



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116744933 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 12

(21) 申请号 202180067829.1

U · J · 奥塞尔 D · E · 卡雷拉

(22) 申请日 2021.09.30

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30) 优先权数据

专利代理师 封新琴

63/087,109 2020.10.02 US

(51) Int. Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/537 (2006.01)

2023.03.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/053005 2021.09.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/072721 EN 2022.04.07

(71) 申请人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 豪夫迈 · 罗氏有限公司

(72) 发明人 F · 霍夫曼 · 埃默里 M · 康奈斯

C · 劳茨 K · M · 尼德曼

权利要求书17页 说明书89页 附图2页

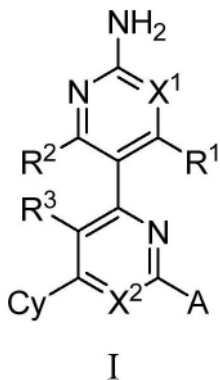
(54) 发明名称

用于制备双杂芳基化合物及其晶型的方法

(57) 摘要

本发明提供了用于制备双杂芳基化合物的方法,所述双杂芳基化合物包括双杂芳基化合物 3-(二氟甲氧基)-5-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]嘧啶-4-基]吡啶-2-胺。除其他优点外,所述方法还提供以下优点:使用相对无毒和成本低廉的溶剂;减少成本高昂的贵金属催化剂的使用;降低某些步骤中的反应温度;使用相对无毒的氧化剂;使用成本低廉的过渡金属催化剂;降低某些反应物的摩尔比,从而提高方法效率,同时减少成本和废弃物;显著提高某些步骤中的反应物浓度;消除对多个色谱纯化步骤的需要;消除对某些使用有机溶剂的萃取步骤的需要;以及提供更高的产率和经改善的纯度。

1. 一种用于制备式I化合物的方法，



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下项组成的组：H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

X^1 为C- R^4 ，其中 R^4 选自由以下项组成的组：-F、-Cl、-Br、-I、- $(L^1)_{0-1}$ - C_{1-6} 烷基、- $(L^1)_{0-1}$ - C_{1-6} 卤代烷基、- $(L^1)_{0-1}$ - C_{1-6} 杂烷基、- $(L^2)_{0-1}$ - C_{3-8} 环烷基、- $(L^2)_{0-1}$ -3元至7元杂环烷基、- $(L^2)_{0-1}$ -6元至10元芳基和- $(L^2)_{0-1}$ -5元至10元杂芳基，其中

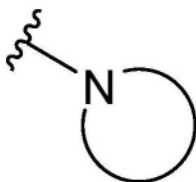
L^1 选自由以下项组成的组：-O-、-N(H)-、-S-、-N(C_{1-6} 烷基)-和=O，且

L^2 选自由以下项组成的组：-O-、-N(H)-、-N(C_{1-6} 烷基)-、-S-、=O、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烯基、 C_{1-4} 亚炔基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基和 C_{1-4} 亚杂烷基，并且

其中 R^4 任选地在碳原子和杂原子上经选自由以下项组成的组的 R^4 取代基取代：F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、3元至5元环烷基、3元至5元杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷硫基、=O、-NH₂、-CN、-NO₂和-SF₅；其中 R^5 和 R^6 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 烷基，或者 R^5 和 R^6 连同它们所连接的氧原子与硼原子一起形成5元至7元杂环，其中每个环碳原子可以经1或2个 C_{1-4} 直链烷基基团取代；

X^2 为N；

A为3元至12元含N杂环烷基，



其中A任选地经1个至5个选自由以下项组成的组的 R^A 取代基取代：F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 杂烷基、- $(L^A)_{0-1}$ -3元至8元环烷基、- $(L^A)_{0-1}$ -3元至8元杂环烷基、- $(L^A)_{0-1}$ -5元至6元杂芳基、- $(L^A)_{0-1}$ -C₆芳基、- $(L^A)_{0-1}$ -NR^{R1a}R^{R1b}、- $(L^A)_{0-1}$ -OR^{R1a}、- $(L^A)_{0-1}$ -SR^{R1a}、- $(L^A)_{0-1}$ -N(R^{R1a})C(=Y¹)OR^{R1c}、- $(L^A)_{0-1}$ -OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})、- $(L^A)_{0-1}$ -N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})、

- $(L^A)_{0-1}$ -C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})、- $(L^A)_{0-1}$ -N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}、- $(L^A)_{0-1}$ -C(=O)OR^{R1a}、- $(L^A)_{0-1}$ -OC(=O)R^{R1a}、- $(L^A)_{0-1}$ -P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})、- $(L^A)_{0-1}$ -S(O)₁₋₂R^{R1c}、- $(L^A)_{0-1}$ -S(O)₁₋₂N(R^{R1a})(R^{R1b})、- $(L^A)_{0-1}$ -N(R^{R1a})S(O)₁₋₂N(R^{R1a})(R^{R1b})和- $(L^A)_{0-1}$ -N(R^{R1a})S(O)₁₋₂(R^{R1c})，其中

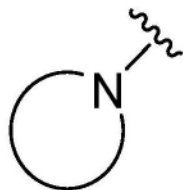
Y¹为O或S；

L^A 选自由以下项组成的组： C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚杂烷基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基；

R^{R1a} 和 R^{R1b} 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、3元至8元环烷基、苯基、苄基、5元至6元杂芳基和3元至8元杂环烷基;

R^{R1c} 选自由以下项组成的组: C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、3元至8元环烷基、苯基、苄基、5元至6元杂芳基和3元至7元杂环烷基,并且其中 R^A 任选地在碳原子和杂原子上经选自以下项的 R^A 取代基取代:F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} (卤代)烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基-S(O) $_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基-N(H)S(O) $_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基-S(O) $_{0-2}$ N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-S(O) $_{0-2}$ N(H)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-C(=O)N(H)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-N(H)-C(=O)-、((卤代)烷基) $_2$ N-C(=O)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-C(=O)O-、((卤代)烷基) $_2$ N-C(=O)O-、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 二烷基氨基;且

Cy为3元至12元含N杂环烷基,



其中Cy任选地包含一个或两个选自由O、S和N组成的组的额外杂原子,

其中Cy任选地在碳或杂原子上经选自以下项组成的组的 R^{Cy} 取代基取代:F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3元至8元环烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -3元至8元杂环烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -5元至6元杂芳基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ -苯基、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $NR^{RCa}R^{RCb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - OR^{RCa} 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - SR^{RCa} 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $C(=O)OR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $OC(=O)R^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}R^{RCc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 和 $-(L^{Cy})_{0-1}$ - $N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$,其中

L^{Cy} 选自由以下项组成的组: C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚杂烷基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基;

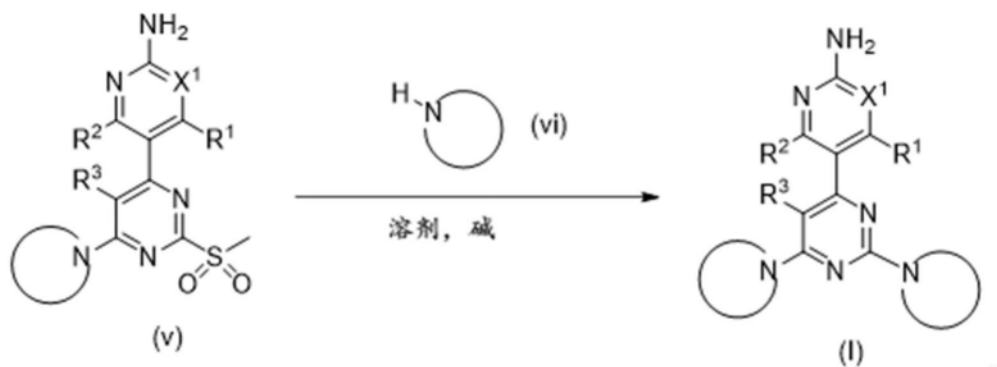
R^{RCa} 和 R^{RCb} 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、3元至8元环烷基、苯基、苄基、5元至6元杂芳基和3元至8元杂环烷基;

R^{RCc} 选自由以下项组成的组: C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、3元至8元环烷基、苯基、苄基、5元至6元杂芳基和3元至7元杂环烷基,并且

其中 R^{Cy} 任选地在碳原子和杂原子上经1至5个选自由以下项组成的组的 R^{RCy} 取代基取代:F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} (卤代)烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基-S(O) $_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基-N(H)S(O) $_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基-S(O) $_{0-2}$ N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-S(O) $_{0-2}$ N(H)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-C(=O)N(H)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-N(H)-C(=O)-、((卤代)烷基) $_2$ N-C(=O)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、 C_{1-4} (卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-C(=O)O-、((卤代)烷基) $_2$ N-C(=O)O-、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 二烷基氨基;

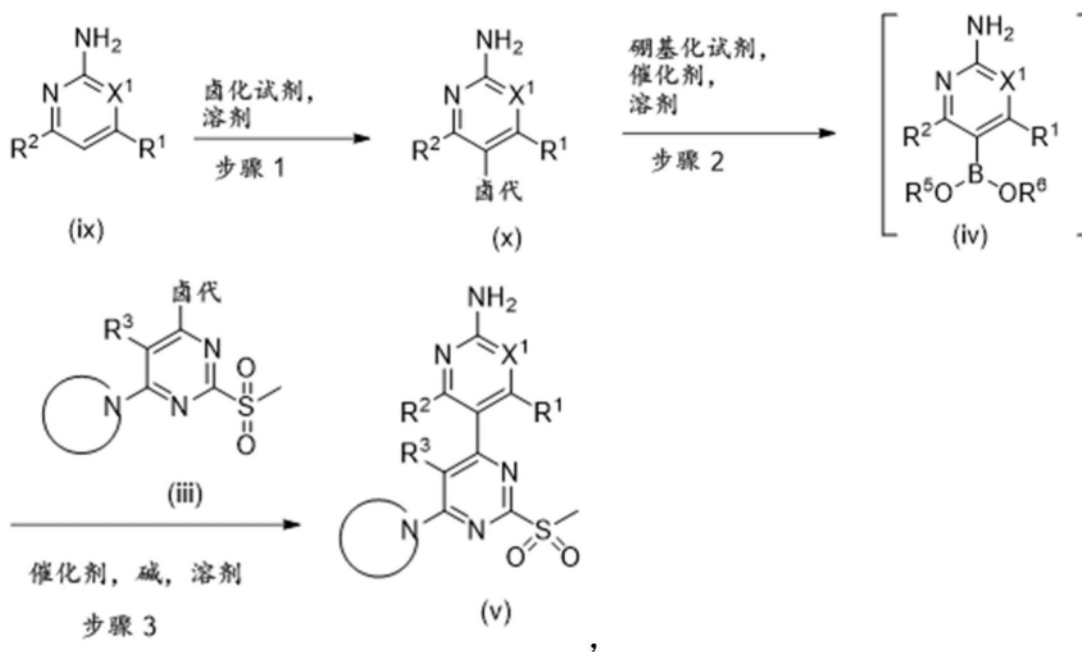
所述方法包括:

在碱性条件下于溶剂中,用3元至12元含胺杂环烷基化合物(vi)置换化合物(v)中的甲氧基磺酰基基团,以提供式(I)化合物



其中所述方法进一步包括根据以下方案(A)至(C)中的一者制备化合物(v)：

方案(A)，其中硼化合物(v)根据以下反应方案来制备



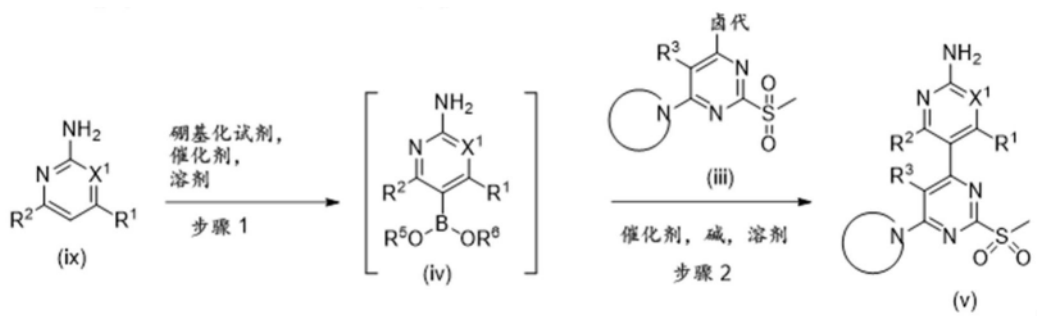
方案(A)包括

步骤1,其中化合物(ix)与卤化试剂于溶剂中合并,并进行反应以形成化合物(x)，

步骤2,其中化合物(x)用硼基化试剂硼基化以形成化合物(iv)的溶液,以及

步骤3,其中形成化合物(iv)、化合物(iii)、催化剂、碱和溶剂的溶液并进行反应以形成化合物(v)；

方案(B)，其中硼化合物(v)根据以下反应方案来制备



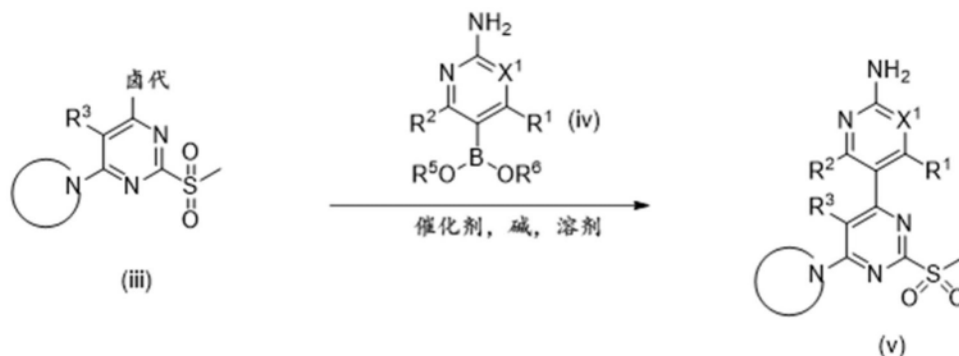
方案(B)包括

步骤1,其中化合物(ix)直接用硼基化试剂硼基化以形成包含化合物(iv)主要于溶液

中的反应产物混合物,以及

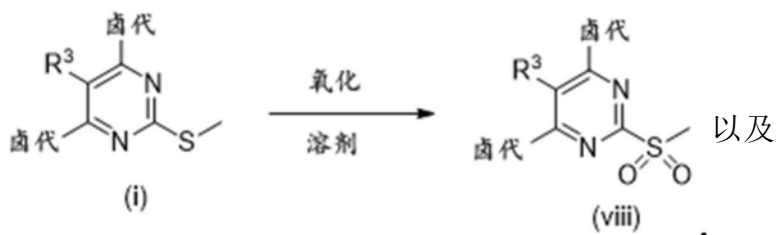
步骤2,其中来自步骤1的所述反应产物混合物与化合物(iii)、催化剂、碱和溶剂合并,并进行反应以形成化合物(v);以及

方案(C),其中硼化合物(v)根据以下反应方案通过在碱和溶剂的存在下用催化剂进行硼化合物(iii)与硼酸盐试剂(iv)之间的偶联反应来制备,以提供化合物(v)

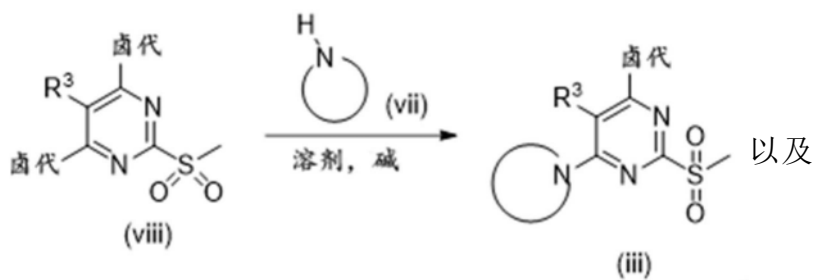


其中方案(C)进一步包括方案(1)、方案(2)、或方案(1)和方案(2)的组合,

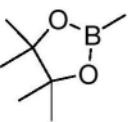
其中方案(1)包括根据以下反应方案制备硼化合物(iii),所述反应方案包括用至少一种氧化剂于溶剂中处理烷硫基化合物(i),以提供经氧化硼化合物(viii)的混合物

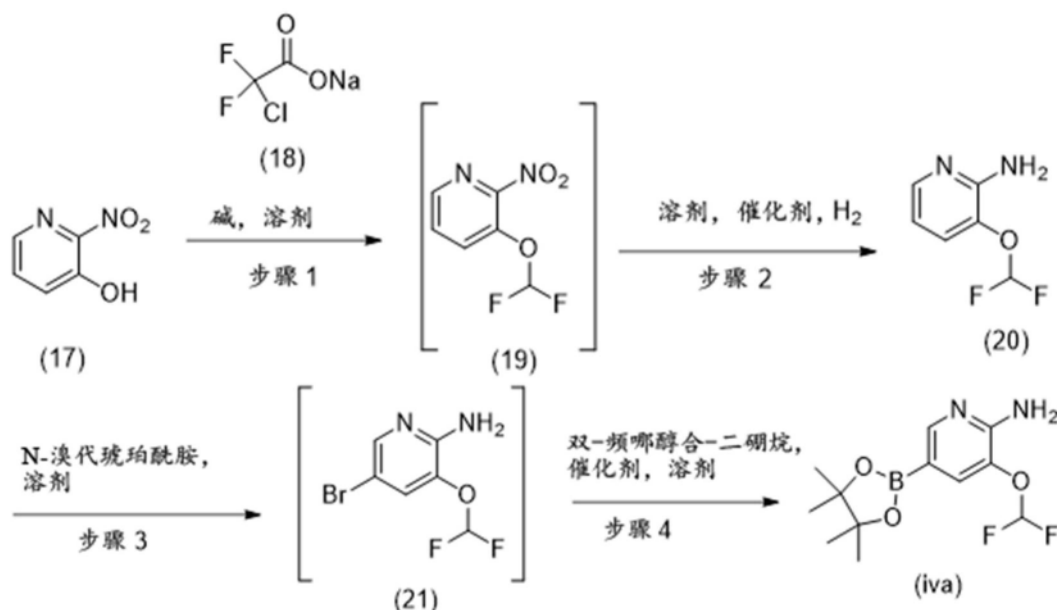


在碱性条件下于溶剂中,用任选地经取代的3元至12元含胺杂环烷基化合物(vii)置换来自硼化合物(viii)的卤素原子,以形成包含硼化合物(iii)的反应产物混合物



方案(2),其中硼化合物(iv)为化合物(iva)种类,其中 X^1 为C-O-CHF₂,R¹和R²各自为H,并

且部分-B(OR⁵)(OR⁶)为  并且其中化合物(iva)根据以下反应方案制备,



方案(2)包括

步骤1,其中形成包含化合物(17)、化合物(18)、溶剂和碱的反应混合物并进行反应以形成包含化合物(19)主要于溶液中的反应产物混合物,

步骤2,其中包含化合物(19)的溶液的反应混合物在催化剂存在下氢化以形成包含化合物(20)的反应产物混合物,

步骤3,其中使包含化合物(20)、N-溴代琥珀酰胺和极性非质子溶剂的反应混合物进行反应以形成包含化合物(21)主要于溶液中的反应产物混合物,以及

步骤4,其中形成包含化合物(21)于溶液中、双-频哪醇合-二硼烷(bis-pin-diborane)和贵金属催化剂的反应混合物并进行反应以形成包含化合物(iva)的反应产物混合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H;

X^1 为C- R^4 ,其中 R^4 为-(L^1)₀₋₁-C₁₋₆卤代烷基,其中 L^1 为-O-;

A为3元至12元含N杂环烷基,其任选地经1至5个 R^A 取代基取代,其中每个 R^A 为F;且
Cy为3元至12元含N杂环烷基。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中

R^4 选自:单氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基;

A为4元至7元含N杂环烷基,其经1至3个F原子取代;且

Cy为5元至9元含N杂环烷基,其进一步包含氧杂原子。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中偶联反应催化剂为钯催化剂。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述催化剂为Pd(0)催化剂。

6. 根据权利要求4所述的方法,其中所述催化剂选自由以下项组成的组:[PdCl(X)]₂,其中X为烯丙基、肉桂基或巴豆基;[Pd(X)PR^{R7}],其中R⁷为烷基或芳基;[Pd(X)(Y)],其中X为烯丙基、肉桂基或巴豆基,Y为环戊二烯基或对伞花基;Pd(dba)₂;Pd₂(dba)₃;Pd(OAc)₂;PdZ₂,其中Z为Cl、Br或I;Pd₂Z₂(PR⁸)₂,其中Z为Cl、Br或I,且R⁸为烷基或芳基;以及PdPd(TFA)₂,每个催化剂与膦配体、碱或其组合合并。

7. 根据权利要求4所述的方法,其中所述催化剂选自由以下项组成的组: Pd(dppf)Cl₂、

Pd(dppe)Cl₂、Pd(PCy₃)₂Cl₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(OAc)₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₄Cl₂、Pd(PCy₃)₂、Pd(PCy₃)₂Cl₂和Pd(t-Bu₃P)₂。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述催化剂为Pd(dppf)Cl₂。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中用于制备化合物(v)的偶联反应溶剂选自自由以下项组成的组:环醚、甲苯、乙腈、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丙酯、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷及其组合

10. 根据权利要求9所述的方法,其中有机溶剂与水合并。

11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述溶剂为环醚。

12. 根据权利要求9所述的方法,其中所述溶剂为四氢呋喃或甲基-四氢呋喃。

13. 根据权利要求10所述的方法,其中所述溶剂为四氢呋喃和水。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述碱选自自由以下项组成的组:碳酸盐、磷酸盐、叔胺、环脘和胍。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述碱为碳酸盐。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述碱为碳酸钠或碳酸钾。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述偶联反应进一步包括用至少一种额外的催化剂清除剂来清除所述催化剂。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述催化剂清除剂中的至少一者选自自由以下项组成的组:硫醇、硫脲、硫代氨基甲酸酯和黄原酸酯或其盐。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述催化剂清除剂为硫醇。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述催化剂清除剂为N-乙酰半胱氨酸。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的方法,所述方法进一步包括通过向溶液中添加至少一种抗溶剂从所述溶液中沉淀化合物(v)。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述抗溶剂为非极性溶剂。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述抗溶剂为正庚烷。

24. 根据权利要求21至23中任一项所述的方法,其进一步包括分离并干燥化合物(v)。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的方法,其中硼化合物(iii)与硼酸盐试剂化合物(iv)的摩尔比为1:1.01至1:1.49、1:1.05至1:1.4、1:1.1至1:1.3或约1:1.15。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中用于制备化合物(v)的步骤在不存在色谱纯化步骤、溶剂更换步骤或其组合的情况下进行。

27. 根据权利要求1至26中任一项所述的方法,其中基于化合物(iii),化合物(v)的产率为至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。

28. 根据权利要求1至27中任一项所述的方法,其中依据高压液相色谱法的化合物(v)的纯度为至少98面积%、至少98.5面积%、至少99面积%或至少99.5面积%。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的方法,其中用于化合物(v)与化合物(vi)的反应的溶剂包括至少一种极性或非极性溶剂。

30. 根据权利要求1至28中任一项所述的方法,其中用于化合物(v)与化合物(vi)的反应的溶剂选自自由以下项组成的组:烷基芳香族、卤代芳香族、仲胺、叔胺及其组合。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述溶剂选自自由以下项组成的组:二-正丁基胺、三-正丁基胺、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈、甲苯、

均三甲苯及其组合。

32. 根据权利要求31所述的方法, 其中所述溶剂为仲胺或叔胺。

33. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述溶剂为二-正丁基胺或三-正丁基胺。

34. 根据权利要求33所述的方法, 其中所述碱选自以下项组成的组: 碳酸盐、磷酸盐、叔胺、环脒和胍。

35. 根据权利要求34所述的方法, 其中所述碱为环脒。

36. 根据权利要求35所述的方法, 其中所述碱为1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯。

37. 根据权利要求1至36中任一项所述的方法, 其中化合物(I)在其通过化合物(v)和(vi)的反应形成之后呈溶液形式, 并且其中所述方法进一步包括通过向溶液中添加至少一种抗溶剂从所述溶液中沉淀化合物(I)。

38. 根据权利要求37所述的方法, 其中所述抗溶剂选自以下项组成的组: 水、醇及其组合。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述抗溶剂为醇。

40. 根据权利要求39所述的方法, 其中所述抗溶剂为1-丙醇。

41. 根据权利要求37至40中任一项所述的方法, 其进一步包括分离并干燥化合物(I)。

42. 根据权利要求1至41中任一项所述的方法, 其中化合物(v)与化合物(vi)的摩尔比为1:1.01至1:2.4、1:1.1至1:2、1:1.2至1:1.8或约1:1.5。

43. 根据权利要求1至42中任一项所述的方法, 其中用于制备化合物(I)的步骤在不存在色谱纯化步骤、溶剂更换步骤或其组合的情况下进行。

44. 根据权利要求1至43中任一项所述的方法, 其中基于化合物(v), 化合物(I)的产率为至少65%、至少70%、至少75%、至少80%或至少85%。

45. 根据权利要求1至44中任一项所述的方法, 其中依据高压液相色谱法的化合物(I)的纯度为至少98面积%、至少98.5面积%、至少99面积%或至少99.5面积%。

46. 根据权利要求1至45中任一项所述的方法, 其中用于形成化合物(viii)的方案A的反应和用于形成化合物(iii)的反应的所述溶剂各自独立地选自以下项组成的组: 二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、四氢呋喃、2-Me-四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸正丙酯和乙酸异丙酯。

47. 根据权利要求46所述的方法, 其中所述溶剂为醇。

48. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述醇为甲醇或乙醇。

49. 根据权利要求46至48中任一项所述的方法, 其中所述至少一种氧化剂选自以下项组成的组: 过酸或其盐、过氧化物、过氧硫酸或其盐、次氯化物、钨酸盐、钼酸盐及其组合。

50. 根据权利要求49所述的方法, 其中所述氧化剂为钨酸盐。

51. 根据权利要求50所述的方法, 其中所述氧化剂为钨酸钠二水合物。

52. 根据权利要求49所述的方法, 其中所述氧化剂为过氧化物。

53. 根据权利要求52所述的方法, 其中所述氧化剂为过氧化氢。

54. 根据权利要求49所述的方法, 其中所述氧化剂为钨酸盐和过氧化物的组合。

55. 根据权利要求54所述的方法, 其中所述氧化剂为钨酸钠二水合物和过氧化氢。

56. 根据权利要求46至55中任一项所述的方法, 其中烷硫基化合物(i)的氧化进一步包括用氧化剂猝灭剂猝灭所述氧化剂。

57. 根据权利要求56所述的方法, 其中所述氧化剂猝灭剂选自以下项组成的组: 亚硫酸盐、亚硫酸氢盐和硫代硫酸盐。

58. 根据权利要求57所述的方法, 其中所述氧化剂猝灭剂为亚硫酸氢钠。

59. 根据权利要求46至58中任一项所述的方法, 其中化合物(i) 和砷化合物(viii) 各自在氧化步骤中呈于所述溶剂中的悬浮液形式。

60. 根据权利要求46至59中任一项所述的方法, 其进一步包括分离并干燥砷化合物(viii)。

61. 根据权利要求46至60中任一项所述的方法, 其中用于制备砷化合物(viii) 的步骤在不存在色谱纯化步骤、溶剂更换步骤或其组合的情况下进行。

62. 根据权利要求46至61中任一项所述的方法, 其中砷化合物(viii) 的产率为至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或至少75%。

63. 根据权利要求46至62中任一项所述的方法, 其中依据高压液相色谱法的砷化合物(viii) 的纯度为至少98面积%、至少98.5面积%或至少99面积%。

64. 根据权利要求46至63中任一项所述的方法, 其中用于形成化合物(iii) 的所述反应的所述碱选自以下项组成的组: 碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、胺和环脒。

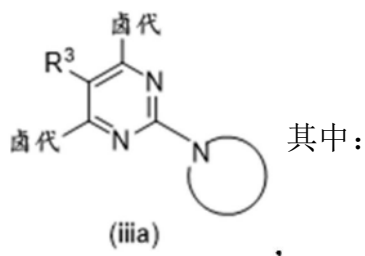
65. 根据权利要求64所述的方法, 其中所述碱为胺碱。

66. 根据权利要求65所述的方法, 其中所述碱为叔胺。

67. 根据权利要求66所述的方法, 其中所述碱为三乙胺。

68. 根据权利要求46至67中任一项所述的方法, 其中化合物(viii) 与化合物(vii) 的摩尔比为1:1.01至1:1.5、1:05至1:2或约1:1.2至1:1.8。

69. 根据权利要求1至68中任一项所述的方法, 其中根据权利要求1所述的方案(A) 的包含砷化合物(iii) 的反应产物混合物进一步包含化合物(iiia)



(a) 化合物(iii) 和(iiia) 各自在完成添加所述碱之后基本上呈溶液形式; 并且

(b) 化合物(iii) 与化合物(iiia) 的摩尔比为约3:1至约20:1、约5:1至约15:1或约10:1。

70. 根据权利要求69所述的方法, 其进一步包括:

(c) 将水添加至化合物(iii) 和(iiia) 的冷却溶液中并且使其老化以形成浆液, 其中所述浆液中固体化合物(iii) 与固体化合物(iiia) 的摩尔比为至少50:1、至少75:1、至少90:1或至少95:1; 以及

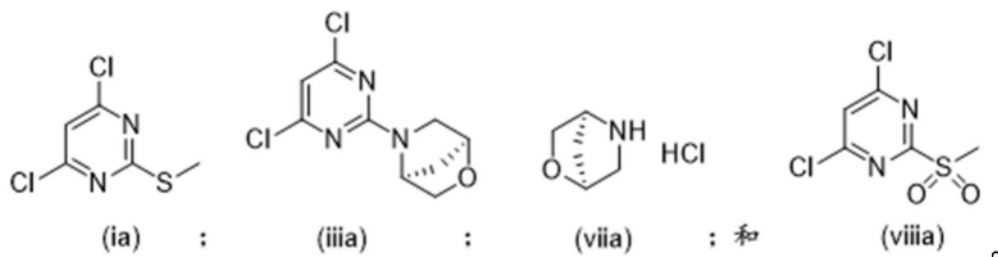
(d) 从所述浆液中分离并干燥所述固体。

71. 根据权利要求46至70中任一项所述的方法, 其中基于化合物(viii), 化合物(iii) 的产率为至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%或至少85%。

72. 根据权利要求46至71中任一项所述的方法, 其中依据高压液相色谱法的化合物

(iii)的纯度为至少97面积%、至少97.5面积%、至少98面积%、至少98.5面积%或至少99面积%。

73.根据权利要求46至72中任一项所述的方法,其中化合物(i)、(iia)、(vii)和(viii)为以下种类:



74.根据权利要求1至73中任一项所述的方法,其中用于制备化合物(iii)的步骤在不存在色谱纯化步骤、溶剂更换步骤或其组合的情况下进行。

75.根据权利要求1至74中任一项所述的方法,其中所述式(I)化合物为粗结晶固体,所述方法进一步包括使化合物(I)的粗制形式结晶以形成所述化合物(I)的结晶形式,结晶方法包括:

在低于溶剂沸点的温度将所述化合物(I)的粗制形式溶解于溶剂中以形成饱和温度小于溶解温度的化合物(I)的溶液;

在高于所述饱和温度的温度通过抛光过滤器过滤所述化合物(I)的溶液;

用化合物(I)的结晶形式接种化合物(I)的过滤溶液并且冷却所述溶液以形成结晶的化合物(I);以及

分离结晶化合物(I)。

76.根据权利要求75所述的方法,其中所述溶剂为酮。

77.根据权利要求75或权利要求76所述的方法,其中:所述溶剂为甲基异丁基酮;所述溶解温度为约90℃;化合物(I)于溶液中的浓度为约7wt.%至约7.5wt.%;化合物(I)在小于20℃的最终温度结晶;并且化合物(I)经干燥以形成纯化的结晶化合物(I)。

78.根据权利要求75至77中任一项所述的方法,其中结晶步骤中结晶化合物(I)的产率为至少80%。

79.根据权利要求75至78中任一项所述的方法,其中结晶化合物(I)的纯度为至少99.5面积%。

80.根据权利要求1至79中任一项所述的方法,其中 X^1 为 $C-R^4$ 。

81.根据权利要求1至80中任一项所述的方法,其中 X^2 为N。

82.根据权利要求1至81中任一项所述的方法,其中 L^1 为 $-O-$ 。

83.根据权利要求1至82中任一项所述的方法,其中 R^4 为 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 卤代烷基。

84.根据权利要求1至83中任一项所述的方法,其中 R^4 选自由以下项组成的组:甲氧基、单氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、甲基、单氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

85.根据权利要求84所述的方法,其中 R^4 选自由以下项组成的组:单氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

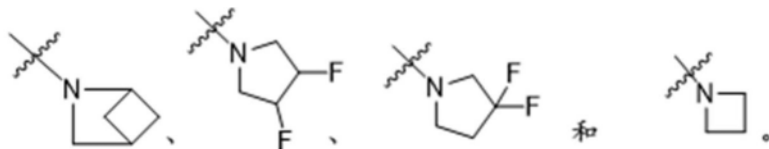
86.根据权利要求85所述的方法,其中 R^4 为二氟甲氧基。

87. 根据权利要求1至86中任一项所述的方法, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自为氢。

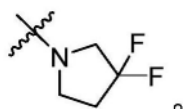
88. 根据权利要求1至87中任一项所述的方法, 其中A任选地经1至5个选自以下项组成的组的 R^A 取代基取代: F、Cl、Br、I、CN、 CH_3O^- 、 CH_3 、环丙基甲基、 CF_3 和丁基。

89. 根据权利要求88所述的方法, 其中A经F取代。

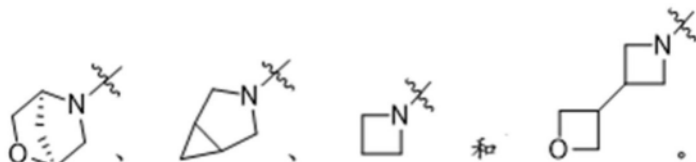
90. 根据权利要求1至89中任一项所述的方法, 其中A选自由以下项组成的组:



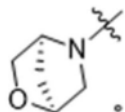
91. 根据权利要求90所述的方法, 其中A为



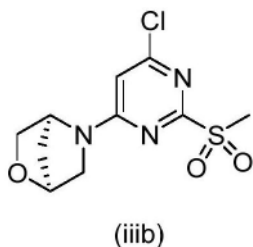
92. 根据权利要求1至91中任一项所述的方法, 其中Cy选自由以下项组成的组:



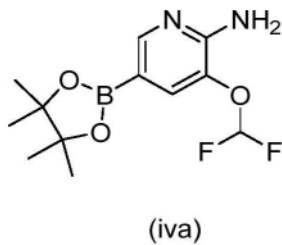
93. 根据权利要求92所述的方法, 其中Cy为



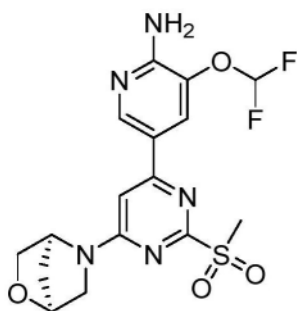
94. 根据权利要求1至93中任一项所述的方法, 其中化合物(iii)为以下种类



95. 根据权利要求1至94中任一项所述的方法, 其中化合物(iv)为以下种类

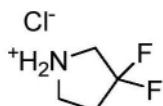


96. 根据权利要求1至95中任一项所述的方法, 其中化合物(v)为以下种类



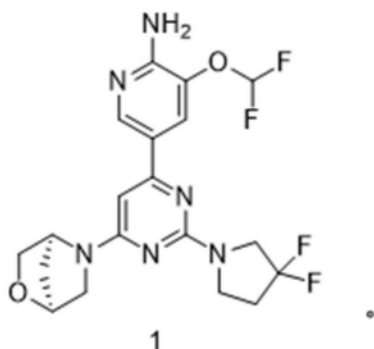
(va)

97. 根据权利要求1至96中任一项所述的方法, 其中化合物(vi)为以下种类



(via)

98. 根据权利要求1至97中任一项所述的方法, 其中所述式(I)化合物为以下化合物1种类



1

99. 根据权利要求98所述的方法, 其中化合物1为结晶游离碱A型, 其具有根据图1的粉末X射线衍射图。

100. 如本文所定义的式(I)化合物, 其通过根据权利要求1至99中任一项的方法获得。

101. 根据权利要求1至100中任一项所述的方法, 其中对于根据权利要求1所述的方案(C):

R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H;

X^1 为 $-O-CHF_2$;

卤代为Br或Cl并且所述卤化试剂为N-溴代琥珀酰胺;

所述硼基化试剂为双-频哪醇合-二硼烷; 且

R^5 和 R^6 一起形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 。

102. 根据权利要求1至101中任一项所述的方法, 其中方案(C)的步骤2和步骤3在单个容器中依次进行。

103. 根据权利要求1至102中任一项所述的方法, 其中对于方案(D):

R^1 和 R^2 各自为H;

X^1 为 $-O-CHF_2$;

卤代为Br或Cl；

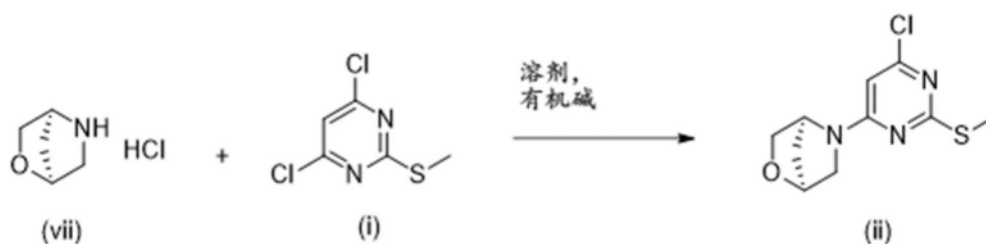
所述硼基化试剂为双-频哪醇合-二硼烷；且

R^5 和 R^6 一起形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 。

104. 根据权利要求1至103中任一项所述的方法，其中方案(D)步骤1和步骤2在单个容器中依次进行。

105. 一种用于制备化合物1的方法，所述方法包括以下步骤：

(1) 根据以下方案，使化合物(vii)与化合物(i)在溶剂和有机碱的存在下反应以形成包含化合物(ii)的反应混合物

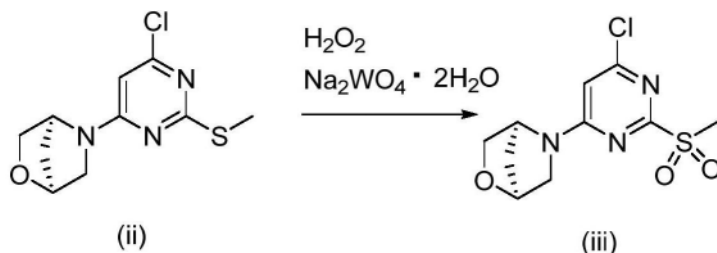


其中

所述溶剂选自二甲基亚砜、乙腈和乙醇组成的组，并且

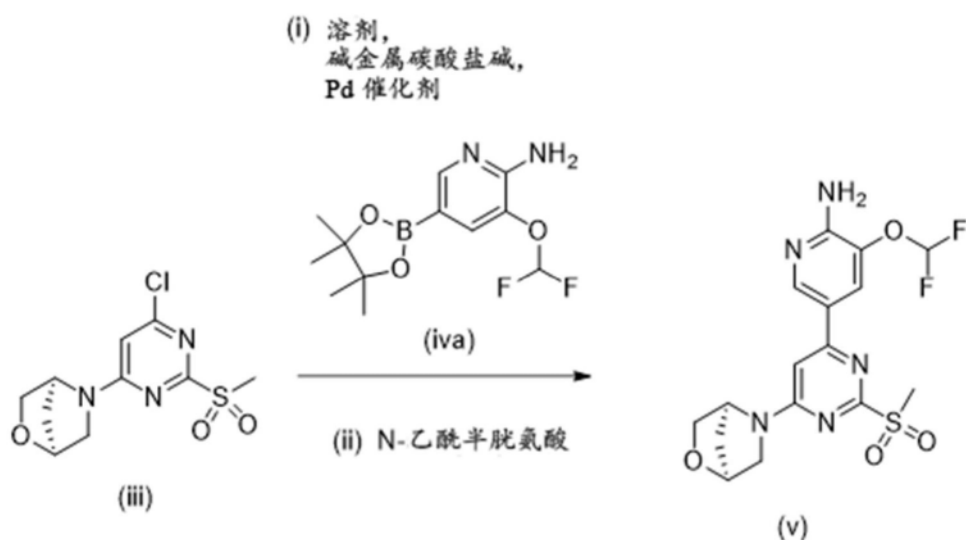
所述有机碱相对于化合物(vii)的当量为约2.2:1至约2.6:1；

(2) 根据以下反应方案，在钨酸钠二水合物($Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$)的存在下用过氧化氢来氧化化合物(ii)，以形成包含化合物(iii)的反应产物混合物



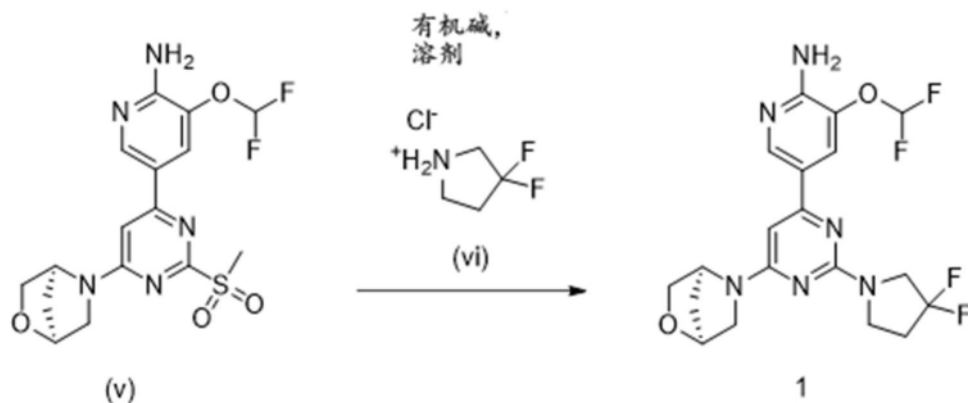
其中将所述过氧化氢添加至来自步骤(1)的反应产物混合物并且过氧化氢相对于化合物(ii)的当量比为约2:1至约3.5:1；

(3) 根据以下方案，(i) 使化合物(iii)与化合物(iva)在碱金属碳酸盐碱、钯催化剂和溶剂的存在下进行Suzuki偶联，以形成反应产物混合物化合物(v)，以及(ii)将催化剂清除剂添加至所述反应产物混合物中以清除钯



其中所述溶剂为四氢呋喃和水,并且所述钯催化剂为 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$;以及

(4) 根据以下反应方案,使化合物(v)与化合物(vi)在至少一种有机碱和溶剂的存在下反应,以形成包含化合物1的反应产物混合物



其中

所述至少一种有机碱选自由以下项组成的组:1,1,3,3-四甲基胍和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯,并且所述溶剂选自由以下项组成的组:甲苯、苯甲醚、均三甲苯、二乙胺、二-正丙胺、二-异丙胺、二-正丁胺及其组合。

106. 根据权利要求105所述的方法,其中对于步骤(1),所述溶剂为乙醇,所述有机碱为三乙胺,并且反应温度为约 30°C 至约 40°C 。

107. 根据权利要求105或权利要求106所述的方法,其中对于步骤(2):历经约4小时至约6小时的时间段添加所述过氧化氢;

所述反应温度为约 55°C 至约 65°C ;并且

Na_2WO_4 为于甲醇和水中的 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。

108. 根据权利要求105至107中任一项所述的方法,其中在所述反应的第一部分期间添加约二当量的过氧化氢,并且在所述反应的第二部分期间添加剩余的过氧化氢。

109. 根据权利要求105至108中任一项所述的方法,其中对于步骤(3):碱金属碳酸盐碱相对于化合物(iii)的当量为约3:1,并且所述碱金属碳酸盐碱为 K_2CO_3 或 Na_2CO_3 ;

基于化合物(iii),钯催化剂含量为约0.5mol%;

所述催化剂清除剂为N-乙酰半胱氨酸;并且

所述反应温度为约55℃至约65℃。

110. 根据权利要求105至109中任一项所述的方法, 其中对于步骤(3), 按以下步骤顺序从所述反应产物混合物中分离化合物(v): 向所述反应产物混合物添加晶种; 添加正庚烷; 冷却以形成包含固体化合物(v)的浆液; 并且分离固体化合物(v)。

111. 根据权利要求105至110中任一项所述的方法, 其中对于步骤(4): 所述溶剂为二-正丁胺;

所述至少一种有机碱进一步包括选自由以下项组成的组的第二碱:

2,6-二甲基吡啶、二-异丙基乙胺和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷; 并且

所述反应温度为约115℃至约125℃。

112. 根据权利要求105至111中任一项所述的方法, 其进一步包括按以下步骤顺序从所述反应产物混合物中分离化合物1: 向所述反应产物混合物添加抗溶剂; 冷却以形成包含固体化合物1的浆液; 并且分离固体化合物1。

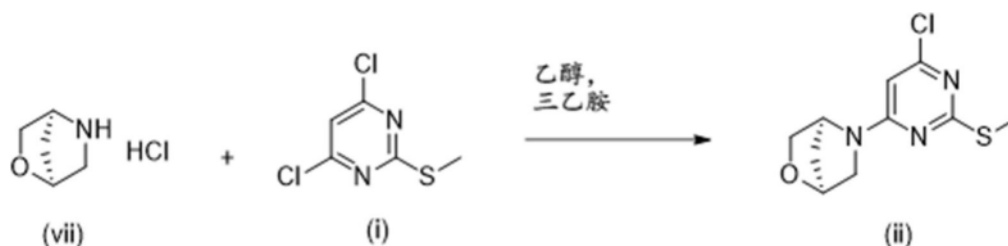
113. 根据权利要求112所述的方法, 其中所述抗溶剂选自由异丙醇和正丙醇组成的组。

114. 根据权利要求105至113中任一项所述的方法, 其进一步包括: 形成化合物1和甲基异丁基酮的过饱和溶液; 用结晶化合物1A型接种所述过饱和溶液; 冷却所述溶液以形成包含结晶化合物1A型的浆液;

以及从所述浆液中分离结晶化合物1A型。

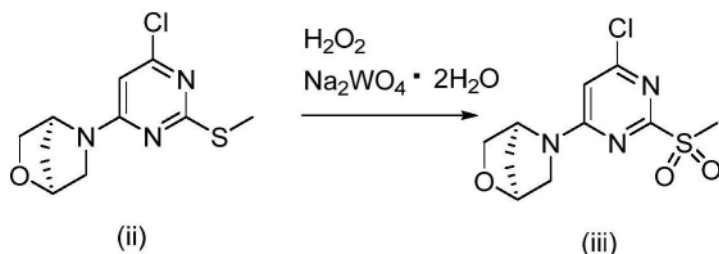
115. 一种用于制备化合物1A型的方法, 所述方法包括:

(1) 根据以下反应方案, 使化合物(vii)与化合物(i)在乙醇和三乙胺的存在下反应以形成化合物(ii)



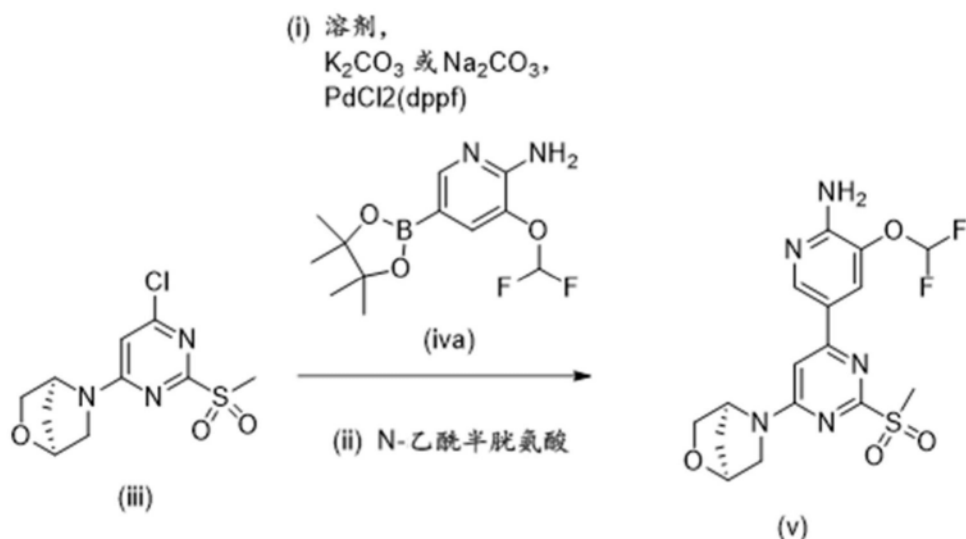
其中三甲胺相对于化合物(vii)的当量为约2.4:1;

(2) 根据以下反应方案, 在钨酸钠二水合物($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)的存在下用过氧化氢来氧化化合物(ii), 以形成包含化合物(iii)的反应产物混合物



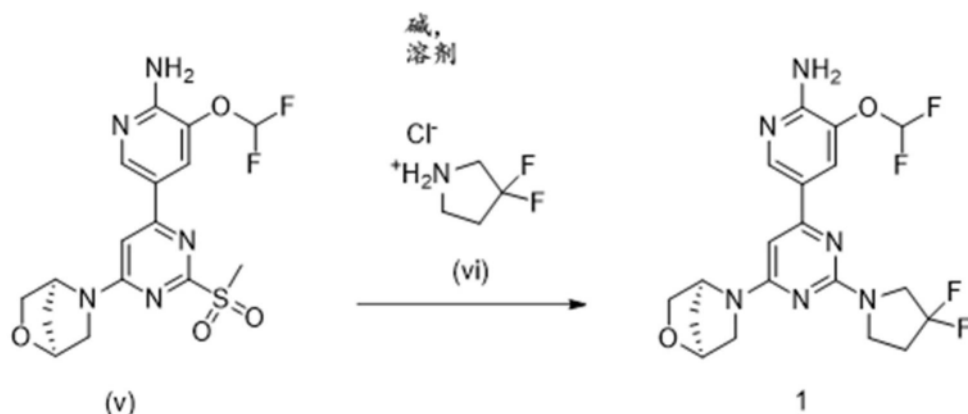
其中将所述过氧化氢添加至来自步骤(1)的反应产物混合物并且过氧化氢相对于化合物(ii)的当量比为约3:1;

(3) 根据以下方案, (i) 使化合物(iii)与化合物(iva)在 K_2CO_3 或 Na_2CO_3 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 催化剂和四氢呋喃和水溶剂的存在下进行Suzuki偶联, 以形成反应产物混合物化合物(v), 以及(ii)将N-乙酰半胱氨酸添加至所述反应产物混合物中以清除钯



其中 K_2CO_3 或 Na_2CO_3 相对于化合物(iii)的当量比为约3:1,并且基于化合物(iii), $PdCl_2(dppf)$ 含量为约0.5mol%;

(4) 根据以下反应方案,使化合物(v)与化合物(vi)在至少一种碱和溶剂的存在下反应,以形成包含化合物1的反应产物混合物



其中

所述至少一种碱选自以下项组成的组:1,1,3,3-四甲基胍和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯;并且

所述溶剂选自以下项组成的组:甲苯、苯甲醚、均三甲苯、二乙胺、二-正丙胺、二-异丙胺、二-正丁胺及其组合;并且

(5) 按以下步骤顺序分离来自步骤(4)反应产物混合物的化合物1:向所述反应产物混合物添加选自异丙醇和正丙醇的抗溶剂;冷却所述反应产物混合物以形成包含固体化合物1的浆液;并且从所述反应产物混合物中分离固体化合物1;以及

(6) 形成化合物1和甲基异丁基酮的过饱和溶液;用结晶化合物1A型接种所述过饱和溶液;冷却所述溶液以形成包含结晶化合物1A型的浆液;以及从所述浆液中分离结晶化合物1A型。

116. 根据权利要求115所述的方法,其中对于步骤(2),历经约4小时至约6小时的时间段添加所述过氧化氢。

117. 根据权利要求115或权利要求116所述的方法,其中对于步骤(2),在所述反应的第

一部分期间添加约二当量的 H_2O_2 ,并且在所述反应的第二部分期间添加剩余的 H_2O_2 。

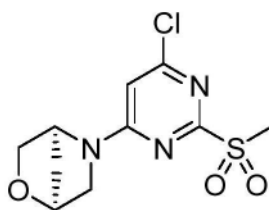
118. 根据权利要求115至117中任一项所述的方法,其中对于步骤(3),反应温度为约55℃至约65℃;并且 Na_2WO_4 为于甲醇和水中的 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。

119. 根据权利要求115至118中任一项所述的方法,其中对于步骤(3),按以下步骤顺序从所述反应产物混合物中分离化合物(v):向所述反应产物混合物添加晶种;向所述反应产物混合物添加正庚烷;冷却所述反应产物混合物以形成包含固体化合物(v)的浆液;并且分离固体化合物(v)。

120. 根据权利要求115至119中任一项所述的方法,其中对于步骤(4):所述溶剂为二-正丁胺;所述至少一种碱进一步包括选自由以下项组成的组的第二碱:2,6-二甲基吡啶、二-异丙基乙胺和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷;并且所述反应温度为约115℃至约125℃。

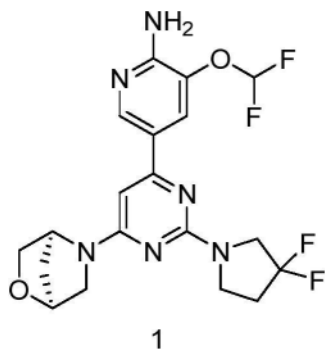
121. 根据权利要求115至120中任一项所述的方法,其中化合物1A型的X射线粉末衍射图在选自由以下项组成的组的位置处具有至少两个峰: $7.7 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $12.1 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $16.2 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $16.4 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $16.6 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $17.1 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $18.8 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $19.4 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $19.8 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $20.3 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $20.5 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $23.3 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $24.7 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $25.3 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 和 $26.5 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 。

122. 一种式(iii)化合物



(iii)。

123. 一种化合物I的结晶形式



1

其中所述结晶形式的X射线粉末衍射图在选自由以下项组成的组的位置处具有至少两个峰: $7.7 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $12.1 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、

$16.2 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $16.4 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $16.6 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $17.1 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $18.8 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $19.4 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $19.8 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $20.3 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $20.5 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $23.3 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、

$24.7 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $25.3 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 和 $26.5 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 。

124. 根据权利要求123所述的结晶形式,其中所述结晶形式的X射线粉末衍射图在选自由以下项组成的组的位置处具有至少两个峰: $7.7 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 $18.8 \pm 0.3 (^\circ 2\theta)$ 、 19.8 ± 0.3

($^{\circ}2\theta$)、 24.7 ± 0.3 ($^{\circ}2\theta$) 和 26.5 ± 0.3 ($^{\circ}2\theta$)。

125. 根据权利要求123所述的结晶形式, 其中所述结晶形式具有图1的X射线粉末衍射图。

126. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求123所述的结晶形式和至少一种赋形剂。

127. 一种制备根据权利要求123所述的化合物I的结晶形式的方法, 所述方法包括: 将化合物I溶解于溶剂中以形成溶液, 从其中形成化合物I的晶体的浆液, 以及分离结晶的化合物I。

128. 根据权利要求127所述的方法, 其中化合物I的溶液在其晶体形成之前过滤, 并且将经过滤的溶液用结晶化合物I接种并冷却以形成结晶的化合物I。

129. 一种治疗神经系统变性疾病的方法, 其包括施用有效量的根据权利要求123所述的结晶形式。

用于制备双杂芳基化合物及其晶型的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

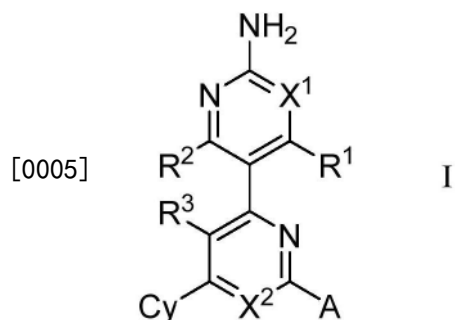
[0002] 本申请要求2020年10月2日提交的美国临时专利申请第63/087109号的优先权和权益,该临时专利申请的内容通过引用以其全文并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于制备取代的双杂芳基化合物的方法。

背景技术

[0004] 神经元或轴突变性在神经系统的正常发育中起着核心作用,是许多神经系统变性疾病的标志,包括例如肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、青光眼、阿尔茨海默病、帕金森病以及脑和脊髓的创伤性损伤。已公开的美国专利申请US 2018/0133219(通过参考并入本文)描述了化合物式I,



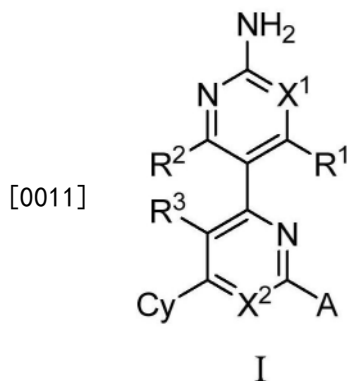
[0006] 其已被证明可以有效地治疗神经系统变性疾病和神经系统损伤,包括例如通过抑制神经元中的双亮氨酸拉链激酶(DLK)。

[0007] 与制备双杂芳基化合物的已知方法相关的一般问题(特别是在大量存在的情况下)包括:在一些方法步骤中可能使用有毒有害溶剂;可能使用多种溶剂种类;可能需要较高的贵金属催化剂负载;可能使用相对高的反应温度;可能需要有毒有害氧化剂;在一些反应步骤中可能使用高摩尔比的反应物和试剂;在一些具有相关通量罚分(throughput penalty)的工艺步骤中可能使用低的反应物浓度;可能使用或需要多个色谱纯化步骤,其需要具有相关成本和通量罚分的专业的方法设备;可能需要溶剂萃取步骤;可能需要溶剂剥离步骤将中间体和成品分离为固体;以及产量可能低。

[0008] 因此,需要改善的制备式I化合物的方法。

[0009] 简要说明

[0010] 本公开的第一方面涉及一种用于制备式I化合物的方法。



[0012] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下项组成的组：H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

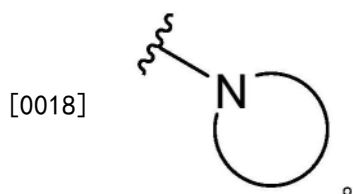
[0013] X^1 为 $C-R^4$ ，其中 R^4 选自由以下项组成的组： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 杂烷基、 $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ 环烷基、 $-(L^2)_{0-1}-3-7$ 元杂环烷基、 $-(L^2)_{0-1}-6-10$ 元芳基和 $-(L^2)_{0-1}-5-10$ 元杂芳基。 L^1 选自由以下项组成的组： $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)-$ 和 $=O$ 。 L^2 选自由以下项组成的组： $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烯基、 C_{1-4} 亚炔基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基和 C_{1-4} 亚杂烷基。

[0014] R^4 任选地在碳原子和杂原子上经选自由以下项组成的组的 R^4 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $3-5$ 元环烷基、 $3-5$ 元杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷硫基、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和 $-SF_5$ 。

[0015] R^5 和 R^6 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 烷基，或者 R^5 和 R^6 连同它们所连接的氧原子与硼原子一起形成 5 元至 7 元杂环，其中每个环碳原子可以经 1 或 2 个 C_{1-4} 直链烷基基团取代。

[0016] X^2 为 N 。

[0017] A 为 3 元至 12 元含 N 杂环烷基，



[0019] A 任选地经 $1-5$ 个选自由以下项组成的组的 R^A 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 $-(L^A)_{0-1}-3-8$ 元环烷基、 $-(L^A)_{0-1}-3-8$ 元杂环烷基、 $-(L^A)_{0-1}-5-6$ 元杂芳基、 $-(L^A)_{0-1}-C_6$ 芳基、 $-(L^A)_{0-1}-NR^{R1a}R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-SR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)R^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 和 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$ 。

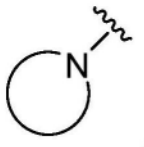
[0020] Y^1 为 O 或 S 。

[0021] L^A 选自由以下项组成的组： C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚杂烷基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基。

[0022] R^{R1a} 和 R^{R1b} 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $3-8$ 元环

烷基、苯基、苄基、5-6元杂芳基和3-8元杂环烷基。

[0023] R^{1c} 选自由以下项组成的组： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、3-8元环烷基、苯基、苄基、5-6元杂芳基和3-7元杂环烷基，并且其中 R^A 任选地在碳原子和杂原子上经选自以下项的 R^A 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} （卤代）烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $N(H)S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $S(O)_{0-2}N(H)-$ 、（卤代）烷基- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $C(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $N(H)-C(=O)-$ 、（（卤代）烷基） $_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、（卤代）烷基- $N(H)-C(=O)O-$ 、（（卤代）烷基） $_2N-C(=O)O-$ 、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 二烷基氨基。

[0024] Cy是3元至12元含N杂环烷基，，其中Cy任选地包含一或两个选自O、S和N组成的组的额外杂原子。

[0025] Cy任选地在碳或杂原子上经选自以下项组成的组的 R^{Cy} 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-3-8$ 元环烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-3-8$ 元杂环烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-5-6$ 元杂芳基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-$ 苯基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-NR^{Ca}R^{Cb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OR^{Ca}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-SR^{Ca}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{Ca})C(=Y^1)OR^{Cc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)N(R^{Ca})R^{Cb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{Ca})C(=O)N(R^{Ca})R^{Cb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)N(R^{Ca})R^{Cb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{Ca})C(=O)R^{Cb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)OR^{Ca}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)R^{Ca}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-P(=O)(OR^{Ca})OR^{Cb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{Cc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{Ca})R^{Cb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{Ca})S(O)_{1-2}N(R^{Ca})R^{Cb}$ 和 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{Ca})S(O)_{1-2}R^{Cc}$ 。

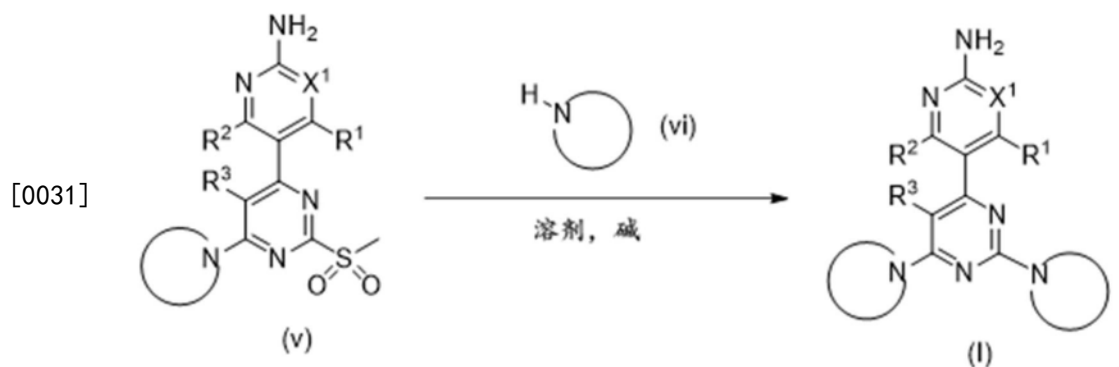
[0026] L^{Cy} 选自由以下项组成的组： C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚杂烷基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基。

[0027] R^{Ca} 和 R^{Cb} 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、3-8元环烷基、苯基、苄基、5-6元杂芳基和3-8元杂环烷基。

[0028] R^{Cc} 选自由以下项组成的组： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、3-8元环烷基、苯基、苄基、5-6元杂芳基和3-7元杂环烷基。

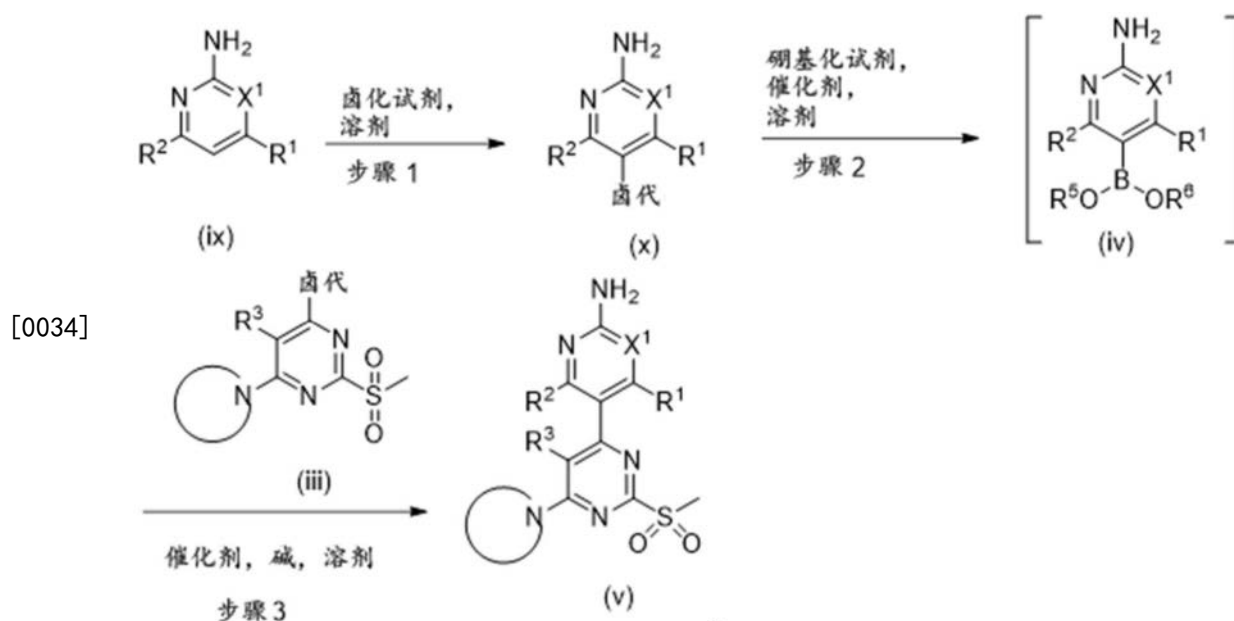
[0029] R^{Cy} 任选地在碳原子和杂原子上经1至5个选自以下项组成的组的 R^{Cy} 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} （卤代）烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $N(H)S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $S(O)_{0-2}N(H)-$ 、（卤代）烷基- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $C(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $N(H)-C(=O)-$ 、（（卤代）烷基） $_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} （卤代）烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、（卤代）烷基- $N(H)-C(=O)O-$ 、（（卤代）烷基） $_2N-C(=O)O-$ 、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 二烷基氨基。

[0030] 本方法包括在碱性条件下于溶剂中，用3元至12元含胺杂环烷基化合物(vi)置换化合物(v)的甲氧基磺酰基基团，以提供式(I)化合物



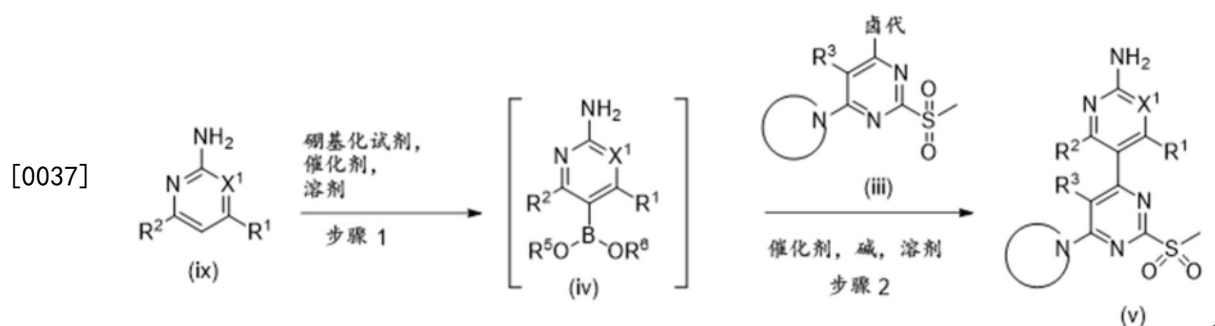
[0032] 所述方法进一步包含根据以下方案(A)至(C)中的一者制备化合物(v)。

[0033] 在方案(A)中,磺化合物(v)根据以下反应方案来制备



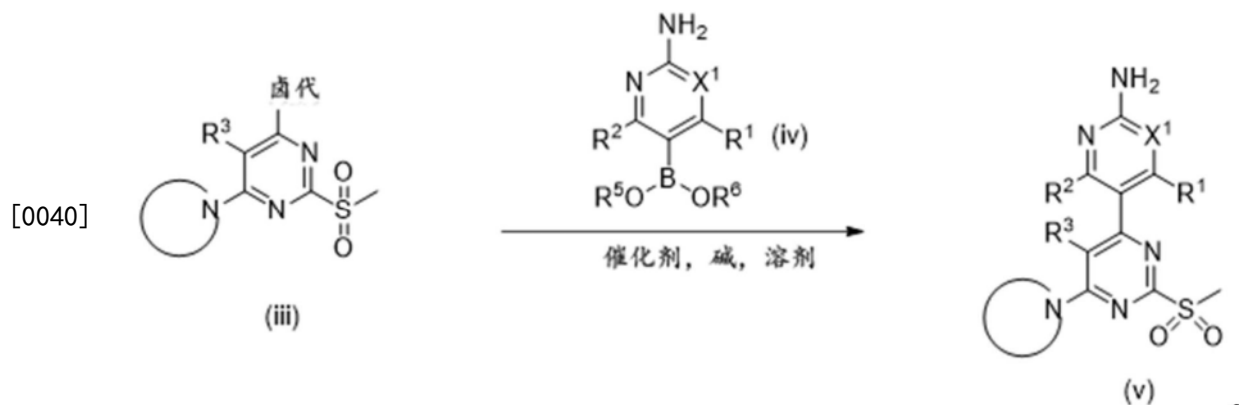
[0035] 方案(A)包括:步骤1,其中化合物(ix)与卤化试剂于溶剂中合并,并进行反应以形成化合物(x);步骤2,其中化合物(x)用硼基化试剂硼基化以形成化合物(iv)的溶液;以及步骤3,其中形成化合物(iv)、化合物(iii)、催化剂、碱和溶剂的溶液并进行反应以形成化合物(v)。

[0036] 在方案(B)中,磺化合物(v)根据以下反应方案制备



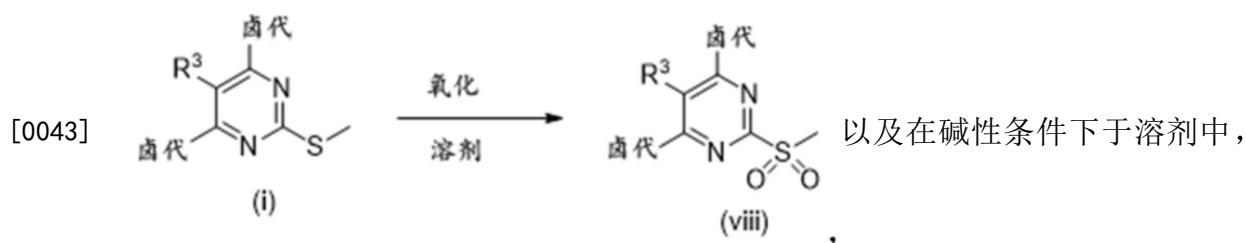
[0038] 方案(B)包括:步骤1,其中化合物(ix)直接用硼基化试剂硼基化以形成包含化合物(iv)主要于溶液中的反应产物混合物;以及步骤2,其中来自步骤1的反应产物混合物与化合物(iii)、催化剂、碱和溶剂合并,并进行反应以形成化合物(v)。

[0039] 在方案(C)中, 砜化合物(v)根据以下反应方案通过在碱和溶剂的存在下用催化剂进行砜化合物(iii)与硼酸盐试剂(iv)之间的偶联反应来制备, 以提供化合物(v)

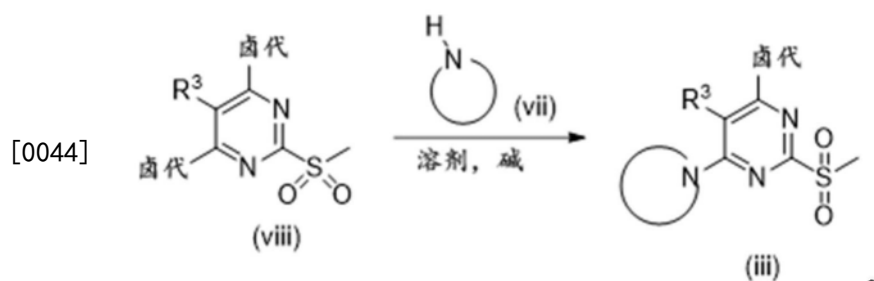


[0041] 方案(C)进一步包括方案(1)、方案(2)或方案(1)和方案(2)的组合。

[0042] 方案(1)包括根据以下反应方案制备砜化合物(iii), 所述反应方案包括用至少一种氧化剂于溶剂中处理烷硫基化合物(i), 以提供经氧化砜化合物(viii)的混合物

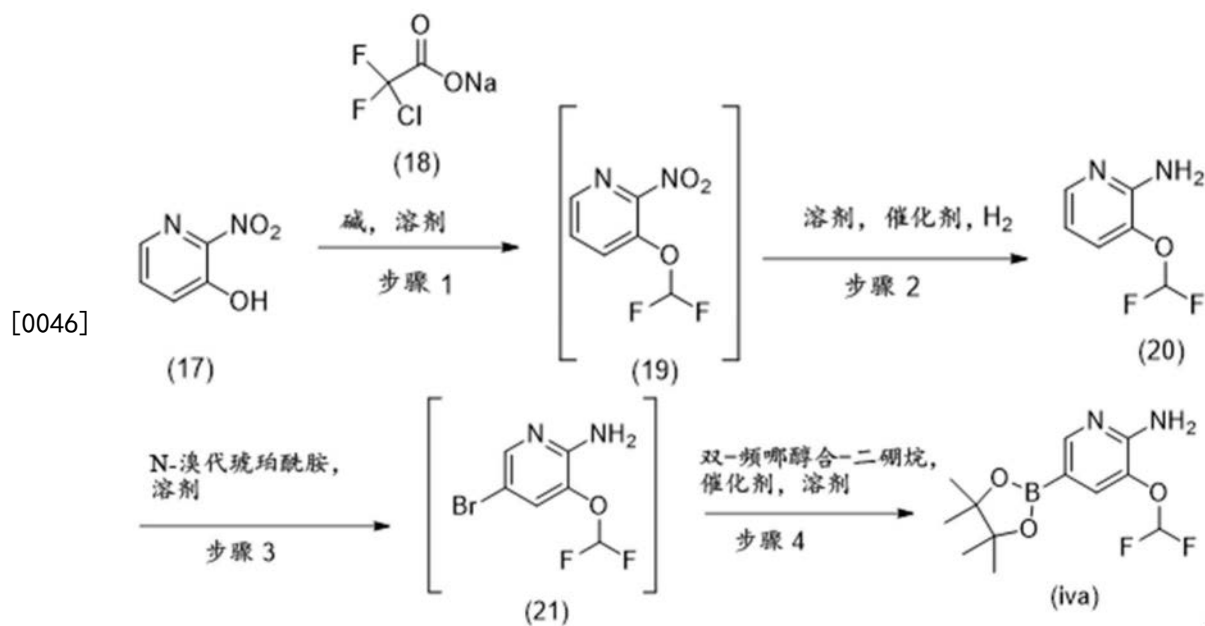


用任选地经取代的3元至12元含胺杂环烷基化合物(vii)置换来自砜化合物(viii)的卤素原子, 以形成包含砜化合物(iii)的反应产物混合物



[0045] 方案(2)包括砜化合物(iv)种类化合物(iva), 其中 X^1 为C-O-CHF₂, R^1 和 R^2 各自为H,

并且部分-B(OR⁵)(OR⁶)为 化合物(iva)根据以下反应方案来制备,



[0047] 在步骤1中,形成包含化合物(17)、化合物(18)、溶剂和碱的反应混合物并进行反应以形成包含化合物(19)主要于溶液中的反应产物混合物。

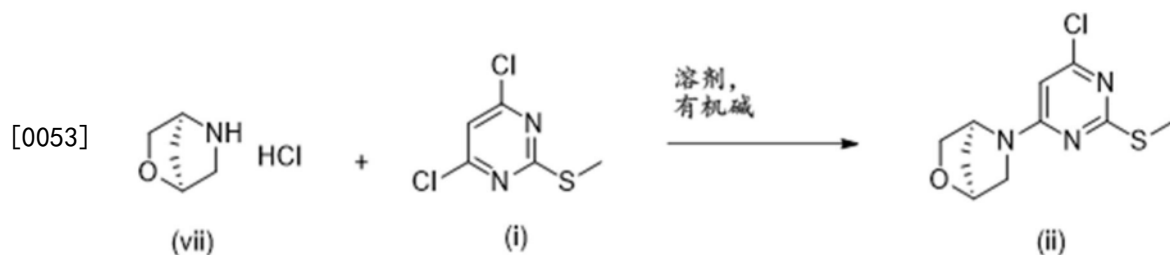
[0048] 在步骤2中,包含化合物(19)的溶液的反应混合物在催化剂存在下氢化以形成包含化合物(20)的反应产物混合物。

[0049] 在步骤3中,包含化合物(20)、N-溴代琥珀酰胺和极性非质子溶剂的反应混合物进行反应以形成包含化合物(21)主要于溶液中的反应产物混合物。

[0050] 在步骤4中,形成包含化合物(21)于溶液中、双-频哪醇合-二硼烷(bis-pinacoldiborane)和贵金属催化剂的反应混合物并进行反应以形成包含化合物(iva)的反应产物混合物。

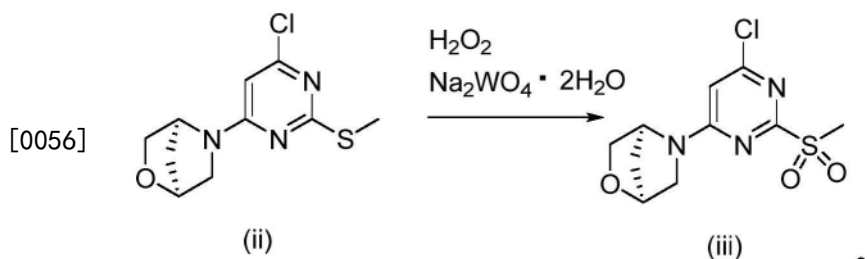
[0051] 本公开的另一方面涉及一种用于制备化合物1的方法。本方法包括以下步骤一至四。

[0052] 在第一步骤中,根据以下方案,使化合物(vii)与化合物(i)在溶剂和有机碱的存在下反应以形成包含化合物(ii)的反应混合物



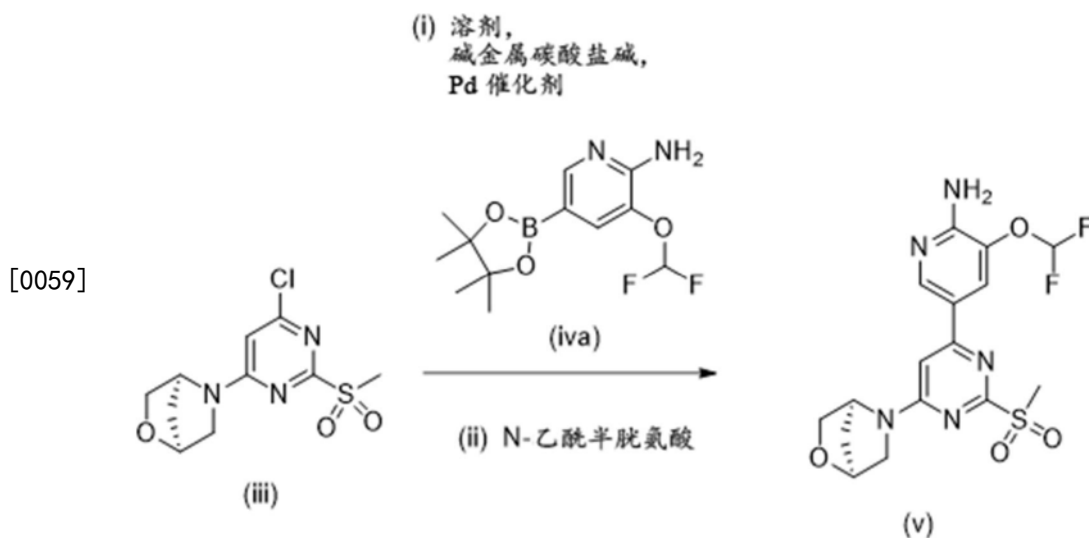
[0054] 溶剂选自由二甲基亚砜、乙腈和乙醇组成的组。有机碱相对于化合物(vii)的当量为约2.2:1至约2.6:1。

[0055] 在第二步骤中,根据以下反应方案,在钨酸钠二水合物($Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$)的存在下用过氧化氢来氧化化合物(ii),以形成包含化合物(iii)的反应产物混合物



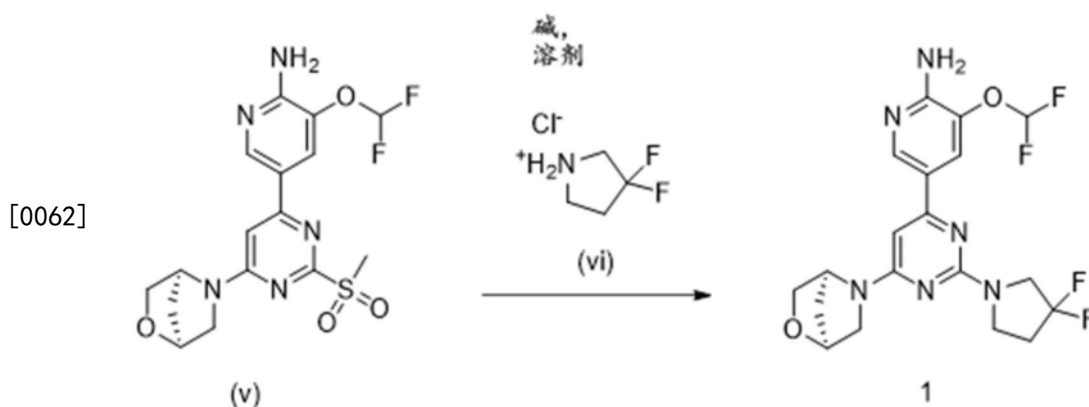
[0057] 将过氧化氢添加至来自步骤(1)的反应产物混合物并且过氧化氢相对于化合物(ii)的当量比为约2:1至约3.5:1。

[0058] 在第三步骤中,根据以下方案,使化合物(iii)与化合物(iva)在碱金属碳酸盐碱、钯催化剂和溶剂的存在下进行Suzuki偶联,以形成反应产物混合物化合物(v),然后将N-乙酰半胱氨酸添加至反应产物混合物中以清除钯



[0060] 溶剂为四氢呋喃和水,并且钯催化剂为 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 。

[0061] 在第四步骤中,根据以下反应方案,使化合物(v)与化合物(vi)在至少一种有机碱和溶剂的存在下反应,以形成包含化合物1的反应产物混合物

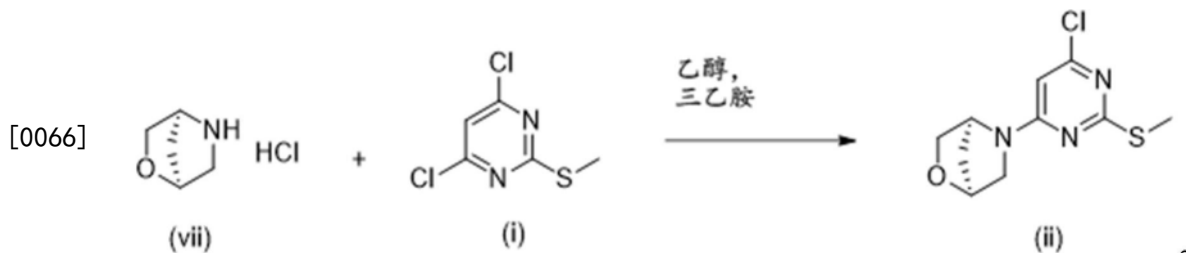


[0063] 至少一种有机碱选自由以下项组成的组:1,1,3,3-四甲基胍和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯。溶剂选自由以下项组成的组:甲苯、苯甲醚、均三甲苯、二乙胺、二-正丙胺、二-异丙胺、二-正丁胺及其组合。

[0064] 本公开的另一方面涉及一种用于制备化合物1的方法。本方法包括以下步骤一至

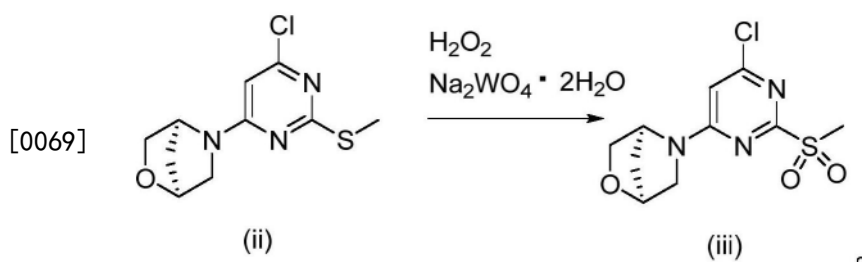
六。

[0065] 在第一步骤中,根据以下反应方案,使化合物(vii)与化合物(i)在乙醇和三乙胺的存在下反应以形成化合物(ii)



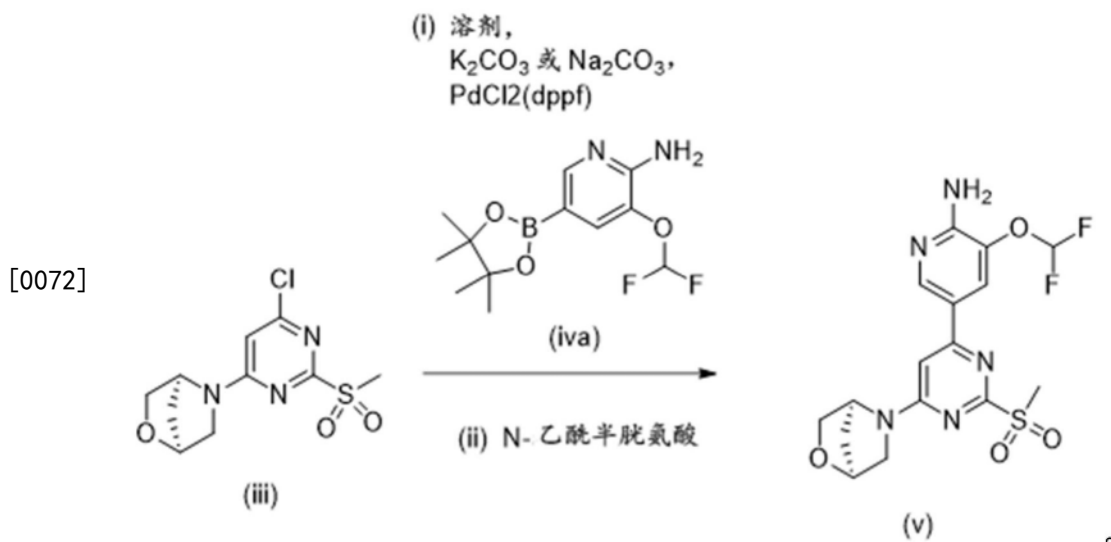
[0067] 三甲胺相对于化合物(vii)的当量为约2.4:1。

[0068] 在第二步骤中,根据以下反应方案,在钨酸钠二水合物($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)的存在下用过氧化氢来氧化化合物(ii),以形成包含化合物(iii)的反应产物混合物



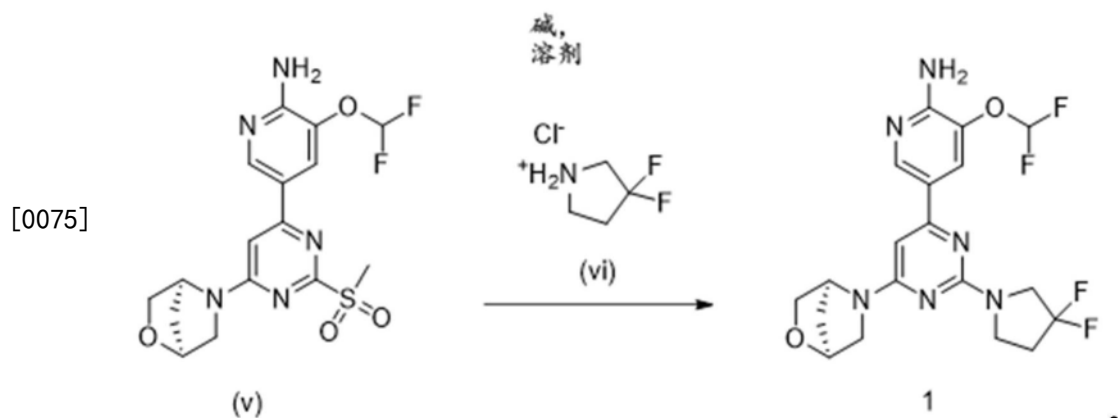
[0070] 将过氧化氢添加至来自步骤(1)的反应产物混合物并且过氧化氢相对于化合物(ii)的当量比为约3:1。

[0071] 在第三步骤中,根据以下方案,(i)使化合物(iii)与化合物(iva)在 K_2CO_3 或 Na_2CO_3 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 催化剂和四氢呋喃和水溶剂的存在下完成Suzuki偶联,以形成反应产物混合物化合物(v),随后(ii)通过将N-乙酰半胱氨酸添加至反应产物混合物中以清除钯



[0073] K_2CO_3 或 Na_2CO_3 相对于化合物(iii)的当量比为约3:1,并且基于化合物(iii), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 含量为约0.5mol%。

[0074] 在第四步骤中,根据以下反应方案,使化合物(v)与化合物(vi)在至少一种碱和溶剂的存在下反应,以形成包含化合物1的反应产物混合物

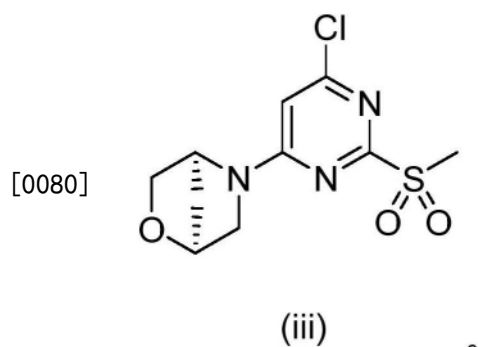


[0076] 至少一种碱选自以下项组成的组：1,1,3,3-四甲基胍和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯。溶剂选自以下项组成的组：甲苯、苯甲醚、均三甲苯、二乙胺、二-正丙胺、二-异丙胺、二-正丁胺及其组合。

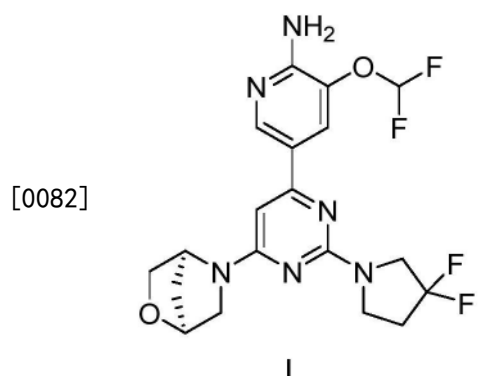
[0077] 在第五步骤中，按以下步骤顺序从步骤(4)反应产物混合物分离化合物1：向反应产物混合物添加选自异丙醇和正丙醇的反溶剂；冷却所述反应产物混合物以形成包含固体化合物1的浆液；并且从反应产物混合物中分离固体化合物1。

[0078] 在第六步骤中，形成化合物1和甲基异丁基酮的过饱和溶液；用结晶化合物1A型接种过饱和溶液；冷却溶液以形成包含结晶化合物1A型的浆液；以及从浆液中分离结晶化合物1A型。

[0079] 本公开的另一方面涉及式(iii)化合物：



[0081] 本公开的另一方面涉及化合物I的结晶形式



[0083] 其中结晶形式的X射线粉末衍射图在选自以下项组成的组的位置处具有至少两个峰： $7.7 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $12.1 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $16.2 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $16.4 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $16.6 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $17.1 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $18.8 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $19.4 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $19.8 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $20.3 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$

θ)、 $20.5 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $23.3 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $24.7 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 、 $25.3 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 和 $26.5 \pm 0.3 (^{\circ}2\theta)$ 。

[0084] 本公开的另一个方面涉及包含化合物I的结晶形式和至少一种赋形剂的药物组合物。

[0085] 本公开的另一个方面涉及制备化合物I的结晶形式的方法,该方法包括将化合物I溶解于溶剂中以形成溶液,从其中形成化合物I的晶体的浆液,以及分离结晶的化合物I。

[0086] 本公开的另一个方面涉及治疗神经系统变性疾病的方法,其包括施用有效量的化合物I的结晶形式。

附图说明

[0087] 图1显示了化合物1的代表性结晶形式的XRPD图,在本文中鉴定为A型。

[0088] 图2显示了结晶化合物1A型(图(a));化合物1(在900MPa压力下压片随后压碎)(图(b));化合物1(在900MPa压力下压片随后压碎)(图(c));化合物1(手工干法研磨后)(图(d));化合物1(手工湿法研磨后)(图(e));以及化合物1(手工湿法研磨随后干燥后)(图(f))的XRPD图。

具体实施方式

[0089] 本公开涉及用于制备式I化合物和相关的中间体的改善的方法。

[0090] 从工业卫生、方法安全和环境负担的角度来看,与现有技术方法相比,公开的方法使用相对无毒、相对便宜和相对无害的溶剂。在一些方面,使用可持续的醇类溶剂,例如甲醇和乙醇。因此,这些方面提供改善的安全性和显著的成本节约。

[0091] 与现有技术方法相比,公开的方法进一步在某些方法步骤中提供显著减少的昂贵贵金属催化剂的使用,从而提供显著的成本节约。

[0092] 公开的方法还进一步使用相对无毒的氧化剂与便宜的过渡金属催化剂相结合,以降低安全风险和成本。

[0093] 公开的方法还进一步允许降低某些反应物的摩尔比,从而提高方法效率,同时降低成本和浪费。

[0094] 与现有技术方法相比,公开的方法还进一步允许在某些步骤中显著较高的反应物浓度,从而导致方法设备效率和方法通量的显著改善,以及相关的成本节约。

[0095] 与现有技术方法相比,公开的方法还进一步消除对多个色谱纯化步骤的需求。色谱纯化步骤需要专业且昂贵的方法设备,增加所需化学操作人员的数量,降低通量,且增加成本。

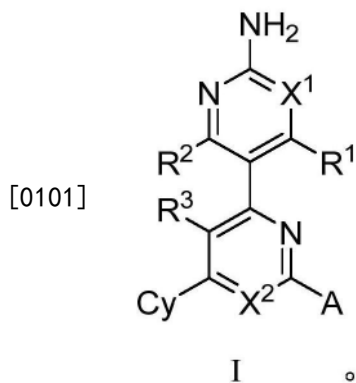
[0096] 公开的方法进一步消除使用有机溶剂进行某些萃取步骤的需要,并消除多个溶剂剥离步骤的需要。这种改善通过以下显著降低成本:降低能耗、消除溶剂处理和蒸馏步骤,从而避免了相关所需的方法设备及其操作、材料处理需求以及工业卫生和环境负担风险。

[0097] 在上述改善中,与现有技术方法相比,公开的方法还提供了更高的产率和纯度。

[0098] 因此,如本文详述的公开的方法的发现是该领域的重大进展。

[0099] 额外方面在本公开范围内。

[0100] 第一这样的额外的方面涉及一种制备化合物I的方法:



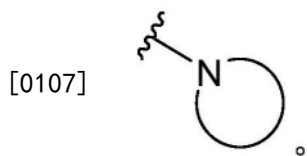
[0102] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下项组成的组：H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0103] X^1 为 $C-R^4$ ，其中 R^4 选自由以下项组成的组： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 杂烷基、 $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ 环烷基、 $-(L^2)_{0-1}-3-7$ 元杂环烷基、 $-(L^2)_{0-1}-6-10$ 元芳基、 $-(L^2)_{0-1}-5-10$ 元杂芳基。 L^1 选自由以下项组成的组： $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)-$ 和 $=O$ 。 L^2 选自由以下项组成的组： $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烯基、 C_{1-4} 亚炔基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基和 C_{1-4} 亚杂烷基。

[0104] R^4 任选地在碳原子和杂原子上经选自由以下项组成的组的 R^4 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $3-5$ 元环烷基、 $3-5$ 元杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷硫基、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和 $-SF_5$ 。

[0105] X^2 为N。

[0106] A为3元至12元含N杂环烷基，



[0108] A任选地经1-5个选自由以下项组成的组的 R^A 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 $-(L^A)_{0-1}-3-8$ 元环烷基、 $-(L^A)_{0-1}-3-8$ 元杂环烷基、 $-(L^A)_{0-1}-5-6$ 元杂芳基、 $-(L^A)_{0-1}-C_6$ 芳基、 $-(L^A)_{0-1}-NR^{R1a}R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-SR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、

$-(L^A)_{0-1}-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)R^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 和 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$ 。

[0110] Y^1 为O或S。

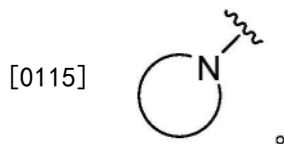
[0111] L^A 选自由以下项组成的组： C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚杂烷基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基。

[0112] R^{R1a} 和 R^{R1b} 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $3-8$ 元环烷基、苯基、苄基、 $5-6$ 元杂芳基和 $3-8$ 元杂环烷基。

[0113] R^{R1c} 选自由以下项组成的组： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $3-8$ 元环烷基、苯基、苄基、 $5-6$

元杂芳基和3-7元杂环烷基,并且其中 R^A 任选地在碳原子和杂原子上经选自以下项的 R^A 取代基取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} (卤代)烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $N(H)S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $S(O)_{0-2}N(H)-$ 、(卤代)烷基- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $C(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $N(H)-C(=O)-$ 、((卤代)烷基) $_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、(卤代)烷基- $N(H)-C(=O)O-$ 、((卤代)烷基) $_2N-C(=O)O-$ 、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 二烷基氨基。

[0114] Cy为3元至12元含N杂环烷基



[0116] Cy任选地包含一或两个选自由O、S和N组成的组的额外的杂原子。Cy任选地在碳或杂原子上经选自由以下项组成的组的 R^{Cy} 取代基取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-3-8$ 元环烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-3-8$ 元杂环烷基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-5-6$ 元杂芳基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-$ 苯基、 $-(L^{Cy})_{0-1}-NR^{RCa}R^{RCb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-SR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=Y^1)OR^{RCc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-C(=O)OR^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-OC(=O)R^{RCa}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-P(=O)(OR^{RCa})(OR^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{RCc}$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 、 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}N(R^{RCa})(R^{RCb})$ 和 $-(L^{Cy})_{0-1}-N(R^{RCa})S(O)_{1-2}(R^{RCc})$ 。

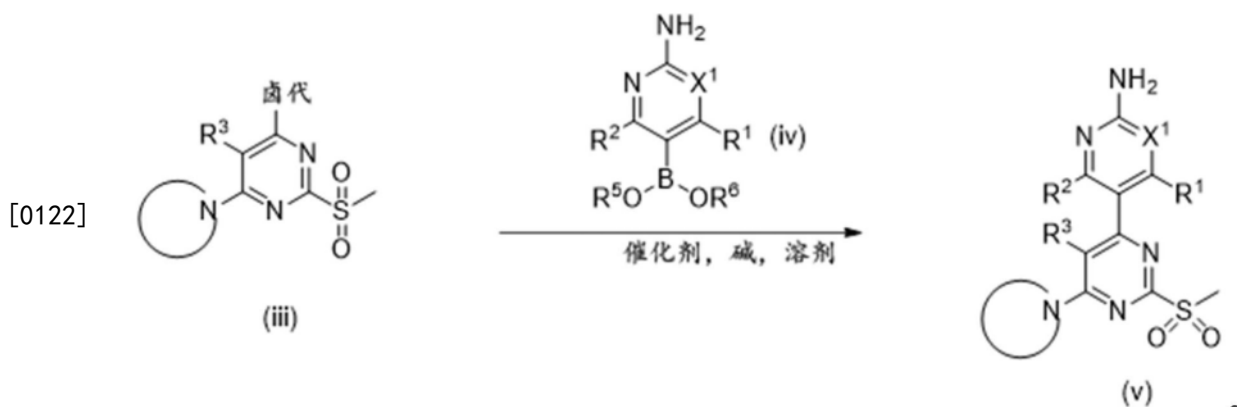
[0117] L^{Cy} 选自由以下项组成的组: C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚杂烷基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基。

[0118] R^{RCa} 和 R^{RCb} 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、3-8元环烷基、苯基、苄基、5-6元杂芳基和3-8元杂环烷基。

[0119] R^{RCc} 选自由以下项组成的组: C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、3-8元环烷基、苯基、苄基、5-6元杂芳基和3-7元杂环烷基。

[0120] R^{Cy} 任选地在碳原子和杂原子上经1至5个选自由以下项组成的组的 R^{RCy} 取代基取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} (卤代)烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $N(H)S(O)_{0-2}-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $S(O)_{0-2}N(H)-$ 、(卤代)烷基- $N(H)-S(O)_{0-2}N(H)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $C(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $N(H)-C(=O)-$ 、((卤代)烷基) $_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、 C_{1-4} (卤代)烷基- $OC(=O)N(H)-$ 、(卤代)烷基- $N(H)-C(=O)O-$ 、((卤代)烷基) $_2N-C(=O)O-$ 、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 二烷基氨基。

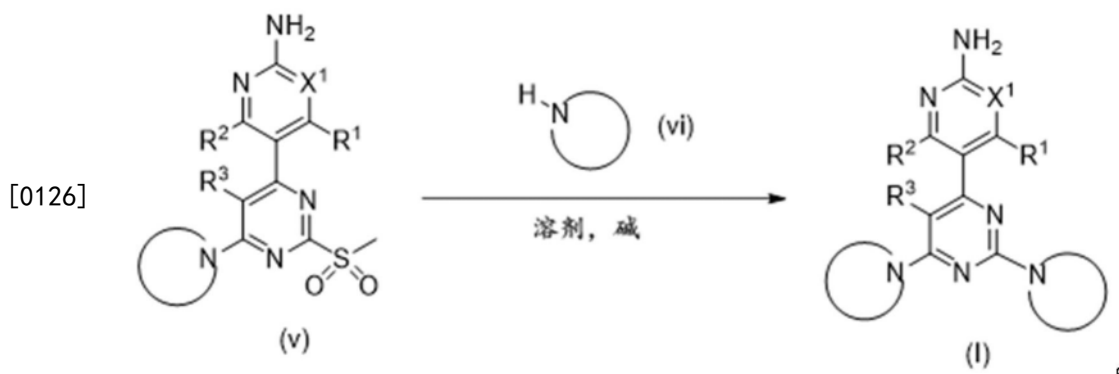
[0121] 所述方法包括通过在砷化合物(iii)和硼酸盐试剂(iv)之间在碱和溶剂的存在下使用催化剂进行偶联反应以提供如下化合物(v):



[0123] R^5 和 R^6 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 烷基,或者 R^5 和 R^6 连同它们所连接的氧原子与硼原子一起形成5元至7元杂环,其中每个环碳原子可以经1或2个 C_{1-4} 直链烷基基团取代。

[0124] 基于化合物(iii),化合物(v)的产率为至少60%。

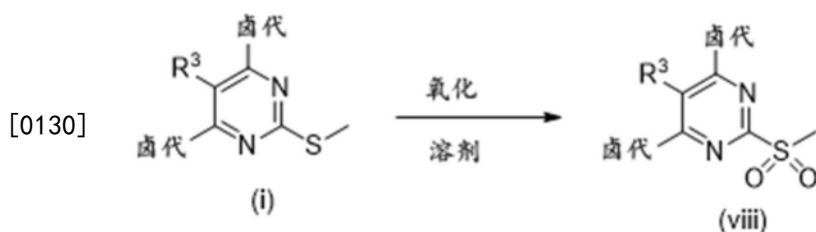
[0125] 所述方法进一步包括在碱性条件下于溶剂中,用3元至12元含胺杂环烷基化合物(vi)置换化合物(v)的甲氧基磺酰基基团,以提供如下式(I)化合物:



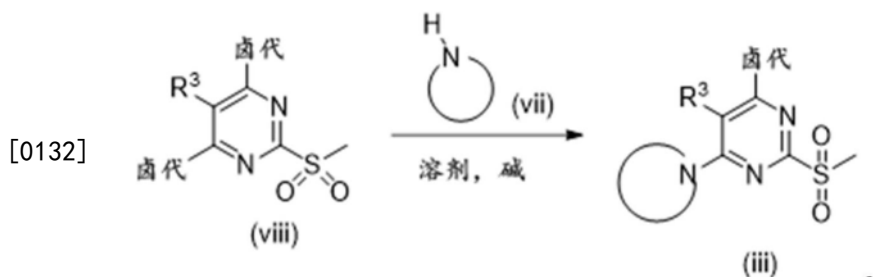
[0127] 分离呈固体的式(I)化合物。基于化合物(v),化合物式(I)的产率为至少60%。

[0128] 本公开的第三这样的额外的方面涉及通过公开的第一方面的方法获得的化合物式(I)。

[0129] 本公开的第三这样的额外的方面涉及制备砒化合物(iii)的方法。所述第三任选的方面包括用至少一种氧化剂于溶剂中处理烷硫基化合物(i),以提供如下经氧化砒化合物(viii):

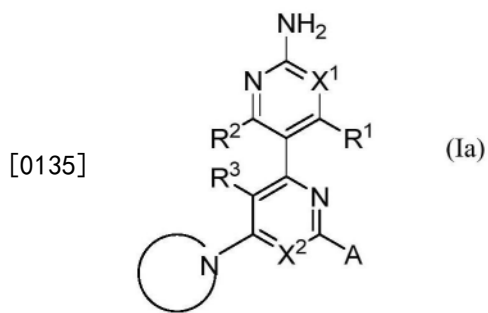


[0131] 并且用任选地经取代的3元至12元含胺杂环烷基化合物(vii)在碱性条件下于溶剂中置换来自砒化合物(viii)的卤素原子,以形成如下砒化合物(iii):



[0133] R^3 选自由以下项组成的组: H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0134] 本公开的第四这样的额外的方面涉及根据本公开的第三方面的方法制备式 (Ia) 化合物的用途:



[0136] 在所述第四方面, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下项组成的组: H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

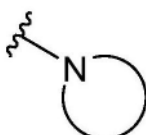
[0137] X^1 为 $C-R^4$, 其中 R^4 选自由以下项组成的组: -F、-Cl、-Br、-I、- $(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基、- $(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 卤代烷基、- $(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 杂烷基、- $(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ 环烷基、- $(L^2)_{0-1}-3-7$ 元杂环烷基、- $(L^2)_{0-1}-6-10$ 元芳基、- $(L^2)_{0-1}-5-10$ 元杂芳基。

[0138] X^2 为N。

[0139] L^1 选自由以下项组成的组: -O-、-N(H)-、-S-、-N(C_{1-6} 烷基)-和=O。

[0140] L^2 选自由以下项组成的组: -O-、-N(H)-、-N(C_{1-6} 烷基)-、-S-、=O、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烯基、 C_{1-4} 亚炔基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基和 C_{1-4} 亚杂烷基。

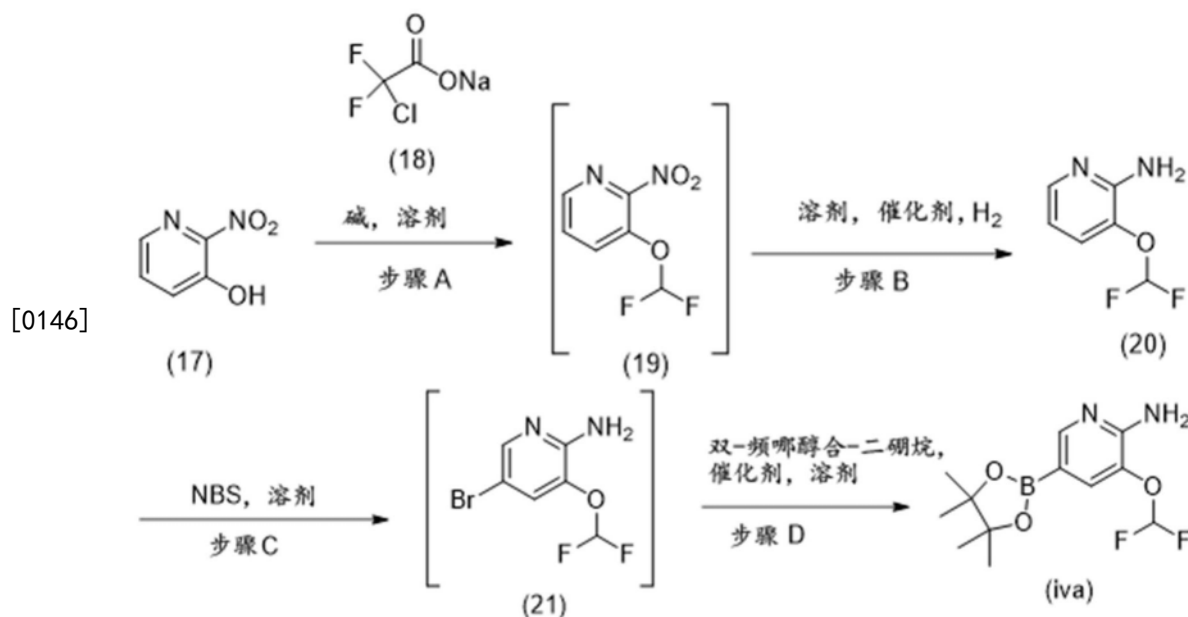
[0141] R^4 任选地在碳原子和杂原子上经选自由以下项组成的组的 R^4 取代基取代: F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、3-5元环烷基、3-5元杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷硫基、=O、-NH₂、-CN、-NO₂和-SF₅。

[0142]  为任选地取代的3元至12元含N杂环烷基。

[0143] A为任选地取代的3元至12元含N杂环烷基，

[0144] 。

[0145] 本公开的第五这样的额外的方面涉及根据以下反应方案制备硼酸盐化合物(iva)的方法:



[0147] 所述第五方面的方法包含步骤A至D。

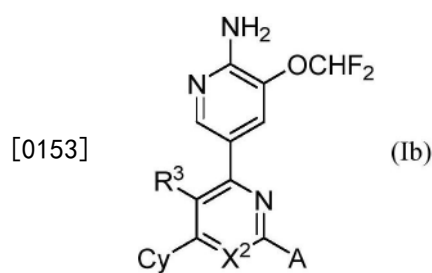
[0148] 步骤A,其中形成包含化合物(17)、化合物(18)、溶剂和碱的反应混合物并进行反应以形成包含化合物(19)主要于溶液中的反应产物混合物。

[0149] 步骤B,其中包含化合物(19)的溶液的反应混合物在催化剂存在下氢化以形成包含化合物(20)的反应产物混合物。

[0150] 步骤C,其中包含化合物(20)、N-溴代琥珀酰胺和极性非质子溶剂的反应混合物进行反应以形成包含化合物(21)主要于溶液中的反应产物混合物。

[0151] 步骤D,其中形成包含化合物(21)于溶液中、双-频哪醇合-二硼烷(bis-pinacoldiborane)、贵金属催化剂的反应混合物并进行反应以形成包含化合物(iva)的反应产物混合物。

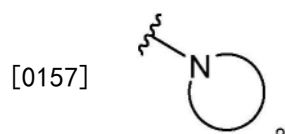
[0152] 本公开的第六这样的额外的方面涉及根据本公开的第五方面的方法制备式(Ia)化合物的用途



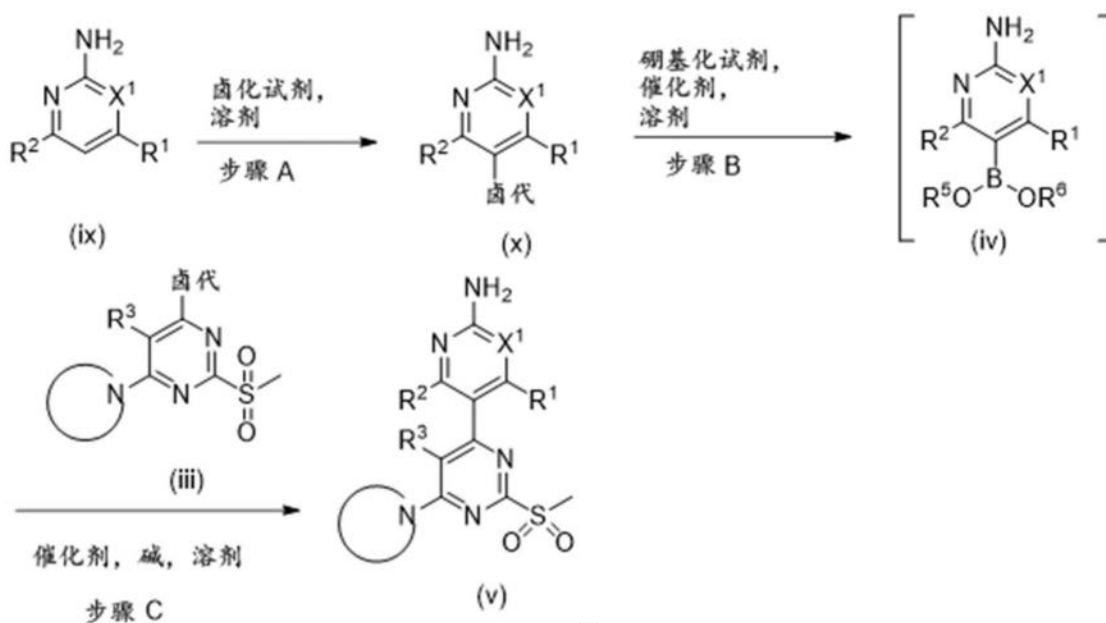
[0154] 在所述第六方面, R^3 选自由以下项组成的组: H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0155] X^2 为N。

[0156] Cy和A各自独立地为任选地取代的3元至12元含N杂环,



[0158] 本公开的第七这样的额外的方面涉及根据以下反应方案制备硼化合物(v)的方法:



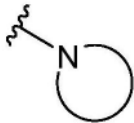
[0160] 在所述第七方面, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下项组成的组: H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0161] X^1 为C- R^4 , 其中 R^4 选自由以下项组成的组: -F、-Cl、-Br、-I、-(L^1) $_{0-1}$ - C_{1-6} 烷基、-(L^1) $_{0-1}$ - C_{1-6} 卤代烷基、-(L^1) $_{0-1}$ - C_{1-6} 杂烷基、-(L^2) $_{0-1}$ - C_{3-8} 环烷基、-(L^2) $_{0-1}$ -3-7元杂环烷基、-(L^2) $_{0-1}$ -6-10元芳基、-(L^2) $_{0-1}$ -5-10元杂芳基。

[0162] L^1 选自由以下项组成的组: -O-、-N(H)-、-S-、-N(C_{1-6} 烷基)-和=O。

[0163] L^2 选自由以下项组成的组: -O-、-N(H)-、-N(C_{1-6} 烷基)-、-S-、=O、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烯基、 C_{1-4} 亚炔基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基和 C_{1-4} 亚杂烷基。

[0164] R^4 任选地在碳原子和杂原子上经选自由以下项组成的组的 R^4 取代基取代: F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、3-5元环烷基、3-5元杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷硫基、=O、-NH₂、-CN、-NO₂和-SF₅。

[0165]  为任选地取代的3元至12元含N杂环烷基。

[0166] R^5 和 R^6 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 烷基, 或者 R^5 和 R^6 连同它们所连接的氧原子与硼原子一起形成5元至7元杂环, 其中每个环碳原子可以经1或2个 C_{1-4} 直链烷基基团取代。

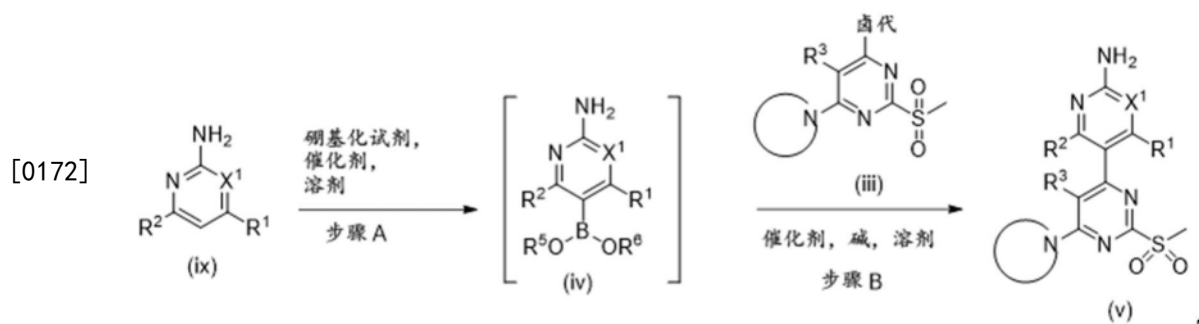
[0167] 第七方面的方法包含步骤A至D。

[0168] 在步骤A中, 化合物(ix)与卤化试剂于溶剂中合并, 并进行反应以形成化合物(x)。

[0169] 在步骤B中, 化合物(x)用硼基化试剂硼基化以形成化合物(iv)的溶液。

[0170] 在步骤C中, 形成化合物(iv)、化合物(iii)、催化剂、碱和溶剂的溶液并进行反应以形成化合物(v)。

[0171] 本公开的第八额外的方面涉及根据以下反应方案制备硼化合物(v)的方法:



[0173] 在所述第八方面, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下项组成的组: H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0174] X^1 为 $C-R^4$, 其中 R^4 选自由以下项组成的组: -F、-Cl、-Br、-I、- $(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基、- $(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 卤代烷基、- $(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 杂烷基、- $(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ 环烷基、- $(L^2)_{0-1}-3-7$ 元杂环烷基、- $(L^2)_{0-1}-6-10$ 元芳基、- $(L^2)_{0-1}-5-10$ 元杂芳基。

[0175] L^1 选自由以下项组成的组: -O-、-N(H)-、-S-、-N(C_{1-6} 烷基)-和=O。

[0176] L^2 选自由以下项组成的组: -O-、-N(H)-、-N(C_{1-6} 烷基)-、-S-、=O、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烯基、 C_{1-4} 亚炔基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基和 C_{1-4} 亚杂烷基。

[0177] R^4 任选地在碳原子和杂原子上经选自由以下项组成的组的 R^4 取代基取代: F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、3-5元环烷基、3-5元杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷硫基、=O、-NH₂、-CN、-NO₂和-SF₅。

[0178]  为任选地取代的3元至12元含N杂环烷基。

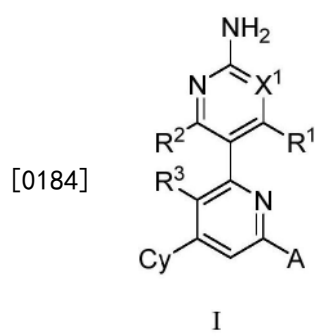
[0179] R^5 和 R^6 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 烷基, 或者 R^5 和 R^6 连同它们所连接的氧原子与硼原子一起形成5元至7元杂环, 其中每个环碳原子可以经1或2个 C_{1-4} 直链烷基基团取代。

[0180] 第八方面的方法包含步骤A至B。

[0181] 在步骤A中, 化合物(ix) 直接用硼基化试剂硼基化以形成包含化合物(iv) 要于溶液中的反应产物混合物。

[0182] 在步骤B中, 来自步骤A的反应产物混合物与化合物(iii)、催化剂、碱和溶剂合并, 并进行反应以形成化合物(v)。

[0183] 本公开的额外的第九方面涉及用于制备式(I)化合物的第八方面的方法的用途:



[0185] 在所述第九方面, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下项组成的组: H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

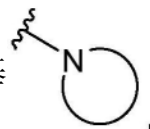
[0186] X^1 为 $C-R^4$,其中 R^4 选自由以下项组成的组: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 杂烷基、 $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ 环烷基、 $-(L^2)_{0-1}-3-7$ 元杂环烷基、 $-(L^2)_{0-1}-6-10$ 元芳基、 $-(L^2)_{0-1}-5-10$ 元杂芳基。

[0187] L^1 选自由以下项组成的组: $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-$ 和 $=O$ 。

[0188] L^2 选自由以下项组成的组: $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烯基、 C_{1-4} 亚炔基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基和 C_{1-4} 亚杂烷基。

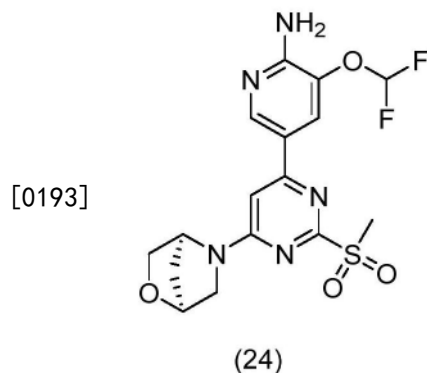
[0189] R^4 任选地在碳原子和杂原子上经选自由以下项组成的组的 R^{R^4} 取代基取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $3-5$ 元环烷基、 $3-5$ 元杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷硫基、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和 $-SF_5$ 。

[0190] Cy和A独立地是任选地取代的3元至12元含N杂环烷基

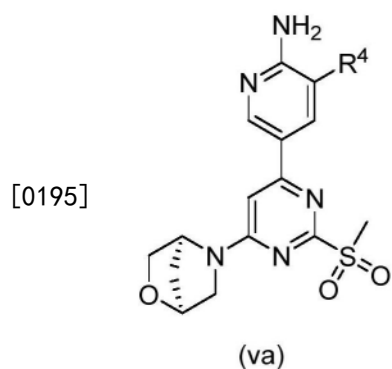


[0191] R^5 和 R^6 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 烷基,或者 R^5 和 R^6 连同它们所连接的氧原子与硼原子一起形成5元至7元杂环,其中每个环碳原子可以经1或2个 C_{1-4} 直链烷基基团取代。

[0192] 本公开的额外的第十方面涉及化合物(24),式(v)的种类:



[0194] 本公开的额外的第十一方面涉及式(va)化合物:



[0196] R^4 选自由以下项组成的组: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 杂烷基、 $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ 环烷基、 $-(L^2)_{0-1}-3-7$ 元杂环烷基和 $-(L^2)_{0-1}-6-10$ 元芳基。

[0197] L^1 选自由以下项组成的组: $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-$ 和 $=O$ 。

[0198] L^2 选自由以下项组成的组: $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烯基、 C_{1-4} 亚炔基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基和 C_{1-4} 亚杂烷基。

[0199] R^4 任选地在碳原子和杂原子上经选自由以下项组成的组的 R^4 取代基取代:F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、3-5元环烷基、3-5元杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷硫基、=O、-NH₂、-CN、-NO₂和-SF₅。

[0200] 定义

[0201] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分,是指具有指定碳原子数的直链或支链烃基(即, C_{1-8} 意指一至八个碳)。烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。术语“烯基”是指具有一个或多个双键的不饱和烷基基团。类似地,术语“炔基”是指具有一个或多个三键的不饱和烷基基团。此类不饱和烷基基团的实例包括直链或支链基团,其包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级同系物和异构体。术语“环烷基”、“碳环的”或“碳环”是指具有指定的环原子总数(例如,3元至12元环烷基或C₃₋₁₂环烷基中的3个至12个环原子),且对于3-5元环烷基完全饱和或环顶点间不超过一个双键,对于6元及以上环烷基饱和或环顶点间不超过两个双键的烃环系统。单环或多环可以任选地经一个或多个氧代基团取代。如本文所用,“环烷基”、“碳环的”或“碳环”还旨在是指多环(包括稠合和桥接双环、稠合和桥接多环和螺环)烃环系统,诸如例如双环[2.2.1]庚烷、茚烷、双环[2.2.2]辛烷、金刚烷、降冰片烯、螺环C₅₋₁₂烷属烃等。如本文所用的,术语“烯基”、“炔基”、“环烷基”、“碳环”和“碳环的”旨在包括其单卤化和多卤化变体。

[0202] 除非另有说明,否则术语“杂烷基”本身或与另一术语结合使用时意指由指明数量的碳原子和从一至三个杂原子组成的稳定的直链或支链烃基,该从一至三个杂原子选自由O、N、Si和S组成的组,并且其中氮和硫原子可任选地发生氧化,并且氮杂原子可任选地发生季铵化。一个或多个杂原子O、N和S可以放置在杂烷基基团的任何内部位置。杂原子Si可位于杂烷基基团的任何位置处,包括烷基基团与分子剩余部分的连接处。“杂烷基”可以含有多达三个不饱和单位,还可以包括单卤化和多卤化变体或它们的组合。实例包括-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-O-CF₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃和-CH=C=N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。

[0203] 术语“杂环烷基”、“杂环的”或“杂环”是指饱和或部分不饱和环系统基团,该基团具有指定数量的所述环原子的总数并且含有从一至五个杂原子(选自N、O和S),其中氮和硫原子任选地被氧化,一个或多个氮原子任选地被季胺化,和环原子一样(例如,具有3至12个环原子且包括至少一个杂原子的3元至12元杂环烷基,其还可能指C₂₋₁₁杂环烷基)。除非另有说明,“杂环烷基”、“杂环的”或“杂环”环系统可以是单环或者稠合、桥接或螺环多环(包括稠合双环、桥接双环或螺环)环系统。单环或多环可以任选地经一个或多个氧代基团取代。“杂环烷基”、“杂环的”或“杂环”基团可以通过一个或多个环碳或杂原子连接到分子的剩余部分。“杂环烷基”、“杂环的”或“杂环”环的非限制性实例包括吡咯烷、哌啶、N-甲基哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、哌啶、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、1,4-二噁烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环、茛菪烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂双环

[2.2.2] 辛烷、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷等。“杂环烷基”、“杂环的”或“杂环”可以包括其单卤化和多卤化变体。“环醚”是指含有一个或多个氧环原子的杂环,其实例包括四氢呋喃、甲基-四氢呋喃、1,4-二噁烷和二氧戊环。

[0204] 术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自烷属烃的二价基团,所述烷属烃范例为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,且可以是支链的。通常,烷基(或亚烷基)基团将具有1至24个碳原子,在本发明中优选那些具有10个或更少碳原子数的基团。“亚烯基”和“亚炔基”分别指具有双键或三键的“亚烷基”的不饱和形式。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”还旨在包括单卤化和多卤化变体。

[0205] 术语“亚杂烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自杂烷基的饱和或不饱和或多不饱和二价基团,所述杂烷基范例如下: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。术语“亚杂烷基”还旨在包括单卤化和多卤化变体。

[0206] 术语“亚烷氧基”和“氨基亚烷基”和“硫代亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指分别衍生自烷氧基、烷基氨基和烷硫基的饱和或不饱和或多不饱和二价基团,所述烷氧基、烷基氨基和烷硫基范例如下 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 和 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。术语“亚烷氧基”和“氨基亚烷基”和“硫代亚烷基”旨在包括单卤化和多卤化变体。

[0207] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”以其传统意义使用并且是指经由氧原子(“氧”)、氨基基团(“氨基”)或硫代基团连接到分子的剩余部分的那些烷基基团,并且进一步包括其单卤化和多卤化变体。另外,对于二烷基氨基基团,烷基部分可以相同,也可以不同。

[0208] 除非另有说明,否则术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子。此外,术语诸如“卤代烷基”意指包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“ C_{1-4} 卤代烷基”旨在包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基、二氟甲基等。如本文所用,术语“(卤代)烷基”任选地包括卤化烷基。因此,术语“(卤代)烷基”包括烷基和卤代烷基两者(例如单卤代烷基和多卤代烷基)。

[0209] 除非另有说明,术语“芳基”意指多不饱和的,典型的芳香族的烃环,其可以是单个环或稠合在一起的多个环(至多三环)。术语“杂芳基”是指含有一个至五个杂原子(选自N、O或S)的一个或多个芳基环,其中氮原子和硫原子任选地发生氧化,并且一个或多个氮原子任选地发生季铵化。杂芳基基团可以通过杂原子来连接到分子的剩余部分。芳基基团的非限制性实例包括苯基、萘基和联苯,杂芳基基团的非限制性实例包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、吲哚基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。上述芳基和杂芳基环系中的每一者的任选的取代基可以选自由下文进一步描述的可接受的取代基组成的组。

[0210] 在一些实施例中,上述术语(例如“烷基”、“芳基”和“杂芳基”)将包括所示基团的

经取代和未经取代形式。下面提供了每种类型的基团的优选取代基。

[0211] 如本文所用,“烷基芳香族的”是指经一个或多个卤代基团取代的烷基基团。实例包括甲苯、乙苯、对二甲苯、间二甲苯、和均三甲苯。

[0212] 如本文所用,“卤代芳香族的”是指经一个或多个卤代基团取代的芳基基团。实例包括甲苯、乙苯、对二甲苯、间二甲苯、和均三甲苯。

[0213] 用于烷基基团(包括通常称为亚烷基、烯基、炔基、杂烷基和环烷基的那些基团)的取代基可以是多种基团,包括但不限于: $-\text{卤素}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NRC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'''\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{N-CN}$ 、 $-\text{NR}'''\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{NOR}'$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'''\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CONR}'\text{R}''$, 取代基的数量范围从零至 $(2m'+1)$, 其中 m' 为这样的基团中的碳原子的总数。 R' 、 R'' 和 R''' 各自独立地是指包括例如以下的基团:氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的杂烷基、未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 硫代烷氧基基团或未取代的芳基- C_{1-4} 烷基基团、未取代的杂芳基、取代的杂芳基等。当 R' 和 R'' 连接到相同的氮原子时,它们可以与氮原子结合以形成3元环、4元环、5元环、6元环或7元环。例如, $-\text{NR}'\text{R}''$ 意欲包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。用于烷基基团的其他取代基包括杂烷基、亚烷基,包括例如 $=\text{O}$ 、 $=\text{NR}'$ 、 $=\text{N-OR}'$ 、 $=\text{N-CN}$ 和 $=\text{NH}$, 其中 R' 包括上述取代基。当烷基基团(包括那些通常被称为亚烷基、烯基、炔基、杂烷基和环烷基的基团)的取代基中含有亚烷基、亚烯基、亚炔基连接基(例如 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$ (对于亚烷基))时,亚烷基连接基中也包括卤化变体。例如,当用作取代基的一部分时,连接基 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ 旨在包括二氟亚甲基、1,2-二氟乙烯等。

[0214] 类似地,用于芳基和杂芳基基团的取代基不同并且通常选自以下组,包括但不限于: $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{N}_3$ 、全氟- C_{1-4} 烷氧基和全氟- C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{CONR}'\text{R}''$, 取代基的数量范围从零至芳香族环系统的化合价(open valences)的总数;并且其中 R' 、 R'' 和 R''' 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、未取代的芳基和杂芳基、(未取代的芳基)- C_{1-4} 烷基和未取代的芳氧基- C_{1-4} 烷基。其他合适的取代基包括上述每个芳基取代基通过1-4个碳原子的亚烷基链连接至环原子上。当芳基或杂芳基基团的取代基含有亚烷基、亚烯基、亚炔基连接基(例如 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}'\text{R}''$ (对于亚烷基))时,亚烷基连接基也包括卤化变体。例如,当用作取代基的一部分时,连接基 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ 旨在包括二氟亚甲基、1,2-二氟乙烯等。

[0215] 如本文所用,术语“杂原子”旨在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0216] 如本文所用,术语“C-连接的”意指术语所描述的基团通过环碳原子连接到分子的剩余部分。

[0217] 如本文所用,术语“N-连接的”意指术语所描述的基团通过环氮原子连接到分子的剩余部分。

[0218] 本发明的某些化合物具备不对称碳原子(手性中心)或双键;外消旋体、非对映异构体、几何异构体、位置异构体和个体异构体(例如,分离的对映异构体)全部旨在为本发明范围所涵盖在内。

[0219] 如本文所用,术语“手性”是指具有与镜像配偶体不重叠性的分子,而术语“非手性”是指与其镜像配偶体可重叠的分子。

[0220] 如本文所用,术语“立体异构体”是指具有相同化学组成,但原子或基团在空间的排列不同的化合物。

[0221] 如本文所用,与化学结构片段中的键相交的波浪线“”表示波浪形键在化学结构片段中相交的键与分子或结构式的剩余部分的连接点。

[0222] 如本文所用,术语“反应混合物”是指反应物的混合物。如本文所用,术语“反应产物混合物”是指由反应混合物形成的反应产物的混合物。

[0223] 如本文所用,基团(例如 X^d)括号后下标整数范围(例如 $(X^d)_{0-2}$)的表示法意指该基团可以具有整数范围指定的出现次数。例如, $(X^d)_{0-1}$ 意指基团 X^d 可以不存在或者可以出现一次。

[0224] “非对映异构体”表示具有两个或更多个手性中心并且其分子并非彼此镜像的立体异构体。非对映体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序(诸如电泳和色谱法)下分离。

[0225] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,所述两种立体异构体是彼此不可重叠的镜像。

[0226] 如本文所用,“位置异构体”是指其中具有相同分子式的分子具有不同成键模式的位置异构体,所述不同成键模式是其中一个官能团或其他取代基的位置相对于母体结构发生变化。实例包含:对二甲苯和间二甲苯;和1-戊醇、2-戊醇和3-戊醇。

[0227] 本文中所用的立体化学定义和约定大致遵循:S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;以及 Eliel,E.和 Wilen,S.,Stereochemistry of Organic Compounds,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994。本发明的化合物可以含有不对称或手性中心,因此以不同的立体异构形式存在。意图是本发明化合物的所有立体异构形式均构成本发明的一部分,所述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及其混合物,例如外消旋混合物。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平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物对平面偏振光的旋转的符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于既定化学结构,这些立体异构体除了互为镜像外,是完全相同的。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且此类异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋物,其可以在化学反应或方法中没有立体选择或立体特异性的情况下发生。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种无旋光活性的对映体种类的等摩尔混合物。

[0228] 如本文所用,术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指通过低能垒相互转化的具有不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子异变的互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过一些键

合电子的重组而进行的相互转化。

[0229] 在本文所示的结构中,其中未指定任何特定手性原子的立体化学,则所有立体异构体均被考虑并包括为本发明的化合物。当立体化学由表示具体构型的实心楔形或虚线指定时,则该立体异构体即被指定和定义。除非另有说明,否则如果使用实心楔形或虚线,则意指相对立体化学。

[0230] 如本文所用,“多晶型”或“多态性”是指物质以一种以上晶型存在的能力,其中特定物质的不同晶型被称为“多晶型”。通常,据信多态性可能受到物质分子改变其构象或形成不同分子间或分子内相互作用(特别是氢键)的能力的影响,这体现在不同多晶型的晶格中不同的原子排列。物质的不同多晶型可能具有不同的晶格能量,因此,在固态下它们可能表现出不同的物理特性,例如形状、密度、熔点、颜色、稳定性、溶解度、溶解速率等,这反过来可以影响特定多晶型的稳定性、溶解速率和/或生物利用度等特性,以及其用作药物和用于药物组合物中的适宜性。

[0231] 如本文所用,“形态”是指晶体的外部形状和存在的平面,而不涉及内部结构。晶体可以基于不同的条件显示不同的形态,诸如例如,生长速度、搅动以及杂质的存在。

[0232] 如本文所用,“溶剂化物”是指通过非共价键结合到另一分子(例如极性溶剂)的任何形式的化合物。此类溶剂化物通常是具有基本固定的溶质和溶剂摩尔比的结晶固体。示例性溶剂包括水、甲醇、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺、正庚烷、N,N-二甲基乙酰胺、苯甲醚、乙醇(EtOH)、甲苯、2-丙醇、1-丁醇、2-甲基四氢呋喃(2-Me-THF)、四氢呋喃(THF)、异丁醇和二甲基亚砜(DMSO)。术语“水合物”是指其中溶剂分子是水的复合物。

[0233] 如本文所用,术语“种(seed)”可以作为名词来描述结晶化合物式I的一种或多种晶体(例如,化合物式I多晶型A型)。术语“种(seed)”还可以作为动词来描述将所述结晶化合物式I的一种或多种晶体引入环境(包括但不限于例如溶液、混合物、悬浮液或分散体),从而导致结晶化合物I的更多晶体的形成的动作。

[0234] 如本文所用,术语“保护基团”是指通常用于阻断或保护化合物上的特定官能团的取代基。例如,“氨基保护基团”是连接至氨基的取代基,其阻断或保护化合物中的氨基官能团。合适的氨基保护基团包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBZ)和9-芴基亚甲基氧羰基(Fmoc)。类似地,“羟基保护基团”是指阻断或保护羟基官能团的羟基的取代基。合适的保护基包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基团”是指阻断或保护羧基官能团的羧基的取代基。常见的羧基保护基包括苯基磺酰基乙基、氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基、硝基乙基等。有关保护基团及其用途的常规说明,参见P.G.M.Wuts和T.W.Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*第4版, Wiley-Interscience, 纽约, 2006。

[0235] 如本文所用,术语“盐”是指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐(例如药用的那些盐),这取决于在本文所述的化合物上发现的特定取代基。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使这种化合物的中性形式与足够量的纯净的或在合适的惰性溶剂中的所需碱接触来获得碱加成盐。衍生自药用无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等。衍生自药用的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括取代的胺、环胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-

二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、胍苯胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、三乙醇胺等。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时，可以通过使这种化合物的中性形式与足够量的纯净的或在合适的惰性溶剂中的所需酸接触来获得酸加成盐。药用的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些加成盐，例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢氟酸或亚磷酸等，以及衍生自相对无毒的有机酸的盐，例如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐，例如精氨酸盐等，以及有机酸的盐，例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等（参见，例如，Berge, S.M. 等人, *Pharmaceutical Salts*, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19）。本发明的某些特定化合物同时包含碱性和酸性官能团，这使得该化合物可以转化为碱或酸加成盐。

[0236] 如本文所用，术语“主要”和“基本”是指基于群体%、w/w%、w/v%、v/v%或摩尔%，大于50%，至少75%、至少90%、至少95%、或至少99%。

[0237] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理性质（例如在极性溶剂中的溶解度）方面与各种盐形式不同，但是对于本发明的目的，这些盐与化合物的母体形式等效。

[0238] 本发明的某些化合物可以非溶剂化的形式以及包括水合形式在内的溶剂化的形式存在。通常，溶剂化的形式等同于未溶剂化的形式，并且旨在为本发明的范围所涵盖在内。某些本发明的化合物可以多种结晶或无定形形式存在。通常，对于本发明考虑的用途而言，全部物理形式是等效的，并且旨在为本发明的范围所涵盖在内。

[0239] 如本文所用，术语“有机碱”是指含有一个或多个氮原子的有机化合物，其充当碱。有机碱的一个实例是叔胺，例如三烷基胺，其中烷基基团相同或不同，可能是线性的或支链的，例如二乙胺、二异丙基乙胺 (DIPEA)、三乙胺 (TEA)、二正丁胺和三正丁胺。有机碱的另一个实例是环胺，例如奎宁环、2,2,6,6-四甲基哌啶 (TMP)、五甲哌啶 (PMP)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (DABCO) 和N-甲基-吗啉 (NMM)。环胺也可以归类为仲胺或叔胺。有机碱的实例包括脒和胍碱，例如1,1,3,3-四甲基胍 (TMG)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯 (MTBD)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯 (DBN)、1,5,7-三氮杂双环(4.4.0)癸-5-烯 (TBD) 和1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯 (DBN)。

[0240] 如本文所用，术语“无机碱”是指包含无机组分的碱。无机碱的实例包括但不限于碱金属氢氧化物、氢氧化铵、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠和碳酸氢钠。

[0241] 如本文所用，术语“强碱”是指在水中完全或几乎完全解离的碱。

[0242] 如本文所用，术语“极性非质子溶剂”是指任何不具有质子供给能力的极性溶剂。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，iPrOAc）、丙酮、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈 (CH₃CN)、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、六甲基磷酰胺和碳酸丙烯酯。

[0243] 如本文所用，术语“极性质子溶剂”是指任何具有质子供给能力的极性溶剂。实例包括但不限于水、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、甲酸、硝基甲烷和乙酸。

[0244] 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（不包括

水)两者。

[0245] 如本文所用,术语“非极性溶剂”是指含有具有相似电负性的原子(例如碳和氢,使得分子上的电荷均匀分布)之间的键的溶剂。非极性溶剂的特点是具有低的介电常数。实例包括但不限于戊烷(例如正戊烷)、己烷(例如正己烷)、庚烷(例如正庚烷)、环戊烷、甲基叔丁醚、二乙醚、甲苯、苯、1,4-二噁烷、四氯化碳、氯仿和二氯甲烷(DCM)。在一些方面,非极性溶剂的介电常数小于2,其实例包括但不限于正戊烷、正己烷和正庚烷。与其他非极性溶剂相比,DCM在键级(即在碳和氯之间)上表现出一定程度的极性,但由于基于对称性的极性消除,在分子水平上仅表现出少量的极性。

[0246] 如本文所用,术语“溶剂”是指极性非质子溶剂、极性质子溶剂和非极性溶剂中任一者。

[0247] 如本文所用,术语“反溶剂”是指一种溶剂,在这种溶剂中,参考化合物是难溶的,并诱导所述化合物从溶液中析出或结晶。

[0248] 除非另有说明,如本文所用,术语“百分比产率”是指在所指反应的摩尔基础上的产率,从实际产率计算到基于非化学计量过量的反应物的理论产率。例如,将1.0摩尔的化合物A与1.1摩尔当量的化合物B反应以形成0.9摩尔的化合物C,百分比产率(基于化合物A)为 $(0.9)/(1.0)*100=90\%$ 。

[0249] 除非另有说明,如本文所用,术语“纯度”是指与样品中多种化合物的总量相比样品中一种化合物的量。在一些方面,纯度可以通过高压液相色谱(HPLC)分析来测量,其中产物的面积%代表纯度。

[0250] 如本文所用,涉及纯度的术语“面积百分比”或“面积%”是指色谱(例如HPLC色谱)中的化合物的峰的面积占所有峰总面积的百分比。

[0251] 如果申请人已经用诸如“包含/包括(comprising)”的开放式术语定义了实施例或其部分,那么应该很容易理解(除非另有说明)该描述应该被解释为也使用术语“基本上由……组成”或“由……组成”来描述这样的实施例。

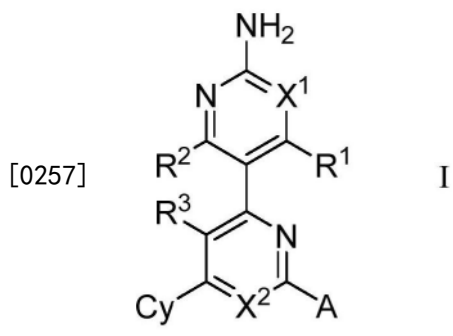
[0252] 连接词“基本上由……组成”用于定义组合物或方法,其包括除了字面上公开的材料、步骤、特征、组分或要素外的材料、步骤、特征、组分或要素,条件是这些额外的材料、步骤、特征、成分或元素不会实质性地影响权利要求的基本和新颖性。

[0253] 如本文所用,术语“包括/包含(comprises/comprising/includes/including)”、“具有(has/having)”、“含有(contains/containing)”、“表征为(characterized by)”或其任何其他变型旨在覆盖非排他性的包括,受到任何明确指示的限制。例如,包括要素列表的组合物、混合物、工艺或方法不一定仅限于那些要素,而是可以包括未明确列出的或这样的组合物、混合物、工艺或方法固有的其他要素。

[0254] 如本文所用,在公开的一个要素或组分之前的不定冠词“a(一个)”和“an(一个)”不旨在限制该要素或组分的例子(即出现次数)的数量。因此,一个(a/an)应理解为包括一个或至少一个,且该要素或组分的单数词形式也包括复数,除非数字明显意指单数。

[0255] 合成方法

[0256] 本公开的方法涉及式I化合物的制备:



[0258] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自由以下项组成的组：H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0259] X^1 为 $C-R^4$ ，其中 R^4 选自由以下项组成的组： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 杂烷基、 $-(L^2)_{0-1}-C_{3-8}$ 环烷基、 $-(L^2)_{0-1}-3-7$ 元杂环烷基、 $-(L^2)_{0-1}-6-10$ 元芳基和 $-(L^2)_{0-1}-5-10$ 元杂芳基。

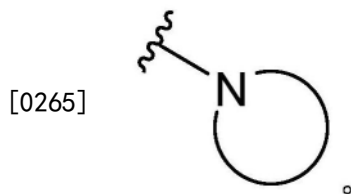
[0260] L^1 选自由以下项组成的组： $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C_{1-6} \text{烷基})-$ 和 $=O$ 。

[0261] L^2 选自由以下项组成的组： $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_{1-6} \text{烷基})-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烯基、 C_{1-4} 亚炔基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基和 C_{1-4} 亚杂烷基。

[0262] R^4 任选地在碳原子和杂原子上经选自由以下项组成的组的 R^4 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $3-5$ 元环烷基、 $3-5$ 元杂环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷硫基、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和 $-SF_5$ 。

[0263] X^2 为N。

[0264] A为3元至12元、5元至9元、6元至8元或7元以下结构的含N杂环烷基：



[0266] A任选地经1-5个选自由以下项组成的组的 R^A 取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 杂烷基、 $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -元环烷基、 $-(L^A)_{0-1}-3-8$ -元杂环烷基、 $-(L^A)_{0-1}-5-6$ -元杂芳基、 $-(L^A)_{0-1}-C_6$ 芳基、 $-(L^A)_{0-1}-NR^{R1a}R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-SR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=Y^1)OR^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})C(=O)R^{R1b}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-C(=O)OR^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-OC(=O)R^{R1a}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-P(=O)(OR^{R1a})(OR^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}R^{R1c}$ 、 $-(L^A)_{0-1}-S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 、 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}N(R^{R1a})(R^{R1b})$ 和 $-(L^A)_{0-1}-N(R^{R1a})S(O)_{1-2}(R^{R1c})$ 。

[0267] Y^1 为O或S。

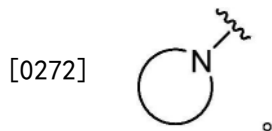
[0268] L^A 选自由以下项组成的组： C_{1-4} 亚烷基、 C_{1-4} 亚杂烷基、 C_{1-4} 亚烷氧基、 C_{1-4} 氨基亚烷基、 C_{1-4} 硫代亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基。

[0269] R^{R1a} 和 R^{R1b} 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $3-8$ 元环烷基、苯基、苄基、 $5-6$ 元杂芳基和 $3-8$ 元杂环烷基。

[0270] R^{R1c} 选自由以下项组成的组： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $3-8$ 元环烷基、苯基、苄基、 $5-6$ 元杂芳基和 $3-7$ 元杂环烷基，并且其中 R^A 任选地在碳原子和杂原子上经选自以下项的 R^A 取

代基取代: F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(卤代)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(卤代)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-N(H)-C(=O)-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-C(=O)O-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基氨基和C₁₋₄二烷基氨基。

[0271] Cy为3元至12元、4元至7元、5元或6元以下结构的含N杂环烷基:



[0273] Cy任选地包含一个或两个选自O、S和N组成的组的额外杂原子。

[0274] Cy任选地在碳或杂原子上经选自以下项组成的组的R^{Cy}取代基取代: F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈杂烷基、-(L^{Cy})₀₋₁-3-8元环烷基、-(L^{Cy})₀₋₁-3-8元杂环烷基、-(L^{Cy})₀₋₁-5-6元杂芳基、-(L^{Cy})₀₋₁-苯基、-(L^{Cy})₀₋₁-NR^{RCa}R^{RCb}、-(L^{Cy})₀₋₁-OR^{RCa}、-(L^{Cy})₀₋₁-SR^{RCa}、-(L^{Cy})₀₋₁-N(R^{RCa})C(=Y¹)OR^{RCc}、-(L^{Cy})₀₋₁-OC(=O)N(R^{RCa})R^{RCb}、-(L^{Cy})₀₋₁-N(R^{RCa})C(=O)N(R^{RCa})R^{RCb}、-(L^{Cy})₀₋₁-C(=O)N(R^{RCa})R^{RCb}、-(L^{Cy})₀₋₁-N(R^{RCa})C(=O)R^{RCb}、-(L^{Cy})₀₋₁-C(=O)OR^{RCa}、-(L^{Cy})₀₋₁-OC(=O)R^{RCa}、-(L^{Cy})₀₋₁-P(=O)(OR^{RCa})OR^{RCb}、-(L^{Cy})₀₋₁-S(O)₁₋₂R^{RCc}、-(L^{Cy})₀₋₁-S(O)₁₋₂N(R^{RCa})R^{RCb}、-(L^{Cy})₀₋₁-N(R^{RCa})S(O)₁₋₂N(R^{RCa})R^{RCb}和-(L^{Cy})₀₋₁-N(R^{RCa})S(O)₁₋₂R^{RCc}。

[0275] L^{Cy}选自以下项组成的组: C₁₋₄亚烷基、C₁₋₄亚杂烷基、C₁₋₄亚烷氧基、C₁₋₄氨基亚烷基、C₁₋₄硫代亚烷基、C₂₋₄亚烯基和C₂₋₄亚炔基。

[0276] R^{RCa}和R^{RCb}各自独立地选自以下项组成的组: 氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、3-8元环烷基、苯基、苄基、5-6元杂芳基和3-8元杂环烷基。

[0277] R^{RCc}选自以下项组成的组: C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、3-8元环烷基、苯基、苄基、5-6元杂芳基和3-7元杂环烷基。

[0278] R^{Cy}任选地在碳原子和杂原子上经1至5个选自以下项组成的组的R^{RCy}取代基取代: F、Cl、Br、I、-NH₂、-OH、-CN、-NO₂、=O、-SF₅、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(卤代)烷基-N(H)S(O)₀₋₂-、C₁₋₄(卤代)烷基-S(O)₀₋₂N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-S(O)₀₋₂N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-C(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-N(H)-C(=O)-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、C₁₋₄(卤代)烷基-OC(=O)N(H)-、(卤代)烷基-N(H)-C(=O)O-、((卤代)烷基)₂N-C(=O)O-、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基氨基和C₁₋₄二烷基氨基。

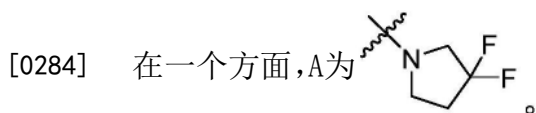
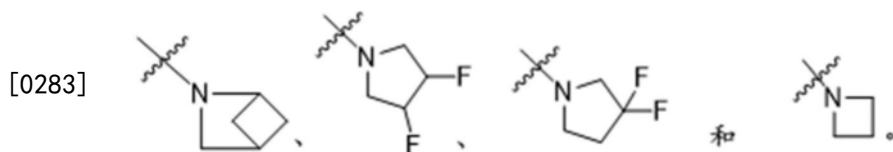
[0279] 在一些方面, L¹为-O-。

[0280] 在一些方面, R⁴为-(L¹)₀₋₁-C₁₋₆卤代烷基。在一些方面, R⁴选自: 甲氧基、一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、甲基、一氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。在一些此类方面, R⁴为一氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。在一个方面, R⁴为二氟甲氧基。

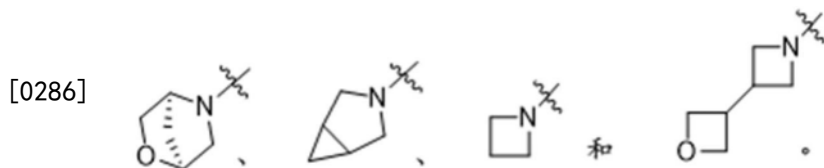
[0281] 在一些方面, R¹、R²和R³各自为氢。

[0282] 在一些方面, A任选地经从1至5个选自以下项组成的组的R^A取代基取代: F、Cl、

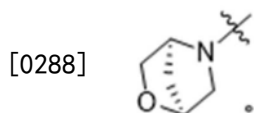
Br、I、CN、CH₃O-、CH₃、环丙基甲基、CF₃和丁基。在一些方面,A经F取代。在一些具体的方面,A选自



[0285] 在一些方面,Cy选自



[0287] 在一个方面,C_y为



[0289] 在实施例中,R¹、R²和R³各自为H;X¹为C-R⁴,其中R⁴为-(L¹)₀₋₁-C₁₋₆卤代烷基,其中L¹为-O-;X²为N;A为任选地经1至5个R^A取代基取代的3元至12元含N杂环烷基,其中每个R^A为F;且Cy为3元至12元含N杂环烷基。

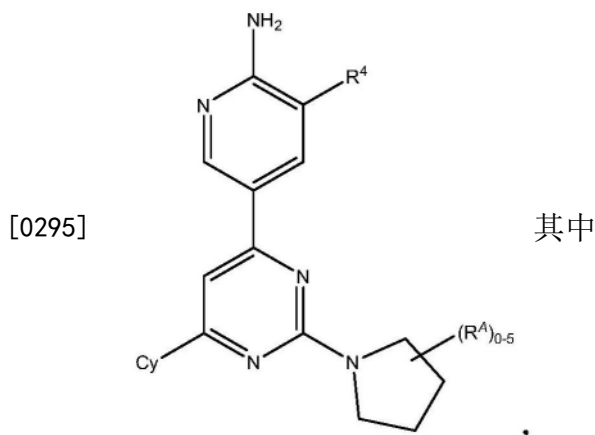
[0290] 在实施例中,R¹、R²和R³各自为H;X¹为C-R⁴;R⁴选自一氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基;A为4至7元含N杂环烷基,其经1至3个F原子取代;且Cy为5元至9元含N杂环烷基,其进一步包含氧杂原子。

[0291] 在实施例中,R¹、R²和R³各自为H;X¹为C-R⁴,其中R⁴为-(L¹)₀₋₁-C₁₋₆卤代烷基,其中L¹为-O-;X²为N;A为经0至5个R^A取代基取代的3元至12元杂环烷基,其中每个R^A为F;且Cy为3元至12元杂环烷基。

[0292] 在实施例中,R⁴为二氟甲氧基。

[0293] 在实施例中,A为吡咯烷。

[0294] 在实施例中,具有式I化合物具有以下结构



[0296] R⁴为-(L¹)₀₋₁-C₁₋₆卤代烷基,其中L¹为-O-;R^A为F;且Cy为3元至12元杂环烷基。

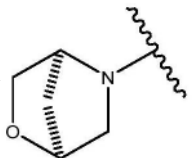
[0297] 在实施例中,A经一或两个 R^A 取代。

[0298] 在实施例中,A经两个 R^A 取代。

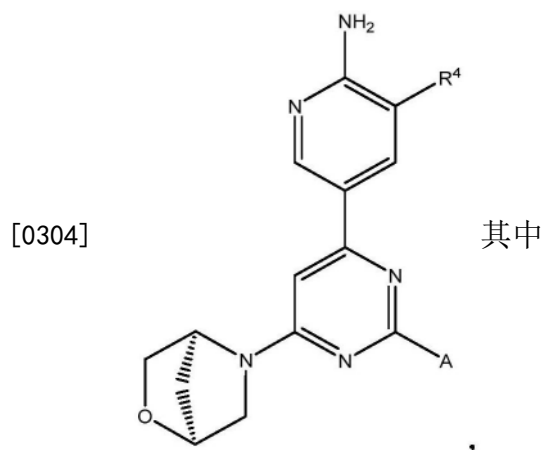
[0299] 在实施例中,A为二氟吡咯烷。

[0300] 在实施例中,Cy为2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷。

[0301] 在实施例中,Cy为(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷。

[0302] 在实施例中,Cy为 

[0303] 在实施例中,具有式I化合物具有以下结构



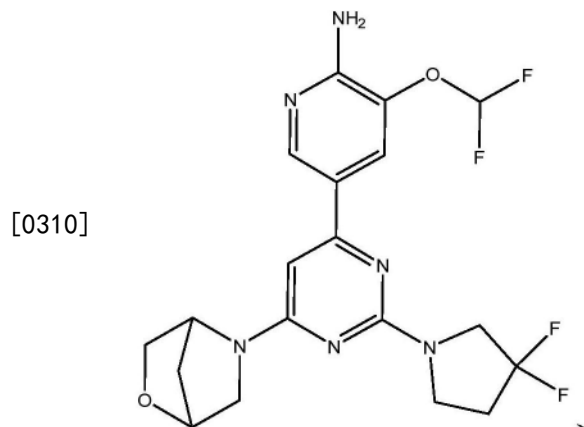
[0305] R^4 为 $-(L^1)_{0-1}-C_{1-6}$ 卤代烷基,其中 L^1 为-O-; X^2 为N;A为经0至5个 R^A 取代基取代的3至12元杂环烷基,其中每个 R^A 为F;

[0306] 在实施例中,A为吡咯烷,并且Cy为2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷。

[0307] 在实施例中, R^4 为二氟甲氧基,A为吡咯烷,并且Cy为2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷。

[0308] 在实施例中,本公开的方法涉及3-(二氟甲氧基)-5-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]嘧啶-4-基]吡啶-2-胺或其药用盐的制备。

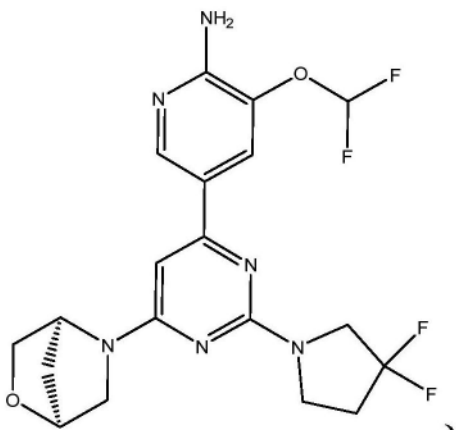
[0309] 在实施例中,本公开的方法涉及制备



[0311] 或其药用盐。

[0312] 在实施例中,本公开的方法涉及制备

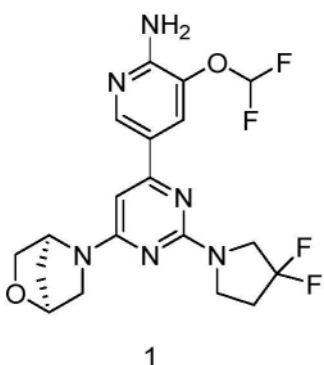
[0313]



[0314] 或其药用盐。

[0315] 在一个方面,式I化合物是以下化合物1,其中化合物1是化合物I的种类。

[0316]



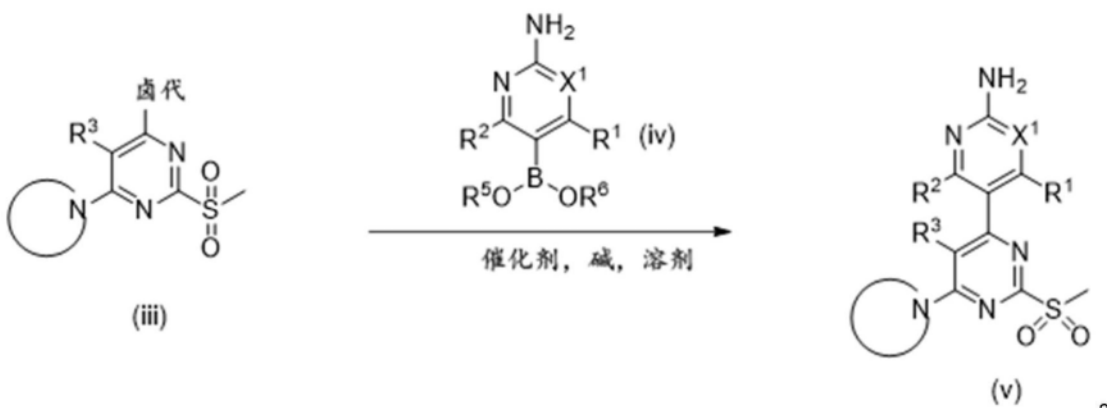
[0317] 或

[0318] 5-(6-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺或

[0319] 3-(二氟甲氧基)-5-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-[(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]嘧啶-4-基]吡啶-2-胺(化合物1)。

[0320] 本公开的方法包括根据以下方案在硼化合物(iii)和硼酸盐试剂(iv)之间在碱和溶剂的存在下使用催化剂进行偶联反应以提供化合物(v)：

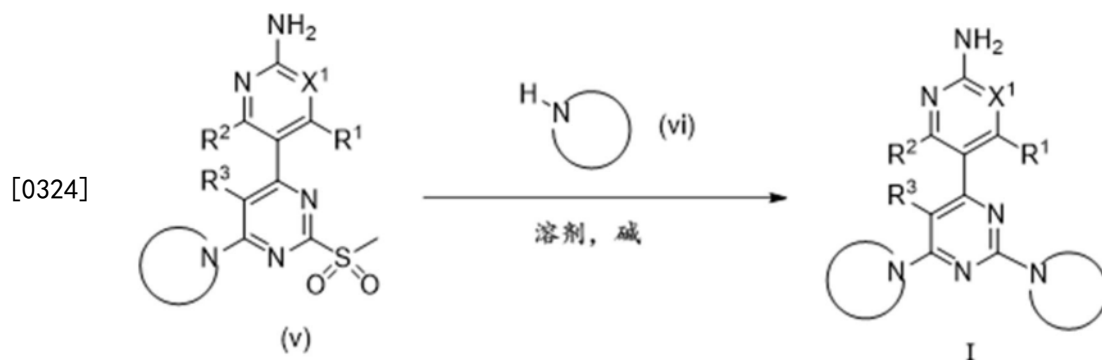
[0321]



[0322] R^5 和 R^6 各自独立地选自直链或支链 C_{1-6} 烷基,或者 R^5 和 R^6 连同它们所连接的氧原子与硼原子一起形成5元至7元杂环,其中每个环碳原子可以经1或2个 C_{1-4} 直链烷基基团取代。

[0323] 本公开的方法进一步包括根据以下方案在碱性条件下于溶剂中,用3元至12元含

胺杂环烷基化合物(vi)置换化合物(v)的甲氧基磺酰基基团,以提供化合物式I:



[0325] 由化合物(iii)和(iv)制备化合物(v)



[0327] 反应混合物由溶剂、化合物(iii)、化学计量过量的化合物(iv)、碱和催化剂构成。在一些方面,反应混合物为悬浮液。将反应混合物伴随混合加热至反应温度,并在反应温度下伴随混合保持一定时间以达到所需的转化率,从而在溶液中形成包含化合物(v)的反应产物混合物。可进行未反应化合物(iii)百分比的过程中测试,以评估转化程度。

[0328] 在一些方面,反应混合物中化合物(iii)的浓度可以适当地为约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,以及由此构建的任何范围,例如从约10g/L至约200g/L、从约25g/L至约150g/L或从约50g/L至约100g/L。按摩尔每升计,浓度可以适当地为约0.05mol/L、约0.1mol/L、约0.15mol/L、约0.2mol/L、约0.25mol/L、约0.3mol/L、约0.35mol/L、约0.4mol/L、约0.45mol/L或约0.5mol/L,以及由此构建的任何范围,例如从约0.05mol/L至约0.5mol/L、从约0.1mol/L至约0.4mol/L或从约0.15mol/L至约0.3mol/L。

[0329] 在一些方面,化合物(iii)相对于化合物(iv)的当量比为1:1.01、约1:1.05、约1:1.1、约1:1.15、约1:1.2、约1:1.25、约1:1.3、约1:1.35、约1:1.4、约1:1.45或1:1.49,以及由此构建的任何范围,例如从约1:1.01至1:1.49、从约1:1.05至约1:1.4、从约1:1.1至约1:1.3或约1:1.15。

[0330] 在一些方面,化合物(iii)相对于碱的当量比可以为约1:1.5、约1:2、约1:2.5、约1:3、约1:3.5、约1:4、约1:4.5、约1:5或更大,以及由此构建的任何范围,例如从约1:1.5至约1:5、从约1:2至约1:4或从约1:2.5至约1:3.5。

[0331] 在一些方面,化合物(iii)相对于催化剂的当量比可以为约50:1、约100:1、约150:1、约200:1、约250:1或约300:1,以及由此构建的任何范围,例如从约50:1至约300:1或从约

150:1至约250:1。替代性地说明,基于化合物(iii),钯催化剂含量为约2mol%、约1mol%、约0.75mol%、约0.5mol%、约0.25mol%,以及由此构建的任何范围,例如从约2mol%至约0.25mol%、从约1mol%至约0.25mol%或从约0.75mol%至约0.25mol%。

[0332] 在一些方面,反应温度可能根据溶剂、反应物和试剂的种类及其浓度而变化。在一些方面,反应温度可能是反应混合物的回流温度。在一些其他方面,反应温度可以低于回流温度,例如约50℃、约55℃、约60℃、约65℃、约70℃、约75℃、或约80℃,以及由此构建的任何范围,例如从约50℃至约80℃、从约55℃至约75℃或从约55℃至65℃。

[0333] 保留时间可能根据溶剂、化合物(iii)和(iv)的浓度、碱和催化剂和反应温度而变化。典型保留时间的非限制性实例包括1小时、2小时、3小时、4小时、5小时或6小时。

[0334] 可以通过本领域已知的过程中测试方法例如高压液相色谱(“HPLC”)或红外光谱方法来监测反应是否完成。

[0335] 本公开范围内的催化剂包括过渡金属催化剂,例如钯、铂、金、钇、铈和铟催化剂。在一些方面,偶联反应催化剂是钯催化剂。在一些此类方面,钯催化剂是零价,Pd(0)催化剂。

[0336] 在一些方面,钯催化剂选自由以下项组成的组:[PdCl(X)]₂,其中X为烯丙基、肉桂基或巴豆基;[Pd(X)PR⁷],其中R⁷为烷基或芳基;[Pd(X)(Y)],其中X为烯丙基、肉桂基或巴豆基,Y为环戊二烯基或对伞花基;Pd(dba)₂;Pd₂(dba)₃;Pd(OAc)₂;PdZ₂,其中Z为Cl、Br或I;Pd₂Z₂(PR⁸)₂,其中Z为Cl、Br或I,且R⁸为烷基或芳基;以及PdPd(TFA)₂,每个催化剂与膦配体、碱或其组合合并。

[0337] 在一些方面,催化剂选自由以下项组成的组: Pd(dppf)Cl₂、Pd(dppe)Cl₂、Pd(PCy₃)₂Cl₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(OAc)₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)₄Cl₂、Pd(PCy₃)₂Cl₂和Pd(t-Bu₃P)₂。在一些此类方面,催化剂是Pd(dppf)Cl₂。

[0338] 催化剂任选地是与溶剂的复合物。此类复合溶剂的非限制性实例包括二氯甲烷、氯仿和乙腈。

[0339] 偶联反应溶剂可以适当地为非极性溶剂(例如,甲基叔丁醚、二乙醚、甲苯、苯、1,4-二噁烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷)、极性非质子溶剂(例如,四氢呋喃、甲基-四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸丙酯、丙酮、二甲亚砜、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、六甲基磷酰胺或碳酸丙烯酯)或极性质子溶剂(例如,甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、甲酸、硝基甲烷和乙酸)。在一些方面,溶剂可以为极性有机溶剂和水的组合。在一些方面,溶剂为环醚、二噁烷、甲苯、乙腈、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丙酯、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜或其组合。在一些方面,溶剂为环醚。在一些方面,溶剂为四氢呋喃或甲基-四氢呋喃。在一些方面,溶剂为四氢呋喃和水。

[0340] 偶联反应的碱可以适当地是碳酸盐、磷酸盐、叔胺、环脒或胍。在一些此类方面,碱是碳酸盐,或碱金属碳酸盐,例如碳酸钠或碳酸钾。碱相对于化合物(iii)的摩尔为约1.5:1、约2:1、约2.5:1、约3:1、约3.5:1、约4:1、约4.5:1、或约5:1,以及由此构建的任何范围,例如从约1.5:1至约5:1、从约2:1至约4:1或从约2.5:1至约3.5:1。

[0341] 偶联反应可以任选地包括通过添加至少一种添加的金属催化剂清除剂从包含化合物(v)的反应产物混合物中清除催化剂的步骤。清除剂的非限制性实例包括硫醇、硫脲、硫代氨基甲酸酯和黄原酸酯或其盐。在一些此类方面,催化剂清除剂为硫醇。在一个方面,

催化剂清除剂为N-乙酰半胱氨酸。清除剂的当量可能根据催化剂本身及其当量而变化。通常,每当量催化剂可使用约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50当量的清除剂。

[0342] 在一些方面,当化合物(v)处于反应产物混合物中的溶液中时,该方法进一步包括通过向其中添加至少一种反溶剂使化合物(v)从该溶液中沉淀,形成化合物(v)的浆液或悬浮液。在一些此类方面,反溶剂为非极性溶剂。在一些此类方面,反溶剂为正庚烷。可以在反应温度或降低的温度下伴随混合添加反溶剂。在一些方面,可以在反应产物混合物相分离后进行反溶剂添加。在一些方面,反溶剂的添加可能是对反应产物混合物在没有预先相分离的情况下进行的。在一些方面,可以在添加反溶剂之前添加化合物(v)的晶种。在添加反溶剂后,反应产物混合物可以伴随混合冷却并在温度下陈化,得到化合物(v)的浆液。冷却可至约室温或更低,例如约20℃、约15℃、约10℃、约5℃或更低。在此类方面,固体化合物(v)可以通过本领域已知的方法分离,例如过滤和/或离心。固体化合物(v)分离后可任选地洗涤。洗涤可以使用反应溶剂、反溶剂或使用化合物(v)难溶的溶剂进行。固体化合物(v)可以通过本领域已知的方法干燥,例如在减压下。

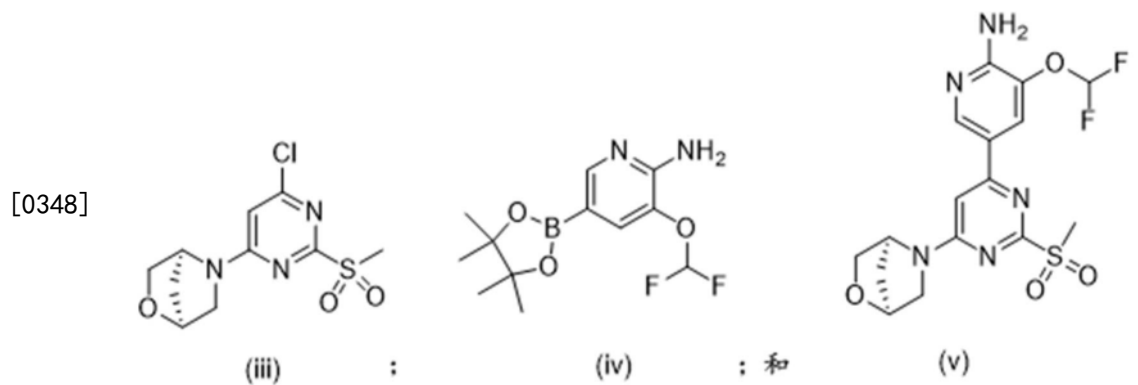
[0343] 化合物(v)的补充纯化步骤均在本公开范围内。例如,且不限于:反应产物混合物溶剂更换;化合物(v)溶液洗涤;萃取;沉淀、分离和洗涤;色谱纯化例如HPLC、离子交换或排阻;及其组合。

[0344] 在一些方面,制备化合物(v)的步骤是在没有补充纯化步骤的情况下完成的。在一些此类方面,用于制备化合物(v)的步骤在不存在色谱纯化步骤、溶剂更换步骤或其组合的情况下进行。

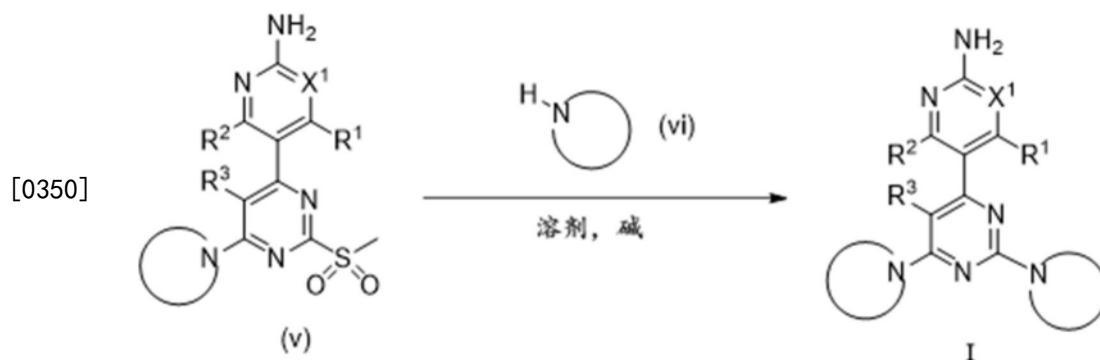
[0345] 化合物(v)的产率为至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。化合物(v)的纯度(通过HPLC)纯度为至少98面积%、至少98.5面积%、至少99面积%、至少99.5面积%,例如99面积%、99.1面积%、99.2面积%、99.3面积%、99.4面积%、99.5面积%、99.6面积%或99.7面积%。

[0346] 除其他优点外,与现有技术方法相比,用于制备化合物(v)的步骤允许用毒性较小、成本较低的四氢呋喃替换乙腈,允许减少催化剂的负载,允许降低反应温度,允许消除色谱纯化步骤,以及(v)在保持或提高产率的同时提供高纯度。在实施例,公开的制备化合物(v)的方法允许催化剂负载量至少减少十倍。在实施例,公开的制备化合物(v)的方法允许反应温度降低至少50℃。

[0347] 在一些方面,化合物(iii)、(iv)和(v)具有以下结构:



[0349] 由化合物(v)和(vi)制备化合物式I



[0351] 公开的方法包括由溶剂、化合物(v)、化学计量过量的化合物(vi)和碱形成反应混合物。在一些方面，反应混合物为悬浮液。在一些方面，反应混合物为乳剂。将反应混合物伴随混合加热至反应温度，并在反应温度下伴随混合保持一定时间以达到所需的转化率，从而在溶液中形成包含式I化合物的反应产物混合物。在一些方面，化合物I在反应产物混合物中的溶液中。可进行未反应化合物(v)百分比的过程中测试，以评估转化程度。

[0352] 在一些方面，反应混合物中化合物(v)的浓度可以适当地为约50g/L、约100g/L、约150g/L、约200g/L、约250g/L、约300g/L、约350g/L、或约400g/L，以及由此构建的任何范围，例如从约50g/L至约400g/L、从约100g/L至约350g/L或从约200g/L至约300g/L。按摩尔每升计，浓度可以适当地为从约0.1mol/L、约0.25mol/L、约0.5mol/L、约0.75mol/L、或约1mol/L，以及由此构建的任何范围，例如从约0.1mol/L至约1mol/L、从约0.25mol/L至约0.75mol/L或从约0.5mol/L至约0.75mol/L。

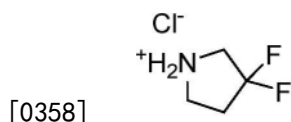
[0353] 在一些方面，化合物(v)相对于化合物(vi)的当量比为1:1.01、约1:1.1、约1:1.2、约1:1.3、约1:1.4、约1:1.5、约1:1.6、约1:1.7、约1:1.8、约1:1.9、约1:2、约1:2.1、约1:2.2、约1:2.3或1:2.4，以及由此构建的任何范围，例如从1:1.01至1:2.4、从约1:1.1至约1:2、从约1:1.2至约1:1.8或从约1:1.4至约1:1.6。

[0354] 在一些方面，化合物(v)相对于碱的当量比可以为约1:1.01、约1:1.1、约1:1.2、约1:1.3、约1:1.4、约1:1.5、约1:1.6、约1:1.7、约1:1.8、约1:1.9、约1:2、约1:2.1、约1:2.2、约1:2.3或1:2.4，以及由此构建的任何范围，例如从1:1.01至1:2.4、从约1:1.1至约1:2、从约1:1.2至约1:1.8或从约1:1.4至约1:1.6。

[0355] 在一些方面，反应温度可能根据溶剂、反应物和试剂的种类及其浓度而变化。在一些方面，反应温度可能是反应混合物的回流温度。在一些其他方面，反应温度可能低于回流温度。在各方面中的任一者，温度适当地为约90℃、约95℃、约100℃、约105℃、约110℃、约115℃、约120℃、约125℃、约130℃、约135℃、约140℃、约145℃、约150℃和更高，以及由此构建的任何范围，例如从约90℃至约150℃、从约100℃至约140℃、从约110℃至约135℃、从约115℃至约125℃或从约120℃至约130℃。

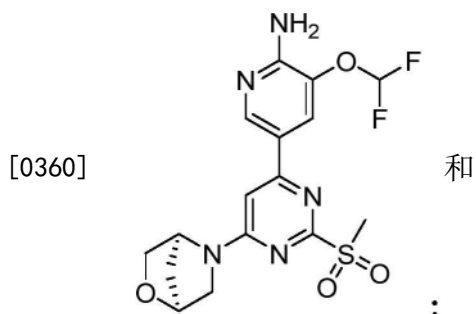
[0356] 保留时间可能根据溶剂、化合物(v)和(vi)的浓度和碱而变化。典型保留时间的非限制性实例包括2小时、5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、30小时或36小时。

[0357] 在一些方面，化合物(vi)具有结构：

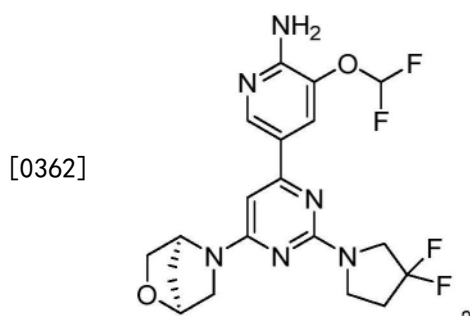


(vi) ;

[0359] 化合物(v)具有结构



[0361] 化合物1具有结构:



[0363] 反应速率可以通过如本文其他部分所述的合适的过程中测试方法监测反应是否完成。

[0364] 用于制备式I化合物的碱可以包括任何合适的碱。在一些方面,碱选自碳酸盐、磷酸盐、叔胺、环脒和胍。在一些此类方面,碱为环脒。在一个方面,碱为1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)。在一些方面,碱为DBU或TMG。在一些方面,碱为DBU、TMG或DBN和N,N-二异丙基乙胺($i\text{Pr}_2\text{N}$)、三甲基胺(Et_3N)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)或2,6-二甲基吡啶中的至少一者。

[0365] 用于制备化合物I的溶剂可以适当地包含至少一种极性非质子溶剂、至少一种非极性溶剂、至少溶剂碱或其组合。在一些方面,溶剂选自非极性溶剂,例如烷基芳香族的或卤代芳香族的溶剂、仲胺、叔胺及其组合。在一些方面,溶剂选自二甲亚砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈及其组合。在一个方面,碱还可以作为溶剂发挥作用。在此类方面,碱/溶剂是二烷胺,例如二乙胺、二-正丙胺、二-异丙胺、二-正丁胺或三-正丁胺。在一个这样的方面,碱/溶剂是二-正丁胺。

[0366] 在一些方面,溶剂选自甲苯、苯甲醚和均三甲苯。在一些此类方面,溶剂是均三甲苯。在一些方面,溶剂选自由以下项组成的组:甲苯、苯甲醚、均三甲苯、二乙胺、二-正丙胺、二-异丙胺、二-正丁胺及其组合。在一些方面,溶剂包括以下的组合:(i)甲苯、苯甲醚或均三甲苯以及(ii)二烷胺,诸如二烷胺诸如二乙胺、二-正丙胺、二-异丙胺、二-正丁胺或三-

正丁胺。碱为DBU或DBN,或者DBU或DBN与有机碱(例如*i*Pr₂EtN或Et₃N)合并,并且碱相对于(v)的当量比为从约1.9:1至约2.8:1或从约2.2:1至约2.6:1、例如约1.9:1、约2:1、约2.1:1、约2.2:1、约2.3:1、约2.4:1、约2.5:1、约2.6:1、约2.7:1或约2.8:1。

[0367] 在一些方面,碱也是溶剂,且是二-正丁胺或三-正丁胺。在一些此类方面,碱/溶剂是二-正丁胺。在此类方面,可以使用额外的碱。在此类方面,额外的碱可以是DBU或DBN,或者DBU或DBN与有机碱(例如*i*Pr₂EtN或Et₃N)合并,并且碱相对于(v)的当量比为从约1.3:1至约2.1:1或从约1.5:1至约1.9:1,例如约1.3:1、约1.4:1、约1.5:1、约1.6:1、约1.7:1、约1.8:1、约1.9:1、约2:1、约2.1:1。

[0368] 在一些方面,当化合物I处于反应产物混合物中的溶液中时,该方法可以进一步包括通过向其中添加至少一种反溶剂使化合物I从该溶液中沉淀,形成化合物I的浆液或悬浮液。在一些方面,反溶剂选自水、醇类及其组合。在一些方面,反溶剂是醇类。在一个这样的方面,反溶剂是正丙醇或异丙醇。可以在反应温度或降低的温度下伴随混合添加反溶剂。添加反溶剂后,反应产物混合物可随搅拌冷却,在合适的温度下陈化,得到化合物I的浆液。例如,冷却可以至约50℃、约45℃、约40℃、约35℃、约30℃、室温或更低,例如约20℃、约15℃、约10℃或约5℃。在此类方面,固体化合物I可以通过本领域已知的方法(例如过滤和/或离心)分离。固体化合物I分离后可任选地洗涤。洗涤可以使用反应溶剂、反溶剂或使用化合物(v)难溶的溶剂进行。固体化合物(v)可以通过本领域已知的方法干燥,例如在减压下。

[0369] 在一些方面,该步骤产生的化合物I为无定形的自由碱。在一些方面,该步骤产生的化合物I为结晶游离碱。化合物I游离碱基的结晶形式在此被鉴定为多晶型A型。多晶型A型的示例性XRPD模式如图1所示。在实施例1中,化合物I的结晶多晶型可以是化合物I的结晶多晶型A型。结晶多晶型A型的X射线粉末衍射图在以下2θ度位置处包含两个或多个、三个或多个、四个或多个、五个或多个、六个或多个、七个或多个、八个或多个、九个或多个、十个或多个或所有的峰:约7.7±0.3、12.1±0.3、16.2±0.3、16.4±0.3、16.6±0.3、17.1±0.3、18.8±0.3、19.4±0.3、19.8±0.3、20.3±0.3、20.5±0.3、23.3±0.3、24.7±0.3、25.3±0.3和26.5±0.3。在实施例2中,X射线粉末衍射图在以下2θ度位置处包含两个、三个、四个或五个峰:约7.7±0.3、18.8±0.3、19.8±0.3、24.7±0.3和26.5±0.3。在实施例3中,X射线粉末衍射图在以下2θ度位置处包含两个或多个、三个或多个、四个或多个、五个或多个、六个或多个、七个或多个、八个或多个、九个或多个、十个或多个或所有的峰:约7.7±0.3、12.1±0.3、16.2±0.3、16.4±0.3、16.6±0.3、17.1±0.3、18.8±0.3、19.4±0.3、19.8±0.3、20.3±0.3、20.5±0.3、23.3±0.3、24.7±0.3、25.3±0.3和26.5±0.3。在实施例4中,A型的X射线粉末衍射图与图1中所示的XRPD图基本相似。在实施例5中,A型的X射线粉末衍射图与图2中所示的至少一种XRPD图基本相似。

[0370] 化合物I的纯化在本公开的范围。本公开考虑了例如但不限于通过以下纯化:反应产物混合物溶剂更换;溶液洗涤;萃取;沉淀、分离和洗涤;结晶;色谱纯化,例如HPLC、离子交换或排阻等;以及其组合。

[0371] 在一些方面,用于制备化合物I的步骤是在没有补充色谱纯化步骤、溶剂更换步骤或两者都存在的情况下进行。在一些方面,化合物I可以通过本文所述的结晶步骤纯化。

[0372] 在实施例6中,基于化合物(v),通过公开的方法的化合物I的产率为至少65%、至少70%或至少75%。在实施例7中,通过公开的反应步骤的化合物I的纯度(通过HPLC)为至少98

面积%、至少98.5面积%、至少99面积%或至少99.5面积%。

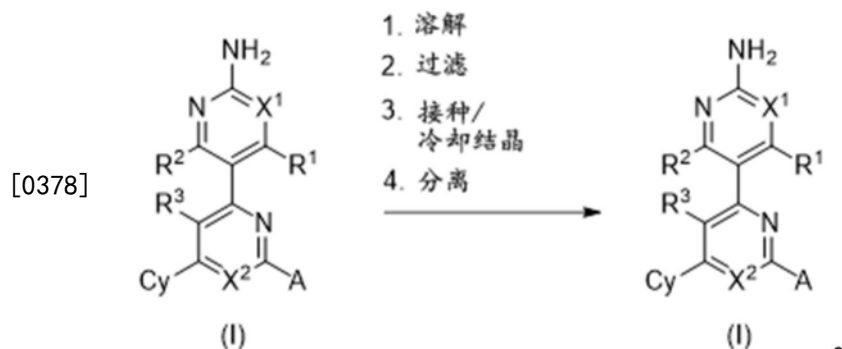
[0373] 除其他优点外,与现有技术方法相比,用于制备化合物I的步骤允许降低化合物(v)相对于化合物(vi)的摩尔比,同时保持或提高产率并提供高纯度。在实施例中,化合物(v)相对于化合物(vi)的摩尔比减少小于1:2(例如约1:1.5)。

[0374] 除其他优点外,与现有技术方法相比,制备化合物I的步骤进一步允许反应物浓度的增加,同时保持或提高产率并提供高纯度。在一些实施例中,反应物浓度以约3x的数量级增加。除其他优点外,与现有技术方法相比,在保持或提高产率并提供高纯度的同时,可以消除纯化步骤。此外,本方法允许替换现有技术的NMP溶剂,这是一种高度关注物质(SVHC),在欧盟范围内的使用需要受试者根据REACH法规授权。

[0375] 化合物I结晶

[0376] 通过本公开的方法制备的化合物I特点在于高纯度。然而通过化合物I的结晶可以得到进一步的纯化。

[0377] 在本公开的各方面中的任一者,化合物I可任选地进一步根据以下方案通过结晶纯化:



[0379] 公开的方案包括将化合物I溶解于溶剂中,过滤所得的溶液、接种并冷却溶液以形成晶体并分离结晶产物。

[0380] 在第一步骤中,由化合物(v)和(vi)制备的化合物I被称为粗品化合物I。将粗品化合物I在低于溶剂沸点的温度下溶解在溶剂中以形成溶液。溶剂可以为极性非质子溶剂,例如酮。在实施例中,溶剂是丙酮、甲基乙基酮(MEK)或甲基异丁基酮(MIBK)。在实施例中,溶剂为MIBK。溶液的饱和温度比溶解温度低从约5℃至约10℃。在实施例中,溶解温度适当地低于溶剂沸点,例如低于溶剂沸点约5℃、约10℃、约15℃、约20℃或约25℃。

[0381] 可以在高于饱和温度的温度通过抛光过滤器过滤化合物I的溶液;抛光滤光器在本领域是已知的,其孔径等级一般在约5μm或更小,例如约4μm、约3μm、约2μm、约1μm、约0.5μm或约0.2μm。此类过滤器的非限制性实例包括聚四氟乙烯(PTFE)膜、烧结金属、聚丙烯、尼龙和玻璃微纤维过滤器。

[0382] 在一些方面,活性炭过滤可以在抛光过滤前进行。活性炭过滤是本领域一直的,并且涉及将液体混合物与活性炭颗粒(例如粉末)接触,其特点是多孔的微观结构和大的内表面积。某些溶解物质,例如杂质,主要通过吸附作用从液体中除去。活性炭可以添加到液体混合物中随后过滤,液体混合物可以通过活性炭床过滤,或者可以采用这些技术的组合。活性炭的非限制性实例为NoritTM SX Plus、DARCOTM KB和DARCOTM G-60。

[0383] 过滤后,化合物I的溶液可以用结晶化合物I游离碱,多晶型A型接种。在一些方面,

可以使用干燥的晶种。在一些方面,晶种可能在溶剂(诸如用于溶解化合物式I的相同的溶剂)中在合适的温度(诸如约室温)下成浆。将化合物I的溶液冷却至饱和点以下,随之添加晶种浆液。悬浮液可以在晶种添加温度下任选地陈化。

[0384] 晶种可以是研磨的,也可以是未研磨的。在一些方面,晶种可以通过粒径分布来表征。例如,在一些方面,样品中颗粒球体较小(按体积计)的10%的颗粒的直径($D(v, 0.1)$)适当地为约0.5 μm 、约1 μm 、约2 μm 、约3 μm 、约4 μm 、约5 μm 、约6 μm 、约7 μm 、约8 μm 、约9 μm 、约10 μm 或更大,以及由此构建的任何范围,例如从约0.5 μm 至约10 μm 、从约1 μm 至约8 μm 或从约1 μm 至约5 μm 。在一些方面,样品中颗粒球体较小(按体积计)的50%的颗粒的直径($D(v, 0.5)$)适当地为约2 μm 、约4 μm 、约10 μm 、约15 μm 、约20 μm 、约25 μm 或更大,以及由此构建的任何范围,例如从约2 μm 至约25 μm 、从约4 μm 至约20 μm 、从约4 μm 至约15 μm 或从约4 μm 至约10 μm 。在一些方面,样品中颗粒球体较小(按体积计)的90%的颗粒的直径($D(v, 0.9)$)适当地为约5 μm 、约10 μm 、约15 μm 、约20 μm 、约25 μm 、约30 μm 、约35 μm 、约40 μm 、约45 μm 、约50 μm 、约55 μm 、约60 μm 、约65 μm 、约70 μm 、约75 μm 、约80 μm 、约85 μm 、约90 μm 、约95 μm 、约100 μm 或更大,以及由此构建的任何范围,例如从约5 μm 至约100 μm 、从约10 μm 至约80 μm 、从约10 μm 至约30 μm 或从约60 μm 至约80 μm 。在一些方面,晶种负载可以适当地为约0.1wt.%、约0.25wt.%、约0.5wt.%、约0.75wt.%、约1wt.%、约1.5wt.%、约2wt.%、约2.5wt.%、约3wt.%、约3.5wt.%、或约4wt.%或更大,以及由此构建的任何范围,例如从约0.1wt.%至约4wt.%、约1wt.%至约3wt.%或约1.5wt.%至约2.5wt.%。在一些方面,为了在所需的粒径范围内提供结晶化合物I,晶种粒径、粒径范围和负载在上述示例值和范围之外是可能的。

[0385] 悬浮液可随搅拌冷却至最终结晶温度。最终温度通常低于20 $^{\circ}\text{C}$,例如约15 $^{\circ}\text{C}$ 、约10 $^{\circ}\text{C}$ 、约5 $^{\circ}\text{C}$ 、约0 $^{\circ}\text{C}$ 、约-5 $^{\circ}\text{C}$ 、约-10 $^{\circ}\text{C}$ 、约-15 $^{\circ}\text{C}$ 或甚至更低。冷却率可以适当地为约5 $^{\circ}\text{K}/\text{小时}$ 、约7.5 $^{\circ}\text{K}/\text{小时}$ 、约10 $^{\circ}\text{K}/\text{小时}$ 、约12.5 $^{\circ}\text{K}/\text{小时}$ 、约15 $^{\circ}\text{K}/\text{小时}$ 、约17.5 $^{\circ}\text{K}/\text{小时}$ 、约20 $^{\circ}\text{K}/\text{小时}$ 或更高。在最终温度下的陈化事件可以适当地为约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时或更长。

[0386] 结晶固体化合物I可以通过本领域已知的方法分离,例如过滤和/或离心。固体化合物I分离后可任选地洗涤。洗涤可以用冷冻溶解溶剂或被认为与化合物I不反应的溶剂进行。在一些方面,不反应的溶剂是醇,例如异丙醇、乙醇或甲醇。顺序洗涤可以用溶解溶剂和酒精进行。固体化合物I可以通过本领域已知的方法干燥,例如在减压下。

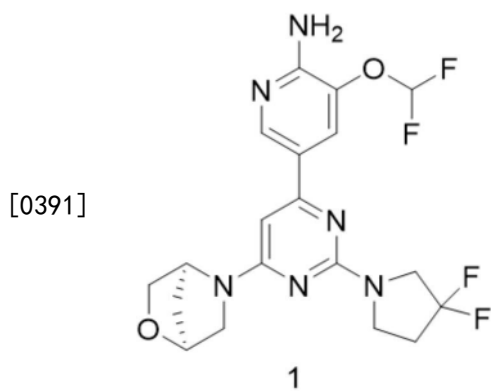
[0387] 在一些方面,结晶化合物I可使用任何合适的研磨方法研磨,例如冲击式磨机、锤式磨机、气吹式磨机或喷射式磨机,以达到合适的粒径。在一些方面,结晶化合物I经过冲击研磨得到 $D(v, 0.1)$ 粒径为约2 μm 、约4 μm 、约6 μm 、约8 μm 、约10 μm 、约12 μm 、约14 μm 、约16 μm 、约18 μm 、约20 μm 、约25 μm 、约30 μm 或更大,以及由此构建的任何范围,例如从约2 μm 至约30 μm 、从约2 μm 至约20 μm 或从约4 μm 至约14 μm 。在此类方面,结晶化合物I经过冲击研磨得到 $D(v, 0.5)$ 粒径为约5 μm 、约10 μm 、约15 μm 、约20 μm 、约25 μm 、约30 μm 、约35 μm 、约40 μm 、约45 μm 、约50 μm 、约55 μm 、约60 μm 、约65 μm 、约70 μm 或更大,以及由此构建的任何范围,例如从约5 μm 至约70 μm 、从约10 μm 至约60 μm 、从约10 μm 至约30 μm 、从约10 μm 至约20 μm 、从约30 μm 至约70 μm 或从约40 μm 至约60 μm 。在此类方面,结晶化合物I经过冲击研磨得到 $D(v, 0.9)$ 粒径为约30 μm 、约40 μm 、约50 μm 、约60 μm 、约70 μm 、约80 μm 、约90 μm 、约100 μm 、约110 μm 、约120 μm 、约130 μm 、约140 μm 、约150 μm 。

m、约160 μ m、约170 μ m、约180 μ m、约190 μ m、约200 μ m或更大,以及由此构建的任何范围,例如从约30 μ m至约200 μ m、从约40 μ m至约150 μ m、从约40 μ m至约100 μ m、从约40 μ m至约80 μ m或从约100 μ m至约160 μ m。在一些方面,化合物I的粒径范围超出上述示例的值和范围是可能的。

[0388] 结晶化合物I可进行分析表征。例如,在一些方面:水含量(通过Karl Fischer)可以少于0.1wt.%;重金属含量(例如通过电感耦合等离子体质谱法(“ICP-MS”))可以少于20ppm;所有有机杂质的总量(通过HPLC)可以少于0.1面积%或少于0.05面积%;纯度(通过HPLC)可以为至少98面积%、至少98.5面积%、至少99面积%、至少99.5面积%、至少99.8面积%、99.9面积%或100面积%。结晶步骤中化合物I的产率为至少80%、至少85%,或至少为90%。

[0389] 结晶化合物I是游离碱。在一些方面,晶体可以被表征为具有针/棒状形态。在一些方面,晶体可以被表征为具有棱柱状形态。在一些方面,晶体为多晶型A型。

[0390] 在一些此类方面,化合物I为结构的种类5-(6-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺并指定为化合物1:



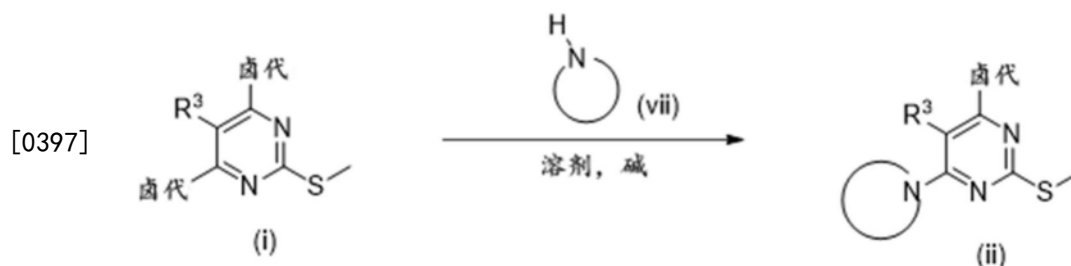
[0392] 在一个方面,溶解溶剂为MIBK。MIBK中化合物I游离碱的溶解度为约8.2wt.%(90 $^{\circ}$ C)、约5.2wt.%(80 $^{\circ}$ C)、约4wt.%(70 $^{\circ}$ C)、约3wt.%(60 $^{\circ}$ C)、约2wt.%(50 $^{\circ}$ C)、约1.4wt.%(40 $^{\circ}$ C)、约1wt.%(30 $^{\circ}$ C)、约0.9wt.%(20 $^{\circ}$ C)、约0.6wt.%(10 $^{\circ}$ C)、约0.4wt.%(0 $^{\circ}$ C)和约0.2wt.%(−10 $^{\circ}$ C)。在一些方面,在90 $^{\circ}$ C形成化合物I游离碱在MIBK中的6.5wt.%至7.5wt.%溶液。随后在约90 $^{\circ}$ C过滤,溶液可以冷却至约75 $^{\circ}$ C随后通过添加晶种以形成浆液,并且任选地保持(陈化)在该温度持续一段时间,例如从约0.5至约2小时。然后将浆液冷却,例如至约−10 $^{\circ}$ C,并在该温度下陈化一段时间,例如从约2到10小时。可以分离固体结晶化合物I,并用冷冻MIBK(例如约0 $^{\circ}$ C至约10 $^{\circ}$ C)洗涤并且然后用冷冻醇,例如乙醇(例如约0 $^{\circ}$ C至约10 $^{\circ}$ C)洗涤。结晶化合物I可以在温度从约40 $^{\circ}$ C至约70 $^{\circ}$ C(例如60 $^{\circ}$ C)在真空下(例如约20mbar或更低)直至达到恒重。

[0393] 砒化合物(iii)的制备

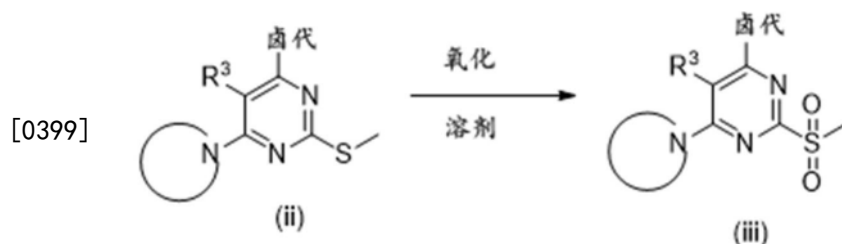
[0394] 在一些方面,本公开的方法进一步包括砒化合物(iii)的制备。

[0395] 在一个这样的方面,砒化合物(iii)可以根据第一种方法方案制备:

[0396] 在第一种方法方案的第一步骤中,根据以下方案在溶剂中碱性条件下,将二卤代硫代嘧啶化合物(i)中的卤素原子置换为含3元至12元胺的杂环烷基化合物(vii)以提供烷硫基化合物(ii):



[0398] 在第一种方法方案的第二步骤中,根据以下方案将烷硫基化合物(ii)用溶剂中至少一种氧化剂处理,以提供氧化砜化合物(iii):



[0400] 在一些方面,用于制备烷硫基化合物(ii)的步骤的溶剂适当地为极性有机溶剂。在一些方面,反应的溶剂选自二甲亚砜、二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、环己醇、四氢呋喃、2-Me-四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯及其混合物。在一些此类方面,溶剂是醇类。在一些此类方面,溶剂选自二甲亚砜、乙腈、甲醇和乙醇。在一些方面,溶剂为甲醇或乙醇。在一些方面,溶剂为乙醇。

[0401] 在一些方面,碱选自碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、叔胺和环脒。在一些此类方面,碱为叔胺。在一些此类方面,碱为 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ 或 Et_3N 。在一些此类方面,碱为 Et_3N 。在一些方面,碱相对于化合物(vii)的当量为约1.5:1、约2:1、约2.1:1、约2.2:1、约2.3:1、约2.4:1、约2.5:1、约2.6:1、约2.7:1、约2.8:1、约2.9:1、约3:1、约3.5:1或约4:1,以及由此构建的任何范围,例如从约1.5:1至约4:1、从约1.5:1至约3:1、从约2:1至约3:1或从约2.2:1至约2.6:1。

[0402] 在一些方面,反应混合物中化合物(i)的浓度可以适当地为约25g/L、约50g/L、约75g/L、约100g/L、约125g/L、约150g/L、约175g/L或约200g/L,以及由此构建的任何范围,例如从约25g/L至约200g/L、从约50g/L至约175g/L或从约75g/L至约125g/L。按摩尔每升计,浓度可以适当地为约0.1mol/L、约0.15mol/L、约0.2mol/L、约0.25mol/L、约0.3mol/L、约0.35mol/L、约0.4mol/L、约0.45mol/L、约0.5mol/L、约0.55mol/L、约0.6mol/L、约0.65mol/L、约0.7mol/L、约0.75mol/L、约0.8mol/L、约0.85mol/L、约0.9mol/L、约0.95mol/L或约1mol/L,以及由此构建的任何范围,例如从约0.1mol/L至约1mol/L、从约0.2mol/L至约0.75mol/L或从约0.4mol/L至约0.75mol/L。

[0403] 化合物(i)相对于化合物(vii)的摩尔比适当地为约1:1.01、约1:1.05、约1:1.1、约1:1.11、约1:1.12、约1:1.13、约1:1.14、约1:1.15、约1:1.2、约1:1.25、约1:1.3、约1:1.35、约1:1.4、约1:1.45或约1:1.5,以及由此构建的任何范围,例如从1:1.01至1:1.5、从1:1.05至1:1.3、或从1:1.10至1:1.14。化合物(i)相对于碱的摩尔比适当地为约1:1.5、约1:2、约1:2.1、约1:2.2、约1:2.3、约1:2.4、约1:2.5、约1:2.6、约1:2.7、约1:2.8、约1:2.9或约1:3,以及由此构建的任何范围,例如从约1:1.5至约1:3、从约1:2至约1:2.8或从约1:2.2至约1:2.6。

[0404] 反应温度适当地为约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约60℃、约65℃、约70℃或约75℃,以及由此构建的任何范围,例如从约10℃至约75℃、从约20℃至约70℃、从约25℃至约60℃、从约25℃至约50℃或从约30℃至约40℃。可以经一个时间段添加碱,例如从约0.5至约4小时。反应混合物可在反应温度下适当地陈化一段时间以完成反应并形成含有化合物(ii)的反应产物混合物。

[0405] 在一些方面,化合物(ii)在反应产物混合物形成时从溶液中沉淀。在一些此类方面,可以向冷却的反应产物混合物中添加水以溶解水溶性盐。沉淀的化合物(ii)可以通过干燥或离心分离,并且任选地洗涤。在一些方面,化合物(ii)可以用冷冻酒精(例如甲醇或乙醇)、冷冻水或两者的组合洗涤。可以干燥分离的化合物(ii)。

[0406] 在一些方面,制备化合物(ii)的步骤是在没有补充纯化步骤的情况下完成的。在一些此类方面,用于制备化合物(ii)的步骤在不存在色谱纯化步骤、溶剂更换步骤或其组合的情况下进行。有利的是,制备化合物(ii)的方法可以适当地在醇类溶剂(例如乙醇)中进行,从而允许消除某些被确定为SVHC的溶剂,例如DMF,其用于现有计数方法。

[0407] 基于化合物(i),化合物(ii)的产率为至少80%、至少85%、至少90%或至少94%。化合物(ii)的纯度(通过HPLC)为至少98面积%、至少98.5面积%、至少99面积%、至少99.5面积%或至少99.9面积%。

[0408] 与现有技术方法相比,除其他优点外,制备化合物(ii)的第一种方法方案的第一步骤允许用毒性较小的溶剂替换有毒溶剂(例如二甲基甲酰胺),并允许消除色谱步骤,同时保持或提高产率并提供高纯度。

[0409] 在根据第一方法方案制备化合物(iii)的第二步骤中,在一些方面,溶剂适当地为极性有机溶剂。在一些方面,溶剂可以为极性有机溶剂和水的组合。在一些方面,溶剂选自二甲亚砜、二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、环己醇、己烷、甲苯、四氢呋喃、2-Me-四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯及其混合物。在一些此类方面,溶剂是醇类。在一些此类方面,溶剂为甲醇或乙醇,任选地进一步与水合并。与水合并时,有机溶剂相对于水的体积比适当地为约10:1、5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5或约1:10。在一些具体的方面,水相对于甲醇或乙醇的比例为约5:1、约2:1、约1:1约1:2或约1:5。

[0410] 反应混合物中化合物(ii)的浓度适当地为约10g/L、约25g/L、约50g/L、约75g/L、约100g/L或约125g/L,以及由此构建的任何范围,例如从约10g/L至约125g/L、从约25g/L至约100g/L或从约50g/L至约75g/L。按摩尔每升计,浓度可以适当地为约0.05mol/L、约0.1mol/L、约0.15mol/L、约0.2mol/L、约0.25mol/L、约0.3mol/L、约0.35mol/L、约0.4mol/L、约0.45mol/L或约0.5mol/L,以及由此构建的任何范围,例如从约0.05mol/L至约0.5mol/L、从约0.1mol/L至约0.4mol/L或从约0.2mol/L至约0.3mol/L。

[0411] 至少一种氧化剂可以选自过酸或其盐、过氧化物、过氧硫酸或其盐、次氯化物、钨酸盐、钼酸盐及其组合。在一些方面,氧化剂可能为钨酸盐,例如钨酸钠二水合物。在一些方面,氧化剂为过氧化物,诸如过氧化氢。在一些方面,氧化剂是钨酸盐和过氧化物的组合,例如钨酸钠二水合物和过氧化氢。金属基氧化剂(催化剂)(例如钨酸盐或钼酸盐)可以认为是氧化催化剂。在使用金属基氧化剂的情况下,基于化合物(ii)含量(按摩尔计),金属基氧化剂含量可以适当地为约0.25mol%、约0.5mol%、约0.75mol%、约1mol%、约1.25mol%、约

1.5mol%、约1.75mol%、约2mol%、约2.5mol%、约3mol%、约3.5mol%、约4mol%、约4.5mol%、约5mol%、约5.5mol%、约6mol%、约6.5mol%、约7mol%或约7.5mol%，以及由此构建的任何范围，例如从约0.25mol%至约7.5mol%、从约0.25mol%至约5mol%、从约0.25mol%至约2mol%、从约0.5mol%至约1.5mol%或从约0.75mol%至约1.25mol%。在使用其他氧化剂(例如过氧化物)的情况下，化合物(ii)相对于氧化剂的当量比适当地为约1:1.5、约1:2、约1:2.1、约1:2.2、约1:2.3、约1:2.4、约1:2.5、约1:2.6、约1:2.7、约1:2.8、约1:2.9或约1:3，以及由此构建的任何范围，例如从约1:1.5至约1:3、从约1:2至约1:2.8或从约1:2.2至约1:2.6。

[0412] 反应温度适当地为约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约60℃、约65℃、约70℃、约75℃、约80℃、约85℃或约90℃，以及由此构建的任何范围，例如从约30℃至约90℃、从约40℃至约80℃、从约50℃至约70℃或从约55℃至约65℃。在乙醇和水实施例，反应温度通常不超过65℃。

[0413] 在一些方面，化合物(ii)与溶剂和金属基氧化剂(催化剂)合并混合以形成悬浮液。将悬浮液加热至反应温度，并在反应温度下经一段时间添加另一种氧化剂(例如过氧化物)，例如如约1小时、约2h小时、约3h小时、约4h小时、约5h小时、约6h小时、约7h或约8h。反应混合物可在反应温度下适当地陈化一段时间以完成反应并形成含有化合物(iii)的反应产物混合物。

[0414] 在一些方面，含有化合物(iii)的反应产物混合物中的氧化剂可能被猝灭。在一些此类方面，猝灭剂为亚硫酸盐、亚硫酸氢盐或硫代硫酸盐。在一个方面，猝灭剂为亚硫酸氢钠。在一些方面，化合物(iii)相对于猝灭剂的摩尔比适当地为约1.2:1、约1.1:1、约1:1.1、约1:1.2。

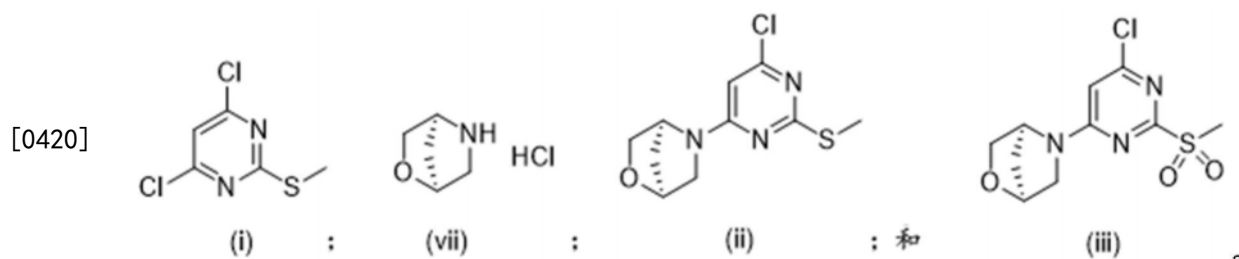
[0415] 在一些方面，化合物(iii)在反应产物混合物形成时从溶液中沉淀。沉淀的化合物(iii)可以通过干燥或离心分离，并且任选地洗涤。在一些方面，化合物(iii)可以用冷冻水洗涤。可以干燥分离的化合物(iii)。

[0416] 在一些方面，化合物(iii)的制备步骤是在没有补充纯化步骤的情况下完成的。在一些此类方面，用于制备化合物(iii)的步骤在不存在色谱纯化步骤、溶剂更换步骤或其组合的情况下进行。

[0417] 基于化合物(ii)，砷化合物(iii)的产率为至少80%、至少85%、至少90%或至少94%。砷化合物(iii)的纯度(通过HPLC)为至少98面积%、至少98.5面积%、至少99面积%、至少99.5面积%或至少99.9面积%。

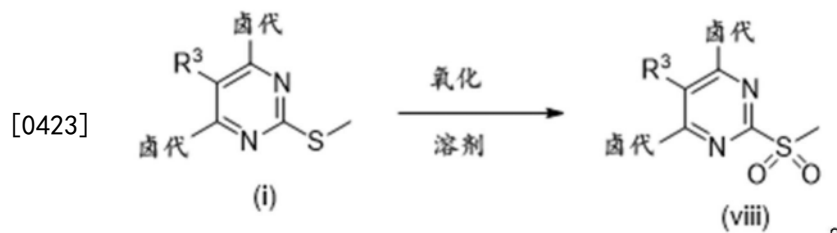
[0418] 与现有技术方法相比，除其他优点外，制备化合物(iii)的第一种方法方案的第二步骤：允许用毒性较小且生态上更加无害的溶剂替换有毒溶剂(例如二氯甲烷)；允许用毒性更小、更安全的氧化剂替换有毒的氧化剂(例如间氯过氧苯甲酸)，可用于包含水的溶剂系统；避免了有毒副产物(诸如氯苯甲酸)的产生；允许反应物浓度增加；并且允许消除溶剂剥离步骤，同时保持或提高产率并提供高纯度。

[0419] 在一些方面，化合物(i)、(vii)、(ii)和(iii)如下：

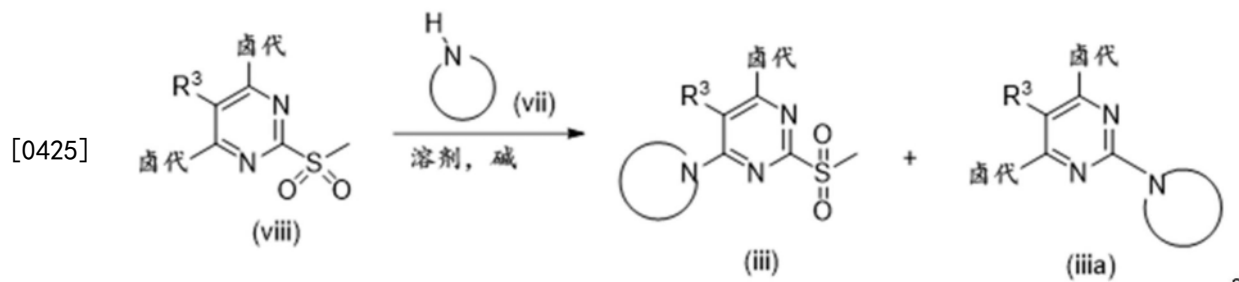


[0421] 在另一这样的方面, 砜化合物(iii)可以根据第二种方法方案制备:

[0422] 在第二种方法方案的第一步骤中, 根据以下方案将烷硫基化合物(i)用溶剂中至少一种氧化剂处理, 以提供氧化砜化合物(viii)的混合物:



[0424] 在第二种方法方案的第二步骤中, 根据以下方案在碱性条件下在溶剂中, 将砜化合物(viii)中的卤素原子置换为含3元至12元胺的杂环烷基化合物(vii)以形成砜化合物(iii)和位置异构体化合物(iiia)的混合物:



[0426] 在一些方面, 用来形成化合物(viii)、(iii)和(iiia)的溶剂是极性溶剂。在一些此类方面, 溶剂选自二甲亚砜、二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、环己醇、四氢呋喃、2-Me-四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯及其混合物。在一些方面, 溶剂是醇类。在一些方面, 溶剂为甲醇或乙醇。

[0427] 用于形成化合物(viii)的至少一种氧化剂是如本文其他部分所述用于从化合物(ii)制备化合物(iii)的氧化剂。基于化合物(i)的金属基氧化剂(催化剂)的含量通常与基于如本文其他部分所述化合物(ii)的含量相当。基于化合物(i)的其他氧化剂(例如过氧化物)的当量比通常与基于如本文其他部分所述化合物(ii)的当量比相当。

[0428] 用于制备化合物(viii)的氧化反应浓度和条件, 例如温度、试剂添加方案、保留时间和反应猝灭通常与由如本文其他部分所述的化合物(ii)制备化合物(iii)的反应浓度和条件相当。

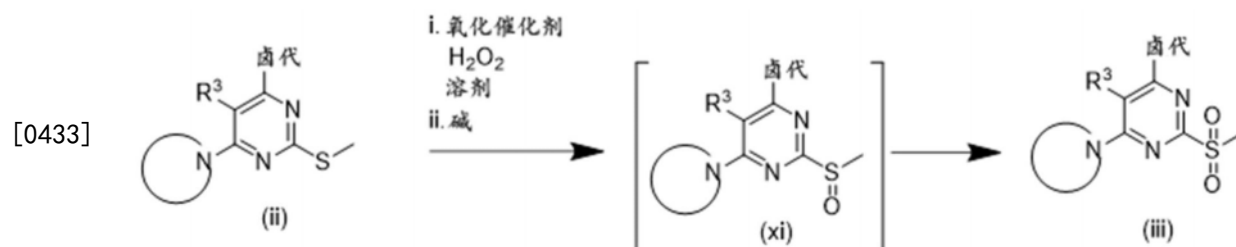
[0429] 化合物(viii)的分离和后续处理通常与由化合物(ii)制备化合物(iii)的分离和处理步骤具有可比性。

[0430] 在一些方面, 化合物(viii)的制备步骤是在没有补充纯化步骤的情况下完成的。

在一些此类方面,用于制备化合物(viii)的步骤在不存在色谱纯化步骤、溶剂更换步骤或其组合的情况下进行。

[0431] 砜化合物(viii)的产率为至少50%、至少55%、至少60%、至少65%或至少70%。砜化合物(viii)的纯度(通过HPLC)为至少98面积%、至少98.5面积%、至少99面积%、至少99.5面积%或至少99.8面积%。

[0432] 在另一这样的方面,砜化合物(iii)可以根据如下第三种方法方案制备:



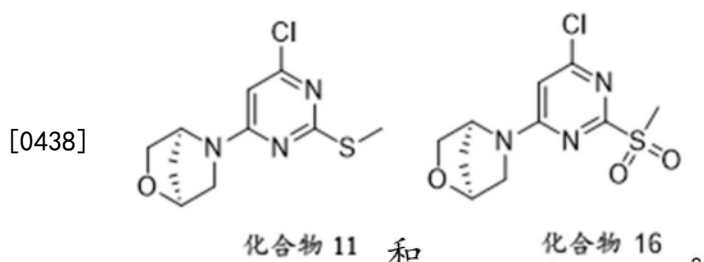
[0434] 在一些方面,用来形成化合物(xi)和(iii)的溶剂是极性溶剂。在一些此类方面,溶剂选自二甲亚砜、二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、环己醇、四氢呋喃、2-Me-四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、水及其混合物。在一些方面,溶剂是醇类和水。在一些方面,溶剂是甲醇或乙醇和水,或是甲醇水。溶剂中化合物(ii)的浓度适当地为约5wt.%、约6wt.%、约7wt.%、约8wt.%、约9wt.%、约10wt.%、约11wt.%或约12wt.%,以及由此构建的任何范围,例如从约5wt.%至约12wt.%或从约5wt.%至约10wt.%。

[0435] 金属基氧化剂(催化剂)(例如钨酸盐或钼酸盐)可以认为是氧化催化剂。在使用金属基氧化剂的情况下,基于化合物(ii)含量(按摩尔计),金属基氧化剂含量可以适当地为约0.25mol%、约0.5mol%、约0.75mol%、约1mol%、约1.25mol%、约1.5mol%、约1.75mol%、约2mol%、约2.5mol%、约3mol%、约3.5mol%、约4mol%、约4.5mol%、约5mol%、约5.5mol%、约6mol%、约6.5mol%、约7mol%或约7.5mol%,以及由此构建的任何范围,例如从约0.25mol%至约7.5mol%、从约0.25mol%至约5mol%、从约0.25mol%至约2mol%、从约0.5mol%至约1.5mol%或从约0.75mol%至约1.25mol%。在一些方面,氧化催化剂为 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。在一些此类方面, $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 在甲醇和水中。在此类方面,化合物(ii)相对于催化剂的摩尔比可以为约0.005:1、约0.01:1、约0.02:1、约0.03:1、约0.04:1或约0.05:1,以及由此构建的任何范围,例如从约0.005:1至约0.05:1、从约0.005:1至约0.02:1。

[0436] 在一些方面, H_2O_2 相对于化合物(ii)的摩尔比为约1.5:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1或约4:1,以及由此构建的任何范围,例如从约2:1至约4:1、从约2:1至约3:1、从约2.4:1至约3.4:1或从约2.6:1至约3.2:1。在一些方面,经从约2小时至约10小时、从约3小时至约8小时或从约4小时至约6小时的一段时间可以将 H_2O_2 添加至反应中。在一些方面,可以在反应过程中分两次或多次添加,也可以连续添加 H_2O_2 。在一些方面,在反应的最初3小时内添加约1.5、约2、或约2.5当量的 H_2O_2 。在各方面中的任一者,都可以控制 H_2O_2 的添加量,使反应器中 H_2O_2 累积维持在低于10%、低于5%或低于3%。在一些此类方面,反应温度适当地为约50℃、约55℃、约60℃、约65℃或约70℃,以及由此构建的任何范围,例如从约50℃至约70℃或从约55℃至约65℃。在

各方面中的任一者,反应可能陈化约5小时、约10小时或约15小时。在各方面中的任一者,最终残余亚砷中间体少于1%,例如约0.5%、约0.4%或约0.3%。

[0437] 在一些具体的方面,化合物(ii)是如本文其他部分公开的化合物11,化合物(iii)是如本文其他部分公开的化合物16,如下所示:



[0439] 与现有技术方法相比,除其他优点外,制备化合物(vii)的第二种方法方案的第一步骤允许使用相对无毒和相对环境无害的可持续溶剂,允许使用相对无毒和相对环境无害的氧化剂,允许高反应物浓度,同时保持或提高产率并提供高纯度。

[0440] 化合物(vii)和(viii)反应以形成化合物(iii)及其位置异构体化合物(iiia)的第二步通常与如本文其他部分所述的化合物(i)和(vii)反应以形成化合物(ii)的反应相对应。更具体地说,碱、化合物(viii)相对于化合物(vii)的摩尔比、化合物(viii)相对于碱的摩尔比、反应混合物中化合物(viii)的浓度、反应温度以及碱的添加方式通常与如本文其他部分所述的制备化合物(ii)的反应条件相对应。

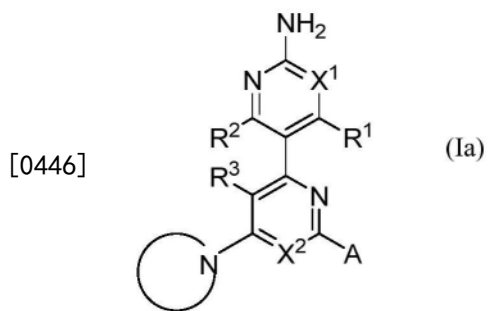
[0441] 在一些方面,化合物(iii)和位置异构体(iiia)在反应产物混合物形成时从溶液中沉淀。化合物(iii)与化合物(iiia)的摩尔比为约3:1至约20:1、约5:1至约15:1或约10:1。基于迄今为止的实验证据,据信与砷化合物(iii)相比,位置异构体(iiia)在溶剂混合物中具有显著的高溶解度。因此,化合物(iiia)在分离和洗涤步骤中可能与化合物(iii)有效分离。因此,在一些此类方面,与化合物(iii)相比,可以在冷却的反应产物混合物中添加水来溶解水溶性盐和不成比例量的位置异构体(iiia)。浆液中固体化合物(iii)与固体化合物(iiia)的摩尔比为至少50:1至少75:1、至少90:1或至少95:1。沉淀的化合物(iii)可以通过干燥或离心分离,并且任选地洗涤。在一些方面,化合物(iii)可以用冷冻水洗涤。可以干燥分离的化合物(iii)。

[0442] 化合物(vii)和化合物(viii)的反应提供了化合物(iii)的产率(基于化合物(viii))为至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或至少75%。这样的反应产生的化合物(iii)的纯度(如HPLC确定的)为至少97面积%、至少97.5面积%、至少98面积%、至少98.5面积%、至少99面积%或至少99.5面积%。

[0443] 在一些方面,由化合物(vii)和(viii)制备化合物(iii)的步骤是在没有补充纯化步骤的情况下完成的。在一些此类方面,用于制备化合物(iii)的步骤在不存在色谱纯化步骤、溶剂更换步骤或其组合的情况下进行。

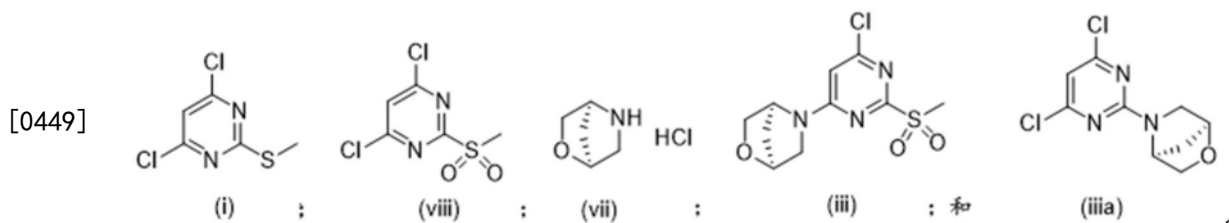
[0444] 与现有技术方法相比,除其他优点外,由化合物(vii)和(viii)制备化合物(iii)的方法方案的第一步骤允许使用相对无毒、相对环境无害和可持续溶剂,并避免了纯化步骤,同时保持了产量和纯度。

[0445] 生产化合物(iii)的第一和第二反应方案可能适合用于制备式(Ia)化合物:



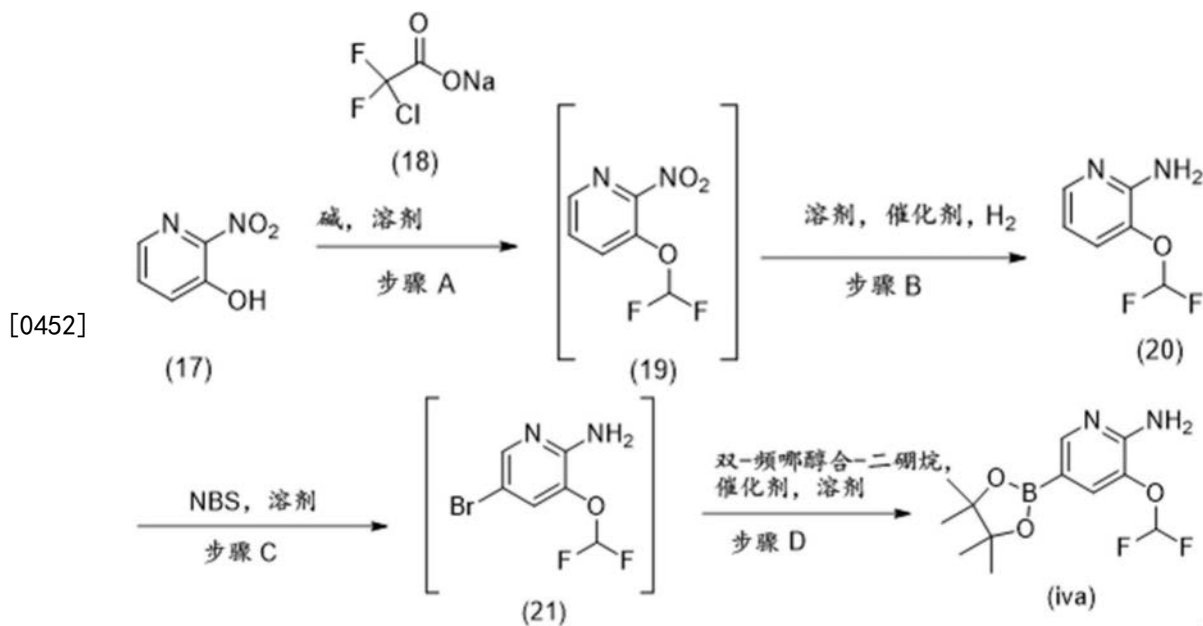
[0447] R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、A和  (对应于 C_y) 是如本文其他部分定义的。

[0448] 在一些方面,化合物(i)、(viii)、(vii)、(iii)和(iia)如下:



[0450] 化合物(iv) 种类的制备

[0451] 在公开的一些方面,提供了用于制备化合物(iva)的方法。方法通常根据下面详述的方案中的步骤A至D进行。



[0453] 在步骤A中,形成包含2-硝基吡啶-3-醇(化合物(17))、2-氯-2,2-二氟乙酸钠(化合物(18))、溶剂和碱的反应混合物并进行反应以形成在溶液中包含3-(二氟甲氧基)-2-硝基吡啶(化合物(19))的反应产物混合物。

[0454] 步骤A溶剂适当地为极性有机溶剂或极性非质子溶剂。合适的溶剂的一个实例是二甲基甲酰胺(DMF)。碱适当地为强碱,或强无机碱。合适的碱的一个实例是碳酸盐水溶液,例如碳酸钠或碳酸钾。反应温度可能根据溶剂的种类而变化。在DMF存在的情况下,反应温

度可能大于50℃,例如约75℃、约90℃、约100℃或约110℃。

[0455] 步骤A反应产物混合物可以用极性有机溶剂或极性非质子溶剂洗涤。合适的溶剂的一个实例为乙酸乙酯。极性非质子溶剂可以任选地包含水。溶液中含有化合物(19)的反应产物混合物可以任选地用盐水溶液洗涤。反应产物混合物可以在步骤B之前任选地浓缩。

[0456] 在步骤B中,包含化合物(19)的溶液的反应混合物在催化剂存在下氢化以形成包含3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(化合物(20))的反应产物混合物。步骤B溶剂可以为极性有机溶剂或极性非质子溶剂。合适的溶剂的一个实例为乙醇。催化剂可以适当地是如本文所述的贵金属催化剂。催化剂的一个实例为钨碳。反应温度可能根据溶剂的种类而变化。在乙醇存在的情况下,反应温度可能大于25℃,例如约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃或更高。

[0457] 步骤B反应产物混合物可以任选地通过硅藻土过滤。可以将反应产物混合物溶剂更换为极性有机溶剂,例如极性非质子溶剂。合适的溶剂的一个实例为甲基叔丁醚(MTBE)。通过添加反溶剂,例如非极性溶剂,可以在反应产物混合物中任选地生成固体化合物(20)。合适的反溶剂的一个实例为正庚烷。在此类方面,固体化合物(20)可以通过过滤或离心分离,以及任选地洗涤。

[0458] 在步骤C中,包含化合物(20)、N-溴代琥珀酰胺(NBS)和极性非质子溶剂的反应混合物进行反应以形成包含5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(化合物(21))的反应产物混合物。在一些方面,溶剂为乙腈(ACN)。反应混合物在低于20℃的温度下反应,例如约15℃、约10℃、约5℃、约0℃或更低的温度,以形成包含化合物(21)的反应产物混合物。

[0459] 步骤C反应产物混合物可以任选地用水性酸和溶剂洗涤。酸可以适当地例如为亚硫酸氢钠等弱酸。溶剂可以是极性有机溶剂、非极性溶剂或其组合。在一些方面,洗液溶剂为正庚烷和乙酸乙酯的混合物。步骤C反应混合物可以进一步任选地用盐水溶液洗涤并过滤,例如通过硅藻土。溶液中含有化合物(21)的所得的反应产物混合物可以被浓缩在芳香族的溶剂中,例如甲苯。

[0460] 在步骤D中,形成包含溶液中的化合物(21)、双-频哪醇合-二硼烷、贵金属催化剂的反应混合物并反应以形成溶液中包含3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(化合物(iva))的反应产物混合物。催化剂可以适当地是如本文其他部分所述的贵金属催化剂。催化剂的一个实例为PdCl₂(dppf)与三苯基膦配体。溶剂可以适当地是与步骤C中使用的相同的溶剂,例如甲苯。反应混合物可以任选地包含乙酸钾或乙酸钠。反应混合物在约50℃、约60℃、约70℃、约80℃、约90℃、约100℃、约110℃的温度下反应。

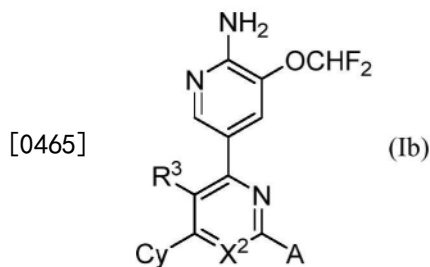
[0461] 溶液中含有化合物(iva)的步骤D反应产物混合物可以通过硅藻土过滤,通过添加反溶剂可以形成化合物(iva)的浆液。合适的反溶剂是非极性溶剂,例如正庚烷。固体化合物(iva)可通过过滤或离心分离,洗涤和干燥。

[0462] 可替代地,化合物(iva)的溶液可以用作后续反应步骤的试剂,而不是作为固体进行分离。

[0463] 在一些选项中,步骤D可以进一步包含额外的纯化步骤。例如,过滤后,可以将溶液中含有化合物(iva)的反应产物混合物的溶剂更换为极性有机溶剂。合适的溶剂的一个实例是TBME或MIBK。然后可以添加马来酸水溶液和极性质子有机溶剂,并且在低于20℃(例如

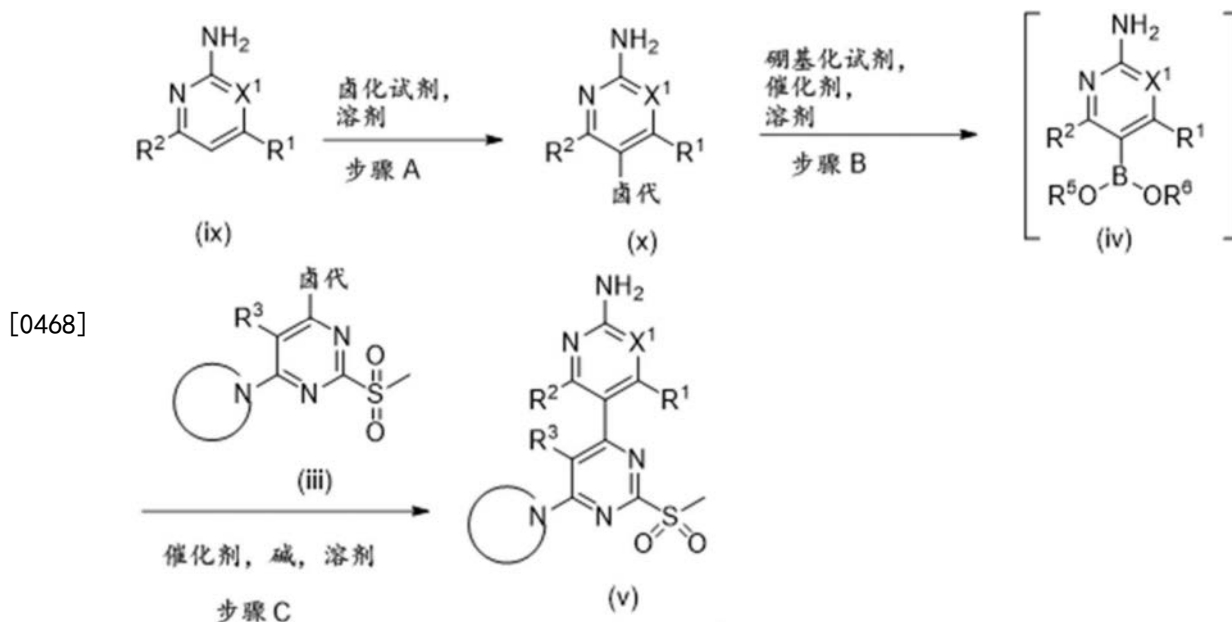
10℃)的温度下陈化合适的时间段,以形成化合物(iva)的马来酸盐的浆液。极性非质子溶剂的例子是醇类,例如乙醇或甲醇。化合物(iva)的马来酸盐可以通过过滤或离心分离,任选地用非极性溶剂(例如正庚烷)洗涤。此后,分离的化合物(iva)的马来酸盐可以溶解在溶剂(例如甲苯)中,并用弱碱(例如碳酸氢钠水溶液)处理以形成化合物(iva)游离碱。通过添加反溶剂(例如正庚烷),并冷却至低于10℃(例如-10℃)可以形成化合物(iva)的浆液。化合物(23)可通过过滤或离心分离,洗涤和干燥。

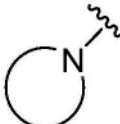
[0464] 在一些方面,用于制备化合物(iva)的反应方案可用于制备(Ib)化合物:



[0466] R^3 、 X^2 、Cy和A是如本文其他部分定义的。

[0467] 在本公开的一些方面,化合物(v)可以根据以下第一方案制备:



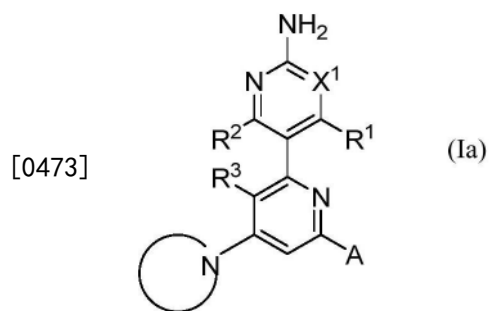
[0469] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 X^1 和卤代是如本文其他部分定义的。 对应于本文其他部

分定义的Cy。在步骤A中,化合物(ix)可以与卤化试剂于溶剂中合并以形成化合物(x)。卤化试剂是本领域已知的。可以分离化合物(x)。在步骤B中,化合物(x)用如本文所述的硼基化试剂硼基化以形成化合物(iv)的溶液。硼基化试剂是本领域已知的。硼基化溶剂和催化剂是如本文所定义的。在步骤C中,形成的反应混合物包含化合物(iv)的溶液、化合物(iii)、催化剂、碱和溶剂。化合物(iii)、催化剂、碱和溶剂如本文所述。化合物(iii)和(iv)如本文所述反应以形成化合物(v)。

[0470] 在一些方面,步骤B和C可以以一锅方案完成。

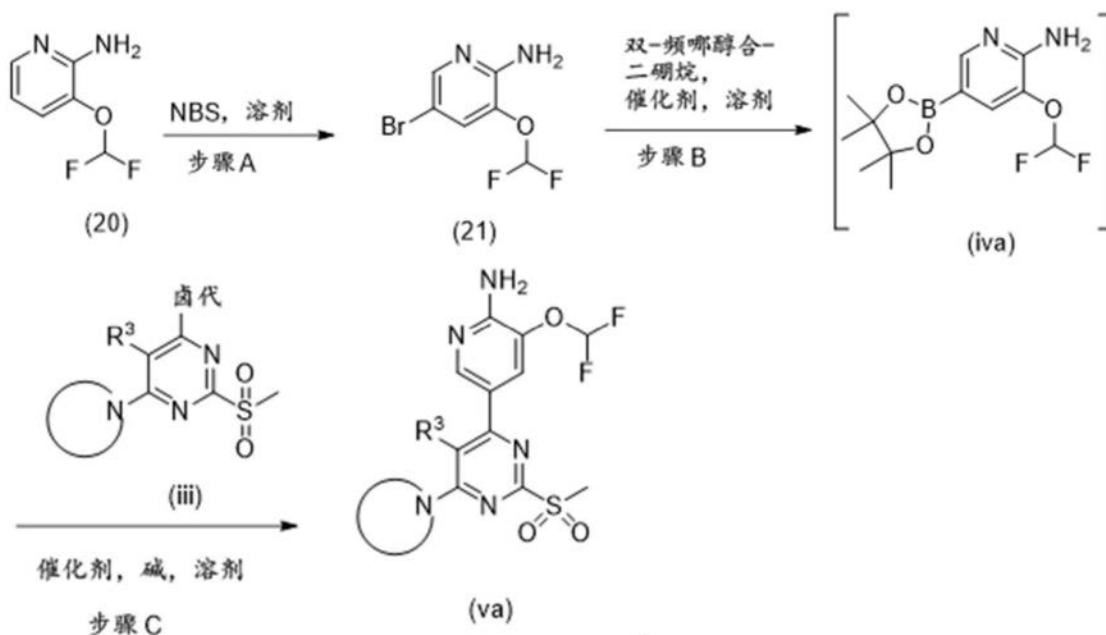
[0471] 在一些方面, R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H; X^1 为C- R^4 其中 R^4 为-O-CHF₂; 卤代为Br且卤化试剂为N-溴代琥珀酰胺; 硼基化试剂为双-频哪醇合-二硼烷; 且 R^5 和 R^6 一起形成-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-。

[0472] 在一些方面, 用于制备化合物(v)的第一方法方案可用于制备的化合物(Ia)



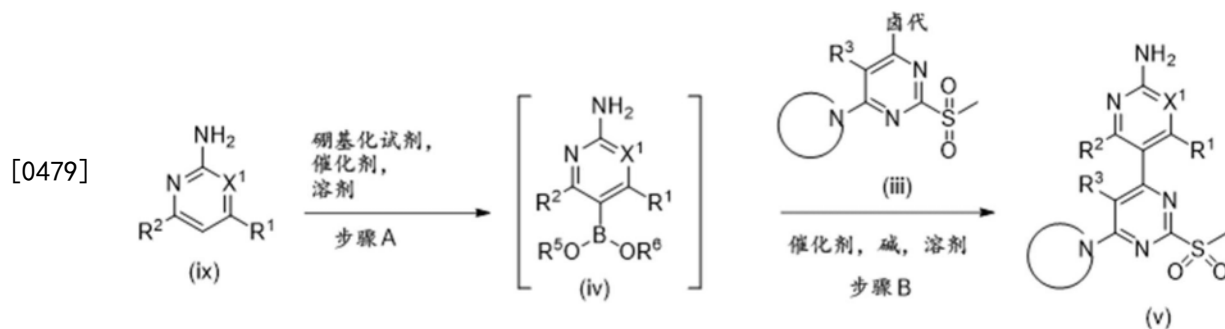
[0474] R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、A和 (对应于C_y) 是如本文其他部分定义的。

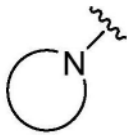
[0475] 在本公开的一些具体方面, 化合物(va)可以根据如下第一方案制备:



[0477] 在一些此类方面, R^3 为H。

[0478] 在本公开的一些方面, 化合物(v)可以根据以下第二方案制备:



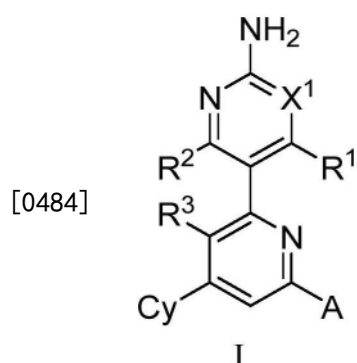
[0480] R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 R^5 、 R^6 和硼基化试剂是如本文其他部分定义的。 对应于本文

其他部分定义的Cy。第二可选择的方案涉及通过步骤A和B制备化合物(v)的方法。在步骤A中,化合物(iv)直接用硼基化试剂硼基化以形成化合物(iv)的溶液。硼基化溶剂如本文所述。硼基化催化剂可以适当地为铈催化剂。在步骤B中,形成的反应混合物包含化合物(iva)的溶液、化合物(iii)、催化剂、碱和溶剂。化合物(iii)、催化剂、碱和溶剂如本文所述。化合物(iii)和(iv)如本文所述反应以形成化合物(v)。

[0481] 在一些方面,步骤A和B可以以一锅方案完成。

[0482] 在一些方面, R^1 和 R^2 各自为H; X^1 为C- R^4 其中 R^4 为-O-CHF₂;硼基化试剂为双-频哪醇合-二硼烷;且 R^5 和 R^6 一起形成-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-。

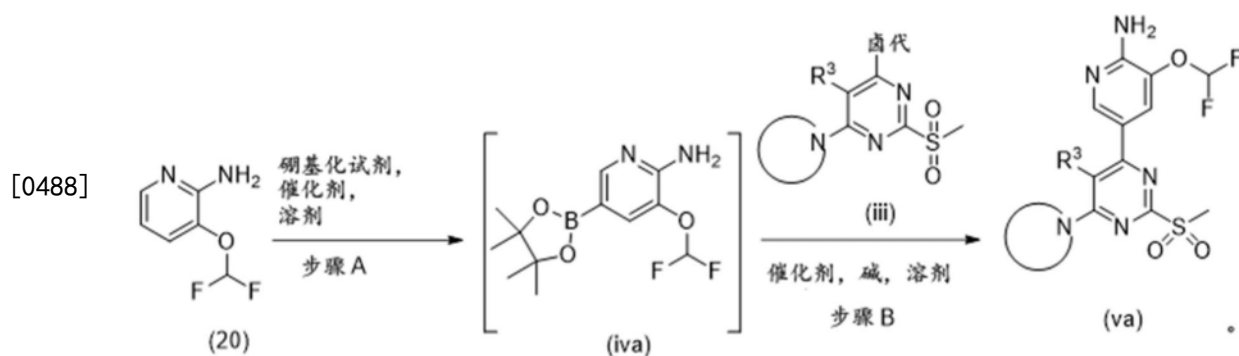
[0483] 在一些方面,用于制备化合物(v)的第二方法方案可用于制备的化合物(I):



[0485] R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、Cy和A是如本文其他部分定义的。

[0486] 在本公开的一些具体方面,化合物(va)可以根据如下第二方案制备:

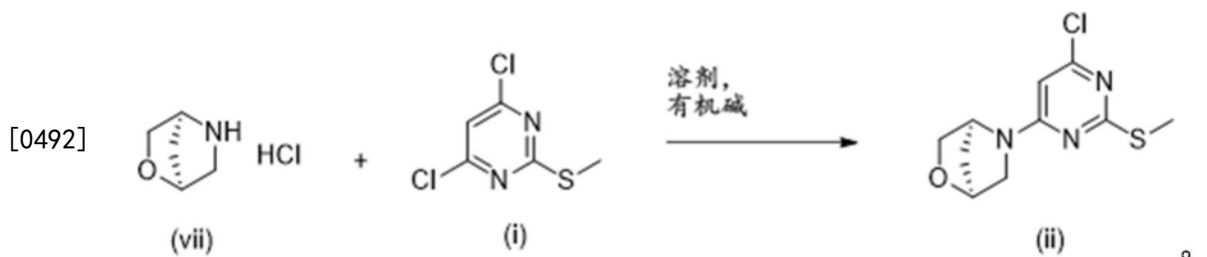
[0487] 在本公开的一些方面,化合物(va)可以根据以下第二方案制备:



[0489] 在一些此类方面, R^3 为H。

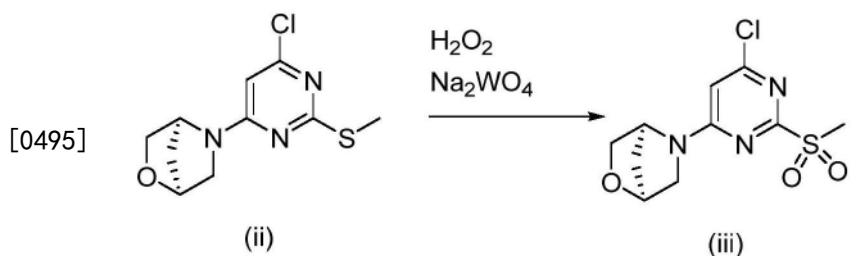
[0490] 在本公开的一个具体方面,化合物1可以通过如下四个步骤方法制备。

[0491] 在第一步骤中,如本文其他部分所述,根据以下方案,使化合物(vii)与化合物(i)在溶剂和有机碱的存在下反应以形成包含化合物(ii)的反应混合物



[0493] 在一些方面,溶剂选自由以下项组成的组:二甲亚砜、乙腈和乙醇。有机碱相对于化合物(vii)的当量从约2.2:1至约2.6:1或约2.4:1。在一些此类方面,有机碱为三乙醇胺。在一些此类方面,溶剂为乙醇且反应温度为约30℃至约40℃。

[0494] 在第二步骤中,如本文其他部分所述,根据以下反应方案,在钨酸钠(Na_2WO_4)的存在下用过氧化氢来氧化化合物(ii),以形成包含化合物(iii)的反应产物混合物

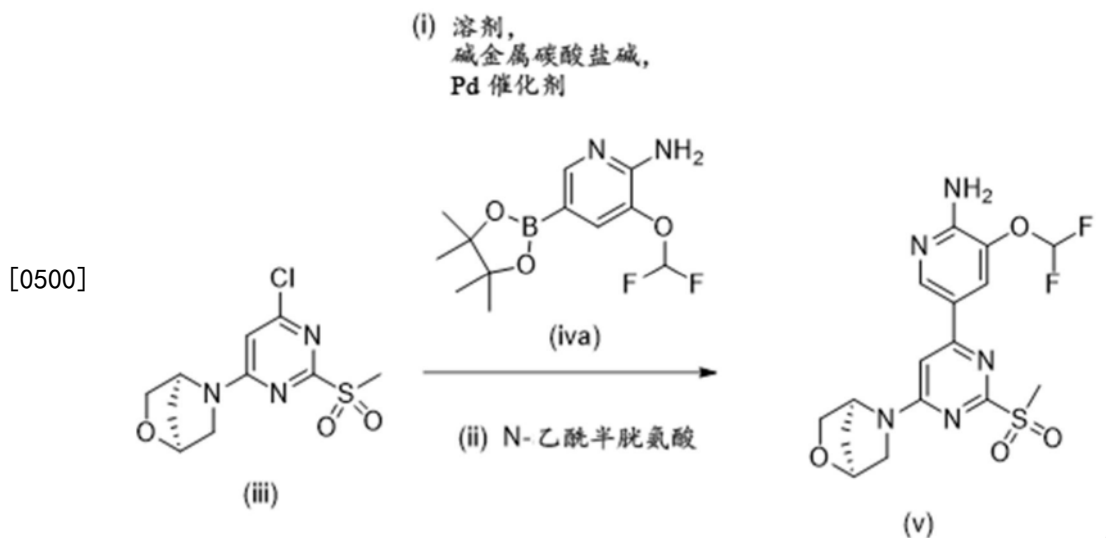


[0496] 在一些方面,将过氧化氢添加至来自步骤(1)的反应产物混合物并且过氧化氢相对于化合物(ii)的当量比为从约2:1至约3.5:1,或为约3:1。在一些方面,经约4小时至约6小时的时间段添加过氧化氢;在一些方面,在反应的第一部分期间添加约二当量的过氧化氢,并且在反应的第二部分期间添加剩余的过氧化氢。

[0497] 在一些方面,反应温度为约55℃至约65℃。

[0498] 在一些方面,钨酸钠为二水合物。在一些方面, Na_2WO_4 为于甲醇和水中的 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。

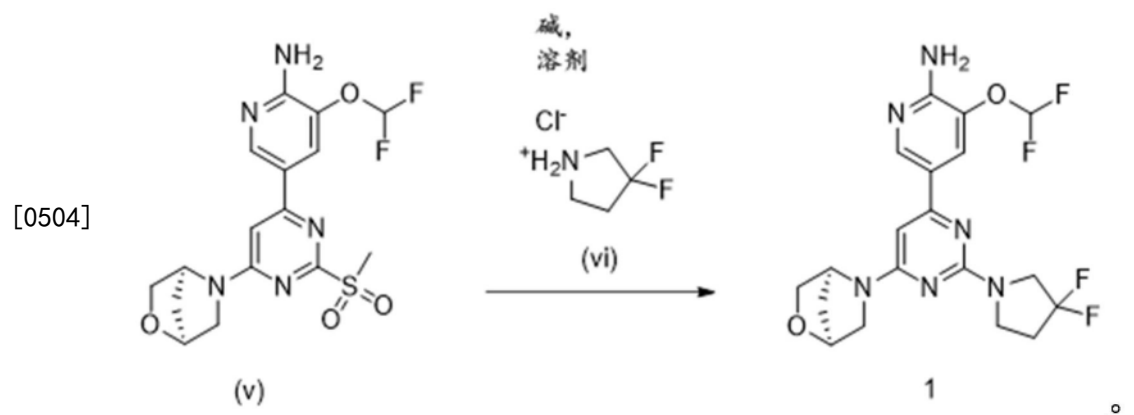
[0499] 在第三步骤中,如本文其他部分所述,在碱金属碳酸盐碱、钯催化剂和溶剂存在下,化合物(iii)与化合物(iva)发生Suzuki偶联反应,以形成反应产物混合物化合物(v)。将N-乙酰半胱氨酸添加到反应产物混合物中以清除钯。第三步骤反应按以下方案进行



[0501] 在一些方面,溶剂为四氢呋喃和水。在一些方面,基于化合物(iii),钯催化剂含量为约0.5mol%。在一些方面,钯催化剂为PdCl₂(dppf)。在一些方面,碱金属碳酸盐碱相对于化合物(iii)的当量为约3:1,并且所述碱金属碳酸盐碱为KCO₃或NaCO₃。在一些方面,反应温度为约55℃至约65℃。

[0502] 在一些方面,化合物(v)按以下步骤顺序从反应产物混合物中分离:向反应产物混合物中添加晶种以形成混合物;在掺和物中添加正庚烷;将掺和物冷却以形成包含固体化合物(v)的浆液;并从浆液中分离固体化合物(v)。

[0503] 在第四步骤中,如本文其他部分所述,根据以下反应方案,使化合物(v)与化合物(vi)在至少一种碱和溶剂的存在下反应,以形成包含化合物1的反应产物混合物



[0505] 在一些方面,至少一种碱选自由以下项组成的组:1,1,3,3-四甲基胍和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯。在一些方面,溶剂选自由以下项组成的组:甲苯、苯甲醚、均三甲苯、二乙胺、二-正丙胺、二-异丙胺、二-正丁胺及其组合。在一个这样的方面,溶剂是二-正丁胺。在一些方面,至少一种有机碱进一步包括选自由以下项组成的组的第二碱:2,6-二甲基吡啶、二-异丙基乙胺和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷。在一些方面,反应温度为约115℃至约125℃。

[0506] 在一些任选的方面,如本文其他部分所述,化合物1可以按以下步骤顺序从反应产物混合物中分离:向反应产物混合物中添加反溶剂;冷却以形成包含固体化合物1的浆液;并分离固体化合物1。在一些此类方面,反溶剂选自由异丙醇和正丙醇组成的组。在一些方面,化合物1可以如本文其他部分所述进一步处理:形成化合物1和甲基异丁基酮的过饱和溶液;用结晶化合物1A型接种过饱和溶液;冷却溶液以形成包含结晶化合物1A型的浆液;以及从分离结晶化合物1A型。

[0507] 在一些方面,化合物1A型的X射线粉末衍射图在选自由以下项组成的组的位置处具有至少两个峰:7.7±0.3(°2θ)、12.1±0.3(°2θ)、16.2±0.3(°2θ)、16.4±0.3(°2θ)、16.6±0.3(°2θ)、17.1±0.3(°2θ)、18.8±0.3(°2θ)、19.4±0.3(°2θ)、19.8±0.3(°2θ)、20.3±0.3(°2θ)、20.5±0.3(°2θ)、23.3±0.3(°2θ)、24.7±0.3(°2θ)、25.3±0.3(°2θ)和26.5±0.3(°2θ)。

[0508] 药物组合物和施用

[0509] 本公开还提供了包含化合物I A型的组合物和药物。本公开的组合物可用于抑制患者(例如人类)DLK活性。

[0510] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及直接或

间接地由指定量的指定成分的组合产生的任何产品。“药用”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0511] 在一个实施例中,本公开提供了包含化合物I A型(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药用盐或前药)和药用载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物(或药物)。在另一个实施例中,本公开提供了用于制备包含本公开的化合物的组合物(或药物)。在另一个实施例中,本公开提供了用于将化合物I A型或包含化合物I A型的组合物向有此需要的患者(例如,人类患者)施用的方法。

[0512] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。要施用的化合物的有效量将由此类注意事项决定,并且是抑制DLK活性所需的最小量,以预防或治疗不期望的疾病或障碍,诸如例如神经系统变性、淀粉样变性、形成神经原纤维缠结或不期望的细胞生长。例如,该量可以低于对正常细胞或哺乳动物整体有毒的量。

[0513] 在一个实例中,每剂量肠胃外施用的化合物I A型的治疗有效量将在每天约0.01-100mg/kg患者体重的范围内,替代地约例如0.1至20mg/kg患者体重的范围内,通常所用化合物的初始范围为0.3至15mg/kg/天。在某些实施例中,每日剂量以单日剂量或每天分两次至六次给药,或以缓释形式给药。对于70kg的成年人,每日总剂量通常是从约100mg至约1,400mg。可以调整该剂量方案以提供最佳的治疗应答。化合物I A型可以每天1至4次,优选每天一次或两次的方案施用。

[0514] 本公开的化合物可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0515] 化合物I A型可通过任何适合的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,以及(如果需要用于局部治疗)病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内、脑内、眼内、病灶内或皮下施用。

[0516] 化合物I A型可作为药物组合物按照标准的药学实践进行配制。通过混合化合物I A型和稀释剂、载体或赋形剂来制备通常的制剂。适合的稀释剂、载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel,Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams和Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供美观的化合物I A型的展示或有助于药物产品(即药物)的制备。

[0517] 合适的载体、稀释剂和赋形剂是本领域技术人员熟知的,包括诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或可溶胀的聚合物、亲水或疏水材料、明胶、油、溶剂、水等材料。所使用的特

定载体、稀释剂或赋形剂将取决于化合物I A型被施用的方式和目的。通常基于本领域技术人员公认对哺乳动物施用安全的溶剂(GRAS)来选择溶剂。通常,安全溶剂是无毒的水性溶剂,例如水和其他可溶于水或与水混溶的无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等及其混合物。

[0518] 可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在使用的剂量和浓度下对接受体无毒,包括缓冲液,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如,锌蛋白络合物);和/或非离子表面活性剂,诸如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。化合物I A型也可包裹于例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如,分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中,被包裹于胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米粒子和纳米胶囊)中或粗乳液中。此类技术披露在Remington:The Science and Practice of Pharmacy:Remington the Science and Practice of Pharmacy(2005)第21版,Lippincott Williams和Wilkins,费城,宾夕法尼亚州。

[0519] 可以制备化合物I A型的缓释制剂。缓释制剂的合适实例包括含有化合物I A型或其实施例的固态疏水聚合物的半透性基质,所述基质是例如膜或微胶囊等成型制品的形式。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(2-甲基丙烯酸羟乙酯),或聚(乙烯醇))、聚乳酸(美国专利第3,773,919号)、L-谷氨酸与 γ -乙基-L-谷氨酸盐的共聚物(Sidman等人,Biopolymers 22:547,1983)、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等人,J.Biomed.Mater.Res.15:167,1981)、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物诸如LUPRON DEPOTTM(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟丁酸(EP 133,988A)。缓释组合物还包括脂质体包裹的化合物,其可以通过本身已知的方法制备(Epstein等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.82:3688,1985;Hwang等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.77:4030,1980;美国专利号4,485,045和4,544,545;和EP 102,324A)。通常,脂质体是小的(约200-800埃)单层脂质体,其中脂质含量大于约30mol%胆固醇,为最佳治疗调整了选择的比例。

[0520] 该制剂包括适合于本文详述的施用途径的制剂。该制剂可以方便地以单位剂量的形式存在,并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。技术和配方通常可以见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy:Remington the Science and Practice of Pharmacy(2005)第21版,Lippincott Williams和Wilkins,费城,宾夕法尼亚州。这样的方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。

[0521] 通常,通过将活性成分与液体载体、稀释剂或赋形剂或细分的固体载体、稀释剂或赋形剂或两者均匀和紧密地缔合,然后,如果需要,使产品成型来制备制剂。通过混合化合物I A型和载体、稀释或赋形剂来制备通常的制剂。可以使用常规的溶解和混合程序来制备

制剂。例如,将块状化合物I A型在上述一种或多种赋形剂的存在下溶解于合适的溶剂中。化合物IA型通常配制成药用剂型,以提供易于控制的药物剂量,并使患者能遵从处方方案。

[0522] 在一个实例中,化合物I A型或任何实施例可通过在环境温度在适当的pH值和以期望的纯度与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对受试者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。制剂的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但是优选在约3至约8的范围内。在一个实例中,将化合物I A型或其实施例在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一个实施例中,化合物I A型或其实施例是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水溶液储存。

[0523] 适合口服施用的化合物I A型的制剂可以制备成离散的单位,诸如丸剂、胶囊剂、扁囊剂或片剂,每个均含有预定量的化合物I A型。

[0524] 可以通过在合适的机器中将自由流动形式(诸如粉末或颗粒,任选地与粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合)的化合物I A型压缩来制备压制的片剂。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状活性成分的混合物来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以任选地被配制以提供化合物I A型从其中的缓慢或受控释放。

[0525] 可以制备片剂、口含片、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散的粉剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊,例如明胶胶囊,糖浆或酏剂用于口服。用于口服的化合物I A型的制剂可以根据本领域已知的用于制备药物组合物的任何方法来制备,并且此类组合物可以包含一种或多种制剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂以提供可口的制剂。含有化合物I A型与适合于制备片剂的无毒药用赋形剂混合的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,例如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是不包衣的,也可以通过包括微囊化在内的已知技术进行包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在更长的时间内提供持续的作用。例如,可以使用延时材料,例如单独或与蜡一起使用的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0526] 合适的口服施用形式的实例是含有约1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg和500mg化合物I A型,加上约90-30mg无水乳糖,约5-40mg交联羧甲基纤维素钠、约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和约1-10mg硬脂酸镁的片剂或胶囊。首先将粉状成分混合在一起,然后与PVP溶液混合。可以将所得的组合物干燥、制粒、与硬脂酸镁混合并使用常规设备压制成片剂形式。在实施例中,剂型为含有100mg化合物I A型的胶囊。在实施例中,剂型为含有200mg化合物I A型的胶囊。

[0527] 可以通过将化合物I A型(例如5-400mg)溶解在合适的缓冲溶液(例如,磷酸盐缓冲液)中,如果需要的话添加增渗剂(例如,诸如氯化钠的盐)来制备气雾剂制剂的实例。可以例如使用0.2微米的过滤器过滤溶液,以除去杂质和污染物。

[0528] 对于眼睛或其他外部组织(例如口腔和皮肤)的治疗,该制剂优选以局部软膏剂或乳膏剂的形式施用,其含有例如0.075%w/w至20%w/w含量的化合物I A型。当配制成软膏剂时,化合物I A型可以与石蜡或与水混溶的软膏剂基质一起使用。替代地,可以将化合物I A型与水包油乳膏基质一起配制成乳膏剂。

[0529] 如果需要,乳膏基质的水相可包括多元醇,即具有两个或更多个羟基基团的醇,例

如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部制剂可以期望地包括增强活性成分通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。此类皮肤渗透促进剂的示例包括二甲基亚砷和相关类似物。

[0530] 本公开的乳液的油相可以由已知成分以已知方式构成。尽管该相可以仅包含乳化剂,但是期望地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选地,将亲水性乳化剂与亲脂性乳化剂一起用作稳定剂。还优选同时包括油和脂肪。具有或不具有稳定剂的乳化剂一起构成所谓的乳化蜡,并且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,形成霜剂制剂的油性分散相。适用于本公开的制剂的乳化剂和乳液稳定剂包括**Tween®** 60、**Span®** 80、鲸蜡硬脂醇、苧醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。

[0531] 化合物I A型的水悬浮液含有与适于制备水悬浮液的赋形剂混合的活性材料。这样的赋形剂包括悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶,以及分散剂或湿润剂,例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七烷乙烯氧基鲸醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪的偏酯和己糖醇酐的缩合产物(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂,以及一种或多种甜味剂诸如蔗糖或糖精。

[0532] 化合物I A型的制剂可以是无菌注射制剂的形式,例如无菌注射水性或油质悬浮液。该悬浮液可以根据已知技术使用上面已经提到的那些合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液,例如在1,3-丁二醇中的溶液,或制成冻干粉。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发油常规上可以用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸同样可以用于注射剂的制备中。

[0533] 可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。例如,用于人类口服施用的延时释放制剂可含有约1至1000mg或100至500mg与适当和方便量的载体物质复配的活性物质,该载体物质可占总组合物的约5%至约95%(重量:重量)。可以制备药物组合物以提供易于测量的施用量。例如,用于静脉内输注的水溶液可以每毫升溶液包含约3至500 μ g的活性成分,以便可以约30mL/hr的速率输注合适的体积。

[0534] 适于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,从而使制剂与预期接受者的血液等渗,以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包括悬浮剂和增稠剂。

[0535] 适用于局部施用于眼睛的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体中,尤其是活性成分的水性溶剂中。活性成分优选以约0.5%w/w至20%w/w,例如约0.5%w/w至10%w/w,例如约1.5%w/w的浓度存在于此类制剂中。

[0536] 适于在口腔内局部施用的制剂包括在调味基料(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中包含活性成分的锭剂;在惰性基料(例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)中包含活性成分的含片;以及在合适的液体载体中包含活性成分的漱口水。

[0537] 直肠施用的制剂可以用包含例如可可脂或水杨酸酯的合适的基质呈现为栓剂。

[0538] 适于肺内或鼻腔施用的制剂具有例如在0.1至500微米的范围内的粒径(包括以0.5微米、1微米、30微米、35微米等增量在0.1微米至500微米的范围内的粒径),可通过鼻腔快速吸入或通过嘴部吸入达到肺泡囊。合适的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适于气雾剂或干粉剂施用的制剂可以根据常规方法制备,并且可以与其他治疗剂,例如迄今为止如下所述用于治疗疾患的化合物一起递送。

[0539] 制剂可以包装在单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿瓶和小瓶中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前添加注射用无菌液体载体,例如水。临时注射溶液和悬浮液由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有如本文上文所述的每日剂量或单位每日亚剂量的,或其适当分数的活性成分的那些。

[0540] 当结合靶位于脑中时,本公开的某些实施例提供化合物I A型以穿过血脑屏障。某些神经系统变性疾病与血脑屏障的渗透性增加有关,使得化合物I A型可以容易地引入脑中。当血脑屏障保持完整时,存在几种本领域已知的用于跨该血脑屏障与运输分子的方法,包括但不限于物理方法、基于脂质的方法以及基于受体和通道的方法。

[0541] 跨血脑屏障运输化合物I A型的物理方法包括但不限于完全规避血脑屏障,或通过血脑屏障中形成开口。

[0542] 规避方法包括但不限于直接注射入大脑(参见,例如,Papanastassiou等人,Gene Therapy 9:398-406,2002),间质输注/对流增强递送(参见,例如,Bobo等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.91:2076-2080,1994),以及将递送装置植入脑中(参见,例如,Gill等人,Nature Med.9:589-595,2003;and Gliadel WafersTM,Guildford)。

[0543] 在屏障中形成开口的方法包括但不限于超声波(参见,例如,美国专利公开号2002/0038086),渗透压(例如,by administration of hypertonic mannitol (Neuwelt, E.A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, 第1卷和第2卷, Plenum Press, N.Y., 1989)),以及通过例如缓激肽或透化剂A-7进行透化(参见,例如,美国专利号5,112,596、5,268,164、5,506,206和5,686,416)。

[0544] 跨血脑屏障输送化合物I A型的基于脂质的方法包括但不限于将如化合物I A型包裹在脂质体中,所述脂质体与结合至血脑屏障的血管内皮上受体的抗体结合片段偶联(参见,例如,美国专利申请公开号2002/0025313),以及在低密度脂蛋白颗粒中涂覆化合物I A型(参见,例如,美国专利申请公开号2004/0204354)或载脂蛋白E(参见,例如,美国专利申请公开号2004/0131692)。

[0545] 跨血脑屏障输送化合物I A型的基于受体和通道的方法包括但不限于使用糖皮质激素阻断剂增加血脑屏障的渗透性(参见,例如,美国专利申请公开号2002/0065259、2003/0162695和2005/0124533);激活钾通道(参见,例如,美国专利申请公开号2005/0089473),抑制ABC药物转运蛋白(参见,例如,美国专利申请公开号2003/0073713);用运铁蛋白包被化合物I A型并调节一种或多种运铁蛋白受体的活性(参见,例如,美国专利申请公开号2003/0129186),以及阳离子化抗体(参见,例如,美国专利号5,004,697)。

[0546] 对于脑内使用,在某些实施例中,化合物可以通过输注到CNS的储库中而连续施用,尽管推注可以接受。可以将抑制剂施用至脑室或以其他方式引入CNS或脊髓液中。可以通过使用留置导管和诸如泵连续施用方式来进行施用,或者可以通过植入例如缓释媒介

物的脑内植入来施用。更具体地,可以通过长期植入的插管注射抑制剂,或者在渗透微型泵的帮助下长期注入抑制剂。可获得通过小管将蛋白质输送到脑室的皮下泵。可以通过皮肤重新填充高度复杂的泵,并且无需外科干预即可设置其递送速率。涉及皮下泵装置或通过完全植入的药物递送系统进行连续脑室内输注的合适施用方案和施用系统的实例是,用于向阿尔茨海默病患者和帕金森病动物模型施用多巴胺、多巴胺激动剂和胆碱能激动剂的给药方案和给药系统,如Harbaugh, J. *Neural Transm. Suppl.* 24:271, 1987; 以及DeYebenes等人, *Mov. Disord.* 2:143, 1987所述。

[0547] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用本公开中使用的化合物I A型。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。化合物I A型不是必须的,而是任选地与一种或多种目前用于预防或治疗所讨论的疾患的制剂共同配制。此类其他制剂的有效量取决于所用制剂中存在的本公开的化合物的量、障碍或治疗的类型,以及上面讨论的其他因素。

[0548] 这些通常以与本文该相同的剂量和施用途径使用,或以本文该剂量的约1%至99%使用,或以任何剂量且通过经验/临床上确定为合适的任何途径使用。

[0549] 为了预防或治疗疾病,化合物I A型的适当剂量(当单独使用或与其他药物联合使用时)将取决于待治疗的疾病类型、化合物的性质、疾病的严重程度和病程、施用分子用于预防还是治疗目的、患者的病史和对化合物的应答以及主治医师的酌处权。化合物适当地一次或在一系列治疗中施用于患者。根据疾病的类型和严重程度,约1 μ g/kg至15mg/kg(例如0.1mg/kg至10mg/kg)的化合物可以是用于施用于患者的初始候选剂量,无论是例如通过一次或多次单独的施用,还是通过连续输注。取决于上述因素,一种典型的日剂量的范围可以为约1 μ g/kg至100mg/kg或更多。对于数天或更长时间的重复施用,取决于病症,治疗通常会持续直至发生所需的疾病症状抑制。化合物I A型的一种示例性剂量的范围为约0.05mg/kg至约10mg/kg。因此,可以向患者施用约0.5mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg或10mg/kg(或它们的任何组合)的一种或多种剂量。此类剂量可以间歇施用,例如每周或每三周施用(例如,使得患者接受约两次至约二十次,或例如约六次剂量的抗体)。可施用初始较高负荷剂量,然后施用一种或多种较低剂量。示例性的给药方案包括施用约4mg/kg化合物的初始负荷剂量,然后每周施用约2mg/kg化合物的维持剂量。然而,其他剂量方案可能有用。通过常规技术和测定可以容易地监测该疗法的进展。

[0550] 其他通常的日剂量的范围可以是例如约1g/kg至最多100mg/kg或更高(例如,约1 μ g/kg至1mg/kg、约1 μ g/kg至约5mg/kg、约1mg/kg至10mg/kg、约5mg/kg至约200mg/kg、约50mg/kg至约150mg/kg、约100mg/kg至约500mg/kg、约100mg/kg至约400mg/kg、以及约200mg/kg至约400mg/kg),这取决于上述因素。通常,临床医生将施用化合物直至达到导致改善或最佳地消除所治疗疾病或病症的一种或多种症状的剂量。通过测定可以容易地监测该治疗的进展。本文提供的一种或多种制剂可以一起施用或在不同时间施用(例如,在施用第二种制剂之前施用一种制剂)。可以使用不同的技术将一种或多种制剂施用给受试者(例如,一种制剂可以口服施用,而第二种制剂通过肌肉注射或鼻内施用)。可以施用一种或多种制剂,以使得一种或多种制剂同时对受试者具有药理作用。另选地,可以施用一种或多种制剂,以使得在施用一种或多种二次施用的制剂(例如1、2、3或4次二次施用的制剂)之前使

第一施用制剂的药理活性失效。

[0551] 适应症和治疗方法

[0552] 另一方面,本公开提供了通过使在体外或体内环境中的双亮氨酸拉链激酶 (Dual Leucine Zipper Kinase, DLK) 与化合物I A型接触来抑制体外(例如神经移植的神经移植)或体内(例如患者体内)中的DLK的方法。在这些公开的方法中,化合物I A型抑制DLK信号传导或表达导致下游JNK磷酸化降低(例如JNK2和/或JNK3磷酸化水平降低)、JNK活性降低(例如JNK2和/或JNK3活性降低)和/或JNK表达降低(例如JNK2和/或JNK3表达降低)。相应地,根据公开的方法施用化合物I A型可导致DLK信号传导级联下游激酶靶点活性降低,例如:(i) JNK磷酸化、JNK活性和/或JNK表达降低,(ii) cJun磷酸化、cJun活性和/或cJun表达降低,和/或(iii) p38磷酸化、p38活性和/或p38表达降低。

[0553] 化合物I A型可用于抑制神经元或轴突变性的方法。因此,抑制剂可用于治疗例如,(i) 神经系统障碍(例如神经系统变性疾病)、(ii) 继发于主要在神经系统外起作用的疾病、病状或疗法的神经系统病状、(iii) 物理、机械或化学创伤导致的神经系统损伤、(iv) 疼痛、(v) 与眼相关的神经系统变性、(vi) 记忆丧失和(vii) 精神障碍。下面提供了其中一些疾病、病症和损伤的非限制性实例。

[0554] 可以根据本公开预防或治疗的神经系统变性疾病和病症的实例包括肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、三叉神经痛、舌咽神经痛、贝尔麻痹、重症肌无力、肌肉萎缩症、进行性肌萎缩、原发性侧索硬化症(PLS)、假性延髓麻痹、进行性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、进行性延髓麻痹、遗传性肌萎缩、椎间盘综合征(例如椎间盘突出症、椎间盘破裂和椎间盘脱出综合征)、颈椎病、神经丛障碍、胸廓出口损伤综合征、外周神经病、卟啉病、轻度认知功能障碍、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、帕金森氏附加性疾病(例如多系统萎缩症、进行性核上性麻痹和皮质基底节变性)、路易体痴呆、额颞叶痴呆、脱髓鞘疾病(例如格林-巴利综合征和多发性硬化症)、腓骨肌萎缩症(CMT;还称为遗传性运动感觉性神经病(HMSN)、遗传性感觉运动神经病(HSMN)和腓骨肌萎缩症)、朊病毒病(例如克罗伊茨费尔特-雅各布病、吉斯特曼-施特劳斯综合征(GSS)、致死性家族失眠病(FFI)和牛海绵状脑病(BSE,通常被称为疯牛病))、皮克氏病、癫痫和艾滋病相关痴呆综合征(还称为HIV痴呆、HIV脑病和HIV相关性痴呆)。

[0555] 本公开的方法还可以用于预防和治疗眼科相关的神经系统变性及相关疾病和病症,诸如青光眼、格子状营养不良、色素性视网膜炎、老年性黄斑变性(AMD)、与湿性或萎缩性AMD相关的感光细胞退化、其他视网膜变性、视神经玻璃膜疣、视神经病和视神经炎。可以根据本公开预防或治疗的不同类型的青光眼的非限制性实例包括原发性青光眼(还称为原发性开角型青光眼、慢性开角型青光眼、慢性单纯性青光眼和单纯性青光眼)、低眼压性青光眼、原发性闭角型青光眼(还称为原发性闭角型青光眼、狭角性青光眼、瞳孔阻滞性青光眼和急性充血性青光眼)、急性闭角型青光眼、慢性闭角型青光眼、间歇性闭角型青光眼、慢性开角型闭角型青光眼、色素性青光眼、剥脱性青光眼(还称为假性表皮脱落性青光眼或囊膜性青光眼)、发育性青光眼(例如原发性先天性青光眼和婴幼儿性青光眼)、继发性青光眼(例如炎性青光眼(例如葡萄膜炎和Fuchs异色性虹膜睫状体炎))、晶状体源性青光眼(例如闭角型青光眼伴成熟白内障、继发于晶状体囊破裂的晶状体蛋白过敏性青光眼、由于晶状体毒性网状阻滞的晶状体溶解性青光眼和晶体半脱位)、继发于眼内出血的青光眼(例如前

房出血和溶血性青光眼,还称为红细胞破碎性青光眼)、创伤性青光眼(例如房角退缩性青光眼、前房角创伤性退缩、手术后阻滞青光眼、无晶状体性瞳孔阻滞和睫状环阻塞性青光眼)、新生血管性青光眼、药源性青光眼(例如皮质类固醇诱导的青光眼和 α -糜蛋白酶青光眼)、中毒性青光眼和青光眼伴眼内肿瘤、视网膜脱离、眼部严重化学烧伤和虹膜萎缩。

[0556] 可以根据本公开的方法预防的疼痛的类型的实例包括与以下病症相关的疼痛:慢性疼痛、纤维肌痛、脊柱疼痛、腕管综合症、癌痛、关节炎、坐骨神经痛、头痛、手术疼痛、肌肉痉挛、背痛、内脏痛、受伤疼痛、牙痛、神经痛(例如神经源性或神经性疼痛、神经炎或神经损伤)、带状疱疹、椎间盘脱出、韧带撕裂和糖尿病。

[0557] 主要在神经系统外起作用的某些疾病和病症可导致神经系统损害,这些损伤可根据本公开的方法治疗。此类病症的实例包括以下引起的周围神经病变和神经痛:例如糖尿病、癌症、AIDS、肝炎、肾功能障碍、科罗拉多蜱热、白喉、HIV感染、麻风病、莱姆病、结节性多动脉炎、类风湿性关节炎、结节病、Sjogren综合征、梅毒、系统性红斑狼疮和淀粉样变性。

[0558] 此外,公开的方法可用于治疗神经损伤,例如周围神经病变,这是由于暴露于有毒化合物,包括重金属(例如铅、砷和汞)和工业溶剂、以及包括以下的药物:化学治疗剂(例如长春新碱和顺铂)、氨苯砜、HIV药物(例如齐多夫定、地达诺新、司他夫定、扎西他滨、利托那韦和安普那韦)、降胆固醇药物(例如洛伐他汀、吲达帕胺和吉非罗齐)、心脏或血压药物(例如胺碘酮、胍屈嗪、哌克昔林)和甲硝唑。

[0559] 公开的方法也可用于治疗物理、机械或化学创伤引起的神经系统损伤。因此,该方法可用于治疗物理性损伤(例如与烧伤、伤口、手术和事故相关)、缺血、长时间暴露于低温(例如冻伤)引起的周围神经损伤以及例如中风或颅内出血(例如脑出血)等引起的中枢神经损伤。

[0560] 此外,公开的方法可以用于预防或治疗记忆丧失,如与年龄有关的记忆丧失。可能通过根据本公开治疗的记忆丧失而被影响的记忆包括情节记忆、语义记忆、短时记忆和长时记忆。可以根据本公开来治疗的与记忆丧失相关的疾病和病症的实例包括轻度认知障碍、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、化疗、压力、中风和创伤性脑损伤(例如脑震荡)。

[0561] 公开的方法还可以用于治疗精神障碍,包括例如精神分裂症、妄想性障碍、分裂情感性障碍、精神分裂症样、共有型精神病、精神错乱、偏执性人格障碍、分裂型人格障碍、边缘型人格障碍、反社会型人格障碍、自恋型人格障碍、强迫症、谵妄、痴呆、情绪障碍、双相情感障碍、抑郁、应激障碍、恐慌症、广场恐惧症、社交恐惧症、创伤后应激障碍、焦虑症和冲动控制障碍(例如盗窃癖、病理性赌博、纵火癖和拔毛发癖)。

[0562] 除了上述的体内方法外,公开的方法可以用于体外治疗神经,这可能有助于神经移植或神经移植的背景。因此,本文所述的抑制剂可作用于体外培养神经细胞的培养基成分。

[0563] 相应地,另一方面,公开提供了一种抑制或预防中枢神经系统(CNS)神经元或其部分退化的方法,该方法包括向CNS神经元施用化合物I A型。

[0564] 在用于抑制或预防中枢神经系统神经元或其部分退化的方法的一个实施例中,向CNS神经元的施用是在体外进行的。在用于抑制或预防中枢神经系统神经元或其部分退化的方法的另一个实施例中,该方法进一步包括在施用药剂后将CNS神经元移植或植入人类患者体内。在用于抑制或预防中枢神经系统神经元或其部分退化的方法的另一个实施例

中,CNS神经元存在于人类患者中。

[0565] 在用于抑制或预防中枢神经系统神经元或其部分退化的方法的另一个实施例中,CNS神经元的施用包括施用在药用载体、稀释剂或赋形剂中的化合物I A型。

[0566] 在用于抑制或预防中枢神经系统神经元或其部分退化的方法的另一个实施例中,CNS神经元的施用是通过选自由以下项组成的组的施用途径进行的:胃肠外、皮下、静脉内、腹膜内、脑内、病灶内、肌肉内、眼内、动脉内间质输注和植入递送装置。

[0567] 在用于抑制或预防中枢神经系统神经元或其部分退化的方法的另一个实施例中,该方法进一步包括施用一种或多种额外的药物。

[0568] 这些抑制剂可以任选地与彼此或已知对治疗相关疾病或病症有用的其他药物组合或协同施用。因此,例如在ALS的治疗中,抑制剂可与利鲁唑(力如太)、米诺环素、胰岛素样生长因子1(IGF-1)和/或甲基钴胺素组合施用。在另一个实例中,在帕金森病的治疗中,抑制剂可与左旋多巴、多巴胺激动剂(例如溴隐亭、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、卡麦角林、阿朴吗啡和麦角乙脲)、多巴脱羧酶抑制剂(例如左旋多巴、苄丝肼和卡比多巴)和/或MAO-B抑制剂(例如司来吉兰和雷沙吉兰)一起施用。在其他实例中,在阿尔茨海默病的治疗中,抑制剂可以与乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀)和/或NMDA受体拮抗剂(例如美金刚)一起施用。组合疗法可以是同时或顺序施用,通过相同或不同的途径,这是由本领域技术人员决定的。公开还包括药物组合物和包含如本文所述的组合的试剂盒。

[0569] 除了上述提到的组合外,公开中包括的其他组合是不同神经元区域退化抑制剂的组合。因此,该公开包括(i)抑制神经元胞体退化和(ii)抑制轴突退化的药剂的组合。例如,GSK和转录的抑制剂被发现可以防止神经元胞体的退化,而EGFR和p38 MAPK的抑制剂被发现可以预防轴突的退化。因此,公开包括GSK和EGFR(和/或p38 MAPK)的抑制剂的组合、转录抑制剂和EGF(和/或p38 MAPK)的组合、以及双亮氨酸拉链轴承激酶(DLK)的抑制剂的其他组合、糖原合成酶激酶3 β (GSK3)、p38 MAPK、EGFF、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、周期蛋白依赖性激酶5(cdk5)、腺苷酸环化酶、c-Jun N-末端激酶(JNK)、BCL2-相关的X蛋白(Bax)、In通道、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶(CaMKK)、G-白、G-蛋白偶联受体、转录因子4(TCF4)和 β -连环蛋白。这些组合中使用的抑制剂可以是本文中描述的那些抑制剂中的任一者,或者可以是本文通过参考并入的W0 2011/050192中描述的那些靶点的其他抑制剂。

[0570] 联合疗法可提供“协同作用”并证明是“协同的”,即,当活性成分一起使用时所达到的效果大于单独使用化合物所产生的效果之和。当活性成分如下时,可获得协同效应:(1)共同配制并且以联合单位剂型同时施用或递送;(2)交替或作为单独的制剂并行递送;或(3)通过某些其他方案。如果采用交替疗法递送,则当顺序施用或递送化合物时,例如通过在单独的注射器、单独的丸剂或胶囊、或单独的输注中分别注射,可获得协同效应。一般而言,在交替疗法中,顺序即依次施用有效剂量的每种活性成分,而在联合疗法中,一起施用有效剂量的两种或多种活性成分。

[0571] 实例

[0572] 对于化合物种属(i)种类化合物10和化合物种属(ii)种类化合物11,HPLC分析如下进行:100x 4.6mm柱;固定相:C18,2.7 μ m(例如Ascentis Express C18);柱温为25 $^{\circ}$ C;DAD为298nm,带宽侦测为8nm;流速为1.0mL/min;进样体积为5.0 μ L;稀释剂为水/乙腈3:7v/v;

流动相A:水中的0.05%v/v TFA;流动相B:乙腈中的0.05%v/v TFA;且采集时间约14分钟。梯度程序如下并且化合物10和化合物11种类的RRT分别为1.34和1.00:

[0573]

时间(min)	流动相A(%)	流动相B(%)
0.0	80	20
1.0	80	20
11	5	95
14	5	95
14.1	80	20
19	80	20

[0574] 对于化合物种属(ii)种类化合物11和化合物种属(iii)种类化合物16,HPLC分析如下进行:150x 3.0mm柱;固定相:Agilent Infinity Lab Poroshell HPH-C18,2.7 μ m;柱温为33℃;DAD为260nm,带宽侦测为8nm;流速为0.75mL/min;进样体积为5.0 μ L;稀释剂为水/乙腈8:2v/v;流动相A:水中的10mM(NH₄)₂HPO₄,pH 7.3 $\pm$ 0.2;流动相B:乙腈;且采集时间约10.5分钟。梯度程序如下并且化合物11和化合物16种类的RRT分别为1.65和1.00:

[0575]

时间(min)	流动相A(%)	流动相B(%)
0.0	88	12
1.5	88	12
4.0	79	21
5.0	79	21
9.5	20	80
10.5	20	80
10.7	88	12
14	88	12

[0576] 对于化合物种属(iii)种类化合物16、化合物种属(iv)种类化合物23和化合物种属(v)种类化合物24,HPLC分析如下进行:150x 3.0mm柱;固定相:Agilent Infinity Lab Poroshell HPH-C18,2.7 μ m;柱温为33℃;DAD为238nm,带宽侦测为8nm;流速为0.5mL/min;进样体积为3.0 μ L;稀释剂为水/乙腈1:1v/v;流动相A:水中的10mM(NH₄)₂HPO₄,pH 7.3 $\pm$ 0.2;流动相B:乙腈;且采集时间约25分钟。梯度程序如下并且化合物23、化合物16和化合物24种类的RRT分别为0.3、0.79和1.00:

[0577]

时间(min)	流动相A(%)	流动相B(%)
0.0	88	12
1.0	88	12
19.0	50	50
21.0	20	80
25.0	20	80
25.1	88	12
30.0	88	12

[0578] 对于化合物1(粗品),HPLC分析如下进行:150x 3.0mm柱;固定相:Poroshell HPH-

C18, 2.7 μ m; 柱温为33℃; DAD为276nm, 带宽侦测为8nm; 流速为0.5mL/min; 进样体积为5.0 μ L; 稀释剂为水/乙腈1:1v/v; 流动相A: 水中的10mM(NH₄)₂HP0₄, pH 7.3 $\pm$ 0.2; 流动相B: 乙腈; 且采集时间约20分钟。梯度程序如下:

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0.0	88	12
1.0	88	12
[0579] 7.0	50	50
17.0	35	65
18.0	20	80
20.0	20	80
[0580] 20.1	88	12
25.0	88	12

[0581] 峰表如下:

组分	RRT
化合物24	0.63
化合物(24)取代产物杂质	0.74
单氟类似物杂质	0.87
正丁基类似物杂质	0.93
化合物式I(粗品)	1.00
脱氟类似物杂质	1.04
正戊基类似物杂质	1.07
二聚物杂质	1.22
二-正丁基类似物杂质	1.93

[0583] 为得到纯化的化合物1, 对于化合物1(粗品)使用相同方法, 使用的梯度程序如下:

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0.0	88	12
1.0	88	12
19.0	35	65
21.0	20	80
25.0	20	80
25.1	88	12
30.0	88	12

[0585] 峰表如下:

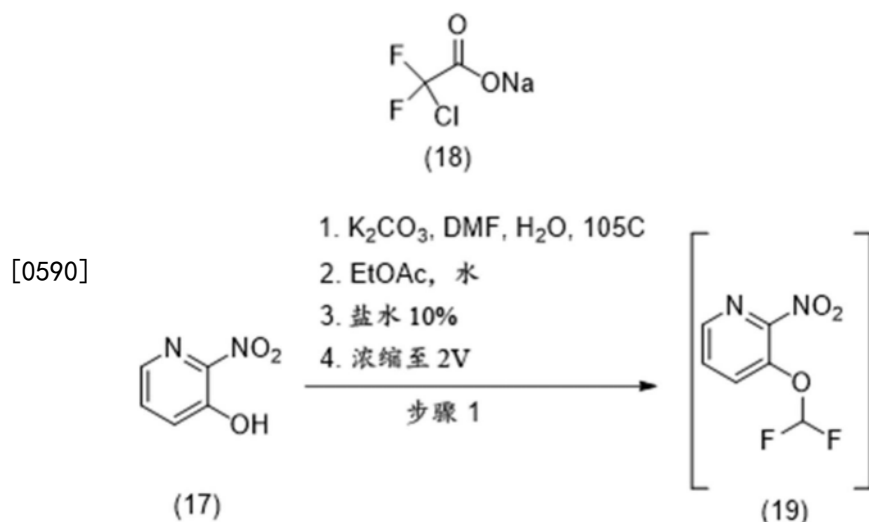
组分	RRT
化合物24	0.58
化合物(24)取代产物杂质	0.75
单氟类似物杂质	0.89
正丁基类似物杂质	0.95

式I化合物	1.00
脱氟类似物杂质	1.03
正戊基类似物杂质	1.05
二聚物杂质	1.14
二-正丁基类似物杂质	1.44

[0587] 实例1:3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(化合物(23))的制备

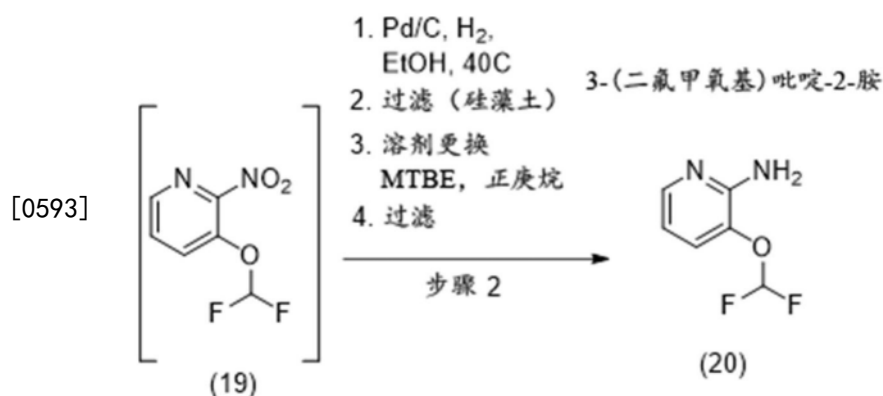
[0588] 化合物(23)为化合物(iii)的种类。

[0589] 步骤1:3-(二氟甲氧基)-2-硝基吡啶(化合物(19))的制备



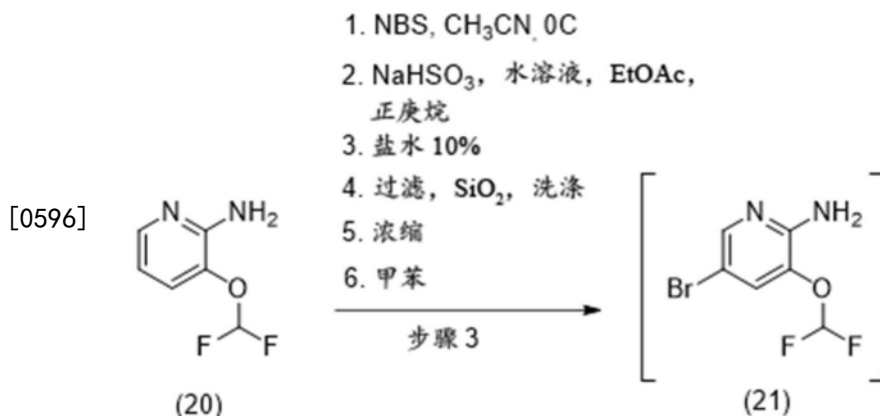
[0591] 在步骤1(1)中,2-硝基吡啶-3-醇(化合物(17))与2-氯-2,2-二氟乙酸钠(化合物(18))和碳酸钾水溶液在二甲基甲酰胺中形成反应混合物。将反应混合物加热至70℃并保持在该温度下以形成包含化合物(19)的反应产物混合物。在步骤1(2)中,将化合物(19)用乙酸乙酯和水萃取,以形成包含化合物(19)的溶液。在步骤1(3)中,用10%的盐水洗涤化合物(19)的溶液,然后在步骤1(4)中,将化合物(19)的洗涤溶液浓缩至两个体积。

[0592] 步骤2:3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(化合物(20))的制备



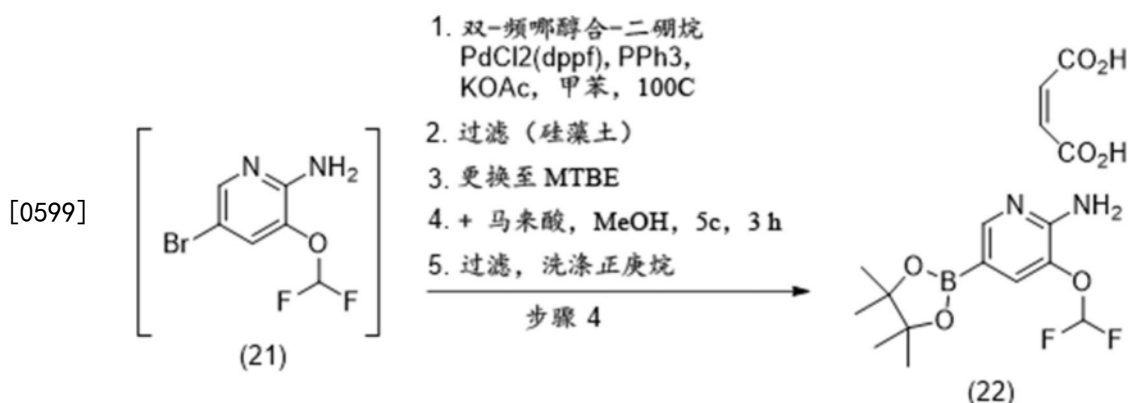
[0594] 在步骤2(1)中,将化合物(19)的溶液用乙醇稀释,在40℃下用钯碳催化剂催化加氢,以形成化合物(20)的溶液。在步骤2(2)中,向化合物(20)的溶液中添加硅藻土助滤器,随后过滤。在步骤2(3)中,对甲基叔丁醚MTBE进行溶剂更换,随后添加正庚烷反溶剂以沉淀化合物(20)并形成其浆液。在步骤2(4)中,过滤化合物(20)的浆液,以收集化合物(20)。

[0595] 步骤3:5-溴-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(化合物21))的制备



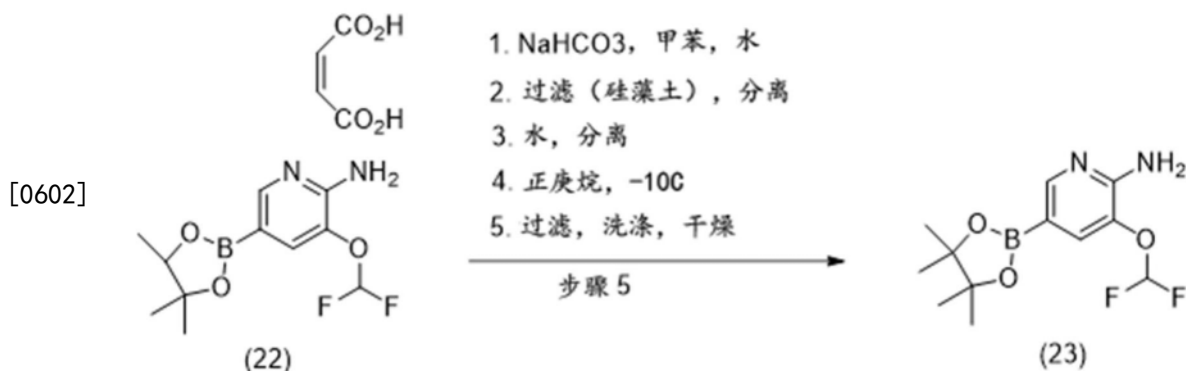
[0597] 在步骤3(1)中,将来自步骤2的化合物(20)与N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)在乙腈中合并,并在0°C下反应以形成化合物(21)的溶液。在步骤3(2)中,将化合物(21)用亚硫酸氢钠水溶液中和,并萃取至乙酸乙酯/正庚烷13:1。在步骤3(3)中,将化合物(21)的乙酸乙酯/正庚烷溶液用10%的盐水洗涤。在步骤3(4)中,通过硅藻土过滤溶液。在步骤3(5)中,浓缩含有化合物(21)的滤液,随后用步骤3(6)中的甲苯稀释以形成化合物(21)的溶液。

[0598] 步骤4:3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺马来酸(化合物(22))的制备



[0600] 在步骤4(1)中,将来自步骤3的化合物(21)的溶液与双(频哪醇合)二硼烷(bis-pin-diborane)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]钯(II)二氯化物(PdCl₂(dppf))、三苯基膦(PPh₃)、乙酸钾和甲苯合并以形成反应混合物。将反应混合物在100°C下反应以形成含有化合物(22)游离碱的溶液。在步骤4(2)中,将溶液通过硅藻土过滤。在步骤4(3)中,将化合物(22)的溶液的溶剂更换为甲基叔丁醚。在步骤4(4)中,将化合物(22)游离碱的溶液与马来酸和甲醇合并,并在-10°C下保持至少2小时,以形成化合物(22)的浆液。在步骤4(5)中,通过过滤从来自步骤4(4)的浆液中收集化合物(22),并将收集的化合物(22)用甲基叔丁醚洗涤,并干燥以形成化合物(22)。

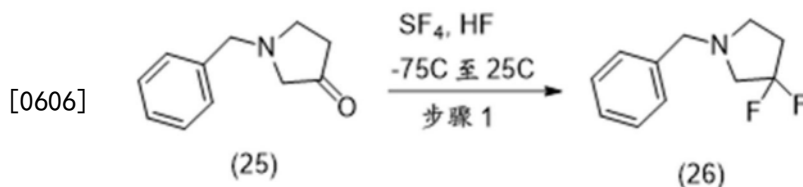
[0601] 步骤5:3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(化合物(23))的制备



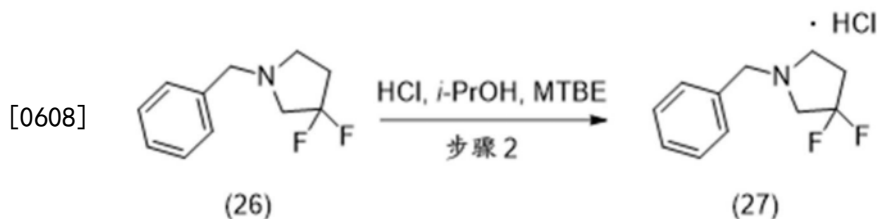
[0603] 在步骤5(1)中,将来自步骤4的化合物(22)溶解于甲苯中,并用碳酸氢钠水溶液中和,以在溶液中形成化合物(23)游离碱。在步骤5(2)中,将化合物(23)的溶液通过硅藻土过滤,允许滤液分离为有机相和水相,并除去水相。将溶液中含有化合物(23)的有机相用水洗涤,随后通过相分离并除去水相。将有机相浓缩,在 -10°C 下与正庚烷反溶剂合并,以从溶液中沉淀化合物(23)并形成浆液。过滤浆液,用正庚烷洗涤,并干燥以形成成品化合物(23)。

[0604] 实例2:3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(化合物(28))的制备

[0605] 步骤1:1-苄基-3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(化合物(26))的制备

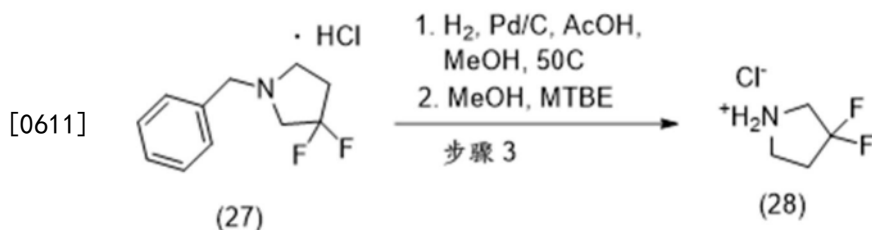


[0607] 步骤2:1-苄基-3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(化合物(27))的制备



[0609] 在步骤1中,将1-苄基吡咯烷-3-酮(化合物(25))溶解于二氯甲烷(DCM)中并冷却至 -50°C 。添加氢氟酸和四氟化硫,并将反应混合物在 0°C 下反应以形成化合物(26)。通过在 0°C 下添加KOH水溶液猝灭反应混合物。分离各层,并用10%的盐水洗涤有机相。通过蒸馏除去DCM,并添加1-丙醇。将溶液在硅藻土垫上过滤。在步骤2中,装填HCl的1-丙醇溶液以获得浆液。将浆液加热至 40°C ,然后添加MTBE,并将浆液冷却至 0°C 并过滤。将固体用1-丙醇/MTBE洗涤并干燥。

[0610] 步骤3:3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(化合物(28))的制备



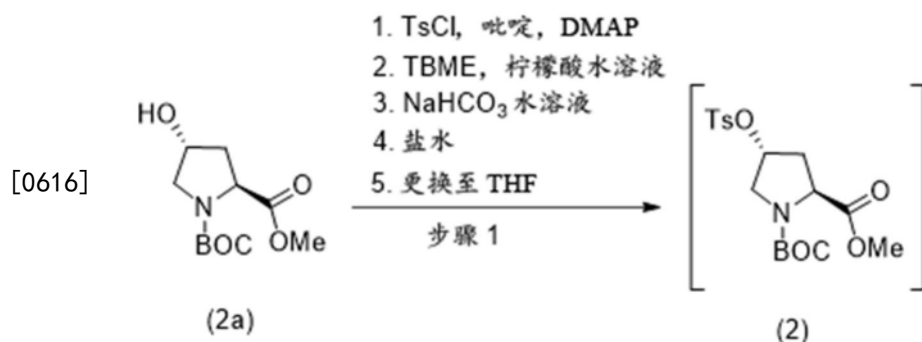
[0612] 在步骤3(1)中,将化合物(27)用甲醇和乙酸稀释,并在 40°C 下用钯碳催化剂催化

加氢,以形成化合物(28)的溶液。在步骤3(2)中,将悬浮液在硅藻土上过滤,将甲醇更换为1-丙醇。在40℃-45℃下,向冷却至0℃的悬浮液中添加MTBE,并陈化至少2h。过滤沉淀并用1-丙醇/MTBE洗涤以得到化合物(28)。

[0613] 实例3:(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷氯化氢(化合物(5))

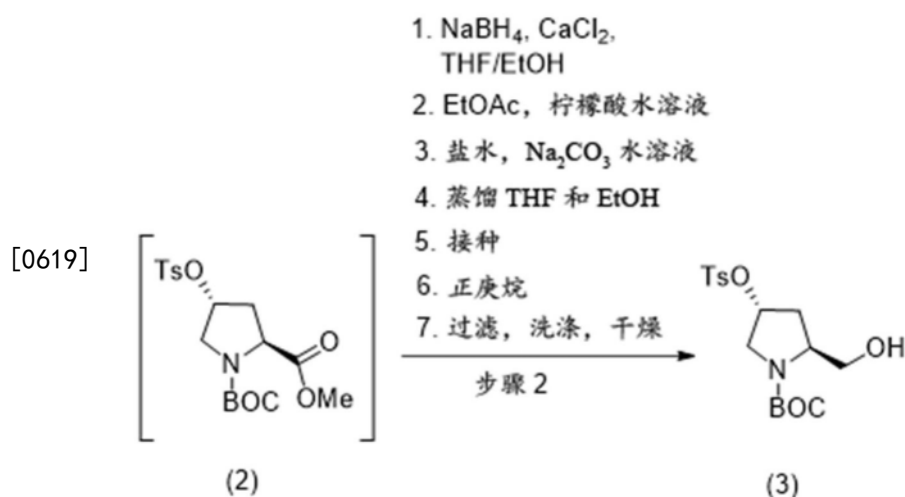
[0614] 化合物(5)为化合物(vii)的种类。

[0615] 步骤1:BOC保护的(2S,4R)-4-(对甲苯磺酰氧基)吡咯烷-2-甲酸甲酯(化合物(2))的制备



[0617] 在步骤1(1)中,向反应容器装填BOC保护的(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯(化合物(2a))、吡啶和催化量的4-二甲基氨基吡啶(DMAP)。将反应混合物冷却至0℃-10℃。1小时内添加4-甲苯磺酰氯(TsCl)。4-6小时内升温至20℃-30℃,并将反应混合物在20℃-30℃下搅拌至少16小时,以形成包含化合物(2)的反应产物混合物。在步骤1(2)中,将来自步骤1(1)的反应产物混合物与甲基叔丁基醚和柠檬酸水溶液合并。在步骤1(3)和1(4)中,将来自步骤1(2)的溶液分别用碳酸氢钠水溶液中和并用盐水洗涤。在步骤1(5)中,将溶剂更换为四氢呋喃(THF)以生成化合物(2)的溶液。

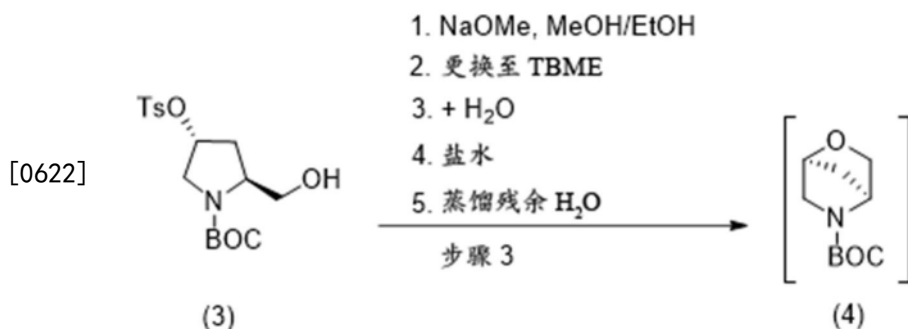
[0618] 步骤2:BOC保护的(3R,5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基4-甲苯磺酸酯(化合物(3))的制备



[0620] 在步骤2(1)中,将来自步骤1的化合物(2)的溶液冷却至10℃-20℃,并添加氯化钙、乙醇和水维持温度至10℃-20℃。分几部分缓慢添加硼氢化钠(NaBH₄)。在10℃-20℃下继续搅拌1-2小时,然后在20℃-30℃下继续搅拌1-4小时,以形成化合物(3)的溶液。在步骤2(2)中,将溶液与乙酸乙酯和柠檬酸水溶液和盐水的混合物合并。将水相用乙酸乙酯萃取。在步骤2(3)中,将来自步骤2(3)的有机相用盐水洗涤,用碳酸钠水溶液和盐水的混合物洗

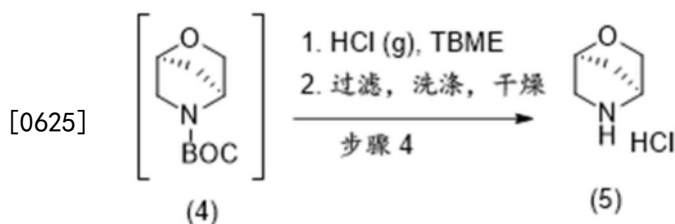
涤,并且最后用盐水洗涤。在步骤2(4)中,将在溶液中包含化合物(3)的有机相蒸馏以除去THF和乙醇,在步骤2(5)中将所得的浓度用BOC保护的(3R,5S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-3-基4-甲苯磺酸酯接种,在步骤2(6)中将正庚烷反溶剂添加至接种的溶液以形成化合物(3)的浆液。在步骤2(7)中,将来自步骤2(6)的浆液过滤,用正庚烷洗涤,并干燥以经2个步骤以84%的产率得到化合物(3)。

[0621] 步骤3:BOC保护的(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(化合物(4))的制备



[0623] 在步骤3(1)中,将来自步骤2的化合物(3)溶解于的甲醇和乙醇的10:1混合物中。在15℃-30℃下分批添加甲醇钠,然后将反应混合物加热至60℃-70℃并在该温度下搅拌2小时,通过闭环形成BOC保护的双环胺化合物(4)。将溶剂混合物更换为甲基叔丁醚,并用稀释的盐水洗涤有机溶液。用TBME萃取水相。将合并的有机层用盐水洗涤,抛光研磨,并且在减压下浓缩。

[0624] 步骤4:(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷氯化氢盐(化合物(5))



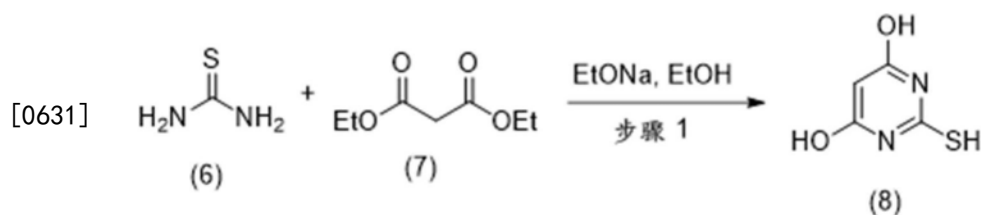
[0626] 在步骤4(1)中,将化合物(4)的溶液用额外的甲基叔丁醚稀释,并在20℃-30℃下分3部分添加HCl(气体),每次添加脱保护胺后陈化1-2小时,并形成化合物(5)的浆液。过量的HCl在蒸馏和添加MTBE的3个循环中被除去。在步骤4(2)中,将来自步骤4(1)的浆液冷却至0℃-5℃,陈化1-2小时,过滤以分离化合物(5),然后用TBME洗涤,并干燥产生化合物(5),产率84%。

[0627] 任选地,可以重结晶化合物(5)。20℃-30℃下将化合物(5)溶解于甲醇并将溶液抛光过滤。将溶剂更换为MTBE,并将悬浮液在0℃-5℃下陈化。滤出沉淀,用MTBE洗涤,并干燥,以得到纯化的化合物(5),产率为96%。

[0628] 实例4:4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶(化合物(10))

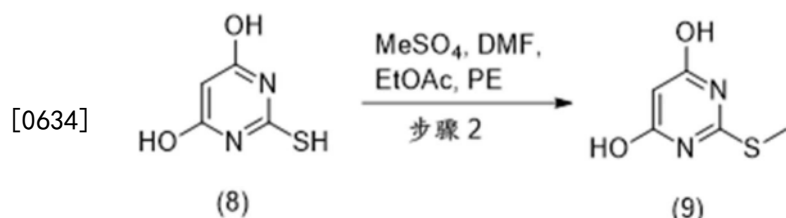
[0629] 化合物(10)为化合物(i)的种类。

[0630] 步骤1:2-巯基嘧啶-4,6-二醇(化合物(8))的制备



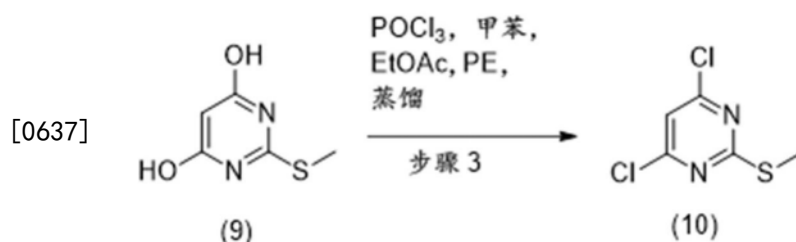
[0632] 将硫脲(化合物(6))和丙二酸二乙酯(化合物(7))于乙醇中与乙醇钠碱合并以形成化合物(8)。

[0633] 步骤2:2-(甲硫基)嘧啶-4,6-二醇(化合物(9))的制备



[0635] 将化合物(8)与在DMF和乙酸乙酯中的硫酸氢甲酯和石油醚(“PE”)合并并反应以形成化合物(9)。

[0636] 步骤3:4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶(化合物(10))的制备

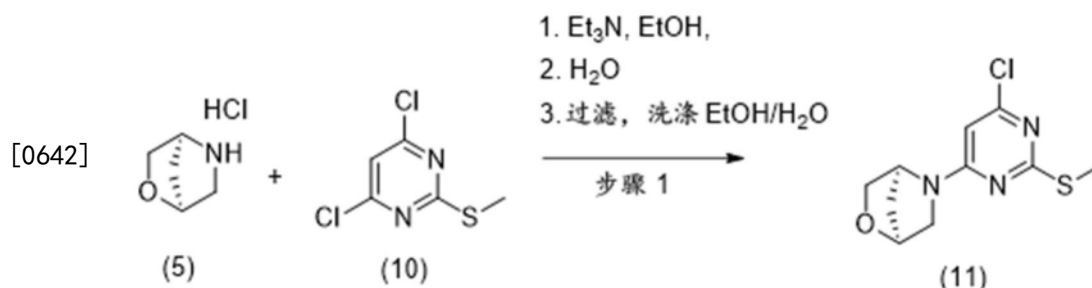


[0638] 在步骤3(1)中,将化合物(9)与磷酰氯(POCl_3)和在甲苯和乙酸乙酯中的PE合并并反应以形成含有化合物(10)的溶液。在步骤3(2)中,将化合物(10)的溶液蒸馏以形成成品化合物(10)。

[0639] 实例5:5-(6-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(化合物1)

[0640] 步骤1:(1S,4S)-5-(6-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(化合物(11))的制备

[0641] 化合物(11)为化合物(ii)的种类。



[0643] 在惰性气氛下将(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(23.4克; 172.6mmol; 1.12eq)(化合物(5))、4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶(化合物(10))(30.0克; 153.8mmol; 1.0eq)和乙醇(236.7克; 300mL; 10vol)装填至带有机搅拌器、温度计、低温恒

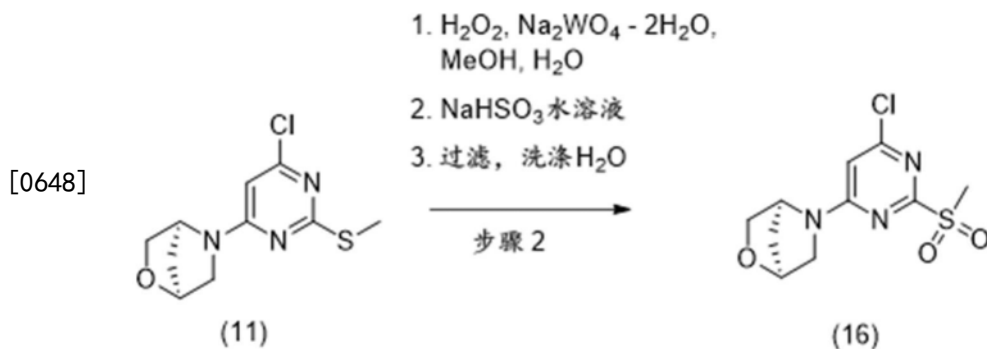
温器、氩气/氮气进样口和抽滤器的500mL双夹套反应器。搅拌后20分钟内形成无色溶液,并将溶液加热至35℃。经两个小时逐滴添加三乙胺(37.5克;369.1mmol;2.4eq)。添加过程中,形成沉淀导致白色悬浮液,将其在35℃下继续搅拌约5小时,直到化合物(10)的量达到预定量(如通过过程中对照测试(“IPC”)确定的)。将反应混合物冷却至22℃随后在室温下搅拌约16小时。通过过滤分离固体化合物(11),用85mL水/EtOH 85:15洗涤两次。将化合物(11)在高真空下干燥至少14小时,得到白色粉末37.5克(94.5%)。

[0644] 在实施例中,上述步骤1方法在22℃的反应温度下,7.5vol乙醇和2.2至2.6当量三乙胺的条件下进行4-5小时。

[0645] 在实施例中,上述步骤1方法在35℃的反应温度下,10vol乙醇和2.4当量三乙胺的条件下进行5小时。

[0646] 步骤2: (1S,4S)-5-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(化合物(16))的制备

[0647] 化合物(16)为化合物(iii)的种类。

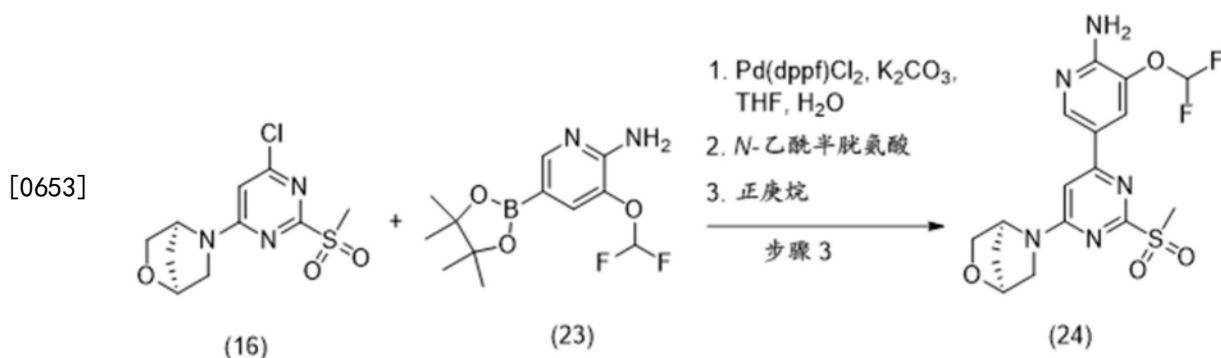


[0649] 在惰性气氛下向500mL双夹套反应器中装填甲醇(200mL)和水(100mL),随后添加化合物(11)(20.0克;77.6mmol;1.0eq)和钨酸钠二水合物(0.78mmol;0.1eq)以形成白色悬浮液。将悬浮液加热至60℃,随后经4小时添加35%过氧化氢(178.5mmol H_2O_2 ;2.3eq)。将反应混合物在60℃搅拌直至符合IPC。

[0650] 将化合物(16)的悬浮液冷却至室温,并经约30分钟添加40%亚硫酸氢钠水溶液(20.2克亚硫酸氢钠;77.6mmol;1.0eq)并将所得的悬浮液在室温下搅拌3小时。通过过滤分离固体化合物(16),用134mL水洗涤两次。将化合物(16)中减压干燥至少14小时,得到白色粉末20.6克(91.6%)。

[0651] 步骤3: 5-(6-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(化合物1)的制备

[0652] 化合物(24)为化合物(v)的种类。



[0654] 在氩气下,向500mL双夹套反应器中装填四氢呋喃(300mL)和水(87.5mL),随后添加化合物(16)(25.0克;86.3mmol;1.0eq)和3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(化合物(23))(28.4g;99.2mmol;1.15eq)以形成棕色悬浮液。将反应器抽真空,并且用氩气填充3次。然后添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II) (“Pd(dppf)Cl₂”) (0.31克;0.43mmol;0.005eq)并将悬浮液加热至60℃-65℃并搅拌直至符合IPC。然后将反应混合物冷却至55℃-58℃,随后添加15克水中的N-乙酰半胱氨酸(1.41克;8.6mmol;0.1eq)。将混合物搅拌约30分钟随后添加正庚烷(51.3克;75mL)。将混合物在室温搅拌过夜。通过过滤从混合物收集固体化合物(24),然后用THF(50克)和水(50克)的混合液洗涤两次。将洗涤的化合物(24)固体在室温下在减压下干燥16小时,得到白色粉末30.75克(86.2%)。

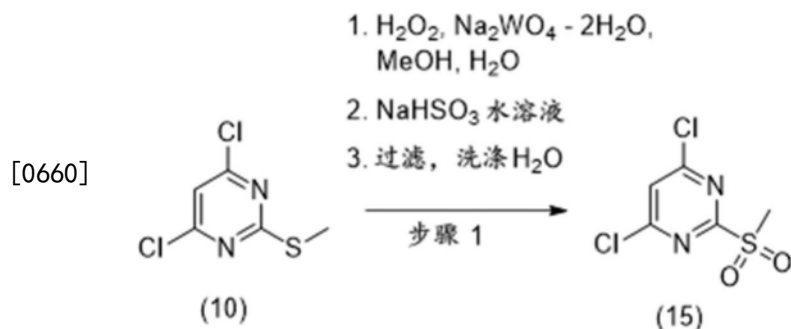
[0655] 步骤4:5-(6-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(化合物1)的制备



[0657] 在惰性气氛下,向250mL双夹套反应器中装填化合物(24)(20.0g;48.4mmol;1eq)、3,3-二氟吡咯烷-1-鎢氯化物(化合物(28))(10.4g;72.6mmol;1.5eq)和二-正丁胺(80.0mL),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(“DBU”)(11.1g;72.6mmol;1.5eq)。将混合物在125℃搅拌约20小时。通过IPC监测反应完成情况。经约30分钟向反应混合物中添加1-丙醇(80mL),随后通过经6小时冷却至20℃以形成粗品化合物式I的沉淀。通过过滤从混合物收集固体化合物1,并用1-丙醇(80mL)洗涤两次,随后在60℃下在不超过20mbar干燥约16小时。以77.9%的产率得到16.8克粗化合物1,为几乎白色至淡黄色含块状的粉末。

[0658] 实例6:5-(6-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(二氟甲氧基)吡啶-2-胺(化合物1)

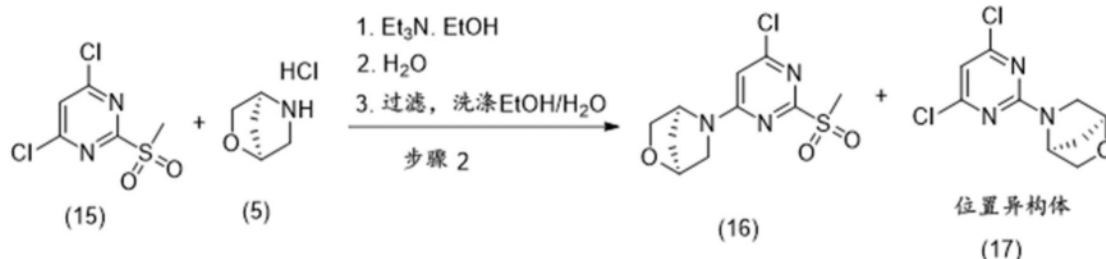
[0659] 步骤1:4,6-二氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶(化合物(15))的制备



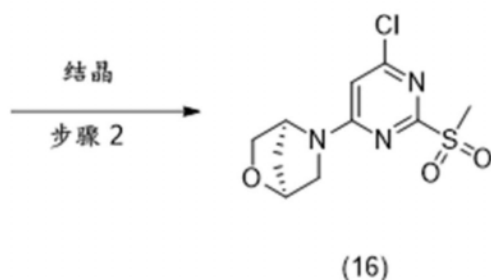
[0661] 向反应容器装填4,6-二氯-2-(甲磺基)嘧啶(化合物(10))(25.0g,128.2mmol)、钨酸钠二水合物(426mg,1.29mmol)、甲醇(250mL)和水(125mL)。将反应混合物加热至52℃,并

在3小时内添加 H_2O_2 (35%, 28.3g, 291.3mmol)。将反应混合物继续搅拌2小时,然后冷却至22℃。在30分钟内添加亚硫酸氢钠水溶液40% (25.0mL, 127.8mmol)并在22℃下将混合物搅拌1小时并在0℃下搅拌1小时以形成化合物(15)的浆液。过滤浆液以分离化合物(15),然后用水洗涤。化合物(15)的产率(通过HPLC)为74%,纯度为99.6面积%。

[0662] 步骤2: (1S,4S)-5-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(化合物(16))的制备



[0663]



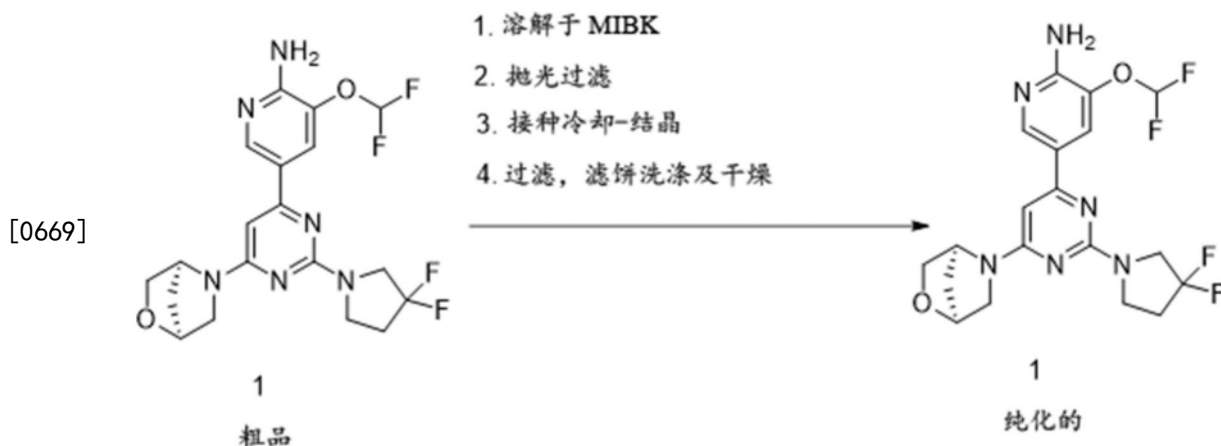
[0664] 在步骤2中,在惰性气氛中将化合物(15) (3.0g, 13.2mmol)、化合物(5) (2.0g, 14.8mmol, 1.12eq)和乙醇(18mL)装填至50mL反应器中。搅拌后形成无色溶液,并将溶液加热至35℃。经两个小时逐滴添加三乙胺(3.23g; 31.7mmol, 2.4eq)。将反应混合物在35℃下继续搅拌3小时,以在溶液中生成包含化合物(16) (约80%HPLC面积%)和位置异构体(17) (约6%-7%HPLC面积%)的反应产物混合物。将反应混合物冷却至22℃,添加水(30mL),并将悬浮液在22℃搅拌1小时。将沉淀滤出并用水/EtOH洗涤。将分离的固体在高真空下干燥至少14小时,以产出化合物(16),纯度98.3面积%,产率82%。添加水并将反应混合物冷却至22℃随后在室温下搅拌约16小时。位置异构体(17)比化合物(16)更易溶于溶剂混合物,且化合物(16)以结晶为主,而位置异构体(17)主要存在于溶液中。将固体通过过滤分离,并用水/EtOH洗涤两次。将分离的固体在高真空下干燥至少14小时,以产出化合物(16),纯度98.3面积%,产率82%。

[0665] 步骤3和4: 化合物1的制备

[0666] 化合物(16)根据与实例5的步骤3和步骤4相对应的步骤3和步骤4可以制备粗品化合物1。

[0667] 实例7: 粗品化合物1的纯化

[0668] 根据以下方案纯化粗品化合物1:



[0670] 步骤1:粗品化合物式I的溶解

[0671] 将MIBK (399mL) 和粗品化合物1 (25g) 装填到第一个1000mL双夹套反应器中,并搅拌加热至90℃以形成溶液。将溶液通过0.2μm PTFE抛光滤膜过滤到第二个1000mL双夹套反应器中,反应器温度保持在90℃。MIBK在90℃下通过第一个反应器冲洗,并向前通过抛光滤膜到第二个反应器。得到了粗品化合物1的澄清溶液。将溶液冷却至75℃。

[0672] 步骤2:接种和冷却

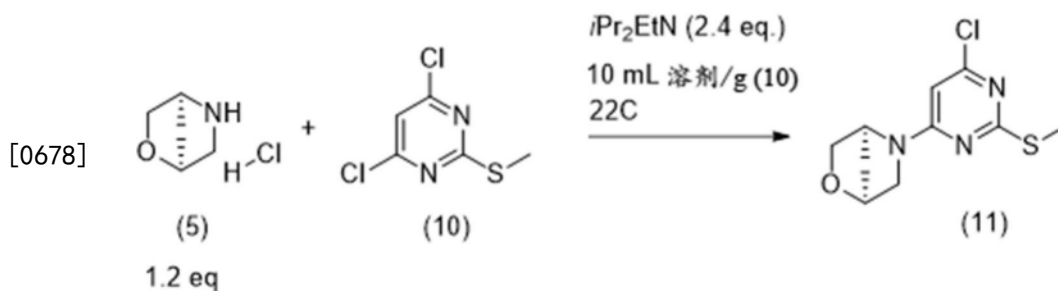
[0673] 在玻璃瓶中,在20℃-25℃下,将0.1克喷射研磨的纯化的结晶化合物1游离碱(“A”型)悬浮于3mL MIBK中,伴随搅拌不少于15分钟。将晶种浆液添加到粗品化合物1的溶液中,伴随搅拌形成悬浮液。确认颗粒存在后,将悬浮液在75℃下搅拌陈化一小时。将悬浮液在经约7小时内冷却至-10℃伴随以约12K/小时的速率搅拌,并且然后伴随在终末温度下搅拌陈化不少于6小时。

[0674] 步骤3:过滤、洗涤和干燥

[0675] 第一次洗涤用40mL MIBK,第二次洗涤用40mL乙醇,每次冷却至5℃。来自步骤2的悬浮液通过Nutsche滤过器真空过滤以收集结晶化合物1。将湿化合物1依次用MIBK洗液和乙醇洗液洗涤,得到湿的纯化的化合物1。将湿化合物1于干燥箱中,在65℃的温度下,压力不超过20mbar的条件下干燥至恒重。以89.1%的产率得到了22.15克外观近白色、测定为100%w/w的纯化的化合物1。纯化的化合物1是无结晶的碱,熔点为197℃-200℃。

[0676] 实例8

[0677] 在不同溶剂中,在二异丙基乙胺(2.4eq.)存在下,在室温(22℃)按以下方案评估2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(5) (1.12eq.)对4,6-二氯-2-甲基硫基-嘧啶(10)的单取代。



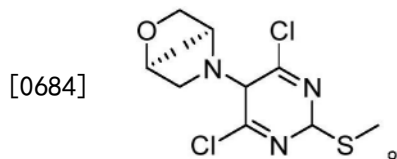
[0679] 将产物(11)在反应介质中沉淀,添加10mL水每克化合物(10)水以溶解盐后通过简单过滤分离得到。溶剂筛选结果汇总于表1,其中试验3在50℃下进行,试验7使用三甲胺碱。

[0680] 表1

试验	溶剂	保留时间 (h)	转化 (%)	分离产率 (%)
1	THF	18	82	---
2	2-Me-THF	20	74	---
3	iPrOAc	23	46	---
4	DMSO	2	100	91.6
5	CH ₃ CN	2	99.2	91.4
6	EtOH	2	98.4	96.4
7	EtOH	4	99.2	
8	EtOH	2	99.1	97.6
9	EtOH	4	99.5	

[0682] THF、2-MeTHF和乙酸异丙酯的反应慢得多,18小时后仍未完全转化。DMSO、乙腈和乙醇在2-4小时内给出转化率>98%,分离产率>90%。三乙胺碱导致略快的转化和略高的分离产率。

[0683] 在反应温度35℃,乙醇用量7.5mL/克化合物(10),将碱相对于化合物(10)的当量比从2.2:1改变至2.6:1,重复试验8和9(乙醇溶剂和三乙胺碱)。评估化合物(10)的转化率、化合物(11)的分离产率及以下杂质的量。杂质(基于LC-MS提出的):



[0685] 结果汇总于表2中。

[0686] 表2

试验	Eq. Et ₃ N	4 小时			5 小时		
		(11) (%)	(10) (%)	杂质 (%)	(11) (%)	(10) (%)	杂质 (%)
1	2.2	97.4	1.15	0.82	---	---	---
2	2.3	98.9	0.60	0.42	95.5	0.40	1.1
3	2.4	99.3	0.44	0.25	99.6	0.25	0.18
4	2.6	99.3	0.16	0.35	---	---	---

[0688] 化合物(10)的转化增加了碱当量,并且碱当量从2.20当量至2.40当量时杂质减少,但当使用2.60当量时杂质再次增加。

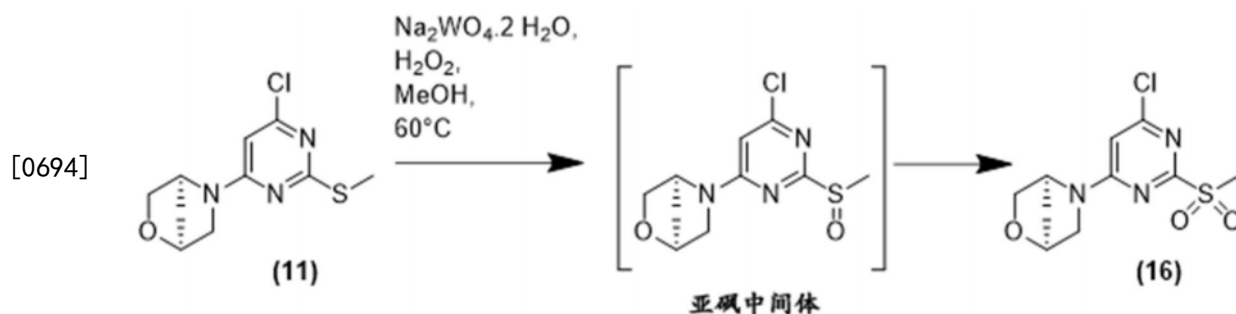
[0689] 完成了量热研究,其表明当在7.5体积的乙醇中,在22℃下经2小时添加三乙胺,总绝热温上升为68℃。如果发生完全绝热事件,则达到90℃的温度等于该反应确定的安全温度。当在更稀释的条件下(10倍体积乙醇)在35℃下添加碱时,总绝热温升降低到46℃,导致合成反应的最高温度(MTSR)为81℃,低于安全温度。稀释后的更安全版本因此得到规模化应用。理想的转化率通常在添加碱后3小时达到。添加Et₃N期间,产物开始沉淀。全转化时,将悬浮液冷却至22℃,添加水促进沉淀并溶解盐类,并且通过过滤分离化合物(11)。在分离产物中观察到的残余化合物(10)和杂质通常低于0.05%。该方法以90%的产率和99.9%w/w测定以50kg化合物(10)的规模成功实施该方法给出嘧啶化合物(11)。

[0690] 实例9

[0691] 通过化合物(11)的氧化制备化合物(16)的现有技术方法完成如下:5mol%钨酸钠二水合物于MeOH/水中,装填2.5当量 H_2O_2 ,并在20℃-30℃陈化30小时。在过程中对照测试显示,化合物(11)和中间体亚砷(方案3)的剩余量通常为1%-2%。再添加0.5当量的 H_2O_2 ,并在55℃-62℃进一步陈化48小时后,将系统用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液猝灭,并通过过滤分离得到90%的砷化合物(16)。现有技术方法可能导致 H_2O_2 累积,同时伴随着不受控制的 H_2O_2 分解的风险。

[0692] 实例9评估了开发一种安全的方法,在减少保留时间的同时,最大限度地减少 H_2O_2 累积的风险。室温不足以达到完全转化,因此在45℃下使用3当量 H_2O_2 进行反应测试。用5mol% $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ 催化剂和用1mol% $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ 催化剂20小时后观察到相似的转化曲线。进一步升高反应温度至55℃,添加1mol%的催化剂,允许4-6小时后转化率高于99.5%。

[0693] 反应式如下:



[0695] 对4种反应程序进行了热量测定。结果汇总于表2中。应条件为1mol% $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ 和MeOH/水2:1溶剂。 H_2O_2 的当量和 H_2O_2 加料方案见表2。在表2中:Td为加料时的温度;Tr为反应的温度; ΔrH 为反应焓;Acc为 H_2O_2 累积; $\Delta adiaT_{max}$ 为总绝热温升;且MTSR为合成反应的最高温度,计算为 $Tr + Acc \times \Delta adiaT_{max}$ 。在总保留时间为19-22小时时测定了残余的亚砷中间体,并以面积%HPLC报告。

[0696] 表2

[0697]

试验	1	2	3	4
Td (°C)	23	55	60	60
Tr (°C)	55	55	60	60
H_2O_2 (eq.)	3.0	3.0	3.0	2.3
H_2O_2 加料时间 (min)	30	120	160+80	240
ΔrH (kJ/mol化合物(11))	-460	-505	-446	-455
Acc (%)	97	68	15	13
$\Delta adiaT_{max}$ (°C)	38	---	---	37
MSTR (°C)	93	---	---	65
残余亚砷中间体 (%)	0.36	0.45	0.29	0.3

[0698] 在23℃下30分钟内添加3当量 H_2O_2 ,随后加热至55℃并在55℃下陈化20小时的批次方法显然不是一个安全的方法, H_2O_2 累积为97%,MTSR为93℃(试验1)。从全批次到半批次的方法的改变为:在55℃下给料3当量的 H_2O_2 ,反应2小时后再陈化2小时,给出残余的亚砷中间体0.57%,在接下来的17小时内仅减少到0.45%。 H_2O_2 累积仍为68%(试验2)。将反应温度提高到60℃,在160分钟内首次给料2当量的 H_2O_2 ,导致化合物(11)完全转化以及25%的剩余残余亚砷中间体。30分钟后,在80分钟内添加三分之一当量的 H_2O_2 ,残余亚砷中间体为0.29%。

在随后的15小时内,这一水平没有发生变化。在该温度下, H_2O_2 累积量降低至15% (试验3)。在4小时内将给料的 H_2O_2 的总量减少到2.3当量,使得在添加结束时2.2%残余亚砷中间体,16小时陈化后剩余0.30%。该方法的最高累积量仅为13%,MTSR为65°C (试验4),低于溶剂混合物的沸点约10°C,从 H_2O_2 累积的角度来看,该方法是安全的。

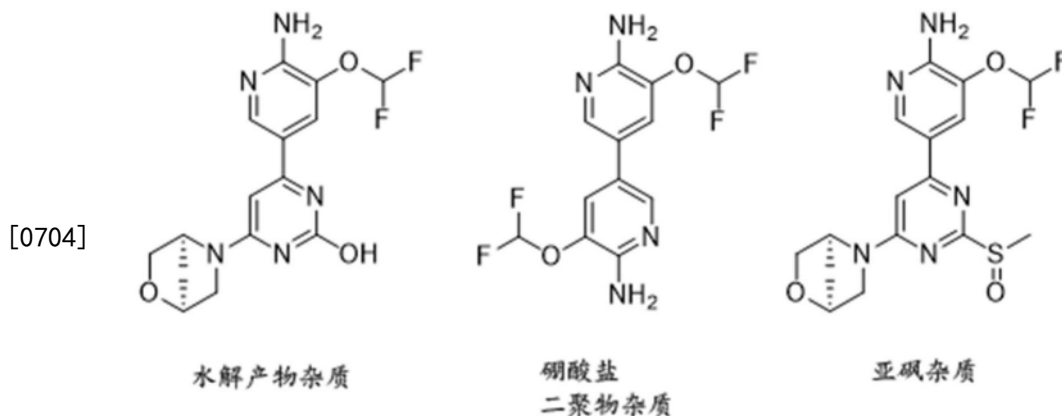
[0699] 实例10

[0700] Suzuki偶联反应

[0701] 根据现有技术方法通过以下制备化合物(24),在65°C下在THF/水中,在1mol% $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 和3当量 K_2CO_3 存在下,硼酸酯(23)与化合物(16)发生Suzuki偶联反应以得到吡啶并嘧啶(24),将其从有机相中的反应混合物中沉淀,去除水相后通过简单过滤分离。为了从该方法中获得可接受的产率(>80%),有机层必须在过滤之前共沸干燥,这需要大的溶剂体积。分离和纯化是水处理和用硅胶和木炭处理随后结晶的组合。初步测定表明,催化剂的量减少到0.5mol%时,在5小时内仍能提供完全转化,但将催化剂的量进一步减少到0.25mol%时,即使在20小时后仍不能完全转化。用0.5mol% $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 进一步优化反应。将溶剂更换为2-MeTHF时,转化较慢,65°C下反应5小时后仍有约4%的化合物(16)残留,相分离没有改善,且过滤分离非常慢。在甲苯或乙酸异丙酯溶剂中,无产物生成。因此,用THF完成进一步的发展。

[0702] 将通过实例1、步骤4和5产生的化合物(23)用于在65°C下反应5小时后,化合物16未完全转化,反应停滞在约10%的未转化的化合物(16)。将催化剂的量增加到1mol%,允许反应20小时后转化率提高至约97%,反应速率比之前批次慢。不受任何特定理论的约束,推测化合物(23)中的一些残余催化剂导致了Suzuki偶联中更有效的催化剂。因此,用0.5mol% $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 催化剂,对纯化的硼酸酯化合物(23)进行Suzuki偶联反应中硼酸酯的生成测试,在60°C-65°C下反应3小时后提供预期的转化率。将催化剂用量减少到0.1mol%,即使在20小时后也不能完全转化。对于化合物(24)的分离,用 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 进行反应观察到:通过分离各相后添加正庚烷,跳过共沸蒸馏,并在10°C陈化,使得化合物(24)的产率为80%。采用先共沸蒸馏后添加正庚烷的相似程序得到了83%产率的化合物(24)。此外,在60°C下仅添加正庚烷,无需分离各相,并冷却至室温,给出85%的化合物(24)。最后一个方法重复使用 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 的反应,发现陈化时间对产率有显著影响。陈化1小时仅得到82%的化合物(24),而陈化15小时给出87%的化合物(24)。产物中观察到的Pd含量约为100-150ppm。由于材料用于临床研究,活性药物成分中的Pd含量被限制在最高10ppm。在添加正庚烷之前,用0.1当量的N-乙酰半胱氨酸在60°C处理30分钟,将Pd水平减少到低于10ppm。在用 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 运行的反应中,水解产物杂质一直低于0.08%,在用 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 运行的反应中观察到高达0.52%的水解产物杂质。观察到分离的化合物(24)中硼酸盐二聚体杂质<50ppm。亚砷杂质(见实例9)在化合物(16)中的含量为0.2%,在Suzuki反应条件下,反应速率比化合物(16)慢很多。在化合物(24)中观察到亚砷杂质的Suzuki产物含量<0.1%,且亚砷杂质含量低于报告限。在40kg规模下,结晶并不是自发进行的,而是在添加N-乙酰半胱氨酸后接种的。在Pd含量为5ppm或更低的条件下,分离吡啶并嘧啶化合物(24)的产率为84%,99.3%-w/w测定。

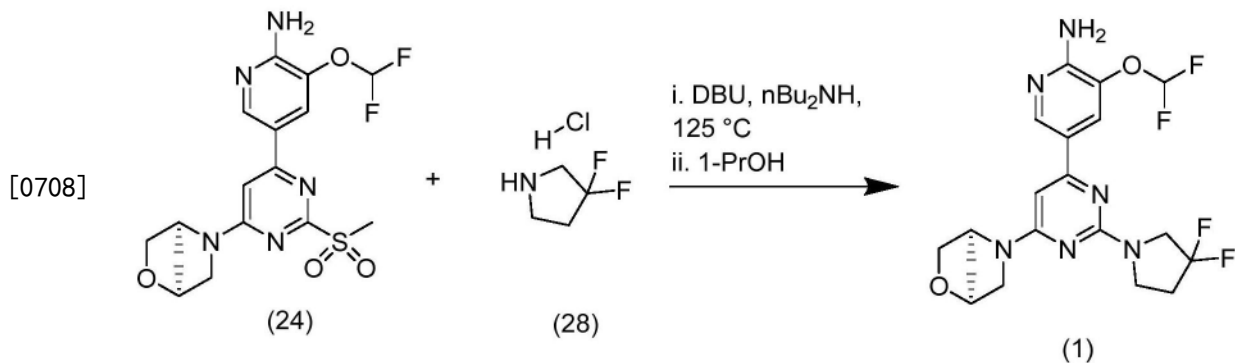
[0703] 杂质如下:



[0705] 实例11

[0706] 亲核芳族取代 (S_NAr)

[0707] 现有技术方法是在NMP中,在130℃下,在 K_3PO_4 存在下,用二氟吡咯烷类化合物(28)对吡啶并嘧啶化合物(24)进行取代反应,并通过添加大量水沉淀分离得到产物化合物(1)。该反应为非均相反应, K_3PO_4 的粒径对粗品化合物(1)的杂质谱有影响。NMP已被鉴定为SVHC。通过实验找到了一种可替代的溶剂以及碱和溶剂的组合来产生均相反应混合物。首先在NMP中进行碱筛选:吡啶和三乙胺在17小时后仅导致中等程度的转化,且水解产物杂质的量高。四甲基胍(TMG)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)在20小时内实现了完全转化。含有TMG的反应混合物为深棕色浑浊悬浮液,添加水后仅分离出19%的中等纯度产物。与DBU的反应混合物为淡黄色悬浮液,水的添加导致42%的较清洁的材料。因此,根据以下方案选择DBU作为进一步优化的基础:



[0709] 用DBU进行了溶剂筛选,结果报告在表3中。试验1至10使用2.5eq.的化合物(28)、5.0eq. DBU于4mL溶剂/g的化合物(24)。在密闭容器中完成试验9。试验11使用2.5eq.的化合物(28)、2.4eq. DBU于4mL溶剂/g的化合物(24)。剩余试验使用2.1eq.的化合物(28)、2.0eq. DBU于6mL溶剂/g的化合物(24)。乙腈在18小时后提供<50%的转化率(试验1)。在不受任何特定理论约束的情况下,据信乙腈的低沸点导致了低转化率。DMSO在125℃下反应8.5小时转化率>90%,但是DMSO与碱在升高的温度下反应的安全性问题限制了其在低于100℃的进一步发展,且在此温度下反应24小时后转化率仅为90%(试验2和3)。在苯甲腈、环己酮、1,3-二氯苯和二甲苯中,在125℃下反应17小时后转化率低于90%(试验4至7)。甲苯和苯甲醚在120℃(试验9和10)以及均三甲苯(试验11)在125℃下分别导致在20、23和22小时后超过95%的转化。

[0710] 表3

试验	溶剂	反应温度 (°C)	时间 (h)	残余化合物 (24)
1	乙腈	82 (回流)	18	54
2	DMSO	135	8.5	4
3	DMSO	100	24	10
[0711]	4 苯甲腈	125	15	15
	5 环己酮	125	17	27
	6 1,3-二氯苯	125	17	13
	7 二甲苯 (技术的)	125	18	10
	8 甲苯	110	20	5.6
[0712]	9 甲苯	120	20	2.1
	10 苯甲醚	120	23	2.2
	11 均三甲苯	125	22	1.1
	12a 三丁胺	110	23	12.5
	12b 三丁胺	110	38	6.5
	13a 二丁胺	110	23	5.4
	13b 二丁胺	110	38	1.1
	14 二丁胺	125	23	<1

[0713] 在甲苯、苯甲醚和均三甲苯中,反应混合物为双相,具有较低的产物相和较高的溶剂相。在甲苯中通过冷却至50°C后添加水并进一步冷却至室温来从反应分离产物。形成的悬浮液非常致密且难以搅拌,并且进行了一些实验以确定更合适的结晶溶剂。反应混合物在甲苯中的相分离,并且产物相在80°C下用乙腈、异丙醇和丙酮稀释,随后用水处理并冷却。乙腈和异丙醇形成的悬浮液冷却后形成团块,丙酮形成黏稠的沉淀。在产物相中只添加异丙醇或正丙醇,得到良好的悬浮液。当将正丙醇简单地添加到两相混合物中并选择正丙醇进一步优化反应时,正丙醇的产率和纯度略高。

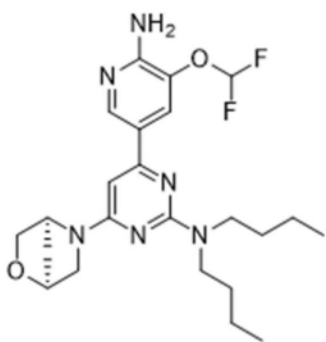
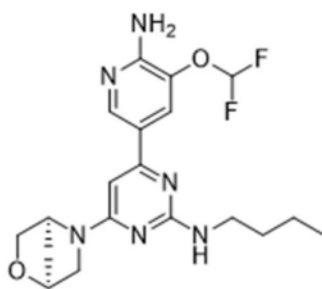
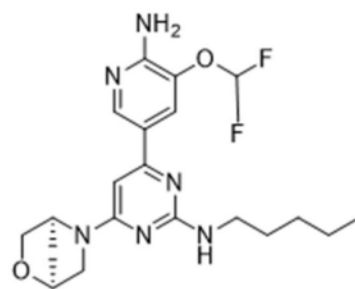
[0714] 由于较高的温度提供了较快的转化率,因此选择均三甲苯而不是甲苯以进一步优化,并且添加一些碱添加剂的实验总结在表4中。在试验1至4中,将2.5eq.的化合物(28)于4V均三甲苯中在125°C反应19-22h,添加剂用量与DBU等摩尔,添加n-PrOH并冷却至室温,陈化过夜。类似地进行试验5,除了使用的化合物(28)为2.0eq.用2.5当量的化合物(28)进行反应,产生2.4当量的DBU,之后用正丙醇沉淀,得到55%的粗品化合物(1)(试验1)。添加等摩尔量的(基于DBU)的DABCO(试验2)导致完全转化,然而分离的产率较低。2,6-二甲基吡啶(试验3)对产量有轻微的正向影响。 iPr_2EtN (试验4)诱导了完全转化和显著较好的产率80%。将碱的量减少到1.9eq.并将化合物(28)的量减少到2.0eq.导致转化率>98%,且分离产率为75%(试验5)。根据这一观察,尝试使用液体胺碱作为溶剂。

[0715] 表4

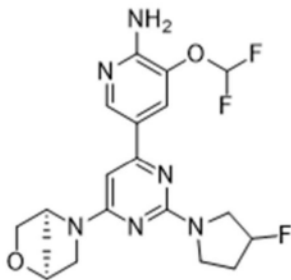
试验	DBU(eq.)	添加剂碱	转化 (%)	产率 (%)	纯度 (%)
1	2.4	---	98.9	55	97.9
2	2.4	DABCO	>99.9	47	98.2
3	2.4	2,6-二甲基吡啶	98.9	64	98.5

4	2.4	iPr ₂ EtN	>99.9	80	99.0
5	1.9	iPr ₂ EtN	98.3	75	98.8

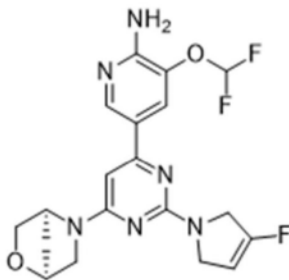
[0717] 在110℃(表3, 试验12和13)下测试了三-正丁胺和二-正丁胺。二-正丁胺的转化较快, 23小时内转化率接近95%, 而三-正丁胺的转化率低于90%。在二-正丁胺(表3, 试验14)中升高温度至125℃, 15小时内提供完全转化, 添加正丙醇后结晶分离得到81.5%的化合物(1), 面积纯度接近98.3%。晶体呈灰白色, 以避免在最终结晶前的活性炭过滤。将化合物(28)和DBU的量减少到1.5当量, 在125℃下反应20小时后达到希望的转化率, 并获得了相当的产率。将起始材料在仅4倍体积的二-丁胺中混合。反应混合物在较低温度下为悬浮液, 但在反应温度下转变为澄清的乳液。在95℃下缓慢添加正丙醇并进一步冷却至20℃诱导结晶。进一步冷却至0℃并不能提高产率。化合物结晶有效地清除了残余的起始材料化合物(24)。高达1.75%的水平被清除到低于0.20%。在该步骤中形成了几种杂质, 如下所述。将含量高达6%的二-正丁基类似物杂质吹扫至0.10%以下。由存在于二-正丁胺中的杂质引起的正丁基和正戊基类似物杂质在分离产物中以低含量形成并吹扫至低于0.20%。单氟和脱氟类似物杂质是3,3-二氟吡咯烷中存在的杂质的下游产物, 脱氟类似物杂质也可能在反应中形成, 并且观察到其在粗品化合物(1)中始终低于报告限。还观察了用1-(3-氨基丙基)吡庚环-2-酮(DBU的水解产物, 在DBU中可能作为杂质存在)取代化合物(24)的取代产物杂质, 以及作为反应副产物形成的二聚体杂质。两者在粗品化合物(1)中的含量均小于0.1%。在50kg规模下, 优化的方法如下: 使用1.5当量的化合物(28)和DBU的每一者于二-正丁胺中, 在125℃下反应20小时, 随后添加正丙醇诱导结晶, 在99.5%-w/w测定中得到75%的化合物(1), 所有杂质含量低于0.10%。

二-正丁基
类似物杂质正丁基
类似物杂质正戊基
类似物杂质

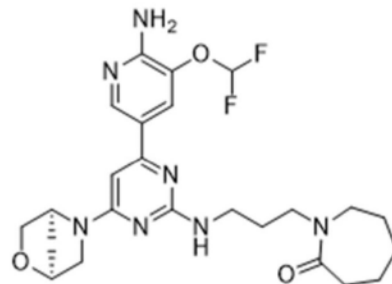
[0718]



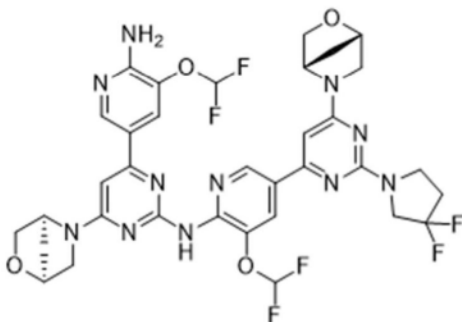
单氟类似物杂质



脱氟类似物杂质



化合物(24)取代产物杂质



二聚物杂质

[0719] 实例12:重结晶

[0720] A型是化合物(1)的游离碱基的唯一已知的结晶修饰,下表5中给出的溶解度是指这种晶型。此外,晶体结构预测(CSP)将等同于A型的结构列为环境条件下热力学最稳定的修饰。获得另一种晶型的风险被认为很低。然而,晶种被用作允许一致的晶体生长条件,并在结晶结束时获得可重复的粒径分布的方法

[0721] 用于制备化合物(1)的现有技术方法使用乙酸异丙酯进行最终结晶,在相对低的浓度3.0% -w/w下产率84%。因此,为了提高最终步骤的产率,分别努力鉴定另一种溶剂或溶剂混合物。通过前期的定性实验数据以及溶解度预测(数值模拟)可知,由于GDC-0134在醇类中的溶解度过低,可能的列表减少。从方法设计的角度来看,简单的冷却结晶比其他设计(如反溶剂或蒸发结晶)更受欢迎,特别是因为过程控制更容易。因此,希望在两个温度水平之间有大的溶解度比。以酯类为主,乙腈、甲基异丁基酮(MIBK)和2-MeTHF也被列入准确测定溶解度的候选物。表5示出了0℃化合物(1)在这些溶剂中的溶解度和各自的最高过程温度。计算得到的最大固体浓度和理论产率列于表6。对于MeOAc、EtOAc、n-PrOAc和2-MeTHF,在0℃下的溶解度相当高,与EtH方法的iPrOAc相比,在产率和浓度方面并不具有很

好的替代性。虽然在乙腈中的溶解度即使在高温下也很低,但2-MeTHF和乙腈的混合物至少在1:1的混合物中表现出协同效应。在所研究的系统中,70℃下的溶解度最高,理论产率接近90%。但考虑到干燥后能否将乙腈有效去除至可接受水平,未对2-MeTHF/乙腈混合物进行进一步研究。与iPrOAc相比,MIBK提供了最高的理论产量和浓度的显著增加,并选其进行更详细的研究

[0722] 表5:化合物(1)在0℃下在溶剂中的溶解度及各自的最高过程温度

[0723]	溶剂	0℃ 的溶解度 (w/w%)	最高温度 (°C)	最高温度下的溶解度 (w/w%)
	2-MeTHF:MeCN (3:1)	1.7	70	2.2
	2-MeTHF:MeCN (1:1)	0.8	70	7.3
	2-MeTHF	1.6	70	5.2
	MIBK	0.4	80	5.2
	乙酸 异丙酯	0.4	80	4.2
	乙酸 正丙酯	0.8	80	4.3
	乙酸乙酯	0.9	70	4.8
	乙酸甲酯	1.3	50	4.9
	乙腈	0.5	70	1.4

[0724] 表6:基于表5所报告的数据,对于冷却结晶的理论结果

[0725]	溶剂	理论最大化合物 (1) 固体浓度 (%w/w)	理论产率 (%)
	2-MeTHF:MeCN (3:1)	0.6	27.3
	2-MeTHF:MeCN (1:1)	6.5	89.0
	2-MeTHF	3.6	69.2
	MIBK	4.8	92.3
	乙酸 异丙酯	3.8	90.5
	乙酸 正丙酯	3.5	81.4
[0726]	乙酸乙酯	3.9	81.3
	乙酸甲酯	3.6	73.5
	乙腈	1.1	73.3

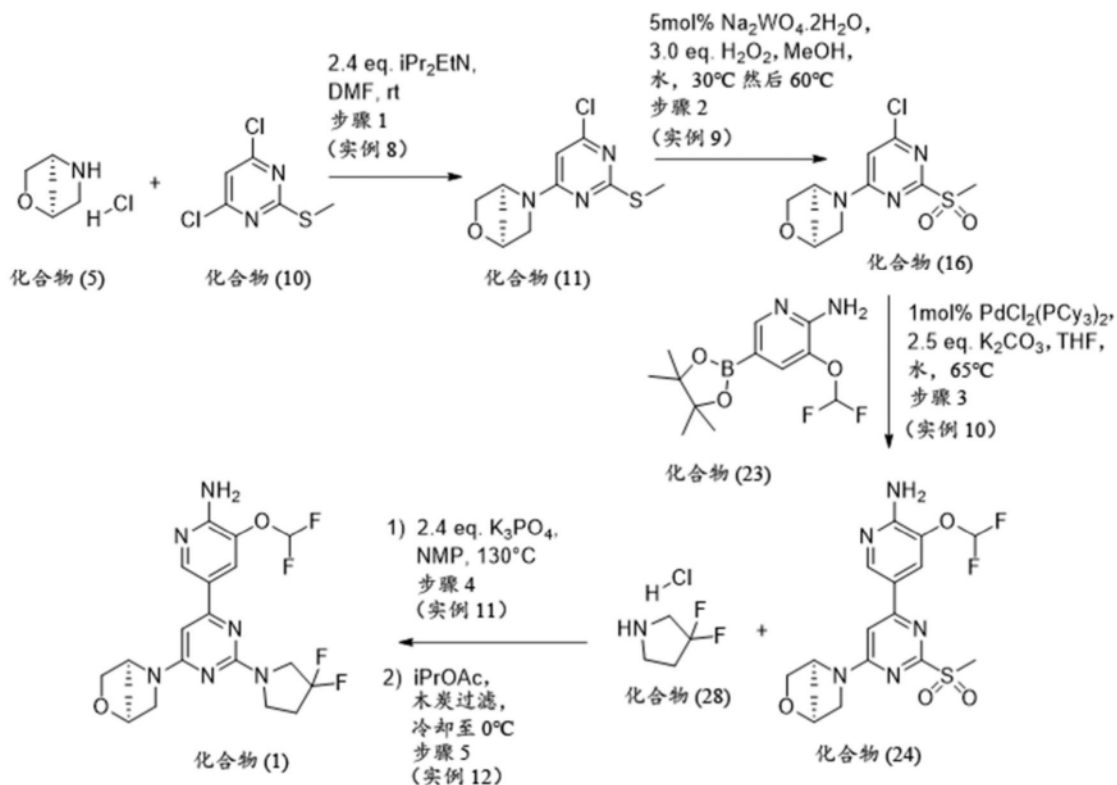
[0727] 采用晶种冷却结晶直接比较实验产率。结果在表7中示出。当冷却速率为12K/h时,分离温度下的短的平衡时间导致乙酸异丙酯(试验1)和MIBK(试验2)的产率均显著低于预期值。当延长平衡时间(试验3和4)时,产率高得多。结晶研究表明,MIBK的使用在产率方面优于乙酸异丙酯。除生产率外,杂质去除是另一个非常重要的方面。纯度评价使用质量较差的(98.9面积%HPLC)粗品化合物(1)。试验6的冷却速率为从80℃至40℃3°K/h,从40℃至0℃6°K/h。众所周知,结晶条件会对产物质量产生相当大的影响。例如,使用另一种溶剂、快速冷却或超过临界产率都会对纯度产生负面影响。然而,在表7所示的实验中,影响小。因此,没有数据将MIBK与杂质耗尽减少联系起来。

[0728] 表7:冷却速率和最终平衡时间对产率和纯度的影响

[0729]	试验	溶剂	冷却速率(K/h)	至0℃的时间(h)	产率(%)	纯度(%)
--------	----	----	-----------	-----------	-------	-------

1	i-PrOAc	12	4	75.6	99.4
2	MIBK	12	10	82.8	99.5
3	i-PrOAc	12	68	83.6	99.3
4	MIBK	12	68	87.8	99.4
5	MIBK	6	57	87.2	99.6
6	MIBK	3/6	51	85.8	99.5

[0730] 实例8至实例12总结在以下方案中：



[0732] 评估了从现有技术方法到目前公开和例证方法的绿色改进。计算了两种方法的PMI, 结果示于表8。在本方法中, 材料总投入减少超过40%。当材料投入量分别减少60%和50%时, $S_N\text{Ar}$ 步骤和最终结晶是改善的主要贡献因素。在更接近所用的溶剂的情况下, SVHC溶剂DMF和NMP在本方法中均被除去, 只使用水和可持续溶剂。使用的溶剂的总量减少1/4, 水的总投入减少2/3。

[0733] 表8

[0734]

	现有技术方法 (kg/kg API)	本方法 (kg/kg API)	%变化
PMI	230	131	-43
溶剂	120	89	-26
水	100	37	-63

[0735] 对上述方法方案中的步骤1至步骤5的每一个分别计算PMI。结果如表9所示。

[0736] 表9

	现有技术方法 (kg/kg API)	本方法 (kg/kg API)
[0737]	步骤 1	36
	步骤 2	44
	步骤 3	45
[0738]	步骤 4	16
	步骤 5	26

[0739] 与现有技术方法相比,用于制备的化合物(1)的本方法提供了更高的安全性和绿色度,递送的化合物(1)总产率为43.5%(步骤1至5),纯度极好。将第一 S_NAr 反应中现有技术方法中使用的DMF替换为环境无害的乙醇。通过在较高温度下加料,避免高反应性过氧化氢的累积,将保留时间从超过3天减少至6小时,提高了氧化成砷的安全性和速率。确定了一种更高效的Suzuki偶联催化剂,并通过添加正庚烷避免了共沸蒸馏,且无需分离各相。将第二现有技术 S_NAr 反应中的NMP替换为二-正丁胺,提供更清洁的反应,产生高纯度的粗品化合物(1)。最后,在未经先前活性炭处理的情况下,从MIBK中结晶得到纯化合物(1)。使用MIBK代替乙酸异丙酯可以使最终结晶在更高的温度下进行。与现有技术方法相比,本方法的环境影响显著降低,PMI降低超过40%。本方法被成功地用于生产150kg API以支持临床研究,如下实例13所示。

[0740] 实例13

[0741] 实例8至12的步骤1至5按比例增加。

[0742] 实例13A: (1S,4S)-5-(6-氯-2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(化合物11)的合成

[0743] 在31℃-34℃下,在120分钟内,向(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(化合物5)(40.6kg,0.30kgmol)和4,6-二氯-2-甲基硫基-嘧啶(化合物10)(52.0kg,0.27kgmol)在乙醇(395kg)中的溶液中添加乙胺(65.0kg,0.64kgmol)并用乙醇(9.0kg)冲洗添加容器。将所得的化合物11的悬浮液在32℃-34℃下搅拌至少3小时。当过程中对照测试(IPC)表明反应基本完成时,在3小时内将悬浮液冷却至22℃,并在40分钟内伴随搅拌添加水(315.0kg)。将悬浮液在22℃下再搅拌至少3小时,通过离心分离沉淀,用乙醇(28.0kg)和水(213.0kg)的混合物洗涤,并在45℃下在减压下干燥7小时,以得到61.6kg的化合物11(90%产率,99.9%-w/w,HPLC测定),呈白色固体。 ^1H NMR(600MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.72-6.28(m,1H), 5.21(br s,1H), 4.72(br s,1H), 3.78-3.93(m,2H), 3.18-3.48(m,2H), 2.49(s,3H), 1.80-2.13(m,2H)。 ^{13}C NMR(151MHz, $CDCl_3$) δ ppm 172.1,160.2,159.1,97.0,76.1,73.8,56.6,55.2,36.4,14.1.HRMS $C_{10}H_{12}ClN_3OS$ 计算值:257.0395;实测值:297.0395。 ^1H NMR、 ^{13}C NMR和 ^{19}F NMR光谱分别在600、150和565MHz在Bruker 600MHz NMR光谱仪上测量。相对化学位移以ppm表示(相对于TMS)。

[0744] 实例13B: (1S,4S)-5-(6-氯-2-甲基磺酰基-嘧啶-4-基)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(化合物16)的合成

[0745] 在60℃下,在4小时内,向在补料罐中的化合物11(47.3kg,0.18kgmol)和 $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (0.61kg,1.85mol)在甲醇(368kg)和水(241kg)中的悬浮液中添加 H_2O_2 35%(40.8kg,0.42mol)。反应器内 O_2 水平控制在不超过5%的界限内。将补料罐用水(10.6kg)冲洗至反应

容器中,并将悬浮液在60℃下搅拌3小时。在符合IPC条件下,将反应混合物在75分钟内冷却至22℃。在20分钟内添加38%NaHSO₃水溶液(47.8kg),将补料罐用水(5.4kg)冲洗至容器中。将悬浮液在22℃搅拌3小时。通过离心收集化合物16沉淀,用水(168kg)以保证完全转移,并将滤饼用水(483kg)洗涤。将化合物16在45℃下在减压(45-7mbar)下干燥5小时,得到47.6kg的化合物16(产率89.3%,99.6%w/w HPLC测定),呈白色固体。¹H NMR(600MHz, CDCl₃),主要旋转异构体:δppm 6.31(s,1H),5.33(s,1H),4.79(s,1H),3.80-4.01(m,2H),3.37-3.45(m,2H),3.28(s,3H),1.78-2.07(m,2H)。次要旋转异构体:δppm 6.51(s,1H),4.75(br s,1H),4.51(br s,1H),3.80-4.01(m,2H),3.37-3.45(m,2H),3.28(s,3H),1.98-2.16(m,2H)。¹³C NMR(151MHz,CDCl₃) δppm 165.7,160.8,160.5,159.9,104.0,103.5,75.9,75.5,73.7,72.9,57.7,57.6,56.6,55.6,38.8,38.7,37.1,36.5。HRMS C₁₀H₁₂ClN₃O₃S计算值:289.0288;实测值:289.0292。

[0746] 实例13C:3-(二氟甲氧基)-5-[2-甲基磺酰基-6-[(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]嘧啶-4-基]吡啶-2-胺(化合物24)的合成

[0747] 在20℃下,向补料罐中的化合物16(47.5kg,0.164kgmol)、3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(化合物23)(54.0kg,0.189kgmol)和K₂CO₃(68.0kg,0.492kgmol)于THF(510kg)和水(165.0kg)的悬浮液中添加PdCl₂(dppf)(0.60kg,0.82mol),并在1小时内将反应混合物加热至63℃并在该温度下搅拌3小时。在符合IPC条件下,将反应混合物冷却至58℃并在15分钟内添加N-乙酰半胱氨酸(2.8kg,0.017kgmol)于水(20.2kg)中的溶液。将进料罐用水(9.6kg)冲洗至容器中,并搅拌2小时。将反应混合物用化合物24(160g)接种,并继续搅拌75分钟。在40分钟内伴随搅拌添加正庚烷(97.0kg),在3小时内将悬浮液冷却至22℃,并在22℃下搅拌6小时以形成化合物24的沉淀。通过离心分离沉淀,用THF(189.2kg)和水(191.2kg)的混合物洗涤,并在45℃下在减压下干燥9.5小时,得到57.0kg化合物24(产率84%,99.3%-w/w HPLC测定),呈白色固体。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δppm 8.56(d,J=2.0Hz,1H),7.96(s,1H),6.51(br s,1H),6.46-6.74(m,1H),5.38(br s,1H),5.08(s,2H),4.80(br s,1H),3.88-3.94(m,2H),3.41-3.61(m,2H),3.34(s,3H),2.06(br d,J=8.7Hz,1H),1.94(br d,J=9.4Hz,1H)。¹³C NMR(151MHz,CDCl₃) δppm 165.7,160.9,160.7,153.3,144.0,133.1,124.8,122.9,116.0,98.0,76.1,73.9,57.1,55.6,38.7,36.5。¹⁹F NMR(565MHz,CDCl₃) δppm -80.61(d,J=73.0Hz,2F) HRMS C₁₆H₁₇F₂N₅O₄S计算值:413.0969;实测值:413.0975。

[0748] 实例13D:粗品化合物1的合成:

[0749] 在20分钟内,在25℃下,向化合物24(64.0kg,0.155kgmol)和3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(化合物28)(33.2kg,0.231kgmol)于二-正丁胺(197.4kg)中的悬浮液添加DBU(35.5kg,0.233kgmol)(放热)。形成的悬浮液在10小时内加热到125℃,并在该温度下陈化20小时。在符合IPC条件下,在35分钟内添加正丙醇(205.0kg)使内部温度>90℃以形成溶液。将溶液加热至103℃并搅拌15分钟,然后在7小时内冷却至20℃。在20℃下再搅拌30分钟后,通过离心分离固体,用正丙醇(114kg)洗涤,在45℃下在减压下干燥6小时,得到51.9kg的化合物1(产率76%,99.5%w/w HPLC测定),呈黄白色固体。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δppm 8.52(d,J=1.8Hz,1H),7.96(s,1H),6.55(7,J=73.3Hz,1H),5.98(br s,1H),4.96(s,3H),4.71(s,1H),3.96(br t,J=13.3Hz,2H),3.88(s,2H),3.84(br t,J=7.3Hz,2H),3.50(br d,J=

9.1Hz, 2H), 2.43 (tt, J=13.8, 7.1Hz, 2H), 1.87-2.07 (m, 2H)。¹³C NMR (151MHz, CDCl₃) δppm 161.6, 160.3, 160.1, 152.4, 143.5, 133.2, 128.1, 125.6, 124.8, 116.2, 88.2, 76.4, 73.7, 56.3, 55.4, 53.5, 43.8, 36.4, 34.2。¹⁹F NMR (565MHz, CDCl₃) δppm -80.19 (d, J=73.0Hz, 2F), -100.65 (quin, J=13.2Hz, 2F) HRMS C₁₉H₂₀F₄N₆O₂ 计算值: 440.1584; 实测值: 440.1588。

[0750] 实例13E: 化合物1纯化

[0751] 向反应器中装填粗品化合物1粗品 (42.9kg, 97.4kgmol) 与MIBK (610.0kg)。将反应器内容物加热至90℃, 之后形成溶液。将溶液抛光过滤并将用甲苯 (120.4kg) 冲洗过滤器。然后通过真空蒸馏大量除去这部分溶剂。将溶液冷却至75℃以产生过度饱和, 并且随后添加晶种悬浮液 (4.2kg MIBK中的0.17kg的化合物1A型)。将悬浮液在75℃下陈化1小时, 然后在7小时内冷却至-10℃, 随后陈化6小时。通过离心分离化合物1湿饼。第一步用MIBK (109.8kg) 洗涤湿饼, 第二步用乙醇 (54.0kg) 洗涤。将湿的化合物1产物在45℃下全真空干燥两小时, 并且进一步在60℃下干燥四小时, 直至在残余溶剂中达到终点。方法提供呈近白色固体的36.8kg的纯化的化合物1 (85%产率, 99.9% -w/w HPLC测定)。

[0752] 实例14: 结晶度和热分析评估

[0753] 在实例14中, X-射线粉末衍射 (“XRPD”), 在直径为0.9mm的开口石英玻璃毛细管中制备了化合物1的样品 (且未经进一步加工, 例如通过研磨)。Stoe高低温附件 (工作范围-50至300) 配有用于测温的NiCr/Ni热电偶, 控制各自的温度条件。测量是用旋转毛细管并按照以下参数进行的。STOE STADI衍射仪; MYTHEN 1K探测器; CuKα, 1.5406 Å 辐射; Ge单色仪; 40kV, 40mA; 移动扫描; 1800秒每步; 2θ=3-42度; 升温速率: 5℃/min; 且温阶: 5℃。

[0754] 化合物1由粗品化合物1根据以下步骤制得。在88.6℃下, 将粗品化合物1 (46kg) 溶解于的1080kg乙酸异丙酯中。冷却至71℃, 通过预洗和预热的活性炭过滤器。将活性炭过滤器用400kg热的乙酸异丙酯冲洗。在减压条件下, 将合并滤液的体积浓缩至总计760至780L。将所得悬浮液加热至88℃。然后分批添加乙酸异丙酯 (总计85kg), 以在88℃下实现完全溶解。将溶液冷却至69℃得到悬浮液, 然后在190分钟内冷却至0℃, 并在此温度下搅拌900分钟。将产物通过过滤分离并用部分冷的乙酸异丙酯 (总计400kg) 冲洗。在465℃/10mbar条件下干燥约40小时后, 得到38.5kg (理论产率约84%) 的结晶化合物1。

[0755] 评估结晶化合物1。基于化合物1在评估的溶剂中的溶解度, 进行了如下结晶研究。为了在22℃下溶解度大于50mg/mL, 评估以下的每个结晶: 在22℃下蒸发结晶; 在22℃下添加反溶剂 (正庚烷); 并经8小时从22℃至0℃或至-20℃冷却结晶。为了在22℃下溶解度小于50mg/mL但在65℃下溶解度大于50mg/mL, 评估以下的每个结晶: 在65℃下蒸发结晶; 在65℃下添加反溶剂 (正庚烷); 并经8小时从65℃至从22℃或至-20℃冷却结晶。对于22℃和65℃下溶解度小于50mg/mL的样品, 分别对以下每一者的结晶进行评估: 在22℃下浆液平衡超过14天; 在65℃下浆液平衡超过14天。

[0756] 结果在下表10中显示, 其中:*是指如上所述制备的化合物1;**是指如上所述制备的化合物1并在22℃、100%相对湿度下再孵育17天。

[0757] 表10

[0758]

溶剂	22℃ 下的溶解度	65℃ 下的溶解度	结晶形式
甲醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 5% 水的甲醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 15% 水的甲醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 50% 水的甲醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
乙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 5% 水的乙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 15% 水的乙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 50% 水的乙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
丙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 5% 水的丙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 15% 水的丙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 50% 水的丙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
异丙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 5% 水的异丙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 15% 水的异丙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 50% 水的异丙醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
丁醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
异丁醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
仲丁醇	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
水	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
DMF	> 100 mg/mL 且 < 200 mg/mL	----	A 型
DMA	> 200 mg/mL	----	A 型

[0759]

溶剂	22°C 下的溶解度	65°C 下的溶解度	结晶形式
NMP	> 200 mg/mL	----	A 型
硝基甲烷	<50 mg/mL	>50 mg/mL	A 型
丙酮	<50 mg/mL	>50 mg/mL	A 型
含 15% 水的丙酮	<50 mg/mL	>50 mg/mL	A 型
MEK	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
MIBK	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
乙酸乙酯	<50 mg/mL	>50 mg/mL	A 型
乙酸异丙酯	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
乙腈	<50 mg/mL	>50 mg/mL	A 型
含 20% 水的乙腈	<50 mg/mL	>50 mg/mL	A 型
含 50% 水的乙腈	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
含 80% 水的乙腈	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
DMSO	> 100 mg/mL 且 < 200 mg/mL	----	A 型
MTBE	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
THF	> 50 mg/mL 且 < 100 mg/mL	----	A 型
含 15% 水的 THF	> 50 mg/mL 且 < 100 mg/mL	----	A 型
2-甲基 THF	<50 mg/mL	>50 mg/mL	A 型
二噁烷	> 50 mg/mL 且 < 100 mg/mL	----	A 型
甲苯	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
正庚烷	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
二氯甲烷	<50 mg/mL	>50 mg/mL	A 型
氯仿	<50 mg/mL	>50 mg/mL	A 型
碳酸二甲酯	<50 mg/mL	>50 mg/mL	A 型
醋酸	> 100 mg/mL 且 < 200 mg/mL	----	A 型
二异丙胺	<50 mg/mL	<50 mg/mL	A 型
化合物 1 *	----	----	A 型
化合物 1 **	----	----	A 型

[0760] 化合物1A型的单晶体制备如下。在环境温度下,将98mg重结晶化合物1悬浮于5mL乙酸异丙酯中。将1mL澄清上清液转移至2mL小瓶中。将该2mL小瓶置入含有2mL乙醇作为反溶剂的15mL小瓶中。闭合15mL小瓶后,将系统保存12天用于气相扩散结晶。然后分离出单晶体并通过单晶体X射线衍射分析,确认了A型。

[0761] 无定形化合物1

[0762] 无定形化合物1可以通过快速冷却化合物1的熔化物来制备。194mg的化合物1在玻璃瓶中加热至从约214℃至约224℃熔融。熔融的材料通过将玻璃瓶浸入液氮中快速冷却，以形成无定形化合物1(通过XRPD确认)。

[0763] 无定形化合物1可以通过加热到温度高于70℃(高于玻璃转化温度)，随后冷却并结晶而转变以形成A型。

[0764] 化合物1机械应力评估

[0765] 微粉化

[0766] 评估了化合物1(通常根据实例5的方法生产)在机械应力条件的变化,其中结晶度通过XRPD评估,热分析性质通过差示扫描量热法(“DSC”)、热重量分析(“TGA”)和动态气相吸附(“DVS”)测量。

[0767] 在第一个评估中,化合物1通过喷射研磨进行微粒化,并通过XRPD和DSC进行评价。通过SRPD确定了喷射研磨对结晶度没有显著影响,而热分析数据的影响较小,如表11所示。

[0768] 表11:喷射研磨之前和之后化合物1的热分析数据

[0769]	研磨的	T _{onset}	外推峰	熔化焓
	是	197.9℃	199.9℃	110.4J/g
	否	197.6℃	198.7℃	107.9J/g

[0770] 干法制粒

[0771] 将约500mg的化合物1用研钵和杵在环境条件下干法研磨约5分钟,以模拟干法制粒过程中遇到的剪切应力。根据XRPD分析,如图2的图(d)所示,与未处理的化合物1相比(图2的图(a)),未发现这样的处理后的样品结晶度降低。此外,DSC、TGA和DVS测得的热分析数据仅与化合物1起始材料(见下表12)有微小差异。

[0772] 压片

[0773] 通过压力对化合物1的影响来研究压片过程中是否会发生相变。条件为1.8T/5mm压坯,900MPa,化合物1约30mg,保压时间约6秒)。片剂未经进一步处理并用杵轻轻压碎后进行分析。通过XRPD分析,在片剂压碎和未压碎的情况下,都观察到结晶度的一定程度的降低。图2图(b)为压碎片剂的XRPD图。图2图(c)为未压碎片剂的XRPD图。

[0774] 热分析显示,TGA测量过程中的总质量损失略高于起始原料,而DVS测量并未显示压实样品的吸湿性显著增加(见下表12)。

[0775] 湿磨的

[0776] 为了模拟湿磨,进行了湿法手工研磨实验。将500mg化合物1和约0.5mL水用研钵和杵揉捏约5分钟。通过XRPD分析约100mg的湿材料。将材料的剩余部分在50℃和环境压力的烘箱中干燥过夜。通过SRPD、DSC、TGA和DVS分析干燥后的材料。

[0777] XRPD表明手工湿磨(见图2图(e))和湿磨材料热干燥(见图2图(f))后化合物的结晶度没有降低。此外,DSC、TGA和DVS测得的热分析数据仅与化合物1起始材料(见下表12)有微小差异。

[0778] 表12

[0779]		DSC		TGA	DVS
		T _{onset}	ΔH_f	总减重	Δ_m (0%-90% RH)
	化合物 1	197.9°C	110.4 J/g	0.1% m/m	<0.1% m/m
	干法制粒	197.0°C	109.9 J/g	0.2% m/m	0.1% m/m
	压片 (900 MPa)	198.2°C	109.4 J/g	0.3% m/m	<0.1% m/m
	压片 (压碎)	197.7°C	108.4 J/g	0.3% m/m	0.1% m/m
	湿法制粒	198.0°C	109.1 J/g	0.2% m/m	<0.1% m/m

[0780] 该书面描述使用实例来公开本发明,其包括最佳模式,并且还使本领域技术人员能够实践本发明,其包括制造和使用任何设备或系统以及执行任何并入的方法。本发明的专利范围由权利要求书限定,并且可以包括本领域技术人员想到的其他实例。如果此类其他实例具有与权利要求书的字面语言相同的结构元件,或者如果它们包括与权利要求书的字面语言没有实质性差异的等效结构元件,则它们旨在落入权利要求书的范围内。

[0781] 应当理解,本发明不限于上述公开的特定实施例和方面,因为可以对特定实施例和方面进行变型,并且仍然落入所附权利要求书的范围内。本文引用或依赖的所有文件均明确地通过引用并入。

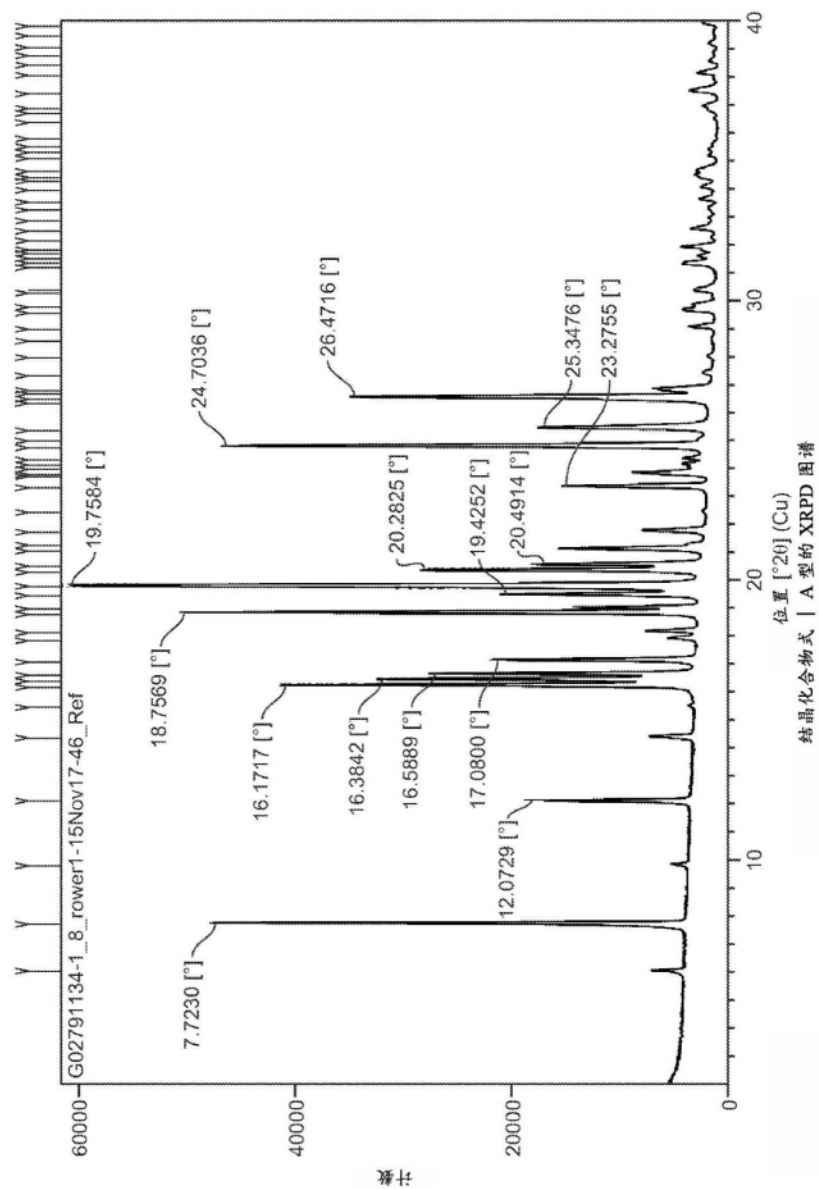


图1

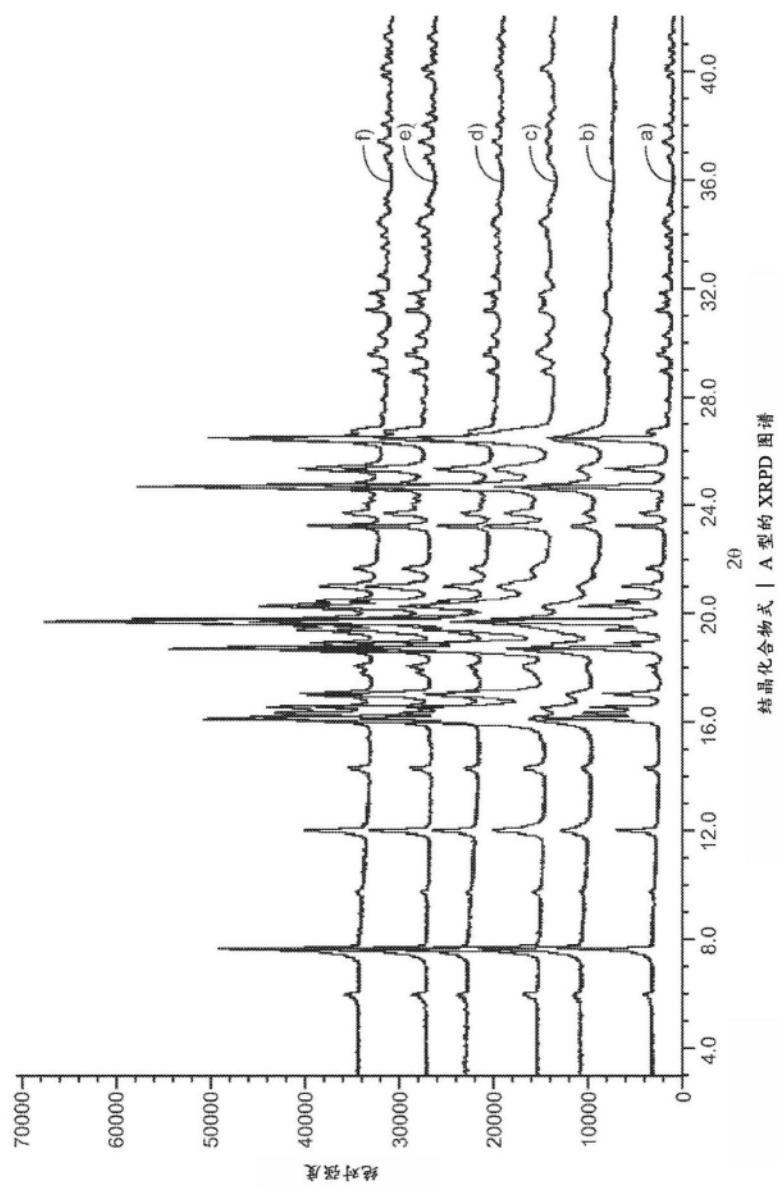


图2