



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114040909 B

(45) 授权公告日 2025. 06. 03

(21) 申请号 202080048243.6

(22) 申请日 2020.05.01

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114040909 A

(43) 申请公布日 2022.02.11

(30) 优先权数据
62/841,649 2019.05.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.30

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/031124 2020.05.01

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/223678 EN 2020.11.05

(73) 专利权人 卡尔约药物治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 B·C·奥斯塔德 D·G·罗伊

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

专利代理师 吴亦华 吴斌

(51) Int.Cl.
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2019023693 A1, 2019.01.24
WO 2018129227 A1, 2018.07.12

审查员 汪欢

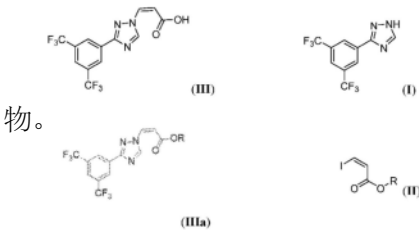
权利要求书5页 说明书22页 附图2页

(54) 发明名称

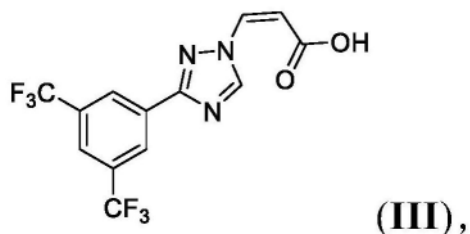
用于制备XP01抑制剂以及用于制备XP01抑制剂的中间体的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种用于制备作为合成塞利尼索((Z)-3-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N'-(吡嗪-2-基)丙烯酰肼)的有用关键中间体的(Z)-3-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸(称为结构式(III)的化合物)的改进方法。该方法包括在催化剂、有机碱和含醚溶剂的存在下结构式(I)的化合物(如本文描述)与结构式(II)的化合物(如本文描述)的反应。所形成的结构式(IIIa)的化合物(如本文描述)的后续水解在不分离该结构式(IIIa)的化合物的情况下进行,从而以高的产率和立体选择性提供该结构式(III)的化合

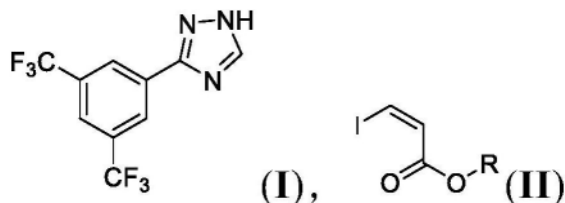


1. 一种制备由结构式III表示的化合物的方法，

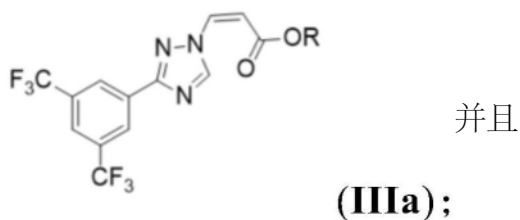


该方法包括：

使由结构式(I)表示的化合物与由结构式(II)表示的化合物，



在催化剂1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-DABCO、选自 Et_3N 、二异丙基乙胺-DIPEA、哌啶、吡啶、4-二甲氨基吡啶-DMAP的有机碱和溶剂2-甲基四氢呋喃-MeTHF的存在下反应以产生由结构式(IIIa)表示的化合物，



其中DABCO基于该由结构式I表示的化合物的量以从0.05至0.2摩尔当量的量存在；

在不分离的情况下，使该由结构式(IIIa)表示的化合物与无机碱在异丙醇-IPA的存在下反应以产生由结构式(III)表示的化合物；其中该无机碱是 LiOH 、 NaOH 或 KOH ；并且

分离该由结构式(III)表示的化合物，

其中R是 C_2 - C_5 烷基或 C_6 - C_{18} 芳基。

2. 如权利要求1所述的方法，其中，R是 C_2 - C_5 烷基。

3. 如权利要求2所述的方法，其中，R是异丙基。

4. 如权利要求1所述的方法，其中，R是苯基。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的方法，其中DABCO和该有机碱以少于该由结构式II表示的化合物的1摩尔当量的组合量存在。

6. 如权利要求1至4中任一项所述的方法，其中DABCO基于该由结构式I表示的化合物的量以0.1摩尔当量的量存在。

7. 如权利要求1至4中任一项所述的方法，其中，该有机碱基于该由结构式I表示的化合物的量以从0.5至2摩尔当量的量存在。

8. 如权利要求1至4中任一项所述的方法，其中，该有机碱基于该由结构式I表示的化合物的量以1.0摩尔当量的量存在。

9. 如权利要求1至4中任一项所述的方法，其中，该有机碱是DIPEA。

10. 如权利要求1至4中任一项所述的方法，其中，该结构式II的化合物的量为基于结构

式I的化合物的量从1.0至1.5摩尔当量。

11. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中,该无机碱是KOH或NaOH。

12. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中,该无机碱是KOH。

13. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中,适合产生该由结构式IIIa表示的化合物的条件包括使该由结构式I表示的化合物与该由结构式II表示的化合物在从5℃至55℃的温度下反应。

14. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中,适合产生该由结构式IIIa表示的化合物的条件包括使该由结构式I表示的化合物与该由结构式II表示的化合物反应持续从5h至30h的时间段。

15. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中,适合产生该由结构式III表示的化合物的条件包括使该由结构式IIIa表示的化合物与无机碱在从5℃至55℃的温度下反应。

16. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中,适合产生该由结构式III表示的化合物的条件包括使该由结构式IIIa表示的化合物与无机碱反应持续从1h至10h的时间段。

17. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,该方法进一步包括从反应混合物中分离该由结构式III表示的化合物。

18. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中,分离该由结构式III表示的化合物包括:

(i) 向包含该由结构式III表示的化合物的反应混合物中添加水和HCl,从而生成水相和有机相;

(ii) 分离并且任选地浓缩该有机相,从而生成最终有机相;

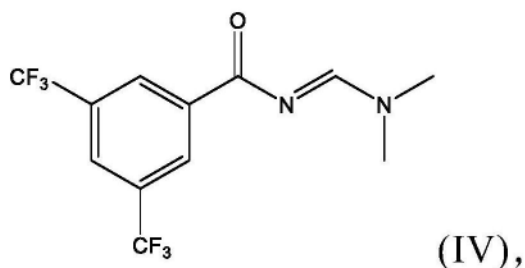
(iii) 向该最终有机相中添加C₅-C₁₂烃溶剂,从而生成该由结构式III表示的化合物的沉淀物;以及

(iv) 分离该由结构式III表示的化合物的沉淀物。

19. 如权利要求18所述的方法,其中,该C₅-C₁₂烃溶剂是庚烷。

20. 如权利要求18所述的方法,其中,该C₅-C₁₂烃溶剂是异辛烷。

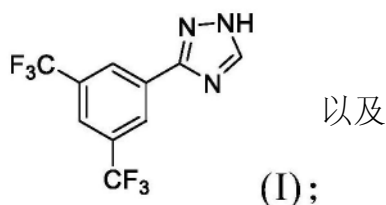
21. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,该方法进一步包括使由结构式(IV)表示的化合物



与由结构式(V)表示的肼

H₂NNH₂(V),

在适合产生由结构式(I)表示的化合物的条件下反应,



分离该由结构式 (I) 表示的化合物。

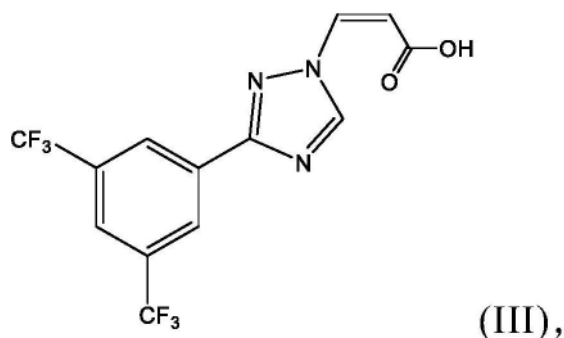
22. 如权利要求21所述的方法, 其中, 使该由结构式 (IV) 表示的化合物与该由结构式 (V) 表示的肼反应在有机酸的存在下进行。

23. 如权利要求22所述的方法, 其中, 该有机酸是甲酸、乙酸或丙酸。

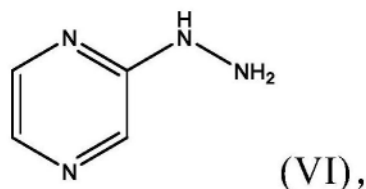
24. 如权利要求23所述的方法, 其中, 该有机酸是乙酸。

25. 如权利要求21所述的方法, 其中, 适合产生该由结构式 (I) 表示的化合物的条件包括使该由结构式 (IV) 表示的化合物与该由结构式 (V) 表示的肼在从50°C至60°C的温度下反应。

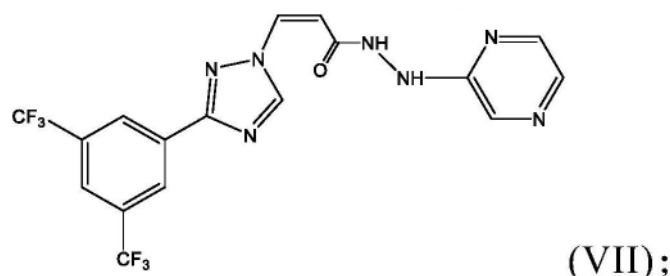
26. 如权利要求1至4中任一项所述的方法, 该方法进一步包括:
使由结构式 (III) 表示的化合物



与由结构式 (VI) 表示的肼



在极性溶剂、第二有机碱和偶联剂的存在下, 在适合产生由结构式 (VII) 表示的化合物的条件下反应,



将该极性溶剂换成乙腈-ACN; 以及

使该由结构式 (VII) 表示的化合物从该ACN中结晶为D晶型, 其中D晶型的特征在于在选自3.7°、7.3°、10.9°、18.3°和21.9°的2θ角处至少三个X射线粉末衍射峰。

27. 如权利要求26所述的方法, 其中, 该第二有机碱选自DIPEA、Et₃N、哌啶、吡啶和4-(二甲氨基)吡啶组成的组。

28. 如权利要求27所述的方法, 其中, 该第二有机碱是DIPEA。

29. 如权利要求26所述的方法, 其中, 该极性溶剂选自C₁-C₆醇、MeTHF、CPME和MTBE组成的组。

30. 如权利要求29所述的方法, 其中, 该极性溶剂是MeTHF。

31. 如权利要求26所述的方法, 其中, 该偶联剂选自丙基膦酸酐-T3P、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺-EDC组成的组。

32. 如权利要求31所述的方法, 其中, 该偶联剂是该T3P。

33. 如权利要求26所述的方法, 其中, 适合产生该由结构式(VII)表示的化合物的条件包括使该由结构式(III)表示的化合物与该由结构式(VI)表示的肼在从-25℃至-15℃的温度下反应。

34. 如权利要求26所述的方法, 该方法进一步包括在适合产生该由结构式(VII)表示的化合物的A晶型的条件下, 在水性异丙醇-IPA中重结晶该由结构式(VII)表示的化合物的D型式, 其中A晶型的特征在于在选自4.4°、19.9°、21.3°和22.0°的2θ角处至少三个X射线粉末衍射峰。

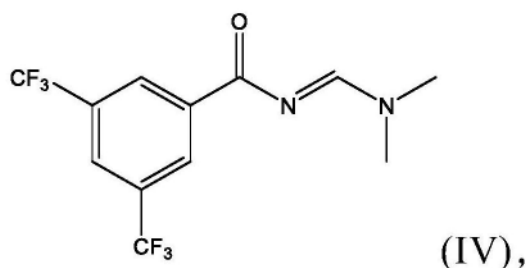
35. 如权利要求34所述的方法, 其中, 适合产生该由结构式(VII)表示的化合物的A型式的条件包括:

将D型式溶解在该水性IPA中, 从而产生浆料; 以及

将该浆料在从38℃至42℃的温度下保持从5小时至12小时的时间。

36. 如权利要求1至4中任一项所述的方法, 该方法进一步包括:

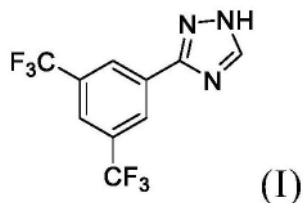
使由结构式(IV)表示的化合物



与由结构式(V)表示的肼

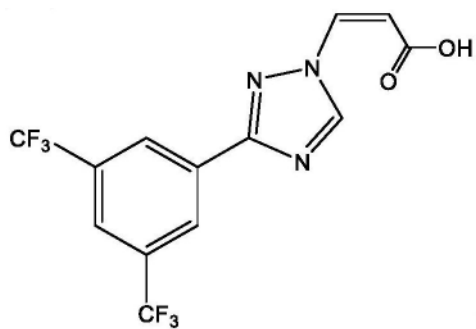
H₂NNH₂ (V),

在适合产生由结构式(I)表示的化合物的条件下反应,



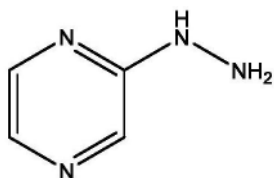
分离该由结构式(I)表示的化合物;

使由结构式(III)表示的化合物



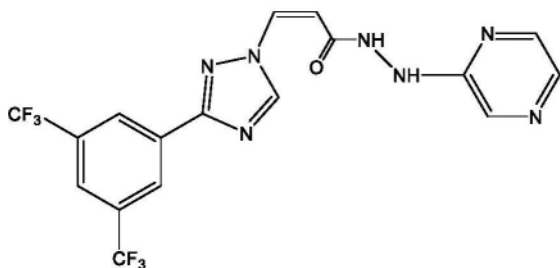
(III),

与由结构式 (VI) 表示的肼



(VI),

在极性溶剂、第二有机碱和偶联剂的存在下,在适合产生由结构式 (VII) 表示的化合物的条件下反应,



(VII);

将该极性溶剂换成乙腈-ACN;

使该由结构式 (VII) 表示的化合物从该ACN中结晶为D晶型;以及

在适合产生该由结构式 (VII) 表示的化合物的A晶型的条件下,在水性异丙醇-IPA中重结晶该由结构式 (VII) 表示的化合物的D型式,其中:

D晶型的特征在于在选自 3.7° 、 7.3° 、 10.9° 、 18.3° 和 21.9° 的 2θ 角处至少三个X射线粉末衍射峰,并且

A晶型的特征在于在选自 4.4° 、 19.9° 、 21.3° 和 22.0° 的 2θ 角处至少三个X射线粉末衍射峰。

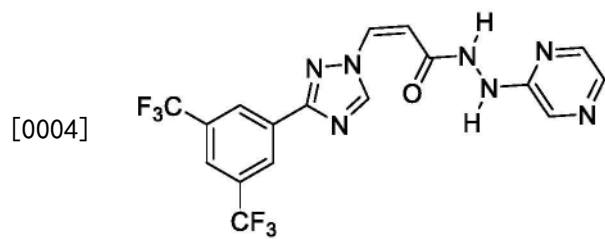
用于制备XP01抑制剂以及用于制备XP01抑制剂的中间体的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2019年5月1日提交的美国临时申请号62/841,649的权益。以上申请的全部传授内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 塞利尼索 (Selinexor) 是一种用于治疗 and/或预防与CRM1/XP01活性相关联的生理病状的选择性核输出抑制剂。塞利尼索由以下结构式表示：



[0005] 塞利尼索的合成首先由卡尔约药物治疗公司 (Karyopharm Therapeutics Inc.) 在WO 2013019548A1中披露。尽管其中报道的合成方法成功地提供了少量的塞利尼索,但它们需要多个纯化步骤(色谱和结晶)来提供具有所需的高Z-异构体含量的塞利尼索。尽管非常适合他们的预期规模,但这些纯化步骤使得本申请中披露的方法对于商业制造目的而言是低效的。

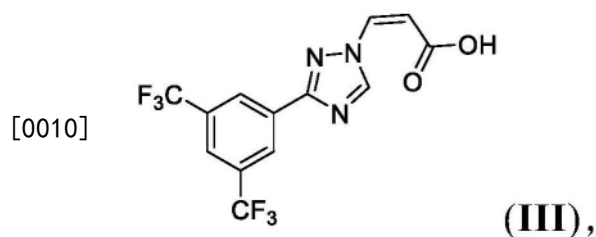
[0006] 也由卡尔约药物治疗公司撰写的WO 2016025904A1中披露了一种由其倒数第二个中间体(由下面的结构式III表示)合成塞利尼索的改进方法。尽管解决了与将中间体III转化为塞利尼索的最终合成阶段相关联的挑战,但未提供制备中间体III的方法。

发明内容

[0007] 存在适用于塞利尼索及其中间体的商业相关规模的制备的有效制造方法的需要。

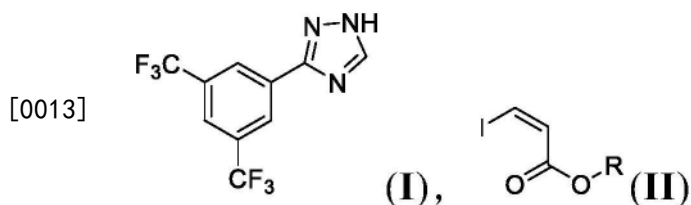
[0008] 本发明的一个目的是提供用于制备可用于塞利尼索的合成的中间体(例如,由结构式III表示的化合物)的新的、有效的方法。这些方法解决了与先前塞利尼索的合成相关联的挑战。

[0009] 本发明涉及一种制备由结构式III表示的化合物的方法,

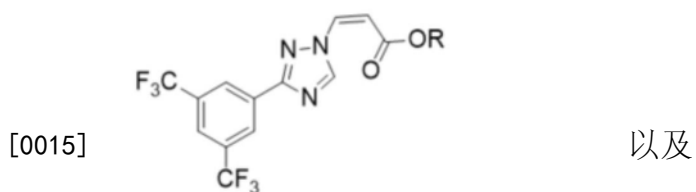


[0011] 该方法包括:

[0012] 使由结构式(I)表示的化合物与由结构式(II)表示的化合物,



[0014] 在催化剂、有机碱和含醚溶剂的存在下,在适合产生由结构式(IIIa)表示的化合物的条件下反应,



(IIIa);

[0016] 在不分离的情况下,使由结构式(IIIa)表示的化合物与无机碱在异丙醇(IPA)的存在下,在适合产生由结构式(III)表示的化合物的条件下反应;以及

[0017] 分离由结构式(III)表示的化合物,

[0018] 其中R是C₂-C₅烷基、C₆-C₁₈芳基、5-18元杂芳基、C₃-C₁₂环烷基或3-12元杂环烷基,它们各自任选且独立地被选自以下的一个或多个取代基取代:卤基、CN、OH、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁-C₃烷基)、-N(C₁-C₃烷基)₂和C₁-C₃烷氧基。

[0019] 如下文实例描述,在由结构式III表示的化合物的合成的方法中,采用催化剂、有机碱、含醚溶剂、无机碱和相转移催化剂的组合出人意料地得到了有利的高产率和优异的立体选择性,同时消除了分离中间体的步骤。

附图说明

[0020] 前述内容从以下对本发明的示例性实施例的更具体的说明来看是清楚的,如在附图中所展示的,其中贯穿不同的视图,同样的参考符号指代相同的部分。附图不必按比例绘出,而是重点在于展示本发明的实施例。

[0021] 图1是美国专利号10,519,139中描述的塞利尼索A型式的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0022] 图2是美国专利号10,519,139中描述的塞利尼索的乙腈溶剂化物的XRPD图。

具体实施方式

[0023] 在验证本发明的以下详细说明后,本发明的新的特点对于本领域技术人员而言将是清楚的。应当理解的是,呈现的本发明的详细说明和具体实例尽管表明了本发明的某些实施例,但仅为了说明的目的提供,因为本发明的精神和范围内的不同变化和修改从以下的本发明的详细说明和权利要求书来看对于本领域技术人员而言将是清楚的。

[0024] 定义

[0025] 本发明的化合物包括以上通常描述的那些,并且通过本文披露的类别、子类、以及种类进一步说明。如本文所使用的,以下定义应适用,除非另外指明。出于本发明的目的,化

学元素根据CAS版本的Periodic Table of the Elements[元素周期表],CAS版本, Handbook of Chemistry and Physics[化学与物理手册],第75版来鉴定。此外,有机化学的一般规则在以下中描述:“Organic Chemistry[“有机化学”]”,Thomas Sorrell, University Science Books[大学科学书籍],Sausalito[索萨利托]:1999,和“March's Advanced Organic Chemistry”[“March高等有机化学”],第5版,Smith,MB和March,J.编辑,John Wiley&Sons[约翰威立国际出版公司],NewYork[纽约]:2001,它们的全部内容通过引用特此结合。

[0026] 除非在本说明书内另有说明,本说明书中使用的术语总体上遵循Nomenclature of Organic Chemistry[有机化学命名法],A,B,C,D,E,F,和H部分,Pergamon Press[佩加蒙出版社],Oxford[牛津],1979中陈述的实例和规则,其示例性化学结构名称和化学结构命名的规则通过引用并入本文。任选地,化合物的名称可以使用以下化学命名程序生成:ACD/ChemSketch,版本5.09/2001年9月,Advanced Chemistry Development,Inc.[高级化学发展公司],Toronto,Canada[多伦多,加拿大]。

[0027] “烷基”意指具有例如1至16个碳原子的饱和脂肪族支链或直链一价烃基团。例如,“(C₁-C₆) 烷基”意指具有从1-6个碳原子的直链或支链排列的基团。“(C₁-C₆) 烷基”包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基。一方面,烷基基团含有2-5个碳原子。

[0028] “烷烃”意指由与氢结合的如以上定义的烷基基团组成的烃分子。

[0029] “环烷基”意指例如具有3-12个碳原子的饱和脂肪族环状烃基团。该环烷基可以是单环或多环的(例如,稠合的、桥连的或螺环的)。例如,单环(C₃-C₈)环烷基意指具有排列在单环中的从3-8个碳原子的基团。单环(C₃-C₈)环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛烷。

[0030] “环烷烃”意指由与氢结合的如以上定义的环境基基团组成的烃分子。

[0031] “杂环烷基”意指具有例如3至12个成员并且含有碳原子和1至4个杂原子的饱和环,这些杂原子可以是相同的或不同的,选自N、O或S并且任选地含有一个或多个双键。该杂环烷基可以是单环或多环的(例如,稠合的、桥连的或螺环的)。

[0032] “卤代烷基”是指如以上定义的直链或支链烷基基团,其中氢原子可以部分或全部被卤素原子取代,并且该卤代烷基包括单、多和全卤代烷基基团,其中卤素独立地选自氟、氯和溴。

[0033] “杂芳基”意指一价杂芳族单环或多环基团。杂芳环可以具有5-18个成员并且含有碳原子和1至4个独立地选自N、O和S的杂原子。这些杂芳环可以是单环或多环并且包括但不限于呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,2,5-噻二唑1-氧化物、1,2,5-噻二唑1,1-二氧化物、1,3,4-噻二唑、吡啶、吡啶-N-氧化物、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、四唑、吡啶、吡啶、异吡啶、苯并[b]呋喃、苯并[b]噻吩、吡啶、苯并咪唑、苯并噻唑、嘌呤、4H-喹啉、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹啉、1,8-萘啶和蝶啶。

[0034] “烷氧基”意指通过连接氧的原子附接的如以上定义的烷基基团。“(C₁-C₃) -烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。

[0035] “芳基”意指含有例如6-18个碳成员的芳族单环或多环烃环系统。芳基系统包括但不限于苯基、萘基、茚基、蒽基和蒽基。

[0036] “芳烃”意指由与氢结合的芳基基团组成的烃分子。

[0037] 还包括在以上定义的基团的定义内的是在化合价允许的情况下在碳或氮原子处任选地被取代的那些基团。适合的取代基包括但不限于卤基、CN、OH、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁-C₃烷基)、-N(C₁-C₃烷基)₂和C₁-C₃烷氧基。

[0038] 如本文使用的,“卤基”是指氟、氯、溴或碘。

[0039] 如本文使用的,术语“烃溶剂”意指具有5-12个碳原子的烷烃、环烷烃或芳烃。

[0040] “催化剂”意指能够改变,尤其是通过增加该催化剂参与的化学反应的速率并且在反应结束时再生的任何化合物。适用于本申请的催化剂的例子包括但不限于1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)和7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(MTBD)、1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)以及奎宁环。

[0041] 如本文使用的,“有机碱”是指能够接受质子、在水性溶液中产生羟基离子或提供电子对的有机化合物。有机碱的实例包括但不限于含氮化合物,诸如Et₃N、二异丙基乙胺(DIPEA)、哌啶、吡啶、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、N-甲基-吗啉、二甲基苯胺、咪唑、1-甲基吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、3,5-二甲基吡啶、2,4-二甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶和2,4,6-三甲基吡啶。

[0042] 如本文使用的,“无机碱”是指能够接受质子、在水性介质中产生羟基基团或提供电子对的无机化合物。无机碱的实例包括但不限于金属氢氧化物,诸如LiOH、NaOH、KOH、CsOH、Ca(OH)₂、Mg(OH)₂和Ba(OH)₂。

[0043] 如本文使用的,“含醚溶剂”是指在环境条件下为液体且含有R'-O-R"部分的有机化合物,其中R'和R"各自独立地选自直链或支链烷基,或环烷基,并且R'和R"可以连同与它们连接的氧原子一起形成5至6元环。含醚溶剂的例子包括但不限于2-甲基四氢呋喃(MeTHF)、乙醚、甲基叔丁基醚(MTBE)、四氢呋喃(THF)、2,5-二甲基四氢呋喃(DiMeTHF)、二甲氧基乙烷(DME)和环戊基甲基醚(CPME)。

[0044] 应当理解,本发明化合物上的取代基和取代模式可以由本领域普通技术人员选择,以提供化学稳定的并且通过本领域已知技术以及以下阐述的那些方法可以容易合成的化合物。通常,术语“取代的”,不论之前是否有术语“任选地”,意指指定部分的一个或多个氢被适合的取代基替代。除非另外指明,否则“任选取代的基团”可以在该基团的每个可取代位置处具有适合的取代基,并且当在任何给定结构中的超过一个位置可以由超过一个选自指定基团的取代基取代时,在每个位置处的取代基可以是相同或不同的。可替代地,“任选取代的基团”可以是未取代的。

[0045] 本发明所设想的取代基的组合优选地是导致稳定的或化学可行的化合物的形成的取代基的组合。如果取代基本身由超过一个基团取代,则应当理解,这些多个基团可以在同一碳原子上,也可以在不同的碳原子上,只要产生稳定的、化学上可行的结构。如本文使用的,术语“稳定的”是指化合物当经受允许其产生、检测以及在某些实施例中其回收、纯化、以及用于本文披露的一或多个目的的条件时,无实质性变化。

[0046] 除非另有说明,否则本文描绘的结构还意在包括该结构的所有同分异构的(例如,对映异构的、非对映异构的、和几何异构的(或构象异构的))形式;例如,每个非对称中心的R和S构型,Z和E双键异构体。因此,本发明的化合物的单一立体化学异构体以及对映异构

体、非对映异构体和几何异构体(或构象异构体)混合物在本发明的范围内。除非另外说明,否则本发明的化合物的所有互变异构形式在本发明的范围内。

[0047] 此外,除非另外说明,否则本文所描绘的结构也意在包括仅在一个或多个同位素富集原子方面存在不同的化合物。例如,通过用氘或氚替代氢或者用 ^{13}C -或 ^{14}C -富集碳替代碳而产生的化合物在本发明的范围内。根据本发明,此类化合物是有用的,例如作为分析工具、作为生物测定中的探针或作为治疗剂。

[0048] 术语“立体异构体”是单个分子的所有异构体的通用术语,这些异构体仅在其原子在空间上的取向方面有所不同。该立体异构体包括镜像异构体(对映异构体)、几何(顺式/反式)异构体和具有超过一个手性中心的互不为镜像的化合物的异构体(非对映异构体)。

[0049] 当引入本文披露的要素时,冠词“一个(a)”、“一种(an)”、“该(the)”和“所述(said)”旨在意指存在这些要素中的一个或多个。术语“包含(comprising)”、“具有(having)”和“包括(including)”旨在是开放式的并且意指可以存在除所列要素之外的另外的要素。

[0050] 缩写

[0051]

aq.	水性的
-----	-----

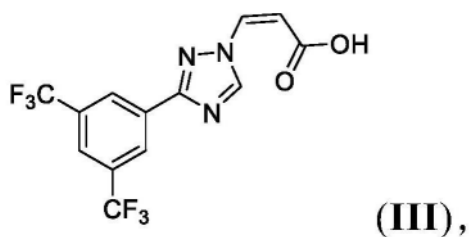
[0052]

CPME	环戊基甲基醚
DABCO	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
DD	蒸馏的, 去离子的
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DMF	二甲基甲酰胺
EA 或 EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚
EtOH	乙醇
Et	乙基
eq	当量
h	小时
HCl	盐酸
IPA	2-丙醇
KOH	氢氧化钾
LCMS	液相色谱/质谱
LiOH	氢氧化锂
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MTBE	甲基叔丁基醚
min	分钟
Me	甲基
MeTHF	2-甲基四氢呋喃
NaOH	氢氧化钠
NaCl	氯化钠
NMT	不多于
NLT	不少于
ND	未检测到
NMR	核磁共振
org.	有机的
RT, rt, r.t.	室温
THF	四氢呋喃
Temp	温度
UPLC	超高效液相色谱
或 UHPLC	
wt%	重量当量

[0053] 本发明的方法

[0054] 在第一实施例中,本发明涉及一种制备由结构式III表示的化合物的方法,

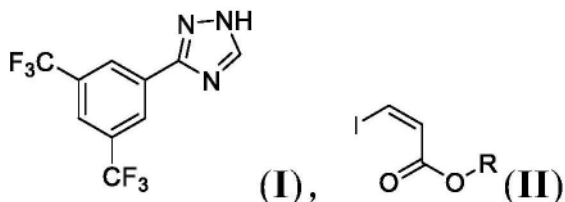
[0055]



[0056] 该方法包括:

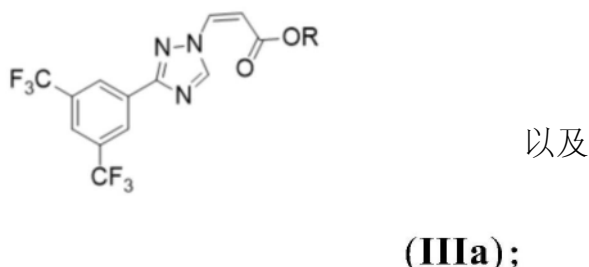
[0057] 使由结构式 (I) 表示的化合物与由结构式 (II) 表示的化合物,

[0058]



[0059] 在催化剂、有机碱和含醚溶剂的存在下,在适合产生由结构式 (IIIa) 表示的化合物的条件下反应,

[0060]



[0061] 在不分离的情况下,使由结构式 (IIIa) 表示的化合物与无机碱在异丙醇 (IPA) 的存在下,在适合产生由结构式 (III) 表示的化合物的条件下反应;以及

[0062] 分离由结构式 (III) 表示的化合物,

[0063] 其中R是C₂-C₅烷基、C₆-C₁₈芳基、5-18元杂芳基、C₃-C₁₂环烷基或3-12元杂环烷基,它们各自任选且独立地被选自以下的一个或多个取代基取代:卤基、CN、OH、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁-C₃烷基)、-N(C₁-C₃烷基)₂和C₁-C₃烷氧基。

[0064] 在第一实施例的第一方面,R是C₂-C₅烷基或C₆-C₁₈芳基。例如,R是C₂-C₅烷基,例如,R是异丙基。可替代地,R是苯基。

[0065] 在第一实施例的第二方面,催化剂基于由结构式 I 表示的化合物的量以从0.05至0.2摩尔当量的量存在。例如,催化剂基于由结构式 I 表示的化合物的量以0.1摩尔当量的量存在。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一方面所描述。

[0066] 在第一实施例的第三方面,催化剂选自由以下组成的组:1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (DABCO)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯和7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯。例如,催化剂是DABCO。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一和第二方面所描述。

[0067] 在第一实施例的第四方面,有机碱基于由结构式 I 表示的化合物的量以从0.5至2摩尔当量的量存在,例如,有机碱基于由结构式 I 表示的化合物的量以1.0摩尔当量的量存在。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第三方面所描述。

[0068] 在第一实施例的第五方面,有机碱选自由以下组成的组:DIPEA、Et₃N、哌啶、吡啶

和4-(二甲氨基)吡啶,例如有机碱是DIPEA。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第四方面所描述。

[0069] 在第一实施例的第六方面,含醚溶剂选自由MeTHF、CPME和MTBE组成的组。例如,含醚溶剂是MeTHF。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第五方面所描述。

[0070] 在第一实施方案的第七方面,结构式II的化合物基于结构式I的化合物的量以从1.0至1.5摩尔当量的量存在。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第六方面所描述。

[0071] 在第一实施例的第八方面,无机碱是KOH或NaOH。例如,无机碱是KOH。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第七方面所描述。

[0072] 在第一实施方案的第九方面,本发明涉及该方法,其中适合产生由结构式IIIa表示的化合物的条件包括使由结构式I表示的化合物与由结构式II表示的化合物在从约5°C至约55°C(诸如从约10°C至约40°C,诸如从约10°C至约30°C(例如,10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30))的温度下反应。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第八方面所描述。

[0073] 在第一实施例的第十方面,适合产生由结构式IIIa表示的化合物的条件包括使由结构式I表示的化合物与由结构式II表示的化合物反应持续从约5小时至约30小时(诸如从约10小时至约30小时,诸如10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30)的时间段。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第九方面所描述。

[0074] 在第一实施例的第十一方面,适合产生由结构式III表示的化合物的条件包括使由结构式IIIa表示的化合物与无机碱在从约5°C至约55°C(诸如从约10°C至约40°C,诸如从约10°C至约30°C(例如,10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30))的温度下反应。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第十方面所描述。

[0075] 在第一实施例的第十二方面,适合产生由结构式III表示的化合物的条件包括使由结构式IIIa表示的化合物与无机碱反应持续从约1小时至约20小时(诸如从约1小时至约10小时(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9和10),诸如约2小时至约4小时)的时间段。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第十一方面所描述。

[0076] 在第一实施例的第十三方面,本发明涉及该方法,进一步包括从反应混合物中分离由结构式III表示的化合物。例如,本发明涉及该方法,其中分离由结构式III表示的化合物包括:

[0077] (i) 向包含由结构式III表示的化合物的反应混合物中添加水和HCl,从而生成水相和有机相;

[0078] (ii) 分离,任选地,浓缩有机相,从而生成最终有机相;

[0079] (iii) 向该最终有机相中添加C₅-C₁₂烃溶剂,从而生成由结构式III表示的化合物的沉淀物;以及

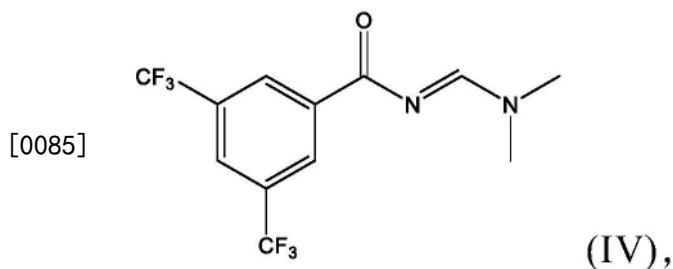
[0080] (iv) 分离由结构式III表示的化合物的沉淀物。例如,沉淀物通过离心或过滤分离。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第十二方面所描述。

[0081] 在第一实施例的第十四方面, C_5 - C_{12} 烃溶剂是庚烷。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第十三方面所描述。

[0082] 在第一实施例的第十五方面, C_5 - C_{12} 烃溶剂是异辛烷。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第十三方面所描述。

[0083] 在第一实施例的第十六方面, 催化剂和有机碱以少于由结构式 II 表示的化合物的 1 摩尔当量的组合量存在。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第一至第十五方面所描述。

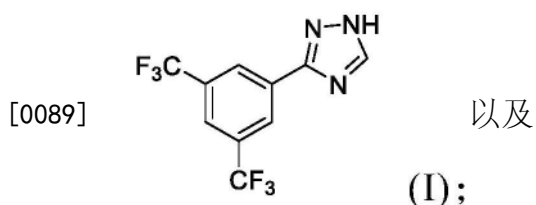
[0084] 在第二示例性实施例中, 本发明是一种如上文关于第一示例性实施例及其第 1 至第 16 方面所描述的方法, 进一步包括使由结构式 (IV) 表示的化合物



[0086] 与由结构式 (V) 表示的肼

[0087] H_2NNH_2 (V),

[0088] 在适合产生由结构式 (I) 表示的化合物的条件下反应,



[0090] 分离由结构式 (I) 表示的化合物。

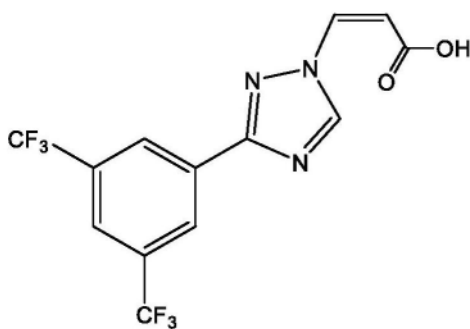
[0091] 在第二示例性实施例的第一方面, 使由结构式 (IV) 表示的化合物与由结构式 (V) 表示的肼反应是在有机酸例如甲酸、乙酸或丙酸的存在下进行的。在一个实例中, 有机酸是乙酸。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第 1 至第 16 方面所描述。

[0092] 在第二示例性实施例的第二方面, 适合产生由结构式 (I) 表示的化合物的条件包括使由结构式 (IV) 表示的化合物与由结构式 (V) 表示的肼在从 50°C 至 60°C 的温度下反应。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第 1 至第 16 方面和第二示例性实施例的第 1 方面所描述。

[0093] 在第三示例性实施例中, 本发明是一种如上文关于第一示例性实施例及其第 1 至第 16 方面所描述的方法, 进一步包括使由结构式

[0094] (III) 表示的化合物

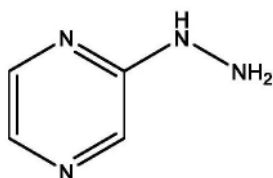
[0095]



(III),

[0096] 与由结构式 (VI) 表示的肼

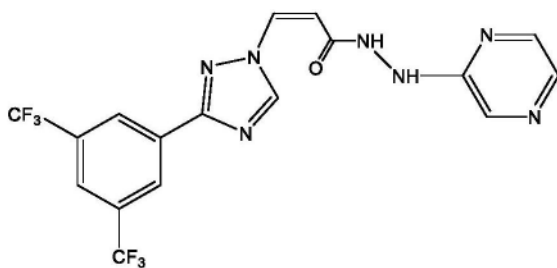
[0097]



(VI),

[0098] 在极性溶剂、第二有机碱和偶联剂的存在下,在适合产生由结构式 (VII) 表示的化合物的条件下反应,

[0099]



(VII);

[0100] 将极性溶剂换成乙腈 (ACN); 以及

[0101] 使由结构式 (VII) 表示的化合物从ACN中结晶为D晶型。

[0102] 在第三示例性实施例的第一方面,第二有机碱选自由DIPEA、Et₃N、哌啶、吡啶和4-(二甲氨基)吡啶组成的组。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第1至第16方面和第二示例性实施例的第1和第2方面所描述。

[0103] 在第三示例性实施例的第二方面,第二有机碱是DIPEA。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第1至第16方面、第二示例性实施例的第1和第1方面以及第三示例性实施例的第1方面所描述。

[0104] 在第三示例性实施例的第三方面,极性溶剂选自由C₁-C₆醇、MeTHF、CPME和MTBE组成的组,例如MeTHF。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第1至第16方面、第二示例性实施例的第1和第2方面以及第三示例性实施例的第1至第2方面所描述。

[0105] 在第三示例性实施例的第4方面,偶联剂选自由丙基膦酸酐 (T3P)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC) 组成的组。例如,偶联剂是T3P。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第1至第16方面、第二示例性实施例的第1和第2方面以及第三示例性实施例的第1至第3方面所描述。

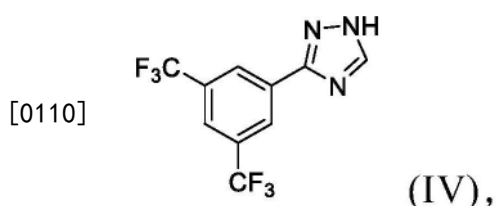
[0106] 在第三示例性实施例的第5方面,适合产生由结构式 (VII) 表示的化合物的条件包括使由结构式 (III) 表示的化合物与由结构式 (VI) 表示的肼在从-25℃至-15℃的温度下反应。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第1至第16方面、第二示例性

实施例的第1和第2方面以及第三示例性实施例的第1至第4方面所描述。

[0107] 在第三示例性实施例的第6方面,该方法进一步包括在适合产生由结构式(VII)表示的化合物的A晶型的条件下,在水性异丙醇(IPA)中重结晶由结构式(VII)表示的化合物的D型式。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第1至第16方面、第二示例性实施例的第1和第2方面以及第三示例性实施例的第1至第5方面所描述。

[0108] 在第三示例性实施例的第7方面,适合产生由结构式(VII)表示的化合物的A型式的条件包括:将D型式溶解在水性IPA中,从而产生浆料;并且将浆料在从38°C至42°C的温度下保持从5小时至12小时的时间。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第1至第16方面、第二示例性实施例的第1和第2方面以及第三示例性实施例的第1至第6方面所描述。

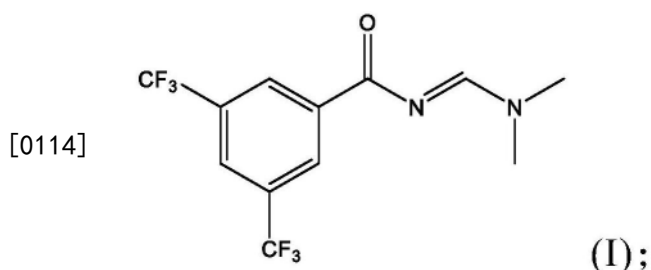
[0109] 在第四示例性实施例中,本发明是一种如上文关于第一示例性实施例及其第1至第16方面所描述的方法,进一步包括:使由结构式(IV)表示的化合物



[0111] 与由结构式(V)表示的肼

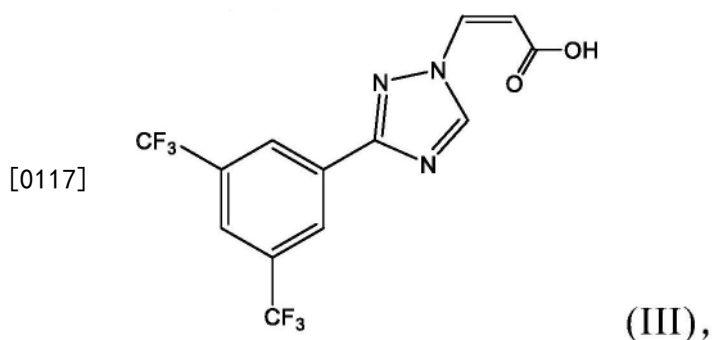
[0112] H_2NNH_2 (V),

[0113] 在适合产生由结构式(I)表示的化合物的条件下反应,

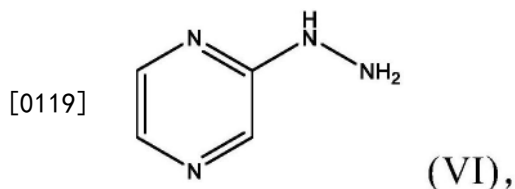


[0115] 分离由结构式(I)表示的化合物;

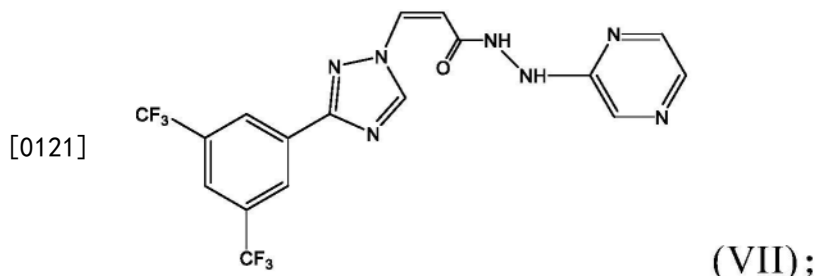
[0116] 根据本文描述的方法(第一实施例及其所有方面)制备式(III)的化合物并且使由结构式(III)表示的化合物



[0118] 与由结构式(VI)表示的肼



[0120] 在极性溶剂、第二有机碱和偶联剂的存在下,在适合产生由结构式(VII)表示的化合物的条件下反应,



[0122] 将极性溶剂换成乙腈 (ACN) ;

[0123] 使由结构式 (VII) 表示的化合物从ACN中结晶为D晶型;以及在适合产生由结构式 (VII) 表示的化合物的A晶型的条件下,在水性异丙醇 (IPA) 中重结晶由结构式 (VII) 表示的化合物的D型式。该方法的变量的其余值和示例值如上文关于第一实施例的第1至第16方面、第二示例性实施例的第1和第2方面以及第三示例性实施例的第1至第7方面所描述。

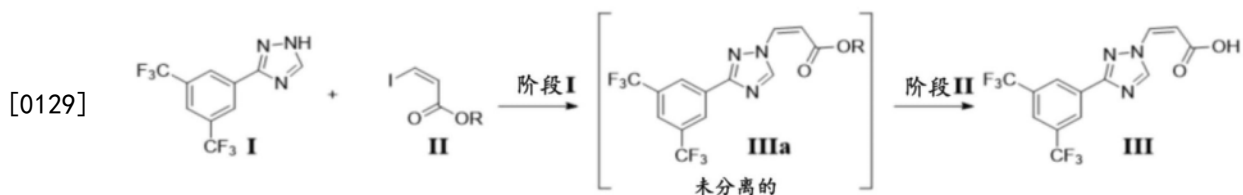
[0124] 实例

[0125] 以下实例中描述的化合物使用UHPLC根据标准参考化合物进行鉴定和分析。多晶型物的身份使用XRPD进行确认和分析。

[0126] 实例1. 用于由结构式III表示的化合物的合成的叠缩方法的发展。

[0127] 已开发出一种用于由结构式I的化合物合成由结构式III表示的化合物的叠缩方法,如方案1所示。

[0128] 方案1



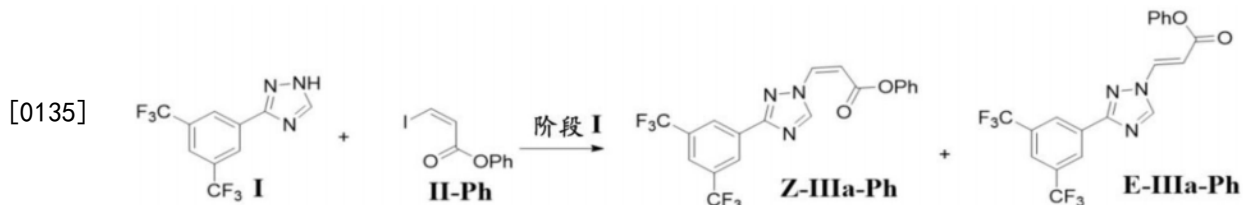
[0130] 由结构式III表示的化合物的合成的叠缩阶段I和II (方案1) 因消除分离由结构式IIIa表示的化合物的需要而十分合意。叠缩阶段I和II由于更高的总产率、更短的工艺时间以及更少的溶剂和试剂操作,允许更有效的方法。如以下描述,发现了多种出人意料和令人惊讶的反应参数的组合,这使得发现新的和高度有利的叠缩方法成为可能。

[0131] 如以下描述,催化剂、有机碱和含醚溶剂的组合令人惊讶地得到方案1的阶段I (由结构式IIIa表示的化合物的合成) 的高转化率和立体选择性。由结构式IIIa表示的化合物在不分离或纯化的情况下即易于水解 (阶段II, 方案1)。在方案1的阶段II中采用无机碱 (例如, KOH) 作为水解试剂并采用IPA作为共溶剂产生了具有出乎意料的高产率和立体选择性的由结构式III表示的化合物。

[0132] 所披露的方法消除了分离由结构式IIIa表示的中间体化合物的需要。

[0133] 以下呈现的实验示出了在方案1中所示的叠缩方法的发展。本实验选用由结构式II表示的携带R=Ph的化合物(化合物II-Ph)。合成方案在方案2中示出。方案2描绘了由结构式IIIa表示的化合物(R=Ph)的两种异构体。如方案2中所示,由结构式I表示的化合物与由结构式II-Ph表示的化合物的反应使得形成由结构式Z-IIIa-Ph表示的化合物和由结构式E-IIIa-Ph表示的化合物(这些化合物是由结构式IIIa表示的化合物的顺式异构体和反式异构体)的混合物,其中R是苯基。由于所需的异构体是Z-异构体(由结构式Z-IIIa-Ph表示的化合物),因此工作重点在于增加Z/E异构体的比率,同时增加阶段I中的反应的总转化率。

[0134] 方案2.



[0136] 1. DABCO的量对阶段1的结果的影响

[0137] 以下描述的实验表明,在有机碱诸如DIPEA的存在下,催化量的DABCO提供了具有高转化率和立体选择性的由结构式IIIa表示的化合物,其中R是苯基。

[0138] 探索了降低DABCO化学计量的影响。使用DMF作为溶剂并使用2:1化学计量的由结构式II-Ph表示的化合物与由结构式I表示的化合物,并且相对于由结构式I表示的化合物将DABCO化学计量从2首先降低到1.1然后降低到0.1,提高了阶段I的选择性(条目1至3,表1)。特别地,将DABCO化学计量降低到0.1使得Z-IIIa-Ph与E-IIIa-Ph的比率约为99:1。

[0139] 进一步将试剂化学计量改为1当量的由结构式II-Ph表示的化合物、1.5当量的由结构式I表示的化合物和1.1当量DABCO,但将温度首先降低到0℃至5℃并且然后到-25℃至-20℃,示出了两个显著影响。首先,阶段I的选择性随着温度降低而增加(在0℃至5℃下观察到由结构式Z-IIIa-Ph表示的化合物与由结构式E-IIIa-Ph表示的化合物的比率为83:17,并且在-20℃至-25℃下观察到由结构式Z-IIIa-Ph表示的化合物与结构式E-IIIa-Ph表示的化合物的比率为95:5;表1,条目4至5)。其次,观察到异构化随时间推移而发生(条目4至6,表1)。

[0140] 将DABCO的量降低到相对于由结构式II-Ph表示的化合物和由结构式I表示的化合物两者的0.95eq.,示出了良好的选择性,并且随时间推移未发生异构化。这表明双键的异构化可能是与过量的游离DABCO相关联的效应,其中游离DABCO被定义为未质子化且不含过量碘丙烯酸酯。对实验的进一步研究(例如,条目4和5与条目3和7相比,表1)表明,在DABCO的当量的总量与由结构式II-Ph表示的化合物相比小于1的情况下,由结构式IIIa表示的化合物的异构化较慢甚至停止,其中R是苯基。这一观察结果表明,如果DABCO变得无反应性(通过将它附接至碘丙烯酸酯的双键,或作为氢碘酸盐)并且不能作为游离碱使用,则可以使反应更加稳健。

[0141] 还表明,当将催化剂(例如,DABCO)和有机碱(例如,DIPEA)加入反应混合物中并且催化剂和有机碱的当量的总量少于1当量的由结构式II-Ph表示的化合物时,阶段I中的反应的产率和选择性特别有利地高。

[0142] 作为另外的益处,在催化量DABCO的存在下的反应条件不需要使用2当量的由结构式II-Ph表示的化合物来驱动反应完成。发现低至1.2当量即可有效提供94%的转化率(表1,条目8)。

[0143] 表1.阶段I中的反应的筛选研究的总结。

[0144]

条目	温度 (°C)	I 的 Eq.	II-Ph 的 Eq.	DABCO 的 Eq.	DIPEA 的 Eq.	时间 ^a	Z-IIIa-Ph , %	E-IIIa-Ph , %	转化率 ^b , %
1	RT	1	2	2	0	0 min 1 h 3 h	14 13 14	86 87 86	>99
2	RT	1	2	0.1	0	0 min 1 h 2 h	>99 >99 >99	<1 <1 <1	23
3	RT	1	2	1.1	0	0 min 1 h 3 h	23 23 24	77 77 76	94
4	0 至 5	1.5	1	1.1	0	2 min 45 min	82.5 15.0	17.5 85	>99
5	-20 至 -25	1.5	1	1.1	0	0 min 45 min 4 h	95 80 50	5 20 50	>95
6	0 至 5	1	2	2	0	0 min 45 min 2 h	26.5 16.5 9	73.5 83.5 91	>95
7	RT	1	1	0.95	0	0 min 1 h	97 97	3 3	64
8	RT	1	1.2	0.1	1	0 min 1 h	77 78	23 22	94

[0145] ^a时间0分钟对应于当加入最后一种试剂的最后一滴时的时刻;^b转化率通过用由结构式I表示的化合物的摩尔量除以由结构式I,Z-IIIa-Ph和E-IIIa-Ph表示的化合物的总摩尔量来计算。

[0146] 以上描述的实验表明,在某些条件下,在有机碱诸如DIPEA的存在下的催化量的DABCO提供了具有高转化率和立体选择性的由结构式IIIa表示的化合物,其中R是苯基。

[0147] 2.溶剂对阶段I的结果的影响。

[0148] 进行了研究以确定溶剂对阶段I的转化率和立体选择性以及对叠缩阶段I和II的影响。

[0149] 由于DMF不是阶段II中的水解条件的理想溶剂,因此为阶段I探索了其他溶剂。以下描述的实验表明,MeTHF是阶段I的有利溶剂,可提供高转化率和选择性。

[0150] 验证了溶剂的极性在阶段I的反应中的作用。降低溶剂的极性(从DMF到甲苯或MeTHF)提供了由结构式Z-IIIa-Ph表示的化合物与由结构式E-IIIa-Ph表示的化合物的提高的比率(从在DMF的情况下的大约80:20(如表1,条目8所示),到在MeTHF的情况下的高达95:5(见表2))。溶剂降低的极性降低了所需反应和异构化两者的速率。与甲苯相比,MeTHF

提供了更高的选择性和相当的活性(表2, 条目2至4)。使用MeTHF并在室温下进行反应的阶段I的过程的高转化率和选择性提供了在叠缩方法中使用该溶剂作为载剂将阶段I中的过程与随后的水解步骤(阶段II)连接起来的可能性。

[0151] 表2. 阶段I中的反应的溶剂筛选研究的总结。

[0152]

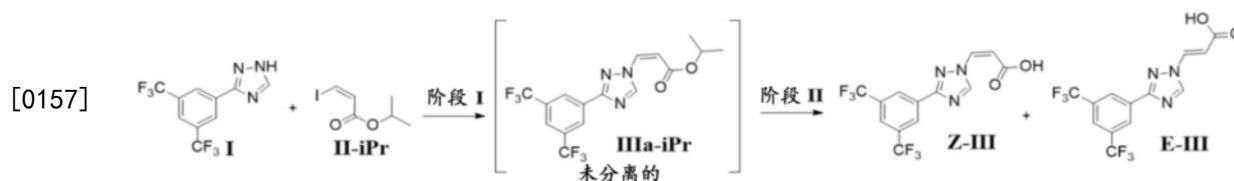
条目	溶剂	I 的 Eq.	II-Ph 的 Eq.	DABCO 的 Eq.	DIPE A 的 Eq.	时间	Z-IIIa-Ph, %	E-IIIa-P h, %	转化率, %
1	PhMe	1.5	1	1.1	0	5 min 3 h 20 h	98 94.8 92.2	2 5.2 7.8	78
2	PhMe	1	1.2	0.1	1	5 min 20 h	86.8 81	13.2 19	>95
3	MeTHF	1	1.1	1.1	1.1	5 min 3 h 20 h	95 89.7 43.5	5 10.3 56.5	>95
4	MeTHF	1	1.2	0.1	1	30 min 20 h	95.3 91.7	4.7 8.3	90.5 >95
5	MeTHF	1	1.2	0.1	1	30 min 20 h	94.3 91.7	5.7 8.3	99 99
6	MeTHF	1	1.2	0.1	1	30 min 20 h	94.5 90.6	5.5 9.4	96 >99

[0153] 在阶段I中使用MeTHF作为溶剂得到了由结构式IIIa表示的化合物的高转化率和选择性。因此, 它为阶段I和阶段II的叠缩提供了机会, 从而消除了分离由结构式IIIa表示的化合物的步骤和相关的材料损失。

[0154] 3. 金属氢氧化物和共溶剂在阶段II中的作用。

[0155] 参照方案3, 阶段II, 进行实验以确定无机碱和溶剂的不同组合。确定了当将无机碱诸如NaOH和KOH用作水解试剂, 并且将IPA与MeTHF和水一起用作共溶剂时, 可提供具有有利的产率和立体选择性的结构式III的化合物。

[0156] 方案3.



[0158] 最初选择氢氧化锂作为水解试剂, 因为它由于提供有利的反应动力学而经常用于酯水解过程。由结构式IIIa-iPr表示的化合物与氢氧化锂(5当量)在MeTHF中的水解在不存

在IPA或其他相转移剂的情况下相对较慢(表3,条目1至4)。该过程还伴随着显著的异构化,这使得产生由结构式E-III表示的非所需化合物。

[0159] 此外,LiOH不是药物应用的优选试剂。必须密切监测使用LiOH产生的药物中间体和最终产品的Li水平,因为Li盐本身就是药物活性化合物。因此,验证了NaOH和KOH作为LiOH的替代品(表3,条目5至12、17至24)。

[0160] IPA被验证为一种共溶剂,因为它能够通过赋予部分混溶性来促进有机相与水相之间的反应。作为共溶剂的IPA的存在显著改善了水解过程的结果(表3,条目13至24)。

[0161] 表3.阶段II的水解过程的筛选实验的总结。

条 目	水解条件	水解结果				
		时间, h	相	IIIa-iPr, %	Z-III, %	E-III, %
1	LiOH ^a	2	org.	87.29	4.69	0.34
2			aq.	痕量	痕量	痕量
3		4	org.	79.59	15.09	0.59
4			aq.	37.32	27.48	1.8
5	NaOH	2	org.	89.18	1.31	0.23
6			aq.	痕量	痕量	痕量
7		4	org.	86.77	3.41	0.32
8			aq.	61.11	3.86	0.37
9	KOH	2	org.	89.99	0.94	0.25
10			aq.	痕量	痕量	痕量
11		4	org.	90.26	1.50	0.24
12			aq.	痕量	痕量	痕量
13	LiOH, IPA ^b	2	org.	53.92	42.27	1.28
14			aq.	1.51	89.92	3.21
15		4	org.	0.26	94.43	4.18
16			aq.	ND	95.44	3.74
17	NaOH, IPA	2	org.	42.59	53.03	1.51
18			aq.	6.95	77.74	1.90
19		4	org.	0.55	94.61	3.76
20			aq.	ND	95.92	3.32
21	KOH, IPA	2	org.	3.67	91.19	3.51
22			aq.	ND	95.92	3.23
23		4	org.	ND	95.11	3.95
24			aq.	ND	97.03	2.28

[0163] ^a在相对于由结构式I表示的化合物的体积的5体积当量的水中添加5eq.的金属氢氧化物(LiOH、NaOH或KOH)；

[0164] ^b添加相对于由结构式I表示的化合物的体积的2体积当量的IPA。

[0165] 在本实验中,阶段I的反应在以下条件下进行:

[0166] • 将由结构式I表示的化合物(12g)和DABCO(0.1eq,0.48g)溶解在MeTHF中,然后加入由结构式II-iPr表示的化合物(1.2eq,12.3g)和DIPEA(1.0eq,7.4mL)。

[0167] • 将反应混合物搅拌20h,然后用5体积当量的水(相对于由结构式I表示的化合物的体积)洗涤。

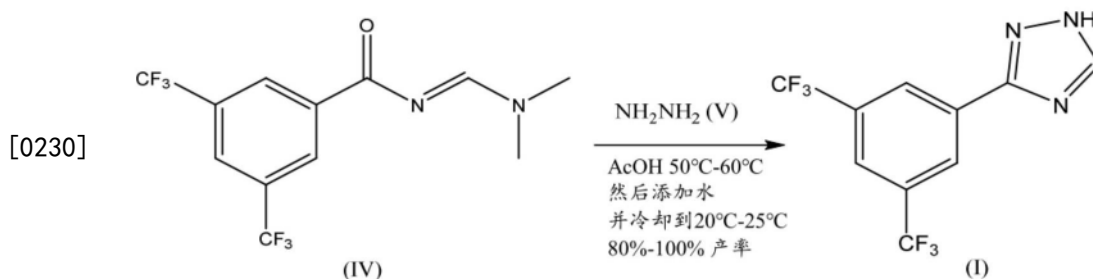
- [0168] • 取出等分试样(反应混合物的1/6),并根据表3中的水解条件用试剂处理。
- [0169] 表3中的数据表明,与LiOH相比,NaOH和KOH两者都提供了由结构式IIIa-iPr表示的化合物的提高的水解速率,同时保持低Z/E异构化水平。此外,表3中的数据表明
- [0170] IPA提高了方案3的阶段II的转化率和立体选择性两者。
- [0171] 实例2.由结构式III表示的化合物的合成。
- [0172] 以下实例披露了由结构式III表示的化合物在1.0kg规模下的合成。由结构式III表示的化合物以72%-75%的产率合成,且纯度大于99%(UPLC)。
- [0173] • 在50L玻璃反应器中,在氮气下,加入1.000kg的由结构式I表示的化合物(1eq.)、40g DABCO(0.1eq)和2.559kg MeTHF,并将混合物搅拌溶解。
- [0174] • 向该混合物中添加1.040kg由结构式II的化合物表示的化合物,其中R是异丙基基团(1.2eq),并用0.853kg的MeTHF向前冲洗漏斗。
- [0175] • 通过加料漏斗向该混合物中添加460g的DIPEA(1.0eq),并用0.853kg的MeTHF向前冲洗漏斗。
- [0176] • 将混合物在20℃至25℃下搅拌16h并且然后取样以完成反应。
- [0177] • 在温和搅拌并将温度保持在20℃至25℃的情况下,向容器中添加5.0kg DD水,并将所得混合物搅拌20min。
- [0178] • 停止搅拌,并使各层分离。去除下部水层并丢弃。
- [0179] • 在温和搅拌并将温度保持在20℃至25℃的情况下,向上部有机层中添加在2.975kg水中的30g 37% HCl,然后添加1.18kg盐水。
- [0180] • 将混合物在20℃至25℃下搅拌20min,然后停止搅拌并使各层分离。去除下部水相并丢弃。
- [0181] • 在20℃至25℃下温和搅拌的情况下,向容器中添加1.57kg的IPA。
- [0182] • 在温和搅拌并将温度保持在20℃至25℃的情况下,向反应混合物中添加在5.0kg DD水中的1.174kg KOH(5eq)的溶液。
- [0183] • 将反应混合物在20℃至25℃下搅拌3h并且然后取样以完成反应。
- [0184] • 反应完成后,在温和搅拌下将5.935kg盐水添加到混合物中。
- [0185] • 将该批次在20℃至25℃下剧烈搅拌20min。然后停止搅拌并使各层分离。分离下部水层并丢弃。
- [0186] • 在剧烈搅拌下,向有机层中添加1.998kg DD水,然后搅拌20min。
- [0187] • 在剧烈搅拌下,将混合物(下部相)的pH值用0.934kg的5M HCl溶液(aq.)调整到0至2的目标。
- [0188] • 在适度搅拌下,将该批次的温度升高到50℃至55℃,并保持搅拌20min。在保持温度在50℃至55℃的同时,分离下部水层并丢弃。
- [0189] • 将保留的有机相冷却到0℃至5℃,然后蒸馏到3L的目标体积。
- [0190] • 蒸馏完成后,将该批次温度上升到50℃至55℃并保持在该温度点1h。
- [0191] • 在将温度保持在50℃至55℃并温和搅拌的同时,将5.645kg异辛烷在最少30min内添加到容器中。
- [0192] • 添加异辛烷后,将温度在最少60min内调整到20℃至25℃,并且然后保持在20℃至25℃下最少1h。

- [0193] • 将该批次在最少1h内冷却到0℃至5℃,然后保持在该温度下至少1h。
- [0194] • 过滤该批次并在0℃至5℃下用2.145kg异辛烷洗涤滤饼。
- [0195] • 过滤的产物在过滤器上的氮气流下干燥直至干燥。
- [0196] • 由结构式III表示的化合物的产率为72%-75%,纯度大于99%(UPLC)。
- [0197] 实例3.由结构式III表示的化合物的合成。
- [0198] 以下实例披露了由结构式III表示的化合物在100kg规模下的合成。由结构式III表示的化合物以75%±10%的产率合成,纯度大于99.7%(UPLC)。在该实例中,将由结构式III表示的化合物的固体用庚烷沉淀,这与实例2完全不同,实例2中由结构式III表示的化合物的固体用异辛烷沉淀。
- [0199] • 将结构式I的化合物(1eq)、DABCO(0.1eq)和MeTHF加入4000L干净的、惰性的搪玻璃反应器中,并将所得混合物在15℃/20℃和氮气下搅拌至少15min以溶解。
- [0200] • 将混合物的温度调整到10℃/20℃,并且添加由结构式II的化合物表示的化合物(1.2eq),其中R是异丙基基团。
- [0201] • 然后向混合物中加入MeTHF冲洗液。在10℃/20℃(目标temp 10℃)下,将DIPEA(1.0eq)添加到混合物中,然后在10℃/20℃下添加MeTHF冲洗液。
- [0202] • 将所得反应混合物在15℃下搅拌直至确认反应完成(至少12h),必要时调整搅拌速度以保持混合物处于剧烈搅拌中。
- [0203] • 将反应混合物在搅拌下保持在15℃下至少2h。
- [0204] • 将水添加到反应混合物中,同时保持10℃/25℃的混合物温度。将混合物在15℃/20℃下搅拌至少15min,使该混合物分离并去除下部第一水相。
- [0205] • 将剩余的有机相转移到新的、干燥且惰性的6000L搪玻璃反应器中,然后加入MeTHF冲洗液。
- [0206] • 在干净的、惰性的搪玻璃反应器中,通过加入水、氯化钠和盐酸并在15℃/25℃下混合至少30min直至溶解来制备淬灭溶液。
- [0207] • 将制备好的淬灭溶液添加到含有有机相的第二反应器(6000L反应器)中并在15℃/20℃的混合物温度下混合至少15min(几乎没有放热)。
- [0208] • 将混合物在15℃/20℃下再静置至少15min以使水层和有机层分离。去除水相,留下中间相(如果有的话)以及有机相。
- [0209] • 将反应器用水冲洗并干燥,然后加入水和KOH,并在15℃/25℃下混合至少30min。
- [0210] • 向6000L反应器中的有机相中添加IPA,并将混合物在15℃/25℃下搅拌5-10min。
- [0211] • 在15℃下,将来自第三反应器的水/KOH溶液添加(将第二反应器温度保持在15/25℃下(添加是放热的))到有机相中,从而生成反应混合物。
- [0212] • 然后将6000L搪玻璃反应器中的反应混合物在氮气下在20℃/25℃下搅拌至少2h,并且然后取样。如果不符合要求,将反应器在氮气下在20℃/25℃下再保持搅拌至少2h以形成由结构式III表示的化合物。如果符合要求,将反应淬灭。
- [0213] • 向单独的反应器中添加水和氯化钠,并在15℃/25℃下搅拌至少30min直至溶解。

- [0214] • 将氯化钠溶液加入反应混合物,并在15℃/25℃下剧烈搅拌至少15min,并且然后静置至少15min。
- [0215] • 去除水相,留下中间相(如果有的话)和有机相。
- [0216] • 将反应器用水冲洗并干燥,然后加入水和HCl,并在20℃/25℃下混合至少10min。
- [0217] • 在15℃/25℃下向6000L反应器中的有机相中添加水并保持5-10min不搅拌,并记录总体积。
- [0218] • 重新开始搅拌并添加所需量的HCl溶液以获得0.5-2.0的目标pH,并在15℃/25℃下混合至少10min。
- [0219] • 将混合物加热到50℃/55℃直至由结构式III表示的化合物溶解,搅拌10min,并且然后静置至少15min(整体温度50℃/55℃)。
- [0220] • 去除水相并丢弃,留下中间相与有机层。
- [0221] • 在真空下将有机相冷却到30℃/40℃并浓缩到大约3体积当量。一旦浓缩过程完成,就将最终有机相加热到50℃/55℃。
- [0222] • 在不少于1小时内,将99%庚烷添加到具有50℃/55℃的内部温度的第二反应器中的最终有机相中。
- [0223] • 在至少3h内将混合物冷却到0℃/5℃并在所述温度下搅拌至少1.5h。
- [0224] • 滤饼冲洗液通过混合MeTHF和99%庚烷来制备。
- [0225] • 将浆料离心成一系列当量的滤饼,并用MeTHF/庚烷混合物洗涤每个滤饼。
- [0226] • 将由结构式III表示的化合物转移到搅拌干燥器中并在真空下干燥直至产物看起来干燥且均匀。
- [0227] • 由结构式III表示的化合物以75%±10%的产率、>99:1的Z/E比率和>99.7%的纯度获得。

[0228] 实例4:由结构式(I)表示的化合物的合成

[0229] 合成方案3



- [0231] 将化合物(IV)和乙酸(99%(4.2wts))在氮气顶空下加入干净的、惰性的搪玻璃反应器中并在搅拌下保持在25℃/35℃下或低于25℃/35℃直到化合物(IV)溶解。
- [0232] 将整体温度调整到20℃/25℃,并且然后将1.4摩尔eq.的纯一水合肼(化合物(V))(0.225wts)在NMT 90min内加入到容器中(放热的),同时保持20℃/30℃的温度。
- [0233] 添加完成后,将批次温度升高到55℃并搅拌(80rpm)至少5至16小时直至反应完成(通过UHPLC评估)。
- [0234] 一旦确认反应完成,就通过将软化水或纯化水(在以下描述中称为“水”)(5wts)在最少2.5小时的时间内缓慢、均匀地添加到混合物中开始结晶,同时在搅拌下保持55℃的内

部温度。

[0235] 将另外的5wts的水在最少1小时的时间内添加到混合物中,温度范围设定为55℃。

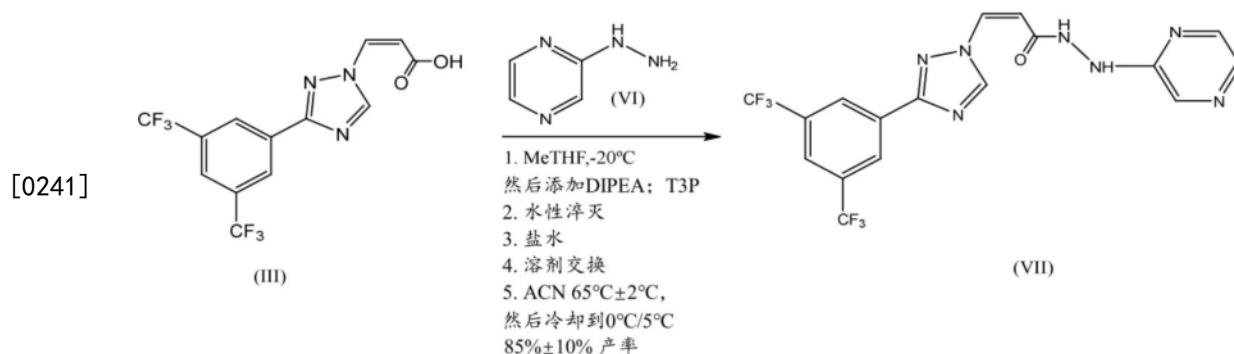
[0236] 将混合物在55℃下搅拌至少30分钟。确认成核之后,将结晶在最少3小时的时间内缓慢冷却到20℃/25℃,其中将该结晶在20℃/25℃下搅拌至少1小时。

[0237] 将化合物(I)产物通过离心分离,用水(12wts)洗涤,转移到搅拌干燥器中,并在真空下干燥直至干燥且均匀。继续干燥直至水含量和溶剂含量符合规格。

[0238] 将经干燥的产物冷却到 $\leq 30^{\circ}\text{C}$ 并包装。

[0239] 实例5:由结构式(VII)表示的D型式化合物的合成

[0240] 合成方案5



[0242] 将化合物(III)、化合物(VI) ($0.335\text{wts} \pm 2\%$) 和MeTHF (5.8wts) 加入4000L干燥的、惰性的搪玻璃反应器中,并将混合物在氮气下在 $15^{\circ}\text{C}/20^{\circ}\text{C}$ 下搅拌NLT 15分钟。

[0243] 将混合物冷却到 $-20^{\circ}\text{C}/-25^{\circ}\text{C}$ 。然后将DIPEA ($0.846\text{wts} \pm 2\%$) 与MeTHF (0.26wts) 冲洗液一起添加到混合物中,同时保持温度在 $-20^{\circ}\text{C}/-25^{\circ}\text{C}$ 之间(放热的)。

[0244] 将商购的50%丙基膦酸酐(**T3P[®]**)溶液(在纯**T3P[®]**的基础上 $1.22\text{wts} \pm 2\%$) 在NMT- 20°C 的温度下在NLT 6小时内缓慢添加到混合物中,然后加入MeTHF (0.86wts) 冲洗液。在氮气下在 $-20^{\circ}\text{C}/-25^{\circ}\text{C}$ 之间将混合物搅拌NLT 30分钟之后,在快速搅拌下将混合物温度调整到 $10^{\circ}\text{C}/15^{\circ}\text{C}$ 。一旦达到温度,就取样进行反应监测(UHPLC使用已知参考)。

[0245] 当反应物符合UHPLC要求时,将反应物用MeTHF (0.43wts) 稀释,并在 $10^{\circ}\text{C}/15^{\circ}\text{C}$ 下在搅拌下用纯化水(5体积)淬灭。

[0246] 在 $15^{\circ}\text{C}/25^{\circ}\text{C}$ 下将双相混合物搅拌NLT 15分钟,并且然后将各层在 $15^{\circ}\text{C}/25^{\circ}\text{C}$ 下静置至少30分钟,然后去除水层(底部)。

[0247] 将保留的中间相(如果有的话)和有机层用水(4.7体积)和氯化钠(0.3wts) 在 $15^{\circ}\text{C}/25^{\circ}\text{C}$ 下在剧烈搅拌下洗涤NLT 25分钟。

[0248] 将混合物在 $15^{\circ}\text{C}/25^{\circ}\text{C}$ 下静置NLT 30分钟后,去除水层(底部)和中间相(如果有的话)。将剩余的有机相在 $15^{\circ}\text{C}/25^{\circ}\text{C}$ 下缓慢搅拌NMT 5分钟,使该有机相静置NLT 15分钟,并去除任何额外的沉降水相。

[0249] 将有机层置于真空下,在NMT 55°C 的夹套温度下将混合物加热到 $35^{\circ}\text{C}/45^{\circ}\text{C}$ 。将混合物在 $20^{\circ}\text{C}/45^{\circ}\text{C}$ 下浓缩直至达到5体积的残留体积。

[0250] 一旦浓缩过程完成,就将混合物温度冷却到 $20^{\circ}\text{C}/25^{\circ}\text{C}$ 。

[0251] 将有机混合物过滤,并与MeTHF冲洗液(0.43wts)一起转移到浓缩容器中。

[0252] 在NMT 55℃的夹套温度下将MeTHF溶液加热到35℃/45℃,并添加经过滤的ACN (7.8wts)。溶剂交换经由蒸馏进行,同时在NMT 55℃的夹套温度下的浓缩过程中,保持20℃/45℃的混合物温度,直到达到大约10体积。

[0253] 将经过滤的ACN (3.9wts) 添加到有机浓缩物中并在20℃/45℃下保持NLT 15min。在NMT 55℃的夹套温度下,将混合物在真空下在20℃/45℃下浓缩,直到达到大约10体积。

[0254] 重复加入经过滤的ACN (3.9wts) 并将混合物浓缩到10体积,然后添加经过滤的ACN (3.9wts),并在20℃/45℃下搅拌NLT 15min。

[0255] 一旦MeTHF含量符合规格(通过GC评估),就将有机混合物在NMT 75℃的夹套温度下加热到65℃±2℃,并保持15/30分钟。

[0256] 将有机混合物与ACN (16kg) 冲洗液一起转移到结晶容器中。如果需要,将混合物温度调整到65℃±2℃并保持15/30分钟。

[0257] 在NLT 3小时内将混合物冷却到20℃/25℃,在20℃/25℃下搅拌1至2小时,然后在搅拌下在NLT 3小时内将混合物进一步冷却到0℃/5℃。将混合物在0℃/5℃下保持NLT 1小时。

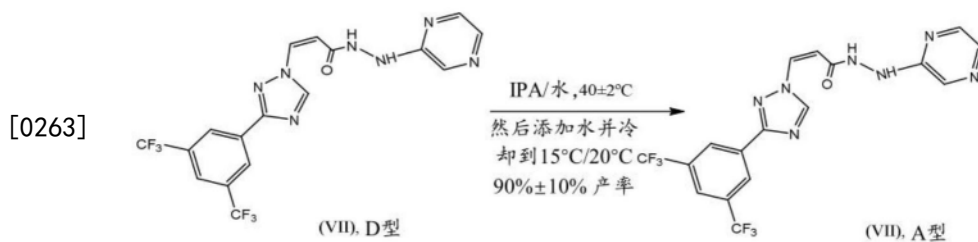
[0258] 将结晶的混合物离心成一系列当量的滤饼(最大滤饼尺寸为30kg的湿滤饼),并且用冷却的、经过滤的ACN (141kg/180L) 洗涤每个滤饼。141kg/180L滤饼洗涤液相当于NLT 10体积ACN如果滤饼为30kg或更轻)。

[0259] 去除母液和洗涤液。在大气压和环境温度下轻轻搅拌4-6小时之后,将滤饼在真空下干燥(夹套温度NMT 45℃),直到产品看起来干燥且均匀。当满足干燥损失的标准时,该过程就完成了。

[0260] 实例6:由结构式(VII)表示的化合物的结晶多晶型的转化;A型式的制备

[0261] 本文提及的D型式和A型式是如美国专利号10,519,139中描述的A型式和D型式,其全部内容通过引用特此结合。

[0262] 合成方案6



[0264] 将化合物(VII)D型式加入具有经过滤的IPA (2.4wts) 的4000L干燥的、惰性的搪玻璃反应器中并搅拌。向混合物中添加纯化水 (3wts)。

[0265] 升高温度,并且然后在40℃±2℃下保持至少5小时但不超过12小时,以影响从D型式到A型式的多晶型转化。

[0266] 然后在至少1小时内将浆料冷却到15℃/20℃,并在搅拌下在15℃/20℃下添加纯化水 (10wts)。

[0267] 将混合物转移到6000L干燥的、惰性的搪玻璃反应器中,然后是水冲洗液 (200L),并且在混合的同时温度保持在15℃/20℃下至少1小时。

[0268] 在单独的反应器中,添加经过滤的IPA (0.79wts) 和水 (4wts) 并搅拌最少10分钟,然后将溶剂混合物转移到干净的专用容器中进行滤饼洗涤。

[0269] 计算离心滤饼的最小数量以确保单个滤饼尺寸不超过40kg的湿滤饼,并且将浆料离心成大约相当于每个不超过40kg的滤饼。

[0270] 将每个离心滤饼用固定体积的IPA/水溶液(150L)洗涤,然后从离心机卸载。

[0271] 收集母液和洗涤液。如果需要,一部分母液可用于离心机的残留冲洗液。合并滤饼并在真空下干燥(最高夹套温度为45℃),直到产品看起来干燥且均匀。

[0272] 所有本文引用的专利、公开的申请和参考文献的相关传授内容都通过引用以其全部内容进行结合。

[0273] 尽管本发明参考其示例性实施例已经进行了具体展示和描述,但本领域技术人员应当理解的是,在不偏离由所附权利要求书所涵盖的本发明的范围下,可以在其中做出形式和细节方面的多种改变。

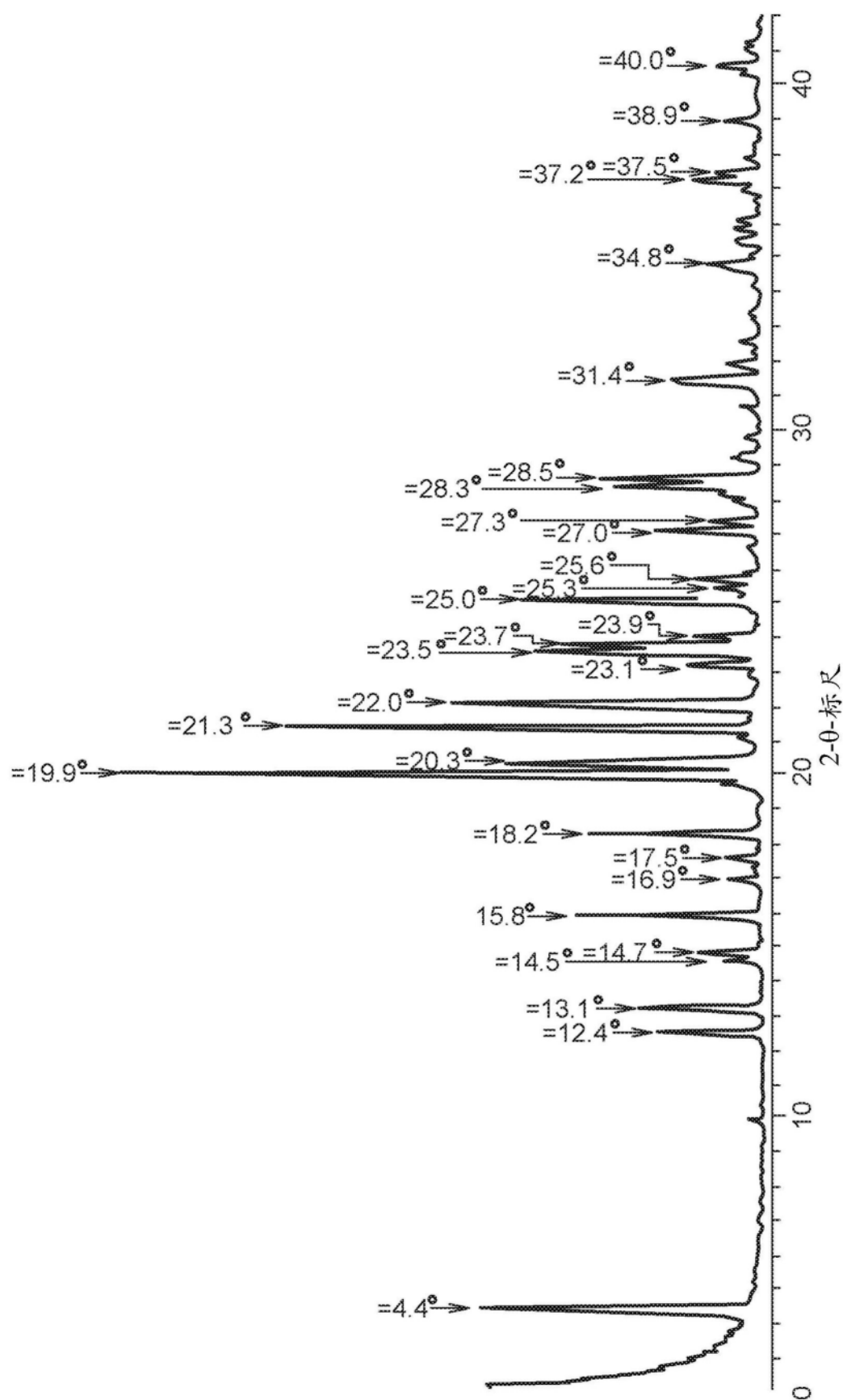


图1

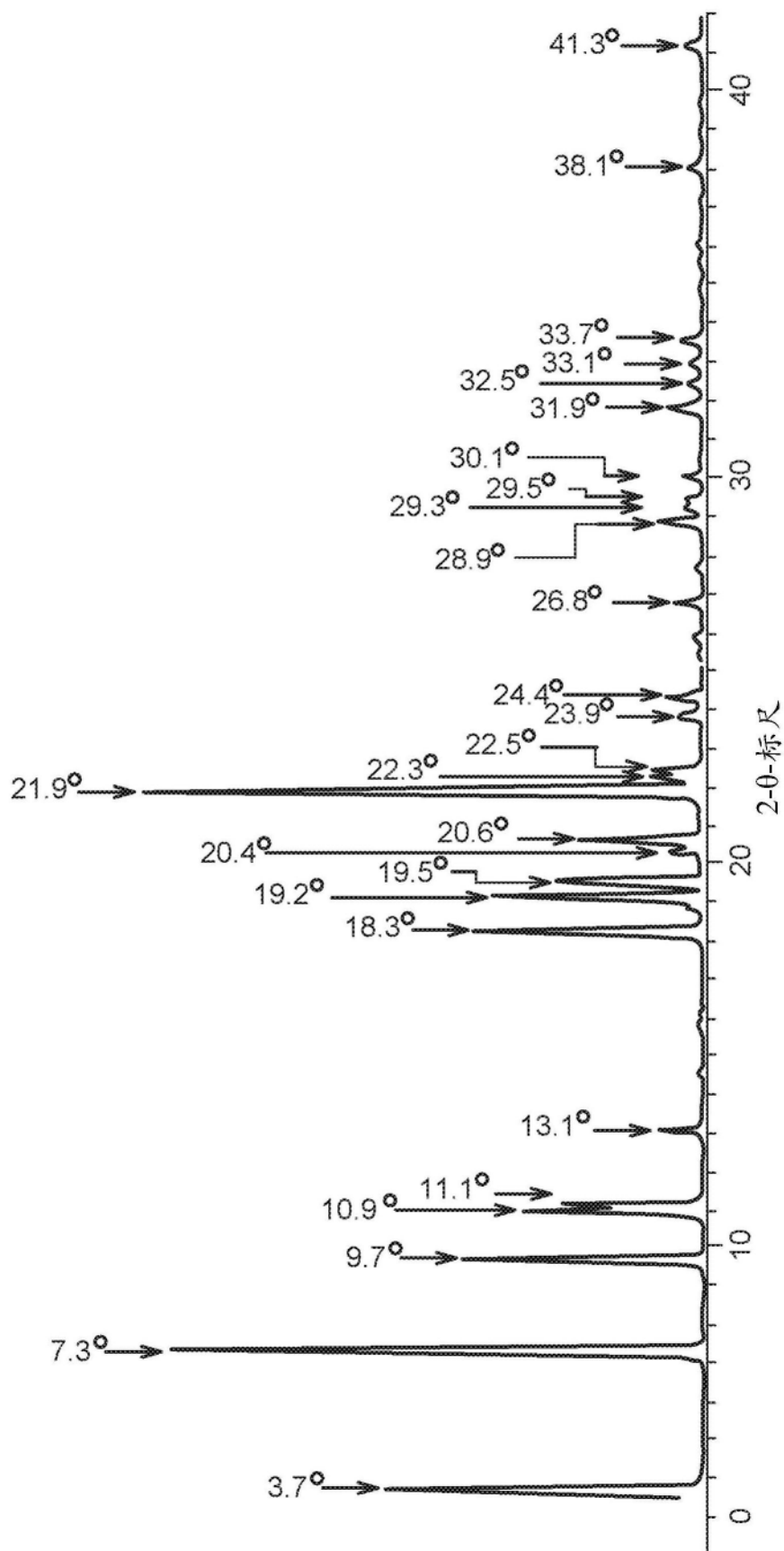


图2