



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103249306 A

(43) 申请公布日 2013. 08. 14

(21) 申请号 201180056130. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 11. 28

A01N 43/42 (2006. 01)

A61K 31/47 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/417, 431 2010. 11. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 05. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IL2011/050030 2011. 11. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02012/070051 EN 2012. 05. 31

(71) 申请人 MAPI 医药公司

地址 以色列耐斯兹敖那

(72) 发明人 埃胡德·马罗姆

迈克尔·米治里特斯基

塞·鲁比诺夫

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 张英

权利要求书5页 说明书19页

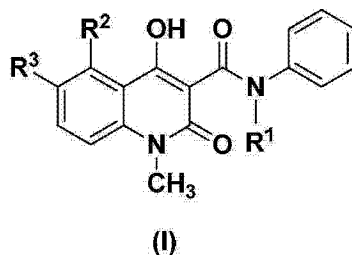
(54) 发明名称

中间体化合物以及用于制备喹啉衍生物如拉  
喹莫德钠的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于制备喹啉-3-甲酰胺衍生物, 如 5-氯-3-(乙基苯基氨甲酰基)-1-甲基-2-氧代-1, 2-二氢-4-羟基喹啉钠(拉喹莫德钠)的方法。本发明进一步涉及以这种方法形成的中间体。

1. 一种用于制备式(I)化合物或其盐的方法,



其中,

$R^1$  选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和烯丙基;

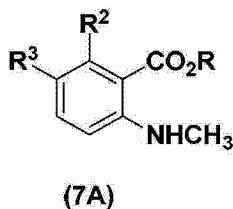
$R^2$  选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、卤素、三氟甲基和三氟甲氧基;

$R^3$  是氢;或

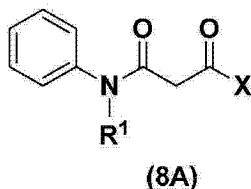
$R^2$  和  $R^3$  一起选自亚甲基二氧基、亚乙基二氧基和亚异丙基二氧基;

所述方法包括以下步骤:

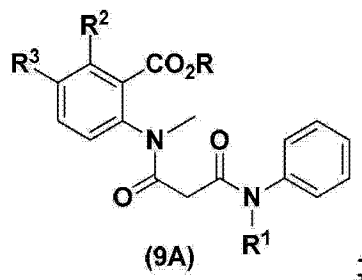
a) 使式(7A)的邻氨基苯甲酸酯



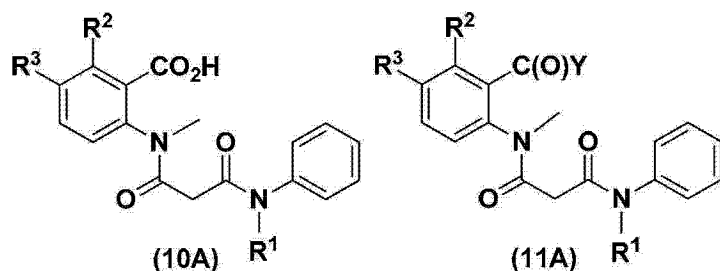
其中, R 是烷基、芳基或烷基芳基, 与式(8A)的 3-氧代丙酸衍生物反应



其中, X 是 OH 或离去基团, 从而获得式(9A)的化合物:



b) 可选地, 使化合物(9A)中的酯基  $CO_2R$  皂化成相应的羧酸  $CO_2H$  从而获得式(10A)的化合物, 并将酸(10A)转化成式(11A)的其活化的衍生物:



其中, Y 是离去基团 ; 以及

c) 在碱存在下将在步骤(a) 中获得的化合物(9A)或在步骤 (b) 中获得的化合物(11A) 转化成式(I) 的化合物或其盐。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 包括以下步骤 :

a) 使式(7A) 的邻氨基苯甲酸酯衍生物与式(8A) 的 3- 氧代丙酸衍生物反应从而获得式(9A) 的化合物 ; 以及

b) 在碱存在下将在步骤(a) 中获得的化合物(9A) 转化成式(I) 的化合物或其盐。

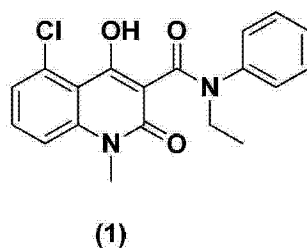
3. 根据权利要求 1 所述的方法, 包括以下步骤 :

a) 使式(7A) 的邻氨基苯甲酸酯衍生物与式(8A) 的 3- 氧代丙酸衍生物反应从而获得式(9A) 的化合物 ;

b) 使化合物(9A) 中的酯基  $\text{CO}_2\text{R}$  皂化成相应的羧酸  $\text{CO}_2\text{H}$  从而获得式(10A) 的化合物, 并将酸(10A) 转化成式(11A) 的其活化的衍生物 ; 以及

c) 在碱存在下将在步骤(b) 中获得的化合物(11A) 转化成式(I) 的化合物或其盐。

4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中,  $\text{R}^1$  是乙基,  $\text{R}^2$  是氯并且  $\text{R}^3$  是 H, 并且式(I) 的所述化合物为拉喹莫德, 其是由所述式(1) 的结构表示的 :

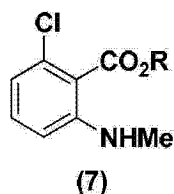


或所述式(1) 化合物的盐。

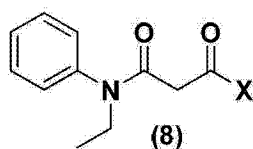
5. 根据权利要求 4 所述的方法, 其中, 所述盐是钠盐。

6. 根据权利要求 4 或 5 所述的方法, 包括以下步骤 :

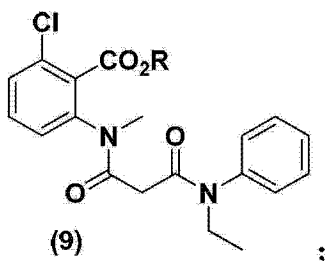
a) 使式(7) 的 N- 甲基 6- 氯邻氨基苯甲酸酯



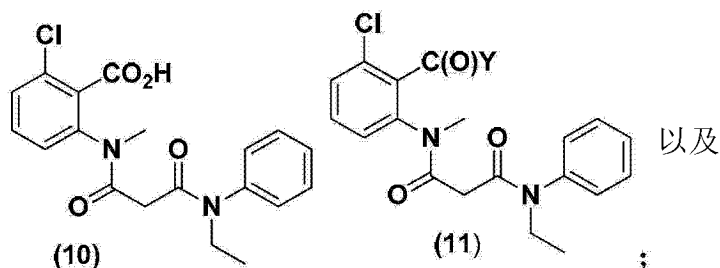
与式(8) 的 3-( 乙基 ( 苯基 ) 氨基 )-3- 氧代丙酸衍生物反应



从而获得式(9)的 2-氯-6-(3-(乙基(苯基)氨基)-N-甲基-3-氧代丙酰胺基)苯甲酸酯



b) 可选地,使化合物(9)中的酯基  $\text{CO}_2\text{R}$  皂化成相应的羧酸  $\text{CO}_2\text{H}$  从而获得式(10)的化合物,并将酸(10)转化成式(11)的其活化的衍生物:



c) 在碱存在下将在步骤(a)中获得的化合物(9)或在步骤(b)中获得的化合物(11)转化成拉喹莫德(1)或其盐。

7. 根据权利要求6所述的方法,包括以下步骤:

a) 使式(7)的 N-甲基 6-氯邻氨基苯甲酸酯与式(8)的 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代丙酸衍生物反应从而获得式(9)的 2-氯-6-(3-(乙基(苯基)氨基)-N-甲基-3-氧代丙酰胺基)苯甲酸酯;以及

b) 在碱存在下将在步骤(a)中获得的所述化合物(9)转化成拉喹莫德(1)或其盐。

8. 根据权利要求6所述的方法,包括以下步骤:

a) 使式(7)的 N-甲基 6-氯邻氨基苯甲酸酯与式(8)的 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代丙酸衍生物反应从而获得式(9)的 2-氯-6-(3-(乙基(苯基)氨基)-N-甲基-3-氧代丙酰胺基)苯甲酸酯;

b) 使化合物(9)中的酯基  $\text{CO}_2\text{R}$  皂化成相应的羧酸  $\text{CO}_2\text{H}$  从而获得式(10)的化合物,并将酸(10)转化成式(11)的其活化的衍生物;以及

c) 在碱存在下将在步骤(b)中获得的式(11)的所述化合物转化成拉喹莫德(1)或其盐。

9. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中, R 是甲基、乙基或苄基。

10. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中, X 和 Y 各自是卤素,优选氯。

11. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中, X 是 OH。

12. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中,在活化剂存在下进行步骤(a)。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中,所述活化剂选自自由以下组成的组:氯甲酸酯,

优选氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯或氯甲酸苄基酯；双光气、三光气和酰基氯，优选新戊酰氯。

14. 根据任一前述权利要求所述的方法，其中，在步骤(a)中化合物(8A)是在单独的步骤中制备的，然后引入到与化合物(7A)的反应中。

15. 根据任一前述权利要求所述的方法，其中，在步骤(a)中化合物(8A)是原位制备的并且在一个步骤中与化合物(7A)反应。

16. 根据任一前述权利要求所述的方法，其中，在碱存在下进行步骤(a)。

17. 根据权利要求 1、2、4-7 和 9-16 中任一项所述的方法，其中，将化合物(9A)转化成化合物(I)或将化合物(9)转化成化合物(I)的步骤是在碱、优选碱金属烷氧化物存在下进行的。

18. 根据权利要求 1、3-6 和 8-16 中任一项所述的方法，其中，将化合物(11A)转化成化合物(I)或将(11)转化成化合物(I)的步骤是在碱、优选碱金属烷氧化物存在下，并且可选地，在路易斯酸存在下进行的。

19. 根据任一前述权利要求所述的方法，其产生所述式(I)化合物的盐。

20. 根据任一前述权利要求所述的方法，其产生所述式(1)化合物(拉喹莫德)的盐。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述盐是钠盐。

22. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的方法，进一步包括将式(I)的化合物转化成其盐的步骤。

23. 根据权利要求 22 所述的方法，其中，所述式(I)的化合物是式(1)的拉喹莫德。

24. 根据权利要求 23 所述的方法，其中，所述盐是钠盐，并且所述方法包括使拉喹莫德(1)与含钠碱反应的步骤。

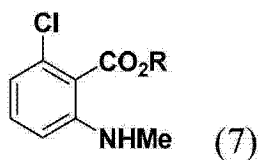
25. 根据权利要求 24 所述的方法，其中，所述含钠碱是醇钠，优选甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钠。

26. 一种制备拉喹莫德钠的方法，包括以下步骤：

- (i) 在醇溶剂中悬浮拉喹莫德；
- (ii) 加入醇钠从而形成溶液；
- (iii) 通过部分去除所述溶剂来浓缩所述溶液；
- (iv) 冷却所述浓缩溶液从而形成晶体；以及
- (v) 分离所述拉喹莫德钠晶体。

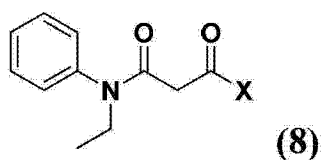
27. 根据权利要求 26 所述的方法，其中，在步骤(i)中使用的所述拉喹莫德是根据权利要求 1-18 中任一项所述的方法制备的。

28. 一种由式(7)的所述结构表示的化合物：



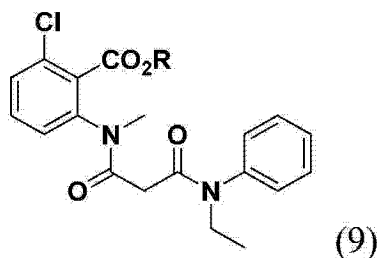
其中，R 是烷基、芳基或烷基芳基，优选其中，R 是甲基、乙基或苄基。

29. 一种由式(8)的所述结构表示的化合物：



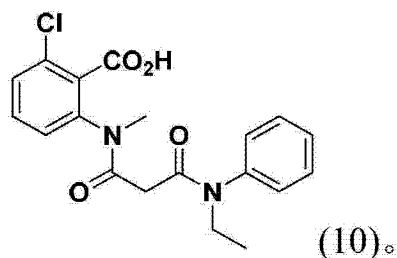
其中, X 是离去基团。

30. 一种由式(9)的所述结构表示的化合物:

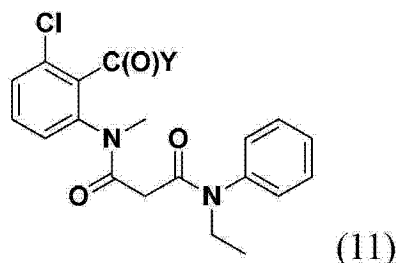


其中, R 是烷基、芳基或烷基芳基, 优选其中, R 是甲基、乙基或苄基。

31. 一种由式(10)的结构表示的化合物:



32. 一种由式(11)的结构表示的化合物:



其中, Y 是离去基团。

33. 一种治疗多发性硬化或选自克罗恩氏病、类风湿性关节炎、胰岛素依赖型糖尿病、格林-巴利综合征和狼疮的自身免疫性疾病的方法, 包括将如根据权利要求1-27中任一项所述方法制备的治疗有效量的式(1)的拉喹莫德, 或其药用盐给予需要其的受试者的步骤。

34. 如根据权利要求1-27中任一项所述方法制备的式(1)的拉喹莫德, 或其药用盐, 用于治疗多发性硬化或选自克罗恩氏病、类风湿性关节炎、胰岛素依赖型糖尿病、格林-巴利综合征、和狼疮的自身免疫性疾病。

## 中间体化合物以及用于制备喹啉衍生物如拉喹莫德钠的方法

### 技术领域

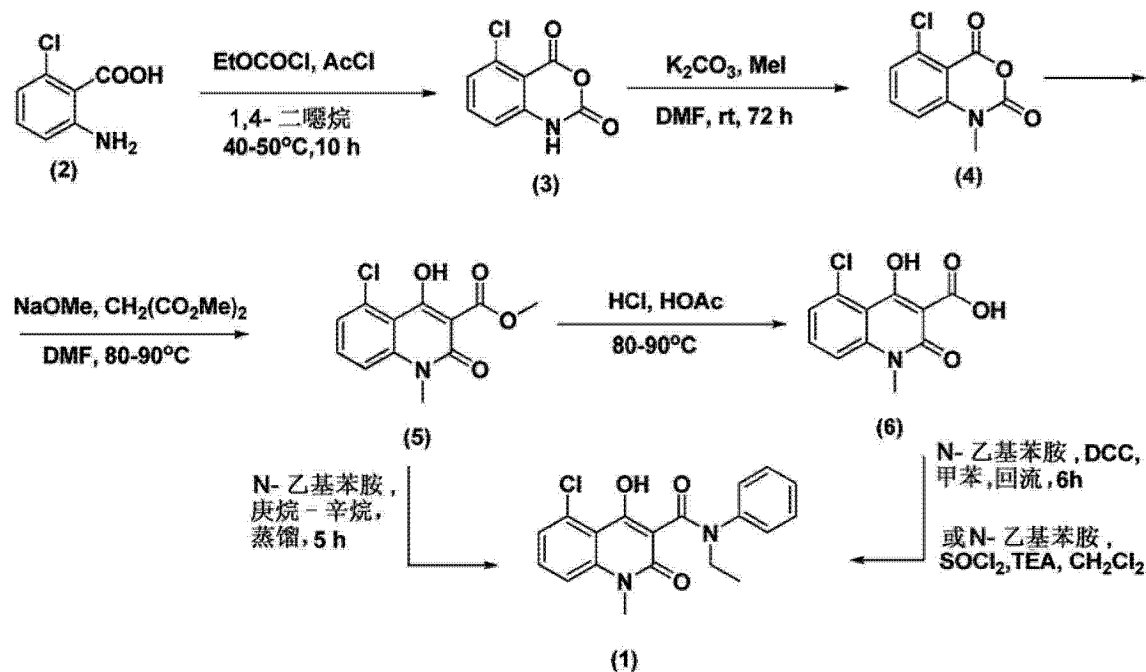
[0001] 本发明涉及用于制备喹啉-3-甲酰胺衍生物,如5-氯-3-(乙基苯基氨甲酰基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-4-羟基喹啉钠(sodium 5-chloro-3-(ethylphenylcarbamoyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-olate) (拉喹莫德钠(拉奎尼莫钠, laquinimod sodium))的方法。本发明进一步涉及以这种方法形成的中间体。

### 背景技术

[0002] 拉喹莫德钠(拉奎尼莫钠, laquinimod sodium),也被称为5-氯-3-(乙基苯基氨甲酰基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-4-羟基喹啉钠、ALLEGRO、ABR-215062钠或TV-5600,是作为复发缓解型多发性硬化(RRMS)的改变疾病的治疗(disease-modifying treatment)而开发的每日一次、口服给药的免疫调节化合物。在其他自身免疫性疾病如克罗恩氏病、类风湿性关节炎、胰岛素依赖型糖尿病、格林-巴利综合征、和狼疮的临床前模型和临床模型中已经证明拉喹莫德具有有效的治疗功效。

[0003] 一些专利、专利申请(US6,077,851、US6,875,869、US7,560,557、W02009/133468和W02010/028015)以及科学出版物(Jansson et al., J. Org. Chem. 2006, 71, 1658-1667,和Wennerberg et al., Organic Process Research&Development, 2007, 11, 674-680)公开了拉喹莫德化合物、其药理学活性及其制备方法。将典型制备方案总结如下(方案1):

[0004]



[0005] 方案 1

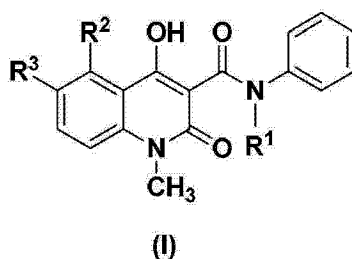
[0006] 用于拉喹莫德合成的前述方法是基于中间体 1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代-喹啉-3 羧酸(6) 及其烷基(甲基)酯(5)。这类方法的主要缺点是在碱性和

酸性条件下,酸(6)容易脱羧(参见, Wennerberg 等),这导致了最终产物的产量显著减少并且使最终产物纯化和钠盐形成的阶段复杂化。甲酯(5)甚至要求完全无水的操作条件。在这种背景下,期望更适用于大规模制备拉喹莫德以及其他喹啉-3-甲酰胺衍生物的合成顺序。

## 发明内容

[0007] 本发明提供了用于制备喹啉-3-甲酰胺衍生物如拉喹莫德及其药用盐的方法。本发明进一步涉及以这类方法得到的某些中间体。

[0008] 如在本文中考虑的,本发明总体涉及用于制备通式(I)的喹啉-3-甲酰胺衍生物



[0010] 或其盐的方法,其中,

[0011]  $R^1$  选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和烯丙基;

[0012]  $R^2$  选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、卤素、三氟甲基和三氟甲氧基;

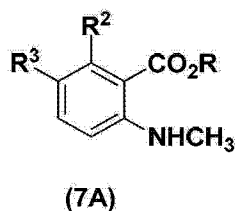
[0013]  $R^3$  是氢;或

[0014]  $R^2$  和  $R^3$  一起选自亚甲基二氧基、亚乙基二氧基和亚异丙基二氧基。

[0015] 所述方法包括以下步骤:

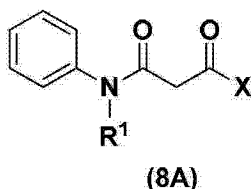
[0016] a) 使式(7A)的邻氨基苯甲酸酯

[0017]



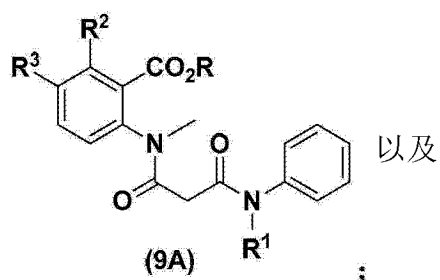
[0018] 其中 R 是烷基、芳基或烷基芳基,与式(8A)的 3-氧代丙酸衍生物

[0019]



[0020] 反应,其中, X 是 OH 或离去基团,从而获得式(9A)的化合物:

[0021]

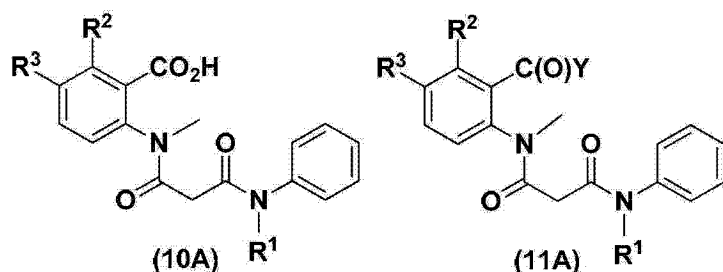


[0022] b) 在碱存在下,将在步骤(a)中获得的化合物(9A)转化(即,环化)成式(I)的化合物,或其盐。

[0023] 优选地,该盐是药用盐。

[0024] 可选地,在另一个实施方式中,通过使化合物(9A)中的酯基  $\text{CO}_2\text{R}$  皂化成相应的羧酸  $\text{CO}_2\text{H}$ ,可以首先将化合物(9A)转化成其活化酯衍生物从而获得式(10A)化合物,并且将酸(10A)转化成式(11A)的其活化的衍生物:

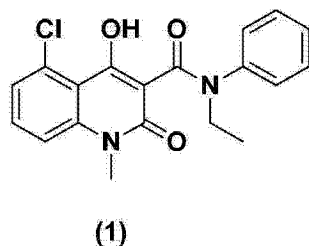
[0025]



[0026] 其中, Y 是离去基团。随后在碱存在下并且可选地进一步在路易斯酸存在下将化合物(11A)转化(环化)成式(I)的化合物,或其盐。

[0027] 在一个目前优选的但非限制性的实施方式中,将本申请中描述的方法用于制备式(I)的化合物,其中,  $\text{R}^1$  是乙基,  $\text{R}^2$  是氯并且  $\text{R}^3$  是 H。所述化合物是拉喹莫德,其是由式(1)的结构表示的,或其盐,如钠盐:

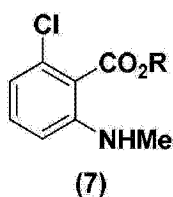
[0028]



[0029] 根据这个实施方式,所述方法包括以下步骤:

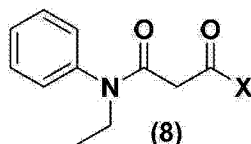
[0030] a) 使式(7)的 N-甲基 6-氯邻氨基苯甲酸酯

[0031]

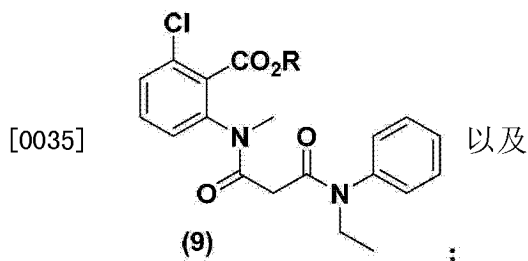


[0032] 其中 R 是烷基、芳基或烷基芳基,与式(8)的 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代丙酸衍生物反应

[0033]

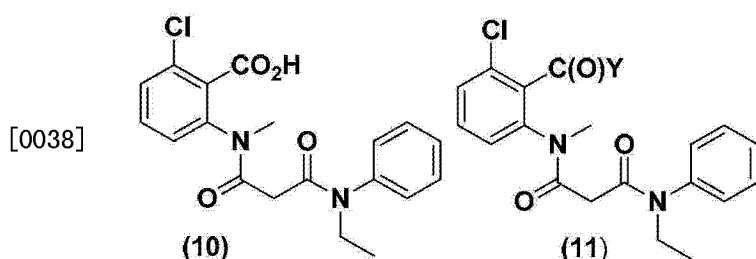


[0034] 其中, X 是 OH 或离去基团, 从而获得式(9)的 2-氯-6-(3-(乙基(苯基)氨基)-N-甲基-3-氧代丙酰胺基)苯甲酸酯



[0036] b) 在碱存在下, 将在步骤(a)中获得的化合物(9)转化(即, 环化)成拉喹莫德(1), 或其盐。

[0037] 可替代地, 在另一个实施方式中, 通过将化合物(9)中的酯基  $\text{CO}_2\text{R}$  皂化成相应的羧酸  $\text{CO}_2\text{H}$ , 可以首先将在步骤(a)中获得的化合物(9)转化成其活化酯衍生物, 从而获得式(10)化合物, 并且将酸(10)转化成式(11)的其活化衍生物:



[0039] 其中, Y 是离去基团。随后在碱存在下并且可选地进一步在路易斯酸存在下将化合物(11)转化(环化)成式(1)的拉喹莫德, 或其盐。

[0040] 在一个实施方式中, 在碱存在下将化合物(11A)转化成化合物(I)的步骤直接产生了化合物(I)的盐。在另一个实施方式中, 在碱存在下将化合物(11)转化成化合物(1)的步骤直接产生了化合物(1) (拉喹莫德)的盐。随后可以可选地加入酸以将化合物(I)或(1)的盐转化成相应的酸性形式(即, 烯醇)并且, 如果需要, 可以加入碱以形成化合物(I)或(1)的盐形式。每种可能性代表了本发明的单独实施方式。

[0041] 在本文中描述的方法中使用的中间体化合物中的 R 基团是烷基、芳基、或芳基烷基。优选地, R 是甲基、乙基或苄基。

[0042] 在本文中描述的方法中使用的 X 和 Y 基团各自是离去基团, 例如卤素(F、Cl、Br 或 I)、或磺酰氧基(例如, 甲磺酸盐(OMs)、三氟甲磺酸盐(OTf)、甲苯磺酸盐(OTs)等)。X 和 Y 的其他实例包括但不限于, OBt、ONs 或  $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ , 其中,  $\text{R}'$  是烷基、芳基或芳基烷基。在下文中进一步描述其他合适的离去基团。优选地, X 和 Y 中的每一个是卤素, 例如 Cl。在另一个优选实施方式中, X 是 OH。

[0043] 可以在活化剂存在下进行所述方法的步骤(a), 即, 化合物(7A)与化合物(8A)的反应(或, 举例来说, 化合物(7)与化合物(8)的反应)。活化剂的非限制性实例是氯甲酸酯

(例如,优选氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯或氯甲酸苄基酯);光气如双光气和三光气;以及酰基氯,如新戊酰氯。可以可选地在碱存在下进一步进行步骤(a)。

[0044] 可以在步骤(a)之前,在单独的步骤中制备包含活化酰基的式(8A)的化合物并且加入到与化合物(7A)的反应中,或者可替代地,可以原位形成化合物(8A)并在一个步骤中与化合物(7A)反应。

[0045] 可以在碱、优选碱金属烷氧化物存在下进行将化合物(9A)转化成化合物(I)的步骤。在首先将化合物(9A)转化成酰化的衍生物(11A)的情况下,可以在碱存在下并且可选地进一步在路易斯酸存在下进行将化合物(11A)转化成化合物(I)的步骤。

[0046] 在一些实施方式中,将化合物(9A)转化成化合物(I)的步骤直接产生了式(I)的盐。在其他实施方式中,盐可以转化回酸性(即,烯醇)形式并且,如果需要,可以加入碱以重新形成盐。因此,在一个实施方式中,本发明的方法进一步包括将式(I)的化合物转化成其盐的步骤。例如,当式(I)的化合物是式(1)的拉喹莫德时,所述方法进一步包括将拉喹莫德转化成其盐,优选钠盐。根据这个实施方式,所述方法包括使拉喹莫德(1)与含钠碱反应从而获得其钠盐的步骤。含钠碱可以是烷醇钠(烃氧基钠,sodium alkoxide)如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠等。在一个实施方式中,用于将拉喹莫德转化成其钠盐的方法包括以下步骤:

[0047] (i) 在醇中悬浮拉喹莫德;

[0048] (ii) 加入醇盐(醇钠(醇基钠,sodium alcoholate))以形成澄清溶液;

[0049] (iii) 通过部分去除溶剂来浓缩溶液;

[0050] (iv) 冷却浓缩溶液以形成晶体;以及

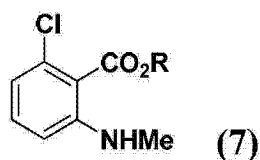
[0051] (v) 分离拉喹莫德钠晶体。

[0052] 在其他实施方式中,本发明提供了治疗多发性硬化或选自克罗恩氏病、类风湿性关节炎、胰岛素依赖型糖尿病、格林-巴利综合征、和狼疮的自身免疫性疾病的方法,包括将如根据本文中描述的方法制备的治疗有效量的式(1)的拉喹莫德或其药用盐给予需要其的受试者的步骤。

[0053] 在又其他实施方式中,本发明涉及如根据本文中描述的方法制备的式(1)的拉喹莫德或其药用盐,用于在治疗多发性硬化或选自克罗恩氏病、类风湿性关节炎、胰岛素依赖型糖尿病、格林-巴利综合征、和狼疮的自身免疫性疾病中使用。

[0054] 通过本文描述的方法生产的某些中间体是新型的并且代表了本发明的进一步的实施方式。例如,在一个实施方式中,本发明提供了由式(7)的结构表示的中间体化合物:

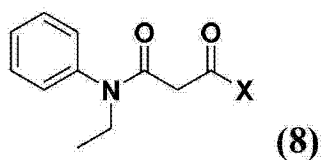
[0055]



[0056] 其中,R 是烷基、芳基或烷基芳基,优选其中 R 是甲基、乙基或苄基。

[0057] 在另一个实施方式中,本发明提供了由式(8)的结构表示的中间体化合物:

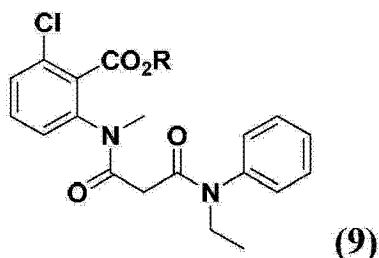
[0058]



[0059] 其中, X 是离去基团。

[0060] 在另一个实施方式中, 本发明提供了由式(9)的结构表示的中间体化合物:

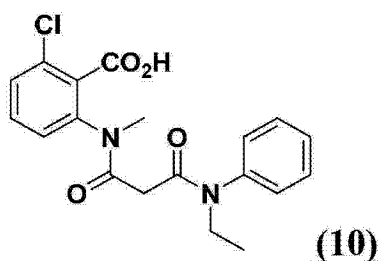
[0061]



[0062] 其中, R 是烷基、芳基或烷基芳基, 优选其中 R 是甲基、乙基或苄基。

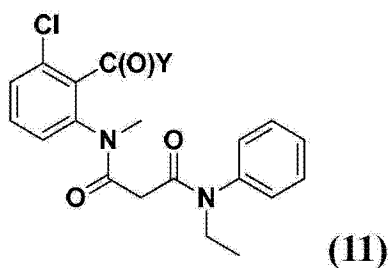
[0063] 在另一个实施方式中, 本发明提供了由式(10)的结构表示的中间体化合物:

[0064]



[0065] 在另一个实施方式中, 本发明提供了由式(11)的结构表示的中间体化合物:

[0066]



[0067] 其中, Y 是离去基团。

[0068] 从在下文中给出的详细说明, 本发明的另外的实施方式和可应用性的完整范围将变得清楚。然而, 应当理解的是虽然说明了本发明的优选实施方式, 这些详细说明和具体实施例仅以例证说明的方式给出, 因为本领域技术人员从所述详细说明可以清楚本发明的精神和范围内的各种改变和变更。

## 具体实施方式

[0069] 本发明涉及用于合成通式(I)的喹啉-3-甲酰胺衍生物或其盐的方法。这种方法的非限制性实施例涉及制备结构式(1)的拉喹莫德或其盐如拉喹莫德钠。本发明进一步涉及以这种方法形成的某些中间体。

[0070] 化学定义：

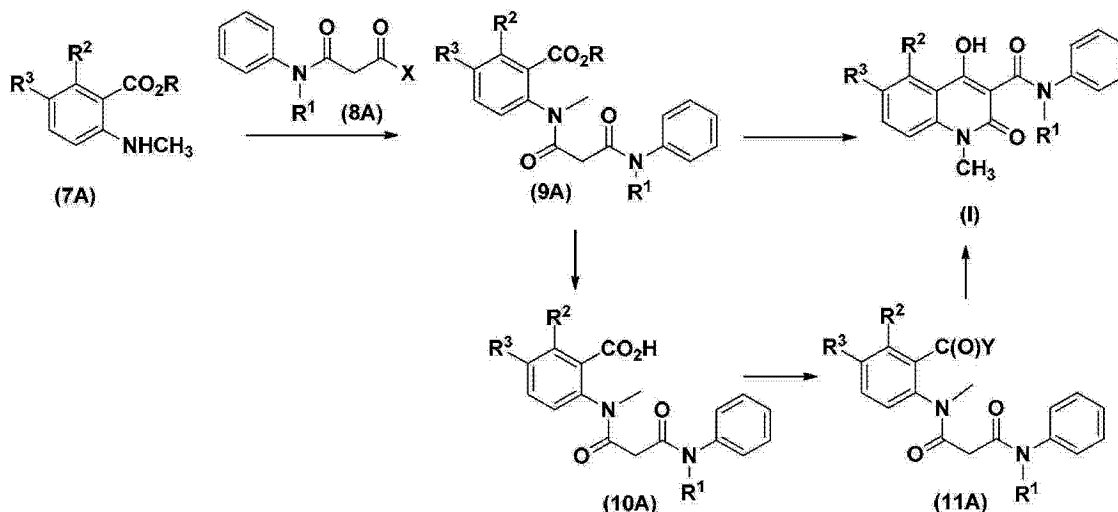
[0071] “烷基”基团是指任何饱和的脂肪族烃，包括直链和支链。在一个实施方式中，烷基基团具有 1-12 个碳，在此称为  $C_1$ - $C_{12}$ -烷基。在另一个实施方式中，烷基基团具有 1-6 个碳，在此称为  $C_1$ - $C_6$ -烷基。在另一个实施方式中，烷基基团具有 1-4 个碳，在此称为  $C_1$ - $C_4$ -烷基。烷基基团可以是未被取代的或由选自卤素、羟基、烷氧基羰基、酰胺基(amido)、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫基和硫代烷基的一个或多个基团取代。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0072] “芳基”基团是指包含 6-14 个环碳原子的芳环系统。芳基环可以是单环的、双环的、三环的，等等。芳基基团的非限制性实例是苯基、萘基包括 1-萘基和 2-萘基，等等。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0073] “烷基芳基”基团是键连到如本文中定义的芳基基团上的如本文中定义的烷基基团。芳基基团可以是未被取代的或通过可用的碳原子用在上文中针对烷基定义的一个或多个基团取代。

[0074] 在方案 2 中示出了用于制备通式(I) 的喹啉-3-甲酰胺衍生物的本发明的方法：

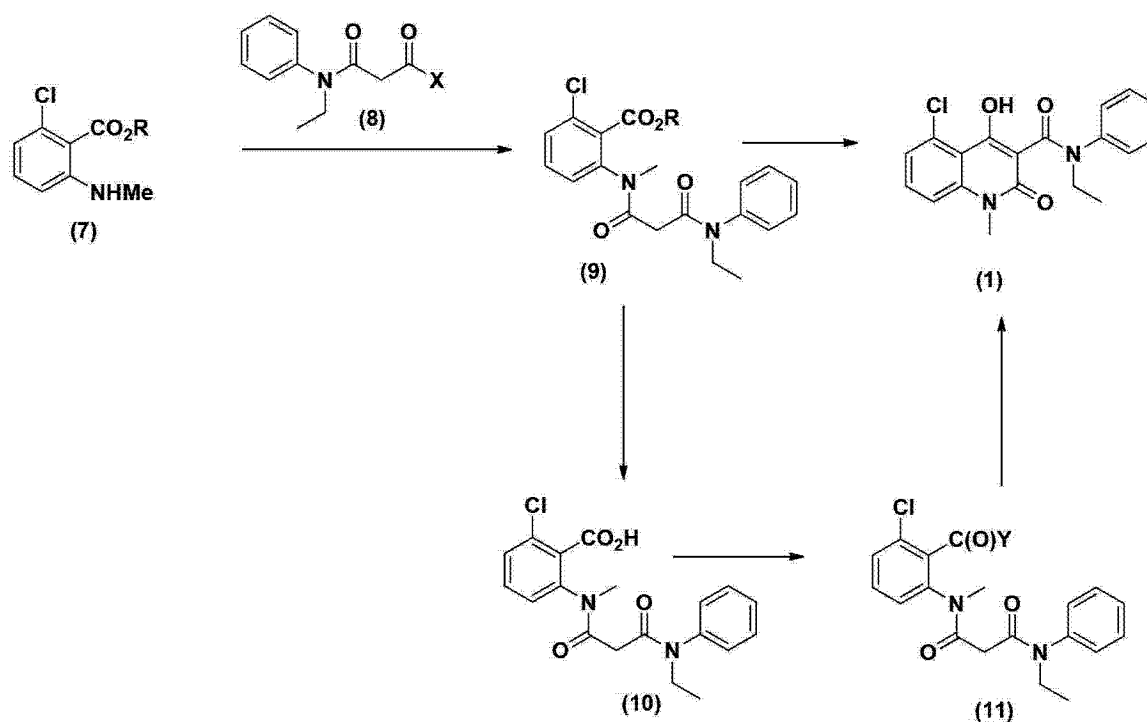
[0075]



[0076] 方案 2

[0077] 所述方法可以用于制备式(1) 的拉喹莫德，如在方案 3 中示出：

[0078]



### [0079] 方案 3

[0080] 现在将进一步参照每个可替代的实施方式。然而，本领域技术人员应当清楚的是在本文中提供的任何说明本质上是代表性的，并且不应当解释为限制本发明的宽泛范围。

[0081] 所述方法的步骤(a)包括使式(7A)的邻氨基苯甲酸酯衍生物与式(8A)的 3-氧代丙酸衍生物反应，从而获得式(9A)的化合物。例如，当用于制备拉喹莫德时，所述步骤包括使 N-甲基 6-氯邻氨基苯甲酸酯(7)与 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代丙酸衍生物(8)反应，从而获得式(9)的化合物。化合物(7A)、(9A)、(7)或(9)中的 R 是烷基、芳基、或烷基芳基，优选甲基、乙基或苄基。在化合物(8A)或(8)中的取代基 X 是 OH 或离去基团，如卤素、O-磺酰基(即，磺酰氧基)、OBt (O-苯并三唑)、ONsu (琥珀酰亚氨基-氧基)、或 OC(O)R<sup>b</sup> (其中 R<sup>b</sup> 是烷基、芳基或烷基芳基，优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基或苯基等)。通常优选的离去基团是卤素，例如，Cl。在下文中描述适当的离去基团的其他实例。

[0082] 在此用作原材料的 N-甲基 6-氯邻氨基苯甲酸酯(7) (或式(7A)的其他类似衍生物)，可以由如在本文中举例说明的商购的 6-氯代邻氨基苯甲酸生产，和/或通过 W02006/072370、W02002/028818、DE3936229、US4,633,009、或 Org. Lett., 2009, v. 11, No. 8, p. 1677-1680 中描述的众所周知的方法生产，它们各自的内容通过引用结合于此。

[0083] 可以通过在本文中举例说明的步骤，和/或如在例如，Tetrahedron Lett., 1989, v. 30, No. 23, p. 3073-3076; Chem. Pharm. Bull., 1985, v. 33, p. 4878-4888; 和 Org. Lett., 2002, v. 4, No. 9, p. 1415-1418 中描述的步骤，由商购的 N-乙基苯胺(或其他 N-烷基化的苯胺)和丙二酸衍生物(例如麦尔酮酸(Meldrum's 酸)或丙二酸单烷基酯，如丙二酸单乙基酯或它的相应的酰基衍生物)生产 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代丙酸(8, X=OH) (或式 8A 的其他类似衍生物)，它们各自的内容通过引用结合于此。

[0084] 当用于制备式(1)的拉喹莫德时，步骤(a)包括通过使 N-甲基 6-氯邻氨基苯甲酸酯(7)与 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代丙酸衍生物(8)反应，将 N-甲基 6-氯邻氨基

苯甲酸酯(7)转化成拉喹莫德中间体(9)。更一般地,步骤(a)包括通过使胺(7A)与羧酸(8A)反应来制备式(9A)的化合物。对于X=OH,所述方法代表了胺(7)或(7A)和羧酸(8)或(8A)的反应其中形成了酰胺键。通常由羧酸和氨或胺的缩合反应来合成酰胺键;然而,在室温下这两种官能团的耦合一般不会自发地发生,因为脱水仅在高温下(例如>200°C)发生。因此,尽管本发明的方法可以使用其中X=OH的化合物(8)或(8A)来进行,通常优选首先活化羧酸,这是通常地在使用胺处理之前通过将酸的-OH转化成更好的离去基团而发生的过程。为了活化羧酸,可以使用所谓的偶联试剂,其作为独立的试剂起作用用来产生化合物如酸性氯化物(acid chloride)、(混合的)酸酐、碳酸酐或活性酯类,等等。因此,X可以是任何离去基团,例如,但不限于:

[0085] (a) 卤素,例如,F、Cl、Br或I,更优选,Cl。

[0086] (b) OR<sup>a</sup>,其中,R<sup>a</sup>是烷基,如C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>直链或支链烷基、芳基,如C<sub>6</sub>至C<sub>10</sub>芳基,或烷基芳基,如C<sub>7</sub>至C<sub>12</sub>芳基烷基。优选地,R<sup>a</sup>是C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>直链或支链烷基、苯基或苄基。更优选地,R<sup>a</sup>是甲基或乙基。

[0087] (c) OC(O)R<sup>b</sup>,其中,R<sup>b</sup>是烷基、芳基或烷基芳基,优选地,甲基、乙基、异丙基、叔丁基或苯基。

[0088] (d) 叠氮化物(N<sub>3</sub>)。

[0089] (e) 咪唑基。

[0090] (f) OR<sup>c</sup>,其中,R<sup>c</sup>衍生自1-羟基-7-氮杂苯并三唑、1-羟基苯并三唑、N-羟基马来酰亚胺、N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二羧酸酰亚胺、N-羟基邻苯二甲酰亚胺、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基磺基琥珀酰亚胺钠盐、2-硝基酚、3-硝基酚、或4-硝基酚、五氟苯酚、2,4,5-三氯苯酚、乙氧基乙炔,等等。

[0091] (g) OR<sup>d</sup>,其中,R<sup>d</sup>是酰基、二烷基磷酸酯或二芳基磷酸酯或含磷的酸的其他衍生物、含硼衍生物等。

[0092] (h) OR<sup>e</sup>,其中,R<sup>e</sup>是异脲,衍生自碳二亚胺,如二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基)碳二亚胺HCl盐(EDC或WSC)等。

[0093] (i) SR<sup>f</sup>,其中,R<sup>f</sup>衍生自2-巯基吡啶、2-二氢噻唑-2-硫醇等。

[0094] (j) 氰尿酸氯或氰尿酸氟的衍生物,如4-(4,6-二甲氧基-(1,3,5)-三嗪-2-基)-4-甲基-吗啉鎓氯化物(DMTMM);异噁唑鎓盐类如N-乙基-5-苯基异噁唑鎓-3'-磺酸酯、N-乙基苯基异噁唑鎓四氟硼酸盐、向山(Mukaiyama)试剂-2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物等,如2-溴-3-乙基-4-甲基噻唑鎓四氟硼酸盐(BEMT)。

[0095] 上述取代基X的每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0096] 在一个实施方式中,活化的酸衍生物可以是酸性氯化物或其他酸性卤化物。可以通过使用试剂如亚硫酸氯、草酰氯、光气、三光气、POCl<sub>3</sub>、PCl<sub>3</sub>、PCl<sub>5</sub>等,优选亚硫酸氯来形成酸性氯化物。使用N-甲基-6-氯邻氨基苯甲酸酯(7)或更一般地式(7A)的化合物来处理酸性氯化物以产生式(9)的化合物或更一般地式(9A)的化合物。通常在有机溶剂存在下进行所述反应。合适的有机溶剂包括但不限于,卤代烃、芳香烃、酯类、醚类、腈类、酮类、酰胺类、以及它们的混合物;优选二氯甲烷、甲苯、或二异丙醚。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0097] 可替代地,活化的酸衍生物可以是化合物(8)或更一般地式(8A)的化合物的混合

酸酐,其可以通过本领域任何已知的方法制备,例如通过用氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯或氯甲酸异丙酯,新戊酰氯,或 Boc 酸酐等处理。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0098] 还可以在碱存在下通过将活化试剂,例如,新戊酰氯引入处于有机溶剂中的化合物(8)或(8A)的溶液中进行酰胺(9)或(9A)的制备,从而获得混合酸酐,随后使混合酸酐与胺(7)或(7A)反应。优选在没有分离并且纯化混合酸酐的情况下进行反应,即通过“一锅”合成。通常在有机溶剂存在下进行所述反应。合适的有机溶剂包括但不限于,卤代烃、芳香烃、酯类、醚类、环醚、DMF、NMP、以及它们的混合物;优选二氯甲烷。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。在这个步骤中使用的有机碱可以选自以下组成的组:三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、二甲基吡啶、和甲基吡啶,优选吡啶。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0099] 通常,化合物(9)或更一般地化合物(9A)足够纯以用于下一步骤,但是如有必要,可以通过任何适合的技术进一步纯化,例如,通过结晶(例如,从醇中如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇),或通过柱色谱。

[0100] 在所述方法的下一步中,在碱存在下通过化合物(9A)的迪克曼环化来制备式(I)的化合物。例如,在一个实施方式中,在碱存在下通过化合物(9)的环化来制备拉喹莫德(1)。对于这个步骤合适的碱的实例包括但不限于:金属氢化物(例如,碱金属氢化物如氢化钠、氢化钾,等等)、金属碳氢化合物(例如,在碱金属和 C<sub>1-4</sub> 烷基基团之间具有直接化学键的化合物如正丁基锂,等等)、醇化物(例如,其中 C<sub>1-4</sub> 醇的羟基氢被碱金属取代的化合物如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、甲醇钾、乙醇钾、叔丁醇钾、甲醇锂、乙醇锂、叔丁醇锂,等等)、碱金属氢氧化物(例如,NaOH、KOH,等等)、碱式碳酸盐(例如,碳酸盐的碱金属盐类如钠盐、钾盐,等等,或碳酸盐的碱土金属盐类如钙盐、镁盐,等等),碱式碳酸氢盐(例如,碳酸氢盐的碱金属盐类如钠盐、钾盐,等等)、有机碱(例如,三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、甲基吡啶、N-甲基吡咯烷酮、N-甲基吗啉、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、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯,等等)、碱性树脂和聚合物如 Amberlyst A-26 树脂(OH 形式)并且优选金属氢化物化合物(例如,氢化钠、氢化钾,等等)、醇化物(例如,NaOMe、NaOEt、t-BuONa、t-BuOK,等等)、碱性树脂。通常优选实施方式包括醇化物(例如,NaOMe、NaOEt、t-BuONa、t-BuOK,等等)和碱性树脂(例如,Amberlyst A-26)。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。用于上述反应的碱的量是基于式(9)化合物约 0.1 至 100 当量,优选约 1 至 5 当量。

[0101] 任何溶剂(其条件是它并不干扰反应)均可以使用并且包括,例如,卤化溶剂(例如,二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿,等等)、脂肪族烃(例如,正己烷,等等)、芳香烃(例如,苯、甲苯,等等)、醚类(例如,四氢呋喃(THF)、二乙醚,等等)、极性溶剂(例如,二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO),等等)、醇类(例如,甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、2-甲氧基乙醇,等等)以及类似物,优选醇类(例如,甲醇、乙醇,等等)。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0102] 在本发明的可替代的实施方式中,并不直接地将式(9A)的中间体转化成式(I)的化合物,而是,首先皂化化合物(9A)以将酯部分 CO<sub>2</sub>R 转化成相应的羧酸 CO<sub>2</sub>H(化合物 10A),随后将化合物(10A)转化成其活化的衍生化合物(11A),其中取代基 Y 可以是上文针对取代基 X 定义的任何基团,其中每种可能性定义了本发明的单独的实施方式。随后环化化合物

(11A) 以产生式(I)的化合物。

[0103] 皂化是在碱性条件下水解酯以形成醇和羧酸盐(羧化物)。皂化步骤可以分成两个子步骤:

[0104] i) 通过加入碱形成化合物(10A)的盐;以及

[0105] ii) 通过加入酸使反应混合物酸化,随后分离式(10A)的化合物。

[0106] 用于这个反应的合适的碱包括但不限于,碱金属和碱土金属碳酸盐以及氢氧化物,例如碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等;伯胺、仲胺、和叔胺如哌啶、三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、二甲基吡啶等;氨和碱性树脂等。通常优选的碱是氢氧化物,如 NaOH 或 KOH。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。用于皂化的碱的合适的量是,例如,相对于相应的酯至少一个当量,优选基于酯的量约 1 至约 5 个当量;更优选约 1 至约 3 个当量。能够以处于合适溶剂中的溶液形式使用碱,优选的碱性溶液是处于醇中的无机氢氧化物的溶液,例如,但不限于,处于甲醇中的氢氧化钠溶液。

[0107] 优选在约 20° C 至约 100° C,优选约 40° C 至约 70° C,更优选约 50° C 至约 55° C 的温度范围进行皂化。用于皂化的反应时间一般是约 15 分钟至约 48 小时,优选约 30 分钟至约 18 小时,并且更优选约 1 小时至约 5 小时。可以在正常的、升高的或降低的压力下,优选在正常的压力下进行皂化。

[0108] 皂化反应合适的溶剂包括但不限于,醇类、醚类、DMF、NMP、DMSO、水或这些溶剂的合适的混合物。溶剂的一些非限制性实例是醇类,如甲醇、乙醇、异丙醇或它们与水的混合物。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0109] 形成化合物(10A)的盐之后,加入酸从而形成羧酸部分。加入酸导致将反应混合物的 pH 值调节至约 5-7.5 的值,优选调节至约 6.5-7 的值。合适的酸是无机酸,如盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸;或有机酸,如甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸或丙酸。通常优选无机酸如盐酸。通常在约 -10° C 至约 75° C,特别是约 10° C 至约 25° C 的温度范围加入酸。

[0110] 随后可以通过加入水至反应混合物以获得两相、分离有机层、并且蒸发有机层以获得剩余物将化合物(10A)从反应混合物中分离。可以在约 45° C 至约 60° C 的升高的温度下和/或在低于约一个大气压的压力下进行蒸发。

[0111] 将化合物(10A)的 -COOH 基团转化以形成活化的酸衍生物(11A),优选酰基氯(Y=Cl),可以通过使用上述用于将酸(8A;X=OH)转化成其活化的酸衍生物的方法来进行。

[0112] 最后,可以在处于有机溶剂中的碱存在下将活化的化合物(11A)环化成式(I)的化合物。前面针对上述迪克曼环化使用的任何碱和溶剂可以用作用于将化合物(11A)环化成化合物(I)的碱和溶剂。合适的碱的非限制性实例是处于极性溶剂如 NMP 中的碳酸钾、处于氯化溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷中或处于甲苯中的三乙胺或吡啶。

[0113] 还可以通过加入路易斯酸来促进反应,路易斯酸包括但不限于 MgCl<sub>2</sub>、ZnCl<sub>2</sub>、AlCl<sub>3</sub>、FeCl<sub>3</sub>、BiCl<sub>3</sub>、InCl<sub>3</sub>、H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>、LaCl<sub>3</sub>、NdCl<sub>3</sub>、SmCl<sub>3</sub>、DyCl<sub>3</sub>、ErCl<sub>3</sub>、YbCl<sub>3</sub> 和 Yb(OTf)<sub>3</sub>。

[0114] 在一个实施方式中,这种方法用于制备式(1)的拉喹莫德。所述方法包括以下步骤:

[0115] a) 将酯(9)皂化成酸(10);

[0116] b) 将酸(10)转化成活化衍生物(11)如酰基卤化物或任何其他合适的活性酯;以

及

[0117] c) 将因此获得的化合物(11)环化成拉喹莫德(1)。

[0118] 用于将酯(9A)皂化成羧酸(10A)、将(10A)转化成活化衍生物(11A)、以及将(11A)环化成化合物(I)的上述任何条件,适用于将酯(9)转化成拉喹莫德(1)的方法。

[0119] 上述方法能够以其盐的形式直接产生式(I)的化合物。随后可以可选地加入酸以将化合物(I)的盐转化成相应的酸性形式(即,烯醇)并且,如果需要,可以加入碱以重新形成化合物(I)的盐形式。例如,当制备拉喹莫德时,在碱存在下环化步骤能够以其盐的形式直接产生拉喹莫德。可选地,可以加入酸以中和盐并以其烯醇形式形成拉喹莫德。

[0120] 然后,如果需要,可以进一步将拉喹莫德转化成其盐形式,例如其钠盐。在US6,077,851和US6,875,869中公开了用于制备拉喹莫德钠盐的方法,它们各自的内容通过引用结合于此。根据在US6,077,851中举例说明的实施方式,通过在乙醇中悬浮拉喹莫德、加入5M氢氧化钠溶液至悬浮液将pH值调整为8-12,在室温下搅拌反应混合物30分钟并回收沉淀的拉喹莫德钠来获得钠盐。在这种方法中拉喹莫德钠不溶解于溶剂中,并且因此,任何固体杂质(如果存在于拉喹莫德钠悬浮液中),将不能通过过滤除去。

[0121] PCT公开号W02007/047863公开了用于重结晶拉喹莫德钠的方法,包括在水中溶解拉喹莫德钠以形成水溶液、浓缩所述溶液以形成浓缩溶液、将与水可混溶的抗溶剂(反溶剂, anti-solvent)加入至所述浓缩溶液以形成拉喹莫德钠晶体、以及分离拉喹莫德钠晶体。本申请人指出拉喹莫德钠微溶于醇,但是在醇中少量的水将显著地提高拉喹莫德钠的溶解度并且可以完全防止结晶。因此加入抗溶剂对于拉喹莫德钠的沉淀显然是重要的。甚至在这种改进的方法中盐形成的产率由70%至90%变化。

[0122] PCT公开号W02010/001257公开了用于制备多晶型形式的拉喹莫德钠的方法,包括在溶剂(醇或酮)中悬浮拉喹莫德、随后将氢氧化钠水溶液加入该悬浮液并随后加热得到的物质以形成澄清溶液。将获得的溶液可选地进行过滤以除去任何外来杂质或进行碳处理或硅胶处理。通过冷却、加种晶、从溶液中部分去除溶剂、通过加入抗溶剂至溶液中、或它们的组合来分离晶体形态的拉喹莫德钠。期望的化合物的产率是约70%至80%。

[0123] 尽管任何上述方法可以用于本发明的背景中以将拉喹莫德转化成拉喹莫德钠,本发明进一步提供了用于制备拉喹莫德钠的改进的方法,包括:

[0124] (i) 在醇中悬浮拉喹莫德;

[0125] (ii) 加入醇钠以形成澄清溶液;

[0126] (iii) 通过部分去除溶剂来浓缩该溶液;

[0127] (iv) 冷却该浓缩溶液以形成晶体;以及

[0128] (v) 分离拉喹莫德钠晶体。

[0129] 适合用于步骤(a)中的醇包括但不限于甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、2-甲氧基乙醇等,优选甲醇和乙醇。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。用于步骤(b)的优选的醇钠是由钠和在步骤(a)中使用的醇形成的醇化物。可以通过在醇中搅拌拉喹莫德与醇钠直至在室温下或可选地,在回流温度下拉喹莫德完全溶解,随后从任何外部物质中过滤溶液来形成澄清溶液。

[0130] 步骤(c)包括通过本领域技术人员已知的方法部分去除溶剂,例如,在室温下或在加热下,在大气压下或在减压下通过蒸发去除。溶液可以浓缩至其原始体积的约10%至

90%，例如，浓缩至其原始体积的约 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、或 90%。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0131] 随后通过将浓缩的溶液冷却至约 10° C 或更低的温度，例如冷却至 5° C、0° C 甚至更低的温度来执行步骤(d)。

[0132] 可以通过多种方法来进行分离步骤(e)，如过滤、在真空下过滤、倾析、离心、或它们的组合。进一步干燥通过上述方法获得的基本纯的拉喹莫德钠晶体以除去剩余溶剂。干燥设备的选择在本领域普通技术人员的能力范围之内。可以在减压下如 50–200mmHg，在如约 35° C 至约 75° C 的温度下进行干燥直到剩余溶剂含量减少至期望的水平。干燥可以持续实现预期结果的任何期望的时间，如约 1 至 20 小时。取决于产品技术规格干燥还可以持续较短的或更长的时间。可以基于所使用溶剂的挥发性来选择温度和压力，并且上文应当认为仅是一般性指导。

[0133] 制备拉喹莫德钠的方法是简单的并且仅使用单一溶剂，其可以容易地回收。无水工艺条件有利于化合物的结晶和干燥。所述方法提供了具有理想纯度(>98.5%)和产率(>90%)的拉喹莫德钠。

[0134] 可以通过本申请描述的方法制备的拉喹莫德的其他合适的盐，包括但不限于，锂、钾、镁、钙、锰、铜、锌、铝和铁盐。每种可能性代表了本发明的单独的实施方式。优选地，盐是药用盐。为了产生这些盐类，使用本领域技术人员已知的方法将拉喹莫德与合适的试剂反应从而引入相关的阳离子。

[0135] 中间体及其制备方法

[0136] 通过本文描述的方法生产的某些中间体是新型的并且代表了本发明的进一步的实施方式。例如，在一个实施方式中，本发明提供了由式(7)的结构表示的中间体化合物，其中 R 是烷基、芳基或烷基芳基，优选其中 R 是甲基、乙基或苄基。

[0137] 在另一个实施方式中，本发明提供了由式(8)的结构表示的中间体化合物，其中 X 是离去基团。

[0138] 在另一个实施方式中，本发明提供了由式(9)的结构表示的中间体化合物，其中 R 是烷基、芳基或烷基芳基，优选其中 R 是甲基、乙基或苄基。

[0139] 在另一个实施方式中，本发明提供了由式(10)的结构表示的中间体化合物。

[0140] 在另一个实施方式中，本发明提供了由式(11)的结构表示的中间体化合物，其中 Y 是离去基团。

[0141] 给出以下实施例用于说明本公开的目的，并且不应认为限制本发明的范围或精神。

[0142] 实验性部分

[0143] 根据以下实施例和反应顺序来制备本发明代表性的某些化合物。没有进行尝试以优化在任何反应中获得的产率。除非另有说明，在实施例中使用的材料是由容易获得的商业供应商处得到的或通过化学合成领域技术人员已知的标准方法合成。可以通过典型方法应用每个步骤中的反应后处理(work-up treatment)，其中，根据需要选择或组合常规方法如结晶、重结晶、蒸馏、配分、柱色谱、制备型 HPLC 等进行分离和纯化。

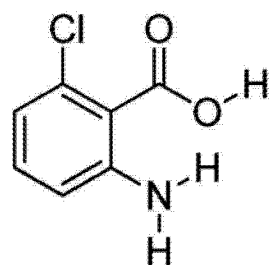
[0144] 实施例 1: 制备拉喹莫德钠

[0145] A. 通过 2-氨基-6-氯-苯甲酸的氨基的单甲基化作用及其随后的酯化作用来制

备 2- 氯 -6- 甲基氨基 - 苯甲酸甲酯(II) (方案 4)

[0146]

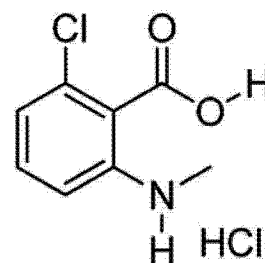
### 步骤 1:



1. 在 0° C 下处于 MeOH  
中的 (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>  
回流 1.5h

2. NaBH<sub>4</sub> 回流  
2h

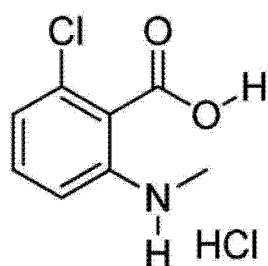
产率 = 80%



2- 氨基 -6- 氯 - 苯甲酸

IA

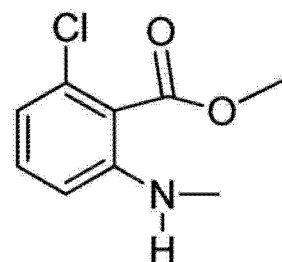
### 步骤 2



IA

在 90° C 下处于 DMF  
中的 MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

产率 = 95%



II

[0147] 方案 4

[0148] 步骤 1: 制备 2- 氯 -6- 甲基氨基 - 苯甲酸盐酸盐(I):

[0149] 在氮气氛下在 20-25° C 下在干燥的圆底烧瓶中装填无水甲醇 (10ml)。加入 2- 氨基 -6- 氯 - 苯甲酸 (201mg, 1.17mmol), 接着加入多聚甲醛 (351.1mg, 1.17mmol)。搅拌混合物并且冷却至 0° C 至 5° C。逐滴加入 30wt% 的甲醇钠溶液 (0.975mL, 5.26mmol), 保持温度在 0° C 至 5° C 同时搅拌。将混合物温热至室温 (r. t.)。随后, 将得到的溶液加热至回流持续 1.5h, 随后冷却至 r. t.。一次性加入硼氢化钠 (209.1mg, 5.5mmol), 并且将得到的混合物加热至回流持续 2h, 随后冷却至 r. t.。通过在减压下去除溶剂来浓缩反应。加入氯仿 (30mL) 和 DM 水 (20mL), 将混合物冷却至 0-5° C, 并且使用 1N HCl 同时进行搅拌将 pH 值调节至 pH=2-3。分离有机相并保留备用。再重复两次使用氯仿 (30mL) 的萃取步骤, 合并有机相并在硫酸钠上干燥。在减压下除去溶剂得到微黄色固体。产率 :80%。分离的产物 (中间体 I-A) 的纯度为 97% (HPLC, 面积 % )。

[0150] 分析表征:

[0151] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.24 (m, 1H), 6.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 2

. 88 (s, 3H)。

[0152] MS:MH<sup>+</sup>:186

[0153] 步骤 2: 制备 2-氯-6-甲基氨基-苯甲酸甲酯(II):

[0154] 在氮气氛下在 20-25° C 下, 将无水二甲基甲酰胺(29mL, 5.5mmol) 加入干燥的圆底烧瓶。在 20-25° C 下加入 2-氯-6-甲基氨基-苯甲酸(2.7g, 12.15mmol) (来自步骤 1 的中间体-IA), 接着加入无水碳酸钾(2.517g, 18.24mmol), 并搅拌得到的悬浮液。将混合物加热至 90° C 至 95° C 并搅拌 30min。在约 1 小时的时间内, 制备处于无水二甲基甲酰胺(10mL) 中的甲基碘的溶液(1.136mL, 18.24mmol) 并加入至混合物, 保持温度在 90° C 至 95° C 并搅拌。在 90° C 至 95° C 下搅拌混合物 30 分钟, 随后冷却至 r. t.。加入 DM 水(300mL)、己烷(56mL) 和乙酸乙酯(24mL), 将反应混合并分离各相。分离有机相并保留备用。再重复两次使用己烷(56mL) 和乙酸乙酯(24mL) 的萃取步骤, 合并有机相并使用 100mL 盐水洗涤 3 次, 随后在硫酸钠上干燥并过滤。在减压下除去溶剂得到微黄色油。产率: 95%。分离产物的纯度为 93% (HPLC, 面积%)。

[0155] 分析表征:

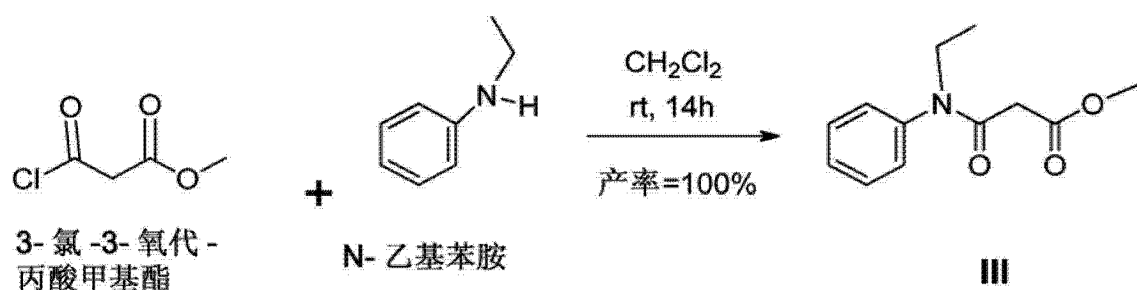
[0156] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.18(t, 1H), 6.69(d, J=7.5Hz, 1H), 6.55(d, J=6.3Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.84(s, 3H)。

[0157] MS:MH<sup>+</sup>:200

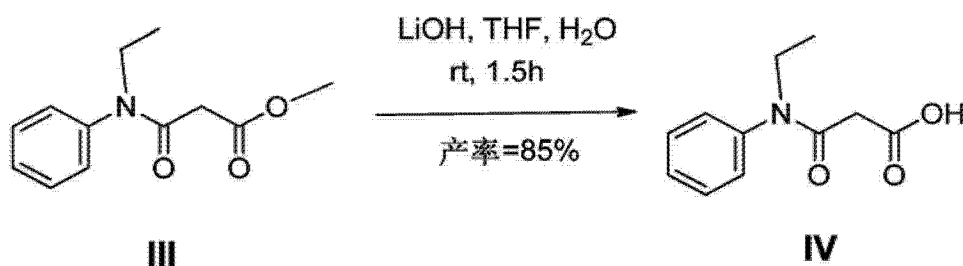
[0158] B. 通过 3-氯-3-氧代-丙酸甲基酯和 N-乙基苯胺之间的缩合来制备 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代-丙酸(IV), 并随后水解(方案 5)

[0159]

### 步骤 3



### 步骤 4



[0160] 方案 5

[0161] 步骤3:制备 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代-丙酸甲酯(III):

[0162] 在氮气氛下在 20-25° C 下将二氯甲烷加入至干燥的圆底烧瓶。加入 3-氯-3-氧代-丙酸甲酯(2.59mL, 24.15mmol), 接着加入 N-乙基苯胺(2.97mL, 24.13mmol), 并且在 r. t. 下搅拌溶液持续 14h, 随后在减压下除去溶剂以获得微黄色油。产率:100%。分离产物的纯度为:98% (HPLC, 面积%)。

[0163] 分析表征:

[0164]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.40 (m, 3H), 7.19 (m2H), 3.79 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0165] MS:MH+:222;MNa+:244

[0166] 步骤4:制备 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代-丙酸(IV)

[0167] 将四氢呋喃(24mL)和 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代-丙酸甲酯(III)(5.338g, 24.13mmol) 加入至圆底烧瓶。制备氢氧化锂(1.16g, 48.26mmol) DM 水(23.2mL) 的溶液并且一次性加入至反应中。在 r. t. 下搅拌反应持续 1.5h, 随后在减压下除去溶剂。加入乙酸乙酯(40mL) 和水(20mL), 将混合物冷却至 0° C 至 5° C, 并且使用 1N HCl 同时搅拌将 pH 值调节至 pH=2-3。分离有机相并保留备用。再重复两次使用乙酸乙酯(40mL) 和 DM 水(20mL) 的萃取, 并合并有机相并且在硫酸钠上干燥并且过滤。在减压下除去溶剂以获得微黄色固体。产率:85%。分离产物的纯度为:95% (HPLC, 面积%)。

[0168] 分析表征:

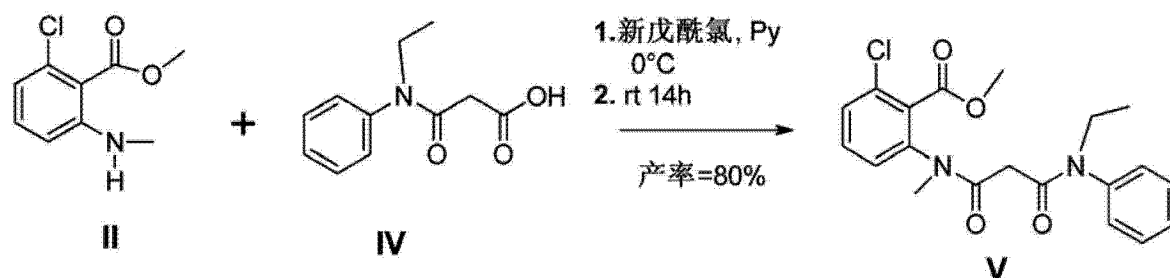
[0169]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.44 (m, 3H), 7.16 (m2H), 3.2 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0170] MS:MH+:208;MNa+:230

[0171] C. 中间体 II 和 IV 和 Inter-IV 之间的缩合从而制备 2-氯-6-[[3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代-丙酰基]-甲基氨基]苯甲酸甲酯(V) (化合物 9), 方案 6

[0172]

#### 步骤5:



[0173] 方案 6

[0174] 步骤5:

[0175] 在氮气氛下在 20-25° C 下将无水二氯甲烷(50mL)、3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代-丙酸(IV) (2.634g, 12.71mmol) 和吡啶(2.8mL, 34.66mmol) 加入圆底烧瓶中, 并且在 r. t. 下搅拌得到的混合物持续 0.5h, 随后冷却至 0° C 至 5° C 同时进行搅拌。逐滴加入新戊酰氯(2.1mL, 17.32mmol) 同时保持温度低于 5° C, 并且在 0-5° C 下进一步搅拌混合物 1h。制备处于无水二氯甲烷(11mL)中的 2-氯-6-甲基氨基-苯甲酸甲酯(II) (2.3064g,

11.55mmol) 的溶液并且在 0° C 下加入反应。将反应升温至 r. t. 并在此温度下搅拌 14h, 随后在减压下浓缩。加入乙酸乙酯(180mL)和 0.1N HCl (80mL) 的溶液, 混合各相并放出水相。再重复两次使用 0.1N HCl (80mL) 的洗涤步骤, 随后使用 80mL 盐水洗涤反应两次并且使用 80mL NaHCO<sub>3</sub> 洗涤三次。在硫酸钠上干燥有机相并且过滤, 并且在减压下除去溶剂以提供残余物, 将其由异丙醇中重结晶从而获得灰白色(off-white) 固体。产率: 80%。分离产物的纯度为 100% (HPLC, 面积%)。

[0176] 分析表征:

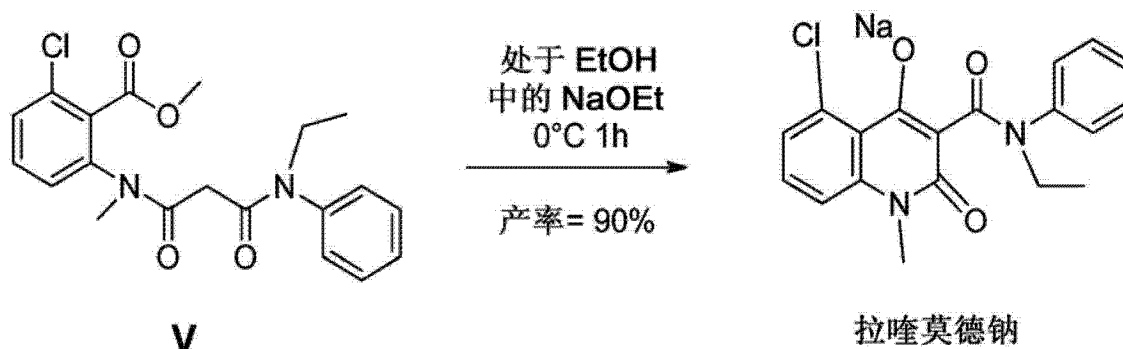
[0177] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.2 (q, J=4.8Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0178] MS: MH<sup>+</sup>: 389; MNa<sup>+</sup>: 411

[0179] D. 通过化合物(V) 的分子内环化来制备拉喹莫德钠(方案 7)

[0180]

### 步骤 6:



[0181] 方案 7

[0182] 步骤 6:

[0183] 在氮气氛下在 20-25° C 下将 2-氯-6-[[3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代-丙酰基]-甲基-氨基]苯甲酸甲酯(Inter-V) (1.5g, 3.858mmol) 和无水乙醇(40mL) 加入圆底烧瓶中, 并且在氮气氛下搅拌混合物直到获得澄清的溶液。将溶液冷却至 0° C 至 5° C, 并且加入 21wt% 的乙醇钠溶液(1.51mL, 4.051mmol) 保持温度在 0° C 至 5° C 同时搅拌。在 0° C 至 5° C 下搅拌混合物持续另外 1h, 并且将烧瓶放置在冰箱中持续 12 小时。过滤沉淀物以获得白色粉末将其在 25° C 下在真空下干燥。产率: 90%。分离产物的纯度为 100% (HPLC, 面积%)。

[0184] 分析表征:

[0185] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO) 7.29 (m, 2H), 7.17-7.05 (m, 5H), 6.82 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0186] MS: MH<sup>+</sup>: 357; MNa<sup>+</sup>: 379

[0187] 实施例 2: 制备 2-氯-6-(3-(乙基(苯基)氨基)-N-甲基-3-氧代丙酰胺基)苯甲酸甲酯(9)

[0188] 在室温下搅拌 3-(乙基(苯基)氨基)-3-氧代丙酸(8) (11mmol)、二氯甲烷(50mL) 和吡啶(2.43mL, 30mmol) 的悬浮液持续 30 分钟。随后将溶液冷却至 0° C 并且逐

滴加入新戊酰氯(1.84mL, 15mmol)以保持温度低于 5° C。在 0° C 至 5° C 下搅拌 10 分钟之后,加入 N-甲基 6-氯邻氨基苯甲酸酯(7)(10mmol)。在 0° C 下搅拌一个小时之后使反应在室温下持续过夜(约 20 小时)。第二天,使用乙酸乙酯(100mL)稀释反应溶液,依次使用 0.1N 盐酸(三次,每次 50mL)、盐水(50mL)、饱和的碳酸氢钠水溶液(三次,每次 50mL)和盐水(50mL)洗涤,在硫酸镁上干燥,过滤并且和蒸发。

[0189] 化合物(9)足够纯以用于下一步骤,但是如有必要,可以通过任何合适的技术进一步纯化,例如,通过结晶或通过柱色谱。

[0190] 实施例 3:制备拉喹莫德钠(1)

[0191] a). 在 5° C 下将乙醇钠(0.37g, 5.2mmol)加入溶解在无水乙醇(25mL)中的(9)(5mmol)中。在此温度下搅拌混合物持续 1h,然后在室温下在 TLC 控制(对照)下搅拌。完成反应之后(约 2h 至 3h)[如果在这个时候没有完成反应,将混合物进一步回流另外 1h 至 2h],缓慢地加入水(100mL)随后边搅拌边逐滴加入 1.0N 盐酸(6mL)。在 5° C 下 30 分钟之后,通过过滤收集晶体,使用水洗涤,并在 40° C 下在真空下干燥,从而得到(1),产率为 79%,测定值为 98.6%。

[0192] b). 在 N<sub>2</sub> 气氛下将甲醇钠(3.6mmol, 处于 MeOH 中 0.5M)分次加入至处于无水四氢呋喃(50mL)中的(9)(10mmol)的搅拌溶液,并将得到的混合物回流 2h。冷却混合物并部分蒸发溶剂以提供浓缩溶液(包含不溶性盐)。将其溶解在甲醇(30mL)、10M NaOH(1.07mL, 10.7mmol)、和水(15.0mL)的混合物中。随后,加入 5M HCl(aq)(2.4mL, 12.0mmol)。收集结晶沉淀物,使用冷甲醇洗涤并干燥从而提供希望的化合物,产率为 87%,测定值为 98.9%。

[0193] c). 在 TLC 控制(对照)下在 Amberlyst A-26(OH<sup>-</sup>形式)存在下搅拌处于 50mL 甲醇中的(9)的溶液(10mmol)。反应完成之后(约 15h 至 16h),加入 1M NaOH(50mL)并在室温下搅拌混合物 30min,随后过滤。使用 2M HCl 将滤液的 pH 值调节至 6.5,并且通过赛力特硅藻土(Celite)过滤溶液随后酸化至 pH 值 1.5 并在室温下搅拌 1h 至 2h,并在 5° C 下搅拌 2h 至 3h。过滤沉淀的产物,用冷甲醇洗涤并在减压下干燥。获得 71% 产率的产物,测定值为 97.6%。

[0194] d). 将无水 MgCl<sub>2</sub>(0.47g, 5.0mmol)加入至 5mL 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中,搅拌并且将混合物冷却至 0° C 至 5° C。加入吡啶(0.80mL, 10.0mmol),并且搅拌冷混合物 15min。随后缓慢加入纯的酸性氯化物(11)(5mmol)。允许搅拌冷的反应混合物 15min。随后将反应混合物升温至室温并且在 TLC 控制下搅拌。在完成反应之后(约 1h)使用冰水骤冷混合物。使用 2M HCl 将滤液的 pH 值调节至 6.5,并且通过赛力特硅藻土(Celite)过滤溶液随后酸化至 pH 值 1.5 并在室温下搅拌 1h 至 2h,并在 5° C 下搅拌 2h 至 3h。过滤沉淀的产物,使用冷甲醇洗涤并在减压下干燥。获得 64% 产率的产物,测定值为 90.8%。

[0195] 实施例 4:制备拉喹莫德(1)钠

[0196] 在搅拌下在 20-25° C 下将 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-甲酰胺(15g)悬浮在甲醇(100mL)中,随后在 20-25° C 下加入甲醇钠的甲醇溶液(2.3g 的 MeONa, 在 10mL 的 MeOH 中)。随后在 25-30° C 下搅拌反应 15 至 30 分钟。过滤得到的溶液并且在 50° C 至 55° C 下使用旋转蒸发器在真空下部分蒸馏除去甲醇以提供浓缩的拉喹莫德(1)钠溶液。将得到的物质冷却至 0° C 至 5° C 随后在相同的温度下搅拌 2 小时。将由此形成的白色固体过滤、使用冷甲醇(20mL)洗涤然后在 60° C 至

65° C 下在真空下干燥从而获得 15g 的拉喹莫德钠(94%), HPLC 纯度 :99. 6%。

[0197] 在 0° C 至 5° C 下搅拌 1h 之后没有形成晶体的情况下, 将得到的滤液升温至 25° C 至 30° C 并使用纯拉喹莫德钠(0. 175gm)种晶, 随后在 25° C 至 30° C 下搅拌 4 小时并在 0° C 至 5° C 下搅拌 2-3 小时。

[0198] 本领域技术人员应当理解的是, 本发明并不受在上文中已经具体地显示和描述的那些限制。相反地, 本发明的范围包含在上文中描述的各种特征的组合和亚组合以及改变和变更。因此, 本发明不应认为限于具体描述的实施方式, 通过参考随附的权利要求可以更容易地理解本发明的范围和概念。