



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105693601 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 22

(21) 申请号 201511009541. 1

(22) 申请日 2010. 08. 24

(30) 优先权数据

61/236, 477 2009. 08. 24 US

(62) 分案原申请数据

201080046515. 5 2010. 08. 24

(71) 申请人 纽若斯丹公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 S·范卡彻曼 S·马哈茂德

B·I·莫贝勒 O·拉皮纳 K·维科

李颖 J·塞尔斯布瑞 M·马克劳斯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 沈端

(51) Int. Cl.

C07D 213/82(2006. 01)

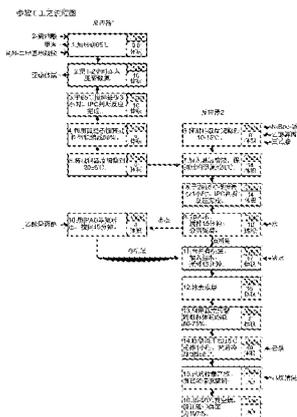
权利要求书2页 说明书12页 附图4页

(54) 发明名称

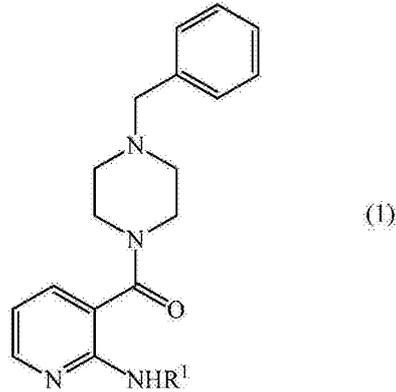
神经刺激性哌嗪的合成

(57) 摘要

本发明涉及一种神经刺激性哌嗪的合成。本发明描述了一种用烟酸和苄基部分衍生化的哌嗪的改进合成方法。该产物化合物可用于神经疾病的治疗。

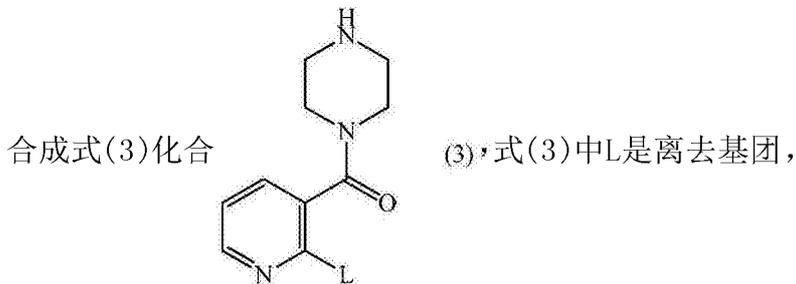


1. 一种合成并纯化式(1)化合物或其磷酸盐的方法:

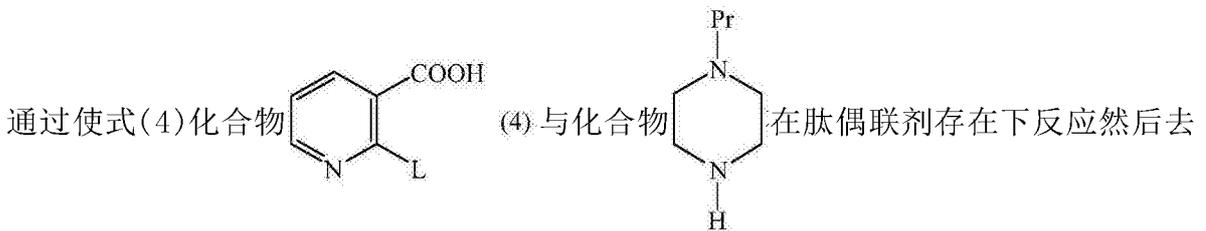


式中R¹是异戊基;

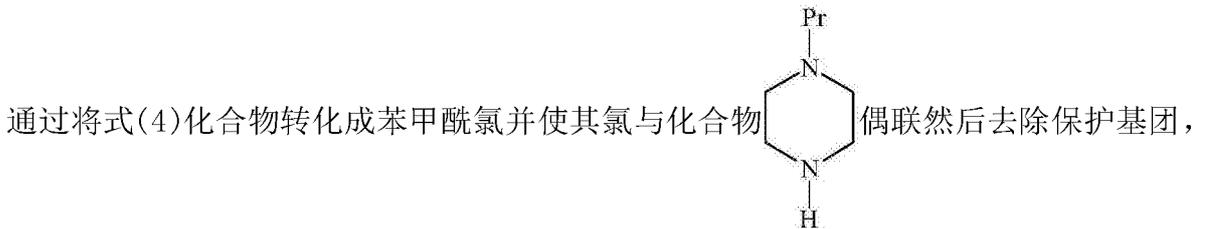
所述方法包括:



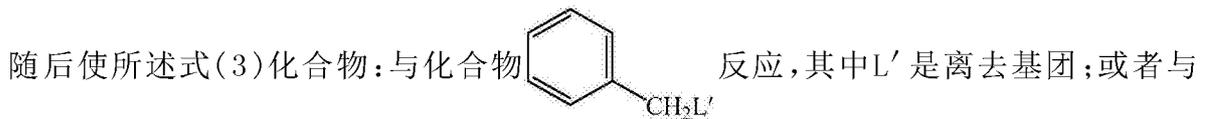
该式(3)化合物的合成是:

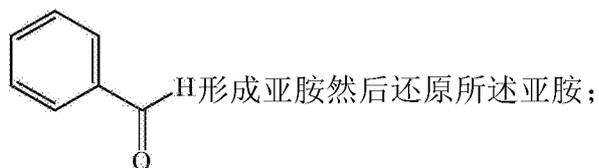


除保护基团,其中L是离去基团,Pr是保护基团;或者  
通过使式(4)化合物与未保护的哌嗪反应;或者

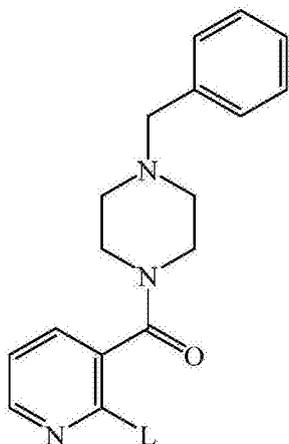


以及





由此形成式(2)化



(2), 其中L是离去基团, 以及

随后使所述式(2)化合物与化合物 $R^1-NH_2$ 在惰性溶剂存在下反应, 其中 $R^1$ 是异戊基;  
 由此获得所述式(1)化合物, 然后获得所述式(1)化合物的悬液并通过过滤回收经纯化的式(1)化合物。

2. 如权利要求1所述的方法, 其中L和L' 独立地是卤素、OTs或OTf。
3. 如权利要求1所述的方法, 其中L和L' 是卤素。
4. 如权利要求1所述的方法, 其中Pr是Boc或Fmoc。
5. 如权利要求1所述的方法, 所述芳菲还包括将式(1)化合物通过该化合物与磷酸反应而转化成磷酸盐, 所述反应在由乙醇和水组成的溶剂混合物中进行。

## 神经刺激性哌嗪的合成

[0001] 本申请是申请号201080046515.5,申请日为2010年8月24日,名为“神经刺激性哌嗪的合成”的发明专利申请的分案申请。母案的全部内容在此通过引用全文纳入本文用于所有目的。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2009年8月24日提交的美国临时专利申请61/236,477的优先权。该申请的内容通过引用纳入本文。

### 技术领域

[0004] 本发明涉及可用作神经发生剂的化合物及其盐的合成方法。更具体地,本发明涉及偶联有苄基和烟酸部分的双取代哌嗪类的制备方法。

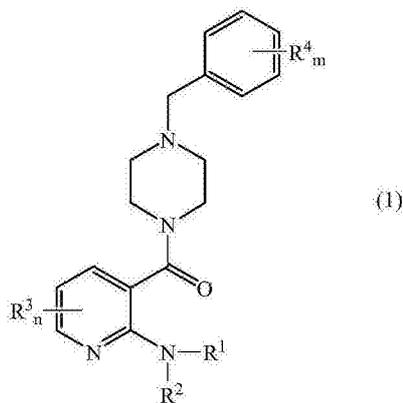
### 背景技术

[0005] 通过引用纳入本文的美国专利7,560,553描述了作为神经发生剂的多种化合物,包括本文描述其合成的一类化合物。因此,根据本发明所述方法制备的化合物可用于治疗能得益于用人海马多能干细胞/祖细胞以及神经元祖细胞的增殖/分化促进神经发生的多种疾病。此类疾病包括:阿尔茨海默氏病、轻度认知障碍、痴呆、卒中、创伤性脑损伤、脊髓损伤、精神分裂症等。本发明提供的合成方法避免了管控物质(如苄基哌嗪)的使用。

### 发明内容

[0006] 本发明方法使用哌嗪和取代烟酸作为起始原料,所用哌嗪的环氮中其一被保护或者通过仅在一个环氮上进行选择性反应,并且最终提供在环氮中其一上包含苄基取代的双取代哌嗪。所述合成还可包括将此双取代哌嗪转化成合适的盐。因此,本发明的一个方面涉及式(1)化合物的合成方法:

[0007]



[0008] 式中

[0009] R<sup>1</sup>是烷基;

[0010] R<sup>2</sup>是H或者烷基;

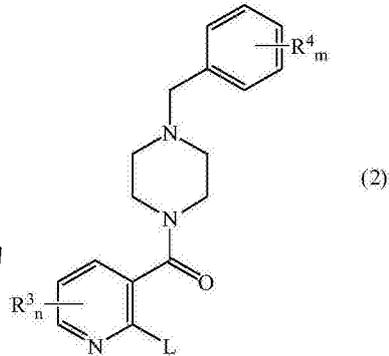
[0011] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地是烷基、烯基、卤素、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、NR<sub>2</sub>、

SR、或OR,其中R是烷基或芳基;

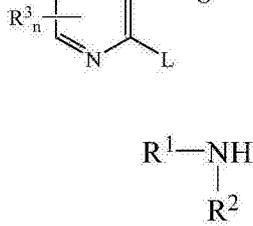
[0012] n为0、1或2;

[0013] m为0、1、2或3;

[0014] 该方法包括使式(2)化合物



[0015] 与下式化合物

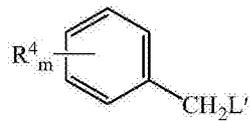
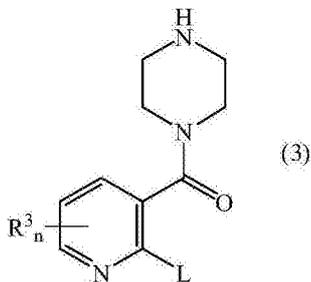


[0016] 反应,式(2)中 $R^3$ 、 $R^4$ 、m和n如式(1)中所限定且L是离去基团,另一式中 $R^1$ 和 $R^2$ 如式(1)中所限定。

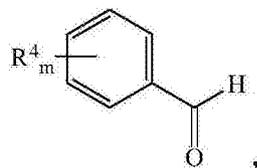
[0017] 可通过使式(3)化合物

[0018] 与下式化合物

[0019]

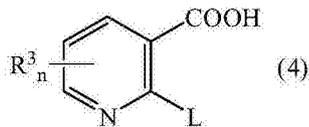


[0020] 或者下式化合物

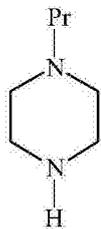


[0021] 反应形成亚胺,然后还原所述亚胺获得式(2)的化合物,式(3)中 $R^3$ 和n如式(1)中所限定且L是离去基团,其它式中 $R^4$ 和m如式(1)所限定且 $L'$ 是离去基团。

[0022] 相应地,可通过使式(4)的化合物



[0023] 与下式化合物



[0024] 反应,然后除去保护基或者利用未经保护的哌嗪选择性地偶联一个氮来获得式(3)的化合物,式(4)中 $R^3$ 和 $n$ 如化学式(1)中所限定且 $L$ 是离去基团,另一式中 $Pr$ 是保护基。采用保护基的反应可通过如下方式完成:在肽偶联剂存在下使式(4)的化合物与经保护的哌嗪发生缩合,或者将式(4)的化合物转化成相应的苯甲酰卤并在弱碱的存在下加合经保护的哌嗪。

[0025] 式(1)的化合物也可转化成合适的酸加成盐,例如硫酸盐、磷酸盐、氢卤酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、甲苯磺酸盐或苯磺酸盐。单盐和双盐均可形成。

[0026] 附图简要说明

[0027] 图1显示方案1中步骤1B的最佳工艺。

[0028] 图2显示方案1中步骤2的最佳工艺。

[0029] 图3显示方案1中步骤3和步骤4的最佳工艺。

[0030] 图4显示方案1中步骤5的最佳工艺。

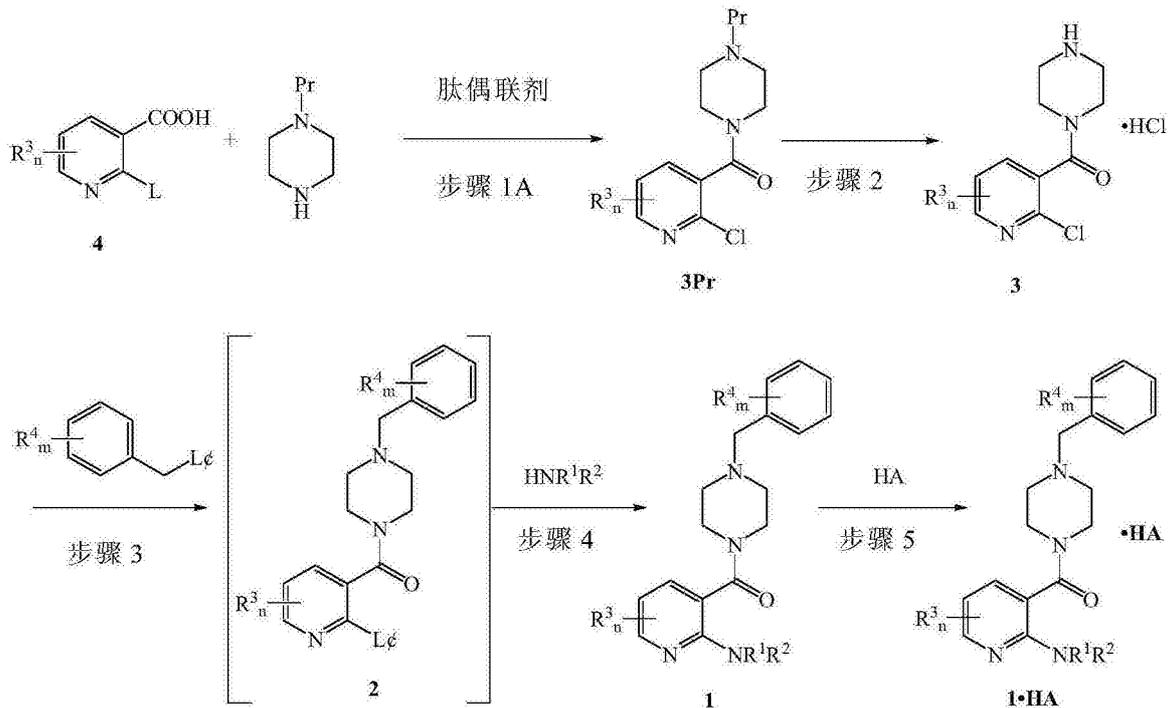
### 具体实施方式

[0031] 已证实,式(1)的化合物及其盐,特别是式1E的化合物及其盐具有神经发生活性,如上面引用的美国专利7,560,553中所述。本发明涉及这些化合物的改进的合成方法,如下面实施例1-5中所说明。

[0032] 更概括地说,这些化合物的合成包括以下步骤。

[0033] 方案1

[0034]



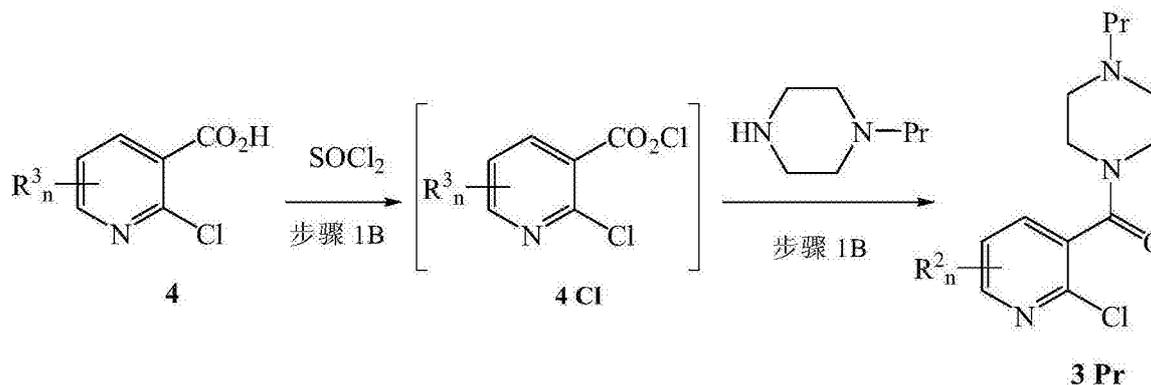
[0035] 如方案1中所示,在肽偶合剂存在下在弱碱和合适溶剂的存在下,使在2位2具有离去基团的可选取代的烟酸与半保护的哌嗪反应。通常,该反应是在环境条件下进行,产生保护形式的式(3)化合物,然后将该化合物在酸中于温度略升高的亲水溶剂中脱保护。所得式(3)化合物与亚甲基部分含离去基团的可选取代的苄基在弱碱和合适溶剂的存在下并且在升高的温度下反应,而产生式(2)化合物,该化合物无需分离而与伯胺或仲胺于升高的温度下在适当的溶剂中反应,而获得式(1)化合物。然后,式(1)化合物可与1或2摩尔酸反应获得酸加成盐。如果步骤3是用苯甲醛取代苄基-L'进行,则形成亚胺,然后将该亚胺用硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或硼氢化锂在几乎任意有机溶剂中还原成胺。

[0036] 通常,进行步骤1A的温度在 $20^{\circ}\text{C}$ 到 $30^{\circ}\text{C}$ 之间;典型的碱包括三乙胺或者其它叔胺,且半极性非质子性溶剂如乙酸丁酯或乙酸异丙酯过量。步骤2通常在 $50^{\circ}\text{C}$ 到 $60^{\circ}\text{C}$ 之间使用强酸如盐酸或硫酸在醇溶剂存在下进行。步骤3和步骤4中,步骤3在 $45^{\circ}\text{C}$ 和 $60^{\circ}\text{C}$ 之间而步骤4在 $80^{\circ}\text{C}$ 和 $90^{\circ}\text{C}$ 之间进行。步骤3用弱碱如三乙胺和非质子性溶剂如乙腈或DMSO进行。步骤4也在非质子性溶剂存在下进行。

[0037] 进行步骤5的条件取决于酸的性质;可用1当量或2当量酸获得合适的盐。

[0038] 在步骤1A的替代步骤中,式(3Pr)的化合物可采用步骤1B制备以避免使用昂贵的肽偶联剂:

[0039]



[0040] 步骤1B于60℃到70℃之间在碱如叔胺存在下,在过量的半极性非质子性溶剂如乙酸丁酯或乙酸异丙酯中进行。因此,除了在SOCl<sub>2</sub>存在下将烟酸转化成酰基卤外,步骤1B在与步骤1A相似的条件下进行。

[0041] 所述方案的其余部分可保持相同,但可通过略降低步骤3的温度改善产率。

[0042] 如上所述,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>均可以是烷基,并且烷基取代基也包括在可选存在于烟酸和苄基部分中的那些基团中;此外,NR<sub>2</sub>SR OR可以是取代基,其中R是烷基。取代基R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>也可以是烯基。

[0043] 本文中所使用的术语“烷基”和“烯基”包括直链、支链和环状的一价烃基、及其组合,这些烃基在未被取代时仅含有C和H。示例包括:甲基、乙基、异丙基、异丁基、环己基、环戊基乙基、2-丙烯基、3-丁烯基等。上述各基团中的碳原子总数有时有描述,例如当所述基团可以含有多达10个碳原子时,可以被表示为1-10C或为C1-C10或C1-10。一般来说,优选R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>中其一是H且另一烷基具有最多为10个或8个碳原子,并且当R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>具体是烷基或烯基时通常含有最多为8个或6个碳原子。

[0044] 通常,本发明的烷基和烯基取代基含有1-10C(烷基)或者2-10C(烯基)。优选地,它们含有1-8C(烷基)或者2-8C(烯基)。有时它们含有1-4C(烷基)或者2-4C(烯基)。单个基团可以含有超过1个双键;此类基团包括在术语“烯基”的定义内。

[0045] 烷基和烯基可以是未取代的或者被取代成从合成步骤和最终产物性质的观点来看这种取代具有化学意义的程度。优选未取代的形式。

[0046] 如上所述,R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>也可以是芳基或杂芳基。

[0047] 本文所用“芳基”是指具有芳香性特性的单环或稠合双环部分;其例子包括苯基和萘基。类似地,“杂芳基”是指含有一个或多个选自O、S和N的杂原子作为环成员的此类单环或者稠合双环系统。包含杂原子允许5元环及6元环中的芳香性。典型的杂芳香系统包括:单环的C5-C6芳基,诸如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、唑基、异唑基和咪唑基;以及通过这些单环基团其中之一与苯环或任意杂芳香单环基团稠合形成C8-C10双环基,诸如吲哚基、苯并咪唑基、喹唑基、苯并三唑基、异喹啉基、喹啉基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、吡唑并吡啶基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基等。此定义包括就整个环系统中的电子分布而言具有芳香性特性的任何单环或稠合双环系统。它还包括至少直接连接该分子其余部分的环具有芳香性特性的双环基团。通常,所述环系统含有5-12个环成员原子。优选单环杂芳基含有5-6个环成员,双环杂芳基含有8-10个环成员。

[0048] 类似地,“芳基烷基”和“杂芳基烷基”是指芳香环系统和芳杂环系统,这些环系统经由连接基团连接其连接点,连接基团如亚烷基,包括饱和或不饱和的,可选含有1个或多个选自O和S的杂原子的环状或非环接头。接头通常是C1-C8烷基或C1-C8杂烷基接头。芳基烷基可以是例如苯环和C1-C4亚烷基,其中烷基或杂烷基可以可选环化而形成环如环丙烷、二氧戊环或氧杂环戊烷。

[0049] 本文所用“亚烷基”指二价的烃基;因为是二价,所以它可以将两个其它基团连接到一起。通常,它是指 $-(CH_2)_n-$ ,其中n为1-8、优选n为1-4,但有指定时,亚烷基也可以取代有其它基团,并且可以是其它长度,并且不要求开放价位处在链的相对两端。因此, $-CH(Me)-$ 和 $-C(Me)_2-$ 以及环状基团如环丙烷-1,1-二基也可称为亚烷基。

[0050] 芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基可以是未取代的、或者取代成从合成步骤和最终产物性质的观点来看这种取代具有化学意义的程度。优选未取代的形式。

[0051] 本文所用“卤素”包括氟、氯、溴和碘。常优选氯和溴。

[0052] 就L和L'而言,合适的离去基团包括:卤素如氯、碘或溴,甲苯磺酸酯(OTs)和三氟甲磺酸酯(OTf)。其它合适的离去基团包括:甲磺酸酯(OMs)和对溴苯磺酸酯(OBr)。

[0053] 肽偶联剂包括:0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(TBTU)以及1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)、N-羟基苯并三唑(HOBT)、羰基二咪唑(CDI)、2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)。

[0054] 合适的保护剂包括:氨基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、和氨基甲酸叔丁酯(Boc)以及TBDMS、TMS、TES、TIPS、TBDPS、苯甲酰基和一般的氨基甲酸酯或者酰胺。

[0055] 这些清单并非穷举,且本领域已知许多合适的离去基团、保护基和肽偶联剂,而且许多市售可得。

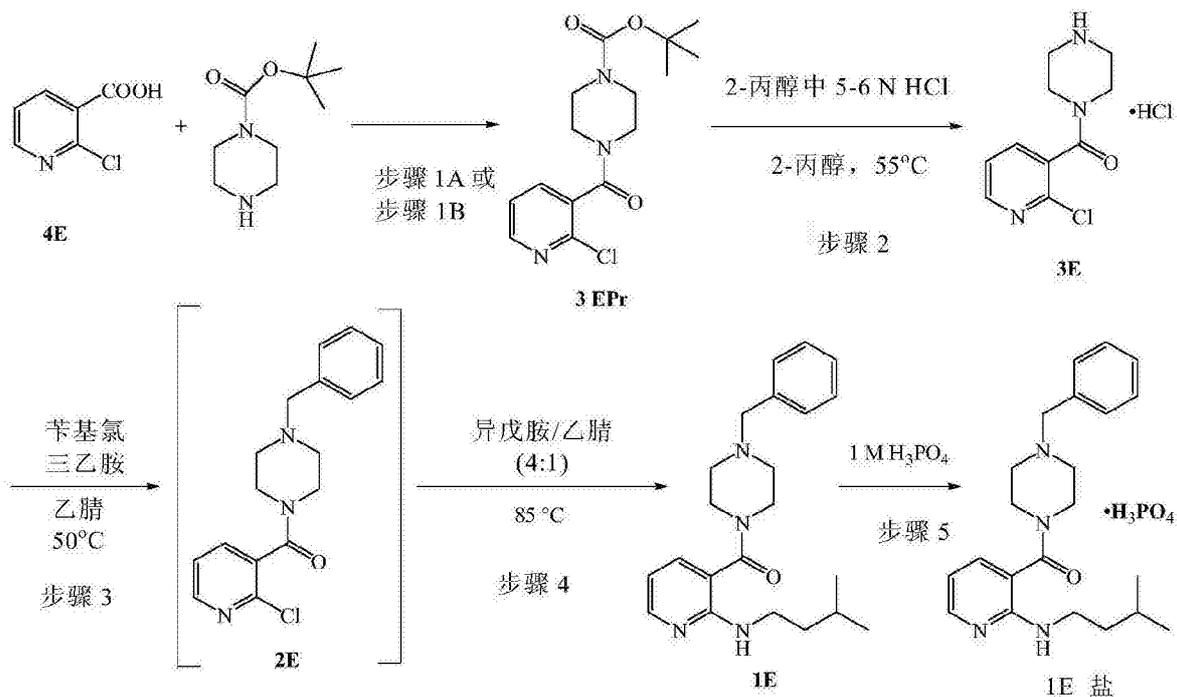
[0056] 除了在步骤(2)中使用醇类溶剂外,所有这些反应均可以在有机溶剂或含水有机溶剂中进行,例如四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷、MTBE、所有烷烃、NMP、DMA、EtOAc。

[0057] 优选的实施方式包括其中 $R^2$ 是H且 $R^1$ 是乙基、丙基、丁基或戊基,包括其异型。其它优选形式是其中m和/或n为0或1,优选为0。优选的离去基团是卤素,优选氯。

[0058] 通过提供下面的实施例来说明而非限制本发明。

[0059] 实施例1~5详细描述以下反应系列。

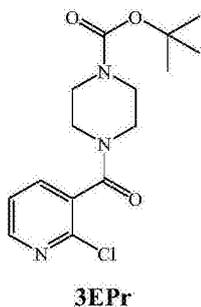
[0060]



[0061] 实施例1

[0062] 制备经保护3E(步骤1A)

[0063]



[0064] A. 将氯烟酸(5.0g)(4E)加入到圆底烧瓶中,接着加入乙腈(无水,40mL)和TBTU(1.4当量)。向所得溶液中加入三乙胺(2.0当量),将混合物于环境温度下搅拌30分钟。将Boc-哌嗪(1.4当量)分部分加入,保持烧瓶内的温度 $<20^\circ\text{C}$ 。将反应物缓慢加热到 $40^\circ\text{C}$ ,4小时后HPLC分析判断为反应完成。

[0065] 反应混合物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(40mL)终止,用乙酸异丙酯(IPAc)( $2 \times 40\text{mL}$ )萃取。有机层合并,用50%盐水溶液(40mL)清洗。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩到原体积的四分之一。所得油在搅拌时成为粘稠悬液。

[0066] 加入甲基叔丁基醚(MTBE,100mL),将所得悬浮液在冰水浴中冷却,并搅拌1小时。利用过滤将固体收集到Whatman®#1滤纸上,用冷甲基叔丁基醚(MTBE,20mL)清洗滤饼。固体在真空箱中于环境温度下干燥得到6.7g 3EPr浅褐色固体(得率为65%)。

[0067] 在相同条件下以相同规模重复上述反应,得到6.5g 3EPr(得率为65%)。

[0068] B. 重复段落A的过程,但使用1g而不是5g氯烟酸且使用相应量的其它反应物,并用乙酸乙酯或乙酸异丙酯作为溶剂。得率为:

[0069] • 用乙酸乙酯:50%,HPLC纯度为95.5%(AUC@226nm)。

[0070] • 用乙酸异丙酯:80%,HPLC纯度为97.8%(AUC@226nm)。

[0071] C.在段落A的修改过程中,将氯烟酸(5.0g)加入到圆底烧瓶中,接着加入IPAc(试剂级,40mL)和三乙胺(2.0当量)。向所得溶液中加入TBTU(1.4当量),将混合物于环境温度下搅拌30分钟。将Boc-哌嗪(1.4当量)分部分加入,保持烧瓶内的温度<20℃。将反应物于环境温度下搅拌过周末,50小时后HPLC分析判断为反应完成。用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(40mL)终止反应混合物,用IPAc(2×40mL)萃取。有机层合并,用50%盐水溶液(40mL)清洗。

[0072] 有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩到原体积的四分之一。

[0073] 向所得油中加入MTBE(100mL),所得悬液于环境温度下搅拌5.5小时,再在冰水浴中搅拌2小时。利用过滤将固体收集在Whatman®#1滤纸上,用冷的MTBE(20mL)清洗滤饼。产物在真空箱中于环境温度下干燥得到6.3g 4EPr浅褐色固体(产率为61%)。HPLC纯度为>99.9%(AUC@226nm)。

[0074] D.段落C的反应放大到10g并且在16小时后达到完成。将以与上述相同方式进行水性处理后所获得的IPAc萃取物分为两个相等部分。在减压下将这两个部分降至20g(≈1:1IPAc/产物,重量比)。

[0075] 部分1:向所形成的浆料中加入MTBE(100mL)。所得悬液于环境温度下搅拌16小时,再在冰水浴中搅拌2小时。利用过滤将固体收集在Whatman®#1滤纸上,用冷的MTBE(20mL)清洗滤饼。产物在真空箱中于环境温度下干燥得到6.8g 4EPr浅褐色固体(得率为66%)。HPLC纯度为>99.9%(AUC@226nm)。

[0076] 部分2:部分2的步骤与部分1相同,但是使用庚烷作为反溶剂,得到8.2g 4EPr浅褐色固体(得率为80%)。HPLC纯度为>99.9%(AUC@226nm)。

[0077] 实施例2

[0078] 利用步骤1B制备3EPr

[0079] A.将氯烟酸(5.0g,31.7mmol)加入到圆底烧瓶中,接着加入甲苯(无水,40mL)和DMF(120μL,0.05当量)。将所形成的浆料加热到55℃,然后用5分钟滴加亚硫酸氯(4.6mL,2.0当量)。将该浆料于55℃搅拌3小时,期间观察到气体逸出且混合物变为均相。取样并用含三乙胺的甲醇终止,得到用于HPLC分析的甲基酯。HPLC分析表明完全转化成酰氯。将烧瓶安装用于蒸馏并加热回流。除去大约20mL溶剂,然后将溶液冷却到环境温度。向另一烧瓶中加入N-Boc-哌嗪(7.1g,1.2当量)、乙腈(30mL,6体积)和三乙胺(13.3mL,3.0当量)。注意到有轻微吸热。然后,以维持内部温度低于35℃的速率,加入制备好的酰氯溶液。所得浆料于环境温度下搅拌1小时。HPLC分析表明反应完成。用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(20mL)终止反应混合物,用乙酸异丙酯(20mL)萃取水层。有机层合并,并用水(10mL)清洗。水洗液的HPLC分析表明有一些产物损失到水层中。将有机层浓缩到大约2体积,然后加入庚烷(50mL)而导致沉淀。所得浆料于环境温度下搅拌30分钟,冷却到0-5℃保持1小时,过滤,用庚烷清洗。然后,湿饼在真空下干燥过夜得到9.85g 3EPr浅黄色固体[MDM-W-1(14),得率为95%,HPLC分析为99.8面积%]。

[0080] B.用1.2当量的亚硫酸氯和1.1当量的N-Boc-哌嗪进行本实施例段落A的过程。2-氯烟酸与亚硫酸氯的反应在65℃进行,从而更好地控制气体逸出。酰氯中间体与N-Boc-哌嗪的反应在IPAc中而不是在乙腈中进行,有助于防止终止中的碳酸氢钠沉淀。该反应得到3EPr灰白色固体[MDM-W-5(8),9.83g,得率为95%,HPLC分析为>99.9面积%]。

[0081] C.用碳酸氢钠水溶液淬灭反应物的反应以及后处理可以形成乳液,该乳液需要时间进行分离。在小规模的情况下转而用水进行淬灭可减轻这个问题;然而当规模增大时,持续存在明显的边缘不对齐的层(rag layer)。可以通过将该两相化合物略微升温到30-35°C而使该边缘不对齐层溶解。

[0082] 实施例3

[0083] 脱保护(步骤2)

[0084] A.将实施例1或实施例2中制备的1g 3EPr用2当量的HCl和5-6N TF 2-丙醇在50°C下处理。6小时后发现反应已完成。

[0085] B.用6.7g 3EPr重复段落A的方法。向3EPr(6.65g)2-丙醇溶液(5体积)中加入含5-6N HCl的2-丙醇(2当量)。将反应物加热到40°C,4小时后HPLC分析判断为反应完成。在此期间形成白色悬液。

[0086] 使反应物冷却到环境温度,利用过滤将固体收集到 Whatman®#1 滤纸上。用2-丙醇(20mL)清洗滤饼。将固体在高真空下进行干燥获得4.63g 3E·HCl白色固体(得率为86%)。<sup>1</sup>H NMR与指定结构一致,HPLC纯度为>99.9%(AUC@226nm)。

[0087] C.用11.5g 3EPr重复段落A的步骤。向3EPr(11.5g)的IPA溶液(70mL,6体积)中加入5-6N HCl的IPA溶液(2当量)。将反应物加热到50°C,9小时后HPLC分析判断为反应完成。期间形成白色悬液。

[0088] 使反应物冷却到环境温度,利用过滤将固体收集到 Whatman®#1 滤纸上。用IPA(2×15mL)清洗滤饼。将固体在高真空下进行干燥获得9.01g 3E·HCl白色固体(得率为97%)。<sup>1</sup>H NMR与指定结构一致,HPLC纯度为>99.9%(AUC@226nm)。

[0089] 在前述各情况中,2-丙醇中的酸可以在较高温度如55°C或60°C下添加。这可以更好地控制气体的逸出。

[0090] D.将化合物3EPr(9.0g,27.6mmol)加入圆底烧瓶中,接着加入2-丙醇(5体积)。将浆料加热到55°C,期间混合物变成均相,滴加5-6N HCl的2-丙醇溶液(2当量)。将反应混合物于55°C搅拌4小时,期间形成稠的悬液。HPLC分析表明反应完成。所得浆料冷却到环境温度,过滤,用2-丙醇(2体积)清洗。将湿饼在真空下于环境温度干燥得到3E[MDM-W-11(3),6.9g,得率为96%,HPLC分析为>99.9面积%]。

[0091] E.将段落D中的反应放大6倍并用反应量热仪进行评定(RC1,梅特勒-托利多公司(Mettler-Toledo))。装配气体流量计并校准以确保对气体逸出的准确测量。将化合物3EPr(56.6g,174mmol)悬浮于2-丙醇(300mL)中,将该浆料加热到55°C,期间化合物变成均相。利用加料泵以线性速率用30分钟内添加2-丙醇中的盐酸(3.8M)(1当量),期间注意到有气体逸出并开始产生沉淀。然后,反应物搅拌30分钟,再以相同速率加入盐酸(1当量)。所得浆料于55°C搅拌4小时。使该浆料冷却到环境温度,过滤,用2-丙醇清洗,在真空下于环境温度干燥过周末后得到44.0g浅黄色固体[MDM-W-56(1),产率为97%,HPLC分析为>99.9面积%]。观察到的非常平缓吸热温度曲线给出-57.8kJ/mol的反应焓以及-9.6K的绝热温度变化。气体逸出的速率是缓慢的。质量流量曲线的积分表明在实验期间释放出3.9L气体。质量流量曲线表明气体逸出的速率在HCl添加后几乎立即减慢,提示气体逸出被适度剂量控制。

[0092] 实施例4

[0093] 转化成1E(步骤3和步骤4)

[0094] A. 将实施例3中所制备的3E粗样与TFA混合并且与苯甲醛反应,产物用柱层析法(2-6%甲醇/DCM)纯化。收集含有产物的部分,减压除去溶剂获得化合物2G的粘稠油状物。<sup>1</sup>H NMR与指定结构一致。因为2E是油,以2步精简方法将3E转化成化合物1E。

[0095] B. 向溶解于2-丙醇的0.6g 3E·HCl样品中加入三乙胺(2当量),接着加入苄基氯(1.2当量)。所得悬液加热到50℃,变成澄清溶液。用HPLC监测反应,3小时后判断为反应完成。

[0096] 使反应混合物冷却到环境温度,过滤出固体(TEA·HCl盐)。向滤液中加入异戊胺(10当量),所得溶液加热到75℃。用HPLC监测反应,发现在48小时后仅转化36%。

[0097] C. 用溶解于乙腈(20mL)的3.5g 3E·HCl实施段落B的过程。在三乙胺(3.0当量)存在下使用1.0当量的苄基氯进行反应。50℃搅拌4.5小时后,HPLC分析判断为反应完成。使反应混合物冷却到环境温度,过滤出固体。用泵将滤液抽吸至干。将残留物溶解于异戊胺(20mL),加热到90℃。24小时后用HPLC分析判断为反应完成。使反应混合物冷却到环境温度,减小溶剂量从而将残留物的重量调整到9.5g。向此残留物中添加庚烷(30mL),形成浅褐色的悬液。将此悬浮液于环境温度下搅拌1小时,再在冰水浴中搅拌1小时。利用过滤将固体收集在 Whatman®#1 滤纸上,用冷水(2×20mL)清洗滤饼。将产物在真空箱中进行干燥得到3.98g化合物1E(得率为70%),HPLC纯度为>99.9%(AUC@226nm)。

[0098] D. 或者,向溶解于乙腈(48mL,6体积)的8.0g 3E·HCl样品中加入三乙胺(2.5当量),接着加入苄基氯(1.05当量)。所得悬液加热到50℃,此时该悬液变成澄清溶液。利用HPLC监测反应,3.5小时后判断为反应完成(3.3%的未反应3E·HCl)。使反应混合物冷却到环境温度,过滤出固体(TEA·HCl盐)。

[0099] 蒸发滤液从而将溶液重量调整到18g(≈1:1乙腈/产物,重量比)。向此溶液中加入异戊胺(≈4:1异戊胺/乙腈,10当量异戊胺),所得溶液加热到85℃。19小时后HPLC分析判断为反应完成(3.0%的未反应2E)。使反应混合物冷却到环境温度,减压除去溶剂从而将溶液重量调整到22g(1g溶剂/g 1E)。冷却时获得湿的固体,用庚烷(6g/g 1E)研磨该固体。将该悬液于环境温度下搅拌16小时,利用过滤将固体收集在 Whatman®#1 滤纸上,滤饼用庚烷(20mL)接着用水清洗(2×20mL)。将产物在真空箱中于环境温度下进行干燥,而产生7.78g作为浅褐色固体的1E(2步得率为69%)。HPLC纯度为>99.9%(AUC@226nm)。

[0100] E. 按上述步骤以6g的规模实施步骤3和步骤4。将化合物3E(6.0g,22.9mmol)悬浮于乙腈(30mL)中,加入三乙胺(9.6mL,3当量)接着加入苄基氯(2.8mL,1.05当量)。将反应物加热到50℃保持24小时。在第20小时HPLC分析并在第24小时再次HPLC分析未见进一步进展(剩余10.4%的3E),反应冷却到环境温度,过滤除去铵盐。然后,溶液真空浓缩到大约2体积,而产生粗2E的浓缩液(粗纯度为80面积%)。然后,加入异戊胺(26mL,10当量),将反应物加热回流(81℃)24小时。在第20小时HPLC分析并在第24小时再次HPLC分析未见进一步进展(粗纯度为73面积%),使反应物冷却到环境温度,在减压下浓缩到大约4体积。然后,加入庚烷(35mL),将所得浆料搅拌过夜。将稀的浆料过滤,用水清洗,此时固体溶解而在过滤漏斗上无残留。将两相滤液用IPAc萃取,然后浓缩成油。将该油溶解于IPA(30mL);缓慢加入水(36mL)直到溶液变得略微不透明,然后加入少量化合物1E[DSJ-F-20(15)]而引起结晶。过滤所得浆料并用水清洗,真空干燥过夜得到5.46g化合物1E[MDM-W-26(8),得率为65%,HPLC分析为99.9面积%,<sup>1</sup>H NMR分析为98.6重量%]。

[0101] F. 在25℃到75℃的温度范围内评估N-苄基化,以确定反应的最佳温度及其耐热性。反应速率随温度升高而增加,但是无论温度如何都在20小时后达到95-96%转化的共同终点。HPLC分析表明在粗纯度上差异很小,但是在温度高于45℃时有显著的颜色变化,使反应溶液呈浅橙色。就反应速率和降低颜色变化以及沉淀去壳(shelling)而言,认为45℃的反应温度是最佳的。

[0102] G. 通过将苄基氯的量增至1-1.15当量并且略微降低反应温度到45℃来更改工艺以降低变色。在N-苄基化后加上水性处理,从而在形成1E前去除N-苄基化反应期间产生的杂质。通过加入水作为抗溶剂以使产物从反应混合物(异戊胺)中直接结晶出,而分离产物。产物损失到滤液中的损失率通常小于7%。以大约80%的产率,分离出很高纯度的1E白色固体。

[0103] 实施例5

[0104] 方案1的完全执行

[0105] A. 在三乙胺(2当量)和TBTU(1.4当量)存在下用N-Boc-哌嗪(1.2当量)处理50g 2-氯烟酸样品。该反应在IPAc(300mL,6体积)中于环境温度下进行。12小时后HPLC分析判断为反应完成。在过滤和水性处理后,在真空下将乙酸异丙酯(IPAc)萃取物减至180g(≈1:1IPAc/产物,重量比)。

[0106] 所得浆料中加入庚烷(≈1:1IPAc/产物,重量比)。将所得悬液于环境温度下搅拌16小时,再在冰水浴中搅拌2小时。利用过滤将该产物收集在Whatman®#1滤纸上,滤饼用庚烷清洗(2×25mL)。将该产物在真空箱中于环境温度下干燥得到78.53g化合物3EPr褐色固体(得率为76%)。HPLC纯度为98.9%(AUC@226nm)。

[0107] B. 将73.53g段落A所得化合物3EPr在IPA中2当量5-6N HCl的存在下进行Boc-脱保护反应。该反应于50℃在IPA(6体积)中进行。7小时后HPLC分析判断为反应完成。使反应混合物冷却到环境温度,用Whatman®#1滤纸过滤。滤饼用IPA(2×50mL)清洗,在高真空下干燥获得56.31g 3E·HCl褐色固体(得率为95%)。HPLC纯度为>99.9%。

[0108] C. 然后,将54.0g 3E·HCl样品在三乙胺(3当量)存在下用苄基氯(1.05当量)处理。该反应于50℃在乙腈(6体积)中进行。8小时后HPLC分析判断为反应完成。将反应混合物冷却到环境温度,固体过滤在Whatman®#1滤纸上。用乙腈(2×25mL)清洗滤饼。在减压下除去溶剂使溶液重量减至110g(≈1:1乙腈/产物,重量比)。

[0109] 向此溶液中加入异戊胺(220g)使异戊胺/乙腈为4:1。将所得溶液加热到85℃,22小时后HPLC分析判断为反应完成。使反应混合物冷却到环境温度,在减压下除去溶剂而将溶液的重量调整到150g。所得混合物中加入庚烷(6体积)。将悬液于环境温度下搅拌16小时,利用过滤将固体收集到Whatman®#1滤纸上,将滤饼用庚烷清洗(250mL×2)接着用水清洗(250mL×2)。将产物在真空箱中于环境温度下干燥得到60.66g 1E浅褐色固体(两步后得率为80%)。HPLC纯度为>99.9%(AUC@226nm)。

[0110] 实施例6

[0111] 磷酸盐的制备

[0112] A. 将装有加液漏斗、回流冷凝器、热电偶和顶置式搅拌器的22升三颈圆底烧瓶放置在加热罩中。向该烧瓶中加入乙醇(7.9L,Pharmco批号#0802062)接着加入去离子水

(420mL)。然后,将1E(700g, 2.1mol)加入反应器中,将所得混合物加热到75℃。以快速液流的形式用30分钟加入1M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>的乙醇溶液(4.5L, 4.5mol, 2.1当量)。将所得混合物搅拌15分钟,加入1E·H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.5g)作为重结晶种。以20℃/小时的速率使所得澄清溶液冷却到环境温度。

[0113] 将冷却的悬浮液于环境温度下搅拌11小时,通过Whatman®#1滤纸过滤。使用乙醇(2.8L×2)来协助转移并清洗滤饼。产物在真空下于25℃干燥至恒重获得1E·H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>白色固体(751g, 得率为62%)。HPLC分析表明纯度为>99.9%(AUC@226nm)并且<sup>1</sup>H NMR与指定结构一致。

[0114] B. 将化合物1E(4.9g, 13.3mmol)溶解于75℃的5%水溶解于乙醇的混合物中,然后加入1M磷酸的乙醇溶液(2.1当量)。以20℃/小时的速率使所得溶液冷却到环境温度,期间形成粘性沉淀物。将混合物再次加热以溶解沉淀物,然后向该系统加入1E磷酸盐晶种并如上冷却。所得浆料于环境温度下搅拌过夜,然后过滤,用乙醇清洗,而得到4.9g 1E磷酸盐白色固体(得率为79%, HPLC分析为>99.9面积%)。结果表明加入晶种是获得合适晶形所必需。

[0115] C. 在下列条件下以10g的规模实施4种磷酸盐形成反应:

[0116] MDM-W-126: 1.25当量H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 12体积乙醇

[0117] MDM-W-128: 1.25当量H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 12体积含5%水的乙醇

[0118] MDM-W-130: 1.0当量H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 12体积乙醇

[0119] MDM-W-131: 1.0当量H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 12体积含5%水的乙醇

[0120] 各反应加热到70℃,加入1E磷酸盐[0.1重量%, DAJ-F-40(2)]晶种,以20℃/小时的速率冷却到20℃。所得粘稠浆料搅拌过夜,过滤(用乙醇清洗),干燥至恒重。这些反应的结果见表1。一般来说,由使用含5%水的EtOH反应所获得的浆料更易于处理。

[0121] 表1

[0122] 磷酸盐形成的筛选

	反应	得率, %	纯度(面积%)	效能(重量%)*
	MDM-W-126	97	>99.9	105
[0123]	MDM-W-128	95	>99.9	105
	MDM-W-130	96	>99.9	102
	MMD-W-131	94	>99.9	103

[0124] \*相对于NCSS批号DAJ-F-40(2)的效能。

[0125] 单磷酸盐的物理性质

[0126] 环境条件下在水中的溶解度为>36mg/mL,根据XRPD分析该盐是结晶态。

[0127] DSC分析表明在179℃有一个吸热事件,这与熔化相符。

[0128] 吸湿分析表明该物质是中等吸湿,在60%的相对湿度下吸收4.4重量%的水,在90%的相对湿度下吸收11.2重量%的水。

[0129] IC分析表明在不同批号的盐中,式(1)与反离子的比率为1:1.6至1:2.3。

步骤1 工艺流程图

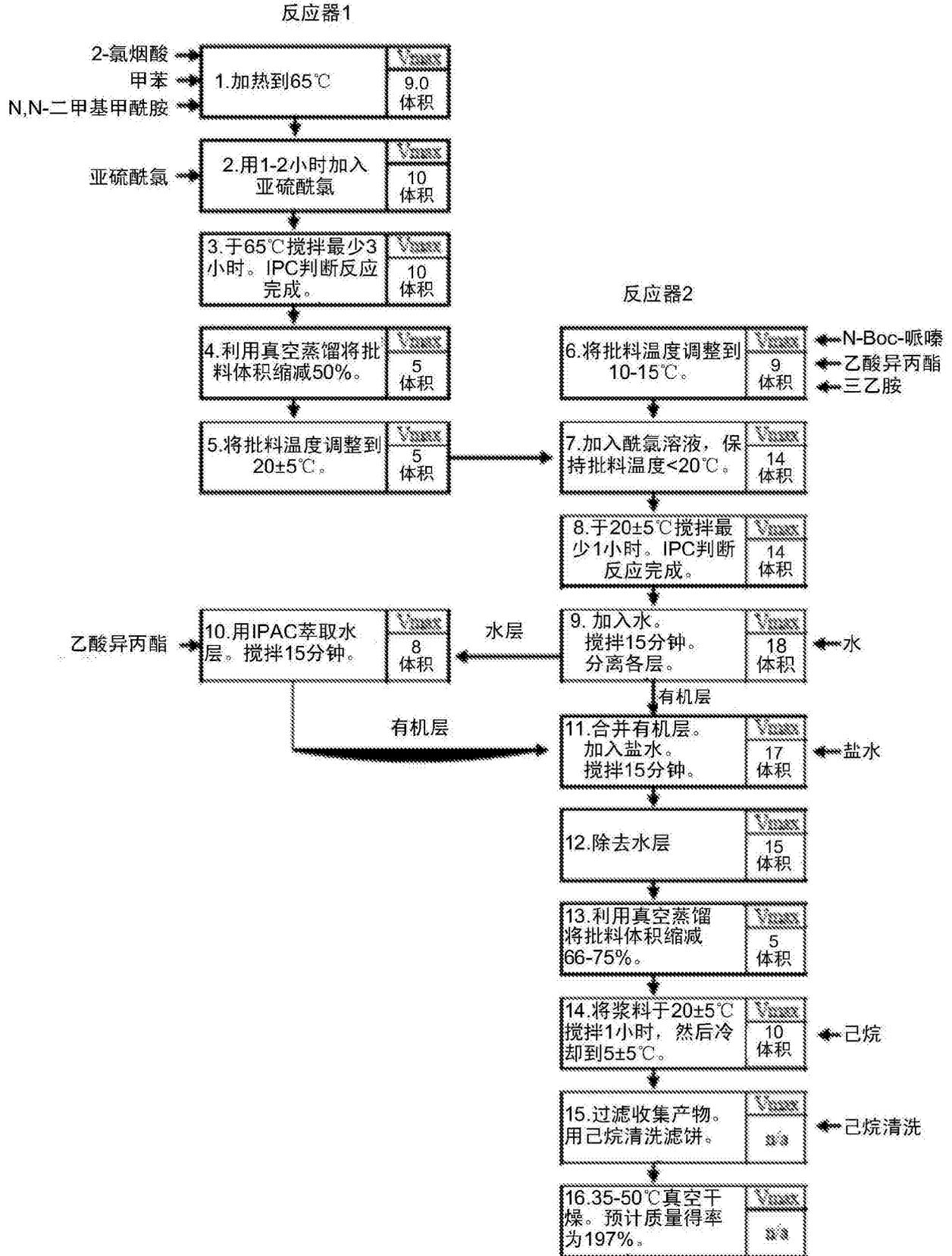


图1

## 步骤2 工艺流程图

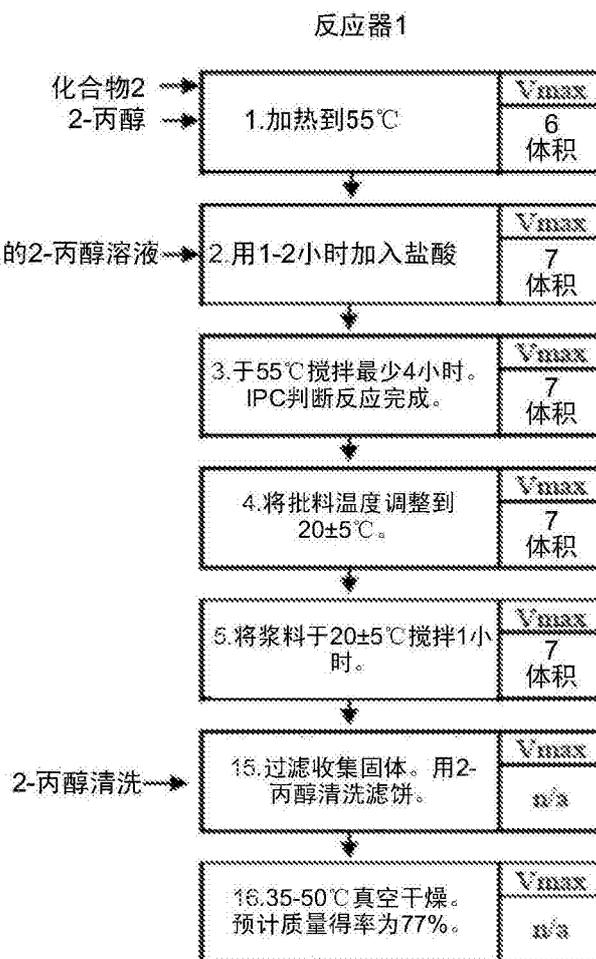


图2

步骤3和4 工艺流程图

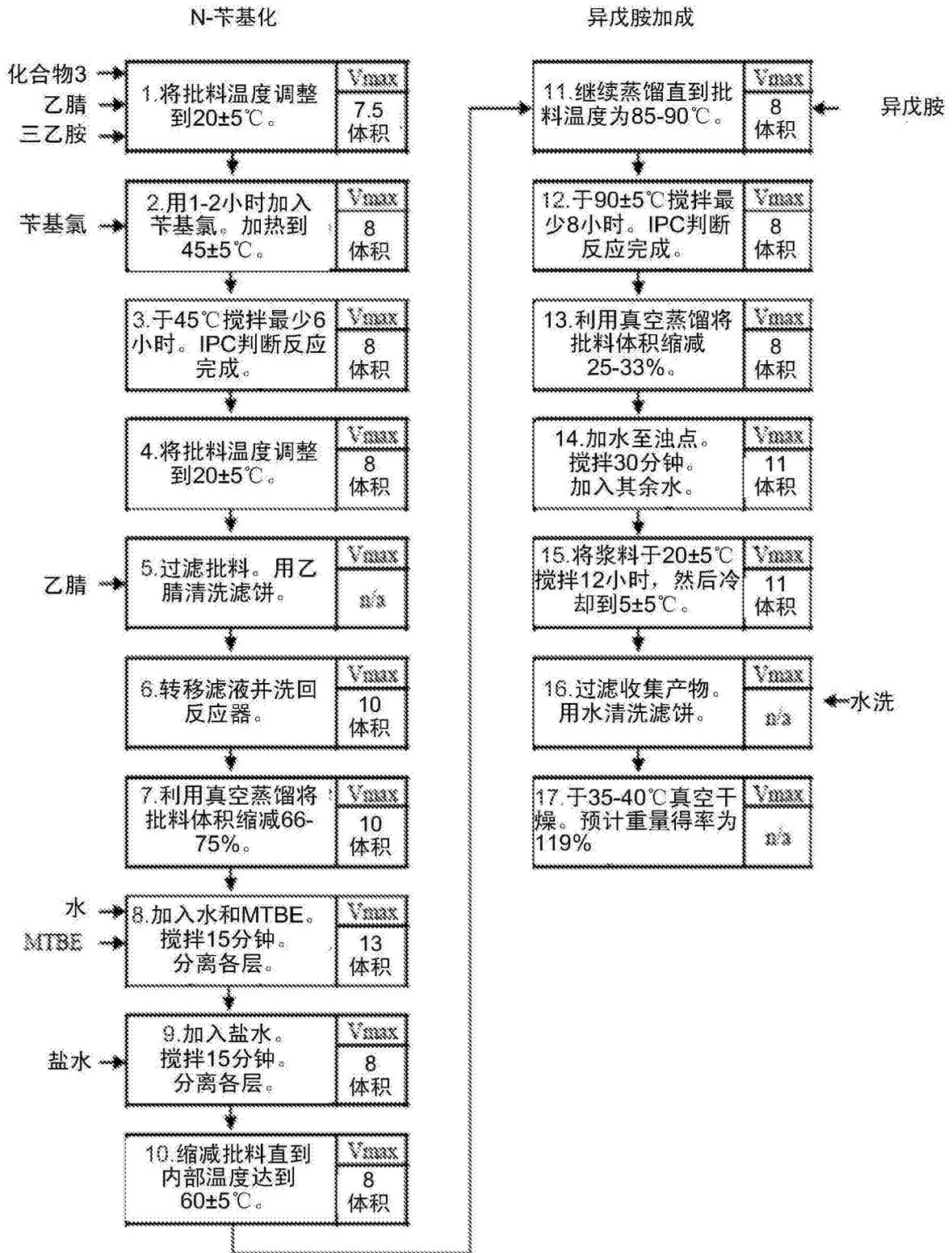


图3

步骤5 工艺流程图

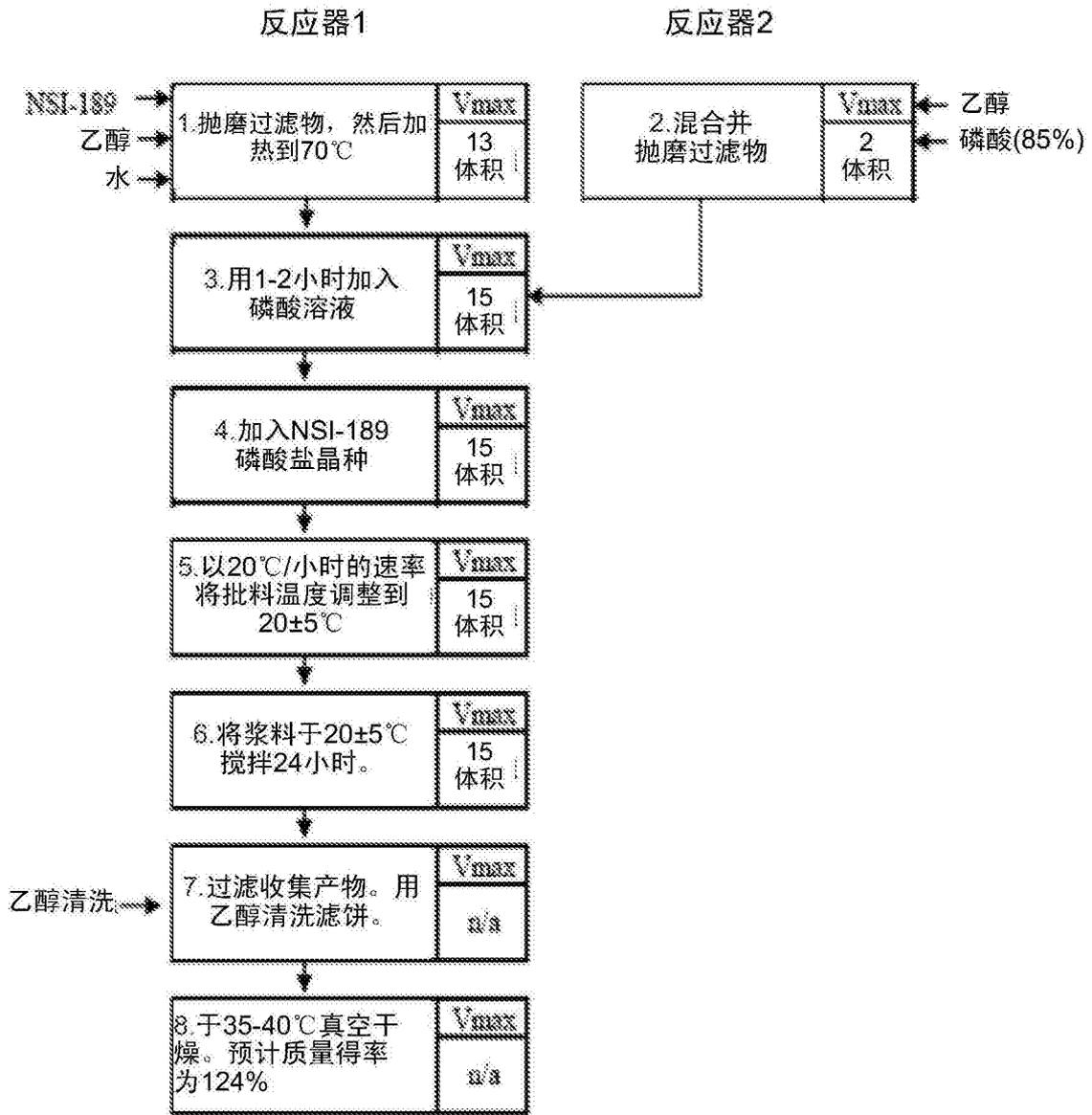


图4