



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I833800 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：108132518

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/11

世界智慧財產權組織

PCT/CN2018/104941

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

大陸商和記黃埔醫藥 (上海) 有限公司 (中國大陸) HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (CN)

中國大陸

(72)發明人：土納 安德魯 羅伊 TURNER, ANDREW ROY (GB)；土納 安德魯 蒂莫西 TURNER, ANDREW TIMOTHY (GB)；霍韋爾 加雷思 保羅 HOWELL, GARETH PAUL (GB)；蓋爾 麥爾坎 艾倫 洋恩 GALL, MALCOLM ALLAN YOUNG (GB)；穆禾蘭道 凱西 雷曼德 MULHOLLAND, KEITH RAYMOND (GB)；阿德林頓 尼爾 凱西 ADLINGTON, NEIL KEITH (GB)；田 震平 TIAN, ZHENGPING (US)；劉 柏 LIU, BO (CA)；龔奇松 GONG, QISUN (CN)；游瑋 YU, WEI (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 102906092A1

審查人員：謝敏哲

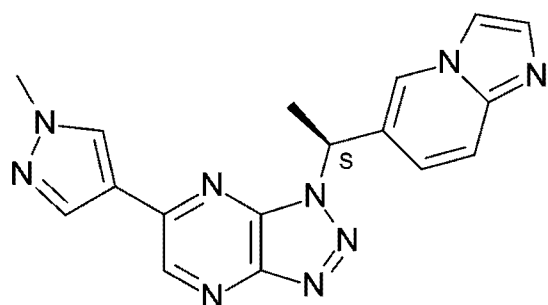
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：5 共 48 頁

(54)名稱

用於製造 3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪的改進方法及其多晶型形式

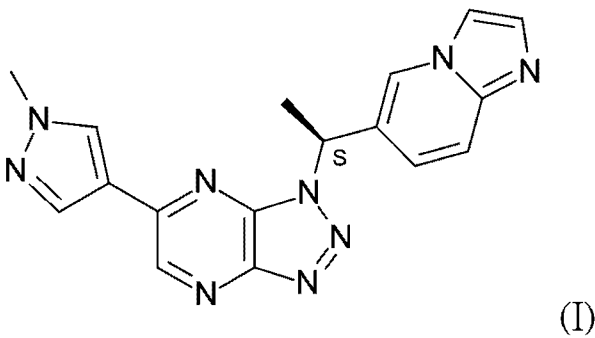
(57)摘要

本說明書總體上涉及一種用於製造 3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪(I)或其藥學上可接受的鹽的改進方法；其多晶型形式；以及在製造此類化合物及其鹽中有用的中間體。

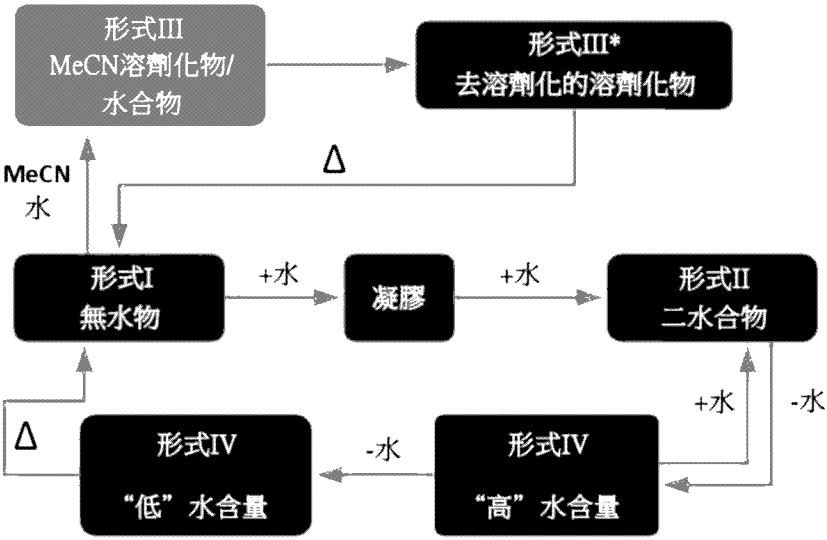


(I)

This specification generally relates to an improved method for the manufacture of 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylethyl]-5-(1-methylpyrazol-4-yl)triazolo[4,5-b]pyrazine (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof; polymorphic forms thereof; and intermediates useful in the manufacture of such compounds and salts thereof.

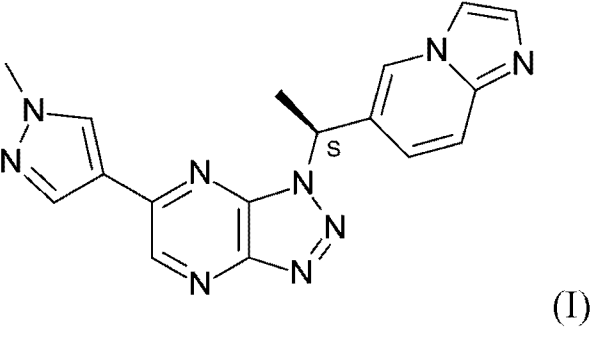


指定代表圖：



【圖 5】

特徵化學式：





公告本

I833800

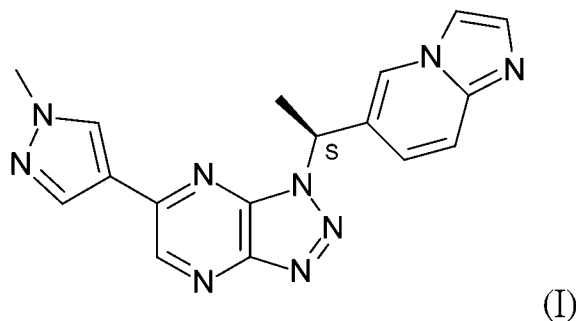
【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於製造3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪的改進方法及其多晶型形式

【英文發明名稱】 Improved Method for the Manufacture of 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylethyl]-5-(1-methylpyrazol-4-yl)triazolo[4,5-b]pyrazine and polymorphic forms thereof

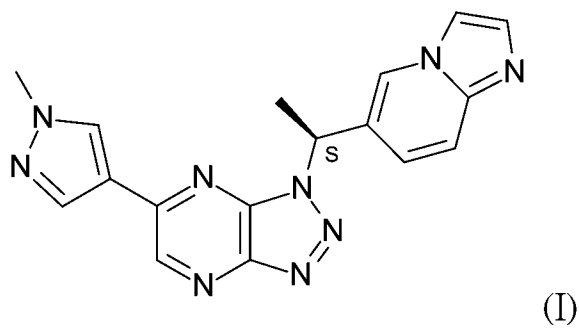
【中文】

本說明書總體上涉及一種用於製造 3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪 (I)或其藥學上可接受的鹽的改進方法；其多晶型形式；以及在製造此類化合物及其鹽中有用的中間體。



【英文】

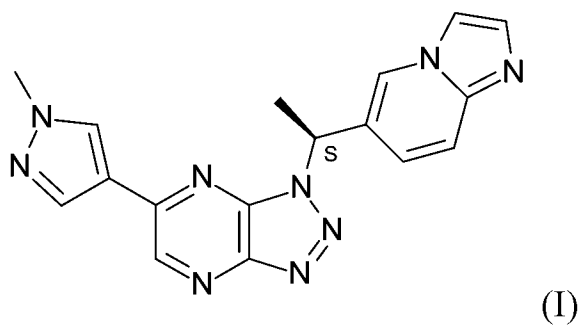
This specification generally relates to an improved method for the manufacture of 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylethyl]-5-(1-methylpyrazol-4-yl)triazolo[4,5-b]pyrazine (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof; polymorphic forms thereof; and intermediates useful in the manufacture of such compounds and salts thereof.



【指定代表圖】 圖5

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於製造3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪的改進方法及其多晶型形式

【英文發明名稱】 Improved Method for the Manufacture of 3-[(1S)-1-imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylethyl]-5-(1-methylpyrazol-4-yl)triazolo[4,5-b]pyrazine and polymorphic forms thereof

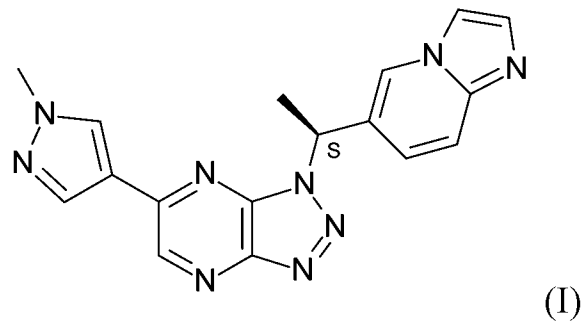
【技術領域】

【0001】 本說明書涉及一種用於製造3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪、或其藥學上可接受的鹽的改進方法；其多晶型形式；以及在製造此類化合物及其鹽中有用的中間體。

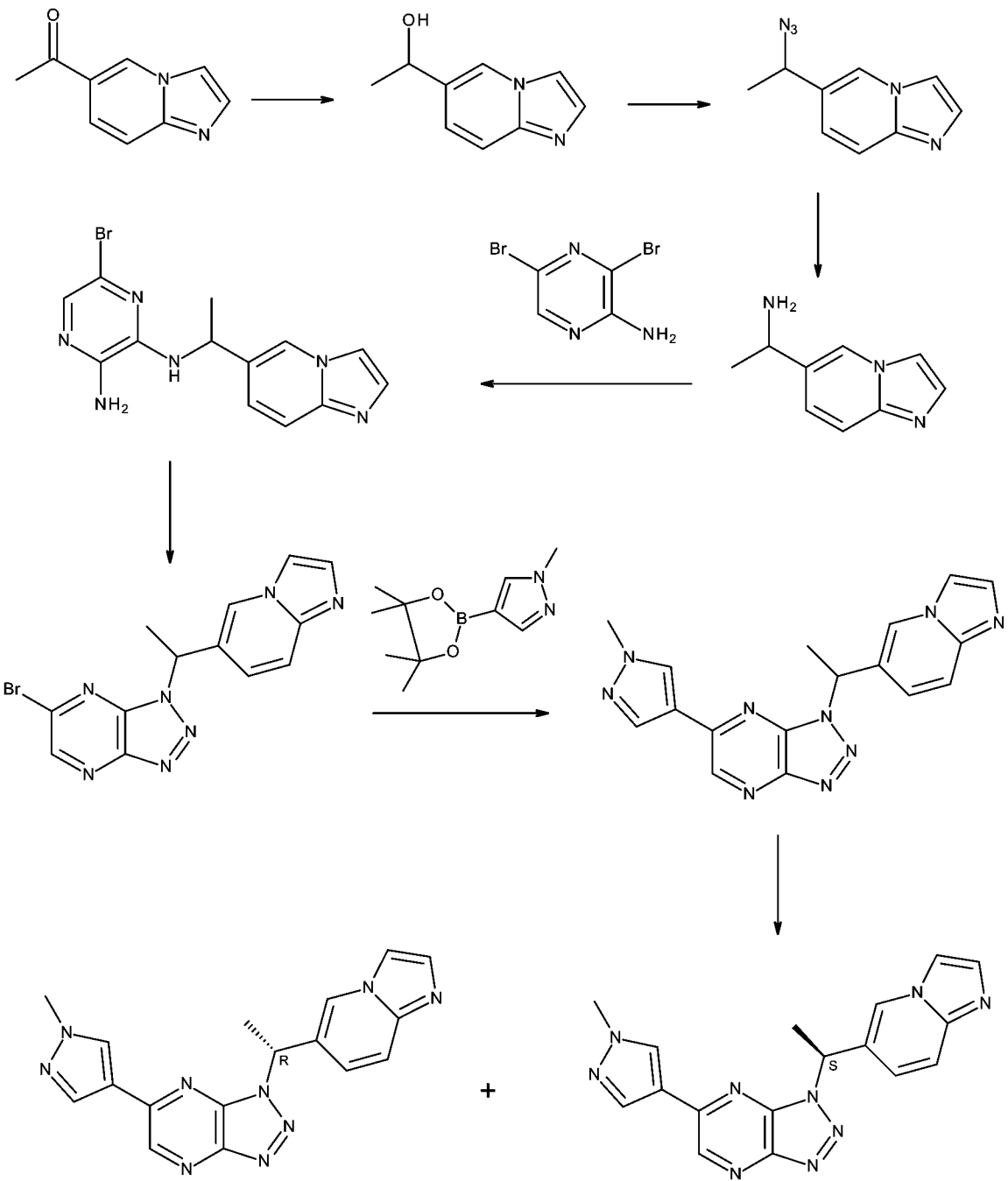
【先前技術】

【0002】 3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪（也稱為「沃利替尼（Savolitinib）」、「AZD6094」、「HMPL-504」、或「volitinib（沃利替尼）」）係有效且選擇性的小分子c-Met激酶抑制劑（Jia H. 等人, *J. Med. Chem. [藥物化學期刊]* **2014**; 57; 7577），所述抑制劑目前被作為用於患有非小細胞肺癌的患者（結合奧斯替尼（Oxnard GR, Ramalingam SS, Ahn M-J等人, *J Clin Oncol [臨床腫瘤學期刊]* 33, 2015（增刊；摘要2509））以及用於患有晚期或轉移性乳頭狀腎細胞癌（PRCC）的患者的靶向療法被研究。

【0003】 沃利替尼描述於WO 2011079804中，其內容藉由引用結合在此。沃利替尼具有以下結構：



WO 2011079804 描述了從1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙酮開始的沃利替尼的7步合成。合成路線總結在下面的方案1中。



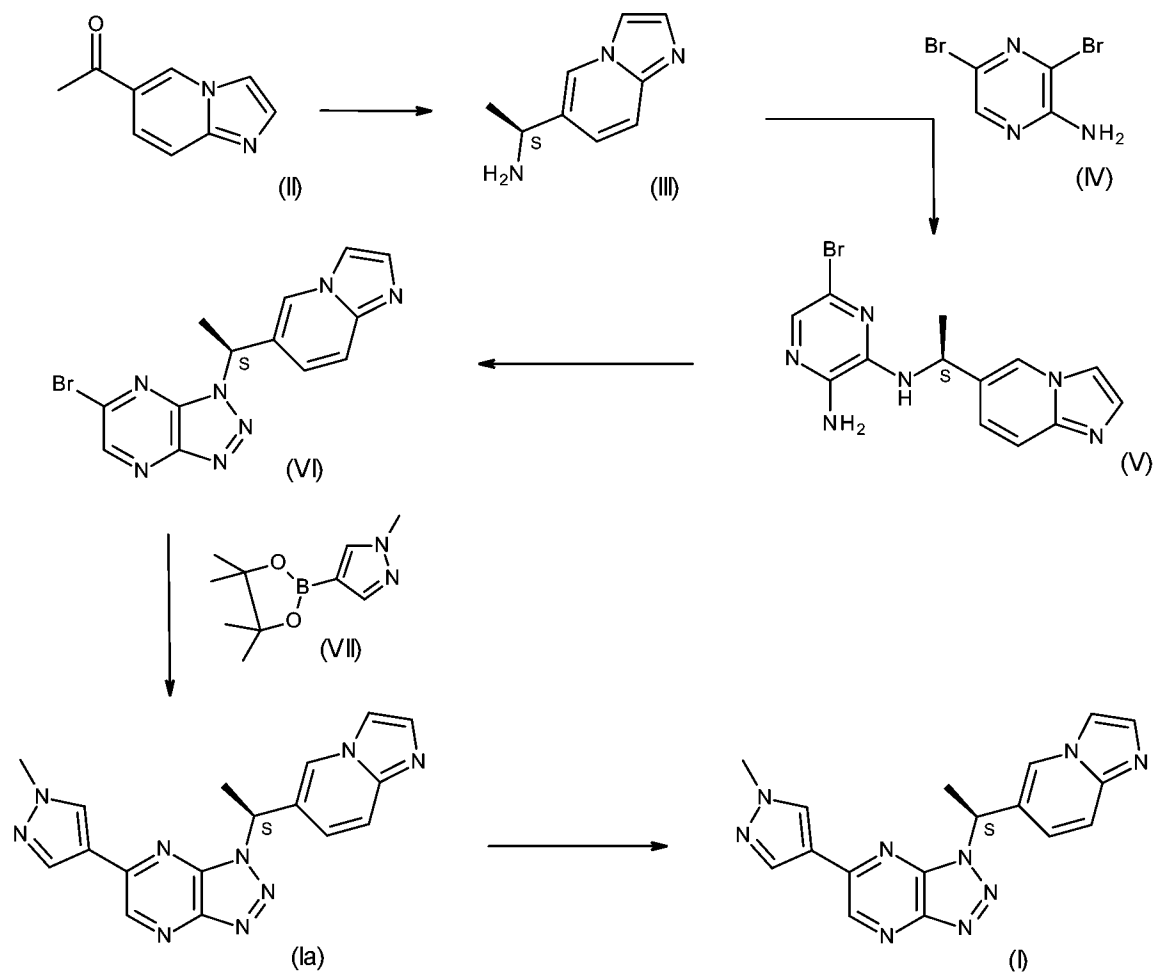
方案1

【0004】 儘管提供了用於生產沃利替尼的可靠方法，但是方案1中示出的合成路線具有很多缺點，最顯著的是以下事實：最終步驟包括將3-[1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡咯-3-基)三唑并[4,5-b]吡嗪手性拆分成其*R*和*S*鏡像物，導致在整個合成期間產生的材料的約50%的損失。此時的手性拆分效率

低並且會在工業規模上產生大量化學廢物，這係不希望的。此外，此合成路線不提供很多用於純化的受控的分離點（該分離點對於工業規模製造來說將是希望的）並且還需要5-溴-3-(1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基)三唑并[4,5-b]吡嗪的層析純化（該層析純化在工業規模上將是不現實的）。

【0005】 總之，雖然方案1中所示的合成路線提供了用於生產沃利替尼的手段，但顯然存在對於將更適用於此化合物的工業規模生產的穩健方法的需要。

【0006】 結果，已經開發出用於沃利替尼的改進的合成方法，該合成方法克服了上述缺點。此改進方法的總結示於下面的方案2中。

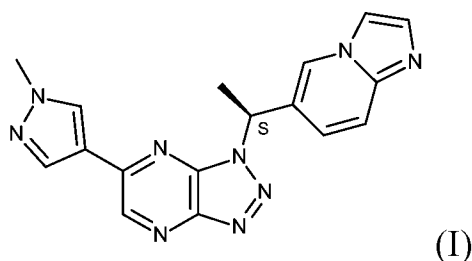


方案2

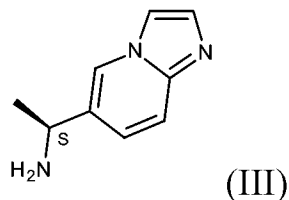
【0007】 與方案1中所示的合成路線相比，該改進方法不僅更短（從1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙酮的5步而不是7步）並且因此更高效，而且具有以下優點：在第一步驟引入手性中心，產生手性中間體化合物 (III)（其然後在整個合成過程中攜帶），因此避免對最終產物的不經濟的手性拆分的需要。此外，該路線使得中間體 (III) 和 (IV) 能夠容易分離和純化而無需層析法。

【發明內容】

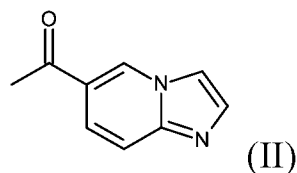
【0008】 簡而言之，本說明書描述了一種用於製備沃利替尼 (I) 之方法



該方法包括：製備 (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III)，

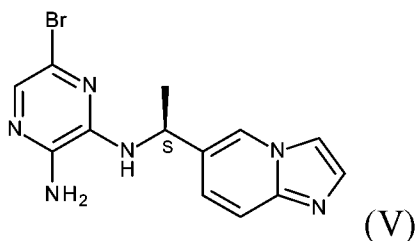


或其藥學上可接受的鹽，該製備包括以下步驟：(i) 1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙酮 (II) 之酶促不對稱轉胺，



在酶、酶輔因子以及胺源的存在下；以及 (ii) (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III)、或其藥學上可接受的鹽的分離。

【0009】 本說明書還描述了一種用於製備沃利替尼的方法，該方法包括：
製備5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V)，

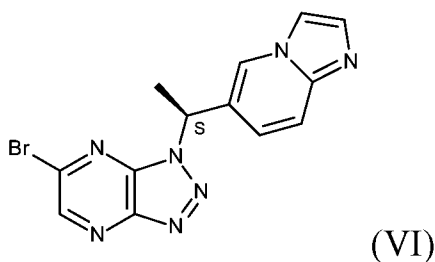


該製備包括以下步驟：(iii) 用中和劑中和 (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 之藥學上可接受的鹽；隨後是 (iv) (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 與3,5-二溴吡嗪-2-胺 (IV) 之反應，



在有機鹼的存在下；以及分離5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V)。

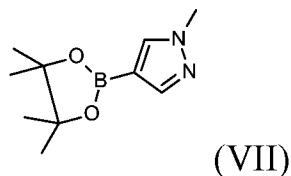
【0010】 本說明書還描述了一種用於製備沃利替尼的方法，該方法包括：
製備5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI)，



或其藥學上可接受的鹽，該製備包括以下步驟：(v) 在亞硝酸鈉的存在下，在酸性條件下，在水性系統中5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V) 之環化；以及 (vi) 分離5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI) 或其藥學上可接受的鹽。

【0011】 本說明書還描述了一種用於製備沃利替尼 (I) 之方法，該方法包括以下步驟：(vii) 5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪

(VI) 或其藥學上可接受的鹽與1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑 (VII) 之反應



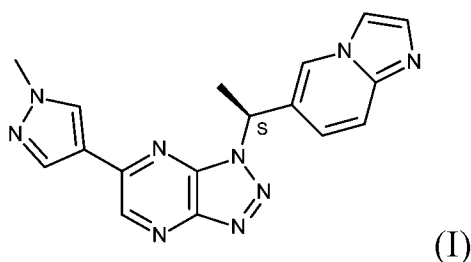
在鈀催化劑和合適的鹼的存在下；

(viii) 用鈀清除劑處理粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪；

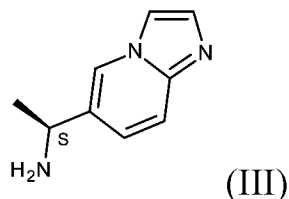
(ix) 在共沸蒸餾之後分離粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪；以及

(x) 分離沃利替尼。

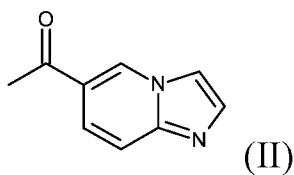
【0012】 本說明書還描述了一種用於製備沃利替尼 (I) 之方法



該方法包括：製備 (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III)，

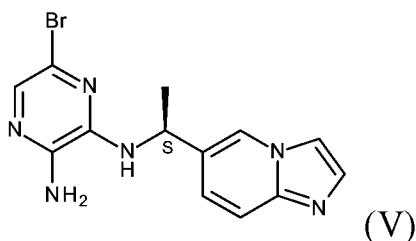


或其藥學上可接受的鹽，該製備包括以下步驟：(i) 1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙酮 (II)的酶促不對稱轉胺，



在酶、酶輔因子以及胺源的存在下；以及 (ii) 分離(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III)、或其藥學上可接受的鹽；

其中該方法另外包括：製備5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V)，

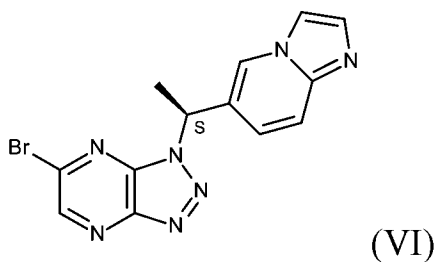


該製備包括以下步驟：(iii) 用中和劑中和 (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 之藥學上可接受的鹽；隨後是 (iv) (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 與3,5-二溴吡嗪-2-胺 (IV) 之反應，



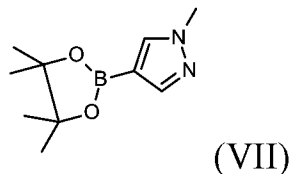
在有機鹼的存在下；以及分離5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V)；

其中該方法另外包括：製備5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI)，



或其藥學上可接受的鹽，該製備包括以下步驟：(v) 在亞硝酸鈉的存在下，在酸性條件下，在水性系統中5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V) 之環化；以及 (vi) 分離5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI) 或其藥學上可接受的鹽；

其中該方法另外包括：製備沃利替尼 (I)，該製備包括以下步驟：(vii) 5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI) 或其藥學上可接受的鹽與1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷 (dioxaborolan) -2-基) 吡唑 (VII) 之反應



在鈹催化劑和合適的鹼的存在下；

(viii) 用鈹清除劑處理粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪；

(ix) 在共沸蒸餾之後分離粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪；以及

(x) 分離沃利替尼。

【0013】 本說明書還描述了(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III)、或其藥學上可接受的鹽。

【0014】 本說明書還描述了(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 之藥學上可接受的鹽。

【0015】 本說明書還描述了(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 之鹽酸鹽。

【0016】 本說明書還描述了(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 之二鹽酸鹽。

【0017】 沃利替尼展現出結晶特性，並且此處描述了四種晶型：形式I、形式II、形式III和形式IV。

【圖式簡單說明】

【0018】 [圖1]：沃利替尼形式I固體之XRPD圖。

【0019】 [圖2]：沃利替尼形式II固體之XRPD圖。

【0020】 [圖3]：沃利替尼形式III固體之XRPD圖。

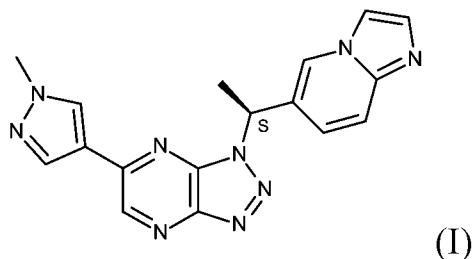
【0021】 [圖4]：沃利替尼形式IV固體之XRPD圖。

【0022】 [圖5]：由於溫度和水活性 (a_w) 之沃利替尼多晶型形式互變

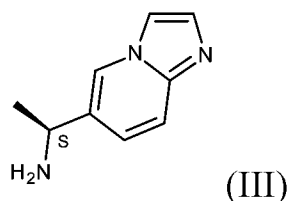
【實施方式】

【0023】 許多實施方式在整個說明書中詳細描述並且對於本領域技術讀者將是顯而易見的。本發明不應被解釋為限於任何特定的實施方式。

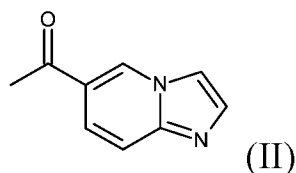
在實施方式中提供了一種用於製備沃利替尼 (I) 之方法



該方法包括：製備 (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III)，



或其藥學上可接受的鹽，該製備包括以下步驟：(i) 1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙酮 (II) 之酶促不對稱轉胺，



在酶、酶輔因子以及胺源的存在下；以及 (ii) (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III)、或其藥學上可接受的鹽的分離。

【0024】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，該酶係胺轉胺酶。

【0025】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，該酶係ATA-436。

【0026】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，該酶輔因子係吡哆醛磷酸鹽。

【0027】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，該胺源選自異丙胺鹽酸鹽、S- α 甲基苄胺、1,4-二胺基丁烷和1,5-二胺基戊烷。

【0028】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，該胺源係烷基胺。

【0029】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，該胺源係異丙胺鹽酸鹽。

【0030】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，存在緩衝劑。

【0031】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，存在pH10緩衝劑。

【0032】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，存在四硼酸鈉緩衝劑（pH10）。

【0033】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，該酶係ATA-436，該酶輔因子係吡哆醛磷酸鹽並且該胺源係異丙胺鹽酸鹽。

【0034】 在實施方式中，在步驟 (i) 中，該酶係ATA-436，該酶輔因子係吡哆醛磷酸鹽，該胺源係異丙胺鹽酸鹽並且存在四硼酸鈉緩衝劑（pH10）。

【0035】 在實施方式中，步驟 (i) 在升高的溫度下進行。

【0036】 在實施方式中，步驟 (i) 在44°C-54°C下進行。

【0037】 在實施方式中，步驟 (i) 在49°C下進行。

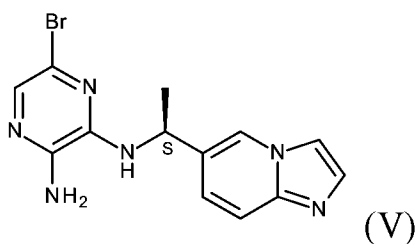
【0038】 在實施方式中，在步驟 (ii) 中，(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺作為藥學上可接受的鹽與醇溶劑分離。

【0039】 在實施方式中，在步驟 (ii) 中，(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺作為鹽酸鹽與醇溶劑分離。

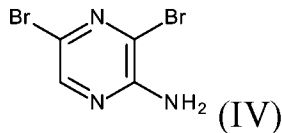
【0040】 在實施方式中，在步驟 (ii) 中，(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺作為鹽酸鹽與正丁醇分離。

【0041】 在實施方式中，在步驟 (ii) 中，(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺作為二鹽酸鹽與正丁醇分離。

【0042】 在實施方式中，還提供了一種用於製備沃利替尼的方法，該方法包括：製備5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V)，



該製備包括以下步驟：(iii) 用中和劑中和 (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 之藥學上可接受的鹽；隨後是 (iv) (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 與3,5-二溴吡嗪-2-胺 (IV) 之反應，



在有機鹼的存在下；以及分離5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V)。

【0043】 在實施方式中，在步驟 (iii) 中，(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 作為鹽酸鹽存在。

【0044】 在實施方式中，在步驟 (iii) 中，(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 作為二鹽酸鹽存在。

【0045】 在實施方式中，在步驟 (iii) 中，中和劑選自氨；固體負載鹼；氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化銻、氫氧化鎂或氫氧化鈣；以及醇化鈉、醇化鉀、醇化鋰、醇化銻、醇化鎂或醇化鈣。

【0046】在實施方式中，在步驟 (iii) 中，中和劑選自氨，Amberlite® IRA-67，氫氧化鈉，甲醇鈉，乙醇鈉和異丙醇鈉。

【0047】在實施方式中，步驟 (iii) 在合適的溶劑中進行，該溶劑選自二氯甲烷、甲醇、乙醇、異丙醇和N-甲基-2-吡咯啉酮。

【0048】在實施方式中，步驟 (iii) 在甲醇、乙醇、異丙醇或N-甲基-2-吡咯啉酮中進行，並且中和劑選自固體負載鹼、氫氧化鈉和醇化鈉。

【0049】在實施方式中，步驟 (iii) 在二氯甲烷中進行並且中和劑係氨。

【0050】在實施方式中，在步驟 (iv) 中，有機鹼選自三乙基胺、2,6-二-三級丁基吡啶、1,5-二氮雜二環(4.3.0)壬-5-烯、1,8-二氮雜二環十一碳-7-烯、二環己基甲基胺和N,N-二異丙基乙基胺。

【0051】在實施方式中，在步驟 (iv) 中，該有機鹼係N,N-二異丙基乙基胺。

【0052】在實施方式中，步驟 (iv) 在合適的溶劑中進行，該溶劑選自異戊醇和N-甲基-2-吡咯啉酮。

【0053】在實施方式中，步驟 (iv) 在合適的溶劑中進行，該溶劑選自異戊醇和N-甲基-2-吡咯啉酮，並且該有機鹼係N,N-二異丙基乙基胺。

【0054】在實施方式中，步驟 (iv) 在N-甲基-2-吡咯啉酮中進行並且該有機鹼係N,N-二異丙基乙基胺。

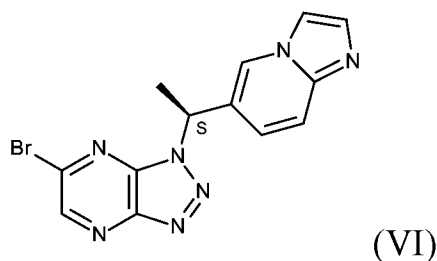
【0055】在實施方式中，在不進行步驟 (iii) 之情況下進行步驟 (iv)。

【0056】在實施方式中，步驟 (iv) 在升高的溫度下進行。

【0057】在實施方式中，步驟 (iv) 在115°C-125°C下進行。

【0058】在實施方式中，步驟 (iv) 在120°C下進行。

【0059】在實施方式中，還提供了一種用於製備沃利替尼的方法，該方法包括：製備5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI)，



或其藥學上可接受的鹽，該製備包括以下步驟：(v) 在亞硝酸鈉的存在下，在酸性條件下，在水性系統中5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V) 之環化；以及 (vi) 分離5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI)、或其藥學上可接受的鹽。

【0060】 在實施方式中，在步驟 (v) 中，酸性條件包括在乙酸或鹽酸的存在下在甲苯和水的混合物中進行反應。

【0061】 在實施方式中，在步驟 (v) 中，酸性條件包括在乙酸或鹽酸的存在下在2-甲基四氫呋喃和水的混合物中進行反應。

【0062】 在實施方式中，在步驟 (v) 中，酸性條件包括在乙酸和水的混合物中進行反應。

【0063】 在實施方式中，步驟 (v) 在降低的溫度下進行。

【0064】 在實施方式中，步驟 (v) 在0°C-5°C下進行。

【0065】 在實施方式中，步驟 (i) 在3°C-5°C下進行。

【0066】 在實施方式中，步驟 (v) 在5°C下進行。

【0067】 在實施方式中，在步驟 (vi) 中，5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI) 作為藥學上可接受的鹽形式與有機溶劑分離。

【0068】 在實施方式中，在步驟 (vi) 中，5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI) 作為藥學上可接受的鹽形式與有機溶劑分離，該有機溶劑選自乙酸乙酯、甲醇、乙醇和異丙醇。

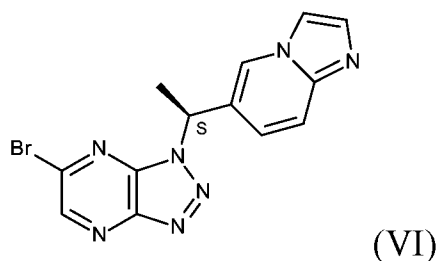
【0069】在實施方式中，在步驟 (vi) 中，5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI) 作為鹽酸鹽與乙酸乙酯分離。

【0070】在實施方式中，步驟 (vi) 在環境溫度下進行。

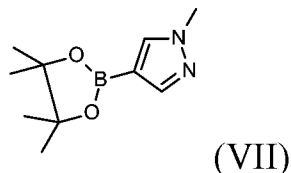
【0071】在實施方式中，步驟 (vi) 在低於25°C下進行。

【0072】在實施方式中，步驟 (vi) 在15°C-25°C下進行。

【0073】在實施方式中，還提供了一種用於製備沃利替尼的方法，該方法包括以下步驟：(vii) 5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI)、或其藥學上可接受的鹽，



與1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑 (VII) 之反應



在鈹催化劑和合適的鹼的存在下；

(viii) 用鈹清除劑處理粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪；

(ix) 在共沸蒸餾之後分離粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪；以及

(x) 分離沃利替尼。

【0074】在實施方式中，步驟 (vii) 包括5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI)的藥學上可接受的鹽的反應。

【0075】在實施方式中，步驟 (vii) 包括5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI) 之鹽酸鹽的反應。

【0076】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，鈀催化劑係均勻的鈀催化劑。

【0077】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，鈀催化劑選自：

$\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132；二氯雙[二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦]鈀(II))；

$\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{tBu})(\text{Cy})_2]_2$ (Pd-166；雙(三級丁基二環己基膦)二氯鈀(II))；

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))；

Na_2PdCl_4 與 DtBPPS (3-(二-三級丁基膦)丙烷磺酸鹽)；

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 與 t-BuPPh_2 ；

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 與 cataCXium[®] A (二(1-金剛烷基)-*正*丁基膦)；以及

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 與 $\text{t-Bu}_2\text{PMe.HBF}_4$ 。

【0078】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，鈀催化劑選自 $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132；二氯雙[二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦]鈀(II))； $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 與 t-BuPPh_2 ；以及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 與 cataCXium[®] A (二(1-金剛烷基)-*正*丁基膦)。

【0079】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，鈀催化劑係 $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (Pd-132；二氯雙[二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦]鈀(II))。

【0080】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，合適的鹼係無機或有機鹼。

【0081】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，合適的鹼選自 K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 KHCO_3 、DIPEA、 Cs_2CO_3 和 Na_2CO_3 。

【0082】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，合適的鹼選自 DIPEA 和 K_2CO_3 。

【0083】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，合適的鹼係 K_2CO_3 。

【0084】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，反應在合適的醇溶劑或MeCN中進行。

【0085】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，反應在選自二級醇溶劑或三級醇溶劑的合適的醇溶劑中進行。

【0086】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，反應在選自*n*-BuOH、*t*-AmOH、IPA 和 *s*-BuOH的合適的醇溶劑中進行。

【0087】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，反應在選自 *t*-AmOH、IPA 和 *s*-BuOH的合適的醇溶劑中進行。

【0088】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，反應在選自IPA和*s*-BuOH的合適的醇溶劑中進行。

【0089】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，反應在為*s*-BuOH的合適的醇溶劑中進行。

【0090】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，鈀催化劑係Pd(AmPhos)₂Cl₂ (Pd-132；二氯雙[二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦]鈀(II))，並且該合適的鹼係K₂CO₃。

【0091】在實施方式中，在步驟 (vii) 中，反應在為*s*-BuOH的合適的醇溶劑中進行，鈀催化劑係Pd(AmPhos)₂Cl₂ (Pd-132；二氯雙[二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦]鈀(II))，並且該合適的鹼係K₂CO₃。

【0092】在實施方式中，步驟 (vii) 在升高的溫度下進行。

【0093】在實施方式中，步驟 (vii) 在50°C-70°C下進行。

【0094】在實施方式中，步驟 (vii) 在65°C下進行。

【0095】在實施方式中，在步驟 (viii) 中，鈀清除劑選自基於二氧化矽的清除劑（例如QuadraSil[®]（莊信萬豐公司（Johnson Matthey））或Sillabond Thiol

(Silicycle公司))、基於聚合物樹脂的清除劑(例如QuadraPure®(莊信萬豐公司))、基於纖維的清除劑(例如Smopex®(莊信萬豐公司))、L-半胱胺酸和活性炭。

【0096】在實施方式中，在步驟(viii)中，鈹清除劑選自L-半胱胺酸和活性炭。

【0097】在實施方式中，在步驟(viii)中，鈹清除劑係L-半胱胺酸。

【0098】在實施方式中，步驟(viii)在升高的溫度下進行。

【0099】在實施方式中，步驟(viii)在55°C-70°C下進行。

【0100】在實施方式中，步驟(viii)在65°C下進行。

【0101】在實施方式中，在步驟(ix)中，共沸蒸餾在選自以下的溶劑的存在下進行：乙醇、異丙醇、二級丁醇、異戊醇、甲基乙基酮、甲苯、環己烷、苯甲醚和乙腈。

【0102】在實施方式中，在步驟(ix)中，共沸蒸餾在選自以下的溶劑的存在下進行：異丙醇、二級丁醇、異戊醇、苯甲醚和乙腈。

【0103】在實施方式中，在步驟(ix)中，共沸蒸餾在苯甲醚的存在下進行。

【0104】在實施方式中，步驟(ix)在升高的溫度下進行。

【0105】在實施方式中，步驟(ix)在65°C-120°C下進行。

【0106】在實施方式中，步驟(ix)在90°C-120°C下進行。

【0107】在實施方式中，在步驟(x)中，視需要在活性炭的存在下，將沃利替尼與合適的醇溶劑分離。

【0108】在實施方式中，在步驟(x)中，視需要在活性炭的存在下，將沃利替尼與選自甲醇、乙醇和異丙醇的合適的溶劑分離。

【0109】在實施方式中，在步驟 (x) 中，視需要在活性炭的存在下並且視需要在水作為共溶劑的存在下，將沃利替尼與選自甲醇、乙醇和異丙醇的合適的溶劑分離。

【0110】在實施方式中，在步驟 (x) 中，按體積計1%、2%、3%、4%或5%水作為共溶劑存在。

【0111】在實施方式中，在步驟 (x) 中，在活性炭的存在下，將沃利替尼與乙醇分離。

【0112】在實施方式中，在步驟 (x) 中，在活性炭的存在下，將沃利替尼與95% : 5% v/v乙醇 : 水分離。

【0113】在實施方式中，步驟 (x) 在升高的溫度下進行。

【0114】在實施方式中，步驟 (x) 在60°C-75°C下進行。

【0115】在實施方式中，步驟 (x) 在70°C下進行。

【0116】術語「藥學上可接受的」用於指定對象（例如鹽、劑型、稀釋劑或載體）係適合在患者中使用的。藥學上可接受的鹽的實例清單可以發現於：*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* [藥用鹽手冊：特性、選擇和使用]，P. H. Stahl 和 C.G. Wermuth 編著，Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002。化合物 (III) 或 (VI) 之適合的藥學上可接受的鹽係例如酸加成鹽。酸加成鹽可以藉由使化合物與適合的無機酸或有機酸在技術人員已知的條件下接觸來形成。酸加成鹽例如可以使用選自鹽酸、氫溴酸、硫酸和磷酸的無機酸來形成。酸加成鹽還可以例如使用選自三氟乙酸、檸檬酸、馬來酸、草酸、富馬酸、酒石酸、丙酮酸、甲磺酸、苯磺酸和對甲苯磺酸的有機酸來形成。應當理解的是，可能與上文未具體列出的酸形成鹽，並且因此「藥學上可接受的」的最廣泛定義不僅限於與特定該酸形成的鹽。

【0117】 本說明書中描述的化合物和鹽可以以溶劑化形式和未溶劑化形式存在。例如，溶劑化形式可以是水合形式，如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物或其可替代的數量。本說明書包括所有此類溶劑化和未溶劑化的形式。

【0118】 本說明書中所描述的化合物和鹽的原子可以作為它們的同位素存在。本說明書包括所有此類化合物，其中原子被其同位素中的一個或多個替換（例如以下化合物，其中一個或多個碳原子係 ^{11}C 或 ^{13}C 碳同位素，或其中一個或多個氫原子係 ^2H 或 ^3H 同位素）。

【0119】 沃利替尼展現出結晶特性，並且此處描述了四種晶型的特徵：形式I、形式II、形式III和形式IV。本說明書包括沃利替尼的任何結晶或無定型形式、或此類形式的混合物。

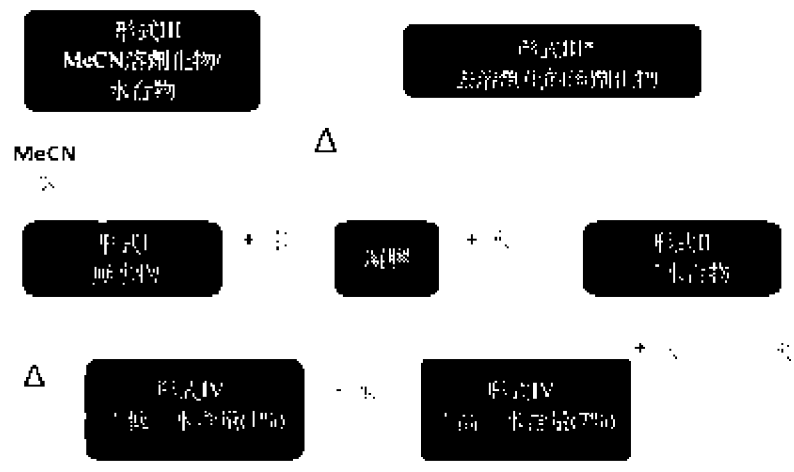
【0120】 通常已知可以使用常規技術表徵結晶物質，如X射線粉末繞射（XRPD）、差示掃描熱量測定（DSC）、熱解重量分析（TGA）、漫反射紅外傅裡葉變換（DRIFT）光譜法、近紅外（NIR）光譜法、溶液和/或固態核磁共振光譜法。該等結晶物質的水含量可以藉由卡爾費歇爾分析（Karl Fischer analysis）測定。

【0121】 此處所描述的特定結晶形式提供了基本上與附圖中示出之XRPD圖相同之XRPD圖，並且具有如此處包括的表中所示出的不同的 $2\text{-}\theta$ 值。熟悉該項技術者將理解的是，可以獲得取決於記錄條件（如所用設備或機器）而具有一個或多個測量誤差之XRPD圖或繞射圖。類似地，通常已知的是，XRPD圖中的強度可取決於測量條件或樣本製備作為較佳取向的結果波動。XRPD領域的技術人員將進一步認識到，峰的相對強度還可以受例如尺寸大於 $30\text{ }\mu\text{m}$ 的晶粒和非

單一縱橫比影響。技術人員理解的是，反射位置可以受樣本在繞射計中所處的確切高度和繞射計的零點校正影響。樣本的表面平面性也可能具有細微影響。

【0122】作為該等考慮的結果，所呈現的繞射圖數據不應視為絕對值（Jenkins, R & Snyder, R.L. ‘*Introduction to X-Ray Powder Diffractometry* [X射線粉末繞射測定法的介紹]’，約翰·威利父子公司(John Wiley & Sons)1996；Bunn, C.W. (1948), ‘*Chemical Crystallography* [化學晶體學]’，倫敦克拉倫登出版社（Clarendon Press, London）；Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), ‘*X-Ray Diffraction Procedures* [X射線繞射程序]’）。應當對應地理解的是，在此所體現的結晶形式不限於提供與圖中所顯示之XRPD圖樣相同之XRPD圖樣的那些，並且提供與圖中所示的那些基本上相同之XRPD圖樣的任何晶體形式落入相應實施方式的範圍。XRPD領域的技術人員能夠判斷XRPD圖的基本同一性。通常，在XRPD中的繞射角的測量誤差為約 $\pm 0.2^\circ$ 2- θ ，並且當考慮附圖中的X射線粉末繞射圖時，並且當讀取包含於其中的表中包含的數據時，這樣的測量誤差的程度應該考慮在內。

【0123】沃利替尼展現出結晶特性，並且此處描述了四種晶型的特徵。由於溫度和水活性 (a_w) 之沃利替尼多晶型形式互變示於下面的圖5、表1和方案3中：



方案3

[表1]

水活性 (a _w)	≤ 0.7	0.7 - 0.8	≥ 0.8
熱力學穩定的形式	I	IV	II

【0124】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式I，其具有包括在約2θ = 13.6°、16.3°、18.6°和26.3°的特定峰的X射線粉末繞射圖。

【0125】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式I，其具有包括在約2θ = 9.5°、11.3°、13.6°、15.3°、16.3°、18.6°、19.1°、22.4°、23.0°和26.3°的特定峰的X射線粉末繞射圖。

【0126】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式I，其具有基本上與圖1中所示的X射線粉末繞射圖相同的X射線粉末繞射圖。

【0127】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式II，其具有包括在約2θ = 9.1°、10.3°、12.4°和15.8°的特定峰的X射線粉末繞射圖。

【0128】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式II，其具有包括在約2θ = 3.4°、6.8°、9.1°、10.3°、12.4°、13.7°、15.0°、15.8°、18.2°和25.3°的特定峰的X射線粉末繞射圖。

【0129】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式II，其具有基本上與圖2中所示的X射線粉末繞射圖相同的X射線粉末繞射圖。

【0130】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式III，其具有包括在約2θ = 5.3°、10.6°、16.0°和18.5°的特定峰的X射線粉末繞射圖。

【0131】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式III，其具有包括在約2θ = 5.3°、9.2°、10.6°、14.1°、16.0°、18.5°、20.3°、23.0°、24.2°和26.0°的特定峰的X射線粉末繞射圖。

【0132】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式III，其具有基本上與圖3中所示的X射線粉末繞射圖相同的X射線粉末繞射圖。

【0133】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式IV，其具有包括在約 $2\theta = 9.4^\circ$ 、 12.4° 、 12.9° 和 24.4° 的特定峰的X射線粉末繞射圖。

【0134】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式IV，其具有包括在約 $2\theta = 3.5^\circ$ 、 9.4° 、 12.4° 、 12.9° 、 15.6° 、 16.4° 、 17.9° 、 20.9° 、 22.7° 和 24.4° 的特定峰的X射線粉末繞射圖。

【0135】 在一個實施方式中，提供了沃利替尼的晶型，形式IV，其具有基本上與圖4中所示的X射線粉末繞射圖相同的X射線粉末繞射圖。

【0136】 在X射線粉末繞射圖內的特定峰的 2θ 值的上下文中，術語「約」用於意指大約加或減 $0.2^\circ 2\theta$ 。

【0137】 由於其作為c-Met激酶抑制劑的活性，沃利替尼及其晶型可用於療法，例如用於治療至少部分由c-Met激酶介導的疾病或醫學病症（包括癌症）。

【0138】 在提及「癌症」的情況下，這包括非轉移性癌症和轉移性癌症兩者，使得治療癌症涉及治療原發性腫瘤和腫瘤轉移兩者。

【0139】 術語「療法（therapy）」旨在具有其正常的含義：處理疾病，以便完全或部分緩解其症狀的一種、一些或全部，或以便針對潛在病理進行糾正或補償。術語「療法（therapy）」還包括「預防（prophylaxis）」，除非有相反的具體指示。術語「治療（therapeutic）」和「在治療上（therapeutically）」應以相應的方式被解釋。

【0140】 術語「預防（prophylaxis）」旨在具有其正常的含義，並包括防止疾病發展的初級預防和繼發性預防，其中該疾病已經發展並且患者被暫時或永久保護對抗疾病的加重或惡化或者對抗與疾病相關的新症狀的發展。

【0141】術語「治療」(treatment)與「療法」(therapy)同義地使用。類似地，術語「治療」(treat)可視為「施加療法」(applying therapy)，其中「療法」(therapy)係如此處所定義的。

【0142】藉由此處該的方法製備的沃利替尼可以用於提供配製物，例如片劑，用於作為治療癌症的藥物使用。如此製備的藥物的合適配製物和療法用途描述於WO 2011/079804中，其內容藉由引用特此結合。

實例

【0143】藉由以下實例說明不同實施方式。本發明不應被解釋為受限於該等實例。

使用的縮寫：

CDI	羰二咪唑
DCM	二氯甲烷
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMSO	二甲亞砜
ESI	電灑電離
HPLC	高效液相層析法
HRMS	高解析度質譜
iPrOH	異丙醇
mp	熔點
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮
NMR	核磁共振波譜法
Pd-132	二氯雙[二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦]鈀(II)
PTFE	聚四氟乙烯

Q-ToF 四極-飛行時間

THF 四氫呋喃

【0144】 使用Biovia® Draw，版本18.1產生IUPAC名稱。

【0145】 使用配備有BBFO探針並且用Topspin3.5pl5軟體運行的Bruker Ultrashield AV3 400 MHz光譜儀收集NMR數據。

【0146】 使用具有ESI電離（+ ve）並使用MassLynx V4.1運行的Waters Synapt G2-Si 高清質譜儀收集HRMS數據。樣本引入藉由配備有Waters BEH C18 柱（100 x 2.1 mm，1.7 um）的Waters Aquity H-Class UPLC進行。

【0147】 使用配備有鍍金的30 uL樣本架的Mettler-Toledo差示掃描量熱計收集熔點數據。

實例1

(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 之製備

【0148】 將異丙胺鹽酸鹽（379.8 g；3.97 mol）、十水四硼酸鈉（31.22 g；0.08 mol）和吡哆醛磷酸鹽（0.7 g；0.003 mol）溶解於水（2000 ml）中。使用水性NaOH將pH調節至pH10。將ATA-436酶（5.94 g）裝入反應容器中。將1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酮（50 g；0.30 mol）作為在DMSO（500 ml）中的溶液裝入反應容器中。將反應混合物加熱至44°C-54°C持續72 h。

【0149】 完成反應後，將混合物冷卻並用水性NaOH將pH調節至pH 12.0至12.5。將矽藻土（Celite®）（50 g）然後nBuOH（625 ml）裝入反應容器中，並將內容物攪拌約1 h。將混合物過濾並用水-DMSO-nBuOH（160 ml-40 ml-300 ml）的混合物洗滌。將濾液用nBuOH（325 ml）進一步稀釋，並將KCl（350 g）裝入容器中，並將內容物攪動最少40 min。移出並保留有機相；用另外的nBuOH再次萃取水相，並保留有機相。將所保留的有機相合併，並在真空下加熱（最高

達60°C)下濃縮。將混合物冷卻然後過濾。將濾液用iPrOH中的HCl (100 ml ; 0.54 mol)處理。將混合物過濾並且用nBuOH洗滌以便提供呈固體的(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺二鹽酸鹽。

【0150】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.17 (s, 1H), 9.11 (s, 3H), 8.49 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 126 MHz): δ = 138.9, 132.7, 128.6, 128.0, 123.8, 115.7, 112.4, 47.2, 19.4 ppm。

【0151】 胺轉胺酶 (ATA) 酶從克迪克斯公司 (Codexis, Inc.) 可獲得 (<https://www.codexis-estore.com>; 200 Penobscot 大道, 雷德伍德城, CA 94063, 美國)。

【0152】 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酮 (II) 可以根據藥物化學期刊**2014**, 57, 7577 (S13-S14) 和 WO 2011079804中描述的方法或如下製備：

1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酮

【0153】 將N-甲氧基-N-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺 (200 Kg) 連同 THF (370 Kg) 添加到反應容器中。將反應混合物冷卻至5°C-15°C。將甲基-THF 中的3M 甲基溴化鎂溶液 (780 Kg) 滴加到反應混合物中, 同時確保溫度不超過 20°C。將所得反應混合物在10°C-20°C下攪拌8小時。然後將反應混合物用水 (10 體積) 淬滅, 同時確保溫度不超過30°C, 並且然後將其在10°C-20°C下攪拌另外 2-3小時。使用10% H_2SO_4 將反應混合物的pH調節至pH 7-8, 並且然後將混合物在10°C-20°C下攪拌另外3-5小時。將反應混合物濃縮至其原始體積的19-20倍 (溫度 < 30°C), 並且然後在10°C-20°C下攪拌1-2小時, 然後過濾。將濾餅用水洗滌, 並且然後在真空下乾燥 (50°C-60°C持續36-48小時) 以產生產物。

N-甲氧基-N-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺

【0154】 將咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸 (155 Kg) 連同乙腈 (1100 Kg) 添加到反應容器中。然後添加CDI (263 Kg) 並且將混合物在10°C-20°C下攪拌16小時。然後添加N-甲氧基甲胺鹽酸鹽 (121 Kg) 並且將反應混合物在5°C-12°C下攪拌24小時。將反應混合物用水 (2體積) 淬滅，同時確保溫度不超過20°C。然後將經淬滅的混合物濃縮至其原始體積的4-5倍並且用DCM (2體積, 5次) 萃取。將有機層用水 (2體積, 2次) 洗滌，然後濃縮至其原始體積的1.5-2.5倍。然後將殘餘物用THF (2體積) 稀釋以產生產物溶液。

咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸

【0155】 將6-氨基吡啶-3-甲酸 (183 Kg) 連同水 (366 Kg) 添加到反應容器中並且將混合物的溫度調節到75°C-80°C。滴加2-氯乙醛 (40%水溶液, 320 Kg) 並且將混合物在75°C-80°C下攪拌4小時。然後將溫度調節到45°C-55°C並且滴加丙酮 (8體積)。然後將混合物在45°C-55°C下攪拌2-3小時，然後冷卻至-10°C並且在此溫度下攪拌18-24小時。然後將反應混合物過濾並且將濾餅用丙酮沖洗並且然後在真空 (55°C-60°C) 下乾燥以產生產物。

實例2

5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V) 之製備

【0156】 將(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺二鹽酸鹽 (70 g, 0.281 mol) 懸浮在DCM (263 mL) 中，冷卻至10°C，並且用水性28% NH₃ (76 mL) 和水 (259 mL) 的溶液處理。將反應在20°C下攪拌持續30 min至1 h。然後使混合物沈降，分離並保留有機相，並且用DCM-iPrOH (441 mL-41 mL) 的混合物萃取水相4次。將所得有機相合併並在真空下濃縮以產生(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺。

【0157】 將NMP (89 mL)、3,5-二溴吡嗪-2-胺 (91.02 g, 0.3599 mol) 和 DIPEA (96.1 mL, 0.551 mol) 添加到(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺中，並且將混合物在120°C下加熱20-48 h。反應完成後，將混合物冷卻至80°C，用另外的NMP (89 mL) 稀釋，並將溫度保持在80°C。然後將混合物加入水 (888 mL, 20°C) 中。將所得漿料在20°C下攪拌2 h，並且然後過濾，並且濾餅用水 (89 mL) 洗滌。將濾餅在真空下壓乾持續30 min。然後將濾餅用甲醇 (222 mL) 處理並在65°C-70°C下攪拌1 h。將混合物在20°C下保持1 h、過濾、並將濾餅用另外的甲醇 (44.4 mL) 洗滌3次。將濾餅在真空下乾燥至恒重以產生呈固體的5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺。

【0158】 mp 192.8°C - 206.1°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.49 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 1.2, 9.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (br d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.11 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 101 MHz): δ = 143.9, 143.1, 141.8, 133.2, 128.3, 127.9, 124.2, 123.7, 121.6, 116.6, 113.2, 47.4, 21.7 ppm; HRMS (ESI/Q-ToF) *m/z*: 對於 C₁₇H₂₀ON₅, 計算的[M+H]⁺ 係 333.0458; 發現的是 333.0459。

【0159】 3,5-二溴吡嗪-2-胺 (IV) 係可商購的。

實例3

5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI) 之製備

【0160】 製備亞硝酸鈉 (11.3 g, 163.3 mmol) 在水 (90 mL) 中的溶液並且在約5°C下將其滴加到5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (45.0 g, 126 mmol) 在水 (135 mL) 和乙酸 (86.4 mL) 中的攪拌溶液中。將反應在約5°C下攪拌最少4 h。

【0161】 完成反應後，向溶液中加入2-甲基四氫呋喃（450.0 mL）並將混合物攪拌30 min。使混合物沈降30 min，並且然後萃取並保留有機相。然後向水性萃取物中加入2-甲基四氫呋喃（225.0 mL）並將混合物攪拌30 min。使混合物沈降30 min，並且然後萃取並保留有機相。將合併的有機相萃取物與矽藻土（Celite®）（9 g）和20% wt/wt水性氯化鈉（225.0 ml）一起攪拌。藉由過濾除去Celite®，並將濾液相分離，並保留有機相萃取物。向水相萃取物中加入2-甲基四氫呋喃（180.0 mL）並將混合物攪拌30 min，並且然後萃取並保留有機相。將合併的有機相萃取物用在乙酸乙酯中1.0M HCl（151.0 mL）處理，保持溫度低於25°C。將混合物攪拌最少4 h。將所得漿料過濾，用2-甲基四氫呋喃（360.0 mL）洗滌。將濾餅在真空下在環境溫度下乾燥至恒重以產生呈固體的5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪鹽酸鹽。

【0162】 mp 163.9°C - 169.6°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.07 - 9.04 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 1.6, 9.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.64 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 101 MHz): δ = 147.6, 146.0, 140.7, 139.0, 138.0, 132.4, 129.0, 127.2, 123.7, 115.8, 112.8, 55.0, 20.0 ppm; HRMS (ESI/Q-ToF) *m/z*: 對於 C₁₃H₁₃BrN₅，計算的[M+H-N₂]⁺係318.0349；發現的是 318.0200。

實例4

1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑 (VII) 之製備

【0163】 在氮氣下攪拌4-溴-1-甲基-1H-吡唑（108 kg，670.8 mol）、硼酸三異丙酯（158 kg，838.5 mol）、THF（807 L）和甲苯（630 L）的混合物。將混合物攪拌並冷卻至-75°C至-65°C，然後加入己烷中的2.5M正丁基鋰（411 L，

279 kg, 1026.3 mol)。攪拌1至1.5 h後，將混合物用頻哪醇（113 kg, 959.2 mol）處理並使其加熱至環境溫度。將反應在室溫下攪拌1-2 h。

【0164】在反應完成後，在10°C至20°C下緩慢加入15%水性乙酸（約432 kg）以將混合物調節至pH 7-8。然後將混合物攪拌15至30 min，並且然後使其沈降15至30 min。分離水相，並且保留有機相。將水相萃取物用2-甲基四氫呋喃（1026 kg）處理，並且將混合物攪拌15至30 min，並且然後使其沈降15至30 min。萃取有機相，將其與反應有機相合併並且在真空下濃縮至3-4體積，保持溫度 $\leq 50^{\circ}\text{C}$ 。將混合物冷卻至20°C-30°C並過濾，用2-甲基四氫呋喃（126 kg）洗滌。然後將濾液用庚烷（1026 kg）處理，並且將所得混合物在真空下濃縮至3-4體積，保持溫度 $\leq 50^{\circ}\text{C}$ 。將濃縮的混合物冷卻至20°C-30°C，並且然後用庚烷（1026 kg）處理。將所得混合物在真空下濃縮至2-3體積，保持溫度 $\leq 50^{\circ}\text{C}$ 。將得到的濃縮混合物冷卻至-15°C至-5°C，並在-15°C至-5°C下攪拌1至2 h。然後過濾混合物，並且用預冷的（-15°C至-5°C）庚烷（216 kg）洗滌濾餅。在35°C-45°C下在真空下乾燥濾餅以產生1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑。

【0165】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.88 (s, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.23 (s, 12H)； ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 126 MHz): δ = 144.5, 137.5, 105.8, 82.8, 38.1, 24.6 ppm。

【0166】4-溴-1-甲基-1H-吡唑係可商購的。

實例5

粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪 (Ia) 之製備

【0167】在正氮氣壓力下，將5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪鹽酸鹽（35 g, 85.5 mmol）、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(23.8 g, 111 mmol)、碳酸鉀(29.6 g, 214 mmol)、水(263 mL)和丁-2-醇(438 mL)的混合物攪拌5 min。然後將混合物加熱至30°C並且用Pd-132催化劑(0.61 g, 0.86 mmol)處理。然後將混合物在65°C下攪拌2 h。

【0168】完成後，將得到的兩相混合物調節至55°C並與L-半胱胺酸(7.77 g, 64.1 mmol)一起攪拌，然後在65°C下攪拌6 h。然後停止攪拌並使混合物沈降。除去水相，並且用14% w/w氯化鈉溶液(35.0 mL)處理有機相。將所得混合物在65°C下攪拌30 min，然後停止攪拌並使混合物沈降。除去水相並且保留有機相。

【0169】用苯甲醚(140 mL)稀釋有機相並在65°C下攪拌。過濾混合物。將濾液用水(35 mL)處理，並且將得到的混合物在65°C下攪拌30 min。然後停止攪拌並使混合物沈降。除去水相，並且藉由在大氣壓下蒸餾共沸乾燥有機相。將混合物濃縮至約8相對體積。將溫度調節至90°C並添加另外的苯甲醚(278 mL)。然後將混合物攪拌並藉由蒸餾共沸乾燥，其中將混合物濃縮至約10相對體積。將混合物調節至85°C並且添加3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪種晶(0.07 g, 0.2 mmol)。將混合物攪拌1 h，然後在攪拌下經8 h冷卻至0°C。在0°C下將混合物攪拌另外2 h，然後過濾混合物。將濾餅用預冷(< 5°C)的丁-2-醇(35 mL)洗滌兩次，並且然後在真空下在40°C下乾燥以產生呈米黃色/紅色固體的粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪。

實例6

3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪 (I) 之製備

【0170】 將粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪 (108 g, 0.31 mol)、活性炭 (10.7 g)、乙醇 (2850 mL) 和水 (150 mL) 的混合物在至少76°C下攪拌2 h。將活性炭藉由在 > 70°C下過濾除去，用乙醇 (229 mL) 和水 (11.8 mL) 洗滌。

【0171】 然後將所得濾液在75°C下攪拌以實現固體的完全溶解。將所得溶液以0.1°C/min的速率冷卻至62°C。向溶液中加入3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪種晶 (5.36 g, 0.02 mol)。

【0172】 將IKA[®]型†濕磨機 (或機械可比裝置) 以6F + 2P佈置配置，並且設定尖端速度為23 m/s，其中加熱濕磨機夾套以確保在開始研磨之前濕磨機的輸出為65°C。

【0173】 使所得混合物通過濕磨機持續75-80理論遍，並且然後在62°C下攪拌6 h。然後將混合物以0.1°C/min的速率冷卻至0°C，並且然後在0°C下攪拌2 h。然後將混合物以0.35°C/min的速率加熱至65°C，並且然後在65°C下攪拌30 min。然後將混合物以0.14°C/min的速率冷卻至0°C，並且然後在0°C下攪拌3 h。然後將混合物以0.35°C/min的速率加熱至65°C，並且然後在65°C下攪拌30 min。然後將混合物以0.14°C/min的速率冷卻至0°C，並且然後在0°C下攪拌3 h。

【0174】 濕磨機以6F + 2P佈置配置並且設定尖端速度為20.5 m/s，其中在開始研磨之前用濕磨機夾套冷卻將磨機冷卻至0°C。

【0175】 在0°C下使混合物通過濕磨機持續80-90理論遍。然後將混合物以0.35°C/min的速率加熱至65°C，並且然後在65°C下攪拌30 min。然後將混合物以0.14°C/min的速率冷卻至0°C，並且然後在0°C下攪拌3 h。然後將混合物以0.35°C/min的速率加熱至65°C，並且然後在65°C下攪拌30 min。然後將混合物以0.14°C/min的速率冷卻至0°C，並且然後在0°C下攪拌3-5 h。

【0176】 然後過濾混合物，並且用預冷的 ($< 5^{\circ}\text{C}$) 乙醇 (214 mL) 洗滌濕濾餅。將濾餅在 45°C - 55°C 的真空烘箱中乾燥至恒重以產生呈灰白色固體的 3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪。材料通過 2 mm 篩去塊。

【0177】 mp 205.9°C - 208.8°C ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.19 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 1.7, 9.4 Hz, 1H), 6.45 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.22 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz): δ = 147.9, 147.2, 143.9, 141.9, 138.5, 137.4, 133.7, 131.6, 125.4, 124.3, 123.9, 119.4, 117.1, 113.8, 55.5, 40.1, 39.1, 19.6 ppm ; HRMS (ESI/Q-ToF) m/z : 對於 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_7$, 計算的 $[\text{M}+\text{H}-\text{N}_2]^+$ 係 318.1462 ; 發現的是 318.1486 。

【0178】 $^{\dagger}\text{IKA}^{\text{®}}$ 英國有限公司 (England Limited) , Pure Offices, 活泉之家套房1, 約翰史密斯大道, 牛津商業園, 牛津 (Suite 1 Fountain House, John Smith Drive, Oxford Business Park, Oxford) , OX4 2JY, 英國
沃利替尼的晶型的表徵

【0179】 沃利替尼展現出結晶特性，並且此處描述了四種晶型（形式I-IV）的特徵。

【0180】 根據以上實例6中描述的方法生成**形式I**材料。

【0181】 使用以下技術中的一種或多種，如下描述的生成**形式II-IV**：

溫度循環

【0182】 對 3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪的懸浮液，使用克拉裡蒂結晶工作站 (Clarity crystallisation station) (可從 www.electrothermal.com 獲得) 進行以下溫度程序的 8 至 12 次循環：

- 以1°C/min從20°C加熱至60°C-80°C
- 以1°C/min冷卻至20°C
- 攪拌速度 - 600 rpm

聲處理

【0183】 將足夠的3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪添加到選擇的溶劑中直到剩下過量的未溶解的固體。然後將漿料在環境溫度下搖動過夜，並通過0.2 µm PTFE注射器式過濾器過濾。使用Cole-Parmer® 130W超音波處理器（可從www.coleparmer.com獲得）使用脈衝程序將濾液以70%強度聲處理。在其中環境溫度下沒有固體沈澱的情況下，將樣本在4°C下儲存18小時。如果仍然沒有沈澱物存在，則取決於所用溶劑的沸點，使樣本暴露於緩慢或快速蒸發技術。當使用其中化合物顯示出不充分溶解性的溶劑時，製備漿料或糊劑並使用相同的方法對其進行聲處理。使用XRPD分析所有回收的固體。

急速沈澱 (Crash precipitation)

【0184】 3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪溶液在不同溶劑中製備並且通過0.2µm PTFE過濾器過濾。將製備的飽和溶液的等分試樣（400 µL至1000 µL）在環境溫度下添加到適當的反溶劑（10體積）中。盡可能快地過濾立即析出（crash out）固體的實驗並在分析前風乾。將未沈澱的實驗在4°C下儲存2天。

漿料實驗

【0185】 將足夠的3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪添加到給定的溶劑中直到在希望的溫度（5°C或50°C）下剩

下未溶解的固體。將小瓶密封，並且將漿料保持在選擇的溫度下，並藉由磁力攪拌來攪動6-9天。將固體藉由過濾/離心分離並風乾，然後藉由XRPD分析。

緩慢冷卻

【0186】 將足夠的3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪添加到給定的溶劑中直到在溶劑的沸點下3°C下剩下未溶解的固體。將溫熱懸浮液藉由預熱的（50°C）0.2 µm PTFE注射器式過濾器過濾到克拉裡蒂工作站（可從www.electrothermal.com獲得）中的預熱的（溶劑沸點-3°C）HPLC小瓶中。將溶液以0.1°C/min冷卻至-10°C的最終溫度。立即過濾沈澱固體的實驗並在分析前風乾。

快速蒸發

【0187】 3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪溶液在每種溶劑中製備並且通過0.2 µm PTFE過濾器過濾。將經過過濾的溶液在通風櫥中在環境溫度下在加蓋的小瓶中在氮氣流下蒸發。藉由XRPD分析所得固體。

【0188】 從使用溫度循環和聲處理方法（使用四氫呋喃：水（67%：33% v/v））的實驗和從1,2-丙二醇中的急速沈澱（使用水作為反溶劑）觀察到**形式II**材料。在所有情況下，為了避免轉化為**形式IV**，需要非常有限地乾燥回收的固體。

【0189】 從溫度循環、高溫和低溫漿化、緩慢冷卻和使用乙腈：水（87%：13% v/v）溶劑混合物的聲處理的實驗技術生成**形式III**材料。

【0190】 從緩慢蒸發和在四氫呋喃：水（67%：33% v/v）中的高溫和低溫漿化兩種實驗；溫度循環和在水存在下的聲處理；或冷凍乾燥或從二噁：水（18% v/v）快速蒸發回收**形式IV**材料。

【0191】 使用配備有Cu X射線管和Pixcel檢測器系統的Panalytical Xpert Pro繞射儀收集XRPD跡線。等溫樣本以透射模式進行分析並保持在低密度聚乙烯膜之間。使用預設的XRPD程式（範圍3-40°2 θ ，步長0.013°，計數時間99秒，執行時間約22 min）。

【0192】 形式I-IV中的每一種的XRPD數據提供在下表2中。

[表2]

形式 I 峰位置 (2 θ (°))	形式 II 峰位置 (2 θ (°))	形式 III 峰位置 (2 θ (°))	形式 IV 峰位置 (2 θ (°))
7.645	3.386	5.276	3.522
9.503	6.830	9.191	7.113
11.281	9.059	10.627	9.428
13.643	10.282	14.105	12.385
15.336	12.379	15.996	12.872
16.344	13.743	18.499	15.609
18.624	14.985	19.266	16.422
19.076	15.765	20.277	17.927
20.744	17.215	20.985	18.644
21.118	18.229	21.408	20.912
21.683	19.186	22.980	21.602
21.864	20.513	24.212	21.837
22.401	20.501	25.411	22.726
22.978	21.006	25.970	24.400
23.806	21.728	26.505	25.967
23.964	21.538	27.620	27.917
24.484	22.208	28.659	28.878
25.456	22.733	30.127	32.684
25.735	23.788	31.625	
26.304	24.203	34.350	
27.236	24.538		
27.639	25.274		
28.159	25.742		
28.779	26.689		
29.502	27.228		
30.169	27.316		
30.378	28.022		
30.656	29.333		
30.989	29.716		
31.184	30.557		
31.559	31.784		
31.598	32.316		
32.276	33.266		
32.557	34.364		
33.340			

33.843			
34.544			
34.999			
35.521			
35.703			
36.040			
36.920			
37.777			
38.050			
38.218			
38.723			
38.957			

【符號說明】

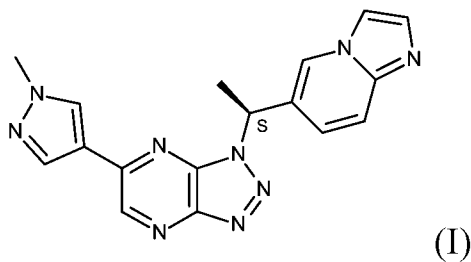
【0193】 無

【生物材料寄存】

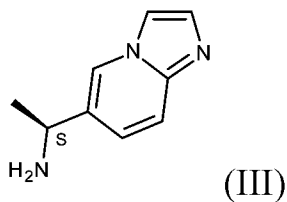
【0194】 無

【發明申請專利範圍】

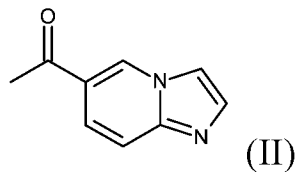
【第1項】 一種用於製備沃利替尼 (I) 之方法



該方法包括：製備 (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III)，



或其藥學上可接受的鹽，該製備包括以下步驟：(i) 1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙酮 (II) 之不對稱酶促轉胺，

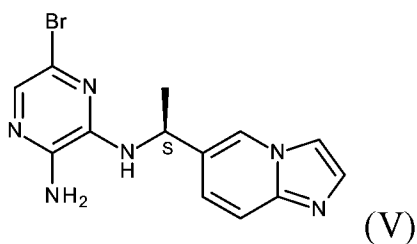


在酶、酶輔因子以及胺源的存在下；以及 (ii) (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III)、或其藥學上可接受的鹽的分離。

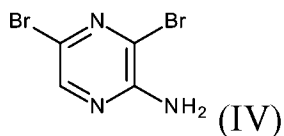
【第2項】 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中在步驟 (i) 中，該酶係 ATA-436並且該胺源係異丙胺鹽酸鹽。

【第3項】 如申請專利範圍第1項或申請專利範圍第2項所述之方法，其中步驟 (i) 在44°C-54°C下進行。

【第4項】 如申請專利範圍第1項所述之用於製備沃利替尼 (I) 之方法，其中該方法另外包括：製備5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V)，



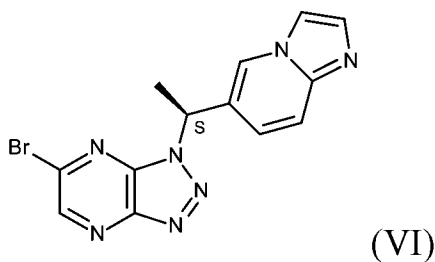
該製備包括以下步驟：(iii) 用中和劑中和 (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 之藥學上可接受的鹽；隨後是 (iv) (1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙胺 (III) 與3,5-二溴吡嗪-2-胺 (IV) 之反應，



在有機鹼的存在下；以及分離5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V)。

【第5項】 如申請專利範圍第4項所述之方法，其中步驟 (iv) 在合適的溶劑中進行，該溶劑選自異戊醇和N-甲基-2-吡咯啉酮，並且該有機鹼係N,N-二異丙基乙基胺。

【第6項】 如申請專利範圍第4項所述之用於製備沃利替尼 (I) 之方法，其中該方法另外包括：製備5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI)，

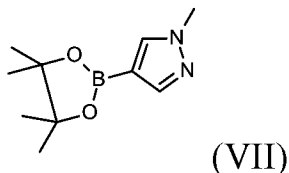


或其藥學上可接受的鹽，該製備包括以下步驟：(v) 在亞硝酸鈉的存在下，在酸性條件下，在水性系統中5-溴-N3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]吡嗪-2,3-二胺 (V) 之環化；以及 (vi) 分離5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI)、或其藥學上可接受的鹽。

【第7項】如申請專利範圍第6項所述之方法，其中在步驟 (v) 中，該酸性條件包括在乙酸和水的混合物中進行反應。

【第8項】如申請專利範圍第6項或申請專利範圍第7項所述之方法，其中在步驟 (vi) 中，將5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI) 作為鹽酸鹽與乙酸乙酯分離，並且其中步驟 (vi) 在低於25°C下進行。

【第9項】如申請專利範圍第6項所述之用於製備沃利替尼 (I) 之方法，其中該方法另外包括以下步驟：(vii) 5-溴-3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]三唑并[4,5-b]吡嗪 (VI) 或其藥學上可接受的鹽與1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)吡唑 (VII) 之反應，



在鈀催化劑和合適的鹼的存在下；

(viii) 用鈀清除劑處理粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪；

(ix) 在共沸蒸餾之後分離粗3-[(1S)-1-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基乙基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)三唑并[4,5-b]吡嗪；以及

(x) 分離沃利替尼 (I)。

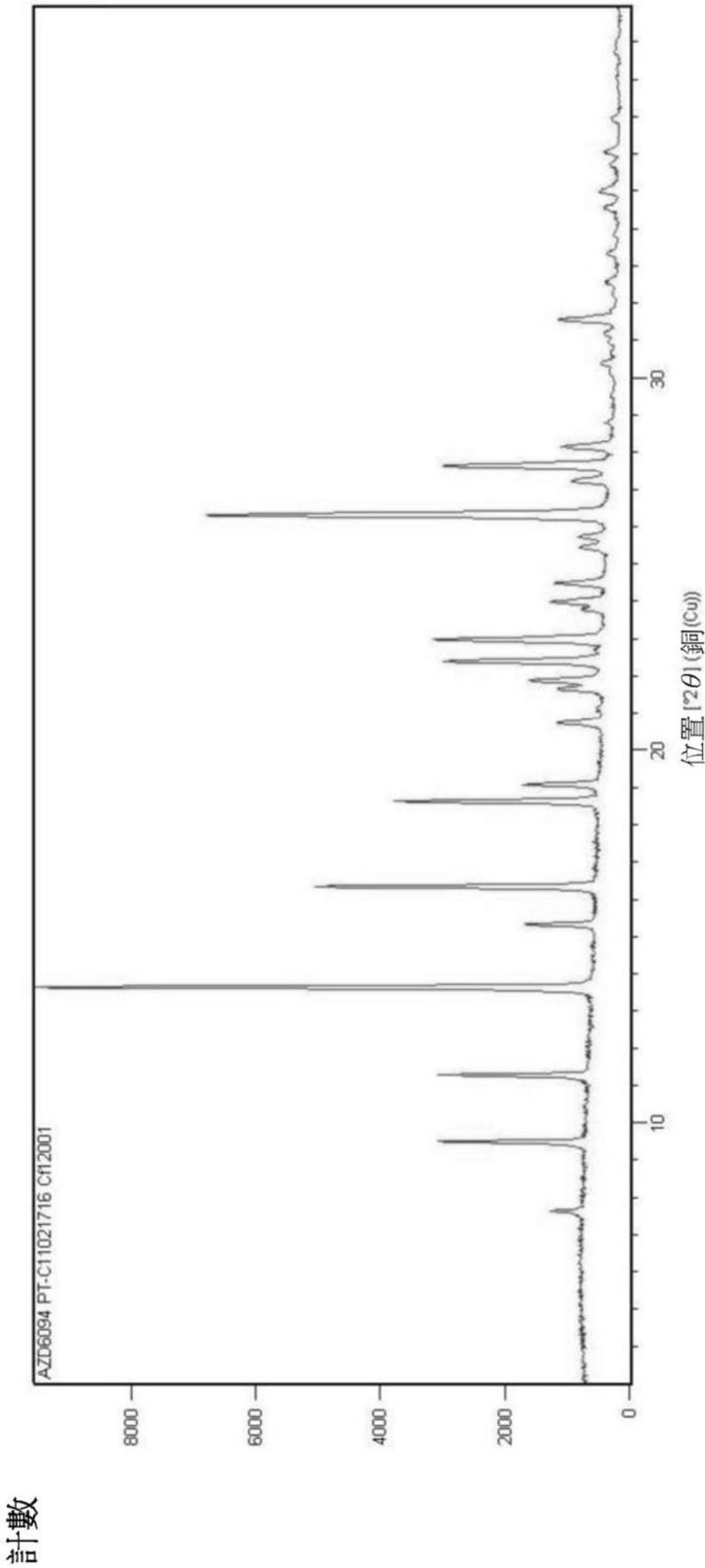
【第10項】如申請專利範圍第9項所述之方法，其中在步驟 (vii) 中，該鈀催化劑係Pd(AmPhos)₂Cl₂ (Pd-132；二氯雙[二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦]鈀(II))，並且該合適的鹼係K₂CO₃。

【第11項】如申請專利範圍第9項所述之方法，其中在步驟 (viii) 中，該鈀清除劑係L-半胱胺酸。

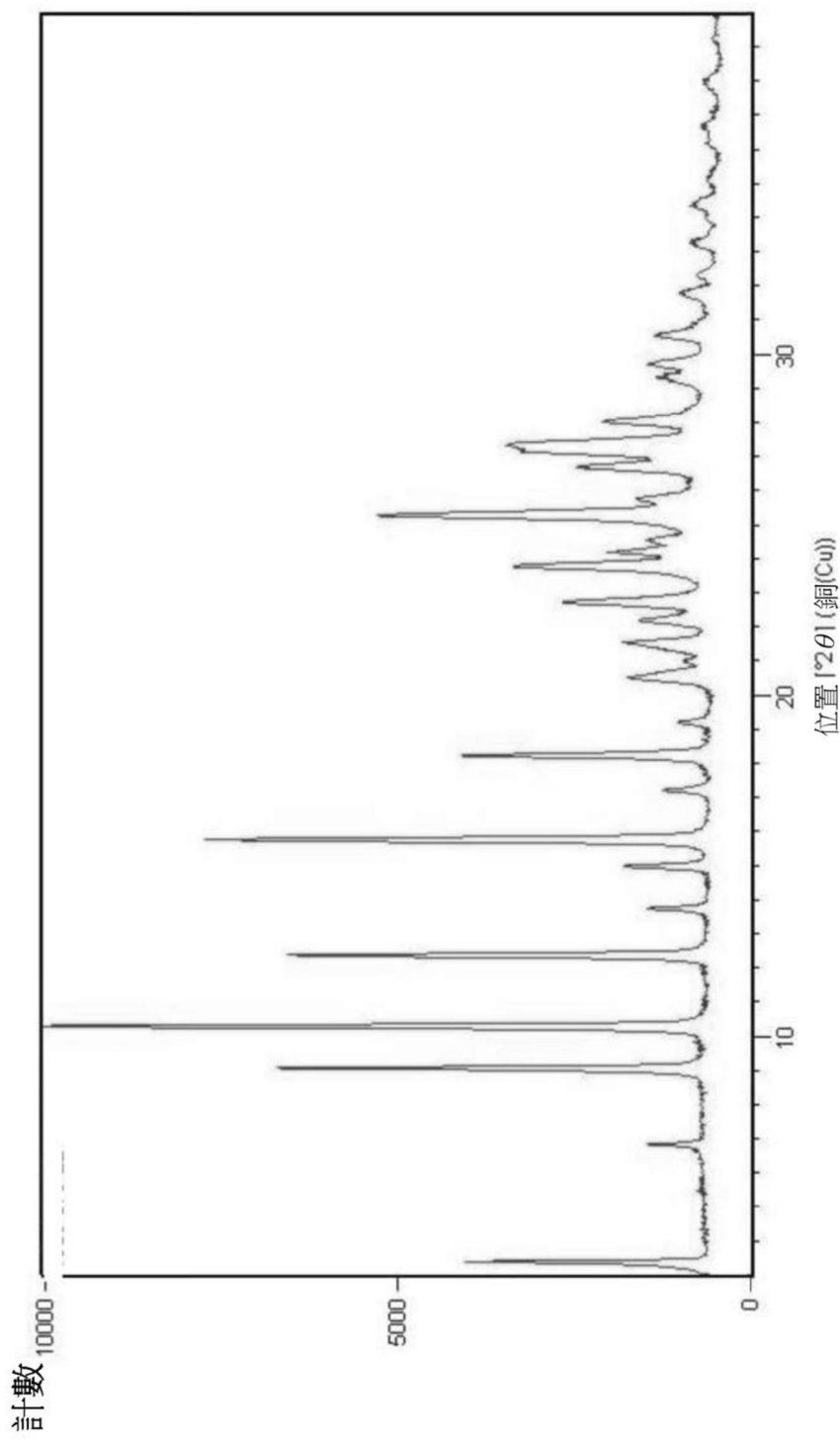
【第12項】 如申請專利範圍第9項所述之方法，其中在步驟 (ix) 中，該共沸蒸餾使用苯甲醚進行。

【第13項】 如申請專利範圍第9項所述之方法，其中在步驟 (x) 中，在活性炭的存在下，將沃利替尼 (I) 與95% : 5% v/v乙醇 : 水分離。

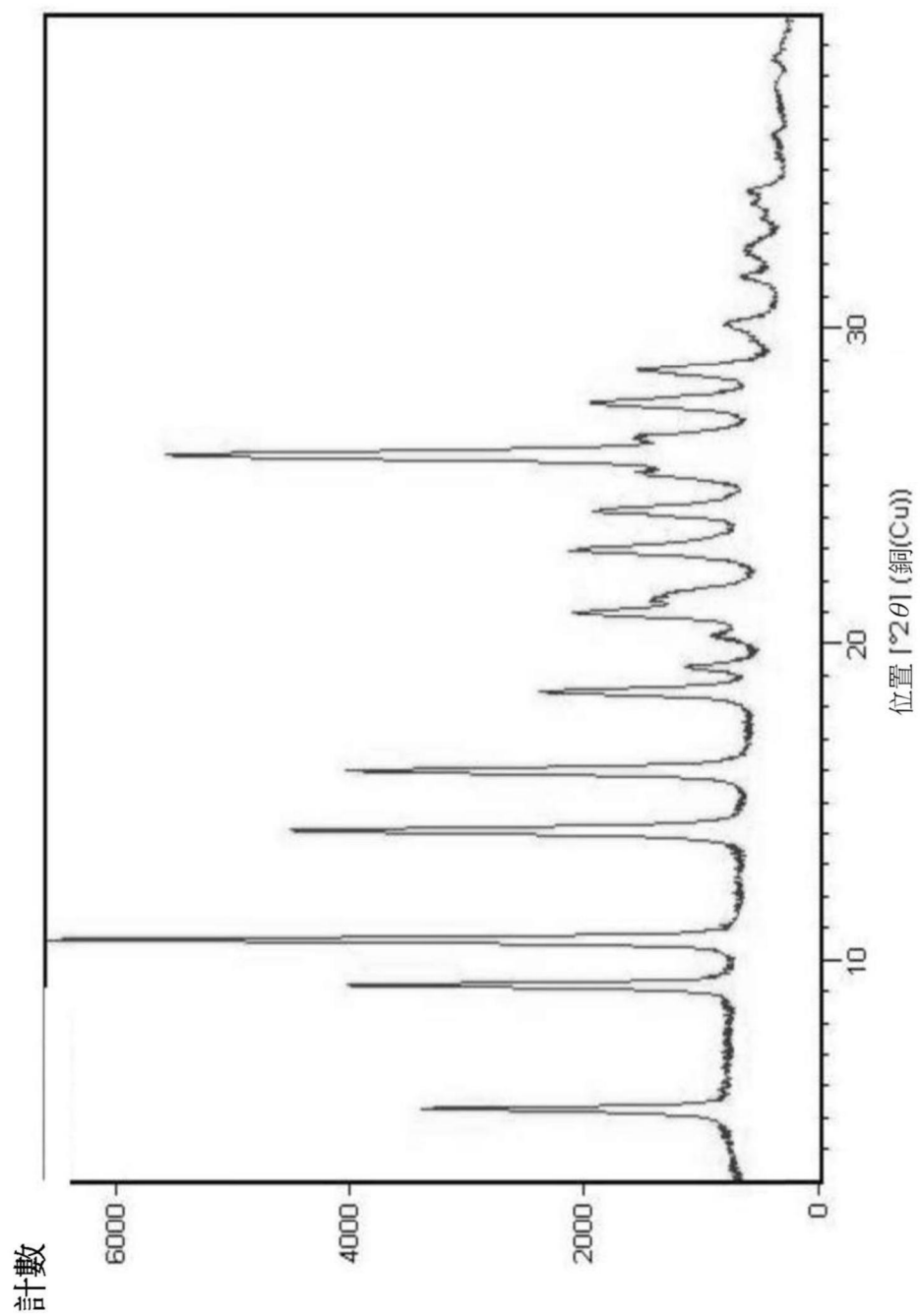
【發明圖式】



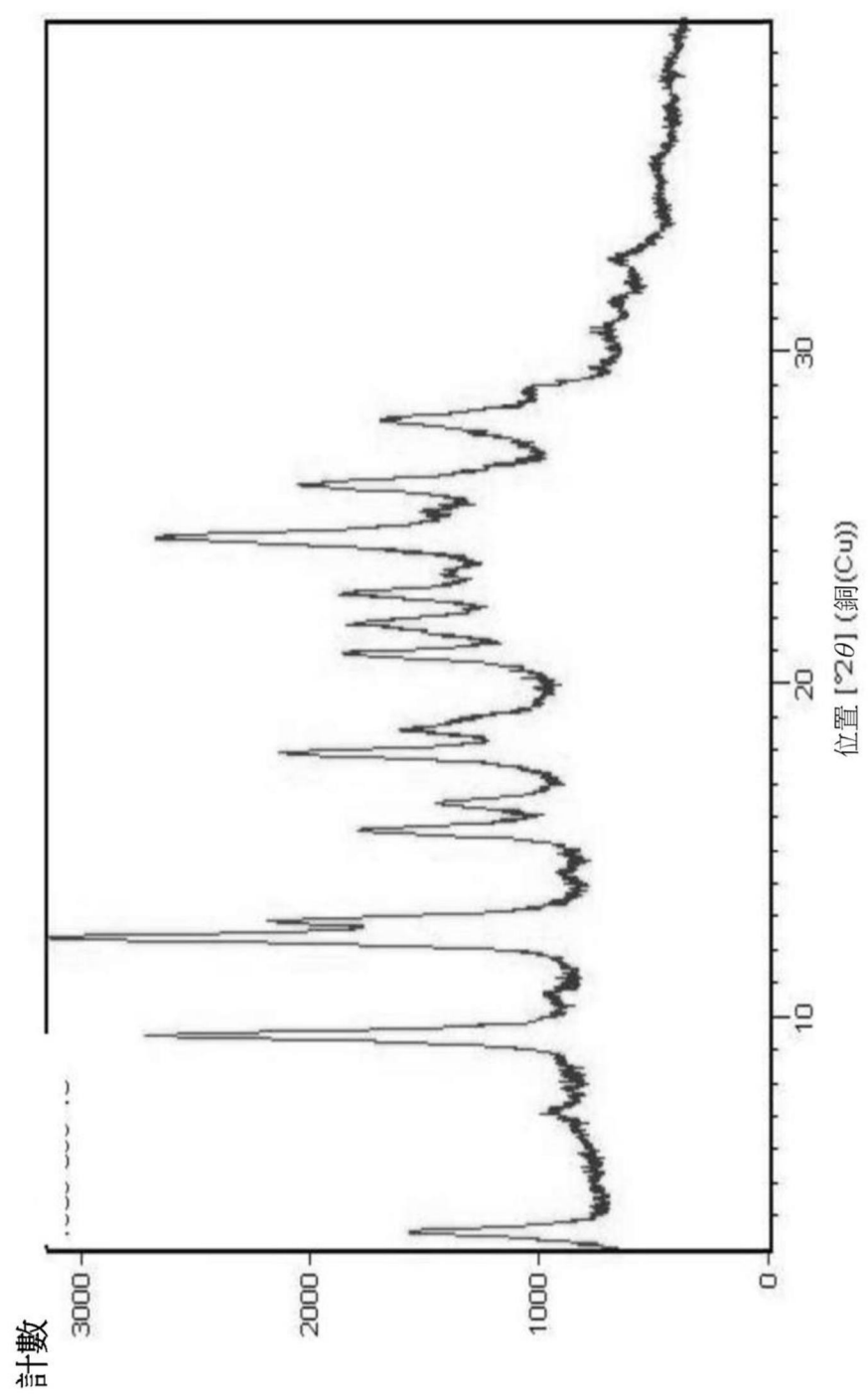
【圖 1】



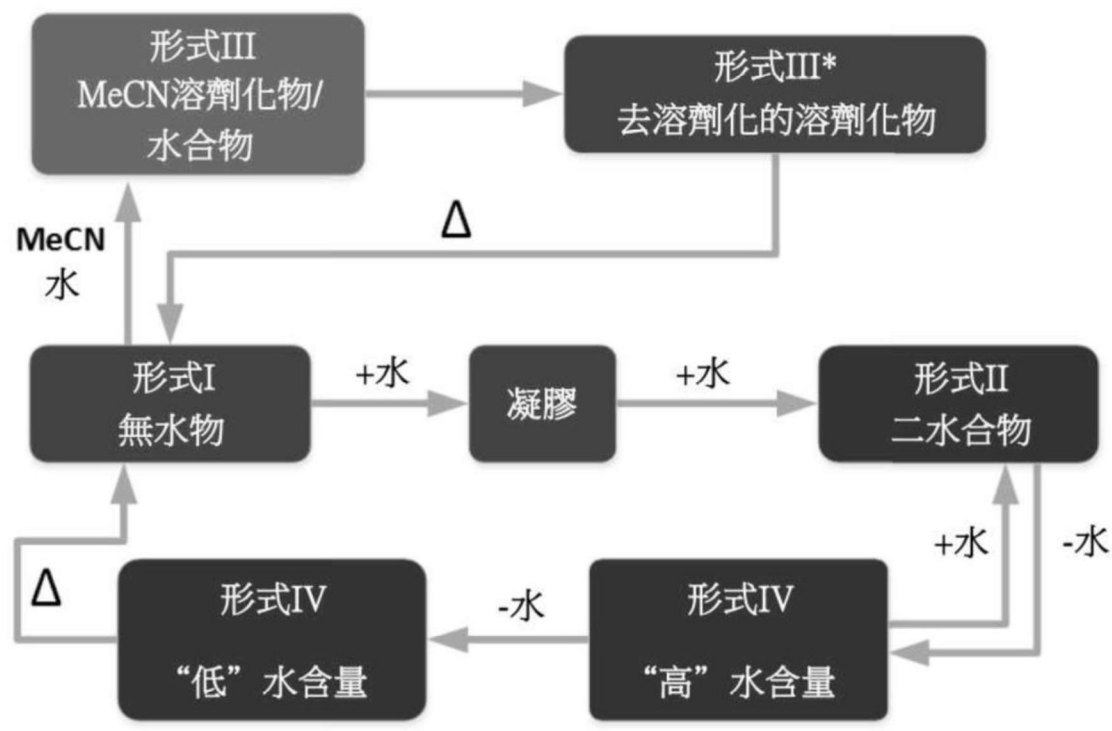
【圖 2】



【圖 3】



【圖 4】



【圖 5】