(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112437685 B
(45)授权公告日 2024.08.09

(21)申请号 201980041221.4

(22)申请日 2019.06.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112437685 A

(43)申请公布日 2021.03.02

(30)优先权数据
62/687,930 2018.06.21 US
62/719,896 2018.08.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/037492 2019.06.17

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/245974 EN 2019.12.26

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 郑喆根 许杰 H·伊迪恩 K·克拉格 M·达尔齐尔 A·费蒂斯 F·戈斯林 N-K·利姆 A·麦克洛里 张海明 P·查克拉瓦蒂 K·纳盖普蒂 S·罗宾逊

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 郜红

(51)Int.Cl.
*C07D 471/04*(2006.01)
*A61K 31/437*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)

(56)对比文件
CN 107108611 A,2017.08.29
WO 2017/216279 A1,2017.12.21

审查员 曾雪怡

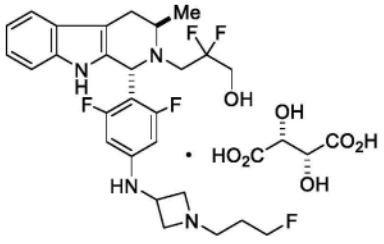
权利要求书3页 说明书129页
序列表12页 附图35页

(54)发明名称

固体形式及制备稠合三环化合物的方法,包括其使用方法

(57)摘要

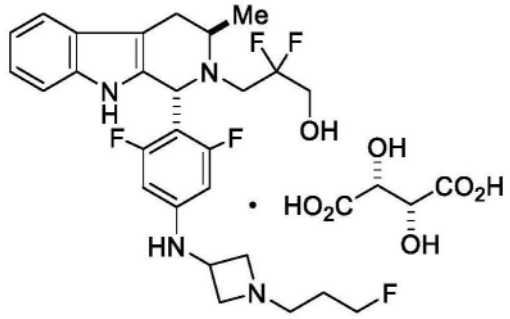
本文提供了3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇的固体形式、盐(例如化合物B)和制剂,其方法和合成,以及使用它们治疗癌症的方法。




(B)

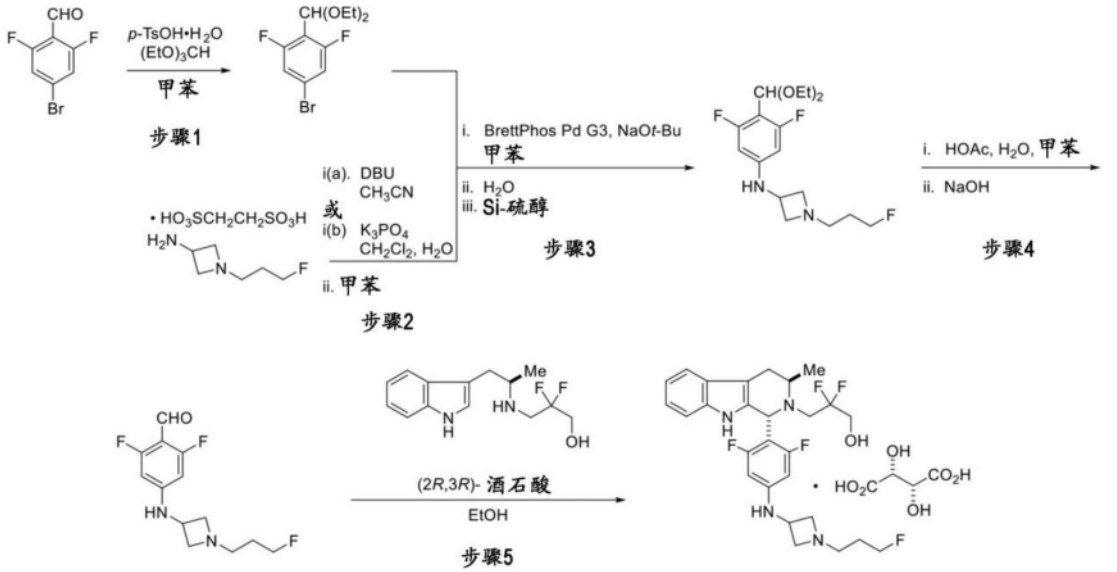
CN 112437685 B

1.一种用于制备化合物B的方法，



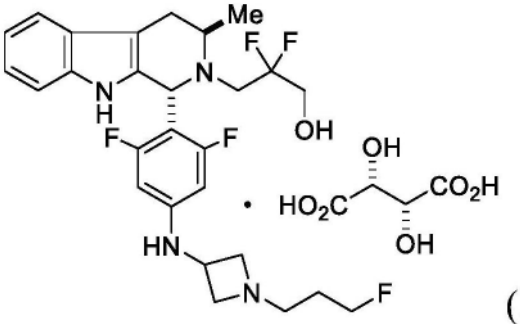
(B)，

其中所述方法包括以下步骤：



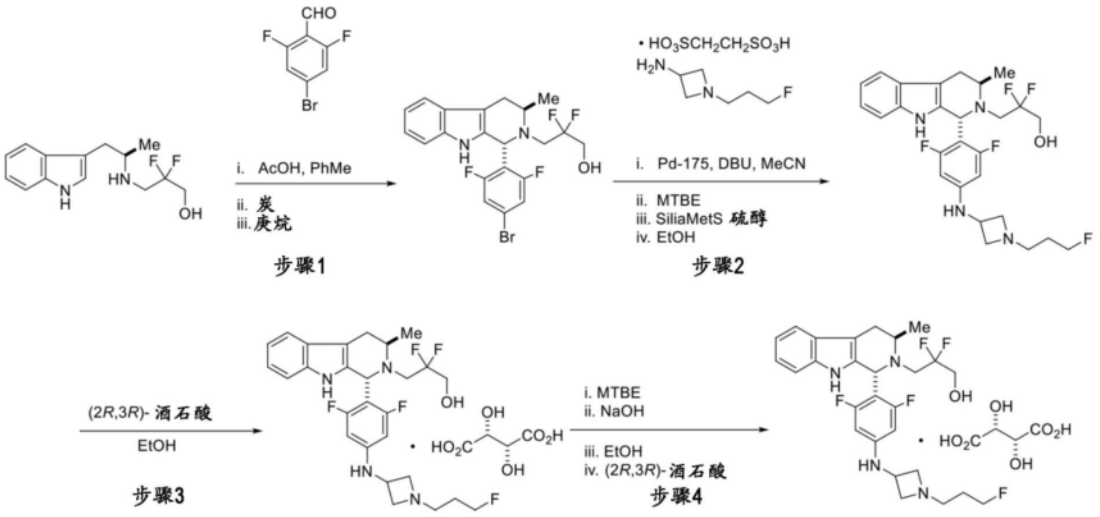

。

2.一种用于制备化合物B的方法，

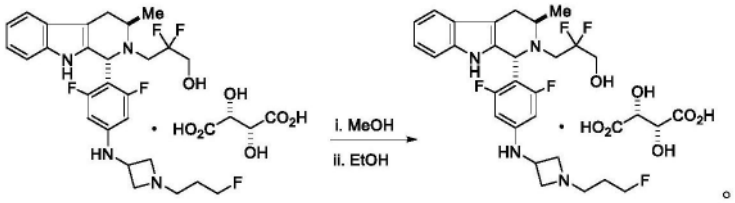


(B)，

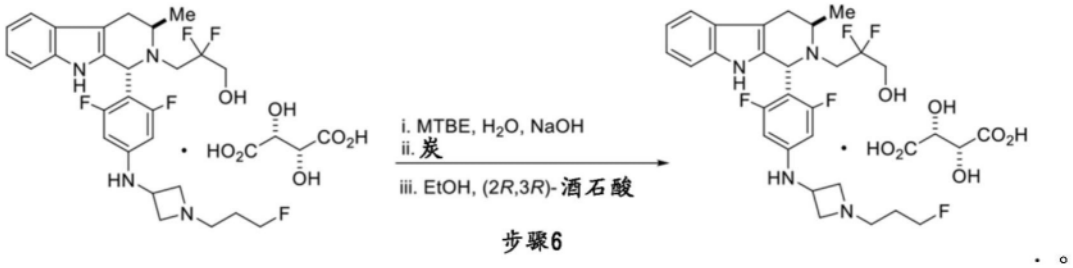
其中所述方法包括以下步骤：



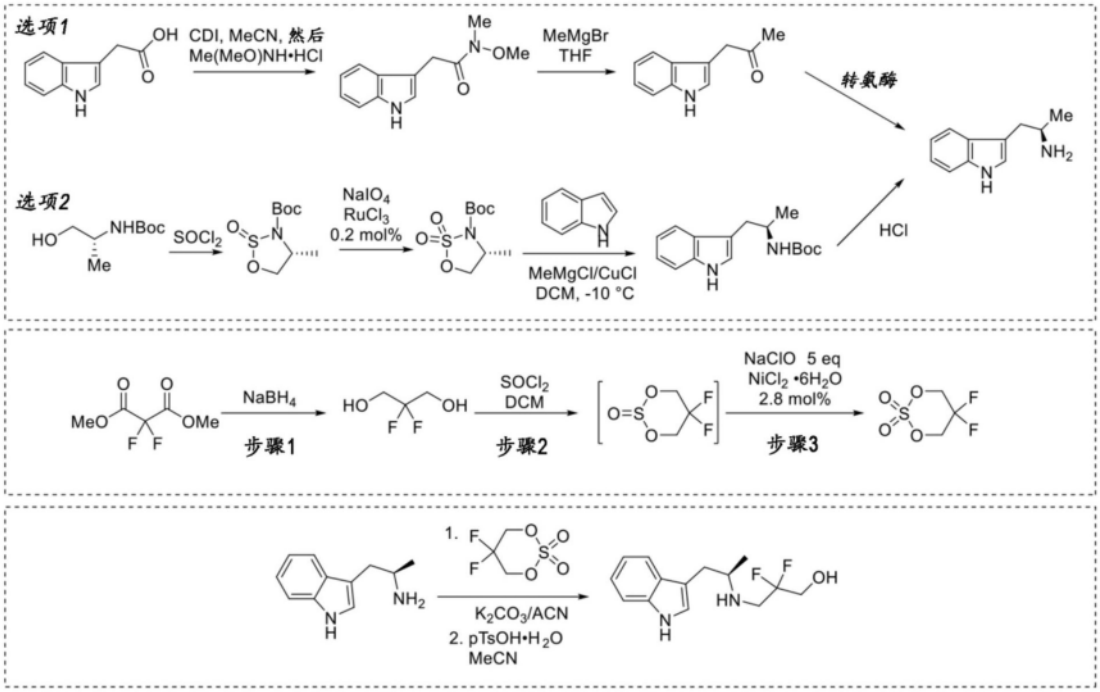

3.权利要求1或2所述的方法,其中所述方法还包括化合物B在甲醇和乙醇中的重结晶;




4.权利要求1或2所述的方法,其中所述方法还包括化合物B在MTBE、水、NaOH和乙醇中的重结晶;




5.权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述吲哚基中间体按以下步骤合成:


选项1
CDI, MeCN, 然后
Me(MeO)NH•HCl
MeMgBr
THF
转氨酶
选项2
SOCl2
NaIO4
RuCl3
0.2 mol%
MeMgCl/CuCl
DCM, -10 °C
HCl
NaBH4
步骤1
SOCl2
DCM
步骤2
NaClO 5 eq
NiCl2 •6H2O
2.8 mol%
步骤3
1.
K2CO3/ACN
2. pTsOH•H2O
MeCN

。

# 固体形式及制备稠合三环化合物的方法,包括其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本非临时专利申请要求于2018年6月21日提交的美国临时专利申请号62/687,930和于2018年8月20日提交的美国临时专利申请号62/719,896的权益,它们各自以其整体并出于所有目的而通过引用并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请通过引用并入以标题为P34807-WO_SL.txt的文本文件与本申请一起提交的序列表,该文本文件于2019年6月12日创建,大小为16.4千字节。

## 技术领域

[0005] 本文提供了3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇的固体形式及其用于癌症治疗中的方法。本文还描述了制备包含取代的苯基或吡啶基部分的稠合三环化合物的方法。

## 背景技术

[0006] 在本公开的范围内的包含取代的苯基或吡啶基部分的稠合三环化合物可用作雌激素受体("ER")靶向剂。

[0007] ER是一种配体激活的转录调节蛋白,其通过与内源性雌激素的相互作用介导多种生物效应的诱导。内源性雌激素包括17β(beta)-雌二醇和雌酮。已发现ER具有两种同种型:ER-α(alpha)和ER-β(beta)。雌激素和雌激素受体牵涉在许多疾病或病状中,如乳腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌、子宫癌以及其他疾病或病状。ER-α靶向剂在转移性疾病和获得性抗性背景下具有特别的活性。ER-α靶向剂在美国公开号2016/0175289中有公开。

[0008] 美国公开号2016/0175289中公开了用于制备包含取代的苯基或吡啶基部分的稠合三环化合物的方法。然而,需要制备ER-α靶向剂的改进方法。

[0009] 围绕药物化合物的固体形式的鉴定和选择,存在显著的复杂性。这样的化合物的固体形式的差异会影响物理和化学性质,并可能改变药物化合物的加工、稳定性、生物利用度、配制和储存。固体形式及其作为结晶固体或无定形固体的有用性没有可靠的可预测性。结晶固体可能出于例如物理或化学稳定性二被认为有用,而无定形固体可能出于例如提高的溶出度和增加的生物利用度而被认为有用。

[0010] 结晶材料的混合物产生于多晶型现象。不可能先验地预测化合物是否存在结晶形式,更不能预测是否可制备或分离结晶形式。Jones等,2006,Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement,"MRS Bulletin 31:875-879(目前通常无法计算预测甚至最简单的分子可观察到的多晶型物的数量)。可能的固体形式的数量导致药物化合物不同的化学和物理性质并可能极大地影响产品的开发、稳定性和销售。

[0011] 雌激素受体(“ER”)是一种配体激活的转录调节蛋白,其通过与内源性雌激素的相互作用介导多种生物效应的诱导。内源性雌激素包括17β(beta)-雌二醇和雌酮。已发现ER具有两种同种型:ER-α(alpha)和ER-β(beta)。雌激素和雌激素受体牵涉在许多疾病或病状中,如乳腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌、子宫癌以及其他疾病或病状。需要在转移性疾病和获得性抗性背景下具有活性的新的ER-α靶向剂。相应地,仍然需要具有特定固体形式的癌症疗法。

## 发明内容

[0012] 本文提供了上述问题和本领域中其他问题的解决方案。

[0013] 在一个方面,如本文所述,本文提供了一种名为3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇酒石酸酯的化合物:化合物B。

[0014] 在另一个方面,本文提供了化合物B的一种晶体形式,其X-射线粉末衍射图谱在19.32、20.26、21.63、23.28或24.81±0.1°2θ(±0.1°2θ)处包含峰。

[0015] 在另一个方面,本文提供了化合物B的一种晶体形式,其X-射线粉末衍射图谱在11.49、12.54、19.16、19.42或24.67±0.1°2θ(±0.1°2θ)处包含峰。

[0016] 在另一个方面,本文提供了化合物B的一种晶体形式,其具有基本上如图10或图14中所示的X-射线粉末衍射图谱。

[0017] 在另一个方面,本文提供了化合物B的一种晶体形式,其X-射线粉末衍射图谱在11.31、15.70、16.54、19.10或22.76±0.1°2θ处包含峰。

[0018] 在另一个方面,本文提供了化合物B的一种晶体形式,其X-射线粉末衍射图谱在12.52、15.90、19.66、20.65或24.99±0.1°2θ处包含峰。

[0019] 在另一个方面,本文提供了化合物B的一种晶体形式,其X-射线粉末衍射图谱在11.46、12.51、19.29、19.42或20.23±0.1°2θ处包含峰。

[0020] 在另一个方面,本文提供了一种包含化合物A的无定形固体。

[0021] 本文还提供了包含化合物B或其晶体盐的药物组合物。这样的化合物和药物组合物可用于如本文阐述的治疗癌症的方法中。

[0022] 在另一个方面,本文提供了一种制备如本文阐述的式(IV)的化合物或其盐的方法。该方法包括(1)使包含如本文所述的式(I)的化合物、有机溶剂和亚硫酰氯的反应混合物反应以形成如本文所述的式(IIa)的化合物,和(2)使包含式(IIa)的化合物、催化剂、氧化剂和溶剂的反应混合物反应以形成如本文所述的式(II)的化合物。该方法还包括使包含式(II)的化合物和如本文所述的式(III)的化合物的反应混合物在有机溶剂中反应以形成如本文所述的式(IV)的化合物或其盐。

[0023] 在另一个方面,本文提供了一种制备如本文所述的式(VIII)的化合物或其药学上可接受的盐的方法。该方法包括使包含如本文所述的式(IV)的化合物、如本文所述的式(V)的化合物或如本文所述的式(X)的化合物和有机溶剂的反应混合物反应以形成如本文所述的式(VI)的化合物。该方法还包括使包含式(VI)的化合物、有机溶剂和如本文所述的式(VII)的化合物或其盐的反应混合物反应以形成式(VIII)的化合物或其盐。

[0024] 在另一个方面,本文提供了一种制备如本文所述的式(VIII)的化合物或其药学上

可接受的盐的方法。该方法包括使包含如本文所述的式(IX)的化合物或如本文所述的式(X)的化合物、如本文所述的式(IV)的化合物和有机溶剂的反应混合物反应以形成如本文所述的式(VIII)的化合物或其盐。

[0025] 在仍另一个方面,本文提供了一种制备如本文所述的式(IX)的化合物或其盐的方法。该方法包括使包含如本文所述的式(X)的化合物、如本文所述的式(VII)的化合物或其盐、有机溶剂和催化剂的反应混合物反应以形成如本文所述的式(XI)的化合物或其盐。

[0026] 在还另一个方面,本文提供了一种制备如本文所述的式(III)的化合物或其盐的方法。该方法包括使包含如本文所述的式(XII)的化合物、化合物B和有机溶剂的反应混合物反应以形成如本文所述的式(XIII)的化合物。

[0027] 在还另一个方面,本文提供了如本文所述的式(XVI)的化合物。

[0028] 此外,本文提供了一种制备具有式(XX)的化合物的方法,其中所述方法包括使如本文所述的式(XXI)的化合物与蛋白质转氨酶接触以形成式(3)的化合物。使式(3)的化合物与如本文所述的式(II)的化合物接触以形成式(XX)的化合物。

[0029] 通过参考意在举例说明非限制性实施方式的详细描述和实施例,可更充分地理解本发明的实施方式。

## 附图说明

[0030] 图1描绘了化合物B形式A的XRPD图谱。

[0031] 图2描绘了化合物B形式A的TGA和DSC。

[0032] 图3描绘了化合物B形式A的PLM图像。

[0033] 图4描绘了化合物B形式B的XRPD图谱。

[0034] 图5描绘了化合物B形式B的TGA和DSC。

[0035] 图6描绘了化合物B形式B的$^{13}C$ SSNMR。

[0036] 图7描绘了化合物B形式B的$^{19}F$ SSNMR。

[0037] 图8描绘了化合物B形式B的水吸附/解吸曲线图。

[0038] 图9A描绘了SEM图像;图9B描绘了化合物B形式B的PLM图像;图9C描绘了化合物B形式B的粒度分布(PSD)。

[0039] 图10描绘了化合物B形式C与化合物B的形式A和形式B的对比XRPD图谱。发现形式C是形式A和形式B的混合物。

[0040] 图11描绘了化合物B形式C的TGA和DSC。

[0041] 图12描绘了化合物B形式D的XRPD图谱。

[0042] 图13描绘了化合物B形式D的TGA和DSC。

[0043] 图14描绘了化合物B形式E的XRPD图谱。

[0044] 图15描绘了化合物B形式E的TGA和DSC。

[0045] 图16描绘了化合物B形式F的XRPD图谱。

[0046] 图17描绘了化合物B形式F的DVS曲线图。

[0047] 图18描绘了化合物B形式F的DSC。

[0048] 图19描绘了化合物B形式G的XRPD图谱。

[0049] 图20描绘了化合物B形式G的TGA和DSC。

[0050] 图21描绘了化合物B形式A、形式B、形式C、形式D、形式F和形式G的XRPD图谱叠加。

[0051] 图22描绘了化合物B形式B的可压缩性性质的XRPD。

[0052] 图23描绘了化合物B形式B的可压缩性性质的$^{19}F$ SSNMR。

[0053] 图24描绘了化合物B形式B的可压缩性性质的DSC。

[0054] 图25描绘了化合物B形式A、B、D和F的相变途径。

[0055] 图26描绘了从化合物B形式F获得形式B的相变途径。

[0056] 图27A描绘了化合物C形式1的XRPD图谱;图27B描绘了化合物C形式2的XRPD图谱。

[0057] 图28描绘了化合物C形式1的TGA和DSC。

[0058] 图29描绘了化合物C形式1的PLM图像。

[0059] 图30描绘了化合物D形式M的XRPD图谱。

[0060] 图31描绘了化合物D形式M的TGA和DSC。

[0061] 图32描绘了化合物A的无定形形式的XRPD图谱。

[0062] 图33描绘了化合物A的无定形形式的TGA和DSC。

[0063] 图34描绘了与GDC-0810和GDC-0927相比,化合物B的ER+乳腺癌细胞系的细胞活力。

[0064] 图35描绘了与100mg/kg的GDC-0927相比,0.1mg/kg和1mg/kg的化合物B对肿瘤体积的影响。

[0065] 图36A描绘了用化合物B治疗的乳腺癌患者的CT扫描而图36B描绘了用化合物B治疗的乳腺癌患者的FES-PET扫描。

[0066] 图37A描绘了用化合物B治疗的第二位乳腺癌患者的CT扫描而图37B描绘了用化合物B治疗的第二位乳腺癌患者的FES-PET扫描。

## 具体实施方式

[0067] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与如本发明所属领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。参见例如Singleton等,DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY第2版,J.Wiley&Sons(New York,NY 1994);Sambrook等,MOLECULAR CLONING,A LABORATORY MANUAL,Cold Springs Harbor Press(Cold Springs Harbor,NY 1989)。任何与本文描述的那些相似或等同的方法、设备和材料均可用于本发明的实践中。

[0068] 提供以下定义以便于理解本文中频繁使用的某些术语而不意在限制本公开的范围。本文提及的所有参考文献均通过其全文引用并入本文。

[0069] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“约”和“大约”在指组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分数时指的是本领域普通技术人员认识到提供的药理作用等效于从指定剂量、量或重量百分数获得的药理作用的剂量、量或重量百分数。等效剂量、量或重量百分数可在指定剂量、量或重量百分数的30%、20%、15%、10%、5%、1%或更少内。

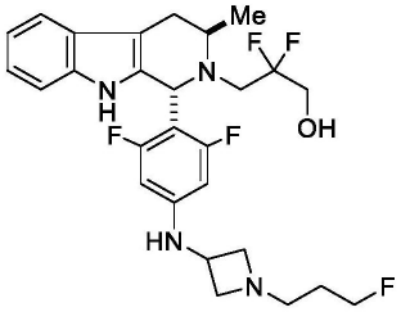
[0070] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“约”和“大约”在指用来表征本文描述的特定固体形式的数值或值的范围(例如,XRPD峰值)时指示该值或值的范围可在本领域普通技术人员认为合理而仍描述该固体形式的程度上偏离给定的值。在一个实施方式中,XRPD峰位置的值可变化达±0.1°2θ(或±0.05度2θ)而仍描述该特定的XRPD峰。

[0071] 如本文所用,并且除非另有说明,否则是“纯的”的结晶即基本上不含其他结晶或无定形固体或其他化学化合物,并且含按重量计不到约10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%或0.01%的一种或多种其他固体形式。其他固体形式的检测可通过例如衍射分析、热分析、元素燃烧分析和/或光谱分析来完成。其他化学化合物的检测可通过例如质谱分析、光谱分析、热分析、元素燃烧分析和/或色谱分析来完成。

[0072] 除非另有说明,否则如本文所用,术语“溶剂化物”和“溶剂化的”是指含溶剂的物质的固体形式。术语“水合物”和“水合的”是指其中溶剂为水的溶剂化物。如本文所用,术语“溶剂化物”和“溶剂化的”也可指盐、共晶体或分子复合物的溶剂化物。如本文所用,术语“水合物”和“水合的”也可指盐、共晶体或分子复合物的水合物。

[0073] 术语“药学上可接受的”是指制剂中与制剂的其他一种或多种成分相容且对其接受者无害的稀释剂、赋形剂或载体。

[0074] 化合物A是指具有结构:

[0075] 


[0076] 并且名为3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇的化合物,包括其药学上可接受的盐。化合物A可以是如本文所述的酒石酸盐(例如,化合物B)。化合物A可以是如本文所述的富马酸盐(例如,化合物C)。化合物A可以是如本文所述的丙二酸盐(例如,化合物D)。

[0077] 术语“固体形式”是指液态或气态不占主导地位的物理形式。固体形式可以是结晶形式或其混合物。在某些实施方式中,固体形式可以是液晶。在某些实施方式中,化合物A的固体形式为形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式1或形式2、无定形固体或其混合物。在一个实施方式中,化合物A的固体形式为酒石酸盐。在另一个实施方式中,化合物A的固体形式为富马酸盐或其混合物。固体形式可为如本文所定义的晶体形式。

[0078] 术语“晶体形式”或“结晶形式”是指结晶的固体形式。在某些实施方式中,本文描述的化合物的晶体形式可基本上不含无定形固体和/或其他晶体形式。在某些实施方式中,本文描述的化合物的晶体形式可含按重量计不到约1%、不到约2%、不到约3%、不到约4%、不到约5%、不到约6%、不到约7%、不到约8%、不到约9%、不到约10%、不到约15%、不到约20%、不到约25%、不到约30%、不到约35%、不到约40%、不到约45%或不到约50%的一种或多种无定形固体和/或其他晶体形式。在某些实施方式中,本文描述的晶体形式是纯的。在某些实施方式中,本文描述的化合物的晶体形式可以是约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%纯的。

[0079] 术语“无定形”或“无定形固体”是指如通过X-射线衍射所确定的基本上不结晶的

固体形式。特别地,术语“无定形固体”描述了无序的固体形式,即,缺乏长程结晶有序性的固体形式。在某些实施方式中,本文描述的化合物的无定形固体可基本上不含其他无定形固体和/或晶体形式。在某些实施方式中,无定形固体可以是纯的。在某些实施方式中,本文描述的化合物的无定形固体可以是约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%纯的。

[0080] 如本文所用,“治疗”指的是完全或部分地减轻病症、疾病或病状或者与病症、疾病或病状相关的一种或多种症状,或减慢或停止这些症状的进一步进展或恶化,或减轻或根除病症、疾病或病状本身的一个或多个病因。在一个实施方式中,病症为癌症。

[0081] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指能够治疗或预防本文公开的病症、疾病或病状或者其症状的本文所述化合物的量。

[0082] “患者”或“受试者”在本文中定义为包括动物如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如,人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、猴、鸡、火鸡、鹌鹑或豚鼠等,在一个实施方式中为哺乳动物,在另一个实施方式中为人。在一个实施方式中,受试者为患癌或有患癌风险的人。

[0083] 如本文所用,术语“部分”和“取代基”是指通过一个或多个化学键连接到另一个原子或分子从而形成分子的一部分的原子或一组化学键合原子。

[0084] 如本文所用,术语“烷基”是指具有1至20个碳原子的脂族直链或支链饱和烃部分。在特定的实施方式中,烷基具有1至10个碳原子。在特定的实施方式中,烷基具有1至6个碳原子。烷基基团可任选被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。

[0085] 如本文所用,术语“取代的”是指化合物或部分的至少一个氢原子被替换为另一个取代基或部分。这样的取代基的实例包括但不限于卤素、-OH、-CN、氧代、烷氧基、烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基和杂环。例如,术语“卤代烷基”是指烷基(如下文所定义)的一个或多个氢原子被一个或多个卤素原子所替换的事实(例如,三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氯甲基等)。在一个实施方式中,如本文所用,取代的可指本文描述的化合物或部分的至少一个氢原子被替换为卤素或烷基。

[0086] 如本文所用,如本文所用的术语“亚烷基”是指具有一至十二个碳原子、在另一个方面一至六个碳原子的直链或支链饱和二价烃原子团,其中所述亚烷基原子团可任选被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。

[0087] 如本文所用,术语“烷氧基”是指式-O-R’的基团,其中R’为烷基基团。烷氧基基团可任选被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。烷氧基部分的实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基和叔丁氧基。

[0088] 如本文所用,术语“芳基”是指具有5至16个碳环原子的单环、双环或三环芳族环的环状芳族烃部分。双环芳基环系包括具有两个稠合的五元芳基环(表示为5-5)、具有五元芳基环和稠合的六元芳基环(表示为5-6和6-5)和具有两个稠合的六元芳基环(表示为6-6)的稠合双环。芳基基团可如本文所定义任选被取代。芳基部分的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、茚基、茚基、并环戊二烯基、蒽基等。术语“芳基”还包括环状芳族烃部分的部分氢化衍生物,条件是环状芳族烃部分的至少一个环是芳族的,每个环任选被取代。

[0089] 如本文所用,术语“杂芳基”是指具有5至16个环原子的芳族杂环单、双或三环环

系,其包含1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子,其余的环原子为碳。在一些实施方式中,单环杂芳基环可以是5-6元的。双环杂芳基环系包括具有两个稠合的五元杂芳基环(表示为5-5)、具有五元杂芳基环和稠合的六元杂芳基环(表示为5-6和6-5)和具有两个稠合的六元杂芳基环(表示为6-6)的稠合双环。杂芳基基团可如本文所定义任选被取代。杂芳基部分的实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、异噁唑基、苯并呋喃基、异噻唑基、苯并噻吩基(benzothienyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、吲哚基、氮杂吲哚基、异吲哚基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并哒嗪基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并哒嗪基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、呋喃并哒嗪基、呋喃并嘧啶基和呋喃并吡嗪基。

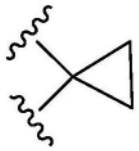
[0090] 如本文所用,可互换使用的术语“卤代”、“卤素”和“卤化物”是指取代基氟、氯、溴或碘。

[0091] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指其中烷基基团的一个或多个氢原子已被相同或不同的卤素原子、特别是氟和/或氯原子所替换的烷基基团。卤代烷基的实例包括一氟-、二氟-或三氟甲基、-乙基或-丙基,例如,3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

[0092] 如本文所用,术语“羟烷基”是指其中烷基基团的一个或多个氢原子已被羟基部分所替换的烷基基团。实例包括醇和二醇。

[0093] 如本文所用,术语“杂烷基”是指在链中具有2至14个碳、2至10个碳或2至6个碳的如本文所定义的直链或支链烷基,其一个或多个已被选自S、O、P和N的杂原子所替换。杂烷基的非限制性实例包括烷基醚、仲和叔烷基胺、酰胺和烷基硫。

[0094] 如本文所用,术语“环烷基”指的是具有单环、双环(包括桥连双环)或三环并在环中具有3至10个碳原子的饱和或部分不饱和碳环部分。环烷基部分可任选被一个或多个取代基所取代。在特定的实施方式中,环烷基含有3至8个碳原子(即,($C_3$-$C_8$)环烷基)。在其他特定的实施方式中,环烷基含有3至6个碳原子(即,($C_3$-$C_6$)环烷基)。环烷基部分的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及其部分不饱和的(环烯基)衍生物(例如,环戊烯基、环己烯基和环庚烯基)、双环[3.1.0]己基、双环[3.1.0]己烯基、双环[3.1.1]庚基和双环[3.1.1]庚烯基。环烷基部分可以“螺环烷基”方式连接,如“螺环丙基”:



。

[0095] 如本文所用,术语“杂环”或“杂环基”是指饱和或部分不饱和并在环中具有一个或多个(例如,1、2、3或4个)选自氧、氮和硫的杂原子、其余环原子为碳的4、5、6和7元单环,7、8、9和10元双环(包括桥连双环)或10、11、12、13、14和15元双环杂环部分。在一些实施方式中,杂环为杂环烷基。在特定的实施方式中,杂环或杂环基是指4、5、6或7元杂环。当在提及杂环的环原子中使用时,氮或硫也可呈氧化形式,并且氮可被一个或多个($C_1$-$C_6$)烷基或基

团所取代。杂环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接到其侧接基团。任何杂环环原子可任选被一个或多个本文所述的取代基所取代。这样的饱和或部分不饱和杂环的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂䓬基、氧氮杂䓬基、硫氮杂䓬基、吗啉基和奎宁环基。术语杂环还包括其中杂环稠合到一个或多个芳基、杂芳基或环烷基环的基团,如二氢吲哚基、3H-吲哚基、色满基、氮杂双环[2.2.1]庚基、氮杂双环[3.1.0]己基、氮杂双环[3.1.1]庚基、八氢吲哚基或四氢喹啉基。

[0096] 除非另有指出,否则术语“氢(hydrogen)”或“氢(hydro)”是指氢原子(-H)部分而不是$H_2$。

[0097] 如本文所用,术语“有机溶剂”是指任何非水极性非质子溶剂、极性质子溶剂和非极性溶剂。

[0098] 如本文所用,术语“极性有机溶剂”是指极性非质子溶剂和极性质子溶剂二者,不包括水。

[0099] 如本文所用,术语“极性非质子溶剂”是指不具有给质子能力的任何极性溶剂。实例包括但不限于2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸丙酯(例如,乙酸异丙酯)、丙酮、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、六甲基磷酰胺和碳酸亚丙酯。

[0100] 如本文所用,术语“极性质子溶剂”是指具有给质子能力的任何极性溶剂。实例包括但不限于甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、甲酸、硝基甲烷和乙酸。有机极性质子溶剂不包括任何有效量的水。

[0101] 如本文所用,术语“非极性溶剂”是指在具有相似电负性的原子(如碳和氢)之间含有键使得分子上的电荷均匀地分布的溶剂。非极性溶剂的特征在于具有低的介电常数。实例包括但不限于戊烷、己烷、庚烷、环戊烷、甲基叔丁基醚(MTBE)、二乙醚、甲苯、苯、1,4-二噁烷、四氯化碳、氯仿和二氯甲烷(DCM)。在一些实施方式中,非极性溶剂的介电常数小于2,其实例包括但不限于戊烷、己烷和庚烷。与其他非极性溶剂相比,DCM在键水平上(即,碳和氯之间)表现出一定程度的极性,但由于基于对称性的极性消除,故在分子水平上仅表现出小的极性程度。

[0102] 如本文所用,术语“反溶剂”是指所提及的化合物在其中难溶并且其导致所述化合物从溶液沉淀或结晶的溶剂。

[0103] 如本文所用,术语“酸催化剂”是指酸催化剂如但不限于Brönsted酸、路易斯酸或Brönsted-Lowry催化剂。酸催化剂的非限制性实例包括乙酸、冰乙酸、三氟乙酸、苯甲酸、新戊酸、二苯基磷酸、三氟甲磺酸、甲酸、酒石酸、富马酸、丙二酸、水杨酸、对-甲苯磺酸、硫酸、盐酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、萘磺酸、基于粘土的蒙脱石K-10和基于树脂的Amberlyst及其组合。

[0104] 如本文所用,术语“胺保护基”是指将封闭或保护胺官能的任何已知的保护基。在本公开的范围内的胺保护基包括但不限于氨基甲酸1-氯乙酯(ACD);4-甲氧基苯磺酰胺;乙酰胺(Ac);苄胺(Bn);苄氧基氨基甲酸酯(CBz);甲酰胺;氨基甲酸甲酯;三氟乙酰胺;叔丁氧基氨基甲酸酯(Boc);对-甲氧基苄基羰基(MeOZ);9-芴基甲氧基羰基(FMOC);苯甲酰(Bz);

对甲氧基苄基(PMB);3,4-二甲氧基苄基(DMPM);对甲氧基苯基(PMP);甲苯磺酰基(Ts);和氯甲酸三氯乙酯(Troc)。关于胺保护基及其使用的描述,参见P.G.M.Wuts和T.W.Greene,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis第4版,Wiley-Interscience,New York,2006。

[0105] 如本文所用,术语"醛保护基"是指连接到醛基团的将封闭或保护醛官能的羰基基团的任何已知的取代基。醛官能的合适保护基包括但不限于(a)环状缩醛和缩酮,(b)环状单硫或二硫缩醛或缩酮或其他衍生物如亚胺、腙、羟氰、肟或缩氨基脲,例如,二烷基或二芳基缩醛或1,3二噻烷,(c)环状亚胺如取代的亚甲基衍生物或N,N'-二甲基咪唑烷。醛保护基的一些非限制性实例包括1,3-二噻烷、1,3-二硫杂环戊烷、二乙基缩醛、二甲基缩醛、乙二醇缩醛、新戊二醇缩醛、三甲基甲硅烷基羟氰和原甲酸三烷基酯如原甲酸三乙酯。关于醛保护基及其使用的描述,参见Wuts和Greene。

[0106] 如本文所用,"离去基团"是指在化学反应中被置换为稳定物种的原子或一组原子。合适的离去基团是本领域熟知的,例如参见March'sAdvanced Organic Chemistry,5.sup.th Ed.,Ed.:Smith,M.B.and March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001和T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York,1991,其各自的全部内容在此通过引用并入。这样的离去基团包括但不限于卤素、烷氧基、磺酰氧基、任选被取代的烷基磺酰基、任选被取代的烯基磺酰基、任选被取代的芳基磺酰基、和重氮基部分。一些离去基团的实例包括氯、碘、溴、氟、甲磺酰基(mesyl)、甲苯磺酰基、三氟甲磺酸酯、硝基-苯基磺酰基(nosyl)和溴-苯基磺酰基(brosyl)。

[0107] 在本公开的范围内的"过渡金属催化剂"包括但不限于钯、铂、金、钌、铑和铱催化剂。合适的催化剂的非限制性实例包括:(2-联苯基)二叔丁基膦氯化金(I)("JohnPhos")、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基氯化金(I)("XPhos AuCl")、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基双(三氟甲磺酰)酰亚胺金(I)("XPhos AuNTf2")、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基)]钯(II)("XPhos Palladacycle")、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II)-甲基叔丁基醚加合物("SPhos Palladacycle")、t-BuXPhos钯(II)苯乙胺氯化物("tBuXPhos Pd G1")、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)("Xphos Pd G2")、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)("SPhos Pd G2")、氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)("RuPhos Pd G2")、氯[(2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)("CPhos-Pd-G2")、[(2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)("CPhos-Pd-G3")、[(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)("tBuXPhos-Pd-G3")、(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)("RuPhos-Pd-G3")、(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)("XPhos-Pd-G3")、[(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)("BrettPhos-Pd-G3")、[(2-{双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三

异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)("JackiePhos-Pd-G3")、叔丁基BrettPhos-Pd-G3、[叔丁基BrettPhos-Pd(烯丙基)]OTf)及其组合。

[0108] 如本文所用,"无机酸"是指酸如但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸及其组合。

[0109] 如本文所用,"有机酸"是指酸如但不限于:乙酸;三氟乙酸;苯乙酸;丙酸;硬脂酸;乳酸;抗坏血酸;马来酸;羟基马来酸;羟基乙磺酸;琥珀酸;戊酸;富马酸;丙二酸;丙酮酸;草酸;乙醇酸;水杨酸;油酸;棕榈酸;月桂酸;吡喃糖苷酸,如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸;α-羟基酸,如扁桃酸、柠檬酸或酒石酸;半胱亚磺酸;氨基酸,如天冬氨酸、戊二酸或谷氨酸;芳族酸,如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸;磺酸,如月桂基磺酸、对-甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸或乙磺酸;半胱氨酸磺酸;及其组合。

[0110] 如本文所用,"无机碱"是指碱如但不限于氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铵、氢氧化镁、碳酸钠、碳酸钾及其组合。

[0111] 如本文所用,术语"有机碱"是指含有一个或多个氮原子并用作碱的有机化合物。有机碱的实例包括但不限于叔胺碱。有机碱的实例包括但不限于1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯("DBU")、N-甲基吗啉(NMM)、二异丙基乙胺(DIPEA)、三乙胺(TEA)、叔丁醇盐(例如,叔丁醇钠、钾、钙或镁)。

[0112] 本公开的化合物可以盐形式存在,其涵盖药学上可接受的盐和非药学上可接受的盐。如本文所用,术语"药学上可接受的盐"是指保持游离碱或游离酸的生物学有效性和性质的那些盐,这些性质不是生物学上或其他方面不期望的。除了药学上可接受的盐外,本公开的化合物可呈非药学上可接受的盐的形式,其可用作分离或纯化所述化合物的中间体。

[0113] 本公开的化合物的示例性酸盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐"mesylate"、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和扑酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸酯))盐。药学上可接受的盐可涉及另一分子如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子的引入。抗衡离子可以是任何将稳定母体化合物上的电荷的有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐可在其结构中具有不止一个带电荷的原子。其中多个带电荷的原子是药学上可接受的盐的一部分的情况可具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可具有一个或多个带电荷的原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0114] 本公开的化合物的示例性碱盐包括但不限于由钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝阳离子形成的无机盐。由阳离子形成的有机盐,包括伯胺、仲胺和叔胺;被取代的胺,包括天然存在的被取代的胺;环胺;碱性离子交换树脂;异丙胺;三甲胺;二乙胺;三甲胺;三丙胺;乙醇胺;2-二乙基氨基乙醇;缓血酸胺;二环己胺;赖氨酸;精氨酸;组氨酸;咖啡因;普鲁卡因;哈胺(hydrabamine);胆碱;甜菜碱;乙二胺;氨基葡萄糖;甲基葡萄糖胺;可可碱;嘌呤;哌嗪;哌啶;N-乙基哌啶;和多胺树脂。

[0115] 本公开的化合物也可以是溶剂化的,即水合的。溶剂化可在制造工艺过程中实现或可作为最初无水化合物的吸湿性的结果而发生。如在本文中,"溶剂化物"是指一个或多个溶剂分子与本发明化合物的缔合或复合物。形成溶剂化物的溶剂的非限制性实例包括但

不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸(AcOH)和乙醇胺。

[0116] 具有相同分子式但其原子的键合性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。非对映异构体为在一个或多个手性中心处具有相反构型的立体异构体,其不是对映异构体。为彼此的不可重叠的镜像的带有一个或多个不对称中心的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,如果碳原子键合到四个不同的基团,则可以有一对对映异构体。对映异构体可通过其一个或多个不对称中心的绝对构型来表征并按Cahn、Ingold和Prelog的R-和S-次序规则来描述或以其中分子旋转偏振光平面的方式指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)异构体)。手性化合物可以单独的对映异构体或以其混合物存在。含有相等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。在某些实施方式中,化合物富集有至少约90重量%的单一非对映异构体或对映异构体。在其他实施方式中,化合物富集有至少约95重量%、98重量%或99重量%的单一非对映异构体或对映异构体。

[0117] 本公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋物、非对映异构体、区域异构体和单独的异构体(例如,分开的对映异构体)都意在涵盖在本公开的范围内。

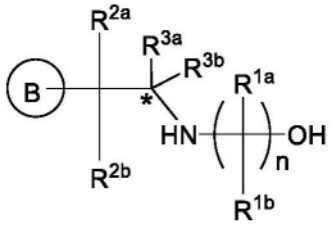
[0118] 本发明的化合物可含有不对称或手性中心,并因此以不同的立体异构形式存在。意图是本发明的化合物的所有立体异构形式(包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体以及它们的混合物如外消旋混合物)形成本发明的一部分。在一些情况下,立体化学尚未确定或已临时归属。许多有机化合物以旋光活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述旋光活性化合物时,使用前缀D和L或者R和S来表示分子围绕其一个或多个手性中心的绝对构型。采用前缀d和l或者(+)和(-)来指定化合物对平面偏振光的旋转的符号,其中(-)或l指的是该化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,除了它们是彼此的镜像外,这些立体异构体是相同的。特定的立体异构体也可称为对映异构体,并且这样的异构体的混合物常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋物,它们可能发生在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性之处。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种对映异构物种的等摩尔混合物,其没有旋光活性。对映异构体可通过手性分离方法如超临界流体色谱法(SFC)从外消旋混合物分离。在如从x-射线晶体学数据确定立体化学时,分离的对映异构体中手性中心处构型的归属可能是暂时的。

[0119] 如本文所用,“基本上”是指至少90%、至少95%、至少98%或至少99%。

[0120] 在本文的描述中,如果在所描绘的结构和给予该结构的名称之间存在差异,则以所描绘的结构为准。另外,如果未用例如粗体楔形或虚线指示结构或结构的一部分的立体化学,则该结构或结构的部分应理解为涵盖其所有立体异构体。然而,在存在不止一个手性中心的一些情况下,结构和名称可以单个对映异构体来表示以帮助描述相对立体化学。

[0121] 除非另有指出,否则术语“所述式的化合物”或“式的化合物”或“所述式的多种化合物”或“式的多种化合物”是指选自如由所述式定义的化合物类的任何化合物(包括任何这样的化合物的任何药学上可接受的盐,如果没有其他说明的话)。

[0122] 在一个方面,本文提供了一种制备式(IV)的化合物:

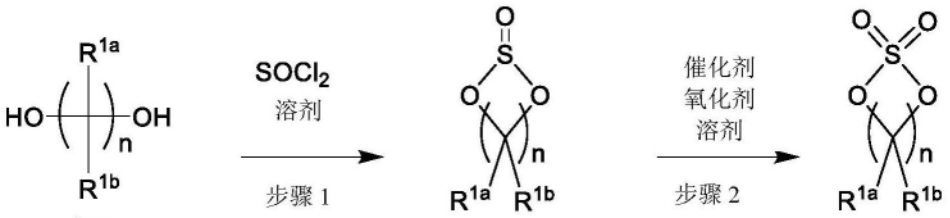
[0123] 

式(IV)

，

[0124] 或其盐的方法，其中所述方法包括步骤：

[0125] (a)根据以下步骤1使包含式(I)的化合物、有机溶剂和亚硫酰氯的反应混合物反应以形成式(IIa)的化合物，和根据以下步骤2使包含式(IIa)的化合物、催化剂、氧化剂和溶剂的反应混合物反应以形成式(II)的化合物

[0126] 

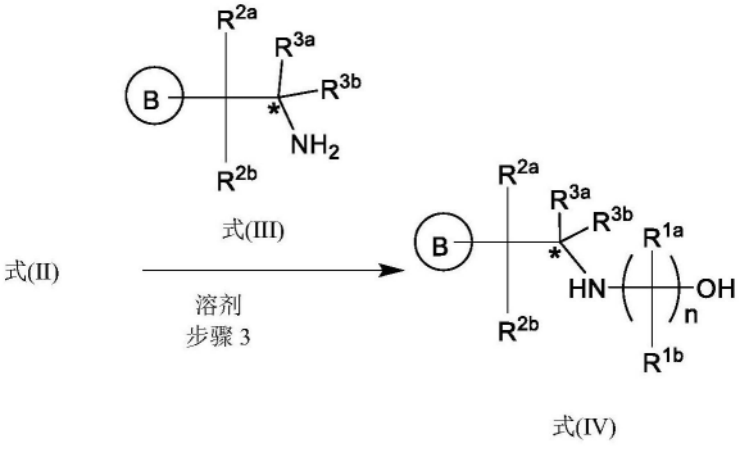
式(I) 式(IIa) 式(II)

[0127] 其中

[0128] $R^{1a}$和$R^{1b}$各自独立地为氢、卤素、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$烷氧基、-CN、$C_{3-6}$环烷基或$C_{3-6}$螺环烷基，且

[0129] n为2或3的整数；和

[0130] (b)根据以下步骤3使包含式(II)的化合物和式(III)的化合物的反应混合物在有机溶剂中反应以形成式(IV)的化合物或其盐

[0131] 

式(II) 式(III) 溶剂 步骤3 式(IV)

[0132] 其中B为取代或未取代的吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并哒嗪基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并哒嗪基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、呋喃并哒嗪基、呋喃并嘧啶基或呋喃并吡嗪基，

[0133] $R^{2a}$和$R^{2b}$各自独立地为氢、卤素、-OH、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$羟烷

基、-CN、$C_{3-6}$环烷基或$C_{3-6}$螺环烷基，

[0134] $R^{3a}$和$R^{3b}$独立地为氢、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、-CN、$C_{3-6}$环烷基、$C_{3-6}$杂环烷基、苯基、$C_{3-6}$杂芳基或$C_{3-6}$螺环烷基，且

[0135] 当$R^{3a}$和$R^{3b}$不同时，星号表示手性中心。

[0136] 在一个实施方式中，B为取代的吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并哒嗪基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并哒嗪基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、呋喃并哒嗪基、呋喃并嘧啶基或呋喃并吡嗪基。

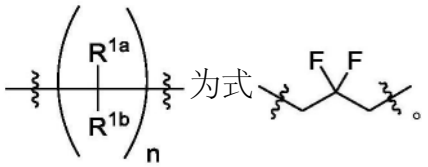
[0137] 在另一个实施方式中，B为未取代的吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并哒嗪基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并哒嗪基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、呋喃并哒嗪基、呋喃并嘧啶基或呋喃并吡嗪基。

[0138] 在一个实施方式中，B为取代或未取代的吲哚基、苯并呋喃基或苯并噻吩基。在另一个实施方式中，B为被一个或多个如本文所述的卤素或$C_{1-3}$烷基所取代的吲哚基、苯并呋喃基或苯并噻吩基。在仍另一个实施方式中，B为取代或未取代的吡咯并哒嗪基、吡咯并嘧啶基或吡咯并吡嗪基。在另一个实施方式中，B为被一个或多个如本文所述的卤素或$C_{1-3}$烷基所取代的吡咯并哒嗪基、吡咯并嘧啶基或吡咯并吡嗪基。在还另一个实施方式中，B为取代或未取代的吲哚基。在一个优选的实施方式中，B为未取代的吲哚基。在一个实施方式中，B为取代的吲哚基(例如，被一个或多个如本文所述的卤素或$C_{1-3}$烷基所取代)。在另一个优选的实施方式中，B为包含被至少一个选自甲基、Cl和F的部分的取代的被取代吲哚基。在仍另一个实施方式中，B为苯并呋喃基或包含被至少一个选自甲基、Cl和Fl的部分的取代的取代的苯并呋喃基。

[0139] B可适合被一个或两个独立地选自氟、氯、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、-CN、-OH、$C_{1-3}$烷氧基和$C_{1-3}$羟烷基的取代基所取代。在一个实施方式中，B为被卤素(例如，F或Cl)所取代的吲哚基。

[0140] 在一个实施方式中，$R^{1a}$和$R^{1b}$各自独立地为氢、卤素、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$烷氧基、-CN或$C_{3-6}$环烷基。在另一个实施方式中，$R^{1a}$和$R^{1b}$各自独立地为氢、-F、-Cl、-OH、-CN、$-CH_3$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$或螺环丙基。在一个实施方式中，$R^{1a}$和$R^{1b}$独立地为F或氢。在一个优选的实施方式中，$R^{1a}$和$R^{1b}$各自独立地为氢、-F或$-CH_3$。在另一个优选的实施方式中，$R^{1a}$和$R^{1b}$各自独立地为氢、-F或环丙基。在一个实施方式中，n为3。

[0141] 在一个实施方式中：

[0142] 

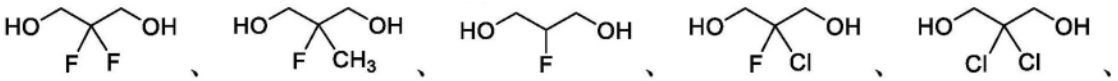
为式。

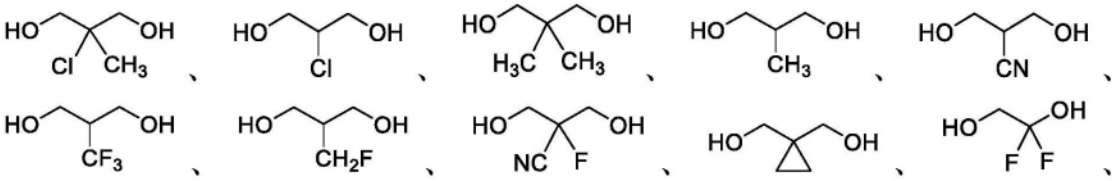
[0143] $R^{2a}$和$R^{2b}$各自独立地为氢、卤素、-OH、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$羟烷基、-CN或$C_{3-6}$环烷基。在一些实施方式中，$R^{2a}$和$R^{2b}$各自为氢。在一个实施方式中，$R^{1a}$和$R^{1b}$各自独立地为-F或$CH_3$并且$R^{2a}$和$R^{2b}$各自独立地为氢。在一个实施方式中，B为吲哚基、苯并呋喃基或苯并噻吩基，$R^{1a}$和$R^{1b}$各自独立地为-F或$CH_3$，并且$R^{2a}$和$R^{2b}$各自独立地为氢。

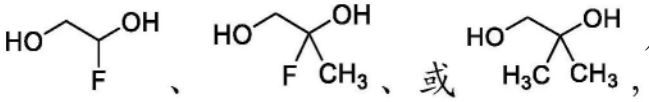
[0144] $R^{3a}$和$R^{3b}$各自独立地为氢、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、-CN、$C_{3-6}$环烷基、$C_{3-6}$杂环烷基、苯基或$C_{3-6}$杂芳基。在一个实施方式中，$R^{3a}$和$R^{3b}$各自独立地为氢或$-CH_3$。

[0145] 当$R^{3a}$和$R^{3b}$不同时，式(IV)中的星号表示手性中心。因此，在一些实施方式中，$R^{3a}$和$R^{3b}$不同并为氢或$-CH_3$。

[0146] 在一个实施方式中，式(I)的化合物为：



[0147] 

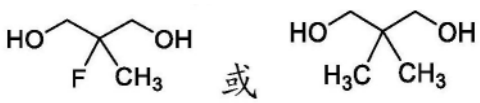
[0148] 包括其立体异构体。

[0149] 在一个特别的实施方式中，式(I)的化合物为：

[0150]

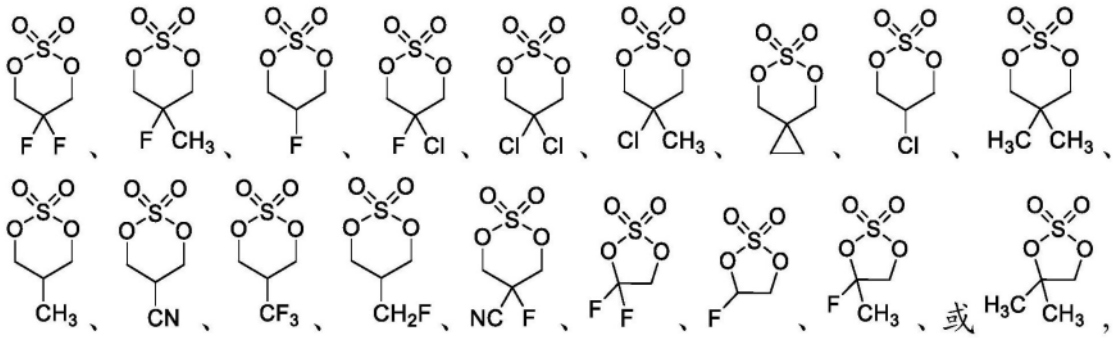
(1)

[0151] 在另一个实施方式中，式(I)的化合物为：

[0152] 

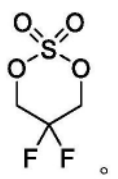
[0153] 包括其立体异构体。

[0154] 在一个实施方式中，式(II)的化合物为：

[0155] 

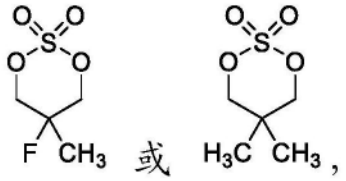
[0156] 包括其立体异构体。

[0157] 在一个特别的实施方式中，式(II)为：

[0158] 

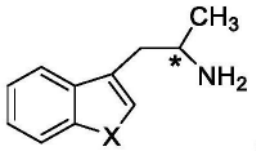
(2)

[0159] 在一些特别的实施方式中，式(II)的化合物为：

[0160] 

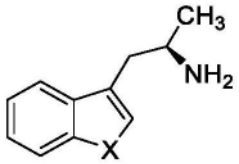
[0161] 包括其立体异构体。

[0162] 在一个实施方式中,式(III)的化合物为:

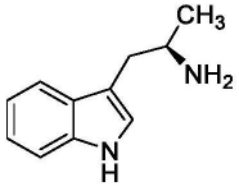
[0163] 

[0164] 包括其立体异构体,其中X为-NH-、-N-$C_1$-$C_3$未取代的烷基、-O-或-S-。

[0165] 在一个特别的实施方式中,式(III)的化合物为:

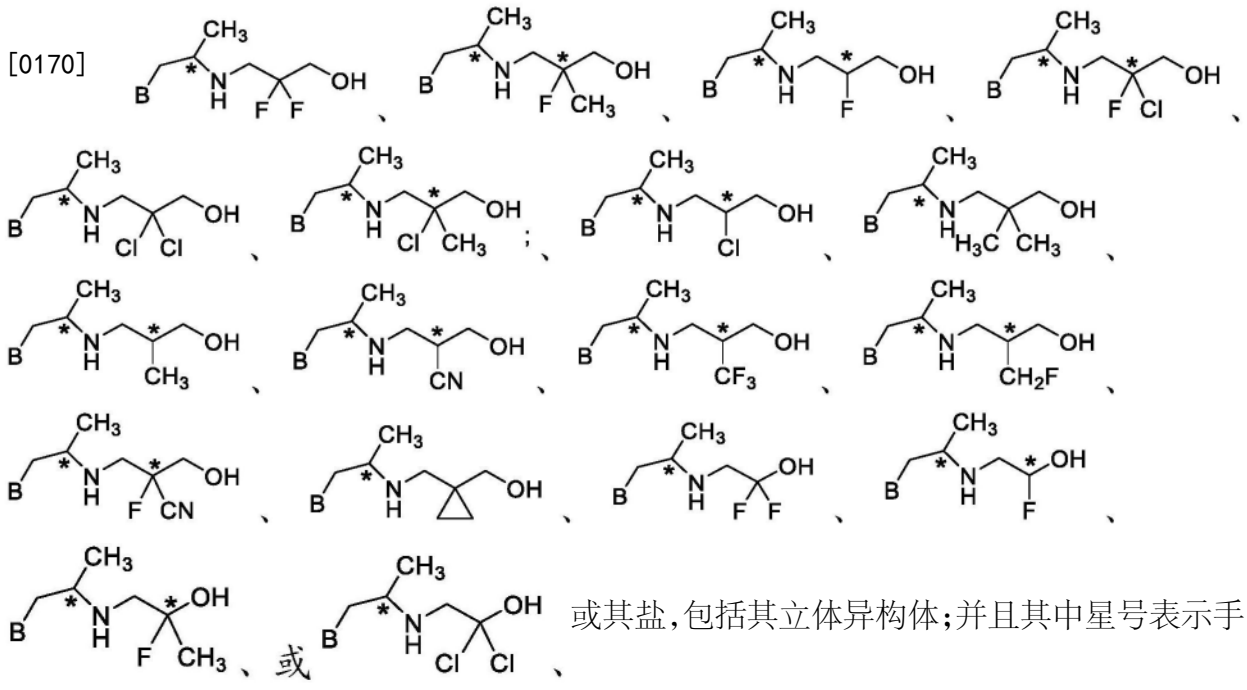
[0166] 

[0167] 在另一个特别的实施方式中,式(III)的化合物为:

[0168] 

(3)

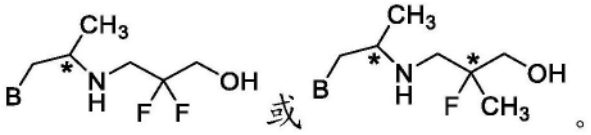
[0169] 在一个实施方式中,式(IV)的化合物为:

[0170] 

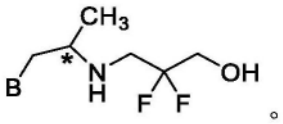
或其盐,包括其立体异构体;并且其中星号表示手

性中心。

[0171] 在一个特别的实施方式中,式(IV)为:

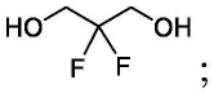
[0172]  或  。

[0173] 在另一个特别的实施方式中,式(IV)为:

[0174]  。

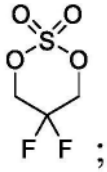
(4)

[0175] 在一个特别的实施方式中,式(I)的化合物为:

[0176]  ;

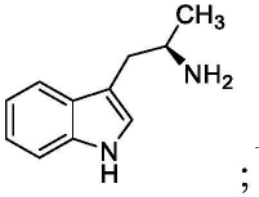
(1)

[0177] 式(II)的化合物为:

[0178]  ;

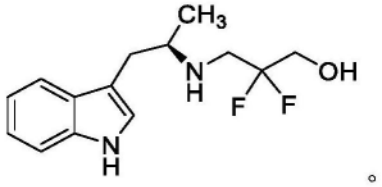
(2)

[0179] 式(III)的化合物为

[0180]  且 ;

(3)

[0181] 式(IV)的化合物为

[0182]  。

(4)

[0183] 在步骤1中,使包含式(I)的化合物、有机溶剂和亚硫酰氯的反应混合物反应以形成式(IIa)的化合物。在一个实施方式中,式(I)的化合物为化合物I。在一个实施方式中,有机溶剂为非极性溶剂或极性溶剂。在一个实施方式中,溶剂是非极性的。合适的非极性溶剂

的非限制性实例包括戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、氯仿、二乙醚、二氯甲烷(“DCM”)及其组合。在一个实施方式中,溶剂为DCM。在一个实施方式中,溶剂中式(I)的浓度可合适地为约25g/L、约50g/L、约100g/L、约150g/L、约200g/L、约250g/L和高达在反应温度下接近饱和的浓度,及由这些浓度构建的范围,如约100g/L至约250g/L。亚硫酰氯与式(I)的化合物的当量比合适地为约1:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.5:1或约2:1,及由这些比率构建的范围,如约1.1:1至约1.5:1。在一个实施方式中,反应温度低于反应混合物回流温度。在一个实施方式中,反应在回流下进行。例如,在溶剂为DCM的情况下,反应温度可合适地为约25℃至约40℃。反应时间不受严格限制,并且反应通常持续进行直至如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定式(I)向式(IIa)的转化基本上完成为止。

[0184] 反应完成后,可将反应混合物淬灭。在一些这样的实施方式中,反应混合物可用冷水淬灭。在这样的实施方式中,可将相分离成水相和包含式(IIa)的化合物的有机相。水相可用有机溶剂萃取一次或多次以回收另外的式(IIa)化合物。

[0185] 在步骤2中,使包含式(IIa)的化合物、催化剂、氧化剂和溶剂的反应混合物反应以形成式(II)的化合物。在一个实施方式中,将来自步骤1的包含式(IIa)的有机相或合并的有机相用作步骤2的式(IIa)的来源。在一个实施方式中,催化剂为氧化还原活性金属催化剂。合适的催化剂的非限制性实例包括$NiCl_2$、$RuCl_3$、$CoCl_2$、$FeCl_3$、$FeCl_2$和$MnCl_2$。合适的氧化剂的非限制性实例包括$NaIO_4$、NaOCl和Oxone。合适的有机溶剂包括如本文其他地方所讨论的非极性和极性溶剂。通常,氧化剂相对于式(IIa)化合物是当量过量的,例如,氧化剂与式(IIa)化合物的比率可为1.1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1或5:1。步骤2反应混合物可还包含水。在这样的实施方式中,步骤1反应混合物中使用的水与有机溶剂的体积比可为约9:1、约5:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:3、约1:5或约1:9,及由其构建的范围,如约2:1至约1:2。步骤2的反应温度可合适地为约25℃、约15℃、约5℃、约0℃、约-5℃或约-10℃,及由其构建的范围,如约-10℃至约10℃。在一个实施方式中,将包含式(IIa)的一个或多个有机相、催化剂和水合并并冷却至反应温度。然后在将温度保持在反应温度附近的同时经一段时间加入氧化剂。

[0186] 反应完成后,可将步骤2的反应混合物分离成水相和在溶液中包含式(II)的化合物的有机相。在一些任选的实施方式中,可在相分离之前将反应混合物过滤,如通过助滤剂(例如,硅藻土)。水相可用有机溶剂萃取一次或多次以回收另外的式(II)化合物。

[0187] 在另一个实施方式中,可通过本领域技术人员已知的方法来对步骤2的一个或多个有机相进行后处理。例如,有机相可用碱如$Na_2SO_3$的水溶液洗涤。有机相可还任选地经干燥,如用盐水溶液和/或通过添加固体干燥剂如$CaCl_2$、$MgSO_4$或$Na_2SO_4$。固体干燥剂可合适地通过过滤除去。在一个实施方式中,可将式(II)化合物溶液用于随后的反应。在一个实施方式中,可通过本领域已知的方法如通过蒸馏、浓缩、沉淀(如通过加入反溶剂或pH调节)和/或结晶来从溶液分离出式(II)化合物。在一些这样的实施方式中,可通过蒸馏或汽提来浓缩所述一个或多个有机相以减小体积,如减小至少25%、50%、100%或更多。然后可通过加入反溶剂、接着任选地进一步浓缩来从溶液沉淀/结晶出式(II)化合物。在一个实施方式中,反溶剂为$C_{4-8}$非离子溶剂如戊烷、己烷或庚烷。式(II)化合物的固体可通过本领域已知的方法如过滤或离心来收集。该固体可经干燥,如在部分真空下干燥,以产生固体的式(II)化合物。步骤1和2从式(I)化合物到式(II)化合物的产率为至少60%、至少70%或至少

75％。在一个实施方式中,式(II)的化合物为化合物2。

[0188] 在步骤3中,使包含式(II)的化合物、式(III)的化合物和有机溶剂的反应混合物反应以形成式(IV)的化合物。在一个实施方式中,有机溶剂为极性非质子溶剂。合适的溶剂的非限制性实例包括四氢呋喃、乙酸乙酯、丙酮、二甲基甲酰胺、乙腈(“ACN”)、二甲基亚砜、硝基甲烷和碳酸亚丙酯。在一个实施方式中,溶剂为ACN。式(II)化合物与式(III)化合物的摩尔比合适地为约1:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.4:1、约1.5:1或更大,及由这些比率构建的范围,如1:1至1.3:1之间。溶剂中式(II)化合物的浓度合适地为约10g/L、约25g/L、约50g/L、约75g/L、约100g/L、约125g/L、约150g/L和高达在反应温度下接近饱和的浓度,及由这些浓度构建的范围,如约50g/L至约150g/L。酸催化剂可以是如本文其他地方所述的酸催化剂。在一些实施方式中,酸催化剂为硫酸、对甲苯磺酸(p-TsOH)或甲磺酸或其组合。在一个实施方式中,酸催化剂为对甲苯磺酸。酸催化剂与式(II)化合物的当量比合适地为约0.75:1、约0.9:1、约1:1、约1.05:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、1.4:1、约1.5:1或更大,及由其构建的范围,如约1:1至约1.2:1。在一个实施方式中,式(III)的化合物为化合物3。

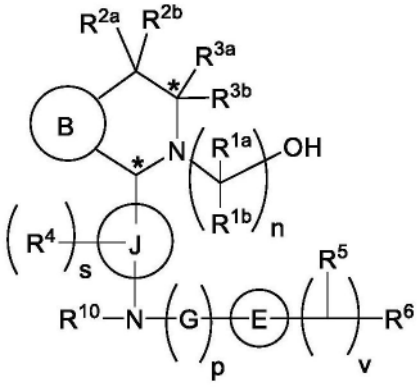
[0189] 在一些步骤3的实施方式中,将式(II)化合物、式(III)化合物、有机溶剂和碱合并以形成混合物(admixture)。碱可合适地为温和的碱,其非限制性实例包括叔丁醇钾、三甲胺、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化铵及其组合。可在搅动下加热混合物至反应温度,通常为低于回流温度2℃至约30℃的温度到回流温度,并保持足够的时间以基本上完成包含式(III)化合物的反应产物的形成。在使用ACN溶剂的情况下,反应温度合适地为约65℃、约70℃、约75℃或约80℃。然后可将反应产物混合物冷却,如至低于50℃、低于40℃或低于30℃,并任选地过滤以除去固体杂质。可任选地用溶剂洗涤该固体以回收另外的反应产物。然后加入酸(例如,p-TsOH)和水。有机溶剂与水的体积比可为25:1、15:1、10:1、5:1、2:1或1:1,及由其构建的范围,如约15:1至约5:1。可在搅动下加热掺和物至反应温度,通常为低于回流温度2℃至约20℃的温度到回流温度,并保持足够的时间以如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定基本上完成式(IV)化合物的形成。反应完成后,可将反应混合物淬灭,如用冷水(例如,低于10℃或低于5℃)。然后可用碱将经淬灭的反应混合物的pH调节至大于7,如约pH 8、约pH 9、约pH 10或约pH 11。在一个实施方式中,碱为碱水溶液,如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠或氢氧化铵。

[0190] 反应完成后,可将步骤3的反应混合物分离成水相和在溶液中包含式(IV)的化合物的有机相。在一些任选的实施方式中,可在相分离之前将反应混合物过滤,如通过助滤剂(例如,硅藻土)。水相可用有机溶剂萃取一次或多次以回收另外的式(IV)化合物。在一个实施方式中,溶剂是非质子的。在一个特定的实施方式中,萃取溶剂合适地为乙酸异丙酯(“i-PrOAc”)。

[0191] 在一些实施方式中,可通过例如用水洗涤有机相来对步骤3的一个或多个有机相进行后处理。有机相可任选地经干燥,如用盐水溶液和/或通过添加固体干燥剂如$CaCl_2$、$MgSO_4$或$Na_2SO_4$。固体干燥剂可合适地通过过滤除去,并可任选地用溶剂洗涤收集到的干燥剂以自其回收式(IV)化合物。在这样的实施方式中,可通过在部分真空下蒸馏或汽提来浓缩所述一个或多个有机相以形成式(IV)化合物的残余物。然后可在低于回流温度的温度下将式(IV)化合物的残余物溶解在有机溶剂中。然后可在冷却至如低于约10℃的同时向式(IV)化合物的溶液添加反溶剂,如本文其他地方所述的非极性有机溶剂,以使式(IV)化合

物从溶液沉淀/结晶。式(IV)化合物的固体可通过本领域已知的方法如过滤或离心来收集，并任选地用反溶剂洗涤。该固体可经干燥，如在部分真空下干燥，以产生固体的式(IV)化合物。步骤3从式(II)化合物到式(IV)化合物的产率为至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少96％或至少97％。式(IV)化合物的纯度为至少95％、至少98％或至少99％。

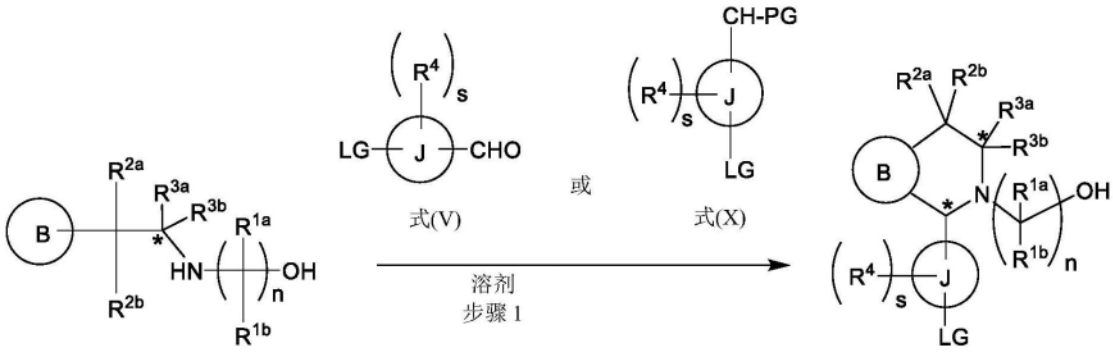
[0192] 本公开的一个方面涉及一种用于制备式(VIII)的化合物：

[0193] 

式(VIII)

[0194] 或其盐的方法，其中所述方法包括步骤：

[0195] (a)根据以下步骤1使包含式(IV)的化合物、式(V)的化合物或式(X)的化合物和有机溶剂的反应混合物反应以形成式(VI)的化合物

[0196] 

式(IV)　　式(V)　　或　　式(X)　　式(VI)

溶剂
步骤 1

[0197] 其中

[0198] B为取代或未取代的吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡咯并哒嗪基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并哒嗪基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、呋喃并哒嗪基、呋喃并嘧啶基或呋喃并吡嗪基；

[0199] $R^{1a}$和$R^{1b}$各自独立地为氢、氟、氯、-OH、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$羟烷基、和-CN、$C_{3-6}$环烷基或$C_{3-6}$螺环烷基，

[0200] n为2或3的整数，

[0201] $R^{2a}$和$R^{2b}$各自独立地为氢、卤素、-OH、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$羟烷基、-CN、$C_{3-6}$环烷基或$C_{3-6}$螺环烷基，

[0202] $R^{3a}$和$R^{3b}$独立地为氢、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$烷氧基、-CN、$C_{3-6}$环烷基、$C_{3-6}$杂环烷基、苯基、$C_{3-6}$杂芳基或$C_{3-6}$螺环烷基，

[0203] J为苯基或吡啶基；

[0204] 每个$R^4$独立地为氢、卤素或$C_{1-3}$烷基，

[0205] s为0至2的整数，

[0206] LG为离去基团，

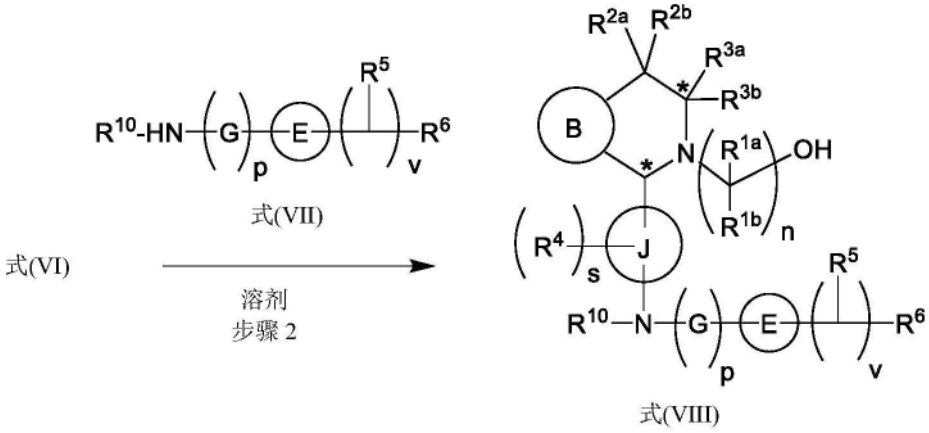
[0207] LG和CHO位于式(V)的化合物上J上相对于彼此的对位，

[0208] PG为醛保护基，

[0209] LG和CH-PG位于式(X)的化合物上J上相对于彼此的对位，且

[0210] 每个星号独立地表示手性中心，其中当$R^{3a}$和$R^{3b}$不同时，带$R^{3a}$和$R^{3b}$的碳为手性中心；和

[0211] (b)根据以下步骤2使包含式(VI)的化合物、有机溶剂和式(VII)的化合物或其盐的反应混合物反应以形成式(VIII)的化合物或其盐

[0212] 


[0213] 其中

[0214] G为$C_{1-3}$烷基，

[0215] p为0或1，

[0216] E为取代或未取代的氮杂环丁烷基或吡咯烷基，

[0217] 每个$R^5$独立地为氢、卤素、-OH、-CN、$C_{1-5}$烷氧基或$C_{1-5}$羟烷基，

[0218] v为1至5的整数，

[0219] $R^6$为卤素或-CN；且

[0220] $R^{10}$为氢或$C_{1-3}$烷基。

[0221] B、$R^{1a}$、$R^{1b}$、n、$R^{2a}$、$R^{2b}$、$R^{3a}$、$R^{3b}$和星号(*)如本文所定义。

[0222] 在一个优选的实施方式中，J为苯基。在另一个实施方式中，J为吡啶基。

[0223] 在一个实施方式中，每个$R^4$独立地为氢或卤素。在一个优选的实施方式中，每个$R^4$为氟。在一个实施方式中，s为1或2。在一个实施方式中，s为2。在一个优选的实施方式中，每个$R^4$为氟并且s为2。

[0224] 在一个实施方式中，G为亚甲基或亚乙基。

[0225] 在一个实施方式中，p为0。

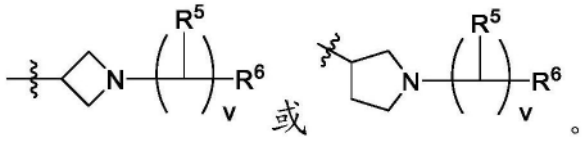
[0226] 在一个实施方式中，每个$R^5$独立地为氢、卤素、-OH或-CN。在一个优选的实施方式中，每个$R^5$为氢。在一个实施方式中，v为2。在另一个实施方式中，v为3。在另一个实施方式中，v为5。在一个优选的实施方式中，每个$R^5$为氢并且v为3。

[0227] 在一个优选的实施方式中，$R^6$为卤素。在一个实施方式中，$R^6$为F。在另一个实施方式中，$R^6$为-CN。

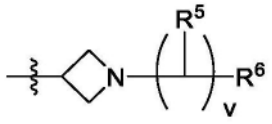
[0228] 在一个实施方式中,$R^{10}$为氢或甲基。在一个优选的实施方式中,$R^{10}$为氢。

[0229] 在一个实施方式中,E为氮杂环丁烷基。在另一个实施方式中,E为吡咯烷基。

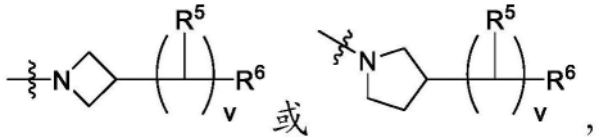
[0230] 在一个实施方式中,E具有以下结构:

[0231] 

[0232] 在一个实施方式中,E为以下结构的氮杂环丁烷基:

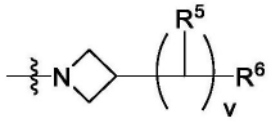
[0233] 

[0234] 在一个实施方式中,E具有以下结构:

[0235] 

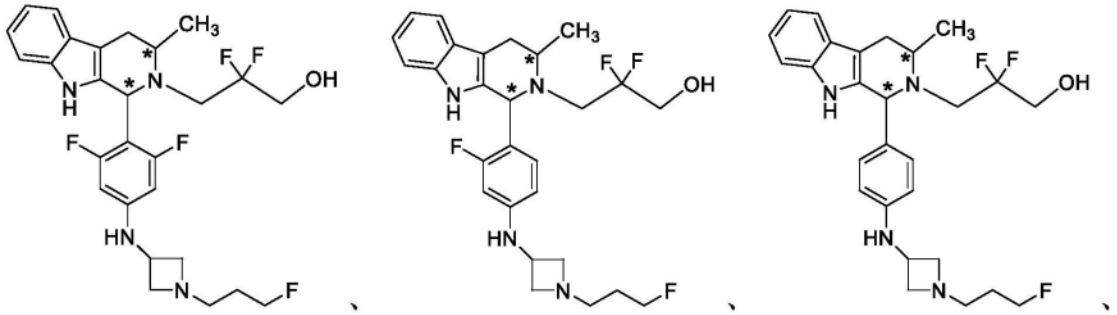
[0236] 其中$R^5$为H,v为2或3,并且$R^6$为卤素。

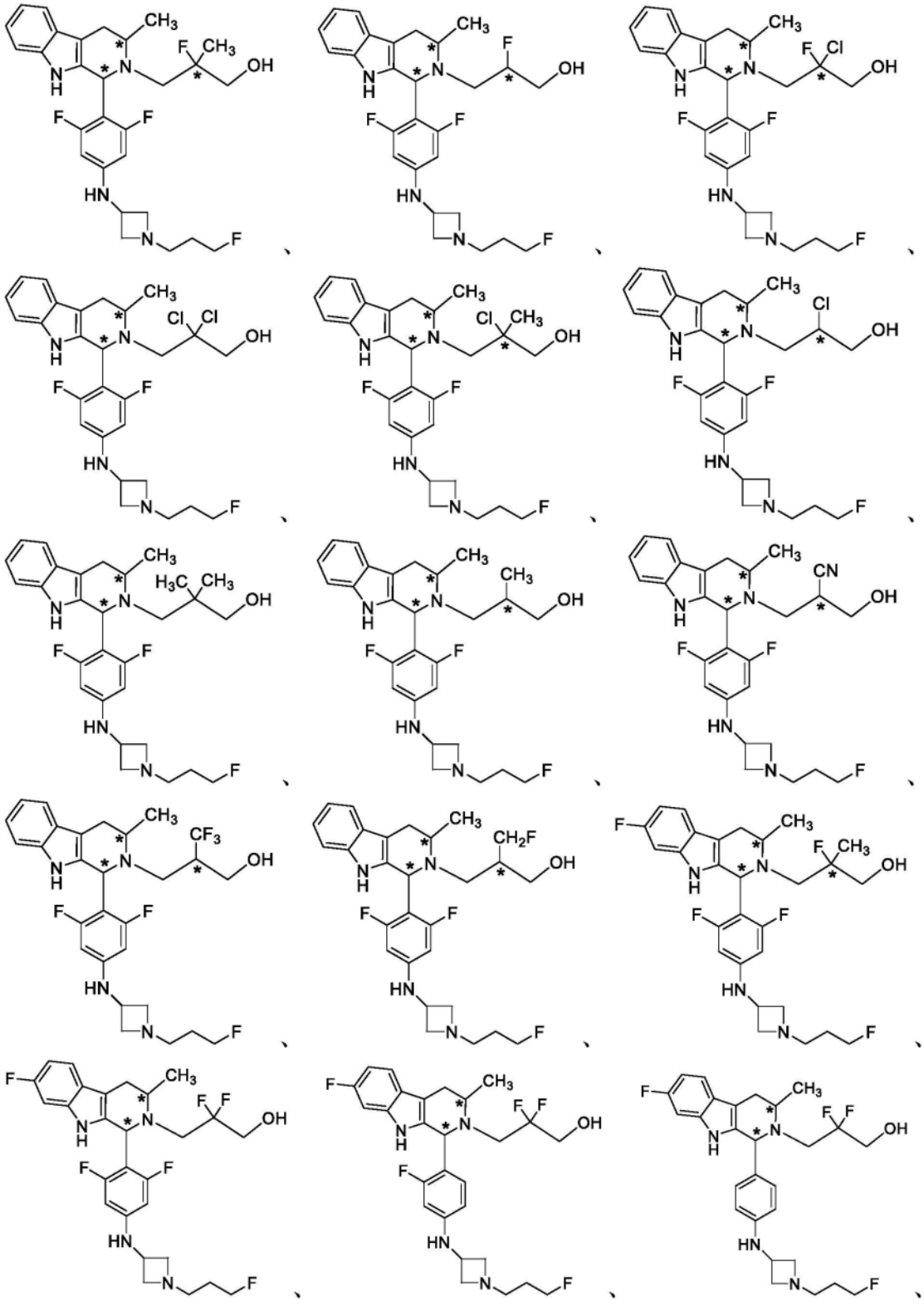
[0237] 在一个实施方式中,E为以下结构的氮杂环丁烷基:

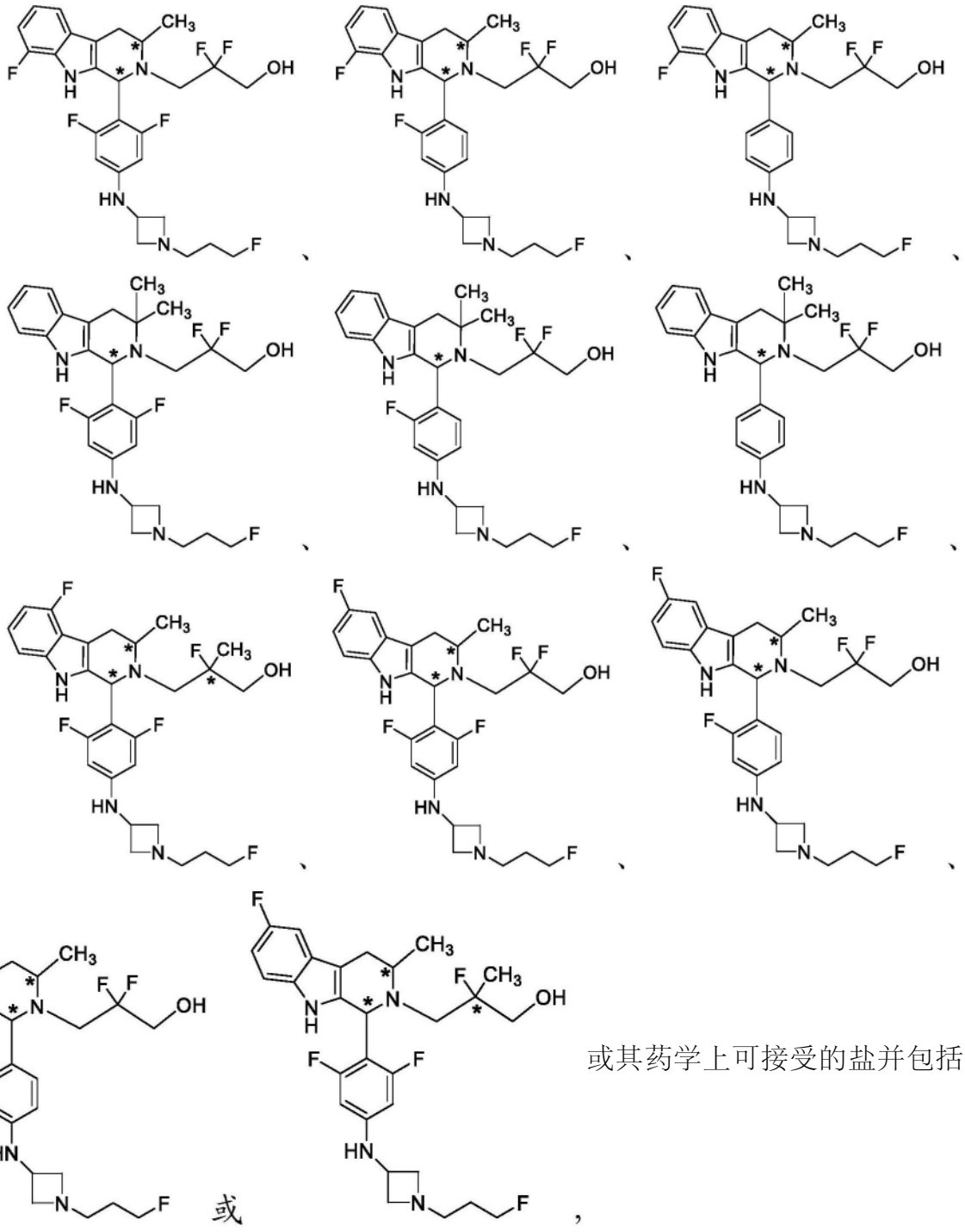
[0238] 

[0239] 在一个实施方式中,式(VIII)为酸盐。这样的酸盐可以是药学上可接受的盐。在一些这样的实施方式中,式(VIII)为药学上可接受的酸的盐。在一些特定的实施方式中,式(VIII)为药学上可接受的有机酸的盐。在一个优选的实施方式中,式(VIII)为药学上可接受的酒石酸盐。在一个实施方式中,式(VIII)的化合物为如本文所述的化合物A。在另一个实施方式中,式(VIII)的化合物为如本文所述的化合物A的化合物A(酒石酸盐)。在另一个实施方式中,式(VIII)为药学上可接受的富马酸盐。在另一个实施方式中,式(VIII)的化合物为如本文所述的化合物A的化合物B(富马酸盐)。

[0240] 在一个实施方式中,式(VIII)具有以下结构中的任何一种,或为其药学上可接受的盐:

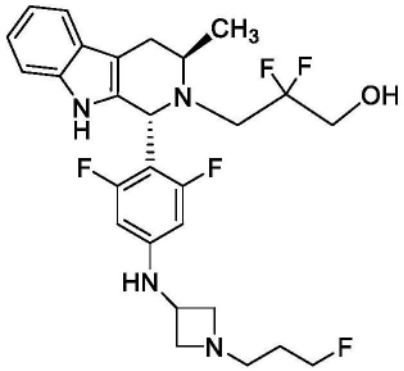
[0241] 

[0242] 

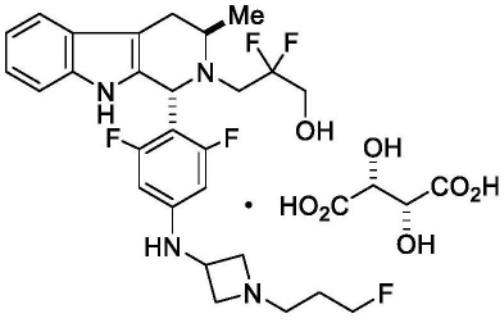
[0243] 


或其药学上可接受的盐并包括其立体异构体。

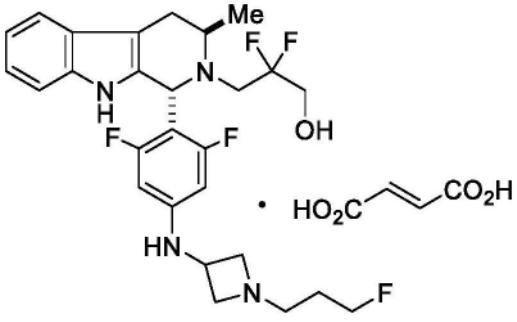
[0244] 在一个实施方式中,式(VIII)具有以下结构,或为其药学上可接受的盐:

[0245] 
(化合物 A)。

[0246] 在一个实施方式中,式(VIII)具有以下结构:

[0247] 
(化合物 B)。

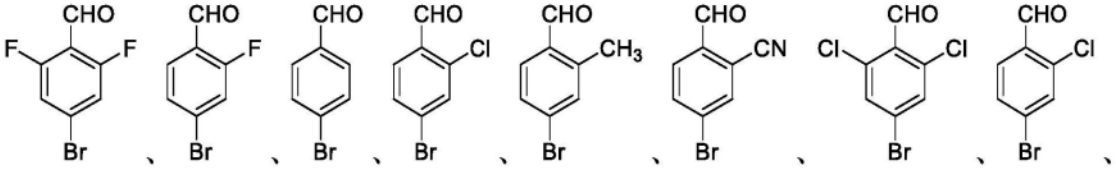
[0248] 在一个实施方式中,式(VIII)具有以下结构:

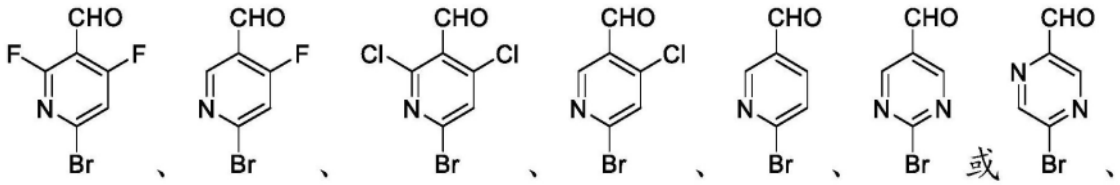
[0249] 
(化合物 C)。

[0250] 合成式(VIII)的化合物的方法的步骤1包括使包含式(IV)的化合物、式(V)的化合物或式(X)的化合物和有机溶剂的反应混合物反应以形成如本文所阐述的式(VI)的化合物。在一个实施方式中,LG为溴。在一个优选的实施方式中,在与式(IV)和式(V)的化合物反应时,LG和CHO位于J上相对于彼此的对位。在一个优选的实施方式中,在使式(IV)与式(X)的化合物反应时,LG和CH-PG位于J上相对于彼此的对位。

[0251] 式(IV)的化合物为如本文所述。

[0252] 在一个实施方式中,式(V)的化合物为以下化合物中的任何一种,或为其盐:

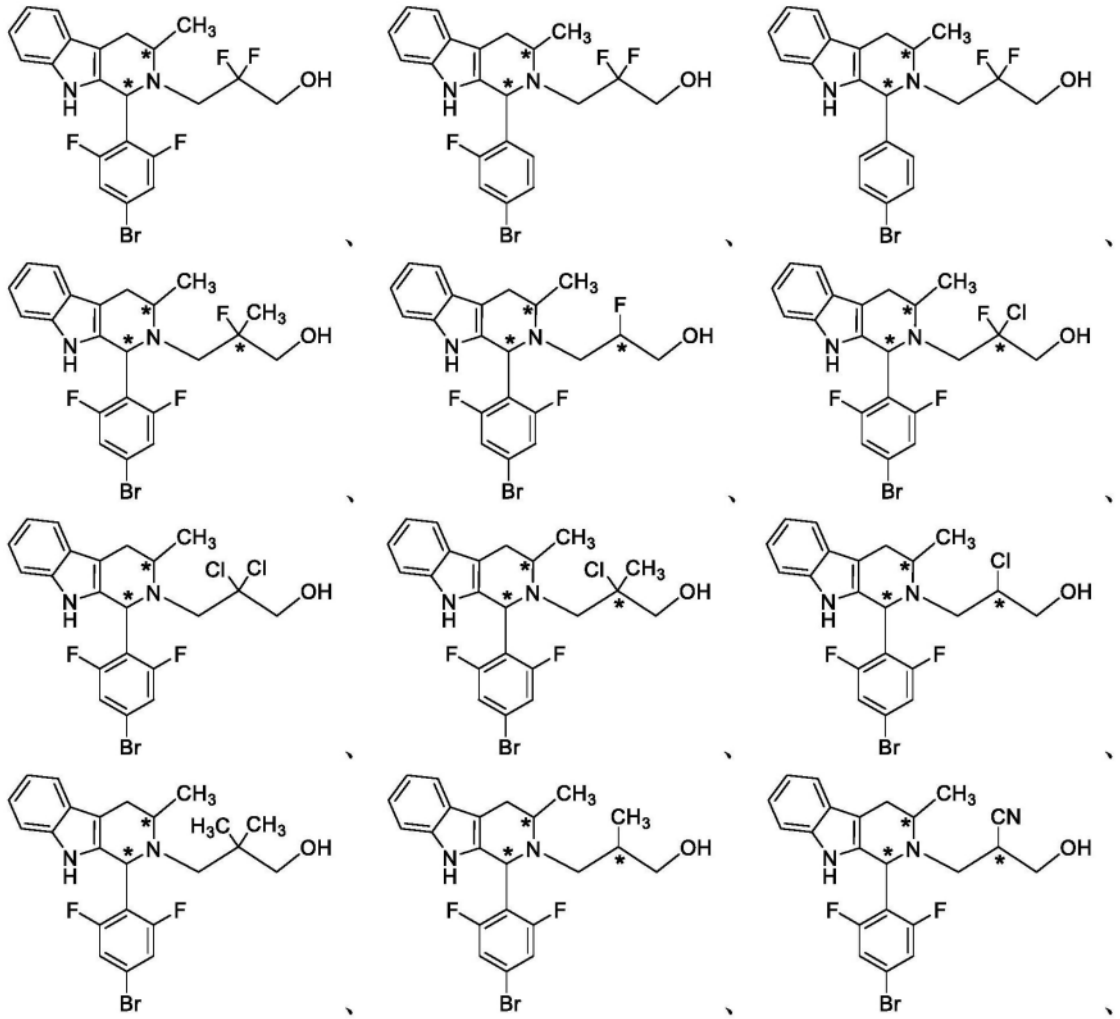
[0253] 

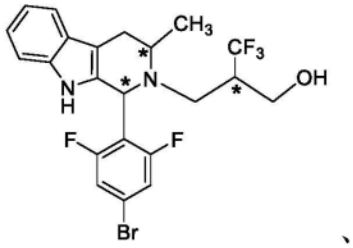
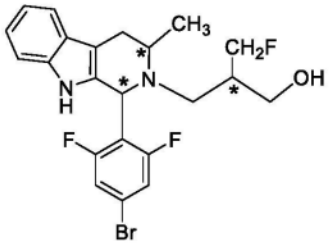
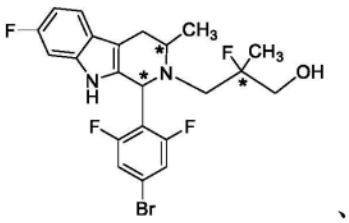
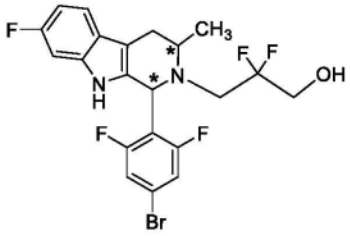
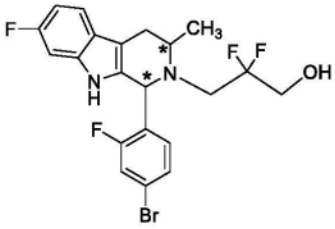
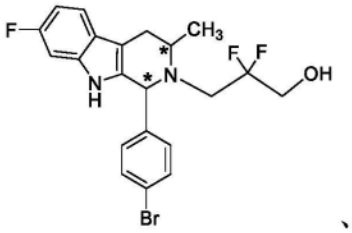
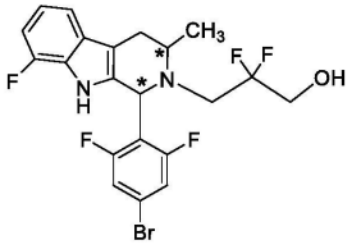
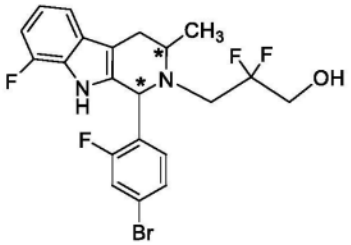
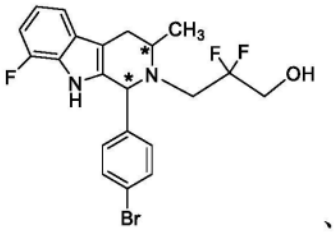
[0254] 

或其盐。

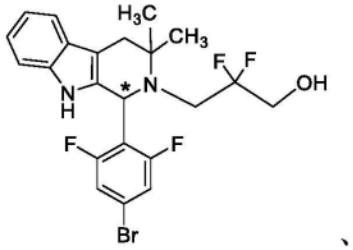
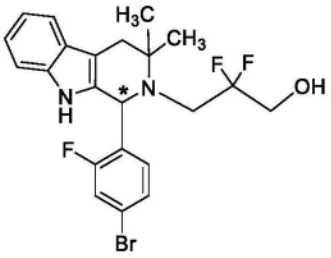
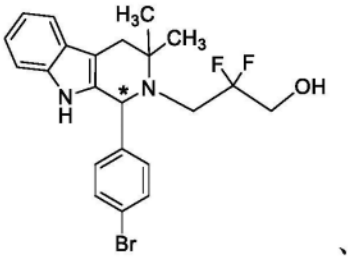
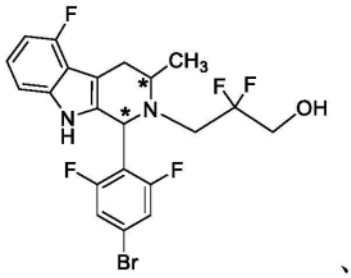
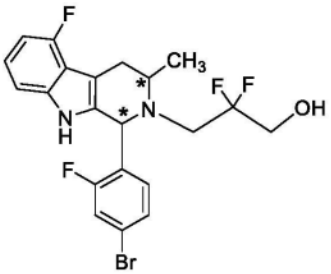
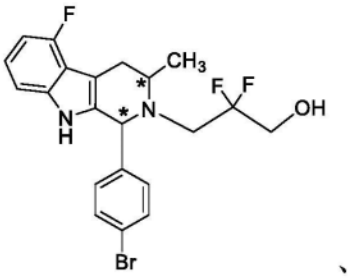
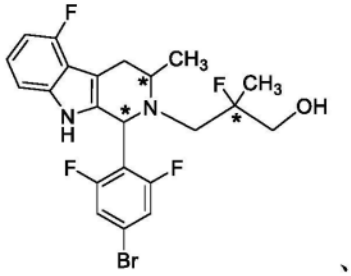
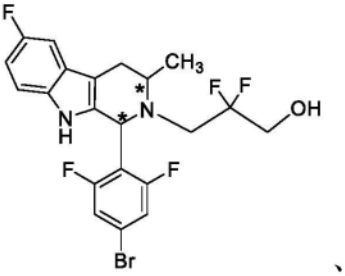
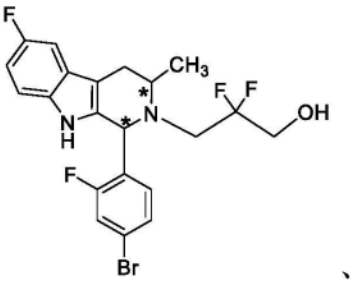
[0255] 在一些实施方式中,式(X)对应于任何上述式(V)结构或其盐,但其中醛(-CHO)为结构-CH-PG的经保护部分,其中PG为如本文其他部分所定义的醛保护基。

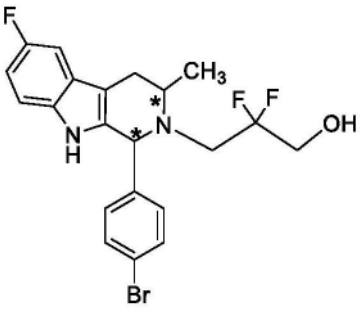
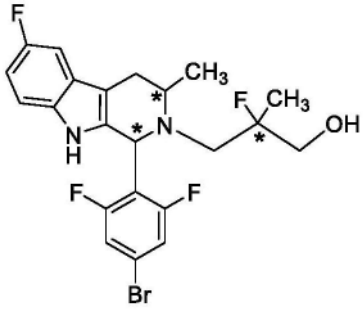
[0256] 在一些实施方式中,式(VI)具有以下结构中的任何一种:

[0257] 

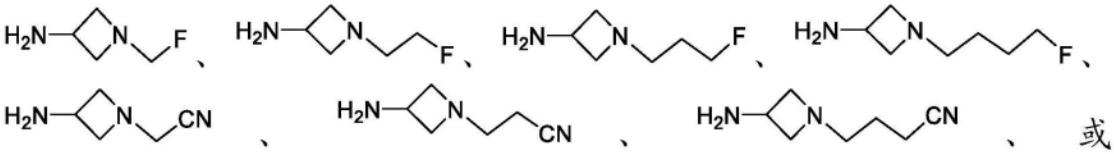
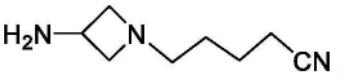

、

、

、

、

、

、

、

、

、

[0258]


、

、

、

、

、

、

、

、

、

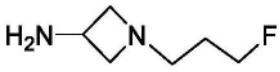

、或

、或其盐,包括其立体异构体。

[0259] 在本文阐述的式(VIII)的化合物的合成的步骤2中,式(VII)的化合物可具有以下结构中的任何一种:

[0260] 

,或其盐。

[0261] 在一个实施方式中,盐为乙烷-二磺酸盐(例如,乙烷-1,2-二磺酸盐的盐)。

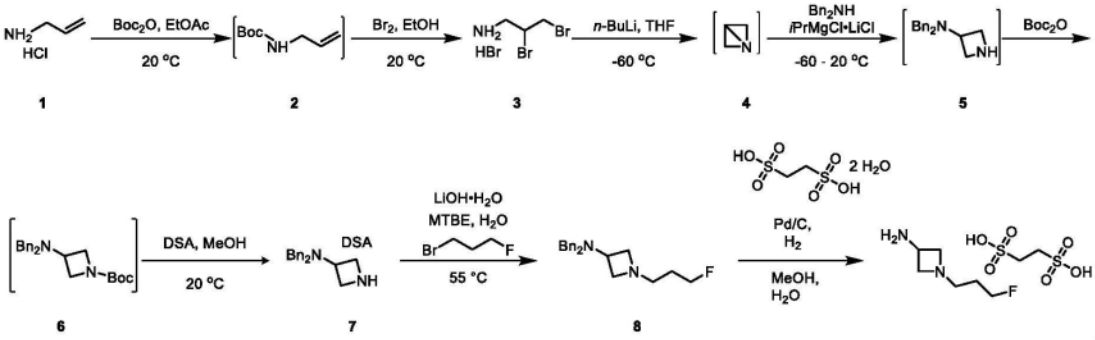
[0262] 在一个实施方式中,式(VII)的化合物具有结构

[0263] 
。

(7)

[0264] 化合物(7)可根据本文提供的实施例,如例如实施例4或实施例4a所制备。

[0265] 在一个实施方式中,化合物7根据以下方案制备:

[0266] 

[0267] 在步骤1中,使包含式(IV)的化合物、式(V)的化合物或式(X)的化合物、和有机溶剂的反应混合物反应以形成式(VI)的化合物。在一个实施方式中,如本文其他地方所述,有机溶剂为极性质子溶剂、非极性溶剂、极性非质子溶剂或其组合。在一些非限制性实施方式中,溶剂为甲苯。在一个实施方式中,溶剂为乙腈、甲基乙基酮或甲基四氢呋喃。在一个实施方式中,步骤1的反应混合物还包含如本文其他地方所述的酸催化剂。在一些这样的非限制性实施方式中,酸催化剂为乙酸。化合物(IV)与化合物(V)或化合物(X)的摩尔比为约0.95:1至约1.05:1,为化学计量量,或在一些实施方式中化合物(V)或化合物(X)略微摩尔过量。酸催化剂通常化学计量过量地存在,如以对式(IV)化合物约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.4:1、约1.5:1、约1.6:1、约1.7:1、约1.8:1、约2:1或更高的当量比,及由其构建的范围,如

约1.2:1至约1.8:1。

[0268] 在一些步骤1的实施方式中,可在搅动下将反应混合物加热至低于回流温度2℃至约30℃到回流温度的反应温度,并保持足够的时间以如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定基本上完成向式(VI)化合物的反应。在使用甲苯溶剂的情况下,反应温度合适地为约65℃、约70℃、约75℃、或约80℃。然后可冷却反应产物混合物并任选地用另外的溶剂稀释。然后可用碱如本文其他地方所述的碱的水溶液淬灭反应产物混合物。然后可分离出包含式(VI)的化合物的步骤1反应产物混合物有机相并在一些实施方式中通过本领域已知的方法如如本文其他地方所述用水和/或盐水溶液洗涤来进行后处理,接着以固体分离出产物。在一个实施方式中,可用活性炭处理反应产物混合物,然后过滤并任选地用溶剂洗涤活性炭滤饼。如本文其他地方所述:(i)可通过蒸馏或汽提来浓缩含式(VI)化合物的一个或多个有机相以减小体积,如减小至少25%、50%、100%或更多;和(ii)然后可通过加入反溶剂、接着任选地进一步浓缩来从溶液沉淀/结晶出式(IV)化合物。

[0269] 在一些其他步骤1的实施方式中,将步骤1的反应混合物于回流下加热一段时间以如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定基本上完成反应。然后可冷却反应混合物并用碱如碱的水溶液调节pH至式(VI)化合物从溶液沉淀出的pH。

[0270] 在任何各种步骤1的实施方式中,式(VI)化合物的固体可通过本领域已知的方法如过滤或离心来收集。该固体可经干燥,如在部分真空下干燥,以产生固体的式(VI)化合物。步骤1和2从式(V)化合物到式(VI)化合物的产率为至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、或至少95%。

[0271] 在步骤2中,使包含式(VI)的化合物、式(VII)的化合物和有机溶剂的反应混合物反应以形成式(VIII)的化合物。在一些实施方式中,有机溶剂为如本文其他地方所述的极性非质子溶剂。在一些非限制性实施方式中,溶剂为CAN。步骤2的反应混合物可还包含碱,如有机碱。有机碱的非限制性实例包括DBU、NMM、DIPEA和TEA。在一些这样的实施方式中,碱为DBU。步骤2的反应混合物可还包含催化剂,如过渡金属催化剂。在一些实施方式中,催化剂为Pd催化剂。化合物(VII)与化合物(VI)的摩尔比为约0.95:1、约1:1、约1.05:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.4:1或约1.5:1,及由其构建的范围,如约1:1至约1.4:1。碱通常化学计量过量地存在,如以对式(VI)化合物约1.1:1、约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约6:1、约7:1、或约8:1的当量比,及由其构建的范围,如约3:1至约7:1。可在搅动下将反应混合物加热至反应温度,通常为低于回流温度2℃至约30℃的温度到回流温度,并保持足够的时间以如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定基本上完成反应。在使用CAN溶剂的情况下,反应温度合适地为约65℃、约70℃、约75℃、或约80℃。

[0272] 在完成反应后,可合适地冷却产物混合物并任选地用有机溶剂稀释。在一个实施方式中,用如本文其他地方所述的非极性溶剂稀释反应产物混合物。合适的非极性溶剂的一个非限制性实例为MTBE。步骤2的反应产物混合物可通过本领域技术人员已知的方法进行后处理,包括水洗和盐水洗。在一些这样的非限制性实施方式中,后处理可包括用氯化铵的水溶液、盐水和水洗涤。在一些实施方式中,可使步骤2的反应产物混合物与本领域已知的金属清除剂如但不限于SiliaMetS硫醇接触。然后可在由其分离式(VIII)化合物之前将反应产物混合物过滤以除去固体。

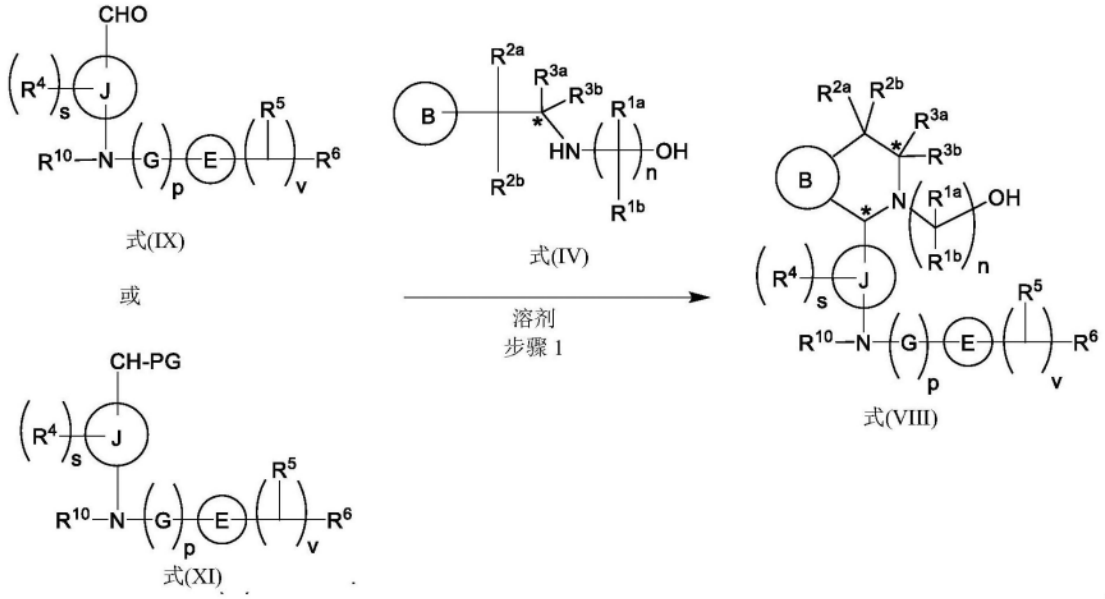
[0273] 在一些实施方式中,可浓缩步骤2的反应产物混合物,如通过真空蒸馏或汽提,并

用有机溶剂如醇(例如,乙醇)稀释,如在溶剂交换步骤中。然后可向式(VIII)化合物的经稀释溶液加入酸,接着冷却以使式(VIII)化合物作为酸盐结晶出。在一些特定的实施方式中,酸为酒石酸并且式(VIII)化合物为酒石酸盐。在一些这样的实施方式中,酸为(2R-3R)-酒石酸(L-(+)-酒石酸)。在另一个方面,酸为(2S-3S)-酒石酸(D-(-)-酒石酸)。在一些这样的实施方式中,溶剂包含有机溶剂。结晶材料可通过离心或过滤收集,任选地用溶剂洗涤,并任选地干燥。

[0274] 在一些其他实施方式中,可使用本文其他地方描述的方法从步骤2的反应产物混合物分离出式(VIII)化合物,包括:(i)蒸馏、浓缩、沉淀(如通过加入反溶剂或pH调节)和/或结晶;(ii)通过离心或过滤收集固体;(iii)任选地洗涤收集到的固体;和(iv)干燥。

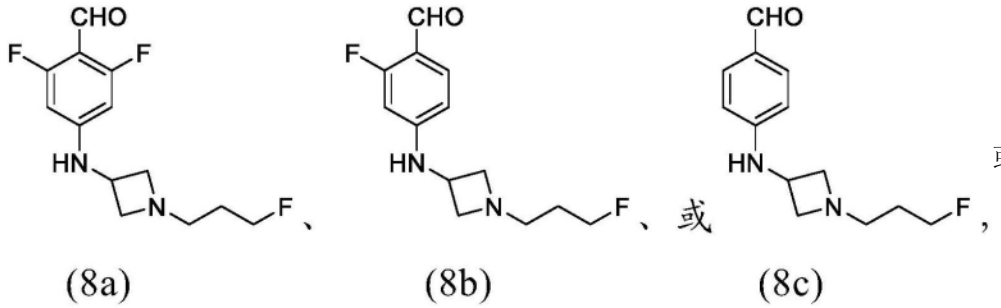
[0275] 呈游离碱或酸盐形式的式(VIII)化合物的步骤2产率为至少80%、至少85%、或至少90%。

[0276] 本公开的另一个方面涉及一种用于制备式(VIII)的化合物或其盐的方法,其中式(VIII)化合物为如本文其他地方所述。根据本实施方式的制备式(VIII)的方法包括如以下所描绘的反应步骤1:

[0277] 


[0278] B、$R^{1a}$、$R^{1b}$、n、$R^{2a}$、$R^{2b}$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、s、J、$R^5$、v、$R^6$、$R^{10}$、G、p、E、PG和星号各自如本文其他地方所述。CHO部分和连接J与G的氮原子位于J上相对于彼此的对位。CH-PG部分和连接J与G的氮原子位于J上相对于彼此的对位。

[0279] 在一个实施方式中,式(IX)的化合物为:

[0280] 


(8a) (8b) (8c)

或其盐。

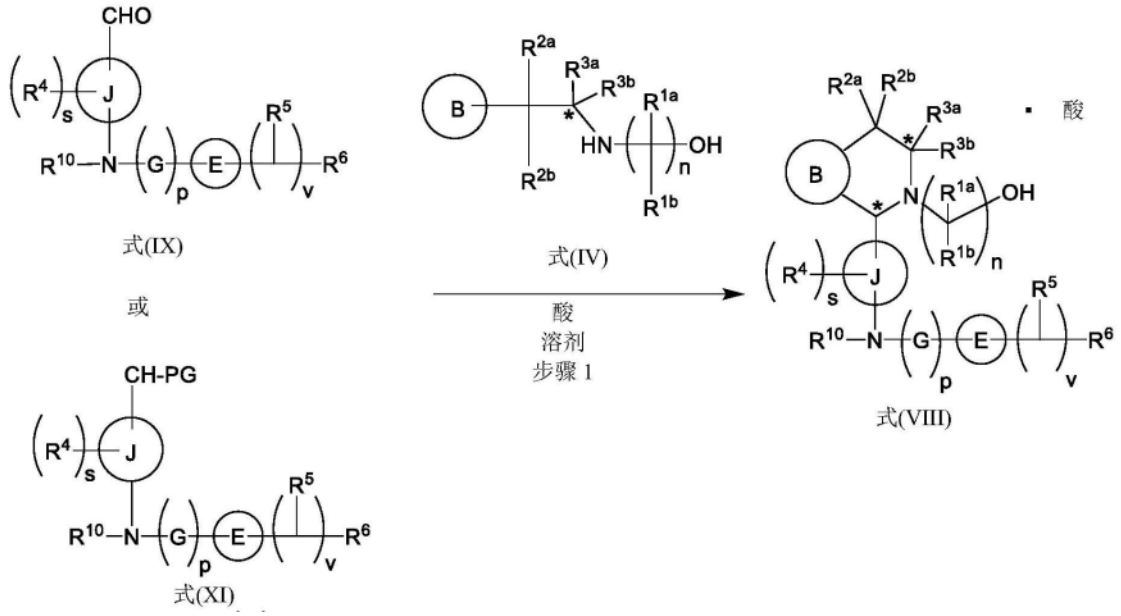
[0281] 在一个优选的实施方式中,式(IX)的化合物为化合物(8a)。在一些实施方式中,式

(XI)对应于任何上述式(IX)结构或其盐,但其中醛(-CHO)为结构-CH-PG的经保护部分,其中PG为如本文其他地方所定义的醛保护基。

[0282] 在步骤1中,使包含式(IX)或式(XI)的化合物、式(IV)的化合物和有机溶剂的反应混合物反应以形成式(VIII)的化合物或其盐。在一个实施方式中,有机溶剂为极性溶剂,或为极性质子溶剂。步骤1的反应混合物还包含如本文其他地方所述的酸催化剂。在一个特定的实施方式中,酸催化剂为酒石酸或富马酸。在一个实施方式中,酸催化剂为酒石酸。在另一个实施方式中,酸催化剂为富马酸。合适的溶剂的非限制性实例包括正丁醇、异丙基醇、正丙醇、异丙醇、乙醇、甲醇及其组合。在一些特定的实施方式中,溶剂为乙醇。在一个实施方式中,溶剂中式(IX)的浓度可合适地为约25g/L、约50g/L、约100g/L、约150g/L、约200g/L、约250g/L和高达在反应温度下接近饱和的浓度,及由这些浓度构建的范围,如约100g/L至约250g/L。式(IX)或式(XI)与式(IV)的摩尔比合适地为约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约0.95:1、约1:1、约1.05:1、约1.1:1或约1.2:1,及由这些比率构建的范围,如约0.95:1至约1.05:1。在一个实施方式中,式(IX)或式(XI)与(IV)以大致化学计量量存在。在一个实施方式中,反应温度低于反应混合物回流温度。在一些其他实施方式中,反应在回流下进行。例如,当溶剂为乙醇时,反应温度可合适地为约50℃至约75℃。反应时间不受严格限制,并且反应通常持续进行直至如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定式(IX)或式(XI)向式(VIII)的转化基本上完成为止。

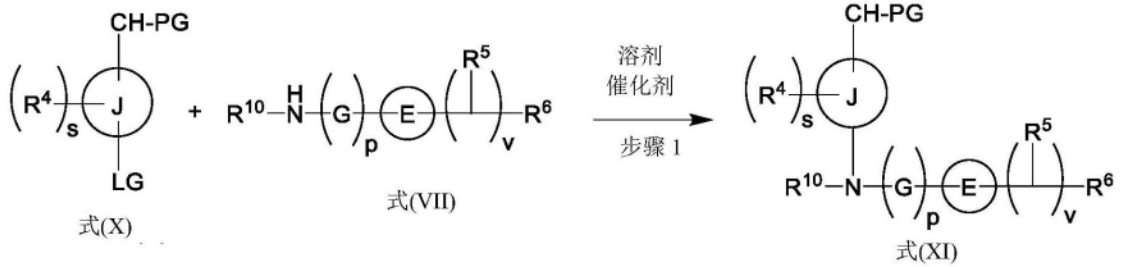
[0283] 在一个实施方式中,式(VIII)可形成为酸的盐。合适的酸包括如本文其他地方所述的无机酸和无机酸。在一个实施方式中,酸为有机酸。在一个优选的实施方式中,酸为酒石酸。在另一个实施方式中,酸为富马酸。在一个实施方式中,可在升高的温度下将式(VIII)游离碱溶解在合适的溶剂如极性质子溶剂(例如,醇如甲醇或乙醇)中,然后加入酸。通常,与式(VIII)化合物相比,酸是化学计量过量的。在一些这样的实施方式中,调节溶液温度和/或式(VIII)的浓度以使浓度保持在饱和以下,从而避免式(VIII)沉淀和/或结晶。加酸后,可任选地对溶液接种以酸的结晶的式(VIII)盐。在任何各种实施方式中,在搅拌下冷却溶液以形成结晶的式(VIII)盐。然后可通过本领域已知的方法收集盐,如通过过滤或离心。在一个实施方式中,通过过滤收集盐。可任选地如用溶解溶剂洗涤收集到的式(VIII)盐,并然后干燥,如在部分真空下。

[0284] 在一个特定的实施方式中,如上文针对式(VIII)的化合物的合成所述的步骤1的反应混合物包含作为酸催化剂的酒石酸、结晶的式(VIII)酒石酸和含酒精的溶剂(例如,乙醇);用含酒精的溶剂稀释步骤1的反应产物混合物;并在搅拌下冷却所得浆液以形成结晶的式(VIII)酒石酸。在另一个实施方式中,步骤1的反应混合物包含作为酸催化剂的富马酸、结晶的式(VIII)富马酸和溶剂。呈酒石酸盐的式(VIII)化合物的步骤1产率为至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、或至少95%。在这样的实施方式中,步骤1的反应方案为如下:

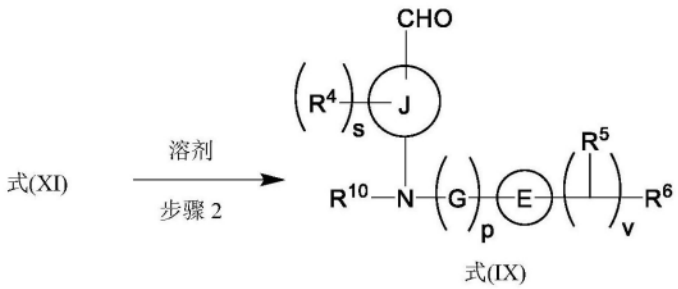



[0285]

[0286] 本公开的另一方面涉及一种用于制备式(IX)的化合物或其盐的方法。所述制备式(IX)化合物的方法包括如下描绘的两个反应步骤：




[0287]




[0288] $R^4$、s、LG、PG、$R^5$、v、$R^6$、$R^{10}$、G、p、J和E如本文其他地方所述。

[0289] 醛保护基在本文中定义并且非限制性实例包括1,3-二噻烷、1,3-二硫杂环戊烷、二乙基缩醛、二甲基缩醛、乙二醇缩醛、新戊二醇缩醛、三甲基甲硅烷基羟氰和原甲酸三乙酯。

[0290] 在步骤1中,使包含式(X)的化合物、式(VII)的化合物或其盐、有机溶剂和催化剂的反应混合物反应以形成式(XI)的化合物。在一个实施方式中,溶剂为如本文其他地方所述的非极性溶剂。合适的溶剂的非限制性实例包括戊烷、已烷、庚烷、环戊烷、MTBE、二乙醚、甲苯、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、苯、1,4-二噁烷、四氯化碳、氯仿、二氯甲烷及其组合。在一些实例中,溶剂为甲苯。在一个实施方式中,催化剂为如本文所述的过渡金属催化剂。在一个实施方式中,过渡金属催化剂的非限制性实例包括钯、铂、金、钌、铑和铱催化剂。合适的催化剂的非限制性实例包括JohnPhos、XPhos AuCl、XPhos AuNTf2、XPhos Palladacycle、SPhos Palladacycle、tBuXPhos Pd G1、Xphos Pd G2、SPhos Pd G2、RuPhos

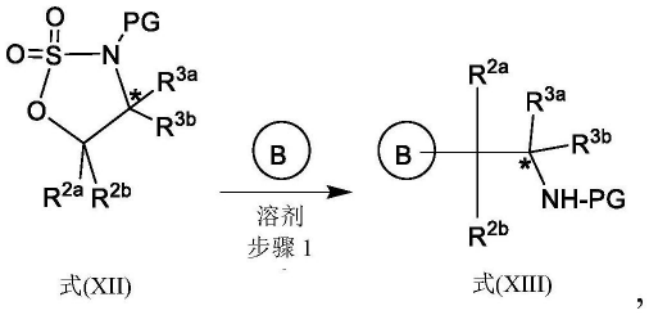
Pd G2、CPhos-Pd-G2、CPhos-Pd-G3、tBuXPhos-Pd-G3、RuPhos-Pd-G3、XPhos-Pd-G3、BrettPhos-Pd-G3、JackiePhos-Pd-G3、叔丁基BrettPhos-Pd-G3、[叔丁基BrettPhos-Pd(烯丙基)]OTf)及其组合。在一些实施方式中,催化剂为BrettPhos-Pd-G3。在一些实施方式中,步骤1的反应混合物还包含如本文其他地方所述的有机碱。在一些这样的实施方式中,碱为叔丁醇盐如叔丁醇钠或叔丁醇钾。式(VII)的化合物与式(X)的化合物的摩尔比合适地为约1:1、约1.1:1、约1.2:1、约1.3:1、约1.5:1或约2:1,及由这些比率构建的范围,如约1.1:1至约1.5:1。

[0291] 在一些步骤1的实施方式中,可在搅动下将反应混合物加热至低于回流温度2℃至约30℃到回流温度的反应温度,并保持足够的时间以如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定基本上完成向式(XI)化合物的反应。在使用甲苯溶剂的情况下,反应温度合适地为约50℃、约55℃、约60℃、约65℃、约70℃、约75℃、或约80℃。反应时间不受严格限制,并且反应通常持续进行直至如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定式(VII)和(X)向式(XI)的转化基本上完成为止。在反应完成后,可合适地淬灭反应产物混合物。在一些实施方式中,可用水淬灭步骤1的反应。在用水淬灭反应时,可分离出在溶液中包含式(XI)的化合物的有机相并任选地用水洗涤至少一次。在一些实施方式中,可使步骤1的反应产物混合物与本领域已知的金属清除剂如但不限于SiliaMetS硫醇接触。然后可将反应产物混合物过滤以除去固体。

[0292] 在步骤2中,通过合并化合物(XI)在有机溶剂(例如,甲苯)中的溶液与酸和水来对式(XI)的化合物脱保护以形成式(IX)化合物。酸通常当量过量地存在,如以酸对化合物(XI)1.01:1、1.05:1、1.1:1、1.15:1、1.2:1、或更高的当量比。在一个实施方式中,脱保护温度不受严格限制并可合适地为室温。在脱保护之后,分离有机相和水相(包含式(IX)的化合物)。有机相可任选地用水洗涤。所述一个或多个水相可用碱如无机碱(例如,NaOH或KOH)处理,与式(IX)化合物种晶合并。碱可合适地当量过量地添加。形成结晶的式(IX)化合物的浆液并任选地冷却。式(IX)化合物的固体可通过本领域已知的方法如过滤或离心来收集。该固体可经干燥,如在部分真空下干燥,以产生固体的式(IX)化合物。步骤1和2从式(XI)化合物到式(IX)化合物的产率为至少65%、至少70%、至少75%、至少80%或至少85%。

[0293] 本公开的一个方面涉及一种用于制备式(III)的化合物或其盐的方法。所述用于制备式(III)化合物的方法包括如下描绘的两个反应步骤:

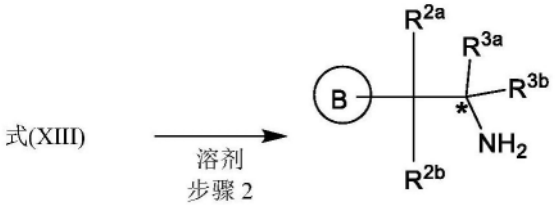
[0294] (1)根据以下步骤1使包含式(XII)的化合物、化合物B和有机溶剂的反应混合物反应以形成式(XIII)的化合物

[0295] 

式(XII) 式(XIII) ,

[0296] 其中PG为胺保护基;和

[0297] (2)根据以下步骤2对式(XIII)的化合物脱保护以形成式(III)的化合物

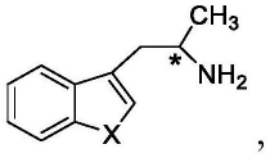
[0298] 

式(III)。

[0299] 其中$R^{2a}$、$R^{2b}$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、B和星号如本文其他地方所述。

[0300] 胺保护基的非限制性实例包括ACD、Ac、Bn、CBz、三氟乙酰胺、Boc、MeOZ、FMOC、Bz、PMB、DMPM、PMP、Ts和Troc。在一个实施方式中,PG为Boc。

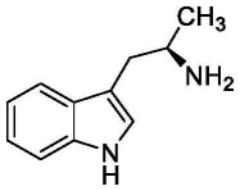
[0301] 在一个实施方式中,式(III)的化合物具有如本文所述的结构

[0302] 

,

[0303] 或为其盐。

[0304] 在一些其他实施方式中,式(III)的化合物具有结构

[0305] 

(3)

[0306] 或为其盐,如本文其他地方所述。

[0307] 在步骤1中,使包含式(XII)的化合物、B和有机溶剂的反应混合物反应以形成式(XIII)的化合物。在一个实施方式中,有机溶剂为非极性溶剂或极性溶剂。在一个实施方式中,溶剂是非极性的。合适的溶剂的非限制性实例包括戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、氯仿、二乙醚、DCM及其组合。在一个实施方式中,溶剂为DCM。在一些实施方式中,溶剂中B的浓度可合适地为约10g/L、约25g/L、约50g/L、约75g/L、约100g/L％、约125g/L、约150g/L、约175g/L、或约200g/L和高达在反应温度下接近饱和的浓度,及由这些浓度构建的范围,如约25g/L至约125g/L。B与式(XII)化合物的当量比为约0.75:1、约0.9:1、约1:1、约1.25:1、约1.5:1、约1.75:1或约2:1,及其范围,如约1.25:1至约1.75:1。步骤1的反应混合物可还包含合适的烷基化剂。烷基化剂的非限制性实例包括烷基锂(例如,甲基锂)和有机卤化镁化合物如甲基氯化镁(例如,在THF中)。B与烷基化剂的当量比合适地为约0.75:1、约0.8:1、约0.85:1、约0.9:1、约0.95:1、约1:1、约1.05:1、约1.1:1、约1.15:2、约1.2:1、约1.3:1、约1.4:1、约1.5:1或更高,及由其构建的范围,如约1.1至约1.3:1。在一个实施方式中,反应混合物还包含烷基化催化剂。在一些这样的实施方式中,催化剂为过渡金属催化剂。在一些这样的实施方式中,过渡金属为铜。在一个特定的实施方式中,催化剂合适地为过渡金属卤化物,如卤化铜(I)(例如,CuCl)。在一个实施方式中,反应温度为约25℃、约20℃、约15℃、约10℃、约5℃、约0℃、约-5℃、约-10℃、约-15℃、约-20℃、约-25℃、约-30℃、约-35℃、约-40℃、约-45℃、或约-50℃,及由其构建的范围,如约-20℃至约0℃。

在一个实施方式中,反应时间不受严格限制,并且反应通常持续进行直至如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定B和式(XII)化合物向式(XIII)化合物的转化基本上完成为止。

[0308] 在反应完成后,可淬灭反应,如通过添加酸水溶液。在一个实施方式中,酸可为如本文其他地方所述的有机酸,其一个非限制性实例为柠檬酸。然后可对包含式(XIII)的化合物的有机相进行后处理以干燥所述化合物。在一些这样的实施方式中,可将经淬灭的反应产物混合物分离成水相和包含式(XIII)的化合物的有机相。水相可用有机溶剂如用来形成反应混合物的溶剂洗涤一次或多次(例如,两次洗涤,每次用与反应混合物体积相比一倍体积的溶剂)。可合并有机相并用盐水洗涤一次或多次(例如,两次盐水洗涤,每次用与反应混合物体积相比一倍体积的盐水)。然后可在搅拌下合并经洗涤的有机相与活性炭和固体干燥剂(例如,$Na_2SO_4$)。可通过过滤或离心除去任何活性炭和固体干燥剂。然后可任选地用另外的溶剂洗涤任何收集到的固体以自其回收式(XIII)化合物。

[0309] 在一个实施方式中,可使用式(XIII)化合物的溶液作为步骤2的起始原料。在一个实施方式中,可制备固体的式(XIII)化合物。在这样的实施方式中,可在部分真空下浓缩收集到的式(XIII)化合物在有机溶剂中的溶液以形成粗制的式(XIII)化合物。或者,可通过添加反溶剂如非极性溶剂(例如,与反应混合物中的溶剂体积相比2倍体积的庚烷)来从溶液沉淀/结晶出固体的式(XIII)化合物。固体可通过过滤或离心来收集并可用反溶剂洗涤收集到的固体。可在部分真空下于低于40℃的温度下干燥固体以提供式(XIII)化合物的成品。基于化合物(XII)的式(XIII)化合物产率通常为至少50%、至少55%、至少60%、或至少65%。根据HPLC(面积百分数),纯度为至少90%、至少95%、至少98%或至少99%。

[0310] 在一些步骤1的实施方式中,在上面指出的反应温度下在第一体积的溶剂中合并化合物B、金属催化剂和烷基化剂。溶剂的体积合适地为用于步骤1的溶剂的总体积的约30%至约80%。其后,在反应温度下经一段时间加入式(XII)化合物在剩余溶剂中的溶液,以形成反应混合物。然后将反应混合物保持在一定温度下达一定时间以基本上完成式(XIII)化合物的形成,然后淬灭并后处理式(XIII)化合物的溶液或经干燥的式(XIII)化合物。

[0311] 在步骤2中,对式(XIII)化合物脱保护以形成式(III)化合物。在任何各种实施方式中,合适地通过添加酸来对式(XIII)化合物的溶液脱保护。在一个实施方式中,将固体的式(XIII)化合物溶解在如本文其他地方所述的极性质子溶剂(如甲醇、乙醇或异丙醇)中。溶剂中式(XIII)化合物的浓度为约25g/L、约50g/L、约75g/L、约100g/L、约125g/L、约150g/L、约175g/L、或约200g/L,及由其构建的范围,如约50g/L至约150g/L。加酸温度不受严格限制。

[0312] 在一些步骤2的实施方式中,酸为如本文其他地方所述的无机酸。合适的无机酸的一个非限制性实例为HCl。在一个实施方式中,酸与式(XIII)化合物的当量比为约1.5:1、约2.5:1、约5:1、约7.5:1、约10:1、约12.5:1或约15:1,及由其构建的范围,如约5:1至约15:1。加酸后,在搅拌下将溶液保持在一定温度下直至式(XIII)化合物的脱保护形成式(III)化合物基本上完成为止。在一个实施方式中,可进行从极性质子溶剂到非极性溶剂(如本文其他地方所述)或极性非质子溶剂(如本文其他地方所述)的溶剂交换。在一些这样的实施方式中,可在部分真空下浓缩式(III)化合物的溶液并用非极性或极性非质子溶剂萃取。在一些这样的实施方式中,萃取溶剂为DCM。萃取后,可用合适的碱如氢氧化钠水溶液将水相的

pH调节至强碱性(即,高于pH 11)。碱化后,可然后用萃取溶剂进一步萃取水相至少一次。然后可干燥所述一个或多个有机相,如用盐水和/或用固体干燥剂,然后过滤除去任何固体。可任选地洗涤收集到的固体以回收另外的式(III)化合物。可通过本领域已知的方法从在有机溶剂中的溶液分离出固体化合物。例如,可在部分真空下浓缩溶液至干。或者,可浓缩溶液,然后加入反溶剂以形成固体化合物(III),可通过过滤或离心来收集该固体化合物(III),洗涤并干燥。基于化合物(XIII)的式(III)化合物产率通常为至少85%、至少90%、至少95%、或至少97%。根据HPLC(面积百分数),纯度为至少90%、至少95%、或至少96%。

[0313] 在一些其他步骤2的实施方式中,酸为如本文其他地方所述的有机酸。合适的有机酸的非限制性实例包括磺酸和樟脑磺酸(CSA)(例如,L-(-)-CSA)。在CSA的情况下,CSA与式(XIII)化合物的当量比为约1.5:1、约2:1、约2.5:1、约5:1、约7.5:1、或约10:1,及由其构建的范围,如约2:1至约4:1。加酸后,可在搅拌下加热溶液并保持在升高的温度(例如,约35℃至约60℃)下以完成脱保护并形成式(XIII)化合物的盐。然后可冷却酸盐溶液/悬浮液,如至低于约5℃,以形成式(XIII)化合物的酸盐的悬浮液。可通过过滤或离心收集盐并任选地用溶剂洗涤。然后可在部分真空下干燥盐以产生式(XIII)化合物的固体盐,如其L-(-)-CSA盐。基于式(XIIII)化合物的式(III)化合物盐产率通常为至少85%、至少90%、至少92%或至少95%。根据HPLC(面积百分数),纯度为至少90%、至少95%、至少96%、或至少97%。可将式(XIII)化合物盐溶解在水中并用强碱调节pH至高于13,如约14,从而形成包含固体的式(III)化合物游离碱的悬浮液。固体材料可通过过滤或离心来收集并任选地用冷冻水洗涤。然后可在部分真空下干燥固体以产生经干燥的式(III)化合物游离碱。基于化合物(XIII)的式(III)化合物产率通常为至少80%、至少85%、或至少90%。根据HPLC(面积百分数),纯度为至少90%、至少95%、至少96%、或至少97%。

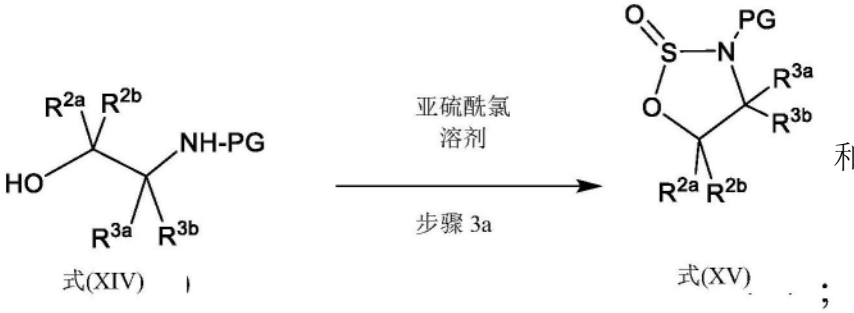
[0314] 在一个实施方式中,将如本文制备的式(VIII)的化合物进一步重结晶。在一个实施方式中,重结晶包括以两步方法使式(VIII)的化合物重结晶。该方法包括在甲醇/乙醇的混合物中加热包含式(VIII)的化合物的浆液,与甲醇一起蒸馏,并冷却该混合物。在一个实施方式中,甲醇/乙醇的混合物为甲醇/乙醇的95:5、90:10、85:15、或80:20混合物。在另一个实施方式中,乙醇/甲醇的混合物为甲醇/乙醇的90:10混合物。可在>约50℃的温度下加热混合物,例如,约55℃、60℃、或65℃。冷却可降低至大约室温。在一个实施方式中,冷却至约20℃、25℃、或30℃。可将溶液过滤并干燥。

[0315] 在另一个实施方式中,重结晶包括从MTBE重结晶式(VIII)的化合物。向在MTBE中包含式(VIII)的化合物的浆液中加入碱如NaOH或KOH。在例如15℃、20℃、25℃或30℃下搅拌该混合物,任选地过滤并与乙醇一起蒸馏。

[0316] 在用于制备式(III)的化合物或其盐的方法的一些实施方式中,所述方法还包括制备式(XII)的化合物或其盐。

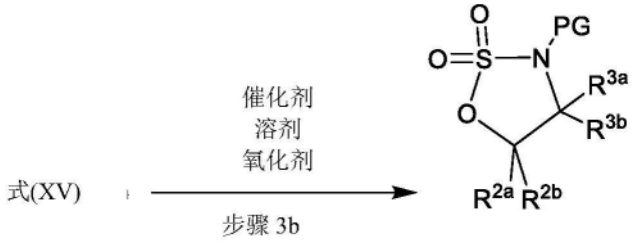
[0317] 制备式(XII)的化合物的方法包括下文所描绘的反应步骤3a和3b:

[0318] (1)根据以下步骤3a使包含式(XIV)的化合物、亚硫酰氯和有机溶剂的反应混合物反应以形成式(XV)的化合物

[0319] 

和

[0320] (2)根据以下步骤3b使包含式(XV)的化合物、催化剂、氧化剂和有机溶剂的反应混合物反应以形成式(XII)的化合物

[0321] 

式(XII)

[0322] $R^{2a}$、$R^{2b}$、$R^{3a}$、$R^{3b}$和氮保护基PG如本文所定义。

[0323] 在步骤3a中,使包含式(XIV)的化合物、亚硫酰氯和有机溶剂的反应混合物反应以形成式(XV)的化合物。在一个实施方式中,有机溶剂为如本文其他地方所述的非极性溶剂或极性溶剂。在一个实施方式中,溶剂是如本文其他地方所述非极性的。合适的溶剂的非限制性实例包括戊烷、环戊烷、己烷、环己烷、苯、甲苯、1,4-二噁烷、氯仿、二乙醚、DCM及其组合。在一些特定的实施方式中,溶剂为DCM。在一个实施方式中,溶剂中式(XIV)的化合物的浓度可合适地为约10g/L、约25g/L、约50g/L、约75g/L、约100g/L%、约125g/L、约150g/L、约175g/L、或约200g/L和高达在反应温度下接近饱和的浓度,及由这些浓度构建的范围,如约25g/L至约125g/L。亚硫酰氯与式(XIV)化合物的当量比为约1:1、约1.25:1、约1.5:1、约1.75:1、约2:1、约2.25:1、或约2.5:1,及其范围,如约1.25:1至约1.75:1。在一个实施方式中,反应温度为约10℃、约5℃、约0℃、约-5℃、或约-10℃,及由其构建的范围,如约-5℃至约5℃。在一个实施方式中,反应时间不受严格限制,并且反应通常持续进行直至如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定式(XIV)化合物的转化基本上完成为止。步骤3a的反应混合物可还包含碱,其一个非限制性实例为咪唑。在这样的实施方式中,硫醇化剂与亚硫酰氯的当量比可为约1:1、约2:1、约3:1或约4:1。步骤3a的反应混合物可还包含碱,如如本文其他地方所述的有机碱。在一些这样的实施方式中,碱可为TEA。在这样的实施方式中,碱与式(XIV)化合物的当量比为约1.25:1、约1.5:1、约1.75:1、约2:1、约2.25:1、约2.5:1、约3:1、约3.5:1或约4:1,及由其构建的范围,如约1.5:1至约2.5:1。

[0324] 在一些特定的步骤3a的实施方式中,形成碱(例如,咪唑)在溶剂中的溶液,在保持反应温度的同时在搅拌下向其中加入亚硫酰氯。然后可在保持反应温度的同时在搅拌下加入在溶剂中的式(XIV)化合物,接着在保持反应温度的同时在搅拌下加入碱。然后在搅拌下将反应混合物保持在反应温度下直至式(XIV)化合物形成包含式(XV)的化合物的反应产物混合物的转化基本上完成为止。

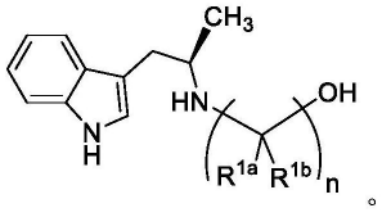
[0325] 在任何各种步骤3a的实施方式中,可通过本领域技术人员已知的方法来对反应产物混合物进行后处理。例如,可用冷冻水(例如,每体积步骤3a的反应产物混合物中的有机溶剂0.25至2体积的水)淬灭步骤3a的反应混合物。可分离出在溶液中包含式(XV)的化合物的有机相并可用有机溶剂萃取分离出的水相以回收另外的式(XV)化合物。可合并有机相并用酸水溶液、碱水溶液和盐水洗涤。酸水溶液的一个非限制性实例为弱酸如柠檬酸的溶液。碱溶液的一个非限制性实例为弱碱如碳酸氢钠的溶液。

[0326] 在步骤3b中,将在有机溶剂中的溶液中包含式(XV)的反应混合物与催化剂和氧化剂合并并使之反应形成包含式(XII)的化合物的反应产物混合物。在一个实施方式中,催化剂为如本文其他地方所述的氧化还原活性金属催化剂。合适的催化剂的非限制性实例包括$NiCl_2$、$RuCl_3$、$CoCl_2$、$FeCl_3$、$FeCl_2$和$MnCl_2$。合适的氧化剂的非限制性实例包括$NaIO_4$、NaOCl和Oxone。在一些实施方式中,反应混合物还包含水。水与有机溶剂的体积比合适地为约0.25:1、约0.5:1、约0.75:1、约1:1、约1.25:1、约1.50:1、约1.75:1、约2:1或约2.5:1,及由其构建的范围,如约0.5:1至约1.5:1。反应温度合适地为约5℃至约50℃。在搅拌下将反应混合物保持在反应温度下直至式(XV)化合物形成包含式(XII)的化合物的反应产物混合物的转化如由色谱法(例如,TLC、GC或HPLC)所确定基本上完成为止。

[0327] 可通过本领域技术人员已知的方法对步骤3b的反应产物混合物进行后处理。例如,可分离出在溶液中包含式(XII)的化合物的有机相并任选地过滤水相,然后用有机溶剂萃取以回收式(XII)化合物。可任选地用还原剂(例如,硫代硫酸钠)和用盐水洗涤所述一个或多个有机相。可用固体干燥剂(例如,硫酸钠)干燥所述一个或多个有机相,然后过滤除去固体并任选地用有机溶剂洗涤。通过本领域已知的方法从在有机溶剂中的溶液分离出固体的式(XII)化合物。例如,可在部分真空下浓缩溶液至干。或者,可浓缩溶液,然后加入反溶剂以形成固体化合物(XII),可通过过滤或离心来收集该固体化合物(XII),洗涤并干燥。基于化合物(XIV)的式(XII)化合物产率通常为至少85%、至少90%、或至少92%。根据HPLC(面积百分数),纯度为至少95%、至少98%、或至少99%。

[0328] 可使用立体特异性转氨酶经由前手性酮的不对称转氨作用或外消旋胺的动力学拆分来产生手性伯胺。转氨作用是由一对胺和酮(供体和受体)组成的反应平衡并且所应用的反应条件使该平衡移向手性目标胺。在一个这样的方面,胺供体为丙氨酸或2-丙胺。在一个实施方式中,胺受体为丙酮酸酯或丙酮。

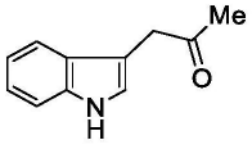
[0329] 因此,本文还提供了一种用于制备式(XX)的化合物或其盐的方法,其中手性色胺的转化包括使用酶促转化:

[0330] 

。

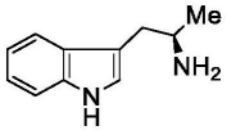
(XX)

[0331] 所述制备式(XX)化合物的方法包括使式(XXI)的化合物

[0332] 

(XXI)

[0333] 与蛋白质转氨酶接触以形成式(3)的化合物：

[0334] 。

(3)

[0335] 所述方法还包括一种或多种胺供体的存在。在一个实施方式中,胺供体为丙氨酸或异丙胺。

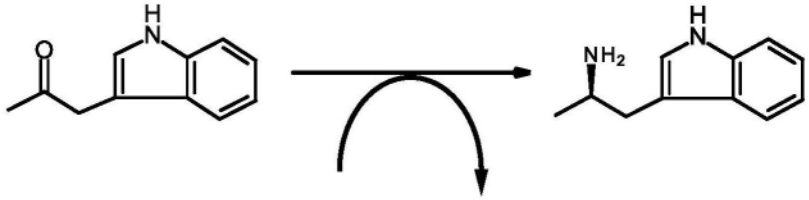
[0336] 上面所述的接触可在混合的水性有机溶剂体系中进行。例如,转氨酶反应可在具有有机共溶剂如环己烷、甲基环己烷、异辛烷、DMSO、乙腈或丙酮的水性缓冲液中进行。这样的共溶剂可以1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45或50体积/体积％存在。

[0337] 在某些情况下,混合的有机/水性溶剂体系(微水反应体系)可包含一种或多种包含少量水性缓冲剂的有机溶剂。在一个实施方式中,所述接触在包含不到15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1体积/体积％的水性缓冲剂的TBME、二丁基醚、CPME、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丙酯、丁酸丁酯、丁酸乙酯或乙酸异丁酯中进行。当在有机溶剂中进行时,可将转氨酶固定到固体支持物上。

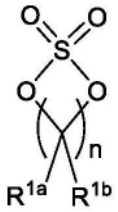
[0338] 在另一个实施方式中,化合物(XXI)向化合物(3)的转化率为至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％以上。在另一个方面,转化率在90％以上。在另一个实施方式中,转化率在95％以上。

[0339] 由转氨酶完成的还原胺化可产生至少90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100％对映体过量(EE)的式(3)的化合物。在某些情况下,转氨酶以大于99％的EE将式(XXI)的化合物转化为(3)。

[0340] 在一个实施方式中,使用下面的方案进行式(XXI)的化合物的不对称转氨作用：

[0341] 


[0342] 使式(3)的化合物与如本文所述的式(II)的化合物接触：

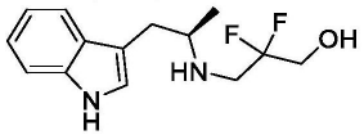
[0343] 

(II)

[0344] 以形成式(XX)化合物。

[0345] $R^{1a}$、$R^{1b}$和n如本文其他地方所述。在一个实施方式中,$R^{1a}$和$R^{1b}$独立地为氟。

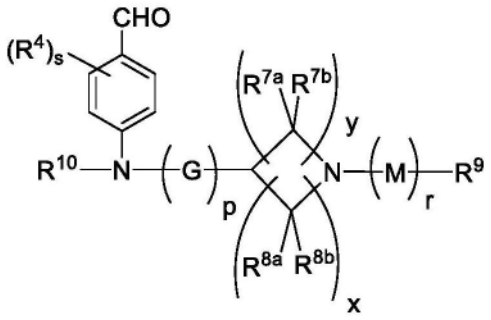
[0346] 在一个实施方式中,式(XX)化合物具有以下结构:

[0347] 。

[0348] 蛋白质转氨酶可选自表6。在一个这样的方面,转氨酶是(R)-选择性的。在一个实施方式中,转氨酶为TA-P2-A01。在一个实施方式中,蛋白质转氨酶选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4的(S)-对映选择性转氨酶。

[0349] 本文还提供了在胺受体和转氨酶的存在下通过外消旋胺的动力学拆分酶促合成式(3)的化合物的方法。该反应可在如本文所述的条件下进行,例如在如本文所述的混合的水性/有机溶剂体系中进行。在一个这样的方面,该反应在包含乙腈的水性缓冲剂中进行。这样的动力学拆分可以至少99%的EE产生式(3)的化合物,需要50%以上的转化率。动力学拆分包括使用如本文所述的(S)-选择性转氨酶来进行动力学拆分。在一个实施方式中,转氨酶选自表6。

[0350] 本公开的一个实施方式涉及式(XVI)的化合物:

[0351] 。

(XVI)

[0352] $R^4$、s、$R^{10}$、G和p如本文所定义。

[0353] $R^{7a}$、$R^{7b}$、$R^{8a}$和$R^{8b}$各自独立地为氢、卤素、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基或-CN。在一个实施方式中,$R^{7a}$、$R^{7b}$、$R^{8a}$和$R^{8b}$中各自独立地为氢、氟、$-CH_3$或-CN。在一个实施方式中,$R^{7a}$、$R^{7b}$、$R^{8a}$和$R^{8b}$各自为氢。

[0354] y为1或2的整数,x为1或2的整数,并且x和y的总和为2或3。

[0355] M为$C_{1-5}$烷基;

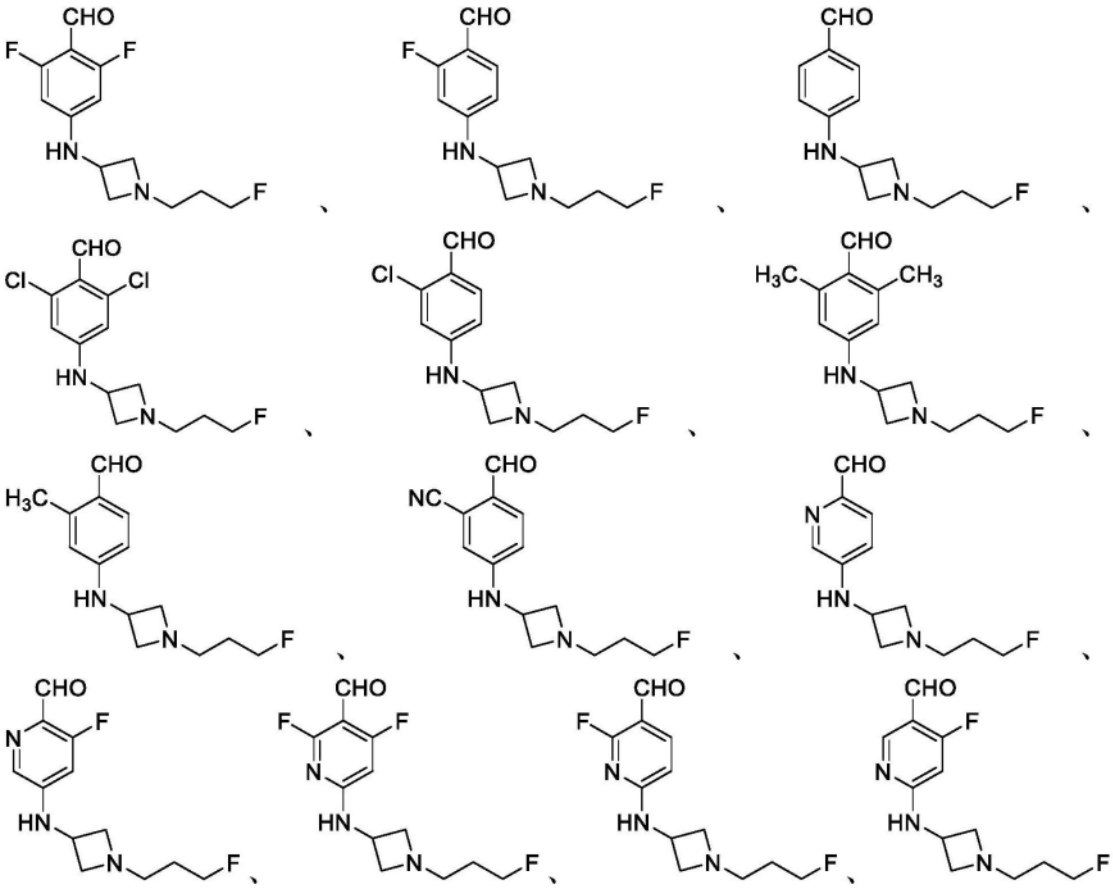
[0356] R为0或1;和

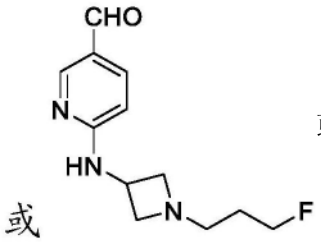
[0357] $R^9$为卤素或-CN。

[0358] 在一个实施方式中,M为-$CH_2CH_2CH_2$-,p为1,$R^9$为氟。

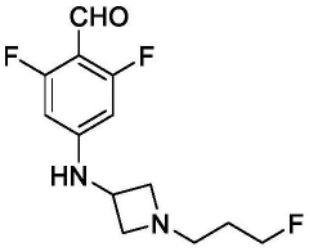
[0359] 在一个实施方式中,M为-$CH_2CH_2CH_2$-,p为1,$R^9$为-CN。

[0360] 在一个实施方式中,式(XVI)的化合物为:

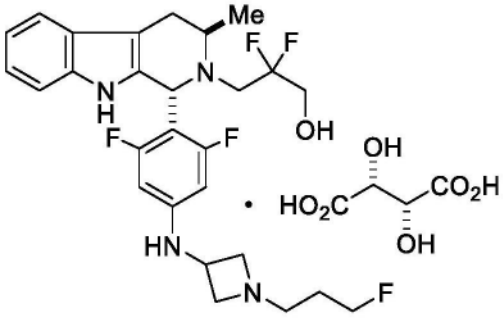
[0361] 

[0362] 
或其盐。

[0363] 在一个特定的实施方式中,式(XVI)的化合物为:

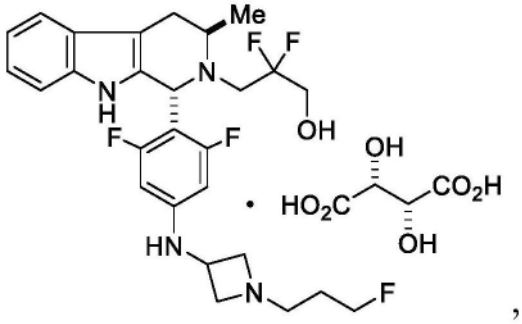
[0364] 
。

[0365] 在另一个方面,本文提供了一种具有以下结构的化合物:

[0366] 

(化合物 B)。

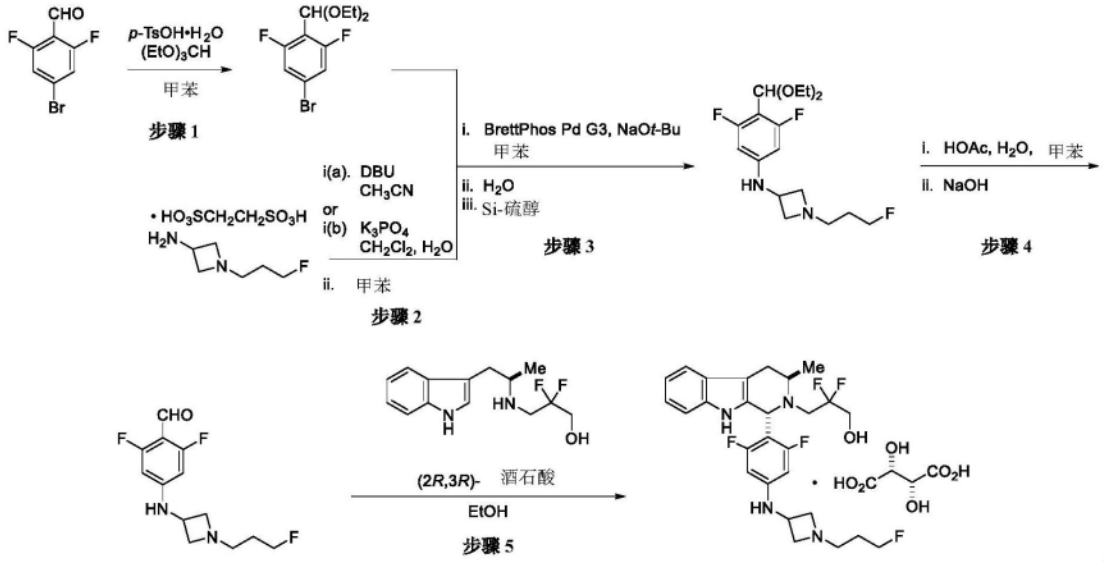
[0367] 在另一个方面,本文提供了一种用于制备具有下式的化合物的方法:

[0368] 

(B)

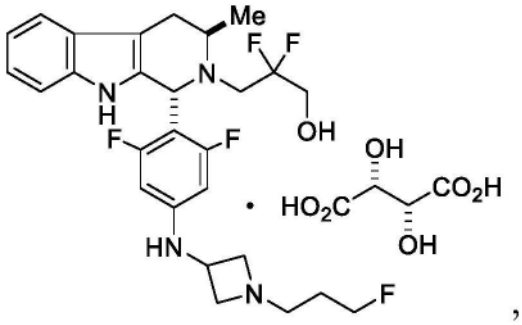
[0369] 其中所述方法如以下方案A中所阐述并根据本文提供的实施方式进行。

[0370] 方案A:

[0371] 


[0372] BrettPhos Pd G3=[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)

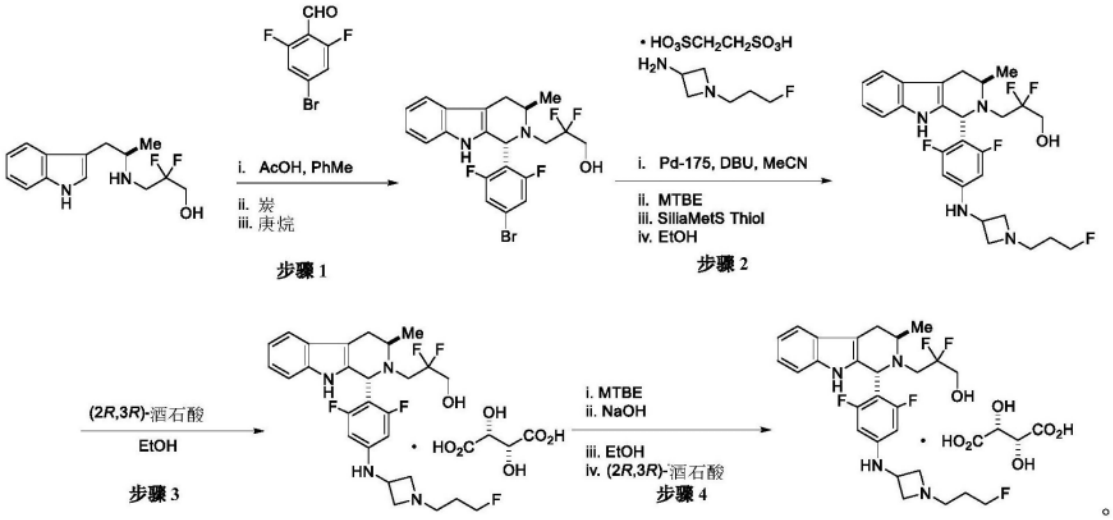
[0373] 在另一个实施方式中,本公开为一种制备具有下式的化合物的方法:

[0374] 

(B)

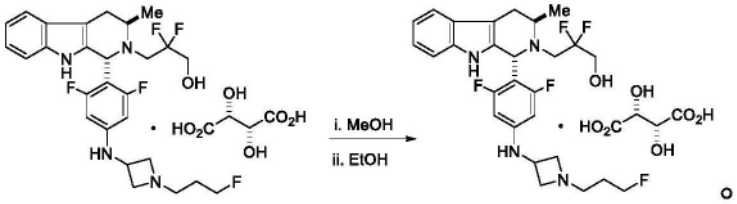
[0375] 其中所述方法如下面的方案B中所阐述并根据本文提供的实施方式进行。

[0376] 方案B：

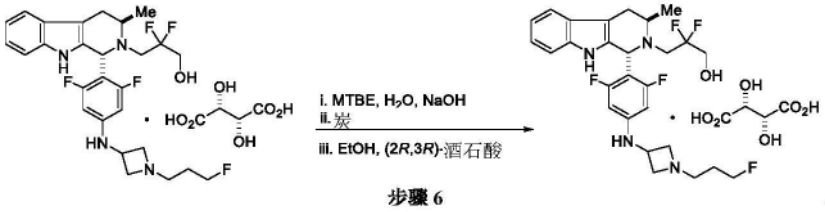
[0377] 


[0378] 以上化合物B的合成过程(例如,方案A和B)可还包括根据以下方案C或D重结晶：

[0379] 方案C：

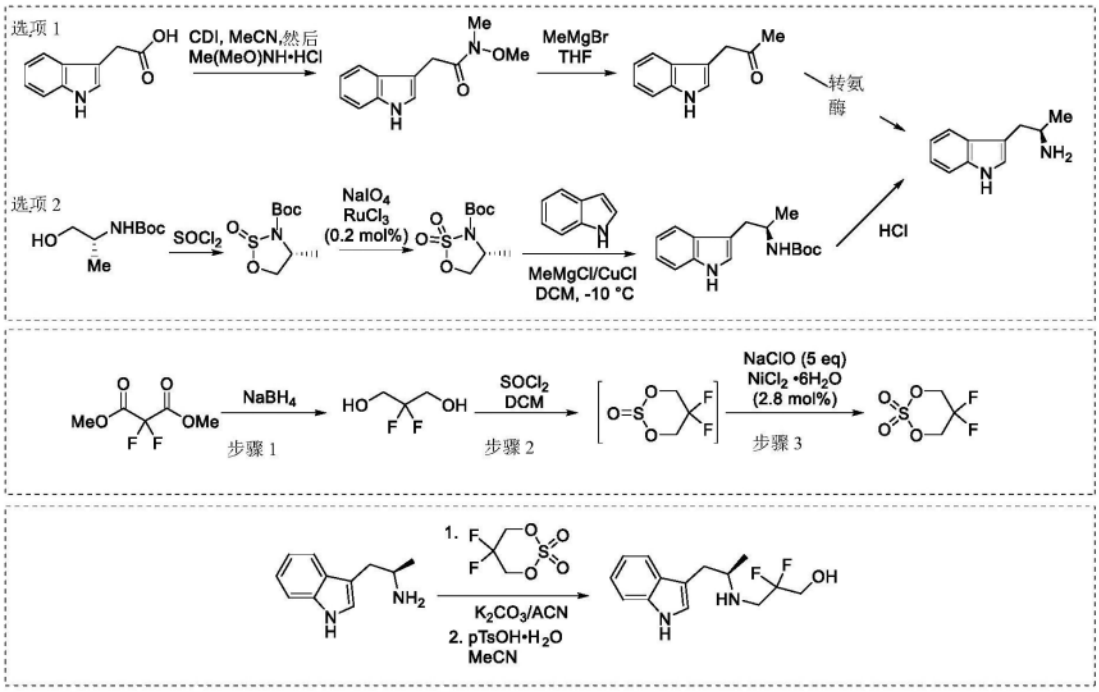
[0380] 


[0381] 方案D：

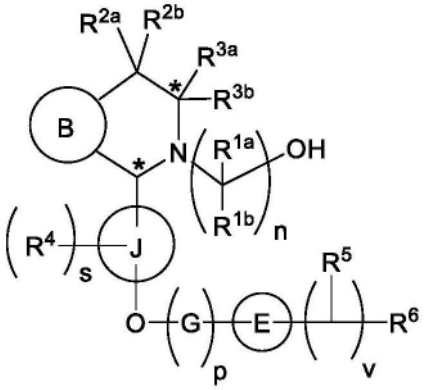
[0382] 


[0383] 在一个实施方式中,如本文所述并在以上方案A和方案B及任选地方案C或D中提供的化合物(3)和(4)按以下方案E并根据本文提供的实施方式来合成。

[0384] 方案E：

[0385] 


[0386] 本文还提供了一种用于制备式(XXIII)的化合物:

[0387] 

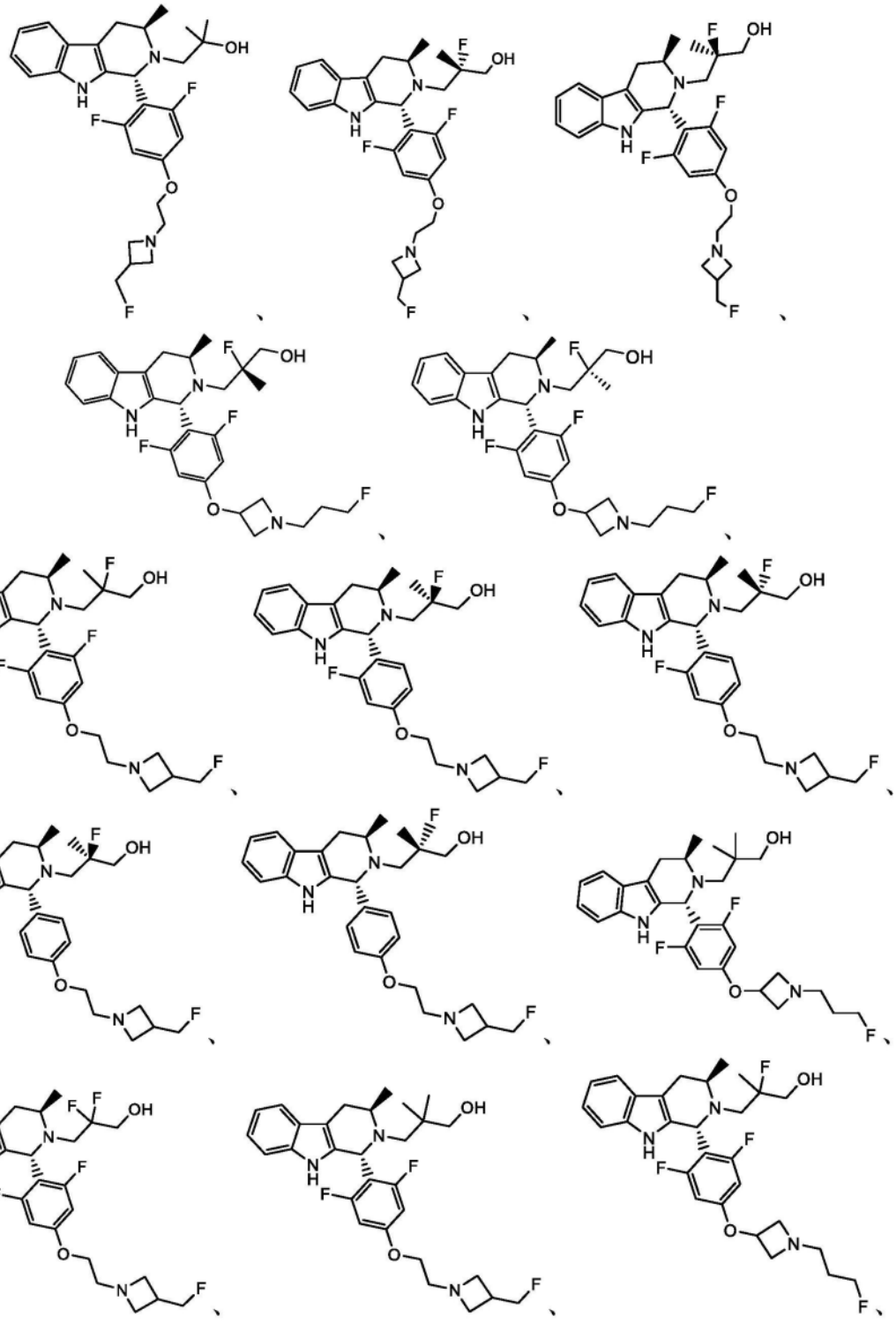
式(XXIII)

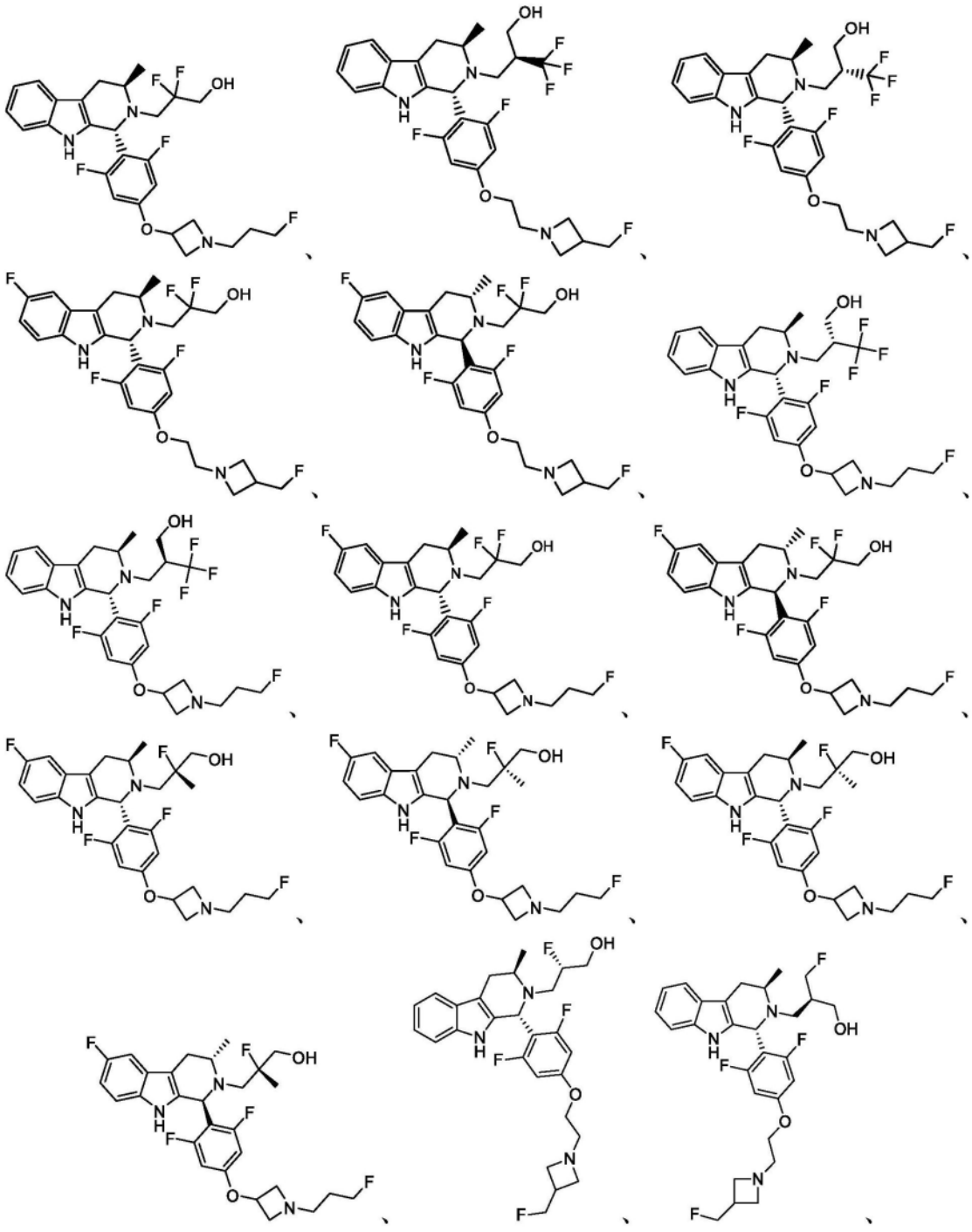
[0388] 或其盐的方法。

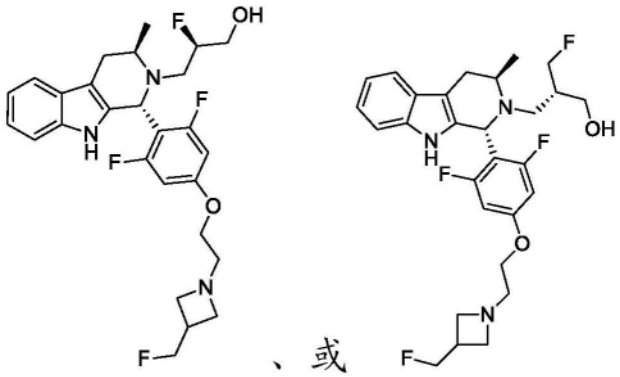
[0389] B、$R^{1a}$、$R^{1b}$、n、$R^{2a}$、$R^{2b}$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、J、$R^4$、s、G、$R^5$、v、$R^6$、E和星号如本文所定义。

[0390] 在一个实施方式中,式(XXIII)的化合物为酸盐。在这样的实施方式中,式(VIII)的化合物为酸的盐。在一个优选的实施方式中,式(XXIII)的化合物为酒石酸的盐。在一些实施方式中,式(XXIII)的化合物为富马酸的盐。

[0391] 在一个实施方式中,式(XXIII)的化合物具有以下结构中的任何之一或为其酒石酸盐:

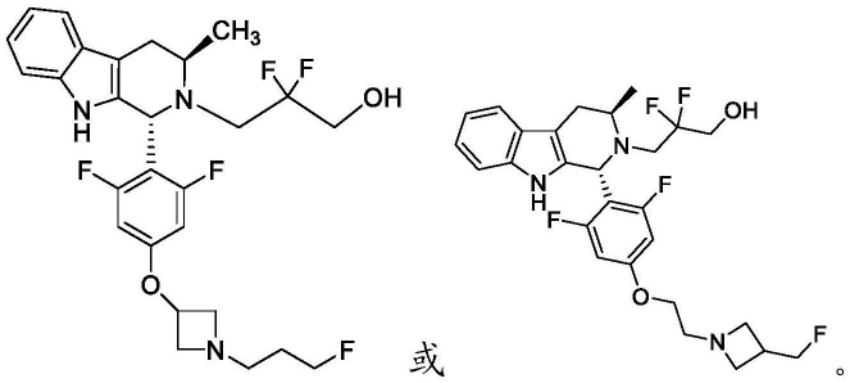
[0392] 

[0393] 

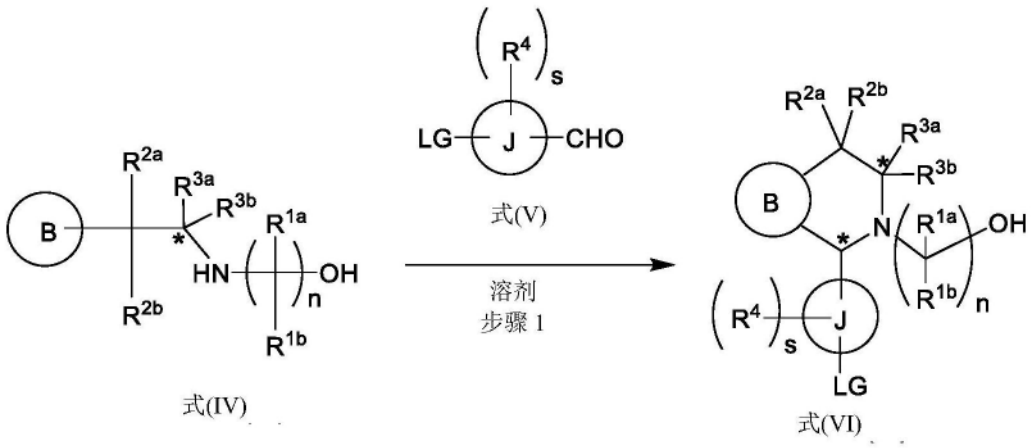
[0394] 

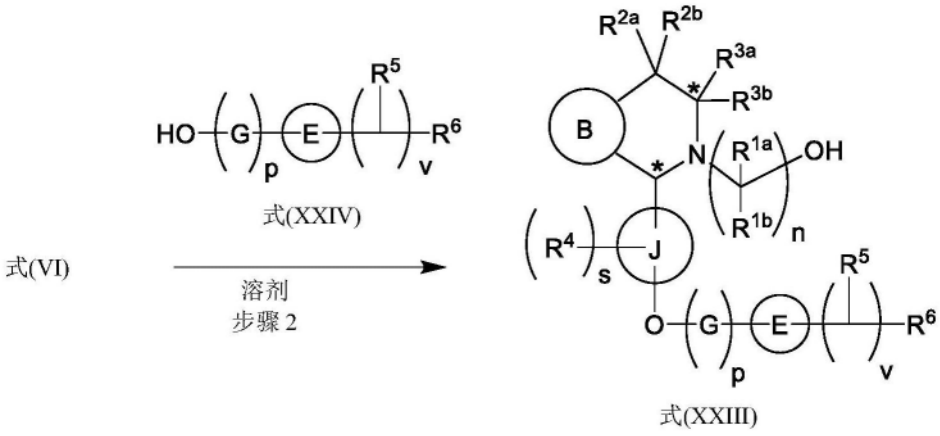
[0395] 在另一个实施方式中,上面的化合物为富马酸盐。

[0396] 在一个实施方式中,式(XXIII)的化合物具有以下结构,或为其药学上可接受的盐:

[0397] 

[0398] 用于制备式(XXIII)的化合物的方法包括如下文所描绘的两个反应步骤:

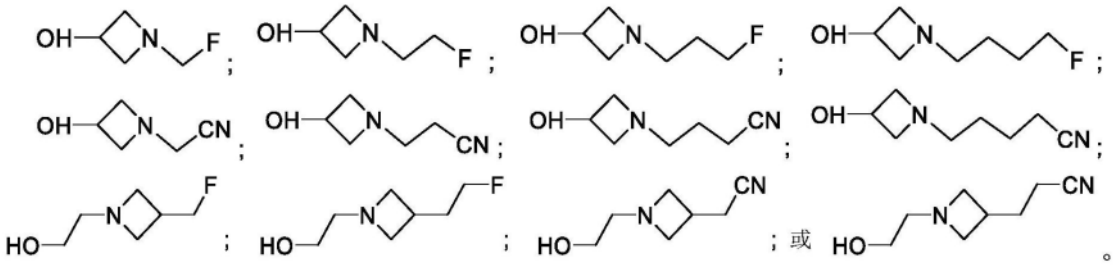
[0399] 

[0400] 

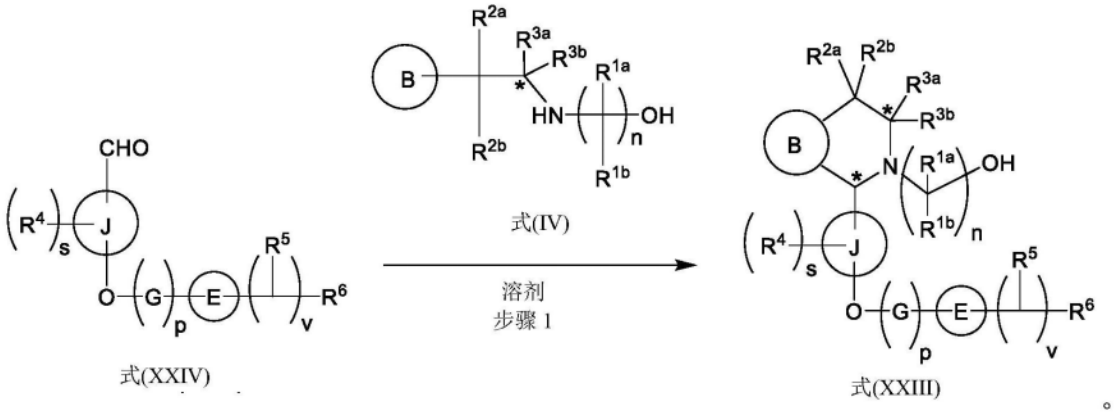
[0401] LG如本文所定义。

[0402] 式(IV)、(V)和(VI)的变量如本文所述。

[0403] 在一个实施方式中,式(XXIV)的化合物具有以下结构中的任何之一或为其盐:

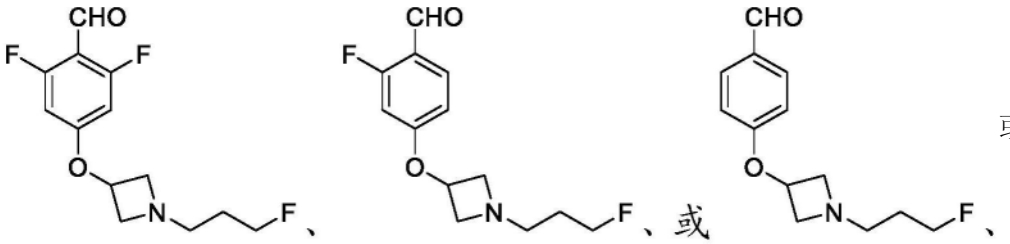
[0404] 

[0405] 本公开的一个实施方式涉及一种用于制备式(XXIII)的化合物或其盐的方法,其中式(XXIII)的化合物为如本文所述。根据本公开制备式(XXIII)的化合物的方法包括如下文所描绘的反应步骤1:

[0406] 

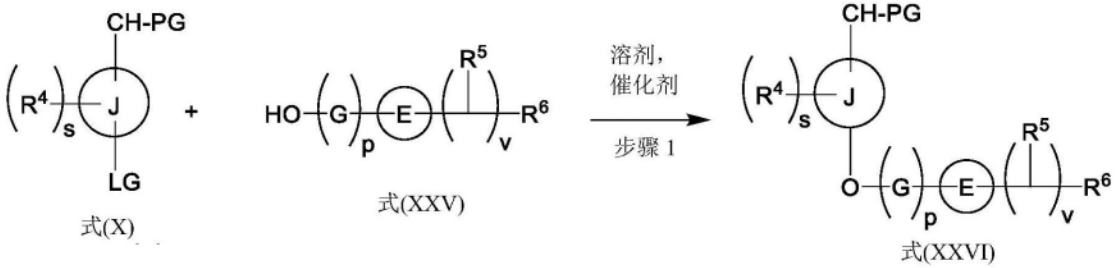

[0407] B、$R^{1a}$、$R^{1b}$、n、$R^{2a}$、$R^{2b}$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、s、J、$R^5$、v、$R^6$、G、p、E和星号各自如本文其他地方所述。CHO部分和连接J与G的氮原子位于J上相对于彼此的对位。

[0408] 在一些实施方式中,式(XXIV)化合物为:

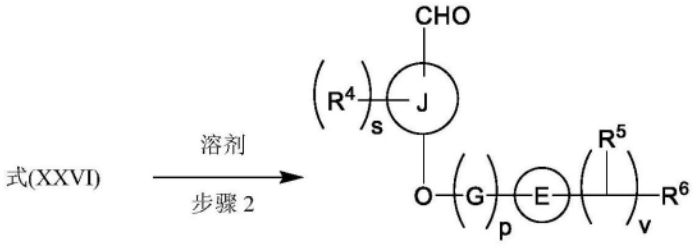
[0409] 
或其盐。

[0410] 本公开的一个实施方式涉及一种用于制备式(XXVII)的化合物或其盐的方法。

[0411] 所述用于制备式(XXVII)化合物的方法包括如下文所描绘的两个反应步骤:



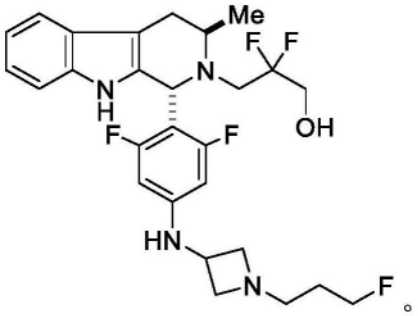

[0412]




[0413] $R^4$、s、LG、$R^5$、v、$R^6$、G、p、E和PG如本文所述。

[0414] 本文还提供了名为3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇的化合物A(包括其药学上可接受的盐)的固体形式、包含这样的固体形式的制剂及使用这样的固体形式的方法：

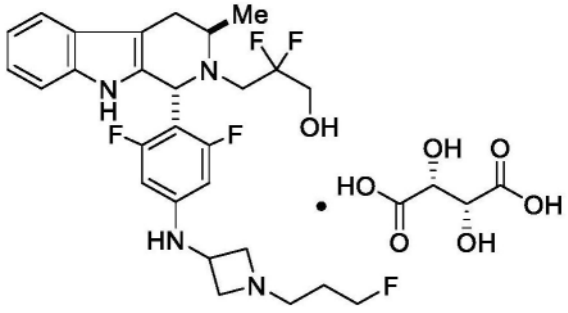
[0415]




(A)

[0416] 在一个实施方式中，本文提供了化合物A的固体形式。化合物A可以是以无定形固体形式存在的如本文所述的游离碱。在另一个实施方式中，化合物A为如本文所述的结晶固体。在另一个实施方式中，化合物A为具有以下结构的结晶酒石酸盐：

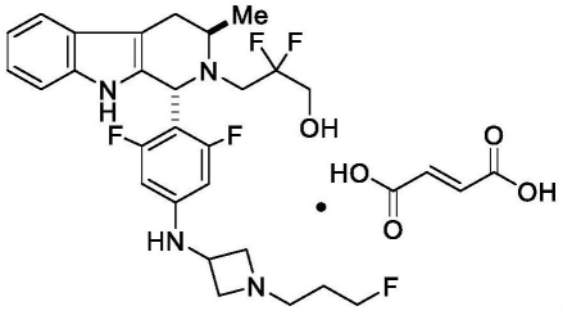
[0417]




(B)

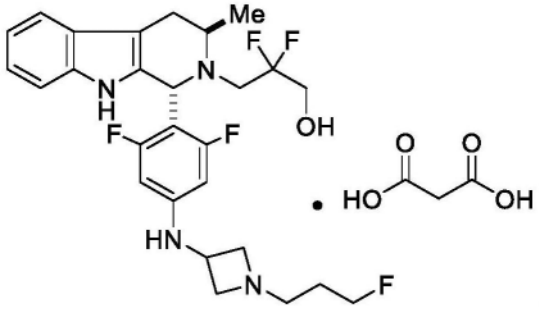
[0418] 在另一个方面，本文提供了呈富马酸盐的化合物A的结晶固体形式，其具有以下结

构：

[0419] 

(C)

[0420] 在另一个方面，本文提供了化合物A丙二酸盐固体形式，其具有以下结构：

[0421] 

(D)

[0422] 本文描述的固体形式可以是结晶的。在另一个实施方式中，固体形式为单组分固体形式。本文描述的固体形式可为溶剂化物、水合物、无水物或如本文所阐述的盐。在一个实施方式中，本文描述的固体形式包含酒石酸盐。在另一个实施方式中，本文描述的固体形式包含化合物B的无水物。在另一个实施方式中，本文描述的固体形式包含富马酸盐。在又一个实施方式中，本文描述的固体形式包含磷酸盐或其他盐。

[0423] 虽然不意在受任何特定理论的束缚，但固体形式可通过物理性质如例如影响特定过程(例如，产出、过滤、洗涤、干燥、研磨、混合、制片、流动性、溶出度、配制和冻干)的稳定性、溶解性和溶出速率、密度、可压缩性、硬度、形态、裂解、粘性、溶解性、吸水性、电学性质、热行为、固态反应性、物理稳定性和化学稳定性)来表征，所述特定过程使得某些固体形式适于制造固体剂型。这样的性质可使用特定的分析化学技术来确定，包括如本文所述的固态分析技术(例如，X-射线衍射、显微学、光谱学和热分析)。

[0424] 本文描述的固体形式，包括盐形式、结晶形式和无定形固体，可通过多种方法来表征，包括例如单晶X-射线衍射、X-射线粉末衍射(XRPD)、显微学(例如，扫描电子显微学(SEM))、热分析(例如，差示扫描量热法(DSC)、动态气相吸附(DVS)、热重分析(TGA)和热台显微学)、光谱学(例如，红外、拉曼和固态核磁共振)、超高效液相色谱(UHPLC)、质子核磁共振谱。

[0425] 表征晶体形式和无定形固体的技术包括例如热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X-射线粉末衍射法(XRPD)、单晶X-射线衍射法、振动光谱法(例如，红外(IR)和拉曼光谱)、固态和溶液核磁共振(NMR)光谱法(包括$^{1}$H NMR和F NMR)、扫描电子显微学(SEM)、电子晶体学和定量分析、粒度分析(PSA)、表面积分析、溶解度研究和溶出度研究。

[0426] 本文提供的固体形式的纯度可通过标准分析方法如薄层色谱法(TLC)、凝胶电泳法、气相色谱法、超高效液相色谱法(UHPLC)和质谱法(MS)来测定。

[0427] 化合物B形式A:

[0428] 在某些实施方式中,本文提供了化合物B的称为形式A的固体形式。形式A为化合物B的结晶固体形式。在一个实施方式中,形式A为化合物B的丙酮溶剂化物。在一个实施方式中,形式A为化合物A的结晶丙酮溶剂化物酒石酸盐。

[0429] 在另一个实施方式中,化合物B的形式A通过在丙酮中浆化、然后蒸发来获得。形式A可根据本文描述的方法和实施例制备。

[0430] 在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式A)为化合物A的酒石酸盐(即,化合物B),并且是结晶的,如由X-射线粉末衍射图谱(XRPD)测量所指示。在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式A)的XRPD基本上为如图1中所示。在另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式A)在大约4.64、8.26、9.28、11.18、11.49、11.96、12.54、13.77、14.22、14.61、15.09、15.56、16.01、17.35、18.55、18.84、19.32、19.82、20.26、21.34、21.63、21.92、22.52、22.97、23.28、23.54、23.94、24.81或25.96±0.1°2θ处具有一个或多个特征性XRPD峰,如例如图1中所描绘并如本文的表16中可见。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式A)在大约4.64、8.26、9.28、11.18、11.49、11.96、12.54、13.77、14.22、14.61、15.09、15.56、16.01、17.35、18.55、18.84、19.32、19.82、20.26、21.34、21.63、21.92、22.52、22.97、23.28、23.54、23.94、24.81或25.96±0.1°2θ处具有至少3个、至少5个、至少7个、或至少10个XPRD峰,如例如图1中所描绘并如本文的表16中可见。在还另一个实施方式中,本文描述的固体形式(例如,形式A)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个、二十个或所有如表16中所述的特征性XRPD峰。

[0431] 在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式A)在大约12.54、14.61、16.01、19.32、20.26、21.63、23.28、23.54、23.94或24.81±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个特征性XRPD峰,如例如图1中所描绘并如本文的表16中可见。在另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式A)在大约19.32、20.26、21.63、23.28或24.81±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图1中所描绘并如本文的表16中可见。在另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式A)在大约19.32、20.26、21.63、23.28或24.81±0.05°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图1中所描绘并如本文的表16中可见。

[0432] 在一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式A,其具有基本上对应于如图2中所描绘的代表性TGA热谱图的TGA热谱图。在某些实施方式中,结晶形式呈现出在大约125℃之前总质量损失为样品总质量的大约7.2%的TGA热谱图。

[0433] 在另一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式A,其具有基本上如图2中所描绘的DSC热谱图,其中包括在约124℃下的去溶剂化事件及起始温度为约164℃、峰值最大温度为约171℃的熔化温度。

[0434] 在另一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式A,其具有如图3中所描绘的偏振光显微图像。

[0435] 在仍另一个实施方式中,形式A是纯的。在某些实施方式中,纯的形式A基本上不含

其他固体形式,例如,无定形固体。在某些实施方式中,形式A的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%、或不低于约99.9%。

[0436] 化合物B形式B:

[0437] 在某些实施方式中,本文提供了化合物B的称为形式B的固体形式。形式B为化合物B的结晶固体形式。在一个实施方式中,形式B为化合物B的无水物。在另一个实施方式中,形式B为化合物A的无水酒石酸盐。

[0438] 在一个实施方式中,化合物B的形式B通过在乙酸乙酯中于室温下浆化化合物B约24小时来获得。在另一个实施方式中,化合物B的形式B通过在丙酮:水(例如,90:10、95:5、96:4、97:3、99:1(体积/体积))中于约50℃下浆化化合物B约6小时来获得。在仍另一个实施方式中,化合物B的形式B通过在乙醇中浆化化合物B来获得。

[0439] 在某些情况下,化合物B的形式B通过在包含≥95%的丙酮的溶剂体系(例如,≥95:5的丙酮:水)中浆化化合物B来获得。然后通过例如离心或过滤从浆液分离化合物B的形式B。在另一个实施方式中,化合物B的形式B由如本文所描述的形式A或形式F获得。在一个实施方式中,将化合物B的形式A在乙醇(例如,100%的乙醇)中再浆化10、12、16或24小时(例如,过夜)以获得形式B。在一个实施方式中,在水的存在下将形式F转化为如本文所描述的形式D。然后可将混合物在纯乙醇(在例如约50℃下)或者95:5或97:3的丙酮:水(体积/体积)中浆化以形成形式B。可任选地对混合物接种以形式B的晶体。

[0440] 形式B可根据本文描述的方法和实施例制备。因此,本文提供了一种制备形式B的方法,其中所述方法包括在包含丙酮或丙酮和水的含水混合物(例如,50%、90%、95%、96%、97%、98%和99%(体积/体积)的丙酮)的溶剂体系中浆化化合物B。在一个实施方式中,用于使形式B结晶的溶剂体系包含≥95%的丙酮。在一个实施方式中,用于形式B的溶剂体系包含96:4的丙酮:水。混合物可在室温下浆化约120小时。可过滤混合物并如本文所述(例如,XRPD)进行分析。在一个实施方式中,形式B根据本文阐述的方法和/或实施例制备。

[0441] 在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式B)为化合物A的酒石酸盐,并且是结晶的,如由X-射线粉末衍射图谱(XRPD)测量所指示。在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式B)的XRPD基本上为如图4中所示。在另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式B)在大约7.68、11.49、12.54、14.24、15.30、15.55、16.01、16.63、17.37、18.24、19.16、19.42、19.89、20.24、21.81、22.52、22.99、23.25、23.57、24.67、25.07、25.91±0.1°2θ处具有一个或多个特征性XRPD峰,如例如图4中所描绘并如本文的表17中可见。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式B)在大约7.68、11.49、12.54、14.24、15.30、15.55、16.01、16.63、17.37、18.24、19.16、19.42、19.89、20.24、21.81、22.52、22.99、23.25、23.57、24.67、25.07、25.91±0.1°2θ处具有至少3个、至少5个、至少7个、或至少10个特征性XPRD峰,如例如图4中所描绘并如本文的表17中可见。在还另一个实施方式中,本文描述的固体形式(例如,形式B)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或所有如表17中所述的特征性XRPD峰。

[0442] 在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式B)在大约11.49、12.54、15.30、15.55、19.16、19.42、20.24、23.25、24.67或25.91±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、

四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个特征性XRPD峰，如例如图4中所描绘。在仍另一个实施方式中，本文提供的固体形式(例如，形式B)在大约11.49、12.54、19.16、19.42或24.67±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰，如例如图4中所描绘。在仍另一个实施方式中，本文提供的固体形式(例如，形式B)在大约11.49、12.54、19.16、19.42或24.67±0.05°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰，如例如图4中所描绘。

[0443] 在一个实施方式中，本文描述了一种固体形式，例如形式B，其具有基本上对应于如图5中所描绘的代表性TGA热谱图的TGA热谱图。在某些实施方式中，结晶形式呈现出总质量损失为样品总质量的大约3.5％的TGA热谱图。

[0444] 在另一个实施方式中，本文描述了一种固体形式，例如形式B，其具有基本上如图5中所描绘的DSC热谱图，其中包括起始温度为约171℃、峰值最大温度为约179℃的吸热事件。

[0445] 在另一个实施方式中，本文描述了一种固体形式，例如形式B，其具有分别基本上如图6和图7中所描绘的$^{13}C$和$^{19}F$ NMR谱。

[0446] 在另一个实施方式中，本文描述了一种固体形式，例如形式B，其具有如图8中所描绘的水吸收-解吸曲线图。化合物B的固体形式，例如形式B，在高达90％的相对湿度(RH)和约25℃下吸收约1.2％(重量/重量)的水分。

[0447] 在另一个实施方式中，本文描述了一种固体形式，例如形式B，其具有分别如图9A和9B中所描绘的扫描电子显微镜(SEM)图像和PLM图像。样品包含致密的球形聚集体。

[0448] 在另一个实施方式中，本文描述了一种固体形式，例如形式B，其具有如图9C中所描绘的粒度分布(PSD)。

[0449] 在仍另一个实施方式中，固体形式(例如，形式B)在如本文所述压缩后保持基本上不变。图22、图23和图24分别示出了化合物B的形式B的XRPD、$^{19}F$ SSNMR和DSC并比较了化合物在如本文所述压缩之前和之后。

[0450] 在仍另一个实施方式中，形式B是基本上纯的。在某些实施方式中，纯的形式B基本上不含其他固体形式，例如，无定形固体。在某些实施方式中，基本上纯的形式B基本上不含形式A、形式D或形式F。在某些实施方式中，形式B的纯度不低于约95％、不低于约96％、不低于约97％、不低于约98％、不低于约98.5％、不低于约99％、不低于约99.5％、或不低于约99.9％。

[0451] 化合物B形式C：

[0452] 在某些实施方式中，本文提供了化合物B的称为形式C的固体形式。形式C为化合物B的结晶固体形式。在一个实施方式中，形式C为化合物B的THF溶剂化物。

[0453] 在一个实施方式中，化合物B的形式C通过在THF中淤浆化化合物B来获得。然后可过滤混合物。形式C可根据本文描述的方法和实施例制备。

[0454] 在一个实施方式中，本文提供的固体形式(例如，形式C)为化合物A的酒石酸盐，并且是基本上结晶的，如由X-射线粉末衍射图谱(XRPD)测量所指示。在一个实施方式中，XRPD基本上为如图10中所示。

[0455] 在一个实施方式中，本文描述了一种固体形式，例如形式C，其具有基本上对应于如图11中所描绘的代表性TGA热谱图的TGA热谱图。在某些实施方式中，结晶形式呈现出总质量损失为样品总质量的大约6.8％的TGA热谱图。

[0456] 在另一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式C,其具有基本上如图11中所描绘的DSC热谱图,其中包括起始温度为约118℃、峰值最大温度为约125℃的吸热事件。

[0457] 在仍另一个实施方式中,形式C是纯的。在某些实施方式中,形式C的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%、或不低于约99.9%。

[0458] 化合物B形式D:

[0459] 在某些实施方式中,本文提供了化合物B的称为形式D的固体形式。形式D为化合物B的结晶固体形式。在一个实施方式中,形式D为化合物B的水合物。在另一个实施方式中,形式D为化合物B的一水合物。

[0460] 在一个实施方式中,化合物B的形式D通过在100%的乙醇中浆化化合物B约48小时来获得。然后可过滤混合物。

[0461] 在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式D)为化合物A的酒石酸盐,并且是基本上结晶的,如由X-射线粉末衍射图谱(XRPD)测量所指示。在另一个实施方式中,形式D为化合物B的水合物。在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式D)的XRPD基本上为如图12中所示。在另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式D)在大约7.32、10.99、11.31、12.18、13.23、13.48、14.11、14.66、15.14、15.70、16.03、16.21、16.54、17.24、17.63、18.11、18.34、19.10、20.20、20.58、21.16、21.47、21.89、22.76、23.33或23.56±0.1°2θ处具有一个或多个特征性XRPD峰,如例如图12中所描绘并如表19中可见。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式D)在大约7.32、10.99、11.31、12.18、13.23、13.48、14.11、14.66、15.14、15.70、16.03、16.21、16.54、17.24、17.63、18.11、18.34、19.10、20.20、20.58、21.16、21.47、21.89、22.76、23.33或23.56±0.1°2θ处具有至少3个、至少5个、至少7个、或至少10个特征性XRPD峰,如例如图12中所描绘并如表19中可见。在还另一个实施方式中,本文描述的固体形式具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或所有如表19中所述的特征性XRPD峰。

[0462] 在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式D)在大约11.31、15.70、16.54、19.10、20.58、21.16、21.47、21.89、22.76或23.33±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个特征性XRPD峰,如例如图12中所描绘。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式D)在大约11.31、15.70、16.54、19.10或22.76±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图12中所描绘。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式D)在大约11.31、15.70、16.54、19.10或22.76±0.05°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图12中所描绘。

[0463] 在一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式D,其具有基本上对应于如图13中所描绘的代表性TGA热谱图的TGA热谱图。在某些实施方式中,结晶形式呈现出在大约150℃之前总质量损失为样品总质量的大约1.4%的TGA热谱图。

[0464] 在另一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式D,其具有基本上如图13中所描绘的DSC热谱图,其中包括起始温度为约55℃、峰值最大温度为约82℃的吸热事件和随后起始温度为约165℃、峰值最大温度为约172℃的第二吸热事件。

[0465] 在仍另一个实施方式中,形式D是纯的。在某些实施方式中,形式D基本上不含其他固体形式,例如,无定形固体。在某些实施方式中,形式D基本上不含形式A、形式B或形式F。在某些实施方式中,形式D的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%、或不低于约99.9%。

[0466] 化合物B形式E:

[0467] 在某些实施方式中,本文提供了化合物B的称为形式E的固体形式。形式E为化合物B的固体形式。在一个实施方式中,形式E为化合物B的DMSO溶剂化物。

[0468] 在一个实施方式中,化合物B的形式E通过在DMSO中浆化化合物B并添加IPAc约24小时来获得。然后可过滤混合物。形式E可根据本文描述的方法和实施例制备。

[0469] 在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式E)为化合物A的酒石酸盐,并且是基本上结晶的,如由X-射线粉末衍射图谱(XRPD)测量所指示。在一个实施方式中,XRPD基本上为如图14中所示。

[0470] 在一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式E,其具有基本上对应于如图15中所描绘的代表性TGA热谱图的TGA热谱图。在某些实施方式中,结晶形式呈现出总质量损失为样品总质量的大约8.3%的TGA热谱图。

[0471] 在另一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式E,其具有基本上如图15中所描绘的DSC热谱图,其中包括起始温度为约126℃、峰值最大温度为约134℃的第一吸热和起始温度为约143℃、峰值最大温度为约147℃的第二吸热事件。

[0472] 在仍另一个实施方式中,形式E是纯的。在某些实施方式中,形式E基本上不含其他固体形式,例如,无定形固体。在某些实施方式中,形式E的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%、或不低于约99.9%。

[0473] 化合物B形式F:

[0474] 在某些实施方式中,本文提供了化合物B的称为形式F的固体形式。形式F为化合物B的结晶固体形式。在一个实施方式中,形式F为化合物B的无水物。在另一个实施方式中,形式F为化合物A的无水酒石酸盐。

[0475] 在一个实施方式中,化合物B的形式F通过在100%的乙醇中于室温下或于50℃下浆化化合物B约8、10、12、15、20或25小时(例如,过夜)来获得。在另一个实施方式中,形式F通过在乙醇/水(例如,65:35(体积/体积))中浆化化合物B来获得。获得形式F的化合物B的浆液可任选地包括接种以本文所述的形式B。然后可过滤浆液以获得形式F。形式F也可通过在室温下于100%的DI水、1:1的丙酮/水或100%的丙酮中浆化来获得。在纯溶剂中的形式F的淤浆可被保持在室温下。在一个实施方式中,形式F可从在5℃下搅动的1:1的丙酮:水混合物获得。在仍另一个实施方式中,形式F可通过在95:5的丙酮:水和97:3的丙酮:水混合物中于50℃下浆化化合物B约2小时并冷却至室温来获得。形式F可根据本文描述的方法和实施例制备。

[0476] 在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式F)为化合物A的酒石酸盐,并且是基本上结晶的,如由X-射线粉末衍射图谱(XRPD)测量所指示。在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式F)的XRPD基本上为如图16中所示。在另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式F)在大约3.92、10.54、11.72、12.52、14.22、15.40、15.54、

15.90、16.48、16.84、17.29、18.26、18.47、19.39、19.66、20.00、20.50、20.65、21.16、21.28、21.95、22.97、23.49、23.70、23.94、24.31、24.67或24.99±0.1°2θ处具有一个或多个特征性XRPD峰,如例如图16中所描绘并如本文的表20中可见。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式F)在大约3.92、10.54、11.72、12.52、14.22、15.40、15.54、15.90、16.48、16.84、17.29、18.26、18.47、19.39、19.66、20.00、20.50、20.65、21.16、21.28、21.95、22.97、23.49、23.70、23.94、24.31、24.67或24.99±0.1°2θ处具有至少3个、至少5个、至少7个、或至少10个特征性XPRD峰,如例如图16中所描绘并如本文的表20中可见。在还另一个实施方式中,本文描述的固体形式(例如,形式F)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、二十个、二十五个或所有如表20中所述的特征性XRPD峰。

[0477] 在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式F)在大约12.52、15.90、19.66、20.65或24.99±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个特征性XRPD峰,如例如图16中所描绘。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式F)在大约12.52、15.90、19.66、20.65或24.99±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图16中所描绘。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式F)在大约12.52、15.90、19.66、20.65或24.99±0.05°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图16中所描绘。

[0478] 在一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式F,其具有基本上对应于如图17中所描绘的代表性DVS等温线图的DSV等温线图。

[0479] 在另一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式F,其具有基本上如图18中所描绘的DSC热谱图,其中包括起始温度为约162℃、峰值最大温度为约167℃的吸热事件。

[0480] 在仍另一个实施方式中,形式F是纯的。在某些实施方式中,纯的形式F基本上不含其他固体形式,例如,无定形固体。在某些实施方式中,形式F的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%、或不低于约99.9%。

[0481] 化合物B形式G

[0482] 在某些实施方式中,本文提供了化合物B的称为形式G的固体形式。形式G为化合物B的固体形式。在一个实施方式中,形式G为化合物B的甲醇溶剂化物。在另一个实施方式中,形式F为化合物A的甲醇溶剂化物酒石酸盐。

[0483] 在一个实施方式中,化合物B的形式G通过在甲醇中浆化化合物B并缓慢蒸发甲醇来获得。可将混合物过滤。形式G可根据本文描述的方法和实施例制备。

[0484] 在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式G)为化合物A的酒石酸盐,并且是基本上结晶的,如由X-射线粉末衍射图谱(XRPD)测量所指示。在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式G)的XRPD基本上为如图19中所示。在另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式G)在大约7.65、11.46、12.51、15.27、15.51、16.00、17.34、18.21、19.11、19.29、19.42、19.84、20.23、21.31、21.57、21.79、22.49、22.97、23.22、24.65、25.04或25.88±0.1°2θ处具有一个或多个特征性XRPD峰,如例如图19中所描绘并如本文的表21中可见。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式G)在大约

7.65、11.46、12.51、15.27、15.51、16.00、17.34、18.21、19.11、19.29、19.42、19.84、20.23、21.31、21.57、21.79、22.49、22.97、23.22、24.65、25.04或25.88±0.1°2θ处具有至少3个、至少5个、至少7个、或至少10个特征性XPRD峰,如例如图19中所描绘并如本文的表21中可见。在还另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式G)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、二十个或所有如表21中所述的特征性XRPD峰。

[0485] 在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式G)在大约11.46、12.51、15.27、16.00、19.29、19.42、20.23、22.49、22.97或24.65±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个特征性XRPD峰,如例如图19中所描绘。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式G)在大约11.46、12.51、19.29、19.42或20.23±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图19中所描绘。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式G)在大约11.46、12.51、19.29、19.42或20.23±0.05°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图19中所描绘。

[0486] 在一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式G,其具有基本上对应于如图20中所描绘的代表性TGA热谱图的TGA热谱图。在某些实施方式中,结晶形式呈现出总质量损失为样品总质量的大约2%的TGA热谱图。

[0487] 在另一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式G,其具有基本上如图20中所描绘的DSC热谱图,其中包括起始温度为约173℃、峰值最大温度为约178℃的吸热事件。

[0488] 在仍另一个实施方式中,形式G是纯的。在某些实施方式中,纯的形式G基本上不含其他固体形式,例如,无定形固体。在某些实施方式中,纯的形式G基本上不含形式B、形式D或形式E。在某些实施方式中,形式G的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%、或不低于约99.9%。

[0489] 化合物C形式1

[0490] 在某些实施方式中,本文提供了化合物C的称为形式1的固体形式。形式1为化合物C的结晶固体形式。

[0491] 在一个实施方式中,化合物C的形式1通过在约55℃下在约3:1比率的异戊醇/水中浆化化合物C约1.5小时来获得。然后在氮气流和减压下蒸发混合物的液体。在另一个实施方式中,化合物C的形式1通过在约3:8的比率的乙醇/庚烷中于室温下浆化化合物C来获得。在仍另一个实施方式中,化合物C的形式1通过在约1:1的比率的乙醇/庚烷中于室温下淤浆化化合物C来获得。形式1可根据本文描述的方法和实施例制备。

[0492] 在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式1)为化合物A的富马酸盐,并且是基本上结晶的,如由X-射线粉末衍射图谱(XRPD)测量所指示。在一个实施方式中,XRPD基本上为如图27A中所示。在另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式1)在大约7.58、10.59、11.44、11.84、12.5、14.44、15.45、15.78、16.09、17.55、18.92、19.69、19.86、20.23、21.35、22.04、23.16、23.89、24.23、24.67、25.23或25.93±0.1°2θ处具有一个或多个特征性XRPD峰,如例如图27A中所描绘并如本文的表36中可见。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式1)在大约7.58、10.59、11.44、11.84、12.5、14.44、15.45、15.78、16.09、17.55、18.92、19.69、19.86、20.23、21.35、22.04、23.16、23.89、24.23、

24.67、25.23或25.93±0.1°2θ处具有至少3个、至少5个、至少7个、或至少10个特征性XPRD峰,如例如图27A中所描绘并如本文的表36中可见。在还另一个实施方式中,本文描述的固体形式(例如,形式1)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、二十个或所有如表36中所述的特征性XRPD峰。

[0493] 在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式1)在大约10.59、15.45、15.78、16.09、18.92、19.69、19.86、21.35、23.16或24.23±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个特征性XRPD峰,如例如图27A中所描绘。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式1)在大约16.09、18.92、19.69、19.86或23.16±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图27A中所描绘。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式1)在大约16.09、18.92、19.69、19.86或23.16±0.05°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图27A中所描绘。

[0494] 在一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式1,其具有基本上对应于如图28中所描绘的代表性TGA热谱图的TGA热谱图。在某些实施方式中,结晶形式呈现出总质量损失为样品总质量的大约2%的TGA热谱图。

[0495] 在另一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式1,其具有基本上如图28中所描绘的DSC热谱图,其中包括起始温度为约167℃、峰值最大温度为约172℃的吸热事件。

[0496] 在仍另一个实施方式中,形式1是纯的。在某些实施方式中,纯的形式1基本上不含其他固体形式,例如,无定形固体。在某些实施方式中,形式1的纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%、或不低于约99.9%。

[0497] 在另一个实施方式中,本文描述了一种固体形式,例如形式1,其具有如图29中所描绘的PLM图像。

[0498] 化合物C形式2

[0499] 在某些实施方式中,本文提供了化合物C的称为形式2的固体形式。形式2为化合物C的结晶固体形式。

[0500] 在一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式2)为化合物A的富马酸盐,并且是基本上结晶的,如由X-射线粉末衍射图谱(XRPD)测量所指示。在一个实施方式中,XRPD基本上为如图27B中所示。在另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式2)在大约11.52、11.87、15.55、16.04、16.51、17.32、18.36、19.00、19.43、19.87、20.24、21.35、22.03、23.23、23.91、25.43或26.03±0.1°2θ处具有一个或多个特征性XRPD峰,如例如图27B中所描绘并如本文的表37中可见。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式2)在大约11.52、11.87、15.55、16.04、16.51、17.32、18.36、19.00、19.43、19.87、20.24、21.35、22.03、23.23、23.91、25.43或26.03±0.1°2θ处具有至少3个、至少5个、至少7个、或至少10个特征性XPRD峰,如例如图27B中所描绘并如本文的表37中可见。在还另一个实施方式中,本文描述的固体形式(例如,形式1)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个或所有如本文的表37中所述的特征性XRPD峰。

[0501] 在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式1)在大约11.87、15.55、16.04、16.51、17.32、19.43、19.87、20.24、23.23或23.91±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个特征性XRPD峰,如例如图27B中所描绘。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式1)在大约15.55、19.43、19.87、20.24或23.23±0.1°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图27B中所描绘。在仍另一个实施方式中,本文提供的固体形式(例如,形式1)在大约15.55、19.43、19.87、20.24或23.23±0.05°2θ处具有一个、两个、三个、四个或五个特征性XRPD峰,如例如图27B中所描绘。

[0502] 游离碱化合物A的无定形形式

[0503] 在某些实施方式中,本文提供了游离碱化合物A的无定形固体形式。

[0504] 在一个实施方式中,为游离碱化合物A的无定形固体形式,如由X-射线粉末衍射图谱(XRPD)测量所指示。在一个实施方式中,XRPD基本上为如图32中所示。

[0505] 在一个实施方式中,本文描述了游离碱化合物A的无定形固体形式,其具有基本上对应于如图33中所描绘的代表性TGA和DSC热谱图的TGA热谱图。在某些实施方式中,无定形形式呈现出总质量损失为样品总质量的大约9.3%的TGA热谱图。

[0506] 在仍另一个实施方式中,化合物A的无定形固体形式是纯的。在某些实施方式中,纯的化合物A的无定形固体形式基本上不含其他固体形式,例如,如本文所述的结晶固体。在某些实施方式中,纯度不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约98.5%、不低于约99%、不低于约99.5%、或不低于约99.9%。

[0507] 药物组合物

[0508] 本文描述的化合物可例如经口、肌内、皮下、静脉内、皮内、经皮、动脉内、腹膜内、病灶内、颅内、关节内、前列腺内、胸膜内、气管内、鞘内、鼻内、阴道内、直肠内、局部、肿瘤内、经腹膜、结膜下、囊内、经粘膜、心包内、脐内、眼内、眼眶内、玻璃体内(例如,通过玻璃体内注射)、通过滴眼液、局部、透皮、肠胃外、通过吸入、通过注射、通过植入、通过输注、通过局部灌注直接浸入靶细胞、通过导管、通过灌洗、在乳膏中、或在脂质组合物中施用。本文描述的化合物可配制在如本文所提供适于口服施用的药物组合物中。在另一个实施方式中,本文描述的化合物可肌内施用。

[0509] 在一个实施方式中,本文描述的化合物作为能够经口或肠胃外施用给受试者的药物组合物施用。本文描述的化合物的药物组合物可制备成口服剂型如例如胶囊剂、微胶囊剂、片剂(包衣和非包衣片剂)、颗粒剂、散剂、丸剂或栓剂。本文描述的化合物可配制用于局部或肠胃外用途,其中将化合物溶解或以其他方式悬浮在适合于注射剂、混悬剂、糖浆剂、乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、喷雾剂、溶液剂和乳剂的溶液中。

[0510] 本文描述的药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,如但不限于:蔗糖、淀粉、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石、磷酸钙或碳酸钙、纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮、明胶、阿拉伯树胶、聚乙二醇(PEG)、淀粉、碳酸氢钠、柠檬酸钙、硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸、聚乙烯基吡咯烷酮、硬脂酸铝)、水和可可脂。这样的赋形剂作为例如稀释剂、粘结剂、润滑剂和崩解剂的用途是本领域熟知的。

[0511] 本文描述的药物组合物包含有效量的本文所述化合物(例如,化合物A、化合物B、化合物C、化合物D或其固体形式)。本文所述化合物的剂量可以是化合物的特定量(例如,标准剂量量)的量度或者可根据例如患者的体重来定。在一个实施方式中,本文描述的化合物以相当于约0.1、0.5、0.75、1、2、3、4、5、10、15、20、30、50、75、100、200或250mg/kg的量施用。在另一个实施方式中,本文描述的化合物以约0.1mg/kg至约1mg/kg、约0.5mg/kg至约2mg/kg、约1mg/kg至约5mg/kg、约3mg/kg至约10mg/kg、约8mg/kg至约15mg/kg、或约15mg/kg至约30mg/kg的量施用。在仍另一个实施方式中,本文描述的化合物以低于约100mg/kg、低于约50mg/kg、低于约30mg/kg、低于约10mg/kg、或低于约1mg/kg约的量施用。

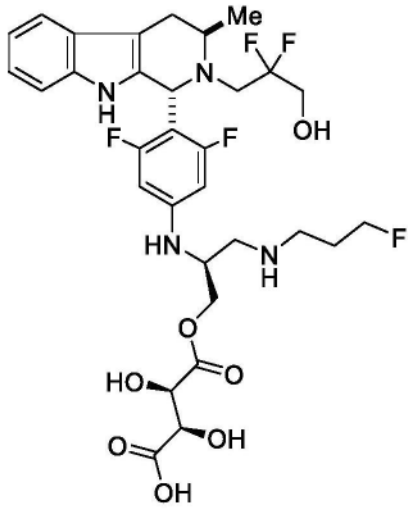
[0512] 在一个实施方式中,本文描述的化合物以约1、5、10、20、25、30、50、60、75、90、100、120、150或250mg的量施用。在另一个实施方式中,本文描述的化合物以约10mg的量施用。在仍另一个实施方式中,本文描述的化合物以约30mg的量施用。在仍另一个实施方式中,本文描述的化合物以约90mg的量施用。在一个实施方式中,包含本文所述化合物的药物组合物以上面指定的量每天一次(QD)施用。化合物可以是化合物B或其固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F或形式G)。在另一个实施方式中,化合物为化合物B的固体形式(例如,形式B、形式D或形式F)。在一个实施方式中,化合物为化合物C或者化合物C形式1或形式2。在另一个实施方式中,化合物为化合物D或本文描述的固体形式。

[0513] 在另一个实施方式中,本文描述的化合物以约1mg至约10mg、约10mg至约30mg、约10mg至约90mg、约30mg至约90mg、或约90mg至约250mg的量施用。在一个实施方式中,施用的化合物为量为约1、10、30、50、90、100或150mg的化合物B。本文所述化合物的剂量可以单剂量提供(例如,给定剂量量的单个片剂或胶囊),也可以在一段时间内给予的多剂量提供(例如,相当于剂量量的2个或更多个片剂或胶囊)。化合物可为化合物B或其固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F或形式G)。在另一个实施方式中,化合物为化合物B的固体形式(例如,形式B、形式D或形式F)。在一个实施方式中,化合物为化合物C或者化合物C形式1或形式2。在另一个实施方式中,化合物为化合物D或本文描述的固体形式。

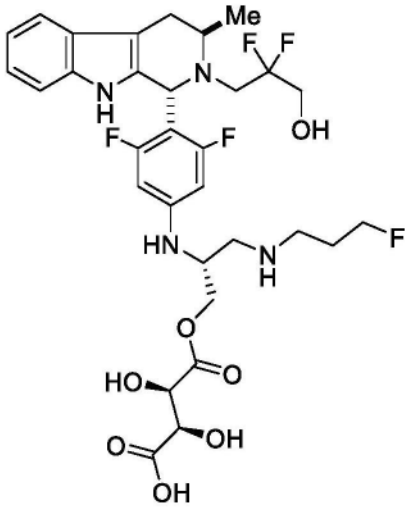
[0514] 本文描述的药物组合物可每天一次(QD)、每天两次(BID)、每天三次(TID)、隔日(Q2D)、每三天(Q3D)或每周一次施用。此外,本文提供的包含本文所述化合物的药物组合物的剂量可在进食前(ac)、进食后(pc)或进食时施用。在一个实施方式中,将本文所述化合物QD施用一个治疗期(向本文所述患者施用药物的时间段),然后是休息期(不向本文所述患者施用药物的时间段)。休息期可包括本文所述化合物以外的抗癌药的施用。在一个实施方式中,将本文所述化合物配制用于如本文所提供的口服施用并QD施用20-28天,然后是3-10天的休息期。在另一个实施方式中,化合物QD施用而无休息期。

[0515] 优选地,将本文所述化合物配制用于口服施用。口服施用可促进服用化合物(例如,配制为药物组合物)的患者依从性,从而提高依从性和功效。包含本文所述化合物的口服药物组合物包括但不限于片剂(例如,包衣的、未包衣的和可咀嚼的)和胶囊剂(例如,硬明胶胶囊、软明胶胶囊、肠溶衣胶囊和缓释胶囊)。片剂可通过直接压缩、通过湿法制粒或通过干法制粒来制备。包含本文所述化合物的口服药物组合物可如本领域中所理解的那样配制以延迟或延长释放。在一个实施方式中,化合物B或本文描述的固体形式(例如,形式B、形式D或形式F)被配制为片剂或胶囊剂以以本文阐述的量口服施用。

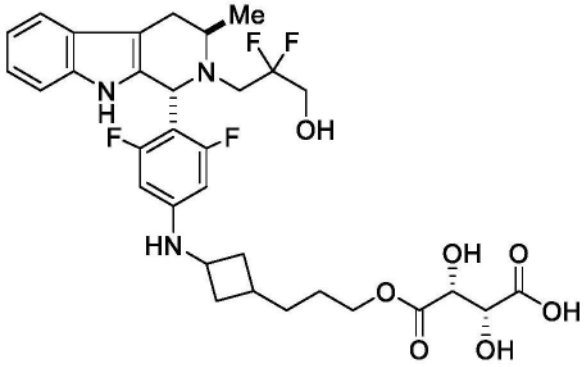
[0516] 本文还提供了具有下式的化合物:

[0517] 

(M1)

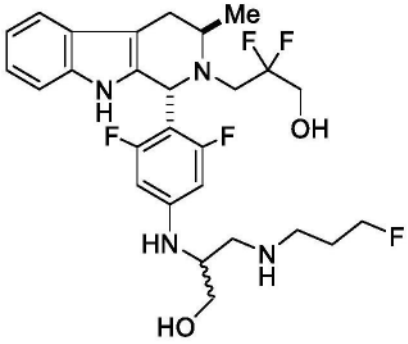


(M2)



(M3)

或



(M4)

[0518] 化合物M1、M2、M3和M4可被认为是化合物B(包括本文描述的固体形式)的代谢物和/或降解物。在某些情况下,可在本文描述的组合物中发现这样的化合物,其中这样的组合物已在约50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％或更高的相对湿度(RH)下储存了给定的时间。还可在约30℃、35℃、40℃、45℃或约50℃的升高的温度下发现这样的化合物。在一个实施方式中,化合物M1、M2、M3或M4存在于本文描述的组合物中,其中所述组合物包含少于约30mg的化合物B或其固体形式。在某些情况下,这样的化合物存在于组合物中,其中所述组合物包含如本文所述的未包衣片剂。

[0519] 在某些实施方式中,包含化合物B或本文所述化合物B的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F或形式G)的本文所述组合物包含低于0.01％、0.02％、0.03％、0.04、0.05、0.1、0.15、0.75、0.2、0.225、0.25、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1％(重量/重量)的M1、M2、M3或M4中的一种或多种。在一个实施方式中,本文所述组合物包含低于约0.5％(重量/重量)的M1、M2、M3或M4中的一种或多种。

[0520] 治疗癌症的方法

[0521] 本文描述的化合物和固体形式可以有效量(例如,如本文所述的量)施用以治疗癌症。应理解,本文所述的方法还包括用如本文所述的药物组合物治疗,所述药物组合物包含本文所述的化合物(例如,化合物B或其固体形式)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0522] 在一个实施方式中,本文提供了一种通过向患有癌症的患者施用有效量的如本文

所述的化合物B来治疗癌症的方法。在一个实施方式中,化合物B为如本文所述的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F或形式G)。

[0523] 在本文提供的另一个方面,可如本文所述施用化合物B形式A以如本文所阐述治疗患有癌症的患者。

[0524] 在本文提供的另一个方面,可如本文所述施用化合物B形式B以如本文所阐述治疗患有癌症的患者。

[0525] 在本文提供的另一个方面,可如本文所述施用化合物B形式C以如本文所阐述治疗患有癌症的患者。

[0526] 在本文提供的另一个方面,可如本文所述施用化合物B形式D以如本文所阐述治疗患有癌症的患者。

[0527] 在本文提供的另一个方面,可如本文所述施用化合物B形式E以如本文所阐述治疗患有癌症的患者。

[0528] 在本文提供的另一个方面,可如本文所述施用化合物B形式F以如本文所阐述治疗患有癌症的患者。

[0529] 在本文提供的另一个方面,可如本文所述施用化合物B形式G以如本文所阐述治疗患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者。

[0530] 在本文提供的另一个方面,可如本文所述施用化合物A或化合物B的无定形非晶形式以如本文所阐述治疗患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者。

[0531] 在另一个方面,本文提供了一种通过向患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者施用有效量的如本文所述的化合物B或固体形式来治疗所述癌症的方法。在一个实施方式中,癌症为卵巢癌或子宫内膜癌。在一个实施方式中,癌症为乳腺癌。在这样的方法的一个实施方式中,化合物B为如本文所述的固体形式(例如,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F或形式G)。

[0532] 在又一个方面,可如本文所述施用化合物B形式A以如本文所阐述治疗患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者。

[0533] 在又一个方面,可如本文所述施用化合物B形式B以如本文所阐述治疗患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者。

[0534] 在又一个方面,可如本文所述施用化合物B形式C以如本文所阐述治疗患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者。

[0535] 在又一个方面,可如本文所述施用化合物B形式D以如本文所阐述治疗患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者。

[0536] 在又一个方面,可如本文所述施用化合物B形式E以如本文所阐述治疗患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者。

[0537] 在又一个方面,可如本文所述施用化合物B形式F以如本文所阐述治疗患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者。

[0538] 在又一个方面,可如本文所述施用化合物B形式G以如本文所阐述治疗患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者。

[0539] 在又一个方面,可如本文所述施用化合物A或化合物B的无定形非晶形式以如本文所阐述治疗患有肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、子宫癌或乳腺癌的患者。

[0540] 本文还提供了通过施用有效量的如本文所述的化合物B或化合物B的固体形式来治疗患有乳腺癌的患者的乳腺癌的方法。在一个实施方式中,为一种通过施用有效量的如本文所述的化合物B的固体形式来治疗这样的患者的乳腺癌的方法。在一个实施方式中,所述方法包括通过向患有乳腺癌的患者施用有效量的如本文所述的化合物B形式B来治疗患者的乳腺癌。在一个实施方式中,所述方法包括通过向患有乳腺癌的患者施用有效量的纯化合物B(例如,基本上不含本文描述的其他固体形式,例如,基本上不含形式D和/或形式F)来治疗患者的乳腺癌。在另一个方面,所述方法包括通过向患有乳腺癌的患者施用有效量的如本文所述的化合物B形式D来治疗患者的乳腺癌。在另一个方面,所述方法包括通过向患有乳腺癌的患者施用有效量的如本文所述的化合物B形式F来治疗患者的乳腺癌。在仍另一个方面,所述方法包括通过向患有乳腺癌的患者施用有效量的如本文所述的化合物B形式A来治疗患者的乳腺癌。在仍另一个方面,所述方法包括通过向患有乳腺癌的患者施用有效量的如本文所述的化合物B形式C来治疗患者的乳腺癌。在仍另一个方面,所述方法包括通过向患有乳腺癌的患者施用有效量的如本文所述的化合物B形式E来治疗患者的乳腺癌。在仍另一个方面,所述方法包括通过向患有乳腺癌的患者施用有效量的如本文所述的化合物B形式G来治疗患者的乳腺癌。在仍另一个方面,所述方法包括通过向患有乳腺癌的患者施用有效量的如本文所述的化合物B的无定形非晶形式来治疗患者的乳腺癌。

[0541] 本文所述的化合物(例如,如本文所述的化合物B或其固体形式)可用在用于如本文所述治疗乳腺癌的药物的制造中。

[0542] 本文提供的治疗乳腺癌的方法包括其中乳腺癌可为激素受体阳性乳腺癌(例如,ER+乳腺癌)、HER2-阳性乳腺癌、HER2-阴性乳腺癌或三阴性乳腺癌(TNBC)的治疗。

[0543] 在一个实施方式中,乳腺癌为HER2-阴性乳腺癌。HER2-阴性乳腺癌在本文中可定义为例如HER2 IHC得分为0或1+,或IHC得分为2+且阴性荧光、显色或银原位杂交试验表明不存在HER2-基因扩增,或HER2/CEP17比率＜2.0,或当地临床指南。在一个实施方式中,乳腺癌为ER+/HER2-乳腺癌。如本领域中所理解,乳腺癌可以是0、I、II、III或IV期。

[0544] 在另一个实施方式中,乳腺癌为局部晚期或转移性乳腺癌(mBC)。

[0545] 在一个实施方式中,化合物B或其固体形式(例如,形式B、形式D或形式F)可作为辅助疗法的组分施用。在另一个实施方式中,化合物B或其固体形式(例如,形式B、形式D或形式F)可作为新辅助疗法的组分施用。

[0546] 本文所述的乳腺癌患者在用如本文所述的化合物或固体形式治疗之前可以是绝经前的。本文所述的乳腺癌患者在用如本文所述的化合物或固体治疗之前可以是绝经后的。

[0547] 本文提供的方法包括以如本文所阐述的量向患者施用有效量的如本文所述的化合物B或固体形式。有效量可以是例如约10mg、30mg、50mg、90mg、100mg、125mg或250mg的量。在本文提供的方法的一个实施方式中,本文所述的化合物B或固体形式经口施用。在一个实施方式中,化合物B或其固体形式以片剂(例如,包衣或非包衣片剂)施用。在另一个实施方式中,化合物B或其固体形式以胶囊剂施用。因此,本文提供了适于向乳腺癌患者施用的组合物,其中这样的组合物如本文所阐述在片剂或胶囊剂中包含量为约10mg、30mg、50mg、90mg、100mg、125mg或250mg的本文所述化合物B或固体形式。当根据本文提供的方法施用时,化合物B或其固体形式可如本文所述是纯的。

[0548] 上述方法的患者可在先前已接受过一种或多种抗癌剂或放射疗法的治疗。例如，在一个实施方式中，患者可已在先前用阿霉素、聚乙二醇化脂质体阿霉素、表柔比星、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛、5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、顺铂、卡铂、长春瑞滨、卡培他滨、吉西他滨、伊沙匹隆、艾日布林、奥拉帕尼、甲氨蝶呤、阿那曲唑、依西美坦、托瑞米芬、来曲唑、他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬(keoxifene)、ftutamide、尼鲁米特、比卡鲁胺、拉帕替尼、长春碱、戈舍瑞林、亮丙瑞林、培非格司亭、非格司亭或维奈托克治疗过(例如，用1L、2L、3L或更多线疗法)。

[0549] 在另一个实施方式中，患者可已在先前用AKT抑制剂、CDK4/6抑制剂、PARP抑制剂或芳香酶抑制剂治疗过(例如，用1L、2L、3L或更多线疗法)。在一个实施方式中，AKT抑制剂为帕他色替(GDC-0068)。在一个实施方式中，CDK4/6抑制剂为玻玛西尼、瑞博西尼或帕博西尼。在某些情况下，患者可已在先前用：(1)玻玛西尼、瑞博西尼或帕博西尼；(2)帕他色替；(3)依维莫司或氟维司群；(4)恩美曲妥珠单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或阿特珠单抗；或(5)阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗或其组合治疗过。本文所述的患者在用化合物B或其固体形式治疗之前可已进行过手术。

[0550] 在另一个实施方式中，本文的患者可能是一种或多种抗癌疗法难治的。例如，本文的患者可能是芳香酶抑制剂难治的。在另一个实例中，本文的患者可能是选择性雌激素受体降解剂(SERD)如例如氟维司群难治的。在仍另一个实例中，患者可能是一种或多种内分泌疗法如氯米芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、双炔失碳酯、巴多昔芬、溴帕雌烯、环芬尼、拉索昔芬、奥美昔芬、阿考比芬、elacestrant、brilanestrant、氧氯米芬、屈洛昔芬、etacstil或奥培米芬难治的。在另一个实施方式中，患者可能是玻玛西尼、阿那曲唑、依西美坦、氟维司群、戈舍瑞林、来曲唑、亮丙瑞林、甲地孕酮、帕博西尼、他莫昔芬或托瑞米芬难治的。在另一个实例中，患者可能是用恩美曲妥珠单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、阿特珠单抗、派姆单抗、德瓦鲁单抗、阿维单抗或纳武单抗的治疗难治的。

[0551] 本文所述的化合物也可用于包括抑制患者的ERα的方法中。这样的方法包括向患者施用一定量的本文所述化合物(例如，化合物A或化合物B，包括如本文所述的其固体形式)。

[0552] 联合疗法

[0553] 本文所述的化合物和固体形式可与一种或多种抗癌剂联合施用。如本文所阐述，“联合”施用包括本文所述化合物和一种或多种抗癌疗法的顺序施用(以任何次序)以及同时施用。相应地，本文提供了在患有乳腺癌的患者中治疗乳腺癌的方法，这样的方法包括与一种或多种另外的抗癌疗法联合地施用如本文所述的化合物B或固体形式。在一个实施方式中，抗癌疗法包括阿霉素、聚乙二醇化脂质体阿霉素、表柔比星、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛、5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、顺铂、卡铂、长春瑞滨、卡培他滨、吉西他滨、伊沙匹隆、艾日布林、奥拉帕尼、甲氨蝶呤、阿那曲唑、依西美坦、托瑞米芬、来曲唑、他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬(keoxifene)、ftutamide、尼鲁米特、比卡鲁胺、拉帕替尼、长春碱、戈舍瑞林、亮丙瑞林、培非格司亭、非格司亭或维奈托克。

[0554] 在一个实施方式中，本文提供了一种通过与阿霉素、聚乙二醇化脂质体阿霉素、表柔比星、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛、5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、顺铂、卡铂、长春瑞滨、卡培他滨、吉西他滨、伊沙匹隆、艾日布林、奥拉帕尼、甲氨蝶呤、阿那曲唑、依西美坦、

托瑞米芬、来曲唑、他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬、ftutamide、尼鲁米特、比卡鲁胺、拉帕替尼、长春碱、戈舍瑞林、亮丙瑞林、培非格司亭、非格司亭或维奈托克联合地施用有效量的如本文所述的化合物B或固体形式来在患有乳腺癌的患者中治疗乳腺癌的方法。

[0555] 在另一个方面,本文提供了一种通过与紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、甲氨蝶呤、阿那曲唑、依西美坦、托瑞米芬、来曲唑、他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、曲沃昔芬、凯奥昔芬或维奈托克联合地施用有效量的如本文所述的化合物B或固体形式来在患有乳腺癌的患者中治疗乳腺癌的方法。在仍另一个方面,本文提供了一种与氟维司群、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、氯米芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、双炔失碳酯、巴多昔芬、溴帕雌烯、环芬尼、拉索昔芬、奥美昔芬、阿考比芬、elacestrant、brilanestrant、氧氯米芬、屈洛昔芬、etacstil或奥培米芬联合地施用有效量的如本文所述的化合物B或固体形式来在患有乳腺癌的患者中治疗乳腺癌的方法。

[0556] 在仍另一个方面,本文提供了一种通过与CDK4/6抑制剂、PARP抑制剂或芳香酶抑制剂联合地施用有效量的如本文所述的化合物B或固体形式来在患有乳腺癌的患者中治疗乳腺癌的方法。

[0557] 在又一个方面,本文提供了一种如本文所述在患有乳腺癌的患者中治疗乳腺癌的方法,其中所述方法包括与CDK4/6抑制剂联合地施用有效量的如本文所述的化合物B或固体形式,其中所述CDK4/6抑制剂为玻玛西尼、瑞博西尼或帕博西尼。在一个优选的实施方式中,所述方法包括与帕博西尼联合地施用如本文所述的化合物B或固体形式。在仍另一个实施方式中,所述方法包括与玻玛西尼或瑞博西尼联合地施用如本文所述的化合物B或固体形式。在另一个方面,本文提供了一种套件,所述套件包含(i)单位剂型的化合物B或其固体形式;(ii)第二单位剂型的CDK4/6抑制剂(例如,帕博西尼);和容纳每一剂型的容器。

[0558] 玻玛西尼的剂量可为每天50mg至500mg或每天150mg至450mg并可在28天的周期中每天给药或每28天的周期给药少于28天如每28天的周期给药21天或每28天的周期给药14天或每28天的周期给药7天。在一个实施方式中,在口服给药时,玻玛西尼每天给药一次或优选按每天两次给药。在每天两次给药的情况下,各剂可分开4小时、8小时或12小时。在某些实施方式中,玻玛西尼以150mg口服给药,每天两次,其中每剂间隔约12小时施用。在某些实施方式中,玻玛西尼的剂量根据药品说明书施用。

[0559] 瑞博西尼的剂量可为每天200mg至1,000mg或每天250mg至750mg并可在28天的周期中每天给药或每28天的周期给药少于28天如每28天的周期给药21天或每28天的周期给药14天或每28天的周期给药7天。在一个实施方式中,在口服给药时,瑞博西尼每天给药一次。在某些实施方式中,瑞博西尼的剂量根据药品说明书施用。

[0560] 帕博西尼的剂量可为每天25mg至250mg或每天50mg至125mg或每天75mg至125mg或每天75mg至每天100mg或每天125mg。可在28天的周期中每天给药或每28天的周期给药少于28天如每28天的周期给药21天或每28天的周期给药14天或每28天的周期给药7天。在一个实施方式中,在口服给药时,帕博西尼每天给药一次。在某些实施方式中,帕博西尼的剂量根据药品说明书施用。

[0561] 在本文提供的另一个方面,本文描述的方法包括与芳香酶抑制剂(AI)联合地施用有效量的如本文所述的化合物B或固体形式,其中AI为来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或睾内

酯。

[0562] 在还另一个方面,本文提供了一种通过与癌症免疫疗法(例如,抗体)联合地施用有效量的如本文所述的化合物B或固体形式来在患有乳腺癌的患者中治疗乳腺癌的方法。在一个实施方式中,与恩美曲妥珠单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、阿特珠单抗、派姆单抗、德瓦鲁单抗、阿维单抗或纳武单抗或其组合联合地施用如本文所述的化合物B或固体形式。在一个实施方式中,与包括PD-1或PD-L1抑制剂的癌症免疫疗法联合地施用如本文所述的化合物B或固体形式,其中所述癌症免疫疗法为阿特珠单抗、派姆单抗或纳武单抗。

[0563] 本文所述化合物(例如,如本文所述的化合物B或固体形式)的施用在患者中产生表征为2级或更低的副作用(AE)。在一个实施方式中,施用了如本文所述的化合物B或固体形式的患者具有2级或更低的AE。

[0564] 实施例:

[0565] 以下实施例以示意而非限制的方式给出。

[0566] 本文所述化合物的合成。所有试剂和溶剂均购自商业供应商并且不经另外的纯化即使用。采用无水溶剂(二氯甲烷)。市售溶剂未经进一步纯化。

[0567] 所有反应均在氮气氛下于装配有特氟龙隔膜的螺口小瓶中进行。

[0568] 使用带有预装的RediSepRf Gold硅胶小柱的teledyne Isco CombiFlash$^{(R)}$Rf仪器进行快速柱色谱分离。

[0569] 除非另有说明,否则报告的产率针对的是分离的物质并针对残留溶剂进行了校正。

[0570] 通过$^{1}$H NMR、$^{13}$C NMR、熔点和HRMS及HPLC分析中的一种或多种表征化合物(例如,用于纯度的确认)。

[0571] 在环境温度下于Bruker 400MHz仪器上记录$^{1}$H和$^{13}$C核磁共振谱。除非另有说明,否则所有$^{1}$H NMR谱均相对于氘代溶剂中的残留氯仿信号(7.26ppm)或二甲基亚砜(2.50ppm)以百万分率(ppm)量度。$^{1}$HNMR的数据如下报告:化学位移,多重性(br=宽信号,overlap=重叠,s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,p=五重峰,m=多重峰),偶合常数和积分。除非另有说明,否则所有$^{13}$C NMR谱均相对于氘代氯仿(77.06ppm)或氘代二甲基亚砜(39.53ppm)以ppm报告,并采用完全$^{1}$H去偶获得。HPLC分析使用Ace Super C18柱在具有220nm UV检测器的Agilent 1260Infinity HPLC系统上进行。熔点使用Buchi B-540熔点仪获得并未经校正。高分辨率质谱(HRMS)数据在Thermo Scientific Orbitrap Fusion质谱仪上获得。

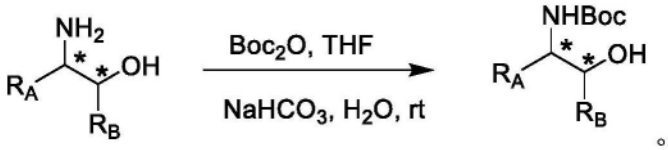
[0572] 实施例1-3:吲哚烷基化。

[0573] 通过Boc保护(实施例1)、磺酰胺形成(实施例2)和吲哚烷基化(实施例3)的顺序进行吲哚烷基化。

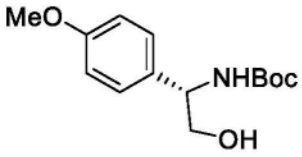
[0574] 实施例1:Boc保护

[0575] 实施例1:Boc保护一般反应方案。

[0576] 根据以下一般反应方案进行Boc保护,其中$R_A$和$R_B$对应于以下实施例1保护反应中的各种官能团,并且其中星号表示手性中心:

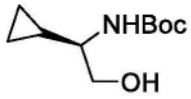
[0577] 


[0578] 实施例1A:(S)-(2-羟基-1-(4-甲氧基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0579] 

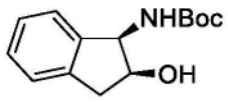

[0580] 如下进行上面的一般反应方案1。于室温下向(S)-2-氨基-2-(4-甲氧基苯基)乙烷-1-醇盐酸盐(1.04g,5.10mmol,100mol%)在THF(4.4mL)中的浆液中加入$Boc_2O$(1.21mL,5.61mmol,110mol%)、$NaHCO_3$(451mg,5.10mmol,100mol%)和水(4.4mL)。溶液于室温下搅拌18小时,并用iPrOAc(20mL×2)萃取。有机层用饱和盐水(20mL)洗涤、干燥($Na_2SO_4$)、过滤并减压浓缩得到产物而不经进一步纯化。报告的实施例1A产率基于$^1H$ NMR中的残留溶剂进行了校正。反应产生了呈白色固体的(S)-(2-羟基-1-(4-甲氧基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.36g,产率100%)。mp:139.0-139.9℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3370,2984,2837,1681,1613,1512,1461;$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.24-7.20(m,2H),6.92-6.86(m,2H),5.10(d,J=7.2Hz,1H),4.72(br,1H),3.82(t,J=5.6Hz,2H),3.80(s,3H),2.35(br,1H),1.43(s,9H);$^{13}C$ NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ159.1,156.2,131.6,127.7,114.2,80.0,66.8,56.4,55.3,28.4。

[0581] 实施例1B:(R)-(1-环丙基-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0582] 

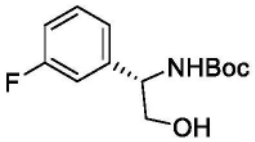

[0583] 用(R)-2-氨基-2-环丙基乙烷-1-醇(1.16g,11.5mmol,100mol%)进行按上面的实施例1A的一般反应方案以产生呈白色固体的(R)-(1-环丙基-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.31g,产率100%)。mp:70.0-70.8℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3358,2974,2937,1682,1521,1366;$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.80(br,1H),3.80(ddd,J=10.8,6.8,3.2Hz,1H),3.67(ddd,J=10.8,6.0,4.8Hz,1H),2.94(dtd,J=9.6,6.4,3.2Hz,1H),2.81(br,1H),1.45(s,9H),0.85(dtt,J=9.6,8.0,4.8Hz,1H),0.60-0.47(m,2H),0.44-0.25(m,2H);$^{13}C$ NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ156.6,79.7,66.3,57.9,28.4,13.0,3.3,2.9。

[0584] 实施例1C:((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0585] 

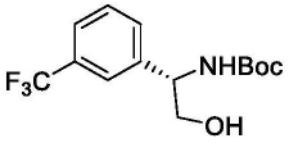

[0586] 用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(5.15g,34.5mmol,100mol%)进行按上面的实施例1A的一般反应方案以产生呈白色固体的((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯(8.61g,产率100%)。mp:67.3-68.4℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3428,3350,2983,2933,1688,1509;$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.31-7.26(m,1H),7.26-7.18(m,3H),5.17(br,1H),5.05(br,1H),4.57(ddd,J=7.2,4.8,2.0Hz,1H),3.12(dd,J=16.8,5.2Hz,1H),2.91(dd,J=16.8,2.4Hz,1H),2.31(d,J=4.8Hz,1H),1.50(s,9H);$^{13}C$ NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ156.3,140.9,139.9,128.2,127.1,125.3,124.5,79.9,73.6,58.9,39.4,28.4。

[0587] 实施例1D:(S)-(1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0588] 


[0589] 用(S)-2-氨基-2-(3-氟苯基)乙烷-1-醇(1.36g,8.73mmol,100mol%)进行按上面的实施例1A的一般反应方案以产生呈白色固体的(S)-(1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.23g,产率100%)。mp:106.5-107.9℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3251,3059,2977,2901,1671,1587,1543;$^{1}H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.33(ddd,J=7.6,7.6,6.0Hz,1H),7.12-7.07(m,1H),7.05-6.95(m,2H),5.24(br,1H),4.77(br,1H),3.93-3.77(m,2H),2.02(br,1H),1.44(s,9H);$^{13}C$ NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ163.0(d,$^{1}J_{CF}$=246Hz),156.0,142.5,130.2(d,$^{3}J_{CF}$=9Hz),122.2(d,$^{4}J_{CF}$=3Hz),114.5(d,$^{2}J_{CF}$=21Hz),113.6(d,$^{2}J_{CF}$=21Hz),80.2,66.2,56.3,28.3;$^{19}F$ NMR($CDCl_3$,376MHz):δ-112.4。

[0590] 实施例1E:(S)-(1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸酯的制备

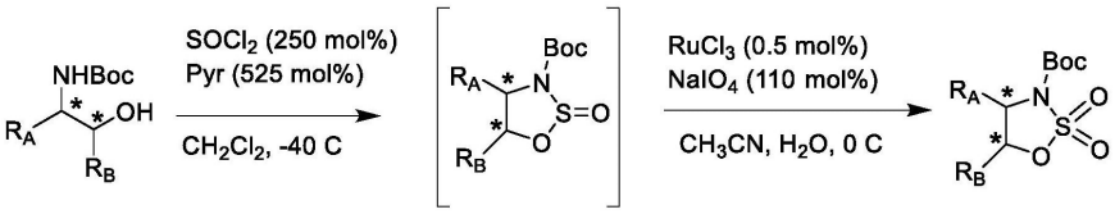
[0591] 


[0592] 用(S)-2-氨基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙烷-1-醇盐酸盐(1.00g,4.12mmol,100mol%)进行按上面的实施例1A的一般反应方案以产生呈白色固体的(S)-(1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸酯(1.26g,产率100%)。mp:50.3-52.5℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3368,3254,2979,2939,1691,1510,1453,1333;$^{1}H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.59-7.54(m,2H),7.53-7.45(m,2H),5.31(d,J=6.4Hz,1H),4.83(br,1H),3.92(ddd,J=11.2,6.8,4.0Hz,1H),3.88-3.79(m,1H),1.94(br,1H),1.43(s,9H);$^{13}C$ NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ156.1,141.1,130.9(q,$^{2}J_{CF}$=32Hz),130.1,129.0,124.3(q,$^{3}J_{CF}$=4Hz),124.1(q,$^{1}J_{CF}$=270Hz),123.4(q,$^{3}J_{CF}$=4Hz),80.3,65.8,56.3,28.2;$^{19}F$ NMR($CDCl_3$,376MHz):δ-62.6。

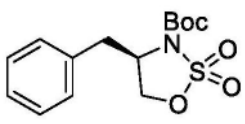
[0593] 实施例2:氨基磺酸酯形成

[0594] 实施例2:氨基磺酸酯形成一般反应方案

[0595] 根据以下一般反应方案进行氨基磺酸酯形成,其中$R_A$和$R_B$对应于以下实施例2反应中的各种官能团,并且其中星号表示手性中心:

[0596] 

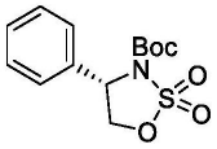

[0597] 实施例2A:(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0598] 


[0599] 如下进行上面的一般反应方案2。于-40℃下向$SOCl_2$(10.9mL,149mmol,250mol%)在$CH_2Cl_2$(60.0mL)中的冷(-40℃)溶液中加入(R)-(1-羟基-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔

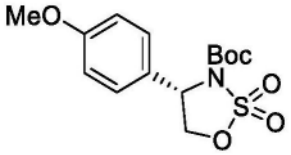
丁酯(15.0g,59.7mmol,100mol%)在$CH_2Cl_2$(60.0mL)中的溶液,60分钟加完。然后在-40℃下向反应混合物中加入吡啶(25.3mL,313mmol,525mol%),30分钟加完。反应混合物于-40℃下搅拌2小时,将溶剂交换成$CH_2Cl_2$/iPrOAc(1:1)混合物,过滤。滤液用饱和盐水溶液(20mL)洗涤、干燥($Na_2SO_4$)、过滤并减压浓缩。将残余物溶解在0℃的$CH_3CN$(60.0mL)中。向0℃的反应混合物中加入$NaIO_4$(14.0g,65.7mmol,110mol%)、$RuCl_3$(61.9mg,0.298mmol,0.5mol%)和水(60.0mL)并搅拌15分钟。然后将反应混合物温热至室温并于室温下搅拌2小时,用iPrOAc(20mL)萃取,用饱和$NaHCO_3$溶液(15mL)、饱和盐水溶液(15mL)洗涤,干燥($Na_2SO_4$),过滤,在$SiO_2$上通过色谱法纯化。每个样品所用的具体梯度包括在表征数据中。报告的所有产率均基于$^1$H NMR中的残留溶剂进行了校正。反应2A产生了呈白色固体的(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(18.7g,产率56%)。柱梯度:0至5%的$CH_3OH/CH_2Cl_2$。mp:134.4-135.0℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3261,2979,2903,1712,1673,1540;$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.38-7.20(m,5H),4.49-4.40(m,2H),4.35-4.28(m,1H),3.37(dd,J=14.0,4.0Hz,1H),2.98-2.87(m,1H),1.56(s,9H);$^{13}$C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ148.5,135.2,129.5,129.1,127.5,85.6,68.8,58.6,37.9,28.0。

[0600] 实施例2B:(S)-4-苯基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0601] 

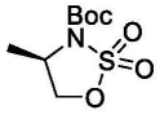

[0602] 用(S)-(2-羟基-1-苯基乙基)氨基甲酸叔丁酯(10.0g,42.1mmol,100mol%)进行按上面的实施例2A的一般反应方案以产生呈白色固体的化合物(S)-4-苯基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(5.23g,产率42%)。柱梯度:0至5%的$CH_3OH/CH_2Cl_2$。mp:144.3-145.0℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)2976,1722,1458,1377;$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.44-7.35(m,5H),5.28(dd,J=6.4,4.0Hz,1H),4.87(dd,J=9.2,6.4Hz,1H),4.39(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),1.42(s,9H);$^{13}$C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ148.3,137.0,129.2,129.1,126.2,85.5,71.8,60.8,27.8。

[0603] 实施例2C:(S)-4-(4-甲氧基苯基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0604] 

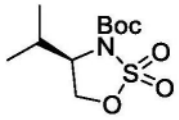

[0605] 用(S)-(2-羟基-1-(4-甲氧基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.45g,5.42mmol,100mol%)进行按上面的实施例2A的一般反应方案以产生呈白色固体的化合物(S)-4-(4-甲氧基苯基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(1.05g,产率59%)。柱梯度:0至5%的$CH_3OH/CH_2Cl_2$。mp:151.6-153.0℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)2979,2933,2838,1721,1636,1510,1457;$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.37-7.32(m,2H),6.95-6.90(m,2H),5.24(dd,J=6.8,4.4Hz,1H),4.84(dd,J=9.2,6.8Hz,1H),4.39(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),3.82(s,3H),1.44(s,9H);$^{13}$C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ160.2,148.3,128.9,127.7,114.6,85.5,72.0,60.5,55.4,27.9。

[0606] 实施例2D:(R)-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0607] 

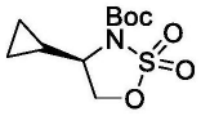
[0608] 用(R)-(1-羟基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.00g,28.5mmol,100mol%)进行按上面的实施例2A的一般反应方案以产生呈白色固体的化合物(R)-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(3.85g,产率57%)。柱梯度:0至5%的$CH_3OH/CH_2Cl_2$。FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3245,2982,1719,1402,1329;$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.66(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),4.41(qdd,J=6.4,6.0,2.8Hz,1H),4.19(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),1.54(s,9H),1.50(d,J=6.4Hz,3H);$^{13}C$ NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ148.5,85.4,71.4,53.8,28.0,18.3。

[0609] 实施例2E:(R)-4-异丙基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0610] 

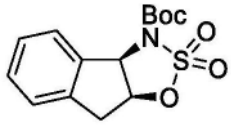
[0611] 用(R)-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.00g,24.6mmol,100mol%)进行按上面的实施例2A的一般反应方案以产生呈白色固体的化合物(R)-4-异丙基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(3.93g,产率60%)。柱梯度:0至5%的$CH_3OH/CH_2Cl_2$。mp:104.8-105.8℃;$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.55(dd,J=9.6,6.4Hz,1H),4.38(dd,J=9.6,2.0Hz,1H),4.17(ddd,J=6.4,5.2,1.6Hz,1H),2.24(qqd,J=6.8,6.8,5.2Hz,1H),1.53(s,9H),1.00(d,J=6.8Hz,3H),0.95(d,J=6.8Hz,3H);$^{13}C$ NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ149.1,85.3,67.0,62.0,30.0,27.9,18.0,16.4。

[0612] 实施例2F:(R)-4-环丙基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0613] 

[0614] 用(R)-(1-环丙基-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.31g,11.5mmol,100mol%)进行按上面的实施例2A的一般反应方案以产生呈白色固体的(R)-4-环丙基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(1.36g,产率45%)。柱梯度:0至5%的$CH_3OH/CH_2Cl_2$。mp:52.7-55.7℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)2977,1734,1460,1363;$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.64(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),4.40(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),3.77(ddd,J=9.2,6.0,2.0Hz,1H),1.54(s,9H),1.35-1.23(m,1H),0.74-0.65(m,2H),0.63-0.54(m,1H),0.29-0.20(m,1H);$^{13}C$ NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ148.9,85.3,71.1,61.6,27.9,14.3,4.4,1.7。

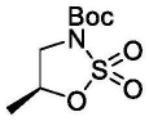
[0615] 实施例2G:(3aR,8aS)-8,8a-二氢茚并[1,2-d][1,2,3]噁噻唑-3(3aH)-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0616] 

[0617] 用((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯(9.12g,36.6mmol,100mol%)进行按上面的实施例2A的一般反应方案以产生呈白色固体的(3aR,8aS)-8,8a-二氢茚并[1,2-d][1,2,3]噁噻唑-3(3aH)-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(7.50g,产率66%)。柱

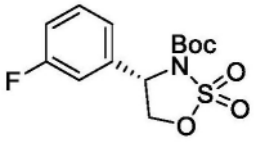
梯度:0至5%的$CH_3OH/CH_2Cl_2$。mp:134.2-135.0℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)2988,2937,1732,1462,1375;$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.62-7.57(m,1H),7.39-7.24(m,3H),5.71(d,J=5.6Hz,1H),5.50(dt,J=6.0,3.2Hz,1H),3.38(d,J=3.2Hz,1H),1.62(s,9H);$^{13}C$ NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ149.6,138.4,137.9,129.9,128.4,126.2,125.2,85.7,82.2,65.0,36.5,28.0。

[0618] 实施例2H:(S)-5-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0619] 

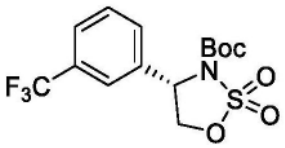
[0620] 用(S)-(2-羟丙基)氨基甲酸叔丁酯(6.25g,35.7mmol,100mol%)进行按上面的实施例2A的一般反应方案以产生呈白色固体的化合物(S)-5-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(6.10g,产率72%)。柱梯度:0至5%的$CH_3OH/CH_2Cl_2$。mp:116.9-118.2℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3370,2956,2938,2837,1681,1512,1461,1366;$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ5.00-4.90(m,1H),4.06(dd,J=9.6,5.6Hz,1H),3.63(dd,J=9.6,9.2Hz,1H),1.56(d,J=6.4Hz,3H),1.53(s,9H);$^{13}C$NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ148.6,85.3,76.2,51.7,27.9,18.0。

[0621] 实施例2I:(S)-4-(3-氟苯基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0622] 

[0623] 用(S)-(1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.45g,5.68mmol,100mol%)进行按上面的实施例2A的一般反应方案以产生呈白色固体的(S)-4-(3-氟苯基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.702g,产率39%)。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:112.9-114.3℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)2976,1722,1636,1594,1458;$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.44-7.36(m,1H),7.24-7.18(m,1H),7.17-7.11(m,1H),7.11-7.05(m,1H),5.28(dd,J=6.8,3.6Hz,1H),4.88(dd,J=9.2,6.8Hz,1H),4.39(dd,J=9.2,3.6Hz,1H),1.47(s,9H);$^{13}C$ NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ163.2(d,$^1J_{CF}$=246Hz),148.2,139.6(d,$^3J_{CF}$=7Hz),131.1(d,$^3J_{CF}$=8Hz),121.8(d,$^4J_{CF}$=3Hz),116.2(d,$^2J_{CF}$=21Hz),113.4(d,$^2J_{CF}$=22Hz),86.0,71.6,60.2(d,$^4J_{CF}$=3Hz),27.9;$^{19}F$ NMR($CDCl_3$,376MHz):δ-111.0。

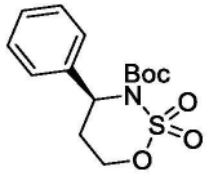
[0624] 实施例2J:(S)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0625] 

[0626] 用(S)-(1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,3.28mmol,100mol%)进行按上面的实施例2A的一般反应方案以产生呈白色固体的(S)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.528g,产率44%)。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:92.0-92.6℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)2989,1720,1463,1373,1325;$^1H$ NMR

(400MHz,$CDCl_3$):δ7.70-7.61(m,3H),7.61-7.55(m,1H),5.35(dd,J=6.8,4.0Hz,1H),4.92(dd,J=9.2,6.8Hz,1H),4.41(dd,J=9.2,3.6Hz,1H),1.46(s,9H);$^{13}$C NMR(100MHz,$CDCl_3$):δ148.2,138.2,131.8(q,$^2J_{CF}$=32Hz),130.1,129.4,126.1(q,$^3J_{CF}$=4Hz),123.7(q,$^1J_{CF}$=270Hz),123.4(q,$^3J_{CF}$=4Hz),86.2,71.4,60.2,27.8;$^{19}$F NMR($CDCl_3$,376MHz):δ-62.8。

[0627] 实施例2K:(S)-4-苯基-1,2,3-噁噻嗪烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的制备:

[0628] 


[0629] 用(S)-(3-羟基-1-苯基丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g,7.96mmol,100mol%)进行按上面的实施例2A的一般反应方案以产生呈白色固体的(S)-4-苯基-1,2,3-噁噻嗪烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(1.26g,产率51%)。柱梯度:0至50%的iPrOAc。mp:128.6-129.9℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)2986,1727,1449,1367;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的94:6混合物):δ7.48-7.35(m,4H),7.35-7.23(m,1H),5.65(dd,J=4.4,4.4Hz,0.94H),5.53(dd,J=11.2,4.4Hz,0.06H),4.70(ddd,J=10.4,7.2,2.8Hz,0.94H),4.51(ddd,J=8.8,4.4,4.4Hz,0.06H),4.40(ddd,J=10.4,10.4,6.8Hz,1H),2.80-2.68(m,1H),2.66-2.56(m,1H),1.41(s,8.46H),1.12(s,0.54H);$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.1,143.0,128.4(128.6),127.0(127.3),126.3(125.4),78.1(84.3),73.6(70.9),50.5(60.0),36.0,28.2(27.4)。

[0630] 实施例3:吲哚烷基化

[0631] 由于手性色胺在中枢神经系统中具有显著的生物学活性,故在药理学中经常遇到。另外,手性色胺部分是许多医学上重要的吲哚生物碱的合成前体并存在于许多生物活性的天然产物和药物中。

[0632] 特别地,含四氢-β-咔啉的化合物如本文描述的那些的立体控制合成常常依赖于非对映选择性的Pictet-Spengler反应,该反应又需要对映体纯的色胺作为起始原料。后者通常经由涉及危险的硝基烷试剂的多步骤序列以非立体选择性的方式制备。因此,涉及易于获得的未经保护吲哚作为亲核试剂和手性胺衍生的亲电试剂如手性氮丙啶和环状氨基磺酸盐的简单区域选择性烷基化方法的发展为方便地获得这些有价值的手性支架提供了便利。

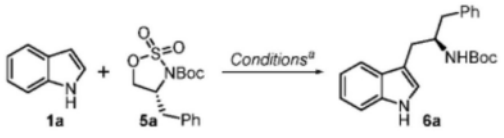
[0633] 氮丙啶亲电试剂已被应用于在路易斯酸性条件下提供$C^3$-选择性烷基化;然而,该方法仅适用于β-取代的色胺的合成,因为取代优先发生在取代度更高的碳上。本文发现,吲哚的低阶铜酸盐与手性环状氨基磺酸盐的组合成功地提供了获得α-和β-取代的手性色胺的实用途径,该途径具有高的区域选择性。

[0634] 发现用手性氮丙啶作为亲电试剂的反应总是产生α-和β-取代的色胺的混合物,而用环状氨基磺酸盐作为亲电试剂的反应则明确地反应置换了C-O键。

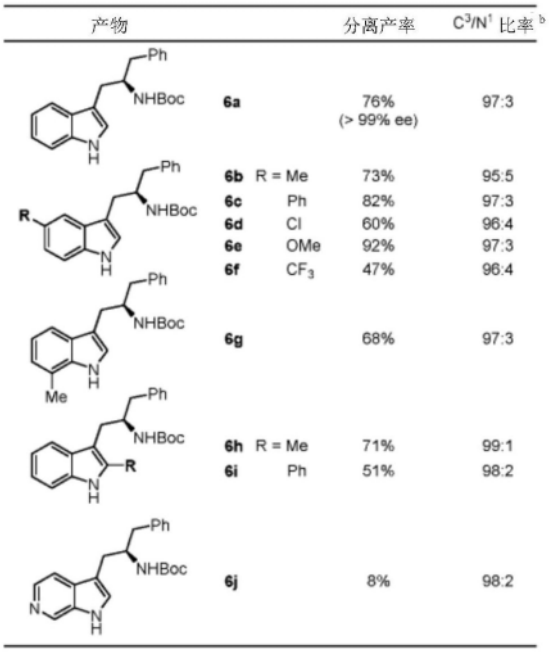
[0635] 与表明当使用格利雅试剂作为碱时优先在$C^3$-位置处烷基化的文献先验相反,最初的尝试产生了低于预期的产率和差的位点选择性。不受任何特定理论的束缚,尝试了较软的吲哚亲核试剂,因为它们很可能更优选作为以碳为中心的亲核试剂进行反应。调查了

各种添加剂,包括Cu和Zn盐。有趣的是,混合卤化物体系如MeMgCl与CuBr或CuI的组合、或MeMgBr与CuCl的组合的效率远低于仅氯化物的体系。其他铜盐如$CuCl_2$、CuCN、CuTC或Cu(SCN)也劣于CuCl。

[0636]




| 条目 | 碱/添加剂/温度 | 分离产率 | $C^3/N^1$ [b] |
|---|---|---|---|
| 1 | MeMgCl / None / -10 °C | 14% | 31 / 69 |
| 2 | MeMgCl / CuCl / -10 °C | 66% | 95 / 5 |
| 3 | MeMgCl / CuBr / -10 °C | 37% | 95 / 5 |
| 4 | MeMgCl / CuI / -10 °C | 26% | 90 / 10 |
| 5[c] | MeMgCl / CuCl / -10 °C | 38% | 67 / 33 |
| 6 | MeMgCl / $ZnCl_2$ / -10 °C | 38% | 22 / 78 |
| 7 | MeMgCl / $ZnBr_2$ / -10 °C | 28% | 37 / 63 |
| 8 | MeMgBr / CuCl / -10 °C | 26% | 45 / 54 |
| 9 | PhMgCl / CuCl / -10 °C | 66% | 96 / 4 |
| 10 | MeLi / CuCl / -10 °C | N.D. | 11 / 89 |
| 11 | MeMgCl / CuCl / -40 °C | N.D. | 42 / 58 |
| 12[d] | MeMgCl / CuCl / -20 °C | 76% | 97 / 3 |
| 13 | MeMgCl / CuCl / 0 °C | 65% | 95 / 5 |



| 产物 | | | 分离产率 | $C^3/N^1$ 比率[b] |
|---|---|---|---|---|
| 6a | | | 76% (> 99% ee) | 97:3 |
| 6b | R = Me | | 73% | 95:5 |
| 6c | Ph | | 82% | 97:3 |
| 6d | Cl | | 60% | 96:4 |
| 6e | OMe | | 92% | 97:3 |
| 6f | $CF_3$ | | 47% | 96:4 |
| 6g | | | 68% | 97:3 |
| 6h | R = Me | | 71% | 99:1 |
| 6i | Ph | | 51% | 98:2 |
| 6j | | | 8% | 98:2 |

[0637] 催化量的CuCl是不耐受的并导致产率和选择性的显著降低。明显地,当使用卤化锌代替CuCl时观察到区域选择性的逆转(参见上文)。当使用MeLi代替MeMgCl作为碱时,也是如此,而其他格利雅试剂的使用可很好地耐受。评价了反应温度的影响并确定置换反应在-20℃左右最佳地进行。在低于-30℃时,观察到区域选择性的显著下降,这可能是由于不完全的铜酸盐形成所致。

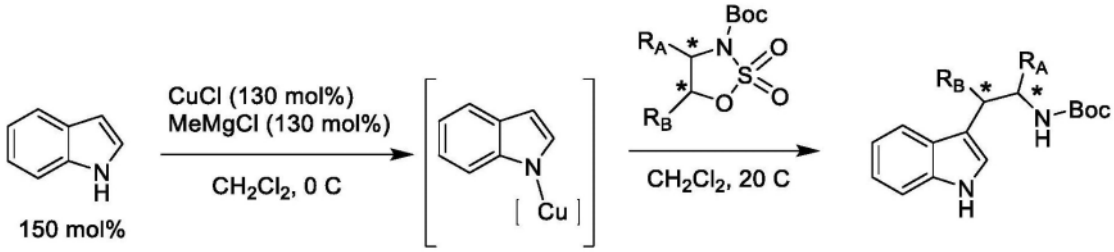
[0638] Cu介导的吲哚烷基化在吲哚亲核试剂上以及在环状氨基磺酸酯上都耐受多种取代作用,从而以中等至良好的产率和优异的区域选择性提供$C^3$-烷基化的吲哚产物。例如,具有给电子或吸电子取代基的吲哚很好地参与反应(上面的示例性化合物6b-6g),并且大体积底物也表现良好(上面的示例性化合物6h和6i)。

[0639] 另一方面,氮杂吲哚似乎是可能的不良底物。在标准反应条件下,6-氮杂吲哚仅提供8%的烷基化产物,尽管具有相当的区域选择性(参见例如上面的示例性化合物6j)。其他氮杂吲哚如吲唑和7-氮杂吲哚未能产生任何期望的烷基化产物。

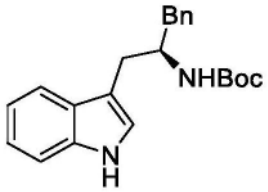
[0640] 在反应中成功测试了多种氨基磺酸酯。由相应的氨基醇以两步骤序列制得的芳基和烷基取代的氨基磺酸酯均平稳地转化为各自的α-取代手性色胺。类似地,6-元环状氨基磺酸酯也很好地参与烷基化反应,从而以良好的产率和区域选择性产生同系化色胺。也可应用该烷基化方法来获得β-取代和α,β-二取代的色胺(参见上面的示例性化合物6s和6t)。在这些情况下,向相应的环状氨基磺酸酯添加吲哚亲核试剂,在含氧碳处以完全的立体特异性发生了立体化学的反转。如本文所提供的,证实了该烷基化方法的实用性。

[0641] 实施例3:吲哚烷基化一般反应方案

[0642] 根据以下一般反应方案进行吲哚烷基化,其中$R_A$和$R_B$对应于以下实施例3反应中的各种官能团,并且其中星号表示手性中心:

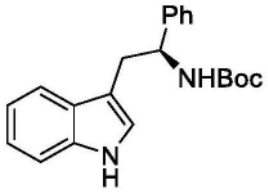
[0643] 


[0644] 实施例3A:(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0645] 


[0646] 如下进行上面的一般反应方案3。于0℃下向吲哚(280mg,2.39mmol,150mol%)和CuCl(193mg,1.95mmol,130mol%)在$CH_2Cl_2$(3.0mL)中的冷(0℃)混合物中经10分钟加入MeMgCl(3.0M,在THF中,0.65mL,1.95mmol,130mol%)。反应混合物于0℃下搅拌1小时并冷却至-20℃。于-20℃下向反应混合物中经30分钟加入(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(500mg,1.60mmol,100mol%)在$CH_2Cl_2$(2.0mL)中的溶液。反应混合物于-20℃下搅拌18小时,用0℃的10%柠檬酸水溶液(5.0mL)淬灭,过滤,用$CH_2Cl_2$(10.0mL×2)萃取,用饱和盐水(20.0mL×2)洗涤,干燥($Na_2SO_4$),过滤,在$SiO_2$上通过色谱法纯化。每个样品所用的具体梯度包括在表征数据中。报告的所有产率均基于$^1$H NMR中的残留溶剂进行了校正。反应3A产生了呈白色固体的(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(424mg,产率76%)。$C^3/N^1$比率为97:3。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:152.1-153.2℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3418,3402,3376,2974,2911,1684,1522;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的85:15混合物):δ10.78(br,1H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.28-7.21(m,2H),7.19-7.10(m,4H),7.05(ddd,J=8.4,7.2,1.2Hz,1H),6.95(ddd,J=8.0,6.8,1.2Hz,1H),6.76(d,J=8.4Hz,0.85H),6.34(d,J=9.2Hz,0.15H),3.97-3.83(m,1H),2.90-2.65(m,4H),1.29(s,7.65H),1.12(s,1.35H);$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.1,139.6,136.1,129.0,128.0,127.5,125.8,123.2,120.8,118.3,118.1,111.4,111.3,77.3,52.6,39.9,30.4,28.2(27.8)。

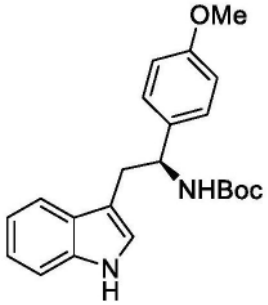
[0647] 实施例3B:(S)-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-苯基乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0648] 


[0649] 在吲哚(294mg,2.51mmol,150mol%)与(S)-4-苯基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(500mg,1.67mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(S)-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-苯基乙基)氨基甲酸叔丁酯(398mg,产率71%)。$C^3/N^1$比率为97:3。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:134.6-135.2℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3416,3401,3371,2980,2909,1683,1524;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的85:15混合物):δ10.74(br,1H),7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.38-7.25(m,5H),7.20

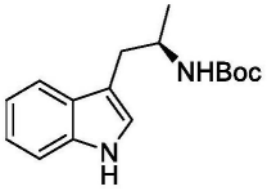
(dd,J＝6.8,7.2Hz,1H),7.06(dd,J＝7.6,7.2Hz,1H),7.02(s,1H),6.98(dd,J＝7.6,7.2Hz,1H),4.89-4.74(m,1H),3.08(dd,J＝14.8,8.8Hz,1H),2.99(dd,J＝14.4,6.0Hz,1H),1.31(s,7.65H),1.08(s,1.35H);$^{13}$CNMR(100MHz,DMSO-$d_6$):δ155.0,144.5,136.0,128.0,127.3,126.5,126.4,123.2,120.8,118.3,118.2,111.3,111.3,77.6,55.0,32.8,28.2。

[0650] 实施例3C:(S)-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0651] 


[0652] 在吲哚(264mg,2.25mmol,150mol%)与(S)-4-(4-甲氧基苯基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(495mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(S)-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(378mg,产率69%)。$C^3/N^1$比率为98:2。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:173.3-176.5℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3402,3326,2979,2925,2904,1690,1611,1506;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的85:15混合物):δ10.72(br,1H),7.54(d,J＝8.0Hz,1H),7.39-7.28(m,2H),7.24(d,J＝8.8Hz,2H),7.05(ddd,J＝8.4,7.2,1.2Hz,1H),7.02-6.94(m,2H),6.84(d,J＝8.4Hz,2H),4.88-4.57(m,1H),3.72(s,3H),3.06(dd,J＝14.8,8.4Hz,1H),2.96(dd,J＝14.8,6.4Hz,1H),1.31(s,7.65H),1.11(s,1.35H);$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$):δ157.9,154.9,136.4,136.0,127.5,127.3,123.2,120.7,118.3,118.1,113.4,111.4,111.2,77.5,55.0,54.4,32.8,28.2。

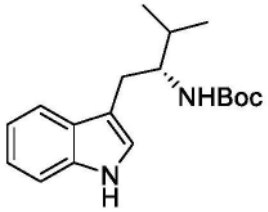
[0653] 实施例3D:(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0654] 


[0655] 在吲哚(370mg,3.16mmol,150mol%)与(R)-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(500mg,2.11mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(406mg,产率70%)。$C^3/N^1$比率为99:1。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:82.2-84.3℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3416,3401,3366,2974,2963,1684,1524;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ10.77(br,1H),7.56(d,J＝7.6Hz,1H),7.33(ddd,J＝8.0,1.2,0.8Hz,1H),7.10(d,J＝2.4Hz,1H),7.05(ddd,J＝8.0,6.8,1.2Hz,1H),6.97(ddd,J＝8.0,6.8,1.2Hz,1H),6.71(d,J＝8.4Hz,1H),3.82-3.66(m,1H),2.87(dd,J＝14.0,6.0Hz,1H),2.65(dd,J＝14.0,7.6Hz,1H),1.38(s,9H),1.01(d,J＝6.8Hz,3H);$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$):δ155.0,136.1,127.5,123.1,120.7,118.4,118.1,

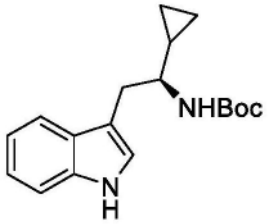
111.6,111.2,77.3,46.8,32.2,28.3,20.1。

[0656] 实施例3E:(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0657] 

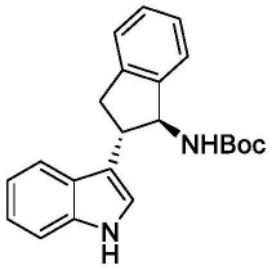

[0658] 在吲哚(331mg,2.83mmol,150mol%)与(R)-4-异丙基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(500mg,1.88mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(335mg,产率59%)。$C^3/N^1$比率为94:6。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:145.1-146.9℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3417,3402,3362,2978,1686,1526;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的85:15混合物):δ10.72(br,1H),7.51(d,J=8.0Hz,1H),7.31(ddd,J=8.0,1.2,0.8Hz,1H),7.07(d,J=2.0Hz,1H),7.04(ddd,J=8.0,6.8,1.2Hz,1H),6.96(ddd,J=8.0,6.8,1.2Hz,1H),6.59(d,J=9.2Hz,0.85H),6.15(d,J=10.0Hz,0.15H),3.64-3.53(m,1H),2.80(dd,J=14.8,5.2Hz,1H),2.68(dd,J=14.8,8.8Hz,1H),1.77-1.65(m,1H),1.32(s,7.65H),1.12(s,1.35H),0.95-0.82(m,6H);$^{13}C$ NMR(100MHz,DMSO-$d_6$):δ155.6,136.1,127.5,122.7,120.7,118.3,118.0,112.0,111.2,77.1,55.6,31.4,28.3,27.1,19.4,17.7。

[0659] 实施例3F:(S)-(1-环丙基-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0660] 

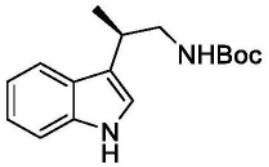

[0661] 在吲哚(264mg,2.25mmol,150mol%)与(R)-4-环丙基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(395mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(S)-(1-环丙基-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(292mg,产率65%)。$C^3/N^1$比率为99:1。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:128.8-130.5℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3414,3400,3362,2981,2937,1683,1525;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的9:1混合物):δ10.73(br,1H),7.52(d,J=7.6Hz,1H),7.31(ddd,J=8.0,1.2,0.8Hz,1H),7.07(d,J=2.4Hz,1H),7.04(ddd,J=8.0,6.8,1.2Hz,1H),6.95(ddd,J=8.0,6.8,1.2Hz,1H),6.66(d,J=8.4Hz,0.9H),6.26(s,0.1H),3.30-3.18(m,1H),2.91(dd,J=14.4,5.6Hz,1H),2.85(dd,J=14.4,8.0Hz,1H),1.33(s,8.1H),1.17(s,0.9H),0.96-0.83(m,1H),0.42-0.32(m,1H),0.32-0.24(m,2H),0.15-0.01(m,1H);$^{13}C$ NMR(100MHz,DMSO-$d_6$):δ155.3,136.0,127.7,122.9,120.6,118.4,118.0,111.6,111.2,77.2,54.2,30.4,28.2,16.0,3.0,1.9。

[0662] 实施例3G:((1S,2S)-2-(1H-吲哚-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0663] 

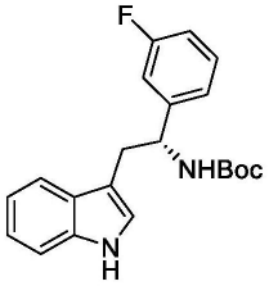

[0664] 在吲哚(282mg,2.41mmol,150mol%)与(3aR,8aS)-8,8a-二氢茚并[1,2-d][1,2,3]噁噻唑-3(3aH)-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(500mg,1.61mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的((1S,2S)-2-(1H-吲哚-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基甲酸叔丁酯(304mg,产率54%)。$C^3/N^1$比率为95:5。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:155.7-157.1℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3387,3351,2980,2938,1691,1500;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的87:13混合物):10.85(br,1H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.32(m,2H),7.30-7.20(m,4H),7.17(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),7.07(ddd,J=8.0,6.8,1.2Hz,1H),6.97(ddd,J=8.0,6.8,1.2Hz,1H),5.18(dd,J=9.2,9.2Hz,1H),3.69(dd,J=18.4,9.6Hz,0.87H),3.64-3.53(m,0.13H),3.37(dd,J=15.2,8.0Hz,0.87H),3.30-3.23(m,0.13H),3.13-3.04(m,0.13H),2.99(dd,J=15.2,10.4Hz,0.87H),1.38(s,7.83H),1.12(s,1.17H);$^{13}C$ NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.9,144.5,141.3,136.6,127.2,127.1,126.4,124.4,123.3,121.7,120.9,119.1,118.2,115.5,111.4,77.7,60.8,44.0,37.2,28.2(27.7)。

[0665] 实施例3H:(S)-(2-(1H-吲哚-3-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0666] 

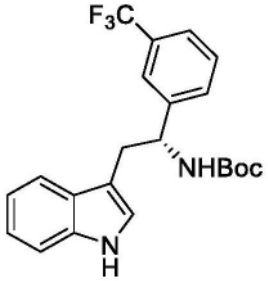

[0667] 在吲哚(264mg,2.25mmol,150mol%)与(S)-5-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(356mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈无色液体的(S)-(2-(1H-吲哚-3-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(319mg,产率78%)。$C^3/N^1$比率为93:7。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3412,3327,2971,2930,1685,1508,1456;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的9:1混合物):δ10.78(br,1H),7.58(d,J=7.6Hz,1H),7.33(ddd,J=8.0,1.2,0.8Hz,1H),7.10(d,J=2.0Hz,1H),7.05(ddd,J=8.0,6.8,1.2Hz,1H),6.96(ddd,J=8.0,6.8,1.2Hz,1H),6.86(dd,J=6.0,6.0Hz,0.9H),6.51(s,0.1H),3.29(ddd,J=13.2,5.6,5.6Hz,1H),3.18-3.05(m,1H),2.97(ddd,J=13.2,8.8,6.0Hz,1H),1.41(s,0.9H),1.38(s,8.1H),1.25(d,J=6.8Hz,3H);$^{13}C$ NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.7,136.4,126.6,121.0,120.8,118.6,118.1,117.9,111.4,77.4,46.8,30.9,28.3(28.2),18.4(18.2)。

[0668] 实施例3I:(R)-(1-(3-氟苯基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0669] 

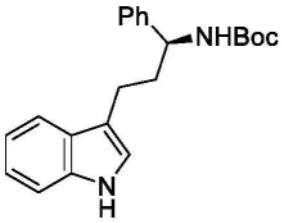

[0670] 在吲哚(263mg,2.25mmol,150mol%)与(S)-4-(3-氟苯基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(475mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-(3-氟苯基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(382mg,产率72%)。$C^3/N^1$比率为99:1。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:148.6-151.2℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3414,3398,3363,3055,2981,1682,1591,1527;$^1$HNMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的9:1混合物):δ10.75(br,1H),7.53(d,J=7.6Hz,1H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),7.37-7.26(m,2H),7.20-7.11(m,2H),7.08-6.93(m,4H),4.85-4.65(m,1H),3.06(dd,J=14.4,8.4Hz,1H),2.98(dd,J=14.4,6.4Hz,1H),1.30(s,8.1H),1.08(s,0.9H);$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$):δ162.2(d,$^1J_{CF}$=243Hz),155.0,147.5(d,$^3J_{CF}$=7Hz),136.0,129.9(d,$^3J_{CF}$=8Hz),127.2,123.3,122.6,120.8,118.3,118.2,113.3(d,$^2J_{CF}$=21Hz),113.0(d,$^2J_{CF}$=21Hz),111.3,111.0,77.8,54.7,32.5,28.2;$^{19}$F NMR(DMSO-$d_6$,376MHz):δ-113.6。

[0671] 实施例3J:(R)-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0672] 

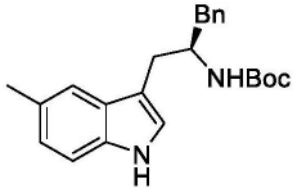

[0673] 在吲哚(176mg,1.50mmol,150mol%)与(S)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(368mg,1.00mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(320mg,产率79%)。$C^3/N^1$比率为98:2。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:99.3-101.4℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3414,3399,3361,2982,2936,1683,1523;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的88:12混合物):δ10.76(br,1H),7.80-7.45(m,6H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.08-7.00(m,2H),6.96(ddd,J=8.0,7.2,1.2Hz,1H),5.11-4.69(m,1H),3.09(dd,J=14.4,8.4Hz,1H),3.00(dd,J=14.4,6.4Hz,1H),1.30(s,7.9H),1.07(s,1.1H);$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$):δ155.1,145.8,136.1,130.8,129.0,128.9(q,$^2J_{CF}$=32Hz),127.3,124.4(q,$^1J_{CF}$=270Hz),123.3(q,$^3J_{CF}$=4Hz),123.0,122.8(q,$^3J_{CF}$=4Hz),120.8,118.3,118.2,111.3,110.8,77.9,55.0,32.5,28.2;$^{19}$F NMR(DMSO-$d_6$,376MHz):δ-61.0。

[0674] 实施例3K:(S)-(3-(1H-吲哚-3-基)-1-苯基丙基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0675] 

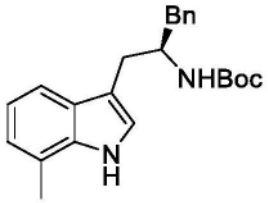

[0676] 在吲哚(264mg,2.25mmol,150mol%)与(S)-4-苯基-1,2,3-噁噻嗪烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(470mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(S)-(3-(1H-吲哚-3-基)-1-苯基丙基)氨基甲酸叔丁酯(401mg,产率73%)。$C^3/N^1$比率为98:2。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:121.7-123.2℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3390,2979,2929,2859,1681,1507,1457,1364;$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)(旋转异构体的80:20混合物):δ8.04(br,0.2H),7.96(br,0.8H),7.66(d,J=8.0Hz,0.2H),7.52(d,J=8.0Hz,0.8H),7.40-7.22(m,6H),7.22-7.15(m,1H),7.15-7.06(m,1H),7.00(br,1H),4.88(br,0.8H),4.75(br,1H),4.53(br,0.2H),3.52-3.35(m,0.4H),3.32-3.20(m,0.4H),2.87-2.67(m,1.6H),2.16(d,J=8.8Hz,1.6H),1.42(s,9H);$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.4(156.2),143.0,136.4(136.6),128.6,127.3,127.2,126.4,121.8(122.0),121.5(120.8),119.0(119.2),118.7,115.3,111.2(111.3),79.5,54.7(46.7),37.2(31.6),28.4(29.7),21.9(18.7)。

[0677] 实施例3L:(R)-(1-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0678] 

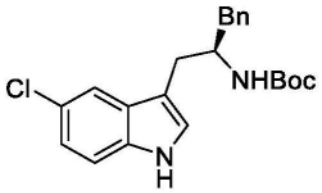

[0679] 在5-甲基-1H-吲哚(295mg,2.25mmol,150mol%)与(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(470mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(401mg,产率73%)。$C^3/N^1$比率为92:8。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:123.0-123.8℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3413,3368,2974,2927,1685,1524;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的85:15混合物):δ10.63(br,1H),7.30-7.13(m,7H),7.07(d,J=2.0Hz,1H),6.87(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),6.74(d,J=8.8Hz,0.85H),6.34(d,J=7.6Hz,0.15H),3.96-3.80(m,1H),2.86-2.64(m,4H),2.36(s,3H),1.30(s,7.65H),1.16(s,1.35H);$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.1,139.6,134.5,129.1,128.0,127.7,126.4,125.8,123.2,122.3,117.9,111.0,110.9,77.2,52.7,40.0,30.2,28.2(27.8),21.3。

[0680] 实施例3M:(R)-(1-(7-甲基-1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0681] 

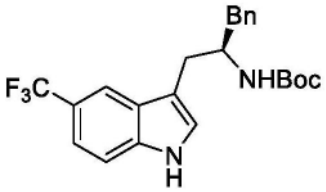

[0682] 在7-甲基-1H-吲哚(295mg,2.25mmol,150mol%)与(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(470mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-(7-甲基-1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(371mg,产率68%)。$C^3/N^1$比率为97:3。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:124.4-125.9℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3417,3407,3370,2974,2926,1683,1524;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的85:15混合物):δ10.75(br d,J=2.0Hz,1H),7.34-7.21(m,3H),7.21-7.09(m,4H),6.90-6.83(m,2H),6.74(d,J=8.8Hz,0.85H),6.34(d,J=7.6Hz,0.15H),3.98-3.84(m,1H),2.91-2.65(m,4H),2.44(s,3H),1.31(s,7.65H),1.14(s,1.35H);$^{13}C$ NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.2,139.6,135.7,129.0,128.0,127.2,125.8,122.9,121.3,120.3,118.4,115.9,111.9,77.3,52.6,39.9,30.5,28.2(27.8),16.7。

[0683] 实施例3N:(R)-(1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0684] 


[0685] 在5-氯-1H-吲哚(341mg,2.25mmol,150mol%)与(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(470mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(345mg,产率60%)。$C^3/N^1$比率为96:4。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:70.5-73.9℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3417,3368,2980,2928,1684,1518;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的85:15混合物):δ10.99(br,1H),7.49(d,J=2.0Hz,1H),7.34(d,J=8.8Hz,1H),7.30-7.22(m,2H),7.22-7.13(m,4H),7.04(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.77(d,J=8.8Hz,0.85H),6.34(d,J=8.8Hz,0.15H),3.90-3.76(m,1H),2.83-2.62(m,4H),1.27(s,7.65H),1.10(s,1.35H);$^{13}C$ NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.1,139.5,134.6,129.0,128.8,128.0,125.8,125.2,122.9,120.6,117.7,112.8,111.5,77.2,52.9,40.0,30.1,28.2(27.7)。

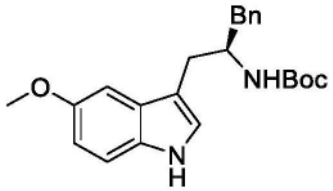
[0686] 实施例3O:(R)-(1-苯基-3-(5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0687] 


[0688] 在5-(三氟甲基)-1H-吲哚(417mg,2.25mmol,150mol%)与(R)-4-苄基-1,2,3-噁

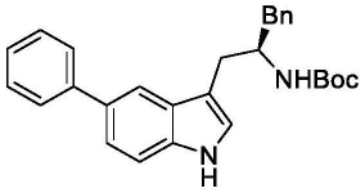
噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(470mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-苯基-3-(5-(三氟甲基)-1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(297mg,产率47%)。$C^3/N^1$比率为96:4。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:130.9-131.8℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3417,3368,2980,2929,1684,1519;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的85:15混合物):11.26(br,1H),7.84(s,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),7.37-7.22(m,4H),7.22-7.10(m,3H),6.80(d,J=8.8Hz,0.85H),6.36(d,J=9.2Hz,0.15H),3.99-3.77(m,1H),2.86(d,J=6.8Hz,2H),2.76(d,J=6.8Hz,2H),1.22(s,7.65H),1.04(s,1.35H);$^{13}C$ NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.1(154.6),139.5,137.6(137.7),129.1,128.0,126.9,125.8,125.7(q,$^1J_{CF}$=269Hz),125.6,119.1(q,$^2J_{CF}$=32Hz),117.1(q,$^3J_{CF}$=4Hz),116.1(q,$^3J_{CF}$=4Hz),112.9,111.9,77.2,53.0(53.7),40.3(41.0),29.9(30.9),28.1(27.6);$^{19}F$ NMR(DMSO-$d_6$,376MHz):δ-58.1。

[0689] 实施例3P:(R)-(1-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0690] 


[0691] 在5-甲氧基-1H-吲哚(331mg,2.25mmol,150mol%)与(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(470mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(523mg,产率92%)。$C^3/N^1$比率为97:3。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:123.2-123.9℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3368,2975,2933,1692,1680,1516;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的85:15混合物):δ10.60(s,1H),7.32-7.24(m,2H),7.24-7.13(m,4H),7.08(d,J=2.4Hz,1H),6.91(d,J=2.4Hz,0.85H),6.83(br,0.15H),6.77(d,J=8.8Hz,0.85H),6.70(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.34(d,J=9.2Hz,0.15H),3.94-3.80(m,1H),3.72(s,3H),2.85-2.65(m,4H),1.29(s,7.65H),1.13(s,1.35H);$^{13}C$ NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.2,152.9,139.6,131.3,129.1,128.0,127.8,125.8,123.8,111.9,111.3,110.8,100.3,77.3,55.3,52.8,40.2,30.2,28.2(27.8)。

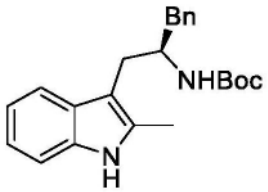
[0692] 实施例3Q:(R)-(1-苯基-3-(5-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0693] 


[0694] 在5-苯基-1H-吲哚(435mg,2.25mmol,150mol%)与(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(470mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-苯基-3-(5-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(523mg,产率82%)。$C^3/N^1$比率为97:3。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:68.9-70.8℃;

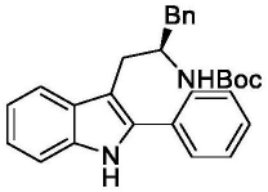
FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3427,3411,3392,3310,2977,2929,1715,1696,1506;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的85:15混合物):δ10.85(br,1H),7.70(s,1H),7.67-7.60(m,2H),7.48-7.33(m,4H),7.32-7.24(m,3H),7.23-7.15(m,4H),6.80(d,J=8.8Hz,0.85H),6.39(d,J=9.2Hz,0.15H),4.03-3.84(m,1H),2.87(d,J=6.8Hz,2H),2.77(d,J=6.8Hz,2H),1.24(s,7.65H),1.09(s,1.35H);$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.1,142.0,139.6,135.8,130.7,129.1,128.6,128.1,128.0,126.6,126.0,125.8,124.0,120.1,116.6,112.2,111.6,77.2,53.1,40.4,30.1,28.2(27.8)。

[0695] 实施例3R:(R)-(1-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0696] 


[0697] 在2-甲基-1H-吲哚(295mg,2.25mmol,150mol%)与(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(470mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-3-苯基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(386mg,产率71%)。$C^3/N^1$比率为99:1。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:117.6-119.0℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3440,3385,2984,2930,1684,1524;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的83:17混合物):δ10.67(br,1H),7.39(d,J=7.6Hz,0.83H),7.33(d,J=8.0Hz,0.17H),7.28-7.18(m,3H),7.18-7.07(m,3H),6.96(ddd,J=8.0,7.2,1.2Hz,1H),6.90(ddd,J=8.0,8.0,1.2Hz,1H),6.73(d,J=8.8Hz,0.83H),6.30(d,J=8.8Hz,0.17H),3.94-3.74(m,1H),2.85(dd,J=14.0,6.4Hz,1H),2.75-2.62(m,3H),2.32(s,3H),1.27(s,7.47H),1.04(s,1.53H);$^{13}$CNMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):155.1,139.8,135.2,132.4,128.9,128.7,128.0,125.7,119.8,118.0,117.5,110.2,107.4,77.2,53.4,39.4,29.9,28.2(27.7),11.4。

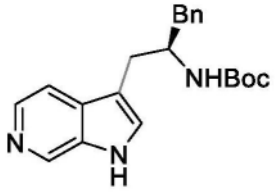
[0698] 实施例3S:(R)-(1-苯基-3-(2-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

[0699] 


[0700] 在2-苯基-1H-吲哚(435mg,2.25mmol,150mol%)与(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(470mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-苯基-3-(2-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(324mg,产率51%)。$C^3/N^1$比率为98:2。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:178.5-178.8℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3380,3354,3376,2981,2932,1683,1508;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体的82:18混合物):δ11.14(s,1H),7.69(d,J=7.6Hz,1H),7.60(d,J=7.2Hz,2H),7.44(dd,J=7.2,7.2Hz,2H),7.35(dd,J=7.2,7.2Hz,2H),7.21(dd,J=7.2,7.2Hz,2H),

7.17-6.97(m,5H),6.79(d,J＝9.2Hz,0.82H),6.38(d,J＝9.6Hz,0.18H),4.15-3.90(m,1H),3.06(dd,J＝14.0,6.8Hz,1H),2.96(dd,J＝14.4,7.2Hz,1H),2.64(d,J＝6.8Hz,2H),1.21(s,7.40H),0.97(s,1.60H);$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$)(旋转异构体):δ155.0,139.5,136.0,134.7,133.0,129.2,128.9,128.6,128.0,127.8,127.1,125.8,121.3,119.2,118.5,111.0,109.2,77.2,53.4,40.2,28.1(27.6)。

[0701] 实施例3T:(R)-(1-苯基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备:

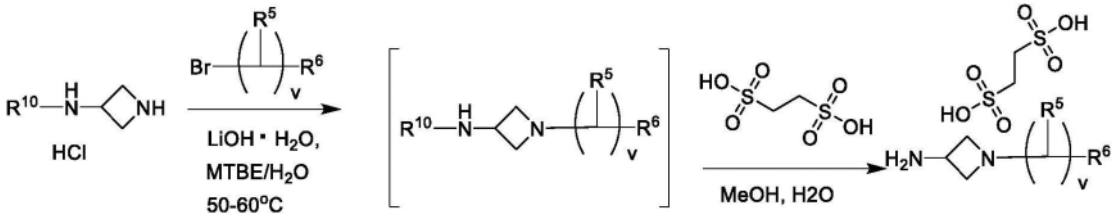
[0702] 


[0703] 在1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(266mg,2.25mmol,150mol%)与(R)-4-苄基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(470mg,1.50mmol,100mol%)之间进行按实施例3A的一般反应以产生呈白色固体的(R)-(1-苯基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,产率8%)。$C^3/N^1$比率为98:2。柱梯度:0至50%的iPrOAc/庚烷。mp:196.2-197.0℃;FTIR(纯净,$cm^{-1}$)3360,2978,2931,1685,1625,1524;$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)(旋转异构体的90:10混合物):δ8.56(br,1H),8.28(s,1H),7.57(d,J＝6.4Hz,1H),7.38-7.31(m,2H),7.30-7.25(m,2H),7.25-7.20(m,2H),6.70(br,1H),5.44(br,0.10H),5.24(d,J＝5.6Hz,0.90H),4.52(dd,J＝13.2,8.4Hz,1H),4.36(dd,J＝13.6,4.8Hz,1H),4.26-4.14(m,1H),3.00(dd,J＝14.0,7.6Hz,1H),2.91(dd,J＝14.0,6.8Hz,1H),1.27(s,8.10H),1.11(s,0.90H)。

[0704] 实施例4

[0705] 氮杂环丁烷基-胺的制备

[0706] 按下面的一般方案进行式(VII)的化合物的制备:

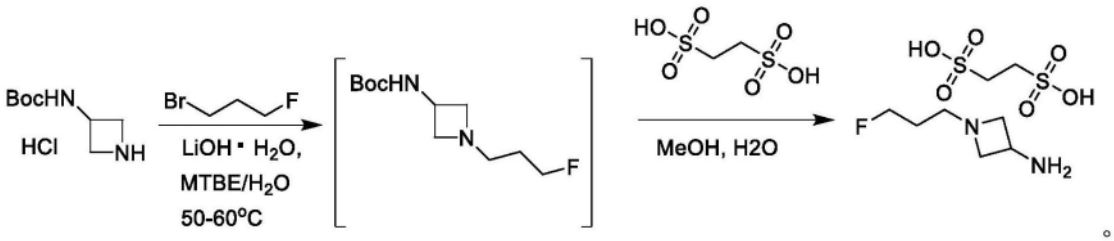
[0707] 


[0708] $R^5$、v、$R^6$和$R^{10}$如本文所定义。

[0709] 实施例4A:

[0710] 1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺乙烷-1,2-二磺酸盐的制备

[0711] 按下面的反应方案制备1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺乙烷-1,2-二磺酸盐:

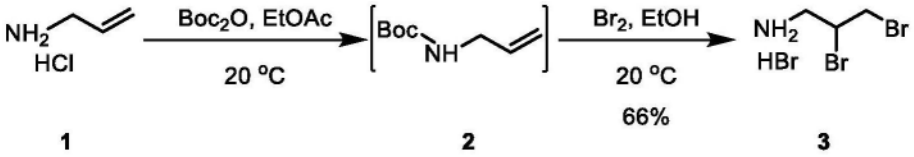
[0712] 


。

[0713] 将氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(109.7kg,1.0当量)溶解在MTBE(793.4kg)中并加入1-溴-3-氟丙烷(82.3kg)。在15-25℃下加入MTBE(14kg)和水(530kg)、然后加入LiOH•$H_2O$(66.0kg),然后在50-60℃下搅拌。反应完成后,分离有机相并然后在0-5℃下合并1,2-乙烷二磺酸二水合物水溶液(247.8kg)。所得混合物于15-20℃下搅拌30分钟。分离水相,并向有机相中加入1,2-乙烷二磺酸二水合物(56.85kg)。所得混合物于35-40℃下搅拌5小时,直至脱保护完成。然后在35-40℃下加入MeOH(884.1kg),并将混合物于35-40℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,将反应混合物搅拌4小时。通过过滤收集固体并用NaOH水溶液冲洗。经洗涤的固体在35-42℃下减压干燥,得到106.8kg 1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺乙烷-1,2-二磺酸盐(产率63%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.92(s,0.7H),9.63(s,0.3H),8.35(s,3H),4.52(dt,J=47.1,5.6Hz,2H),4.43-4.08(m,5H),3.36(s,3H),2.74(s,4H),2.06-1.77(m,2H)。

[0714] 实施例4B:

[0715] 经由应变释放化学制备1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺乙烷-1,2-二磺酸盐。

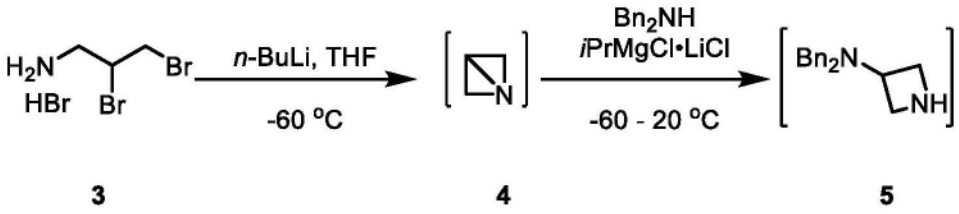
[0716] 


1 2 3

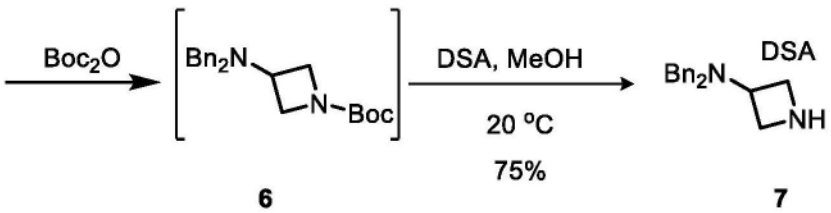
[0717] 2,3-二溴丙烷-1-胺氢溴酸盐(3)的制备

[0718] 于0℃下向1(20.0g,1.0当量,50重量%,在水中)中加入$K_2CO_3$(29.55g,1.0当量)在水(100mL)中的溶液和$Boc_2O$(93.32g,2.0当量)在EtOAc(100mL)中的溶液。将反应混合物于20℃下搅拌15小时。分离有机层并将溶剂交换成EtOH(100mL)以得到2在EtOH中的溶液。然后在0℃下将其加到$Br_2$(71.74g,2.1当量)在EtOH(60mL)中的冷(0℃)溶液中。将反应混合物于20℃下搅拌16小时,过滤,用MTBE(60mL)洗涤,在40℃下真空干燥15小时,得到呈无色固体的3(43.01g,66%):$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$)δ4.55-4.47(m,1H),4.01(dd,J=10.9,4.6Hz,1H),3.86(dd,J=10.9,8.7Hz,1H),3.71(dd,J=13.9,3.2Hz,1H),3.39-3.33(m,1H)。

[0719] N,N-二苄基氮杂环丁烷-3-胺乙烷-1,1-二磺酸盐的制备。




3 4 5

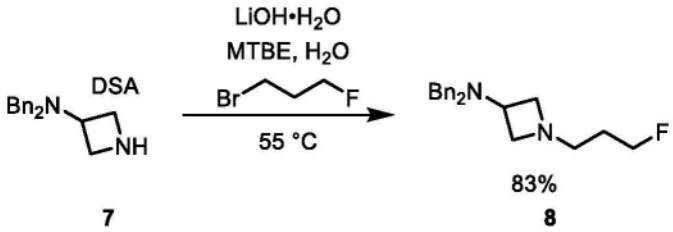
[0720] 


6 7

[0721] 于20℃下向$Bn_2NH$(33.12g,1.0当量)在THF(330mL)中的溶液中加入iPrMgCl•LiCl(1.3M,在THF中,130mL,1.0当量)并于20℃下搅拌5小时以得到$Bn_2NMgCl$•LiCl在THF

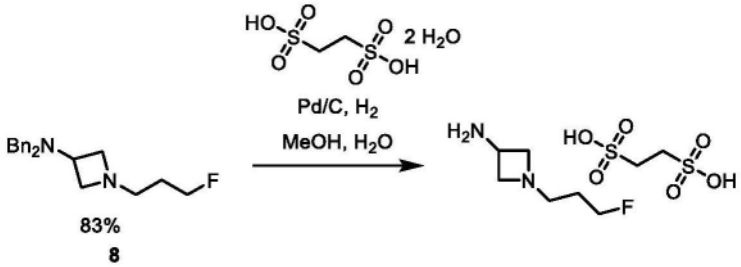
中的溶液。在单独的反应器中加入在THF(500mL)中的3(50.0g,1.0当量),冷却至-60℃。于-60℃下向悬浮液中加入n-BuLi(201mL,在正-己烷中的2.5M溶液,3.0当量)并于-60℃下搅拌2小时,得到4在THF中的溶液。于-60℃下向4中加入$Bn_2NMgCl \cdot LiCl$溶液,温热至20℃并于20℃下搅拌12小时,得到5在THF中的溶液。将反应混合物冷却至0℃,于0℃下加入$Boc_2O$(73.28g,2.0当量)在THF(200mL)中的溶液,于20℃下搅拌2小时,冷却至0℃,用AcOH(20.16g,2.0当量)在$H_2O$(383mL)中的溶液淬灭。有机层用5% $Na_2SO_4$(150mL)洗涤。合并水层,用MTBE(100mL×2)反萃取,得到6的溶液。于20℃下向该溶液中加入乙烷二磺酸(40.0g,1.5当量)在MeOH(225mL)中的溶液并于40℃下搅拌20小时。过滤浆液,用THF(100mL)洗涤,于真空下(40℃)干燥20小时,得到呈白色固体的7(69.21g,产率75%):$^1$H NMR(400MHz,$D_2O$)δ7.57-7.44(m,10H),4.66(t,J=8.2Hz,1H),4.36(s,4H),4.10-3.95(m,4H),3.22(s,4H)。MS([M+H]$^+$):$C_{17}H_{21}N_2$计算值253.17,实测值253.00。

[0722] N,N-二苄基-1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺(8)的制备

[0723] 


[0724] 向7(40.0g,1.0当量)在MTBE(200mL)和$H_2O$(200mL)中的溶液中加入1-溴-3-氟丙烷(17.20g,1.5当量)和$LiOH \cdot H_2O$(15.18g,4.0当量)。将反应混合物加热至55℃并于55℃下搅拌20小时,冷却至20℃。分离有机层并用5% $Na_2SO_4$(120mL×2)洗涤。通过减压浓缩MTBE溶液获得呈白色固体的8(22.3g,产率83%):$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.35-7.22(m,10H),4.45(t,J=6.0Hz,1H),4.33(t,J=6.0Hz,1H),3.45-3.39(m,4H),3.28-3.17(m,3H),2.67-2.56(m,2H),2.35(t,J=7.0Hz,2H),1.64-1.48(m,2H)。MS([M+H]$^+$):$C_{20}H_{26}FN_2$计算值313.21,实测值313.10。

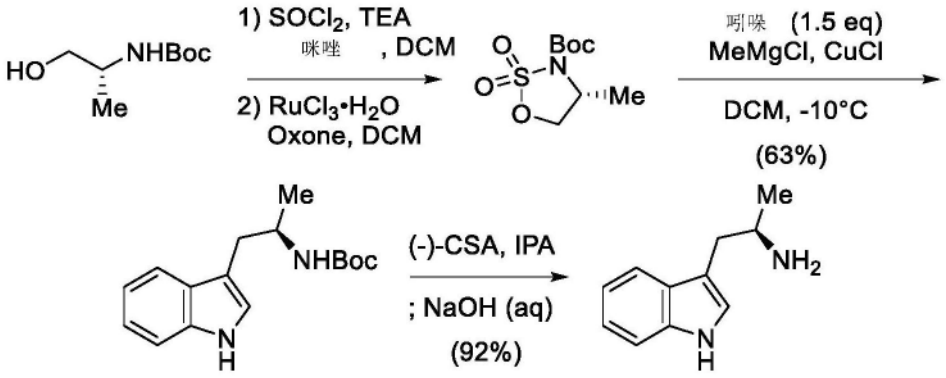
[0725] 1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺乙烷-1,2-二磺酸盐的制备

[0726] 


[0727] 于0℃下向8(2.00g,1.0当量)在MeOH(20.0mL)中的溶液中加入乙烷二磺酸二水合物(1.23g,1.0当量)在$H_2O$(10.0mL)中的溶液。将反应混合物加热至30℃,通过炭柱。然后向反应混合物中加入Pd/C(0.40g,0.20当量),于45℃和40psi $H_2$下搅拌,过滤,浓缩至5mL,加入MeOH(20.0mL),于20℃下搅拌3小时,过滤,用MeOH(2mL)洗涤,得到呈白色固体的标题化合物(1.36g,产率93%):$^1$H NMR(400MHz,$D_2O$)δ4.70-4.57(m,3H),4.57-4.31(m,4H),3.51(t,J=7.2Hz,2H),3.24(s,4H),2.11-1.97(m,2H);$^{19}$F NMR(376MHz,$D_2O$)δ-219.59。

[0728] 实施例5

[0729] (R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-胺的制备

[0730] 


[0731] 在-5至0℃和$N_2$下经30分钟向咪唑(102.8g,1.51mol,1.5当量)在DCM(1.33L)中的溶液中逐滴加入$SOCl_2$(179.3g,1.51mol,1.5当量)。将反应混合物于-5至0℃下搅拌0.5小时。于-5至0℃下经1小时逐滴加入(R)-(1-羟基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Boc-丙氨醇)(177.7g,1.01mol,1.0当量)/DCM(1.33L,7.5体积)。反应混合物于-2至0℃下搅拌0.5小时,然后于-5至0℃下逐滴加入三乙胺(204g,2.02mol,2当量)。将所得混合物搅拌0.5小时或直至如由GC分析所确定N-Boc-丙氨醇被完全消耗。于0～20℃下向反应混合物(1.3L)中加入水。分离各相,并用DCM(1.3L)萃取水相。合并有机相并依次用10重量%的柠檬酸(1.3L)、$NaHCO_3$水溶液(1.3L)和盐水(1L)洗涤。将有机相冷却至0～10℃,接着加入水(3.1L)和RuCl3•x$H_2O$(2.66g),然后接着加入Oxone(927.1g,1.51mol,1.5当量)。将反应混合物逐渐温热至22℃,保持3.5小时或直至如由GC分析所确定氨基亚磺酸盐中间体被完全消耗。分离各相,并将水相通过硅藻土垫(50g)过滤,然后用DCM(1.3L)冲洗。用DCM(1.3L)萃取滤液,合并有机相并然后用饱和$Na_2S_2O_3$(1.3L)和盐水(1L×2)洗涤。用$Na_2SO_4$(50g)干燥有机相,然后过滤,用DCM(200mL)冲洗。合并滤液和洗涤液并于30℃下真空浓缩1小时,然后在高真空下进一步干燥,两步得到220g>99重量%的(R)-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物,分离产率为91.8%(经校正)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.66(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),4.41(qdd,J=6.4,6.0,2.8Hz,1H),4.19(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),1.54(s,9H),1.50(d,J=6.4Hz,3H)。

[0732] 总体上按即上程序进行其他氧化反应,其中改变氧化剂、催化剂和溶剂。结果报告在下表1中,其中"Exp."是指实验编号,"产物"是指(R)-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物,"SM"是指Boc-丙氨醇起始原料,"LC A%"是指根据液相色谱法的面积百分数纯度,"ND"是指未检测。实验1和3-9的反应温度为0-25℃,实验2的反应温度为0-40℃。实验1-4和7的反应时间为4小时,实验5和6的反应时间为8小时,实验8和9的反应时间为18小时。

[0733] 表1:氧化剂催化剂条件和产率

[0734]

| Exp. | 氧化剂/催化剂 | 溶剂 | 产物(LCA%) | SM(LCA%) |
|---|---|---|---|---|
| 6B | mCPBA (1.3 当量) | DCM (10 体积) | 3.2 | 94.4 |
| 6C | Oxone (1.5 当量) | MeCN/$H_2O$ (1/1, 10 体积) | 4.1 | 46.6 |
| 6D | NaClO (5.26 当量)/$NiCl_2$ (2.6 摩尔%) | DCM/$H_2O$ (1/1, 10 体积) | 0.5 | 94.6 |
| 6E | $H_2O_2$ (1.3 当量)/$FeCl_3$ (5 摩尔%) | $H_2O$ (10 体积) | ND | 93.2 |
| 6F | NaClO (5.26 当量)/$FeCl_2$(2.6 摩尔%) | DCM/$H_2O$ (1/1, 10 体积) | ND | >95 |
| 6G | NaClO (5.26 当量)/$FeCl_3$(2.6 摩尔%) | DCM/$H_2O$ (1/1, 10 体积) | ND | >95 |
| 6H | NaClO (5.26 当量)/$RuCl_3$(1.3 重量%) | DCM/$H_2O$ (1/1, 10 体积) | 83.1 | ND |

[0735]

| Exp. | 氧化剂/催化剂 | 溶剂 | 产物(LCA%) | SM(LCA%) |
|---|---|---|---|---|
| 6I | Oxone (2.0 当量)/$RuCl_3$(1.3 重量%) | DCM/$H_2O$ (1/1, 10 体积) | 83.8 | ND |
| 6J | Oxone (2.0 当量)/$RuCl_3$(1.3 重量%) | MeCN/$H_2O$ (1/1, 10 体积) | 70.7 | ND |

[0736] 在-15℃和$N_2$下经10分钟向吲哚(7.4g,63.2mmol,1.5当量)和CuCl(5.4g,54.7mmol,1.3当量)在DCM(60ml)中的混合物中加入MeMgCl(3.0M,在THF中,18.7mL,56mmol,1.33当量)。将所得浅黄色混合物于-20℃下搅拌10分钟,然后在-10℃和$N_2$下经30分钟逐滴加入(R)-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(10.0g,42.1mmol,1.0当量)在DCM(40ml)中的溶液。将混合物于-10℃下搅拌2小时或直至如通过TLC(PE/EA=5/1,(R)-4-甲基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的消失)或通过GC判断反应完成。通过加入10%的柠檬酸(100mL)淬灭反应,同时保持内部温度<5℃。分离各相,并用DCM(100mL×2)萃取水相。合并有机相并用盐水(100mL×2)洗涤,然后向有机相中加入活性炭(5g)和$Na_2SO_4$(10g)。所得混合物于室温下搅拌30分钟,然后过滤。用DCM(50mL×2)洗涤滤饼。合并滤液和洗涤液并于30℃下真空浓缩,得到粗制的(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(16.9g,40.9LCA%)。向粗制的(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯中加入庚烷(200ml),并将混合物于室温下搅拌1小时,在此时间期间,逐渐沉淀出灰白色固体。通过过滤收集固体,并用庚烷(17mL×3)洗涤滤饼。在高真空下于25℃干燥固体,得到7.0g(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25.5mmol,97A%,99重量%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.76(s,1H),7.55(d,J=7.9Hz,

1H),7.32(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.09(d,J=2.3Hz,1H),7.05(ddd,J=8.2,7.0,1.2Hz,1H),6.96(ddd,J=8.0,6.9,1.1Hz,1H),6.71(d,J=8.0Hz,1H),3.76-3.69(m,1H),2.86(dd,J=13.9,5.8Hz,1H),2.64(dd,J=14.1,7.7Hz,1H),1.37(s,9H),1.00(d,J=6.6Hz,3H)。

[0737] 总体上按即上面程序进行其他吲哚烷基化反应,其中改变铜催化剂物种和格利雅试剂的化学计量。结果报告在下表2中,其中"Exp."是指实验编号,"CuX"是指铜催化剂物种,"eq."是指当量数,"Prod"是指(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯,"N1"是指其中吲哚胺被烷基化的副产物,"BA"是指双烷基副产物,"AY"是指根据LC分析折算的产率,"A%"是指根据液相色谱法的面积百分数纯度,"ND"是指未检测到。

[0738] 表2:吲哚烷基化反应条件和产率

[0739]

| 条目 | CuX | MgMeCl (eq.) | 吲哚 (eq.) | Prod (A%) | N1 (A %) | BA (A %) | AY (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6K | CuCl | 1.1 | 1.2 | 82.9 | 1.2 | 6.5 | 72.2 |
| 6L | CuCl | 2.2 | 2.4 | 87.4 | 3.0 | 2.8 | 84.7 |
| 6M | CuI | 1.1 | 1.2 | 66.4 | 2.3 | 1.4 | 27.7 |
| 6N | CuI | 2.2 | 2.4 | 52.1 | 6.7 | nil | 12.8 |
| 6O | CuTC | 1.1 | 1.2 | 68.0 | 0.8 | 0.9 | 34.8 |
| 6P | CuTC | 2.2 | 2.4 | 59.3 | 16.2 | 0.4 | 28.1 |
| 6Q | CuCN | 1.1 | 1.2 | 70.2 | 16.7 | 1.6 | 22.3 |
| 6R | CuCN | 2.2 | 2.4 | 58.9 | 31.3 | 1.1 | 46.8 |
| 6S | CuSCN | 1.1 | 1.2 | 57.4 | 30.1 | 1.8 | 40.9 |
| 6T | CuSCN | 2.2 | 2.4 | 61.9 | 29.4 | 1.0 | 54.3 |

[0740] 其他吲哚烷基化反应总体上按即上程序进行,其中改变反应温度。结果报告在下表3中,其中"Exp."是指实验编号,"G temp"是指格利雅试剂加入温度(℃),"S temp"是指氨基磺酸酯加入温度(℃),"Prod"是指(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯,"N1"是指其中吲哚胺被烷基化的副产物,"BA"是指双烷基副产物,"AY"是指根据LC分析折算的产率,"A%"是指根据液相色谱法的面积百分数纯度。

[0741] 表3:不同温度的吲哚烷基化实验

[0742]

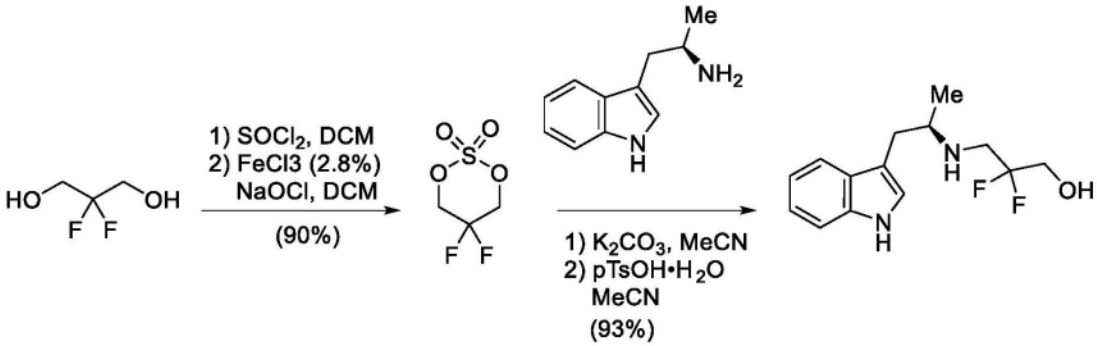
| Exp | G Temp (°C) | S Temp (°C) | Prod (A%) | N1 (A%) | BA (A%) | AY (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6U | 15 ~ 20 | -10 ~ -15 | 83.4 | 1.2 | 5.7 | 65.5 |
| 6V | -5 ~ 0 | | 87.6 | 1.6 | 6.0 | 72.1 |
| 6W | -10 ~ -15 | | 85.8 | 1.1 | 6.3 | 80.4 |
| 6X | -20 ~ -25 | | 89.0 | 1.3 | 6.4 | 80.3 |
| 6Y | -30 ~ -35 | | 79.9 | 1.8 | 7.0 | 80.2 |
| 6Z | -40 ~ -45 | | 82.8 | 3.2 | 6.6 | 78.9 |
| 6AA | -10 ~ -15 | 15 ~ 20 | 85.4 | 2.5 | 3.9 | 75.7 |
| 6AB | | 5 ~ 10 | 89.4 | 2.0 | 5.7 | 81.7 |
| 6AC | | ~ 0 | 86.9 | 1.5 | 6.9 | 80.8 |
| 6AD | | -10 ~ -15 | 85.8 | 1.1 | 6.3 | 80.4 |
| 6AE | | -20 ~ -25 | 85.8 | 0.9 | 5.5 | 73.7 |
| 6AF | | -30 ~ -35 | 88.4 | 0.8 | 5.1 | 70.6 |

[0743] 在0℃和$N_2$气氛下经10分钟向(R)-(1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1.8mmol,92A%)在MeOH(5mL,10体积)中的溶液中逐滴加入HCl/MeOH(10M,1.0mL,18mmol)。所得溶液于0℃下搅拌2小时,然后于25-30℃下搅拌1小时。在真空下于30℃浓缩

溶液,用水(10mL)稀释,并用DCM(10mL×2)萃取。于0-10℃下用1M的NaOH水溶液将水相的pH调节至~13并然后用DCM(20mL×4)萃取。用$Na_2SO_4$(10g)干燥有机相。过滤干燥剂,并用DCM(10mL)洗涤滤饼。合并滤液和洗涤液,在真空下于30℃浓缩,得到0.31g具有95.8LCA%和99.2%ee纯度的粗制(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-胺,分离产率为97%。$^1$H NMR:400MHz($CDCl_3$):δ1.20(d,J=6,3H),1.56(s,br,2H),2.69(dd,J=14,8,1H),2.91(dd,J=14,4,1H),3.30-3.33(m,1H),7.05(s,1H),7.14(t,J=7,1H),7.22(t,J=7,1H),7.38(d,J=8,1H),7.64(d,J=8,1H),8.27(s,1H)。

[0744] 实施例6

[0745] (R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基)-2,2-二氟丙烷-1-醇的制备

[0746] 


。

[0747] 于20-25℃下经2小时向2,2-二氟丙烷-1,3-二醇(51kg,90重量%,409.5mol,1当量)在DCM(332kg,5体积)中的溶液中加入亚硫酰氯(58.4kg,491.4mol,1.2当量)。将反应混合物加热至30-35℃,搅拌2小时,并加入冰水(255kg)以淬灭反应。分离各相,并用DCM萃取水相。合并有机相并用水洗涤。向粗有机相中加入水(255kg)和$FeCl_3$(1.6kg),并将此两相混合物冷却至-3℃。然后在-5至1℃下经5小时逐滴加入漂白剂[NaClO(8.1wt%),680kg,1556mol,3.8当量],并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。通过硅藻土过滤反应混合物。分离各相,并用DCM萃取水相。合并有机相并用$Na_2SO_3$的水溶液和盐水洗涤,然后用$Na_2SO_4$干燥。滤出干燥剂,并将滤液浓缩至大约100L。向所得悬浮液中加入庚烷(80kg),并将混合物进一步浓缩至大约100L。通过过滤收集固体并真空干燥,得到52.01kg呈灰白色晶体的5,5-二氟-1,3,2-二氧硫杂环己烷2,2-二氧化物(产率72%,从2,2-二氟丙烷-1,3-二醇开始两步得到)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ5.14(t,J=10.8Hz,1H)。

[0748] 总体上按即上程序针对5,5-二氟-1,3,2-二氧硫杂环己烷2,2-二氧化物的制备评价各种其他催化剂。结果报告在下表4中,其中"Exp."是指实验编号,"二醇"是指2,2-二氟丙烷-1,3-二醇,"Prod"是指90重量%的5,5-二氟-1,3,2-二氧硫杂环己烷2,2-二氧化物,"产率"是指根据分析结果折算的产率。每个反应用5体积的水淬灭。

[0749] 表4:制备5,5-二氟-1,3,2-二氧硫杂环己烷2,2-二氧化物的条件

[0750]

| Exp | 二醇 | NaClO (eq.) | 催化剂(摩尔%) | Prod (产率) |
|---|---|---|---|---|
| 7B | 50g | 5.26 | $NiCl_2$ (2.8) | 78.6% |
| 7C | 50g | 5.26 | $RuCl_3$ (2.8) | 67.1% |

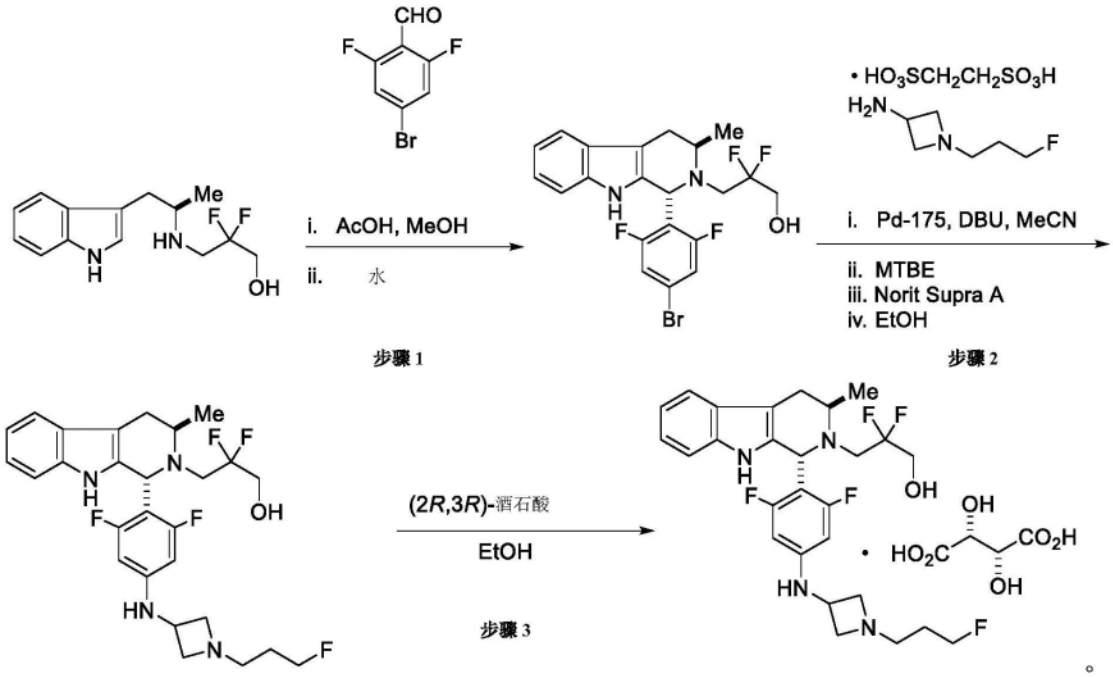
[0751]

| Exp | 二醇 | NaClO (eq.) | 催化剂(摩尔%) | Prod (产率) |
|---|---|---|---|---|
| 7D | 10g | 5.26 | $RuCl_3$ (2.0) | 57.1% |
| 7E | 10g | 5.26 | $RuCl_3$ (2.8) | 64.3% |
| 7F | 10g | 5.26 | $CoCl_2$ (2.8) | 65.7% |
| 7G | 10g | 5.26 | $FeCl_3$ (2.8) | 71.4% |
| 7H | 10g | 5.26 | $FeCl_2$ (2.8) | 75.7% |
| 7I | 10g | 5.26 | $MnCl_2$ (2.8) | 60.7% |
| 7J | 100g | 5.26 | $NiCl_2$ (2.8) | 78.3% |
| 7K | 100g | 5.26 | $FeCl_3$ (2.8) | 79.5% |
| 7L | 500g | 5.26 | $FeCl_3$ (2.8) | 76% |
| 7M | 50g | 5.26 | $NiCl_2$ (2.8) | 78% |
| 7N | 32g | 5.26 | $FeCl_3$ (2.8) | 76% |
| 7O | 32g | 5.26 | 无 | 63% |

[0752] 在2L烧瓶中置入(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-胺(99重量%,100g,568.2mmol,1当量)、5,5-二氟-1,3,2-二氧硫杂环己烷2,2-二氧化物(97.9重量%,108g,608mmol,1.07当量)、$K_2CO_3$(55g,398mmol,0.7当量)和乙腈(1L,10体积)。将反应混合物加热至80℃并搅拌4小时。将反应冷却至35℃并过滤。用乙腈(100mL×2)洗涤滤饼,并向合并的滤液中加入p-TsOH一水合物(119g,625.6mmol,1.1当量)和水(100mL,1体积)。将所得两相混合物加热至80℃并搅拌3小时。然后将混合物倒入到1L冰水中,并在<5℃下用饱和$Na_2CO_3$(350mL)调节混合物的pH至9。分离各相,并用i-PrOAc(500mL×2)萃取水相。合并有机相并用水(500mL)和盐水(500mL×2)洗涤,然后用$Na_2SO_4$(30g)干燥。滤出干燥剂,并用i-PrOAc(100mL×2)洗涤滤饼。合并滤液和洗涤液并在真空下于40℃浓缩。将残余物溶解在i-PrOAc(200mL)中并加热至60℃。在60℃下逐滴加入庚烷(800mL),并然后将所得混合物搅拌10分钟。将混合物经2小时缓慢冷却至30-35℃,然后进一步冷却至0℃。在搅拌10分钟后,通过过滤收集固体,并用庚烷(100mL×2)洗涤滤饼。在真空下于45℃干燥如此获得的固体,得到(R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基)-2,2-二氟丙烷-1-醇(155g,99.2LCA%,96重量%,分离产率97.6%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.79(s,1H),7.51(dd,J=7.9,1.2Hz,1H),7.33(dt,J=8.2,1.0Hz,1H),7.13(d,J=2.3Hz,1H),7.05(ddd,J=8.2,6.9,1.3Hz,1H),6.96(ddd,J=8.0,6.9,1.2Hz,1H),5.35(t,J=6.3Hz,1H),3.61(td,J=13.8,5.2Hz,2H),3.03-2.91(m,3H),2.83(dd,J=14.0,5.7Hz,1H),2.59(dd,J=14.0,7.2Hz,1H),1.69(s,1H),0.96(d,J=6.2Hz,3H)。

[0753] 实施例7

[0754] 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇(2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备

[0755] 


[0756] 在步骤1中,在具有搅拌装置的烧瓶中合并4-溴-2,6-二氟苯甲醛(131.79g,596.35mmol)、(R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基)-2,2-二氟丙烷-1-醇(160g,596.35mmol)、乙酸(51.26mL,894.52mmol)和甲苯。将反应加热至75℃并保持过夜,冷却,并然后用甲苯稀释。然后用碳酸钾水溶液淬灭所得溶液,用盐水和水洗涤,并用活性炭处理。过滤后,浓缩溶液并在甲苯/庚烷中结晶,得到呈浅黄色固体的3-((1R,3R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇,产率为81%。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.59(s,1H),7.45-7.36(m,3H),7.20(d,J=8.1Hz,1H),7.05-6.92(m,2H),5.29(t,J=6.1Hz,1H),5.21(s,1H),3.71-3.55(m,1H),3.53-3.38(m,2H),3.17(q,J=15.2Hz,1H),2.89(ddd,J=15.3,4.8,1.5Hz,1H),2.71-2.55(m,2H),1.08(d,J=6.5Hz,3H)。MS([M+H]+):$C_{21}H_{19}BrF_4N_2O$计算值470.06,实测值470.80。

[0757] 或者,在搅拌的烧瓶中合并4-溴-2,6-二氟苯甲醛(67.2g,304mmol)、(R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基)-2,2-二氟丙烷-1-醇(80.0g,298mmol)、乙酸(25.6mL,447mmol)和甲醇。让混合物回流24小时,然后冷却。通过加入碳酸钾的水溶液来从所得溶液沉淀出固体。过滤所得浆液并洗涤,得到呈浅黄色固体的3-((1R,3R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇,产率为97%。

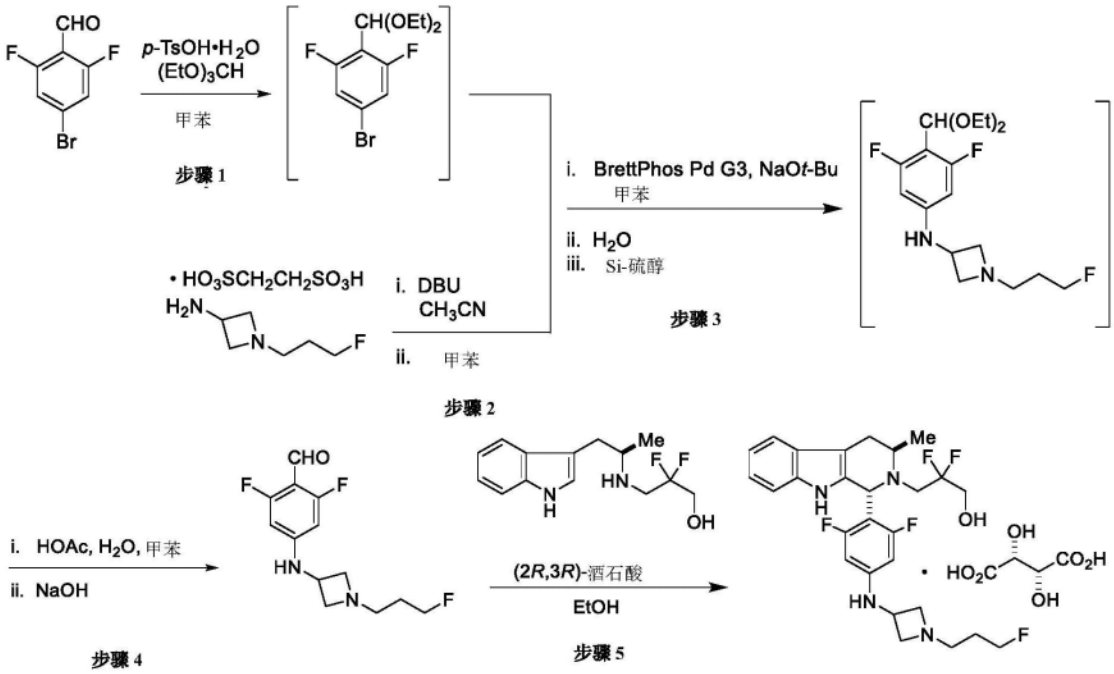
[0758] 在步骤2和3中,在搅拌着的烧瓶中合并3-((1R,3R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇(100g,212.2mmol)、1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺乙烷-1,2-二磺酸盐(82.09g,254.6mmol)、乙腈、DBU(1061mmol,161.5g,159.4mL),然后加入Pd-175(5.304mmol,4.144g)。将反应加热至75℃保持2小时,冷却,浓缩,并然后用甲基叔丁基醚稀释。用氯化铵的水溶液、盐水和水对此所得溶液进行后处理,然后用SiliaMetS硫醇清除。过滤后,浓缩溶液,用乙醇稀释,并用酒石酸结晶,得到呈黄色固体的3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-

1-醇(2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸盐,产率为90%,然后过滤并洗涤。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.52(s,1H),7.38(dd,J=7.5,1.3Hz,1H),7.21-7.16(m,1H),7.02-6.90(m,2H),6.82(d,J=6.9Hz,1H),6.18-6.08(m,2H),5.07(s,1H),4.53(t,J=5.8Hz,1H),4.42(t,J=5.9Hz,1H),4.18(s,2H),4.14-4.05(m,1H),3.93(ddt,J=9.1,7.0,3.5Hz,2H),3.74-3.60(m,1H),3.51-3.32(m,2H),3.21-3.02(m,3H),2.88-2.73(m,3H),2.70-2.51(m,2H),1.83-1.66(m,2H),1.09-1.05(m,3H)。MS([M+H]+):$C_{27}H_{31}F_5N_4O$计算值522.24,实测值523.00。

[0759] 实施例8

[0760] 3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇(2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备

[0761]




[0762] 在步骤1-4中,向反应器中加入4-溴-2,6-二氟苯甲醛(75.0g,0.339mol,100mol%)、对甲苯磺酸一水合物(162mg,0.000849mol,0.250mol%)和甲苯(225mL)。于室温下经15分钟加入原甲酸三乙酯(55.4g,62.1mL,0.373mol,110mol%),混合物于室温下搅拌1小时,然后蒸馏混合物,得到5-溴-2-(二乙氧基甲基)-1,3-二氟苯的甲苯溶液。向另一反应器中加入1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺2-(三氧氮自由基硫代)乙烷-1-磺酸盐(131.3g,0.407mol,120mol%)和乙腈(656mL)。于室温下经15分钟加入DBU(124.0g,122.8mL,0.814mol,240mol%),然后将混合物于室温下搅拌2小时,与甲苯一起蒸馏,并过滤,得到1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺的甲苯溶液,将其与NaOtBu(39.14g,0.407mol,120mol%)一道加入5-溴-2-(二乙氧基甲基)-1,3-二氟苯的甲苯溶液中。对混合物鼓泡,加入BrettPhos Pd G3(3.076g,0.00309mol,1.00mol%),鼓泡,于60℃下加热18小时,冷却,用水淬灭,并用水洗涤两次。加入Siliamets Thiol(20.0g)并将混合物于50℃下加热2小时,冷却,并过滤,得到N-(4-(二乙氧基甲基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺的甲苯溶液。加入乙酸(21.4mL,0.373mol,110mol%)和水(300mL)并将混合物于室温下保持2小时。分离水相,用NaOH水溶液(50重量%,21.5mL,0.407mol,120mol%)处理,并接

种以2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯甲醛(923mg,0.00339mol,1.00mol%)。过滤所得固体,用水洗涤,并干燥,得到呈白色固体的2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯甲醛(77.9g,产率84.3%)。$^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.05(dd,J=1.2Hz,1H),6.05-5.97(m,2H),5.03(d,J=6.4Hz,1H),4.54(t,J=6.0Hz,1H),4.42(t,J=6.0Hz,1H),4.14-4.03(m,1H),3.70(td,J=6.8,1.6Hz,2H),2.99-2.93(m,2H),2.59(t,J=7.2Hz,2H),1.83-1.66(m,2H)。MS:$C_{13}H_{15}F_3N_2O$[M+H]$^+$计算值=273.1,实测值=273.0。

[0763] 在步骤5中,向反应器中加入(R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基)氨基)-2,2-二氟丙烷-1-醇(6.60kg,24.60mol,100mol%)、2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯甲醛(6.70kg,24.60mol,100mol%)、L-酒石酸(5.54kg,36.90mol,150mol%)和乙醇(39.6L)。将反应混合物于70℃下加热2小时,接种以3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇(2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸盐(0.0827kg,0.123mol,0.5mol%),于70℃下搅动2天,用乙醇(26.4L)淬灭,冷却,并过滤收集固体。用乙醇洗涤固体并真空干燥,得到呈灰白色固体的3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)-2,2-二氟丙烷-1-醇(2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸盐(12.7kg,产率78%)。

[0764] 总体上按即上程序针对步骤5闭环反应评价非酒石酸的各种酸以及使用酒石酸的对比例。结果报告在下表5中,其中"Exp."是指实验编号,"Conv"是指向稠合三环结构转化的转化率。酒石酸盐导致最终产率的大幅提高。此外,酒石酸盐将合成过程中形成的副产物低聚物的出现减至最少,从而使产物纯度更高并且最终化合物产物的差向异构化程度更低。

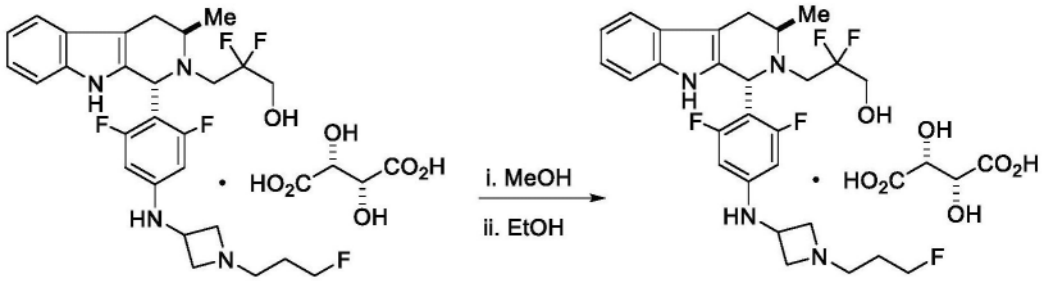
[0765] 表5:针对化合物A的闭环反应所测试的酸

[0766]

| Exp. | 酸 | Conv. | 备注 |
|---|---|---|---|
| 9B | 乙酸 | 95% | 20%的开环副产物 |
| 9C | 三氟乙酸 | 20% | ---- |
| 9D | 甲磺酸 | 43% | ---- |
| 9E | 苯甲酸 | 17% | ---- |
| 9F | 新戊酸 | 77% | 12%的开环副产物 |
| 9G | 二苯基磷酸 | 97% | 分离产率61%,6%的低聚物 |
| 9H | 三氟甲磺酸 | 60% | ---- |
| 9I | 甲酸 | 29% | ---- |
| 9J | 酒石酸 | 97% | 分离产率89%,0.3%的低聚物 |
| 9K | 富马酸 | 92% | 分离产率70%,6%的低聚物 |

[0767] 实施例9:

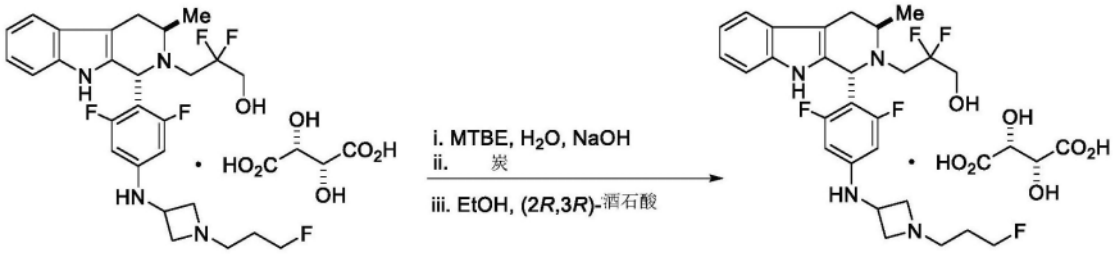
[0768] 化合物B的重结晶。

[0769] 


[0770] 向250mL反应器中加入在MeOH(90.0mL)和EtOH(10.0mL)混合物中的粗制化合物B(4.00g,5.95mmol)。将浆液加热至60℃且其变得均匀。向溶液中加入化合物B晶种(200mg,0.297mmol,5mol%)。与EtOH一起蒸馏浆液,经1小时冷却至25℃,在25℃下保持1小时,过滤,干燥,得到呈灰白色固体的化合物B(3.83g,产率91%)。

[0771] 实施例10:

[0772] 化合物B的重结晶:

[0773] 


步骤6

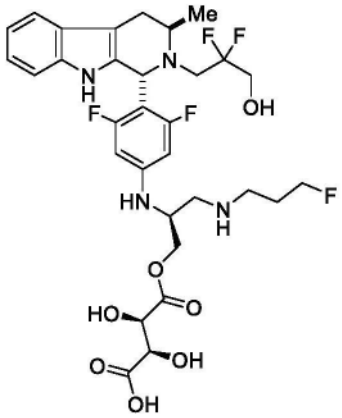
[0774] 实施例10A:向30L反应器中加入粗制化合物B(1.26kg,1.88mol,100mol%)和MTBE(6.30L,5.00mL/g)。向浆液中加入NaOH(154g,3.85mol,205mol%)在水(6.30L,5.00mL/g)中的溶液。将反应混合物于20℃下搅拌30分钟。顶部有机层用水(2.53L,2.00mL/g)洗涤两次,通过炭柱,与EtOH一起蒸馏,得到在EtOH中的化合物B游离碱溶液。

[0775] 实施例10B:向20L反应器中加入L-酒石酸(296g,1.97mol,105mol%)、EtOH(2.52L,2.00mL/g)并加热至70℃。将20%的化合物B游离碱溶液转移到20L反应器中。向溶液中加入化合物B晶种(25.2g,0.0375mol,2mol%)。经1小时将其余的化合物B游离碱溶液转移到20L反应器中,于70℃下老化30分钟,经5小时冷却至20℃,于20℃下老化最少2小时,过滤,用EtOH(2.52L,2.00mL/g)洗涤三次,干燥,得到呈灰白色固体的化合物B(1.12kg,89%)。

[0776] 实施例11:

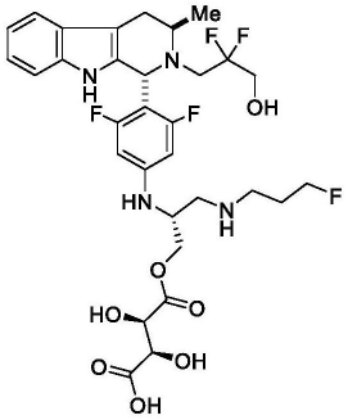
[0777] 如本领域所理解的,通过质谱法和/或NMR技术表征本文提供的化合物。除非另有说明,否则本实施例的化合物的立体化学已经验证。

[0778] 化合物(M1)

[0779] 

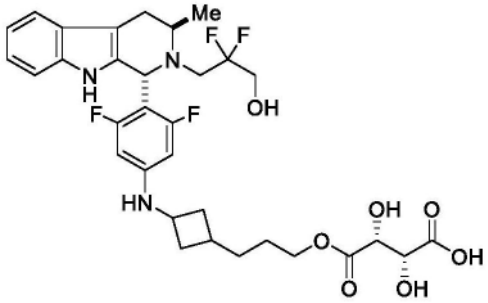
[0780] 测得的m/z:672.64。

[0781] 化合物(M2)

[0782] 

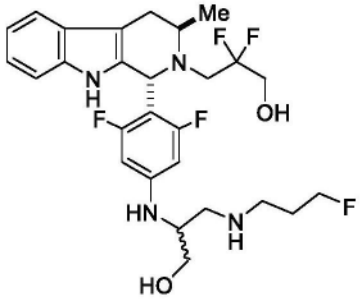
[0783] 测得的m/z:672.64。

[0784] 化合物(M3)

[0785] 

[0786] 测得的m/z:652.63

[0787] 化合物(M4)

[0788] 

[0789] 测得的m/z:540.57(立体异构体混合物)。

[0790] 实施例12：

[0791] 酶促转化：

[0792] 以外消旋α-甲基色胺的动力学拆分模式筛选转氨酶揭示出了对于不对称还原胺化方法具有足够的(R)-对映选择性和对于动力学拆分方法具有足够的(S)-对映选择性的酶。表6中列出了示例性的转氨酶。

[0793] 表6:对映选择性转氨酶(TA)：

[0794]

| (R)-对映选择性TA | (S)-对映选择性 TA |
|---|---|
| TA-P2-A01 | TA-P1-F03 [Codexis] |

[0795]

| | |
|---|---|
| (Codexis) | |
| ESC-ATA01 (Libragen) | TA-P1-G05 [Codexis] |
| TA-P2-A07 (Codexis) | ATA47 [c-LEcta] |
| ATA117 (Codexis) | 3FCR_59F_87F_231G* |
| ESC-ATA03 (Libragen) | 3FCR_59W_87F_231A* |
| | 3FCR_59F_86A_87F_152F_231A_234M_382M* |
| | 3HMU_264V* |
| | ATA12 |

[0796] 在缓冲剂、异丙胺和5g规模的有机共溶剂如DMSO或乙腈中应用转氨酶TA-P2-A07进行不对称还原。1天后,化合物(XXI)以高于95％的程度转化为如本文所述的化合物(3),对映体过量(EE)高于99％。

[0797] 也在含有少量缓冲剂和异丙胺的有机溶剂中进行还原胺化,其中将转氨酶TA-P2-A07固定在固体载体上。4周后,化合物(XXI)以高于95％的转化率和高于99％的EE转化为化合物(3)。有机溶剂允许高达5％[重量/重量]的更高底物载量。

[0798] 在转氨酶ATA12的存在下(1)在全细胞中、(2)在无细胞溶解产物中或(3)在含丙酮酸盐的缓冲剂和有机共溶剂如乙腈中的粗冻干物中进行动力学拆分。获得>99％的对映体过量。获得等于或高于50％的程度的向化合物(3)的转化。不需要的对映异构体通过向酮的氧化脱氨作用而耗尽。

[0799] 选定TA的序列鉴定：

[0800] 3FCR Y59F/Y87F/T231G:氨基酸(SEQ ID NO:1)

[0801]
MLKNDQLDQW DRDNFFHPST HLAQHARGES ANRVIKTASG VFIEDRDGTK LLDAFAGL**F**C 60
VNVGYGRQEI AEAIADQARE LAYYHS**F**VGH GTEASITLAK MILDRAPKNM SKVYFGLGGS 120

DANETNVKLI WYYNNILGRP EKKKIISRWR GYHGSGLVTG SLTGLELFHK KFDLPVEQVI 180

HTEAPYYFRR EDLNQTEEQF VAHCVAELEA LIEREGADTI AAFIGEPILG **G**GGIVPPPAG 240

YWEAIQTVLN KHDILLVADE VVTGFGRLGT MFGSDHYGLE PDIITIAKGL TSAYAPLSGS 300

[0802] IVSDKVWKVL EQGTDENGPI GHGWTYSAHP IGAAAGVANL KLLDELNLVS NAGEVGAYLN 360

ATMAEALSQH ANVGDVRGEG LLCAVEFVKD RDSRTFFDAA DKIGPQISAK LLEQDKIIAR 420

AMPQGDILGF APPFCLTRAE ADQVVEGTLR AVKAVLG 457

[0803] 3FCR Y59W/Y87F/T231A:氨基酸(SEQ ID NO:2)

MLKNDQLDQW DRDNFFHPST HLAQHARGES ANRVIKTASG VFIEDRDGTK LLDAFAGL**W**C 60

VNVGYGRQEI AEAIADQARE LAYYHS**F**VGH GTEASITLAK MILDRAPKNM SKVYFGLGGS 120

DANETNVKLI WYYNNILGRP EKKKIISRWR GYHGSGLVTG SLTGLELFHK KFDLPVEQVI 180

HTEAPYYFRR EDLNQTEEQF VAHCVAELEA LIEREGADTI

[0804] AAFIGEPILG **A**GGIVPPPAG 240

YWEAIQTVLN KHDILLVADE VVTGFGRLGT MFGSDHYGLE PDIITIAKGL TSAYAPLSGS 300

IVSDKVWKVL EQGTDENGPI GHGWTYSAHP IGAAAGVANL KLLDELNLVS NAGEVGAYLN 360

ATMAEALSQH ANVGDVRGEG LLCAVEFVKD RDSRTFFDAA DKIGPQISAK LLEQDKIIAR 420

AMPQGDILGF APPFCLTRAE ADQVVEGTLR AVKAVLG

[0805] 457

[0806] 3FCR Y59F/S86A/Y87F/Y152F/T231A/I234M/L382M:氨基酸(SEQ ID NO:3)

MLKNDQLDQW DRDNFFHPST HLAQHARGES ANRVIKTASG VFIEDRDGTK LLDAFAGLFC 60

VNVGYGRQEI AEAIADQARE LAYYHAFVGH GTEASITLAK MILDRAPKNM SKVYFGLGGS 120

DANETNVKLI WYYNNILGRP EKKKIISRWR GFHGSGLVTG SLTGLELFHK KFDLPVEQVI 180

HTEAPYYFRR EDLNQTEEQF VAHCVAELEA LIEREGADTI AAFIGEPILG AGGMVPPPAG 240

[0807] YWEAIQTVLN KHDILLVADE VVTGFGRLGT MFGSDHYGLE PDIITIAKGL TSAYAPLSGS 300

IVSDKVWKVL EQGTDENGPI GHGWTYSAHP IGAAAGVANL KLLDELNLVS NAGEVGAYLN 360

ATMAEALSQH ANVGDVRGEG LMCAVEFVKD RDSRTFFDAA DKIGPQISAK LLEQDKIIAR 420

AMPQGDILGF APPFCLTRAE ADQVVEGTLR AVKAVLG 457

[0808] 3HMU I264V:氨基酸(SEQ ID NO:4)

MATITNHMPT AELQALDAAH HLHPFSANNA LGEEGTRVIT RARGVWLNDS ALAQKLAELA 60

GLWCVNIGYG RDELAEVAAR QMRELPYYNT FFKTTHVPAI

[0809] ALAQKLAELA PGDLNHVFFA 120

GGGSEANDTN IRMVRTYWQN KGQPEKTVII SRKNAYHGST VASSALGGMA GMHAQSGLIP 180

DVHHINQPNW WAEGGDMDPE EFGLARAREL EEAILELGEN RVAAFIAEPV QGAGGVIVAP 240

DSYWPEIQRI CDKYDILLIA DEVVCGFGRT GNWFGTQTMG IRPHIMTIAK GLSSGYAPIG 300

GSIVCDEVAH VIGKDEFNHG YTYSGHPVAA AVALENLRIL

[0810] EEENILDHVR NVAAPYLKEK 360

WEALTDHPLV GEAKIVGMMA SIALTPNKAS RAKFASEPGT IGYICRERCF ANNLIMRHVG 420

DRMIISPPLV ITPAEIDEMF VRIRKSLDEA QAEIEKQGLM KSAA 464

[0811] 粗体加下划线的残基对应于天然序列的突变。

[0812] 实施例13：

[0813] 化合物A的游离碱、盐和多晶型物表征

[0814] 缩写：

[0815] MIBK 甲基异丁基酮

[0816] ACN 乙腈

[0817] EtOAc 乙酸乙酯

[0818] EtOH 乙醇

[0819] MTBE 甲基叔丁基醚

[0820] IPAc 乙酸异丙酯

[0821] MeTHF 甲基四氢呋喃

[0822] CPME 环戊基甲基醚

[0823] MeOH 甲醇

[0824] THF 四氢呋喃

[0825] IPA 异丙醇

[0826] DMSO 二甲基亚砜

[0827] DMC 碳酸二甲酯

[0828] MEK 甲基乙基酮

[0829] DCM 二氯甲烷

[0830] 游离碱多晶型物筛选。使用Symyx CM2系统(Freeslate Inc.,CA)进行96孔板自动高通量筛选(HTS)以鉴定化合物A游离碱的潜在多晶型形式。使用自动粉末分配附件将化合物A分配到每个孔(8mg/孔)中,然后加入800μl溶剂(纯溶剂或混合物)并将浆液于50℃下搅拌2小时。最初使用乙酸乙酯(对于酒石酸盐)或MIBK(对于富马酸盐)将化合物A分配在浆板中以保持固体形式。从该主板过滤上清液并分配到三个单独的板进行蒸发,通过反溶剂添加来沉淀并进行受控冷却,8-10小时内从50℃冷却至20℃。所有情况下都将残留溶剂蒸发或虹吸除去,并使用偏振光显微术和XRPD检查固体。

[0831] 实施例14：

[0832] 盐筛选。根据游离碱的近似溶解度数据和所需酸的清单,在筛选中使用了五种溶剂体系。首先将大约20mg游离碱无定形化合物分散在玻璃小瓶中的0.5mL选定溶剂中,然后以1:1的摩尔投料比加入相应的酸。由于有两个碱性官能团,故对于HCl,尝试2:1的额外摩尔比(酸/游离碱)。将混合物于室温下搅拌过夜。通过XRPD分析所得固体。将搅拌后获得的澄清溶液于5℃下搅拌2天,然后向在ACN/$H_2O$(19:1,v/v)中的每一澄清溶液中加入0.5mL $H_2O$,同时向在其他溶剂体系中的每一澄清溶液中加入0.5mL正庚烷,然后在5℃下搅拌3天左右,并将最终的澄清溶液转移至在室温下缓慢蒸发以确定尽可能多的结晶命中物(hits)。

[0833] 第一轮筛选确定了如表7中所提供的结晶形式命中物。将酒石酸盐和富马酸盐进一步按比例放大至50mg-1.5g规模以进一步表征。在不同溶剂体系和条件下的测试允许a)在筛选中作为命中物获得的不同多晶型形式的深入表征和b)确定抑制和控制顺式-差向异构体形成的条件。在不同的游离碱批次中,差向异构体含量在<1%-22%之间变化。

[0834] 表7:针对化合物A的盐筛选和结晶形式命中物。

[0835]

| 酸/溶剂 | A<br>丙酮 | B<br>IPA | C<br>EtOAc | D<br>THF | E<br>ACN/$H_2O$ (19:1 v/v) |
|---|---|---|---|---|---|
| 空白 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 淡黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 乙酸 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 苯磺酸 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |

[0836]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 柠檬酸 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 无定形 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 乙磺酸 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 无定形 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 1,2-乙烷二磺酸 | 无定形 | 无定形 | 无定形 | 无定形 | 深蓝色凝胶 |
| 富马酸 | 黄色油 | 黄色凝胶 | 富马酸盐形式A | 富马酸盐形式A | 黄色凝胶 |
| 甲酸 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 龙胆酸 | 黄色油 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 谷氨酸 | 谷氨酸 | 谷氨酸 | 谷氨酸 | 谷氨酸 | 黄色凝胶 |
| 盐酸(1:1) | 黄色油 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 盐酸(2:1) | 黄色油 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 甲磺酸 | 黄色油 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 丙二酸 | 黄色油 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 丙二酸盐形式A | 黄色凝胶 |
| 马来酸 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 磷酸 | 黄色油 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 对甲苯磺酸 | 黄色油 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 琥珀酸 | 黄色油 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| 硫酸 | 黄色凝胶 | 无定形 | 无定形 | 黄色凝胶 | 黄色凝胶 |
| L-酒石酸 | 酒石酸盐形式A | 黄色凝胶 | 酒石酸盐形式B | 酒石酸盐形式C | 黄色凝胶 |

[0837] 方法:

[0838] 环境X-射线粉末衍射(XRPD)。使用PANalytical Empyrean粉末X-射线衍射仪(PANalytical Inc.(荷兰Lelyweg))采集XRPD图谱。将粉末样品包装在零背景硅保持器中并以反射模式(Bragg Brentano配置)运行。该仪器配备有Cu Kα源,管电压和电流分别为45kV和40mA。在环境温度下使用0.0263°的步长从3.0至40.0°2θ采集数据,旋转速度为8秒。入射光束路径配备有0.02°的索勒狭缝、固定的1°防散射狭缝、固定的10mm的入射光束掩模和自动模式的可编程发散狭缝。使用用于线性检测器的光束刀。衍射光束配备有0.02°的索勒狭缝、自动模式的可编程防散射狭缝和镍K-β滤光片。在扫描线检测器(1D)模式下使用PIXcel 1D检测器。使用商业软件(JADE®,版本9,Materials Data Inc.(加州利弗莫尔))来分析数据。

[0839] 吸水性分析。将约5-6mg粉末样品置入自动吸水性分析仪(Q5000SA,TA instruments(特拉华州纽卡斯尔))的样品盘中,该样品盘处于25℃和200mL/min的氮气流率下。首先将样品在0%RH下"干燥"总共400分钟(在60℃、然后25℃下),然后将RH以10%的增量从0-90%递增,在每个RH下的停留时间为200分钟。然后使用相同的方案将RH以10%的减量递减回0%RH。

[0840] 差示扫描量热法(DSC)。使用配备有冷冻冷却附件的DSC Q2000™(TA instruments((特拉华州纽卡斯尔)))分析大约3-8mg粉末样品。将样品包装在非气密性盘(Tzero™,铝盘)中并通常在干燥氮气吹扫下以10℃/min从0℃加热至200℃。使用蓝宝石(基线)和铟(温度和晶胞常数)对仪器进行校准。使用商业软件(Universal Analysis 2000,版本4.7A,TA

Instruments)分析数据。

[0841] 热重法(TGA)。在热重分析仪(Discovery TGA,TA instruments)中,将3-5mg化合物A样品在敞口铝盘中于干燥氮气吹扫下以10℃/分钟的加热速率从室温加热至350℃。使用Alumel®和镍进行温度校准。对于重量校准,使用100mg和1gm的标准砝码。

[0842] 偏振光显微术(PLM)。将样品分散在硅油中并在配备有高分辨率CCD相机和电动载物台(Clemex Technologies Inc.(加拿大魁北克隆格伊))的视频增强Leica DM 4000B显微镜的正交偏光镜下观察,放大倍数为200X。使用Clemex Vision PE软件(Clemex Technologies Inc.(加拿大魁北克隆格伊))获取显微照片。

[0843] 扫描电子显微术(SEM)。将粉末样品溅镀在SEM样品台上并然后使用台式Phenom SEM(Nanoscience Instruments,Inc.(亚利桑那州))进行检查。在不同的放大倍数下获取显微照片。

[0844] 粒度分布(PSD)。使用配备有Hydros 2000SM湿分散附件(Malvern Instruments Ltd.(英国莫尔文))的Malvern Mastersizer 2000仪器进行粒度分析。称取~40mg API到小瓶中并加入1mL 0.1%的Span 85/庚烷。将小瓶超声处理10秒,在1500rpm的搅拌速度下向采样器中加入约0.5mL,并在10-20%的模糊度下进行PSD。由于样品中存在大量的团簇,这些团簇迅速从悬浮液沉降出,故将分散剂改变为0.2%的Span85/庚烷以稳定悬浮液。施加持续两个5分钟的2次外部超声处理来破坏团簇并在超声处理前后获取PLM图像。在数据采集之前将等分试样在采样器中混合2分钟以确保均匀性。用异丙醇(IPA)冲洗仪器两次并用庚烷冲洗一次,然后针对每个样品填充0.1%的Span 85/庚烷。运行完最后一个样品后,用IPA冲洗仪器一次。已报道5分钟超声处理的平行样数据。

[0845] BET表面积分析。使用具有Micromeritics Smart VacPrep附件的Micromeritics ASAP 2460(Micromeritics Instrument Corp.(佐治亚州))进行表面积测量。向空的ASAP 2460管中称取500mg-1g样品并置于Smart VacPrep上,在环境条件下脱气24小时并然后在25℃和100mmHg的保压压力下暴露于氮气吸附。在0.050-0.300的相对压力范围内进行11点测量并使用供应商提供的MicroActive软件分析数据。

[0846] 固态核磁共振光谱术(SSNMR)。使用500Mhz Bruker仪器(Bruker BioSpin GmbH(德国卡尔斯鲁厄))进行所有的$^{13}C$(在8kHz旋转速度下)SSNMR实验。使用CP/TOSS序列获取$^{13}C$数据。收集1-2K次扫描进行信号平均。使用2毫秒的接触时间和5秒的循环延迟。使用Spinal 64序列来去偶,脉冲长度为5.3微秒。采用2.9微秒的$^{1}H$ 90度脉冲长度。使用500Mhz Bruker仪器进行所有的$^{19}F$(在14kHz旋转速度下)SSNMR实验。使用CP和直接极化序列获取$^{19}F$数据。收集64-256K次扫描进行信号平均。使用750微秒的接触时间和7秒的循环延迟。采用3.54微秒的$^{1}H$ 90度脉冲长度。

[0847] 实施例15:

[0848] 化合物A游离碱的初步表征。发现化合物A游离碱是无定形的。在筛选之前通过XRPD、TGA和mDSC对起始原料游离碱化合物A进行表征。如图32和图33中的表征结果所示,化合物A起始原料是无定形的,在TGA中到220℃之前重量损失9.3%,并且在mDSC中没有明显的玻璃化转变信号。通过摇动下添加反溶剂MeOH/$H_2O$(3:20,v/v)并空气干燥~7天,获得了游离碱化合物A的白色固体。

[0849] 多晶型物筛选。估计游离碱化合物A在16种溶剂中在室温下的溶解度(表8)。使用

不同的溶液结晶或固相转变方法进行多晶型物筛选实验。表9中汇总了所使用的方法和所确定的晶体形式。

[0850] 表8:游离碱化合物A的近似溶解度

[0851]

| 溶剂 | 溶解度(mg/mL) | 溶剂 | 溶解度(mg/mL) |
|---|---|---|---|
| 丙酮 | S＞60.0 | MIBK | S＞60.0 |
| 2-丙醇 | S＞60.0 | MTBE | S＞60.0 |
| EtOAc | S＞60.0 | IPAc | S＞60.0 |
| ACN | S＞60.0 | MeTHF | S＞60.0 |
| $H_2O$ | S＜1.9* | CPME | S＞44.0* |
| 1,4-二噁烷 | S＞60.0 | 正庚烷 | S＜2.1* |
| EtOH | S＞60.0 | 环己烷 | S＜1.9* |
| 甲苯 | S＞60.0 | 异丁醇 | S＞40.0* |

[0852] 表9:游离碱化合物A的多晶型物筛选汇总

[0853]

| 方法 | 实验数 | 最终结果 |
|---|---|---|
| 固体蒸气扩散法 | 13 | 无定形 |
| 室温下浆法 | 25 | 无定形 |
| 反溶剂添加法 | 15 | 无定形 |
| 液体蒸气扩散法 | 14 | 无定形 |
| 缓慢蒸发法 | 12 | 凝胶 |
| 总计 | 79 | 无定形 |

[0854] 固体蒸气扩散。使用13种不同的溶剂进行固体蒸气扩散实验。对于每个实验,向3mL小瓶中称取约15mg起始原料,然后将其置于具有2mL相应的挥发性溶剂的20mL小瓶中。用盖子密封20mL小瓶并在室温下放置11天以让溶剂蒸气与固体样品相互作用。通过XRPD测试分离出的固体。如表10中所汇总,仅获得油或无定形物。

[0855] 表10:固体蒸气扩散实验汇总

[0856]

| 溶剂 | 最终结果 |
|---|---|
| $H_2O$ | 无定形 |
| DCM | N/A |

[0857]

| | |
|---|---|
| EtOH | 油 |
| MeOH | 油 |
| ACN | 油 |
| THF | N/A |
| $CHCl_3$ | 油 |
| 丙酮 | N/A |
| DMF | 油 |
| EtOAc | N/A |
| 1,4-二噁烷 | N/A |
| IPA | 油 |
| DMSO | 油 |

[0858] 室温下浆液转化。在室温下在不同的溶剂体系中进行浆液转化实验。在1.5mL玻璃小瓶中将约40mg起始原料悬浮在0.3mL溶剂中。搅拌后,将所有澄清溶液转移至5℃,然后在室温下缓慢蒸发3天。汇总的结果表明,仅获得了无定形、凝胶或油。

[0859] 表11:游离碱化合物A的浆液转化实验汇总

[0860]

| 溶剂，体积:体积 | 最终结果 |
|---|---|
| MeOH | 凝胶 |
| EtOH | 凝胶 |
| IPA | 凝胶 |
| ACN | 凝胶 |
| 丙酮 | 凝胶 |
| THF | 凝胶 |
| EtOAc | 凝胶 |
| 2-MeTHF | 凝胶 |
| DCM | 凝胶 |
| CPME | 凝胶 |
| 乙酸 | 凝胶 |

[0861]

| | |
|---|---|
| DMC | 凝胶 |
| 三乙胺 | N/A |
| MIBK | 凝胶 |
| MTBE | 凝胶 |
| 异丁醇 | 凝胶 |
| 丙酮/$H_2O$ (1:1) | 油 |
| ACN/$H_2O$ (1:1) | 油 |
| EtOH/$H_2O$ (1:1) | 凝胶 |
| EtOH/正庚烷(1:1) | 凝胶 |
| 二甲苯 | N/A* |
| 异丙苯 | N/A* |
| 环己烷 | 无定形** |
| 正庚烷 | 无定形** |
| $H_2O$ | 无定形** |

[0862] *不施用缓慢蒸发

[0863] **在室温下搅拌4天后离心固体并通过XRPD分析

[0864] N/A:未获得固体

[0865] 反溶剂添加。总共进行了15个反溶剂添加实验。向20mL玻璃小瓶中称取约30mg起始原料并在室温下溶解于0.15mL相应的溶剂中。逐步加入反溶剂直至出现沉淀或反溶剂的总量达到12mL,并磁力搅拌样品。分离出沉淀物进行XRPD分析。如果未观察到固体,则将澄清溶液于5℃下磁力搅拌过夜并然后在室温下蒸发。表12中的结果显示,仅生成了无定形或凝胶。

[0866] 表12:游离碱化合物A的反溶剂添加实验汇总

[0867]

| 溶剂 | 反溶剂(体积:体积) | 最终结果 |
|---|---|---|
| MeOH | $H_2O$ | 无定形 |
| EtOH | | 无定形 |
| 丙酮 | | 凝胶 |

[0868]

| | | |
|---|---|---|
| THF | | 凝胶 |
| ACN | | 凝胶 |
| EtOH | 环己烷 | 凝胶 |
| 丙酮 | | 凝胶 |
| EtOAc | | 凝胶 |
| THF | | 凝胶 |
| EtOH | 正庚烷 | 凝胶 |
| 丙酮 | | 凝胶 |
| EtOAc | | 凝胶 |
| THF | | 凝胶 |
| MeOH | MeOH/$H_2O$ (1:8) | 无定形 |
| EtOH | EtOH/$H_2O$ (1:8) | 无定形 |

[0869] 液体蒸气扩散。在14种条件下进行液体蒸气扩散实验(表13)。向每个3mL玻璃小瓶中称取约30mg起始原料。加入相应的溶剂以得到溶液。将小瓶密封到具有3mL相应的反溶剂的20mL玻璃小瓶中并保持在室温下,让蒸气与溶液相互作用约11天。分离出沉淀物进行XRPD分析。将澄清溶液转移至在室温下蒸发。

[0870] 表13:游离碱化合物A的液体蒸气扩散实验汇总

[0871]

| 溶剂 | 反溶剂 | 最终结果 |
|---|---|---|
| 正丁醇 | 环己烷 | 凝胶 |
| | 正庚烷 | 凝胶 |
| 二甲苯 | 环己烷 | 无定形 |
| | 正庚烷 | 无定形 |
| 异丙苯 | 环己烷 | 无定形 |
| | 正庚烷 | 无定形 |
| MEK | 环己烷 | 凝胶 |
| | 正庚烷 | 凝胶 |
| IPAc | 环己烷 | 凝胶 |

[0872]

| | | |
|---|---|---|
| | 正庚烷 | 凝胶 |
| THF | $H_2O$ | 无定形 |
| | 环庚烷 | 无定形 |
| | 正庚烷 | 无定形 |
| ACN | $H_2O$ | 凝胶 |

[0873] 缓慢蒸发。在12种条件下进行缓慢蒸发实验。对于每个实验,向3mL玻璃小瓶中称取约20mg起始原料,然后加入相应的溶剂或溶剂混合物以得到澄清溶液。随后,用具有3～4个针孔的石蜡膜覆盖小瓶,并保持在4℃下以让溶液缓慢蒸发。仅获得凝胶,如表14中所汇总。

[0874] 表14:游离碱化合物A的缓慢蒸发实验汇总

[0875]

| 溶剂(体积/体积) | 最终结果 |
|---|---|
| 二甲苯 | 凝胶 |
| 异丙苯 | 凝胶 |
| IPAc | 凝胶 |
| MIBK | 凝胶 |
| MTBE | 凝胶 |
| DCM/正庚烷(1:1) | 凝胶 |
| THF/正庚烷(1:1) | 凝胶 |
| 丙酮/$H_2O$(1:1) | 凝胶 |
| IPAc/环己烷(1:1) | 凝胶 |
| MTBE/环己烷(1:1) | 凝胶 |
| EtOH/$H_2O$(1:1) | 凝胶 |
| EtOH/正庚烷(1:1) | 凝胶 |

[0876] 表15汇总了经由如本文所述的手动筛选获得的形式。

[0877] 表15:化合物B的多晶型形式

[0878]

| 多晶型筛选：化合物 A 游离碱 |
|---|

[0879]

| *形式* | *类型* |
|---|---|
| N/A | 未发现结晶命中物 |
| **盐筛选：化合物 A 游离碱** | |
| *形式* | *类型* |
| A-酒石酸盐 | 丙酮溶剂化物 |
| B-酒石酸盐 | 无水物 |
| C-酒石酸盐 | THF 溶剂化物 |
| A-丙二酸盐 | THF 溶剂化物 |
| A-丙二酸盐 | 无水物 |
| **多晶型筛选：化合物 A 酒石酸盐** | |
| *形式* | *类型* |
| D | 水合物 |
| E | DMSO 溶剂化物 |
| F | 无水物 |
| G | 甲醇溶剂化物 |

[0880] 实施例16：

[0881] 化合物B形式A的表征。经由在丙酮中的溶液反应性结晶以200mg的规模制备化合物B形式A,如XRPD所证实(图1)。如图2A和图2B中所示,在TGA中观察到125℃之前约7.2%的重量损失并且DSC结果显示在124.3℃(起始温度)下有一个吸热。$^{1}$H NMR显示其摩尔比为0.98(酸/游离碱)并且检测到5.6%的丙酮(对游离碱的摩尔比为0.69)。进行加热实验以进一步鉴定形式A。在将形式A加热至90℃后未观察到形式变化,但样品在加热至140℃后变为无定形。在将形式A样品加热至90℃后仍观察到大量的丙酮(4.5%)。形式A样品主要由细颗粒和一些聚集体组成(图3)。基于收集到的数据,化合物B形式A为丙酮溶剂化物并且溶剂的损失伴随着熔化发生。

[0882] 表16:化合物B形式A的代表性XRPD峰:

[0883]

| 2-Theta (°2θ) | d(Å) |
|---|---|
| 4.643 | 19.0147 |

[0884]

| | |
|---|---|
| 8.263 | 10.6916 |
| 9.286 | 9.5157 |
| 11.183 | 7.9057 |
| 11.495 | 7.6916 |
| 11.969 | 7.3884 |
| 12.543 | 7.0515 |
| 13.776 | 6.4228 |
| 14.226 | 6.2207 |
| 14.619 | 6.0545 |
| 15.092 | 5.8656 |
| 15.564 | 5.689 |
| 16.013 | 5.5302 |
| 17.354 | 5.1058 |
| 18.559 | 4.777 |
| 18.847 | 4.7046 |
| 19.321 | 4.5903 |
| 19.821 | 4.4757 |
| 20.265 | 4.3785 |
| 21.343 | 4.1597 |
| 21.631 | 4.105 |
| 21.92 | 4.0515 |
| 22.524 | 3.9443 |
| 22.97 | 3.8686 |
| 23.285 | 3.8171 |
| 23.549 | 3.7748 |
| 23.942 | 3.7138 |
| 24.81 | 3.5858 |
| 25.964 | 3.4289 |

[0885] 化合物B形式A的制备。向5mL玻璃小瓶中称取约57.5mg酒石酸,并加入2.0mL丙酮以得到澄清溶液。向5mL小瓶中,以1:1的摩尔比将此澄清的酸溶液加到2.0mL在丙酮中的游离碱储备溶液(~100mg/mL)中,并于室温下搅拌。加入约1mg化合物B形式A种子,溶液变得浑浊。将样品搅拌过夜,然后如本文所述进行XRPD测量。图谱与化合物B形式A相符。然后将悬浮液于室温下搅拌另外24小时并于50℃下干燥滤饼1.5小时。产量:170.4mg,产率为~65.3%。

[0886] 实施例17:

[0887] 化合物B形式B的表征。经由在EtOAc中的溶液反应性结晶以200mg的规模制备化合物B形式B,如XRPD所证实(图4)。如图5中所示,在TGA中观察到140℃之前约1.3%的有限重量损失并且DSC结果显示在156.7℃(起始温度)下有熔化吸热峰。测得化学计量为1.08(酸/游离碱)并通过$^{1}$H NMR检测到1.4%的EtOAc(对游离碱的摩尔比为0.11)。基于收集到的表

征数据,化合物B形式B为无水物。

[0888] 固态表征数据表明形式B基本上是结晶的(XRPD),并且根据从室温至100℃重量损失的较早开始,TGA表明存在~2%的一些表面溶剂),熔化起始温度为~163℃。浅吸热(残留溶剂的蒸发)后,在163℃下熔化开始。基于推导出的重量损失曲线,在100℃之前很早就检测到重量损失(2.4%(重量/重量))的开始,这可归因于表面溶剂。包括熔化时在内的总重量损失为3.5%(重量/重量)。发现形式B是略微吸湿性的,在90% RH、25℃下具有1.2%(重量/重量)的水分回升,如由图8中的水吸收-解吸曲线图所示。$^{13}C$(图6)和$^{19}F$ SSNMR光谱(图7)还表明了形式B的形成。化合物B的SEM(图9A,放大500X)和PLM(图9B,放大200X)图像显示,形式B由致密的球形聚集体组成。

[0889] 表17:化合物B形式B的代表性XRPD峰

[0890]

| 2-Theta (°2θ) | d(Å) |
|---|---|
| 7.684 | 11.4966 |
| 11.491 | 7.6942 |
| 12.54 | 7.053 |
| 14.245 | 6.2123 |
| 15.303 | 5.7851 |
| 15.557 | 5.6912 |
| 16.014 | 5.5301 |
| 16.634 | 5.3252 |
| 17.371 | 5.1009 |
| 18.242 | 4.8593 |
| 19.163 | 4.6278 |
| 19.424 | 4.5662 |
| 19.892 | 4.4597 |
| 20.243 | 4.3833 |
| 21.817 | 4.0705 |
| 22.524 | 3.9442 |
| 22.996 | 3.8644 |
| 23.253 | 3.8223 |
| 23.573 | 3.7711 |
| 24.676 | 3.6049 |
| 25.073 | 3.5487 |
| 25.915 | 3.4353 |

[0891]

[0892] 化合物B形式B的初步应力稳定性分析。在敞口条件下暴露于40℃/75% RH一个月的化合物A盐(富马酸盐和酒石酸盐)的XRPD图谱。在这些条件下,固体形式没有改变。

[0893] 尽管在0.56-0.72%的范围内的差向异构体含量与不同盐形式的固态性质之间未观察到相关性,但SSNMR、XRPD和DSC数据表明,从富马酸盐存在获得形式的混合物的可能性

并且考虑到结构数据和熔点随结晶条件变化的变化性,对任一种盐的形式控制都需要大量的下游工作。在暴露于40℃/75%RH一个月后,酒石酸盐没有富马酸盐样品中发现的0.18%的杂质。

[0894] 化合物B形式B的压缩分析。图22、图23和图24展示了压缩对化合物B酒石酸盐形式B的影响。分析了纯化合物B形式B的250mg压实物。SSNMR和XRPD(分别为图23和图22)均显示在压缩后形式保持不变。压缩后观察到$^{19}F$ $T_1$弛豫时间的降低,这归因于无序的生成,尽管如从图23中经压缩化合物B形式B的$^{19}F$ SSNMR光谱可见非常轻微。表18中包括了按原样和经压缩的化合物B形式B的$^{19}F$ $T_1$弛豫值。如在DSC热谱图(图24)中所见,压缩不影响化合物B形式B的熔点。在暴露于30℃/65% RH和40℃/75% RH的加速稳定性条件达6个月(开放)之前和之后采集的对比XRPD表明,化合物A形式B在暴露于这些条件后保持不变。

[0895] 表18:化合物B形式B的$^{19}F$ $T_1$弛豫时间

[0896]

| 样品 | -96 至-125ppm 下的 -214 至-230ppm 下的 | |
|---|---|---|
| | 峰的 $T_1$ (s) | 峰的 $T_1$ (s) |

[0897]

| | | |
|---|---|---|
| 未压缩(按原样) | 12.5 | 11 |
| 经压缩 | 10.2 | 9 |

[0898] 一个月稳定性样品的XRPD。暴露于40℃/75% RH一个月的化合物B形式B的XRPD显示,在包括升高的温度和潮湿的应力稳定性条件下化合物B形式B保持不变。

[0899] 化合物B形式B的制备。向5mL玻璃小瓶中称取约58.0mg酒石酸,并加入2.0mL EtOAc。酸保持不溶解。以1:1的摩尔比向此5mL小瓶中加入约2.0mL在EtOAc中的游离碱储备溶液(~100mg/mL),并于室温下搅拌溶液。加入约1mg形式B种子,溶液保持澄清。将溶液搅拌过夜并通过XRPD取样。图谱与化合物B形式B相符。然后将悬浮液于50℃下再搅拌2天。离心分离悬浮液并于50℃下干燥滤饼2小时。产量:144.5mg,产率为~56.1%。

[0900] 实施例18:

[0901] 化合物B形式C的制备:经由在THF中的溶液反应性结晶以200mg的规模制备形式C,如XRPD所证实(图10)。如图11中所示,在TGA中观察到130℃之前约6.8%的重量损失并且DSC显示在118.1℃(起始温度)下有一个吸热。测得化学计量比为1.02(酸/游离碱)和9.7%。

[0902] 化合物B形式C的制备。向3mL玻璃小瓶中加入约56.9mg酒石酸,并加入1.0mL THF以得到澄清溶液。以1:1的摩尔比将澄清的酸溶液加到2.0mL在THF中的游离碱储备溶液(~100mg/mL)中,并于室温下搅拌。加入约1mg形式C种子,溶液变得有点浑浊。将悬浮液搅拌过夜并通过XRPD取样。图谱与形式C相符。将悬浮液于室温下再搅拌24小时,并于50℃下干燥滤饼1.5小时。离心分离悬浮液以收集固体。产量:161.4mg,产率为~62.7%。

[0903] 实施例19:

[0904] 化合物B形式D的制备。分别经由在MeOH/DCM中快速蒸发和室温下$H_2O$中浆化法获

得形式D样品。图12中示出了形式D的XRPD图谱。图13中分别提供了形式D样品的TGA和DSC结果,并示出在150℃之前有3.5%的重量损失和在163.9℃(起始温度)下熔化/分解之前在73.0℃下有一个吸热。将形式D加热至150℃、在氮气保护下冷却至30℃并然后暴露于环境条件后观察到形式变为形式F。通过$^{1}$HNMR未检测到显著量的过程溶剂MeOH或DCM并进一步确定L-酒石酸与游离碱的化学计量比为1.0。形式D为水合物。

[0905] 为了评价形式D在不同湿度下的物理稳定性,在环境湿度(80%RH)下平衡样品后于25℃下采集形式D样品的DVS数据。在形式D的DVS测试中的解吸过程中观察到从20%RH(吸水2.25%)到80%RH(吸水2.72%)的平台,这表明当相关湿度值小于20%时发生水合形式D的脱水。此外,由于一水合物的理论含水量为2.6%,故形式D很可能是一水合物。

[0906] 表19:化合物B形式D的代表性XRPD峰

[0907]

| 2-Theta (°2θ) | d(Å) |
|---|---|
| 7.322 | 12.0634 |
| 10.992 | 8.0426 |
| 11.312 | 7.8161 |
| 12.182 | 7.2597 |
| 13.234 | 6.6847 |
| 13.487 | 6.5601 |
| 14.114 | 6.2697 |
| 14.668 | 6.0342 |
| 15.145 | 5.8453 |
| 15.702 | 5.6393 |
| 16.036 | 5.5225 |
| 16.217 | 5.4611 |
| 16.542 | 5.3546 |
| 17.249 | 5.1369 |
| 17.637 | 5.0246 |
| 18.113 | 4.8935 |
| 18.349 | 4.8311 |
| 19.108 | 4.641 |
| 20.209 | 4.3905 |
| 20.583 | 4.3115 |
| 21.163 | 4.1948 |
| 21.472 | 4.135 |
| 21.891 | 4.0569 |
| 22.762 | 3.9036 |
| 23.334 | 3.8091 |
| 23.569 | 3.7717 |

[0909] 实施例20：

[0910] 化合物B形式E的制备。通过向DMSO溶液中加入IPAc来经由DMSO介导的结晶获得形式E,并且其XRPD示于图14中。TGA和DSC曲线(图15)示出在140℃之前有8.3％的相当大的重量损失和在142.6℃(起始温度)下熔化/分解之前在126.3℃下有一个吸热。$^{1}$HNMR谱表明0.7当量的DMSO(～9.4重量％)而未检测到大量的IPAc。确定L-酒石酸与游离碱的化学计量比为1.0。形式E为DMSO溶剂化物。

[0911] 实施例21：

[0912] 化合物B形式F的制备。经由将形式D样品加热至150℃、在氮气保护下冷却至30℃并暴露于环境条件来获得形式F。图16中提供了形式F的XRPD图谱。DSC分析(图18)表明形式F是结晶的,在164.2℃(起始温度)下有吸热峰。$^{1}$H NMR确定L-酒石酸与游离碱的化学计量比为1.0并且未检测到显著的溶剂信号。

[0913] 表20:化合物B形式F的代表性XRPD峰

[0914]

| 2-Theta (°2θ) | d(Å) |
|---|---|
| 3.925 | 22.4935 |
| 10.54 | 8.3864 |
| 11.724 | 7.5419 |
| 12.52 | 7.0646 |
| 14.227 | 6.2205 |
| 15.407 | 5.7466 |
| 15.54 | 5.6976 |

| | |
|---|---|
| 15.902 | 5.5687 |
| 16.488 | 5.3721 |
| 16.844 | 5.2594 |
| 17.294 | 5.1235 |
| 18.267 | 4.8526 |
| 18.473 | 4.799 |
| 19.399 | 4.572 |
| 19.661 | 4.5117 |
| 20.005 | 4.4348 |
| 20.501 | 4.3286 |
| 20.655 | 4.2968 |
| 21.161 | 4.1952 |
| 21.287 | 4.1706 |
| 21.951 | 4.0458 |
| 22.972 | 3.8683 |
| 23.498 | 3.783 |
| 23.708 | 3.7499 |
| 23.943 | 3.7137 |
| 24.31 | 3.6584 |
| 24.679 | 3.6044 |
| 24.997 | 3.5594 |

[0915]

[0916] 为了进一步表征形式F,在氮气保护下对形式D进行可变温度XRPD(VT-XRPD),其中将温度升至150℃并降回30℃。在这样的条件下,在将形式D样品在升高的温度下脱水后观察到形式F,表明形式F是无水物。

[0917] 为了评价形式F在不同湿度下的物理稳定性,在环境湿度(80％RH)下平衡样品后于25℃下采集形式F的动态蒸气吸附(DVS)数据。观察到在80％RH之前有～1.9％的吸水,这表明形式F是略微吸湿性的。

[0918] 化合物B形式G的制备。通过在MeOH中于室温下缓慢蒸发来获得形式G。图19中提供了形式G的XRPD。图20中分别提供了TGA和DSC结果,并证实在150℃之前有3.3％的重量损失和在170.4℃(起始温度)下有熔化/分解峰。$^{1}$H NMR谱显示出0.49当量的MeOH(等于～3.0重量％)。确定L-酒石酸与游离碱的化学计量比为1.0。形式G为MeOH溶剂化物。

[0919] 表21:化合物B形式G的代表性XRPD峰

[0920]

| 2-Theta (°2θ) | d(Å) |
|---|---|
| 7.654 | 11.5416 |
| 11.462 | 7.7139 |
| 12.517 | 7.0663 |
| 15.275 | 5.796 |
| 15.514 | 5.7072 |
| 16.007 | 5.5323 |
| 17.349 | 5.1072 |
| 18.217 | 4.8658 |
| 19.114 | 4.6395 |
| 19.294 | 4.5966 |
| 19.424 | 4.5661 |
| 19.845 | 4.4702 |
| 20.236 | 4.3846 |
| 21.317 | 4.1647 |
| 21.577 | 4.1152 |
| 21.791 | 4.0752 |
| 22.497 | 3.9489 |
| 22.971 | 3.8685 |
| 23.228 | 3.8263 |
| 24.651 | 3.6085 |
| 25.046 | 3.5525 |
| 25.888 | 3.4388 |

[0921] 实施例22:

[0922] L-酒石酸盐的多晶型物筛选。估计化合物B形式B材料在室温下在20种溶剂中的溶解度。向3mL玻璃小瓶中加入大约2mg固体。然后向小瓶中逐滴加入表6-7中的溶剂直至固体溶解或达到1mL的总体积。使用表22的结果来指导多晶型物筛选中的溶剂选择。使用不同的溶液结晶或固相转变方法进行多晶型物筛选实验。表23中汇总了采用的方法和确定的晶体形式。

[0923] 表22:化合物B溶解度

[0924]

| 溶剂 | 溶解度(mg/mL) | 溶剂 | 溶解度(mg/mL) |
|---|---|---|---|
| DMSO | S＞38.0 | 茴香醚 | S＜1.9 |
| MeOH | 6.7＜S＜20.0 | MTBE | S＜2.1 |
| THF | 2.1＜S＜7.0 | 2-MeTHF | S＜1.9 |
| 丙酮 | 2.1＜S＜7.0 | 1,4-二噁烷 | S＜2.2 |
| EtOH | S＜1.9 | CPME | S＜2.1 |
| IPA | S＜2.1 | ACN | S＜2.1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| MEK | S＜2.0 | 正庚烷 | S＜2.0 |
| MIBK | S＜1.9 | 甲苯 | S＜1.9 |
| EtOAc | S＜1.9 | $H_2O$ | S＜1.9 |
| IPAc | S＜1.9 | DCM | S＜2.0 |

[0925] 表23:多晶型物筛选汇总

[0926]

| 方法 | 实验数 | 分离出的固体形式 |
|---|---|---|
| 反溶剂添加 | 14 | 形式B、D、E |
| 浆液转化 | 34 | 形式B、D、G |
| 缓慢蒸发 | 9 | 形式G |
| 固体蒸气扩散 | 11 | 形式B |
| 液体蒸气扩散 | 12 | 形式B,形式B+G,形式B+D |
| 缓慢冷却 | 10 | N/A |
| 总计 | 84 | 形式B、D、E、G、B+G、B+D |

[0927] 实施例23:

[0928] 反溶剂添加。进行总共14个反溶剂添加实验。对于每个实验,向20mL玻璃小瓶中称取约15mg化合物B形式B,然后加入0.3-1.0mL相应的溶剂。然后在室温下以500RPM的速度磁力搅拌混合物以得到澄清溶液。随后,向溶液中加入相应的反溶剂以诱导沉淀或直至反溶剂的总量达到10.0mL。将澄清溶液转移至在5℃下浆化。如果无沉淀发生,则将溶液转移至在室温下快速蒸发。分离出固体进行XRPD分析。表24中汇总的结果表明获得了化合物B形式B、D和E。

[0929] 表24:反溶剂添加实验汇总

[0930]

| 溶剂 | 反溶剂 | 最终结果 |
|---|---|---|
| MIBK | MeOH | 形式 D* |
| EtOAc | | 形式 D** |
| DCM | | 形式 D** |
| IPA | | 形式 D** |
| 1,4-二噁烷 | | 无定形 |
| ACN | | 无定形 |
| THF | | 形式 B* |
| 甲苯 | DMSO | 形式 E |
| MEK | | N/A |
| IPAc | | 形式 E |
| 2-MeTHF | | N/A |
| CPME | | 黄色油 |
| $H_2O$ | | N/A |
| EtOH | | N/A |

[0931] *经由在5℃下搅拌获得固体

[0932] **经由在室温下快速蒸发获得固体

[0933] N/A:未获得固体

[0934] 实施例24:

[0935] 在室温下浆液转化。于室温下在不同的溶剂体系中进行浆液转化实验。对于每个实验,在1.5mL玻璃小瓶中将约20mg化合物B形式B悬浮在0.3mL相应的溶剂中。在于室温下磁力搅拌悬浮液17天后,分离出剩余的固体进行XRPD分析。表25中汇总的结果表明获得了化合物B形式B、D和G。

[0936] 表25:室温下的浆液转化实验汇总

[0937]

| 溶剂(体积:体积) | 最终结果 |
|---|---|
| MeOH | 形式G |
| EtOAc | 形式B |
| 丙酮 | 形式B |
| 茴香醚 | 形式B |
| MTBE | 形式B |
| CPME | 形式B |
| 2-MeTHF | 形式B |
| ACN | 形式B |
| 甲苯 | 形式B |
| DCM | 形式B |

| | |
|---|---|
| $H_2O$ | 形式D* |
| EtOH | 形式B |
| IPAc/DMSO,9:1 | 形式B |
| MIBK/MeOH,9:1 | 形式B |
| EtOH/$H_2O$,97:3,$a_w$=0.2 | 形式B |
| EtOH/$H_2O$,92.7:7.3,$a_w$=0.4 | 形式B |
| EtOH/$H_2O$,86:14,$a_w$=0.6 | 形式B |
| EtOH/$H_2O$,71:29,$a_w$=0.8 | 形式D |

[0938] *在搅拌17天后对样品进行加热-冷却。

[0939] 实施例25:

[0940] 在升高的温度下浆液转化。于50℃和70℃下在不同的溶剂体系中进行浆液转化实验。对于每个实验,在1.5mL玻璃小瓶中将约20mg化合物B形式B悬浮在0.3mL相应的溶剂中。在于50℃和70℃下磁力搅拌悬浮液17天后,分离出剩余的固体进行XRPD分析。表26中汇总的结果表明获得了化合物B形式B。

[0941] 表26:在升高的温度下的浆液转化实验汇总

[0942]

| 溶剂,体积:体积 | 温度,℃ | 最终结果 |
|---|---|---|

[0943]

| | | |
|---|---|---|
| H2O | 50 | 形式B |
| MeOH | | 形式B |
| 丙酮 | | 形式B |
| THF | | 形式B |
| MEK | | 形式B |
| EtOAc | | 形式B |
| CHCl3 | | 形式B |
| ACN | | 形式B |
| EtOH | | 形式B |
| MTBE | | 形式B |
| IPA | 70 | 形式B |
| 1-丁醇 | | 形式B |
| MIBK | | 形式B |
| IPAc | | 形式B |
| 茴香醚 | | 形式B |
| 甲苯 | | 形式B |

[0944] 实施例26:

[0945] 缓慢蒸发。在9种条件下进行缓慢蒸发实验。对于每个实验,向3mL玻璃小瓶中称取约15mg化合物B形式B,然后加入相应的溶剂或溶剂混合物以得到澄清溶液。随后,用具有3

～4个针孔的石蜡膜覆盖小瓶,并保持在室温下以让溶液缓慢蒸发。通过XRPD测试分离出的固体。如所汇总,生成了化合物B形式G。

[0946] 表27:缓慢蒸发实验汇总

[0947]

| 溶剂(体积:体积) | 最终结果 |
|---|---|
| MeOH | 形式 G |
| 丙酮 | 黄色凝胶 |
| EtOH | 黄色凝胶 |
| 2-MeTHF | 黄色凝胶 |

[0948]

| | |
|---|---|
| THF | 黄色凝胶 |
| ACN/MeOH, 1:3 | 黄色凝胶 |
| EtOAc/MeOH, 1:3 | 形式 G |
| DCM/MeOH, 1:3 | 形式 G |
| 茴香醚/MeOH, 1:3 | 黄色凝胶 |

[0949] 实施例27:

[0950] 固体蒸气扩散。使用11种溶剂进行固体蒸气扩散实验。对于每个实验,向3mL小瓶中称取约15mg化合物B形式B,然后将其置于具有4mL相应的溶剂的20mL小瓶中。用盖子密封20mL小瓶并在室温下放置14天以让溶剂蒸气与固体样品相互作用。通过XRPD测试分离出的固体。表28中汇总的结果表明获得了化合物B形式B。

[0951] 表28:固体蒸气扩散实验汇总

[0952]

| 溶剂 | 最终结果 |
|---|---|
| $H_2O$ | 形式B |
| DCM | 形式B |
| EtOH | 形式B |
| MeOH | 形式B |
| ACN | 形式B |
| THF | 形式B |
| $CHCl_3$ | 形式B |
| 丙酮 | 形式B |
| EtOAc | 形式B |
| 1,4-二噁烷 | 形式B |
| IPA | 形式B |

[0953] 实施例28:

[0954] 液体蒸气扩散。进行十二个液体蒸气扩散实验。对于每个实验,在3mL小瓶中将约15mg化合物B形式B溶解在0.5-1.0mL相应的溶剂中以获得澄清溶液。随后,将溶液置于具有4mL相应的反溶剂的20mL小瓶中。用盖子密封20mL小瓶并保持在室温下,让溶剂蒸气与溶液相互作用足够的时间。分离出固体进行XRPD分析。表29中汇总的结果表明获得了化合物B形

式B和形式B+G/B+D的混合物。

[0955] 表29:液体蒸气扩散实验汇总

[0956]

| 反溶剂 | 溶剂 | 最终结果 |
|---|---|---|
| 1,4-二噁烷 | MeOH | 形式 B |
| MeOH | | 形式 B+G |
| 丙酮 | | 形式 B+G |
| ACN | | 形式 B+G |
| THF | | 形式 B+D |
| EtOAc | | 形式 B+G |
| $CHCl_3$ | DMSO | N/A |
| MTBE | | N/A |
| 2-MeTHF | | N/A |
| DMC | | N/A |
| IPAc | | N/A |
| 茴香醚 | | N/A |

[0957] N/A:未获得固体

[0958] 实施例29:

[0959] 缓慢冷却。在10种溶剂体系中进行缓慢冷却实验。对于每个实验,于室温下在3mL玻璃小瓶中将约20mg化合物B形式B悬浮在1.0mL相应的溶剂中。用磁力搅拌器在500RPM的速度下将悬浮液转移至在50℃下淤浆化。让样品在50℃下平衡2小时并使用0.45μm的尼龙膜过滤。随后以0.1℃/min的速率将滤液从50℃缓慢冷却至5℃。汇总的结果表明未观察到固体。

[0960] 表30:缓慢冷却实验汇总

[0961]

| 溶剂，体积:体积 | 最终结果 |
|---|---|

[0962]

| | |
|---|---|
| MeOH | N/A |
| EtOH | N/A |
| 丙酮 | N/A |
| MEK | N/A |
| THF | N/A |
| 2-MeTHF | N/A |
| $H_2O$ | N/A |
| ACN/DMSO, 4:1/ | N/A |
| 甲苯/MeOH, 3:1 | N/A |
| EtOAc/MeOH, 3:1 | N/A |

[0963] 实施例30：

[0964] 相转变。化合物B从溶剂如乙酸乙酯、乙醇、丙酮或/和它们的水性混合物的结晶可能导致以下形式中的一种或多种的形成：无水形式B、无水形式F、一水合物形式D和丙酮溶剂化物形式A。图21中示出了这四种固体形式的XRPD图谱。因此，重要的是要知道这些形式的物理稳定性以确定完整的相转变态势并控制结晶以获得期望的形式B。由于形式F和B的熔点很相近(对于形式F，起始温度160-164℃，而对于形式B，166-175℃)，故在室温下的竞争性浆液桥接(slurry bridging)实验中形式转化缓慢并获得两种形式的混合物。因此，在25、35和50℃下对在乙醇中的两种形式进行了17小时的平衡溶解度研究以确定它们的热力学稳定性关系。

[0965] 发现形式F在这三种温度下具有更高的溶解度，确认了形式B在25-50℃下是热力学稳定的形式。形式B和F的溶解度随温度变化的Van't Hoff曲线图表明，两种无水物是对映体相关的，转变温度为～19℃。就水合物-无水物稳定性而言，发现形式B在水活度($a_w$)$a_w$<0.2(RT)下保持稳定，在此之上，水合物形式D是稳定的。然而，在浆液桥接实验中发现形式B在高达0.4(RT)的$a_w$下动力学稳定达36天。这表明尽管向水合物的形式转化的临界$a_w$值低，但从形式B向形式D的转化存在大的动力学势垒。

[0966] 浆化和结晶样品。形式B+形式A

[0967] 制备化合物B批次的1:1混合物，所述批次包括(1)形式A/丙酮溶剂化物和形式B)的混合物和(2)形式B，并将其加到100％丙酮和丙酮与水的水性混合物(90％丙酮、95％丙酮、96％丙酮、97％丙酮、98％丙酮和99％丙酮(体积/体积))中。将样品于室温下浆化120小时，过滤，然后通过XRPD分析。

[0968] 形式F

[0969] 将形式F在100％乙醇中于室温和50℃下浆化过夜。悬浮液之一在室温下接种以形式B而另一个则不接种。对在50℃下搅拌的悬浮液接种以形式B。过滤样品并通过XRPD分析。在室温下将形式F的样品分别在100％ DI水、1:1的丙酮/水和100％丙酮中浆化。将形式F在纯溶剂中的浆液保持在室温下，而在1:1的丙酮:水混合物中获得形式F的溶液，然后在5℃下搅动以冷却结晶/沉淀。24小时后，过滤所有样品并通过XRPD分析。也将形式F在95:5的丙

酮:水和97:3的丙酮:水混合物中于50℃下淤浆化2小时,然后将浆液冷却至室温,过滤并通过XRPD分析。最后,于50℃下从接种了形式B的95:5的丙酮:水重结晶形式F。

[0970] 形式D

[0971] 将形式D在100%乙醇中于室温下浆化48小时。随后过滤样品并通过XRPD分析。

[0972] 结果

[0973] 量热法估算纯度的开发。从乙醇切换为丙酮/水作为结晶溶剂,纯度显著提高,低聚物含量平均下降5%(重量/重量)并有可接受的产率。低聚物含量以及产率的变化随浆液溶剂组成而异。含水量的增加提高了纯度但降低了产率。对于给定的溶剂组成,熔点起始温度和低聚物含量%始终显示出相反的结果,表明纯度很可能会影响熔点,更高的低聚物%会压低熔点,反之亦然。基于此观察结果,使用DSC分析了从丙酮/水获得的若干浆液批次,通过SEC测试了低聚物含量,并绘制了相关性曲线。采集了所有这些样品的XRPD数据以确保它们与化合物B形式B相符。使用对数据的指数拟合,对若干批次进行纯度估算,包括放大至20gm和IPC样品。对实验和预测的低聚物含量之间的线性拟合获得为0.96的$R^2$值。考虑到这些是固体/粉末样品,存在样品均一性的固有问题,故此较高的$R^2$值在起始熔点与纯度之间确定的相关性的稳健性方面提供了信心。

[0974] 化合物B形式B始终从100%乙醇获得(淤浆化或结晶)。进行了进一步的条件,包括从乙醇/水浆化或结晶和在丙酮/水(≥95%的丙酮)中浆化。取决于浆化和结晶参数,获得了化合物B的若干其他固体形式,即形式F(乙醇/水)、形式A/丙酮溶剂化物(≥95%的丙酮)及形式A和B或形式A和F的混合物。在获得形式F的条件下,推定形成了中间体水合物(形式D),因为对这些样品采用的乙醇/水混合物的$a_w$值远高于0.2(RT),其中水合物是热力学稳定的。表31示出了结晶条件与所获得的形式。由于在若干情况下均获得了形式的混合物,故实施形式控制策略来在最终的固相中获得形式B。

[0975] 表31:结晶条件和相应的固体形式

[0976]

| 结晶条件 | 确定的形式(XRPD) |
|---|---|
| 丙酮/水(96:4),5 体积,50℃,6 小时 | 形式 A+形式 B |
| 丙酮/水(95:5) | 形式 A+形式 B |
| 丙酮/水(99:1),5 体积,50℃,2 小时 | 形式 A+形式 B |
| 结晶 GMP 批次: 4 体积丙酮/水 90:10,8 体积丙酮反溶剂与 1%的形式 B 种子 | 形式 A+形式 F |
| 在乙醇/水 65:35 中接种结晶 | 形式 F |

[0977] 由于丙酮/水体系在从化合物B清除低聚物方面是最有效的,故使用两个不同批的化合物B的1:1混合物进行了竞争性浆液桥接实验:一批主要为形式A,具有一些形式B,而第二批在室温下于各种组成的丙酮/水混合物中浆化了120小时。从≥95%的丙酮获得了呈稳定形式的丙酮溶剂化物,而在90%的丙酮下获得了形式B和形式D水合物的混合物。由于期望的丙酮含量在96%与95%之间(相对于低聚物水平),故有可能从最终结晶获得形式A、B或D中的任何一种。

[0978] 形式控制策略:形式A和F向形式B的转化。图2B示出了形式A丙酮溶剂化物的DSC热

谱图。在124℃下的第一个吸热指示溶剂损失和蒸发,而在164℃下的第二个吸热表示相应的无水物的熔化。XRPD证实当将形式A加热至152℃时该无水物为形式B。将形式A在100％乙醇中再浆化过夜以转化为形式B。因此,取决于浆液条件,如果在丙酮/水中的第一浆液产生形式A或者形式A和B的混合物,则建议采用两步浆化过程来帮助化合物B的形式控制以获得形式B。这将确保不管在第一浆液期间形式如何变化,形式B都将是在第二浆液步骤之后分离出的最终化合物B形式。

[0979] 与丙酮溶剂化物不同,从接种了形式B的65:35的乙醇:水结晶获得的形式F仅在162℃下显示出一个熔化吸热。由于25℃下形式F和B在乙醇中的溶解度值接近相等(形式B为0.23mg/mL,而形式F为0.26mg/mL),故亚稳形式F向稳定形式B转化的热力学驱动力较小,因此,即使在存在形式B作为种子的情况下,形式F→形式B转化速率也慢。不论接种与否和温度如何,形式F→形式B转化都慢并在12小时后获得两种形式的混合物。

[0980] 为了在较短的时间尺度内促成形式F→形式B的转化,采用了溶剂化物路线,其中经由丙酮溶剂化物或水合物形成、随后将其去溶剂化为形式B来将形式F转化为形式B。将形式F在无任何接种的纯水、丙酮和1:1的丙酮:水混合物中浆化过夜。形式F在100％丙酮中保持不变,但在水的存在下转化为水合物(形式D)。当将水合物在纯乙醇中浆化时,产生形式D和形式F的混合物,从而表明水合物去溶剂化为亚稳的无水形式的倾向。于50℃下在95:5的丙酮:水和97:3的丙酮:水中浆化的形式F证实形式B出现但转化不完全。形式F使用形式B种子从95:5的丙酮:水的重结晶导致形式F→形式B的完全转化。图25和图26提供了形式A、B、D和F之间形式转化的示意图。

[0981] 在无水形式B和F之间的淤浆竞争作用下无水形式B与形式F之间的热力学关系。为了确定形式B和F之间的热力学稳定性,如表32中所列在丙酮/EtOH/EtOAc溶剂体系中于室温(25±3℃)和50℃下进行了竞争性浆液实验。将相等质量比的形式B和F的混合物悬浮在形式B的饱和丙酮/EtOH/EtOAc溶液中并然后在目标温度下磁力搅拌。浆化约4-11天后,分离出剩余的固体进行XRPD表征。观察形式B和F的混合物,表明形式B和F之间转变缓慢。

[0982] 表32:化合物B形式B和形式F之间的热力学关系的浆液竞争条件

[0983]

| 起始形式 | 溶剂 | 温度(℃) | 固体形式 |
|---|---|---|---|
| 形式 B+F | 丙酮 | 50 | 形式 B+F (5 天后采样) |
| | EtOH | 室温 | 形式 B+F (4 天后采样) |
| | | 50 | 形式 B+F (11 天后采样) |
| | EtOAc | 室温 | 形式 B+F (8 天后采样) |

[0984] 经由浆液竞争和平衡溶解度测量确定了无水形式B和F之间的热力学稳定性关系。结果,在所有浆液竞争实验中均观察到形式B和F的混合物,表明形式B和F之间转变缓慢。不受任何特定理论的束缚,形式B和形式F的低溶解度可能是由它们在受试溶剂(丙酮/EtOH/

EtOAc)中的低溶解性引起的。因此,分别在25℃、35℃和50℃下在EtOH中测量平衡溶解度(17小时)以确定它们的热力学稳定性关系。与形式B相比,形式F在所有三个受试温度下在EtOH中均显示出更高的溶解度,表明在25℃至50℃下形式B比形式F在热力学上更稳定。

[0985] 经由室温下在各种水活度条件下的浆液竞争来确定无水形式B和水合形式D之间的$a_w$。在0.6和0.8的$a_w$中一周后和在水中36天后观察到形式D。在EtOH($a_w$<0.2)中一周后观察到形式B。在$a_w$为0.2和0.4的体系中室温下搅拌36天后观察到形式D和B的混合物。为了进一步确认室温下在$a_w$为0.2和0.4的体系中形式B与形式D之间的热力学稳定性关系,采集它们在相应条件下的平衡溶解度(24小时)。与以形式B开始的样品相比,在$a_w$为0.2和0.4的体系中均在以形式D开始的样品中观察到较低的溶解度(未检查最终有限的固体的晶体形式)。

[0986] 无水形式B和F的平衡溶解度测量。为了进一步确定形式B和F之间的热力学稳定性,分别在25℃、35℃和50℃下在EtOH中进行平衡溶解度测量实验。详细程序总结如下:将形式B和F的固体悬浮在目标温度下的0.4mL EtOH中并磁力搅拌17小时(750rpm)。离心后,测试滤液中游离碱的浓度和HPLC纯度。通过XRPD检查剩余固体的晶体形式。

[0987] 与形式B相比,形式F在25℃、35℃和50℃下在EtOH中显示出更高的溶解度(表33)。根据XRPD结果,在溶解度测试后未观察到形式变化,表明在25℃至50℃下形态B很可能比形式F在热力学上更稳定。

[0988] 表33:形式B和形式F在EtOH中的平衡溶解度测量汇总

[0989]

| 起始形式 | 温度(℃) | 最终形式 | 溶解度(mg/mL)* |
|---|---|---|---|
| 形式 B | 25 | 形式 B | 0.23 |
| 形式 F | | 形式 F | 0.26 |
| 形式 B | 35 | 形式 B | 0.30 |
| 形式 F | | 形式 F | 0.36 |
| 形式 B | 50 | 形式 B | 0.49 |
| 形式 F | | 形式 F | 0.82 |

[0990] 形式B和D之间的临界水活度测定。为了测定无水形式B和水合形式D之间的临界水活度,如表34中所列在室温下于各种水活度条件下进行了淤浆竞争。将相等质量比的形式B和D的混合物悬浮在形式B的饱和EtOH-水(具有各种$a_w$)溶液中并然后在室温下磁力搅拌。淤浆化约7~36天后,分离出剩余的固体进行XRPD表征。

[0991] 表34:形式B和形式D在各种$a_w$条件下的淤浆竞争汇总

[0992]

| 起始形式 | 溶剂(体积:体积, $a_w$) | 采样时间(天) | 固体形式 |
|---|---|---|---|
| 形式B+D | EtOH | 7 | 形式B |
| | EtOH:$H_2O$ (97:3, 0.2) | 36 | 形式D+B |
| | EtOH:$H_2O$ (92.7:7.3, 0.4) | 36 | 形式D+B |
| | EtOH:$H_2O$ (86:14, 0.6) | 7 | 形式D |
| | EtOH:$H_2O$ (71:29, 0.8) | 7 | 形式D |
| | $H_2O$ | 36 | 形式D |

[0993] 在0.6和0.8的$a_w$中浆化一周后和在水中36天后观察到形式D。在EtOH($a_w$<0.2)中一周后观察到形式B。在EtOH中浆化一周后观察到形式B。在$a_w$为0.2和0.4的体系中室温下搅拌36天后观察到形式D和B的混合物。

[0994] 形式B和D的溶解度测量。为了进一步确认室温下在0.2和0.4的$a_w$条件下形式B与形式D之间的热力学稳定性关系,采集了如表35中所列条件下的平衡溶解度。

[0995] 表35:在$a_w$=0.2/0.4的体系中形式B和D的平衡溶解度测量汇总

[0996]

| 起始形式 | $A_w$, 溶剂体系 | 溶解度(mg/mL) |
|---|---|---|
| 形式B | 0.2, EtOH:$H_2O$ (97:3, v/v) | 24.4 |
| 形式D | | 21.7 |
| 形式B | 0.4, EtOH:$H_2O$ (92.7:7.3, v/v) | 27.5 |
| 形式D | | 18.6 |

[0997] 分别将无水形式B和水合形式D的固体悬浮在0.5mL目标溶剂体系($a_w$=0.2/0.4)中,并磁力搅拌24小时(750rpm)。过滤悬浮液并测试滤液中游离碱的浓度。在以形式D开始的样品中观察到较低的溶解度。当在室温(25±3℃)下$a_w$≥0.2时,水合形式D看起来比无水形式B在热力学上更稳定。

[0998] 实施例31:

[0999] 丙二酸盐形式M

[1000] 从筛选中获得了一种具有低结晶度的马来酸盐命中物:马来酸盐形式M。图30中示出了其XRPD图谱。在TGA中观察到110℃之前4.1%的重量损失并且DSC结果显示多个吸热(图31)。测得化学计量为0.50(酸/游离碱)并通过$^1$H NMR检测到6.2%的THF(对游离碱的摩尔比为0.58)。由于观察到多个吸热和相当大的量的THF,故马来酸盐形式M为THF溶剂化物,但由于其低结晶度而未进行进一步的表征。

[1001] 实施例32:

[1002] 富马酸盐形式1

[1003] 从筛选中获得了一种结晶的富马酸盐命中物:富马酸盐形式1。在TGA中观察到150℃之前0.9%的重量损失并且DSC(图28)结果显示在164.3℃(起始温度)下有一个熔化吸热峰。测得化学计量为0.88(酸/游离碱)并通过$^1$H NMR检测到1.5%的EtOAc(对游离碱的摩尔

比为0.11)。

[1004] 富马酸盐形式1的制备。向5mL玻璃小瓶中称取约44.7mg富马酸,并加入2.0mL EtOAc。酸保持不溶解。以1:1的摩尔比向此5mL小瓶中加入约2.0mL在EtOAc中的游离碱储备溶液(~100mg/mL),并于室温下搅拌。加入约3mg富马酸盐形式1种子,溶液变得浑浊。将悬浮液搅拌过夜并通过XRPD采样(图27),确认图谱与富马酸盐形式1相符。将悬浮液于50℃下再搅拌3天以提高结晶度,然后离心分离。于50℃下干燥滤饼4小时。产量:186.6mg,产率为~76.2%。

[1005] 表36:化合物C形式1的代表性XRPD峰

[1006]

| 2-Theta (°2θ) | d(Å) |
|---|---|
| 7.589 | 11.6401 |
| 10.596 | 8.3423 |
| 11.449 | 7.7224 |
| 11.844 | 7.4662 |
| 12.5 | 7.0758 |
| 14.444 | 6.1275 |
| 15.454 | 5.729 |
| 15.782 | 5.6107 |
| 16.097 | 5.5017 |
| 17.555 | 5.0479 |
| 18.921 | 4.6865 |
| 19.696 | 4.5038 |
| 19.866 | 4.4657 |
| 20.233 | 4.3853 |
| 21.35 | 4.1585 |
| 22.046 | 4.0288 |
| 23.162 | 3.837 |
| 23.897 | 3.7206 |
| 24.238 | 3.669 |
| 24.672 | 3.6055 |
| 25.236 | 3.5261 |
| 25.932 | 3.4331 |

[1007]

[1008] 表37:化合物C形式2的代表性XRPD峰

[1009]

| 2-Theta (º2θ) | d(Å) |
|---|---|
| 11.521 | 7.6744 |
| 11.879 | 7.4439 |
| 15.558 | 5.691 |
| 16.04 | 5.5211 |
| 16.515 | 5.3633 |
| 17.324 | 5.1146 |
| 18.361 | 4.8281 |
| 19.004 | 4.6662 |
| 19.439 | 4.5628 |
| 19.876 | 4.4634 |
| 20.244 | 4.383 |
| 21.355 | 4.1574 |
| 22.035 | 4.0306 |
| 23.238 | 3.8246 |
| 23.917 | 3.7175 |
| 25.439 | 3.4985 |
| 26.039 | 3.4193 |

[1010]

[1011] 总结。确定化合物A游离碱为无定形固体形式,在分解之前重量损失<0.5%并且熔点为约87℃。其在95% RH下的吸湿性<1%并且差向异构体含量<1%。其在37℃下的溶解度为约6.6mg/mL。图32中提供了该无定形形式的XRPD图谱。化合物C形式1为结晶固体,在分解之前重量损失<0.5%并且熔点为约165-174℃。获得了多种形式的化合物C,具体取决于溶剂。其在95% RH下的吸湿性<1.5%并且差向异构体含量<1%。其在37℃下的溶解度为约6.6mg/mL。化合物B形式B为结晶固体,在分解之前重量损失<0.5%并且熔点为约168℃。无水形式B存在单一形式。其在95% RH下的吸湿性<1%并且差向异构体含量<2.5%。其在37℃下的溶解度为约5.9mg/mL。发现化合物B形式B的无水形式是稳定的纯结晶形式,具有比如本文所述的形式D、E和F更有利的性质。

[1012] 实施例33:

[1013] 化合物B的安全性、药代动力学和活性评价。乳腺癌是女性中诊断最频繁的癌症,2012年报告全球新发病例估计为167万例(Ferlay等,2013)。乳腺癌占所有癌症死亡的大约15%(大约522,000例)。

[1014] 所有乳腺癌中大约有80%表达雌激素受体(ER)因子,并且其中绝大多数依赖于ER来促进肿瘤的生长和进展。雌激素活性和/或合成的调节是ER阳性乳腺癌妇女的治疗方法的重要基础。然而,尽管可用的内分泌疗法如ER拮抗剂(例如,他莫昔芬)、芳香酶抑制剂(例如,阿那曲唑、来曲唑和依西美坦)和完全的ER拮抗剂/降解剂(例如,氟维司群)具有有效性,但许多患者最终还是复发或对这些药物产生耐药性,因此需要进一步的治疗以最佳地控制疾病。

[1015] 尽管是芳香酶抑制剂或他莫昔芬难治的,但耐药性肿瘤细胞的生长和存活仍然依赖于ER信号传导;因此,ER阳性乳腺癌患者在接受先期的治疗后仍可对二线或三线内分泌治疗产生反应(Di Leo等,2010;Baselga等,2012)。越来越多的证据表明,在内分泌耐药状态下,ER可经由来自其他信号传导途径的输入以配体非依赖性方式进行信号传导(Miller等,2010;Van Tine等,2011)。不受任何特定理论的束缚,具有双重作用机制(ER拮抗加降解)的药剂有着既靶向配体依赖性又靶向配体非依赖性ER信号传导的潜力并因此改善晚期ER阳性乳腺癌的治疗结果。此外,最近的研究已确定出ESR1(即,编码ERα的基因)中的突变,其影响ER的配体结合结构域(LBD)(Segal和Dowsett 2014)。在非临床模型中,突变体ER可在不存在雌激素的情况下驱动转录和增殖,这表明ER的LBD-突变体形式可能牵涉在对一些内分泌疗法的临床耐药性的介导中(Li等,2013;Robinson等,2013;Toy等,2013)。对这些配体非依赖性的组成性活性ER-突变受体有效的ER拮抗剂可能具有大的治疗益处。

[1016] 因此,需要具有提高的抗肿瘤活性的新的ER靶向疗法以进一步延迟疾病进展和/或克服对当前可用的内分泌疗法的耐药性并最终延长患有ER阳性乳腺癌的妇女的生存期。

[1017] 化合物B是一种有效的、口服可生物利用的小分子治疗剂,正在被开发用于ER阳性乳腺癌患者的治疗。如本文所提供,化合物B,包括其固体形式(例如,形式B),是稳定的化合物,具有用于持续药物开发的有利性质。不受任何特定理论的束缚,化合物B似乎经由与野生型和突变体ER的LBD的竞争性结合而以纳摩尔效力拮抗雌激素的作用。结合后,且不受任何特定理论的束缚,化合物B将诱导ER LBD的无活性构象,如通过共激活肽的置换所测得。除了其直接的拮抗剂性质外,不受任何特定理论的束缚,化合物B的作用机制还包括通过蛋白酶体介导的降解降低ERα蛋白质的水平。ER的降解据猜测能够完全抑制ER信号传导,这是表现出部分激动作用的第一代ER治疗剂如他莫昔芬没有实现的。化合物B在体外将有效地抑制多种ER阳性乳腺癌细胞系的增殖,包括工程改造为在ER中表达临床相关突变的细胞。

[1018] 在体内,化合物B在ER阳性乳腺癌的异种移植模型中(包括在具有ESR1突变(ER.Y537S)的患者来源异种移植模型中)显示出剂量依赖性的抗肿瘤活性。发现有效剂量范围为0.1-10mg/kg/天,并且所有剂量均耐受良好。当按临床相关的给药方案给药时,氟维司群在经评估的异种移植模型中不如化合物B有效。因此,化合物B在ESR1野生型和携带ESR1突变的疾病的ER阳性乳腺癌模型中显示出稳健的非临床活性。

[1019] 实施例34:

[1020] 化合物B的体外和体内功效分析。与GDC-0927和GDC-0810二者相比,化合物B表现出优异的ER降解和ER途径抑制作用。此外,化合物B具有比GDC-0927和GDC-0810均更好的DMPK性质—导致与GDC-0927相同的体内功效,但剂量低100倍(例如,1mg或10mg剂量)。(参见图34和图35)。

[1021] 药代动力学和代谢。在对大鼠、狗和猴子单次IV施用后发现化合物B具有低至中等的清除率,分布容积大,最终消除半衰期为7-24小时。在大鼠和狗中的口服生物利用度为中等(41%-55%),而在猴中的口服生物利用度低(17%)。体外数据显示,化合物B的血浆蛋白结合在所有物种中都很高,结合率在98%至99%的范围内。

[1022] 体外代谢物鉴定实验显示,UGT1A4介导的葡萄糖醛酸化是化合物B的主要体外代谢途径。来自CYP450同种型的贡献较小并包括CYP3A4和CYP2C9。在人肝微粒体中进行的体外CYP抑制研究和在人肝细胞中进行的诱导研究表明了药物-药物相互作用的低至中等潜

力。化合物B直接抑制CYP3A4,50％抑制浓度($IC_{50}$)值为6.5μM(咪达唑仑1'-羟基化)和26μM(睾酮6β-羟基化);CYP2B6和CYP2C8抑制的$IC_{50}$分别为13μM和21μM。化合物B显示出弱的CYP2C9代谢依赖性抑制。

[1023] 毒理学。在雌性大鼠和猴子中进行为期四周的良好实验室规范(GLP)重复剂量口服毒性研究并对神经(大鼠、猴子)、呼吸(猴子)和心血管(猴子)功能进行综合评估以表征化合物B的非临床安全情况。

[1024] 在大鼠研究中,在示例性剂量水平(10、30和100mg/kg)下,化合物B是耐受的,在100mg/kg下,副作用主要在肾和肝中。在猴子研究(20、60和200mg/kg)中,最大耐受剂量(MTD)被认为是60mg/kg,因为200mg/kg的高剂量是不耐受的。副作用主要在200mg/kg的高剂量水平下观察到,并且缺乏耐受性归因于肾和肝损伤和营养不足。

[1025] 在大鼠和猴子中,在暴露于高于I期人类起始剂量下所预期的时(基于浓度-时间曲线下的面积[AUC],分别为至少44倍和6倍)在许多器官中观察到剂量依赖性的PLD,不良器官影响在很大程度上局限于肾和肝。在大鼠中,在10mg/kg(18倍暴露因子)下未发现PLD,但从30至100mg/kg,发生率和严重程度增加。在猴子中,在所有剂量下均存在剂量反应性PLD,但局限于20mg/kg(6倍暴露因子)下肺中的极小变化。这些暴露倍数提供了在I期起始剂量下对人类的PLD相关毒性风险较低的证据。

[1026] PLD从非临床物种到患者的可平移性尚不确定,但是是可以推理的(Reasor et al.2006)。尽管药物如他莫昔芬和帕博西尼在非临床研究中发现了PLD,但未显示出任何临床问题。尽管化合物B在大鼠和猴子的多个组织中均伴有PLD,但在这些研究中,没有光学显微镜证据显示关键器官如心脏、眼睛或神经元牵涉其中(Chatman等,2009)。

[1027] 在向大鼠和猴子经口施用28天后,化合物B的全身暴露量的增加与剂量成正比。基于临床体征、临床病理和组织病理学发现的性质和可逆性,对于大鼠,将对10％的动物严重毒性的剂量($STD_{10}$)确定为100mg/kg,相应的最大血浆浓度($C_{max}$)和0至24小时AUC($AUC_{0-24}$)值分别为6560ng/mL和143,000ng·hr/mL。在猴子中,由于在200mg/kg/天下存在临床体征和死亡,故最高非严重毒性剂量确定为60mg/kg/天,相应的$C_{max}$和$AUC_{0-24}$值分别为841ng/mL和16,200ng·hr/mL。

[1028] 总之,迄今完成的非临床毒性和安全药理学研究的结果提供了化合物B毒性特性的稳健表征并支持在I期试验中向癌症患者施用。

[1029] 化合物B作为单药单一疗法的施用。化合物B在ESR1野生型和携带ESR1突变的疾病的ER阳性乳腺癌模型中显示出稳健的非临床活性。在患局部晚期或转移性ER阳性乳腺癌的患者中的Ia/Ib期、多中心、开放标签研究中分析了化合物B作为单药的安全性、药代动力学(PK)、药效学(PD)活性和初步抗肿瘤活性。招募患者入组剂量递增阶段,随后招募患者入组扩展阶段。在单药剂量递增期间,在递增的剂量水平下评价队列以确定MTD或最大施用剂量(MAD)。

[1030] 一旦建立了单药MTD或MAD,就可招募用化合物B(在MTD或MAD下或者在低于MTD或MAD下)或化合物B与帕博西尼联合地治疗的递增剂量队列。另外,招募患者入组扩展阶段并在单药MTD或MAD下或者在低于单药MTD或MAD下单独地用化合物B或与帕博西尼和/或LHRH激动剂联合地治疗。单药剂量扩大可评价在有和无LHRH激动剂的情况下化合物B的两种不同剂量水平。

[1031] 在剂量限制性毒性(DLT)评估窗口期间一定义为周期1的第7至28天(单药队列),对患者监测不良事件。对于DLT评价,根据国家癌症研究所不良事件通用术语标准4.0版(NCI CTCAE v4.0)对毒性分级。

[1032] 招募患者入组单药化合物B剂量递增阶段,该阶段包括筛选期、PK导入期、治疗期和安全随访期。在周期1的第1天开始的治疗期期间,开始连续的每日一次给药。单药化合物B的起始剂量为10mg,在28天的周期中连续地经口施用给第一队列的患者。对于每个连续的队列,剂量将增加前一剂量水平的200%,直至观察到令人关切的安全问题(例如,DLT、任何患者具有≥2级的临床显著毒性或不适合200%的增量的总体不良事件特征)。一旦观察到令人关切的安全问题,则剂量递增将不超过100%的增量。

[1033] 化合物B的半衰期为约40小时。如上所述,化合物B的暴露量按比例从10mg增至30mg,具有正常的变异性。

[1034] 如本文所述,以28天为周期以10mg QD的初始剂量启动六名患者的治疗。如下表38中所示,用FES-PET,所有接受治疗的患者均具有定性的接近完全(NC)或完全的缓解(CR)。在接受治疗的患者中没有观察到DLT、SAE、AESI或具有临床意义的实验室异常。所有相关的AE均为1级或2级事件。

[1035] 表38:患者对用化合物B治疗的反应:

[1036]

| 患者 | 队列(剂量) | 天数(状态) | BL 疾病(SLD) | 反应 |
|---|---|---|---|---|
| C3 | 3 (90 mg) | 15 (活性) | 仅骨(NM) | NA |
| C2 | 3 (90 mg) | 36 (活性) | 肺、肝、LN、骨(>100mm) | NA |
| C1 | 3 (90 mg) | 57 (活性) | 仅骨(NM) | NA |
| B6 | 2-BF (30 mg) | 2 (活性) | LN, 骨(87mm) | NA |
| B5 | 2-BF (30 mg) | 28 (活性) | LN, 骨(35mm) | NA |
| B4 | 2-BF (30 mg) | 29 (活性) | 仅骨(NM) | NA |
| B3 | 2 (30 mg) | 62 (PD) | 肝(30mm) | PD |
| B2 | 2 (30 mg) | 119 (活性) | 肺/门(38mm) | SD (-9%) |
| B1 | 2 (30 mg) | 127 (活性) | 仅骨(NM) | SD (NM) |
| A6 | 1-BF (10 mg) | 64 (临床 PD) | 肝、LN、骨(62mm) | SD (NM) |
| A5 | 1-BF (10 mg) | 21 (临床 PD) | 肝、LN、骨(62mm) | cPD |
| A4 | 1-BF (10 mg) | 45 (临床 PD) | 仅骨(NM) | cPD |
| A3 | 1 (10 mg) | 183 (活性) | 乳房(50mm) | uPR (-40%) |
| A2 | 1 (10 mg) | 183 (活性) | 肺(36mm) | SD (-27%) |
| A1 | 1 (10 mg) | 64 (PD) | 仅骨(NM) | PD |

[1037]

[1038] 一名接受治疗的患者被诊断患有ER+PR+乳腺癌。该患者在入组和治疗之前已经历过既往手术和用抗癌药的既往治疗,包括SERM疗法和AI疗法。用化合物B以10mg剂量治疗该

患者并在3个周期后显示出对治疗的反应,如图36A和图36B中所指示。

[1039] 另一名患者被诊断患有早期HR+乳腺癌并已在先前接受过手术和用抗癌药(包括细胞毒素、CDK4/6抑制剂和AI)的治疗。用化合物B以10mg剂量治疗该患者并在3个周期后显示出对治疗的反应,如图37A和图37B中所指示。该患者于2018年3月以10mg的剂量入组我们的试验。

[1040] 迄今接受治疗的患者证实在10mg和30mg下施用化合物B有着良好的耐受性,仅具有1级和2级AE。通常,单次给药后,化合物B的血浆暴露随剂量从10至30mg成比例地增加。从10mg至30mg,稳态暴露似乎以高于剂量比例的方式增加。估计的约40小时的半衰期支持每天一次给药。

[1041] 本书面描述使用实例来公开本发明,包括最佳模式,并还使得本领域技术人员能够实践本发明,包括制造和使用任何设备或系统以及执行任何所并入的方法。本发明的专利范围由权利要求书限定,并可包括本领域技术人员想到的其他实例。如果这样的其他实例具有与权利要求的字面语言没有不同的结构元件,或者如果它们包括与权利要求的字面语言没有实质性差异的等效结构元件,则它们意图在权利要求的范围内。

序列表

<110> 豪夫迈·罗氏有限公司

<120> 固体形式及制备稠合三环化合物的方法，包括其使用方法

<130> P34807-WO

<140>
<141>

<150> 62/719,896
<151> 2018-08-20

<150> 62/687,930
<151> 2018-06-21

<160> 4

[0001] <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 457
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 1

```
Met Leu Lys Asn Asp Gln Leu Asp Gln Trp Asp Arg Asp Asn Phe Phe
1               5                  10                  15

His Pro Ser Thr His Leu Ala Gln His Ala Arg Gly Glu Ser Ala Asn
            20                  25                  30

Arg Val Ile Lys Thr Ala Ser Gly Val Phe Ile Glu Asp Arg Asp Gly
        35                  40                  45
```

Thr Lys Leu Leu Asp Ala Phe Ala Gly Leu Phe Cys Val Asn Val Gly
50 55 60

Tyr Gly Arg Gln Glu Ile Ala Glu Ala Ile Ala Asp Gln Ala Arg Glu
65 70 75 80

Leu Ala Tyr Tyr His Ser Phe Val Gly His Gly Thr Glu Ala Ser Ile
85 90 95

Thr Leu Ala Lys Met Ile Leu Asp Arg Ala Pro Lys Asn Met Ser Lys
100 105 110

Val Tyr Phe Gly Leu Gly Gly Ser Asp Ala Asn Glu Thr Asn Val Lys
115 120 125

[0002]

Leu Ile Trp Tyr Tyr Asn Asn Ile Leu Gly Arg Pro Glu Lys Lys Lys
130 135 140

Ile Ile Ser Arg Trp Arg Gly Tyr His Gly Ser Gly Leu Val Thr Gly
145 150 155 160

Ser Leu Thr Gly Leu Glu Leu Phe His Lys Lys Phe Asp Leu Pro Val
165 170 175

Glu Gln Val Ile His Thr Glu Ala Pro Tyr Tyr Phe Arg Arg Glu Asp
180 185 190

Leu Asn Gln Thr Glu Glu Gln Phe Val Ala His Cys Val Ala Glu Leu
195 200 205

Glu Ala Leu Ile Glu Arg Glu Gly Ala Asp Thr Ile Ala Ala Phe Ile
210 215 220

Gly Glu Pro Ile Leu Gly Gly Gly Gly Ile Val Pro Pro Pro Ala Gly
225 230 235 240

Tyr Trp Glu Ala Ile Gln Thr Val Leu Asn Lys His Asp Ile Leu Leu
245 250 255

Val Ala Asp Glu Val Val Thr Gly Phe Gly Arg Leu Gly Thr Met Phe
260 265 270

Gly Ser Asp His Tyr Gly Leu Glu Pro Asp Ile Ile Thr Ile Ala Lys
275 280 285

Gly Leu Thr Ser Ala Tyr Ala Pro Leu Ser Gly Ser Ile Val Ser Asp
290 295 300

[0003]

Lys Val Trp Lys Val Leu Glu Gln Gly Thr Asp Glu Asn Gly Pro Ile
305 310 315 320

Gly His Gly Trp Thr Tyr Ser Ala His Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly
325 330 335

Val Ala Asn Leu Lys Leu Leu Asp Glu Leu Asn Leu Val Ser Asn Ala
340 345 350

Gly Glu Val Gly Ala Tyr Leu Asn Ala Thr Met Ala Glu Ala Leu Ser
355 360 365

Gln His Ala Asn Val Gly Asp Val Arg Gly Glu Gly Leu Leu Cys Ala
370 375 380

Val Glu Phe Val Lys Asp Arg Asp Ser Arg Thr Phe Phe Asp Ala Ala
385 390 395 400

Asp Lys Ile Gly Pro Gln Ile Ser Ala Lys Leu Leu Glu Gln Asp Lys
405 410 415

Ile Ile Ala Arg Ala Met Pro Gln Gly Asp Ile Leu Gly Phe Ala Pro
420 425 430

Pro Phe Cys Leu Thr Arg Ala Glu Ala Asp Gln Val Val Glu Gly Thr
435 440 445

Leu Arg Ala Val Lys Ala Val Leu Gly
450 455

<210> 2
<211> 457
<212> PRT
<213> 人工序列

[0004]

<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 2
Met Leu Lys Asn Asp Gln Leu Asp Gln Trp Asp Arg Asp Asn Phe Phe
1 5 10 15

His Pro Ser Thr His Leu Ala Gln His Ala Arg Gly Glu Ser Ala Asn
20 25 30

Arg Val Ile Lys Thr Ala Ser Gly Val Phe Ile Glu Asp Arg Asp Gly
35 40 45

Thr Lys Leu Leu Asp Ala Phe Ala Gly Leu Trp Cys Val Asn Val Gly
50 55 60

Tyr Gly Arg Gln Glu Ile Ala Glu Ala Ile Ala Asp Gln Ala Arg Glu
65 70 75 80

Leu Ala Tyr Tyr His Ser Phe Val Gly His Gly Thr Glu Ala Ser Ile
85 90 95

Thr Leu Ala Lys Met Ile Leu Asp Arg Ala Pro Lys Asn Met Ser Lys
100 105 110

Val Tyr Phe Gly Leu Gly Gly Ser Asp Ala Asn Glu Thr Asn Val Lys
115 120 125

Leu Ile Trp Tyr Tyr Asn Asn Ile Leu Gly Arg Pro Glu Lys Lys Lys
130 135 140

Ile Ile Ser Arg Trp Arg Gly Tyr His Gly Ser Gly Leu Val Thr Gly
145 150 155 160

[0005]

Ser Leu Thr Gly Leu Glu Leu Phe His Lys Lys Phe Asp Leu Pro Val
165 170 175

Glu Gln Val Ile His Thr Glu Ala Pro Tyr Tyr Phe Arg Arg Glu Asp
180 185 190

Leu Asn Gln Thr Glu Glu Gln Phe Val Ala His Cys Val Ala Glu Leu
195 200 205

Glu Ala Leu Ile Glu Arg Glu Gly Ala Asp Thr Ile Ala Ala Phe Ile
210 215 220

Gly Glu Pro Ile Leu Gly Ala Gly Gly Ile Val Pro Pro Pro Ala Gly
225 230 235 240

Tyr Trp Glu Ala Ile Gln Thr Val Leu Asn Lys His Asp Ile Leu Leu
245 250 255

Val Ala Asp Glu Val Val Thr Gly Phe Gly Arg Leu Gly Thr Met Phe
260 265 270

Gly Ser Asp His Tyr Gly Leu Glu Pro Asp Ile Ile Thr Ile Ala Lys
275 280 285

Gly Leu Thr Ser Ala Tyr Ala Pro Leu Ser Gly Ser Ile Val Ser Asp
290 295 300

Lys Val Trp Lys Val Leu Glu Gln Gly Thr Asp Glu Asn Gly Pro Ile
305 310 315 320

Gly His Gly Trp Thr Tyr Ser Ala His Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly
325 330 335

[0006]

Val Ala Asn Leu Lys Leu Leu Asp Glu Leu Asn Leu Val Ser Asn Ala
340 345 350

Gly Glu Val Gly Ala Tyr Leu Asn Ala Thr Met Ala Glu Ala Leu Ser
355 360 365

Gln His Ala Asn Val Gly Asp Val Arg Gly Glu Gly Leu Leu Cys Ala
370 375 380

Val Glu Phe Val Lys Asp Arg Asp Ser Arg Thr Phe Phe Asp Ala Ala
385 390 395 400

Asp Lys Ile Gly Pro Gln Ile Ser Ala Lys Leu Leu Glu Gln Asp Lys
405 410 415

Ile Ile Ala Arg Ala Met Pro Gln Gly Asp Ile Leu Gly Phe Ala Pro
420 425 430

Pro Phe Cys Leu Thr Arg Ala Glu Ala Asp Gln Val Val Glu Gly Thr
435 440 445

Leu Arg Ala Val Lys Ala Val Leu Gly
450 455

<210> 3
<211> 457
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 3
Met Leu Lys Asn Asp Gln Leu Asp Gln Trp Asp Arg Asp Asn Phe Phe
1 5 10 15

[0007]

His Pro Ser Thr His Leu Ala Gln His Ala Arg Gly Glu Ser Ala Asn
20 25 30

Arg Val Ile Lys Thr Ala Ser Gly Val Phe Ile Glu Asp Arg Asp Gly
35 40 45

Thr Lys Leu Leu Asp Ala Phe Ala Gly Leu Phe Cys Val Asn Val Gly
50 55 60

Tyr Gly Arg Gln Glu Ile Ala Glu Ala Ile Ala Asp Gln Ala Arg Glu
65 70 75 80

Leu Ala Tyr Tyr His Ala Phe Val Gly His Gly Thr Glu Ala Ser Ile
85 90 95

Thr Leu Ala Lys Met Ile Leu Asp Arg Ala Pro Lys Asn Met Ser Lys
100 105 110

Val Tyr Phe Gly Leu Gly Gly Ser Asp Ala Asn Glu Thr Asn Val Lys
115 120 125

Leu Ile Trp Tyr Tyr Asn Asn Ile Leu Gly Arg Pro Glu Lys Lys Lys
130 135 140

Ile Ile Ser Arg Trp Arg Gly Phe His Gly Ser Gly Leu Val Thr Gly
145 150 155 160

Ser Leu Thr Gly Leu Glu Leu Phe His Lys Lys Phe Asp Leu Pro Val
165 170 175

[0008]

Glu Gln Val Ile His Thr Glu Ala Pro Tyr Tyr Phe Arg Arg Glu Asp
180 185 190

Leu Asn Gln Thr Glu Glu Gln Phe Val Ala His Cys Val Ala Glu Leu
195 200 205

Glu Ala Leu Ile Glu Arg Glu Gly Ala Asp Thr Ile Ala Ala Phe Ile
210 215 220

Gly Glu Pro Ile Leu Gly Ala Gly Gly Met Val Pro Pro Pro Ala Gly
225 230 235 240

Tyr Trp Glu Ala Ile Gln Thr Val Leu Asn Lys His Asp Ile Leu Leu
245 250 255

Val Ala Asp Glu Val Val Thr Gly Phe Gly Arg Leu Gly Thr Met Phe
260 265 270

Gly Ser Asp His Tyr Gly Leu Glu Pro Asp Ile Ile Thr Ile Ala Lys
275 280 285

Gly Leu Thr Ser Ala Tyr Ala Pro Leu Ser Gly Ser Ile Val Ser Asp
290 295 300

Lys Val Trp Lys Val Leu Glu Gln Gly Thr Asp Glu Asn Gly Pro Ile
305 310 315 320

Gly His Gly Trp Thr Tyr Ser Ala His Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly
325 330 335

Val Ala Asn Leu Lys Leu Leu Asp Glu Leu Asn Leu Val Ser Asn Ala
340 345 350

[0009]

Gly Glu Val Gly Ala Tyr Leu Asn Ala Thr Met Ala Glu Ala Leu Ser
355 360 365

Gln His Ala Asn Val Gly Asp Val Arg Gly Glu Gly Leu Met Cys Ala
370 375 380

Val Glu Phe Val Lys Asp Arg Asp Ser Arg Thr Phe Phe Asp Ala Ala
385 390 395 400

Asp Lys Ile Gly Pro Gln Ile Ser Ala Lys Leu Leu Glu Gln Asp Lys
405 410 415

Ile Ile Ala Arg Ala Met Pro Gln Gly Asp Ile Leu Gly Phe Ala Pro
420 425 430

Pro Phe Cys Leu Thr Arg Ala Glu Ala Asp Gln Val Val Glu Gly Thr
435 440 445

Leu Arg Ala Val Lys Ala Val Leu Gly
450 455

<210> 4
<211> 464
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 4
Met Ala Thr Ile Thr Asn His Met Pro Thr Ala Glu Leu Gln Ala Leu
1 5 10 15

Asp Ala Ala His His Leu His Pro Phe Ser Ala Asn Asn Ala Leu Gly
20 25 30

[0010]

Glu Glu Gly Thr Arg Val Ile Thr Arg Ala Arg Gly Val Trp Leu Asn
35 40 45

Asp Ser Ala Leu Ala Gln Lys Leu Ala Glu Leu Ala Gly Leu Trp Cys
50 55 60

Val Asn Ile Gly Tyr Gly Arg Asp Glu Leu Ala Glu Val Ala Ala Arg
65 70 75 80

Gln Met Arg Glu Leu Pro Tyr Tyr Asn Thr Phe Phe Lys Thr Thr His
85 90 95

Val Pro Ala Ile Ala Leu Ala Gln Lys Leu Ala Glu Leu Ala Pro Gly
100 105 110

Asp Leu Asn His Val Phe Phe Ala Gly Gly Gly Ser Glu Ala Asn Asp
115 120 125

Thr Asn Ile Arg Met Val Arg Thr Tyr Trp Gln Asn Lys Gly Gln Pro
130 135 140

Glu Lys Thr Val Ile Ile Ser Arg Lys Asn Ala Tyr His Gly Ser Thr
145 150 155 160

Val Ala Ser Ser Ala Leu Gly Gly Met Ala Gly Met His Ala Gln Ser
165 170 175

Gly Leu Ile Pro Asp Val His His Ile Asn Gln Pro Asn Trp Trp Ala
180 185 190

Glu Gly Gly Asp Met Asp Pro Glu Glu Phe Gly Leu Ala Arg Ala Arg
195 200 205

[0011]

Glu Leu Glu Glu Ala Ile Leu Glu Leu Gly Glu Asn Arg Val Ala Ala
210 215 220

Phe Ile Ala Glu Pro Val Gln Gly Ala Gly Gly Val Ile Val Ala Pro
225 230 235 240

Asp Ser Tyr Trp Pro Glu Ile Gln Arg Ile Cys Asp Lys Tyr Asp Ile
245 250 255

Leu Leu Ile Ala Asp Glu Val Val Cys Gly Phe Gly Arg Thr Gly Asn
260 265 270

Trp Phe Gly Thr Gln Thr Met Gly Ile Arg Pro His Ile Met Thr Ile
275 280 285

Ala Lys Gly Leu Ser Ser Gly Tyr Ala Pro Ile Gly Gly Ser Ile Val
290 295 300

```
Cys Asp Glu Val Ala His Val Ile Gly Lys Asp Glu Phe Asn His Gly
305                 310                 315                 320

Tyr Thr Tyr Ser Gly His Pro Val Ala Ala Ala Val Ala Leu Glu Asn
                325                 330                 335

Leu Arg Ile Leu Glu Glu Glu Asn Ile Leu Asp His Val Arg Asn Val
            340                 345                 350

Ala Ala Pro Tyr Leu Lys Glu Lys Trp Glu Ala Leu Thr Asp His Pro
        355                 360                 365

Leu Val Gly Glu Ala Lys Ile Val Gly Met Met Ala Ser Ile Ala Leu
    370                 375                 380
```

[0012]

```
Thr Pro Asn Lys Ala Ser Arg Ala Lys Phe Ala Ser Glu Pro Gly Thr
385                 390                 395                 400

Ile Gly Tyr Ile Cys Arg Glu Arg Cys Phe Ala Asn Asn Leu Ile Met
                405                 410                 415

Arg His Val Gly Asp Arg Met Ile Ile Ser Pro Pro Leu Val Ile Thr
            420                 425                 430

Pro Ala Glu Ile Asp Glu Met Phe Val Arg Ile Arg Lys Ser Leu Asp
        435                 440                 445

Glu Ala Gln Ala Glu Ile Glu Lys Gln Gly Leu Met Lys Ser Ala Ala
    450                 455                 460
```

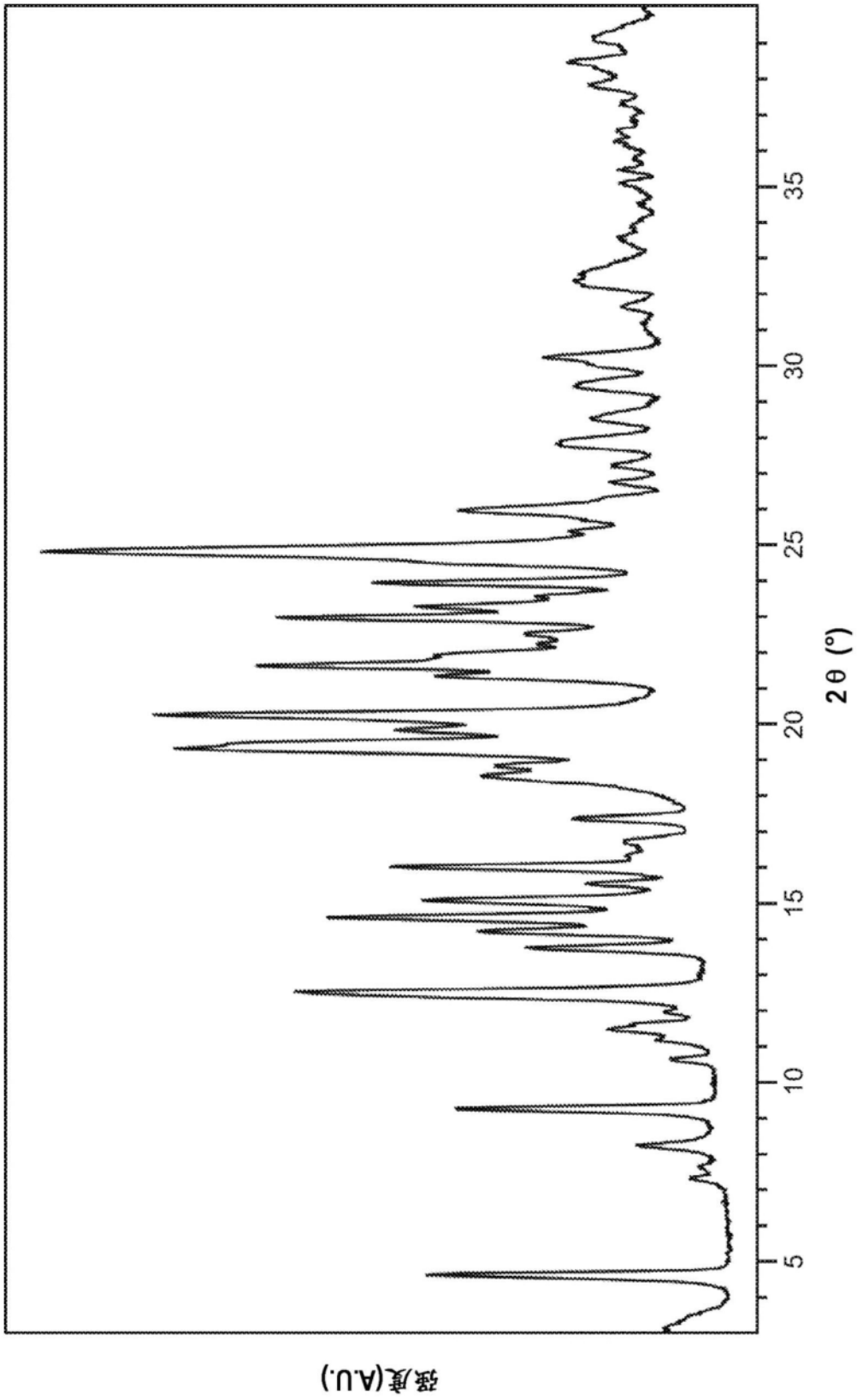



图1

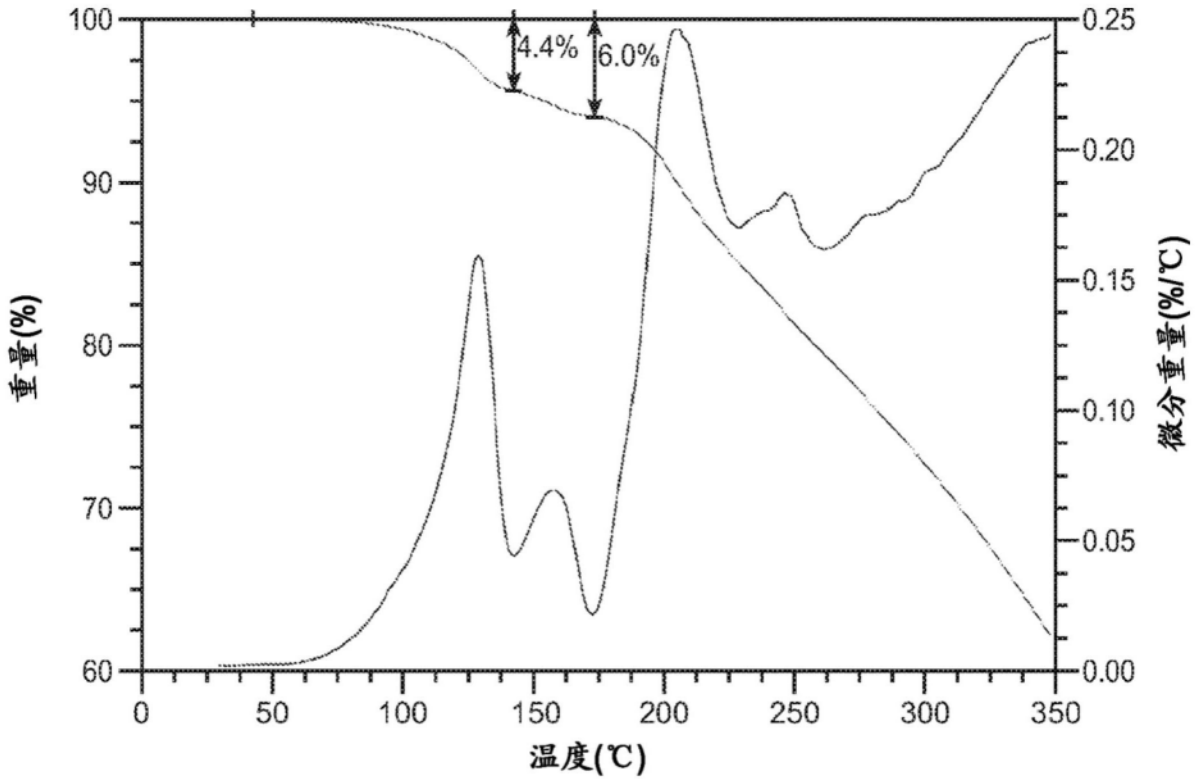

4.4%
6.0%
重量(%)
微分重量(%/℃)
温度(℃)

图2A

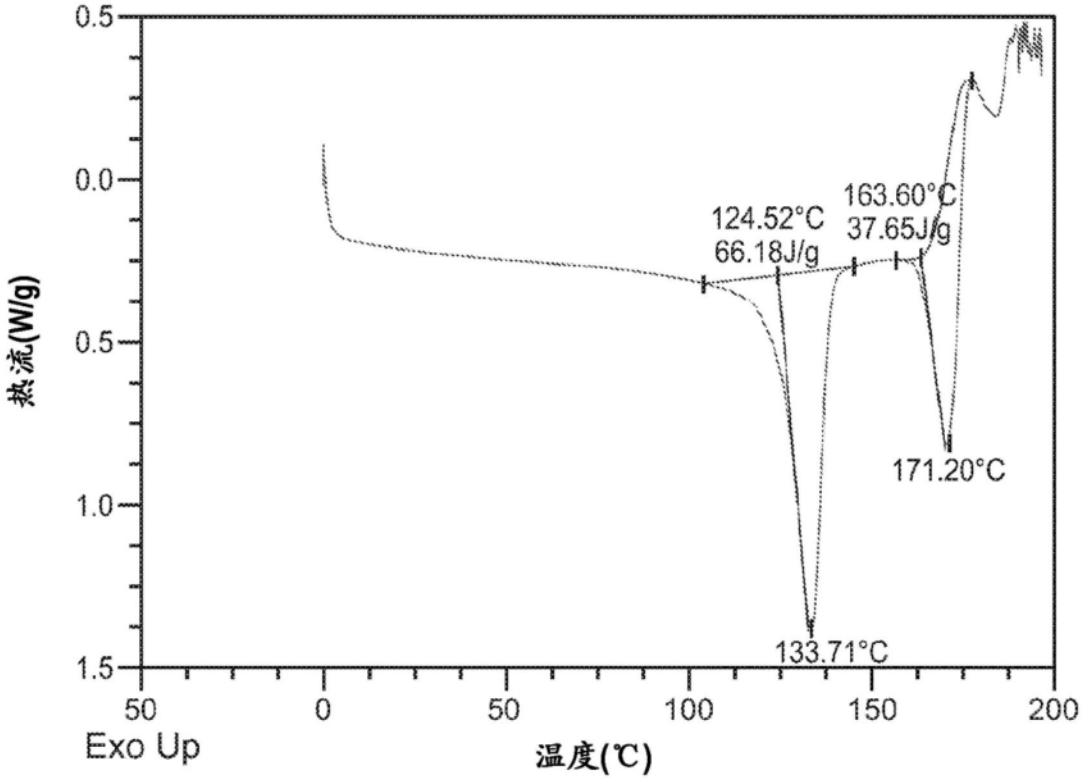

124.52°C
66.18J/g
163.60°C
37.65J/g
171.20°C
133.71°C
热流(W/g)
Exo Up
温度(℃)

图2B

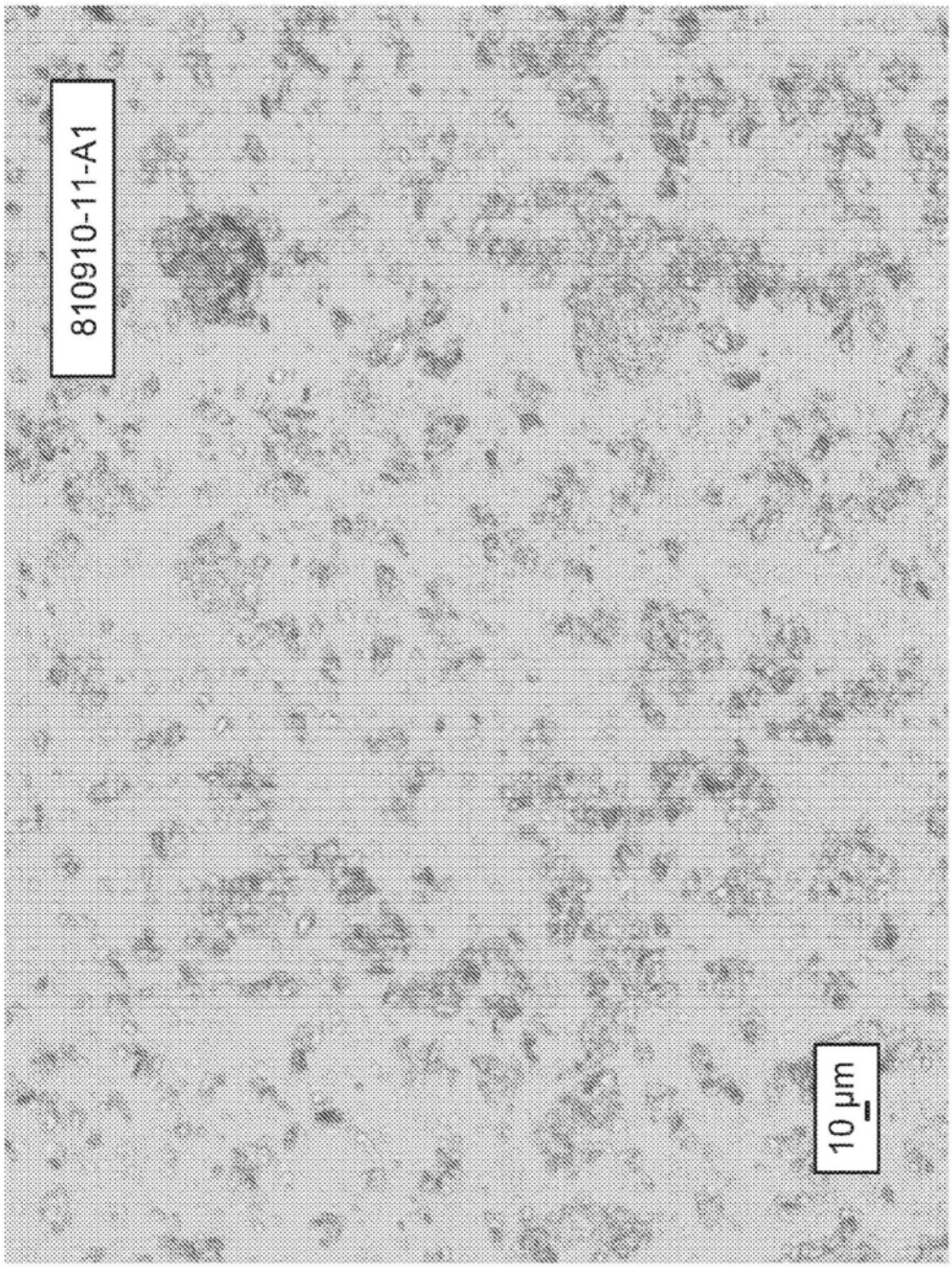



图3

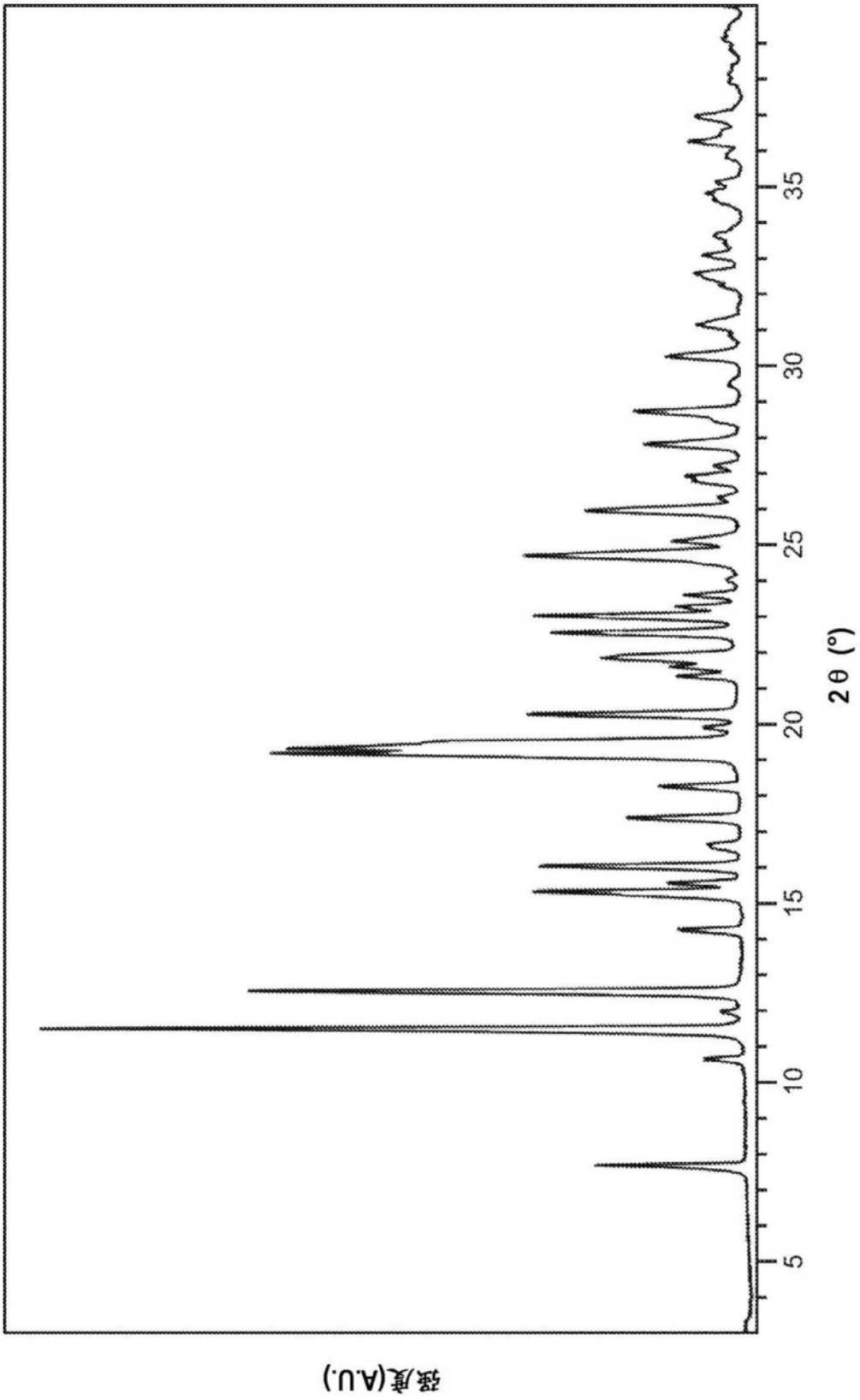



图4

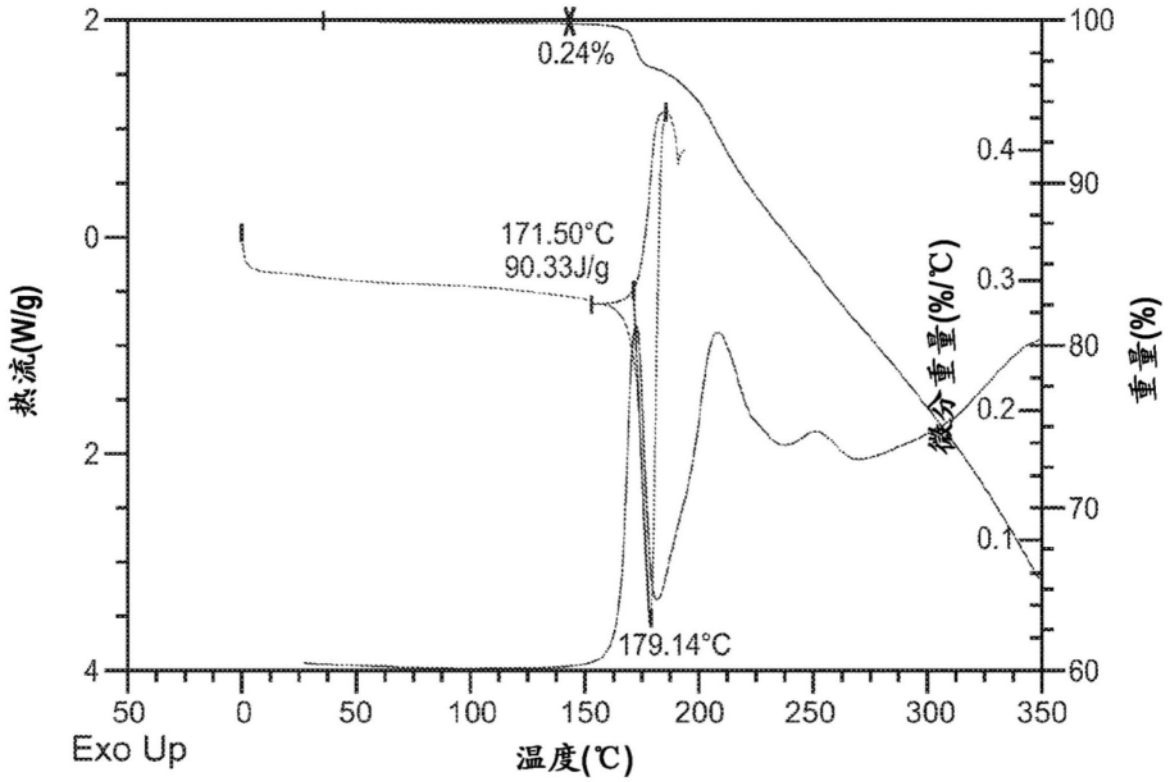

0.24%
171.50°C
90.33J/g
179.14°C
热流(W/g)
微分重量(%/℃)
重量(%)
温度(℃)
Exo Up

图5

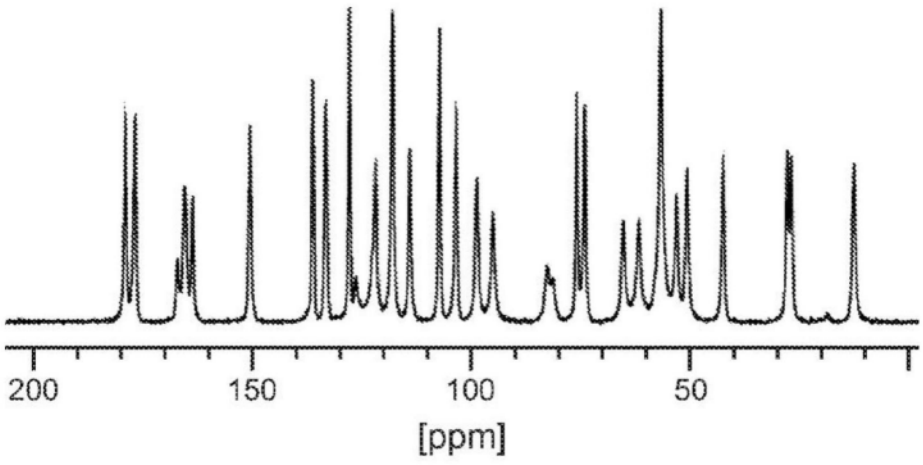

200
150
100
50
[ppm]

图6

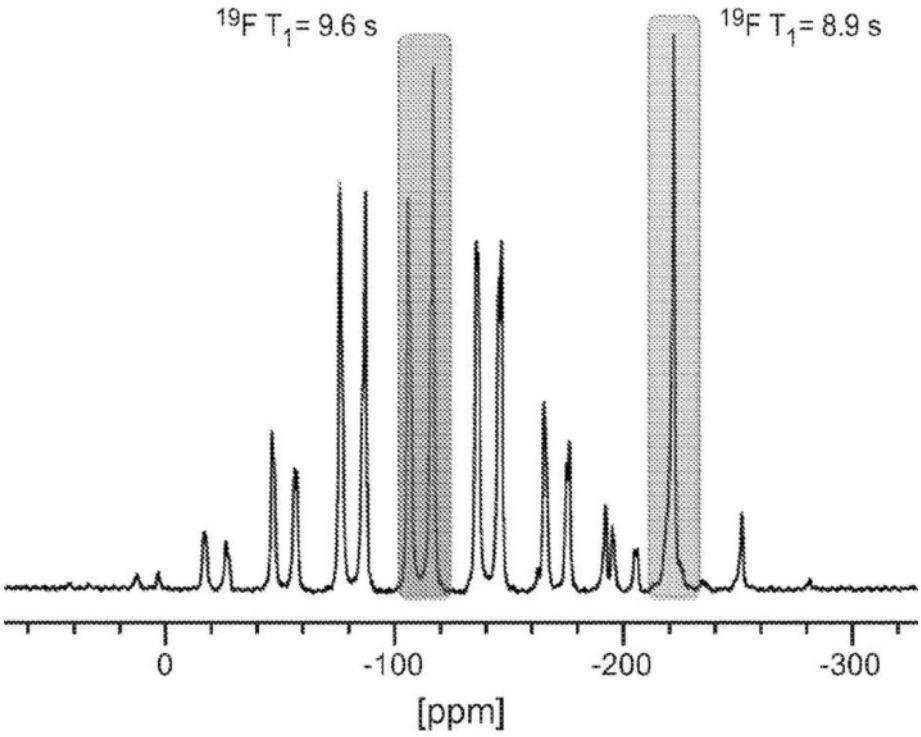



图7

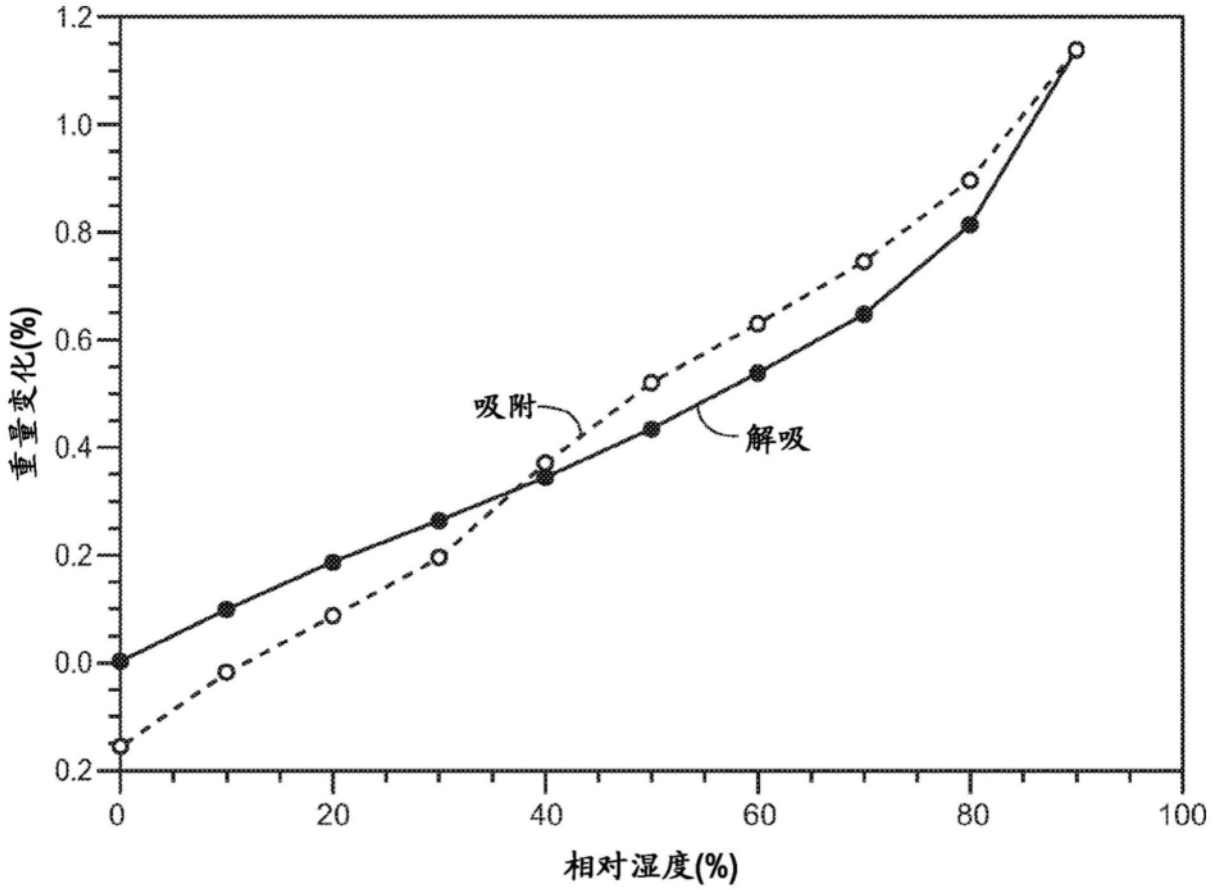



图8

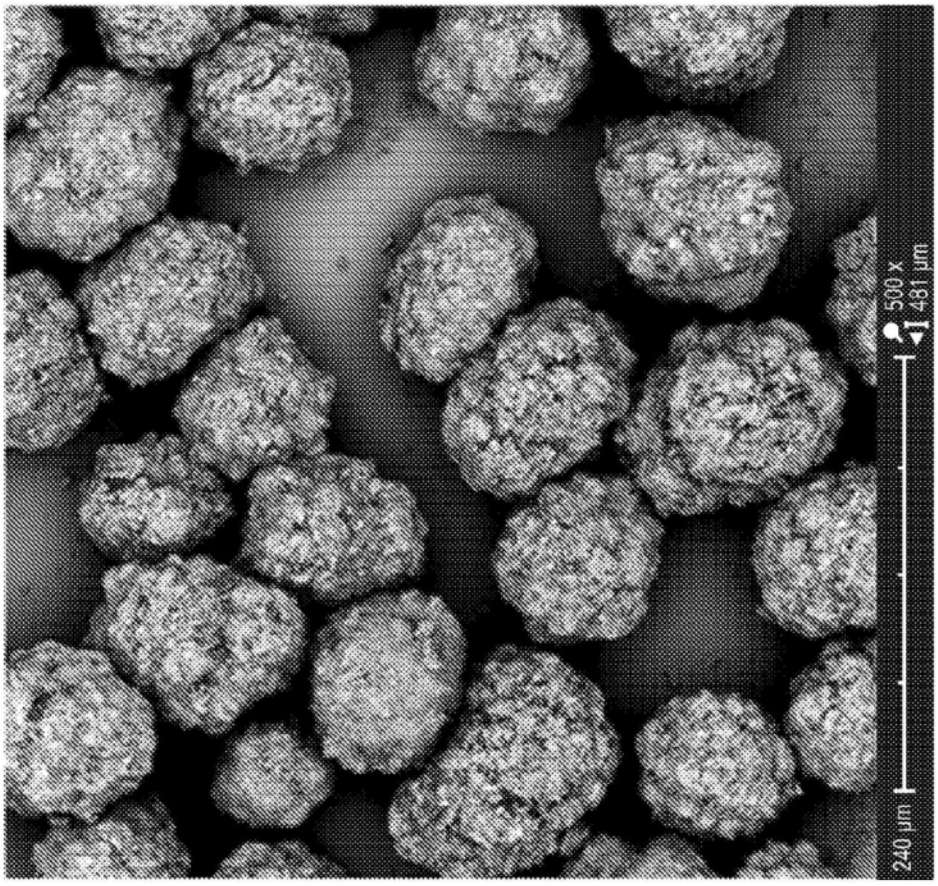



图9A

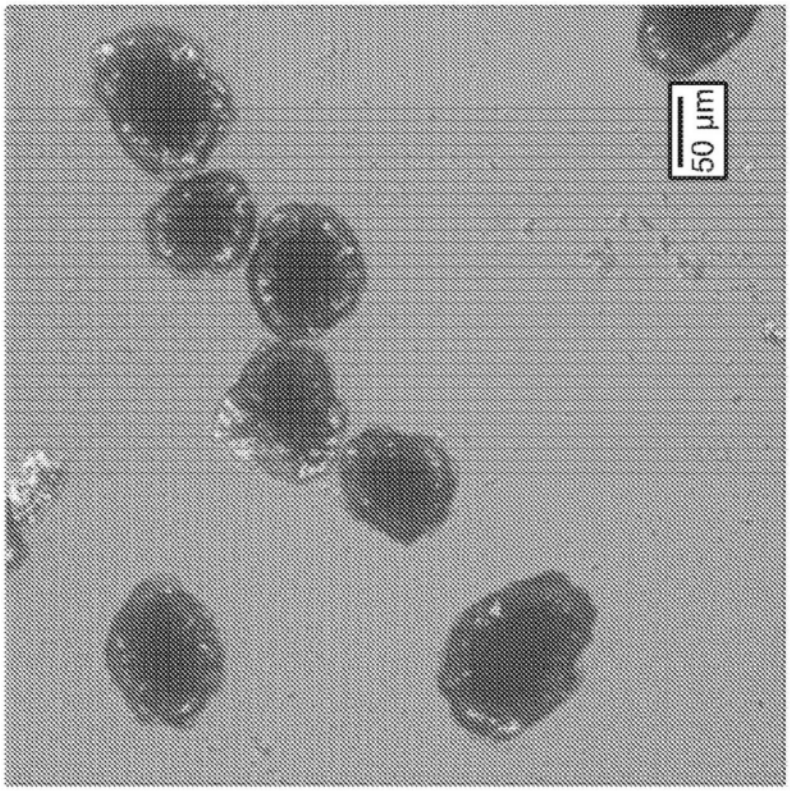
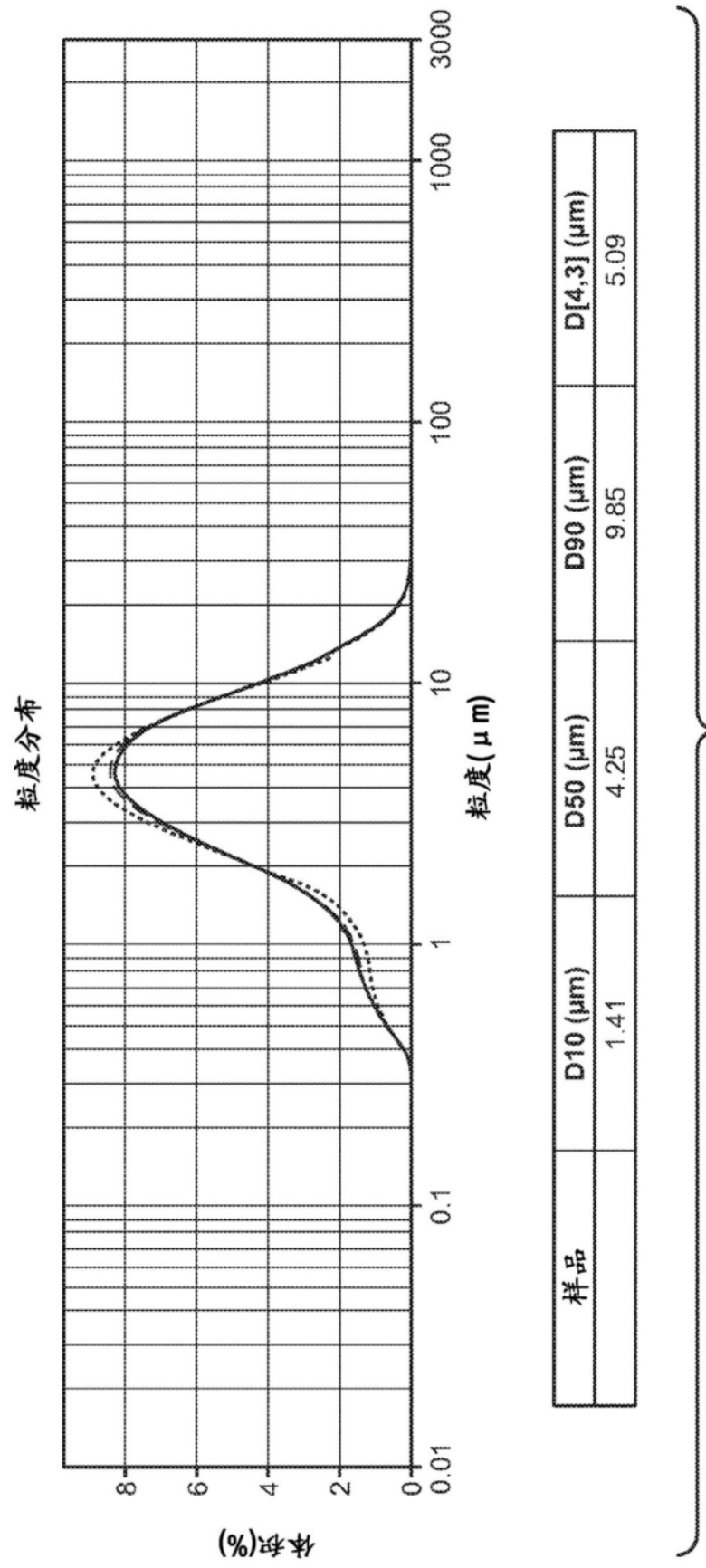



图9B




| 样品 | D10 (μm) | D50 (μm) | D90 (μm) | D[4,3] (μm) |
|---|---|---|---|---|
| | 1.41 | 4.25 | 9.85 | 5.09 |

图9C

图9C

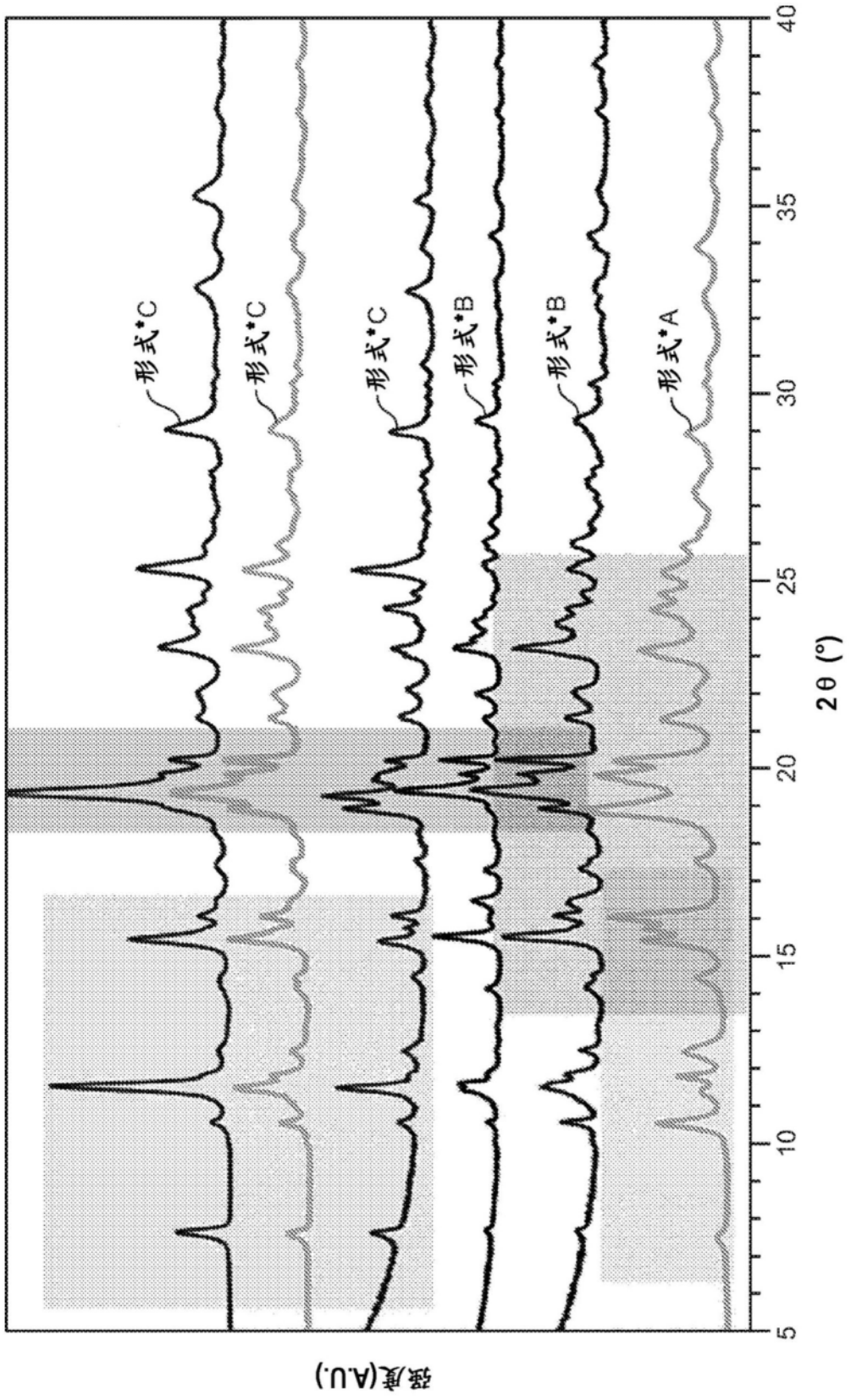



图10

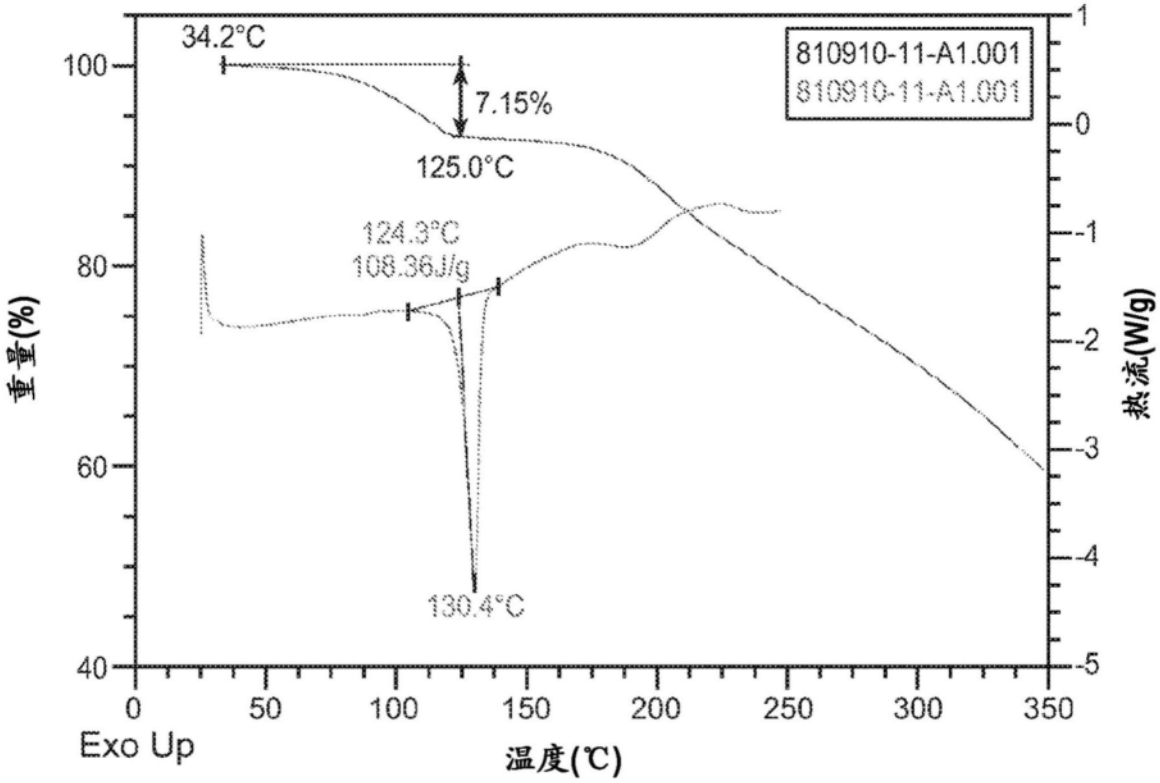

34.2°C
7.15%
125.0°C
124.3°C
108.36J/g
130.4°C
810910-11-A1.001
810910-11-A1.001
重量(%)
热流(W/g)
温度(℃)
Exo Up
100
80
60
40
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
0
50
100
150
200
250
300
350

图11

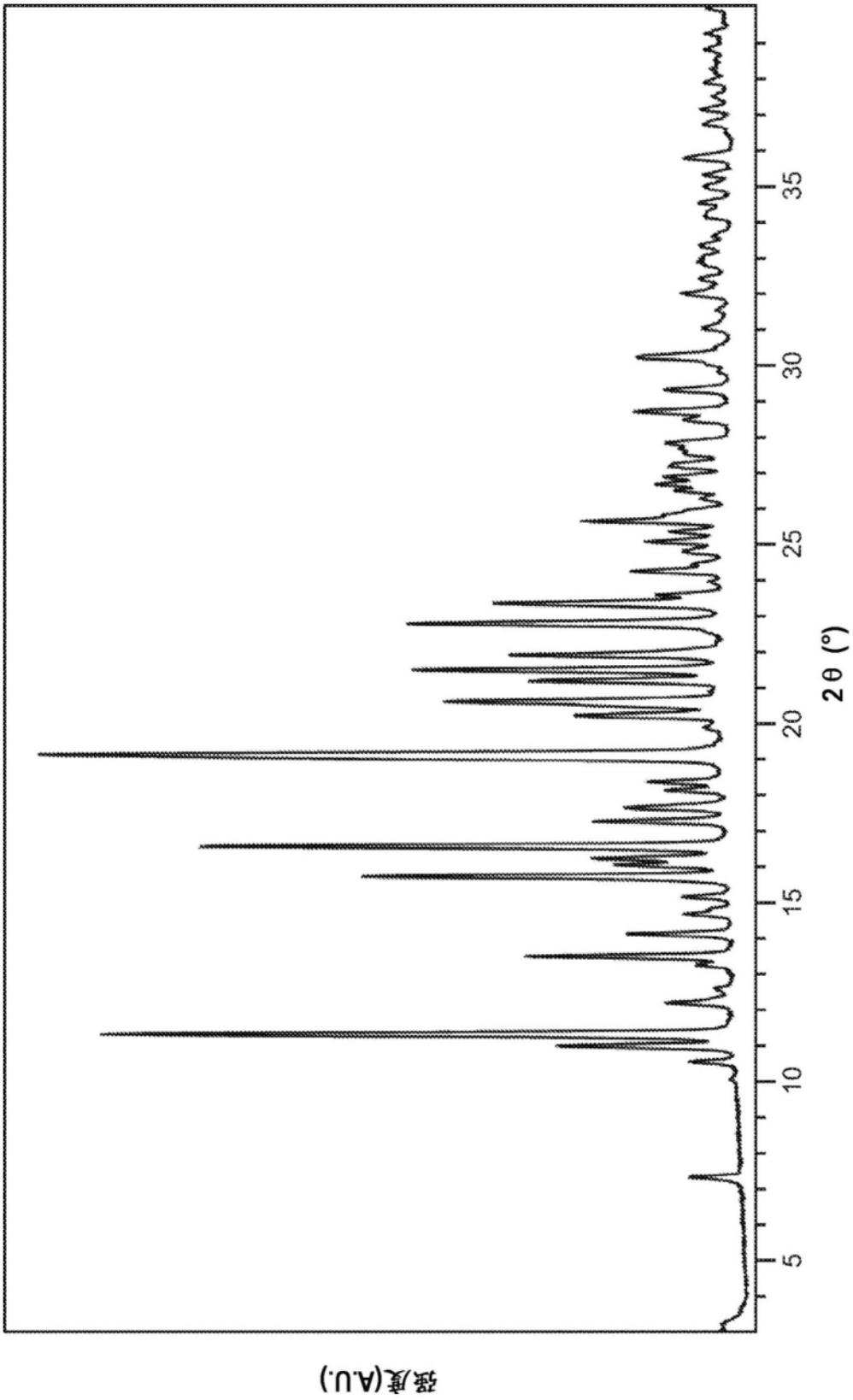



图12

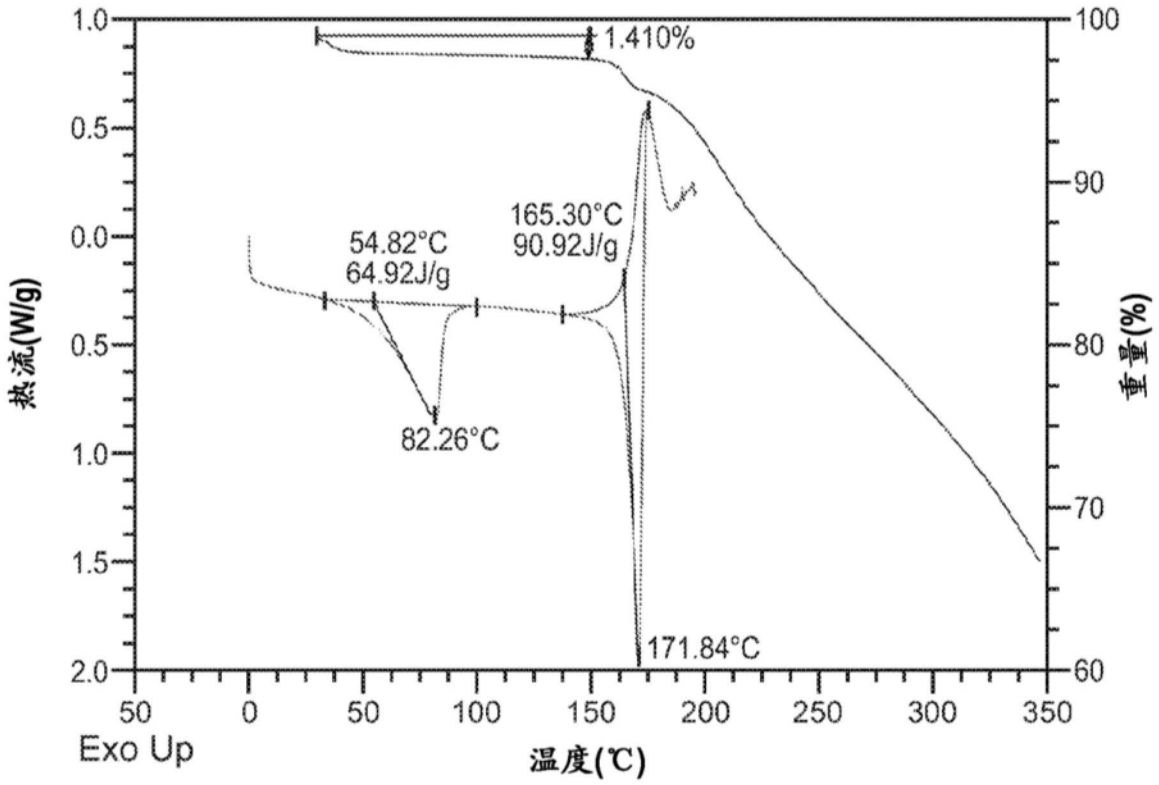

1.410%
165.30°C
90.92J/g
54.82°C
64.92J/g
82.26°C
171.84°C
热流(W/g)
重量(%)
温度(℃)
Exo Up
1.0
0.5
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
100
90
80
70
60
50
0
50
100
150
200
250
300
350

图13

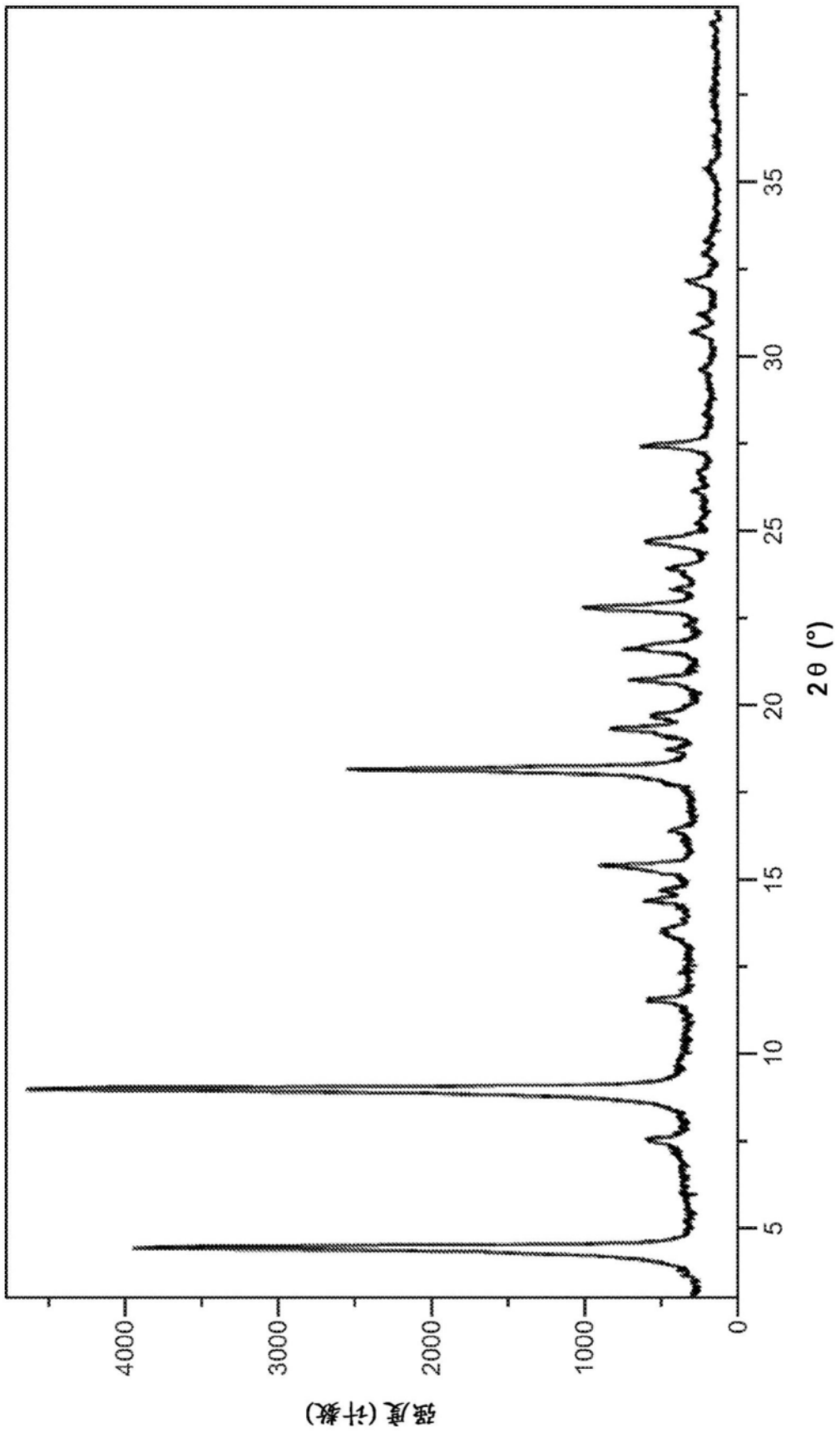



图14

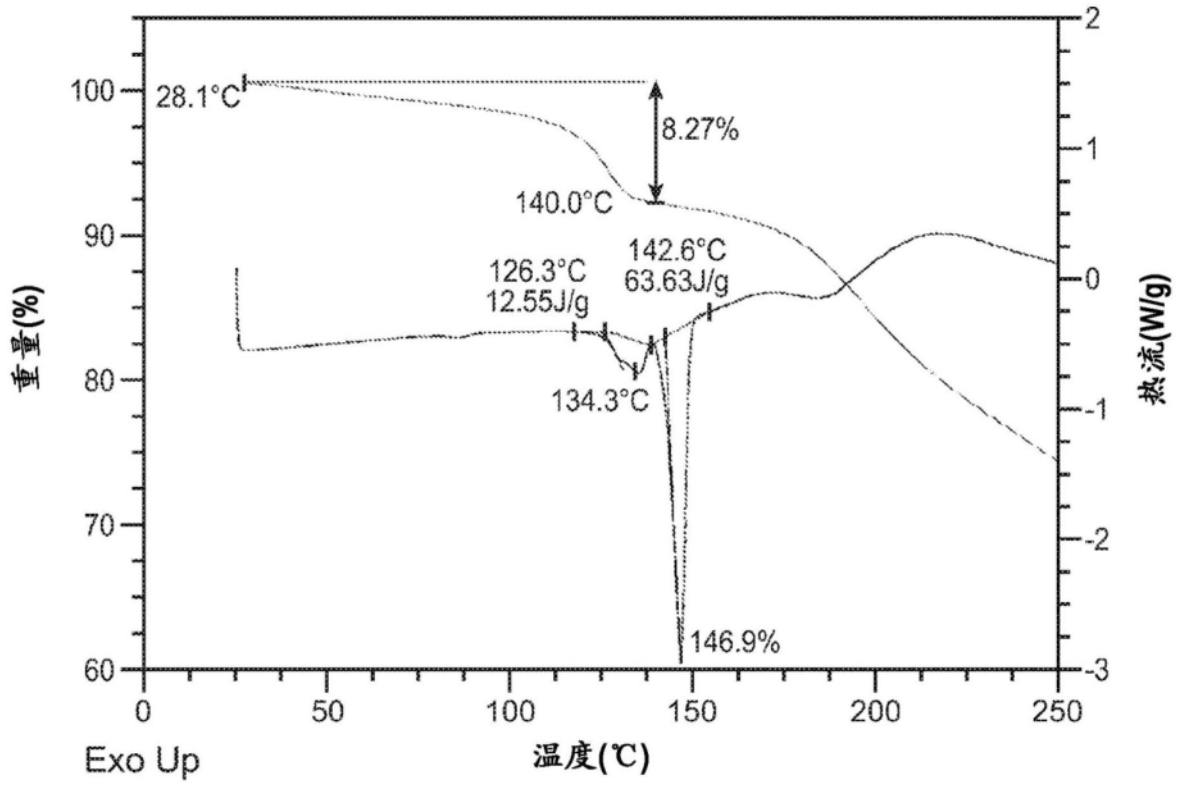

28.1°C
8.27%
140.0°C
142.6°C
63.63J/g
126.3°C
12.55J/g
134.3°C
146.9%
重量(%)
热流(W/g)
温度(℃)
Exo Up
100
90
80
70
60
0
50
100
150
200
250
2
1
0
-1
-2
-3

图15

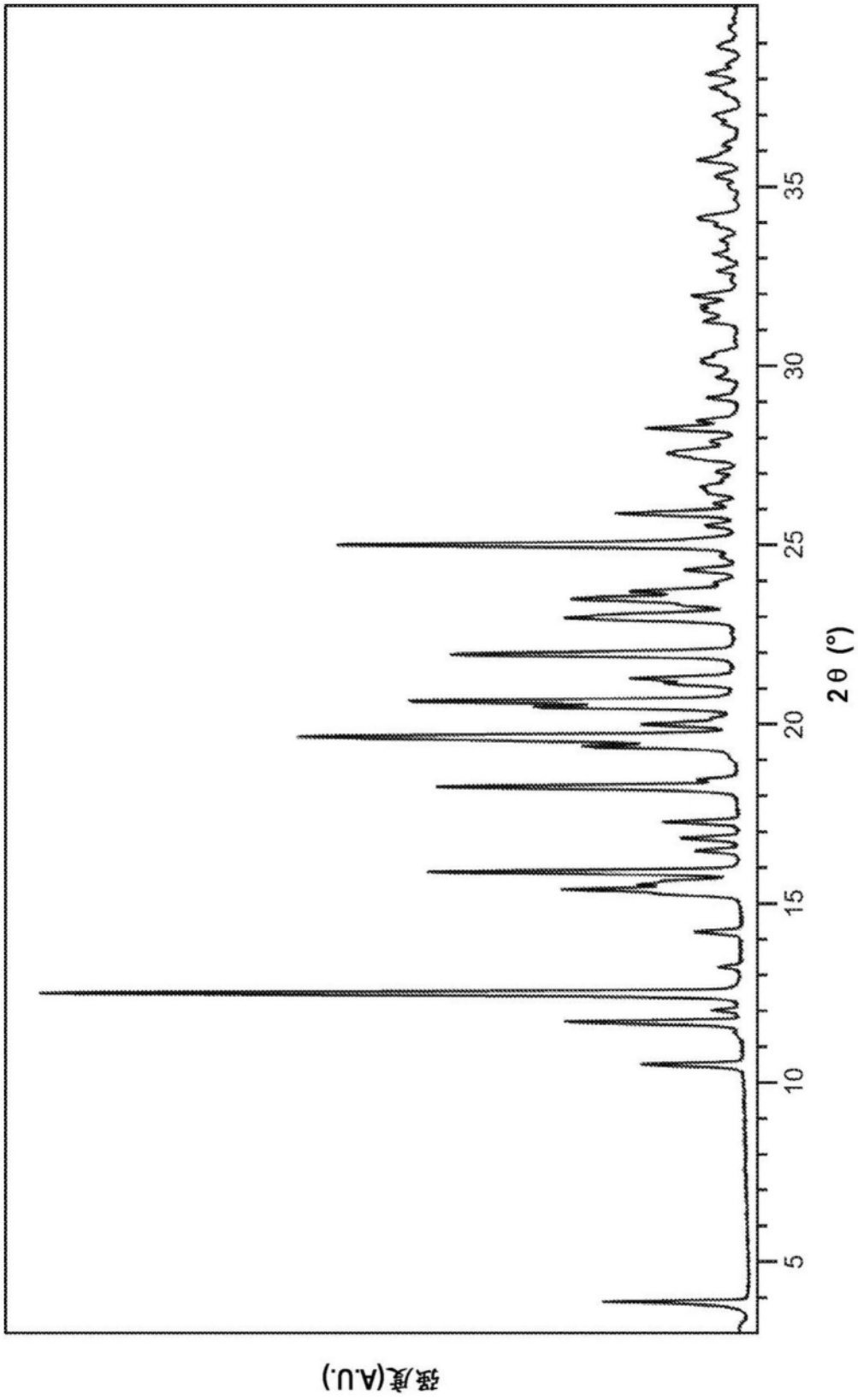



图16

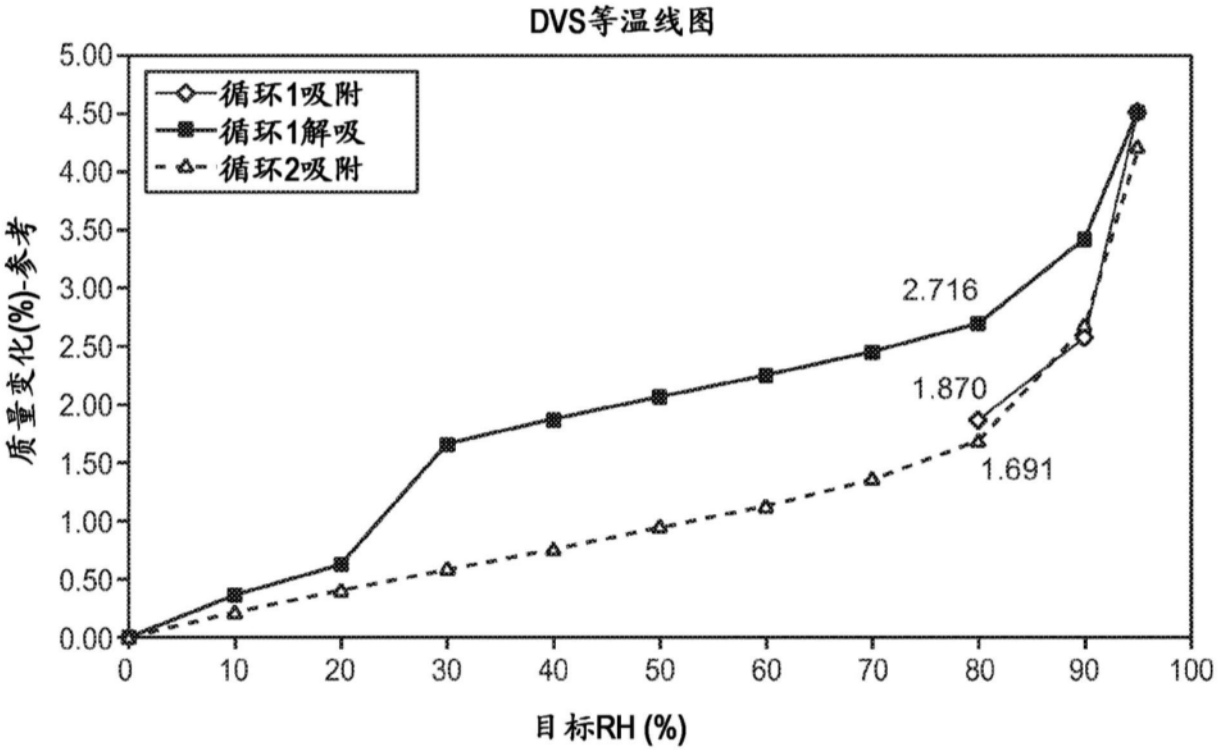

DVS等温线图
循环1吸附
循环1解吸
循环2吸附
质量变化(%)-参考
目标RH (%)
2.716
1.870
1.691
5.00
4.50
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图17

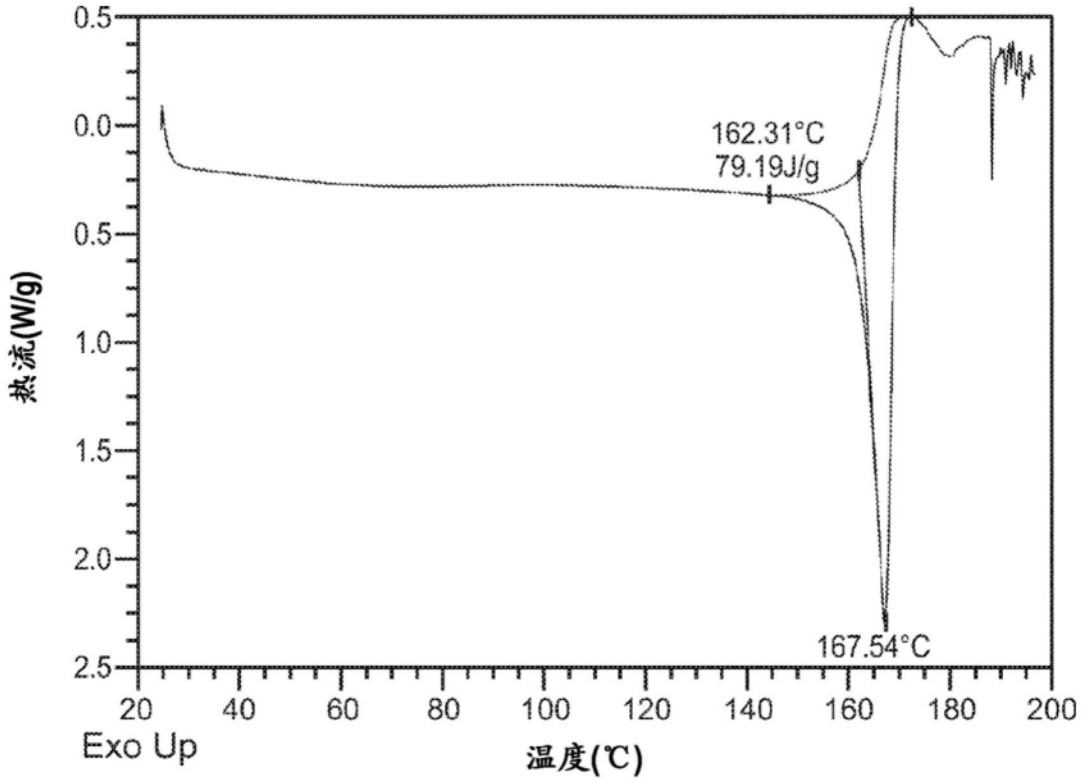

热流(W/g)
温度(℃)
Exo Up
162.31°C
79.19J/g
167.54°C
0.5
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200

图18

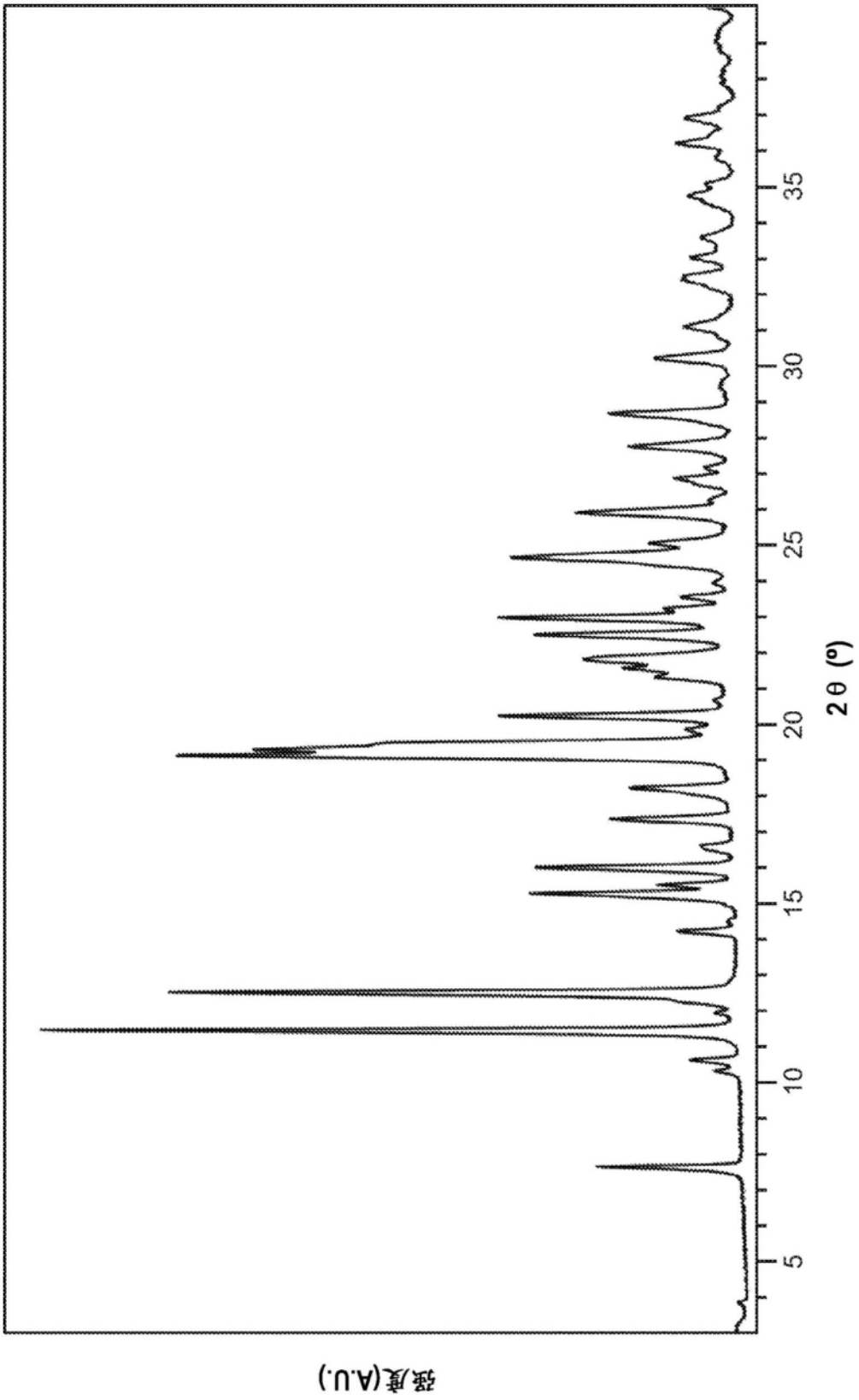



图19

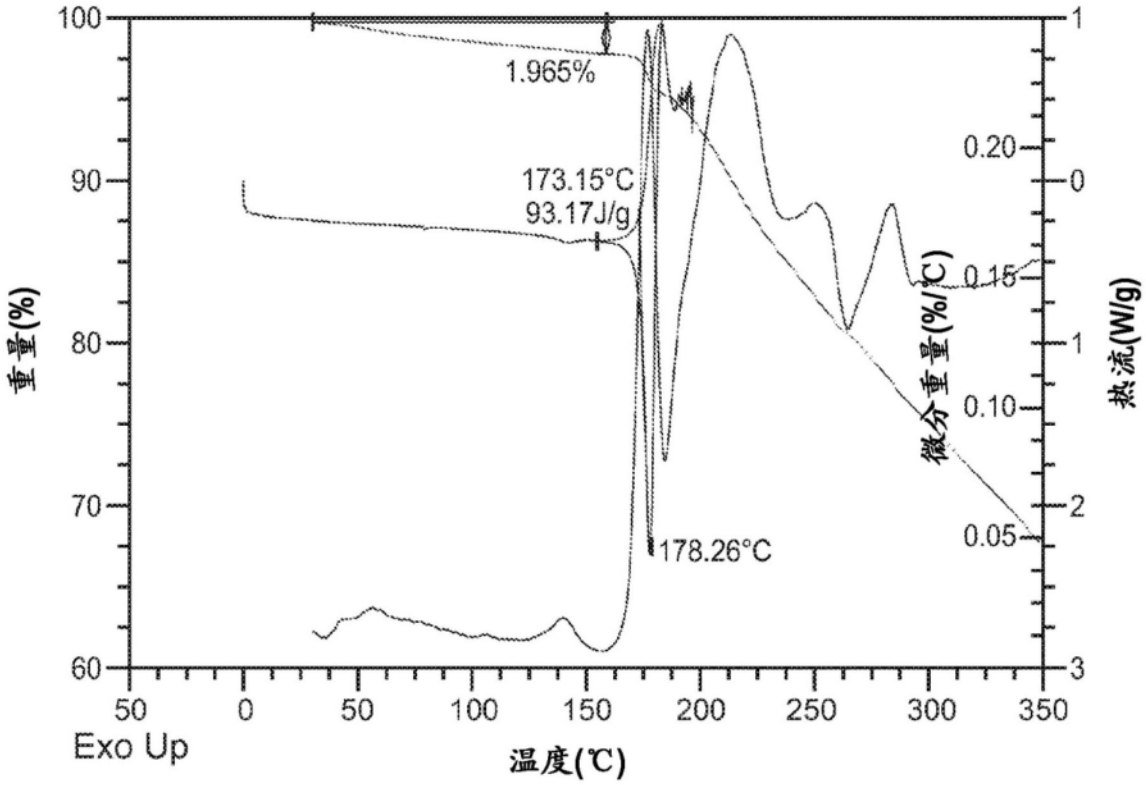



图20

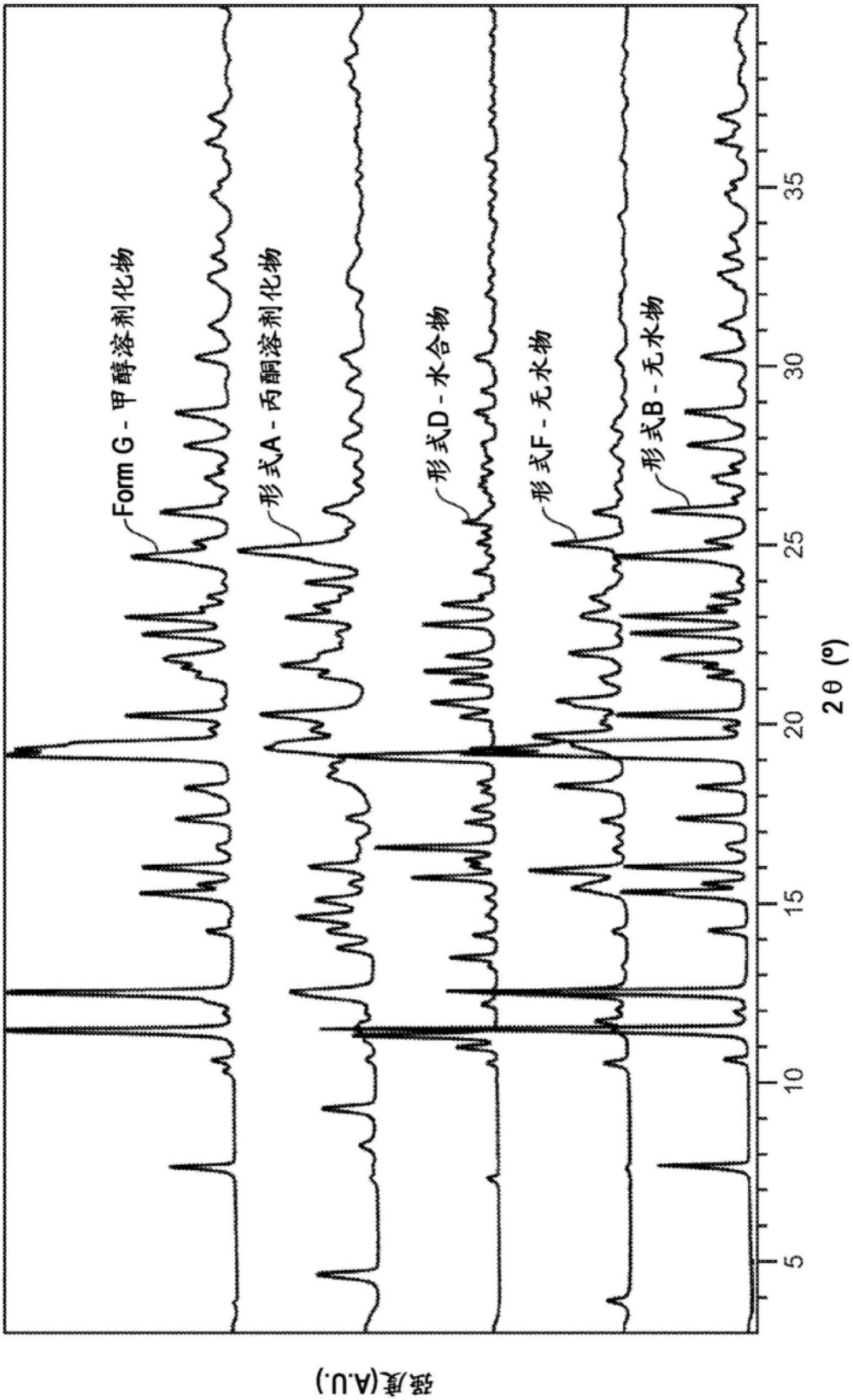

Form G - 甲醇溶剂化物
形式A - 丙酮溶剂化物
形式D - 水合物
形式F - 无水物
形式B - 无水物
强度(A.U.)
2θ (°)
5
10
15
20
25
30
35

图21

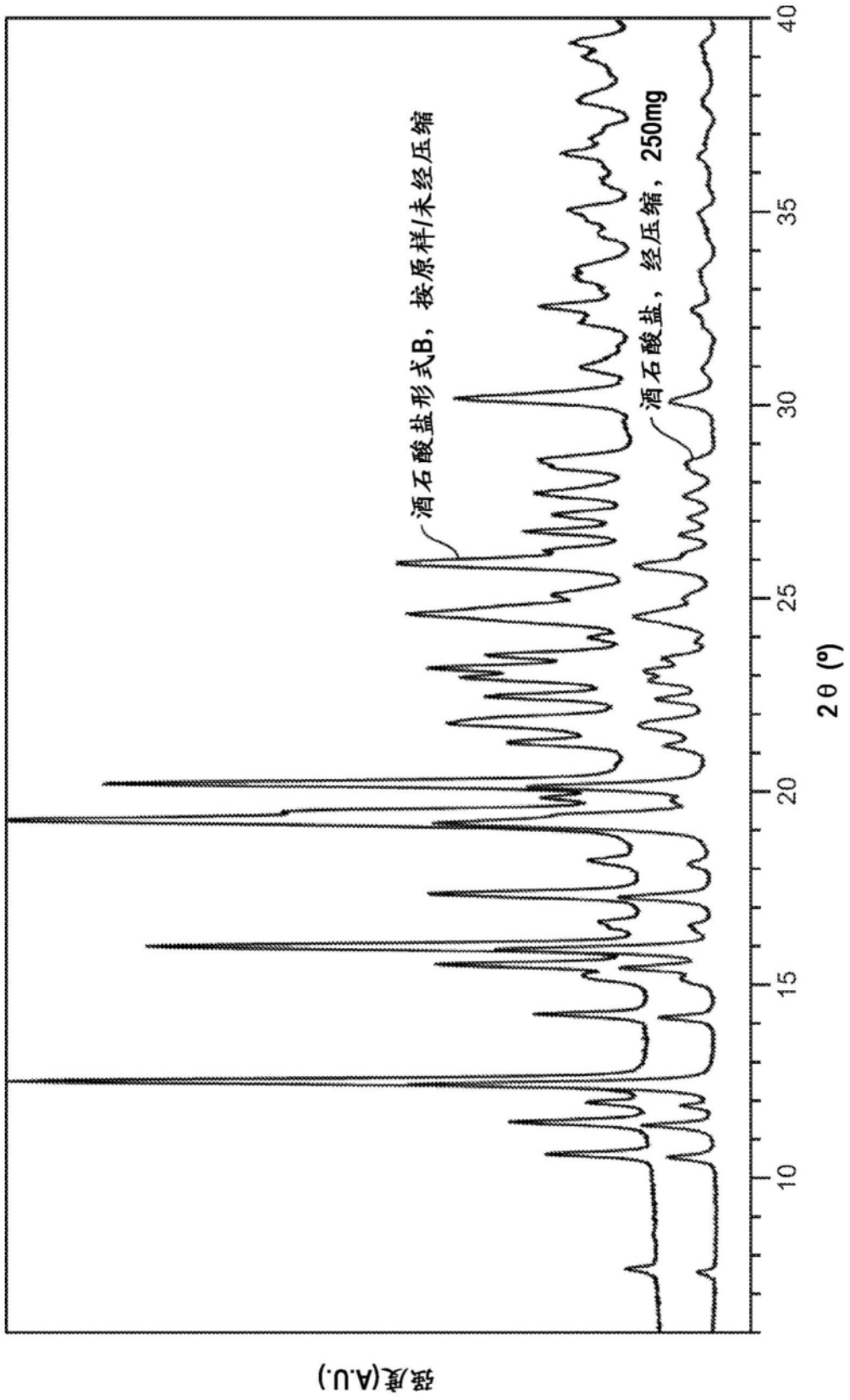



图22

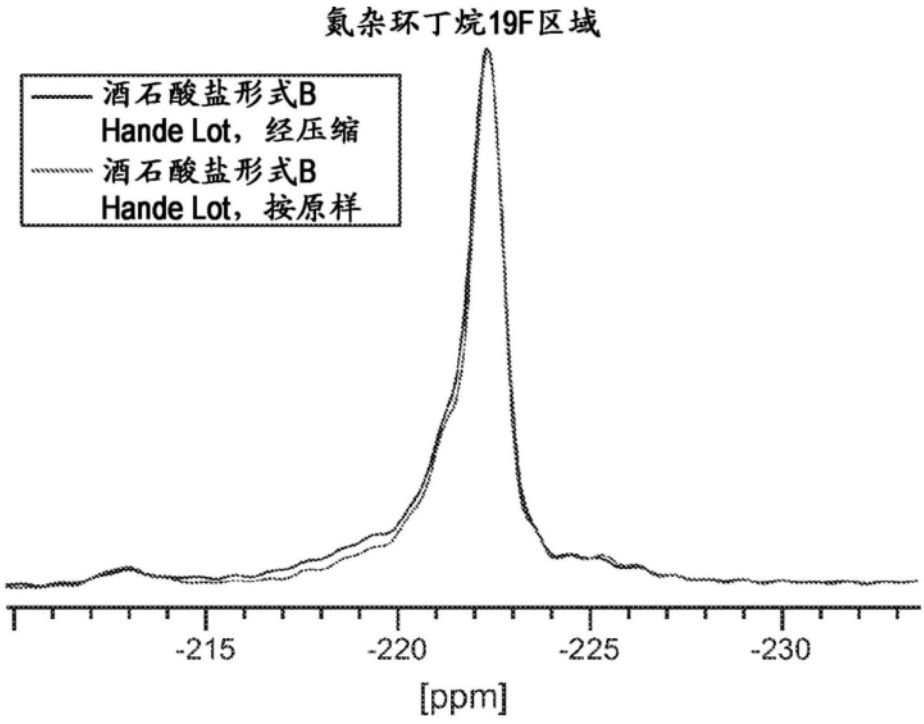

氮杂环丁烷19F区域
酒石酸盐形式B
Hande Lot，经压缩
酒石酸盐形式B
Hande Lot，按原样
-215
-220
-225
-230
[ppm]

图23

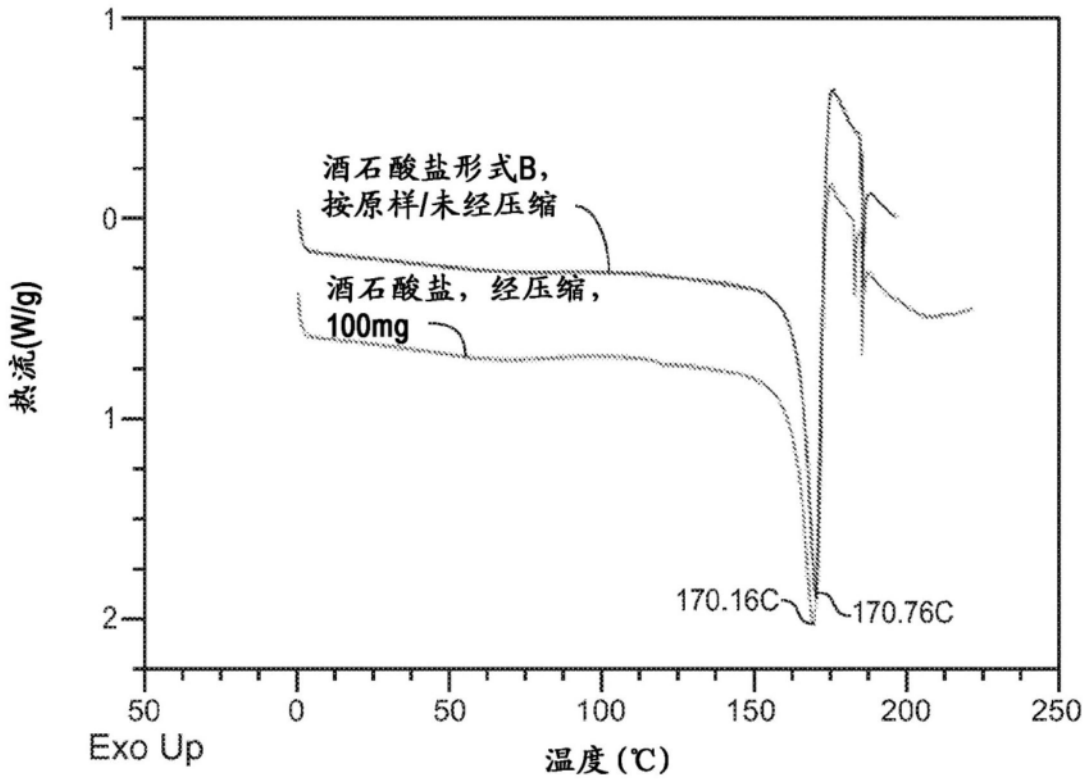

酒石酸盐形式B，
按原样/未经压缩
酒石酸盐，经压缩，
100mg
170.16C
170.76C
热流(W/g)
Exo Up
温度(℃)

图24

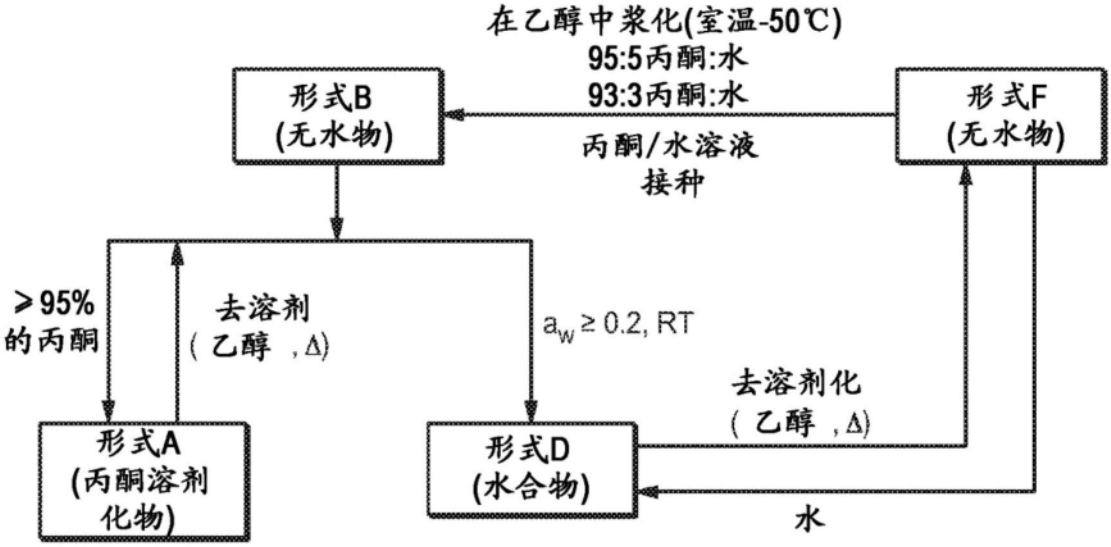

在乙醇中浆化(室温-50℃)
95:5丙酮:水
93:3丙酮:水
形式B
(无水物)
形式F
(无水物)
丙酮/水溶液
接种
≥95%
的丙酮
去溶剂
(乙醇, Δ)
$a_w \geq 0.2$, RT
去溶剂化
(乙醇, Δ)
形式A
(丙酮溶剂
化物)
形式D
(水合物)
水

图25

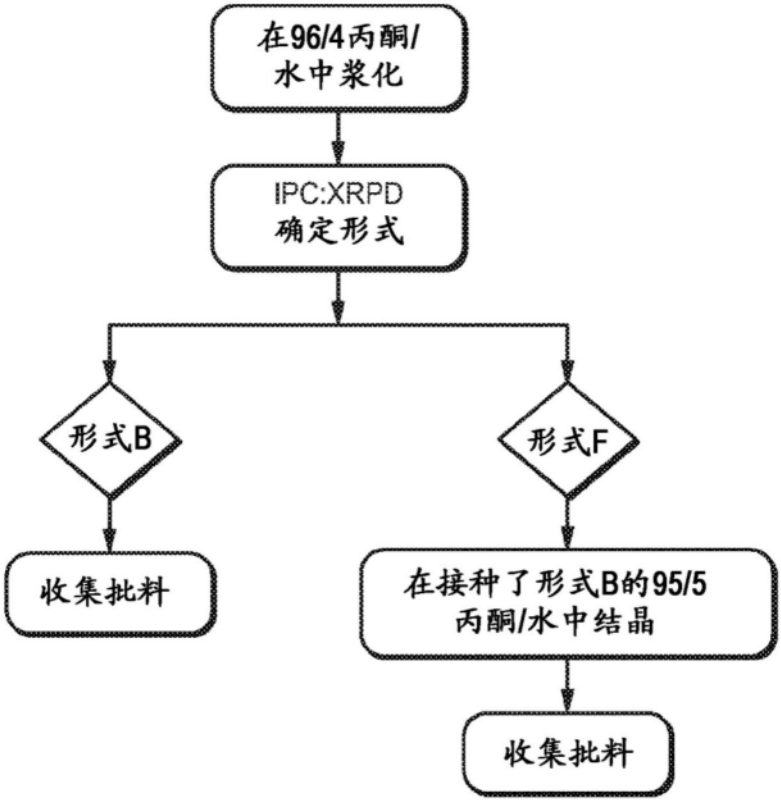

在96/4丙酮/
水中浆化
IPC:XRPD
确定形式
形式B
形式F
收集批料
在接种了形式B的95/5
丙酮/水中结晶
收集批料

图26

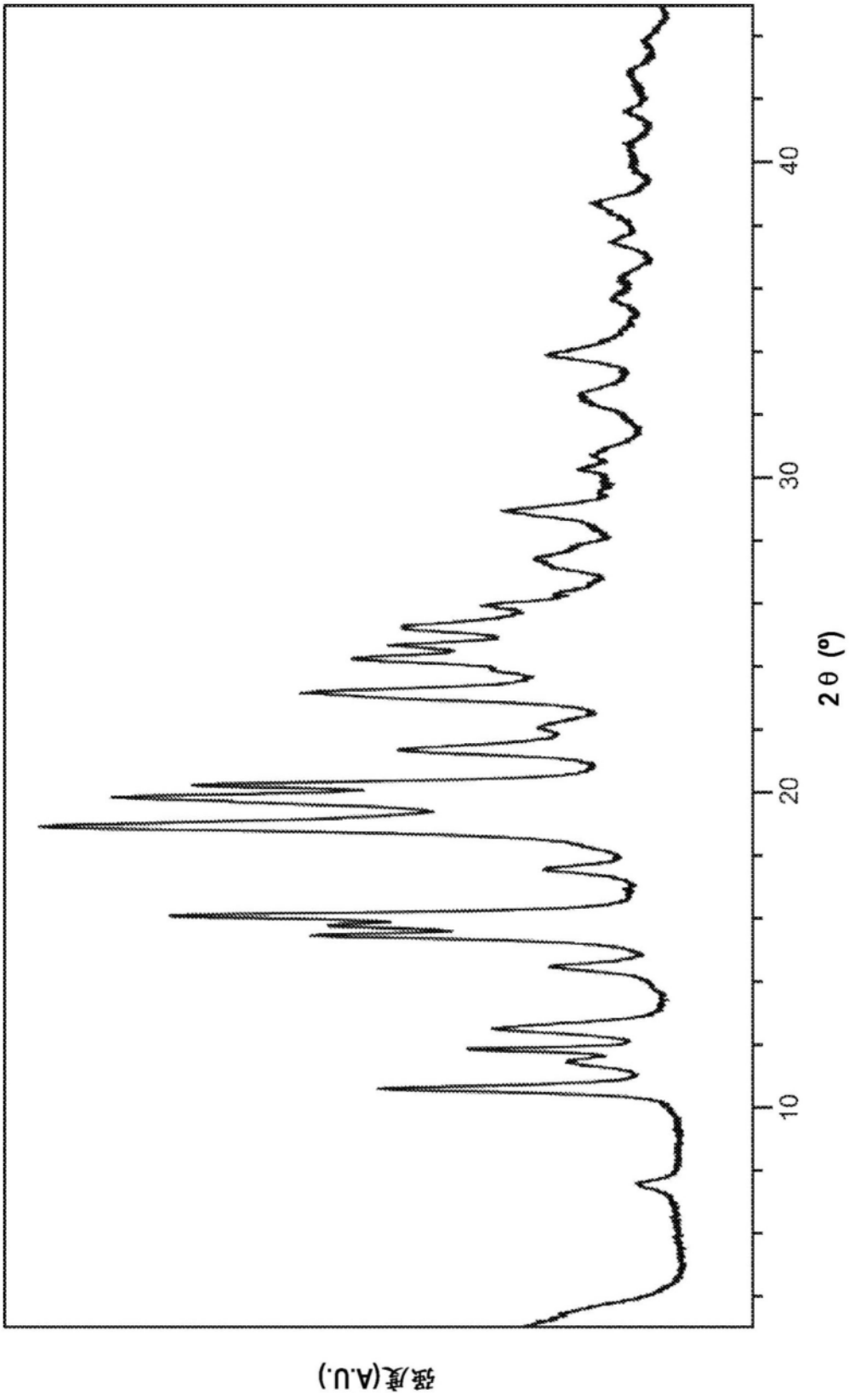



图27A

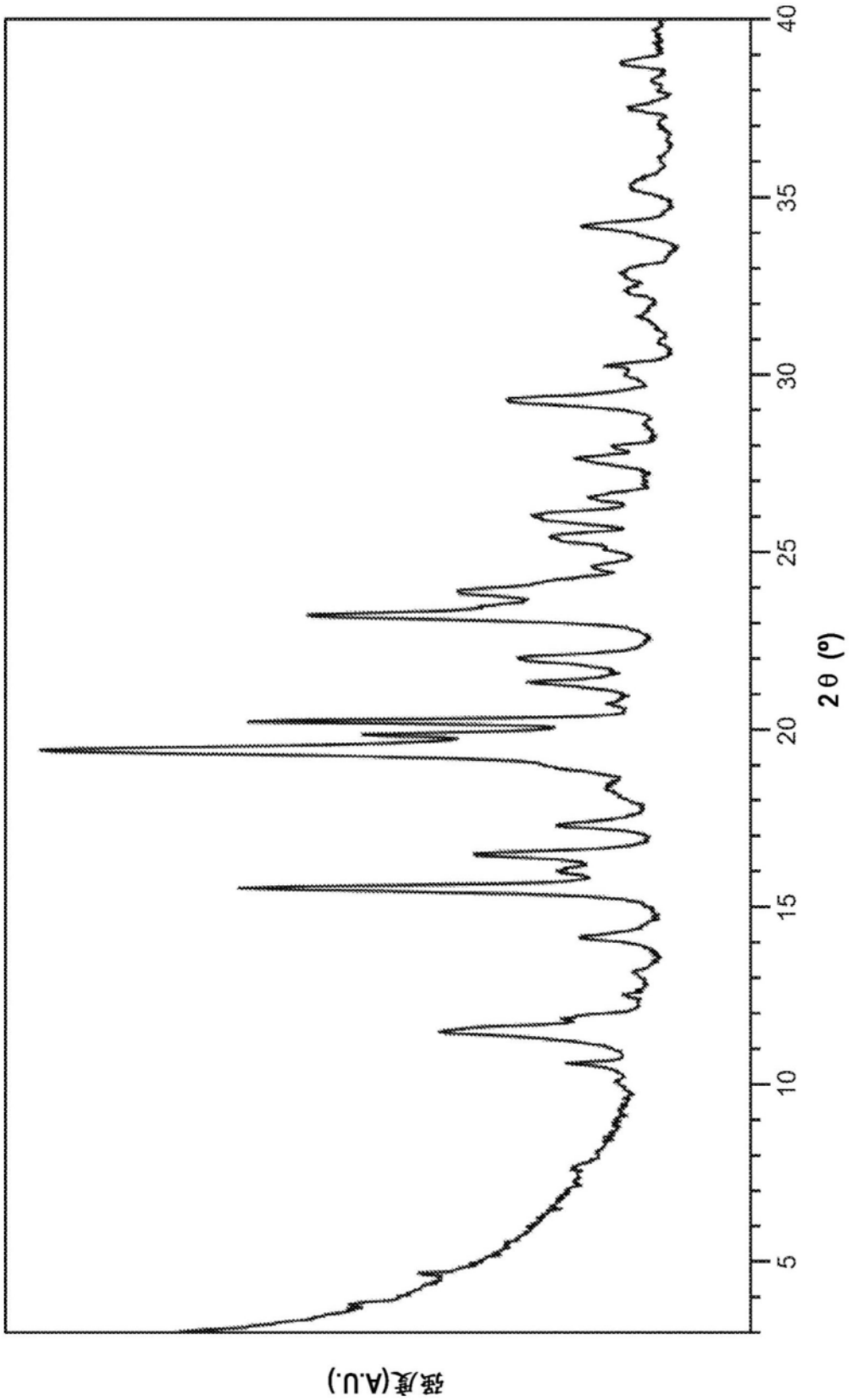



图27B

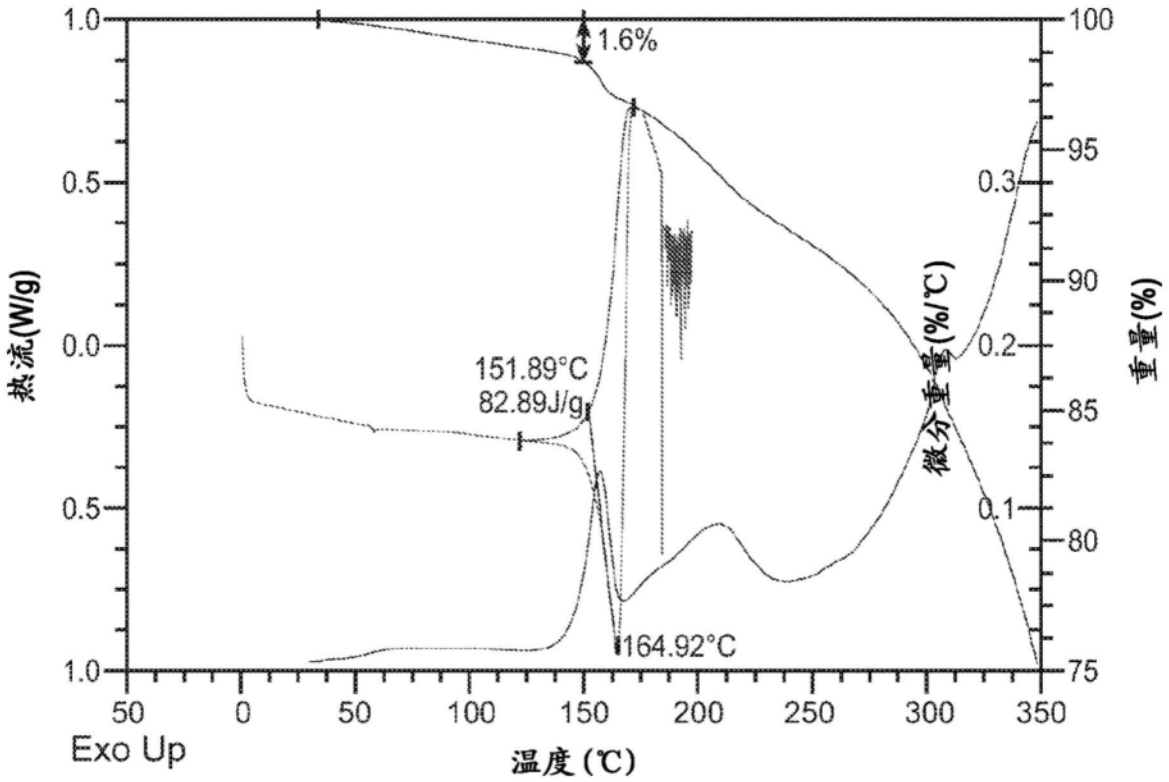

1.6%
151.89°C
82.89J/g
164.92°C
热流(W/g)
微分重量(%/℃)
重量(%)
温度(℃)
Exo Up
1.0
0.5
0.0
0.5
1.0
0.3
0.2
0.1
100
95
90
85
80
75
50
0
50
100
150
200
250
300
350

图28

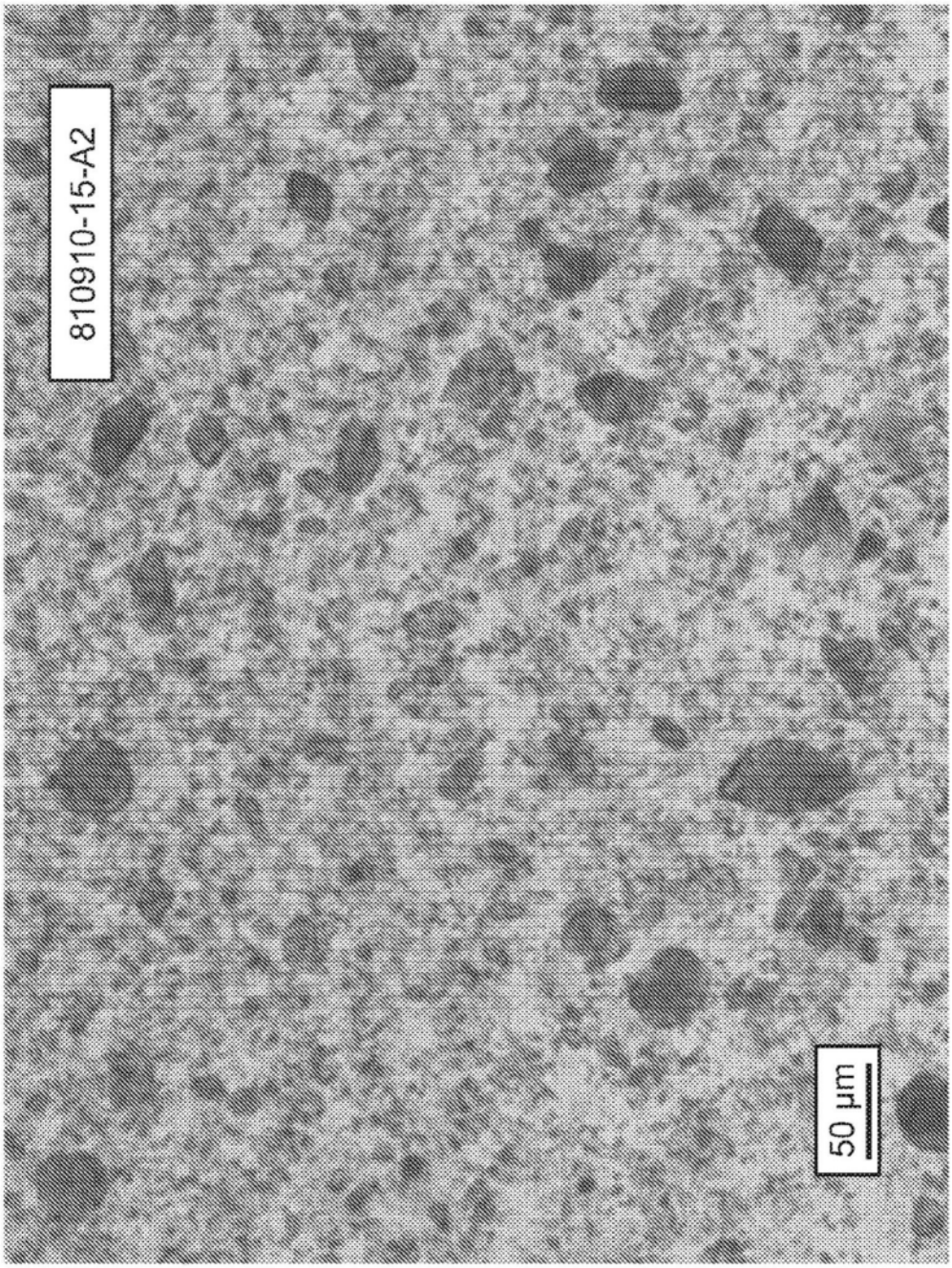



图29

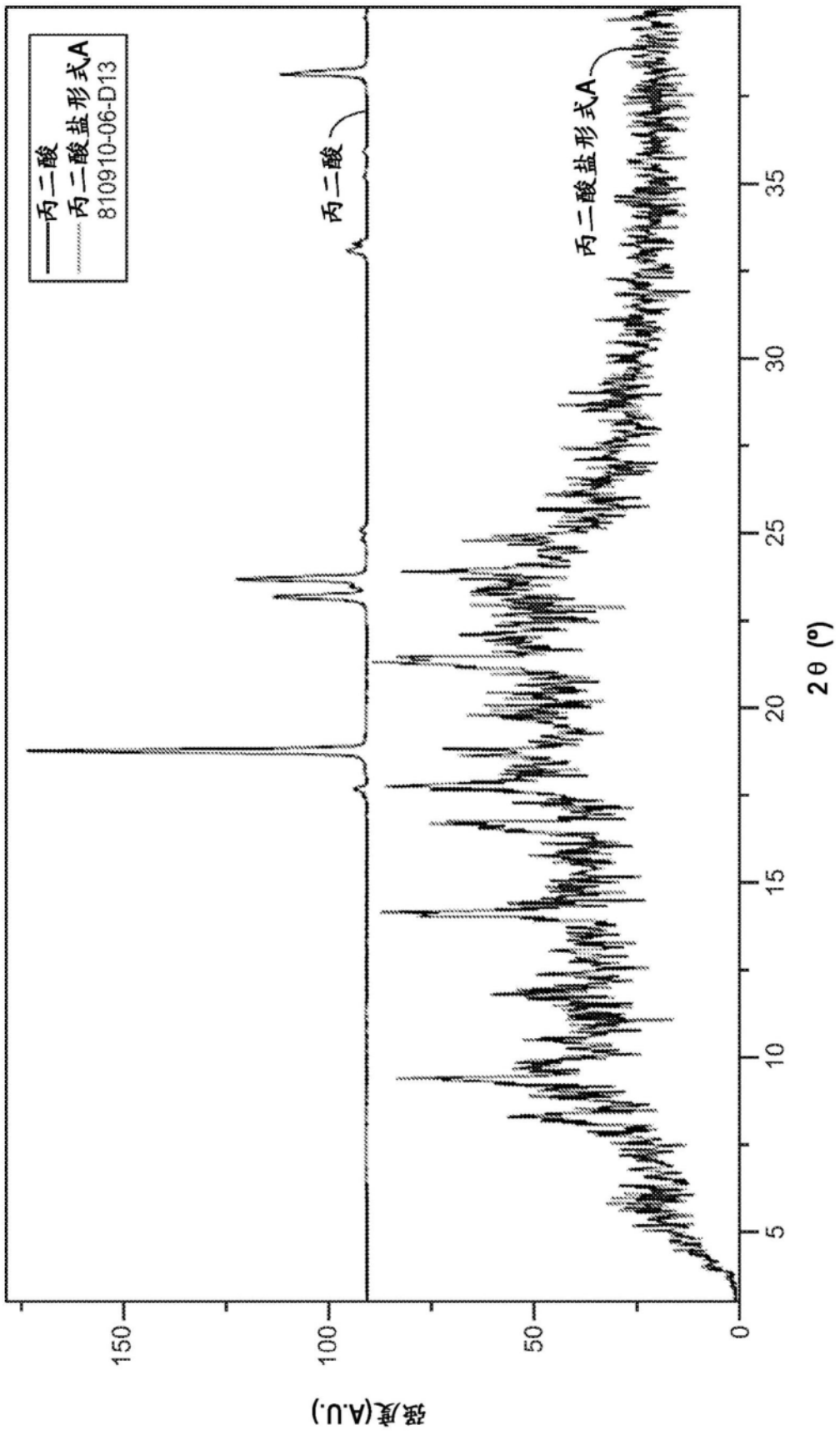

丙二酸
丙二酸盐形式A
810910-06-D13
丙二酸
丙二酸盐形式A
强度(A.U.)
2θ (°)
0
50
100
150
5
10
15
20
25
30
35

图30

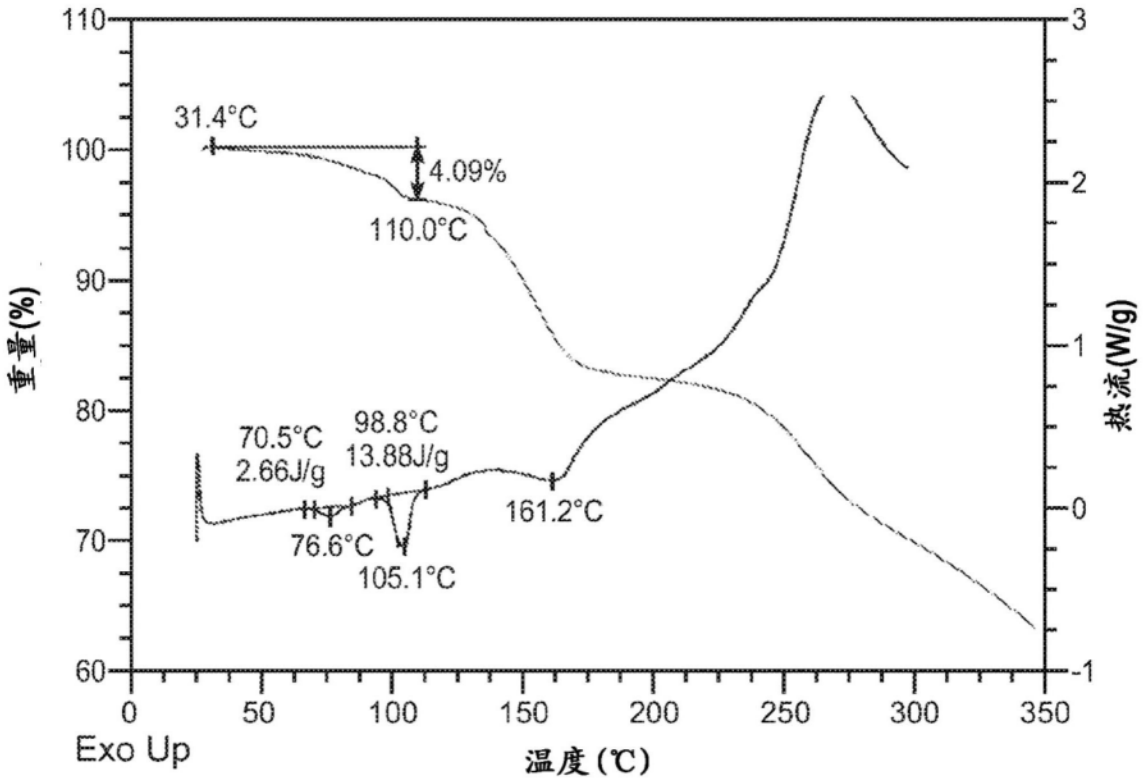

31.4°C
4.09%
110.0°C
70.5°C
2.66J/g
98.8°C
13.88J/g
76.6°C
105.1°C
161.2°C
重量(%)
热流(W/g)
温度(℃)
Exo Up

图31

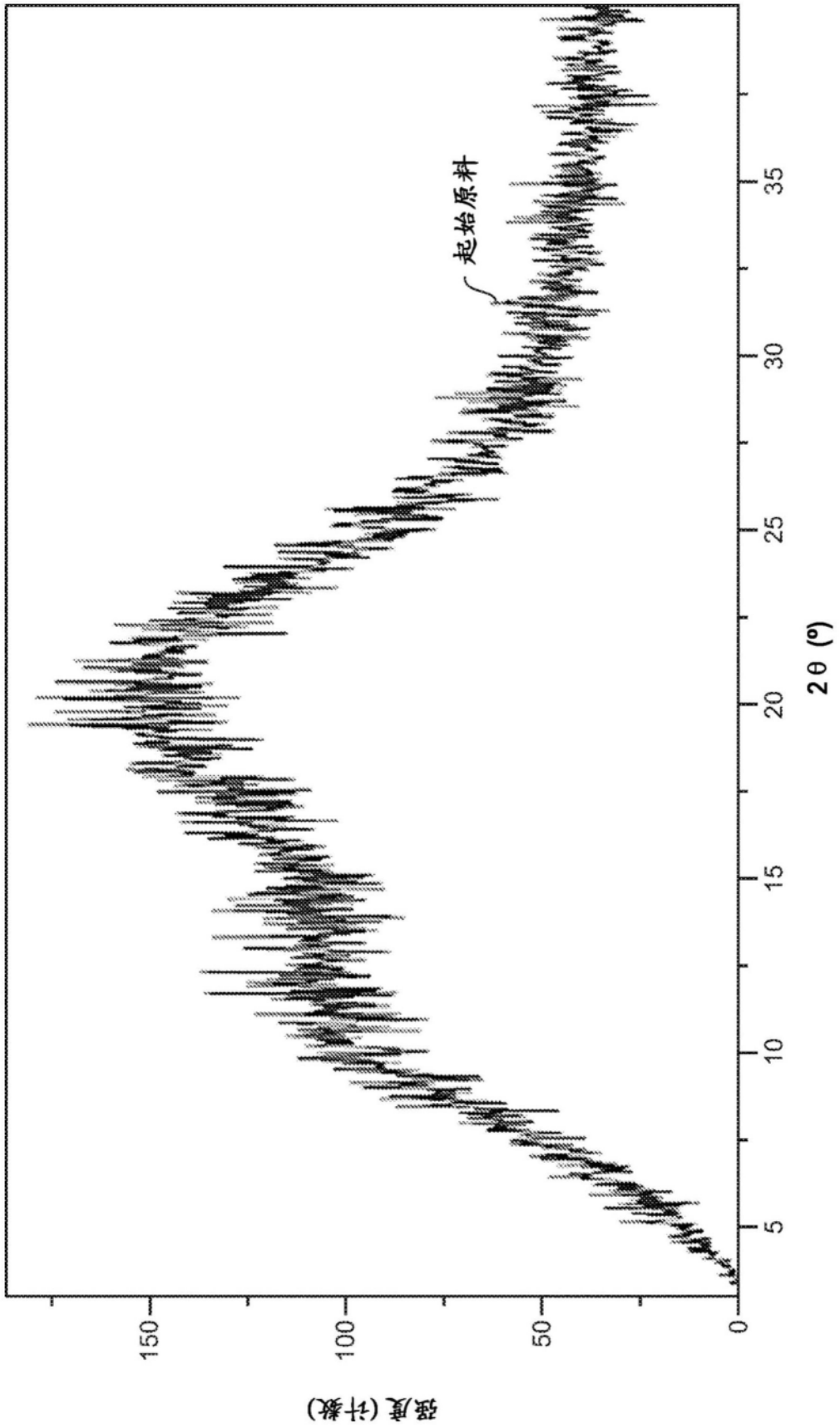



图32

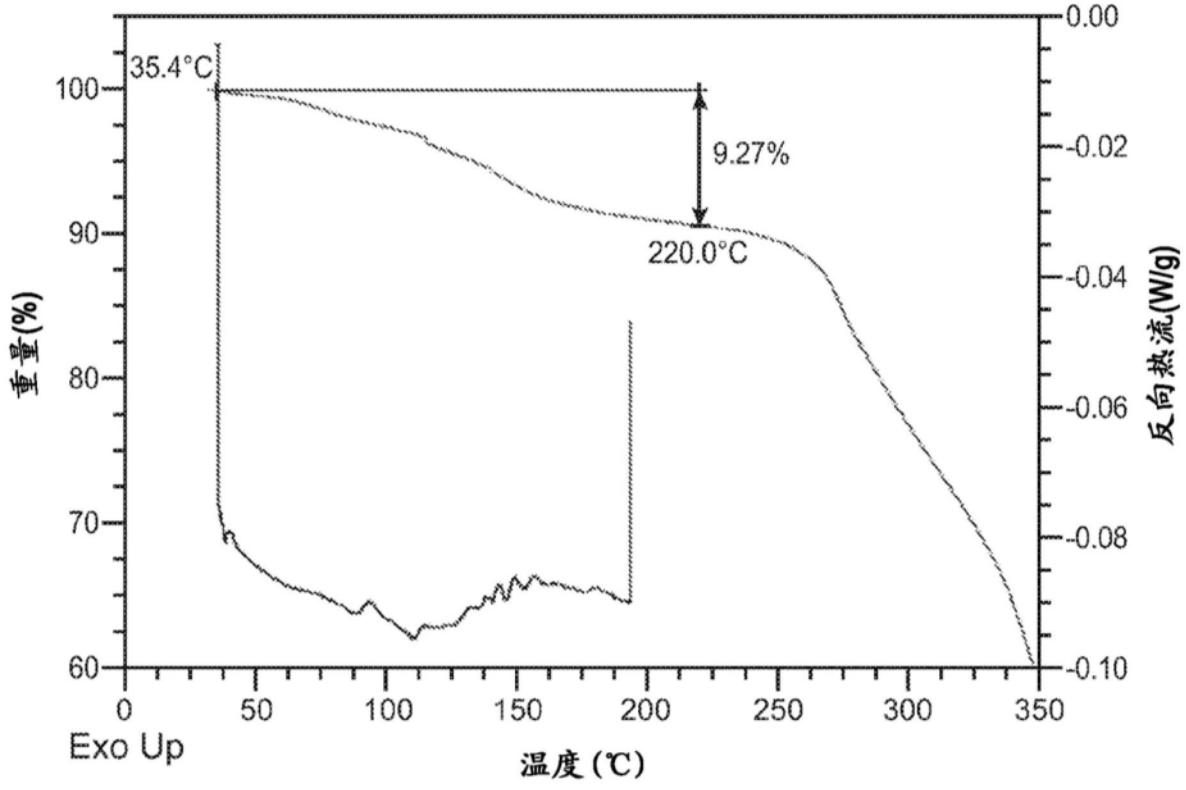

35.4°C
9.27%
220.0°C
重量(%)
反向热流(W/g)
温度(℃)
Exo Up
100
90
80
70
60
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.10
0
50
100
150
200
250
300
350

图33

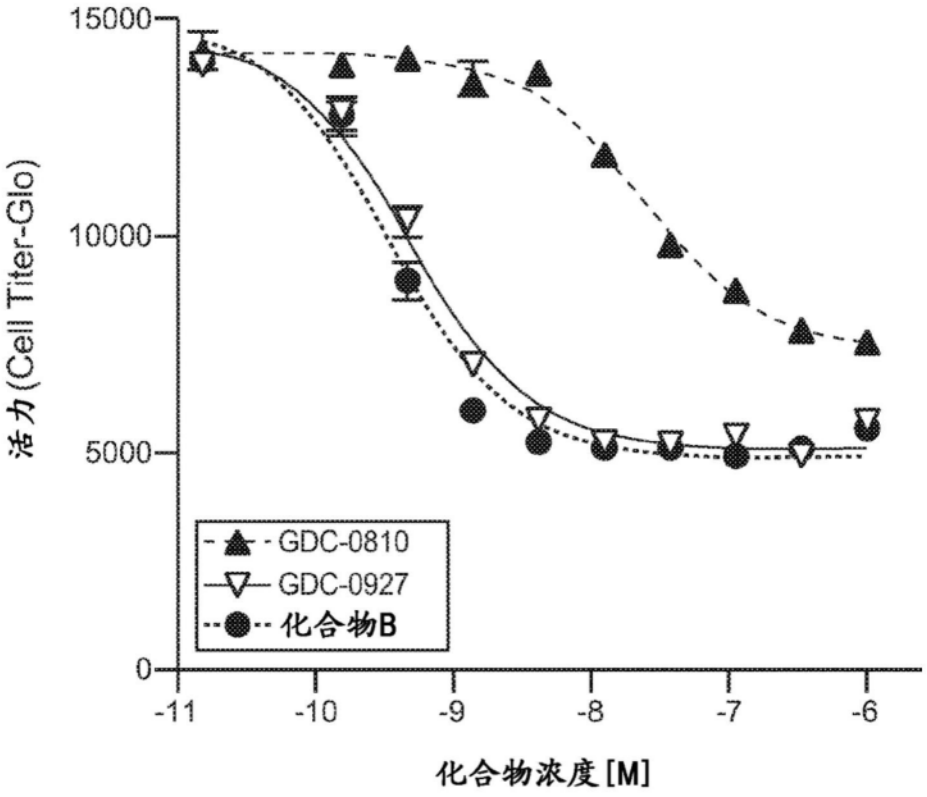

活力(Cell Titer-Glo)
化合物浓度[M]
GDC-0810
GDC-0927
化合物B
15000
10000
5000
0
-11
-10
-9
-8
-7
-6

图34

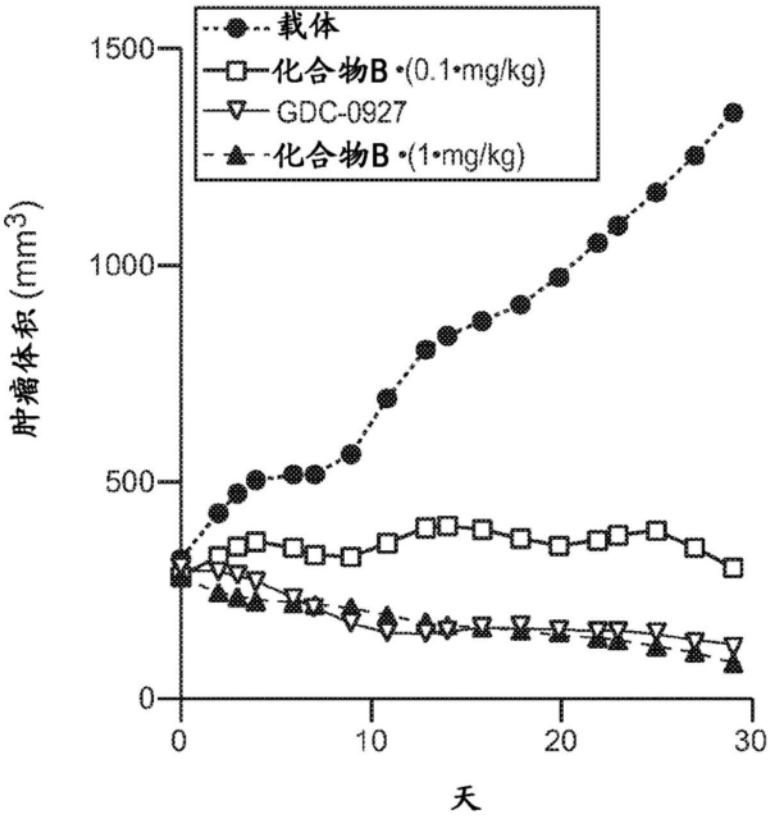



图35

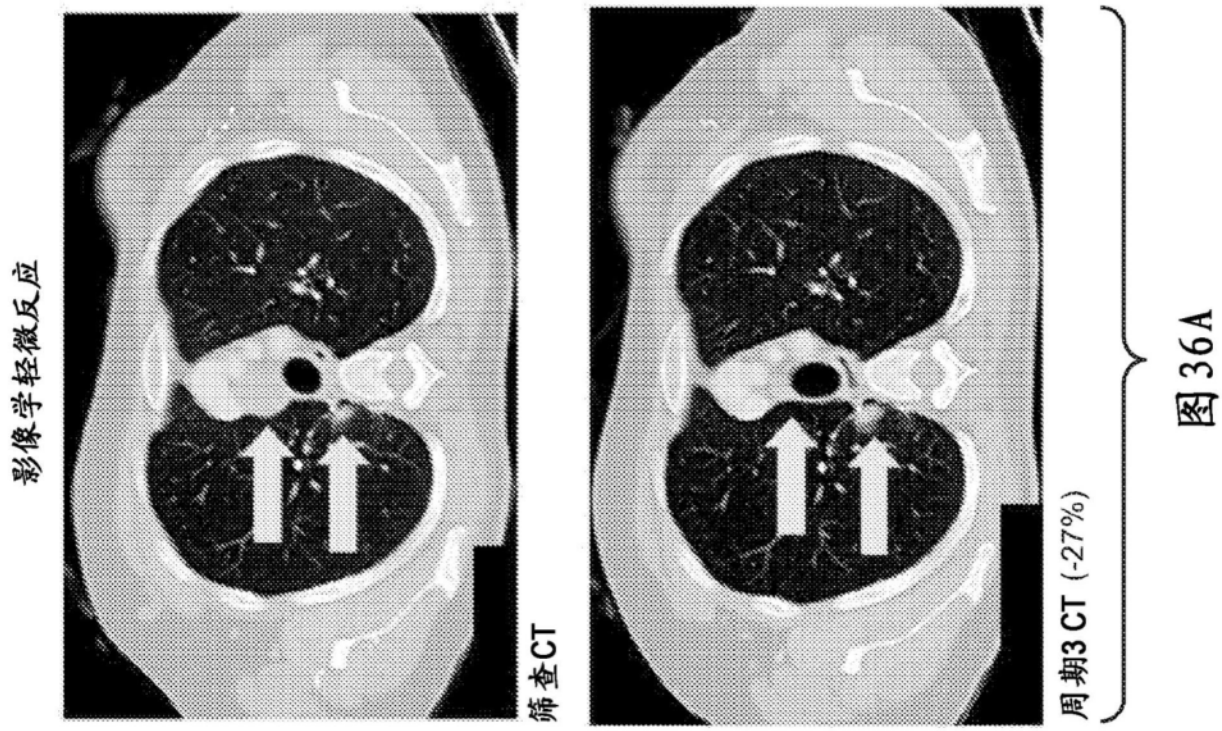



图36A

图36A

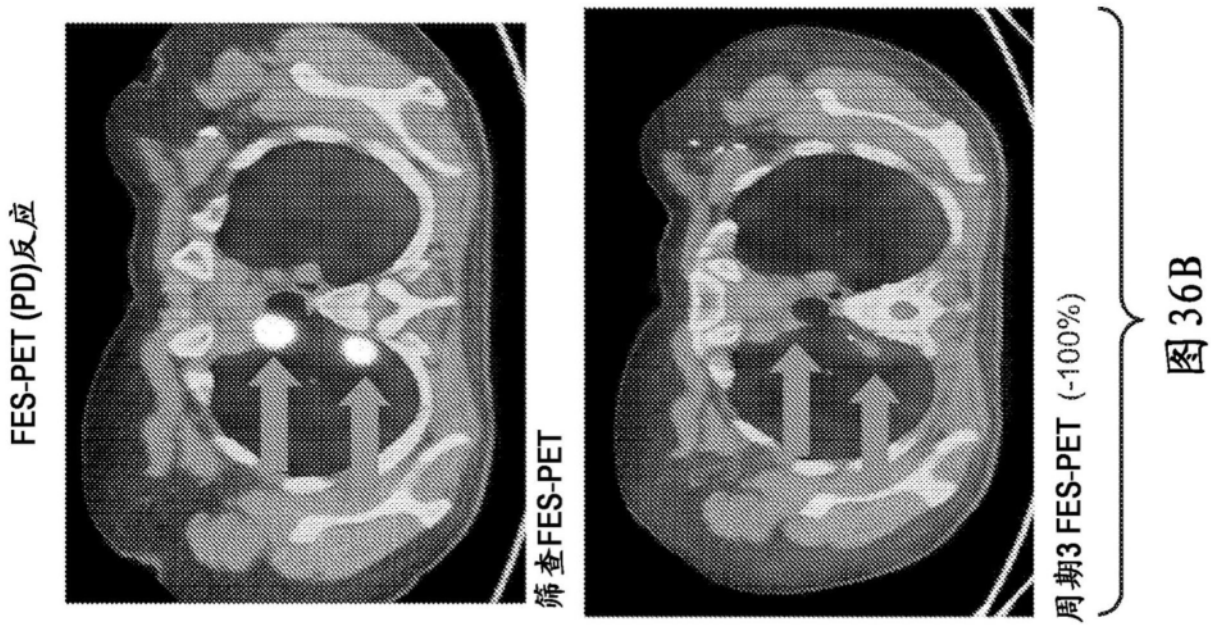

FES-PET (PD)反应
筛查FES-PET
周期3 FES-PET (-100%)
图 36B

图36B

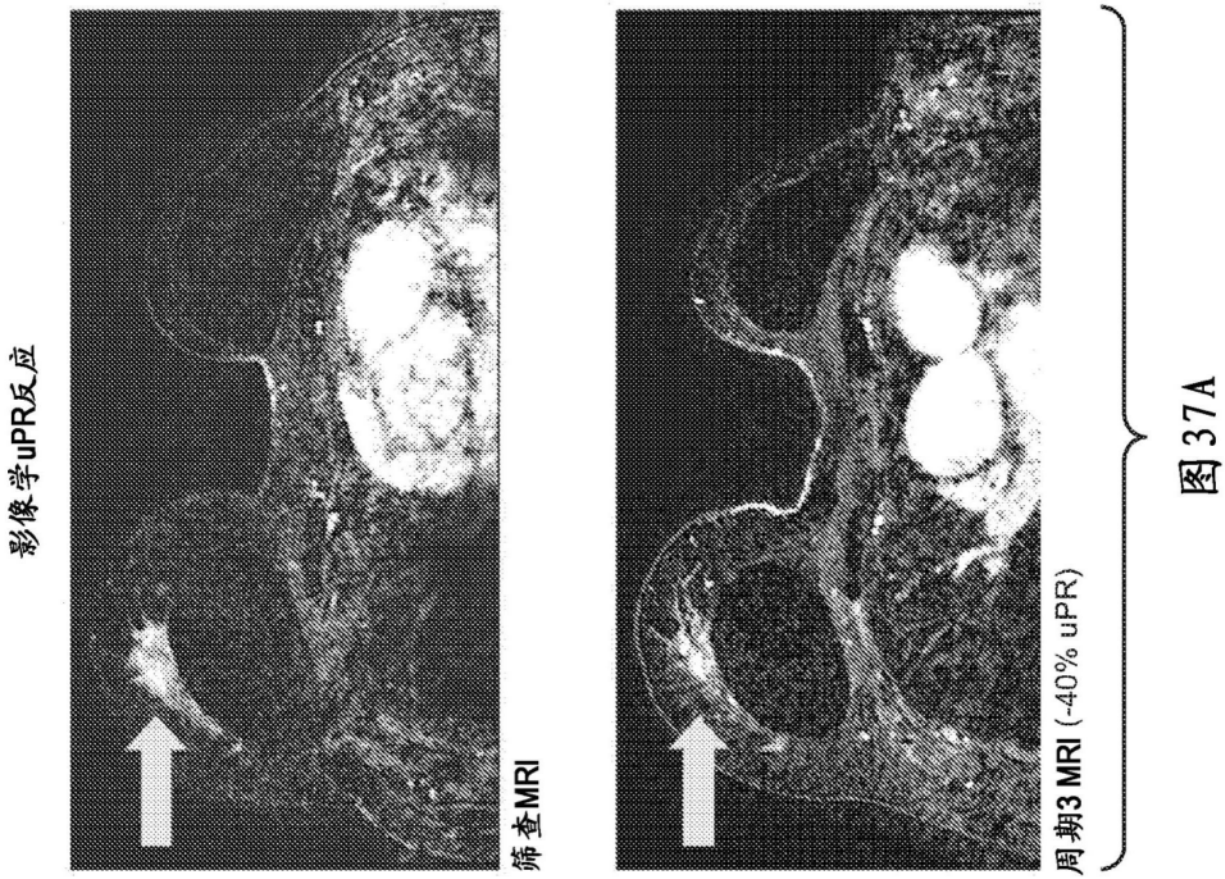

影像学uPR反应
筛查MRI
周期3 MRI (-40% uPR)
图 37A

图37A

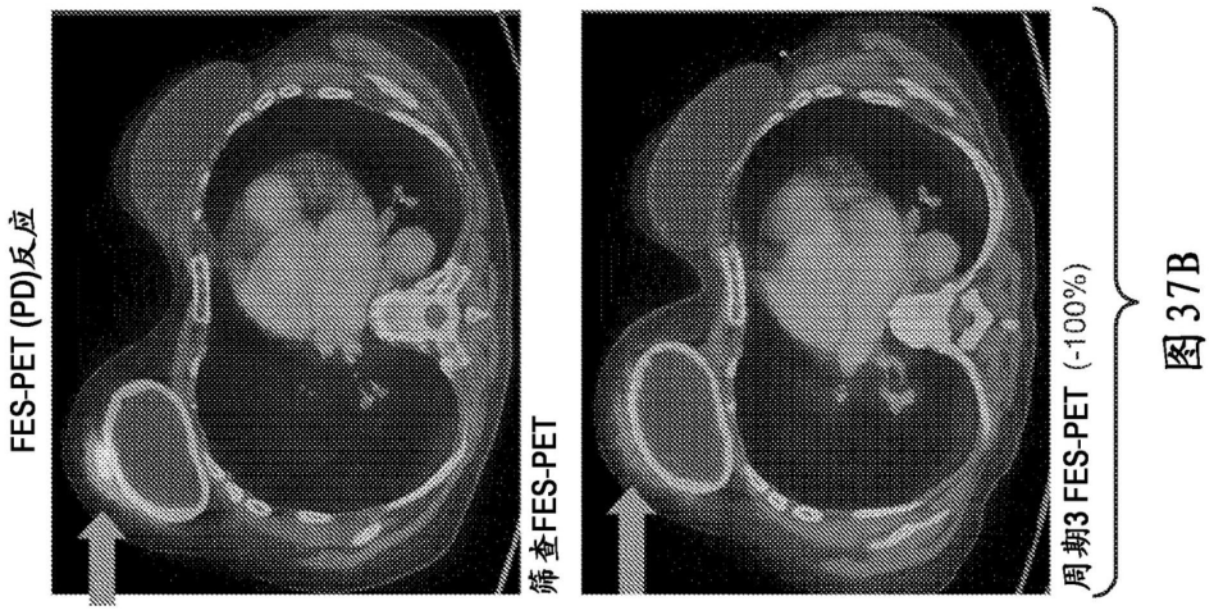



图37B