



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 107949388 B

(45) 授权公告日 2021. 10. 26

(21) 申请号 201680021771.6

(22) 申请日 2016.06.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107949388 A

(43) 申请公布日 2018.04.20

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2015/091536 2015.10.09 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.10.13

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2016/087857 2016.06.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/059702 EN 2017.04.13

(73) 专利权人 艾森医药公司
地址 美国加利福尼亚州圣地亚哥
专利权人 杭州艾森医药研究有限公司

(72) 发明人 毛龙 刘佳 陈以乐 华宇宁
代孔恩 包益梅 翁波杰 莫小鹏
吴健 徐晓 徐万红 王小波

(74) 专利代理机构 北京海虹嘉诚知识产权代理有限公司 11129
代理人 吴泳历

(51) Int. Cl.
A61K 31/52 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103748096 A, 2014.04.23
W0 2015006754 A2, 2015.01.15
W0 2004045624 A1, 2004.06.03

审查员 李博

权利要求书3页 说明书56页 附图28页

(54) 发明名称

吡咯并嘧啶激酶抑制剂的药用盐、物理形态和组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供制备某些吡咯并嘧啶衍生物的方法,该衍生物适用于治疗增殖病症及与激酶(诸如(但不限于)EGFR(包括HER)、A1k、PDGFR、BLK、BMX/ETK、BTK、FLT3 (D835Y)、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、TEC及TXK)及/或对应路径的调节异常相关之其他疾病;系关于该等化合物之盐、多晶型物及非晶型式、用于制备该化合物的中间物、及包含制备此组合物的化合物的医药组合物。

17. 如权利要求16的药物组合物,其中所述片剂为咀嚼片剂、可分散片剂或糖锭。
18. 如权利要求15的药物组合物,其经调配成含有单次剂量或多次剂量。
19. 如权利要求18的药物组合物,所述稳定性测试是在环境温度下,或在25℃的温度下,或在大于25℃之温度下,或在50℃,或60℃或50℃至70℃之间的温度下,及/或在50%,或60%,或70%,或大于70%的相对湿度条件下,及/或在曝露于光下进行。
20. 一种用于制备如权利要求1的药物组合物的方法,其包含:
 - 1) 将化合物1或其药物学上可接受的盐与所述吸附剂组合以形成第一混合物,所述吸附剂包含Prosolv® SMCC 50和Prosolv® SMCC 90;及
 - 2) 将该第一混合物调配成剂型。
21. 如权利要求20的方法,其中在单个步骤中将化合物1或其药物学上可接受的盐与该吸附剂组合以形成所述第一混合物。
22. 如权利要求20的方法,其中在多个步骤中将化合物1或其药物学上可接受的盐与该吸附剂组合以形成所述第一混合物。
23. 如权利要求22的方法,其中依序将化合物1或其药物学上可接受的盐与多种不同吸附剂组合。
24. 如权利要求23的方法,其中在第一步骤中将化合物1或其药物学上可接受的盐与Prosolv® SMCC 50组合,并接着在第二步骤中使其与Prosolv® SMCC 90组合。
25. 如权利要求20的方法,其中在一个或多个掺合步骤中将化合物1或其药物学上可接受的盐与所述吸附剂组合形成第一混合物。
26. 如权利要求20的方法,其中在药物学上可接受的添加剂存在的情况下将所述第一混合物调配成剂型。
27. 如权利要求26的方法,其中所述药物学上可接受的添加剂包含崩解剂及/或润滑剂。
28. 如权利要求26的方法,其中该药物学上可接受之添加剂包含崩解剂及润滑剂。
29. 如权利要求28的方法,其中所述崩解剂为交联羧基甲基纤维素钠,且所述润滑剂为硬脂基反丁烯二酸钠。
30. 如权利要求20的方法,其中将所述第一混合物调配成口服剂型。
31. 如权利要求20的方法,其包含干混法、碾压法或直接压缩法。
32. 如权利要求31的方法,其中该干混法包含将化合物1或其药物学上可接受的盐与Prosolv® SMCC 50组合以形成预混合物的预混合步骤,及将所述预混合物与Prosolv® SMCC 90组合以形成所述第一混合物的再混合步骤,及将该第一混合物与崩解剂及润滑剂填充至胶囊中。
33. 如权利要求31所述的方法,其中所述碾压法包含将化合物1或其药物学上可接受的盐与Prosolv® SMCC 50组合以形成预混合物的预掺合碾压步骤,及将所述预混合物与Prosolv® SMCC 90组合以形成所述第一混合物的再掺合步骤,及将该第一混合物与崩解剂及润滑剂填充至胶囊中。
34. 如权利要求31所述的方法,其中所述碾压法包含将化合物1或其药物学上可接受的盐与Prosolv® SMCC 50组合以形成预混合物的预掺合碾压步骤,及将所述预混合物与Prosolv® SMCC 90组合以形成所述第一混合物的再掺合步骤,及将该第一混合物与崩解

剂及润滑剂混合以形成片剂。

35. 如权利要求31所述的方法, 其中该直接压缩法包含将化合物1或其药学上可接受的盐与Prosolv[®] SMCC 50组合以形成预混合物之预掺合步骤, 及将该预混合物与Prosolv[®] SMCC 90组合以形成该第一混合物的再掺合步骤, 及将该第一混合物与崩解剂及润滑剂混合以形成片剂。

36. 如权利要求20所述的方法制备而得的药物组合物。

37. 如权利要求1所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含化合物1的顺丁烯二酸盐的多晶型物。

吡咯并嘧啶激酶抑制剂的药用盐、物理形态和组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本文描述用于制备某些吡咯并嘧啶化合物的方法,该化合物用于治疗增殖紊乱及与激酶(诸如(但不限于)EGFR(包括HER)、A1k、PDGFR、BLK、BMX/ETK、BTK、FLT3(D835Y)、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、TEC及TXK)及/或对应路径的调节异常相关的其他疾病。本文也描述该类吡咯并嘧啶化合物的某些盐型式及物理形态、包含该类吡咯并嘧啶化合物的稳定的药物组合物及用于制备此类组合物的方法,以及用于制备该类吡咯并嘧啶化合物的中间物。

[0002] 某些吡咯并嘧啶化合物为蛋白激酶的调节剂,且因此适用于蛋白激酶介导的疾病(包括癌症及慢性炎症)。感兴趣的一种特殊的激酶为表皮生长因子受体(人体内的EGFR、ErbB-1、HER1)。此激酶为受体ErbB家族的一员,四种密切相关的受体酪氨酸激酶EGFR(ErbB-1)、HER2/c-neu(ErbB-2)、Her 3(ErbB-3)及Her 4(ErbB-4)的子亚族。据报导,EGFR在大多数实体肿瘤类型(诸如肺癌、乳癌及脑瘤)中失调。由于存在T790M突变(其作为EGFR的把关),对已知疗法产生了抗性。相对于相对于野生型EGFR,某些吡咯并嘧啶化合物展现出对T790M突变的EGFR抑制剂的选择性抑制。亟待研发更高效的EGFR抑制剂,其能够实质上靶向突变的EGFR而非野生型蛋白。作为小分子药剂的有用靶标的其他蛋白激酶包括:B淋巴酪氨酸激酶(BLK)、两面激酶1(JAK1)、X染色体(BMX/ETK)上的骨髓激酶、布鲁东氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)、janus激酶2(JAK2)、janus激酶3(JAK3)、在肝细胞癌中表达的酪氨酸激酶(TEC)、静息淋巴细胞激酶(TXK,亦称为RLK)、FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)及FLT3(D835Y)。此等化合物描述于PCT Pub1.No.W02014/025486号中。

[0003] 基于临床测试及商业用途,需要一种制造此类吡咯并嘧啶激酶抑制剂的高效方法。本文描述适用于制备此类化合物的方法及中间物。也描述该类化合物的某些盐态及多晶形态。

[0004] 某些吡咯并嘧啶化合物,包括N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺的及其药学上可接受的盐,用于治疗肿瘤及与诸如本文中所描述的激酶(包括,但不限于EGFR(包括HER)、A1k及PDGFR路径)的调节异常相关的相关疾病。参见,(例如)U.S.8,685,998B2。

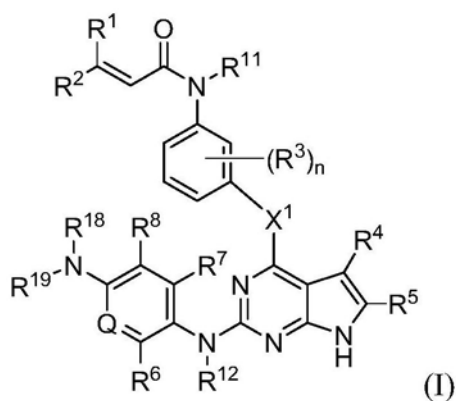
[0005] 一般而言,在药物组合物的设计、制造及储存中药物稳定性是至关重要的考虑因素。缺乏稳定性的药品可形成导致副作用或在某些情况下导致药物本身的功效及生物可用性降低的降解产物,使得医生难以开出一致及有效剂量的处方。因此,需要含有活性治疗剂,诸如本文中所描述,包括N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺)及其医药学上可接受的盐的医药组合物,其具有快速释放特征、极佳稳定性、广泛适应性,以及药用意义。本文在此描述此类药物组合物。

[0006] 总结

[0007] 本公开涉及某些吡咯并嘧啶衍生物及用于其制备的中间物的制备方法。本文也描述该化合物的某些盐型式、多晶及非晶型式。

[0008] 本公开提供式(I)化合物的制备方法:

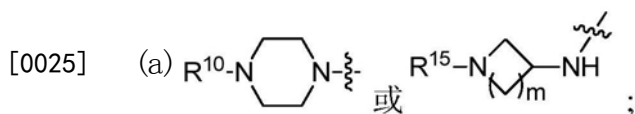
[0009]



[0010] 其中：

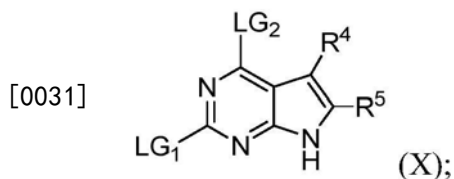
[0011] X^1 为O、NH或S；[0012] R^1 及 R^2 各自独立地为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤烷基；[0013] R^3 为卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基或硝基；[0014] n 为0、1、2、3或4；[0015] R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $-NR^{22}R^{23}$ ；其中，该烷基及环烷基未经取代或经羟基或胺基取代；

[0016] 以及

[0017] R^{22} 及 R^{23} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 与其所连接的氮一起形成3元至10元杂环烷基环；[0018] R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基；[0019] R^6 及 R^7 各自独立地为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基；[0020] R^8 为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基；[0021] R^{11} 及 R^{12} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；[0022] Q 为 CR^9 或N；[0023] 其中， R^9 为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基；[0024] $-NR^{18}R^{19}$ 为：[0026] 其中， R^{10} 系选自氢及 C_{1-6} 烷基；[0027] R^{15} 为未经取代的甲基，或为未经取代或经羟基、甲氧基或卤基取代的 C_{2-4} 烷基；以及 m 为1或2；或[0028] (b) R^{19} 及 R^9 与其所连接的原子一起形成视情况经 C_{1-6} 烷基取代的5元或6元杂芳基环，其中烷基未经取代或经胺基、羟基、卤基或N键结杂环烷基取代；且 R^{18} 为氢或 C_{1-6} 烷基，其中烷基未经取代或经胺基取代，或不存在 R^{18} 以满足杂芳基环的化合价；或其药学上可接受的盐。

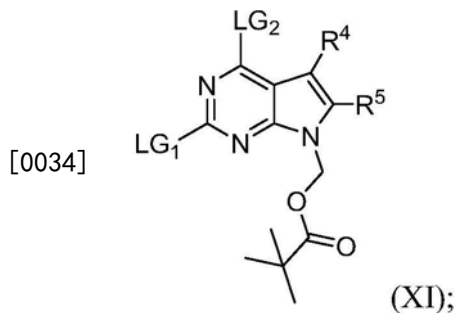
[0029] 本公开涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，该方法包含以下步骤中的一或多者：

[0030] (a) 使式 (X) 化合物:

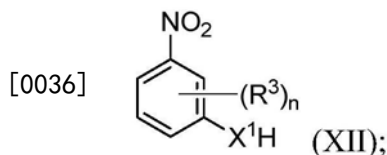


[0032] 其中, LG_1 及 LG_2 分别为脱离基; 且 R^4 及 R^5 分别如为式 (I) 所定义;

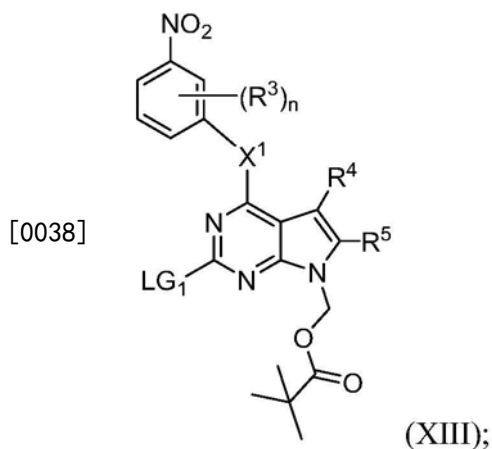
[0033] 与特戊酸氯甲酯反应以形成式 (XI) 化合物;



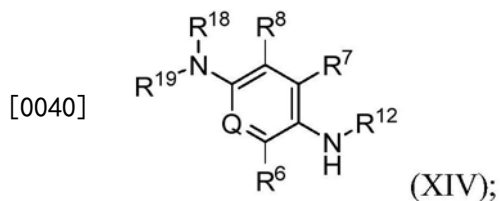
[0035] (b) 使式 (XI) 化合物与式 (XII) 化合物反应:



[0037] 其中 X^1 、 n 及 R^3 分别如为式 (I) 所定义; 以形成式 (XIII) 化合物:

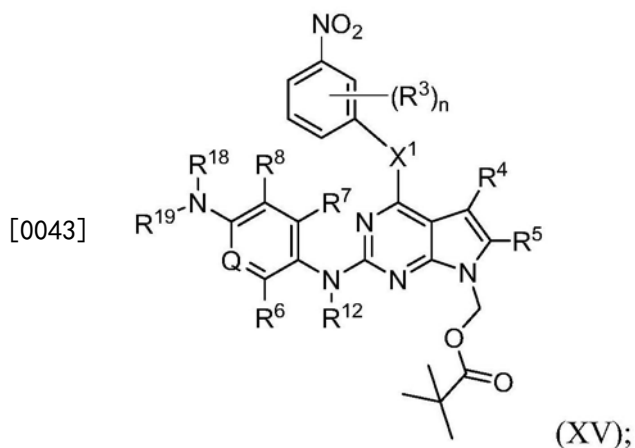


[0039] (c) 使式 (XIII) 化合物与式 (XIV) 化合物耦合:

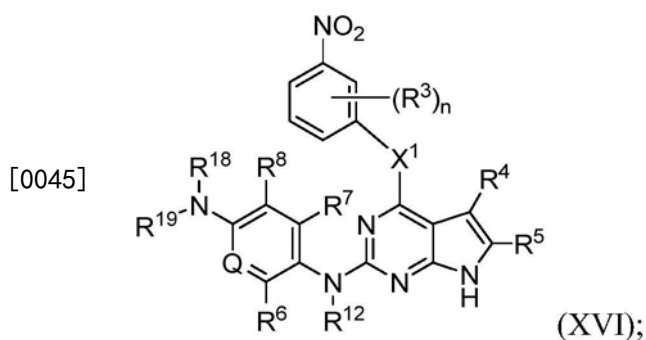


[0041] 其中, R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 、 R^{18} 、 R^{19} 及 Q 分别如为式 (I) 所定义;

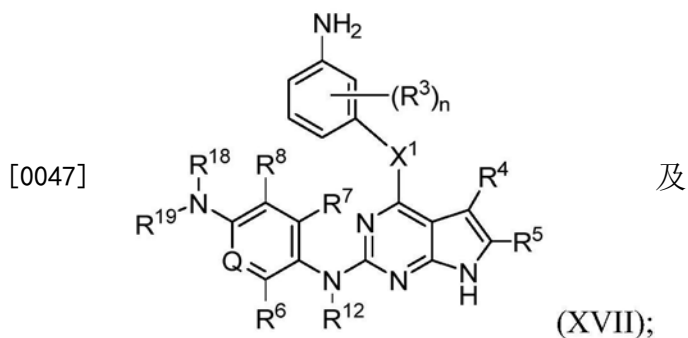
[0042] 以形成式 (XV) 化合物:



[0044] (d) 使式 (XV) 化合物脱除保护基以形成式 (XVI) 化合物:



[0046] (e) 使式 (XVI) 化合物还原以形成式 (XVII) 化合物:



[0048] (f) 使式 (XVII) 化合物与丙烯酰氯反应以形成式 (I) 化合物。

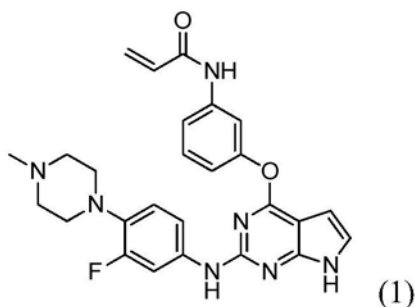
[0049] 本文所描述的方法可进一步包含使式 (I) 化合物与医药学上可接受的酸反应以形成式 (I) 化合物的医药学上可接受的盐的步骤。

[0050] 本文亦涵盖式 (X)、式 (XI)、式 (XII)、式 (XIII)、式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物或其盐,其可用作所描述方法中的合成中间物。

[0051] 亦涵盖本文中所述的化合物的医药学上可接受的盐型式,诸如式 (I) 化合物及此等盐的多晶或非晶型式。

[0052] 亦涵盖包含化合物1的医药组合物:

[0053]



[0054] (化学名称:N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酸酰胺)或其药学上可接受的盐。

[0055] 在另一方面中,描述将此等医药组合物制成剂型(例如,固体口服调配物)的制备方法及制造方法。

[0056] 本发明的额外实施例、特征及优势将自以下实施方式的描述及经由本发明的实践而显而易见。

[0057] 出于简介起见,本说明书中所引用的公布文本的公开内容(包括专利)以引用的方式并入。

附图说明

[0058] 图1为自1:1乙醇/H₂O获得的多晶型物式I顺丁烯二酸盐的X射线粉末衍射图。

[0059] 图2为自1:1乙醇/H₂O获得的多晶型物式I顺丁烯二酸盐的差示扫描热量测定曲线。

[0060] 图3为自1:1乙醇/H₂O获得的多晶型物式I顺丁烯二酸盐的热重量分析。

[0061] 图4为自3:7乙醇/H₂O获得的多晶型物式I顺丁烯二酸盐的X射线粉末衍射图。

[0062] 图5为自1:19乙醇/H₂O获得的多晶型物式I顺丁烯二酸盐的X射线粉末衍射图。

[0063] 图6为自1:19乙醇/H₂O获得的多晶型物式I顺丁烯二酸盐的差示扫描热量测定曲线。

[0064] 图7展示自1:19乙醇/H₂O获得的多晶型物式I顺丁烯二酸盐的热重量分析。

[0065] 图8为自乙醇获得的多晶型物式II顺丁烯二酸盐的X射线粉末衍射图。

[0066] 图9为自甲醇获得的多晶型物式II顺丁烯二酸盐的X射线粉末衍射图。

[0067] 图10为自甲醇获得的多晶型物式II顺丁烯二酸盐的差示扫描热量测定曲线。

[0068] 图11为自甲醇获得的多晶型物式II顺丁烯二酸盐的热重量分析。

[0069] 图12为自四氢呋喃获得的多晶型物式III顺丁烯二酸盐的X射线粉末衍射图。

[0070] 图13为自四氢呋喃获得的多晶型物式III顺丁烯二酸盐的差示扫描热量测定曲线。

[0071] 图14展示自四氢呋喃获得的多晶型物式III顺丁烯二酸盐的热重量分析。

[0072] 图15为自丙酮获得的非晶型式的顺丁烯二酸盐的X射线粉末衍射图。

[0073] 图16为自丙酮获得的非晶型式的顺丁烯二酸盐的差示扫描热量测定曲线。

[0074] 图17展示自丙酮获得的非晶型式的顺丁烯二酸盐的热重量分析。

[0075] 图18为自乙腈获得的非晶型式的顺丁烯二酸盐的X射线粉末衍射图。

[0076] 图19为自乙腈获得的非晶型式的顺丁烯二酸盐的差示扫描热量测定曲线。

- [0077] 图20展示自乙腈获得的非晶型式的顺丁烯二酸盐的热重量分析。
- [0078] 图21为自乙酸乙酯获得的多晶型物式I顺丁烯二酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0079] 图22为自水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0080] 图23为自水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的差示扫描热量测定曲线。
- [0081] 图24展示自水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的热重量分析。
- [0082] 图25为自3:1乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0083] 图26为自3:1乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的差示扫描热量测定曲线。
- [0084] 图27展示自3:1乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的热重量分析。
- [0085] 图28为自1:1乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0086] 图29为自1:1乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的差示扫描热量测定曲线。
- [0087] 图30展示自1:1乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的热重量分析。
- [0088] 图31为自5:7乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0089] 图32为自5:7乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的差示扫描热量测定曲线。
- [0090] 图33展示自5:7乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的热解重量分析。
- [0091] 图34为自3:2乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0092] 图35为自3:2乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的差示扫描热量测定曲线。
- [0093] 图36展示自3:2乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的热重量分析。
- [0094] 图37为自7:3乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0095] 图38为自7:3乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的差示扫描热量测定曲线。
- [0096] 图39展示自7:3乙醇/水获得的多晶型物式IV氢氯酸盐的热重量分析。
- [0097] 图40为自1:19乙醇/水获得的多晶型物式V反丁烯二酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0098] 图41为自1:19乙醇/水获得的多晶型物式V反丁烯二酸盐的差示扫描热量测定曲线。
- [0099] 图42展示自1:19乙醇/水获得的多晶型物式V反丁烯二酸盐的热重量分析。
- [0100] 图43为自1:9乙醇/水获得的多晶型物式VI苹果酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0101] 图44为自1:9乙醇/水获得的多晶型物式VI苹果酸盐的差示扫描热量测定曲线。
- [0102] 图45展示自1:9乙醇/水获得的多晶型物式VI苹果酸盐的热重量分析。
- [0103] 图46为自水获得的非晶型式的硫酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0104] 图47为自水获得的非晶型式的硫酸盐的差示扫描热量测定曲线。
- [0105] 图48展示自水获得的非晶型式的硫酸盐的热重量分析。
- [0106] 图49为自乙醇/乙酸乙酯/水获得的非晶型式的甲磺酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0107] 图50为自水/乙酸乙酯获得的非晶型式的甲苯磺酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0108] 图51为自水获得的非晶型式的氢溴酸盐的X射线粉末衍射图。
- [0109] 图52为自水获得的非晶型式的氢溴酸盐的差示扫描热量测定曲线。
- [0110] 图53为自水获得的非晶型式的氢溴酸盐的热重量分析。
- [0111] 图54为自1:3乙醇/水获得的多晶型物式VII氢溴酸盐的X射线粉末衍射图。

具体实施方式

- [0112] 本发明涉及制造某些吡咯并嘧啶衍生物的方法,此衍生物用于药物组合物及增殖

病症的治疗方法中。本文中所描述的化合物显示出抗肿瘤、抗癌、抗炎症、抗感染及抗增殖活性。此类化合物的生物活性被描述,例如于PCT公开W02014/025486中。

[0113] 在进一步描述本发明前,应了解,本发明并不限于所描述的特定实施例,因此当然是可变化的。亦应理解,本文中所用的术语仅出于描述特定实施例的目的而并不用于限制本发明的范围,因为本发明的范围将仅由所附权利要求所限定。

[0114] 必须注意,除非上下文另有明确规定,否则如在本文中及随附申请专利范围中所用,单数形式“(a)一”、“(an)一”及“所述”包括复数个指示物。应进一步注意,权利要求可写成以排除任何可选元件。因此,此声明是要与对所主张要素的叙述结合充当使用如“仅仅(solely)”、“仅(only)”及其类似术语的排斥性术语或使用“负性”限制的前提基础。

[0115] 如本文所用,术语“包括”、“含有”及“包含”以其开放、非限制性意义使用。

[0116] 为提供更简洁的描述,本文给出的一些定量表述不用术语“约”限定。应了解,不论是否明确使用术语“约”,本文给出的每个数量表示实际给出值,且其表示基于一般技术人员合理推断的该给出值的近似值,包括关于该给出值的归因于实验及/或量测条件的等效值及近似值。每当产率以百分比形式给出,这种收益率是指相对于在特定化学计量条件下可获得的相同实体的最大量给出收益率的实体的质量。除非有不同指示,否则以百分比形式给出的浓度指质量比。

[0117] 除非另外定义,否则本文中所用的所有技术及科学术语具有与本发明所属领域的一般技术人员通常所理解相同的含义。尽管在本发明的操作或测试中亦可使用与本文中所描述的方法及材料类似或等效的任何方法及材料,然而现在描述较优选的方法及材料。本文中所提及的全部公开案均以引用的方式并入本文中以揭示并描述与所引用的公开案相关的方法及/或材料。

[0118] 除非另外指明,否则本发明实施例的方法及技术一般根据此项技术中熟知且如本说明书通篇所引用及论述的各种一般及更特定参考文献中所描述的习知方法来执行。参见,(例如)Loudon,Organic Chemistry,第四版,New York:Oxford University Press,2002;Smith及March,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第五版,Wiley-Interscience,2001。

[0119] 本文中用于命名本发明化合物的术语在本文实例中进行说明。通常使用商业可得的AutoNom软件(MDL, San Leandro, Calif.)衍生此命名。

[0120] 应了解,本发明出于清楚目的而在分开的实施例情形中描述的某些特征还可以以组合形式提供于单个实施例中。反之,为简洁起见而在单个实例的上下文中所描述的本发明的各种特征亦可独立地或以任何子组合提供。关于由变量表示的化学基团的实施例的所有组合在此类组合包含为稳定化合物的化合物(亦即可分离、表征且测试生物活性的化合物)的程度上尤其由本发明包含且公开于本文中,就如同各组合及每一组合个别且明确地揭示一般。另外,描述此类变量的实施例中所列的化学基团的所有子组合亦尤其由本申请包含且公开于本文中,就如同化学基团各类子组合及每一类子组合且明确地揭示于本文中一般。

[0121] 化学术语

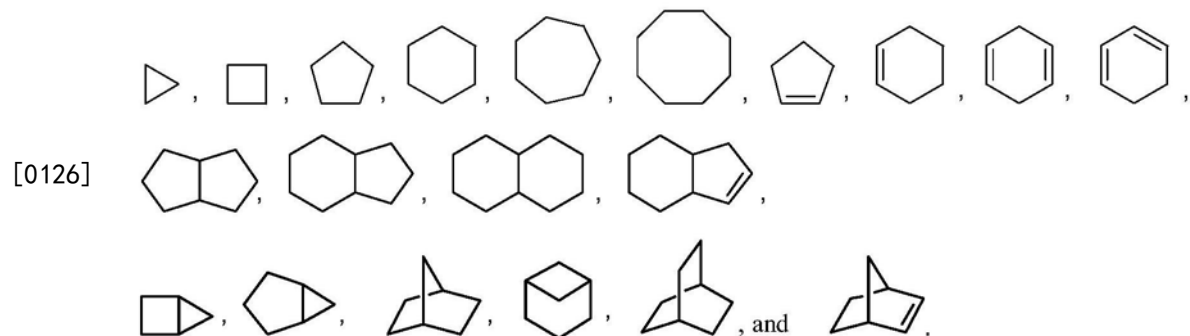
[0122] 术语“烷基”指在链中具有1至12个碳原子的直链或分支链烷基。烷基的实例包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、新

戊基、己基、异己基,及鉴于一般技术人员及本文中所提供的教导,将认为等效于前述实例中的任一者的基团。

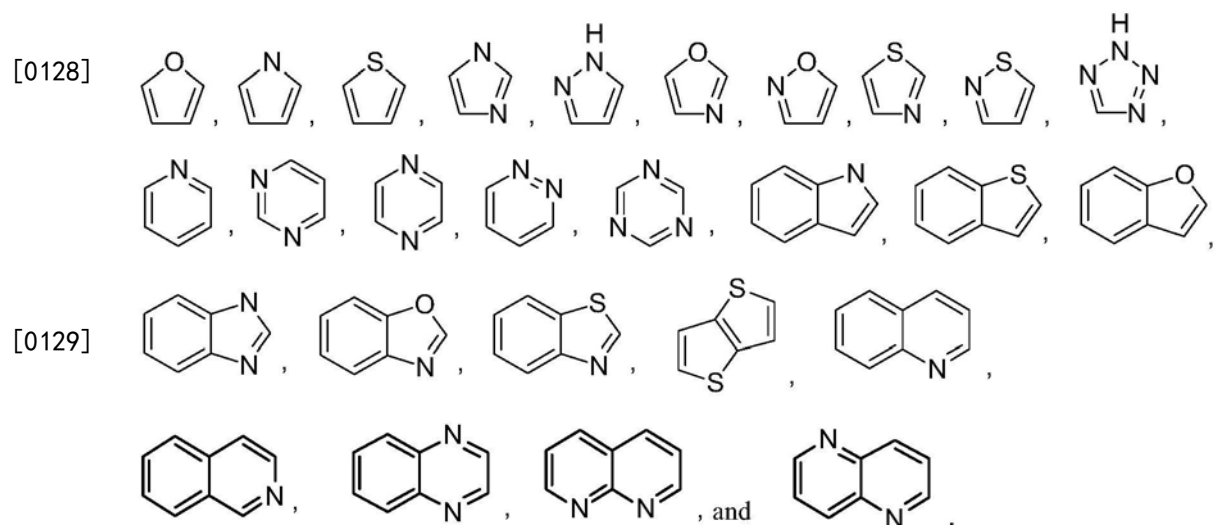
[0123] 术语“烷氧基”指如上所定义的键结至氧原子的烷基。烷氧基经由氧原子连接至亲本结构。

[0124] 术语“胺基”指-NH₂基团,或单烷基胺基或二烷基胺基。

[0125] 术语“环烷基”指每个碳环具有3至12个环原子的饱和或部分饱和、单环、稠合多环、桥接多环或螺接多环碳环。环烷基的说明性实例包括以下呈适当键结部分形式的实体:



[0127] 术语“杂芳基”指每个杂环具有3至12个环原子的单环、稠合双环或稠合多环芳族杂环(具有选自碳原子的环原子及选自氮、氧及硫的至多四个杂原子的环结构)。杂芳基的说明性实例包括以下呈适当键结部分形式的实体:



[0130] 术语“卤素”表示氯、氟、溴或碘。术语“卤基”表示氯基、氟基、溴基或碘基。术语“卤烷基”表示如上所定义的经一或多个卤素原子取代的烷基。术语“卤烷氧基”指如上所定义的经一或多个卤素原子取代的烷氧基。

[0131] 术语“酰基”指基团R-C(O)-,其中R为经由羰基官能基连接至亲本结构的直链、分支链或环状组态或其组合的1至10个碳原子(C₁₋₁₀)。此R基团可为饱和的或不饱和的,且可为脂族或芳族。

[0132] 术语“氰基”指基团-CN。

[0133] 术语“硝基”指基团-NO₂。

[0134] 术语“羟基”指基团-OH。

[0135] 熟习此项技术者应认识到以上经列出或经说明的物质并非详尽的且亦可选择此

等所定义术语的范畴内的其他物质。

[0136] 术语“经取代”意谓指定基团或部分携有一或多个取代基。术语“未经取代”意谓指定基团不具有取代基。术语“可选地取代”意谓指定基团未经取代或经一或多个取代基取代。当术语“经取代”用于描述结构系统时，取代意谓出现在系统上的任何价数允许的位置。

[0137] 本文中所描绘的任何式意欲代表该结构式的化合物以及某些变化或形式。举例而言，本文中给定的式意欲包括外消旋形式或一或多种对映异构、非对映异构或几何异构体或其混合物。另外，本文中给定的任何式意欲亦指此化合物的水合物、溶剂合物或多晶型物或其混合物。

[0138] 本文中给定的任何结构式亦意欲表示化合物的未经标记形式以及经同位素标记的形式。除了其中一个或多个原子被具有所选原子质量或质量数的原子置换之外，经同位素标记的化合物具有由本文中给定的式所描绘的结构。可并入至实施例的化合物中的同位素的实例分别包括：氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘的同位素，诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。此类经同位素标记的化合物适用于代谢研究（优选使用 ^{14}C ）；反应动力学研究（使用（例如） ^2H 或 ^3H ）；侦测或成像技术[诸如正电子发射断层摄影法（PET）或单光子发射电脑断层摄影术（SPECT）]，包括药物或基质组织分布分析；或适用于患者的放射性治疗。尤其是，经 ^{18}F 或 ^{11}C 标记的化合物对于PET或SPECT研究而言尤佳。此外，由诸如氘（即 ^2H ）的较重同位素取代可获得由更好代谢稳定性产生的某些治疗优势，例如活体内半衰期延长或剂量需求减少。实施例的经同位素标记的化合物及其前药通常可由进行下文所描述的流程中或实例及制备中所揭示的程序，用可容易获得的经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。

[0139] 术语“ C_{i-j} ”， $j>i$ 的，当在本文应用于一类取代基时，意欲指以下本发明实施例：独立地实现 i 至 j （包括 i 及 j ）的碳成员数目中的每一个。作为实例，术语 C_{1-3} 独立地指具有一个碳成员的实施例（ C_1 ）、具有两个碳成员的实施例（ C_2 ）及具有三个碳成员的实施例（ C_3 ）。

[0140] 当允许超过一种连接可能性时，本文所提及的任何二取代基意欲包涵各种此类可能性。举例而言，提及二取代基-A-B-，其中 $A\neq B$ ，在本文指此类二取代基具有A连接于第一经取代成员及B连接于第二经取代成员，且其也指此类二取代基具有A连接于第二经取代成员及B连接于第一经取代成员。

[0141] “医药学上可接受的盐”指本文所表示化合物的游离酸或碱的无毒、生物可耐受或以其他方式生物学可用的盐。大体而言，参见S.M.Berge等人，“Pharmaceutical Salts” J.Pharm.Sci., 1977, 66, 1-19。较佳医药学上可接受的盐为药理学上有效且适用于与个体的组织接触而无异常毒性、刺激或过敏性反应的盐。本文所述的化合物可具有足够酸性的基团、足够碱性的基团、两种类型的官能基或各类型中超过一种基团，并因此与多种无机或有机碱及无机及有机酸反应，形成医药学上可接受的盐。

[0142] 医药学上可接受的盐的实例包括：硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、甲基磺酸盐、丙基磺酸盐、苯磺酸盐、二甲

苯磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐及扁桃酸盐。

[0143] 对于含有碱性氮的本文所述的化合物,医药学上可接受的盐可藉由此项技术中可用的任何这合方法制备,例如用以下酸处理游离碱:无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、胺磺酸、硝酸、硼酸、磷酸及其类似酸;或有机酸,诸如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、顺丁烯二酸、羟基顺丁烯二酸、羟乙基磺酸、丁二酸、戊酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、乙二酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、派喃糖酸(诸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟基酸(诸如杏仁酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(诸如天冬氨酸或麸氨酸)、芳族酸(诸如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(诸如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲烷磺酸或乙烷磺酸);酸的任何相容混合物,诸如在本文作为实例给出的彼等酸;及根据此技术中的一般技能水准视为等效物或可接受替代物的任何其他酸及其混合物。在某些实施例中,医药学上可接受的盐为HCl盐、顺丁烯二酸盐、HBr盐、羟基丁二酸盐、反丁烯二酸盐、乳酸盐、酒石酸盐或甲烷磺酸盐。

[0144] 代表性实施例

[0145] 式(I)

[0146] 在式(I)的一些实施例中, X^1 为O、NH或S。在其他实施例中, X^1 为O。在其他实施例中, X^1 为NH。在其他实施例中, X^1 为S。

[0147] 在一些实施例中, R^1 及 R^2 各自独立地为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤烷基。在某些情况下, R^1 为氢。在某些情况下, R^1 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^1 为甲基或乙基。在某些情况下, R^2 为氢。在某些情况下, R^2 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^2 为甲基或乙基。在某些情况下, R^1 及 R^2 分别为氢。

[0148] 在式(I)中, n 为0、1、2、3或4。在某些情况下, n 为零。在某些情况下, n 为1。在某些情况下, n 为2。在某些情况下, n 为3。在某些情况下, n 为4。

[0149] 在式(I)中, R^3 为卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基或硝基。在某些情况下, R^3 为卤基。在某些情况下, R^3 为羟基。在某些情况下, R^3 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^3 为 C_{1-6} 烷氧基。在某些情况下, R^3 为氰基。在某些情况下, R^3 为硝基。

[0150] 在式(I)中, R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $-NR^{22}R^{23}$;其中,烷基及环烷基未经取代或经羟基或胺基取代;且其中, R^{22} 及 R^{23} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;或 R^{22} 及 R^{23} 与其所连接的氮一起形成3员至10员杂环烷基环。在某些情况下, R^4 为氢。在某些情况下, R^4 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^4 为 C_{3-7} 环烷基。在某些情况下, R^4 为 $-NR^{22}R^{23}$ 。

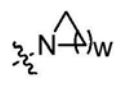
[0151] 在某些情况下, R^4 为未经取代的 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^4 为经羟基取代的 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^4 为经羟基取代的 C_{1-3} 烷基。在某些情况下, R^4 为经胺基取代的 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^4 为经 $-NH_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^4 为经 $-N(CH_3)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^4 为经 $-NH_2$ 取代的 C_{1-3} 烷基。在某些情况下, R^4 为经 $-N(CH_3)_2$ 取代的 C_{1-3} 烷基。

[0152] 在某些情况下, R^4 为未经取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些情况下, R^4 为未经取代的 C_3 环烷基。在某些情况下, R^4 为未经取代的 C_4 环烷基。在某些情况下, R^4 为未经取代的 C_{5-6} 环烷基。在某些情况下, R^4 为未经取代的 C_7 环烷基。

[0153] 在某些情况下, R^4 为 $-NR^{22}R^{23}$,其中 R^{22} 及 R^{23} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;或 R^{22} 及 R^{23} 与其所连接的氮一起形成3员至10员杂环烷基环。在某些情况下, R^{22} 及 R^{23} 分别为氢。在某些

情况下, R^{22} 及 R^{23} 分别为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^{22} 及 R^{23} 分别为 C1-3 烷基。在某些情况下, R^{22} 及 R^{23} 分别为甲基。

[0154] 在某些情况下, R^{22} 及 R^{23} 与其所连接的氮一起形成 3 员至 10 员杂环烷基环, 使得 R^4 为

 其中 w 为 1 至 8 的数字。在某些情况下, R^{22} 及 R^{23} 与其所连接的氮一起形成 3 员、4 员、5 员或 6 员环。

[0155] 在式 (I) 中, R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^5 为氢。在某些情况下, R^5 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^5 为甲基。在某些情况下, R^5 为乙基。在某些情况下, R^5 为 C_{1-3} 烷基。在某些情况下, R^5 为 C_{4-6} 烷基。

[0156] 在式 (I) 中, R^6 及 R^7 各自独立地为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基。在某些情况下, R^6 为氢。在某些情况下, R^6 为卤基。在某些情况下, R^6 为氟。在某些情况下, R^6 为氯。在某些情况下, R^6 为溴。在某些情况下, R^6 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^6 为 C_{1-6} 卤烷基。在某些情况下, R^6 为 C_{2-6} 烷氧基。在某些情况下, R^6 为 C_{1-6} 卤烷氧基。在某些情况下, R^6 为羟基。在某些情况下, R^6 为氰基。在某些情况下, R^6 为硝基。在某些情况下, R^7 为氢。在某些情况下, R^7 为卤基。在某些情况下, R^7 为氟。在某些情况下, R^7 为氯。在某些情况下, R^7 为溴。在某些情况下, R^7 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^7 为 C_{1-6} 卤烷基。在某些情况下, R^7 为 C_{2-6} 烷氧基。在某些情况下, R^7 为 C_{1-6} 卤烷氧基。在某些情况下, R^7 为羟基。在某些情况下, R^7 为氰基。在某些情况下, R^7 为硝基。

[0157] 在式 (I) 中, R^8 为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基。在某些情况下, R^8 为氢。在某些情况下, R^8 为卤基。在某些情况下, R^8 为氟。在某些情况下, R^8 为氯。在某些情况下, R^8 为溴。在某些情况下, R^8 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^8 为 C_{1-6} 卤烷基。在某些情况下, R^8 为 C_{1-6} 烷氧基。在某些情况下, R^8 为 C_{1-6} 卤烷氧基。在某些情况下, R^8 为羟基。在某些情况下, R^8 为氰基。在某些情况下, R^8 为硝基。

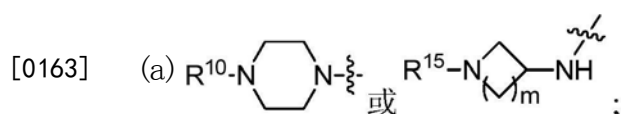
[0158] 在式 (I) 中, R^{11} 选自氢及 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^{11} 为氢。在某些情况下, R^{11} 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^{11} 为甲基。在某些情况下, R^{11} 为乙基。在某些情况下, R^{11} 为 C_{1-3} 烷基。在某些情况下, R^{11} 为 C_{4-6} 烷基。

[0159] 在式 (I) 中, R^{12} 选自氢及 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^{12} 为氢。在某些情况下, R^{12} 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^{12} 为甲基。在某些情况下, R^{12} 为乙基。在某些情况下, R^{12} 为 C_{1-3} 烷基。在某些情况下, R^{12} 为 C_{4-6} 烷基。

[0160] 在式 (I) 中, Q 为 CR^9 或 N。在某些情况下, Q 为 CR^9 。在某些情况下, Q 为 N。

[0161] 在式 (I) 中, R^9 为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基。在某些情况下, R^9 为氢。在某些情况下, R^9 为卤基。在某些情况下, R^9 为氟。在某些情况下, R^9 为氯。在某些情况下, R^9 为溴。在某些情况下, R^9 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^9 为 C_{1-6} 卤烷基。在某些情况下, R^9 为 C_{1-6} 烷氧基。在某些情况下, R^9 为 C_{1-6} 卤烷氧基。在某些情况下, R^9 为羟基。在某些情况下, R^9 为氰基。在某些情况下, R^9 为硝基。在某些情况下, R^9 为氢或氟。

[0162] 在式 (I) 中, $-NR^{18}R^{19}$ 为:

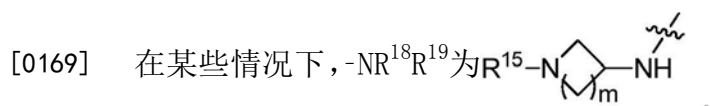
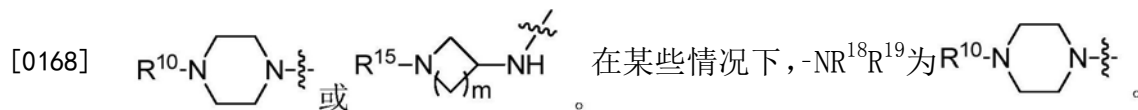


[0164] 其中 R^{10} 选自氢及 C_{1-6} 烷基；

[0165] R^{15} 为未经取代的甲基，或为未经取代或经羟基、甲氧基或卤基取代的 C_{2-4} 烷基；以及 m 为1或2；或

[0166] (b) R^{19} 及 R^9 与其所连接的原子一起形成视情况经 C_{1-6} 烷基取代的5员或6员杂芳基环，其中烷基未经取代或经胺基、羟基、卤基或N键结杂环烷基取代；且 R^{18} 为氢或 C_{1-6} 烷基，其中烷基未经取代或经胺基取代，或不存在 R^{18} 以满足杂芳基环的化合价。

[0167] 在某些情况下， $-NR^{18}R^{19}$ 为：



[0170] 在式(I)中， R^{10} 为氢或 C_{1-6} 烷基。在某些情况下， R^{10} 为氢。在某些情况下， R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下， R^{10} 为甲基。在某些情况下， R^{10} 为乙基。在某些情况下， R^{10} 为 C_{1-3} 烷基。在某些情况下， R^{10} 为 C_{4-6} 烷基。

[0171] 在某些情况下， R^{15} 为甲基、羟基乙基、甲氧基乙基或氟乙基。在其他实施例中， R^{15} 为氟乙基。在一些实施例中， m 为1。在其他实施例中， m 为2。

[0172] 在式(I)中， $-NR^{18}R^{19}$ 系如下定义： R^{19} 及 R^9 与其所连接的原子一起形成选择经 C_{1-6} 烷基取代的5员或6员杂芳基环，其中烷基未经取代或经胺基、羟基、卤基或N键结杂环烷基取代，或烷基经胺基取代；且 R^{18} 为氢或 C_{1-6} 烷基，其中烷基未经取代或经胺基取代，或不存在 R^{18} 以满足杂芳基环的化合价。在一些实施例中，杂芳基环经二甲胺基甲基或哌啶基甲基取代。在其他实施例中， R^9 及 R^{19} 一起形成视情况取代的吡咯或吡啶。在某些情况下， R^{18} 为二甲胺基乙基。

[0173] 在某些情况下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 为氢。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢且 R^9 为卤基。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢且 R^9 为氟。

[0174] 在某些情况下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 为氢且 R^{10} 为甲基。在某些情况下， R^6 、 R^7 、 R^8 为氢； R^9 为卤基；且 R^{10} 为甲基。在某些情况下， R^6 、 R^7 、 R^8 为氢； R^9 为氟；且 R^{10} 为甲基。

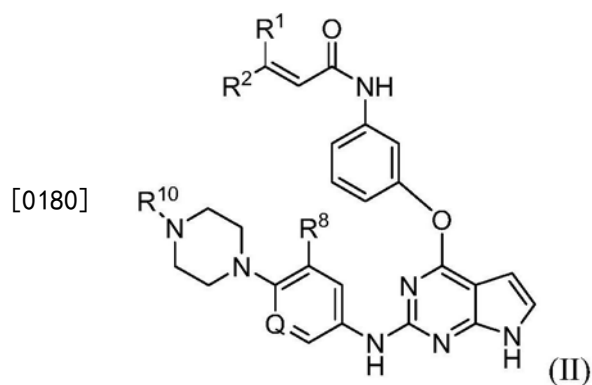
[0175] 在某些情况下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 为氢且 R^{13} 为氢。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为卤基；且 R^{13} 为氢。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为氟；且 R^{13} 为氢。

[0176] 在某些情况下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 为氢且 R^{13} 为 $-CH_2OH$ 。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为卤基；且 R^{13} 为 $-CH_2OH$ 。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为氟；且 R^{13} 为 $-CH_2OH$ 。

[0177] 在某些情况下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 为氢且 R^{13} 为 $-(CH_2)_mF$ ，其中 m 为1至3的数字。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为卤基；且 R^{13} 为 $-(CH_2)_mF$ ，其中 m 为1至3的数字。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为氟；且 R^{13} 为 $-(CH_2)_mF$ ，其中 m 为1至3的数字。

[0178] 式(II)

[0179] 本发明系关于式(II)化合物的制备方法：



[0181] 其中

[0182] R^1 及 R^2 各自独立地为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤烷基；

[0183] R^8 为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基；

[0184] Q为 CR^9 或N；

[0185] 其中， R^9 为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基；以及

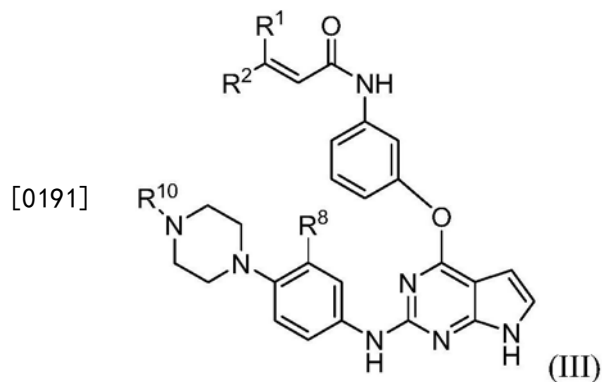
[0186] R^{10} 为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0187] 或其医药学上可接受的盐。

[0188] 在式(II)的一些实施例中， R^1 及 R^2 分别为氢。在其他实施例中， R^8 为卤基、甲基、甲氧基或氰基。在另其他实施例中， R^8 为卤基。在另其他实施例中， R^8 为氟。在一些实施例中， R^{10} 为甲基、乙基或异丙基。在其他实施例中， R^{10} 为甲基。

[0189] 式(III)

[0190] 式(III)本发明提供制造式(III)化合物的方法：



[0192] 其中

[0193] R^1 及 R^2 各自独立地为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤烷基；

[0194] R^8 为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基；以及

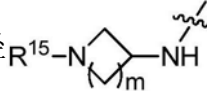
[0195] R^{10} 为 C_{1-6} 烷基；

[0196] 或其医药学上可接受的盐。

[0197] 在式(III)的一些实施例中， R^1 及 R^2 分别为氢。在其他实施例中， R^8 为卤基、甲基、甲氧基或氰基。在另其他实施例中， R^8 为卤基。在另其他实施例中， R^8 为氟。在一些实施例中， R^{10} 为甲基、乙基或异丙基。在其他实施例中， R^{10} 为甲基。

[0198] 在式(I)化合物的一些实施例中， R^6 及 R^7 亦可为甲氧基。在其他实施例中， R^6 及 R^7 亦

可为甲氧基,其限制条件为当 R^{10} 为甲基时, R^6 或 R^7 均不为甲氧基。在一些实施例中, R^6 为甲氧基。在其他实施例中, R^7 为甲氧基。在某些情况下, R^7 为氢或甲氧基。

[0199] 在式(II)或式(III)的其他实施例中, R^{10} --基团经 R^{15} -置换,其中 m 及 R^{15} 如本文中所定义。

[0200] 在某些实施例中,本发明系关于制造选自表1中的化合物及其医药学上可接受的盐的方法。

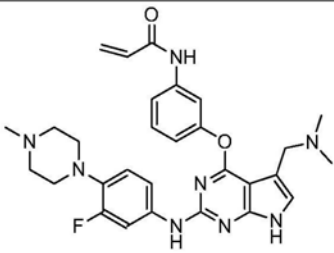
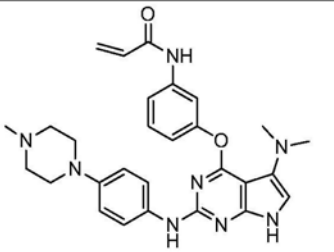
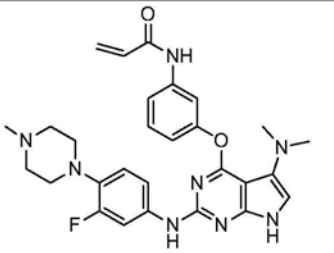
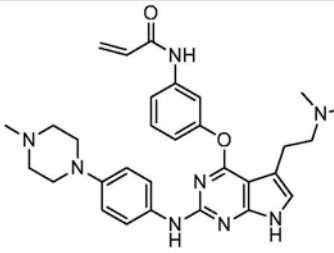
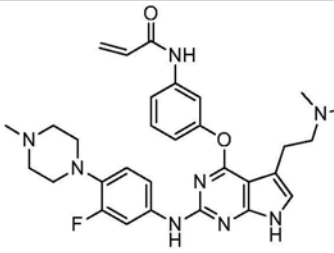
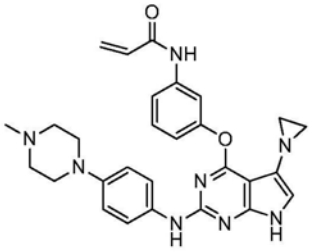
[0201] 表1

[0202]

化合物	结构式	化学名称
1		N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
2		N-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
3		N-(3-((2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
4		N-(3-((2-((1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-引哚-5-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
5		N-(3-((2-((2-((二甲胺基)甲基)奎琳-6-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
6		N-(3-((5-环丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺

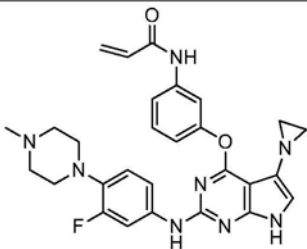
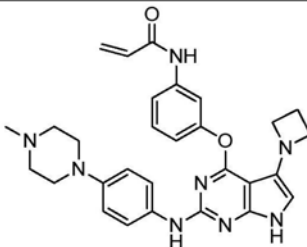
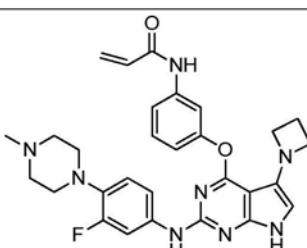
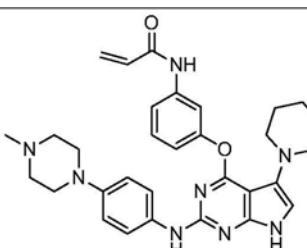
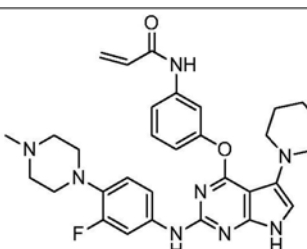
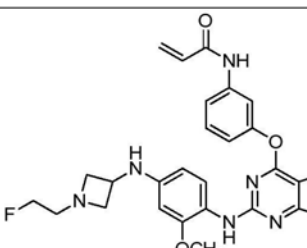
[0203]

7		N-(3-((5-(环丙基-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
8		N-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-5-(吡咯啉-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
9		N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-5-(吡咯啉-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
10		N-(3-((5-(2-羟基乙基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
11		N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-5-(2-羟基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
12		N-(3-((5-((二甲胺基)甲基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺

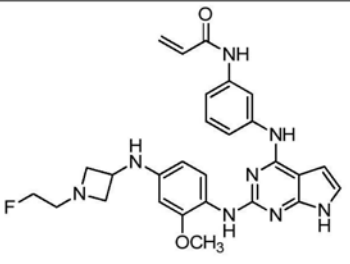
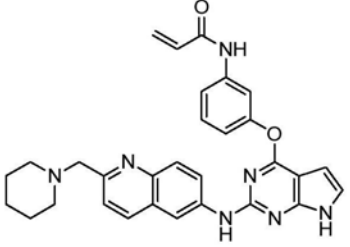
13		N-(3-((5-((二甲氨基)甲基)-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
14		N-(3-((5-(二甲氨基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
15		N-(3-((5-(二甲氨基)-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
16		N-(3-((5-(2-(二甲氨基)乙基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
17		N-(3-((5-(2-(二甲氨基)乙基)-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
18		N-(3-((5-(氮丙啶-1-基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺

[0204]

[0205]

19		N-(3-((5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-((3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酸酰胺
20		N-(3-((5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-((4-(4-甲基派嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酸酰胺
21		N-(3-((5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-((3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酸酰胺
22		N-(3-((2-((4-(4-甲基派嗪-1-基)苯基)胺基)-5-(派啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酸酰胺
23		N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯基)胺基)-5-(派啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酸酰胺
24		N-(3-(2-(4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基胺基)-2-甲氧基苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酸酰胺

[0206]

25		N-(3-(2-(4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基胺基)-2-甲氧基苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)苯基)丙烯酰胺, 及
26		N-(3-((2-((2-(哌啶-1-基甲基)奎琳-6-基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺

[0207] 及其医药学上可接受的盐。

[0208] 化学实施例

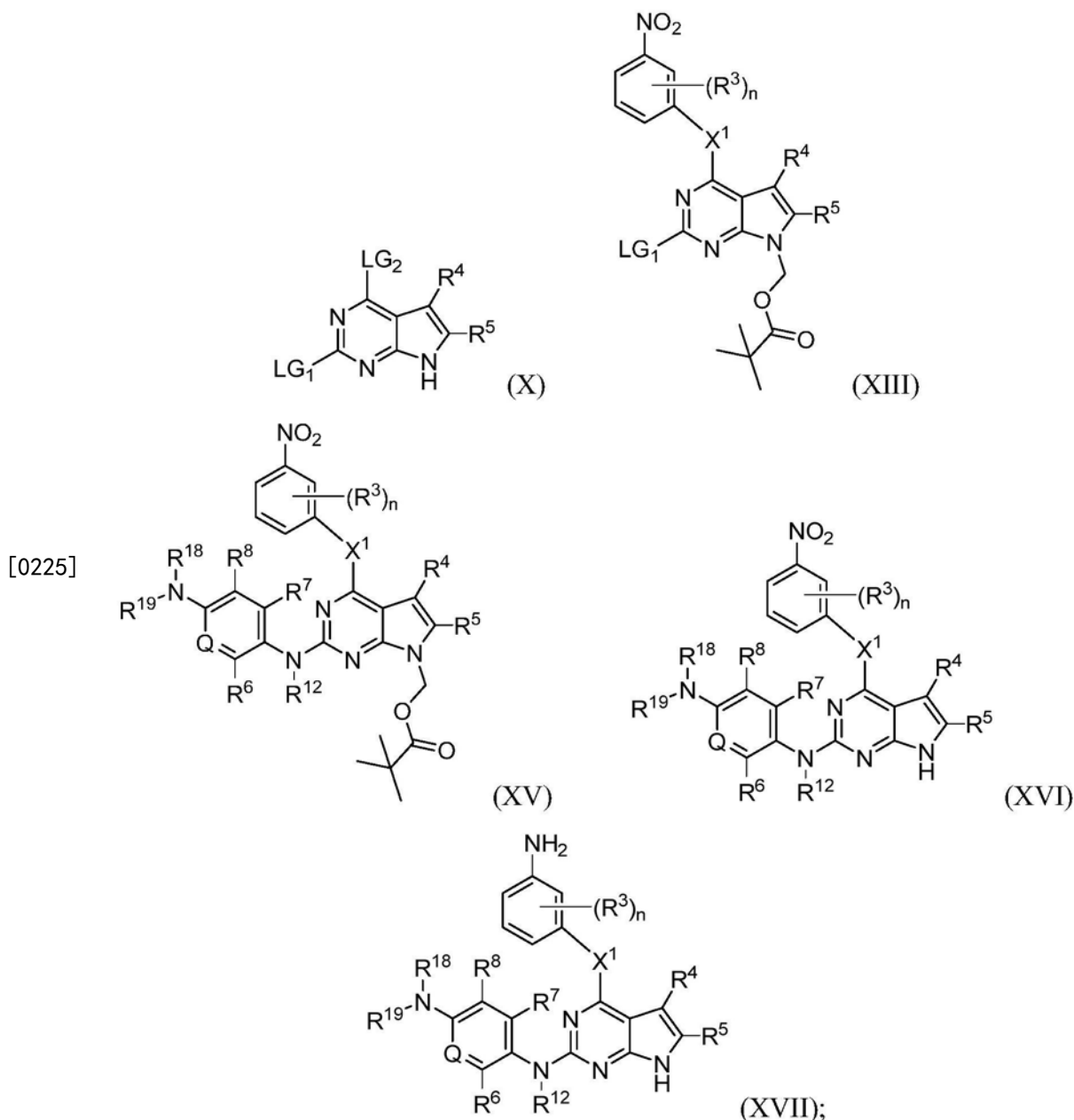
[0209] 在步骤(a)的一些实施例中, LG_1 及 LG_2 分别为脱离基。在一些实施例中, LG_1 及 LG_2 各自独立地为卤基或三氟甲磺酸盐(三氟甲磺酸盐(triflate))。在一些实施例中, LG_1 及 LG_2 为相同脱离基; 在其他实施例中, 其为不同脱离基。在一些实施例中, LG_1 及 LG_2 分别为卤基, 或分别为Cl、Br或I, 或分别为Cl。

[0210] 在一些实施例中, R^4 及 R^5 分别如本文中所描述的各种排列中的任一者所定义。

[0211] 在步骤(a)的一些实施例中, 在存在新戊酸氯甲酯及离子碱(诸如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 CS_2CO_3 、NaOH或KOH)或胺碱(诸如三烷基胺, 例如 Et_3N 或 iPr_2NEt)的情况下进行反应。在一些实施例中, 在存在离子碱的情况下进行反应。在一些实施例中, 离子碱为 K_2CO_3 。在一些实施例中, 用于步骤(a)的溶剂为极性溶剂, 诸如THF、DMF或水或其混合物。在一些实施例中, 溶剂为THF与水的混合物。

[0212] 在步骤(b)的一些实施例中, X^1 、 n 及 R^3 分别如本文中所描述的各种排列中的任一者所定义。在步骤(b)的一些实施例中, 在存在离子碱(诸如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 CS_2CO_3 、NaOH或KOH)或胺碱(诸如三烷基胺, 例如 Et_3N 或 iPr_2NEt)的情况下进行反应。在一些实施例中, 在存在离子碱的情况下进行反应。在一些实施例中, 离子碱为 K_2CO_3 。在一些实施例中, 用于步骤(b)的溶剂为极性溶剂, 诸如THF、DMF或水或其混合物。在一些实施例中, 溶剂为DMF。

[0213] 在步骤(c)的一些实施例中, R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 、 R^{18} 、 R^{19} 及Q分别如本文中所描述的各种排列中的任一种所定义。在一些实施例中, 所述耦合法为Buchwald-Hartwig交叉耦合反应或芳香亲核取代法。在其他实施例中, 在存在钯催化剂及视情况存在单独膦配体试剂的情况下进行耦合。在一些实施例中, 钯催化剂为钯(0)催化剂。在其他实施例中, 钯催化剂为钯(II)催化剂。在其他实施例中, 钯催化剂为 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2$ (对(邻甲苯基)₃)₂或 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 。在一些实施例中, 膦配体为 PPh_3 、三烷基膦、dppf、对(邻甲苯基)₃、 $P(t-Bu)_3$ 、BINAP、二烷基联芳基膦、XPhos、XantPhos或SpanPhos或类似物。在一些实施例中, 钯催化剂为 $Pd_2(dba)_3$ 。在一些实施例中, 在存在碱(诸如氢氧化物、碳酸盐、醇盐、硅烷基胺化物或磷酸盐碱)的情况下进行耦合。在一些实施例中, 碱为 K_2CO_3 、 CS_2CO_3 、 $NaOtBu$ 或KOH。在其他实施例中, 碱为 K_2CO_3 。在步骤(c)的一些实施例中, 在极性溶剂(诸如t-BuOH、THF、DMF

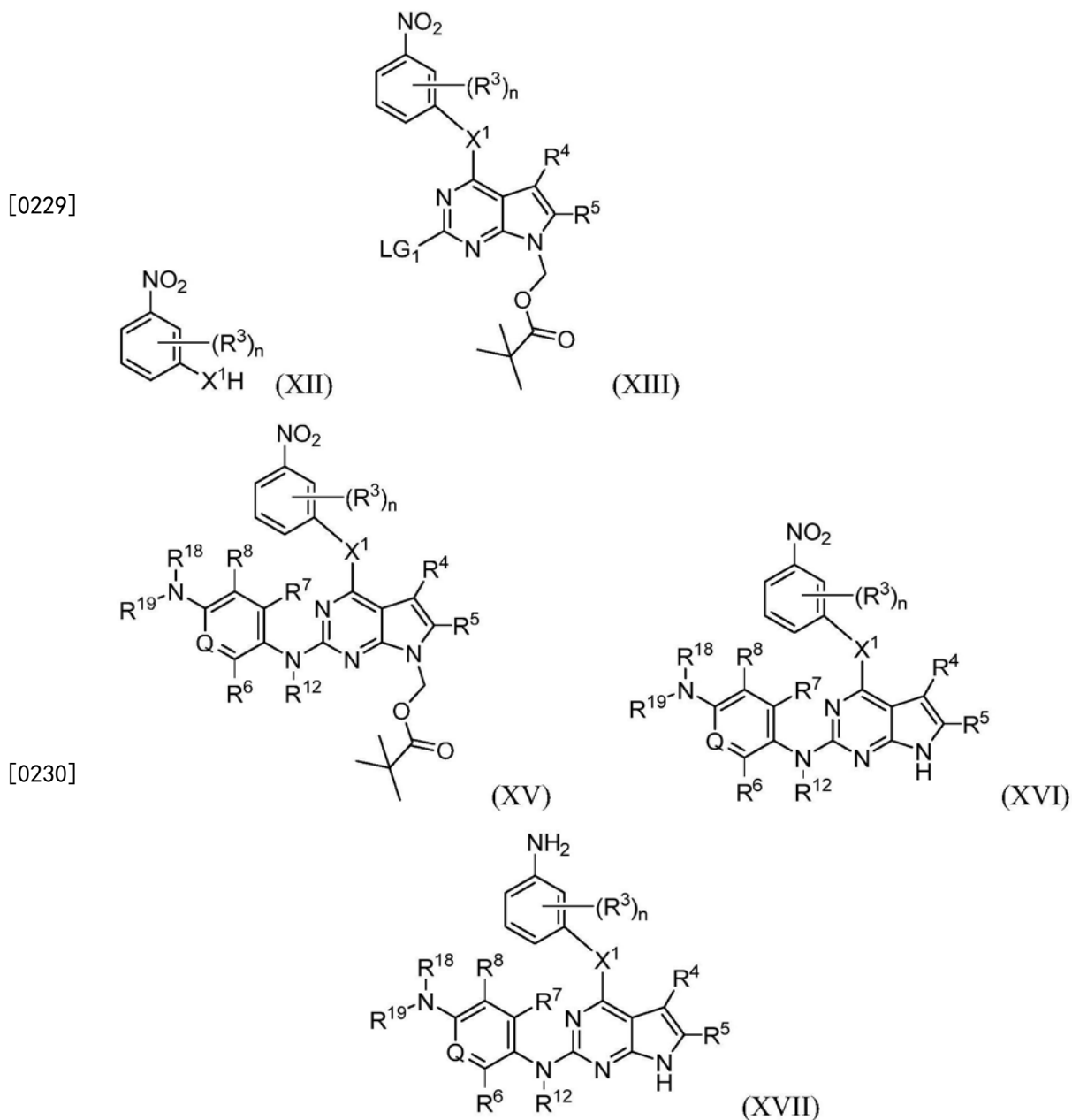


[0226] R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $-NR^{22}R^{23}$ ；其中烷基及环烷基未经取代或经羟基或胺基取代；且其中 R^{22} 及 R^{23} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 与其所连接的氮一起形成3员至10员杂环烷基环。在某些情况下， R^4 为氢。在某些情况下， R^4 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下， R^4 为 C_{3-7} 环烷基。在某些情况下， R^4 为 $-NR^{22}R^{23}$ 。在某些情况下， R^4 为未经取代的 C_{1-6} 烷基。在某些情况下， R^4 为经羟基取代的 C_{1-6} 烷基。在某些情况下， R^4 为经羟基取代的 C_{1-3} 烷基。在某些情况下， R^4 为经胺基取代的 C_{1-6} 烷基。在某些情况下， R^4 为经 $-NH_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些情况下， R^4 为经 $-N(CH_3)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些情况下， R^4 为经 $-NH_2$ 取代的 C_{1-3} 烷基。在某些情况下， R^4 为经 $-N(CH_3)_2$ 取代的 C_{1-3} 烷基。在某些情况下， R^4 为未经取代的 C_{3-7} 环烷基。在某些情况下， R^4 为未经取代的 C_3 环烷基。在某些情况下， R^4 为未经取代的 C_4 环烷基。在某些情况下， R^4 为未经取代的 C_{5-6} 环烷基。在某些情况下， R^4 为未经取代的 C_7 环烷基。在某些情况下， R^4 为 $-NR^{22}R^{23}$ ，其中 R^{22} 及 R^{23} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；或 R^{22} 及 R^{23} 与其所连接的氮一起形成3员至10员杂环烷基环。在某些情况下， R^{22} 及 R^{23} 分别为氢。在某些情况下， R^{22} 及 R^{23} 分别为 C_{1-6} 烷基。

在某些情况下, R^{22} 及 R^{23} 分别为 C_{1-3} 烷基。在某些情况下, R^{22} 及 R^{23} 分别为甲基。在某些情况下, R^{22} 及 R^{23} 与其所连接的氮一起形成3员至10员杂环烷基环, 使得 R^4 为 Δ_w , 其中 w 为1至8的数字。在某些情况下, R^{22} 及 R^{23} 与其所连接的氮一起形成3员、4员、5员或6员环。

[0227] 在式 (X)、式 (XIII)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 的一些实施例中, R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^5 为氢。在某些情况下, R^5 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^5 为甲基。在某些情况下, R^5 为乙基。在某些情况下, R^5 为 C_{1-3} 烷基。在某些情况下, R^5 为 C_{4-6} 烷基。

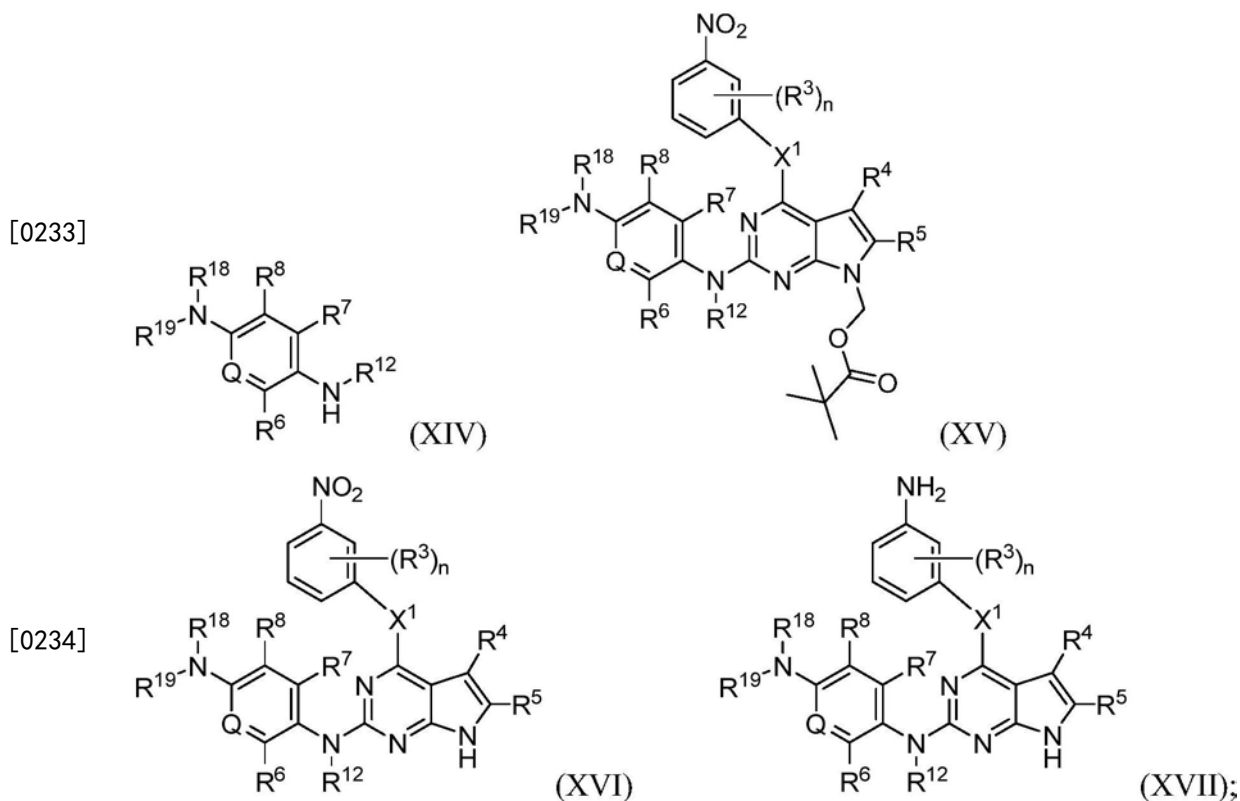
[0228] 在式 (XII)、式 (XIII)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 的一些实施例中:



[0231] R^3 为卤基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基或硝基。在某些情况下, R^3 为卤基。在某些情况下, R^3 为羟基。在某些情况下, R^3 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^3 为 C_{1-6} 烷氧基。在某些情况下, R^3 为氰基。在某些情况下, R^3 为硝基。在一些实施例中, n 为0、1、2、3或4。在某些情况下, n 为零。在某些情况下, n 为1。在某些情况下, n 为2。在某些情况下, n 为3。在某些情况下, n 为

4。在某些情况下, X^1 为 O、NH 或 S。在其他实施例中, X^1 为 O。在其他实施例中, X^1 为 NH。在其他实施例中, X^1 为 S。

[0232] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 的一些实施例中:



R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 、 R^{18} 、 R^{19} 及 Q 分别如对于式 (I) 所定义;

[0235] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物的某些情况下, R^6 及 R^7 各自独立地为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基。在某些情况下, R^6 为氢。在某些情况下, R^6 为卤基。在某些情况下, R^6 为氟。在某些情况下, R^6 为氯。在某些情况下, R^6 为溴。在某些情况下, R^6 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^6 为 C_{1-6} 卤烷基。在某些情况下, R^6 为 C_{2-6} 烷氧基。在某些情况下, R^6 为 C_{1-6} 卤烷氧基。在某些情况下, R^6 为羟基。在某些情况下, R^6 为氰基。在某些情况下, R^6 为硝基。在某些情况下, R^7 为氢。在某些情况下, R^7 为卤基。在某些情况下, R^7 为氟。在某些情况下, R^7 为氯。在某些情况下, R^7 为溴。在某些情况下, R^7 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^7 为 C_{1-6} 卤烷基。在某些情况下, R^7 为 C_{2-6} 烷氧基。在某些情况下, R^7 为 C_{1-6} 卤烷氧基。在某些情况下, R^7 为羟基。在某些情况下, R^7 为氰基。在某些情况下, R^7 为硝基。

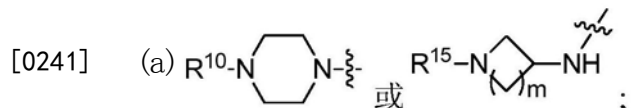
[0236] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物的某些情况下, R^8 为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基。在某些情况下, R^8 为氢。在某些情况下, R^8 为卤基。在某些情况下, R^8 为氟。在某些情况下, R^8 为氯。在某些情况下, R^8 为溴。在某些情况下, R^8 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^8 为 C_{1-6} 卤烷基。在某些情况下, R^8 为 C_{1-6} 烷氧基。在某些情况下, R^8 为 C_{1-6} 卤烷氧基。在某些情况下, R^8 为羟基。在某些情况下, R^8 为氰基。在某些情况下, R^8 为硝基。

[0237] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物的某些情况下, R^{12} 为氢或 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^{12} 为氢。在某些情况下, R^{12} 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^{12} 为甲基。在某些情况下, R^{12} 为乙基。在某些情况下, R^{12} 为 C_{1-3} 烷基。在某些情况下, R^{12} 为 C_{4-6} 烷基。

[0238] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物的某些情况下, Q 为 CR^9 或 N。在某些情况下, Q 为 CR^9 。在某些情况下, Q 为 N。

[0239] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物的某些情况下, R^9 为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基。在某些情况下, R^9 为氢。在某些情况下, R^9 为卤基。在某些情况下, R^9 为氟。在某些情况下, R^9 为氯。在某些情况下, R^9 为溴。在某些情况下, R^9 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^9 为 C_{1-6} 卤烷基。在某些情况下, R^9 为 C_{1-6} 烷氧基。在某些情况下, R^9 为 C_{1-6} 卤烷氧基。在某些情况下, R^9 为羟基。在某些情况下, R^9 为氰基。在某些情况下, R^9 为硝基。在某些情况下, R^9 为氢或氟

[0240] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物的某些情况下, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 为:

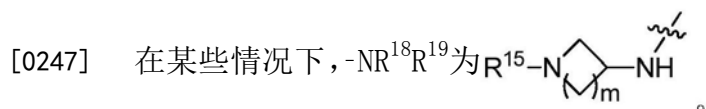


[0242] 其中 R^{10} 选自氢及 C_{1-6} 烷基;

[0243] R^{15} 为未经取代的甲基, 或为未经取代或经羟基、甲氧基或卤基取代的 C_{2-4} 烷基; 以及 m 为 1 或 2; 或

[0244] (b) R^{19} 及 R^9 与其所连接的原子一起形成视情况经 C_{1-6} 烷基取代的 5 员或 6 员杂芳基环, 其中烷基未经取代或经胺基、羟基、卤基或 N 键结杂环烷基取代; 且 R^{18} 为氢或 C_{1-6} 烷基, 其中烷基未经取代或经胺基取代, 或不存在 R^{18} 以满足杂芳基环的化合价。

[0245] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物的某些情况下, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 为:



[0248] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物的某些情况下, R^{10} 为氢或 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^{10} 为氢。在某些情况下, R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在某些情况下, R^{10} 为甲基。在某些情况下, R^{10} 为乙基。在某些情况下, R^{10} 为 C_{1-3} 烷基。在某些情况下, R^{10} 为 C_{4-6} 烷基。

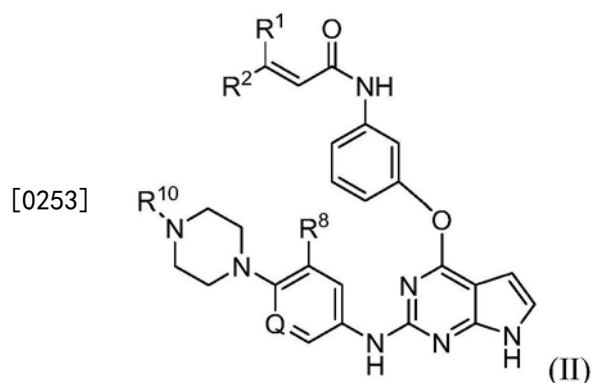
[0249] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物的某些情况下, R^{15} 为甲基、羟基乙基、甲氧基乙基或氟乙基。在其他实施例中, R^{15} 为氟乙基。在一些实施例中, m 为 1。在其他实施例中, m 为 2。

[0250] 在式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI) 及式 (XVII) 化合物的某些情况下, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 系如下定义: R^{19} 及 R^9 与其所连接的原子一起形成视情况经 C_{1-6} 烷基取代的 5 员或 6 员杂芳基环, 其中烷基未经取代或经胺基、羟基、卤基或 N 键结杂环烷基取代, 或烷基经胺基取代; 且 R^{18} 为氢或 C_{1-6} 烷基, 其中烷基未经取代或经胺基取代, 或不存在 R^{18} 以满足杂芳基环的化合价。在一些实施例中, 杂芳基环经二甲胺基甲基或派啉基甲基取代。在其他实施例中, R^9 及 R^{19} 一起形成视情况取代的吡咯或吡啶。在一些情况下, R^{18} 为二甲胺基乙基。

[0251] 在本文中所描述的中间物的某些情况下, R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 为氢。在某些情况下, R^6 、 R^7 及 R^8 为氢且 R^9 为卤基。在某些情况下, R^6 、 R^7 及 R^8 为氢且 R^9 为氟。在某些情况下, R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 为氢且 R^{10} 为甲基。在某些情况下, R^6 、 R^7 、 R^8 为氢; R^9 为卤基; 且 R^{10} 为甲基。在某些情况下, R^6 、

R^7 、 R^8 为氢； R^9 为氟；且 R^{10} 为甲基。在某些情况下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 为氢且 R^{13} 为氢。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为卤基；且 R^{13} 为氢。在某些情况下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 为氢且 R^{13} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为卤基；且 R^{13} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为氟；且 R^{13} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在某些情况下， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 为氢且 R^{13} 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$ ；其中 m 为1至3的数字。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为卤基；且 R^{13} 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$ ，其中 m 为1至3的数字。在某些情况下， R^6 、 R^7 及 R^8 为氢； R^9 为氟；且 R^{13} 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$ ，其中 m 为1至3的数字。

[0252] 本发明关于式 (II) 化合物的制备方法：



[0254] 其中

[0255] R^1 及 R^2 各自独立地为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤烷基；

[0256] R^8 为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基；

[0257] Q 为 CR^9 或 N ；

[0258] 其中， R^9 为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基；以及

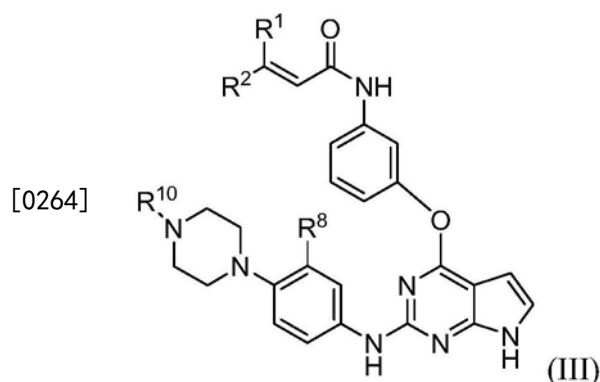
[0259] R^{10} 为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0260] 或其医药学上可接受的盐。

[0261] 式 (II) 化合物的制造方法包含步骤 (a) 至 (f) 中的一或多者，其中 R^1 、 R^2 、 R^8 、 Q 及 R^{10} 经分别定义与本文所描述的式 (II) 或式 (II) 的实施例一致。该方法视情况可进一步包含将式 (II) 化合物转化为如本文中所描述的其医药学上可接受的盐。

[0262] 式 (III)

[0263] 本发明提供制造式 (III) 化合物的方法：



[0265] 其中

[0266] R^1 及 R^2 各自独立地为氢、卤基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤烷基；

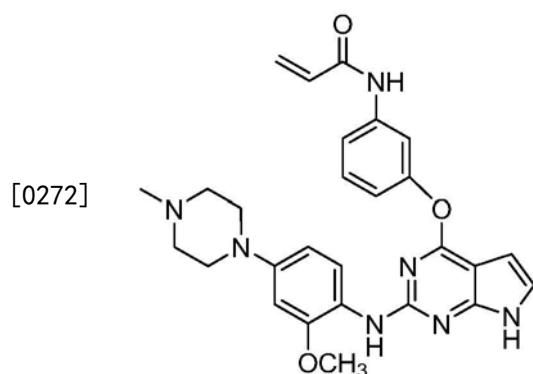
[0267] R^8 为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、羟基、氰基或硝基；以及 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基；

[0268] 或其医药学上可接受的盐。

[0269] 制造式(III)化合物的方法包含步骤(a)至(f)中的一或多者，其中 R^1 、 R^2 、 R^8 、Q及 R^{10} 经分别定义与本文所描述的式(III)或式(III)的实施例一致。该方法视情况可进一步包含将式(III)化合物转化为如本文中所描述的其医药学上可接受的盐。

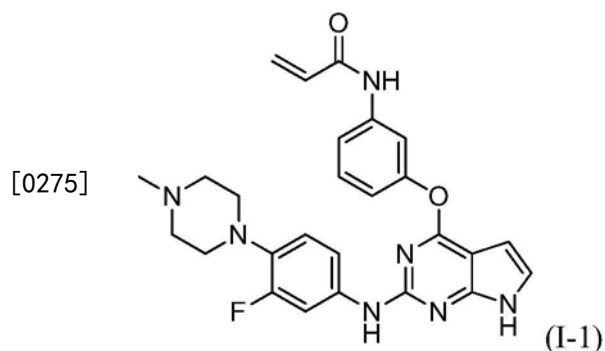
[0270] 在一些实施例中，是为制造表1所展示的化合物或或其医药学上可接受的盐的方法。

[0271] 在一些实施例中，为使用如本文中所描述的步骤(a)至(f)中的一或多者来制造以下结构的化合物：



[0273] 或其医药学上可接受的盐的方法。

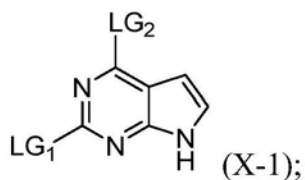
[0274] 在某些实施例中，本发明系关于制造N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺：



[0276] 或其医药学上可接受的盐的方法。在某些实施例中，是制造N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺的顺丁烯二酸盐的方法。在某些实施例中，为制造N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺的氢氯酸盐的方法。该方法包含以下步骤中的一或多者：

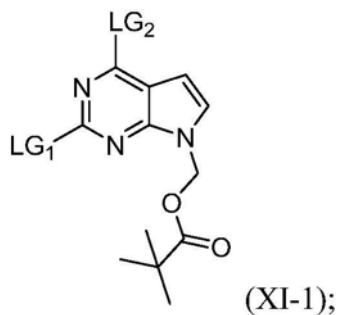
[0277] (a) 使式(X-1)化合物：

[0278]

[0279] 其中, LG_1 及 LG_2 分别为如本文中所定义的脱离基; 或 LG_1 及 LG_2 分别为氯;

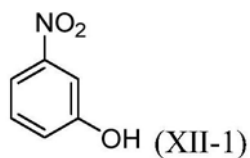
[0280] 与特戊酸氯甲酯反应以形成式 (XI-1) 化合物:

[0281]



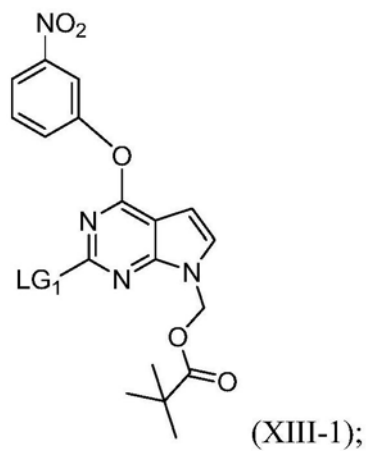
[0282] (b) 使式 (XI-1) 化合物与式 (XII-1) 化合物反应:

[0283]



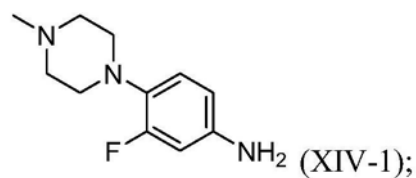
[0284] 以形成式 (XIII-1) 化合物:

[0285]



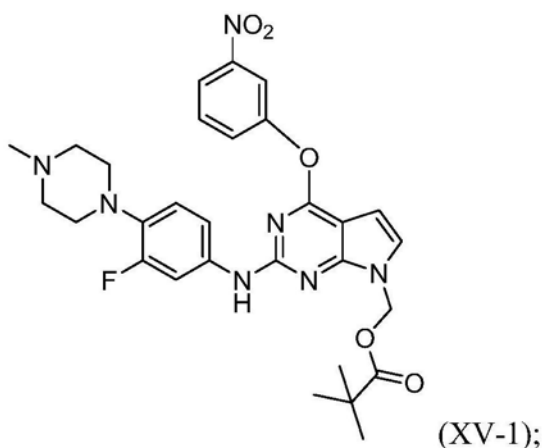
[0286] (c) 使式 (XIII-1) 化合物与式 (XIV-1) 化合物藕合:

[0287]



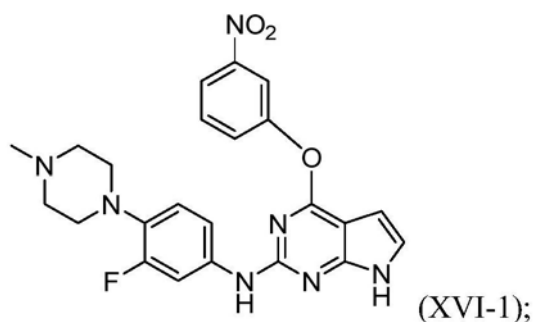
[0288] 以形成式 (XV-1) 化合物:

[0289]



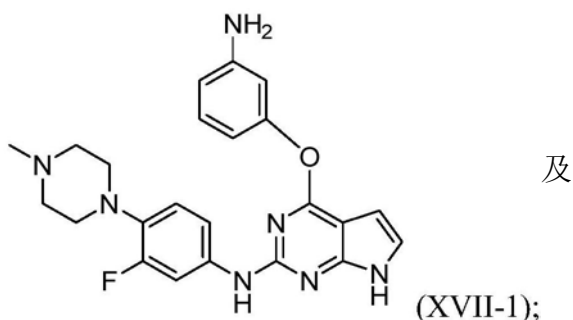
[0290] (d) 使式 (XV-1) 化合物脱除保护基以形成式 (XVI-1) 化合物:

[0291]



[0292] (e) 使式 (XVI-1) 化合物还原以形成式 (XVII-1) 化合物:

[0293]



及

[0294] (f) 使式 (XVII-1) 化合物与丙烯酰氯反应以形成N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。在一些实施例中,在约-10℃至约100℃的温度下进行反应。

[0295] 在其他实施例中,制造方法包含用药学上可接受的酸处理N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺以形成医药学上可接受的盐。在一些实施例中,酸为顺丁烯二酸、HCl或HBr。在其他实施例中,酸为顺丁烯二酸。在其他实施例中,酸为HCl。在一些实施例中,其盐为顺丁烯二酸盐、HCl盐或HBr盐。在其他实施例中,其盐为甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、反丁烯二酸盐或苹果酸盐。

[0296] 本发明也涵盖式(I)、式(II)或式(III)化合物或其医药学上可接受的盐,或化合物1或其医药学上可接受的盐的某些多晶型物或非晶型物。在一些实施例中,为化合物1的医药学上可接受的盐的多晶型或非晶型。在一些实施例中,盐为顺丁烯二酸盐、HCl盐、HBr盐、硫酸盐、苹果酸盐、反丁烯二酸盐、甲磺酸盐或甲苯磺酸盐。在一些实施例中,医药学上可接受的盐视情况可为溶剂化物。在一些实施例中,为化合物1的医药学上可接受的盐的结

晶多晶型物。在一些实施例中,多晶型物为型式I(顺丁烯二酸盐),或型式II(顺丁烯二酸盐),或型式III(顺丁烯二酸盐),或型式IV(HCl盐),或型式V(反丁烯二酸盐),或型式VI(苹果酸盐),或型式VII(HBr盐),各自具有本文中所论述的特征。在一些实施例中,化合物呈非晶型式。在一些实施例中,非晶型式为化合物1的顺丁烯二酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐或HBr盐。

[0297] 在一些实施例中,化合物1的顺丁烯二酸盐为型式I。在一些实施例中,型式I表征为包含在 2θ 值(在实验误差范围内)下的一或多个波峰的XRPD光谱,该 2θ 值选自由以下组成的组:22.14、21.90、12.40、25.52、26.12、14.10、11.60、26.52及17.00。在一些实施例中,型式I表征为图1,或图4,或图5,或图21中的XRPD光谱中所展示的误差范围内的一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或10个或更多个波峰。误差范围可为 $\pm 0.2\ 2\theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\theta$ 或另一适合范围。在一些实施例中,化合物1的顺丁烯二酸盐的型式I结晶自乙酸乙酯或结晶自乙醇/水混合物。在一些实施例中,型式I结晶自乙醇/水。在一些实施例中,型式I以1:1至1:19(v/v)的比率结晶自乙醇/水。在一些实施例中,乙醇/水的比率为1:1,或为3:7,或为1:19。

[0298] 在一些实施例中,化合物1的顺丁烯二酸盐呈结晶型多晶型物式II。在一些实施例中,型式II表征为包含在 2θ 值(在实验误差范围内)下的图8或图9中的XRPD光谱中所展示的位置处的一或多个波峰的XRPD光谱。误差范围可为 $\pm 0.2\ 2\theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\theta$ 或另一这合范围。在一些实施例中,化合物1的顺丁烯二酸盐的型式II结晶自甲醇或乙醇。

[0299] 在一些实施例中,化合物1的顺丁烯二酸盐呈结晶型多晶型物式III。在一些实施例中,型式III表征为包含在 2θ 值(在实验误差范围内)下的图12中的XRPD光谱中所展示的位置处的一或多个波峰的XRPD光谱。误差范围可为 $\pm 0.2\ 2\theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\theta$ 或另一这合范围。在一些实施例中,化合物1的顺丁烯二酸盐的型式III结晶自四氢呋喃。

[0300] 在一些实施例中,化合物1的顺丁烯二酸盐呈非晶型式。在一些实施例中,藉由自丙酮或乙腈结晶来制备非晶型式。

[0301] 在一些实施例中,化合物1的氢氯酸盐为结晶型式IV。在一些实施例中,型式IV表征为包含在 2θ 值(在实验误差范围内)下的图22中,或图25中,或图28中,或图31中,或图34中,或图37中的XRPD光谱中所展示的位置处的一或多个波峰的XRPD光谱。误差范围可为 $\pm 0.2\ 2\theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\theta$ 或另一适合范围。在一些实施例中,化合物1的氢氯酸盐的型式IV结晶自水或乙醇/水混合物。在一些实施例中,型式IV以3:1至5:7(v/v)的比率结晶自乙醇/水混合物。在其他实施例中,乙醇/水的比率为3:1、1:1、5:7、3:2或7:3。

[0302] 在一些实施例中,化合物1的反丁烯二酸盐为结晶型式V。在一些实施例中,型式表征为包含在 2θ 值(在实验误差范围内)下的图40中XRPD光谱中所展示位置处的一或多个波峰的XRPD光谱。误差范围可为 $\pm 0.2\ 2\theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\theta$ 或另一这合范围。在一些实施例中,型式V结晶自乙醇/水混合物(视情况5%的乙醇水溶液)结晶。

[0303] 在一些实施例中,化合物1的苹果酸盐为结晶型式VI。在一些实施例中,型式VI表征为包含在 2θ 值(在实验误差范围内)下的图43中的XRPD光谱中所展示的位置处的一或多个波峰的XRPD光谱。误差范围可为 $\pm 0.2\ 2\theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\theta$ 或另一这合范围。在一些实施例中,型式VI结晶自乙醇/水混合物(视情况10%的乙醇水溶液)。

[0304] 在一些实施例中,化合物1的氢溴酸盐为结晶型式VII。在一些实施例中,型式VII

表征为包含在 2Θ 值(在实验误差范围内)下的图54中的XRPD光谱中所展示的位置处的一或多个波峰的XRPD光谱。误差范围可为 $\pm 0.2\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.1\ 2\Theta$ 、 $\pm 0.05\ 2\Theta$ 或另一这合范围。在一些实施例中,型式VII自乙醇/水混合物结晶。

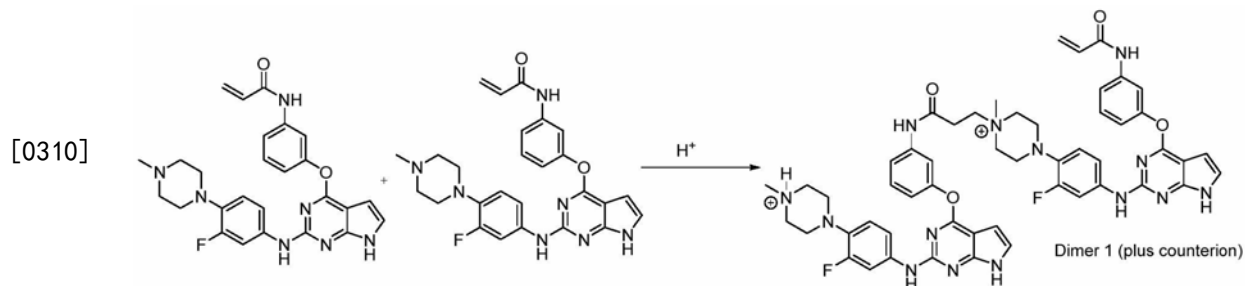
[0305] 在一些实施例中,化合物1的医药学上可接受的盐为非晶型式。在一些实施例中,非晶型式为可选地经由水结晶来制备的硫酸盐,为可选地经由乙醇结晶来制备的甲磺酸盐,为可选地经由乙醇/水混合物结晶来制备的甲苯磺酸盐,或可选地经由水结晶来制备的氢溴酸盐。

[0306] 医药组合物

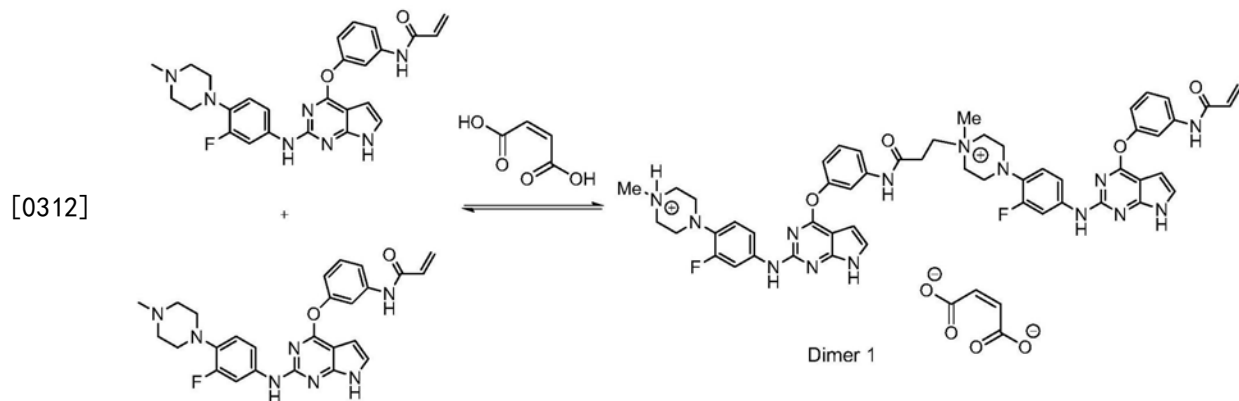
[0307] 除有效医药成份(API)的药理学活性以外,存在与固体口服剂型(包括口服粉剂、颗粒剂、丸剂、锭剂、胶囊、咀嚼锭、可分散锭剂、糖锭或口含锭)的制备相关的活性物质的各种物理或物理化学特征。为满足配方特性,比如药品的正确分析、含量及质量均一性、化学及物理稳定性及恰当的溶解速率,药品中间物的特性也须支持稳固的制造过程。

[0308] 因此, 在一些方面中, 如何达成这些的充足调配物特征取决于用于含有式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐, 或化合物1或其医药学上可接受的盐的稳定医药组合物的制造及制造制程。

[0309] 尽管并不希望受束缚于任何特定理论,但在一些情况下,认为式(I)化合物或化合物1的降解经由涉及化合物的二聚化的路径发生。举例而言,式I化合物的两个分子可在酸性条件下(例如,在与酸形成盐的期间或之后后)浓缩以形成二聚体。在一些实施例中,一个分子上的氨基与第二分子的丙烯酰胺基反应。在一些实施例中,一个分子的-NR₁₀或N-R₁₅氨基与第二分子中的丙烯酰胺基团反应以形成经β-氨基取代的酰胺基。在一些实施例中,二聚化化合物1。在一些实施例中,化合物1的二聚体可具有以下所展示的二聚体1结构:



[0311] 化合物或其盐在调配过程中二聚化的情形中,二聚体可具有适于酸使用的一或多个酸抗衡离子,例如顺丁烯二酸根(一个分子,作为二羧酸盐)、两个溴离子抗衡离子、两个甲磺酸盐抗衡离子及其类似者。在一些实施例中,可如以下所示形成二聚体:



[0313] 非期望的二聚化可经由在制造过程中将原料药暴露于热量、空气、湿气、应力、压紧或其他相互作用或事件来促进。此二聚化可影响原料药的粒度,且因此影响所得药品的溶解度、稳定性及生物可用性。

[0314] 对基于二聚体的降解减少活性医药成份(API)的尝试已在W02004/045624 A1 (PCT/JP2003/014504) 及中国Pat.Publ.No.CN104306348A (Appln.No.CN20141514067) 中报告。W0 2004/045624 A1描述通过包衣方法来针对API控制二聚体形成的物理方法,其增加了成本及制造过程的复杂度。CN104306348 A描述通过添加多种化学添加剂(丁基化羟基苯茴香醚,BHA)来减少二聚体形成。然而,使用此类化学物质受限于与药品的其他组分的非期望的相互作用以及或管制性审批考量。

[0315] 因此,需要稳定医药组合物及不要求添加限制性化学物质或赋形剂的其制造制程。亦需要不凭藉更加复杂的制造制程来将稳定医药组合物制成这合的医药剂型(例如,固体口服调配物)的制造制程。

[0316] 在一些实施例中涉及制备包含式(I)化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐的稳定医药组合物的方法,包含预混合适合吸附剂与治疗剂,然后再混合固体口服剂的赋形剂(例如,胶囊或锭剂)。在一些实施例中,医药组合物包含有效量的式(I)化合物或化合物1,或其医药学上可接受的盐。

[0317] 在一些实施例中,出人意料地发现,在调配物成为剂型之前,将式(I)化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐与合适的吸附剂组合将降低化合物的二聚化速率。尽管并不希望受任何特定理论束缚,但认为一种或多种吸附剂能够保护式I化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐免遭物理及环境应力的影响,该应力在无保护条件下导致形成诸如二聚体,例如,具有二聚体1的结构的二聚体,的降解产物。

[0318] 一些实施例中,证明利用一或多种合适的吸附剂作为混合剂显著地减少诸如式I化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐的二聚体,例如具有二聚体1的结构的二聚体的降解产物的形成。实际上,证明了在完成调配后或在距药物组合物经初次调配日储存至少3个月,或至少6个月,或至少12个月,或至少18个月,或至少24个月,或至少36个月的时间点后,式(I)化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐的二聚体(例如,具有二聚体1的结构的二聚体)可减少至或保持在小于式I化合物或化合物1的总重量的2.0%,或小于1.0%,或小于0.75%,或小于0.5%或小于0.25%中的任一者的水准。在一些实施例中,通过熟习此项技术者所熟知的HPLC方法来检测二聚体或其他杂质。

[0319] 在一些实施例中,在稳定性测试约10天,或约1个月,或约2个月,或约3个月,或约6个月,或约12个月,或约18个月,或约24个月的后,医药组合物含有约0.001% (w/w) 至约1% (w/w) 的化合物1或其医药学上可接受的盐的二聚体。在一些实施例中,在环境温度下,或在大于或等于约25℃的温度下,或在约25℃,或约50℃,或约60℃或约50℃与约70℃之间的温度下,及/或在约50%,或约60%,或约70%,或大于约70%的相对湿度条件下,及/或在曝露于光(例如,可见光)的条件下执行稳定性测试。

[0320] 在一些实施例中,(活性剂)在储存或在与不具有吸附剂的大体上相同的调配物相关的稳定性测试条件下时,本文中所描述的医药组合物展现式I化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐的经改良稳定性。在一些实施例中,储存时间及稳定性测试条件为本文中所描述。

[0321] 在一些实施例中,本发明也涉及制造医药组合物的方法。该方法可包含用适合的吸附剂首先预混合或再混合式I化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐。本方法亦可包含在调配物成为剂型之前用适合的吸附剂首先预混合式I化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐。

[0322] “吸附剂”为进行一般吸附功能及另外充当黏合剂或填充剂的惰性医药成份。

[0323] 可使用任何适合的一种或多种吸附剂。在特定实施例中,吸附剂为多孔固体粉末。在一些实施例中,所述活性成份可吸附至吸附剂的微孔中。例示性吸附剂包括(但不限于):阿拉伯胶、膨润土、褐藻酸、纤维素衍生物、交联羧甲基纤维素、明胶、明胶水解物、甘露醇、麦芽糖、果糖、共聚维酮(Plasdone)、聚维酮、羟基乙酸淀粉钠、山梨醇、蔗糖、乳糖、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、磷酸二钙、羧基甲基纤维素、羟丙基纤维素及聚乙烯二醇(尤其在喷雾干燥调配物中)。在某些实施例中,一种或多种吸附剂用作喷雾干燥过程中的合适的赋形剂。在某些实施例中,一或多种吸附剂为硅化微晶纤维素。在一些实施例中,硅化微晶纤维素(SMCC)为Prosolv®SMCC 50、Prosolv®SMCC 50LD、Prosolv®SMCC 90、Prosolv®SMCC HD 90或Prosolv®SMCC 90LM。在其他实施例中,硅化微晶纤维素为Prosolv®SMCC 50或Prosolv®SMCC 90。在一些实施例中,SMCC为微晶纤维素及胶态二氧化硅的共混物。在一些实施例中,SMCC具有约10 μ m至100 μ m,或约30 μ m至90 μ m,或约45 μ m至80 μ m的粒径范围。在一些实施例中,SMCC具有由激光衍射测定的约50 μ m,或约60 μ m,或约65 μ m,或约70 μ m的平均粒径。在一些实施例中,SMCC具有由激光衍射测定的125 μ m,或具有约70 μ m至约200 μ m,或约80 μ m至约180 μ m,或约90 μ m至160 μ m范围的平均粒径。在一些实施例中,SMCC具有在约0.20g/mL与约0.50g/mL之间,或在约0.20g/mL与0.30g/mL之间,或在约0.25g/mL与约0.37g/mL之间,或在约0.38g/mL与约0.50g/mL之间,或在约0.27g/mL与约0.39g/mL之间的堆积密度。

[0324] 在一些实施例中,医药组合物包含约1% (w/w) 至约90% (w/w),或约15% (w/w) 至约85% (w/w),或约35% (w/w) 至约75% (w/w) 的吸附剂。在其他实施例中,医药组合物包含至少两种不同种类的吸附剂。在一些实施例中,医药组合物包含至少两种不同种类的硅化微晶纤维素。在一些实施例中,医药组合物包含约1% (w/w) 至约30% (w/w) 的Prosolv®SMCC 50,及约30% (w/w) 至约70% (w/w) 的Prosolv®SMCC 90。

[0325] 在一些实施例中,本医药组合物亦可包括制成任何适合类型的单位剂型的一种或多种医药学上可接受的添加剂。由此,在一些实施例中,医药组合物进一步包含至少一种医药学上可接受的添加剂。适合的添加剂包括,但不限于:稀释剂、黏合剂、媒剂、载剂、赋形剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂、膨胀剂、增溶剂、芯吸剂、冷却剂、防腐剂、稳定剂、甜味剂、调味剂及聚合物。尽管本发明涵盖任何医药学上可接受的添加剂,但应理解,经选择用于与式(I)化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐的包衣颗粒混配的添加剂不应削弱本发明的稳定性目标。即使一些医药学上可接受的添加剂可致使式(I)化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐的降解,但只要该添加剂当其与混合剂、储存时或在活体内时不增加二聚体形成(相对于不含有进一步添加剂的调配物),则此类添加剂可这用于本文中所描述的医药组合物。

[0326] 崩解剂的实例包括但不限于经交联的羧基甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠(例

如, VIVASOL®)、交联聚维酮及其混合物。在一些实施例中,医药组合物包含约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 或约5% (w/w) 的交联羧甲基纤维素钠(例如, VIVASOL®)。

[0327] 润滑剂的实例包括但不限于:硬脂酸镁、硬脂酸或其医药学上可接受的碱金属盐、硬脂基反丁烯二酸钠、聚乙二醇(诸如Macrogol 6000)(尤其呈颗粒或薄片调配的形式以减小与模具的摩擦力)、二十二烷酸甘油酯、滑石、胶状或烟雾状二氧化硅及硅石衍生物(诸如Cab-O-Sil, Syloid® 产品及类似者)、硬脂酸钙、硬脂酸钠、月桂基硫酸钠、氯化钠、月桂基硫酸镁、滑石及其混合物。可将部分润滑剂用作内部固体润滑剂,其与颗粒状的其他组分混合且颗粒化。另一部分润滑剂可在压缩或囊封(其包衣在最终调配物的颗粒外部)之前的添加至最终混合材料中。在一些实施例中,医药组合物进一步包含崩解剂及润滑剂。在一些实施例中,润滑剂为硬脂基反丁烯二酸钠。在一些实施例中,医药组合物包含约0.05% (w/w) 至约5% (w/w) 的硬脂基反丁烯二酸钠。

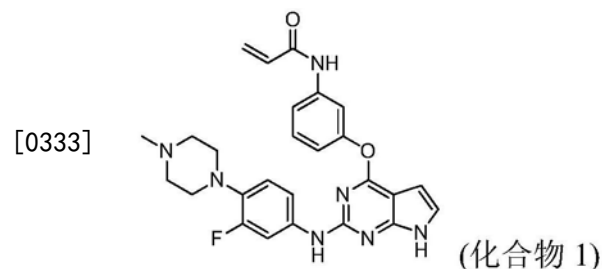
[0328] 如本文中所描述的口服医药组合物通常可分别呈个性化或多单位剂量形式,诸如片剂、囊剂、粉剂、悬浮片剂、咀嚼片剂、速溶片剂、胶囊,例如单壳层或双壳层明胶胶囊)、片剂填充胶囊、发泡粉剂、发泡錠剂、丸剂、颗粒剂、液体、溶液或悬浮液。在一些实施例中,医药组合物经调配为口服剂型或呈固体口服剂型。在一些实施例中,口服剂型为口服粉剂、粒剂、丸剂、片剂、胶囊、糖錠或口含錠。在一些实施例中,片剂为咀嚼片剂、可分散片剂或糖錠。在一些实施例中,医药组合物经调配以含有单次剂量或多次剂量。在一些实施例中,每一医药组合物剂型(例如,每一片剂或胶囊)包含25mg,或50mg,或100mg,或150mg,或200mg的式I化合物或化合物1的游离碱当量。在一些实施例中,活性成份(例如,式I化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐)以约15%至约40% (w/w),或约25%至约35% (w/w),或约25% (w/w),或约30% (w/w),或约35% (w/w) 的浓度存在于医药组合物中。对于盐型式,浓度经陈述为盐型式游离碱当量。

[0329] 亦涵盖改良的具有更高稳定性、生物可用性及贮藏期限的医药组合物的制备方法。根据当前所描述的制备医药组合物的以下例示性方法可与任何适合的药物相配合。具体而言,本文中所描述的方法是关于制备医药组合物,该医药组合物包含在当制备过程中暴露于环境或暴露于物理应力下时易于降解的适合成分。

[0330] 在加工成胶囊或片剂之前首先将原料药与适合的吸附剂组合来制得本文中所描述的医药组合物。可以通过任何适合的方法实现原料药与吸附剂的组合,例如将药物与吸附剂掺合、混合、研磨或共研磨、压缩、颗粒化、溶解或将原料药与吸附剂一起沉淀。

[0331] 在一些实施例中,组合的药物及吸附剂适合于通过包括但不限于干式掺合、直接压缩调配物及碾压调配物的过程制备剂型。

[0332] 在一些实施例中,医药组合物包含:(a) 式(I) 化合物或化合物1:



[0334] 或其医药学上可接受的盐;及(b)可以减少或消除化合物1或其医药学上可接受的盐的二聚体形成的吸附剂。在一些实施例中,二聚体形成的减少或消除依赖于储存或稳定性测试,且在其他实施例中,所述减少或消除是在活体内实现,例如,在服用医药组合物之后。在一些实施例中,在无吸附剂的情况下,所述减少或消除在相同条件下与同一调配物基本相关。

[0335] 在一些实施例中,医药组合物包含化合物1。在其他实施例中,医药组合物包含化合物1的医药学上可接受的盐。在一些实施例中,医药学上可接受的盐选自顺丁烯二酸盐、氢氯酸盐、反丁烯二酸盐、苹果酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐及氢溴酸盐组成的组。

[0336] 在一些实施例中,顺丁烯二酸盐具有多晶型式I。在一些实施例中,顺丁烯二酸盐多晶型式I通过自包含约1% (v/v) 至约90% (v/v) 的乙醇,或约100% (v/v) 的乙酸乙酯的水溶液结晶形成。在一些实施例中,顺丁烯二酸盐多晶型式I自包含约50% (v/v) 的乙醇的水溶液结晶形成。在一些实施例中,顺丁烯二酸盐具有多晶型式II。在一些实施例中,顺丁烯二酸盐多晶型式II通过自约100% (v/v) 的甲醇或乙醇结晶形成。在一些实施例中,顺丁烯二酸盐具有多晶型物式III。在一些实施例中,顺丁烯二酸盐多晶型式III结晶自约100% (v/v) 的四氢呋喃。在一些实施例中,顺丁烯二酸盐具有非晶型式。在一些实施例中,顺丁烯二酸盐非晶型式自约100% (v/v) 的丙酮或乙腈干燥或结晶来制备。

[0337] 在一些实施例中,化合物1的医药学上可接受的盐为氢氯酸盐。在一些实施例中,氢氯酸盐具有多晶型物式IV。在一些实施例中,氢氯酸盐多晶型式IV通过结晶自包含约0% (v/v) 至约60% (v/v) 的乙醇的水溶液形成。

[0338] 在一些实施例中,化合物I的医药学上可接受的盐为反丁烯二酸盐。在一些实施例中,反丁烯二酸盐具有多晶型物式V。在一些实施例中,反丁烯二酸盐多晶型物式V通过自包含约0% (v/v) 至约60% (v/v) 的乙醇的水溶液结晶形成。

[0339] 在一些实施例中,化合物I的医药学上可接受的盐为苹果酸盐。在一些实施例中,苹果酸盐具有多晶型物式VI。在一些实施例中,苹果酸盐多晶型物型式VI通过自包含约0% (v/v) 至约60% (v/v) 的乙醇的水溶液结晶来形成。

[0340] 在一些实施例中,化合物1的医药学上可接受的盐为硫酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐或氢溴酸盐。在一些实施例中,硫酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐或氢溴酸盐呈非晶型式。

[0341] 在一些实施例中,吸附剂减少化合物1或其医药学上可接受的盐的二聚体的形成。在一些实施例中,医药组合物中的二聚体含量低于检测方法的定量的限值。在其他实施例中,未在医药组合物中检测到二聚体形成。

[0342] 本文中亦描述用于制备如本文中所论述的医药组合物的方法,其中该方法包含: 1) 将式I化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐与吸附剂组合以形成第一混合物;及2) 将第一混合物调配成剂型。在一些实施例中,将化合物或其医药学上可接受的盐与吸附剂在单一步骤中组合以形成第一混合物。在一些实施例中,将化合物或盐与吸附剂通过多个步骤组合以形成第一混合物。在一些实施例中,吸附剂为单一吸附剂。在一些实施例中,吸附剂为多种吸附剂。在一些实施例中,多种吸附剂包含至少两种不同种类的硅化微晶纤维素。在一些实施例中,至少两种不同种类的硅化微晶纤维素包含 **Prosolv® SMCC 50** 及 **Prosolv® SMCC 90**。在一些实施例中,在某些情况下将化合物或其医药学上可接受的盐与多种不同吸附剂组合,包括一个或多个掺合步骤。在一些实施例中,在第一步骤中将化合物或

其医药学上可接受的盐与Prosolv® SMCC 50组合,并接着在第二步骤中与Prosolv® SMCC 90组合。

[0343] 在一些实施例中,该方法进一步包含在医药学上可接受的添加剂存在的情况下将第一混合物调配成剂型。在一些实施例中,添加剂包含崩解剂及/或润滑剂。在一些实施例中,添加剂包含崩解剂及润滑剂。在一些实施例中,崩解剂为经交联的羧基甲基纤维素钠或交联羧甲纤维素钠(例如,VIVASOL®),且润滑剂为硬脂基反丁烯二酸钠。

[0344] 在一些实施例中,将第一混合物调配成口服剂型,例如固体口服剂型。在一些实施例中,调配步骤包含干混法、碾压法或直接压缩法。在一些实施例中,干混法包含:预掺合步骤,将式I化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐与第一微晶纤维素(例如,Prosolv® SMCC 50)组合以形成预混合物;以及再掺合步骤,将预混合物与第二微晶纤维素(例如,Prosolv® SMCC 90)组合以形成第一混合物,及将第一混合物与崩解剂(例如,交联羧甲纤维素钠(VIVASOL®))及润滑剂(例如,硬脂基反丁烯二酸钠)填充至胶囊中。

[0345] 在一些实施例中,碾压法包含:预掺合碾压步骤,将化合物1或其医药学上可接受的盐与第一微晶纤维素(例如,Prosolv® SMCC 50)组合以形成预混合物;以及再掺合步骤,将预混合物与第二微晶纤维素(例如,Prosolv® SMCC 90)组合以形成第一混合物,及将第一混合物与崩解剂(例如,交联羧甲纤维素钠(VIVASOL®))及润滑剂(例如,硬脂基反丁烯二酸钠)填充至胶囊中。在一些实施例中,碾压法包含:预掺合碾压步骤,将化合物1或其医药学上可接受的盐与第一微晶纤维素(例如,Prosolv® SMCC 50)组合以形成预混合物;及再掺合步骤,将预混合物与第二微晶纤维素(例如,Prosolv® SMCC 90)组合以形成第一混合物,及将第一混合物与崩解剂(例如,交联羧甲纤维素钠(VIVASOL®))及润滑剂,例如,硬脂基反丁烯二酸钠混合以形成片剂。

[0346] 在一些实施例中,直接压缩法包含:预掺合步骤将化合物1或其医药学上可接受的盐与第一微晶纤维素(例如,Prosolv® SMCC 50)组合以形成预混合物,及再掺合步骤,将预混合物与第二微晶纤维素(例如,Prosolv® SMCC 90)组合以形成第一混合物,及将第一混合物与崩解剂(例如,交联羧甲纤维素钠(VIVASOL®))及润滑剂(例如,硬脂基反丁烯二酸钠)混合以形成片剂。

[0347] 在某些情况下,用于制备医药组合物的方法进一步包含如本文中所描述的用于制备式(I)化合物或化合物1或其医药学上可接受的盐的一个或多个步骤。实施例系涉及本文所描述的其他方法;及本文所描述的任何方法制备的产物。

[0348] 实例

[0349] 现参照以下特定实例描述示例性化学实体、医药组合物及制造此等化合物及组合物的方法。技术将认识到,对于化学合成,应当选择适合的起始物质使得在有保护或没有保护的反应流程中实现最终期待的取代以产生期待的产物。或者,可能有必要或需要在最终期待的取代位置采用可经由反应流程携带且适当时经期待的取代基置换的适合基团。此外,本领域技术人员将认识到,以下实例中所展示的转化可以与特定侧基的功能相适配的任何顺序执行。一般流程中所描绘的各反应较佳在约0℃至所用有机溶剂的回流温度的温度下运行。下文提供实例中所描述的一些反应在约-10℃至约100℃的温度下运行。就医药

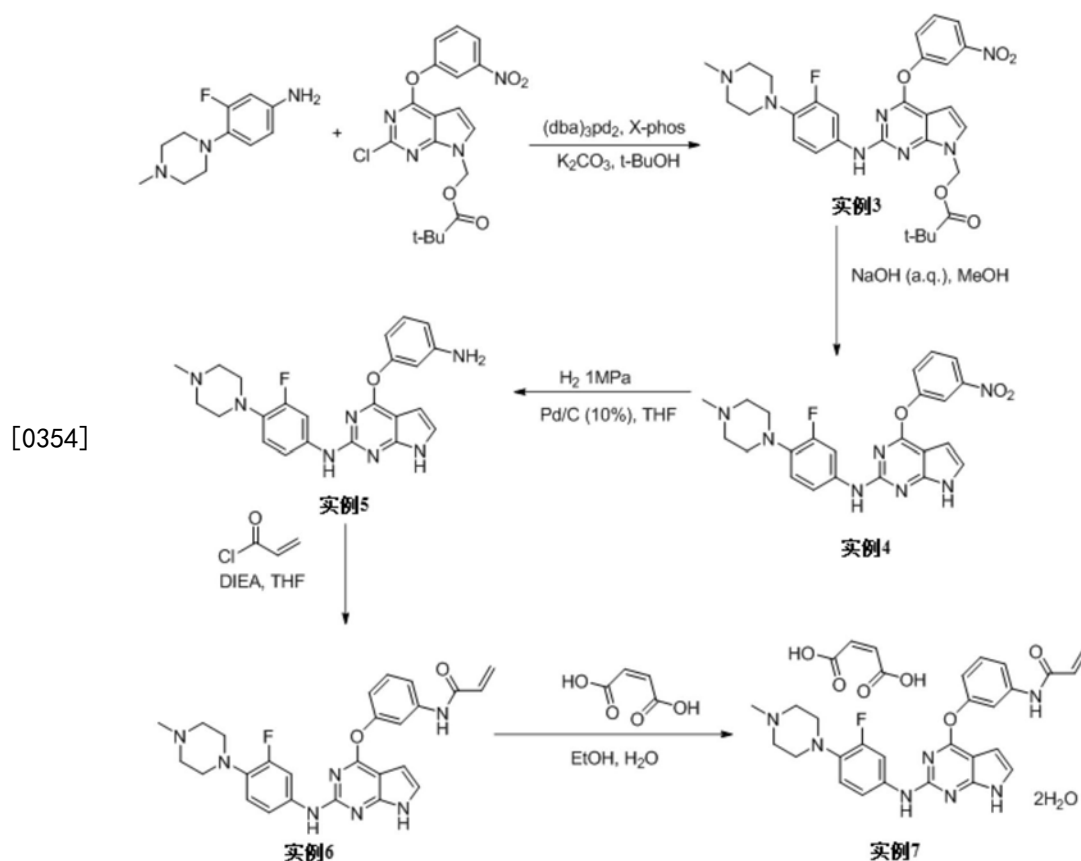
组合物实例而言,本领域技术人员将认识到以下实例的变型可以是合理的。

[0350] 提供本文中所描述的实例仅用以说明本发明的代表性实施例。因此,应理解,本发明并不受限于本文中所论述的此等或任何其他实例中所描述的特定条件或细节,且不可以任何方式将此类实例理解为限制本发明的范畴。贯穿本说明书,任何的及所有参考文献明确地以全文引用的方式并入本文中。

[0351] 已在说明书及实例中使用以下缩写:DCM=二氯甲烷;DIEA=DIPEA=N,N-二异丙基乙胺;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;EtOH=乙醇;EtOAc=乙酸乙酯;MeOH=甲醇;t-BuOH=叔丁醇;及THF=四氢呋喃。

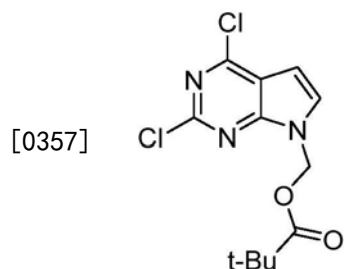
[0352] 自商业来源获得的所有溶剂及试剂不经进一步纯化即使用。在Bruker Avance III 500MHz光谱仪上进行¹H NMR及¹³C光谱两者。使用0.05%的HCOOH(水溶液)/乙腈作为流动相,在LC-MS PE SCIEX API 150EX上获得质谱(MS)。

[0353] 实例3至实例7的化合物也以如下所示流程合成:



[0355] 以下实例提供用以说明但不限制本发明。

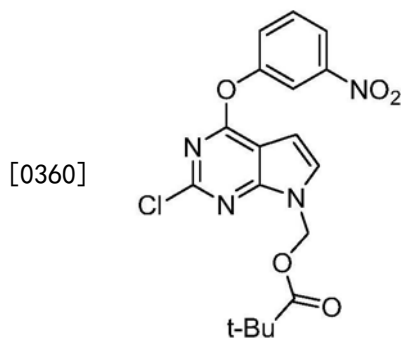
[0356] 实例1.特戊酸(2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯的合成。



[0358] 向500L反应器依序添加2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(31.5kg)、四氢呋喃

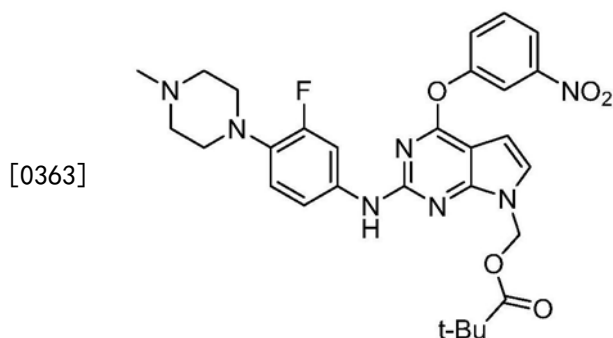
(THF; 280kg)、特戊酸氯甲酯 (POMCl; 27.5kg)、 K_2CO_3 (70kg) 及水 (30kg)。将混合物搅拌12h, 同时使反应温度保持在 $35 \pm 5^\circ C$ 的间。过滤反应混合物, 并用THF洗涤残余物直至未在滤液中检测到化合物2b (薄层层析法 (TLC))。合并滤液并在减压下浓缩。接着将残余物再溶解于乙酸乙酯 (300kg) 中, 并用水洗涤直至达到中性pH。将有机层分离、经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以得到标题化合物, 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LC-MS: m/z 302.1 [M+H]⁺。

[0359] 实例2. 特戊酸 (2-氯-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 甲酯的合成。



[0361] 将实例1的产物与DMF (300kg)、3-硝基苯酚 (24kg) 及 K_2CO_3 (70kg) 组合。将混合物搅拌48h, 同时使温度保持在 $35 \pm 5^\circ C$ 之间。过滤反应混合物, 并用乙酸乙酯洗涤所收集的固体直至溶解滤液中不能再检测到产物 (TLC)。将大约三分之一的滤液用乙酸乙酯 (180kg) 及水 (300kg) 稀释。将混合物搅拌2h, 并分离水层。用水 ($3 \times 300kg$) 洗涤上层, 得到pH中性溶液。将水层合并, 并用乙酸乙酯萃取直至未在水层中检测到产物 (TLC)。将所有有机层合并、经 Na_2SO_4 干燥并过滤。在减压下将滤液浓缩至约400L的体积, 用活性碳使其褪色并接着过滤。在减压下浓缩过滤物。将残余物再溶解于乙酸乙酯 (25kg) 及石油醚 (150kg) 中, 并在回流温度下搅拌。使所得澄清溶液冷却至室温。收集沉淀物并经干燥以得到标题化合物。对滤液的两个剩余部分进行相同程序。将产物的三个部分合并并悬浮于石油醚 (300kg) 中。在回流下剧烈搅拌悬浮液3h, 并接着使其冷却至室温。收集所得固体并经干燥得到呈白色固体状的标题化合物 (42.5kg, 63% 经由两个步骤)。LC-MS: m/z 405.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.17-8.14 (m, 1H)、8.14-8.13 (m, 1H)、7.63-7.62 (m, 2H)、7.37 (d, $J=3.7Hz$, 1H)、6.62 (d, $J=3.7Hz$, 1H)、6.18 (s, 2H)、1.17 (s, 9H)。¹³C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ 178.4、161.6、154.6、152.7、152.5、149.1、130.3、128.6、128.2、120.8、117.4、104.8、100.3、65.9、39.0、27.0 (*3)。

[0362] 实例3. 特戊酸 (2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 甲酯的合成。



[0364] 将500-L玻璃内衬反应器安放在具有氮气的惰性氛围下,接着在真空下填充叔丁醇(147kg)。开始搅动,并使反应器加热至 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并再次引入氮气。向反应器添加特戊酸(2-氯-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(19.10kg)、无水 K_2CO_3 (32.02kg)、三(二亚苯基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$;0.88kg)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(XPhos;0.90kg)及3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺(9.70kg)。将所得混合物在 $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下加热6h。将混合物冷却至 $60\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并接着在 50°C 下经由硅藻土衬垫(4.9kg)过滤。用乙酸乙酯(36kg)洗涤反应器。在 50°C 下用乙酸乙酯浆化硅藻土30min(两次)并接着过滤。

[0365] 重复以上程序并合并所有滤液以得到351kg乙酸乙酯溶液(分析量标题化合物50.36kg)。将乙酸乙酯溶液浓缩至干燥。添加乙酸乙酯(281kg)并将混合物搅拌30min以溶解残余物。随后添加硅胶(37kg)并将所得混合物搅拌1h。过滤混合物并将所得滤液填充至1000-L玻璃内衬反应器中。用纯化水($125\text{kg}\times 2$)洗涤溶液并接着用盐水(125kg)洗涤溶液。在 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下,在低于约0.02MPa的真空压力下将有机层浓缩至干燥。向残余物添加乙醇(124kg)并在 $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下将所得混合物加热1h。添加庚烷(70kg)并将所得混合物在 $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下加热并搅拌1h。将混合物以 $20^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 的速率冷却至 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并接着搅拌5h。将所得沉淀物离心。用庚烷(20kg)洗涤固体并在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下、低于约0.02MPa的压力下干燥16h以得到呈橙色固体状的标题化合物(46.46kg,86.4%,99.21% HPLC纯度)。LC-MS: m/z 578.5[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.17-8.14(m,2H)、7.69-7.64(m,2H)、7.41(d, $J=15.1\text{Hz}$,1H)、7.13(d, $J=3.7\text{Hz}$,1H)、7.00(d, $J=8.0\text{Hz}$,1H)、6.77(t, $J=9.2\text{Hz}$,1H)、6.49(d, $J=3.6\text{Hz}$,1H)、6.10(s,2H)、2.97(s,4H)、2.59(s,4H)、2.32(s,3H)、1.14(s,9H);¹³C NMR(125MHz, CD_3OD) δ 179.32、163.26、157.81、156.67、155.88、154.79、150.34、138.03(d, $J=10\text{Hz}$)、134.50(d, $J=10\text{Hz}$)、131.60、129.92、126.31、121.34、120.12(d, $J=3.75\text{Hz}$)、119.02、115.29、107.96(d, $J=26.25\text{Hz}$)、100.72、100.39、67.88、56.05(*2)、51.69(d, $J=2.5\text{Hz}$,*2)、46.12、39.84、27.32(*3)。

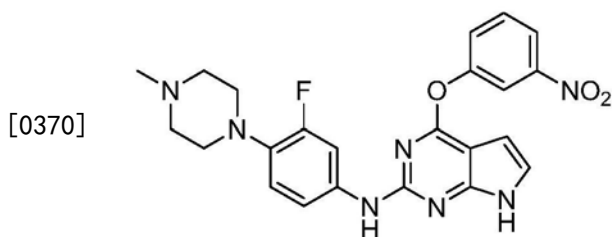
[0366] 实例3A.特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯的替代合成。

[0367] 向5L圆底烧瓶添加t-BuOH(2.5L)、特戊酸(2-氯-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(300g,0.74mol)及3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺(154g,0.74mol)。在360rpm的速度下将反应混合物搅拌5min至10min。接着添加碳酸钾(220g,1.59mol)、三(二亚苯基丙酮)二钯(14g,0.0153mol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(14g,0.0294mol)及再一份t-BuOH(0.5L)。将烧瓶放入油浴中(110°C 至 120°C),并使反应混合物在 N_2 下及320rpm速度下回流搅拌。搅拌3h至3.5h的后,使混合物冷却至 40°C

℃至50℃,经由硅藻土过滤并用乙酸乙酯(300mL)洗涤。在减压下浓缩经合并的滤液以得到粗产物。

[0368] 将粗材料再溶解于乙酸乙酯(2.5L)中,并添加硅胶(300g)(用于褪色)。在将混合物搅拌15min至30min的后,过滤混合物并用乙酸乙酯(2L)洗涤。用水(1L×2)及盐水(1L)洗涤经合并的滤液并在减压下浓缩以得到第二粗产物,接着在搅拌下将其再溶解于热EtOH(1L,约75℃)中。使溶液冷却至室温。收集所得晶体并用正己烷(200mL)洗涤且在45℃下干燥4h以得到呈淡棕色固体状的标题化合物(280g,HPLC的96.26%纯度,65%产率)。mp:99.5℃至101.5℃;[M+H]⁺:m/z 578.5;用于特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯的¹H NMR及¹³CNMR频谱资料与实例3中所报告的一致。

[0369] 实例4.N-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺的合成。



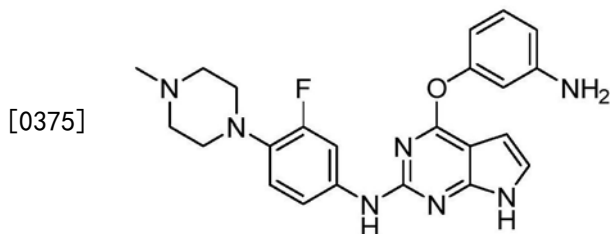
[0371] 在真空下向2000-L玻璃内衬反应器添加甲醇(734kg)。开始搅动,并用特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(46.46kg)填充反应器。使反应混合物冷却至10±5℃并搅动1h。将NaOH水溶液(2.5M,66.4kg(溶解于60kg纯化水中的6.40kg NaOH))经75min逐滴添加至反应器。使所得混合物升温至15±5℃并搅拌3h。将反应混合物冷却至10±5℃并经60min添加纯化水(372kg)。在5±5℃下搅拌所得混合物3h。产生的沉淀物经过离心且所得滤饼用纯化水(48kg)洗涤。将湿滤饼(88.30kg)及纯化水(372kg)搅拌3h并接着用压滤过滤,用纯化水(47kg)洗涤。合并湿滤饼(100.80kg)及乙酸乙酯(250kg),加热至75±5℃并搅拌1h。使所得混合物静置30min。当顶部有机层以20℃/h的速率冷却至10±5℃时分离水层,并将其搅拌10h。所得沉淀物经离心得到28.6kg的第一湿滤饼(HPLC检测98.7%纯度(1.1%的起始物质))。在45±5℃下、低于0.02MPa的真空压力下将母液浓缩至约55L至90L,加热至75±5℃并搅拌1h。将溶液以20℃/h的速率冷却至10±5℃,并搅拌5h。由离心收集所得固体以得到第二湿滤饼(4.94kg(HPLC检测95.7%纯度(2.9%的起始物质)))。将产物的两个湿滤饼产物的部分合并并在50±5℃下、低于0.02MPa的真空下干燥16h以得到呈黄色固体状的标题化合物(28.38kg,76.1%)。LC-MS:m/z 464.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ9.77(s,1H)、8.22-8.10(m,2H)、7.66-7.55(m,2H)、7.41(dd,J=14.8,2.4Hz,1H)、6.96(s,1H)、6.88-6.82(m,2H)、6.77(t,J=9.1Hz,1H)、6.46(dd,J=3.5,1.9Hz,1H)、3.05(s,4H)、2.63(s,4H)、2.37(s,3H)。¹³C NMR(125MHz,CDCl₃) δ161.93(s)、156.52(s)、155.41(s)、154.92(s)、154.57(s)、153.28(s)、148.87(s)、135.13(d,J=11.0Hz)、134.56(d,J=9.7Hz)、130.04(s)、128.60(s)、121.10(s)、120.29(s)、119.01(d,J=4.1Hz)、117.84(s)、114.57(s)、107.77(d,J=25.9Hz)、99.38(d,J=4.4Hz)、55.13(s,*2)、50.74(s,*2)、46.05(s)。

[0372] 实例4A.N-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,

3-d]嘧啶-2-胺的另一种合成。

[0373] 向使用热水(75℃)加热的50-L夹套反应器填充特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯(1.5kg, 2.6mol)及MeOH(30L)。在回流下加热混合物直至特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯完全溶解,并接着在约65℃下再搅拌30min。此时,从夹套移除热水,并用冰冷醇(-10℃至约15℃)取代以冷却反应器。当反应器内部温度达到10℃至18℃时,经约1h时间段将NaOH溶液(2.5M, 2.1L)逐滴添加至反应。在添加期间使温度保持在20℃以下。添加完成后,在15℃至20℃的间下将反应混合物再搅拌约5h。此时,制程内HPLC分析表明特戊酸(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲酯完全耗尽且在反应混合物中存在部分去保护的中间物(MW=463.5+30)(少于10%)。将反应混合物冷却至0℃至5℃,并经60min向反应器逐滴添加水(12L)。在添加水期间使温度保持在20℃下。在添加水的后,再搅拌反应混合物15min。收所得沉淀物(粗产物),用水(2L)洗涤并在真空下干燥。将粗物质再溶解于乙酸乙酯(30L)中。用水(10L×3)及盐水(10L×1)洗涤所得溶液。使有机层穿过硅藻土衬垫以移除剩余不溶物质。在38℃至42℃下于在减压下浓缩滤液直至剩馀溶液的体积约为5L。使剩余溶液冷却至0℃至5℃并搅拌整夜。采集沉淀物并在真空下干燥以得到呈淡黄色粉末状的标题化合物(968g, HPLC检测89.98%纯度, 80%产率)。mp:132.5-134.5℃; [M+H]⁺:m/z 464.1; 用于N-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺的¹H NMR及¹³C NMR光谱资料与实例4中所报告的一致。

[0374] 实例5.4-(3-胺基苯氧基)-N-(3-甲基-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺的替代合成。



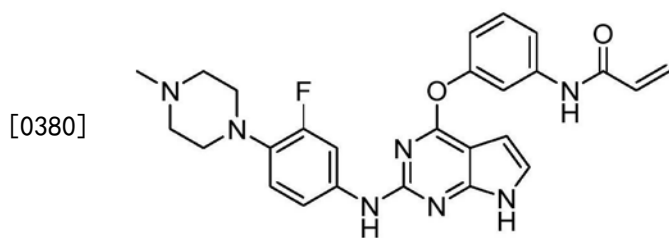
[0376] 用N₂将500-L压力反应器加压至0.9MPa达30min。用0.2MPa的N₂置换反应器内的空气(5×)。向反应器依序填充THF(204kg)、N-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(28.38kg)及Pd/C(1.42kg)。用0.2MPa的N₂置换反应器气体(5×),并接着用N₂加压至0.9MPa达30min。将反应器安放在0.2MPa H₂氛围(5×)下,并接着用H₂加压至约0.8MPa至1.0MPa。将反应混合物加热至约90℃至100℃并接着在约0.8MPa至1.0MPa的压力下搅拌6h。使反应混合物经由硅藻土衬垫(6.0kg)过滤。用乙酸乙酯(14kg+56kg)洗涤反应器及滤饼。合并滤液并在约40℃至50℃下于真空(0.02MPa)下将其浓缩至约30L至50L的残余体积。用乙酸乙酯(226kg)稀释溶液并搅拌30min。用约20%NaCl水溶液(141kg×2)洗涤溶液。收集有机相并经由硅藻土衬垫(6.0kg)过滤,用乙酸乙酯(14kg+56kg)洗涤。合并滤液并在约40℃至50℃下于真空(0.02MPa)下将其浓缩至约30L至50L的体积。接着使用THF(70kg×2)进行蒸馏及置换操作以达成由KF分析(<2000ppm)的800ppmH₂O,及体积约为约30L至50L的残余THF溶液中的4.5%乙酸乙酯(<10.0%)的残余溶剂(ROS)。用THF(112kg)稀释溶液且将所得溶液(由外部标准分析的167kg, 98.3%纯度, 12.9%浓度的

标题化合物, 81.13% 分析产量, 约21.54kg的标题化合物) 直接用于下一步骤。LC-MS: m/z 434.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.66 (d, $J=15.3$ Hz, 1H)、7.14 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.09 (dd, $J=9$ Hz, 1.5Hz, 1H)、6.92 (d, $J=3.5$ Hz, 1H)、6.83 (t, $J=9.2$ Hz, 1H)、6.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、6.57 (s, 1H)、6.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.20 (d, $J=3.5$ Hz, 1H)、2.99 (s, 4H)、2.58 (s, 4H)、2.31 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (125MHz, CD_3OD) δ 164.18, 158.03, 156.53 (d, $J=18$ Hz)、156.10、155.69、150.64、138.59 (d, $J=11.1$ Hz)、134.17 (d, $J=9.6$ Hz)、130.94、122.03、120.31 (d, $J=4.1$ Hz)、115.12 (d, $J=2.8$ Hz)、113.42、112.12、109.82、107.831 (d, $J=26.3$ Hz)、100.32, 100.00, 56.031 (*2)、51.61 (d, $J=2.6$ Hz, *2)、46.10。

[0377] 实例5A.4- (3-氨基苯氧基)-N- (3-甲基-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺的替代合成。

[0378] 将Pd/C (活性碳上的10%, 22.58g, 0.021mol)、THF (1.8L) 及N- (3-氟-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯基)-4- (3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (447.77g, 0.97mol) 充入高压加氢反应器中。由氮气流移除反应器中的空气。接着将氢气充入反应器中以置换氮气 (重复4次)。在1MPa下施加氢气压力, 并将温度设为90°C至100°C。搅拌反应物大约5h直至不再消耗氢气。将反应混合物冷却至室温, 经由硅藻土衬垫过滤以移除催化剂, 并用乙酸乙酯 (0.2L $\times$ 3) 洗涤。在低于38°C的温度下于减压下浓缩经合并的有机层以得到粗产物。将粗产物再溶解于乙酸乙酯 (5L) 中并用水 (2L $\times$ 2) 洗涤。使有机层穿过硅藻土衬垫以移除不溶物并用乙酸乙酯 (0.5L $\times$ 2) 洗涤。(在低于38°C的温度下) 在减压下浓缩有机溶剂直至剩余溶液为约1.5L。使剩余溶液冷却至室温。收集所得沉淀物并在真空下干燥以得到呈灰白色粉末状的标题化合物 (360g, 由HPLC检测97.9%纯度, 86%产率)。mp: 213.5-215.5°C; $[M+H]^+$: m/z 434.4; 4- (3-氨基苯氧基)-N- (3-甲基-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺的 1H NMR及 ^{13}C NMR光谱资料与实例5中所报告的彼等一致。

[0379] 实例6.N- (3- (2- (3-氟-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基) 苯基) 丙烯酰胺的合成。



[0381] 在真空下搅动4- (3-氨基苯氧基)-N- (3-甲基-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺的THF中的溶液来自实例5 (166kg (21.4kg的起始物质)), 并接着用THF (72kg) 及DIEA (10.8kg) 处理。使反应混合物冷却至 $5\pm 5^\circ C$ 。用THF (18kg) 稀释丙烯酰氯 (6.70kg) 且在 $5\pm 5^\circ C$ 下经1.5h逐滴添加至混合物。3h后, 使反应混合物升温至 $10\pm 5^\circ C$, 并在 $10\pm 5^\circ C$ 下经2h添加1N NaOH (150kg)。随后使所得混合物升温至 $20\pm 5^\circ C$ 并搅拌另外3h。分离上部THF层, 并在 $45\pm 5^\circ C$ 下于真空下浓缩至约40L至60L。随后使用乙酸乙酯 (55kg) 进行蒸馏及置换操作以获得残余乙酸乙酯溶液 (约40L至60L)。用乙酸乙酯 (100kg) 萃取水层。将乙酸乙酯层与残余乙酸乙酯溶液合并, 用乙酸乙酯 (210kg) 进一步稀释并搅拌0.5h。用20% 盐水 (110kg $\times$ 3) 洗涤溶液并在 $45\pm 5^\circ C$ 下于真空下浓缩至约40L至60L的体积。接着使用EtOH (44kg $\times$ 2) 进行两次蒸馏及置换操作以获得残余EtOH溶液 (约40L至60L)。在 $40\pm 5^\circ C$ 下

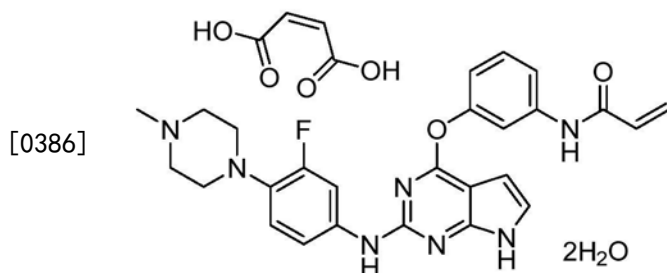
将所得溶液用EtOH (88kg) 稀释,在 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下用纯化水 (154kg) 经2h缓慢处理并接着搅拌2h。使混合物冷却至 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并再搅拌5h。离心所得沉淀物,并用1:1EtOH/H₂O (22kg) 洗涤湿滤饼,并接着再次离心以得到呈淡黄色固体状的标题化合物 (22.4kg)。

[0382] 将粗物质溶解于乙酸乙酯 (75kg) 及EtOH (22kg) 中,并将所得溶液添加至硅胶管柱 (88kg, 200目至300目)。用4:1乙酸乙酯/EtOH (396kg/88kg) 稀释标题化合物。收集馏份并在 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下于真空下浓缩至约40L至50L。接着使用EtOH (44kg) 进行蒸馏及置换操作以获得约40L至60L的残余乙醇溶液。用EtOH (107kg) 稀释溶液并加热至 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。经1h添加纯化水 (39.6kg), 并搅拌所得混合物2h。白色固体开始沉淀并将悬浮液冷却至 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并搅拌5h。离心混合物并用H₂O:EtOH (8.8kg:13.2kg) 洗涤湿滤饼。在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下于真空下干燥湿滤饼16h以得到呈白色固体状的标题化合物 (12.24kg, 99.39%纯度, 50.8%分析产率)。LC-MS: m/z 488.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.69 (t, J=2.0Hz, 1H)、7.62-7.55 (m, 2H)、7.41 (t, J=8.1Hz, 1H)、7.06 (d, J=8.7Hz, 1H)、7.01-6.99 (m, 2H)、6.80 (t, J=9.2Hz, 1H)、6.44 (dd, J=17.0, 9.9Hz, 1H)、6.39-6.32 (m, 2H)、5.77 (dd, J=9.9, 1.9Hz, 1H)、2.99 (s, 4H)、2.59 (s, 4H)、2.32 (s, 3H)。 ¹³C NMR (125MHz, CD₃OD) δ 164.74、162.50、156.58、155.17 (d, J=3.9Hz)、154.7、153.6、139.7、137.15 (d, J=11.1Hz)、132.79 (d, J=9.8Hz)、131.00、129.41、126.71、120.97、118.79 (d, J=3.9Hz)、117.52、116.51、113.77 (t, J=2.8Hz)、106.65、106.44、98.97、98.34、54.64 (*2)、50.36 (d, J=2.5Hz, *2)、44.72。

[0383] 实例6A.N- (3- (2- (3-氟-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯胺基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基) 苯基) 丙烯酰胺的替代合成。

[0384] 用4- (3-氨基苯氧基) -N- (3-甲基-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (1199g, 2.77mol)、DIEA (685g, 5.30mol) 及THF (13L) 填充反应器 (30L)。当反应器内部温度达到约 -3°C 时,经1h的时间段将丙烯酰氯 (466.5g, 5.15mol) 于THF (1L) 中的溶液逐滴添加至反应器中。在添加期间使温度保持在 -5°C 至 0°C 的间。再搅拌30min的后,缓慢添加NaOH溶液 (1M, 7.5L) 以淬灭反应 (温度保持在 -5°C 至 0°C 的间)。溶液的最终pH值为约9至10。再搅拌所得混合物3h至4h。分离上部THF层并在 $<40^{\circ}\text{C}$ 下在减压下浓缩。将残余物再溶解于乙酸乙酯 (15L) 中。用乙酸乙酯 (5L) 萃取下部水层。将残余物/乙酸乙酯溶液与乙酸乙酯层合并,且全部用水 (5L $\times$ 3) 洗涤并在减压下浓缩以得到粗产物 (约1680g)。在 35°C 至 40°C 下将粗物质再溶解于EtOH (18L) 中并在搅拌下添加水 (12L)。使所得溶液冷却至室温并搅拌整夜 (16h)。采集所得沉淀物并在真空下干燥以得到第二粗产物 (1010g)。为进一步纯化此粗产物 (1010g),进行硅胶层析 (4:1乙酸乙酯/EtOH作为移动相) 并自EtOH/水 (4:1) 两次再结晶以得到呈灰白色粉末状的标题化合物 (727g, HPLC检测99.2%, 54%产率)。mp: $122.0-123.5^{\circ}\text{C}$; [M+H]⁺: m/z 488.6; N- (3- (2- (3-氟-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯胺基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基) 苯基) 丙烯酰胺的¹H NMR及¹³C NMR光谱资料与实例6中所报告的一致。

[0385] 实例7.N- (3- (2- (3-氟-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯胺基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基) 苯基) 丙烯酰胺顺丁烯二酸盐二水合物的合成。



[0387] 向含有纯化水(180kg)及乙醇(7.54kg)的反应器添加N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(12.20kg)。将混合物加热至 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。将顺丁烯二酸(3.14kg)于纯 H_2O (53.1kg)及EtOH(2.26kg)中的溶液添加至反应器。在 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌所得混合物1h,并接着以 $20^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 的速率冷却至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并再搅拌5h。离心所得沉淀物并用 H_2O /EtOH溶液的剩余部分洗涤滤饼。在 $30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下于真空下干燥湿滤饼(16.92kg)持续48h以得到标题化合物(14.30kg,89.3%)。LC-MS: m/z 488.6[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 11.39(s,1H)、10.44(s,1H)、9.02(s,1H)、7.62(s,1H)、7.53(d,J=8.3Hz,1H)、7.50(d,J=15.4Hz,1H)、7.42(t,J=8.2Hz,1H)、7.11-7.05(m,2H)、6.97(ddd,J=8.1,2.3,0.7Hz,1H)、6.82(t,J=9.4Hz,1H)、6.38(dd,J=16.9,10.2Hz,1H)、6.26(ddd,J=18.5,10.2,1.7Hz,2H)、6.14(s,2H)、5.76(dd,J=10.2,1.5Hz,1H)、3.30(br,4H)、3.11(br,4H)、2.80(s,3H)。¹³C NMR(125MHz,DMSO- d_6) δ 168.68(*2)、164.50、162.36、156.18、155.36、154.97、154.25、153.34、140.30、137.90(d,J=11.1Hz)、136.25(*2)、131.50、131.42(d,J=9.8Hz)、130.53、128.52、122.80、120.03、117.70、116.92、114.43、113.47、106.65(d,J=26.5Hz)、98.93(d,J=23.6Hz)、53.38(*2)、48.15(*2)、42.88。

[0388] 实例7A.N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺顺丁烯二酸盐二水合物的替代合成。

[0389] 在30-L反应器中,在 36°C 下将N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1481g,约99.2%的HPLC纯度)的若干批料的组合溶解于EtOH(15L)中。在此温度下逐滴添加水(2L)。使混合物冷却至室温并搅拌整夜。收集所得晶体,用少量EtOH洗涤并在 25°C 下于真空下干燥整夜以得到成盐步骤中所使用的呈灰白色粉末状的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1255g,99.61%的HPLC纯度)的游离碱。

[0390] 在 40°C 下用5%EtOH(20L)充入反应器(50L)。在搅拌下添加N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1255g,2.57mol,99.61%的HPLC纯度)的游离碱。在 40°C 下用力搅拌所得悬浮液直至形成浆液。经15min逐滴添加顺丁烯二酸(325g,2.8mol)于5%EtOH(2L)中的溶液。一旦完成添加,即获得澄清均质溶液。使溶液冷却至室温并搅拌整夜。收集所得结晶,用5%EtOH(0.5L $\times$ 3)洗涤并在 25°C 下于真空下干燥48h以得到呈浅黄色粉末状的标题化合物(1420g,99.67%的HPLC纯度,86.4%产率)。mp:171.1-173.2 $^{\circ}\text{C}$;

[0391] [M+H]⁺: m/z 488.6;N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺顺丁烯二酸盐二水合物的¹H NMR及¹³C NMR光谱资料与实例7中所报告的一致。

[0392] 使用类似于上述流程及实例中所描述的方法由合适的起始物质来制备此等合成

实例中未展示的其他例示性化合物。

[0393] 实例8.N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺顺丁烯二酸盐的合成。

[0394] 实例8-1(乙醇/水(1:1))。在40℃下用顺丁烯二酸(262mg, 2.26mmol)于水(5mL)中的溶液处理N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1g, 2.05mmol)于乙醇(5mL)中的经搅拌悬浮液。在搅拌下使溶液冷却至室温。收集所得晶体并干燥以得到定义为多晶型物式I的标题化合物(1g, 76.3%产率)。元素分析:N:14.90%;C:56.54%;H:5.34%。此材料的XRPD、DSC及TGA迹线分别展示于图1、图2及图3中。

[0395] 实例8-2(乙醇/水(3:7))。在40℃下,用1M顺丁烯二酸水溶液(2mL)处理的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1g, 2.05mmol)于乙醇(4.5mL)及水(8.5mL)搅拌悬浮液。在搅拌下使溶液冷却至室温。收集所得晶体并干燥以得到定义为多晶型物式I的标题化合物(0.9g, 68.7%产率)。图4中展示此材料的XRPD迹线。

[0396] 实例8-3(乙醇/水(1:19))。在40℃下用5%乙醇(2L)中的顺丁烯二酸(325g, 2.8mol)溶液经15min缓慢处理溶于5%乙醇(20L)中的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1255g, 2.57mol)搅拌悬浮液。将溶液冷却至室温并搅拌整夜。收集所得晶体,用5%乙醇(0.5L×3)洗涤,并在25℃下在真空中干燥48h以得到定义为多晶型物式I的标题化合物(1420g, 86.4%产率)。元素分析:N:14.90%;C:56.54%;H:5.34%。图5、图6及图7中分别展示型式I的XRPD、DSC及TGA迹线。元素分析:N:14.95%;C:56.54%;H:5.40%。图5、图6及图7中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0397] 实例8-4(乙醇)。在40℃下用顺丁烯二酸(262mg, 2.26mmol)处理N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1g, 2.05mmol)于乙醇(9mL)中的经搅拌悬浮液。在搅拌下使溶液冷却至室温。采集所得晶体并干燥以得到定义为多晶型物型式II(可能为乙醇溶合物)的标题化合物(0.8g, 61.0%产率)。元素分析:N:15.09%;C:59.08%;H:5.48%。图8中展示此材料的XRPD迹线。

[0398] 实例8-5(甲醇)。在40℃下用顺丁烯二酸(262mg, 2.26mmol)处理N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1g, 2.05mmol)于甲醇(9mL)中的经搅拌悬浮液。在搅拌下使溶液冷却至室温。收集所得晶体并干燥以得到定义为多晶型物式II(可能为甲醇溶合物)的标题化合物(0.8g, 61.0%产率)。元素分析:N:14.90%;C:57.76%;H:5.37%。图9、图10及图11中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0399] 实例8-6(四氢呋喃)。在40℃下用顺丁烯二酸(262mg, 2.26mmol)处理于THF(8mL)中的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1g, 2.05mmol)搅拌悬浮液。将溶液冷却至室温并搅拌整夜。采集所得晶体并干燥以得到定义为多晶型式III的标题化合物(0.7g, 53.4%产率)。元素分析:N:14.64%;C:59.02%;H:5.29%。图12、图13及图14中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0400] 实例8-7(丙酮)。在40℃下用于丙酮(5mL)中的顺丁烯二酸(262mg, 2.26mmol)溶液

处理于丙酮(25mL)中的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1g,2.05mmol)搅拌悬浮液。将溶液冷却至室温并搅拌整夜。接着将混合物曝露于空气,伴以搅拌6h。收集所得晶体并干燥以得到定义为非晶型式的标题化合物(0.7g,53.4%产率)。元素分析:N:14.97%;C:58.37%;H:5.09%。图15、图16及图17中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0401] 实例8-8(乙腈)。在40℃下用于乙腈(5mL)中的顺丁烯二酸(262mg,2.26mmol)溶液处理于乙腈(25mL)中的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1g,2.05mmol)搅拌悬浮液。将溶液冷却至室温并搅拌整夜。收集所得晶体并干燥以得到定义为非晶型式的标题化合物(1g,76.3%产率)。元素分析:N:15.71%;C:59.03%;H:5.06%。图18、图19及图20中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0402] 实例8-9(乙酸乙酯)。在40℃下伴随搅拌将N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺顺丁烯二酸盐(0.5g)的样品溶解于乙酸乙酯(100mL)中。将溶液冷却至室温并静置整夜而不搅拌。采集所得晶体并干燥以得到经定义为多晶型式I的标题化合物(约50mg,10%产率)。图21中展示此材料的XRPD迹线。

[0403] 实例9.N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺氢氯酸盐的合成。

[0404] 实例9-1(水)。向于水(25mL)中的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(5g,10.3mmol)悬浮液中添加HCl水溶液(1M,25mL,25mmol)。在约40℃至50℃下搅拌混合物直至其起始物质溶解。在搅拌下使溶液冷却至室温。收集所得晶体并干燥以得到经定义为多晶型式IV的标题化合物(6g,95.2%产率)。元素分析:N:17.49%;C:57.51%;H:5.32%。图22、图23及图24中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0405] 实例9-2(乙醇/水(3:1))。向实例9-1中所获得的盐(1.0g)添加乙醇(15mL)及水(5mL)。在回流温度下搅拌所得悬浮液直至其变得澄清且均质。接着使溶液在搅拌下冷却至室温。收集所得晶体并干燥以得到经定义为多晶型物式IV的呈固体形式的标题化合物(1g,100%产率)。元素分析:N:17.76%;C:57.75%;H:5.37%。图25、图26及图27中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0406] 实例9-3(乙醇/水(1:1))。向如多晶型式IV的上述HCl盐(1.0g)添加50%乙醇水溶液(10mL)。在回流温度下搅拌所得悬浮液直至其变得澄清且均质。接着在搅拌下使溶液冷却至室温。收集所得晶体并干燥以得到经定义为多晶型式IV的呈固体形式的标题化合物(0.61g,61%产率)。元素分析:N:17.69%;C:57.87%;H:5.40%。图28、图29及图30中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0407] 实例9-4(乙醇/水(5:7))。向HCl盐(1.0g)添加乙醇(7.5mL)及水(10.5mL)。在回流温度下搅拌所得悬浮液直至其变得澄清且均质。接着在搅拌下使溶液冷却至室温。收集所得晶体并干燥以得到经定义为多晶型式IV的呈固体形式的标题化合物(0.6g,60%产率)。元素分析:N:17.79%;C:57.92%;H:5.40%。图31、图32及图33中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线

[0408] 实例9-5(乙醇/水(3:2))。向HCl盐(1.0g)添加乙醇(6mL)及水(4mL)。在回流温度下搅拌所得悬浮液直至其变得澄清且均质。接着在搅拌下使溶液冷却至室温。收集所得晶体并干燥以得到经定义为多晶型式IV的呈固体形式的标题化合物(0.64g,64%产率)。元素分析:N:17.66%;C:57.77%;H:5.42%。图34、图35及图36中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0409] 实例9-6(乙醇/水(7:3))。向HCl盐(1.0g)添加70%乙醇水溶液(20mL)。在回流温度下搅拌所得悬浮液直至其变得澄清且均质。接着在搅拌下使溶液冷却至室温。收集所得晶体并干燥以得到经定义为多晶型式IV的呈固体形式的标题化合物(0.7g,70%产率)。元素分析:N:17.78%;C:57.76%;H:5.40%。图37、图38及图39中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0410] 实例10.N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺反丁烯二酸盐的合成。

[0411] 在40℃下用于5%乙醇水溶液(15mL)中的反丁烯二酸(1.5g,12.9mmol)溶液处理于5%乙醇水溶液(60mL)中的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(5g,10.3mmol)搅拌悬浮液。收集所形成结晶并干燥以得到经定义为多晶型式V的标题化合物(5.4g,87.2%产率)。元素分析:N:15.31%;C:57.59%;H:5.38%。图40、图41及图42中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0412] 实例11.N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺苹果酸盐的合成。

[0413] 在40℃下用于10%乙醇水溶液(5mL)中的DL-苹果酸(660mg,4.93mmol)溶液处理于10%乙醇水溶液(20mL)中的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(2g,4.1mmol)搅拌悬浮液。在搅拌下使溶液冷却至室温。收集所形成结晶并干燥以得到经定义为多晶型式VI的标题化合物(1.4g,55%产率)。元素分析:N:15.17%;C:57.28%;H:5.09%。图43、图44及图45中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0414] 实例12.N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺硫酸盐的合成。

[0415] 在室温下用1M H_2SO_4 (5mL)处理于水(10mL)中的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(2g,4.1mmol)搅拌悬浮液。收集所形成结晶并干燥以得到经定义为非晶型式的标题化合物(1.7g,70.8%产率)。元素分析:N:15.76%;C:51.15%;H:5.41%。图46、图47及图48中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0416] 实例13.N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺甲磺酸盐的合成。

[0417] 在50℃下用于乙醇(10mL)中的甲磺酸(563mg,5.86mmol)处理N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(1.3g,2.67mmol)搅拌悬浮液。将溶液冷却至-10℃,而无晶体形成。浓缩混合物,并将残余物溶解于乙醇(5mL)、乙酸乙酯(10mL)及水(0.5mL)的混合物中,并在回流温度下搅拌。将溶液冷却至35℃且出现晶体。收集所得结晶并干燥以得到经定义为非晶型式的呈固体形式的标题化

合物 (1.2g, 66.3% 产率)。图49中展示此材料的XRPD迹线。

[0418] 实例14.N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺甲苯磺酸盐的合成。

[0419] 在60℃下用对甲苯磺酸 (1.7g, 9.88mmol) 处理于水 (1mL) 中的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺 (2.0g, 4.10mmol) 搅拌悬浮液。接着添加乙酸乙酯 (20mL), 并在回流温度下搅拌所得溶液。将溶液冷却至0℃且出现晶体。收集所得晶体并干燥以得到经定义为非晶型式的呈固体形式的标题化合物 (2.2g, 81.5% 产率)。图50中展示此材料的XRPD迹线。

[0420] 实例15.N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺氢溴酸盐的合成。

[0421] 实例15-1 (水)。在室温下用1M HBr (10mL) 处理于水 (10mL) 中的N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基派嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺 (2.0g, 4.10mmol) 搅拌悬浮液。收集所得结晶并干燥以得到经定义为非晶型式的呈固体形式的标题化合物 (1.8g, 67.7% 产率)。元素分析:N:14.92%; C:48.26%; H:5.02%。图51、图52及图53中分别展示此材料的XRPD、DSC及TGA迹线。

[0422] 实例15-2 (乙醇/水 (1:3))。在50℃下随著搅拌将上述非晶型HBr盐型式 (1g, 2.05mmol) 溶解于乙醇 (2mL) 中。接着添加水 (6mL)。在整夜搅拌下使溶液冷却至室温。收集所得晶体并干燥以得到经定义为多晶型式VII的呈固体形式的标题化合物 (0.7g, 70% 产率)。图54中展示此材料的XRPD迹线。

[0423] 调配物实例A: 由干式掺合法制造胶囊 (Rx1)

[0424] 由如下所描述的干式掺合法来制备含有化合物1 (顺丁烯二酸盐) 的胶囊。胶囊的最终组合物展示于表A1中。该方法的流程图展示于图表A中, 且下文对该方法进行详细地描述。

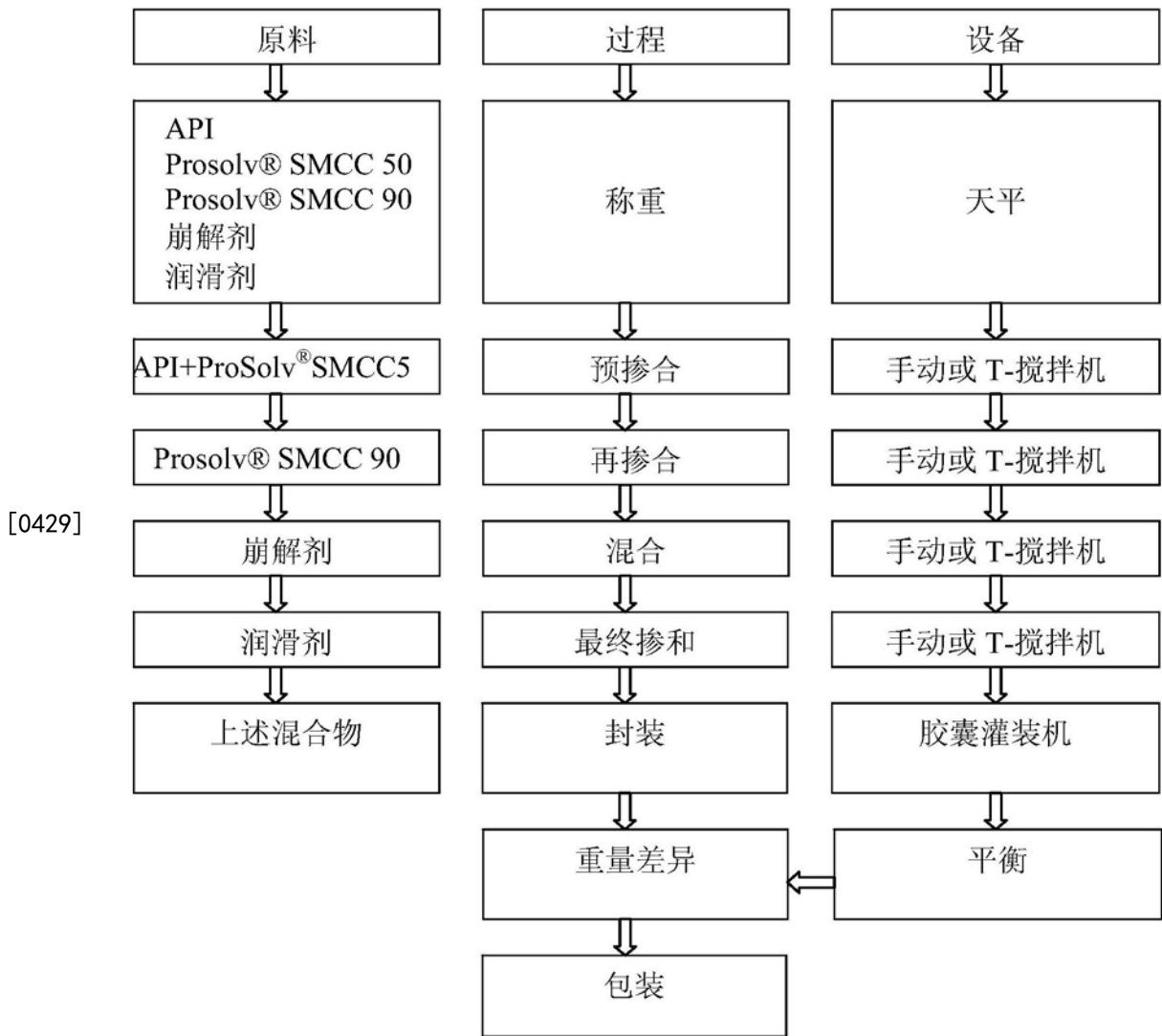
[0425] 表A1: 干式掺合胶囊的组合物 (Rx1)

[0426]	Rx1	
	成份	量

[0427]

	(每粒胶囊)	(400 粒胶囊)
预掺合(干式掺合)		
API/API 顺丁烯二酸盐	25.00 mg/32.80 mg	13.12 g
Prosolv [®] SMCC 50	22.10 mg	8.84 g
再掺合		
Prosolv [®] SMCC 90	71.85 mg	28.74 g
胶囊制备		
Vivasol [®] 交联羧甲纤维素钠	2.60 mg	1.04 g
硬脂基反丁烯二酸钠	0.65 mg	0.26 g
胶囊重量	130 mg	——
批料重量	——	52.0 g

[0428] 图表A:由干式掺合处理来制造含有化合物1(顺丁烯二酸盐)的胶囊的流程图。



[0430] 组合物Rx1的制备。将N- (3- (2- (3-氟-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯胺基) -7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基氧基) 苯基) 丙烯酰胺的结晶型式I、顺丁烯二酸盐 (13.12g;D (v,0.9) ≤ 19μm) 及吸附剂Prosolv® SMCC 50 (8.84g) 在预掺合过程中混合,并由再掺合过程将所得混合物与Prosolv® SMCC 90 (28.74g) 混合以得到组合物A1。将组合物A1、Vivasol® 交联羧甲基纤维素钠 (1.04g) 及硬脂基反丁烯二酸钠 (0.26g) 混合并对其进行最终掺合以形成最终粉末,接着将最终粉末填充至空的明胶胶囊中以制备组合物Rx1。最终粉末的特征资料展示于表A2中,且针对组合物Rx1的溶解度及稳定性研究的结果报告于表A3中。

[0431] 表A2

[0432]	最终粉末	特征
	容积密度	0.30g/mL
	拍实密度	0.50g/mL
	卡尔指数	34
	静止角度	34.6°

[0433] 表A3

[0434]	Rx1	特征
--------	-----	----

溶解性(介质;方法)	99%(介质,0.1N HCl;转篮法,100rpm)
加热(60°C-10日)	二聚物形成0.01%
湿度(75%RH-10日)	二聚物形成0.01%
光照(4500λ±500λ-10日)	二聚物形成0.01%

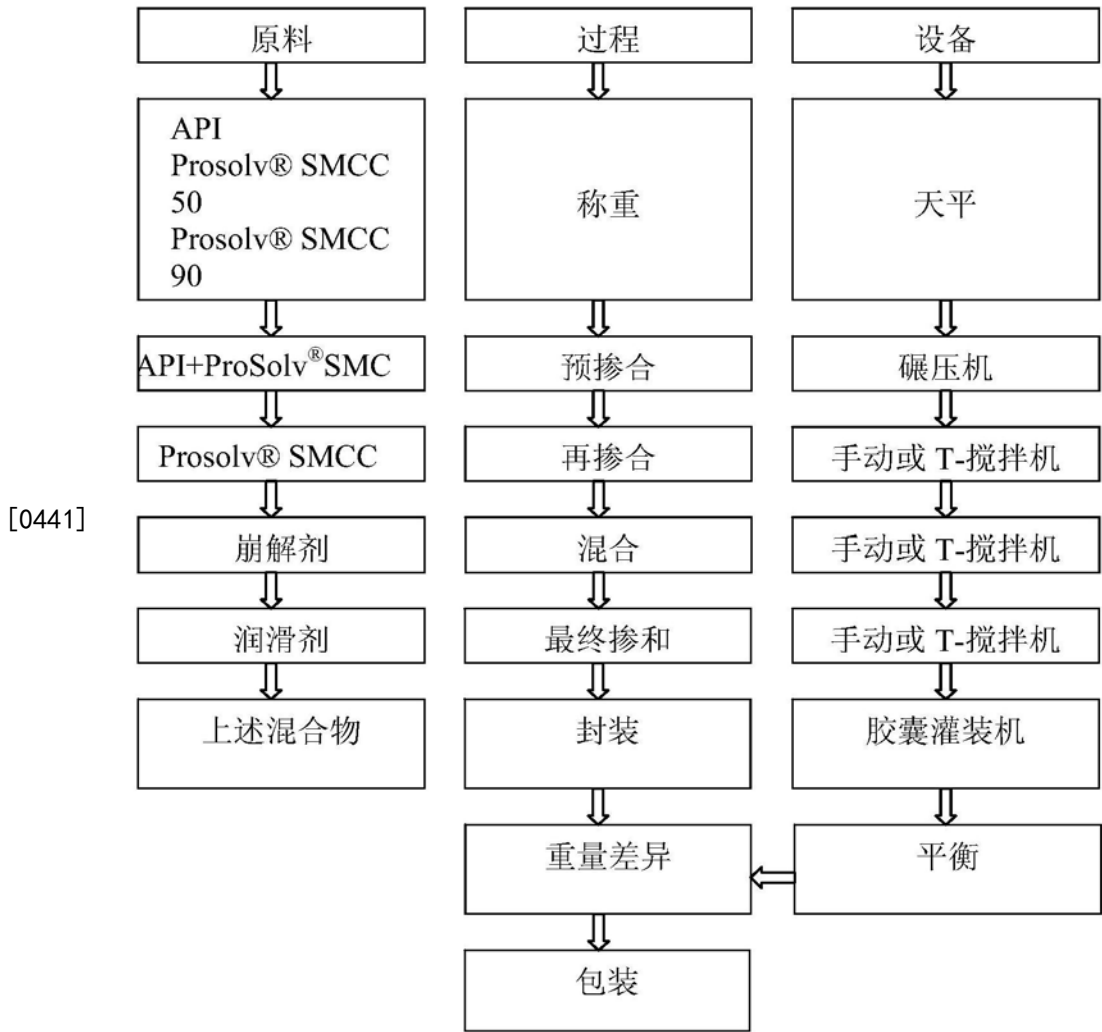
[0435] 调配物实例B.由碾压法制造胶囊(Rx2)

[0436] 由碾压法来制备含有化合物1(顺丁烯二酸盐)的胶囊。胶囊的最终组合物展示于表B1中。该方法的流程图展示于图表B中,且下文对该方法予以详细地描述。

[0437] 表B1:碾压胶囊的组合物(Rx2)

成份	Rx2	
	量 (每粒胶囊)	量 (1000粒胶囊)
预掺合(碾压法)		
API/API 顺丁烯二酸盐	25.00 mg/32.80 mg	32.80 g
Prosolv [®] SMCC 50	21.90 mg	21.90 g
再掺合		
Prosolv [®] SMCC90	89.30 mg	89.30 g
胶囊制备		
Vivasol [®] 交联羧甲纤维素钠	3.00 mg	3.00 g
硬脂基反丁烯二酸钠	3.00 mg	3.00 g
胶囊重量	150 mg	——
批料重量	——	150.00 g

[0440] 图表B:由碾压法来制造含有化合物1(顺丁烯二酸盐)的胶囊的流程图。



[0442] 组合物Rx2的制备。将N- (3- (2- (3-氟-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯胺基) -7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基氧基) 苯基) 丙烯酰胺的结晶型式I、顺丁烯二酸盐 (32.80g;D (v,0.9) ≤ 37μm) 及吸附剂Prosolv®SMCC 50 (21.90g) 在预掺合/碾压过程中混合,并由再掺合过程将所得混合物与Prosolv® SMCC 90 (89.30g) 混合以得到组合物B1。将组合物B1、Vivasol® 交联羧甲基纤维素钠 (3.00g) 及硬脂基反丁烯二酸钠 (3.00g) 混合并对其最终掺合以形成最终粉末,接着将最终粉末填充至空明胶胶囊中以制备组合物Rx2。最终粉末的特征展示于表B2中,且针对组合物Rx2的溶解度及稳定性研究的结果报告于表B3中。

[0443] 表B2

[0444]

最终粉末	特征
容积密度	0.41g/mL
拍实密度	0.58g/mL
卡尔指数	29.3
静止角度	43.6°

[0445] 表B3

[0446]

Rx2	特征
溶解性 (介质;方法)	96% (介质,0.1N HCl;转篮法,100rpm)

加热 (60°C -10日)	二聚物形成0.21%
湿度 (75%RH-10日)	二聚物形成0.05%
光照 (4500λ±500λ-10日)	二聚物形成0.06%

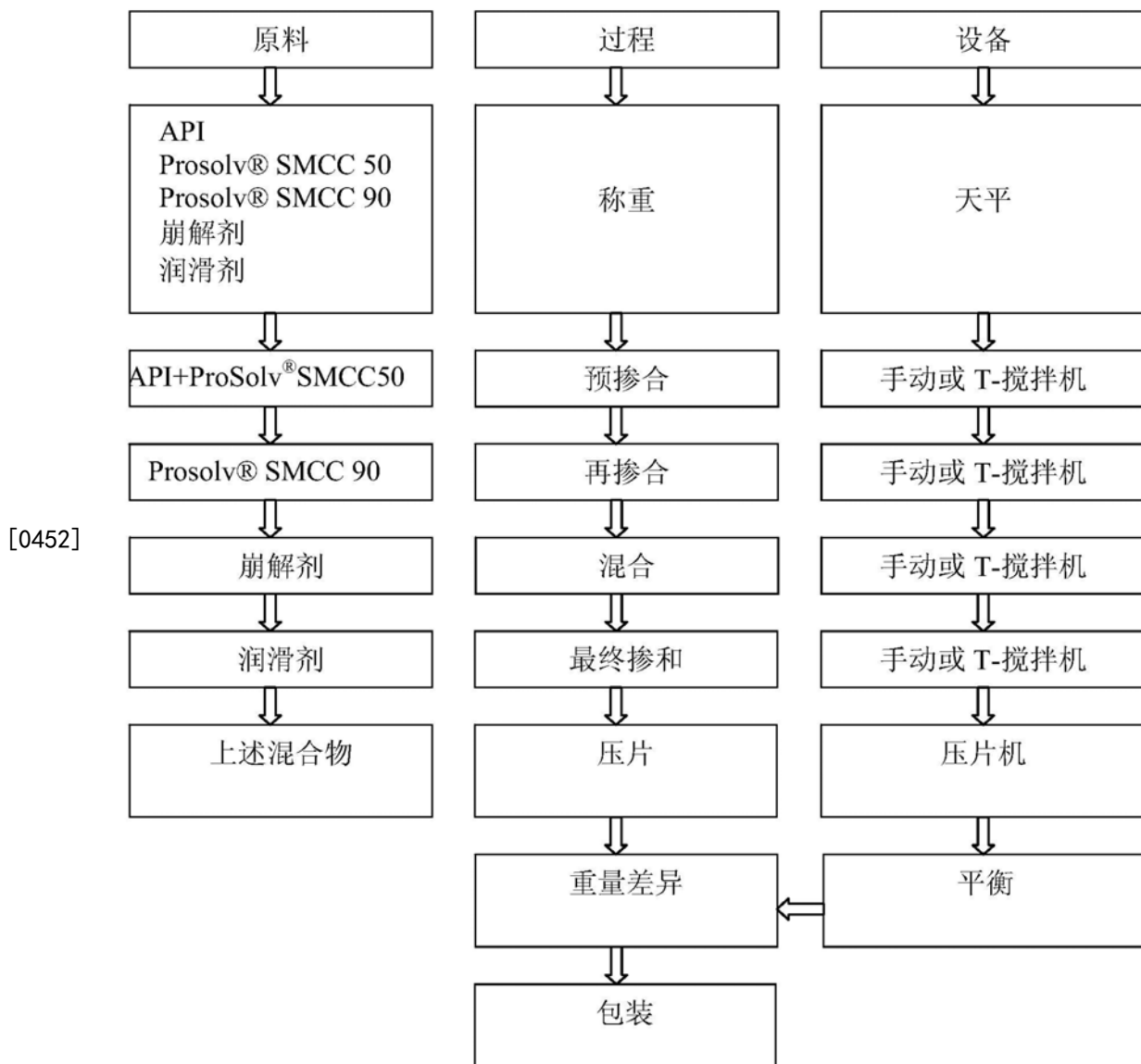
[0447] 调配物实例C.由直接压缩制造片剂 (Rx3)。

[0448] 由直接压缩来制备含有化合物1 (顺丁烯二酸盐) 的片剂, 片剂的最终组合物展示于表C1中。该方法的流程图展示于图表C中, 且下文对该方法予以详细地描述。

[0449] 表C1:直接压缩片剂的组合物 (Rx3)

成分	Rx3	
	量 (每粒胶囊)	量 (1000 粒胶囊)
预掺合		
API/API 顺丁烯二酸盐	25.00 mg/32.80 mg	32.80 g
Prosolv [®] SMCC 50	21.90 mg	21.90 g
再掺合		
Prosolv [®] SMCC 90	89.30 mg	89.30 g
胶囊制备		
Vivasol [®] 交联羧甲纤维素钠	3.00 mg	3.00 g
硬脂基反丁烯二酸钠	3.00 mg	3.00 g
胶囊重量	150 mg	——
批料重量	——	150 g

[0451] 图表C:由直接压缩法来制造含有化合物1 (顺丁烯二酸盐) 的流程图。



[0453] 组合物Rx3的制备。将N- (3- (2- (3-氟-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯胺基) -7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基氧基) 苯基) 丙烯酰胺的结晶型式I、顺丁烯二酸盐 (21.90g; $D(v, 0.9) \leq 150\mu\text{m}$) 及吸附剂Prosolv® SMCC 50 (21.90g) 在预掺合法中混合, 并由再掺合法将所得混合物与Prosolv® SMCC 90 (89.30g) 混合以获得组合物C1。将组合物C1、Vivasol® 交联羧甲基纤维素钠 (3.00g) 及硬脂基反丁烯二酸钠 (3.00g) 混合并对其最终掺合以形成最终粉末, 接着将最终粉末直接压制成组合物Rx3的片剂。最终粉末的特征展示于表C2中, 且针对组合物Rx3的溶解度及稳定性研究的结果报告于表C3中。

[0454] 表C2

[0455]

最终粉末	特征
容积密度	0.30g/mL
拍实密度	0.50g/mL
卡尔指数	34
静止角度	35.6°

[0456] 表C3

[0457]	Rx3	特征
	溶解性 (介质; 方法)	100% (介质, 0.1N HCl; 转篮法, 100rpm)
	加热 (60°C - 10日)	二聚物形成0.10%
	湿度 (75%RH-10日)	二聚物形成0.01%
	光照 (4500λ±500λ-10日)	二聚物形成0.01%

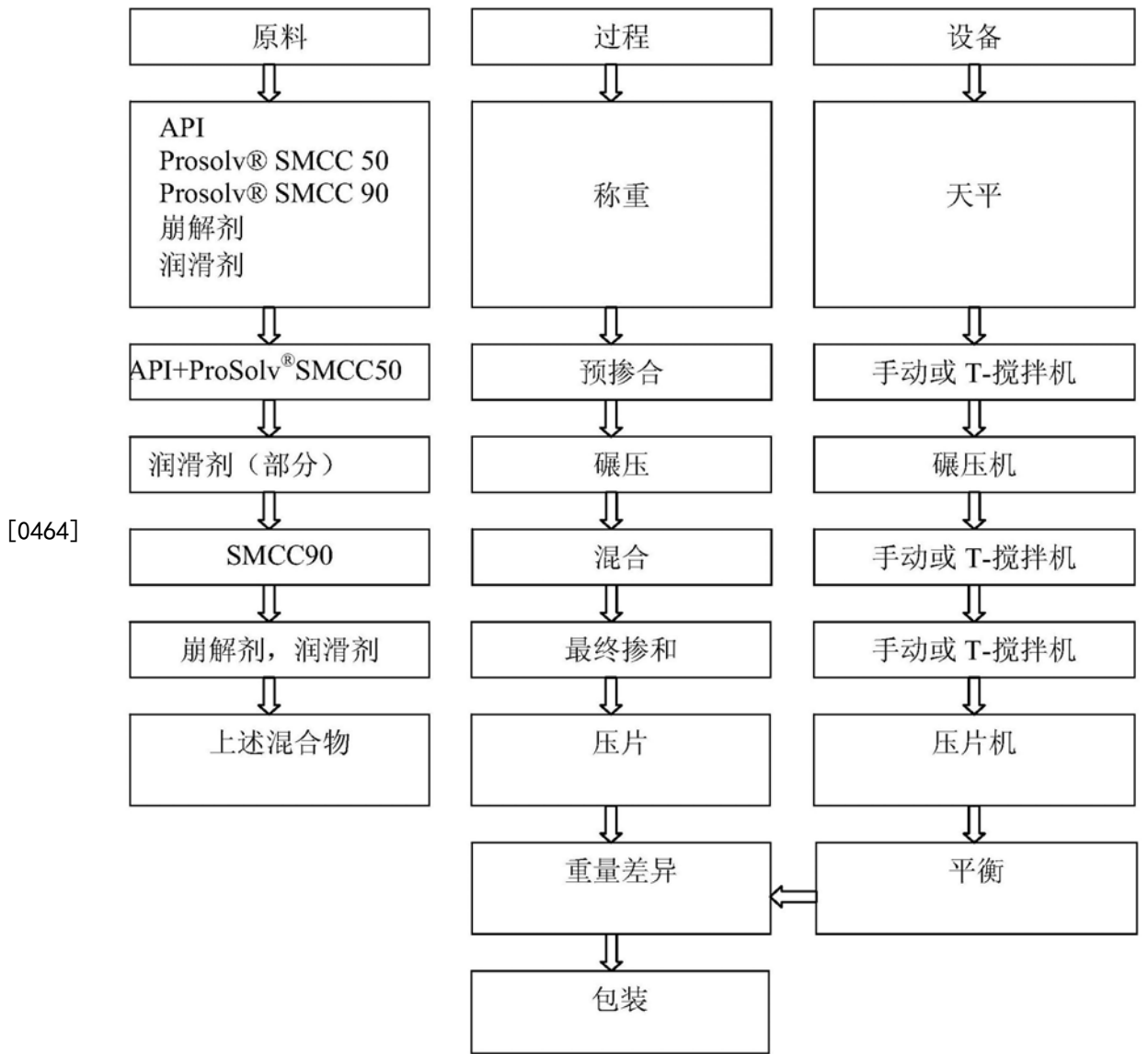
[0458] 调配物实例D. 由碾压法制造片剂 (Rx4)

[0459] 由碾压法来制备含有化合物1 (顺丁烯二酸盐) 的片剂。片剂的最终组合物展示于表D1中。该方法的流程图展示于图表D中, 且下文对该方法予以详细地描述。

[0460] 表D1: 碾压片剂的组合物 (Rx4)

	Rx4	
	量 (每粒胶囊)	量 (444 粒胶囊)
	成份	
	预掺合(碾压法)	
[0461]	API/API 顺丁烯二酸盐	25.00 mg/32.80 mg 14.58 g
	Prosolv [®] SMCC 50	21.90 mg 9.74 g
	硬脂基反丁烯二酸钠	1.50 mg 0.67g
	再掺合	
	Prosolv [®] SMCC 90	89.30 mg 40.2 g
	胶囊制备	
[0462]	Vivasol [®] 交联羧甲纤维素钠	3.00 mg 1.4 g
	硬脂基反丁烯二酸钠	1.50 mg 0.7 g
	胶囊重量	150 mg —
	批料重量	— 66.70 g

[0463] 图表D: 由碾压法来制造含有化合物1 (顺丁烯二酸盐) 的片剂的流程图。



[0465] 组合物Rx4的制备。将N- (3- (2- (3-氟-4- (4-甲基派嗪-1-基) 苯胺基) -7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基氧基) 苯基) 丙烯酰胺的结晶型式I、顺丁烯二酸盐 (14.58g;D (v,0.9) ≤ 85μm) 及吸附剂Prosolv® SMCC 50 (9.74g) 在预掺合/碾压过程中混合,并由再掺合过程将所得混合物与Prosolv® SMCC 90 (40.2g) 混合以获得组合物D1。将组合物D1、Vivasol® 交联羧甲纤维素钠 (1.4g) 及硬脂基反丁烯二酸钠 (0.7g) 混合并对其进行最终掺合处理以形成用于制造片剂 (组合物Rx4) 的最终粉末。最终粉末的特征展示于表D2中,且针对组合物Rx4的溶解度及稳定性研究的结果报告于表D3中。

[0466] 表D2

[0467]	最终粉末	特征
	容积密度	0.38g/mL
	拍实密度	0.56g/mL
	卡尔指数	32.1
	静止角度	42.2°

[0468] 表D3

[0469]	Rx4	特征
	溶解性 (介质; 方法)	97% (介质, 0.1N HCl; 转篮法, 100rpm)
	加热 (60°C - 10日)	二聚物形成0.20%
	湿度 (75%RH - 10日)	二聚物形成0.05%
	光照 (4500λ±500λ - 10日)	二聚物形成0.06%

[0470] 可使用25mg、50mg、100mg、150mg或200mg的式I化合物或化合物1的游离碱当量来制备医药组合物Rx1至Rx4,并相应地调节剩余成份的量以使其与Rx1至Rx4中的比例相同。在其他实施例中,成份相同但视需要调节比例以维持低二聚体形成。

[0471] 调配物实例E:稳定性测试

[0472] 在60% (±5%) 相对湿度下,在25±2°C下,在18个月的长期稳定性测试中研究组合物Rx1至组合物Rx4。稳定性测试展示使用本文所描述的方法制造的固体口服调配物呈现出有限的二聚体形成 (表E) 表E

[0473]	组合物	18个月后检测到的二聚体
	Rx1	0.02%
	Rx2	0.25%
	Rx3	0.09%
	Rx4	0.24%

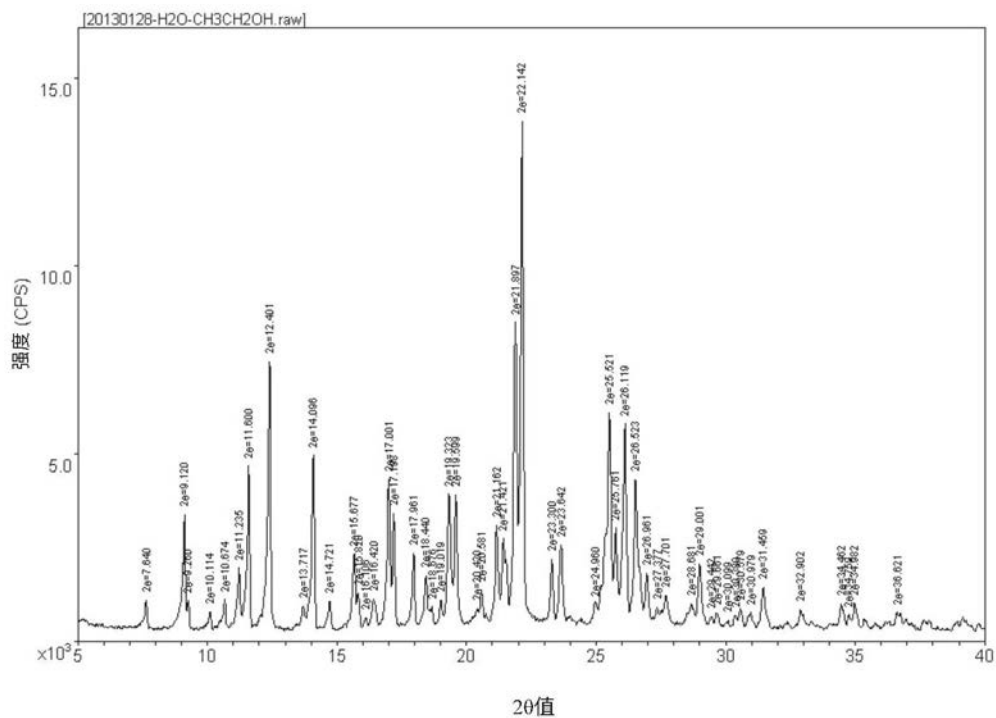


图1

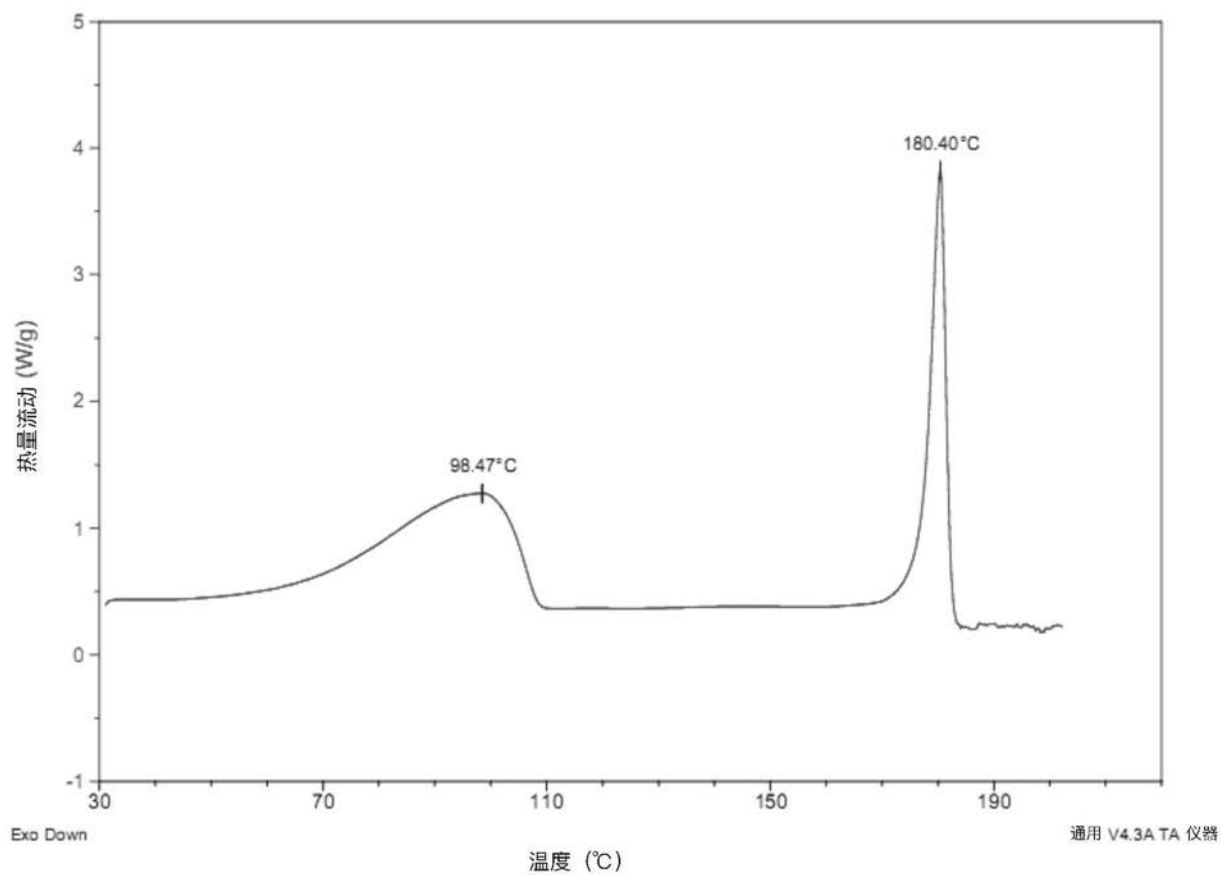


图2

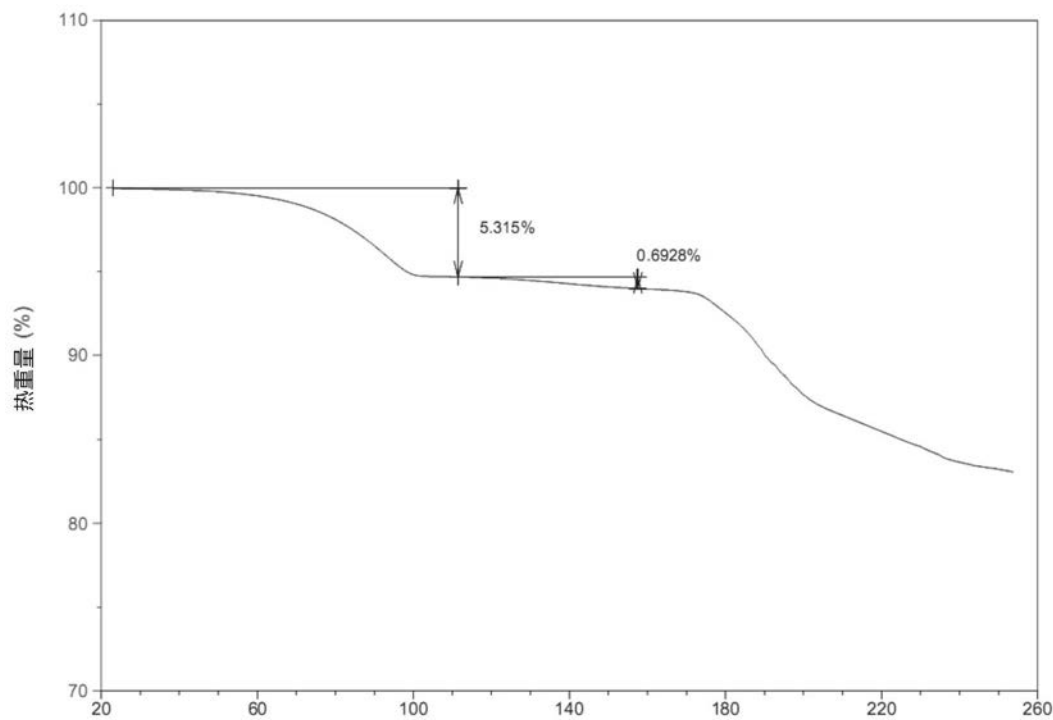


图3

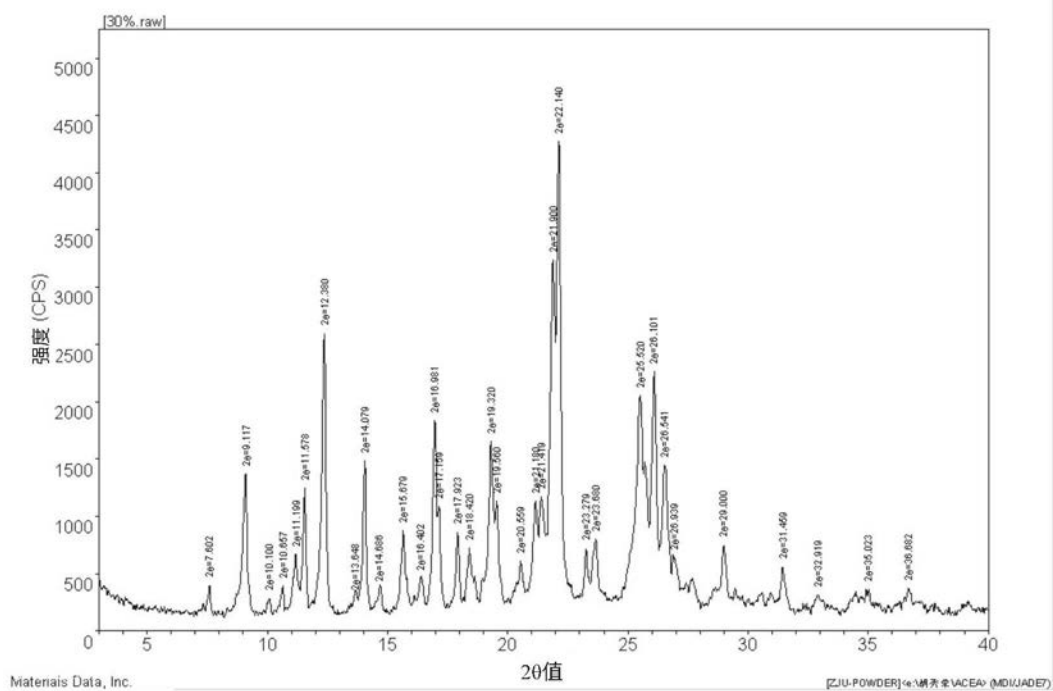


图4

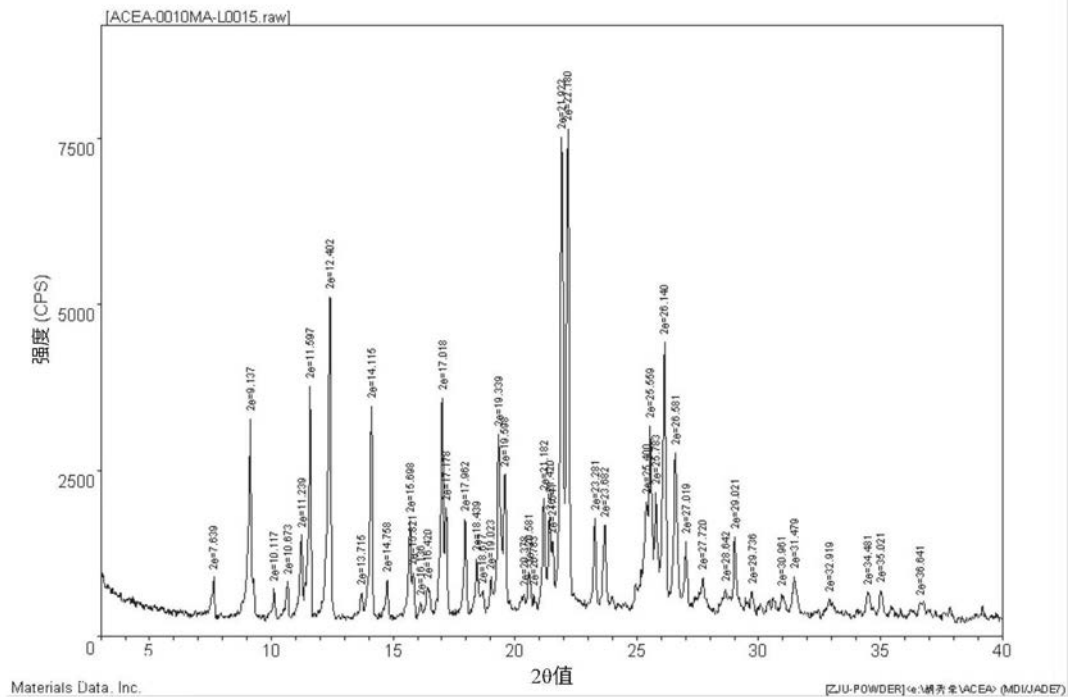


图5

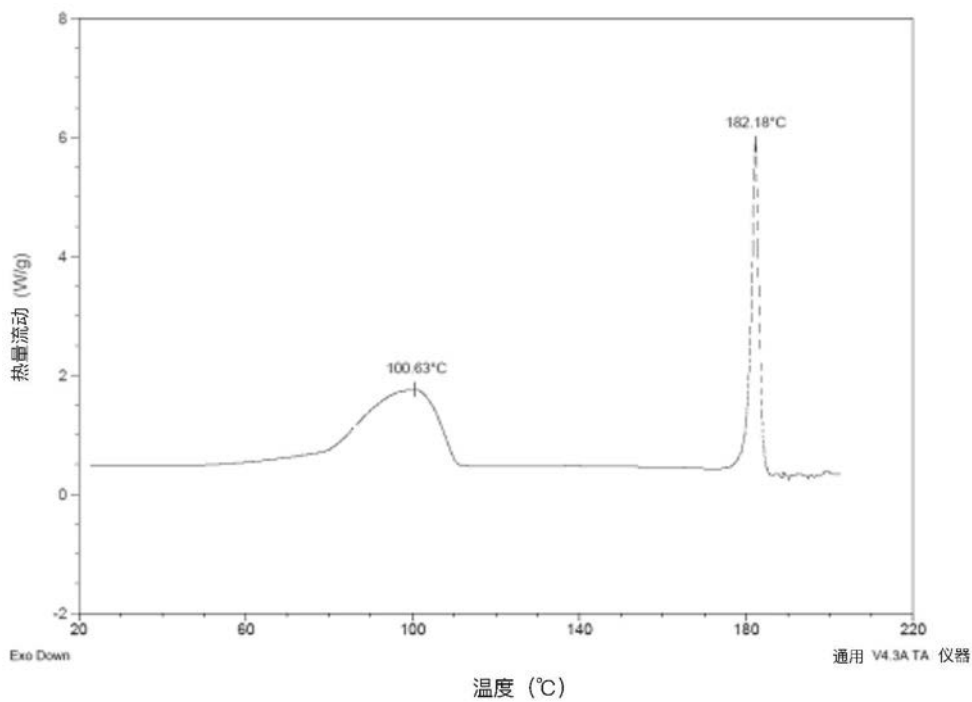


图6

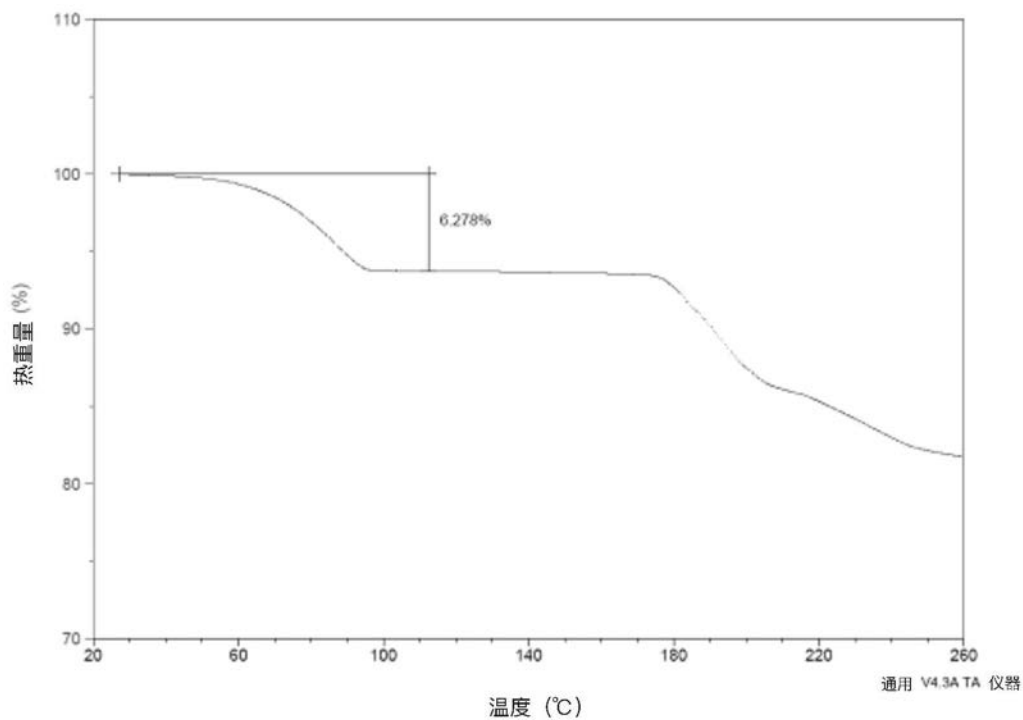


图7

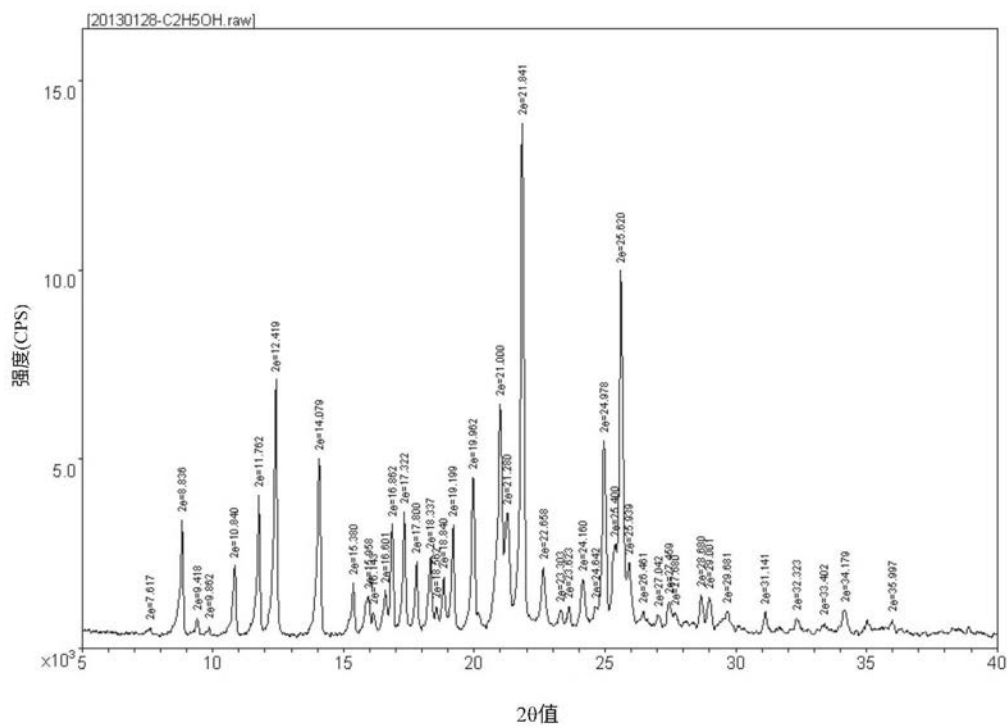


图8

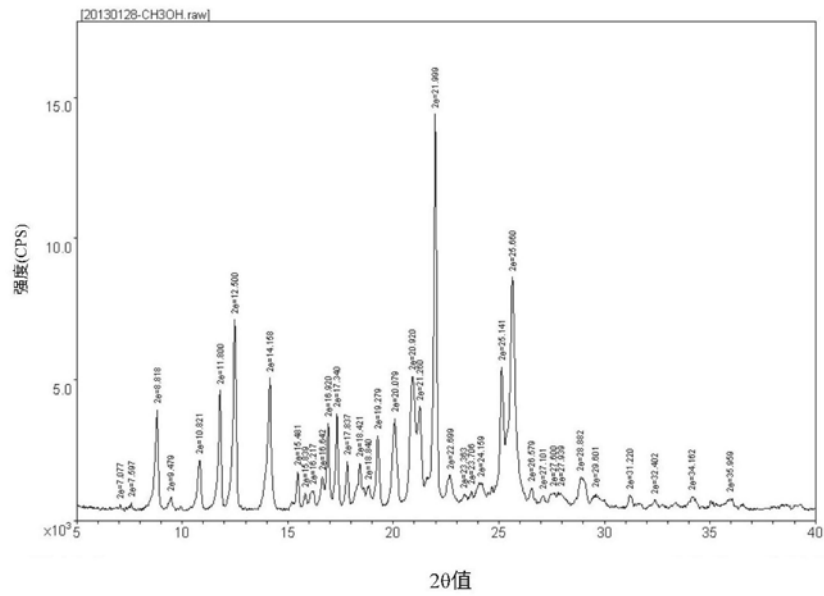


图9

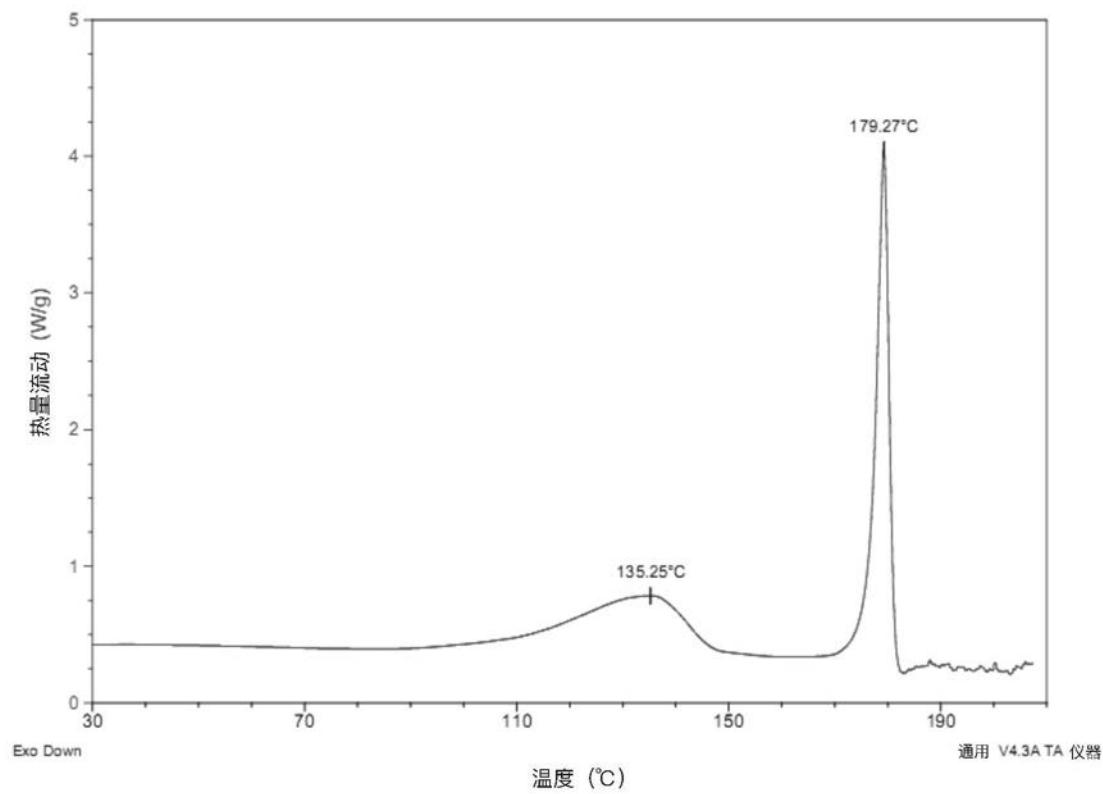


图10

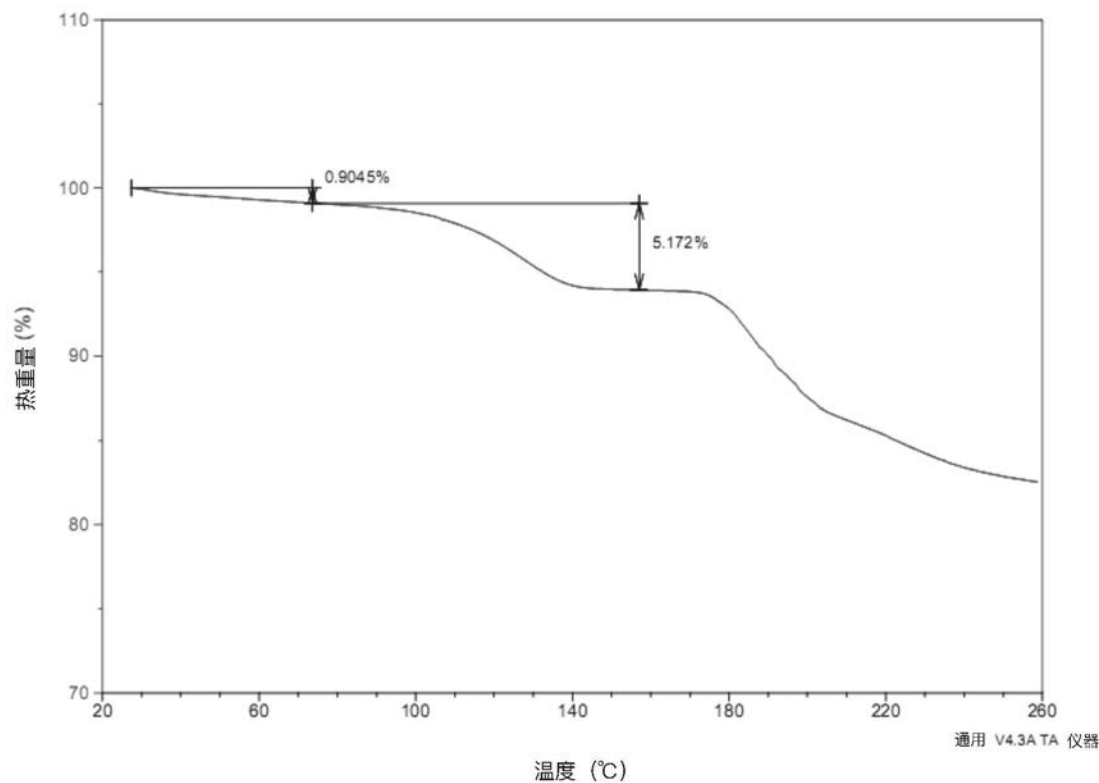


图11

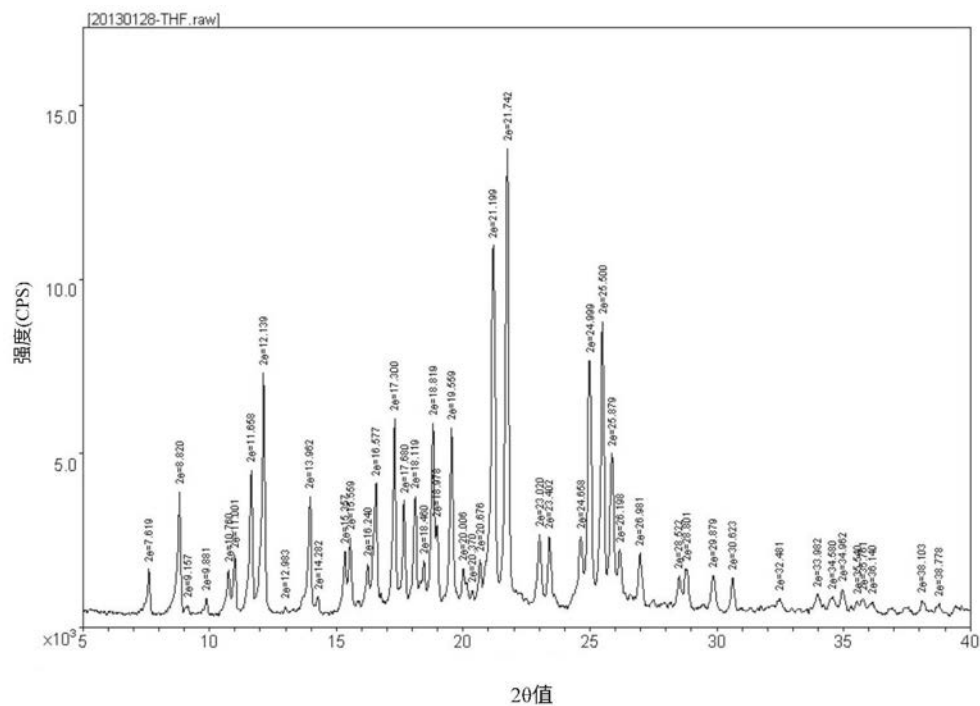


图12

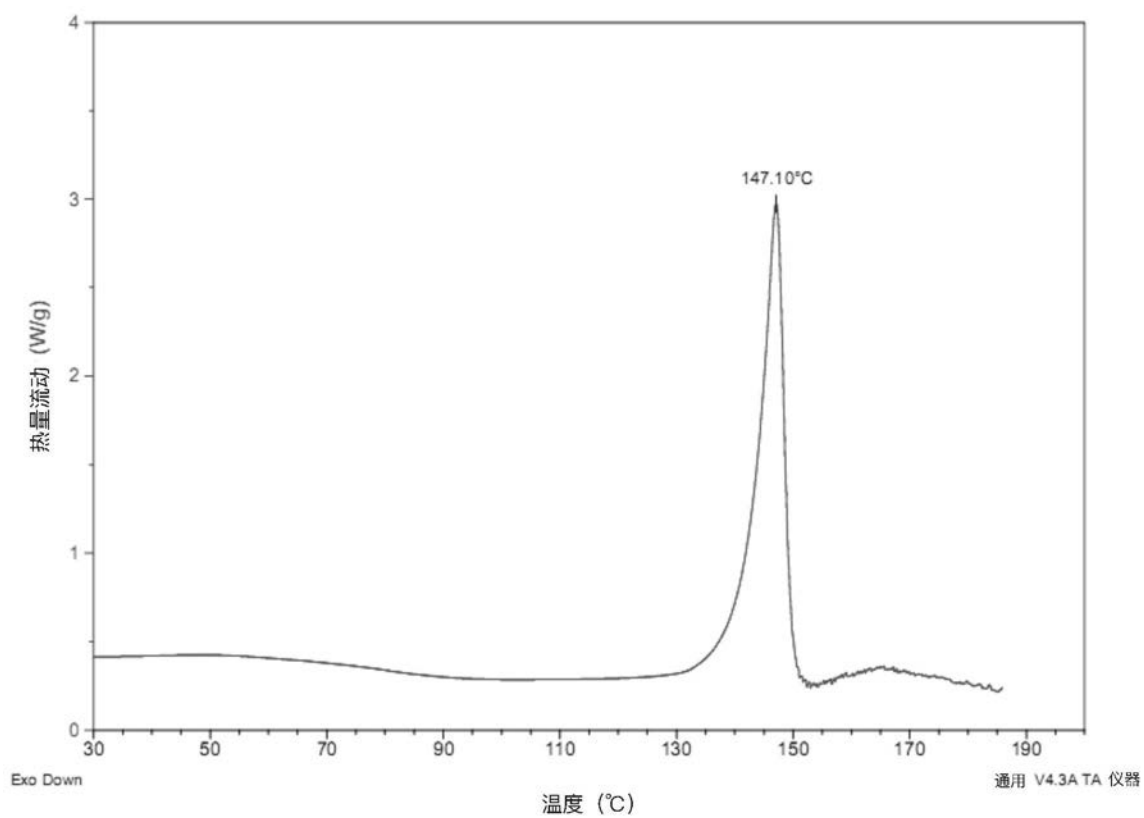


图13

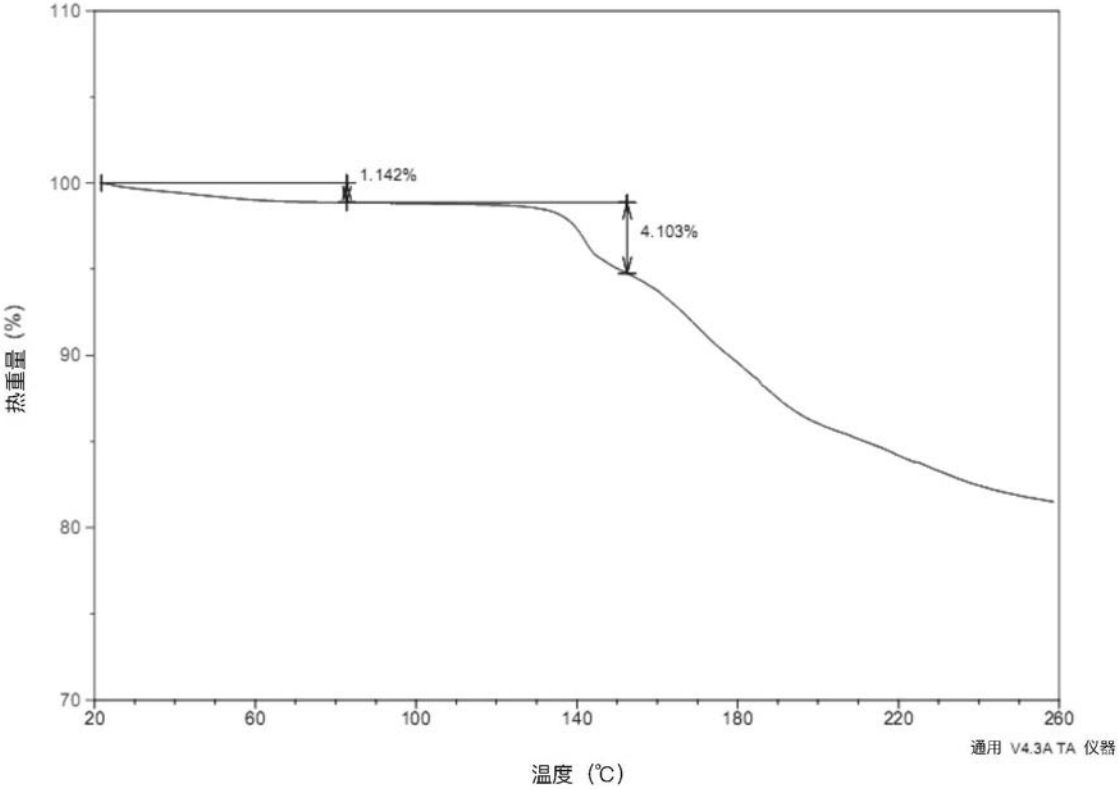


图14

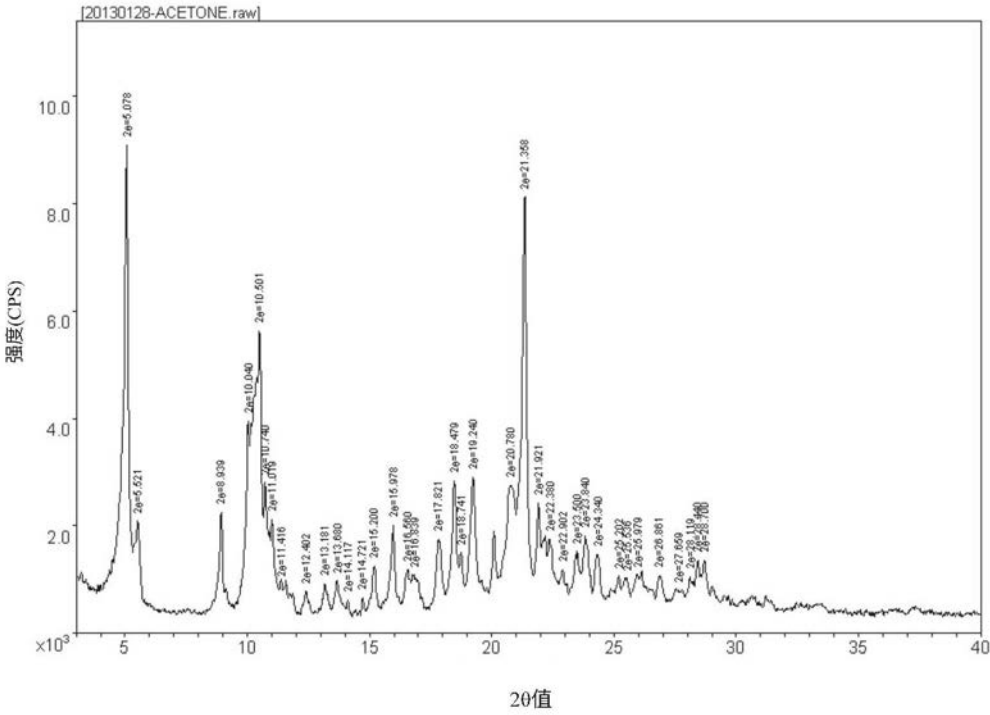


图15

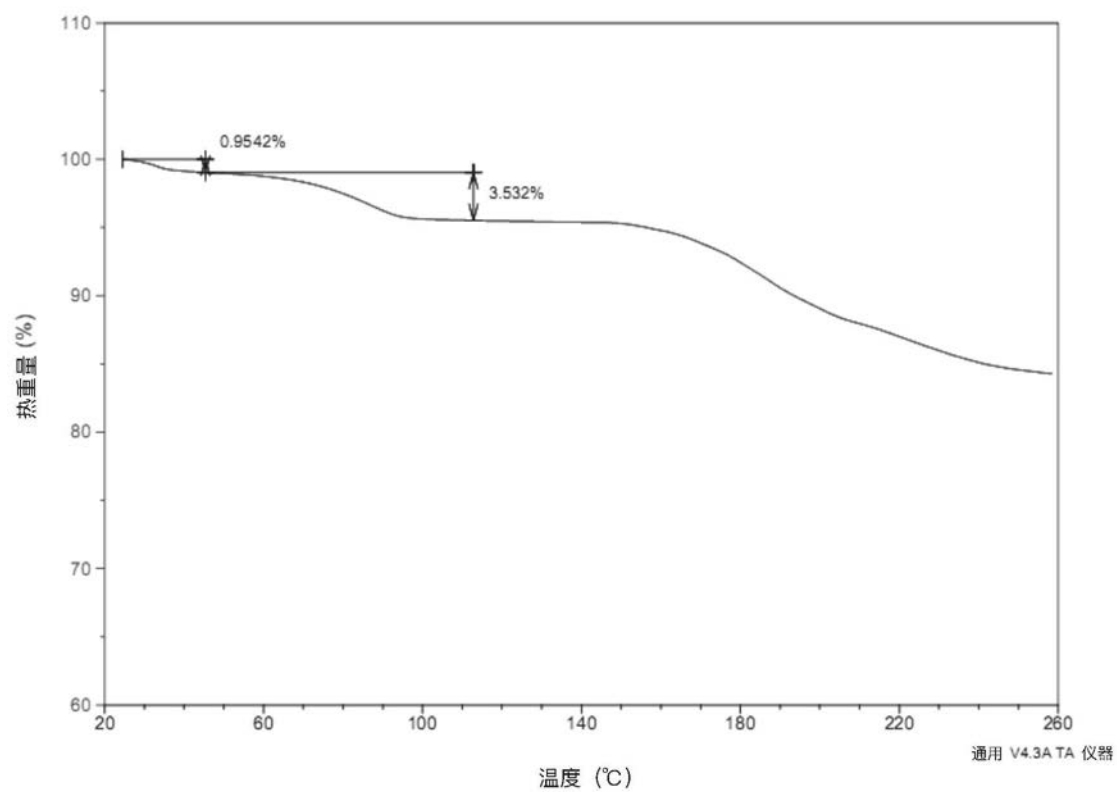


图16

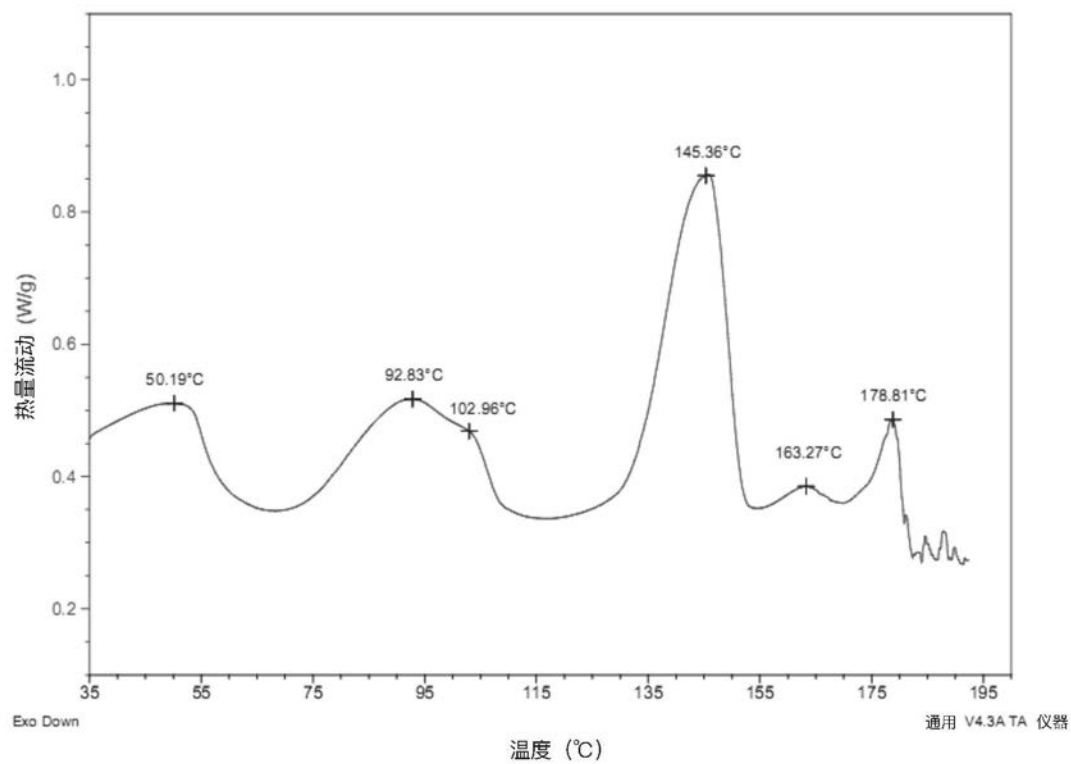


图17

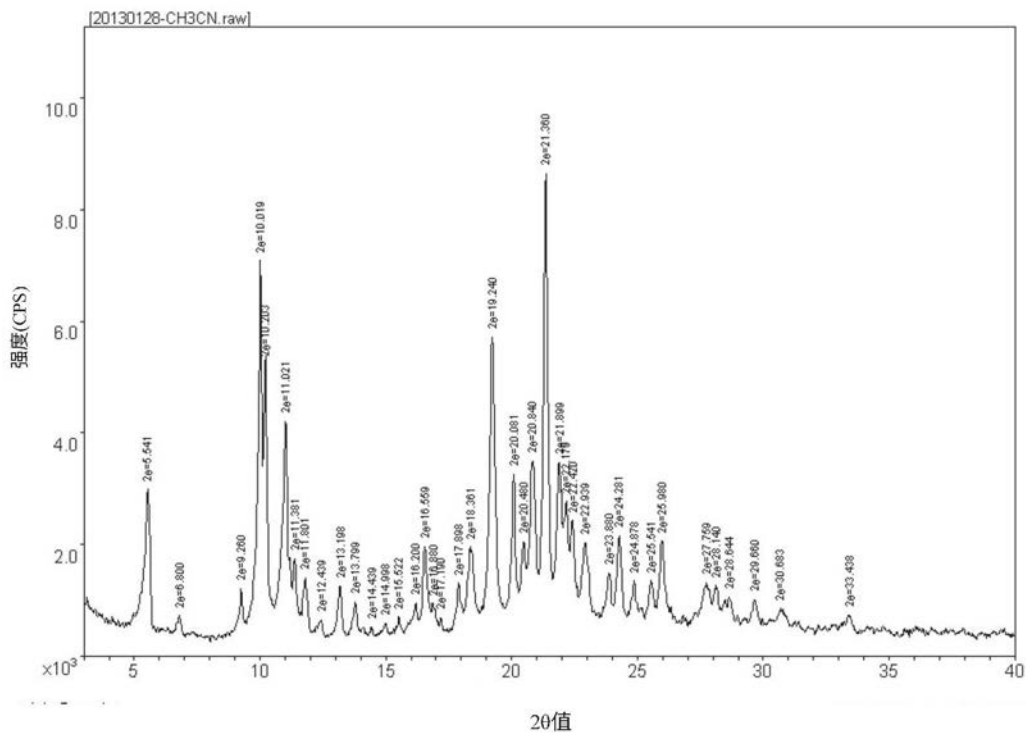


图18

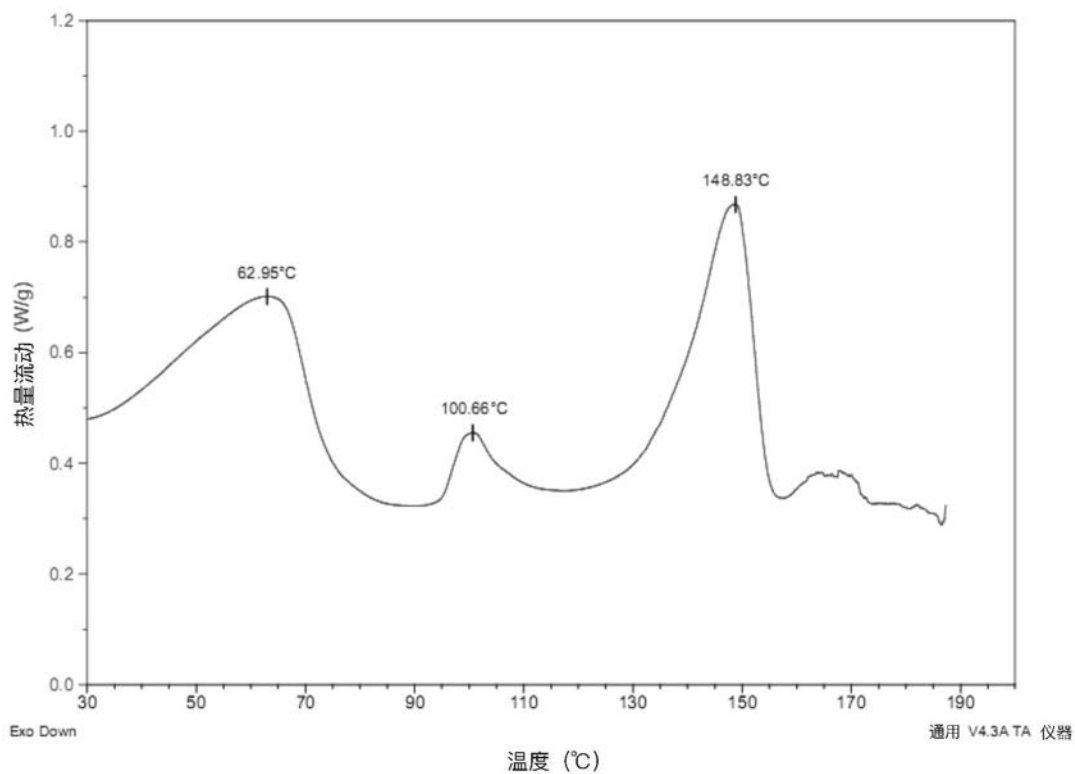


图19

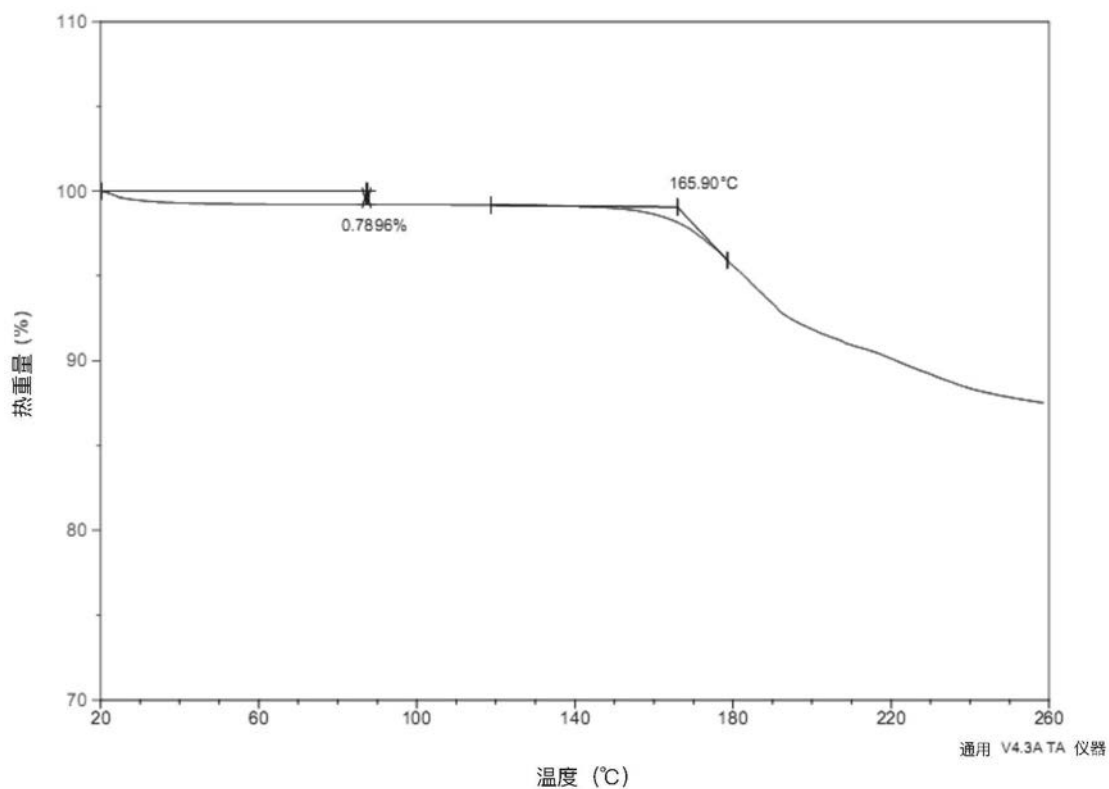


图20

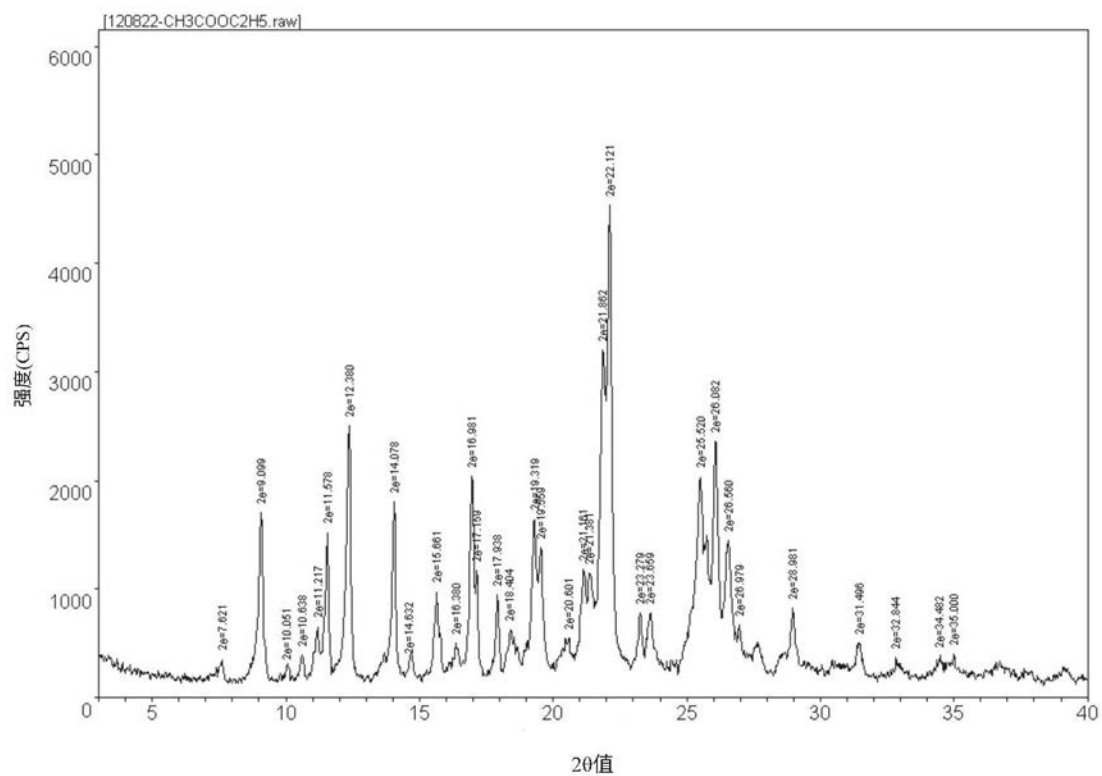


图21

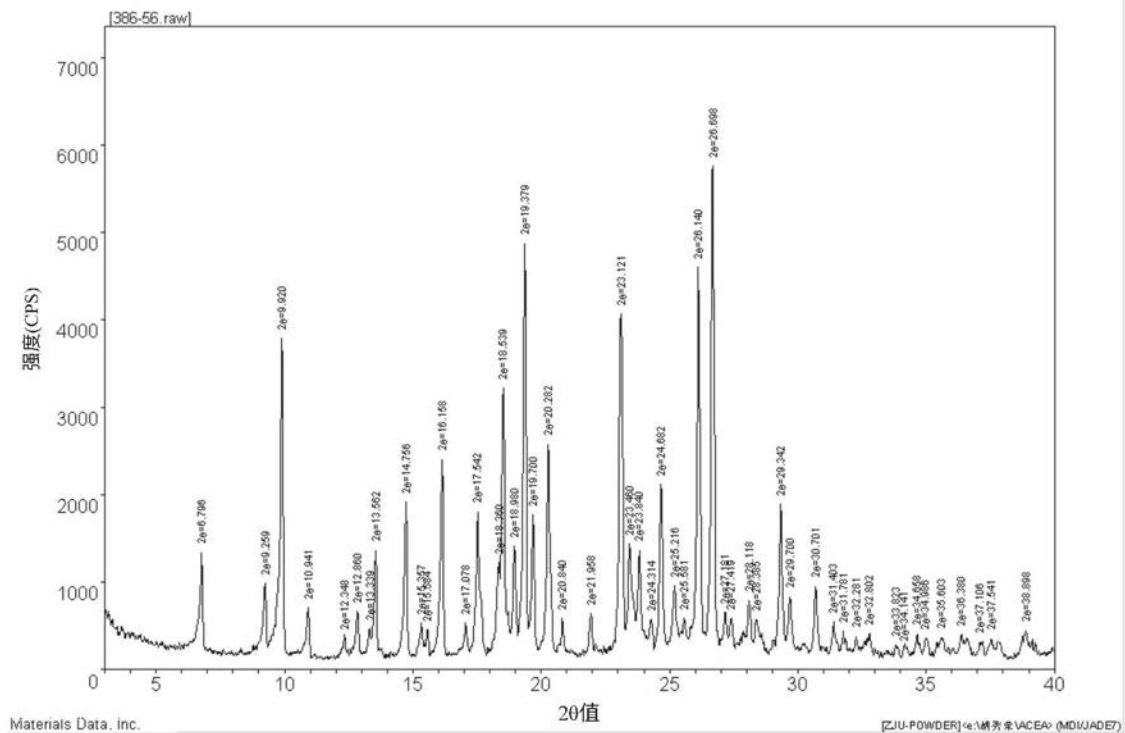


图22

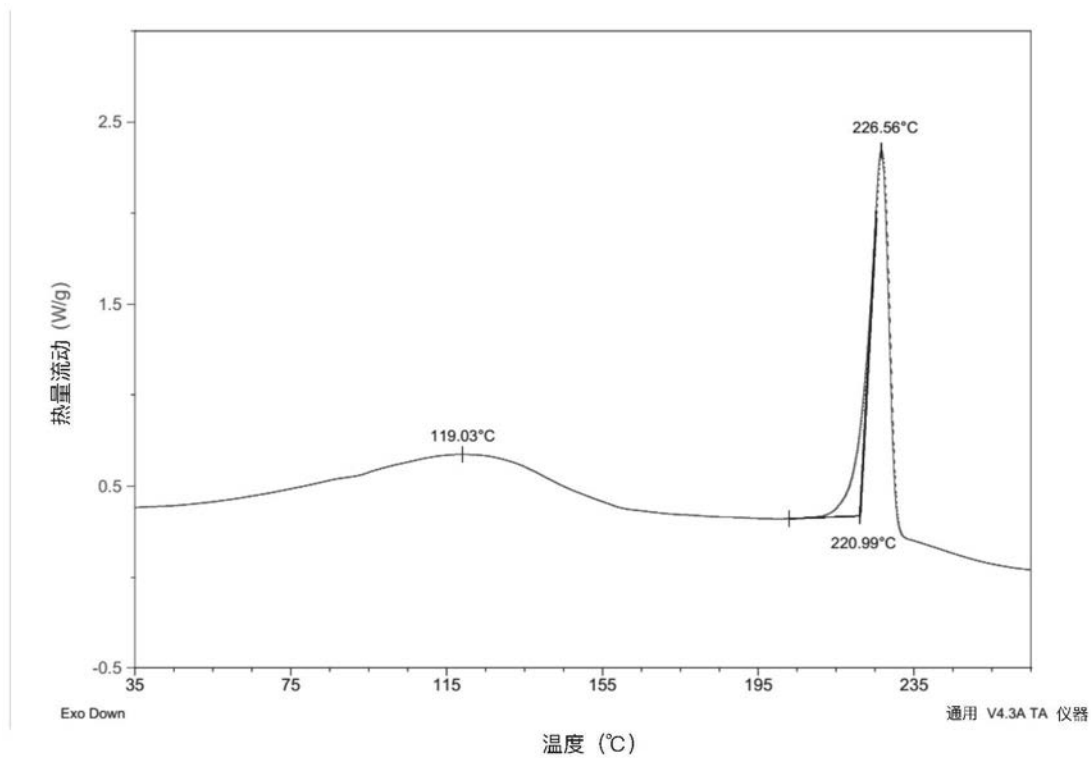


图23

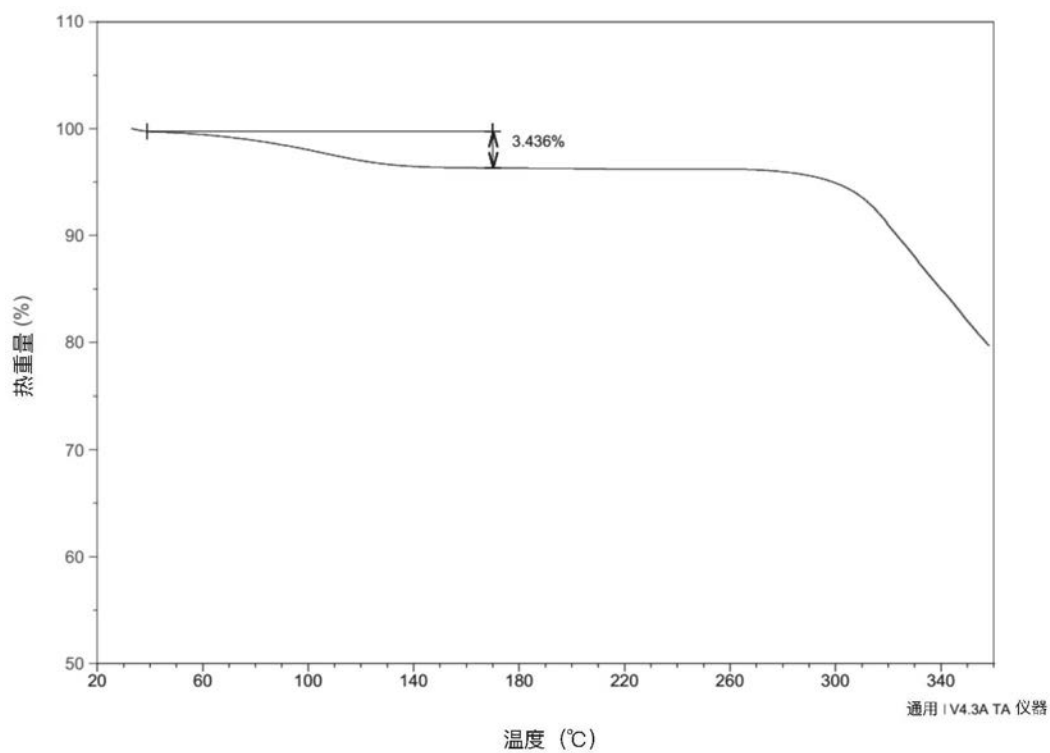


图24

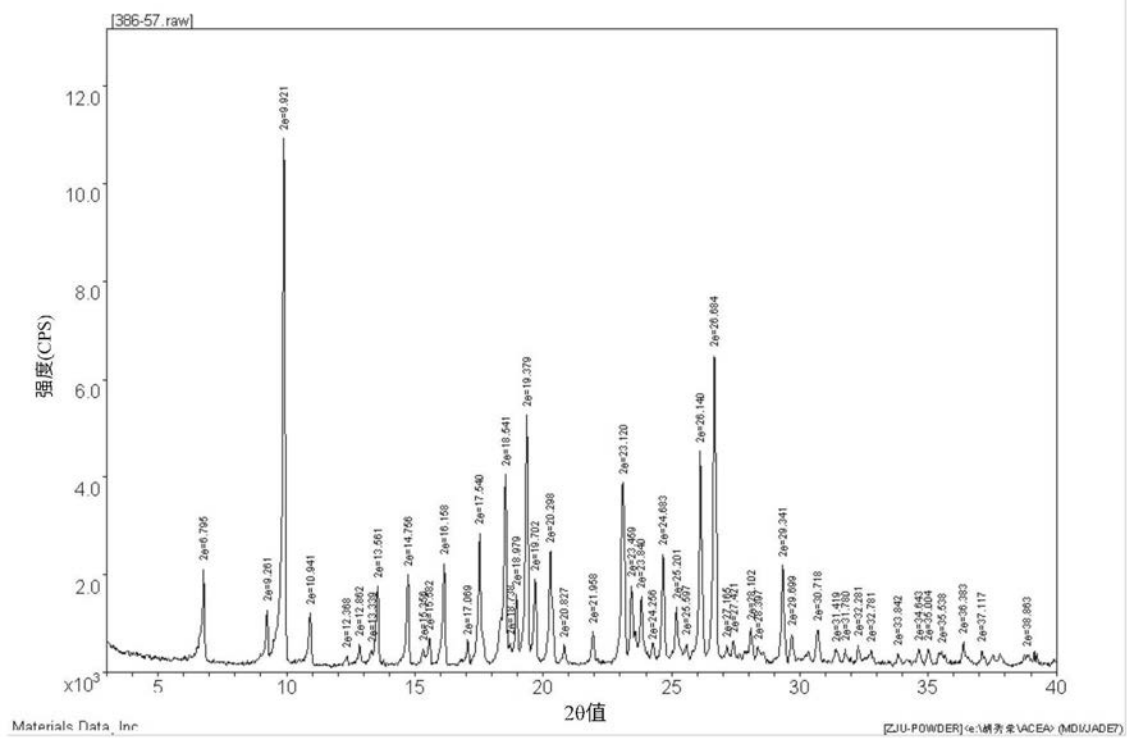


图25

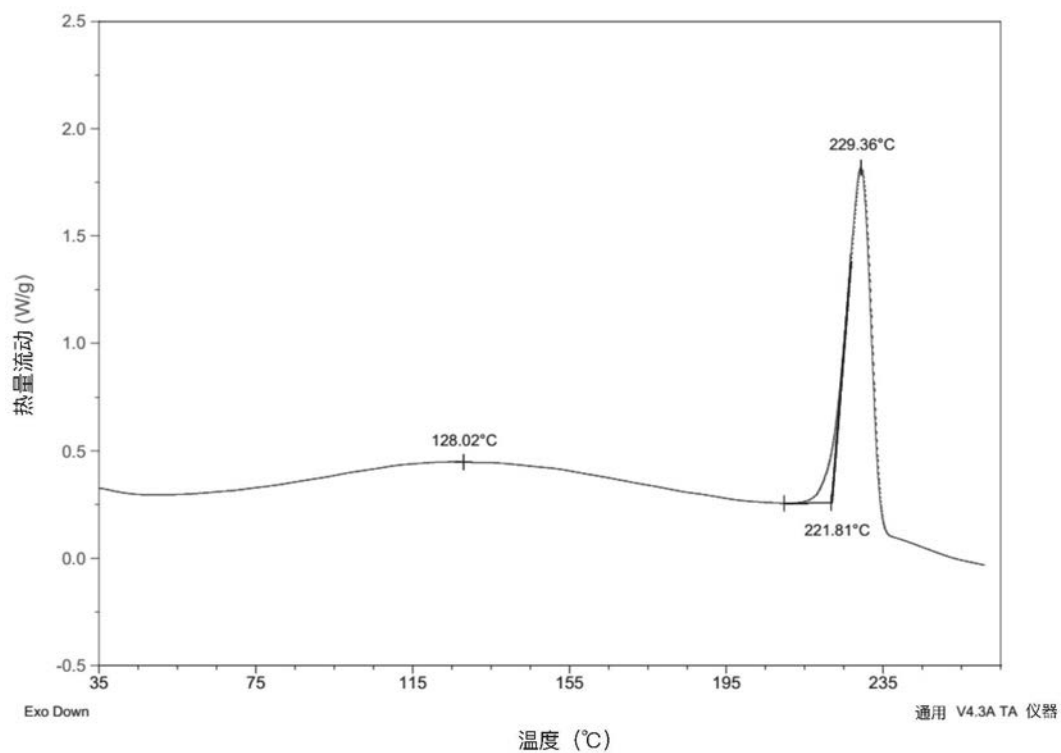


图26

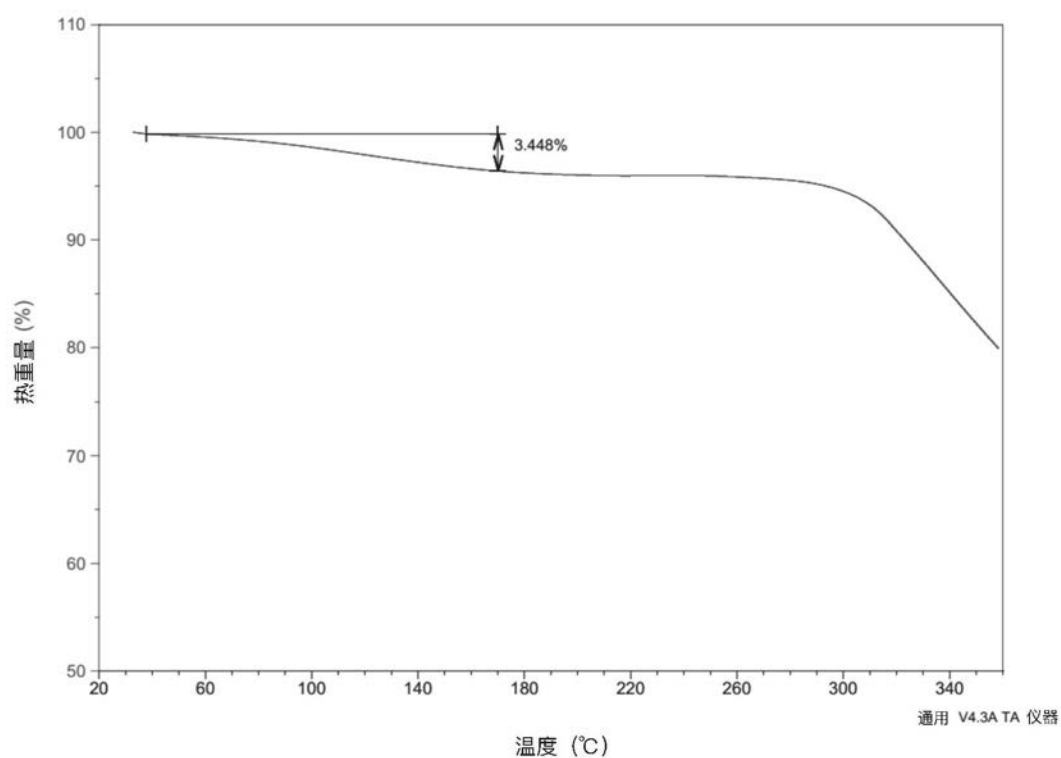


图27

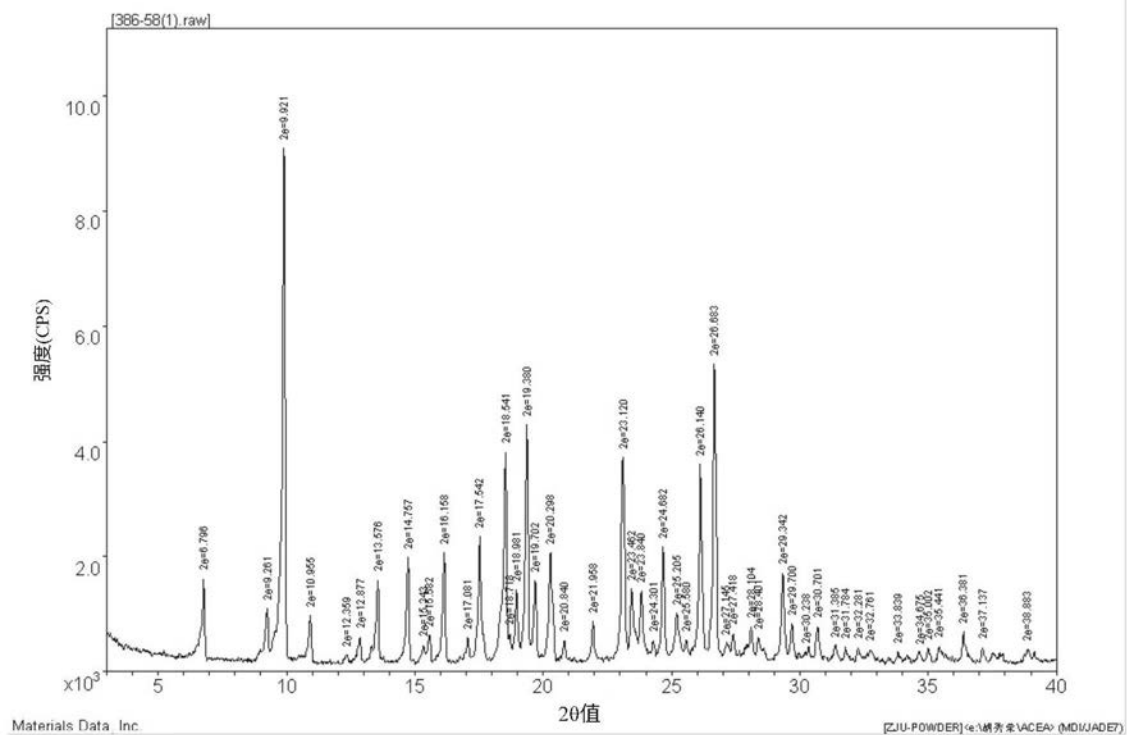


图28

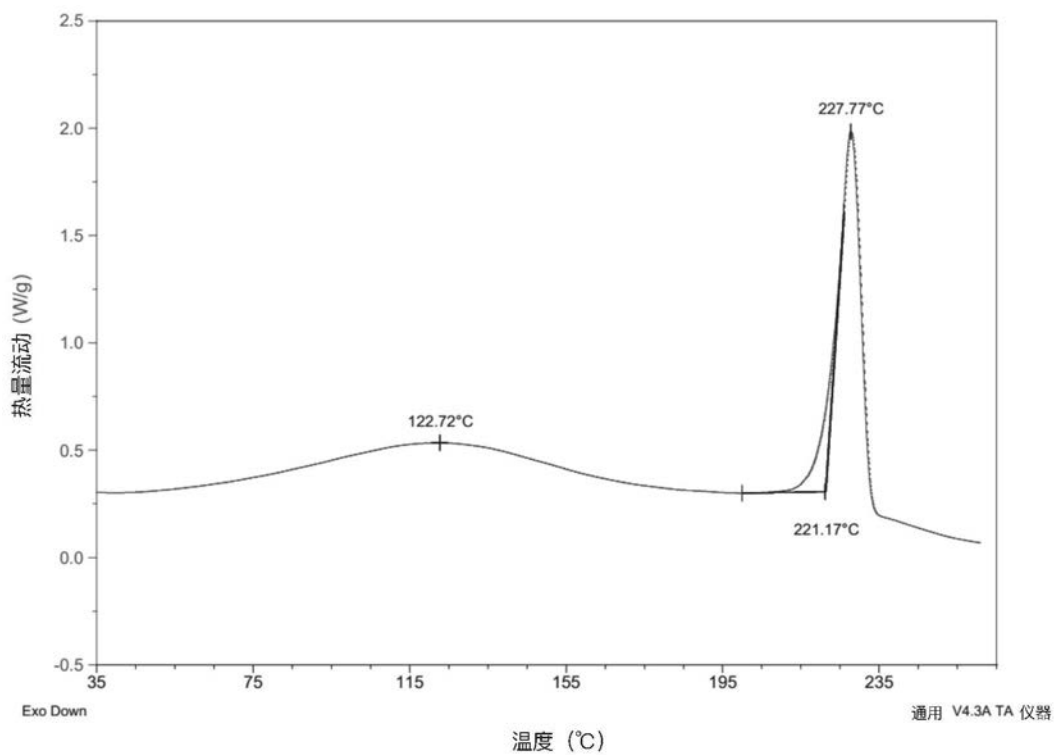


图29

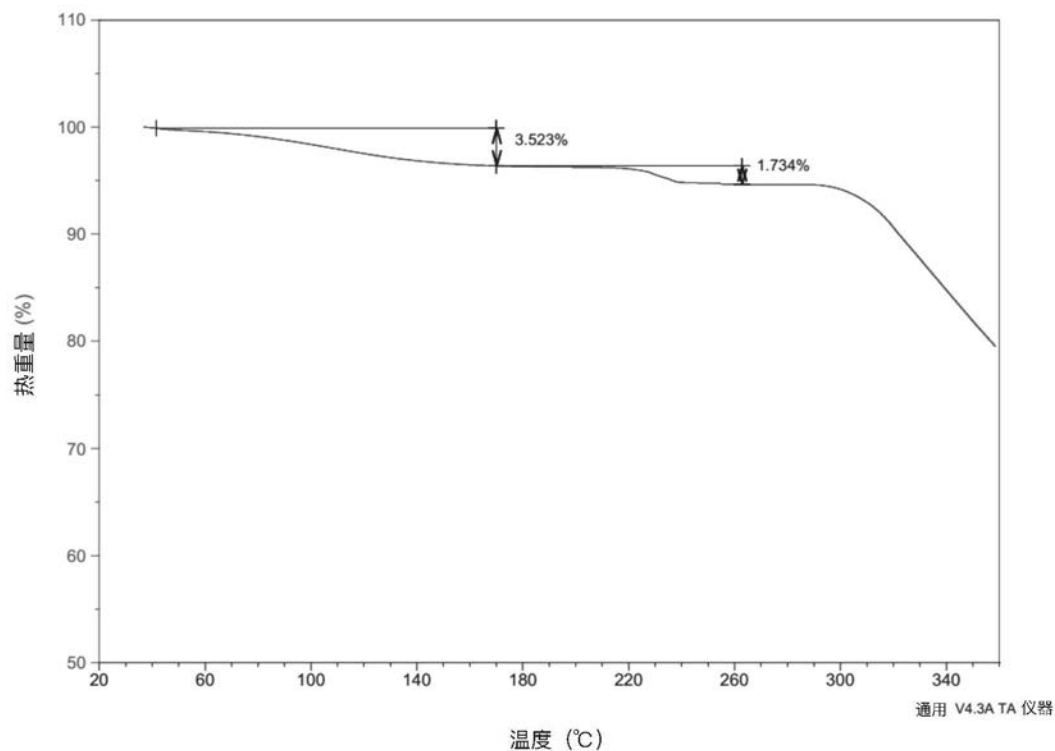


图30

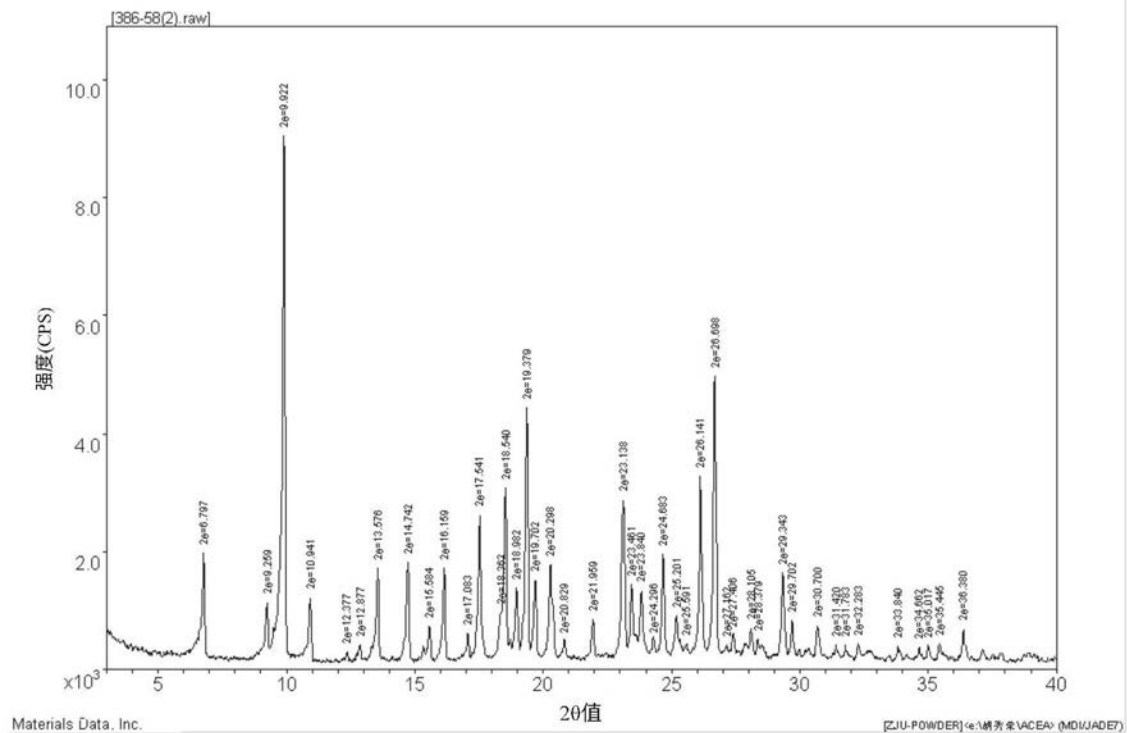


图31

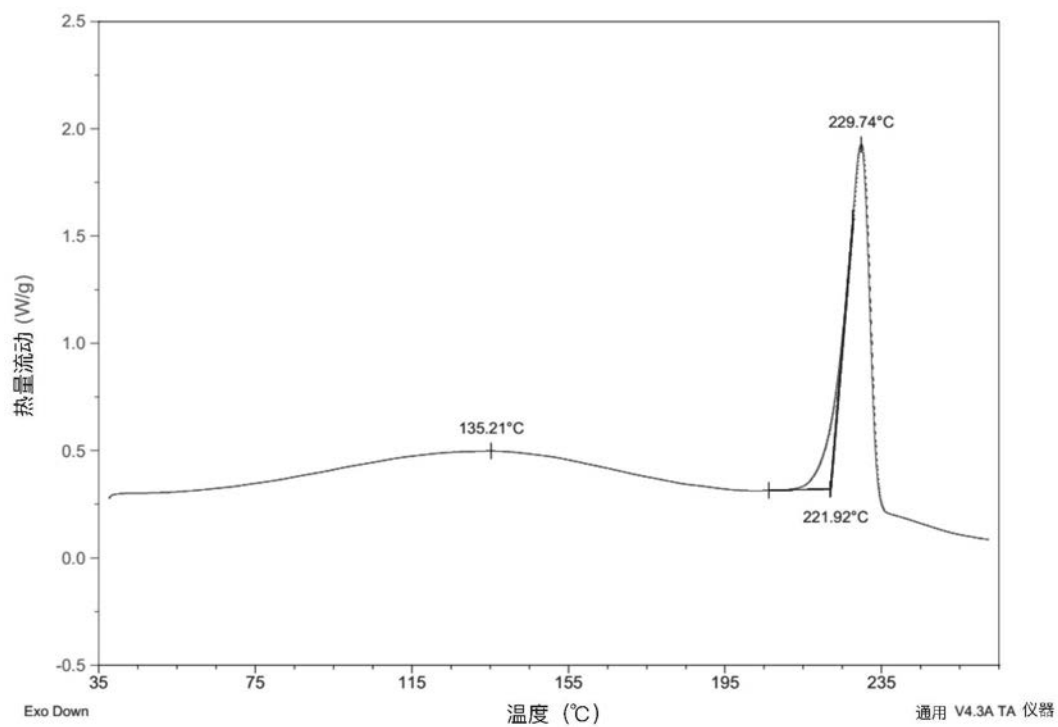


图32

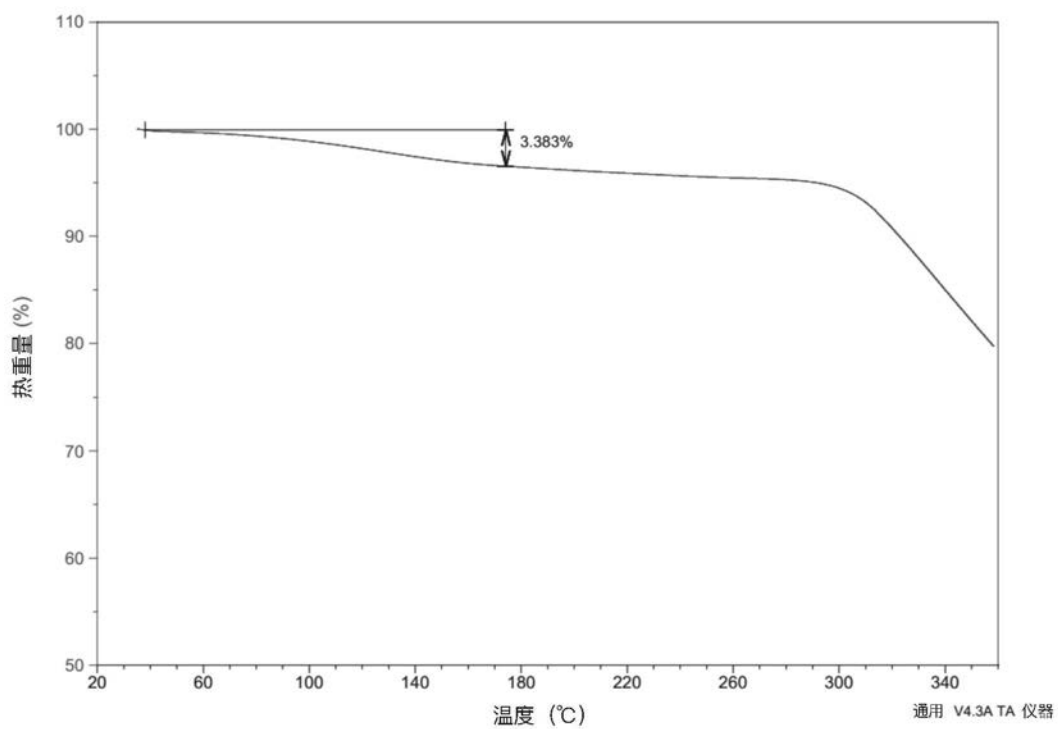


图33

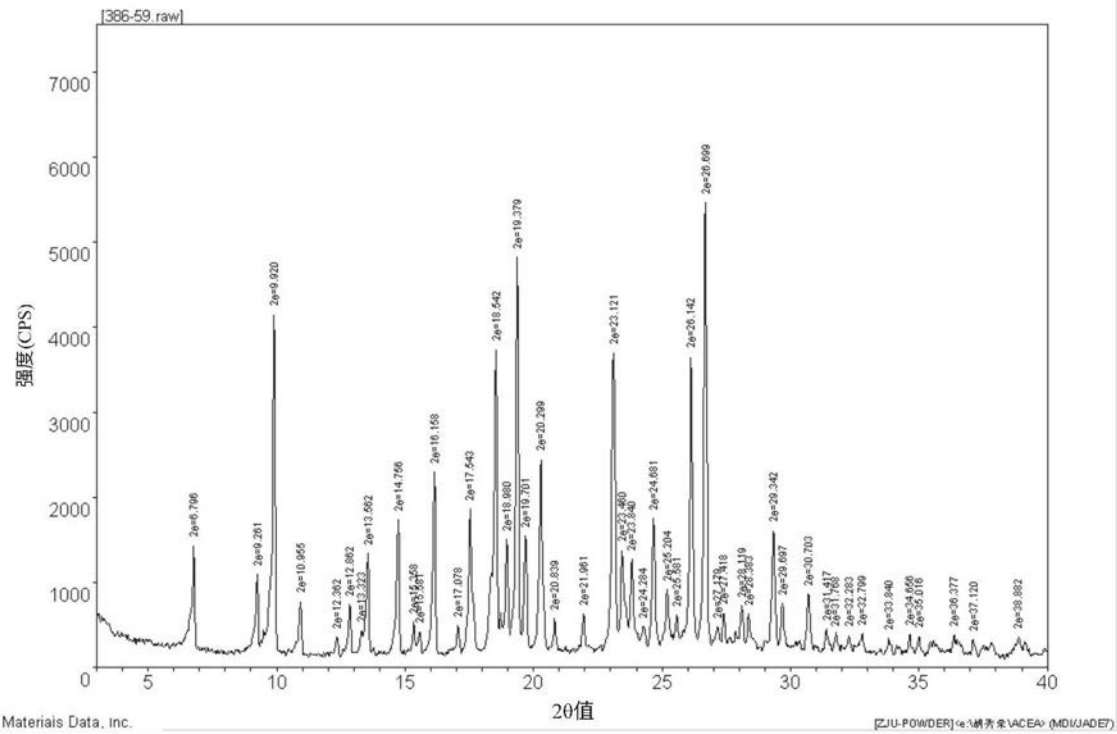


图34

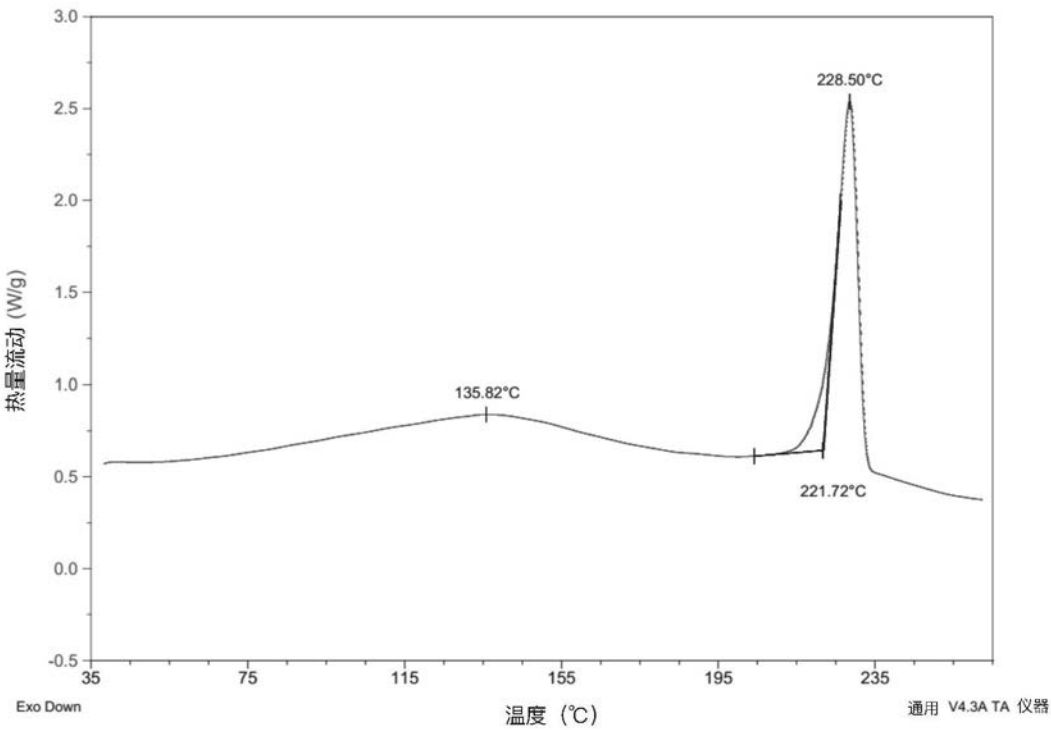


图35

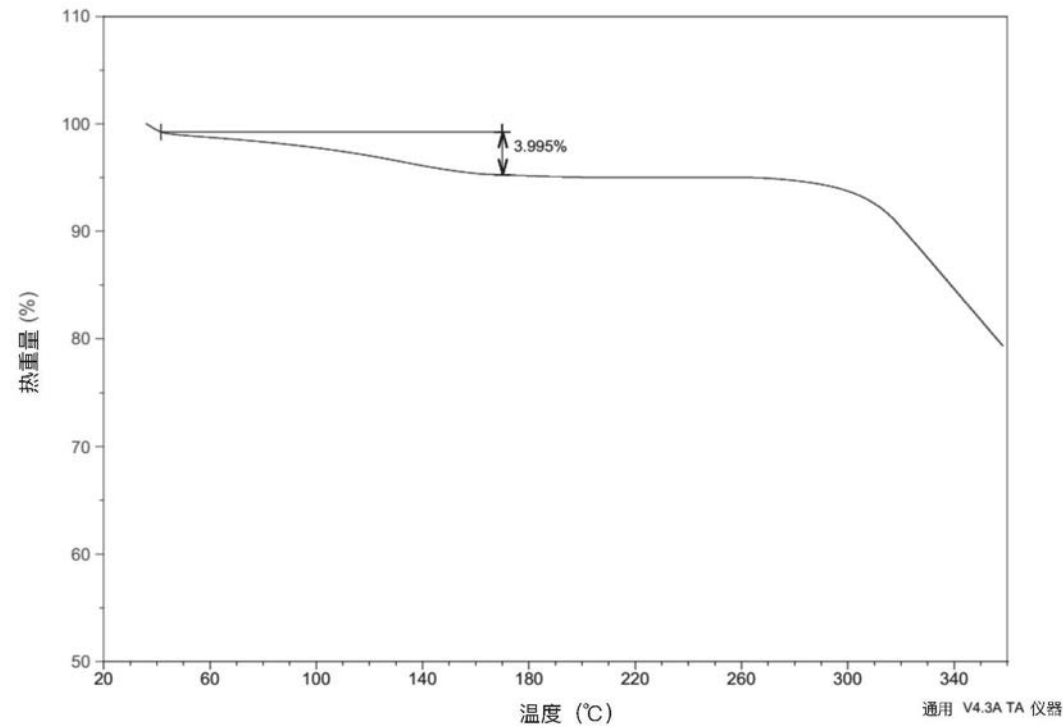


图36

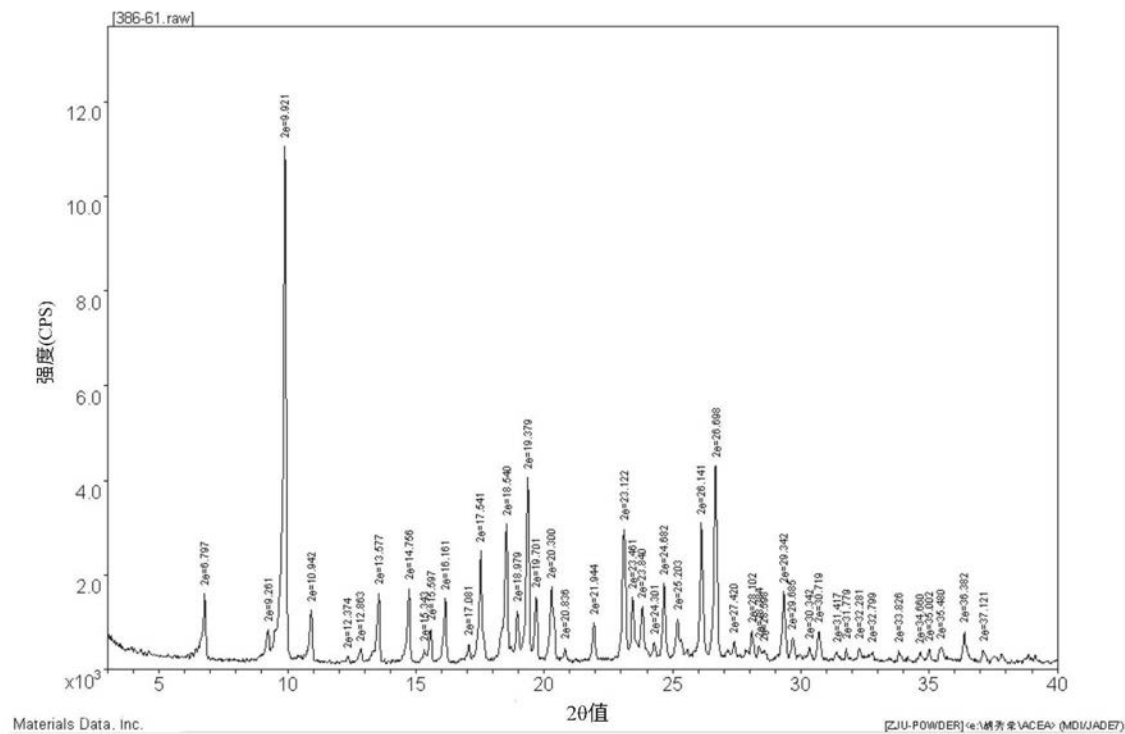


图37

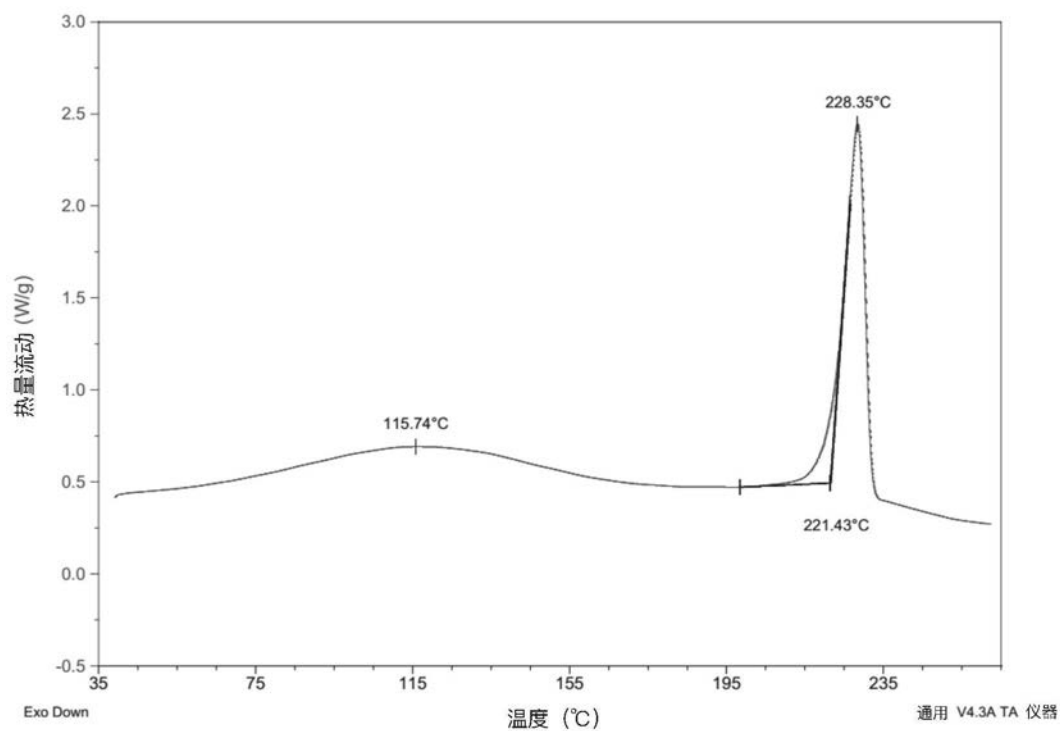


图38

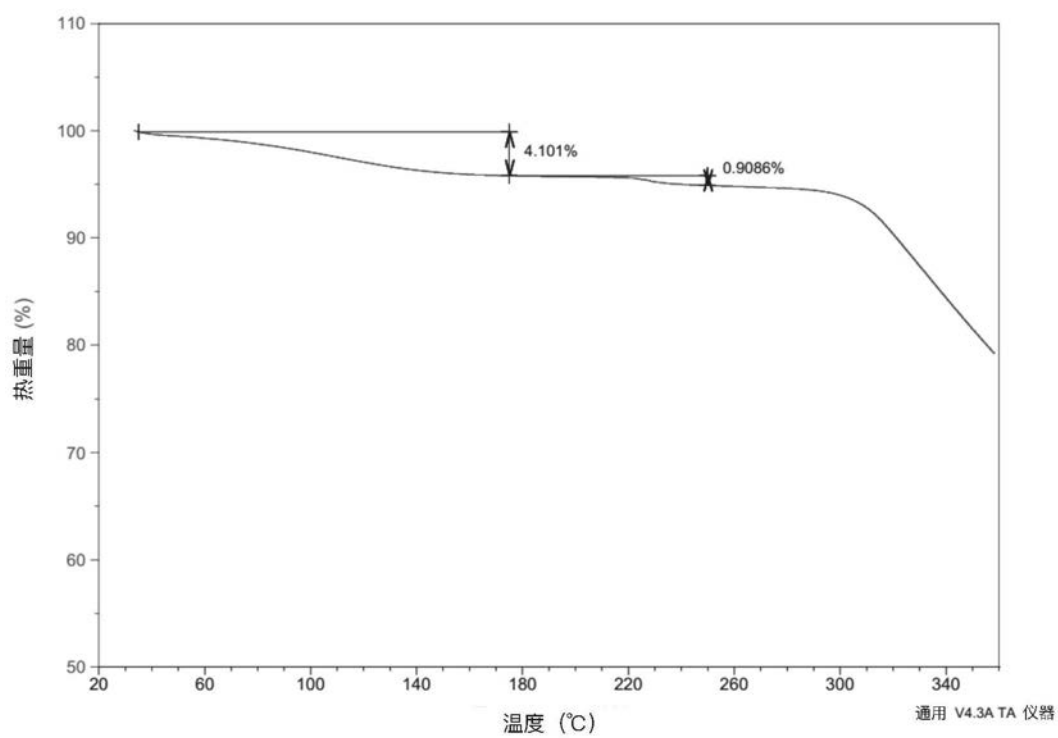


图39

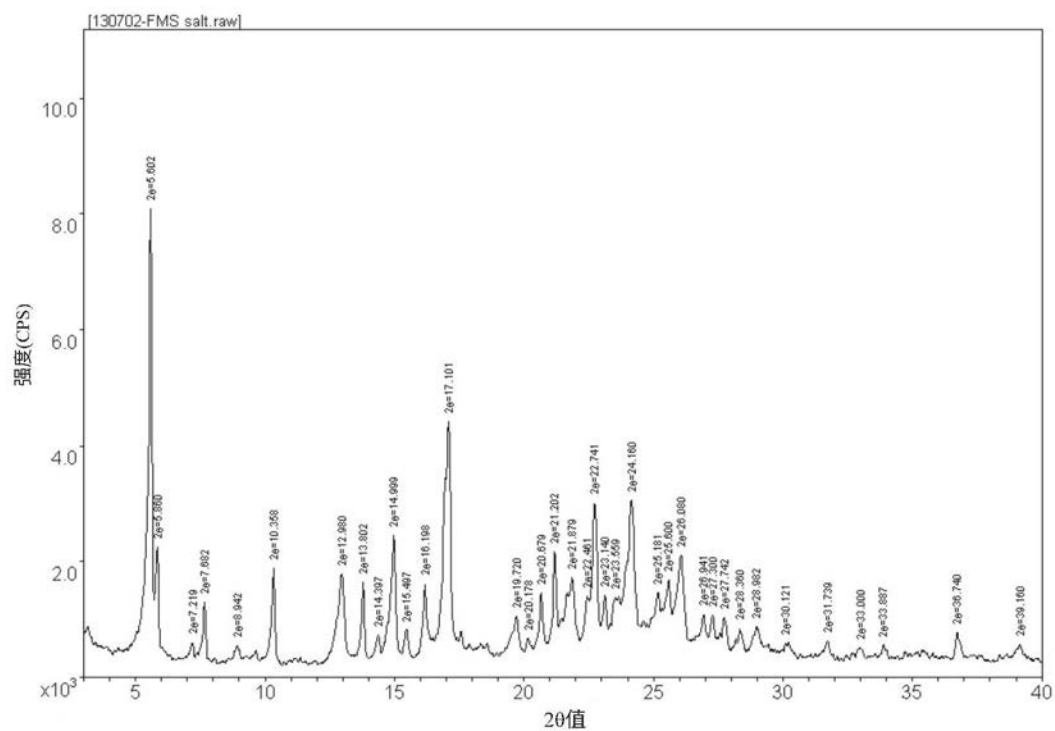


图40

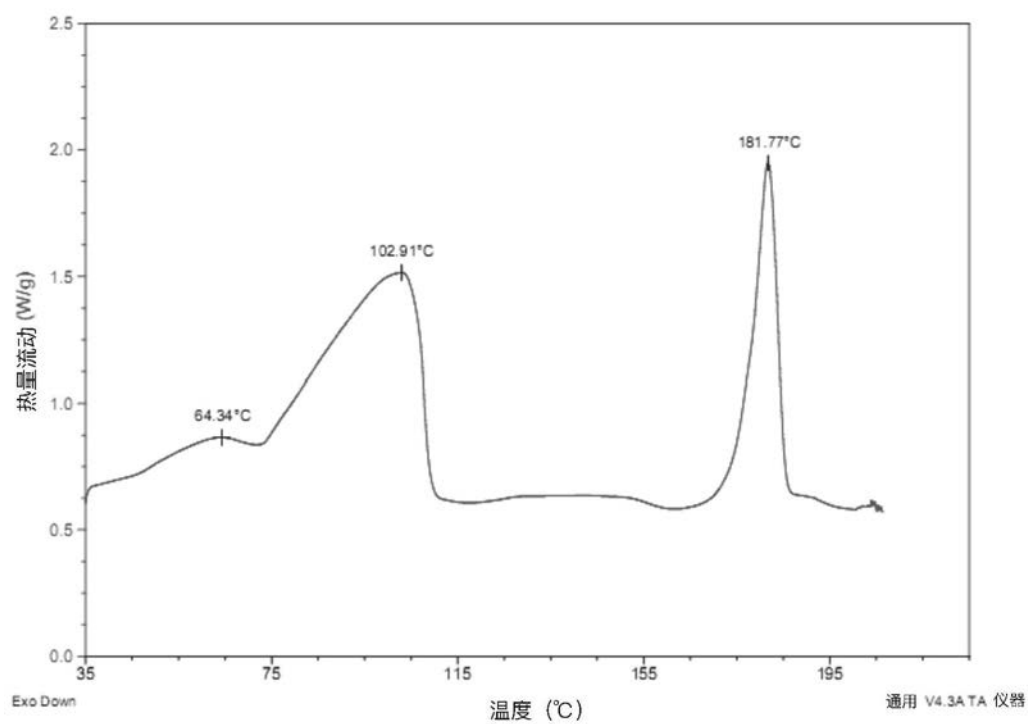


图41

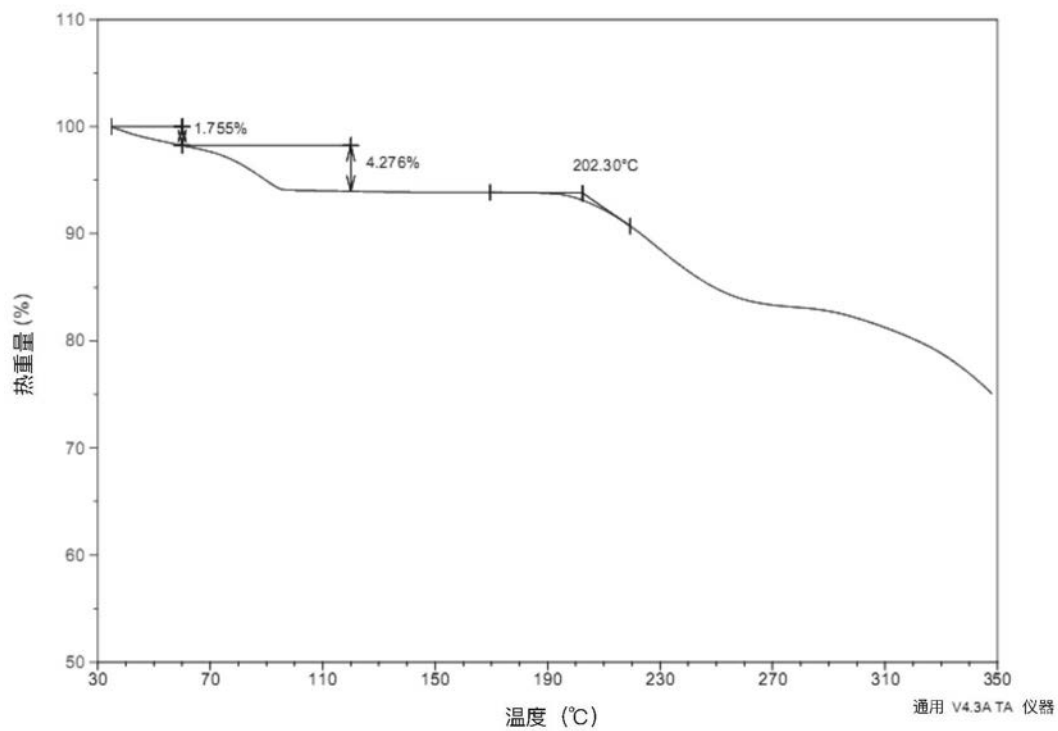


图42

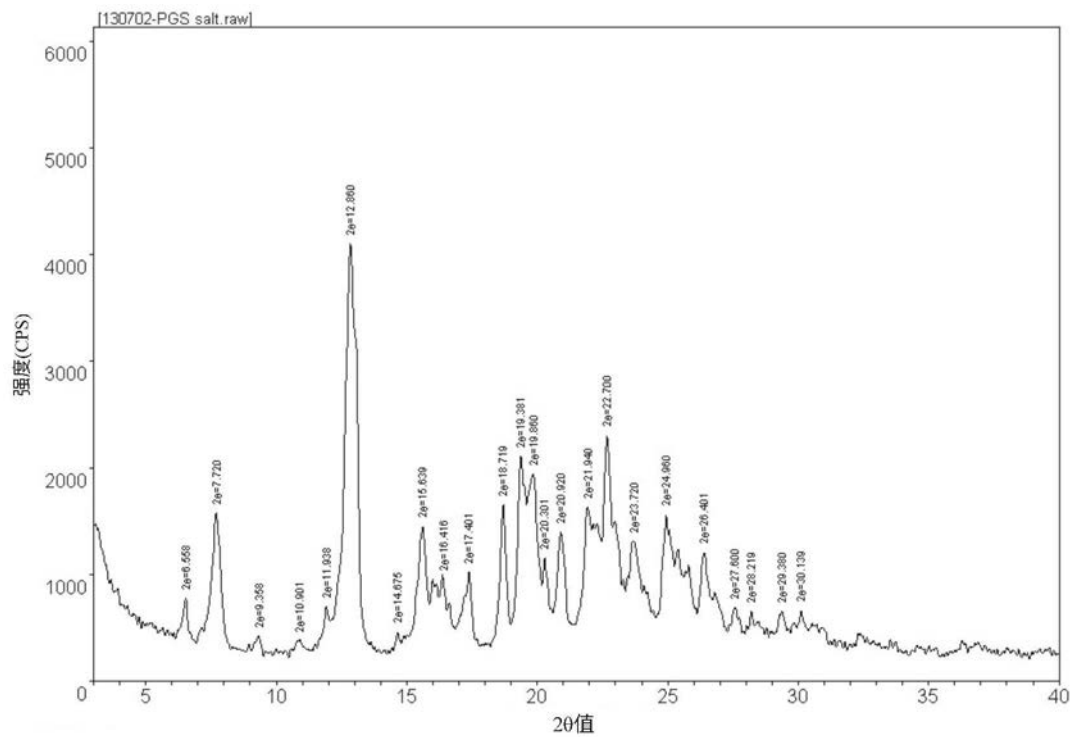


图43

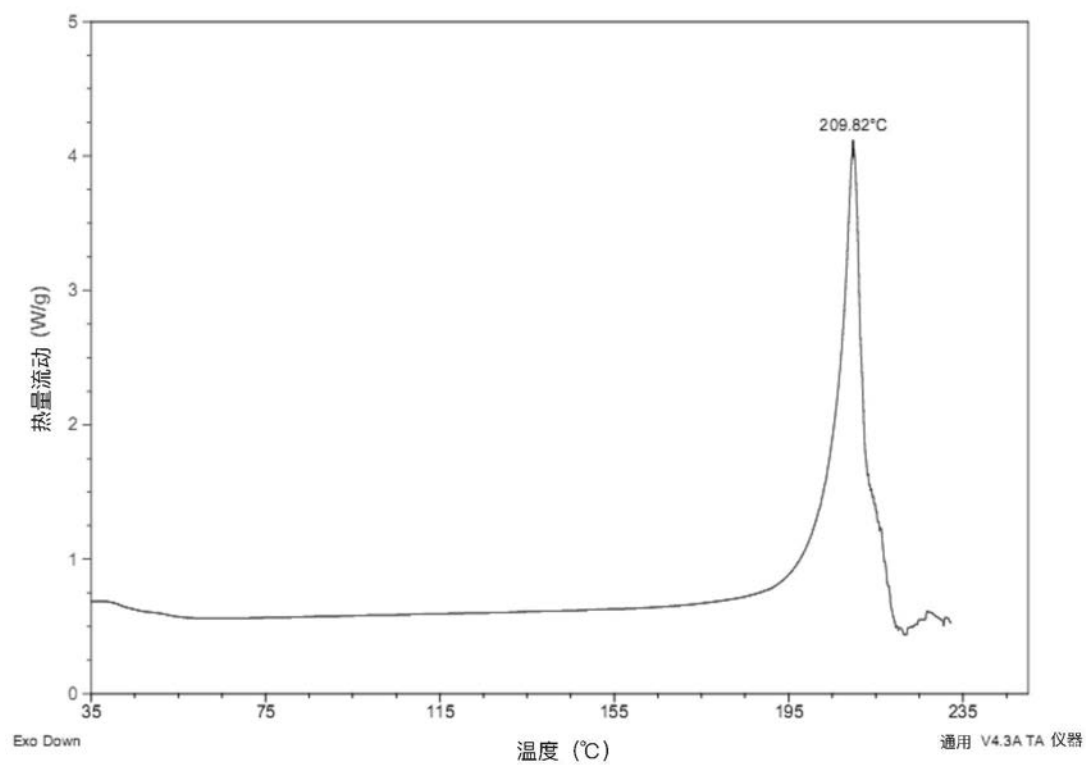


图44

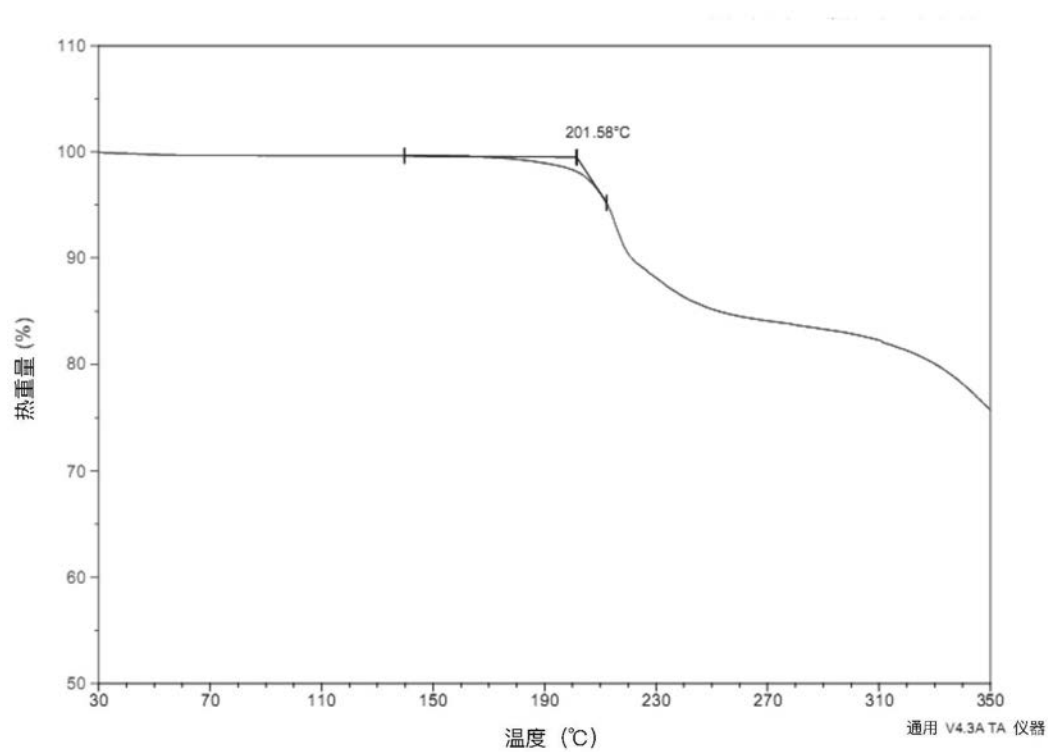


图45

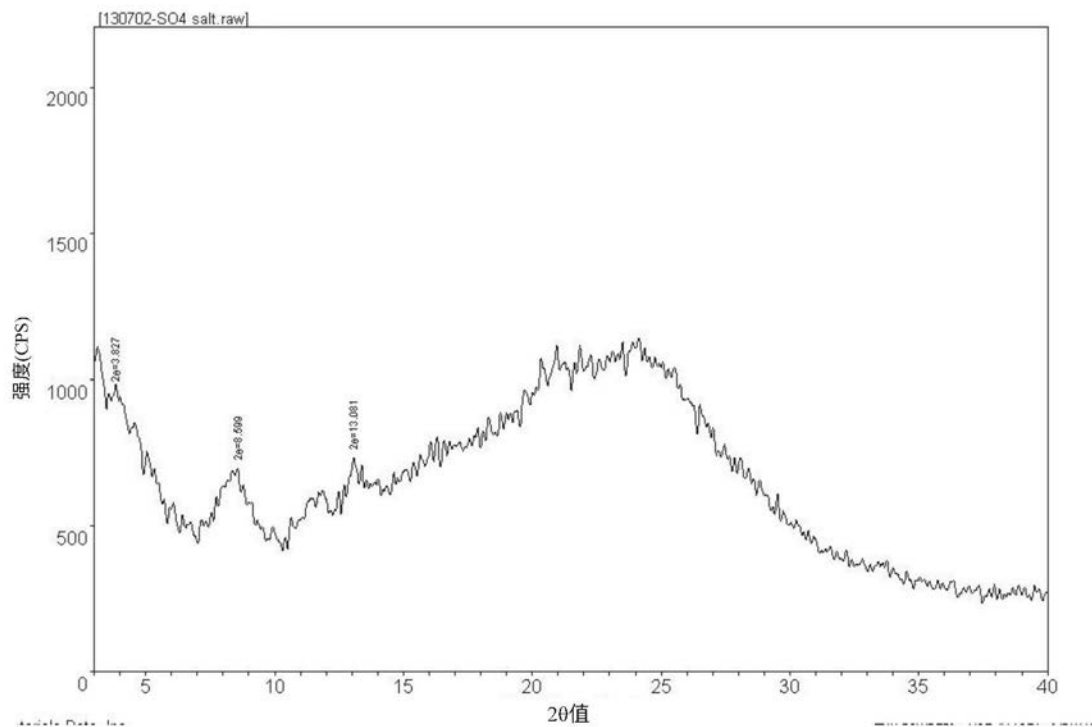


图46

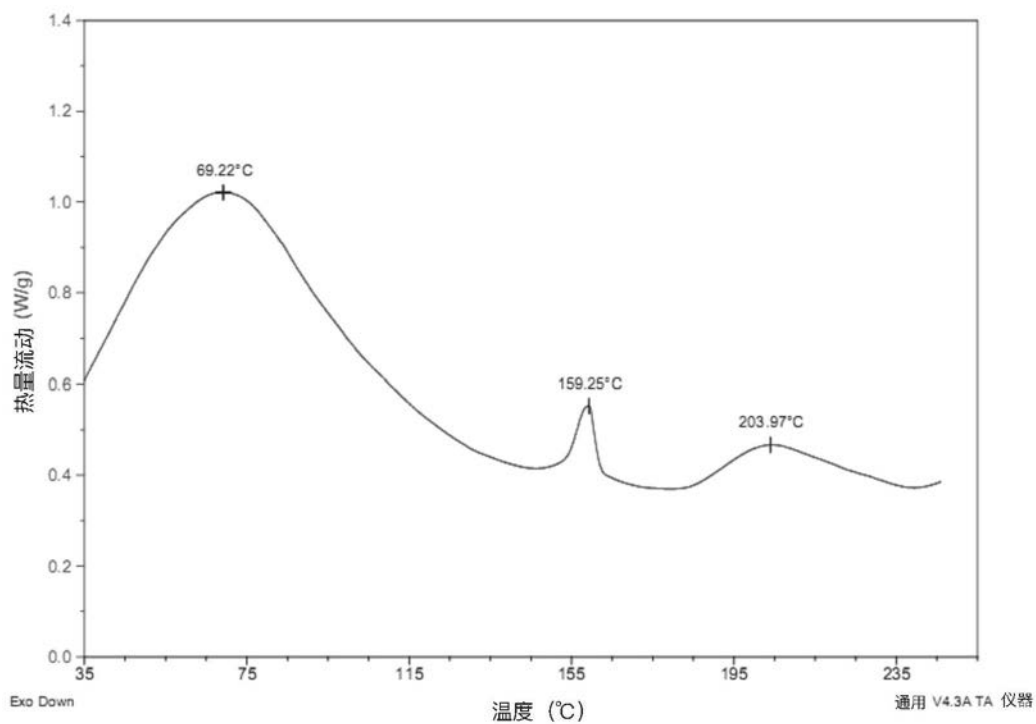


图47

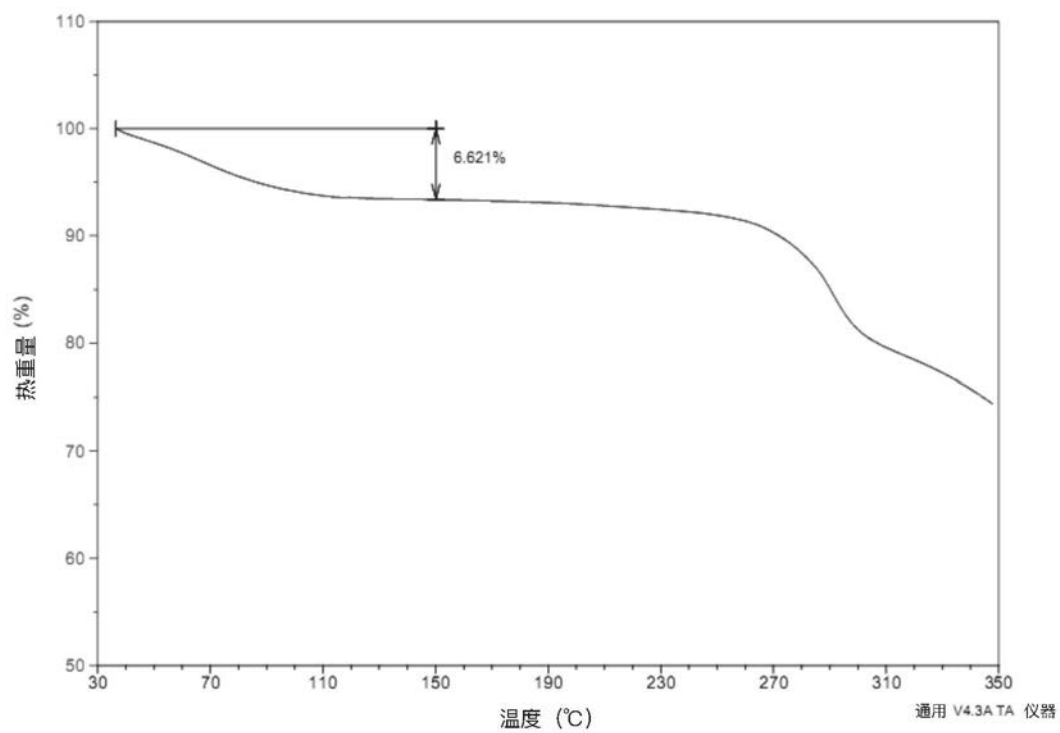


图48

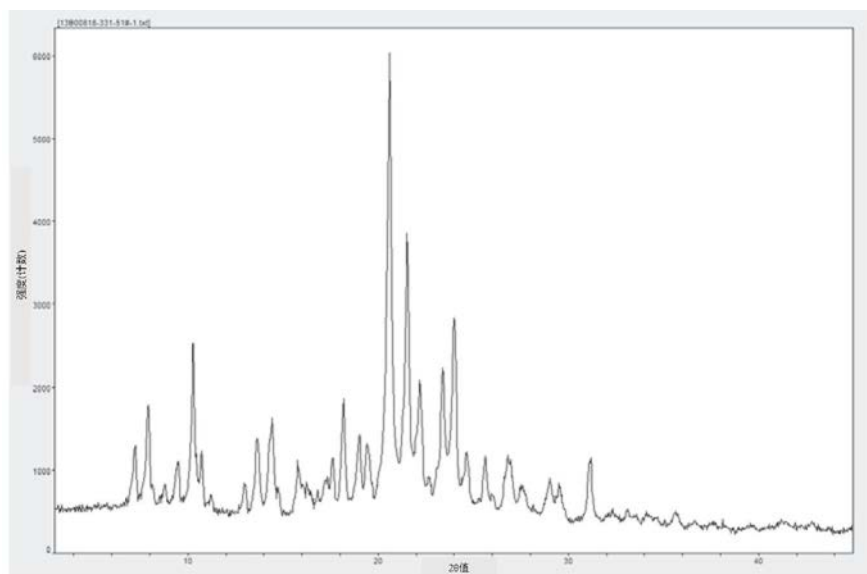


图49

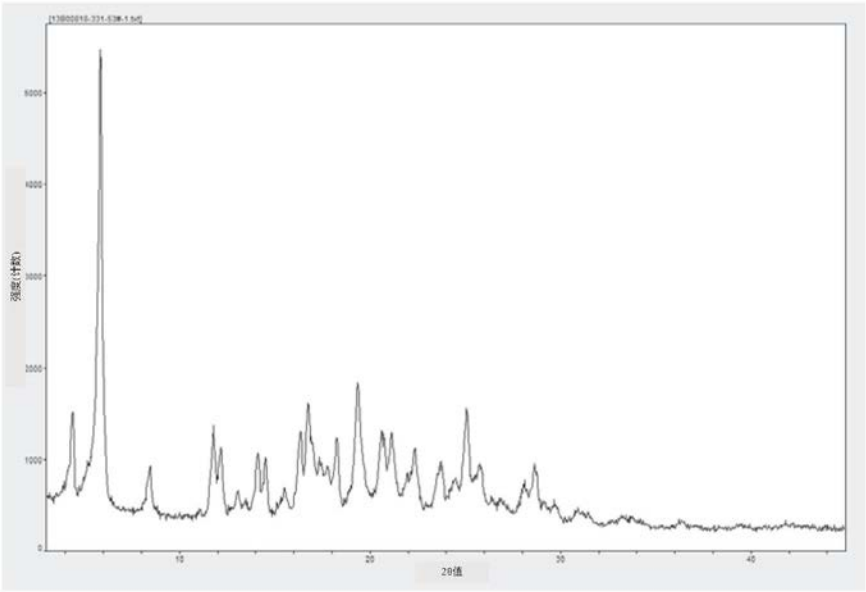


图50

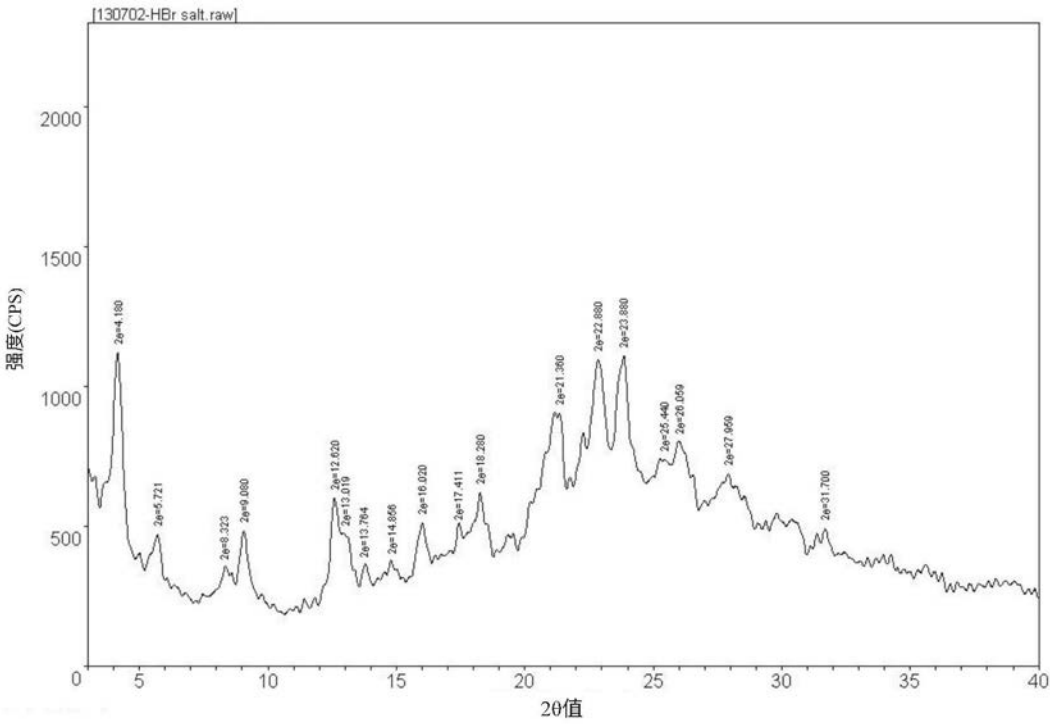


图51

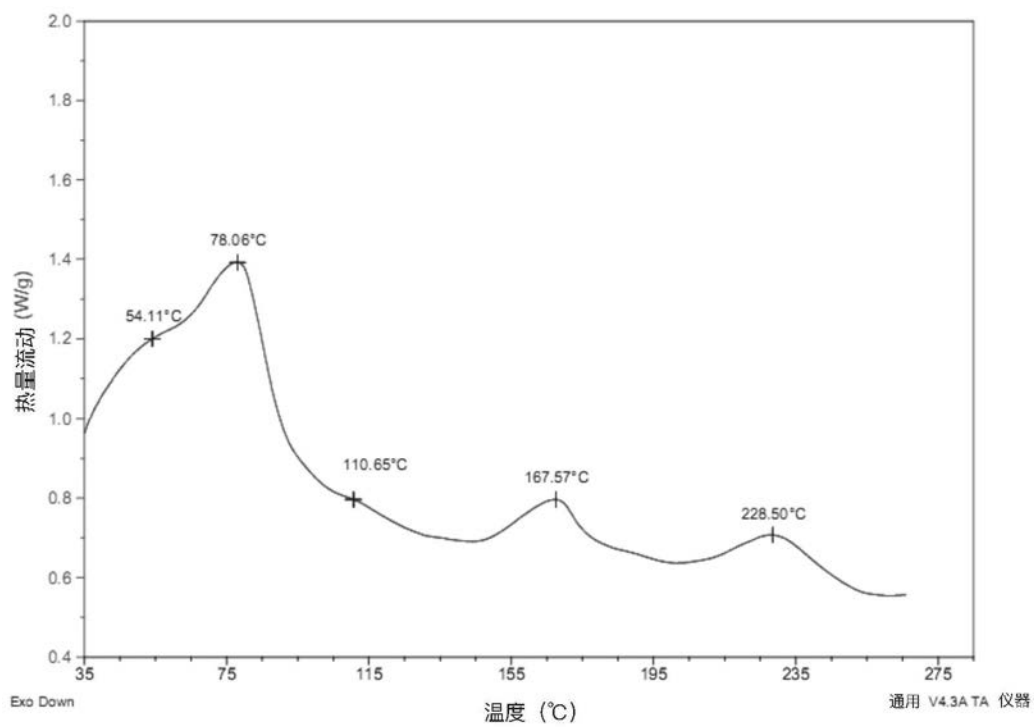


图52

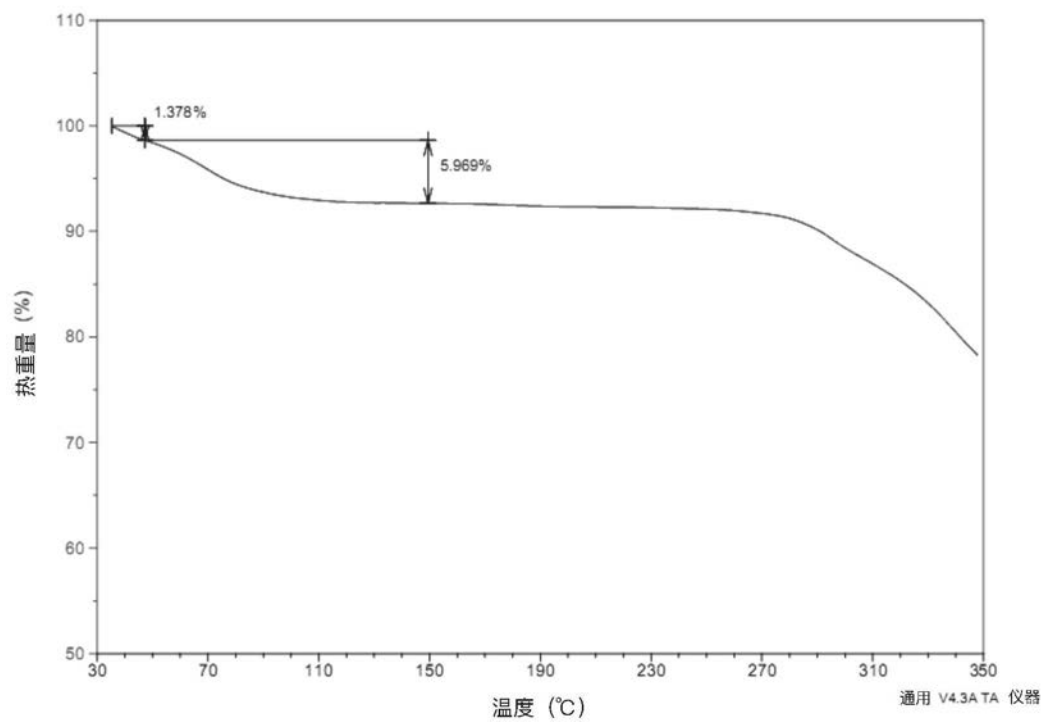


图53

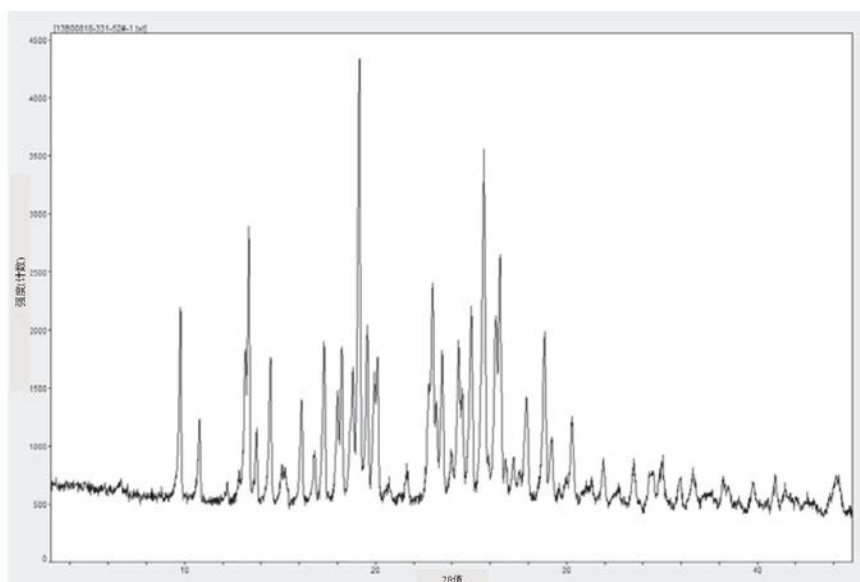


图54