



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101977905 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 16

(21) 申请号 200980110025. 4

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(22) 申请日 2009. 01. 22

11105

代理人 陈桢

(30) 优先权数据

61/022, 848 2008. 01. 23 US

61/121, 931 2008. 12. 12 US

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 213/74 (2006. 01)

C07D 213/63 (2006. 01)

A61K 31/4427 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/031665 2009. 01. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02009/094427 EN 2009. 07. 30

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 罗伯特·C·利文斯顿

威廉·P·加拉格尔

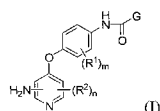
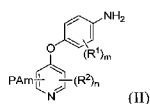
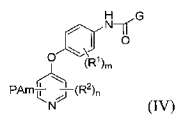
权利要求书 4 页 说明书 36 页

(54) 发明名称

4-吡啶酮化合物及其对于癌症的用途

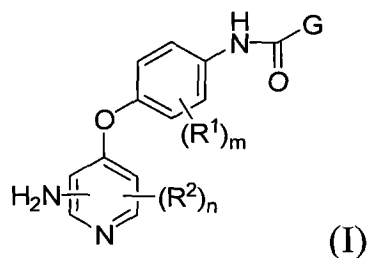
(57) 摘要

本发明本申请披露了制备式 (I) 化合物的方法, 包含以下步骤: (a) 使式 (II) 的苯胺化合物和式 (III) 的羧酸化合物或其活化的羧酸化合物反应, 得到式 (IV) 化合物; 和 (b) 使与式 (IV) 化合物连接的所述受保护的氨基转化为氨基, 得到式 (I) 化合物; 其中 PAm 是受保护的氨基。本发明也披露了制备式 (II)、(III) 和 (IV) 的化



化合物的方法。

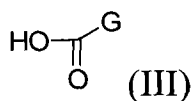
1. 制备式 (I) 化合物的方法：



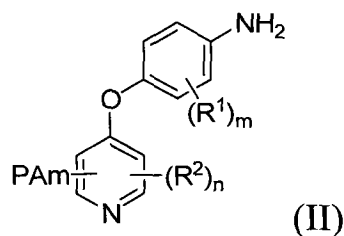
包含以下步骤：

(a) 使式 (III) 的羧酸化合物或其活化的羧酸化合物和式 (II) 的苯胺化合物反应，得到式 (IV) 化合物，其中 PAm 是受保护的氨基，

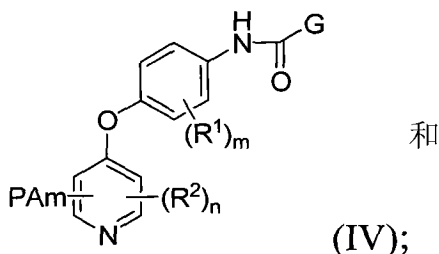
式 (III) 的羧酸化合物如下：



式 (II) 的苯胺化合物如下：

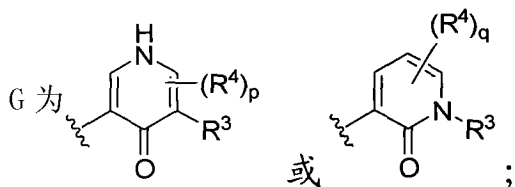


式 (IV) 化合物如下：



(b) 使与所述式 (IV) 化合物连接的所述受保护的氨基转化为氨基，得到所述式 (I) 化合物；

其中：



每个 R^1 独立地为烷基、卤代烷基、卤素或氰基；

每个 R^2 独立地为烷基、卤代烷基、卤素或氰基；

R^3 为取代有烷基、卤代烷基、卤素或氰基的苯基；

每个 R^4 独立地为烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素或氰基；

m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1 或 2 ;和

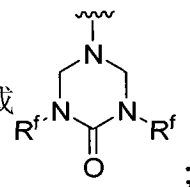
q 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中所述步骤 (a) 包含使所述活化的式 (III) 的羧酸化合物反应。

3. 根据权利要求 1 的方法,其中:

PAm 为 $-\text{NH}-\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{R}^c)$ 、 $-\text{NHSi}(\text{R}^d)_3$ 、 $-\text{NH}(\text{PO}(\text{OR}^d)_2)$ 、 $-\text{NHSO}_2$

R^e 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Si}(\text{R}^d)_3)_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^a)_2$, 或



每个 R^a 独立地为 H、烷基、卤代烷基、苄基和 / 或芳基;

每个 R^b 独立地为烷基、卤代烷基、苄基、甲氧基苄基和 / 或芳基;

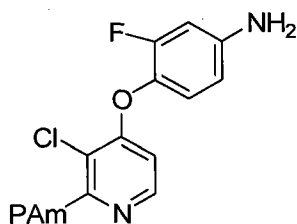
每个 R^c 独立地为烯丙基或烷氧基;

每个 R^d 独立地为烷基;

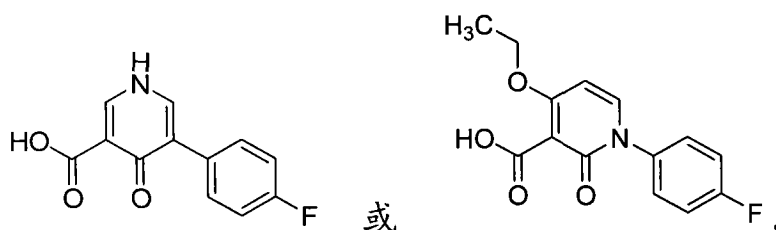
R^e 为烷基,取代有 $-\text{Si}(\text{烷基})_3$ 的烷基、苯基或硝基苯基;和

每个 R^f 独立地为烷基和 / 或苄基。

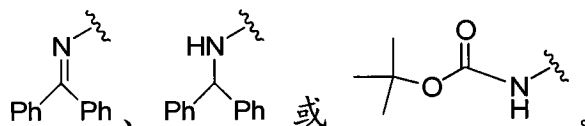
4. 根据权利要求 1 的方法,其中所述式 (II) 的苯胺化合物为:



5. 根据权利要求 4 的方法,其中所述式 (III) 的羧酸化合物为:

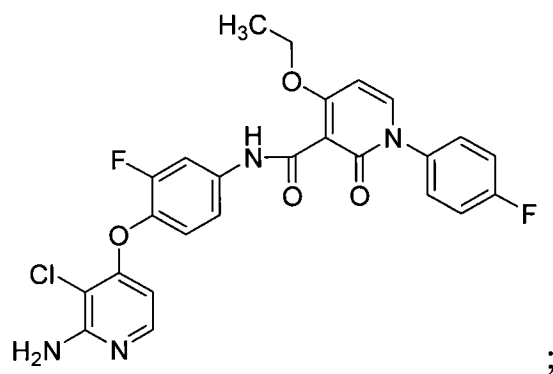


6. 根据权利要求 5 的方法,其中 PAm 为:

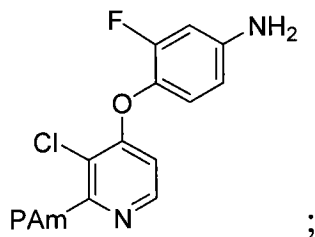


7. 根据权利要求 1 的方法,其中:

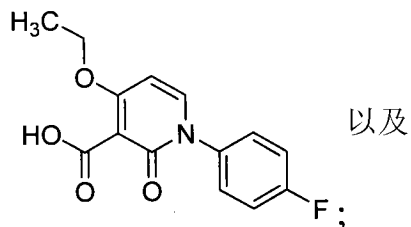
所述式 (I) 化合物为:



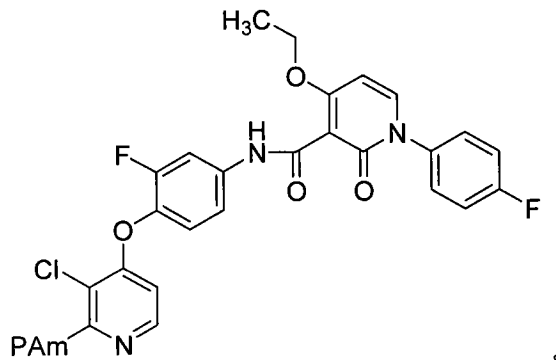
所述式 (II) 的苯胺化合物为：



所述式 (III) 的羧酸化合物为：

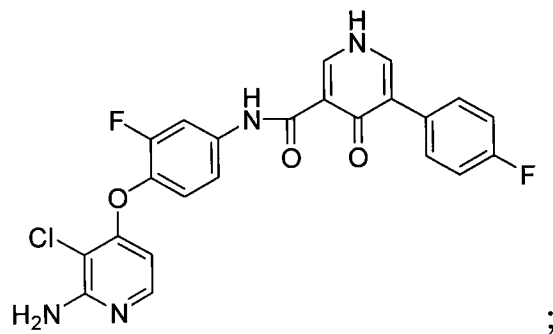


所述式 (IV) 化合物为：

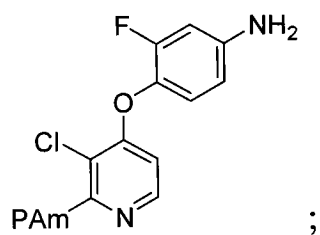


8. 根据权利要求 1 的方法, 其中：

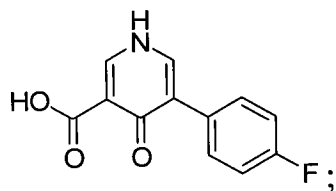
所述式 (I) 化合物为：



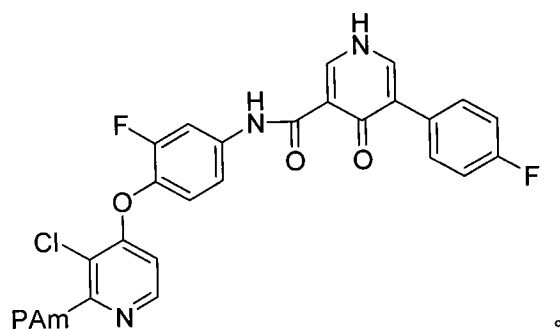
所述式 (II) 的苯胺化合物为：



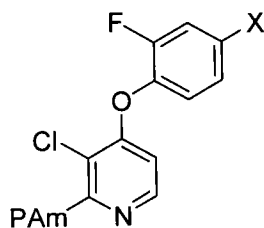
所述式 (III) 的羧酸化合物为：



和所述式 (IV) 化合物为：



9. 具有下述结构的化合物或其盐：

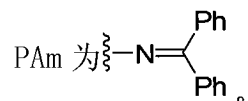


其中：

X 为 NO_2 或 NH_2 ；和

PAm 为受保护的氨基。

10. 根据权利要求 9 的化合物或其盐，其中：



4- 吡啶酮化合物及其对于癌症的用途

技术领域

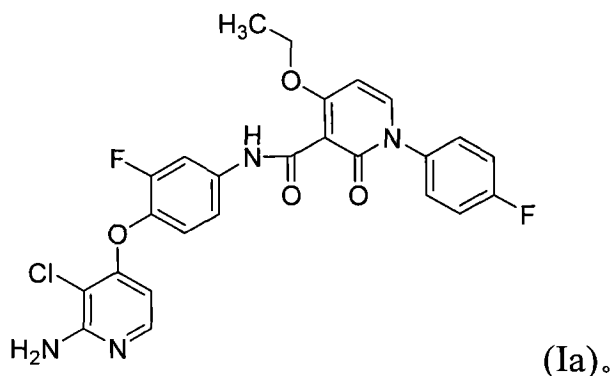
[0001] 本发明主要涉及制备吡啶酮 (pyridinone) 化合物的方法。

背景技术

[0002] Met (也称为肝细胞生长因子受体 (HGFR)) 主导性地表达在上皮细胞中,但也已在内皮细胞、成肌细胞、造血细胞和运动神经元中得以确定。肝细胞生长因子的过表达和 Met 的激活作用已经与多种不同类型的肿瘤的发作和进展以及对肿瘤转移性疾病 (metastatic disease) 的促进关联。

[0003] 美国专利申请公开文本 2008/0114033 A1 披露了用于治疗 Met 相关的癌症的吡啶酮化合物。所披露的吡啶酮化合物包含酰胺键和胺取代的吡啶基,具有式 (Ia) 的结构:

[0004]



[0005] 该参考文献也披露了用于制备吡啶酮化合物的多步骤合成方法。该方法包括使苯胺化合物和羧酸化合物的反应以在式 (Ia) 的化合物中形成酰胺键。所披露的方法也包括霍夫曼重排反应 (Hofmann Rearrangement reaction) 以将酰胺取代基转化为氨基,以在式 (Ia) 的结构中得到胺取代的吡啶基。

[0006] 当将美国专利申请公开文本 2008/0114033 A1 中披露的多步骤合成运用至更大规模的合成 (诸如在试验工厂中生产或按制造业规模生产) 时,存在相关的困难。一个困难是霍夫曼重排反应步骤不容易适应商业规模的合成。另外,为了改善生产的经济效果和 / 或减少浪费,对发现一种提供更高产率的方法,存在持续的需求。优选地,一种新的方法所使用的昂贵原料更少。

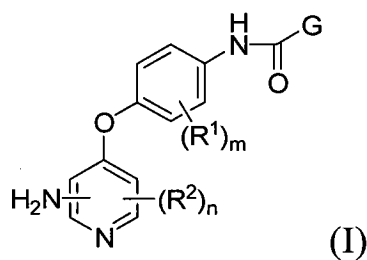
[0007] 理想的方法是适合制备更大量的式 (I) 的吡啶酮化合物,而不是通过典型的实验室规模方法来制备。理想的方法也提供较高产率的式 (I) 的吡啶酮化合物,而不是先前披露的方法。

[0008] 本发明涉及这些方法中的一种或两种,也涉及其它重要的方面。

发明内容

[0009] 本申请描述了制备式 (I) 化合物的方法:

[0010]

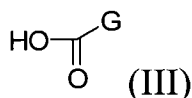


[0011] 包含以下步骤：

[0012] (a) 使式 (III) 的羧酸化合物或其活化的羧酸化合物和式 (II) 的苯胺化合物反应，得到式 (IV) 化合物，其中 PAm 是受保护的氨基，

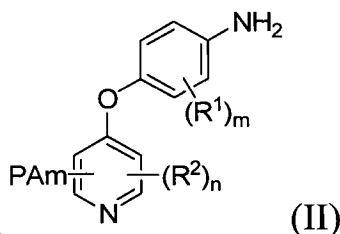
[0013] 式 (III) 的羧酸化合物如下：

[0014]

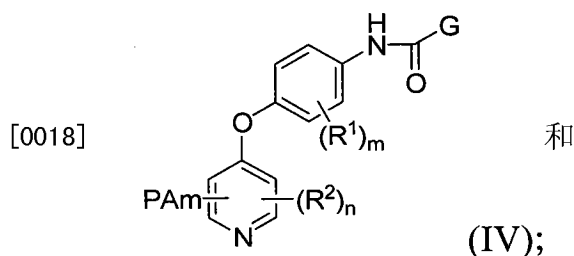


[0015] 式 (II) 的苯胺化合物如下：

[0016]

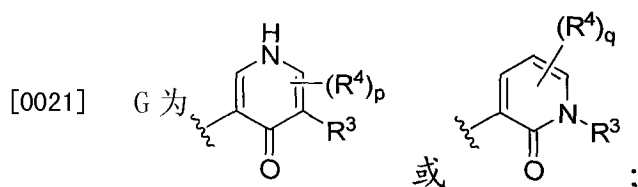


[0017] 式 (IV) 化合物如下：



[0019] (b) 使与所述式 (IV) 化合物连接的所述受保护的氨基转化为氨基，得到所述式 (I) 化合物；

[0020] 其中：



[0022] 每个 R^1 独立地为烷基、卤代烷基、卤素或氰基；

[0023] 每个 R^2 独立地为烷基、卤代烷基、卤素或氰基；

[0024] R^3 为取代有烷基、卤代烷基、卤素或氰基的苯基；

[0025] 每个 R^4 独立地为烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素或氰基；

[0026] m 为 0、1、2、3 或 4；

[0027] n 为 0、1、2 或 3；

[0028] p 为 0、1 或 2 ;和

[0029] q 为 0、1、2 或 3。

[0030] 也披露了在上述方法中有用的化合物和制备这些化合物的方法。

具体实施方式

[0031] 下面所列的是用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义应用到的术语是在整个说明中个别地或作为较大基团的部分使用的（除非它们另外限制在特殊实例中）。

[0032] 术语“烷基”和“烷基 (alk)”是指直链或支链烷烃（碳氢化合物）基，其含有 1 至 12 个碳原子，优选地是 1 至 6 个碳原子，且更优选地是 1 至 4 个碳原子。代表性的“烷基”和 / 或“alk”基团包括，但不限于，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、戊基、己基、异己基、庚基、辛基、壬基、癸基和十二烷基。

[0033] 术语“低级烷基”是指“烷基”和 / 或“alk”基团，其含有 1 至 4 个碳原子和优选地是 1 至 2 个碳原子。当下标在烷基或其它基团中使用，下标是指该基团可含有的碳原子数。例如，术语“C₀-C₄ 烷基”包括化学键和含有 1 至 4 个碳原子的烷基，且术语“C₁-C₄ 烷基”是指含有 1 至 4 个碳原子的烷基。代表性的低级烷基基团包括，但不限于，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和异丁基。

[0034] 术语“卤素”和“卤素 (halo)”是指氟、氯、溴和碘。

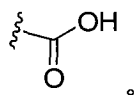
[0035] 术语“卤代烷基”是指在一个或多个位置取代有卤素取代基的烷基基团。代表性的卤代烷基基团包括，但不限于，具有单卤素取代基的卤代烷基和具有多卤素取代基的卤代烷基，所述单卤素取代基诸如 -CH₂F、-CH₂Cl 和 -CH₂Br，所述多卤素取代基诸如 -CHF₂、-CF₃、-CHCl₂ 和 -CCl₃。

[0036] 术语“氰基 (cyano)”是指 - 氰基。

[0037] 术语“胺 (amine)”是指 -NH₂。

[0038] 术语“羧酸 (carboxylic acid)”是指 -C(=O)OH，其可如下描述：

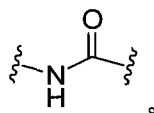
[0039]



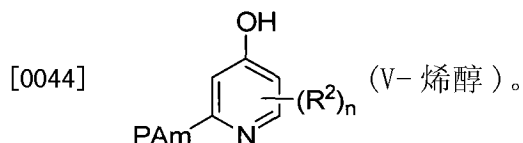
[0040] 术语“烷氧基 (alkoxy)”是指 -O- 烷基。烷氧基基团的实例包括，但不限于，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基和叔丁氧基。

[0041] 术语“酰胺键 (amide linkage)”是指 -NHC(=O)-，其可如下描述：

[0042]



[0043] 式 (V) 的吡啶酮化合物可以烯醇式存在，通过下式代表：

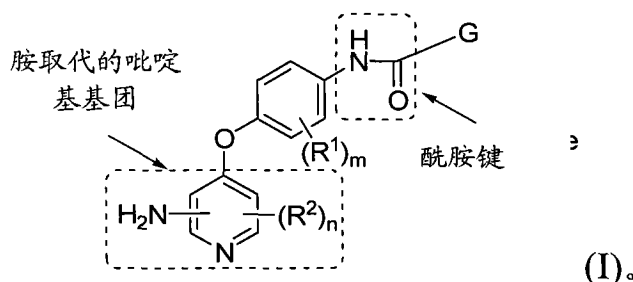


[0045] 如本申请使用的，术语“式 (V) 的化合物”和“式 (V- 烯醇) 的化合物”是指以酮

式、烯醇式或任意的含有酮式和烯醇式的混合物的形式存在的式 (V) 的化合物。

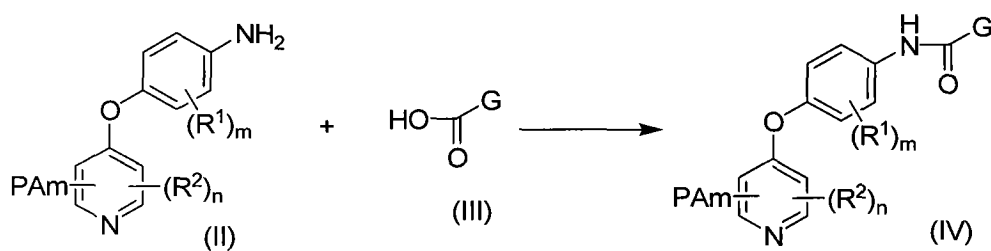
[0046] 本发明的一个方面涉及制备式 (I) 化合物的方法, 其中式 (I) 化合物包含酰胺键和取代有胺的吡啶基基团。

[0047]



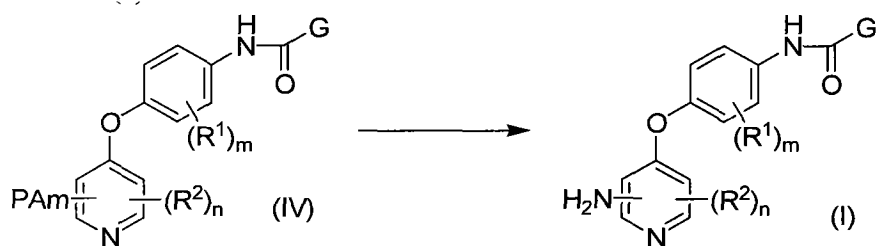
[0048] 在式 (I) 化合物中的酰胺键可通过以下方法制备: 使式 (III) 的羧酸化合物或其活化的羧酸化合物与式 (II) 的苯胺化合物反应, 其中式 (II) 的苯胺化合物包含具有受保护的氨基 (PAm) 的吡啶基基团。酰胺键通过与苯环连接的氨基 (式 (II) 的化合物的苯氨基) 和式 (III) 的化合物的羧酸基团或其活化的羧酸基团之间的反应来形成。受保护的氨基最小化和 / 或消除了与式 (II) 的化合物的吡啶基基团连接的胺官能团和式 (III) 的羧酸化合物或其活化的羧酸化合物之间的竞争性副反应。

[0049]



[0050] 在酰胺键形成之后, 将与式 (IV) 化合物连接的受保护的氨基 (PAm) 转化为氨基, 得到式 (I) 化合物:

[0051]



[0052] 受保护的氨基 (PAm) 包含氮原子且还包含一个或两个与该氮原子连接的封端基团 (blocking group), 所述氮原子直接与吡啶环结合。所述封端基团最小化或消除了苯胺化合物和羧酸化合物之间形成酰胺键的过程中与吡啶环结合的氮原子的反应。受保护的氨基在酰胺键的形成过程中是非反应性的或基本上是非反应性的。在酰胺键的形成之后, 脱去封端基团, 以提供式 (I) 化合物的胺取代的吡啶基基团。受保护的氨基具体排除氮原子不直接与吡啶环连接的基团, 诸如 $-C(O)NH_2$ 。

[0053] 可在本发明的方法中使用各种受保护的氨基。适当的受保护的氨基的实例包括, 但不限于, 亚氨基、烷基氨基、芳基氨基、氨基甲酸酯基、酰氨基、酰亚氨基、苄基氨基、烯丙

基氨基、甲硅烷基氨基、磷酰氨基、磺酰氨基和三嗪酮基 (triazinanones)。

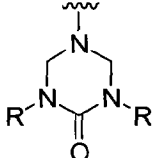
[0054] 表 1

[0055] 受保护的氨基

[0056]

受保护的基团(Protected as)	通式 (General formula)	实例 (Examples)
亚氨基	$-N=C(R)_2$	R=H、烷基、芳基 二苯甲酮亚胺 (R=Ph)
烷基氨基 芳基氨基	$-NH-R$ 或 $N(R)_2$	R=烷基、芳基 叔丁基胺 (R=叔丁基) 苄基 (R= CH_2Ph)

[0057]

		p-甲氧基苄基 (R=CH ₂ -苯甲醚)
氨基甲酸酯基	-NHCOOR 或 -N(COOR) ₂	R=H、烷基、芳基 丁氧基氨基甲酸酯基 (BOC) (R=叔丁基) 氨基甲酸乙酯基 (R=Et)
酰氨基	-NHCOR	R=H、烷基、芳基 特戊酸酯基(Pivolate) (R=叔丁基) 三氟甲磺酸酯基 (Triflate)(R=COCF ₃) 甲酰胺 (R=H)
酰亚氨基	-N(COR) ₂	R=H、烷基、芳基 邻苯二甲酰亚胺
苄基氨基或烯丙基氨基	-NH-CH ₂ R 或 -N(CH ₂ R) ₂	R=乙烯基、芳基 二苯甲基 (R=Ph) 烯丙基和二烯丙基 (R=CH=CH ₂)
甲硅烷基氨基	-NHSiR ₃ 或 -N(SiR ₃) ₂	R=烷基 六甲基乙硅氧烷 (HMDS) (R=Me)
磷酰氨基	-NHPO(R) ₂	R=烷氧基 (R=OEt)
磺酰氨基	-NHSO ₂ R	(R=CH ₂ CH ₂ SiMe ₃) 对硝基苯基(Nosyl) (R=对硝基苯基)
三嗪酮基		R=苄基、烷基

[0058] 优选的受保护的氨基包括亚氨基、酰氨基、氨基甲酸酯基、酰亚氨基、磺酰氨基、甲硅烷基氨基、苄基氨基、烯丙基氨基、磷酰氨基和三嗪酮。更优选的受保护的氨基包括亚氨基、酰氨基、氨基甲酸酯基、酰亚氨基和磺酰氨基。

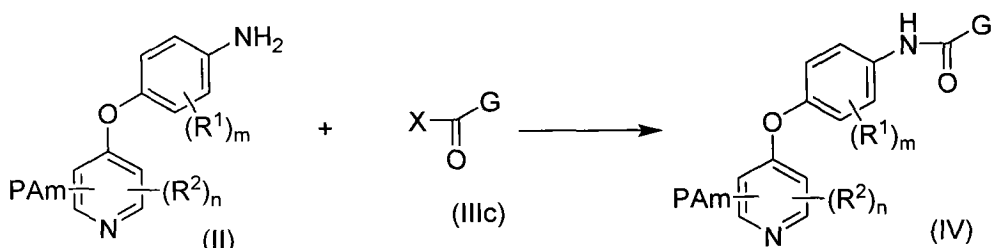
[0059] 步骤 I : 酰胺键的形成

[0060] 可使用各种合成途径, 形成酰胺键, 其通过使式 (III) 的羧酸化合物和式 (II) 的

苯胺化合物反应。一种途径是使式 (III) 的羧酸化合物和式 (II) 的苯胺化合物任选在合适的催化剂的存在下反应,所述催化剂诸如酸催化剂或碱催化剂。另一种途径是使活化的式 (III) 的羧酸化合物和式 (II) 的苯胺化合物反应。活化的式 (III) 的羧酸化合物可通过使式 (III) 的羧酸化合物与一种活化剂接触来制备得到活化的式 (III) 的羧酸化合物,所述反应是在与式 (II) 的苯胺化合物反应之前进行。如本申请使用的,使式 (III) 的羧酸化合物和式 (II) 的苯胺化合物反应的步骤包括式 (III) 的羧酸化合物和 / 或其活化的羧酸化合物和式 (II) 的苯胺化合物之间的两个反应。

[0061] 在一种实施方案中,本发明的方法包含通过以下过程制备式 (I) 化合物:a) 使活化的式 (III) 的羧酸化合物和式 (II) 的苯胺化合物反应,得到式 (IV) 化合物;和 b) 将与所述式 (IV) 化合物连接的受保护的氨基转化为氨基,得到所述式 (I) 化合物。例如,活化的式 (IIIc) 的羧酸化合物,诸如式 (IIIc) 的酰卤化合物,可与式 (II) 的苯胺化合物反应,得到式 (IV) 化合物。

[0062]



[0063] 其中 X 为活性基团诸如,例如,氯。

[0064] 活化羧酸基团以制备酰胺键的方法(包括活化剂、溶剂和反应条件在内)描述于 Han, S.-Y. 等的 Tetrahedron 60(2004)2447-2467 中。

[0065] 活化的式 (IIIc) 的羧酸化合物可通过使式 (III) 的羧酸化合物与各种助剂接触来制备,所述助剂包括,但不限于,酰卤包括酰氯诸如草酰氯 (COCl₂)、磺酰氯 (SO₂Cl)、Vilsmeier 试剂 (N- 氯亚甲基 -N, N- 二甲基氯化铵)、磷酰氯 (POCl₃)、PO(OEt)₂Cl 和三甲基乙酰氯 (t-BuCOCl);脲阳离子盐 (uronium salts) 诸如 O- 苯并三唑 -1- 基 -1,1,3,3- 四甲基脲阳离子四氟硼酸盐 (TBTU) 和 O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基) -1,1,3,3- 四甲基脲阳离子六氟磷酸盐 (HATU);二碳二亚胺 (dicarbodiimides) 诸如二环己基碳二亚胺和 N-(3- 二甲基氨基丙基) -N' - 乙基二碳二亚胺,含有或不含有 1- 羟基苯并三唑 (HOBt) 或 1- 羟基 -7- 氮杂苯并三唑 (HOAt);2- 羟基吡啶 -1- 氧化物;4-(4,6- 二甲氧基 [1,3,5] 三嗪 -2- 基) -4- 甲基吗啉氯化物 (DMTMM);氯甲酸酯(通式 ROCOCl) 诸如氯甲酸叔丁酯、氯甲酸异丁酯和氯甲酸异丙酯;丙基磷酸酐 (propylphosphonic acid);氯磷酸二乙基酯 (diethyl chlorophosphate);Mitsunobu 试剂包括偶氮二羧酸二乙酯和三苯基膦;和三甲基甲硅烷基 - 异硫氰酸酯 (TMS-ITC)。优选的试剂包括二环己基碳二亚胺、N-(3- 二甲基氨基丙基) -N' - 乙基碳二亚胺、Vilsmeier 试剂、草酰氯、亚硫酰氯、丙基磷酸酐、氯磷酸二乙基酯、三甲基乙酰氯,氯甲酸酯包括氯甲酸叔丁酯、氯甲酸异丁酯、氯甲酸异丙酯,三甲基甲硅烷基 - 异硫氰酸酯和 Mitsunobu 试剂(偶氮二羧酸二乙酯和三苯基膦)。更优选的试剂包括 Vilsmeier 试剂、草酰氯和亚硫酰氯。

[0066] 式 (III) 的羧酸化合物或活化的式 (IIIc) 的羧酸化合物与式 (II) 的苯胺化合物的反应可在各种合成助剂的存在下进行,所述合成助剂包括,例如,有机碱诸如三乙胺、叔

丁醇钾、2-乙基己酸钠和 N,N'-二异丙基乙基胺 (DIPEA) ;和无机碱诸如碳酸钠和碳酸铯。其它合适的助剂包括酰化催化剂诸如 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)、1-羟基苯并三唑、2-吡啶酮、1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 和 2,6-二甲基吡啶。优选的合成助剂包括有机碱诸如三乙胺、叔丁醇钾和 2-乙基己酸钠 ;和酰化催化剂诸如 2-吡啶酮、4-二甲基氨基吡啶、1-羟基苯并三唑、1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯和 2,6-二甲基吡啶。最优选的合成助剂包括 2-乙基己酸钠。

[0067] 式 (III) 的羧酸化合物或活化的式 (IIIc) 的羧酸化合物和式 (II) 的苯胺化合物之间的反应可在不同的溶剂或其混合物中进行。合适的溶剂的实例包括,但不限于,极性非质子溶剂 (polar aprotic solvents) 诸如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和 N-甲基吡咯烷酮 ;含醚溶剂 (etheral solvents) 诸如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和二乙氧基甲烷 ;碳氢化合物诸如苯、甲苯、己烷和庚烷 ;卤化溶剂诸如二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷 ;乙酸酯诸如乙酸乙酯、乙酸异丙酯、和乙酸丁酯,和其他溶剂诸如乙腈、甲基乙烯基酮、N,N'-二甲基乙酰胺 ;和它们的混合物。优选的溶剂包括含醚溶剂诸如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和二乙氧基甲烷 ;碳氢化合物诸如甲苯和庚烷 ;和卤化溶剂诸如二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷。更优选的溶剂包括卤化溶剂诸如二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷。

[0068] 对于在式 (III) 的羧酸化合物或其活化的羧酸化合物和式 (II) 的苯胺化合物之间的反应的合适的反应温度包括在范围为约 -50°C 至约 150°C 的温度,优选地是在范围为 -25°C 至约 100°C 的温度,和更优选地是在范围为 0°C 至 50°C 的温度。

[0069] 在一种实施方案中,活化的式 (IIIa) 的羧酸化合物通过以下过程制备 :使式 (III) 的羧酸化合物和草酰氯在卤化溶剂中在范围为 -20°C 至 -40°C 的温度条件下反应,所述卤化溶剂诸如二氯甲烷、和 / 或二甲基甲酰胺。

[0070] 步骤 II :脱去保护基团生成胺

[0071] 在形成式 (IV) 化合物后,将与所述化合物的吡啶基基团连接的受保护的氨基转化为氨基,得到式 (I) 化合物。可使用不同的方法将受保护的氨基转化为氨基,而不影响酰胺键。合适的方法的实例包括 :

[0072] a) 在水的存在下用有机酸、无机酸或路易斯酸 (Lewis acids) 处理。合适的酸包括,例如,甲酸、乙酸、甲磺酸、三氟乙酸、柠檬酸、盐酸、硫酸、磷酸、三氟甲磺酸镁和溴化锂。

[0073] b) 在不添加水的条件下用有机酸、无机酸或路易斯酸处理。合适的酸包括,例如,甲酸、乙酸、三氟甲磺酸镁和溴化锂。

[0074] c) 用有机碱或无机碱处理,所述有机碱或无机碱包括,例如,碳酸盐 (M_mCO_3)_n 诸如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 和 Cs_2CO_3 ;氢氧化物 ($M_m(OH)_n$) 诸如 KOH、NaOH 和 LiOH ;醇化物 ($M_m(OR)_n$) 诸如 $NaOCH_3$ 、叔丁醇钾和乙醇钠 ;磷酸盐 ($M_m(PO_4)_n$) 诸如 K_2HPO_4 和 K_3PO_4 ;和胺诸如三乙胺、N,N'-二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) 和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯。

[0075] d) 在水的存在下通过加热处理。

[0076] e) 用氟化物处理。

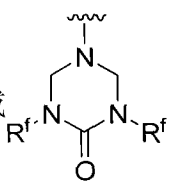
[0077] f) 用氧化剂处理,所述氧化剂诸如硝酸高铈铵 (ceric ammonium nitrate, CAN) 和 2,3-二氯-5,6-二氰基对苯醌 (DDQ)。

[0078] 用于转化受保护的氨基的合适溶剂包括,例如,极性非质子溶剂诸如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和 N-甲基吡咯烷酮;含醚溶剂诸如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和二乙氧基甲烷;碳氢化合物诸如甲苯、庚烷、苯和己烷;卤化溶剂诸如二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷;乙酸酯诸如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯;醇诸如甲醇、乙醇和异丙醇;和其它溶剂诸如乙腈、甲基乙烯基酮和 N,N-二甲基乙酰胺;和它们的混合物。优选的溶剂包括四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、N-甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺和乙醇。

[0079] 用于将受保护的氨基转化为氨基的合适反应温度包括范围在约 -78°C 至约 200°C 的温度,优选地是范围在 -25°C 至约 150°C 的温度,和更优选地是范围在 0°C 至 100°C 的温度。

[0080] 式 (I) 化合物和式 (IV) 化合物可通过在本领域的技术人员所知的各种方法来分离和/或纯化。合适的方法包括色谱法、结晶作用、滤过和蒸馏。

[0081] 在一种实施方案中,用于制备式 (I) 化合物的方法使用式 (II) 的苯胺化合物和/或式 (IV) 化合物,其中受保护的氨基 PAm 为 $-\text{NH}-\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{R}^c)$ 、 $-\text{NHSi}(\text{R}^d)_3$ 、 $-\text{NH}(\text{PO}(\text{OR}^d)_2)$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})$

$\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Si}(\text{R}^d)_3)_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^a)_2$ 或  其中:每个 R^a 独立地为 H、烷基、

卤代烷基、苄基和/或芳基;每个 R^b 独立地为烷基、卤代烷基、苄基、甲氧基苄基和/或芳基;每个 R^c 独立地为烯丙基或烷氧基;每个 R^d 独立地为烷基; R^e 为烷基,取代有 $-\text{Si}(\text{烷基})_3$ 的烷基、苯基或硝基苯基;和每个 R^f 独立地为烷基或苄基。优选地,PAm 为亚氨基、酰亚氨基、氨基甲酸酯基、酰氨基或磺酰氨基。更优选地,PAm 为亚氨基或酰亚氨基。

[0082] 在一种实施方案中,使用用于制备式 (I) 化合物的方法以制备以下三位式 (I) 化合物,其中 R^1 为卤素且 m 为 0、1 或 2。优选地, m 为 1。优选地, R^1 为 F 或 Cl,且更优选地为 F。更优选地, R^1 为 F 且 m 为 1。

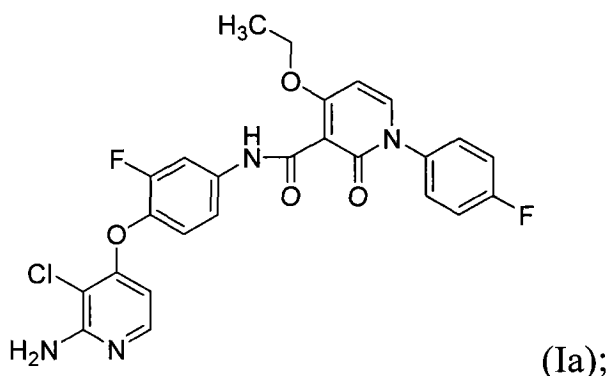
[0083] 在一种实施方案中,使用用于制备式 (I) 化合物的方法来制备以下的式 (I) 化合物,其中 R^2 为卤素且 n 为 0、1 或 2。优选地, n 为 1。优选地, R^2 为 F 或 Cl,且更优选地为 F。更优选地, R^2 为 F 且 n 为 1。

[0084] 在一种实施方案中,使用用于制备式 (I) 化合物的方法以制备以下三位式 (I) 化合物,其中 R^3 为取代有 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、卤素或氰基的苯基;优选地, R^3 为甲基、乙基、三氟甲基、五氟乙基、卤素或氰基;且更优选地, R^3 为甲基、三氟甲基、F、Cl 或氰基。

[0085] 在一种实施方案中,使用用于制备式 (I) 化合物的方法以制备以下三位式 (I) 化合物,其中 R^3 为取代有卤素的苯基;更优选地, R^3 为取代有 F 或 Cl 的苯基;且仍更优选地, R^3 为氟代苯基,包括,例如,4-氟苯基。

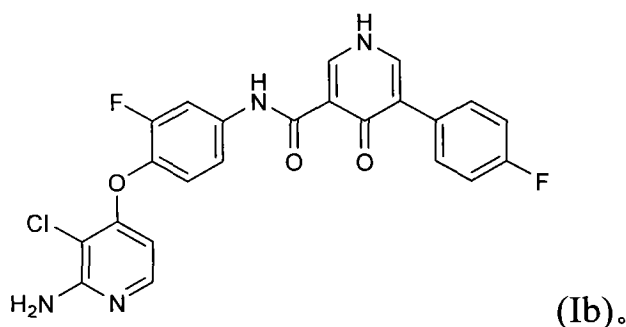
[0086] 在一种实施方案中,使用用于制备式 (I) 化合物的方法以制备以下的吡啶酮化合物 N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,其具有通过式 (Ia) 表示的结构

[0087]



[0088] 或吡啶酮化合物 N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺,其具有通过式 (Ib) 表示的结构

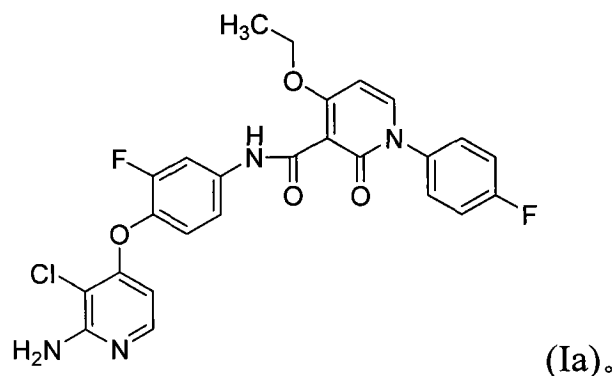
[0089]



[0090] 美国专利申请公开文本 2008/0114033 A1 披露了式 (Ia) 的化合物并将其全部内容并入本文。美国临时专利申请 61/022848 披露了式 (Ib) 的化合物和其前体,并将其全部内容并入本文。本申请要求美国临时专利申请 61/022848 的优先权。这些化合物为 Met 激酶抑制剂且在治疗下述癌症中有效,诸如,例如,膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头和颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤 (MFH)、纤维肉瘤、成胶质细胞瘤 / 星形细胞瘤、黑素瘤和间皮瘤。

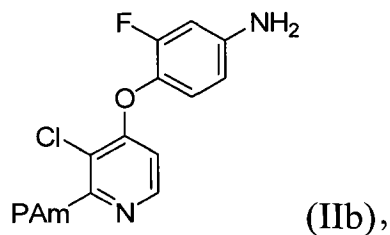
[0091] 在一种实施方案中,提供用于制备式 (Ia) 的化合物 N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺的方法

[0092]



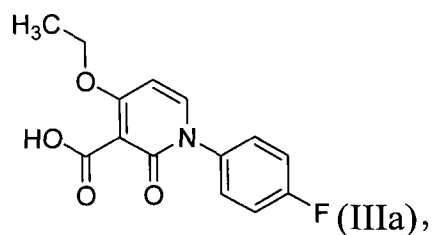
[0093] 在该实施方案中,所述方法包含以下步骤:(a) 使式 (IIb) 的苯胺化合物和式 (IIIa) 的羧酸化合物或其活化的羧酸化合物反应,得到式 (IVa) 的化合物,所述式 (IIb) 的苯胺化合物如下所示:

[0094]



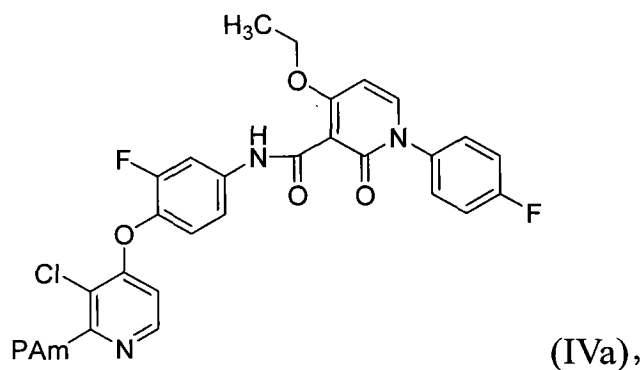
[0095] 所述式 (IIIa) 的羧酸化合物如下所示：

[0096]



[0097] 所述式 (IVa) 的化合物如下所示：

[0098]

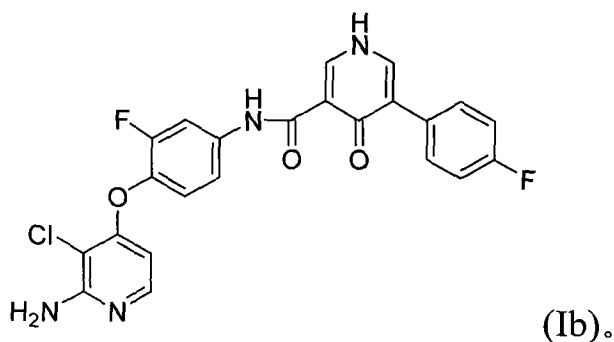


[0099] 其中 PAm 为受保护的氨基；和

[0100] (b) 将与所述式 (IVa) 的化合物连接的所述受保护的氨基转化为氨基，得到所述式 (Ia) 的化合物。

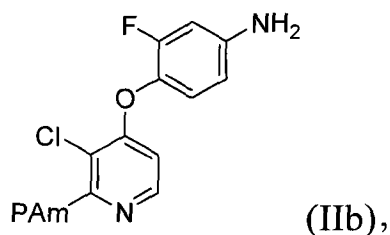
[0101] 在一种实施方案中，提供用于制备式 (Ib) 的化合物的方法：

[0102]



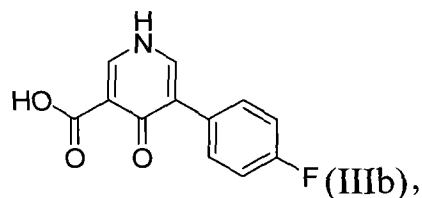
[0103] 在该实施方案中，所述方法包含以下步骤：a) 使式 (IIb) 的苯胺化合物与式 (IIIb) 的羧酸化合物或其活化的羧酸化合物反应，得到式 (IVb) 的化合物，所述式 (IIb) 的苯胺化合物如下所示：

[0104]



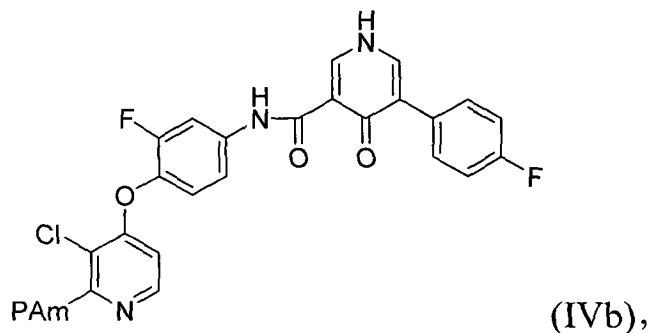
[0105] 所述式 (IIIb) 的羧酸化合物如下所示：

[0106]



[0107] 所述式 (IVb) 的化合物如下所示：

[0108]



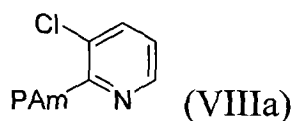
[0109] 其中 PAm 为受保护的氨基；和

[0110] b) 将与所述式 (IVb) 的化合物连接的所述受保护的氨基转化为氨基，得到所述式 (Ib) 的化合物。

[0111] 如在美国临时申请 61/022848 中所披露，可将式 (Ib) 的化合物提供为前体。

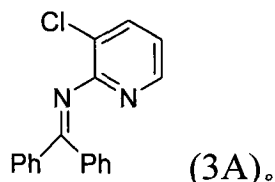
[0112] 一种实施方案提供了具有下述结构的式 (VIIIa) 的化合物：

[0113]



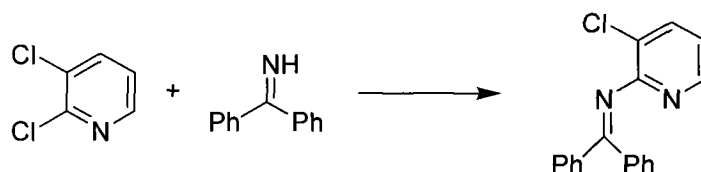
[0114] 其中 Pam 如上文所定义。本发明的化合物的一种实例为 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮，其具有式 (3A) 的结构：

[0115]



[0116] 在另一种实施方案中，提供包括以下步骤的方法：使 2,3-二氯吡啶和二苯甲酮亚胺 (benzophenone imine) 反应，得到 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮。

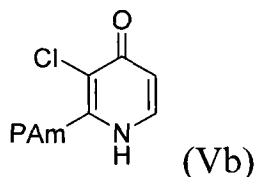
[0117]



[0118] 在该实施方案的方法中,可使用各种溶剂、合成助剂和反应条件。合适的溶剂的实例包括,但不限于,极性非质子溶剂诸如二甲基甲酰胺、二甲基亚砜和 N-甲基吡咯烷酮;含醚溶剂诸如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、和二乙氧基甲烷;碳氢化合物诸如甲苯、庚烷、苯和己烷;卤化溶剂诸如二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷;乙酸酯诸如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯;其它溶剂诸如乙腈和甲基乙烯基酮;或它们的混合物。该反应可在各种合成助剂的存在下进行,所述合成助剂诸如催化剂、碱和/或配体。合适的催化剂的实例包括,但不限于,钯催化剂诸如乙酸钯和四(三苯基膦)钯;铜催化剂诸如卤化亚铜(I)和三氟甲烷磺酸铜(II);和镍催化剂诸如二(1,5-环辛二烯)镍(0);其可在范围为 0.0001 至 1.5 的当量下存在。合适的配体的实例包括,但不限于,膦配体诸如 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthylene)、P(烷基)₂(苯基)、P(烷基)(苯基)₂和 P(苯基)₃;和氮杂环诸如咪唑和羟基吡啶,其可在范围为 0.0001 至 1.5 的当量下存在。合适的碱的实例包括,但不限于,无机碱诸如碳酸钠和碳酸铯;和有机碱诸如三乙胺和丁醇钾;其可在范围为 1 至 10 的当量下存在。优选地,该实施方案的反应可在至少一种溶剂中进行,所述溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二乙氧基甲烷、甲苯和/或庚烷;和更优选地为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和/或二乙氧基甲烷。优选地,该实施方案的反应可在至少一种碱的存在下进行,所述碱选自碳酸钠和/或碳酸铯。优选地,该实施方案的反应可在至少一种钯催化剂的存在下进行,所述钯催化剂例如,乙酸钯和/或四(三苯基膦)钯。优选地,该实施方案的反应可在至少一种膦配体的存在下进行,所述膦配体选自 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘、P(烷基)₂(苯基)、P(烷基)(苯基)₂和 P(苯基)₃。例如,该实施方案的反应可在碳酸铯、乙酸钯和 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘的存在下在至少一种溶剂中进行,所述溶剂选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和/或二乙氧基甲烷。在该实施方案中,制备 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮的反应可在范围为约 -78°C 至约 200°C 的温度进行,优选地是范围为 -25°C 至约 150°C 的温度,且更优选地是范围为 0°C 至 100°C 的温度。反应产物可通过在本领域的技术人员所知的方法分离和纯化。

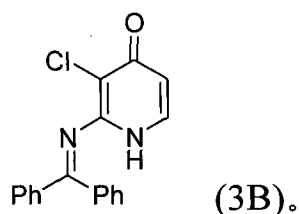
[0119] 一种实施方案提供具有下述结构的式 (Vb) 的化合物:

[0120]



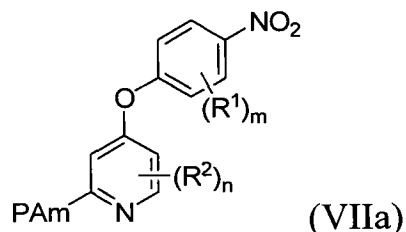
[0121] 其中 PAm 如上文所定义。该实施方案的化合物的一种实例为 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮,其具有式 (3B) 的结构:

[0122]



[0123] 一种实施方案提供了式 (VIIa) 的化合物

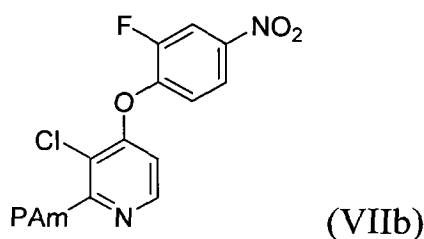
[0124]



[0125] 其中每个 R^1 独立地为烷基、卤代烷基、卤素或氰基；每个 R^2 独立地为烷基、卤代烷基、卤素或氰基； m 为 0、1、2、3 或 4； n 为 0、1、2 或 3；和 PAm 为受保护的氨基。优选地， R^1 为卤素， m 为 1， R^2 为卤素，且 n 为 1。优选地，PAm 为亚氨基、酰亚氨基、氨基甲酸酯基、酰氨基或磺酰氨基。更优选地，PAm 为亚氨基或酰亚氨基。

[0126] 在一种实施方案中，提供了式 (VIIb) 的化合物：

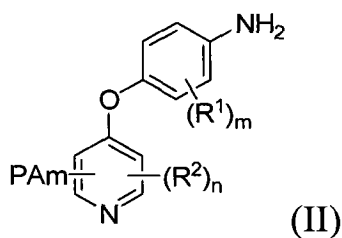
[0127]



[0128] 其中 PAm 如上文所定义。优选地，PAm 为亚氨基、酰亚氨基、氨基甲酸酯基、酰氨基或磺酰氨基。更优选地，PAm 为亚氨基或酰亚氨基。

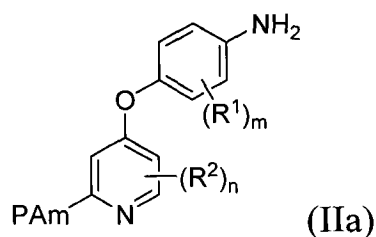
[0129] 一种实施方案提供了式 (II) 的苯胺化合物

[0130]



[0131] 或其盐；和 / 或式 (IIa) 的苯胺化合物

[0132]

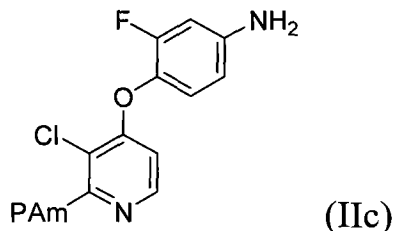


[0133] 或其盐，其中每个 R^1 独立地为烷基、卤代烷基、卤素或氰基；每个 R^2 独立地为烷基、

卤代烷基、卤素或氰基；m 为 0、1、2、3 或 4；n 为 0、1、2 或 3；和 PAm 为受保护的氨基。优选地，R¹ 为卤素，m 为 1，R² 为卤素，和 n 为 1。优选地，PAm 为亚氨基、酰亚氨基、氨基甲酸酯基、酰氨基或磺酰氨基。更优选地，PAm 为亚氨基或酰亚氨基。

[0134] 在一种实施方案中，提供了式 (IIc) 化合物或其盐。

[0135]

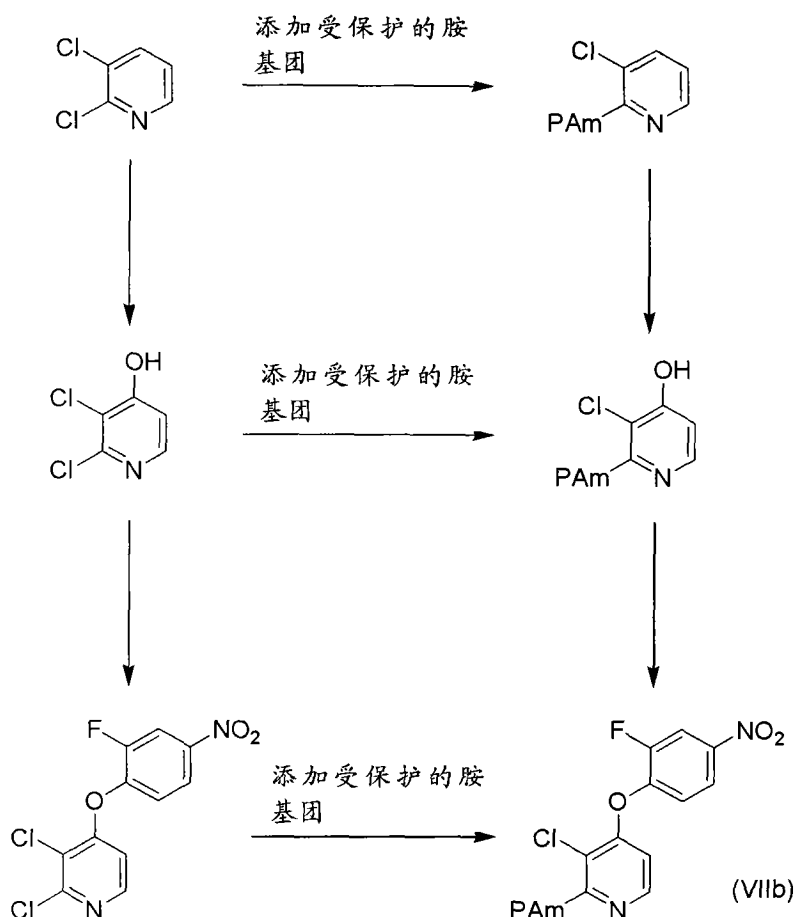


[0136] 其中 PAm 如上文所定义。优选地，PAm 为亚氨基、酰亚氨基、氨基甲酸酯基、酰氨基或磺酰氨基。更优选地，PAm 为亚氨基或酰亚氨基。

[0137] 式 (II) 的苯胺化合物的制备

[0138] 下述反应方案显示了各种用于制备式 (VIIb) 的化合物的一般合成途径，其用作式 (IIc) 的化合物的前体。

[0139]



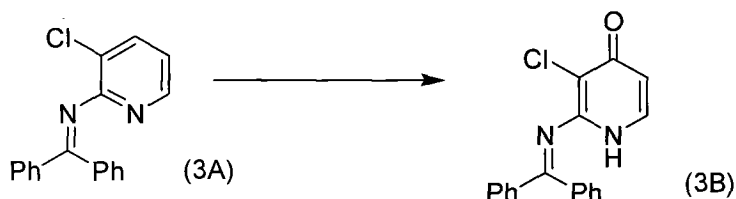
[0140] 在一种实施方案中，提供了用于制备式 (V) 的化合物的方法，其包含氧化式 (VIII) 的化合物的步骤。

[0141]



[0142] 式 (VII) 的化合物通过去质子化 (deprotonation)、接着直接氧化转化为式 (V) 的化合物；或可替换的，通过去质子化、接着硼烷化 (boration) 然后氧化进行转化。例如，可使用该实施方案的方法通过对 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶进行氧化以制备 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮。

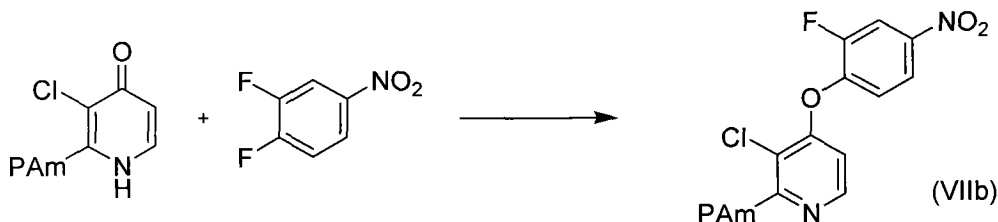
[0143]



[0144] 在该实施方案的方法中可使用各种溶剂、合成助剂和反应条件。合适的溶剂的实例包括，但不限于，极性非质子溶剂诸如二甲基甲酰胺、二甲基亚砜和 N-甲基吡咯烷酮；含醚溶剂诸如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、和二乙氧基甲烷；碳氢化合物诸如甲苯、庚烷、苯和己烷；和卤化溶剂诸如二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷，或它们的混合物。该反应可在各种合成助剂的存在下进行，所述合成助剂包括氧化剂诸如过氧化氢、过碳酸钠、过一硫酸钾 (Oxone™ 化合物) 和四氟硼酸钠；过氧化物诸如叔丁基过氧化氢和间氯过氧苯甲酸；三烷氧基硼酸盐；和/或氨基锂诸如二异丙基氨基锂。过氧化物、三烷氧基硼酸盐和氨基锂的合适量包括每种为 1 至 4 当量。优选的溶剂包括四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二乙氧基甲烷、甲苯和庚烷，或它们的混合物。优选的氧化剂包括过氧化氢、过碳酸钠和过一硫酸钾。例如，可使用该实施方案的方法以制备 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮，其通过使 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶在 1-3 当量的二异丙基氨基锂、1-4 当量的硼酸三异丙酯和氧化剂（选自过碳酸钠和/或过一硫酸钾）在溶剂（选自四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二乙氧基甲烷、甲苯和庚烷或它们的混合物）中反应得到。

[0145] 在另一种实施方案中，提供了制备式 (VIIb) 的化合物的方法，其包含使式 (Vb) 的化合物与 1,2-二氟-4-硝基苯反应的步骤。

[0146]

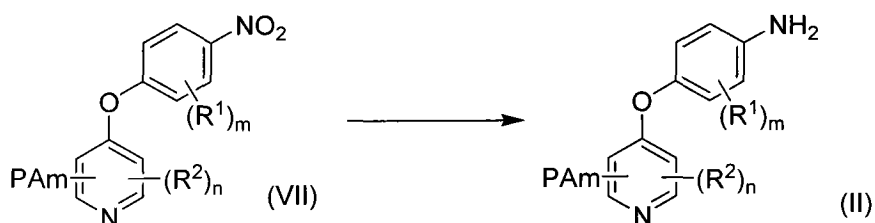


[0147] 在该实施方案的方法中，可使用各种溶剂、合成助剂和反应条件。合适的溶剂的实例包括，但不限于，极性非质子溶剂诸如二甲基甲酰胺、二甲基亚砜和 N-甲基吡咯烷酮；含醚溶剂诸如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、和二乙氧基甲烷；碳氢化合物诸如甲苯、庚烷、苯和己烷；卤化溶剂诸如二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷；乙酸酯诸如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯；其它溶剂诸如乙腈和甲基乙烯基酮；或它们的混合物。该反应可在各种合成助剂的存在下进行，所述合成助剂包括碱。合适的碱的实例包括，但不限于，无机碱诸如碳酸钠、

碳酸锂和碳酸铯;和有机碱诸如三乙胺和丁醇钾。该实施方案的方法可在范围为约 -78°C 至约 200°C 的温度进行,优选地是范围为 -25°C 至约 150°C 的温度,且更优选地是范围为 0°C 至 100°C 的温度。反应产物可通过在本领域中的技术人员所知的方法分离和纯化。优选地,该实施方案的反应在选自二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和 N-甲基吡咯烷酮或它们的混合物的溶剂中进行。优选地,该实施方案的反应在至少一种无机碱的存在下进行,所述无机碱诸如碳酸钠、碳酸锂和 / 或碳酸铯。例如,该实施方案的可在碳酸锂和 / 或碳酸铯的存在下在选自二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和它们的混合物的溶剂中进行。

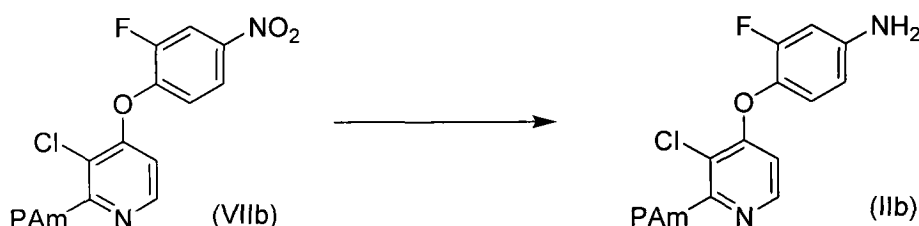
[0148] 在另一种实施方案中,提供了用于制备式 (II) 的苯胺化合物的方法,其包含将式 (VII) 的化合物转化为式 (II) 的化合物的步骤。

[0149]



[0150] 例如,该实施方案的方法可用于由式 (VIIb) 的化合物来制备式 (IIb) 的苯胺化合物。

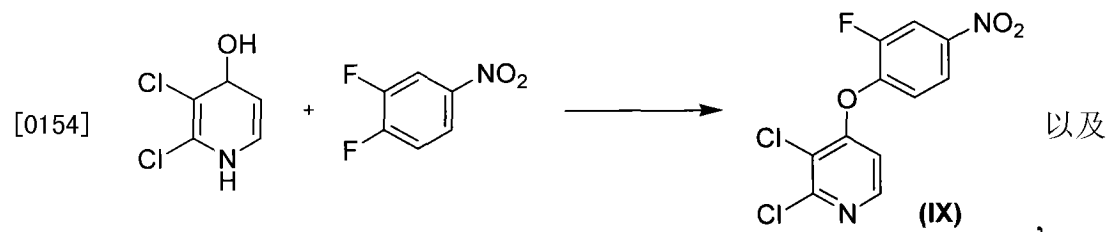
[0151]



[0152] 在该实施方案的方法中,可使用各种溶剂、合成助剂和反应条件。合适的溶剂的实例包括,但不限于,极性非质子溶剂诸如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和 N-甲基吡咯烷酮;含醚溶剂诸如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、和二乙氧基甲烷;醇诸如乙醇和异丙醇;碳氢化合物诸如甲苯、庚烷、苯和己烷;卤化溶剂诸如二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷;乙酸酯诸如乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸丁酯;其它溶剂诸如乙腈和甲基乙烯基酮;或它们的混合物。该反应可在各种合成助剂的存在下进行,所述合成助剂包括,但不限于,碱、还原剂、过渡金属、催化剂和氢源。合适的还原剂的实例包括,但不限于,连二亚硫酸钠 (sodium dithionite)、硫化钠、硫化铵、 FeSO_4 和硼氢化钠。合适的过渡金属的实例包括,但不限于,Fe、Pd、Rh 和 Ir。合适的氢源包括氢气和甲酸。合适的碱的实例包括,但不限于,有机碱诸如碳酸钠、碳酸锂和碳酸铯;和有机碱诸如三乙胺和丁醇钾。该实施方案的方法可在范围为约 -78°C 至约 200°C 的温度进行,优选地是范围为 -25°C 至约 150°C 的温度,且更优选地是范围为 0°C 至 100°C 的温度。反应产物即式 (II) 的化合物可通过在本领域的技术人员所知的方法分离和纯化。优选地,该实施方案的反应可在选自下述的溶剂中进行:二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二乙氧基甲烷、乙醇、异丙醇或它们的混合物。优选地,该实施方案的反应可在还原剂的存在下进行,所述还原剂选自硫化钠、硫化铵和 FeSO_4 。优选地,该实施方案的反应可在过渡金属的存在下进行,所述过渡金属选自 Pd 或 Ni。例如,该实施方案的方法可在硫化铵、镍诸如兰尼镍 (Raney-Ni)、氢源和碱的存在下

在选自下述的溶剂中进行：异丙醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃和它们的混合物。

[0153] 在一种实施方案中，提供用于制备式 (VIIb) 的化合物的方法，包含以下步骤：使 2,3-二氯-1,4-二氢吡啶-4-醇和 1,2-二氟-4-硝基苯反应，得到式 (IX) 的化合物，

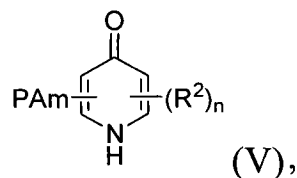


[0155] 将式 (IX) 的化合物转化为式 (II) 的化合物。合适的溶剂、合成助剂和反应条件如上文所述。

[0156] 在一种实施方案中，提供用于制备式 (II) 的苯胺化合物的方法，其包含以下步骤：

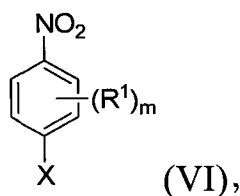
[0157] a) 使式 (V) 的吡啶酮化合物与式 (VI) 的 4-卤代-硝基苯化合物反应，得到式 (VII) 的化合物，所述式 (V) 的吡啶酮化合物如下所示：

[0158]



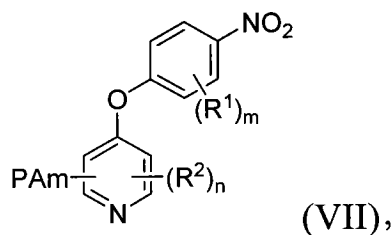
[0159] 所述式 (VI) 的 4-卤代-硝基苯化合物如下所示：

[0160]



[0161] 所述式 (VII) 的化合物如下所示：

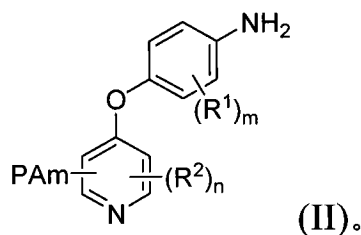
[0162]



[0163] 其中 X 为卤素和 PAm 为受保护的氨基；

[0164] 和 b) 将所述式 (VII) 的化合物转化为式 (II) 的苯胺化合物：

[0165]

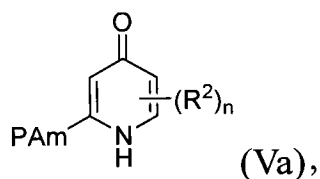


[0166] 优选地,在该实施方案的方法中,X 优选地为 F 或 Cl。溶剂、合成助剂和反应条件如上文所述。

[0167] 在一种实施方案中,提供用于制备式 (IIa) 的苯胺化合物的方法,包含以下步骤:

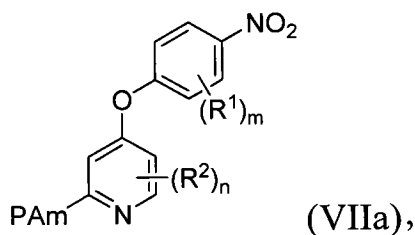
[0168] a) 使式 (Va) 的吡啶酮化合物与式 (VI) 的 4- 卤代 - 硝基苯化合物反应,得到式 (VIIa) 的化合物,所述式 (Va) 的吡啶酮化合物如下所示:

[0169]



[0170] 所述式 (VIIa) 的化合物如下所示:

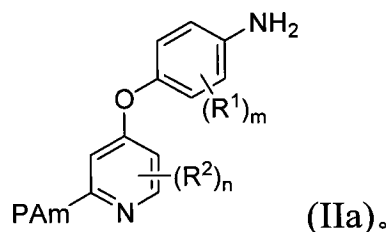
[0171]



[0172] 其中 PAm 为受保护的氨基;

[0173] 和 b) 将所述式 (VIIa) 的化合物转化为式 (IIa) 的苯胺化合物:

[0174]

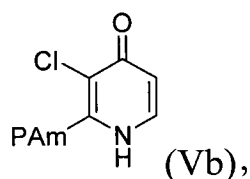


[0175] 优选地,在该实施方案的方法中,X 优选地为 F 或 Cl。

[0176] 在一种实施方案中,提供用于制备式 (IIb) 的苯胺化合物的方法,包含以下步骤:

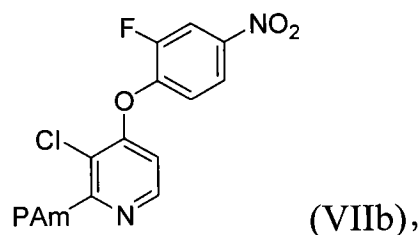
[0177] a) 使式 (Vb) 的吡啶酮化合物与式 (VI) 的 4- 卤代 - 硝基苯化合物反应,得到式 (VIIb) 的化合物,所述式 (Vb) 的吡啶酮化合物如下所示:

[0178]



[0179] 所述式 (VIIb) 的化合物如下所示：

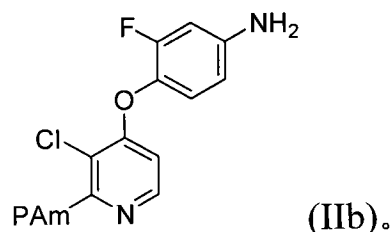
[0180]



[0181] 其中 PAm 为受保护的氨基；

[0182] 和 b) 将所述式 (VIIb) 的化合物转化为式 (IIb) 的苯胺化合物：

[0183]



[0184] 对于步骤 (a) 和步骤 (b) 的合适的溶剂、合成助剂和反应条件在上文中和在实施例中披露。

[0185] 实施例

[0186] 缩写

[0187] BuOAc 乙酸丁酯

[0188] DCM 二氯甲烷

[0189] DMF 二甲基甲酰胺

[0190] EtOH 乙醇

[0191] Et 乙基

[0192] EtOAc 乙酸乙酯

[0193] HPLC 高压液相色谱

[0194] Hrs 小时

[0195] LDA 二异丙基氨基锂

[0196] LOD 干燥失重

[0197] Me 甲基

[0198] MeCN 乙腈

[0199] MeOH 甲醇

[0200] MeTHF 2- 甲基四氢呋喃

[0201] Min 分钟

[0202] MTBE 甲基叔丁基醚

[0203] NaOEt 乙醇钠

[0204] Ph 苯基

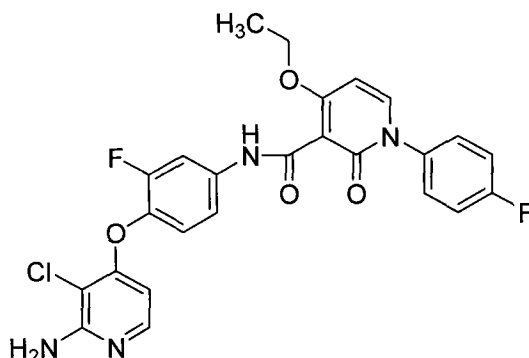
[0205] rac-BINAP 2,2' - 二 (二苯基膦基) -1,1' - 联萘

[0206] THF 四氢呋喃

[0207] 实施例 1

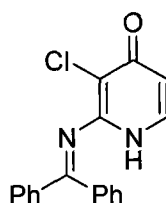
[0208] N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备

[0209]



[0210] 步骤 1. 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮的制备

[0211]

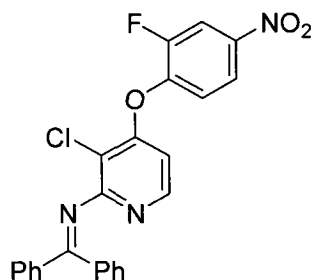


[0212] 向反应器中加入 35L MeTHF 和 5.0kg 2,3-二氯吡啶,开始搅拌。然后,将 0.155kg 乙酸铯、0.64kg rac-BINAP 和 23.0kg 碳酸铯加至上述反应混合物中,接着加入 6.2kg 二苯甲酮亚胺,同时将温度保持在 25 和 28℃之间。将反应混合物加热至 80-85℃并搅拌 24 小时。在反应完成之后,将反应混合物冷却至 25-30℃。将沉淀物滤出并将固体用 20L THF 洗涤两次。将滤液加回至装置中并浓缩至最小体积。

[0213] 在分离反应器中,在氮气气氛下加入 35L THF 和 10L 二异丙基胺。将混合物冷却至 -20 至 -25℃,然后历时 30 分钟,加入 13.3kg 正丁基锂以制备二异丙基氨基锂 (LDA) 溶液。然后将混合物冷却至 -75 至 -80℃,将在 25LTHF 中溶解的浓缩滤液缓慢加至 LDA 溶液中,同时将温度保持在 -75 至 -80℃。将反应混合物搅拌 2 小时。然后加入 10.0L 硼酸三异丙酯并将温度缓慢升至 20℃。将反应混合物在 20℃搅拌 2 小时。然后,将反应混合物冷却至 0℃并将 50L 水加至反应混合物中,接着加入 30kg OXONE™ 化合物 (过一硫酸钾),同时将温度保持在 20-25℃之间。将反应混合物搅拌一小时直到反应完成。然后,加入 270L 水并将反应混合物搅拌 12 小时。然后,将淤浆滤过并将固体用 40L 水洗涤。将固体加回至反应器中并在 25L 乙酸乙酯中重新浆化 30 分钟。在滤过后,将固体用 10L 石油醚洗涤。将所得物质从过滤器中移去并在 35-40℃干燥 12 小时。得到 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮:灰白色固体 (6.1kg ;产率为 60%)。

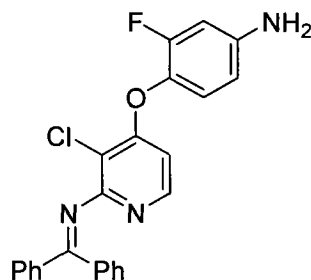
[0214] 步骤 2. 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺的制备

[0215]



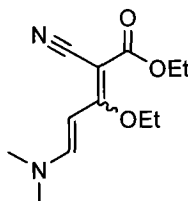
[0216] 向反应器中加入 24g 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮、DMF (100mL)、碳酸铯 (12.7g ;0.5 当量) 和二氟硝基苯 (9.3mL ;1.1 当量)。将反应混合物加热至 95℃并搅拌三小时。在反应完成后,将反应混合物倒入在碎冰上并将固体滤出且用水洗涤。将粗固体加回至反应器中并在 THF (200mL) 中溶解。加入甲醇并将混合物在 350mL 的恒定体积蒸馏,直到 THF 已共沸移去。加入另外的甲醇 (100mL) 并将混悬液冷却至室温。将固体滤过并真空干燥得到 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (23.3g ;产率为 67%)。

[0217] 步骤 3. 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺的制备
[0218]



[0219] 向反应器中加入 10g 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺、1.4g Ra-镍 (Ra-Nickel) (来自 Johnson Matthey 的型 A-5001) 和 100mL Me-THF。反应器通过三次氮气/氢气循环 (nitrogen/hydrogen swings) 惰化,然后用氢气加压至 25psig。将反应混合物在 25psig 的氢气气氛下在 25℃搅拌直到氢气吸收中止 (消耗 1.6L) 并通过 HPLC 判断反应是否完成。将 BuOAc (50mL) 加至反应混合物中并将 MeTHF 在大气压条件下馏出直到通过 GC 检测的 Me-THF < 1%。保持批次温度 (batch temperature) 为 90℃,历时 20 分钟加入庚烷 (50mL)。然后将溶液历时 8 小时冷却至室温。将固体滤出并将滤饼用 50mL 庚烷洗涤。将固体在真空烘箱中在 60℃干燥 12 小时得到 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺 (8.88g ;产率为 95%),其为淡黄色结晶固体。

[0220] 步骤 4. (4E)-2-氰基-5-(二甲基氨基)-3-乙氧基戊-2,4-二烯酸乙酯的制备
[0221]

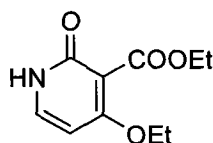


[0222] 将乙酸 (0.43kg)、氰基乙酸乙酯 (16kg) 和原乙酸三乙酯 (7.5kg) 加至配备有蒸馏头的反应器中。将反应混合物加热至 110-115℃直到 EtOH 从反应混合物中蒸馏出。加入另外的原乙酸三乙酯 (4.8kg) 和乙酸 (0.43kg) 并继续蒸馏 EtOH。重复本操作直到通过

GC 检测的在反应混合物中的氰基乙酸乙酯 < 2%。然后对反应混合物在 110-115℃ 应用高真空将残留的 EtOH 和原乙酸三乙酯移去。将反应混合物冷却至 50℃ 并加入 N, N' 二甲基甲酰胺二乙基乙缩醛 (25.3kg)、DMF 和 EtOH。将混合物加热至 70℃ 且保持 2 小时直到通过 HPLC 判断反应完成。在冷却至室温后,加入 DMF (5.6L) 和 EtOH (200proof, 16L)。将混合物加热至 40℃,直到所有固体溶解。温度保持在范围为 35-40℃,加入水。将所得淤浆冷却至 15-20℃。在 2 小时后,将固体滤过并将滤饼先后用 30L 水、64L 石油醚洗涤。在真空干燥后,得到 (4E)-2- 氰基 -5-(二甲基氨基)-3- 乙氧基戊 -2,4- 二烯酸乙酯 (31.5kg ;产率为 93%),其为棕色固体。

[0223] 步骤 5. 4- 乙氧基 -2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -3- 羧酸乙酯的制备

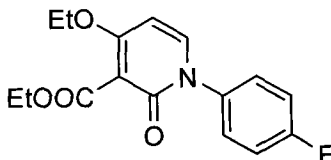
[0224]



[0225] 将 (4E)-2- 氰基 -5-(二甲基氨基)-3- 乙氧基戊 -2,4- 二烯酸乙酯 (20kg) 和乙酸 (126L) 加至反应器中并加热至 100℃ 且保持 3 小时直到通过 HPLC 表征反应完成。将反应混合物冷却至 55℃ 并将乙酸在 65-75℃ 通过真空蒸馏移去。在蒸馏后,将混合物冷却至室温并加入水 (3L)。将混合物的 pH 通过加入 100L 30% 碳酸钠溶液调节至 8。将固体滤出并用 10L 水洗涤。将合并的水层用 DCM (100L) 萃取三次。将合并的 DCM 层用盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥并浓缩至干燥。将乙酸乙酯加至浓缩液中。将混合物加热至 40℃ 然后冷却至 25℃。将固体滤出,用石油醚洗涤并在室温干燥 12 小时得到 4- 乙氧基 -2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -3- 羧酸乙酯 (10.3kg ;产率为 58.5%)。

[0226] 步骤 6. 4- 乙氧基 -1-(4- 氟苯基)-2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -3- 羧酸乙酯的制备

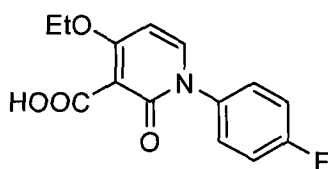
[0227]



[0228] 将 DMF (9L) 和碳酸铯 (3.1kg) 在氮气气氛下加至反应器中并在室温搅拌 10 分钟。在氮气气氛下向该混合物中加入 8- 羟基喹啉 (0.275kg) 在 DMF (1L) 中的溶液、碘化亚铜 (0.27kg) 和 1- 氟 -4- 碘化苯 (1.576kg)。然后,加入 4- 乙氧基 -2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -3- 羧酸乙酯 (1kg) 并将反应混合物在氮气气氛下加热至 100℃ 且保持 20 小时。在反应完成后,将混合物经硅藻土滤过。向滤液中加入水 (100L) 并将混合物用 DCM (25L) 萃取三次。将合并的 DCM 层先后用水 (20L) 洗涤两次,用 1.5N HCl (5L) 洗涤两次并用盐水 (10L) 洗涤一次,然后经硫酸钠干燥并浓缩至干燥。将石油醚 (5L) 加至浓缩液中并将所得淤浆搅拌 30 分钟。将固体滤过并在室温真空干燥,得到 1.1kg 粗品 4- 乙氧基 -1-(4- 氟苯基)-2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -3- 羧酸乙酯。

[0229] 步骤 7. 羧酸化合物 :4- 乙氧基 -1-(4- 氟苯基)-2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -3- 羧酸的制备

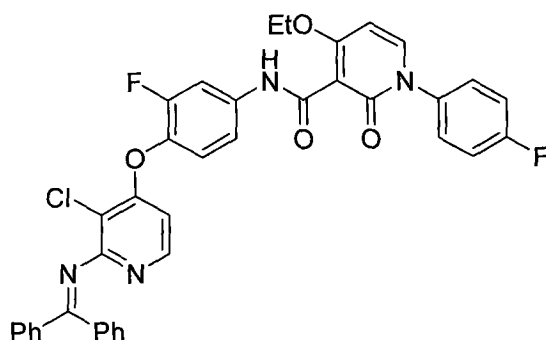
[0230]



[0231] 在室温将 2.75N HCl (7.7L) 加至粗品 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 (1.1kg) 在 EtOH (3.85L) 中的溶液中。将混合物加热 10 小时至 60-64℃。然后,将混合物冷却至 50-54℃ 并通过真空蒸馏移去甲醇。将混合物冷却至 20-25℃ 并将 pH 通过加入 30% 碳酸钠溶液 (8.5L) 调节到 8.0 至 8.5。进行相分离并将水层用 DCM (4L) 洗涤三次。然后,将活性炭 (0.7kg) 加至水层并将水层经硅藻土垫滤过。向滤液中加入 1.5N HCl 直到 pH 达到 2.0。将所得淤浆在室温搅拌 20 分钟。将固体滤出,用水 (15L) 洗涤并在 50-55℃ 真空干燥直到干燥失重小于 5wt%。将粗产物在乙酸乙酯 (5L) 中混悬并在 40℃ 成浆状 15 分钟。在冷却至室温后,将固体滤出,用乙酸乙酯 (1L) 洗涤并在 40-45℃ 真空干燥 10 小时,得到 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸 (0.76kg; 步骤 6 和 7 的产率为 58%)。

[0232] 步骤 8. N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备

[0233]



[0234] 将 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸 (1.20 当量; 79.62g)、DCM (500.00mL) 和草酰氯 (23.88mL) 在 25℃ 加至 ChemGlass 反应器中。在历时约 20 分钟加入 DMF (20.00mL) 并将溶液在 20℃ 搅拌 30 分钟。将所得酰氯溶液冷却至 -5℃。

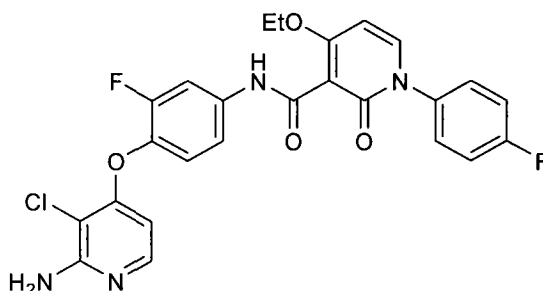
[0235] 向分离反应器中加入 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺 (1.00 当量; 100g)、DCM (500mL) 和 2-乙基己酸钠 (95.45g) 并将所得混合物 (苯胺溶液) 冷却至 -5℃。

[0236] 然后将保持批次温度低于 5℃ 的预冷的酰氯溶液加至苯胺溶液中。将混合物在 -5℃ 搅拌 3 小时。在 HPLC 表明反应完成后,将反应用甲醇 (29.06mL) 淬灭。将 DCM (500mL)、碳酸氢钠水溶液 (500mL) 和水 (500mL) 加至溶液中并将溶液经搅拌升温至 25℃。分离各层并将水层弃去。将 DCM 层用碳酸氢钠 (500mL) 和水 (500mL) 洗涤。将二乙氧基甲烷 (总体积为 1500mL) 加至 DCM 层并将 DCM 馏出直到批次温度达到 85℃,保持体积恒定在 10L/kg。在反应混合物的 GC 分析显示二乙氧基甲烷/DCM 的比率 $\geq 99:1$ 后,停止蒸馏并将混合物冷却至 25℃。将沉淀物滤出并将滤饼先后用二乙氧基甲烷 (1.00L)、甲基叔丁基醚 (500mL) 洗涤。将固体在真空烘箱中在 60℃ 干燥 12h,得到 N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,

2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (0.97 当量; 157.02g; 产率为 96.90%), 其为白色固体。

[0237] 步骤 9. N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备

[0238]

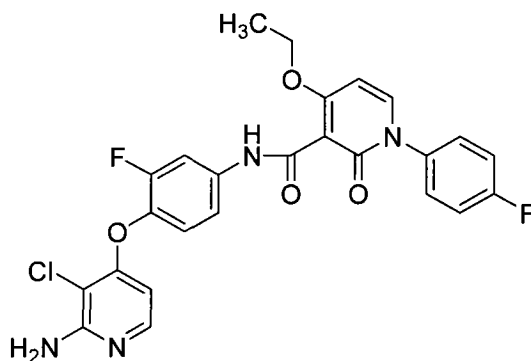


[0239] 向 250mL 容器中加入 N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (100.0g, 147.7 毫摩尔, 1.0 当量) 和甲醇 (900mL)。将白色淤浆冷却至 10℃ 并加入浓 HCl (16.3g, 163.3 毫摩尔, 1.105 当量), 保持反应温度低于 10℃。将反应混合物保持在 10℃ 约 2.5h, 直到 HPLC 表明起始材料的相对面积百分率 ≤ 0.5。加入水 (500mL) 和 MTBE (500mL) 并将反应混合物升温至 20℃。然后历时 20 分钟逐滴加入 1N NaOH (184.08g, 177.0mL, 177 毫摩尔, 1.20 当量), 同时将温度保持在 15 和 20℃ 之间。将所得淤浆冷却至 10℃ 并老化 (aged) 至少 10 分钟。将沉淀物滤出, 并将滤饼先后用水 (2x350mL)、甲醇: MTBE (体积比为 10:90) (1x300mL) 的混合物洗涤。然后, 将滤饼在真空烘箱中在 50-60℃ 干燥直到 LOD 分析表明挥发物小于 1wt%。得到 N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 79.5g (产率为 95%, 且有 98.1AP 和 99.4wt% 的效能)。接着将所得产物 (35.0g) 由 THF (367.2mL)/EtOH (200proof, 244.8mL)/正庚烷 (350mL) 重结晶得到 N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺 (30.8g), 产率为 88% 且有 AP > 99.9 和 99.7wt% 的效能。

[0240] 比较实施例 2

[0241] N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺通过在美国专利申请 2008/0114033 A1 中披露的方法制备。

[0242]



[0243] 步骤 1. 3,4-二氯吡啶-2-甲酸的制备

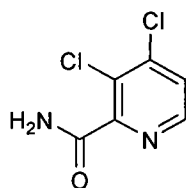
[0244]



[0245] 如前述的 Marzi, E. 等 (Eur. J. Org. Chem. 2001, **1371**1376) 所述, 在 0℃ 在 2,2,6,6-四甲基哌啶 (8.84mL, 52mmol, Aldrich) 在 50mL 乙醚中的溶液中加入正丁基锂 (33mL, 52mmol, Aldrich, 1.6M 己烷)。在 0℃ 搅拌 30 分钟后, 将溶液冷却至 -78℃ 并加入 3,4-二氯吡啶 (7.0g, 47mmol, Matrix) 在 5mL 乙醚中的溶液。在 -78℃ 搅拌 2 小时后, 将二氧化碳 (干冰) 经套管鼓泡至反应混合物中, 此时溶液变为不均匀的。在 -78℃ 将二氧化碳鼓泡至反应混合物中 10 分钟后, 移去冷却浴并将反应混合物温热至室温, 此时继续将 CO₂ 鼓泡至溶液中。将反应用饱和氯化铵水溶液 (~50mL) 淬灭并在室温在空气气氛下搅拌 5 分钟。将反应混合物用水 (~150mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×75mL) 萃取以除去任何残留的起始材料。将水层用 1N HCl 水溶液酸化至 pH 为 1-2 并用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。将有机相经无水硫酸镁干燥并真空浓缩得到 3,4-二氯吡啶-2-甲酸 (3.5g, 39%), 其为黄色固体。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.53 (d, 1H, J = 5.2Hz), 7.90 (d, 1H, J = 5.2Hz); MS (ESI⁺) m/z 192.08 (M+H)⁺.

[0246] 步骤 2. 3,4-二氯吡啶-2-甲酰胺的制备

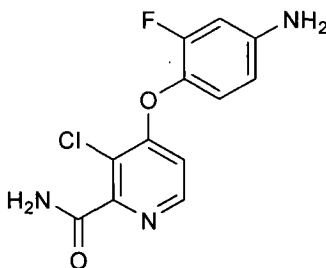
[0247]



[0248] 将 3,4-二氯吡啶-2-甲酸 (3.5g, 18mmol) 在过量的亚硫酸氯 (10mL, Aldrich 试剂 Plus 99.5%) 中的溶液在 80℃ 搅拌 1 小时。在冷却至室温后, 将反应混合物真空浓缩以除去过量的亚硫酸氯, 然后在乙醚 (50mL) 中混悬。将含醚酰氯溶液在 0℃ 加至氢氧化铝 (50mL) 中。产物通过真空滤过收集, 用水洗涤, 然后用乙醚研磨得到 3,4-二氯吡啶-2-甲酰胺 (2.6g, 76%), 其为浅褐色固体。熔点为 174-175℃; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, 1H, J = 5.2Hz), 8.12 (宽单峰, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 5.2Hz), 7.82 (宽单峰, 1H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 166.2, 154.2, 147.9, 142.3, 126.1, 126.0; MS (ESI⁺) m/z 191.10 (M+H)⁺.

[0249] 步骤 3. 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯吡啶-2-甲酰胺的制备

[0250]

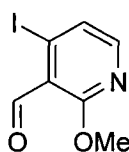


[0251] 向 4-氨基-2-氟苯酚 (9.3g, 73mmol, 3B Medical Systems, 3B3290) 在 DMF (100mL)

中的溶液中加入叔丁醇钾 (8.8g, 79mmol)。在室温搅拌 30 分钟后, 加入 3,4-二氯吡啶-2-甲酰胺 (10g, 52mmol)。将反应混合物在 50℃ 搅拌 2.5 小时。在将反应混合物冷却至室温后, 将混合物用 400mL 乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液 (400mL) 洗涤。将水层用 300mL 乙酸乙酯反萃取。将合并的有机相用 10% 氯化锂水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。将所得棕色固体在乙酸乙酯中混悬, 滤过并用乙醚洗涤得到产物, 其为黄褐色固体 (7.4g)。将滤液真空浓缩然后在硅胶柱上经快速色谱法进行纯化 (用体积比为 2% 的甲醇 / 乙酸乙酯洗脱)。将所得棕色固体用乙醚研磨得到额外的 4.3g 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯吡啶-2-甲酰胺 (合并的产率为 79%), 其为淡黄褐色固体。熔点为 217-218℃; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.29 (d, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.00 (t, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.79 (d, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.63-6.55 (m, 2H); MS (ESI $^+$) m/z 282.21 (M+H) $^+$.

[0252] 步骤 4. 4-碘-2-甲氧基吡啶-3-甲醛的制备

[0253]

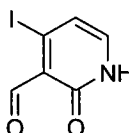


[0254] 在 -30 至 -40℃ 在氮气层下向二异丙基胺 (260g, 2.57mol) 在无水 THF (6.5L) 中的溶液中经套管逐滴加入正丁基锂 (156g, 2.45mol)。将所得溶液升温至 0℃ 并于此温度搅拌 35 分钟。然后将溶液冷却至 -78℃ 并逐滴加入 2-氟吡啶 (250g, 2.57mol, Alfa)。将反应混合物在 -78℃ 搅拌 2 小时。然后将该混合物在 -20℃ 在氮气气氛下经套管加至碘 (654g, 2.57mol) 在无水 THF (1.96L) 中的溶液中。在反应完成后, 将混合物用冰水淬灭并用 EtOAc 萃取。将有机层先后用硫代硫酸钠、水和盐水洗涤。然后将有机层干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩得到 2-氟-3-碘吡啶 (450g, 78%), 其为固体。

[0255] 在 -8 至 -10℃ 在氮气层下向二异丙基胺 (345mL, 249g, 2.46mol) 在无水 THF (5L) 中的溶液中经套管逐滴加入正丁基锂 (880mL, 158g, 2.46mol)。将混合物在 -10℃ 搅拌 30 分钟, 冷却至 -78℃ 并用 2-氟-3-碘吡啶 (500g, 2.24mol) 在无水 THF (2L) 中的溶液逐滴处理。在加入后, 将反应混合物升温至 -60℃ 并于此温度保持 2 小时。然后将混合物冷却至 -78℃, 先后用甲酸乙酯 (183g, 2.47mol)、甲醇钠 (149g, 2.75mol) 在 MeOH (1.5L) 中的溶液逐滴处理, 并温热至环境温度。将反应混合物用冰水淬灭并用 EtOAc 萃取。分离各层并将有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。将残留物在硅胶柱上经快速色谱法进行纯化, 得到 4-碘-2-甲氧基吡啶-3-甲醛 (380g, 64%), 其为固体。

[0256] 步骤 5. 4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲醛的制备

[0257]

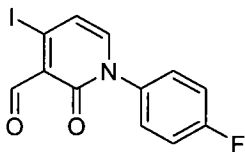


[0258] 将 4-碘-2-甲氧基吡啶-3-甲醛 (25g, 95mmol) 和碘化钠 (31.0g, 285mmol, Aldrich) 在 500mL 乙腈中一起搅拌。历时 15 分钟, 向该溶液中逐滴加入氯三甲基硅烷 (36.0mL, 285mmol, Aldrich $\geq 99\%$)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时然后真空浓缩。将产物在乙酸乙酯、水和饱和碳酸氢钠水溶液中混悬, 然后滤过得到暗褐色固体。将该固体用

乙腈研磨得到 4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲醛 (21.3g, 90%), 其为黄色固体 (互变异构体混合物)。MS (ESI⁺) m/z 250.04 (M+H)⁺。

[0259] 步骤 6. 1-(4-氟苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲醛的制备

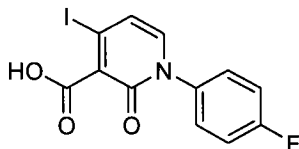
[0260]



[0261] 将 4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲醛 (16.0g, 64.3mmol)、4-氟苯基硼酸 (26.8g, 193mmol, Aldrich)、乙酸铜 (II) (23.4g, 129mmol, Aldrich) 和肉豆蔻酸 (58.7g, 257mmol, Aldrich) 在 800mL 甲苯中一起搅拌。向该溶液中加入 2,6-二甲基吡啶 (60mL, 514mmol, Aldrich) 并将反应混合物剧烈搅拌 1 天。加入另外的 5g 4-氟苯基硼酸并将反应混合物再剧烈搅拌 3 天。将反应混合物真空浓缩并将所得物质在 10% 甲醇 / 乙酸乙酯中混悬。加入 Celite® 并将混合物搅拌 5 分钟。然后, 将混合物经 Celite® 填料滤过, 真空浓缩, 并将所得物质在乙酸乙酯和水中混悬。将混合物再经 Celite® 滤过以除去额外的已沉淀出的铜, 用乙酸乙酯洗涤干净。将滤液用 1N HCl 水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 滤过, 并真空浓缩。将所得固体用乙酸乙酯研磨得到 9.25g (42%) 1-(4-氟苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲醛, 其为黄色固体。将滤液真空浓缩并将残留的固体再用乙酸乙酯研磨得到额外的 5.75g (总产率为 68%) 预期产物, 其为黄色固体。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 7.2Hz), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.40 (t, 2H, J = 8.8Hz), 7.02 (d, 1H, J = 7.2Hz); MS (ESI⁺) m/z 344.13 (M+H)⁺。

[0262] 步骤 7. 1-(4-氟苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸的制备

[0263]

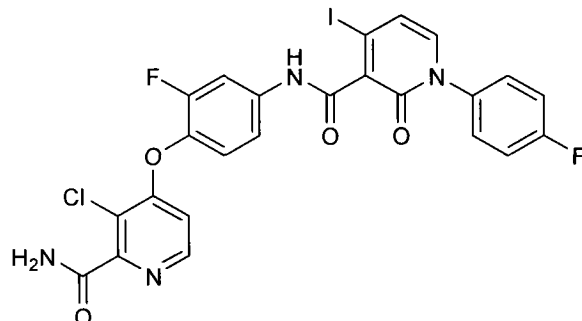


[0264] 在 0 °C 将 1-(4-氟苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲醛 (10.0g, 29.2mmol) 和磷酸二氢钠 (10.1g, 73mmol, Aldrich) 在每个 35mL 的 THF、叔丁醇和水中的溶液中剧烈搅拌。将 2-甲基-2-丁烯 (45.2mL, 2.0M 的 THF 溶液, Aldrich) 加至反应混合物中, 接着加入亚氯酸钠 (6.06g, 67.1mmol, Aldrich)。移去冰浴并将反应混合物温热至室温, 剧烈搅拌。在几分钟后预期产物开始从溶液中沉淀出。继续搅拌 1 小时, 然后加入 20mL 1N HCl 水溶液, 并再继续搅拌 5 分钟。将预期产物滤出, 然后用水、乙酸乙酯和乙醚洗涤。得到滤液并分离各层。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 滤过, 并真空浓缩。将所得固体在乙酸乙酯中混悬, 滤过, 并用乙酸乙酯和乙醚洗涤得到额外的预期产物。将淡黄色固体合并得到 8.22g (78%) 1-(4-氟苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸 (92% 纯品, 8% 残留的起始材料)。将该物质在最少量的 1N NaOH 水溶液中溶解。加入乙酸乙酯并将混合物剧烈搅拌 5 分钟。分离各层, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将水层使用浓盐酸搅拌酸化至 pH 为 1。收集从溶液中沉淀出的淡黄色固体, 用水、乙酸乙酯、二乙醚洗涤然后在真空干燥得到 7.33g (70%) 1-(4-氟苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸

(95.4%经 HPLC 的纯品)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 13.53(s, 1H), 7.52-7.49(m, 3H), 7.38(t, 2H, J = 8.8Hz), 6.81(d, 1H, J = 7.2Hz); MS(ESI⁺)m/z 360.14(M+H)⁺.

[0265] 步骤 8. 3-氯-4-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)苯氧基)吡啶-2-甲酰胺的制备

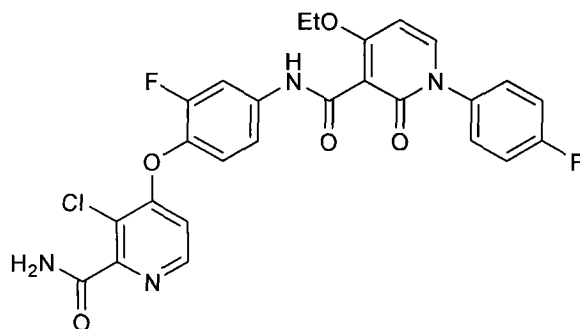
[0266]



[0267] 在 0℃ 历时 0.5 小时向 1-(4-氟苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸 (36.3g, 101mmol) 在 500mL DCM 和 0.25mL DMF 的混合物中的混悬液中, 逐滴加入草酰氯 (38.5g, 26.5ml, 303mmol)。在室温搅拌 2 小时后反应混合物变为不均匀的, 然后真空浓缩。将所得残留物在 DCM(200ml) 中重新混悬并将混合物再次真空浓缩以除去任何残留的草酰氯 (进行两次)。然后将粗品酰氯化物在高真空干燥 0.5 小时。当羧酸氯化物进行干燥时, 将 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯吡啶-2-甲酰胺 (22.8g, 81mmol) 在 THF(200mL) 和 DMF(50mL) 中溶解。将溶液冷却至 0℃ 并加入吡啶 (12.8g, 162mmol)。然后将羧酸氯化物在 250mL DCM 中的溶液历时 40 分钟逐滴加至反应混合物中。移去冷却浴并在用水 (50mL) 淬灭前将反应混合物在室温搅拌 0.5 小时。将挥发物减压除去直到体积减小至约 100mL。将烧瓶中的内容物在 EtOAc(1L) 中溶解并将溶液先后用 1N HCl(2x200mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (2x200mL)、10% LiCl 水溶液 (3x200mL) 和饱和 NaCl 水溶液 (200mL) 洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥, 经硅胶垫滤过 (用 500mL EtOAc 洗涤) 并将滤液真空浓缩。将粗产物用 MeOH(100mL) 研磨并将固体滤过, 用 MeOH(10mL) 洗涤并收集。将滤液真空浓缩并重复进行研磨操作。将两批固体合并, 在 EtOH(100mL) 中混悬并真空浓缩。将固体再在 EtOH(50mL) 中混悬并真空浓缩。将所得固体在高真空过夜干燥得到 3-氯-4-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)苯氧基)吡啶-2-甲酰胺 (40.3g, 80%), 其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.34(d, 1H, J = 5.6Hz), 7.92(dd, 1H, J = 12.4, 2.4Hz), 7.51-7.47(m, 4H), 7.37-7.29(m, 3H), 6.99(d, 1H, J = 7.2Hz), 6.86(d, 1H, J = 5.6Hz); MS(ESI⁺)m/z 623.08(M+H)⁺.

[0268] 步骤 9. 3-氯-4-(4-(4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶-2-甲酰胺的制备

[0269]



[0270] 在氮气气氛下向 NaH(1.87g, 77.9mmol) 在 THF(26mL) 中的混悬液中缓慢加入 EtOH(80mL, Aldrich > 99.5%, 200proof) 并将所得均匀溶液搅拌 10 分钟。然后将乙醇钠溶液加至 3-氯-4-(2-氟-4-(1-(4-氟苯基)-4-碘-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)苯氧基)吡啶-2-甲酰胺(37.3g, 59.9mmol) 在 THF(100mL) 和 EtOH(46mL) 中的混合物中, 并将所得混合物真空浓缩前在室温搅拌 1 小时。将残留物在水(500mL)中混悬并对混合物进行超声处理且在室温搅拌约 1 小时直到残留的固体变为可滤过的粉末。收集所得粉末, 用乙醚(50mL)研磨并在高真空干燥 48 小时, 得到 3-氯-4-(4-(4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶-2-甲酰胺(30.8g, 95%), 其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.34(d, 1H, J = 5.6Hz), 7.94(dd, 1H, J = 12.4, 2.4Hz), 7.80(d, 1H, J = 8Hz), 7.48-7.46(m, 3H), 7.31-7.28(m, 3H), 6.86(d, 1H, J = 5.6Hz), 6.61(d, 1H, J = 7.2Hz), 4.34(q, 2H, J = 7.2Hz), 1.45(t, 3H, J = 7.2Hz); MS(ESI⁺) m/z 541.11(M+H)⁺.

[0271] 步骤 10. N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备

[0272] 在 0℃ 向 3- 氯 -4-(4-(4- 乙氧基 -1-(4- 氟苯基) -2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -3- 甲酰胺基) -2- 氟苯氧基) 吡啶 -2- 甲酰胺 (13.9g, 25.7mmol) 在 EtOAc (200mL)、MeCN (200mL) 和水 (100mL) 中的混合物中加入二乙酰碘苯 (9.93g, 30.8mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌 1 小时。将所得沉淀物滤过并用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤并将有机相经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将这些残留物 and 原沉淀物合并并快速色谱法进行纯化 (用 SiO₂、体积比为 0-2% 的甲醇 / 氯形成梯度洗脱), 得到 N-(4-(2- 氨基 -3- 氯吡啶 -4- 基氧基) -3- 氟苯基) -4- 乙氧基 -1-(4- 氟苯基) -2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -3- 甲酰胺 (9.8g, 74%), 其为灰白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, J = 5.6Hz), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.36-7.22 (m, 3H), 6.44 (d, 1H, J = 7.6Hz), 6.36 (宽单峰, 2H), 5.86 (d, 1H, J = 6.0Hz), 4.18 (q, 2H, J = 7.2Hz), 1.23 (t, 3H, J = 7.2Hz); MS (ESI⁺) m/z 513.09 (M+H)⁺.

[0273] 表 2

[0274] 实施例 1 和比较实施例 2 的方法比较

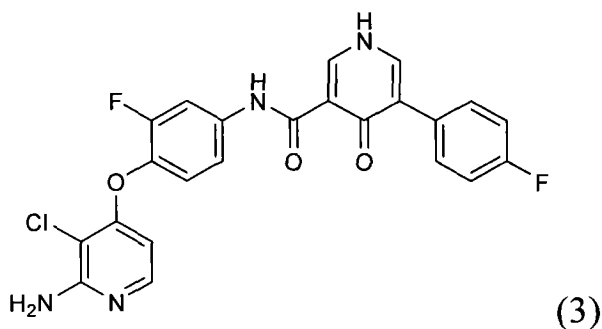
[0275]

方法 (Process)	实施例 1 (产率)	比较实施例 2 (产率)
步骤 1 至 3 以制备苯胺化合物	38 %	23 %
步骤 4-7 以制备酸化合物	32 %	21 %
酸和苯胺化合物偶联以制备吡啶酮化合物	81 % (步骤 8-9)	56 % (步骤 8-10)
总产率 (基于作为限制试剂的酸化合物)	26 %	12 %

[0276] 实施例 3

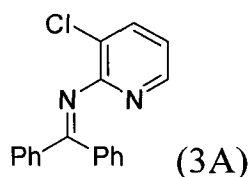
[0277] N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0278]



[0279] 制备 3A :3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺

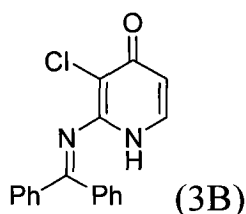
[0280]



[0281] 将 2,3-二氯吡啶 (105.00g, 710mmol)、Pd(OAc)₂ (3.98g, 17.74mmol)、rac-BINAP (16.57g, 26.61mmol)、碳酸铯 (346.76g, 1065mmol)、THF (1.05L) 和二苯甲酮亚胺 (124.67mL, 745mmol) 加至 2L 配备有机械搅拌器和回流冷凝器的 Chem-Glass 反应器中。将混合物在搅拌中加热至回流 18 小时。将物质滤过, 用 THF (100mL) 洗涤。将所得滤液真空浓缩至 1/3 体积并无需进一步纯化即使用。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.79 (dd, 1H, J = 4.6, 7.6Hz), 7.19-7.60 (m, 9H), 7.79-7.95 (m, 2H), 8.16 (dd, 1H, J = 1.5, 5.1Hz); MS (ESI⁺) m/z 293.1 (M+H)⁺.

[0282] 制备 3B :3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮

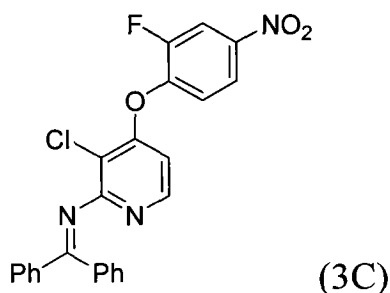
[0283]



[0284] 向 4-L Chemglass 反应器（配备有额外的漏斗、氮气层）中加入：粗品 3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺和硼酸三异丙酯 (196.38mL, 852mmol)。将所得溶液冷却至 0°C。在分离反应器中加入二异丙基胺 (169.78mL, 1207mmol) 和 THF (1.05L)。将该溶液冷却至 0°C 并缓慢加入正丁基锂 (683.22mL, 923mmol)。在 0°C 搅拌后，将该溶液缓慢加至第一溶液中。将反应混合物在无冷却浴的情况下搅拌 30 分钟 (HPLC 表明起始材料的消耗量)。将水 (1.05L) 加至混合物中，接着加入一份过碳酸钠 (336.34g, 1065mmol)。将该混合物在 20°C 搅拌 1 小时。缓慢加入饱和 NaHSO₃ 溶液 (~ 1L) 加入。移去水层并将 DMF (840.00mL) 加至有机层中并将 THF 馏出（溶剂由 THF 替换为 DMF）。DMF 无需进一步纯化即使用。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.02(d, 1H, J = 7.1Hz), 7.10(d, 1H, J = 7.1Hz), 7.20-7.80(m, 10H); MS(ESI⁺) m/z 309.07 (M+H)⁺.

[0285] 制备 3C: 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺

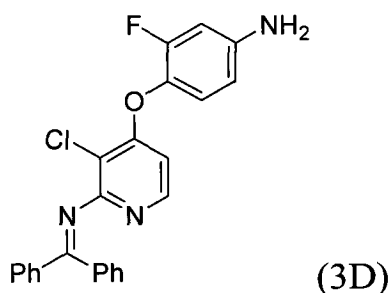
[0286]



[0287] 向 2-L Chem-Glass 反应器中加入粗品 3-氯-N-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮（由上面得到，在该步中为 DMF 的溶液）和碳酸铯 (300.52g, 923mmol)，接着加入 3,4-二氟硝基苯 (118.15mL, 1065mmol)。将混合物在搅拌中加热至约 90°C 且保持 2 小时。将混合物在搅拌中冷却至 25°C 且保持 10 分钟。向该溶液中加入水 (1L)。将混合物用 EtOAc (1L) 萃取并弃去水相。将有机层浓缩至得到油状物。将油状物溶解在 EtOH (200mL) 中（有时视需要进行加热）。在溶液保持在 25°C 4 小时后，通过过滤收集固体得到 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (104.00g; 产率为 32.73%)，其为黄色固体。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.52(d, 1H, J = 5.6Hz), 6.80(dd, 1H, J = 8.1, 9.1Hz), 7.21-7.60(m, 8H), 7.78-7.95(m, 2H), 8.00(m, 1H), 8.11(dd, 1H, J = 2.5, 9.6Hz), 8.17(d, 1H, J = 5.6Hz); MS(ESI⁺) m/z 448.01 (M+H)⁺.

[0288] 制备 3D: 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺

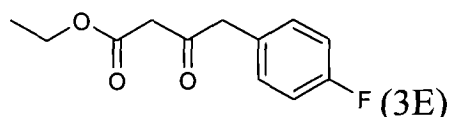
[0289]



[0290] 将下述物质加至 2-L Chem-Glass 反应器中: 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (110.00g, 221mmol)、异丙基醇 (990.00mL) 和硫化铵 (在水中 ~ 40%, 297.00mL, 2324mmol)。将混合物在 20℃ 搅拌 3-4 小时。HPLC 分析没有检测到 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺。将反应混合物加热至 70℃ 并搅拌 3-4 小时。一旦反应完成, 加入水 (14mL/g · LR)。将反应混合物历时 1 小时冷却至 20℃ (反应温度)。接着冷却沉淀的固体并滤出且先后用水 (12.5mL/g · LR)、庚烷: MTBE (4 : 1; 5mL/g · LR) 洗涤。在 LOD (~ 25%) 后, 得到 95.3g 粗品 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺 (90AP)。将粗品 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺通过加热至约 85℃ 以在 n-BuOAc (7mL/g · LR) 中溶解。在 85℃, 逐滴加入庚烷 (7mL/g · LR) 直到溶液变浑。然后将溶液在搅拌中冷却至 20℃。一旦达到 20℃, 将淤浆进行老化 8 小时。将固体滤过, 用庚烷 (5mL/g · LR) 洗涤, 然后在真空烘箱中在 60℃ 干燥过夜, 得到 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺 (62.53g; 产率为 67.69%), 其为淡黄色固体。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.23(dd, 1H, J = 1.0, 5.6Hz), 6.43(m, 1H), 6.49(dd, 1H, J = 2.5, 12.1Hz), 6.92(t, 1H, J = 8.6Hz), 7.25-7.60(m, 8H), 7.87(m, 2H), 7.95(d, 1H, J = 6.1Hz); MS(ESI⁺) m/z 418.6 (M+H)⁺。

[0291] 制备 3E: 4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯

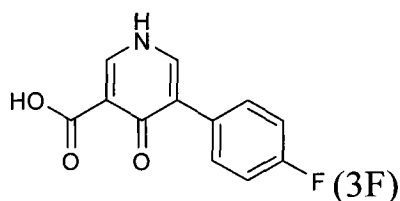
[0292]



[0293] 在 0℃ 在氮气气氛下向 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (Meldrum's 酸, 8.0g, 56mmol) 在无水二氯甲烷 (100mL) 和吡啶 (11mL) 中溶解的溶液中, 缓慢加入 2-(4-氟苯基)乙酰氯 (7.6mL, 9.6g, 56mmol)。将红色溶液在 0℃ 搅拌 1.5 小时。将反应混合物用 1N HCl (13mL) 处理并用二氯甲烷 (200mL) 稀释。分离各层并将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥并真空浓缩得到 5-(2-(4-氟苯基)乙酰基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮。将粗品中间体在无水 EtOH (150mL) 中混悬并将所得混合物回流 4 小时。然后将溶剂在真空中移去并将残留物经快速色谱法进行纯化 (用 SiO₂、230-400 目筛、体积比为 8 : 1 的己烷-乙酸乙酯进行梯度洗脱), 得到预期产物 (4.6g, 37%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.23-7.15(m, 2H), 7.05-6.98(m, 2H), 4.18(q, 2H, J = 7.0Hz), 3.81(s, 2H), 3.46(s, 2H), 1.26(t, 3H, J = 7.0Hz); MS(ESI⁺) m/z 225 (M+H)⁺。

[0294] 制备 3F: 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸

[0295]

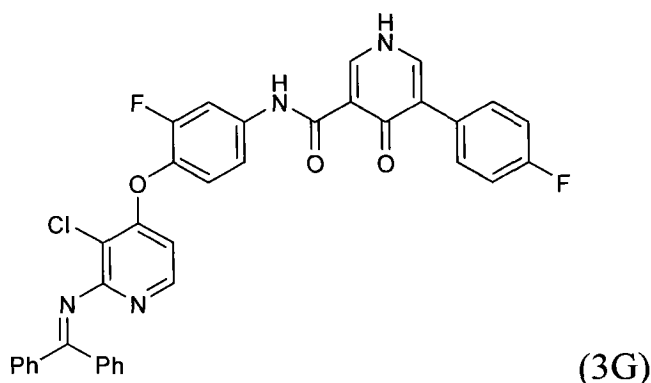


[0296] 向 4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯 (4.6g, 21mmol) 在无水 EtOH (45mL) 中的溶液中加入 NaOEt 溶液 (21% 在 EtOH 中的 NaOEt 溶液, 7.7mL) 和三嗪 (1.67g, 21mmol)。将所得混合物加热至 85℃ 且保持 1.5 小时, 冷却至室温并用另外一份三嗪 (0.08g, 1mmol) 和 NaOEt 溶液 (21% 在 EtOH 中的 NaOEt 溶液, 0.4mL) 处理。将反应混合物再加热一小时并真空浓缩。将残留物用 1N HCl 处理直到反应混合物的 pH 约为 2。收集沉淀物得到预期的酯中间体 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 (4.5g, 83%), 其为黄色固体。MS (ESI⁺) m/z 262 (M+H)⁺。

[0297] 将上述酯 (1.0g, 3.8mmol) 在 2N NaOH (20mL) 中溶解并加热至 65℃ 且保持 2 小时。将所得澄清的混合物冷却至环境温度并将固体滤出。然后将滤液用 1N HCl 酸化至 pH = 1 并将所得黄色沉淀物收集作为预期产物 (0.73g, 82%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.52 (宽单峰, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 234 (M+H)⁺。

[0298] 制备 3G: N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0299]



[0300] 在室温向 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺 (836mg, 2.0mmol) 和 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸 (490mg, 2.0mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入 HATU (913mg, 2.4mmol) 和 DIPEA (1.05mL, 6.0mmol)。在通过加入冷水 (50mL) 进行淬灭前, 将所得反应混合物在室温搅拌 3 小时。通过过滤收集形成的固体, 并用水和酯洗涤。将固体在 DCM 中溶解并经快速色谱法进行纯化 (用 SiO₂/DCM 至 10% 在 DCM 中的 MeOH 洗脱) 得到预期产物 (987mg, 78%), 其为淡黄色固体。MS (ESI⁺) m/z 633 (M+H)⁺。

[0301] 实施例 3

[0302] 在室温向 N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺 (410mg, 0.65mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入 HCl 水溶液 (2M, 0.81mL, 1.62mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时然后真空浓缩。然后将 5% NaHCO₃ 水溶液 (5mL) 加至残留物中。通过过滤收集形成的固体, 先

后用水和酯洗涤,并在真空干燥得到预期产物 (275mg, 90%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 13.31(s, 1H), 12.70(宽单峰, 1H), 8.63(d, 1H, J = 1.30Hz), 8.09(d, 1H, J = 1.50Hz), 8.02(dd, 1H, J = 2.50, 13.10Hz), 7.76(d, 1H, J = 5.50Hz), 7.71(m, 2H), 7.44(dd, 1H, J = 1.50, 8.80Hz), 7.31(t, 1H, J = 8.80Hz), 7.27(t, 2H, J = 8.80Hz), 6.43(宽单峰, 2H), 5.96(d, 1H, J = 5.60Hz); MS(ESI⁺) m/z 469(M+H)⁺。

[0303] N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺盐酸盐

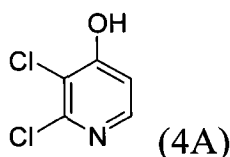
[0304] N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(实施例3)的盐酸盐通过如下方法得到:在室温将N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(制备3G)在THF中的溶液用过量的HCl水溶液处理。真空除去挥发物,得到预期的化合物。

[0305] 实施例4

[0306] 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺的替代合成

[0307] 制备4A:2,3-二氯吡啶-4-醇

[0308]

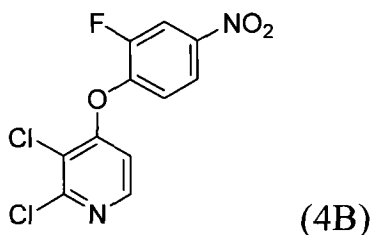


[0309] 通过将2,3-二氯吡啶(100g, 0.68mol)和硼酸三异丙酯(315mL, 1.37mol)在THF(150mL)中溶解来制备第一溶液。将所得溶液冷却至-10℃。在分离反应器中,通过将二异丙基胺(150mL, 1.07mol)在THF(500mL)中溶解来制备第二溶液。将第二溶液冷却至-10℃并在氮气气氛下,历时20分钟加入正丁基锂(420mL, 1.05mol)。在搅拌10分钟后,经真空转移将第二溶液缓慢加至第一溶液中。

[0310] 将反应混合物在22℃搅拌3小时直到HPLC分析表明反应完成。将水(1.00L)加至混合物中,接着加入两份过碳酸钠(238g)。将所得混合物在20℃搅拌1小时。通过加入浓HCl(300mL)将混合物的pH调节至2-3。然后,加入固体NaHSO₃(85g)。分离水层并用甲苯(150mL)萃取。将合并的有机层用水(两次100mL)洗涤并通过大气蒸馏(蒸馏温度达到90℃)浓缩至约500mL。将所得淤浆冷却至20℃并在Buechner漏斗滤过。将滤饼用庚烷(两次100mL)洗涤,并接着干燥得到100.9g(91%)2,3-二氯吡啶-4-醇,其为白色固体。

[0311] 制备4B:2,3-二氯-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶

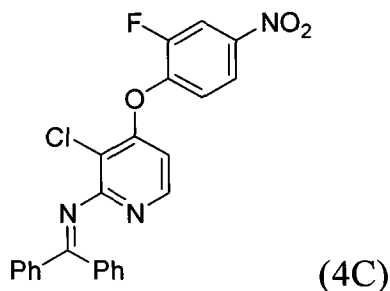
[0312]



[0313] 向2-L Chem-Glass反应器中加入2,3-二氯吡啶醇(90g, 0.55mol)、3,4-二氟硝

基苯 (100g, 0.63mol)、碳酸锂 (59.4g, 0.80mol) 和二甲基亚砜 (360mL)。将混合物加热至 115℃ 且保持 21 小时, 直到通过 HPLC 分析表明反应完成。将混合物冷却至 25℃ 并加入甲醇 (180mL), 接着加入水 (960mL)。通过加入浓 HCl (60g) 将混合物中和并将所得淤浆在 35℃ 搅拌 1 小时。在冷却至 28℃ 后, 将淤浆在 Buechner 漏斗上滤过并将滤饼用水 (四次 250mL) 洗涤。然后将粗品滤饼在甲醇 (20mL) 和水 (250mL) 中混悬, 并将所得混合物在 45℃ 搅拌 20 分钟。在冷却至 25℃ 后, 将淤浆滤过。将所得滤饼用庚烷 (两次 75mL) 洗涤并在真空干燥, 得到 164.68g (99%) 2,3-二氯-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶, 其为黄色固体。

[0314] 制备 4C : 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺
[0315]



[0316] 向 2.5-L Chem-Glass 反应器中加入 2,3-二氯-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶 (50g, 0.165mol)、苯并亚胺 (benzoimine) (30g, 0.165mol)、碳酸铯 (110g, 0.321mol)、乙酸钪 (0.9g, 4.0mmol)、外消旋的 2,2'-二(二苯基膦基)1,1'-联萘 (3.25g, 5.1mmol) 和二甲苯 (300mL)。将混合物加热至 125℃ 且保持 11 小时。将混合物冷却至 50℃ 并加入硅胶 (20g) 和二甲苯 (300mL)。将混悬液在 50-55℃ 搅拌 30 分钟并在 Buechner 漏斗上滤过。将滤饼用二甲苯 (两次 100mL) 洗涤。合并滤液, 用水 (两次 150mL) 洗涤并通过在旋转蒸发器上蒸馏浓缩至约 150mL。在冷却至 25℃ 后, 将庚烷 (300mL) 加至混合物中。将所得淤浆在 25℃ 搅拌 16 小时。将额外的庚烷 (150mL) 加至淤浆中并将淤浆在 Buechner 漏斗上滤过。将滤饼先后用二甲苯 1 : 10 庚烷 (100mL) 的混合物、正庚烷 (两次 100mL) 洗涤。在真空干燥后, 得到 47.41g (64%) 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺。¹H NMR(CDCl₃) δ ;MS(ESI⁺) m/z (M+H)⁺。