(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114787129 B
(45)授权公告日 2025.07.04

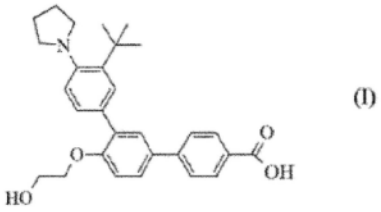
(21)申请号 202080085458.5
(22)申请日 2020.12.10
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114787129 A
(43)申请公布日 2022.07.22
(30)优先权数据
62/946,943 2019.12.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/064365 2020.12.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/119351 EN 2021.06.17
(73)专利权人 塔罗制药工业有限公司
地址 以色列海法湾
(72)发明人 I·奥泽尔 Y·卡夫塔诺夫
E·西蒙 A·杜什金
S·谢弗迪诺尔 H·皮泽姆
A·埃弗拉莫夫
(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
专利代理师 张静 钱文宇
(51)Int.Cl.
C07D 207/06(2006.01)
A61K 31/402(2006.01)
A61P 17/10(2006.01)
(56)对比文件
CN 101061106 A,2007.10.24
WO 2004083335 A2,2004.09.30
WO 2006066978 A1,2006.06.29
审查员 刘宏伟
权利要求书5页 说明书27页 附图9页

(54)发明名称

曲法罗汀及其中间体和多晶型物的制备

(57)摘要

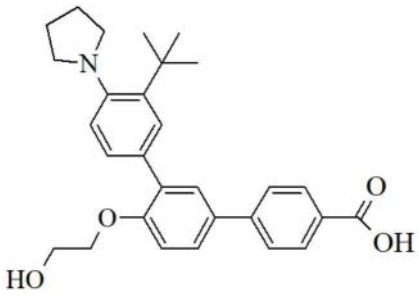
本公开内容提供了用于制备曲法罗汀的方法。本公开内容还提供了本文所述方法中的新型中间体。还提供的是曲法罗汀的新型多晶型物。



(I)

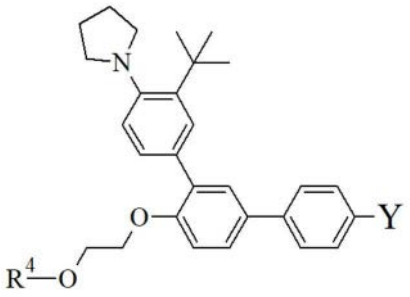
CN 114787129 B

1.一种用于制备式(I)的化合物[曲法罗汀]或其盐的方法,



(I)

其包括:在包含水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或其混合物的溶剂存在下使式(V)的化合物水解,



(V)

其中,R^4是氢、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷酰基、取代或未取代的线型或分支C_2-C_8烯酰基、取代或未取代的线型或分支C_2-C_8炔酰基、取代或未取代的环烷酰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的杂环羰基、取代或未取代的杂芳基羰基、或包含杂原子的C_1-C_8烷酰基;并且

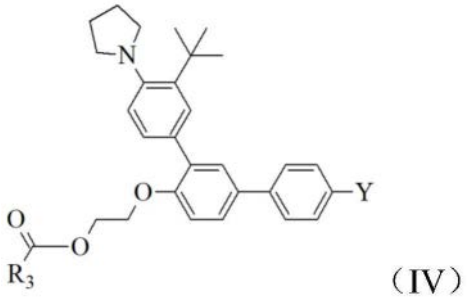
其中Y是-CN或-$CONH_2$;

以获得式(I)的化合物。

2.根据权利要求1所述的方法,其中R^4是乙酰基。

3.根据权利要求1所述的方法,其中R^4是氢。

4.根据权利要求3所述的方法,其还包括通过在碱的存在下,使式(IV)的化合物水解



(IV)

来制备式(V)的化合物,

其中,R^3是氢、羟基、卤素、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷基、取代或未取代的线型或分支C_2-C_8烯基、取代或未取代的线型或分支C_2-C_8炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂芳基、或包含杂原子的C_1-C_8烷基;并且

其中Y是-CN或-$CONH_2$;

以获得式(V)的化合物。

5.根据权利要求4所述的方法,其中R^3是甲基。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述溶剂包含水和乙醇。

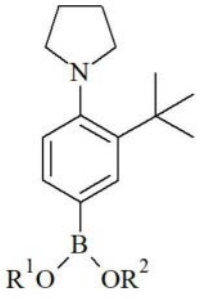
7.根据权利要求4所述的方法,其中所述碱包含氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钡或其任何混合物。

8.根据权利要求4所述的方法,其中所述式(IV)的化合物以0.01至0.5mol/L溶剂的量存在。

9.根据权利要求4所述的方法,其中所述碱以0.1至1mol/L溶剂的量存在。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述碱以相对于式(IV)的化合物1至10摩尔当量存在。

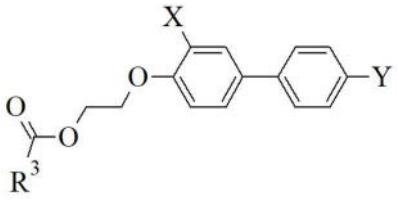
11.根据权利要求4所述的方法,其还包括通过在催化剂的存在下,使式(II)的化合物



(II),

其中,R^1和R^2独立地为氢或者线型或分支C_1-C_3烷基,其中R^1和R^2可以是相同或不同的;或R^1和R^2一起形成频哪醇酯,

与式(III)的化合物反应



(III),

来制备式(IV)的化合物,

其中,R^3是氢、羟基、卤素、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷基、取代或未取代的线型或分支C_2-C_8烯基、取代或未取代的线型或分支C_2-C_8炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂芳基、或者包含杂原子的取代或未取代的C_1-C_8烷基;

其中X是卤素或三氟甲磺酸酯;并且

其中Y是-CN或-$CONH_2$,

以获得式(IV)的化合物。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述R^3是甲基并且X是碘。

13.根据权利要求11所述的方法,其中所述反应在溶剂的存在下执行,所述溶剂包含甲苯、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、四氢呋喃(THF)、二噁烷、正丁醇(n-BuOH)、异丙醇(IPA)、二甲醚(DME)、二乙醚或其任何混合物。

14.根据权利要求11所述的方法,其中所述由式(II)的化合物和式(III)的化合物制备式(IV)的化合物的反应在碱的存在下执行,所述碱包含K_2CO_3、CH_3CO_2K、K_3PO_4、KOtBu、Na_2CO_3、$NaHCO_3$、NaOMe、Cs_2CO_3、Ag_3PO_4、Ag_2O、Tl_2CO_3、TlOEt、TlOH、t-$BuNH_2$、KOH、NaOH、LiOH、Ba(OH)$_2$

或其组合。

15.根据权利要求11所述的方法,其中所述催化剂包含选自Pd、Cu或Ni的金属。

16.根据权利要求15所述的方法,其中所述催化剂包含至少两个金属原子。

17.根据权利要求15所述的方法,其中所述催化剂是选自以下的Pd催化剂:

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$[双(三苯基膦)二氯化钯(II)];

$Pd(PPh_3)_4$[四(三苯基膦)钯(0)];

$Pd(OAc)_2$[二乙酸钯(II)];

XPhos Pd-G3[(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)];

SPhos-Pd-G2[氯(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)];

CATACXIUM®A Pd G3[甲磺酸盐[(二(1-金刚烷基)-正丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)、[(二(1-金刚烷基)-丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)];

APhos Pd G3[钯G3-(4-(N,N-二甲基氨基)苯基)二叔丁基膦、[4-(二叔丁基膦)-N,N-二甲基苯胺-2-(2'-氨基联苯)]甲磺酸钯(II)];

$P(Cy_3)$Pd-G3[(三环己基膦)-2-(2'-氨基联苯)]甲磺酸钯(II)];

烯丙基氯化钯(II)二聚体(双(烯丙基)二氯二钯);或

$Pd(dppf)Cl_2$[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)]。

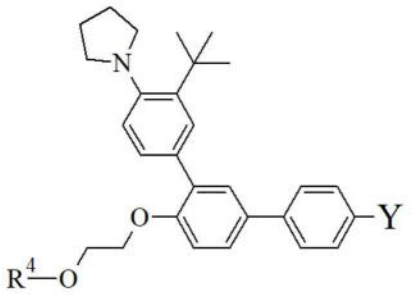
18.根据权利要求11所述的方法,其中所述式(II)和所述式(III)的化合物以1:10至10:1的摩尔比存在。

19.根据权利要求11所述的方法,其中所述式(II)和所述式(III)的化合物独立地以0.01至1mol/L溶剂的量存在。

20.根据权利要求11所述的方法,其中所述催化剂以相对于式(II)或式(III)的化合物0.001至1摩尔当量存在。

21.根据权利要求14所述的方法,其中所述碱以相对于式(II)或式(III)的化合物0.1至10摩尔当量存在。

22.一种式(V)的化合物,



(V)

其中R^4是氢、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷酰基、取代或未取代的线型或分支C_2-C_8烯酰基、取代或未取代的线型或分支C_2-C_8炔酰基、取代或未取代的环烷酰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的杂环羰基、取代或未取代的杂芳基羰基、或包含杂原子的C_1-C_8烷酰基;并且

其中Y是-CN或-$CONH_2$。

23.根据权利要求22所述的化合物,其中R^4是氢。

24.根据权利要求22所述的化合物,其中R^4是乙酰基。

25.一种用于制备曲法罗汀-HCl的A型多晶型物的方法,其包括:

a)根据权利要求1至21中任一项所述的方法提供曲法罗汀;

b)将曲法罗汀的pH调整至2至4的pH,以获得曲法罗汀盐;和

c)将曲法罗汀盐悬浮于甲乙酮中,以获得曲法罗汀的A型多晶型物,所述A型多晶型物显示了在7.6、11.5、15.4、21.1和23.2度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。

26.一种用于制备曲法罗汀-HCl的B型多晶型物的方法,其包括:

a)根据权利要求1至21中任一项所述的方法提供曲法罗汀;

b)将曲法罗汀的pH调整至2至4的pH,以获得曲法罗汀盐;和

c)将曲法罗汀盐悬浮于包含乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、1-丁醇的溶剂中;或将曲法罗汀盐溶解于甲醇中,以获得曲法罗汀的B型多晶型物,所述B型多晶型物显示了在12.6、19.5、19.8、24.6和29.5度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。

27.一种用于制备曲法罗汀-HCl的C型多晶型物的方法,其包括:

a)根据权利要求1至21中任一项所述的方法提供曲法罗汀;

b)将曲法罗汀的pH调整至2至4的pH,以获得曲法罗汀盐;和

c)将曲法罗汀盐悬浮于乙二醇中,以获得曲法罗汀的C型多晶型物,所述C型多晶型物显示了在7.9、15.6、20.0、23.6和27.8度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。

28.根据权利要求25至27中任一项所述的方法,其中使用盐酸(HCl)调整所述pH。

29.一种用于制备曲法罗汀的D型多晶型物的方法,其包括:

a)根据权利要求1至21中任一项所述的方法提供曲法罗汀;和

b)将曲法罗汀的pH调整至5至6的pH,以获得曲法罗汀的D型多晶型物,所述D型多晶型物显示了在8.5、16.2、18.6和23.1度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。

30.根据权利要求29所述的方法,其中使用酸调整pH,所述酸包含HCl、乙酸、硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或其任何混合物。

31.一种用于制备曲法罗汀的E型多晶型物的方法,其包括:

a)根据权利要求1至21中任一项所述的方法提供曲法罗汀;

b)将曲法罗汀的pH调整至5至6的pH,以获得曲法罗汀;和

c)将曲法罗汀悬浮于甲醇中,以获得曲法罗汀的E型多晶型物,所述E型多晶型物显示了在8.6、12.8、14.2、17.9和24.0度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。

32.一种用于制备曲法罗汀的F型多晶型物的方法,其包括:

a)根据权利要求1至21中任一项所述的方法提供曲法罗汀;

b)将曲法罗汀的pH调整至5至6的pH,以获得曲法罗汀;和

c)将曲法罗汀溶解于异丙醇中,以获得曲法罗汀的F型多晶型物,所述F型多晶型物显示了在5.2、6.3、14.9、18.0和19.1度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。

33.一种用于制备曲法罗汀Na盐的G型多晶型物的方法,其包括:

a)根据权利要求1至21中任一项所述的方法提供曲法罗汀;和

b)将曲法罗汀的pH调整至9至12的pH,以获得曲法罗汀盐的G型多晶型物,所述G型多晶型物显示了在10.6、11.5、17.4和19.7度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。

34.根据权利要求33所述的方法,其中使用氢氧化钠调整pH。

曲法罗汀及其中间体和多晶型物的制备

技术领域

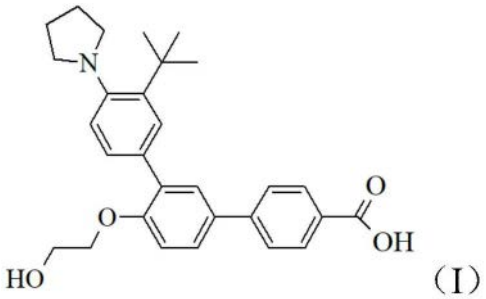
[0001] 本公开内容提供了用于制备曲法罗汀的方法。本公开内容还提供了本文所述方法中的新型中间体。还提供的是曲法罗汀的新型多晶型物。

背景技术

[0002] 通常称为曲法罗汀的3”-(叔丁基)-4’-(2-羟基乙氧基)-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4-羧酸是局部用类视黄醇,其可以选择性地靶向视黄酸受体(RAR)γ,其是皮肤中发现的最常见RAR。曲法罗汀被开处方用于治疗寻常痤疮,并且于2019年10月在美国首次获批。例如WO 2006/066978中所述的用于曲法罗汀的目前合成路线包括几个挑战性的步骤,例如在-78℃下执行反应,并且使用必须在不同条件下水解的两种分开的保护基团,其可以降低工作流效率和总体产率。

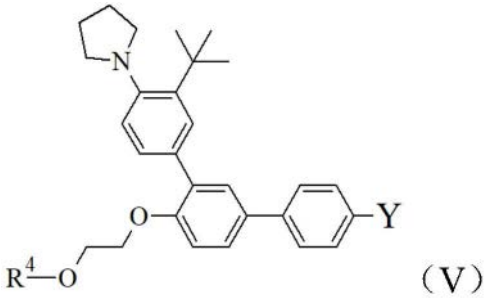
发明内容

[0003] 在一些实施例中,本公开内容提供了用于制备式(I)的化合物[曲法罗汀]或其盐的方法,

[0004] 

(I)

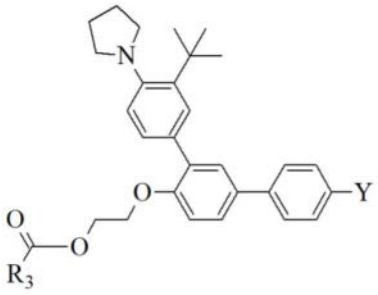
[0005] 其包括使式(V)的化合物水解,

[0006] 

(V)

[0007] 其中,R^4是氢、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷酰基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯酰基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔酰基、取代或未取代的环烷酰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的杂环羰基、取代或未取代的杂芳基羰基、或包含杂原子的C_1-C_8烷酰基;并且其中Y是腈(CN)或酰胺($CONH_2$);以获得式(I)的化合物。在一些实施例中,R^4是乙酰基。在一些实施例中,R^4是氢。

[0008] 在一些实施例中,该方法还包括通过在碱的存在下,使式(IV)的化合物水解来制备式(V)的化合物,

[0009] 

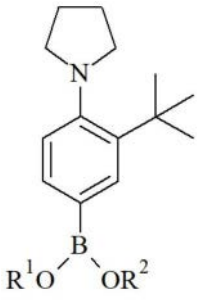
（IV）

[0010] 其中，R^3是氢、羟基、卤素、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂芳基、或包含杂原子的C_1-C_8烷基；并且其中Y是腈(CN)或酰胺($CONH_2$)；以获得式(V)的化合物。在一些实施例中，R^3是甲基。

[0011] 在一些实施例中，水解在溶剂的存在下执行，所述溶剂包含水、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、丙醇(PrOH)、异丙醇(IPA)或其任何混合物。在一些实施例中，溶剂包含水和乙醇。在一些实施例中，碱包含氢氧化钠(NaOH)、氢氧化钾(KOH)、氢氧化锂(LiOH)、氢氧化钡($Ba(OH)_2$)或其任何混合物。

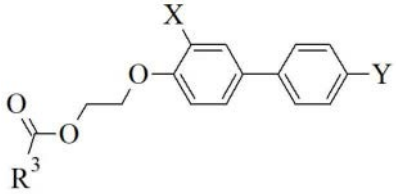
[0012] 在一些实施例中，式(IV)的化合物以约0.01至约0.5mol/L(溶剂)，优选约0.02至约0.2mol/L(溶剂)，更优选约0.04至约0.08mol/L(溶剂)的量存在。在一些实施例中，碱以约0.1至约1mol/L(溶剂)，优选约0.2至约0.8mol/L(溶剂)，更优选约0.3至约0.6mol/L(溶剂)的量存在。在一些实施例中，碱以相对于式(IV)的化合物约1至约10摩尔当量，优选相对于式(IV)的化合物约2至约8摩尔当量，更优选相对于式(IV)的化合物约3至约6摩尔当量存在。

[0013] 在一些实施例中，该方法还包括通过以下来制备式(IV)的化合物：在催化剂的存在下，使式(II)的化合物

[0014] 

（II），

[0015] 其中，R^1和R^2独立地为氢或者线型或分支C_1-C_3烷基，其中R^1和R^2可以是相同或不同的；或R^1和R^2一起形成频哪醇酯，与式(III)的化合物反应

[0016] 

（III），

[0017] 其中，R^3是氢、羟基、卤素、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂芳基、或包含杂原子的C_1-C_8烷

基;其中X是卤素或三氟甲磺酸酯;并且其中Y是腈或酰胺;以获得式(IV)的化合物。在一些实施例中,R^3是甲基且X是碘。

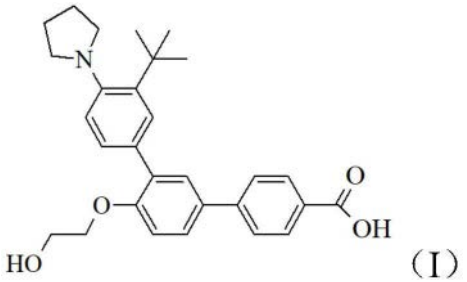
[0018] 在一些实施例中,反应在溶剂的存在下执行,所述溶剂包含甲苯、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、四氢呋喃(THF)、二噁烷、正丁醇(n-BuOH)、异丙醇(IPA)、二甲醚(DME)、二乙醚或其任何混合物。在一些实施例中,反应在碱的存在下执行,所述碱包含K_2CO_3、CH_3CO_2K、K_3PO_4、KOtBu、Na_2CO_3、$NaHCO_3$、NaOMe、Cs_2CO_3、Ag_3PO_4、Ag_2O、Tl_2CO_3、TlOEt、TlOH、t-$BuNH_2$、KOH、NaOH、LiOH、$Ba(OH)_2$或其组合。

[0019] 在一些实施例中,催化剂包含选自Pd、Cu或Ni的金属。在一些实施例中,催化剂包含至少两个金属原子。在一些实施例中,催化剂是选自以下的Pd催化剂:$Pd(PPh_3)_2Cl_2$[双(三苯基膦)二氯化钯(II)];$Pd(PPh_3)_4$[四(三苯基膦)钯(0)];$Pd(OAc)_2$[二乙酸钯(II)];XPhos Pd-G3[(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)];SPhos-Pd-G2[氯(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)];CATACXIUM®A Pd G3(甲磺酸盐[(二(1-金刚烷基)-正丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)或[(二(1-金刚烷基)-丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II));APhos Pd G3(钯G3-(4-(N,N-二甲基氨基)苯基)二叔丁基膦]或[4-(二叔丁基膦)-N,N-二甲基苯胺-2-(2'-氨基联苯)]甲磺酸钯(II));P(Cy3)Pd-G3(钯G3-三环己基膦或[(三环己基膦)-2-(2'-氨基联苯)]甲磺酸钯(II));烯丙基氯化钯(II)二聚体(双(烯丙基)二氯二钯);或Pd(dppf)Cl_2[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)]。

[0020] 在一些实施例中,式(II)和式(III)的化合物以约1:10至约10:1,优选约1:5至约5:1,更优选约1:1的摩尔比存在。在一些实施例中,式(II)和式(III)的化合物独立地以约0.01至约1mol/L(溶剂),优选约0.05至约0.5mol/L(溶剂),更优选约0.1至约0.4mol/L(溶剂)的量存在。

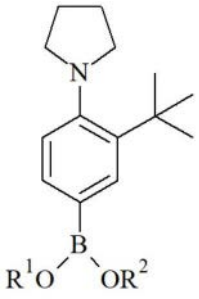
[0021] 在一些实施例中,催化剂以相对于式(II)或式(III)的化合物约0.001至约1摩尔当量,优选相对于式(II)或式(III)的化合物约0.002至约0.5摩尔当量,更优选相对于式(II)或式(III)的化合物约0.003至约0.1摩尔当量存在。在一些实施例中,碱以相对于式(II)或式(III)的化合物约0.1至约10摩尔当量,优选相对于式(II)或式(III)的化合物约1至约6摩尔当量,更优选相对于式(II)或式(III)的化合物约2至约4摩尔当量存在。

[0022] 在一些实施例中,本公开内容提供了用于制备式(I)的化合物[曲法罗汀]或其盐的方法,

[0023] 

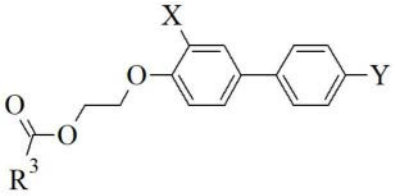
(I)

[0024] 其包括在催化剂的存在下,使式(II)的化合物

[0025] 

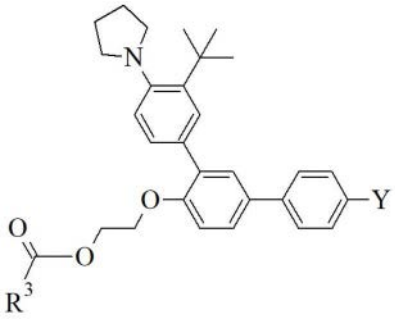
（II），

[0026] 其中，R^1和R^2独立地为氢或者线型或分支C_1-C_3烷基，其中R^1和R^2可以是相同或不同的；或R^1和R^2一起形成频哪醇酯，与式(III)的化合物反应

[0027] 

（III），

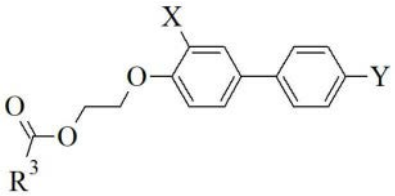
[0028] 其中，R^3是取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂芳基、或包含杂原子的C_1-C_8烷基；其中X是卤素或三氟甲磺酸酯；并且其中Y是腈(CN)或酰胺($CONH_2$)；以获得式(IV)的化合物，

[0029] 

（IV），

[0030] 其中R^3如上文定义的；并且在碱的存在下，使式(IV)的化合物水解，以获得曲法罗汀。R^1、R^2、R^3、R^4、X和Y，以及各种反应和条件在本文中进一步描述。在一些实施例中，R^3是甲基，X是碘，并且Y是腈。在一些实施例中，R^3是甲基且X是碘。

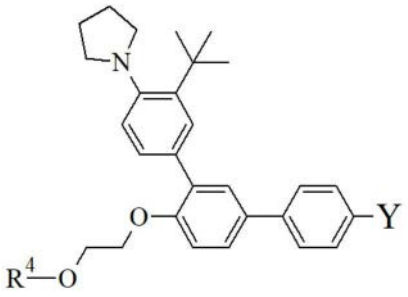
[0031] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(III)的化合物，

[0032] 

（III）

[0033] 其中R^3是取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂芳基、或包含杂原子的C_1-C_8烷基；其中X是卤素或三氟甲磺酸酯；并且其中Y是腈或酰胺。在一些实施例中，R^3是甲基且X是碘。

[0034] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(V)的化合物，

[0035] 

（V）

[0036] 其中R^4是氢、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷酰基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯酰基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔酰基、取代或未取代的环烷酰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的杂环羰基、取代或未取代的杂芳基羰基、或包含杂原子的C_1-C_8烷酰基；并且其中Y是腈(CN)或酰胺($CONH_2$)；并且其中Y是腈或酰胺。在一些实施例中，R^4是氢。在一些实施例中，R^4是乙酰基。

[0037] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀-HCl]的A型多晶型物，其中所述A型多晶型物显示了在7.6、11.5、15.4、21.1和23.2度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施例中，A型多晶型物进一步显示了在8.6、9.0、17.7、18.3、19.5和22.5度处的峰。

[0038] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀-HCl]的B型多晶型物，其中所述B型多晶型物显示了在12.6、19.5、19.8、24.6和29.5度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中，B型多晶型物进一步显示了在8.4、12.0、17.4、21.1、23.2、31.0和32.1度处的峰。

[0039] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀-HCl]的C型多晶型物，其中所述C型多晶型物显示了在7.9、15.6、20.0、23.6和27.8度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中，C型多晶型物进一步显示了在12.1、16.4、17.4和28.8度处的峰。

[0040] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀]的D型多晶型物，其中所述D型多晶型物显示了在8.5、16.2、18.6和23.1度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中，D型多晶型物进一步显示了在12.2、12.8和14.1度处的峰。

[0041] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀]的E型多晶型物，其中所述E型多晶型物显示了在8.6、12.8、14.2、17.9和24.0度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中，E型多晶型物进一步显示了在10.6、15.3、16.3、19.3和22.0度处的峰。

[0042] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀]的F型多晶型物，其中所述F型多晶型物显示了在5.2、6.3、14.9、18.0和19.1度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中，F型多晶型物进一步显示了在8.5、15.6、16.3、18.5和22.9度处的峰。

[0043] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀Na盐]的G型多晶型物，其中所述G型多晶型物显示了在10.6、11.5、17.4和19.7度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中，G型多晶型物进一步显示了在8.9、10.0、14.7和16.2度处的峰。

[0044] 在一些实施例中,本公开内容提供了用于制备曲法罗汀-HCl的A型多晶型物的方法,其包括:(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀;(b)将曲法罗汀的pH调整至约2至约4的pH,以获得曲法罗汀盐;并且(c)将曲法罗汀盐悬浮于甲乙酮中,以获得曲法罗汀的A型多晶型物。在一些实施例中,使用HCl调整pH。

[0045] 在一些实施例中,本公开内容提供了用于制备曲法罗汀-HCl的B型多晶型物的方法,其包括:(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀;(b)将曲法罗汀的pH调整至约2至约4的pH,以获得曲法罗汀盐;并且(c)将曲法罗汀盐悬浮于包含乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、1-丁醇的溶剂中;或将曲法罗汀盐溶解于甲醇中,以获得曲法罗汀的B型多晶型物。在一些实施例中,使用HCl调整pH。

[0046] 在一些实施例中,本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀-HCl的C型多晶型物的方法,其包括:根据本文所述的方法提供曲法罗汀;(b)将曲法罗汀的pH调整至约2至约4的pH,以获得曲法罗汀盐;并且(c)将曲法罗汀盐悬浮于乙二醇中,以获得曲法罗汀的C型多晶型物。在一些实施例中,使用HCl调整pH。

[0047] 在一些实施例中,本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀的D型多晶型物的方法,其包括:(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀;并且(b)将曲法罗汀的pH调整至约5至约6的pH,以获得曲法罗汀的D型多晶型物。在一些实施例中,使用HCl、乙酸、硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或其任何混合物来调整pH。

[0048] 在一些实施例中,本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀的E型多晶型物的方法,其包括:(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀;(b)将曲法罗汀的pH调整至约5至约6的pH,以获得曲法罗汀盐;并且(c)将曲法罗汀盐悬浮于甲醇中,以获得曲法罗汀的E型多晶型物。

[0049] 在一些实施例中,本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀的F型多晶型物的方法,其包括:(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀;(b)将曲法罗汀的pH调整至约5至约6的pH,以获得曲法罗汀盐;并且(c)将曲法罗汀盐溶解于异丙醇中,以获得曲法罗汀的F型多晶型物。

[0050] 在一些实施例中,本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀Na盐的G型多晶型物的方法,其包括:(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀;并且(b)将曲法罗汀的pH调整至约9至约12的pH,以获得曲法罗汀的G型多晶型物。在一些实施例中,使用氢氧化钠调整pH。

附图说明

[0051] 图1显示了如本文实施例中所述的曲法罗汀HCl盐的X射线粉末衍射(XRPD)光谱。

[0052] 图2显示了如本文实施例中所述的曲法罗汀-HCl,A型多晶型物的XRPD光谱。

[0053] 图3显示了如本文实施例中所述的曲法罗汀-HCl,B型多晶型物的XRPD光谱。

[0054] 图4显示了如本文实施例中所述的曲法罗汀-HCl,C型多晶型物的XRPD光谱。

[0055] 图5显示了如本文实施例中所述的曲法罗汀,D型多晶型物的XRPD光谱。

[0056] 图6显示了如本文实施例中所述的曲法罗汀,E型多晶型物的XRPD光谱。

[0057] 图7显示了如本文实施例中所述的曲法罗汀,F型多晶型物的XRPD光谱。

[0058] 图8显示了如本文实施例中所述的曲法罗汀Na盐,G型多晶型物的XRPD光谱。

[0059] 图9是用于制备如本文实施例中所述的曲法罗汀[式(I)]的示例性方法。

具体实施方式

[0060] 本公开内容涉及用于制备曲法罗汀的方法。本文提供的方法通过减少或消除需要苛刻条件(例如,在极热(例如,>50℃)或极冷(例如,<-10℃)下执行)的反应步骤,有利地简化了制备方法。

[0061] 如本文使用的,“一个”或“一种”可以意指一个或多个/一种或多种。如本文使用的,当与词语“包含”结合使用时,词语“一个”或“一种”可以意指一个或多个/一种或多种。如本文使用的,“另一个/种”或“进一步的”可以意指至少第二个/种或更多个/种。

[0062] 本申请自始至终,术语“约”用于指示值包括用于确定该值的方法/装置的固有误差变化、或研究对象中存在的变化。通常,取决于情形,术语“约”意欲涵盖大约或小于1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%或更高的可变性。在一些实施例中,由于它在本文中使用的上下文,本领域技术人员将理解由术语“约”指示的可变性水平。还应当理解,术语“约”的使用还包括具体叙述的值。

[0063] 权利要求中使用的术语“或”用于意指“和/或”,除非明确指示仅指替代方案或替代方案是相互排斥的,尽管本公开内容支持仅指替代方案的定义以及“和/或”。

[0064] 如本文使用的,术语“包含(comprising)”(以及包含的任何变体或形式,例如“包含(comprise)”和“包含(comprises)”)、“具有(having)”(以及具有的任何变体或形式,例如“具有(have)”和“具有(has)”)、“包括(including)”(以及包括的任何变体或形式,例如“包括(includes)”和“包括(include)”)、或“含有(containing)”(以及含有的任何变体或形式,例如“含有(contains)”和“含有(contain)”)是包括在内或开放式的,并且不排除另外的、未叙述的元素或方法步骤。考虑本说明书中讨论的任何实施例可以相对于本公开内容的任何组合物(例如,制剂)或方法来实施。此外,本公开内容的组合物(例如,制剂)可以用于实现本公开内容的方法。

[0065] 术语“例如”及其相应的缩写“如”(无论是否斜体)的使用意指所叙述的特定术语是本公开内容的代表性实例和实施例,除非另有明确说明,否则所述代表性实例和实施例并不预期限于所提及或引用的具体实例。

[0066] 如本文使用的,“在……之间”是包括范围的端点在内的范围。例如,在x和y之间的数目明确包括数目x和y、以及落入x和y内的任何数目。

[0067] 除非另有说明,否则当单独使用或者与其它基团或原子组合使用时,术语“烷基”指包括1至约10个氢取代的碳原子的饱和直链或支链。烷基包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、1-甲基丙基、异丁基、叔丁基、2,2-二甲基丁基、正戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等等。

[0068] 除非另有说明,否则术语“烯基”指包括约2至约10个氢取代的碳原子的部分不饱和的直链或支链,其含有至少一个双键。烯基包括例如乙烯基、烯丙基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、戊-1,3-二烯基、戊-2,4-二烯基、2-甲基丁-1-烯基、2-甲基戊-1-烯基、4-甲基戊-1-烯基、4-甲基戊-2-烯基、2-甲基戊-2-烯基、4-甲基戊-1,3-二烯基、己烯-1-基、庚烯-1-基、辛烯-1-基、壬烯-1-基、癸烯-1-基等等。

[0069] 除非另有说明,否则术语“炔基”指包括约2至约10个氢取代的碳原子的部分不饱和的直链或支链,其含有至少一个三键。炔基包括例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-甲基

丙-1-炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1,3-丁二炔基、3-甲基丁-1-炔基,4-甲基丁炔基、4-甲基丁-2-炔基、2-甲基丁-1-炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、3-甲基戊-1-炔基、4-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-己炔基、1-庚炔基、1-辛炔基、1-壬炔基、1-癸炔基等等。

[0070] 除非另有说明,否则术语“环烷基”指包括约3至约10个碳原子的饱和或不饱和环,其可以任选地被一个或多个等同或不同的取代基,例如一至三个、一至六个、一至八个、或一至十个取代基取代。环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬基、环癸基等等。

[0071] 除非另有说明,否则术语“芳基”指含有约5至约14个碳原子的芳香族单环或双环基团,其可以任选地与完全或部分饱和或不饱和的碳环稠合。芳基包括例如苯基、萘基、茚满基等等。

[0072] 除非另有说明,否则术语“烷酰基”指与烷基键合的羰基(C=O)。术语“烯酰基”指与烯基键合的羰基(C=O)。术语“炔酰基”指与炔基键合的羰基(C=O)。术语“环烷基”指含有一个或多个碳原子环的烷烃。“环烷酰基”指与环烷基键合的羰基(C=O)。“芳基羰基”指与芳基键合的羰基(C=O)。

[0073] 除非另有说明,否则“杂环”指含有约3至约10个碳原子的单环非芳香烃环、或者含有约7至约14个碳原子的双环非芳香烃环系统,其中所述烃环或环系统中的一个或多个碳原子由一个杂原子替换。杂环的实例包括但不限于氮杂环庚烷-1-基、哌啶基例如哌啶-1-基和哌啶-4-基、哌嗪基例如N-哌嗪基和1-烷基哌嗪-4-基、吗啉-4-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢噻吩、环丁砜基、环丁烯砜基(sulfolenyl)、噁唑啉基、异噁唑啉基、噁唑烷基、噁唑烷酮基。“杂环羰基”指与杂环基键合的羰基(C=O)。

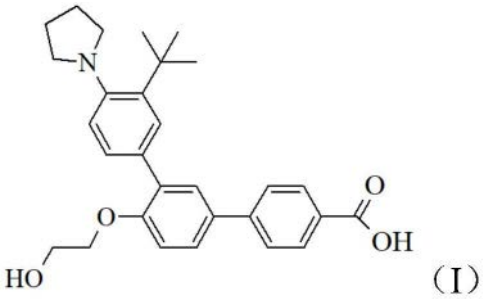
[0074] 除非另有说明,否则“杂芳基”指含有至少一个杂原子的芳香族化合物。杂芳基的例子包括但不限于吡咯基、二氢吡咯基、吡咯烷基、吲哚基、异吲哚基、吲哚嗪基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基、咪唑并(1,2-a)吡啶基、吲唑基、嘌呤基、吡咯并(2,3-c)吡啶基、吡咯并(3,2-c)吡啶基、吡咯并(2,3-b)吡啶基、吡唑并(1,5-a)吡啶基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、噻吩基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、苯并噻吩基、苯并异噻吩基、吡啶基、哌啶基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡喃基、四氢吡喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、色烯基、吗啉基、二氮杂卓基、苯并二氮杂卓基等等。“杂芳基羰基”指与杂芳基键合的羰基(C=O)。

[0075] 在一些实施例中,本文所述的任何碳链取代基,例如烷基、烷酰基、烯酰基、炔酰基、烷酰基等,可以具有由一个或多个杂原子替换的碳链中的一个或多个碳,所述杂原子即除碳或氢外的原子,例如氮、氧、硫、磷。在一些实施例中,本文所述的取代基,例如烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环、杂芳基、烷酰基、烯酰基、炔酰基、环烷酰基、芳基羰基、杂环羰基,杂芳基羰基等可以是“取代的或未取代的”。术语“取代的”指取代基上的氢被不同基团取代,所述不同基团例如羟基、卤化物、烷基(例如C_{1-6}烷基)、醇、酮等等。术语“未取代的”指其中取代基不具有被不同基团取代的氢。

[0076] “线型”分子含有单个主链。例如,“线型C_1-C_n”分子包括一至n数目的碳原子,其中每个碳原子与其两个邻居和两个氢原子结合(除了结合仅一个碳原子和三个氢原子的末端碳之外)。“分支”分子含有非线型主链,其中分支可以从主链的一个或多个原子萌发。例如,“分支C_1-C_n”分子衍生自线型C_1-C_n分子,除了与至少一个碳结合的至少一个氢原子由取代基例如烷基替换之外。

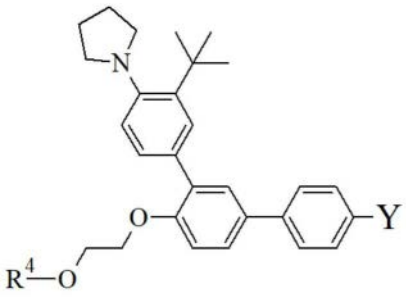
[0077] 本文所述的任何环状基团(例如,环烷基、芳基、杂环、杂芳基)可以是取代或未取代的。例如,取代的环烷烃可以在形成环的任何原子处具有取代基。取代基可以包括本文所述的任何基团,例如烷基、烯基、炔基等。

[0078] 在一些实施例中,本公开内容提供了用于制备式(I)的化合物[曲法罗汀]或其盐的方法,

[0079] 

(I)

[0080] 其包括使式(V)的化合物水解,

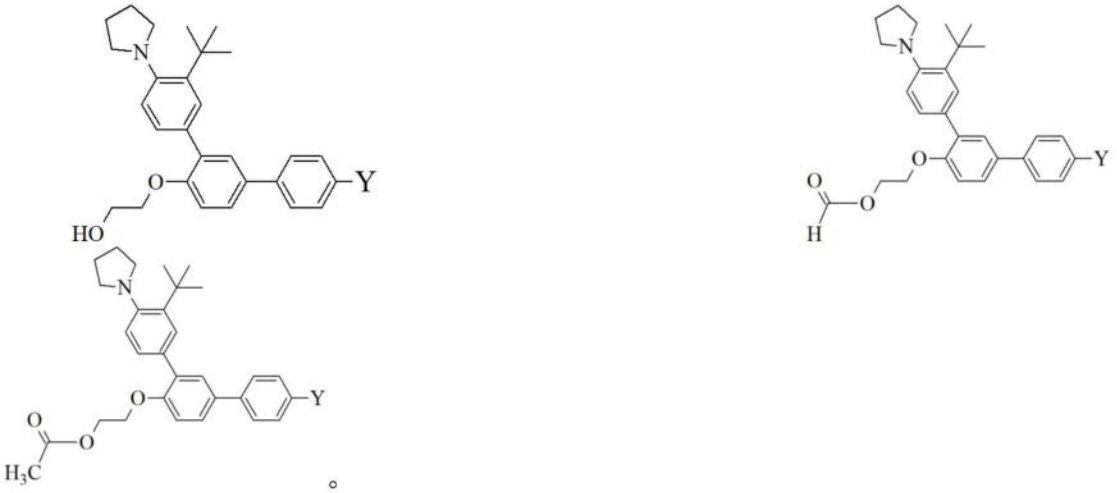
[0081] 

(V)

[0082] 其中,R^4是氢、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷酰基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯酰基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔酰基、取代或未取代的环烷酰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的杂环羰基、取代或未取代的杂芳基羰基、或包含杂原子的C_1-C_8烷酰基;并且其中Y是腈(CN)或酰胺($CONH_2$);以获得式(I)的化合物。

[0083] 在一些实施例中,式(I)的化合物是曲法罗汀。在一些实施例中,式(I)的化合物是曲法罗汀-HCl。在一些实施例中,式(I)的化合物是曲法罗汀Na盐。

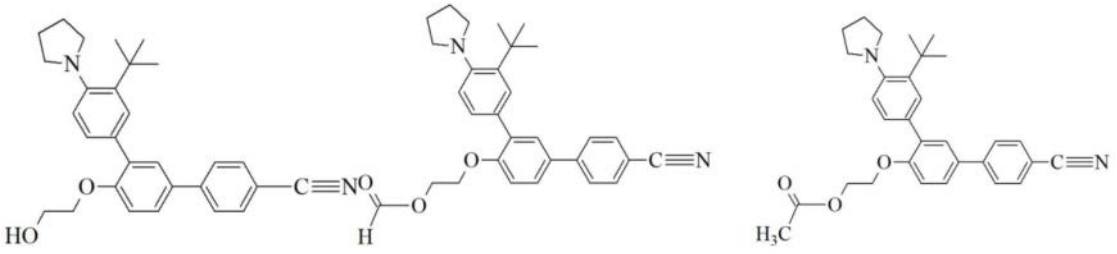
[0084] 在一些实施例中,R^4是氢。在实施例中,R^4是烷酰基。在一些实施例中,R^4是甲酰基(-COH)。在实施例中,R^4是乙酰基(-$COCH_3$)。在一些实施例中,式(V)的化合物选自下述:

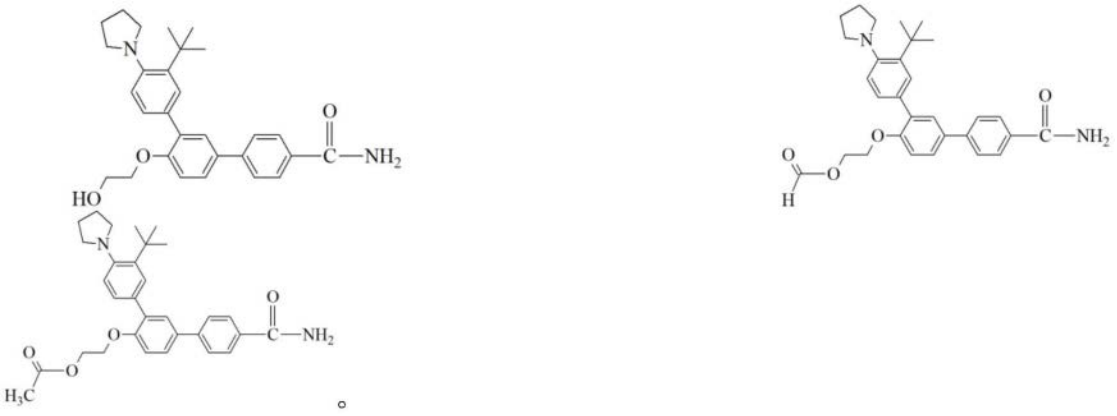
[0085] 

[0086] 在一些实施例中,Y是腈。在一些实施例中,Y是酰胺。在一些实施例中,R^4是氢,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是烷酰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是甲酰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是乙酰基,并且Y是腈或酰胺。

[0087] 在一些实施例中,R^4是烯酰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是炔酰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是取代的环烷酰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是未取代的环烷酰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是取代的芳基羰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是未取代的芳基羰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是取代的杂环羰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是未取代的杂环羰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是取代的杂芳基羰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是未取代的杂芳基羰基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^4是包含杂原子的C_1-C_8烷酰基,并且Y是腈或酰胺。

[0088] 在一些实施例中,式(V)的化合物选自下述:

[0089] 

[0090] 

[0091] 术语“水解(hydrolysis)”或其变体例如“水解(hydrolyze)”或“水解(hydrolyzing)”指这样的反应,其中水是反应物,并且通常作为羟基(-OH)基团成为反应产

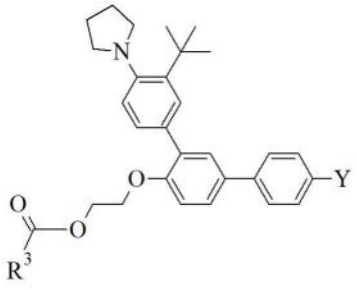
物的部分。腈或酰胺的水解可以形成羧酸(-COOH)。在一些实施例中,水解在水和共溶剂的存在下执行。可以与水一起用于水解反应的共溶剂的例子包括但不限于醇,例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、仲丁醇和异丁醇;二氯甲烷;乙腈;乙酸乙酯;和四氢呋喃(THF)。在一些实施例中,水解在水和醇的存在下执行。在一些实施例中,醇是甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、丙醇(PrOH)、异丙醇(IPA)或其任何混合物。在一些实施例中,水解在水和乙醇的存在下执行。

[0092] 在一些实施例中,水解进一步在酸或碱的存在下执行。在一些实施例中,酸包含盐酸(HCl)、硫酸(H_2SO_4)、硝酸(HNO_3)、氢溴酸(HBr)、氢碘酸(HI)、高氯酸($HClO_4$)、氯酸($HClO_3$)、亚硫酸(H_2SO_3)、甲酸(HCO_2H)、磷酸(H_3PO_4)、亚硝酸(HNO_2)、氢氟酸(HF)或其任何混合物。在一些实施例中,碱包含氢氧化钠(NaOH)、氢氧化钾(KOH)、氢氧化锂(LiOH)、氢氧化钡($Ba(OH)_2$)或其任何混合物。

[0093] 在一些实施例中,R^4是氢,并且Y是水解的。在一些实施例中,Y被水解以形成羧酸。在一些实施例中,R^4包含如本文所述的羰基,并且羰基连同与其附着的氧一起水解,以生成羟基。在一些实施例中,R^4和Y能够在相同的反应条件下水解。在一些实施例中,R^4和Y同时水解。

[0094] 在一些实施例中,式(V)的化合物以约0.1至约1mol/L(溶剂)、约0.2至约0.8mol/L(溶剂)、或约0.3至约0.5mol/L(溶剂)存在于水解反应中。在一些实施例中,式(V)的化合物以约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9或约1mol/L(溶剂)存在于水解反应中。在一些实施例中,式(V)的化合物的水解在酸性条件下执行。在一些实施例中,水解在约4至约6.5、约4.2至约6.2、约4.5至约6、约4.7至约5.7、或约5至约5.5的pH下执行。在一些实施例中,水解反应在pH约4.5、约4.6、约4.7、约4.8、约4.9、约5、约5.1、约5.2、约5.3、约5.4、约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4或约6.5下执行。

[0095] 在一些实施例中,本公开内容提供了用于制备其中R^4是氢的式(V)的化合物的方法。在一些实施例中,式(V)的化合物通过在碱的存在下,使式(IV)的化合物水解进行制备,

[0096] 

(IV)

[0097] 其中,R^3是氢、羟基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂芳基、或包含杂原子的C_1-C_8烷基;并且其中Y是腈(CN)或酰胺($CONH_2$);以获得式(V)的化合物。在一些实施例中,式(IV)的化合物的酯($-COOR^3$)被水解以形成羟基(-OH)。在一些实施例中,式(V)的化合物的R^4是氢。

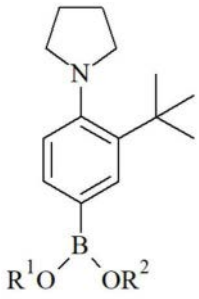
[0098] 式(IV)的化合物中的Y如本文对于式(V)的化合物定义的。在一些实施例中,R^3是氢,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^3是甲基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^3是羟基,并且Y是腈或酰胺。在一些实施例中,R^3是甲基,并且Y是腈。

[0099] 在一些实施例中,式(IV)的化合物的水解在水和共溶剂的存在下执行。本文提供了示例性的共溶剂。在一些实施例中,式(IV)的化合物的水解在溶剂中执行,所述溶剂包含水、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、丙醇(PrOH)、异丙醇(IPA)或其任何混合物。在一些实施例中,溶剂包含水和乙醇。

[0100] 在一些实施例中,式(IV)的化合物的水解在碱的存在下执行。本文提供了用于水解反应的示例性碱。在一些实施例中,用于水解式(IV)的化合物的碱包含氢氧化钠(NaOH)、氢氧化钾(KOH)、氢氧化锂(LiOH)、氢氧化钡($Ba(OH)_2$)或其任何混合物。

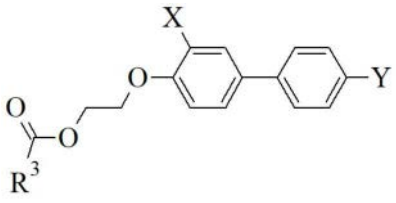
[0101] 在一些实施例中,式(IV)的化合物以约0.01至约0.5mol/L(溶剂)、约0.02至约0.2mol/L(溶剂)、约0.03至约0.1mol/L(溶剂)、约0.04至约0.08mol/L(溶剂)、或约0.05至约0.07mol/L(溶剂)存在于水解反应中。在一些实施例中,式(IV)的化合物以约0.01、约0.02、约0.03、约0.04、约0.05、约0.06、约0.07、约0.08、约0.09或约0.1mol/L(溶剂)存在于水解反应中。在一些实施例中,碱以相对于式(IV)的化合物约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9或约10摩尔当量加入水解反应中。在一些实施例中,碱以约0.1至约1mol/L(溶剂)、约0.2至约0.8mol/L(溶剂)、约0.3至约0.6mol/L(溶剂)、或约0.4至约0.5mol/L(溶剂)加入水解反应中。

[0102] 在一些实施例中,本发明还提供了用于制备式(IV)的化合物的方法,其包括在催化剂的存在下,使式(II)的化合物与式(III)的化合物反应,

[0103] 

(式II),

[0104] 其中,R^1和R^2独立地为氢、线型或分支C_1-C_3烷基或频哪醇酯,并且其中R^1和R^2可以是相同或不同的,或R^1和R^2一起形成频哪醇酯,

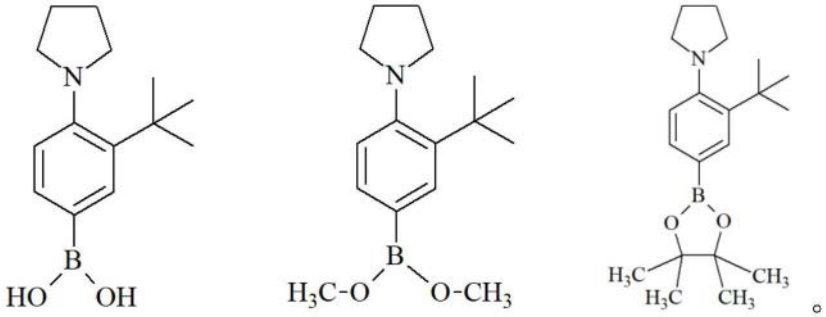
[0105] 

(式III),

[0106] 其中,R^3是氢、羟基、线型或分支C_1-C_8烷基、线型或分支C_1-C_8烯基、线型或分支C_1-C_8炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂芳基、或包含杂原子的C_1-C_8烷基;其中X是卤素或三氟甲磺酸酯;并且其中Y是腈或酰胺,以获得式(IV)的化合物。

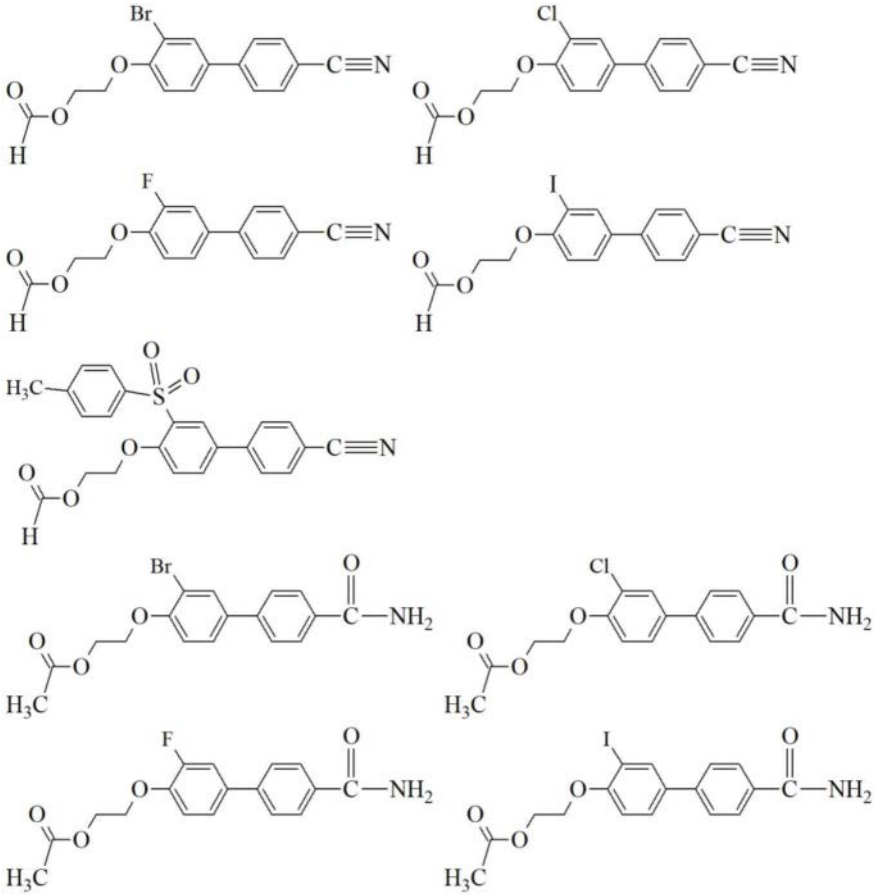
[0107] 在一些实施例中,式(II)的化合物的R^1和R^2独立地为氢。在一些实施例中,式(II)的化合物的R^1和R^2独立地为线型或分支C_1-C_3烷基。在一些实施例中,式(II)的化合物的R^1和R^2一起形成频哪醇酯。

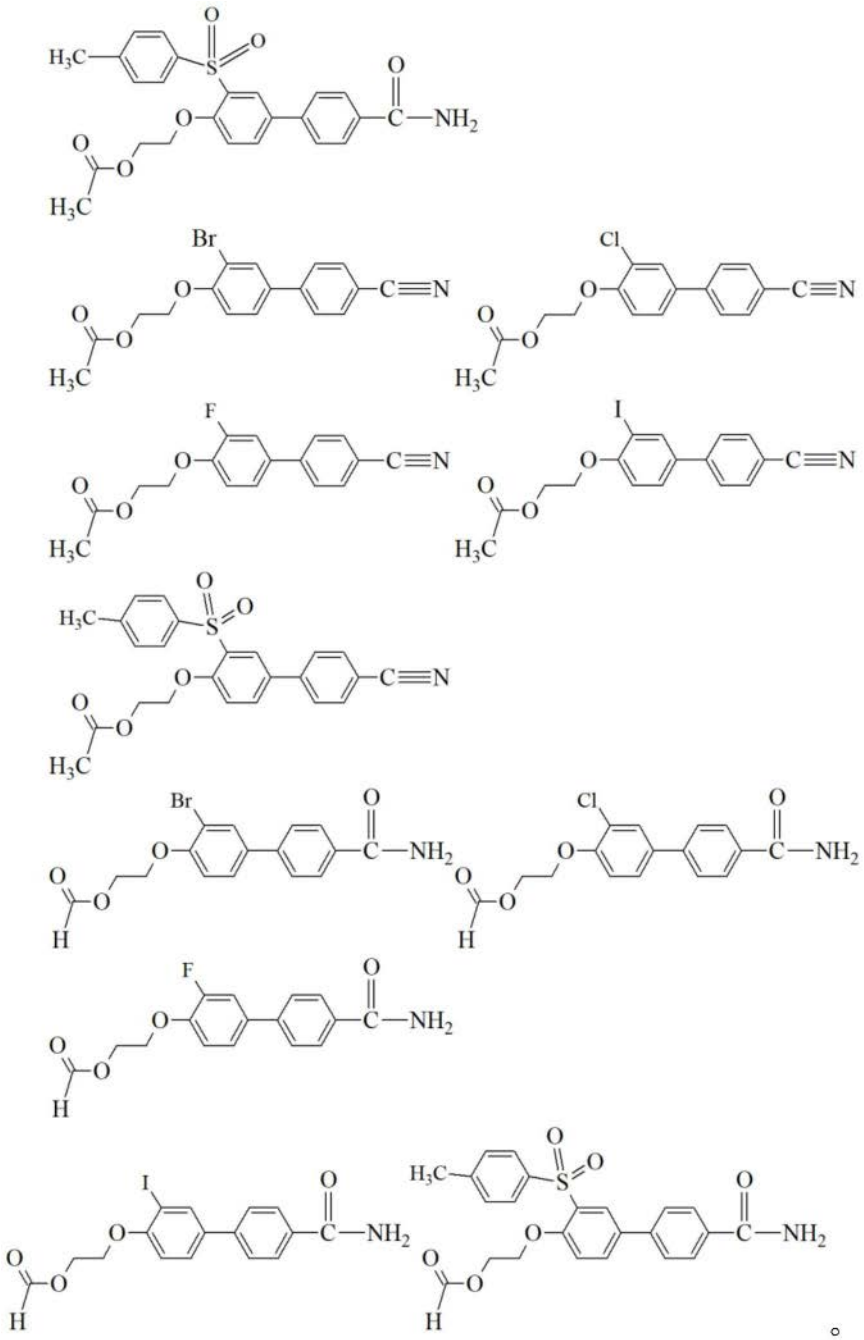
[0108] 在一些实施例中,式(II)的化合物选自下述:

[0109] 

[0110] 式(III)的化合物的R^3和Y如上文对式(IV)的化合物定义的。在一些实施例中,式(III)的化合物的X是用于铃木偶联反应的离去基团。用于铃木反应的离去基团的例子在例如Liu等人,Org Lett 7(6):1149-1151(2005);El-Berjawi等人,Dyes Pigments 159:551-556(2018);Chemler等人,Angew Chem Int Ed 40:4544(2001)中进一步提供。在一些实施例中,X是卤素,例如氟、氯、溴或碘。在一些实施例中,X是三氟甲磺酸酯(-OSO_2CF_3;也缩写为-OTf)基团。在一些实施例中,R^3是氢,Y是腈或酰胺,并且X是卤素或三氟甲磺酸酯。在一些实施例中,R^3是甲基,Y是腈或酰胺,并且X是卤素或三氟甲磺酸酯。在一些实施例中,R^3是羟基,Y是腈或酰胺,并且X是卤素或三氟甲磺酸酯。在一些实施例中,R^3是甲基,Y是腈,并且X是碘。

[0111] 在一些实施例中,式(III)的化合物选自下述:

[0112] 

[0113] 

[0114] 在一些实施例中,式(II)和式(III)的化合物之间的反应在溶剂的存在下执行,所述溶剂包含甲苯、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、四氢呋喃(THF)、二噁烷、正丁醇(n-BuOH)、异丙醇(IPA)、乙醇(EtOH)、甲醇(MeOH)、二甲醚(DME)、二乙醚或其任何混合物。在一些实施例中,式(II)和式(III)的化合物之间的反应使用水作为溶剂执行。在一些实施例中,式(II)和式(III)的化合物之间的反应以无溶剂方式执行,例如,该反应是微波辅助的(参见例如,Nun等人,Synlett 11:1761-1764(2009))。

[0115] 在一些实施例中,式(II)和式(III)的化合物之间的反应在碱的存在下执行,所述碱包含碳酸钾(K_2CO_3)、乙酸钾(CH_3CO_2K)、磷酸钾(K_3PO_4)、叔丁醇钾(KOtBu)、碳酸钠(Na_2CO_3)、碳酸氢钠($NaHCO_3$)、甲醇钠(NaOMe)、叔丁醇钠(NaOtBu)、碳酸铯(Cs_2CO_3)、磷酸银(Ag_3PO_4)、氧化银(Ag_2O)、碳酸铊(Tl_2CO_3)、乙醇铊(TlOEt)、叔丁胺(t-$BuNH_2$)、氢氧化钾

(KOH)、氢氧化钠(NaOH)、氢氧化锂(LiOH)、氢氧化钡($Ba(OH)_2$)、氢氧化铊(TlOH)或其组合。

[0116] 在一些实施例中,用于式(II)和式(III)的化合物之间反应的催化剂包含选自钯(Pd)、铜(Cu)、镍(Ni)、铁(Fe)、锌(Zn)或铑(Rh)的金属。在一些实施例中,催化剂包含选自Pd、Cu或Ni的金属。在一些实施例中,催化剂包含1至6个金属原子。在一些实施例中,催化剂包含2至5个金属原子。在一些实施例中,催化剂包含2至4个金属原子。在一些实施例中,催化剂包含1、2、3、4、5或6个金属原子。钯催化的偶联反应例如在US 2006/0264629和US 2010/0184739中进一步描述。

[0117] 在一些实施例中,催化剂是钯催化剂。在一些实施例中,钯催化剂是$Pd(PPh_3)_2Cl_2$[双(三苯基膦)二氯化钯(II)];$Pd(PPh_3)_4$[四(三苯基膦)钯(0)];$Pd(OAc)_2$[二乙酸钯(II)];XPhos Pd-G3[(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)];SPhos-Pd-G2[氯(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)];CATACXIUM®A Pd G3(甲磺酸盐[(二(1-金刚烷基)-正丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)或[(二(1-金刚烷基)-丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II));APhos Pd G3(钯G3-(4-(N,N-二甲基氨基)苯基)二叔丁基膦]或[4-(二叔丁基膦)-N,N-二甲基苯胺-2-(2'-氨基联苯)]甲磺酸钯(II));$P(Cy_3)$Pd-G3(钯G3-三环己基膦或[(三环己基膦)-2-(2'-氨基联苯)]甲磺酸钯(II));烯丙基氯化钯(II)二聚体(双(烯丙基)二氯二钯);或$Pd(dppf)Cl_2$[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)]。

[0118] 在一些实施例中,催化剂是铜催化剂。在一些实施例中,铜催化剂是氯化铜(I)、[(邻-(二叔丁基膦)-N,N-二甲基苯胺)碘化铜]$_2$、[(邻-(二叔丁基膦)-N,N-二甲基苯胺)氟化铜]2。在一些实施例中,催化剂是镍催化剂。在一些实施例中,镍催化剂是$NiCl_2$、$NiBr_2$、NiI_2、G_3DenP-Ni、(dppf)Ni(肉桂基)Cl、$(PCy_3)_2NiCl_2$或$Ni(cod)_2$。进一步的示例性催化剂在例如以下中提供:Tasker等人,Nature 509(7500):299-309(2014);Yang等人,Angew Chem Int Ed Engl 50(17):3904-3907(2011);Barder等人,J Am Chem Soc127(13):4685-4696(2005);Bedford等人,Chem Commun(Camb)42:6430-6432(2009);以及Catalysts第9卷,ISSN 2073-4344(2019)。

[0119] 在一些实施例中,式(II)和式(III)的化合物之间的反应进一步在配体的存在下执行。在一些实施例中,配体是膦配体、碳配体或氮配体。在一些实施例中,配体是PPh_3,PCy_3,P(邻甲苯基)$_3$,$P(i\text{-}Pr)_3$,$P(O\text{-}Pr\text{-}i)_3$,n-BuP(1-Ad)$_2$,$P(t\text{-}Bu)_2(p\text{-}NMe_2\text{-}Ph)$,二烷基联芳基配体(例如,如Martin等人,Acc Chem Res 41:1461(2008)中所述)、二齿膦配体例如DPPF、DPPE或DPPP,卡宾型配体(例如,如Kuwano等人,Org Lett 7:945(2005)中所述),烯烃型配体(例如,如Tao等人,J Org Chem 69:4330(2004)中所述),胺或亚胺(例如,如Tao等人,J Org Chem 69:4330(2004)中所述)。在一些实施例中,配体和催化剂在反应中作为预形成的络合物提供。例如,$Pd(PPh_3)_4$包括钯催化剂和膦配体两者。在一些实施例中,用于制备式(IV)的化合物的方法包括制备包含金属和配体的催化剂。

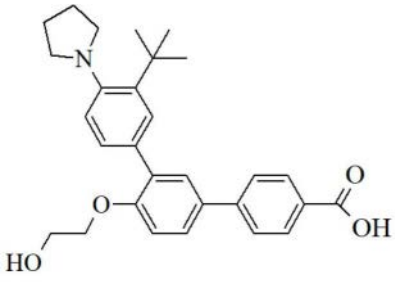
[0120] 在一些实施例中,反应不包括催化剂。在一些实施例中,反应不包括配体。进一步的示例性反应条件在例如以下中讨论:Suzuki,J Organometallic Chem 576:147-168(1999);Miyaura等人,Chem Rev 95:2457-2483(1995);Chemler等人,Angew Chem Int Ed Engl 40:4544-4568(2001);Franzén,Can J Chem 78:957-962(2000);Suzuki,Proc Jpn Acad,Ser B.80(8):359(2004);以及Paul等人,RSC Adv 5:42193(2015)。

[0121] 在一些实施例中,式(II)和式(III)的化合物以约1:10、约1:5、约1:4、约1:3、约1:2、约1:1、约1:0.75、约1:0.5、约1:0.25、约1:0.1或约1:0.05的摩尔比加入反应中。在一些实施例中,式(II)和(III)的化合物以约0.01至约1mol/L(溶剂)、约0.05至约0.5mol/L(溶剂)、约0.1至约0.4mol/L(溶剂)、约0.15至约0.35mol/L(溶剂)、或约0.2至约0.3mol/L(溶剂)的量加入。

[0122] 在一些实施例中,催化剂以相对于式(II)或式(III)的化合物约0.001至约1、约0.002至约0.5、约0.003至约0.1、约0.004至约0.075、约0.005至约0.05、约0.006至约0.025、约0.007至约0.01、或约0.008至约0.009摩尔当量加入反应中。在一些实施例中,催化剂以相对于式(II)或式(III)的化合物约0.001、约0.002、约0.003、约0.004、约0.005、约0.006、约0.007、约0.008、约0.009、约0.01、约0.02、约0.03、约0.04、约0.05、约0.06、约0.07、约0.08、约0.09、约0.1、约0.2、约0.3、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9或约1摩尔当量加入反应中。

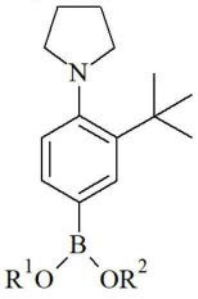
[0123] 在一些实施例中,碱以相对于式(II)或式(III)的化合物约0.1至约10、约0.5至约8、约1至约6、或约2至约4摩尔当量加入反应中。在一些实施例中,碱以相对于式(II)或式(III)的化合物约0.1、约0.5、约1、约1.5、约2、约2.5、约3、约3.5、约4、约4.5、约5、约5.5、约6、约6.5、约7、约7.5、约8、约8.5、约9、约9.5或约10摩尔当量加入反应中。

[0124] 在一些实施例中,本公开内容提供了用于制备式(I)的化合物[曲法罗汀]或其盐的方法,

[0125] 

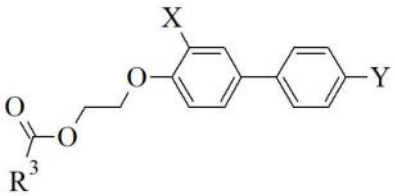
(I)

[0126] 其包括在催化剂的存在下,使式(II)的化合物

[0127] 

(II),

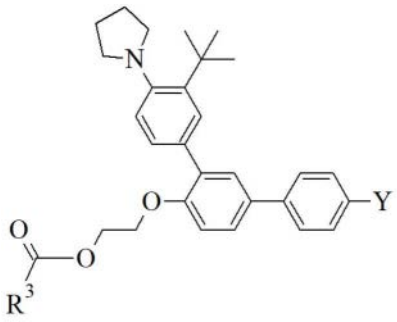
[0128] 其中,R^1和R^2独立地为氢或者线型或分支C_1-C_3烷基,其中R^1和R^2可以是相同或不同的;或R^1和R^2一起形成频哪醇酯,与式(III)的化合物反应

[0129] 

(III),

[0130] 其中,R^3是取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷基、取代或未取代的线型或分支C_1-

C_8烯基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂芳基、或包含杂原子的C_1-C_8烷基;其中X是卤素或三氟甲磺酸酯;并且其中Y是腈(CN)或酰胺($CONH_2$);以获得式(IV)的化合物,

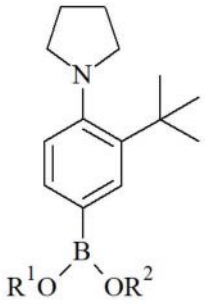
[0131] 

(IV),

[0132] 其中R^3如上文定义的;并且在碱的存在下,使式(IV)的化合物水解,以获得曲法罗汀。R^1、R^2、R^3、R^4、X和Y,以及各种反应和条件在本文中进一步描述。在一些实施例中,R^3是甲基,X是碘,并且Y是腈。

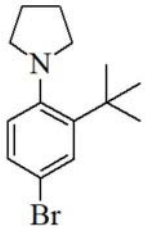
[0133] 用于制备如本文实施例中所述的曲法罗汀[式(I)]的示例性方法显示于图9中。

[0134] 在一些实施例中,本公开内容提供了用于制备式(II)的化合物的方法,

[0135] 

(II),

[0136] 其中,R^1和R^2独立地为氢或者线型或分支C_1-C_3烷基,其中R^1和R^2可以是相同或不同的;或R^1和R^2一起形成频哪醇酯,所述方法包括

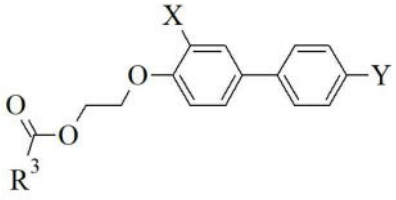
[0137] 

[0138] 在盐和催化剂的存在下,使包含-R^1OBOR^2-的化合物反应,其中R^1和R^2如上文对式(II)的化合物定义的。在一些实施例中,催化剂是钯催化剂。在一些实施例中,催化剂包含P(tBu)$_3$。在一些实施例中,催化剂是Pd-162([P(tBu)$_3$]Pd(巴豆基)Cl)、Pd-168([P(tBu)$_3$]钯环)、或Pd-216({Pd(μ-I)[P(t-Bu)$_3$]}$_2$)。在一些实施例中,反应在约15℃至约35℃、约18℃至约32℃、约20℃至约30℃、约22℃至约28℃、或约24℃至约26℃下执行。在一些实施例中,用于制备本文提供的式(II)的化合物的方法在室温下执行。当与先前描述的方法,例如,如WO 2006/066978中所述的,在苛刻条件下(例如,在-78℃下)执行的方法相比时,本方法极大地减少了复杂性并缩短了制备时间。

[0139] 在一些实施例中,本公开内容提供了新型化合物。在一些实施例中,本文所述的新型化合物用于制备曲法罗汀。本文提供的新型化合物可以有利地简化曲法罗汀的制备方

法。

[0140] 在一些实施例中,本公开内容提供了式(III)的化合物,

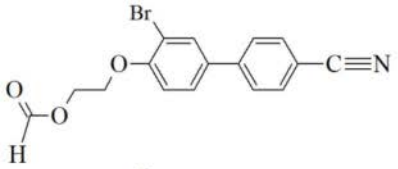
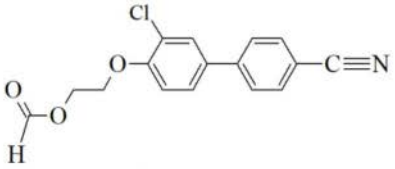
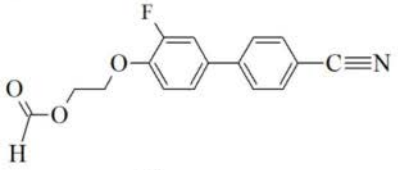
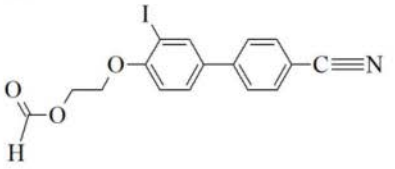
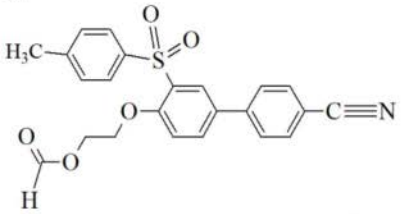
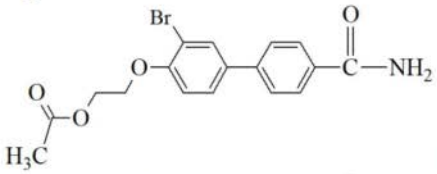
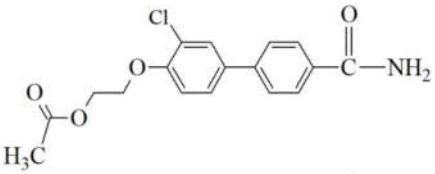
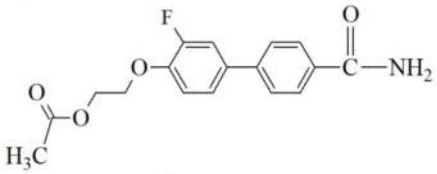
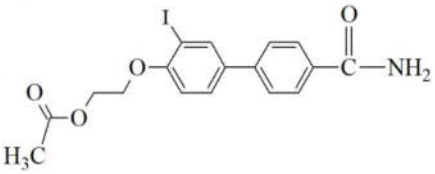
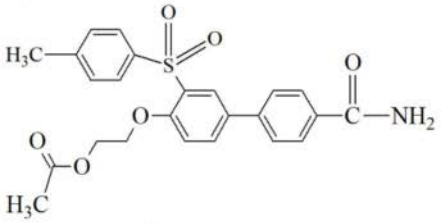
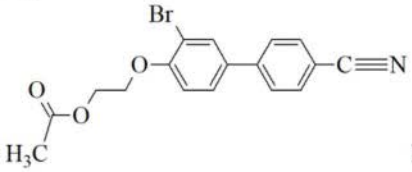
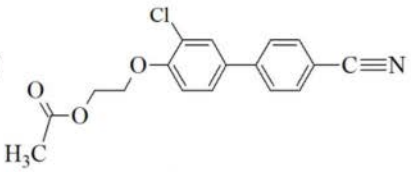
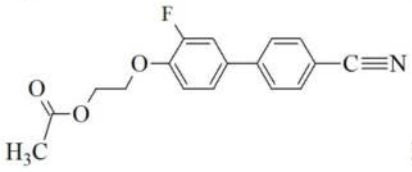
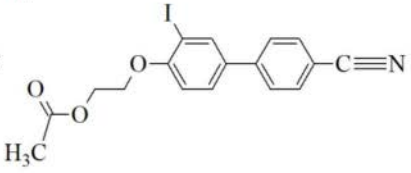
[0141] 

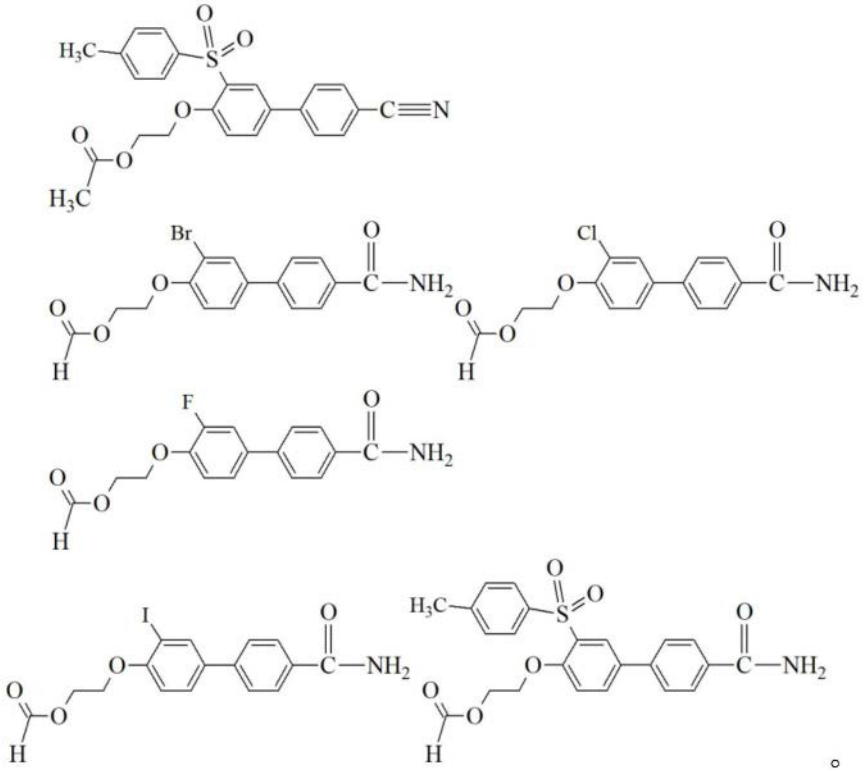
(III)

[0142] 其中R^3是取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环、取代或未取代的杂芳基、或包含杂原子的C_1-C_8烷基;其中X是卤素或三氟甲磺酸酯;并且其中Y是腈或酰胺。R^3、X和Y在本文中进一步描述。

[0143] 在一些实施例中,式(III)的化合物选自下述:

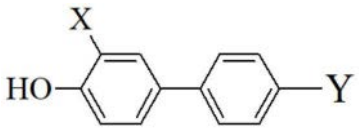
[0144]

[0145] 

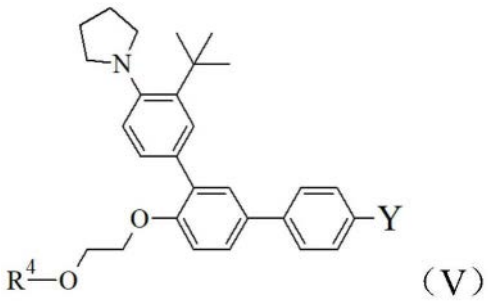
。

[0146] 在一些实施例中,式(III)的化合物通过在强碱的存在下,使以下

[0147] 

[0148] 与$R^3CO_2CH_2Br$反应进行制备,其中X、Y和R^3如上文对于式(III)的化合物定义的。在一些实施例中,强碱是氢化钠。

[0149] 在一些实施例中,本公开内容提供了式(V)的化合物,

[0150] 

(V)

[0151] 其中R^4是氢、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷酰基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯酰基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔酰基、取代或未取代的环烷酰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的杂环羰基、取代或未取代的杂芳基羰基、或包含杂原子的C_1-C_8烷酰基;并且其中Y是腈(CN)或酰胺($CONH_2$)。

[0152] R^4和Y在本文中进一步描述。在一些实施例中,R^4是氢。在一些实施例中,R^4是取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烷酰基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8烯酰基、取代或未取代的线型或分支C_1-C_8炔酰基、取代或未取代的环烷酰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的杂环羰基、取代或未取代的杂芳基羰基、或包含杂原子的C_1-C_8烷酰基。

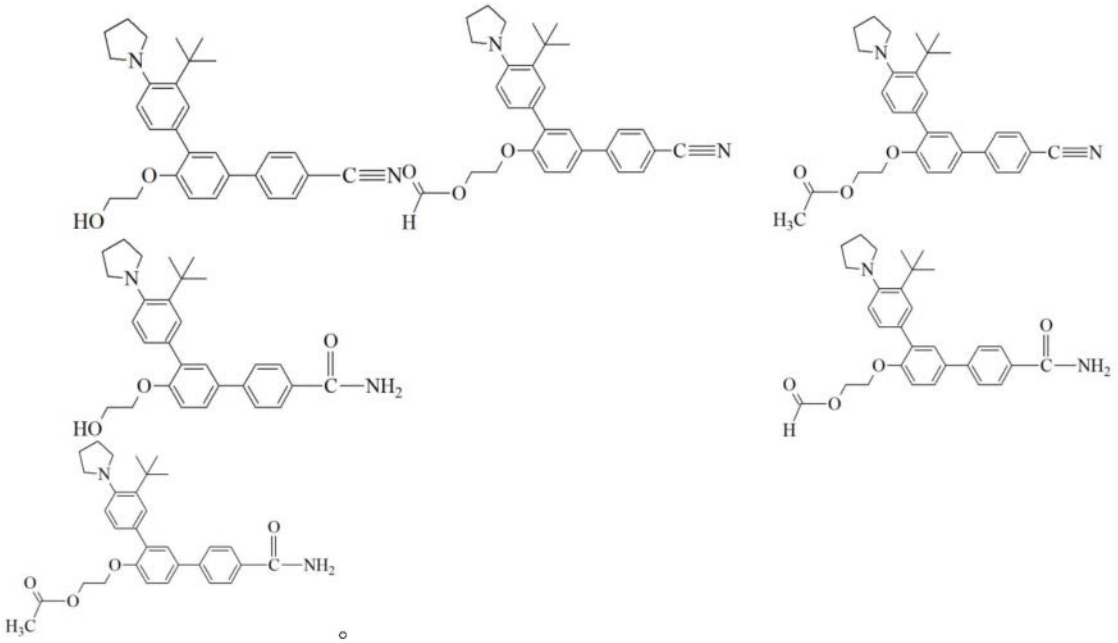
[0153] 在一些实施例中,R^4是未取代的线型或分支C_1-C_8烷酰基、未取代的线型或分支C_1-

C_8烯酰基、未取代的线型或分支C_1-C_8炔酰基、未取代的环烷酰基、未取代的芳基羰基、未取代的杂环羰基、未取代的杂芳基羰基、或包含杂原子的C_1-C_8烷酰基。

[0154] 在一些实施例中，R^4是未取代的线型或分支C_1-C_4烷酰基、未取代的线型或分支C_1-C_4烯酰基、未取代的线型或分支C_1-C_4炔酰基、或包含杂原子的C_1-C_4烷酰基。

[0155] 在一些实施例中，R^4是乙酰基。

[0156] 在一些实施例中，式(V)的化合物选自下述：

[0157] 

。

[0158] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(I)的化合物，曲法罗汀的新型多晶型物。本文所述的新型多晶型物可以用于更好地表征曲法罗汀及其药学性质。

[0159] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀-HCl]的A型多晶型物，其中所述A型多晶型物显示了在7.6、11.5、15.4、21.1和23.2度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施例中，A型多晶型物进一步显示了在8.6、9.0、17.7、18.3、19.5和22.5度处的峰。关于A型多晶型物的示例性XRPD光谱显示于图2中。

[0160] 在一些实施例中，本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀-HCl的A型多晶型物的方法，其包括：(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀；(b)将曲法罗汀的pH调整至约2至约4的pH，以获得曲法罗汀盐；并且(c)将曲法罗汀盐悬浮于甲乙酮中，以获得曲法罗汀的A型多晶型物。在一些实施例中，使用本文所述的酸调整pH。在一些实施例中，使用HCl调整pH。

[0161] 在一些实施例中，本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀-HCl]的B型多晶型物，其中所述B型多晶型物显示了在12.6、19.5、19.8、24.6和29.5度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中，B型多晶型物进一步显示了在8.4、12.0、17.4、21.1、23.2、31.0和32.1度处的峰。关于B型多晶型物的示例性XRPD光谱显示于图3中。

[0162] 在一些实施例中，本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀-HCl的B型多晶型物的方法，其包括：(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀；(b)将曲法罗汀的pH调整至约2至约4的pH，以获得曲法罗汀盐；并且(c)将曲法罗汀盐悬浮于包含乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、1-丁醇的溶剂中；或将曲法罗汀盐溶解于甲醇中，以获得曲法罗汀的B型多晶型物。在一些实施例中，使用本文所述的酸调整pH。在一些实施例中，使用HCl调整pH。

[0163] 在一些实施例中,本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀-HCl]的C型多晶型物,其中所述C型多晶型物显示了在7.9、15.6、20.0、23.6和27.8度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,C型多晶型物进一步显示了在12.1、16.4、17.4和28.8度处的峰。关于C型多晶型物的示例性XRPD光谱显示于图4中。

[0164] 在一些实施例中,本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀-HCl的C型多晶型物的方法,其包括:根据本文所述的方法提供曲法罗汀;(b)将曲法罗汀的pH调整至约2至约4的pH,以获得曲法罗汀盐;并且(c)将曲法罗汀盐悬浮于乙二醇中,以获得曲法罗汀的C型多晶型物。在一些实施例中,使用本文所述的酸调整pH。在一些实施例中,使用HCl调整pH。

[0165] 在一些实施例中,本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀]的D型多晶型物,其中所述D型多晶型物显示了在8.5、16.2、18.6和23.1度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,D型多晶型物进一步显示了在12.2、12.8和14.1度处的峰。关于D型多晶型物的示例性XRPD光谱显示于图5中。

[0166] 在一些实施例中,本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀的D型多晶型物的方法,其包括:(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀;并且(b)将曲法罗汀的pH调整至约5至约6的pH,以获得曲法罗汀的D型多晶型物。在一些实施例中,使用本文所述的酸调整pH。在一些实施例中,使用HCl、乙酸、硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或其任何混合物来调整pH。

[0167] 在一些实施例中,本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀]的E型多晶型物,其中所述E型多晶型物显示了在8.6、12.8、14.2、17.9和24.0度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,E型多晶型物进一步显示了在10.6、15.3、16.3、19.3和22.0度处的峰。关于E型多晶型物的示例性XRPD光谱显示于图6中。

[0168] 在一些实施例中,本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀的E型多晶型物的方法,其包括:(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀;(b)将曲法罗汀的pH调整至约5至约6的pH,以获得曲法罗汀盐;并且(c)将曲法罗汀盐悬浮于甲醇中,以获得曲法罗汀的E型多晶型物。

[0169] 在一些实施例中,本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀]的F型多晶型物,其中所述F型多晶型物显示了在5.2、6.3、14.9、18.0和19.1度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,F型多晶型物进一步显示了在8.5、15.6、16.3、18.5和22.9度处的峰。关于F型多晶型物的示例性XRPD光谱显示于图7中。

[0170] 在一些实施例中,本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀的F型多晶型物的方法,其包括:(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀;(b)将曲法罗汀的pH调整至约5至约6的pH,以获得曲法罗汀盐;并且(c)将曲法罗汀盐溶解于异丙醇中,以获得曲法罗汀的F型多晶型物。

[0171] 在一些实施例中,本公开内容提供了式(I)的化合物[曲法罗汀Na盐]的G型多晶型物,其中所述G型多晶型物显示了在10.6、11.5、17.4和19.7度的反射角2θ处具有特征峰的X射线粉末衍射图。在一些实施例中,G型多晶型物进一步显示了在8.9、10.0、14.7和16.2度处的峰。关于G型多晶型物的示例性XRPD光谱显示于图8中。

[0172] 在一些实施例中,本公开内容还提供了用于制备曲法罗汀Na盐的G型多晶型物的方法,其包括:(a)根据本文所述的方法提供曲法罗汀;并且(b)将曲法罗汀的pH调整至约9至约12的pH,以获得曲法罗汀的G型多晶型物。在一些实施例中,使用本文所述的碱调整pH。

在一些实施例中,使用氢氧化钠调整pH。

[0173] 本文引用的所有参考文献,包括专利、专利申请、论文、教科书等等,以及其中引用的参考文献,在它们尚未被引用的范围内,在此以引用的方式整体并入本文。

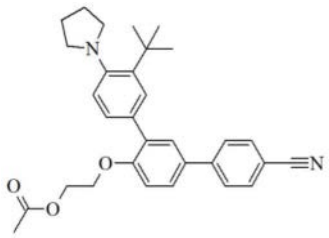
[0174] 实例

[0175] 实例1. 3”-(叔丁基)-4'-(2-羟基乙氧基)-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1”-三联苯]-4-羧酸[曲法罗汀]的合成-一步水解

[0176] A.乙酸2-((3”-(叔丁基)-4-氰基-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1”-三联苯]-4'-基)氧基)乙基酯[式IV(a)]的制备

[0177] 向100g(0.3mol)的(3-(叔丁基)-4-(吡咯烷-1-基)苯基)硼酸[式II]中,加入甲苯(1450mL)和85g(0.21mol)的乙酸2-((4'-氰基-3-碘-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基酯[式III]。加入5M碳酸钾(300mL)。将反应介质在40℃下在氮下搅拌30分钟。在氮下加入0.87g的Pd-100(氯化钯双(三苯基膦)(0.0013mol),并且将反应介质加热至85-90℃且在回流下搅拌6小时。通过加入水(625mL)来终止反应。使各相分开。滤出有机相。在真空中蒸馏掉甲苯,以获得油状残余物。

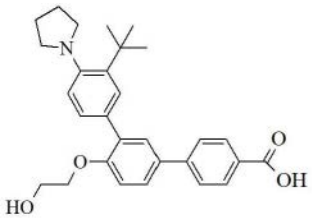
[0178] 将残余物悬浮于庚烷(3000mL)中,并且在回流下搅拌1小时并趁热滤出。将母液进一步在回流下加热1小时,并且逐渐冷却至室温。滤出沉淀物,以得到乙酸2-((3”-(叔丁基)-4-氰基-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1”-三联苯]-4'-基)氧基)乙基酯[式IV(a)],将其进一步悬浮于乙醇(150ml)中,并且在回流下加热2.5小时,随后冷却至室温。滤出沉淀物,以得到50.0g作为白色粉末的乙酸2-((3”-(叔丁基)-4-氰基-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1”-三联苯]-4'-基)氧基)乙基酯[式IV(a)],具有HPLC纯度99.8%;产率49%;m/z 483.26。

[0179] 

[式IV(a)]

[0180] B.由式IV(a)合成3”-(叔丁基)-4'-(2-羟基乙氧基)-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1”-三联苯]-4-羧酸[曲法罗汀;式I]

[0181] 向50g(0.104mol)的乙酸2-((3”-(叔丁基)-4-氰基-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1”-三联苯]-4'-基)氧基)乙基酯[式IV(a)]中,加入5M NaOH溶液(100mL)和乙醇(200mL)。将反应介质在回流下搅拌15小时。将反应介质冷却至40℃,并加入水(400mL)。将HCl 32%(50mL)逐滴加入至pH 5.5。滤出白色沉淀物,以得到粗制3”-(叔丁基)-4'-(2-羟基乙氧基)-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1”-三联苯]-4-羧酸,将其悬浮于乙醇(40ml)和水(40ml)中。将混合物加热至40℃共5小时且滤出,以得到39.5g纯3”-(叔丁基)-4'-(2-羟基乙氧基)-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1”-三联苯]-4-羧酸[曲法罗汀;式I],具有HPLC纯度99.9%;产率74%;m/z 460.24。

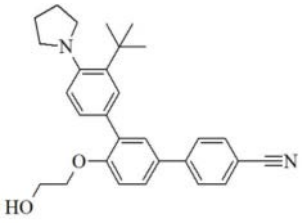
[0182] 
[式 I]

[0183] 实例2. 3”-(叔丁基)-4’-(2-羟基乙氧基)-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4-羧酸[曲法罗汀]的合成-两步水解

[0184] A.根据实例1.A制备式IV(a)的化合物。

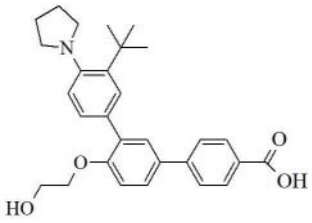
[0185] B.3”-(叔丁基)-4’-(2-羟基乙氧基)-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4-腈[式V(a)]的制备

[0186] 将2.0g(0.004mol)的乙酸2-((3”-(叔丁基)-4-氰基-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4’-基)氧基)乙基酯[式IV(a)]悬浮于乙醇(60ml)中。加入2.9g(0.021mol)的碳酸钾。将反应介质在25℃下搅拌2.5小时,随后为回流两小时并趁热过滤。将溶液浓缩至20mL,逐渐冷却至室温且搅拌15-18小时,以得到白色沉淀物,将其滤出,以获得灰白色至米色固体;纯度90.75%;产率97.2%(在干重的基础上)。将产物在庚烷(30mL)中在回流下搅拌15-18小时,然后逐渐冷却至10-15℃。继续搅拌1小时。将获得的沉淀物[式V(a)]滤出,以得到灰白色至浅米色固体,具有纯度97.9%;产率96%;m/z 441.26。

[0187] 
[式 V（a）]

[0188] C.由式V(a)合成3”-(叔丁基)-4’-(2-羟基乙氧基)-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4-羧酸[曲法罗汀;式I]

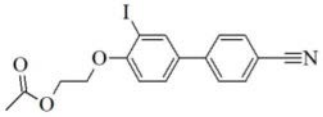
[0189] 将11.0g(0.025mol)的3”-(叔丁基)-4’-(2-羟基乙氧基)-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4-腈悬浮于0.5M NaOH:EtOH溶液(25:50mL)中。悬浮液在加热下回流18-22小时,并且转化成深黄色溶液。将反应介质冷却至室温,用水(82mL)稀释,用HCl 32%酸化至pH=4.7,并且在室温搅拌2小时。将形成的沉淀物滤出,用乙醇:水的20:80混合物洗涤,并且在45℃下在真空下干燥,以得到作为白色粉末的曲法罗汀[式I],具有纯度99.5%;m/z 460.24。

[0190] 
[式 I]

[0191] 实例3.乙酸2-((4’-氰基-3-碘-[1,1’-联苯]-4-基)氧基)乙基酯[式III(a)]的制备

[0192] 向180g(0.56mol)的4’-羟基-3’-碘-联苯-4-腈中,加入二甲基甲酰胺(900mL)和247g(1.8mol)的碳酸钾。将反应介质在25℃下搅拌30分钟。加入117g(0.7mol)的乙酸2-溴

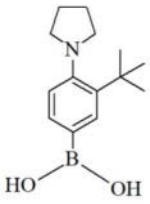
乙基酯,并且将反应介质加热至60-65℃且搅拌6小时。通过加入水(1800mL)来终止反应。将反应介质冷却至25℃。滤出沉淀物,以得到213.5g的[式III(a)];90.6%产率;HPLC纯度97%。

[0193] 

[式III（a）]

[0194] 实例4.(3-(叔丁基)-4-(吡咯烷-1-基)苯基)硼酸[式II(a)]的制备

[0195] 在氮气氛下,将40.0g(0.14mol)的1-(4-溴-2-叔丁基)苯基)吡咯烷、34.8g(0.355mol)的无水乙酸钾、0.15g(2.8×10^{-4}mol)的Pd-168、400mL乙醇(EtOH)和120mL乙二醇混合在一起。在搅动下一次性加入25.5g(0.282mol)的四羟基硼烷。在5分钟后,将温度升至35-45℃。将反应混合物在40℃下搅拌4-5小时。形成深棕色/灰色悬浮液。通过在低于25℃的温度下添加500mL水来终止反应。将反应混合物在20-25℃下搅拌2-3小时。将固体滤出并用500mL水洗涤,以得到31.5g的(3-(叔丁基)-4-(吡咯烷-1-基)苯基)硼酸[式II(a)];纯度98.3%。

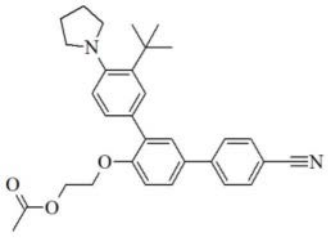
[0196] 

[式II（a）]

[0197] 实例5.用于制备乙酸2-((3”-(叔丁基)-4-氰基-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4’-基)氧基)乙基酯[式IV(a)]的替代方法

[0198] 向247g(0.015mol)的(3-(叔丁基)-4-(吡咯烷-1-基)苯基)硼酸中,加入二甲基乙酰胺(1000mL)和100g(0.25mol)的乙酸2-((4’-氰基-3-碘-[1,1’-联苯]-4-基)氧基)乙基酯。加入1.5M磷酸三钾(500mL)。将反应介质在氮下搅拌15分钟。在氮下加入1.66g(0.0074mol)的乙酸钯,并且将反应介质在25℃下搅拌3小时。通过加入水(500mL)来终止反应。滤出沉淀物。

[0199] 将固体悬浮于庚烷(2500mL)中,并且在回流下搅拌1小时并趁热滤出。将母液进一步在回流下加热1小时,并且逐渐冷却至室温。滤出沉淀物,以得到乙酸2-((3”-(叔丁基)-4-氰基-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4’-基)氧基)乙基酯,将其进一步悬浮于乙醇(150mL)中,并且在加热下回流2.5小时,随后冷却至室温。滤出沉淀物,以得到50.0g作为白色粉末的乙酸2-((3”-(叔丁基)-4-氰基-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4’-基)氧基)乙基酯,具有HPLC纯度99.6%;产率54%;m/z 483.26。

[0200] 

[式IV（a）]

[0201] 实例6.曲法罗汀HCl盐的制备

[0202] 在EtOH:20%NaOH水溶液(50mL:25mL)的混合物中的乙酸2-((3”-(叔丁基)-4-氰

基-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4’-基)氧基)乙基酯(11g)在加热下回流18小时。将反应混合物冷却至室温,并且用HCl 32%酸化至pH 2。将混合物在室温下搅拌2小时,滤出,并且将滤饼用EtOH:H_2O20:80(100mL)洗涤。曲法罗汀HCl盐在40-45℃下在真空下进行干燥,以得到11.0g的曲法罗汀HCl。所得到的样品的XRPD显示于图1中。

[0203] 实例7.曲法罗汀HCl-B型多晶型物的制备

[0204] A.将实例6中获得的150mg的曲法罗汀HCl盐悬浮于乙腈(5mL)中,并且在室温下以300rpm振荡3天。将产物滤出并且在环境条件下干燥。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是B型多晶型物。B型多晶型物的XRPD显示于图3中。

[0205] B.将实例6中获得的150mg的曲法罗汀HCl盐悬浮于乙酸乙酯(5mL)中,并且在室温下以300rpm振荡3天。将产物滤出并且在环境条件下干燥。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是B型多晶型物。

[0206] C.将实例6中获得的150mg的曲法罗汀HCl盐悬浮于四氢呋喃(5mL)中,并且在室温下以300rpm振荡3天。将产物滤出并且在环境条件下干燥。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是B型多晶型物。

[0207] D.将实例6中获得的150mg的曲法罗汀HCl盐悬浮于1-丁醇(5mL)中,并且在室温下以300rpm振荡3天。将产物滤出并且在环境条件下干燥。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是B型多晶型物。

[0208] 实例8.曲法罗汀HCl-B型多晶型物的替代制备

[0209] 将实例6中获得的1.5g曲法罗汀HCl盐在回流下溶解于MeOH(33mL)中。通过玻璃滤纸滤出混浊溶液。将溶液在室温下静置蒸发3天。

[0210] 将产物滤出并且用冷MeOH(3mL)洗涤。使产物在环境条件下干燥。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是B型多晶型物。

[0211] 实例9.曲法罗汀HCl-A型多晶型物的制备

[0212] 将实例6中获得的150mg曲法罗汀HCl盐悬浮于甲乙酮(5mL)中,并且在室温下以300rpm振荡3天。将产物滤出并且在环境条件下干燥。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是A型多晶型物。A型多晶型物的XRPD显示于图2中。

[0213] 实例10.曲法罗汀HCl-C型多晶型物的制备

[0214] 将实例6中获得的150mg曲法罗汀HCl盐悬浮于乙二醇(5mL)中,并且在室温下以300rpm振荡3天。将产物滤出并且在环境条件下干燥。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是C型多晶型物。C型多晶型物的XRPD显示于图4中。

[0215] 实例11.曲法罗汀-D型多晶型物的制备

[0216] 在EtOH:20%NaOH水溶液(22mL:11mL)的混合物中的乙酸2-((3”-(叔丁基)-4-氰基-4”-(吡咯烷-1-基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4’-基)氧基)乙基酯(5g)在加热下回流18小时。将反应混合物冷却至室温,并且用HCl 32%酸化至pH 5.5。将混合物在室温下搅拌2小时,滤出,并且将滤饼用EtOH:H2O 20:80(45mL)洗涤。曲法罗汀在40-45℃下在真空下干燥12-48小时(18小时),以得到4.6g的曲法罗汀。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是D型多晶型物。D型多晶型物的XRPD显示于图5中。

[0217] 实例12.曲法罗汀-E型多晶型物的制备

[0218] 将实例11中获得的150mg曲法罗汀悬浮于MeOH(5mL)中,并且在室温下以300rpm振

荡2天。将产物滤出并且在环境条件下干燥2-6天(3天)。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是E型多晶型物。E型多晶型物的XRPD显示于图6中。

[0219] 实例13.曲法罗汀-F型多晶型物的制备

[0220] 将实例11中获得的1.5g曲法罗汀在回流下溶解于IPA(24mL)中。通过尼龙滤纸滤出混浊溶液。将溶液在室温下静置蒸发3天。将产物滤出并且用冷IPA(1.5mL)洗涤。使产物在环境条件下干燥2-6天(3天)。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是F型多晶型物。F型多晶型物的XRPD显示于图7中。

[0221] 实例14.曲法罗汀-G型多晶型物的制备

[0222] 将根据实例9获得的4.59g的曲法罗汀A型悬浮于MeOH:H_2O 1:1(400mL)中。伴随pH控制逐滴加入0.1N NaOH,直至pH 11.5。将混合物在室温下搅拌30分钟,并且滤出沉淀物。用水(20mL)洗涤滤饼。使曲法罗汀钠盐在40-45℃下在真空下干燥12-48小时(18小时),以得到4.3g的曲法罗汀钠盐。如通过XRPD确定的,所得到的晶型是G型多晶型物。G型多晶型物的XRPD显示于图8中。

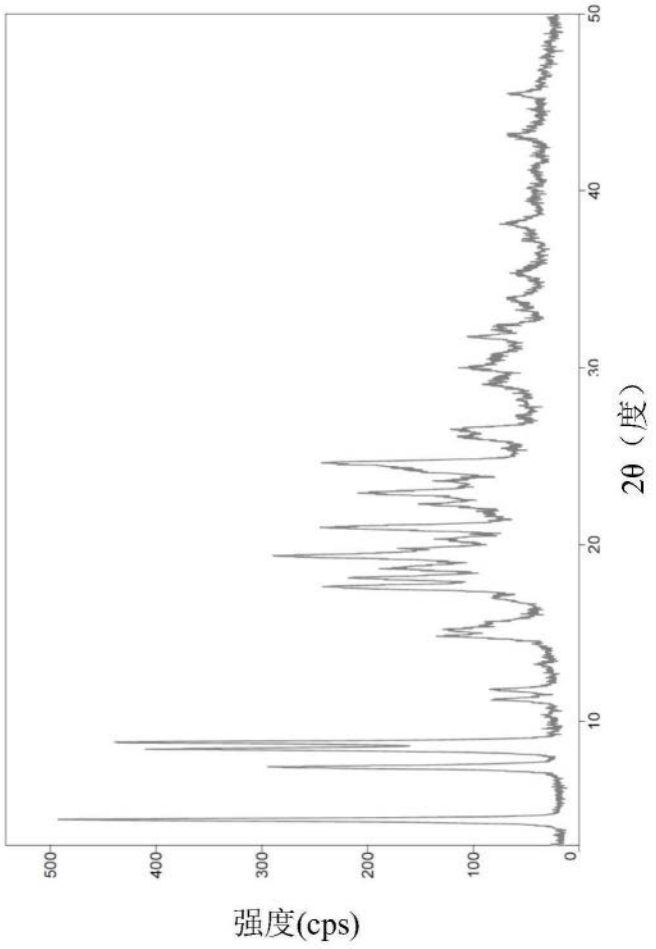


图1

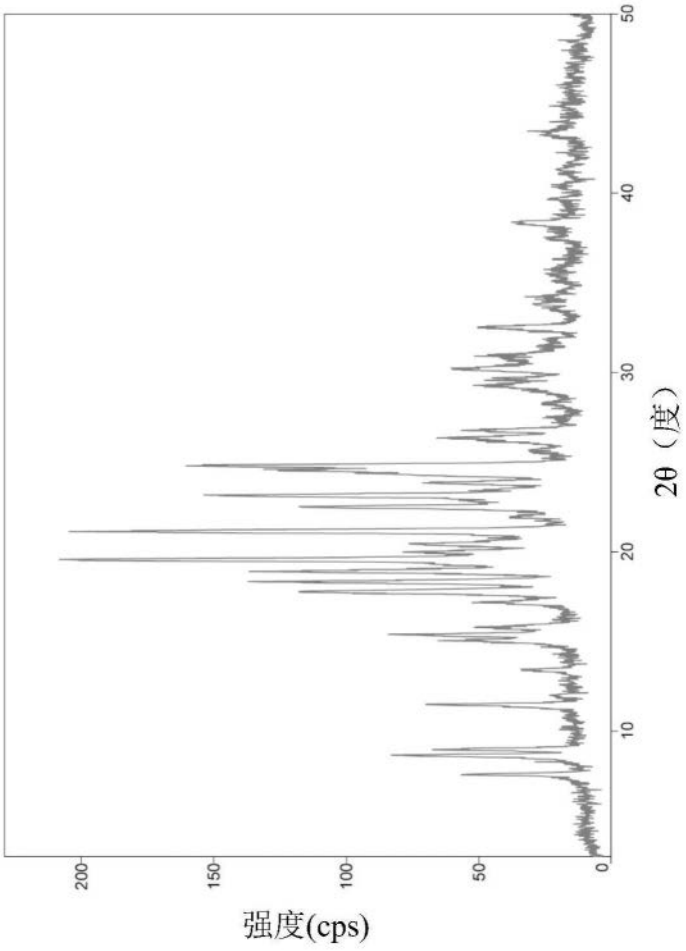


图2

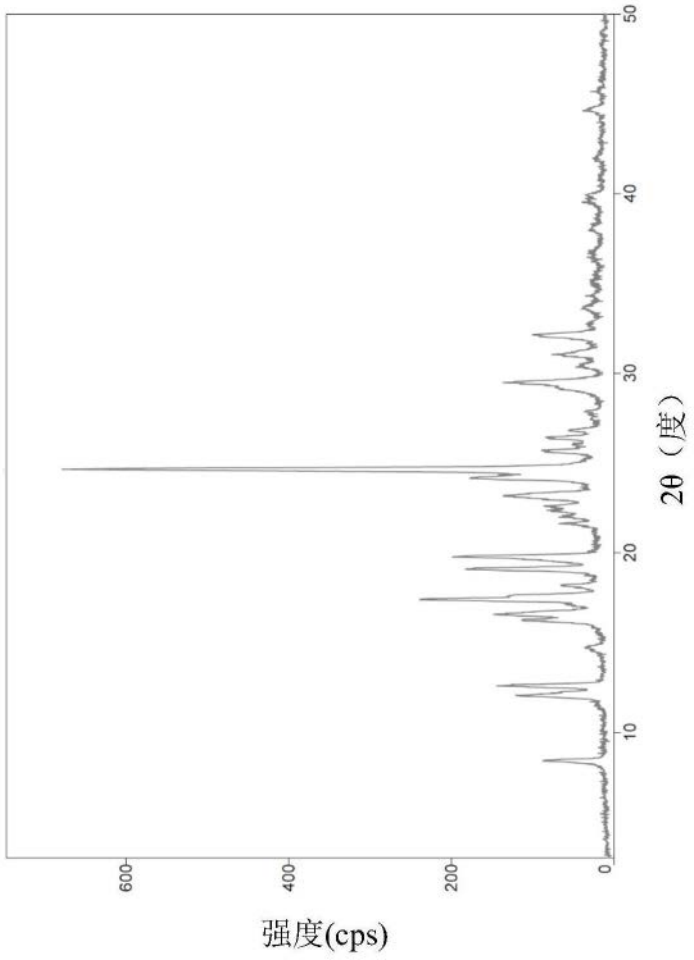


图3

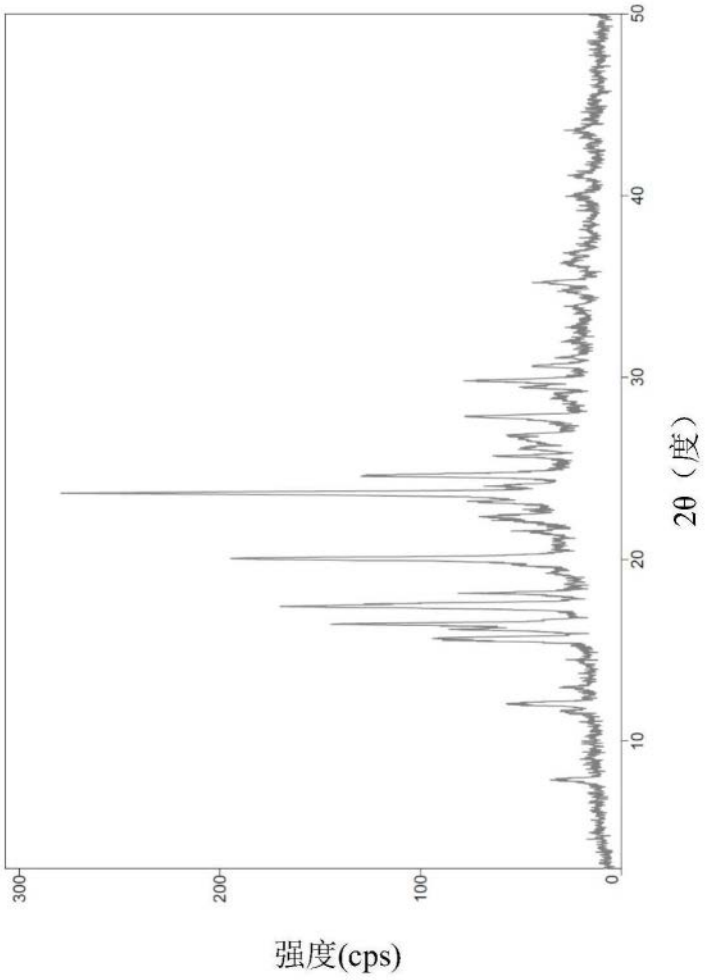


图4

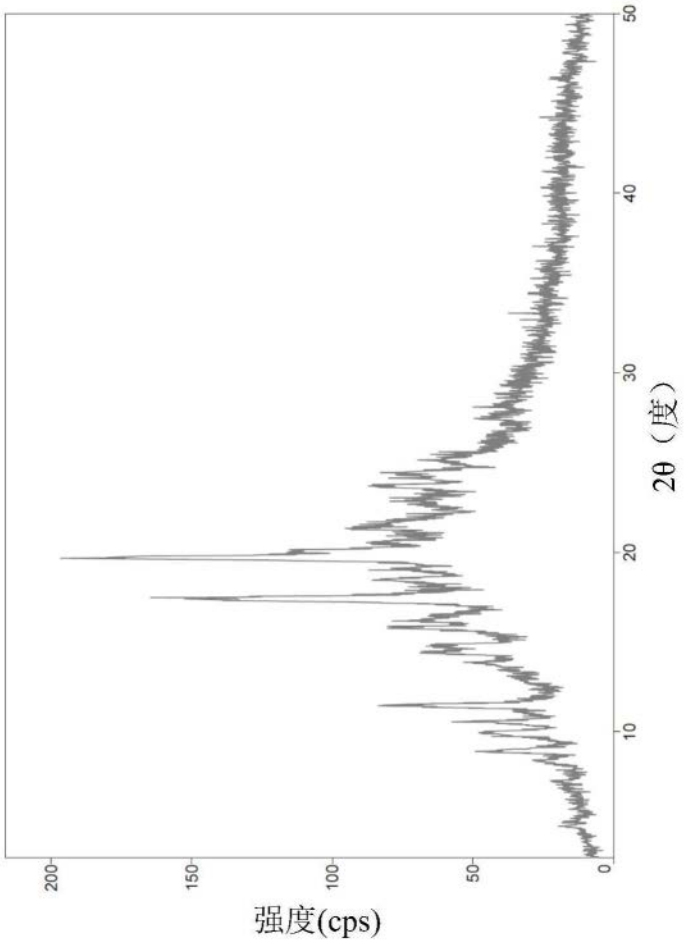


图5

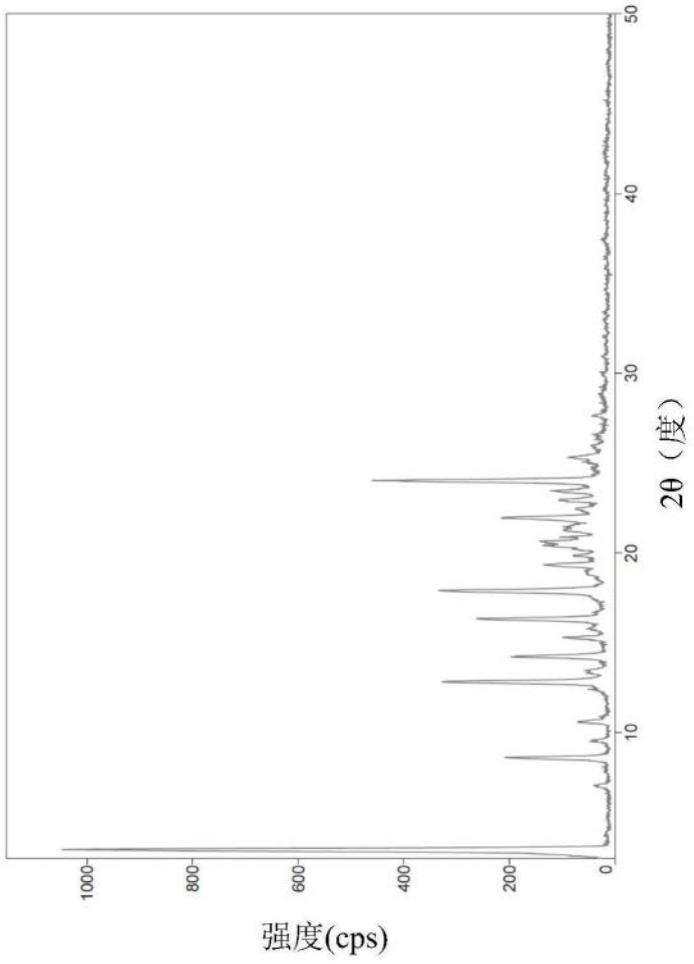


图6

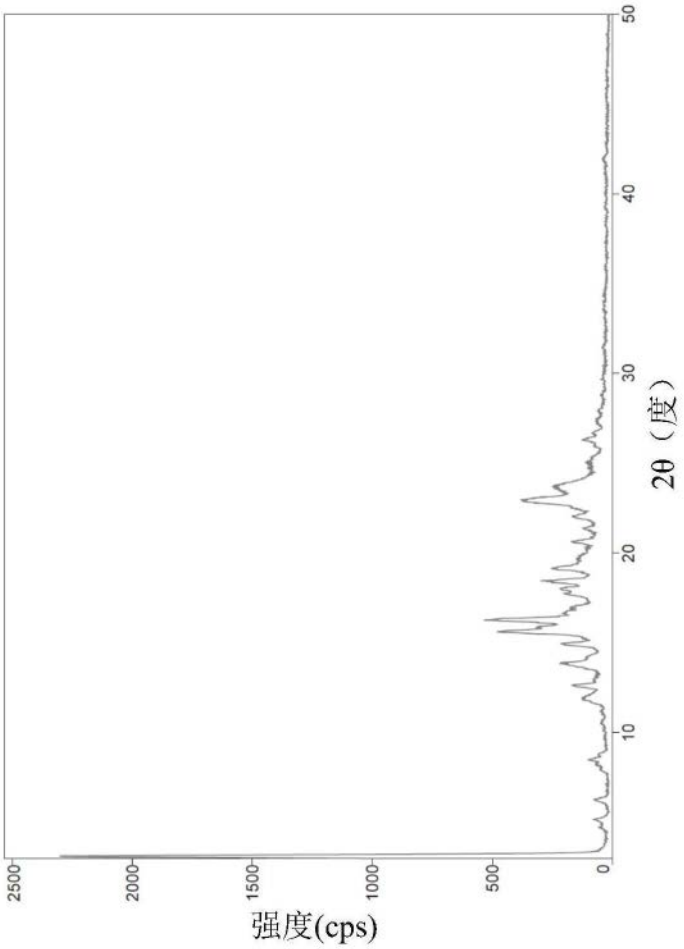


图7

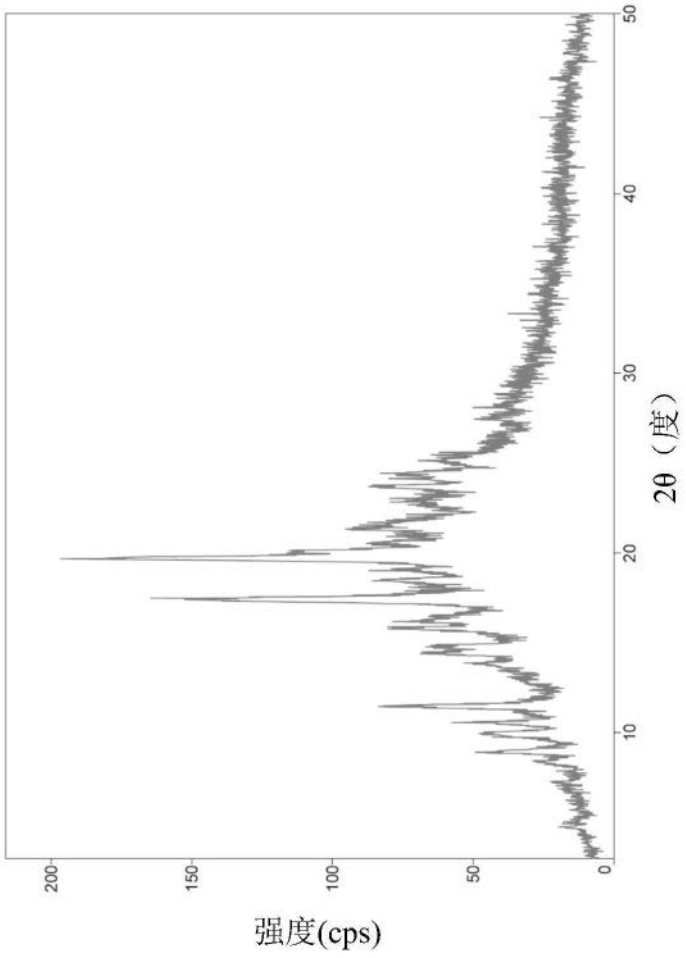


图8

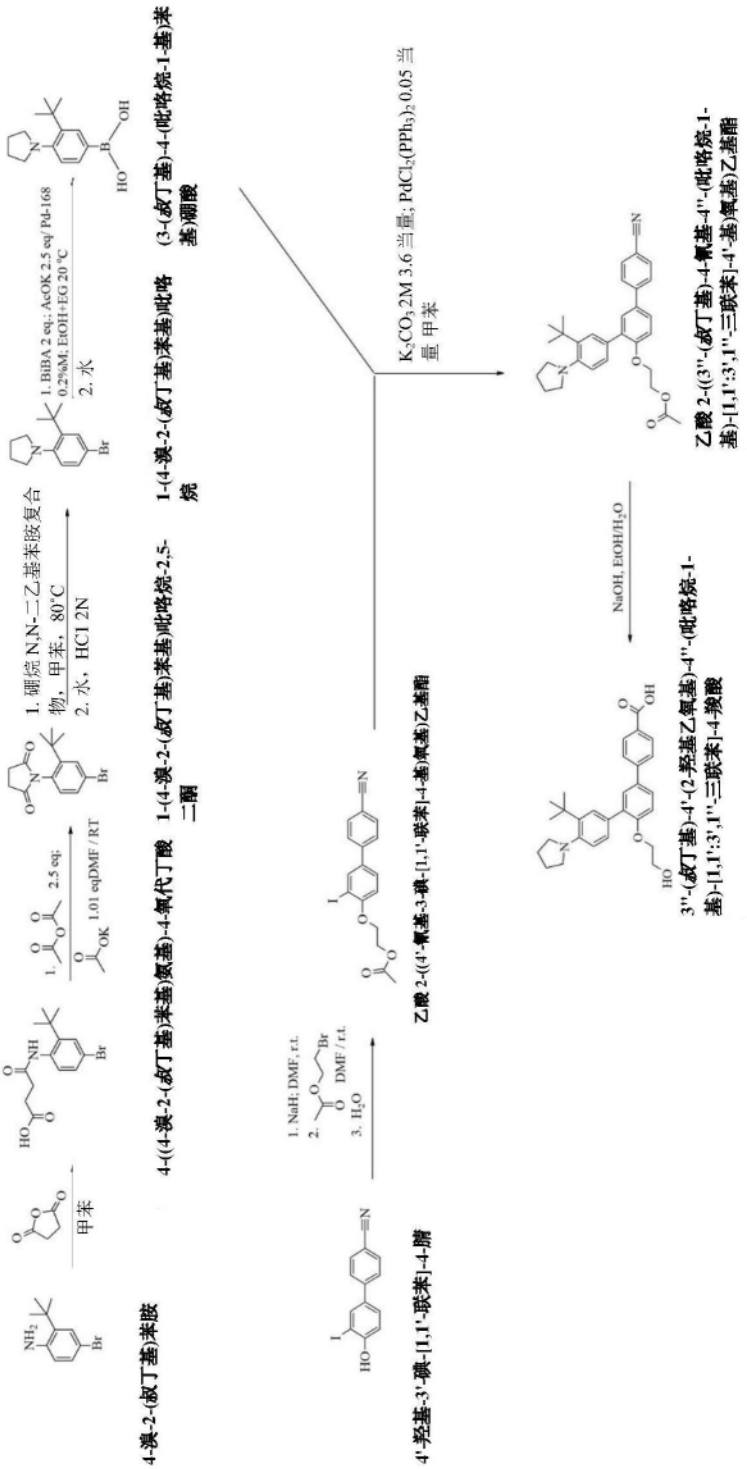

4-溴-2-(叔丁基)苯胺
甲苯
4-((4-溴-2-(叔丁基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸
1-(4-溴-2-(叔丁基)苯基)吡咯烷-2,5-二酮
1. 硼烷 N,N-二乙基苯胺复合物，甲苯，80°C
2. 水，HCl 2N
(3-(叔丁基)-4-(吡咯烷-1-基)苯基)硼酸
1-(4-溴-2-(叔丁基)苯基吡咯烷
1. BiBA 2 eq.; AcOK 2.5 eq/ Pd-168 0.2%M; EtOH+EG 20 °C
2. 水
4'-羟基-3'-碘-[1,1'-联苯]-4-腈
乙酸 2-((4'-氰基-3-碘-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基酯
1. NaH; DMF, r.t.
2.
3. H2O
DMF / r.t.
K2CO3 2M 3.6 当量; PdCl2(PPh3)2 0.05 当量 甲苯
NaOH, EtOH/H2O
3''-(叔丁基)-4'-(2-羟基乙氧基)-4''-(吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1''-三联苯]-4-羧酸
乙酸 2-((3''-(叔丁基)-4'-氰基-4''-(吡咯烷-1-基)-[1,1':3',1''-三联苯]-4'-基)氧基)乙基酯

图9