时。通过过滤而收集固体, 用水洗涤, 并在50至60℃下减压干燥, 得到标题化合物(1.164kg)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.45 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 5.51 (br. s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 2.47 (t, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.98 (m, 2H)。LC/MS: $[M+H]^+$ 计算值 428.2, 实测值 428.1。

[02223] 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酰氯的制备

[02224] 将草酰氯(291mL)缓缓加入1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酸在THF中的冷却(大约5℃)溶液, 加入速率使得物料温度不超过10℃。当添加完成时, 允许物料升温至环境温度, 并在搅拌下保持大约2小时, 此时过程中HPLC分析表明反应完成。将该溶液无需进一步处理而用于下一步。

[02225] 环丙烷-1,1-二羧酸{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氨基]苯基}-酰胺-(4-氟苯基)-酰胺的制备

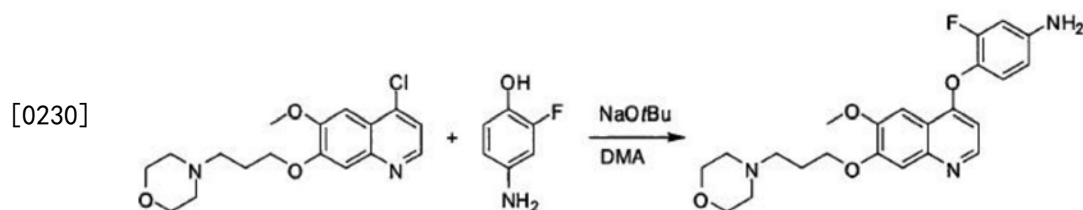
[02226] 将得自前一步骤的溶液加入3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯胺(1160kg)和碳酸钾(412.25g)在THF和水中的混合物, 加入速率使得将物料温度维持在大约15至21℃下。当添加完成时, 允许物料升温至环境温度, 并在搅拌下保持大约1小时, 此时过程中HPLC分析表明反应完成。将碳酸钾水溶液和乙酸异丙酯加入物料。对所得的两相混合物进行搅拌, 然后允许相发生分离。将水相用乙酸异丙酯反萃取。将合并的乙酸异丙酯层用水然后用氯化钠水溶液洗涤, 再与硫酸镁和活性炭的混合物形成浆液。将浆液经Celite®过滤, 并在大约30℃和真空下对滤液进行浓缩, 得到标题化合物, 将其无需进一步处理而用于下一步。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.41 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 2.47 (t, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.47 (m, 4H)。

LC/MS: $[M+H]^+$ 计算值633.2, 实测值633.1。

[0227] 环丙烷-1,1-二羧酸{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氨基]苯基}-酰胺(4-氟苯基)-酰胺的二磷酸盐的制备

[0228] 将得自前一步骤的环丙烷-1,1-二羧酸{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氨基]苯基}-酰胺-(4-氟苯基)-酰胺溶于丙酮和水。将磷酸(85%, 372.48g)以使得物料温度不超过30℃的速率加入。在搅拌下将物料在大约15至30℃下维持1小时,在此期间产物形成沉淀。通过过滤而收集固体,用丙酮洗涤,并在大约60℃下真空干燥,得到标题化合物(1.533kg)。标题化合物具有小于50nM的c-Met IC_{50} 值。二磷酸盐未在方案3中示出。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): (二磷酸盐) δ 10.41 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.6 (br s, 6H), 4.24 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (bs, 4H), 2.73 (bs, 6H), 2.09 (t, 2H), 1.48 (d, 4H)。

[0229] 用于直接偶联的程序



[0231] 将固体叔丁醇钠(1.20g; 12.5mmol)加入氯喹啉(3.37g; 10mmol)在二甲基乙酰胺(35mL)中的悬浮液,然后将固体2-氟-4-羟基苯胺加入。将深绿色反应混合物在95至100℃加热18小时。HPLC分析表明大约18%的原料剩余以及大约79%的产物。将反应混合物冷却到50℃以下,将另外的叔丁醇钠(300mg; 3.125mmol)和苯胺(300mg; 2.36mmol)加入,并恢复在95至100℃下的加热。18小时后的HPLC分析揭露出剩余的原料低于3%。将反应物冷却到30℃以下,并将冰水(50mL)加入,同时将温度维持在30℃以下。在室温下搅拌1小时后,通过过滤收集产物,用水(2x10mL)洗涤,并在过滤漏斗上真空干燥,得到4.11g作为棕褐色固体的偶联产物(96%收率; 89%, 针对水含量进行修正)。 1H NMR和MS: 与产物一致; 97.8% LCAP; KF表明水含量为大约7重量%)。

[0232] 化合物2水合物形式的制备

[0233] 通过向250mL烧杯中加入4.9614g化合物1和50mL正丙醇制备了化合物2的水合物。将悬浮液在经由磁力搅拌棒以200rpm搅拌下加热到90℃。2小时后,固体完全溶于琥珀色溶液。在1小时和2小时时间点时,将10mL正丙醇加入以考虑蒸发作用并使溶液体积回到50mL。将溶液通过1.6 μ m玻璃纤维过滤器热滤。然后让溶液在烧杯中干燥过夜得到粉末,将其再次溶于150mL丙酮和水的1:1混合物,在盖上铝箔以防止蒸发的情况下形成浆液过夜(16小时)。将形成浆液的固体通过真空过滤进行收集。回收的最终重量为3.7324g (75%收率)。将该物料在环境温度下储存数天,然后进行分析。

[0234] 使用标准程序进行了卡尔费休水分测定。通过配备703Ti搅拌器的Brinkmann KF1V4 Metrohm 756库仑计并使用Hydranal Coulomat AG试剂测量了水含量。将样品作为固体引入容器。每次滴定使用大约30-35mg样品。对实施例1.1.2中制备的晶体化合物(I)的样品一式两份地进行了测量,并发现平均含水量为2.5%w/w,各重复样的一致程度在0.1%内。

[0235] 使用标准程序进行了重力蒸气吸附 (GVS) 研究。将样品在运行DVSCFR软件的动态蒸汽吸附分析仪 (Surface Measurement Systems) 上运行。样品大小通常为10mg。如下所述进行了水分等温吸附与解吸实验。在25℃进行的标准等温实验为两循环运行,以40%RH (相对湿度) 开始,将湿度增加至90%RH,将湿度降至0%RH,将湿度再次增加至90%RH,最后将湿度以10%RH的间隔降至0%RH。在实施例1.1.1中制备的晶体化合物1在25℃和90%湿度下显示出2.5%的重量增加。GVS吸附和解吸曲线证明了该水合物表现为同晶去溶剂化物 (Stephenson, G. A.; Groleau, E. G.; Kleeman, R. L.; Xu, W.; Riggsbee, D. R. J. Pharm. Sci. 1998, 87, 536-42)。

[0236] 使用PANalytical X'Pert Pro衍射仪采集了上文制备的化合物1晶体水合物的X射线粉末衍射图案。将样品轻轻地平放在零背景硅惰性样品托盘上。将2°至50°的连续2θ扫描范围与CuKα辐射源以及40kV和45mA的发生器功率一起使用。使用0.017度/步的2θ步长,步进时间为40.7秒。将样品以30rpm旋转。实验在室温和环境湿度下进行。整个内容以引用方式并入本文的W0 2011/112896显示了N-[3-氟-4-({6-(甲氧基)-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺晶体水合物的XRPD图案。在XRPD图案中鉴定出了在实验 $2\theta \pm 0.1^\circ 2\theta$ 下的以下峰:6.6、9.0、10.2、12.0、12.2、13.1、13.3、14.6、15.6、16.2、17.0、17.1、17.4、18.2、18.4、18.7、20.0、20.3、20.8、21.7、22.1、23.1、23.4、23.8、24.2、24.5、25.0。仅给出低于 $25^\circ 2\theta$ 的峰,因为这些峰对于晶体药物形式的鉴定通常是优选的。峰的完整列表或其子集可足以表征化合物1的水合物。

[0237] 使用TA Instruments Q2000差示扫描量热仪采集了DSC热谱图。直接称出2.1500mg的化合物1晶体水合物的样品质量,加到铝制DSC盘中。手动施加压力将盘密封,并将盘的各部分推到一起 (也称为松散的盖子构造)。将温度以10℃/分钟从25℃升至225℃。对于熔化吸热,测得了137.4℃的峰值熔融温度和44.2J/g的热流。在熔化事件后,无水形式发生了重结晶,其随后在194.1℃下熔化。

[0238] 使用TA Instruments Q500热重量分析仪采集了TGA热谱图。将样品盘去皮重,然后将9.9760毫克化合物(I)晶体水合物置于盘中。将温度以10℃/分钟从25℃升至300℃。在高达160℃时观察到了2.97%的重量损失,而在超过200℃时因分解产生了另外的重量损失。

[0239] 具有不同水合状态的化合物2晶体水合物的制备。

[0240] 从上文制备的晶体水合物物料获取150mg等分试样,并置于10mL螺旋盖小瓶中。取下小瓶盖,将这些等分试样各自储存在具有干燥剂 (Dri-Rite®, 硅酸三钙, RH 2-3%)、饱和溴化锂 (6%RH)、饱和氯化锂 (11%RH)、饱和氯化镁 (33%RH) 和饱和氯化钠 (75%RH) 的腔室中。2周后取出样品,立即用盖子密封以进行分析和表征。

[0241] 出于清楚和便于理解的目的,以阐释和举例的方式相当详细地描述了上述公开。本发明已参照多种具体和优选实施方案及技术进行了描述。然而,应当理解,在处于本发明的精神和范围内的同时,可做出许多变型和修改。对本领域的技术人员将显而易见的是,可在所附权利要求书的范围内实践这些变化和修改。因此,应当理解,以上描述旨在为示例性的而非限制性的。因而,不应根据以上描述来确定本发明的范围,而应根据以下所附权利要求书以及此权利要求书的等效物的整个范围来确定本发明的范围。