



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102711481 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080049906. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 11. 02

A01N 57/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/675 (2006. 01)

2663/CHE/2009 2009. 11. 03 IN

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/055176 2010. 11. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02011/056806 EN 2011. 05. 12

(71) 申请人 戴尔柯若恩制药有限公司

地址 美国新泽西

(72) 发明人 雷古瑞·布基·雷迪

乌帕拉帕利·桑帕施库马尔

尼拉姆·萨胡

贾瓦吉·卡鲁娜卡拉·拉奥

加德·布拉马·雷迪

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 刘书芝

权利要求书 2 页 说明书 12 页

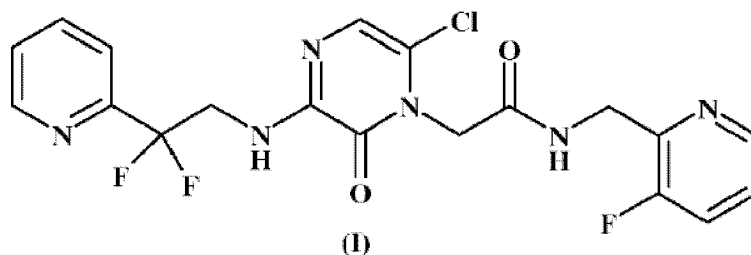
(54) 发明名称

吡嗪酮凝血酶抑制剂及其中间体的制备方法

(57) 摘要

一种用于制备 3- 氟 -2- 吡啶基甲基 -3-(2, 2- 二 氟 -2-(2- 吡 啶 基) 乙 氨 基)-6- 氯 吡 嗪 -2- 酮 -1- 乙酰胺及其中间体的改进的方法。

1. 一种用于制备式 (I) 的化合物的方法：



其中使 2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙胺或其盐 (K2) 与 3-氯吡嗪 (1H)-2-酮-1-乙酸乙酯 (K3) 反应,以形成 3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-吡嗪 (1H)-2-酮-1-乙酸乙酯 (K),氯化,并进一步与 2-氨基甲基-3-氟吡啶或其盐 (K1) 反应以形成 3-氟-2-吡啶基甲基-3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-6-氯吡嗪-2-酮-1-乙酰胺,式 (I) 的化合物,改进包括：

使用雷尼镍,可选地在酸存在的情况下,还原 2-氰基-3-氟吡啶,以形成 2-氨基甲基-3-氟吡啶或其盐 (K1)；

使 2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙醇与 4-甲苯磺酰氯反应以形成 4-甲苯磺酸 2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙酯,其转化为式 (K2) 的化合物；以及

可选地纯化所述式 (I) 的化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中使用的盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、苯磺酸盐、水合物或溶剂化物中的一种或多种。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中还原 2-氰基-3-氟吡啶时使用的酸包括乙酸或三氟乙酸。

4. 用于纯化所述式 (I) 的化合物的方法,其中所述有机溶剂选自酮、醇、酯、醚、烃、卤化溶剂和它们的混合物构成的组。

5. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所述酮是丙酮或丁酮。

6. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所述醇选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇 (IPA)、正丁醇、叔丁醇、己醇和异戊醇构成的组。

7. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所述酯选自乙酸乙酯、乙酸甲酯和乙酸异丙酯构成的组。

8. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所述醚是二异丙醚或甲基叔丁基醚 (MTBE)。

9. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所述烃选自己烷、庚烷、环己烷、萘烷和戊烷构成的组。

10. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所述卤化溶剂是二氯甲烷 (MDC) 或 1,2-二氯乙烷。

11. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所述有机溶剂是丙酮、异丙醇或它们的混合物。

12. 一种用于制备 2-氨基甲基-3-氟吡啶或其盐 (K1) 的方法,所述方法包括使用雷尼镍/ H_2 还原 2-氰基-3-氟吡啶。

13. 化合物 4-甲苯磺酸 2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙酯。

14. 一种用于制备磺酸 2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙酯的方法,包括使 2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙醇和 4-甲苯磺酰氯或甲磺酰氯发生反应。

15. 通过根据权利要求 1 所述的方法制备的式 (I) 的化合物。
16. 通过根据权利要求 12 所述的方法制备的式 (I) 的化合物。
17. 通过根据权利要求 14 所述的方法制备的式 (I) 的化合物。

吡嗪酮凝血酶抑制剂及其中间体的制备方法

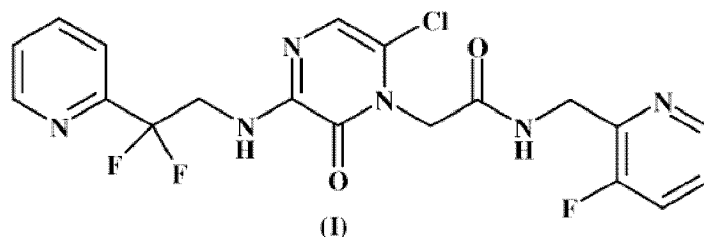
[0001] 相关申请

[0002] 本申请依据美国法典第 35 节第 119 条 (a)-(d) 项要求在 2009 年 11 月 3 日提交的印度临时专利申请号的优先权,其全部内容通过引用结合于此。

技术领域

[0003] 描述了用于制备式 (I) 的 3-氟-2-吡啶基甲基-3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-6-氯吡嗪-2-酮-1-乙酰胺及其中间体的方法。

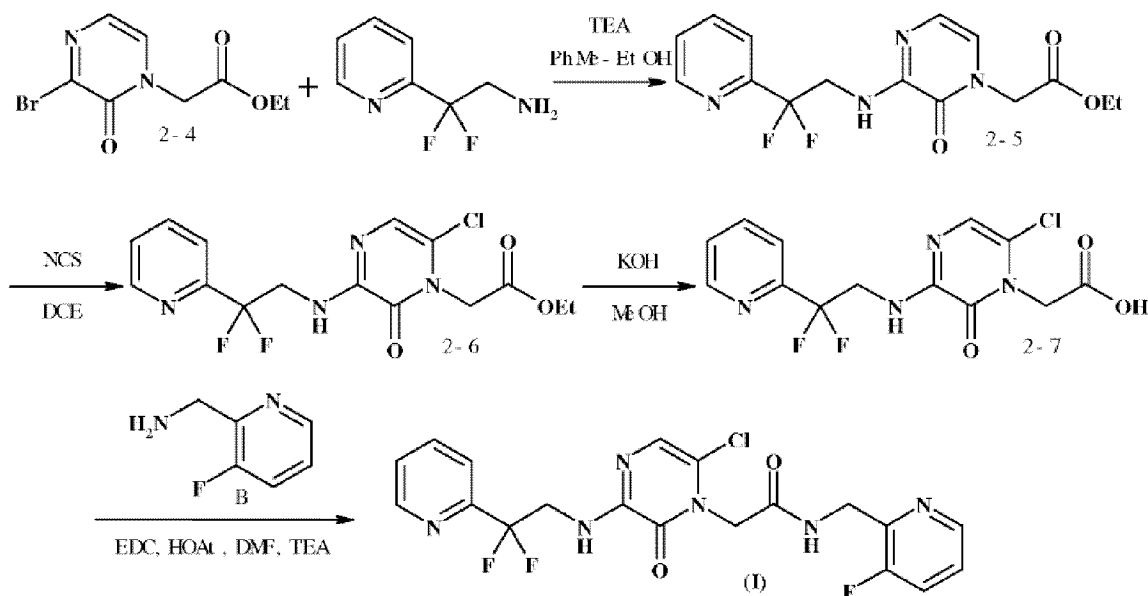
[0004]



背景技术

[0005] 式 (I) 的 3-氟-2-吡啶基甲基-3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-6-氯吡嗪-2-酮-1-乙酰胺,其可用作美国 6455532B1 中描述的凝血酶抑制剂。以下的方案-A 于美国 6455532B1 中提出,用于制备式 (I) 的化合物。

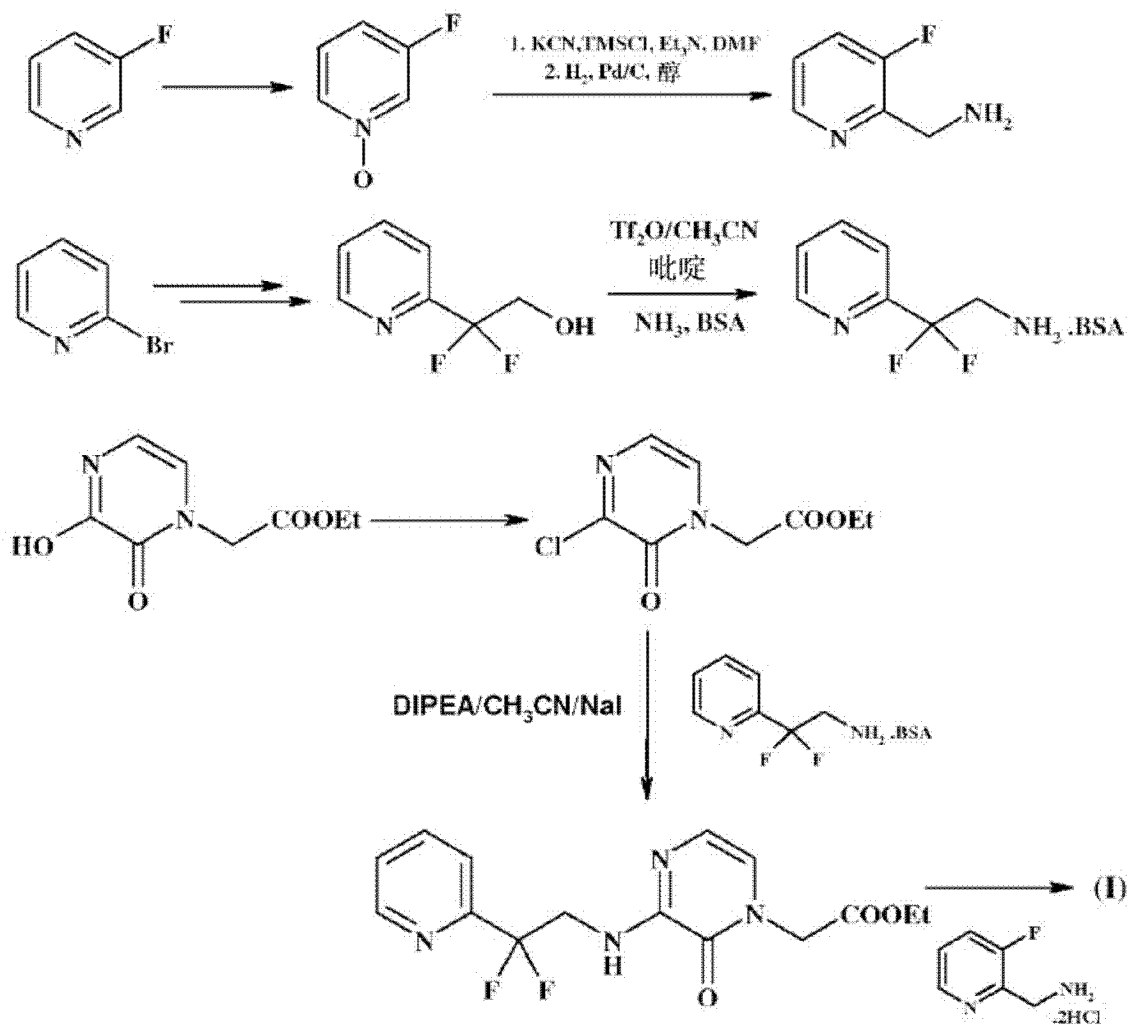
[0006]



[0007] 方案-A

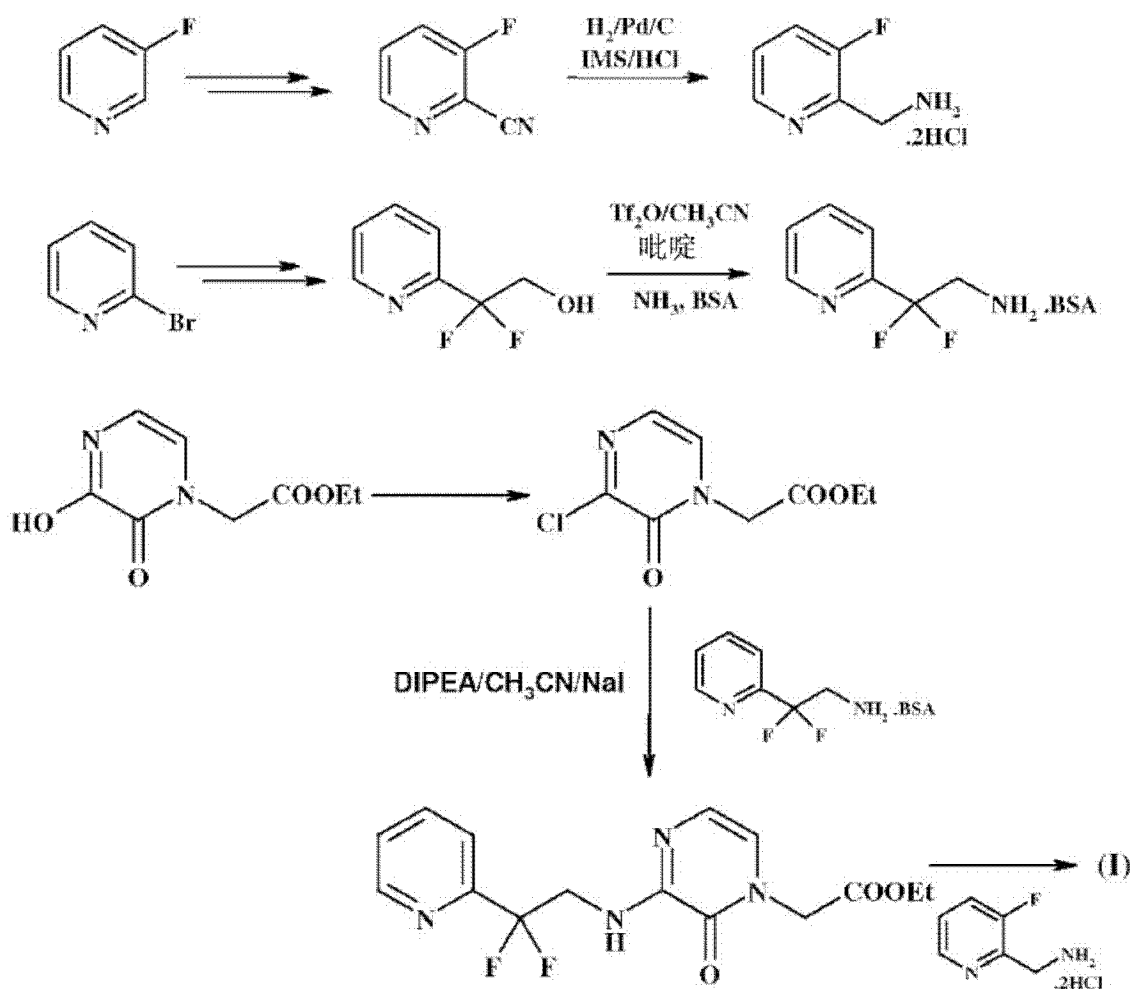
[0008] W02002046160A2 中描述了制备式 (I) 的化合物的方法,如以下方案所示。

[0009]



[0010] Organic Process Research and Development, 2004, 8(2), 192-200 (有机加工与开发, 2004 年, 8(2), 192-200 页) 描述了一种式 (I) 的化合物凝血酶抑制剂的可规模化方法。公开了以下合成方案。

[0011]



[0012] 为适当地开发一种有效的、可规模化的以及具成本效益的方法,与以上提及的方法相比,我们在制备式(I)的化合物时避免昂贵和有害的原料,提出一种改进的方法,如以下说明。

[0013] 此处描述的是一种改进的方法,用于制备式(I)的化合物的3-氟-2-吡啶基甲基-3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-6-氯吡啶-2-酮-1-乙酰胺。改进包括制备中间体,即,2-氨基甲基-3-氟吡啶或其盐(K1)以及2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙胺或其盐(K2)。

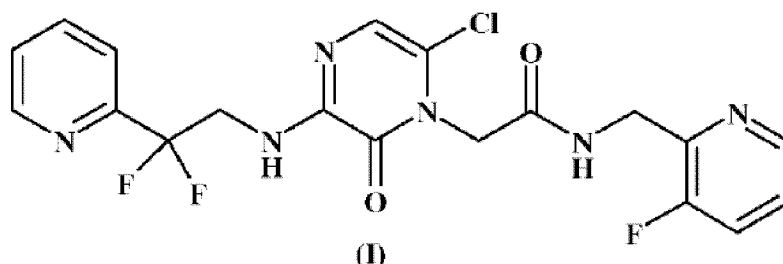
[0014] 本发明涉及一种简单的、商业可行的以及工业上可规模化的用于制备式(I)的化合物及其中间体的方法,该方法包含使用具成本效益的原料、产品的简单分离、提纯以及后处理(work-up)。

[0015] 本发明也涉及一种用于制备式(I)的化合物及其中间体的简单且工业上可规模化的方法,该方法避免了色谱纯化技术。

发明内容

[0016] 因此,本发明提供了一种用于制备式(I)的化合物的改进的方法。

[0017]



[0018] 本发明包括用于生产关键中间体的方法,即,2-氨基-3-氟吡啶作为盐酸盐 (K1) 和 2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙胺作为苯磺酸盐 (K2)。中间体 (K1) 和 (K2) 用于制备式 (I) 的化合物,凝血酶抑制剂。

[0019] 制备 2-氨基-3-氟吡啶或其盐 (K1),优选二盐酸盐(二氢氯化物)的方法,包括步骤:

[0020] (a) 可选地在选自乙酸、三氟乙酸存在下,使用还原剂诸如 H_2 /雷尼镍(Raney Nickel)将式 (D) 的腈化合物还原为式 (K1) 的胺化合物;以及

[0021] (b) 通过用醇盐酸如 IPA·HCl 或用在选自甲苯、IPA、MeOH、EtOH 和类似物或其混合物的合适有机溶剂中的吹扫干燥盐酸(purging dry HCl)来进行处理,来分离 2-氨基-3-氟吡啶优选作为其盐酸盐。

[0022] 制备 2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙胺或其盐 (K2) 优选作为苯磺酸盐的方法,包括步骤:

[0023] (i) 使用甲苯磺酰氯或甲磺酰氯将式 (H) 的二氟乙醇化合物转化为式 (J) 的甲苯磺酸酯化合物,以及

[0024] (ii) 使用氨处理式 (J) 的甲磺酸酯化合物或甲苯磺酸酯化合物,以产生式 (K2) 的二氟氨化合物。

[0025] 制备 3-氟-2-吡啶基甲基-3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-6-氯吡嗪-2-酮-1-乙酰胺的方法,包括步骤:

[0026] (A) 使 2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙胺或其盐 (K2) 与 3-氯吡嗪(1H)-2-酮-1-乙酯 (K3) 反应,以形成 3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-吡嗪(1H)-2-酮-1-乙酯 (K);

[0027] (B) 使式 (K) 的化合物氯化并进一步与 2-氨基-3-氟吡啶或其盐 (K1) 反应以形成 3-氟-2-吡啶基甲基-3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-6-氯吡嗪-2-酮-1-乙酰胺,式 (I) 的化合物;以及

[0028] (C) 可选纯化式 (I) 的化合物。

[0029] 此处描述的方法可用于制备作为凝血酶抑制剂的式 (I) 的化合物。

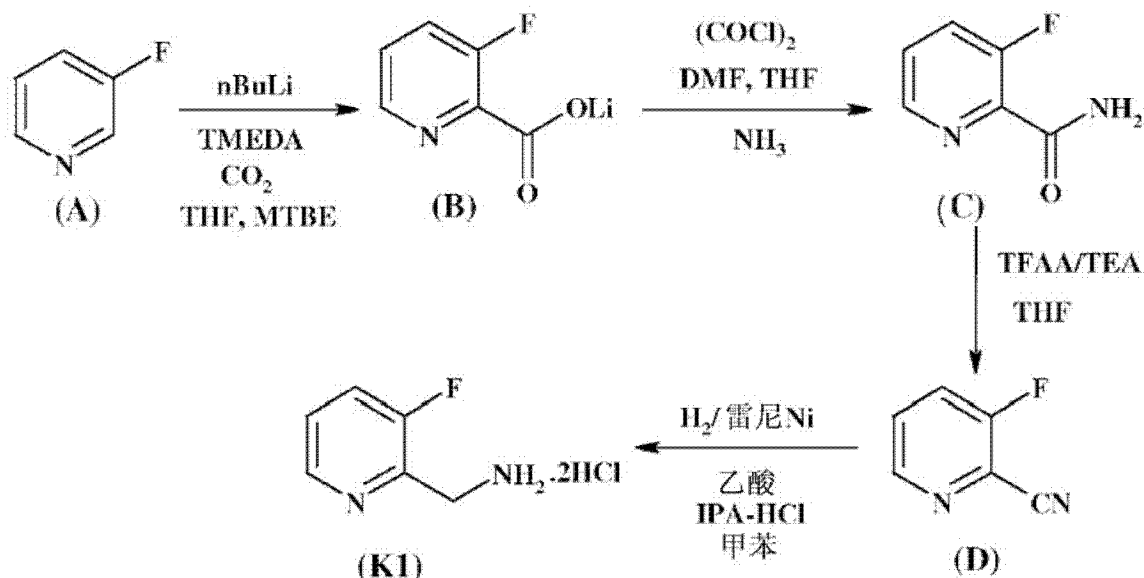
具体实施方式

[0030] 此处说明制备式 (I) 的化合物及关键中间体的方法。

[0031] 在第一实施方式中,提供了一种用于制备 2-氨基-3-氟吡啶作为盐酸盐 (K1) 的方法。在另一个实施方式中,用于制备 2-氨基-3-氟吡啶·2HCl (K1) 的一种方法包括使用还原剂 H_2 /雷尼镍在乙酸或三氟乙酸存在情况下还原式 (D) 的化合物 3-氟吡啶-2-腈。报告的方法使用具成本效益的雷尼镍替换昂贵的 H_2 /Pd/C。用于制备 2-氨基

基-3-氟吡啶·2HCl 的合成方案在如以下的方案 1 中示出。

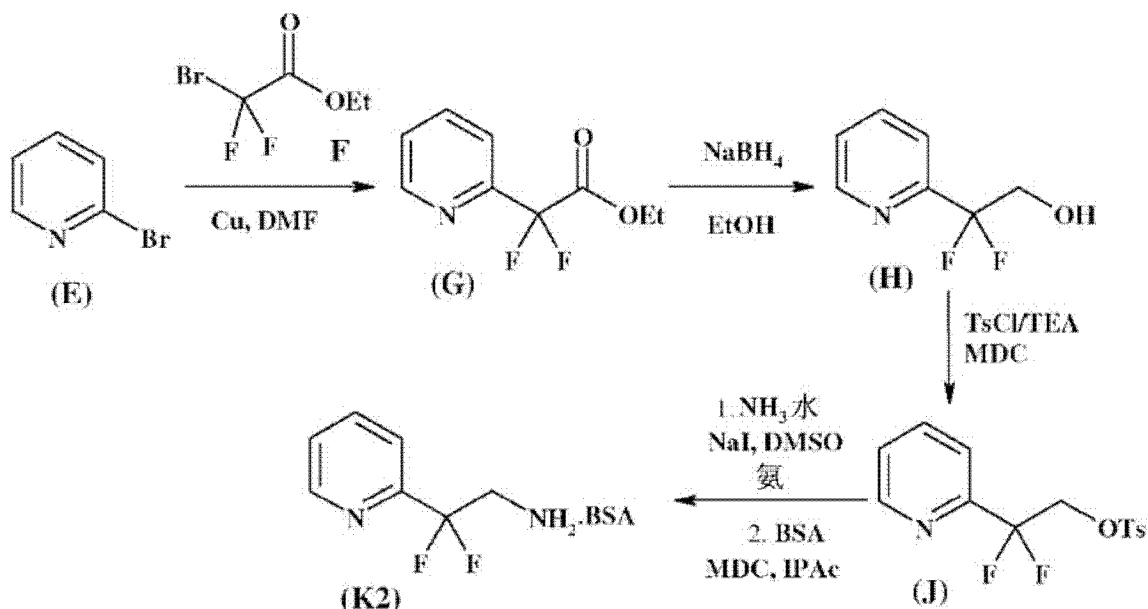
[0032]



[0033] 方案 1

[0034] 在第二实施方式中,提出一种用于制备 2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙胺作为苯磺酸 (BSA) 盐 (K2) 的方法 (方案 2)。该改进的方法在从对应的二氟醇 (H) 制备甲苯磺酸酯或甲磺酸酯 (J) 时利用对甲苯磺酰氯 (pTsCl 或甲苯磺酰氯)。先前使用三氟甲磺酸酐 $(\text{F}_3\text{CSO}_2)_2\text{O}$ 替代低成本的 pTsCl 或 MsCl。

[0035]



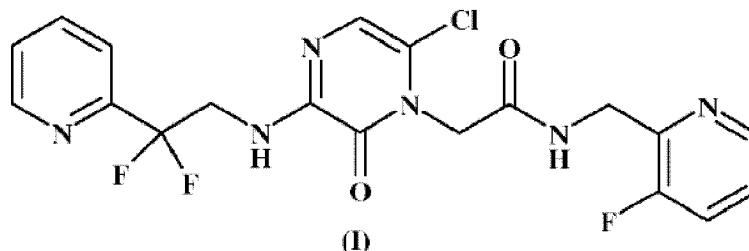
[0036] 方案 2

[0037] 在另一个实施方式中,提供一种用于纯化 3-氟-2-吡啶基甲基-3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-6-氯吡啶-2-酮-1-乙酰胺,式 (I) 的化合物方法,使用有机溶剂,有机溶剂包括但不限于酮、醇、酯、醚、烃、卤化溶剂以及类似物或它们的混合物。酮包括,但不限于,丙酮、丁酮等。醇包括,但不限于,甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇 (IPA)、正丁醇、叔丁醇、己醇、异戊醇等。酯包括,但不限于,乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯等。醚包括,

但不限于,二异丙醚(IPE)、甲基叔丁基醚(MTBE)等。烃包括,但不限于,己烷、庚烷、环己烷、萘烷、戊烷等。卤化溶剂包括,但不限于,二氯甲烷(MDC)、1,2-二氯乙烷等或它们的混合物,优选丙酮、异丙醇或它们的混合物。

[0038] 在又一个实施方式中,提供一种用于制备式(I)的化合物的方法:

[0039]



[0040] 其中 2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙胺或其盐(K2)与 3-氯吡嗪(1H)-2-酮-1-乙酸乙酯(K3)反应以形成 3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-吡嗪(1H)-2-酮-1-乙酸乙酯(K),氯化,其进一步与 2-氨基甲基-3-氟吡啶或其盐(K1)反应形成 3-氟-2-吡啶基甲基-3-(2,2-二氟-2-(2-吡啶基)乙氨基)-6-氯吡嗪-2-酮-1-乙酰胺,式(I)的化合物,改进包括:

[0041] 用雷尼镍,可选的在酸存在下,还原 2-氰基-3-氟吡啶,以形成 2-氨基甲基-3-氟吡啶或其盐(K1);

[0042] 使 2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙醇与 4-甲苯磺酰氯以形成 4-甲苯磺酸 2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙酯,其转化为式(K2)的化合物;以及

[0043] 可选地纯化式(I)的化合物。

[0044] 此处使用的术语“盐”包括无机酸,例如盐酸盐(氢氯化物)、氢溴酸盐(溴化氢的)、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等,或季铵盐,它们例如由有机或无机酸或碱形成。酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡糖庚酸盐(glucosheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸酯等。

[0045] 溶剂化物是加成络合物(complexes),其中化合物以一些固定比例与溶剂结合。溶剂包括,但不限于水、甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、1-丁醇、异丁醇、叔丁醇、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、乙酸乙酯、苯、甲苯、二甲苯、乙二醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基乙酰胺、吡啶、二噁烷、乙醚等。水合物是其中溶剂是水的溶剂化物。应当理解的是本发明的化合物或中间体的定义包含以任何比例的所有可能的水合物和溶剂化物。

[0046] 当任何术语在专利申请中出现超过一次时,每次出现的该术语的定义独立于该术语在其他所有出现时的定义。如适用,该申请涉及化合物的所有可接受的酸或碱的形式。

[0047] 凝血酶抑制用于具有血栓性病症患者的抗凝血疗法、以及当需要抑制血液凝固以防止贮藏的全血凝固以及防止在用于试验或贮藏的其他生物样本中防止血液凝固。因而,

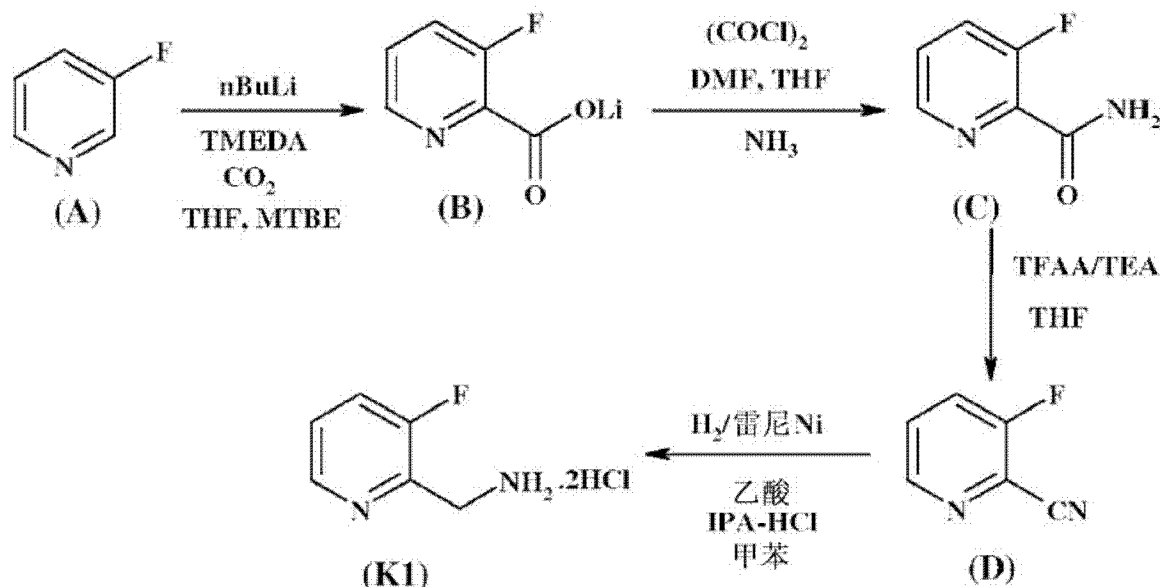
凝血酶抑制剂添加至包含或疑似包含凝血酶并且其中期望抑制血液凝固的任何介质中。

[0048] 本发明提供一种用于制备式 (I) 的化合物的改进的方法；一种用于制备式 (I) 的化合物的关键中间体的改进的方法；和/或一种包括该化合物的药物组合物；和/或一种用于抑制凝血酶的化合物；和/或一种用于抑制血液中的凝血酶的改进的方法。

[0049] 以下实施例仅以说明的方式给出，其不应理解为限制本发明的范围。

[0050] 方案 1：

[0051]

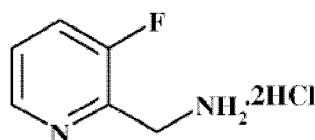


[0052] 方案 1

[0053] 实施例 1：

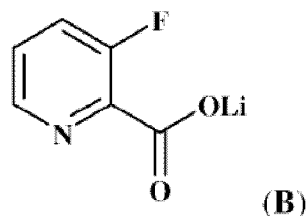
[0054] 制备 1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐 (K1)

[0055]



[0056] 步骤-1: 3-氟吡啶-2-羧酸锂 (B)

[0057]



[0058] 将 240mL 甲基叔丁基醚 (MTBE) 和 18.55mL 的 N,N,N',N' -四甲基乙二胺 (TMEDA) 在氮保护气氛下放入反应烧瓶并冷却到 -70°C 至 -60°C 。80mL 正丁基锂 (1.6M, 己烷中) 在搅拌下滴加至冷却的物料中。反应混合物 (RM) 温度在 -70°C 至 -60°C 保持 1 小时。RM 冷却至 -75°C ，然后滴加 10g 的 3-氟吡啶 (在 10mL 的 MTBE 中)，并且保持温度范围为 -75°C 至 -70°C 。在相同的温度下将 RM 搅拌 4 小时。同时，在另一个反应烧瓶中，添加 100mL 四氢呋喃 (THF) 并冷却至 -70°C ，随后鼓泡 CO_2 气体 1 小时。使用套管滴加锂化的 3-氟

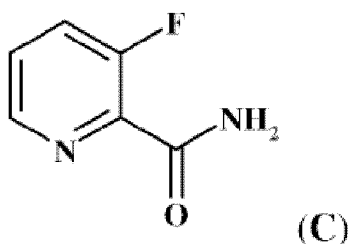
吡啶溶液 (3- 氟吡啶 + 正丁基锂 + MTBE 中 TMEDA 的混合物) 至该溶液, 保持反应温度低于 -70°C (-70°C 至 -60°C)。鼓泡 CO_2 气体持续又一个小时然后缓慢使反应温度达到 $+30^{\circ}\text{C}$ 。将产生的固体过滤、干燥并且用 100mL 的 1 : 1 THF : MTBE 洗涤, 然后在 45°C 下真空干燥, 获得 14.5g 标题的化合物。

[0059] 纯化

[0060] 将以上干燥的物质 (14.5g) 加入至反应烧瓶, 在室温并搅拌下将 29mL 甲醇添加至该反应烧瓶, 然后缓慢添加 145mL 异丙醇 (IPA)。反应温度在 10°C 至 15°C 保持 30 分钟, 然后将获得的固体过滤并在真空下干燥, 获得 12g 纯 3- 氟吡啶 -2- 羧酸锂。

[0061] 步骤 -2 : 3- 氟吡啶 -2- 甲酰胺 (C)

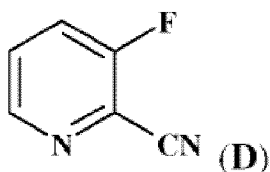
[0062]



[0063] 50g 的 3- 氟吡啶 -2- 羧酸锂 (B)、1.5mL 的 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 以及 1.15mL 的 THF 放入反应烧瓶中并冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。滴加 74mL 乙二酰氯并在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应物 2 小时。反应完成后, 氨气在 RM 中鼓泡 2 小时然后将反应物放入 RT 并搅拌 30 分钟。过滤 RM 并用 100mL 的 THF 洗涤。用 300mL 的 THF 搅拌残留物, 过滤并用 50mL 的 THF 洗涤。合并的滤液在真空下蒸馏至残留物体积为 100mL。450mL 二异丙醚 (IPE) 在室温并搅拌下滴加至浓缩物中。30 分钟后, 过滤获得的固体, 用 100mL 的 IPE 洗涤并在真空中在 40°C 至 45°C 下干燥 8 小时, 获得 30g 的 3- 氟吡啶 -2- 甲酰胺 (C)。

[0064] 步骤 3 : 3- 氟吡啶 -2- 腈 (D)

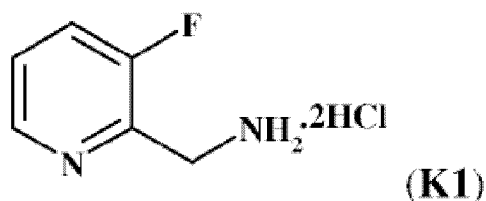
[0065]



[0066] 30g 的 3- 氟吡啶 -2- 甲酰胺 (C)、120mL 的 THF 以及 768.5mL 的 TEA 放入反应烧瓶并冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。向该混合物滴加 72.2mL 三氟乙酸酐 (在 30mL 的 THF 中) 30 分钟, 保持反应温度低于 5°C (0°C 至 5°C) 并且 RM 在低于 10°C (5°C 至 10°C) 温度下搅拌 2 小时 30 分钟。反应完成后, 150mL 的 20% Na_2CO_3 溶液滴加至 RM, 同时保持温度低于 10°C (5°C 至 5°C), 随后添加 360mL 纯水。将 RM 恢复至室温 (RT) 并用二氯甲烷 (MDC) 萃取, 并且用 300mL 纯水, 150mL 的 2% 稀释盐酸洗涤有机层, 随后用纯水和盐水洗涤。通过 Na_2SO_4 干燥有机层并在真空下蒸馏, 获得标题的化合物, 为深褐色粘性油状物质。粗收量 : 22-24g。

[0067] 步骤 4 : 1-(3- 氟吡啶 -2- 基) 甲胺二盐酸盐 (K1)

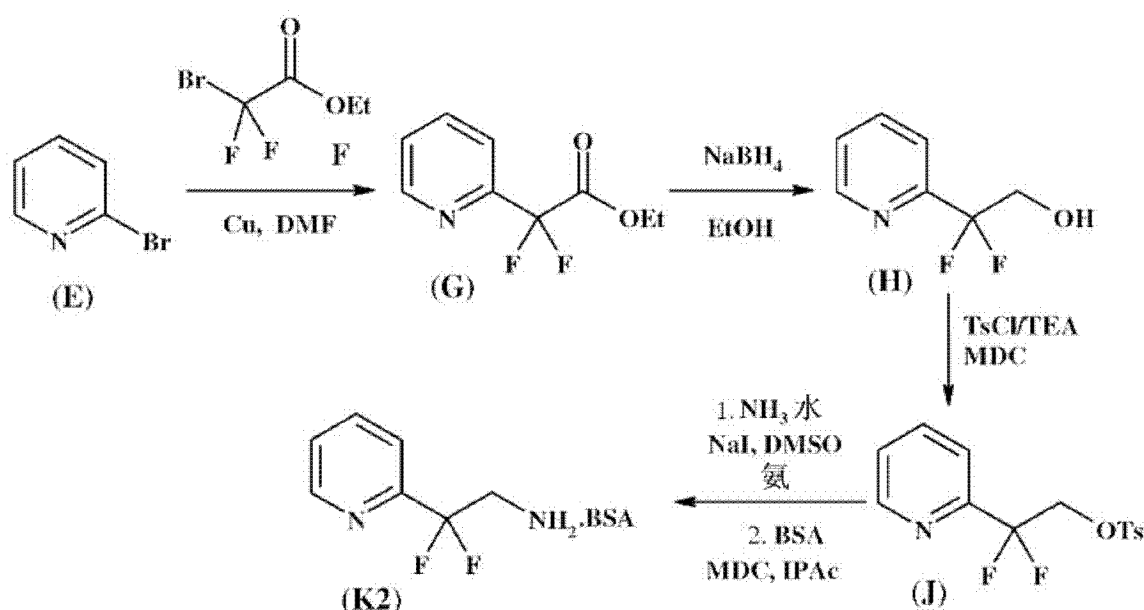
[0068]



[0069] 3g 的 3-氟吡啶-2-腈 (D) (粗制)、50mL 乙酸以及 0.75g 雷尼镍放入标准震荡容器 (par shaker vessel)。该反应物在室温下在 6kg 氢压下氢化 4 小时。反应完成后,过滤掉催化剂并用 30mL 异丙醇 (IPA) 洗涤床 (bed)。在真空下浓缩合并的滤液。向该物质加入 30mL 甲苯并馏出至最小体积。20mL 甲苯和 13mL 异丙醇·HCl 在室温和搅拌下滴加至上述残留物。30 分钟后,使 RM 温度在 10℃至 15℃并保持 30 分钟。过滤 RM,并用 5mL 冷 IPA 洗涤该固体物,并在 40℃下真空干燥,获得 3.8g 的 1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐 (K1)。

[0070] 方案 2:

[0071]

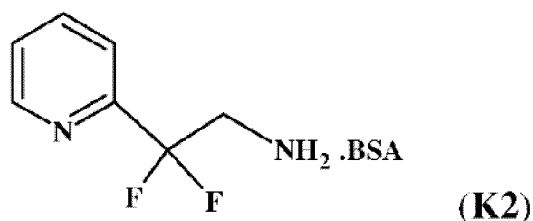


[0072] 方案 2

[0073] 实施例 2:

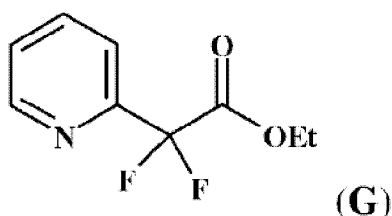
[0074] 制备 2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)乙胺苯磺酸盐 (K2):

[0075]



[0076] 步骤-1:制备二氟(吡啶-2-基)乙酸乙酯 (G)

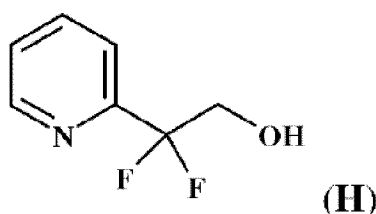
[0077]



[0078] 2-溴吡啶 (20g)、溴二氟乙酸乙酯 (27.2g) 和 DMF (120mL) 在氮气下添加并搅拌 10 分钟。铜粉添加至该反应混合物并加热至 70-80℃ 45 分钟。该反应混合物冷却至室温并添加 400mL 乙酸异丙酯 (IPAc)。用 0-10℃ 磷酸二氢钾水溶液淬灭该反应混合物并搅拌 30 分钟。过滤掉该反应混合物并且用乙酸乙酯洗涤获得的残留物。收集有机层并用盐溶液洗涤并用硫酸钠干燥,然后在真空下蒸馏。(粗重 = 20g)

[0079] 步骤 2:制备 2,2-二氟-2-吡啶-基乙醇 (H)

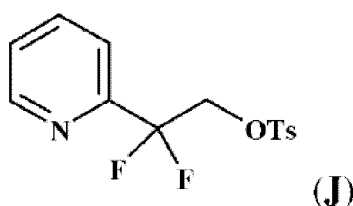
[0080]



[0081] 添加步骤 1 中获得的二氟(吡啶-2-基)乙酸乙酯 (G) (20g) 和 120mL 的乙醇,并在 0-5℃ 下 30 分钟内向反应混合物添加 4g 硼氢化钠。在 0-10℃ 下搅拌反应混合物 1 小时。反应完成后,通过在 0-5℃ 下添加饱和氯化铵溶液淬灭该 RM,并通过在真空下蒸馏使反应混合物体积减少一半。使用 50% 氢氧化钠溶液碱化该溶液并使用 MTBE 萃取。使用盐溶液洗涤有机层,使用硫酸钠干燥并在真空下蒸馏。该粗原料溶解于 40mL 的 MTBE 中,在 0-10℃ 下添加 70mL 正己烷,将 RM 搅拌 30 分钟。过滤获得的固体物并用己烷洗涤,获得纯产物。(产量 = 11g)

[0082] 步骤-3:制备 4-甲苯磺酸 2,2-二氟-2-吡啶-基乙酯 (J)

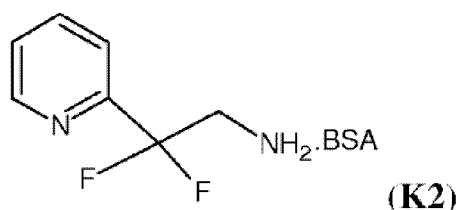
[0083]



[0084] 步骤 2 获得的 2,2-二氟-2-吡啶-基乙醇 (H) (10g) 溶解于 100mL 的 MDC,添加 19g 的 TEA,然后冷却 RM 至 0-10℃。在 1 小时内添加 16.77g 的 pTsCl 至冷却的溶液并在室温下搅拌 24 小时。用 100mL 的 10% 碳酸氢钠溶液淬灭 RM 并分离有机层。用 (100mL x 3) MDC 萃取水层。合并有机层并用 10% 碳酸氢钠 (150mL) 洗涤,随后用水 (150mL) 以及盐溶液 (150mL) 洗涤。在真空下蒸馏该有机层。冷却下用 30mL 己烷处理获得的粗物料,并过滤,获得纯甲苯磺酸酯。(重量 = 15g, 收率 = 76.2%)。应当注意的是,在以上工艺之后可使用相应的磺酰氯(例如,甲基磺酰氯)制备其他磺酸酯如甲磺酸酯。以此制备的化合物用于制备式 (K2) 的化合物。¹H-NMR(CDCl₃, δ, ppm): 4.00MHz: 2.45(s, 3H), 4.63-4.69(t, 2H), 7.31-7.33(d, 2H), 7.36-7.39(t, 1H), 7.63-7.65(d, 1H), 7.71-7.73(d, 2H), 7.79-7.82(t, 1H), 8.55-8.54(d, 1H); MS m/z: 314(M+1)。

[0085] 步骤-4:制备 2,2-二氟-2-(吡啶-基)乙胺苯磺酸盐 (K2)

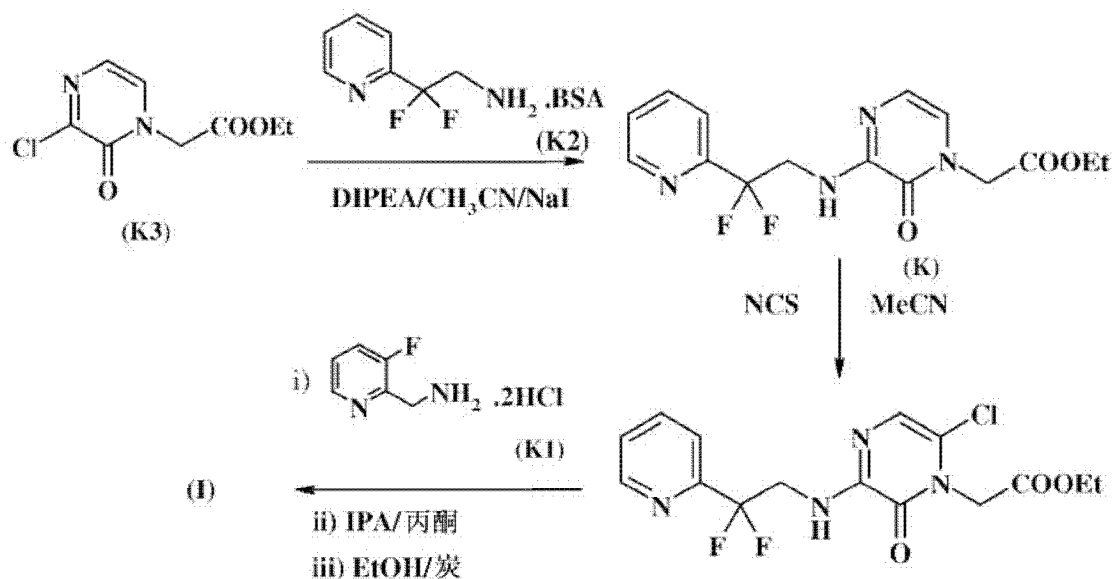
[0086]



[0087] 步骤3中获得的 10g 的 4-甲磺酸 2,2-二氟-2-(吡啶-2-基)乙酯 (J)、5g 的 NaI、20mL 的 DMSO 和 90mL 的氨水放入 500mL 高压釜。加热该反应混合物至 80℃ 并在 15kg 至 17kg 氨压下保持 30-40 小时。通过真空蒸馏减少反应物的体积。用 60mL 的 IPE 洗涤 RM。通过添加 50% 氢氧化钠溶液调整 RM 的 pH 值至 10-14 并用 60mL 的 MDC 萃取三次。用盐水洗涤合并的 MDC 层,用硫酸钠干燥并在真空下蒸馏 (粗重 = 8g)。获得的粗物料用 10mL 的 MDC 溶解,向其在室温搅拌下在 30 分钟内滴加溶解于 30mL 乙酸异丙酯 (IPAc) 的 4.5g 苯磺酸。将 RM 搅拌 30 分钟。过滤获得的固体物并用 IPAc 洗涤并在真空下干燥,获得 5g 标题化合物 (收率 = 49.5%)。

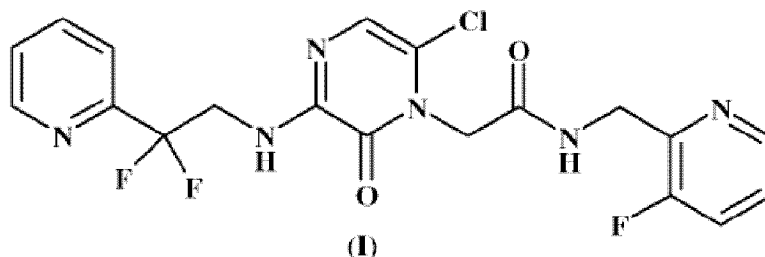
[0088] 方案 3:

[0089]



[0090] 制备 3-氟-2-(吡啶基)-甲基-3-(2,3-二氟-2-(2-(吡啶基)乙胺)-6-氯-吡嗪-2-酮-1-乙酰胺 (I):

[0091]



[0092] 3-氯吡嗪 (1H)-2-酮-1-乙酰胺 (K3) 与 2,2-二氟-2-(2-(吡啶基)乙胺或其盐 (K2) 反应,将其氯化并在该步骤后进一步用 2-氨基-3-氟吡啶或其盐 (K1) 处理,这

在本领域中描述了,以产生式(I)化合物。由如以下描述的工序纯化式(I)的化合物。

[0093] 实例 3 :纯化式(I)的化合物的工艺

[0094] 向获得的粗样品(10g)添加 40mL 丙酮和 60mL 异丙醇的混合物,然后加热该反应混合物回流 1.5 小时至 2.5 小时内。过滤并用 30mL 冷异丙醇(0-5℃)并洗涤该反应混合物。在 50-55℃下在真空情况下干燥获得的产物达 8-10 小时以产生 8-9g 式(I)的纯化合物。收率= 80% -90%。

[0095] 因此已详细描述了本发明的优选实施方式,应当理解以上段落中限定的本发明并不限于以上说明中阐释具体细节,在不违背本发明的精神和范围的情况下可进行各种显而易见的变化。