



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103168037 A

(43) 申请公布日 2013. 06. 19

(21) 申请号 201180042174. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 06. 28

C07D 413/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 279/10 (2006. 01)

61/359, 942 2010. 06. 30 US

A61K 31/535 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 02. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/042169 2011. 06. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02012/012139 EN 2012. 01. 26

(71) 申请人 博尼亚德医药品股份有限公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 Y. 雷 C.H. 贝伦斯 H-Y. 李

C.L. 孙

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元

权利要求书8页 说明书30页

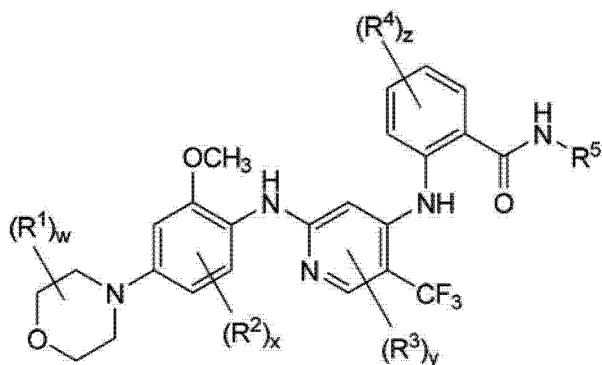
(54) 发明名称

激酶抑制剂的合成和用途

(57) 摘要

本发明提供一类黏着斑激酶 (FAK) 抑制剂的改良合成方法, 其中减少了昂贵的钯基催化剂的使用, 并提高了反应产率和产品的纯度。对芳基卤化物和苯胺的偶联的两个关键反应进行了优化, 出人意料的发现在所述反应之一中可以完全不使用所述钯基催化剂。本发明也提供了使用所述 FAK 抑制性化合物治疗炎症、免疫疾病和关节炎的方法。

1. 合成式 (I) 的化合物的方法,



其中

R^1 在每次出现时独立地为烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基；

R^2 , R^3 和 R^4 在每次出现时独立地为烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳基氧基、或氟；

R^5 为氢、烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

w 为 0 至 8；

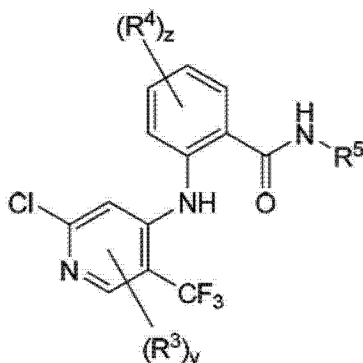
x 为 0 至 3；

y 为 0 至 2；且

z 为 0 至 4；

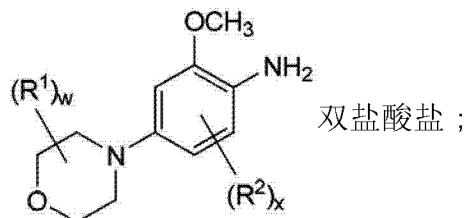
包括其任意立体异构体；

包括将式 (II) 的化合物



式 (II)

和式 (III) 的化合物接触



双盐酸盐；

式 (III)

反应条件包括：

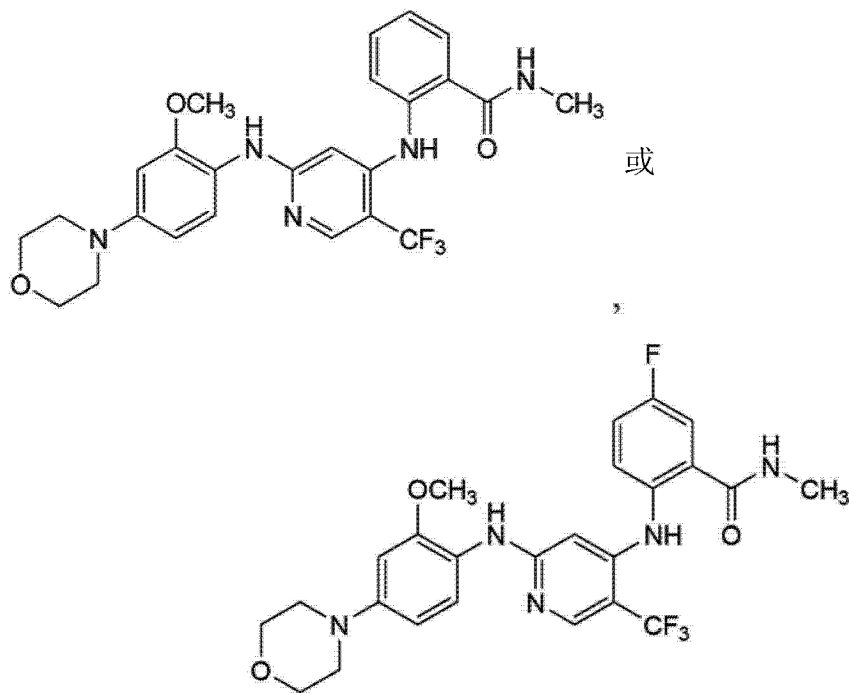
(a) 化合物 (II) 和 (III) 在液体羟基溶剂中的溶液, 该溶剂的沸点高于约 115 摄氏度；

(b) 式 (II) 的化合物的浓度为不小于约 0.4M；

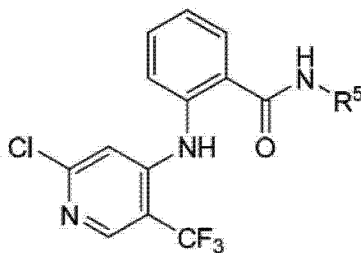
- (c) 式 (III) 的化合物的浓度高于式 (II) 的化合物的浓度约 10% ;
- (d) 温度高于约 100° C ;
- (e) 持续时间至少约 48 小时 ;
- (f) 不存在加入的碱 ;
- (g) 不存在过渡金属催化剂 ;

然后待溶剂冷却至室温后,向羟基溶剂中加入烃,以沉淀式 (I) 的化合物,然后收集沉淀的化合物。

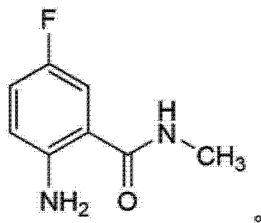
2. 权利要求 1 的方法,其中所述羟基溶剂为正丁醇、甲氧基乙醇、或乙氧基乙醇。
3. 权利要求 1 的方法,其中所述羟基溶剂为正丁醇。
4. 权利要求 1 的方法,其中式 (II) 的化合物的浓度为约 0.5M。
5. 权利要求 1 的方法,其中所述温度为约 166-118° C。
6. 权利要求 1 的方法,其中所述烃为庚烷。
7. 权利要求 1 的方法,其中所述式 (I) 的化合物的产率为至少约 75%。
8. 权利要求 1 的方法,其中式 (I) 的化合物的纯度为至少约 98%。
9. 权利要求 1 的方法,其中式 (I) 的化合物为下式的化合物 :



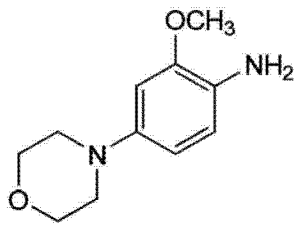
10. 权利要求 1 的方法,其中式 (II) 的化合物为下式的化合物 :



其中 R⁵ 为甲基,
或下式的化合物 :



11. 权利要求 1 的方法,其中式 (III) 的化合物为下式的化合物:



12. 权利要求 1 的方法,进一步包括纯化式 (I) 的化合物,包括:

(a) 首先,在碱性水溶液和与水不混溶的有机溶剂之间溶解和分配式 (I) 的化合物,然后在所述与水不混溶的有机溶剂中,分离出式 (I) 的化合物的游离碱溶液;

(b) 然后,向所述溶液加入硅胶和任选的无水硫酸镁、和任选的活性炭,然后从所述溶剂中分离出固体物质以提供游离碱的纯化溶液;

(c) 然后,向纯化的溶液中加入烃,以导致游离碱沉淀;和

(d) 然后,收集沉淀的式 (I) 的化合物的游离碱。

13. 权利要求 12 的方法,其中所述碱性水溶液包括碳酸盐水溶液。

14. 权利要求 13 的方法,其中所述碳酸盐为碳酸钾。

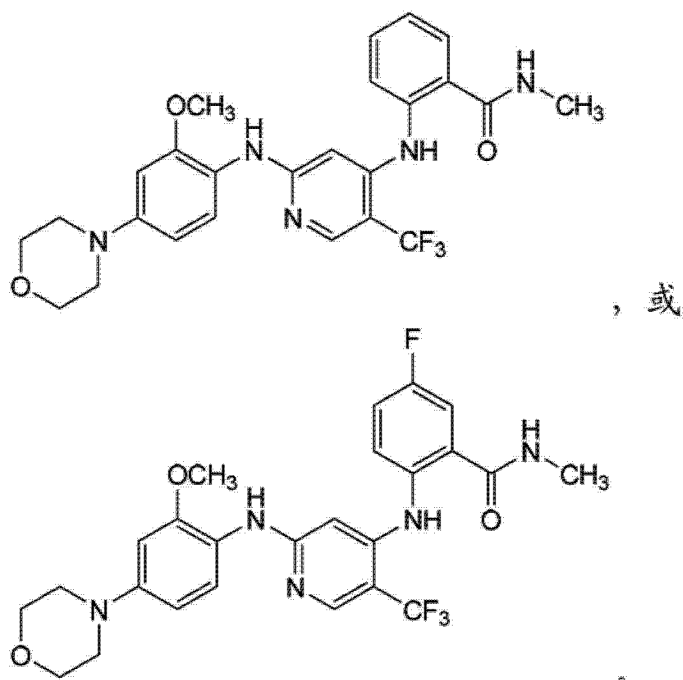
15. 权利要求 12 的方法,其中所述与水不混溶的溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷、或其任意混合物。

16. 权利要求 12 的方法,其中分离固体物质包括过滤或离心,或二者兼有。

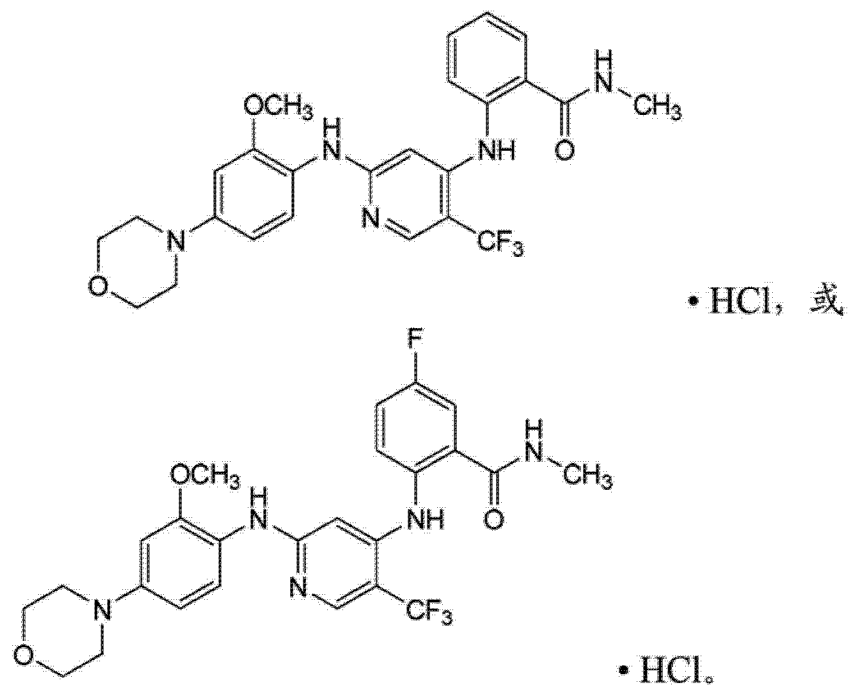
17. 权利要求 12 的方法,其中所述烃为庚烷。

18. 权利要求 12 的方法,其中收集游离碱包括过滤或离心,或二者兼有。

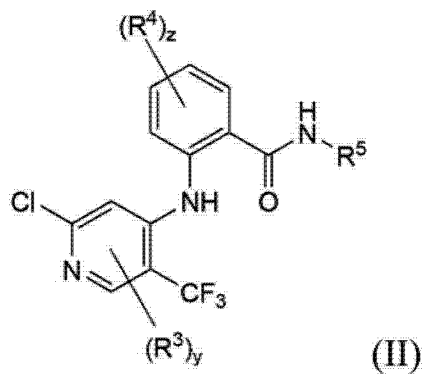
19. 权利要求 12 的方法,其中所述游离碱为下式的化合物



20. 权利要求 12 的方法, 其中式 (I) 的化合物的产率为至少约 70%。
21. 权利要求 12 的方法, 其中式 (I) 的化合物的纯度为至少约 98%。
22. 权利要求 12 的方法, 进一步包括将式 (I) 的化合物的游离碱转化为其盐酸盐, 其通过以下方法, 包括:
- (a) 将游离碱的第一种醇溶液和氯化氢的第二种醇溶液接触; 然后
 - (b) 加入烃以沉淀式 (I) 的化合物的盐酸盐; 然后
 - (c) 收集式 (I) 的化合物的盐酸盐。
23. 权利要求 22 的方法, 其中第一种醇溶液为乙醇中的溶液。
24. 权利要求 22 的方法, 其中第二种醇溶液为异丙醇中的溶液。
25. 权利要求 22 的方法, 其中所述烃为庚烷。
26. 权利要求 22 的方法, 其中式 (I) 的化合物的盐酸盐为单盐酸盐。
27. 权利要求 22 的方法, 进一步包括, 在收集式 (I) 的化合物的盐酸盐后, 再从 14-二氧庚烷中重结晶该化合物。
28. 权利要求 27 的方法, 其中式 (I) 的化合物的盐酸盐纯度至少为 99%。
29. 权利要求 27 的方法, 其中重结晶的产率为至少约 85%。
30. 权利要求 22 的方法, 其中式 (I) 的化合物的盐酸盐产率为至少约 70%。
31. 权利要求 22 的方法, 其中式 (I) 的化合物的盐酸盐的纯度为至少约 97%。
32. 权利要求 27 的方法, 其中下式的化合物获得的总产率为至少约 60%, 且纯度为至少约 99%



33. 制备式 (II) 的化合物的方法



其中 R^3 和 R^4 在每次出现时独立地为烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳基氧基、或氟；

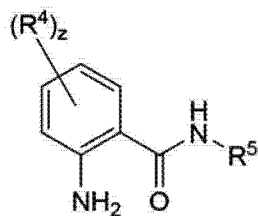
R^5 为氢、烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

y 为 0 至 2；且

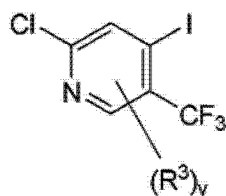
z 为 0 至 4；

包括：

(a) 将式 (IV) 的化合物



和式 (V) 的化合物



在约 80°C 的醚溶剂中接触,

反应条件包括:

- (a) 不多于约 0.5wt% 的 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$;
- (b) 不多于约 1.5wt% 的 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽;
- (c) 不多于约 1.1 摩尔当量的 Cs_2CO_3 ;
- (d) 式 (IV) 的化合物浓度不小于约 0.5M;
- (e) 式 (V) 的化合物浓度不小于约 0.5M;
- (f) 持续时间约 2-3 天。

34. 权利要求 33 的方法,其中所述醚溶剂为 1,4-二噁烷。

35. 权利要求 33 的方法,进一步包括在加热约 2-3 天后,回收式 (II) 的化合物,其包括:

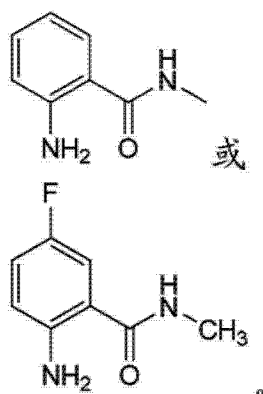
- (a) 过滤醚溶剂;然后
- (b) 用与水不混溶的溶剂洗涤滤液,得到经过滤的溶液;然后
- (c) 用碱性水溶液洗涤经过滤的溶液;然后
- (d) 将所述溶液的体积减少约 90%;然后
- (e) 加入烃以沉淀式 (II) 的化合物。

36. 权利要求 35 的方法,其中所述与水不混溶的溶剂为乙酸乙酯。

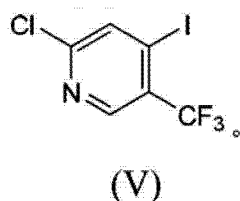
37. 权利要求 35 的方法,其中所述碱性水溶液为碳酸盐或碳酸氢盐的水溶液。

38. 权利要求 35 的方法,其中所述烃为庚烷。

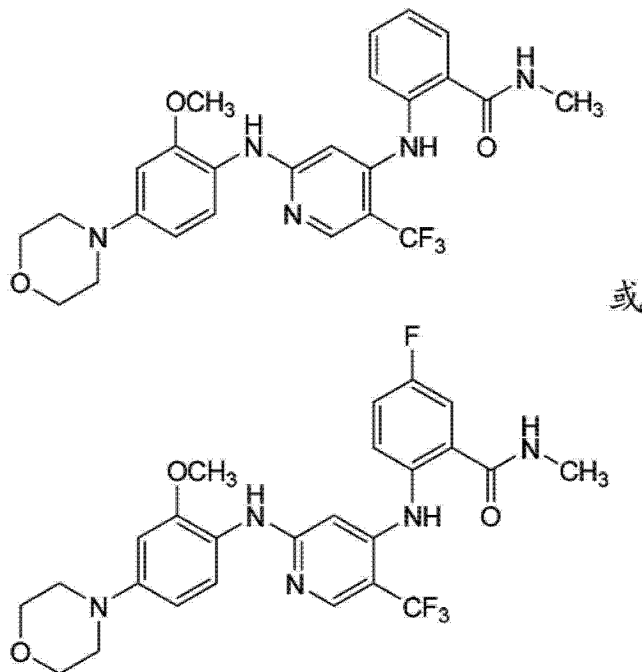
39. 权利要求 33 的方法,其中式 (IV) 的化合物为



40. 权利要求 33 的方法,其中式 (V) 的化合物为

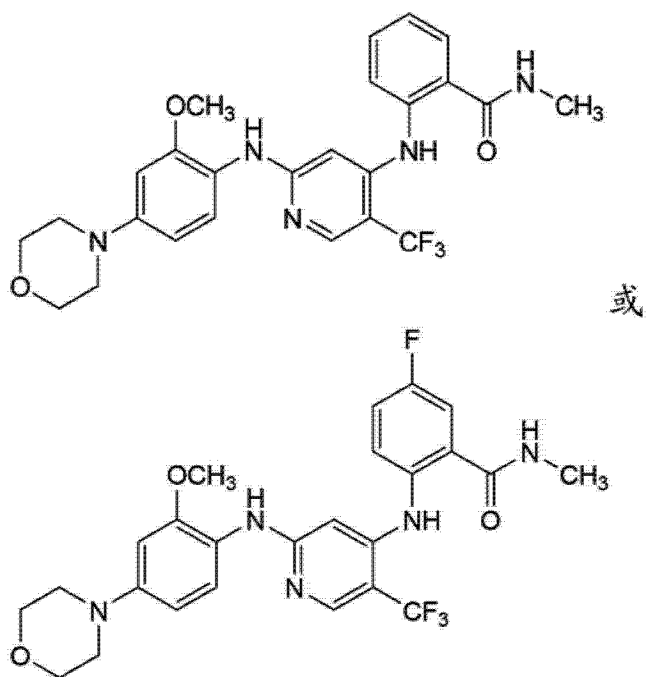


41. 权利要求 33 或 35 的方法,其中式 (II) 的化合物的纯度为至少约 99%。
42. 权利要求 33 或 35 的方法,其中式 (II) 的化合物的产率为至少约 90%。
43. 权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其是由包括权利要求 1、12、22 或 33 中任一项的方法的方法制备的。
44. 权利要求 43 所述的化合物,其为下式



或其药学上可接受的盐。

45. 权利要求 43 或 44 的化合物,其中所述药学上可接受的盐为盐酸盐。
46. 权利要求 1 的式 (I) 化合物在制备用于治疗炎症或免疫疾病或关节炎的药物中的用途。
47. 治疗患者炎症或免疫疾病或关节炎的方法,包括以一定频率和一定持续时间向患者给药有效剂量的权利要求 1 的式 (I) 化合物以对患者提供有益效果。
48. 权利要求 47 的方法,其中式 (I) 的化合物为



或其药学上可接受的盐。

激酶抑制剂的合成和用途

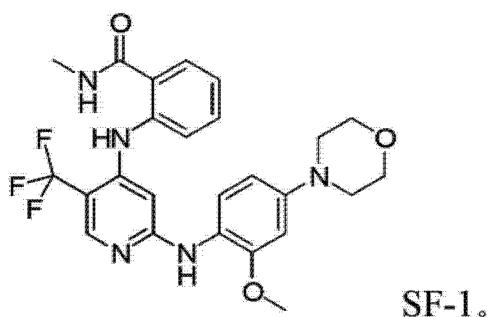
[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请主张 2010 年 6 月 30 日提交的美国临时申请案第 61/359,942 号的优先权，在此作为参考文献加以整体引述。

背景技术

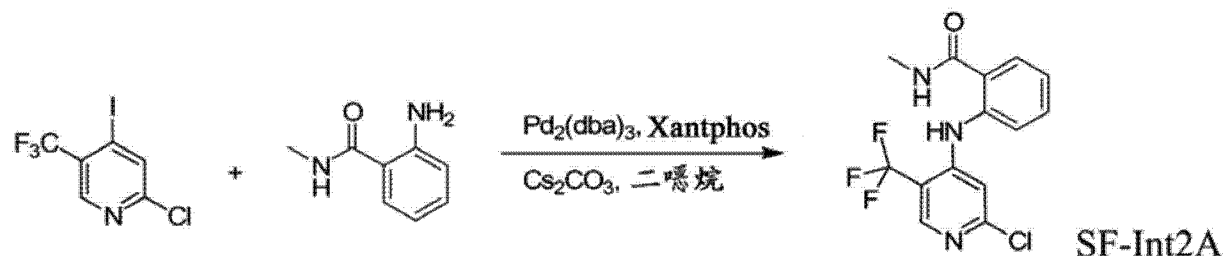
[0003] 化合物 SF-1 为一种有效的黏着斑激酶 (FAK) 抑制剂，在公开号 W02008/115,369 的 PCT 申请中公开并要求保护。所述公开的 PCT 申请中的实施例 10 提供了化合物 SF-1 (其中称为化合物 6) 的结构与合成。

[0004]



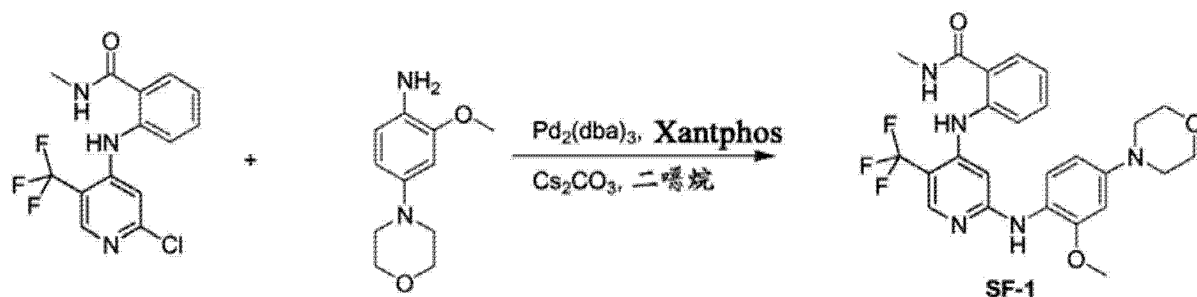
[0005] 从可用的前体物质制备 SF-1 以两步进行。第一步将 2-氯-4-碘-5-三氟甲基吡啶与邻氨基苯甲酸的 N-甲基酰胺缩合，以提供中间体 SF-Int2A。

[0006]



[0007] 第二步中，将 SF-Int2A 与邻甲氧基-对-N-吗啉代苯胺 (SM3) 缩合，得到 SF-1 的游离碱形式。

[0008]



[0009] 接着将 SF-1 的游离碱形式转化为盐酸盐，并通过从二噁烷中重结晶以纯化。

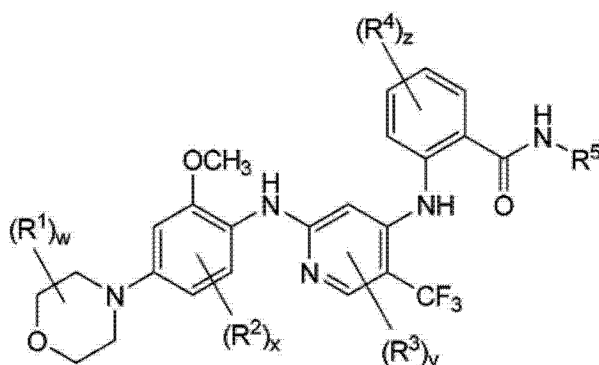
[0010] 两步偶联均使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/4,5\text{-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽}$ (xantphos) 体系作为催化剂。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为三(二亚苄基丙酮)二钯(0)。Xantphos 为 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽。

[0011] 所述示例性化合物作为黏着斑激酶 (FAK) 抑制剂的功效已使得大规模、高产率的合成途径成为需要,以大规模生产该化合物及类似的、也可被证明为 FAK 的有效抑制的化合物。

发明内容

[0012] 本发明的实施方案涉及改良合成方法以用于制备化合物 SF-Int2A 及其转化为 SF-1 盐酸盐。在各实施方案中,本发明提供合成式 (I) 的化合物的方法

[0013]



[0014] 其中

[0015] R^1 在每次出现时独立地为烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基；

[0016] R^2 , R^3 和 R^4 在每次出现时独立地为烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳基氧基、或氟；

[0017] R^5 为氢、烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0018] W 为 0 至 8；

[0019] x 为 0 至 3；

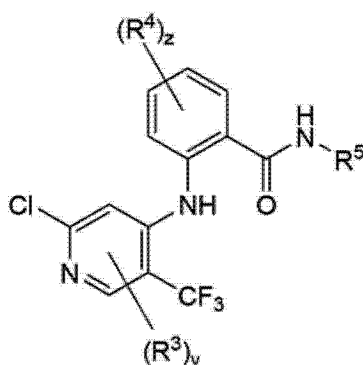
[0020] y 为 0 至 2；且

[0021] z 为 0 至 4；

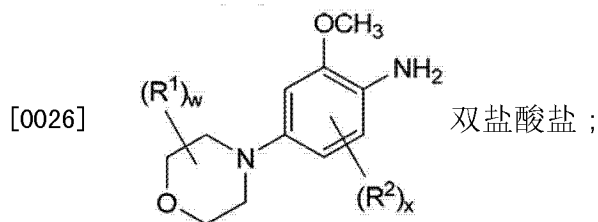
[0022] 包括其任意立体异构体；

[0023] 包括将式 (II) 的化合物

[0024]



[0025] 和式 (III) 的化合物接触



[0027] 反应条件包括 :

[0028] (a) 化合物 (II) 和 (III) 在液体羟基溶剂中的溶液, 该溶剂沸点高于约 115 摄氏度 ;

[0029] (b) 式 (II) 的化合物存在的浓度不小于约 0.4M ;

[0030] (c) 式 (III) 的化合物的浓度高于式 (II) 的化合物的浓度约 10% ;

[0031] (d) 温度高于约 100° C ;

[0032] (e) 持续时间至少约 48 小时 ;

[0033] (f) 不存在加入的碱 ;

[0034] (g) 不存在过渡金属催化剂 ;

[0035] 然后, 待溶剂冷却至室温后, 向羟基溶剂中加入烃, 以沉淀式 (I) 的化合物, 然后收集沉淀的化合物。

[0036] 在各实施方案中, 本发明还提供纯化式 (I) 的化合物的方法, 包括 :

[0037] (a) 首先, 在碱性水溶液 (aqueous base) 和与水不混溶的有机溶剂之间溶解和分配式 (I) 的化合物, 然后在所述与水不混溶的有机溶剂中, 分离出式 (I) 的化合物的游离碱溶液 ;

[0038] (b) 然后, 向所述溶液加入硅胶和任选的无水硫酸镁、和任选的活性炭, 再从溶剂中分离出固态物质以提供游离碱的纯化溶液 ;

[0039] (c) 然后, 向纯化的溶液中加入烃, 以导致游离碱沉淀 ; 和

[0040] (d) 然后, 收集沉淀的式 (I) 的化合物的游离碱。

[0041] 在各实施方案中, 本发明还提供将式 (I) 的化合物的游离碱转化为其盐酸盐的方法, 其通过以下方法, 包括 :

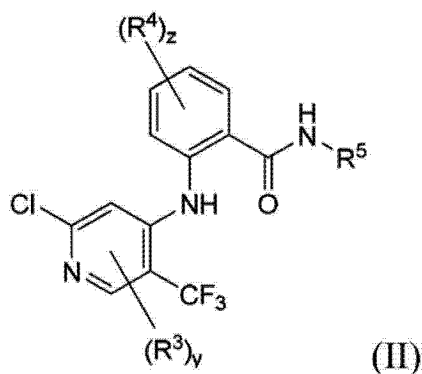
[0042] (a) 将游离碱的第一种醇溶液和氯化氢的第二种醇溶液接触 ; 然后

[0043] (b) 加入烃以沉淀式 (I) 的化合物的盐酸盐 ; 然后

[0044] (c) 收集式 (I) 的化合物的盐酸盐。

[0045] 在各实施方案中, 本发明提供一种制备式 (II) 的化合物的方法

[0046]



[0047] 其中 R^3 和 R^4 在每次出现时独立地为烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳基氧基、或氟；

[0048] R^5 为氢、烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

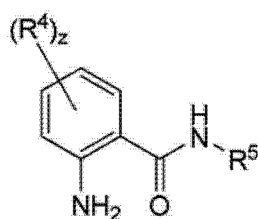
[0049] y 为 0 至 2；且

[0050] z 为 0 至 4；

[0051] 包括：

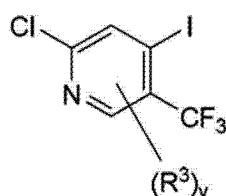
[0052] (a) 将式 (IV) 的化合物

[0053]



[0054] 和式 (V) 的化合物

[0055]



[0056] 在约 80°C 的醚溶剂中接触，

[0057] 反应条件包括：

[0058] (a) 不多于约 0.5wt% 的 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ；

[0059] (b) 不多于约 1.5wt% 的 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽；

[0060] (c) 不多于约 1.1 摩尔当量的 Cs_2CO_3 ；

[0061] (d) 式 (IV) 的化合物浓度不小于约 0.5M；

[0062] (e) 式 (V) 的化合物浓度不小于约 0.5M；

[0063] (f) 持续时间约 2-3 天。

[0064] 在各实施方案中，本发明还提供在加热约 2-3 天后，回收式 (II) 的化合物，包括：

[0065] (a) 过滤醚溶剂；然后

[0066] (b) 用与水不混溶的溶剂洗涤滤液，得到经过滤的溶液；然后

[0067] (c) 用碱性水溶液洗涤经过滤的溶液；然后

[0068] (d) 将所述溶液的体积减少约 90% ;然后

[0069] (e) 加入烃以沉淀式 (II) 的化合物。

[0070] 在各实施方案中,本发明提供一种式 (I) 的化合物,如 SF-1, 其是由包括本发明方法的方法制备的。

[0071] 在各实施方案中,本发明提供式 (I) 的化合物在制备治疗炎症或免疫疾病或关节炎的药物中的用途。

[0072] 在各实施方案中,本发明提供治疗不良状况的方法,该不良状况涉及炎症应答和免疫应答,如各种形式的关节炎,例如骨关节炎和类风湿性关节炎。

[0073] 发明详述

[0074] 定义

[0075] 本发明的说明书和所附权利要求中,除非上下文明确指出,否则单数形式的“一个”、“一种”和“所述”均包括复数指代。

[0076] 本文中,术语“约”,在指数值或范围时,允许值或范围一定程度的改变。例如,在所述值或所述限制范围的 10% 或 5% 以内。

[0077] 本文中,术语“个体”(如接受治疗的患者)是指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括例如人类;非人灵长类如猿和猴;非灵长类如狗、猫、牛、马、绵羊和山羊。非哺乳动物包括例如鱼和鸟。

[0078] 术语“疾病”或“障碍”或“不良状况”可互换使用,是指 FAK 在疾病或不良状况中涉及的生化机制中起作用的疾病或状况,因此可通过对激酶的作用而获得有益疗效。“作用于”FAK 可包括与 FAK 结合和 / 或抑制 FAK 的生物活性。

[0079] 表述“有效量”,当描述对有疾病个体的治疗时,是指有效地抑制或以其他方式作用于个体组织中的 FAK (其中该疾病涉及 FAK 是活性的)的本发明化合物的量,其中该抑制或其他作用发生的程度足以产生有益的治疗效果。

[0080] 本文中的术语“基本上”表示完全或接近完全;例如,“基本上没有”一种组分的组合物表示不含该组分或含有痕量的组分,该痕量的存在对该组合物的任何相关功能特性没有影响。或者,“基本上纯的”化合物表示只有可忽略的痕量杂质存在。

[0081] 本文中的“治”或“治疗”是指减轻与障碍或疾病相关的症状,或者抑制这些症状的进一步发展和恶化,或者预防或防止疾病或障碍,或者治愈该疾病或障碍。类似地,本文所述化合物的“有效量”或“治疗有效量”是指化合物的量能整体或部分地减轻障碍或状况相关的症状,或者停止或减缓上述症状的进一步发展和恶化,或者防止或预防上述障碍或状况。特别地,“治疗有效量”是指在必要的时间期间和剂量时,能获得预期治疗结果的有效量。使用治疗有效量时,本发明中化合物的任何毒性或有害效果也小于治疗的有益效果。

[0082] 本领域众所周知的“盐”包括有机化合物如羧酸、磺酸、或胺,以离子形式与反离子结合。例如,离子形式的酸可以和阳离子如金属阳离子(例如钠、钾等)、铵盐如 NH_4^+ 或各种胺的阳离子(包括四烷基季铵盐如四甲基铵),或其他阳离子如三甲基铯等形成盐。“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”盐,是指该盐由离子形成,且已证实其适用于人消耗并通常无毒,如盐酸盐或钠盐。“两性离子”为内盐,例如其可以在至少有两个可电离基团的分子中形成,其中一个形成阴离子,另外一个形成阳离子,它们之间互相平衡。例如,氨基酸如甘氨酸可以两性离子形式存在。“两性离子”为符合本文含义的盐。本发明中所述的化合

物可以为盐形式。术语“盐”包括本发明中所述化合物的游离酸或游离碱的加成盐。盐可为“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”指的是该盐的毒性在一定范围内,值得用于药学应用。药学上不可接受的盐可能具有如高结晶度的特点,在本发明的实践中也具有实用性,例如用于合成过程、纯化或配制本发明中的化合物。

[0083] 合适的药学上可接受的酸加成盐可由无机酸或有机酸制备。无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸可选自脂肪酸、环脂肪酸、芳香酸、芳基脂肪酸、杂环酸、羧酸和磺酸类,其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、

[0084] 扑酸(双羟萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、对氨基苯磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 β -羟丁酸、水杨酸、粘酸和半乳糖醛酸。药学上不可接受的酸加成盐的实例包括如高氯酸盐和四氟硼酸盐。

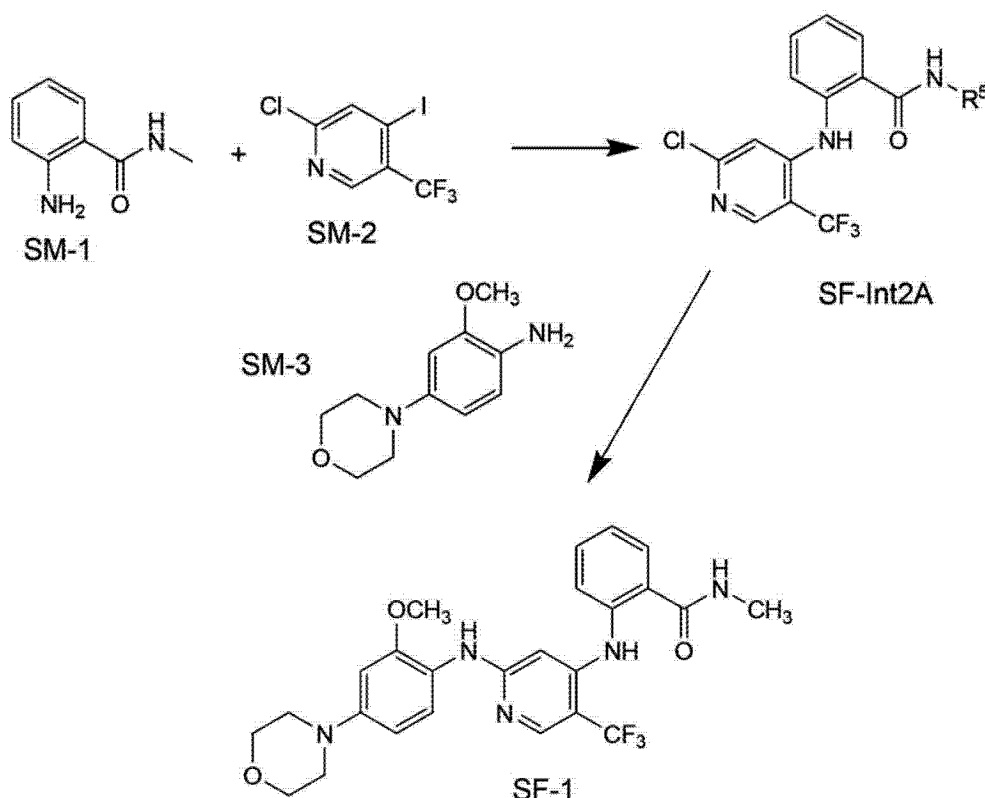
[0085] 说明

[0086] SF-1 的合成

[0087] 所选 SF-1 的合成路线涉及两个连续的偶联反应,如下所示:

[0088] 方案 1: SF-1 全部合成路线

[0089]

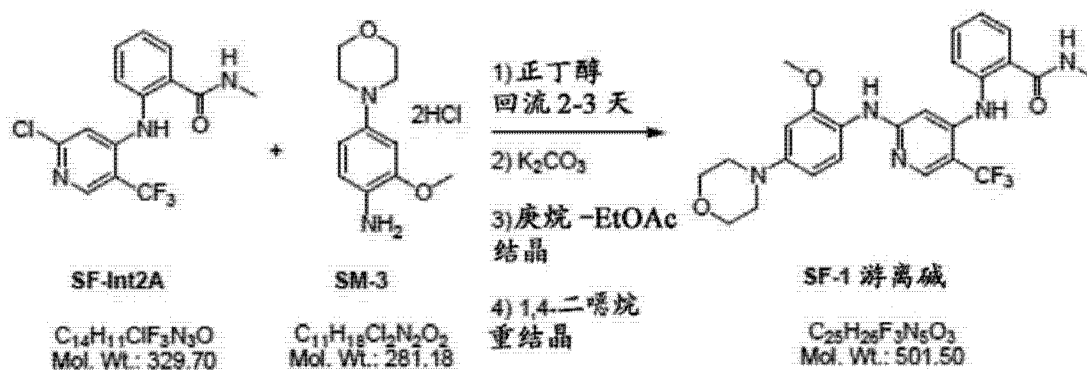


[0090] 在 W02008/115, 369 公开的方法中,两个偶联步骤均使用了过渡金属钯催化剂 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/4, 5$ -双(二苯基膦基)-9, 9-二甲基氧杂蒽进行。

[0091] 在各实施方案中,本发明提供最后合成转化式(I)示例的化合物(称为 SF-1(W02008/115, 369 中的化合物 6))的改良方法。如下文方案 2 所示。

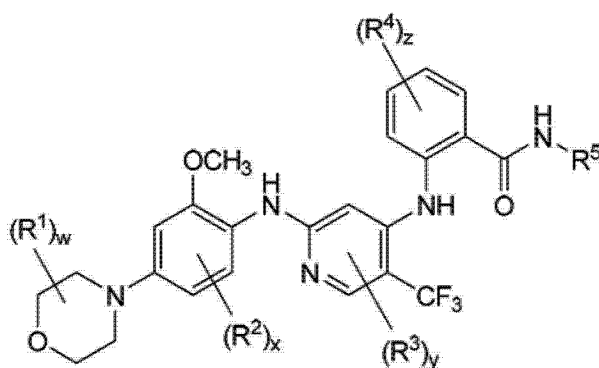
[0092] 方案 2: 优化的 SF-1 合成

[0093]



[0094] 在各实施方案中,本发明提供合成式(I)的化合物的方法

[0095]



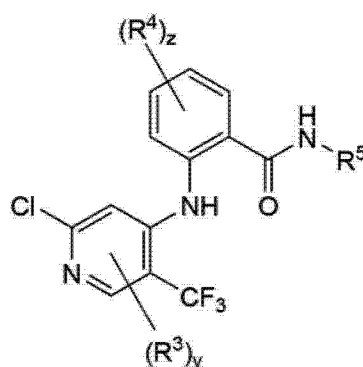
[0096] 其中

[0097] R^1 在每次出现时独立地为烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；[0098] R^2 , R^3 和 R^4 在每次出现时独立地为烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳基氧基、或氟；[0099] R^5 为氢、烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；[0100] w 为 0 至 4；[0101] x 为 0 至 3；[0102] y 为 0 至 2；且[0103] z 为 0 至 4；

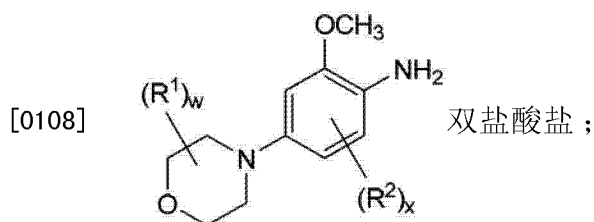
[0104] 包括其任意立体异构体；

[0105] 包括将式 (II) 的化合物

[0106]



[0107] 和式 (III) 的化合物接触



[0109] 反应条件包括：

[0110] (a) 化合物 (II) 和 (III) 在液体羟基溶剂中的溶液，该溶剂沸点高于约 115 摄氏度；

[0111] (b) 式 (II) 的化合物的浓度为不小于约 0.4M；

[0112] (c) 式 (III) 的化合物的浓度高于式 (II) 的化合物的浓度约 10%；

[0113] (d) 温度高于 100° C；

[0114] (e) 持续时间至少约 48 小时；

[0115] (f) 不存在加入的碱；

[0116] (g) 不存在过渡金属催化剂；

[0117] 然后，待溶剂冷却至室温后，向羟基溶剂中加入烃，以沉淀式 (I) 的化合物，然后收集沉淀化合物。

[0118] 例如，所述羟基溶剂可为正丁醇、甲氧基乙醇或乙氧基乙醇。更具体地，所述羟基溶剂可以为正丁醇。

[0119] 在各实施方案中，式 (II) 的化合物浓度可为约 0.5M。

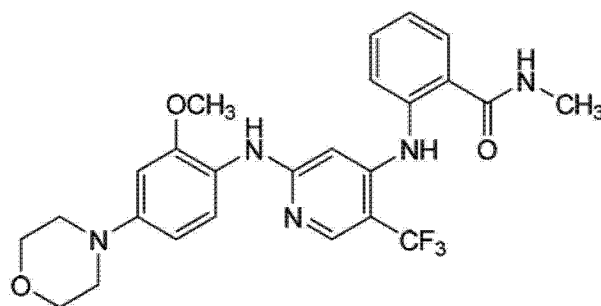
[0120] 在各实施方案中，所述温度可为约 118-166° C，即在羟基溶剂如正丁醇、甲氧基乙醇或乙氧基乙醇的沸点或接近该沸点。在各实施方案中，所述反应可在所选羟基溶剂的回流点 (reflux point) 进行。

[0121] 可使用各种烃来沉淀反应产物。例如，所述烃可为庚烷。

[0122] 在各实施方案中，式 (I) 的化合物的产率可为至少约 75%。在各实施方案中，式 (I) 的化合物的纯度可为至少约 98%。

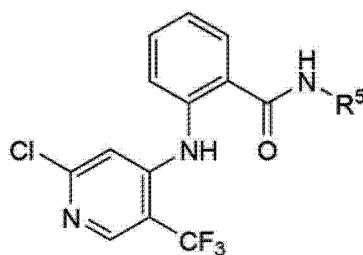
[0123] 更具体地，式 (I) 的化合物可为下式的化合物：

[0124]

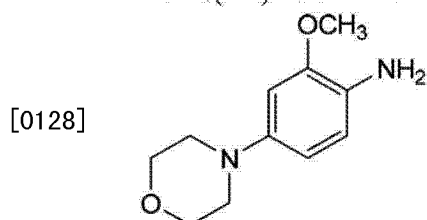


[0125] 相应地，式 (II) 的化合物可为下式的化合物：

[0126]



[0127] 或式 (III) 的化合物可为下式的化合物：



[0128]

或二者兼为所述化合物。

[0129] 将 2-氯吡啶衍生物 SF-Int2A 与苯胺衍生物 SM-3 (以化学计量限定的二盐酸盐形式) 偶联, 得到 SF-1 的盐酸盐, 经过处理后以游离碱形式回收。在最后一步从 1, 4-二噁烷中重结晶之前, 所获得的游离碱的产率大于 70%, 且得到 99% 的纯净物质。重结晶产生的物质产率大于 85%, 且纯度大于 99.5%。然后将其转化为盐酸盐, 以提供药学上可接受的盐形式的活性药物成分。

[0130] 对优化该偶联反应的各种参数进行了研究。现有的偶联反应在 Cs_2CO_3 碱的存在下使用在 1, 4-二噁烷溶剂中的过渡金属催化剂 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/4, 5\text{-双}(\text{二苯基膦基})\text{-}9, 9\text{-二甲基氧杂蒽}$ 。发明者在这里出乎意料地发现, 使用醇溶剂而非醚溶剂如 1, 4-二噁烷, 可导致偶联反应在完全不存在任何催化剂的情况下获得高产率和高纯度, 尤其是不存在昂贵的钯过渡金属催化剂 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/4, 5\text{-双}(\text{二苯基膦基})\text{-}9, 9\text{-二甲基氧杂蒽}$ 。

[0131] 对沸点大于 100°C 的醇溶剂 (羟基溶剂) 进行研究。研究了下列物质作为反应溶剂: 醇如正丁醇、甲氧基乙醇、乙氧基甲醇、正己醇和环己醇, 以及非醇如 DMF、DMSO 和二甘醇二甲醚。所述 SF-Int2A 和 SM-3 反应物溶解于溶剂中, 浓度约为 0.5M, SM-3 有 10% 摩尔过量, 且除 DMSO 和 DMF 外的溶剂加热至回流, 而使用 DMSO 和 DMF 的反应加热至 135°C 。结果如下表 1 所示。

[0132] 表 1: 溶剂对 SF-1 的产率的研究

[0133]

序号	材料名称	沸点	5小时(A%)			20小时(A%)			44小时(A%)		
			SF-Int2A	SM-3	产率	SF-Int2A	SM-3	产率	SF-Int2A	SM-3	产率
1	DMSO	189	N/A	N/A	N/A						
2	2-乙氧基乙醇	135	32.7	6.08	51.24	21.12		76.7	19.29	0	77.01
3	2-甲氧基乙醇	124-125	15.57	10.99	72.24	3.63	4.3	89.17	0	1.91	91.62

[0134]

	基乙醇										
4	正丁醇	116-118	36.82	17.15	42.76	8	5.9	81.46	1.18	5.1	87.36
5	DMF	153	35.14	N/A	39.45	25.7	N/A	38.9	11.44	N/A	36.56

[0135] 如表 1 所示, 三种最好的溶剂为正丁醇、2- 乙氧基乙醇和 2- 甲氧基乙醇。在另外一个使用了环己醇、正己醇和二甘醇二甲醚的实验中, 观察到了更低的产率。在独立实验中观察到, DMSO 或 DMF 中有极少或无产物形成。当反应环境大气或氮气氛中进行时, 在醇中的产率没有显著性差异。

[0136] 正丁醇中的反应以 40gm 的规模进行, 参见下文实施例 1。

[0137] 在各实施方案中, 本发明提供进一步纯化式 (I) 的化合物的方法, 包括:

[0138] (a) 首先, 在碱性水溶液和与水不混溶的有机溶剂之间溶解和分配式 (I) 的化合物, 然后在所述与水不混溶的有机溶剂中, 分离出式 (I) 的化合物的游离碱的溶液;

[0139] (b) 然后, 向所述溶液加入硅胶和任选的无水硫酸镁、和任选的活性炭, 再从溶剂中分离出固态物质以提供游离碱的纯化溶液;

[0140] (c) 然后, 向纯化的溶液中加入烃, 以导致游离碱沉淀; 和

[0141] (d) 然后, 收集式 (I) 的化合物的沉淀的游离碱。

[0142] 在各实施方案中, 所述碱性水溶液包括碳酸盐水溶液, 例如 10% 的碳酸钾水溶液。

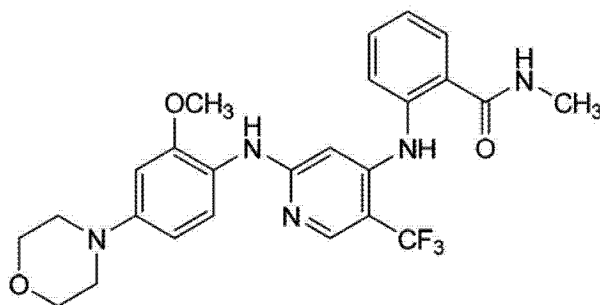
在各实施方案中, 所述与水不混溶的溶剂可为乙酸乙酯、二氯甲烷, 或其任意混合物。

[0143] 在各实施方案中, 固态物质 (硅胶、炭、硫酸镁) 的分离可通过包括过滤或离心, 或以上两者的方法来实现。

[0144] 在各实施方案中, 可以通过加入烃 (如庚烷) 来使纯化的游离碱从溶液沉淀。经沉淀的纯化游离碱可以通过包括过滤或离心, 或以上两者的方法来收集。

[0145] 在各实施方案中, 式 (I) 的游离碱为下式的化合物:

[0146]



[0147] 在各实施方案中, 式 (I) 的化合物的产率可为至少约 70%, 且式 (I) 的化合物的纯度可为至少约 98%。

[0148] 相应地, 可以使用固体吸附剂处理 SF-1 游离碱溶液来进一步纯化粗反应产物, 尤其去除有色体。如以下方案 1 所示, 其为用于脱色的 SF-1 游离碱的优化的合成方法的流程图, 由上述反应所得的产物 (由于反应生成一当量的 HCl, 所以认为其为存在于反应溶剂中的 SF-1 的盐酸盐) 可以通过在水不混溶的有机溶剂如乙酸乙酯和碱性水溶液如碳酸盐溶液之间的分配, 转化为游离碱形式。所述 SF-1 游离碱或相应的式 (I) 的化合物的游离碱, 分配于有机相中。水相可用相同或不同的水不混溶的有机溶剂 (如二氯甲烷 (DCM)) 反冲洗 (backwashed)。

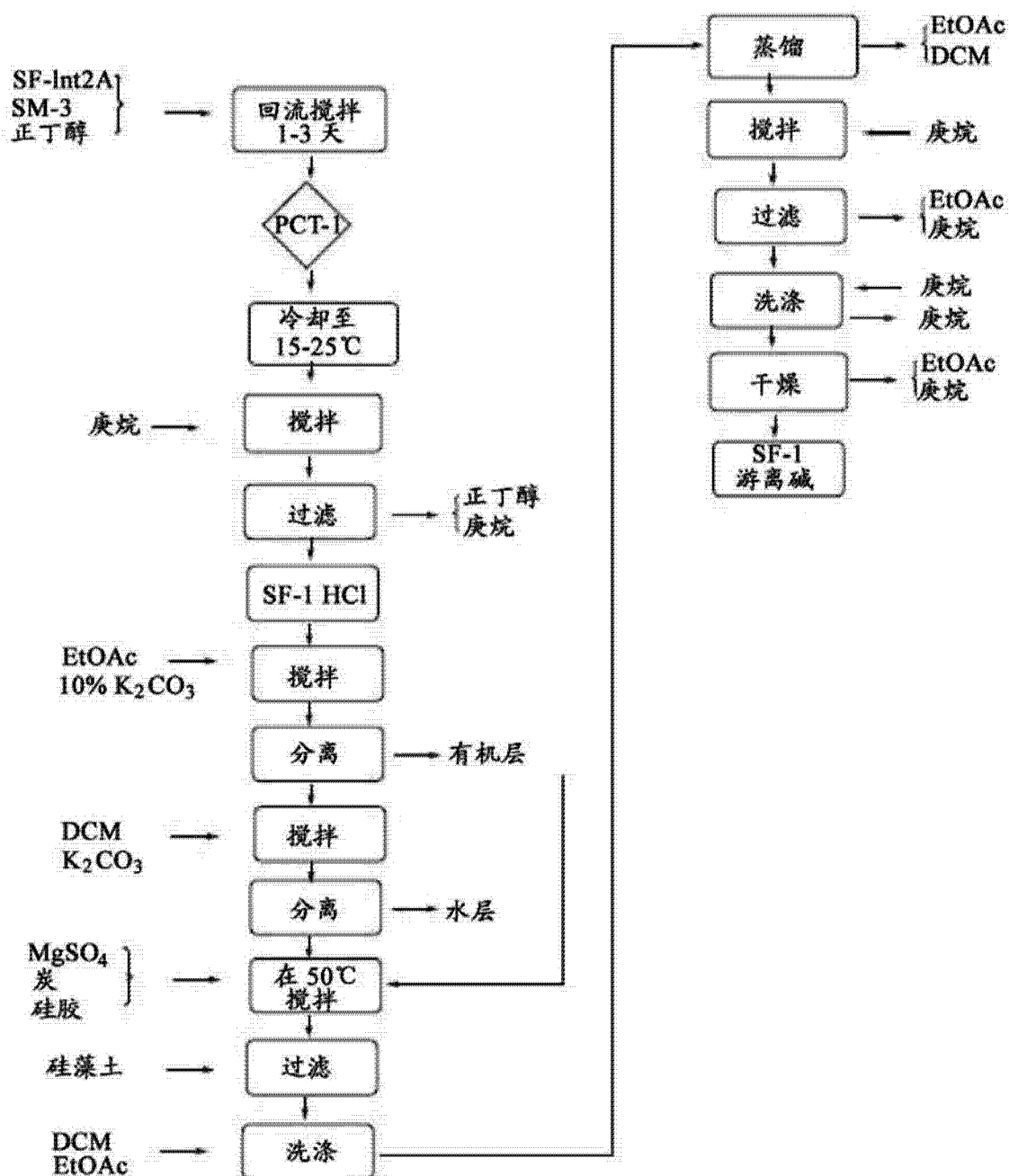
[0149] 然后, 可将混合后的有机相干燥, 并使用硅胶处理脱色, 且任选使用无水磷酸镁,

任选使用活性炭。例如,已发现在 40gm 的规模时(即 40gm 的 SF-Int2A),向上文所述的有机提取物中加入约 200gm 硅胶即可有效脱色溶液。加入约 40gm 活性炭提高了脱色效果,且可使用 40gm 无水硫酸镁以充分干燥溶液。见下文实施例 2。

[0150] 下文的方案 3 展示了本发明方法的一个实施方案。所述的两种反应物在如正丁醇的羟基溶剂中共同搅拌回流 2-3 天。所述反应的进程可用 HPLC 监测。所述反应完成后,冷却反应混合物并加入烃如庚烷以沉淀反应产物。过滤所述沉淀,然后分配于水不混溶的有机溶剂如乙酸乙酯和碱性水溶液如碳酸钾溶液之间,以释放游离碱形式。水相可进一步用相同或不同的水不混溶的有机溶剂如二氯甲烷(DCM)萃取。再将合并后的有机萃取物用硅胶处理,例如用约原料五倍重量的硅胶,再过滤以提供 SF-1 游离碱的脱色溶液。任选地加入活性炭和/或无水硫酸镁。然后过滤溶液,例如通过硅藻土(Celite),且从滤液中除去溶剂,得到 SF-1 游离碱。

[0151] 方案 3:SF-1 合成方法的流程图

[0152]



[0153] 由本发明方法制备的SF-1或其他式(I)的化合物可使用重结晶法进一步纯化。在本发明的各实施方案中,重结晶在1,4-二噁烷中进行。

[0154] 通过从1,4-二噁烷中重结晶而提纯SF-1游离碱,使用化合物和溶剂的不同比例来评估,其涉及重结晶产物的纯度和产率。单独的步骤如实施例3所示,下文的表2显示了实施例3中所述条件下得到产物的产率和纯度。

[0155] 表2: 从1,4-二噁烷中重结晶SF-1游离碱

[0156]

序号	SF-1: 二噁烷 (w/v)(产率%)	结果(A%)		
		~8.57分钟*	~8.79分钟*	SF-1游离碱

[0157]

1	1/2(98%产率)	0.72	0.96	98.32
2	1/3(97%产率)	N/A	0.87	98.13
3	1/5(93%产率)	N/A	0.53	99.47
4	1/8(89%产率)	N/A	0.24	99.76
5	1/10(87%产率)	N/A	0.24	99.76

[0158] 如上表所示,使用 1,4-二噁烷重结晶方法的变体观察到纯度和产率的变化,且在重结晶溶剂中使用稍低浓度的粗材料,获得了更高的纯度,且产率只有轻微的降低。

[0159] 根据本发明方法的各实施方案,实现了将 SF-1 转化为其盐酸盐以及另外的纯化。在各实施方案中,本发明提供进一步包括将式 (I) 的化合物的游离碱转化为盐酸盐的方法,该方法包括:

[0160] (a) 将游离碱的第一种醇溶液和氯化氢的第二种醇溶液接触;然后

[0161] (b) 加入烃以沉淀式 (I) 的化合物的盐酸盐;然后

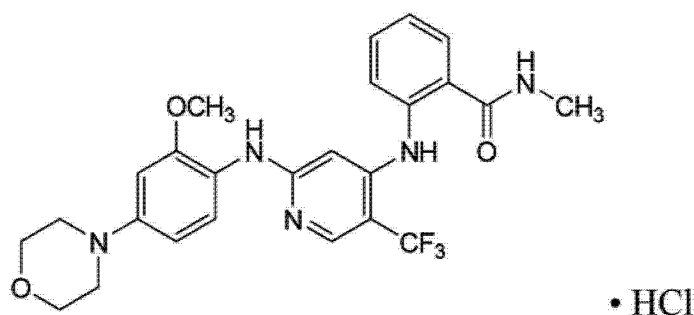
[0162] (c) 收集式 (I) 的化合物的盐酸盐。

[0163] 例如,第一种醇溶液可为在乙醇中的溶液,或第二种醇溶液可为在异丙醇中的溶液,或二者兼有。在各实施方案中,所述烃可为庚烷。

[0164] 在各实施方案中,式 (I) 的化合物的盐酸盐可为单盐酸盐,即一种以化学计量限定的药学上可接受特性的盐。

[0165] 在各实施方案中,式 (I) 的化合物的盐酸盐可以通过重结晶化合物进一步纯化,例如从 1,4-二噁烷中重结晶。本发明所述方法制备的式 (I) 的化合物的盐酸盐,其纯度可至少为 99% 或至少为 99.5%,例如采用 HPLC 面积百分比法测量。可获得至少约 85% 的重结晶产率。式 (I) 的化合物的盐酸盐总产率可为至少约 70%,其纯度为至少约 97%。式 (I) 的化合物可以为 SF-1 的盐酸盐,即下式的化合物:

[0166]

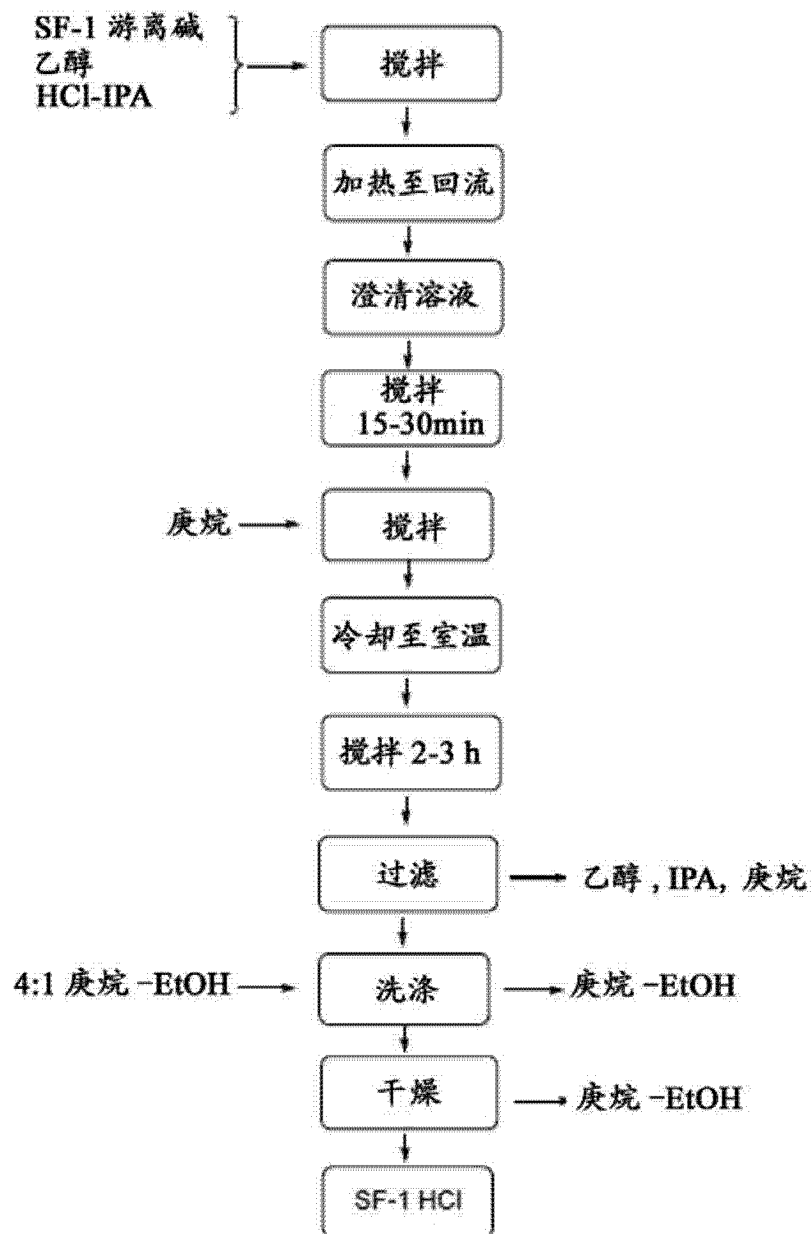


[0167] 其获得的纯度为至少约 99%,且基于 SF-Int2A 的总产率为至少约 60%。

[0168] 下文中的实施例 4 提供了制备式 (I) 的化合物的盐酸盐的实验细节。下文中的方案 4 为本发明方法中盐酸盐制备部分的实施方案的流程图。

[0169] 方案 4:SF-1 盐酸盐方法的流程图

[0170]

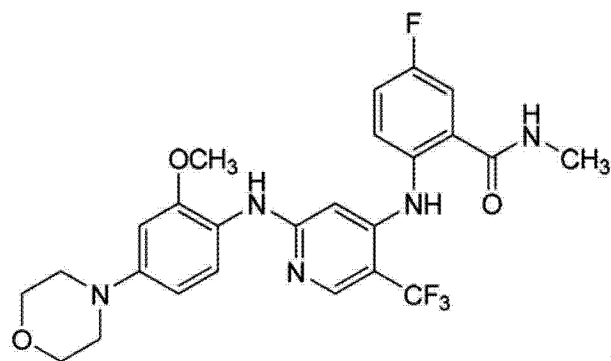


[0171] 合成 SF-1 类似物

[0172] 在各实施方案中,本发明提供合成类似于 SF-1 的其他式 (I) 的化合物的方法。

[0173] 例如,本发明的方法可应用于合成式 SF-2 的化合物:

[0174]

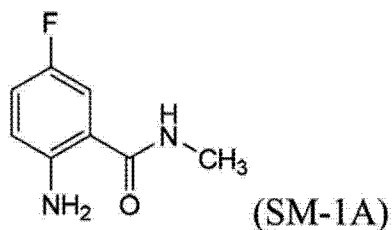


(SF-2)

[0175] 或其任意药学上可接受的盐。更具体地,该激酶抑制剂的合成可以按上文所述合

成化合物 SF-1 的细节进行, 条件是针对化合物 SM-1, 下式的化合物 SM-1A 代替 SM-1, 以进行上文合成方案 1 中所示的第一步。

[0176]

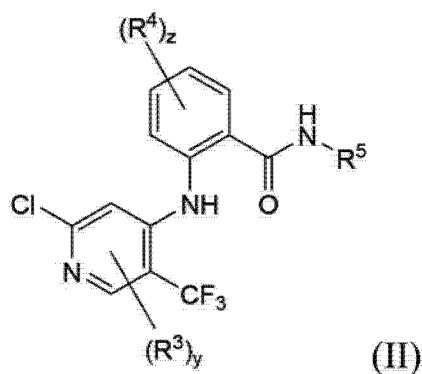


[0177] 该原料可转化为下文所示的化合物 (II), 再使用本文中公开及要求保护的方法, 转化为式 SF-2 的化合物。

[0178] 合成 SF-Int2A

[0179] 在各实施方案中, 本发明提供制备式 (II) 的化合物的方法;

[0180]



[0181] 其中 R^3 和 R^4 在每次出现时独立地为烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烷氧基、芳基氧基、或氟;

[0182] R^5 为氢、烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

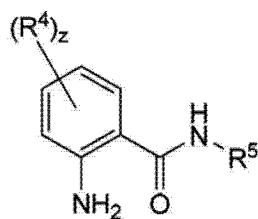
[0183] Y 为 0 至 2; 且

[0184] z 为 0 至 4;

[0185] 包括:

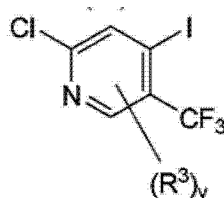
[0186] (a) 将式 (IV) 的化合物

[0187]



[0188] 和式 (V) 的化合物

[0189]



[0190] 在约 80° C 的醚溶剂中接触,

[0191] 反应条件包括:

[0192] (a) 不多于约 0.5wt% 的 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$;

[0193] (b) 不多于约 1.5wt% 的 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽;

[0194] (c) 不多于约 1.1 摩尔当量的 Cs_2CO_3 ;

[0195] (d) 式 (IV) 的化合物的浓度不小于约 0.5M;

[0196] (e) 式 (V) 的化合物的浓度不小于约 0.5M;

[0197] (f) 持续时间约 2-3 天。

[0198] 例如,所述醚溶剂可为 1,4-二噁烷。

[0199] 在各实施方案中,本发明还包括回收式 (II) 的化合物,其通过以下方法,包括:

[0200] (a) 过滤醚溶剂;然后

[0201] (b) 用与水不混溶的溶剂洗涤滤液,得到经过滤的溶液;然后

[0202] (c) 用碱性水溶液洗涤经过滤的溶液;然后

[0203] (d) 将所述溶液的体积减少约 90%;然后

[0204] (e) 加入烃以沉淀式 (II) 的化合物。

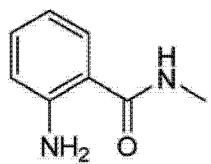
[0205] 例如,所述与水不混溶的溶剂可为乙酸乙酯。

[0206] 例如,所述碱性水溶液可为碳酸盐或碳酸氢盐的水溶液。

[0207] 例如,所述烃可为庚烷。

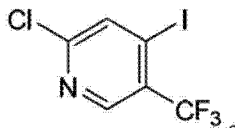
[0208] 在各实施方案中,式 (IV) 的化合物可为

[0209]



[0210] 在各实施方案中,式 (V) 的化合物可为

[0211]

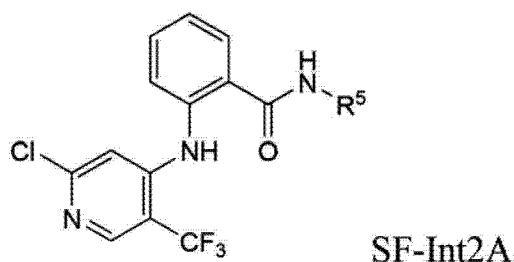


[0212] 在各实施方案中,式 (II) 的化合物的纯度可为至少约 99%,且式 (II) 的化合物的产率可为至少约 90%。

[0213] 下文中的实施例 5 提供了示例性的实验细节。

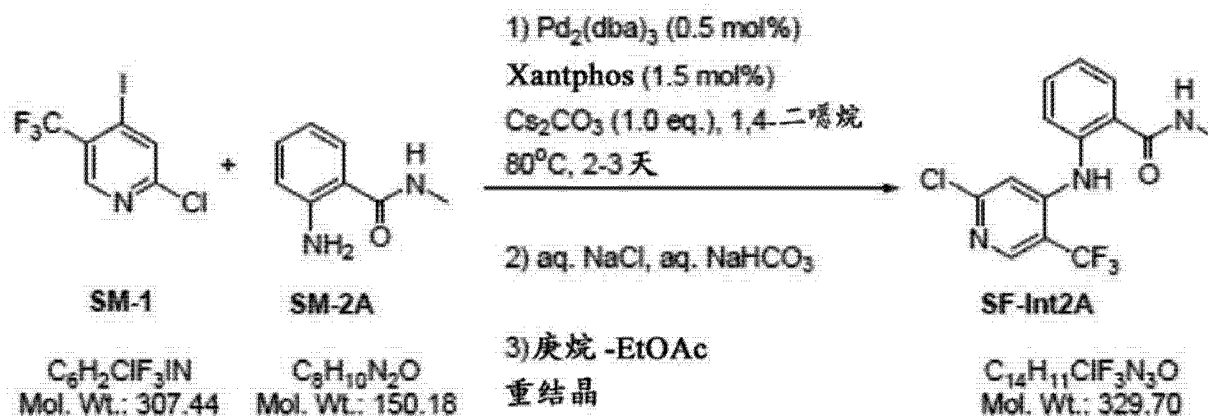
[0214] 在各实施方案中,本发明提供制备式 (II) 的化合物的方法,其式如下:

[0215]



[0216] 该方法根据以下步骤：

[0217]



[0218] 在这里,发明者令人惊讶地发现,反应中使用的碱的选择极大地影响反应完成的时间。下文的表 3 显示了在 Cs_2CO_3 和 K_2CO_3 (固体和水溶液二者) 的比较研究中, SM-1 和 SM-2A 偶联反应中的时间点。

[0219] 表 3 :存在不同碱时偶联反应的时程

[0220]

时间	Cs_2CO_3 (% 产率)	K_2CO_3 (% 产率)	K_2CO_3 水溶液 (% 产率)
3 小时	96.5	14	24
18 小时	100	61.4	49
42 小时	N/A	92	60
66 小时	N/A	100	69

[0221] 如上表所示,使用 Cs_2CO_3 时,转化出人意料的仅需 18 小时即可完成,而使用固体 K_2CO_3 需要 66 小时,且使用 K_2CO_3 水溶液时该反应在 66 小时后仅完成约 69%。

[0222] 为了示例 Cs_2CO_3 碱和原料 SM-1 的摩尔比,进行了进一步的研究。表 4a 和 4b 分别显示了在一系列相对摩尔量时,在时间点 3 小时和 18 小时产物 SF-Int2A 的产率和纯度。

[0223] 表 4a :使用不同摩尔量的碱反应 3 小时 SM-1 的转化

[0224]

序号	SM-1: Cs ₂ CO ₃ 比例	反应时间 (小时)	产率(%)	SM-1(%)	杂质(%)
1a	1:1.0	3	97.8	1.5	0.65
2a	1:1.2	3	97.7	1.0	0.82
3a	1:1.4	3	96.4	0.88	2.28
4a	1:1.6	3	95.0	1.0	3.11
5a	1:1.8	3	94.3	0.86	4.85
6a	1:2.0	3	96.2	0.96	2.85
7a	1:2.2	3	93.4	1.47	5.2
8a	1:2.4	3	79.2	0	20.7

[0225] 表 4b :使用不同摩尔量的碱反应 18 小时 SM-1 的转化

[0226]

序号	SM-1: Cs ₂ CO ₃ 比例	反应时间 (小时)	产率(%)	SM-1(%)	杂质(%)
1b	1:1.0	18	95.4	0.45	4.2
2b	1:1.2	18	87.6	0	12.4
3b	1:1.4	18	91.15	0	8.85
4b	1:1.6	18	90.18	0	9.82
5b	1:1.8	18	88.89	0	11.11
6b	1:2.0	18	90.67	0	9.32
7b	1:2.2	18	76.47	0	23.52
8b	1:2.4	18	76.48	0	23.52

[0227] 为了确定在之前检查的反应条件下催化剂和反应物的最小摩尔比,进行了实验。如表 5 所示,序号 1a-5a 和 1b-5b 对应表 4a 和 4b 中反应的短时间点和较长时间点,其具有不同量的 Cs₂CO₃ 和不同摩尔 % 的所示催化剂。时间点为 4 小时和 18 小时。

[0228] 表 5 :筛选催化剂的摩尔 %

[0229]

序号	SM-1 :Pd 催化剂比例	反应时间 (小时)	产率 (%)	SM-1 (%)	杂质 * (%)
1a	2mol%	4	96	2.6	0.9
2a	1mol%	4	81	36	0.7

3a	0.5mol%	4	63	36	0.7
4a	0.1mol%	4	6**	94**	0
5a	0.05mol%	4	10	90	0
1b	2mol%	18	88	0	12
2b	1mol%	18	95	0	5
3b	0.5mol%	18	97	0	3
4b	0.1mol%	18	17**	83**	3
5b	0.05mol%	18	87	0	12

[0230] * 备注 : 杂质 = 相对保留时间 (RRT) 0.77

[0231] ** 备注 : 由于本实验中搅拌的问题, 导致转化率低。

[0232] 在表 5 和 6 中, 第二列表示每摩尔 SM-1 所述 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/4, 5$ - 双 (二苯基膦基)-9, 9- 二甲基氧杂蒽催化剂体系的摩尔 %。

[0233] 结果表明在该转化中, 当使用超过 0.5mol% 的所述 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/4, 5$ - 双 (二苯基膦基)-9, 9- 二甲基氧杂蒽催化剂体系时, 在产率或纯度方面没有获得显著性优点。

[0234] 表 6 显示第二组实验, 在该转化中使用了 0.5mol% 和更少的催化剂体系, 使用在二噁烷中的 1 摩尔当量的 Cs_2CO_3 。

[0235] 表 6 : 产物产率和纯度与催化剂比例

[0236]

序号	SM-1 : Pd 催化剂比例	反应时间 (小时)	产率 (%)	SM-1 (%)	杂质 * (%)
1a	0.50mol%	14	96.47	2.58	0.94
2a	0.25mol%	14	95.46	4.54	N/A
3a	0.10mol%	14	84.69	15.3	N/A
1b	0.50mol%	24	98.77	0	1.22
2b	0.25mol%	24	98.12	1.88	N/A
3b	0.10mol%	24	91.67	8.33	N/A

[0237]

[0238] 当减少催化剂的量低于 0.5mol% 时, 可见产率和纯度稍有降低。

[0239] 表 7 显示了溶剂选择研究的结果。

[0240] 表 7 : 溶剂选择对产物的产率和纯度的影响

[0241]

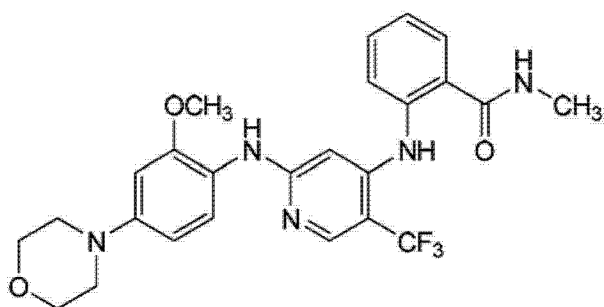
序号	溶剂	反应时间(小时)	产物的产率(%) ^a	SM-1(%)	杂质(%)
1a	1,4-二噁烷	3	94	5.8	0
2a	正丁醇	3	79	0	21
3a	乙二醇	3	0	0	100 ^b
4a	DMF	3	65	35	0
5a	DMSO	3	58	26	14 ^c
1b	1,4-二噁烷	18	88	0	12
2b	正丁醇	18	29		56.5 ^d
3b	乙二醇	18	N/A	N/A	N/A
4b	DMF	18	76	13	11 ^e
5b	DMSO	18	87	0	12

[0242] 在 3 小时的时间点, 二噁烷中的反应几乎完全且非常干净, 而在溶剂正丁醇、乙二醇、DMF 和 DMSO 中进行的反应得到较低的产率和较高含量的杂质。

[0243] 使用这些参数的详细合成步骤在下文中的实施例 5 中提供。

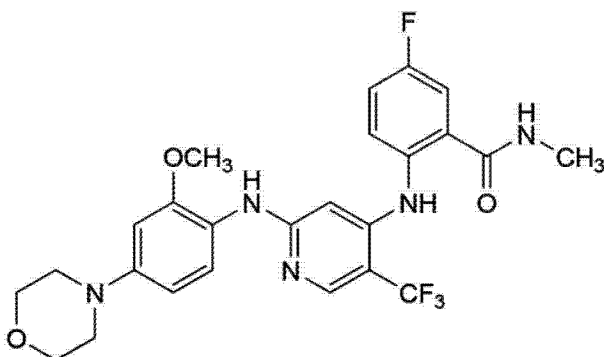
[0244] 在各实施方案中, 本发明提供权利要求 1 的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其通过包括本发明方法的方法制备。例如, 一个实施方案提供下式的化合物

[0245]



[0246] 或下式的化合物

[0247]



[0248] 或其药学上可接受的盐。更具体地, 所述药学上可接受的盐可以为盐酸盐。

[0249] SF-1 及类似物治疗炎症和免疫疾病以及关节炎的用途

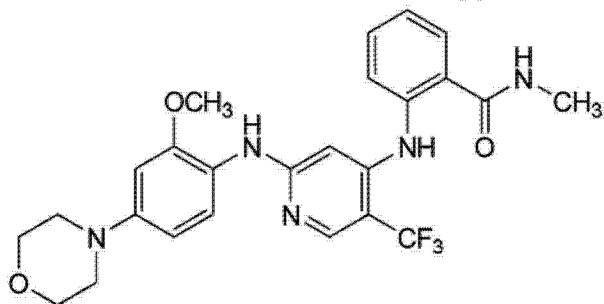
[0250] 发明者认为, 抑制黏着斑激酶 (FAK) 为治疗炎症或免疫疾病或关节炎的有效疗

法。

[0251] 相应地,本发明中的各实施方案提供了式 (I) 的化合物在制备治疗炎症或免疫疾病或关节炎的药物中的用途。

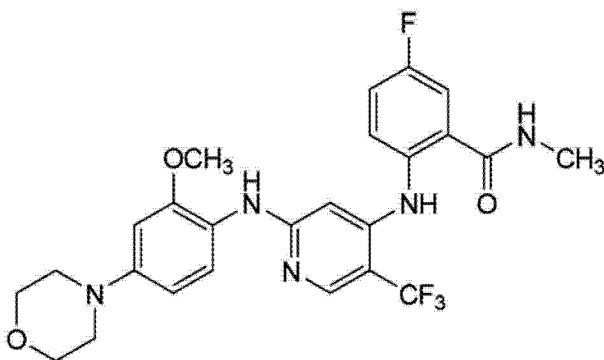
[0252] 在各实施方案中,本发明提供治疗患者炎症或免疫疾病或关节炎的方法,包括以一定频率和一定持续时间向患者给药有效剂量的式 (I) 的化合物以对患者提供有益效果。例如,所述式 (I) 的化合物可为

[0253]



[0254] 或下式的化合物

[0255]



[0256] 或其药学上可接受的盐。

实施例

[0257] 实施例 1 :在正丁醇中合成 SF-1

[0258]

OP步骤#	材料名称	货号#	分子量	当量	mmol	重量(g)	体积(ml)
1	SF-Int2A	1779-56-15	329.7	1	121.32	40.00	
1	SM-3	LB-008-125C	281.18	1.1	133.45	37.52	
1	正丁醇						240
4	庚烷						480
5	乙酸乙酯						100
5	庚烷						100
5	庚烷						100
6	乙酸乙酯						1200
6	K ₂ CO ₃		138.21	5	606.61	84	
6	水		18.01				800
8	K ₂ CO ₃		138.21			20	
8	DCM						800
10	炭					40	
10	MgSO ₄					40	
10	硅胶					200	
12	硅藻土 (Celite)					50	
12	乙酸乙酯						1200
12	DCM						800
14	庚烷						600
16	庚烷						300

[0259] 过程

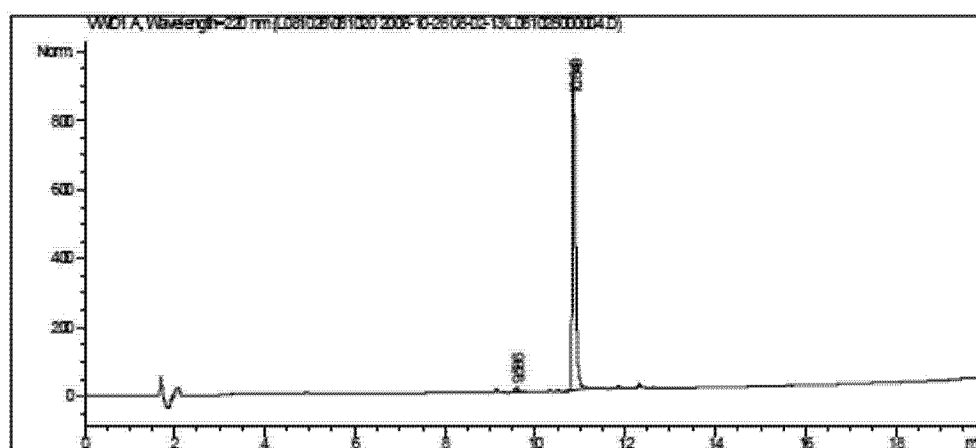
[0260]

Op#	操作
1	加入SF-Int2A(40g, 121mmol)、SM-3(37.52g, 133mmol)和正丁醇(240mL)。
2	在氮气氛围中加热混合物至温和回流2-3天。
3	使用HPLC检查反应。18小时后, 有13.81%的SF-Int2A剩余。48小时后, 有3.18%的SF-Int2A剩余。
4	冷却至15-25°C。搅拌混合物过夜。加入庚烷(480mL)。室温搅拌混合物约1小时。
5	过滤形成的沉淀。先用乙酸乙酯/庚烷(1:1, 200mL), 再用庚烷(100mL)洗涤滤饼。
6	将滤饼、1200mL乙酸乙酯和10%K ₂ CO ₃ 水溶液(800mL)加入反应器中。

[0261]

7	分层。将水层保留在反应器中。
8	向反应器中加入20g K_2CO_3 粉末。搅拌至澄清。向反应器中加入800mL DCM。搅拌混合物10-20分钟。
9	分层。合并有机层。
10	向有机层加入40g炭、40g $MgSO_4$ 和200g 硅胶。
11	在温和回流点搅拌有机层约30分钟。
12	冷却混合物至室温，使用硅藻土(Celite)垫(50g)过滤。用乙酸乙酯/DCM(3:2, 2000mL)洗涤滤饼。
13	蒸馏溶剂至剩余体积为~200mL至250mL。
14	边搅拌边加入庚烷(600mL)。
15	搅拌下冷却混合物至室温。室温搅拌混合物过夜。
16	过滤生成的沉淀，并用庚烷(300 mL)洗涤滤饼。
17	干燥滤饼，得到44g(72.5%)黄色粉末。HPLC 1779-76-17S:纯度98.9%。

[0262]



[0263] 实施例 2 :SF-1 游离碱的脱色

[0264] 过程 A :

[0265]

Op#	操作	备注
1	加入SF-1 HCl(2g), EtOAc(60mL)。	样品来自1779-58-5
2	边搅拌边向反应器中加入30mL 10%K ₂ CO ₃ 水溶液。继续搅拌该混合物1至2小时。	
3	分层。将有机层保留在反应器中。	
4	向反应器中加入2g MgSO ₄ 和20g硅胶。	
5	向反应器中加入二氯甲烷(40mL)。	
6	加热混合物至50℃保持30分钟。	
7	冷却混合物至15-25℃。	
8	使用硅藻土(Celite) (5g)过滤。用50mLDCM/乙酸乙酯(2:3)混合物洗涤滤饼。	
9	蒸馏溶剂至5-7.5mL。向反应器中加入庚烷(25-32.5mL)。	
10	冷却混合物至15-25℃。搅拌混合物2-3小时。	
11	过滤形成的沉淀。用庚烷(20mL)洗涤滤饼。	
12	真空干燥滤饼, 得到1.0g黄色固体, 产率57%, 纯度98.7%。	

[0266] 过程B:

[0267]

Op#	操作	备注
1	加入SF-1 HCl(2g), EtOAc(60mL)。	样品来自1779-58-5
2	边搅拌边向反应器中加入30mL 10%K ₂ CO ₃ 水溶液。继续搅拌该混合物1至2小时。	
3	分层。将有机层保留在反应器中。	
4	向反应器中加入2g MgSO ₄ 和2g炭。	

[0268]

5	加热混合物至50℃保持30分钟。	
6	冷却混合物至15-25℃。	
7	使用硅藻土(Celite) (5g)过滤。用60mL 乙酸乙酯洗涤滤饼。	
8	蒸馏溶剂至5-7.5mL。向反应器中加入庚烷(25-32.5mL)。	
9	冷却混合物至15-25℃。搅拌混合物2-3小时。	
10	过滤形成的沉淀。用庚烷(20mL)洗涤滤饼。	
11	真空干燥滤饼，得到1.2g固体，产率69%，纯度98.6%。	

[0269] 过程C：

[0270]

Op#	操作	备注
1	加入SF-1 HCl(2g)，EtOAc(60mL)。	样品来自1779-58-5
2	边搅拌边向反应器中加入30mL 10%K ₂ CO ₃ 水溶液。继续搅拌该混合物30分钟至1小时。	
3	分层。将有机层保留在反应器中。	
4	向反应器中加入2g MgSO ₄ 、1 g炭和硅胶(10g)。	
5	向反应器中加入二氯甲烷(40mL)。	
6	加热混合物至50℃保持30分钟。	
7	冷却混合物至15-25℃。	
8	使用硅藻土(Celite) (5g)过滤。用50mL 乙酸乙酯/DCM(3:2)混合物洗涤滤饼。	
9	蒸馏溶剂至5-7.5mL。向反应器中加入庚烷(25-32.5mL)。	
10	冷却混合物至15-25℃。搅拌混合物2-3小时。	

[0271]

11	过滤形成的沉淀。用庚烷(20mL)洗涤滤饼。	
12	真空干燥滤饼, 得到1.29g灰色固体, 产率74%, 纯度98.3%。	

[0272] 鉴于过程 C 为所发现最有效的, 将其扩大规模以进一步研究。

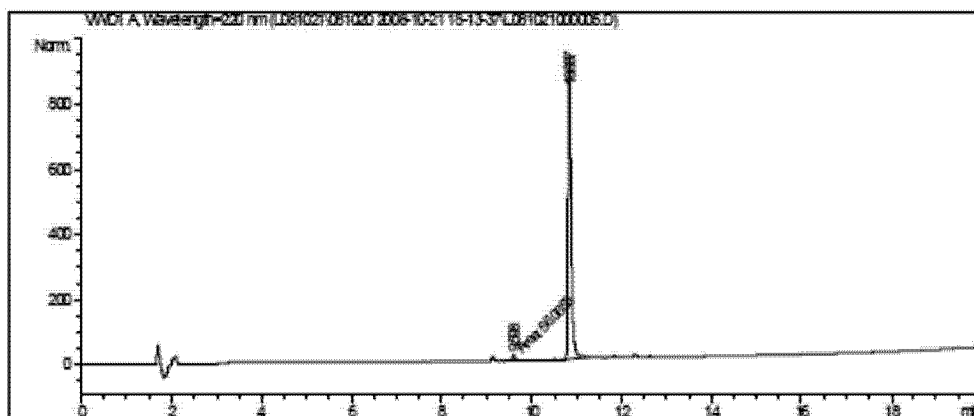
[0273] 修改的过程 C (10g 规模)

[0274]

Op#	操作	备注
1	加入SF-1 HCl(10g)和乙酸乙酯(300mL)。	样品来自1779-58-5
2	边搅拌边向反应器中加入150mL 10%K ₂ CO ₃ 水溶液。继续搅拌该混合物1至2小时。	
3	分层。保留有机层。	
4	向水层加入5g K ₂ CO ₃ 。向反应器中加入二氯甲烷(200mL)。搅拌混合物15至30分钟。分层且将有机层加入反应器。	
5	向反应器中合并的有机层中加入10g MgSO ₄ 、5g炭和硅胶(25g)。	
6	加热混合物至40℃保持30分钟。	
7	冷却混合物至15-25℃。	
8	使用硅藻土(Celite) (20g)过滤。用500mL 乙酸乙酯/DCM(3:2)混合物洗涤滤饼。	
9	蒸馏溶剂至25-37.5mL。向反应器中加入庚烷(125-162.5mL)。	
10	冷却混合物至15-25℃。搅拌混合物2-3小时。	
11	过滤形成的沉淀。用庚烷(100mL)洗涤滤饼。HPLC: 1779-69-11L	
12	真空干燥滤饼, 得到7.1g灰色固体, 产率81%, 纯度98.7%。HPLC:1779-69-12S	

[0275]

[0276]



[0277] 实施例 3: 从 1,4-二噁烷中重结晶

[0278] 过程 1:SF-1 游离碱与 1,4-二噁烷比例为 1:2(w/v)

[0279] 1. 加入 SF-1 游离碱 (1g,1779-76-17) 和 1,4-二噁烷 (2mL)。

[0280] 2. 加热混合物至 80℃,得到澄清溶液。

[0281] 3. 冷却混合物至 15-25℃并在该温度搅拌 2-3 小时。

[0282] 4. 过滤形成的沉淀。

[0283] 5. 干燥化合物,得到黄色固体 (0.98g,98%)。其纯度为 98.32A%。

[0284] 过程 2:SF-1 游离碱与 1,4-二噁烷比例为 1:3(w/v)

[0285] 1. 加入 SF-1 游离碱 (2g,1779-76-17) 和 1,4-二噁烷 (6mL)。

[0286] 2. 加热混合物至 80℃,得到澄清溶液。

[0287] 3. 冷却混合物至 15-25℃并在该温度搅拌 2-3 小时。

[0288] 4. 过滤形成的沉淀。用 1,4-二噁烷 (6mL) 洗涤滤饼。

[0289] 5. 干燥化合物,得到灰白色固体 (1.94g,97%)。其纯度为 99.12A%。

[0290] 过程 3:SF-1 游离碱与 1,4-二噁烷比例为 1:5(w/v)

[0291] 1. 加入 SF-1 游离碱 (2g,1779-76-17) 和 1,4-二噁烷 (10mL)。

[0292] 2. 加热混合物至 80℃,得到澄清溶液。

[0293] 3. 冷却混合物至 15-25℃并在该温度搅拌 2-3 小时。

[0294] 4. 过滤形成的沉淀。用 1,4-二噁烷 (10mL) 洗涤滤饼。

[0295] 5. 干燥化合物,得到灰白色固体 (1.86g,93%)。其纯度为 99.47A%。

[0296] 过程 4:SF-1 游离碱与 1,4-二噁烷比例为 1:8(w/v)

[0297] 1. 加入 SF-1 游离碱 (1g,1779-76-17) 和 1,4-二噁烷 (8mL)。

[0298] 2. 加热混合物至 80℃,得到澄清溶液。

[0299] 3. 冷却混合物至 15-25℃并在该温度搅拌 2-3 小时。

[0300] 4. 过滤形成的沉淀。用 1,4-二噁烷 (10mL) 洗涤滤饼。

[0301] 5. 干燥化合物,得到白色固体 (0.89g,89%)。其纯度为 99.76A%。

[0302] 过程 5 :SF-1 游离碱与 1,4-二噁烷比例为 1:10 (w/v)

[0303] 1. 加入 SF-1 游离碱 (1g, 1779-76-17) 和 1,4-二噁烷 (10mL)。

[0304] 2. 加热混合物至 80℃, 得到澄清溶液。

[0305] 3. 冷却混合物至 15-25℃ 并在该温度搅拌 2-3 小时。

[0306] 4. 过滤形成的沉淀。用 1,4-二噁烷 (10mL) 洗涤滤饼。

[0307] 5. 干燥化合物, 得到白色固体 (0.87g, 87%)。其纯度为 99.76A%。

[0308] 实施例 4: 盐酸盐的制备

[0309] 20gm 规模的合成通过以下进行: 用溶解在异丙醇中的 HCl 来酸化溶解在乙醇中的 SF-1 游离碱, 再用庚烷沉淀。所述 SF-1 盐酸盐产物的产率为 84.8%, 且 HPLC 测定的纯度为 99.5A%。

[0310]

OP 步骤#	材料名称	货号	分子量	当量	mmol	重量(g)	体积 (ml)
1	SF-1 游离碱	1779-97-20S	501.5	1	39.88	20.00	
1	HCl 的异丙醇溶液			1.0	39.88		
1	乙醇						290
3	庚烷						600
5	乙醇						40
5	庚烷						160

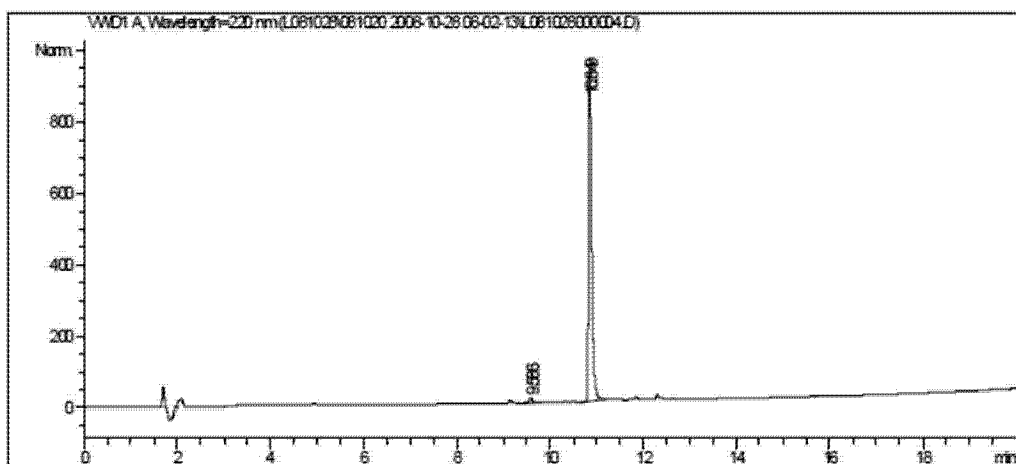
[0311] 过程

[0312]

Op#	操作	备注
1	加入乙醇(290 mL)和HCl的异丙醇溶液(3.4 N, 11.8mL, 1 eq)。	
2	加入SF-1游离碱(20 g, 40 mmol)	
3	加热混合物至温和回流得到澄清溶液。此时搅拌混合物15-30分钟。边搅拌边加入庚烷(600mL)。	
4	冷却至15-25℃。搅拌混合物2-3小时。	
5	过滤形成的沉淀。用乙醇-庚烷(1:4, 200 mL)洗涤滤饼。	
6	干燥化合物, 得到18.2 g(产率84.8%) 99.5 A%。	
7	检查XRPD(1779-106-6S)。	

[0313]

[0314]



[0315] 实施例 5:SF-Int2A 的合成

[0316] SF-Int2A 以 200g 规模合成。所用的材料如下表所示。所述产物产率为 91%,纯度为 99A%。

[0317]

Op#	材料名称	分子量	当量	mmol	重量(g)	体积(ml)
1	SM-1	307.44	1	0.65	200.00	
1	SM-2A	150.18	1	0.65	97.70	
1	Cs ₂ CO ₃	325.82	1	0.65	211.96	
1	1,4-二噁烷	88.11				1200
2	Pd ₂ (dba) ₃	915.7	0.005	0.003253	2.98	
2	4,5-双(二苯基 膦基)-9,9-二 甲基氧杂蒽	578.63	0.015	0.0098	5.65	
5	硅藻土 (Celite)				50.00	
5	乙酸乙酯					2400
6,6	10% NaCl					1200
7,7	7% NaHCO ₃					1200
8	10% NaCl					600
10	庚烷					3000
12	庚烷					600

[0318]

[0319] 过程

[0320]

Op#	操作
1	加入200 g (0.65 mol) SM-1、97.7 g(0.65 mmol)SM-2A、211.96 g(0.65 mmol) Cs ₂ CO ₃ 和1,4-二噁烷(1200 mL)。
2	加入Pd ₂ (dba) ₃ (2.98 g)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (5.65 g)。
3	加热混合物2-3天。
4	用高效液相色谱监测反应。45小时后, 剩余0.52%的SM-1。
5	冷却混合物至室温。使用硅藻土(Celite)垫(50g)过滤。用乙酸乙酯(2400mL)洗涤滤饼。
6	用10% NaCl(2 × 600 mL)洗涤有机层。
7	用7% NaHCO ₃ (2 × 600 mL)洗涤有机层。
8	用10% NaCl(600 mL)洗涤有机层。
9	蒸馏溶剂至剩余体积约350-400 mL。
10	边搅拌边加入3000 mL庚烷。
11	冷却至室温并搅拌混合物过夜。
12	过滤形成的沉淀, 用庚烷(650 mL)洗涤滤饼。
13	真空干燥化合物, 得到195 g产物, 产率91%, 纯度99%。

[0321] 在这里提及的所有的专利和公开案以引用的形式并入本文中, 该引用的程度如同特定地和个别地将各个公开案加以整体引用。

[0322] 本发明中所使用的术语和表述仅用作解释, 并非限制, 同时也不代表排除其他等等的对特征或部分特征的描述, 但需要认识到在本发明所述要求的范围内可以有很多改变。因此, 尽管目前本发明已经被通过最优的实施例和任选特征详尽地描述, 本领域技术人员还是可以对所述的概念进行修改和变化, 并且这些修改和变化应当包含在本发明的所附权利要求限定的范围中。