



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107922352 B

(45) 授权公告日 2021.08.06

(21) 申请号 201680046553.8

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2016.06.08

C07D 239/30 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 239/42 (2006.01)

申请公布号 CN 107922352 A

(56) 对比文件

(43) 申请公布日 2018.04.17

WO 2015054099 A1, 2015.04.16

(30) 优先权数据

WO 2013048949 A2, 2013.04.04

62/172,624 2015.06.08 US

US 8148526 B1, 2012.04.03

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

Carsten Spanka et al.. "Piperidyl amides as novel, potent and orally active mGlu5 receptor antagonists with anxiolytic-like activity".《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2010, 第20卷 (第1期), 第184-188页.

2018.02.07

Vicente del Amo et al.. "General Preparation of Primary, Secondary, and Tertiary Aryl Amines by the Oxidative Coupling of Polyfunctional Aryl and Heteroaryl Amidocuprates".《ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION》.2006, 第45卷 (第46期), 第7838-7842页.

(86) PCT国际申请的申请数据

Carsten Spanka et al.. "Piperidyl amides as novel, potent and orally active mGlu5 receptor antagonists with anxiolytic-like activity".《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2010, 第20卷 (第1期), 第184-188页.

PCT/US2016/036434 2016.06.08

Vicente del Amo et al.. "General Preparation of Primary, Secondary, and Tertiary Aryl Amines by the Oxidative Coupling of Polyfunctional Aryl and Heteroaryl Amidocuprates".《ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION》.2006, 第45卷 (第46期), 第7838-7842页.

(87) PCT国际申请的公布数据

Carsten Spanka et al.. "Piperidyl amides as novel, potent and orally active mGlu5 receptor antagonists with anxiolytic-like activity".《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2010, 第20卷 (第1期), 第184-188页.

W02016/200930 EN 2016.12.15

Vicente del Amo et al.. "General Preparation of Primary, Secondary, and Tertiary Aryl Amines by the Oxidative Coupling of Polyfunctional Aryl and Heteroaryl Amidocuprates".《ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION》.2006, 第45卷 (第46期), 第7838-7842页.

(73) 专利权人 埃斯泰隆制药公司

Carsten Spanka et al.. "Piperidyl amides as novel, potent and orally active mGlu5 receptor antagonists with anxiolytic-like activity".《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2010, 第20卷 (第1期), 第184-188页.

地址 美国马萨诸塞州

Vicente del Amo et al.. "General Preparation of Primary, Secondary, and Tertiary Aryl Amines by the Oxidative Coupling of Polyfunctional Aryl and Heteroaryl Amidocuprates".《ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION》.2006, 第45卷 (第46期), 第7838-7842页.

(72) 发明人 F·塞伊迪 J·H·范杜泽尔

Carsten Spanka et al.. "Piperidyl amides as novel, potent and orally active mGlu5 receptor antagonists with anxiolytic-like activity".《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2010, 第20卷 (第1期), 第184-188页.

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

Vicente del Amo et al.. "General Preparation of Primary, Secondary, and Tertiary Aryl Amines by the Oxidative Coupling of Polyfunctional Aryl and Heteroaryl Amidocuprates".《ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION》.2006, 第45卷 (第46期), 第7838-7842页.

11256

Carsten Spanka et al.. "Piperidyl amides as novel, potent and orally active mGlu5 receptor antagonists with anxiolytic-like activity".《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2010, 第20卷 (第1期), 第184-188页.

代理人 陈文平 黄海波

Vicente del Amo et al.. "General Preparation of Primary, Secondary, and Tertiary Aryl Amines by the Oxidative Coupling of Polyfunctional Aryl and Heteroaryl Amidocuprates".《ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION》.2006, 第45卷 (第46期), 第7838-7842页.

(54) 发明名称

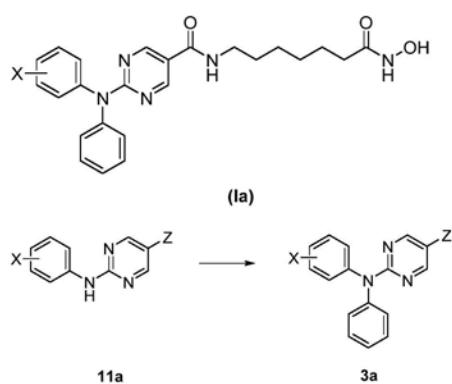
制备蛋白质脱乙酰酶抑制剂的方法

审查员 张候

(57) 摘要

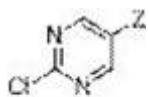
权利要求书7页 说明书25页 附图11页

本发明涉及可用于合成化学式(Ia)的蛋白
质脱乙酰酶抑制剂的方法和中间体,所述方法包
括以下步骤(11a)-(3a)。

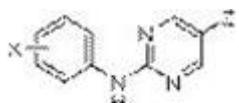


1. 一种制备化合物Ia的方法,包括以下步骤:

(1) 使化合物1a:



与苯胺和酸反应以生成化合物11a:



11a

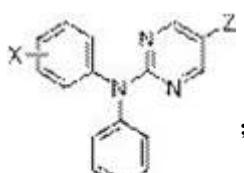
其中:

X选自氟、氯、溴和碘;

Z是-CO₂R;和

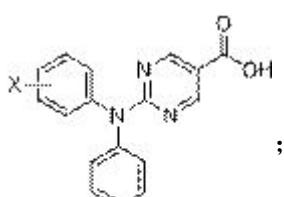
R是C₁-C₆烷基;

(2) 使化合物11a与碘苯在元素铜存在下反应以获得化合物3a:



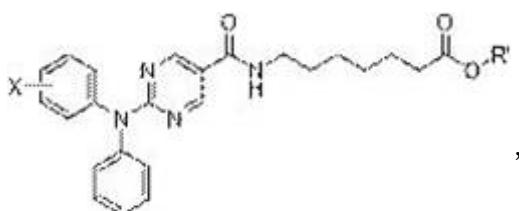
3a

(3) 使化合物3a与水反应以获得化合物4a:



4a

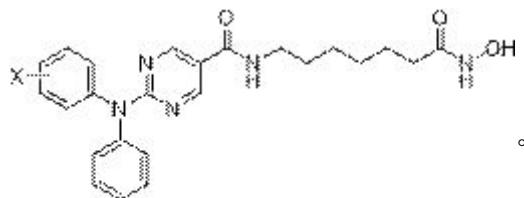
(4) 使化合物4a与7-氨基庚酸酯在羟基苯并三唑的存在下反应以获得化合物5a:



5a

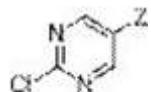
其中R'是C₁-C₆烷基;和

(5) 使化合物5a与醇盐碱反应以获得化合物(Ia)或其盐:



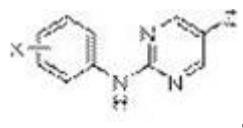
(1a)

2. 如权利要求1所述的方法,其中Z是CO₂Et。
3. 如权利要求1所述的方法,其中R'是甲基。
4. 如权利要求1所述的方法,其中制备化合物11a还包括使化合物1a:



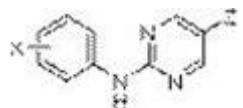
1a

与苯胺和酸反应,然后用碱脱质子而形成化合物11a:



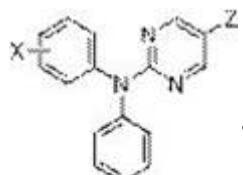
11a

5. 如权利要求1所述的方法,其中制备化合物3a还包括使化合物11a:



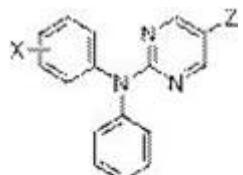
11a

与碘苯在元素铜和碱存在下反应以获得化合物3a:



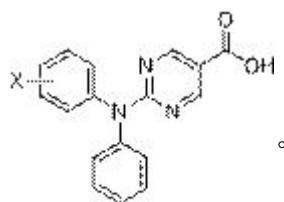
3a

6. 如权利要求1所述的方法,其中制备化合物4a还包括使化合物3a:

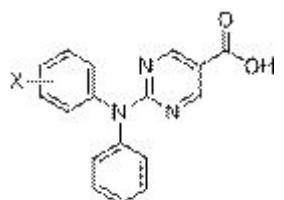


3a

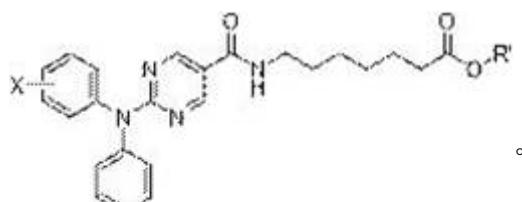
与水反应、然后与酸反应,以获得化合物4a:

**4a**

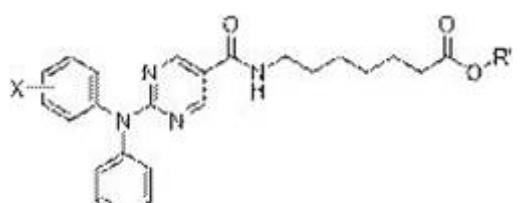
7. 如权利要求1所述的方法，其中制备化合物5a还包括使化合物4a：

**4a**

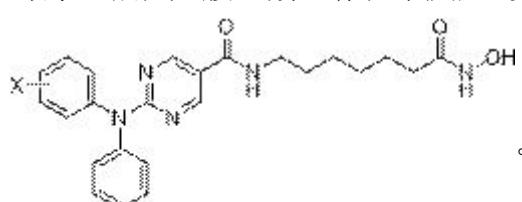
与7-氨基庚酸酯在羟基苯并三唑和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺存在下反应以获得化合物5a：

**5a**

8. 如权利要求1所述的方法，其中制备化合物Ia还包括使化合物5a：

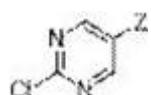
**5a**

与醇盐碱在羟胺盐酸盐存在下反应，以获得化合物(Ia)或其盐：

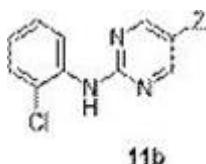
**(Ia)**

9. 一种制备化合物I的方法，包括以下步骤：

(1) 使化合物1b：

**1b**

与2-氯苯胺和酸反应以生成化合物11b:

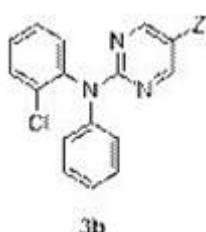


其中:

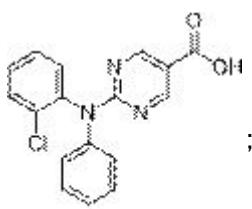
Z是-CO₂R;和

R是C₁-C₆烷基;

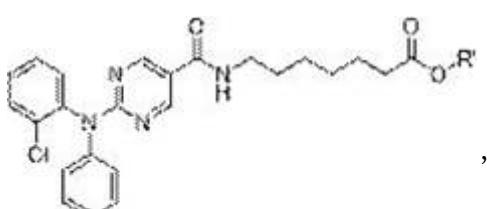
(2) 使化合物11b 与碘苯在元素铜存在下反应以获得化合物3b:



(3) 使化合物3b与水反应以获得化合物4:

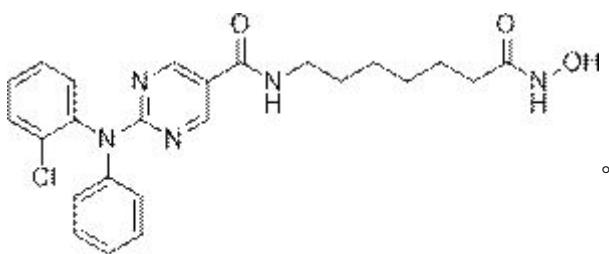


(4) 使化合物4与7-氨基庚酸酯在羟基苯并三唑存在下反应,以获得化合物5b:



其中R' 是 C₁-C₆烷基;和

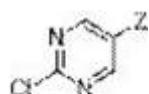
(5) 使化合物5a与醇盐碱反应以获得化合物(I)或其盐:



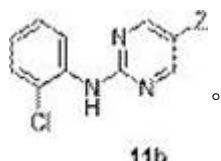
10. 如权利要求9所述的方法,其中Z是CO₂Et。

11. 如权利要求9所述的方法,其中 R'是甲基。

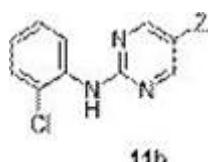
12. 如权利要求9所述的方法,其中制备化合物11b还包括使化合物1b:



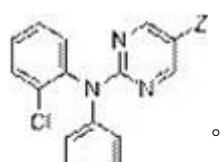
与苯胺和酸反应,然后用碱脱质子而形成化合物11b:



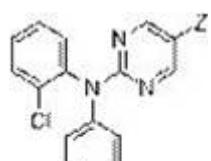
13. 如权利要求9所述的方法,其中制备化合物3b还包括使化合物11b:



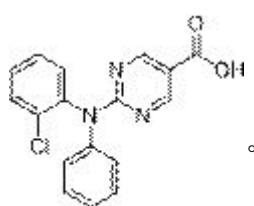
与碘苯在元素铜和碱存在下反应以获得化合物3b:



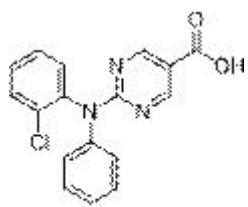
14. 如权利要求9所述的方法,其中制备化合物4还包括使化合物3b:



与水反应、然后与酸反应,以获得化合物4:

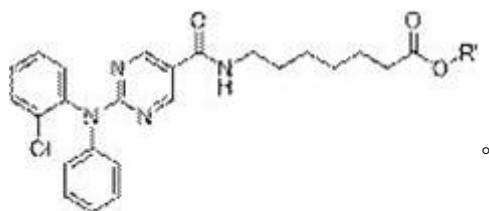


15. 如权利要求9所述的方法,其中制备化合物5b还包括使化合物4与



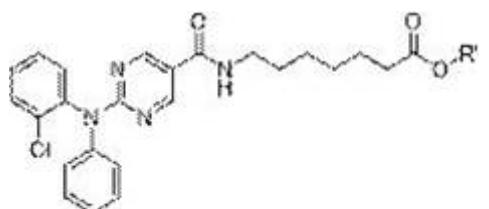
与7-氨基庚酸酯在羟基苯并三唑和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺存在下反

应以获得化合物5b:



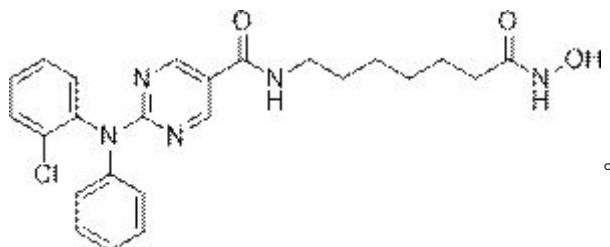
5b

16. 如权利要求9所述的方法,其中 制备化合物I还包括使化合物5b:



5b

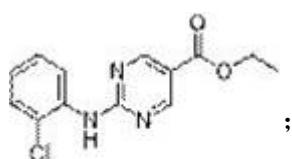
与醇盐碱在羟胺盐酸盐存在下反应,以获得化合物(I)或其盐:



I

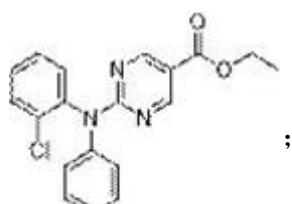
17. 一种制备化合物(I)的方法,包括以下步骤:

(1) 使2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯与2-氯苯胺在醇溶剂存在下反应以获得化合物11:



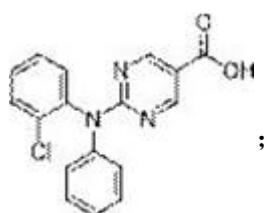
11

(2) 使化合物11与碘苯在元素铜存在下反应以获得化合物3:



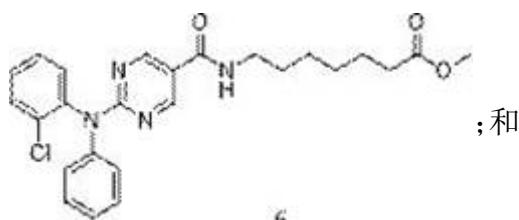
3

(3) 使化合物3与水反应、然后与酸反应,以获得化合物4:



4

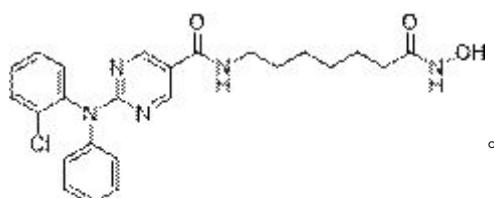
(4) 使化合物4与7-氨基庚酸甲酯在羟基苯并三唑和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺存在下反应以获得化合物5:



; 和

5

(5) 使化合物5与羟胺或其盐、以及醇盐碱在醇溶剂中反应以获得化合物(I) 或其盐:



I

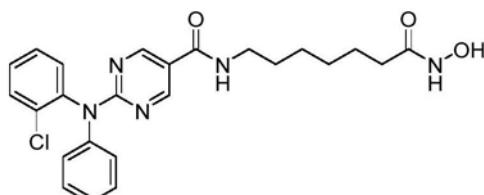
制备蛋白质脱乙酰酶抑制剂的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求了2015年6月8日提交的美国临时申请号62/172,624的优先权，所述临时申请的内容以其全文通过援引方式并入本申请。

背景技术

[0003]



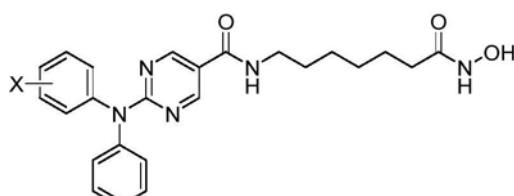
(I)

[0004] 化合物(I)在美国专利号8,148,526中作为HDAC抑制剂披露。美国专利申请公开号2015/0099744的实例2披露了化合物(I)的合成。如本文在实例3中详细描述的那样，此合成程序导致形成大量的脱氯和氯迁移副产物。这些杂质具有与所希望的中间体的溶解度相似的溶解度。去除杂质是非常具有挑战性的，需要长时间的处理，涉及大量的洗涤、研磨和结晶。尤其已知研磨是低效且不可缩放的过程。当根据实例2制备化合物(I)时，必要的纯化步骤导致所希望的中间体显著损失，得到普通的总体产率，并且使合成路线的进一步工业扩张不切实际。因此仍需要用于合成化合物(I)和相关化合物的新方法，这些新方法使杂质的形成最小化并且适用于工业扩张。

发明内容

[0005] 因此，本文提供了一种制备化合物(Ia)的改进方法。

[0006]



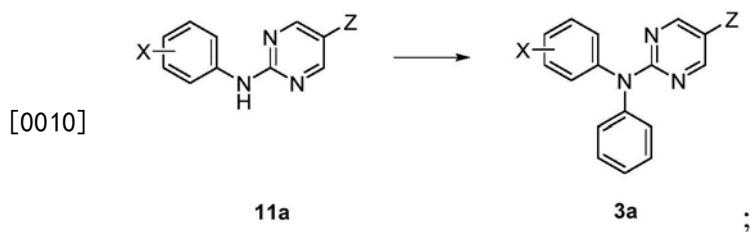
(Ia)

。

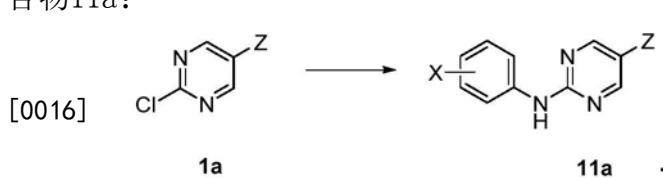
[0007] 所述改进的方法完全避免了脱氯和氯迁移杂质的形成。此外，所述改进的方法导致化合物(I)的产率更高(例如，超过双倍)(例如，通过实例2的方法为15.7%总产率，对比通过所述改进的方法为40%总产率)。还提供了可用作合成化合物(Ia)时的中间体的化合物和包含所述化合物的组合物。

[0008] 在一个方面，本文提供了一种制备化合物(Ia)的方法，所述方法包括以下步骤：

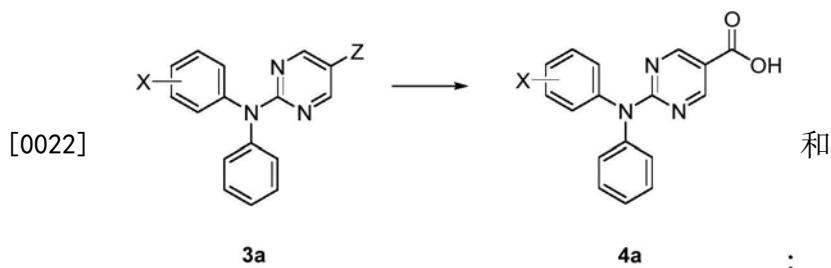
[0009] 将化合物11a转化为化合物3a：



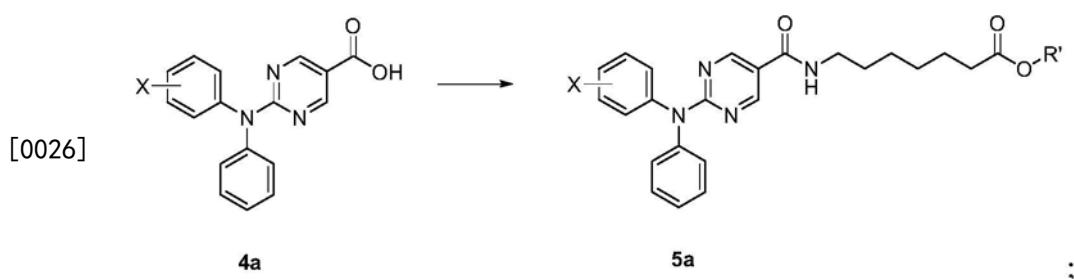
- [0011] 其中X选自氟、氯、溴和碘；
- [0012] Z选自-CN和-CO₂R；并且
- [0013] R是C₁-C₆烷基；并且
- [0014] 将化合物3a转化为化合物(Ia)。
- [0015] 在一个实施例中，化合物11a通过包括以下步骤的方法制备：将化合物1a转化为化合物11a：



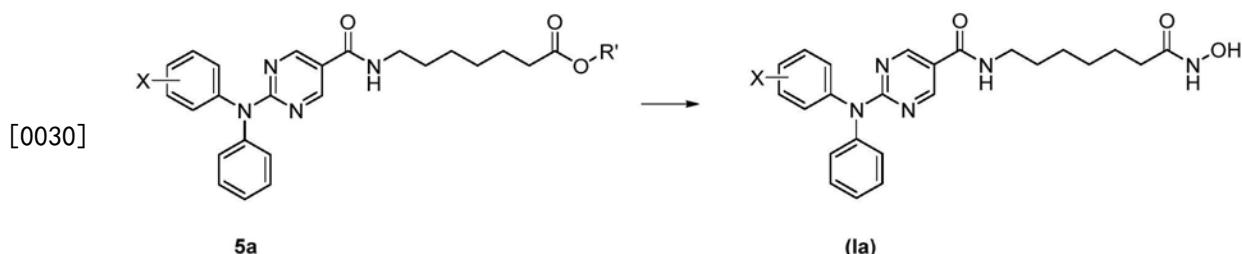
- [0017] 其中X选自氟、氯、溴和碘；
- [0018] Z选自-CN和-CO₂R；并且
- [0019] R是C₁-C₆烷基。
- [0020] 在另一个实施例中，将化合物3a转化为化合物(Ia)的步骤包括以下步骤：
- [0021] 将化合物3a转化为化合物4a：



- [0023] 将化合物4a转化为化合物(Ia)。
- [0024] 在另一个实施例中，将化合物4a转化为化合物(Ia)的步骤包括以下步骤：
- [0025] 将化合物4a转化为化合物5a：



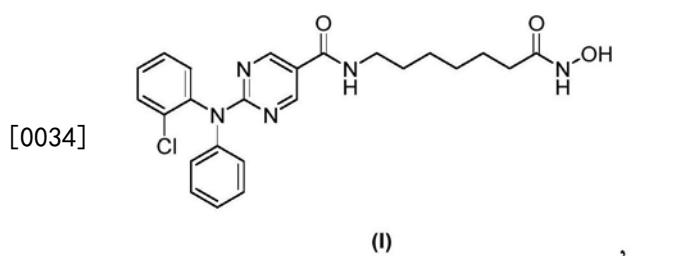
- [0027] 其中X选自氟、氯、溴和碘；并且
- [0028] R'是C₁-C₆烷基；并且
- [0029] 将化合物5a转化为化合物(Ia)：



[0031] 其中X选自氟、氯、溴和碘。

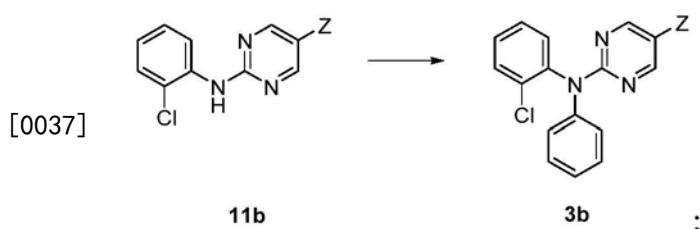
[0032] 在制备化合物(Ia)的方法的具体实施例中，X是氯。在另一个具体实施例中，Z是CO₂Et(即，R是乙基)。在另一个具体实施例中，R'是甲基。

[0033] 在另一方面,本文提供了一种制备化合物(I)的方法:



[0035] 所述方法包括以下步骤：

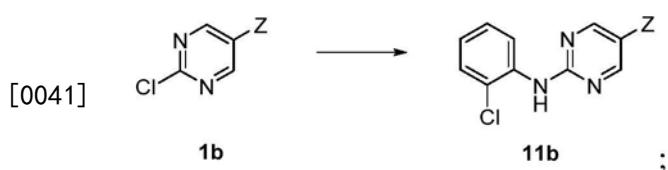
[0036] 将化合物11b转化为化合物3b:



[0038] 其中Z选自由-CN和-CO₂R组成的组；并且其中R是C₁-C₆烷基；并且

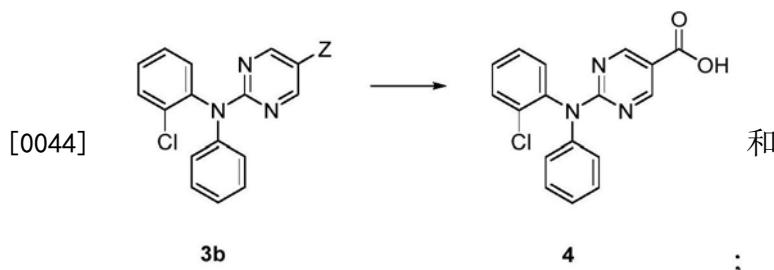
[0039] 将化合物3b转化为化合物(I)。

[0040] 在一个实施例中，化合物11b通过包括以下步骤的方法制备：将化合物1b转化为化合物11b：



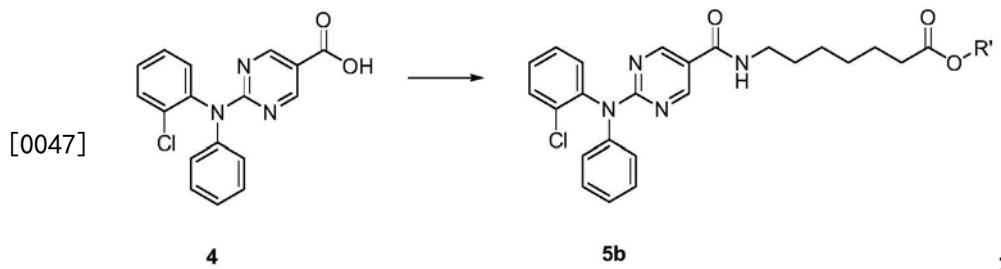
[0042] 其中Z选自由-CN和-CO₂R组成的组；并且其中R是C₁-C₆烷基。

[0043] 在另一个实施例中，将化合物3b转化为化合物(I)的步骤包括以下步骤：将化合物3b转化为化合物4：



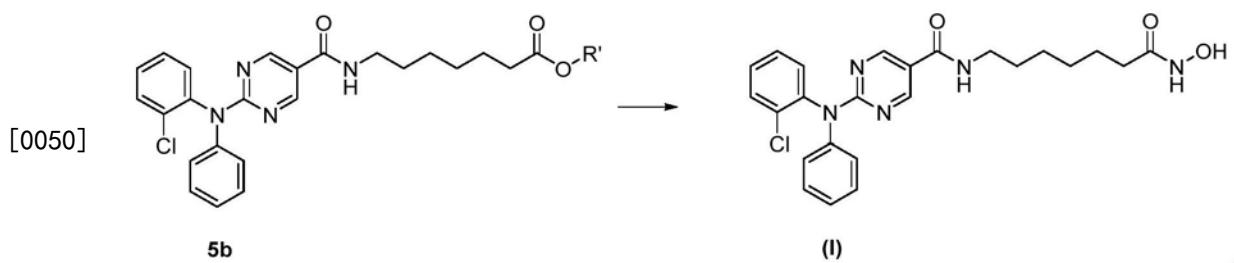
[0045] 将化合物4转化为化合物(I)。

[0046] 在另一个实施例中,将化合物4转化为化合物(I)的步骤包括以下步骤:将化合物4转化为化合物5b:



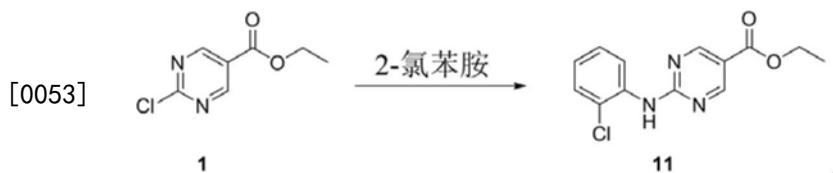
[0048] 其中R'是C₁-C₆烷基;并且

[0049] 将化合物5b转化为化合物(I):

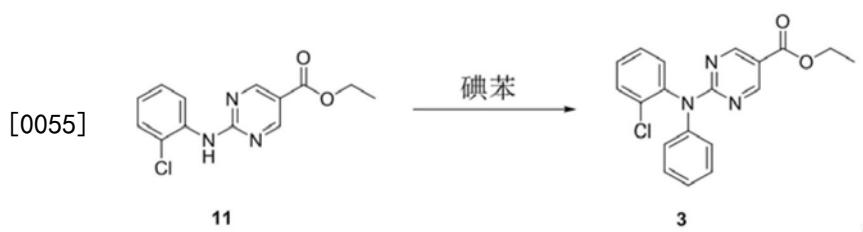


[0051] 在上述方法的具体实施例中,Z是CO₂Et(即,R是乙基)。在另一个具体实施例中,R'是甲基。

[0052] 在具体实施例中,将化合物1b转化为化合物11b的步骤包括使化合物1与2-氯苯胺反应以获得化合物11:

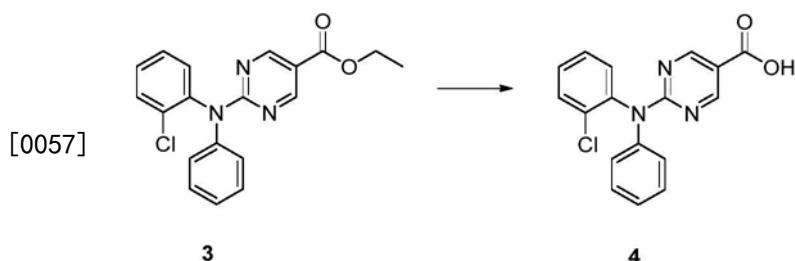


[0054] 在另一个具体实施例中,将化合物11b转化为化合物3b的步骤包括使化合物11与碘苯反应以获得化合物3:

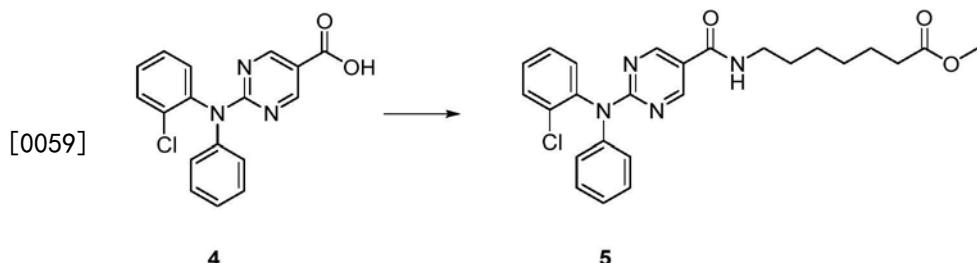


[0056] 在另一个具体实施例中,将化合物3b转化为化合物4的步骤包括:将化合物3的酯

水解：



[0058] 在另一个具体实施例中，将化合物4转化为化合物5b的步骤包括使化合物4与7-氨基庚酸甲酯反应以获得化合物5：



[0060] 在另一个具体实施例中，将化合物5b转化为化合物(I)的步骤包括使化合物5与羟胺或其盐反应以获得化合物(I)或其盐。

[0061] 在另一方面，本文提供了一种制备化合物(I)的方法，所述方法包括以下步骤：

[0062] (1) 使2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯与2-氯苯胺反应以获得化合物11；

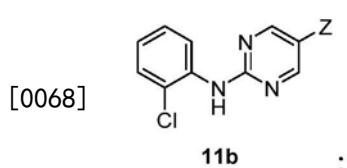
[0063] (2) 使化合物11与碘苯反应以获得化合物3；

[0064] (3) 使化合物3与碱水溶液反应，然后与酸反应，以获得化合物4；

[0065] (4) 使化合物4与7-氨基庚酸甲酯反应以获得化合物5；并且

[0066] (5) 使化合物5与羟胺或其盐反应以获得化合物(I)或其盐。

[0067] 在另一方面，本文提供了一种具有结构11b的化合物：



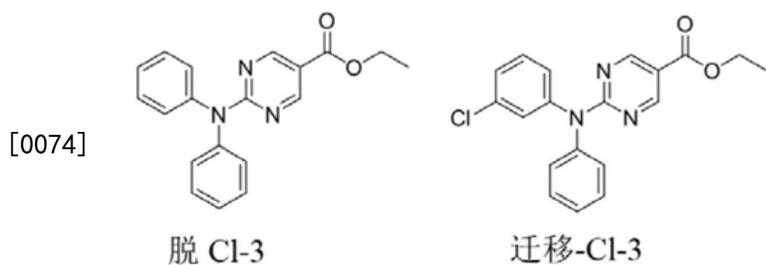
[0069] 其中Z选自由-CN和-CO₂R组成的组；并且其中R是C₁-C₆烷基。在一个实施例中，Z是-CO₂R。在具体实施例中，Z是-CO₂R且R是乙基。在另一个具体实施例中，化合物11b是化合物11。

[0070] 在另一方面，本文提供了包含1b和11b的组合物，其中1b和11b如上定义。在所述组合物的一个实施例中，1b是化合物1，并且11b是化合物11。

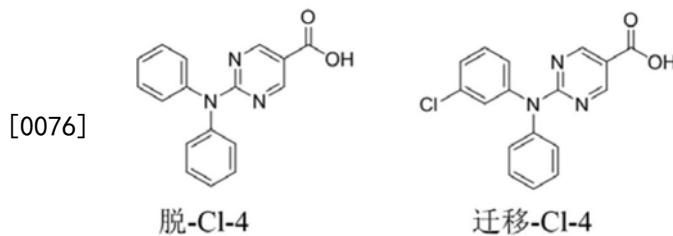
[0071] 在另一方面，本文提供了一种包含11b和3b的组合物，其中11b和3b如上定义。在所述组合物的一个实施例中，11b是化合物11，并且3b是化合物3。

[0072] 在另一方面，本文提供了一种包含化合物11b的组合物。在一个实施例中，所述组合物还包含化合物3。

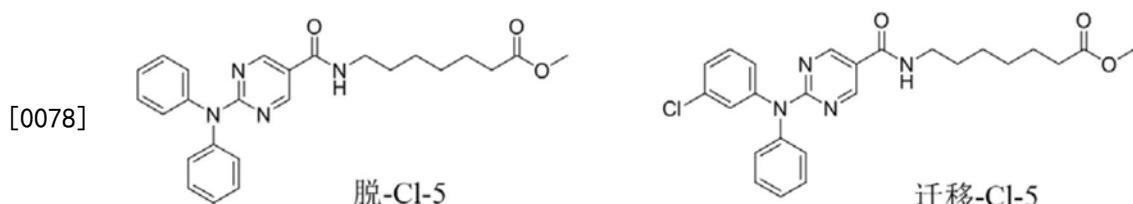
[0073] 在另一方面，本文提供了一种包含化合物3的组合物，其中所述组合物不含化合物脱-C1-3和迁移-C1-3：



[0075] 在另一方面,本文提供了一种包含化合物4的组合物,其中所述组合物不含化合物脱-Cl-4和迁移-Cl-4:



[0077] 在另一方面,本文提供了一种包含化合物5的组合物,其中所述组合物不含化合物脱-Cl-5和迁移-Cl-5:

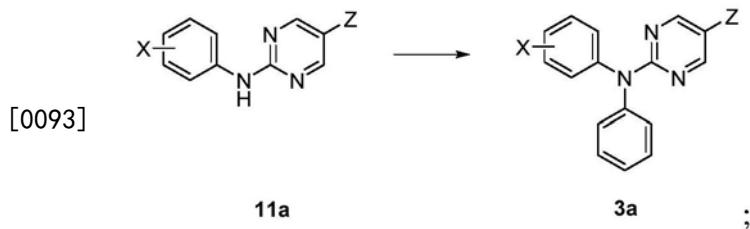


附图说明

- [0079] 图1描述了根据本文所述的改进的方法的化合物(I)的通用合成。
- [0080] 图2描述了根据本文所述的改进的方法的化合物(I)的特定合成。
- [0081] 图3描述了化合物11的¹HNMR数据。
- [0082] 图4描述了化合物4的¹HNMR数据。
- [0083] 图5描述了化合物5的¹HNMR数据。
- [0084] 图6描述了化合物(I)的¹HNMR数据。
- [0085] 图7描述了¹HNMR数据与化合物(I)的结构的相关性。
- [0086] 图8描述了I型化合物(I)的XRPD图谱(图谱A)。
- [0087] 图9描述了I型化合物(I)的DSC曲线图。
- [0088] 图10描述了I型化合物(I)的TGA热分析图。
- [0089] 图11描述了IV型化合物(I)的XRPD图谱(图谱D)。

具体实施方式

- [0090] 合成方法
- [0091] 本文尤其提供了一种制备化合物(Ia)的方法,所述方法包括以下步骤:
- [0092] 将化合物11a转化为化合物3a:



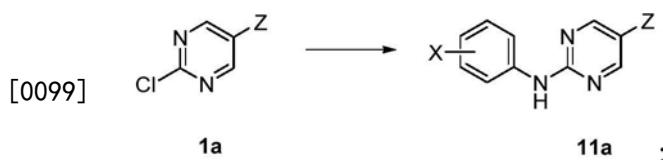
[0094] 其中X选自氟、氯、溴和碘；

[0095] Z选自-CN和-CO₂R；并且

[0096] R是C₁-C₆烷基；

[0097] 以及，将化合物3a转化为化合物(Ia)。

[0098] 在一个实施例中，化合物11a通过包括以下步骤的方法制备：将化合物1a转化为化合物11a：



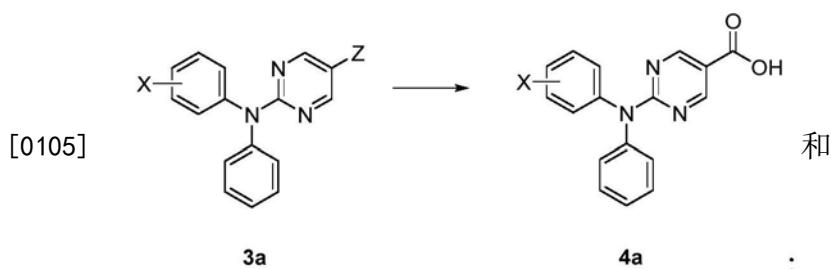
[0100] 其中X选自氟、氯、溴和碘；

[0101] Z选自-CN和-CO₂R；并且

[0102] R是C₁-C₆烷基。

[0103] 在另一个实施例中，将化合物3a转化为化合物(Ia)的步骤包括以下步骤：

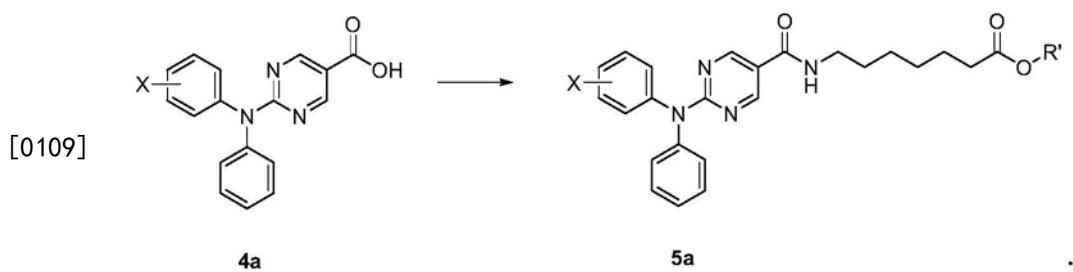
[0104] 将化合物3a转化为化合物4a：



[0106] 将化合物4a转化为化合物(Ia)。

[0107] 在另一个实施例中，将化合物4a转化为化合物(Ia)的步骤包括以下步骤：

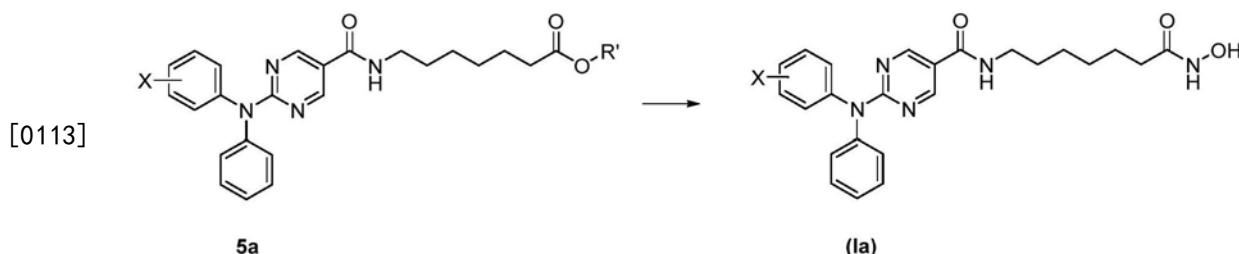
[0108] 将化合物4a转化为化合物5a：



[0110] 其中X选自氟、氯、溴和碘；并且

[0111] R'是C₁-C₆烷基；并且

[0112] 将化合物5a转化为化合物(Ia)：



[0114] 其中X选自氟、氯、溴和碘。

[0115] 在制备化合物(Ia)的方法的具体实施例中，X是氯。在另一个具体实施例中，Z是CO₂Et(即，R是乙基)。在另一个具体实施例中，R'是甲基。

[0116] 参考图1,本文提供了一种制备化合物(I)的方法,其中Z选自由-CN和-CO₂R组成的组,R是C₁-C₆烷基,并且R'是C₁-C₆烷基。在所述方法的某些实施例中,R为C₁-C₆烷基。在具体实施例中,R是乙基。在另一个具体实施例中,R'是甲基。

[0117] 在一个实施例中，所述方法包括将化合物1b转化为化合物11b的步骤，即步骤(1)。在具体实施例中，步骤(1)包括使化合物1b与2-氯苯胺反应，以获得化合物11b。

[0118] 在另一个实施例中，所述方法包括将化合物11b转化为化合物3b的步骤，即步骤(2)。在具体实施例中，步骤(2)包括使化合物11b与碘苯反应以获得化合物3b。

[0119] 在另一个实施例中，所述方法包括步骤(1)-(2)，以及将化合物3b转化为化合物4的步骤，即步骤(3)。在具体实施例中，步骤(3)包括形成步骤(2)的产物(即包含化合物3b的反应混合物)与水的混合物，并加热所述混合物。

[0120] 在另一个实施例中，所述方法包括步骤(1) - (3)，以及将化合物4转化为化合物5b的步骤，即步骤(4)。在具体实施例中，步骤(4)包括使化合物4与7-氨基庚酸的酯反应以获得化合物5b。

[0121] 在另一个实施例中，所述方法包括步骤(1) - (4) 以及将化合物5b转化为化合物(I)的步骤，即步骤(5)。在具体实施例中，步骤(5)包括使化合物5b与羟胺或其盐反应，以获得化合物(I)或其盐。

[0122] 在另一个实施例中，所述方法包括步骤(1)-(5)。

[0123] 在另一个实施例中，所述方法包括步骤(1) - (2)，以及本领域已知的随后步骤，使得形成化合物(I)或其盐。在另一个实施例中，所述方法包括步骤(1) - (3)以及本领域已知的随后步骤，使得形成化合物(I)或其盐。在另一个实施例中，所述方法包括步骤(1) - (4)以及本领域已知的随后步骤，使得形成化合物(I)或其盐。

[0124] 参考图2,本文提供了一种制备化合物(I)的方法。在一个实施例中,所述方法包括将化合物1转化为化合物11的步骤,即步骤(1)。在具体实施例中,步骤(1)包括使2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯与2-氯苯胺反应。在另一个实施例中,步骤(1)包括使用醇溶剂(特别是例如乙醇)。在另一个实施例中,步骤(1)包括使用高温(特别是例如约78°C)。在另一个具体实施例中,步骤(1)包含在实例4中披露的条件。在另一个具体实施例中,步骤(1)包含在实例5中披露的条件。在又一个实施例中,步骤(1)以至少约81%产率(例如以约81%产率)产生化合物11。

[0125] 在另一个实施例中，所述方法包括将化合物11转化为化合物3的步骤，即步骤(2)。在另一个实施例中，步骤(2)包括使用极性非质子溶剂(特别是例如二甲基亚砜)。在另一个

实施例中,步骤(2)包括使用高温(特别是例如约 $120\pm 5^{\circ}\text{C}$)。在具体实施例中,步骤(2)包括使化合物11与碘苯反应。在另一个具体实施例中,步骤(2)包括在铜存在下使化合物11与碘苯反应。在又一个具体实施例中,步骤(2)包括在铜和碳酸钾存在下使化合物11与碘苯反应。在另一个具体实施例中,步骤(2)包含在实例4中披露的条件。在另一个具体实施例中,步骤(2)包含在实例5中披露的条件。

[0126] 在另一个实施例中,所述方法包括步骤(1)-(2)以及将化合物3转化为化合物4的步骤,即步骤(3)。在具体实施例中,步骤(3)包括形成步骤(2)的产物(即包含化合物3的反应混合物)与水的混合物。在另一个实施例中,步骤(3)包括使用高温(特别是例如约90-100°C)。在另一个具体实施例中,步骤(3)包含在实例4中披露的条件。在另一个具体实施例中,步骤(3)包含在实例5中披露的条件。在另一个实施例中,步骤(2)-(3)以至少约65%产率(例如以约65%产率)从化合物11产生化合物4。在另一个实施例中,步骤(2)-(3)以至少约81%产率(例如以约81%产率)从化合物11产生化合物4。

[0127] 在另一个实施例中,所述方法包括步骤(1)-(3)以及将化合物4转化为化合物5的步骤,即步骤(4)。在另一个实施例中,步骤(3)包括使用极性非质子溶剂(特别是例如二甲基甲酰胺)。在具体实施例中,步骤(4)包括使用二甲基甲酰胺和二氯甲烷。在具体实施例中,步骤(4)包括使化合物4与7-氨基庚酸甲酯或其盐反应。在另一个具体实施例中,步骤(4)包括将化合物4转化为活化的酸衍生物,然后使活化的酸衍生物与7-氨基庚酸甲酯发生反应。在具体实施例中,活化的酸衍生物是酰氯。在另一个具体实施例中,步骤(4)包含在实例4中披露的条件。在另一个具体实施例中,步骤(4)包含在实例5中披露的条件。

[0128] 在另一个实施例中,所述方法包括步骤(1)-(4)和将化合物5转化为化合物(I)的步骤,即步骤(5)。在另一个实施例中,步骤(5)包括使用降低的温度(特别是例如约0-5°C,或约0-10°C,或约 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$)。在具体实施例中,步骤(5)包括使化合物5与羟胺或其盐反应。在另一个具体实施例中,步骤(5)包括在醇溶剂(特别是例如在甲醇中的甲醇钠)中使用醇盐碱。在另一个实施例中,步骤(5)包括从包含C₁-C₆醇的溶剂中结晶粗化合物(I)以获得I型。在具体实施例中,溶剂是异丙醇。在另一个具体实施例中,溶剂是1-丙醇/水。在另一个具体实施例中,步骤(5)包含在实例4中披露的条件。在另一个具体实施例中,步骤(5)包含在实例5中披露的条件。

[0129] 在另一个实施例中,所述方法包括步骤(1)-(5)。

[0130] 在另一个实施例中,所述方法包括步骤(1)-(2),以及本领域已知的随后步骤,使得形成化合物(I)或其盐。在另一个实施例中,所述方法包括步骤(1)-(3)以及本领域已知的随后步骤,使得形成化合物(I)或其盐。在另一个实施例中,所述方法包括步骤(1)-(4)以及本领域已知的随后步骤,使得形成化合物(I)或其盐。

[0131] 所述制备化合物(I)的方法优于以前的方法,至少由于以下原因。与实例2和3的方法相对比,所要求保护的方法涉及在步骤(1)中引入氯原子。此步骤不涉及芳基氯是反应性的条件。因此,氯化物部分不受铜介导的迁移和/或脱氯。通过高效液相色谱法(HPLC)分析步骤(1)揭示了反应混合物没有这种迁移和/或脱氯副产物。

[0132] 化合物和组合物

[0133] 参考图2和3,本文提供了可用作合成化合物(I)中的中间体的化合物。在一个方面,本文提供了化合物11b,其中Z选自由-CN和-CO₂R组成的组,并且其中R是C₁-C₆烷基。在具

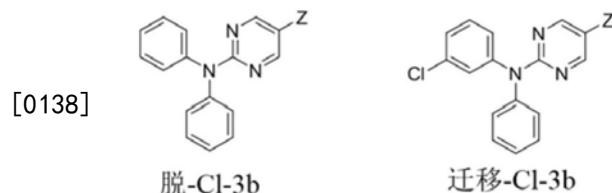
体实施例中,Z是-CO₂R。在另一个具体实施例中,Z是-CO₂Et。

[0134] 在另一方面,本文提供了化合物11。

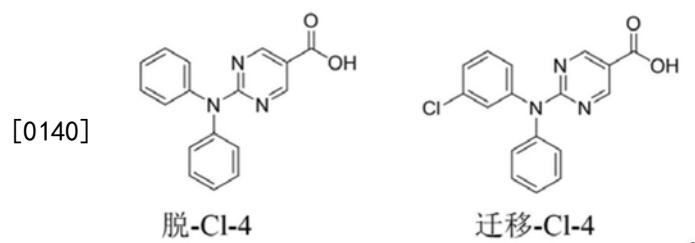
[0135] 本文还提供可用于合成化合物(I)的组合物。在一个方面,本文提供了一种包含化合物1b和11b的组合物,其中Z是根据上述实施例定义的。在具体实施例中,Z是-CO₂R。在另一个具体实施例中,Z是-CO₂Et。在另一个实施例中,所述组合物还包含2-氯苯胺。

[0136] 在另一方面,本文提供了一种包含化合物1和11的组合物。在一个实施例中,所述组合物还包含2-氯苯胺。在另一个实施例中,所述组合物还包含在实例4中指定的试剂。

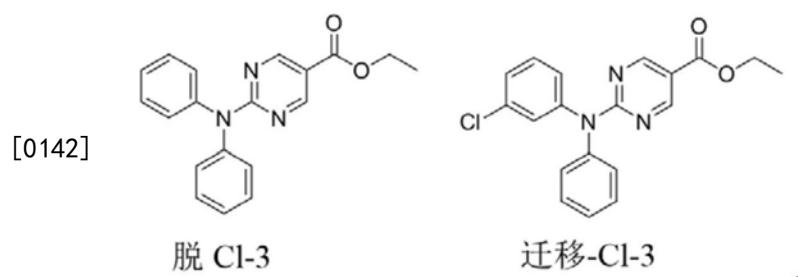
[0137] 在另一方面,本文提供了一种包含化合物11b和3b的组合物,其中Z是根据上述实施例定义的。在具体实施例中,Z是-CO₂R。在另一个具体实施例中,Z是-CO₂Et。在一个实施例中,所述组合物还包含化合物11b。在另一个实施例中,所述组合物还包含碘苯。在另一个实施例中,所述组合物不含脱氯和氯迁移杂质,如脱-Cl-3b和迁移-Cl-3b:



[0139] 其中Z是根据上述实施例定义的。在另一个实施例中,所述组合物还包含化合物4或其盐,并且不含脱氯和氯迁移杂质,如脱-Cl-4和迁移-Cl-4或其盐:



[0141] 在另一方面,本文提供了一种包含化合物11和3的组合物。在一个实施例中,所述组合物还包含碘苯。在另一个实施例中,所述组合物不含脱氯和氯迁移杂质,如脱Cl-3和迁移-Cl-3:

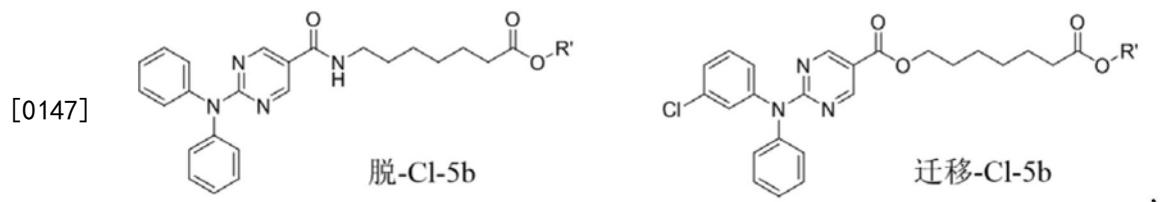


[0143] 在另一个实施例中,所述组合物还包含化合物4或其盐,并且不含脱氯和氯迁移杂质,如脱-Cl-4和迁移-Cl-4或其盐。

[0144] 在另一方面,本文提供了一种包含化合物4和一种或多种选自1b、11b和3b的化合物的组合物,其中Z是根据上述实施例定义的。在具体实施例中,Z是-CO₂R。在另一个具体实施例中,Z是-CO₂Et。

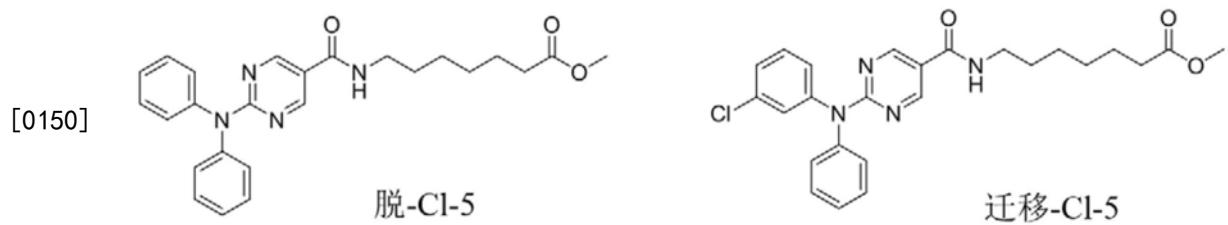
[0145] 在另一方面,本文提供了包含化合物4和一种或多种选自化合物1、11和3的化合物的组合物。

[0146] 在另一方面,本文提供了包含化合物5b和小于约1% (通过HPLC测量的组合面积百分比) 的化合物脱-Cl-5b和迁移-Cl-5b的组合物:



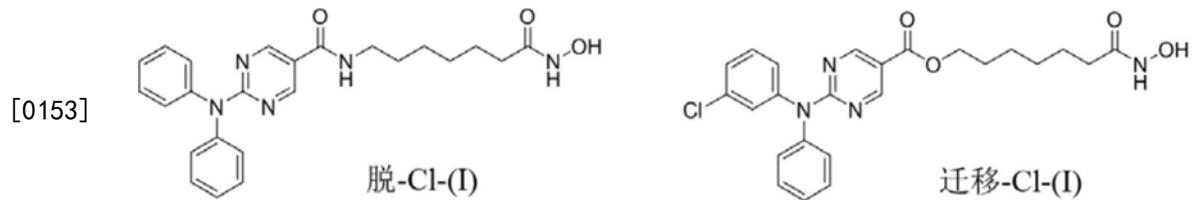
[0148] 其中R'是根据上述实施例定义的。在一个实施例中,所述组合物不含脱-Cl-5b和迁移-Cl-5b。

[0149] 在另一方面,本文提供了包含化合物5和小于约1% (通过HPLC测量的组合面积百分比) 的化合物脱-Cl-5和迁移-Cl-5的组合物:



[0151] 在一个实施例中,所述组合物不含脱-Cl-5和迁移-Cl-5。

[0152] 在另一方面,本文提供了包含化合物5、化合物(I) 和小于约1% (通过HPLC测量的组合面积百分比) 的化合物脱-Cl-(I) 和迁移-Cl-(I) 的组合物:



[0154] 在一个实施例中,所述组合物不含脱-Cl-(I) 和迁移-Cl-(I)。

定义

[0156] 在本文方法中有用的酸和碱是本领域已知的。酸催化剂是任何酸性化学品,其可以本质上是无机的(例如盐酸、硫酸、硝酸、三氯化铝)或有机(例如樟脑磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、三氟甲磺酸镱)。酸可用于催化或化学计量的量以促进化学反应。碱是任何碱性化学品,其可以本质上是无机的(例如碳酸氢钠、氢氧化钾)或有机的(例如三乙胺、吡啶)。碱可用于催化或化学计量的量以促进化学反应。

[0157] 如本文所用,术语“烷基”是指完全饱和的支链或无支链烃部分。优选地,烷基包含1至6个碳原子(即,C₁-C₆烷基)。

[0158] 如本文所用,术语“反应(react或reacting)”是指在两种或更多种反应物化合物之间形成键以产生产物化合物。例如,第一化合物和第二化合物可以反应形成产物化合物,其中产物化合物包含第一化合物的一部分和第二化合物的一部分,其中这两个部分通过共价键连接。术语“反应”不是指可以用来促进化合物之间的反应发生的溶剂、催化剂、配体或其他组分的相互作用。

[0159] 如本文所用,术语“其盐(salt thereof或salts thereof)”可以指酸加成盐、金属

盐或铵盐。此类盐可以通过本领域公知和描述的程序形成。酸加成盐可以由无机酸形成，例如盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸，和有机酸，例如琥珀酸、马来酸、酒石酸、乙酸、草酸或富马酸。加成盐的实例包括但不限于衍生自盐酸的盐酸盐、衍生自氢溴酸的氢溴酸盐、衍生自硝酸的硝酸盐、衍生自高氯酸的高氯酸盐、衍生自磷酸的磷酸盐、衍生自硫酸的硫酸盐、衍生自甲酸衍生的甲酸盐、衍生自乙酸的乙酸盐、衍生自乌头酸的阿康酸盐、衍生自抗坏血酸的抗坏血酸盐、衍生自苯磺酸的苯磺酸盐、衍生自苯甲酸的苯甲酸盐、衍生自肉桂酸的肉桂酸盐、衍生自柠檬酸的柠檬酸盐、衍生自扑酸的扑酸盐、衍生自庚酸的庚酸盐、衍生自延胡索酸的延胡索酸盐、衍生自谷氨酸的谷氨酸盐、衍生自乙醇酸的乙醇酸盐、衍生自乳酸的乳酸盐、衍生自马来酸的马来酸盐、衍生自丙二酸的丙二酸盐、衍生自扁桃酸的扁桃酸盐、衍生自甲烷磺酸的甲烷磺酸盐、衍生自萘-2-磺酸的萘-2-磺酸盐、衍生自邻苯二甲酸的邻苯二甲酸盐、衍生自水杨酸的水杨酸盐、衍生自山梨酸的山梨酸盐、衍生自硬脂酸的硬脂酸盐、衍生自琥珀酸的琥珀酸盐、衍生自酒石酸的酒石酸盐、衍生自对甲苯磺酸的对甲苯磺酸盐等。本发明的化合物的金属盐包括碱金属盐，例如含有羧基的本发明的化合物的钠盐。

[0160] 如本文所用，术语“铜”可以指Cu (0)、Cu (I) 或Cu (II)。铜的非限制性实例包括本领域技术人员已知的Cu (0) 粉、铜-青铜、氧化铜、氯化铜、碘化铜、氯化亚铜、碘化亚铜和其它形式的铜或铜盐。

[0161] 如本文所用，术语“活化的酸衍生物”是指例如由于在羰基碳上具有离去基团而易于受到亲核酰基取代的羧酸的衍生物。活化的酸衍生物的非限制性实例包括酰基卤（也称为酰氯）、羧酸酐（包括例如，混合羧酸酐）、酰基咪唑（例如通过羧酸与羰基二咪唑的反应制备的）和O-酰基异脲（例如通过羧酸与碳化二亚胺试剂如EDC或DCC的反应制备的）。

[0162] “不含”特定溶质或物质的组合物和混合物可包含按重量计小于5%（例如，小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.1%或小于0.01%）的溶质或物质。在一个实施例中，“不含”特定溶质或物质的组合物和混合物包含的溶质或物质的量低于本文所述的分析仪器的检测极限。

[0163] 援引加入

[0164] 贯穿本申请引用的所有参考文献（包括参考文献、授权专利、公开的专利申请和共同未决的专利申请）的内容特此通过援引以其全部内容明确地并入本文。除非另外定义，否则本文使用的所有技术和科学术语均符合本领域普通技术人员通常已知的含义。

[0165] 等同

[0166] 本领域技术人员将认识到、或者仅仅使用常规实验就能够确定本文描述的本发明的具体实施例的许多等同。此类等同旨在被权利要求涵盖。

[0167] 实例

[0168] 仪器和方法

[0169] 使用TA Instruments Q10DSC收集差示扫描量热法 (DSC) 数据。大致地，将样品 (2-8mg) 置于未密封的、但被覆盖的气密性铬酸阳极化 (alodined) 铝样品盘中，并且在50mL/min的氮气吹扫下以10°C/min (分钟) 的速率从30°C至300°C进行扫描。

[0170] 使用TA Instruments TGA Q500收集热重分析 (TGA) 数据。大致地，将5-10mg样品置于开放的预去皮重的铝样品盘中，并且使用60mL/min的氮气吹扫以以10°C/min的速率从25°C至300°C进行扫描。

[0171] 使用配备有Cu K α 辐射源($\lambda=1.54\text{ \AA}$)、9位样品架和LYNXEYE超速检测器的Bruker D8Advance获得X射线粉末衍射仪(XRPD)图谱。将样品放置在零背景的硅片支架上进行分析。

[0172] 使用Aquadyne DVS-2重量水吸附分析仪进行动态蒸气吸附(DVS)分析。将相对湿度在2-95%之间调整，并且对样品的重量进行连续监测并相对于湿度和时间进行记录。

[0173] 质子核磁共振($^1\text{H-NMR}$)：通过将化合物溶解在具有0.05% (v/v) 四甲基硅烷(TMS)的氘代二甲基亚砜中来制备样品。在装备有TopSpin软件的Bruker Avance 300MHz NMR上在环境温度下收集光谱。 $^1\text{H-NMR}$ 的扫描次数为16。

[0174] 卡尔·费歇尔法(KF)：样品中的表观水含量通过使用Mettler Toledo DL39Coulometric KF滴定仪的卡尔·费歇尔滴定法测定。使用HYDRANAL-Coulomat AD作为滴定剂。将约20mg固体用于滴定。分析参数呈现于表1中。

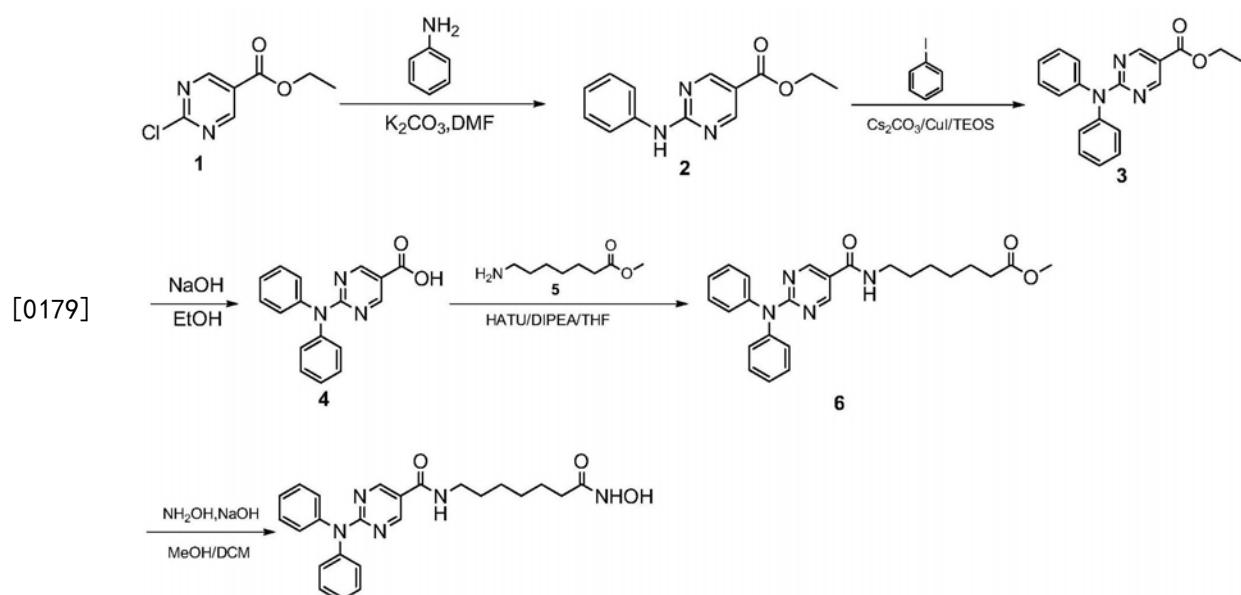
[0175] 表1.

[0176]

KF参数	值
速度[%]	40
混合时间[秒]	10
自动启动	否
空白[μg]	0
漂移[$\mu\text{g}/\text{min}$]	5
计算	Ug
备用	是
初始漂移[$\mu\text{g}/\text{min}$]	<10
初始电位[mV]	100

[0177] 实例1：2-(二苯基氨基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)嘧啶-5-甲酰胺的对比合成

[0178] 反应方案



[0180] 中间体2的合成：将苯胺(3.7g, 40mmol)、化合物1(7.5g, 40mmol)和K₂CO₃(11g,

80mmol) 在DMF (100ml) 中的混合物脱气并在120℃下在N₂下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc (200ml) 稀释,然后用饱和盐水 (200ml×3) 洗涤。将有机层分离并经Na₂SO₄干燥,蒸发至干并通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10/1)纯化,得到呈白色固体的所希望的产物 (6.2g,64%)。

[0181] 中间体3的合成:将化合物2 (6.2g,25mmol)、碘苯 (6.12g,30mmol)、CuI (955mg,5.0mmol)、Cs₂CO₃ (16.3g,50mmol) 在TEOS (200ml) 中的混合物脱气并用氮气吹扫。将所得混合物在140℃下搅拌14小时。在冷却至室温之后,将残余物用EtOAc (200ml) 稀释。加入在硅胶上的95%EtOH (200ml) 和NH₄F-H₂O [50g,通过将在水 (1500ml) 中的NH₄F (100g) 加入到硅胶 (500g,100-200目) 中预先制备的]中,并且将所得混合物保持在室温下2小时。将固化的材料过滤并用EtOAc洗涤。将滤液蒸发至干,并且将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10/1)纯化,得到黄色固体 (3g,38%)。

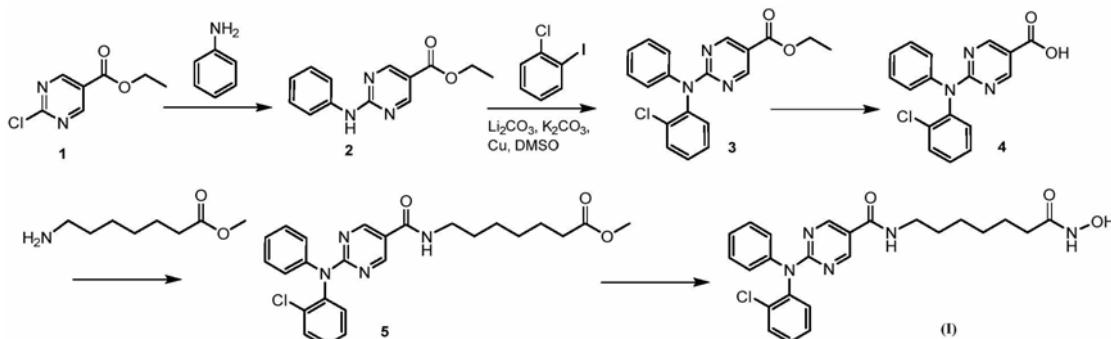
[0182] 中间体4的合成:将2N NaOH (200ml) 加入到化合物3 (3.0g,9.4mmol) 在EtOH (200ml) 中的溶液中。将混合物在60℃搅拌30min。在溶剂蒸发之后,用2N HCl中和溶液,得到白色沉淀物。将悬浮液用EtOAc (2×200ml) 萃取,并且将有机层分离,用水 (2×100ml) 、盐水 (2×100ml) 洗涤,并经Na₂SO₄干燥。除去溶剂得到棕色固体 (2.5g,92%)。

[0183] 中间体6的合成:将化合物4 (2.5g,8.58mmol)、化合物5 (2.52g,12.87mmol)、HATU (3.91g,10.30mmol) 和DIPEA (4.43g,34.32mmol) 的混合物在室温下搅拌过夜。在将反应混合物过滤之后,将滤液蒸发至干,并且将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2/1)纯化,得到棕色固体 (2g,54%)。

[0184] 2-(二苯基氨基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)嘧啶-5-甲酰胺的合成:将化合物6 (2.0g,4.6mmol)、氢氧化钠 (2N,20ml) 在MeOH (50ml) 和DCM (25ml) 中的混合物在0℃下搅拌10min。将羟胺 (50%) (10ml) 冷却至0℃并加入到混合物中。将所得混合物在室温下搅拌20min。在除去溶剂之后,用1M HCl中和混合物,得到白色沉淀物。将粗产物过滤并通过制备HPLC纯化,得到白色固体 (950mg,48%)。

[0185] 实例2:2-((2-氯苯基)(苯基)氨基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)嘧啶-5-甲酰胺-化合物(I)的对比合成

[0186] 反应方案



[0188] 步骤(1)

[0189] 中间体2的合成:将苯胺 (3.7g,40mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯1 (7.5g,40mmol)、K₂CO₃ (11g,80mmol) 在DMF (100ml) 中的混合物脱气并在120℃下在N₂下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc (200ml) 稀释,然后用饱和盐水 (200ml×3) 洗涤。将有机层分

离并经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发至干并通过硅胶色谱法(石油醚/ $\text{EtOAc}=10/1$)纯化, 得到呈白色固体的所希望的产物(6.2g, 64%)。

[0190] 步骤(2)

[0191] 中间体3的合成: 将化合物2(69.2g, 1当量)、1-氯-2-碘苯(135.7g, 2当量)、 Li_2CO_3 (42.04g, 2当量)、 K_2CO_3 (39.32g, 1当量)、Cu(1当量, 45 μm)在DMSO(690毫升)中的溶液脱气并用氮气吹扫。将所得混合物在140°C下搅拌36小时。反应的处理得到化合物3, 产率为93%。

[0192] 步骤(3)

[0193] 中间体4的合成: 将2N NaOH(200ml)加入到化合物3(3.0g, 9.4mmol)在EtOH(200ml)中的溶液中。将混合物在60°C下搅拌30min。在溶剂蒸发之后, 用2N HCl中和溶液, 得到白色沉淀物。将悬浮液用EtOAc($2 \times 200\text{ml}$)萃取, 并且将有机层分离, 用水($2 \times 100\text{ml}$)、盐水($2 \times 100\text{ml}$)洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂得到棕色固体(2.5g, 92%)。

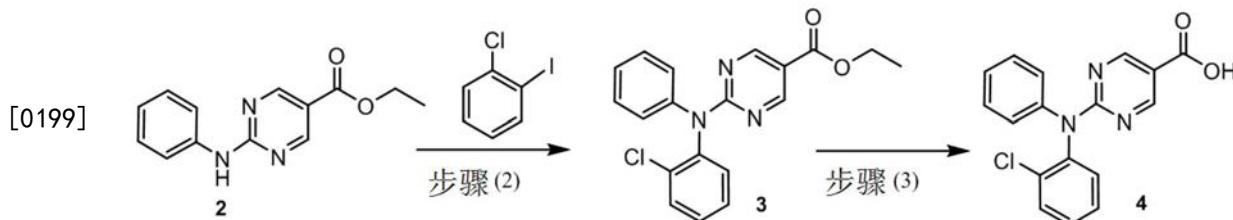
[0194] 步骤(4)

[0195] 中间体5的合成: 使用与实例1中合成中间体6类似的程序。

[0196] 步骤(5)

[0197] 2-((2-氯苯基)(苯基)氨基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)嘧啶-5-甲酰胺的合成: 使用类似于实例1中合成2-(二苯基氨基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)嘧啶-5-甲酰胺的程序。

[0198] 实例3: 实例2的步骤2-3的过程发展



[0200] 表2. 反应物和试剂

编号	Cpd 2	2-Cl-碘苯	溶剂	碱	催化剂	温度(°C)
[0201]	1	2.43 g (1.0 当量)	4.77 g (2.0 当量)	25 mL	Li ₂ CO ₃ (2.22 g, 3 当量)	铜 (1.0 当量, 106μm)
	2	24.3 g (1.0 当量)	47.7 g (2.0 当量)	240 mL	Li ₂ CO ₃ (22.2 g, 3 当量)	铜 (1.0 当量, 106μm)
	3	24.3 g (1.0 当量)	47.7 g (2.0 当量)	240 mL	Li ₂ CO ₃ (22.2 g, 3 当量)	铜 (1.0 当量, 106μm)
	4	24.3 g (1.0 当量)	47.7 g (2.0 当量)	150 mL	Li ₂ CO ₃ (22.2 g, 3 当量); 42 小时后, K ₂ CO ₃ (13.8, 1 当量)	铜 (1.0 当量, 45μm)
	5	24.3 g (1.0 当量)	47.7 g (2.0 当量)	240 mL	Li ₂ CO ₃ (22.2 g, 2 当量) K ₂ CO ₃ (19.65, 1 当量)	铜 (1.0 当量, 45μm)
	6	69.2 g (1.0 当量)	135.7 g (2.0 当量)	690 mL	Li ₂ CO ₃ (42.04 g, 2 当量) K ₂ CO ₃ (39.32 g, 1 当量)	铜 (1.0 当量, 45μm)

[0202] 表3.结果

[0203]

编号	转化率(%)	迁移-C1 3/4	脱-C1 3/4
1	91.7%	1.43%	--
2	84.2%	1.92%	--
3	70.6%	2.19%	--
4	94.4%	7.88%	3.0%
5	89.4%	7.63%	1.08%
6	93%	8.5%	1.6%

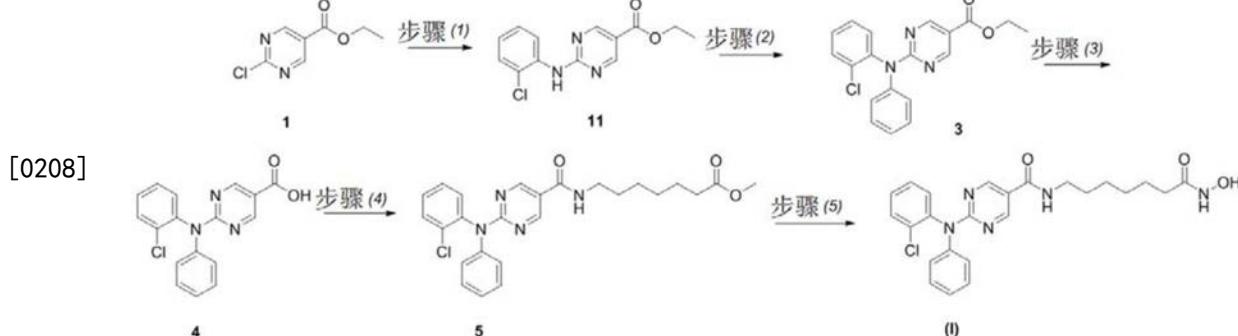
[0204] 表4.通过萃取和浆料纯化化合物4

[0205]

纯化条件	结果			HPLC
	脱-Cl-4	迁移-Cl-4	化合物4	
粗产物	3.69%	3.53%	89.53%	
MTBE/庚烷 (5 体积/15 体积)	2.93%	2.57%	93.34%	
异丙醇/H ₂ O (1 体积/2 体积)	3.55%	3.27%	91.41%	
EtOAc/PE (10 体积/10 体积)	3.87%	1.43%	93.48%	
MTBE/庚烷 (10 体积/10 体积)	2.83%	2.67%	92.57%	
MEK/庚烷 (3 体积/6 体积)	4.42%	3.16%	90.00%	
EtOAc	3.87%	1.43%	93.48%	
iPrOAc	3.91%	2.81%	90.91%	

[0206] 实例4:化合物(I)的改进的合成

[0207] 反应方案



[0209] 步骤(1)

[0210] 化合物11的合成:将2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(ACY-5, 7.0kg)、乙醇(60kg)、2-氯苯胺(9.5kg, 2当量)和乙酸(3.7kg, 1.6当量)在惰性气氛下装入到反应器中。将混合物加热至回流。在至少5小时之后,对反应进行取样用于HPLC分析(方法TM-113.1016)。当分析表明反应完成(<1% ACY-5)时,将混合物冷却至70±5℃,并加入N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。然后将反应冷却至20±5℃,并将混合物再搅拌2-6小时。将所得沉淀物过滤并且用乙醇(2×6kg)和庚烷(24kg)洗涤。将滤饼在50±5℃下减压干燥至恒重,以产生8.4kg化合物11(81%产率和99.9%纯度(方法TM-113.1016))。参见图3中的¹H NMR数据。

[0211] 步骤(2)

[0212] 化合物3的合成:将铜粉(0.68kg, 1当量,<75微米)、碳酸钾(4.3kg, 3.0当量)和二甲基亚砜(DMSO, 12.3kg)加入到反应器(容器A)中。将所得溶液加热至120±5℃。在单独的

反应器(容器B)中,在 $40\pm5^{\circ}\text{C}$ 下加热化合物11(2.9kg)和碘苯(4.3kg,2当量)在DMSO(5.6kg)中的溶液。然后在2-3小时内将混合物转移到容器A中。将反应混合物在 $120\pm5^{\circ}\text{C}$ 下加热8-24小时,直到HPLC分析(方法TM-113.942)确定剩余 $\leq 1\%$ 的化合物11。

[0213] 步骤(3)

[0214] 化合物4的合成:将步骤(2)的混合物冷却至 $90\text{-}100^{\circ}\text{C}$,并且加入净化水(59kg)。将反应混合物在 $90\text{-}100^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2-8小时,直到HPLC(方法TM-113.942-参见步骤2)显示剩余 $\leq 1\%$ 的化合物3。将反应器冷却到 25°C 。将反应混合物通过硅藻土、然后0.2微米过滤器过滤,并且收集滤液。将滤液用甲基叔丁基醚($2\times 12.8\text{kg}$)萃取两次。将水层冷却至 $0\text{-}5^{\circ}\text{C}$,然后用6N盐酸(HCl)酸化至pH 2-3,同时保持温度 $<25^{\circ}\text{C}$ 。然后将反应冷却至 $5\text{-}15^{\circ}\text{C}$ 。将沉淀物过滤并用冷水洗涤。将滤饼在 $45\text{-}55^{\circ}\text{C}$ 减压干燥至恒重,以获得2.2kg(65%产率)90.3%AUC纯度的化合物4(方法TM-113.942-参见步骤2)。未观察到脱氯产物或C1-迁移产物(即,脱-C1-4或迁移-C1-4)。参见图4中的 ^1H NMR数据。

[0215] 步骤(4)

[0216] 化合物5的合成:将二氯甲烷(40.3kg)、DMF(33g,0.04当量)和化合物4(2.3kg)装入到反应烧瓶中。将溶液通过 $0.2\mu\text{m}$ 过滤器过滤并返回到烧瓶中。通过加料漏斗在 $<30^{\circ}\text{C}$ 下在30-120min内加入草酰氯(0.9kg,1当量)。然后将所述批料在 $<30^{\circ}\text{C}$ 下搅拌直到通过HPLC(TM-113.946方法)证实反应完成(化合物4 $\leq 3\%$)。接着,浓缩二氯甲烷溶液,并在 $<40^{\circ}\text{C}$ 下减压除去残余的草酰氯。当HPLC分析(方法TM-113.946)表明剩余 $<0.10\%$ 的草酰氯时,将浓缩物溶解于新鲜的二氯甲烷(24kg)中并转移回到反应容器(容器A)中。

[0217] 向第二容器(容器B)中装入7-氨基庚酸甲酯盐酸盐(化合物A1,1.5kg,1.09当量)、DIPEA(2.5kg,2.7当量)、4(二甲基氨基)吡啶(DMAP,42g,0.05当量)和DCM(47.6kg)。将混合物冷却至 $0\text{-}10^{\circ}\text{C}$,并且将容器A中的酰氯溶液转移到容器B中,同时保持温度在 5°C 至 10°C 。将反应在 $5\text{-}10^{\circ}\text{C}$ 下搅拌3-24小时,此时HPLC分析表明反应完成(方法TM-113.946,化合物4 $\leq 5\%$)。然后将混合物用1M HCl溶液(20kg)、净化水(20kg)、7%碳酸氢钠(20kg)、纯净水(20kg)和25%氯化钠溶液(20kg)萃取。然后将二氯甲烷在 $<40^{\circ}\text{C}$ 下真空蒸馏并用异丙醇反复处理。当分析表明剩余 $<1\text{mol}\%$ 的DCM时,将混合物逐渐冷却至 $0\text{-}5^{\circ}\text{C}$ 并且在 $0\text{-}5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌至少2小时。将所得沉淀物通过过滤收集并且用冷异丙醇(6.4kg)洗涤。将滤饼在过滤器上吸干持续4-24小时,然后进一步在 $45\text{-}55^{\circ}\text{C}$ 下减压干燥至恒重。以95.9%AUC纯度(方法TM-113.953)和99.9wt%分离2.2kg(77%产率)。参见图5中的 ^1H NMR数据。

[0218] 步骤(5)

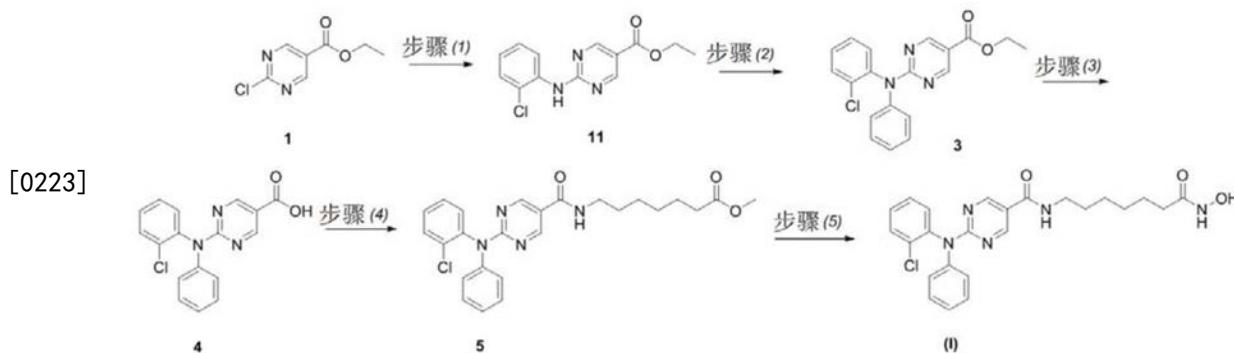
[0219] 化合物(I)的合成:将羟胺盐酸盐(3.3kg,10当量)和甲醇(9.6kg)装入到反应器中。将所得溶液冷却至 $0\text{-}5^{\circ}\text{C}$,并且缓慢装入25%甲醇钠(11.2kg,11当量),同时保持温度在 $0\text{-}10^{\circ}\text{C}$ 。一旦添加完成,将反应在 20°C 下混合1-3小时并过滤,并且将滤饼用甲醇($2\times 2.1\text{kg}$)洗涤。将滤液(羟胺游离碱)返回到反应器中并冷却至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。加入化合物5(2.2kg)。搅拌反应直到反应完全(方法TM-113.964,化合物5 $\leq 2\%$)。过滤混合物,并且向滤液中加入水(28kg)和乙酸乙酯(8.9kg)。使用6N HCl将pH调节至8-9,然后搅拌最高达3小时,之后过滤。将滤饼用冷水(25.7kg)洗涤,然后减压干燥至恒重。粗固体化合物(I)被确定为IV型/图谱D。

[0220] 将粗固体(1.87kg)悬浮于异丙醇(IPA,27.1kg)中。将浆液加热至 $75\pm 5^{\circ}\text{C}$ 以溶解

固体。将溶液用化合物(I)的晶体(I型/图谱A)种晶，并使其冷却至环境温度。在过滤之前将所得沉淀物搅拌1-2小时。将滤饼用IPA(2×9.5kg)冲洗，然后在45-55℃下减压干燥至恒重，得到1.86kg结晶白色固体化合物(I)(I型/图谱A)，85%产率和99.5%纯度。参见图6中的¹H NMR数据。

[0221] 实例5：化合物(I)的替代合成

[0222] 反应方案



[0224] 步骤(1)

[0225] 化合物11的合成：将2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(ACY-5, 250g)、乙醇(2179g)、2-氯苯胺(339.3g, 2当量)和乙酸(132.1g, 1.6当量)在惰性气氛下装入到反应器中。将混合物加热至回流。在至少5小时之后，对反应进行取样用于HPLC分析。当分析表明反应完成(<1% ACY-5)时，将混合物冷却至70±5℃，并加入N,N-二异丙基乙胺(DIPEA, 553.6g, 3.2当量)。然后将反应冷却至20±5℃，并将混合物再搅拌2-6小时。将所得沉淀物过滤并且用乙醇(2×401g)和庚烷(2×428g)洗涤。将滤饼在50±5℃下减压干燥至恒重，以产生307.1g化合物11(82.5%产率和99.7%纯度)。

[0226] 步骤(2)

[0227] 化合物3的合成：将碘化亚铜(17.5g, 8当量)、碳酸钾(373.8g, 3当量)、L-脯氨酸(11.4g, 0.11当量)和二甲基亚砜(DMSO, 1180g)加入到反应器(容器A)。将所得溶液加热至90±5℃。在单独的反应器(容器B)中，将化合物11(250g)和碘苯(1469.5g, 8当量)在DMSO(402.5g)中的溶液在40±5℃下加热。然后在2-3小时内将混合物转移到容器A中。将反应混合物在90±5℃下加热8-24小时，直到HPLC分析确定剩余≤1%的化合物11。

[0228] 步骤(3)

[0229] 化合物4的合成：将步骤(2)的混合物冷却至40-50℃，并且加入水(500g)和氢氧化钾溶液10% (700.0g, 2.8当量)。将反应混合物在40-50℃下搅拌2-8小时，直到HPLC显示剩余≤1%的化合物3。将反应器冷却到25℃。将反应混合物通过硅藻土、然后0.2微米过滤器过滤，并且收集滤液。将滤液用甲苯(3×150g)萃取。将水层冷却至0-5℃，然后用盐酸(HCl)酸化至pH 2-3，同时保持温度<25℃。然后将反应冷却至5-15℃。将沉淀物过滤并用冷水洗涤。将滤饼在45-55℃减压干燥至恒重，以获得291g(81%产率)98%AUC纯度的化合物4。未观察到脱氯产物或Cl-迁移产物(即，脱-C1-4或迁移-C1-4)。

[0230] 步骤(4)

[0231] 化合物5的合成：将化合物4(250.0g)、A-1(159.2g, 1.06当量)和甲基-THF(5113g)装入到反应器中。加入DIPEA(283.7g, 2.85当量)、羟基苯并三唑(HOBt, 12.5g, 0.11当量)和

1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC.HCl, 216.3g, 1.47当量)。将反应溶液在环境温度下搅拌6-24小时, 此时HPLC分析表明反应完成(化合物4≤3%)。然后将混合物用1M HCl溶液(2270g)、净化水(2270g)、7%碳酸氢钠(2270g)、净化水(2270g)和25%氯化钠溶液(2270g)萃取。然后将甲基-THF在<40℃下真空蒸馏并且用异丙醇反复处理。当分析表明剩余<1mol%的甲基-THF时, 将混合物逐渐冷却至0-5℃并且在0-5℃下搅拌至少2小时。将所得沉淀物通过过滤收集并且用冷异丙醇(700g)洗涤。将滤饼在过滤器上吸干持续4-24小时, 然后进一步在45-55℃下减压干燥至恒重。以99.6%AUC纯度和99.4wt%分离294g(82%产率)。

[0232] 步骤(5)

[0233] 化合物(I)的合成: 将羟胺盐酸盐(330g, 10当量)和甲醇(960g)装入到反应器中。将所得溶液冷却至0-5℃, 并且缓慢装入25%甲醇钠(1120g, 11当量), 同时保持温度在0-10℃。一旦添加完成, 将反应在20℃下混合1-3小时并过滤, 并且将滤饼用甲醇(2×210g)洗涤。将滤液(羟胺游离碱)返回到反应器中并冷却至0±5℃。加入化合物5(220g)。搅拌反应直至反应完全(化合物5≤2%)。过滤混合物, 并且向滤液中加入水(280g)和乙酸乙酯(890g)。使用HCl将pH调节至8-9, 然后搅拌最高达3小时, 之后过滤。将滤饼用冷水(2570g)洗涤, 然后减压干燥至恒重, 得到83%产率的980g粗固体, 。粗固体化合物(I)被确定为IV型/图谱D。

[0234] 将粗固体(980g)悬浮于1-丙醇(400g)和净化水(220g)中。将悬浮液加热至40℃。然后将所述批料在30min内冷却至38℃。将溶液用化合物(I)的晶体(I型/图谱A, 2-5wt%)种晶。将所述批料在37-38℃下保持2-4小时, 然后逐渐冷却至20±2℃。在3-5小时内装入水(950g)。将所述批料冷却至12℃并在此温度下搅拌2小时。将所述批料过滤并用冷的1-丙醇/水洗涤, 然后在50±5℃下干燥至恒重, 得到93%产率和99.8%AUC纯度的910g纯化的化合物(I)。

[0235] HPLC方法

[0236] I. 方法113.1016

柱	Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6 mm × 150 mm, 3.5 μm		
柱温度	40°C		
紫外检测波长	带宽 4 nm, 参比物关闭, 215 nm		
流量	1.0 mL/min		
注射量	10 μL, 具有针头清洗		
[0237] 流动相 A	在净化水中 0.05%三氟乙酸 (TFA)		
[0237] 流动相 B	乙腈中 0.04%TFA		
数据采集	40.0 min		
运行时间	46.0 min		
梯度	<u>时间 (min)</u>	<u>流动相 A</u>	<u>流动相 B</u>
	0.0	98%	2%
	36.0	0%	100%
	40.0	0%	100%
	40.1	98%	2%
	46.0	98%	2%

[0238] II. 方法113.942

柱	ACE Excel 3 super C18, 4.6 mm × 150 mm, 3 μm		
柱温度	40°C		
紫外检测波长	带宽 4 nm, 参比物关闭, 214 nm		
流量	1.0 mL/min		
注射量	10 μL, 具有针头清洗		
[0239] 流动相 A	在净化水中 0.05%三氟乙酸 (TFA)		
[0239] 流动相 B	乙腈中 0.04%TFA		
数据采集	22.0 min		
运行时间	28.0 min		
梯度	<u>时间 (min)</u>	<u>流动相 A</u>	<u>流动相 B</u>
	0.0	98%	2%
	18.0	0%	100%
	22.0	0%	100%
	22.1	98%	2%
	28.0	98%	2%

[0240] III. 方法113.953

柱	ACE Excel 3 super C18, 4.6 mm × 150 mm, 3 μm			
柱温度	40°C			
紫外检测波长	带宽 4 nm, 参比物关闭, 235 nm			
流量	1.0 mL/min			
注射量	10 μL, 具有针头清洗			
流动相 A	在净化水中 0.05%三氟乙酸 (TFA)			
流动相 B	乙腈中 0.04%TFA			
[0241]	数据采集	40.0 min		
	运行时间	46.0 min		
	梯度	<u>时间 (min)</u>	<u>流动相 A</u>	<u>流动相 B</u>
		0.0	98%	2%
		36.0	0%	100%
		40.0	0%	100%
		40.1	98%	2%
		46.0	98%	2%

[0242] IV. 方法113.946

柱	<u>Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6 mm × 150 mm, 3.5 μm</u>			
柱温度	<u>40°C</u>			
紫外检测波长	<u>带宽 4 nm, 参比物关闭, 214 nm</u>			
流量	<u>1.0 mL/min</u>			
注射量	<u>10 μL, 具有针头清洗</u>			
流动相 A	<u>在净化水中 0.05%三氟乙酸 (TFA)</u>			
流动相 B	<u>乙腈中 0.04%TFA</u>			
[0243]	数据采集	<u>40.0 min</u>		
	运行时间	<u>46.0 min</u>		
	梯度	<u>时间 (min)</u>	<u>流动相 A</u>	<u>流动相 B</u>
		0.0	98%	2%
		36.0	0%	100%
		40.0	0%	100%
		40.1	98%	2%
		46.0	98%	2%

[0244] V. 方法113.964

	柱	ACE Excel 3 super C18, 4.6 mm × 150 mm, 3 μm																		
	柱温度	40°C																		
	紫外检测波长	带宽 4 nm, 参比物关闭, 272 nm																		
	流量	1.0 mL/min																		
	注射量	10 μL, 具有针头清洗																		
[0245]	流动相 A	在净化水中 0.05%三氟乙酸 (TFA)																		
	流动相 B	乙腈中 0.04%TFA																		
	数据采集	40.0 min																		
	运行时间	46.0 min																		
	梯度	<table> <thead> <tr> <th style="text-align: center;"><u>时间 (min)</u></th> <th style="text-align: center;"><u>流动相 A</u></th> <th style="text-align: center;">流动相 B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0.0</td> <td style="text-align: center;">98%</td> <td style="text-align: center;">2%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">36.0</td> <td style="text-align: center;">0%</td> <td style="text-align: center;">100%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">40.0</td> <td style="text-align: center;">0%</td> <td style="text-align: center;">100%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">40.1</td> <td style="text-align: center;">98%</td> <td style="text-align: center;">2%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">46.0</td> <td style="text-align: center;">98%</td> <td style="text-align: center;">2%</td> </tr> </tbody> </table>	<u>时间 (min)</u>	<u>流动相 A</u>	流动相 B	0.0	98%	2%	36.0	0%	100%	40.0	0%	100%	40.1	98%	2%	46.0	98%	2%
<u>时间 (min)</u>	<u>流动相 A</u>	流动相 B																		
0.0	98%	2%																		
36.0	0%	100%																		
40.0	0%	100%																		
40.1	98%	2%																		
46.0	98%	2%																		
[0246]	VI. 方法113.941																			
[0247]	柱	Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6 mm × 150 mm, 3.5 μm																		
	柱温度	40°C																		
	紫外检测波长	带宽 4 nm, 参比物关闭, 272 nm																		
	流量	1.0 mL/min																		
	注射量	10 μL, 具有针头清洗																		
	流动相 A	在净化水中 0.05%三氟乙酸 (TFA)																		
	流动相 B	乙腈中 0.04%TFA																		
	数据采集	40.0 min																		
	运行时间	46.0 min																		
[0248]	梯度	<table> <thead> <tr> <th style="text-align: center;"><u>时间 (min)</u></th> <th style="text-align: center;"><u>流动相 A</u></th> <th style="text-align: center;">流动相 B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0.0</td> <td style="text-align: center;">98%</td> <td style="text-align: center;">2%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">36.0</td> <td style="text-align: center;">0%</td> <td style="text-align: center;">100%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">40.0</td> <td style="text-align: center;">0%</td> <td style="text-align: center;">100%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">40.1</td> <td style="text-align: center;">98%</td> <td style="text-align: center;">2%</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">46.0</td> <td style="text-align: center;">98%</td> <td style="text-align: center;">2%</td> </tr> </tbody> </table>	<u>时间 (min)</u>	<u>流动相 A</u>	流动相 B	0.0	98%	2%	36.0	0%	100%	40.0	0%	100%	40.1	98%	2%	46.0	98%	2%
<u>时间 (min)</u>	<u>流动相 A</u>	流动相 B																		
0.0	98%	2%																		
36.0	0%	100%																		
40.0	0%	100%																		
40.1	98%	2%																		
46.0	98%	2%																		

[0249] 化合物(I)的晶型

[0250] I.I型/图谱A

[0251] 2-((2-氯苯基)(苯基)氨基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)嘧啶-5-甲酰胺(即化合物(I)可以以晶型I(在本文中被称为“I型”)存在。I型可以使用X射线粉末衍射(XRPD)表征。I型的XRPD图谱在图8中示出,并且被称为“图谱A”。

[0252] 表5.图谱A的峰值列表(图8)

[0253]

角度 (2θ) 度数	强度%	d 值 (Å)
8.31	100	10.626
10.00	15.3	8.834
10.62	17.8	8.327
12.82	6.4	6.898
15.62	9.2	5.667
16.60	36.4	5.337
17.20	9.4	5.152
17.67	9.5	5.014
19.63	8.5	4.518
19.99	22.7	4.438
20.64	10.1	4.300
21.08	18.2	4.210
21.33	32.4	4.162
24.41	7.3	3.643
24.95	30.7	3.566
26.08	16.1	3.413

[0254] I型还可以通过差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 来表征 (分别参见图8和9)。动态蒸气吸附 (DVS) 实验揭示了当经受在0-95%之间的相对湿度时,由化合物(I),I型/图谱A的小于0.2%的水分吸收,并且没有观察到晶型的变化。DSC分析还表明,在大约173℃的吸热事件(熔点),然后是放热事件(可能分解)。TGA分析揭示了从35℃到150℃,样品的重量损失小于0.1%。

[0255] 卡尔·费歇尔滴定法 (KF) 滴定法也揭示了少于<1%的水含量。

[0256] 化合物(I)的I型可以由无定形化合物(I)或化合物(I)的另一晶型通过在乙醇浆液中搅拌8-16小时(例如过夜)来制备。

[0257] II.IV型/图谱D

[0258] 2-((2-氯苯基)(苯基)氨基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)嘧啶-5-甲酰胺(即化合物(I))可以以晶型IV(在本文中被称为“IV型”存在。IV型可以使用X射线粉末衍射(XRPD)表征。IV型的XRPD图谱在图11中示出,并且被称为“图谱D”。

[0259] 表6.图谱D XRPD, IV型的峰值列表

[0260]

角度 (2θ) 度数	强度%	d 值 (Å)
5.13	32.9	17.212
11.78	100	7.508
13.60	61.8	6.506
13.80	77.2	6.412
14.48	10.4	6.112
16.01	15	5.532
17.13	19.9	5.172
20.30	26.7	4.370
21.16	10.6	4.195
23.69	82.4	3.753
24.05	42.7	3.698
24.70	13.3	3.601
25.16	25.1	3.536
26.95	19	3.306
27.36	14.3	3.258
30.61	9.1	2.918

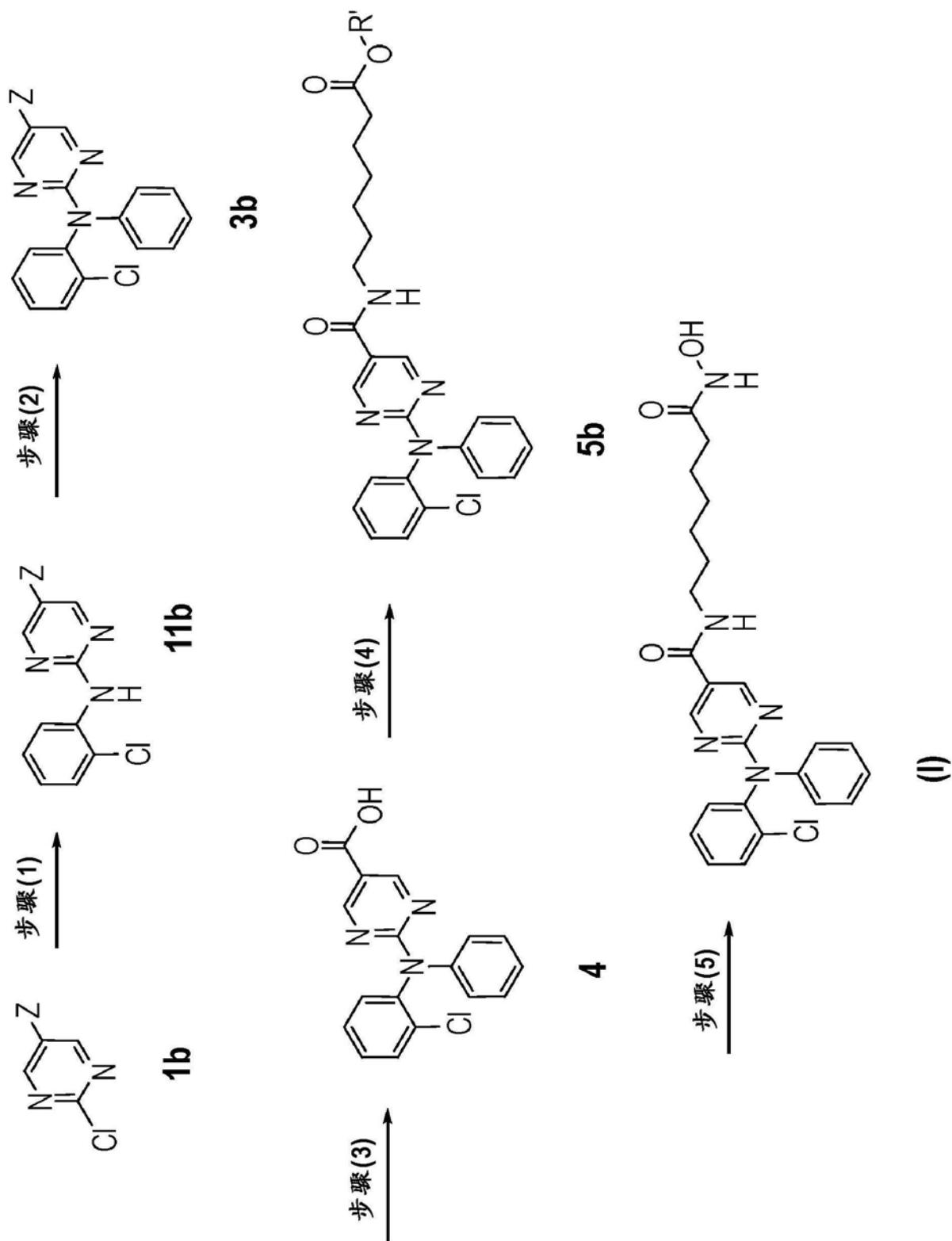


图1

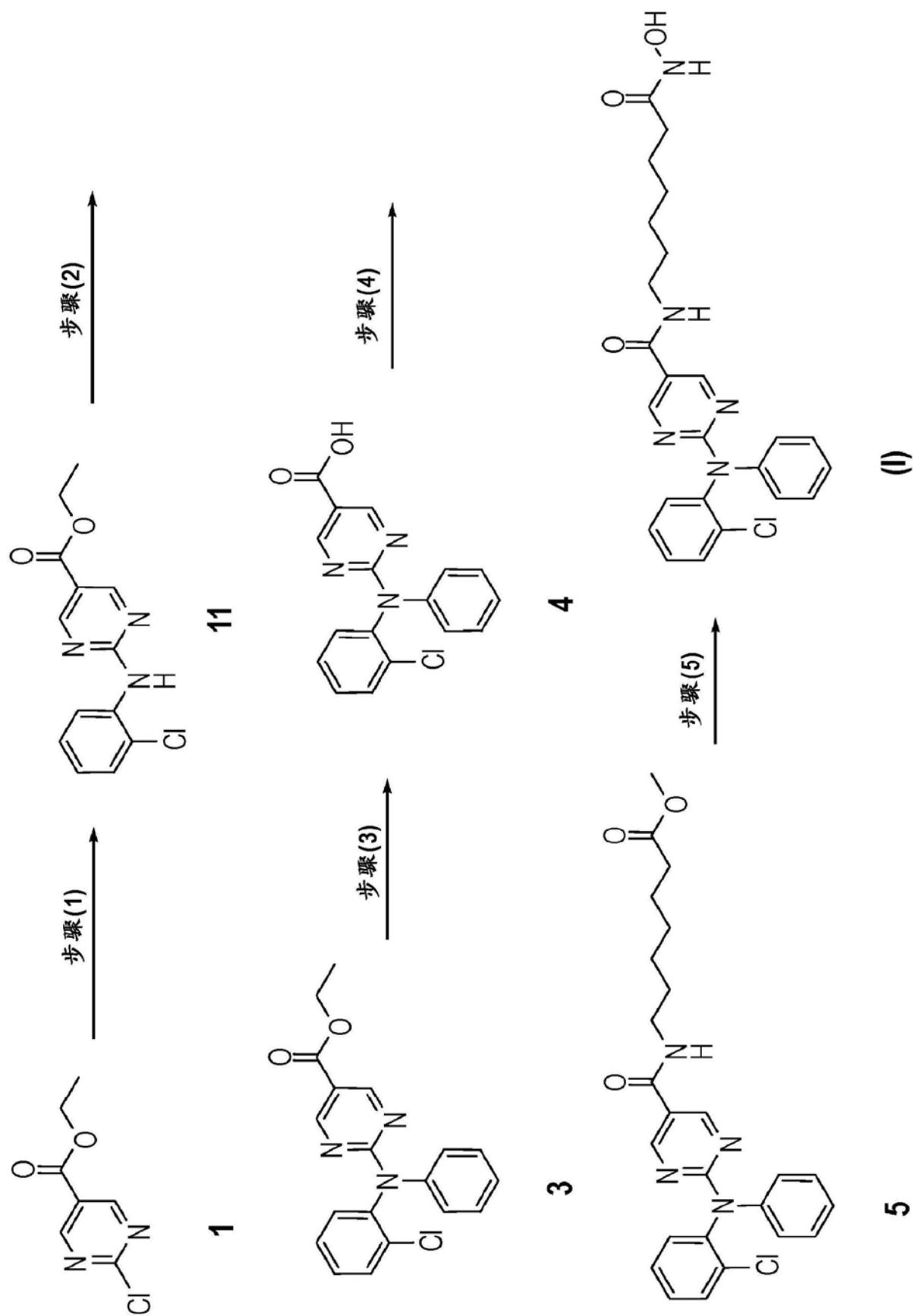


图2

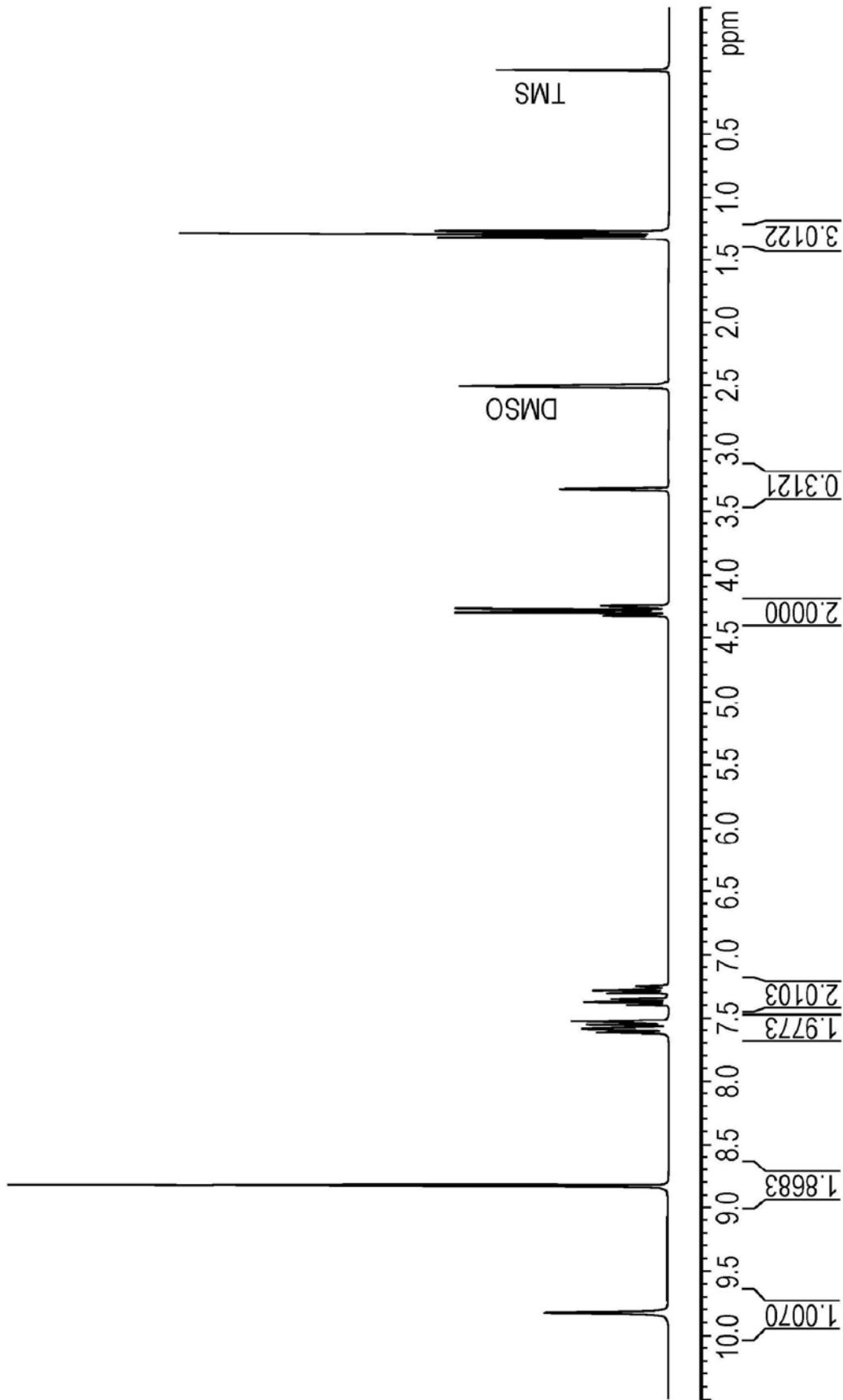


图3

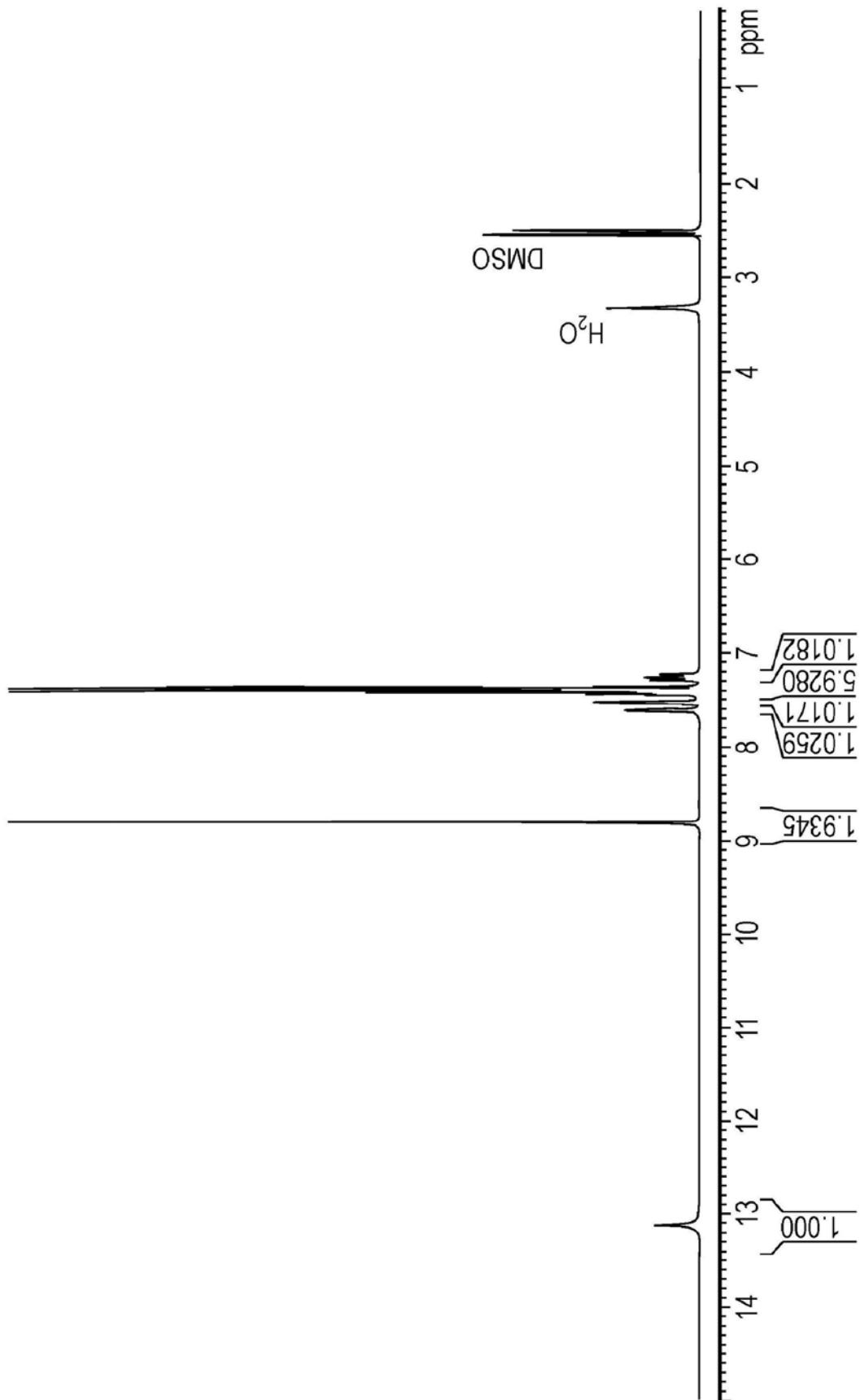


图4

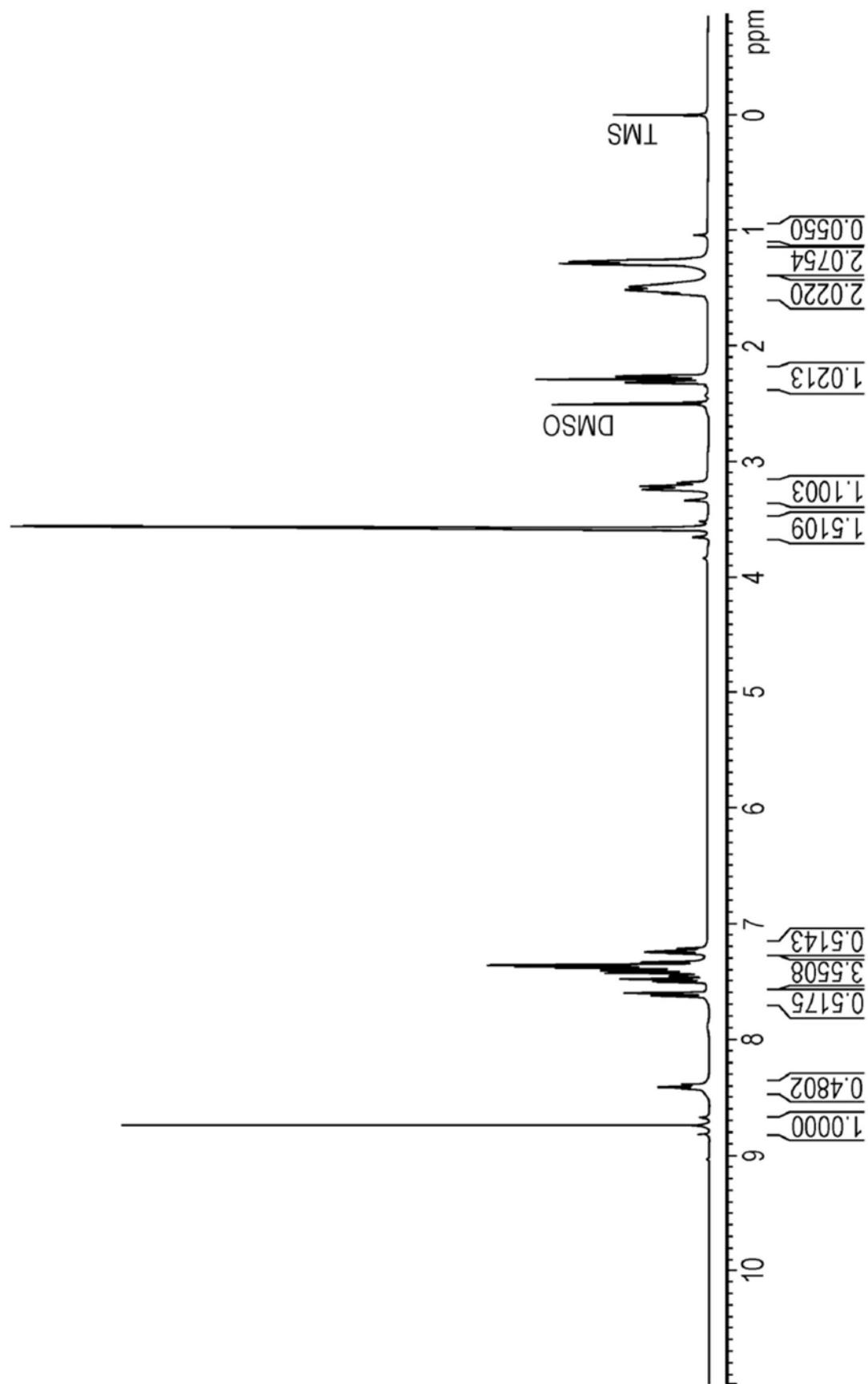


图5

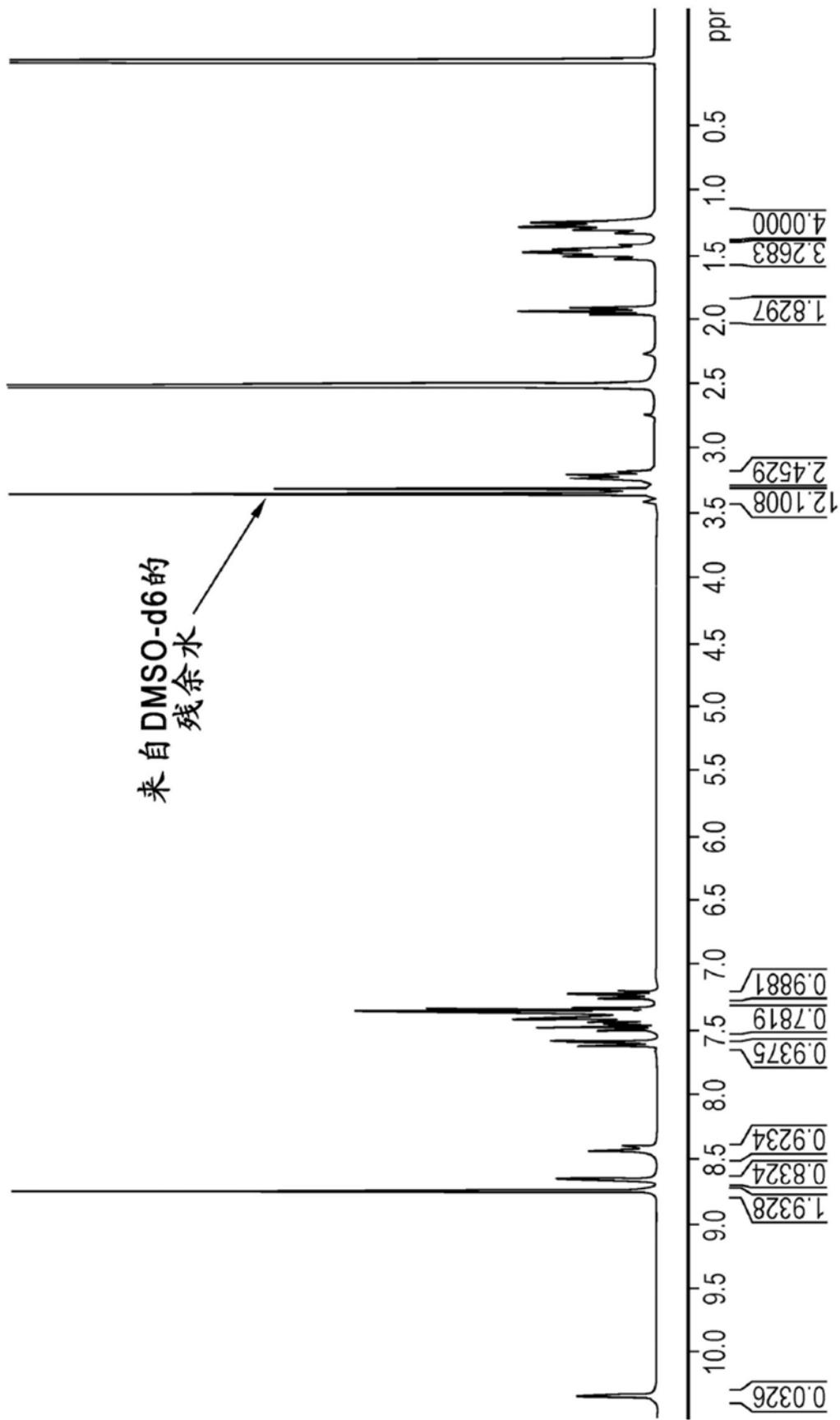
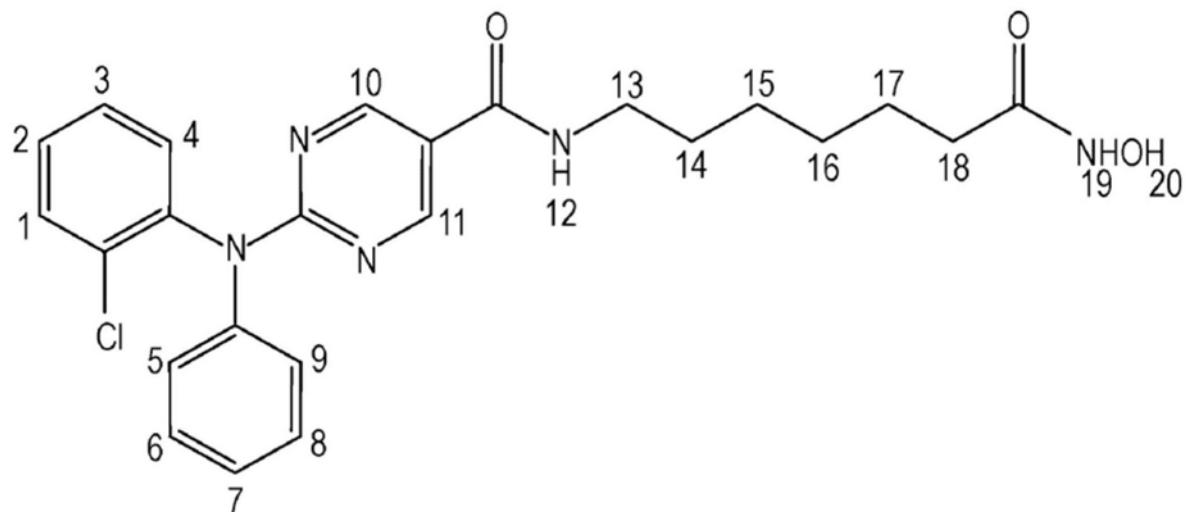


图6



¹ H信号峰, ppm	所归属的质子 (图1)
10.35 (1H, s)	19
8.76 (2H, s)	10, 11
8.67 (1H, s)	20
8.42 (1H, t, J=4.4Hz)	12
7.62 (1H, dd, J1=7.6Hz, J2=2.0Hz)	1
7.52 (1H, dd, J1 = 7.6 Hz, J2=2.0Hz) 7.42 (6H, m, J=6.0Hz)	4 2,3, 5, 6, 8, 9,
7.21 (1H, tt, J1=7.2Hz, J2=1.6Hz)	7
3.24 (2H, q)	13
1.97 (2H, t, J=7.2Hz)	18
1.49 (4H, m)	14, 17
1.26 (4H, m)	15, 16

图7

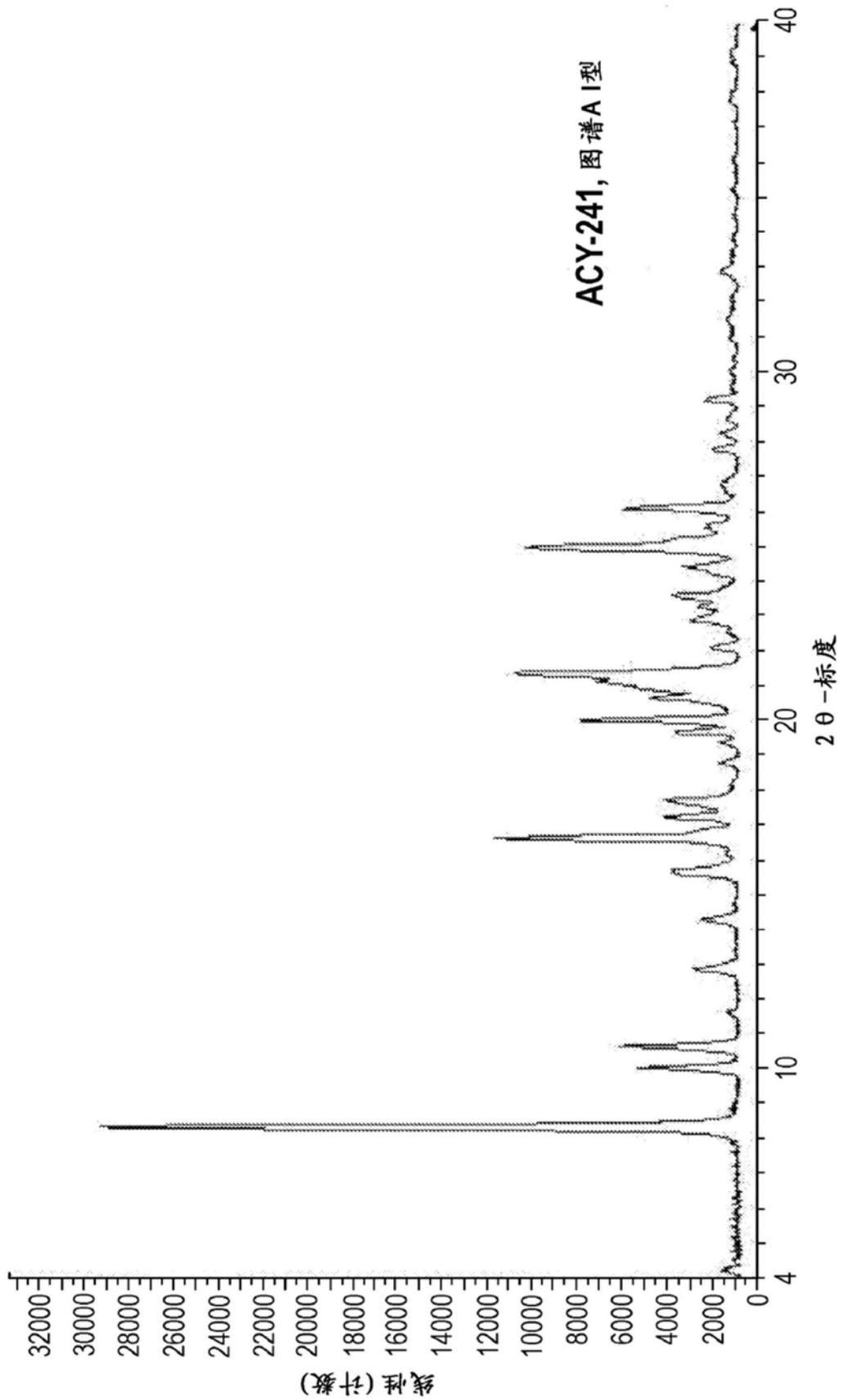


图8

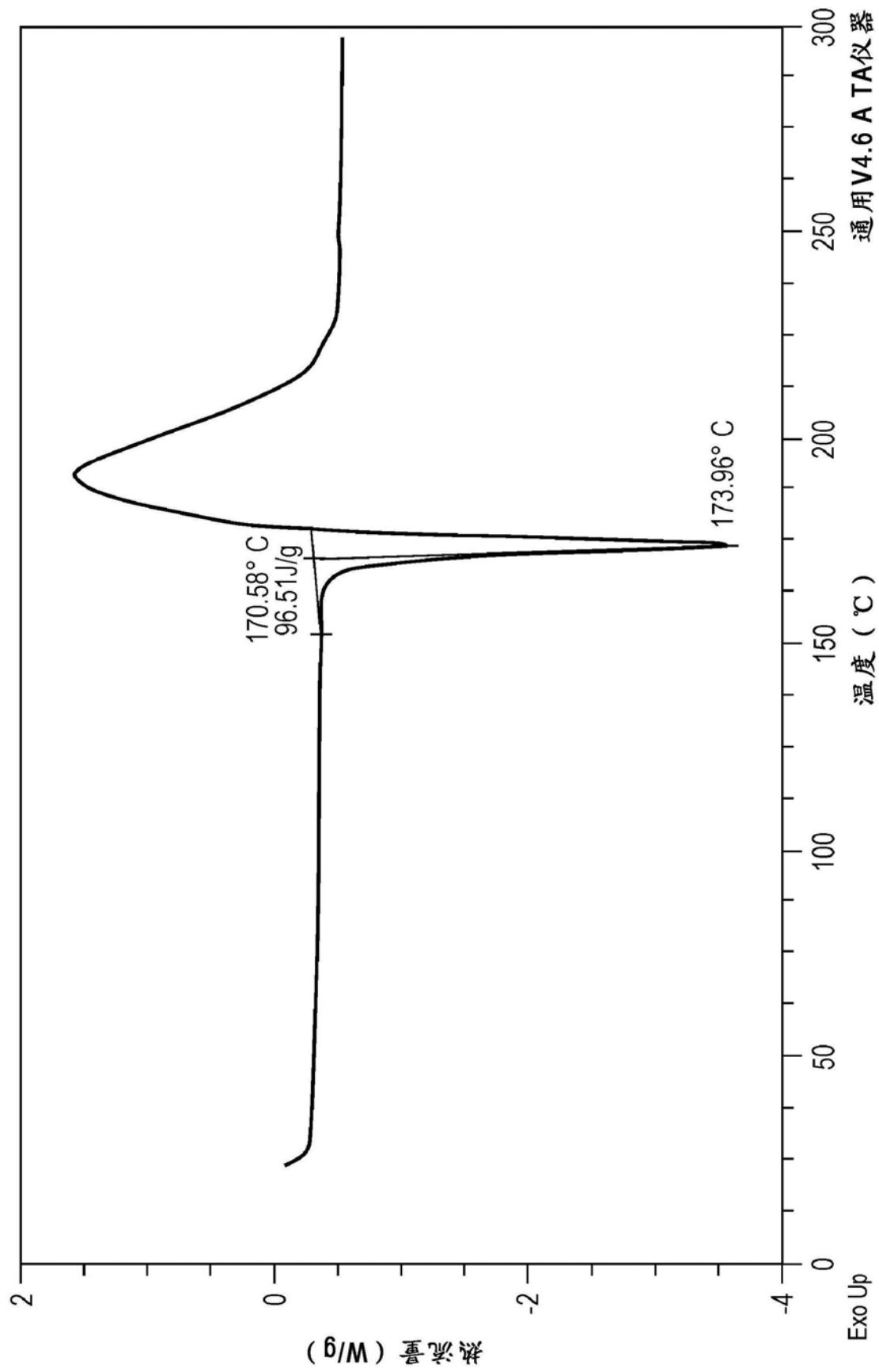


图9

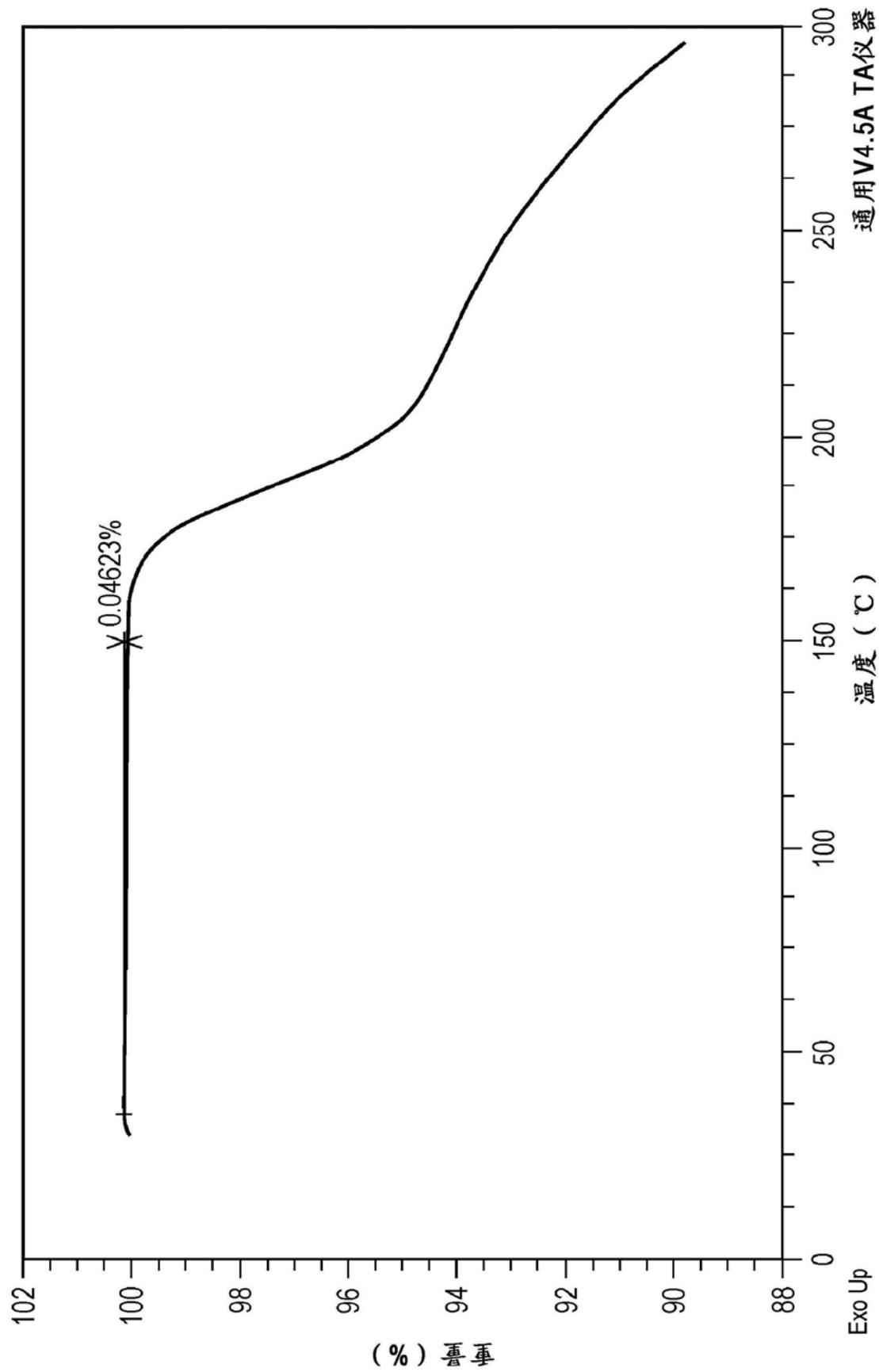


图10

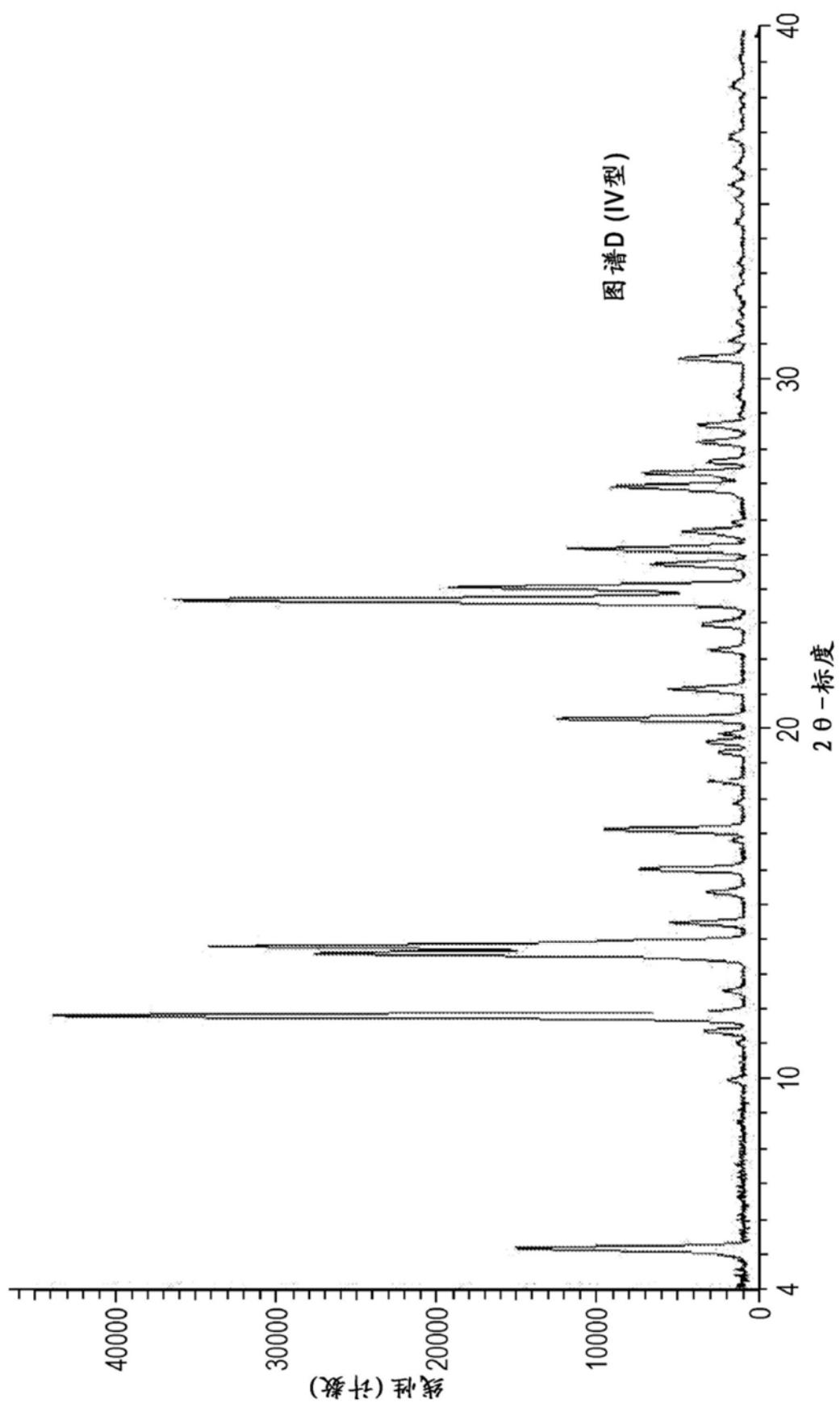


图11