



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103086944 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 08

(21) 申请号 201210350154. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007. 06. 07

C07D 209/14 (2006. 01)

C07D 209/16 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/804, 527 2006. 06. 12 US

60/867, 878 2006. 11. 30 US

(62) 分案原申请数据

200780021725. 7 2007. 06. 07

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·阿克莫格鲁 J·S·鲍伊瓦

D·J·帕克 J·斯莱德

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 李颖 林柏楠

权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

N- 羟 基 -3-[4-[[[2-(2- 甲 基 -1H- 吡 啶 -3- 基) 乙 基] 氨 基] 甲 基] 苯 基]-2E-2- 丙 烯 酰 胺 的 制 备 方 法 及 其 原 料

(57) 摘要

本 发 明 涉 及 一 种 制 备 N- 羟 基 -3-[4-[[[2-(2- 甲 基 -1H- 吡 啶 -3- 基) 乙 基] 氨 基] 甲 基] 苯 基]-2E-2- 丙 烯 酰 胺 的 方 法, 包 括 如 下 步 骤 : (a) 在 低 于 -15℃ 的 温 度 下, 将 氢 氧 化 钠 与 (E)-3-(4-[[[2-(2- 甲 基 -1H- 吡 啶 -3- 基)- 乙 基 氨 基]- 甲 基]- 苯 基)- 丙 烯 酸 甲 酯 盐 酸 盐 合 并 形 成 混 合 物 ; 接 着 (b) 向 所 述 混 合 物 中 加 入 羟 胺, 以 形 成 N- 羟 基 -3-[4-[[[2-(2- 甲 基 -1H- 吡 啶 -3- 基) 乙 基] 氨 基] 甲 基] 苯 基]-2E-2- 丙 烯 酰 胺。

1. 一种制备 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺的方法,包括如下步骤:

(a) 在低于 -15 °C 的温度下,将氢氧化钠与 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐合并形成混合物;接着

(b) 向所述混合物中加入羟胺,以形成 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺。

2. 权利要求 1 的方法,其中步骤(a)中的温度低于 -10°C。

3. 权利要求 1 的方法,其中 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐以在甲醇中的悬浮液形式提供。

4. 权利要求 1 的方法,其中氢氧化钠以在甲醇中的溶液形式提供。

5. 权利要求 1 的方法,其中经 30 分钟将氢氧化钠加入 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐中。

6. 权利要求 1 的方法,其中氢氧化钠的用量为 2.5 至 3.5 当量。

7. 权利要求 1 的方法,其中羟胺以在水中的溶液形式提供。

8. 权利要求 1 的方法,其中羟胺的用量为 4 至 13 当量。

9. 权利要求 1 的方法,其中经 30 分钟将羟胺加入混合物中。

10. 权利要求 1 的方法,还包括在步骤(a)的温度下搅拌直至反应完成或接近完成的步骤。

11. 权利要求 1 的方法,还包括步骤(c):使 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺结晶。

12. 权利要求 11 的方法,其中步骤(c)包括如下子步骤:

(c1) 将步骤(b)形成的反应混合物加热;

(c2) 搅拌反应混合物;

(c3) 向反应混合物中加入水;

(c4) 将反应混合物过滤,得到滤液;

(c5) 调节滤液的 pH 值,至 pH 值为 10 至 11;

(c6) 向滤液中加入 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺晶种;

(c7) 搅拌滤液直至得到悬浮液;

(c8) 调节悬浮液的 pH 值,至 pH 值为 8.5 至 9;以及

(c9) 搅拌悬浮液。

13. 权利要求 12 的方法,其中所有子步骤(c1)-(c9)在通过子步骤(c1)的加热达到的温度下进行。

14. 权利要求 12 的方法,其中将反应混合物加热到 0°C 至 25°C 的温度。

15. 权利要求 12 的方法,其中重复子步骤(c1)和(c2)以实现逐步加热。

16. 权利要求 12 的方法,其中在子步骤(c5)将滤液的 pH 值调节至 10.3 至 10.7。

17. 权利要求 11 的方法,还包括步骤(d):使 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺分离。

18. 权利要求 17 的方法,其中步骤(d)包括如下子步骤:

(d1) 将步骤(c)得到的结晶 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺过滤;以及

(d2) 将结晶 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺干燥。

19. 权利要求 18 的方法,其中洗涤在子步骤(d1)得到的滤饼。

N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺的制备方法及其原料

[0001] 本申请是申请号为 200780021725.7 的发明专利申请的分案申请,原申请的申请日为 2007 年 6 月 7 日,发明名称为“N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺的制备方法及其原料”。

[0002] 发明背景

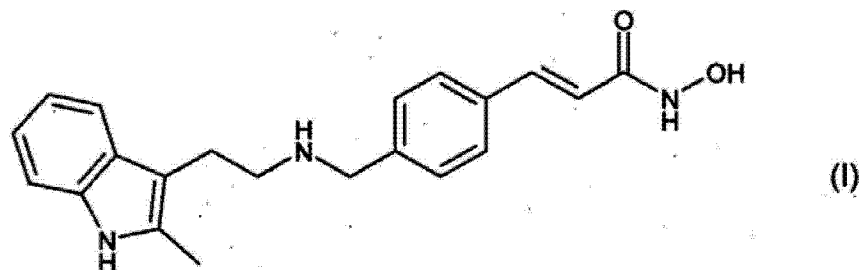
技术领域

[0003] 本发明涉及 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺的制备方法及其所用原料。

[0004] 相关背景技术

[0005] 化合物 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺(或者 N-羟基-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酰胺)具有如 WO 02/22577 中所述的下式:

[0006]



[0007] 该化合物具有有价值的药理学性质;因此它可以用作例如在对抑制组蛋白脱乙酰酶活性应答的疾病治疗中有用的组蛋白脱乙酰酶抑制剂。制备该化合物的那些发明人的以前尝试成功有限,因为反应产物中存在各种杂质和副产物;除去这些杂质和副产物要求对所期望的产物进行冗长而乏味的反复处理/重结晶。因此,迄今为止 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺的合成复杂、耗时并且限于小规模合成。

发明内容

[0008] 本发明涉及 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺的制备方法,包括步骤:(a)在低于约 -10°C 的温度下,将氢氧化钠与(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐合并形成混合物;接着(b)向所述混合物中加入羟胺,以形成 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺。该方法还任选包括步骤(c)使 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺结晶。在本发明的优选实施方案中,步骤(c)包括子步骤:(c1)将步骤(b)形成的反应混合物加热;(c2)搅拌该反应混合物;(c3)向该反应混合物中加入水;(c4)将该反应

混合物过滤,得到滤液;(c5)调节滤液的 pH 值,至 pH 值为约 10 至约 11;(c6)向滤液中加入 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺晶种;(c7)搅拌滤液直至得到悬浮液;(c8)调节悬浮液的 pH 值,至 pH 值为约 8.5 至约 9;以及(c9)搅拌悬浮液。该方法还任选包括步骤(d)使 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺分离。在优选实施方案中,步骤(d)包括子步骤:(d1)将步骤(c)得到的结晶 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺过滤;以及(d2)将结晶 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺干燥。

[0009] 本发明还涉及(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐的制备方法,包括步骤:(a)将 2-甲基色胺与(E)-3-(4-甲酰基-苯基)-丙烯酸甲酯合并形成混合物;(b)将混合物在足以形成亚胺中间体的温度和时间下搅拌;(c)还原亚胺中间体,以形成(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯,以及向反应混合物中加入氢氯酸水溶液以形成所述盐酸盐。在本发明的优选实施方案中,步骤(c)包括子步骤:(c1)冷却混合物;(c2)向该混合物中加入硼氢化钠;和(c3)将该混合物与氢氯酸合并,以结晶/沉淀出(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐。在另一优选的实施方案中,子步骤(c3)包括子步骤:(c3a)将子步骤(c2)的混合物加热;(c3b)向该混合物中加入水;以及(c3c)向混合物中加入氢氯酸以使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐结晶。该方法还任选包括步骤(d)加热和冷却(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐的悬浮液,以分解反应混合物中的残余胺-硼络合物。在本发明的优选实施方案中,步骤(d)包括子步骤:(d1)将在步骤(c)中形成盐酸盐时所形成的悬浮液加热;(d2)在子步骤(d1)的温度下搅拌悬浮液;(d3)冷却悬浮液;以及(d4)在子步骤(d3)的温度下搅拌悬浮液。该方法还任选包括步骤(e)使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐分离。在优选实施方案中,步骤(e)包括子步骤:(e1)将步骤(d)的悬浮液过滤;以及(e2)将(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐干燥。

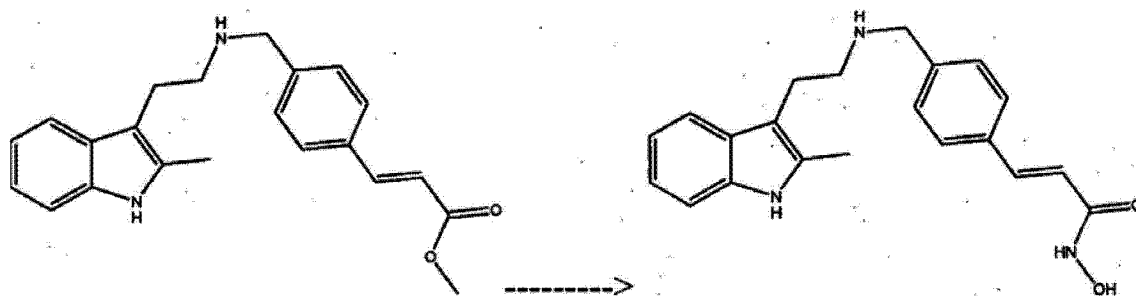
[0010] 本发明还涉及 2-甲基色胺的制备方法,包括步骤:(a)在第一温度下,提供苯肼和 5-氯-2-戊酮在乙醇中的混合物;(b)向该混合物中加入乙醇,并使所得混合物回流;(c)蒸馏乙醇;(d)向剩余溶液中加入水;(e)将剩余溶液冷却,形成 2-甲基色胺。在本发明的优选实施方案中,该方法还包括步骤(f)将 2-甲基色胺分离并纯化。在本发明的更优选实施方案中,步骤(f)包括子步骤:(f1)用甲苯洗涤剩余溶液;(f2)将 2-甲基色胺分离;(f3)用甲苯洗涤 2-甲基色胺;以及(f4)干燥 2-甲基色胺。

[0011] 本发明的详细描述

[0012] 本发明涉及 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺的制备方法,包括步骤:(a)在低于约-10℃的温度下,将(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐与氢氧化钠合并形成混合物;接着(b)向所述混合物中加入羟胺,以形成 N-羟

基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺, 如下式所示:

[0013]



[0014] 此外,本发明方法可以包括将N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺结晶并分离的步骤。本发明方法不要求对反应产物进行耗时而复杂的反复处理/重结晶步骤。换句话说,本发明方法可以在一个单独的工艺步骤中以高产率得到合格品质的N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺。

[0015] 在第一实施方案方法的第一步骤中,在低于约 -10°C 的温度下,将(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐与氢氧化钠合并形成混合物。更优选地,温度低于约 -15°C 。在一种实施方案中,温度约为 0°C 。所述温度可以通过任何合适措施达到和保持。同样,所述混合物可以在任意必须不含铁和重金属的合适容器中制得,在容器中反应在惰性氛围下进行。重金属和铁(金属铁及其盐)会催化羟胺分解。

[0016] 通常,(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐(或者称作3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-(2E)-2-丙烯酸甲酯)以在甲醇中的悬浮液形式提供。优选地,将(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐置入加有甲醇的合适反应容器中,接着将所得悬浮液冷却到低于约 -10°C 的温度。(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐可以根据本发明第二实施方案的方法制得。(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐优选定义为1.0当量。通常,氢氧化钠以溶液,优选在甲醇中的溶液形式提供。氢氧化钠是可商购原料。氢氧化钠的用量优选约2.5至约3.5当量。

[0017] 优选地,经一定时间将氢氧化钠的甲醇溶液加入合适反应容器内的(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐悬浮液中。更优选地,经约20—40分钟,优选30分钟加入氢氧化钠溶液,同时保持低于约 -10°C 的温度。

[0018] 在第一实施方案方法的第二步骤中,将羟胺加入第一步骤得到的混合物中,以形成N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺。在该步骤过程中保持第一步骤的温度,即低于约 -10°C 。

[0019] 通常,羟胺以在水中的溶液形式提供。羟胺是可商购原料。羟胺的用量优选约4至约13当量。优选地,经一定时间,将羟胺水溶液,例如50%水溶液加入在合适反应容器内的

(E)-3-(4-([2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基)-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐和氢氧化钠的混合物中。更优选地, 经约 20—24 分钟, 优选约 30 分钟的时间将羟胺溶液加入, 同时保持低于约 -10°C 的温度。在步骤(b)的进行过程中, 应该注意要以避免接触在步骤(a)中用于氢氧化钠的任何装置或容器的方式将羟胺加入混合物中, 例如不应使用同一加料漏斗; 换句话说, 在将羟胺加入混合物中之前, 应该避免羟胺与氢氧化钠反应。此外, 用于加入羟胺的所有容器和管道必须不含铁和重金属。

[0020] 在本发明的优选实施方案中, 在步骤(a)的温度下搅拌混合物, 直至反应完成或接近完成; 通常, 反应完成要经历约 7 小时。反应完成可以通过 HPLC 监测; 在一种优选的实施方案中, 转化率大于 99.5%。

[0021] 第一实施方案的方法还可以包括步骤(c): 使 N-羟基-3-[4-([2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]氨基)-甲基]-苯基]-2E-2-丙烯酰胺结晶。在本发明的优选实施方案中, 该步骤可以包括如下任何或所有如下子步骤: (c1) 将步骤(b)形成的反应混合物加热; (c2) 搅拌该反应混合物; (c3) 向该反应混合物中加入水; (c4) 将该反应混合物过滤, 得到滤液; (c5) 调节滤液的 pH 值, 至 pH 值为约 10 至约 11; (c6) 向滤液中加入 N-羟基-3-[4-([2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]氨基)-甲基]-苯基]-2E-2-丙烯酰胺晶种; (c7) 搅拌滤液直至得到悬浮液; (c8) 调节悬浮液的 pH 值, 至 pH 值为约 8.5 至约 9; 以及 (c9) 搅拌悬浮液。优选地, 所有步骤(c1) — (c9) 都在通过步骤(c1)的加热所达到的温度下进行。

[0022] 在步骤(c1), 当羟胺加入所述甲酯和氢氧化钠的混合物中时, 形成所述反应混合物。优选地, 将该反应混合物加热到约 0°C 至约 25°C 的温度。加热可以通过任何合适的措施完成。在步骤(c2), 在通过步骤(c1)的加热所达到的温度下搅拌该反应混合物。优选地, 将该反应混合物搅拌约 13 小时。在本发明的一种优选实施方案中, 重复步骤(c1)和(c2)以实现逐步加热, 即首先将反应混合物加热到约 0°C 至约 5°C 的温度并搅拌约 4—6 小时, 优选 5 小时, 接着再将其加热到约 20°C 至约 25°C 的温度并再搅拌约 8—16 小时。

[0023] 在步骤(c3), 向反应混合物中加入水。通常, 在约 20°C—25°C 的温度下, 经一定时间、更优选约 30 分钟加入软化水, 以得到溶液。

[0024] 在步骤(c4), 将反应混合物过滤以得到滤液。过滤可以利用任何合适的装置或过滤介质来完成。步骤(c4)还任选包括子步骤: 洗涤过滤介质并将洗涤液(wash)加入所得的滤液中。

[0025] 在步骤(c5), 调节滤液的 pH 值, 至 pH 值为约 10 至约 11, 更优选约 10.3 至约 10.7。为此通常加入含水氢氯酸。

[0026] 在步骤(c6), 向滤液中加入 N-羟基-3-[4-([2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]氨基)-甲基]-苯基]-2E-2-丙烯酰胺晶种。这通常通过引入 N-羟基-3-[4-([2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]氨基)-甲基]-苯基]-2E-2-丙烯酰胺晶体的含水悬浮液来完成。

[0027] 在步骤(c7), 搅拌滤液直至得到悬浮液。优选地, 将滤液搅拌约 30 分钟至若干小时, 直至结晶变得明显并可见。

[0028] 在步骤(c8), 调节悬浮液的 pH 值, 至 pH 值为约 8.5 至约 9。为此通常加入含水氢氯酸。

[0029] 在步骤(c9), 搅拌悬浮液, 直至 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺结晶。优选地, 将悬浮液搅拌约 30 分钟至若干小时, 直至反应完成。第一实施方案的方法还可以包括步骤(d): 使 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺分离。在本发明的优选实施方案中, 该步骤可以包括如下任何或所有如下子步骤: (d1) 将步骤(c) 得到的结晶 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺过滤; 以及 (d2) 将结晶 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺干燥。

[0030] 在步骤(d1), 将结晶 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺过滤。过滤可以利用任何合适的措施完成。通常用例如软化水和甲醇的 1:1 混合物洗涤滤饼。

[0031] 在步骤(d2), 将结晶 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺干燥。干燥可以利用任何合适的措施完成。在 45°C — 50°C / 1 — 5mbar 下干燥约 24 小时通常足够。

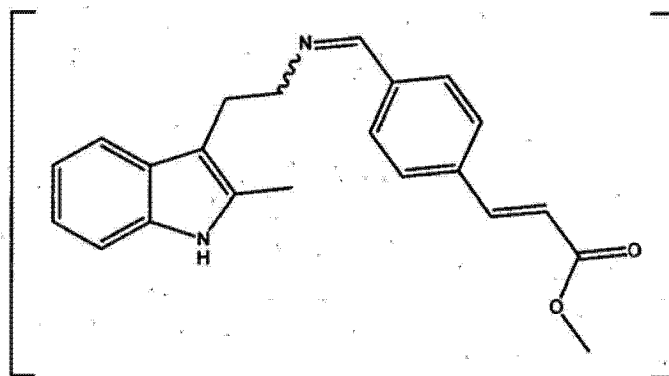
[0032] 本发明的第二实施方案涉及 (E)-3-(4-{[2-(2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基)- 乙基氨基]- 甲基}- 苯基)- 丙烯酸甲酯盐酸盐, 第一实施方案中 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺合成中所用的一种原料的制备方法。具体地, 本发明的第二实施方案涉及 (E)-3-(4-{[2-(2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基)- 乙基氨基]- 甲基}- 苯基)- 丙烯酸甲酯盐酸盐的制备方法, 包括步骤: (a) 将 2- 甲基色胺与 (E)-3-(4- 甲酰基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯合并形成混合物; (b) 将混合物在足以形成亚胺中间体的温度和时间下搅拌; 以及 (c) 还原亚胺中间体, 以形成 (E)-3-(4-{[2-(2- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基)- 乙基氨基]- 甲基}- 苯基)- 丙烯酸甲酯盐酸盐。

[0033] 在第二实施方案方法的第一步骤, 将 2- 甲基色胺与 (E)-3-(4- 甲酰基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯合并形成混合物。优选温度为约 20°C 至约 25°C。该混合物可以在任何合适的容器中制得。通常, 将 2- 甲基色胺与 (E)-3-(4- 甲酰基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯二者溶解在溶剂如甲醇中, 以得到混合物。

[0034] 2- 甲基色胺根据已知合成方法制得, 或根据下面本发明第三实施方案 的方法制得。2- 甲基色胺的用量优选为约 0.9 至约 1.0 当量。(E)-3-(4- 甲酰基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯可以从商业来源购买, 或根据已知合成方法制得。(E)-3-(4- 甲酰基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯的用量优选为约 1.0 至约 1.1 当量。

[0035] 在第二步骤, 将 2- 甲基色胺与 (E)-3-(4- 甲酰基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯的混合物在足以形成亚胺中间体的温度和时间下搅拌:

[0036]



[0037] 优选地,将混合物在约 20℃至约 25℃的温度下搅拌约 1 小时。在第二实施方案方法的步骤(c),用硼氢化钠还原亚胺中间体,以形成 (E)-3-(4-([2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基)-苯基)-丙烯酸甲酯,随后该甲酯作为盐酸盐结晶/沉淀出。在本发明的优选实施方案中,步骤(c)包括子步骤:(c1)冷却混合物;(c2)向该混合物中加入硼氢化钠;和(c3)将该混合物与氢氯酸合并,以结晶/沉淀出 (E)-3-(4-([2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基)-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐。

[0038] 在本发明的一种实施方案中,在子步骤(c1)之前用溶剂如甲醇稀释混合物。子步骤(c1)的冷却可以通过任何已知措施完成,例如冰浴、冷却夹套等。优选地,将混合物冷却到约 -10℃至约 -20℃,优选约 -15℃的温度。

[0039] 子步骤(c2)的硼氢化钠添加优选在保持子步骤(c1)温度的同时,经一定时间逐份完成。更优选地,添加时间约 1 小时,温度保持在约 -15℃至约 -10℃。优选地,硼氢化钠以固体形式以约 0.4 至约 0.7 当量的量加入。

[0040] 在子步骤(c3),将该混合物与酸如氢氯酸合并,以沉淀出 (E)-3-(4-([2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基)-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐。优选地,该子步骤在将子步骤(c2)的混合物搅拌一段时间之后进行。根据本发明,与氢氯酸的合并可以以若干种方式完成。一种优选的方式包括将混合物缓慢加入经预冷却的氢氯酸水溶液中;通过该氢氯酸溶液冷却到约 0℃至约 5℃的温度。

[0041] 另一与氢氯酸合并的优选方式包括子步骤:(c3a)将子步骤(c2)的混合物加热;(c3b)向该混合物中加入水;以及(c3c)向混合物中加入氢氯酸以使 (E)-3-(4-([2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基)-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐沉淀。在子步骤(c3a),将混合物经约 20—45 分钟,优选约 25 分钟加热到约 20℃至约 25℃的温度。在子步骤(c3b),缓慢加入水,优选在将子步骤(c3a)的混合物搅拌一段时间之后进行。在子步骤(c3c),优选氢氯酸含水,并且逐份缓慢加入。优选地,第 1 份氢氯酸的量为将反应混合物的 pH 值调节到 8.5 所需的。加入该氢氯酸溶液,使得温度保持在 20—25℃。接着,在该温度下将反应混合物搅拌至少 1 小时,以允许产物结晶,之后可以再加入氢氯酸。

[0042] 第二实施方案的方法还可以包括步骤(d):加热和冷却 (E)-3-(4-([2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基)-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐的悬浮液,以改善品质并提高可过滤性。在优选的实施方案中,该步骤可以包括任何或所有如下子步骤:(d1)将在步骤(c)中还原亚胺中间体并且加入氢氯酸形成盐酸盐时所形成的悬浮液加热;(d2)在子步骤(d1)的温度下搅拌悬浮液;(d3)冷却悬浮液;以及(d4)在子步骤(d3)的温度下搅拌悬浮液。优选地,子步骤(d1)的温度为约 60℃至约 65℃,并且加热历经约 30 分钟至

约 45 分钟的时间完成。优选地,子步骤(d2)的搅拌进行约 5 分钟至约 30 分钟。优选地,子步骤(d3)的温度为约 -15°C 至约 -10°C ,并且经约 45 分钟至约 1 小时的时间完成。优选地,子步骤(d4)的搅拌进行约 30 分钟至若干小时。在本发明的特别优选实施方案中,所有子步骤(d1) — (d4) 重复 1 次或多次;实际上,在过滤产物之前,沉淀物的温度在 -15°C 和 65°C 之间振荡。

[0043] 本发明第二实施方案的方法还可以包括步骤(e):使 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐分离。在优选实施方案中,该步骤可以包括任何或所有如下子步骤:(e1)将步骤(d)的悬浮液过滤;以及(e2)将 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐干燥。

[0044] 在步骤(e1),将从步骤(d)得到的结晶 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐的悬浮液过滤。过滤可以利用任何合适的措施完成。通常用例如软化水和甲醇的经预冷(约 -10°C)混合物或经预冷(约 -15°C)的甲醇洗涤滤饼。

[0045] 在步骤(e2),将结晶 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐干燥。干燥可以通过任何合适的措施完成。特别优选在 50°C 和减压下干燥。

[0046] 本发明的第三实施方案涉及在 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐的合成中适用的原料的制备方法。具体地,本发明的第三实施方案涉及 2-甲基色胺的制备方法,包括步骤:(a)在第一温度下,提供苯肼和 5-氯-2-戊酮在乙醇中的混合物;(b)向该混合物中加入乙醇,并使所得混合物回流;(c)蒸馏乙醇;(d)向剩余溶液中加入水;(e)将剩余溶液冷却,形成 2-甲基色胺。

[0047] 在第三实施方案方法的第一步骤中,苯肼和 5-氯-2-戊酮的混合物在第一温度下提供在乙醇中。苯肼、5-氯-2-戊酮和乙醇是可商购原料。对于本发明的目的,优选使用等摩尔量的苯肼和 5-氯-2-戊酮。因此,苯肼的用量优选约 0.5 至约 1.5,5-氯-2-戊酮的用量优选约 1 至约 2。在本发明的优选实施方案中,步骤(a)包括子步骤:(a1)提供苯肼在乙醇中的溶液;(a2)溶液温热到约 30°C 至约 40°C 的温度,更优选约 30°C — 40°C 的温度;(a3)使反应保持在约 35°C 至约 45°C 的温度下,同时向反应混合物中加入 5-氯-2-戊酮,通常经约 15 — 45 分钟添加;以及(a4)使反应在步骤(a3)的温度下保持约 30 — 60 分钟。在该步骤中,小心控制温度和时间参数对于控制杂质重要。

[0048] 在第三实施方案方法的第二步骤中,向所述混合物中加入乙醇,并使所得混合物回流。乙醇的加入量优选约 10 至约 20 份。通常,立即将反应混合物加热回流,并保持至少 50 — 60 分钟。回流之后,通常经约 20 分钟将反应混合物冷却到室温。

[0049] 在第三实施方案方法的第三步骤中,蒸馏乙醇。蒸馏可以利用任何合适的措施完成;对此,真空蒸馏特别优选。通常通过测量烧瓶中的体积,对乙醇进行部分蒸馏。

[0050] 在第三实施方案方法的第四步骤中,向剩余溶液中加入水。水的加入量优选约 10 至约 20 份。在典型工艺中,在相同条件下通过脱乙醇继续蒸馏,接着向剩余混合物中加入额外的水。水的加入量优选约 10 至约 20 份。

[0051] 在第三实施方案方法的第五步骤中,将剩余溶液冷却,形成 2-甲基色胺。通常,将

剩余溶液冷却到低于约 25℃ 的温度。

[0052] 第三实施方案的方法还可以包括步骤(f)将 2-甲基色胺分离并纯化。在本发明的优选实施方案中,步骤(f)包括子步骤:(f1)用甲苯洗涤剩余溶液;(f2)将 2-甲基色胺分离;(f3)用甲苯洗涤 2-甲基色胺;以及(f4)干燥 2-甲基色胺。

[0053] 在步骤(f1),用甲苯洗涤剩余溶液。在步骤(f2),将 2-甲基色胺分离。分离可以通过任何合适的措施完成。在步骤(f3),用甲苯,优选冷甲苯(即 $\leq 0^{\circ}\text{C}$)洗涤 2-甲基色胺。在步骤(f4),干燥 2-甲基色胺。干燥可以通过任何合适的措施完成。特别优选在 45℃ 下真空干燥,直至 LOD 小于 1%。

[0054] 第三实施方案的方法可以用于制备 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐的合成中的原料 2-甲基色胺。

[0055] 现在参照下面实施例来证明本发明的具体实施方案。应该理解到公开这些实施例仅为了说明本发明,绝不应视为限制本发明的范围。

[0056] 实施例 1

[0057] N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺的制备

[0058] 将 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐(90g, 233.8mmol) 置入四颈反应烧瓶中,并加入甲醇(475g)。将该悬浮液冷却到 -15°C 。将氢氧化钠(28.2g, 705mmol)的甲醇(419.2g)溶液加入 -15°C 的悬浮液中(加料时间约 30 分钟),接着加入在此温度下的羟胺溶液(100.3g 的 50% 水溶液,对应于 50.15g 羟胺, 1518mmol) (加料时间约 30 分钟)。注意:对于氢氧化钠溶液和羟胺溶液,重要的是分别使用不同的加料漏斗。在 -15°C 下再继续搅拌 7 小时,直至根据 HPLC 达到大于 99.5 面积%的转化率。将反应混合物温热到 0°C , 在 $0 - 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 5 小时,温热到 20°C , 并在 $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 下继续搅拌 8 小时。经 30 分钟向 $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 的悬浮液中加入软化水(225g), 得到溶液。将该溶液过滤,并且用软化水(225g)洗涤过滤器和过滤管道。通过加入氢氯酸水溶液(约 140g 的 7.8m/m% 水溶液),将溶液的 pH 值调节到 10.3 - 10.7。加入作为 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺游离碱(80g)在水(5g)中的悬浮液的晶种,并将混合物在 $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌约 30 分钟,直至形成悬浮液。接着通过加入 $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 的氢氯酸水溶液(约 108g 的 7.8m/m% 软化水溶液),将该悬浮液的 pH 值调节到 8.5 - 9.0, 并在 $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 下继续搅拌至少 30 分钟。通过过滤分离固体产物,并用软化水和甲醇(140mL)的 1:1 (v/v)混合物洗涤滤饼。在 $45 - 50^{\circ}\text{C}$ /5mbar 下将湿的产物干燥 24 小时,得到 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺。产量:81.15g, 理论值的 99.3%。HPLC 分析表明产物纯度为 97.6 面积%, 包含 3.2% w/w 水。羟胺含量为 345ppm, 这对于制备羟胺含量小于 5ppm 的对应乳酸盐足够。

[0059] 实施例 2

[0060] (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐的制备

[0061] 将 2-甲基色胺(100g, 573.8mmol) 和 (E)-3-(4-甲酰基-苯基)-丙烯酸甲酯(115g, 604.6mmol) 溶解在甲醇(1250mL)中。在 $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 下将溶液搅拌 1 小时,以形成亚

胺中间体。用甲醇(1250mL)稀释溶液,并将溶液冷却到 -15°C 。在将温度保持在 -15°C 至 -10°C 的同时,经约1小时将硼氢化钠(16.25g, 429.5mmol)分成若干份加入。在此温度下将反应混合物再搅拌30分钟,并通过将反应混合物缓慢加到 $0-5^{\circ}\text{C}$ 的氢氯酸预冷溶液(在337g水和198g甲醇中的488g浓氢氯酸)上来结束反应。形成悬浮液。用甲醇(40g)冲洗加料漏斗,并在1小时内将温度升到 $60-65^{\circ}\text{C}$ 。将悬浮液在 $60-65^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1小时,并在1小时内将温度降到 -15°C 。将悬浮液在 -15°C 至 -10°C 下搅拌1小时,并通过过滤分离产物。用水(300mL)和甲醇(600mL)的预冷混合物(-10°C)分成若干份洗涤湿的滤饼。在 50°C 下减压干燥湿的产物,得到(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐作为产物。根据HPLC,该产物具有通常大于99面积%的纯度。IR、NMR和HR-MS证实是所提出的结构。熔点:在 $251-252^{\circ}\text{C}$ 下开始分解。

[0062] 实施例3

[0063] (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐的制备

[0064] 将2-甲基色胺(50g, 287mmol)和(E)-3-(4-甲酰基-苯基)-丙烯酸甲酯(54.6g, 287mmol)悬浮在甲醇(514g)中。在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 下将溶液搅拌1小时,以形成亚胺中间体。在约20分钟内将溶液冷却到 -15°C 。在将温度保持在 -15°C 至 -10°C 的同时,在约1小时内将硼氢化钠(5.43g, 143.5mmol)分成若干份加入。在此温度下将反应混合物再搅拌30分钟,并在约25分钟内将温度升到 $20-25^{\circ}\text{C}$ 。在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 下将反应混合物搅拌30分钟,并在温度保持 $20-25^{\circ}\text{C}$ 的同时缓慢加入水(80g)。向反应混合物中缓慢加入氢氯酸水溶液(在50g水中的70.5g浓HCl),使得温度保持在 $20-25^{\circ}\text{C}$,并且可以控制氢气逸出。在此情况下加料需要约1小时。在30分钟内加入第二份氢氯酸水溶液(在50g水中的70.5g浓HCl),并在30分钟内将温度升到 65°C 。将悬浮液在 65°C 下搅拌30分钟,并在45分钟内将温度降到 -15°C 。在 -15°C 下搅拌10分钟之后,将温度再升到 65°C ,并在此温度下将悬浮液搅拌30分钟。最后,在45分钟内将悬浮液冷却到 -15°C ,并在此温度下再继续搅拌30分钟。通过过滤分离产物。用预冷(-15°C)甲醇($2\times 150\text{g}$)洗涤湿的滤饼。在 50°C 下减压干燥湿的产物,得到(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐作为产物。根据HPLC,该产物具有通常大于99面积%纯度。IR、NMR和HR-MS证实是所提出的结构。熔点:在 $251-252^{\circ}\text{C}$ 下开始分解。

[0065] 实施例4

[0066] (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐的制备

[0067] 将2-甲基色胺(50g, 287mmol)和(E)-3-(4-甲酰基-苯基)-丙烯酸甲酯(54.6g, 287mmol)悬浮在甲醇(514g)中。在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 下将溶液搅拌1小时,以形成亚胺中间体。在约20分钟内将溶液冷却到 -15°C 。在将温度保持在 -15°C 至 -10°C 的同时,在约1小时内将硼氢化钠(5.43g, 143.5mmol)分成若干份加入。在此温度下将反应混合物再搅拌30分钟,并在约25分钟内将温度升到 $20-25^{\circ}\text{C}$ 。在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 下将反应混合物搅拌30分钟,并在温度保持 $20-25^{\circ}\text{C}$ 的同时缓慢加入水(80g)。通过缓慢加入 $20-25^{\circ}\text{C}$ 的氢氯酸水溶液(约37.3g的21.6m/m%水溶液)直至溶液的pH值达到8.5,将反应混合物的pH值调节到8.5。在此情况下加料需要约30分钟。在完成加料之后,在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 下将反应混合

物搅拌 1 小时,以允许结晶。在此阶段,可以向溶液中引入 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐晶体,以加速结晶。得到悬浮液。在 20—25℃下 30 分钟内向悬浮液中加入第二份氢氯酸水溶液(36g 的 21.6m/m% HCl 水溶液),接着在 20—25℃下 30 分钟内加入第三份含水氢氯酸(167.7g 的 21.6m/m% HCl 水溶液)。将悬浮液加热到 65℃。接着,将悬浮液冷却到 -15℃,并在 -10℃至 -15℃下搅拌 30 分钟,以完成结晶。通过过滤分离产物,并用预冷(-15℃)甲醇(2×150g)洗涤湿的滤饼。在 50℃下减压干燥湿的产物,得到 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基氨基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐作为产物。根据 HPLC,该产物具有通常大于 99 面积%的纯度。IR、NMR 和 HR-MS 证实是所提出的结构。熔点:在 251—252℃下开始分解。

[0068] 实施例 5

[0069] 2-甲基色胺的制备

[0070] 将苯肼(64.92g,0.60mol)和乙醇(278g,350ml,200 强度(proof))加入 2L 圆底烧瓶中。将溶液在氮气下搅拌,并温热到 35℃。反应保持在 35—45℃下,并从滴液漏斗加入 5-氯-2-戊酮(74.54g,0.60mol,97%)。将温度保持在 35—41℃下,并在 30 分钟内完成 5-氯-2-戊酮的加入。接着反应在 35—40℃下保持 30 分钟。接下来,向反应混合物中加入乙醇(556g,700ml,190 强度)。将反应混合物立即加热回流,并保持 50 分钟。然后经 20 分钟将反应混合物冷却到室温。

[0071] 接着装备烧瓶以进行真空蒸馏。在 35—45℃的水浴中,35mmHg 下蒸馏乙醇,至先前设定的 350ml 刻度(收集 685g,820ml 馏出物)。向剩余溶液中加入去离子水(500g)。在相同条件下继续蒸馏,至先前设定的 450ml 刻度(收集 332g,360ml 馏出物)。向雾状剩余混合物中加入去离子水(400g)。将混合物冷却到低于 25℃,并用甲苯(2×347g,400ml)洗涤所得混合物。

[0072] 通过过滤分离产物(2-甲基色胺)。用甲苯(130g,150ml,冷却至≤0℃)洗涤滤饼。在 45℃下真空干燥产物,直至 LOD 小于 1%。理论产量是 104.5g,实际产量是 49.2g。

[0073] 尽管以上已参照具体实施方案描述了本发明,但显然在不偏离本文所公开的本发明构思的情况下,可以进行许多变化、修改和改变。因此,意在涵盖所有这些落在所附权利要求的精神和宽范围内的变化、修改和改变。