



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110627708 A

(43)申请公布日 2019.12.31

(21)申请号 201910783352.1

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2014.06.09

C07D 211/76(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 498/04(2006.01)

61/833196 2013.06.10 US

C07D 487/08(2006.01)

C07C 309/04(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61K 31/45(2006.01)

201480033215.1 2014.06.09

A61K 31/454(2006.01)

(71)申请人 美国安进公司

A61P 35/00(2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

A61P 35/02(2006.01)

(72)发明人 M.比奥 S.凯尔 B.科奇兰 Y.方

B.M.福克斯 B.S.卢卡斯

L.R.麦吉 F.沃纳特索斯

S.维德曼 S.沃尔特曼

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 初明明 彭昶

权利要求书2页 说明书53页 附图13页

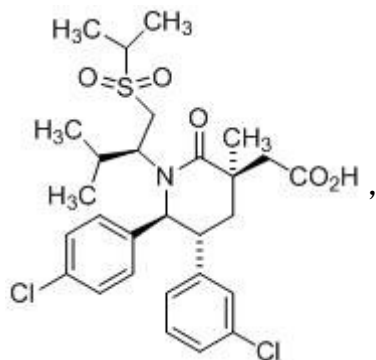
(54)发明名称

制备MDM2抑制剂的方法及其结晶形式

(57)摘要

本发明提供了用于制备2-((3R,5R,6S)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸的方法以及中间体和用于制备所述中间体的方法。还提供了所述化合物和所述中间体的结晶形式。

1. 一种化合物,其中所述化合物是无水结晶



并且其特征在于包含约11.6、12.4、18.6、19.0、21.6及23.6的衍射角 $2\theta^\circ$ 处的峰的粉末X射线衍射图。

2. 权利要求1的化合物,其中所述粉末X射线衍射图使用CuK α 辐射获得。
3. 权利要求1的化合物,其中所述粉末X射线衍射图在室温下获得。
4. 权利要求1的化合物,其中所述化合物的特征在于图1所示的代表性粉末X射线衍射图。
5. 权利要求4的化合物,其中所述粉末X射线衍射图使用CuK α 辐射获得。
6. 权利要求4的化合物,其中所述粉末X射线衍射图在室温下获得。
7. 权利要求1的化合物,其中所述化合物的特征在于图8所示的代表性差示扫描量热曲线。
8. 一种药物组合物,其包含权利要求1到7中任一项的化合物及药学上可接受的赋形剂。
9. 权利要求8的药物组合物,其中所述药物组合物是固体剂型。
10. 权利要求9的药物组合物,其中所述固体剂型是胶囊、片剂、粉剂或颗粒剂。
11. 权利要求10的药物组合物,其中所述固体剂型是片剂。
12. 权利要求9-11中任一项的药物组合物,其中所述固体剂型用于口服给予。
13. 权利要求1-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗需要所述治疗的受试者的癌症的药物中的用途。
14. 权利要求13的用途,其中所述癌症选自
- (a) 膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌及皮肤癌;
- (b) 淋巴系血液系统肿瘤,其包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤;
- (c) 骨髓系血液系统肿瘤,其包括急性和慢性骨髓性白血病及早幼粒细胞白血病;
- (d) 间充质起源的肿瘤,其包括卡波西氏肉瘤、纤维肉瘤和横纹肌肉瘤,以及其它肉瘤,包括软组织肉瘤和骨骼肉瘤;
- (e) 中枢神经系统和外周神经系统肿瘤,其包括星形细胞瘤、神经母细胞瘤、胶质瘤和许旺氏瘤;
- (f) 黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌、子宫内膜癌、头颈癌和

胶质母细胞瘤。

15. 权利要求13的用途,其中所述癌症是淋巴系血液系统肿瘤。
16. 权利要求13的用途,其中所述癌症是软组织肉瘤。
17. 权利要求13的用途,其中所述癌症是乳腺癌。
18. 权利要求13的用途,其中所述癌症是胶质母细胞瘤。
19. 权利要求13的用途,其中所述癌症是急性骨髓性白血病。
20. 权利要求13的用途,其中所述癌症是黑素瘤。
21. 权利要求13-20中任一项的用途,其中所述癌症被鉴别为p53野生型 (p53WT)。
22. 权利要求13-20中任一项的用途,其中所述药物与放射疗法组合使用。
23. 权利要求21的用途,其中所述药物与放射疗法组合使用。

制备MDM2抑制剂的方法及其结晶形式

[0001] 本申请是申请日为2014年6月9日,中国国家申请号为201480033215.1,发明名称为“制备MDM2抑制剂的方法及其结晶形式”的发明申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明提供了用于制备2-((3R,5R,6S)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸(本文中的“化合物A”)的方法以及中间体和用于制备所述中间体的方法。还提供了所述化合物和所述中间体的结晶形式。

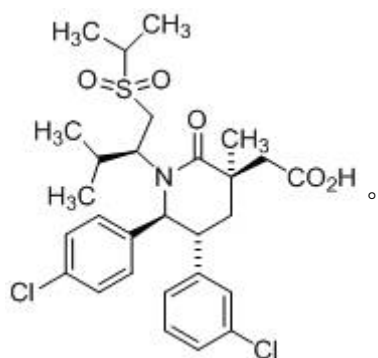
[0003] 发明背景

p53是通过活化细胞周期停滞、凋亡、衰老及DNA修复中所涉及的多种基因的转录来响应细胞应激的一种肿瘤抑制因子和转录因子。与极少引起p53活化的正常细胞不同,肿瘤细胞处于由包括缺氧和促凋亡致癌基因活化在内的各种损害引起的恒定细胞应激下。因此,对于肿瘤中p53路径的失活存在强的选择性优势,并且已经提出,消除p53功能可能是肿瘤存活的先决条件。为了支持这一观点,三个研究者团队使用了小鼠模型来证实p53功能的缺乏是维持已建立的肿瘤一直需要的。当研究者使带有失活的p53的肿瘤恢复p53功能时,这些肿瘤消退。

[0004] 在50%的实体肿瘤和10%的液体肿瘤中,p53是由于突变和/或丧失而失活。在癌症中,p53路径的其它关键成员也在遗传上或表观遗传上有所改变。MDM2(一种癌蛋白)抑制p53功能,并且通过以所报导的高达10%的发生率进行基因扩增来活化。MDM2继而受到另一肿瘤抑制因子p14ARF抑制。已表明改变p53的下游可能导致p53^{WT}肿瘤(p53野生型)中的p53路径至少部分失活。为了支持这一观点,一些p53^{WT}肿瘤看来展现出降低的细胞凋亡能力,尽管其经历细胞周期停滞的能力仍保持完整。一种癌症治疗策略涉及使用结合MDM2并中和其与p53的相互作用的小分子。MDM2通过三种机制抑制p53活性:1)充当E3泛素连接酶以促进p53降解;2)结合并阻断p53转录活化结构域;及3)将p53从细胞核输出到细胞质。通过中和MDM2-p53相互作用将阻断全部三种机制。具体而言,这一治疗策略可以适用于p53^{WT}肿瘤,并且利用小分子MDM2抑制剂进行的研究有望在体外和体内减少肿瘤生长。另外,在具有p53失活的肿瘤的患者中,通过MDM2抑制使正常组织中的野生型p53稳定可能允许选择性保护正常组织免受有丝分裂毒素影响。

[0005] 本发明涉及一种能够抑制p53与MDM2之间的相互作用并且活化p53下游效应子基因的化合物。因此,本发明的化合物将用于治疗癌症、细菌感染、病毒感染、溃疡及炎症。具体而言,本发明的化合物可用于治疗实体肿瘤,如:乳腺癌、结肠癌、肺癌及前列腺癌;以及液体肿瘤,如淋巴瘤和白血病。如本文所使用,MDM2意指人MDM2蛋白,并且p53意指人p53蛋白。应注意,人MDM2也可以称为HDM2或hMDM2。

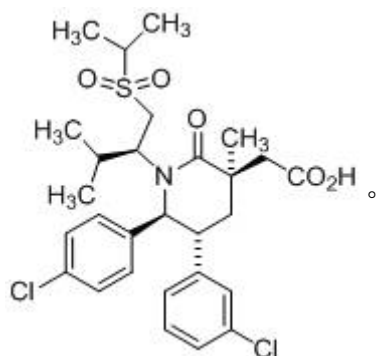
[0006] 公布的PCT申请号WO 2011/153,509(实施例号362)中公开了化合物2-((3R,5R,6S)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸,该化合物具有以下化学结构



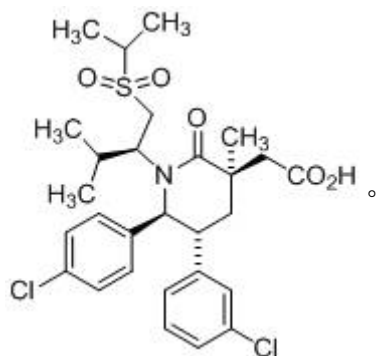
[0007] 这一化合物(一种MDM2抑制剂)正在有关各种癌症治疗的人类临床试验中进行研究。本发明提供了用于制备所述化合物的方法,以及中间体和用于制备所述中间体的方法。还提供了所述化合物和所述中间体的结晶形式。

发明概要

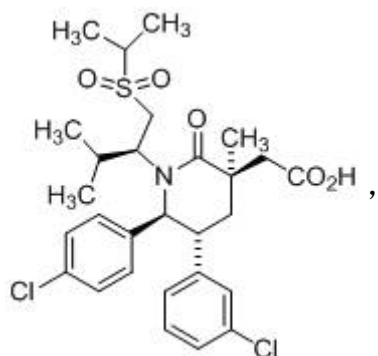
[0008] 在实施方案1中,本发明提供了结晶



[0009] 在实施方案2中,本发明提供了无水结晶

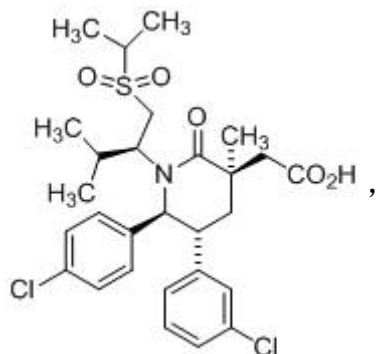


[0010] 在实施方案3中,本发明提供了无水结晶



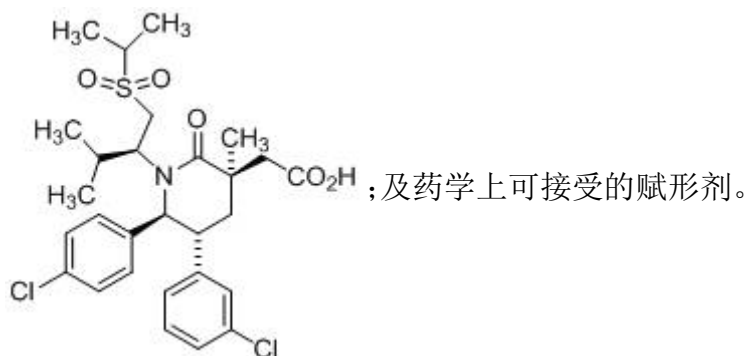
其特征在于粉末X射线衍射图包含在约11.6度、12.4度、18.6度、19.0度、21.6度及23.6度的衍射角 2θ 处的峰。

[0011] 在实施方案4中,本发明提供了根据权利要求3所述的无水结晶

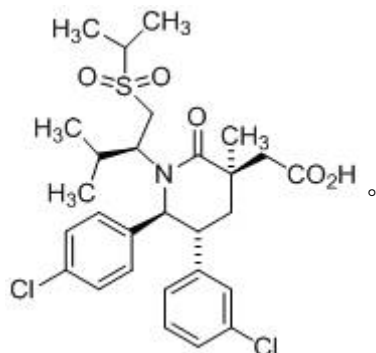


其具有基本上如图1中所示的X射线衍射图。

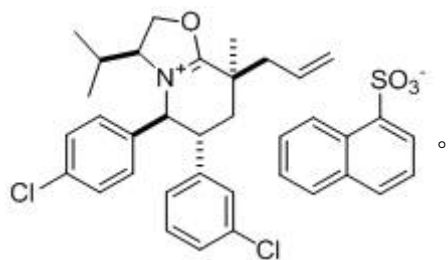
[0012] 在实施方案5中,本发明提供药物组合物,其包含:根据实施方案1到4中任一项所述的结晶



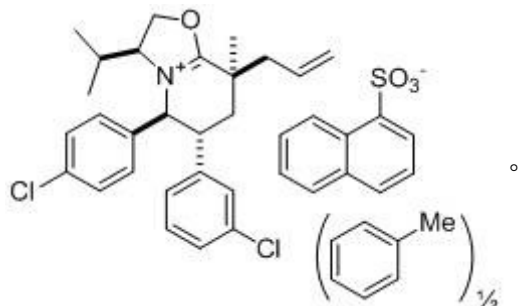
[0013] 在实施方案6中,本发明提供了治疗膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、黑素瘤、急性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤 (Burkett's lymphoma)、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、子宫内膜癌、头颈癌、胶质母细胞瘤、骨肉瘤或横纹肌肉瘤的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗可接受量的药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方案1到4中任一项所述的结晶



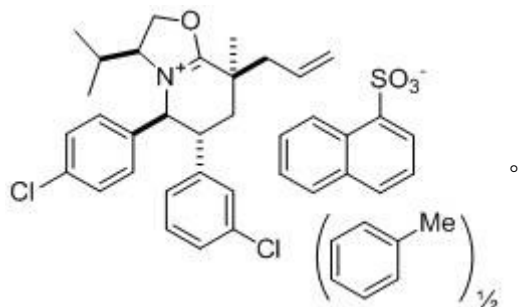
[0014] 在实施方案7中,本发明提供化合物



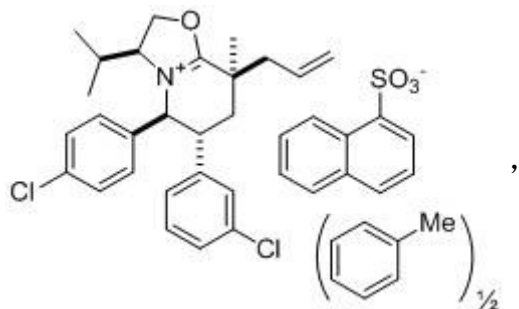
[0015] 在实施方案8中,本发明提供化合物



[0016] 在实施方案9中,本发明提供了结晶

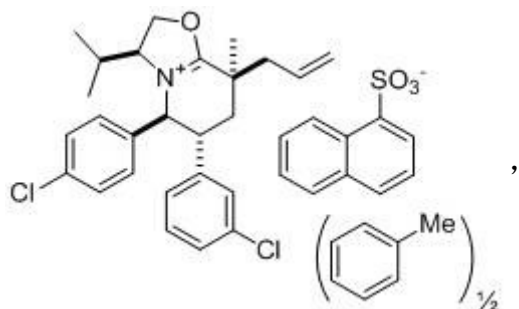


[0017] 在实施方案10中,本发明提供了结晶



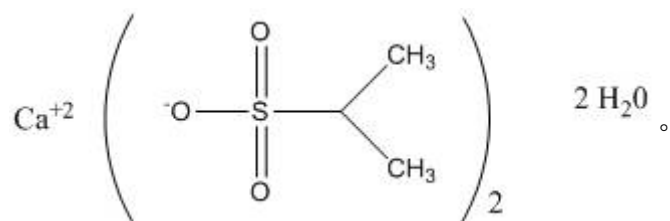
其特征在于粉末X射线衍射图包含在约8.7度、18.5度、22.6度及26.6度的衍射角2θ处的峰。

[0018] 在实施方案11中,本发明提供了根据权利要求10所述的结晶

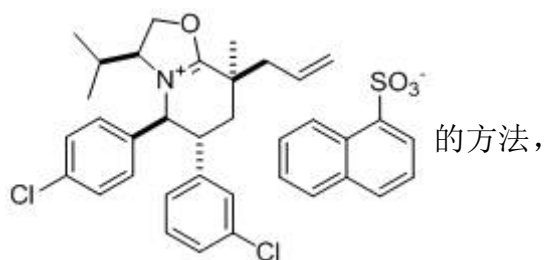


其具有基本上如图3中所示的X射线衍射图。

[0019] 在实施方案12中,本发明提供化合物

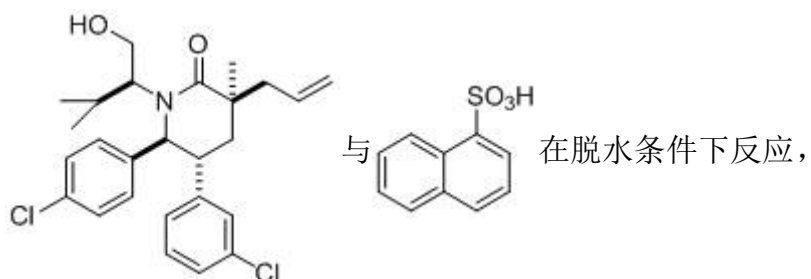


[0020] 在实施方案13中,本发明提供一种用于制备

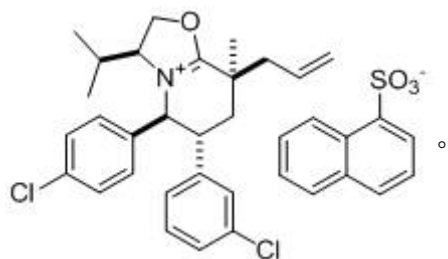


所述方法包括:

使



以形成

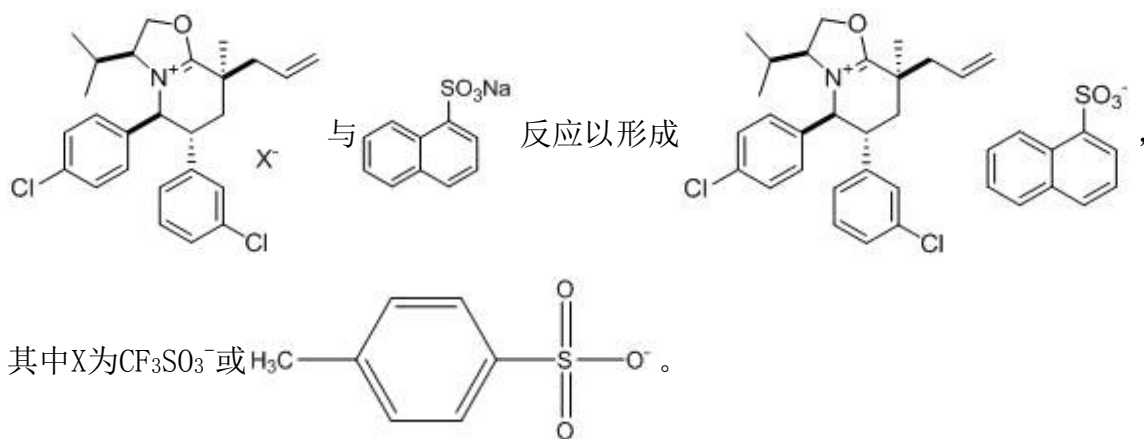


[0021] 在实施方案14中,本发明提供了根据实施方案13所述的方法,其中所述脱水条件是与甲苯共沸蒸馏。

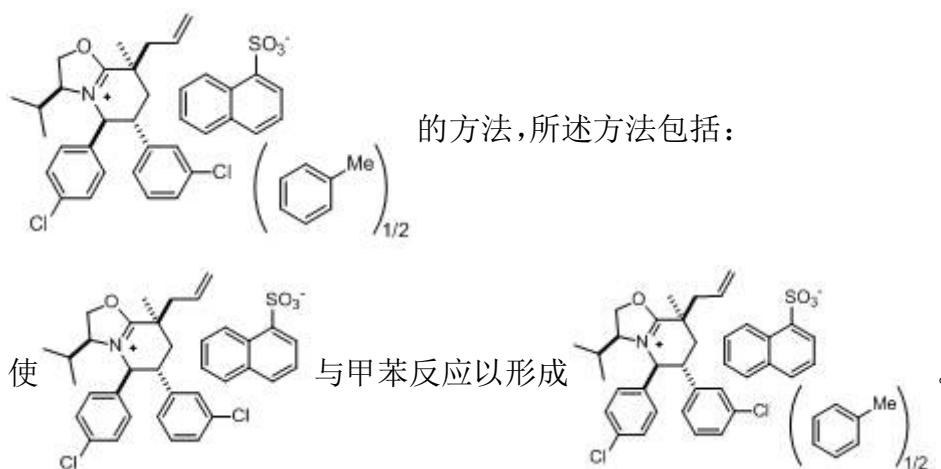
[0022] 在实施方案15中,本发明提供一种制备



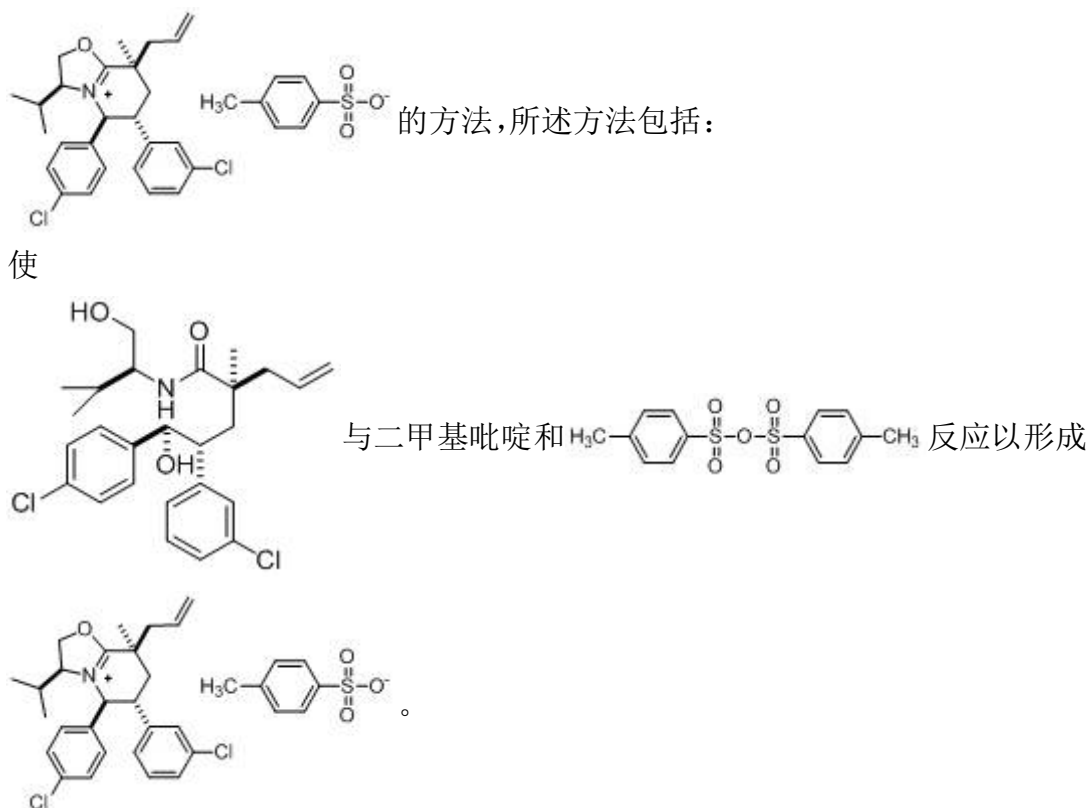
使



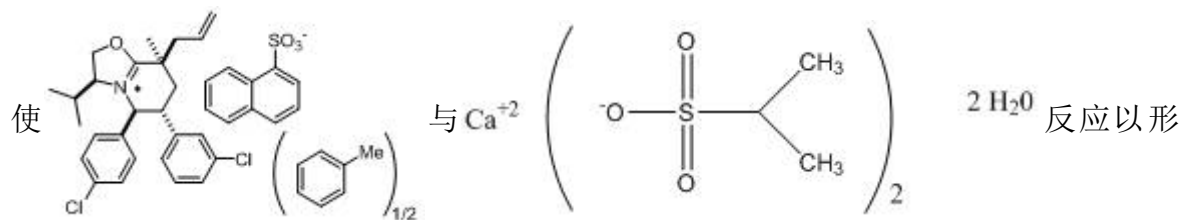
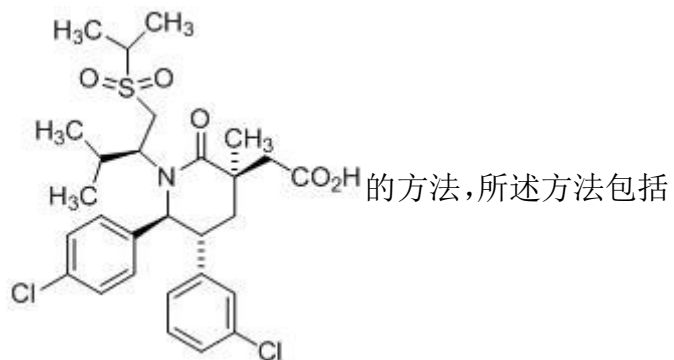
[0023] 在实施方案16中,本发明提供一种制备



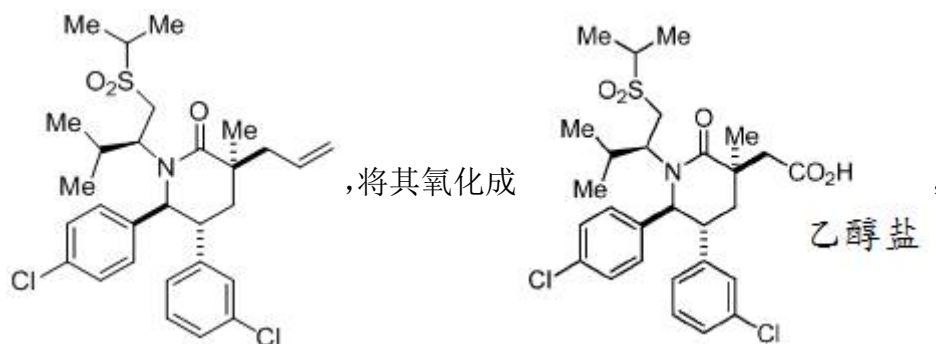
[0024] 在实施方案17中,本发明提供一种制备



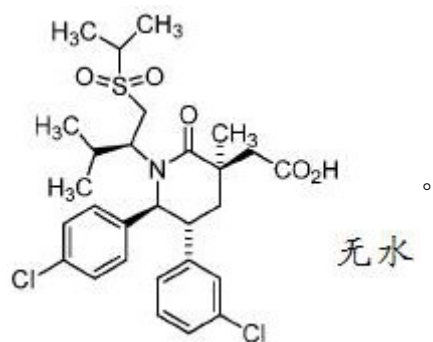
[0025] 在实施方案18中,本发明提供一种制备



成



再将其转化成



[0026] 在实施方案19中,本发明提供了根据实施方案18所述的方法,其中所述氧化是使用臭氧实现的。

[0027] 在实施方案20中,本发明提供了根据实施方案18所述的方法,其中所述氧化是使用臭氧然后使用Pinnick氧化实现的。

[0028] 在实施方案21中,本发明提供了根据实施方案18所述的方法,其中



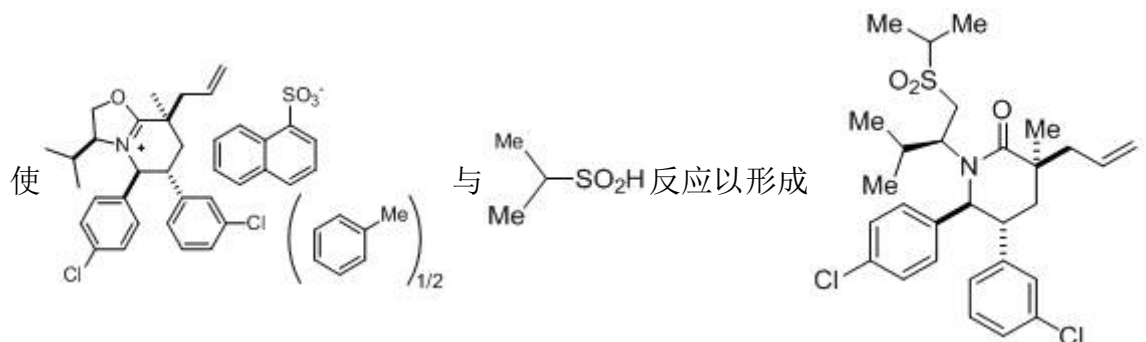
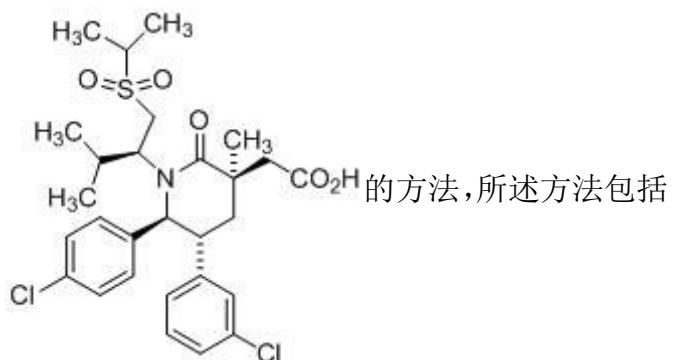
是使用甲醇和水实现的。

[0029] 在实施方案22中,本发明提供了根据实施方案18所述的方法,其中所述氧化是使用臭氧然后使用Pinnick氧化实现,并且所述



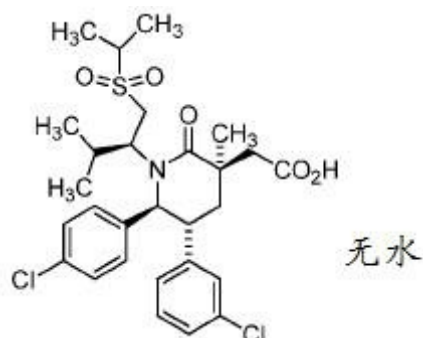
是使用甲醇和水实现的。

[0030] 在实施方案23中,本发明提供一种制备

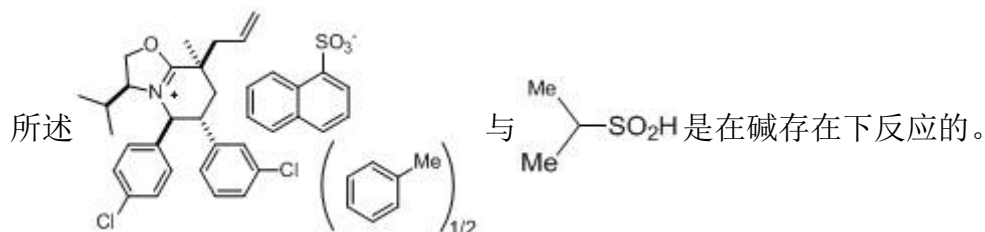




再将其转化成



[0031] 在实施方案24中,本发明提供了根据实施方案23所述的方法,其中



[0032] 在实施方案25中,本发明提供了根据实施方案24所述的方法,其中所述碱是叔丁醇钠。

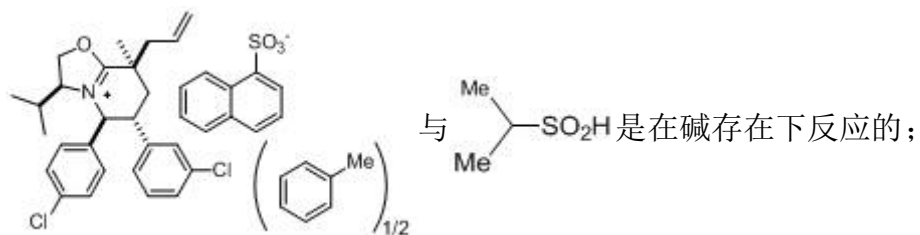
[0033] 在实施方案26中,本发明提供了根据实施方案23所述的方法,其中所述氧化是使用 RuCl_3 和 NaIO_4 实现的。

[0034] 在实施方案27中,本发明提供了根据实施方案23所述的方法,其中所述



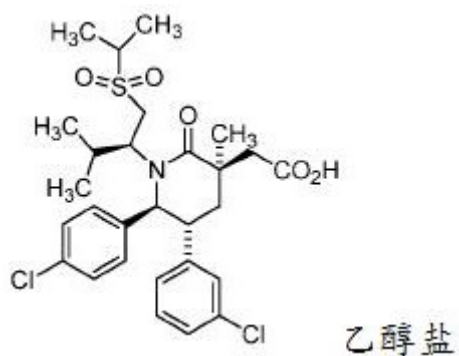
是使用甲醇和水实现的。

[0035] 在实施方案28中,本发明提供了根据实施方案23所述的方法,其中所述

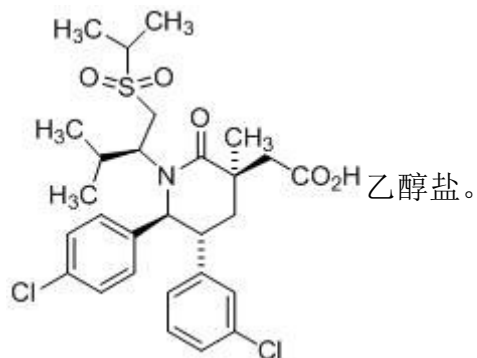


醇和水实现的。

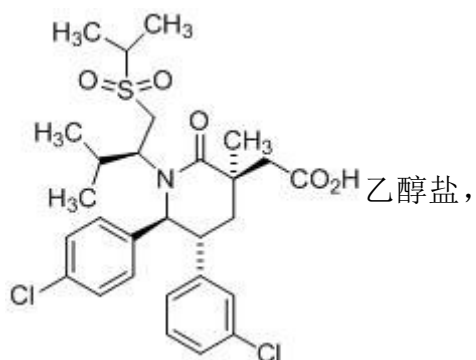
[0036] 在实施方案29中,本发明提供化合物



[0037] 在实施方案30中,本发明提供了结晶

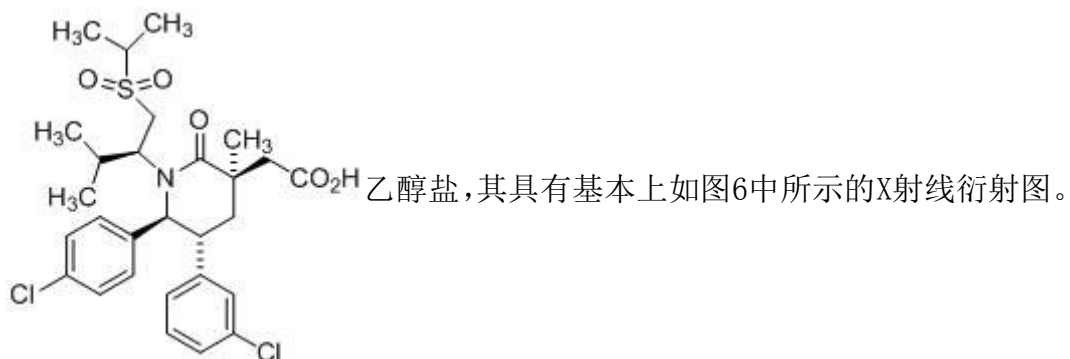


[0038] 在实施方案31中,本发明提供了结晶

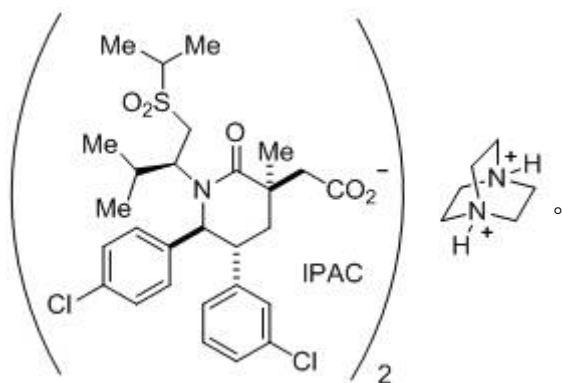


其特征在于粉末X射线衍射图包含在约10.5度、18.2度、20.3度、21度、21.9度及24.2度的衍射角 2θ 处的峰。

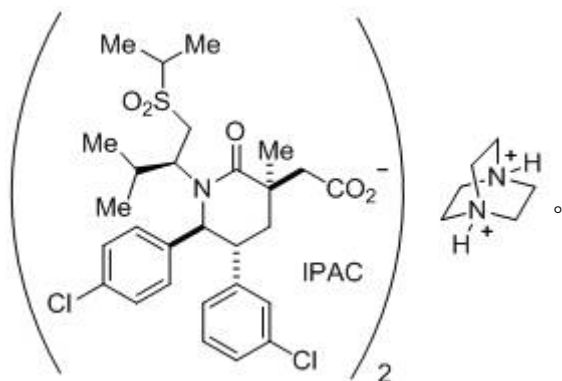
[0039] 在实施方案32中,本发明提供了根据实施方案31所述的结晶



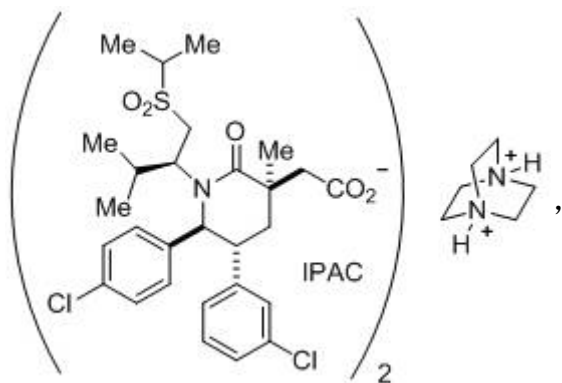
[0040] 在实施方案33中,本发明提供化合物



[0041] 在实施方案34中,本发明提供了结晶

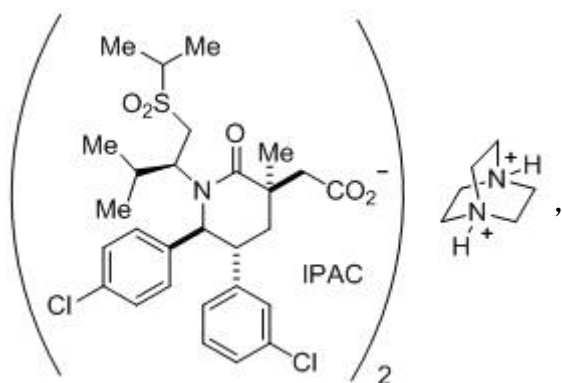


[0042] 在实施方案35中,本发明提供了结晶



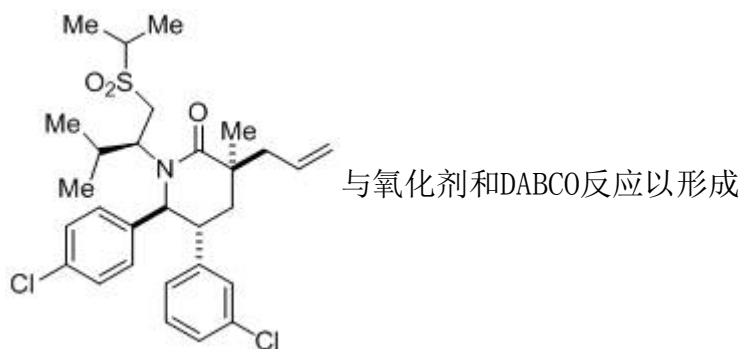
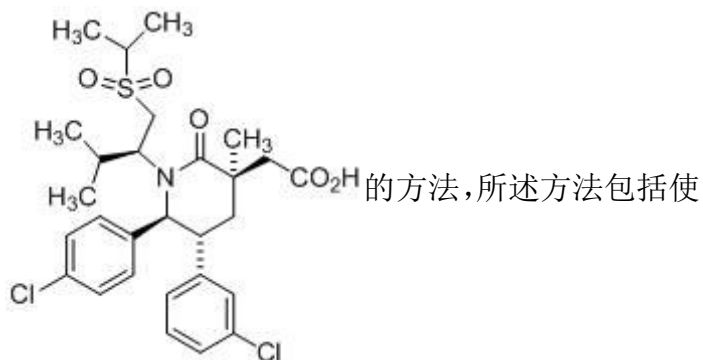
其特征在于粉末X射线衍射图包含在约11.5度、14.3度、15.8度、17.7度、19.5度及20.7度的衍射角 2θ 处的峰。

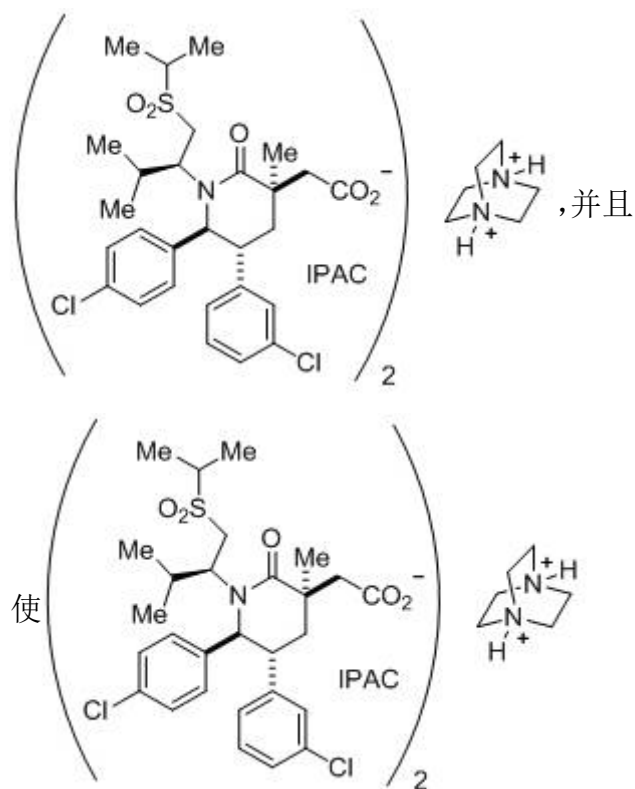
[0043] 在实施方案36中,本发明提供了根据实施方案35所述的结晶



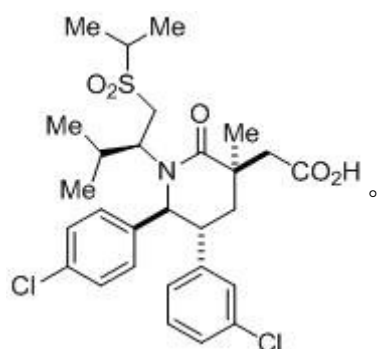
其具有基本上如图12中所示的X射线衍射图。

[0044] 在实施方案37中,本发明提供一种制备





与酸反应以形成



[0045] 在实施方案38中,本发明提供了根据实施方案37所述的方法,其中所述氧化剂是臭氧并且所述酸是盐酸。

[0046] 附图简述

图1. 化合物A无水结晶的XRPD图

图2. 化合物A非晶形的XRPD图

图3. 结晶 (3S, 5S, 6R, 8S) -8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢噻唑并[3,2-a]吡啶-4-羧酸-1-磺酸盐半甲苯溶剂化物的XRPD图

图4. 化合物A结晶形式1的XRPD图

图5. 化合物A结晶形式2的XRPD图

图6. 化合物A乙醇盐(乙醇溶剂化物)的XRPD图

图7. 化合物A丙醇溶剂化物的XRPD图

图8. 化合物A无水结晶的DSC曲线

图9. 化合物A非晶形的DSC曲线

图10. 结晶 (3S, 5S, 6R, 8S) -8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢噻唑并[3,2-a]吡啶-4-羧酸-1-磺酸盐半甲苯溶剂化物的DSC曲线

图11. 化合物A乙醇盐的DSC曲线

图12. 化合物A DABCO盐的XRPD图

图13. 化合物A DABCO盐的DSC曲线。

[0047] 发明详述

本发明提供了用于制备2-((3R,5R,6S)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸(本文中的“化合物A”)的方法以及中间体和用于制备所述中间体的方法。还提供了所述化合物和所述中间体的结晶形式。

[0048] 术语“包含”意为开放式的,包括指定的组分,而且不排除其它成分。

[0049] 术语“治疗有效量”意指改善、减轻或消除特定疾病或病症的一种或多种症状,或者预防或延迟特定疾病或病症的一种或多种症状的发作的化合物或治疗活性化合物组合的量。

[0050] 术语“患者”与“受试者”可互换使用,并且意指动物,如狗、猫、牛、马、绵羊及人类。特定患者是哺乳动物。术语患者包括雄性和雌性。

[0051] 术语“药学上可接受的”意味着,所提到的物质,如本发明的化合物或该化合物的盐,或含有该化合物的制剂,或特定赋形剂,适于施用给患者。

[0052] 术语“治疗(treating/treat/treatment等)”包括预防性(例如防治性)和姑息性治疗。

[0053] 术语“赋形剂”意指除活性药物成分(API)外的任何药学上可接受的添加剂、载剂、稀释剂、助剂或其它成分,其典型地包括在内用于制剂和/或向患者施用。

[0054] 本发明的化合物可以按治疗有效量施用给患者。该化合物可以单独施用,或作为药学上可接受的组合物或制剂的一部分施用。此外,所述化合物或组合物可以全部一次性施用,如例如通过推注施用;多次施用,如通过一系列片剂施用;或经一段时间基本上均匀地递送,如例如使用透皮递送。另外,应注意,化合物的剂量可以随时间变化。

[0055] 本发明的化合物,或其药学上可接受的盐还可以与一种或多种另外的药学活性化合物/剂组合施用。应注意,所述另外的药学活性化合物/剂可以是传统的小有机化学分子,或者可以是大分子,如蛋白质、抗体、肽抗体、DNA、RNA或这些大分子的片段。

[0056] 当患者即将接受或正在接受多种药学活性化合物时,这些化合物可以同时或依序施用。举例来说,在片剂的情况下,活性化合物可以存在于一粒药片中或分开的药片中,这些药片可以一次性施用或以任何次序依序施用。此外,应认识到,所述组合物可以是不同形式。举例来说,一种或多种化合物可以经由片剂递送,而另一化合物是经由注射施用或以糖浆形式口服。涵盖所有组合、递送方法及施用次序。

[0057] 术语“癌症”意指以不受调控的细胞生长为特征的哺乳动物生理病症。癌症的一般类别包括癌瘤、淋巴瘤、肉瘤及母细胞瘤。

[0058] 本发明的化合物可以用于治疗癌症。治疗癌症的方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0059] 本发明的化合物可以用于治疗肿瘤。治疗肿瘤的方法包括向有需要的患者施用治

疗有效量的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0060] 本发明还涉及本发明化合物在制备用于治疗如癌症等病症的药物中的用途。

[0061] 可以用本发明的化合物治疗的癌症包括但不限于,癌瘤,如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌及皮肤癌(包括鳞状细胞癌);淋巴系血液系统肿瘤(包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤);骨髓系血液系统肿瘤(包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合症及早幼粒细胞白血病);间充质起源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤,以及其它肉瘤,例如软组织肉瘤和骨肉瘤);中枢神经系统 and 外周神经系统肿瘤(包括星形细胞瘤、神经母细胞瘤、胶质瘤和许旺氏瘤(schwannoma));及其它肿瘤(包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌及卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma))。可以用本发明的化合物治疗的其它癌症包括子宫内膜癌、头颈癌、胶质母细胞瘤、恶性腹水及血液系统癌症。

[0062] 可以用本发明的化合物治疗的特定癌症包括软组织肉瘤、骨癌(如骨肉瘤)、乳腺癌、膀胱癌、李-佛美尼综合症(Li-Fraumeni syndrome)、脑肿瘤、横纹肌肉瘤、肾上腺皮质癌、结肠直肠癌、非小细胞肺癌及急性骨髓性白血病(AML)。

[0063] 在涉及癌症治疗的本发明的一个具体实施方案中,癌症被鉴别为p53野生型的(p53^{WT})。在另一具体实施方案中,癌症被鉴别为p53^{WT}及CDKN2A突变型的。在另一个方面,本发明提供一种用于确定哪位患者应施用本发明化合物的诊断。举例来说,可以获取患者的癌细胞样品并加以分析以关于p53和/或CDKN2A确定癌细胞的状态。在一个方面,相对于患有p53突变型癌症的患者,将选出患有p53^{WT}型癌症的患者进行治疗。在另一个方面,相对于不患有p53^{WT}型并且不具有突变CDKN2A蛋白的癌症的患者,选出具有这两种特征的患者。获取癌细胞进行分析是本领域技术人员众所周知的。术语“p53^{WT}”意指由基因组DNA序列号NC_000017版本9 (7512445..7531642) (GenBank) 所编码的蛋白质;由cDNA序列号NM_000546 (GenBank) 编码的蛋白质;或具有GenBank序列号NP_000537.3的蛋白质。术语“CDKN2A突变体”意指不是野生型的CDKN2A蛋白质。术语“CDKN2A野生型”意指由基因组DNA序列号9:21957751-21984490 (Ensembl ID) 编码的蛋白质;由cDNA序列号NM_000077 (GenBank) 或 NM_058195 9 (GenBank) 编码的蛋白质;或具有GenBank序列号NP_000068或NP_478102的蛋白质。

[0064] 在另一个方面,本发明涉及本发明化合物与一种或多种药剂的组合的用途,所述一种或多种药剂是磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K) 路径中的蛋白质的抑制剂。本发明的化合物与PI3K路径中蛋白质的抑制剂的组合在癌细胞生长分析中显示出协同作用,包括增进细胞凋亡和细胞杀灭。PI3K路径中的蛋白质的实例包括PI3K、mTOR及PKB(又称Akt)。PI3K蛋白质是以若干同种型存在,包括 α 、 β 、 δ 或 γ 。预期可以与本发明化合物组合使用的PI3K抑制剂可以对一种或多种同种型具有选择性。选择性意指,这些化合物对于一种或多种同种型的抑制作用高于其它同种型。选择性是本领域技术人员众所周知的概念并且可以通过众所周知的体外活性或基于细胞的测定来测量。优选的选择性包括对于一种或多种同种型的选择性是其它同种型的大于2倍,优选10倍或更优选100倍。在一个方面,可以与本发明化合物组合

使用的PI3K抑制剂是PI3K α 选择性抑制剂。在另一个方面,该化合物是PI3K δ 选择性抑制剂。

[0065] 可以与一种或多种本发明化合物组合使用的PI3K抑制剂的实例包括公开于以下中的那些:PCT公布的申请号W02010/151791;PCT公布的申请号W02010/151737;PCT公布的申请号W02010/151735;PCT公布的申请号W02010151740;PCT公布的申请号W02008/118455;PCT公布的申请号W02008/118454;PCT公布的申请号W02008/118468;美国公布的申请号US20100331293;美国公布的申请号US20100331306;美国公布的申请号US20090023761;美国公布的申请号US20090030002;美国公布的申请号US20090137581;美国公布的申请号US2009/0054405;美国公布的申请号US2009/0163489;美国公布的申请号US 2010/0273764;美国公布的申请号U.S.2011/0092504;或PCT公布的申请号W02010/108074。

[0066] 抑制PI3K和mTOR两者的化合物(双重抑制剂)是已知的。在又另一方面,本发明提供了PI3K和mTOR双重抑制剂的用途,这些抑制剂是与本发明化合物组合使用的。

[0067] mTOR是PI3K路径中的一种蛋白质。本发明另一方面是使用mTOR抑制剂与本发明化合物的组合。可以与本发明化合物组合使用的mTOR抑制剂包括以下文献中公开的那些:PCT公布的申请号W02010/132598或PCT公布的申请号W02010/096314。

[0068] PKB (Akt)也是PI3K路径中的一种蛋白质。本发明另一方面是使用mTOR抑制剂与本发明化合物的组合。可以与本发明化合物组合使用的PKB抑制剂包括以下文献中公开的那些:美国专利号7,354,944;美国专利号7,700,636;美国专利号7,919,514;美国专利号7,514,566;美国专利申请公布号US 2009/0270445 A1;美国专利号7,919,504;美国专利号7,897,619;或PCT公布的申请号W0 2010/083246 A1。

[0069] 本发明的组合还可以与放射疗法、激素疗法、手术及免疫疗法结合使用,这些疗法是本领域技术人员众所周知的。

[0070] 由于本发明的一个方面涵盖用可以分开施用的药学活性化合物的组合治疗疾病/病症,故本发明另外涉及以试剂盒形式组合单独的药物组合物。该试剂盒包含两种单独的药物组合物:本发明化合物及第二药物化合物。所述试剂盒包括了用于容纳这些单独组合物的容器,如分装瓶或分装箔袋。容器的另外的实例包括注射器、盒及袋。典型地,该试剂盒包括有关使用这些单独组分的指导。当优选以不同剂型(例如口服和肠胃外)施用这些单独组分,以不同剂量时间间隔施用,或当处方医师或兽医希望对组合中的各个组分进行滴定时,试剂盒形式是特别有益的。

[0071] 此类试剂盒的一个实例是所谓的泡罩包装。泡罩包装是包装行业中众所周知的并且被广泛用于包装药物单位剂型(片剂、胶囊等)。泡罩包装一般由覆盖有优选地透明的塑料材料箔的相对较硬材料的片材组成。在包装过程期间,在塑料箔中形成凹口。这些凹口具有待包装的片剂或胶囊的大小和形状。接下来,将片剂或胶囊放入这些凹口中并在该塑料箔的与形成凹口的方向相对的一面处抵靠该塑料箔密封该相对较硬材料的片材。由此将片剂或胶囊密封在塑料箔与片材之间的凹口中。优选片材的强度应使得可以通过对这些凹口手动施加压力从泡罩包装中取出片剂或胶囊,由此在片材中凹口的位置处形成开口。接着,可以经由所述开口取出片剂或胶囊。

[0072] 可能希望在试剂盒上提供记忆辅助(memory aid),例如呈紧跟在片剂或胶囊后的数量的形式,由此使数量与应摄取所指定的片剂或胶囊的方案的天数相对应。此类记忆辅

助的另一个实例是印刷在卡片上的日历,例如遵循“第一周,周一、周二……等……第二周,周一、周二……等”。记忆辅助的其它变化形式将是容易了解的。“日剂量”可以是打算在指定日服用的单一药片或胶囊或若干药丸或胶囊。另外,本发明化合物的日剂量可以由一粒药片或胶囊组成,而第二化合物的日剂量可以由若干药片或胶囊组成,并且反之亦然。记忆辅助应反映这一点并且帮助校正活性剂的施用。

[0073] 在本发明的另一具体实施方案中,提供了被设计成以预定使用的次序一次分配一种日剂量的分配器。优选地,该分配器装备有记忆辅助,由此进一步促进与方案的顺应性。此类记忆辅助的实例是机械计数器,该计数器指示已经分配的日剂量的数量。此类记忆辅助的另一个实例是与液晶读出器或声音提醒信号联接的电池供电的微芯片存储器,所述液晶读出器或声音提醒信号例如读出服用最后一次日剂量的日期和/或提醒患者何时应服用下一剂量。

[0074] 必要时,本发明化合物和其它药学活性化合物可以口服、经直肠、肠胃外(例如静脉内、肌肉内或皮下)、池内、阴道内、腹膜内、膀胱内、局部(例如粉剂、油膏或滴液)或以颊或鼻喷雾形式施用给患者。本领域技术人员用于施用药学活性剂的所有方法都涵盖在内。

[0075] 适于肠胃外注射的组合物可以包含生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、混悬液或乳液,以及复水成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。适合的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其适合混合物、植物油(如橄榄油),及可注射有机酯,如油酸乙酯。可以例如通过使用包衣(如卵磷脂),在分散液的情况通过保持所需粒度,以及通过使用表面活性剂来保持适当流动性。

[0076] 这些组合物还可以含有助剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂及分散剂。可以通过添加各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来防止微生物污染。可能还需要包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。通过使用延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以延长可注射药物组合物的吸收。

[0077] 口服固体剂型包括胶囊、片剂、粉剂及颗粒剂。在这些固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性常规赋形剂(或载体),如柠檬酸钠或磷酸二钙,或以下各物混合:(a) 填充剂或增量剂,如例如淀粉、乳糖、蔗糖、甘露糖醇及硅酸;(b) 粘合剂,如例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯胶;(c) 保湿剂,如例如甘油;(d) 崩解剂,如例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些复合硅酸盐及碳酸钠;(e) 溶解延迟剂,如例如石蜡;(f) 吸收促进剂,如例如季铵化合物;(g) 润湿剂,如例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,如例如高岭土和膨润土;及(i) 润滑剂,如例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,或其混合物。在胶囊和片剂的情况下,这些剂型还可以包含缓冲剂。还可以使用如乳糖或奶糖,以及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂,将类似类型的固体组合物用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0078] 固体剂型,如片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂及颗粒剂,可以用包衣和外壳制备,如肠溶包衣和本领域中众所周知的其它包衣。这些固体剂型还可以含有遮光剂,并且也可以具有使其在肠道某一部分中以延缓的方式释放一种或多种活性化合物的组合物。可以使用的包埋组合物的实例是聚合物物质和蜡。适当时,活性化合物还可以是利用一种或多种以上提到的赋形剂的微囊封形式。

[0079] 口服液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、混悬液、糖浆及酞剂。除活性化合物外,液体剂型还可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂;增溶剂和乳化剂,如例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,或这些物质的混合物等。

[0080] 除这些惰性稀释剂外,组合物还可以包括助剂,如润湿剂、乳化剂及悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。除活性化合物外,混悬液还可以含有悬浮剂,如例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂及黄芪胶,或这些物质的混合物等。

[0081] 供直肠施用的组合物优选是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与适合的非刺激性赋形剂或载剂(如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备,所述非刺激性赋形剂或载剂在环境温度下为固体但在体温下为液体,并因此在直肠或阴道腔内熔融并释放活性组分。

[0082] 供局部施用本发明化合物的剂型包括油膏、粉剂、喷雾剂及吸入剂。在无菌条件下将一种或多种活性化合物与生理学上可接受的载剂以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。预期眼用制剂、眼用油膏、粉剂及溶液也在本发明的范围内。

[0083] 本发明的化合物可以按在每天约0.1到约3,000 mg范围内的剂量水平施用给患者。对于体重是约70 kg的正常成年人,在每公斤体重约0.01到约100 mg范围内的剂量是典型地足够的。可以使用的具体剂量和剂量范围取决于多种因素,包括患者的要求、所治疗的病症或疾病的严重程度及所施用的化合物的药理学活性。用于特定患者的剂量范围和最佳剂量的确定在本领域普通技能范围内。

[0084] 本发明的化合物可以按药学上可接受的盐、酯、酰胺或前药的形式施用。术语“盐”是指本发明化合物的无机盐和有机盐。这些盐可以在化合物的最终分离和纯化期间现场制备,或者通过单独使呈游离碱或酸形式的纯化的化合物与适合有机或无机碱或酸反应并分离由此形成的盐来制备。代表性盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、茶酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐及月桂基磺酸盐等。所述盐可以包括基于碱金属和碱土金属的阳离子,如钠、锂、钾、钙、镁等;以及无毒铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于,铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。参见例如,S. M. Berge等人,“Pharmaceutical Salts,” J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977)。

[0085] 本发明化合物的药学上可接受的酯的实例包括C₁-C₈烷基酯。可接受的酯还包括C₅-C₇环烷基酯,以及芳基烷基酯,如苯甲酯。C₁-C₄烷基酯是常用的。本发明化合物的酯可以根据本领域中众所周知的方法制备。

[0086] 本发明化合物的药学上可接受的酰胺的实例包括衍生自氨、C₁-C₈烷基伯胺及C₁-C₈二烷基仲胺的酰胺。在仲胺的情况下,胺还可以呈含有至少一个氮原子的5或6元杂环烷基的形式。衍生自氨、C₁-C₃烷基伯胺及C₁-C₂二烷基仲胺的酰胺是常用的。本发明化合物的酰胺可以根据本领域技术人员众所周知的方法制备。

[0087] 术语“前药”意指在体内转化以得到本发明化合物的化合物。转化可以通过各种机制发生,如在血液中水解。有关前药的使用的论述提供于T. Higuchi和W. Stella, “

Prodrugs as Novel Delivery Systems," the A.C.S. Symposium Series, 第14卷, 及 Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche编, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中。

[0088] 为了说明, 由于本发明化合物含有羧酸官能团, 故前药可以包含通过用一个基团置换羧酸基的氢原子所形成的酯, 所述基团如 (C₁-C₈烷基、(C₂-C₁₂) 烷酰氧基甲基、具有4到9个碳原子的1-(烷酰氧基) 乙基、具有5到10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰氧基) 乙基、具有3到6个碳原子的烷氧基羰氧基甲基、具有4到7个碳原子的1-(烷氧基羰氧基) 乙基、具有5到8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰氧基) 乙基、具有3到9个碳原子的N-(烷氧羰基) 氨基甲基、具有4到10个碳原子的1-(N-(烷氧羰基) 氨基甲基、3-酞基、4-巴豆内酯基、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂) 烷基氨基 (C₂-C₃) 烷基 (如 β -二甲基氨基乙基)、氨甲酰基-(C₁-C₂) 烷基、N,N-二(C₁-C₂) 烷基氨甲酰基-(C₁-C₂) 烷基及哌啶基-、吡咯烷基-或吗啉基 (C₂₋₃) 烷基。

[0089] 本发明的化合物可以含有不对称或手性中心, 并因此以不同立体异构形式存在。预期化合物的所有立体异构形式, 以及其混合物, 包括外消旋混合物, 形成本发明的一部分。此外, 本发明涵盖所有几何异构体和位置异构体。举例来说, 如果化合物含有双键, 那么涵盖顺式和反式 (分别称为Z和E) 以及混合物。

[0090] 立体异构体的混合物, 如非对映异构体混合物, 可以基于其物理化学性质差异, 通过已知方法, 如色谱法和/或分步结晶法分离成其个别立体化学组分。还可以通过使对映异构体混合物与适当光学活性化合物 (例如醇) 反应将其转化成非对映异构体混合物, 分离非对映异构体并将个别非对映异构体转化 (例如水解) 成相应的纯对映异构体来分离对映异构体。另外, 一些化合物可以是阻转异构体 (例如取代的联芳烃)。

[0091] 本发明化合物可以未溶剂化形式以及用药学上可接受的溶剂 (如水 (水合物)、乙醇等) 溶剂化的形式存在。本发明涵盖并且包含如本文所陈述的溶剂化形式和未溶剂化形式两者。

[0092] 本发明化合物还可能呈不同的互变异构形式。本发明化合物的所有互变异构体都涵盖在内。举例来说, 四唑部分的所有互变异构形式都包括在本发明中。举例来说, 化合物的所有酮基-烯醇或亚胺-烯胺形式也包括在本发明中。

[0093] 本领域技术人员应认识到, 本文所包含的化合物名称和结构可以是基于化合物的特定互变异构体。尽管可以使用仅一种特定互变异构体的名称或结构, 但预期本发明涵盖所有互变异构体, 除非另作规定。

[0094] 预期本发明还涵盖了使用实验室技术, 如合成化学家众所周知的技术在体外合成的化合物; 或使用体内技术, 如通过代谢、发酵、消化等合成的化合物。也预期本发明的化合物可以使用体外技术与体内技术的组合来合成。

[0095] 本发明还包括同位素标记的化合物, 这些化合物与本文所阐述的那些相同, 但事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界通常所发现的原子质量或质量数的原子置换。可以并入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素, 如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。在一个方面, 本发明涉及一个或多个氢原子经氘 (²H) 原子置换的化合物。

[0096] 含有前述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物在本发明的范围内。某些同位素标记的本发明化合物, 例如并入了放射性同位素, 如³H和¹⁴C的那些化合物,

可用于药物和/或底物组织分布分析中。氚化(即, ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素由于其易于制备和检测而是特别优选的。另外,经较重同位素(如氘,即 ^2H)取代会因较强代谢稳定性(例如体内半衰期增加或剂量要求降低)而提供某些治疗益处,并因此在一些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明化合物一般可以通过用易于得到的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0097] 本发明化合物可以呈各种固体状态,包括结晶状态和非晶形状态。如本文所陈述,涵盖本发明化合物的不同结晶状态(又称多晶形物)和非晶形状态作为本发明的一部分。

[0098] 在合成本发明化合物时,可能需要使用某些离去基团。术语“离去基团”(“LG”)一般是指可用亲核试剂代替的基团。这些离去基团是本领域中已知的。离去基团的实例包括但不限于,卤化物(例如I、Br、F、Cl)、磺酸酯(例如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯)、硫化物(例如 SCH_3)、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑等。亲核试剂的实例包括但不限于,胺、硫醇、醇、格氏试剂(Grignard reagent)、阴离子物质(例如醇盐、酰胺、负碳离子)等。

[0099] 本文中陈述的所有专利、公布的专利申请及其它出版物都通过引用并入本文。

[0100] 本申请中呈现的具体实验实施例说明本发明的具体实施方案。这些实施例意指是代表性的并且不打算以任何方式限制权利要求书的范围。

[0101] ^1H -NMR谱图典型地是在装备有Bruker 5 mm PABBI探针并具有z轴梯度,并且以500.13 MHz的 ^1H 频率操作的Bruker Avance III 500光谱仪系统(Bruker, Billerica, MA)上获得;或在装备有Bruker 5 mm PABBO探针并具有z轴梯度,并且以400.23 MHz的 ^1H 频率操作的Bruker Avance II或Avance III 400光谱仪上获得。样品典型地溶解于500 μL $\text{DMSO}-d_6$ 或 CD_3OD 中用于NMR分析。提到的 ^1H 化学位移是相对于 $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta 2.50$)和 CD_3OD ($\delta 3.30$)的残余溶剂信号。

[0102] 对有效峰列表并典型地包括:质子数、多重性(s,单峰;d,双峰;dd,两个双峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;br s,宽单峰)及耦合常数(以赫兹为单位)。电子电离(EI)质谱典型地记录在Agilent Technologies 6140 Quadrupole LC/MS质谱仪(Agilent Technologies, Englewood, CO)上。质谱结果是以质荷比报告,有时后加每一离子的相对丰度(在括号中注明)。以下实施例中的原料典型地可购自商业来源,如Sigma-Aldrich(St. Louis, MO),或经由文献程序得到。

[0103] X射线粉末衍射数据(XRPD)使用配备有实时多条带(RTMS)检测器的PANalytical X'Pert PRO衍射计(PANalytical, Almelo, The Netherlands)获得。所使用的辐射是 $\text{CuK}\alpha$ (1.54 Å),并且电压和电流分别设置为45 kV和40 mA。数据是在室温下,以5到45度 2θ 以及0.0334度的步长收集。样品是在低背景样品架上制备并放在以2秒转数旋转的样品台上。

[0104] 或者,使用配备有RTMS检测器的PANalytical X'Pert PRO衍射计(PANalytical, Almelo, The Netherlands)获得XRPD数据。所使用的辐射是 $\text{CuK}\alpha$ (1.54 Å),并且电压和电流分别设置为45 kV和40 mA。数据是在室温下,以5到40度 2θ 以及0.0334度的步长收集。样品是在低背景样品架上制备并放在以2秒转数旋转的样品台上。

[0105] 或者,使用配备有RTMS检测器的PANalytical X'Pert PRO衍射计(PANalytical, Almelo, The Netherlands)获得XRPD数据。所使用的辐射是 $\text{CuK}\alpha$ (1.54 Å),并且电压和电流分别设置为45 kV和40 mA。数据是在室温下,以5到40度 2θ 以及0.0167度的步长收集。样品是在低背景样品架上制备并放在以2秒转数旋转的样品台上。

[0106] 或者,使用配备有RTMS检测器的PANalytical X'Pert Pro衍射计(PANalytical, Almelo, The Netherlands)获得XRPD数据。所使用的辐射是CuK α (1.54 Å),并且电压和电流分别设置为45 kV和40 mA。数据是在室温下,以3到40度2 θ 以及0.008度的步长收集。样品是在低背景样品架上制备并放在以2秒转数旋转的样品台上。

[0107] 或者,使用配备有有机xyz样品台和GADDS区域检测器的Bruker D8 Discover X射线衍射系统(Bruker, Billerica, MA)获得XRPD数据。所使用的辐射是CuK α (1.54 Å),并且电压和电流分别设置为45 kV和40 mA。将固体样品定位在平坦玻璃板上并且对于每个样品,以振荡模式从5到48度2 θ 扫描1 mm²面积,持续3分钟。

[0108] 差示扫描量热(DSC)数据是使用标准DSC模式(DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE)收集。采用10°C/min加热速率,经历40°C到300°C温度范围。在氮气下执行分析并且将样品装载到标准的密封铝盘中。使用铟作为校准标准品。

[0109] 或者,使用温度调节的DSC模式(DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE)收集DSC数据。在20°C下平衡样品五分钟之后,采用3°C/min的加热速度,+/- 0.75°C/min调节,经历20°C到200°C温度范围。在氮气下执行分析并且将样品装载到标准的未卷边铝盘中。使用铟作为校准标准品。

[0110] 以下缩写可以用于本文中。

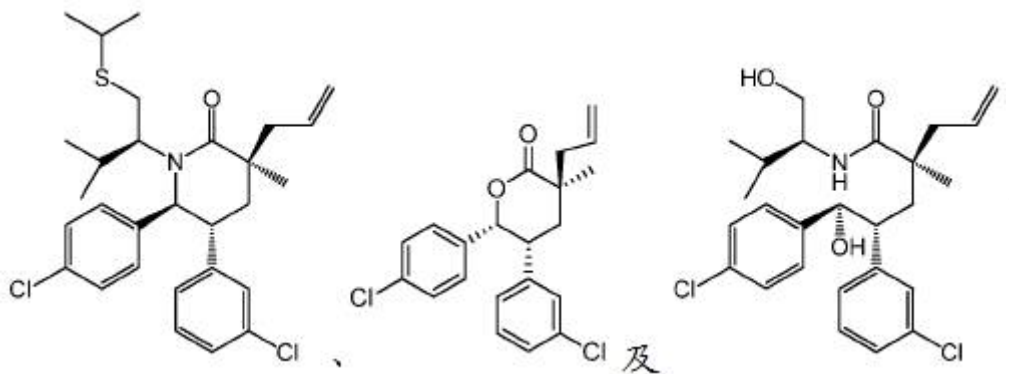
~	约
+ve 或 pos. ion	正离子
Δ	加热
Ac	乙酰基
ACN	乙腈
Ac ₂ O	乙酸酐
aq	水性
AcOH	乙酸
Bn	苯甲基
Boc	叔丁氧羰基
BSA	牛血清白蛋白
Bu	丁基
Bz	苯甲酰基
Calcd 或 Calc'd	计算值
Ca(OH) ₂	氢氧化钙
CH ₃ OK	甲醇钾
CH ₃ ONa	甲醇钠
Conc.	浓
d	天
DABCO	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
Dess-Martin 高碘烷;	1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘杂噻唑

Dess-Martin 试剂	-3-(1 <i>H</i>)-酮
DIEA 或 DIPEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
DPPA	叠氮磷酸二苯酯
dr 或 DR	非对映异构体比率
DSC	差示扫描量热法
DTT	二硫苏糖醇
DVB	二乙烯苯
EDC	N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺
ee 或 e.e.	对映异构过量
eq	当量
ESI 或 ES	电喷雾电离
Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	克
h	小时
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 鎓六氟磷酸盐
HBTU	O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸 盐
Hex	己烷
HMPA	六甲基磷酰胺
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HOBt	羟基苯并三唑
HPLC	高压液相色谱法
IPAc 或 IPAC	乙酸异丙酯
IPA 或 iPrOH	异丙醇
iPr	异丙基
Jones 试剂	氧化铬(IV)和硫酸于水中的溶液
KHMDS	六甲基二硅氮化钾
KOAc	乙酸钾
LCMS、LC-MS 或 LC/MS	液相色谱质谱
LDA	二异丙基氨基锂
LHMDS or LiHMDS	六甲基二硅氮化锂
L-Selectride [®]	三仲丁基硼氢化锂(Sigma-Aldrich, St. Louis)
M	摩尔浓度(mol L ⁻¹)
mCPBA	间氯过氧苯甲酸
mDSC	调制式差示扫描量热法

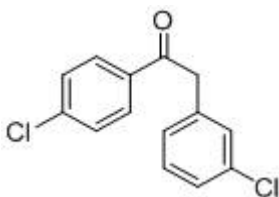
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeI	碘甲烷
MEK	甲基乙基酮
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分钟
mL	毫升
M	摩尔
MS	质谱法
MsCl	甲磺酰氯
MTBE 或 MtBE	甲基叔丁基醚
m/z	质荷比
NaHMDS	六甲基二硅氮化钠
NaOtBu	叔丁醇钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
nBuLi	正丁基锂
NMO	N-甲基吗啉-N-氧化物
NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
NMR	核磁共振
N-Selectride [®]	三仲丁基硼氢化钠(Sigma-Aldrich, St. Louis)
PBS	磷酸盐缓冲生理盐水
PMB	对甲氧基苯甲基
Ph	苯基
Pr	丙基
ppm	百万分率
PTFE	聚四氟乙烯
p-tol	对甲苯甲酰基
rac	外消旋
RP-HPLC 或 RPHPLC	反相高压液相色谱法
RT 或 rt 或 r.t.	室温
sat. 或 sat'd 或 satd	饱和
SFC	超临界流体色谱法
TBAF	四丁基氟化铵
TBDMS	叔丁基二甲基硅烷基
TBDMS-Cl	叔丁基二甲基硅烷基氯
TBDPS	叔丁基二苯基硅烷基
TEMPO	(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧杂环丁烷基
tert 或 t	叔
TFA	三氟乙酸
TGA	热重量分析
THF	四氢呋喃
TIPS	三异丙基硅烷基
TLC	薄层色谱法

TMS	三甲基硅烷基或三甲基硅烷
TPAP	四丙基过钨酸铵
t_R	保留时间
TRIS	2-氨基-2-羟甲基-丙-1,3-二醇
TfOH	三氟乙酸
TfO^-	三氟乙酸根
Tf_2O	三氟乙酸酐
TsOH 或 PTSA	对甲苯磺酸
TsO^-	对甲苯磺酸根
Ts_2O	对甲苯磺酸酐
tBuOH	叔丁醇
XRD	X 射线衍射
XRPD 或 PXRD	X 射线粉末衍射
v/v	体积比

[0111] 用于制备某些中间体和原料的程序
用于制备以下物质的方法



[0112] 步骤A. 2-(3-氯苯基)-1-(4-氯苯基)乙酮



经1小时将双(三甲基硅烷基)氨基钠(1M的四氢呋喃溶液, 117 mL)缓慢添加到2-(3-氯苯基)乙酸(10 g, 58.6 mmol)于四氢呋喃(58 mL)中的-78℃溶液中。在-78℃下搅拌40分钟后,经10分钟时间添加4-氯苯甲酸甲酯(10 g, 58.6 mmol)于四氢呋喃(35 mL)中的溶液。在-78℃下搅拌反应物3小时,接着使其升温至25℃。在25℃下保持两小时之后,用饱和氯化铵水溶液猝灭反应物,并且减压去除大部分四氢呋喃。残余物用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。合并的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩滤液。产物由乙醚/戊烷再结晶,得到呈白色固体的标题化合物。

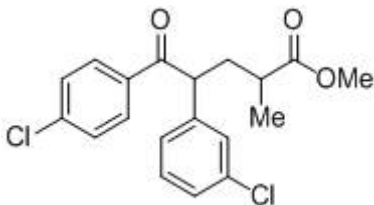
[0113] 替代程序

在0℃下,经30分钟时间向氯苯(170 L, 1684 mol)、3-氯苯基乙酸(50 Kg, 293 mol)及二甲基甲酰胺(0.7 L, 9 mol)的混合物中添加亚硫酸氯(39.1 Kg, 329 mol)。使混合物升温

到15℃并搅动6小时。将混合物冷却到0℃并经1.5小时时间添加氯化铝(43 Kg, 322 mol)。使混合物升温到20℃并搅动15小时。将水(200 L)和乙醇(200 L)添加到混合物中并将两相混合物搅动2小时。分离各相并将有机相用乙二胺四乙酸四钠盐水溶液(3重量%, 200 L)洗涤两次,并且用水(200 L)洗涤一次。经15分钟时间将庚烷(1600 L)添加到有机相中。将悬浮液搅动30分钟,冷却到-5℃,并过滤。过滤的物质在40℃下干燥20小时。分离出2-(3-氯苯基)-1-(4-氯苯基)乙酮,产率83.6% (67.4 Kg)。

[0114] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 8.05 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.21 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H)。MS (ESI) = 265.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

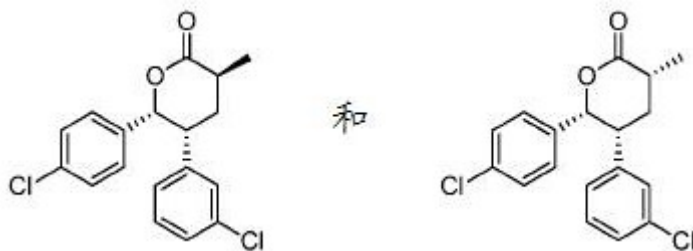
[0115] 步骤B: 4-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-5-氧代戊酸甲酯



将甲基丙烯酸甲酯(12.65 mL, 119 mmol)添加到2-(3-氯苯基)-1-(4-氯苯基)乙酮(30 g, 113 mmol)于四氢呋喃(283 mL)中的溶液中。接着添加叔丁醇钾(1.27 g, 11.3 mmol)并在室温下搅拌反应物2天。在真空下去除溶剂并用300 mL乙酸乙酯代替。有机相用盐水(50 mL)、水(3 x 50 mL)及盐水(50 mL)洗涤。有机相经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩,得到呈约1:1非对映异构体混合物的4-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-5-氧代戊酸甲酯。

[0116] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.87 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.27-7.14 (一系列多重峰, 4H), 4.61 (m, 1H), 3.69 (s, 1.5H), 3.60 (s, 1.5 H), 2.45 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.10 (ddd, $J = 13.9, 9.4, 5.5$ Hz, 0.5H), 1.96 (ddd, $J = 13.7, 9.0, 4.3$ Hz, 0.5H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H), 1.16 (d, $J = 7.0, 1.5$ H)。MS (ESI) = 387.0 $[\text{M} + 23]^+$ 。

[0117] 步骤C: (3*S*, 5*R*, 6*R*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-酮和(3*R*, 5*R*, 6*R*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-酮



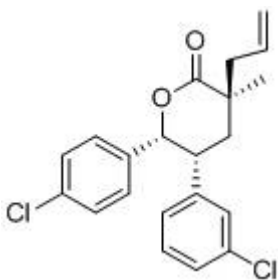
将4-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-5-氧代戊酸甲酯(40 g, 104.0 mmol)溶解于200 mL无水甲苯中并在真空下浓缩。使用前,将残余物放于高真空下,保持2小时。将化合物分成2 x 20 g批次并处理如下:在250 mL玻璃氢化容器中,用叔丁醇钾(2.33 g, 20.8 mmol)处理于无水2-丙醇(104 mL)中的4-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-5-氧代戊酸甲酯(20 g, 52.0 mmol)。添加溶于3.8 mL甲苯中的 $\text{RuCl}_2(\text{S-xylbinap})$ (S-DAIPEN) (0.191 g, 0.156 mmol; Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA)。1.5小时之后,将容器加压到50 psi (344.7 kPa)并用氢气吹扫五次并且使其在室温下搅拌。必要时,向反应物中再装

入氢气。3天之后,合并反应物并使其在50%饱和氯化铵溶液与乙酸乙酯之间分配。水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。

[0118] 将粗产物(主要是(4*R*,5*R*)-4-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-5-羟基-2-甲基戊酸异丙酯)溶解于四氢呋喃(450 mL)和甲醇(150 mL)中。添加氢氧化锂(1.4 M,149 mL,208 mmol),并在室温下搅拌溶液24小时。在真空下浓缩混合物并将残余物再溶解于乙酸乙酯中。在搅拌下添加1*N*盐酸水溶液,直到水层的pH值是约1。分离各层并用盐水洗涤有机相,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将该物质溶解于200 mL无水甲苯中并用对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS,0.784 g,3.12 mmol)处理。在Dean-Stark条件下,将反应物加热到回流,直到耗尽断-酸(seco-acid)(约2小时)。将反应物冷却到室温并用饱和碳酸氢钠(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。溶液经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗物质在硅胶上通过快速色谱法(120 g柱;用100%二氯甲烷洗脱)纯化。获得呈白色固体的标题化合物,具有约94:6对映异构体比率并且是7:3的甲基非对映异构体混合物。

[0119] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.22-6.98 (一系列多重峰, 5H), 6.91 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 0.3H), 6.81 (m, 2H), 6.73 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 0.7H), 5.76 (d, $J = 4.1$ Hz, 0.3 H), 5.69 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.7H), 3.67 (dt, $J = 6.6, 4.3$ Hz, 0.3H), 3.55 (td, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 0.7 H), 2.96 (两个五重峰, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 0.7 H), 2.81 (m, 0.3 H), 2.56 (dt, $J = 14.3, 8.0$ Hz, 0.7 H), 2.32 (dt, $J = 13.69, 7.0$ Hz, 0.3 H), 2.06 (ddd, $J = 13.7, 8.4, 4.1, 0.3$ H), 1.85 (ddd, $J = 14.1, 12.5, 7.4, 0.7$ H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.9 H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 2.1H)。MS (ESI) = 357.0 $[\text{M} + 23]^+$ 。 $[\alpha]_{\text{D}}$ (22°C, $c = 1.0$, CH_2Cl_2) = -31.9°;熔点98-99°C。

[0120] 步骤D. (3*S*,5*R*,6*R*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-酮

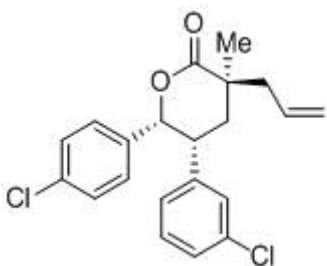


在-35°C(乙腈/干冰浴)下,用双(三甲基硅烷基)氨基锂于四氢呋喃中的溶液(1.0 M, 17.45 mL,17.45 mmol)处理(3*S*,5*R*,6*R*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-酮和(3*R*,5*S*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-酮(4.5 g, 13.4 mmol)及烯丙基溴(3.48 mL,40.3 mmol)于四氢呋喃(22 mL)中的溶液。使反应物经1小时升温到-5°C,接着用50%饱和氯化铵猝灭反应物。反应物用100 mL乙酸乙酯稀释并分离各层。有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩,在真空下静置后,得到呈白色固体的标题化合物。使用手性SFC(92% CO_2 ,8%甲醇(20 mM氨水),5 mL/min,Phenomenex Lux-2柱(Phenomenex, Torrance, CA),100巴(10,000 kPa),40°C,5分钟方法)测定化合物的对映异构体比率是96:4。(主要对映异构体:标题化合物,保留时间= 2.45分钟,96%;次要对映异构体(结构未示出,保留时间= 2.12分钟,4%)。标题化合物通过在回流下添加到庚烷

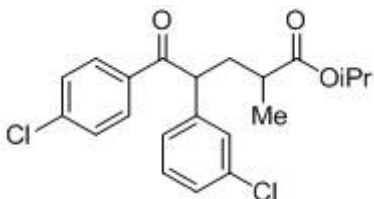
(4.7 g在40 mL中的浆液)中进行再结晶并且逐滴添加1.5 mL甲苯使其溶解。溶液冷却到0℃。过滤白色固体并用20 mL冷庚烷冲洗,得到白色粉末。手性SFC (92% CO₂, 8%甲醇, Phenomenex Lux-2柱,与上述方法相同)指示对映异构体比率是99.2:0.8。(主要对映异构体, 2.45分钟, 99.2%;次要对映异构体: 2.12分钟, 0.8%)。

[0121] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.24 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.15 (一系列多重峰, 3H), 6.91 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (m, 2H), 5.84 (ddt, *J* = 17.6, 10.2, 7.4 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.21-5.13 (一系列多重峰, 2H), 3.82 (dt, *J* = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 2.62 (ABX *J*_{AB} = 13.7 Hz, *J*_{AX} = 7.6 Hz, 1H), 2.53 (ABX, *J*_{AB} = 13.9 Hz, *J*_{BX} = 7.2 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 14.1, 11.9 Hz, 1H), 1.92 (ddd, *J* = 13.9, 3.9, 1.2 Hz, 1H)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, δ ppm): 175.9, 140.2, 134.5, 134.3, 134.0, 132.2, 129.8, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 126.4, 119.9, 83.9, 44.5, 42.4, 40.7, 31.8, 26.1。MS (ESI) = 375.2 [M + H]⁺。IR = 1730 cm⁻¹。[α]_D (24℃, c = 1.0, CH₂Cl₂) = -191°。熔点111-114℃。

[0122] 制备 (3*S*, 5*R*, 6*R*) -3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-酮的替代途径



步骤1: 4-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-5-氧代戊酸异丙酯

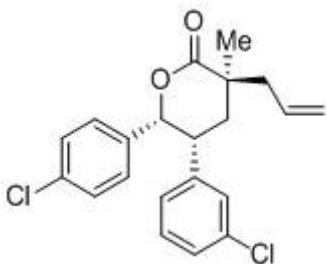


通过Karl Fisher将2-(3-氯苯基)-1-(4-氯苯基)乙酮(步骤A) (67.4 Kg, 255 mol)于THF (325 L)中的溶液共沸干燥以达到0.05重量%的含水量。将甲基丙烯酸甲酯(25.8 Kg, 257 mol)添加到溶液中并且混合物加热到45℃。经30分钟时间添加叔丁醇钾溶液(于THF中20重量%, 14.3 Kg, 25 mol)并将混合物搅动6小时。将混合物冷却到10℃并且在不到5分钟内添加柠檬酸单水合物水溶液(20重量%, 35 L)。添加乙酸异丙酯(400 L)和氯化钠水溶液(20重量%, 300 L)。将混合物搅动15分钟并分离各相。减压蒸馏有机相以产生560 L的馏出物体积,同时添加异丙醇(350 L)并得到4-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-5-氧代戊酸甲酯于异丙醇中的溶液(54重量%, 140 kg总溶液质量)。通过Karl Fisher测定,溶液的含水量是0.01重量%。再次将异丙醇(420 L)和硫酸(53 Kg, 535 mol)添加到溶液中。使混合物升温到回流并搅动12小时,在此期间,蒸馏出200 L溶剂并将200 L新鲜异丙醇添加到混合物中。将混合物冷却到20℃并经30分钟时间添加水(180 L)。添加乙酸异丙酯(270 L)并将混

合物搅动30分钟。分离各相并且使用乙酸异丙酯(100 L)萃取水相。合并的有机相用水(200 L)洗涤四次。减压蒸馏有机相以产生500 L的馏出物体积,同时添加异丙醇(50 L)并得到4-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-5-氧代戊酸异丙酯于异丙醇中的溶液(60重量%,134 kg总溶液质量)。通过Karl Fisher,溶液的含水量是0.02重量%。获得呈约1:1的混合物(如为非对映异构体)的标题物质,总产率是81%。

[0123] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.70–7.80 (m, 2H), 7.22–7.28 (m, 2H), 7.00–7.18 (一系列多重峰, 4H), 4.78–4.96 (m, 1H), 4.42–4.50 (m, 1H), 2.02–2.30 (m, 2H), 1.80–1.95 (m, 1H), 0.99–1.19 (m, 15H)。

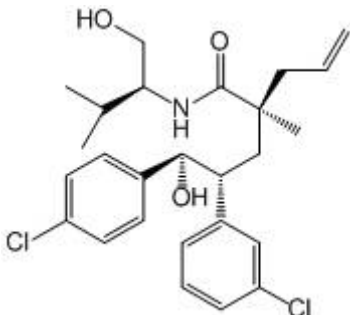
[0124] 步骤2. (3*S*,5*R*,6*R*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-酮



向4-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-5-氧代戊酸异丙酯于异丙醇中的脱气溶液(60重量%,252 kg总溶液质量,151 Kg异丙基酯原料,385 mol)中添加脱气的异丙醇(900 L)和叔丁醇钾(13 Kg,116 mol)。单独制备(S)-RUCY®-XylBINAP (又称 $\text{RuCl}[(\text{S})\text{-diapena}][(\text{S})\text{-xylbinap}]$ (230 g,0.2 mol,催化剂,Takasago International Corporation, Rockleigh, NJ)于异丙醇(25 L)中的脱气溶液。混合物用氢气在5巴(500 kPa)下吹扫四次并在20℃下搅动5.5小时。中断氢气加压并用氮气使混合物脱气。将四氢呋喃(460 L)添加到混合物中。经40分钟时间将氢氧化锂(24 Kg,576 mol)于水(305 L)中的溶液添加到反应混合物中并且所得混合物在20℃下搅动24小时。经2小时时间将浓盐酸(79.3 Kg,11.4 M,740 mol)于水(690 L)中的溶液添加到混合物中。添加甲苯(580 L),混合物搅动30分钟,并分离各相。水相使用甲苯(700 L)萃取。合并的有机层用氯化钠水溶液(25重量%,700 Kg)洗涤。有机相在大气压和100℃下蒸馏,得到2700 L馏出物体积,同时添加甲苯(800 L)。在更换此溶剂之后,混合物中留下不到0.05重量%的异丙醇或水(通过Karl Fisher)。经2小时时间将羰基二咪唑(59 Kg,365 mol)添加到甲苯溶液中并在20℃下再搅动混合物两小时。混合物冷却到10℃并且经1小时时间添加正磷酸(72 Kg,545 mol)于水(400 L)中的溶液,同时维持混合物温度低于20℃。混合物搅动30分钟,分离各相并且有机层用氯化钠水溶液(25重量%,484 Kg)洗涤。在大气压和110℃下蒸馏甲苯(400 L)。在溶液冷却到20℃之后,添加四氢呋喃(500 L)并且通过Karl Fisher测量含水量为0.03重量%。将产物溶液冷却到-10℃并且添加烯丙基溴(66.8 Kg,552 mol)于四氢呋喃(50 L)中的溶液。经6小时时间添加六甲基二硅氮化锂于甲苯中的溶液(255 Kg,26重量%,492 mol)并且在-10℃下搅拌混合物1小时。混合物升温到0℃并且经3小时时间添加正磷酸的水溶液(40重量%,400 mol)。混合物升温到20℃。添加水(200 L)和二氯甲烷(400 L)。混合物搅动15分钟并分离各相。将溶液在大气压和100℃下蒸馏,得到1350 L馏出物体积并且测量混合物中的残留甲苯是9.8重量%。将混合物冷却到70℃。添加二异丙基醚(85 L)、水(26 L)及异丙醇(65 L)。混合物冷却到35

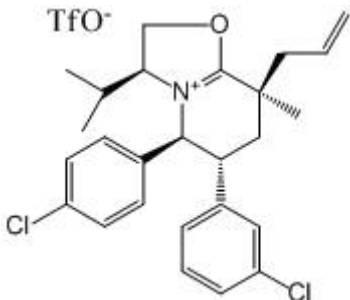
℃,搅动9小时,冷却到30℃,并过滤。过滤的物质用庚烷(80 L)洗涤三次。固体在55℃下干燥48小时,得到90.1 Kg的(3*S*,5*R*,6*R*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-酮,总产率63%。手性HPLC指示对映异构体比率是99.95:0.05。

[0125] 步骤E. (S)-2-((2*R*,3*R*)-2-(3-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-N-((S)-1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-2-甲基戊-4-烯酰胺



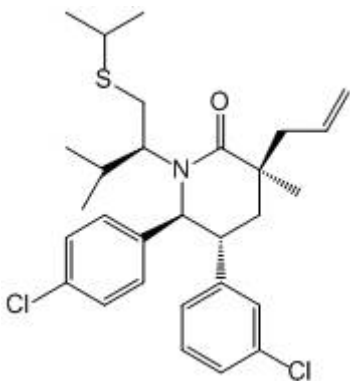
将(3*S*,5*R*,6*R*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2*H*-吡喃-2-酮(113 g,300.0 mmol)与(S)-2-氨基-3-甲基丁烷-1-醇(93 g,900.0 mmol)组合并且悬浮液在100℃下加热5小时。反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(1000 mL)稀释并且用1*N*盐酸(2*X*)、水及盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥并在真空下浓缩,得到呈白色固体的标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0126] 步骤F. (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢噻唑并[3,2-*a*]吡啶-4-鎓三氟甲烷磺酸盐



在-50℃下,经由加料漏斗经60分钟将三氟甲烷磺酸酐(57 mL,339 mmol)逐滴添加到(S)-2-((2*R*,3*R*)-2-(3-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-N-((S)-1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-2-甲基戊-4-烯酰胺(73.7 g,154 mmol)和2,6-二甲基吡啶(78 mL,678 mmol)于二氯甲烷(700 mL)中的溶液中。反应混合物在-50℃下再搅拌一小时并在真空下浓缩,得到呈微红色固体的标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0127] 步骤G. (3*S*,5*R*,6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基硫基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮

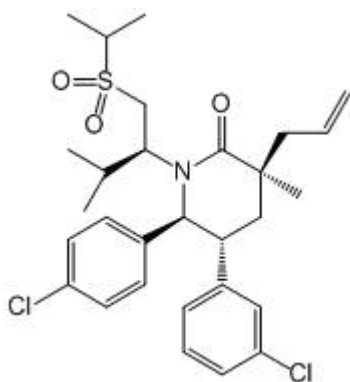


称取 (3S,5S,6R,8S)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢吲唑并[3,2-a]吡啶-4-基三氟甲烷磺酸盐 (736 mg, 1.242 mmol) 放入烘箱干燥的 50 mL 梨形烧瓶中并且溶解于 20 mL 无水甲苯中。在真空下去除甲苯以去除固体中微量的水。重复该过程两次,并且所得残余物在强真空下干燥。

[0128] 通过将 2-甲基丙-2-酸钾 (3.0 mL, 3.00 mmol, 1 M 于四氢呋喃中的溶液) 添加到在氮气下制备并冷却到 0°C 的丙烷-2-硫醇 (331 mg, 4.35 mmol) 于 8 mL 二甲基甲酰胺中的溶液中来制备异丙基硫化钠的溶液。使该硫化物溶液在室温下搅拌五分钟并冷却到 0°C。将干燥的 (3S,5S,6R,8S)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢吲唑并[3,2-a]吡啶-4-基三氟甲烷磺酸盐 (736 mg, 1.242 mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (总共 8 mL) 中并经 5 分钟时间,经由注射器将其转移 (总共 3 次转移) 到硫化物溶液中。5 分钟之后,移开冰浴并使浅橙色溶液升温至室温。

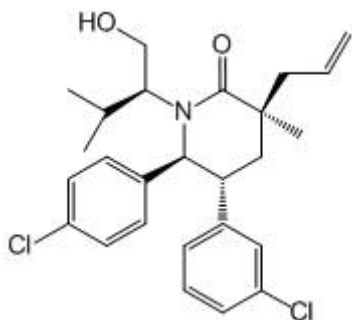
[0129] 搅拌过夜之后,使混合物在乙酸乙酯与饱和氯化铵溶液之间分配。水相用氯化钠饱和并且反萃取三次。将合并的有机物用饱和碳酸氢钠洗涤两次,用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到残余物,通过硅胶柱色谱 (80 g 柱,含 0% 到 50% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱) 纯化。

[0130] 用于制备



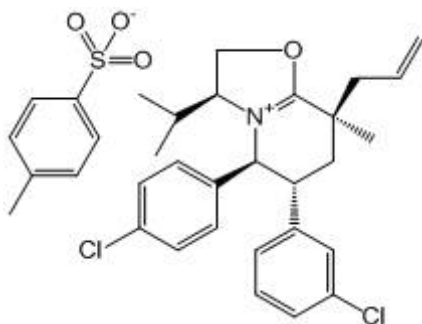
的方法。

[0131] 步骤 A. (3S,5R,6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮



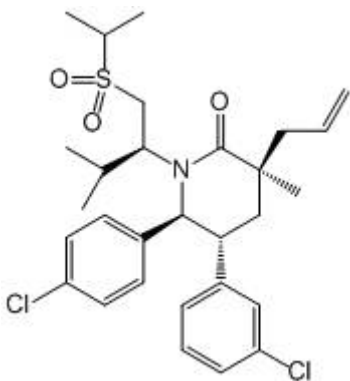
经5分钟时间将氢氧化锂水合物 (64.6 g, 1540 mmol) 逐份添加到溶解于四氢呋喃 (500 mL) 和水 (300 mL) 中的 (3S, 5S, 6R, 8S)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢吲唑并[3,2-a]吡啶-4-羧基三氟甲烷磺酸盐 (以上步骤F) 的溶液中。反应混合物在室温下搅拌1小时并在真空下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (约1.3 L) 中并分离各层。有机层用1N盐酸 (冰冷的, 用足够盐酸进行质子化并去除任何残留的2,6-二甲基吡啶 (300 mL x 2))、水及盐水洗涤。在真空下去除溶剂, 得到残余物, 通过硅胶柱色谱法 (1500 g柱, 含0%到50%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱) 纯化。产物另外由环己烷结晶。

[0132] 步骤B. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢吲唑并[3,2-a]吡啶-4-羧基4-甲基苯磺酸盐



将 (3S, 5R, 6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮 (49.77 g, 98 mmol) 转移到1000 mL含有4-甲基苯磺酸水合物 (19.27 g, 101 mmol) 和搅拌棒的烧瓶中。将反应物悬浮于甲苯 (230 mL) 中。烧瓶装备Dean Stark分水器和回流冷凝器, 并且搅拌的混合物在预热浴中回流加热。1小时之后, 在真空下小心地去除溶剂并且所得残余物在高真空下进一步干燥。标题化合物不经纯化即用于下一步骤。

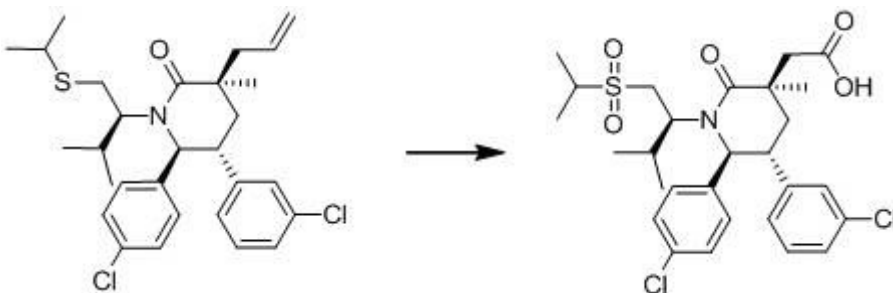
[0133] 步骤C. (3S, 5R, 6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮



添加 (3*S*,5*S*,6*R*,8*S*)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢吡啶并[3,2-*a*]吡啶-4-羧酸 4-甲基苯磺酸盐、干燥的粉末状碳酸钾 (26.9 g, 195 mmol) 及丙烷-2-硫醇 (14 mL, 150 mmol), 以及 200 mL 新鲜喷洒的二甲基甲酰胺。在氩气下, 在 50℃ 下加热混合物。约 21 小时之后, 将间氯过苯甲酸的溶液 (68.2 g, 以重量计 77% 纯, 于 100 mL 二甲基甲酰胺中) 转移到滴液漏斗中并且在烧瓶浸入冰浴中时, 将其迅速添加到搅拌的反应混合物中。5 分钟之后, 使所得黄色溶液升温至室温。10 分钟之后, 再添加呈固体的间氯过苯甲酸 (12 g, 77% 重量%) 并且在室温下搅拌混合物。完成后, 将混合物倒入乙酸乙酯中并用已经倾倒在冰上的 1 M 氢氧化钠 (500 mL) 洗涤。将水相反萃取三次并且再用 1 M NaOH (500 mL, 同样倾倒在冰上) 洗涤。水层用乙酸乙酯洗涤一次并且合并有机物。在大型 Erlenmeyer 烧瓶中, 将硫代硫酸钠 (1 M 水溶液, 250 mL) 添加到有机物中, 并且搅拌混合物二十分钟。有机相再用硫代硫酸钠 (1 M 水溶液, 250 mL) 洗涤并且使混合物静置过周末。有机物浓缩到约 500 mL, 接着依序用 10% 柠檬酸水溶液、1 M 氢氧化钠及盐水洗涤。有机物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。残余物通过快速柱色谱法 (1.5 kg 硅胶柱, 含 0% 到 50% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物。

[0134] 合成化合物 A (合成 A)

2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-基) 乙酸



将氯化钆 (III) 三水合物 (22 mg, 0.084 mmol) 和过碘酸钠 (1.12 g, 5.24 mmol) 添加到 (3*S*,5*R*,6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮 (390 mg, 0.752 mmol) 于乙腈 (4.0 mL)、四氯化碳 (4.0 mL) 及水 (6.0 mL) 中的混合物中。所得深褐色混合物在环境温度下剧烈搅拌过夜。使混合物滤过硅藻土垫, 用乙酸乙酯洗涤。使滤液在 2 M HCl 与乙酸乙酯之间分配。水相用乙酸乙酯反萃取两次, 并且合并的有机物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到残余物, 将所述残余物通过快速色谱法 (40 g 硅胶柱, 含 0% 到 15% 异丙醇的己烷梯度洗脱) 纯化。合并

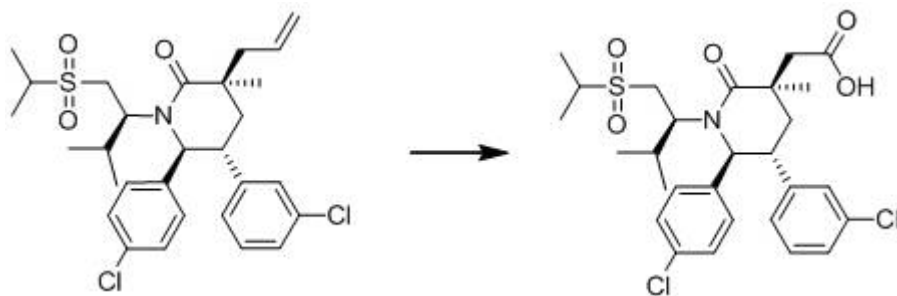
含有需要产物的级分,除去溶剂,将其再溶解于微量ACN/水中,冷冻并冻干,得到白色粉末。

[0135] 随后,在环境温度下,剧烈搅拌(3*S*,5*R*,6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(388 mg,0.748 mmol)、氯化钪(III)三水合物(19.56 mg,0.075 mmol)及过碘酸钠(1.15 g,5.38 mmol)于乙腈(4 mL)、四氯化碳(4.00 mL)及水(4.00 mL)中的混合物。四小时之后,使混合物滤过硅藻土垫,并且使滤液在乙酸乙酯与2 M HCl之间分配。水相用乙酸乙酯反萃取两次,并且合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到残余物。残余物通过快速色谱法(40 g硅胶柱,含0%到15%异丙醇的己烷梯度洗脱)纯化。浓缩含产物的级分并将其与在上一实验中获得的固体合并。将合并的物质溶解于微量乙腈/水中,冷冻并冻干过夜,得到白色固体。

[0136] 所得XRPD图与非晶形式一致(图2)。

[0137] 合成化合物A (合成B)

2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸



将过碘酸钠(2.85 g,13.32 mmol)和氯化钪(III)三水合物(0.049 g,0.189 mmol)添加到(3*S*,5*R*,6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(1.73 g,3.14 mmol)于乙腈(18 mL)、四氯化碳(18 mL)及水(27 mL)中的混合物中。混合物在室温下剧烈搅拌25小时。混合物用2M HCl稀释并滤过硅藻土垫,并用乙酸乙酯冲洗。分离有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。该物质通过快速色谱法纯化两次(120 g硅胶,含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱;120 g柱,含0%到15%异丙醇的己烷梯度洗脱)。使用一种方法,将其通过快速色谱法再纯化一次(220 g硅胶;含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱,45分钟),在所述方法中浓缩最纯的级分并放在一边,并汇集混合的级分并使其再经历色谱法。

[0138] 随后,在环境温度下剧烈搅拌(3*S*,5*R*,6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(4.1 g,7.45 mmol)、氯化钪(III)三水合物(0.120 g,0.459 mmol)及过碘酸钠(6.73 g,31.5 mmol)于乙腈(40 mL)、四氯化碳(40 mL)及水(60 mL)中的混合物23小时。通过添加2 M HCl水溶液稀释反应物并使其滤过硅藻土垫,用大量乙酸乙酯洗涤。在真空下去除大部分有机物。将粗产物萃取到乙酸乙酯中,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过快速色谱法纯化两次(330 g硅胶柱,含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱;330 g硅胶柱,含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱),得到灰白色泡沫。使用一种方法,将该物质通过快速色谱法再纯化三次(220 g硅胶柱;含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱,45分钟),在所述方法中浓缩最

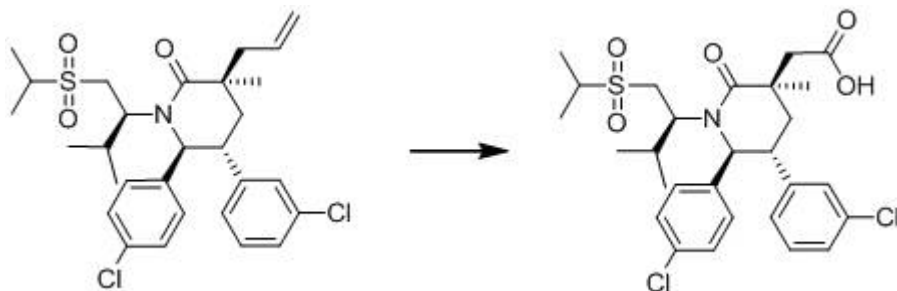
纯的级分并放在一边,并汇集混合的级分并使其再经历色谱法。

[0139] 合并来自两次实验的混合的级分并通过快速色谱法再纯化两次(220 g硅胶柱;含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱,45分钟),并且再次将纯的级分放在一边。合并所有纯的级分,在真空下浓缩,将其溶解于微量乙腈/水中并冻干。

[0140] XRPD图与非晶形式一致(图2)。

[0141] 合成化合物A (合成C)

2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸



称取(3*S*,5*R*,6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(5.05 g, 9.17 mmol)放入含有较大搅拌棒和2.04 g过碘酸钠(2.04 g)的500 mL圆底烧瓶中。混合物用四氯化碳(52 mL)、乙腈(52 mL)及水(78 mL)稀释。将烧瓶浸入室温水浴中并用数字式热电偶监测内部温度。

[0142] 一次性添加氯化钨水合物(约50 mg)。内部温度升高到22°C,接着将冰添加到水浴中以冷却混合物。3分钟后再添加氯化钨水合物(25 mg)。搅拌总共三十分钟之后,以15分钟间隔分三份缓慢添加过碘酸钠(2.08 g、2.07 g及2.08 g)。温度保持低于19°C,并如果内部温度开始升高,则将冰迅速添加到水浴中。混合物在环境温度下搅拌过夜。使混合物滤过硅藻土垫并且滤饼用大量乙酸乙酯洗涤。滤液在真空下浓缩并使其在2 M HCl (100 mL)与乙酸乙酯(200 mL)之间分配。

[0143] 两轮快速柱色谱(330 g硅胶,接着220 g硅胶,含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱)得到标题化合物。将此物质的一部分由乙腈和水冻干。不太纯的级分再通过两轮快速柱色谱(220 g接着330 g硅胶柱,含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱)再纯化。合并来自两次操作的最纯的级分,在真空下浓缩并由乙腈和水冻干,得到标题化合物。

[0144] XRPD图与非晶形式一致(图2)。

[0145] 以上三种合成得到非晶形化合物A。未得到结晶形式。以上述程序(合成C)中进行的使非晶形化合物A结晶的尝试概述于下表1A中。

[0146] 表1A

化合物A的质量(mg)	溶剂体积(mL)	溶剂组成	条件	观察结果
7.5	1.0	水/乙醇(90/10 v/v))	在室温下的浆液	2个月之后, 通过XRPD确定为非晶形
8.0	1.0	水/二甲基甲酰胺 (90/10 (v/v))	在室温下的浆液	2个月之后, 通过XRPD确定为非晶形
8.7	1.0	庚烷/甲苯(98/2 (v/v))	在室温下的浆液	2个月之后, 通过XRPD确定为非晶形
8.7	1.0	庚烷/甲基-叔丁基醚(98/2 (v/v))	在室温下的浆液	2个月之后, 通过XRPD确定为非晶形
9.5	1.0	环己烷/甲苯 (98/2 (v/v))	在室温下的浆液	27天之后, 通过XRPD确定为非晶形
10.5	1.0	环己烷/甲基-叔丁基醚(98/2 (v/v))	在室温下的浆液	27天之后, 通过XRPD确定为非晶形

将以上程序(合成C)制备的非晶形化合物用于高通量 (HT) 多晶形物筛选中。通过XRPD观察到原料是非晶形的。在形式筛选实验中, 在所测试的192种条件中, 仅观察到1个结晶样品, 表示图5中所示的一种形式(化合物A结晶形式2)。通过HTS筛选鉴别的形式与化合物A无水结晶不一致。

[0147] 化合物上样量是约8 mg/孔。将非晶形化合物A (合成C) 分配于在96孔玻璃小瓶架上的每个孔中。接着将小瓶中的固体样品转移到96孔结晶源板中。

[0148] 根据文库设计, 将结晶溶剂分配于源板 (960 μL /小瓶) 中(表1和表2)。添加溶剂之后, 超声波处理源板30分钟, 接着在搅拌下, 在55 $^{\circ}\text{C}$ 下加热30分钟并且在不搅拌情况下, 在25 $^{\circ}\text{C}$ 下保持30分钟。维持在25 $^{\circ}\text{C}$, 抽吸出源板中的溶剂并将其过滤到过滤板中。随后抽吸出滤液并且将其分配到三个结晶板(蒸发、沉淀、冷却)中。96孔过滤完成之后, 使源板在25 $^{\circ}\text{C}$ 一直搅拌8小时。在环境中, 保持蒸发板 (200 μL /孔滤液) 敞开24小时。密封的沉淀板 (150 μL /孔滤液注射到预先填充的150 μL 反溶剂中; 水或庚烷(表1)) 在8小时内从25 $^{\circ}\text{C}$ 线性冷却到5 $^{\circ}\text{C}$ 并且在5 $^{\circ}\text{C}$ 保持8小时。密封的冷却板 (300 μL /孔滤液) 从25 $^{\circ}\text{C}$ 开始, 在8小时内冷却到5 $^{\circ}\text{C}$ 并且在5 $^{\circ}\text{C}$ 下再保持8小时。在结晶结束时, 在5 $^{\circ}\text{C}$ 下以1500 rpm离心沉淀板和冷却板10分钟, 并且抽吸出两块板每个孔中的上清液并丢弃。在分开4块板中的每一块以将晶体样品收集在其96孔玻璃基板上之前, 使用吸干纸浸入每个孔中以确保干燥。

[0149] 表1. 用于HT形式筛选的溶剂分配表。所有溶剂混合物都是 (V/V)。

	7	8	9	10	11	12
反溶剂	水	水	水	水	庚烷	庚烷
	DCE/庚烷 (5/95)	DCE/庚烷 (10/90)	甲苯/庚烷 (5/95)	MTBE/庚烷 (5/95)	THF/庚烷 (20/80)	THF/庚烷 (40/60)
	THF/庚烷 (5/95)	THF/庚烷 (10/90)	甲苯/庚烷 (10/90)	MTBE (10/90)	DMF/庚烷 (20/80)	DMF/庚烷 (40/60)
	IPAc/庚烷 (5/95)	IPAc/庚烷 (10/90)	乙酸	MEK/庚烷 (5/95)	丙酮/庚烷 (20/80)	丙酮/庚烷 (40/60)
	IPA/庚烷 (5/95)	IPA/庚烷 (10/90)e	庚烷	MEK/庚烷 (10/90)	乙腈/庚烷 (20/80)	乙腈/庚烷 (40/60)
	DCE/环己烷 (5/95)	DCE/环己烷 (10/90)	甲苯/环己烷 (5/95)	MTBE/环己烷 (5/95)	乙醇/环己烷 (20/80)	乙醇/环己烷 (40/60)
	THF/环己烷 (5/95)	THF/环己烷 (10/90)	甲苯/环己烷 (10/90)	MTBE/环己烷 (10/90)	IPA/环己烷 (20/80)	IPA/环己烷 (40/60)
	IPAc/环己烷 (5/95)	IPAc/环己烷 (10/90)	乙酸	MEK/环己烷 (5/95)	NMP/环己烷 (20/80)	NMP/环己烷 (40/60)
	IPA/环己烷 (5/95)	IPA/环己烷 (10/90)	环己烷	MEK/环己烷 (10/90)	水	0.01M NaOH 水溶液

[0150] 使用正交偏光光学显微镜检查来收集四个96孔板中每个孔的双折射图像。在配备有机动xyz样品台和一般区域检测器衍射系统(general area detector diffraction system, GADDS)区域检测器的Bruker D8 Discover X射线衍射系统上收集XRPD图。将在平坦玻璃板上的筛选样品定位并使用CuK α 辐射(40 kv, 40 mA), 通过石墨单色器和具有0.5 mm针孔的准直仪, 以振荡模式从5°到48° 2 θ 扫描1 mm²的样品面积3分钟。除筛选板外, 还使用这一仪器和方法分析原料。

[0151] 此外, 使用碱作为添加剂进行HT结晶实验。化学计算量的CH₃OK、CH₃ONa、Tris及氢氧化铵是以MeOH溶液形式添加的, Ca(OH)₂、赖氨酸、二乙醇胺及二乙胺是以水溶液形式添加, 并且在分配溶剂之前, 在吹入的氮气流下蒸发溶剂。

[0152] 根据文库设计, 将结晶溶剂分配于源板(960 μ L/孔)中。添加溶剂之后, 超声波处理源板30分钟, 接着在搅拌下, 在55℃下加热30分钟并且在不搅拌情况下, 在25℃下保持30分钟。维持在25℃, 抽吸出源板中的溶剂并将其过滤到过滤板中。随后抽吸出滤液并且将其分配到三个结晶板(蒸发、沉淀、冷却)中。96孔过滤完成之后, 将源板在25℃保持搅拌8小时。在环境中, 使蒸发板(200 μ L/孔滤液)保持敞开24小时。密封的沉淀板(150 μ L/孔滤液注射到预先填充的150 μ L反溶剂中)在8小时内从25℃线性冷却到5℃并且在5℃保持8小时。密封的冷却板(300 μ L/孔滤液)从25℃开始, 在8小时内冷却到5℃并且在5℃下再保持8小时。在结晶结束时, 在5℃下以1500 rpm离心沉淀板和冷却板10分钟, 并且抽吸出两块板每个孔中的上清液并丢弃。在分开4块板中的每一块以将晶体样品收集在其96孔玻璃基板

上之前,使用吸干纸浸入每个孔中以确保干燥。

[0153] 这些实验都未产生任何结晶盐。七 (7) 个样品得到与图4的XRPD图一致的结晶形式 (化合物A结晶形式1)。在这部分的筛选中观察到的所有结晶样品都通过蒸发进行处理。通过XRPD,从IPA与CH₃OK,从MeCN与Tris,从THF/H₂O (90/10) 与赖氨酸,从IPA与赖氨酸,从THF/水 (90/10) 与二乙醇胺,从MeCN与二乙醇胺及从甲苯/MeOH (50/50) 与二乙醇胺蒸发得到的样品产生与化合物A结晶形式1一致的结晶样品。

[0154] 表2. 用于HT形式筛选的溶剂分配表。所有溶剂混合物都是 (V/V)。

		1	2	3	4	5	6
	反离子\ 反溶剂	庚烷	庚烷	庚烷	庚烷	庚烷	庚烷
A	氨	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	甲苯/MeOH (50/50)
B	CH ₃ OK	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	甲苯/MeOH (50/50)
C	CH ₃ ONa	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	甲苯/MeOH (50/50)
D	Ca(OH) ₂ (0.5 eq)	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	甲苯/MeOH (50/50)
E	Tris	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	甲苯/MeOH (50/50)
F	赖氨酸	THF	THF/H ₂ O (90/10)	EtOH/H ₂ O (90/10)	MeCN	IPA	MeCH/H ₂ O (90/10)
G	二乙醇胺	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	甲苯/MeOH (50/50)
H	二乙胺	THF	THF/H ₂ O (90/10)	IPA	MeCN	IPA	甲苯/MeOH (50/50)

[0155] 结晶研究

实验1

将2-((3R,5R,6S)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸 (100 mg) 放入13 mm试管中并在室温下添加1 mL的40%乙醇水溶液。该物质不溶解,甚至在回流下加热之后,也未溶解。再添加2 mL的40%乙醇水溶液,并且在回流之后,物质仍未完全溶解。逐滴添加乙醇,直到该物质溶解。缓慢冷却溶液。在达到室温之前,该物质成油析出(oiled-out)。

[0156] 实验2

将2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸(100 mg)放入13 mm试管中并且溶解于1 mL乙醇中,并加热到回流。逐滴添加水,直到在添加时形成的混浊在数秒内消失(总计添加1 mL水)。缓慢冷却溶液。所述溶液在达到室温之前成油析出。再添加乙醇(0.2 mL),并且将混合物加热到回流。该物质在缓慢冷却到室温时成油析出。再添加乙醇(0.2 mL),并且在回流下加热混合物。在冷却到室温之后,混合物未成油析出,而且也未形成晶体。在室温下1.5小时之后,将溶液放入冷冻器中,并且该物质成油析出。

[0157] 实验3

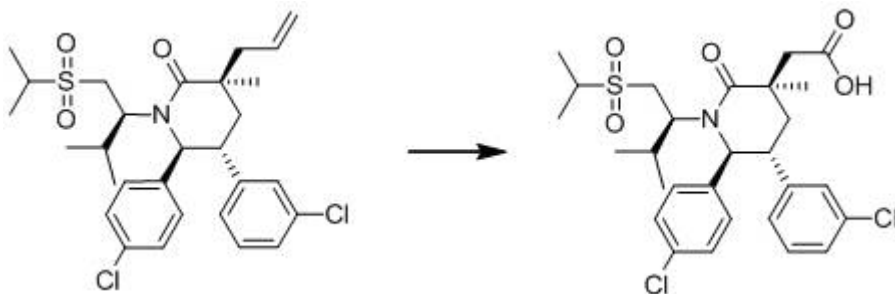
将2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸(100 mg,白色泡沫)放入13 mm试管中,并且在室温下添加1 mL的60%乙醇水溶液。泡沫完全溶解或大部分溶解,随后以白色固体沉淀析出。通过真空过滤收集固体。分析显示,该固体的纯度高于原料。将2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸(100 mg,白色泡沫)放入13 mm试管中,并且添加1 mL的60%乙醇水溶液。在添加期间,在室温下搅拌混合物,并且该物质快速溶解,随后以白色固体沉淀。在回流下加热混合物以溶解该物质并且将其缓慢冷却到室温。在室温下搅拌过夜之后,未形成晶体。溶液用前一实验中制备的固体种晶,并且固体立即形成。通过真空过滤收集晶体并用冷60%乙醇水溶液洗涤,得到白色结晶固体。分析显示纯度进一步提高,并且X射线衍射指示该物质是结晶。XRPD与化合物A的乙醇盐一致(图6)。

[0158] 实验4

将2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸(100 mg,白色泡沫)放入13 mm试管中,并添加0.75 mL的60%乙醇水溶液。在添加期间,在室温下搅拌混合物,并且在数分钟之后,泡沫被白色结晶固体代替。将混合物加热到回流,在不搅拌情况下缓慢冷却到室温。数天之后,大量晶体形成。通过真空过滤收集晶体,得到呈无色针状的标题化合物。获得单晶X射线结构并且与化合物A的乙醇盐一致(图6)。

[0159] 合成化合物A的乙醇盐

2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸



将(3*S*,5*R*,6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(86.8 g,158 mmol)溶解于乙腈(300 mL)和乙酸乙酯

(300 mL)中并将其转移到2 L的3颈Morton烧瓶中。添加水(450 mL)。烧瓶装备有热电偶和磁力搅拌棒,接着浸没于水浴中。添加氯化钨(III)水合物(0.782 g, 3.47 mmol),随后添加过碘酸钠(33.75 g)。温度从17℃升高到22℃。35分钟之后,添加第二等分试样的过碘酸钠(33.75 g)并且温度从21℃增加到25℃。38分钟之后,添加第三等分试样的过碘酸钠(33.75 g),并且温度经12分钟从22℃增加到28℃。将冰添加到水浴中并且一旦混合物冷却(约8分钟),就添加第三等分试样的过碘酸钠(35 g)。温度从21℃增加到25℃。室温下搅拌过夜后,添加过碘酸钠(20 g),并且4小时后,再添加过碘酸钠等分试样(20g)。一小时之后,在室温下用顶置搅拌器搅拌混合物。接着,使反应混合物滤过Büchner漏斗并且用乙酸乙酯冲洗滤饼。滤饼在真空过滤设备中干燥过夜。

[0160] 将该物质添加到具有水(1 L)和乙酸乙酯(500 mL)的大型分液漏斗中。添加盐水(50 mL)。5小时之后,分离各相并且有机相用10%亚硫酸氢钠溶液洗涤。静置过夜之后,分离各相并且有机相用盐水(1 L)洗涤。30分钟之后,分离有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。粗物质通过快速柱色谱法(1.5 kg硅胶柱,含0%到50%异丙醇的己烷梯度洗脱)纯化,得到呈白色泡沫状的标题化合物。

[0161] 将所得2-((3R,5R,6S)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸溶解于乙醇中并转移到500 mL梨形烧瓶中。在真空下去除溶剂,得到白色固体。添加60%乙醇水溶液(360 mL)并且将混合物加热到90℃以溶解所有物质。缓慢冷却溶液并且在50℃、45℃及40℃下用约5 mg结晶产物种晶,但该物质溶解。在37℃下溶液用约5 mg结晶产物种晶并且该物质未溶解。将该物质缓慢冷却到室温并且放入冷冻器中过夜。通过经Büchner漏斗真空过滤来收集晶体,并用冷60%乙醇水溶液(约100 mL)洗涤。通过经滤床抽空气4小时来干燥物质,得到白色固体(80.6 g)。将该物质在真空下在室温下放置两天。接下来,将物质在旋转蒸发器上,在50℃和15托(2 kPa)下放置4小时。接着将其在真空下在50℃下放置过夜。NMR分析指示,样品中存在6重量%的乙醇。

[0162] 使一小部分样品(100 mg)在水(0.5 mL)中形成浆液,保持过夜。通过真空过滤收集固体,并用水洗涤,得到白色固体。NMR分析指示,存在2.9重量%的乙醇。使该物质在水(0.5 mL)中再形成浆液,保持过夜,并通过真空过滤收集,得到白色固体。NMR分析指示,存在0.5重量%的乙醇。X射线衍射指示,该物质变为非晶形的。

[0163] 剩余物质在真空下在55℃下加热过夜。冷却到室温之后,使其在水(250 mL)中形成浆液并机械搅拌。定期取出等分试样并测量固体的乙醇含量。40小时之后,再添加水(100 mL)并且物质在室温下再搅拌4.5天。通过真空过滤收集该物质,得到白色颗粒状固体,将其再悬浮于水(350 mL)中并在室温下机械搅拌约8小时。通过经Büchner漏斗真空过滤来收集物质,得到白色固体。通过经滤床抽空气6小时来干燥固体,接着使其在通风橱中敞开静置过夜,得到含3.5重量%的乙醇的白色固体。

[0164] 手动多晶形物筛选

根据以下通用程序制备样品。称取约20 mg化合物A乙醇盐并将其添加到1打兰小瓶中。将1 mL溶剂添加到小瓶中。使样品形成浆液。测试溶剂是水/乙醇(80/20, v/v)、水/乙醇(70/30, v/v)、水/乙醇(60/40, v/v)、水/1-丙醇(90/10, v/v)、水/1-丙醇(80/20, v/v)、水/1-丙醇(70/30, v/v)、水/乙腈(95/5, v/v)、水/乙腈(90/10, v/v)、水/丙酮(95/5, v/v)。

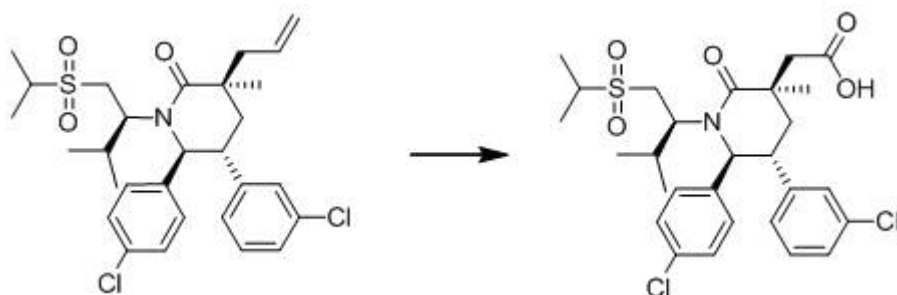
v)、水/丙酮(90/10, v/v)、庚烷、庚烷/乙酸异丙酯(99/1, v/v)、环己烷、环己烷/乙酸异丙酯(99/1, v/v)。在实验开始时以及在第3、7、10、13和19天记录观察结果。在第7及10、13或19天通过XRPD分析样品。结果提供于表3中。XRPD与化合物A乙醇盐(图6)、化合物A丙醇溶剂化物(图7)、化合物A无水结晶(图1)或非晶形化合物A(图2)一致。

[0165] 表3

样品编号	溶剂	结晶	形式
1	水/乙醇(80/20, v/v)	是	乙醇盐
2	水/乙醇(70/30, v/v)	是	乙醇盐
3	水/乙醇(60/40, v/v)	是	乙醇盐
4	水/1-丙醇(90/10, v/v)	是	丙醇溶剂化物
5	水/1-丙醇(80/20, v/v)	是	丙醇溶剂化物
6	水/1-丙醇(70/30, v/v)	是	丙醇溶剂化物
7	水/乙腈(95/5, v/v)	是	无水结晶
8	水/乙腈(90/10, v/v)	是	无水结晶
9	水/丙酮(95/5, v/v)	是	无水结晶
10	水/丙酮(90/10, v/v)	否	非晶形
11	庚烷	是	无水结晶
12	庚烷/乙酸异丙酯(99/1, v/v)	是	无水结晶
13	环己烷	是	无水结晶
14	环己烷/乙酸异丙酯(99/1, v/v)	是	无水结晶

合成化合物A乙醇盐

2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸



连续处理多个批次并合并以进行最终纯化。

[0166] 批次1:

将(3*S*,5*R*,6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(80.6 g, 146 mmol)溶解于乙腈(280 mL)和乙酸乙酯(280 mL)中并转移到2 L的3颈Morton烧瓶中。添加水(418 mL)。烧瓶装备热电偶并浸入水

浴中。添加氯化钨(III)水合物(0.726 g, 3.22 mmol)然后添加过碘酸钠(31.25 g)。温度从17℃升到24℃并将冰添加到水浴中以控制温度。15分钟之后,添加第二等分试样过碘酸钠(31.25 g)并且温度从18℃增加到20℃。15分钟之后,添加第三等分试样过碘酸钠(31.25 g)并且温度从18℃增加到25.6℃。再添加冰到水浴中。10分钟之后,添加第四等分试样过碘酸钠(31.25 g)。搅拌两小时之后,添加过碘酸钠(15 g)并在90分钟之后,再次添加过碘酸钠(6 g)。一小时之后,将液体倾析到大型分液漏斗中。固体物质用乙酸乙酯(1.5 L)冲洗,添加到分液漏斗中并用10%亚硫酸氢钠(1 L)洗涤。有机层用盐水洗涤并且使各相分离过夜。用乙酸乙酯(300 mL)使固体物质再形成浆液并过滤。滤液用10%亚硫酸氢钠和盐水洗涤。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗物质通过快速柱色谱法(1.5 kg硅胶柱,含0%到50%异丙醇的己烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物。

[0167] 批次2:

将(3*S*,5*R*,6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(90.4 g, 162 mmol)溶解于乙腈(308 mL)和乙酸乙酯(308 mL)中并转移到2 L的3颈Morton烧瓶中。添加水(463 mL)。烧瓶装备热电偶和机械搅拌器。添加氯化钨(III)水合物(0.803 g, 3.56 mmol)并且将反应容器浸入冷水浴中。分批添加过碘酸钠(第一份:34.0 g),并且监测温度以保持反应混合物低于25℃。定期向水浴中添加冰以帮助控制温度。

[0168] 搅拌12分钟之后,添加第二份(39.7 g),28分钟之后,添加第三份(36.6 g)并在13分钟之后,添加第四份(35.6 g)。混合物在室温下搅拌过夜,并且添加第五份(15 g),并在25分钟之后,添加第六份(16.5 g)。约15分钟之后,将反应混合物倾析到分液漏斗中并且剩余固体用乙酸乙酯(2 x 1 L)冲洗。收集有机物并用10%亚硫酸氢钠(1 L)洗涤。有机层用盐水(1 L)洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗物质通过快速柱色谱法(1.5 kg硅胶柱,含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物。

[0169] 批次3:

将(3*S*,5*R*,6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(131.8 g, 239 mmol)溶解于乙腈(402 mL)和乙酸乙酯(402 mL)中并转移到2 L的3颈Morton烧瓶中。添加水(603 mL)。烧瓶装备热电偶和机械搅拌器。添加氯化钨(III)水合物(1.079 g, 4.79 mmol)并且将反应容器浸入冷水浴中。分批添加过碘酸钠(第一份:59 g),并且监测温度以保持反应混合物低于25℃。定期将冰添加到水浴中以帮助控制温度。

[0170] 搅拌45分钟之后,添加第二份(50 g),30分钟之后添加第三份(22 g),20分钟之后,添加第四份(30 g),并且在20分钟之后,添加第五份(50 g)。搅拌两小时之后,添加第六份(20 g),20分钟之后,添加第七份(10 g),并在20分钟之后,添加第八份(10 g)。15分钟之后,将反应混合物倾析到分液漏斗中并且剩余固体用乙酸乙酯(2 x 1 L)冲洗。收集有机物并且用10%亚硫酸氢钠(1 L)洗涤。有机层用盐水(1 L)洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。为了去除颗粒状物,将该物质溶解于二氯甲烷中,过滤并浓缩。将粗物质分成两份并且各自通过快速柱色谱法(1.5 kg硅胶柱,含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物。

[0171] 批次4:

将(3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(87.3 g, 159 mmol)溶解于乙腈(302 mL)和乙酸乙酯(302 mL)中并转移到2 L的3颈Morton烧瓶中。添加水(453 mL)。烧瓶装备热电偶和机械搅拌器。添加氯化钨(III)水合物(0.786 g, 3.49 mmol)并将反应容器浸入冷水浴中。分批添加过碘酸钠(第一份:34.5 g),并且监测温度以保持反应混合物低于25℃。定期将冰添加到水浴中以帮助控制温度。

[0172] 搅拌1小时之后,添加第二份(34.4 g),30分钟之后,添加第三份(34.5 g),并在30分钟之后,添加第四份(34.5 g)。最大温度是27℃。搅拌3.5小时之后,添加第五份(20 g),1小时之后,添加第六份(5 g)。15分钟之后,将反应混合物倾析到分液漏斗中并且剩余固体用乙酸乙酯(2 x 1 L)冲洗。收集有机物并用10%亚硫酸氢钠(1 L)洗涤。有机层用盐水(0.5 L)洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗物质通过快速柱色谱法(Biotage SNAP滤筒,1.5 kg硅胶柱,含0%到50%异丙醇的己烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物。不纯的级分通过快速柱色谱法(1.5 kg硅胶柱,含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱)再纯化,得到标题化合物。

[0173] 批次5:

来自批次1到4的不纯级分通过多次重复的快速柱色谱法再纯化(硅胶量在330 g到1.5 kg间变化,含0%到20%异丙醇的己烷梯度洗脱),得到标题化合物。

[0174] 最终纯化:

将来自批次1到5的物质与18 g来自另一合成的一部分物质合并。将2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸(400 g)溶解于乙醇中并在真空下浓缩,得到白色结晶固体。添加60%乙醇的水溶液(1900 mL)并且在大气压力下,在旋转蒸发器上旋转的同时,将混合物加热到80℃。物质溶解之后,在机械搅拌烧瓶的同时,将溶液缓慢冷却。3小时之后,温度冷却到50℃并且该物质用结晶2-((3*R*, 5*R*, 6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸种晶。固体完全溶解。30分钟之后,对溶液再种晶(45℃)并且该物质开始缓慢结晶。一旦混合物冷却到室温,将其放入冷冻器中过夜。通过经Büchner漏斗真空过滤来收集晶体。滤饼用冰冷的60%乙醇水溶液洗涤并在真空下在Büchner漏斗上干燥,得到白色固体。NMR分析指示,存在7.8重量%的乙醇(1摩尔当量)。将水(去离子并经过滤(Milli-Q过滤系统,EMD Millipore, Billerica, MA))添加到固体中并且混合物在室温下机械搅拌过夜。定期取出等分试样以监测固体的乙醇含量。三天之后,使物质真空滤过Büchner漏斗,用水(如上文所描述去离子并过滤)洗涤并且通过经滤饼抽真空来干燥3小时。滤饼在漏斗中空气干燥两天,接着将其以白色固体形式转移到2 L的烧瓶中并在真空下干燥过夜。NMR分析指示,存在6.2重量%的乙醇。

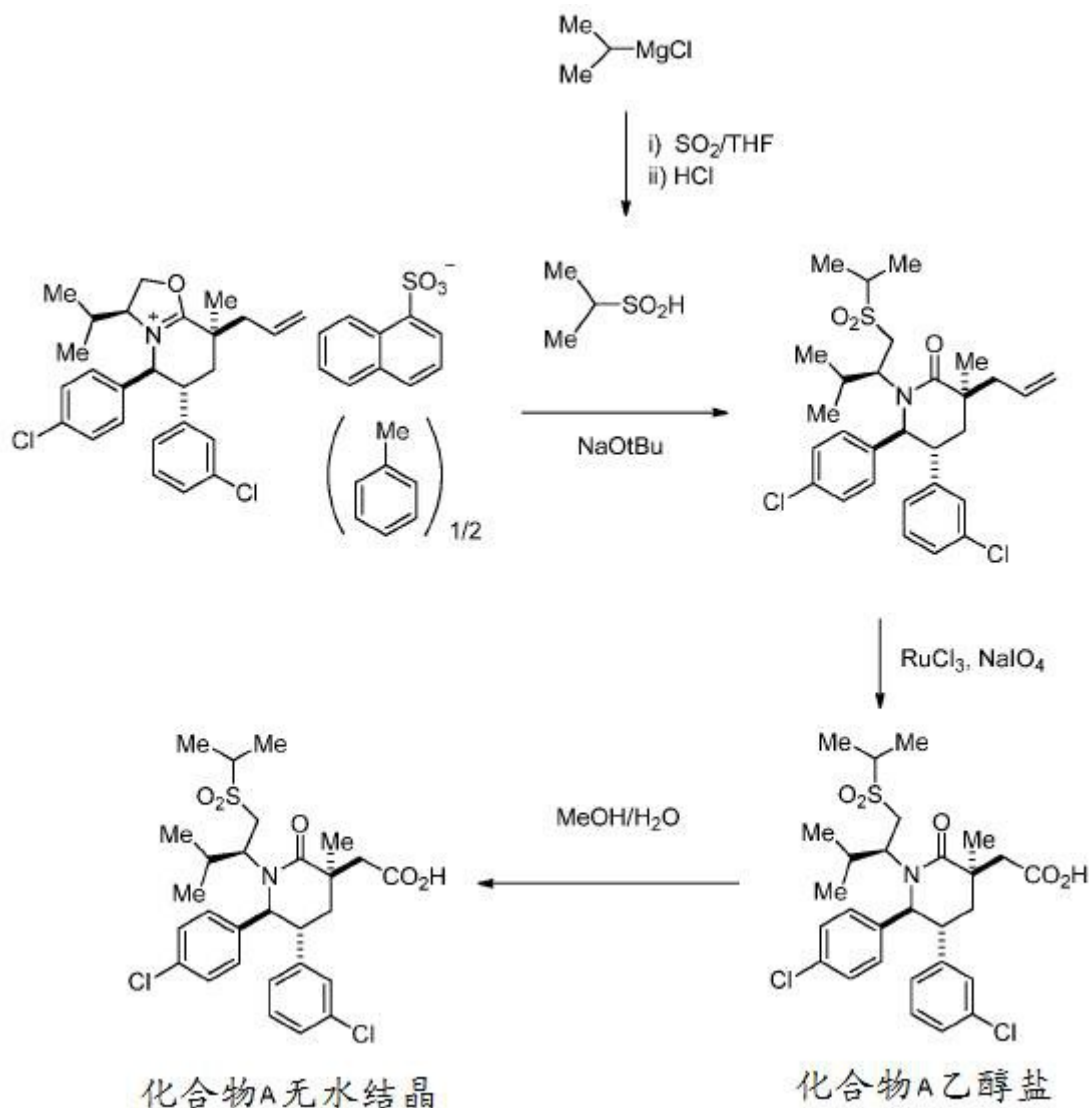
[0175] XRPD图与化合物A乙醇盐一致(图6)。

[0176] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 12.43 (br s, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.37 (br, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 1.9, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (br, 1H), 6.98 (dt, *J* = 7.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 14.0, 10.1 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 13.7, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.9, 1.3 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 10.6, 8.1, 1.6 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 13.8 Hz,

1H), 2.12 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.03 (dd, $J = 13.3, 3.0$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) = 568.2 $[M + H]^+$.

[0177] 用于制备2-((3R,5R,6S)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸(化合物A)的合成程序

方案1-程序1



制备丙烷-2-亚磺酸:

将四氢呋喃(20 L)添加到反应容器中并将容器的温度冷却到 -50°C 。在反应容器中,在 -50°C 下冷凝二氧化硫(3.5 kg, 54.6 mol)。将异丙基氯化镁(2M)的四氢呋喃溶液,21 L, 42 mol)添加到溶液中。反应混合物在 -10°C 下搅动30分钟并且添加2.5 N盐酸水溶液(18.5 l, 46.2 mol)。使反应混合物升温到 20°C 并添加叔丁基甲基醚(10 L)。分离各相并且水相用叔丁基甲基醚(10 L)萃取两次。合并的有机萃取物用氯化钠水溶液(12重量%, 20 mL)洗涤并减压浓缩,得到所需要的亚磺酸,产率82% (3.7 Kg)。

[0178] 制备(3S,5R,6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮:

向丙烷-2-亚磺酸(912 g, 8.4 mol)于甲苯(7.5 L)中的溶液中添加四氢呋喃(3.6 L)。添加叔丁醇钠(2M的四氢呋喃溶液, 3.6 L, 7.2 mol), 同时维持混合物的温度低于20℃。测量混合物的pH值是约6。混合物在大气压下蒸馏以得到6.6 Kg的馏出物质量。添加(3S, 5S, 6R, 8S)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2, 3, 5, 6, 7, 8-六氢噻唑并[3, 2-a]吡啶-4-羧酸-1-磺酸盐半甲苯溶剂化物(本文中又称“氧代亚铵盐半甲苯溶剂化物”)(3.62 Kg, 5.2 mol)和甲苯(7.8 L), 维持混合物的温度低于30℃。混合物在大气压下蒸馏以得到7.2 Kg的馏出物质量, 同时添加二甲基乙酰胺(10.9 L)。混合物在约120℃下搅动14小时并且冷却到25℃。将叔丁基甲基醚(9.1 L)和水(14.5 L)添加到混合物中并且搅动两相混合物, 直到不可见到固体。分离各相。有机相用水(7.3 L)和饱和碳酸氢钠水溶液(7.1 L)洗涤。过滤有机相并减压蒸馏, 以产生15 Kg的馏出物质量, 同时添加乙腈(21.3 L)。添加水(2 L)并且在25℃下, 溶液用(3S, 5R, 6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(160 g, 0.29 mol)种晶(种晶材料是经由与先前进行的小规模实验中相同的工艺制备)。混合物在25℃下搅动25分钟并且经约45分钟冷却到20℃。经1.5小时将乙腈(3.0 L)和水(7.0 L)的混合物添加到反应混合物中。所得混合物搅动1小时并过滤。产物用乙腈(3.6 L)和水(2.4 L)的混合物洗涤。产物在氮气下干燥, 得到(3S, 5R, 6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(2.9 Kg), 产率86%。

[0179] 制备化合物A乙醇盐:

向(3S, 5R, 6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(2.4 Kg, 4.4 mol)于乙酸乙酯(8.4 L)、乙腈(8.6 L)及水(6.5 L)中的溶液中添加氯化钨水合物(20.5 g, 0.09 mol)。经1.5小时时间分四等份添加过碘酸钠(5.0 kg, 23.2 mol), 混合物的温度维持在20℃与28℃之间。将混合物搅动2.5小时并使其滤过硅藻土层(3.33 Kg)。所得硅藻土滤饼用乙酸异丙酯(10.4 L)和水(3 L)洗涤。使滤液相分离。有机相用氯化钠水溶液(25重量%, 5.5 L)洗涤两次, 用氯化钠水溶液和亚硫酸氢钠溶液(25重量%氯化钠和20重量%亚硫酸氢钠, 7.8 L)洗涤两次并用氯化钠水溶液(25重量%, 6.5 L)洗涤一次。减压蒸馏有机相, 同时添加乙酸异丙酯(12.4 L)。过滤批次。添加炭(680 g)并将混合物搅动13小时。使混合物滤过硅藻土层(1.5 Kg)并且硅藻土滤饼用乙酸异丙酯(8 L)洗涤。减压蒸馏溶液, 得到24.5 Kg馏出物质量, 同时添加乙醇(16 L)。添加庚烷(8.5 L)并且溶液用化合物A乙醇盐种晶(种晶材料是经由与先前进行的小规模实验中相同的工艺制备)(95 g)。混合物在20℃下搅动40分钟并减压蒸馏, 得到10.9 Kg馏出物质量, 同时添加庚烷(8.8 L)。将混合物搅动12小时并过滤。产物用乙醇(0.4 L)和庚烷(1.6 L)的混合物洗涤。产物在氮气下干燥, 得到化合物A乙醇盐(1.99 Kg), 产率70%。

[0180] 制备化合物A无水结晶:

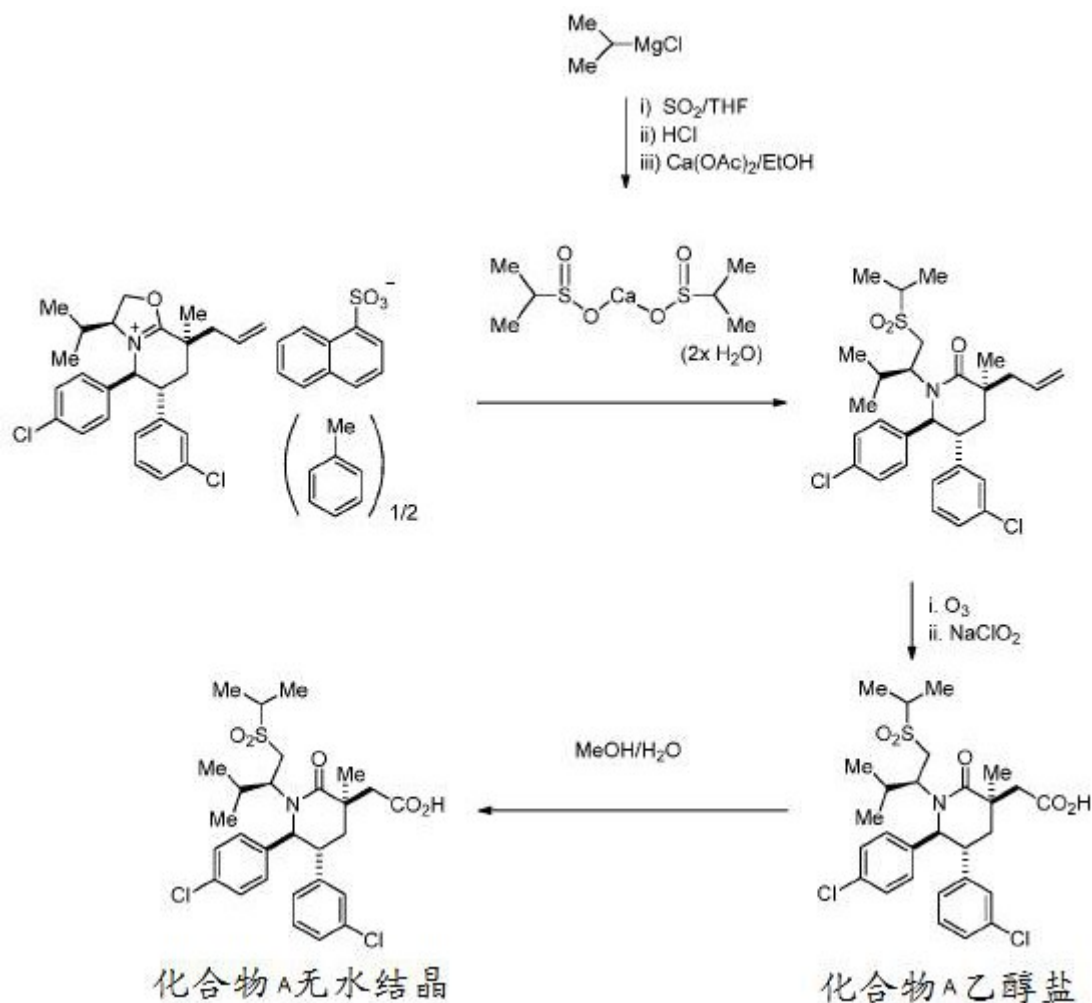
将化合物A乙醇盐(1.0 Kg, 1.62 mol)溶解于甲醇(8.5 L)中并过滤所得溶液。使溶液升温到35℃并且添加水(2.5 L)。溶液用化合物A无水结晶(50 g, 0.074 mol)种晶并经4小时时间冷却到20℃(种晶材料是经由与先前进行的小规模实验中相同的工艺制备)。经30分钟时间添加水(2 L)。将混合物搅动30分钟并过滤。在氮气下干燥产物, 得到化合物A无水结晶(0.86 Kg), 产率93%。

[0181] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.37 (s, 1H), 7.36 (bs, 4H), 7.23 (t, 1H,

$J = 7.9 \text{ Hz}$), $7.16 \text{ (ddd, 1H, } J = 7.9, 1.9, 1.0 \text{ Hz)}$, $7.02 \text{ (t, 1H, } J = 1.9 \text{ Hz)}$, $6.98 \text{ (bd, 1H, } J = 7.9 \text{ Hz)}$, $5.02 \text{ (d, 1H, } J = 7.9 \text{ Hz)}$, $3.84 \text{ (dd, 1H, } J = 13.4, 10.2 \text{ Hz)}$, $3.58 \text{ (ddd, 1H, } J = 13.5, 11.3, 3.0 \text{ Hz)}$, $3.39 \text{ (spt, 1H, } J = 6.8 \text{ Hz)}$, $3.17 \text{ (bd, 1H, } J = 13.4 \text{ Hz)}$, $3.07 \text{ (bt, 1H, } J = 8.6 \text{ Hz)}$, $2.95 \text{ (d, 1H, } J = 13.9 \text{ Hz)}$, $2.51 \text{ (d, 1H, } J = 13.9 \text{ Hz)}$, $2.13 \text{ (bt, 1H, } J = 13.5 \text{ Hz)}$, $2.11 \text{ (spt, 1H, } J = 6.8 \text{ Hz)}$, $2.04 \text{ (dd, 1H, } J = 13.5, 3.0 \text{ Hz)}$, $1.30 \text{ (2x d, 6H, } J = 6.8 \text{ Hz)}$, 1.24 (s, 3H) , $0.56 \text{ (d, 3H, } J = 6.8 \text{ Hz)}$, $0.38 \text{ (d, 3H, } J = 6.8 \text{ Hz)}$; 精确质量 $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}]^+$: 计算值 = 568.1691, $M/Z [M+1]$ 测量值 = 568.1686。

[0182] 应注意, 当在本申请中所陈述的程序中使用晶种时, 晶种可以通过遵循本文所陈述的程序典型地以较小规模获得, 由此获得用于较大规模合成的晶种。

[0183] 方案2-程序2



制备丙烷-2-亚磺酸钙二水合物:

将四氢呋喃 (20 L) 添加到反应容器中并使容器的温度冷却到 -50°C 。在反应容器中, 在 -50°C 下冷凝二氧化硫 (3.5 kg, 54.6 mol)。将异丙基氯化镁 (2M 的四氢呋喃溶液, 21 L, 42 mol) 添加到溶液中。反应混合物在 -10°C 下搅动 30 分钟并且添加 2.5 N 盐酸水溶液 (18.5 l, 46.2 mol)。使反应混合物升温到 20°C 并添加叔丁基甲基醚 (10 L)。分离各相并且水相用叔丁基甲基醚 (10 L) 萃取两次。合并的有机萃取物用氯化钠水溶液 (12 重量%, 20 mL) 洗涤

并减压浓缩,得到所需要的丙烷-2-亚磺酸,产率82% (3.7 Kg)。将丙烷-2-亚磺酸溶解于乙醇(37 L)中并且添加乙酸钙单水合物(3.0 Kg,17.1 mol)于水(7.2 L)中的溶液。所得混合物搅动1小时并过滤。产物用乙醇(10.8 L)和水(1.1 L)的混合物洗涤。产物在氮气下干燥,得到丙烷-2-亚磺酸钙二水合物,产率86% (4.26 Kg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.37 (s, 4H), 1.88 (spt, 2H, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (d, 12H, *J* = 7.0 Hz)。

[0184] 制备(3S,5R,6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮:

将丙烷-2-亚磺酸钙二水合物(2943616) (2.7 Kg,9.36 mol)和甲苯(22 L)添加到60 L容器中。使反应混合物升温到110℃并且减压蒸馏,产生50 Kg馏出物质量,同时添加甲苯(43 L)。将反应混合物冷却到40℃并且添加(3S,5S,6R,8S)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢噁唑并[3,2-a]吡啶-4-羧酸-1-磺酸盐半甲苯溶剂化物(3.6 Kg,5.2 mol)和甲苯(9.0 L)。使反应混合物升温到110℃并且在大气压下蒸馏以得到15.8 Kg馏出物质量,同时添加二甲基乙酰胺(10.9 L)。混合物在约120℃下搅动14小时并冷却到40℃。将叔丁基甲基醚(9.1 L)和水(14.5 L)添加到混合物中并搅动两相混合物,直到不可见到固体。分离各相。有机相用水(2× 7.3 L)洗涤两次,用饱和碳酸氢钠水溶液(7.1 L)洗涤一次并且用氯化钠水溶液(12重量%,7.1 L)洗涤一次。有机相冷却到20℃,过滤并减压蒸馏,得到15 Kg馏出物质量,同时添加乙腈(21.3 L)。添加水(2 L)。在25℃下,溶液用(3S,5R,6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(160 g,0.29 mol)种晶。混合物在25℃下搅动25分钟并经约45分钟冷却到20℃(种晶材料是经由与先前进行的小规模实验中相同的工艺制备)。经1.5小时将乙腈(3.0 L)和水(7.0 L)的混合物添加到反应混合物中。所得混合物搅动1小时并过滤。产物用乙腈(3.6 L)和水(2.4 L)的混合物洗涤。产物在氮气下干燥,得到(3S,5R,6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(2.8 Kg),产率83%。

[0185] 制备化合物A乙醇盐:

在20℃下,使(3S,5R,6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(1.6 Kg,2.9 mol)于水(2.4 L)和乙腈(21.6 L)的混合物中的溶液以60 mL/min流动速率流过连续搅拌槽式反应器臭氧容器(1 L容器)(或者,在反应容器中使用臭氧喷雾器进行臭氧分解)。经6小时时间将反应混合物添加到亚氯酸钠(80重量%,1.0 Kg,11.6 mol)于水(5.6 L)中的溶液中(或者,将亚氯酸钠水溶液添加到反应混合物中)。将反应混合物搅动16小时并经2小时时间添加亚硫酸氢钠(1.2 Kg,11.6 mol)于水(5.6 L)中的溶液。将混合物搅动1小时并分离各相。向有机相中添加乙酸异丙酯(8 L)和水(8 L)。混合物搅动30分钟并分离各相。有机相用氯化钠水溶液(6重量%,8 L)洗涤一次,用1M磷酸钠水溶液(pH 6,8 L)洗涤三次,并用氯化钠水溶液(6重量%,8 L)洗涤一次。过滤有机相。减压蒸馏混合物,产生35 Kg馏出物质量,同时添加乙酸异丙酯(32 L)。减压蒸馏混合物,产生36 Kg馏出物质量,同时添加乙醇(32 L)。添加庚烷(9.6 L)并减压蒸馏混合物,产生5 Kg馏出物质量。混合物用化合物A乙醇盐(80 g,0.13 mol)种晶(种晶材料是经由与先前进行的小规模实验中相同的工艺制备的)。经1小时时间添加庚烷(6.4 L),将混合物搅动12小时,冷却到15℃,并过滤。产物用乙醇(90 mL)和庚烷(4.8 L)的

混合物洗涤。产物在氮气下干燥,得到化合物A乙醇盐(1.33 Kg),产率81%。

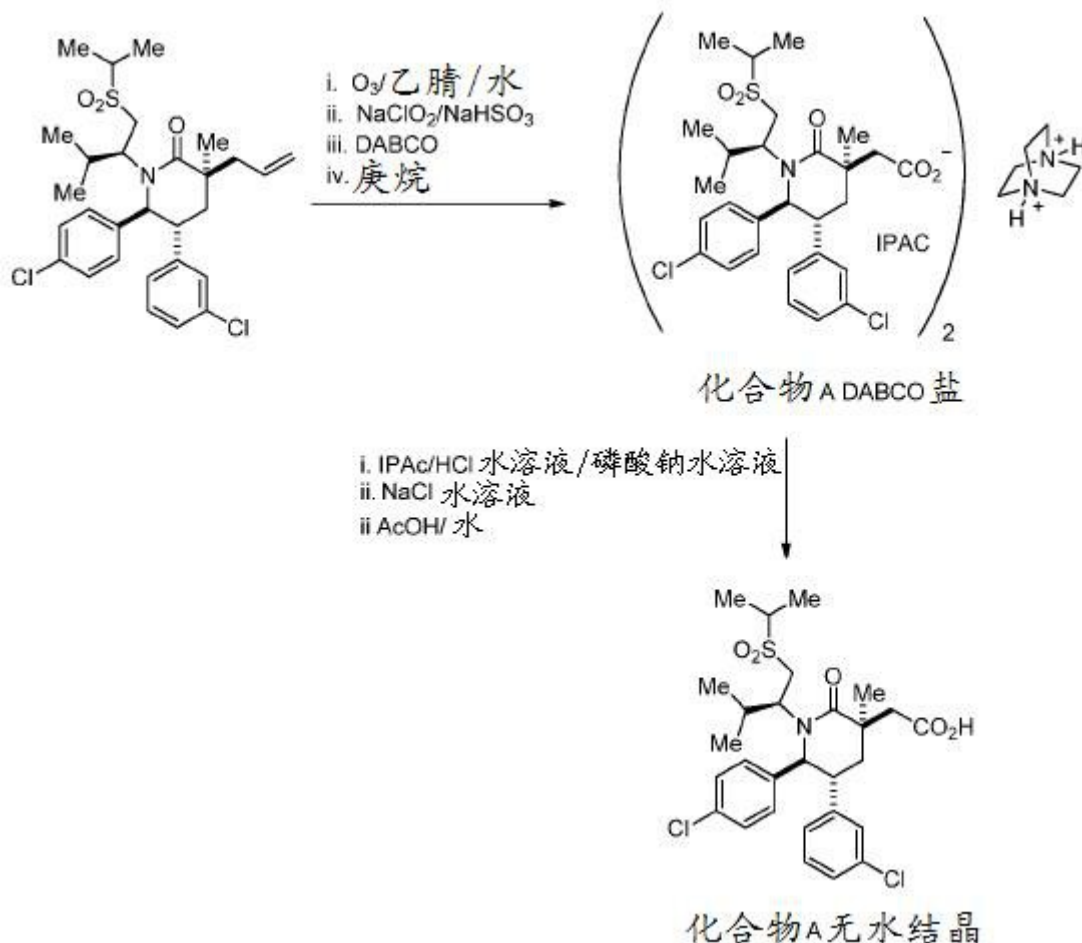
[0186] 制备化合物A无水结晶:

将化合物A乙醇盐(1.0 Kg, 1.62 mol)溶解于甲醇(8.5 L)中并过滤所得溶液。使溶液升温到35℃并且添加水(2.5 L)。溶液用化合物A无水结晶(50 g, 0.074 mol)种晶并经4小时时间冷却到20℃(种晶材料是经由与先前进行的小规模实验中相同的工艺制备的)。经30分钟时间添加水(2 L)。将混合物搅动30分钟并过滤。产物在氮气下干燥,得到化合物A无水结晶(0.86 Kg),产率93%。

[0187] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.37 (s, 1H), 7.36 (bs, 4H), 7.23 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.16 (ddd, 1H, $J = 7.9, 1.9, 1.0$ Hz), 7.02 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz), 6.98 (bd, 1H, $J = 7.9$ Hz), 5.02 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 3.84 (dd, 1H, $J = 13.4, 10.2$ Hz), 3.58 (ddd, 1H, $J = 13.5, 11.3, 3.0$ Hz), 3.39 (spt, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.17 (bd, 1H, $J = 13.4$ Hz), 3.07 (bt, 1H, $J = 8.6$ Hz), 2.95 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz), 2.51 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz), 2.13 (bt, 1H, $J = 13.5$ Hz), 2.11 (spt, 1H, $J = 6.8$ Hz), 2.04 (dd, 1H, $J = 13.5, 3.0$ Hz), 1.30 (2x d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.24 (s, 3H), 0.56 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.38 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz); 精确质量 $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}]^+$: 计算值= 568.1691, M/Z $[M+1]$ 测量值= 568.1686。代表化合物A无水结晶的XRPD图示于图1中。

[0188] 制备化合物A无水结晶的替代途径是制备DABCO盐而非乙醇盐,如方案3中所示。

[0189] 方案3-DABCO盐工艺



制备化合物A DABCO盐:

在20℃下,经十小时时间使用地下C22 Hastelloy喷雾器将臭氧递送到(3S,5R,6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(4.0 Kg,7.27 mol)于水(6 L)和乙腈(54 L)的混合物中的搅动溶液中。经1小时时间添加亚氯酸钠(80重量%,2.5 Kg,29 mol)于水(14 L)中的水溶液,维持混合物的温度低于40℃。将反应混合物搅动12小时并且经2小时时间添加亚硫酸氢钠(3.0 Kg,29 mol)于水(14 L)中的溶液,维持反应混合物的温度低于40℃。将混合物搅动1小时并分离各相。向有机相中添加乙酸异丙酯(IPAC)(20 L)和1M磷酸钠水溶液pH 6(8 L)。将混合物搅动30分钟并分离各相。有机相用1M磷酸钠水溶液pH 6(20 L)并用1M氯化钠水溶液(20 L)洗涤。减压蒸馏混合物,产生75 Kg馏出物质量,同时添加乙酸异丙酯(80 L)。通过Karl Fisher,溶液的含水量低于1%。过滤有机相。溶液进一步蒸馏到约16 L体积。溶液加热到55℃并且添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO,424 g,3.65 mol)。添加呈于乙酸异丙酯和庚烷(1/1,800 mL)中的浆液形式的(3S,5R,6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)盐晶种(136 g,0.18 mol)。混合物在55℃下搅动20分钟并经2小时时间冷却到20℃。经1小时时间添加庚烷(16.8 L)并在20℃下搅动混合物12小时。过滤产物并且滤饼用乙酸异丙酯和庚烷的混合物(2/3,21 L)洗涤一次并用乙酸异丙酯和庚烷的混合物(1/4,21 L)洗涤一次。在氮气下干燥产物,得到化合物A DABCO盐(4.64 Kg),产率87%(100%液相色谱面积百分比(LCAP),78.9重量%化合物A)。根据方案3,化合物A DABCO盐是乙酸异丙酯(IPAC)的溶剂化物。化合物A DABCO盐是用于增大原料药(化合物A)的纯度的较佳执行的纯化控制点。典型地,使用DABCO盐的结晶可以将具有97%到99%液相色谱面积纯度百分比的粗反应混合物的纯度提高到100%液相色谱面积百分比纯度(不存在高于0.05%液相色谱面积百分比水平的杂质)。为了比较,使用化合物A乙醇盐作为对照点增大原料药(化合物A)的纯度使97到99%液相色谱面积百分比纯度的粗反应混合物提高到99.5到99.6%液相色谱面积百分比纯度(并且在过滤的物质中存在超过0.05%液相色谱面积百分比的水平的多种杂质)。

[0190] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 12H), 1.41 (s, 6H), 1.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 12H), 2.02 (s, 6H), 2.05–2.00 (m, 2H), 2.30–2.15 (m, 4H), 2.71 (d, $J = 13.2$, 2H), 2.84 (dd, $J = 2.0, 13.6$, 2H), 2.90 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.96 (s, 12H), 3.11 (pent, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.67–3.22 (m, 2H), 3.55–3.48 (m, 2H), 4.07 (dd, $J = 10.4, 13.2$ Hz, 2H), 4.99 (sept, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 7.10–6.98 (m, 8H), 7.35–7.10 (m, 8H), 13.2 (br, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 15.3, 15.7, 20.3, 21.0, 21.4, 21.8, 25.6, 32.6, 39.6, 41.5, 44.5, 44.6, 44.8, 47.0, 54.8, 58.4, 67.6, 69.2, 76.7, 77.0, 77.4, 125.7, 126.9, 128.2, 128.5, 129.8, 133.9, 134.0, 137.5, 143.8, 170.7, 174.6, 176.3。熔点103℃。

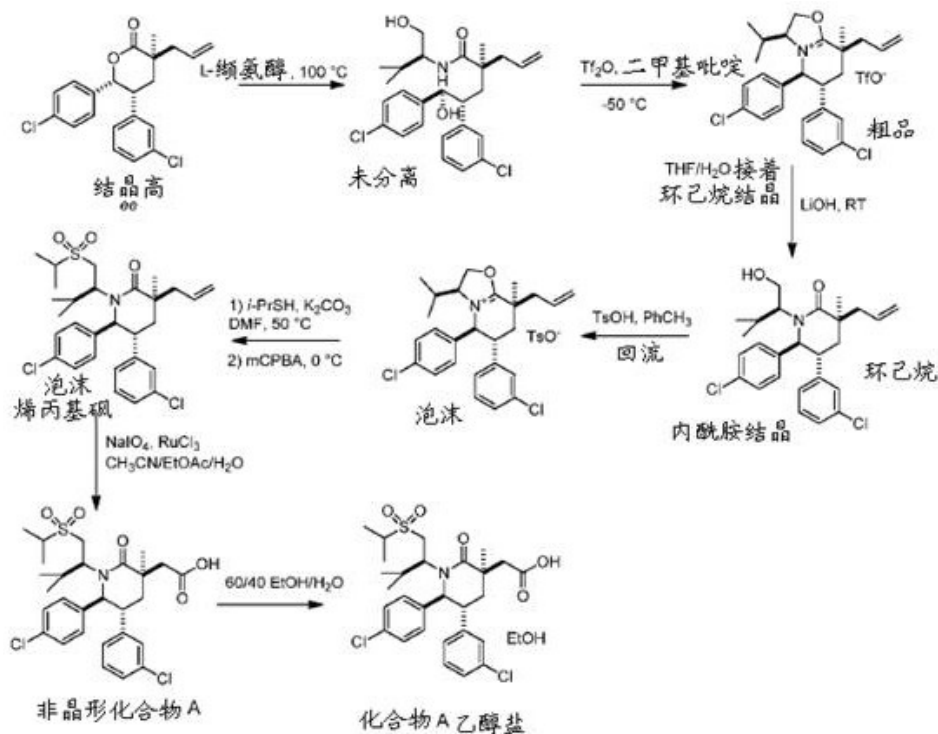
[0191] 制备化合物A无水结晶

向(3S,5R,6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-

3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)盐(8.28 Kg, 5.79 mol)中添加乙酸异丙酯(41.4 L)和水(41.4 L)。向混合物中添加4M盐酸水溶液(3 L, 12.1 mol)并且搅动两相混合物30分钟。分离各相并且有机相用1M磷酸钠水溶液pH 6 (25 L)洗涤两次并用氯化钠水溶液(7重量%, 33 L)洗涤一次。减压蒸馏混合物,产生56 Kg馏出物质量,同时添加乙酸异丙酯(42 L)。通过Karl Fisher测量溶液中乙酸异丙酯含量和含水量都小于1%。过滤有机相。减压蒸馏有机相,得到20 kg馏出物质量,同时添加乙酸(45 L)。将溶液加热到60℃并经30分钟时间添加去离子水(29 L)。添加呈于乙酸和去离子水(3/2, 1 L)中的浆液形式的(3S,5R,6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮晶种(320 g, 0.56 mol)。混合物在60℃下搅动3小时,并经6小时时间冷却到20℃。混合物在20℃下搅动12小时。经1小时时间添加去离子水(7 mL)并且将混合物再搅动一小时。过滤产物并且将滤饼用乙酸和去离子水的混合物(1/1, 13 L)洗涤一次并用去离子水(3 x 65 L)洗涤三次。在氮气下干燥产物,得到(3S, 5R, 6S)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮(6.3 Kg), 产率92% (100% LCAP, 100.3重量%, 320 ppm乙酸, <100 ppm水)。

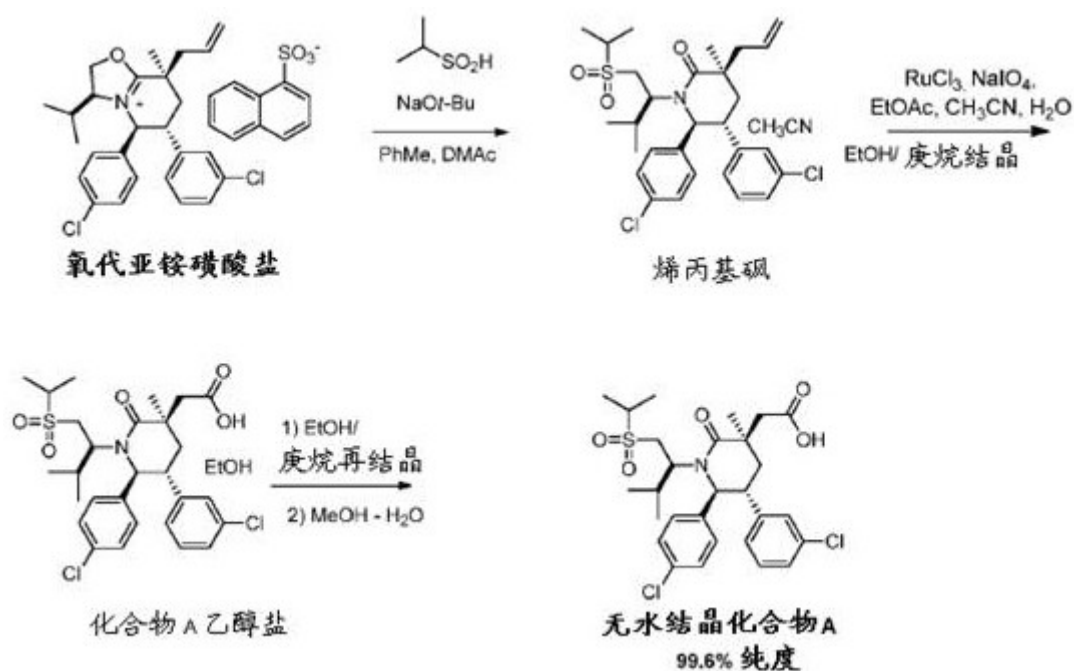
[0192] 化合物A的合成示于方案A中。该合成中的重要中间体是化合物(3S,5S,6R,8S)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢噁唑并[3,2-a]吡啶-4-磺萘-1-磺酸盐(本文中又称“氧代亚铵盐”或“噁唑啉磺盐”)。由于难以使(3S, 5S, 6R, 8S)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢噁唑并[3,2-a]吡啶-4-磺萘-1-磺酸盐的TfO⁻或TsO⁻盐结晶,故未将其分离。结晶是有用的,因为可使用其取出工艺中产生或原料中所见的杂质。因此,可以使用使结晶内酰胺水解,随后再形成氧代亚铵盐。

[0193] 方案A



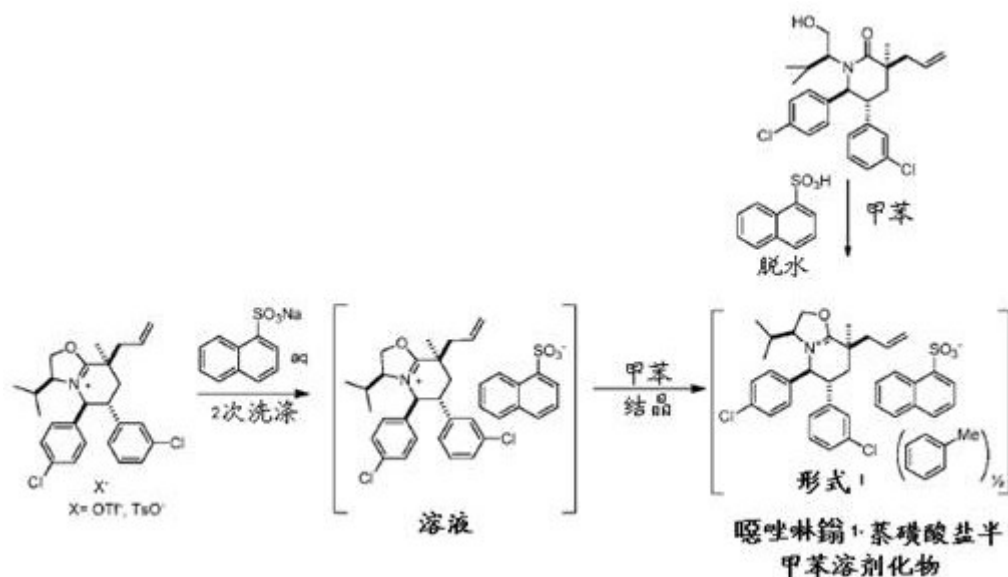
本发明描述了一种制备氧代亚铵萘磺酸盐,并且特别是结晶氧代亚铵萘磺酸盐半甲苯溶剂化物的工艺。使用所述氧代亚铵萘磺酸盐半甲苯溶剂化物提供了制备化合物A的改进方法(参见以下方案B)。

[0194] 方案B



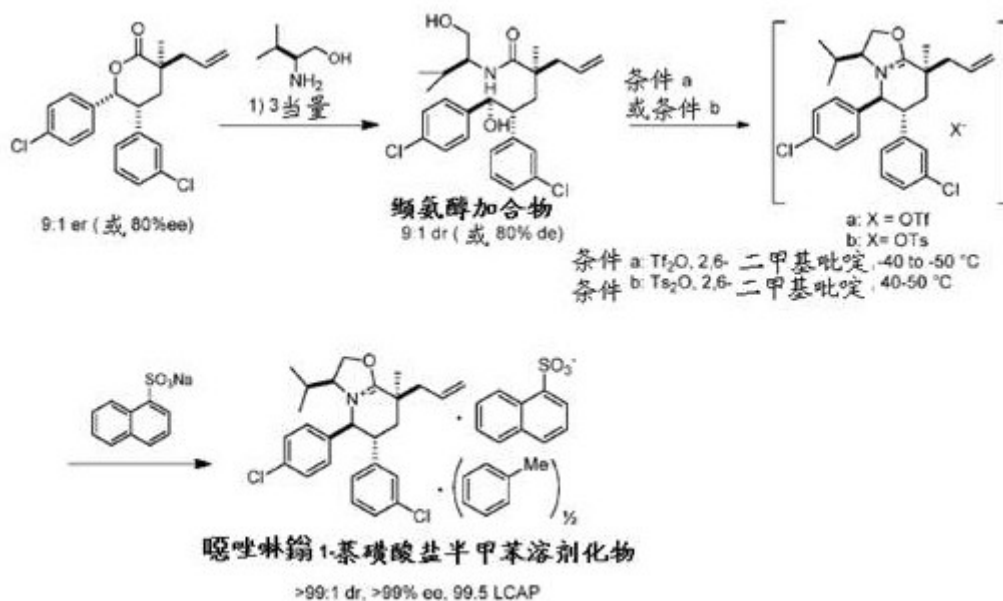
通过在脱水条件下于甲苯中加热 (3S, 5R, 6S) -3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-3-甲基哌啶-2-酮和1-萘磺酸来制备氧代亚铵盐半甲苯水合物。通过NMR、DSC及XRPD, 结晶物质的特征在于半甲苯溶剂化物。这一结晶形式是货架稳定物质, 因此特别适合作为制备化合物A的试剂。制备氧代亚铵盐的一种方式是通过使用1-萘-磺酸盐进行离子交换, 随后从甲苯结晶。已发现, 使用1-萘磺酸盐优于其它反离子的优势包括快速结晶动力学, 可预期的晶体特性和大小、在甲苯中的低室温溶解度 ($< 10 \text{ mg/ml}$)、高熔点 ($207\text{--}209^\circ\text{C}$) 并且最重要的是, 高杂质吹扫能力。包括立体异构体在内的所有工艺杂质都通过单次结晶而常规地吹扫到低于0.5%液相色谱面积百分比 (LCAP)。(参见以下方案C)

方案C



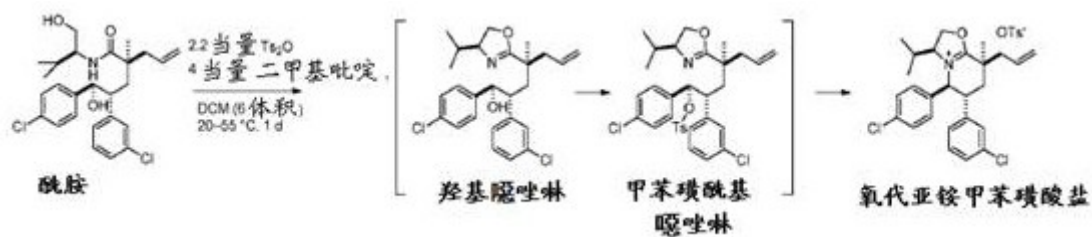
如以下方案D中所形成氧代亚铵盐可以通过在低温条件(条件a)下使用 TiF_2O 或在高温(条件b)下使用 Ts_2O 进行两次脱水结晶来实现。

[0195] 方案D



条件a的优势在于,反应可以通过单一步骤进行。然而,这些条件会具有副反应(如产生茛类副产物的不需要的消除反应)和不需要的低温处理。后一种(条件b)是逐步工艺,并且在途径中形成充分表征的氧代亚铵萘磺酸盐的中间体。由于 Ts_2O 是一种较温和的试剂,故不需要的两次结晶显著减少并且可以获得较高产率(产率>75%对比<60%)。此外,该工艺更适合在加热条件下按比例放大。

[0196] 方案E



在Ts₂O条件下缬氨醇加合物(方案E中标为“酰胺”)向氧代亚铵萘磺酸盐的逐步转化显示于方案E中。

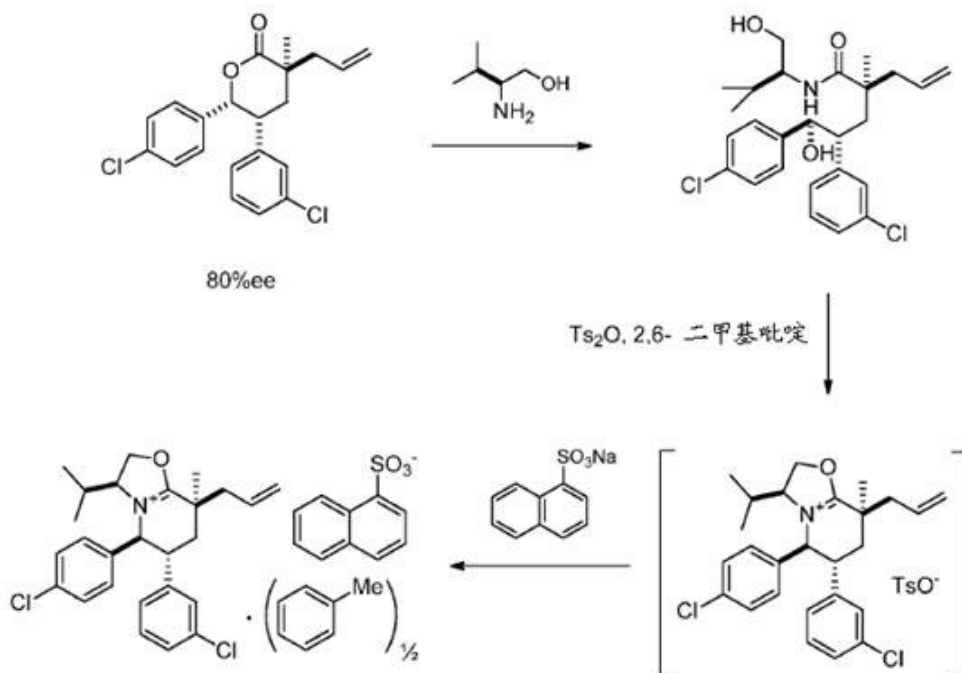
[0197] 以下是实现数公斤氧代亚铵盐的递送的工艺的说明。该工艺的第一个步骤是使(3S,5R,6R)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2H-吡喃-2-酮与L-缬氨醇在高温下反应。起始内酯的低光学纯度(80% ee)和一般纯度(85%)是可接受的。形成的缬氨醇加合物是非对映异构体混合物形式,其被直接用于随后的合成步骤中。

[0198] 在2,6-二甲基吡啶存在下,缬氨醇加合物(方案E中的酰胺)与甲苯磺酸酐的反应基本上是在15到25℃下立刻进行,由此得到呈稳定中间体的羟基噁唑啉。在另外的甲苯磺酸酐和2,6-二甲基吡啶存在下,形成第二种可观察到的反应中间体甲苯磺酰基噁唑啉。最后,使反应混合物在其回流温度下长期加热(55℃,保持1天)之后,反应进行到完成,得到氧代亚铵甲苯磺酸盐。

[0199] 反应混合物用硫酸猝灭并用1-萘磺酸钠溶液洗涤多次以促进反离子交换。在使反应溶剂从二氯甲烷转变成甲苯的蒸馏步骤之后,结晶得到呈杆状半甲苯溶剂化物的氧代亚铵盐。

[0200] 总的说来,结晶氧代亚铵盐是可分离的稳定中间体,其有利于使用结晶吹扫各种杂质,如非对映异构体和茛。当作为制备化合物A的材料时,氧代亚铵盐半甲苯溶剂化物具有需要的特征,包括高化合物可分离性和立体异构纯度、适于标准制造技术的总体特性及储存稳定性。

[0201] 方案F



制备氧代亚铵盐半甲苯溶剂化物:

根据方案F,使L-缬氨醇(2.6 Kg,25.2 mol)在50℃下熔融并添加(3S,5R,6R)-3-烯丙基-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-3-甲基四氢-2H-吡喃-2-酮(3.6 Kg,84.0重量%,80.8% ee,7.9 mol)。将混合物加热到110℃并在该温度下搅动5小时。将混合物冷却到20℃并添加二氯甲烷(17.9 L)。添加1N盐酸水溶液(18.5 L)并将两相混合物搅动10分钟。分离各相并且有机相用氯化钠水溶液(20重量%,7 L)洗涤。有机相在大气压下蒸馏以产生13.7 Kg馏出物质量,同时添加二氯甲烷(3.3 L)。有机相经10分钟时间添加到对甲苯磺酸酐(5.9 Kg,18 mol)于二氯甲烷(23.0 L)中的溶液中。经1小时时间添加2,6-二甲基吡啶(3.56 Kg,33.2 mol),维持混合物的温度低于25℃。混合物在20℃下搅动40分钟。在大气压和40℃下蒸馏混合物以产生13.0 Kg馏出物质量。经15分钟时间将混合物添加到2N硫酸水溶液(19.5 Kg)中,维持温度低于20℃。将混合物搅动15分钟并分离各相。有机相用1-萘磺酸钠水溶液(10重量%,19.4 Kg)洗涤两次,并用碳酸氢钠水溶液(5重量%,19.5 Kg)洗涤一次。添加1-萘磺酸二水合物(64 g,0.26 mol)。

[0202] 减压蒸馏有机相并维持50℃温度以产生39.9 Kg馏出物质量,同时添加甲苯(27.0 L)。混合物用氧代亚铵盐半甲苯溶剂化物(40 g,0.06 mol)种晶并搅动20分钟(种晶材料是经由与先前进行的小规模实验中相同的工艺制备的)。将混合物冷却到20℃并搅动20小时。过滤混合物。产物滤饼用甲苯(7.9 L)洗涤并在氮气下干燥,得到氧代亚铵盐半甲苯溶剂化物(3.7 Kg,63.6重量%,99.7% ee,99/1 DR),产率76%。

[0203] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03–8.00 (m, 1H), 7.93–7.90 (m, 3H), 7.56–7.42 (m, 6.5 H), 7.33 (s, 1H), 7.27–7.13 (m, 6H), 5.85 (m, 1H), 5.35 (m, 3H), 5.02 (m, 1H), 4.93 (t, 1H, $J = 9.98$ Hz), 4.3 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.39 (t, 1H, $J = 13.3$ Hz), 2.3 (s, 1.5 H), 2.01 (dd, 1H, $J = 13.69$, 3.13 Hz), 1.34 (s, 3H), 0.61 (d, 3H, $J = 6.46$ Hz), 0.53 (d, 3H, $J = 6.85$ Hz), 0.41 (m, 1H)

无水氧代亚铵盐

将氧代亚铵盐半甲苯溶剂化物(1 g)溶解于氯仿(10 mL)中并且减压浓缩溶液。向所得残余物中添加氯仿(10 mL)并且再次减压浓缩溶液。最后,向所得残余物中添加氯仿(10 mL)并且减压浓缩溶液。

[0204] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (d, 1H, $J = 8.61$ Hz), 8.35 (d, 1H, $J = 7.24$ Hz), 7.86 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.09 (m, 3H), 6.11 (d, 1H, $J = 11.15$ Hz), 5.81 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.64 (dd, 1H, $J = 9.00$, 4.89 Hz), 3.56 (m, 1H), 2.89 (t, 1H, $J = 13.69$ Hz), 2.65 (m, 2H), 1.97 (dd, 1H, $J = 14.08$, 3.33 Hz), 1.54 (s, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.36 (m, 1H), 0.59 (s, 3H)。

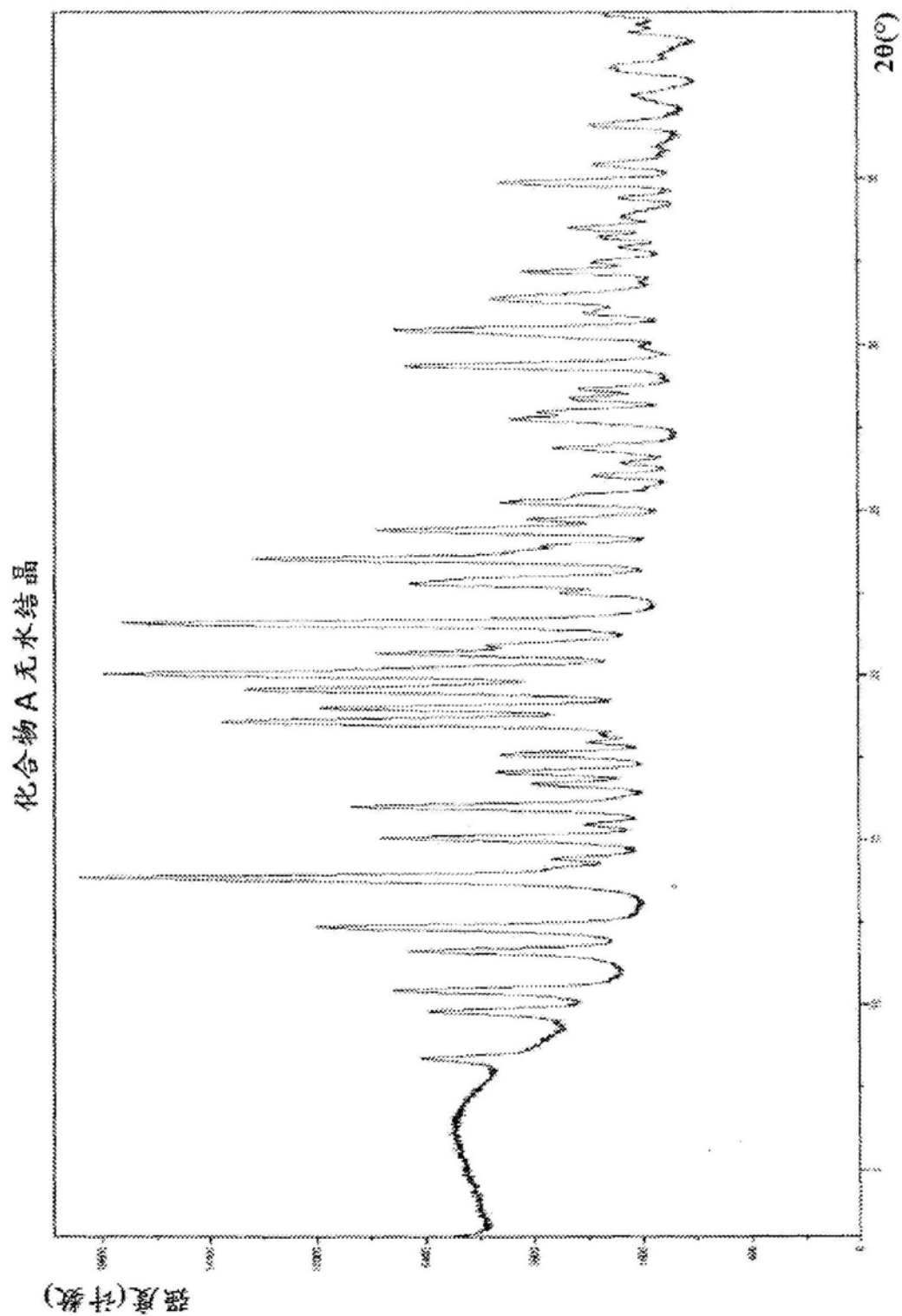


图1

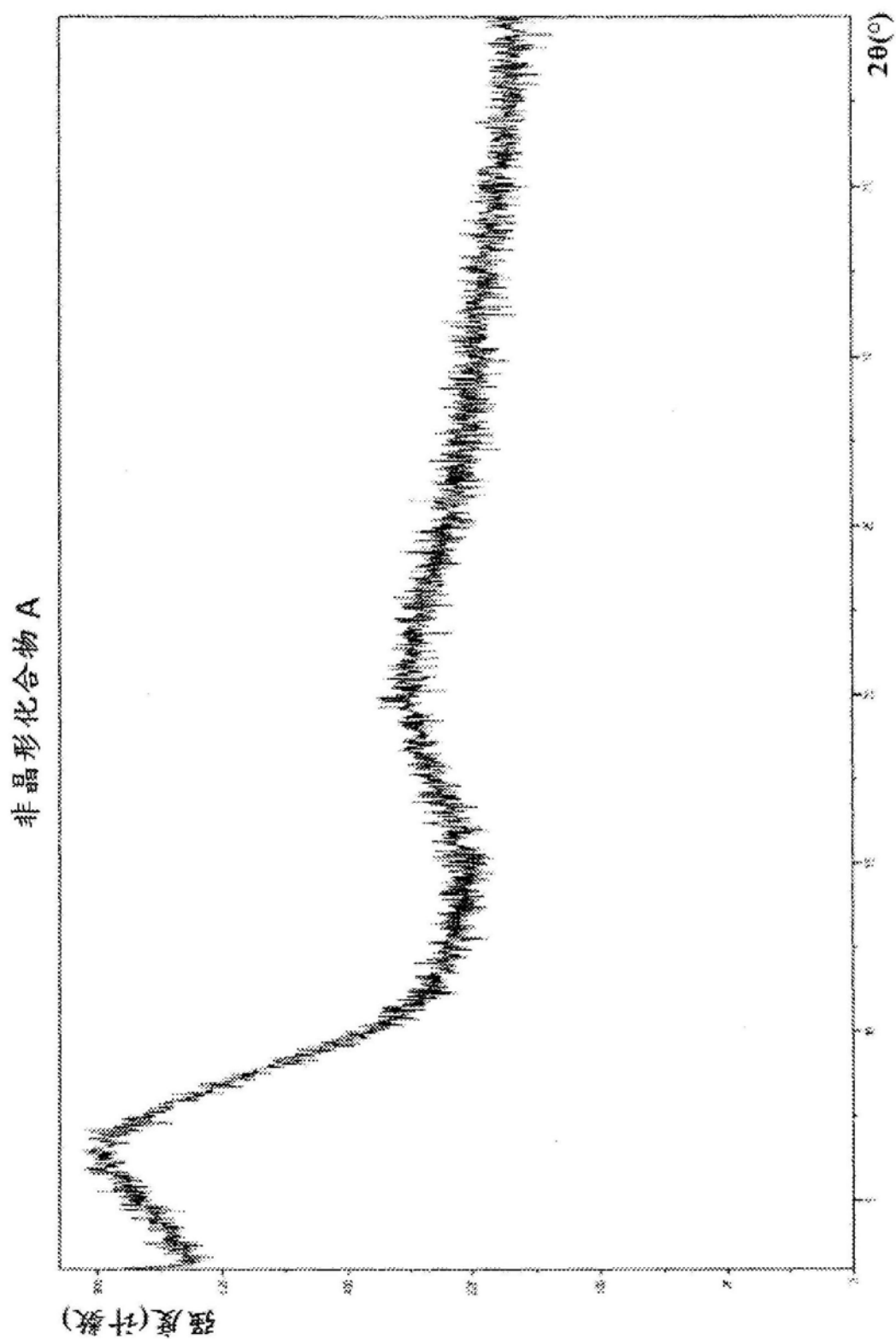


图2

结晶(3S, 5S, 6R, 8S)-8-烯丙基-6-(3-氯苯基)-5-(4-氯苯基)-3-异丙基-8-甲基-2, 3, 5, 6, 7, 8-六氢嘧啶并[3, 2-a]吡啶-4-酮盐半甲苯溶剂化物

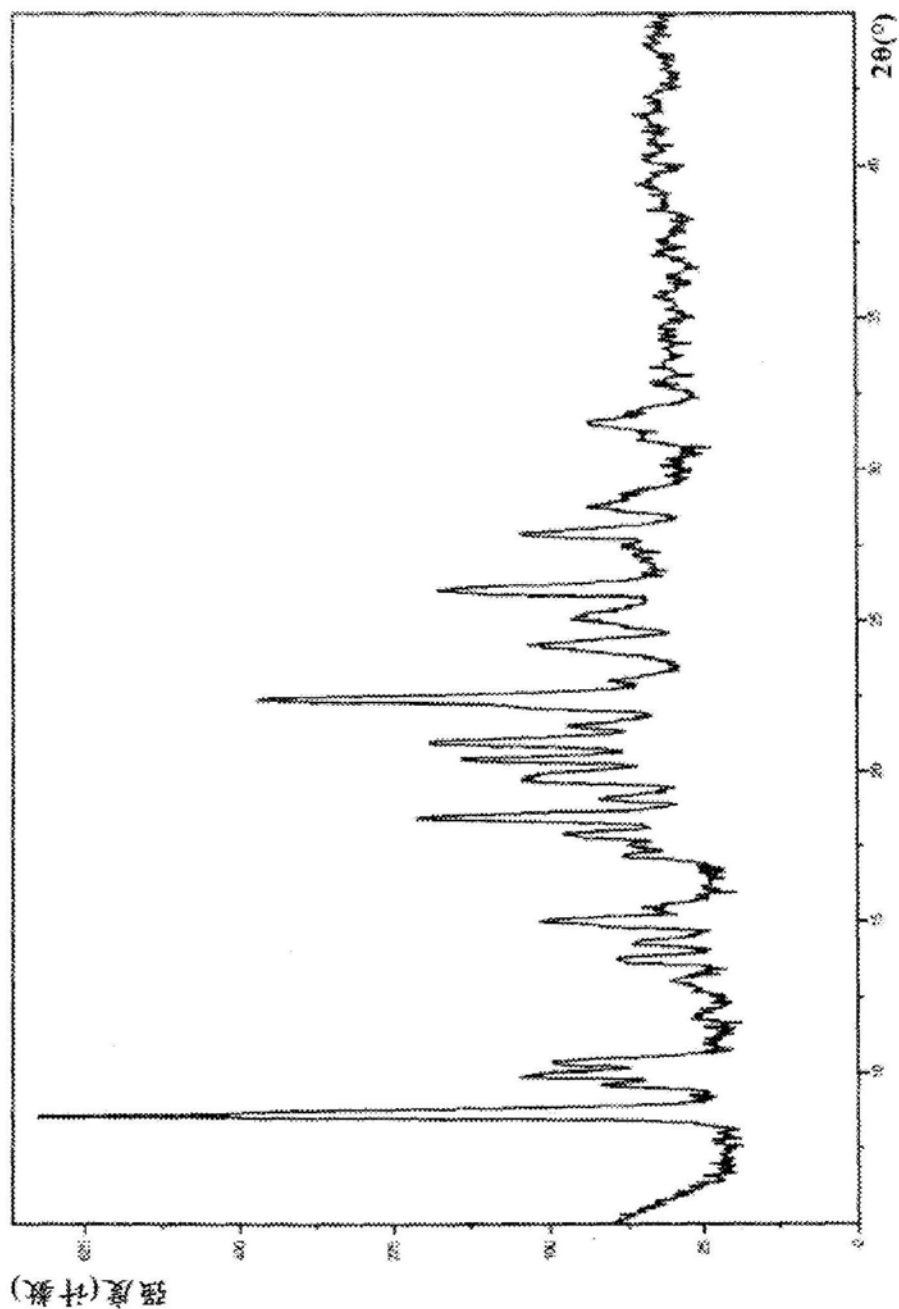


图3

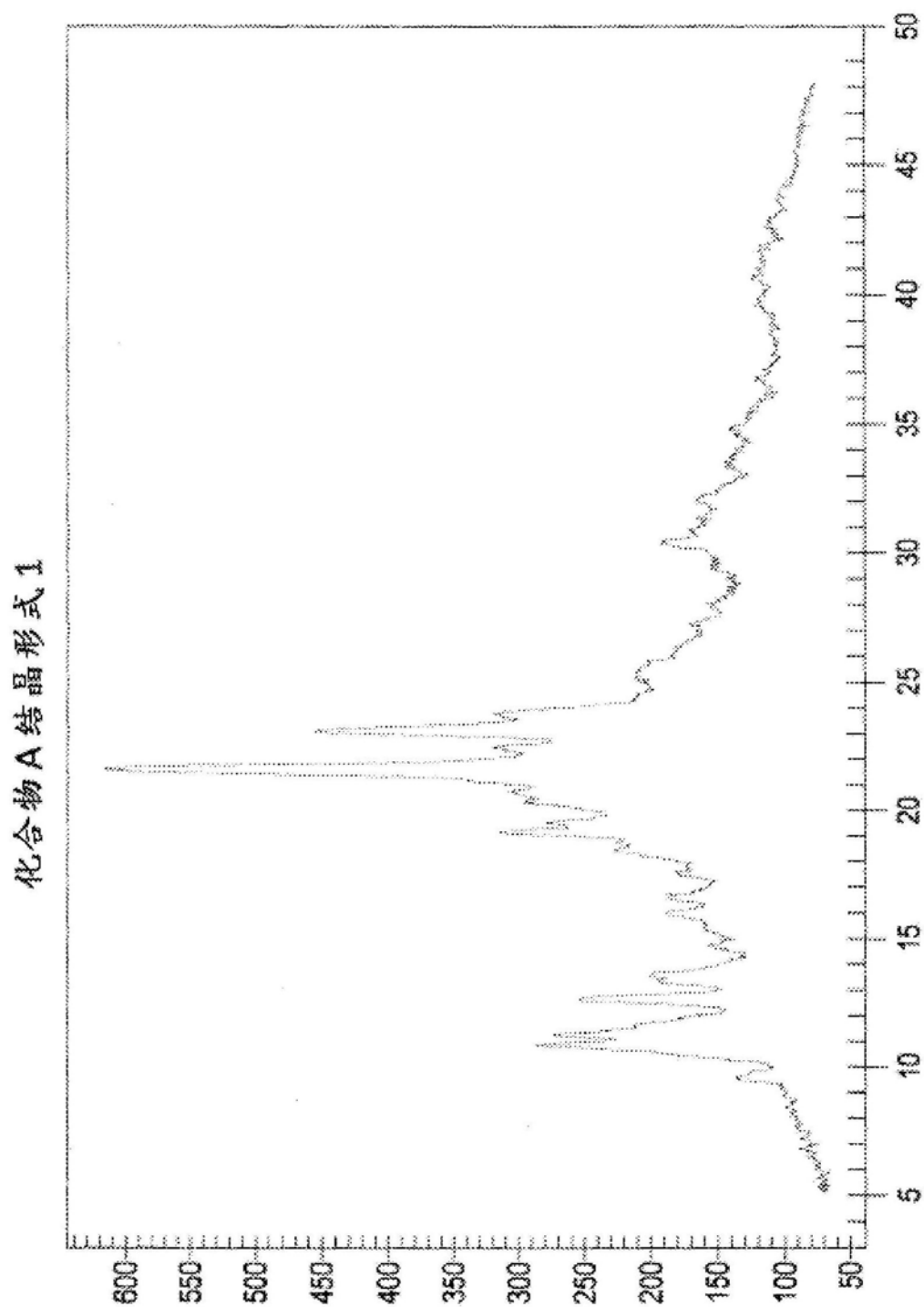


图4

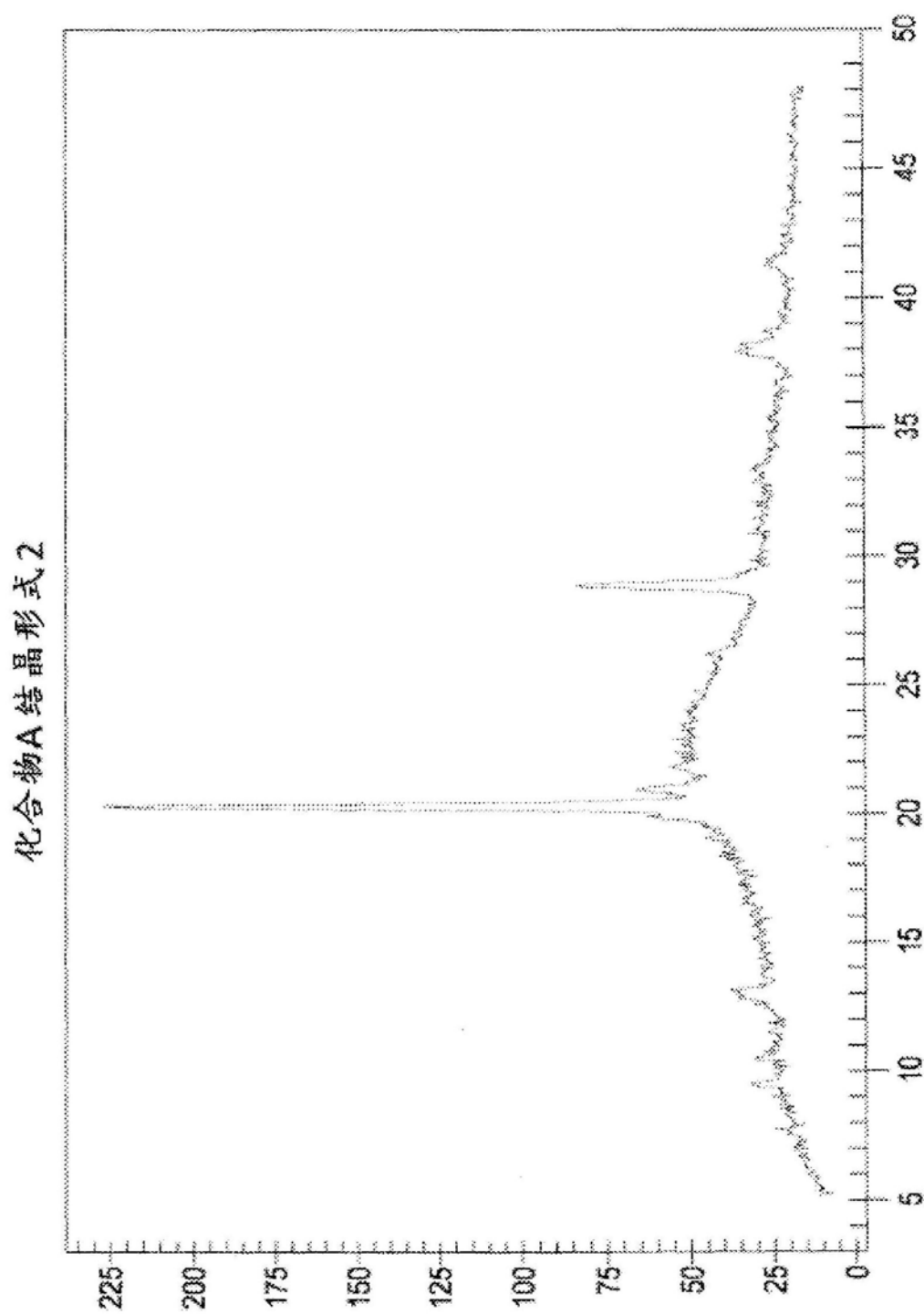


图5

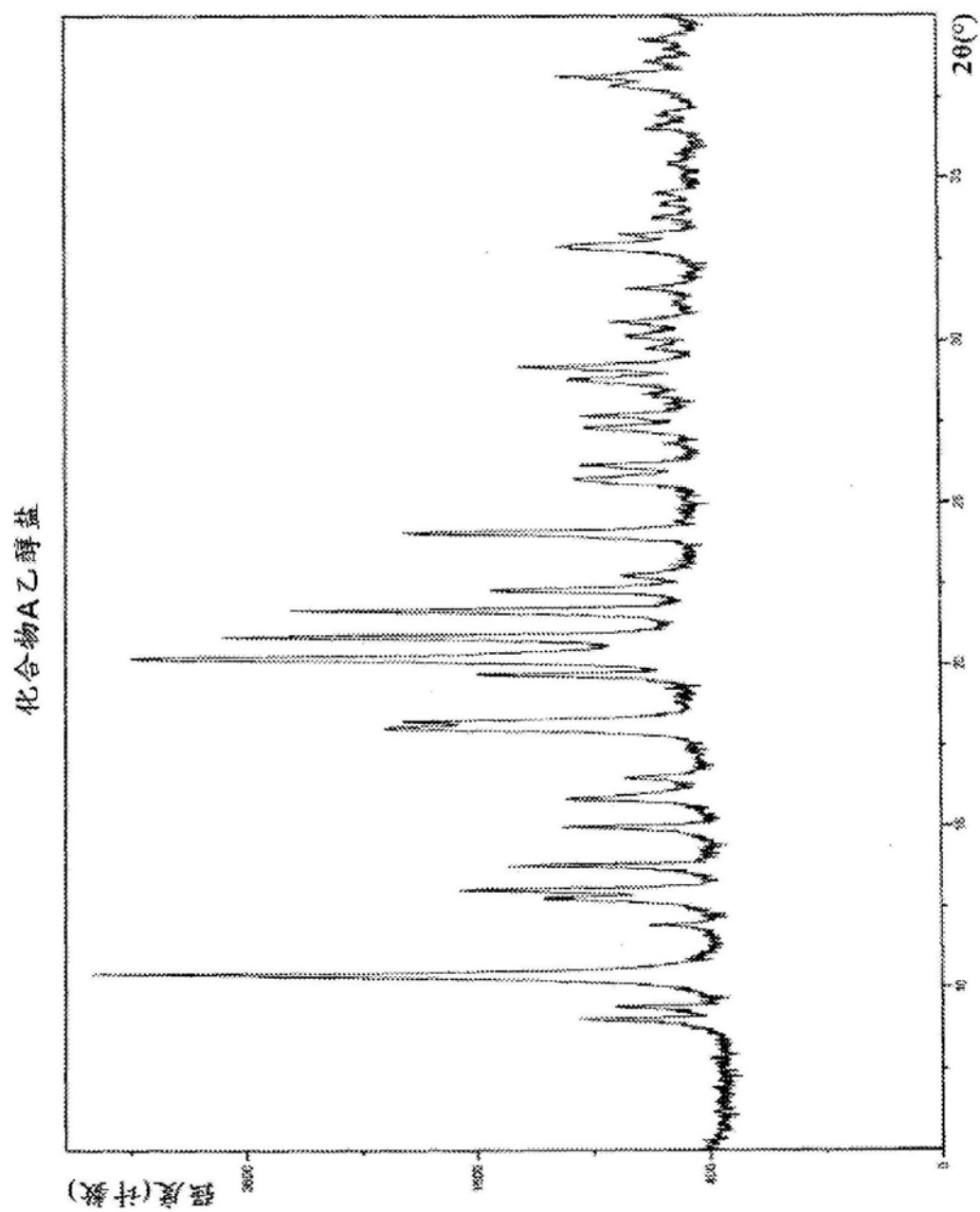


图6

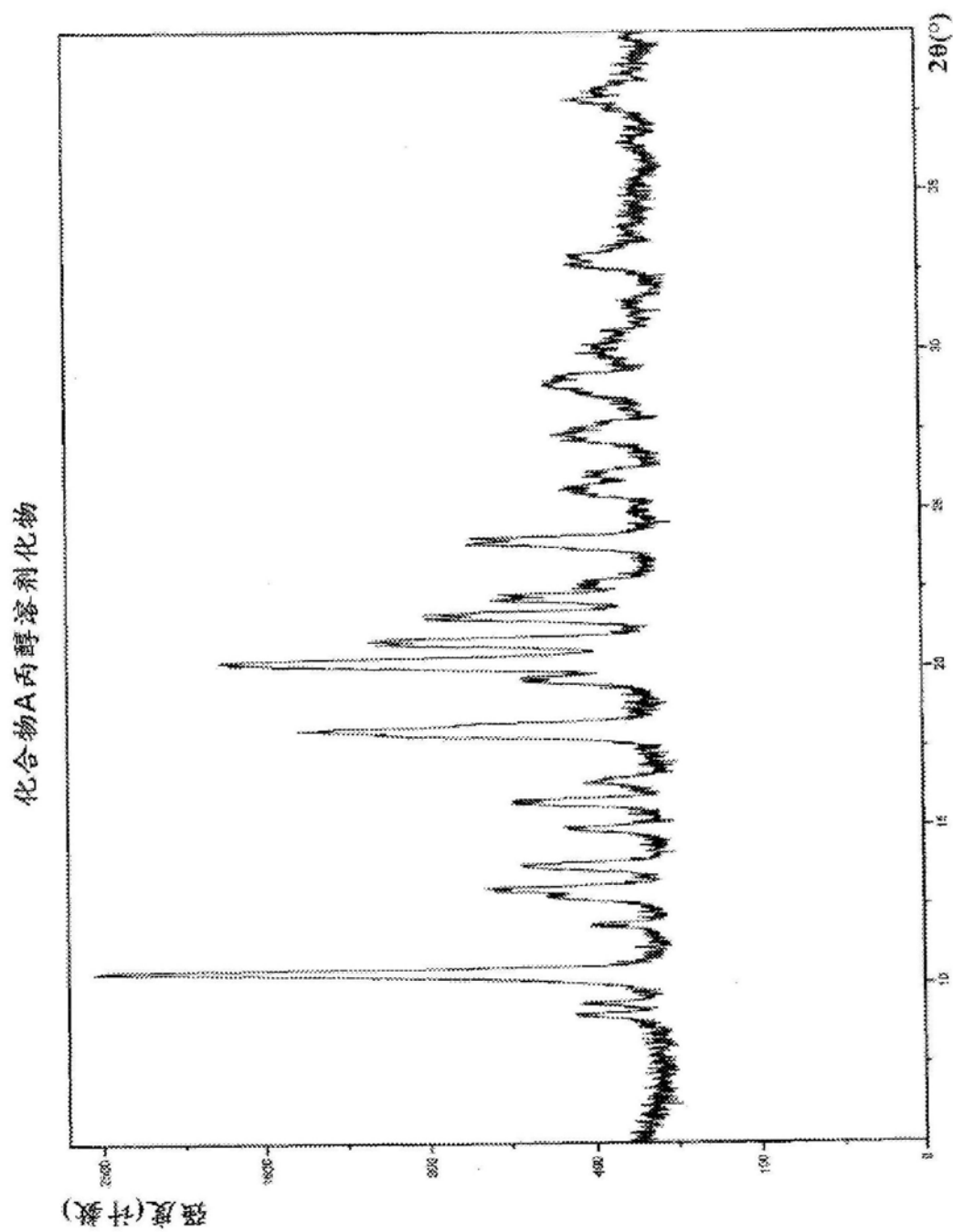


图7

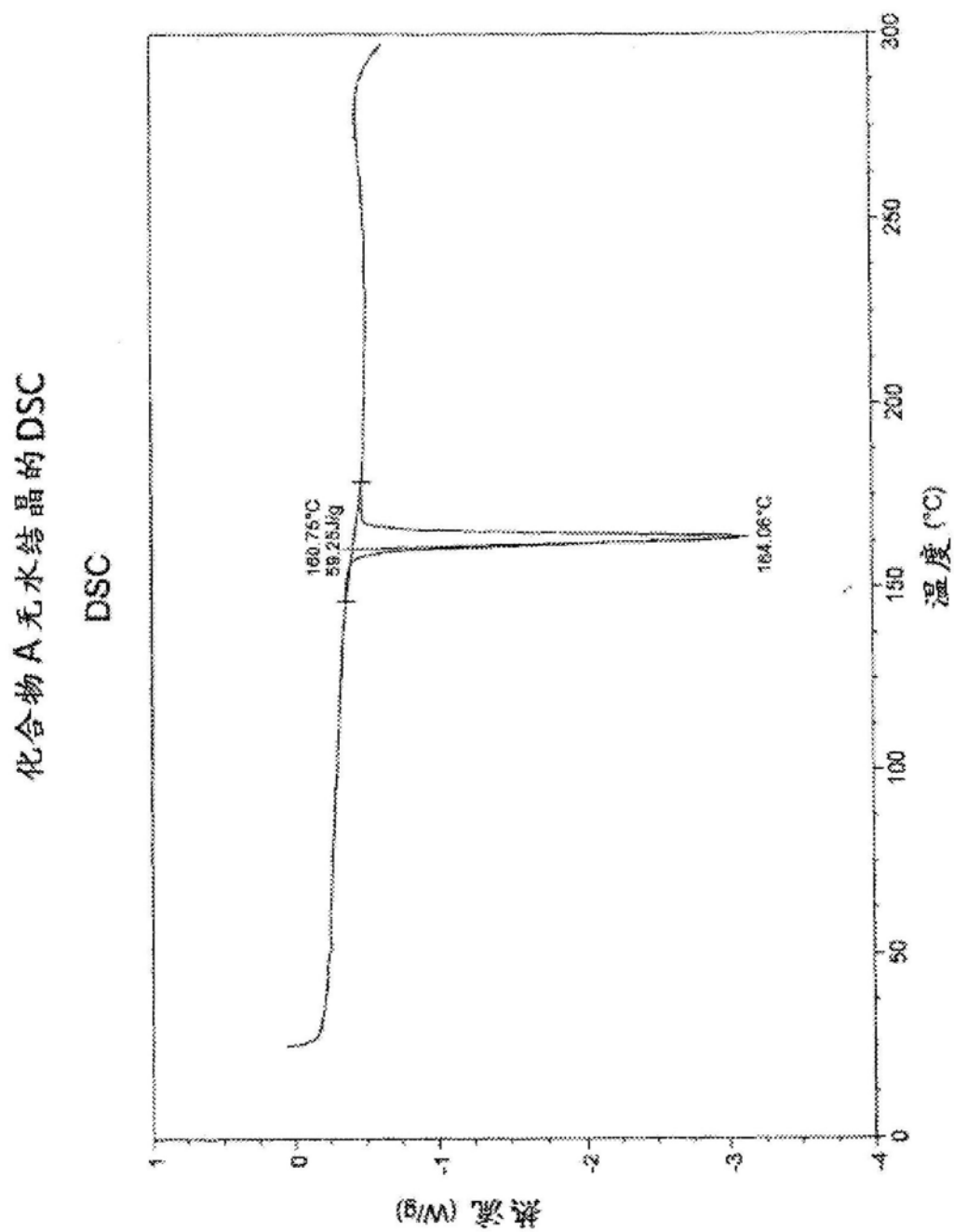


图8

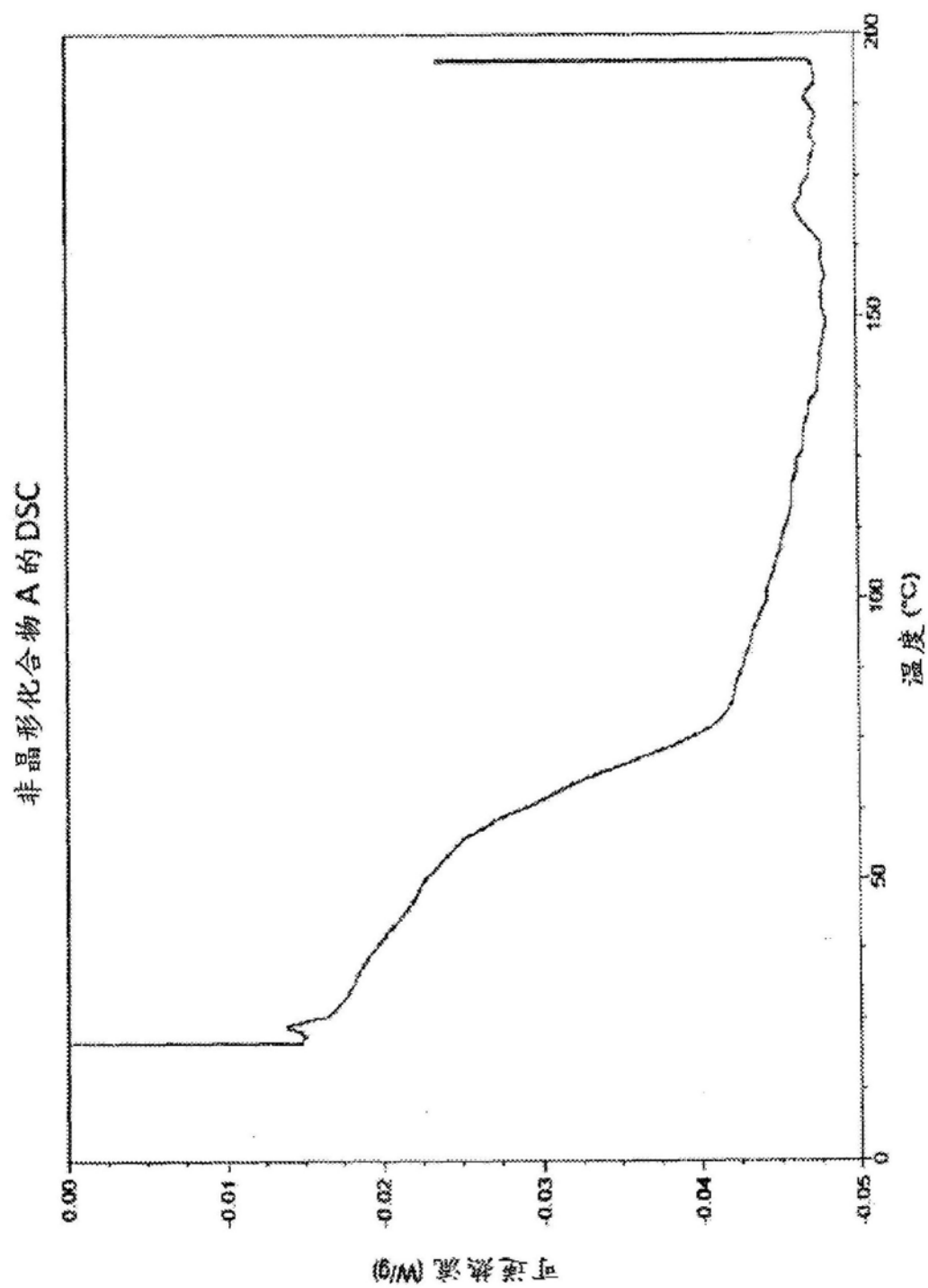


图9

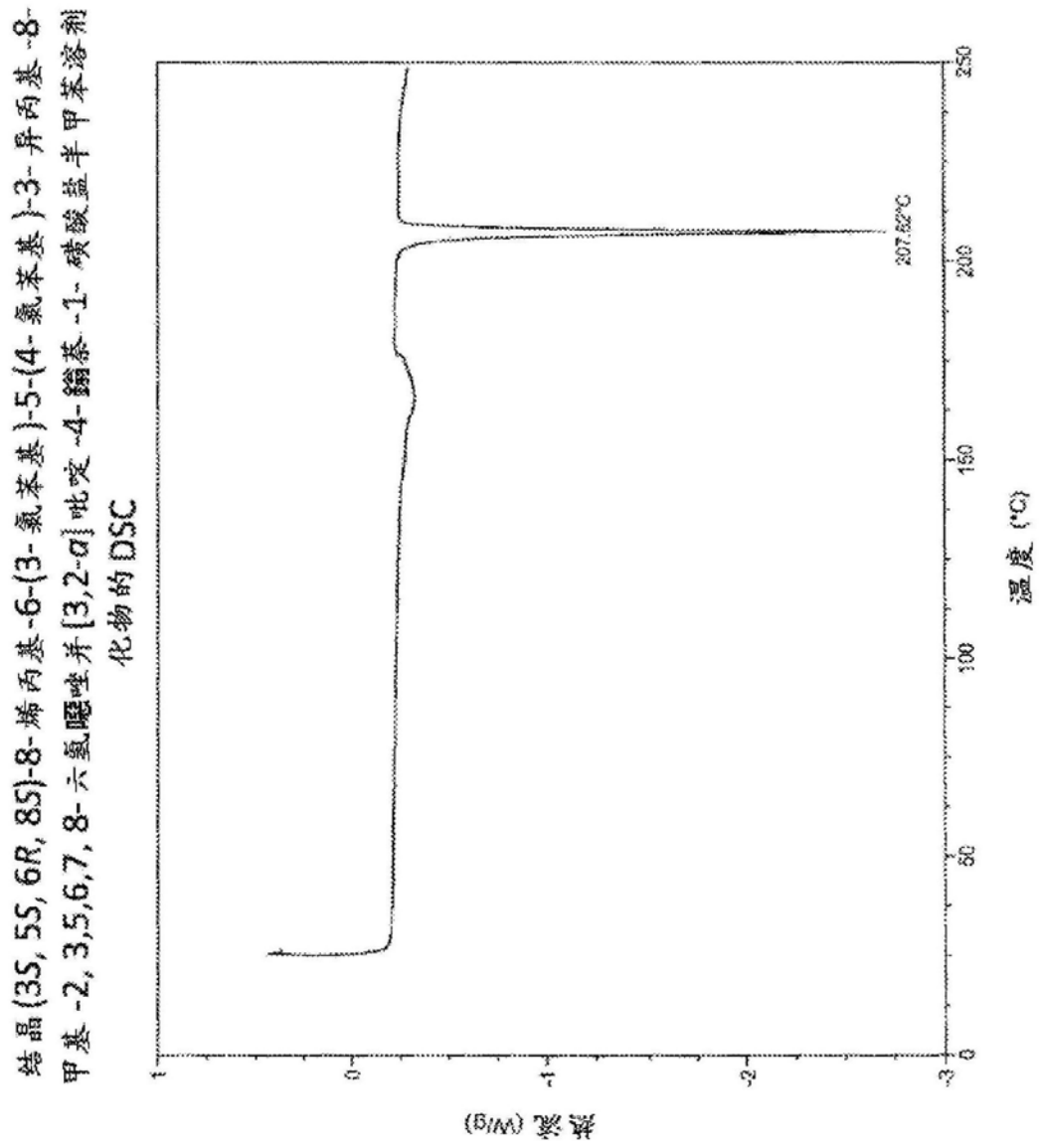


图10

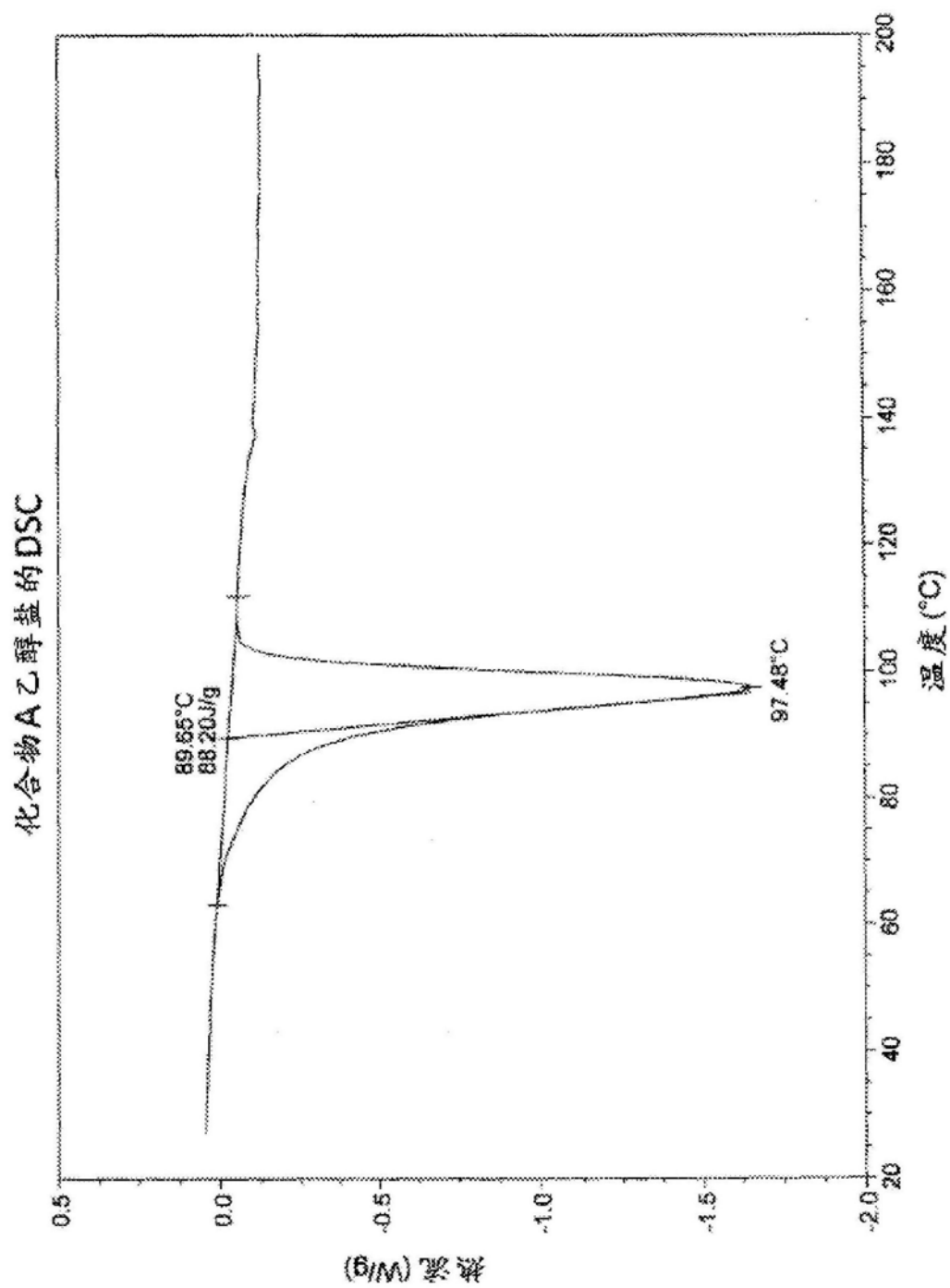


图11

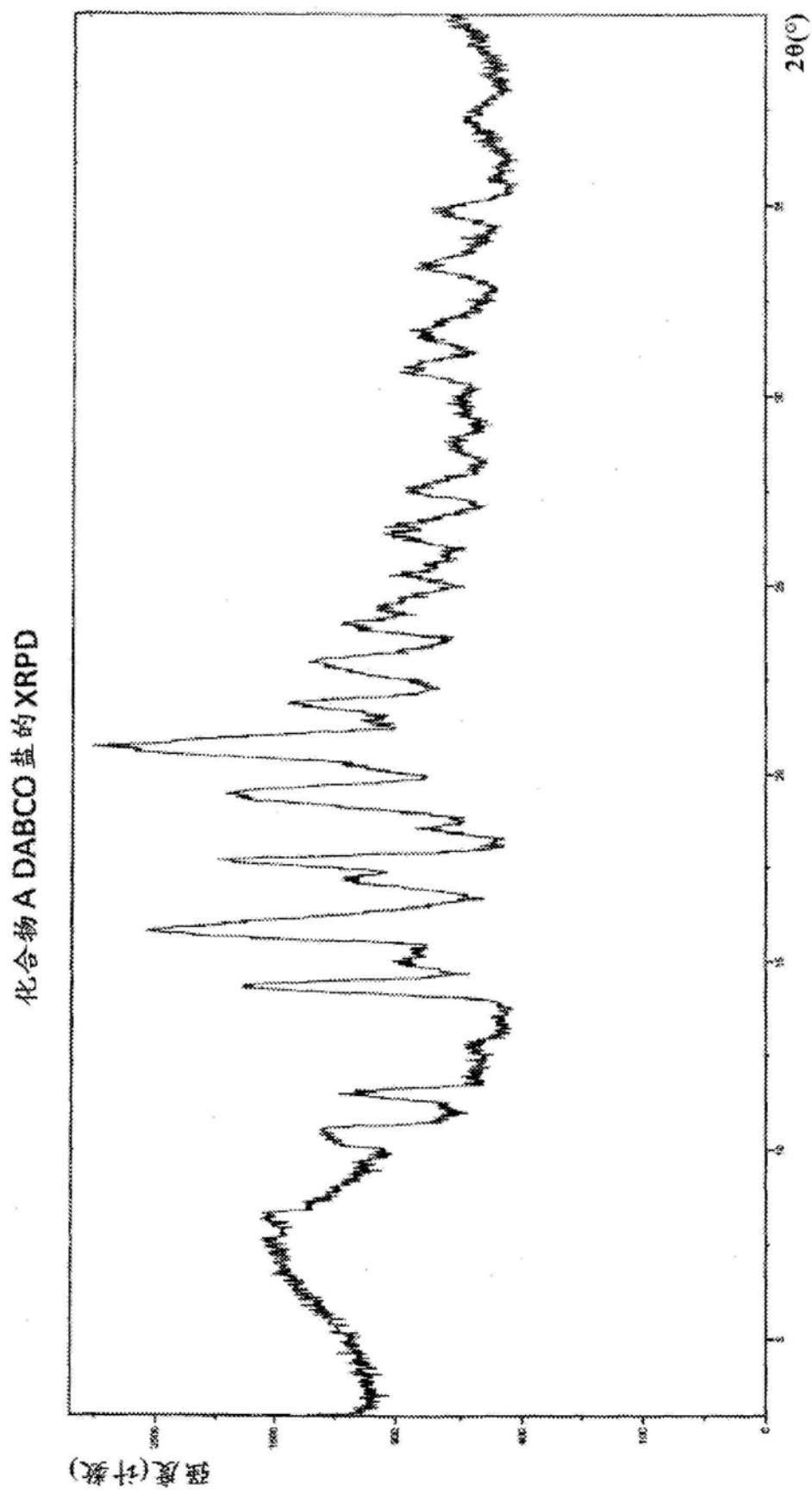


图12

化合物 A DABCO 盐的 DSC

DSC

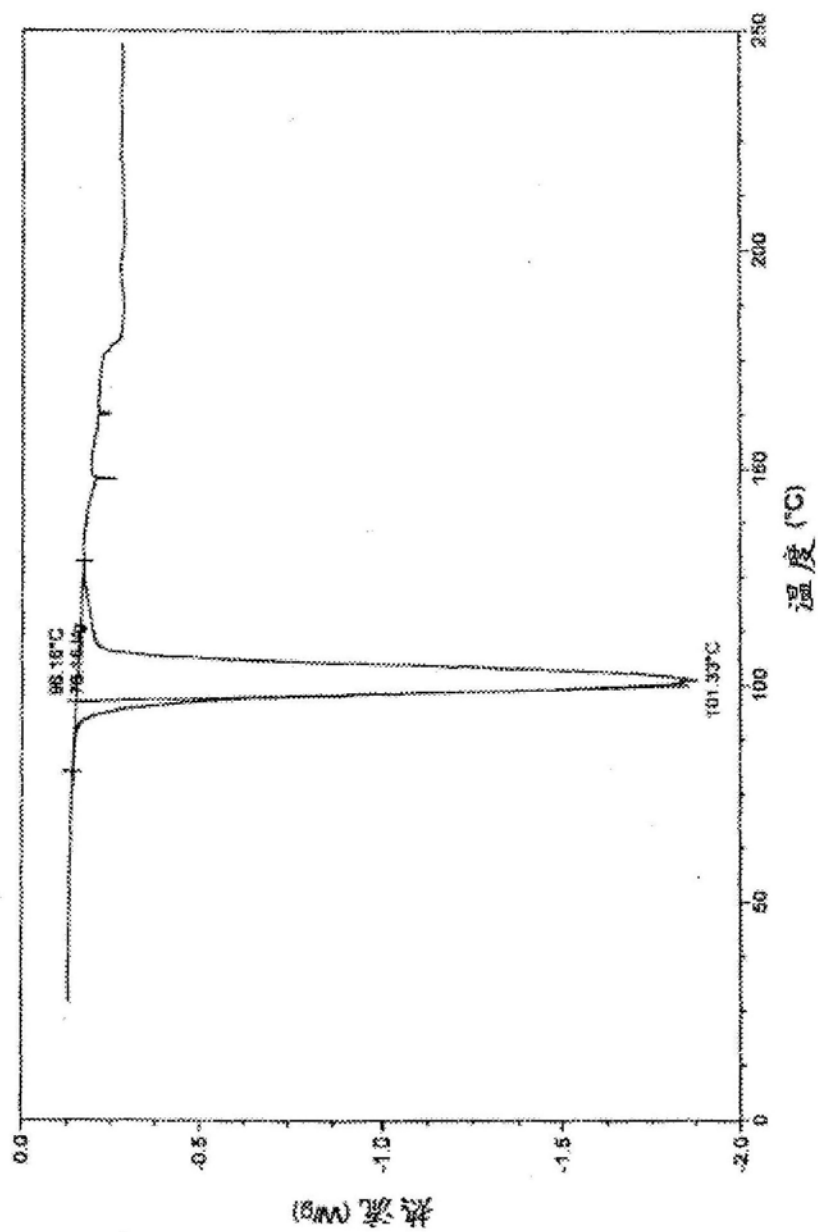


图13