



(10) 授权公告号 CN 108349938 B

(45) 授权公告日 2024. 11. 29

(21) 申请号 201680057727.0

(22) 申请日 2016.09.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108349938 A

(43) 申请公布日 2018.07.31

(30) 优先权数据
62/216,045 2015.09.09 US
62/244,933 2015.10.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.04.03

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/050925 2016.09.09

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/044730 EN 2017.03.16

(73) 专利权人 因赛特公司
地址 美国特拉华州

(72) 发明人 Z·贾 G·曹 Q·林 Y·潘
L·乔 V·谢里夫 C·S·E·史
M·夏 C·郑 J·周 Q·李

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 215/60 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2014113388 A1, 2014.07.24

审查员 陈文瑞

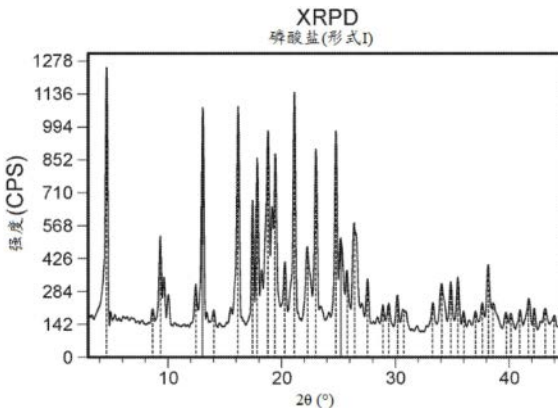
权利要求书2页 说明书80页 附图24页

(54) 发明名称

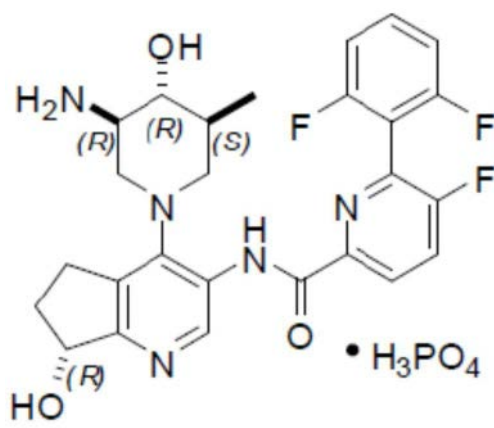
Pim激酶抑制剂的盐

(57) 摘要

本发明涉及Pim激酶抑制剂N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺的盐形式,包括其制备方法,以及制备其的中间体,其中所述化合物可用于治疗Pim激酶相关的疾病,例如癌症。



1. 一种盐的固体形式,所述盐具有下式:



其中所述固体形式是结晶形式I,其具有根据2 θ ,包括以下的特征XRPD峰:4.6°、9.4°、13.1°、16.2°、17.4°、17.9°、18.8°、19.4°、21.1°、23.0°、24.8°和25.2°,其中所述峰可以变化 $\pm 0.2^\circ$ (2 θ)。

2. 如权利要求1所述的固体形式,其是水合物。

3. 如权利要求2所述的固体形式,其是半水合物。

4. 如权利要求1所述的固体形式,其具有在198°C或250°C的吸热事件,其中所述吸热事件可以变化 $\pm 3^\circ\text{C}$ 。

5. 如权利要求1所述的固体形式,其具有基本上如图1中所描绘的XRPD图案。

6. 如权利要求1所述的固体形式,其熔点是250°C,其中所述熔点可以变化 $\pm 3^\circ\text{C}$ 。

7. 如权利要求1所述的固体形式,其具有基本上如图2中所描绘的DSC热分析图。

8. 如权利要求1所述的固体形式,其具有基本上如图3中所描绘的TGA热分析图。

9. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至8中任一项所述的固体形式和至少一种药学上可接受的载体。

10. 一种固体口服剂型,其包含如权利要求9所述的药物组合物。

11. 如权利要求1至8中任一项所述的固体形式在制备用于抑制Pim激酶的药物中的用途。

12. 如权利要求11所述的用途,其中所述Pim是Pim 1激酶。

13. 如权利要求11所述的用途,其中所述Pim是Pim 2激酶。

14. 如权利要求11所述的用途,其中所述Pim是Pim 3激酶。

15. 如权利要求1至8中任一项所述的固体形式在制备用于治疗与Pim激酶相关的癌症的药物中的用途。

16. 如权利要求15所述的用途,其中所述癌症中Pim激酶的活性上调,其中所述Pim激酶是Pim1、Pim2和Pim3中的至少一种。

17. 如权利要求16所述的用途,其中所述癌症是前列腺癌、结肠癌、食道癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头部或颈部癌症、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、肉瘤、膀胱癌、淋巴瘤、白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

18. 如权利要求1至8中任一项所述的固体形式在制备用于治疗与Pim激酶相关的骨髓增生性病症的药物中的用途。

19. 如权利要求1至8中任一项所述的固体形式在制备用于治疗与Pim激酶相关的免疫病症的药物中的用途。

20. 如权利要求19所述的用途,其中所述免疫病症是自身免疫疾病。

21. 如权利要求1至8中任一项所述的固体形式在制备用于治疗与Pim激酶相关的动脉粥样硬化的药物中的用途。

22. 如权利要求1至8中任一项所述的固体形式在制备用于减少与Pim激酶相关的血管生成或与Pim激酶相关的肿瘤转移的药物中的用途。

23. 一种制备如权利要求1至8中任一项所述的固体形式的方法,其包括从包含N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐的溶液中沉淀所述固体形式。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述溶液包含有包含2-丙醇的溶剂。

25. 如权利要求23所述的方法,其中所述溶液包含有包含乙腈、乙醇或两者的溶剂。

Pim激酶抑制剂的盐

技术领域

[0001] 本发明涉及Pim激酶抑制剂N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺的盐形式,包括其制备方法,以及制备其的中间体,其中所述化合物可用于治疗Pim激酶相关的疾病,例如癌症。

[0002] 发明背景

[0003] 在众多种血液癌症和实体癌症中检测到Pim激酶的过度表达。已注意到在多发性骨髓瘤、AML、胰腺癌和肝细胞癌中多个家族成员过度表达。Claudio等人,Blood 2002,100,2175-86;Amson等人,Proc.Nat.Acad.Sci.USA,1989,86,8857-61;Mizuki等人,Blood,2003,101,3164-73;Li等人,Canc.Res.,2006,66,6741-7;Fujii等人,Int.J.Canc.,2005,114,209-18。Pim1过度表达引起套细胞淋巴瘤、食道癌和头颈部癌的预后不良。Hsi等人,Leuk.Lymph.,2008,49,2081-90;Liu等人,J.Surg.Oncol.,2010,102,683-88;Peltola等人,Neoplasia,2009,11,629-36。Pim2过度表达引起DLBCL患者子集中的侵袭性临床过程。Gomez-Abad等人,Blood,2011,118,5517-27。常常看到Myc过度表达的过度表达并且Pim激酶可以传递对传统化学治疗剂和放射线的抵抗性。Chen等人,Blood,2009,114,4150-57;Isaac等人,Drug Resis.Updates,2011,14,203-11;Hsu等人,Cancer Lett.,2012,319,214;Peltola等人,Neoplasia,2009,11,629-36。因而,这些数据表明Pim激酶的抑制将适用于为癌症患者提供治疗益处。

[0004] 已经在例如美国专利公布No.2014/0200216、2014/0200227和2015/0057265中描述了Pim激酶抑制剂。具体地说,美国专利公布No.2014/0200227号中描述了Pim抑制化合物N-{4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(包括7R与7S两种非对映异构体)。因此,需要Pim抑制分子的新形式,以帮助制备药学上适用的制剂和剂型,所述制剂和剂型具有可例如有助于制造安全、有效、高质量的药品的合适特性。本文所述的本发明是针对此目标。

发明概要

[0005] 本发明是针对N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺的盐。

[0006] 本发明进一步针对N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺的磷酸盐。

[0007] 本发明进一步针对N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺的磷酸盐的结晶形式。

[0008] 本发明进一步针对N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺的二盐酸盐。

[0009] 本发明进一步针对N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺的单盐酸盐。

[0010] 本发明进一步针对N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺的顺丁烯二酸盐、己二酸盐、氢溴酸盐、(R)-(-)-扁桃酸盐、水杨酸盐、苯甲酸盐、焦谷氨酸盐、甲磺酸盐、(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐、反丁烯二酸盐、硫酸盐、L-酒石酸盐和D-酒石酸盐。

[0011] 本发明进一步针对本文所述的盐的结晶形式。

[0012] 本发明进一步针对药物组合物,其包含本文所述的盐或结晶形式和至少一种药学上可接受的载体。

[0013] 本发明进一步针对使用本文所述的盐和结晶形式的治疗方法。

[0014] 本发明进一步针对制备本文所述的盐和结晶形式的方法。

[0015] 本发明进一步针对适用于制备本文所述的盐和结晶形式的中间体。

[0016] 图示简单说明

[0017] 图1展示化合物1磷酸盐形式I的XRPD图案。

[0018] 图2展示化合物1磷酸盐形式I的DSC热分析图。

[0019] 图3展示化合物1磷酸盐形式I的TGA热分析图。

[0020] 图4展示化合物1二盐酸盐的固体形式的XRPD图案。

[0021] 图5展示化合物1二盐酸盐的固体形式的DSC热分析图。

[0022] 图6展示化合物1二盐酸盐的固体形式的TGA热分析图。

[0023] 图7展示化合物1磷酸盐形式II的XRPD图案。

[0024] 图8展示化合物1磷酸盐形式II的DSC热分析图。

[0025] 图9展示化合物1磷酸盐形式II的TGA热分析图。

[0026] 图10展示化合物1磷酸盐形式III的XRPD图案。

[0027] 图11展示化合物1磷酸盐形式III的DSC热分析图。

[0028] 图12展示化合物1磷酸盐形式III的TGA热分析图。

[0029] 图13展示化合物1磷酸盐形式IV的XRPD图案。

[0030] 图14展示化合物1磷酸盐形式IV的DSC热分析图。

[0031] 图15展示化合物1磷酸盐形式IV的TGA热分析图。

[0032] 图16展示化合物1磷酸盐形式V的XRPD图案。

[0033] 图17展示化合物1磷酸盐形式V的DSC热分析图。

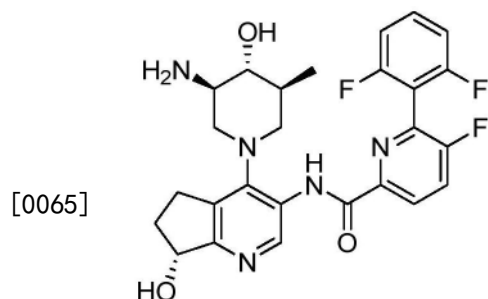
[0034] 图18展示化合物1磷酸盐形式V的TGA热分析图。

[0035] 图19展示化合物1磷酸盐形式VI的XRPD图案。

[0036] 图20展示化合物1磷酸盐形式VI的DSC热分析图。

[0037] 图21展示化合物1磷酸盐形式VI的TGA热分析图。

- [0038] 图22展示化合物1单盐酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0039] 图23展示化合物1单盐酸盐的固体形式的DSC热分析图。
- [0040] 图24展示化合物1顺丁烯二酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0041] 图25展示化合物1顺丁烯二酸盐的固体形式的DSC热分析图。
- [0042] 图26展示化合物1顺丁烯二酸盐的固体形式的TGA热分析图。
- [0043] 图27展示化合物1己二酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0044] 图28展示化合物1己二酸盐的固体形式的DSC热分析图。
- [0045] 图29展示化合物1己二酸盐的固体形式的TGA热分析图。
- [0046] 图30展示化合物1氢溴酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0047] 图31展示化合物1氢溴酸盐的固体形式的DSC热分析图。
- [0048] 图32展示化合物1氢溴酸盐的固体形式的TGA热分析图。
- [0049] 图33展示化合物1R-(-)-扁桃酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0050] 图34展示化合物1R-(-)-扁桃酸盐的固体形式的DSC热分析图。
- [0051] 图35展示化合物1R-(-)-扁桃酸盐的固体形式的TGA热分析图。
- [0052] 图36展示化合物1水杨酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0053] 图37展示化合物1水杨酸盐的固体形式的DSC热分析图。
- [0054] 图38展示化合物1苯甲酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0055] 图39展示化合物1苯磺酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0056] 图40展示化合物1L-焦谷氨酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0057] 图41展示化合物1甲磺酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0058] 图42展示化合物1(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0059] 图43展示化合物1反丁烯二酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0060] 图44展示化合物1硫酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0061] 图45展示化合物1L-酒石酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0062] 图46展示化合物1D-酒石酸盐的固体形式的XRPD图案。
- [0063] 发明详述
- [0064] 本发明尤其是针对N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1)的盐,所述化合物1的结构展示于下文。



化合物 1

- [0066] 化合物1和其盐是Pim激酶抑制剂,可用于治疗其中例如一种或多种Pim激酶(例如

Pim1、Pim2和/或Pim3)上调的疾病。在一些实施方案中,本文所提供的化合物1的盐是固体形式。在一些实施方案中,本发明涉及一种包含本文所提供的盐的固体形式。在一些实施方案中,固体形式是结晶的。

[0067] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的磷酸盐,例如单磷酸盐形式。化合物1的单磷酸盐形式在本文中称为“化合物1磷酸盐(Compound 1 phosphoric acid salt)”、“化合物1磷酸”或“化合物1磷酸盐(Compound 1 phosphate)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺磷酸盐。

[0068] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的盐酸盐,例如二盐酸盐形式。化合物1的二盐酸盐形式在本文中称为“化合物1二盐酸盐(Compound 1 dihydrochloric acid salt)”、“化合物1二盐酸”或“化合物1二盐酸盐(Compound 1 dihydrochloride)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺二盐酸盐。

[0069] 在一些实施方案中,化合物1的盐酸盐是化合物1的单盐酸盐。化合物1的单盐酸盐形式在本文中称为“化合物1单盐酸盐(Compound 1 monohydrochloric acid salt)”、“化合物1单盐酸”或“化合物1单盐酸盐(Compound 1 monohydrochloride)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺单盐酸盐。

[0070] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的顺丁烯二酸(顺式-丁烯二酸)盐。化合物1的顺丁烯二酸盐形式在本文中称为“化合物1顺丁烯二酸盐(Compound 1 maleic acid salt)”、“化合物1顺丁烯二酸”或“化合物1顺丁烯二酸盐(Compound 1 maleate)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺顺丁烯二酸盐。

[0071] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的己二酸盐。化合物1的己二酸盐形式在本文中称为“化合物1己二酸盐(Compound 1 adipic acid salt)”、“化合物1己二酸”或“化合物1己二酸盐(Compound 1 adipate)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺己二酸盐。

[0072] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的氢溴酸盐。在一些实施方案中,化合物1的氢溴酸盐是二氢溴酸盐形式。在一些实施方案中,化合物1的氢溴酸盐是单氢溴酸盐形式。化合物1的氢溴酸盐形式在本文中称为“化合物1氢溴酸盐(Compound 1 hydrobromic acid salt)”、“化合物1氢溴酸”或“化合物1氢溴酸盐(Compound 1 hydrobromide)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺氢溴酸盐。

[0073] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的(R)-(-)-扁桃酸盐。在一些实施方案中,化合物1的(R)-(-)-扁桃酸盐是单-(R)-(-)-扁桃酸盐。在一些实施方案中,化合物1的(R)-(-)-扁桃酸盐是二-(R)-(-)-扁桃酸盐。化合物1的(R)-(-)-扁桃酸盐形式在本文中称为“化合物1扁桃酸盐(Compound 1 mandelic acid salt)”、“化合物1扁桃酸”或“化合物1

扁桃酸盐 (Compound 1 mandelate)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺扁桃酸盐。

[0074] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的水杨酸盐。在一些实施方案中,化合物1的水杨酸盐是单水杨酸盐。在一些实施方案中,化合物1的水杨酸盐是二水杨酸盐。化合物1的水杨酸盐形式在本文中称为“化合物1水杨酸盐 (Compound 1 salicylic acid salt)”、“化合物1水杨酸”或“化合物1水杨酸盐 (Compound 1 salicylate)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺水杨酸盐。

[0075] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的苯甲酸盐。在一些实施方案中,化合物1的苯甲酸盐是单苯甲酸盐。在一些实施方案中,化合物1的苯甲酸盐是二苯甲酸盐。化合物1的苯甲酸盐形式在本文中称为“化合物1苯甲酸盐 (Compound 1 benzoic acid salt)”、“化合物1苯甲酸”或“化合物1苯甲酸盐 (Compound 1 benzoate)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺苯甲酸盐。

[0076] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的苯磺酸盐。在一些实施方案中,化合物1的苯磺酸盐是单苯磺酸盐。在一些实施方案中,化合物1的苯磺酸盐是二苯磺酸盐。化合物1的苯磺酸盐形式在本文中称为“化合物1苯磺酸盐 (Compound 1 benzenesulfonic acid salt)”、“化合物1苯磺酸”或“化合物1苯磺酸盐 (Compound 1 besylate)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺苯磺酸盐。

[0077] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的L-焦谷氨酸盐。在一些实施方案中,化合物1的L-焦谷氨酸盐是单L-焦谷氨酸盐。在一些实施方案中,化合物1的L-焦谷氨酸盐是二L-焦谷氨酸盐。化合物1的L-焦谷氨酸盐形式在本文中称为“化合物1L-焦谷氨酸盐 (Compound 1 L-pyroglutamic acid salt)”、“化合物1L-焦谷氨酸”或“化合物1L-焦谷氨酸盐 (Compound 1 L-pyroglutamate)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺L-焦谷氨酸盐。

[0078] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的甲磺酸盐。在一些实施方案中,化合物1的甲磺酸盐是单甲磺酸盐形式。在一些实施方案中,化合物1的甲磺酸盐是二甲磺酸盐形式。化合物1的甲磺酸盐形式在本文中称为“化合物1甲磺酸盐 (Compound 1 methanesulfonic acid salt)”、“化合物1甲磺酸”或“化合物1甲磺酸盐 (Compound 1 mesylate)”。所述盐的一个替代名称是N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶甲酰胺甲磺酸盐。

[0079] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐。在一些实施方案中,化合物1的(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐是单(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐。在一些实施方案中,化合物1的(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐是二(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐。化合物1的(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐形式在本文中称为“化合物1(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐 (Compound

1 (1S) - (+) - 10-camphorsulfonic acid salt) ”、“化合物1 (1S) - (+) - 10-樟脑磺酸”或“化合物1樟脑磺酸盐 (Compound 1 camsylate) ”。所述盐的一个替代名称是N- {(R) - 4- [(3R, 4R, 5S) - 3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基] - 7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} - 6- (2,6-二氟苯基) - 5-氟吡啶甲酰胺樟脑磺酸盐。

[0080] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的反丁烯二酸 (反式-丁烯二酸) 盐。化合物1的反丁烯二酸盐形式在本文中称为“化合物1反丁烯二酸盐 (Compound 1 fumaric acid salt) ”、“化合物1反丁烯二酸”或“化合物1反丁烯二酸盐 (Compound 1 fumarate) ”。所述盐的一个替代名称是N- {(R) - 4- [(3R, 4R, 5S) - 3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基] - 7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} - 6- (2,6-二氟苯基) - 5-氟吡啶甲酰胺反丁烯二酸盐。

[0081] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的硫酸盐。在一些实施方案中,化合物1的硫酸盐是单硫酸盐形式。化合物1的硫酸盐形式在本文中称为“化合物1硫酸盐 (Compound 1 sulfuric acid salt) ”、“化合物1硫酸”或“化合物1硫酸盐 (Compound 1 sulfate) ”。所述盐的一个替代名称是N- {(R) - 4- [(3R, 4R, 5S) - 3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基] - 7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} - 6- (2,6-二氟苯基) - 5-氟吡啶甲酰胺硫酸盐。

[0082] 在一些实施方案中,本发明的盐是化合物1的酒石酸盐,例如L-酒石酸盐形式。化合物1的L-酒石酸盐形式在本文中称为“化合物1L-酒石酸盐 (Compound 1 L-tartaric acid salt) ”、“化合物1L-酒石酸”或“化合物1L-酒石酸盐 (Compound 1 L-tartrate) ”。所述盐的一个替代名称是N- {(R) - 4- [(3R, 4R, 5S) - 3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基] - 7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} - 6- (2,6-二氟苯基) - 5-氟吡啶甲酰胺L-酒石酸盐。

[0083] 在一些实施方案中,化合物1的酒石酸盐是化合物1的D-酒石酸盐。化合物1的D-酒石酸盐形式在本文中称为“化合物1D-酒石酸盐 (Compound 1 D-tartaric acid salt) ”、“化合物1D-酒石酸”或“化合物1D-酒石酸盐 (Compound 1 D-tartrate) ”。所述盐的一个替代名称是N- {(R) - 4- [(3R, 4R, 5S) - 3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基] - 7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} - 6- (2,6-二氟苯基) - 5-氟吡啶甲酰胺D-酒石酸盐。

[0084] 本发明的盐可以呈一种或多种固体形式分离。如本文所用,词组“固体形式”是指呈非晶态或晶态 (“结晶形式”或“结晶固体”) 的本发明的盐,其中呈晶态的本发明的盐可以任选地在晶格内包括溶剂或水,例如以形成溶剂化或水合结晶形式。如本文所用,术语“水合”意指在晶格中包括水分子的结晶形式。示例“水合”结晶形式包括半水合物、单水合物、二水合物等。例如通道型水合物等的其它水合形式也包括在此术语的含义内。

[0085] 本发明的盐的不同结晶形式通过X射线粉末衍射 (XRPD) 、差示扫描量热法 (DSC) 和/或热解重量分析 (TGA) 来表征。反射 (峰) 的X射线粉末衍射 (XRPD) 图案典型地被视为具体结晶形式的指纹。众所周知XRPD峰的相对强度可以广泛改变,尤其视样品制备技术、晶粒大小分布、使用的多种滤片、样品安装程序和采用的具体仪器而定。在一些情况下,可能观测到新峰,或已存在的峰可能消失,视仪器类型或环境 (例如使用或未使用Ni滤片) 而定。如本文所用,术语“峰”或“特征峰”是指相对高度/强度是最大峰高度/强度的至少约3%的反射。此外,仪器偏差和其它因素可能影响 2θ 值。因此,峰分配,例如本文中报导的峰分配,变化范围可以是 $\pm$ 约 0.2° (2θ), 并且如本文中XRPD背景下使用的术语“基本上”或“约”意指上

述偏差。

[0086] 以同样的方式,与DSC、TGA或其它热实验有关的温度读数可以变化约 $\pm 3^{\circ}\text{C}$,视仪器、具体环境、样品制备等而定。因此,应了解本文中报导的具有“基本上”如任一图中所示的DSC热分析图的结晶形式接纳此类变化。

[0087] 本文公开的盐和化合物可以包括其内存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数,但不同质量数的那些原子。举例来说,氢的同位素包括氕和氘。本发明的盐和化合物也可以包括中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数,但不同质量数的那些原子。举例来说,氢的同位素包括氕和氘。本发明化合物的一个或多个构成原子可以被天然或非天然丰度的原子的同位素替换或取代。在一些实施方案中,化合物包括至少一个氕原子。举例来说,本公开的化合物中的一个或多个氢原子可以被氕替换或取代。在一些实施方案中,化合物包括两个或超过两个氕原子。在一些实施方案中,化合物包括1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个氕原子。用于将同位素并入有机化合物中的合成方法是本领域中已知的。

[0088] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其盐基本上分离。“基本上分离”意指化合物或盐至少部分或基本上与形成或检测到其的环境分离。部分分离可以包括例如富含本发明化合物的组合物。基本上分离可以包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%本发明化合物或盐的组合物。

[0089] 本文中词组“药学上可接受”用以指在合理医学判断范围内,适于与人类和动物的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理益处/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

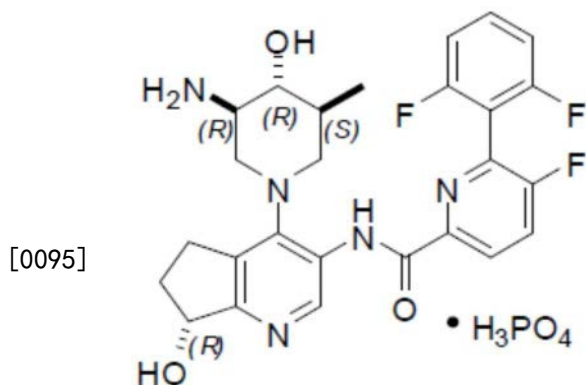
[0090] 如本文所用,术语“熔点”是指在例如DSC实验中观测到的吸热事件。吸热事件是样品从其周围吸收呈例如如DSC实验中的热形式的能量的过程或反应。放热事件是样品释放能量的过程或反应。吸热和放热的过程可以通过DSC检测。在一些实施方案中,术语“熔点”用以描述在具体DSC热分析图上揭露的主要吸热事件。

[0091] 如本文所用,术语“室温”是本领域中所了解的,且一般是指约等于进行反应的空间的温度的温度,例如反应温度,例如约 20°C 至约 30°C 的温度。

[0092] 如本文所用,术语“高温”是本领域中所了解的,且一般是指超过室温,例如超过 30°C 的温度,例如反应温度。

[0093] 磷酸盐

[0094] 本发明尤其是针对N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺的磷酸盐,例如以下所示的盐。



化合物 1 磷酸盐

[0096] 化合物1磷酸盐可以制成非晶形固体、结晶固体或其混合物。在一些实施方案中，结晶固体具有形式I，其描述于以下实施例。在一些实施方案中，具有形式I的结晶固体具有根据2 θ ，在约4.6°的特征XRPD峰。在一些实施方案中，具有形式I的结晶固体具有至少一个根据2 θ ，在约4.6°或约9.4°的特征XRPD峰。在一些实施方案中，具有形式I的结晶固体具有至少一个根据2 θ ，在约4.6°、约9.4°或约13.1°的特征XRPD峰。在一些实施方案中，形式I的结晶固体具有两个或超过两个根据2 θ ，选自以下的特征XRPD峰：约4.6°、约9.4°、约13.1°、约16.2°、约17.4°、约17.9°、约18.8°、约19.4°、约21.1°、约23.0°和约24.8°。在一些实施方案中，形式I的结晶固体具有三个或超过三个根据2 θ ，选自以下的特征XRPD峰：约4.6°、约9.4°、约13.1°、约16.2°、约17.4°、约17.9°、约18.8°、约19.4°、约21.1°、约23.0°、约24.8°和约25.2°。在一些实施方案中，形式I的结晶固体具有四个或超过四个根据2 θ ，选自以下的特征XRPD峰：约4.6°、约9.4°、约13.1°、约16.2°、约17.4°、约17.9°、约18.8°、约19.4°、约21.1°、约23.0°、约24.8°、约25.2°。在一些实施方案中，形式I的结晶固体具有基本上如图1中所描绘的XRPD图案。在一些实施方案中，形式I的结晶固体的熔点是约250℃。在一些实施方案中，形式I的结晶固体的吸热事件是在约198℃或约250℃下。在一些实施方案中，形式I的结晶固体具有基本上如图2中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中，形式I的结晶固体具有基本上如图3中所描绘的TGA热分析图。

[0097] 磷酸盐的优点包括高结晶度、高熔点、稳定结晶形式（例如形式I）和不吸湿特性，每个优点都有助于药物化合物的纯化、可重现性、按比例扩大、制造和配制。

[0098] 在一些实施方案中，化合物1磷酸盐是具有形式II的结晶固体。在一些实施方案中，具有形式II的结晶固体具有至少一个根据2 θ ，选自以下的特征XRPD峰：约4.7°、约9.4°、约18.8°、约21.7°、约24.8°和约33.3°。在一些实施方案中，具有形式II的结晶固体具有至少2个根据2 θ ，选自以下的特征XRPD峰：约4.7°、约9.4°、约18.8°、约21.7°、约24.8°和约33.3°。在一些实施方案中，具有形式II的结晶固体具有至少3个根据2 θ ，选自以下的特征XRPD峰：约4.7°、约9.4°、约18.8°、约21.7°、约24.8°和约33.3°。在一些实施方案中，具有形式II的结晶固体具有至少一个根据2 θ ，选自以下的特征XRPD峰：约4.7°、约9.4°、约18.8°。在一些实施方案中，具有形式II的结晶固体具有至少两个根据2 θ ，选自以下的特征XRPD峰：约4.7°、约9.4°、约18.8°。在一些实施方案中，具有形式II的结晶固体具有如图7中所描绘的XRPD图案。在一些实施方案中，具有形式II的结晶固体的熔点是约249℃。在一些实施方

案中,具有形式II的结晶固体的吸热事件是在约249℃下。在一些实施方案中,具有形式II的结晶固体具有基本上如图8中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,具有形式II的结晶固体具有基本上如图9中所描绘的TGA热分析图。

[0099] 在一些实施方案中,化合物1磷酸盐是具有形式III的结晶固体。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体具有至少一个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.6°、约9.4°、约13.3°、约16.3°、约18.9°、约19.2°、约21.2°、约22.5°、约23.1°、约24.9°和约26.7°。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体具有至少两个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.6°、约9.4°、约13.3°、约16.3°、约18.9°、约19.2°、约21.2°、约22.5°、约23.1°、约24.9°和约26.7°。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体具有至少三个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.6°、约9.4°、约13.3°、约16.3°、约18.9°、约19.2°、约21.2°、约22.5°、约23.1°、约24.9°和约26.7°。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体具有至少一个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.6°、约18.9°、约19.2°、约22.5°和约23.1°。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体具有至少两个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.6°、约18.9°、约19.2°、约22.5°和约23.1°。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体具有至少三个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.6°、约18.9°、约19.2°、约22.5°和约23.1°。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体具有如图10中所描绘的XRPD图案。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体的熔点是约250℃。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体的吸热事件是在约250℃下。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体具有基本上如图11中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,具有形式III的结晶固体具有基本上如图12中所描绘的TGA热分析图。

[0100] 在一些实施方案中,化合物1磷酸盐是具有形式IV的结晶固体。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体具有至少一个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.1°、约13.3°、约16.4°、约17.7°、约18.6°、约19.8°、约21.4°和约23.3°。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体具有至少两个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.1°、约13.3°、约16.4°、约17.7°、约18.6°、约19.8°、约21.4°和约23.3°。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体具有至少三个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.1°、约13.3°、约16.4°、约17.7°、约18.6°、约19.8°、约21.4°和约23.3°。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体具有至少一个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.1°、约13.3°、约16.4°、约18.6°、约19.8°和约21.4°。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体具有至少两个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.1°、约13.3°、约16.4°、约18.6°、约19.8°和约21.4°。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体具有至少三个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约4.1°、约13.3°、约16.4°、约18.6°、约19.8°和约21.4°。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体具有如图13中所描绘的XRPD图案。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体的熔点是约245℃。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体的熔点是约245℃。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体具有基本上如图14中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,具有形式IV的结晶固体具有基本上如图15中所描绘的TGA热分析图。

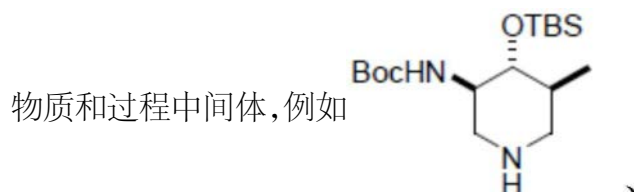
[0101] 在一些实施方案中,化合物1磷酸盐是具有形式V的结晶固体。在一些实施方案中,具有形式V的结晶固体具有至少一个根据2 θ ,选自以下的特征XRPD峰:约7.3°、约10.9°、约16.4°、约18.5°、约19.8°、约22.6°和约26.1°。在一些实施方案中,具有形式V的结晶固体具

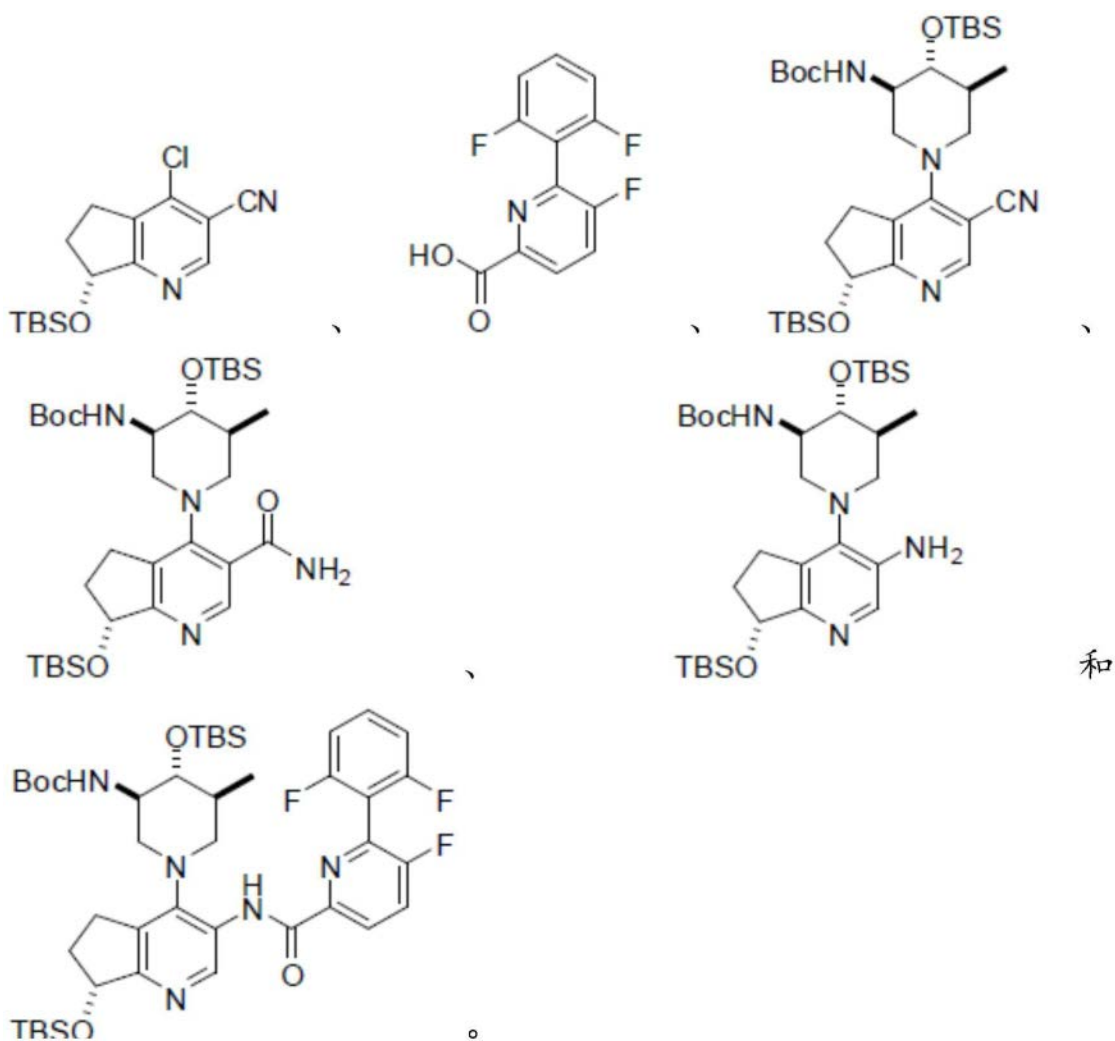
有至少两个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 7.3° 、约 10.9° 、约 16.4° 、约 18.5° 、约 19.8° 、约 22.6° 和约 26.1° 。在一些实施方案中,具有形式V的结晶固体具有至少三个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 7.3° 、约 10.9° 、约 16.4° 、约 18.5° 、约 19.8° 、约 22.6° 和约 26.1° 。在一些实施方案中,具有形式V的结晶固体具有至少一个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 7.3° 、约 10.9° 、约 16.4° 、约 18.5° 和约 19.8° 。在一些实施方案中,具有形式V的结晶固体具有至少两个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 7.3° 、约 10.9° 、约 16.4° 、约 18.5° 和约 19.8° 。在一些实施方案中,具有形式V的结晶固体具有至少三个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 7.3° 、约 10.9° 、约 16.4° 、约 18.5° 和约 19.8° 。在一些实施方案中,具有形式V的结晶固体具有如图16上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,具有形式V的结晶固体的吸热事件是在约 95°C 或约 245°C 下。在一些实施方案中,具有形式V的结晶固体具有基本上如图17中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,具有形式V的结晶固体具有基本上如图18中所描绘的TGA热分析图。

[0102] 在一些实施方案中,化合物1磷酸盐是具有形式VI的结晶固体。在一些实施方案中,具有形式VI的结晶固体具有至少一个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 6.5° 、约 8.3° 、约 10.7° 、约 13.2° 、约 17.3° 和约 19.1° 。在一些实施方案中,具有形式VI的结晶固体具有至少两个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 6.5° 、约 8.3° 、约 10.7° 、约 13.2° 、约 17.3° 和约 19.1° 。在一些实施方案中,具有形式VI的结晶固体具有至少三个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 6.5° 、约 8.3° 、约 10.7° 、约 13.2° 、约 17.3° 和约 19.1° 。在一些实施方案中,具有形式VI的结晶固体具有至少一个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 6.5° 、约 8.3° 和约 10.7° 。在一些实施方案中,具有形式VI的结晶固体具有至少两个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 6.5° 、约 8.3° 和约 10.7° 。在一些实施方案中,具有形式VI的结晶固体具有如图19上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,具有形式VI的结晶固体的熔点是约 86°C 。在一些实施方案中,具有形式VI的结晶固体的吸热事件是在约 86°C 或约 221°C 下。在一些实施方案中,具有形式VI的结晶固体具有基本上如图20中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,具有形式VI的结晶固体具有基本上如图21中所描绘的TGA热分析图。

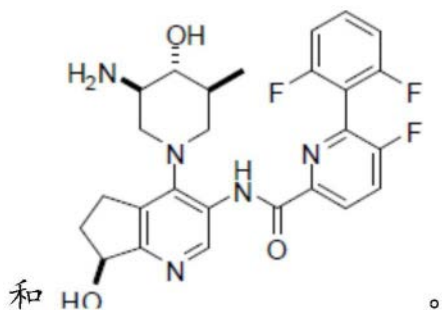
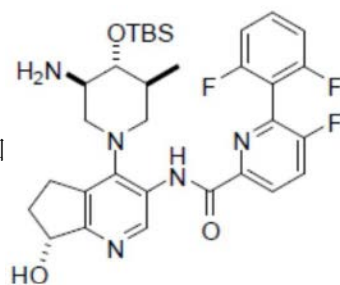
[0103] 在一些实施方案中,本发明提供结晶固体形式I与选自以下的一种或多种固体形式的混合物:非晶形、形式II、形式III、形式IV和形式V。在一些实施方案中,结晶固体形式I的混合物具有超过约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约98%或约99%形式I。

[0104] 在一些实施方案中,结晶固体形式I以高纯度制备。纯度值指示样品中形式I的量的百分比。纯度值可以例如通过HPLC/UV法测定。在一些实施方案中,形式I具有超过约90%、超过约95%、超过约97%、超过约98%或超过约99%的纯度。在一些实施方案中,形式I基本上不含杂质,例如有机杂质、无机杂质和/或残余溶剂。有机杂质的实例包括例如起始





[0105] 有机杂质的实例包括例如过程杂质,例如



[0106] 无机杂质的实例包括例如重金属、钯和钌。残余溶剂的实例包括例如乙腈、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、正庚烷、甲醇和2-丙醇。

[0107] 盐酸盐

[0108] 本发明进一步提供化合物1的二盐酸盐。在一些实施方案中,二盐酸盐的固体形式

具有如图4上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,二盐酸盐的固体形式的熔点是约213℃。在一些实施方案中,二盐酸盐的固体形式的吸热事件是在约213℃下。在一些实施方案中,二盐酸盐的固体形式的特征是基本上如图5中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,二盐酸盐的固体形式的特征是基本上如图6中所描绘的TGA热分析图。

[0109] 在一些实施方案中,化合物1的二盐酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1二盐酸盐的结晶固体具有至少一个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约8.3°、约18.9°和约25.0°。在一些实施方案中,化合物1二盐酸盐的结晶固体具有两个或超过两个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约8.3°、约18.9°和约25.0°。

[0110] 本发明进一步提供化合物1的单盐酸盐。在一些实施方案中,单盐酸盐的固体形式具有如图22上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,单盐酸盐的固体形式的熔点是约209℃。在一些实施方案中,单盐酸盐的固体形式的吸热事件是在约209℃下。在一些实施方案中,单盐酸盐的固体形式的特征是基本上如图23中所描绘的DSC热分析图。

[0111] 在一些实施方案中,化合物1的单盐酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1单盐酸盐的结晶固体具有至少一个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约7.8°、约8.8°、约12.6°、约14.5°、约17.4°、约23.8°和约25.2°。在一些实施方案中,化合物1单盐酸盐的结晶固体具有两个或超过两个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约7.8°、约8.8°、约12.6°、约14.5°、约17.4°、约23.8°和约25.2°。在一些实施方案中,化合物1单盐酸盐的结晶固体具有三个或超过三个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约7.8°、约8.8°、约12.6°、约14.5°、约17.4°、约23.8°和约25.2°。

[0112] 顺丁烯二酸盐

[0113] 本发明进一步提供化合物1的顺丁烯二酸盐。在一些实施方案中,顺丁烯二酸盐的固体形式具有如图24上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,顺丁烯二酸盐的固体形式的熔点是约202℃。在一些实施方案中,顺丁烯二酸盐的固体形式的吸热事件是在约202℃下。在一些实施方案中,顺丁烯二酸盐的固体形式具有基本上如图25中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,顺丁烯二酸盐具有基本上如图26中所描绘的TGA热分析图。

[0114] 在一些实施方案中,化合物1的顺丁烯二酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1顺丁烯二酸盐的结晶固体具有至少一个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约9.0°、约9.5°、约11.2°、约14.8°、约15.9°、约18.5°、约19.5°、约19.9°、约21.3°、约22.9°、约24.8°、约25.8°、约27.6°和约30.9°。在一些实施方案中,化合物1顺丁烯二酸盐的结晶固体具有至少两个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约9.0°、约9.5°、约11.2°、约14.8°、约15.9°、约18.5°、约19.5°、约19.9°、约21.3°、约22.9°、约24.8°、约25.8°、约27.6°和约30.9°。在一些实施方案中,化合物1顺丁烯二酸盐的结晶固体具有至少三个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约9.0°、约9.5°、约11.2°、约14.8°、约15.9°、约18.5°、约19.5°、约19.9°、约21.3°、约22.9°、约24.8°、约25.8°、约27.6°和约30.9°。

[0115] 己二酸盐

[0116] 本发明进一步提供化合物1的己二酸盐。在一些实施方案中,己二酸盐的固体形式具有如图27上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,己二酸盐的固体形式的熔点是约182℃。在一些实施方案中,己二酸盐的固体形式的吸热事件是在约150℃或约182℃下。在一些实施方案中,己二酸盐的固体形式具有基本上如图28中所描绘的DSC热分析图。在一些实施

方案中,己二酸盐具有基本上如图29中所描绘的TGA热分析图。

[0117] 在一些实施方案中,化合物1的己二酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1己二酸盐的结晶固体具有至少一个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 9.3° 、约 15.0° 、约 16.2° 、约 17.6° 、约 18.7° 、约 20.0° 、约 22.1° 、约 22.7° 、约 24.3° 、约 24.9° 、约 27.1° 和约 28.7° 。在一些实施方案中,化合物1己二酸盐的结晶固体具有至少两个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 9.3° 、约 15.0° 、约 16.2° 、约 17.6° 、约 18.7° 、约 20.0° 、约 22.1° 、约 22.7° 、约 24.3° 、约 24.9° 、约 27.1° 和约 28.7° 。在一些实施方案中,化合物1己二酸盐的结晶固体具有至少三个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 9.3° 、约 15.0° 、约 16.2° 、约 17.6° 、约 18.7° 、约 20.0° 、约 22.1° 、约 22.7° 、约 24.3° 、约 24.9° 、约 27.1° 和约 28.7° 。

[0118] 氢溴酸盐

[0119] 本发明进一步提供化合物1的氢溴酸盐。在一些实施方案中,氢溴酸盐的固体形式具有如图32上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,氢溴酸盐的固体形式的熔点是约 247°C 。在一些实施方案中,氢溴酸盐的固体形式具有基本上如图33中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,氢溴酸盐的固体形式具有基本上如图34中所描绘的TGA热分析图。

[0120] 在一些实施方案中,化合物1的氢溴酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1氢溴酸盐的结晶固体具有至少一个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 6.5° 、约 9.5° 、约 12.9° 、约 16.6° 、约 17.9° 、约 19.5° 、约 21.7° 、约 22.5° 、约 23.7° 、约 24.3° 、约 26.5° 、约 27.5° 和约 28.3° 。在一些实施方案中,化合物1氢溴酸盐的结晶固体具有至少两个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 6.5° 、约 9.5° 、约 12.9° 、约 16.6° 、约 17.9° 、约 19.5° 、约 21.7° 、约 22.5° 、约 23.7° 、约 24.3° 、约 26.5° 、约 27.5° 和约 28.3° 。在一些实施方案中,化合物1氢溴酸盐的结晶固体具有至少三个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 6.5° 、约 9.5° 、约 12.9° 、约 16.6° 、约 17.9° 、约 19.5° 、约 21.7° 、约 22.5° 、约 23.7° 、约 24.3° 、约 26.5° 、约 27.5° 和约 28.3° 。

[0121] (R) - (-) - 扁桃酸盐

[0122] 本发明进一步提供化合物1的(R) - (-) - 扁桃酸盐。在一些实施方案中,(R) - (-) - 扁桃酸盐的固体形式具有如图33上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,(R) - (-) - 扁桃酸盐的固体形式的熔点是约 224°C 。在一些实施方案中,(R) - (-) - 扁桃酸盐的固体形式的吸热事件是在约 223°C 或约 225°C 下。在一些实施方案中,(R) - (-) - 扁桃酸盐的固体形式具有基本上如图34中所描绘的DSC热分析图。在一些实施方案中,(R) - (-) - 扁桃酸盐的固体形式具有基本上如图35中所描绘的TGA热分析图。

[0123] 在一些实施方案中,化合物1的(R) - (-) - 扁桃酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1(R) - (-) - 扁桃酸盐的结晶固体具有至少一个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 11.2° 、约 13.8° 、约 18.6° 、约 20.6° 、约 22.5° 和约 24.1° 。在一些实施方案中,化合物1(R) - (-) - 扁桃酸盐的结晶固体具有至少两个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 11.2° 、约 13.8° 、约 18.6° 、约 20.6° 、约 22.5° 和约 24.1° 。在一些实施方案中,化合物1(R) - (-) - 扁桃酸盐的结晶固体具有至少三个根据 2θ ,选自以下的特征XRPD峰:约 11.2° 、约 13.8° 、约 18.6° 、约 20.6° 、约 22.5° 和约 24.1° 。

[0124] 水杨酸盐

[0125] 在一些实施方案中,化合物1的盐是水杨酸盐。在一些实施方案中,水杨酸盐的固体形式具有如图36上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,水杨酸盐的固体形式的吸热事

件是在约180℃或约208℃下。在一些实施方案中,水杨酸盐的固体形式具有基本上如图37中所描绘的DSC热分析图。

[0126] 在一些实施方案中,化合物1的水杨酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1水杨酸盐的结晶固体具有至少一个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约21.2°和约23.5°。在一些实施方案中,化合物1水杨酸盐的结晶固体具有至少一个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约11.8°、约16.7°、约18.7°、约21.2°、约21.9°、约23.0°、约23.5°和约24.1°。在一些实施方案中,化合物1水杨酸盐的结晶固体具有至少两个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约11.8°、约16.7°、约18.7°、约21.2°、约21.9°、约23.0°、约23.5°和约24.1°。在一些实施方案中,化合物1水杨酸盐的结晶固体具有至少三个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约11.8°、约16.7°、约18.7°、约21.2°、约21.9°、约23.0°、约23.5°和约24.1°。

[0127] 其它盐

[0128] 本发明进一步提供化合物1的苯甲酸盐。在一些实施方案中,苯甲酸盐的固体形式具有如图38上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,化合物1的苯甲酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1苯甲酸盐的结晶固体具有至少一个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约11.6°、约14.9°、约16.9°、约18.8°、约21.5°、约23.2°、约23.7°和约24.9°。在一些实施方案中,化合物1苯甲酸盐的结晶固体具有至少两个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约11.6°、约14.9°、约16.9°、约18.8°、约21.5°、约23.2°、约23.7°和约24.9°。在一些实施方案中,化合物1苯甲酸盐的结晶固体具有至少三个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约11.6°、约14.9°、约16.9°、约18.8°、约21.5°、约23.2°、约23.7°和约24.9°。

[0129] 本发明进一步提供化合物1的苯磺酸盐。在一些实施方案中,苯磺酸盐的固体形式具有如图39上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,化合物1的苯磺酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1苯磺酸盐的结晶固体具有至少一个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约6.6°、约9.1°、约12.9°、约13.3°、约14.5°、约18.0°、约23.5°和约23.9°。在一些实施方案中,化合物1苯磺酸盐的结晶固体具有至少两个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约6.6°、约9.1°、约12.9°、约13.3°、约14.5°、约18.0°、约23.5°和约23.9°。在一些实施方案中,化合物1苯磺酸盐的结晶固体具有至少三个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约6.6°、约9.1°、约12.9°、约13.3°、约14.5°、约18.0°、约23.5°和约23.9°。

[0130] 本发明进一步提供化合物1的L-焦谷氨酸盐。在一些实施方案中,L-焦谷氨酸盐的固体形式具有如图40上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,化合物1的L-焦谷氨酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1L-焦谷氨酸盐的结晶固体具有至少一个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约4.4°、约10.7°、约11.5°、约18.0°、约20.7°、约21.2°和约22.9°。在一些实施方案中,化合物1L-焦谷氨酸盐的结晶固体具有至少两个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约4.4°、约10.7°、约11.5°、约18.0°、约20.7°、约21.2°和约22.9°。在一些实施方案中,化合物1L-焦谷氨酸盐的结晶固体具有至少三个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约4.4°、约10.7°、约11.5°、约18.0°、约20.7°、约21.2°和约22.9°。

[0131] 本发明进一步提供化合物1的甲磺酸盐。在一些实施方案中,甲磺酸盐的固体形式具有如图41上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,化合物1的甲磺酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1甲磺酸盐的结晶固体具有至少一个根据2θ,选自以下的特征XRPD峰:约13.5°、约14.7°、约16.7°、约18.6°、约19.3°、约20.0°、约20.7°、约22.4°、约25.7°、约

26.8°、约27.2°和约28.1°。在一些实施方案中,化合物1甲磺酸盐的结晶固体具有至少两个根据20,选自以下的特征XRPD峰:约13.5°、约14.7°、约16.7°、约18.6°、约19.3°、约20.0°、约20.7°、约22.4°、约25.7°、约26.8°、约27.2°和约28.1°。在一些实施方案中,化合物1甲磺酸盐的结晶固体具有至少三个根据20,选自以下的特征XRPD峰:约13.5°、约14.7°、约16.7°、约18.6°、约19.3°、约20.0°、约20.7°、约22.4°、约25.7°、约26.8°、约27.2°和约28.1°。

[0132] 本发明进一步提供化合物1的(1S) - (+) - 10-樟脑磺酸盐。在一些实施方案中,(1S) - (+) - 10-樟脑磺酸盐的固体形式具有如图42上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,化合物1的(1S) - (+) - 10-樟脑磺酸盐是结晶固体。在一些实施方案中,化合物1(1S) - (+) - 10-樟脑磺酸盐的结晶固体具有至少一个根据20,选自以下的特征XRPD峰:约7.1°、约10.9°、约13.6°、约16.1°、约17.7°、约18.8°、约19.9°和约23.2°。在一些实施方案中,化合物1(1S) - (+) - 10-樟脑磺酸盐的结晶固体具有至少两个根据20,选自以下的特征XRPD峰:约7.1°、约10.9°、约13.6°、约16.1°、约17.7°、约18.8°、约19.9°和约23.2°。在一些实施方案中,化合物1(1S) - (+) - 10-樟脑磺酸盐的结晶固体具有至少三个根据20,选自以下的特征XRPD峰:约7.1°、约10.9°、约13.6°、约16.1°、约17.7°、约18.8°、约19.9°和约23.2°。

[0133] 本发明进一步提供反丁烯二酸盐。在一些实施方案中,反丁烯二酸盐的固体形式具有如图43上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,反丁烯二酸盐是非晶形。

[0134] 本发明进一步提供化合物1的硫酸盐。在一些实施方案中,硫酸盐的固体形式具有如图44上所示的XRPD图案。在一些实施方案中,硫酸盐是非晶形。

[0135] 本发明进一步提供化合物1的L-酒石酸盐。在一些实施方案中,L-酒石酸盐是非晶形。L-酒石酸盐的固体形式具有图45中所示的XRPD图案。

[0136] 本发明进一步提供化合物1的D-酒石酸盐。在一些实施方案中,D-酒石酸盐是非晶形。L-酒石酸盐的固体形式具有图46中所示的XRPD图案。

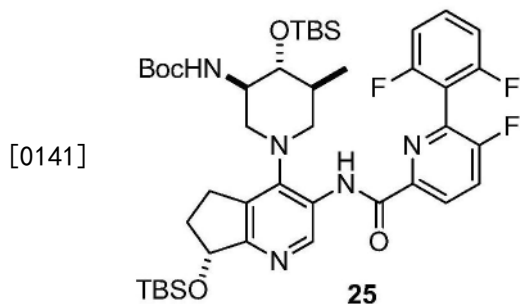
[0137] 磷酸盐的合成制备

[0138] 一般而言,本发明的磷酸盐可以通过将N- {(7R) - 4- [(3R,4R,5S) - 3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基] - 7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} - 6- (2,6-二氟苯基) - 5-氟吡啶-2-甲酰胺(本文中称为“化合物1”或“化合物1游离碱”)与磷酸组合来制备。在一些实施方案中,磷酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与磷酸组合是在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含水、甲醇、2-丙醇或其混合物。在一些实施方案中,组合可以在高温,例如约40°C至约80°C、约50°C至约70°C或约55°C至约65°C下进行。在一些实施方案中,从组合获得的化合物1磷酸盐产物基本上是结晶的。在一些实施方案中,结晶产物包含形式I、II、III、IV、V和VI中的一种或多种。在一些实施方案中,结晶产物包含形式I。在一些实施方案中,结晶产物基本上包含形式I。在一些实施方案中,从磷酸与化合物1组合获得的化合物1磷酸盐产物基本上是非晶形或含有非晶形固体。

[0139] 化合物1游离碱(磷酸盐的一种前体)可以通过将N- {(7R) - 4- [(3R,4R,5S) - 3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基] - 7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} - 6- (2,6-二氟苯基) - 5-氟吡啶-2-甲酰胺二盐酸盐(本文中称为“化合物1二盐酸盐”或“化合物1二盐酸盐”)与碳酸钠组合来制备。在一些实施方案中,碳酸钠以相对于化合物1二盐酸盐摩尔过

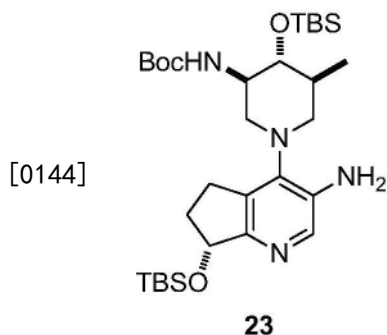
量提供。在一些实施方案中,化合物1二盐酸盐与碳酸钠组合是在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含水、二氯甲烷或其混合物。在一些实施方案中,组合在室温下或在高温下进行。示例反应温度包括约20℃至约40℃、约20℃至约30℃和约23℃至约27℃。

[0140] 化合物1二盐酸盐可以通过使{(3R,4R,5S)-4-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-1-[(7R)-7-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基]-5-甲基哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(25):

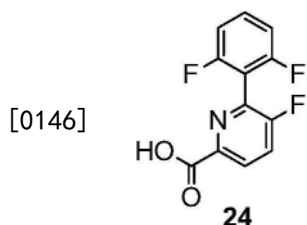


[0142] 与氯化氢反应来制备。在一些实施方案中,氯化氢以相对于(25)摩尔过量,例如约2与约30之间、约5与约25之间、约10与约20之间或约15当量提供。在一些实施方案中,与氯化氢反应是在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含1,4-二噁烷、甲醇或其混合物。在一些实施方案中,与氯化氢反应是在室温下进行。

[0143] 中间体(25)可以通过((3R,4R,5S)-1-(3-氨基-7-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-4-{{叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯:



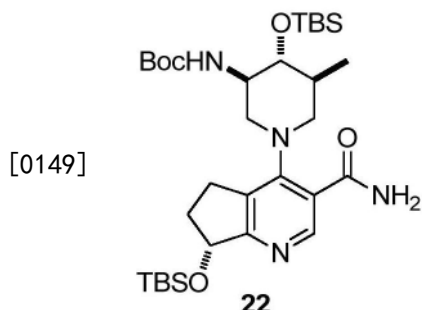
[0145] 与6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酸:



[0147] 偶合来制备。在一些实施方案中,(24)以相对于(23)轻微摩尔过量(例如约1.1至约1.5当量或约1.2当量)提供。在一些实施方案中,偶合是在N,N-二异丙基乙胺(DIEA)和六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓(HATU)存在下进行。在一些实施方案中,DIEA以相对于(23)摩尔过量(例如约3至6当量或约5当量)提供。在一些实施方案中,HATU以相对于(23)摩尔过量(例如约1.5至3.5当量或约2.4当量)提供。在其它实施方案

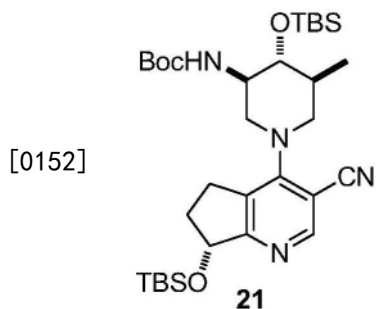
中,偶合是在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含二甲基甲酰胺(DMF)。在一些实施方案中,偶合是在约10℃至约40℃或约15℃至约30℃下进行。

[0148] 中间体(23)可以通过将((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(氨基羰基)-7-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯:



[0150] 与四-N-丁基溴化铵(TBAB)在氢氧化钠存在下混合来制备。在一些实施方案中,TBAB以相对于(22)约1当量的量提供。在一些实施方案中,氢氧化钠以相对于(22)摩尔过量(例如约1.1至约7当量或约2至约4当量,或约4.5当量)提供。在一些实施方案中,混合是在1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲存在下进行。在一些实施方案中,所提供的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲的量相对于(22)低于1当量(例如约0.1至约0.9当量或约0.3至约0.8当量或约0.7当量)。在一些实施方案中,混合是在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含四氢呋喃(THF)。在一些实施方案中,混合在低于室温的温度下,例如在约0℃至约20℃、约0℃至约15℃或约5℃至约10℃下进行。

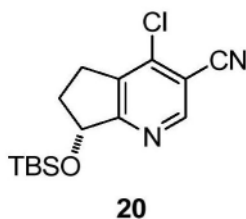
[0151] 中间体(22)可以通过使[(3R,4R,5S)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-1-((7R)-7-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-氰基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯:



[0153] 与乙醛肟反应来制备。在一些实施方案中,与乙醛肟反应是在钯催化剂(例如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)(Pd(dppf)₂Cl₂)与二氯甲烷的复合物)存在下进行。在一些实施方案中,乙醛肟以摩尔过量(例如约2至约20当量、约5至约15当量或约10当量)提供。在一些实施方案中,乙醛肟的总量分部分递送至反应混合物。在一些实施方案中,与乙醛肟反应是在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含水、乙醇或其混合物。在一些实施方案中,反应是在高温(例如约50℃至约150℃、约70℃至约100℃或约90℃)下进行。

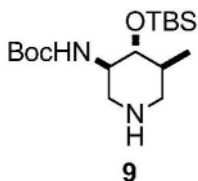
[0154] 中间体(21)可以通过使(7R)-7-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈:

[0155]



[0156] 与((3R,4R,5S)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(9)或其盐酸盐(9HCl):

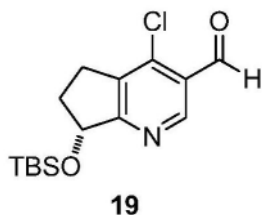
[0157]



[0158] 在N,N-二异丙基乙胺(DIEA)存在下反应来制备。在一些实施方案中,中间体(9)以相对于(20)轻微摩尔过量(例如1.05当量)提供。在一些实施方案中,DIEA以相对于(20)摩尔过量(例如约2至约6当量或约4当量)提供。在一些实施方案中,(20)与(9)反应是在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含二甲亚砆。在一些实施方案中,反应是在室温下或在高温下(例如在约30℃至约150℃下或在约100℃下)进行。

[0159] 中间体(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(20)可以通过使(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲醛(19):

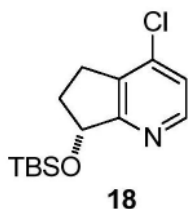
[0160]



[0161] 与氨和碘反应来制备。在一些实施方案中,反应是在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含水、THF或其混合物。在一些实施方案中,反应是在低于室温的温度下,例如约10℃与22℃之间进行。在一些实施方案中,氨和碘以摩尔过量提供。

[0162] 中间体(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲醛(19)可以通过将(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(18):

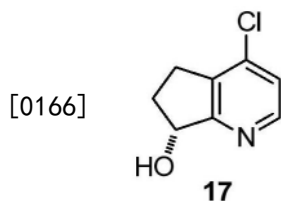
[0163]



[0164] 与正丁基锂在2,2,6,6-四甲基哌啶存在下组合,接着加入N,N-二甲基甲酰胺(DMF)来制备。在一些实施方案中,组合是在低于室温下,例如-100℃至-10℃进行。在一些实施方案中,组合是在溶剂中进行。在一些实施方案中,溶剂包含THF、己烷或其混合物。

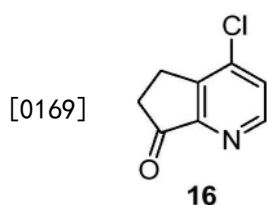
[0165] 中间体(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]

吡啶 (18) 可以通过使 (R) -4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇 (17) :



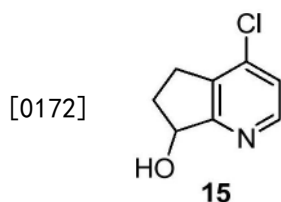
[0167] 与叔丁基二甲基氯硅烷和1H-咪唑反应来制备。在一些实施方案中,反应是在低于室温的温度下,例如在约-15℃至15℃或约-15℃至0℃下进行。在一些实施方案中,反应是在溶剂,例如二氯甲烷或其它有机溶剂存在下进行。在一些实施方案中,叔丁基二甲基氯硅烷以相对于 (17) 约1当量的量提供。在一些实施方案中,1H-咪唑以相对于 (17) 摩尔过量提供。

[0168] 中间体 (R) -4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇 (17) 可以通过使4-氯-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7(6H)-酮 (16) :



[0170] 与甲酸在RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Ts-DPEN] 和三乙胺 (TEA) 存在下反应来制备。在一些实施方案中,反应是在溶剂,例如二氯甲烷或其它有机溶剂存在下进行。在一些实施方案中,反应是在低于室温的温度下进行。在一些实施方案中,RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Ts-DPEN] 以催化量提供。在一些实施方案中,TEA以相对于 (16) 摩尔过量提供。在一些实施方案中,甲酸以相对于 (16) 摩尔过量提供。

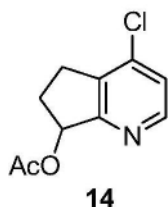
[0171] 中间体4-氯-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7(6H)-酮 (16) 可以通过使4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇 (15) :



[0173] 与吡啶-三氧化硫在N,N-二异丙基乙胺存在下反应来制备。在一些实施方案中, (15) 和N,N-二异丙基乙胺在加入吡啶-三氧化硫前组合。在一些实施方案中,反应是在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含二氯甲烷或其它有机溶剂。在一些实施方案中,反应在低于室温下,例如在约0℃下进行。在一些实施方案中,N,N-二异丙基乙胺以相对于 (15) 摩尔过量提供。在一些实施方案中,吡啶-三氧化硫以相对于 (15) 摩尔过量提供。

[0174] 中间体4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇 (15) 可以通过使乙酸4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基酯 (14) :

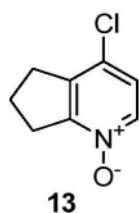
[0175]



[0176] 与碳酸钾反应来制备,其中Ac为乙酰基。在一些实施方案中,反应是在例如甲醇、水、其它极性溶剂或其混合物的溶剂存在下进行。在一些实施方案中,反应在低于室温下,例如在约0℃下进行。在一些实施方案中,碳酸钾以相对于(14)摩尔过量提供。

[0177] 中间体乙酸4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基酯(14)可以通过使4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶1-氧化物(13):

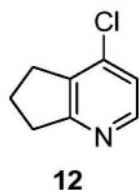
[0178]



[0179] 与乙酸酐反应来制备。在一些实施方案中,反应是在有机溶剂存在下进行,其中有机溶剂包含甲苯或其它非极性溶剂。在一些实施方案中,反应是在高温下,例如在约50℃至约150℃或约70℃至约90℃或约80℃至约85℃下进行。在一些实施方案中,乙酸酐以相对于(13)摩尔过量提供。

[0180] 中间体4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶1-氧化物(13)可以通过使4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(12):

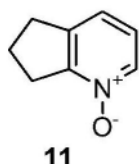
[0181]



[0182] 与过氧化氢脲(UHP)在催化剂存在下反应来制备。在一些实施方案中,催化剂是过渡金属催化剂,例如甲基三氧代基铈(VII)。在一些实施方案中,催化剂以催化量提供(例如相对于(12)<0.1当量)。在一些实施方案中,反应是在溶剂存在下进行。在一些实施方案中,溶剂包含甲醇或其它极性溶剂。在一些实施方案中,反应是在室温下进行。在一些实施方案中,UHP以相对于(12)约1至约2当量的量或以约1.5当量的量提供。

[0183] 中间体4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(12)可以通过使6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶1-氧化物(11):

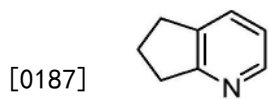
[0184]



[0185] 与磷酰氯反应来制备。在一些实施方案中,磷酰氯以相对于(11)约2-4当量或约3当量的量提供。在一些实施方案中,反应是在有机溶剂存在下进行,其中有机溶剂包含例如甲苯。在一些实施方案中,反应是在高温下,例如在约50℃至约100℃或约70℃至约90℃或

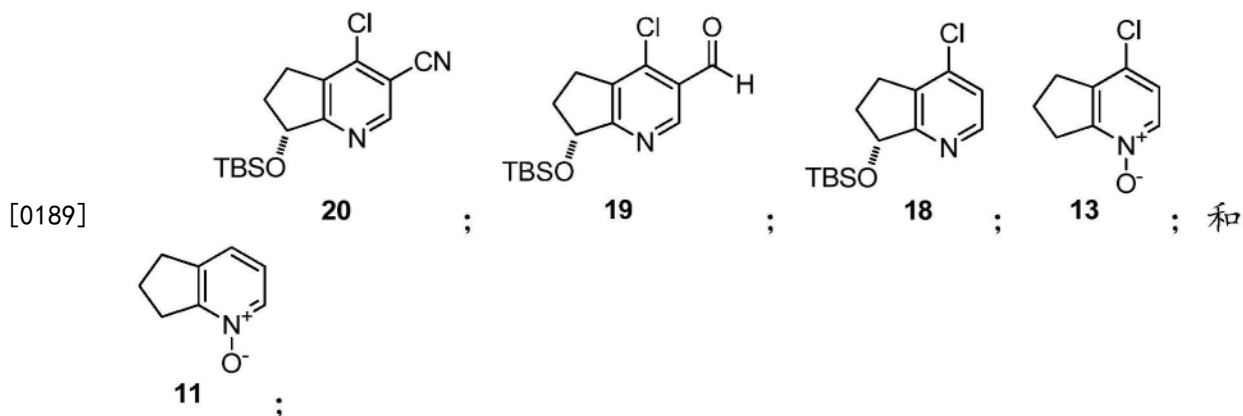
约80℃至约85℃下进行。

[0186] 中间体6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶1-氧化物(11)可以通过使6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(10)：



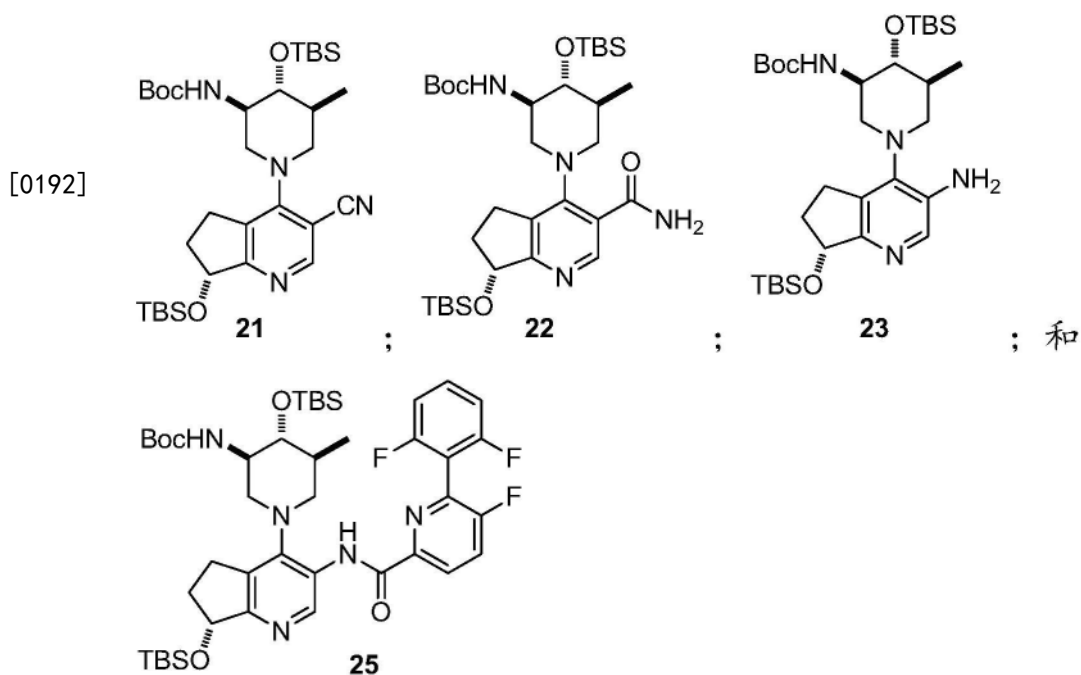
10

[0188] 与过氧化氢脲UHP在催化剂存在下反应来制备。在一些实施方案中,催化剂是过渡金属催化剂,例如甲基三氧代基铈(VII)。在一些实施方案中,催化剂以催化量提供(例如相对于(10) <0.1当量)。在一些实施方案中,反应是在约室温下进行。在一些实施方案中,UHP以相对于(10)约2-4当量或约3当量的量提供。在一些实施方案中,反应是在溶剂,例如包含甲醇或其它极性有机溶剂的溶剂存在下进行。在一些实施方案中,本发明涉及选自以下的中间体化合物:



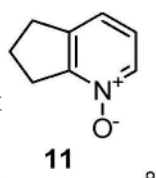
[0190] 其中TBS是叔丁基(二甲基)甲硅烷基。

[0191] 在一些实施方案中,本发明涉及选自以下的中间体化合物:

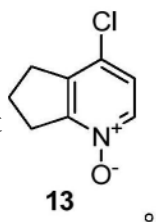


[0193] 其中TBS是叔丁基(二甲基)甲硅烷基且Boc是叔丁氧羰基。

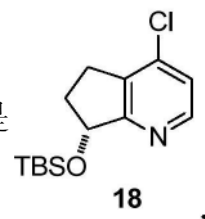
[0194] 在一些实施方案中,中间体化合物是



[0195] 在一些实施方案中,中间体化合物是



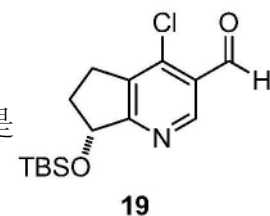
[0196] 在一些实施方案中,中间体化合物是



其中TBS是叔丁基(二甲基)甲

硅烷基。

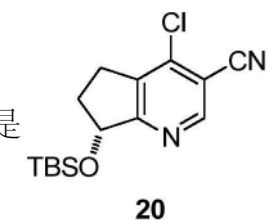
[0197] 在一些实施方案中,中间体化合物是



其中TBS是叔丁基(二甲

基)甲硅烷基。

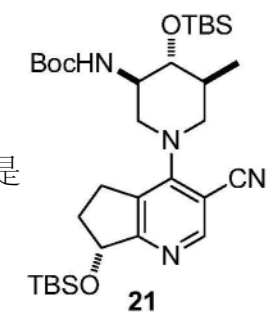
[0198] 在一些实施方案中,中间体化合物是



其中TBS是叔丁基(二甲

基)甲硅烷基。

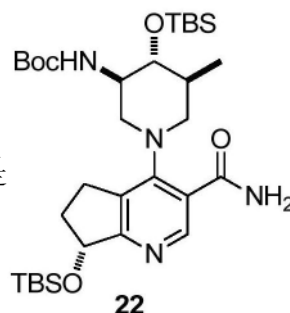
[0199] 在一些实施方案中,中间体化合物是



其中TBS是叔丁基(二甲

基)甲硅烷基且Boc是叔丁氧羰基。

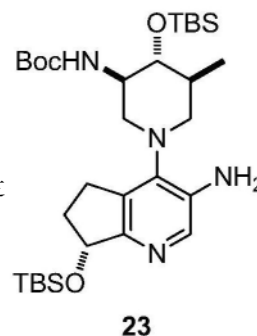
[0200] 在一些实施方案中,中间体化合物是



其中TBS是叔丁基(二

甲基)甲硅烷基且Boc是叔丁氧羰基。

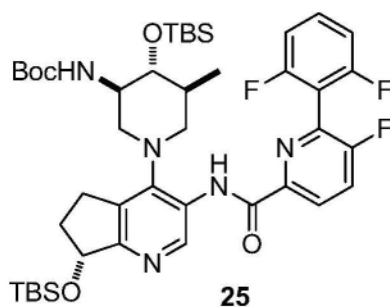
[0201] 在一些实施方案中,中间体化合物是



其中TBS是叔丁基(二甲

基)甲硅烷基且Boc是叔丁氧羰基。

[0202] 在一些实施方案中,中间体化合物是



其中TBS是叔

丁基(二甲基)甲硅烷基且Boc是叔丁氧羰基。

[0203] 在一些实施方案中,本发明提供一种制备化合物1磷酸盐的方法,其包括:

[0204] 使化合物10与过氧化氢脒和甲基三氧代基铈(VII)反应,形成化合物11;

[0205] 使化合物11与磷酰氯反应,形成化合物12;

[0206] 使化合物12与过氧化氢脒和甲基三氧代基铈(VII)反应,形成化合物13;

[0207] 使化合物13与乙酸酐反应,形成化合物14;

[0208] 使化合物14与碳酸钾反应,形成化合物15;

[0209] 使化合物15与吡啶-三氧化硫在N,N-二异丙基乙胺存在下反应,形成化合物16;

[0210] 使化合物16与甲酸在RuCl₃(对伞花烃)[(R,R)-Ts-DPEN]和三乙胺(TEA)存在下反应,形成化合物17;

[0211] 使化合物17与叔丁基二甲基氯硅烷和1H-咪唑反应,形成化合物18;

[0212] 将化合物18与正丁基锂在2,2,6,6-四甲基哌啶存在下组合,接着加入N,N-二甲基甲酰胺(DMF),形成化合物19;

[0213] 使化合物19与氨和碘反应,形成化合物20;

[0214] 使化合物20与化合物9或其盐酸盐在N,N-二异丙基乙胺(DIEA)存在下反应,形成

化合物21;

[0215] 使化合物21与乙醛肟反应,形成化合物22;

[0216] 将化合物22与四-N-丁基溴化铵 (TBAB) 在氢氧化钠存在下混合,形成化合物23;

[0217] 使化合物23与化合物24偶合,形成化合物25;

[0218] 使化合物25与氯化氢反应,形成化合物1二盐酸盐;

[0219] 将化合物1二盐酸盐与碳酸钠组合,形成化合物1游离碱;和

[0220] 将化合物1游离碱与磷酸组合,形成化合物1磷酸盐。

[0221] 在一些实施方案中,本发明提供一种制备化合物1磷酸盐的方法,其包括:

[0222] 使化合物19与氨和碘反应,形成化合物20;

[0223] 使化合物20与化合物9或其盐酸盐在N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) 存在下反应,形成化合物21;

[0224] 使化合物21与乙醛肟反应,形成化合物22;

[0225] 将化合物22与四-N-丁基溴化铵 (TBAB) 在氢氧化钠存在下混合,形成化合物23;

[0226] 使化合物23与化合物24偶合,形成化合物25;

[0227] 使化合物25与氯化氢反应,形成化合物1二盐酸盐;

[0228] 将化合物1二盐酸盐与碳酸钠组合,形成化合物1游离碱;和

[0229] 将化合物1游离碱与磷酸组合,形成化合物1磷酸盐。

[0230] 在一些实施方案中,本发明提供一种制备化合物20的方法,其包括:

[0231] 使化合物10与过氧化氢脲和甲基三氧代基铈 (VII) 反应,形成化合物11;

[0232] 使化合物11与磷酰氯反应,形成化合物12;

[0233] 使化合物12与过氧化氢脲和甲基三氧代基铈 (VII) 反应,形成化合物13;

[0234] 使化合物13与乙酸酐反应,形成化合物14;

[0235] 使化合物14与碳酸钾反应,形成化合物15;

[0236] 使化合物15与吡啶-三氧化硫在N,N-二异丙基乙胺存在下反应,形成化合物16;

[0237] 使化合物16与甲酸在RuCl₃ (对伞花烃) [(R,R)-Ts-DPEN] 和三乙胺 (TEA) 存在下反应,形成化合物17;

[0238] 使化合物17与叔丁基二甲基氯硅烷和1H-咪唑反应,形成化合物18;

[0239] 将化合物18与正丁基锂在2,2,6,6-四甲基哌啶存在下组合,接着加入N,N-二甲基甲酰胺 (DMF),形成化合物19;和

[0240] 使化合物19与氨和碘反应,形成化合物20。

[0241] 如本文所用,术语“反应”如本领域中所知来使用且一般是指以允许化学试剂在分子层面下相互作用的方式,使化学试剂在一起,从而实现化学或物理转化。在一些实施方案中,反应涉及至少两种试剂。在一些实施方案中,合成过程的反应步骤可能涉及除试剂以外的一种或多种物质,例如溶剂和/或催化剂。本文所述的过程的反应步骤可以在适于制备所鉴别的产物的条件下进行适于制备所鉴别的产物的时间。在本文中,关于化学反应的试剂的术语“组合”和“混合”可以与术语“反应”互换使用。术语“偶合”也可以视为与“反应”可互换,但可以结合涉及两种有机片段连接的反应步骤使用。

[0242] 本文所述的过程可以根据本领域中已知的任何合适方法监测。举例来说,产物形成可以通过光谱法监测,例如核磁共振谱法 (例如¹H或¹³C)、红外光谱分析、分光光度法 (例

如紫外线-可见光)或质谱分析;或通过色谱法监测,例如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法。通过反应获得的化合物可以通过本领域中已知的任何合适方法来纯化。举例来说,合适吸附剂(例如硅胶、氧化铝等)上色谱法(中等压力)、HPLC或制备型薄层色谱法;蒸馏;升华、研磨或再结晶。化合物的纯度一般通过物理方法测定,例如测量熔点(在固体情况下)、获得NMR范围或进行HPLC分离。在熔点降低时,如果NMR谱中的非所需信号减少,或如果HPLC描绘图中外来峰被去除掉,那么可称化合物是已纯化。在一些实施方案中,化合物基本上纯化。

[0243] 化合物的制备可以包括各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需要和适当保护基的选择可容易通过本领域的技术人员确定。保护基化学可见于例如Wuts和Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, John Wiley & Sons: New York, 2006中, 其以引用的方式整体并入本文中。

[0244] 本文所述的过程的反应可以在熟练技工容易确定的适当温度下进行。反应温度将视例如以下而定:试剂和溶剂(如果存在的话)的熔点和沸点;反应热力学(例如剧烈放热反应可能需要在降低温度下进行);和反应动力学(例如高活化能垒可能需要高温)。“高温”是指超过室温的温度(约22°C)。

[0245] 本文所述的过程的反应可以在合适溶剂中进行,有机合成领域的技术人员可容易选择溶剂。合适溶剂基本上与起始物质(反应剂)、中间体或产物在进行反应的温度,即可能在溶剂冷冻温度至溶剂沸腾温度的范围内的温度下不反应。既定反应可以在一种溶剂或超过一种溶剂的混合物中进行。视反应步骤而定,可以选择适于具体反应步骤的溶剂。适当溶剂包括水、烷烃(例如戊烷、己烷、庚烷、环己烷等或其混合物)、芳香族溶剂(例如苯、甲苯、二甲苯等)、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇等)、醚(例如二烷基醚、甲基叔丁基醚(MTBE)、四氢呋喃(THF)、二噁烷等)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸丁酯等)、卤化烃溶剂(例如二氯甲烷(DCM)、氯仿、二氯乙烷、四氯乙烷)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、丙酮、乙腈(ACN)、六甲基磷酰胺(HMPA)和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。此类溶剂可以呈其湿润或者无水形式使用。

[0246] 化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域中已知的许多方法中的任一种进行。一种示例性方法包括使用“对掌性拆分酸”进行分步再结晶,所述对掌性拆分酸是光学活性的成盐有机酸。用于分步再结晶法的合适拆分剂是例如光学活性酸,例如D和L形式的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或多种光学活性樟脑磺酸。外消旋混合物的拆分也可以通过在填充有光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗提来进行。合适洗提溶剂组成可以由本领域的技术人员决定。

[0247] 磷酸盐结晶形式I-VI的制备

[0248] 形式I可以例如通过从包含N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐的溶液中沉淀固体形式来制备。在一些实施方案中,溶液包含有包含2-丙醇的溶剂。在其它实施方案中,溶液包含有包含乙腈和/或乙醇的溶剂。沉淀可以在任何合适温度下进行,例如约室温或在高温下。沉淀可以通过浓缩溶液的任何方式,例如通过蒸发、加入反溶剂或冷却进行。

[0249] 形式II可以例如通过从N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲

酰胺磷酸盐于包含二甲基甲酰胺 (DMF) 的溶剂中的溶液中沉淀固体形式来制备。沉淀可以通过浓缩溶液的任何方式,例如通过蒸发、加入反溶剂或冷却进行。在一些实施方案中,沉淀通过在空气下在约室温(例如约25℃)下蒸发进行。

[0250] 形式III可以通过从N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐于包含二甲基甲酰胺 (DMF) 的溶剂中的溶液中沉淀固体形式来制备,其中沉淀可以在高温下,例如在约30℃至约70℃下、在约40℃至约60℃下或在约50℃下进行。

[0251] 形式IV可以通过从N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐的水溶液中沉淀固体形式来制备。在一些实施方案中,沉淀通过在空气下在高温下,例如约30℃与约70℃之间、约40℃与约60℃之间或约45℃与约55℃之间蒸发进行。

[0252] 形式V可以通过冷却N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐的水溶液,从此溶液中沉淀固体形式来制备。在一些实施方案中,在冷却前水溶液在约30℃至约40℃或约35℃的温度下。在一些实施方案中,溶液冷却至约4-5℃。在一些实施方案中,冷却通过骤冷进行。

[0253] 形式VI可以通过过滤N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐于水中的浆液,获得滤液,接着冷却滤液(例如至低于约10℃或至约4-5℃)来制备。

[0254] 其它盐形式的合成制备

[0255] 二盐酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与盐酸组合来制备。在一些实施方案中,组合在溶剂,例如包含2-丙醇和/或乙酸2-丙酯的溶剂存在下进行。在一些实施方案中,盐酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与盐酸的摩尔比是约1:2至约1:2.5。在一些实施方案中,化合物1游离碱与盐酸的比率是约1:2.34。

[0256] 单盐酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与盐酸组合来制备。在一些实施方案中,组合在溶剂,例如包含2-丙醇和/或乙酸2-丙酯的溶剂存在下进行。在一些实施方案中,化合物1游离碱与盐酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5。在一些实施方案中,化合物1游离碱与盐酸的摩尔比是约1:1.12。

[0257] 顺丁烯二酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与顺丁烯二酸组合来制备。在一些实施方案中,组合在溶剂,例如包含2-丙醇的溶剂存在下进行。在一些实施方案中,化合物1游离碱与顺丁烯二酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5。在一些实施方案中,化合物1游离碱与顺丁烯二酸的摩尔比是约1:1.21。在一些实施方案中,方法包括加入晶种以诱发沉淀。

[0258] 己二酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-

1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与己二酸组合来制备。在一些实施方案中,组合在溶剂,例如包含2-丙醇和/或庚烷的溶剂存在下进行。在一些实施方案中,化合物1游离碱与己二酸的摩尔比是约1:2至约1:3。在一些实施方案中,化合物1游离碱与己二酸的摩尔比是约1:2.49。

[0259] 氢溴酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与氢溴酸组合来制备。在一些实施方案中,组合在溶剂,例如包含2-丙醇和/或水的溶剂存在下进行。在一些实施方案中,在组合期间化合物1游离碱与氢溴酸的摩尔比是约1:2至约1:3。在一些实施方案中,化合物1游离碱与氢溴酸的摩尔比是约1:2.4。在一些实施方案中,氢溴酸盐是二氢溴酸盐。在其它实施方案中,氢溴酸盐是单氢溴酸盐。

[0260] 扁桃酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与(R)-(-)-扁桃酸组合来制备。在一些实施方案中,组合在溶剂,例如包含2-丙醇的溶剂存在下进行。在一些实施方案中,在组合期间化合物1游离碱与(R)-(-)-扁桃酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5。在一些实施方案中,化合物1游离碱与(R)-(-)-扁桃酸的摩尔比是约1:1.06。

[0261] 水杨酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与水杨酸任选地在溶剂存在下组合来制备。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中,酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与水杨酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5或约1:1至约1:1.2。在一些实施方案中,化合物1游离碱与水杨酸的摩尔比是约1:1.16。在一些实施方案中,组合是在约室温下进行。

[0262] 苯甲酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与苯甲酸任选地在溶剂存在下组合来制备。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中,酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与苯甲酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5或约1:1至约1:1.2。在一些实施方案中,化合物1游离碱与苯甲酸的摩尔比是约1:1.16。在一些实施方案中,组合是在约室温下进行。

[0263] 苯磺酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与苯磺酸任选地在溶剂存在下组合来制备。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中,酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与苯磺酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5或约1:1至约1:1.2。在一些实施方案中,化合物1游离碱与苯磺酸的摩尔比是约1:1.1。在一些实施方案中,组合是在约室温下进行。

[0264] L-焦谷氨酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基

哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与L-焦谷氨酸任选地在溶剂存在下组合来制备。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇和庚烷。在一些实施方案中,酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与L-焦谷氨酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5或约1:1至约1:1.2。在一些实施方案中,化合物1游离碱与L-焦谷氨酸的摩尔比是约1:1.12。在一些实施方案中,组合是在约室温下进行。

[0265] 甲磺酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与甲磺酸任选地在溶剂存在下组合来制备。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇和乙醇。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇、乙醇和庚烷。在一些实施方案中,酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与甲磺酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5或约1:1至约1:1.2。在一些实施方案中,化合物1游离碱与甲磺酸的摩尔比是约1:1.1。在一些实施方案中,组合是在约室温下进行。

[0266] (1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与(1S)-(+)-10-樟脑磺酸任选地在溶剂存在下组合来制备。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇和庚烷。在一些实施方案中,酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与(1S)-(+)-10-樟脑磺酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5或约1:1至约1:1.2。在一些实施方案中,化合物1游离碱与(1S)-(+)-10-樟脑磺酸的摩尔比是约1:1.1。在一些实施方案中,组合是在约室温下进行。

[0267] 反丁烯二酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与反丁烯二酸任选地在溶剂存在下组合来制备。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇和庚烷。在一些实施方案中,酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与反丁烯二酸的摩尔比是约1:1.16。在一些实施方案中,组合是在约室温下进行。

[0268] 硫酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与硫酸任选地在溶剂存在下组合来制备。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中,酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与硫酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5或约1:1至约1:1.2。在一些实施方案中,化合物1游离碱与硫酸的摩尔比是约1:1.1。在一些实施方案中,组合是在约室温下进行。

[0269] L-酒石酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与L-酒石酸任选地在溶剂存在下组合来制备。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇和庚烷。在一些实施方案中,酸

以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与L-酒石酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5或约1:1至约1:1.2。在一些实施方案中,化合物1游离碱与L-酒石酸的摩尔比是约1:1.16。在一些实施方案中,组合是在约室温下进行。

[0270] D-酒石酸盐可以例如通过将N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)与D-酒石酸任选地在溶剂存在下组合来制备。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇。在一些实施方案中,溶剂包含异丙醇和庚烷。在一些实施方案中,酸以相对于化合物1游离碱摩尔过量提供。在一些实施方案中,化合物1游离碱与D-酒石酸的摩尔比是约1:1至约1:1.5或约1:1至约1:1.2。在一些实施方案中,化合物1游离碱与D-酒石酸的摩尔比是约1:1.16。在一些实施方案中,组合是在约室温下进行。

[0271] 使用方法

[0272] 本文所述的化合物1和盐可以抑制Pim激酶家族的一个或多个成员的活性,因此可用于治疗与Pim激酶活性相关的疾病和病症。举例来说,化合物1和其盐可以抑制Pim1、Pim2和Pim3中的一种或多种。因此,本公开提供了治疗个体(例如患者)的Pim激酶相关的疾病或病症的方法,其通过向需要此类治疗的个体施用治疗有效量或剂量的化合物1磷酸盐或其任何实施方案或其药物组合物。本公开还提供了化合物1磷酸盐或其任何实施方案或其药物组合物,用于治疗Pim激酶相关的疾病或病症。还提供了化合物1磷酸盐或其任何实施方案或其药物组合物的用途,用于制造供治疗Pim激酶相关的疾病或病症用的药剂。

[0273] Pim激酶相关的疾病可以包括与Pim激酶的表达或活性,包括过度表达和/或异常活性水平直接或间接相关的任何疾病、病症或病状。异常活性水平可以通过将正常健康组织或细胞中的活性水平与患病细胞中的活性水平比较来确定。Pim激酶相关的疾病还可以包括可以通过调节Pim激酶活性来预防、改善、抑制或治愈的任何疾病、病症或病状。在一些实施方案中,疾病特征为Pim1、Pim2和Pim3中的一种或多种具有异常活性或表达(例如过度表达)。在一些实施方案中,疾病特征为突变Pim1、Pim2或Pim3。Pim激酶相关的疾病也可以指其中调节一种或多种Pim激酶的表达或活性有益的任何疾病、病症或病状。

[0274] 可以根据本发明治疗的Pim激酶相关的疾病包括癌症,尤其包括其中Pim激酶上调或例如Myc或BCL2的致癌基因活化的癌症。Pim激酶相关的疾病包括实体瘤,例如前列腺癌、结肠癌、食道癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头部或颈部癌症、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、肉瘤、膀胱癌等。Pim激酶相关的疾病还包括血液癌症,例如淋巴瘤、白血病,例如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkinlymphoma)(包括复发性非霍奇金淋巴瘤、难治性非霍奇金淋巴瘤和复发性滤泡性非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

[0275] 可以根据本发明治疗的Pim激酶相关的疾病还包括骨髓增生性病症,例如真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)、慢性骨髓性白血病(CML)等等。骨髓增生性病症可以是骨髓纤维化,例如原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症/特发性血小板增多症后骨髓纤维化(Post-PV/ET MF)、特发性血小板增多症后骨髓纤维化(Post-ET MF)或真性红细胞增多症后骨髓纤维化(Post-PV MF)。

[0276] 可以根据本发明治疗的Pim激酶相关的疾病还包括免疫病症,例如自身免疫疾病。

免疫病症包括多发性硬化、类风湿性关节炎、过敏症、食物过敏、哮喘、狼疮、炎症性肠病和溃疡性结肠炎。

[0277] 可以根据本发明治疗的Pim激酶相关的疾病还包括动脉粥样硬化。

[0278] 本发明的盐还可以用于抑制其中涉及Pim激酶的疾病过程,包括血管生成和肿瘤转移。

[0279] 由于Pim激酶是由JAK/STAT通路调控的,所以本发明的盐可用于治疗其中调节JAK/STAT信号传导有益的疾病。因此,可治疗的其它疾病包括克罗恩病(Crohn's disease)、肠易激综合征、胰腺炎、憩室病、格雷夫斯病(Grave's disease)、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、重症肌无力、血管炎、自身免疫性甲状腺炎、皮炎、牛皮癣、硬皮病、系统性硬化症、白斑病、移植物抗宿主病、斯约格伦综合征(Sjogren's syndrome)、血管球性肾炎和糖尿病(I型)。

[0280] 术语“个体”或“患者”可互换使用,是指任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物且最优选为人。

[0281] 词组“治疗有效量”是指活性化合物或药剂引起组织、系统、动物、个体或人中为研究员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的生物或医学反应的量。

[0282] 术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指以下中的一种或多种:(1)抑制疾病;例如抑制经历或显示疾病、病状或病症的病理或症状的个体的疾病、病状或病症(即阻止病理和/或症状进一步发展);和(2)改善疾病;例如改善经历或显示疾病、病状或病症的病理或症状的个体的疾病、病状或病症(即逆转病理和/或症状),例如减轻疾病的严重程度。

[0283] 在一些实施方案中,本发明的盐可用于预防或降低出现疾病的风险;例如预防或降低易患疾病、病状或病症但尚未经历或显示疾病的病理或症状的个体中出现疾病、病状或病症的风险。

[0284] 组合疗法

[0285] 癌细胞生长和存活可能受多个信号传导通路影响。因此,宜将对调节活性的激酶展现不同偏爱的不同激酶抑制剂组合来治疗此类病状。靶向超过一个信号传导通路(或超过一种参与既定信号传导通路的生物分子)可以降低细胞群体中出现的抗药性可能性,和/或降低治疗毒性。

[0286] 因此,本发明的Pim抑制剂可以与一种或多种用于治疗例如癌症等受多个信号传导通路影响的疾病的其它激酶抑制剂组合使用。举例来说,组合可以包括用于治疗癌症的以下激酶的一种或多种抑制剂: Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、Flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK和B-Raf。可以与本文所提供的Pim抑制剂组合用于治疗例如癌症的疾病的非限制性实例包括FGFR抑制剂(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4)、JAK抑制剂(JAK1和/或JAK2,例如鲁索利替尼(ruxolitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)或INCB39110)、IDO抑制剂(例如依帕斯塔特(epacadostat)和NLG919)、TDO抑制剂、PI3K- δ 抑制剂、PI3K- γ 抑制剂、CSF1R抑制剂、TAM受体酪氨酸激酶(Tyro-3、Axl和

Mer)、血管生成抑制剂、白细胞因子受体抑制剂和腺苷受体拮抗剂或其组合。另外,本发明的Pim抑制剂可以组合与PIK3/Akt/mTOR信号传导通路相关的激酶(例如PI3K、Akt(包括Akt1、Akt2和Akt3)和mTOR激酶)的抑制剂。

[0287] 在一些实施方案中,本发明的Pim抑制剂可以与对JAK1和/或JAK2具选择性的抑制剂(例如鲁索利替尼、巴瑞克替尼、莫洛替尼(momelotinib)、菲格替尼(filgotinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、INCB039110、INCB052793、INCB054707、CYT387、ABT494、AZD1480、XL019、CEP-33779、AZ 960、TG101209和甘多替尼(gandotinib))组合。在一些实施方案中,本发明的Pim抑制剂可以与对JAK1具选择性的抑制剂(例如INCB039110、INCB052793、INCB054707和ABT494),如例如WO 2010/135650、WO 2011/028685、WO 2011/112662、WO 2012/068450、WO 2012/068440、WO 2012/177606、WO 2013/036611、WO 2013/026025、WO 2014/138168、WO 2013/173720、WO 2015/021153、WO 2014/071031、WO 2014/106706、WO 2015/131031、WO 2015/168246和WO 2015/184305中公开的那些抑制剂组合。在一些实施方案中,本发明的Pim抑制剂可以与对JAK2具选择性的抑制剂(例如帕瑞替尼、AZD1480、XL019、CEP-33779、AZ 960、TG101209和甘多替尼)组合。

[0288] 在一些实施方案中,本发明的Pim抑制剂可以与对PI3K δ 具选择性的抑制剂(例如艾代拉里斯(idelalisib)、INCB040093、INCB050465和TGR 1202),如例如WO 2011/0008487、WO 2011/075643、WO 2011/075630、WO 2011/163195、WO 2011/130342、WO 2012/087881、WO 2012/125629、WO 2012/135009、WO 2013/033569、WO2013/151930、WO 2014/134426、WO 2015/191677和WO 2015/157257中公开的那些抑制剂组合。

[0289] 本发明的Pim抑制剂可以进一步与治疗癌症的其它方法组合使用,所述其它方法例如化学疗法、放射疗法、肿瘤靶向疗法、辅助疗法、免疫疗法或手术。免疫疗法的实例包括细胞因子治疗(例如干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫疗法、癌症疫苗、单克隆抗体、过继性T细胞转移、溶瘤病毒疗法和免疫调节小分子,包括沙利度胺(thalidomide)或JAK1/2抑制剂等。举例来说,本发明的盐可以与一种或多种抗癌药物,例如化学治疗剂组合施用。示例化学治疗剂包括以下任一种:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、异嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺(al tretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、博来霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、硼替佐米(bortezomib)、静脉内白消安(busulfan intravenous)、口服白消安(busulfan oral)、二甲睾酮(calusterone)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素D(dactinomycin)、达肝素钠(dalteparin sodium)、达沙替尼(dasatinib)、道诺霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-地夫毒素(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西紫杉醇(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依库珠单抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、厄罗替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依托泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、柠檬酸芬太尼

(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿核苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸组氨瑞林(histreltin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、埃达霉素(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素 α 2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、醋酸亮脯利特(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorethamine)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、丝裂霉素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)、奈拉滨(nelarabine)、若莫单抗(nofetumomab)、奥沙利铂(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸盐(pamidronate)、帕尼单抗(panitumumab)、培门冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他汀(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、光神霉素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗(rituximab)、鲁索利替尼、索拉非尼(sorafenib)、链脲霉素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、马来酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾内酯(testolactone)、沙利度胺、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他(vorinostat)和唑来膦酸盐(zoledronate)。

[0290] 在一些实施方案中,本发明的Pim抑制剂可以与阿糖胞苷组合。

[0291] 其它抗癌剂包括抗体治疗剂,例如曲妥珠单抗(Herceptin)、共刺激分子(例如CTLA-4、4-1BB、PD-1和PD-L1)的抗体或细胞因子(IL-10、TGF- β 等)的抗体。本文中呈现的Pim抑制剂可以进一步与一种或多种检查点抑制剂(例如免疫检查点分子的抑制剂)组合使用。示例性免疫检查点抑制剂包括针对免疫检查点分子(例如CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK(例如JAK1和/或JAK2)、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精氨酸酶、CD137(又称4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1和PD-L2)的抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR和CD137的刺激检查点分子。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3和VISTA的抑制性检查点分子。在一些实施方案中,本文所提供的化合物可以与选自KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TIGIT β 抑制剂的一种或多种药剂组合使用。

[0292] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂包括针对例如JAK1和/或JAK2的免疫检查点分子的抑制剂。

[0293] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂包括针对例如CD96的免疫检查点分子的抑

制剂。

[0294] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是抗PD1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA-4抗体。

[0295] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1的抑制剂,例如抗PD-1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是尼鲁单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)(又称MK-3475)、皮地珠单抗(pidilizumab)、SHR-1210或AMP-224。在一些实施方案中,抗PD-1单克隆抗体是尼鲁单抗或派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD1抗体是派姆单抗。

[0296] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-L1的抑制剂,例如抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(又称RG7446)或MSB0010718C。在一些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体是MPDL3280A或MEDI4736。

[0297] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CTLA-4的抑制剂,例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(ipilimumab)。

[0298] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是LAG3的抑制剂,例如抗LAG3抗体。在一些实施方案中,抗LAG3抗体是BMS-986016或LAG525。

[0299] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是GITR的抑制剂,例如抗GITR抗体。在一些实施方案中,抗GITR抗体是TRX518或MK-4166。在一些实施方案中,抗GITR抗体是INCAGN01876。

[0300] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是OX40的抑制剂,例如抗OX40抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中,抗OX40抗体是MEDI0562。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白是MEDI6383。在一些实施方案中,抗OX40抗体是INCAGN01949。

[0301] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是TIM3的抑制剂,例如抗TIM3抗体。

[0302] 在一些实施方案中,本发明的Pim抑制剂可以与TIGIT抑制剂组合。

[0303] 本发明的Pim抑制剂可以与一种或多种其它抗癌剂组合使用,包括BET抑制剂(例如INCB054329、OTX015和CPI-0610)、LSD1抑制剂(例如GSK2979552和INCB059872)、HDAC抑制剂(例如帕比司他(panobinostat)、伏立诺他和恩替诺特(entinostat))、DNA甲基转移酶抑制剂(例如阿扎胞苷和地西他滨)和其它表观遗传调节剂。

[0304] 在一些实施方案中,本发明的Pim抑制剂可以与BET抑制剂组合。在一些实施方案中,本发明的Pim抑制剂可以与LSD1抑制剂组合。在一些实施方案中,本发明的Pim抑制剂可以与HDAC抑制剂组合。在一些实施方案中,本发明的Pim抑制剂可以与DNA甲基转移酶抑制剂组合。

[0305] 本发明的Pim抑制剂可以与一种或多种用于治疗例如癌症的疾病的药剂组合使用。在一些实施方案中,药剂是烷基化剂、蛋白酶体抑制剂、皮质类固醇或免疫调节剂。烷基化剂的实例包括环磷酰胺(CY)、美法仑(MEL)和苯达莫司汀(bendamustine)。在一些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是卡非佐米(carfilzomib)。在一些实施方案中,皮质类固醇是地塞米松(dexamethasone, DEX)。在一些实施方案中,免疫调节剂是来那度胺(LEN)或泊马度胺(pomalidomide, POM)。

[0306] 一种或多种消炎剂、类固醇、免疫抑制剂或治疗抗体也可以与本发明的盐组合。

[0307] 当超过一种药剂施用至患者时,其可以同时、依序或组合(例如超过两种药剂)施用。

[0308] 配制、剂型和施用

[0309] 本发明的盐可以呈药物组合物形式施用。因此,本公开提供了一种组合物,其包含本发明的盐或其任何实施方案和至少一种药学上可接受的载体。这些组合物可以通过制药领域中众所周知的方式制备,并且可以通过多种途径施用,取决于指示局部还是全身治疗和待治疗的区域。施用可以是局部(包括经皮、经表皮、经眼和经粘膜,包括经鼻内、经阴道和经直肠传递)、肺(例如通过吸入或吹入粉末或气溶胶,包括通过喷雾器;经气管内或经鼻内)、经口或不经肠。不经肠施用包括经静脉内、经动脉内、经皮下、经腹膜内、经肌肉内或注射或输注;或颅内(例如鞘内)或心室内施用。不经肠施用可以呈单次推注剂量形式,或可以例如通过连续灌注泵。用于局部施用的药物组合物和制剂可以包括经皮贴片、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾、液体和粉剂。常规药用载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可能是需要或合乎需要的。

[0310] 本发明还包括含有作为活性成分的本发明的盐与一种或多种药学上可接受的载体(赋形剂)的组的药物组合物。在一些实施方案中,组合物适合于局部施用。在制备本发明的组合物时,活性成分通常与赋形剂混合,被赋形剂稀释,或封闭在此类载体内,呈例如胶囊、药囊、纸或其它容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,其可以是固体、半固体或液体物质,其用作活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以呈片剂、丸剂、粉剂、含片、药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气溶胶(呈固体或于液体介质中)、含有例如多达10重量%活性化合物的软膏、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装粉剂的形式。

[0311] 在制备制剂时,活性化合物可以在与其它成分组合之前碾磨以提供适当粒径。如果活性化合物基本上不溶解,那么其可以碾磨至低于200目的粒径。如果活性化合物基本上水溶,那么粒径可以通过碾磨进行调整以在制剂中基本上均匀分布,例如约40目。

[0312] 本发明的盐可以使用已知的碾磨程序,例如湿磨来碾磨,以获得适合于形成片剂和其它制剂类型的粒径。本发明化合物的细粉状(纳米颗粒)制剂可以通过本领域中已知的工艺制备,例如参见WO 2002/000196。

[0313] 合适赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂另外可以包括:润滑剂,例如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;以及甜味剂和调味剂。本发明的组合物可以通过采用本领域中已知的程序配制以使活性成分在施用至患者后快速、持续或延迟释放。

[0314] 在一些实施方案中,药物组合物包含硅化微晶纤维素(SMCC)和至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,硅化微晶纤维素包含约98%w/w微晶纤维素和约2%w/w二氧化硅。

[0315] 在一些实施方案中,组合物是包含至少一种本文所述的盐和至少一种药学上可接受的载体的持续释放组合物。在一些实施方案中,组合物包含本文所述的盐和至少一种选自微晶纤维素、乳糖单水合物、羟丙基甲基纤维素和聚氧化乙烯的组分。在一些实施方案

中,组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐和微晶纤维素、乳糖单水合物和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,组合物包含至少一种本文所述的盐和微晶纤维素、乳糖单水合物和聚氧化乙烯。在一些实施方案中,组合物进一步包含硬脂酸镁或二氧化硅。在一些实施方案中,微晶纤维素是Avicel PH102TM。在一些实施方案中,乳糖单水合物是Fast-flo 316TM。在一些实施方案中,羟丙基甲基纤维素是羟丙基甲基纤维素2208K4M(例如Methocel K4M PremierTM)和/或羟丙基甲基纤维素2208 K100LV(例如Methocel K00LVTM)。在一些实施方案中,聚氧化乙烯是聚氧化乙烯WSR 1105(例如Polyox WSR 1105TM)。

[0316] 在一些实施方案中,湿式造粒工艺用以产生组合物。在一些实施方案中,干式造粒工艺用以产生组合物。

[0317] 组合物可以呈单位剂型配制,每剂含有约5至约1,000mg (1g)、更通常约100mg至约500mg活性成分。在一些实施方案中,每剂含有约10mg活性成分。在一些实施方案中,每剂含有约50mg活性成分。在一些实施方案中,每剂含有约25mg活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为人受试者和其它哺乳动物的单一剂量的物理离散单元,每一单元含有经计算以产生希望治疗作用的预定量的活性物质,结合合适的药用赋形剂。固体口服剂型包括例如片剂、胶囊和丸剂。

[0318] 用于配制药物组合物的组分具有高纯度且基本上不含可能有害的污染物(例如至少国家食品级,一般至少分析级,且更通常至少医药级)。特别对于人类食用来说,组合物优选依照如美国食品与药物管理局(U.S. Food and Drug Administration)的适用规定中定义的优良制造规范(Good Manufacturing Practice)标准来制造或配制。举例来说,合适的制剂可以无菌和/或基本上等张和/或完全依从美国食品与药物管理局的优良制造规范规定。

[0319] 活性化合物可以在宽剂量范围内是有效的且一般以治疗有效量施用。然而,将了解实际上施用的化合物的量通常将由医师根据相关情形,包括待治疗的病状、所选施用途径、实际施用化合物、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重度等来决定。

[0320] 本发明化合物的治疗剂量可以根据例如治疗所用于的具体用途、化合物的施用方式、患者健康和状况以及主治医师的判断改变。药物组合物中本发明化合物的比例或浓度可以视多种因素而改变,包括剂量、化学特性(例如疏水性)和施用途径。举例来说,本发明的化合物可以呈含有约0.1% w/v至约10% w/v化合物的水性生理缓冲溶液提供,供不经肠施用。一些典型剂量范围是每日每公斤体重约1 μ g至每日每公斤体重约1g。在一些实施方案中,剂量范围是每日每公斤体重约0.01mg至每日每公斤体重约100mg。剂量可能视例如疾病或病症的类型和进展程度、具体患者的整体健康状态、所选化合物的相对生物功效、赋形剂配制和其施用途径等变量而定。有效剂量可以从来源于体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线外推。

[0321] 为了制备固体组合物,例如片剂、胶囊、丸剂或其它口服剂型,将主要活性成分与药用赋形剂混合,形成含有本发明化合物的均一混合物的固体预配制组合物。当称这些预配制组合物为均一时,活性成分通常均匀分散于整个组合物中,以便所述组合物容易再分成同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。接着将此固体预制剂再分成含有例如约0.1mg至约1000mg本发明活性成分的上述类型单位剂型。

[0322] 本发明的片剂或丸剂可以包覆包衣或以其它方式混配以提供产生延长作用的优点的剂型。举例来说,片剂或丸剂可以包含内剂量和外剂量组分,后者呈于前者上的包膜形式。两种组分可以由肠衣层分隔,肠衣层用以抵御在胃中崩解并允许内组分完整进入十二指肠或延迟释放。多种物质可以用于此肠衣层或包衣,此类物质包括大量聚合酸和聚合酸与例如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素等物质的混合物。

[0323] 可以并入本发明的化合物和组合物中以经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液和用可食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳液以及酞剂和类似药用媒介物。

[0324] 用于吸入或吹入的组合物包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可以含有如上文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述组合物通过口腔或鼻呼吸途径施用,用于实现局部或全身作用。组合物可以通过使用惰性气体来雾化。雾化溶液可以直接从雾化装置呼吸或者雾化装置可以附接至面罩、帷罩或间歇性正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从以适当方式传递制剂的装置经口或经鼻施用。

[0325] 局部制剂可以含有一种或多种常规载体。在一些实施方案中,软膏可以含有水和一种或多种选自例如液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白 Vaseline[®](石油胶)等的疏水性载体。乳膏的载体组合物可以基于水与甘油和一种或多种其它组分组合,所述其它组分例如单硬脂酸甘油酯、PEG-单硬脂酸甘油酯和鲸蜡基硬脂醇。凝胶可以使用异丙醇和水,适当与例如甘油、羟乙基纤维素等其它组分组合来配制。在一些实施方案中,局部制剂含有至少约0.1wt%、至少约0.25wt%、至少约0.5wt%、至少约1wt%、至少约2wt%或至少约5wt%的本发明化合物。局部制剂可以适当包装在例如100g管内,其任选地与关于所选适应症,例如牛皮癣或其它皮肤病状的治疗的说明书相联。

[0326] 施用至患者的化合物或组合物的量将视施用何物、施用目的(例如预防或治疗)、患者状态、施用方式等改变。在治疗应用中,组合物可以按足以治愈或至少部分阻止疾病和其并发症的症状的量施用至已患疾病的患者。有效剂量将取决于所治疗的疾病病状,以及由临床医师依据例如疾病严重度、患者年龄、体重和整体状况等因素来判断。

[0327] 施用至患者的组合物可以呈上述药物组合物的形式。这些组合物可以通过常规杀菌技术杀菌,或者可以无菌过滤。水溶液可以原样包装使用,或者冻干,在施用之前将冻干制剂与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH值通常将在3与11之间,更优选5至9且最优选7至8。将了解,某些上述赋形剂、载体或稳定剂的使用将形成药用盐。

[0328] 本发明化合物的治疗剂量可以根据例如治疗所用于的具体用途、化合物的施用方式、患者健康和状况以及主治医师的判断改变。药物组合物中本发明化合物的比例或浓度可以视多种因素而改变,包括剂量、化学特性(例如疏水性)和施用途径。举例来说,本发明的化合物可以呈含有约0.1%w/v至约10%w/v化合物的水性生理缓冲溶液提供,供不经肠施用。一些典型剂量范围是每日每公斤体重约1 μ g至每日每公斤体重约1g。在一些实施方案中,剂量范围是每日每公斤体重约0.01mg至每日每公斤体重约100mg。剂量可能视例如疾病或病症的类型和进展程度、具体患者的整体健康状态、所选化合物的相对生物功效、赋形剂配制和其施用途径等变量而定。有效剂量可以从来源于体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线外推。

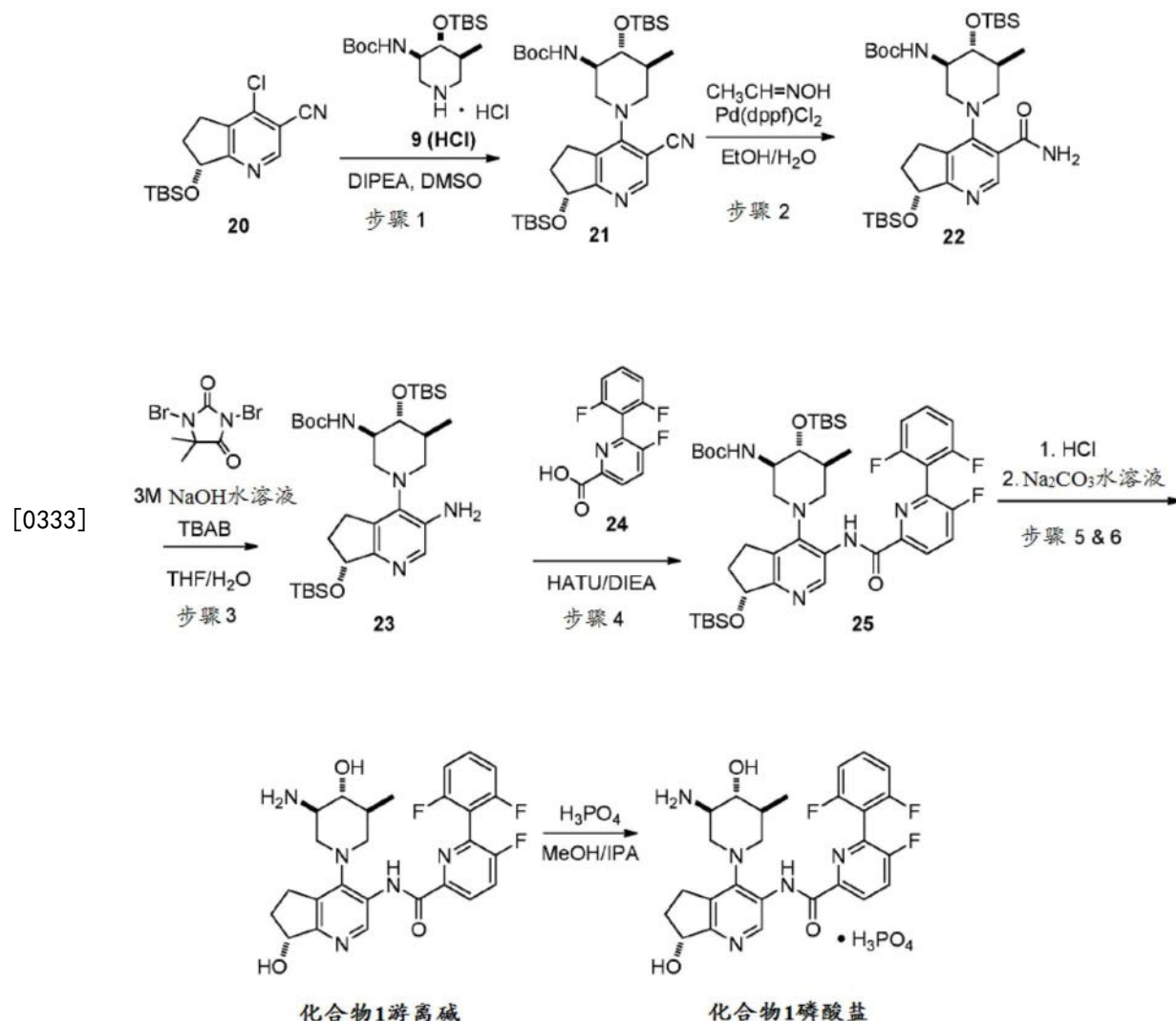
[0329] 应了解为清楚起见而描述于分开实施方案的上下文中的本发明的某些特征也可以组合提供于单一实施方案中(同时所述实施方案意图如同以多重从属形式书写一般地组合)。相反,为简便起见而描述于单一实施方案的上下文中的本发明的各种特征也可以分开提供或以任何合适的子组合提供。

[0330] 将通过特定实施例更详细地描述本发明。以下实施例仅仅是出于说明的目的而提供,且不意图以任何方式限制本发明。本领域的技术人员将容易识别多个非关键参数,这些参数可以改变或修改,得到基本上相同的结果。

实施例

[0331] 实施例1

[0332] N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐的不对称合成



[0334] 步骤1.合成[(3R,4R,5S)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-1-((7R)-7-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-氰基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(21)

[0335] 在室温下向1-L RBF中搅拌的(7R)-7-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(20)(参见实施例5,54.0g,173mmol)(通过HPLC,99.2%纯)于无水二甲亚砜(DMSO,162mL)中的溶液加入((3R,4R,5S)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(9(HCl))(参见美国专利公布No.2014/0200227第[0769]段,70.0g,182.0mmol,1.05当量)和N,N-二异丙基乙胺(DIEA,121mL,694mmol,4当量)。将所得反应混合物在100℃(油浴)下加热6小时。当LCMS和HPLC显示反应完成($\geq 98.5\%$ 转化)时,将反应混合物用水浴冷却至室温,用水(400mL)稀释,用叔丁基甲基醚(TBME)萃取两次(700mL和400mL)。将有机层用盐水(500mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤以去除干燥剂且真空浓缩。残余物通过过滤色谱法纯化(330g硅胶柱;用4分钟5% EtOAc/己烷,接着6分钟25% EtOAc/己烷洗提),得到呈灰白色固体状的所需要的产物,[(3R,4R,5S)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-((7R)-7-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-3-氰基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(21)(100.6g,通过HPLC,98.1%纯,92%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.48(s,1H),6.75(d,J=9.4Hz,1H),5.01(dd,J=6.9,5.2Hz,1H),3.61(d,J=12.6Hz,1H),3.52(d,J=12.4Hz,1H),3.48-3.36(m,1H),3.23(t,J=9.5Hz,1H),3.02(t,J=11.6Hz,2H),2.84(t,J=12.5Hz,1H),2.74(dt,J=15.2,7.6Hz,1H),2.32(td,J=12.9,8.0Hz,1H),1.82(ddd,J=13.3,8.1,4.3Hz,1H),1.75-1.60(m,1H),1.36(s,9H),0.94(d,J=6.5Hz,3H),0.87(s,9H),0.84(s,9H),0.13(s,3H),0.08(s,6H),0.06(s,3H) ppm;LCMS(EI)m/z 617.4(C₃₂H₅₇N₄O₄Si₂, (M+H)⁺)。

[0336] 步骤2.合成((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(氨基羰基)-7-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(22)

[0337] 在室温下向2-L RBF中搅拌的[(3R,4R,5S)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-((7R)-7-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-3-氰基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(21)(65.0g,105mmol)于乙醇(195mL)中的溶液加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(Pd(dppf)₂Cl₂与二氯甲烷(1:1)的复合物;1.721g,2.107mmol,0.02当量)、乙醛肟(32.8mL,527mmol,5.0当量)和水(65mL)。将所得反应混合物脱气且回填N₂三次,接着加热至回流(油浴;温度在约90℃下),保持6小时。加入额外量的乙醛肟(32.8mL,527mmol,5.0当量)。接着将反应混合物再加热至回流(油浴;温度在约90℃下),保持16小时。当LCMS和HPLC显示反应完成($\geq 96.5\%$ 转化)时,将热反应混合物用水(390mL)处理,接着逐渐冷却至室温。将所得浆液在室温下再搅拌30分钟,接着通过过滤收集。将湿滤饼用水(3×100mL)洗涤,接着在乙腈与水的混合物(400mL;乙腈:水:按体积计1:3)中再形成浆液。通过过滤收集固体,用水(3×100mL)洗涤,且在室内真空下在室温下干燥过夜,得到呈淡棕色粉末状的所需要的产物,[(3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(氨基羰基)-7-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(22),其未经进一步纯化直接用于随后反应。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.16(s,1H),7.84(s,1H),7.46(s,1H),6.66(d,J=9.6Hz,1H),5.01(dd,J=6.8,4.7Hz,1H),3.48-3.36(m,1H),3.23-3.07(m,3H),3.01-2.88(m,1H),2.82(t,J=11.7Hz,1H),2.74-2.58(m,2H),2.35(dt,J=12.3,

6.0Hz, 1H), 1.84 (dt, $J=13.1, 6.6$ Hz, 1H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); LCMS (EI) m/z 635.4 ($C_{32}H_{59}N_4O_5Si_2$, (M+H)⁺)。

[0338] 步骤3. 合成((3R,4R,5S)-1-(3-氨基-7-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(23)

[0339] 在0℃下向2-L 3颈RBF中搅拌的((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(氨基羰基)-7-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(22) (66.9g, 105mmol) 于四氢呋喃(THF, 470.0mL) 中的溶液加入四-N-丁基溴化铵(34.30g, 105.4mmol, 1.0当量) 和3.0M氢氧化钠水溶液(158.0mL, 474.1mmol, 4.5当量)。接着经44分钟逐份加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(21.52g, 73.75mmol, 0.7当量) 以便控制反应温度在5℃至10℃下。将所得深棕色溶液在5℃至10℃下再搅拌20分钟。当LCMS显示反应完成时, 将反应混合物用MTBE (100mL) 稀释, 用10%Na₂S₂O₃水溶液(300mL) 和水(200mL) 淬灭。分离两相, 并且用MTBE (2×600mL) 萃取水相。将合并的有机层用水(500mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤以去除干燥剂且真空浓缩, 得到呈棕色泡沫固体状的粗产物(63.7g)。粗产物通过过滤色谱法(330g硅胶柱; 用6分钟20%EtOAc/己烷, 接着8分钟45%EtOAc/己烷洗提) 纯化, 接着从庚烷(180mL) 再结晶, 得到呈灰白色固体状的所需要的产物, ((3R,4R,5S)-1-(3-氨基-7-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(23) (46.2g, 通过HPLC, 100.0%纯, 两步产率72%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 6.61 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J=6.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.52 (td, $J=9.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.14 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.04-2.84 (m, 3H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.23 (dq, $J=13.2, 6.9$ Hz, 1H), 1.79 (dq, $J=12.6, 4.4$ Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.85 (s, 18H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.00 (s, 3H); LCMS (EI) m/z 607.4 ($C_{31}H_{59}N_4O_4Si_2$, (M+H)⁺)。

[0340] 步骤4. 合成{((3R,4R,5S)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-1-[(7R)-7-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-3-({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基]-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(25)

[0341] 在室温下向搅拌的((3R,4R,5S)-1-(3-氨基-7-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基)-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(23) (100.0g, 164.8mmol) 和6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酸(24) (参见美国专利公布No. 2014/0200227第[0625]段, 50.05g, 197.7mmol, 1.2当量) 于无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 320.0mL) 中的溶液加入N,N-二异丙基乙胺(DIEA, 137.8mL, 790.8mmol, 4.8当量)。在室温下搅拌10分钟后, 将反应混合物用六氟磷酸N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓(HATU, 150.3g, 395.4mmol, 2.4当量) 逐份处理以便控制温度在15℃至30℃下。接着将反应混合物在室温下搅拌30分钟。当LCMS和HPLC显示反应完成时, 将反应混合物在搅拌下过滤至水(1300mL) 中。将所得浆液在室温下再搅拌30分钟。通过过滤收集固体并且用50%乙腈与水的混合物(50体积%; 2×200mL) 洗涤。接着将湿固体用乙腈(420mL) 处理且在70℃下加热所得浆液, 直至产生透明溶液。在70℃下将水

(320mL) 缓慢加入至溶液,并将所得混合物逐渐冷却至室温且在室温下搅拌30分钟。通过过滤收集固体,用乙腈与水的混合物(50体积%;320mL)洗涤且在真空烘箱中在50℃下干燥过夜,得到呈白色粉末状的所需要的产物,{ (3R,4R,5S) -4- {[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基} -1-[(7R)-7- {[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基} -3- ({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基) -6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基] -5-甲基哌啶-3-基} 氨基甲酸叔丁酯(25) (131.8g,通过HPLC,99.7%纯,95%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.39(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.36(dd, J=8.7, 4.0Hz, 1H), 8.19(t, J=8.9Hz, 1H), 7.67-7.55(m, 1H), 7.27(t, J=8.5Hz, 3H), 6.46(d, J=9.6Hz, 1H), 5.00(dd, J=6.8, 4.2Hz, 1H), 3.40(dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 3.05(t, J=9.4Hz, 2H), 2.93(t, J=10.8Hz, 4H), 2.82(dt, J=15.8, 8.1Hz, 1H), 2.56(t, J=11.7Hz, 1H), 2.40-2.26(m, 1H), 1.92-1.79(m, 1H), 1.54(s, 0H), 1.32(s, 9H), 0.87(s, 11H), 0.84(s, 9H), 0.71(d, J=6.5Hz, 4H), 0.14(s, 4H), 0.07(s, 3H), 0.04(s, 4H), 0.01(s, 3H); LCMS(EI) m/z 842.4(C₄₃H₆₃F₃N₅O₅Si₂, (M+H)⁺)。

[0342] 步骤5. 合成N- {(7R)-4- [(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} -6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺二盐酸(化合物1二盐酸盐)

[0343] 在室温下将4.0M氯化氢的1,4-二噁烷溶液(13.9L, 55600mmol, 15.0当量)加入至{(3R,4R,5S)-4- {[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基} -1-[(7R)-7- {[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基} -3- ({[6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]羰基}氨基) -6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基] -5-甲基哌啶-3-基} 氨基甲酸叔丁酯(25) (3121.0g, 3706.0mmol)于甲醇(19.5L)中的浆液。在加入HCL的1,4-二噁烷溶液期间内部温度从17.3℃上升至36.8℃。将所得淡黄色溶液在室温下搅拌22小时且固体(2HCl盐)在2小时内开始从溶液沉淀。当LCMS和HPLC指示反应完成时,通过过滤收集固体,用庚烷(5L)洗涤,且在过滤器上真空干燥过夜,得到呈白色粉末状的所需要的产物,N- {(7R)-4- [(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} -6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物1二盐酸盐) (2150.0g, 通过HPLC, 99.1%纯, 98%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.57(s, 1H), 8.57(s, 3H), 8.36(dd, J=8.7, 4.1Hz, 1H), 8.22(t, J=8.8Hz, 1H), 7.69(ddd, J=15.1, 8.5, 6.7Hz, 1H), 7.34(t, J=8.1Hz, 2H), 5.27(t, J=7.0Hz, 1H), 4.02(d, J=11.1Hz, 1H), 3.44(d, J=11.3Hz, 1H), 3.29(t, J=12.2Hz, 1H), 3.13(q, J=8.5, 7.4Hz, 2H), 3.09-2.97(m, 2H), 2.77(t, J=12.3Hz, 1H), 2.56-2.50(m, 1H), 1.95(dq, J=14.9, 7.7, 7.2Hz, 1H), 1.66-1.50(m, 1H), 0.70(d, J=6.5Hz, 3H); LCMS(EI) m/z 514.2(C₂₆H₂₇F₃N₅O₃, (M+H)⁺)。

[0344] 步骤6. 合成N- {(7R)-4- [(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} -6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)

[0345] 200L玻璃反应器装配有顶部搅拌器、冷凝器、热电偶、加料漏斗和氮气入口并且用氮气吹扫此设备。将碳酸钠(18,264g)和饮用水(86.2L)馈入反应器并搅拌约50分钟,直至获得溶液。将二氯甲烷(107.8L)馈入反应器。将N- {(7R)-4- [(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基} -6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物1二盐酸盐) (4300g) 经约27分钟馈入反应器,同时维

持温度在约27℃下,并且在约23℃下搅拌反应混合物约22小时,直至获得透明溶液。分离各相,且用二氯甲烷(26.9L)萃取水相。将合并的有机相用饮用水洗涤两次(每次洗涤26.9L)且在减压下在约54℃下浓缩,得到呈淡黄色固体状的所需要的产物,N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱,3838g),其未经进一步纯化直接用于随后反应。LCMS(EI)m/z 514.2(C₂₆H₂₇F₃N₅O₃, (M+H)⁺)。

[0346] 步骤7.合成N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸(化合物1磷酸盐)

[0347] 100L玻璃反应器装配有顶部搅拌器、冷凝器、热电偶、加料漏斗和氮气入口且用氮气吹扫此设备。通过在室温下充分混合85% H₃PO₄(980g)的水溶液与2-丙醇(IPA, 5.7L)来个别地制备磷酸溶液。磷酸溶液经管线内过滤器精制过滤。甲醇(19.0L)、USP纯化水(1.9L)和2-丙醇分别经管线内过滤器精制过滤。经过滤的甲醇(19.0L)、N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺(化合物1游离碱)(3800g)、经过滤的USP纯化水(1.9L)和经过滤的2-丙醇(15.2L)依序馈入反应器。将反应混合物加热至约56℃。经约45分钟将经过滤的磷酸溶液(5.8L)馈入反应器,同时维持温度在约59℃下。将容器用经过滤的2-丙醇(5.8L)冲洗至反应混合物中,同时维持温度在约62℃下。馈入经过滤的2-丙醇(15.2L),同时维持温度在约58℃下,并且将反应混合物在约57℃下搅拌约1.5小时。使反应混合物冷却至约26℃且在约17℃下搅拌约3.5小时。将反应混合物过滤且滤饼依次用经过滤的2-丙醇(22.8L)和经过滤的庚烷(通过22.8L庚烷经管线内过滤器精制过滤来个别地制备)洗涤。将产物在过滤器上干燥,接着在减压下在20℃-54℃下干燥,得到呈白色-灰白色结晶固体状的所需要的产物,N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐(化合物1磷酸盐)(3952g,通过HPLC,>99.0%纯,87.3%产率)。

[0348] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.43(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.38(dd, J=8.7, 4.1Hz, 1H), 8.20(t, J=8.8Hz, 1H), 7.66(ddd, J=15.2, 8.4, 6.7Hz, 1H), 7.32(t, J=8.6Hz, 2H), 7.19(s, 2H), 4.82(dd, J=6.9, 4.5Hz, 1H), 3.22(d, J=6.9Hz, 1H), 3.18-2.99(m, 3H), 2.87(d, J=8.0Hz, 2H), 2.79-2.67(m, 1H), 2.59(t, J=11.5Hz, 1H), 2.27(dt, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 1.92-1.74(m, 1H), 1.58-1.39(m, 1H), 0.70(d, J=6.5Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ163.1, 160.5, 159.5(dd, J_{CF}=249.4, 6.6Hz), 159.0(d, J_{CF}=261.8Hz), 146.0(d, J_{CF}=4.2), 144.6, 136.1(J_{CF}=18.6), 140.8, 132.8(t, J_{CF}=10.6Hz), 130.6, 128.5, 126.2(d, J_{CF}=20.5), 125.4(d, J_{CF}=6.4), 112.4(d, J_{CF}=20.8Hz), 110.7(td, J_{CF}=19.5, 3.6Hz), 74.9, 72.8, 55.7, 54.0, 52.4, 37.7, 33.1, 26.9, 14.4 ppm; ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ-117.26(m, 1F), -113.77(m, 2F) ppm; LCMS(EI)m/z 514.2(C₂₆H₂₇F₃N₅O₃, (M+H)⁺)。

[0349] 化合物1磷酸盐上碳、氢和氮的定量元素显微分析结果与所提出的经验式(C₂₆H₂₉F₃N₅O₇P)一致。C₂₆H₂₉F₃N₅O₇P的分析计算值:C, 51.07; H, 4.78; N, 11.45。实验值:C, 51.16; H, 4.70; N, 11.56。

[0350] 实施例2

[0351] 化合物1磷酸盐形式I的X射线粉末衍射 (XRPD)

[0352] 结晶N- {(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐的形式I (参见实施例1步骤7) 通过XRPD来表征。从Rigaku MiniFlex X射线粉末衍射仪 (XRPD) 获得X射线粉末衍射 (XRPD)。XRPD的通用实验程序如下: (1) X射线辐射来自铜, 在1.054056 Å 下, K_{β} 滤片; (2) X射线功率在30KV、15mA下; 以及 (3) 样品粉末分散于零背景样品座上。XRPD的通用测量条件如下: 开始角度3°; 停止角度45°; 以0.02°取样; 以及扫描速度2°/min。图1中展示XRPD图案且表1中提供XRPD数据。

[0353] 表1. 形式I的XRPD数据

[0354]

2θ (°)	高度	H%
4.6	1078	100
8.7	52	4.8
9.4	377	35
12.5	160	14.8
13.1	926	85.9
14.0	62	5.8
16.2	937	86.9
17.4	534	49.6
17.9	717	66.5
18.8	708	65.7
19.4	616	57.1
20.3	199	18.5
21.1	960	89.1
22.3	294	27.3
23.0	700	65
24.8	746	69.3
25.2	315	29.2
25.8	109	10.1
26.4	364	33.8
27.6	165	15.3
28.9	84	7.8
29.4	92	8.6
30.2	136	12.6
30.7	77	7.2
33.3	99	9.2
34.1	165	15.3
34.9	168	15.5
35.5	199	18.5
36.0	56	5.2
37.0	49	4.5
37.6	64	5.9
38.2	246	22.8
38.6	80	7.4

[0355]	39.8	67	6.3
	40.1	64	5.9
	40.9	66	6.2
	41.7	119	11
	42.1	84	7.8
	43.7	82	7.6
	43.9	43	4

[0356] 实施例3

[0357] 化合物1磷酸盐(形式I)的差示扫描量热法(DSC)

[0358] 结晶固体N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐(参见实施例1步骤7)通过DSC来表征。从具有自动取样器的TA Instruments差示扫描量热计型号Q200获得DSC。DSC仪器条件如下:30℃-350℃,在10℃/min下;Tzero铝样品盘和盖;以及氮气流速是50mL/min。图2中展示DSC热分析图。DSC热分析图揭露在238.8℃的起始温度下且峰值温度在247.1℃下的主要吸热事件(相信是熔化/分解)和在193.1℃的起始温度下且峰值温度在198.4℃下的小的吸热事件。多个形式I批次通过DSC来表征,各具有主要吸热峰出现在249.7℃至254.7℃范围内的热分析图。

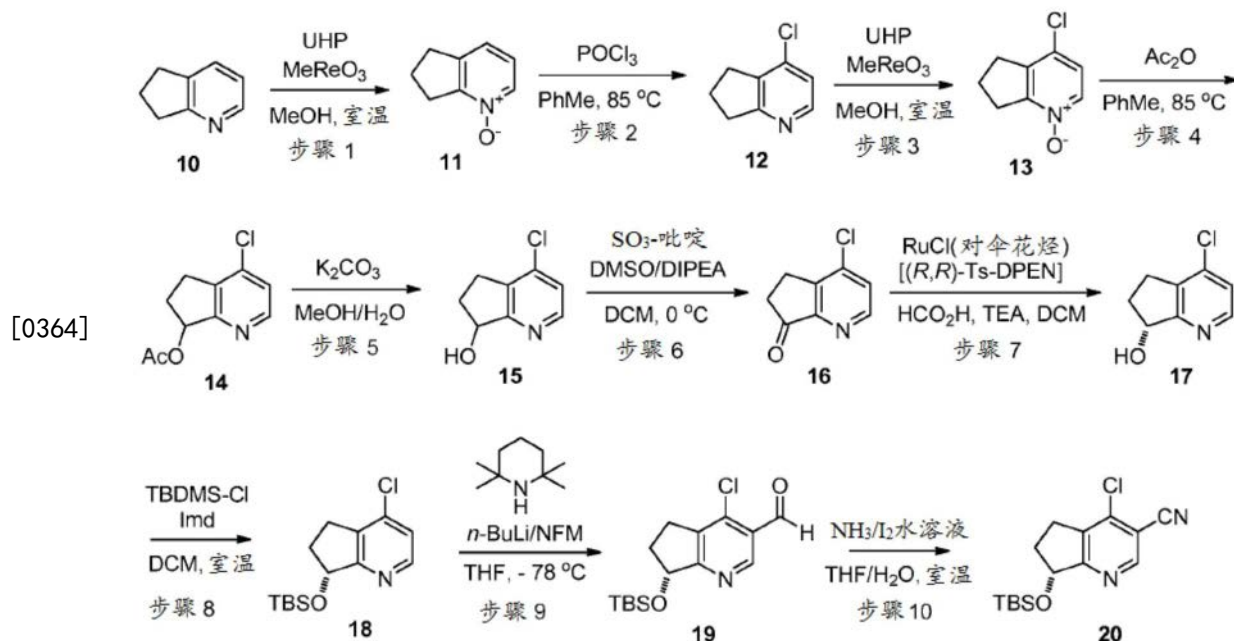
[0359] 实施例4

[0360] 化合物1磷酸盐(形式I)的热解重量分析(TGA)

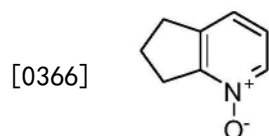
[0361] 结晶固体N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-氨基-4-羟基-5-甲基哌啶-1-基]-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基}-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺磷酸盐(参见实施例1步骤7)通过TGA来表征。从TA Instrument热解重量分析仪型号Q500获得TGA。TGA的通用实验条件如下:以20℃/min,从20℃上升至600℃;氮气吹扫,气流是40mL/min,接着吹扫气流平衡;样品吹扫气流是60mL/min;铂样品盘。图3中展示TGA热分析图。观测到低于200℃下约2%的重量减轻,且相信与水分和残余溶剂损失有关。对形式I的多个合成批次进行卡尔-费休分析(Karl-Fischer analysis),各实验揭露水含量在1.40%-1.50%范围内,表明形式I可以是水合物,例如半水化合物。

[0362] 实施例5

[0363] (7R)-7-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈(20)的不对称合成

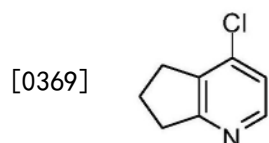


[0365] 步骤1. 6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶1-氧化物(11)



[0367] 在室温下向6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(10)(10.0g, 83.9mmol)于甲醇(50mL)中的混合物加入过氧化氢脒加合物(UHP, 24g, 250mmol, 3.0当量)和甲基三氧代基铈(VII)(80mg, 0.3mmol, 0.0036当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,接着在减压下浓缩以去除甲醇。不再观测到蒸馏物后,加入二氯甲烷(100mL)且继续浓缩。将所得残余物用二氯甲烷(100mL)处理且在室温下搅拌10分钟。将固体过滤且用二氯甲烷萃取3次(3×50mL)。合并的滤液经无水硫酸钠(Na_2SO_4)和亚硫酸氢钠(NaHSO_3)干燥,接着经硅胶垫(SiO_2)过滤。将垫用含10%MeOH的 CH_2CH_2 (100mL)冲洗3次。浓缩合并的滤液,得到呈灰白色固体状的所需要的产物,6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶1-氧化物(11, 11.5g, 99%产率),其未经进一步纯化即用于随后反应。对于11: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.15 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.16 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) m/z 136 ($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$, $(\text{M}+\text{H})^+$)。

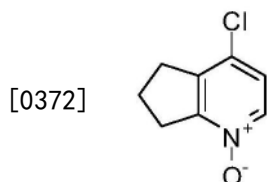
[0368] 步骤2. 4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(12)



[0370] 在80℃-85℃(内部温度)下经2小时将6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶1-氧化物(11, 12.0g, 84.3mmol)缓慢加入至磷酰氯(POCl_3 , 24mL, 250mmol, 3.0当量)和甲苯(48mL)中,其中每份约0.2g。加入结束后,将反应混合物继续在80℃-85℃(内部温度)下搅拌3小时。在减压下在60℃下去除过量 POCl_3 和甲苯。接着将所得残余物倾倒至冰(50g)与饱和碳酸钠水溶液(Na_2CO_3 , 50mL)的冷却混合物中。使用25%氢氧化钠水溶液(NaOH , 约30mL)将混

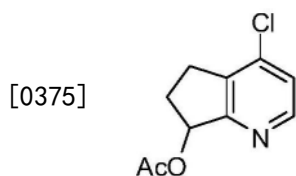
合物的pH值调至8。接着用二氯甲烷(3×100mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥且经硅胶垫(SiO₂, 36g)和木炭(6g, 在硅胶顶部)过滤。垫用乙酸乙酯(4×100mL)冲洗,直至没有所需要的产物从硅胶垫产生。接着合并的滤液在减压下浓缩,得到粗的所需要的产物(12, 10.93g)。在室温下向粗4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(12, 10.7g, 69.6mmol)于THF(50mL)中的混合物加入3-氯苯甲酸(11g, 73mmol)。接着在室温下搅拌混合物,直至3-氯苯甲酸溶解。将混合物在减压下浓缩,产生呈固体状的粗盐,将其用己烷(32mL)处理。将所得悬浮液在室温下搅拌10分钟。固体通过过滤收集,用己烷(2×32mL)洗涤。从滤液收集更多固体。使合并的湿固体(约18g)溶于二氯甲烷(100mL)中并用饱和Na₂CO₃水溶液(2×20mL)处理。用二氯甲烷(50mL)反萃取水层。合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,得到呈深色油状的纯化的所需要的产物,4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(12, 7.1g)。关于12:¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ8.20(d, J=3.0Hz, 1H), 7.02(d, J=3.0Hz, 1H), 3.06(t, J=6.0Hz, 2H), 2.98(t, J=6.0Hz, 2H), 2.12(m, 2H) ppm; LCMS(EI) m/z 154/156(C₈H₈ClN, (M+H)⁺)。

[0371] 步骤3. 4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶1-氧化物(13)



[0373] 在室温下向4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(12, 100.0g, 618.4mmol)于甲醇(500mL)中的混合物加入过氧化氢脒加合物(UHP, 1.5当量, 87.3g, 928mmol, 1.5当量)和甲基三氧代基铈(VII)(925mg, 3.71mmol, 0.006当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在减压下浓缩反应混合物以去除甲醇。加入二氯甲烷(500mL)且继续浓缩。将所得残余物用二氯甲烷(500mL)处理且搅拌所得混合物30分钟。将固体过滤并用二氯甲烷(4×500mL)萃取。合并的滤液经无水硫酸钠(Na₂SO₄)和亚硫酸氢钠(NaHSO₃)干燥。接着混合物经硅胶垫(SiO₂, 180g)和活性炭(10g)过滤。将垫用含10%MeOH的CH₂CH₂(500mL)冲洗3次。在减压下浓缩合并的滤液,得到呈灰白色固体状的所需要的产物,4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶1-氧化物(13, 104g)。关于13:¹HNMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.04(d, J=6.0Hz, 1H), 7.34(d, J=6.0Hz, 1H), 2.98(m, 4H), 2.08(m, 2H) ppm; LCMS(EI) m/z 170/172(C₈H₈ClNO, (M+H)⁺)。

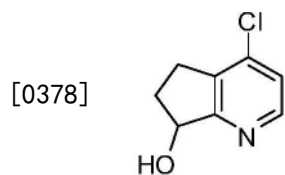
[0374] 步骤4. 乙酸4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基酯(14)



[0376] 在80℃-85℃下将4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶1-氧化物(13)(65.0g, 340mmol)经1小时分部分(每份6g)加入至乙酸酐(Ac₂O, 98mL, 1000mmol)与甲苯(325mL)的混合物中。加入结束后,将所得混合物在80℃-85℃下搅拌3小时。当LCMS和/或HPLC指示反应完成时,在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸酐和甲苯。所得到的粗的所需要的产物乙酸4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基酯(14)未经进一步纯化直接用于随后反应。关于14:¹HNMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.38(d, J=6.0Hz, 1H), 7.21(d, J=6.0Hz, 1H), 6.14.

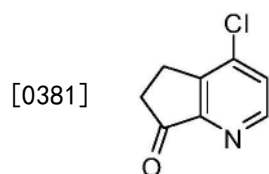
(m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (m, 1H) ppm; LCMS (EI) m/z 212/214 ($C_{10}H_{10}ClNO_2$, (M+H)⁺)。

[0377] 步骤5. 4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇 (15)



[0379] 在0℃下向乙酸4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-基酯 (14, 73g, 340mmol, 从最后步骤套入) 于MeOH (130mL) 和水 (130mL) 中的混合物加入碳酸钾 (K_2CO_3 , 130g, 920mmol)。将所得混合物逐渐升温至室温且在室温下搅拌4小时。接着在减压下浓缩反应混合物以去除甲醇。沉淀固体通过过滤收集, 用水 (3×100mL) 洗涤, 且干燥, 得到第一部分粗产物 (15)。用DCM (3×300mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩, 得到第二部分粗产物 (15)。从两部分获得呈深棕色油状的粗的所需要的产物, 4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇 (15, 61.9g, 2步产率93%) 未经进一步纯化直接用于随后反应。关于15: 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.34 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.26 (t, J=3.0Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.09 (m, 1H) ppm; LCMS (EI) m/z 170/172 (C_8H_8ClNO , (M+H)⁺)。

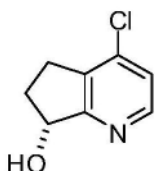
[0380] 步骤6. 4-氯-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7(6H)-酮 (16)



[0382] 在室温下向4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇 (15, 110.3g, 650.32mmol) 于二氯甲烷 (800mL) 中的溶液加入N,N-二异丙基乙胺 (339.5g, 2627.0mmol)。将混合物冷却至0℃后, 经35分钟逐滴加入含吡啶-三氧化硫 (1:1) (200.0g, 1256.6mmol) 的二甲亚砜 ($DMSO$, 800g) 并将所得混合物在0℃下搅拌1小时。反应进展由HPLC监测且约30%起始物质15剩余。加入额外量的吡啶-三氧化硫 (1:1) (138g, 866.8mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (79.8g, 617mmol), 且在冰浴下再搅拌反应混合物2小时。将水 (1000mL) 加入至反应混合物中, 且将所得混合物在减压下浓缩以去除二氯甲烷。将所得残余物小心地倾倒至饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2000mL) 中。固体通过过滤收集, 用水 (2×200mL) 洗涤, 且干燥, 得到第一部分粗的所需要的产物 (16)。用二氯甲烷 (2×200mL) 萃取水性滤液。将合并的有机萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩, 得到第二部分粗的所需要的产物 (16)。合并的粗的所需要的产物通过硅胶快速色谱法 (SiO_2 , 用0至50%乙酸乙酯/己烷洗提) 纯化, 得到呈黄色至棕色油状的所需要的产物, 4-氯-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7(6H)-酮 (16, 87g, 80%产率), 其在真空中静置固化。关于16: 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.68 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.81 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) m/z 168/170 (C_8H_6ClNO , (M+H)⁺)。

[0383] 步骤7. (R)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇 (17)

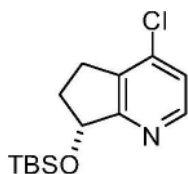
[0384]



[0385] 在室温下向4-氯-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7(6H)-酮(16,138.0g,823.4mmol)和三乙胺(TEA,573.8mL,4117mmol)于二氯甲烷(1100mL)中的溶液加入RuCl(对伞花烃)[(R,R)-Ts-DPEN](1.31g,2.06mmol)。将所得混合物脱气,冷却至5℃-10℃,且在氮气下在5℃-10℃下搅拌。接着在7℃-14℃(内部温度)下缓慢加入甲酸(155.3mL,4117mmol)至反应混合物中。加入后,使反应混合物逐渐升温至室温并在室温下搅拌22小时。当LC/MS和HPLC显示反应完成时,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(NaHCO₃)(1000mL)和水(1500mL)淬灭。分离两层,且用二氯甲烷(3×500mL)萃取水层。将有机层合并,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色至棕色油状的粗的所需要的产物(R)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇(17,假定产率100%),其未经进一步纯化直接用于随后反应。关于17:¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.33(d,J=6.0Hz,1H),7.19(d,J=6.0Hz,1H),5.27(m,1H),3.08(m,1H),2.86(m,1H),2.57(m,1H),2.10(m,1H)ppm;LCMS(EI)m/z 170/172(C₈H₈ClNO,(M+H)⁺)。

[0386] 步骤8.(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(18)

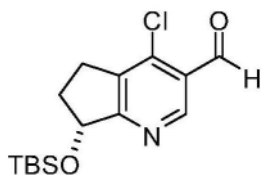
[0387]



[0388] 在0℃-5℃下向搅拌的(R)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-醇(17,172.25g,1015.6mmol)于无水二氯甲烷(2500mL)中的溶液加入叔丁基二甲基氯硅烷(172.25g,1015.6mmol)和1H-咪唑(101.3g,1472mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。当LC/MS和HPLC显示反应完成时,将反应混合物用水(1000mL)淬灭。分离两层,且用二氯甲烷(3×500mL)萃取水层。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,得到粗的所需要的产物(18)。将粗产物在硅胶色谱法(SiO₂,用含0-10%乙酸乙酯的己烷洗提)上纯化,得到呈黄色至棕色油状的所需要的产物,(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶(18,253.0g,2步产率87.8%)。关于18:¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.36(d,J=3.0Hz,1H),7.13(d,J=3.0Hz,1H),5.21(m,1H),3.08(m,1H),2.81(m,1H),2.43(m,1H),2.05(m,1H),0.93(s,9H),0.22(s,3H),0.16(s,3H)ppm;LCMS(EI)m/z 284/286(C₁₄H₂₂ClNOSi,(M+H)⁺)。

[0389] 步骤9.(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲醛(19)

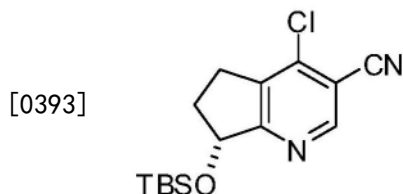
[0390]



[0391] 在-24℃至-50℃下向搅拌的2,2,6,6-四甲基-哌啶(63.0g,446mmol)于无水四氢

呋喃 (THF, 680mL) 中的溶液加入 2.5M 正丁基锂的己烷溶液 (180mL, 450mmol)。使所得混合物升温至 -32℃ 且在 -32℃ 至 0℃ 下搅拌 30 分钟, 接着冷却至 -78℃ (外部浴)。将含 (R) -7- (叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) -4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶 (18, 106.0g, 373mmol) 的无水四氢呋喃 (380mL) 逐滴加入至以上冷却在 -74℃ 至 -76℃ (内部温度) 下的混合物。在 -74℃ (内部温度) 下搅拌所得深棕色溶液 90 分钟后, 加入无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 130g, 1129mmol), 且在加入期间内部温度维持在 -76℃ 至 -70℃ 下。将所得反应混合物继续在 -74℃ 至 -72℃ 下搅拌 2 小时, 接着用 1N HCl 水溶液 (500mL) 和水 (500mL) 淬灭。分离两相, 且用 MTBE (2×250mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (2×250mL) 洗涤且在减压下浓缩, 得到粗产物 (19)。将粗产物在硅胶色谱法 (SiO₂, 用含 0-8% 乙酸乙酯的己烷洗提) 上纯化, 得到呈黄色至棕色油状的所需要的产物, (R) -7- (叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) -4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲醛 (19, 110.7g, 94% 产率)。关于 19: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.4 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 312/314 (C₁₅H₂₂ClN₂O₂Si, (M+H)⁺)。

[0392] 步骤 10. (R) -7- (叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) -4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈 (20)



[0394] 在冰水浴下 (内部温度控制在 16℃ 至 22℃) 向在室温下搅拌的 (R) -7- (叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) -4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲醛 (19, 91.3g, 292mmol) 于四氢呋喃 (THF, 700mL) 中的溶液加入 14.8M 氨水溶液 (350mL, 5950mmol) 和碘 (I₂, 80.0g, 315mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 用 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (200mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (250mL) 萃取混合物。将合并的有机萃取物用水 (100mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈黄色至棕色油状的所需要的产物, (R) -7- (叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) -4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-甲腈 (20, 89.9g, 98% 产率)。对于 20: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 309/311 (C₁₅H₂₁ClN₂O₂Si, (M+H)⁺)。

[0395] 实施例 6

[0396] 化合物 1 磷酸盐形式 I 的稳定性研究

[0397] 化合物 1 磷酸盐形式 I 经受多种不同的环境条件以评估稳定性。下表 2 中展示结果。如从数据可见, 甚至在热和水分存在下, 形式 I 也具有高稳定性。仅仅在 210℃ 下加热显示可能转变成另一固体形式, 但此转变在暴露于 40℃/75%RH 4 天后是可逆的。

[0398] 表 2

[0399]	条件	结晶形式 (XRPD)
	悬浮于含 0.5% 甲基纤维素的水中	形式 I
	40°C/75% RH 1 周	形式 I
	50°C 真空干燥 1 天	形式 I
	100°C 真空干燥 1 天	形式 I
	210°C 真空干燥 20 分钟	非形式 I
	210°C 真空干燥, 接着 40°C/75% RH 4 周	形式 I

[0400] 实施例8

[0401] 化合物1磷酸盐形式I的制备

[0402] 程序A-异丙醇:

[0403] 向化合物1 (25.68mg, 0.05mmol) 于异丙醇 (0.5mL) 中的溶液加入0.056mL 0.1M磷酸 (0.12mmol, 1.12当量) 的异丙醇溶液。将反应混合物搅拌过夜。所得沉淀物通过过滤收集, 且滤饼经风干, 得到形式I。

[0404] 程序B-乙腈:

[0405] 将化合物1 (50.35mg, 0.216mmol, 1当量) 与0.1mL乙腈组合, 且将混合物搅拌2分钟, 得到透明溶液。向所得溶液加入0.108mL 1M磷酸 (0.108mmol, 1.1当量) 的异丙醇溶液, 得到粘性浆液。将反应混合物加热至78°C且搅拌2小时 (注意: 浆液), 然后使反应混合物冷却至室温并搅拌过夜。所得沉淀物通过过滤收集, 且滤饼经干燥, 得到形式I。

[0406] 卡尔费休滴定指示来自乙腈的化合物1的盐含有约1.419%水。

[0407] 程序C-乙醇:

[0408] 将化合物1 (50.30mg, 0.216mmol, 1当量) 与1.2mL乙醇组合, 且搅拌混合物, 得到透明溶液。向所得溶液加入0.108mL 1M磷酸 (0.108mmol, 1.1当量) 的异丙醇溶液, 得到浆液。将所得反应混合物加热至79°C且搅拌2小时, 然后将反应混合物在81°C-83°C下搅拌2小时 (注意: 浆液)。使反应混合物冷却至室温, 且搅拌2小时。所得沉淀物通过过滤分离, 且滤饼经干燥, 得到形式I (55mg, 91.8%)。

[0409] 程序D-甲醇:

[0410] 将化合物1 (50mg, 0.216mmol, 1当量) 与0.5mL甲醇组合, 得到透明溶液。向所得溶液加入0.95mL 1M磷酸 (0.95mmol, 1.25当量) 的异丙醇溶液, 得到粘性浆液。加入甲醇 (0.5mL) 且搅拌混合物1小时, 然后将反应混合物加热至78°C且在此温度下搅拌2小时 (注意: 浆液)。所得沉淀物通过过滤收集, 且滤饼经干燥, 得到形式I (42.6mg, 91.7%)。

[0411] 化合物1游离碱与磷酸之间的化学计量比通过元素分析确定为1:1。元素分析: $C_{26}H_{29}F_3N_5O_7P$ 的计算值: C, 51.07; H, 4.78; N, 11.45; P, 5.07。实验值: C, 49.23; H, 4.57; N, 10.85; P, 5.28。

[0412] 实施例9

[0413] 在相平衡条件下在25°C和50°C下化合物1磷酸盐形式I的稳定性研究

[0414] 相平衡研究被设计成用于提供有关用于相鉴别的主要晶形的信息。化合物1磷酸盐 (形式I) 在一组代表性溶剂中在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ (氯仿、DMF、1,4-二噁烷、甲醇和甲醇/20%水、2-

甲氧基乙醇和2-甲氧基乙醇/20%水、MIBK、THF和THF/20%水、丙酮、n-BuOH和n-BuOH/20%水、EtOH和EtOH/20%水、乙酸异丁酯、1-丙醇和1-丙醇/20%水、异丙醇、水和MEK)和 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ (氯仿、DMF、1,4-二噁烷、甲醇和甲醇/20%水、2-甲氧基乙醇和2-甲氧基乙醇/20%水、MIBK、THF和THF/20%水、丙酮、n-BuOH和n-BuOH/20%水、EtOH和EtOH/20%水、EtOAc、甲酸乙酯、1-丙醇和1-丙醇/20%水、异丙醇、IPA/MeOH/水(1.73/0.79/0.08)、IPA/水(3/2)、水)下平衡,温度通过 IKA®ETS-D5温度控制器和 IKA®RCT基础安全控制进行控制。

[0415] 向3mL溶剂或溶剂混合物(选自相应温度的清单)加入化合物1磷酸盐(形式I),直至获得混浊溶液,接着约30mg化合物1磷酸盐(形式I)加入至混浊溶液中。将混合物分别在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 或 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 下搅拌2-3天。固体通过XRPD过滤和分析。所述物质是用于在测试的所有溶剂和溶剂混合物中在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 和 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 下进行相平衡的形式I,此与起始物质化合物1磷酸盐(形式I)相同。

[0416] 实施例10

[0417] 化合物1磷酸盐形式II的制备和表征

[0418] 在不搅拌下将化合物1磷酸盐形式I(实施例1中制备,20mL)于DMF中的饱和溶液在空气下在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下蒸发,得到固体,通过XRPD、DSC和TGA表征此固体,其是形式II。

[0419] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图7中展示XRPD图案且表3中提供XRPD数据。

[0420] 表3.形式II XRPD数据

[0421]

2 θ (°)	高度	H%
4.7	2194	100
9.4	970	44.2
13.1	82	3.7
14.1	188	8.6
16.2	83	3.8

[0422]

18.8	2026	92.4
19.2	171	7.8
21.2	446	20.3
22.3	107	4.9
23.0	123	5.6
24.8	305	13.9
26.4	99	4.5
26.7	139	6.3
27.6	113	5.1
28.4	83	3.8
29.0	29	1.3
29.4	40	1.8
30.2	184	8.4
33.3	322	14.7
34.1	135	6.2
34.9	264	12
38.2	136	6.2
38.8	48	2.2
39.8	85	3.9
43.3	166	7.6

[0423] 用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图8中展示DSC热分析图且展现在约249℃下的吸热事件。

[0424] 用于获得TGA数据的实验参数如实施例4中所描述。图9中展示TGA热分析图。

[0425] 实施例11

[0426] 化合物1磷酸盐形式III的制备和表征

[0427] 在不搅拌下将20mL化合物1磷酸盐(形式I)于DMF中的饱和溶液在空气下在 50 ± 1 ℃下蒸发,得到固体,通过XRPD、DSC和TGA表征此固体,其是形式III。

[0428] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图10中展示XRPD图案且表4中提供XRPD数据。

[0429] 表4.形式III XRPD数据

[0430]

2θ (°)	高度	H%
4.6	425	85.1
7.1	50	9.9
9.4	129	25.9
13.3	166	33.3
15.7	89	17.8
16.3	173	34.7
18.9	500	100
19.2	289	57.9
21.2	290	58

22.5	220	44.1
23.1	216	43.2
24.3	88	17.7
24.9	142	28.4
25.6	65	13.1
26.7	165	33.1
27.7	89	17.7
29.1	61	12.1
30.4	62	12.4
33.4	41	8.2
34.2	66	13.2
35.0	72	14.3
38.3	46	9.3
38.8	57	11.5
43.4	43	8.7

[0431] 用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图11中展示DSC热分析图且展现在约250℃下的吸热事件。

[0432] 用于获得TGA数据的实验参数如实施例4中所描述。图12中展示TGA热分析图。

[0433] 实施例12

[0434] 化合物1磷酸盐形式IV的制备和表征

[0435] 在不搅拌下将20mL化合物1磷酸盐形式I于水中的饱和溶液在空气下在 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 下蒸发,得到固体,通过XRPD、DSC和TGA表征此固体,其是形式IV。

[0436] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图13中展示XRPD图案且表5中提供XRPD数据。

[0437] 表5.形式IV XRPD数据

[0438]

2 θ (°)	高度	H%
4.1	81	62.1
4.9	52	39.9
6.9	45	34.7
7.4	63	48.3
8.0	37	28.6
11.0	44	34
12.8	38	29
13.3	96	73.9
16.4	130	100
17.7	78	59.4
18.1	88	67.1
18.6	102	77.8
19.0	55	42

19.8	118	90.1
20.6	42	32.3
21.4	114	87
22.6	46	35.5
23.3	81	62
25.0	61	46.8
26.7	46	35.5
35.7	26	20.2
38.4	27	20.3

[0439] 用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图14中展示DSC热分析图且展现在约245℃下的吸热事件。

[0440] 用于获得TGA数据的实验参数如实施例4中所描述。图15中展示TGA热分析图。

[0441] 实施例13

[0442] 化合物1磷酸盐形式V的制备和表征

[0443] 将在35℃下制备的100mL化合物1磷酸盐于水中的饱和溶液骤冷至4-5℃,且维持于此温度下达1小时,得到稀薄浆液,将其过滤且风干1小时。确定固体是化合物1磷酸盐形式V且通过XRPD、DSC和TGA表征。

[0444] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图16中展示XRPD图案且表6中提供XRPD数据。

[0445] 表6.形式V XRPD数据

[0446]

2θ (°)	高度	H%
4.2	50	8.5
5.5	53	9
7.3	301	51.4
9.3	75	12.8
10.2	46	7.8
10.9	316	53.9
11.9	50	8.5
12.7	72	12.4
13.1	148	25.2
14.7	84	14.4
16.4	479	81.8
17.5	159	27.2
18.1	232	39.6
18.5	586	100
19.8	531	90.6
20.6	88	15
21.2	102	17.3
22.6	244	41.6
23.1	91	15.5
23.8	81	13.9
24.7	120	20.6
26.1	252	43.1
26.7	161	27.5
30.5	116	19.7

[0447]

30.8	61	10.5
31.8	69	11.8
35.1	86	14.6
35.5	65	11.2
37.3	104	17.7
37.7	65	11.1
39.7	53	9.1
44.2	51	8.7

[0448] 用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图17中展示DSC热分析图。

[0449] 用于获得TGA数据的实验参数如实施例4中所描述。图18中展示TGA热分析图。

[0450] 实施例14

[0451] 化合物1磷酸盐形式VI的制备和表征

[0452] 向150mL水加入化合物1磷酸盐,得到浆液,将其搅拌2小时,得到悬浮液。将悬浮液过滤且滤液冷却至4-5℃并维持在4-5℃下达3天。将悬浮液过滤,以分离结晶固体,通过XRPD、DSC和TGA表征此结晶固体,其是形式VI。

[0453] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图19中展示XRPD图案且表7中提供XRPD数据。

[0454] 表7.形式VI XRPD数据

[0455]	2θ (°)	高度	H%
	3.7	133	21.2
	4.1	222	35.4
	6.5	629	100
	8.3	437	69.5
	10.7	216	34.4
	13.2	230	36.6
	14.6	171	27.3
[0456]	16.1	61	9.7
	17.3	263	41.8
	18.3	59	9.4
	19.1	444	70.7
	20.1	171	27.2
	20.8	77	12.2
	21.5	130	20.7
	21.8	74	11.7
	22.8	59	9.4
	24.1	85	13.5
	25.1	114	18.1
	26.6	108	17.2
	27.1	74	11.7
	27.8	83	13.2
	30.8	93	14.8
	34.5	47	7.5
	36.2	80	12.7
	38.5	60	9.5
	40.2	54	8.7
	40.8	49	7.8
	44.6	45	7.2

[0457] 用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图20中展示DSC热分析图。

[0458] 用于获得TGA数据的实验参数如实施例4中所描述。图21中展示TGA热分析图。

[0459] 实施例15

[0460] 使用反溶剂加入进行的化合物1磷酸盐的多晶型现象研究

[0461] 化合物1磷酸盐的饱和溶液通过分别加入化合物1磷酸盐(形式I)至DMF、MeOH、MeOH/20%水和DMSO来制备。加入反溶剂以诱发沉淀。选择MTBE、IPAc、EtOAc、MeCN、MIBK、MEK和甲苯作为反溶剂。在加入反溶剂时不产生任何微粒固体的实验不作进一步研究。

[0462] 在反溶剂加入中(参见表8),从MeOH/IPAc、MeOH/EtOAc、MeOH/MEK、MeOH水溶液/

MTBE、DMSO/MeCN、DMSO/IPAc和DMSO/MEK鉴别出形式I。从MeOH/MeCN、MeOH水溶液/MeCN和MeOH水溶液/IPAc鉴别出形式II。从MeOH/TBME和MeOH/MIBK发现非晶形。

[0463] 图23中展示非晶形化合物1磷酸盐的XRPD图案。

[0464] 表8

[0465]

溶剂 (mL)	反溶剂 (mL)	固态形式
DMF (2mL)	IPAc (8mL)	n/a
DMF (2mL)	MTBE (8mL)	n/a
MeOH (2mL)	MTBE (8mL)	非晶形
MeOH (2mL)	IPAc (8mL)	形式I
MeOH (2mL)	EtOAc (8mL)	形式I
MeOH (2mL)	CH ₂ Cl ₂ (8mL)	透明溶液
MeOH (2mL)	MeCN (8mL)	形式II
MeOH (2mL)	MIBK (8mL)	非晶形
MeOH (2mL)	MEK (8mL)	形式I
MeOH/20% 水 (2mL)	MeCN (8mL)	形式II
MeOH/20% 水 (2mL)	MTBE (8mL)	形式I
MeOH/20% 水 (2mL)	IPAc (8mL)	形式II
DMSO (0.5mL)	MeCN (5mL)	形式I
DMSO (0.5mL)	IPAc (5mL)	形式I
DMSO (0.5mL)	MEK (5.5mL)	形式I
DMSO (0.5mL)	丙酮 (8mL)	n/a
DMSO (0.5mL)	甲苯 (6mL)	n/a

[0466] 实施例16

[0467] 使用反向加入进行的化合物1磷酸盐的多晶型现象研究

[0468] 在表9中列出的DMF、MeOH、MeOH/20%水和DMSO中制备化合物1磷酸盐的饱和溶液，并且加入至较大体积的可混溶反溶剂(即MTBE、IPAc、EtOAc、MeCN)。在加入至反溶剂时不产生任何微粒固体的实验不作进一步研究。除从MeOH/MeCN、MeOH水溶液/MeCN和MeOH水溶液/IPAc鉴别出形式II外，从大部分溶剂鉴别出形式I。从MeOH/MTBE、MeOH/EtOAc和MeOH/MIBK鉴别非晶形固体。

[0469] 表9

[0470]

溶剂 (mL)	反溶剂 (mL)	固态形式
DMF (2mL)	IPAc (8mL)	n/a
DMF (2mL)	MTBE (8mL)	n/a
MeOH (2mL)	MTBE (8mL)	非晶形
MeOH (2mL)	IPAc (8mL)	形式I
MeOH (2mL)	EtOAc (8mL)	非晶形
MeOH (2mL)	CH ₂ Cl ₂ (8mL)	n/a
MeOH (2mL)	MeCN (8mL)	形式II
MeOH (2mL)	MIBK (8mL)	非晶形

MeOH (2mL)	MEK (8mL)	形式I
MeOH/20% 水 (2mL)	MeCN (8mL)	形式II
MeOH/20% 水 (2mL)	MTBE (8mL)	形式I
MeOH/20% 水 (2mL)	IPAc (8mL)	形式II
DMSO (0.5mL)	IPAc (5mL)	形式I
DMSO (0.5mL)	MeCN (5mL)	形式I
DMSO (0.5mL)	MEK (5.5mL)	形式I
DMSO (0.5mL)	丙酮 (8mL)	n/a
DMSO (0.5mL)	甲苯 (6mL)	n/a

[0471] 实施例17

[0472] 使用骤冷进行的化合物1磷酸盐研究

[0473] 使在35℃下制备的化合物1磷酸盐的饱和溶液骤冷至约-20℃至-25℃,以诱发较高能量的结晶形式沉淀。基于在25℃和50℃下测量的溶解性数据,选择代表性溶剂(参见实施例7)。表10中展示所研究的溶剂和由实验产生的结晶形式。从THF水溶液和EtOH水溶液鉴别出形式I。从水鉴别出形式V和形式VI。

[0474] 表10

[0475]

溶剂 (mL)	固态形式
DMF	透明溶液
MeOH	透明溶液
MeOH/20% 水	透明溶液
2-甲氧基乙醇	透明溶液
2-甲氧基乙醇/20% 水	透明溶液
THF/20% 水	形式I
EtOH/20% 水	形式I
1-PrOH/20% 水	透明溶液
2-PrOH/20% 水	透明溶液
水 (冷却至4℃-5℃)	形式V
水 (冷却至4℃-5℃)	形式VI

[0476] 实施例18

[0477] 使用加热和冷却程序进行的化合物1磷酸盐的多晶型现象研究

[0478] 此实验被设计成用于寻找稳定结晶形式。在50℃下制备饱和溶液,并且通过使用程序化的循环浴在浴中缓慢冷却,所有溶剂都得到透明溶液。向透明溶液加入约10mg化合物1磷酸盐形式I,得到浆液。接着将所得浆液经2小时加热至50℃,接着经2小时冷却至5℃。此过程重复3天,且过滤固体以供进一步分析。结果呈现于表11中。针对所有样品,都鉴别出形式I。

[0479] 表11

[0480]	溶剂(mL)	固态形式
	DMF	形式 I
	甲醇	形式 I
	甲醇/20%水	形式 I
	2-甲氧基乙醇	形式 I
	2-甲氧基乙醇/20%水	形式 I
	THF/20%水	形式 I
	n-BuOH/10%水	形式 I
	EtOH/20%水	形式 I
	正丙醇/20%水	形式 I
[0481]	IPA/30%水	形式 I
	水	形式 I

[0482] 实施例19

[0483] 使用蒸发进行的化合物1磷酸盐的多晶型现象研究

[0484] 进行蒸发研究以鉴别在不受控制的沉淀期间的主要晶形。未产生任何微粒固体(即透明薄膜和油类)的实验不作进一步研究(n/a)。XRPD用以表征在由**IKA®** ETS-D5温度控制器和**IKA®** RCT基础安全控制来控制的 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 和 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 下蒸发样品的结晶形式的固态形态。

[0485] 结果呈现于表12($25 \pm 1^\circ\text{C}$)和表13($50 \pm 1^\circ\text{C}$)中。在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下蒸发(表12)产生多晶形式II(DMF)。在 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 下蒸发(表13)产生两种多晶形式,包括形式III(DMF)和形式IV(水)。

[0486] 表12. 在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下蒸发

[0487]

溶剂(mL)	固态形式
MeCN	n/a
氯仿	n/a
二氯甲烷	n/a
DMF	形式 II
1,4-二噁烷/5%水	n/a
1,4-二噁烷	n/a
甲醇	n/a
甲醇/20%水	形式 I
2-甲氧基乙醇	形式 I
MIBK	n/a
甲苯	n/a
己烷	n/a
THF	n/a
丙酮	n/a
n-BuOH	n/a
MTBE	n/a

[0488]

DMSO	形式 I
EtOH	n/a
EtOAc	n/a
甲酸乙酯	n/a
庚烷	n/a
乙酸异丁酯	n/a
IPAc	n/a
1-丙醇	n/a
IPA	n/a
水	n/a
MEK	n/a

[0489] 表13. 在 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 下蒸发

[0490]

溶剂(mL)	固态形式
MeCN	n/a
氯仿	n/a
DMF	形式 III
1,4-二噁烷	n/a
甲醇	形式 I
MeOH/20%水	形式 I
2-甲氧基乙醇	形式 I
MIBK	n/a
甲苯	n/a
己烷	n/a
THF	n/a
丙酮	n/a
n-BuOH	n/a
MTBE	n/a
DMSO	形式 I
EtOH	n/a
EtOAc	n/a
甲酸乙酯	n/a
庚烷	n/a
乙酸异丁酯	n/a
IPAc	n/a
1-丙醇	n/a
IPA	n/a

[0491]

水	形式 IV
MEK	n/a

[0492] 实施例20

[0493] 在IPA/MeOH/水/DMSO中化合物1磷酸盐结晶固体的竞争稳定性研究

[0494] 为了评估化合物1磷酸盐固体形式的转化,如下进行竞争浆液实验:向化合物1磷酸盐形式I于如表14中所列出的溶剂中的饱和溶液(1.5mL)加入形式I(6mg),接着搅拌,得到混浊溶液,接着将各6mg的形式II至形式VI加入至混合物中。将浆液在室温下搅拌2天且通过XRPD进行分析。表14中的结果揭露化合物1磷酸盐形式I似乎是在IPA/甲醇/水/DMSO混合物任一者中最稳定的形式。

[0495] 表14

[0496]

溶剂(mL)	固态形式
IPA/MeOH/水/DMSO(61.8/28.2/2.9/7.1)	形式I
IPA/MeOH/水/DMSO(56.6/28.3/3.0/12.1)	形式I

[0497] 实施例22

[0498] 化合物1磷酸盐结晶固体形式的卡尔费休滴定

[0499] 化合物1磷酸盐多晶形式I-VI的卡尔费休滴定的结果呈现于表15中。

[0500] 表15

[0501]	固 态 形 式	水 %	注 意
	形式 I	1.5	GMP 干燥
	形式 II	1.4	样品密封在小瓶中
	形式 III	1.4	样品密封在小瓶中
	形式 IV	3.0	样品密封在小瓶中
	形式 V	2.4	样品密封在小瓶中
[0502]	形式 VI	15.9	几乎新制样品

[0503] 进行化合物1磷酸盐形式I-VI的卡尔费休分析。各实验揭露水含量在1.40% - 15.9%范围内,指示形式I-VI每一者可以是水合物。

[0504] 实施例23

[0505] 化合物1二盐酸盐的制备和表征

[0506] 将化合物1 (55.2mg, 0.107mmol) 与0.7mL异丙醇 (IPA) 组合且搅拌2分钟,得到透明溶液。加入盐酸溶液 (0.25mL, 0.25mmol, 2.34当量; 1M HCl的IPA/IPAc溶液, 来自3.7M HCl的IPAc溶液), 得到浆液, 将其加热至50℃且搅拌15分钟。使所得混合物冷却至室温, 搅拌过夜, 过滤且真空干燥 (6小时), 得到最终产物 (61.8mg, 98%)。

[0507] 化合物1与盐酸之间的化学计量比通过元素分析确定为1:2。¹H NMR指示盐含有7.8%异丙醇, 并且卡尔-费休滴定指示水含量是约0.586%。元素分析: C₂₉H₃₅Cl₂F₃N₅O₄的计算值: C, 53.67; H, 5.35; N, 10.80; Cl, 10.95。实验值: C, 53.26; H, 5.21; N, 10.57; Cl, 10.83。

[0508] 化合物1二盐酸盐通过XRPD、DSC和TGA来表征。用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图4中展示XRPD图案。用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图5中展示DSC热分析图。DSC热分析图揭露主要吸热峰在约213℃下。用于获得TGA数据的实验参数如实施例4中所描述。图6中展示TGA热分析图。

[0509] 表17中提供XRPD数据。

[0510] 表17

[0511]	2θ (°)	高度	H%
	3.8	176	19.5

[0512]

8.3	376	41.8
11.2	152	16.9
12.4	231	25.7
13.9	79	8.8
15.6	218	24.2
16.6	129	14.3
18.9	632	70.3
20.0	103	11.4
22.1	186	20.6
23.1	194	21.5
23.9	108	12.1
25.0	899	100
26.2	95	10.6
27.2	167	18.6
28.4	197	21.9
30.0	228	25.3
31.8	150	16.7
33.6	163	18.2
35.2	184	20.5
37.3	150	16.7
39.6	69	7.6
41.9	148	16.5
43.3	63	7

[0513] 实施例24

[0514] 化合物1单盐酸盐的制备和表征

[0515] 向化合物1游离碱(参见实施例1步骤6;0.05mmol, 25.68mg)于异丙醇(0.5mL, 0.1M)中的溶液加入0.056mL盐酸(0.056mmol, 1.12当量, 1.0M IPA/IPAc溶液, 由3.7M HCl的IPAc(乙酸异丙酯)溶液制备)。将反应混合物搅拌过夜。通过过滤去除所得沉淀物, 并且用MTBE洗涤滤饼且固体真空干燥过夜, 得到标题盐。

[0516] 化合物1单盐酸盐通过XRPD和DSC来表征。图22中提供XRPD图案。用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图23中展示DSC热分析图。

[0517] 表18中提供XRPD数据。

[0518] 表18

[0519]

2θ (°)	高度	H%
3.5	102	27.3
4.0	105	28
7.8	126	33.6
8.8	134	35.7
11.9	57	15.3
12.6	121	32.2

14.5	138	36.8
15.0	47	12.5
15.9	70	18.8
16.6	44	11.6
17.4	113	30.2
19.7	74	19.8
20.4	59	15.8
20.6	54	14.4
22.3	74	19.9
23.8	186	49.6
24.6	84	22.3
25.2	375	100
26.3	80	21.4
26.5	82	21.8
27.4	38	10.2
28.8	90	24
29.2	72	19.2
31.1	75	19.9
31.5	44	11.7
31.7	42	11.3
34.5	69	18.3
37.6	46	12.4
40.9	43	11.4
41.3	32	8.6
41.8	34	8.9

[0520] 实施例25

[0521] 化合物1顺丁烯二酸盐的制备和表征

[0522] 将1.0mL体积的异丙醇加入至化合物1游离碱(50.30mg, 0.216mmol, 1当量)中。搅拌所得混合物, 得到透明溶液。将顺丁烯二酸(14.2mg, 0.122mmol, 1.21当量)加入至此溶液中, 并且搅拌所得反应混合物, 得到透明溶液。继续搅拌1小时。向此溶液加入1mg由IPA/庚烷获得的结晶(晶种), 并且搅拌所得混合物, 得到浆液。连续搅拌浆液3小时。通过过滤去除沉淀物, 并且用MTBE洗涤滤饼且真空干燥过夜, 得到标题盐(56.8mg, 89.2%)。

[0523] 所述盐的化合物1游离碱与顺丁烯二酸之间的化学计量比通过¹H NMR确定为1:1。化合物1顺丁烯二酸盐的结晶度通过XRPD、DSC和TGA来证实。

[0524] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图24中展示XRPD图案。用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图25中展示DSC热分析图。用于获得TGA数据的实验参数如实施例4中所描述。图26中展示TGA热分析图。

[0525] 表19中提供XRPD数据。

[0526] 表19

[0527]

2 θ (°)	高度	H%
5.2	108	3.9
9.0	762	27.4
9.5	851	30.6
10.4	504	18.1
11.2	1255	45.1
12.8	204	7.3
14.8	632	22.7
15.9	748	26.9
17.0	323	11.6
17.8	460	16.5
18.5	2781	100
19.5	687	24.7
19.9	1036	37.2
20.9	1007	36.2

[0528]

21.3	1421	51.1
22.9	2122	76.3
23.6	538	19.3
24.4	575	20.7
24.8	1904	68.5
25.8	1638	58.9
27.6	1166	41.9
29.2	492	17.7
30.9	1025	36.9
32.5	268	9.7
33.4	97	3.5
34.2	429	15.4
35.6	252	9
36.0	152	5.5
36.7	200	7.2
37.6	115	4.2
38.2	61	2.2
38.6	77	2.8
39.9	123	4.4
40.7	220	7.9
41.6	251	9
42.3	471	16.9
43.2	328	11.8
43.6	161	5.8

[0529] 实施例26

[0530] 化合物1己二酸盐的制备和表征

[0531] 将0.6mL体积的异丙醇加入至化合物1游离碱(37.8mg, 0.216mmol, 1当量)中且将所得混合物搅拌1分钟, 得到透明溶液。将己二酸(26.8mg, 0.183mmol, 2.49当量)加入至溶液中且在室温下搅拌所得浆液5分钟。将反应混合物加热至50℃且在所述温度下搅拌15分钟。(注意:透明溶液)。使反应混合物冷却至室温, 并且搅拌3小时。加入庚烷(0.2mL)且搅拌反应混合物, 得到浆液, 连续搅拌其过夜。通过过滤去除沉淀物, 并且用MTBE洗涤滤饼, 收集且真空干燥过夜, 得到标题盐(36.5mg, 产率84.5%)。

[0532] 所述盐的化合物1游离碱与己二酸之间的化学计量比通过¹HNMR确定为1:1。化合物1己二酸盐的结晶度通过XRPD、DSC和TGA来证实。用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图27中展示XRPD图案。用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图28中展示DSC热分析图。用于获得TGA数据的实验参数如实施例4中所描述。图29中展示TGA热分析图。

[0533] 表20中提供XRPD数据。

[0534] 表20

	2θ (°)	高度	H%
	3.8	169	10
	9.0	443	26.3
	9.3	1025	60.8
	10.1	235	14
	12.0	267	15.8
	12.5	62	3.7
	13.3	110	6.5
	15.0	754	44.7
	16.2	464	27.5
	17.6	368	21.8
	18.7	792	46.9
	20.0	1687	100
[0535]	21.2	147	8.7
	22.1	708	42
	22.7	415	24.6
	24.3	1154	68.4
	24.9	766	45.4
	26.9	254	15.1
	27.1	425	25.2
	28.7	337	20
	30.2	75	4.5
	31.7	124	7.3
	33.7	140	8.3
	35.0	95	5.6
	35.6	58	3.4
	36.3	71	4.2
	36.7	77	4.6
[0536]	38.2	119	7
	40.5	62	3.7
	41.8	168	9.9
	43.2	100	5.9

[0537] 实施例27

[0538] 化合物1氢溴酸盐的制备和表征

[0539] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于异丙醇(0.5mL)中的溶液加入0.12mL氢溴酸(0.12mmol, 2.4当量, 1.0M于异丙醇/水中的溶液)。搅拌所得混合物过夜, 得到浆液。通过过滤去除沉淀物, 并且用MTBE洗涤滤饼且真空干燥过夜, 得到所需要的产物。

[0540] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图30中展示XRPD图案。用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图31中展示DSC热分析图。用于获得TGA数据的实验参数如实施例4中所描述。图32中展示TGA热分析图。

[0541] 表21中提供XRPD数据。

[0542] 表21

[0543]

2θ (°)	高度	H%
3.8	171	55.4
4.2	142	46.2
6.5	99	32.3
9.5	93	30.3
10.1	41	13.2
10.9	47	15.1
12.9	189	61.3
13.2	102	33.2
13.9	64	20.6
15.6	69	22.4
16.6	263	85.3
17.9	143	46.6
18.9	48	15.6
19.5	201	65.2

[0544]

19.9	77	24.9
21.7	101	33
22.5	308	100
23.0	111	35.9
23.7	179	58.2
24.3	188	61
26.5	256	83.1
27.5	239	77.5
28.3	135	43.8
30.6	48	15.5
32.5	49	15.9
33.6	77	25.1
33.9	86	27.8
35.3	50	16.3

[0545] 实施例28

[0546] 化合物1扁桃酸盐的制备和表征

[0547] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于IPA(0.5mL)中的溶液加入扁桃酸(8.1mg, 0.053mmol, 1.06当量)。将混合物搅拌过夜。将浆液过滤, 用MTBE洗涤, 得到化合物1扁桃酸盐, 通过XRPD、DSC和TGA进行分析。

[0548] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图33中展示XRPD图案。用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图34中展示DSC热分析图。用于获得TGA数据的实验参数如实施例4中所描述。图35中展示TGA热分析图。

[0549] 表22中提供XRPD数据。

[0550] 表22

[0551]	2θ (°)	高度	H%
	4.0	190	9.7
	4.8	54	2.7
	8.7	89	4.5
[0552]	11.2	753	38.3
	12.0	286	14.5
	13.8	207	10.6
	14.9	359	18.3
	15.7	142	7.2
	16.7	206	10.5
	17.3	222	11.3
	18.6	788	40.1
	20.2	107	5.4
	20.6	379	19.3
	22.5	537	27.3
	24.1	1965	100
	25.3	338	17.2
	26.6	221	11.3
	27.9	118	6
	28.6	162	8.2
	29.4	124	6.3
	30.2	60	3
	31.0	138	7
	31.5	59	3
	32.7	91	4.6
	33.5	110	5.6
	35.7	125	6.4
	37.5	103	5.2
	38.6	129	6.6
	39.3	126	6.4
	40.9	112	5.7
	42.3	85	4.4
	44.0	113	5.7

[0553] 实施例29

[0554] 化合物1水杨酸盐

[0555] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于异丙醇(IPA) (0.5mL) 中的溶液加入水杨酸(0.058mmol, 8.01mg, 1.16当量)。搅拌所得反应混合物过夜, 形成浆液。通过过滤去除沉淀物, 且滤饼用甲基叔丁基醚(MTBE)洗涤, 得到化合物1水杨酸盐, 通过XRPD和DSC来表征。

[0556] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图36中展示XRPD图案。用于获得DSC数据的实验参数如实施例3中所描述。图37中展示DSC热分析图。

[0557] 表23中提供XRPD数据。

[0558] 表23

[0559]

2 θ (°)	高度	H%
8.7	58	2.7
9.7	77	3.5
10.9	234	10.7
11.3	406	18.7
11.8	609	28
13.2	80	3.7
13.6	48	2.2
14.5	163	7.5
14.8	366	16.8
15.6	231	10.6
16.7	288	13.2
18.3	143	6.6
18.7	422	19.4
19.9	161	7.4
20.6	58	2.7
21.2	735	33.8
21.9	1536	70.6
23.0	1123	51.6
23.4	2176	100
24.1	716	32.9
25.1	501	23
25.8	93	4.3
26.3	410	18.8
27.1	57	2.6
27.7	151	6.9
28.1	142	6.5
29.4	243	11.1
29.9	63	2.9
31.3	131	6
32.9	110	5
35.7	84	3.9

[0560]

36.5	120	5.5
36.8	231	10.6
37.9	170	7.8
39.4	57	2.6
42.0	185	8.5
42.6	139	6.4
44.0	66	3
44.4	62	2.9

[0561] 实施例30

[0562] 化合物1苯甲酸盐

[0563] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于异丙醇(IPA) (0.5mL) 中的溶液加入苯甲酸(7.05mg, 0.0577mmol, 1.16当量)。搅拌所得反应混合物过夜, 形成浆液。通过过滤去除沉淀物, 且滤饼用甲基叔丁基醚(MTBE)洗涤, 得到化合物1苯甲酸盐, 通过XRPD进行分析。

[0564] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图38中展示XRPD图案。

[0565] 表24中提供XRPD数据。

[0566] 表24

[0567]

2θ (°)	高度	H%
4.9	156	15.9
8.7	83	8.5
9.8	180	18.3
10.7	129	13.1
11.6	566	57.8
13.1	74	7.5
14.9	225	22.9
15.9	66	6.7
16.9	389	39.7
18.8	346	35.4
21.5	692	70.7

[0568]

23.2	862	88
23.7	980	100
24.9	566	57.8
26.2	243	24.9
27.2	168	17.2
27.5	139	14.1
29.2	78	8
31.2	113	11.5
32.7	145	14.8
35.3	128	13.1
36.4	62	6.3
37.3	120	12.3
38.3	85	8.7
39.9	130	13.3
42.5	187	19

[0569] 实施例31

[0570] 化合物1苯磺酸盐

[0571] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于异丙醇(IPA) (0.5mL) 中的溶液加入苯磺酸(0.11mL 0.5M异丙醇溶液, 0.055mmol, 1.1当量)。搅拌所得反应混合物过夜, 得到浆液。通过过滤去除沉淀物, 得到化合物1苯磺酸盐, 通过XRPD来表征。

[0572] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图39中展示XRPD图案。

[0573] 表25中提供XRPD数据。

[0574] 表25

[0575]

2θ (°)	高度	H%
3.9	156	20
6.6	406	52.1
9.1	188	24.1
12.0	109	14
12.9	306	39.2
13.3	267	34.3

[0576]

14.5	237	30.4
15.7	56	7.1
16.2	162	20.7
18.0	780	100
19.2	197	25.2
19.8	109	14
20.5	94	12
21.2	125	16.1
21.8	182	23.3
23.5	356	45.7
23.9	522	66.9
25.2	56	7.1
26.1	79	10.1
28.4	89	11.4
29.7	148	18.9
31.6	65	8.4
32.9	46	5.8
35.9	45	5.7
36.4	69	8.8
39.8	47	6
42.8	71	9.1
43.7	52	6.6

[0577] 实施例32

[0578] 化合物1L-焦谷氨酸盐

[0579] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于异丙醇(IPA) (0.5mL) 中的溶液加入L-焦谷氨酸(7.25mg, 0.056mmol, 1.12当量)。搅拌所得反应混合物5小时, 然后加入庚烷(0.3mL)。连续搅拌反应混合物过夜, 形成浆液。通过过滤去除沉淀物, 且滤饼用甲基叔丁基醚(MTBE)洗涤, 得到化合物1L-焦谷氨酸盐, 通过XRPD来表征。

[0580] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图40中展示XRPD图案。

[0581] 表26中提供XRPD数据。

[0582] 表26

[0583]

2θ (°)	高度	H%
4.4	344	32.7
8.3	49	4.6
9.2	86	8.2
10.7	343	32.6
11.5	1052	100
12.5	74	7.1
13.5	176	16.7
15.0	102	9.7

15.4	202	19.2
16.1	100	9.5
17.5	73	6.9
18.0	365	34.7
19.0	145	13.8
19.8	72	6.8
20.7	576	54.7
21.2	706	67.1
22.9	539	51.2
23.7	66	6.3
24.5	139	13.2
25.2	98	9.3
26.4	124	11.8
29.2	158	15
32.4	85	8.1
33.0	47	4.4
34.0	49	4.6
41.3	51	4.9
41.9	46	4.4

[0584] 实施例33

[0585] 化合物1甲磺酸盐

[0586] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于异丙醇(IPA) (0.5mL) 中的溶液加入甲磺酸(0.055mmol, 1.1当量, 0.055mL 1.0M EtOH溶液)。搅拌所得反应混合物5小时, 然后将庚烷(0.3mL) 加入至反应混合物中。连续搅拌反应混合物24小时, 得到浆液。通过过滤去除沉淀物, 得到化合物1甲磺酸盐, 通过XRPD进行分析。

[0587] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图41中展示XRPD图案。

[0588] 表27中提供XRPD数据。

[0589] 表27

[0590]

2 θ (°)	高度	H%
3.6	143	18.6
6.4	60	7.8
9.6	55	7.1
10.4	44	5.7
12.7	222	28.9
13.5	650	84.6
14.7	528	68.7
15.1	135	17.6
16.7	598	77.8
18.6	425	55.3
19.3	697	90.7
20.0	697	90.8
20.7	434	56.5
21.6	81	10.6
22.1	214	27.9
22.4	146	19
23.0	295	38.5
24.1	447	58.2
24.4	768	100
24.8	234	30.4
25.7	354	46.1
26.8	434	56.5
27.2	715	93.1
28.1	364	47.3
29.4	240	31.3
30.1	236	30.7
31.5	138	17.9
32.1	140	18.2
34.1	236	30.8
35.0	94	12.2

[0591]

35.4	71	9.2
36.2	120	15.6
37.4	196	25.5
38.0	73	9.5
38.8	183	23.8
39.8	90	11.7
40.1	61	8
40.4	59	7.7
41.0	76	9.9
41.4	54	7
41.9	70	9.1
42.1	49	6.4
42.9	67	8.7
43.4	108	14

[0592] 实施例34

[0593] 化合物1 (1S) - (+) -10-樟脑磺酸盐

[0594] 向0.1M化合物1游离碱 (0.05mmol, 25.68mg) 于异丙醇 (IPA) (0.5mL) 中的溶液加入 (1S) - (+) -10-樟脑磺酸 (0.055mmol, 1.1当量, 0.11mL 0.5M IPA溶液) (CAS登记号3144-16-9; Aldrich目录号C2107-500G)。搅拌所得反应混合物5小时, 然后将庚烷 (0.3mL) 加入至反应混合物中。连续搅拌反应混合物过夜, 得到浆液。通过过滤去除沉淀物, 得到化合物1樟脑磺酸盐, 通过XRPD进行分析。

[0595] 用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图42中展示XRPD图案。

[0596] 表28中提供XRPD数据。

[0597] 表28

[0598]

2θ (°)	高度	H%
3.7	140	25.9
6.6	232	43
7.1	539	100
10.9	249	46.1

[0599]

13.6	249	46.2
16.1	292	54.1
17.7	372	69
18.8	188	34.8
19.9	500	92.7
21.3	70	12.9
23.2	321	59.6
25.6	90	16.7
28.4	124	22.9
29.6	62	11.5
31.7	60	11.1
35.1	99	18.4
43.5	64	11.8

[0600] 实施例35

[0601] 化合物1反丁烯二酸盐

[0602] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于异丙醇(IPA)(0.5mL)中的溶液加入顺丁烯二酸(6.69mg, 0.058mmol, 1.16当量)。搅拌反应混合物5小时,然后将庚烷(0.3mL)加入至反应混合物中。连续搅拌反应混合物过夜,得到浆液。通过过滤去除沉淀物,得到化合物1反丁烯二酸盐,通过XRPD进行分析。

[0603] 化合物1反丁烯二酸盐通过XRPD来表征。用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图43中展示XRPD图案。

[0604] 表29中提供XRPD数据。

[0605] 表29

[0606]

2θ (°)	高度	H%
3.8	397	77.6
5.2	120	23.4
7.3	511	100
10.4	89	17.4
11.6	74	14.5
13.2	145	28.4

[0607]

16.2	68	13.3
17.1	126	24.6
20.8	239	46.7
24.3	216	42.2
25.6	81	15.9
27.8	78	15.3
31.1	71	13.9
41.9	52	10.1

[0608] 实施例36

[0609] 化合物1硫酸盐

[0610] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于IPA(0.5mL)中的溶液加入硫酸(0.055mmol, 1.1当量, 0.055mL 1.0M IPA溶液)。搅拌反应混合物过夜, 得到浆液。通过过滤去除沉淀物, 得到化合物1硫酸盐, 通过XRPD来表征。

[0611] 化合物1硫酸盐通过XRPD来表征。用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图44中展示XRPD图案。

[0612] 表30中提供XRPD数据。

[0613] 表30

[0614]	2θ (°)	高度	H%
	3.6	185	100
	6.3	169	91.8
	8.7	89	48.3
	10.8	54	29.1
	12.8	51	27.6
	13.7	57	31.1
	15.4	132	71.7
	19.0	152	82.1
	20.2	114	62
	21.2	85	46
	21.6	114	61.9
	23.1	76	40.9
	24.0	62	33.4
[0615]	24.8	68	36.6
	25.4	59	31.8
	27.1	110	59.6
	27.2	111	60.4

[0616] 实施例37

[0617] 化合物1L-酒石酸盐

[0618] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于异丙醇(IPA)(0.5mL)中的溶液加入L-酒石酸(8.71mg, 0.058mmol, 1.16当量)。搅拌反应混合物5小时, 然后将庚烷(0.3mL)加入至反应混合物中。连续搅拌反应混合物过夜, 得到浆液。通过过滤去除沉淀物, 得到化合物1L-酒石酸盐, 通过XRPD进行分析。

[0619] 化合物1L-酒石酸盐呈非晶固体获得。用于获得XRPD数据的实验参数如实施例2中所描述。图45中展示XRPD图案。

[0620] 实施例38

[0621] 化合物1D-酒石酸盐

[0622] 向0.1M化合物1游离碱(0.05mmol, 25.68mg)于IPA(0.5mL)中的溶液加入D-酒石酸(8.64mg, 0.058mmol, 1.16当量)。搅拌反应混合物5小时, 然后将庚烷(0.3mL)加入至反应混合物中。连续搅拌反应混合物过夜, 得到浆液。通过过滤去除沉淀物, 得到化合物1D-酒石酸

盐,通过XRPD进行分析。

[0623] 化合物1D-酒石酸盐呈非晶固体获得(图46中展示XRPD图案)。

[0624] 实施例A

[0625] Pim酶测定

[0626] Pim-1和Pim-3激酶测定-20 μ L反应可以在白色384孔聚苯乙烯平板中在25 $^{\circ}$ C下进行1小时,所述平板点有测定缓冲液(50mM Tris pH 7.5、0.01% Tween-20、5mM MgCl₂、0.01% BSA、5mM DTT)中0.8 μ L化合物/DMSO,含有0.05 μ M生物素标记的BAD肽底物(AnaSpec 62269)、1mM ATP和2.5pM(Pim-1, Invitrogen PV3503)或1.25pM(Pim-3, Millipore 14-738)酶。通过加入10 μ L中止缓冲液(150mM Tris pH=7.5、150mM NaCl、75mM EDTA、0.01% Tween-20、0.3% BSA)中止反应,所述缓冲液补充有稀释666倍的磷酸化-Bad (Ser112) 抗体(Cell Signaling 9291)和链霉亲和素供体珠粒(PerkinElmer 6760002)以及蛋白-A接受体珠粒(PerkinElmer 6760137),各15 μ g/mL。在减少的光下将中止缓冲液补充珠粒和中止反应。在中止反应之前,将具有珠粒的中止缓冲液在黑暗中在室温下预先培育1小时。中止反应后,将平板在黑暗中在室温下培育1小时,接着在PHERAstar FS板式读数器(BMG Labtech)上在减少的光下读取。

[0627] Pim-2激酶测定-20 μ L反应可以在白色384孔聚苯乙烯平板中在25 $^{\circ}$ C下进行2小时,所述平板点有测定缓冲液(50mM Tris pH 7.5、0.01% Tween-20、5mM MgCl₂、0.01% BSA、5mM DTT)中0.8 μ L化合物/DMSO,含有0.05 μ M荧光素标记的CREBtide肽底物(Invitrogen PV3508)、1mM ATP和1nM酶(Invitrogen PV3649)。通过加入10 μ L具有30mM EDTA和1.5nM LanthaScreen Tb-CREB pSer133抗体(Invitrogen PV3566)的TR-FRET稀释缓冲液(Invitrogen PV3574)中止反应。在室温下培育30分钟后,将平板在PHERAstar FS板式读数器(BMG Labtech)上读取。

[0628] 当在以上公开的测定条件下测试PIM激酶活性时具有2 μ M或更少的IC₅₀的本发明的化合物或盐视为活性的。根据此测定测试化合物1且发现IC₅₀<100nM。根据此测定测试化合物1磷酸盐和化合物1二盐酸盐且下表16中提供数据。

[0629] 虽然以上体外测定在1mM ATP下进行,但也可以针对PIM靶,利用K_m条件,评估化合物的性能和体外活性,其中ATP浓度设定为K_m值且所述测定对PIM抑制活性更灵敏。

[0630] 实施例B

[0631] Pim细胞和全血测定

[0632] Pim细胞增殖测定

[0633] KMS12BM和MOLM16细胞是从DSMZ(德国)购买的并且根据供货商的建议进行供养。为了测量测试化合物的抗增殖活性,将细胞在其相应培养基(2 $\times$ 10³个细胞/200 μ L/孔)中涂铺至96孔超低结合平板(Corning)中,有或者没有测试化合物。3至4天后,接着将含[3H]-胸苷(1 μ Ci/孔)(PerkinElmer)的PBS(10 μ L)加入至细胞培养物中,持续另外12小时,然后经GF/B过滤器(Packard Bioscience)用水过滤,分离出掺入的放射性,并且通过用TopCount(Packard Bioscience)进行液体闪烁计数来测量。

[0634] Pim pBAD信号传导测定

[0635] 为了测量测试化合物对细胞中的pBAD水平的作用,在5 μ L浓度范围的测试化合物存在或不存在下将KMS12BM细胞(DSMZ,德国)用RPMI和10%FBS(4 $\times$ 10⁵个细胞/孔/100 μ L)

涂铺至96孔v形底聚丙烯平板(Greiner)中。在37℃和5%CO₂下2.5小时后,将细胞溶解于100μL含有PMSF、HALT和蛋白酶抑制剂(Thermo,EMD Calbiochem)的细胞提取缓冲液(Cell Signaling Technology)中。细胞溶解产物中的pBAD蛋白质用人类pBAD S112ELISA试剂盒(Cell Signaling Technology)定量。通过使用GraphPad Prism 5.0软件拟合抑制百分比对比抑制剂浓度对数的曲线来确定IC₅₀。

[0636] 为了测量在人类全血存在下测试化合物对细胞中的pBAD水平的作用,获得人类肝素化全血(Biological Specialty Corp, Colmar PA)且在20μL浓度范围的测试化合物存在或不存在下按350μL/孔加入至96孔2mL阻断平板(Costar 3961)中。将含KMS12BM细胞(1×10⁶)或MOLM-16细胞(5×10⁵) (DSMZ, 德国)的25μL RPMI和10%FBS(GIBCO)加入至每个孔中。在37℃和5%CO₂下2.5小时后,将红血球用红血球溶解缓冲液(Qiagen)溶解且将残余细胞在1200RPM下离心。所得球粒用100μL含有Halt、PMSF和蛋白酶抑制剂(Thermo, Calbiochem, Sigma)的细胞提取缓冲液(Cell Signaling Technology)溶解。接着在市售人类pBAD S112ELISA试剂盒(Cell Signaling Technology)中定量细胞溶解产物中的pBAD蛋白质水平。通过使用GraphPad Prism 5.0软件拟合抑制百分比对比抑制剂浓度对数的曲线来确定IC₅₀。

[0637] 实施例C

[0638] 测定数据

[0639] 在实施例A和实施例B的上述测定中测试化合物1磷酸盐与化合物1二盐酸盐两者。下表30中提供数据。

[0640] 表30

测试类型(实施例号, 细胞类型)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
	化合物 1 二盐酸盐	化合物 1 H ₃ PO ₄ 盐
PIM1 酶(实施例 A)	< 35	< 35
PIM2 酶(实施例 A)	< 35	< 35
PIM3 酶(实施例 A)	< 35	< 35
[0641] 肿瘤细胞增殖(实施例 B, KMS12BM 细胞)	< 100	< 100
肿瘤细胞增殖(实施例 B, MOLM16 细胞)	< 35	< 35
pBAD KMS12BM 细胞(实施例 B)	< 35	< 35
pBAD 全血(实施例 B, KMS12BM 细胞)	< 200	< 200
[0642] pBAD 全血(实施例 B, MOLM16 细胞)	< 100	< 100

[0643] 除本文中的描述以外,本发明的各种修改将是本领域的技术人员从以上描述显而易见的。还打算这类修改在随附权利要求书的范围内。本申请中引用的每一参考文献,包括(不限于)所有专利、专利申请和公布都以全文引用的方式并入本文中。

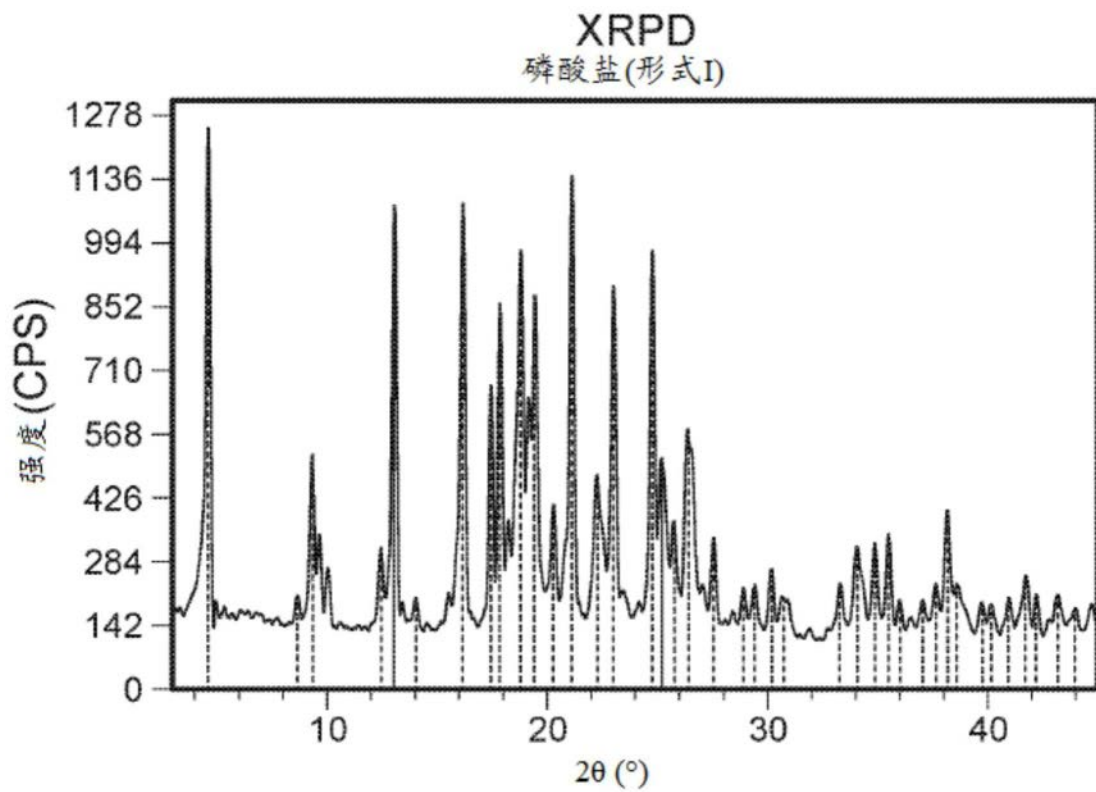


图1

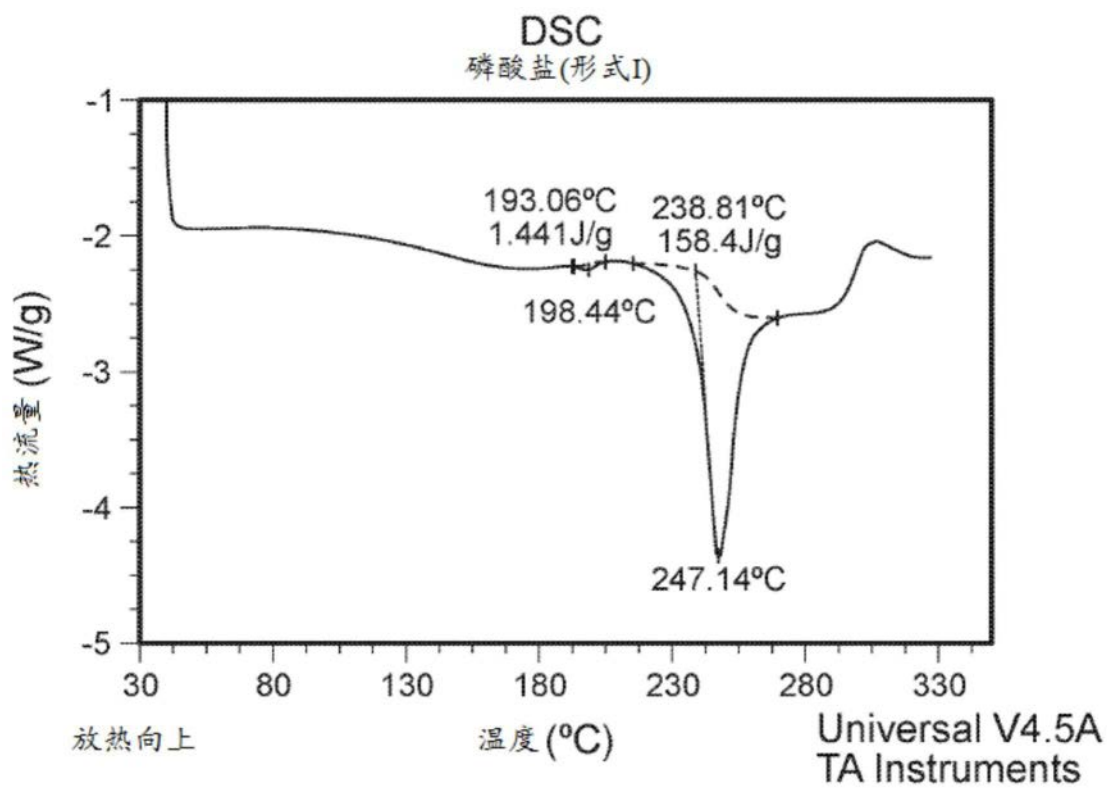


图2

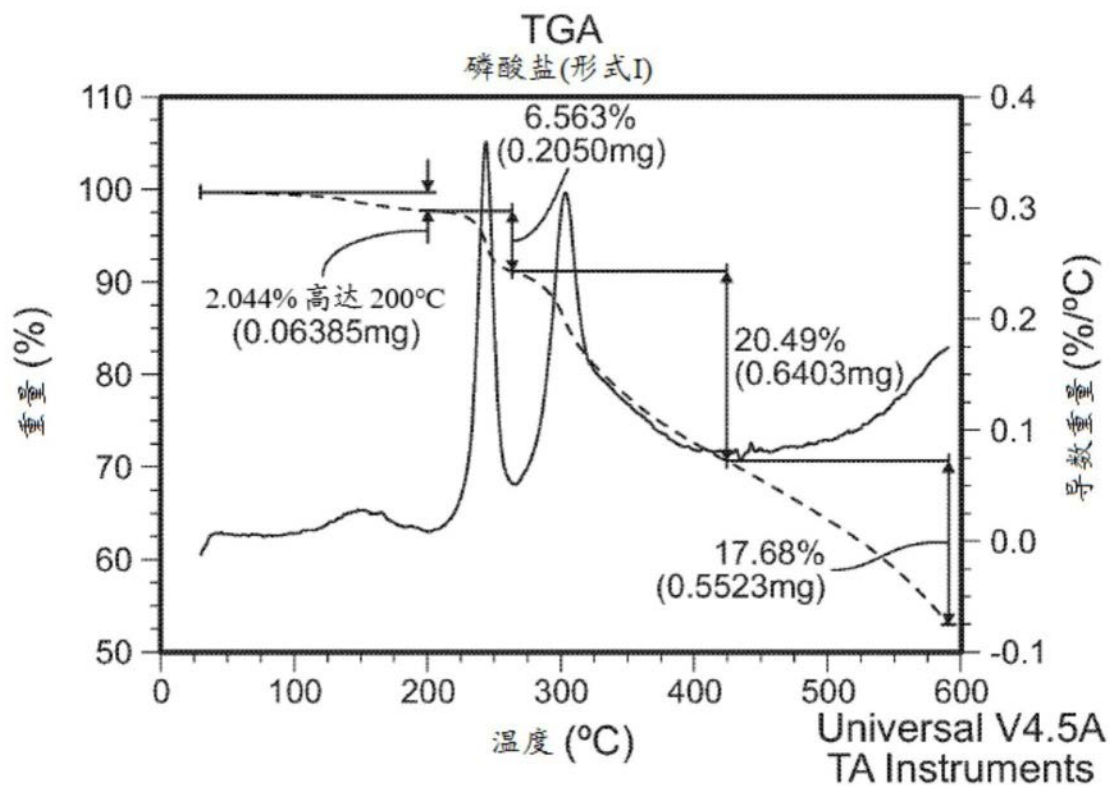


图3

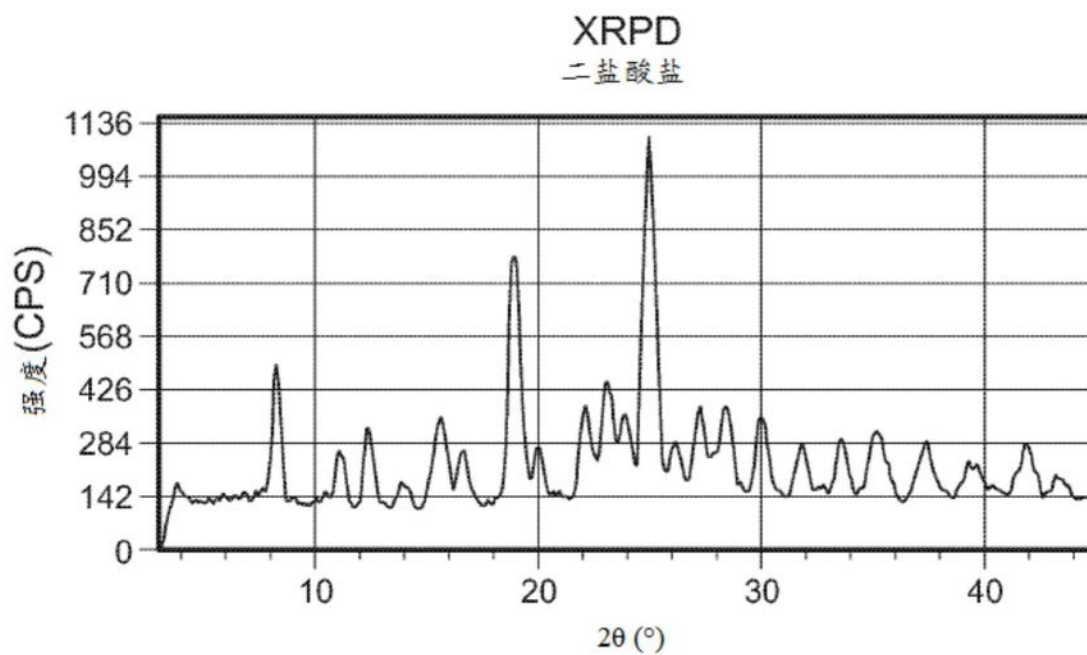


图4

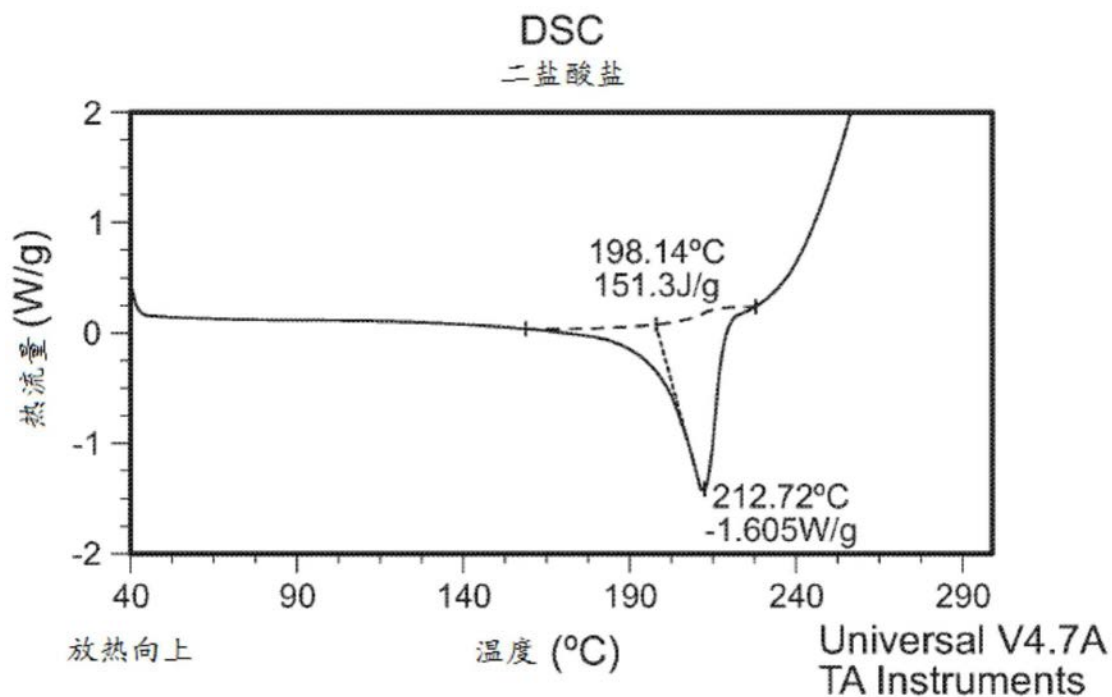


图5

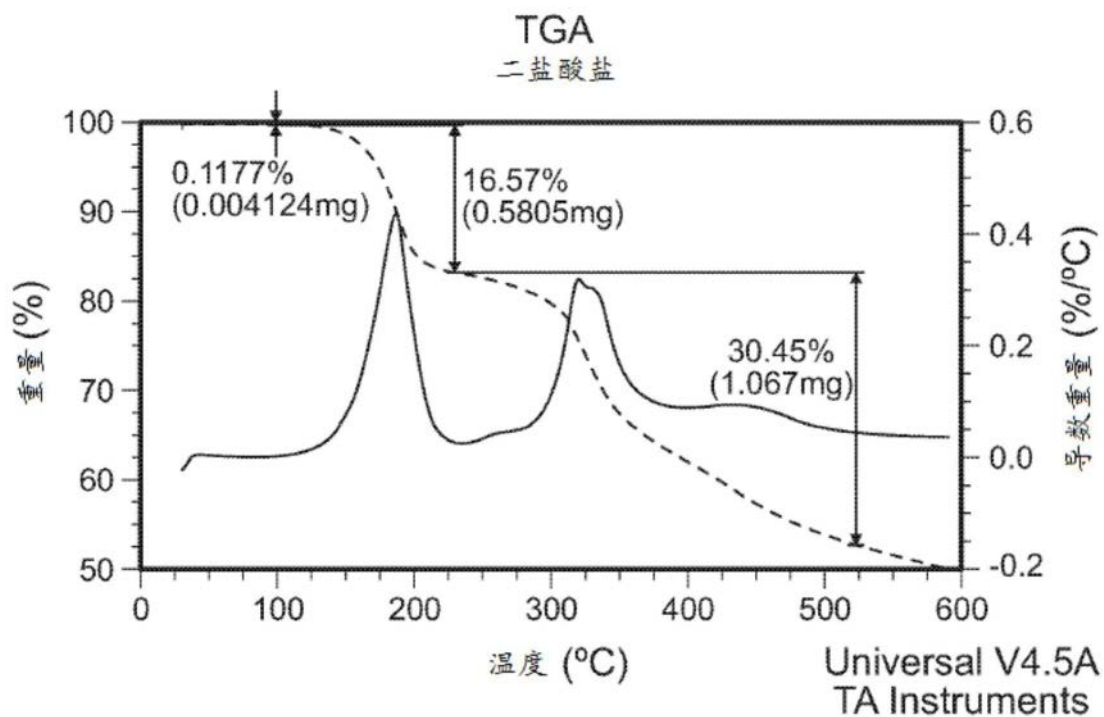


图6

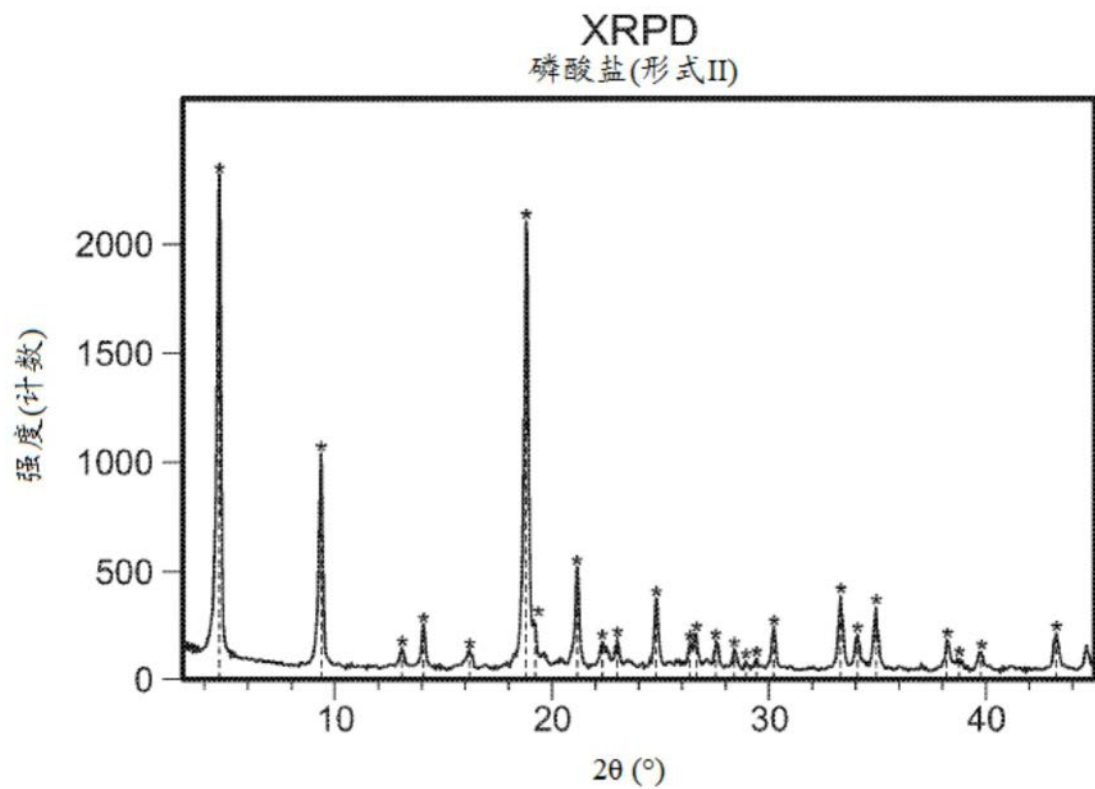


图7

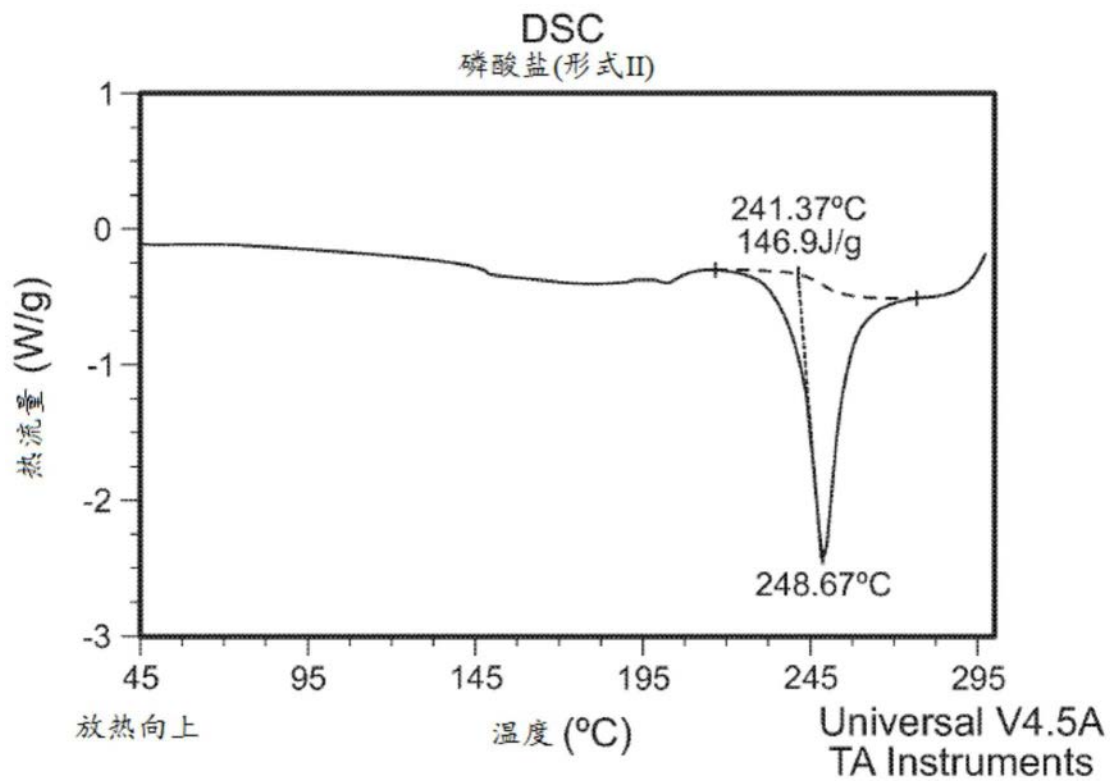


图8

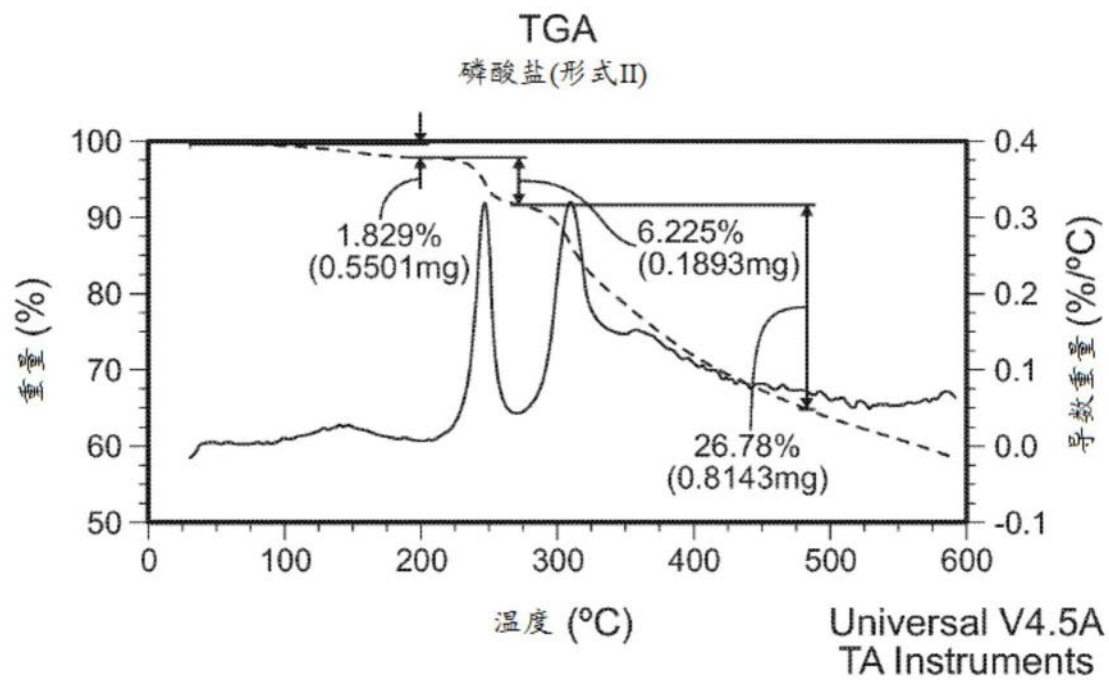


图9

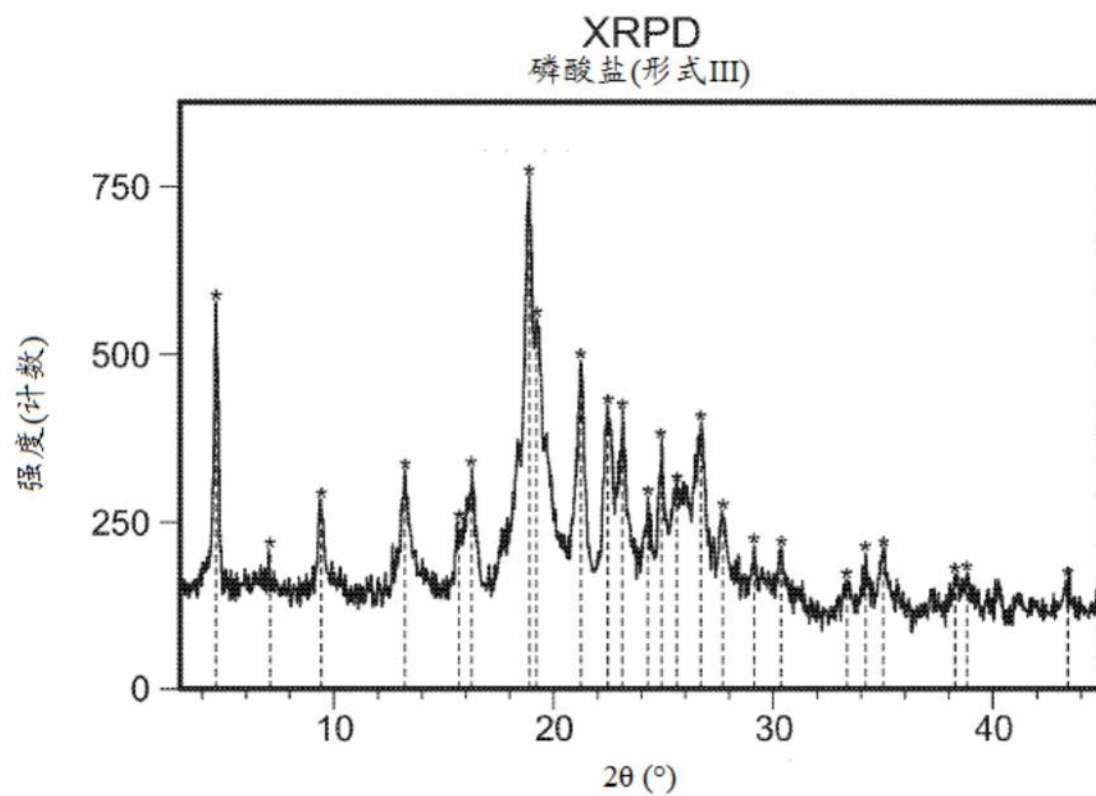


图10

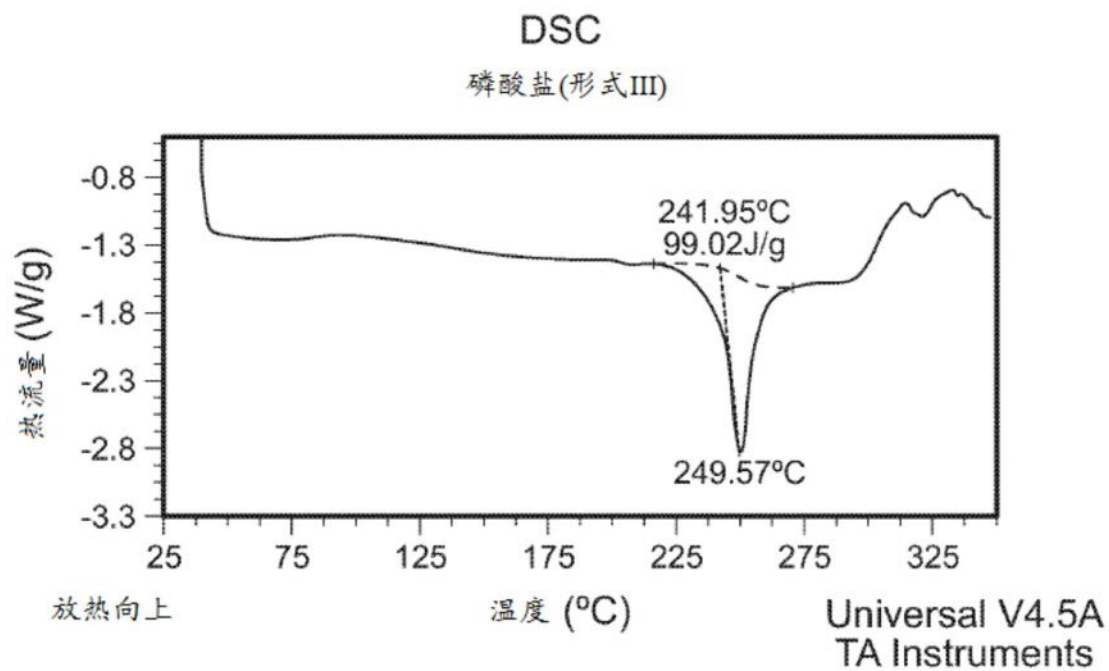


图11

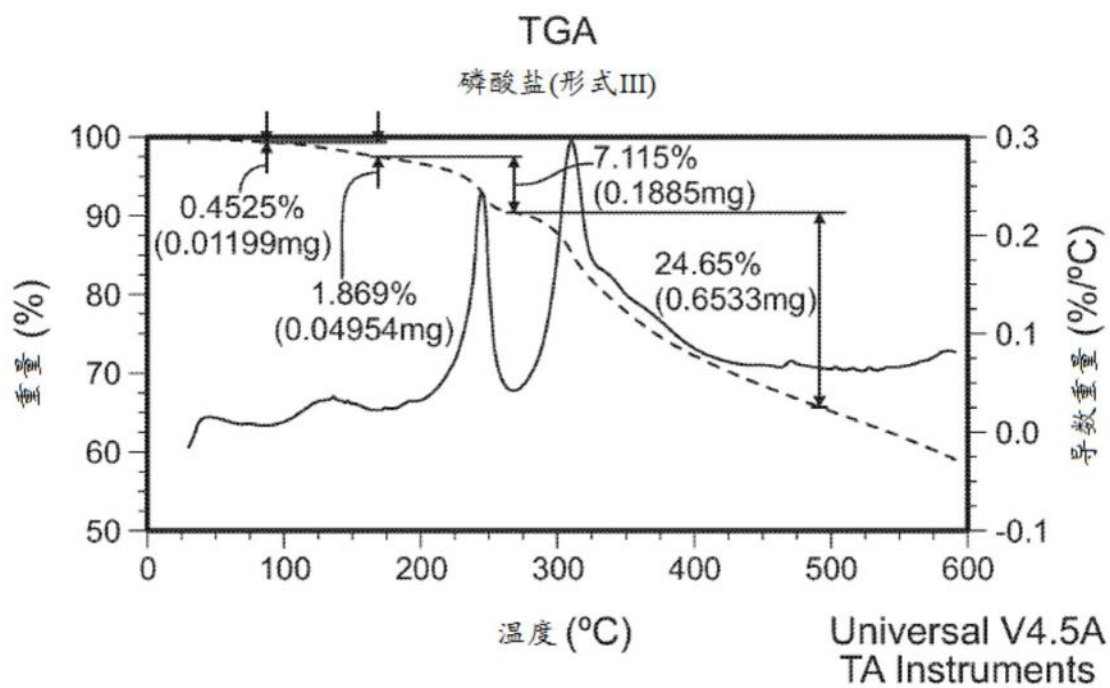


图12

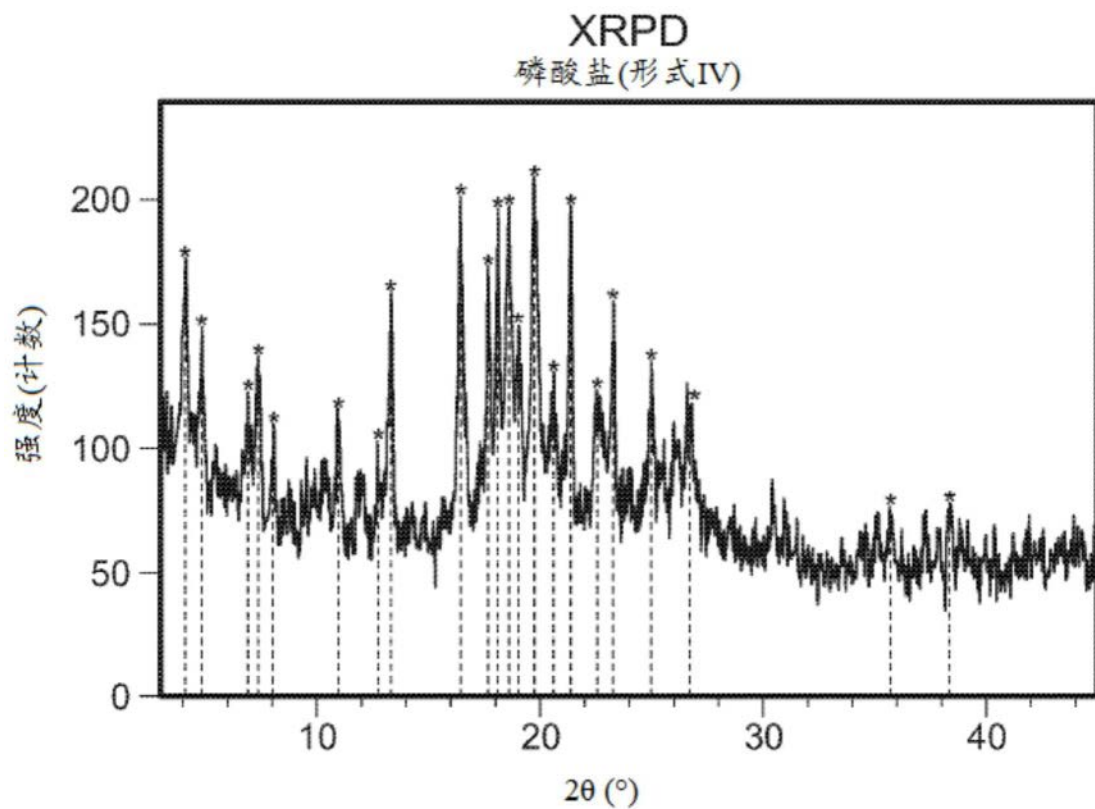


图13

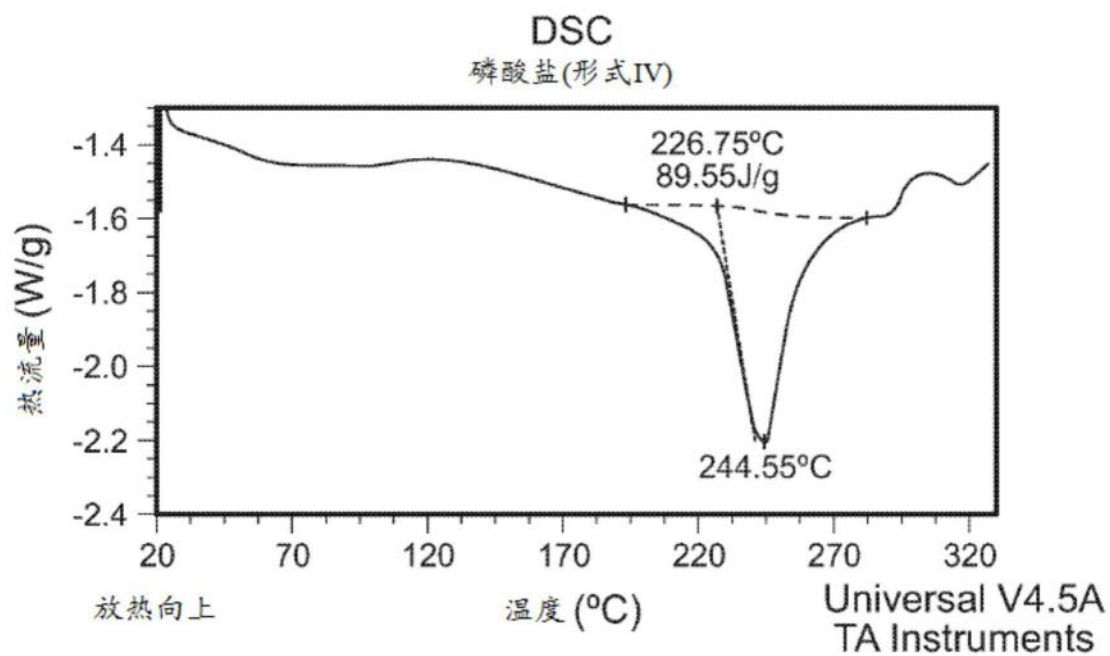


图14

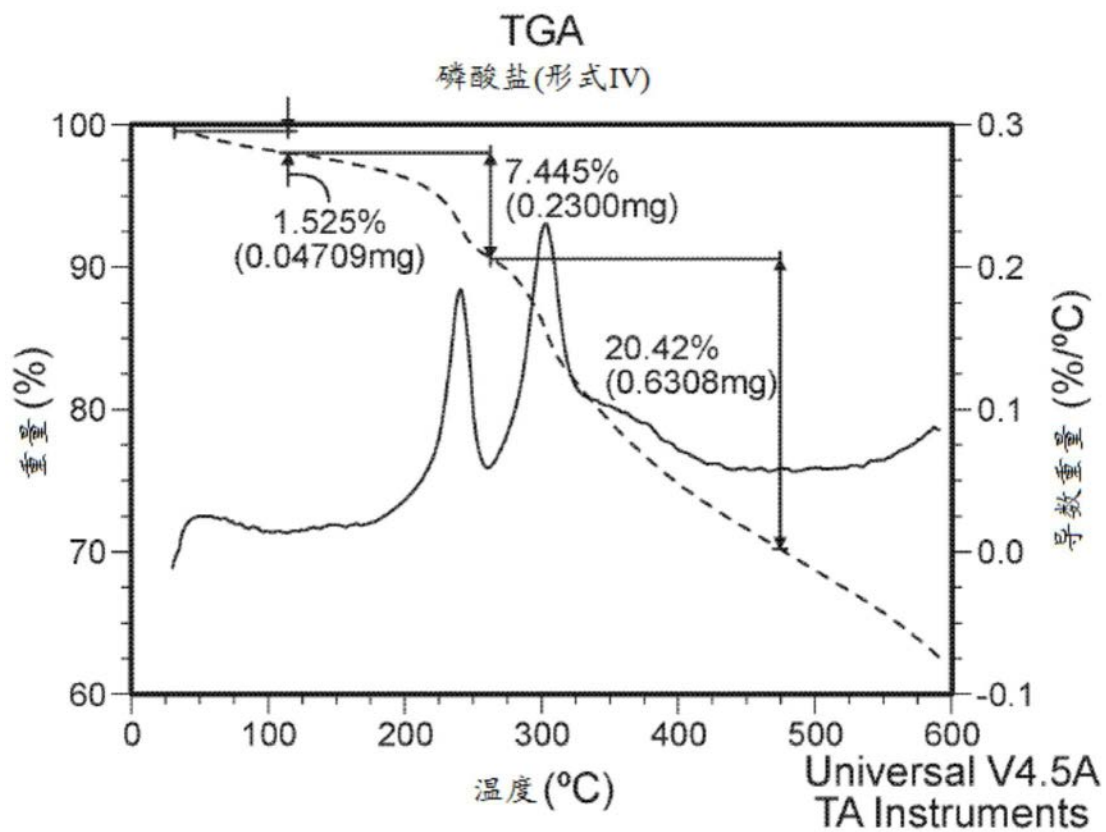


图15

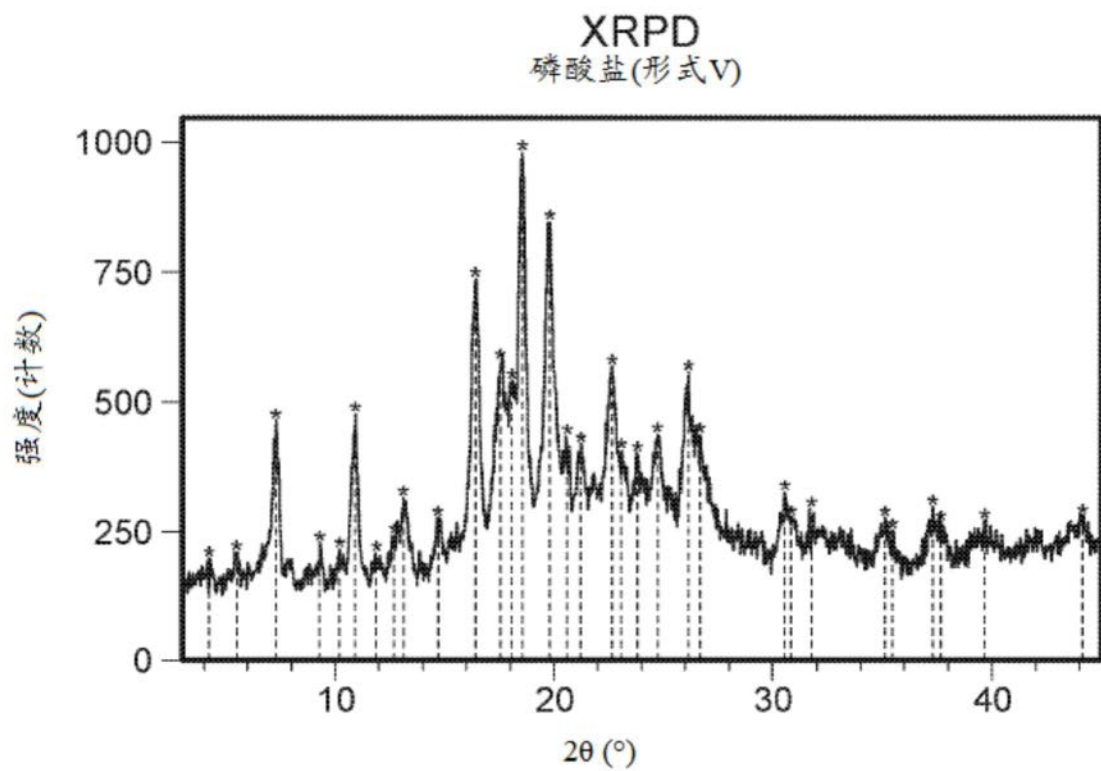


图16

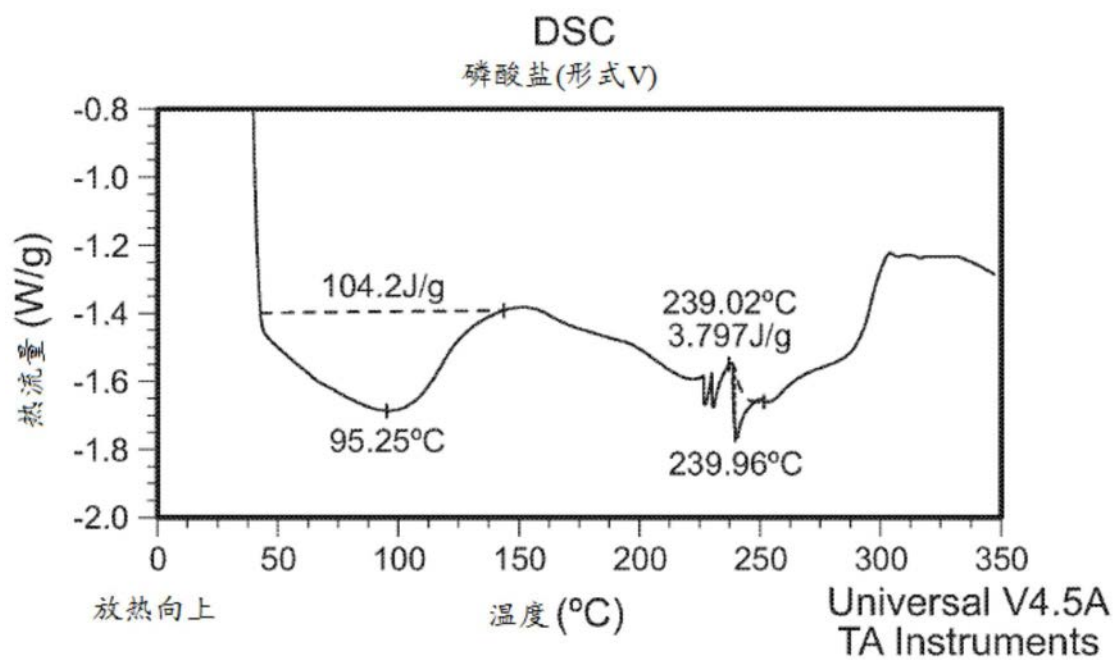


图17

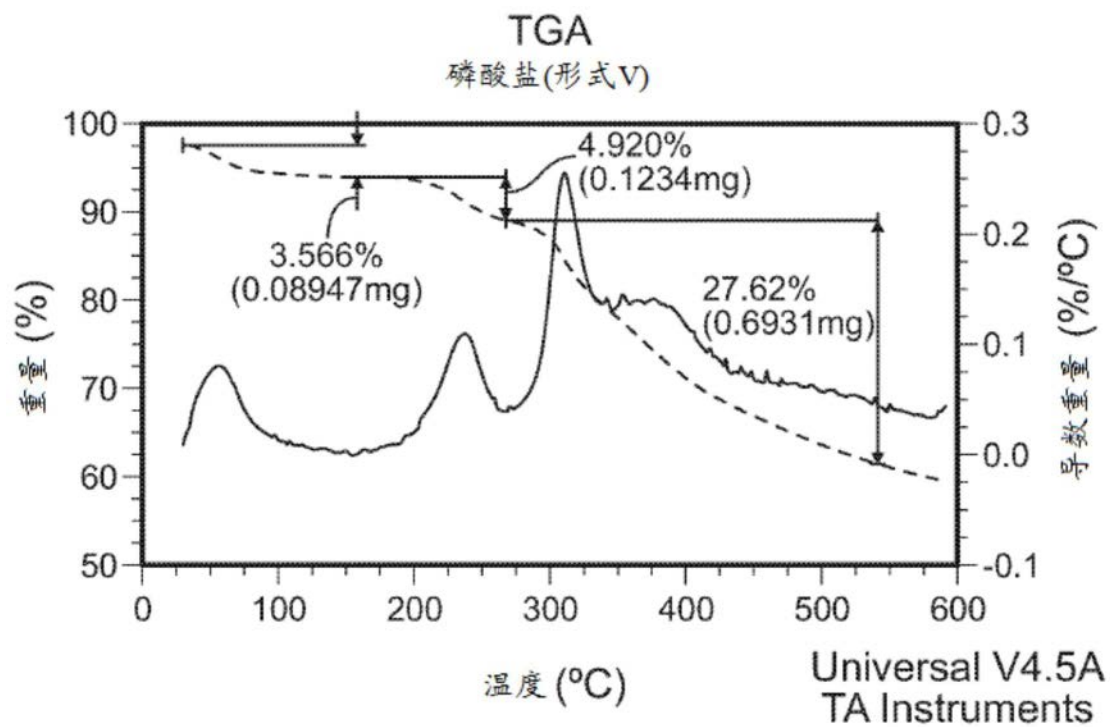


图18

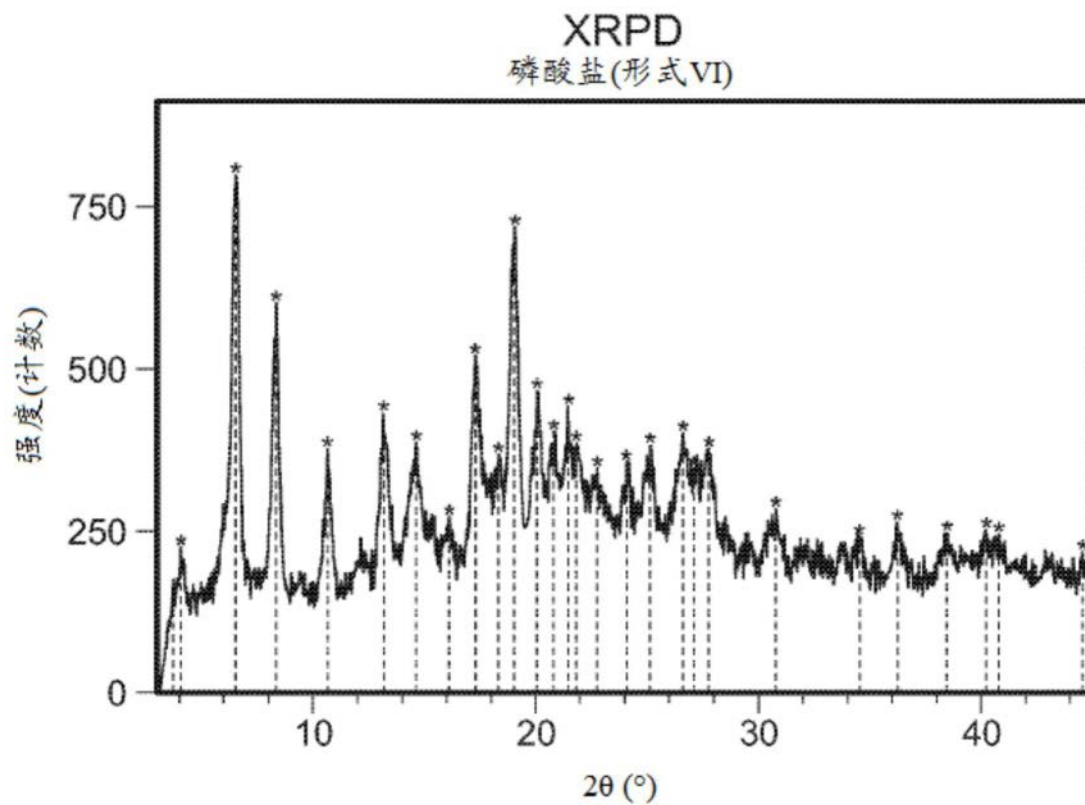


图19

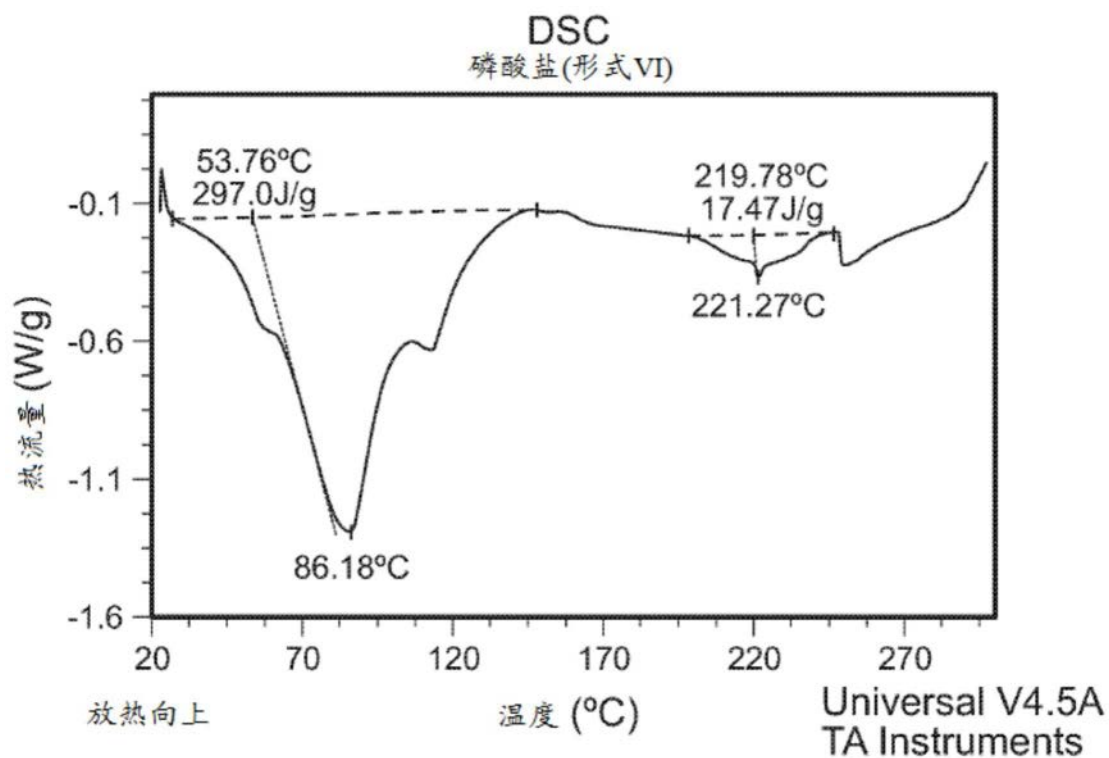


图20

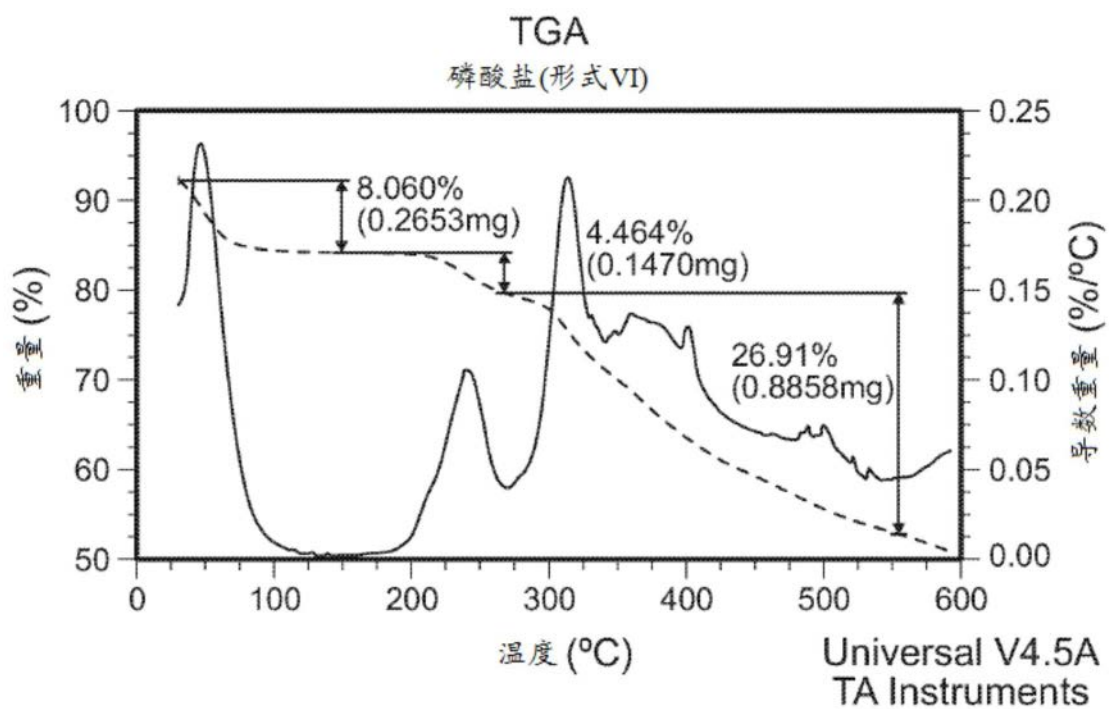


图21

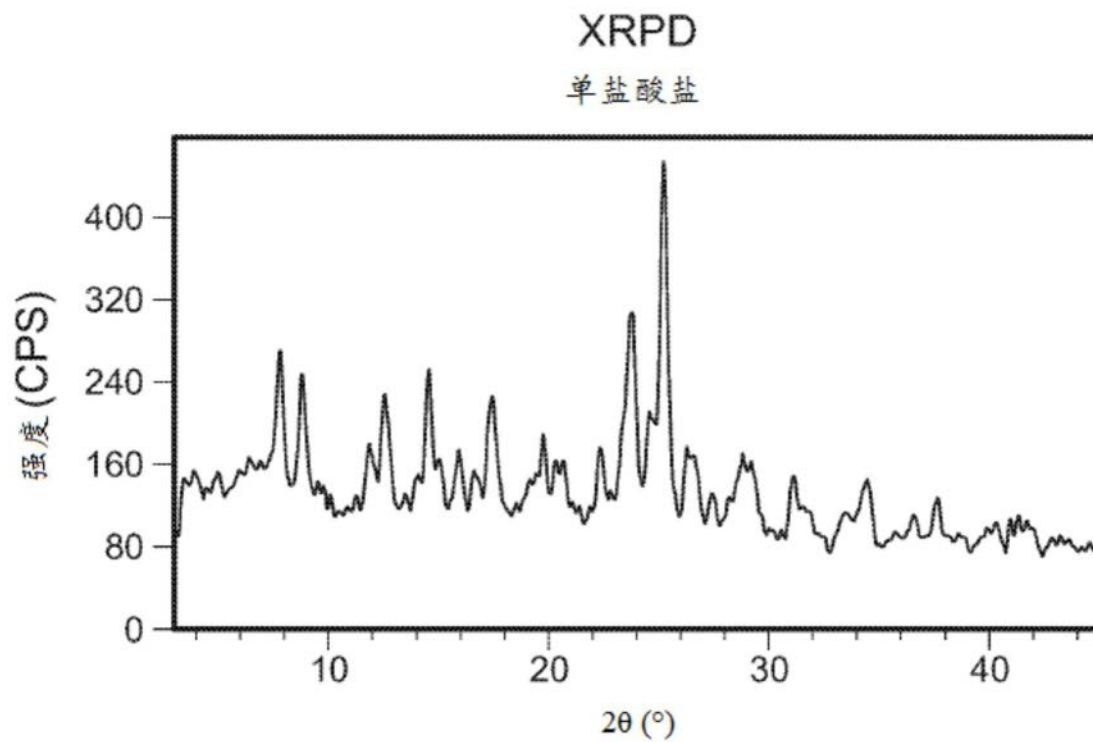


图22

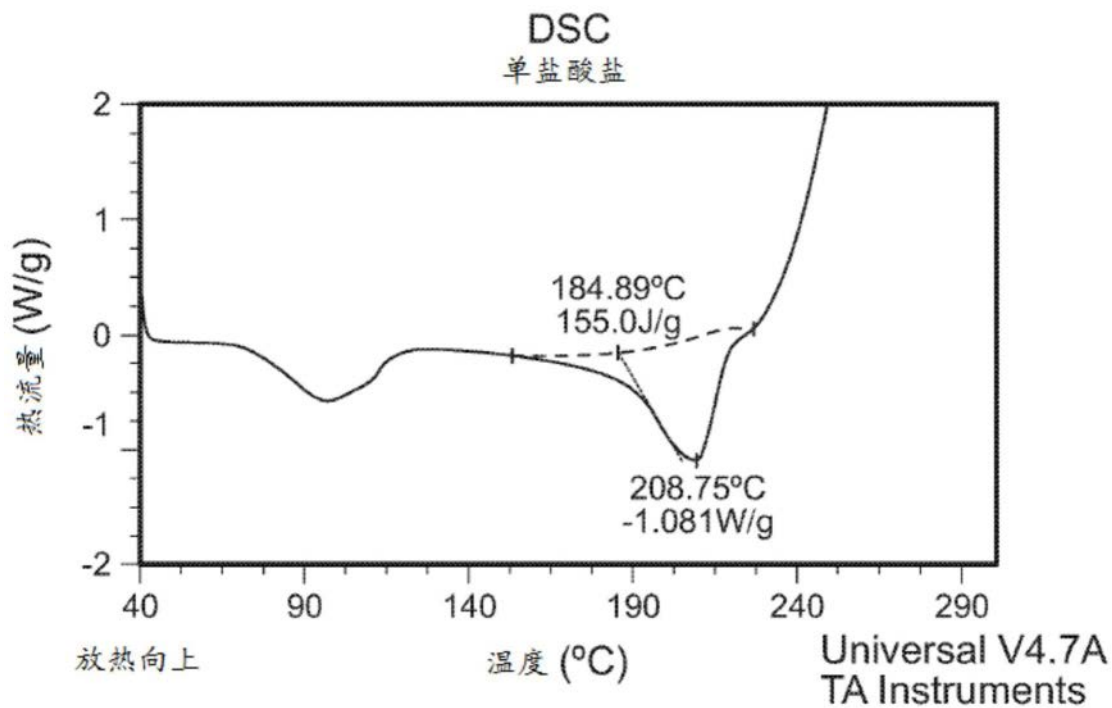


图23

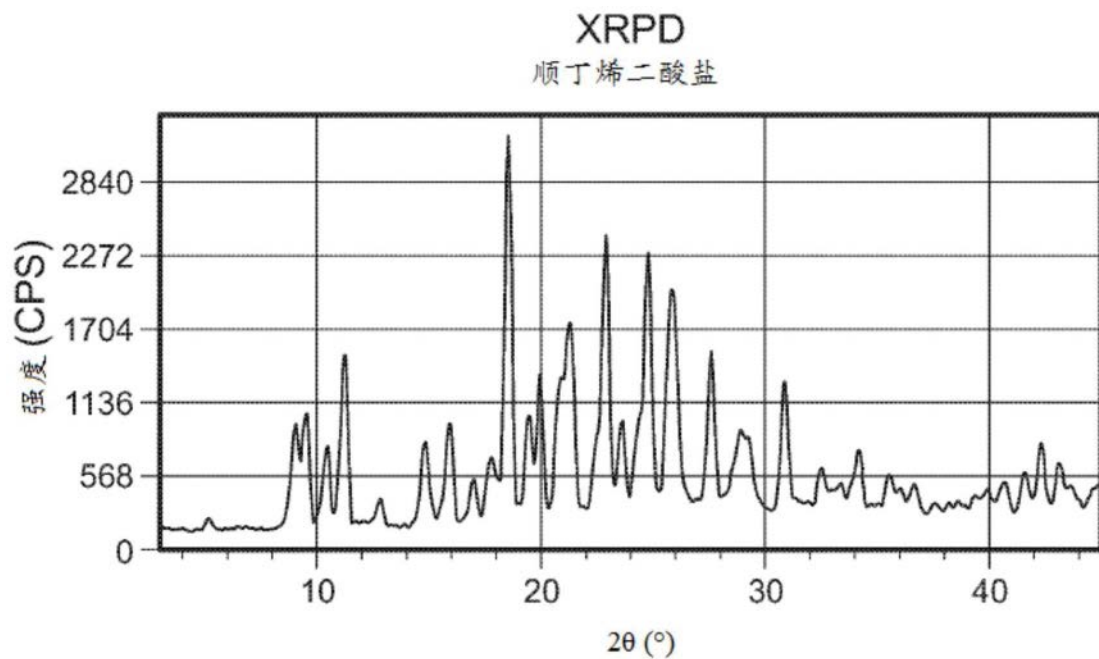


图24

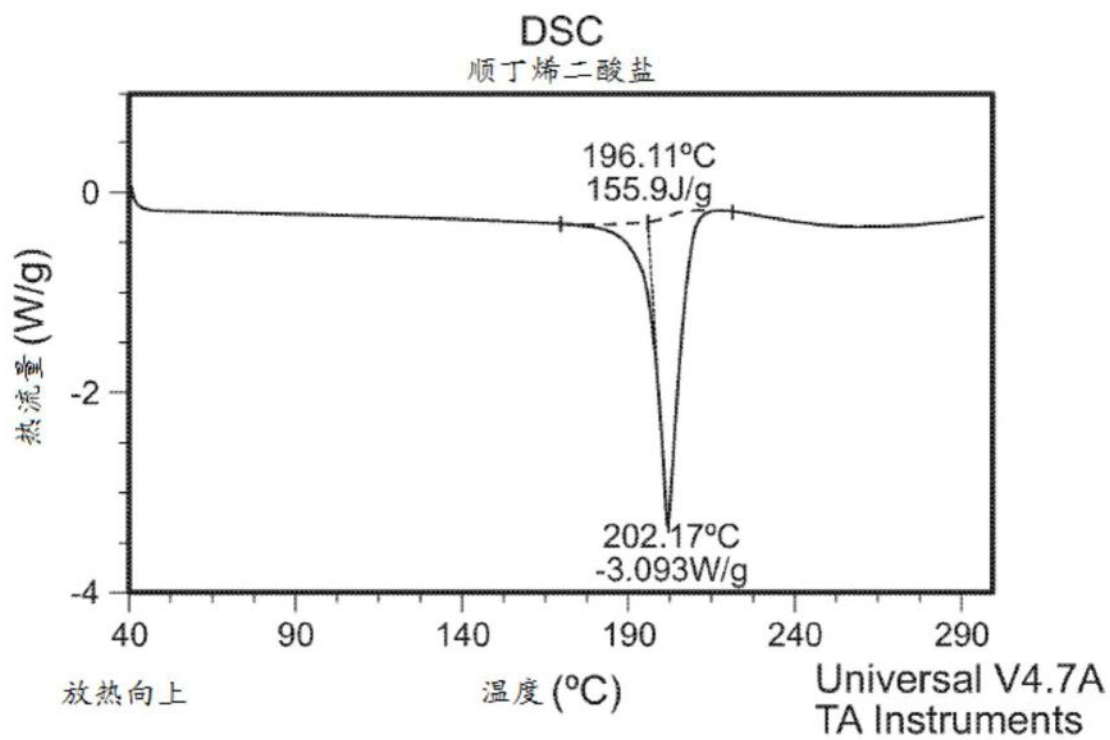


图25

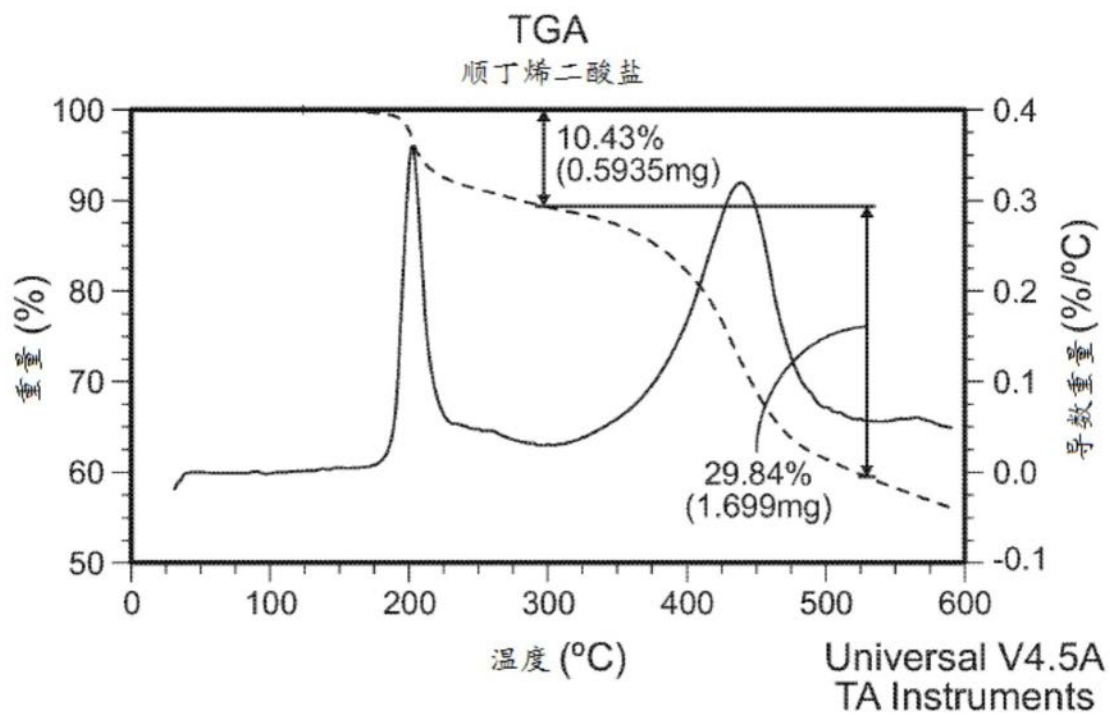


图26

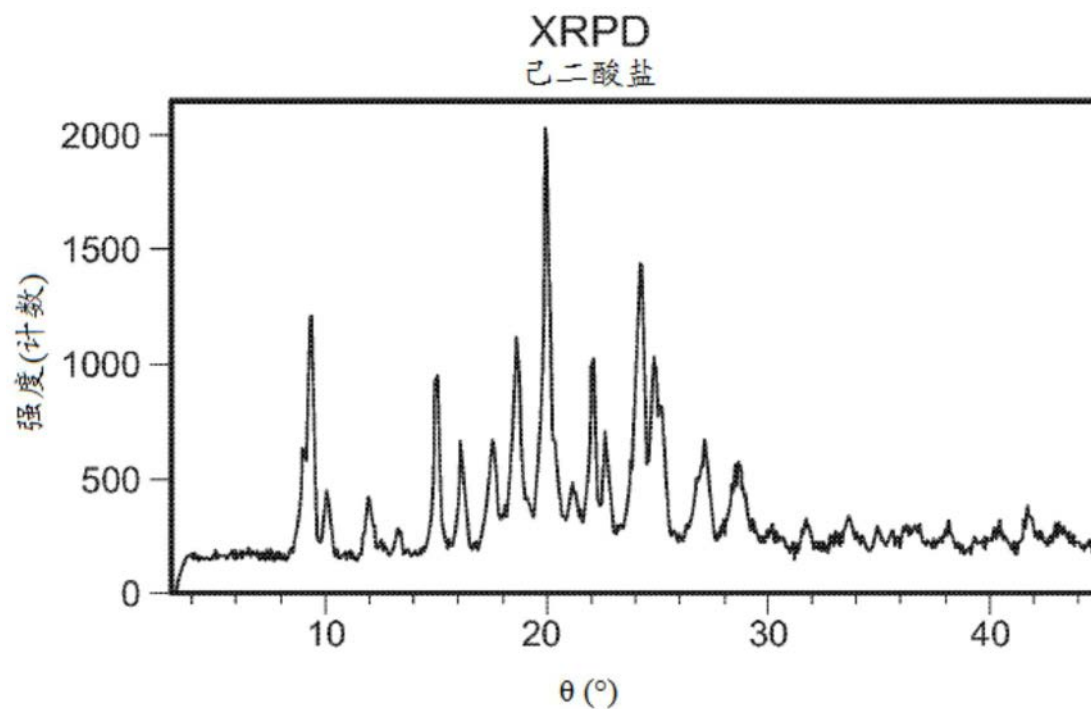


图27

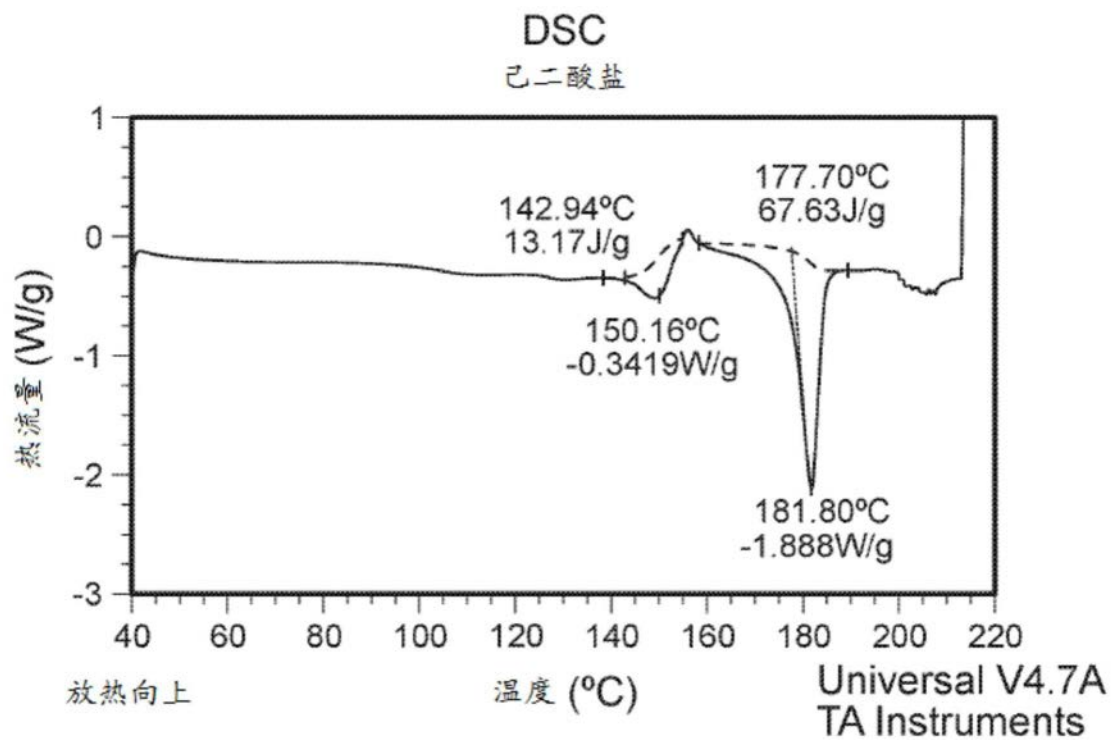


图28

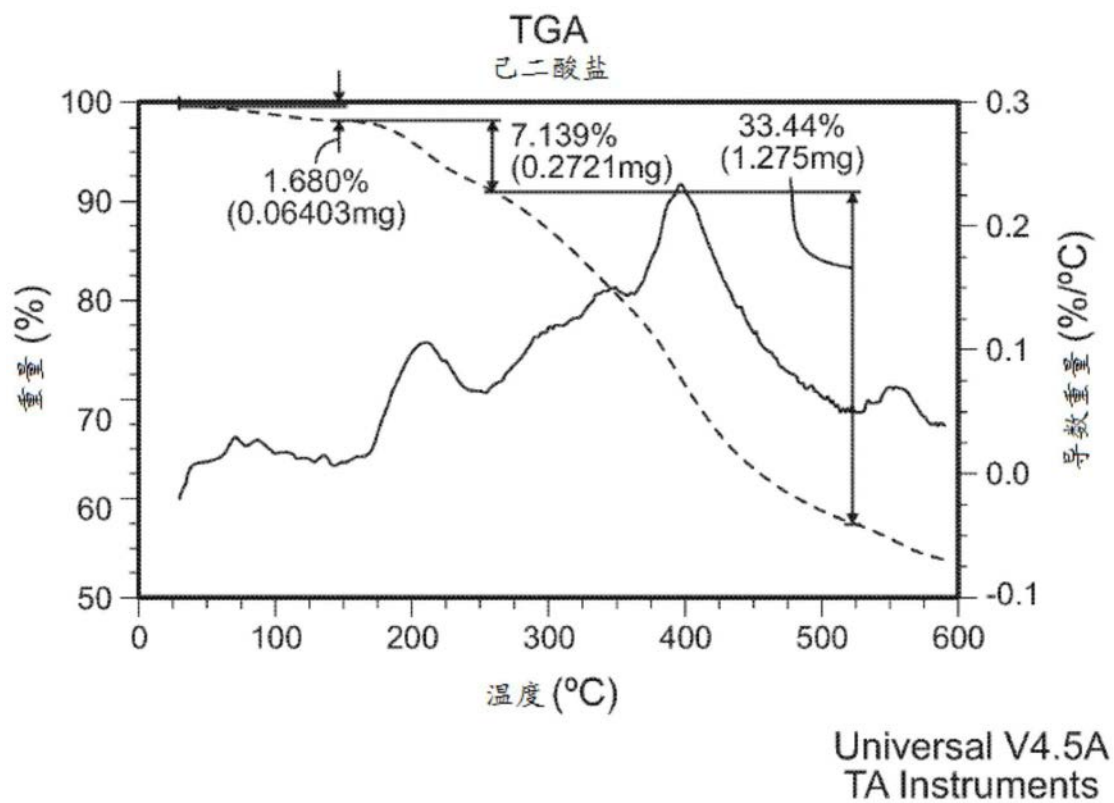


图29

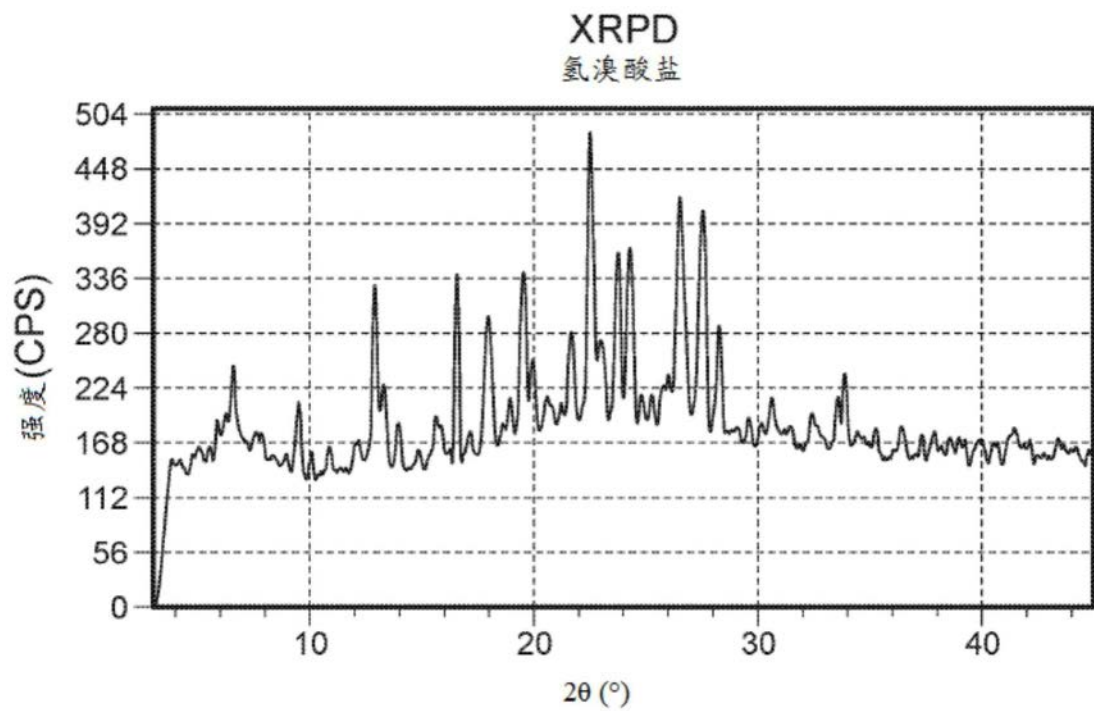


图30

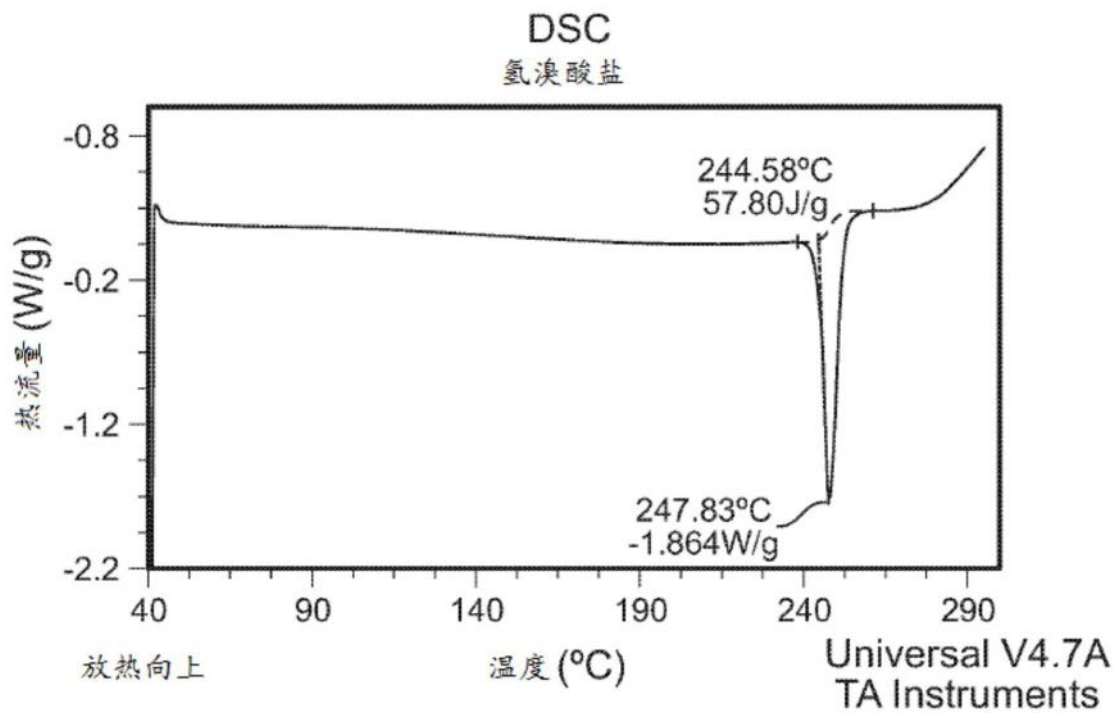


图31

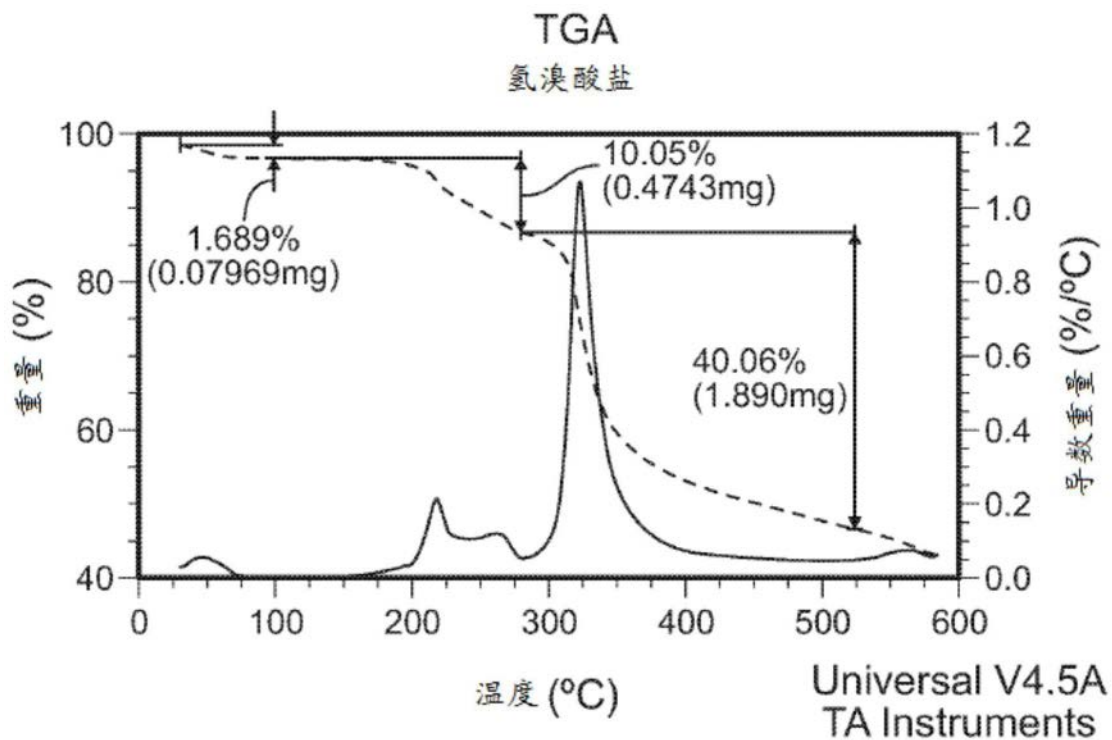


图32

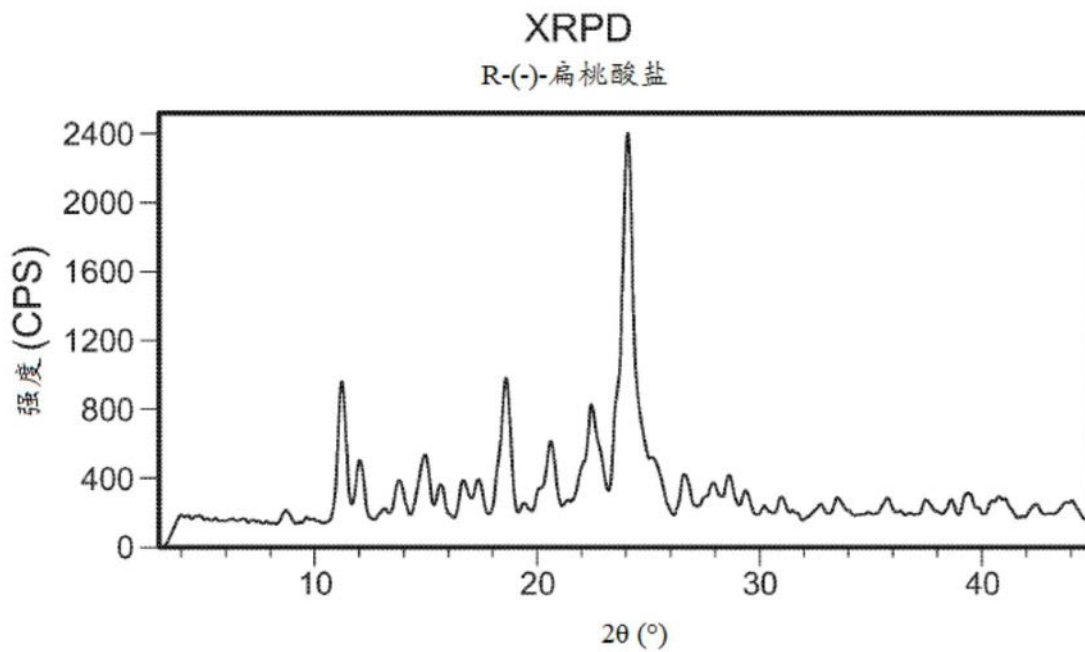


图33

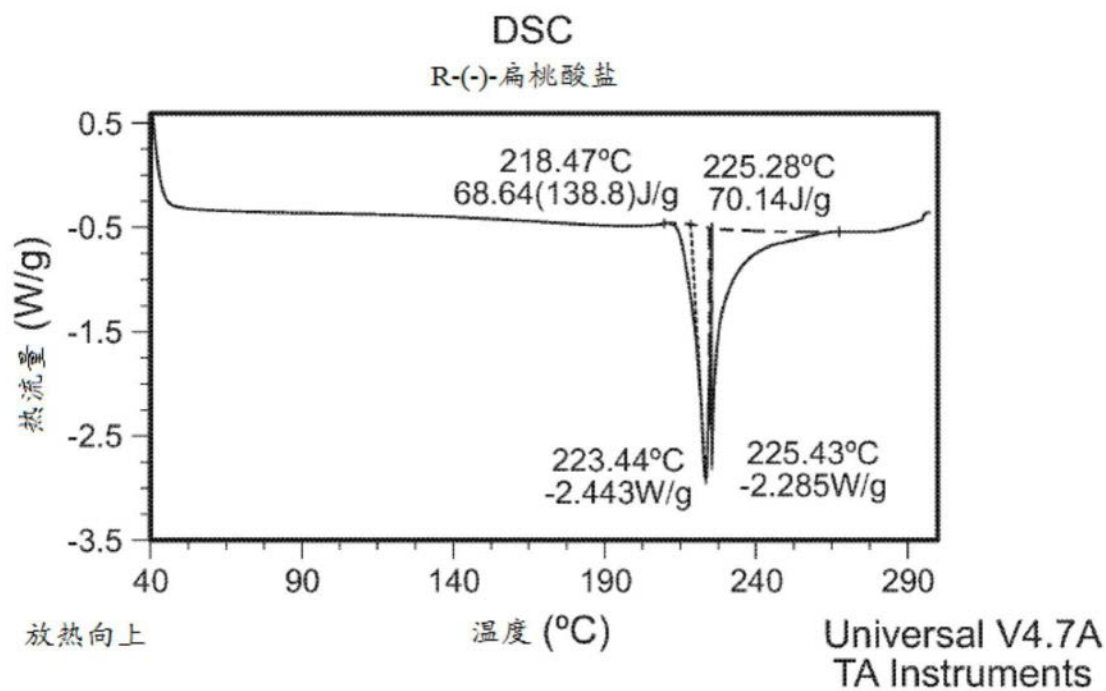


图34

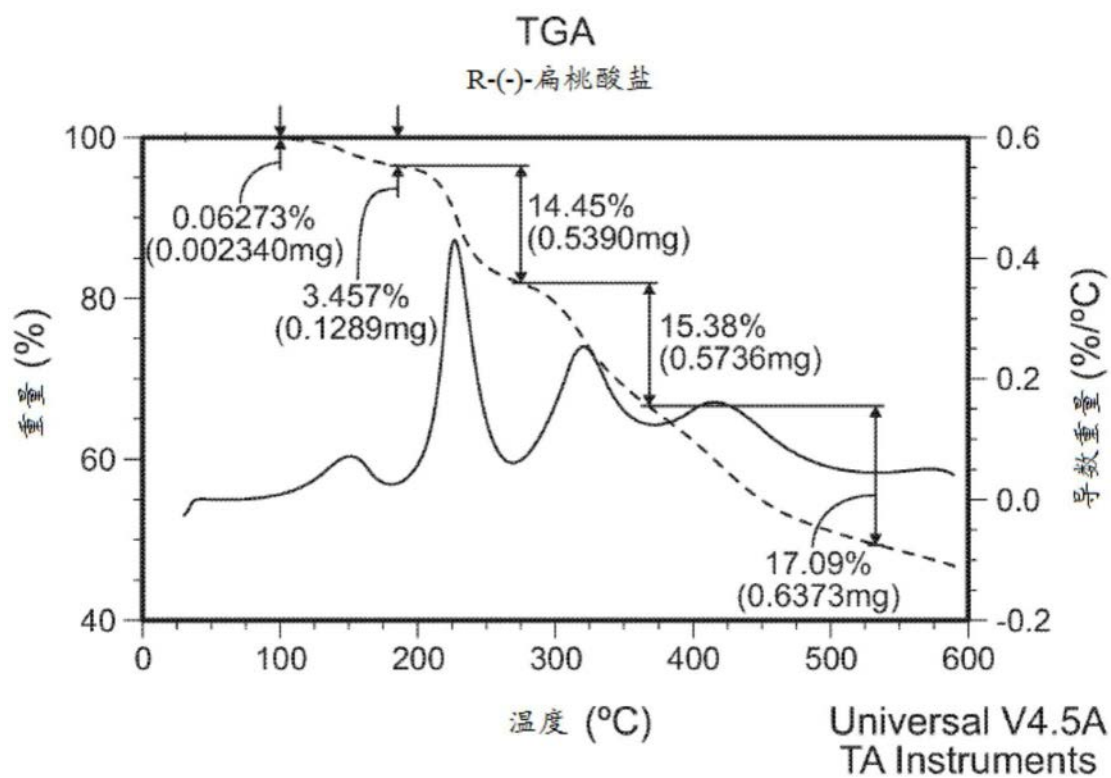


图35

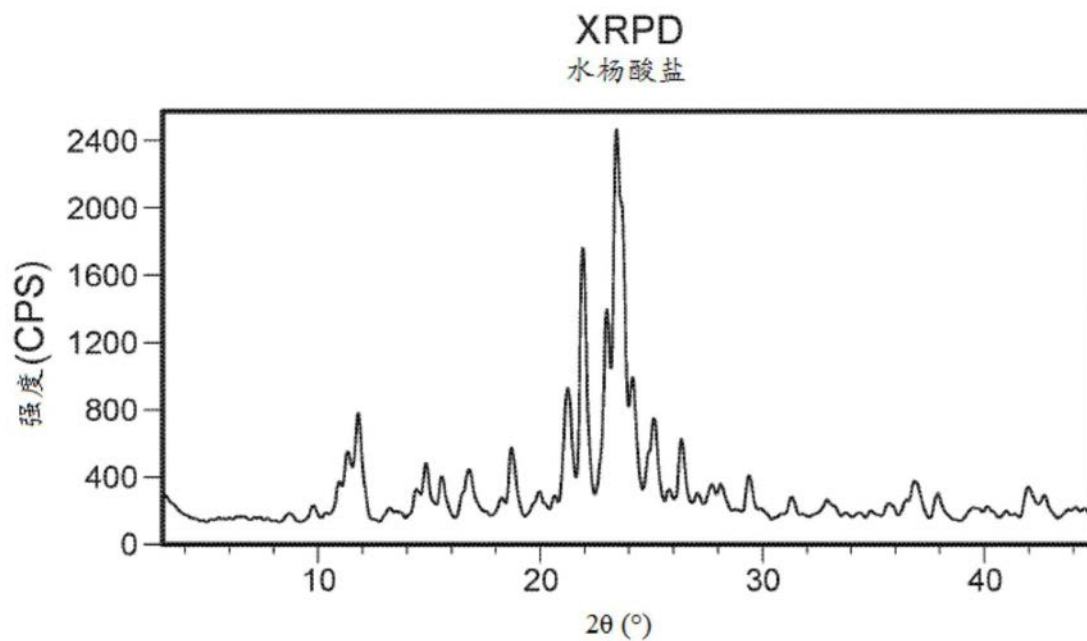


图36

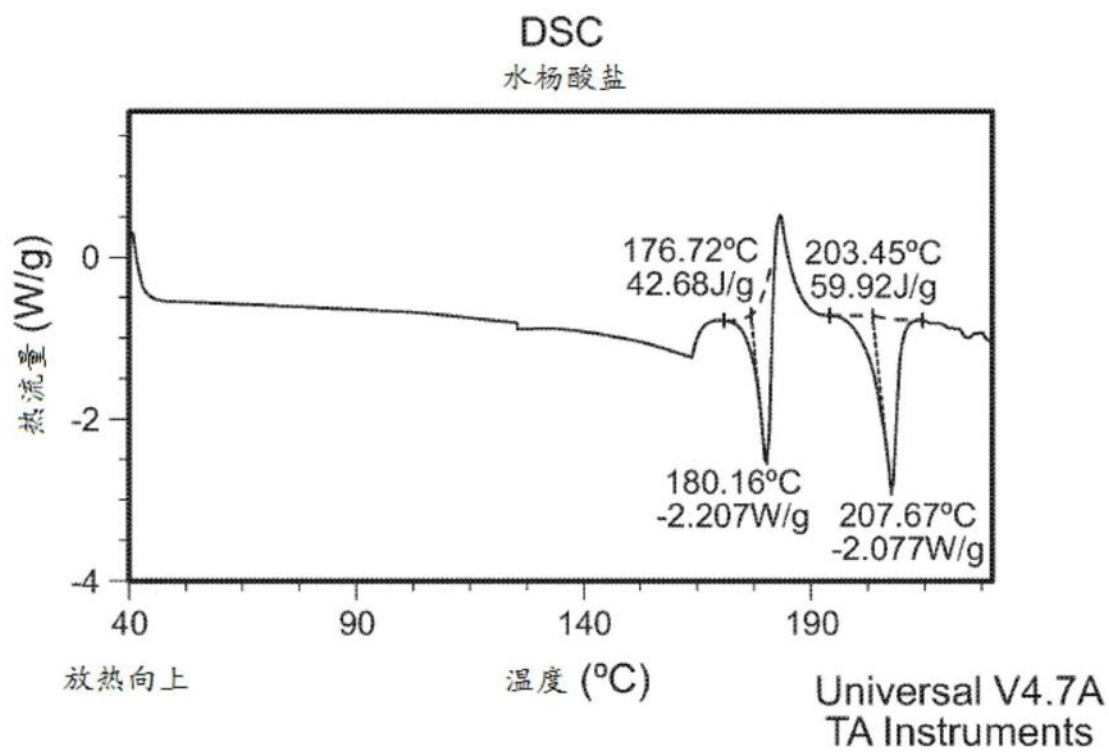


图37

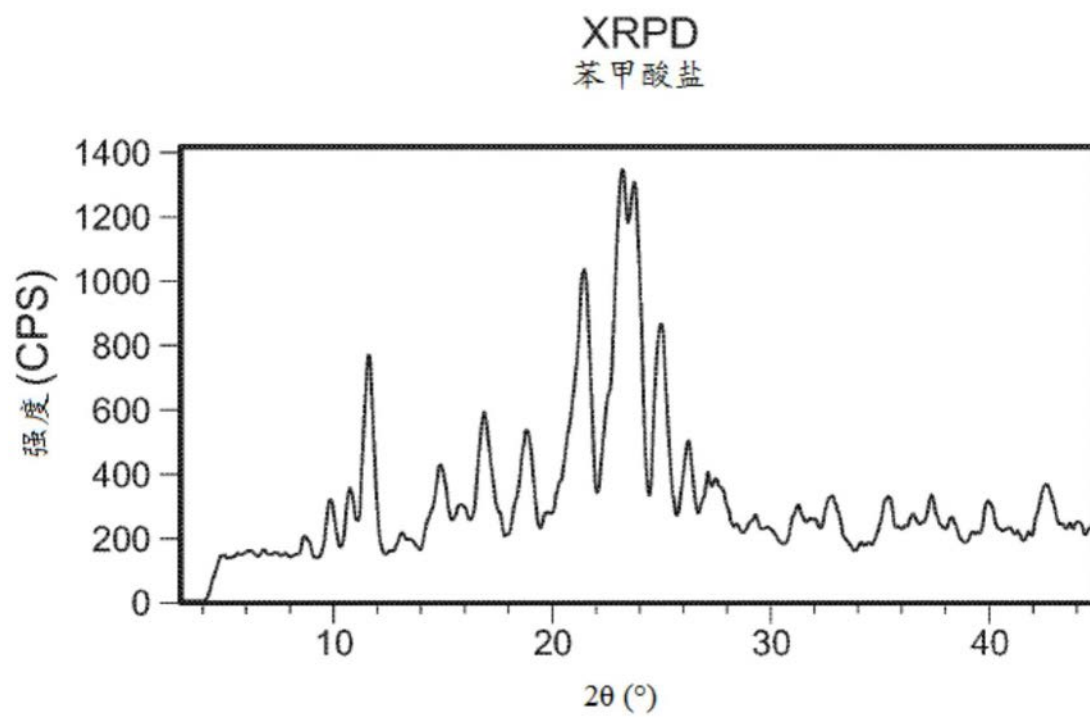


图38

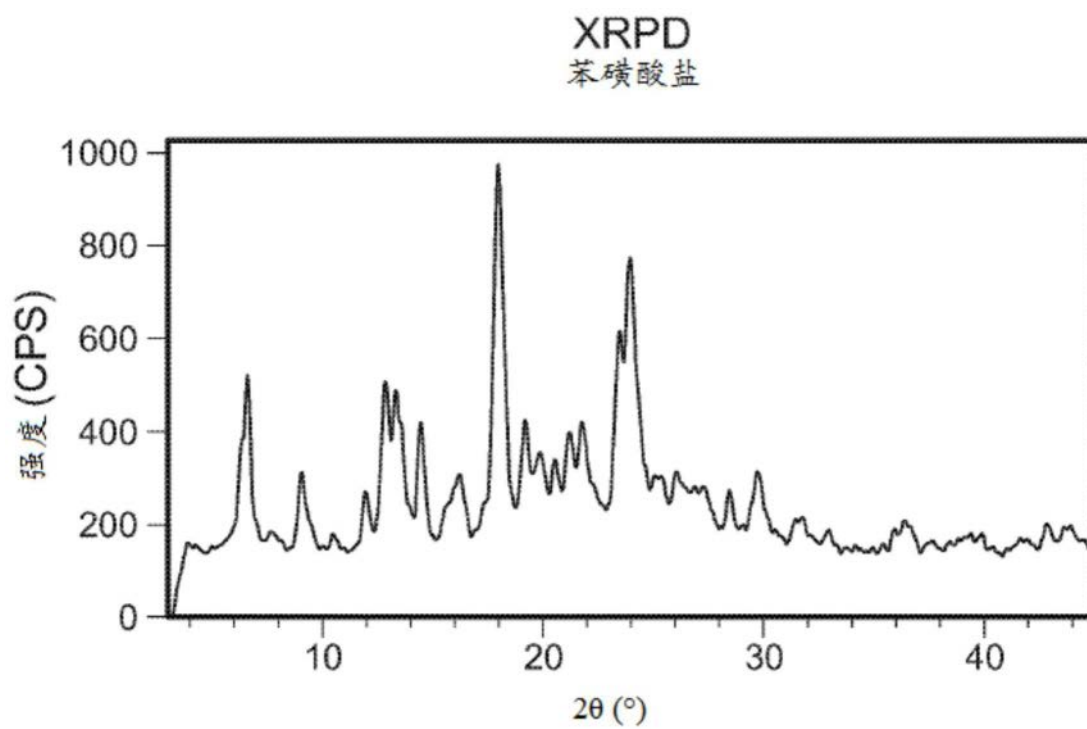


图39

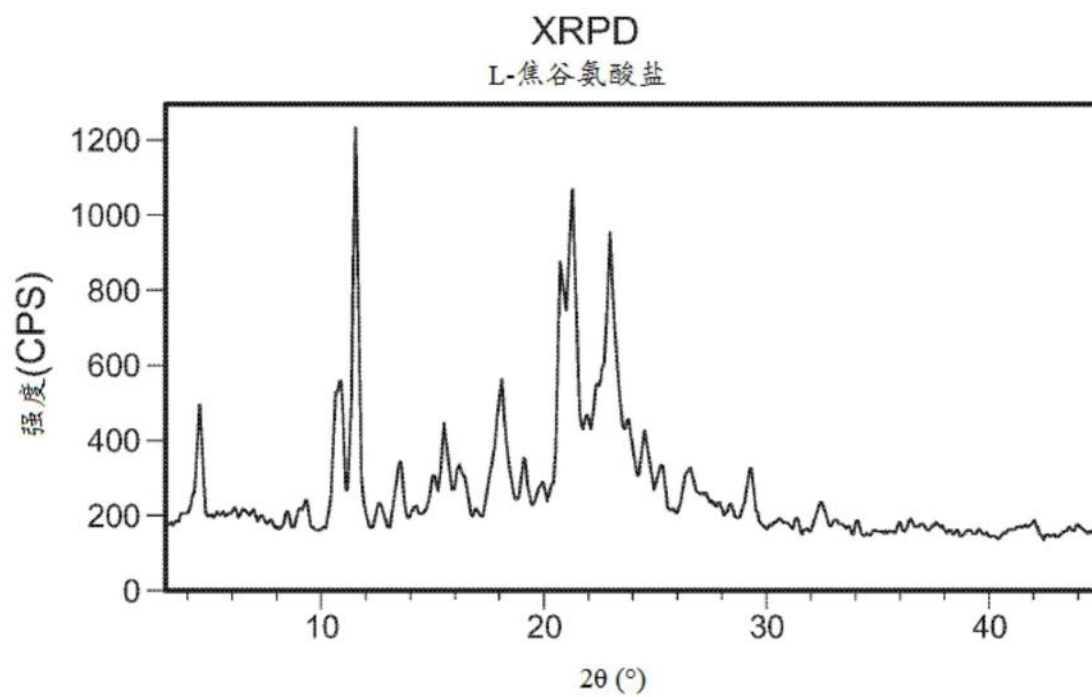


图40

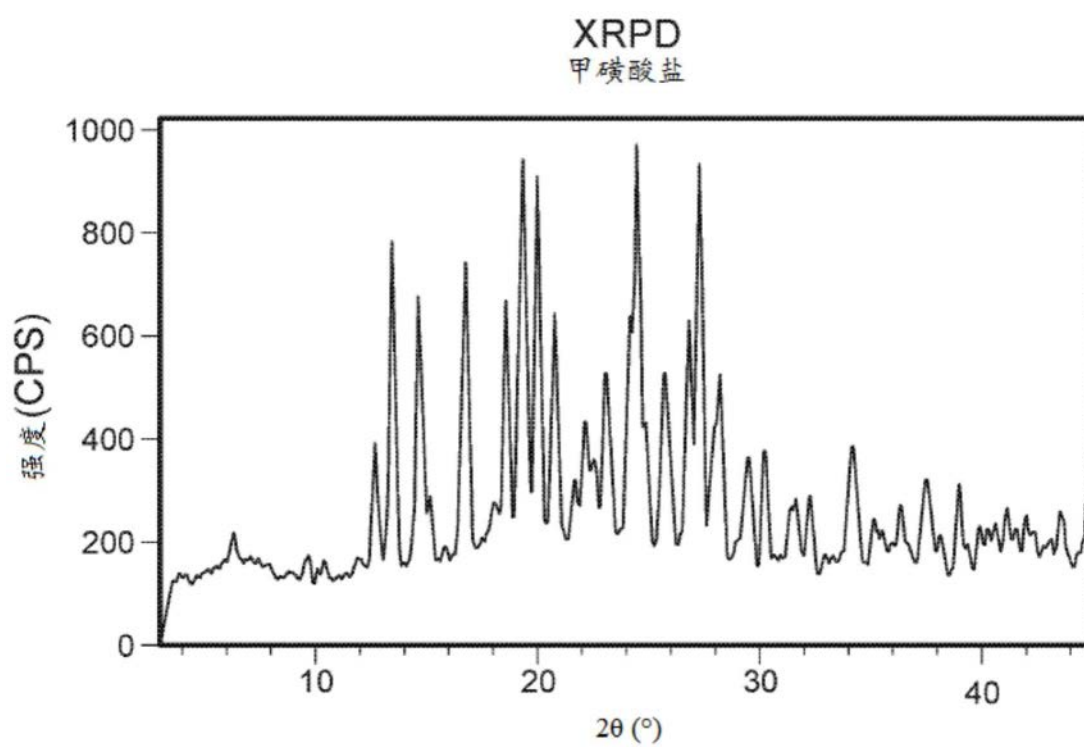


图41

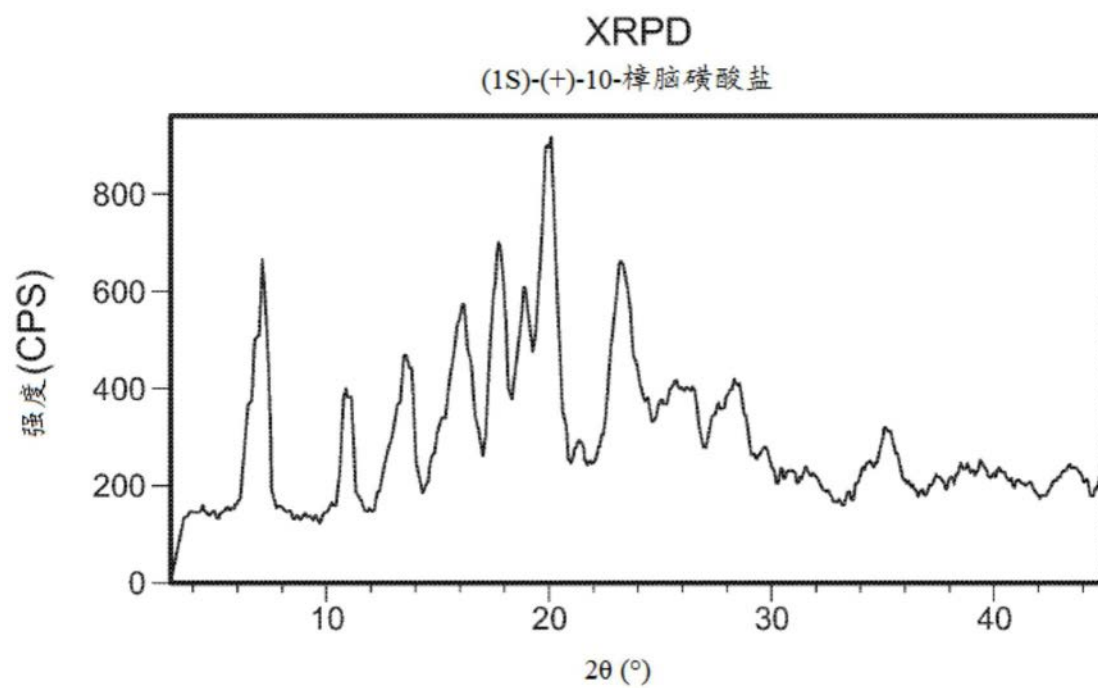


图42

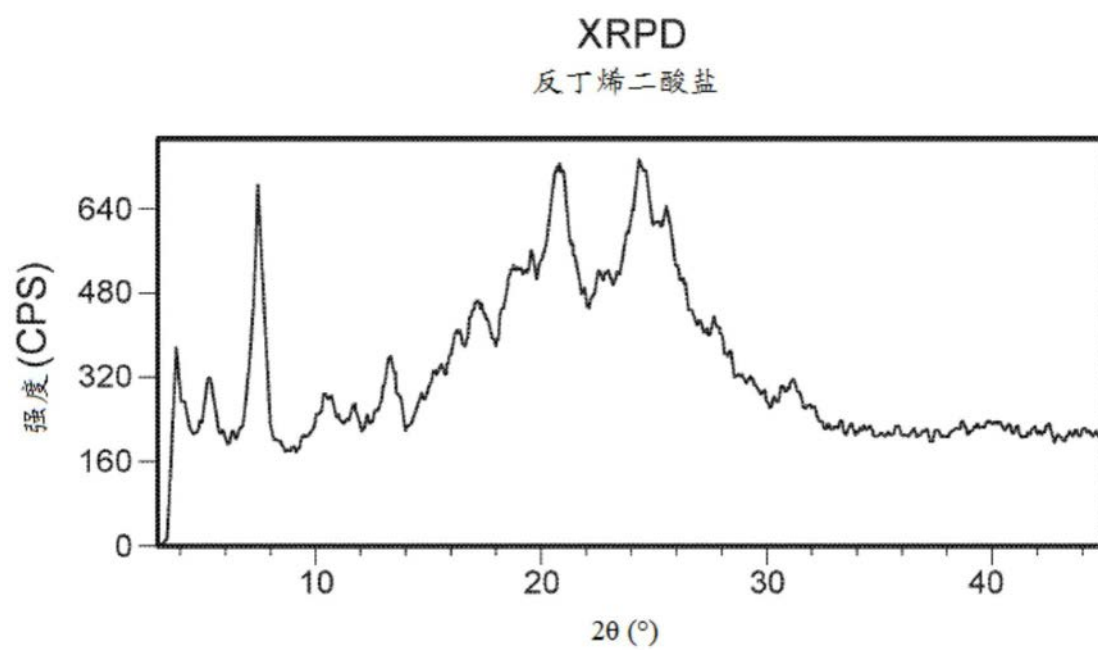


图43

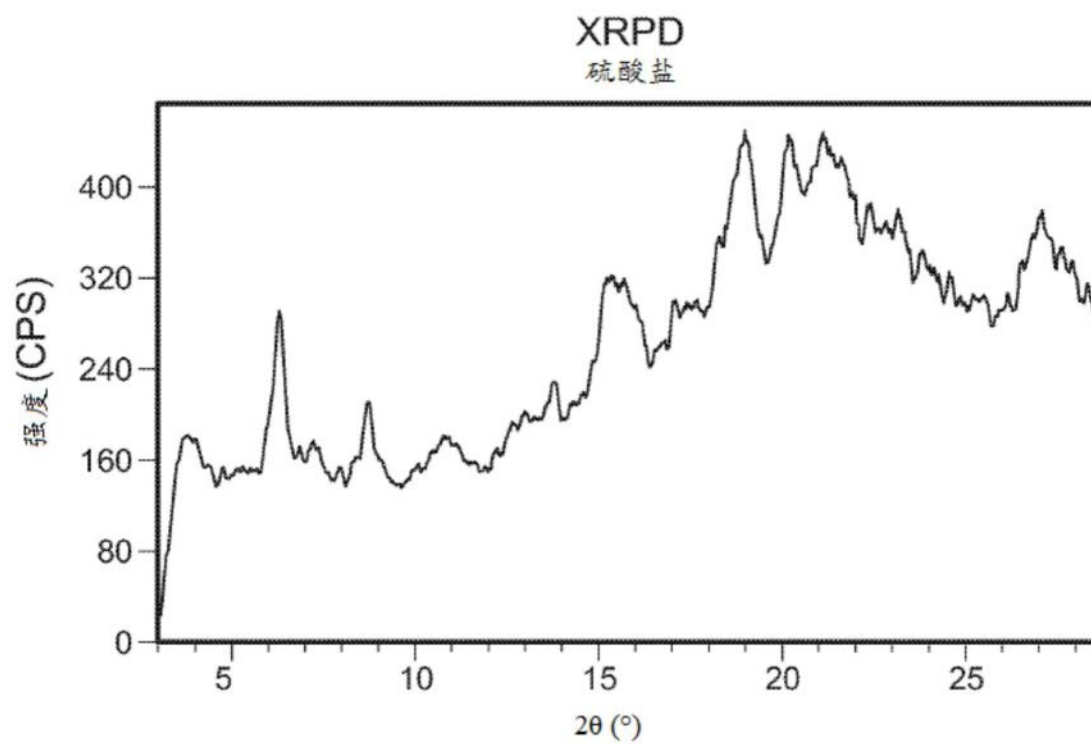


图44

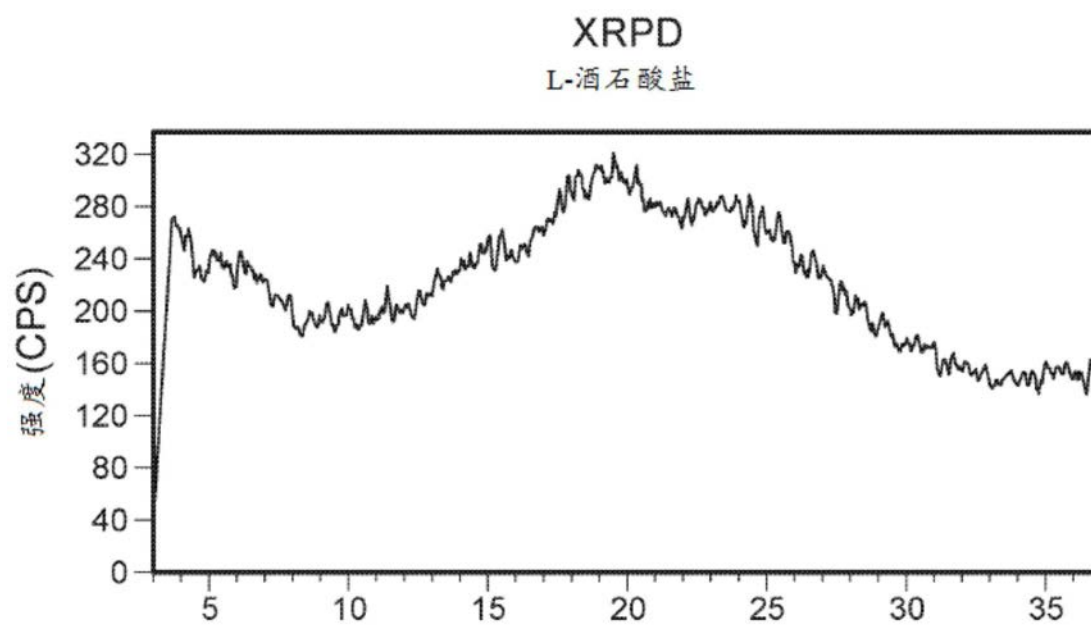


图45

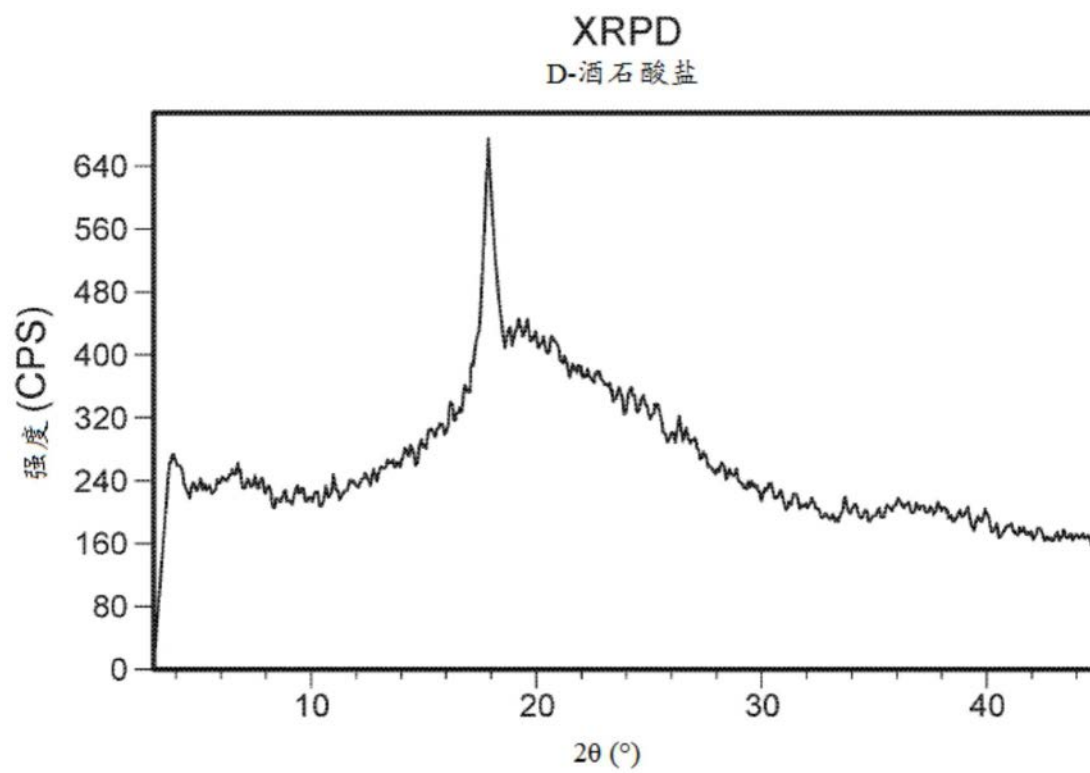


图46