



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105849115 A

(43)申请公布日 2016.08.10

(21)申请号 201480069979.6

(22)申请日 2014.12.19

(30)优先权数据

61/919,671 2013.12.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/071613 2014.12.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/095765 EN 2015.06.25

(71)申请人 里格尔药品股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 本尼迪克特·麦基弗

路易斯·J·迪奥拉奇奥

马丁·F·琼斯 利·费里斯

索菲·L·M·简邦

帕韦尔·S·西德尔基

格韦迪昂·H·丘吉尔

彼得·A·克拉夫茨

(72)发明人 本尼迪克特·麦基弗

路易斯·J·迪奥拉奇奥

马丁·F·琼斯 利·费里斯

索菲·L·M·简邦

帕韦尔·S·西德尔基

格韦迪昂·H·丘吉尔

彼得·A·克拉夫茨

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张雅莉

(51)Int.Cl.

C07F 9/6561(2006.01)

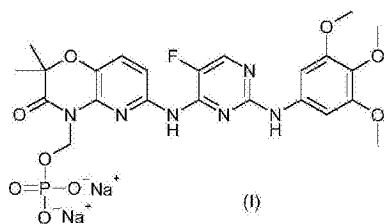
权利要求书3页 说明书18页

(54)发明名称

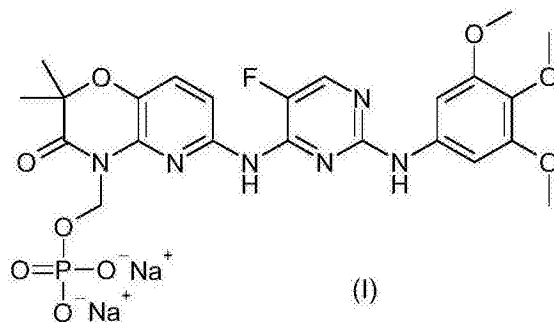
制药方法和中间体

(57)摘要

本公开提供了大规模制备式(I)的化合物或其水合物的方法和中间体。

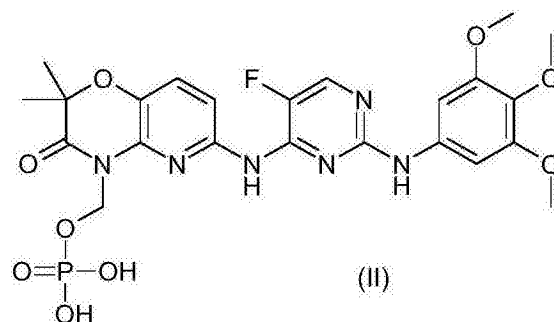


1. 制备式(I)的化合物或其水合物的方法:



包括:

(a) 使式(II)的化合物的酰胺溶剂合物:

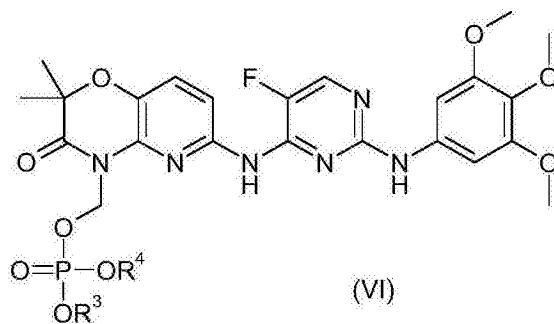


与胺在适于形成式(II)的化合物的胺盐的条件下接触;和

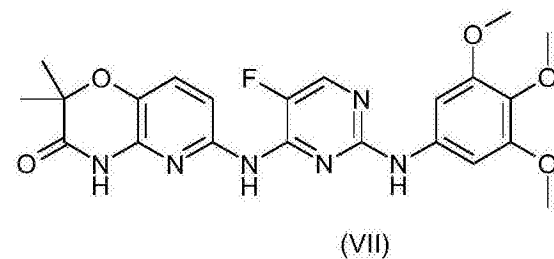
(b) 使所述胺盐与包含钠离子的试剂在适于形成式(I)的化合物或其水合物的条件下接触。

2. 如权利要求1所述的方法,其中式(I)的化合物为六水合物的形式。

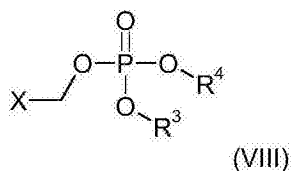
3. 制备式(VI)的化合物的方法:



包括使式(VII)的化合物:



与式(VIII)的化合物:



在四烷基铵盐的存在下，

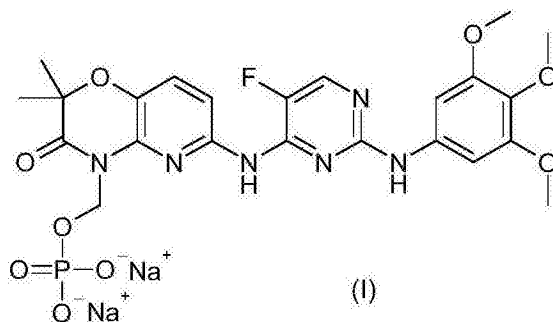
其中：

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地为C<sub>1-6</sub>烷基；和

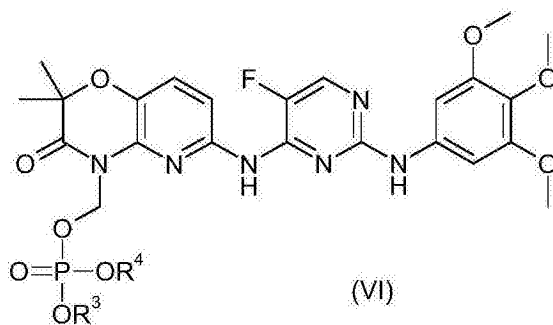
X是卤素；

在适于形成式(VI)的化合物的条件下接触。

4. 制备式(I)的化合物或其水合物的方法，包括：

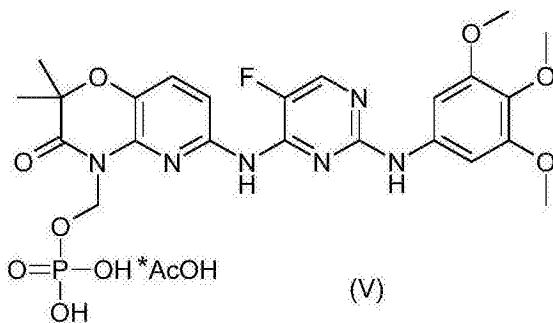


(a) 使式(VI)的化合物：

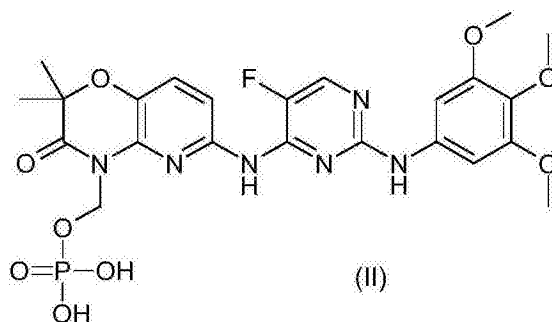


其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地为C<sub>1-6</sub>烷基；

与乙酸和水在适于形成式(V)的化合物的条件下接触：



(b) 使式(V)的化合物与酰胺在适于形成式(II)的化合物的酰胺溶剂合物的条件下接触：



(c)使式(II)的化合物的酰胺溶剂合物与胺在适于形成式(II)的化合物的胺盐的条件下接触;和

(d)使式(II)的化合物的胺盐与包含钠离子的试剂在适于形成式(I)的化合物或其水合物的条件下接触。

5.如权利要求5所述的方法,其中式(I)的化合物为六水合物的形式。

6.如权利要求1、2、4或5任一项所述的方法,其中所述酰胺溶剂合物的酰胺组分是N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。

7.如权利要求1、2、4、5或6任一项所述的方法,其中式(II)的化合物的胺盐的胺组分是 $N(R^{40})_3$ ,其中各 $R^{40}$ 独立地为-H或 $C_{1-12}$ 烷基,或两个 $R^{40}$ 基团与它们所连接的氮一起构成4至6元杂环,并且剩余的 $R^{40}$ 是-H或 $C_{1-12}$ 烷基。

8.如权利要求1、2、4、5、6或7任一项所述的方法,其中式(II)的化合物的胺盐的胺组分是三乙胺。

9.如权利要求1、2、4、5、6、7或8任一项所述的方法,其中包含钠离子的试剂是2-乙基己酸钠。

10.化合物,其为式(II)的化合物的三乙基铵盐。

11.如权利要求10所述的化合物,其中三乙胺与式(II)的化合物的化学计量比为1.5:1至2.5:1。

12.如权利要求10或11所述的化合物,其是式(II)的化合物的双(三乙基铵)盐。

## 制药方法和中间体

### 技术领域

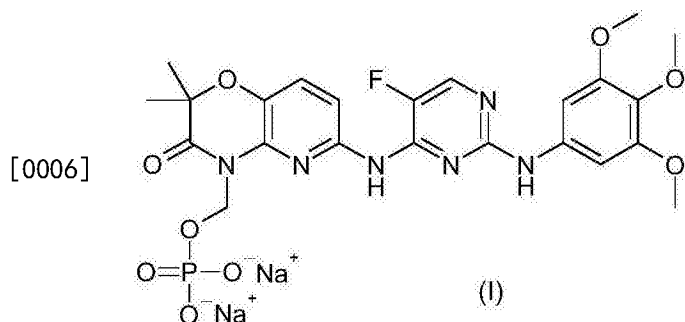
[0001] 本发明涉及药物化合物的大规模制造,特别是2,4-嘧啶二胺以及其中使用的中间体的大规模制造。

[0002] 发明背景

[0003] 国际专利申请W0 2005/016893公开了2,4-嘧啶二胺化合物,以及其可药用盐和其制造方法,其可用于治疗和预防各种疾病。

[0004] 国际专利申请W0 2006/078846公开了2,4-嘧啶二胺化合物的前药和其制造方法。

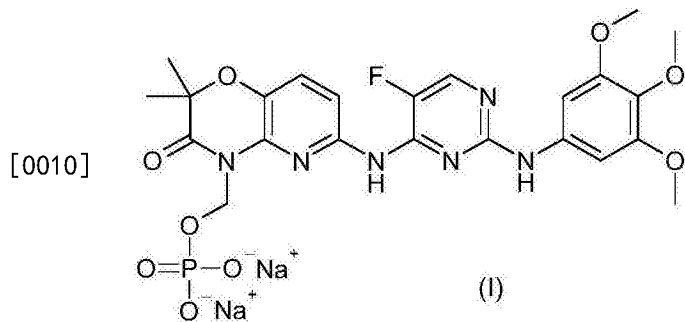
[0005] 国际专利申请W0 2011/002999公开了制备式(I)的2,4-嘧啶二胺化合物的方法:



[0007] 式(I)的化合物被开发为一种活性药物化合物。

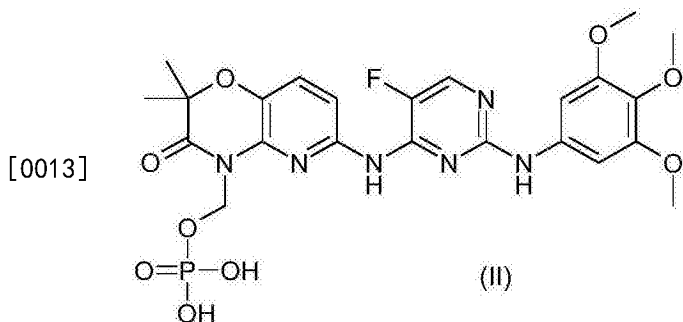
[0008] 发明概述

[0009] 用于成本有效、高效和环境敏感的制造式(I)的化合物的适当方法是合意的。同样合意的是利用降低产物降解和改善反应选择性的制造条件。本发明提供了大规模制造式(I)的化合物以及其水合物(如六水合物)的方法。



[0011] 在本发明的第一方面,提供了用于制备式(I)的化合物或其水合物的方法,其包括:

[0012] (a)使式(II)的化合物的酰胺溶剂合物与胺在适于形成式(II)的化合物的胺盐的条件下接触;



[0014] 和

[0015] (b)使所述胺盐与包含钠离子的试剂在适于形成式(I)的化合物或其水合物的条件下接触。

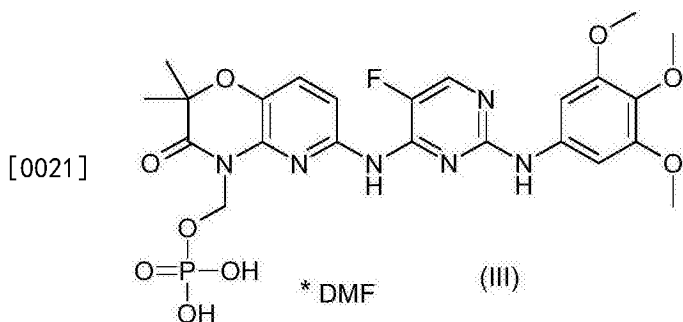
[0016] 在本发明的一个实施方案中,通过该方法制得的式(I)的化合物是水合物。在一个特定实施方案中,通过该方法制得的式(I)的化合物是六水合物。

[0017] 在一些实施方案中,式(II)的化合物的酰胺溶剂合物的酰胺组分是 $R^{30}CON(R^2)_2$ ,其中各 $R^2$ 独立地为-H或 $C_{1-4}$ 烷基,或两个 $R^2$ 基团与它们所连接的氮一起构成4至6元杂环环,并且 $R^{30}$ 是-H或 $C_{1-4}$ 烷基;或 $R^{30}$ 和 $R^2$ 基团中的一个与它们所连接的氮一起分别结合以形成4至6元杂环环,而另一个 $R^2$ 基团独立地为-H或 $C_{1-4}$ 烷基。

[0018] 在一些实施方案中,该酰胺组分选自N,N-二-( $C_{1-4}$ 烷基)-甲酰胺、N,N-二-( $C_{1-4}$ 烷基)-乙酰胺、N- $C_{1-6}$ 烷基-吡咯烷酮或N- $C_{1-6}$ 烷基-哌啶酮。

[0019] 在再进一步的实施方案中,该酰胺组分是N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。

[0020] 在特定实施方案中,该酰胺溶剂合物具有式(III):



[0022] 在仍进一步的实施方案中,式(II)的化合物的胺盐的胺组分是 $N(R^{40})_3$ ,其中各 $R^{40}$ 独立地为-H或 $C_{1-12}$ 烷基,或两个 $R^{40}$ 基团与它们所连接的氮一起构成4至6元杂环环,剩余的 $R^{40}$ 基团是-H或 $C_{1-12}$ 烷基。

[0023] 在又进一步的实施方案中,式(II)的化合物的胺盐的胺组分是 $N(R^{40})_3$ ,其中各 $R^{40}$ 独立地为 $C_{1-12}$ 烷基,或两个 $R^{40}$ 基团与它们所连接的氮一起构成4至6元杂环环,剩余的 $R^{40}$ 基团是 $C_{1-12}$ 烷基。

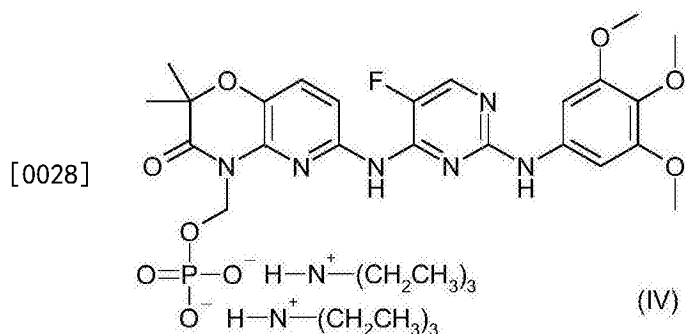
[0024] 在进一步的实施方案中,该胺组分选自N( $C_{1-6}$ 烷基) $_3$ 、N-甲基吗啉或N-甲基哌啶。

[0025] 在仍进一步的实施方案中,该胺组分是N( $C_{1-6}$ 烷基) $_3$ ,如三甲胺、二甲基乙胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺或二异丙基乙胺。

[0026] 在进一步的实施方案中,该胺组分是三乙胺。

[0027] 在进一步的实施方案中,式(II)的化合物的胺盐是三乙基铵盐。在仍进一步的实施方案中,三乙胺与式(II)的化合物的化学计量比为0.5:1至2.5:1,例如1.5:1至2.5:1,如

大约2:1。在又进一步的实施方案中,该胺盐是式(II)的化合物的双(三乙基铵)盐(式(IV)的化合物):



[0029] 在进一步的实施方案中,适于形成式(II)的化合物的胺盐的条件包括将所述胺在极性溶剂和水中的溶液与式(II)的化合物的酰胺溶剂合物混合。

[0030] 在进一步的实施方案中,适于形成式(II)的化合物的胺盐的条件包括:

[0031] (a)将所述胺在极性溶剂和水中的溶液与式(II)的化合物的酰胺溶剂合物混合;  
和

[0032] (b)过滤该反应混合物。

[0033] 在仍进一步的实施方案中,该极性溶剂选自醇、丙酮、乙腈和二甲亚砜。在再进一步的实施方案中,该极性溶剂是醇,如异丙醇。

[0034] 在进一步的实施方案中,所述胺盐的形成在不超过70°C,例如大约0°C至不超过60°C、50°C、40°C、30°C、20°C或10°C,如大约10°C至大约30°C的温度下进行。在仍进一步的实施方案中,所述胺盐的形成在环境温度下进行。

[0035] 在又进一步的实施方案中,将所述胺在极性溶剂和水中的溶液添加到该酰胺溶剂合物中。

[0036] 在进一步的实施方案中,适于形成式(I)的化合物或其水合物的条件包括使包含钠离子的试剂在极性溶剂和水中的溶液与获自先前步骤的式(II)的化合物的胺盐的溶液混合。

[0037] 在仍进一步的实施方案中,该极性溶剂选自醇、丙酮、乙腈和二甲亚砜。在再进一步的实施方案中,该极性溶剂是醇,如异丙醇。在仍进一步的实施方案中,该极性溶剂与先前步骤中使用的极性溶剂相同。

[0038] 在进一步的实施方案中,包含钠离子的试剂选自氯化钠、乙酸钠、碳酸钠、硫酸钠或2-乙基己酸钠,例如氯化钠或乙基己酸钠,如2-乙基己酸钠。

[0039] 在进一步的实施方案中,将包含钠离子的试剂添加到该胺盐的溶液中。

[0040] 在进一步的实施方案中,式(I)的化合物或其水合物的形成在不超过70°C,例如不超过60°C、50°C、40°C、30°C、20°C或10°C的温度下进行。在仍进一步的实施方案中,该形成在不超过40°C的温度下进行。

[0041] 在再进一步的实施方案中,在加入包含钠离子的试剂之前将该胺盐的溶液升温至所需反应温度。

[0042] 在仍进一步的实施方案中,包含钠离子的试剂与式(II)的化合物的胺盐的溶液的混合溶液还包含式(I)的化合物或其水合物的晶种。

[0043] 在进一步的实施方案中,将包含钠离子的试剂的一部分(例如小于50%,如小于

40%、30%、20%、10%或5%，例如小于5%)和式(I)的化合物或其水合物的晶种添加到式(II)的化合物的胺盐的溶液中。该反应混合物然后在添加剩余的包含钠离子的试剂前保持一段时间(例如至少2小时,如至少3小时、4小时、5小时、12小时或24小时)。

[0044] 在进一步的实施方案中,包含钠离子的试剂经延长的时间(例如至少2小时,如至少3小时、4小时、5小时、12小时或24小时)加入。

[0045] 在进一步的实施方案中,在过滤前将该反应混合物冷却至不超过30°C,例如不超过20°C或10°C的温度。在仍进一步的实施方案中,在过滤前将该反应混合物冷却至环境温度。

[0046] 在进一步的实施方案中,适于形成式(I)的化合物或其水合物的条件进一步包括在过滤后用极性溶剂和水洗涤该反应混合物。

[0047] 此种将式(II)的化合物的酰胺溶剂合物转化为式(I)的化合物或其水合物的方法提供了超越以前所述的方法的许多优点,并更适于大规模制造。

[0048] 与先前的公开内容相比,该方法将WO 2011/002999中所述的转化反应的77%的产品产率改善至大于90%的产品产率。

[0049] 该方法降低了先前所述的总工艺体积,例如与15相对体积相比能够使用8相对体积。这是改善产品产率的一个因素。总体积的降低也提供了经济和环境的优势。

[0050] 技术人员将了解,在活性药物化合物的制造中,引入用于最终工艺步骤中所用所有材料的溶液的过滤步骤是从分离过程中和从最终产物中消除微粒物质的要求。可以制备在该方法中生成的胺盐(三乙基铵盐,如双(三乙基铵)盐),并且在环境温度下过滤所得溶液,不会发生显著的不合意的产物降解。还可以制备该胺盐,并且所得溶液在环境温度下过滤,不会发生显著的不合意的固体过早沉淀。先前描述的方法需要在提高的温度(例如超过80°C)下的过滤步骤以确保完全溶解。在此类条件下可能发生显著的产物降解,由此需要快速进行此类程序。这可能导致过早的产物沉淀和/或产物结晶的不佳控制,并会导致难以将该工艺调整至非常大的规模。

[0051] 此外,形成胺盐的附加步骤允许形成稳定的溶液。形成稳定溶液使得能够使用式(I)的化合物或其水合物的晶种。这能够更好地控制产物结晶,和改善地控制最终产物固体形式的水合。先前描述的方法不能容易地允许使用受控的添加晶种的结晶。

[0052] 该方法还使用2-乙基己酸钠作为包含钠离子的试剂。该试剂在有机溶剂中高度可溶,并能够以相对高浓度加入,同时在最大程度上减少不想要的杂质沉淀的风险。这是产品产率改善的一个因素。此外,该试剂的弱碱性性质允许以高浓度添加,而不会显著地影响该工艺体系的整体pH。这能够更好地控制产品形成而不发生降解。先前描述的方法需要使用氢氧化钠,其在大量加入时不容易提供所需的pH控制,所产生的pH增加导致提高的产物降解和降低的产品产率。

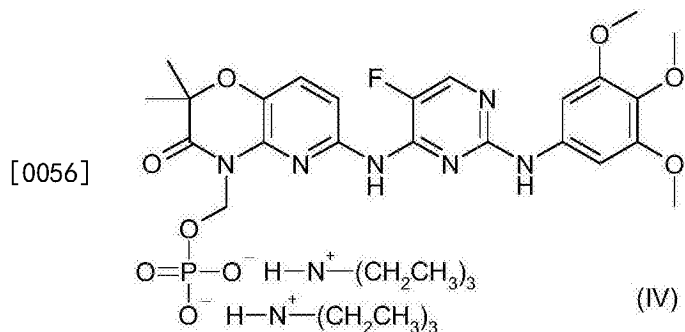
[0053] 如该方法中所述的选择用以形成式(I)的化合物或其水合物的条件使得该反应能够在低于或等于40°C的温度下进行。先前描述的方法在超过60°C的温度下进行该过程。本方法显著降低了产品的降解,并因此改善了产品产率(由先前描述的方法的3小时后超过10%的降解率降低至24小时后大约1%的降解率)。

[0054] 此外,在该方法中引入胺盐和使用2-乙基己酸钠代替氢氧化钠减少了不期望的盐,例如单钠盐的沉淀风险。胺盐的溶解性使得其任何潜在的中间体盐明显比所需的式(I)



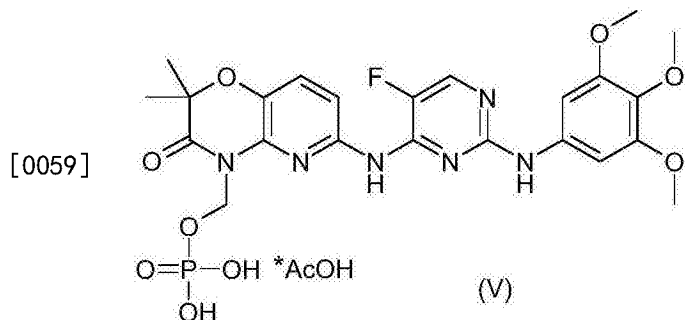
的二钠盐或其水合物更易溶。先前描述的方法要经由中间体单钠盐物类,这导致了不想要的单钠盐沉淀的风险增加。本方法保持了单钠盐物类不可能形成的一致pH水平。

[0055] 在本发明的第二方面,提供了一种化合物,其为式(II)的化合物的三乙基铵盐。在一实施方案中,提供了式(II)的化合物的三乙基铵盐,其中三乙胺与式(II)的化合物的化学计量比为0.5:1至2.5:1,例如1.5:1至2.5:1,如大约2:1。在仍进一步的实施方案中,提供了式(II)的化合物的双(三乙基铵)盐(式(IV)的化合物):



[0057] 在进一步的实施方案中,提供了在式(I)的化合物或其水合物的制造中用作中间体的式(IV)的化合物。

[0058] 用于制备式(II)的化合物的酰胺溶剂合物的方法描述在W02011/002999中。具体而言,该酰胺溶剂合物由式(V)的乙酸溶剂合物制备:



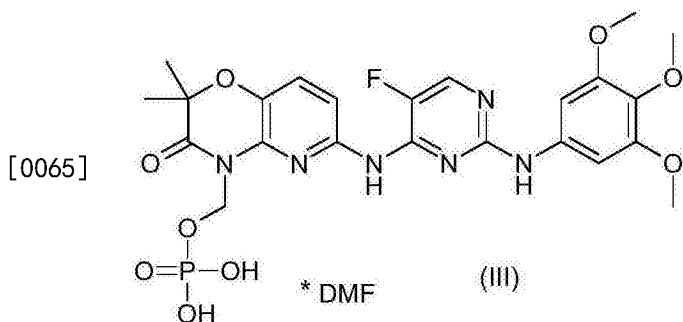
[0060] 在本发明进一步的方面,提供了制备式(II)的化合物的酰胺溶剂合物的方法,包括使式(V)的化合物与酰胺在超过60°C,如65°C,例如大约65°C至大约100°C,如至大约85°C,或大约60°C至大约75°C的温度下接触。

[0061] 在一实施方案中,该酰胺是 $R^{30}CON(R^2)_2$ ,其中各 $R^2$ 独立地为-H或 $C_{1-4}$ 烷基,或两个 $R^2$ 基团与它们所连接的氮一起构成4至6元杂环,并且 $R^{30}$ 是-H或 $C_{1-4}$ 烷基;或 $R^{30}$ 与 $R^2$ 基团中的一个连同它们所连接的氮一起分别结合以形成4至6元杂环,并且另一个 $R^2$ 基团独立地为-H或 $C_{1-4}$ 烷基。

[0062] 在进一步的实施方案中,该酰胺选自N,N-二-( $C_{1-4}$ 烷基)-甲酰胺、N,N-二-( $C_{1-4}$ 烷基)-乙酰胺、N- $C_{1-6}$ 烷基-吡咯烷酮和N- $C_{1-6}$ 烷基-哌啶酮。

[0063] 在又进一步的实施方案中,该酰胺是N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。

[0064] 在进一步的实施方案中,该酰胺溶剂合物具有式(III):



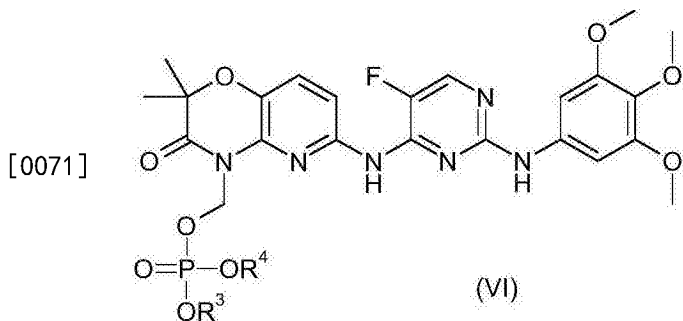
[0066] 在仍进一步的实施方案中,将该反应混合物加热至超过60°C,如65°C的温度,在该温度下保持至少10分钟(例如至少30分钟,如至少1小时)并随后冷却至不超过50°C(例如不超过40°C,如不超过30°C)的温度。在进一步的实施方案中,该反应混合物经至少1小时(例如至少2小时,如至少4小时)的时间冷却并随后再次加热至不超过60°C的温度。在仍进一步的实施方案中,经至少1小时,如2小时的时间将该反应混合物加热至该温度。在仍进一步的实施方案中,经至少1小时(例如至少4小时,如至少8小时)的时间将该反应混合物冷却至环境温度。

[0067] 在进一步的实施方案中,该反应混合物还包括式(II)的化合物的酰胺溶剂合物的晶种,例如式(III)的酰胺溶剂合物的晶种。

[0068] 制备式(II)的化合物的酰胺溶剂合物的方法提供了超越前述方法的许多优点,并更适于大规模制造。

[0069] 该方法在比先前公开的更高的温度下进行(与大约50°C相比,超过60°C)。该方法还采用温度循环和受控冷却模式。这些条件一起或独立地提供了改善的产物物理形式和改善的可过滤性,因此从大规模制造的角度看改善了该方法。

[0070] 在本发明的进一步的方面中,提供了制备式(V)的化合物的方法,包括使式(VI)的化合物与乙酸和水在适于形成式(V)的化合物的条件下接触:



[0072] 其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地为C<sub>1-6</sub>烷基。

[0073] 在一实施方案中,R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>均为叔丁基。

[0074] 在仍进一步的实施方案中,适于形成式(V)的化合物的条件包括将式(VI)的化合物在极性溶剂中的溶液与乙酸和水的溶液混合。

[0075] 在进一步的实施方案中,该极性溶剂选自甲基叔丁基醚(MTBE)或乙酸异丙酯,如乙酸异丙酯。

[0076] 在进一步的实施方案中,将式(VI)的化合物在极性溶剂中的溶液加入到乙酸和水的溶液中。在又进一步的实施方案中,经数小时,例如最多6小时,如最多大约5小时的时间添加式(VI)的化合物的溶液。

[0077] 在进一步的实施方案中,将混合的溶液加热至50-90℃。在又进一步的实施方案中,将该溶液加热至70℃。

[0078] 在进一步的实施方案中,在提高的温度下,例如大约50℃下进行过滤。

[0079] 在仍进一步的实施方案中,乙酸和水的溶液还包含式(V)的化合物的晶种。

[0080] 在进一步的实施方案中,适于形成式(V)的化合物的条件还包括用极性溶剂洗涤该反应混合物。

[0081] 在另一实施方案中,该式(VI)的化合物可以以固体形式直接添加到乙酸和水的溶液中。

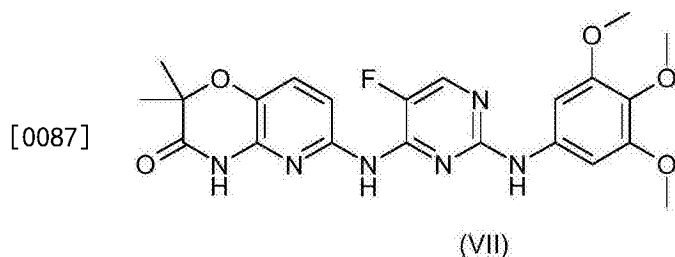
[0082] 将式(VI)的化合物转化为式(V)的乙酸溶剂合物的方法提供了超越前述方法的许多优点,并更适于大规模制造。

[0083] 该方法包括加入式(V)的化合物的晶种。其进一步包括经数小时的时间受控加入式(VI)的化合物的溶液。这显著改善了产品的过滤速率。这可以获得明显更容易的过滤过程(例如,与本发明的方法的0.21小时/千克的过滤速率相比,先前描述的方法的过滤速率为0.46小时/千克)。

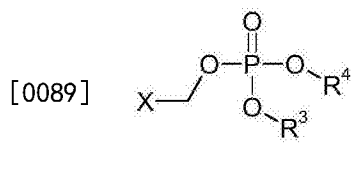
[0084] 此外,该方法公开了在提高的温度下过滤该反应混合物。这也改善了过滤的便利性。

[0085] 低效率过滤步骤可能是药物产品的大规模制造中的一个显著问题。本公开因此提供了超越先前描述的工艺的经济和环境优势。

[0086] 在本发明的进一步的方面中,提供了用于制备式(VI)的化合物的方法,包括使式(VII)的化合物:



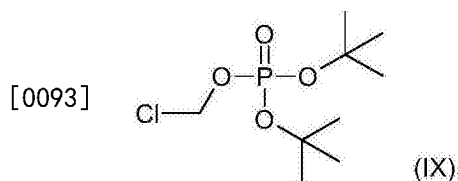
[0088] 与式(VIII)的化合物:



[0090] 在四烷基铵盐(如四正丁基氯化铵(TBAC))的存在下在适于形成式(VI)的化合物的条件下接触,并且

[0091] 其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地为C<sub>1-6</sub>烷基,并且X为卤素。

[0092] 在一实施方案中,式(VIII)的化合物是二叔丁基氯甲基磷酸酯(IX):



[0094] 在仍进一步的实施方案中,足以制造式(VI)的化合物的条件包括:

[0095] (i)将式(VII)的化合物与式(VIII)的化合物与极性溶剂中的四正丁基氯化铵和碱混合;和

[0096] (ii)用水洗涤获自(i)的产物。

[0097] 在进一步的实施方案中,所述碱是无机碱,例如碳酸铯、碳酸钾或叔丁醇钾,如碳酸钾。

[0098] 在又进一步的实施方案中,该极性溶剂包括N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)、N,N-二甲基甲酰胺、环丁砜、甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃或乙酸异丙酯(IPAC),或其混合物。

[0099] 在进一步的实施方案中,该极性溶剂包括N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)和乙酸异丙酯(IPAC)的混合物。

[0100] 在进一步的实施方案中,步骤(i)中的反应在20-50°C,如大约40°C的温度下进行。

[0101] 在进一步的实施方案中,将式(VIII)的化合物在极性溶剂(如乙酸异丙酯)中的溶液加入到式(VII)的化合物、四烷基铵盐(如四正丁基氯化铵)和碱(如碳酸钾)在极性溶剂(如N,N-二甲基乙酰胺)中的溶液中。

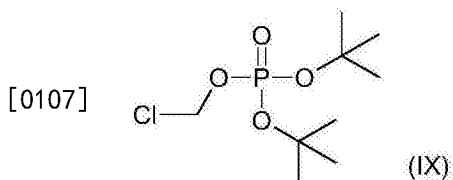
[0102] 在进一步的实施方案中,在步骤(i)中的反应完成后,将反应混合物冷却(如至大约5°C),加入额外的极性溶剂(如乙酸异丙酯)并用水洗涤反应混合物。在仍进一步的实施方案中,后处理过程中的溶液温度保持在低于25°C。

[0103] 将式(VIII)的化合物转化为式(VI)的化合物的方法提供了超越前述方法的许多优点,并更适于大规模制造。特别地,该烷基化反应可能难以控制,特别是所需酰胺N-烷基化与不想要的酰胺O-烷基化之间的选择性。该方法改善了反应选择性(例如与先前公开的方法相比,将N:O选择性由大约6:1改善至大约14:1)。该方法在制造规模上进一步改善了整体产品产率(例如超越先前公开的方法大约5-10%)。

[0104] 该方法公开了使用四正丁基氯化铵。不希望被理论束缚,据信引入这种试剂对所用碱的溶解度和对式(VII)的化合物的阴离子的后继溶解性与反应性具有微妙的效果,这导致改善了反应的速率和选择性。先前公开的方法没有使用四正丁基氯化铵,并因此不具有所需速率或选择性状况。

[0105] 此外,该方法引入乙酸异丙酯作为附加溶剂,其在先前的方法中并未被公开作为溶剂。引入混合的N,N-二甲基乙酰胺/乙酸异丙酯溶剂能获得降低的总工艺体积,因为较低的N,N-二甲基乙酰胺负担减少了反应后处理过程中所需水的体积。此外,乙酸异丙酯既可以用作反应溶剂,又可以用作萃取溶剂,再次降低了总工艺体积(例如由先前描述的方法的溶剂的相对体积23降低至本方法的溶剂的相对体积18)。此外,引入乙酸异丙酯导致了简化的后处理程序,所述后处理程序由单次洗涤组成,而非先前描述的多次洗涤。

[0106] 在本发明进一步的方面中,提供了制备二叔丁基氯甲基磷酸酯(IX)的方法,包括使二叔丁基磷酸钾、四正丁基硫酸氢铵和碳酸氢钠在极性溶剂和水中的混合物与氯甲基氯硫酸酯接触。



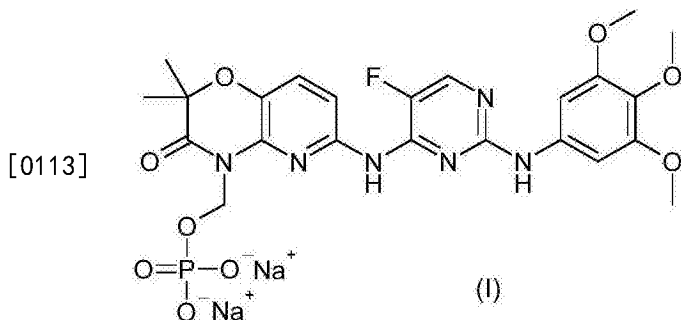
[0108] 在一实施方案中,该极性溶剂选自2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚和乙酸异丙酯,如乙酸异丙酯。

[0109] 在进一步的实施方案中,该溶液包含水和乙酸异丙酯的混合物。

[0110] 在进一步的实施方案中,将该溶液加热至超过环境温度的温度(如超过30°C,例如超过35°C)。

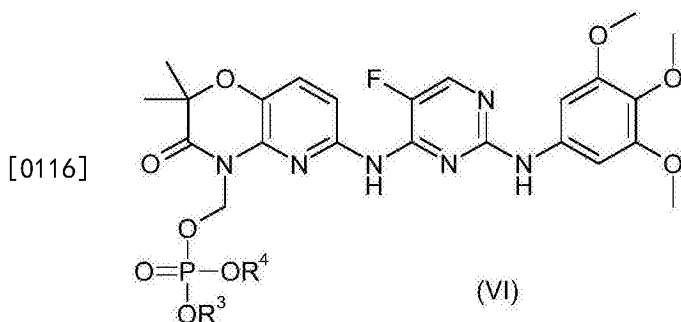
[0111] 所述制备二叔丁基氯甲基磷酸酯(IX)的方法提供了超越前述方法的许多优点。特别地,先前的方法需要加入DMAC来控制二叔丁基氯甲基磷酸酯(IX)的分解。该方法导致在后继工艺中使用前难以蒸馏以便从DMAC溶液中去除残留溶剂。使用乙酸异丙酯作为溶剂无需使用DMAC,并可以采用简便得多的蒸馏方法,更适于大规模制造。

[0112] 在本发明进一步的方面中,提供了制备式(I)的化合物或其水合物的方法:



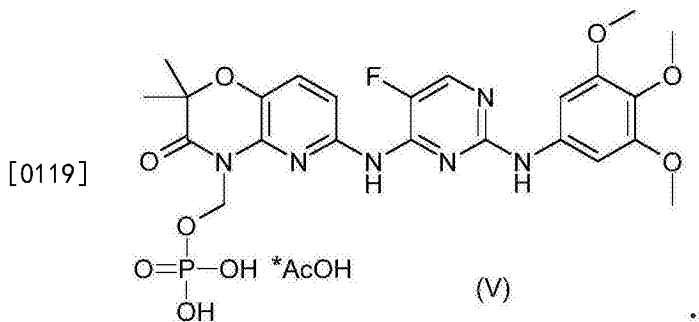
[0114] 包括:

[0115] (a)使式(VI)的化合物:

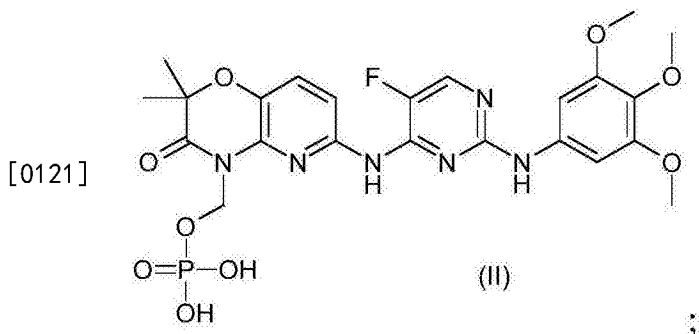


[0117] 其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如前所述;

[0118] 与乙酸和水在适于形成式(V)的化合物的条件下接触:



[0120] 使式(V)的化合物与酰胺在适于形成式(II)的化合物的酰胺溶剂合物的条件下接触:



[0122] (b)使式(II)的化合物的酰胺溶剂合物与胺在适于形成式(II)的化合物的胺盐的条件下接触;和

[0123] (c)使式(II)的化合物的胺盐与包含钠离子的试剂在适于形成式(I)的化合物或其水合物的条件下接触。

[0124] 在一实施方案中,通过该方法制得的式(I)的化合物是水合物,如六水合物。上文中相对于特定工艺步骤描述的各实施方案可以独立地进行,或与一个或多个用于其它工艺步骤的实施方案结合。例如,在上面的方法中,或独立地,(b)中的酰胺可以是 $R^{30}CON(R^2)_2$ ,如N,N-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-甲酰胺、N,N-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-乙酰胺、N-C<sub>1-6</sub>烷基-吡咯烷酮、N-C<sub>1-6</sub>烷基-哌啶酮或其组合。独立地,上文(c)中列举的胺可以是 $N(R^{40})_3$ ,如N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、N-甲基吗啉或N-甲基哌啶,或更特别地,选自三甲胺、二甲基乙胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、二异丙基乙胺及其组合。类似地和独立地,(d)中包含钠离子的试剂选自氯化钠、乙酸钠、碳酸钠、硫酸钠、2-乙基己酸钠及其组合。

[0125] 发明详述

[0126] “烷基”指的是除非另行说明具有1至8个碳原子,如1至6个碳原子或1至4个碳原子的单价饱和脂族烃基团。作为实例,该术语包括直链或支链的烃基团,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和新戊基。同样作为实例,甲基基团、乙基基团、正丙基基团、异丙基基团、正丁基基团、异丁基基团、仲丁基基团和叔丁基基团均由术语C<sub>1-4</sub>烷基代表。同样,表示更大的碳原子数值范围(例如C<sub>1-6</sub>烷基)的术语代表落在该数值范围内的任何直链或支链的烃基。

[0127] “环境温度”指的是15°C至大约25°C,例如18°C至22°C,如大约20°C的温度。

[0128] “碱”指的是能够接受质子的物质。碱的实例包括但不限于无机碱,例如碳酸盐(如碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾)和氢氧化物(如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂),和有

机碱,例如含氮有机碱(如氨、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、二甲基乙胺、三乙胺或二异丙基乙胺)。

[0129] “卤素”指的是氟、氯、溴或碘。

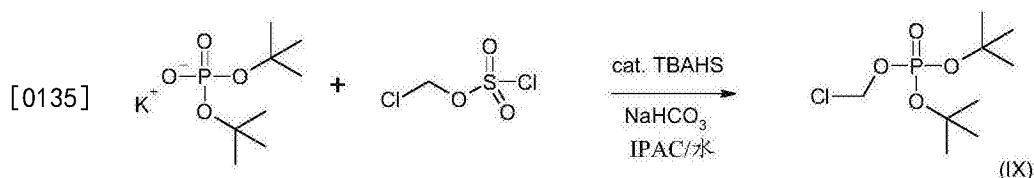
[0130] “杂环”指的是含有1-3个独立地选自N、S和O的杂原子的C连接或N连接的、4至6元的、单环饱和环体系。作为实例,此类杂环包括吗啉基、哌啶基、哌嗪基和吡咯烷基环,包括此类环的N-烷基化形式,如N-甲基吗啉基和N-甲基哌啶基。

[0131] “溶剂合物”指的是通过至少一个溶剂分子与至少一个溶质的分子或离子的组合而形成的络合物。本领域的普通技术人员将理解,在溶剂合物中的溶剂与溶质的化学计量比可以大于1、等于1或小于1。溶剂可以是有机化合物、无机化合物或二者的混合物。溶剂的一些实例包括但不限于乙酸、N,N-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-甲酰胺、N,N-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-乙酰胺、N-C<sub>1-6</sub>烷基-吡咯烷酮、N-C<sub>1-6</sub>烷基-哌啶酮、N,N-二甲基甲酰胺和水。当在本文中使用时,术语“溶剂合物”并非意在将本文中所述的溶剂合物化合物限制在任何特定的结合种类(如离子或共价键)。

[0132] 在盐中,在式(II)的化合物与该盐的抗衡离子(如三乙胺)之间发生质子转移。技术人员将了解,在一些情况下,质子转移可能并不完全,固体因此并非真的盐。在此类情况下,式(II)的化合物和该固体中的“共同形成物”分子主要通过非离子力如氢键来相互作用。一般认为,质子交换是连续体,并可以随温度而改变,因此盐更好描述为共晶体的点可以是有些主观的。式(II)的化合物因此可以形成盐和共晶体形式的混合物,并且要理解的是,本发明涵盖盐形式、共晶体形式和盐/共晶体混合物,以及其任何溶剂合物(包括水合物)。

[0133] 二叔丁基氯甲基磷酸酯(IX)的合成显示在下面的方案I中。

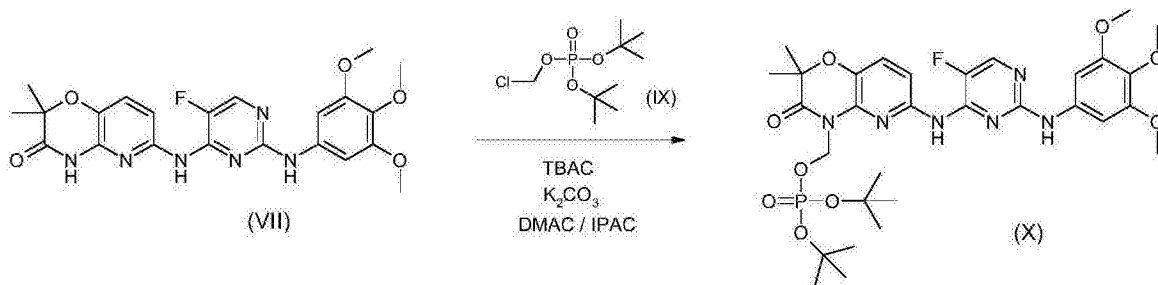
[0134] 方案I



[0136] 由式(VII)的化合物合成其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>均为叔丁基(式(X))的式(VI)的化合物显示在下面的方案II中。

[0137] 方案II

[0138]



[0139] 由式(X)的化合物合成式(V)的化合物显示在下面的方案III中。

[0140] 方案III

[0141]



[0142] 由式(V)的化合物合成式(III)的化合物显示在下面的方案IV中。

[0143] 方案IV

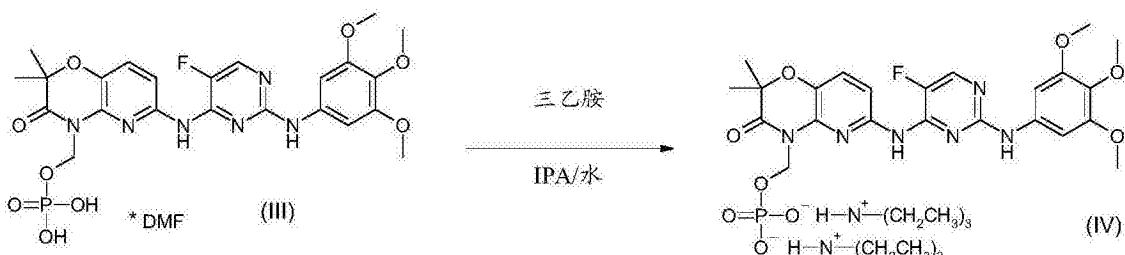
[0144]



[0145] 式(II)的化合物的双(三乙铵)盐(式(IV)的化合物)的合成显示在下面的方案V中。

[0146] 方案V

[0147]



[0148] 由式(IV)的化合物合成式(I)的化合物或其水合物显示在下面的方案VI中。

[0149] 方案VI

[0150]



实施例

[0151] 参照下列实施例进一步理解本发明,所述实施例意在纯粹例示本发明的某些方面,并非意在显示该范围。

[0152] 在下面的实施例以及本说明书通篇中,下面的缩写具有以下含义。如果并未定义,



术语具有其一般公认的含义。

[0153] AcOH=乙酸

[0154] DMAC=N,N-二甲基乙酰胺

[0155] DMF=N,N-二甲基甲酰胺

[0156] DMI=1,3-二甲基-2-咪唑啉酮

[0157] DMSO=二甲亚砜

[0158] g=克

[0159] IPA=异丙醇

[0160] IPAC=乙酸异丙酯

[0161] kg=千克

[0162] L=升

[0163] mbar=毫巴

[0164] ml=毫升

[0165] mol eq=摩尔当量

[0166] MTBE=甲基叔丁基醚

[0167] TBAC=四正丁基氯化铵

[0168] TBAHS=四正丁基硫酸氢铵

[0169] w/v=重量/体积

[0170] w/w=重量/重量

[0171] 一般程序

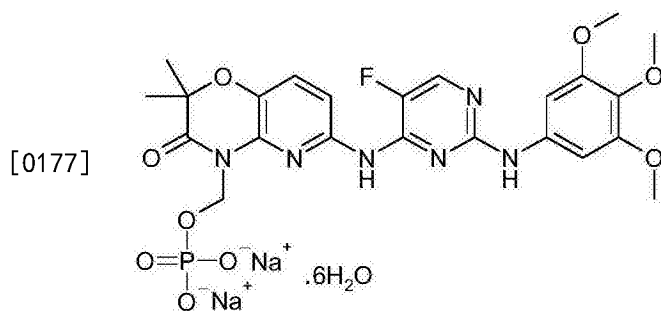
[0172] 使用Bruker Avance 400光谱仪在300K下获得质子( $^1\text{H}$ )和碳( $^{13}\text{C}$ )核磁共振(NMR)光谱。样品制备成在含有三甲基硅烷(TMS)的 $\text{d}_6$ -DMSO( $\text{d}_6$ -二甲亚砜)或 $\text{d}_4$ -MeOD( $\text{d}_4$ -甲醇)中的溶液。NMR数据报道为化学位移的列表( $\delta$ ,以ppm为单位)。使用标准缩写描述各信号(s=单峰,d=双峰,m=多重峰,t=三重峰,q=四重峰,br=宽峰等等)。光谱参照 $\text{d}_6$ -DMSO( $\delta=2.50\text{ppm}$ )或 $\text{d}_4$ -MeOD( $\delta=3.30\text{ppm}$ )。在共振的描述中,当测量时,列举了J-耦合常数。如本领域公知的那样,由于样品制备的变化,如分析物浓度的变化,化学位移和J-耦合常数可能发生微小变化。

[0173] 使用Bruker micrOTOF-Q四极飞行时间质谱仪获得质谱数据。使用正离子电喷雾电离分析样品。使用精确的质量测量来确定所得离子的元素公式。

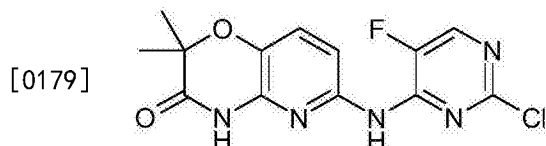
[0174] 大规模反应在装有传热夹套并具有适当的辅助设备的玻璃衬里的钢反应器中进行。标准实验室玻璃器皿和设备用于较小规模的工艺。原材料、溶剂和试剂商购并以供应时的原样使用。

[0175] 实施例1

[0176] 制备[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二钠六水合物



[0178] 步骤A:制备6-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-2,2-二甲基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮



[0180] 将5-氟嘧啶-2,4-二醇(525千克,1.00摩尔当量)与磷酰氯(phosphorous oxychloride)(1545千克,2.50摩尔当量)混合并在氮气氛下在搅拌的同时加热至大约100℃。N,N-二甲基苯胺(980千克,2.00摩尔当量)随后经大约9小时加入,所得混合物在大约100℃下搅拌最多4小时。随后经大约2小时将其冷却至大约20℃,随后猝灭到水(3150千克)和二氯甲烷(1915千克)的混合物中,保持温度低于40℃。内容物随后在大约20℃下搅拌至少3小时,随后将层分离。水相用二氯甲烷(1915千克)洗涤,并将层再次分离。合并的有机物随后用浓盐酸水溶液(525千克)洗涤至少一次,有时超过一次,随后用5重量%的碳酸氢钠水溶液(2625千克)洗涤。所得有机溶液随后在大气压下蒸馏减量至大约1310千克,获得2,4-二氯-5-氟-嘧啶在二氯甲烷中的溶液,通常的溶液强度为大约50重量%,产率为大约95%。该溶液随后直接用于下一过程。

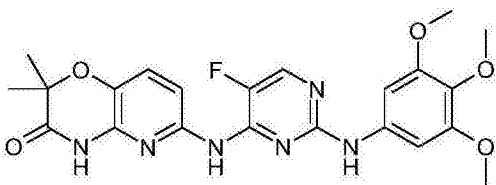
[0181] 将6-氨基-2,2-二甲基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮(450千克,1.00摩尔当量)在甲醇(1971千克)和水(1610千克)的混合物中在氮气氛下搅拌,并加热至大约65℃。经大约4小时的时间向其中加入2,4-二氯-5-氟-嘧啶在二氯甲烷中的溶液(545千克2,4-二氯-5-氟-嘧啶,1.40摩尔当量,大约50重量%溶液),在此过程中蒸馏除去二氯甲烷。该混合物随后在大约70℃下搅拌直到蒸馏完全,并随后在回流下搅拌大约15小时。随后将其冷却至大约45℃并过滤。过滤的固体用甲醇(2×675千克)洗涤两次并随后在真空下在大约55℃下干燥。一旦干燥,该固体在85重量%甲酸水溶液(3150千克)中在大约50℃下制浆大约6小时,随后过滤。该浆料可以重复。所得潮湿固体冷却至大约20℃,用甲醇(2×1800千克)洗涤两次,并在真空下在大约80℃下干燥以获得有色固体形式的标题化合物(577千克,77%)。

[0182]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.42(s,6H)7.41(d,J=8.5Hz,1H)7.46(dd,J=8.5,0.5Hz,1H)8.34(d,J=3.3Hz,1H)10.10(br.s,1H)11.12(br.s,1H)。

[0183] m/z 324[MH] $^+$ 。

[0184] 步骤B:制备6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮

[0185]



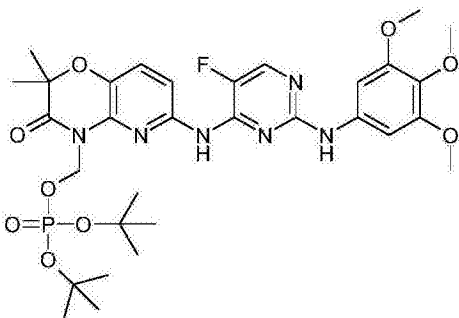
[0186] 6-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-2,2-二甲基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮(步骤A)(568千克,1.00摩尔当量)与3,4,5-三甲氧基苯胺(402千克,1.25摩尔当量)在N-甲基吡咯烷-2-酮(2835千克)在氮气氛下在搅拌下混合。向其中加入水(11千克)并将混合物加热至大约120℃并搅拌大约10小时。其随后冷却至大约65℃,并用4重量%的氢氧化钠水溶液将pH调节至pH 8.5。所得浆料进一步冷却至大约20℃,搅拌至少6小时并随后过滤。过滤的固体用水(2×1440千克)洗涤两次,随后用丙酮(2×1140千克)洗涤两次,最终在真空下在大约40℃下干燥以获得有色固体形式的标题化合物(754千克,91%)。

[0187]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  1.42(s, 6H)3.59(s, 3H)3.66(s, 6H)7.04(s, 2H)7.32(d, J=8.5Hz, 1H)7.68(d, J=8.5Hz, 1H)8.13(d, J=3.4Hz, 1H)9.10(br. s, 1H)9.14(br. s, 1H)11.06(br. s, 1H)。

[0188]  $m/z$  471[MH] $^+$ 。

[0189] 步骤C:制备[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二叔丁酯

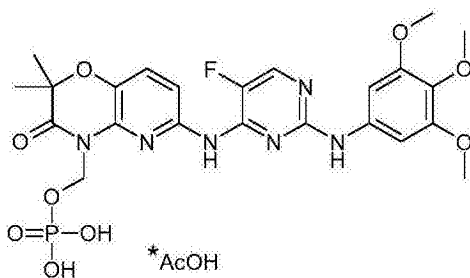
[0190]



[0191] 将6-[[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮(步骤B)(382千克,1.00摩尔当量)、四正丁基氯化铵(57.5千克,0.25摩尔当量)和碳酸钾(252千克,2.25摩尔当量)在N,N-二甲基乙酰胺(1792千克)中的混合物在搅拌下升温至大约40℃。向其中加入二叔丁基氯甲基磷酸酯(实施例2)在乙酸异丙酯中的溶液(229千克二叔丁基氯甲基磷酸酯,1.10摩尔当量,大约25%重量/体积溶液)。所得混合物搅拌大约8小时并随后冷却至大约5℃。加入乙酸异丙酯(1329千克)并随后缓慢加入水(2292千克),保持温度在<25℃。随后将层分离,保留所观察到的上层。向其中加入乙酸(99千克),子标题化合物的所得溶液直接用于下一步骤。

[0192] 步骤D:制备[6-[[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢酯;乙酸溶剂合物

[0193]



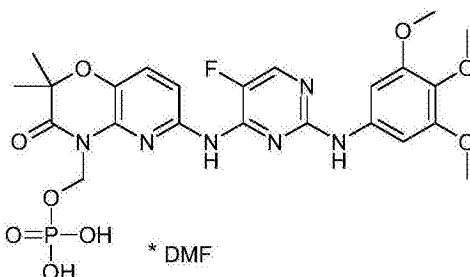
[0194] 将乙酸(2605千克)和水(860千克)以及[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢酯;乙酸溶剂合物品种(按照WO 2011/002999中描述的方法合成)(15千克,0.03摩尔当量)的混合物加热至大约70℃。随后经大约5小时向其中加入[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二叔丁酯的溶液(步骤C)。所得混合物进一步搅拌大约1小时,冷却至大约50℃并随后过滤,用丙酮(2×605千克)洗涤两次。潮湿固体最后在真空下在大约40℃下干燥以获得灰白色固体形式的子标题化合物(317千克,61%)。

[0195]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.45(s, 6H)1.90(s, 3H)3.61(s, 3H)3.68(s, 6H)5.81(d, J=6.9Hz, 2H)7.06(s, 2H)7.40(d, J=8.5Hz, 1H)7.95(d, J=8.5Hz, 1H)8.18(d, J=3.4Hz, 1H)9.20(br. s, 2H)。

[0196] m/z 581[MH] $^+$ 。

[0197] 步骤E: 制备[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢酯;N,N-二甲基甲酰胺溶剂合物

[0198]



[0199] 向大约65℃下的加热容器中的[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢酯;乙酸溶剂合物(步骤D)(3.50千克)中加入热的N,N-二甲基甲酰胺(17.5千克,预热至大约70℃)。混合物在大约65℃下搅拌大约30分钟,加入[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢酯;N,N-二甲基甲酰胺溶剂合物品种(按照WO 2011/002999中描述的方法合成)(0.04千克),随后经大约4小时将混合物冷却至大约40℃。随后经大约1小时使其再次升温至大约60℃,保持大约30分钟并随后经大约8小时冷却至大约20℃。所得浆料搅拌至少10小时,过滤并随后用甲基叔丁基醚(2×7.88千克)洗涤两次。潮湿固体最终在真空下在大约40℃下干燥以获得白色至灰白色固体形式的子标题化合物(2.82千克,88%)。

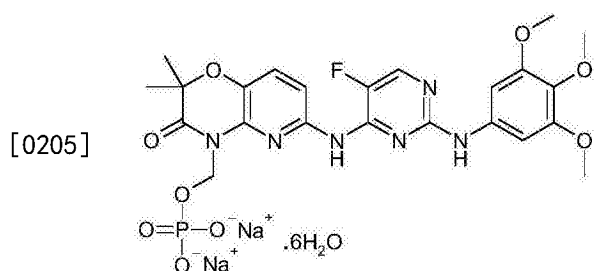
[0200]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.45(s, 6H)2.72(d, J=0.6Hz, 3H)2.88(d, J=0.6Hz, 3H)3.61(s, 3H)3.68(s, 6H)5.81(d, J=6.9Hz, 2H)7.06(s, 2H)7.40(d, J=8.6Hz, 1H)7.94-7.96(m, 2H)8.18(d, J=3.4Hz, 1H)9.21(br. s, 2H);

[0201]  $m/z$  581[MH]<sup>+</sup>。

[0202] 步骤F:制备双(三乙基铵)[6-[[5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸盐

[0203] 向[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢酯;N,N-二甲基甲酰胺溶剂合物(步骤E)(1.00千克,1.00摩尔当量)中加入三乙胺(0.34千克,2.20摩尔当量)在异丙醇(1.32千克)和水(3.33千克)中的溶液。其在大约20℃下搅拌以获得溶液,随后过滤该溶液。所得子标题化合物的溶液直接用于下一步骤。

[0204] 步骤G:制备[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二钠六水合物



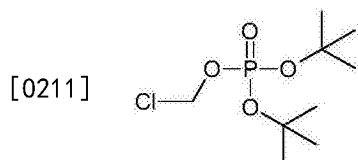
[0206] 将双(三乙基铵)[6-[[5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸盐(步骤F)的溶液升温至大约40℃,随后经大约20分钟添加2-乙基己酸钠(0.05千克,0.20摩尔当量)在异丙醇(0.04千克)和水(0.10千克)中的溶液。随后向所得溶液中加入[6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-3-氧代-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二钠六水合物晶种(按照W0 2011/002999中描述的方法合成)(0.01千克,0.01摩尔当量),并将混合物保持大约3.5小时。接着经大约6小时添加2-乙基己酸钠(0.97千克,3.80摩尔当量)在异丙醇(0.75千克)和水(1.90千克)中的溶液。经至少1小时将所得浆料冷却至大约20℃,搅拌大约1小时并随后过滤,用异丙醇(0.53千克)和水(1.33千克)的混合物洗涤并随后用丙酮(1.58千克)洗涤。潮湿固体最后在真空下(大约400毫巴)在大约40℃下干燥以获得白色至灰白色固体形式的标题化合物(1.03千克,92%)。

[0207] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ ppm 1.52(s, 6H)3.78(s, 3H)3.80(s, 6H)5.86(d, J=4.9Hz, 2H)6.97(s, 2H)7.24(d, J=8.6Hz, 1H)8.00(d, J=3.6Hz, 1H)8.10(d, J=8.6Hz, 1H);

[0208]  $m/z$  581[MH]<sup>+</sup>。

[0209] 实施例2

[0210] 制备二叔丁基氯甲基磷酸酯



[0212] 向二叔丁基磷酸钾(261千克,1.00摩尔当量)、四正丁基硫酸氢铵(18.5千克,0.05摩尔当量)和碳酸氢钠(400千克,4.50摩尔当量)在水(1150千克)中的混合物中加入乙酸异丙酯(1275千克)。将该混合物升温至大约35℃并随后经大约4小时向其中加入氯甲基氯硫

酸酯(313千克,1.80摩尔当量)。该混合物进一步搅拌大约45分钟,冷却至大约25℃并随后将层分离。有机相冷却至大约10℃并用2%重量/体积的碳酸氢钾水溶液(2×800千克)洗涤两次并随后用混合的2%重量/体积碳酸氢钾和20%重量/体积碳酸氢钾水溶液(640千克)洗涤。所得有机溶液随后在<100毫巴下蒸馏至一半体积,保持温度低于45℃。将所得混合物过滤,用乙酸异丙酯(115千克)洗涤过滤器以获得溶液形式的标题化合物,通常的溶液强度为大约25%重量/体积,产率为大约90%。该溶液随后直接用于实施例1,步骤C。