



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109071491 B

(45)授权公告日 2020.08.21

(21)申请号 201780026606.4

(22)申请日 2017.04.25

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109071491 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(30)优先权数据  
16167650.7 2016.04.29 EP  
16167649.9 2016.04.29 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.10.29

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2017/059748 2017.04.25

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02017/186693 EN 2017.11.02

(73)专利权人 拜耳医药股份有限公司  
地址 德国柏林

(72)发明人 T·泰勒 J·普拉策克  
N·古蒙德

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 曲蕾 王媛

(51)Int.Cl.  
C07D 401/12(2006.01)  
A61K 31/4439(2006.01)  
A61P 35/00(2006.01)  
A61P 37/00(2006.01)  
A61P 27/00(2006.01)  
A61P 9/00(2006.01)

(56)对比文件  
US 2014163025 A1,2014.06.12  
WO 2015091426 A1,2015.06.25  
Philip R. Kym ET AL.Screening for  
Cardiovascular Safety: A Structure-  
Activity Approach for Guiding Lead  
Selection of Melanin Concentrating  
Hormone Receptor 1 Antagonists.《Journal  
of Medicinal Chemistry》.2006,第49卷(第7  
期),2339-2352.

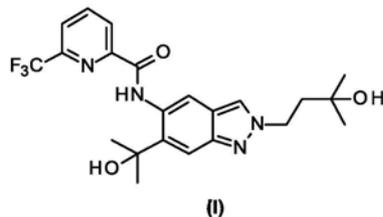
审查员 王勤耕

权利要求书7页 说明书49页 附图2页

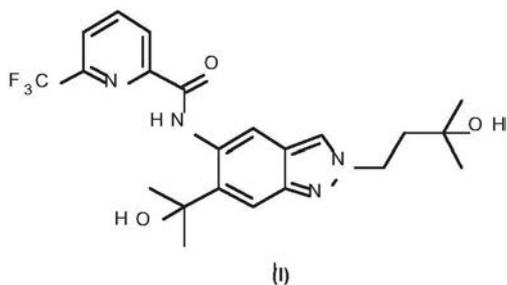
(54)发明名称  
吡啶的合成

(57)摘要

本发明涉及一种制备式(I)的2-取代的吡啶的新方法,涉及新的中间体化合物,以及中间体化合物用于制备所述2-取代的吡啶的用途。

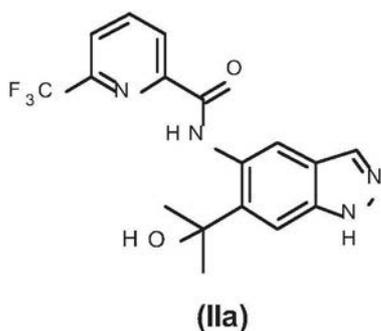


1. 制备式 (I) 的化合物的方法:

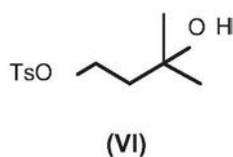


包括以下步骤 (A):

其中使式 (IIa) 的化合物:

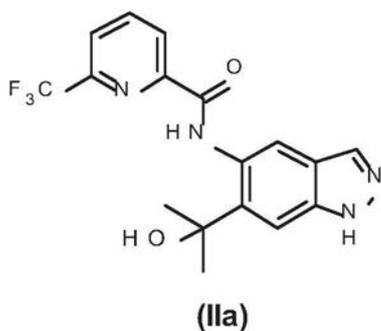


与式 (VI) 的化合物反应:



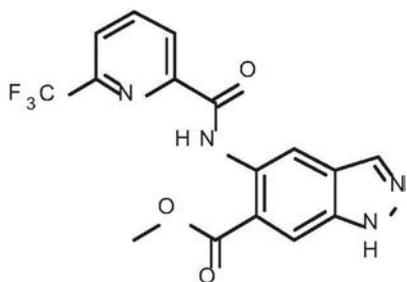
任选地在有机碱的存在下,  
任选地在芳族烃溶剂中进行,  
由此得到所述式 (I) 的化合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述芳族烃溶剂为甲苯、二甲苯和三甲基苯。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述芳族烃溶剂为甲苯。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有机碱为弱碱。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有机碱为叔胺。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有机碱为N,N-二异丙基乙胺。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述式 (IIa) 的化合物:



通过以下步骤 (B) 制备:

其中使式 (VIIa) 的化合物:



(VIIa)

与还原性甲基化剂反应，  
任选地在碱金属卤化物的存在下进行，  
由此得到所述式 (IIa) 的化合物。

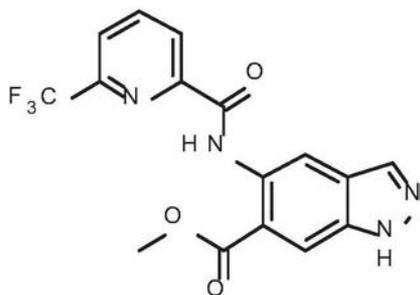
8. 根据权利要求7所述的方法，其中所述还原性甲基化剂为甲基金属试剂。

9. 根据权利要求7所述的方法，其中所述还原性甲基化剂为甲基卤化镁。

10. 根据权利要求7所述的方法，其中所述还原性甲基化剂为甲基氯化镁。

11. 根据权利要求7所述的方法，其中所述碱金属卤化物为氯化锂。

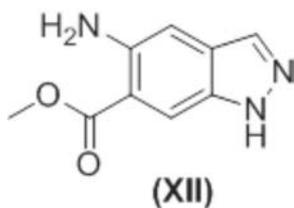
12. 根据权利要求7所述的方法，其中所述式 (VIIa) 的化合物：



(VIIa)

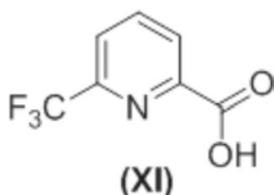
通过以下步骤 (C) 制备：

其中使式 (XII) 的化合物：



(XII)

与式 (XI) 的化合物反应：



(XI)

任选地在有机碱的存在下，  
任选地在偶联剂的存在下进行，  
由此得到所述式 (VIIa) 的化合物。

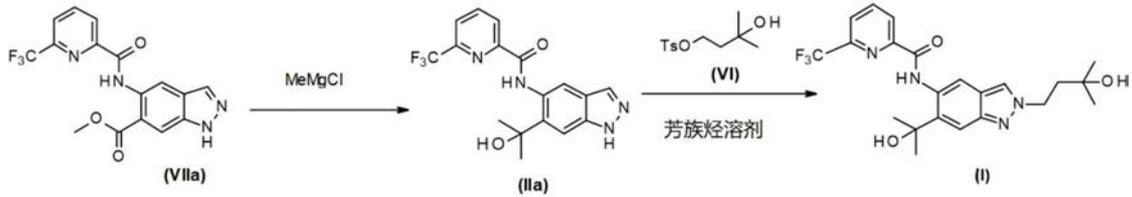
13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述有机碱为弱碱。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中所述有机碱为叔胺。

15. 根据权利要求12所述的方法,其中所述有机碱为N,N-二异丙基乙胺。

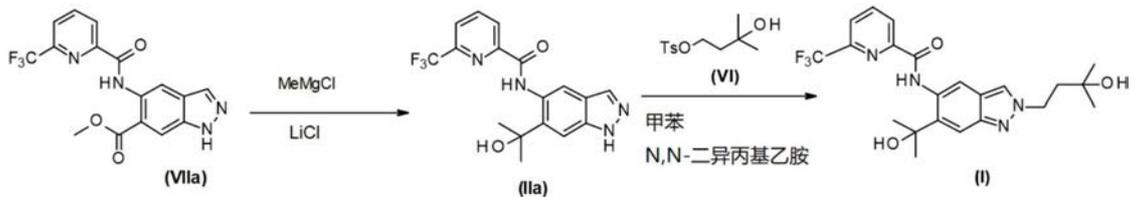
16. 根据权利要求12所述的方法,其中所述偶联剂为2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(T3P)。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述式(I)的化合物通过如下反应方案IA中所示的以下步骤制备:



### 方案 IA.

18. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述式(I)的化合物通过如下反应方案I中所示的以下步骤制备:



### 方案 I.

19. 根据权利要求1所述的方法,其中所述式(I)的化合物通过从溶剂或溶剂混合物中结晶纯化,任选地在活性炭的存在下进行,任选地随后从溶剂中进一步结晶。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述溶剂混合物为丙酮和甲苯的混合物。

21. 根据权利要求19所述的方法,其中所述从溶剂中进一步结晶为从乙醇中进一步结晶。

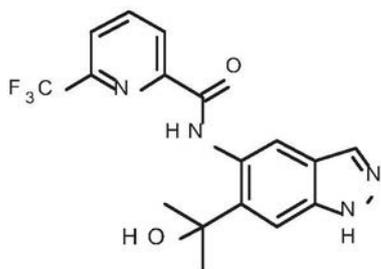
22. 根据权利要求19所述的方法,其中所述式(I)的化合物为针状结晶形式(A),其中所述针状结晶形式(A)对应于式(I)的化合物的水合物形式并具有以下XRPD最大峰值[°2θ] (铜(Cu)):

反射[最大峰值°2θ]
水合物
6.2
7.9
9.4
10.8
12.5
13.0
13.8
15.0
15.3
15.5
15.7
16.0
16.3
17.0
18.0
18.2
18.7
19.3

反射[最大峰值°2 $\theta$ ]
水合物
20.1
20.3
20.8
21.0
21.4
21.7
22.9
23.4
24.0
24.3
25.1
25.3
25.7
26.6
27.1
27.6
28.4
28.4
28.7
29.0
29.8
30.1
30.3
31.1
31.4
31.7
32.0
32.4
33.0

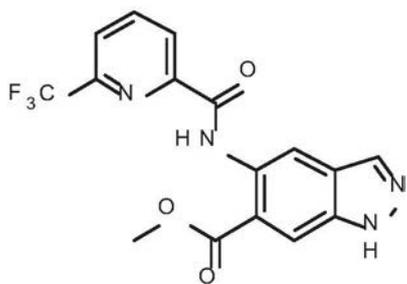
反射[最大峰值°2θ]
水合物
33.2
33.4
33.8
34.5
34.8
35.1
35.9
37.0
37.1
37.4
37.5
38.0
38.3
38.5
38.8
39.1
39.3

23. 选自以下的化合物的用途：



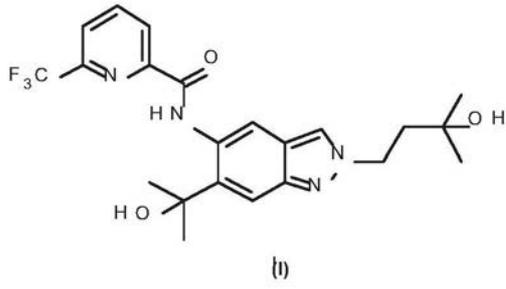
(IIa)

和



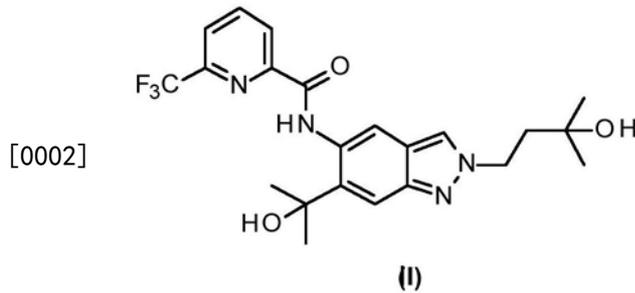
(VIIa)

用于通过权利要求1至22中任一项的方法制备式(I)的化合物:



## 吡啶的合成

[0001] 本发明涉及一种制备具有以下结构的2-取代的吡啶的新方法：



[0003] 涉及所述2-取代的吡啶的新的针状结晶形式、新的中间体化合物、以及中间体化合物用于制备所述2-取代的吡啶的用途。

[0004] 本发明涉及抑制白细胞介素-1受体相关激酶4 (IRAK4) 的式 (I) 的取代的吡啶的制备。

[0005] 人IRAK4 (白细胞介素-1受体相关激酶4) 在免疫系统的激活中起关键作用。因此，该激酶是用于开发炎症抑制物质的重要治疗靶分子。IRAK4由许多细胞表达并介导以下受体的信号转导：Toll样受体 (TLR) (除TLR3之外)，以及由IL-1R (受体)、IL-18R、IL-33R和IL-36R组成的白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 家族受体 (Janeway and Medzhitov, *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; Dinarello, *Annu. Rev. Immunol.*, 2009; Flannery and Bowie, *Biochemical Pharmacology*, 2010)。

[0006] IRAK4剔除的小鼠和IRAK4缺失的患者人细胞均对TLR (除TLR3之外) 和IL-1 $\beta$ 家族的刺激不起反应 (Suzuki, Suzuki等人, *Nature*, 2002; Davidson, Currie等人, *The Journal of Immunology*, 2006; Ku, von Bernuth等人, *JEM*, 2007; Kim, Staschke等人, *JEM*, 2007)。

[0007] TLR配体或IL-1 $\beta$ 家族配体与各自受体的结合导致MyD88 [髓样分化因子初次应答基因 (88)] 募集并结合至受体。从而，MyD88与IRAK4相互作用，导致形成活性复合物，所述活性复合物与激酶IRAK1或IRAK2相互作用并将其激活 (Kollewe, Mackensen等人, *Journal of Biological Chemistry*, 2004; Precious等人, *J. Biol. Chem.*, 2009)。由此，将NF (核因子)- $\kappa$ B信号途径和MAPK (促分裂原活化蛋白激酶) 信号途径激活 (Wang, Deng等人, *Nature*, 2001)。NF- $\kappa$ B信号途径和MAPK信号途径的激活导致与不同的免疫过程相关的过程。例如，存在增加的多种炎症信号分子和酶 (如细胞因子、趋化因子和COX-2 (环氧化酶-2)) 的表达，以及增强的炎症相关基因 (例如COX-2、IL-6、IL-8) 的mRNA稳定性 (Holtmann, Enninga等人, *Journal of Biological Chemistry*, 2001; Datta, Novotny等人, *The Journal of Immunology*, 2004)。此外，这些过程可能与特定细胞类型 (例如单核细胞、巨噬细胞、树突细胞、T细胞和B细胞) 的增殖和分化有关 (Wan, Chi等人, *Nat Immunol*, 2006; McGettrick and J. O'Neill, *British Journal of Haematology*, 2007)。

[0008] IRAK4在各种炎症性病症的病理学中的核心作用已通过直接比较野生型 (WT) 小鼠与具有激酶失活形式的IRAK4 (IRAK4 KDKI) 的遗传修饰动物而示出。在多发性硬化、动脉粥样硬化、心肌梗死和阿尔茨海默氏病的动物模型中，IRAK4 KDKI动物具有改善的临床表现

(Rekhter, Staschke等人, Biochemical and Biophysical Research Communication, 2008; Maekawa, Mizue等人, Circulation, 2009; Staschke, Dong等人, The Journal of Immunology, 2009; Kim, Febbraio等人, The Journal of Immunology, 2011; Cameron, Tse等人, The Journal of Neuroscience, 2012)。此外, 发现, 动物模型中IRAK4的缺失通过改善抗病毒反应并同时降低全身炎症而防止病毒诱导的心肌炎(Valaperti, Nishii等人, Circulation, 2013)。还已表明IRAK4的表达与伏格特-小柳-原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)的程度相关(Sun, Yang等人, PLoS ONE, 2014)。

[0009] 除了IRAK4在先天性免疫中的关键作用外, 也存在这样的暗示: IRAK4影响所谓的Th17 T细胞(适应性免疫的成员)的分化。在没有IRAK4激酶活性的情况下, 与WT小鼠相比, 有较少的IL-17-生成T细胞(Th17 T细胞)产生。因此, 抑制IRAK4适于预防和/或治疗动脉粥样硬化、1型糖尿病、类风湿性关节炎、脊椎关节炎、红斑狼疮、银屑病、白癜风、慢性炎症肠病和病毒性病症, 例如HIV(人免疫缺陷病毒)、肝炎病毒(Staschke等人, The Journal of Immunology, 2009; Zambrano-Zaragoza等人, International Journal of Inflammation, 2014)。

[0010] 由于IRAK4在TLR(除TLR3之外)和IL-1受体家族的MyD88-介导的信号级联中的核心作用, 抑制IRAK4可用于预防和/或治疗由所述受体介导的病症。TLR以及IL-1受体家族的成员与以下疾病的发病机理相关: 类风湿性关节炎、代谢综合征、糖尿病、骨关节炎、舍格伦综合征(**Sjögren** syndrome)和败血症(Scanzello, Plaas等人, Curr Opin Rheumatol, 2008; Roger, Froidevaux等人, PNAS, 2009; Gambuzza, Licata等人, Journal of Neuroimmunology, 2011; Fresno, Archives Of Physiology And Biochemistry, 2011; Volin and Koch, J Interferon Cytokine Res, 2011; Akash, Shen等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012; Goh and Midwood, Rheumatology, 2012; Dasu, Ramirez等人, Clinical Science, 2012; Ramirez and Dasu, Curr Diabetes Rev, 2012; Li, Wang等人, Pharmacology&Therapeutics, 2013; Sedimbi, Hagglof等人, Cell Mol Life Sci, 2013; Talabot-Aye等人, Cytokine, 2014)。皮肤病如银屑病、特应性皮炎、Kindler's综合征、变应性接触性皮炎、反常性痤疮(acne inversa)和寻常痤疮(acne vulgaris)与IRAK4介导的TLR信号途径有关(Gilliet, Conrad等人, Archives of Dermatology, 2004; Niebuhr, Langnickel等人, Allergy, 2008; Miller, Adv Dermatol, 2008; Terhorst, Kalali等人, Am J Clin Dermatol, 2010; Viguier, Guigue等人, Annals of Internal Medicine, 2010; Cevikbas, Steinhoff, J Invest Dermatol, 2012; Minkis, Aksentijevich等人, Archives of Dermatology, 2012; Dispenza, Wolpert等人, J Invest Dermatol, 2012; Minkis, Aksentijevich等人, Archives of Dermatology, 2012; Gresnigt and van de Veerdonk, Seminars in Immunology, 2013; Selway, Kurczab等人, BMC Dermatology, 2013; Sedimbi, Hagglof等人, Cell Mol Life Sci, 2013; Wollina, Koch等人, Indian Dermatol Online, 2013; Foster, Baliwag等人, The Journal of Immunology, 2014)。

[0011] 肺部病症如肺纤维化、阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、间质性肺病(ILD)、结节病和肺动脉高压也显示与各种TLR介导的信号途径相关。肺部病症的发病机理可能为感染介导的或非感染介导的过程(Ramirez Cruz, Maldonado Bernal等人, Rev Alerg Mex, 2004; Jeyaseelan, Chu等人, Infection and Immunity, 2005;

Seki, Tasaka等人, *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan等人, *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou等人, *Fibrogenesis&Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo等人, *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine等人, *Respiratory Research*, 2011; Kovach and Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro等人, *Mol Med*, 2012; Deng, Yang等人, *PLoS One*, 2013; Freeman, Martinez等人, *Respiratory Research*, 2013; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013)。TLR以及IL-1R家族成员还参与其他炎症性病症如贝切特氏病 (**Behçet's disease**)、痛风、红斑狼疮、成人斯蒂尔氏病 (adult-onset Still's disease) 和慢性炎性肠病如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病 (Crohn's disease) 以及移植排斥的发病机理, 因此, 此处, 抑制IRAK4是合适的治疗方法 (Liu-Bryan, Scott等人, *Arthritis&Rheumatism*, 2005; Christensen, Shupe等人, *Immunity*, 2006; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Nickerson, Christensen等人, *The Journal of Immunology*, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao等人, *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer等人, *PLoS ONE*, 2007; Kobori, Yagi等人, *J Gastroenterol*, 2010; Shi, Mucsi等人, *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal and Schroppel, *Kidney Int*, 2012; Chen, Lin等人, *Arthritis Res Ther*, 2013; Hao, Liu等人, *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; Kreisel and Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li, Wang等人, *Pharmacology&Therapeutics*, 2013; Walsh, Carthy等人, *Cytokine&Growth Factor Reviews*, 2013; Zhu, Jiang等人, *Autoimmunity*, 2013; Yap and Lai, *Nephrology*, 2013)。由于式(I)的化合物的作用机理, 其还适于TLR和IL-1R家族介导的病症子宫内膜异位症和动脉粥样硬化的预防性和/或治疗性用途 (Akoum, Lawson等人, *Human Reproduction*, 2007; Allhorn, Boing等人, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Lawson, Bourcier等人, *Journal of Reproductive Immunology*, 2008; Seneviratne, Sivagurunathan等人, *Clinica Chimica Acta*, 2012; Sikora, Mielczarek-Palacz等人, *American Journal of Reproductive Immunology*, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi等人, *International Journal of Molecular Sciences*, 2013; Khan, Kitajima等人, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013; Santulli, Borghese等人, *Human Reproduction*, 2013; Sedimbi, Hagglof等人, *Cell Mol Life Sci*, 2013)。

[0012] 除了已经提及的病症外, 在眼部病症的发病机理中也记载了IRAK4介导的TLR过程, 所述眼部病症如视网膜缺血、角膜炎、变应性结膜炎、干燥性角结膜炎、黄斑变性和葡萄膜炎 (Kaarniranta and Salminen, *J Mol Med (Berl)*, 2009; Sun and Pearlman, *Investigative Ophthalmology&Visual Science*, 2009; Redfern and McDermott, *Experimental Eye Research*, 2010; Kezic, Taylor等人, *J Leukoc Biol*, 2011; Chang, McCluskey等人, *Clinical&Experimental Ophthalmology*, 2012; Guo, Gao等人, *Immunol Cell Biol*, 2012; Lee, Hattori等人, *Investigative Ophthalmology&Visual Science*, 2012; Qi, Zhao等人, *Investigative Ophthalmology&Visual Science*, 2014)。

[0013] 由于IRAK4在TLR介导的过程中的核心作用, 抑制IRAK4还能够治疗和/或预防心血管病症和神经障碍, 例如心肌再灌注损伤、心肌梗死、高血压 (Oyama, Blais等人, *Circulation*, 2004; Timmers, Sluijter等人, *Circulation Research*, 2008; Fang and Hu,

Med Sci Monit,2011;Bijani,International Reviews of Immunology,2012;Bomfim,Dos Santos等人,Clin Sci (Lond),2012;Christia and Frangogiannis,European Journal of Clinical Investigation,2013;Thompson and Webb,Clin Sci (Lond),2013;) ,以及阿尔茨海默氏病、中风、颅脑创伤和帕金森氏病 (Brough,Tyrrell等人,Trends in Pharmacological Sciences,2011;Carty and Bowie,Biochemical Pharmacology,2011;Denes,Kitazawa,Cheng等人,The Journal of Immunology,2011;Lim,Kou等人,The American Journal of Pathology,2011;Béraud and Maguire-Zeiss,Parkinsonism& Related Disorders,2012;Denes,Wilkinson等人,Disease Models&Mechanisms,2013;Noelker,Morel等人,Sci.Rep.,2013;Wang,Wang等人,Stroke,2013)。

[0014] 对于瘙痒和疼痛(例如癌痛、手术后疼痛、炎症引发的疼痛和慢性疼痛),由于涉及经由IRAK4的TLR信号和IL-1受体家族介导的信号,因此可以认为IRAK4的抑制在所述适应症中具有治疗作用(Wolf,Livshits等人,Brain,Behavior,and Immunity,2008;Kim,Lee等人,Toll-like Receptors:Roles in Infection and Neuropathology,2009;del Rey,Apkarian等人,Annals of the New York Academy of Sciences,2012;Guerrero,Cunha等人,European Journal of Pharmacology,2012;Kwok,Hutchinson等人,PLoS ONE,2012;Nicotra,Loram等人,Experimental Neurology,2012;Chopra and Cooper,J Neuroimmune Pharmacol,2013;David,Ratnayake等人,Neurobiology of Disease,2013;Han,Zhao等人,Neuroscience,2013;Liu and Ji,Pflugers Arch.,2013;Stokes,Cheung等人,Journal of Neuroinflammation,2013;Zhao,Zhang等人,Neuroscience,2013;Liu,Zhang等人,Cell Research,2014)。

[0015] 这也适用于一些肿瘤病症。具体的淋巴瘤如ABC-DLBCL(活化B细胞弥漫性大细胞B细胞淋巴瘤)、套细胞淋巴瘤和瓦尔登斯特伦氏病(**Waldenström's** disease),以及慢性淋巴性白血病、黑色素瘤和肝细胞癌的特征在于MyD88的突变或MyD88活性的变化,其可通过IRAK4抑制剂进行治疗(Ngo,Young等人,Nature,2011;Puente,Pinyol等人,Nature,2011;Srivastava,Geng等人,Cancer Research,2012;Treon,Xu等人,New England Journal of Medicine,2012;Choi,Kim等人,Human Pathology,2013;Liang,Chen等人,Clinical Cancer Research,2013)。此外,MyD88在ras-依赖性肿瘤中起重要作用,因此IRAK4抑制剂也适于其治疗(Kfoury,A.,K.L.Corf等人,Journal of the National Cancer Institute,2013)。

[0016] 炎症性病症如CAPS(冷吡啉相关周期性综合征

[0017] (cryopyrin-associated periodic syndromes)),包括FCAS(家族性寒冷型自身炎症综合征(familial cold autoinflammatory syndrome))、MWS(Muckle-Wells综合征)、NOMID(新生儿多系统炎症性疾病(neonatal-onset multisystem inflammatory disease))和CONCA(慢性婴儿神经皮肤关节(chronic infantile,neurological,cutaneous,and articular)综合征);FMF(家族性地中海热)、HIDS(高-IgD综合征)、TRAPS(肿瘤坏死因子受体1相关周期性综合征)、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis)、成人斯蒂尔氏病、亚-贝二氏综合征(Adamantiades-**Behçet's** disease)、类风湿性关节炎、骨关节炎、干燥性角结膜炎和舍格伦综合征,通过阻断IL-1信号途径来治疗;因此,此处,IRAK4抑制剂也适于治疗所述疾病(Narayanan,Corrales等人,Cornea,2008;

Henderson and Goldbach-Mansky, *Clinical Immunology*, 2010; Dinarello, *European Journal of Immunology*, 2011; Gul, Tugal-Tutkun 等人, *Ann Rheum Dis*, 2012; Pettersson, *Annals of Medicine* Pettersson, 2012; Ruperto, Brunner 等人, *New England Journal of Medicine*, 2012; **Nordström**, Knight 等人, *The Journal of Rheumatology*, 2012; Vijmasi, Chen 等人, *Mol Vis*, 2013; Yamada, Arakaki 等人, *Opinion on Therapeutic Targets*, 2013)。IL-33R 的配体 IL-33 特别地参与急性肾衰竭的发病机理, 因此, 对于预防和/或治疗而言, 抑制 IRAK4 是合适的治疗方法 (Akca, Nguyen 等人, *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011)。IL-1 受体家族的成员与心肌梗死、不同的肺部病症如哮喘、COPD、特发性间质性肺炎、变应性鼻炎、肺纤维化和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 相关, 因此, 在所述适应症中, 通过抑制 IRAK4, 预计有预防性和/或治疗性作用 (Kang, Homer 等人, *The Journal of Immunology*, 2007; Imaoka, Hoshino 等人, *European Respiratory Journal*, 2008; Couillin, Vasseur 等人, *The Journal of Immunology*, 2009; Abbate, Kontos 等人, *The American Journal of Cardiology*, 2010; Lloyd, *Current Opinion in Immunology*, 2010; Pauwels, Bracke 等人, *European Respiratory Journal*, 2011; Haenuki, Matsushita 等人, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012; Yin, Li 等人, *Clinical & Experimental Immunology*, 2012; Abbate, Van Tassell 等人, *The American Journal of Cardiology*, 2013; Alexander-Brett 等人, *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; Bunting, Shadie 等人, *BioMed Research International*, 2013; Byers, Alexander-Brett 等人, *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; Kawayama, Okamoto 等人, *J Interferon Cytokine Res*, 2013; Martínez-González, Roca 等人, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2013; Nakanishi, Yamaguchi 等人, *PLoS ONE*, 2013; Qiu, Li 等人, *Immunology*, 2013; Li, Guabiraba 等人, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014; Saluja, Ketelaar 等人, *Molecular Immunology*, 2014)。

[0018] 现有技术公开了许多 IRAK4 抑制剂 (参见, 例如, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2014), 49, 117-133)。

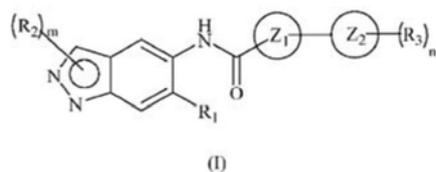
[0019] US8293923 和 US20130274241 公开了具有 3-取代的吡啶结构的 IRAK4 抑制剂。没有记载 2-取代的吡啶。

[0020] W02013/106254 和 W02011/153588 公开了 2,3-二取代的吡啶衍生物。

[0021] W02007/091107 记载了用于治疗杜兴肌营养不良的 2-取代的吡啶衍生物。所公开的化合物没有 6-羟基烷基取代。

[0022] W02015/091426 记载了吡啶, 其烷基在 2 位上被羧酰胺结构取代。

[0023] W02015/104662 公开了在治疗上可用作激酶抑制剂、特别是 IRAK4 抑制剂的式 (I) 的吡啶化合物

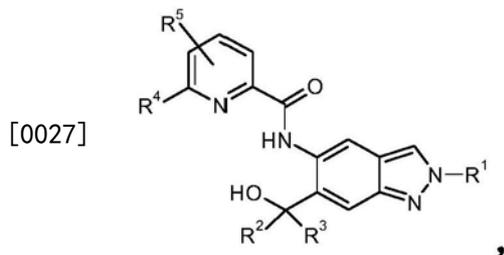


[0024]

(I)

[0025] 及其用于治疗 and 预防疾病或病症的药学上可接受的盐或立体异构体,特别是其在由激酶、特别是IRAK4酶介导的疾病或病症中的用途。

[0026] 在本申请的优先权日之后公布的W02016/083433记载了下式的新的取代的吡啶



[0028] 其制备方法,其单独或组合用于治疗 and/或预防疾病的用途,及其用于制备治疗 and/或预防疾病、特别是治疗 and/或预防以下疾病的药物的用途:子宫内膜异位症以及子宫内膜异位症相关的疼痛和其他与子宫内膜异位症相关的症状如痛经、交媾困难、排尿困难和大便困难,淋巴瘤,类风湿性关节炎,脊椎关节炎(特别是牛皮癣性脊椎关节炎和别赫捷列夫氏病(Bekhterev's disease)),红斑狼疮,多发性硬化,黄斑变性,COPD,痛风,脂肪肝疾病,胰岛素抵抗,肿瘤疾病和银屑病。

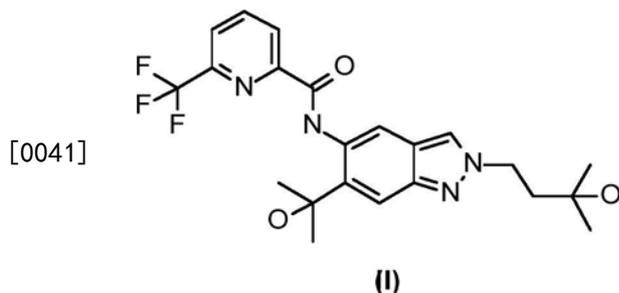
[0029] 新的IRAK4抑制剂应尤其适于治疗和预防以反应过度的免疫系统为特征的增殖性和炎症性病症。在本文中应特别提及炎症性皮肤病症、心血管病症、肺部病症、眼部病症、自身免疫性病症、妇科病症,尤其是子宫内膜异位症、和癌症。

[0030] 将公开一种可在工业规模上生产吡啶(I)的方法,其尤其集中于以下需求:

- [0031] • 生产工艺的放大/可升级性
- [0032] • 在N2-烷基化反应中的高区域选择性
- [0033] • 方法安全性
- [0034] • 生产速度
- [0035] • 市售起始材料的易获得性
- [0036] • 避免色谱分离和纯化步骤
- [0037] • 经由结晶的最终处理
- [0038] • 使用3类溶剂对多晶变型体进行最终调整(根据FDA指南)

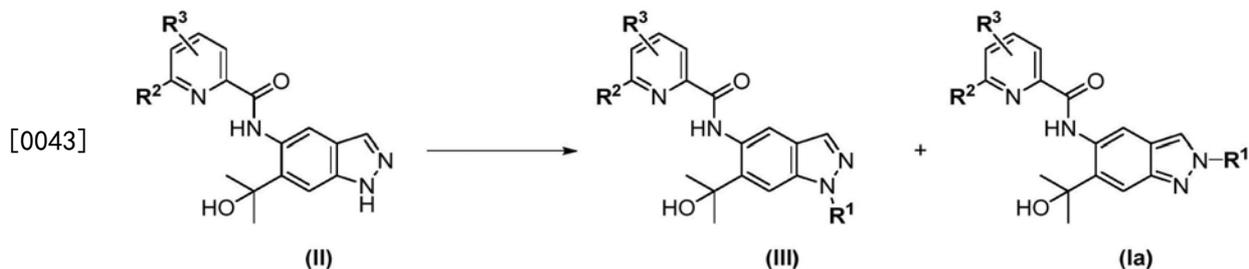
[0039] 引人注目地,建立了一种满足上述所有需求的方法。

[0040] 本发明描述了经由N2上的出人意料地高选择性的烷基化作为关键步骤来制备化合物(I)的方法:



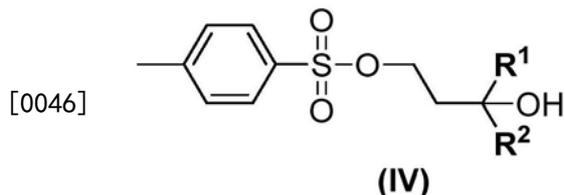
[0042] N2-取代的吡啶的制备已记载在文献,例如M.-H.Lin,H.-J.Liu,W.-C.Lin,C.-K.Kuo,T.-H.Chuang,Org.Biomol.Chem.2015,13,11376中。然而,这些方法具有相当多的缺点,使得它们不适于工业规模。可以通过复杂的合成步骤顺序选择性地制备N2-取代的吡

唑,所述合成步骤不涉及直接烷基化步骤。然而,这些顺序冗长且繁琐并且涉及相当大的损失,最终导致低的总产率。因此,可由1H-吡唑前体通过在N2处的直接的选择性烷基化直接制备N2-取代的吡唑的合成路线是最令人感兴趣的。在尝试直接烷基化通式(II)的1H-吡唑前体时,通常得到由N1-烷基化的区域异构体(III)和N2-烷基化的区域异构体(Ia)构成的混合物。



[0044] 吡唑及其衍生物——一类典型的芳族N-杂环——已由于其多样生物活性而在合成化学和药物化学中引起显著兴趣。此外,可由吡唑衍生的N-杂环卡宾获得各种杂环结构。在吡唑中,N1/N2-取代的吡唑广泛用作抗癌药、抗炎药、抗HIV药和抗微生物药。通常,N2-取代的吡唑的合成涉及各种起始材料的环化步骤。不幸的是,一般方法在文献中仍很少见。其中,仅获得中等产率。

[0045] 关于现有技术,已知若干出版物,将在以下部分中讨论。所公开的方法都没有重点描述使用高度官能化的(II)型吡唑以及带有醇基的(IV)型烷基甲苯磺酸酯或卤化物作为烷基化剂的产生直接的N2选择性烷基化的反应条件。



[0047] 选择性和/或产率较低。现有技术方法的问题在于有限的官能团耐受性。因此,仅使用除离去基团之外不具有不稳定和/或反应性的官能团的相对简单的烷基化剂。这些试剂主要通过其卤原子、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根或甲磺酸根的亲核取代与相应的1H-吡唑连接。当使用更多官能化部分时,产率和选择性显著降低。在以下部分中,说明了为什么这些现有技术方法不适用于目前挑战的原因:

[0048] 1.WO 2011/043479:反应在THF中在回流下进行。这不适于目前的情况((IV)型烷基化剂)。不可能由例如醇制备相应的三氟甲磺酸酯,这是因为它立即发生分解。另外,仅使用侧链中没有官能团的简单底物。

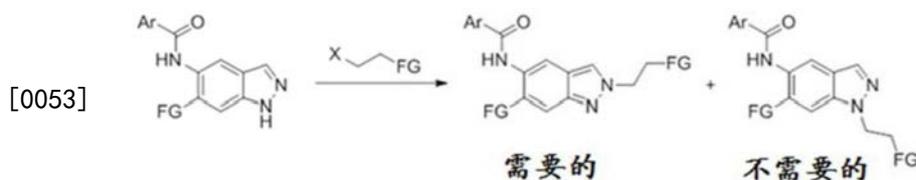
[0049] 2.S.R.Baddam,N.U.Kumar,A.P.Reddy,R.Bandichhor,Tetrahedron Lett.2013,54,1661:在反应中仅使用没有官能团的简单吡唑。仅使用三氯乙酰亚胺酸甲酯作为烷基化剂。将酸催化的条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处进行选择性的烷基化的尝试失败。该方法不易于扩大规模。

[0050] 3.Q.Tian,Z.Cheng,H.H.Yajima,S.J.Savage,K..L.Green,T.Humphries,M.E.Reynolds,S.Babu,F.Gosselin,D.Askin,Org.Process Res.Dev.2013,17,97:提出了优选吡唑的N2的THP-醚的制备。该反应通过不同的机理进行,并不代表一般方法,原因在于

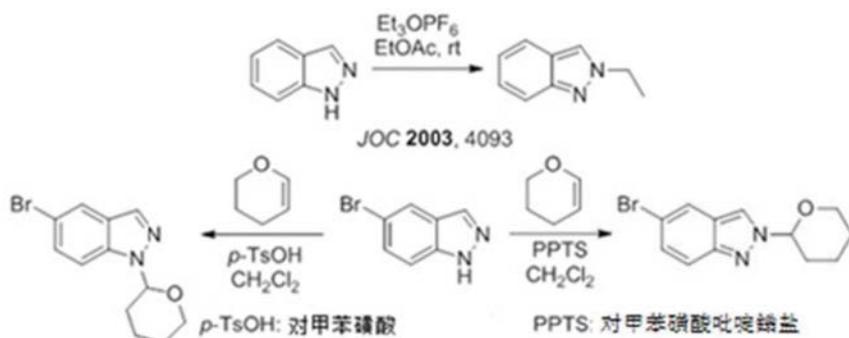
THP-醚产物不容易进一步转化。此外,提出了在酸性条件下使用对甲氧基苄基衍生物保护吡唑的选择性方法。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处进行选择性的烷基化的尝试失败。

[0051] 4.D.J.Slade,N.F.Pelz,W.Bodnar,J.W.Lampe,P.S.Watson,J.Org.Chem.2009,74,6331:使用酸性条件(PPTS:对甲苯磺酸吡啶鎓盐)的THP-醚和PMB-保护;将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处进行选择性的烷基化的尝试失败。

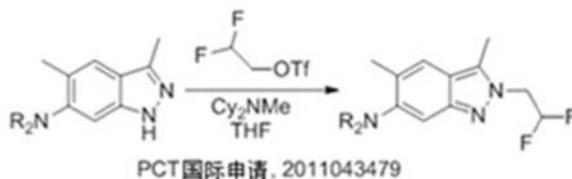
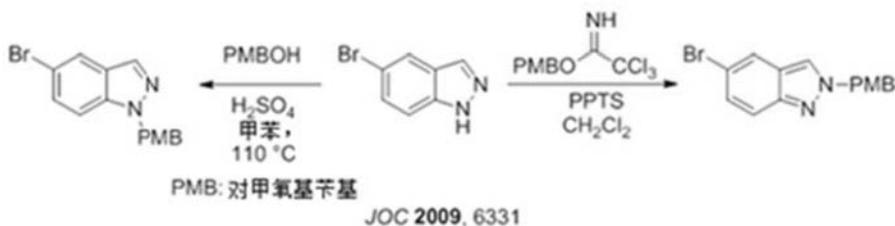
[0052] 5.M.Cheung,A.Bolloor,J.A.Stafford,J.Org.Chem.2003,68,4093:使用高反应性和高致癌性的Meerwein盐作为烷基化剂。该方法仅包含简单的非官能化的乙基和甲基Meerwein盐。反应在环境温度下在极性乙酸乙酯中进行。这些条件不能转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处的选择性烷基化。



[0054] 方案1:1H-吡唑的N-烷基化



[0055]



[0056] 方案2:由现有技术获知的吡唑的N-烷基化方法

[0057] 6.M.-H.Lin,H.-J.Liu,W.-C.Lin,C.-K.Kuo,T.-H.Chuang,Org.Biomol.Chem.2015,13,11376:方法是N2选择性的;然而,在Ga和Al金属以化学计量使用的情况下不能扩大规模。在所述反应条件下,形成布朗斯特酸,其与相应的金属反应得到氢气。仅使用相对简单的底物作为烷基化剂。当使用更多的官能化底物时,观察到产率显著降低。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位

处的选择性烷基化的尝试失败。

[0058] 7. G. Luo, L. Chen, G. Dubowchick, J. Org. Chem. 2006, 71, 5392: 使用在THF中的2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (SEM-Cl) 在吡啶的N2上进行取代。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡啶核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。该出版物中记载的相应产物为醚,并且与我们的目标分子无关。使用高致癌性的2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (SEM-Cl) 以及苄氧基甲基氯 (BOM-Cl) 不代表这是一个可供大规模地获得目标化合物的选择方案。

[0059] 8. A. E. Shumeiko, A. A. Afon'kin, N. G. Pazumova, M. L. Kostrikin, Russ. J. Org. Chem. 2006, 42, 294: 在该方法中仅使用非常简单的底物。未报道显著的选择性。观测到在吡啶上N1-烷基化的轻微偏好。

[0060] 9. G. A. Jaffari, A. J. Nunn, J. Chem. Soc. Perkin 1 1973, 2371: 使用非常简单的底物,并且仅使用甲基化试剂。更复杂的底物,例如,甲醛与质子化甲醇的结合物仅产生N1-取代的产物(醚)。

[0061] 10. V. G. Tsypin et al., Russ. J. Org. Chem. 2002, 38, 90: 反应在硫酸和氯仿中进行。这些条件不能转用于2-取代的吡啶中。仅记载了使用金刚烷醇作为唯一烷基化剂的简单吡啶的转化。

[0062] 11. S. K. Jains et al. RSC Advances 2012, 2, 8929: 该公开包含吡啶的N-苄基化的实施例,其中对N1取代具有低选择性。该KF-/氧化铝催化的方法不能应用于2-取代的吡啶。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡啶核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0063] 12. L. Gavara et al. Tetrahedron 2011, 67, 1633: 仅使用相对简单的底物。所描述的酸性THP-醚形成和在回流THF中的苄基化不适用于我们的底物。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡啶核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0064] 13. M. Chakrabarty et al. Tetrahedron 2008, 64, 6711: 观察到N2-烷基化,但是优选获得N1-烷基化产物。所描述的在THF中使用氢氧化钠和相转移催化剂的条件不适用于实现在1H-吡啶的2位处的选择性烷基化。将这些条件转用于我们的(IV)/(II)体系的尝试失败。

[0065] 14. M. T. Reddy et al. Der Pharma Chemica 2014, 6, 411: 反应在作为溶剂的相应的烷基化剂中进行。仅记载了使用高活性的溴乙酸乙酯作为烷基化剂。没有关于选择性的数据。这些条件不适用于作为2-吡啶的化合物。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡啶核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0066] 15. S. N. Haydar et al. J. Med. Chem. 2010, 53, 2521: 仅记载了简单的非官能化的烷基(甲基、异丙基、异丁基)。碳酸铯用作碱,并且反应产生N1-和N2-烷基化产物的混合物。这些条件不适用于实现在1H-吡啶的2位处的选择性烷基化。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡啶核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0067] 16. Zh. V. Chirkova et al. Russ. J. Org. Chem. 2012, 48, 1557: 在该方法中,相对简单的底物在DMF中用碳酸钾作为碱来转化。获得N1-和N2-烷基化产物的混合物。该条件不适用于实现在1H-吡啶的2位处的选择性烷基化。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化

的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0068] 17.C.Marminon et al.Tetrahedron 2007,63,735:吡唑中7位的邻位取代基R通过屏蔽N1免受亲电子攻击而将烷基化引向N2。在THF中氢化钠作为碱的条件不适用于实现在1H-吡唑的2位处的选择性烷基化,并且在吡唑的7位上没有取代基的情况下优选导致在N1位进行烷基化。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0069] 18.D.A.Nicewicz et al.Angew.Chem.Int.Ed.2014,53,6198:仅使用简单底物。该方法记载了不容易放大的光化学反应,并且不适用于1H-吡唑在2位处的一般选择性的直接烷基化。在自由基反应条件下使用非常特殊的苯乙烯衍生物。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0070] 19.Togni et al.Angew.Chem.Int.Ed.2011,50,1059:该公开仅记载了一类具体的取代基(高价碘作为三氟甲基化试剂与乙腈的结合)。这种特殊情况不是一般性的,并且不能应用于(Ia)或(Va)型N2-烷基化的吡唑的合成。

[0071] 20.L.Salerno et al.European J.Med.Chem.2012,49,118:该公开记载了 $\alpha$ -溴酮熔体中吡唑的转化。反应条件不能转用于(I)型N2-烷基化的吡唑的直接的选择性合成中。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0072] 21.K.W.Hunt,D.A.Moreno,N.Suiter,C.T.Clark,G.Kim,Org.Lett.2009,11,5054:该公开实质上记载了添加不同的碱的N1-选择性烷基化的方法。使用简单的底物。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败了。

[0073] 22.J.Yang et al.Synthesis 2016,48,1139:该公开记载了N1-选择性碱催化的氮杂偶联加成反应(aza-Michael reaction)。未观测到N2上的取代。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0074] 23.P.R.Kym et al.J.Med.Chem.2006,49,2339:实质上记载了N1-烷基化。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

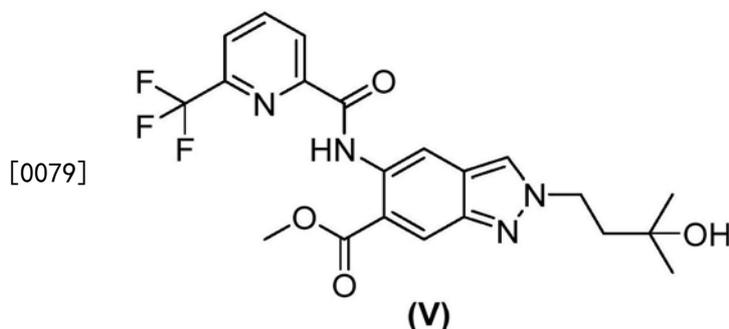
[0075] 24.A.J.Souers et al.J.Med.Chem.2005,48,1318:该公开记载了使用碳酸钾作为碱。该方法主要优选在N1处的取代,因此不适用于实现在1H-吡唑的2位处的选择性烷基化。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0076] 25.P.Bethanamudi et al.E-Journal of Chemistry 2012,9,1676:使用离子液体以及碳酸钾作为碱产生低产率的N1-和N2-烷基化吡唑。所述选择性示出了向N1处取代的趋势。不能将离子液体的使用转用于我们体系中。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处的选择性烷基化的尝试失败。

[0077] 26.S.Palit et al.Synthesis 2015,3371:此文所述的反应基本上是非选择性的,略微优选吡唑的N1处的取代。仅使用简单的非官能化的烷基。使用氢化钠和类似的强碱。将这些条件转用于使用如(IV)所示的官能化的醇类烷基化剂在吡唑核心结构的2位处

的选择性烷基化的尝试失败。

[0078] 过去已表明,式(I)的化合物及其前体(V)可以类似于先前在文献中公开的方法,通过例如使用碳酸钾作为碱以及溶于DMF中的碘化钾,用4-溴-2-甲基丁-2-醇直接烷基化来合成。



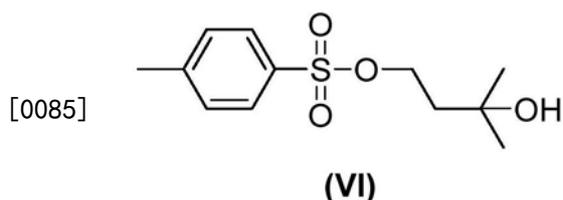
[0080] 然而,获得的是N1-和N2-烷基化产物的混合物,优选N1-区域异构体(N1:N2=约2:1)。如在本申请的优先权日之后公开的W02016/083433中所述,如记载在以下反应过程中的,还以低产率获得所需的N2-烷基化的吡啶(V):

[0081] 首先将930mg (2.55mmol) 5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VIIa)、1.06g碳酸钾和212mg碘化钾加入到9ml DMF中,并将混合物搅拌15分钟。然后加入0.62ml的4-溴-2-甲基丁-2-醇,将混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物与水混合并用乙酸乙酯萃取两次,将萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤三次,过滤并浓缩。进行硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到424mg (37%) 标题化合物(V)。

[0082] 如记载在以下反应过程中的,以甚至更低的产率由(IIa)获得所需的式(I)的N2-烷基化的吡啶:

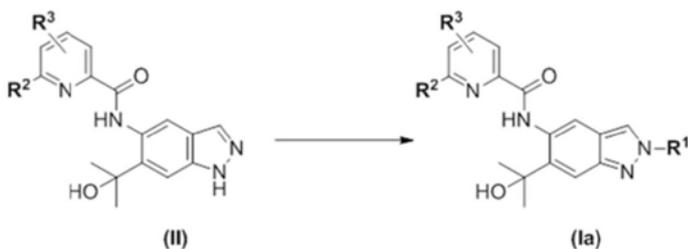
[0083] 将溶于5ml DMF的500mg (1.37mmol) N-[6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺、569mg碳酸钾和114mg碘化钾的混合物在室温下搅拌15min。加入344mg (1.5当量)的4-溴-2-甲基丁-2-醇,将混合物加热至100℃,保持2小时。再加入0.5当量的4-溴-2-甲基丁-2-醇,并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物与水混合并用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,并通过疏水过滤器过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯)残留物。得到100mg产物级分,将其与乙醚一起搅拌。过滤固体并干燥。获得60mg标题化合物(I)。总产量:160mg (26%)。

[0084] 已证实消耗性制备型HPLC对于有效分离N1-区域异构体/N2-区域异构体是不可或缺的。本发明的新方法旨在通过在烷基化反应中实现有利于在N2处取代的更高的选择性来提高放大合成的效率和促进(I)和(V)的纯化,以及旨在建立用于生产和处理在较高温度下和在酸和碱的影响下易于分解的4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯(VI)的安全方法。此外,必须避免使用不适合大规模制备的高度易燃溶剂,例如乙醚。

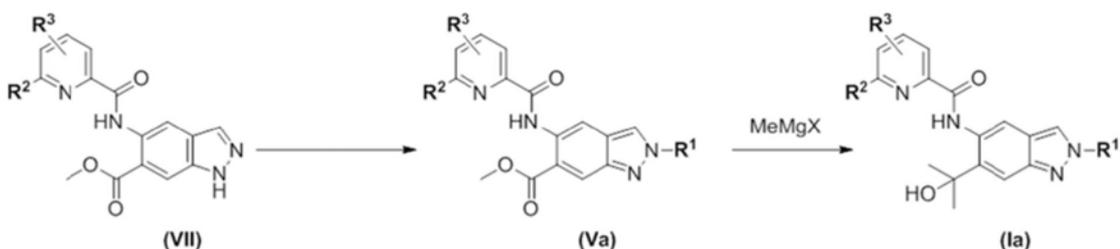


[0086] 本发明提供了由通式(II)的化合物的直接N2-选择性烷基化或通过通式(VII)的

化合物的N2-选择性烷基化得到通式 (Va) 的中间体、该中间体在最终合成步骤中通过加入甲基卤化镁转化为通式 (Ia) 的化合物来制备通式 (Ia) 的化合物的方法。



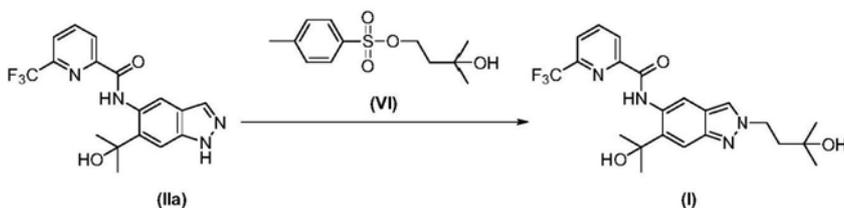
[0087]



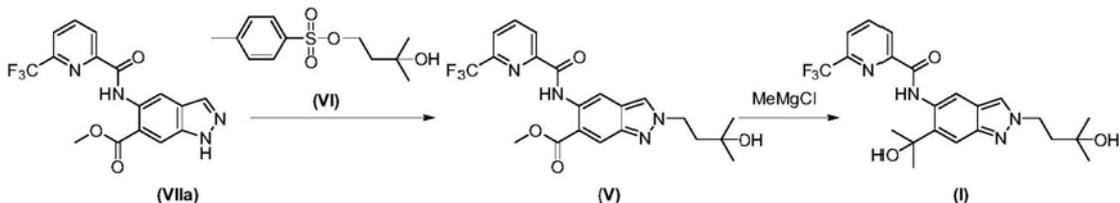
[0088] 其中

[0090] R<sup>2</sup>为二氟甲基、三氟甲基或甲基；并且[0091] R<sup>3</sup>为氢、烷基或氟；

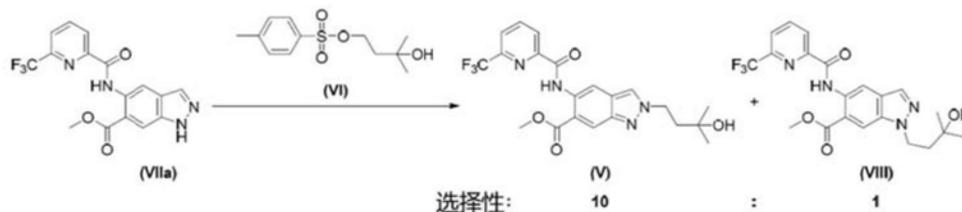
[0092] X为F、Cl、Br或I

[0093] 其中优选R<sup>2</sup>=三氟甲基并且R<sup>3</sup>=H并且X=Cl：

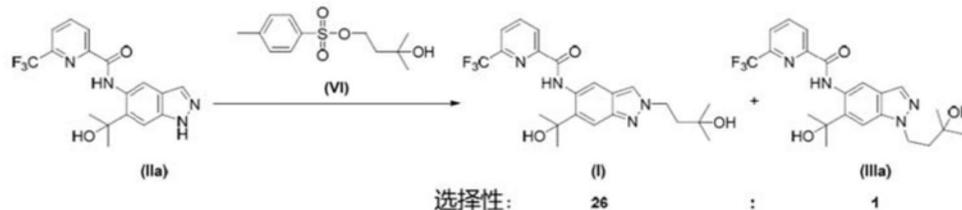
[0094]



[0095] 出乎意料地,我们发现使用在甲苯中的4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯 (VI) 和N,N-二异丙基乙胺作为碱产生用于吡唑 (V) 和 (IIa) 的高度N2-选择性烷基化反应。在复杂官能化的吡唑与带有反应性官能团的甲苯磺酸烷基酯的这些烷基化反应中N2-选择性是前所未有的,因此具有高度创造性。一旦通式 (II) 或 (VII) 的化合物与4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯 (VI) 在烃类溶剂 (如甲苯、二甲苯或氯苯) 中在加入有机碱 (如N,N-二异丙基乙胺或三乙胺) 的情况下反应,就可以以非常高的选择性获得所需的N2-异构体 (I) 和 (V)。令人惊讶的是,(IIa) 与 (VI) 的烷基化反应的选择性甚至高于在 (VIIa) 的烷基化中观察到的选择性。



[0096]



[0097] 值得注意的是, (IIa) 的起始吡唑向所需的N2-烷基化产物的转化率远高于 (VIIa)。因此, 在反应结束时, N2-烷基化产物与起始吡唑的HPLC比率对于 (V) : (VIIa) 而言仅小于3:1, 对于 (I) : (IIa) 而言是30:1 (HPLC)。有趣的是, 我们观察到通过缓慢同时加入有机碱和溶于非极性烃溶剂 (如甲苯、二甲苯或氯苯) 中的烷基化剂的溶液可以很好地进行反应。在反应过程中的每个时间点都有 (轻微) 过量的碱被证明是有益的。另一种方法是通过在升高的温度 (>100°C) 下将溶于非极性溶剂 (如甲苯、二甲苯或氯苯) 中的烷基化剂的溶液缓慢加入到溶于上述溶剂 (甲苯或二甲苯) 中的起始1H-吡唑和过量有机碱 (N,N-二环己胺或三乙胺, 优选N,N-二异丙基乙胺) 的混合物中来实现。(VIIa) 至 (V) 的反应在使用21当量的碱 (N,N-二环己胺或三乙胺, 优选N,N-二异丙基乙胺) 时效果最好。将溶于甲苯 (6.5体积) 中的吡唑 (VIIa) 和碱的混合物加热至100-110°C。为了确保安全的过程, 在10h内, 将5当量的4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯 (VI) 以溶于1体积甲苯中的溶液的形式加入到反应混合物中。加完后, 将反应物在100-110°C下再搅拌12-18小时 (优选15小时)。任选地, 搅拌时间也可以是在100-110°C下14-24小时 (优选18小时)。优选地, 将反应混合物在110°C下搅拌18小时。对于 (VIIa) 至 (V) 的反应, 在起始吡唑与N2烷基化产物的平均比率为2.8:1 (面积% HPLC比率) 时转化停滞。因此, 为了重新获得未转化的起始吡唑 (VIIa), 最好进行柱色谱法来纯化 (V)。值得注意的是, 可发现柱色谱法允许 (V) 有效纯化至99.5面积% HPLC以及 (VIIa) 的kg-规模上的洁净分离。以45-47%的包括烷基化和随后的色谱法步骤的总产率获得 (V)。该方法以kg-规模进行。

[0098] 在将 (IIa) 转化为 (I) 的情况下, 我们发现当在环境压力下, 在甲苯的回流温度 ( $\geq 110^\circ\text{C}$ , 内部温度) 下, 在5-15h (优选10h) 内, 将4.0当量的15-35重量%的溶于甲苯中的4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯 (VI) 的溶液加入到 (IIa)、4.8当量的有机碱 (优选N,N-二异丙基乙胺) 和甲苯的悬浮液中时实现了高转化率。加完后, 将反应物搅拌15h至24h (优选18h), 以减少混合物中剩余的 (VI) 的量。

[0099] 通过加入甲基卤化镁将 (V) 转化为目标化合物 (I)。在 (I) 的研究合成中使用的方法公开于在本申请的优先权日之后公开的W02016/083433中, 并在此描述:

[0100] 首先将705mg (1.57mmol) 的2-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯 (V) 加入到10ml THF中并在冰水冷却浴中冷却。加入2.6ml (5.0当量) 3M甲基溴化镁的乙醚溶液, 将混合物搅拌, 同时用冰浴冷却1小时, 并在室温下搅拌4.5小时。再加入1当量的甲基溴化镁溶液, 并将混合物在室温下搅拌20.5小时。再

次加入1当量的甲基溴化镁溶液,并将混合物在室温下搅拌22小时。将反应混合物与饱和氯化铵水溶液混合,搅拌并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤,通过疏水过滤器过滤并浓缩。得到790mg残留物,将其通过制备型HPLC纯化。得到234mg标题化合物和164mg产物级分,将该产物级分与乙醚一起搅拌。抽滤后干燥,得到另外146mg标题化合物。

[0101] 总产率:398mg (56%)

[0102] 由于以下原因,该方法不适合大规模生产:

[0103] • 乙醚由于其低燃点和高爆炸潜力而必须避免使用。

[0104] • 使用相对昂贵的甲基溴化镁,而不是更易于获得的更常见的甲基氯化镁。

[0105] • 总反应时间非常长(47h!)

[0106] • 反应伴随着许多不想要的副产物的形成,因此必须使用制备型HPLC进行纯化。

[0107] • 应在工业规模上避免色谱分离,因为它们通常需要不经济地消耗有机溶剂。

[0108] • 未描述结晶过程。根据研究实验室中的常规实践,蒸发化合物(I)直至干燥。该操作在工业规模上不可行。

[0109] 令人惊讶的是,我们发现当使用溶于THF中的甲基氯化镁代替时,可以以显著更高的产率制备化合物(V)。反应以较少的副产物进行,所述副产物使用W02016/083433中描述的研究方法也必须通过制备型HPLC除去。发现该反应最好使用THF作溶剂进行。将6当量的甲基氯化镁(于THF中约3M)搅拌并保持在-10至-15°C。在1至2h(优选1.75h)内,将化合物(V)作为溶于THF中的溶液滴加至混合物中。将反应混合物在所示的温度下搅拌30min。随后通过将冷的反应混合物加入到柠檬酸水溶液中使其淬灭。剧烈搅拌所得的混合物。分离相。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用水洗涤。溶剂交换成乙醇。将所得溶液温热至31-32°C并搅拌。通过在1h内加入水使粗产物结晶。然后将所得悬浮液在1h内冷却至20°C,通过过滤分离粗产物,并用乙醇和水的混合物洗涤。将粗产物干燥。

[0110] 为了纯化,使用丙酮/甲苯1:9的混合物对产物进行进一步结晶。在约80°C下将粗材料溶于该混合物中。将溶液冷却至55°C。证明在该温度下添加晶种是有利的。将所得悬浮液在2h内进一步冷却至20°C,滤出产物,用丙酮/甲苯1:9和甲苯的混合物洗涤并干燥。

[0111] 为了得到确定的结晶形式,将产物用乙醇和水进行结晶,类似于上述方法。使用该方法,获得具有高纯度(>97面积%HPLC;>96%含量)和良好产率(55-77%)的所需化合物(I)。值得注意的是,当反应以更大规模(kg)运行时,产率较高(72%和77%)。

[0112] 值得注意的是,我们发现当仅使用4.5至6当量的碱(N,N-二环己胺或三乙胺,优选N,N-二异丙基乙胺)时,(IIa)至(I)的烷基化反应得到最佳结果。我们还发现,同时且缓慢地加入溶于甲苯中的(VI)的溶液(15-40重量%;优选25重量%)被证明是有益的。当同时加入时,反应混合物中必须存在稍微过量的碱,以使烷基化最佳地进行。也可将溶于非极性烃溶剂(特别是甲苯)中的(VI)的溶液缓慢加入到溶于相同非极性烃溶剂中的(IIa)和有机碱的混合物中。对于该反应,根据关于安全性和操作性的优化方法制备(VI)的甲苯溶液,因为(VI)易于放热分解。因此,将(IIa)悬浮在甲苯(约6.5体积)中并加热至100°C-≥112°C(优选甲苯的回流温度作为内部温度)。加完后,将反应混合物在100°C-≥112°C下搅拌18小时。

[0113] 加完后,将反应物搅拌15-24小时,优选18小时,以减少剩余过量的烷基化剂(VI)的量。然后将反应混合物冷却至40°C的温度并在真空下浓缩。

[0114] 然后将反应混合物冷却至40℃并浓缩。然后使用乙酸乙酯、乙酸/水的混合物以及水依次进行相萃取。浓缩有机相,并溶剂交换成异丙醇。通过缓慢加入水使所需产物(I)结晶。在某些情况下,证明将混合物用少量晶体接种以获得可重复的结晶是有用的。在长时间搅拌所得悬浮液后,通过过滤分离产物,用异丙醇和水的混合物洗涤,最后用水洗涤。将产物在50-60℃下真空干燥,通常产率为60-90%。粗产物的纯度通常为76-89%(面积%HPLC;方法D)(70-90重量%含量),具有小于6%(HPLC)的N1-区域异构体。然而,这种后处理在大规模(1.2kg)下被证明难以实现,因为产物的量低于最初在实验室规模下获得的量(低至61重量%;71面积%HPLC;方法C;76面积%HPLC;方法D)。

[0115] 粗产物可以通过从甲苯/丙酮混合物中重复结晶来纯化,类似于在(V)-(I)的反应后应用的结晶方法。在这里,我们发现为达到最佳效果,加入活性炭(0.1-0.4当量)是有益的。因此,以95至>99面积%HPLC的纯度获得(I)。

[0116] cGMP材料的制备(也将用于临床试验)需要额外的纯化。此外,由于活性药物成分将用于片剂生产,因此需要一种可重复提供相同结晶形式的方法。令人惊讶的是,可通过用乙醇和水重结晶来建立确定的结晶形式。对于cGMP过滤,首先将化合物溶解在通过粒子过滤器的乙醇中,随后通过加入水结晶。纯产物通常以35%-56%获得,具有高纯度和高含量。

[0117] 由于上述后处理在以更大规模应用时导致含量波动,因此我们寻求更有效的后处理和纯化。

[0118] 令人惊讶的是,我们发现乙酸正丁酯被证明适合作为溶剂用于通过粗品(I)的结晶进行有效的纯化。因此,乙酸正丁酯既用作萃取后处理中的溶剂,又用作结晶溶剂。使用温-冷循环进行结晶,这显著提供了易于处理以用于过滤的材料。上述意义上的“温-冷循环”是指将粗材料在约93℃下溶解在乙酸正丁酯中,在该温度下保持1h,然后在30分钟内冷却至83℃。该材料在该温度下开始结晶,任选地加入晶种。将所得悬浮液搅拌10分钟,然后在2h内冷却至60℃。在此温度下,将悬浮液搅拌至少30分钟,然后在30分钟内将其温热至78℃。将混合物在该温度下搅拌至少30分钟,然后在6h内将其冷却至22℃。可很容易地将所得的悬浮液过滤。所述的温-冷循环被证明对于获得易于过滤的材料是必不可少的。使用该方法,得到高纯度(>97面积%)和高产率>50%的化合物(I)。该方法成功地以1kg和18kg规模进行。

[0119] 为了通过将最终产品(I)中的潜在的基因毒物(VI)的量减少到可接受的水平(<20ppm)来实现cGMP(当前的良好作业规范)质量并且为了获得确定的结晶形式,将(I)在55℃下溶解于乙醇中,并将溶液进行澄清过滤。然后将溶液加热至65℃并在下述时间方案内加入水,这类似于三次剂量曲线\*(cubic dosing curve)(加水量相对于加入时间)的数学方程所描述的:

$$[0120] \quad m(t) = (m_{\text{总}}) \times \left(\frac{t}{t_B}\right)^3 + m_{\text{起始}},$$

[0121] 其中

[0122]  $m(t)$  = H<sub>2</sub>O量相对于加入时间[kg]

[0123]  $m_{\text{总}}$  = 通过三次加入(cubic addition)添加的H<sub>2</sub>O的总量[kg]

[0124]  $m_{\text{起始}}$  = 三次加入开始前存在的水量[kg]

[0125]  $t$  = 时间[h]

[0126]  $t_B$  = 总加入时间 [h]。

[0127] 三次剂量曲线的原理由 S. Kim et al. in *Org. Process Res. Dev.* 2005, 9, 894 记载。

[0128] 在上述时间方案 (“三次剂量曲线”) 内, 在 65°C 下向溶于乙醇中的化合物 (I) 的溶液中加入水, 得到产物颗粒, 其特征在于: 与在相同温度 (65°C) 下、但是在由线性函数方程 ( $y = a \cdot x^z + b$ ) 所描述的时间方案 (即, “线性加水”) 内加水后获得的产物颗粒相比, 具有显著更大的晶体尺寸 (参见图 2) 和确定的粒径分布。

[0129] 在完全加入全部总量的水并在 65°C 下额外搅拌后, 将悬浮液冷却至 20°C。滤出沉淀物并用水和乙醇的混合物洗涤并干燥。所得的结晶颗粒具有确定的形状和为配制药物组合物 (例如具有高纯度 (>97 面积%) 和高产率 (>90%) 的片剂 (参见实验部分: XRPD 反射)) 所需要的所需特性。

[0130] 新的结晶方法在根据上述方案 (“三次剂量曲线”) 获得的结晶材料的过滤和操作处理方面提供了益处。因此, 通过 “三次剂量曲线” 结晶方法获得的晶体显示出优异的过滤性能, 例如与通过 “线性加水” 结晶方法获得的晶体 ( $w_f = 37\%$  重量;  $\alpha = 8.6 \cdot 10^{12} \text{m}^{-2}$ ;  $v_F = 3, 3061/\text{m}^2\text{h}$ ) 相比, 过滤后残留水分量更低 ( $w_f = 28\%$  重量), 滤饼的电阻更低 ( $\alpha = 2.1 \cdot 10^{12} \text{m}^{-2}$ ) 和体积流率显著更高 ( $v_F = 12, 4841/\text{m}^2\text{h}$ )。在与 2010 年 12 月的 VDI 2762 Part 2 指南类似的标准过滤实验中测定  $\alpha$  值和  $v_F$  值。在干燥炉 (Heraeus vacutherm, 30mbar, 50°C, 过夜) 中并使用 Halogen Moisture Analyzer HG53 (Mettler Toledo) 在 120°C 下测定残留水分。

[0131] 另外, 所获得的晶体可通过特定的以下粒径分布来确定:  $x_{90}: 7.7-9.7 \mu\text{m}$ ;  $x_{50}: 2.7-3.2 \mu\text{m}$ ;  $x_{10}: 0.9-1.0 \mu\text{m}$ 。

[0132] 相比之下, 使用 “线性加水” 获得的晶体通过以下粒径分布来确定:  $x_{90}: 7.7-9.7 \mu\text{m}$ ;  $x_{50}: 2.7-3.2 \mu\text{m}$ ;  $x_{10}: 0.9-1.0 \mu\text{m}$ 。

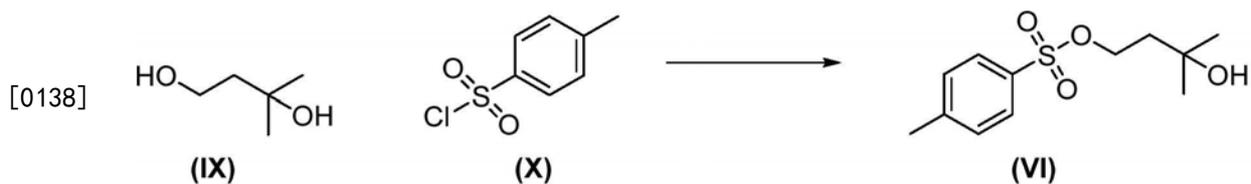
[0133] 描述粒径分布时最常用的指标是  $x$  值 ( $x_{10}$ 、 $x_{50}$  和  $x_{90}$ ), 其是累积质量的 10%、50% 和 90% 的截距。 $x$  值可以被认为是球体的直径, 当以上升质量排列颗粒时, 其将样品质量分成特定的百分比。例如,  $x_{10}$  是在 10% 的样品质量由直径小于该值的颗粒组成时的直径。 $x_{50}$  代表 50% 的样品质量小于其并且 50% 的样品质量大于其的颗粒的直径。

[0134] 此方法与工业规模很好地兼容。

[0135] 从该结晶方法获得的产物具有为制备药物组合物 (例如片剂 (参见实验部分: XRPD 反射)) 所需要的所需特性。通过上述结晶方法获得的结晶材料在储存期间显示出良好的稳定性。它也可以很容易地微粉化而不会失去其晶体特性。

[0136] 必须强调的是, 使用带有除离去基团之外的反应性官能团的烷基化剂的复杂官能化的吡啶的 N2 选择性烷基化是新的, 在文献中没有先例, 因此是制备这种取代模式的科学上非常重要的发明。

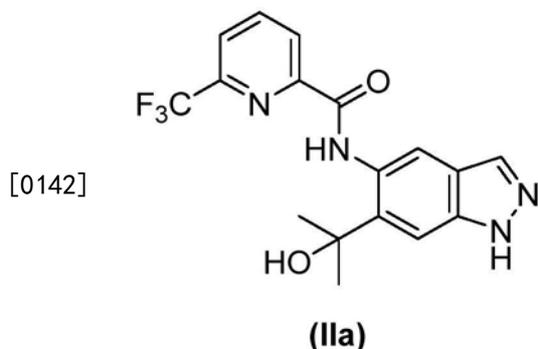
[0137] 在先前的非选择性烷基化反应中, 使用 4-溴-2-甲基丁-2-醇 (CAS No. 35979-69-2) 作为烷基化剂。大量的这种物质难以获得, 因此该化合物在规模上不代表可行的选择。因此, 我们决定改用相应的甲苯磺酸酯 (VI) (CAS No. 17689-66-6), 其可用容易获得的 3-甲基丁烷-1, 3-二醇 (IX) (CAS No. 2568-33-4) 和对甲苯磺酰氯 (X) (CAS No. 98-59-9) 来制备。



[0139] 值得注意的是,我们发现反应可在二氯甲烷(总共:5.8-6体积)中以非常高浓度的(IX)来进行。首先在20-25℃下将(IX)与三乙胺和4-二甲基氨基吡啶(CAS No.1122-58-3)在二氯甲烷(2体积)中混合。将该反应混合物冷却至0±5℃。在75-90分钟内加入溶于二氯甲烷(2-2.1体积)中的(X)的溶液。将反应温热至环境温度(20-25℃)并搅拌12-18h(优选15h)。将反应混合物用水淬灭。将pH调节至1.5-2。分离各相。将半饱和的NaCl水溶液加入到有机相中,并使用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液将pH调节至7-7.5。分离各相,并使用旋转蒸发仪浓缩有机相。在工业规模(1.5kg原料(IX))上,将反复定义量的二氯甲烷加入到残留物中并蒸发以除去残余的水。获得化合物,其为浅黄色至无色粘性油状物,产率为90-98%,纯度通常为约90面积%HPLC。

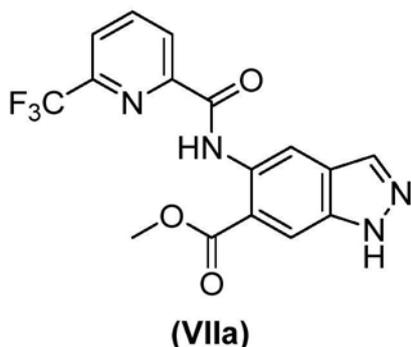
[0140] 值得注意的是,对(VI)的DSC测量显示该化合物在约100℃下易于放热分解。酸和添加剂如锈被证明促进了这种分解。因此,必须找到更安全和直接的制备(VI)的方法。令人惊讶的是,我们发现可在低温下将(VI)直接制备成溶于甲苯中的浓溶液(15-40重量%)。因此,将(IX)在1.5体积的甲苯中乳化。将混合物冷却至0℃并加入1.1当量的三乙胺,然后加入0.05当量的4-二甲基氨基吡啶。将高度浓缩的溶于甲苯(1.6体积)中的(X)的溶液在0℃下在2h内滴加到反应混合物中。在0℃下继续搅拌12-18h(优选15h)。滤出沉淀物(三乙基氯化铵),获得溶于甲苯中的(IV)的澄清溶液。值得注意的是,可将该溶液直接用于N<sub>2</sub>选择性烷基化反应,而无需任何进一步的后处理或纯化。该方法避免了(VI)暴露于热、酸和大量过量的碱。由于(VI)的甲苯溶液是在过滤后直接浓缩并用在(IIa)至(I)的N<sub>2</sub>选择性烷基化反应中的,因此已证明在制备(VI)溶液时,使用相对于对甲苯磺酰氯(X)稍微过量的3-甲基丁烷-1,3-二醇(IX),对于(I)的最终纯度满足cGMP纯度要求以及确保只有非常少量的(X)(<0.05面积%,HPLC)仍存在于溶液中是至关重要的。为了最好地控制(IX)与(X)的化学计量,在第一步中使相对吸湿性化合物(IX)与甲苯共沸蒸馏以除去水是有利的。

[0141] 具有通式(II)的化合物的制备记载于W0 2015/091426中。本发明的新方法着重于式(IIa)所示的化合物:



[0143] 在所公开的专利申请W0 2015/091426中,记载了通过甲酯(VIIa)与溶于乙醚中的甲基溴化镁的溶液反应来制备化合物(IIa)。

[0144]



[0145] 在后处理之后,将粗产物进行柱色谱纯化,得到产率为45%的化合物(IIa)。

[0146] 该方法由于以下缺点而不适用于在工业规模上生产(IIa):

- [0147] • 乙醚由于其低燃点和高爆炸潜力而必须避免使用。
- [0148] • 使用相对昂贵的甲基溴化镁,而不是更易于获得的更常见的甲基氯化镁。
- [0149] • 在工业规模上应当避免色谱分离,因为它们通常需要大量地不经济地消耗有机溶剂。

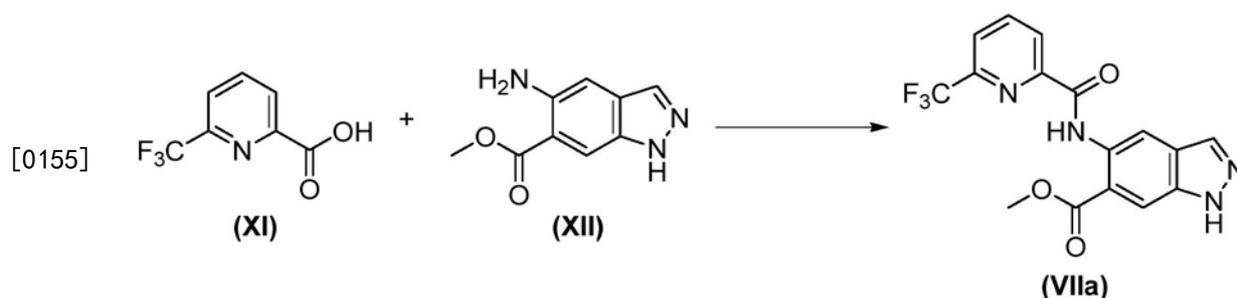
[0150] • 未描述结晶过程。根据研究实验室中的常规实践,蒸发化合物(IIa)直至干燥。该操作在工业规模上不可行。

[0151] 令人惊讶的是,已发现当使用溶于THF中的甲基氯化镁和氯化锂(2:1)代替时,可以以显著更高的产率制备化合物(IIa)。反应以较少的副产物进行,所述副产物使用W0 2015/091426中描述的旧方法也必须通过繁琐的柱色谱法除去。发现该反应最好使用THF作溶剂进行。将6-10当量的甲基氯化镁(于THF中约3M)和3-5当量的氯化锂搅拌并保持在-10至0℃。在1至3h(优选2h)内,将化合物(VIIa)作为于THF中的溶液滴加至混合物中。将反应混合物在所示的温度下搅拌5至30min,然后通过倒入水中来淬灭。将所得的混合物剧烈搅拌。然后通过添加无机酸或有机酸(优选柠檬酸)将混合物的pH调节至约4,并加入乙酸乙酯。分离各相,将有机相用盐水(氯化钠水溶液)洗涤数次。通过蒸馏使所得有机溶液完成甲苯溶剂交换。在此过程中,化合物(IIa)开始结晶并可通过过滤分离。将沉淀物在高温(50-60℃)下真空干燥。通常,此阶段的产率为80-96%,纯度为95-99面积%(HPLC)(方法A,参见实验)。

[0152] 为了制备cGMP材料,最终在异丙醇/水(1:1;相对于输入材料2至10体积)的混合物中搅拌该产物被证明是有益的。将该材料搅拌1-5h,优选3h。然后将其过滤并用少量1:1的异丙醇/水混合物洗涤两次。将产物在高温(50-60℃)下真空干燥。通常,可实现产率>90%且纯度>97面积%(HPLC)。

[0153] 在以下实施例的实验部分中,还描述了一种变体(参见实施例#2,变体#3),其中在用活性炭处理后,直接溶剂交换成异丙醇。通过加入水使产物结晶。以这种方式,直接获得具有非常高纯度的产物。

[0154] 化合物(VIIa)的制备还记载于专利申请W0 2015/091426中。因此,使用1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(CAS No.: 148893-10-1)作为偶联剂,将6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(XI)(CAS No.: 21190-87-4)与苯胺(XII)(5-氨基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯;CAS No.: 1000373-79-4)偶联。以84%产率获得酰胺(VIIa)。



[0156] 由于安全性的原因,由于基于脲的偶联剂的爆炸性的潜力,不可能对其扩大规模。因此,必须找到另一种偶联方法。用于制备酰胺(VIIa)的安全且可规模化的方法基于使用T3P(2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物;CAS No.:68957-94-8)作为偶联剂。

[0157] 反应顺利进行并以高收率得到酰胺(VIIa)。在一锅法中,将羧酸(XI)(最好以相对于苯胺(XII)稍微不足来使用(XI),约0.90-0.95当量)与1.5当量N,N-二异丙基乙胺一同置于7-16体积THF中。随后,在45分钟内在0-5℃下缓慢加入2当量T3P(于乙酸乙酯中的50重量%的溶液)。将反应混合物在0-5℃下再搅拌2-4h(优选2h)。

[0158] 然后将冷的混合物用(冷)水淬灭,用碳酸钠水溶液或氢氧化铵溶液调节pH至7.5。然后将所得悬浮液(当仅7体积的THF用于反应时)温热至环境温度并过滤。将产物用水和乙醇洗涤并在45℃下真空干燥。在16体积的THF的情况下,大量地蒸馏出THF/乙酸乙酯混合物(200mbar,内部温度45-50℃)。随后,加入水和乙醇并通过加入碳酸钠水溶液将pH调节至7.0。将混合物在50℃下搅拌1至5h,优选1-2h,然后冷却至20-25℃并搅拌10-30min。将产物通过过滤分离,随后用乙醇和水的混合物洗涤,最后在45℃下真空干燥。通过该方法,通常获得84-96%的高产率。在所有情况下纯度均>98面积%(HPLC;方法A和B)。

[0159] 在一些情况下,特别是当使用光学质量差(例如深棕色)的苯胺(XII)作为原料时,证明用活性炭进行处理是有用的。以下部分描述了此过程:

[0160] 将粗酰胺(VIIa)溶于甲醇和THF的混合物(2:1)中并加入活性炭。将混合物加热至60-65℃,保持1-1.5h。过滤出活性炭,并将滤液浓缩(减少至相对于输入材料而言2体积),加入水并使产物沉淀,过滤,洗涤并在55-60℃下(在真空下)干燥。

[0161] 化合物(XI)和(XII)的合成已在文献中报道,并且两者均可大量商购。

[0162] XI:Cottet,Fabrice;Marull,Marc;Lefebvre,Olivier;Schlosser,Manfred,European Journal of Organic Chemistry,2003,8p.1559-1568;Carter,Percy H.;Cherney,Robert J.;Batt,Douglas G.;Duncia,John V.;Gardner,Daniel S.;Ko,Soo S.;Srivastava,Anurag S.;Yang,Michael G.Patent:US2005/54627A1,2005;Ashimori;Ono;Uchida;Ohtaki;Fukaya;Watanabe;Yokoyama Chemical and Pharmaceutical Bulletin,1990,vol.38,9p.2446-2458

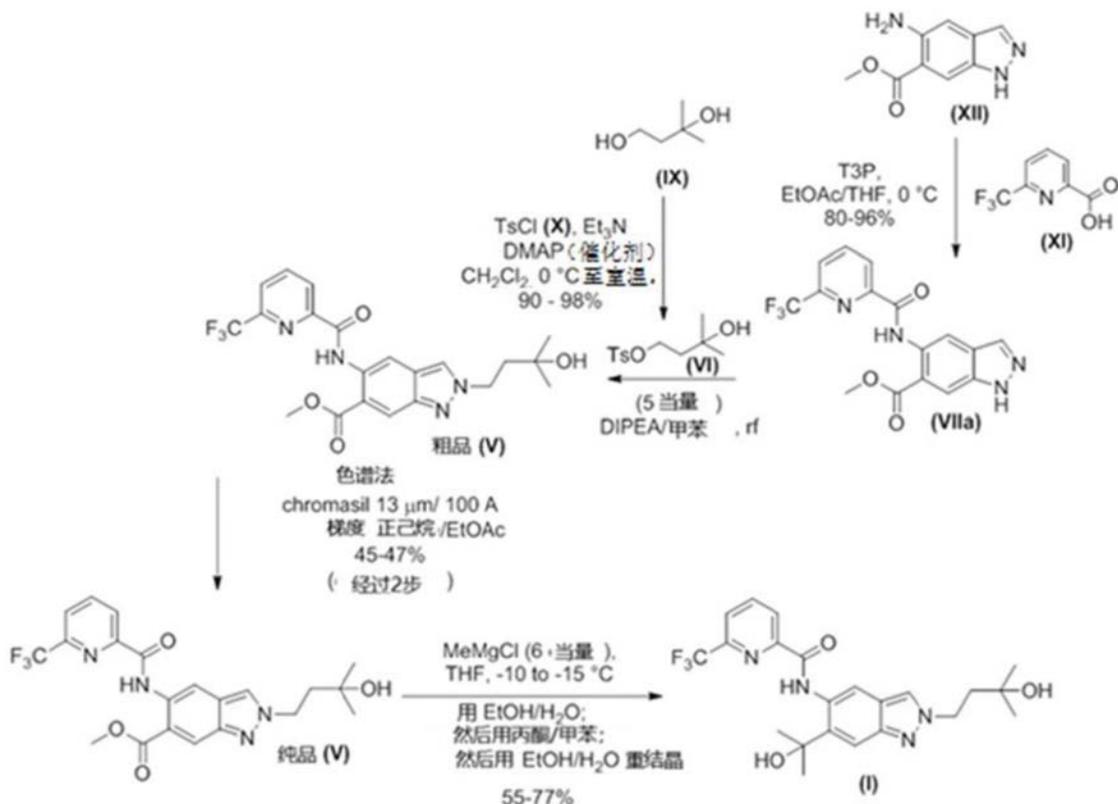
[0163] XII:Nissan Chemical Industries,Ltd.;CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA,EP2045253A1,2009。

[0164] 总方法的评估:

[0165] 以下方案示出由苯胺(XII)至纯产物(I)的总合成。当用每一步获得的最佳产率计算时,对于经由(V)的N<sub>2</sub>选择性制备的路线而言,获得约35%的总平均产率。这还包括最终

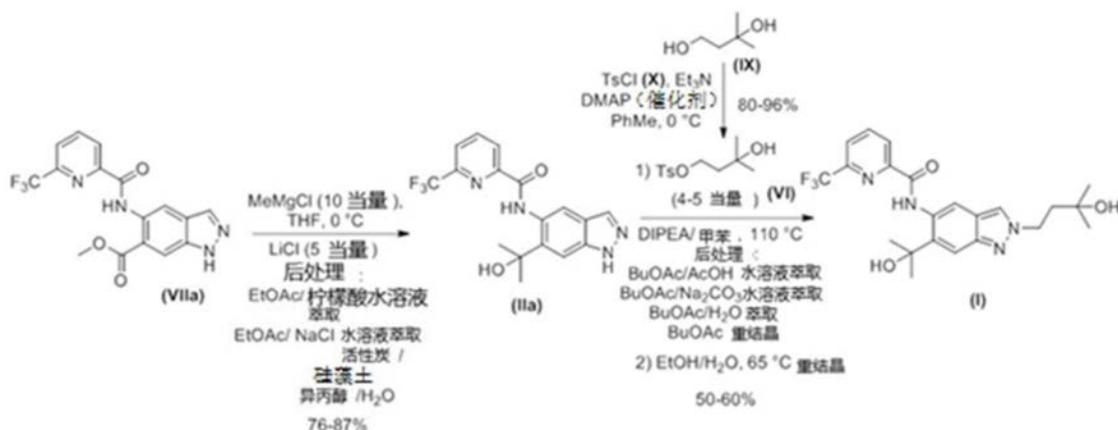
的结晶形式的建立。

[0166]



[0167] 通过 (IIa) 的合成路线完全避免了柱色谱纯化, 并提供了具有非常高纯度 (>98 面积 %; 方法 C) 和确定的针状结晶形式和尺寸的所需化合物 (I) (参见图 2)。总产率高于使用经由 (V) 的合成路线后获得的总产率: 总平均产率约为 42%。

[0168]



[0169] 当将这些总产率与所公开的现有技术数据就以下方面对比时:

[0170] 1. 酰胺偶联 (VI) 的制备: 84% 的产率;

[0171] 2. 格氏反应, 然后进行色谱纯化: (VIIa) 的格氏反应: 收率 45%; (V) 的格氏反应: 收率 56%。

[0172] 3. 用 4-溴-2-甲基丁烷-2-醇烷基化, 类似于技术人员已知的方法, 然后进行色谱纯化: (VIIa) 的烷基化: 产率 37%; (IIa) 的烷基化: 产率 26%,

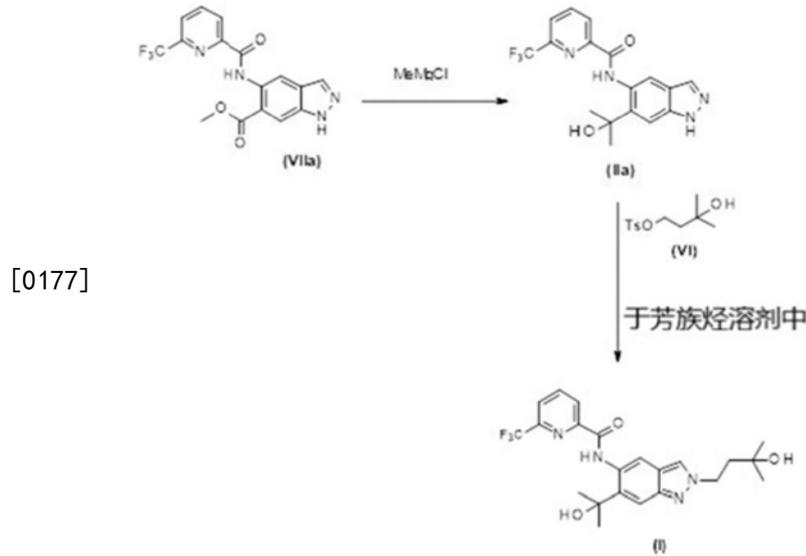
[0173] 新工艺的优势变得非常明显:

[0174] 利用现有技术方法, 可以实现仅 9.8-17.4% 的总产率, 其中不包括最终的针状结

晶形式的建立。

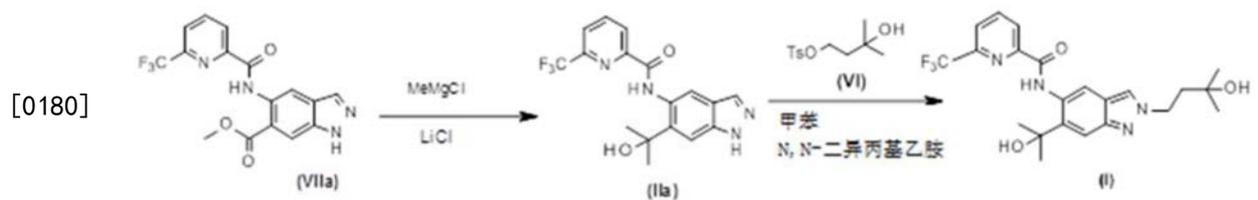
[0175] 总之,与现有技术相比,本发明的新方法提供了总产率2.4倍(通过(V)的路线)至4.3倍(通过(IIa)的路线)的化合物(I)。此外,其包括确定的针状结晶形式和尺寸的定向和可重复的制备(参见图2)。

[0176] 因此,在第一方面,本发明涉及通过反应方案IA中所示的以下步骤制备式(I)的化合物的方法,见下文:



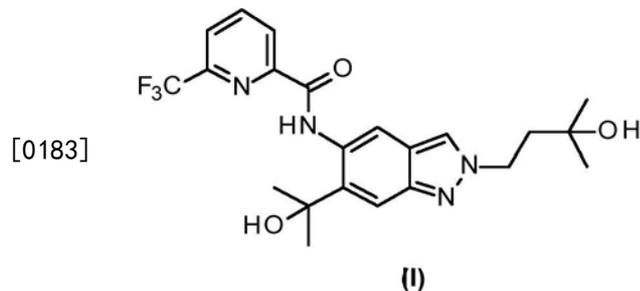
[0178] 方案IA

[0179] 在第一方面的实施方案中,本发明涉及通过反应方案I中所示的以下步骤制备式(I)的化合物的方法,见下文:



[0181] 方案I

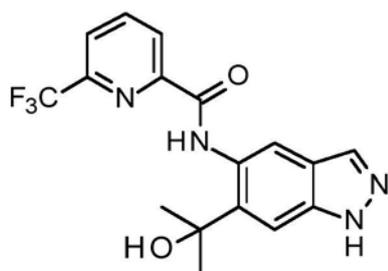
[0182] 在第一方面的实施方案中,本发明涉及制备式(I)的化合物的方法:



[0184] 包含以下步骤(A):

[0185] 其中使式(IIa)的化合物:

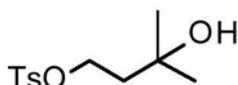
[0186]



(IIa)

[0187] 与式(VI)的化合物反应:

[0188]



(VI)

[0189] 任选地在有机碱(特别是弱碱,例如叔胺,例如N,N-二异丙基乙胺)的存在下,

[0190] 任选地在芳族烃溶剂(例如甲苯、二甲苯和均三甲苯)中进行,

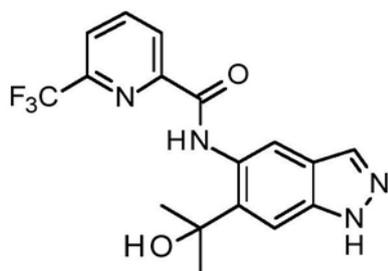
[0191] 由此得到所述式(I)的化合物。

[0192] 在第一方面的实施方案中,本发明涉及制备如上所述的式(I)的化合物的方法,其中所述芳族烃溶剂是甲苯。

[0193] 在第一方面的实施方案中,本发明涉及制备如上所述的式(I)的化合物的方法,其中所述有机碱是N,N-二异丙基乙胺。

[0194] 在第一方面的实施方案中,本发明涉及制备如上所述的式(I)的化合物的方法,其中所述式(IIa)的化合物:

[0195]

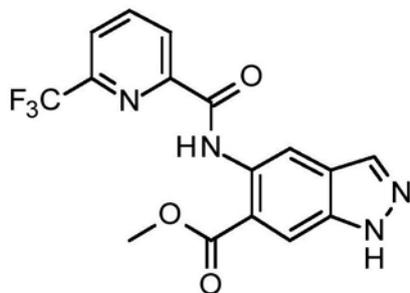


(IIa)

[0196] 通过以下步骤(B)制备:

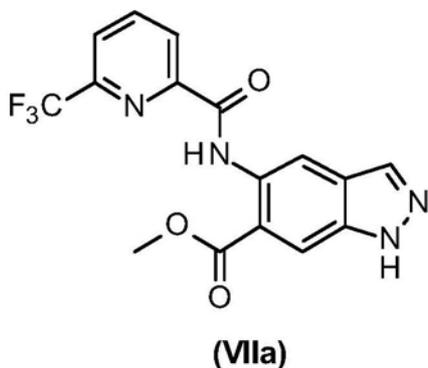
[0197] 其中使式(VIIa)的化合物:

[0198]

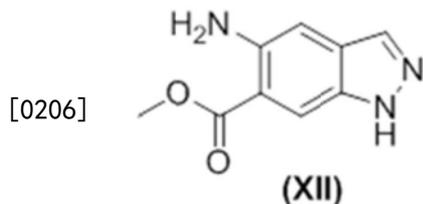


(VIIa)

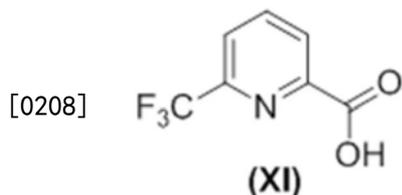
- [0199] 与还原性甲基化剂(例如甲基金属试剂,例如甲基卤化镁,例如甲基氯化镁)反应,  
 [0200] 任选地在碱金属卤化物(例如氯化锂)的存在下进行,  
 [0201] 由此得到所述式(IIa)的化合物。  
 [0202] 在第一方面的实施方案中,本发明涉及制备如上所述的式(I)的化合物的方法,其中所述式(VIIa)的化合物:



- [0204] 通过以下步骤(C)制备:  
 [0205] 其中使式(XII)的化合物:

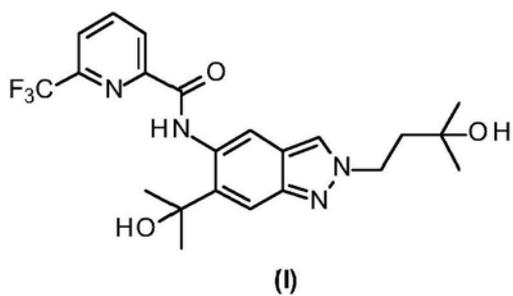


- [0207] 与式(IX)的化合物反应:



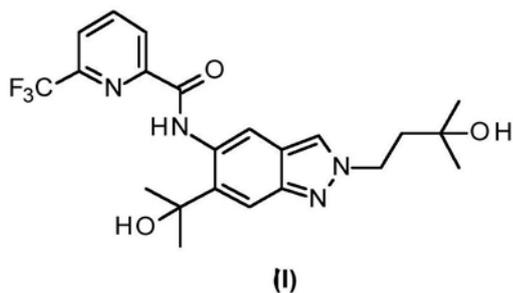
- [0209] 任选地在有机碱(特别是弱有机碱,例如叔胺,例如N,N-二异丙基乙胺)的存在下,  
 [0210] 任选地在偶联剂(例如2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(T3P))的存在下进行,  
 [0211] 由此得到所述式(VIIa)的化合物。  
 [0212] 在第一方面的实施方案中,本发明涉及制备如上所述的式(I)化合物的方法,其中所述式(I)化合物通过结晶纯化,特别是从溶剂或溶剂混合物(如丙酮和甲苯的混合物)中结晶纯化,任选地在活性炭的存在下进行,  
 [0213] 任选地随后从溶剂如乙醇中进一步结晶。  
 [0214] 在第一方面的实施方案中,本发明涉及制备如上所述的式(I)的化合物的方法,其中所述式(I)的化合物为针状结晶形式(A),其对应于式(I)化合物的水合物形式。  
 [0215] 根据第二方面,本发明涉及如通过上述方法制备的式(I)化合物的针状结晶(A),其对应于式(I)化合物的水合物形式:

[0216]



[0217] 根据第三方面,本发明涉及式(I)化合物的针状结晶(A),其对应于式(I)化合物的水合物形式:

[0218]



[0219] 根据第三方面的实施方案,本发明涉及所述针状结晶(A),其对应于如上所述的式(I)化合物的水合物形式,其具有如下的XRPD最大峰值 $[^{\circ}2\theta]$ (铜(Cu)):

[0220] 表1:对应于化合物(I)的水合物形式的针状结晶(A)的XRPD

[0221]

反射[最大峰值°2 $\theta$ ]
水合物
6.2
7.9
9.4
10.8
12.5
13.0
13.8
15.0
15.3
15.5
15.7
16.0
16.3
17.0
18.0
18.2
18.7
19.3
20.1
20.3
20.8
21.0
21.4
21.7
22.9
23.4
24.0

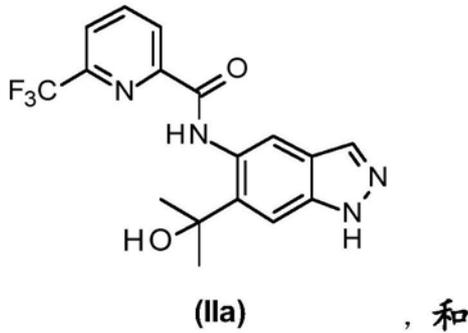
[0222]

反射[最大峰值°2θ]
水合物
24.3
25.1
25.3
25.7
26.6
27.1
27.6
28.4
28.4
28.7
29.0
29.8
30.1
30.3
31.1
31.4
31.7
32.0
32.4
33.0
33.2
33.4
33.8
34.5
34.8
35.1
35.9
37.0
37.1
37.4

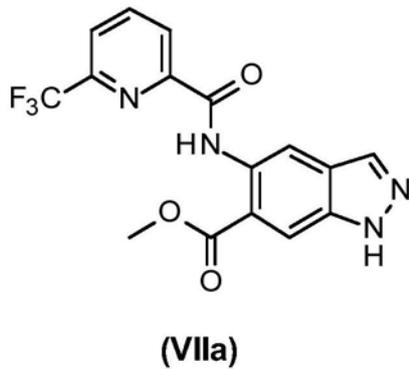
反射[最大峰值°2θ]	
水合物	
[0223]	37.5
	38.0
	38.3
	38.5
	38.8
	39.1
	39.3

[0224] 图1显示了水合物形式的式(I)化合物的X射线粉末衍射图(在25°C和Cu-Kα1作为辐射源)。

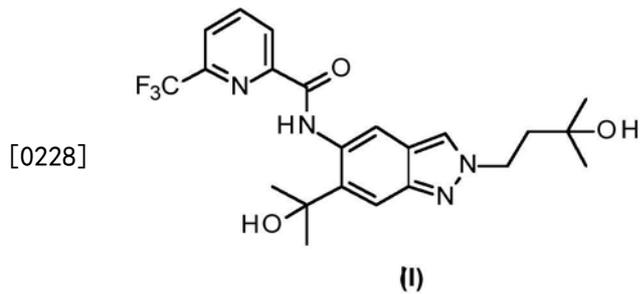
[0225] 根据第四方面,本发明涉及选自以下的化合物的用途:



[0226]

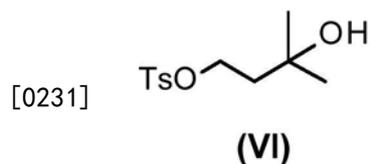


[0227] 用于通过上述方法制备式(I)的化合物:

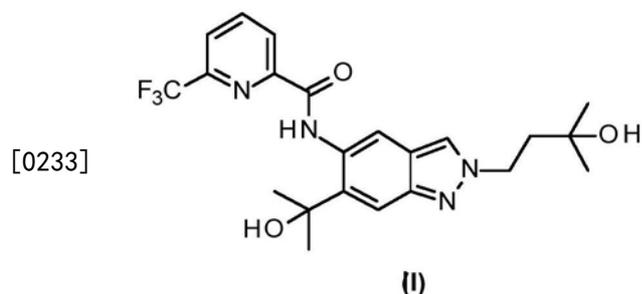


[0229] 或如上所述的式(I)的化合物的针状结晶。

[0230] 根据第五方面,本发明涉及以下结构的化合物的用途:



[0232] 用于制备式 (I) 的化合物:



[0234] 或如上所述的式 (I) 的化合物的针状结晶。

[0235] 方法

[0236] HPLC

[0237] 方法A

[0238] 所使用的HPLC仪器:

[0239] a) Agilent Technologies 1260Infinity

[0240] b) Agilent 1100Series

[0241] Zorbax SB-AQ, 50\*4.6mm, 1,5μm

[0242] 缓冲液:磷酸二氢铵pH:2.4

[0243] 乙腈

[0244] 0min.5%缓冲液

[0245] 8.3min 80%缓冲液

[0246] 11min.80%缓冲液

[0247] 210nm/4nm

[0248] 1.2ml/min.

[0249] 方法B

[0250] 所使用的HPLC仪器:Agilent Technologies 1260Infinity

[0251] A1:乙腈

[0252] B1:2.72g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>+2.32g H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>+2L H<sub>2</sub>O

[0253] Agilent Poroshell 120EC-C18 3\*50mm 2.7μ

**低压限:** **0.00 bar**  
**高压限:** **400.00 bar**  
**流速:** **1.000 ml/min**  
 [0254] **最大流速梯度:** **1.000 mL/min<sup>2</sup>**  
**终止时间:** **8.00 min**  
**平衡时间 (post time) :** **5.00 min**  
**起始条件:** **A: 5% B: 95%**

[0255] 时间表

时间	A	B	流速	压力
min	%	%	ml/min	bar
8.00	80.0	20.0	1.000	400.00

[0257] 进样量:5.00μl

[0258] 温度(柱):45.00℃

[0259] 信号波长:210nm

[0260] 方法C

[0261] 所使用的HPLC仪器:Agilent Technologies,HPLC 1290Infinity (具有DAD)

#### 装置

1. 超高效液相色谱仪恒温控制柱温箱、UV-检测器和数据评估系统
2. 不锈钢柱
  - 长: **5 cm**
  - 内径: **2.1 mm**
  - 填充: **Acquity UPLC C18 BEH, 1.7 μm**

[0262]

#### 试剂

1. 乙腈, 用于 HPLC
2. 水, 分析级
3. 磷酸 85%, 分析级

#### 测试溶液

将样品以 0.25 mg/ml 的浓度溶解于乙腈中

	(例如将精确称重的约 25 mg 样品溶解在 100 ml 乙腈中)	
校准溶液	将参比标准品*以 0.25 mg/ml 的浓度溶解在乙腈中 (例如将精确称量的约 25 mg 参比标准品溶解在 100 ml 乙腈中)。 *参比标准品意指必须进行分析的化合物, 作为高度纯的化合物, 即>97 面积% HPLC	
对照溶液	制备与校准溶液相同的对照溶液。另外, 对照溶液包含少量的有机杂质。	
检测灵敏度溶液	制备包含稀释至 0.35 µg/ml 的浓度的组分 Solbrol P (CAS-号: 94-13-3; 4-羟基苯甲酸丙酯) (RT 约 2.75 min) 的溶液。	
HPLC 条件	所指定的条件为指导值。为了实现最佳的分离, 如果需要, 它们应当调造成适合于色谱法的技术可能性和相应柱的性质。	
[0263]		
洗脱液	A. 0.1%的溶于水中的 85%磷酸 B. 乙腈	
流速	1.0 ml/min	
柱温箱温度	40°C	
样品室温度	室温	
检测	测试波长:	220 nm
	带宽:	6 nm
进样量	2.0 µl	
取样速度	200 µl/min	
洗针液	用于冲洗端口的溶剂: 乙腈	
数据速率	10 Hz	

池尺寸 **10 mm**

平衡时间 **10 min (在起始条件下)**

梯度

时间 [min]	% A	% B
<b>0</b>	<b>95</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>70</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>60</b>	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>20</b>	<b>80</b>
<b>12</b>	<b>20</b>	<b>80</b>

[0264]

色谱的运行时间 **12 min**

测试的计算 (含量)

使用线性回归并考虑样品重量和参比标准品的测试和重量, 并使用经验证的色谱数据系统 (例如 Empower) 来计算测试。

[0265] 方法D

[0266] 所使用的HPLC仪器: Agilent Technologies 1260Infinity

[0267] A1: 乙腈

[0268] B1: 1.36KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>+1.74K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>+2L H<sub>2</sub>O

[0269] Eclipse XDB-C18 3\*150mm 3,5μ

**低压限: 0.00 bar**

**高压限: 400.00 bar**

**流速: 0.500 ml/min**

[0270]

**终止时间: 35.00 min**

**平衡时间: 10.00 min**

**起始条件: A: 95% B: 5%**

[0271] 时间表

时间	A	B	流速	压力
<b>min</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>ml/min</b>	<b>bar</b>
<b>30.00</b>	<b>20.0</b>	<b>80.0</b>	<b>0.500</b>	<b>400.00</b>
<b>35.00</b>	<b>20.0</b>	<b>80.0</b>	<b>0.500</b>	<b>400.00</b>

[0272]

[0273] 进样量: 3.00μl

- [0274] 温度(柱): 35.00°C
- [0275] 信号波长: 220nm
- [0276] GC-HS
- [0277] 通过顶空气相色谱法(GC-HS)进行残留溶剂分析
- [0278] 具有分流进样和FID的Agilent 6890气相色谱仪(柱:Restek Rxi Sil MS;长度:20m;内径:0.18mm; $d_f=1\mu\text{m}$ )。进样器温度160°C,流量1.2ml/min(H<sub>2</sub>)分流比18,箱温40°C(4.5min)-14°C/min-70°C-90°C/min-220°C(1.69min)。检测器:温度300°C,400ml/min(合成气),40ml/min(H<sub>2</sub>),30ml/min(N<sub>2</sub>),比率20Hz。
- [0279] Perkin Elmer Turbomatrix 40顶空取样器:箱80°C,针150°C,传输线160°C,系统压力140kPa,平衡时间32min,加压4.0min,进样时间0.04min(进样器)0.05min(GC)。
- [0280] 样品浓度:20mg物质于2ml DMF中
- [0281] 粒径分析
- [0282] 粒径分析根据European Pharmacopeia 2.9.31进行
- [0283] 设备由Sympatec GmbH开发和制造。
- [0284] 组件如下:
- [0285] • RODOS干式分散系统,具有转盘和旋转刷
  - [0286] • HELOS激光光学平台系统,具有检测器和数据采集单元
  - [0287] • HELOS软件,用于系统控制、数据转换和报告生成
- [0288] 将N-[2-(3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)-吡啶-2-甲酰胺(I)以其结晶形式A施加在转盘上。将颗粒刷入加压空气流中并分散。当通过激光束时,气溶胶产生衍射图案,根据Fraunhofer模型对其进行检测和分析(European Pharmacopoeia 8.0, 2.9.31, Particle Size Analysis by Laser Light Diffraction, 01/2010:20931, 第333-336页)。在用户选择后将结果格式化以用于显示和打印输出表格和图形。以 $\mu\text{m}$ 和体积百分比报告数据。
- [0289] 系统设置
- [0290] 分散介质:干燥空气
- [0291] 气压:4.0bar
- [0292] 焦距:100mm
- [0293] 气流:2.6m<sup>3</sup>/h
- [0294] 光密度:3-12%
- [0295] 检测时间:分钟(不少于)1s
- [0296] 旋转:18%
- [0297] 样品量:约200mg
- [0298] 用于常规目的,报告三次测量的平均值。
- [0299] HPLC痕量分析(ppm)
- [0300] 所使用的仪器:配有恒温控制柱温箱的超高效液相色谱仪(Agilent 1290)、质谱仪(Agilent 6420 Triple Quad-MS)、UV-检测器和数据评估系统

[0301]	<b>柱</b>	<b>Zorbax Eclipse Plus C8</b>
		<b>长度</b> <b>50 mm</b>
		<b>内径</b> <b>2.1 mm</b>
		<b>粒径</b> <b>1.8 μm</b>
		<b>温度</b> <b>40°C</b>
	<b>流动相</b>	
		<b>洗脱液 A</b> <b>0.1%甲酸水溶液</b> <b>(可压缩性: 45*10<sup>-6</sup>/bar)</b>
		<b>洗脱液 B</b> <b>乙腈含有 0.1%甲酸</b> <b>(可压缩性: 120*10<sup>-6</sup>/bar)</b>

流速	0.8 ml/min
测试溶液	将样品以 10.0 mg/ml 的浓度溶解于甲醇中 (例如将精确称重的约 20 mg 样品溶解 在 2 ml 甲醇中)
校准溶液	将(VI)的特征标准品以 0.2、0.3、0.4、0.5、 0.6 和 0.75 $\mu\text{g/ml}$ 的浓度溶解在甲醇中。
柱温箱温度	40°C
[0302] 自动进样器的温 度	10°C
检测 (不用于定 量)	测量波长: 220 nm  带宽: 6 nm
进样量	1.5 $\mu\text{l}$
数据速率	2.5 Hz
检测器池	10 mm

平衡时间 5 min (在起始条件下)

梯度	时间[min]	%A	%B
	0.0	80	20
	7.5	60	40
	10.0	20	80
	12.0	20	80

色谱图的 12 min

运行时间

MSD 参数 此处描述的条件适用于 Agilent 6420  
(用于定量) Triple Quad-MS

离子源 电喷雾电离 (ESI)

[0303] 时间过滤 峰宽 0.07 mm

用于定量的多重 前体离子 281.1, 产物离子 194.9  
反应监测

碎裂器 85 V

碰撞能量 5 V

来源参数

气体温度 350 °C

干燥气体 13 L/min

Neb. Press. 50 psi

VCap 3000 V

回收 为了确定回收率 (W), 向样品中掺入  
(VI) 的校准溶液, 然后进行测量

计算回收百分比  
的方程式

$$W = \frac{G_{AP} - G_P}{G_A} \cdot 100\%$$

$W$  = 回收率 [%]

$G_{AP}$  = 在经掺入的样品中 (VI) 的含量

$G_P$  = 样品中 (VI) 的含量

$G_A$  = 所掺入的 (VI) 的量

[0304] 样品中 (VI) 的含  
量的计算

$$(G_P)_i = \frac{(P_P)_i - b}{a} \cdot \frac{W_{P,soll}}{(W_P)_i}$$

$(G_P)_i$  = 第  $i^{th}$  样品中 (VI) 的含量

$(P_P)_i$  = 第  $i^{th}$  样品中 (VI) 的峰面积

$(W_P)_i$  = 第  $i^{th}$  样品的重量

$W_{P,soll}$  = 第  $i^{th}$  样品的目标重量

$a$  = 校准曲线的斜率

$b$  = 校准曲线的轴截距

[0305] X-射线结晶学:测量条件:

阳极材料	Cu
K- $\alpha$ 1 [Å]	1,54060
发生器设置	40 mA, 40 kV
初级光束单色仪	聚焦 X 射线镜
旋转样品	是
扫描轴	Gonio
起始位置[°2 $\theta$ ]	2.0066
结束位置[°2 $\theta$ ]	37.9906

[0307] 工作实施例

[0308] 以下实施例解释本发明。

[0309] 实施例#1

[0310] 5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (VIIa)

[0311] 变体#1

[0312] 在20-25°C下,将30g 5-氨基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (XII) 和28.5g 6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸 (XI) 一起悬浮在235ml (210g) THF中。加入40ml (30.4g) N,N-二异丙基乙胺。然后将该混合物(黄色溶液)冷却至0°C。在0°C下,在45分钟内向该混合物中加入187ml (199.7g) 溶于乙酸乙酯的50重量%的丙基膦酸酐 (T3P) 溶液。用17ml (15g) THF冲洗滴液漏斗。加完后,将反应混合物在0°C下搅拌2h。溶液变成红色。然后将冷的反应混合物在45分钟内滴加到保持在1.5°C的1.2L水中。用17ml (15g) THF冲洗滴液漏斗。测定混合物的pH为pH 1.6 (pH 1-2)。然后通过加入45ml (40g) 28-30重量%的氢氧化铵溶液将混合物的

pH调节至7.5。在1.5℃下继续搅拌1h。然后将所得悬浮液在1h内温热至环境温度(20-25℃)并继续搅拌15分钟。滤出沉淀物,用100ml水洗涤,然后用2×76ml(60g)乙醇洗涤。将产物在干燥箱中在真空(160mbar)和N<sub>2</sub>-流通下在45℃下干燥22小时。

[0313] 产量:52.8g(92.4%,纯度:99.3面积%HPLC)

[0314] HPLC(方法B):Rt=5.6min.

[0315] MS(ESI pos):m/z=365(M+H)<sup>+</sup>

[0316] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ[ppm]:3.98(s,3H),8.21(d,1H),8.25(s,1H),8.31(s,1H),8.39(t,1H),8.48(d,1H),9.16(s,1H),12.57(s,1H),13.45(br s,1H)。

[0317] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):[ppm]=3.97(s,3H),8.13-8.27(m,2H),8.30(s,1H),8.33-8.45(m,1H),8.45-8.51(m,1H),9.15(s,1H),12.57(s,1H),13.44(br s,1H)。

[0318] 使用2.5kg(XII)在工业规模上进行该方法。以该规模进行两次反应。将每次反应分为4批批料进行后处理和分离:

[0319] 表2:从(XII)生产(VIIa)后的批料和产率

反应 #	批料 #	产率
[0320] 1 (2.5 kg 规模)	1	1.007 kg 84.6 %
	2	1.111 kg
		93.3 %
	3	1.051 kg 88.2 %
	4	1.055 kg 88.6 %
[0321] 2 (2.5 kg 规模)	5	1.041 kg 87.4 %
	6	1.123 kg 94.3 %
	7	1.056 kg 88.7 %
	8	1.048 kg 88.0 %

[0322] 变体#2

[0323] 将2000g(10.46mol)5-氨基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(XII)、1899g(9.94mol)6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(XI)和2028g(15.69mol)N,N-二异丙基乙胺混合于14.2kg THF中。在0-5℃下,在30min内逐滴加入13.3kg T3P的乙酸乙酯溶液(50重量%)。在相同的温度下继续搅拌2h。

[0324] 后处理:

[0325] 将反应混合物加热至环境温度(20℃)。加入3000g水同时将温度保持在20-25℃。继续搅拌10min。使用4N碳酸钠水溶液将pH调节至约7.4(7-8)。继续搅拌10min。如果需要,再次使用4N碳酸钠水溶液将pH调节至约7.4。

[0326] 将溶剂(THF/乙酸乙酯)在减压(~200mbar,45-50℃内部温度)条件下蒸发直到达到搅拌的极限。添加4.7kg乙醇和14.0kg水的混合物,并使用4N碳酸钠水溶液将pH再次调节至pH为7.4(7-8)。

[0327] 将混合物在50℃下搅拌1h,然后冷却至20至25℃。在相同的温度下继续搅拌10min。将沉淀出的晶体过滤,用乙醇和水的混合物(1.3kg乙醇和4kg水)洗涤,并在干燥箱中真空干燥(45℃,N<sub>2</sub>流通,至少12h)。

[0328] 根据上述方法,在专业实验室中使用2kg起始材料(5-氨基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯)制备了四批批料:

[0329] 产率:

[0330] 批料#1:3476g(95%)

[0331] 批料#2:3449g(95%)

[0332] 批料#3:3476g(95%)

[0333] 批料#4:3494g(96%)

[0334] 测定所有批料的纯度>98面积%(HPLC)。

[0335] HPLC(方法A):Rt=6.5min。

[0336] MS(ESI pos):m/z=365(M+H)<sup>+</sup>

[0337] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ[ppm]:3.98(s,3H),8.21(d,1H),8.25(s,1H),8.31(s,1H),8.39(t,1H),8.48(d,1H),9.16(s,1H),12.57(s,1H),13.45(br s,1H)。

[0338] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ[ppm]=3.97(s,3H),8.13-8.27(m,2H),8.30(s,1H),8.33-8.45(m,1H),8.45-8.51(m,1H),9.15(s,1H),12.57(s,1H),13.44(br s,1H)。

[0339] 实施例#2

[0340] N-[6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(IIa)

[0341] 在以下部分中,描述了反应过程和后处理的不同变体。根据各个技术工厂中的给定条件调试这些过程。使用惰性气体(N<sub>2</sub>或Ar)在除去水和空气的情况下进行以下实验。

[0342] 变体#1

[0343] 将50g(137.26mmol)5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VIIa)溶解于800ml THF中。在常压(1atm)下在70℃下蒸馏出约300ml THF。然后将溶液冷却至0-3℃。

[0344] 将溶液保持在该温度,并在0-3℃下在120min内逐滴加入至457.5ml(1372.55mmol)3M的甲基氯化镁THF溶液和29.1g氯化锂(686.27mmol)的冷却的混合物中。添加完成之后,从混合物中取样并进行HPLC分析,显示已完全转化。在25min内在0-3℃下将混合物小心地倒入500ml半饱和的氯化钠水溶液中(注意:放热!在第一个50ml过程中观察到温度剧烈升至29℃!)。得到悬浮液,当加入358ml 20重量%柠檬酸水溶液时(pH从8.08降至4.28)其溶解。在20-25℃下继续搅拌10min。加入500ml乙酸乙酯并继续搅拌10min。分离各相。将引种(mulm)添加至有机相中。将5g活性炭添加至有机相中。将混合物加热至78℃(内部温度),在此温度下搅拌30min,然后冷却至50℃(内部温度)。将热溶液通过硅藻土过

滤,并用125ml乙酸乙酯洗涤两次。在环境压力(1atm)和110℃下将混合物浓缩至约150ml。加入350ml甲苯并在环境压力(1atm)和110℃下将200ml蒸馏出。沉淀出产物。在60℃内部温度下,在45min内加入200ml正庚烷。将混合物冷却至0至3℃并在该温度下搅拌2h。将产物过滤出,并用50ml甲苯/正庚烷(1:1)的混合物洗涤两次。将沉淀出的产物在40℃和20mbar的干燥箱中干燥>48h。

[0345] 产率:39.42g (78.83%,纯度97.84面积%HPLC)

[0346] HPLC(方法A):Rt=5.8min.

[0347] MS(ESIpos):m/z=365(M+H)<sup>+</sup>

[0348] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):[ppm]=1.63(s,6H),5.99(s,1H),7.50(s,1H),8.06(s,1H),8.17(d,1H),8.37(t,1H),8.46(d,1H),8.78(s,1H),12.33(s,1H),12.97(br s,1H)。

[0349] 根据变体#1的方法制备13批批料。下表汇总了各自的产率。就使用5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VIIa)作为起始材料而言,在1kg的规模下进行所述反应。在大部分情况下,在用活性炭处理之后合并两批批料:

[0350] 表3:由(VIIa)生产(IIa)后的批料和产率

批料 #	产率[kg] [%]
1	1.597 kg
2	79.9%
3	1.88 kg
4	94%
5	1.816 kg
6	90.8%
7	1.66 kg
8	83%
9	1.752 kg
10	87.6%
11	1.854 kg
12	92.7%
13*	0.919kg 96.4%

[0352] \*) 单个批料

[0353] 变体#2

[0354] 将30g(82.353mmol)5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VIIa)溶解于480ml THF。在常压下(1atm)在70℃下蒸馏出约180ml THF。然后将混合物(轻微悬浮)冷却至0-3℃。

[0355] 将溶液保持在该温度,并在0-3℃在120min内逐滴加入至274.5ml(823.528mmol)3M的甲基氯化镁THF溶液和17.5g氯化锂(411.764mmol)的冷却的混合物中。添加完成15min之后,从混合物中取样并进行HPLC分析(方法A),显示(VI)已完全转化。在15min内在0-3℃

下将混合物小心地倒入300ml水中(注意:放热!在第一个50ml的过程中,观察到温度剧烈上升!)。加入310ml 20重量%柠檬水溶液(pH降至4.05)。在20-25℃下继续搅拌60min。加入300ml乙酸乙酯并继续搅拌30min。分离各相。将引种添加至有机相中。将有机相用450ml水洗涤两次。在65℃(内部温度)和环境压力(1atm)下将有机相浓缩至350ml。加入250ml乙酸乙酯。将6g活性炭添加至有机相中。将混合物加热至65℃(内部温度),在此温度下搅拌120min,然后冷却至50℃(内部温度)。将热溶液通过硅藻土过滤,并用125ml乙酸乙酯洗涤两次。在环境压力(1atm)和110℃下将混合物浓缩至约150ml。加入300ml甲苯并在环境压力(1atm)和110℃下蒸馏出200ml。沉淀出产物。在60℃内部温度下,在45min内加入200ml正庚烷。将混合物冷却至0-3℃并在该温度下搅拌2h。将产物过滤出,并用50ml甲苯/正庚烷(1:1)的混合物洗涤两次。将沉淀出的产物在40℃和20mbar的干燥箱中干燥>48h。

[0356] 产率:24.0g(80%,纯度:95.8面积%HPLC)

[0357] HPLC(方法A):Rt=5.8min。

[0358] MS(ESI pos):m/z=365(M+H)<sup>+</sup>

[0359] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ[ppm]=1.63(s,6H),5.99(s,1H),7.50(s,1H),8.06(s,1H),8.17(d,1H),8.37(t,1H),8.46(d,1H),8.78(s,1H),12.33(s,1H),12.97(br s,1H)。

[0360] 变体#3

[0361] 将30g(82.353mmol)5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-1H-吡唑-6-甲酸甲酯(VIIa)溶解于600ml THF中。在常压下(1atm)在70℃下蒸馏出约150ml THF。然后将混合物(轻微悬浮)冷却至0-3℃。

[0362] 将溶液保持在该温度,并在0-3℃下在120min内逐滴加入至274.5ml(823.528mmol)3M的甲基氯化镁THF溶液和17.5g(411.76mmol)氯化锂的冷却的混合物中。用10ml THF冲洗滴液漏斗两次。添加完成15min之后,从混合物中取样并进行HPLC分析,显示(VIIa)已完全转化。在10min内在0-3℃下将混合物小心地倒入300ml水中(注意:放热!在第一个50ml过程中,观察到温度剧烈升至25℃!)。加入250ml20重量%柠檬水溶液(pH从8降至4)。在20-25℃下继续搅拌30min。加入300ml乙酸乙酯并继续搅拌10min。分离各相。将引种添加至有机相中。将有机相用200ml的1重量%氯化钠水溶液洗涤两次。分离各相。在65℃(内部温度)和环境压力(1atm)下将有机相浓缩至250ml。将150ml乙酸乙酯和6g活性炭添加至有机相中。将混合物加热至65℃(内部温度),在此温度下搅拌120min,然后冷却至50℃(内部温度)。将热溶液通过硅藻土过滤,并用50ml乙酸乙酯洗涤两次。在环境压力(1atm)和110℃下将混合物浓缩至约100ml。加入300ml异丙醇。在环境压力(1atm)和110℃下将300ml蒸馏出。再次加入300ml异丙醇,并在110℃下蒸馏出(约355ml)。将所得的悬浮液冷却至20-25℃。在45min内加入45ml水。将混合物搅拌1h。将沉淀出的产物过滤并用50ml水/异丙醇(1:1)混合物洗涤。将沉淀出的产物在50℃和20mbar的干燥箱中干燥>48h。

[0363] 产率:24.9g(83%,纯度:97.84面积%HPLC)

[0364] HPLC(方法A):Rt=5.8min。

[0365] MS(ESI pos):m/z=365(M+H)<sup>+</sup>

[0366] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ[ppm]=1.63(s,6H),5.99(s,1H),7.50(s,1H),8.06(s,1H),8.17(d,1H),8.37(t,1H),8.46(d,1H),8.78(s,1H),12.33(s,1H),12.97(br s,

1H)。

[0367] 变体#4

[0368] 该变体用于以kg规模(>10kg)制备工业批料。

[0369] 将60g (164.706mmol) 5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VIIa)溶解于1500ml THF。在常压(1atm)下在70°C下蒸馏出约600ml THF。然后将混合物(黄色溶液)冷却至0-3°C。

[0370] 将溶液保持在该温度,并在0-3°C下在120min内逐滴加入至550ml (1647.06mmol) 3M的甲基氯化镁THF溶液和35g (823.53mmol) 氯化锂的冷却的混合物中。添加完成15min之后,从混合物中取样并进行HPLC分析,显示(VIIa)的转化已完全。在15min内在0-3°C下将混合物小心地倒入600ml水中(注意:放热!在第一个50ml的过程中,观察到温度剧烈上升!)。加入600ml 20重量%柠檬水溶液(pH降至4)。在20-25°C下继续搅拌30min。分离各相。将有机相用400ml 1重量%氯化钠水溶液洗涤两次。将引种添加至有机相中。分离各相。在65°C(内部温度)和环境压力(1atm)下将有机相浓缩至700ml。将500ml乙酸乙酯和12g活性炭添加至有机相中。将混合物加热至65°C(内部温度),在此温度下搅拌120min,然后冷却至50°C(内部温度)。将热溶液通过硅藻土过滤,并用200ml乙酸乙酯洗涤两次。在减压(200mbar)下继续浓缩。溶剂交换成甲苯(剩余体积约850ml)。将所得的悬浮液冷却至0-3°C。将沉淀出的产物过滤并用50ml甲苯洗涤。将沉淀出的产物在50°C和20mbar的干燥箱中干燥>48h。

[0371] 产率:51.2g (85.3%,纯度96.51面积%HPLC)

[0372] HPLC(方法A):Rt=5.8min。

[0373] MS(ESI pos):m/z=365(M+H)<sup>+</sup>

[0374] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ[ppm]=1.63(s,6H),5.99(s,1H),7.50(s,1H),8.06(s,1H),8.17(d,1H),8.37(t,1H),8.46(d,1H),8.78(s,1H),12.33(s,1H),12.97(br s,1H)。

[0375] 变体#5

[0376] 通过在异丙醇/水中搅拌而纯化

[0377] 根据粗产物的纯度,可以通过在异丙醇和水的混合物(优选1:1)中搅拌进行额外的纯化步骤。根据粗产物的纯度,相对于粗原料在2-10体积内进行搅拌。以下实施例描述了在3体积异丙醇/水中搅拌:

[0378] 在20°C下将纯度为95面积%(HPLC)的7.5g N-[6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(IIa)在22.5ml 1:1(体积)水和异丙醇混合物中搅拌2h。然后过滤悬浮液,用4ml相同的溶剂混合物洗涤产物。将产物在50°C干燥箱中真空(<100mbar)干燥。

[0379] 产率:6.8g (90.7%,纯度>98面积%HPLC)

[0380] HPLC(方法A):Rt=5.8min。

[0381] MS(ESIpos):m/z=365(M+H)<sup>+</sup>

[0382] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ[ppm]=1.63(s,6H),5.99(s,1H),7.50(s,1H),8.06(s,1H),8.17(d,1H),8.37(t,1H),8.46(d,1H),8.78(s,1H),12.33(s,1H),12.97(br s,1H)。

[0383] 实施例#3

[0384] 4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯 (VI)

[0385] 变体#1

[0386] 该变体用于以kg规模生产工业批料。

[0387] 向溶于200ml (264g) 二氯甲烷中的100g 3-甲基丁烷-1,3-二醇 (IX) 溶液中加入147ml (107g) 三乙胺和6.0g 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)。然后将反应混合物冷却至0°C (0±5°C)。

[0388] 同时,将192g 4-甲苯磺酰氯 (X) 溶解在400ml (528g) 二氯甲烷中。然后在0-5°C下在1.5h内将所得的轻微混浊的溶液滴加到反应混合物中。当反应温度达到5°C时,暂停加入并在内部温度降至0°C时继续加入。加完后,将反应混合物在1h内温热至环境温度 (20-25°C)。然后在环境温度下将反应混合物继续搅拌12-18h (优选15h)。

[0389] 随后,将500ml水加入到反应混合物中。将混合物在20-25°C下再搅拌2小时。分离各相。将引种收集在水相中。向有机相中加入500ml水,用5ml 2N盐酸水溶液将pH调节至1.9。分离各相后,将500ml 1/2-饱和的NaCl水溶液加入到有机相中。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液将pH调节至7。分离各相,并通过在40°C下真空 (低至14mbar) 旋转蒸发来浓缩有机相。得到产物,其为粘稠的黄色油状物。

[0390] 产率:222.3g (89.6%,纯度:91.9面积%HPLC)

[0391] HPLC (方法A) :Rt=5.3min。

[0392] MS (ESI pos) :m/z=241 [M-OH]<sup>+</sup>

[0393] <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ [ppm] = 1.12 (s, 6H) , 1.78 (t, 2H) , 2.50 (s, 3H) , 4.20 (t, 2H) , 4.47 (br s, 1H) , 7.56 (d, 2H) , 7.87 (d, 2H) 。

[0394] 使用1.5kg (IX) 在工业规模上进行该方法。生产九批批料。下表中给出了概述。

[0395] 表4:由 (IX) 生产 (VI) 后的批料和产率

批料# (1.5 kg 规模)	产率
1	3.477 kg 93.4%
2	3.521 kg 94.6%
3	3.458 kg 92.9%
4	3.487 kg 93.7%
[0396] 5	3.499 kg 94.0%
6	3.490 kg 93.8%
7	3.492 kg 93.8%
8	3.624 kg 97.4%
9	3.467 kg 93.2%

## [0397] 变体#2

[0398] 在环境温度 (20-25°C) 下, 将400g 3-甲基丁烷-1,3-二醇在607ml (528g) 甲苯中乳化。将乳液冷却至0°C。在15分钟内加入589ml (427.5g) 三乙胺 (轻微放热)。加入23.5g 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)。在10分钟内, 反应混合物转变成溶液。

[0399] 同时, 将768.8g 4-甲苯磺酰氯溶解在1214ml (1056g) 甲苯中 (吸热!)。过滤所得的轻微混浊溶液, 在0°C下将滤液在2小时内滴加到反应混合物中。加完后, 在0°C下继续搅拌12-18h (优选15h)。形成白色沉淀 (三乙基氯化铵)。滤出沉淀物, 在类似于实施例#5变体#2的转化中, 将所得的澄清溶液 (2603g) 作为30-35重量%的4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯 (VI) 的溶液用在N-[6-(2)-羟基丙-2-基]-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺 (IIa) 的烷基化中。

[0400] HPLC (方法B) : Rt=4.68min。

## [0401] 变体#3

[0402] 该变体用于以kg规模生产工业批料。

[0403] 在环境温度 (20-25°C) 下, 将1.57kg 3-甲基丁烷-1,3-二醇 (IX) 在4.0kg甲苯中乳化。在环境压力 ( $T \geq 110^\circ\text{C}$ ) 下蒸馏出2kg溶剂。将乳液冷却至0°C (内部温度)。加入1.63kg三甲胺和89g 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 以及0.1kg甲苯并搅拌15分钟 (轻微放热)。

[0404] 同时,将2.65kg 4-甲基磺酰氯溶解在3.7kg甲苯中(吸热,因此温热至环境温度)。过滤所得的轻微混浊溶液,用0.11kg甲苯洗涤过滤器。在0℃下将所得滤液在5小时内滴加到反应混合物中。加完后,在0℃下继续搅拌12-18h(优选15h)。形成白色沉淀(三乙基氯化铵)。滤出沉淀物,用3×1.88kg甲苯洗涤沉淀物。测定所得的澄清溶液(14.4kg)含有25.4重量%的4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯(VI),并且将其用在N-[6-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(IIa)的烷基化反应中而无需进一步后处理。将该溶液用在实施例#5变体#3中所述的转化中。

[0405] HPLC(方法C):Rt=2.68min。

[0406] 实施例#4

[0407] 2-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酸酯(V)

[0408] 该变体用于以kg规模生产工业批料。

[0409] 在环境温度(20-25℃)下混合1200g 5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VIIa)、12.0LN,N-二异丙基乙胺和7.5L甲苯。将所得的黄色悬浮液加热至内部温度111℃(夹套温度120℃)。通过注射泵在10h内将4255g溶于4.25L甲苯中的4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯(VI)的溶液缓慢加入到反应混合物中。加完后,用0.25L甲苯冲洗滴液漏斗。然后将反应混合物冷却至104℃的内部温度并在该温度下搅拌12-18h(优选15h)。然后将反应混合物冷却至45℃(夹套温度)。在真空(113-70mbar)下在45℃至53℃(夹套温度)下将反应混合物的体积减少至粘稠的可良好搅拌的残留物(除去约19.6L馏出物)。在28-33℃的内部温度下(小心:通过快速加入乙酸乙酯防止结晶)加入12L乙酸乙酯,然后加入12L水。将混合物在22℃的内部温度下搅拌5分钟。分离各相。将引种加入到水相中。用3.85L乙酸乙酯萃取水相。合并有机相,加入12L水。使用浓乙酸将混合物的pH从10调节至6.9(6-7)。将有机相在40℃下在真空(低至45mbar)下蒸发至干。将残留物溶于1L二氯甲烷中并蒸发至干。又重复此两次。将所得残留物(1.772kg)溶于26.58L二氯甲烷(15L/kg)中。将所得溶液调节至20L/kg(3.6重量%)的浓度,随后进行柱色谱法(chromasil 13μm;梯度:乙酸乙酯/正己烷10:90至100:0)。将所得的纯产物以溶于THF中的10-15重量%的溶液的形式提供以用于下一步骤。

[0410] 四次反应以每次1.2kg的规模运行。将这些包含在一批中以用于柱色谱法。另外三次反应以相同的规模运行,并且也包含在一批中以用于柱色谱法。下表显示了产率和纯度的结果:

[0411] 表5:由(VIIa)生产(V)后的产率和纯度(HPLC)

批料 #	反应 # (1.2 kg 规模 (VIIa))	产率	纯度 (HPLC)
[0412] 1	1	3.39 kg 47%	99.8 面积%
	2		
	3		
	4		
2	5	2.40 kg	99.5 面积%

[0413]	6	45%	
	7		

[0414] HPLC (方法B) :Rt=5.9min。

[0415] MS (ESI pos) :m/z=451 (M+H) +

[0416] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :δ [ppm] = 1.16 (s, 6H) , 2.00-2.13 (m, 2H) , 3.96 (s, 3H) , 4.45-4.64 (m, 3H) , 8.20 (d, 1H) , 8.34-8.42 (m, 1H) , 8.42-8.49 (m, 2H) , 8.55 (s, 1H) , 9.05 (s, 1H) , 12.52 (s, 1H) 。

[0417] 或者, 可以进行结晶以获得纯净固体形式的纯化产物:

[0418] 将300g 15重量%的2-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡啶-6-甲酸酯(V)溶于THF的溶液在真空(300-320mbar)下在43℃夹套温度下浓缩。继续蒸馏直至达到搅拌极限(199.6g残留物)。在环境压力和43℃的夹套温度下,在15分钟内向残留物中加入255g正庚烷。继续搅拌1小时,然后在1小时内将混合物冷却至20℃。将混合物在该温度下搅拌12-18h(优选15h)。过滤产物,用25g正庚烷洗涤两次,并在真空(<200mbar)下在40℃下在干燥箱中干燥。

[0419] 实施例#5

[0420] N-[2-(3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)-吡啶-2-甲酰胺(I)

[0421] 变体#1

[0422] 使用惰性气体(N<sub>2</sub>或Ar, 优选Ar)在除去水和空气的情况下进行以下实验。

[0423] 在惰性气氛下将4.0kg无水THF置于反应容器中并冷却至-15℃(内部温度)。加入4.61kg的3M甲基氯化镁THF溶液。用0.433kg THF冲洗滴液漏斗。

[0424] 同时,将9.901kg 10.1重量%的2-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(V)的溶液在40℃下真空浓缩。蒸馏出约5kg, 剩余2.087kg残留物。向残留物中加入4.279kg THF, 得到15重量%的(V)的THF溶液。

[0425] 在-15℃下在至少1小时45分钟内将15重量%的2-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(V)的THF溶液缓慢加入到格式溶液中。用0.3kg THF冲洗容器和泵。在相同温度下继续搅拌30-40分钟。同时,将15重量%的柠檬酸水溶液(2.8kg柠檬酸一水合物+14.267kg水)置于反应容器中并冷却至0℃(内部温度)。将冷的反应混合物(0-10℃)在30分钟内加入到柠檬酸水溶液中。用1kg THF冲洗。然后将淬灭的反应混合物在40分钟内温热至环境温度(20-25℃)。分离各相。用10L乙酸乙酯萃取水相。合并有机相,用6.66L水洗涤(搅拌相15分钟)。浓缩合并的有机相,直至达到搅拌极限(夹套温度为45℃,真空150mbar至70mbar;约3-4L残余体积)。向残留物中加入6kg乙醇。将溶液在真空下浓缩(45℃至最高60℃的夹套温度;8.5L馏出物)并再次加入6kg乙醇。将溶液再次在真空下浓缩(馏出物:7.95L)。然后,将6kg乙醇加入到残留物中。

[0426] 粗结晶:

[0427] 将所得溶液加热至31-32℃的内部温度。在1h内加入18L水,得到淡黄色悬浮液。将混合物在1h内冷却至20℃并搅拌20分钟。过滤沉淀物,用0.416kg乙醇+1.25kg水的混合物洗涤两次。再次过滤母液,用1.7kg乙醇/水(1:3)的混合物洗涤沉淀物。将粗产物在真空(<

200mbar) 下在40°C下在干燥箱中干燥12-18h (优选15h)。

[0428] 重结晶(将3次反应(粗产物批料)合并在一批中用于纯化)：

[0429] 将合并的粗产物(2.855kg)悬浮在18.27kg 9:1的甲苯/丙酮混合物中。然后将混合物加热至80°C的内部温度,并以1.1L的份量加入6.67kg9:1的甲苯/丙酮混合物。产物溶解后,将混合物冷却至55°C。然后缓慢冷却至52°C并在该温度下搅拌1h。产物在53°C下开始结晶。(用晶体接种是任选的)。在52°C(内部温度)下继续搅拌1h。然后将悬浮液在2h内冷却至20°C。将悬浮液在20°C下搅拌12-18h(优选15h)。过滤产物并用1.11kg甲苯/丙酮9:1洗涤,随后用1.11kg甲苯洗涤。将产物在真空(<200mbar)下在40°C下在干燥箱中干燥12-18h(优选15h)。

[0430] 为了获得确定的晶体习性,将纯产物用乙醇和水进行结晶(如上所述,类似于从乙醇/水中首次结晶)。因此,以高纯度获得产物的针状物:将8.37kg乙醇加入到2.32kg纯化的产物中。将混合物温热至32°C。在该温度下,在1h内加入25.1kg水。将所得悬浮液在1h内冷却至20°C并搅拌20分钟。将产物过滤并用7.43kg乙醇/水(1:3)的混合物洗涤。用7.43kg乙醇/水(1:3)的混合物将沉淀物再洗涤两次。将产物在真空(<200mbar)下在50°C下在干燥箱中干燥12-18h(优选15h)。

[0431] 表6:由(V)生产(I)后的产率和纯度(HPLC)

批料 #	反应# (1.0 kg 规模(V))	产率	纯度 (HPLC) 含量
[0432] 1	1	2.314 kg 77.1%	98.1 面积% 97.92%
	2		
	3		
2	4	2.164 kg 72.1%	98.25 面积% 97.96%
	5		
	6		

[0433] HPLC(方法C):Rt=3.50min。

[0434] MS(ESI pos):m/z=451(M+H)+

[0435]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ [ppm]=1.15(s, 6H), 1.62(s, 6H), 1.99-2.08(m, 2H), 4.45-4.50(m, 2H), 4.51(s, 1H), 5.94(s, 1H), 7.57(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.35(s, 1H), 8.36-8.39(m, 1H), 8.43-8.47(m, 1H), 8.71(s, 1H), 12.35(s, 1H)。

[0436]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ [ppm]=1.15(s, 6H), 1.63(s, 6H), 2.00-2.09(m, 2H), 4.43-4.55(m, 3H), 5.94(s, 1H), 7.57(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.34-8.39(m, 2H), 8.45(d, 1H), 8.72(s, 1H), 12.36(s, 1H)。

[0437] 变体#2

[0438] 以类似于实施例#3变体#2中给出的方法来新鲜制备约30-35重量%的3-羟基-3-甲基丁基-4-甲基苯磺酸酯(VI)的甲苯溶液。

[0439] 将100g N-[6-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(IIa)悬浮在560.5g甲苯中。在30分钟内将混合物加热至104°C(110°C)。在5小时内,将212.8g N,N-二异丙基乙胺和1013g 35重量%的(VI)的甲苯溶液同时加入到反应混合物

中。因此,重要的是在反应过程中总是存在过量的碱。加完后,将反应混合物在104℃(110℃)下搅拌过夜(18h)。然后将反应混合物(已形成两相)冷却至45℃并在真空下(低至约50mbar)浓缩至约750ml粘稠的可搅拌的残留体积(蒸馏出1189.9g)。然后将残留物冷却至20℃并加入920g乙酸乙酯,接着加入110g浓乙酸和840g水的混合物。将混合物在20℃下搅拌5分钟。分离各相。首先用840g乙酸乙酯再萃取水相,然后用420g乙酸乙酯再萃取。合并有机相,加入840g水。分离各相。将各相重新合并,将混合物加热至50℃(内部温度)并在该温度下搅拌1h。分离各相,将有机相在50-60℃的温度下真空浓缩至约213.4g的残留体积。

[0440] 向残留物中加入840g异丙醇。蒸发溶剂至最终残留物约380.9g,以除去所有剩余的乙酸乙酯。如有需要,可以重复此过程。向异丙醇残留物(380.9g)中加入187.6g异丙醇和419g异丙醇。这产生27.3重量%的粗品(I)溶于异丙醇的溶液(纯度:78.4面积%HPLC)。

[0441] HPLC(方法C):Rt=3.58min。

[0442] 在以下沉淀步骤中使用316.9g该溶液:将所述溶液保持在25℃下。在30分钟内,加入984.4g水。加入晶种(1%;0.33g)。继续搅拌30分钟。在2h内,加入564g水。将所得悬浮液搅拌1h并过滤。用15.4g异丙醇和46.8g水的混合物洗涤沉淀物,然后用62.1g水洗涤。将产物在50℃下在干燥箱中真空干燥18h。

[0443] 使用该方法,获得粗产物,产率为81%,纯度为89.2面积%(84.4重量%)。

[0444] HPLC(方法C):Rt=3.55min。

[0445] 通过前述后处理获得的材料可以通过在活性炭存在下从甲苯/丙酮9:1中重复结晶来纯化,类似于变体#1的方法中所述的结晶。通过用乙醇和水重结晶可以获得确定的晶形(也参见变体#1的方法)。这里给出一个实例:

[0446] 将23.0g粗品(I)(89面积%HPLC;86重量%;方法D)悬浮在70g甲苯/丙酮混合物(9:1)中。将混合物加热至80-82℃的内部温度(观察到轻微回流)。加入87g甲苯/丙酮混合物(9:1)。得到澄清的溶液。加入4.6g活性炭。在该温度下继续搅拌30分钟。将热溶液用2.5g的harbolite 900过滤。用9.5g甲苯/丙酮混合物(9:1)冲洗过滤器。滤液中的结晶在60℃下开始。将混合物在60-62℃的内部温度下搅拌1h。然后将悬浮液在2.5h内冷却至22℃并搅拌约16h(过夜)。将纯化的产物过滤并用20g甲苯/丙酮混合物(9:1)洗涤,并在干燥箱中在50℃下真空干燥24h。

[0447] 产量:14.9g(64.8%;纯度:96.2面积%HPLC;94.1重量%)

[0448] HPLC(方法C):Rt=3.47min。

[0449] 得到14.9g纯化的产物,将其中13.6g再次进行重结晶:

[0450] 将13.6g纯化的(I)悬浮在85.7g甲苯/丙酮混合物(9:1)中。将混合物加热至80至82℃的内部温度。加入32.7g甲苯/丙酮混合物(9:1)。得到澄清的溶液。加入2.8g活性炭。在该温度下继续搅拌30分钟。将热溶液用2.5g的harbolite 900过滤。用10g甲苯/丙酮混合物(9:1)冲洗过滤器。滤液中的结晶在70℃下开始。将混合物在70℃的内部温度下搅拌1h。然后将悬浮液在4h内冷却至22℃并搅拌约18h。将纯化的产物过滤并用10g甲苯/丙酮混合物(9:1)洗涤,并在干燥箱中在50℃下真空干燥24h。

[0451] 产量:11.5g(84.6%;纯度:97.7面积%HPLC;91.5重量%)

[0452] HPLC(方法C):Rt=3.48min。

[0453] 得到11.5g纯化的产物,将其中9g用乙醇/水结晶,得到正确的晶形并除去甲苯夹

杂物(7.3重量%)：

[0454] 向9.0g纯化的(I)中加入32.4g乙醇,将混合物温热至32℃(内部温度)。在1h内向溶液中加入92.7g水。将所得的悬浮液在该温度下搅拌30分钟。将悬浮液在1h内冷却至22℃。将结晶产物过滤并用6.6g水和3.3g乙醇的混合物洗涤,并在干燥箱中在50℃下真空干燥24h。

[0455] 产量:8.0g(88.9%;纯度:99.3面积%HPLC;101重量%)

[0456] HPLC(方法C):Rt=3.52min。

[0457] MS(ESI pos):m/z=451(M+H)+

[0458]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ [ppm]=1.15(s,6H),1.62(s,6H),1.99-2.08(m,2H),4.45-4.50(m,2H),4.51(s,1H),5.94(s,1H),7.57(s,1H),8.16(d,1H),8.35(s,1H),8.36-8.39(m,1H),8.43-8.47(m,1H),8.71(s,1H),12.35(s,1H)。

[0459]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ [ppm]=1.15(s,6H),1.63(s,6H),2.00-2.09(m,2H),4.43-4.55(m,3H),5.94(s,1H),7.57(s,1H),8.16(d,1H),8.34-8.39(m,2H),8.45(d,1H),8.72(s,1H),12.36(s,1H)。

[0460] 变体#3

[0461] 以类似于实施例#3变体#3中给出的方法新鲜制备25.4重量%的4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯(VI)溶于甲苯(11.27kg)的溶液。

[0462] 将1.01kg N-[6-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(IIa)悬浮于5.66kg甲苯和1.72kg N,N-二异丙基乙胺中。将混合物加热至回流( $\geq 110^\circ\text{C}$ )。在10h内将25.4重量%的4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯(VI)溶于甲苯的溶液加入到反应混合物中。加完后,用0.35kg甲苯冲洗泵和连接处,并将反应混合物在回流下搅拌14-24h(优选18h)。然后将反应混合物冷却至60℃(内部温度),加入1.3kg甲苯,并将混合物在真空下(最终压力:90mbar)浓缩至约8.3L粘稠的可搅拌的残留体积(蒸馏出13.8L)。然后将残留物冷却至50℃并加入9.3kg乙酸丁酯,接着加入1.1kg浓乙酸和8.5kg水的混合物。将混合物在50℃下搅拌1h。分离各相。用8.5kg乙酸丁酯萃取水相。合并有机相,加入8.49kg半饱和的NaCO<sub>3</sub>水溶液。将混合物在50℃下搅拌至少15分钟。分离各相,用6.1kg水萃取有机相。然后将有机相在真空下在50-60℃的夹套温度下浓缩至约6.3L的残留体积(蒸馏出18.7L)。加入6.1kg乙酸丁酯,并将混合物再次在50-60℃下真空浓缩(残留体积:5.9L;蒸馏出5.9L)。然后将混合物温热至93℃(内部温度)并在该温度下搅拌1h。在30分钟内,将所得溶液冷却至83℃并接种2g目标产物(接种是任选的)。将所得悬浮液搅拌10分钟。然后将混合物在2h内冷却至60℃并在该温度下搅拌30分钟。然后将悬浮液在至少30分钟内温热至78℃并在该温度下搅拌至少30分钟。然后将混合物在至少6h内冷却至22℃。将悬浮液在该温度下搅拌至少10分钟,随后过滤。将沉淀物用1.1kg乙酸丁酯洗涤,在干燥箱中在60℃下真空干燥21h。

[0463] 产量:2.11kg(61.6%;纯度:98.6面积%HPLC)

[0464] HPLC(方法C):Rt=3.50min。

[0465] MS(ESI pos):m/z=451(M+H)+

[0466] 为了获得具有cGMP质量的确定结晶形式的产物,进行以下重结晶过程:

[0467] 将7.5kg N-[2-(3-羟基-3-甲基丁基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-

(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(I)在55℃下溶于39.9kg乙醇中。将所得溶液进行澄清过滤,并用5kg乙醇洗涤过滤器。将溶液加热至65℃并在该温度下搅拌。向混合物中缓慢加入131.6kg水。直接加入总量(131.6kg)水的15%(19.7kg),在2h内再加入21%(28.0kg),随后在1h内再加入13%(16.7kg),在0.5h内再加入21%(28.0kg),在0.5h内加入剩余的30%(39.2kg)。加完后,将所得悬浮液在65℃下搅拌1h,然后在5h内冷却至20℃。将悬浮液在该温度下搅拌5h,过滤,用3.5kg乙醇和8.7kg水的混合物洗涤沉淀物两次。将产物在真空(70℃, ≤40mbar)下在干燥箱中干燥。

[0468] 产量:7.2kg(96.0%;纯度:98.7面积%HPLC)

[0469] 含量(为了使用进行分析):96.5重量%

[0470] 乙醇<0.13重量%

[0471] 4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁基酯(VI)<20ppm

[0472] HPLC(Method C):Rt=3.50min。

[0473] MS(ESI pos):m/z=451(M+H)+

[0474] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ[ppm]=1.15(s,6H),1.62(s,6H),1.99-2.08(m,2H),4.45-4.50(m,2H),4.51(s,1H),5.94(s,1H),7.57(s,1H),8.16(d,1H),8.35(s,1H),8.36-8.39(m,1H),8.43-8.47(m,1H),8.71(s,1H),12.35(s,1H)。

[0475] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ[ppm]=1.15(s,6H),1.63(s,6H),2.00-2.09(m,2H),4.43-4.55(m,3H),5.94(s,1H),7.57(s,1H),8.16(d,1H),8.34-8.39(m,2H),8.45(d,1H),8.72(s,1H),12.36(s,1H)。

[0476] X射线衍射图如图1所示。

水合物形式的化合物(I)的X射线粉末衍射图

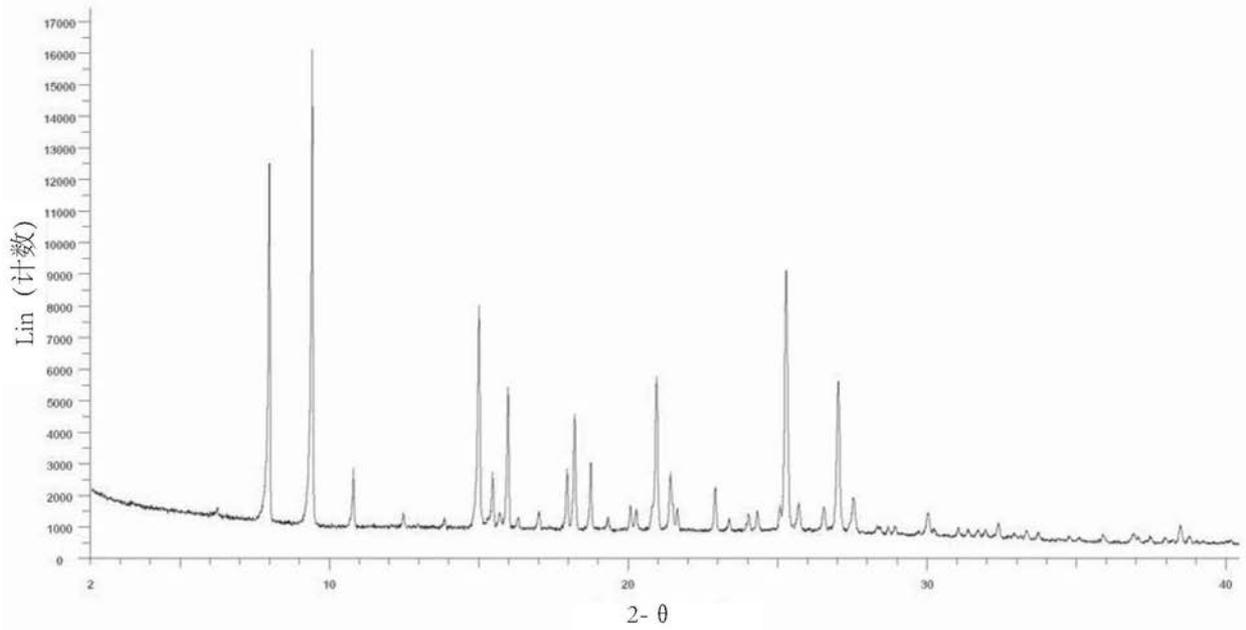
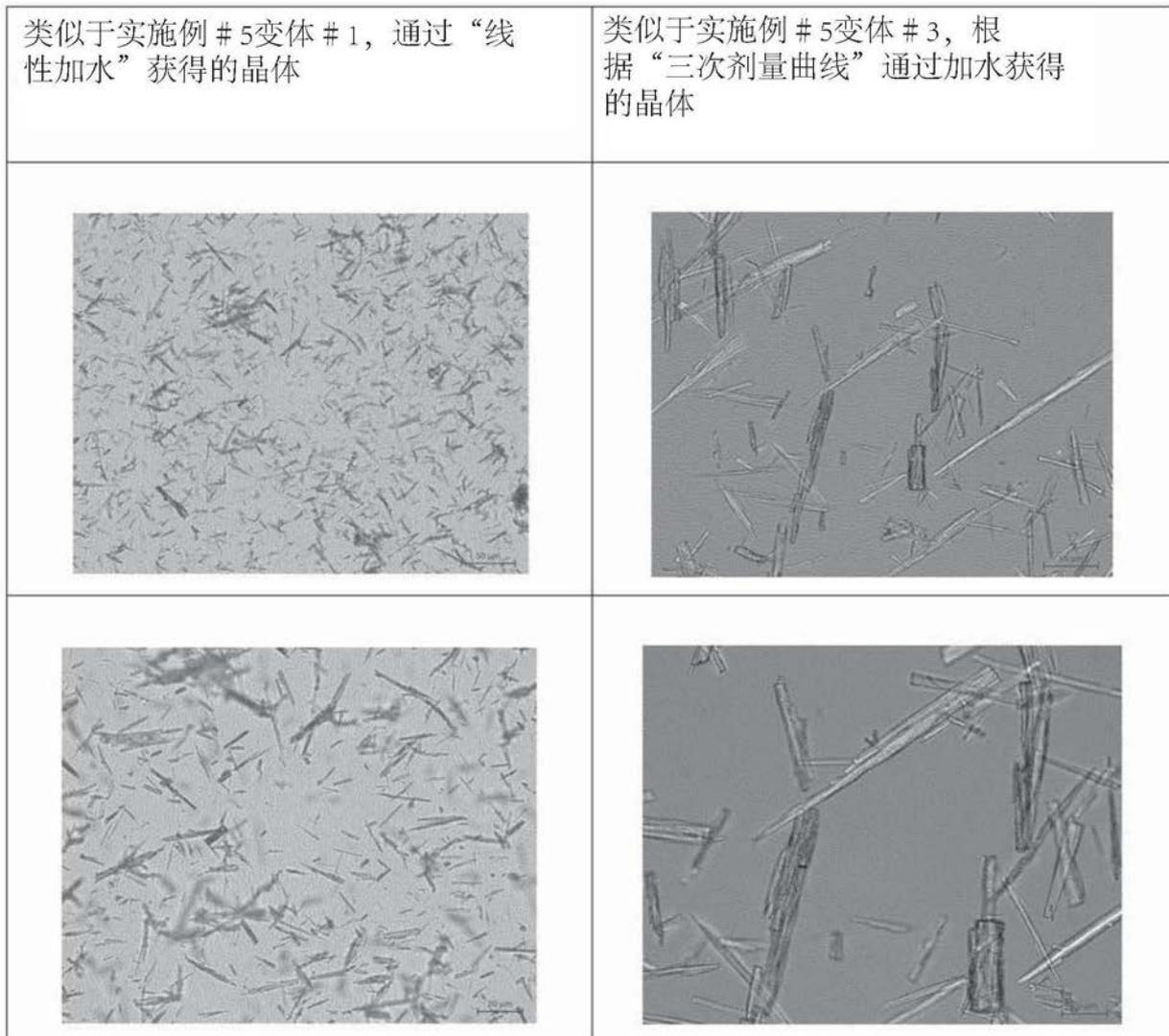


图1

与以类似于实施例 # 5, 变体 # 3中描述的重结晶获得的 (I) 的结晶颗粒相比, 通过类似于实施例 # 5变体 # 1中描述的重结晶方法的重结晶获得的 (I) 的结晶颗粒的显微图像



使用配有Zeiss AxioCam ICc 5的Zeiss Axioscope 2显微镜记录图片

图2