(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112424187 B
(45)授权公告日 2024.06.21

(21)申请号 201980047093.4
(22)申请日 2019.07.17
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112424187 A
(43)申请公布日 2021.02.26
(30)优先权数据
62/699955 2018.07.18 US
62/866013 2019.06.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/069252 2019.07.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/016302 EN 2020.01.23
(73)专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶
(72)发明人 A·M·A·彼得森 J·麦凯布 C-J·奥雷尔
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 郭慧 李唐
(51)Int.Cl.
C07D 403/04(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
(56)对比文件
CN 105658646 A,2016.06.08
CN 106831538 A,2017.06.13
WO 2018134213 A1,2018.07.26
审查员 唐凯翔

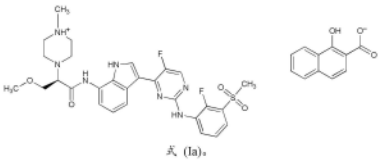
权利要求书1页 说明书19页 附图1页

(54)发明名称

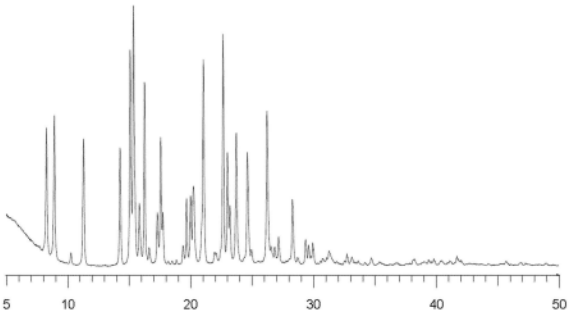
抑制JAK的化合物的昔萘酸盐

(57)摘要

本披露涉及制备为昔萘酸盐(1-羟基-2-萘甲酸盐)(式(Ia))的、具有式(I)的化合物的盐,包含该盐的药学上可接受的组合物,以及使用该盐的方法。

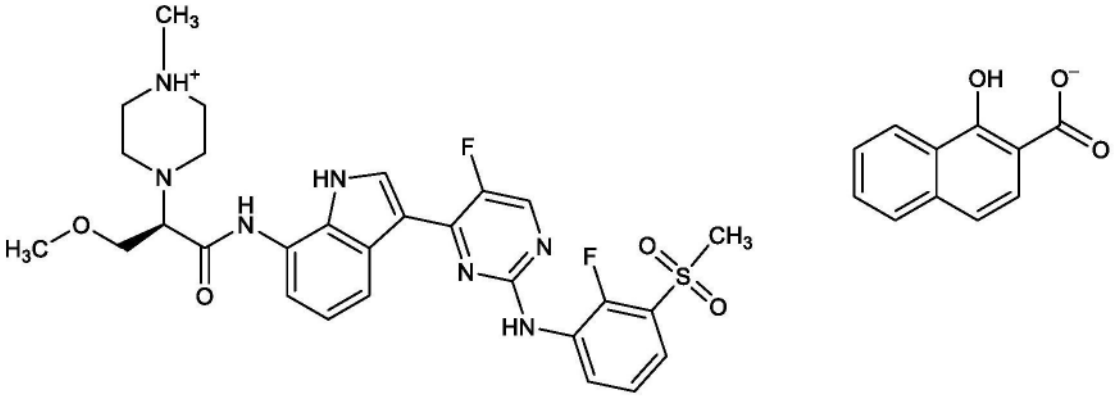


式(Ia)。



CN 112424187 B

1.一种具有式(Ia)的昔萘酸盐：



式 (Ia)。

2.根据权利要求1所述的具有式(Ia)的昔萘酸盐,该盐呈结晶形式。

3.一种药学上可接受的组合物,其包含权利要求1所述的具有式(Ia)的昔萘酸盐以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

4.一种药学上可接受的组合物,其包含权利要求2所述的具有式(Ia)的昔萘酸盐以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

5.权利要求1所述的具有式(Ia)的昔萘酸盐的形式A,其特征在于X-射线粉末衍射图在8.2±0.1°、8.9±0.1°、11.2±0.1°、14.2±0.1°、15.0±0.1°、15.3±0.1°、16.2±0.1°、17.5±0.1°、21.0±0.1°、22.6±0.1°、23.0±0.1°、23.7±0.1°、24.6±0.1°和26.2°±0.1°处具有特定峰。

6.一种用于制备权利要求1所述的具有式(Ia)的昔萘酸盐的方法,该方法包括：

(i)将(R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺游离碱溶解于合适的溶剂中；

(ii)将昔萘酸溶解于合适的溶剂中；

(iii)将两种溶液混合；

(iv)任选地添加(R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的昔萘酸盐的晶种；

(v)将(R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的昔萘酸盐结晶;以及

(vi)将(R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的昔萘酸盐分离。

7.权利要求1或权利要求2所述的具有式(Ia)的昔萘酸盐在制备用于在有需要的受试者中治疗JAK激酶介导的疾病的药物中的用途。

8.权利要求5所述的具有式(Ia)的化合物的形式A在制备用于在有需要的受试者中治疗JAK激酶介导的疾病的药物中的用途。

9.权利要求7或权利要求8所述的用途,其中所述JAK激酶介导的疾病是哮喘或COPD。

抑制JAK的化合物的昔萘酸盐

背景技术

[0001] 预期本披露的具有式(I)的新型盐可用于治疗或预防由杰纳斯激酶(JAnus Kinase)(或JAK)单独或部分介导的病症,这些杰纳斯激酶属于细胞质蛋白酪氨酸激酶家族,包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。尽管多种JAK激酶可以受特定细胞因子或信号传导途径的影响,每种JAK激酶对某些细胞因子的受体有选择性。研究表明JAK3与多种细胞因子受体的共同γ链(γc)相关联。特别地,JAK3选择性地结合受体,并且是针对IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21的细胞因子信号传导途径的一部分。激酶JAK1尤其与细胞因子IL-2、IL-4、IL-7、IL-9和IL-21的受体相互作用。在某些细胞因子(例如,IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21)与其受体结合后,发生受体寡聚化,导致相关JAK激酶的细胞质尾部接近并且促进JAK激酶上的酪氨酸残基的反式磷酸化。这种反式磷酸化导致JAK激酶的活化。

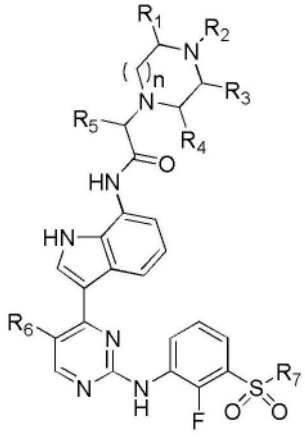
[0002] 磷酸化的JAK激酶结合多种信号转导子和转录激活子(STAT)蛋白。这些STAT蛋白是通过酪氨酸残基的磷酸化活化的DNA结合蛋白,同时起信号传导分子和转录因子的作用,并且最终结合存在于细胞因子应答基因启动子中的特定DNA序列(Leonard等人,(2000),J.Allergy Clin.Immunol.[过敏临床免疫学杂志]105:877-888)。JAK/STAT的信号传导参与多种异常免疫应答(如过敏、哮喘、自身免疫性疾病如移植(同种异体移植)排斥、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化症)以及实体恶性肿瘤和血液学恶性肿瘤(如白血病和淋巴瘤)的介导。关于JAK/STAT途径的药物干预的综述,参见Frank,(1999),Mol.Med.[分子医学]5:432:456和Seidel等人,(2000),Oncogene[致癌基因]19:2645-2656和Vijayakriishnan等人,Trends Pharmacol.Sci[药物科学趋势]2011,32,25-34以及Flanagan等人,J.Med.Chem.[生物化学杂志]2014,57,5023-5038。

[0003] 鉴于JAK激酶的重要性,调节JAK途径的化合物可用于治疗涉及淋巴细胞、巨噬细胞或肥大细胞功能的疾病或病症(Kudlacz等人,(2004)Am.J.Transplant[美国移植杂志]4:51-57;Changelian(2003)Science[科学]302:875-878)。病症(预期其中靶向JAK途径或调节JAK激酶具有治疗作用)包括白血病、淋巴瘤、移植排斥(例如胰岛移植排斥、骨髓移植应用(例如移植物抗宿主病))、自身免疫性疾病(例如糖尿病)和炎症(例如哮喘、过敏反应)。

[0004] 鉴于考虑了通过涉及JAK途径调节的治疗而受益的许多病症,显而易见的是,调节JAK途径的新化合物和化合物的新形式以及使用这些化合物的方法将为大量患者提供实质性的治疗益处。

发明内容

[0005] 本披露涉及具有式(I)的新型盐:

[0006] 

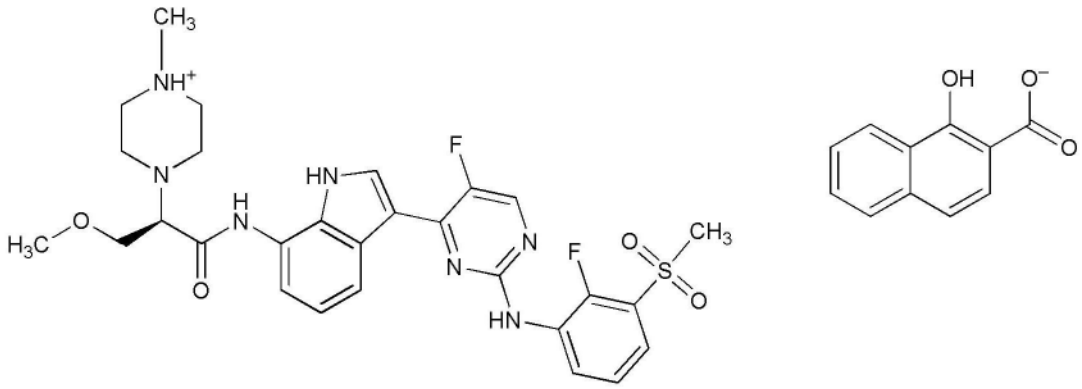
式 (I),

[0007] 含有具有式(I)的盐的药物组合物、以及使用这些盐的方法。

[0008] 具有式(I)的化合物描述于国际专利申请PCT/EP2018/051038中,该申请披露了抑制JAK的化合物的种类并且包括(R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺-参见实例35。国际专利申请PCT/EP2018/051038描述了另外的抑制JAK的化合物,包括(R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的多种盐。

[0009] 本文披露了制备为新型盐的具有式(I)的化合物,这些盐可用于治疗其中靶向JAK途径或抑制JAK激酶(特别是JAK1)的病症。

[0010] 在至少一个实施例中,本披露包括制备为昔萘酸盐(1-羟基-2-萘甲酸盐)(式(Ia))的具有式(I)的化合物:

[0011] 

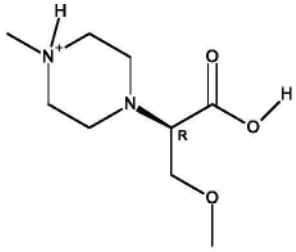
式 (Ia)

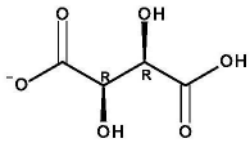
[0012] 4-{(2R)-1-[(3-{5-氟-2-[2-氟-3-(甲烷磺酰基)苯胺基]嘧啶-4-基}-1H-吲哚-7-基)氨基]-3-甲氧基-1-氧代丙-2-基}-1-甲基哌嗪-1-鎓;1-羟基萘-2-甲酸酯

[0013] 本披露的昔萘酸盐的昔萘酸化学计量为1:1(如上所示)。本文还披露了用于制备具有式(Ia)的昔萘酸盐的方法。进一步披露了如下药物组合物,其包含具有式(Ia)的昔萘酸盐以及药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体。在另一个实施例中,披露了在有需要的受试者中治疗JAK相关的障碍的方法,该方法包括向该受试者施用有效量的具有式(Ia)的昔萘酸盐。在另一个实施例中,披露了具有式(Ia)的昔萘酸盐,用于治疗JAK相关的障碍。在另一个实施例中,披露了如下药物组合物,其包含具有式(Ia)的昔萘酸盐,用于治疗JAK相关

的障碍。在另一个实施例中,披露了具有式(Ia)的昔萘酸盐在制造用于治疗JAK相关的障碍的药物中的用途。还披露了用于制备具有式(Ia)的昔萘酸盐以及两种新型中间体的新方法:

[0014] 4-[(1R)-1-羧基-2-甲氧基乙基]-1-甲基哌嗪-1-鎓(2R,3R)-3-羧基-2,3-二羟基丙酸酯水合物(1:1:2),如下所示:

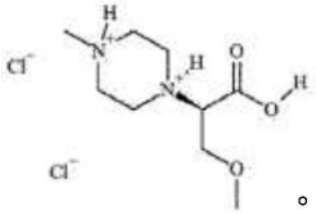






以及

[0015] 1-[(1R)-1-羧基-2-甲氧基乙基]-4-甲基哌嗪-1,4-二鎓二氯化物,如下所示:

[0016] 

附图说明

[0017] 图1显示了4-{(2R)-1-[(3-{5-氟-2-[2-氟-3-(甲烷磺酰基)苯胺基]嘧啶-4-基}-1H-吲哚-7-基)氨基]-3-甲氧基-1-氧代丙-2-基}-1-甲基哌嗪-1-鎓;1-羟基萘-2-甲酸酯的X-射线粉末衍射图(XRPD)。

具体实施方式

[0018] 在一些实施例中,披露了具有式(I)和(Ia)的化合物的固体形式。术语“固体形式”包括具有式(I)和(Ia)的化合物的多晶型物、结晶盐、溶剂化物、水合物和无定形形式。根据本披露的至少一个实施例,本披露的盐是结晶盐。这些盐也能以溶剂化以及非溶剂化形式(例如像,水合形式)存在。应当理解,本披露涵盖了具有式(I)的化合物的所有此类溶剂化和非溶剂化形式。术语“溶剂化物”包括具有相同的化学材料但在结晶结构的分子堆积内掺入溶剂分子的结晶结构。术语“水合物”包括具有相同的化学材料但在结晶结构的分子堆积内掺入水分子的结晶结构。

[0019] 化合物能以称为多晶型物的不同晶体结构形式存在。如本文所用,“多晶型物”应理解为是指具有相同的化学组成但形成晶体的分子、原子和/或离子具有不同的空间排列的结晶形式。尽管多晶型物具有相同的化学组成,但它们可能具有不同的几何排列,并因此可能表现出不同的物理特性如密度、硬度、熔点、柔性、耐久性、稳定性、溶出度等。

[0020] 通常已知,可以使用常规技术来表征固体材料,如X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热解重量分析(TGA)、漫反射红外傅里叶变换(DRIFT)光谱法、近红外(NIR)光谱法、溶液和/或固态核磁共振光谱法。这些固体材料的含水量可以通过卡尔费歇尔分析(Karl Fischer analvsis)测定。

[0021] 本文描述的固体形式提供了与附图中示出的XRPD图基本上相同的XRPD图,并且具有如本文中包括的表中示出的不同的2-θ(2θ)值。本领域的技术人员将理解,取决于记录条件(例如,所使用的仪器或机器),可获得具有一个或多个测量误差的XRPD图或衍射图。类似地,通常已知,XRPD图的强度可取决于测量条件或样品制备由于优选取向而波动。XRPD领域的技术人员将进一步意识到,峰的相对强度还可以受例如尺寸大于30μm和非统一长宽比的颗粒影响。本领域普通技术人员认识到,反射位置可以受样品在衍射计中所处的确切高度以及衍射计的零点校正影响。样品的表面平面性也可能具有细微影响。

[0022] 由于这些考虑,所呈现的衍射图数据不应视为绝对值(Jenkins,R和Snyder,R.L.'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry[X射线粉末衍射测定法的介绍]',John Wiley&Sons[约翰威利父子公司]1996;Bunn,C.W.(1948),'Chemical Crystallography'[化学晶体学],克拉伦登出版社(Clarendon Press,London),伦敦;Klug,H.P.和Alexander,L.E.(1974),X-Ray Diffraction Procedures[X-射线衍射程序])。还应当理解,本文所体现的固体形式不限于提供与附图中示出的XRPD图相同的XRPD图的那些,并且提供与附图中示出的那些基本上相同的XRPD图的任何固体形式落入相应实施例的范围。XRPD领域的技术人员能够判断XRPD图的基本一致性。通常,XRPD中的衍射角的测量误差为大约2θ(±0.2°),并且当分析附图中的X-射线粉末衍射图时和当读取本文中包括的表中包含的数据时,这样的测量误差程度应该予以考虑。

[0023] 形式A

[0024] 在至少一个实施例中,披露了形式A,即4-{(2R)-1-[(3-{5-氟-2-[2-氟-3-(甲烷磺酰基)苯胺基]嘧啶-4-基}-1H-吲哚-7-基)氨基]-3-甲氧基-1-氧代丙-2-基}-1-甲基哌嗪-1-鎓;1-羟基萘-2-甲酸酯的昔萘酸盐。

[0025] 在一些实施例中,形式A的特征在于它提供了基本上如图1所示出的X-射线粉末衍射图(XRPD)。

[0026] 在一些实施例中,形式A具有如下XRPD图,该XRPD图包含选自表1中列出的峰的、表示为2-θ(±2°)的至少一个峰。将理解,X-射线粉末衍射图的2-θ值可以从一台机器到另一台机器或从一个样品到另一个样品轻微变化,因此所引用的值并不被解释为是绝对的。

[0027] 在一些实施例中,形式A的特征在于提供使用CuKα辐射测量的以下2θ值中的至少一者:15.0°和21.0°及22.6°。

[0028] 在一些实施例中,形式A的特征在于提供使用CuKα辐射测量的以下2θ值中的至少一者:8.2、8.9、11.2、14.2、15.0、15.3、16.2、17.5、21.0、22.6、23.0、23.7、24.6和26.2°。

[0029] 在一些实施例中,形式A的结晶度大于约60%,例如,大于约80%,例如大于约90%,并且在至少一个实施例中,大于约95%。在又另一个实施例中,结晶度大于约98%。

[0030] 根据本披露的另一个方面,提供了用于制备形式A的方法,该方法包括:

[0031] (i)将5-((5-甲基-2-((3,4,5-三甲基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮游离碱溶解于合适的溶剂如DMSO中;

[0032] (ii)将昔萘酸溶解于合适的溶剂如DMSO中;

[0033] (iii)将两种溶液混合;

[0034] (iv)任选地添加5-((5-甲基-2-((3,4,5-三甲基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮的昔萘酸盐的晶种;

[0035] (v)将5-((5-甲基-2-((3,4,5-三甲基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮的昔萘酸盐结晶;以及

[0036] (vi)将5-((5-甲基-2-((3,4,5-三甲基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-苯并[d]噁唑-2(3H)-酮的昔萘酸盐分离。

[0037] 根据本披露的另一个方面,提供了用于制备两种新型中间体4-[(1R)-1-羧基-2-甲氧基乙基]-1-甲基哌嗪-1-鎓(2R,3R)-3-羧基-2,3-二羟基丙酸酯水合物(1:1:2)和1-[(1R)-1-羧基-2-甲氧基乙基]-4-甲基哌嗪-1,4-二鎓二氯化物的方法,该方法包括:

[0038] (i)将3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸锂溶解于pH 4的蒸馏水中;

[0039] (ii)将L-(+)-酒石酸溶解于蒸馏水中;

[0040] (iii)将来自步骤(i)和步骤(ii)的两种溶液在合适的溶剂如乙醇中混合,以诱导结晶;

[0041] (iv)将步骤(iii)的混合物在室温下搅拌20小时;

[0042] (v)向步骤(iv)的混合物中添加合适的溶剂如乙醇,并冷却,然后过滤,以产生产物4-[(1R)-1-羧基-2-甲氧基乙基]-1-甲基哌嗪-1-鎓(2R,3R)-3-羧基-2,3-二羟基丙酸酯水合物(1:1:2);

[0043] (vi)收集步骤(v)的产物,并在减压下干燥72小时;

[0044] (vii)将步骤(vi)的产物溶解于蒸馏水中;

[0045] (viii)进行阳离子的离子交换以得到步骤(vii)的产物;以及

[0046] (ix)用2M HCl洗脱步骤(viii)的产物,并将溶液蒸发至干,这诱导1-[(1R)-1-羧基-2-甲氧基乙基]-4-甲基哌嗪-1,4-二鎓二氯化物的结晶。

[0047] 药物组合物和使用方法

[0048] 本文的新型盐可以通过吸入作为微粉化固体微粒施用,而无需任何另外的赋形剂、稀释剂或载体。在至少一个实施例中,公开了包含形式A以及药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物。

[0049] 本披露的组合物可以是使用合适的装置,适用于通过吸入施用的形式(例如,作为细碎粉末或液体气溶胶)或适用于通过吹入施用的形式(例如,作为细碎粉末)。

[0050] 本披露的组合物可以通过常规程序使用本领域众所周知的常规药物赋形剂获得。例如,旨在吸入的组合物可含有例如微粉化乳糖或其他合适的赋形剂,其量高达该组合物的约90w/w%。

[0051] 如果需要,可以在配制之前将新型盐碾磨或微粉化以提供均匀的粒度分布。例如,可以碾磨形式A以提供约1μm至3μm的平均粒度。合适的碾磨和微粉化方法是众所周知的。(Midoux等人,(1999),Powder Technology[粉末技术],104:113-120)。

[0052] 预期本披露的形式A可用于治疗由JAK(特别是JAK1)单独或部分介导的疾病或医学病症,即,形式A可用于在需要这种治疗的温血动物中产生JAK抑制作用。例如,本披露的形式A可作为治疗或预防由JAK激酶活性完全或部分介导的疾病的治疗方法,用于体内抑制JAK激酶(在本文中称为"JAK激酶介导的疾病")。可以治疗或预防的JAK激酶介导的疾病的非限制性实例包括任何类型、病因或发病机理的阻塞性、限制性或炎症性气道疾病,特别是一种阻塞性、限制性或炎症性气道疾病,包括如上所提及的哮喘,特别是特应性哮喘、过敏性哮喘、非特应性哮喘、支气管哮喘、非过敏性哮喘、肺气肿性哮喘、运动诱发的哮喘、情绪

诱发的哮喘、环境因素引起的外源性哮喘，与细菌、真菌、原生动物和/或病毒感染、细支气管炎、咳嗽变异性哮喘、药物诱发的哮喘等相关的感染性哮喘，不同病因的鼻炎或鼻窦炎，包括但不限于季节性过敏性鼻炎、常年性过敏性鼻炎、血管运动性鼻炎、鼻窦炎，包括急性、慢性、筛窦、额上颌窦或蝶窦炎；慢性阻塞性肺病(COPD)，慢性阻塞性肺疾病(COLD)，慢性阻塞性气道疾病(COAD)或小气道阻塞，包括但不限于慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张、囊性纤维化、闭塞性细支气管炎；支气管炎，特别包括急性支气管炎、急性喉气管支气管炎、慢性支气管炎、干性支气管炎、增生性支气管炎、感染性哮喘性支气管炎、葡萄球菌或链球菌支气管炎和肺泡性支气管炎。

[0053] 因此，在本披露的一个方面，披露了在有需要的受试者中治疗JAK激酶介导的疾病的方法，这些方法包括向该受试者施用有效量的具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐或有效量的形式A。还披露了在有需要的受试者中治疗JAK激酶介导的疾病的方法，这些方法包括向该受试者施用包含有效量的具有式(Ia)的化合物或有效量的形式A的药学上可接受的组合物。

[0054] 在一个方面，还披露了具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐用于在有需要的受试者中治疗JAK激酶介导的疾病。在另一个方面，披露了包含具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐的药学上可接受的组合物用于在有需要的受试者中治疗JAK激酶介导的疾病。在一个方面，还披露了形式A用于在有需要的受试者中治疗JAK激酶介导的疾病。在另一个方面，披露了包含形式A的药学上可接受的组合物用于在有需要的受试者中治疗JAK激酶介导的疾病。

[0055] 在一个方面，还披露了具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐在制造用于在有需要的受试者中治疗JAK激酶介导的疾病的药物中的用途。在一个方面，还披露了形式A在制造用于在有需要的受试者中治疗JAK激酶介导的疾病的药物中的用途。

[0056] 在本披露的一个方面，披露了在有需要的受试者中治疗哮喘的方法，这些方法包括向该受试者施用有效量的具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐或有效量的形式A。还披露了在有需要的受试者中治疗哮喘的方法，这些方法包括向该受试者施用包含有效量的具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐或有效量的形式A的药学上可接受的组合物。

[0057] 在一个方面，还披露了具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐用于在有需要的受试者中治疗哮喘。在另一个方面，披露了包含具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐的药学上可接受的组合物用于在有需要的受试者中治疗哮喘。在一个方面，还披露了形式A用于在有需要的受试者中治疗哮喘。在另一个方面，披露了包含形式A的药学上可接受的组合物用于在有需要的受试者中治疗哮喘。

[0058] 在一个方面，还披露了具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐在制造用于在有需要的受试者中治疗哮喘的药物中的用途。在一个方面，还披露了形式A在制造用于在有需要的受试者中治疗哮喘的药物中的用途。

[0059] 因此，在本披露的一个方面，披露了在有需要的受试者中治疗COPD的方法，这些方法包括向该受试者施用有效量的具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐或有效量的形式A。还披露了在有需要的受试者中治疗COPD的方法，这些方法包括向该受试者施用包含有效量的具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐或有效量的形式A的药学上可接受的组合物。

[0060] 在一个方面，还披露了具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐用于在有需要的受试者中治疗COPD。在另一个方面，披露了包含具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐的药学上可接受的

组合物用于在有需要的受试者中治疗COPD。在一个方面,还披露了形式A用于在有需要的受试者中治疗COPD。在另一个方面,披露了包含形式A的药学上可接受的组合物用于在有需要的受试者中治疗COPD。

[0061] 在一个方面,还披露了具有式(Ia)的化合物的昔萘酸盐在制造用于在有需要的受试者中治疗COPD的药物中的用途。在一个方面,还披露了形式A在制造用于在有需要的受试者中治疗COPD的药物中的用途。

[0062] 实例

[0063] 本披露通过以下实例进一步说明,其旨在阐述本披露的若干实施例。这些实例不旨在也不应被解释为限制本披露的范围。将清楚的是,能以与本文具体描述的不同的方式实践本披露。鉴于本文的教导,本披露的许多修改和变更是可能的,并且因此,这些修改和变更在本披露的范围内。

[0064] 我们已经发现,例如,与具有式(I)的化合物游离碱相比,具有式(I)的新型盐具有有利的特性。例如,昔萘酸盐具有有利的机械和理化特性(即,非吸湿性)。

[0065] 在实例中,除非另外说明:

[0066] (i)给出的产率仅用于例示,并且不必然是可达到的最大值;

[0067] (ii)当给出时,NMR数据形式为针对主要诊断质子的δ值,以百万分率(ppm)给出,除非另有说明使用全氘二甲基亚砜(DMSO-d_6)作为溶剂;使用了以下缩写:s,单峰;d,二重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;br,宽峰;

[0068] (iii)化学符号具有它们的通常含义;使用SI单位和符号;

[0069] (iv)溶剂比率以体积:体积(v/v)方式给出;

[0070] (v)X-射线粉末衍射分析如实例中描述的进行。

[0071] (vi)在下文给出的实例中,陈述的摩尔数和产率参照100%w/w的原材料和试剂,因此考虑了所用材料的纯度。

[0072] 实例1

[0073] 中间体1:7-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚

[0074] 步骤1

[0075] 在25℃下,经5分钟的时段,在空气下,将NaOH(599g,14986.55mmol)在水(1500mL)中的溶液添加至7-硝基-1H-吲哚(243g,1498.65mmol)和四丁基硫酸氢铵(50.9g,149.87mmol)在DCM(3000mL)中的搅拌混合物中。将所得混合物在25℃下搅拌20分钟。在空气下添加4-甲基苯基磺酰氯(371g,1948.25mmol),并且将所得混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物用DCM(2000mL)稀释,并依次用水(2x500mL)、10%水性K_2CO_3(2x500mL)和1M HCl(2x500mL)和饱和NaCl(2x500mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并蒸发。当剩下大约200mL DCM时,添加EtOAc(500mL)。将溶剂在减压下去除。当剩下大约200mL EtOAc时,添加MTBE(1000mL)。通过过滤来收集沉淀物,将其用MTBE(1000mL)洗涤并在真空下干燥,以得到呈白色固体的7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(402g,85%)。

[0076] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.39(s,3H),7.09(d,1H),7.40-7.55(m,3H),7.75-7.85(m,3H),7.95-8.00(m,1H),8.06(d,1H)。

[0077] m/z(ES+),$[M+H]^+$=317。

[0078] 步骤2

[0079] 在80℃下,将溴(81mL,1580mmol)逐滴添加至在CCl_4(1000mL)中的7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(50g,158mmol)中。将所得溶液在80℃下搅拌6小时。将混合物冷却至室温,在真空中浓缩,并且将残余物用EtOAc洗涤,以得到呈棕色固体的3-溴-7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(53g,85%)。

[0080] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.41(s,3H),7.55-7.62(m,2H),7.57(t,1H),7.85-7.92(m,3H),7.96(d,1H),8.49(s,1H)。

[0081] m/z(ES-),$[M-H]^+$=393。

[0082] 步骤3

[0083] 将3-溴-7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(200g,506mmol)、4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-八甲基-2,2′-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(193g,759mmol)、乙酸钾(99g,1012mmol)和$PdCl_2$(dppf)(18.5g,25.3mmol)在1,4-二噁烷(1500mL)中的溶液用氮气脱气三次,并且将反应混合物在90℃下搅拌8小时。将混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将固体用水处理,过滤,用甲醇洗涤,并在真空中干燥,以得到呈灰色固体的7-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(150g,67%)。

[0084] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.41(s,12H),2.47(s,3H),7.38-7.43(m,3H),7.66(d,1H),7.87(d,2H),8.24(s,1H),8.29-8.32(d,1H)。m/z(ES+),$[M+H]^+$=443。

[0085] 中间体2:2-氟-3-(甲基磺酰基)苯胺

[0086] 步骤1

[0087] 在25℃下,经1分钟的时段,在氮气下,将碘化铜(I)(1.002g,5.26mmol)一次性添加至在1,4-二噁烷(10mL)中的3-溴-2-氟苯胺(5g,26.31mmol)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.464g,5.26mmol)和碘化钠(7.89g,52.63mmol)中。将所得悬浮液在110℃下搅拌1天。将反应混合物通过硅藻土过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过快速二氧化硅色谱法使用在石油醚中的5%-30%EtOAc梯度作为流动相进行纯化。将纯级分在真空中蒸发,以得到呈棕色油状物的2-氟-3-碘苯胺(5.00g,80%)。

[0088] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.32(bs,2H),6.59-6.83(m,2H),6.83-6.93(m,1H)。

[0089] m/z(ES+),$[M+H]^+$=238。

[0090] 步骤2

[0091] 在氮气下,将碘化铜(I)(0.402g,2.11mmol)添加至在DMSO(20mL)中的2-氟-3-碘苯胺(5.00g,21.10mmol)、甲烷亚磺酸钠(3.23g,31.64mmol)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.558g,6.33mmol)中。将所得悬浮液在95℃下搅拌18小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中蒸发。将残余物通过制备型TLC使用EtOAc/石油醚1:1进行纯化,以得到静置时固化的呈无色油状物的2-氟-3-(甲基磺酰基)苯胺(3.20g,80%)。

[0092] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.20(s,3H),3.96(bs,2H),6.97-7.13(m,2H),7.20-7.31(m,1H).m/z(ES+),$[M+H]^+$=190。

[0093] 中间体18:3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-胺

[0094] 步骤1

[0095] 将碳酸钾(40.9mL,678.28mmol)溶液装入配有温度计和氮气入口的1L反应器中。将混合物在室温(23℃)下用N_2脱气三次。添加7-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚,中间体1(100g,226.09mmol)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(49.1g,293.92mmol)和甲基THF(1000mL),并且在室温下搅拌10min。将所得混合物用氮气脱气3次。将二氯[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]钯二氯甲烷加合物(9.23g,11.30mmol)添加至反应混合物中,并且将所得混合物脱气并再次回填(3xN_2)并在23℃下搅拌过夜,以给出黄色沉淀物。将庚烷(500mL)在室温下装入反应混合物中并搅拌10min。然后停止搅拌,并且使沉淀物沉降。将反应混合物冷却至5℃并搅拌1h。将沉淀物通过玻璃漏斗过滤,用水洗涤直至水达到中性pH(13vol,置换洗涤(displacement wash),1.3L)。然后将滤饼在室温下用EtOAc/庚烷混合物1:1(5x2 vol,1L)、庚烷(2x200mL,2x2 vol)洗涤,并且将固体在35℃下在真空下干燥过夜,以得到3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(97g,有效产率89%)。

[0096] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.41(s,3H),7.51(d,2H),7.69(t,1H),7.95(d,2H),8.01(dd,1H),8.75(d,1H),8.81(dd,1H),9.01(d,1H).m/z(ES+),$[M+H]^+$=447.2。

[0097] 步骤2

[0098] 在氮气下,将3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(89.5g,200.30mmol)、2-氟-3-(甲基磺酰基)苯胺盐酸盐,中间体2(54.2g,240.36mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9.17g,10.01mmol)和2′-(二环己基膦基)-N,N-二甲基-[1,1′-联苯]-2-胺(7.88g,20.03mmol)添加至2L反应器中。在室温下添加脱气的2-2-甲基四氢呋喃(1000mL)和在水(450mL)中的碳酸铯(137g,420.62mmol)溶液,并且将反应混合物脱气(x7)。然后将反应加热至72.6℃,然后搅拌过夜。将反应冷却至4℃-5℃并搅拌至少30min。将固体在布氏漏斗(Büchner funnel)上过滤,用冷的2-2-甲基四氢呋喃(300mL,3vol)、水(3x300mL,3vol)和EtOAc/庚烷混合物1:2(3x300mL,3vol)洗涤,并在40℃下在真空下干燥,以得到呈棕色固体的5-氟-N-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)-4-(7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(77.89g,有效产率65%)。

[0099] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.56-2.64(m,3H),3.42(d,3H),7.52-7.64(m,4H),7.73(t,1H),7.98-8.09(m,3H),8.22(t,1H),8.71(s,1H),8.79(d,1H),8.94(d,1H),9.89(s,1H)。

[0100] m/z(ES+),$[M+H]^+$=600.2。

[0101] 步骤3

[0102] 在室温下,将5-氟-N-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)-4-(7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(97.7g,129.87mmol)装入5L反应器中。添加THF(100mL)和3.8M NaOH(水性)(1000mL)的混合物,以给出棕色不可溶混合物。将混合物回流加热至75℃并搅拌过周末。将THF(10vol)和庚烷(10vol)装入反应混合物中。然后使其经40min冷却至17℃,搅拌60min,并且将固体在布氏漏斗上过滤。将滤饼用1M柠檬酸(500mL,直到pH中性)、水(5x300mL,直到pH中性)、随后用庚烷/EtOAc(4x400mL)洗涤。将固体在真空下干燥,以得到5-氟-N-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)-4-(7-硝基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(55.0g,95%)。

[0103] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.27-3.38(m,3H),7.30(t,1H),7.47(t,1H),7.64(t,

1H),8.11-8.29(m,3H),8.52(d,1H),8.98(d,1H),9.60(s,1H),12.57(s,1H)。

[0104] m/z(ES+),$[M+H]^+$=446.2。

[0105] 步骤4

[0106] 在室温下并且在氮气下,向5-氟-N-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)-4-(7-硝基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(59.5g,123.5mmol,92.5%Wt)在THF/EtOH 2:1(600mL)中的搅拌悬浮液中添加10%Pd/C(12.0g,123.5mmol,50%湿度)和在水(50mL)中的甲酸铵(46.8g,741.4mmol)溶液。将反应混合物缓慢加热至70℃并搅拌30min。添加12g活性炭,并且将混合物搅拌15min。将反应混合物冷却至40℃,并在氮气下在布氏漏斗(纸)上过滤。将滤饼用THF/EtOH(160mL)洗涤。将滤液浓缩至4vol并且将所得浆液冷却至室温,并在氮气下过滤。将固体用水(2vol)、乙醇(2vol)洗涤并在40℃下在氮气/真空下干燥,以得到呈浅棕色固体的3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-胺(44.3g,86%)。

[0107] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.28(s,3H),5.20(bs,2H),6.43(dd,1H),6.78(t,1H),7.44(t,1H),7.57-7.63(m,1H),7.66(d,1H),8.09-8.25(m,2H),8.38(d,1H),9.34(s,1H),11.57(s,1H).m/z(ES+),$[M+H]^+$=416.3。

[0108] 中间体28:甲基3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸酯

[0109] 在氮气下,将1-甲基哌嗪(100g,988.4mmol)和碳酸钾(164g,1186mmol)在无水乙腈(800mL)中浆化。在50℃-60℃下,经40分钟的时段,将甲基2-溴-3-甲氧基丙酸酯(201g,988.4mmol)添加至浆液中。将所得混合物在氮气下在61℃下加热23小时,然后冷却至20℃。将固体滤出。将滤液蒸发成油状残余物,将该油状残余物溶解于1M HCl(1000mL)中。然后将pH用4M HCl(约300mL)调节至1。将所得溶液用DCM(200mL)萃取。将水溶液用饱和Na_2CO_3(1000mL)碱化至pH 9,并用DCM(2x500mL)萃取。然后将水相的pH用氢氧化钠升至10-11,并用DCM(2x500mL)萃取。将四个有机相合并并在真空中蒸发,以产生甲基3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸酯(181g,85%)。

[0110] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.07(s,3H),2.14-2.34(m,4H),2.39-2.52(m,4H),3.14(s,3H),3.22(dd,1H),3.42(dd,1H),3.48-3.56(m,4H)。

[0111] 中间体48:3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸锂

[0112] 将氢氧化锂(0.321g,13.39mmol)在水(5mL)中的溶液添加至甲基3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸酯,中间体28(1.93g,8.92mmol)在THF(5mL)中的溶液中。添加几滴MeOH直至反应混合物变澄清。将反应在40℃下加热24h。将有机物在真空中蒸发。将残余物用水稀释并冻干(x3),以产生呈固体的3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸锂(1.92g,103%)。

[0113] ^{1}H NMR(500MHz,D_2O)δ2.06(s,3H),2.48(bs,8H),2.99(t,1H),3.20(s,3H),3.46-3.57(m,2H)。

[0114] 具有式(Ia)的游离碱化合物的合成

[0115] 将3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸锂,中间体48(430mg,2.06mmol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(785mg,2.06mmol)和DIPEA(1.068mL,6.11mmol)溶解于DMF(10mL)中,并在室温下搅拌5min,然后添加3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-胺,中间体18

(635mg,1.53mmol)。

[0116] 将反应在室温下搅拌2h,然后用DCM(75mL)和5%Na_2CO_3(水性)(50mL)稀释,振荡,并且分离各相。将水相用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机相用分相器干燥,过滤并在真空中蒸发。使用在H_2O/ACN/$NH_3$95/5/0.2缓冲液中的15%-65%乙腈梯度,以100mL/min的流速经20分钟,通过在XBridge C18柱(10μm,250x50mm)上的制备型HPLC纯化化合物。通过UV在220nm处检测化合物。收集峰产物并冻干。然后从乙腈中结晶,并且将固体通过过滤收集,用最少量的乙腈洗涤并在真空中干燥。

[0117] 在150巴和140mL/min的流速下,使用在CO_2中的25%IPA/DEA100:0.5,通过在CelluCoat(250x30mm,5μm)柱上的手性SFC分离对映异构体。通过UV在270nm处检测对映异构体。收集第一洗脱对映异构体并将其冻干,以得到N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺。

[0118] 收集第二洗脱对映异构体并将其冻干。通过搅拌在EtOH/水(3:1)(5mL)中的悬浮液将残余物重结晶,使用油浴加热至70℃,并且添加晶种。然后将油浴温度设定为23℃,并且使悬浮液缓慢达到室温。继续搅拌5天,以给出含有短针状晶体的乳白色样浆液,混合有较长的针状晶体。在搅拌下将悬浮液加热至70℃,然后关闭加热和搅拌,并且使混合物缓慢达到室温(2x)。只有完好的长针状晶体。在不搅拌的情况下将悬浮液静置再一周。在40℃下将固体滤出并在真空中干燥,以得到呈白色针状晶体的(R)-N-(3-(5-氟-2-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(186mg,20%,99.4%ee)。

[0119] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ2.14(s,3H),2.23-2.45(m,4H),2.57-2.67(m,2H),2.69-2.78(m,2H),3.26-3.34(m,6H),3.50(t,1H),3.67(dd,1H),3.79(dd,1H),7.03(t,1H),7.4-7.55(m,2H),7.62(t,1H),8.13-8.33(m,3H),8.44(d,1H),9.46(s,1H),9.84(s,1H),11.48(s,1H)。^{19}F NMR(470MHz,DMSO-d_6)δ-120.52,-147.75.m/z(ES+),$[M+H]^+$=600.5。

[0120] 具有式(Ia)的昔萘酸盐的合成

[0121] 将(R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(345g,563.82mmol)与乙酸乙酯(20vol)(7L)和甲醇(4vol)(1.4L)(“SM溶液”)一起装入10L反应器中。将夹套温度设定为65℃。将1-羟基-2-萘甲酸(106g,563.82mmol)溶解于2L反应器中的甲醇(1.5vol)(0.7L)和乙酸乙酯(1.5vol)(0.7L)中并加热至50℃。将昔萘酸溶液通过硅藻土精炼过滤(polish filtered)以去除不可溶物,并用EtOAc/MeOH(2:1,150ml)冲洗。将SM溶液通过硅藻土过滤器精炼过滤,并且由于冷却,SM在接收容器中结晶但不在过滤器中结晶。约9L的过滤时间为30min。将SM悬浮液重新装入反应器中并加热至65℃以重新溶解。将昔萘酸溶液添加至20L反应器中,将夹套温度设定为70℃。将溶液(SM溶液+昔萘酸溶液)用(R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺的结晶材料接种,并立即开始结晶化。使氮气气流通过顶部空间到达冷凝器以蒸馏出MeOH。经5min添加乙酸乙酯(2L),以补偿共沸物和约3L馏出物的损失。蒸馏完成(收集到5L)。冷却斜坡(Cooling ramp)开始。经600min从75℃降至10℃,然后保持在10℃。使用P3玻璃烧结漏斗(P3 glass sinter funnel)滤出固体。过滤非常快。将固体通过反应器用乙酸

乙酯(2L)洗涤,并在漏斗中在氮气气流下静置干燥。将固体转移到干燥桶中,并在40℃下在真空烘箱中干燥。

[0122] 初始质量:426g

[0123] 获得呈灰白色结晶固体的(4-{(2R)-1-[(3-{5-氟-2-[2-氟-3-(甲烷磺酰基)苯胺基]嘧啶-4-基}-1H-吲哚-7-基)氨基]-3-甲氧基-1-氧代丙-2-基}-1-甲基哌嗪-1-鎓;1-羟基萘-2-甲酸酯(420g,95%)。

[0124] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ0.97(s,0H),1.78(s,0H),2.29(s,3H),2.58-3.03(m,8H),3.09(s,7H),3.37-3.72(m,3H),3.83(s,0H),6.69-6.97(m,2H),7.11-7.36(m,4H),7.42(s,1H),7.54(t,2H),7.86-8.16(m,4H),8.24(s,1H),9.26(s,1H),9.86(s,1H),11.52(s,1H)。

[0125] 对于XRPD,将样品安装在单硅晶体(SSC)晶圆黏片上,并且用θ-θBruker D8 Advance(X-射线的波长1.5418Å镍过滤的Cu辐射、电压40kV、灯丝发射40mA)来记录粉末X-射线衍射。使用2.5°索勒狭缝(soller slit)和3mm防散射狭缝,并且使样品在测量期间旋转。使用LynxEye 3°PSD检测器(10.5mm检测器狭缝),使用0.02°步长和0.04°s^{-1}时间/步测量时间从2-50°2θ扫描样品。

[0126] 表1:XRPD峰位置(°2θ)和强度

[0127] 以下定义用于相对强度(%):25%-100%,vs(非常强);10%-25%,s(强);3%-10%,m(中等);1%-3%,w(弱);

[0128]

角度 2-θ (°2θ)	相对强度
8.2	m
8.9	m
11.2	m
14.2	m
15.0	s
15.3	s
16.2	s
17.5	m
21.0	s
22.6	s
23.0	m
23.7	m
24.6	m
26.2	m

[0129] 实例2

[0130] 从具有式(Ia)的游离碱化合物的晶体结构(使用单晶体X-射线衍射(SXRD)进行)确定该形式是非化学计量的水合物。由于在0-80%的相对湿度下观察到吸水率为2%w/w,并且该化合物显示出在室温(RT)至120℃下的重量损失为5%w/w,这也得到了重量蒸气吸附分析(GVS)的进一步支持。

[0131] 因此,进行了盐筛选并在测试的20个抗衡离子中,按比例(5g)增加了三种盐(磷酸

盐、硫酸盐和昔萘酸盐),并进行了进一步分析。磷酸盐和硫酸盐与昔萘酸盐相比显示出较低的结晶度,并且显示出在RT-120℃下的重量损失为3.2%w/w(硫酸盐)以及在RT-120℃下的重量损失为5.4%w/w(磷酸盐)。没有对这两种盐进行重量吸附分析,因为这两种盐与昔萘酸盐相比显示出不利的固态特性,并且与游离碱的固态特性相似或比游离碱的固态特性差。

[0132] 昔萘酸盐的晶体结构(来自SXRD)表明该盐为1:1盐,其不是非化学计量的水合物,而是具有式(Ia)的游离碱化合物的无水形式。来自SXRD的模拟粉末图被实验粉末X-射线衍射数据(PXRD)覆盖,表明单晶体结构与块体相同。

[0133] 多晶型物筛选独立地显示,具有式(Ia)的游离碱化合物的非化学计量的水合物是在环境条件下鉴定的最稳定的形式,并且认为获得无水游离形式的机会非常低。在Almac进行了筛选,包括超过110种基于溶剂和非溶剂的筛选实验。发现昔萘酸盐是具有式(1a)的化合物的非吸湿形式,其在0-80%相对湿度之间显示出0.2%w/w的吸收,并且当在RT至120℃之间加热该化合物时显示出0.2%w/w的重量损失,而发现具有式(Ia)的游离碱化合物具有轻微吸湿性,其在0-80%相对湿度之间显示出1.7%w/w的吸收,并且在从室温(RT)至120℃显示出5%w/w的重量损失。

[0134]

种类	吸水率0-80% RH (% w/w)	重量损失 RT-120°C (% w/w)	通过PXRD得到的结晶度
具有式 (Ia) 的游离碱化合物	约1.7	约5	高度结晶
具有式 (Ia) 的化合物的昔萘酸盐	约0.2	约0.2	高度结晶
具有式 (Ia) 的化合物的磷酸盐	无数据	约5.4	结晶度差
具有式 (Ia) 的化合物的硫酸盐	无数据	约3.2	结晶度差

[0135] 实例3

[0136] 具有式(Ia)的昔萘酸盐的替代合成进一步描述如下:

[0137]

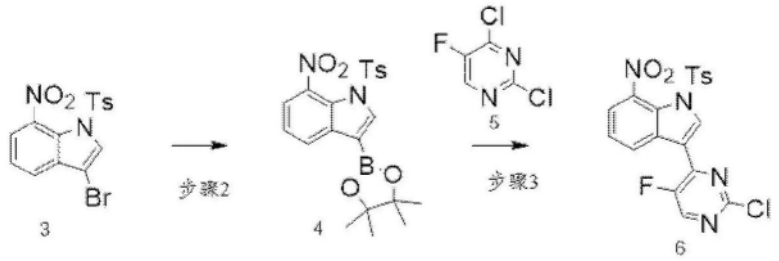


1 2

[0138] 步骤1:2-氟-3-(甲基磺酰基)苯胺 (2)

[0139] 向惰化反应器中添加2-氟-3-溴苯胺(1)(930g,1当量,4.9mol)和甲烷亚磺酸钠(3

当量,1.5kg),随后添加DMSO(5L)。将反应器内容物惰化5次,并在20℃-30℃下搅拌30分钟。将碘化铜(I)(0.2当量,187g)和1,2-二甲基亚乙基二胺(0.4当量,173g)添加至反应器中,然后将其惰化3次。将反应混合物在110℃-120℃下搅拌17小时,然后认为可以开始进行后处理。将混合物冷却至20℃-30℃,并且添加10L水,随后添加10L乙酸乙酯。将混合物搅拌30分钟,并且分离有机层,并将水层用乙酸乙酯(2x10L)萃取两次。将合并的有机物蒸发至干,并溶解于2L乙酸乙酯中。将粗产物溶液通过短二氧化硅柱过滤,并且将该柱用10L乙酸乙酯/石油醚的1:1混合物洗涤。然后将洗脱物浓缩至2L。在20℃-30℃下,经2小时向该溶液中缓慢添加1L庚烷。将沉淀产物滤出并在40℃-50℃下在减压下干燥,以给出0.6kg,65%的所需产物。

[0140] 

[0141] 步骤2:

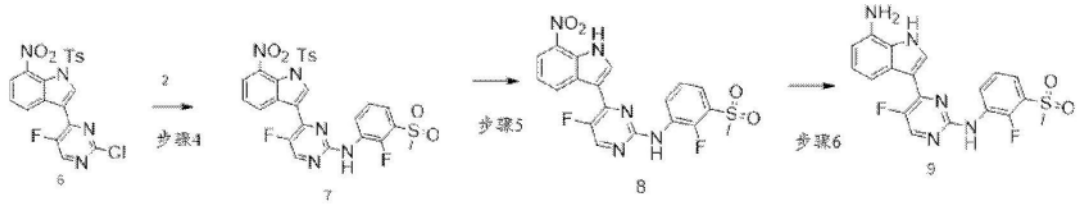
[0142] 7-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚。 (4)

[0143] 向惰化反应器中添加3-溴-7-硝基-1-(对甲苯磺酰基)吲哚(3)(1.2kg,3mol)和双(频哪醇合)二硼烷(1.14kg,4.5mol,1.5当量),随后添加乙酸钾(590g,6mol,2当量)。然后将反应器内容物惰化,并装入8.4L的1,4-二噁烷。将反应器惰化3次,随后添加$Pd(PPh_3)_4$(0.01当量,35g)。将反应混合物加热至95℃-100℃并搅拌18小时。取出HPLC样品,并且将混合物冷却至20℃-30℃。将8.4L的2-甲基-THF和8.4L的水添加至反应混合物中,然后将其搅拌30分钟。分离有机层,并将其用8.4L的10%氯化钠(水性)洗涤三次。将有机溶液蒸发至干并与6L乙腈共蒸发。最后添加6L乙腈,并且将混合物在20℃-30℃下搅拌两小时,然后冷却至0℃-5℃并搅拌两小时,随后过滤。将滤出的产物在40℃-50℃下在减压下干燥,以给出1kg(75%)的所需产物(4)。

[0144] 步骤3:

[0145] 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚。 (6)

[0146] 向惰化反应器中添加7-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(4)(1kg,2.26mol)和2,4-二氯-5-氟嘧啶(5)(442g,1.2当量),随后添加2-MeTHF(4L)。将937g(3当量)的碳酸钾在2L水中的溶液装入反应器中,然后将其惰化5次。将催化剂Pd(dppf)Cl_2-DCM(92g,0.05当量,113mmol)添加至反应器中,然后将其惰化3次,并且将混合物在20℃-30℃下搅拌17小时。取出用于LCMS的样品,并且在20℃-30℃下的两个小时内将4L正庚烷添加至反应器中。将沉淀物再搅拌30分钟,然后将产物滤出并用7L的水洗涤,直到滤液为中性(pH 7-8)。将湿的滤饼在3L乙酸乙酯(3vol)中浆化并过滤。最后,将滤饼用1L乙酸乙酯洗涤,并在40℃-50℃下在减压下干燥,以给出0.9kg(89%)的所需产物(6)。

[0147] 

[0148] 步骤4：

[0149] 5-氟-N-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)-4-(7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺。 (7)

[0150] 向惰化反应器中添加$Pd_2(dba)_3$(124g,0.05当量)和DavePhos(106g,0.1当量),随后添加2-甲基四氢呋喃(3L)。将反应器惰化3次,并在20℃-30℃下搅拌30分钟。将3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(6)(1当量,1.2kg,2.7mol)和2-氟-3-(甲基磺酰基)苯胺盐酸盐(2)(1当量,610g,2.7mol),随后是2-甲基四氢呋喃(3L)装入反应器中。此后,向反应器中添加在水(2.4L)中的碳酸铯(1.1当量,970g),然后将其再次惰化3次。当认为完成时,将反应混合物在75℃-80℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却至20℃-30℃,并且滤出沉淀产物。将滤饼用2-甲基四氢呋喃(5L)洗涤,随后用水(5L)洗涤,最后用丙酮(5L)洗涤。将产物在40℃-50℃下在减压下干燥,以给出1.3kg的所需产物(7)(80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ2.40(s,3H),3.32(s,3H),7.43-7.54(m,4H),7.65(t,1H),7.93(dd,3H),8.13(t,1H),8.57-8.66(m,1H),8.69(d,1H),8.84(d,1H),9.79(s,1H)。

[0151] 步骤5：

[0152] 5-氟-N-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)-4-(7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺。 (8)

[0153] 向惰化反应器中添加5-氟-N-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)-4-(7-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(7)(1.10kg,1当量,1.84mol),随后添加THF(5.5L)。向反应器中添加4M NaOH水溶液(2.2L),并且将所得混合物在65℃-70℃下搅拌45小时,此后达到完全水解。在15℃-25℃下在搅拌下经3小时添加6.6L MTBE,产生细沉淀。过滤混合物,并且将滤饼用水洗涤直至中性。最后,将滤饼用2.2L的甲醇洗涤。将所需产物在40℃-50℃下在减压下干燥,以给出0.70kg(84%)的所需产物(8)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ3.33(s,3H),7.30(t,1H),7.47(t,1H),7.64(ddd,1H),8.06-8.26(m,3H),8.51(d,1H),8.97(d,1H),9.60(s,1H),12.56(s,1H)。

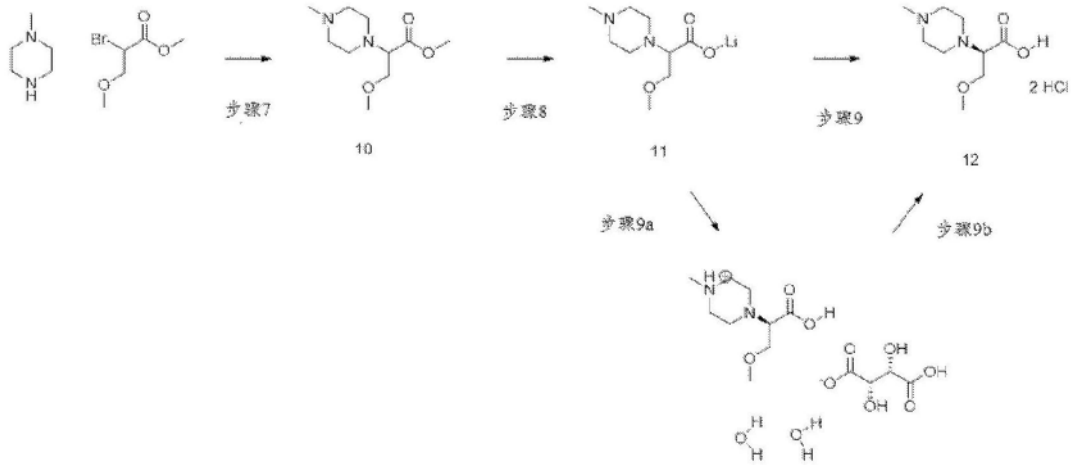
[0154] 步骤6：

[0155] 3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-胺(9)

[0156] 向预热至55C的惰化25L反应器中装入5-氟-N-(2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)-4-(7-硝基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(8)(578g,1.26mol),随后装入THF(8.5L)。向悬浮液中添加在2.3L水中的甲酸铵(475g,7.53mol),随后添加Pd/C(170g,80mmol Pd),最后在5分钟内添加4.3L的乙醇。将最终混合物从室温加热至43℃。通过添加乙醇来启动反应,表现为气体逸出。如通过UPLC-MS监测的,一小时内,转化完成。将反应混合物趁热过滤以去除Pd/C。将反应器用3L的热THF/乙醇2:1(55C)冲洗,并且还通过过滤器进行收集。将滤液蒸发成半固体混合物,将该半固体混合物在氮气下与2.5L的乙醇研磨过夜。将产物滤出并在40℃下

在真空中干燥。产率:508g,测定100%。熔点:236C(起始DSC),HRMS(ESI$^+$):$C_{19}H_{15}F_2N_5O_2S$的[M+H]$^+$m/z的计算值为416.0987;实测值为416.0996。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ3.29(s,3H),5.20(s,2H),6.44(d,1H),6.79(t,1H),7.45(t,1H),7.56-7.75(m,2H),8.08-8.25(m,2H),8.39(d,1H),9.35(s,1H),11.58(s,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-147.61,-120.58。

[0157]



[0158] 步骤7:

[0159] 甲基3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸酯 (10)

[0160] 在氮气下向玻璃反应器中添加碳酸钾(396g,1.3当量),随后添加1.8L无水乙腈,Sigma-Aldrich 34851N(0.004%水)和1-甲基哌嗪(99%,234g,2.3mol,1.05当量)。将夹套设定为60℃。在60℃下于1h内向所得浆液中添加在200ml无水乙腈中的甲基2-溴-3-甲氧基丙酸酯(448g,97%,2.2mol,300ml),保持反应温度低于回流。19小时后,通过NMR确定转化率为99%。24h后对反应进行后处理。将反应器内容物通过硅藻土盘过滤器(celite dish filter)过滤。将滤饼用500ml的乙腈洗涤,并且将合并的有机物蒸发成油。将粗产物油溶解于1L的乙酸异丙酯中,并用200ml的水萃取以去除盐。该产品非常易溶于水,并且需要用乙酸异丙酯进行反洗涤以回收材料(可以省去这种水洗,因为它会产生很多额外的工作,却只会稍微提高产品纯度)。将合并的乙酸异丙酯萃取物在60℃下在减压下蒸发。这产生出呈黄色油状物(471g,99%w/w,98%产率)的标题化合物(10)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.16(s,3H),2.33(m,4H),2.55(m,4H),3.23(s,3H),3.31(dd,1H),3.51(dd,1H),3.60(dd,1H),3.61(s,3H)。^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ45.97,50.01,51.32,55.20,59.09,67.03,70.71,170.85。HRMS(ESI$^+$):$C_{10}H_{21}N_2O_3$的[M+H]$^+$m/z的计算值为217.1552;实测值为217.1547。

[0161] 步骤8:

[0162] 3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸锂 (11)

[0163] 在氮气下,在5L反应器中,向87g LiOHxH_2O(98%)(1.07当量)在1L纯水中的溶液中添加甲基3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸酯(441g,2000mmol)在1L THF和300ml甲醇中的溶液。将反应混合物在40℃下加热72h,此后通过NMR确定完全转化。将反应混合物蒸发成油,将该油在40℃下在真空中干燥后固化成泡沫,以给出标题化合物(11)(435g,97%w/w,93%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.24(s,3H),2.45(m,4H),2.64(m,4H),3.02(dd,1H),3.63(dd,1H),3.72(dd,1H)。^{13}C NMR(101MHz,DMSO)δ45.9,49.76,55.01,57.91,70.18,72.18。HRMS(ESI$^+$):$C_9H_{19}N_2O_3$的[$M_{酸}$+H]$^+$m/z的计算值为203.1396;实测值为203.1388。

[0164] 步骤9:

[0165] 色谱法

[0166] 使用Lux纤维素-4(5μm,250x 50mm),流动相为25%MeOH/NH3100/0.5在CO_2中,在120巴在30℃下,流速为420g/min并且在215nm处检测,通过手性超临界流体色谱法分离11的对映异构体(180g,865mmol)。收集第二洗脱的化合物并将其蒸发,以产生标题化合物(80g,99.6%ee)的(R)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸。

[0167] 步骤9a:

[0168] 盐拆分

[0169] (R)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸的L-(+)-酒石酸盐

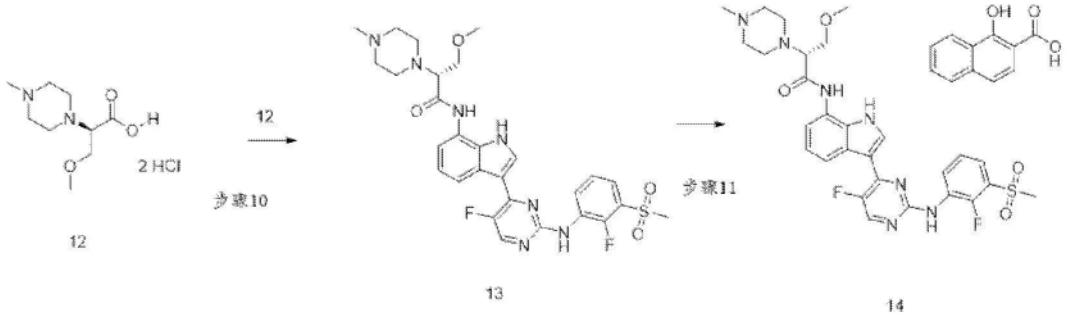
[0170] 在氮气下,在搅拌式反应器中,将3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸锂(208g,1mol)溶解于625ml的蒸馏水中,并用3.8M HCl(340ml)将pH调节至4。温度从环境温度升至33℃。将L-(+)-酒石酸(145g,0.97mol)溶解于170ml的蒸馏水中,并添加至先前的溶液中,随后添加300ml的乙醇(99.5%w/w)。可以通过晶种诱导结晶,但在室温(20℃-21℃)下搅拌过夜也可以诱导结晶。过滤前,缓慢添加200ml的乙醇(99.5%w/w),并且将反应混合物冷却至10℃并继续搅拌1h。将产物滤出并用300ml的冷乙醇(99.5%w/w)洗涤。将收集的产物晶体在40℃下真空干燥72h。产率144g,Mw=388.37(根据X-射线晶体结构分析的2种结晶水),0.37mol,74%.熔点139℃(峰,DSC)。)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ2.98(s,3H),δ2.84(s,3H),δ3.45-3.71(m,8H),δ3.84(t,1H),δ3.92(dd,2H),δ4.53(s,4H),δ4.79(s,4H)+来自溶剂的另外的水。

[0171] 结晶数据$C_{13}H_{28}N_2O_{11}$,M_r=388.37,正交晶,$P2_12_12_1$(编号19),a=7.1515(4)Å,b=13.9607(7)Å,c=17.6138(11)Å,α=p=γ=90,V=1758.56(17)Å^3,T=100(2)K,Z=4,Z′=1,μ(CuK_α)=1.109,测得10608次反射,在所有计算中均使用了独特的3096次反射(R_{int}=0.0898)。最终的wR_2为0.2209(所有数据)且R_1为0.0670(I>2(I))。

[0172] 步骤9b:

[0173] (R)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸双盐酸盐 (12)

[0174] 将(R)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸的L-(+)-酒石酸盐(40g)溶解于200ml的温蒸馏水中,并加载在300ml的Dowex 50WX2-100阳离子交换树脂柱上,其H-型为大约200g(用蒸馏水洗涤至中性)。将该柱用蒸馏水(约700ml,2-3个柱体积)洗脱,直到添加后该柱变为完全中性。然后将氨基酸用2M HCl(900ml)(3个柱体积)洗脱,以给出呈快速结晶的油状物的氨基酸HCl盐(28g,90%(干重))。由于没有检测器偶联到离子交换,某些材料可能仍在柱上。NMR.测定93%,含水量2.24%(KF)。将产物(21g)溶解于回流无水乙醇(5vol,100ml)中(如果材料是非结晶的,则3vol就足够了),并冷却至环境温度。当结晶结束时,缓慢添加MTBE(3vol,60ml)以降低盐的溶解度。将产物滤出并在40℃下在减压下干燥17h。熔点,141.6(DSC,起始,3C/min)。含水量,6.12%(一个晶体水分子为6.18%),NMR测定,97.5%。产率,70%,14g。盐在乙醇中具有溶解度,这使得其不是重结晶的理想溶剂,但是会向该盐中添加水。母液含有丢失的30%产物,可以将其回收。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ2.99(s,3H),δ3.33(s,3H),δ3.53(t,2H),δ3.66(m,2H),δ3.85(t,2H),δ3.96(m,1),δ3.98(d,2H),δ4.32(t,1H),δ4.79(s,2H)+来自溶剂的另外的水。

[0175] 

[0176] 步骤10:

[0177] (R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺 (13)

[0178] 在室温下向10L的惰化冷冻反应器中装入(R)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸,2HCl(12)(430g,1187.6mmol),随后装入3L的DMF(6vol)。向浅棕色溶液中装入3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-胺(9)(449g,1079,6mmol)。将所得深棕色澄清溶液冷却至-20℃(将夹套温度设定为-30℃)。在5分钟内将1.3L的吡啶添加至反应器中。未观察到明显的放热。在-20℃下,非常缓慢地添加在DMF(1,9L,3239mmol)中的丙烷膦酸酐(T3P)(不超过-13℃)。由于放热反应,将夹套设定为-40℃。75分钟后完成添加。添加2/3后,取出样品并运行SFC-MS,几乎完全转化。完全添加后完全转化。最终分析UPLC-MS。将反应混合物通过在1h内在-15℃下缓慢添加水来淬灭。将淬灭的混合物在-15℃下再搅拌30min。在更大的反应器中,预先制备了8.5%NaHCO3(14L)并将其冷却至+5℃,以最大程度地减少泡沫生成。在压力作用下,将冷淬灭的反应混合物通过短管缓慢地转移至含有8.5%NaHCO3(14L)的反应器中。一小时添加后,添加另外的18L饱和碳酸氢盐溶液,由此产物开始从澄清溶液沉淀。将沉淀产物混合物在+5℃下搅拌30min。将粗粘土状产物滤出。产物过滤不良,并且该过程花费了大量时间。将产物在40℃下在减压下干燥72h。产率为665g,测定为87%(81%)。

[0179] 将665g干燥粗材料(测定为87%)装入惰化反应器中,并添加13L乙腈。将混合物从室温开始在回流下搅拌。添加乙腈(2L)以改善产物的溶解度。将不澄清溶液过滤为澄清,由此开始一些结晶。过滤困难,并且不可溶材料堵塞了过滤器。当发生堵塞时,过滤器中的产物溶液必须返回到反应器中。总而言之,在过滤过程中体积增加了两倍,这花费了很长时间。将过滤为澄清的有机物转移至另一个反应器中,并且将体积减小至13L。从回流(澄清溶液)开始结晶,并在24h内缓慢冷却至5℃。将产物滤出并用2vol的冷乙腈洗涤。将产物在40℃下在减压下干燥过夜。产率:364g,63%,纯度98%(NMR)

[0180] HRMS(ESI$^+$):$C_{28}H_{31}F_2N_7O_4S$的$[M+H]^+$m/z的计算值为600.2204;实测值为600.2199。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ2.14(s,3H),2.35(s,4H),2.55-2.68(m,2H),2.68-2.85(m,2H),3.29(s,3H),3.30(s,3H),3.51(t,1H),3.67(dd,1H),3.79(dd,1H),7.04(t,1H),7.39-7.57(m,2H),7.62(td,1H),8.11-8.33(m,3H),8.44(d,1H),9.46(s,1H),9.88(s,1H),11.53(s,1H)。

[0181] 步骤11:

[0182] (R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺昔萘酸盐 (14)

[0183] 将(R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(13)(345g,563.82mmol)装入10L的惰化反应器中。装入乙酸乙酯(7L,20vol)和甲醇(1.4L,4vol)。将混合物加热至65℃直至全部溶解。将溶液通过硅藻土过滤器趁热精炼过滤。滤液中发生结晶。将浆液滤液转移回到反应器中,并加热至60℃直至完全重新溶解。将1-羟基-2-萘甲酸(106g,563.82mmol)装入2L的惰化反应器中。装入甲醇(0.7L,1.5vol)和乙酸乙酯(0.7L,1.5vol),并且将混合物加热至50℃直至全部溶解。将溶液精炼过滤,并且将过滤器用EtOAc/MeOH(2:1,150ml)冲洗。将所得溶液在60℃下添加至10L的反应器中,得到澄清溶液,将其搅拌10min。将溶液用来自前一批的结晶材料(7g)接种。结晶立即开始。借助于在顶部空间上的氮气流,在环境压力和75℃夹套温度下蒸馏出溶剂,直到回流温度高于70℃。收集5L的馏出物,并且将EtOAc(2L)添加至反应器中以补偿体积损失。将反应器经10h缓慢冷却至10℃,并保持在该温度下持续4h。将固体滤出并通过反应器用乙酸乙酯(2L)洗涤。将固体在40℃下在真空下干燥。获得呈灰白色结晶固体的(R)-N-(3-(5-氟-2-((2-氟-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)-3-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺昔萘酸盐(14)(420g,产率95%)。纯度(NMR)97.7%

[0184] 1H NMR(400MHz,DMSO)δ2.29(s,3H),2.58-3.03(m,8H),3.09(s,7H),3.37-3.72(m,3H),6.69-6.97(m,2H),7.11-7.36(m,4H),7.42(s,1H),7.54(t,2H),7.86-8.16(m,4H),8.24(s,1H),9.26(s,1H),9.86(s,1H),11.52(s,1H)。19F NMR(376MHz,DMSO)δ-147.71,-120.45。熔点:189℃(DSC,峰)

[0185] HRMS(ESI$^+$):$C_{28}H_{31}F_2N_7O_4S$的[M+H]+m/z的计算值为600.2204;实测值为600.2199(母体)。

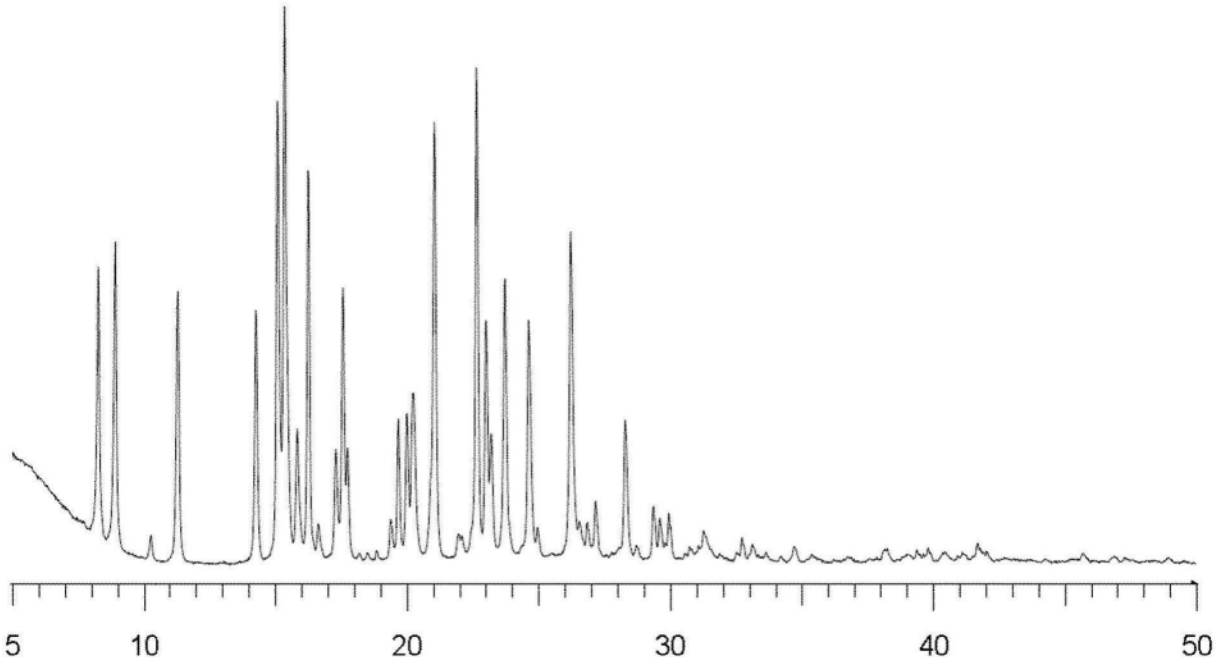


图1