(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116507624 A
(43)申请公布日 2023.07.28

(21)申请号 202180077757.9
(22)申请日 2021.11.19
(30)优先权数据
63/116703 2020.11.20 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.05.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/060048 2021.11.19
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/109242 EN 2022.05.27
(71)申请人 美国安进公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 M•阿赫马托维奇 J•T•科伊勒 M•T•科贝特 D•J•格里芬 A•T•帕森斯 J•罗宾逊 K•夸斯多夫
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明 彭昶
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)

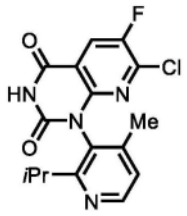
权利要求书4页 说明书29页

(54)发明名称

制备7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并F[2,3-D]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的方法

(57)摘要

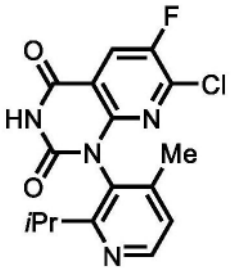
本文提供了用于制备化合物A的方法，该方法包括(a)将2-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺(化合物B)或其盐、第一碱、和包含光气或光气等效物的反应化合物在有机溶剂中混合以形成3-异氰酸基-2-异丙基-4-甲基吡啶(化合物C)；(b)将化合物C和2,6-二氯-5-氟烟酰胺(化合物D)混合以形成2,6-二氯-5-氟-N-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺(化合物E)；和(c)将化合物E和第二碱混合以形成包含化合物A和该第二碱的产物混合物。本文还提供了用于合成AMG 510的方法，该方法包括使用根据所披露的方法制备的化合物A[插入结构](化合物A)。



(A)

CN 116507624 A

1.一种制备化合物A的方法



(A)

该方法包括：

(a)将2-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺(化合物B)或其盐、第一碱、和包含光气或光气等效物的反应化合物在有机溶剂中混合以形成3-异氰酸基-2-异丙基-4-甲基吡啶(化合物C)；

(b)将化合物C和2,6-二氯-5-氟烟酰胺(化合物D)混合以形成2,6-二氯-5-氟-N-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺(化合物E)；和

(c)将化合物E和第二碱混合以形成包含化合物A的产物混合物。

2.如权利要求1所述的方法，其中步骤(a)包括将化合物B或其盐、和该第一碱添加至包含该反应化合物和该有机溶剂的溶液X中。

3.如权利要求2所述的方法，其中在步骤(a)中，将该化合物B或其盐、和该第一碱作为包含该化合物B或其盐、该第一碱和该有机溶剂的溶液Y添加至溶液A中。

4.如权利要求2或权利要求3所述的方法，其中在添加化合物B或其盐、和该第一碱之前，该溶液X进一步包含额外量的该第一碱。

5.如权利要求4所述的方法，其中在添加化合物B或其盐、和该第一碱之前，该溶液X是通过将额外量的第一碱添加至包含该反应化合物和该有机溶剂的溶液中来制备的。

6.如权利要求5所述的方法，其中将该额外量的第一碱作为包含该额外量的第一碱和该有机溶剂的溶液添加。

7.如权利要求2或3所述的方法，其中将溶液X的温度保持在最高0℃的温度。

8.如权利要求2-6中任一项所述的方法，其中将溶液X的温度保持在-10℃至0℃的温度。

9.如权利要求2-6中任一项所述的方法，其中将溶液X的温度保持在-7℃至-3℃的温度。

10.如权利要求2-6中任一项所述的方法，其中将溶液X的温度保持在-5℃的温度。

11.如权利要求1-3中任一项所述的方法，其中步骤(a)包括在-35℃至0℃的温度下混合至少15分钟，然后加温至25℃。

12.如权利要求1-11中任一项所述的方法，其中化合物B是游离碱。

13.如权利要求1-12中任一项所述的方法，其中该第一碱是胺。

14.如权利要求13所述的方法，其中该胺是叔胺。

15.如权利要求14所述的方法，其中该叔胺是N,N-二异丙基乙胺。

16.如权利要求1-3中任一项所述的方法，其中该第一碱以基于化合物B的0.8至1.2摩尔当量存在。

17.如权利要求1-3中任一项所述的方法，其中该第一碱以基于化合物B的0.9至1.1摩

尔当量存在。

18.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中该第一碱以基于化合物B的1.0摩尔当量存在。

19.如权利要求4所述的方法,其中在添加化合物B或其盐、和该第一碱之前,溶液X中该额外量的第一碱以基于化合物B的0.01至0.02摩尔当量存在。

20.如权利要求4所述的方法,其中在添加化合物B或其盐、和该第一碱之前,溶液X中该额外量的第一碱以基于化合物B的0.0175摩尔当量存在。

21.如权利要求1-20中任一项所述的方法,其中该反应化合物是光气。

22.如权利要求1-20中任一项所述的方法,其中该反应化合物是光气等效物。

23.如权利要求22所述的方法,其中该光气等效物是三氯甲基氯甲酸酯、双(三氯甲基)碳酸酯、二(咪唑-1-基)甲酮、或双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯。

24.如权利要求23所述的方法,其中该光气等效物是双(三氯甲基)碳酸酯。

25.如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中该反应化合物以基于化合物B的1.0至1.8摩尔当量存在。

26.如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中该反应化合物以基于化合物B的1.0至1.4摩尔当量存在。

27.如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中该反应化合物以基于化合物B的1.2摩尔当量存在。

28.如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中该反应化合物以基于化合物B的1.1摩尔当量存在。

29.如权利要求24所述的方法,其中该双(三氯甲基)碳酸酯以基于化合物B的0.3至0.6摩尔当量存在。

30.如权利要求24所述的方法,其中该双(三氯甲基)碳酸酯以基于化合物B的0.4摩尔当量存在。

31.如权利要求24所述的方法,其中该双(三氯甲基)碳酸酯以基于化合物B的0.37摩尔当量存在。

32.如权利要求1-31中任一项所述的方法,其中步骤(a)的有机溶剂是极性有机溶剂,任选地是无水的。

33.如权利要求32所述的方法,其中该极性有机溶剂包含无水乙腈。

34.如权利要求1-31中任一项所述的方法,其中该有机溶剂包含选自由以下组成的组的溶剂:2-甲基四氢呋喃、甲苯、乙腈、NMP、DMSO、和环丁砜。

35.如权利要求1-32和34中任一项所述的方法,其中步骤(b)在60℃至100℃的温度下进行。

36.如权利要求1-34中任一项所述的方法,其中步骤(b)在60℃至80℃的温度下进行。

37.如权利要求1-34中任一项所述的方法,其中步骤(b)在70℃至80℃的温度下进行。

38.如权利要求1-34中任一项所述的方法,其中步骤(b)在75℃至80℃的温度下进行。

39.如权利要求1-34中任一项所述的方法,其中步骤(b)在80℃下进行。

40.如权利要求1-39中任一项所述的方法,其中化合物D以基于化合物B的0.9至1.3摩尔当量存在。

41.如权利要求1-39中任一项所述的方法,其中化合物D以基于化合物B的1.0至1.2摩尔当量存在。

42.如权利要求1-39中任一项所述的方法,其中化合物D以基于化合物B的1.1摩尔当量存在。

43.如权利要求1-42中任一项所述的方法,其进一步包括在进行步骤(b)之前将化合物D干燥至水含量少于200ppm。

44.如权利要求1-19中任一项所述的方法,其中步骤(c)包括将该第二碱添加至化合物E中,同时维持25℃或更低的温度。

45.如权利要求44所述的方法,其中将温度维持在12℃至20℃。

46.如权利要求44或45所述的方法,其中,在添加该第二碱之后,将温度调节至15℃至50℃。

47.如权利要求44或45所述的方法,其中,在添加该第二碱之后,将温度调节至12℃至17℃。

48.如权利要求44或45所述的方法,其中,在添加该第二碱之后,将温度调节至20℃。

49.如权利要求1-48中任一项所述的方法,其中该第二碱包含1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯(TBD)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯(MTBD)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、或其组合。

50.如权利要求1-49中任一项所述的方法,其中该第二碱包含TMG。

51.如权利要求1-49中任一项所述的方法,其中该第二碱包含DBU。

52.如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的2至10摩尔当量存在。

53.如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的4至7摩尔当量存在。

54.如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的4.5至6.5摩尔当量存在。

55.如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的5.5至6.5摩尔当量存在。

56.如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的5.8至6.2摩尔当量存在。

57.如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的6.0摩尔当量存在。

58.如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的4.0至5.0摩尔当量存在。

59.如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的4.3至4.7摩尔当量存在。

60.如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的4.5摩尔当量存在。

61.如权利要求1-60中任一项所述的方法,其进一步包括通过添加酸的水溶液使化合

物A从该产物混合物中结晶出来。

62.如权利要求61所述的方法，其中该酸以基于化合物B的3.0至7.0摩尔当量存在。

63.如权利要求61所述的方法，其中该酸以基于化合物B的5.5至6.5摩尔当量存在。

64.如权利要求61所述的方法，其中该酸以基于化合物B的5.8至6.2摩尔当量存在。

65.如权利要求61所述的方法，其中该酸以基于化合物B的6.0摩尔当量存在。

66.如权利要求61所述的方法，其中该酸以基于化合物B的4.0至5.0摩尔当量存在。

67.如权利要求61所述的方法，其中该酸以基于化合物B的4.3至4.7摩尔当量存在。

68.如权利要求61所述的方法，其中该酸以基于化合物B的4.5摩尔当量存在。

69.如权利要求61-68中任一项所述的方法，其中该酸是磷酸。

70.如权利要求69所述的方法，其中该水溶液包含3至6摩尔磷酸。

71.如权利要求69所述的方法，其中该水溶液包含6摩尔磷酸。

72.如权利要求69所述的方法，其中该水溶液包含4至5摩尔磷酸。

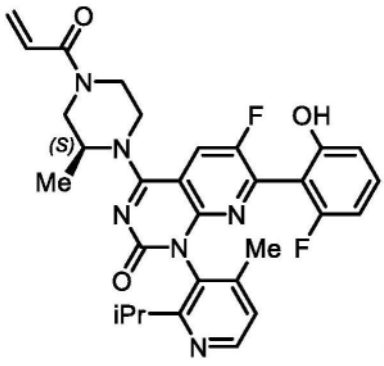
73.如权利要求69所述的方法，其中该水溶液包含4.3至4.7摩尔磷酸。

74.如权利要求69所述的方法，其中该水溶液包含4.5摩尔磷酸。

75.如权利要求61-74中任一项所述的方法，其进一步包括将结晶的化合物A通过过滤分离。

76.如权利要求1-75中任一项所述的方法，其中化合物C或化合物E、或其任何组合在后续一个或多个反应之前未被分离。

77.如权利要求1-76中任一项所述的方法，其进一步包括使用化合物A来合成化合物F：



(F)，

其药学上可接受的盐、阻转异构体、或阻转异构体的药学上可接受的盐。

制备7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并F[2,3-D]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年11月20日提交的美国临时专利申请号63/116,703的权益,该临时专利申请通过引用以其全文并入本文。

背景技术

[0003] KIRSTEN大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物(KRAS)是人类癌症中最常见的突变致癌基因并且编码鸟苷三磷酸酶(GTP酶),该酶在活性三磷酸鸟苷(GTP)结合状态和非活性鸟苷二磷酸(GDP)结合状态之间循环以调节信号转导。参见例如Cell[细胞]2017;170:17-33中的Simanshu DK,Nissley DV,McCormick F.“RAS proteins and their regulators in human disease[RAS蛋白及其调节剂在人类疾病中的作用]”。

[0004] KRAS突变通常与癌症患者对靶向疗法的抗性和不良结果有关,尽管进行了三十多年的科学努力,但目前仍没有选择性KRAS抑制剂获批。参见例如J Thorac Oncol[胸部肿瘤学杂志]2014;9:1513-22中的Nadal E,Chen G,Prensner JR等人“KRAS-G12C mutation is associated with poor outcome in surgically resected lung adenocarcinoma[KRAS-G12C突变与手术切除的肺腺癌的不良预后相关]”;Clin Cancer Res[临床癌症研究]2007;13:2890-6中的Massarelli E,Varella-Garcia M,Tang X等人“KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer[KRAS突变是非小细胞肺癌中表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂疗法抗性的重要预测因子]”;Tumour Biol[肿瘤生物学]2016;37:6823-30中的Fiala O,Buchler T,Mohelnikova-Duchonova B等人“G12V and G12A KRAS mutations are associated with poor outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab[G12V和G12A KRAS突变与接受贝伐珠单抗治疗的转移性结直肠癌患者的不良预后相关]”;Cancer Res[癌症研究]2006;66:3992-5中的Lie vre A,Bachet J-B,Le Corre D等人“KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer[KRAS突变状态可预测结直肠癌中对西妥昔单抗疗法的响应]”;J Mol Med(Berl)[分子医学杂志(柏林)]2016;94:253-8中的McCormick F.“K-Ras protein as a drug target[K-Ras蛋白作为药物靶]”;Br J Cancer[英国癌症杂志]2017;116:923-9中的Jones RP,Sutton PA,Evans JP等人“Specific mutations in KRAS codon 12are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer[KRAS密码子12中的特定突变与晚期和复发性结直肠癌患者较差的总生存期相关]”;Nat Rev Drug Discov[自然综述药物发现]2014;13:828-51中的Cox AD,Fesik SW,Kimmelman AC,Luo J,Der CJ.“Drugging the undruggable RAS:mission possible?[给无法成药的RAS成药:有无可能?]”;Nat Rev Drug Discov[自然综述药物发现]2016;15:771-85中的Ostrem JML,Shokat KM.“Direct small molecule inhibitors

of KRAS:from structural insights to mechanism-based design[KRAS的直接小分子抑制剂:从结构洞察到基于机制的设计]";Clin Cancer Res[临床癌症研究]2019;25:1248-60中的Suzawa K,Offin M,Lu D等人"Activation of KRAS mediates resistance to targeted therapy in MET exon 14-mutant non-small cell lung cancer[KRAS的激活介导了MET外显子14突变非小细胞肺癌中对靶向疗法的抗性]";Oncogene[致癌基因]2019;38:5076-90中的Clarke PA,Roe T,Swabey K,等人"Dissecting mechanisms of resistance to targeted drug combination therapy in human colorectal cancer[剖析人类结直肠癌中对靶向药物组合疗法的抗性的机制]";和Oncotarget[肿瘤靶标]2017;9:6630-43中的Del Re M,Rofi E,Restante G等人"Implications of KRAS mutations in acquired resistance to treatment in NSCLC[KRAS突变对NSCLC中获得性治疗抗性的影响]"。

[0005] KRAS G12C突变发生在大约13%的非小细胞肺癌(NSCLC)和1%至3%的结直肠癌和其他实体癌中。参见例如Nat Rev Drug Discov[自然综述药物发现]2014;13:828-51中的Cox AD,Fesik SW,Kimmelman AC,Luo J,Der CJ."Drugging the undruggable RAS:mission possible?[给无法成药的RAS成药:有无可能?]";Cancer Genet[癌症遗传学]2016;209:195-8中的Biernacka A,Tsongalis PD,Peterson JD等人"The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing:KRAS status in lung adenocarcinoma[重新挖掘体细胞突变检测结果的潜在效用:肺腺癌中的KRAS状态]";Pathol Res Pract[病理学研究与实践]2009;205:858-62中的Neumann J,Zeindl-Eberhart E,Kirchner T,Jung A."Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer[转移性结直肠癌常规诊断分析中KRAS突变的频率和类型]";和Cancer Biomark[癌症生物标志物]2011-2012;10:259-66中的Ouerhani S,Elgaaied ABA."The mutational spectrum of HRAS,KRAS,NRAS and FGFR3 genes in bladder cancer[膀胱癌中HRAS、KRAS、NRAS和FGFR3基因的突变谱]"。

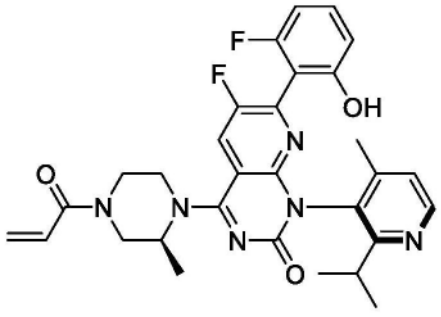
[0006] 位置12处的甘氨酸到半胱氨酸的突变有利于KRAS蛋白的活性形式,导致主要结合GTP的KRAS癌蛋白和增强的肿瘤细胞增殖和存活。参见例如Nature[自然]2013;503:548-51中的Ostrem JM,Peters U,Sos ML,Wells JA,Shokat KM."K-Ras(G12C)inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions[K-Ras(G12C)抑制剂变构控制GTP亲和力和效应子相互作用]"和ACS Med Chem Lett[ACS药物化学快报]2018;10:10-1中的KargboRB."Inhibitors of G12C mutant Ras proteins for the treatment of cancers[用于治疗癌症的G12C突变Ras蛋白抑制剂]"。

[0007] 突变的半胱氨酸位于开关II区域的口袋(P2)旁边。P2口袋仅存在于KRAS的非活性GDP结合构象中,并已被用于建立$KRAS^{G12C}$的共价抑制剂。参见例如Nature[自然]2013;503:548-51中的Ostrem JM,Peters U,Sos ML,Wells JA,Shokat KM."K-Ras(G12C)inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions[K-Ras(G12C)抑制剂变构控制GTP亲和力和效应子相互作用]";Science[科学]2016;351:604-8中的Lito P,Solomon M,Li L-S,Hansen R,Rosen N."Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by atrapping mechanism[等位基因特异性抑制剂通过诱捕机制使突变体KRAS G12C失活]";和Cancer Discov[癌症发现]2016;6:316-29中的Patricelli MP,

Janes MR,Li L-S等人“Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state[使用靶向非活性状态的小分子选择性抑制致癌KRAS输出]”。

[0008] AMG 510是小分子,其通过与P2口袋的独特相互作用,特异性且不可逆地抑制$KRAS^{G12C}$。该抑制剂通过类似于对于其他$KRAS^{G12C}$抑制剂描述的机制捕获非活性GDP结合状态的$KRAS^{G12C}$。参见例如Science[科学]2016;351:604-8中的Lito P,Solomon M,Li L-S,Hansen R,Rosen N.“Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism[等位基因特异性抑制剂通过诱捕机制使突变体KRAS G12C失活]”。临床前研究表明,AMG 510抑制了细胞外信号调节的激酶(ERK)(其是KRAS的关键下游效应子)的几乎所有可检测磷酸化,使携带$KRAS^{G12C}$肿瘤的小鼠体内肿瘤得以持久性完全消退。参见例如Nature[自然]2019;575:217-23中的Canon J,Rex K,Saiki AY等人“The clinical KRAS(G12C)inhibitor AMG 510drives anti-tumour immunity[临床KRAS(G12C)抑制剂AMG 510驱动抗肿瘤免疫]”。

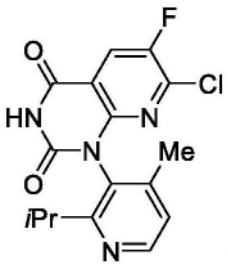
[0009] AMG 510具有以下化学结构:

[0010] 

(AMG 510)。

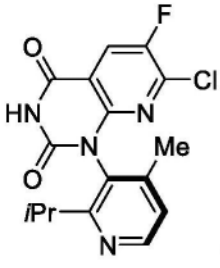
[0011] 该化合物具有阻转异构手性中心,其中(M)-构型(如上所示)比(P)-构型对靶蛋白更具活性。

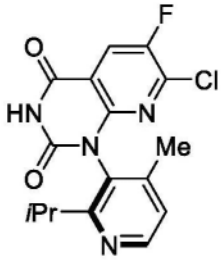
[0012] AMG 510合成中的一种合成中间体是化合物A,其IUPAC名称为7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,并且具有以下结构:

[0013] 

化合物A,

[0014] 其可以作为具有以下结构的(P)-阻转异构体和(M)-阻转异构体存在:

[0015] 

(P)-化合物A 

(M)-化合物A。

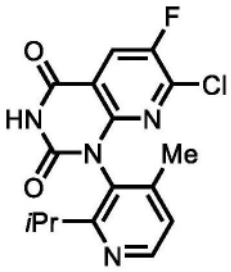
[0016] 在AMG 510合成中,将从化合物A获得的(M)-化合物A继续用于合成并转化为AMG

510。

[0017] 考虑到前述内容,需要有效的、可规模化的、具有成本效益的方法用于制备化合物A。

发明内容

[0018] 如本文所述,本披露提供了用于制备化合物A的方法:

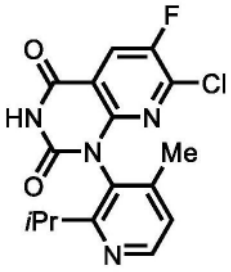
[0019]  (A),

[0020] 该方法包括(a)将2-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺(化合物B)或其盐、第一碱、和包含光气或光气等效物的反应化合物在有机溶剂中混合以形成3-异氰酸基-2-异丙基-4-甲基吡啶(化合物C);(b)将化合物C和2,6-二氯-5-氟烟酰胺(化合物D)混合以形成2,6-二氯-5-氟-N-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺(化合物E);和(c)将化合物E和第二碱混合以形成包含化合物A的产物混合物。

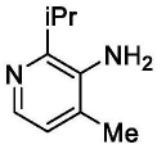
[0021] 本披露进一步提供了用于合成AMG 510的方法,这些方法包括使用根据所披露的方法制备的化合物A。

具体实施方式

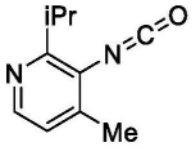
[0022] 本文提供了用于制备7-氯-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(即,化合物A)或其盐的方法:

[0023]  (A)。

[0024] 所披露的用于制备化合物A或其盐的方法包括(a)将2-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺(即,化合物B):

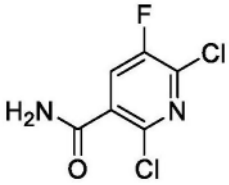
[0025]  (B)

[0026] 或其盐、第一碱、和包含光气或光气等效物的反应化合物在有机溶剂中混合以形成3-异氰酸基-2-异丙基-4-甲基吡啶(即,化合物C):

[0027] 

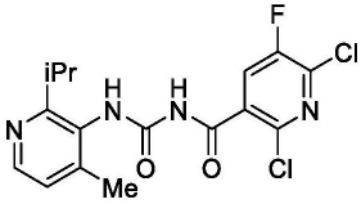
(C)

[0028] (b)将化合物C和2,6-二氯-5-氟烟酰胺(即,化合物D):

[0029] 

(D)

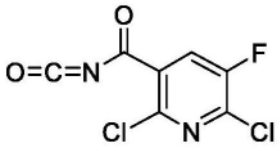
[0030] 混合以形成2,6-二氯-5-氟-N-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺(化合物E)或其盐:

[0031] 

(E)

[0032] 和(c)将化合物E或其盐和第二碱混合以形成包含化合物A的产物混合物。

[0033] 本文所披露的用于制备化合物A的方法提供了优于现有合成方法的若干个优点(例如,如美国专利号10,519,146,Lanman等人,J.Med.Chem.[药物化学杂志]2020;63:52-65(“Lanman”),和国际专利申请公开号WO 2020/102730、WO 2021/097207和WO 2021/097212中所描述的)。例如,现有的化合物A的合成是通过具有下式的酰基异氰酸酯中间体化合物进行的:

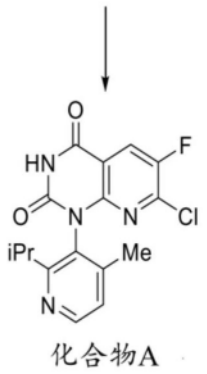
[0034] 

(酰基异氰酸酯)。

[0035] 如以下方案1中所示,现有的化合物A的合成途径包括激活作为酰基异氰酸酯化合物的化合物D,然后使激活的化合物D与化合物B反应以提供化合物E,进而将化合物E转化为化合物A。

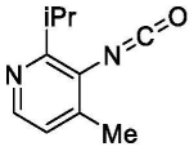


[0036]



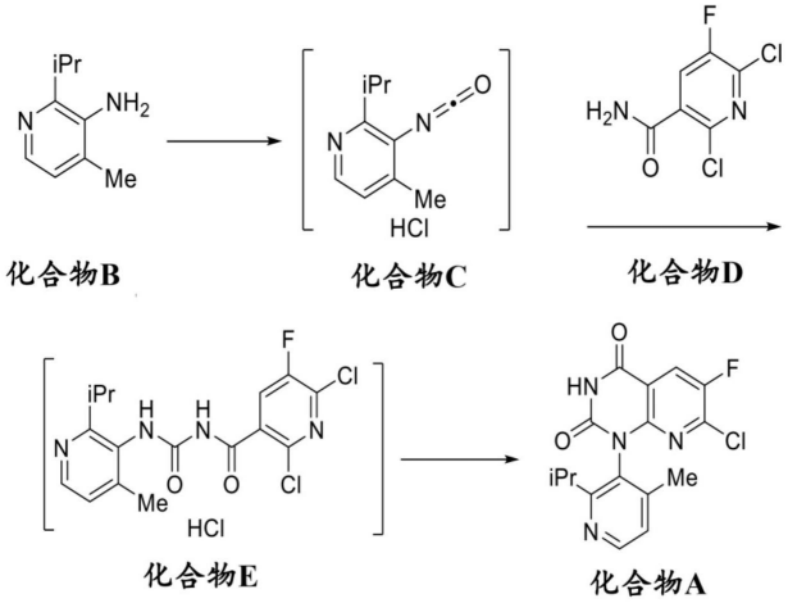
[0037] 方案1.现有的化合物A的合成途径。

[0038] 相比之下,如方案2中所示,所披露的方法尤其包括形成苯胺衍生的异氰酸酯,即化合物C:

[0039]  (C),

[0040] 并因此有利地不通过酰基异氰酸酯中间体化合物进行。不希望受特定理论的束缚,消除酰基异氰酸酯中间体化合物(其中酰基碳充当形成不希望的副产物的反应的亲电子位点)提供了例如更高产率而不经蒸馏、复杂的处理或色谱法的方法,使得反应产物可以经由直接结晶和过滤而分离。具体地,WO 2020/102730第55页披露的大规模方法在化合物B的基础上,经2个步骤(步骤2和步骤3)以41%的产率生成化合物A("Rac-二酮")(还参见WO 2021/097207(第45页)和WO 2021/097212(第49页))。Lanman披露了规模较小的方法,该方法使用不经进一步纯化的化合物E(参见Lanman第62页的步骤2)并在色谱纯化后以定量产率由未纯化的化合物E生成化合物A(参见Lanman第62页的步骤3)。相比之下,本文所披露的方法(例如在实例1中)在化合物B的基础上以75%和80%的产率提供化合物A并通过简单的结晶和过滤得到高纯度的(通过HPLC≥99.5%)化合物A,避免了麻烦的蒸馏和处理过程。

[0041]



[0042] 方案2.所披露的用于制备化合物A的方法。

[0043] 所披露的方法的其他方面也是有利的。例如,所披露的将化合物E和第二碱混合的反应条件提供了包含化合物A和第二碱的产物混合物,其中与由化合物E形成化合物A的现有技术方法相比,化合物A是以高产率和高纯度提供的。现有的合成是复杂的,例如,通过存在叔丁基醚杂质,例如7-(叔丁氧基)-6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,这些叔丁基醚杂质是因不希望的叔丁醇钠碱的反应性生成的(参见WO 2020/102730,第55页,步骤3)。相比之下,本披露的方法理想地可以通过使用较温和的碱将化合物E转化为化合物A来进行。例如,使用较温和且非亲核的碱(如四甲基胍和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯),而不是叔丁醇钠来将化合物E转化为化合物A,有利地减少了不希望的副产物的形成。

[0044] 而且,本披露尤其提供了操作简单、只需要很少的单元操作(例如,依次加入试剂,随后进行温度调节,无需蒸馏、无需相切割,且直接从反应流中分离化合物A)并且适合在同一反应容器中连续反应的方法。另外,某些起始材料可以容易地吹扫(例如,通过用干燥氮气在液面下鼓泡来吹扫过量光气)。此外,在一些实施例中,所披露的方法可以不经分离任何中间体化合物(如化合物C或化合物E)来进行,这使得本文提供的某些方法能够在单一反应容器中作为“一锅”法来进行。

[0045] 此外,所披露的方法降低了环境影响(例如,改善方法的“环保性”),如通过以下中的一种或多种所衡量的:

[0046] 1)例如经由将所用有机溶剂的量减少大约80%和类似地减少水溶剂用量来实现改善的过程质量强度(PMI)(其中整个所披露的方法中使用材料的累计质量小于20kg/kg化合物A)与现有技术方法相比减小(参见,例如WO 2020/102730中披露的步骤2和3,其中PMI大于115kg/kg化合物A);在一些实施例中,本文所披露的方法的PMI小于115、100、90、80、70、60、50、45、40、35、30、25、或20kg/kg化合物A;

[0047] 2)由于例如预期减少50%的制造周期时间(例如周期时间缩短至少一天或更多(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、或10天、或更多))而减少的时间和能源成本,这是由于改善了方法的稳健性,需要更少的单元操作(无需蒸馏和处理)(例如,比现有合成方法的单元操作少

50％以上;将WO 2020/102730第55页的步骤2和步骤3(13个单元操作)和本文所披露的方法进行比较,例如,实例1A(5个单元操作)和实例1B(6个单元操作))且需要更少的过程中测试(IPT)(例如,2、3、4、5、6、7、或更少的IPT);

[0048] 3)卤化溶剂的消除(例如,在本文所披露的某些方法(例如,实例1的方法)中消除了二氯甲烷,而在例如WO 2020/102730(例如,第55页步骤2)、WO 2021/097207(例如,第45页步骤2)和WO 2021/097212(例如,第49页步骤1a和1b)中披露的方法中使用了二氯甲烷)。

[0049] 而且,使用所披露的方法,化合物A可以在减少每千克制造成本下制备,这是由于制造周期时间、原材料量和分析测试的预期减少。此外,所披露的方法具有减少的宽点(widepoint)(例如Vmax)。举例而言,在一些实施例中,就化合物A而言,溶剂宽点从多于20体积减少至少于15体积(L/kg)(例如,10体积)。因此,所披露的方法允许在更短的时间内在相同的反应器体积中运行更大的批量,从而使得制造的总效率更高。

[0050] 此外,所披露的方法在化合物B作为起始材料的基础上,经三次化学反应并经由两个中间体提供高产率的化合物A。在各种实施例中,相对于化合物B,化合物A的总产率是50％或更高、75％或更高、80％或更高(例如,相对于化合物B的55％、60％、65％、70％、75％、76％、77％、78％、79％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％97％、98％、99％、或100％产率)。

[0051] 此外,所披露的方法提供了高化学纯度的化合物A。在各种实施例中,如通过液相色谱法所测定的,根据所披露的方法制备的化合物A的化学纯度是90％或更高。例如,在各种实施例中,如通过液相色谱法所测定的,化合物A的化学纯度是91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、99.5％、或甚至99.9％。

[0052] 化合物B转化为化合物C

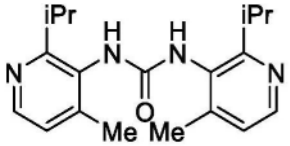
[0053] 如本文所述,所披露的方法包括形成化合物C,这些方法经由将化合物B或其盐、第一碱、和包含光气或光气等效物的反应化合物在有机溶剂中混合以形成化合物C。

[0054] 化合物B可以是游离碱或游离盐。在一些实施例中,化合物B是游离碱。在一些实施例中,化合物B以适合的盐(例如,盐酸盐)存在。

[0055] 如本文所用,“化合物”(例如,化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、和/或化合物E)是指“化合物”或其盐,除非另有明确描述。

[0056] 化合物B转化为化合物C的非限制性说明性条件包括如下:将化合物B(例如,1当量)和第一碱(例如,1当量)在无水溶剂(例如,1体积/化合物B)中的溶液加入反应化合物(例如,1.2当量)在无水溶剂(例如,3体积/化合物B)中的溶液中,同时维持降低的温度。已发现,在低于-40℃的温度下,反应减慢使得未反应的化合物B可以积聚。

[0057] 不希望受特定理论的束缚,本文所述的化合物B转化为化合物C的条件对于形成所希望的化合物C具有高度选择性,并提供减少量的副反应/副产物。说明性副产物包括衍生自化合物B的自偶联(例如,自缩合)的对称脲化合物,其具有下式:

[0058] 

(化合物B的对称脲)。

[0059] 在各种实施例中,化合物B转化为化合物C的特征在于形成少于5％的副产物(例

如,4%或更低、3%或更低、2%或更低、或1w%或更低的副产物)。在一些实施例中,所披露的方法提供了在化合物B转化为化合物C的同时生成少于1%的对称脲。

[0060] 第一碱

[0061] 如本文所述,化合物B向化合物C的转化包括使用第一碱。第一碱可以是任何适合的碱。在各种实施例中,第一碱是胺。在一些实施例中,当第一碱是胺时,该胺是叔胺。叔胺的非限制性实例包括三乙胺和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。在一些实施例中,叔胺是DIPEA。

[0062] 第一碱以适合的量存在以促进化合物B向化合物C的转化。在各种实施例中,第一碱以基于化合物B的0.4摩尔当量(当量)或更高(例如,基于化合物B的0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、或2当量)存在。如本文所用,术语"摩尔当量"和"当量"可互换使用,除非另有说明。在一些情况下,第一碱以基于化合物B的1.1当量或更低(例如,基于化合物B的1.0当量、0.9当量、或0.8当量)存在。因此,第一碱以上述端点为界且包括上述端点的任何量存在。例如,第一碱以基于化合物B的0.4至2当量,或基于化合物B的0.4至1.9当量、0.5至1.8当量、0.6至1.7当量、0.7至1.6当量、0.8至1.5当量、0.9至1.4当量、1至1.3当量、或1.1至1.2当量存在。在一些实施例中,第一碱以基于化合物B的0.4至1.1当量、0.5至1.0当量、0.6至0.9当量、或0.7至0.8当量存在。

[0063] 反应化合物

[0064] 如本文所述,化合物B向化合物C的转化利用包含光气或光气等效物的反应化合物。在各种实施例中,反应化合物是光气。在一些实施例中,反应化合物是光气等效物。在一些实施例中,当反应化合物包含光气等效物时,该光气等效物选自三氯甲基氯甲酸酯(对应于两个光气等效物)、双(三氯甲基)碳酸酯(对应于三个光气等效物)、二(咪唑-1-基)甲酮、或双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯。在一些实施例中,对应于三个光气等效物的反应化合物是双(三氯甲基)碳酸酯。在一些实施例中,通过用适合的碱处理反应化合物来将包含多个光气等效物(如针对双(三氯甲基)碳酸酯的三个光气等效物)的反应化合物转化为光气可能是有利的。在各种实施例中,碱是胺。在一些实施例中,当碱是胺时,该胺是叔胺。叔胺的非限制性实例包括三乙胺和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。在一些实施例中,叔胺是DIPEA。在一些实施例中,适合的碱是额外量的第一碱。在其他实施例中,适合的碱是不同于第一碱的碱。在一个实施例中,将适合的碱作为如本文提供的有机溶剂中的溶液添加。

[0065] 反应化合物以适合的量存在以促进化合物B向化合物C的转化。例如,在一些实施例中,反应化合物(例如,光气或光气等效物)以基于化合物B的1.0当量或更高(例如,基于化合物B的1.2当量)存在。在其他实施例中,反应化合物(例如,对应于两个光气等效物的反应化合物)以基于化合物B的0.5当量或更高(例如,基于化合物B的0.6当量)存在。在另一个实施例中,反应化合物(例如,对应于三个光气等效物的反应化合物)以基于化合物B的0.3当量或更高(例如,基于化合物B的0.4当量)存在。可替代地,或此外,反应化合物以基于化合物B的1.8当量或更低(例如,基于化合物B的1.5当量)存在。因此,反应化合物以上述端点为界且包括上述端点的任何量存在。例如,反应化合物以基于化合物B的1.0至1.8当量、或基于化合物B的1.2至1.5当量存在。在一些实施例中,当反应化合物包含光气时,使用轻微过量的光气(例如,相对于化合物B的1.2当量)。

[0066] 在各种实施例中,当反应化合物包含光气时,可以使用任何适合的方法将残留的光气从反应混合物中去除。在各种实施例中,经由用干燥氮气在液面下鼓泡来将残留的光

气从反应混合物中去除。

[0067] 反应温度

[0068] 在化合物B向化合物C转化期间控制反应温度。在一些实施例中，将化合物B、第一碱、和反应化合物混合，同时将反应温度维持在室温(例如，15℃-25℃)。

[0069] 在一些实施例中，将化合物B、第一碱、和反应化合物混合，同时将反应温度维持在不超过0℃。在各种实施例中，将化合物B、第一碱、和反应化合物混合，同时将反应温度维持在-35℃至0℃(例如，-30℃、-25℃、-20℃、-15℃、-10℃、或-5℃)，持续一段时间，之后加温至例如室温。例如，在一些实施例中，将降低的反应温度维持至少15分钟的时间，之后加温至25℃。

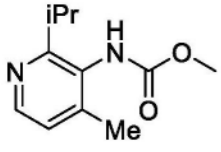
[0070] 有机溶剂

[0071] 有机溶剂可以是任何适合的有机溶剂。在一些实施例中，有机溶剂选自由以下组成的组：二甲基亚砜(DMSO)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷、甲基叔丁基醚、环戊基甲醚、甲苯、和其组合。在各种实施例中，结合其他以上或以下实施例，有机溶剂是极性有机溶剂。在一些实施例中，结合其他以上或以下实施例，有机溶剂是极性非质子溶剂。非限制性说明性极性非质子有机溶剂包括，例如，卤代烷(例如，二氯甲烷、二氯乙烷)、二噁烷(例如，1,4-二噁烷)、二甲氧基乙烷、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、丙酮、二甲基甲酰胺、乙腈、二甲基亚砜、和碳酸丙烯酯。在各种实施例中，有机溶剂是无水的。在一些实施例中，有机溶剂包含选自由以下组成的组的溶剂：乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、二甲氧基乙烷、乙酸异丙酯、甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、和其组合。在一些情况下，有机溶剂包含选自由以下组成的组的溶剂：2-甲基四氢呋喃、甲苯、乙腈、NMP、DMSO、环丁砜、和其组合。在一些情况下，有机溶剂包含乙腈。在一些更具体的情况下，有机溶剂包含无水乙腈。在一些实施例中，溶剂不是卤化溶剂(如二氯甲烷)，而是非卤化溶剂(如乙腈)。

[0072] 化合物C转化为化合物E

[0073] 如本文所述，所披露的用于制备化合物A的方法包括通过将化合物C与化合物D混合来将化合物C转化为化合物E。

[0074] 化合物C转化为化合物E的非限制性说明性条件包括将化合物C与轻微过量的呈固体的化合物D(例如，1.1当量)混合，或任选地与0.5体积的溶剂冲洗液混合，以促进化合物D的添加，以及将混合物加热(例如，大于25℃，如60℃至80℃或80℃)过夜(例如，12至16小时)或直到化合物C完全转化为化合物E，如通过例如HPLC所测定的。在一个实施例中，可以通过，例如，a)提取样本，b)用甲醇淬灭，和c)分析甲醇加合物(即，如下化合物B的氨基甲酸甲酯)来监测反应进程：

[0075] 

(化合物B的氨基甲酸甲酯)。

[0076] 在一些实施例中，化合物E或其盐可以通过过滤、用溶剂(例如，乙腈)冲洗并在氮气下干燥来分离以提供化合物E或其盐。在各种实施例中，当分离化合物E时，化合物E是以相对于化合物B的85％或更高的产率形成的(例如，相对于化合物B的86％、87％、88％、

89％、90％、91％、92％或更高)。在一些实施例中，化合物E相对于化合物B的产率是85％至92％。在一些实施例中，化合物E相对于化合物B的产率是86％。

[0077] 所披露的用于将化合物C转化为化合物E的方法有利地将化合物C的转化最大化。例如，在各种实施例中，在完成化合物C向化合物E的转化后，剩余的化合物C不到0.2％。

[0078] 化合物C和化合物D的混合在适合的温度下进行。在一些实施例中，结合其他以上或以下实施例，化合物C与化合物D的混合在从室温至120℃(例如，15℃、20℃、25℃、30℃、35℃、40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃、95℃、100℃、105℃、110℃、或115℃、或25℃至60℃、50℃至120℃、60℃至100℃、或50℃至90℃)的温度下进行。在各种实施例中，化合物C与化合物D的混合在60℃或更高(例如，61℃、62℃、63℃、64℃、65℃、66℃、67℃、68℃、69℃、或70℃或更高)的温度下进行。可替代地，或此外，化合物C与化合物D的混合在80℃或更低(例如，79℃、78℃、77℃、76℃、75℃、74℃、73℃、72℃、或71℃或更低)的温度下进行。因此，化合物C与化合物D的混合在以上述端点中任一个为界且包括上述端点中任一个的温度下进行，例如，15℃至120℃、20℃至115℃、25℃至110℃、30℃至105℃、35℃至100℃、40℃至95℃、45℃至90℃、50℃至85℃、55℃至80℃、60℃至80℃、61℃至79℃、62℃至78℃、63℃至77℃、64℃至76℃、65℃至75℃、66℃至74℃、67℃至73℃、68℃至72℃、或69℃至71℃。

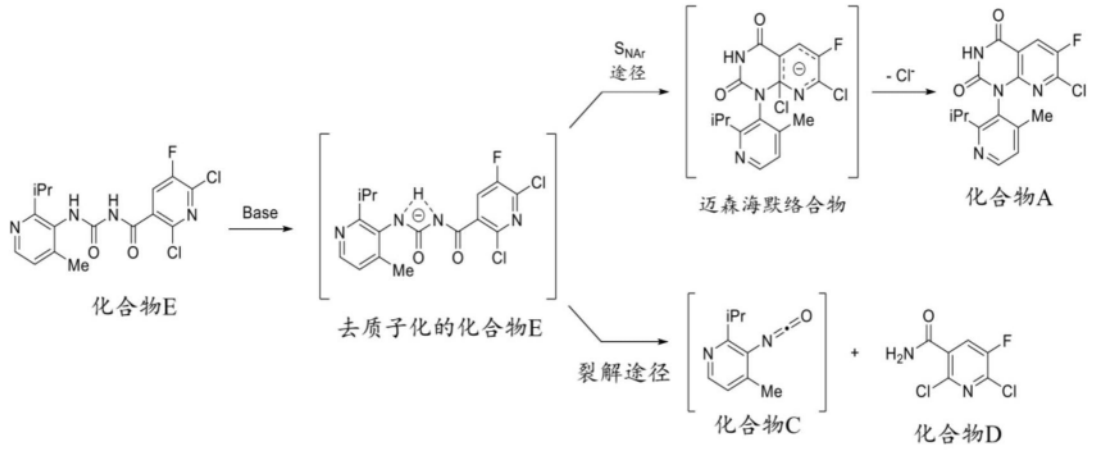
[0079] 使用适合的量的化合物D。典型地，使用至少1当量或更高的化合物D。在各种实施例中，使用相对于化合物B的量轻微过量(例如，1.1当量)的化合物D。轻微过量是基于化合物B的起始量而言，鉴于化合物C不经分离或计算，而是在由化合物B形成后直接用于与化合物D反应。在各种实施例中，将1.1当量的化合物D(相对于化合物B)与化合物C混合以形成化合物E。

[0080] 在一些实施例中，所披露的方法进一步包括将化合物D在反应中使用前进行干燥。在实施例中，当干燥化合物D时，将化合物D干燥至水含量少于200ppm，之后将其与化合物C混合。在一些实施例中，将化合物D干燥至水含量为190ppm或更低，例如，180ppm或更低、170ppm或更低、160ppm或更低、150ppm或更低、140ppm或更低、130ppm或更低、120ppm或更低、110ppm或更低、100ppm或更低、90ppm或更低、80ppm或更低、70ppm或更低、60ppm或更低、50ppm或更低、40ppm或更低、30ppm或更低、20ppm或更低、10ppm或更低、5ppm或更低、4ppm或更低、3ppm或更低、2ppm或更低、1ppm或更低、或0ppm。

[0081] 化合物E转化为化合物A

[0082] 如本文所述，所披露的用于制备化合物A的方法包括通过将化合物E和第二碱混合以形成包含化合物A和第二碱的产物混合物来将化合物E转化为化合物A。

[0083] 如方案3所示，化合物E可以经由至少两个不同途径进行动力学反应，这两个途径即取代反应途径(SNAr)(反应速率为k_{SNAr})和裂解途径(反应速率为k_{Frag})，其中SNAr途径提供化合物A且裂解途径导致不希望的副反应。

[0084] 

[0085] 方案3.化合物E反应的动力学途径。

[0086] 不希望受任何特定理论的束缚，预期k_{SNAr}/k_{Frag}选择性随着介电常数而增加，并随着反应温度升高而降低。本披露的方法理想地表现出对SNAr途径的高选择性。

[0087] 化合物E转化为化合物A的非限制性说明性条件包括如下：将化合物E或其盐在溶剂(例如，乙腈)中的混合物冷却至25℃或更低或17℃或更低(例如，-5℃至25℃、-5℃至20℃、-5℃至15℃、-5℃至10℃、-5℃至5℃、-5℃至0℃、0℃至25℃、0℃至20℃、0℃至15℃、0℃至10℃、5℃至25℃、5℃至20℃、5℃至15℃、5℃至10℃、12℃至20℃、20℃)并添加过量的第二碱(例如，2至10当量)，在添加第二碱期间和之后将反应混合物维持在12℃至20℃的温度，例如，15℃至17℃、17℃或20℃。在12℃至20℃，例如15℃至17℃的温度下，将反应混合物在添加第二碱后搅拌24h或直到完成，如由例如HPLC所证明的。在一些情况下，化合物E或其盐在含溶剂(例如，DMSO)的溶液中存在以便与TMG混合。在溶剂(例如，DMSO)中使用化合物E或其盐的溶液可以提供更快的反应时间、更少的杂质、和/或更高的产率。

[0088] 第二碱

[0089] 第二碱是任何适合的碱。在一些实施例中，第二碱包含1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯(TBD)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯(MTBD)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、或其组合。在一个实施例中，第二碱包含TMG。在另一个实施例中，第二碱包含DBU。

[0090] 第二碱以适合的量存在。在一些实施例中，结合以上或以下实施例，第二碱以2当量或更高(例如，2.5、3、3.5、4、4.5、或5或更高当量)存在。可替代地，或此外，第二碱以10当量或更低(例如，9.5、9、8.5、8、7.5、7、6.5、6、或5.5或更低当量)存在。因此，第二碱能以上述值中任一个为界的量存在，例如，2至10当量、2.5至9.5当量、3至9当量、3.5至8.5当量、4至8当量、4.5至7.5当量、4.5至6.5当量、5至7当量、或5.5至6.5当量的第二碱。在一个实施例中，第二碱能以4.5当量存在。在另一个实施例中，第二碱能以6.0当量存在。

[0091] 在实施例中，其中将化合物E处理以减少杂质(例如，当分离化合物E时)，可以通过使用2当量或更高(例如，2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、或3当量或更高)的第二碱来由化合物E获得化合物A。不希望受特定理论的束缚，据信，在用于将化合物E转化为化合物A的反应混合物中降低杂质的量允许在转化中使用更少量的第二碱。在各种实施例中，结合其他以上或以下实施例，第二碱以基于化合物E的4.5当量或更高(例如，基于化合物E的4.6当量、4.7当量、4.8当量、4.9当量、5.0当量、5.1当量、5.2当量、5.3当量、5.4当量、或

5.5当量或更高)存在。可替代地,或此外,第二碱以基于化合物E的6.5当量或更低(例如,基于化合物E的6.4当量、6.3、6.2、6.1、6.0、5.9、5.8、5.7、或5.6当量或更低)存在。因此,在各种实施例中,第二碱以两个上述端点中任一个为界且包括两个上述端点中任一个的量存在,例如,2至10当量、2.5至9.5当量、3至9当量、3.5至8.5当量、4至8当量、4.5至7.5当量、4.5至6.5当量、5至7当量、或5.5至6.5当量的第二碱。此外,在一些实施例中,第二碱以基于化合物E的4.5至6.5当量、4.6至6.4当量、4.7至6.3当量、4.8至6.2当量、4.9至6.1当量、5.0至6.0当量、5.1至5.9当量、5.2至5.8当量、5.3至5.7当量、或5.4至5.6当量存在。在一些实施例中,第二碱以基于化合物E的4.8至5.2当量存在。

[0092] 在一些实施例中,将第二碱添加至化合物E,同时维持25℃或更低(例如,24℃、23℃、22℃、21℃、20℃、19℃、18℃、17℃、16℃、或15℃或更低、或12℃至20℃)的温度。在一些实施例中,将第二碱添加至化合物E,同时维持15℃至17℃的温度。在各种实施例中,在25℃或更低(例如,12℃至20℃)的温度下添加第二碱后,将温度调节至15℃至17℃。

[0093] 在一些实施例中,化合物E向化合物A的转化是在适合的溶剂中进行的。用于使化合物E转化为化合物A的说明性溶剂包括二甲基亚砜(DMSO)、N-甲基-2-吡咯烷、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、和乙腈。在一些实施例中,化合物E向化合物A的转化是在包含DMSO的溶剂中进行的。溶剂以适合的量(例如,4体积)存在。在一些实施例中,化合物E向化合物A的转化是在包含乙腈的溶剂中进行的。在一个实施例中,溶剂是无水的,如无水乙腈。

[0094] 如本文所用,液体的(例如,溶剂)“体积”是指每固体质量(g)的溶剂的量(mL)。举例而言,添加21mL的溶剂至7g的固体是添加“3体积”的溶剂。

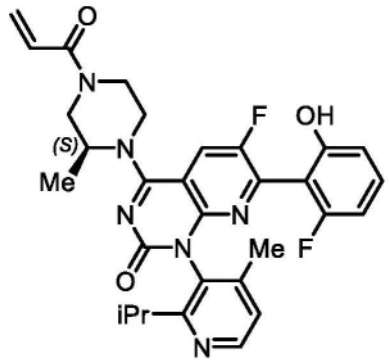
[0095] 如本文所述,化合物E转化为化合物A有利地不受醇的存在的影响。举例而言,醇(例如像,正丁醇、异丁醇、仲丁醇、叔丁醇、丙醇、异丙醇、乙醇、甲醇、或其组合)的存在不实质性地影响化合物E向化合物A的转化。

[0096] 在一些实施例中,所披露的方法进一步包括使化合物A从产物混合物中结晶出来。在各种实施例中,通过添加酸的水溶液使化合物A从产物混合物中结晶。用于使化合物A结晶的适合的酸包括例如,磷酸、柠檬酸、硫酸、酒石酸、和盐酸。在一些实施例中,使用6M磷酸来使化合物A从产物混合物中结晶出来。在一些实施例中,在不超过20℃的温度下使用6M磷酸来使化合物A从产物混合物中结晶出来,其中经由过滤来分离结晶的化合物A。在一些实施例中,在不超过25℃的温度下使用6M磷酸来使化合物A从产物混合物中结晶出来,其中经由过滤来分离结晶的化合物A。在一些实施例中,在不超过20℃的温度下使用4.5M磷酸来使化合物A从产物混合物中结晶出来,其中经由过滤来分离结晶的化合物A。

[0097] 在实施例中,当化合物A结晶时,方法可以进一步包括分离结晶的化合物A。在一些实施例中,通过过滤来分离结晶的化合物A。

[0098] 化合物A至化合物F

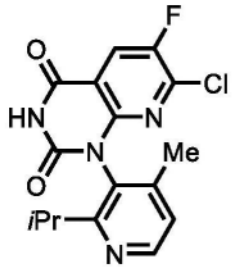
[0099] 通过本文所披露的方法制备的化合物A可以用于合成化合物F,经由与例如美国专利号10,519,146中披露的方式类似的方式合成。因此,在一些实施例中,所披露的用于制备化合物A的方法进一步包括使用化合物A来合成化合物F、其药学上可接受的盐、阻转异构体、或阻转异构体的药学上可接受的盐。

[0100] 

(F)

[0101] 实施例

[0102] 1.一种制备化合物A的方法

[0103] 

(A)

[0104] 该方法包括：

[0105] (a)将2-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺(化合物B)或其盐、第一碱、和包含光气或光气等效物的反应化合物在有机溶剂中混合以形成3-异氰酸基-2-异丙基-4-甲基吡啶(化合物C)；

[0106] (b)将化合物C和2,6-二氯-5-氟烟酰胺(化合物D)混合以形成2,6-二氯-5-氟-N-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺(化合物E)；和

[0107] (c)将化合物E和第二碱混合以形成包含化合物A的产物混合物。

[0108] 2.如实施例1所述的方法，其中步骤(a)包括将化合物B或其盐、和该第一碱添加至包含该反应化合物和该有机溶剂的溶液X中。

[0109] 3.如实施例2所述的方法，其中在步骤(a)中，将该化合物B或其盐、和该第一碱作为包含该化合物B或其盐、该第一碱和该有机溶剂的溶液Y添加至溶液A中。

[0110] 4.如实施例2或实施例3所述的方法，其中在添加化合物B或其盐、和该第一碱之前，该溶液X进一步包含额外量的该第一碱。

[0111] 5.如实施例4所述的方法，其中在添加化合物B或其盐、和该第一碱之前，该溶液X是通过将额外量的第一碱添加至包含该反应化合物和该有机溶剂的溶液中来制备的。

[0112] 6.如实施例5所述的方法，其中将该额外量的第一碱作为包含该额外量的第一碱和该有机溶剂的溶液添加。

[0113] 7.如实施例2或3所述的方法，其中将溶液X的温度保持在最高0℃的温度。

[0114] 8.如实施例2-6中任一项所述的方法，其中将溶液X的温度保持在-10℃至0℃的温度。

[0115] 9.如实施例2-6中任一项所述的方法，其中将溶液X的温度保持在-7℃至-3℃的温度。

[0116] 10.如实施例2-6中任一项所述的方法，其中将溶液X的温度保持在-5℃的温度。

[0117] 11.如实施例1-3中任一项所述的方法,其中步骤(a)包括在-35℃至0℃的温度下混合至少15分钟,然后加温至25℃。

[0118] 12.如实施例1-11中任一项所述的方法,其中化合物B是游离碱。

[0119] 13.如实施例1-12中任一项所述的方法,其中该第一碱是胺。

[0120] 14.如实施例13所述的方法,其中该胺是叔胺。

[0121] 15.如实施例14所述的方法,其中该叔胺是N,N-二异丙基乙胺。

[0122] 16.如实施例1-3中任一项所述的方法,其中该第一碱以基于化合物B的0.8至1.2摩尔当量存在。

[0123] 17.如实施例1-3中任一项所述的方法,其中该第一碱以基于化合物B的0.9至1.1摩尔当量存在。

[0124] 18.如实施例1-3中任一项所述的方法,其中该第一碱以基于化合物B的1.0摩尔当量存在。

[0125] 19.如实施例4所述的方法,其中在添加化合物B或其盐、和该第一碱之前,溶液X中该额外量的第一碱以基于化合物B的0.01至0.02摩尔当量存在。

[0126] 20.如实施例4所述的方法,其中在添加化合物B或其盐、和该第一碱之前,溶液X中该额外量的第一碱以基于化合物B的0.0175摩尔当量存在。

[0127] 21.如实施例1-20中任一项所述的方法,其中该反应化合物是光气。

[0128] 22.如实施例1-20中任一项所述的方法,其中该反应化合物是光气等效物。

[0129] 23.如实施例22所述的方法,其中该光气等效物是三氯甲基氯甲酸酯、双(三氯甲基)碳酸酯、二(咪唑-1-基)甲酮、或双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯。

[0130] 24.如实施例23所述的方法,其中该光气等效物是双(三氯甲基)碳酸酯。

[0131] 25.如实施例1-22中任一项所述的方法,其中该反应化合物以基于化合物B的1.0至1.8摩尔当量存在。

[0132] 26.如实施例1-22中任一项所述的方法,其中该反应化合物以基于化合物B的1.0至1.4摩尔当量存在。

[0133] 27.如实施例1-22中任一项所述的方法,其中该反应化合物以基于化合物B的1.2摩尔当量存在。

[0134] 28.如实施例1-22中任一项所述的方法,其中该反应化合物以基于化合物B的1.1摩尔当量存在。

[0135] 29.如实施例24所述的方法,其中该双(三氯甲基)碳酸酯以基于化合物B的0.3至0.6摩尔当量存在。

[0136] 30.如实施例24所述的方法,其中该双(三氯甲基)碳酸酯以基于化合物B的0.4摩尔当量存在。

[0137] 31.如实施例24所述的方法,其中该双(三氯甲基)碳酸酯以基于化合物B的0.37摩尔当量存在。

[0138] 32.如实施例1-31中任一项所述的方法,其中步骤(a)的有机溶剂是极性有机溶剂,任选地是无水的。

[0139] 33.如实施例32所述的方法,其中该极性有机溶剂包含无水乙腈。

[0140] 34.如实施例1-31中任一项所述的方法,其中该有机溶剂包含选自由以下组成的

组的溶剂:2-甲基四氢呋喃、甲苯、乙腈、NMP、DMSO、和环丁砜。

[0141] 35.如实施例1-32和34中任一项所述的方法,其中步骤(b)在60℃至100℃的温度下进行。

[0142] 36.如实施例1-34中任一项所述的方法,其中步骤(b)在60℃至80℃的温度下进行。

[0143] 37.如实施例1-34中任一项所述的方法,其中步骤(b)在70℃至80℃的温度下进行。

[0144] 38.如实施例1-34中任一项所述的方法,其中步骤(b)在75℃至80℃的温度下进行。

[0145] 39.如实施例1-34中任一项所述的方法,其中步骤(b)在80℃下进行。

[0146] 40.如实施例1-39中任一项所述的方法,其中化合物D以基于化合物B的0.9至1.3摩尔当量存在。

[0147] 41.如实施例1-39中任一项所述的方法,其中化合物D以基于化合物B的1.0至1.2摩尔当量存在。

[0148] 42.如实施例1-39中任一项所述的方法,其中化合物D以基于化合物B的1.1摩尔当量存在。

[0149] 43.如实施例1-42中任一项所述的方法,其进一步包括在进行步骤(b)之前将化合物D干燥至水含量少于200ppm。

[0150] 44.如实施例1-19中任一项所述的方法,其中步骤(c)包括将该第二碱添加至化合物E中,同时维持25℃或更低的温度。

[0151] 45.如实施例44所述的方法,其中将温度维持在12℃至20℃。

[0152] 46.如实施例44或45所述的方法,其中在添加该第二碱之后,将温度调节至15℃至50℃。

[0153] 47.如实施例44或45所述的方法,其中在添加该第二碱之后,将温度调节至12℃至17℃。

[0154] 48.如实施例44或45所述的方法,其中在添加该第二碱之后,将温度调节至20℃。

[0155] 49.如实施例1-48中任一项所述的方法,其中该第二碱包含1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯(TBD)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯(MTBD)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、或其组合。

[0156] 50.如实施例1-49中任一项所述的方法,其中该第二碱包含TMG。

[0157] 51.如实施例1-49中任一项所述的方法,其中该第二碱包含DBU。

[0158] 52.如实施例1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的2至10摩尔当量存在。

[0159] 53.如实施例1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的4至7摩尔当量存在。

[0160] 54.如实施例1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的4.5至6.5摩尔当量存在。

[0161] 55.如实施例1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的5.5至6.5

摩尔当量存在。

[0162] 56.如实施例1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的5.8至6.2摩尔当量存在。

[0163] 57.如实施例1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的6.0摩尔当量存在。

[0164] 58.如实施例1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的4.0至5.0摩尔当量存在。

[0165] 59.如实施例1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的4.3至4.7摩尔当量存在。

[0166] 60.如实施例1-51中任一项所述的方法,其中该第二碱以基于化合物B的4.5摩尔当量存在。

[0167] 61.如实施例1-60中任一项所述的方法,其进一步包括通过添加酸的水溶液使化合物A从该产物混合物中结晶出来。

[0168] 62.如实施例61所述的方法,其中该酸以基于化合物B的3.0至7.0摩尔当量存在。

[0169] 63.如实施例61所述的方法,其中该酸以基于化合物B的5.5至6.5摩尔当量存在。

[0170] 64.如实施例61所述的方法,其中该酸以基于化合物B的5.8至6.2摩尔当量存在。

[0171] 65.如实施例61所述的方法,其中该酸以基于化合物B的6.0摩尔当量存在。

[0172] 66.如实施例61所述的方法,其中该酸以基于化合物B的4.0至5.0摩尔当量存在。

[0173] 67.如实施例61所述的方法,其中该酸以基于化合物B的4.3至4.7摩尔当量存在。

[0174] 68.如实施例61所述的方法,其中该酸以基于化合物B的4.5摩尔当量存在。

[0175] 69.如实施例61-68中任一项所述的方法,其中该酸是磷酸。

[0176] 70.如实施例69所述的方法,其中该水溶液包含3至6摩尔磷酸。

[0177] 71.如实施例69所述的方法,其中该水溶液包含6摩尔磷酸。

[0178] 72.如实施例69所述的方法,其中该水溶液包含4至5摩尔磷酸。

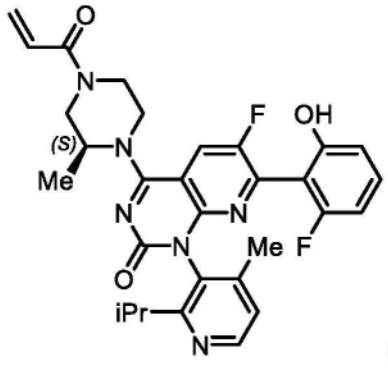
[0179] 73.如实施例69所述的方法,其中该水溶液包含4.3至4.7摩尔磷酸。

[0180] 74.如实施例69所述的方法,其中该水溶液包含4.5摩尔磷酸。

[0181] 75.如实施例61-74中任一项所述的方法,其进一步包括将结晶的化合物A通过过滤分离。

[0182] 76.如实施例1-75中任一项所述的方法,其中化合物C或化合物E、或其任何组合在后续一个或多个反应之前未被分离。

[0183] 77.如实施例1-76中任一项所述的方法,其进一步包括使用化合物A来合成化合物F:

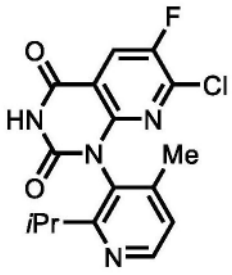
[0184] 

(F),

[0185] 其药学上可接受的盐、阻转异构体、或阻转异构体的药学上可接受的盐。

[0186] 本文进一步提供了以下替代组的实施例：

[0187] 1.一种制备化合物A的方法

[0188] 

(A)

[0189] 该方法包括：

[0190] (a)将2-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺(化合物B)或其盐、第一碱、和包含光气或光气等效物的反应化合物在有机溶剂中混合以形成3-异氰酸基-2-异丙基-4-甲基吡啶(化合物C)；

[0191] (b)将化合物C和2,6-二氯-5-氟烟酰胺(化合物D)混合以形成2,6-二氯-5-氟-N-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺(化合物E)；和

[0192] (c)将化合物E和第二碱混合以形成包含化合物A和该第二碱的产物混合物。

[0193] 2.如实施例1所述的方法，其中步骤(a)包括将化合物B或其盐、和该第一碱添加至该反应化合物和该有机溶剂的溶液中。

[0194] 3.如实施例2所述的方法，其中将化合物A或其盐、和该第一碱添加至反应化合物的溶液中，同时维持最高0℃的温度。

[0195] 4.如实施例1-3中任一项所述的方法，其中步骤(a)包括在-35℃至0℃的温度下混合至少15分钟，然后加温至25℃。

[0196] 5.如实施例1-4中任一项所述的方法，其中化合物A是游离碱。

[0197] 6.如实施例1-5中任一项所述的方法，其中该第一碱是胺。

[0198] 7.如实施例6所述的方法，其中该胺是叔胺。

[0199] 8.如实施例7所述的方法，其中该叔胺是N,N-二异丙基乙胺。

[0200] 9.如实施例1-8中任一项所述的方法，其中该第一碱以基于化合物B的0.4至1.1摩尔当量存在。

[0201] 10.如实施例1-9中任一项所述的方法，其中该反应化合物是光气。

[0202] 11.如实施例1-9中任一项所述的方法，其中该反应化合物是光气等效物。

[0203] 12.如实施例11所述的方法，其中该光气等效物是三氯甲基氯甲酸酯、双(三氯甲基)碳酸酯、二(咪唑-1-基)甲酮、或双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯。

[0204] 13.如实施例12所述的方法，其中该光气等效物是双(三氯甲基)碳酸酯。

[0205] 14.如实施例1-13中任一项所述的方法，其中该反应化合物以基于化合物B的0.3至0.6摩尔当量存在。

[0206] 15.如实施例1-14中任一项所述的方法，其中步骤(a)的有机溶剂是极性有机溶剂，任选地是无水的。

[0207] 16.如实施例15所述的方法，其中该极性有机溶剂包含无水乙腈。

[0208] 17.如实施例1-14中任一项所述的方法，其中该有机溶剂包含选自由以下组成的组的溶剂:2-甲基四氢呋喃、甲苯、乙腈、NMP、DMSO、和环丁砜。

[0209] 18.如实施例1-17中任一项所述的方法，其中步骤(b)在60℃至80℃的温度下进行。

[0210] 19.如实施例1-18中任一项所述的方法，其进一步包括在进行步骤(b)之前将化合物D干燥至水含量少于200ppm。

[0211] 20.如实施例1-19中任一项所述的方法，其中步骤(c)包括将该第二碱添加至化合物E中，同时维持25℃或更低的温度。

[0212] 21.如实施例20所述的方法，其中将温度维持在12℃至20℃。

[0213] 22.如实施例20或21所述的方法，其中在添加该第二碱之后，将温度调节至15℃至50℃。

[0214] 23.如实施例1-22中任一项所述的方法，其中该第二碱包含1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯(TBD)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯(MTBD)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、或其组合。

[0215] 24.如实施例23所述的方法，其中该第二碱包含TMG。

[0216] 25.如实施例1-24中任一项所述的方法，其中该第二碱以基于化合物E的2至10摩尔当量存在。

[0217] 26.如实施例1-25中任一项所述的方法，其中该第二碱以基于化合物E的4.5至6.5摩尔当量存在。

[0218] 27.如实施例26所述的方法，其中该第二碱以基于化合物E的4.8至5.2摩尔当量存在。

[0219] 28.如实施例1-27中任一项所述的方法，其中步骤(c)在二甲基亚砜(DMSO)中进行。

[0220] 29.如实施例1-25中任一项所述的方法，其进一步包括通过添加酸的水溶液使化合物A从该产物混合物中结晶出来。

[0221] 30.如实施例29所述的方法，其中该酸是磷酸。

[0222] 31.如实施例30所述的方法，其中该水溶液包含6摩尔磷酸。

[0223] 32.如实施例29-31中任一项所述的方法，其进一步包括将结晶的化合物A通过过滤分离。

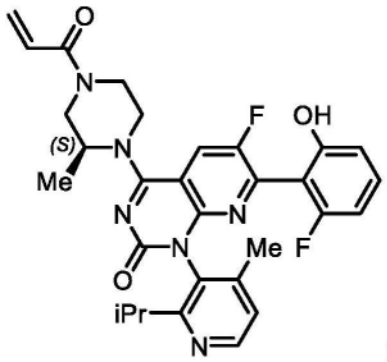
[0224] 33.如实施例1-32中任一项所述的方法，其中化合物C、化合物D、化合物E、或其任

何组合在后续一个或多个反应之前未被分离。

[0225] 34.如实施例33所述的方法,其中该有机溶剂包含乙腈。

[0226] 35.如实施例1-32中任一项所述的方法,其中化合物E在步骤(c)之前分离。

[0227] 36.如实施例1-35中任一项所述的方法,其进一步包括使用化合物A来合成化合物F:

[0228] 

(F),

[0229] 其药学上可接受的盐、阻转异构体、或阻转异构体的药学上可接受的盐。

[0230] 实例

[0231] 以下实例进一步说明了所披露的片剂配制品和方法,但当然不应被解释为以任何方式限制其范围。

[0232] 本文使用以下缩写:HPLC是指高效液相色谱法;IPC是指过程中控制;UV是指紫外线;ACN是指乙腈;DBU是指1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯;MeTHF是指2-甲基四氢呋喃;NMP是指N-甲基-2-吡咯烷酮;DMSO是指二甲基亚砜;DMA是指二甲基乙酰胺;DMF是指二甲基甲酰胺;TOL是指甲苯;TMG是指四甲基胍;DIPEA是指二异丙基乙胺;EOR是指反应结束;且ε是指介电常数。

[0233] HPLC法

[0234] 使用高效液相色谱法(HPLC)来测定反应完成并鉴定一种或多种反应产物。用于制备本文所用的过程中控制(IPC)样品的非限制性说明性程序如下:使用无水甲醇(1:1)将反应混合物在氮气吹扫的烧瓶中淬灭,并将淬灭的反应混合物的等分试样(例如,250μL)转移到5mL氮气吹扫的、预填充有无水甲醇的容量瓶中并充分混合。

[0235] 使用HPLC来分析样品。本文所用的非限制性说明性HPLC条件包括在表1A和1B中列出的以下条件。

[0236] 表1A.说明性HPLC条件

[0237]

HPLC 系统	安捷伦公司（Agilent）1100/1200		
柱	安捷伦公司 Poroshell HPH C18，100 Å（4.6 x 150 mm，2.7 μm）		
流动相 A	20 mM 甲酸铵水溶液		
流动相 B	乙腈		
柱温	21°C		
流速	0.9 mL/min		
注射体积	5 μL		
获取时间	24 min		
UV 检测	256 nm		
洗脱曲线：	梯度		
	时间（min）	%A	%B
	0.0	95	5
	17.0	35	65
	17.1	10	90
	20.0	10	90
	20.1	95	5
	24.0	95	5

[0238] 表1B.说明性HPLC条件

[0239]

HPLC 系统	安捷伦公司（Agilent）1100/1200
柱	安捷伦公司 Poroshell HPH C18，100 Å（4.6 x 150 mm，2.7 μm）
流动相 A	20 mM 甲酸铵水溶液
流动相 B	乙腈
柱温	21°C
流速	0.9 mL/min
注射体积	2 或 5 μL
获取时间	34 min

[0240]

UV 检测	256 nm		
洗脱曲线：	梯度		
	时间（min）	%A	%B
	0.0	95	5
	5.0	75	25
	25.0	35	65
	26.0	10	90
	29.0	10	90
	29.1	95	5
	34.0	95	5

[0241] 实例1

[0242] 实例1A：

[0243] 在反应器中装入三光气(0.4当量)和无水乙腈(溶剂，相对于化合物B的3.0L/kg)。将反应器的内容物搅动至均匀并冷却至-5℃。将化合物B(1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.0当量)在无水乙腈(1.0L/kg)中的溶液经1小时添加至光气溶液，将内部温度维持在≤0℃。将批料在0℃下搅拌15分钟，然后升温至25℃。化合物B和三光气的反应形成未分离的化合物C。在25℃下用干N_2液面下鼓泡几分钟以去除残留的光气，将蒸气排放至含有氨水溶液的洗涤器中。装入呈固体的化合物D(1.1当量)，并将反应器的内容物加热并在80℃下搅拌直到化合物C完全转化为化合物E，如通过HPLC所测定的。将反应混合物冷却至≤12℃。不分离化合物E。添加四甲基胍(TMG)(6.0当量)，同时将批料温度维持在≤17℃。在15℃下搅动反应混合物直到化合物E完全转化为化合物A，如通过HPLC所测定的。在25℃或更低的温度下添加磷酸水溶液(6M)(6.0当量)。将所得产物浆液过滤，用1:4的乙腈:水(v/v)(3x 3L/kg)洗涤并脱液。在环境温度时在氮气流下将产物干燥至恒重。典型地，基于化合物B的起始量，以上程序提供了75％产率的化合物A，其具有通过HPLC测得的≥99.5％的纯度(RT：在上表1B中所示条件下15.1min，注射体积2μL)。

[0244] 实例1B：

[0245] 在反应器中装入无水乙腈(溶剂，相对于化合物B的3.0L/kg)并将反应器的内容物冷却至-5℃。然后将三光气(0.366当量)装入反应器并将内容物在-5℃下搅动15分钟。将N,N-二异丙基乙胺(0.0175当量)在无水乙腈(溶剂，相对于化合物B的0.1L/kg)中的溶液装入反应器并将内容物在-5℃下搅动1.5小时。将化合物B(1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.0当量)在无水乙腈(溶剂，相对于化合物B的1.0L/kg)中的溶液经由液面下添加经4小时添加至光气溶液，将内部批料温度维持在-5℃。将批料在0℃下搅拌15分钟，然后升温至25℃。化合物B和光气的反应形成未分离的化合物C。装入呈固体的化合物D(1.1当量)，并将反应器的内容物加热并在80℃下搅拌直到化合物C完全转化为化合物E，如通过HPLC所测定的。将反应混合物冷却至20℃。不分离化合物E。添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)(4.5当量)，同时将批料温度维持在20℃。在20℃下搅动反应混合物直到化合物E完全转化

为化合物A,如通过HPLC所测定的。在20℃的温度下添加磷酸水溶液(4.5M)(4.5当量)。将所得产物浆液过滤,用30:70的乙腈:水(v/v)(3x 3L/kg)洗涤并脱液。在环境温度时在氮气流下将产物干燥至恒重。典型地,基于化合物B的起始量,以上程序提供了80%产率的化合物A,其具有通过HPLC测得的≥99.5%的纯度(RT:在上表1B中所示条件下15.1min,注射体积2μL)。

[0246] 实例2

[0247] 将化合物B和N,N-二异丙基乙胺碱溶解在无水乙腈中的等摩尔混合物缓慢添加至溶解在无水乙腈中的轻微过量的三光气中,同时将内部温度维持在0℃以下。将呈盐酸盐的化合物C的所得悬浮液升温至25℃并将过量的光气通过液面下鼓泡用氮气吹扫。然后将化合物C与轻微过量的化合物D组合并加热至近回流(大约80℃)。在经几小时的清洁偶联反应(clean coupling reaction)后,产物化合物E在80℃反应期间作为盐酸脲盐结晶出来。化合物E向化合物A的环化在作为碱的过量四甲基胍(TMG)的存在下完成,且该环化或作为直通过程(through-process)进行,或经化合物E的中间体分离进行。通过在20℃下添加磷酸水溶液使化合物A结晶并将其以高产率(基于化合物B起始量的75%-80%)和高纯度(通过HPLC测得的99.5%)分离为无色的结晶材料。

[0248] 实例3

[0249] 在干燥的100mL反应器中装入三光气(5.53g,18.64mmol,0.4当量)和无水乙腈(21mL,3.0体积/化合物B)。任选0.5体积乙腈冲洗液。搅拌至均匀并冷却至-5℃。三光气在乙腈中的溶液在静置时显示出逐渐释放溶解的光气。该过程在催化碱(例如,DIPEA 0.1当量)的存在下变得几乎是瞬时的。避免顶部空间的过量鼓泡以维持正确的光气化学计量。

[0250] 可替代地,将光气(55.9mmol,1.2当量)溶解在预冷却(冷却至0℃至-35℃)的乙腈中。将化合物B(7.0g,46.6mmol,1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(8.13mL,46.6mmol,1.0当量)在无水乙腈(7.0mL,1体积/化合物B)中的溶液经不长于1h加入光气溶液,同时将内部温度维持在0℃。

[0251] 化合物C的盐酸盐从反应混合物中结晶,形成浆液。将批料在不超过0℃下搅拌15分钟,然后升温至25℃。在25℃下用干燥氮气液面下鼓泡15分钟以去除残留的光气,这是因为过量的光气阻止化合物D与化合物C反应。

[0252] 在进行下一步前分析化合物D的水含量。如果水含量在200ppm以上,那么将化合物D共沸蒸馏直到水含量是200ppm或更低。加入呈固体的化合物D(10.71g,51.23mmol,1.1当量)(任选0.5体积乙腈冲洗液)并将混合物在80℃下加热过夜,其中在达到60℃的温度后反应混合物变均匀。使用从化合物C转化的测定(抽取样品,用甲醇淬灭,分析化合物C的甲醇加合物)来监测反应的完成。使呈盐酸盐的化合物E结晶,形成浆液。

[0253] 在此阶段,将化合物E盐酸盐通过过滤分离,用乙腈冲洗并在氮气下干燥以提供大约86%产率的呈盐酸盐的分析纯化合物E,其中剩余的化合物C不足0.5%。将反应混合物冷却至不超过12℃。在不超过17℃下逐滴添加四甲基胍(32g,279mmol,6.0当量)。将反应混合物在15℃下搅动不长于24h以环化并形成化合物A。

[0254] 用于形成化合物A的替代性方法如下:在15℃下将3体积DMSO中的呈盐酸盐的化合物E与5.0当量TMG反应。化合物E向化合物A的转化在DMSO中以更快的速率发生(几小时),具有更少的副产物(减少裂解为副产物(如苯胺化合物B和酰胺化合物D))。所得化合物A的形

成以基于起始化合物E的高测定产率(大约98%)进行。

[0255] 在约室温下通过添加6M磷酸水溶液(46mL,279mmol,6.0当量)使化合物A从反应中结晶出来。在添加磷酸后,反应混合物具有3.7的pH。

[0256] 通过在中等孔隙度烧结漏斗上过滤来分离化合物A。将湿滤饼用例如2:8的乙腈:水(v/v)进行浆液洗涤(slurry-washed)。在室温下,将湿滤饼在氮气/真空下干燥至恒重以提供来自化合物B的75%产率的、且如通过色谱法所测定的纯度大于99%(即,99.5%)的化合物A。

[0257] 实例4

[0258] 对化合物B转化为化合物E的各种参数进行研究,这些参数包括有机溶剂、第一碱的量、酸的添加、和盐的去除(例如,通过过滤)。

[0259] 使用100mg的化合物B进行反应。总之,化合物B的溶液是在指明的溶剂中制备的。在室温下将在溶剂(10体积)中的三光气(0.4当量)添加至化合物B并搅拌45分钟。在60℃下(针对DCM,在室温下)向每种溶液中添加化合物D(1当量)在溶剂(10体积)中的溶液,持续20h。在包含添加酸的实验中,添加作为在二噁烷中的10%溶液的4M盐酸。将反应混合物用甲醇稀释并分析。

[0260] 评价的结果总结在表2中。

[0261] 表2.针对化合物B向化合物E的一锅转化的反应条件的评价。

[0262]

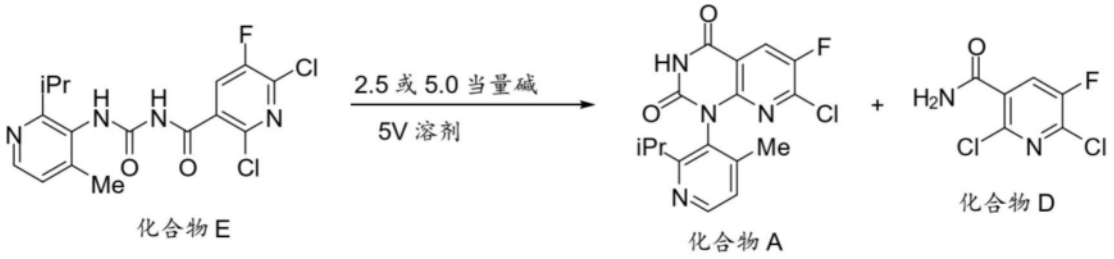
ID	有机溶剂	第一碱（当量）	过滤的盐	添加的HCl	Cond.[1]	（Cpd D）转化%	（Cpd D）LCAP%	对称脲LCAP%	（Cpd E）LCAP%	（Cpd E）AY（%）
4A	DCM	2	N	无	A	21.3%	30.6%	5.8%	8.3%	6.3%
4B	DCM	2	N	10%	A	14.7%	33.3%	15.3%	5.7%	4.4%
4C	DCM	2	N	20%	A	15.8%	31.8%	15.3%	5.9%	4.7%
4D	DCM	2	N	50%	A	10.1%	33.6%	17.3%	3.8%	2.8%
4E	DCM	4	N	无	A	64.9%	18.9%	25.9%	34.9%	31.5%
4F	DCM	4	N	10%	A	61.4%	20.4%	29.0%	32.4%	29.8%
4G	DCM	4	N	20%	A	62.7%	20.4%	29.0%	34.2%	30.3%
4H	DCM	4	N	50%	A	57.7%	21.6%	33.5%	29.4%	23.8%
4I	MeTHF	2	Y	10%	B	15.0%	70.7%	10.5%	12.5%	4.2%
4J	MeTHF	2	Y	无	B	17.6%	74.9%	1.5%	16.0%	5.1%
4K	MeTHF	2	N	10%	B	84.4%	12.4%	15.7%	66.7%	59.3%
4L	MeTHF	2	N	无	B	81.1%	14.2%	18.1%	60.8%	52.6%
4M	MeTHF	4	Y	10%	B	68.6%	21.8%	9.5%	47.5%	33.7%
4N	MeTHF	4	Y	无	B	70.2%	22.3%	12.9%	52.5%	35.9%
4O	MeTHF	4	N	10%	B	75.7%	15.1%	14.2%	46.9%	40.2%
4P	MeTHF	4	N	无	B	76.7%	14.9%	15.3%	49.0%	39.5
4Q	TOL	2	Y	10%	B	1.8%	90.9%	6.6%	1.6%	0.5%
4R	TOL	2	Y	无	B	0.7%	75.9%	4.2%	0.51%	0.2%
4S	TOL	2	N	10%	B	88.9%	9.1%	11.2%	72.6%	65.4%
4T	TOL	2	N	无	B	82.8%	13.0%	15.0%	62.4%	53.1%
4U	TOL	4	Y	10%	B	72.9%	20.1%	7.8%	54.0%	38.1%
4V	TOL	4	Y	无	B	74.4%	17.7%	12.7%	51.4%	38.6%
4W	TOL	4	N	10%	B	72.4%	17.1%	11.3%	44.8%	35.2%
4X	TOL	4	N	无	B	82.2%	9.4%	2.0%	43.2%	29.9%

[0263] [1]A＝RT,20h;B＝60℃,20h,LCAP＝液相色谱面积百分比

[0264] 如表2中的结果所证明,使用MeTHF和甲苯作为溶剂进行的反应提供了良好的产率和良好的纯度的化合物E。而且,其中2当量的第一碱和/或盐未过滤的反应提供了适合的结果。特别地,实例4K、4L、4S、和4T(其中溶剂是MeTHF或甲苯、2当量的第一碱且盐未过滤)提供了良好的结果。此外,添加10％ HCl/二噁烷(例如,4K和4S)提供了改善的产率。

[0265] 实例5

[0266] 评价各种参数(例如,第二碱、第二碱的量、溶剂、和温度)以研究化合物E转化为化合物A的相对k_{SNAr}/k_{Frag}选择性(化合物A:化合物D)。

[0267] 

化合物 E　　化合物 A　　化合物 D

[0268] 总之，在每个反应容器中装入化合物E，之后在73℃或35℃下添加在5体积的表3指示的溶剂中的DBU或TMG。通过液相色谱法监测反应。结果总结在表3中。

[0269] 表3.对化合物E向化合物A转化的反应条件的研究

[0270]

ID	第二碱（当量）	温度（°C）	溶剂	选择性
5A	DBU（2.5）	73	ACN	0.81
5B	DBU（5.0）	73	ACN	0.79
5C	DBU（2.5）	73	MeTHF	0.31
5D	DBU（5.0）	73	MeTHF	0.29
5E	DBU（2.5）	73	NMP	0.96
5F	DBU（5.0）	73	NMP	1.02
5G	TMG（2.5）	73	ACN	1.31
5H	TMG（5.0）	73	ACN	1.40
5I	TMG（2.5）	73	MeTHF	0.15
5J	TMG（5.0）	73	MeTHF	0.20
5K	TMG（2.5）	73	NMP	1.18
5L	TMG（5.0）	73	NMP	1.19

[0271]

5M	TMG（2.5）	35	ACN	5.38
5N	TMG（5.0）	35	ACN	6.29
5O	TMG（2.5）	35	NMP	12.88
5P	TMG（5.0）	35	NMP	14.42
5Q	TMG（2.5）	35	DMSO	21.48
5R	TMG（5.0）	35	DMSO	20.09
5S	TMG（2.5）	35	环丁砜	15.98
5T	TMG（5.0）	35	环丁砜	16.76

[0272] 如表3中的结果所证明，使用TMG作为第二碱进行的反应提供了良好的结果。而且，使用NMP、ACN、DMSO和环丁砜进行的反应提供了良好的结果。

[0273] 还研究了溶剂的介电常数(ε)的影响。将在1.3体积的溶剂中的TMG(4.0当量)经10min添加至化合物E(3.0g)在3体积的溶剂(DMSO、DMA、DMF)中的溶液中。在添加期间将反应温度维持在不超过27℃。结果总结在表4中。

[0274] 表4.溶剂介电常数对化合物E转化为化合物A的影响

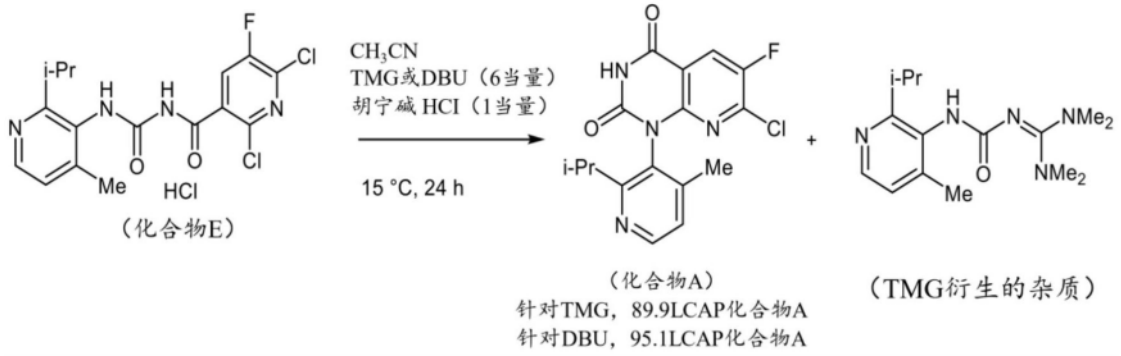
[0275]

溶剂	ε	在 T_0 处的 Cpd D	在 T_0 处的 Cpd A	Cpd E 剩余	Cpd A （%AY）
DMSO	46.7	0.36%	59 A%	0.52 A%	93%
DMA	37.8	0.34%	20 A%	1.20 A%	89%
DMF	36.7	0.37%	23 A%	1.14 A%	88%

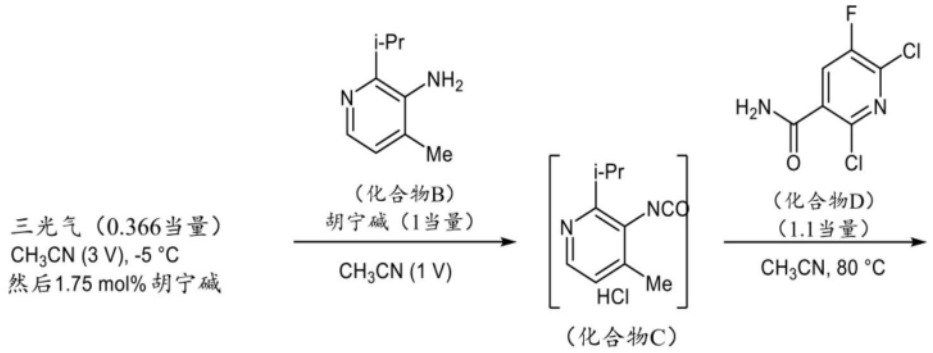
[0276] 在TMG添加结束时，表示裂解产物(即，化合物D)的产物的量在所有溶剂中是相似的(约0.3A％或2.5mol％)，这表明裂解途径/产物不受介电常数的影响。而且，反应结束(EOR)时化合物E剩余的低量证明化合物E有效地转化为了化合物A。

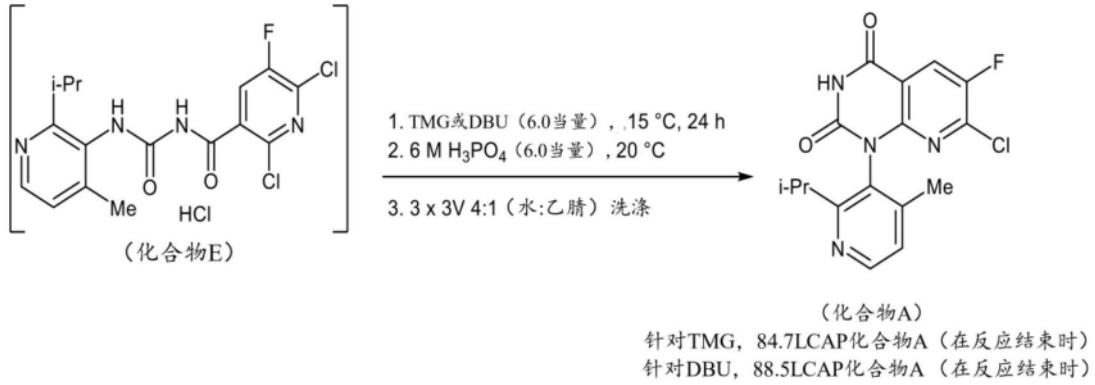
[0277] 实例6

[0278] 如以下方案中的结果所证明，在化合物E向化合物A的转化中使用DBU导致向化合物A的LCAP转化更高。当在反应中使用TMG作为碱时，观察到主要杂质(化合物C的TMG诱捕)。

[0279] 

[0280] 如以下方案中的结果所证明，在过程中使用DBU在反应结束时提供了化合物A的LCAP更高的粗混合物并将产率从75％提高至80％。



[0281] 

[0282] 本文所引用的所有参考文献(包括出版物、专利申请、和专利)均通过引用特此并入，引用的程度如同每个参考文献被个别地并且明确地指示通过引用并入并且以其全文在本文阐述。

[0283] 除非本文中另外指示或上下文明显相矛盾，否则在描述本发明的上下文中(特别是在以下权利要求的上下文中)使用术语“一个/一种(a/an)”和“该(the)”以及类似指示物将视为涵盖单数与复数两者。除非另作说明，否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”将视为开放性术语(还即意指“包括(但不限于)”)。除非本文另外指示，否则本文有关值的范围的陈述仅意欲用作个别地提及在该范围内的每一独立值的简写方法，且每一独立值是并入说明书中，就如同在本文个别地陈述该值一般。除非本文另外指示或与上下文另外明显相矛盾，否则本文所述的所有方法均可按任何合适的顺序进行。关于本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如“比如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明，而非对本发明范围施加限制，除非另外要求。本说明书中的语言均不应解释为指示任何非要求保护的要素为实

践本发明必不可少的。