



(21)申请号 201510932844.4

(22)申请日 2011.03.02

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105503882 A

(43)申请公布日 2016.04.20

(30)优先权数据
61/339,362 2010.03.03 US

(62)分案原申请数据
201180022490.X 2011.03.02

(73)专利权人 艾尼纳制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 R.M.琼斯 D.J.巴扎德 T.加鲍伊
B.R.约翰逊 M.卡塞姆
T.O.希拉德 S.斯蒂恩

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桢

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 102884064 B,2016.01.13,

CN 102197038 A,2011.09.21,

WO 2008074821 A1,2008.06.26,

WO 2009094157 A1,2009.07.30,

Petr Vachal,等.Highly selective and potent agonists of sphingosine-1-phosphate 1 (S1P1) receptor.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2006,第16卷(第14期),第3684-3687页.

Jian Dai,等.Role of Phenoxy Radicals in DNA Adduction by Chlorophenol Xenobiotics Following Peroxidase Activation.《Chemical Research in Toxicology》.2005,第18卷(第4期),第771-779页.

审查员 李军勇

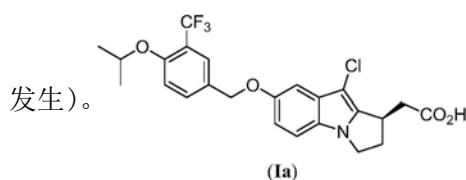
权利要求书8页 说明书114页 附图17页

(54)发明名称

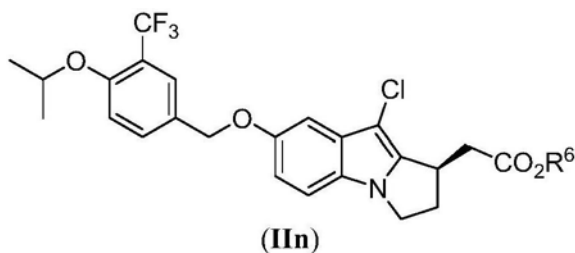
制备S1P1受体调节剂及其晶体形式的方法

(57)摘要

本发明涉及在制备式(Ia)的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸、盐及其晶体形式中可用的盐、方法和方法中间体。化合物(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸已经被鉴定为S1P1受体调节剂,其可用于治疗S1P1受体相关障碍,例如,由淋巴细胞介导的疾病和障碍、移植排斥、自身免疫性疾病和障碍、炎症性疾病和障碍(例如,急性和慢性炎症病症)、癌症和特征为血管完整性的潜在缺陷或者与血管发生相关的病症,如可为病理性的(例如,如可在炎症、肿瘤发展和动脉粥样硬化中



1. 制备式 (IIIn) 化合物的方法,

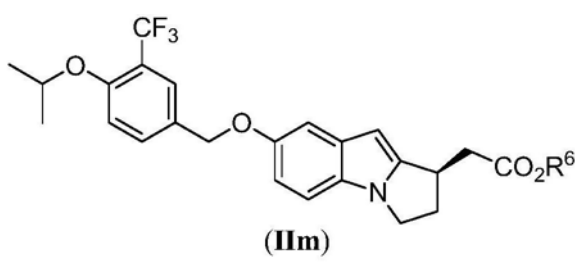


其中R⁶为C₁-C₄烷基;

所述方法包括以下步骤:

在氯化步骤的溶剂的存在下,用氯化剂氯化式 (IIIm) 化合物或其盐,形成所述式 (IIIn) 化合物,

式 (IIIm) 化合物为:



其中所述氯化步骤的溶剂为二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基乙酰胺 (DMA)、四氢呋喃 (THF) 或乙腈。

2. 权利要求1的方法,其中R⁶为CH₂CH₃。

3. 权利要求1的方法,其中所述氯化剂为N-氯代琥珀酰胺。

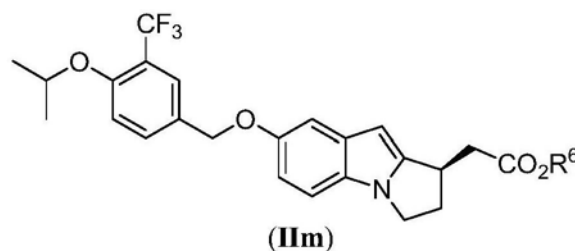
4. 权利要求1的方法,其中所述氯化步骤的溶剂为二氯甲烷。

5. 权利要求1至4中任一项的方法,其中所述氯化步骤还包括以下步骤:将所述氯化剂和所述氯化步骤的溶剂的混合物添加至式 (IIIm) 化合物或其盐和所述氯化步骤的溶剂的混合物中,形成氯化步骤混合物,其中所述式 (IIIm) 化合物或其盐和所述氯化步骤的溶剂的所述混合物的温度为-20℃至30℃。

6. 权利要求2的方法,其中所述氯化剂为N-氯代琥珀酰胺。

7. 权利要求2或3的方法,其中所述氯化步骤的溶剂为二氯甲烷。

8. 制备式 (IIIm) 化合物或其盐的方法,

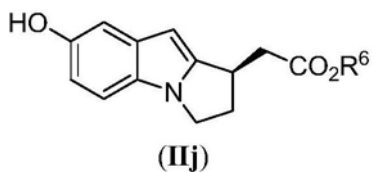


其中R⁶为C₁-C₄烷基;

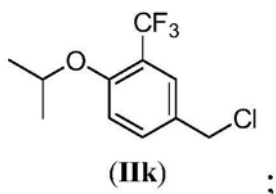
所述方法包括以下步骤:

在烷基化步骤碱和乙腈的存在下,用式 (IIk) 的4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯烷基化式 (IIj) 化合物或其盐,形成所述式 (IIIm) 化合物,

式 (IIj) 化合物为:



式 (IIk) 为:



其中所述烷基化步骤碱为无机碱。

9. 权利要求8的方法, 其中 R^6 为 CH_2CH_3 。

10. 权利要求8的方法, 其中所述烷基化步骤碱为碳酸铯。

11. 权利要求8至10中任一项的方法, 其中所述4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯(式 (IIk))、式 (IIj) 化合物或其盐和所述烷基化步骤碱之间的摩尔比为1.0:1.0:1.0至1.5:1.0:2.0。

12. 权利要求8至10中任一项的方法, 其中所述烷基化步骤在20℃至80℃的温度进行。

13. 权利要求8的方法, 其中

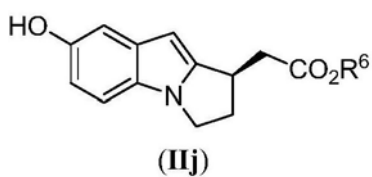
R^6 为 CH_2CH_3 ; 且

所述烷基化步骤碱为碳酸铯。

14. 权利要求13的方法, 其中所述4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯(式 (IIk))、所述其中 R^6 为 CH_2CH_3 的式 (IIj) 化合物或其盐和碳酸铯之间的摩尔比为1.0:1.0:1.0至1.5:1.0:2.0。

15. 权利要求13或14的方法, 其中所述烷基化步骤在20℃至80℃的温度进行。

16. 制备式 (IIj) 化合物或其盐的方法,

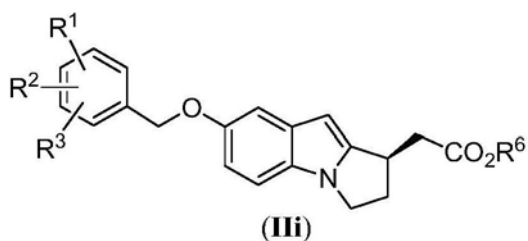


其中 R^6 为 CH_2CH_3 ;

所述方法包括以下步骤:

在氢气、钯催化剂和脱保护步骤溶剂的存在下脱保护式 (IIi) 化合物, 形成所述式 (IIj) 化合物,

式 (IIi) 化合物为:



其中R¹、R²和R³各自独立地选自H、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基；

其中所述脱保护步骤溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、环己烷、戊烷、己烷、四氢呋喃、甲基叔丁基醚(MTBE)、丙酮、乙基甲基酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯或乙酸异丙酯。

17. 权利要求16的方法, 其中所述钯催化剂为2%钯/碳至10%钯/碳。

18. 权利要求16的方法, 其中所述脱保护步骤溶剂为乙酸乙酯。

19. 权利要求16的方法, 其中

所述钯催化剂为2%钯/碳至10%钯/碳; 且

所述脱保护步骤溶剂为乙酸乙酯。

20. 权利要求16至19中任一项的方法, 其中所述脱保护还包括以下步骤:

将所述钯催化剂添加至包含所述式(IIIi)化合物和所述脱保护步骤溶剂的混合物中, 形成第一脱保护步骤混合物; 和

将所述第一脱保护步骤混合物暴露于压力为10psi至70psi的氢气气氛, 形成第二脱保护步骤混合物。

21. 权利要求20的方法, 其中所述脱保护还包括以下步骤:

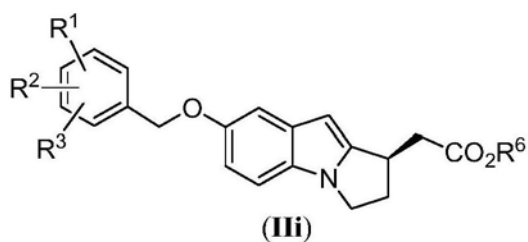
过滤所述第二脱保护步骤混合物形成第三脱保护步骤混合物;

浓缩所述第三脱保护步骤混合物形成包含式(IIj)化合物的浓缩物;

向所述包含式(IIj)化合物的浓缩物添加包含甲基叔丁基醚和己烷的混合物, 形成包含所述式(IIj)化合物的沉淀物; 和

从所述包含甲基叔丁基醚和己烷的混合物分离式(IIj)化合物的沉淀物。

22. 制备式(IIIi)化合物的方法:

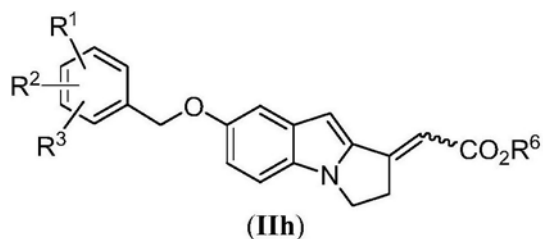


其中R¹、R²和R³各自独立地选自H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基和硝基; 以及R⁶为C₁-C₄烷基;

所述方法包括以下步骤:

在i)至v)的存在下还原式(IIh)化合物, 形成所述式(IIIi)化合物,

式(IIh)化合物为:



i) 至v) 为:

i) 手性膦配体;

ii) Cu-催化剂;

iii) 氢化物试剂;

iv) 还原步骤的溶剂;和

v) 任选的空间位阻C₃-C₈烷基醇;

其中所述空间位阻C₃-C₈烷基醇为含有C₃-C₈碳的2°醇或3°醇;且所述还原步骤的溶剂为非质子溶剂。

23. 权利要求22的方法, 其中存在所述空间位阻C₃-C₈烷基醇。

24. 权利要求22的方法, 其中所述空间位阻C₃-C₈烷基醇为叔丁醇。

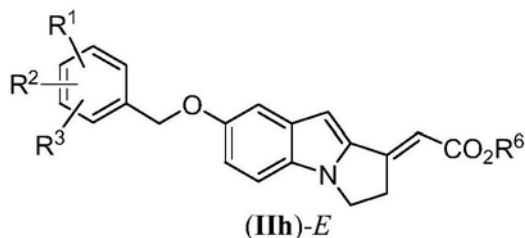
25. 权利要求22的方法, 其中R¹、R²和R³各自为H且R⁶为CH₂CH₃。

26. 权利要求22的方法, 其中

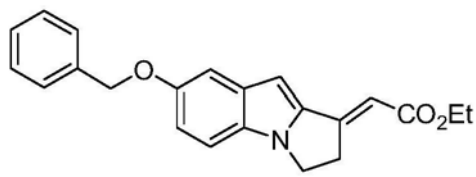
所述空间位阻C₃-C₈烷基醇为叔丁醇; 且

R¹、R²和R³各自为H且R⁶为CH₂CH₃。

27. 权利要求22至26中任一项的方法, 其中所述式 (IIh) 化合物具有式 (IIh)-E:



28. 权利要求27的方法, 其中所述式 (IIh) 化合物为:



29. 权利要求28的方法, 其中所述手性膦配体为:

(R) - (+) -2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘;

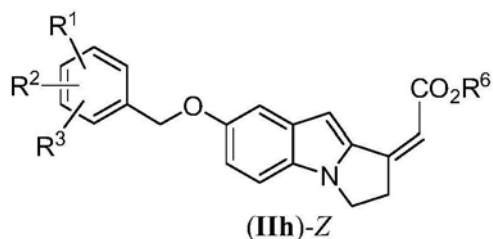
(R) - (+) -2,2'-二[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘;

(R) - (-) -5,5'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯;或

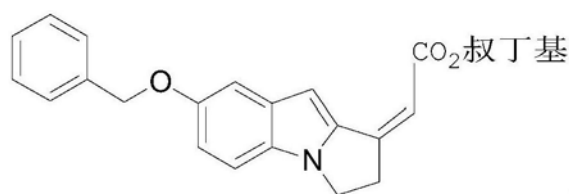
(R) - (-) -1-[(S) -2-(二苯基膦基) 二茂铁基] 乙基二-叔丁基膦。

30. 权利要求28的方法, 其中所述手性膦配体为 (R) - (-) -1-[(S) -2-(二苯基膦基) 二茂铁基] 乙基二-叔丁基膦。

31. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述式 (IIh) 化合物具有式 (IIh)-Z:



32. 权利要求31的方法,其中所述式 (IIh) 化合物为:



33. 权利要求32的方法,其中所述手性膦配体为(S)-(+)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘。

34. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述Cu-催化剂为 $[(PPh_3)CuH]_6$ 、 Ph_3PCuH 、 $CuCl$ 、 $(Ph_3P)CuF \cdot (EtOH)_2$ 、 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ 、 $CuCl_2 \cdot H_2O$ 、 $[(3,5-二甲苯基)_3P]_2CuNO_3$ 、 $CuOt-Bu$ 或 CuF_2 。

35. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述Cu-催化剂为 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ 。

36. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述氢化物试剂为聚(甲基氢化硅氧烷)、四甲基二硅氧烷、 H_2 、 Et_3SH 、 $PhSiH_3$ 、 $PhMe_2SiH$ 、 Bu_3SnH 或 Ph_2Si_2H 。

37. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述氢化物试剂为聚(甲基氢化硅氧烷)。

38. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述还原步骤的溶剂为四氢呋喃。

39. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述还原步骤的溶剂为甲苯。

40. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述还原在包含氩气或氮气的情性的气氛下进行。

41. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述式 (IIh) 化合物和所述手性膦配体之间的摩尔比为150.0:1.0至250.0:1.0。

42. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述式 (IIh) 化合物和所述Cu-催化剂之间的摩尔比为150.0:1.0至250.0:1.0。

43. 权利要求22至26中任一项的方法,其中所述式 (IIh) 化合物和所述氢化物试剂之间的重量比为1.0:0.3至1.0:1.5。

44. 权利要求30或33的方法,其中所述Cu-催化剂为 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ 。

45. 权利要求44的方法,其中所述氢化物试剂为聚(甲基氢化硅氧烷)。

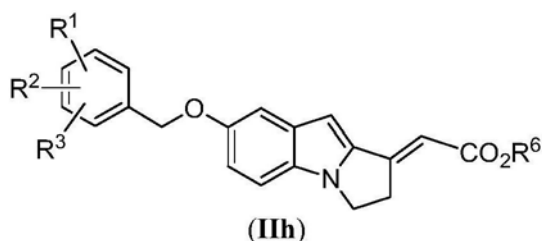
46. 权利要求45的方法,其中所述还原步骤的溶剂为四氢呋喃或甲苯。

47. 权利要求46的方法,其中

所述式 (IIh) 化合物和所述手性膦配体之间的摩尔比为150.0:1.0至250.0:1.0;且

所述式 (IIh) 化合物和所述Cu-催化剂之间的摩尔比为150.0:1.0至250.0:1.0。

48. 制备式 (IIh) 化合物的方法:

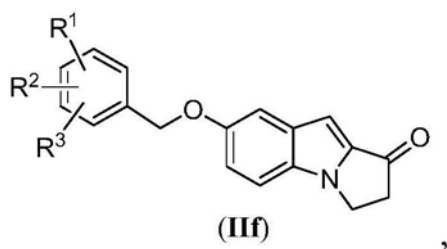


其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和硝基；以及 R^6 为 C_1 - C_4 烷基；

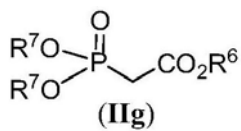
所述包括以下步骤：

在烯化步骤的碱和烯化步骤的溶剂的存在下，用式(IIg)化合物烯化式(IIf)化合物形成式(IIh)化合物，

式(IIf)化合物为：



式(IIg)化合物为：



其中每个 R^7 独立地为 C_1 - C_4 烷基；

其中所述烯化步骤的碱为异丙醇锂、叔丁醇锂、异丙醇钠、叔丁醇钠、异丙醇钾或叔丁醇钾；且所述烯化步骤的溶剂为非质子溶剂。

49. 权利要求48的方法，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H； R^6 为 CH_2CH_3 ； R^7 为 CH_2CH_3 。

50. 权利要求48的方法，其中所述烯化步骤的碱为叔丁醇钾。

51. 权利要求48的方法，其中所述烯化步骤的溶剂为四氢呋喃。

52. 权利要求48的方法，其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H； R^6 为 CH_2CH_3 ；

R^7 为 CH_2CH_3 ；且所述烯化步骤的碱为叔丁醇钾。

53. 权利要求48的方法，其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H； R^6 为 CH_2CH_3 ； R^7 为 CH_2CH_3 ；

所述烯化步骤的碱为叔丁醇钾；且

所述烯化步骤的溶剂为四氢呋喃。

54. 权利要求48至53中任一项的方法，其中所述烯化步骤还包括以下步骤：

将包含所述烯化步骤的碱和所述烯化步骤的溶剂的混合物添加至包含所述式(IIg)化合物和所述烯化步骤的溶剂的混合物中，形成包含所述式(IIg)化合物的内鎓盐的第一烯化步骤混合物；

将所述式(IIf)化合物添加至包含所述式(IIg)化合物的内鎓盐的第一烯化步骤混合

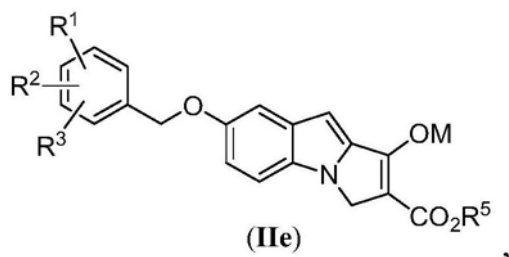
物中,形成第二烯化步骤混合物;

浓缩所述第二烯化步骤混合物形成包含所述式 (IIh) 化合物的浓缩物;

用包含异丙醇的混合物处理包含所述式 (IIh) 化合物的所述浓缩物,形成包含所述式 (IIh) 化合物的沉淀物;和

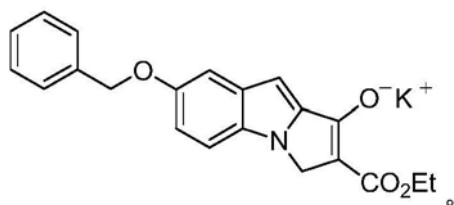
从包含异丙醇的所述混合物分离所述式 (IIh) 化合物的所述沉淀物。

55. 式 (IIe) 化合物:

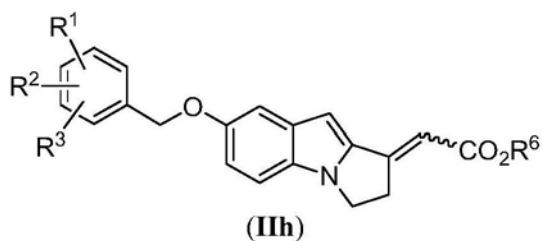


其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和硝基; R^5 为 C_1 - C_4 烷基;以及M为钾。

56. 权利要求55的化合物,其中所述式 (IIe) 化合物为:

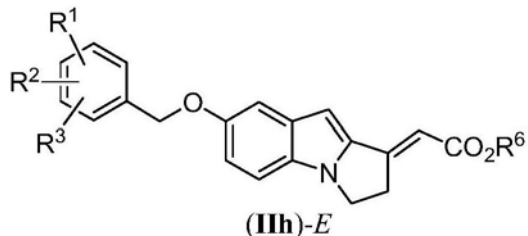


57. 式 (IIh) 化合物或其盐:



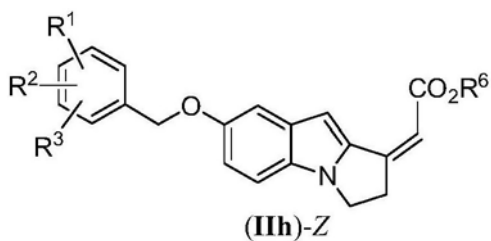
其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和硝基;以及 R^6 为 CH_2CH_3 。

58. 权利要求57的化合物或其盐,其中所述式 (IIh) 化合物具有式 (IIh) -E:



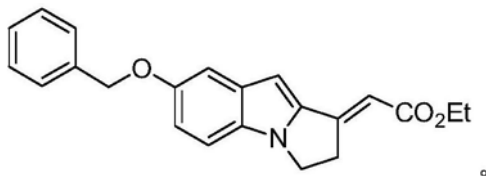
其中 R^6 为 CH_2CH_3 。

59. 权利要求57的化合物或其盐,其中所述式 (IIh) 化合物具有式 (IIh) -Z:

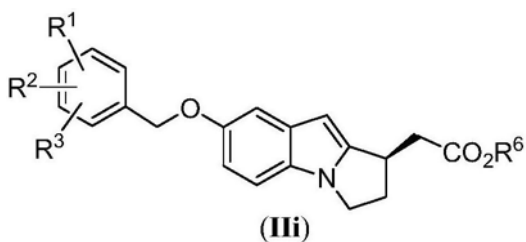


其中R⁶为CH₂CH₃。

60. 权利要求57的化合物或其盐, 其中所述式 (IIh) 化合物为:

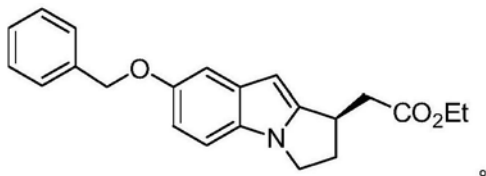


61. 式 (IIi) 化合物或其盐:

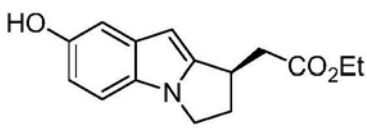


其中R¹、R²和R³各自独立地选自H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基和硝基; 以及R⁶为CH₂CH₃。

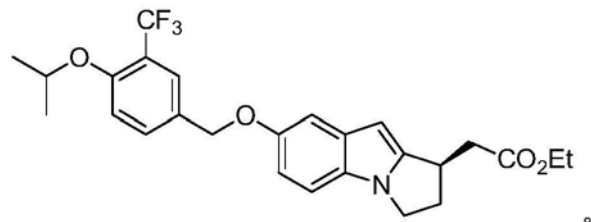
62. 权利要求61的化合物或其盐, 其中所述式 (IIi) 化合物为:



63. 化合物或其盐, 所述化合物为:



64. 化合物或其盐, 所述化合物为:



制备S1P1受体调节剂及其晶体形式的方法

[0001] 本申请是中国申请号为201180022490.X、发明名称为“制备S1P1受体调节剂及其晶体形式的方法”且申请日为2011年3月2日的专利申请(PCT申请号为PCT/US2011/026806)的分案申请。

技术领域

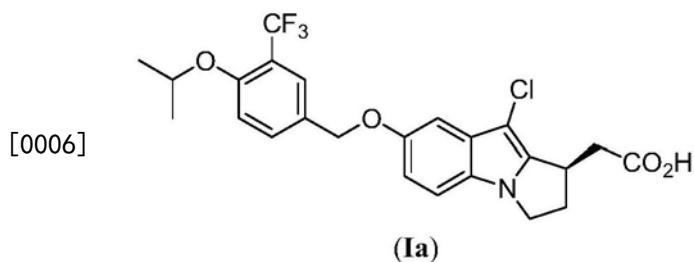
[0002] 本发明涉及用于制备式(Ia)的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸、盐及其晶体形式的盐、方法和方法中间体。化合物(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸已经被鉴定为S1P1受体调节剂,其可用于治疗S1P1受体相关障碍,例如,由淋巴细胞介导的疾病和障碍、移植排斥、自身免疫性疾病和障碍、炎性疾病和障碍(例如,急性和慢性炎性病症)、癌症和特征为血管完整性的潜在缺陷或者与血管发生相关的病症,如可为病理性的(例如,如可在炎症、肿瘤发展和动脉粥样硬化中发生)。

背景技术

[0003] 已经显示S1P1受体激动剂例如通过调节白细胞运输、隔离(sequester)次级淋巴组织中的淋巴细胞和/或者增强血管完整性从而具有至少一种免疫抑制、抗炎和/或者止血活性。因此,S1P1受体激动剂可用作免疫抑制剂,所述免疫抑制剂用于至少以下疾病而具有较小的副作用(诸如对全身性感染的免疫应答的损伤):自身免疫性疾病和障碍、炎性疾病和障碍(例如,急性和慢性炎性病症)、移植排斥、癌症和/或特征为血管完整性的潜在缺陷或者与血管发生相关的病症,如可为病理性的(例如,如可在炎症、肿瘤发展和动脉粥样硬化中发生)。

[0004] 1-磷酸-鞘氨醇(S1P,sphingosine-1-phosphate)受体1-5构成了具有七个跨膜结构域的G蛋白偶联受体的一个家族。这些受体称为S1P1至S1P5(以前分别称为内皮分化基因(EDG,endothelial differentiation gene)受体-1、-5、-3、-6和-8;Chun等人,Pharmacological Reviews,54:265-269,2002),通过与鞘氨醇激酶催化的鞘氨醇磷酸化所产生的1-磷酸-鞘氨醇结合而活化。S1P1、S1P4和S1P5受体活化Gi但不活化Gq,而S1P2和S1P3受体活化Gi和Gq两者。S1P3受体(而不是S1P1受体)响应于激动剂,伴随细胞内钙的增加。

[0005] 考虑到对用于治疗S1P1受体相关障碍的S1P1激动剂的不断增长的需求,式(Ia)的化合物(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸已经显示为重要的新化合物,参见PCT专利申请PCT/US2009/004851,将其内容通过引用的方式全文并入本申请,所述式(Ia)为:



[0007] 因此,需要获得(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸、与其相关的盐、中间体和晶体形式的新的且有效途径。本申请所述的方法和化合物有助于满足这些和其它需求。

发明内容

[0008] 本发明提供用于制备式(Ia)的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的盐、晶体形式和方法等。

[0009] 本发明的方法和中间体可用于制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸。化合物(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸可用于治疗S1P1受体相关障碍,例如,银屑病和多发性硬化。

[0010] 本发明的一个方面涉及选自以下的盐及其晶体形式:

[0011] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐;

[0012] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐;

[0013] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物;

[0014] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物;

[0015] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐;

[0016] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-精氨酸盐;

[0017] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸锌盐;

[0018] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钙盐;

[0019] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸N-甲基葡萄糖胺盐;

[0020] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钾盐;和

[0021] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,

2-a]吡啶-1-基) 乙酸镁盐。

[0022] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸L-赖氨酸盐。

[0023] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸钠盐水合物。

[0024] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸乙二胺盐水合物。

[0025] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐。

[0026] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸钠盐。

[0027] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸L-精氨酸盐。

[0028] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸锌盐。

[0029] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸钙盐。

[0030] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸N-甲基葡糖胺盐。

[0031] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸钾盐。

[0032] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸镁盐。

[0033] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸的晶体形式。

[0034] 本发明的一个方面涉及包含盐或晶体形式的组合物,所述盐或晶体形式各自如本申请所述。

[0035] 本发明的一个方面涉及药物组合物,其包含各自如本申请所述的盐或晶体形式和药用载体。

[0036] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的S1P1受体相关障碍的方法,其包括向需要所述治疗的个体给药治疗有效量的各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0037] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的由淋巴细胞介导的疾病或障碍的方法,其包括向需要所述治疗的个体给药治疗有效量的各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0038] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的自身免疫性疾病或障碍的方法,其包括向需要所述治疗的个体给药治疗有效量的各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0039] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的炎性疾病或障碍的方法,其包括向需要

所述治疗的个体给药治疗有效量的各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0040] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的微生物感染或疾病的方法,其包括向需要所述治疗的个体给药治疗有效量的各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0041] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的病毒感染或疾病的方法,其包括向需要所述治疗的个体给药治疗有效量的各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0042] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的癌症的方法,其包括向需要所述治疗的个体给药治疗有效量的各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0043] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的障碍的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其中所述障碍选自银屑病、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、I型糖尿病、痤疮、心肌缺血再灌注损伤、高血压性肾病、肾小球硬化、胃炎、多肌炎、甲状腺炎、白癜风、肝炎和胆汁性肝硬化。

[0044] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗S1P1受体相关障碍的药物中的用途。

[0045] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗由淋巴细胞介导的疾病或障碍的药物中的用途。

[0046] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗自身免疫性疾病或障碍的药物中的用途。

[0047] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗炎性疾病或障碍的药物中的用途。

[0048] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗微生物感染或疾病的药物中的用途。

[0049] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗病毒感染或疾病的药物中的用途。

[0050] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0051] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗选自以下的S1P1受体相关障碍的药物中的用途,所述S1P1受体相关障碍选自:银屑病、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、I型糖尿病、痤疮、心肌缺血再灌注损伤、高血压性肾病、肾小球硬化、胃炎、多肌炎、甲状腺炎、白癜风、肝炎和胆汁性肝硬化。

[0052] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于通过疗法治疗人或动物体的方法中。

[0053] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗S1P1受体相关障碍的方法中。

[0054] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗由淋巴细胞介导的疾病或障碍的方法中。

[0055] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗自身免疫性疾病或障碍的方法中。

[0056] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗炎性疾病或障碍的方法中。

[0057] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗微生物感染或疾病的方法中。

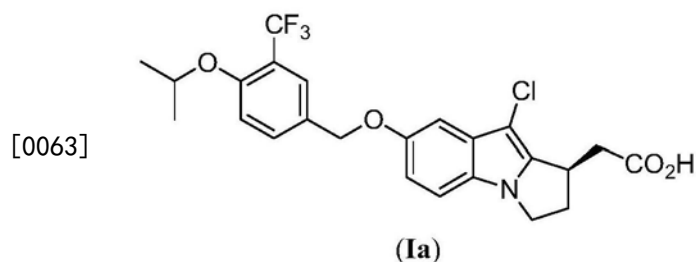
[0058] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗病毒感染或疾病的方法中。

[0059] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗癌症的方法中。

[0060] 本发明的一个方面涉及各自如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗选自以下的S1P1受体相关障碍的方法中:银屑病、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、I型糖尿病、痤疮、心肌缺血再灌注损伤、高血压性肾病、肾小球硬化、胃炎、多肌炎、甲状腺炎、白癜风、肝炎和胆汁性肝硬化。

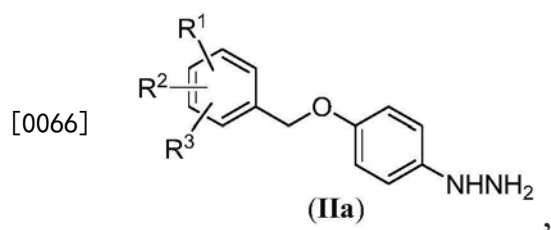
[0061] 本发明的一个方面涉及用于制备组合物的方法,其包括混合各自如本申请所述的盐或晶体形式和药用载体。

[0062] 本发明还特别地提供了制备式(Ia)的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐的方法:



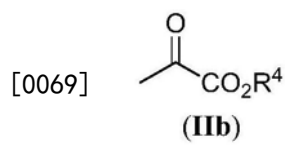
[0064] 其包括以下步骤:

[0065] a) 在吡啶形成步骤的酸和吡啶形成步骤的溶剂的存在下,使式(IIa)化合物或其盐与式(IIb)化合物反应,形成式(IIc)化合物,式(IIa)化合物为:



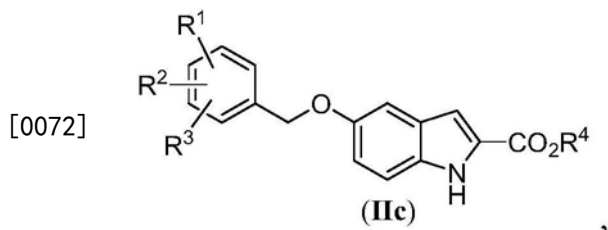
[0067] 其中R¹、R²和R³各自独立地选自H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基和硝基;

[0068] 式(IIb)化合物为:



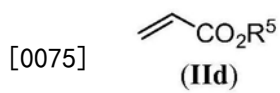
[0070] 其中R⁴为C₁-C₄烷基;

[0071] 式(IIc)化合物为:



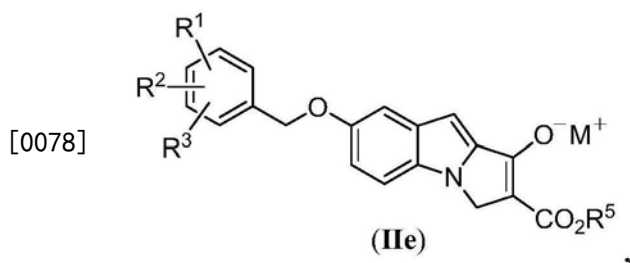
[0073] b) 在碱金属C₁-C₄烷氧化物碱和环化步骤溶剂的存在下,用式(IIId)化合物环化式(IIc)化合物,形成式(IIe)化合物或其酮互变异构体,

[0074] 式(IIId)化合物为:



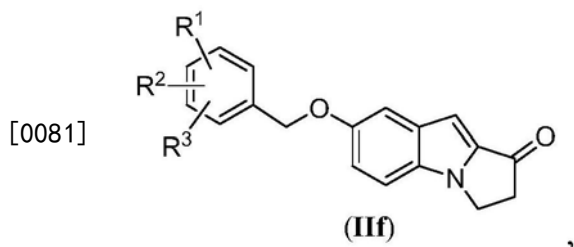
[0076] 其中R⁵为C₁-C₄烷基;

[0077] 式(IIe)化合物为:



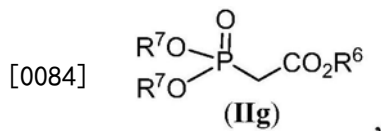
[0079] 其中M为碱金属或H;

[0080] c) 在布朗斯台德酸(Brønsted acid)和水的存在下对式(IIe)化合物或其酮互变异构体脱羧,形成式(IIIf)化合物:



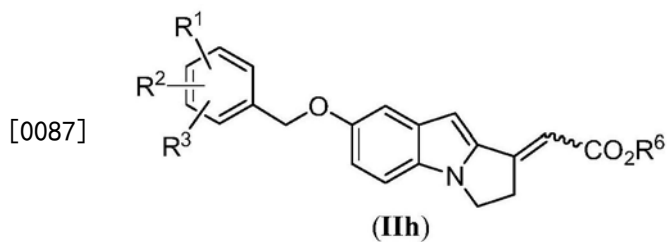
[0082] d) 在烯化步骤的碱和烯化步骤的溶剂的存在下,用式(IIIg)化合物烯化式(IIIf)化合物,形成式(IIH)化合物,

[0083] 式(IIIg)化合物为:



[0085] 其中R⁶为C₁-C₄烷基;以及每个R⁷独立地为C₁-C₄烷基;

[0086] 式(IIH)化合物为:



[0088] e) 在i)至v)的存在下还原式(IIh)化合物,形成式(IIi)化合物,

[0089] i)至v)为:

[0090] i) 手性膦配体;

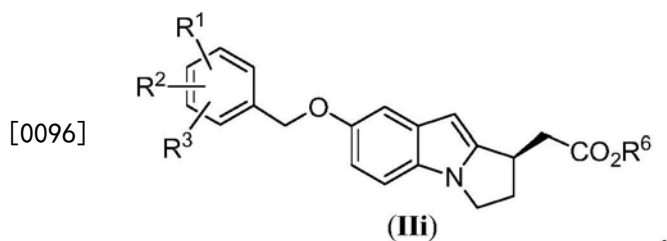
[0091] ii) Cu-催化剂;

[0092] iii) 氢化物试剂;

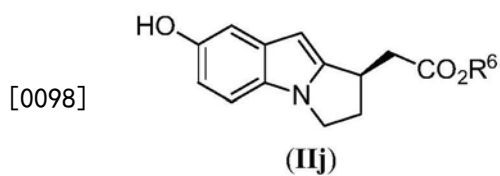
[0093] iv) 还原步骤的溶剂;和

[0094] v) 任选的空间位阻C₃-C₈烷基醇,

[0095] 式(IIi)化合物为:

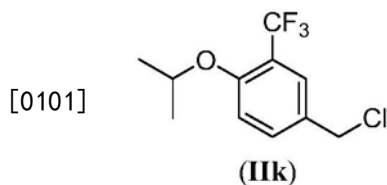


[0097] f) 在氢气、钯催化剂和脱保护步骤溶剂的存在下脱保护式(IIi)化合物,形成式(IIj)化合物,或其盐:

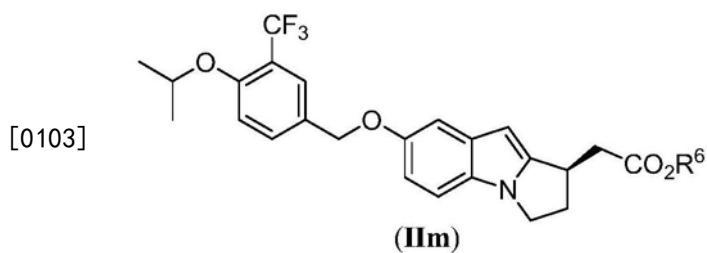


[0099] g) 在烷基化步骤碱和烷基化步骤溶剂的存在下,用式(IIk)的4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯烷基化式(IIj)化合物或其盐,形成式(IIm)化合物或其盐,

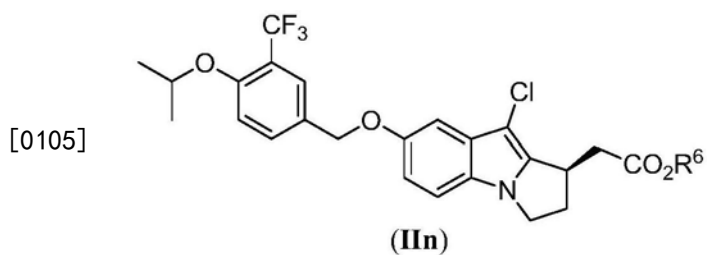
[0100] 式(IIk)为:



[0102] 式(IIm)化合物为:



[0104] h) 在氯化步骤的溶剂的存在下,用氯化剂氯化式(IIIm)化合物或其盐,形成式(IIIn)化合物:



[0106] i) 在水解步骤的碱和水解步骤的溶剂的存在下,水解式(IIIn)化合物形成(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸;

[0107] 和

[0108] j) 在接触步骤的溶剂和H₂O的存在下,使(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸与L-赖氨酸或其盐接触,形成(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐。

[0109] 本发明的一个方面涉及上面在步骤a)至j)中所述的操作中的一个或多个,所述操作可单独提供或一起提供,用于制备在制备式(Ia)的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸、其盐和/或晶体形式中直接使用或间接使用的中间体。

[0110] 随着本专利公开的进行,本申请披露的这些和其它方面将得到更详细的陈述。

附图说明

[0111] 图1示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式的样品的粉末X-射线衍射图(PXRD)(PANalytical X'Pert Plus粉末X-射线衍射仪;5.0-40.0°2θ)。

[0112] 图2示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式的样品的差示扫描量热法(DSC)热谱图(TA Instruments DSC Q2000;10°C/min)。图2还示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式的样品的热重分析(TGA)热谱图(开室的TA Instruments TGA Q50000(开室的TA Instruments TGA Q50000);10°C/min)。

[0113] 图3示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-

1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸晶体形式的样品的动态湿气吸附曲线(moisture sorption profile)。

[0114] 图4示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式的样品的粉末X-射线衍射图(PXRD)(PANalytical X'Pert Plus粉末X-射线衍射仪;5.0-40.0°2 θ)。

[0115] 图5示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式的样品的差示扫描量热法(DSC)热谱图(TA Instruments DSC Q2000;10°C/min)。图5还示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式的样品的热重分析(TGA)热谱图(开室的TA Instruments TGA Q50000;10°C/min)。

[0116] 图6示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式的样品的动态湿气吸附曲线。

[0117] 图7示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式的样品的粉末X-射线衍射图(PXRD)(PANalytical X'Pert Plus粉末X-射线衍射仪;5.0-40.0°2 θ)。

[0118] 图8示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式的样品的差示扫描量热法(DSC)热谱图(TA Instruments DSC Q2000;10°C/min)。图8还示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式的样品的热重分析(TGA)热谱图(开室的TA Instruments TGA Q50000;10°C/min)。

[0119] 图9示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式的样品的动态湿气吸附曲线。

[0120] 图10示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式的样品的粉末X-射线衍射图(PXRD)(PANalytical X'Pert Plus粉末X-射线衍射仪;5.0-40.0°2 θ)。

[0121] 图11示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式的样品的差示扫描量热法(DSC)热谱图(TA Instruments DSC Q2000;10°C/min)。图11还示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式的样品的热重分析(TGA)热谱图(开室的TA Instruments TGA Q50000;10°C/min)。

[0122] 图12示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式的样品的动态湿气吸附曲线。

[0123] 图13示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式的样品的粉末X-射线衍射图(PXRD)(PANalytical X'Pert Plus粉末X-射线衍射仪;5.0-40.0°2 θ)。

[0124] 图14示出含有(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式

的样品的差示扫描量热法 (DSC) 热谱图 (TA Instruments DSC Q2000; 10°C/min)。图14还示出含有 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吡啶-1-基) 乙酸-2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐晶体形式的样品的热重分析 (TGA) 热谱图 (开室的TA Instruments TGA Q5000; 10°C/min)。

[0125] 图15示出在BALB/c小鼠中在0.3mg/kg口服剂量 (0.5% 甲基纤维素/水) 后 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吡啶-1-基) 乙酸L-赖氨酸盐在外周淋巴细胞降低 (PLL) 测定中的效果。

[0126] 图16示出在雄性Sprague-Dawley大鼠中在1.0mg/kg口服剂量 (0.5% 甲基纤维素/水) 后 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吡啶-1-基) 乙酸在外周淋巴细胞降低 (PLL) 测定中的效果。

[0127] 图17示出在实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 测定中在从第3天至第21天每天口服给药0.1mg/kg、0.3mg/kg和1.0mg/kg后 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吡啶-1-基) 乙酸L-赖氨酸盐的效果。

具体实施方式

[0128] 定义

[0129] 为了清楚和一致,下述定义将在本专利文件中通篇使用。

[0130] 术语“激动剂”意指与受体诸如S1P1受体相互作用并活化所述受体以及引起所述受体的特征性生理学或者药理学应答的部分。例如,所述的部分与所述受体结合而活化细胞内应答时,或者增强GTP对膜的结合。

[0131] 本申请使用的术语“水合物”意指这样的本发明化合物或者其盐,所述化合物或者其盐还包含通过非共价分子间力结合的化学计量量或者非化学计量量的水。

[0132] 当术语“需要治疗”和术语“需要所述需要”涉及治疗时可互换使用,其意指由护理者 (例如就人类而言为医师、护士、从业护士等;就动物 (包括非人类哺乳动物) 而言为兽医) 作出的有关个体或者动物需要治疗或者将受益于治疗的判断。这种判断基于各种因素而作出,所述因素在护理者的专业知识范围内而且包括有关个体或者动物由于可用本发明化合物治疗的疾病、病症或者障碍而生病或者将要生病的知识。因此,本发明化合物可按保护性或者预防性方式来使用;或者本发明化合物可用于缓解、抑制或者改善所述疾病、病症或者障碍。

[0133] 术语“个体”意指任意动物包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或者灵长类动物,以及最优选为人类。

[0134] 术语“调节(modulate or modulating)”意指在具体活性、功能或者分子的数量、质量、应答或者效果方面增加或者减少。

[0135] 术语“药物组合物”意指包含至少一种活性成分的组合物,所述活性成分包括但不限于本发明化合物的盐、溶剂化物和水合物,由此所述组合物可在哺乳动物 (例如但不限于人类) 中经受得住有关具体有效结果的研究。本领域技术人员应该理解和知晓适于确定活性成分是否基于技术人员需要而具有所需有效结果的技术手段。

[0136] 本申请使用的术语“溶剂化物”意指这样的本发明化合物或者其盐,所述化合物或者其盐包含通过非共价分子间力结合的化学计量量或者非化学计量量的溶剂。优选的溶剂

为挥发性的、无毒的和/或者对于以痕量给药至人是可接受的。

[0137] 术语“治疗有效量”意指在组织、系统、动物、个体或者人类中引起生物应答或者医药应答的活性化合物或者药物的量,所述生物应答或者医药应答是研究人员、兽医、医师或者其他临床医师或者护理者所探寻的,其包括如下的一种或者多种:

[0138] (1) 预防疾病,例如在可能易患所述疾病、病症或者障碍但尚未经历或者表现出所述疾病的病理或者症状的个体中预防所述疾病、病症或者障碍;

[0139] (2) 抑制疾病,例如在正在经历或者正在表现出所述疾病、病症或者障碍的病理学或者症状学的个体中抑制所述疾病、病症或者障碍(即阻止所述病理和/或者症状的进一步发展);和

[0140] (3) 缓解疾病,例如在正在经历或者正在表现出所述疾病、病症或者障碍的病理学或者症状学的个体中缓解所述疾病、病症或者障碍(即逆转所述病理和/或者症状)。

[0141] 术语“反应”在本申请中如本领域所已知使用,以及一般意指以这种方式将化学试剂集合在一起,以允许它们在分子水平相互作用,以实现至少一种化学试剂的化学或物理转换。

[0142] 化学基团、化学部分或者化学基

[0143] 术语“C₁-C₄烷氧基”意指直接与氧原子相连的如本申请所定义的C₁-C₄烷基。在一些实施方案中,术语烷氧基含有1-3个碳;一些实施方案含有1-3个碳;以及一些实施方案含有1或2个碳。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基等。

[0144] 术语“烷基”意指直链或者支链碳基。在一些实施方案中,术语“C₃-C₈烷基”意指含有3-8个碳的烷基。在一些实施方案中,术语“C₁-C₆烷基”意指含有1-6个碳的烷基。在一些实施方案中,术语“C₁-C₅烷基”意指含有1-5个碳的烷基。在一些实施方案中,术语“C₁-C₄烷基”意指含有1-4个碳的烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、1-甲基丁基[即, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃]、2-甲基丁基[即, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃]、正己基等。

[0145] 术语“卤素”或者“卤代”意指氟、氯、溴或者碘基团。

[0146] 术语“C₁-C₄卤代烷氧基”意指直接与氧原子相连的如本申请所定义的C₁-C₄卤代烷基。实例包括但不限于二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基等。

[0147] 术语“C₁-C₄卤代烷基”意指本申请定义的C₁-C₄烷基,其中所述烷基取代有一个卤素至全取代的,且全取代的C₁-C₄卤代烷基可通过式C_nL_{2n+1}表示,其中L为卤素且“n”为1、2、3、4、5或者6;当表示多于一个卤素时,它们可为相同或者不同的,且选自F、Cl、Br和I,优选是F,一些实施方案为1至5个碳,一些实施方案为1至4个碳,一些实施方案为1至3个碳,且一些实施方案为1或者2个碳。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基等。

[0148] 术语“硝基”意指基团-NO₂。

[0149] 术语“空间位阻C₃-C₈烷基醇”意指含有C₃-C₈碳的2°醇或3°醇。“空间位阻C₃-C₈烷基醇”的实例包括异丙醇、叔丁醇、2-甲基丁-2-醇、2,3-二甲基丁-2-醇、2,3,3-三甲基丁-2-醇、3-甲基戊-3-醇、3-乙基戊-3-醇等。

[0150] 盐和晶体形式

[0151] 本发明尤其涉及式 (Ia) 的 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的盐及其晶体形式。

[0152] 本发明还涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式。

[0153] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐。

[0154] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐。

[0155] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物。

[0156] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物。

[0157] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐。

[0158] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-精氨酸盐。

[0159] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸锌盐。

[0160] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钙盐。

[0161] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸N-甲基葡萄糖胺盐。

[0162] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钾盐。

[0163] 本发明的一个方面涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸镁盐。

[0164] 盐和晶体形式

[0165] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的盐和游离酸的晶体形式可通过它们独特的固态特征来鉴别,例如通过差示扫描量热法 (DSC)、粉末X-射线衍射 (PXRD) 和其它固态方法。晶体形式的水或溶剂含量的进一步表征可通过任何下列方法来测量,例如,热重分析 (TGA)、DSC等。对于DSC,已知的是,对热事件观察到的温度将取决于样品纯度,以及也可取决于温度变化速率,以及样品制备技术和使用的具体仪器。因此,本申请报道的涉及DSC热谱图的值可上下改变约5℃。本申请报道的涉及DSC热谱图的值也可上下改变约20焦耳/克。对于PXRD,峰的相对强度可改变,取决于样品制备技术、样品安装操作和使用的具体仪器。而且,仪器变化和其它因素可经常影响2θ值。因此,衍射图案的峰指定可上下改变约0.2°。对于TGA,本申请报道的温度特性可上下改变约5℃。本申请报道的在整个规定温度范围内的TGA重量变化百分数可上下改变约2%重量变化,由于,例如,样品品质和样品尺寸的变化。关于晶体形式吸湿性

(hygroscopicity)的进一步表征可通过例如动态湿气吸附 (DMS) 测量。本申请报道的DMS特性可上下改变约5%相对湿度。本申请报道的DMS特性也可上下改变约2%重量变化。

[0166] A) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸。

[0167] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式。(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式的物理性质总结在下表1中。

[0168] 表1

[0169]	分析方法	(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式
	PXRD	图 1: $\geq 20\%$ 相对强度的峰位于: 7.6、9.8、15.1、15.8、16.6、17.1、18.0、19.7、21.1、 21.6、22.6、23.1、24.1、24.3 和 25.2°2 θ 处。
	TGA	图 2: 高至约 100°C 时的< 0.2%重量损失; 以及 高至约 150°C 时的< 1.4 %重量损失。
	DSC	图 2: 吸热谱线外推起始温度: 179°C。
	DMS	图 3: 在 25°C, 在所测试%RH 的全范围(10% RH - 90% RH)增加少于约 0.1 重量%。

[0170] 在TGA数据中观察到的小重量损失表明,(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式为无水的,非溶剂化晶体形式。DSC热谱图还显示起始温度为约179°C的吸热谱线。

[0171] DMS数据表明,(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式为非吸湿性的,在25°C,遍及全范围的测试%RH (10%RH-90%RH) 吸附少于约0.1%重量增加。约0.06%的最大重量增加发生在约70%RH的DMS循环的吸附阶段中。

[0172] 代表性(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式的某些X-射线粉末衍射峰示于下表2中。

[0173] 表2

[0174]	(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式; 相对强度为 20%或更高的 PXRD 峰($^{\circ}2\theta$)		
	峰位置($^{\circ}2\theta$)	d-间距 [Å]	相对强度(%)
	7.6	11.67	38.6
	9.8	9.02	97.4
	15.1	5.87	57.5
	15.8	5.62	43.1
	16.6	5.34	33.5
	17.1	5.20	60.4
	18.0	4.94	52.7
	19.7	4.52	23.9
	21.1	4.22	28.0
	21.6	4.11	41.9
	22.6	3.93	44.8
	23.1	3.85	33.0
	24.1	3.70	100.0
	24.3	3.67	60.9
	25.2	3.54	27.4

[0175] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 $24.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0176] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 $9.8^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0177] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 9.8° 和约 $24.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0178] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 7.6° 、约 9.8° 、约 15.1° 、约 17.1° 和 $24.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0179] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 7.6° 、约 9.8° 、约 15.1° 、约 15.8° 、约 17.1° 、约 18.0° 、约 21.6° 、约 22.6° 和约 $24.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0180] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 7.6° 、约 9.8° 、约 15.1° 、约 15.8° 、约 16.6° 、约 17.1° 、约 18.0° 、约 21.6° 、约 22.6° 、约 23.1° 、约 24.1° 和约 $25.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0181] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约7.6°、约9.8°、约15.1°、约15.8°、约16.6°、约17.1°、约18.0°、约19.7°、约21.1°、约21.6°、约22.6°、约23.1°、约24.1°、约24.3°和约25.2° 2θ 处的峰。

[0182] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图基本上如图1中所示。

[0183] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约174°C至约184°C的吸热谱线。

[0184] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约177°C至约181°C的吸热谱线。

[0185] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约179°C的吸热谱线。

[0186] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图基本上如图2中所示。

[0187] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的热重分析曲线显示高至约100°C时的少于约0.2%重量损失。

[0188] 在一些实施方案中,本发明涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的热重分析曲线在以10°C/分钟扫描时显示高至约100°C时的少于约0.2%重量损失。

[0189] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其具有的热重分析曲线基本上如图2中所示。

[0190] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其

[0191] 1) X-射线衍射图包含在约9.8°和约24.1° 2θ 处的峰;以及

[0192] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约174°C至约184°C的吸热谱线。

[0193] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其

[0194] 1) X-射线衍射图包含在约7.6°、约9.8°、约15.1°、约15.8°、约17.1°、约18.0°、约21.6°、约22.6°和约24.1° 2θ 处的峰;

[0195] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约177°C至约181°C的吸热谱线;以及

[0196] 3) 热重分析曲线显示高至约100°C时的少于约0.2%重量损失。

[0197] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式,其

[0198] 1) X-射线衍射图包含在约7.6°、约9.8°、约15.1°、约15.8°、约16.6°、约17.1°、约18.0°、约19.7°、约21.1°、约21.6°、约22.6°、约23.1°、约24.1°、约24.3°和约25.2°2 θ 处的峰;

[0199] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约179°C的吸热谱线;以及

[0200] 3) 热重分析曲线显示高至约100°C时的少于约0.2%重量损失。

[0201] B) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐

[0202] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐。

[0203] 本发明的另一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式。代表性(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式的物理性质总结在下表3中。

[0204] 表3

[0205]

分析方法	(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐晶体形式
PXRD	图 4: $\geq 20\%$ 相对强度的峰位于: 6.9、11.4、13.6、13.7、19.8、20.6、21.7、22.1 和 22.9°2 θ 处。
TGA	图 5: 高至约 110°C 时的< 0.1%重量损失。
DSC	图 5: 第一吸热谱线外推起始温度: 215°C; 第二外推起始温度: 222°C。
DMS	图 6: 保持在 25°C, 在 90% RH 增加少于约 2.2 重量%; 在经历动态吸湿吸收循环至约 90% RH, 接着解吸循环返回至约 10% RH 后, 增加少于约 0.25%重量。

[0206] 在TGA数据中观察到的轻微重量损失表明,(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式为无水的,非溶剂化晶体形式。DSC热谱图还显示起始温度在约215°C的吸热谱线。

[0207] 本发明的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐的代表性晶体形式的某些X-射线粉末衍射峰在下表4中示出。

[0208] 表4

[0209]

(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐晶体形式; 相对强度为 20%或更高的 PXRD 峰($^{\circ}2\theta$)		
峰位置($^{\circ}2\theta$)	d-间距 [Å]	相对强度(%)
6.9	12.90	94.6
11.4	7.76	100.0
13.6	6.52	43.4
13.7	6.47	47.0
19.8	4.48	21.1
20.6	4.32	28.7
21.7	4.09	30.9

[0210]

22.1	4.03	20.7
22.9	3.89	34.6

[0211] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 $11.4^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0212] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 $6.9^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0213] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 6.9° 和约 $11.4^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0214] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 6.9° 、约 11.4° 和约 $22.9^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0215] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 6.9° 、约 11.4° 、约 13.7° 、约 21.7° 和约 $22.9^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0216] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 6.9° 、约 11.4° 、约 13.6° 、约 13.7° 、约 19.8° 、约 21.7° 和约 $22.9^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0217] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 6.9° 、约 11.4° 、约 13.6° 、约 13.7° 、约 19.8° 、约 20.6° 、约 21.7° 、约 22.1° 和约 $22.9^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0218] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图基本上如图4中所示。

[0219] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约210℃至约220℃的吸热谱线。

[0220] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约213℃至约217℃的吸热谱线。

[0221] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约215℃的吸热谱线。

[0222] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约217℃至约227℃的吸热谱线。

[0223] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约220℃至约224℃的吸热谱线。

[0224] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约222℃的吸热谱线。

[0225] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含第一外推起始温度为约213℃至约217℃;以及第二外推起始温度为约220℃至约224℃的吸热谱线。

[0226] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含第一外推起始温度为约215℃以及第二外推起始温度为约222℃的吸热谱线。

[0227] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图基本上如图5中所示。

[0228] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其保持在25℃的动态吸湿曲线在90%RH包含少于约2.2%的重量增加。

[0229] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其在经历吸附动态吸湿循环高至约90%RH和解吸循环返回至约10%RH后,动态吸湿曲线包含少于约0.25%的重量增加。

[0230] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其动态吸湿曲线基本上如图6中所示。

[0231] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

[0232] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其具有的热重分析曲线基本上如图5中所示。

[0233] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其

[0234] 1) X-射线衍射图包含在约6.9°和约11.4° 2θ 处的峰;以及

[0235] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约210℃至约220℃的吸热谱线。

[0236] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其

[0237] 1) X-射线衍射图包含在约6.9°和约11.4° 2θ 处的峰;和/或

[0238] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约210℃至约220℃的吸热谱线。

[0239] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其

[0240] 1) X-射线衍射图包含在约6.9°、约11.4°、约13.7°、约21.7°和约22.9° 2θ 处的峰;

[0241] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约213℃至约217℃的吸热谱线;以及

[0242] 3) 热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

[0243] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其

[0244] 1) X-射线衍射图包含在约6.9°、约11.4°、约13.7°、约21.7°和约22.9° 2θ 处的峰;

[0245] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约213℃至约217℃的吸热谱线;和/或

[0246] 3) 热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

[0247] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其

[0248] 1) X-射线衍射图包含在约6.9°、约11.4°、约13.6°、约13.7°、约19.8°、约20.6°、约21.7°、约22.1°和约22.9° 2θ 处的峰;

[0249] 2) 差示扫描量热法热谱图包含第一外推起始温度为约213℃至约217℃;以及第二外推起始温度为约220℃至约224℃的吸热谱线;以及

[0250] 3) 热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

[0251] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式,其

[0252] 1) X-射线衍射图包含在约6.9°、约11.4°、约13.6°、约13.7°、约19.8°、约20.6°、约

21.7°、约22.1°和约22.9°2θ处的峰；

[0253] 2) 差示扫描量热法热谱图包含第一外推起始温度为约213℃至约217℃；以及第二外推起始温度为约220℃至约224℃的吸热谱线；和/或

[0254] 3) 热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

[0255] C) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物。

[0256] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物。

[0257] 本发明的另一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物的晶体形式。代表性(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式的物理性质总结在下表5中。

[0258] 表5

[0259]

分析方法	(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式
PXRD	图 7: ≥ 7%相对强度的峰位于: 7.6、10.1、12.6、17.6、19.5、22.7、23.1°2θ 处。
TGA	图 8: 高至约 130℃ 时的 6.6%重量损失。
DSC	图 8: 吸热谱线外推起始温度: 75℃; 吸热谱线峰值温度: 90℃; 相关热流量 150 J/g。
DMS	图 9: 在 25℃ 从约 30% RH 至约 90% RH, 在约 90%相对湿度增加约 2.5 重量%。

[0260] 在TGA数据中观察到的明显重量损失表明, (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式为通道水合物(channel hydrate), 如通过在低温的重量损失所示。这种特殊的通道水合物在湿度30%-50%和25℃保持约6.6%重量为水。DSC热谱图进一步显示在以10℃/分钟扫描时起始温度为75℃的脱水吸热谱线。

[0261] 本发明的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式的某些X-射线粉末衍射峰在下表6中示出。

[0262] 表6

[0263]

(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式; 相对强度为 7%或更高的 PXRD 峰($^{\circ}2\theta$)		
峰位置($^{\circ}2\theta$)	d-间距 [Å]	相对强度(%)
7.6	11.68	16.5
10.1	8.78	16.6
12.6	7.03	100.0
17.6	5.03	18.4
19.5	4.55	10.2
22.7	3.92	17.4
23.1	3.85	7.7

[0264] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 $12.6^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0265] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 $17.6^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0266] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 12.6° 和约 $17.6^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0267] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 12.6° 、约 17.6° 和约 $22.7^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0268] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 7.6° 、约 12.6° 、约 17.6° 和约 22.7° 和约 $23.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0269] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 7.6° 、约 10.1° 、约 12.6° 、约 17.6° 、约 19.5° 、约 22.7° 和约 $23.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0270] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图基本上如图7中所示。

[0271] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约 65°C 至约 85°C 的吸热谱线。

[0272] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐合物晶体形式,其具有的差示扫

描量热法热谱图包含外推起始温度为约70℃至约80℃的吸热谱线。

[0273] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约75℃的吸热谱线。

[0274] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含峰值温度为约85℃至约95℃的吸热谱线。

[0275] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图峰值温度在约90℃的吸热谱线。

[0276] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含相关热流量为约150焦耳/克的吸热谱线。

[0277] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图基本上如图8中所示。

[0278] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其动态吸湿曲线在约85%至约92%RH包含高于标称结合水的约2.0重量%至约3.0重量%的重量增加。

[0279] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其动态吸湿曲线在约89%至约91%RH包含高于标称结合水的约2.4重量%至约2.6重量%的重量增加。

[0280] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其动态吸湿曲线基本上如图9中所示。

[0281] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其具有的热重分析曲线包含高至约130℃时的约6.6%重量损失。

[0282] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其具有的热重分析曲线基本上如图8中所示。

[0283] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其

[0284] 1) X-射线衍射图包含在约12.6°和约17.6°2 θ 处的峰;以及

[0285] 2) 热重分析曲线包含高至约130℃时的约6.6%重量损失。

[0286] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其

[0287] 1) X-射线衍射图包含在约7.6°、约12.6°、约17.6°和约22.7°和约23.1°2 θ 处的峰;以及

[0288] 2) 热重分析曲线包含高至约130℃时的约6.6%重量损失。

[0289] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物晶体形式,其

[0290] 1) X-射线衍射图包含在约7.6°、约10.1°、约12.6°、约17.6°、约19.5°、约22.7°和约23.1°2θ处的峰;以及

[0291] 2) 热重分析曲线包含高至约130℃时的约6.6%重量损失。

[0292] D) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物。

[0293] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物。

[0294] 本发明的另一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物的晶体形式。代表性(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物晶体形式的物理性质总结在下表7中。

[0295] 表7

[0296]

分 析 方法	(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物晶体形式
PXR D	图 10: ≥ 14%相对强度的峰位于: 7.5、10.0、12.4、16.5、17.4、19.1、20.8、21.1、21.4 和 22.4°2θ 处。
TGA	图 11: 高至约 120℃ 时的约 2.2%重量损失。
DSC	图 11: 吸热谱线外推起始温度在 152℃。
DMS	图 12: 保持在 25℃, 在 90% RH 增加少于约 3.2%重量; 在经历吸附循环高至约 90% RH 和解吸循环返回至约 10% RH 后, 增加少于约 1.5%重量。

[0297] 在(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物晶体形式的TGA数据中观察到重量损失。TGA数据表明了通道水合物,如通过在低温的重量损失所示。这种特殊的通道水合物保持约2.2%重量为水。

[0298] DSC热谱图还显示起始温度在152℃的吸热谱线。

[0299] 本发明的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物的代表性晶体形式的某些X-射线粉末衍射峰在下表8中示出。

[0300] 表8

[0301]

(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式; 相对强度为 14%或更高的 PXRD 峰($^{\circ}2\theta$)		
峰位置($^{\circ}2\theta$)	d-间距 [Å]	相对强度(%)
7.5	11.81	14.4
10.0	8.88	79.6
12.4	7.12	100.0
16.5	5.37	35.8
17.4	5.09	49.9
19.1	4.64	15.4
20.8	4.27	16.6
21.1	4.19	16.3
21.4	4.16	14.3
22.4	3.96	25.7

[0302] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 $12.4^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0303] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 $10.0^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0304] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 10.0° 和约 $12.4^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0305] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 10.0° 、约 12.4° 和约 $17.4^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0306] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 10.0° 、约 12.4° 、约 16.5° 和约 $17.4^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0307] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 10.0° 、约 12.4° 、约 16.5° 、约 17.4° 、约 19.1° 和约 $22.4^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0308] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 7.5° 、约 10.0° 、约 12.4° 、约 16.5° 、约 17.4° 、约 19.1° 、约 20.8° 、约 21.1° 、约 21.4° 和约 $22.4^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0309] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的X-

射线粉末衍射图基本上如图10中所示。

[0310] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约147℃至约157℃的吸热谱线。

[0311] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约150℃至约154℃的吸热谱线。

[0312] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约152℃的吸热谱线。

[0313] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图基本上如图11中所示。

[0314] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其中所述化合物在经历动态吸湿循环高至约90%RH并保持在约90%RH后,增加少于约3.2%重量。

[0315] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其中所述化合物在经历动态吸湿循环从约1%RH至约90%RH并返回至约10%RH后,增加少于约1.5%重量。

[0316] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其动态吸湿曲线基本上如图12中所示。

[0317] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的热重分析曲线包含高至约120℃时的约2.2%重量损失。

[0318] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其具有的热重分析曲线基本上如图11中所示。

[0319] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其

[0320] 1) X-射线衍射图包含在约10.0°和约12.4°2 θ 处的峰;以及

[0321] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约147℃至约157℃的吸热谱线。

[0322] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐合物晶体形式,其

[0323] 1) X-射线衍射图包含在约10.0°、约12.4°、约16.5°、约17.4°、约19.1°和约22.4°2 θ 处的峰;以及

[0324] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约150℃至约154℃的吸热谱线。

[0325] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧

基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物晶体形式,其

[0326] 1) X-射线衍射图包含在约7.5°、约10.0°、约12.4°、约16.5°、约17.4°、约19.1°、约20.8°、约21.1°、约21.4°和约22.4°2θ处的峰;

[0327] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约152℃的吸热谱线;以及

[0328] 3) 热重分析曲线包含高至约120℃时的约2.2%重量损失。

[0329] E) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐。

[0330] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐。应理解的是,TRIS意指2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇。

[0331] 本发明的另一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐的晶体形式。(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐的代表性晶体形式的物理性质总结在下表9中。

[0332] 表9

[0333]

分析方法	(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式
PXR D	图 13: ≥ 15%相对强度的峰位于: 7.0、9.3、11.5、13.8、18.4 和 23.1°2θ 处。
TGA	图 14: 高至约 110°C 时的< 0.1%重量损失。
DSC	图 14: 外推起始温度: 140°C; 吸热谱线峰值温度: 142°C(最大值); 相关热流量 97 J/g。

[0334] 在TGA数据中观察到的不明显重量损失表明,(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式为无水的,非溶剂化晶体形式。DSC热谱图还显示起始温度在140℃的熔融吸热谱线。

[0335] 本发明的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐的晶体形式的某些X-射线粉末衍射峰在下表10中示出。

[0336] 表10

[0337]

(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式;
相对强度为 15%或更高的 PXRD 峰($^{\circ}2\theta$)

峰位置($^{\circ}2\theta$)	d-间距 [Å]	相对强度(%)
7.0	12.68	15.4
9.3	9.56	19.7
11.5	7.66	100.0
13.8	6.40	67.8
18.4	4.81	54.8
23.1	3.85	30.4

[0338] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 $11.5^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0339] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 $13.8^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0340] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 11.5° 和约 $13.8^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0341] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 11.5° 、约 13.8° 和约 $18.4^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0342] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 9.3° 、约 11.5° 、约 13.8° 、约 18.4° 和约 $23.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0343] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约 7.0° 、约 9.3° 、约 11.5° 、约 13.8° 、约 18.4° 和约 $23.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0344] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图基本上如图13中所示。

[0345] 本发明的一个实施方案涉及 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约 135°C 至约 145°C 的吸热谱线。

[0346] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约138℃至约142℃的吸热谱线。

[0347] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约140℃的吸热谱线。

[0348] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含峰值温度为约140℃至约144℃的吸热谱线。

[0349] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含峰值温度在约142℃的吸热谱线。

[0350] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含相关热流量为约97焦耳/克的吸热谱线。

[0351] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图基本上如图14中所示。

[0352] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其具有的热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

[0353] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其具有的热重分析曲线基本上如图14中所示。

[0354] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其

[0355] 1) X-射线衍射图包含在约11.5°和约13.8°2θ处的峰;以及

[0356] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约135℃至约145℃的吸热谱线。

[0357] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其

[0358] 1) X-射线衍射图包含在约11.5°、约13.8°和约18.4°2θ处的峰;

[0359] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约138℃至约142℃,以及峰值温度为约140℃至约144℃的吸热谱线;以及

[0360] 2) 热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

[0361] 本发明的一个实施方案涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐晶体形式,其

[0362] 1) X-射线衍射图包含在约7.0°、约9.3°、约11.5°、约13.8°、约18.4°和约23.1°2 θ 处的峰;

[0363] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约140℃,以及峰值温度在约142℃的吸热谱线;以及

[0364] 3) 热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

[0365] F) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐。

[0366] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐。

[0367] G) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-精氨酸盐。

[0368] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-精氨酸盐。

[0369] H) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸锌盐。

[0370] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸锌盐。

[0371] I) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钙盐。

[0372] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钙盐。

[0373] J) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸N-甲基葡萄糖胺盐。

[0374] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸N-甲基葡萄糖胺盐。

[0375] K) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钾盐。

[0376] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钾盐。

[0377] K) (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸镁盐。

[0378] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸镁盐。

[0379] 适应症以及预防和/或治疗方法

[0380] 本申请部分地致力于解决对免疫抑制剂的未满足的需求,所述免疫抑制剂例如可

口服利用,其对至少以下疾病具有治疗效果而具有很小的副作用(诸如对全身性感染的免疫应答的损伤):自身免疫性疾病和障碍、炎性疾病和障碍(例如,急性和慢性炎症病症)、移植排斥、癌症和/或具有血管完整性的潜在缺陷或者与血管发生相关的病症,如可为病理性的(例如,如可在炎症、肿瘤发展和动脉粥样硬化中发生)。

[0381] 1-磷酸-鞘氨醇(S1P,sphingosine-1-phosphate)受体1-5构成了具有七个跨膜结构域的G蛋白偶联受体的一个家族。这些受体称为S1P1至S1P5(以前分别称为内皮分化基因(EDG,endothelial differentiation gene)受体-1、-5、-3、-6和-8;Chun等人,Pharmacological Reviews,54:265-269,2002),通过与鞘氨醇激酶催化的鞘氨醇磷酸化所产生的1-磷酸-鞘氨醇结合而活化。S1P1、S1P4和S1P5受体活化Gi但不活化Gq,而S1P2和S1P3受体活化Gi和Gq两者。S1P3受体(而不是S1P1受体)响应于激动剂,伴随细胞内钙的增加。

[0382] 已显示对于S1P1受体具有激动活性的S1P受体激动剂快速和可逆地诱发淋巴细胞减少(lymphopenia)(也称为外周淋巴细胞降低(PLL,peripheral lymphocyte lowering);Hale等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,14:3351-3355,2004)。这伴随着通过在次级淋巴组织(淋巴结和淋巴集结(Peyer's patches))中隔离T细胞和B细胞并由此远离炎症和器官移植位点,从而在临床上用于免疫抑制(Rosen等人,Immunol.Rev.,195:160-177,2003;Schwab等人,Nature Immunol.,8:1295-1301,2007)。这种淋巴细胞隔离例如在淋巴结中的淋巴细胞隔离,被认为是同时发生的以下作用的结果:对T细胞上S1P1受体的激动剂驱动功能性拮抗作用(由此降低S1P动员T细胞从淋巴结中流出的能力)和S1P1受体对淋巴结内皮的持续激动作用(从而增加了对抗淋巴细胞迁移的屏障功能)(Matloubian等人,Nature,427:355-360,2004;Baumruker等人,Expert Opin.Investig.Drugs,16:283-289,2007)。已报道单独的S1P1受体激动作用足以实现淋巴细胞隔离(Sanna等人,J Biol Chem.,279:13839-13848,2004),并且这种作用发生时并未伴随对全身性感染的免疫应答的损伤(Brinkmann等人,Transplantation,72:764-769,2001;Brinkmann等人,Transplant Proc.,33:530-531,2001)。

[0383] 内皮S1P1受体的激动作用在促进血管完整性方面发挥更宽泛的作用,这是由涉及S1P1受体对小鼠皮肤和肺中毛细管完整性作用的功能所支持的(Sanna等人,Nat Chem Biol.,2:434-441,2006)。血管完整性可被炎症性过程(例如可由败血症、严重创伤(major trauma)和外科手术导致的炎症过程)所危害(compromise),从而导致急性肺损伤或者呼吸窘迫综合征(Johan Groeneveld,Vascul.Pharmacol.,39:247-256,2003)。

[0384] 对S1P1受体具有激动活性的示例性S1P受体激动剂的实例为FTY720(fingolimod),其为正在进行临床试验的一种免疫抑制剂(Martini等人,Expert Opin.Investig.Drugs,16:505-518,2007)。FTY720用作在体内磷酸化的前药;所得磷酸化衍生物为S1P1、S1P3、S1P4和S1P5受体(但不是S1P2受体)的激动剂(Chiba,Pharmacology& Therapeutics,108:308-319,2005)。已显示FTY720快速和可逆地诱发淋巴细胞减少(也称为外周淋巴细胞降低(PLL);Hale等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,14:3351-3355,2004)。这伴随着通过在次级淋巴组织(淋巴结和淋巴集结)中隔离T细胞和B细胞并由此远离炎症和器官移植位点,从而在临床上用于免疫抑制(Rosen等人,Immunol.Rev.,195:160-177,2003;Schwab等人,Nature Immunol.,8:1295-1301,2007)。

[0385] 在临床试验中,FTY720由于其对S1P3受体的激动作用而引发了不良事件(即一过性无症状心动过缓(transient asymptomatic bradycardia))(Budde等人,J.Am.Soc.Nephrol.,13:1073-1083,2002;Sanna等人,J.Biol.Chem.,279:13839-13848,2004;Ogawa等人,BBRC,361:621-628,2007)。

[0386] 已报道FTY720在至少以下模型中具有治疗效果:针对自身免疫性心肌炎的大鼠模型和针对急性病毒性心肌炎的小鼠模型(Kiyabayashi等人,J.Cardiovasc.Pharmacol.,35:410-416,2000;Miyamoto等人,J.Am.Coll.Cardiol.,37:1713-1718,2001);针对包括结肠炎在内的炎性肠病的小鼠模型(Mizushima等人,Inflamm.Bowel Dis.,10:182-192,2004;Deguchi等人,Oncology Reports,16:699-703,2006;Fujii等人,Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.,291:G267-G274,2006;Daniel等人,J.Immunol.,178:2458-2468,2007);针对进行性膜增生性肾小球肾炎(progressive mesangioproliferative glomerulonephritis)的大鼠模型(Martini等人,Am.J.Physiol.Renal Physiol.,292:F1761-F1770,2007);针对哮喘的小鼠模型,根据使用S1P1受体激动剂SEW2871的研究工作,显示主要通过S1P1受体发挥作用(Idzko et al,J.Clin.Invest.,116:2935-2944,2006);针对气道炎症和诱发支气管高反应性的小鼠模型(Sawicka等人,J.Immunol.,171:6206-6214,2003);针对特应性皮炎的小鼠模型(Kohn等人,Biol.Pharm.Bull.,27:1392-1396,2004);针对缺血-再灌注损伤的小鼠模型(Kaudel等人,Transplant.Proc,39:499-502,2007);针对系统性红斑狼疮(SLE)的小鼠模型(Okazaki等人,J.Rheumatol.,29:707-716,2002;Herzinger et al,Am.J.Clin.Dermatol.,8:329-336,2007);针对类风湿性关节炎的大鼠模型(Matsuura等人,Int.J.Immunopharmacol.,22:323-331,2000;Matsuura等人,Inflamm.Res.,49:404-410,2000);针对自身免疫性葡萄膜炎的大鼠模型(Kurose等人,Exp.Eye Res.,70:7-15,2000);针对I型糖尿病的小鼠模型(Fu et al,Transplantation,73:1425-1430,2002;Maki等人,Transplantation,74:1684-1686,2002;Yang等人,Clinical Immunology,107:30-35,2003;Maki等人,Transplantation,79:1051-1055,2005);针对动脉粥样硬化的小鼠模型(Nofer等人,Circulation,115:501-508,2007;Keul等人,Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.,27:607-613,2007);针对创伤性脑损伤(TBI)之后的脑炎症反应的大鼠模型(Zhang等人,J.Cell.Mol.Med.,11:307-314,2007);以及针对移植物冠状动脉疾病(graft coronary artery disease)和移植物抗宿主病(GVHD)的小鼠模型(Hwang等人,Circulation,100:1322-1329,1999;Taylor等人,Blood,110:3480-3488,2007)。体外结果表明FTY720对 β -淀粉状蛋白相关的炎症疾病(β -amyloid-related inflammatory disease)包括阿尔茨海默氏病可能具有治疗效果(Kaneider等人,FASEB J.,18:309-311,2004)。已报道KRP-203,即一种对S1P1受体具有激动活性的S1P受体激动剂,在针对自身免疫性心肌炎的大鼠模型中具有治疗效果(Ogawa等人,BBRC,361:621-628,2007)。使用S1P1受体激动剂SEW2871已显示,对内皮S1P1受体的激动作用阻止了I型糖尿病血管内皮中的促炎单核细胞/内皮相互作用(Whetzel等人,Circ.Res.,99:731-739,2006)并保护脉管系统不遭受TNF α 介导的单核细胞/内皮相互作用的损害(Bolick等人,Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.,25:976-981,2005)。

[0387] 此外,已报道FTY720对大鼠和小鼠(针对人多发性硬化的模型)中的实验性自身免

疫性脑脊髓炎 (EAE, experimental autoimmune encephalomyelitis) 具有治疗效果 (Brinkmann 等人, J. Biol. Chem., 277:21453-21457, 2002; Fujino 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther., 305:70-77, 2003; Webb 等人, J. Neuroimmunol., 153:108-121, 2004; Rausch 等人, J. Magn. Reson. Imaging, 20:16-24, 2004; Kataoka 等人, Cellular & Molecular Immunology, 2:439-448, 2005; Brinkmann 等人, Pharmacology & Therapeutics, 115:84-105, 2007; Baumruker 等人, Expert Opin. Investig. Drugs, 16:283-289, 2007; Balatoni 等人, Brain Research Bulletin, 74:307-316, 2007)。此外, 已发现 FTY720 在临床试验中对多发性硬化具有治疗效果。在针对反复性-弛张性多发性硬化的 II 期临床试验中, 发现 FTY720 降低了由磁共振成像 (MRI) 检测到的损伤的数目和多发性硬化患者的临床疾病活动 (Kappos 等人, N. Engl. J. Med., 355:1124-1140, 2006; Martini 等人, Expert Opin. Investig. Drugs, 16:505-518, 2007; Zhang 等人, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 7:845-850, 2007; Brinkmann, Pharmacology & Therapeutics, 115:84-105, 2007)。FTY720 目前正进行弛张性-反复性多发性硬化的 II 期研究 (Brinkmann, Pharmacology & Therapeutics, 115:84-105, 2007; Baumruker 等人, Expert Opin. Investig. Drugs, 16:283-289, 2007; Dev 等人, Pharmacology and Therapeutics, 117:77-93, 2008)。

[0388] 最近, 已报道 FTY720 具有抗病毒活性。具体数据已呈现在淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV, lymphocytic choriomeningitis virus) 小鼠模型中, 其中所述小鼠用 Armstrong 或者 LCMV 的克隆 13 菌株感染 (Premenko-Lanier 等人, Nature, 454, 894, 2008)。

[0389] 已报道 FTY720 损害用土拉热弗朗西丝菌 (*Francisella tularensis*) 感染的树突细胞向纵隔淋巴结的迁移, 由此降低其的细菌寄居。土拉热弗朗西丝菌与土拉菌病 (tularemia)、溃疡腺感染 (ulceroglandular infection)、呼吸道感染和伤寒病 (typhoidal disease) 有关 (E. Bar-Haim et al, PLoS Pathogens, 4(11):e1000211, doi: 10.1371/journal.ppat.1000211, 2008)。

[0390] 最近还报道的是, 短期高剂量的 FTY720 快速降低实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎 (experimental autoimmune uveoretinitis) 中的眼部浸润 (ocular infiltrate)。当在眼部炎症的早期给药时, FTY720 快速阻止视网膜损害。据报道其不仅阻止对靶器官的浸润, 还降低现存的浸润 (Raveney 等人, Arch. Ophthalmol. 126(10), 1390, 2008)。

[0391] 已报道用 FTY720 治疗通过减少连接骨表面的成熟破骨细胞的数量来缓解在小鼠中卵巢切除术诱发的骨质疏松症。数据提供了以下证据: S1P 控制破骨细胞前体的迁移行为, 动力学上调节骨矿物质稳态 (Ishii 等人, Nature, 458(7237), 524-528, 2009)。

[0392] 对 S1P1 受体的激动作用已牵涉到少突胶质细胞祖细胞 (oligodendrocyte progenitor cell) 存活率的增加。少突胶质细胞祖细胞的存活率是髓鞘再生过程的必须部分。多发性硬化损伤的髓鞘再生被视为可促进临床复发的恢复 (Miron 等人, Ann. Neurol., 63:61-71, 2008; Coelho 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther., 323:626-635, 2007; Dev 等人, Pharmacology and Therapeutics, 117:77-93, 2008)。还已显示 S1P1 受体在血小板衍生的生长因子 (PDGF) 诱发的少突胶质细胞祖细胞有丝分裂中发挥作用 (Jung 等人, Glia, 55:1656-1667, 2007)。

[0393] 还已报道对 S1P1 受体的激动作用可调节神经干细胞向中枢神经系统 (CNS) 的受损

区域的迁移,包括在脊髓损伤的大鼠模型中(Kimura等人,Stem Cells,25:115-124,2007)。

[0394] 对S1P1受体的激动作用已牵涉到角质形成细胞(keratinocyte)增殖的抑制(Sauer等人,J.Biol.Chem.,279:38471-38479,2004),这与关于S1P抑制角质形成细胞增殖的报道一致(Kim等人,Cell Signal,16:89-95,2004)。由此在毛囊口(entrance)的角质形成细胞的过度增殖可被阻断,相关的炎症是痤疮的显著发病因素(Koreck等人,Dermatology,206:96-105,2003;Webster,Cutis,76:4-7,2005)。

[0395] 已报道FTY720在抑制病理性血管发生(诸如可发生在肿瘤发展中的那些)时具有治疗效果。FTY720对血管发生的抑制被认为涉及对S1P1受体的激动作用(Oo等人,J.Biol.Chem.,282:9082-9089,2007;Schmid等人,J.Cell Biochem.,101:259-270,2007)。已报道FTY720对于抑制黑素瘤小鼠模型中原发性和转移性肿瘤生长具有治疗效果(LaMontagne等人,Cancer Res.,66:221-231,2006)。已报道FTY720在针对转移性肝细胞癌的小鼠模型中具有治疗效果(Lee等人,Clin.Cancer Res.,11:84588466,2005)。

[0396] 已报道口服给药FTY720至小鼠有力地阻断VEGF诱发的血管渗透性(一种与血管发生相关的重要过程)、炎症和病理性状况诸如败血病、缺氧和实体瘤生长(T Sanchez et al,J.Biol.Chem.,278(47),47281-47290,2003)。

[0397] 环孢菌素A和FK506(神经钙蛋白抑制剂)是用于防止对移植的器官排斥的药物。尽管它们有效地延迟或者抑制移植排斥,然而已知经典的免疫抑制剂诸如环孢菌素A和FK506可引起若干不期望的副作用,包括肾毒性、神经毒性、 β -细胞毒性和胃肠不适。在器官移植中存在对没有这些副作用的免疫抑制剂的未满足的需要,这样的免疫抑制剂作为单一疗法或者与经典的免疫抑制剂联用时,对于抑制异型抗原反应性T细胞向移植组织的迁移是有效的,由此延长移植物存活率。

[0398] 已显示FTY720不管是作为单一疗法还是与经典的免疫抑制剂包括环孢菌素A、FK506和RAD(mTOR抑制剂)以协同方式联用时对于移植排斥都具有治疗效果。已显示的是,与经典的免疫抑制剂环孢菌素A、FK506和RAD不同,FTY720对于延长移植物存活率具有功效而不诱发一般的免疫抑制,据信这种药物作用中的差异与就联用所观察到的协同作用有关(Brinkmann等人,Transplant Proc.,33:530-531,2001;Brinkmann等人,Transplantation,72:764-769,2001)。

[0399] 已报道对S1P1受体的激动作用在小鼠和大鼠皮肤同种异体移植物模型中对延长同种异体移植物存活率具有治疗效果(Lima等人,Transplant Proc.,36:1015-1017,2004;Yan等人,Bioorg.&Med.Chem.Lett.,16:3679-3683,2006)。已报道FTY720在大鼠心脏同种异体移植物模型中对于延长同种异体移植物存活率具有治疗效果(Suzuki等人,Transpl.Immunol.,4:252-255,1996)。已报道FTY720与环孢菌素A协同作用延长大鼠皮肤同种异体移植物存活率(Yanagawa等人,J.Immunol.,160:5493-5499,1998),与环孢菌素A协同作用以及与FK506协同作用延长大鼠心脏同种异体移植物存活率,与环孢菌素A协同作用延长犬肾脏同种异体移植物存活率和猴肾脏同种异体移植物存活率(Chiba等人,Cell Mol.Biol.,3:11-19,2006)。已报道KRP-203即一种S1P受体激动剂在大鼠皮肤同种异体移植物模型中对延长同种异体移植物存活率具有治疗效果,并且不管是作为单一疗法还是与环孢菌素A以协同方式联用时在大鼠心脏同种异体移植物模型中对延长同种异体移植物存活率具有治疗效果(Shimizu等人,Circulation,111:222-229,2005)。还已报道的是,KRP-

203与麦考酚酸莫酯 (mycophenolate mofetil) (MMF; 一种前药, 其活性代谢物为霉酚酸, 为嘌呤生物合成的抑制剂) 联用时的在大鼠肾脏同种异体移植模型中和大鼠心脏同种异体移植模型中对于延长同种异体移植存活率具有治疗效果 (Suzuki等人, *J. Heart Lung Transplant*, 25:302-209, 2006; Fujishiro等人, *J. Heart Lung Transplant*, 25:825-833, 2006)。已报道S1P1受体的激动剂AUY954与亚治疗剂量的RAD001 (Certican/依维莫司, mTOR抑制剂) 联用可延长大鼠心脏同种异体移植存活率 (Pan等人, *Chemistry & Biology*, 13:1227-1234, 2006)。在大鼠小肠同种异体移植模型中, 已报道FTY720与环孢菌素A协同作用延长小肠同种异体移植存活率 (Sakagawa等人, *Transpl. Immunol.*, 13:161-168, 2004)。已报道FTY720在小鼠胰岛移植模型中具有治疗效果 (Fu等人, *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002; Liu等人, *Microsurgery*, 27:300-304; 2007), 以及在使用人胰岛细胞证明对人胰岛功能无有害作用的研究中具有治疗效果 (Truong等人, *American Journal of Transplantation*, 7:2031-2038, 2007)。

[0400] 已报道FTY720在针对不依赖于前列腺素合成的神经性疼痛的罕见神经损伤 (spared nerve injury) 模型中降低神经性疼痛行为 (O. Costu et al, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 12(3), 995-1004, 2008)。

[0401] 已报道FTY720削弱鼠类接触过敏 (CHS) 的开始。在致敏期经免疫的淋巴结细胞从用FTY720处理的小鼠中的过继转移实际上不能诱发接受者中CHS应答 (D. Nakashima等人, *J. Investigative Dermatology* 128(12), 2833-2841, 2008)。

[0402] 已报道对FTY720 (1mg/kg, 一周三次) 进行预防性口服给药, 在C57BL/6小鼠中完全阻止了实验性自身免疫性重症肌无力 (EAMG) 的发展 (T. Kohono et al, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(4), 736-739, 2005)。

[0403] 在一个实施方案中, 本发明包括对S1P3受体具有选择性的作为S1P1受体激动剂的化合物。S1P3受体而不是S1P1受体, 直接牵涉到心动过缓 (Sanna等人, *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004)。至少对S1P3受体具有选择性的S1P1受体激动剂通过增强治疗窗、允许对更高剂量的更好耐受性以及由此改善疗法功效, 从而具有优于现有疗法的优点。本发明包括作为S1P1受体激动剂以及对心动过缓 (bradycardia) 不显示或者基本不显示活性的化合物。

[0404] 在一个实施方案中, 本发明化合物可用于治疗慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、心律失常或快速性心律失常、不稳定型心绞痛、急性心肌梗塞或心脏外科手术并发症或者用于改善心脏能效或心输出量。

[0405] S1P1受体激动剂可用于治疗或预防其中适宜抑制免疫系统或激动S1P1受体的病症, 例如由淋巴细胞介导的疾病和障碍、移植排斥、自身免疫性疾病和障碍、炎性疾病和障碍和具有血管完整性的潜在缺陷或涉及血管发生 (如可为病理性的) 的病症。

[0406] 在一个实施方案中, 本发明涵盖这样的化合物, 即, 其为S1P1受体的激动剂, 具有良好的总体物理性质和生物活性以及效力基本上至少为在S1P1受体处具有活性的现有化合物的效力。

[0407] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的S1P1受体相关障碍的方法, 其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0408] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的银屑病的的方法, 其包括向所述需要治疗

的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0409] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的类风湿性关节炎的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0410] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的克罗恩病的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0411] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的移植排斥的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0412] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的多发性硬化的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0413] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的系统性红斑狼疮的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0414] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的溃疡性结肠炎的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0415] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的I型糖尿病的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0416] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的痤疮的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0417] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的心肌缺血再灌注损伤的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0418] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的高血压性肾病的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0419] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的肾小球硬化的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0420] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的胃炎的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0421] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的多肌炎的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0422] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的甲状腺炎的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0423] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的白癜风的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0424] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的肝炎的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0425] 本发明的一个方面涉及用于治疗个体中的胆汁性肝硬化的方法,其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物。

[0426] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗银屑病的药物中的用途。

[0427] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗类风湿性关节炎的药物中的用途。

[0428] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗克罗恩病的药物中的用途。

[0429] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗移植排斥的药物中的用途。

[0430] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗多发性硬化的药物中的用途。

[0431] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗系统性红斑狼疮的药物中的用途。

[0432] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗溃疡性结肠炎的药物中的用途。

[0433] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗I型糖尿病的药物中的用途。

[0434] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗痤疮的药物中的用途。

[0435] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗心肌缺血再灌注损伤的药物中的用途。

[0436] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗高血压性肾病的药物中的用途。

[0437] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗肾小球硬化的药物中的用途。

[0438] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗胃炎的药物中的用途。

[0439] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗多肌炎的药物中的用途。

[0440] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗甲状腺炎的药物中的用途。

[0441] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗白癜风的藥物中的用途。

[0442] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗肝炎的药物中的用途。

[0443] 本发明的一个方面涉及本申请所述的盐或晶体形式在制备用于治疗胆汁性肝硬化的药物中的用途。

[0444] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于通过疗法治疗人或动物体的方法中。

[0445] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗银屑病的方法中。

[0446] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗类风湿性关节炎的方法中。

[0447] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗

克罗恩病的方法中。

[0448] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗移植排斥的方法中。

[0449] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗多发性硬化的方法中。

[0450] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗系统性红斑狼疮的方法中。

[0451] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗溃疡性结肠炎的方法中。

[0452] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗I型糖尿病的方法中。

[0453] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗痤疮的方法中。

[0454] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗心肌缺血再灌注损伤的方法中。

[0455] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗高血压性肾病的方法中。

[0456] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗肾小球硬化的方法中。

[0457] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗胃炎的方法中。

[0458] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗多肌炎的方法中。

[0459] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗甲状腺炎的方法中。

[0460] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗白癜风的方法中。

[0461] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗肝炎的方法中。

[0462] 本发明的一个方面涉及如本申请所述的盐、晶体形式或药物组合物,其用于治疗胆汁性肝硬化的方法中。

[0463] 药物组合物

[0464] 本发明的另一方面涉及药物组合物,其包含一种或多种本申请所述的化合物和一种或多种药用载体。实施方案涉及包含本发明化合物和药用载体的药物组合物。

[0465] 本发明的实施方案包括制备药物组合物的方法,所述方法包括混合至少一种本申请披露的任何化合物实施方案的化合物和药用载体。

[0466] 通过任意合适的方法制备制剂,通常通过以所需比例均匀混合一种或多种活性化合物与液体和/或者微细粉碎的固体载体制备,然后如果需要,使所得混合物形成所需的形状。

[0467] 常规赋型剂诸如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、制片润滑剂和崩解剂可用在口服给药的片剂和胶囊剂中。用于口服给药的液体制剂可呈如下形式：溶液剂、乳剂、水性混悬剂或者油性混悬剂和糖浆剂。可选择地，口服制剂可呈干燥粉剂的形式，所述干燥粉剂可在使用前用水或者另一种合适的液体媒介物重建(reconstitute)。可将其它添加剂诸如助悬剂或者乳化剂、非水性媒介物(包括食用油)、防腐剂、矫味剂和着色剂加到液体制剂中。肠胃外剂型可如下制备：将本发明化合物溶解在合适的液体媒介物中，对溶液进行过滤灭菌，然后装填到合适的小瓶或者安瓿中并密封。这些方法只是本领域公知的用于制备剂型的多种合适方法中的几个实例。

[0468] 可使用本领域技术人员公知的技术将本发明化合物配制成药物组合物。除本申请提到的那些外，合适的药用载体是本领域已知的；例如参见Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro等人)。

[0469] 对于预防或治疗而言，尽管可能的是本发明化合物在可选择的用途中以粗化学物质或者纯化学物质的形式给药，但目前优选的是所述化合物或活性成分以还含有药用载体的药物制剂或者药物组合物的形式来提供。

[0470] 因此，本发明还提供如下药物制剂，所述药物制剂含有本发明化合物或者其药用盐、溶剂合物、水合物或衍生物以及其一种或者多种药用载体和/或者预防性成分。载体必须是“可接受的”，意思是载体与制剂中的其它成分相容，并且对其接受者来说不是过度有毒的。除本申请所提及的之外，用于制备和鉴别适当的水合物和溶剂化物的典型方法在本领域中是熟知的；参见例如K.J. Guillory, “Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids,” in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999的第202-209页，将其全部内容通过引用的方式并入本文。

[0471] 药物制剂包括适于口服给药、直肠给药、鼻腔给药、局部给药(包括含服给药和舌下给药)、阴道给药或者肠胃外给药(包括肌肉给药、皮下给药和静脉内给药)的那些药物制剂或者其形式适于吸入给药、吹入给药或者透皮贴剂给药的那些药物制剂。透皮贴剂以受控速率如下递送药物：以有效的方式提供用于吸收的药物并使药物的降解最小化。典型地，透皮贴剂包含不可渗透的背层、单一的压敏粘合剂层和具有剥离衬里的可除去的保护层。基于本领域技术人员的需要，本领域技术人员应该理解和知晓适于制备所需有效透皮贴剂的技术。

[0472] 因此，可将本发明化合物及常规辅料、载体或者稀释剂制成药物制剂及其单位剂量的形式，就上述形式而言，本发明化合物可按如下剂型用于口服使用：固体剂型(诸如片剂或者填充胶囊剂)或者液体剂型(诸如溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂、凝胶剂或者填充有这些剂型的胶囊剂)；按栓剂的形式用于直肠给药；或者按无菌可注射溶液剂的形式用于肠胃外(包括皮下)使用。上述药物组合物及其单位剂量形式可包含常规比例的常规成分及具有或者不具有其它活性化合物或成分，并且上述单位剂量形式可含有与所用预定每日剂量范围相称的任何合适有效量的活性成分。

[0473] 对于口服给药，药物组合物可呈以下形式：例如片剂、胶囊剂、混悬剂或者液体制剂。优选将药物组合物制成含有具体量活性成分的剂量单位形式。所述剂量单位的实例为

胶囊剂、片剂、粉剂、颗粒剂或者混悬剂,其中常规添加剂为诸如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或者马铃薯淀粉;其中粘合剂为诸如微晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或者明胶;其中崩解剂为诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或者羧甲基纤维素钠;和其中润滑剂为诸如滑石或者硬脂酸镁。所述活性成分也可按组合物的形式通过注射来给药,其中例如盐水、右旋糖或者水可用作合适的药用载体。

[0474] 本发明化合物或其溶剂合物、水合物或生理功能衍生物可用作药物组合物中的活性成分,特别是作为S1P1受体调节剂。术语“活性成分”在“药物组合物”的上下文中定义,并意指提供主要药理学作用的药物组合物的组分,与通常被认为不提供药物益处的“非活性成分”相反。

[0475] 当使用本发明化合物时,剂量可在宽范围内变化,如对医师来说所习惯和已知的那样,对剂量进行调整以在每种个体情况下适应个体状况。例如,剂量取决于待治疗的疾病的性质和严重程度、患者的状况、所使用的化合物、或者治疗的是急性病症还是慢性病症、是否进行预防或者除本发明化合物外是否还给药其它活性化合物。本发明的代表性剂量包括但不限于约0.001mg至约5000mg、约0.001mg至约2500mg、约0.001mg至约1000mg、0.001mg至约500mg、0.001mg至约250mg、约0.001mg至100mg、约0.001mg至约50mg和约0.001mg至约25mg。可在一天内给药多次剂量,特别是当认为需要相对大的量时,所述多次剂量为例如2、3或者4次剂量。基于个体状况并且当患者的医师或者护理人员认为合适时,可能需要上调或者下调本申请所述的剂量。

[0476] 治疗中所需要使用的活性成分或其活性盐或衍生物的量不但随所选择的具体盐而变化,而且随给药途径、所治疗的病症的性质和患者的年龄和状况而变化,并且最终由护理医师或者临床医师来确定。通常,本领域技术人员理解如何将一种模型系统(通常为动物模型)中得到的体内数据外推至另一种模型(例如人类)。在一些情况下,这些外推可仅基于一种动物模型与另一种动物模型的体重比较,所述动物为诸如哺乳动物,优选为人类,然而更常见的是,这些外推不是简单地基于体重而是结合了多种因素。代表性的因素包括患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医药情况、疾病的严重程度、给药途径、药理学所考虑的因素诸如所用具体化合物的活性、效力、药代动力学和毒理学分布、是否使用药物递送系统、所治疗的病症是慢性的还是急性的、是否进行预防或者除本发明化合物外是否还给药其它活性化合物并作为药物联用的部分。根据上面提到的各种因素来选择用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病病症的给药方案。因此,所使用的实际给药方案可变化很大,因此可偏离优选的给药方案,并且本领域技术人员应该意识到的是,可对除这些典型范围外的剂量和给药方案进行试验,以及当合适时,可用在本发明的方法中。

[0477] 所需剂量可便利地以单一剂量的形式来提供或者以分份剂量的形式来提供,所述分份剂量以合适的间隔来给药,例如每天两次、三次、四次或者更多次亚剂量(sub-dose)。亚剂量本身可被进一步分成例如多个离散的松散分开的给药形式。可将每日剂量分成数个(例如2、3或者4个)部分给药形式,特别是当认为给药相对大的量是合适的时。如果合适(取决于个体行为),则可能需要上调或者下调所指出的每日剂量。

[0478] 可以多种口服和肠胃外剂型给药本发明化合物。对本领域技术人员明显的是,下述剂型可包含本发明化合物或者本发明化合物的药用盐、溶剂化物或者水合物作为活性组分。

[0479] 为了由本发明化合物制备药物组合物,所选择的合适药用载体可以是固体、液体或者这两者的混合物。固体制剂包括粉末剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或者多种物质,所述物质也可作为稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或者包囊材料。

[0480] 在粉末剂中,载体是精细分散的固体,其与精细分散的活性组分形成混合物。

[0481] 在片剂中,将活性组分与具有必要粘合能力的载体以合适的比例混合,并压制成所需的形状和尺寸。

[0482] 粉末剂和片剂可含有不同百分量的活性化合物。代表性的在粉末剂或者片剂中的量可含有0.5至约90%的活性化合物,然而本领域技术人员应该知道何时需要上述范围外的量。对于粉末剂和片剂,合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂(preparation)”意在包括对活性化合物与作为载体的包囊材料进行配制,由此提供活性组分(带有或者不带有载体)被载体包围并因此与载体结合的胶囊剂。类似地,本发明包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适于口服给药的固体形式。

[0483] 为了制备栓剂,首先使低熔点蜡(诸如脂肪酸甘油酯的混合物或者可可脂)熔化,并如通过搅拌将活性组分均匀分散在其中。然后将熔化的均匀混合物倒入合适尺寸的模具中,使其冷却并由此固化。

[0484] 适于阴道给药的制剂可按如下剂型来提供:阴道栓剂、塞剂(tampon)、乳膏剂、凝胶剂、糊剂(paste)、泡沫剂或者喷雾剂,它们除活性成分外还含有本领域已知的合适载体。

[0485] 液体制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂(例如水溶液剂或者水-丙二醇溶液剂)。例如,可将肠胃外注射液体制剂配制在聚乙二醇水溶液中的溶液剂。注射剂(例如无菌可注射水性或者油性混悬剂)可按照已知的技术使用合适的分散剂或者润湿剂和助悬剂来配制。无菌注射剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或者溶剂中的无菌可注射溶液剂或者混悬剂(例如在1,3-丁二醇中的溶液剂)。可接受且可使用的媒介物和溶剂为水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,通常将无菌非挥发油用作溶剂或者悬浮介质。出于此目的,可使用任意温和的非挥发油,其包括合成的甘油一酯或者甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[0486] 因此,可将本发明化合物配制用于肠胃外给药(例如通过注射(例如推注或者连续输注)),并可按单位剂量形式存在于加有防腐剂的安瓿、预装填注射器、小体积输注容器或者多剂量容器中。药物组合物可呈如下形式:在油性或者水性媒介物中的混悬剂、溶液剂或者乳剂,并可含有配制试剂(formulatory agent)诸如助悬剂、稳定剂和/或者分散剂。可选择地,活性成分可呈粉末形式(其通过对无菌固体进行无菌分装或者通过对溶液进行冷冻干燥来得到)以在使用前用合适的媒介物(例如无菌的无热原的水)重建。

[0487] 适于口服使用的水性制剂可如下制备:将活性组分溶解或者悬浮在水中并根据需要加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。

[0488] 适于口服使用的水性混悬剂可如下制备:将精细分散的活性组分分散在含有粘性物质的水中,所述粘性物质诸如天然胶或者合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或者其它公知的助悬剂。

[0489] 本发明还包括这样的固体制剂,其可在使用前才转化成用于口服给药的液体制

剂。这样的液体制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。除活性组分外,这些制剂还可含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造增甜剂和天然增甜剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0490] 就局部给药至表皮而言,可将本发明化合物配制成软膏剂、乳膏剂或者洗剂或者透皮贴剂。

[0491] 例如,软膏剂和乳膏剂可用水性或者油性基质配制,其中加入合适的增稠剂和/或者胶凝剂。洗剂可用水性或者油性基质配制,并通常还将含有一种或者多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂或者着色剂。

[0492] 适于在口腔中局部给药的制剂包括:锭剂,其包含在经矫味的基质(flavored base)(通常为蔗糖和阿拉伯胶或者西黄蓍胶)中的活性剂;软锭剂(pastille),其含有在惰性基质诸如明胶和甘油或者蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分;以及漱口剂,其含有在合适液体载体中的活性成分。

[0493] 通过常规手段例如用点滴器(dropper)、吸移管(pipette)或者喷雾器将溶液剂或者混悬剂直接施用至鼻腔中。所述制剂可按单一剂量形式或者多剂量形式来提供。就点滴器或者吸移管的多剂量形式而言,可通过患者使用合适的预定体积的溶液剂或者混悬剂来实现给药多剂量形式。就喷雾而言,这可例如通过计量雾化喷雾泵来实现。

[0494] 给药至呼吸道也可通过气雾剂制剂来实现,其中在具有合适推进剂的加压包装中提供活性成分。如果本发明化合物或者包含它们的药物组合物以气雾剂的形式(例如以鼻腔气雾剂的形式)或者通过吸入来给药,则其可使用例如喷雾器、雾化器、泵式雾化器(pump nebulizer)、吸入装置、计量吸入器或者干燥粉末吸入器来进行。用于将本发明化合物以气雾剂的形式给药的药物形式可通过本领域技术人员公知的方法来制备。例如,对于这样的制剂,可使用本发明化合物于水、水/醇混合物或者合适盐水溶液中的溶液剂或者分散剂,它们使用常规添加剂,例如苯甲醇或者其它合适的防腐剂、用于提高生物利用度的吸收促进剂、增溶剂、分散剂及其它添加剂,以及在合适时使用常规推进剂,例如包括二氧化碳、CFC(诸如二氯二氟甲烷、氟三氯甲烷或者二氯四氟乙烷)等。气雾剂也可便利地含有表面活性剂诸如卵磷脂。药物剂量可通过提供计量阀来控制。

[0495] 在给药至呼吸道的制剂(包括鼻内制剂)中,所述化合物通常可具有小的粒度(例如10微米或者更小的粒度)。这样的粒度可通过本领域已知的方法例如通过微粉化来得到。当需要时,可使用适于得到活性成分持续释放的制剂。

[0496] 可选择地,活性成分可按干燥粉末的形式来提供,所述干燥粉末例如为所述化合物于合适粉末基质诸如乳糖、淀粉、淀粉衍生物诸如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)中的粉末混合物。便利地,粉末载体可在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可按单位剂量形式例如存在于胶囊或者药筒(cartridge)(例如明胶胶囊或者明胶药筒)或者泡罩包装(blister pack)中,可从所述胶囊或者药筒或者泡罩包装中通过吸入器给药所述粉末。

[0497] 药物制剂优选呈单位剂量形式。在所述形式中,将制剂细分为含有合适量的活性组分的单位剂量。单位剂量形式可以是经包装的制剂、含有离散数量制剂的包装(诸如经包装的在小瓶或者安瓿中的片剂、胶囊剂和粉末剂)。另外,单位剂量形式可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或者锭剂本身,或者其可以是合适数目的呈包装形式的上述剂型中的任意一种。

[0498] 用于口服给药的片剂或者胶囊剂和用于静脉内给药的液体制剂是优选的组合物。

[0499] 本发明涉及药物组合物,其包括选自以下的盐或晶体形式中的一种或多种的每个

组合：

[0500] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐；

[0501] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐；

[0502] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物；

[0503] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物；

[0504] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐；

[0505] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-精氨酸盐；

[0506] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸锌盐；

[0507] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钙盐；

[0508] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸N-甲基葡萄糖胺盐；

[0509] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钾盐；

[0510] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸镁盐；和

[0511] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式。

[0512] 本发明的一个方面涉及药物组合物，其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐和药用载体。

[0513] 本发明的一个方面涉及药物组合物，其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐晶体形式和药用载体。

[0514] 本发明的一个方面涉及药物组合物，其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸晶体形式和药用载体。

[0515] 所述酸加成盐可作为化合物合成的直接产物获得。在可选择的方法中，可将游离碱在含有适当酸的合适溶剂中溶解，通过蒸发溶剂分离盐或者分离盐和溶剂。使用本领域技术人员已知的方法，本发明化合物可与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

[0516] 可将本发明化合物转化成“前药”。术语“前药”是指已经用本领域已知的具体化学基团修饰的化合物，以及当给药到个体中时，这些基团经历生物转化，得到母体化合物。因此，前药可被视为含有一种或者多种专门化无毒保护性基团的以暂态方式使用以改变或者消除化合物性质的本发明化合物。从一般而言方面讲，采用所述“前药”方法以利于口服吸

收。在T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol.14of the A.C.S.Symposium Series;以及在Bioreversible Carriers in Drug Design,ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中提供了全面的讨论,将这两篇文献整体引入本申请作为参考。

[0517] 本发明的实施方案包括生产用于“组合疗法”的药物组合物的方法,其包括将根据本申请披露的任意化合物实施方案的至少一种化合物与至少一种如本申请披露的已知的药剂和药用载体一起混合。

[0518] 应该注意的是,当S1P1受体调节剂在药物组合物中用作活性成分时,它们不仅意欲在人类中使用,而且意欲在其它非人类哺乳动物中使用。实际上,动物保健领域中的最新进展表明,应该考虑在伴侣动物(例如猫和狗等)和在家畜(例如牛、鸡、鱼等)中使用活性剂诸如S1P1受体调节剂用于治疗与S1P相关的疾病或者障碍。应毫无疑问地相信本领域技术人员能理解所述化合物在上述情况下的用途。

[0519] 水合物和溶剂化物

[0520] 应理解的是,当提及本申请所述化合物时使用表述“药用盐、溶剂合物和水合物”时,它涵盖化合物的药用溶剂合物和/或水合物、化合物的药用盐,以及化合物的药用盐的药用溶剂合物和/或水合物。还应理解的是,当提及本申请所述的盐时使用表述“药用溶剂合物和水合物”时,它涵盖这种盐的药用溶剂合物和/或水合物。

[0521] 对本领域技术人员明显的是,本申请所述剂型可包括本申请所述化合物或者药用盐、或者其药用溶剂化物或者水合物作为活性组分。此外,本申请所述化合物及其盐的各种溶剂化物和水合物可用作制备药物组合物的中间体。除了本申请提到的那些方法外,用于制备和鉴别合适水合物和溶剂化物的通常方法是本领域公知的;参见例如,K.J.Guillory,“Generation of Polymorphs,Hydrates,Solvates,and Amorphous Solids,”in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids,ed.Harry G.Britain,Vol.95,Marcel Dekker,Inc.,New York,1999的202-209页。因此,本发明的一个方面涉及给药本申请所述化合物的水合物和溶剂化物和/或者其药用盐的水合物和溶剂化物的方法,可通过本领域已知的方法分离和表征这些水合物和溶剂化物,所述方法诸如热重量分析(TGA)、TGA-质谱、TGA-红外光谱、粉末X-射线衍射(XRPD)、卡尔·费歇尔滴定(Karl Fisher titration)、高分辨X射线衍射等。有几个商业实体提供常规地鉴别溶剂化物和水的快速有效服务。提供这些服务的公司的实例包括Wilmington PharmaTech(Wilmington,DE)、Avantium Technologies(Amsterdam)和Aptuit(Greenwich,CT)。

[0522] 本发明的一个实施方案包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物。

[0523] 本发明的一个实施方案涉及包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物的组合物。

[0524] 含盐和晶体形式的组合物

[0525] 本发明的一个方面涉及组合物,其包含本申请所述的盐或晶体形式。

[0526] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐。

[0527] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三

氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸钠盐。

[0528] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸钠盐水合物。

[0529] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸乙二胺盐水合物。

[0530] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS) 盐。

[0531] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸L-精氨酸盐。

[0532] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸锌盐。

[0533] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸钙盐。

[0534] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸N-甲基葡萄糖胺盐。

[0535] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸钾盐。

[0536] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸镁盐。

[0537] 本发明的一个实施方案涉及组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸的晶体形式,如本申请所述的晶体形式。

[0538] 本发明的一个方面提供药物组合物,其包含本申请所述的盐或晶体形式和药用载体。例如,在一些实施方案中,本发明药物组合物包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸L-赖氨酸盐和药用载体。在一些实施方案中,本发明药物组合物包含本申请所述的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸晶体形式和药用载体。

[0539] 本发明还提供组合物,其包含本申请所述的盐或晶体形式,其中所述盐或晶体形式以重量计构成组合物的约5%,10%,15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%,85%,90%,95%,98%,99%,或更多。

[0540] 本发明还提供组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸L-赖氨酸盐,其中所述盐以重量计构成组合物的约5%,10%,15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%,85%,90%,95%,98%,99%,或更多。

[0541] 本发明还提供组合物,其包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋啉-1-基) 乙酸晶体形式,其中所述晶体形式以重量计构成组合物的约5%,10%,15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,55%,60%,

65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, 或更多。

[0542] 在一些实施方案中,所述组合物包含本申请所述的盐或晶体形式,其中所述盐或晶体形式以重量计构成组合物的约50%或更多。

[0543] 在一些实施方案中,所述组合物包含本申请所述的盐或晶体形式,其中所述盐或晶体形式以重量计构成组合物的约75%或更多。

[0544] 在一些实施方案中,所述组合物包含本申请所述的盐或晶体形式,其中所述盐或晶体形式以重量计构成组合物的约85%或更多。

[0545] 在一些实施方案中,所述组合物包含本申请所述的盐或晶体形式,其中所述盐或晶体形式以重量计构成组合物的约95%或更多。

[0546] 在一些实施方案中,所述组合物包含本申请所述的盐或晶体形式,其中所述盐或晶体形式以重量计构成组合物的约97%或更多。

[0547] 在一些实施方案中,所述组合物包含本申请所述的盐或晶体形式,其中所述盐或晶体形式以重量计构成组合物的约99%或更多。

[0548] 本发明的方法

[0549] 本发明还尤其涉及用于制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸、盐及其晶体形式的方法和中间体。

[0550] 本申请所述的方法可根据本领域已知的任何适当的方法来监测。例如,产物形成可通过光谱方法诸如核磁共振光谱法(例如¹H或者¹³C)、红外光谱法、分光光度法(例如UV-可见光)或者质谱法来监测或者通过色谱法诸如高效液相色谱法(HPLC)或者薄层色谱法来监测。

[0551] 在一些实施方案中,化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需要以及适当的保护基团的选择可容易地由本领域的技术人员确定。保护基团的化学理论可出现在例如Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley&Sons, 1999中,将其全部内容通过引用的方式并入本文。

[0552] 本申请所述的方法中的反应可在适当的溶剂中进行,所述的溶剂可容易地由有机合成领域中的技术人员选择。适当的溶剂基本上不能与起始物质(反应物)、中间体或者产物在反应进行的温度反应,所述的温度例如可在范围为从溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度的温度。给定的反应可在一种溶剂或者多于一种溶剂的混合溶剂中进行。依照具体的反应步骤,可选择对于具体反应步骤的适当的溶剂。在一些实施方案中,反应可不在溶剂的存在下进行,诸如当反应物中的至少一种为液体或者气体时。

[0553] 适当的溶剂可包括卤化溶剂,诸如四氯化碳、溴二氯甲烷、二溴氯甲烷、溴仿、氯仿、溴氯甲烷、二溴甲烷、丁基氯、二氯甲烷、四氯乙烯、三氯乙烯、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1-二氯乙烷、2-氯丙烷、六氟苯、1,2,4-三氯苯、邻-二氯苯、氯苯、氟苯、氟三氯甲烷、氯三氟甲烷、溴三氟甲烷、四氟化碳、二氯氟甲烷、氯二氟甲烷、三氟甲烷、1,2-二氯四氟乙烷和六氟乙烷。

[0554] 适当的醚溶剂包括:二甲氧基甲烷、四氢呋喃、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、苯甲醚、二异丙基醚或者叔丁基甲醚。

[0555] 适当的质子溶剂可包括,示例性而非限制性地,水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟

乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁基醇、叔丁基醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-戊醇、2-戊醇或者3-戊醇、新戊基醇、叔戊基醇、二乙二醇单甲醚、二乙二醇单乙醚、环己醇、苯甲醇、苯酚或者丙三醇。

[0556] 适当的非质子溶剂可包括,示例性而非限制性地,四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、N-甲基吡咯烷酮、甲酰胺、N-甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、乙腈、二甲基亚砜、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、环丁砜、N,N-二甲基丙酰胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯或六甲基磷酰胺。

[0557] 适当的烃溶剂包括苯、环己烷、戊烷、己烷、甲苯、环庚烷、甲基环己烷、庚烷、乙基苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、辛烷、茚满、壬烷或萘。

[0558] 也可使用超临界二氧化碳作为溶剂。

[0559] 本申请所述的方法中的反应可在适当的温度进行,所述的温度可容易地由本领域的技术人员确定。反应温度将取决于例如试剂和溶剂(如果存在)的熔点和沸点;反应的热力学(例如剧烈放热反应可能需要在降低的温度进行);和反应的动力学(例如高活化能垒可能需要高温)。

[0560] 本申请所述的方法中的反应可在空气中或者惰性气氛下进行。典型地,含有基本上与空气反应的试剂或者产物的反应可使用本领域的技术人员已知的空气敏感(air-sensitive)的合成技术来进行。

[0561] 在一些实施方案中,化合物的制备可包括酸加成或者碱加成以实现例如预期反应的催化作用或者盐形式(诸如酸加成盐)的形成。

[0562] 实例酸可为无机酸或者有机酸。无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。有机酸包括甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、丙炔酸、丁酸、2-丁酸、乙烯基乙酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸和癸酸。

[0563] 实例碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠和碳酸钾。强碱的一些实例包括但不限于氢氧化物、醇盐、金属酰胺、金属氢化物、金属二烷基酰胺和金属芳胺;其中,醇盐包括甲基氧化物、乙基氧化物和叔丁基氧化物的锂盐、钠盐和钾盐;金属酰胺包括氨基钠、氨基钾和氨基锂;金属氢化物包括氢化钠、氢化钾和氢化锂;且金属二烷基酰胺包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三甲基甲硅烷基和环己基取代的酰胺的钠盐和钾盐。

[0564] 本申请所述的化合物可为不对称的(例如具有一个或者多个立体中心)。除非另作说明,也预期了所有的立体异构体诸如对映异构体和非对映异构体。含有不对称取代的碳原子的本发明的盐可分离为旋光形式或者外消旋式。如何由旋光的起始物质制备旋光形式的方法在本领域已知,诸如通过拆分(resolution)外消旋混合物或者通过立体选择性合成。

[0565] 本申请所述的方法可为立体选择性的,也就是说任何给定的起始于富集一种立体异构体的一种或多种手性试剂的反应可形成同样富集一种立体异构体的产物。可进行如下的反应:反应的产物基本上保留一个或者多个存在于起始物质中的手性中心。也可进行如下的反应:反应的产物含有相对于存在于起始物质中的相应的手性中心基本上为翻转(inverted)的手性中心。

[0566] 化合物的外消旋混合物的拆分可通过在众多的本领域已知的任意方法来进行。实例方法包括分步重结晶(例如非对映异构体盐的拆分),其使用“手性拆分酸”,为旋光的成盐性有机酸。对于分步重结晶方法的适当的拆分试剂为例如,旋光性酸,诸如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或者各种旋光性的樟脑磺酸(诸如β-樟脑磺酸)的D和L形式。适于分步重结晶方法的其它拆分试剂包括β-甲基苄胺(例如S和R形式或者纯的非立体异构形式)、2-苯基甘氨酸(2-phenylglycinol)、去甲麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙基胺、1,2-二氨基环己烷等的纯的立体异构形式。

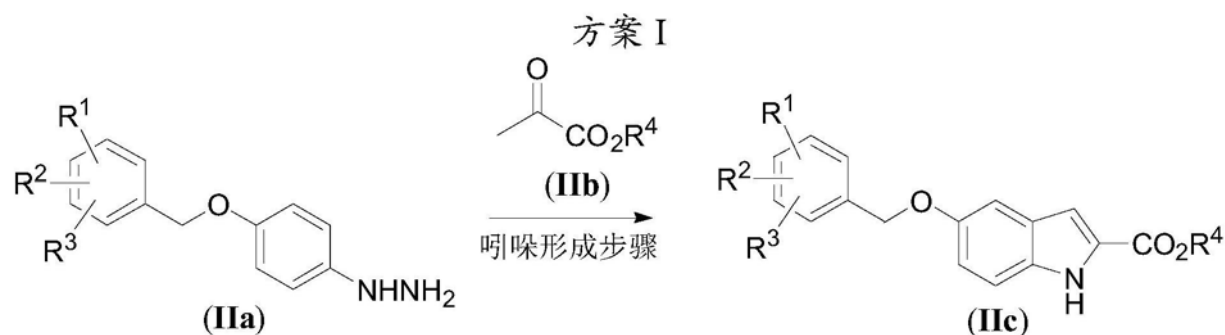
[0567] 外消旋混合物的拆分也可通过在装填有旋光性拆分试剂(例如,二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的色谱柱上洗脱来进行。适当的洗脱溶剂组合物可由本领域的技术人员确定。

[0568] 在根据本申请所述的方法制备化合物之后,可使用常规的分离和纯化操作(诸如浓缩、过滤、萃取、固相萃取、重结晶、经重结晶的对映体富集、色谱法等)以分离预期的产物。

[0569] 本发明的实施例方法和某些中间体在下面方案I至X中示出,其中所示化合物的每个取代基如本申请中所定义。

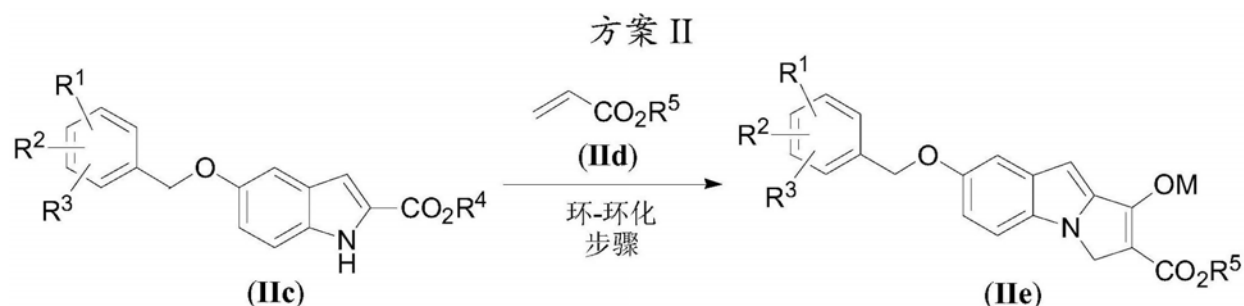
[0570] 下面在方案I中提供本发明的代表性吲哚形成步骤,以及式(IIa)的中间体或其盐、(IIb)和(IIc)或其盐,其中在式中所示的每个取代基具有与本申请中所定义的相同的含义。

[0571]



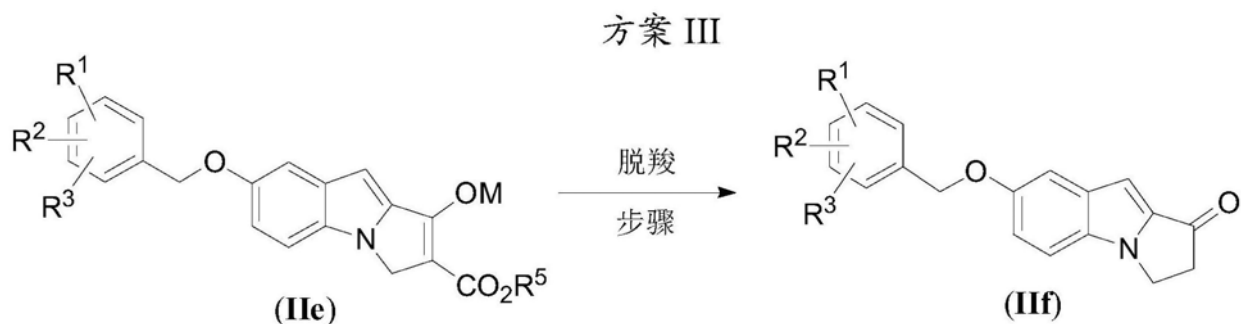
[0572] 下面在方案II中提供本发明的代表性环化步骤,以及式(IIc)中间体或其盐、(IIId)和(IIe)或其酮互变异构体,其中在式中所示的每个取代基具有与本申请中所定义的相同的含义。

[0573]

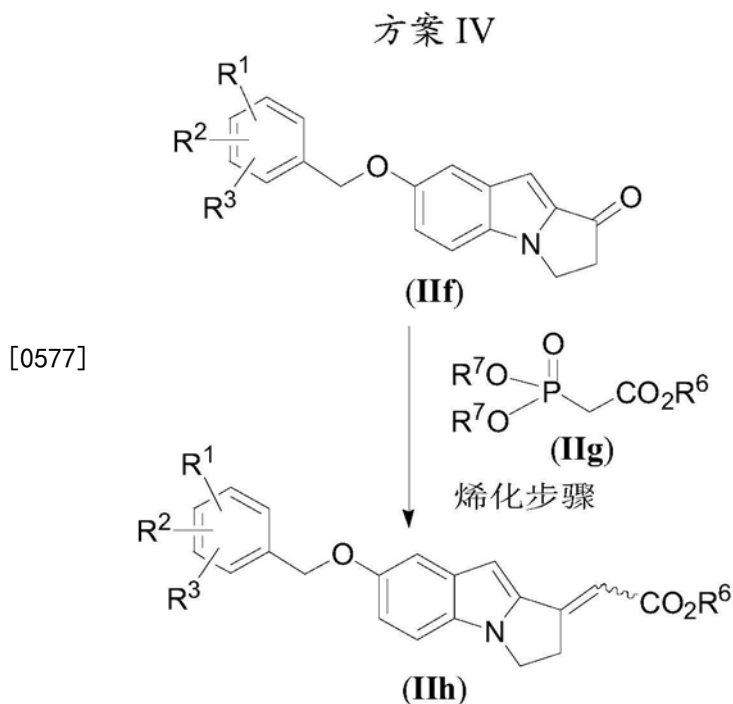


[0574] 下面在方案III中提供本发明的代表性脱羧步骤,以及式(IIe)的中间体或其酮互变异构体和(IIIf)或其盐,其中在式中所示的每个取代基具有与本申请中所定义的相同的含义。

[0575]

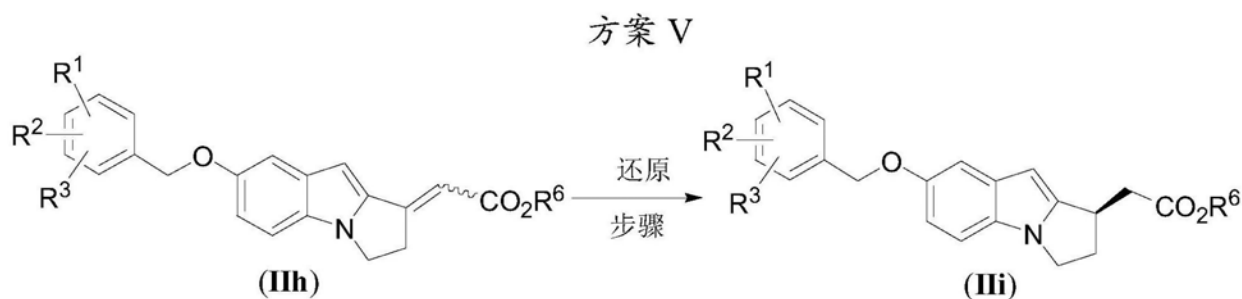


[0576] 下面在方案IV中提供本发明的代表性烯化步骤,以及式(IIf)的中间体或其盐、(IIg)和(IIh)或其盐,其中在式中所示的每个取代基具有与本申请中所定义的相同的含义。



[0578] 下面在方案V中提供本发明的代表性还原步骤,以及式(IIh)的中间体或其盐和(IIi)或其盐,其中在式中所示的每个取代基具有与本申请中所定义的相同的含义。

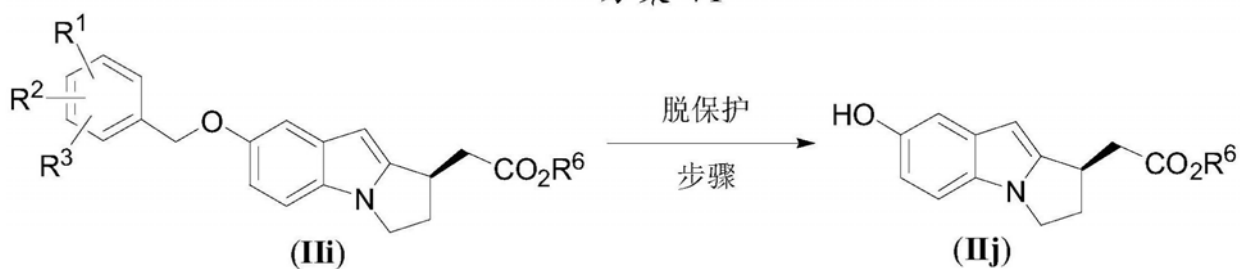
[0579]



[0580] 下面在方案VI中提供本发明的代表性脱保护步骤,以及式(IIi)的中间体或其盐和(IIj)或其盐,其中在式中所示的每个取代基具有与本申请中所定义的相同的含义。

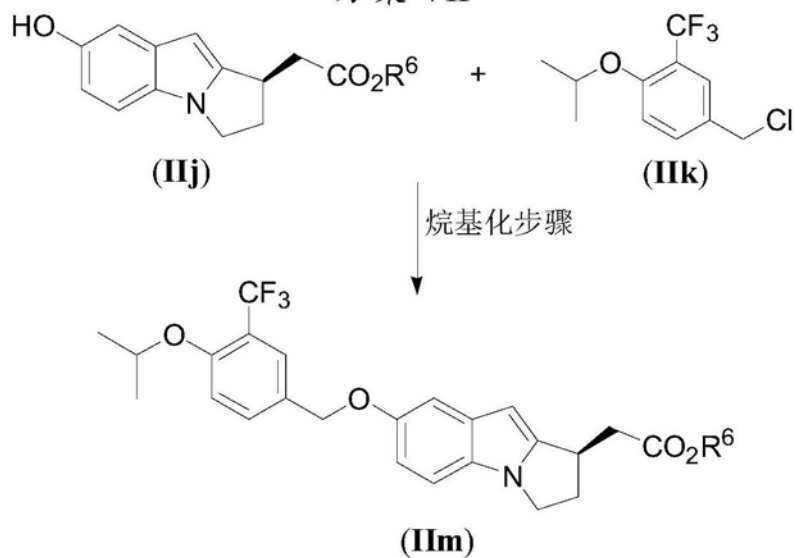
[0581]

方案 VI



[0582] 下面在方案VII中提供代表性烷基化步骤,以及式(IIj)的中间体或其盐、(IIk)和(IIIm)或其盐,其中在式中所示的每个取代基具有与本申请中所定义的相同的含义。

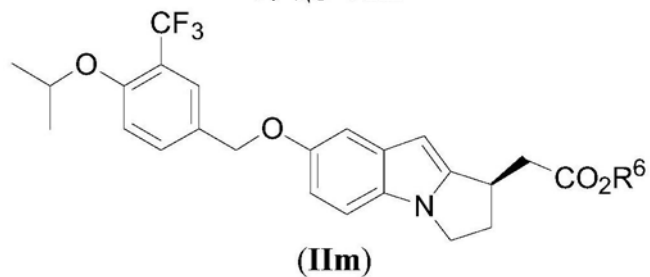
方案 VII



[0583]

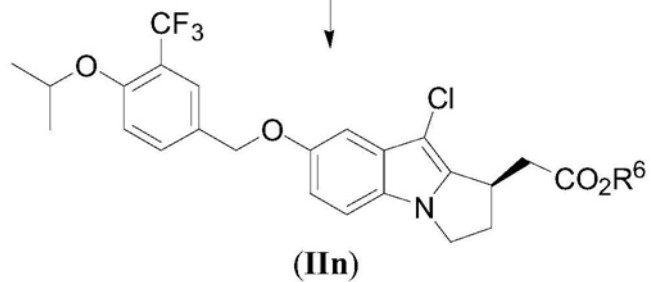
[0584] 下面在方案VIII中提供代表性氯化步骤,以及式(IIIm)的中间体或其盐和(IIIn)或其盐,其中在式中所示的每个取代基具有与本申请中所定义的相同的含义。

方案 VIII



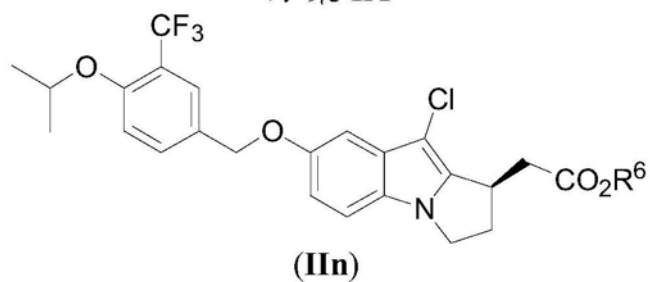
[0585]

氯化步骤



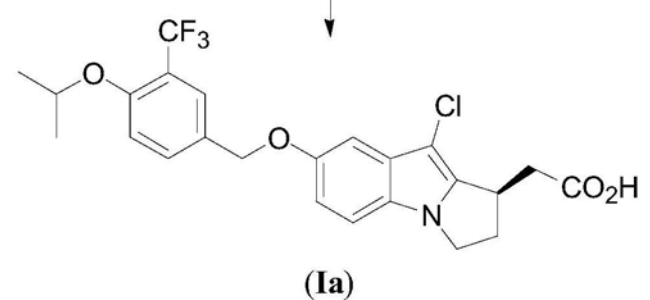
[0586] 下面在方案IX中提供代表性水解步骤,以及式 (IIIn) 的中间体或其盐和 (Ia), 其中在式中所示的每个取代基具有与本申请中所定义的相同的含义。

方案 IX



[0587]

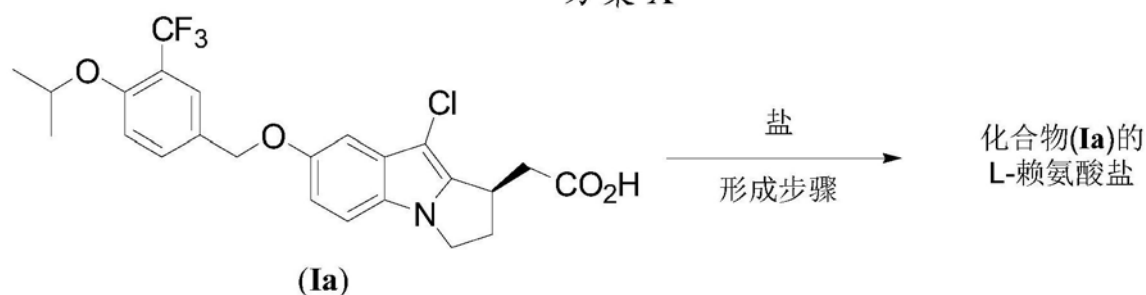
水解步骤



[0588] 下面在方案X中提供从式 (Ia) 化合物形成式 (Ia) 化合物L-赖氨酸盐的代表性盐形成步骤。

[0589]

方案 X



[0590] 本发明的一个方面包括在制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸及其盐和晶体形式中使用的一个或多个操作步骤和与其相关的中间体的每个组合,这种操作如通过方案I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX和X(在上面)和式(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIm)和(IIn)的化合物例示。

[0591] 本发明的一个方面涉及在制备式(Ia)化合物及其盐和晶体形式(例如,式(Ia)化合物的L-赖氨酸盐)中可用的中间体,式(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIm)和(IIn)的化合物,如在方案I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX和X(在上面)中例示。

[0592] 本发明的一个方面涉及牵涉式(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIm)和(IIn)的化合物的中间体,如在方案I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX和X(在上面)中例示,其中:

[0593] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和硝基;

[0594] R^4 为 C_1 - C_4 烷基;

[0595] R^5 为 C_1 - C_4 烷基;

[0596] R^6 为 C_1 - C_4 烷基;

[0597] 每个 R^7 独立地为 C_1 - C_4 烷基;以及

[0598] M为碱金属或H。

[0599] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷基。

[0600] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0601] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、CH₃、OCH₃、OCH(CH₃)₂和CF₃。

[0602] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、CH₃和OCH₃。

[0603] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、OCH(CH₃)₂和CF₃。

[0604] 在一些实施方案中, R^1 为H。

[0605] 在一些实施方案中, R^2 为OCH(CH₃)₂。

[0606] 在一些实施方案中, R^3 为CF₃。

[0607] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H。

[0608] 在一些实施方案中, R^4 为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或CH₂(CH₂)₂CH₃。

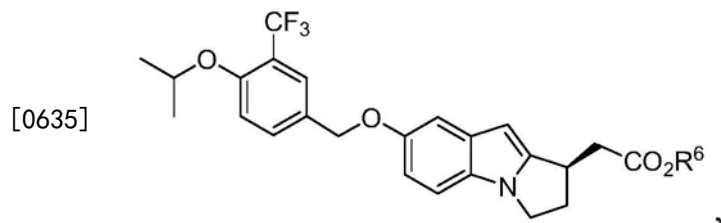
[0609] 在一些实施方案中, R^4 为CH₃。

- [0610] 在一些实施方案中, R^4 为 CH_2CH_3 。
- [0611] 在一些实施方案中, R^4 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
- [0612] 在一些实施方案中, R^5 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 。
- [0613] 在一些实施方案中, R^5 为 CH_3 。
- [0614] 在一些实施方案中, R^5 为 CH_2CH_3 。
- [0615] 在一些实施方案中, R^5 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
- [0616] 在一些实施方案中, M 为锂、钠或钾。
- [0617] 在一些实施方案中, M 为钠。
- [0618] 在一些实施方案中, M 为钾。
- [0619] 在一些实施方案中, M 为 H。
- [0620] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 或叔丁基。
- [0621] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 。
- [0622] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_3 。
- [0623] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_2CH_3 。
- [0624] 在一些实施方案中, R^6 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
- [0625] 在一些实施方案中, R^6 为叔丁基。
- [0626] 在一些实施方案中, R^7 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 。
- [0627] 在一些实施方案中, R^7 为 CH_3 。
- [0628] 在一些实施方案中, R^7 为 CH_2CH_3 。
- [0629] 在一些实施方案中, R^7 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
- [0630] 应当理解的是, 为了清楚, 在不同的实施方案的上下文中描述的本发明的一些特征也可在单一实施方案中结合提供。反过来, 为了简洁, 在单一实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可分开提供或者以任意合适的亚组合提供。包含在本申请所述的一般化学式如 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIIm)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId) 和 (IIIe) 中的由变量 (例如, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 M) 表示的化学基团的所有亚组合被明确地包括在本发明中, 就如同每个组合被单独和明确地引用, 达到的程度是所述组合包括得到稳定化合物 (即, 可被分离和表征的化合物) 的化合物。而且, 本申请所述的涉及方法步骤的实施方案的所有亚组合被明确地包括在本发明中, 就如同每个方法步骤和每个组合被单独和明确地引用。此外, 在描述所述变量的实施方案中所列的化学基团的所有亚组合, 以及本申请描述的用途和医学适应症的所有亚组合也由本发明明确地包括, 就如同化学基团的每个亚组合, 以及用途和医学适应症的亚组合在本文被单独且明确地引用。此外, 本申请具体例示的盐、溶剂合物、水合物和晶体形式的所有亚组合, 以及本申请所述的其用途和与其相关的医学适应症的所有亚组合也被本发明明确地涵盖, 就如同本申请具体例示的盐、溶剂合物、水合物和晶体形式的每个亚组合和其用途和与其相关的医学适应症的每个亚组合在本文被单独且明确地引用。
- [0631] 本发明化合物也可包括互变异构形式, 诸如酮-烯醇互变异构体等。互变异构形式可处于平衡中, 或者通过合适的取代被立体性锁定成一种形式。可理解的是, 不同互变异构形式在本发明化合物的范围内。
- [0632] 本发明化合物也可包括在中间体和/或者最终化合物中出现的原子的所有同位

素。同位素包括具有相同原子数但不同质量数的那些原子。例如,氢的同位素包括氕和氘。

[0633] 可理解的是,本发明涵盖本文披露的每一种化合物和每一种通式的每一种非对映异构体、每一种对映异构体和它们的混合物,正如它们各自被单独披露,针对每个手性碳具有具体的立体化学归属。通过采用本领域实践者公知的各种方法完成单独异构体的分离(诸如,通过非对映异构体混合物的手性HPLC、重结晶等)或者单独异构体的选择性合成(诸如,通过对映异构体选择性合成等)。

[0634] 本发明的一个方面涉及制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吲哚-1-基)乙酸、其晶体形式和盐,其中本申请所述的“脱保护步骤”和“烷基化步骤”是任选的。应承认的是,当式(IIi)化合物为下式时,

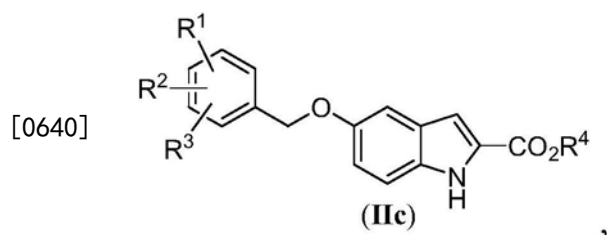


[0636] 其中R⁶为C₁-C₄烷基,

[0637] 那么“脱保护步骤”(见方案VI并如本申请所述)和随后的“烷基化步骤”(见方案VII并如本申请所述)为任选的,因为存在期望的苄基氧基(即,4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基),因此不需要脱保护和烷基化步骤。因此,本发明的一个方面涉及制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吲哚-1-基)乙酸、其晶体形式和盐,包括以下步骤:吲哚形成步骤(方案I)、环化步骤(方案II)、脱羧步骤(方案III)、烯化步骤(方案IV)、还原步骤(方案V)、氯化步骤(方案VIII)、水解步骤(方案IX)和盐形成步骤(方案X),其中每个步骤的细节如本申请所述。在一些实施方案中,R⁶为乙基。

[0638] I. 吲哚形成步骤

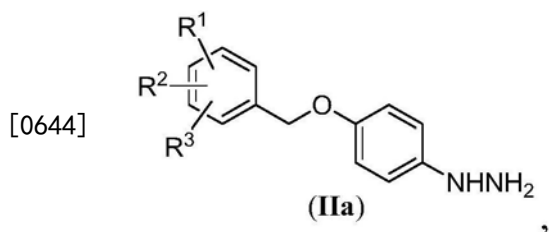
[0639] 本发明的一个方面涉及制备式(IIc)化合物的方法:



[0641] 包括以下步骤:

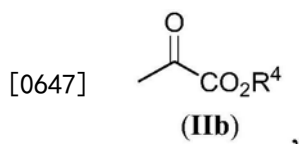
[0642] 在吲哚形成步骤的酸和吲哚形成步骤的溶剂的存在下,使式(IIa)化合物或其盐与式(IIb)化合物反应形成式(IIc)化合物,

[0643] 式(IIa)化合物为:



[0645] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和硝基；

[0646] 式 (IIb) 化合物为：



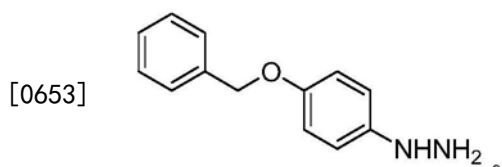
[0648] 其中 R^4 为 C_1 - C_4 烷基。

[0649] 在一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0650] 在一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 CH_3 和 OCH_3 。

[0651] 在一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H。

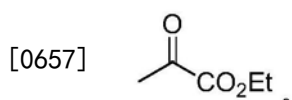
[0652] 在一些实施方案中，式 (IIa) 化合物为 (4-(苄基氧基) 苯基) 肼或其HCl盐：



[0654] 在一些实施方案中， R^4 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。

[0655] 在一些实施方案中， R^4 为 CH_2CH_3 。

[0656] 在一些实施方案中，式 (IIb) 化合物为2-氧代丙酸乙酯(即，亦称为丙酮酸乙酯)：



[0658] 在一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H；以及 R^4 为 CH_2CH_3 。

[0659] 在一些实施方案中，所述吡啶形成步骤的酸包括布郎斯台德酸。

[0660] 在一些实施方案中，所述吡啶形成步骤的酸包括乙酸、三氟乙酸、p-TsOH、 H_3PO_4 、 H_2SO_4 、甲磺酸、甲酸或HCl。

[0661] 在一些实施方案中，所述吡啶形成步骤的酸包括p-TsOH、 H_3PO_4 、 H_2SO_4 或甲磺酸。

[0662] 在一些实施方案中，所述吡啶形成步骤的酸包括 H_2SO_4 。

[0663] 在一些实施方案中，所述吡啶形成步骤的溶剂包括 C_1 - C_4 烷基醇溶剂。

[0664] 在一些实施方案中，所述吡啶形成步骤的溶剂包括甲醇或乙醇。

[0665] 在一些实施方案中，所述吡啶形成步骤的溶剂包括乙醇。

[0666] 在一些实施方案中，所述反应还包括以下步骤：将式 (IIb) 化合物在吡啶形成步骤的溶剂中的溶液添加至式 (IIa) 化合物在吡啶形成步骤的酸和吡啶形成步骤的溶剂中的悬浮液中，形成反应混合物。

[0667] 在一些实施方案中，式 (IIa) 化合物在吡啶形成步骤的酸和吡啶形成步骤的溶剂

中的悬浮液的温度为约-15℃至约25℃。

[0668] 在一些实施方案中,式(IIa)化合物在吡啶形成步骤的酸和吡啶形成步骤的溶剂中的悬浮液的温度为约-10℃至约10℃。

[0669] 在一些实施方案中,式(IIa)化合物在吡啶形成步骤的酸和吡啶形成步骤的溶剂中的悬浮液的温度为约0℃。

[0670] 在一些实施方案中,所述反应混合物的温度为约30℃至约60℃。

[0671] 在一些实施方案中,所述反应混合物的温度为约40℃至约50℃。

[0672] 在一些实施方案中,所述反应混合物的温度为约45℃。

[0673] 在一些实施方案中,式(IIa)化合物在吡啶形成步骤的酸和吡啶形成步骤的溶剂中的悬浮液的温度为约0℃;以及所述反应混合物的温度为约45℃。

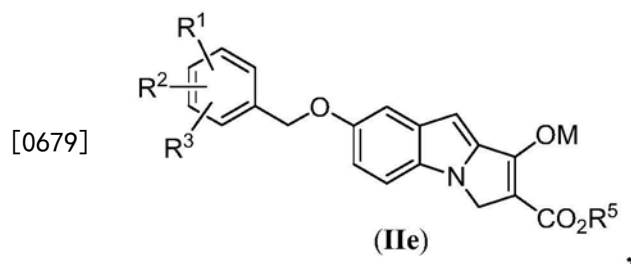
[0674] 在一些实施方案中,所述反应还包括以下步骤:将反应混合物冷却至约10℃至约25℃的温度。

[0675] 在一些实施方案中,所述反应还包括以下步骤:分离(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸。

[0676] 在一些实施方案中,分离包括过滤。

[0677] II. 环化步骤

[0678] 本发明的一个方面涉及制备式(IIe)化合物,或其酮互变异构体的方法,

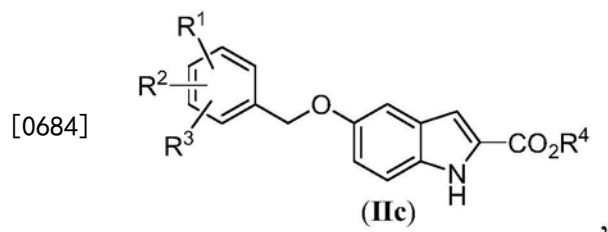


[0680] 其中R¹、R²和R³各自独立地选自H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基和硝基;R⁵为C₁-C₄烷基;以及M为碱金属或H;

[0681] 包括以下步骤:

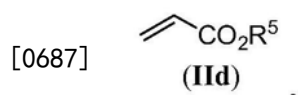
[0682] 在碱金属C₁-C₄烷氧化物碱和环化步骤溶剂的存在下,使式(IIc)化合物与式(IIId)化合物环化,形成式(IIe)化合物或其酮互变异构体,

[0683] 式(IIc)化合物为:



[0685] 其中R⁴为C₁-C₄烷基;

[0686] 式(IIId)化合物为:



[0688] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0689] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 CH_3 和 OCH_3 。

[0690] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H。

[0691] 在一些实施方案中, R^4 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。

[0692] 在一些实施方案中, R^4 为 CH_2CH_3 。

[0693] 在一些实施方案中, R^5 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。

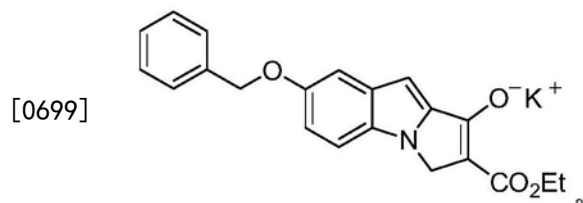
[0694] 在一些实施方案中, R^5 为 CH_2CH_3 。

[0695] 在一些实施方案中, M为锂、钠或钾。

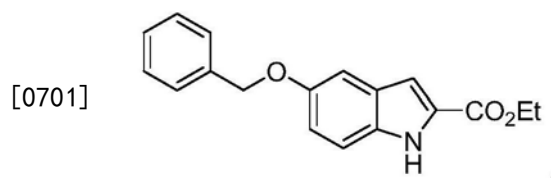
[0696] 在一些实施方案中, M为钾。

[0697] 在一些实施方案中, M为H。

[0698] 在一些实施方案中, 式 (IIe) 化合物为:



[0700] 在一些实施方案中, 式 (IIc) 化合物为:



[0702] 在一些实施方案中, 式 (IIId) 化合物为丙烯酸乙酯:



[0704] 在一些实施方案中, 所述碱金属 C_1 - C_4 烷氧化物碱包括异丙醇锂、叔丁醇锂、异丙醇钠、叔丁醇钠、异丙醇钾或叔丁醇钾。

[0705] 在一些实施方案中, 所述碱金属 C_1 - C_4 烷氧化物碱包括叔丁醇锂、叔丁醇钠或叔丁醇钾。

[0706] 在一些实施方案中, 所述碱金属 C_1 - C_4 烷氧化物碱包括叔丁醇钾。

[0707] 在一些实施方案中, 所述环化步骤溶剂包括非质子溶剂。

[0708] 在一些实施方案中, 所述环化步骤溶剂包括四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚 (MTBE) 或二噁烷。

[0709] 在一些实施方案中, 所述环化步骤溶剂包括四氢呋喃或甲基叔丁基醚 (MTBE)。

[0710] 在一些实施方案中, 所述环化步骤溶剂包括四氢呋喃。

[0711] 在一些实施方案中, 所述环化步骤在基本上惰性的气氛下进行。

[0712] 在一些实施方案中, 所述环化步骤在包括氩气或氮气的基本上惰性的气氛下进行。

[0713] 在一些实施方案中, 所述环化步骤在包括氮气的基本上惰性的气氛下进行。

[0714] 在一些实施方案中, 所述环化步骤还包括以下步骤:

[0715] 将包含碱金属 C_1 - C_4 烷氧化物碱和环化步骤溶剂的混合物添加至包含式 (IIc) 化合

物和环化步骤溶剂的混合物中,形成环化步骤第一混合物。

[0716] 在一些实施方案中,所述环化步骤还包括以下步骤:

[0717] 将式 (IIId) 化合物添加至环化步骤第一混合物中,形成环化步骤第二混合物。

[0718] 在一些实施方案中,所述环化步骤第一混合物的温度为约10℃至约40℃。

[0719] 在一些实施方案中,所述环化步骤第一混合物的温度为约15℃至约35℃。

[0720] 在一些实施方案中,所述环化步骤第一混合物的温度为约20℃至约30℃。

[0721] 在一些实施方案中,所述环化步骤还包括:在将所述式 (IIId) 化合物添加至所述环化步骤第一混合物中后,将环化步骤第二混合物加热至约50℃至约75℃的温度。

[0722] 在一些实施方案中,所述环化步骤还包括:在将所述式 (IIId) 化合物添加至所述环化步骤第一混合物中后,将所述环化步骤第二混合物加热至约55℃至约70℃的温度。

[0723] 在一些实施方案中,所述环化步骤还包括:在将所述式 (IIId) 化合物添加至所述环化步骤第一混合物中后,将所述环化步骤第二混合物加热至约60℃至约65℃的温度。

[0724] 在一些实施方案中,所述环化步骤还包括以下步骤:将环化步骤第二混合物冷却至约0℃至约30℃的温度。

[0725] 在一些实施方案中,所述环化步骤还包括以下步骤:将环化步骤第二混合物冷却至约10℃至约30℃的温度。

[0726] 在一些实施方案中,所述环化步骤还包括以下步骤:将环化步骤第二混合物冷却至约20℃至约30℃的温度。

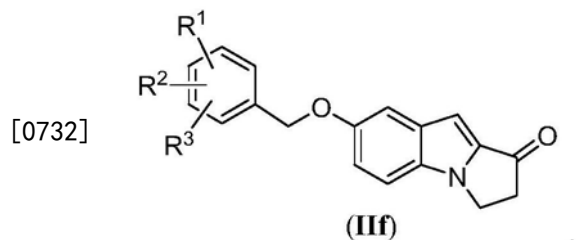
[0727] 在一些实施方案中,所述环化步骤还包括以下步骤:沉淀式 (IIe) 化合物。

[0728] 在一些实施方案中,所述环化步骤还包括以下步骤:分离式 (IIe) 化合物。

[0729] 在一些实施方案中,分离包括过滤。

[0730] III. 脱羧步骤

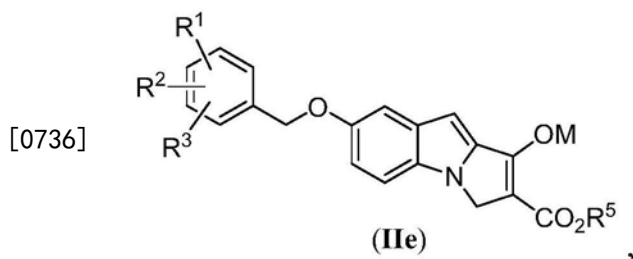
[0731] 本发明的一个方面涉及制备式 (IIIf) 化合物的方法,



[0733] 其中R¹、R²和R³各自独立地选自H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基和硝基;

[0734] 包括以下步骤:

[0735] 在布郎斯台德酸和水的存在下,对式 (IIe) 化合物或其酮互变异构体脱羧形成式 (IIIf) 化合物,



[0737] 其中M为碱金属或H。

[0738] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0739] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 CH_3 和 OCH_3 。

[0740] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H。

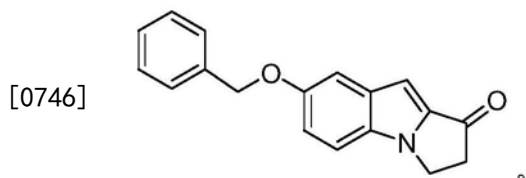
[0741] 在一些实施方案中, R^4 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。

[0742] 在一些实施方案中, R^4 为 CH_2CH_3 。

[0743] 在一些实施方案中, R^5 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。

[0744] 在一些实施方案中, R^5 为 CH_2CH_3 。

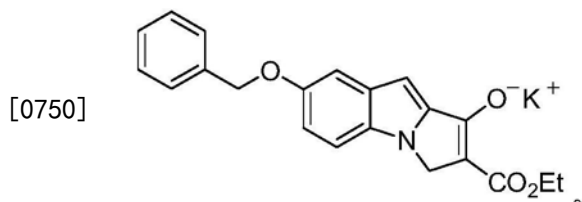
[0745] 在一些实施方案中, 式 (II f) 化合物为:



[0747] 在一些实施方案中, M为锂、钠或钾。

[0748] 在一些实施方案中, M为钾。

[0749] 在一些实施方案中, 式 (II e) 化合物为:



[0751] 在一些实施方案中, 布郎斯台德酸包括乙酸、三氟乙酸、p-TsOH、 H_3PO_4 、 H_2SO_4 、甲磺酸或甲酸。

[0752] 在一些实施方案中, 所述布郎斯台德酸包括乙酸或三氟乙酸。

[0753] 在一些实施方案中, 所述布郎斯台德酸包括乙酸。

[0754] 在一些实施方案中, 在布郎斯台德酸和水之间的体积比为约1.0:1.0至约10.0:1.0。

[0755] 在一些实施方案中, 在布郎斯台德酸和水之间的体积比为约1.5:1.0至约5.0:1.0。

[0756] 在一些实施方案中, 在布郎斯台德酸和水之间的体积比为约2.0:1.0。

[0757] 在一些实施方案中, 所述脱羧步骤还包括以下步骤: 将式 (II f) 化合物添加至包含布郎斯台德酸和水的混合物中, 形成脱羧步骤混合物。

[0758] 在一些实施方案中, 所述脱羧步骤还包括以下步骤: 将脱羧步骤混合物加热至约

75℃至约120℃的温度。

[0759] 在一些实施方案中,所述脱羧步骤还包括以下步骤:将脱羧步骤混合物加热至约85℃至约120℃的温度。

[0760] 在一些实施方案中,所述脱羧步骤还包括以下步骤:将脱羧步骤混合物加热至约95℃至约120℃的温度。

[0761] 在一些实施方案中,所述脱羧步骤还包括以下步骤:在加热所述脱羧步骤混合物后,将所述脱羧步骤混合物冷却至约0℃至约30℃的温度。

[0762] 在一些实施方案中,所述脱羧步骤还包括以下步骤:在加热所述脱羧步骤混合物后,将所述脱羧步骤混合物冷却至约10℃至约25℃的温度。

[0763] 在一些实施方案中,所述脱羧步骤还包括以下步骤:在加热所述脱羧步骤混合物后,将所述脱羧步骤混合物冷却至约20℃至约30℃的温度。

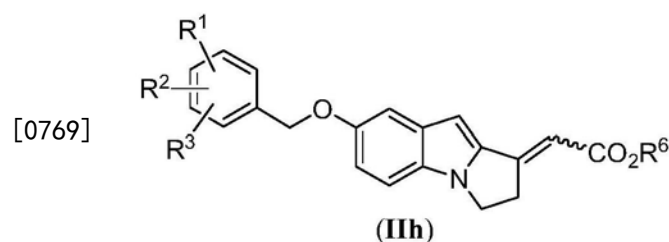
[0764] 在一些实施方案中,所述脱羧步骤还包括以下步骤:沉淀式 (II f) 化合物。

[0765] 在一些实施方案中,所述脱羧步骤还包括以下步骤:分离式 (II f) 化合物。

[0766] 在一些实施方案中,分离包括过滤。

[0767] IV. 烯化步骤

[0768] 本发明的一个方面涉及制备式 (II h) 化合物的方法:

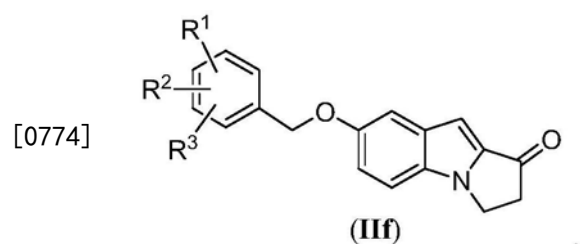


[0770] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和硝基;以及 R^6 为 C_1 - C_4 烷基;

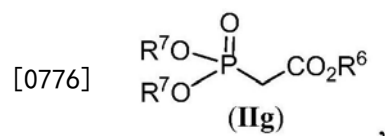
[0771] 包括以下步骤:

[0772] 在烯化步骤的碱和烯化步骤的溶剂的存在下,用式 (II g) 化合物烯化式 (II f) 化合物形成式 (II h) 化合物,

[0773] 式 (II f) 化合物为:



[0775] 式 (II g) 化合物为:

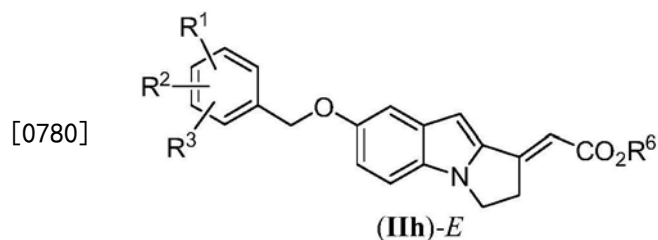


[0777] 其中每个 R^7 独立地为 C_1 - C_4 烷基。

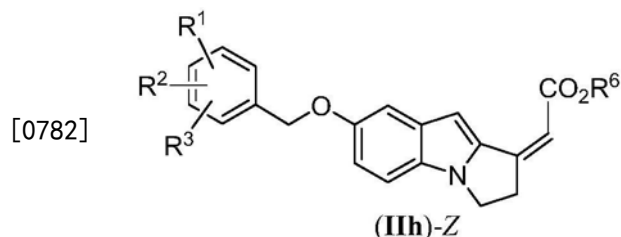
[0778] 应理解的是,式 (II h) 化合物包括E异构体和Z异构体,以及,烯化方法包括使用基

本上纯的E异构体、基本上纯的Z异构体以及E异构体和Z异构体的所有混合物的方法。

[0779] 在一些实施方案中,所述式 (IIh) 化合物包括E异构体并具有式 (IIh) -E:



[0781] 在一些实施方案中,所述式 (IIh) 化合物包括Z异构体并具有式 (IIh) -Z:

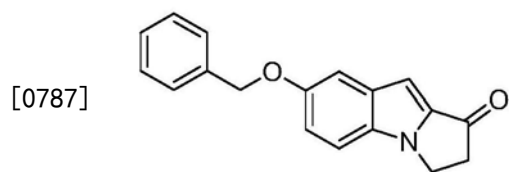


[0783] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0784] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 CH_3 和 OCH_3 。

[0785] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H。

[0786] 在一些实施方案中,所述式 (IIi) 化合物为:



[0788] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 或叔丁基。

[0789] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。

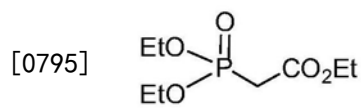
[0790] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_2CH_3 。

[0791] 在一些实施方案中, R^6 为叔丁基。

[0792] 在一些实施方案中, R^7 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。

[0793] 在一些实施方案中, R^7 为 CH_2CH_3 。

[0794] 在一些实施方案中,式 (IIg) 化合物为:



[0796] 在一些实施方案中,所述烯化步骤的碱包括异丙醇锂、叔丁醇锂、异丙醇钠、叔丁醇钠、异丙醇钾或叔丁醇钾。

[0797] 在一些实施方案中,所述烯化步骤的碱包括叔丁醇锂、叔丁醇钠或叔丁醇钾。

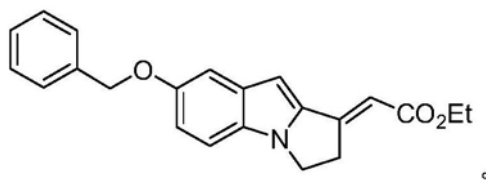
[0798] 在一些实施方案中,所述烯化步骤的碱包括叔丁醇钾。

[0799] 在一些实施方案中,所述烯化步骤的溶剂包括非质子溶剂。

[0800] 在一些实施方案中,所述烯化步骤的溶剂包括四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚 (MTBE) 或二噁烷。

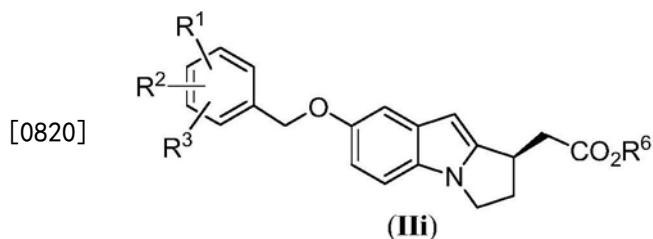
- [0801] 在一些实施方案中,所述烯化步骤的溶剂包括四氢呋喃或甲基叔丁基醚(MTBE)。
- [0802] 在一些实施方案中,所述烯化步骤的溶剂包括四氢呋喃。
- [0803] 在一些实施方案中,所述烯化步骤在基本上惰性的气氛下进行。
- [0804] 在一些实施方案中,所述烯化步骤在包含氩气或氮气的基本上惰性的气氛下进行。
- [0805] 在一些实施方案中,所述烯化步骤在包含氮气的基本上惰性的气氛下进行。
- [0806] 在一些实施方案中,所述烯化步骤还包括以下步骤:
- [0807] 将包含烯化步骤的碱和烯化步骤的溶剂的混合物添加至包含式(IIg)化合物和烯化步骤的溶剂的混合物中,形成包含式(IIg)化合物的内鎓盐(ylide)的第一烯化步骤混合物。
- [0808] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:将式(IIf)化合物添加至包含式(IIg)化合物的内鎓盐的第一烯化步骤混合物中,形成第二烯化步骤混合物。
- [0809] 在一些实施方案中,在将所述式(IIf)化合物添加至包含所述式(IIg)化合物的内鎓盐的第一烯化步骤混合物中后,将所述第二烯化步骤混合物维持在约10℃至约50℃的温度。
- [0810] 在一些实施方案中,在将所述式(IIf)化合物添加至包含所述式(IIg)化合物的内鎓盐的第一烯化步骤混合物中后,将所述第二烯化步骤混合物维持在约15℃至约35℃的温度。
- [0811] 在一些实施方案中,在将所述式(IIf)化合物添加至包含所述式(IIg)化合物的内鎓盐的第一烯化步骤混合物中后,将所述第二烯化步骤混合物维持在约20℃至约30℃的温度。
- [0812] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:浓缩所述第二烯化步骤混合物形成包含所述式(IIh)化合物的浓缩物。
- [0813] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:向所述包含式(IIh)化合物的浓缩物添加包含异丙醇的混合物,形成包含所述式(IIh)化合物的沉淀物。
- [0814] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:从包含异丙醇的混合物分离式(IIh)化合物的沉淀物。
- [0815] 在一些实施方案中,所述分离式(IIh)化合物的沉淀物包括过滤。
- [0816] 在一些实施方案中,式(IIh)化合物的沉淀物包括:

[0817]



[0818] V. 还原步骤

[0819] 本发明的一个方面涉及制备式(IIi)化合物的方法,

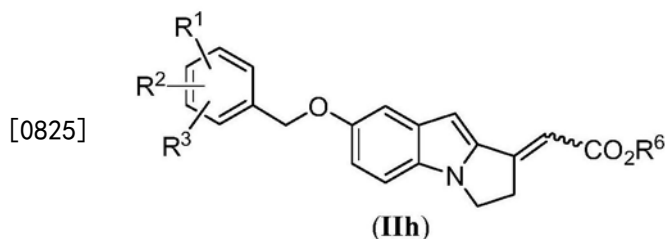


[0821] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和硝基；以及 R^6 为 C_1 - C_4 烷基；

[0822] 包括以下步骤：

[0823] 在i)至v)的存在下还原式(IIh)化合物形成式(IIIi)化合物，

[0824] 式(IIh)化合物为：



[0826] i)至v)为：

[0827] i) 手性膦配体；

[0828] ii) Cu-催化剂；

[0829] iii) 氢化物试剂；

[0830] iv) 还原步骤的溶剂；以及

[0831] v) 任选的空间位阻 C_3 - C_8 烷基醇。

[0832] 应理解的是，式(IIh)化合物包括E异构体和Z异构体，以及烯化方法包括使用基本上纯的E异构体、基本上纯的Z异构体和E异构体和Z异构体的所有混合物的方法。

[0833] 在一些实施方案中，存在所述空间位阻 C_3 - C_8 烷基醇。术语空间位阻 C_3 - C_8 烷基醇意指含 C_3 - C_8 碳的仲醇(2° alcohol)或叔醇(3° alcohol)。

[0834] 在一些实施方案中，所述空间位阻 C_3 - C_8 烷基醇包括异丙醇、叔丁醇、2-甲基丁-2-醇、2,3-二甲基丁-2-醇、2,3,3-三甲基丁-2-醇、3-甲基戊-3-醇或3-乙基戊-3-醇。

[0835] 在一些实施方案中，所述空间位阻 C_3 - C_8 烷基醇包括叔丁醇。

[0836] 在一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0837] 在一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 CH_3 和 OCH_3 。

[0838] 在一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H。

[0839] 在一些实施方案中， R^6 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 或叔丁基。

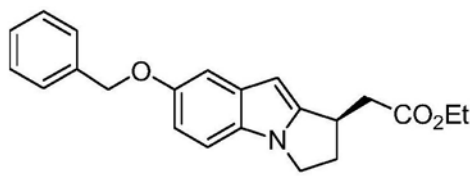
[0840] 在一些实施方案中， R^6 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。

[0841] 在一些实施方案中， R^6 为 CH_2CH_3 。

[0842] 在一些实施方案中， R^6 为叔丁基。

[0843] 在一些实施方案中，式(IIIi)化合物为：

[0844]



[0845] 在还原步骤中可使用任何适合的手性膦配体、Cu-催化剂和氢化物试剂(即,将式(IIh)化合物还原成式(IIi)化合物)。

[0846] 下面提供手性膦配体、Cu-催化剂和氢化物试剂的代表性实例。

[0847] 手性膦配体的代表性实例

[0848] 选择手性膦配体的唯一要求是,当在还原步骤方法中使用手性膦配体时,产物具有正确的R立体化学(即,如式(IIi)中所示)。正确的R对映体可使用式(IIh)化合物的E异构体或Z异构体制备。当存在式(IIh)化合物的E异构体时,那么可使用任何适合的手性膦配体,条件是得到式(IIi)化合物的正确的R立体化学。为了说明这一点,使用式(IIh)化合物的E异构体,用于该步骤的一种有用的手性膦配体为(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦。使用这种手性膦配体的具体细节以及另外的配体描述在实施例1.5,步骤E中。可选择地,如果使用式(IIh)化合物的Z异构体,那么一种有用的手性膦配体为(S)-BINAP。使用这种手性膦配体的具体细节描述于实施例1.7,步骤B中。因此,可使用式(IIh)的E-异构体或Z-异构体制备式(IIi)化合物。

[0849] 手性配体的Josiphos家族

[0850] 在本发明还原步骤中使用的Josiphos手性配体的实例包括:(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦;(R)-(-)-1-{(S)-2-[二(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)膦基]二茂铁基}乙基二环己基膦;(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦;(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-3,5-二甲苯基膦;等等。

[0851] 手性配体的MandyphosTM家族

[0852] 在本发明还原步骤中使用的MandyphosTM手性配体的实例包括:(S,S)-(+)-2,2'-二[(R)-(N,N-二甲基氨基)(苯基)甲基]-1,1'-二(二环己基膦基)二茂铁;(S,S)-(-)-2,2'-二[(R)-(N,N-二甲基氨基)(苯基)甲基]-1,1'-二(二(3,5-二甲基苯基)膦基)二茂铁;(S,S)-(-)-2,2'-二[(R)-(N,N-二甲基氨基)(苯基)甲基]-1,1'-二[二(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)膦基]二茂铁;(S,S)-(-)-2,2'-二[(R)-(N,N-二甲基氨基)(苯基)甲基]-1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁;等等。

[0853] 手性配体的MeO-biPhep家族

[0854] 在本发明还原步骤中使用的MeO-biPhep手性配体的实例包括:(R)-(+)-2,2'-二(二苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯((R)-MeO-BIPHEP);(R)-(+)-2,2'-二(二-异丙醇膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯;(R)-(+)-2,2'-二(二-对甲苯基膦基)-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯;(R)-(-)-2,2'-二[二(3,5-二-异丙醇-4-二甲基氨基苯基)膦基]-6,6'-二甲氧基-1,1'-联苯;等等。

[0855] 手性配体的Duphos家族

[0856] 在本发明还原步骤中使用的MeO-biPhep手性配体的实例包括:(-)-1,2-二((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基)乙烷((S,S)-Et-BPE);(+)-1,2-二((2R,5R)-2,5-二-异丙醇磷杂环戊烷基)苯((R,R)-i-Pr-DUPHOS);(+)-1,2-二((2S,5S)-2,5-二苯基磷杂环戊烷

基)乙烷((S,S)-Ph-BPE);(+)-1,2-二((2R,5R)-2,5-二甲基磷杂环戊烷基)乙烷((R,R)-Me-BPE);等等。

[0857] 手性配体的BINAP家族

[0858] 在本发明还原步骤中使用的BINAP手性配体的实例包括:(R)-(+)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘((R)-BINAP);(S)-BINAP;(R)-(+)-2,2'-二(二苯基膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘((R)-H8-BINAP);(R)-(+)-2,2'-二(二-对甲苯基膦基)-1,1'-联萘((R)-Tol-BINAP);(R)-(+)-2,2'-二[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘((R)-3,5-二甲苯基-BINAP);等等。

[0859] 手性配体的NorPhos家族

[0860] 在本发明还原步骤中使用的NorPhos手性配体的实例包括:(2R,3R)-(-)-2,3-二(二苯基膦基)-二环[2.2.1]庚-5-烯((R,R)-NORPHOS),等等。

[0861] 手性配体的P-Phos家族

[0862] 在本发明还原步骤中使用的P-Phos手性配体的实例包括:(R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-二(二苯基膦基)-3,3'-联吡啶(TH-(R)-P-Phos);(R)-(+)-2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-二(二(3,5-二甲苯基)膦基)-3,3'-联吡啶(CTH-(R)-二甲苯基-P-Phos);等等。

[0863] 手性配体的Phanephos家族

[0864] 在本发明还原步骤中使用的Phanephos手性配体的实例包括:(R)-(-)-4,12-二(二苯基膦基)-[2.2]-对环芳烷((R)-PHANEPHOS);(R)-(-)-4,12-二(二(3,5-二甲苯基)膦基)-[2.2]-对环芳烷,min(CTH-(R)-3,5-二甲苯基-PHANEPHOS);等等。

[0865] 手性配体的SegPhos家族

[0866] 在本发明还原步骤中使用的SegPhos手性配体的实例包括:(R)-(-)-5,5'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯((R)-DTBM-SEGPPOS);(R)-(+)-5,5'-二(二苯基膦基)-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯((R)-SEGPPOS);(R)-(+)-5,5'-二[二(3,5-二甲苯基)膦基]-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯((R)-DM-SEGPPOS);等等。

[0867] 其它手性配体

[0868] 在本发明还原步骤中使用的其它手性配体的实例包括:(-)-2,3-二[(2R,5R)-2,5-二甲基磷杂环戊烷基]-1-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2,5-二酮[catASium® MNXylF(R)];(-)-2,3-二[(2R,5R)-2,5-二甲基磷杂环戊烷基]马来酸酐[catASium® M(R)];(3R,4R)-(+)-二(二苯基膦基)-1-苄基吡咯烷[catASium® D(R)];(+)-{4-[(1R,4S)-3-(二苯基膦基)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚-2-烯-2-基]-2,5-二甲基-3-噻吩-3-基}二(3,5-二甲苯基)膦[catASium® T3];以及[R,S,-TanIAphos]。

[0869] Cu-催化剂的代表性实例

[0870] 在本发明还原步骤中使用的铜催化剂的实例包括:[(PPh₃P)CuH]₆(Stryker试剂);Ph₃PCuH;CuCl;(Ph₃P)CuF·(EtOH)₂;Cu(OAc)₂·H₂O;CuCl₂·H₂O;[(3,5-二甲苯基)₃P]₂CuNO₃;CuOt-Bu;CuF₂;CuH N-杂环卡宾络合物;等等。包含CuH N-杂环卡宾(NHC)络合物的铜催化剂描述在现有技术中,参见例如,Herrmann,W.A.,Angew.Chem.,Int.Ed.2002,41,1290-1309。

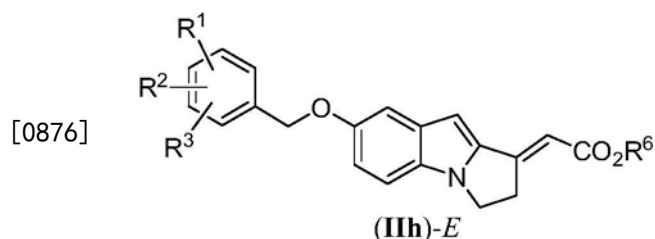
[0871] 氢化物试剂的代表性实例

[0872] 在本发明还原步骤中使用的氢化物试剂的实例包括：聚（甲基氢化硅氧烷）（PMHS）；四甲基二硅氧烷（TMSO, TMS）； H_2 ； Et_3SH ； $PhSiH_3$ ； $PhMe_2SiH$ ； Bu_3SnH ； Ph_2Si_2H ；等等。

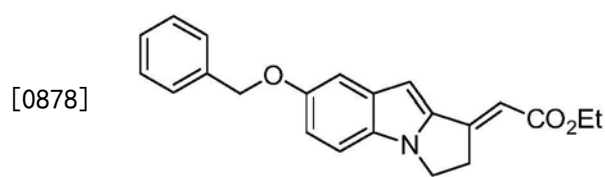
[0873] 在一些实施方案中，手性膦配体包括Josiphos手性配体、MandyphosTM手性配体、MeO-biPhep手性配体、MeO-biPhep手性配体、BINAP手性配体、NorPhos手性配体、P-Phos手性配体、Phanephos手性配体或SegPhos手性配体。

[0874] 本发明的一些实施方案涉及使用式 (IIh) 化合物的E异构体制备式 (IIi) 化合物。可与E异构体一起使用的适合的手性膦配体包括例如，(R) - (+) -2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘；(R) - (+) -2,2'-二[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘；(R) - (-) -5,5'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯；(R) - (-) -1-[(S) -2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦，等等。

[0875] 在一些实施方案中，所述式 (IIh) 化合物具有式 (IIh) -E：



[0877] 在一些实施方案中，所述式 (IIh) 化合物为：



[0879] 在一些实施方案中，所述手性膦配体包括：

[0880] (R) - (+) -2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘；

[0881] (R) - (+) -2,2'-二[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘；

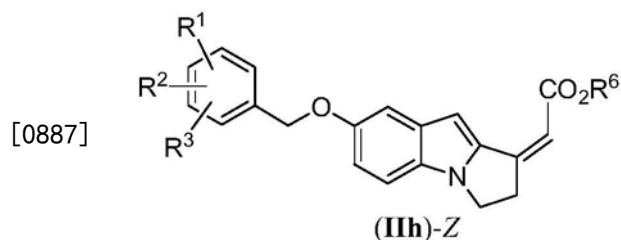
[0882] (R) - (-) -5,5'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯；或

[0883] (R) - (-) -1-[(S) -2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦。

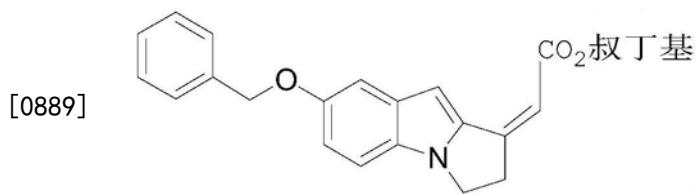
[0884] 在一些实施方案中，所述手性膦配体包括(R) - (-) -1-[(S) -2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦，等等。

[0885] 本发明的一些实施方案涉及使用式 (IIh) 化合物的Z异构体制备式 (IIi) 化合物。可与Z异构体一起使用的适合的手性膦配体包括例如，(S) - (+) -2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘。

[0886] 在一些实施方案中，所述式 (IIh) 化合物具有式 (IIh) -Z：



[0888] 在一些实施方案中,所述式(IIh)化合物为:



[0890] 在一些实施方案中,所述手性膦配体包括(S)-(+)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘。

[0891] 在一些实施方案中,所述Cu-催化剂包括 $[(PPh_3P)CuH]_6$ 、 Ph_3PCuH 、 $CuCl$ 、 $(Ph_3P)CuF \cdot (EtOH)_2$ 、 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ 、 $CuCl_2 \cdot H_2O$ 、 $[(3,5-二甲苯基)_3P]_2CuNO_3$ 、 $CuOt-Bu$ 或 CuF_2 。

[0892] 在一些实施方案中,所述Cu-催化剂包括 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ 。

[0893] 在一些实施方案中,所述氢化物试剂包括聚(甲基氢化硅氧烷)(PMHS)、四甲基二硅氧烷(TMDS)、 H_2 、 Et_3SH 、 $PhSiH_3$ 、 $PhMe_2SiH$ 、 Bu_3SnH 或 Ph_2Si_2H 。

[0894] 在一些实施方案中,所述氢化物试剂包括聚(甲基氢化硅氧烷)(PMHS)。

[0895] 在一些实施方案中,所述还原步骤的溶剂包括非质子溶剂。

[0896] 在一些实施方案中,所述还原步骤的溶剂包括四氢呋喃(THF)、2-甲基-四氢呋喃、乙醚、二丁基醚、叔丁基甲基醚或四氢吡喃。

[0897] 在一些实施方案中,所述还原步骤的溶剂包括四氢呋喃(THF)。

[0898] 在一些实施方案中,所述还原步骤在基本上惰性的气氛下进行。

[0899] 在一些实施方案中,所述还原步骤在包含氩气或氮气的基本上惰性的气氛下进行。

[0900] 在一些实施方案中,所述还原步骤在包含氮气的基本上惰性的气氛下进行。

[0901] 在一些实施方案中,在式(IIh)化合物和手性膦配体之间的摩尔比为约150.0:1.0至约250.0:1.0。

[0902] 在一些实施方案中,在式(IIh)化合物和手性膦配体之间的摩尔比为约200.0:1.0。

[0903] 在一些实施方案中,在式(IIh)化合物和Cu-催化剂之间的摩尔比为约150.0:1.0至约250.0:1.0。

[0904] 在一些实施方案中,在式(IIh)化合物和Cu-催化剂之间的摩尔比为约200.0:1.0。

[0905] 在一些实施方案中,在式(IIh)化合物、手性膦配体和Cu-催化剂之间的摩尔比为约200.0:1.0:1.0。

[0906] 在一些实施方案中,在式(IIh)化合物和氢化物试剂之间的重量比为约1.0:0.1至约1.0:3.0。

[0907] 在一些实施方案中,在式(IIh)化合物和氢化物试剂之间的重量比为约1.0:0.3至约1.0:1.5。

[0908] 在一些实施方案中,在式(IIh)化合物和氢化物试剂之间的摩尔比为约1.0:0.5。

[0909] 在一些实施方案中,所述还原步骤还包括以下步骤:

[0910] 将包含手性膦配体、Cu-催化剂和还原步骤的溶剂的第一混合物添加至包含式(IIh)化合物和还原步骤的溶剂的第二混合物中,形成第一还原步骤混合物。

[0911] 在一些实施方案中,包含式(IIh)化合物和还原步骤的溶剂的第二混合物的温度

为约-10℃至约25℃。

[0912] 在一些实施方案中,包含式 (IIh) 化合物和还原步骤的溶剂的第二混合物的温度为约-5℃至约15℃。

[0913] 在一些实施方案中,包含式 (IIh) 化合物和还原步骤的溶剂的第二混合物的温度为约5℃。

[0914] 在一些实施方案中,所述还原步骤还包括:将空间位阻C₃-C₈烷基醇添加至第一还原步骤混合物中,形成第二还原步骤混合物。

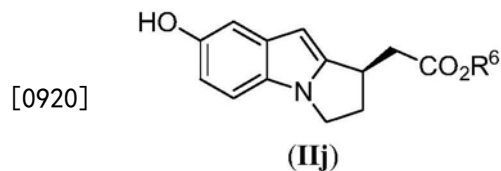
[0915] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:用包含氯化铵的含水混合物处理第二还原步骤混合物,形成双相还原步骤混合物。

[0916] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:将双相还原步骤混合物分离成包含氯化铵的水相和第三还原步骤混合物。

[0917] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:浓缩第三还原步骤混合物以分离式 (IIi) 化合物。

[0918] VI. 脱保护步骤

[0919] 本发明的一个方面涉及制备式 (IIj) 化合物或其盐的方法,

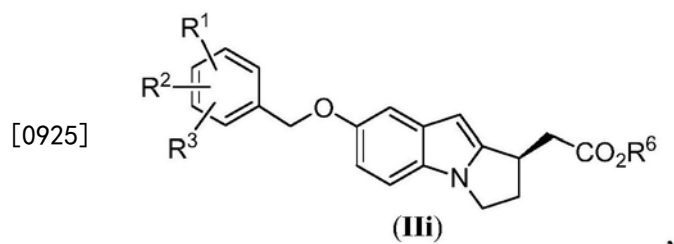


[0921] 其中R⁶为C₁-C₄烷基;

[0922] 包括以下步骤:

[0923] 在氢气、钯催化剂和脱保护步骤溶剂的存在下脱保护式 (IIi) 化合物,形成式 (IIj) 化合物,

[0924] 式 (IIi) 化合物为:



[0926] 其中R⁶为C₁-C₄烷基。

[0927] 在一些实施方案中,R¹、R²和R³各自独立地选自H、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基。

[0928] 在一些实施方案中,R¹、R²和R³各自独立地选自H、CH₃和OCH₃。

[0929] 在一些实施方案中,R¹、R²和R³各自为H。

[0930] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂(CH₂)₂CH₃或叔丁基。

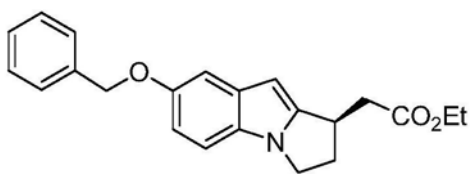
[0931] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或CH₂(CH₂)₂CH₃。

[0932] 在一些实施方案中,R⁶为CH₂CH₃。

[0933] 在一些实施方案中,R⁶为叔丁基。

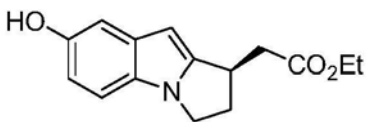
[0934] 在一些实施方案中,所述式 (IIi) 化合物为:

[0935]



[0936] 在一些实施方案中,式(IIj)化合物为:

[0937]



[0938] 在一些实施方案中,所述钯催化剂包括钯/碳。

[0939] 在一些实施方案中,所述钯催化剂包括约2%钯/碳至约10%钯/碳。

[0940] 在一些实施方案中,所述钯催化剂包括约10%钯/碳。

[0941] 在一些实施方案中,所述脱保护步骤溶剂包括适合的溶剂。

[0942] 在一些实施方案中,所述脱保护步骤溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、环己烷、戊烷、己烷、四氢呋喃、甲基叔丁基醚 (MTBE)、丙酮、乙基甲基酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯或乙酸异丙酯。

[0943] 在一些实施方案中,所述脱保护步骤溶剂包括乙酸乙酯。

[0944] 在一些实施方案中,乙酸乙酯基本上不含溶解的氧。

[0945] 在一些实施方案中,脱保护步骤还包括以下步骤:

[0946] 将钯催化剂添加至包含式(IIi)化合物和脱保护步骤溶剂的混合物中,形成第一脱保护步骤混合物。

[0947] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:

[0948] 在添加钯催化剂之前,用HCl处理包含式(IIi)化合物和脱保护步骤溶剂的混合物。

[0949] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:

[0950] 将所述第一脱保护步骤混合物暴露于氢气气氛,形成第二脱保护步骤混合物。

[0951] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:

[0952] 将所述第一脱保护步骤混合物暴露于压力为约10psi至约70psi的氢气气氛,形成第二脱保护步骤混合物。

[0953] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:

[0954] 将所述第一脱保护步骤混合物暴露于压力为约30psi至约60psi的氢气气氛,形成第二脱保护步骤混合物。

[0955] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:

[0956] 将所述第一脱保护步骤混合物暴露于压力为约50psi的氢气气氛,形成第二脱保护步骤混合物。

[0957] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:过滤所述第二脱保护步骤混合物形成第三脱保护步骤混合物。

[0958] 在一些实施方案中,所述第三脱保护步骤混合物基本上不含钯催化剂。

[0959] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:浓缩所述第三脱保护步骤混合物形成包含式(IIj)化合物的浓缩物。

[0960] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:向所述包含式(IIj)化合物的浓缩物添加包含甲基叔丁基醚(MTBE)和己烷的混合物,形成包含所述式(IIj)化合物的沉淀物。

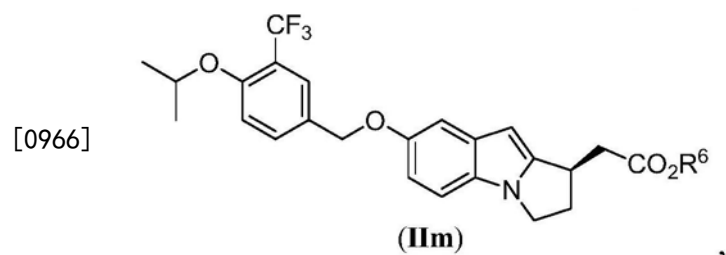
[0961] 在一些实施方案中,在甲基叔丁基醚(MTBE)和己烷之间的体积比为约1.0:2.0。

[0962] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:从包含甲基叔丁基醚(MTBE)和己烷的混合物分离式(IIj)化合物的沉淀物。

[0963] 在一些实施方案中,所述分离式(IIj)化合物的沉淀物包括过滤。

[0964] VII. 烷基化步骤

[0965] 本发明的一个方面涉及制备式(IIIm)化合物或其盐的方法,

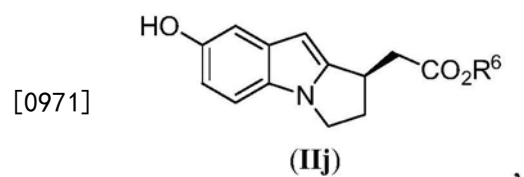


[0967] 其中R⁶为C₁-C₄烷基;

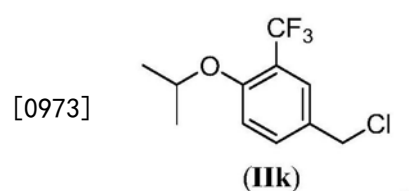
[0968] 包括以下步骤:

[0969] 在烷基化步骤碱和烷基化步骤溶剂的存在下,用式(IIk)的4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯烷基化式(IIj)化合物或其盐,形成式(IIIm)化合物,

[0970] 式(IIj)化合物为:



[0972] 式(IIk)为:



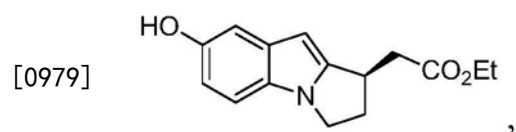
[0974] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂(CH₂)₂CH₃或叔丁基。

[0975] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或CH₂(CH₂)₂CH₃。

[0976] 在一些实施方案中,R⁶为CH₂CH₃。

[0977] 在一些实施方案中,R⁶为叔丁基。

[0978] 在一些实施方案中,式(IIj)化合物为:



[0980] 或其盐。

[0981] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤碱包括无机碱。

- [0982] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤碱包括碳酸盐碱。
- [0983] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤碱包括碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。
- [0984] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤碱包括碳酸铯。
- [0985] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤溶剂包括非质子溶剂。
- [0986] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤溶剂包括丙酮、2-丁酮、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基乙酰胺 (DMA)、四氢呋喃 (THF) 或乙腈。
- [0987] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤溶剂包括乙腈。
- [0988] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤溶剂包括二甲基甲酰胺 (DMF)。
- [0989] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤溶剂基本上不含水。
- [0990] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤在基本上惰性的气氛下进行。
- [0991] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤在包含氩气或氮气的基本上惰性的气氛下进行。
- [0992] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤在包含氮气的基本上惰性的气氛下进行。
- [0993] 在一些实施方案中,在4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯(式(IIk))、式(IIj)化合物或其盐和烷基化步骤碱之间的摩尔比为约1.0:1.0:0.5至约2.0:1.0:3.0。
- [0994] 在一些实施方案中,在4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯(式(IIk))、式(IIj)化合物或其盐和烷基化步骤碱之间的摩尔比为约1.0:1.0:1.0至约1.5:1.0:2.0。
- [0995] 在一些实施方案中,在4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯(式(IIk))、式(IIj)化合物或其盐和烷基化步骤碱之间的摩尔比为约1.0:1.0:1.0至约1.2:1.0:1.5。
- [0996] 在一些实施方案中,在4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯(式(IIk))、式(IIj)化合物或其盐和烷基化步骤碱之间的摩尔比为约1.0:1.0:1.3。
- [0997] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤在约20℃至约80℃的温度进行。
- [0998] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤在约55℃至约75℃的温度进行。
- [0999] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤在约60℃至约70℃的温度进行。
- [1000] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤在约65℃的温度进行。
- [1001] 在一些实施方案中,所述烷基化步骤还包括以下步骤:将4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯(式(IIk))添加至包含式(IIj)化合物或其盐、烷基化步骤碱和烷基化步骤溶剂的混合物中,形成烷基化步骤混合物。
- [1002] 在一些实施方案中,所述将4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯(式(IIk))添加至包含式(IIj)化合物或其盐、烷基化步骤碱和烷基化步骤溶剂的混合物中在约20℃至约35℃的温度进行。
- [1003] 在一些实施方案中,将所述烷基化步骤混合物维持在约25℃至约80℃的温度。
- [1004] 在一些实施方案中,将所述烷基化步骤混合物维持在约55℃至约75℃的温度。
- [1005] 在一些实施方案中,将所述烷基化步骤混合物维持在约60℃至约70℃的温度。
- [1006] 在一些实施方案中,将所述烷基化步骤混合物维持在约65℃的温度。
- [1007] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:从烷基化步骤混合物分离式(IIIm)化合物,形成包含式(IIIm)化合物的浓缩物。
- [1008] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:向所述包含式(IIIm)化合物的浓缩物添加包含甲基叔丁基醚(MTBE)和己烷的混合物,形成沉淀物。

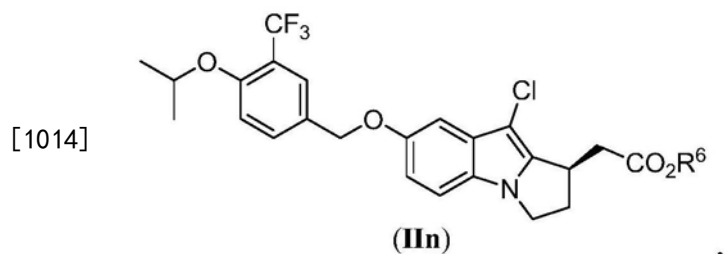
[1009] 在一些实施方案中,在甲基叔丁基醚(MTBE)和己烷之间的体积比为约1.0:1.0。

[1010] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:从包含甲基叔丁基醚(MTBE)和己烷的混合物分离式(IIIm)化合物的沉淀物。

[1011] 在一些实施方案中,所述分离式(IIIm)化合物的沉淀物包括过滤。

[1012] VIII.氯化步骤

[1013] 本发明的一个方面涉及制备式(IIIn)化合物的方法,

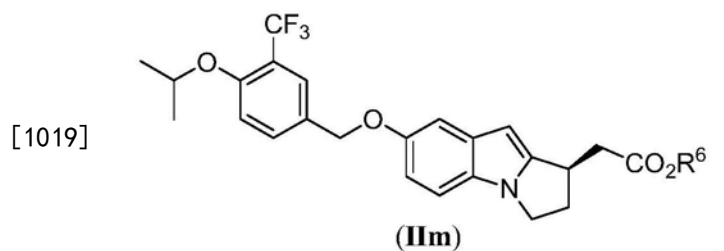


[1015] 其中R⁶为C₁-C₄烷基;

[1016] 包括以下步骤:

[1017] 在氯化步骤的溶剂的存在下,用氯化剂氯化式(IIIm)化合物或其盐,形成式(IIIn)化合物,

[1018] 式(IIIm)化合物为:



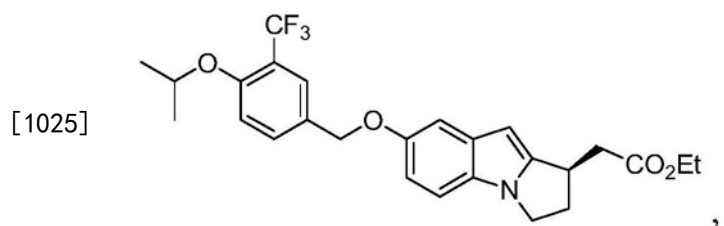
[1020] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂(CH₂)₂CH₃或叔丁基。

[1021] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或CH₂(CH₂)₂CH₃。

[1022] 在一些实施方案中,R⁶为CH₂CH₃。

[1023] 在一些实施方案中,R⁶为叔丁基。

[1024] 在一些实施方案中,式(IIIm)化合物为:



[1026] 或其盐。

[1027] 在一些实施方案中,所述氯化剂包括次氯酸叔丁基酯、氯气(即,Cl₂)、N-氯代琥珀酰胺(NCS)或三氯氰尿酸(TCCA)。

[1028] 在一些实施方案中,所述氯化剂包括N-氯代琥珀酰胺(NCS)。

[1029] 在一些实施方案中,所述氯化步骤的溶剂包括二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、四氢呋喃(THF)或乙腈。

[1030] 在一些实施方案中,所述氯化步骤的溶剂包括二氯甲烷。

[1031] 在一些实施方案中,氯化步骤还包括以下步骤:将氯化剂和氯化步骤的溶剂的混合物添加至式 (IIIm) 化合物或其盐和氯化步骤的溶剂的混合物中,形成氯化步骤混合物。

[1032] 在一些实施方案中,式 (IIIm) 化合物或其盐和氯化步骤的溶剂的混合物的温度为约-20℃至约30℃。

[1033] 在一些实施方案中,式 (IIIm) 化合物或其盐和氯化步骤的溶剂的混合物的温度为约-15℃至约15℃。

[1034] 在一些实施方案中,式 (IIIm) 化合物或其盐和氯化步骤的溶剂的混合物的温度为约-10℃至约10℃。

[1035] 在一些实施方案中,在将氯化剂和氯化步骤的溶剂的混合物添加至式 (IIIm) 化合物或其盐和氯化步骤的溶剂的混合物中之后,氯化步骤混合物的温度为约-10℃至约30℃。

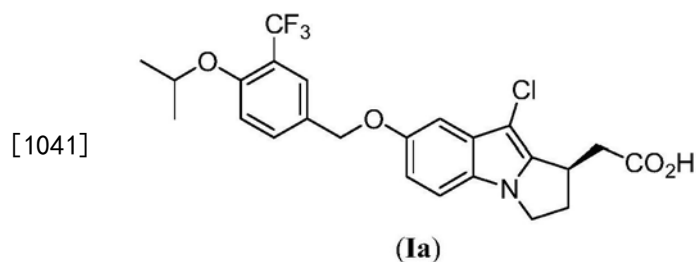
[1036] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:用硫代硫酸钠的含水混合物处理氯化步骤混合物,形成氯化步骤双相混合物。

[1037] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:将氯化步骤双相混合物分离成包含硫代硫酸钠的水相以及第二氯化步骤混合物。

[1038] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:浓缩所述第二氯化步骤混合物以分离式 (IIIn) 化合物。

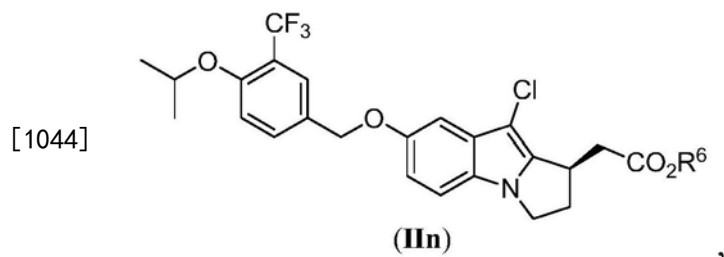
[1039] IX. 水解步骤

[1040] 本发明的一个方面涉及制备式 (Ia) 的 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的方法,



[1042] 包括以下步骤:

[1043] 在水解步骤的碱和水解步骤的溶剂的存在下,水解式 (IIIn) 化合物,形成 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(式 (Ia)),

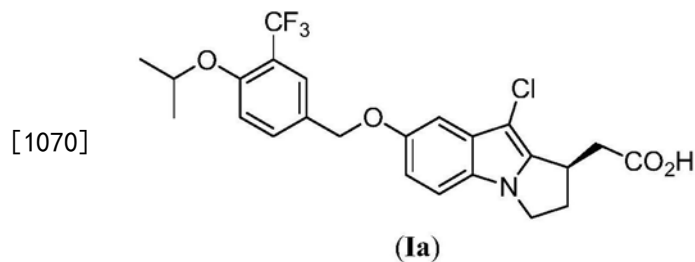


[1045] 其中R⁶为C₁-C₄烷基。

[1046] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂(CH₂)₂CH₃或叔丁基。

[1047] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或CH₂(CH₂)₂CH₃。

- [1048] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_2CH_3 。
- [1049] 在一些实施方案中, R^6 为叔丁基。
- [1050] 在一些实施方案中, 所述水解步骤的碱为碱金属氢氧化物。
- [1051] 在一些实施方案中, 所述水解步骤的碱选自氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾。
- [1052] 在一些实施方案中, 所述水解步骤的碱包括氢氧化钠。
- [1053] 在一些实施方案中, 所述水解步骤的碱包括氢氧化钾。
- [1054] 在一些实施方案中, 所述水解步骤的溶剂包括二噁烷、甲醇、乙醇、异丙醇或四氢呋喃。
- [1055] 在一些实施方案中, 所述水解步骤的溶剂包括二噁烷。
- [1056] 在一些实施方案中, 所述水解步骤的溶剂包括甲醇。
- [1057] 在一些实施方案中, 所述水解步骤的溶剂包括二噁烷、甲醇和水。
- [1058] 在一些实施方案中, 所述水解步骤在水的存在下进行。
- [1059] 在一些实施方案中, 所述水解步骤在约 10°C 至约 40°C 的温度进行。
- [1060] 在一些实施方案中, 所述水解步骤在约 15°C 至约 35°C 的温度进行。
- [1061] 在一些实施方案中, 所述水解步骤在约 20°C 至约 30°C 的温度进行。
- [1062] 在一些实施方案中, 所述水解步骤在约 25°C 的温度进行。
- [1063] 在一些实施方案中, 所述水解步骤还包括以下步骤: 分离式 (Ia) 的 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吲哚-1-基) 乙酸。
- [1064] 在一些实施方案中, 分离包括过滤。
- [1065] 在一些实施方案中, 在分离后, 式 (Ia) 的 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吲哚-1-基) 乙酸的对映体过量为约 95% 或更大。
- [1066] 在一些实施方案中, 在分离后, 式 (Ia) 的 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吲哚-1-基) 乙酸的对映体过量为约 97% 或更大。
- [1067] 在一些实施方案中, 在分离后, 式 (Ia) 的 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吲哚-1-基) 乙酸的对映体过量为约 98% 或更大。
- [1068] X. 接触步骤
- [1069] 本发明的一个方面涉及制备式 (Ia) 的 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吲哚-1-基) 乙酸的 L-赖氨酸盐的方法,



- [1071] 包括以下步骤:
- [1072] 在接触步骤的溶剂和 H_2O 的存在下, 使 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲

基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基) 乙酸与L-赖氨酸或其盐接触,形成式(Ia)的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐。

[1073] 在一些实施方案中,所述接触步骤的溶剂包括适合的溶剂。

[1074] 在一些实施方案中,所述接触步骤的溶剂包括非质子溶剂。

[1075] 在一些实施方案中,所述接触步骤的溶剂包括乙腈、四氢呋喃、丙酮或乙酸乙酯。

[1076] 在一些实施方案中,所述接触步骤的溶剂包括乙腈。

[1077] 在一些实施方案中,所述接触步骤的溶剂包括质子溶剂。

[1078] 在一些实施方案中,所述接触步骤的溶剂包括C₁-C₆醇。

[1079] 在一些实施方案中,所述接触步骤的溶剂包括乙醇或异丙醇。

[1080] 在一些实施方案中,所述接触步骤在基本上惰性的气氛下进行。

[1081] 在一些实施方案中,所述接触步骤在包含氩气或氮气的基本上惰性的气氛下进行。

[1082] 在一些实施方案中,所述接触步骤在包含氮气的基本上惰性的气氛下进行。

[1083] 在一些实施方案中,在(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸和L-赖氨酸之间的摩尔比为约1.0:1.0至约1.0:1.2。

[1084] 在一些实施方案中,在(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸和L-赖氨酸之间的摩尔比为约1.0:1.0。

[1085] 在一些实施方案中,所述接触步骤还包括以下步骤:将L-赖氨酸水溶液添加至包含(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸和接触溶剂的第一接触混合物中,形成第二接触混合物。

[1086] 在一些实施方案中,所述第一接触混合物的温度为约50℃至约80℃。

[1087] 在一些实施方案中,所述第一接触混合物的温度为约60℃至约75℃。

[1088] 在一些实施方案中,所述第一接触混合物的温度为约65℃至约75℃。

[1089] 在一些实施方案中,所述第一接触混合物的温度为约70℃。

[1090] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:冷却所述第二接触混合物并结晶(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐。

[1091] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下步骤:分离(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐。

[1092] 在一些实施方案中,分离包括过滤。

[1093] 在一些实施方案中,在分离后,所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐的纯度为约95%或更大。

[1094] 在一些实施方案中,在分离后,所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐的纯度为约97%或更大。

[1095] 在一些实施方案中,在分离后,所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)

苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐的纯度为约99%或更大。

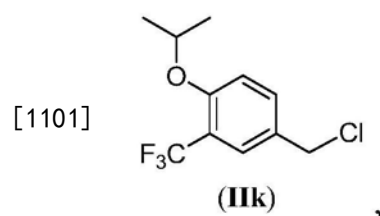
[1096] 在一些实施方案中,在分离后,所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐的对映体过量为约95%或更大。

[1097] 在一些实施方案中,在分离后,所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐的对映体过量为约97%或更大。

[1098] 在一些实施方案中,在分离后,所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐的对映体过量为约99%或更大。

[1099] XI.涉及中间体式(IIK)的4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯的方法

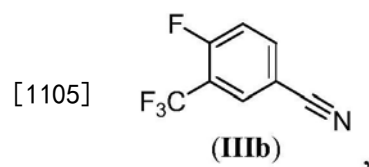
[1100] 本发明的一个方面涉及制备式(IIk)的4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯的方法,



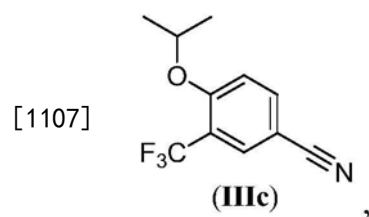
[1102] 其包括以下步骤:

[1103] a) 在添加步骤的碱和添加步骤的溶剂的存在下,将异丙醇添加至式(IIIb)的4-氟-3-(三氟甲基)苯甲腈中,形成式(IIIc)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈,

[1104] 式(IIIb)为:



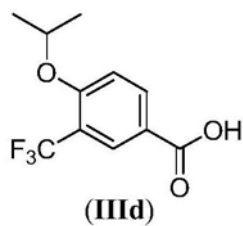
[1106] 式(IIIc)为:



[1108] b) 在水解步骤的氢氧化物碱、水解步骤的溶剂和水的存在下,水解式(IIIc)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈,形成式(IIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸或其盐,

[1109] 式(IIId)为:

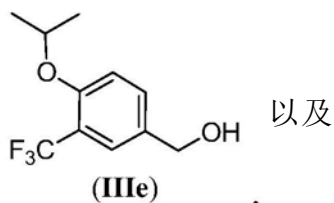
[1110]



[1111] c) 在还原剂和还原步骤的溶剂的存在下,还原式(IIIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸或其盐,形成式(IIIe)的(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇,

[1112] 式(IIIe)为:

[1113]



[1114] d) 在氯化剂和氯化步骤的溶剂的存在下,氯化式(IIIe)的(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇,形成式(IIk)的4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯。

[1115] 在一些实施方案中,所述添加步骤的碱包括碱金属C₃-C₈烷基氧化物。

[1116] 在一些实施方案中,所述添加步骤的碱包括碱金属丙-2-醇盐、碱金属2-甲基丙-2-醇盐、碱金属2-甲基丁-2-醇盐、碱金属2,3-二甲基丁-2-醇盐、碱金属2,3,3-三甲基丁-2-醇盐、碱金属3-甲基戊-3-醇盐或碱金属3-乙基戊-3-醇盐。在一些实施方案中,所述碱金属为锂、钠或钾。

[1117] 在一些实施方案中,所述添加步骤的碱包括丙-2-醇钾、2-甲基丙-2-醇钾、2-甲基丁-2-醇钾、2,3-二甲基丁-2-醇钾、2,3,3-三甲基丁-2-醇钾、3-甲基戊-3-醇钾或3-乙基戊-3-醇钾。

[1118] 在一些实施方案中,所述添加步骤的碱包括2-甲基丙-2-醇钾。

[1119] 在一些实施方案中,所述添加步骤的溶剂包括非质子溶剂。

[1120] 在一些实施方案中,所述添加步骤的溶剂包括四氢呋喃(THF)、2-甲基-四氢呋喃、乙醚、二丁基醚、叔丁基甲基醚或四氢吡喃。

[1121] 在一些实施方案中,所述添加步骤的溶剂包括四氢呋喃(THF)。

[1122] 在一些实施方案中,所述添加步骤的溶剂基本上不含水。

[1123] 在一些实施方案中,所述添加步骤在基本上惰性的气氛下进行。

[1124] 在一些实施方案中,所述添加步骤在包含氩气或氮气的基本上惰性的气氛下进行。

[1125] 在一些实施方案中,所述添加步骤在基本上包含氮气的气氛下进行。

[1126] 在一些实施方案中,所述添加步骤还包括以下步骤:

[1127] 将包含添加步骤的碱和添加步骤的溶剂的混合物添加至包含异丙醇、式(IIIb)的4-氟-3-(三氟甲基)苯甲腈和添加步骤的溶剂的混合物中,形成添加步骤混合物。

[1128] 在一些实施方案中,包含异丙醇、式(IIIb)的4-氟-3-(三氟甲基)苯甲腈和添加步骤的溶剂的混合物的温度为约-10℃至约10℃。

[1129] 在一些实施方案中,所述添加步骤混合物的温度为约-10℃至约35℃。

- [1130] 在一些实施方案中,所述添加步骤混合物的温度为约0℃至约35℃。
- [1131] 在一些实施方案中,所述添加步骤混合物的温度为约15℃至约35℃。
- [1132] 在一些实施方案中,所述添加步骤还包括以下步骤:
- [1133] 用水淬灭添加步骤混合物,形成包含式(IIIc)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈的双相混合物。
- [1134] 在一些实施方案中,所述添加步骤还包括以下步骤:
- [1135] 将包含式(IIIc)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈的双相混合物分离成水相和包含式(IIIc)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈的有机相。
- [1136] 在一些实施方案中,所述添加步骤还包括以下步骤:从包含式(IIIc)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈的有机相分离式(IIIc)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈。
- [1137] 在一些实施方案中,所述水解步骤的氢氧化物碱包括氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾。
- [1138] 在一些实施方案中,所述水解步骤的氢氧化物碱包括氢氧化钠。
- [1139] 在一些实施方案中,所述水解步骤的溶剂包括C₁-C₄烷基醇。
- [1140] 在一些实施方案中,所述水解步骤的溶剂包括甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或正丁醇。
- [1141] 在一些实施方案中,所述水解步骤的溶剂包括乙醇。
- [1142] 在一些实施方案中,所述水解步骤还包括以下步骤:
- [1143] 将水解步骤的氢氧化物碱的含水混合物添加至包含式(IIIc)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈和水解步骤的溶剂的混合物中,形成水解步骤混合物。
- [1144] 在一些实施方案中,所述水解步骤混合物的温度为约20℃至约90℃。
- [1145] 在一些实施方案中,所述水解步骤混合物的温度为约40℃至约85℃。
- [1146] 在一些实施方案中,所述水解步骤混合物的温度为约60℃至约80℃。
- [1147] 在一些实施方案中,所述水解步骤还包括以下步骤:
- [1148] 浓缩水解步骤混合物,形成包含式(IIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸或其盐的浓缩物。
- [1149] 在一些实施方案中,所述水解步骤还包括以下步骤:
- [1150] 用布郎斯台德酸处理包含式(IIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸或其盐的浓缩物,形成包含式(IIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸或其盐的悬浮液。
- [1151] 在一些实施方案中,所述布郎斯台德酸包括HCl水溶液。
- [1152] 在一些实施方案中,所述水解步骤还包括以下步骤:从包含式(IIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸或其盐的悬浮液分离式(IIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸或其盐。
- [1153] 在一些实施方案中,所述分离式(IIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸或其盐通过过滤进行。
- [1154] 在一些实施方案中,所述还原步骤试剂包括BH₃或氢化铝锂(LAH)。
- [1155] 在一些实施方案中,所述还原步骤试剂包括BH₃。
- [1156] 在一些实施方案中,所述还原步骤试剂包括BH₃·THF或BH₃·S(CH₃)₂。
- [1157] 在一些实施方案中,所述还原步骤的溶剂包括四氢呋喃(THF)、2-甲基-四氢呋喃、

乙醚、二丁基醚、叔丁基甲基醚或四氢吡喃。

[1158] 在一些实施方案中,所述还原步骤的溶剂包括四氢呋喃(THF)。

[1159] 在一些实施方案中,所述还原步骤还包括以下步骤:

[1160] 将包含还原步骤试剂和还原步骤的溶剂的混合物添加至包含式(IIIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸或其盐和还原步骤的溶剂的混合物中,形成第一还原步骤混合物。

[1161] 在一些实施方案中,包含式(IIIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸和还原步骤的溶剂的混合物的温度为约-15℃至约15℃。

[1162] 在一些实施方案中,包含式(IIIId)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸和还原步骤的溶剂的混合物的温度为约-5℃至约5℃。

[1163] 在一些实施方案中,所述还原步骤还包括以下步骤:将第一还原步骤混合物温热至约20℃至约35℃的温度。

[1164] 在一些实施方案中,所述还原步骤还包括以下步骤:将第一还原步骤混合物温热至约20℃至约30℃的温度。

[1165] 在一些实施方案中,所述还原步骤还包括以下步骤:将第一还原步骤混合物温热至约25℃的温度。

[1166] 在一些实施方案中,所述还原步骤还包括以下步骤:

[1167] 用C₁-C₄烷基醇或布郎斯台德酸或同时使用二者淬灭第一还原步骤混合物,形成包含式(IIIe)的(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇的第二还原步骤混合物。

[1168] 在一些实施方案中,C₁-C₄烷基醇包括甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或正丁醇。

[1169] 在一些实施方案中,C₁-C₄烷基醇包括甲醇。

[1170] 在一些实施方案中,所述布郎斯台德酸包括HCl。

[1171] 在一些实施方案中,所述布郎斯台德酸包括HCl水溶液。

[1172] 在一些实施方案中,还包括以下步骤:从第二还原步骤混合物分离式(IIIe)的(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇。

[1173] 在一些实施方案中,所述氯化步骤试剂包括亚硫酰氯、三氯氰尿酸(TCCA)、草酰氯、草酰氯/DMF、PPh₃/Cl₃CC(O)CCl₃或PPh₃/Cl₃CN。

[1174] 在一些实施方案中,所述氯化步骤试剂包括亚硫酰氯。

[1175] 在一些实施方案中,所述氯化步骤的溶剂包括甲苯、苯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃(THF)、2-甲基-四氢呋喃、乙醚、二丁基醚、叔丁基甲基醚或四氢吡喃。

[1176] 在一些实施方案中,所述氯化步骤的溶剂包括甲苯。

[1177] 在一些实施方案中,所述氯化步骤还包括以下步骤:

[1178] 将氯化步骤试剂添加至包含式(IIIe)的(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇和氯化步骤的溶剂的混合物中,形成第一氯化步骤混合物。

[1179] 在一些实施方案中,所述第一氯化步骤混合物的温度为约10℃至约55℃。

[1180] 在一些实施方案中,所述第一氯化步骤混合物的温度为约15℃至约45℃。

[1181] 在一些实施方案中,所述第一氯化步骤混合物的温度为约20℃至约35℃。

[1182] 在一些实施方案中,所述氯化步骤还包括以下步骤:

[1183] 浓缩所述第一氯化步骤混合物,形成包含式(IIk)的4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-

(三氟甲基)苯的第二氯化步骤混合物。

[1184] 在一些实施方案中,所述氯化步骤还包括以下步骤:用氯化步骤的碱处理所述包含式 (IIk) 的 4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯的第二氯化步骤混合物。

[1185] 在一些实施方案中,所述氯化步骤还包括以下步骤:分离式 (IIk) 的 4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯。

[1186] 在一些实施方案中,所述分离式 (IIk) 的 4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯包括蒸馏。

[1187] 在一些实施方案中,所述分离式 (IIk) 的 4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯包括蒸馏,其中式 (IIk) 的 4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯在约 0.1 毫托的真空在约 80°C 至约 90°C 的温度蒸馏。

[1188] 用途和中间体

[1189] 本发明的一个方面特别地提供通过本申请所述的任何方法制备的中间体。

[1190] 本发明还提供药物组合物,其包含通过本申请所述的任何方法制备的化合物。

[1191] 本发明还提供制备药物组合物的方法,其包括混合式 (Ia) 化合物或其盐与药用载体,其中式 (Ia) 化合物或其盐通过本申请所述的任何方法制备。

[1192] 本发明还提供中间体,如本申请所述,其用于制备药物组合物的方法中,所述药物组合物用于治疗个体中的 S1P1 受体相关障碍。

[1193] 本发明还提供本申请所述的化合物在制备药物组合物的方法中的用途,所述药物组合物用于治疗 S1P1 受体相关障碍。

[1194] 本发明的一个方面涉及由本申请所述的任何化学式表示的化合物。

[1195] 本发明的一个方面涉及由本申请所述的任何化学式表示的化合物,其用于制备药物组合物的方法中,所述药物组合物用于治疗个体中的 S1P1 受体相关障碍。

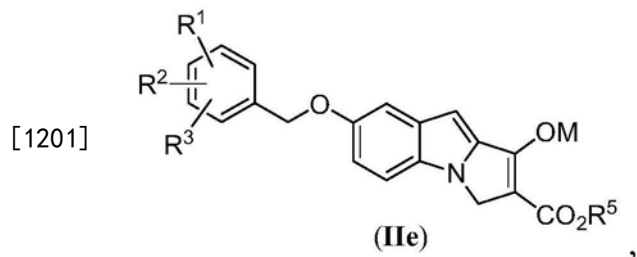
[1196] 本发明的一个方面涉及根据本申请所述的任何方法制备的由本申请所述的任何化学式表示的化合物。

[1197] 本发明的一个方面涉及根据本申请所述的任何方法制备的由本申请所述的任何化学式表示的化合物,其用于制备药物组合物的方法中,所述药物组合物用于治疗个体中的 S1P1 受体相关障碍。

[1198] 本发明还提供中间体,其可用于制备式 (Ia) 的 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸、其盐和晶体形式。

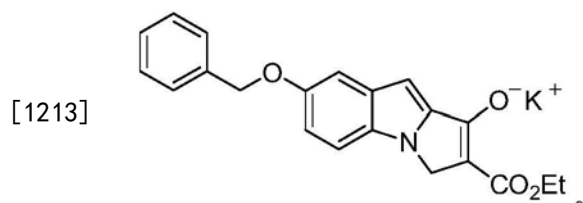
[1199] 1) 式 (IIe) 化合物

[1200] 本发明的一个方面涉及式 (IIe) 化合物:



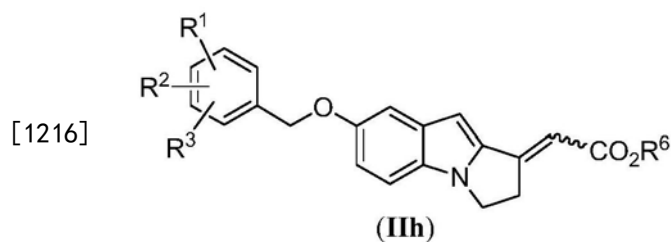
[1202] 其中 R¹、R² 和 R³ 各自独立地选自 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、卤素、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 卤代烷氧基和硝基; R⁵ 为 C₁-C₄ 烷基; 以及 M 为钾。

- [1203] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。
- [1204] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 CH_3 和 OCH_3 。
- [1205] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 $OCH(CH_3)_2$ 和 CF_3 。
- [1206] 在一些实施方案中, R^1 为H。
- [1207] 在一些实施方案中, R^2 为 $OCH(CH_3)_2$ 。
- [1208] 在一些实施方案中, R^3 为 CF_3 。
- [1209] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H。
- [1210] 在一些实施方案中, R^5 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。
- [1211] 在一些实施方案中, R^5 为 CH_2CH_3 。
- [1212] 在一些实施方案中, 式 (IIe) 化合物为:



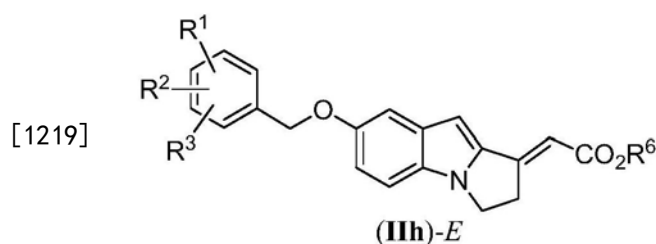
[1214] 2) 式 (IIh) 化合物

[1215] 本发明的一个方面涉及式 (IIh) 化合物或其盐:

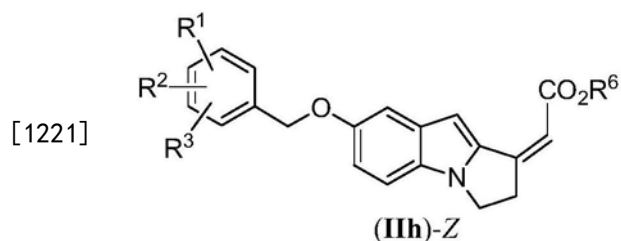


[1217] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和硝基;以及 R^6 为 C_1 - C_4 烷基。

[1218] 在一些实施方案中, 所述式 (IIh) 化合物具有式 (IIh)-E:



[1220] 在一些实施方案中, 所述式 (IIh) 化合物具有式 (IIh)-Z:



[1222] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[1223] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 CH_3 和 OCH_3 。

[1224] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H。

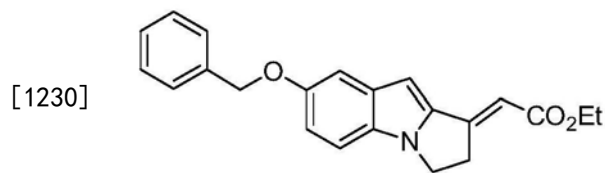
[1225] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 或叔丁基。

[1226] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。

[1227] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_2CH_3 。

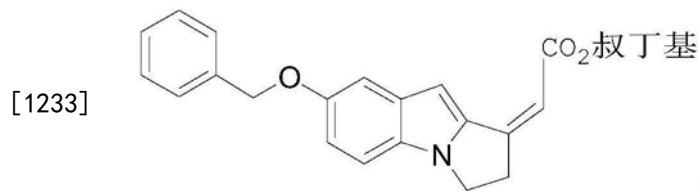
[1228] 在一些实施方案中, R^6 为叔丁基。

[1229] 在一些实施方案中, 所述式 (IIh) 化合物为:



[1231] 或其盐。

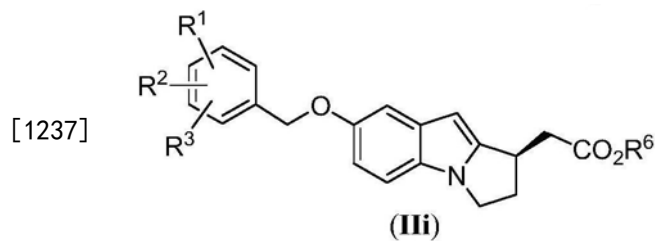
[1232] 在一些实施方案中, 所述式 (IIh) 化合物为:



[1234] 或其盐。

[1235] 3) 式 (IIi) 化合物

[1236] 本发明的一个方面涉及式 (IIi) 化合物:



[1238] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和硝基; 以及 R^6 为 C_1 - C_4 烷基。

[1239] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[1240] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H、 CH_3 和 OCH_3 。

[1241] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自为H。

[1242] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 或叔丁基。

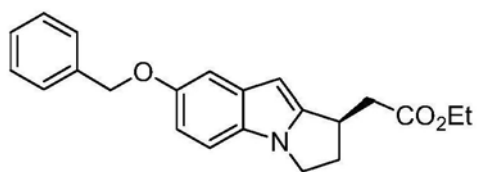
[1243] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 $CH_2(CH_2)_2CH_3$ 。

[1244] 在一些实施方案中, R^6 为 CH_2CH_3 。

[1245] 在一些实施方案中, R^6 为叔丁基。

[1246] 在一些实施方案中, 所述式 (IIh) 化合物为:

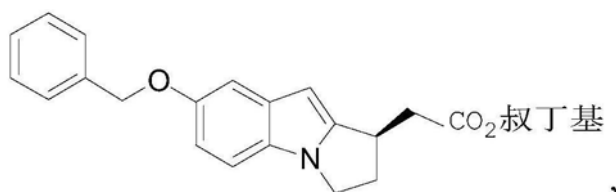
[1247]



[1248] 或其盐。

[1249] 在一些实施方案中,所述式 (IIh) 化合物为:

[1250]

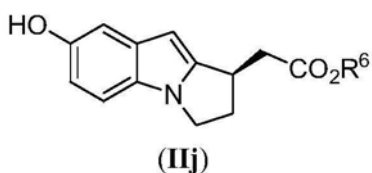


[1251] 或其盐。

[1252] 3) 式 (IIj) 化合物

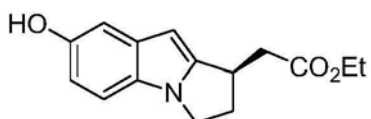
[1253] 本发明的一个方面涉及式 (IIj) 化合物或其盐:

[1254]

[1255] 其中R⁶为C₁-C₄烷基。[1256] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂(CH₂)₂CH₃或叔丁基。[1257] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或CH₂(CH₂)₂CH₃。[1258] 在一些实施方案中,R⁶为CH₂CH₃。[1259] 在一些实施方案中,R⁶为叔丁基。

[1260] 在一些实施方案中,式 (IIj) 化合物为:

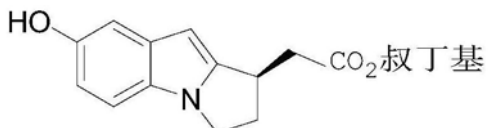
[1261]



[1262] 或其盐。

[1263] 在一些实施方案中,式 (IIj) 化合物为:

[1264]

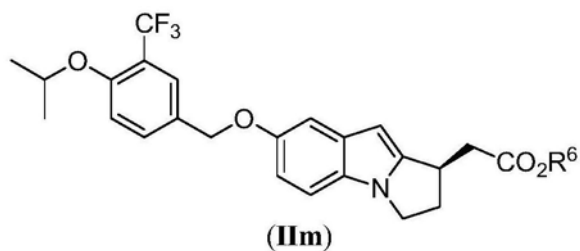


[1265] 或其盐。

[1266] 4) 式 (IIm) 化合物

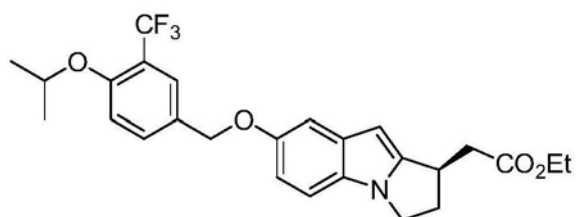
[1267] 本发明的一个方面涉及式 (IIm) 化合物或其盐:

[1268]

[1269] 其中R⁶为C₁-C₄烷基。[1270] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂(CH₂)₂CH₃或叔丁基。[1271] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或CH₂(CH₂)₂CH₃。[1272] 在一些实施方案中,R⁶为CH₂CH₃。[1273] 在一些实施方案中,R⁶为叔丁基。

[1274] 在一些实施方案中,式 (IIIm) 化合物为:

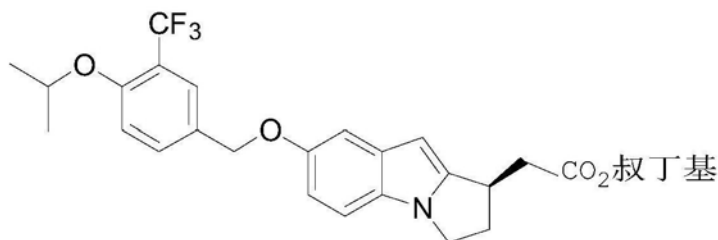
[1275]



[1276] 或其盐。

[1277] 在一些实施方案中,式 (IIIm) 化合物为:

[1278]

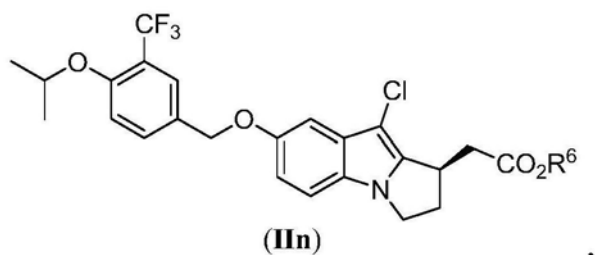


[1279] 或其盐。

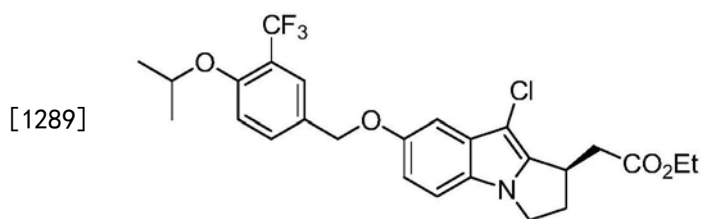
[1280] 5) 式 (IIIn) 化合物

[1281] 本发明的一个方面涉及式 (IIIn) 化合物或其盐:

[1282]

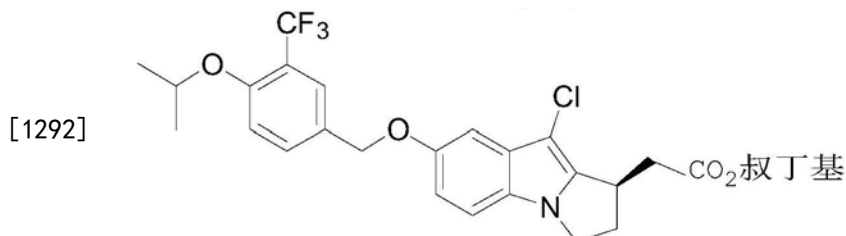
[1283] 其中R⁶为C₁-C₄烷基。[1284] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂(CH₂)₂CH₃或叔丁基。[1285] 在一些实施方案中,R⁶为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或CH₂(CH₂)₂CH₃。[1286] 在一些实施方案中,R⁶为CH₂CH₃。[1287] 在一些实施方案中,R⁶为叔丁基。

[1288] 在一些实施方案中,式 (IIIn) 化合物为:



[1290] 或其盐。

[1291] 在一些实施方案中,式(IIIn)化合物为:



[1293] 或其盐。

[1294] 其它用途

[1295] 本发明另一个目的涉及经放射标记的本发明化合物,所述经放射标记的化合物不仅用在体外和体内放射成像中,而且还用在体外和体内测定中,用于定位和定量在组织样品包括人类中的S1P1受体,以及用于识别经放射标记的化合物抑制结合的S1P1受体配体。本发明的另一目的是开发新颖的S1P1受体测定,所述测定包含所述经放射标记的化合物。

[1296] 本发明涵盖经同位素标记的本发明化合物。经同位素标记的化合物或者经放射标记的化合物是如下那些化合物,所述化合物与本申请披露的化合物相同,但就下面事实不同:一个或者多个原子被如下原子置换或者取代,所述原子具有的原子质量或者质量数与自然界发现的最常见原子的原子质量或者质量数不同。可结合到本发明化合物中的合适放射性核素包括但不限于 ^2H (对于氘也写作D)、 ^3H (对于氚也写作T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。结合到本发明放射标记的化合物中的放射性核素将取决于所述放射标记的化合物的具体应用。例如,对于体外S1P1受体标记和竞争测定,结合 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或者 ^{35}S 的化合物通常是最有用的。对于放射成像应用, ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或者 ^{77}Br 通常是最有用的。

[1297] 应理解的是,“放射标记的”或者“标记的化合物”是已经结合至少一个放射核素的式(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIIm)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物;在一些实施方案中,所述放射核素选自 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 和 ^{82}Br 。

[1298] 本发明一些同位素标记的化合物用在化合物和/或者底物组织分配测定中。在一些实施方案中,所述放射性核素 ^3H 和/或者 ^{14}C 同位素在这些研究中是有用的。此外,用较重同位素诸如氘(即, ^2H)取代可得到由较大代谢稳定性带来的一些治疗益处(例如,体内半衰期增加或者剂量需要量减少),并因此在一些情况下是优选的。本发明同位素标记的化合物通常可采用下述与方案和本申请实施例中披露的那些方法类似的方法,通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。其它有用的合成方法在下文中讨论。此外,应当理解的是,所有在本发明化合物中表示的原子都可以是所述原子最常出现的同位素或者是稀有放射同位素或者是非放射活性同位素。

[1299] 用于将放射同位素结合到有机化合物中的合成方法对本发明化合物是适用的,以及是本领域公知的。这些合成方法(例如,将活性水平的氚结合到目标分子中)如下所述:

[1300] A. 用氚气体催化还原:该方法通常得到高比放射性的产物,以及需要卤化或者不饱和的前体。

[1301] B. 用硼氢化钠 [^3H] 还原:该方法相当廉价以及需要含有可还原官能团诸如醛、酮、内酯、酯等的前体。

[1302] C. 用氢化铝锂 [^3H] 还原:该方法以几乎理论比放射性得到产物。其也需要含有可还原官能团诸如醛、酮、内酯、酯等的前体。

[1303] D. 氚气体暴露标记:该方法包括在合适催化剂的存在下将含有可交换质子的前体暴露于氚气体。

[1304] E. 使用碘甲烷 [^3H] N-甲基化:通常采用该方法通过用高比放射性碘甲烷 (^3H) 处理合适的前体制备 O-甲基或者 N-甲基 (^3H) 产物。一般而言,该方法允许较高的比放射性,例如,约 70-90 Ci/mmol。

[1305] 用于将活性水平的 ^{125}I 结合到目标分子中的合成方法包括:

[1306] A. 桑德迈 (Sandmeyer) 及类似反应:该方法将芳基胺或者杂芳基胺转化成重氮盐,诸如重氮四氟硼酸盐,以及随后使用 Na^{125}I 转化成 ^{125}I 标记的化合物。代表性方法由 Zhu, G-D 及其同事在 J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948 中报道。

[1307] B. 苯酚的邻位碘 (^{125}I) 化:该方法允许 ^{125}I 结合在苯酚的邻位,如由 Collier, T. L 及其同事在 J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266 中所报道。

[1308] C. 芳基溴化物和杂芳基溴化物用 ^{125}I 交换:该方法通常是一个两步过程。第一步是使用例如如下方法将芳基溴化物或者杂芳基溴化物转化成相应的三烷基锡中间体:进行 Pd 催化的反应[即, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] 或者在卤化三烷基锡或者六烷基二锡[例如, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$] 存在下使用芳基锂或者杂芳基锂。代表性方法由 Le Bas, M.-D 及其同事在 J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282 中报道。

[1309] 放射标记的式 (Ia) 的 S1P1 受体化合物可用在筛选测定中以识别/评价化合物。一般而言,可就新合成的或者识别的化合物(即,测试化合物)降低“放射标记的式 (Ia) 化合物”与 S1P1 受体结合的能力进行评价。因此,测试化合物与“放射标记的式 (Ia) 化合物”竞争结合至 S1P1 受体的能力与其结合亲和力直接相关。

[1310] 本发明经标记的化合物与 S1P1 受体结合。在一个实施方案中,所述经标记的化合物具有小于约 500 μM 的 IC_{50} , 在另一个实施方案中,所述经标记的化合物具有小于约 100 μM 的 IC_{50} , 在另一个实施方案中,所述经标记的化合物具有小于约 10 μM 的 IC_{50} , 在另一个实施方案中,所述经标记的化合物具有小于约 1 μM 的 IC_{50} , 以及在另一个实施方案中,所述经标记的抑制剂具有小于约 0.1 μM 的 IC_{50} 。

[1311] 基于对该说明书等内容的回顾,所披露的受体和方法的其它用途对本领域那些技术人员将会是显而易见的。

[1312] 将意识到的是,本发明方法的步骤不需要进行任何具体的次数或者不需要按任何具体的顺序进行。基于对本发明下述实施例的考察,本发明的其它目的、益处和新颖特征对于本领域技术人员来说会变得显而易见,所述实施例意欲进行示例说明而不是意欲进行限制。

[1313] 本申请还涉及以下各项：

[1314] 项1.选自以下的盐：

[1315] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐；

[1316] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐；

[1317] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物；

[1318] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物；

[1319] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇盐；

[1320] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-精氨酸盐；

[1321] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸锌盐；

[1322] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钙盐；

[1323] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸N-甲基葡萄糖胺盐；

[1324] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钾盐；和

[1325] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸镁盐。

[1326] 项2.项1的盐,其为(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐。

[1327] 项3.项2的盐的晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约6.9°和约11.4°^{2θ}处的峰。

[1328] 项4.项2的盐的晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约6.9°、约11.4°、约13.7°、约21.7°和约22.9°^{2θ}处的峰。

[1329] 项5.项2的盐的晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图包含在约6.9°、约11.4°、约13.6°、约13.7°、约19.8°、约20.6°、约21.7°、约22.1°和约22.9°^{2θ}处的峰。

[1330] 项6.项2的盐的晶体形式,其具有的X-射线粉末衍射图基本上如图4中所示。

[1331] 项7.项2-6中的任一项的盐的晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约213℃至约217℃的吸热谱线。

[1332] 项8.项2-6中的任一项的盐的晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约220℃至约224℃的吸热谱线。

[1333] 项9.项2-6中的任一项的盐的晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图包含第一外推起始温度为约213℃至约217℃；以及第二外推起始温度为约220℃至约224℃的吸热

谱线。

[1334] 项10.项2-6中的任一项的盐的晶体形式,其具有的差示扫描量热法热谱图基本上如图5中所示。

[1335] 项11.项2-10中的任一项的盐的晶体形式,其具有的热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

[1336] 项12.项2-10中的任一项的盐的晶体形式,其具有的热重分析曲线基本上如图5中所示。

[1337] 项13.项2的盐的晶体形式,其

[1338] 1) X-射线衍射图包含在约6.9°、约11.4°、约13.7°、约21.7°和约22.9°2 θ 处的峰;

[1339] 2) 差示扫描量热法热谱图包含外推起始温度为约213℃至约217℃的吸热谱线;和/或

[1340] 3) 热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

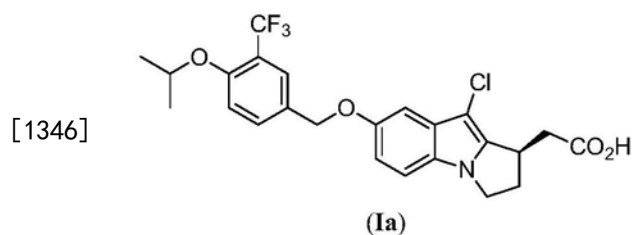
[1341] 项14.项2的盐的晶体形式,其

[1342] 1) X-射线衍射图包含在约6.9°、约11.4°、约13.6°、约13.7°、约19.8°、约20.6°、约21.7°、约22.1°和约22.9°2 θ 处的峰;

[1343] 2) 差示扫描量热法热谱图包含第一外推起始温度为约213℃至约217℃;以及第二外推起始温度为约220℃至约224℃的吸热谱线;和/或

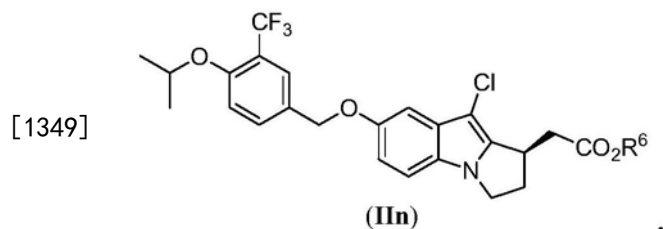
[1344] 3) 热重分析曲线显示高至约110℃时的少于约0.1%重量损失。

[1345] 项15.制备式(Ia)的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐的方法:



[1347] 其包括以下步骤:

[1348] a) 在水解步骤的碱和水解步骤的溶剂的存在下水解式(IIIn)化合物形成所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸,所述式(IIIn)化合物为:

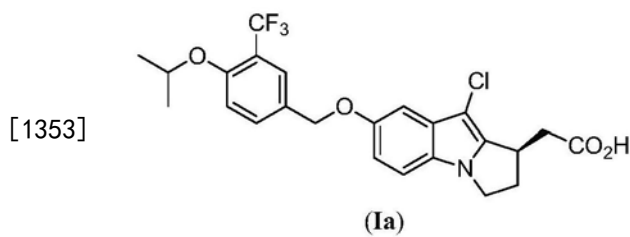


[1350] 其中R⁶为C₁-C₄烷基;以及

[1351] b) 在接触步骤的溶剂和H₂O的存在下,使所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸与L-赖氨酸或其盐接触,形成所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,

2-a]吡咯-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐。

[1352] 项16.制备式(Ia)的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡咯-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐的方法:



[1354] 其包括以下步骤:

[1355] 在接触步骤的溶剂和H₂O的存在下,使(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡咯-1-基)乙酸与L-赖氨酸或其盐接触,形成所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡咯-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐。

[1356] 项17.项16的方法,其中所述接触步骤的溶剂包括乙腈、四氢呋喃、丙酮或乙酸乙酯。

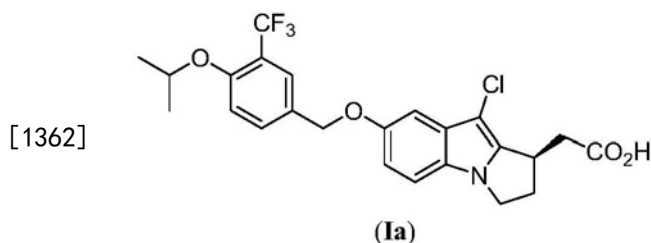
[1357] 项18.项16的方法,其中所述接触步骤的溶剂包括乙醇或异丙醇。

[1358] 项19.项16-18中的任一项的方法,其中在所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡咯-1-基)乙酸和L-赖氨酸之间的摩尔比为约1.0:1.0-约1.0:1.2。

[1359] 项20.项16-19中的任一项的方法,所述方法进一步包括以下步骤:分离所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡咯-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐。

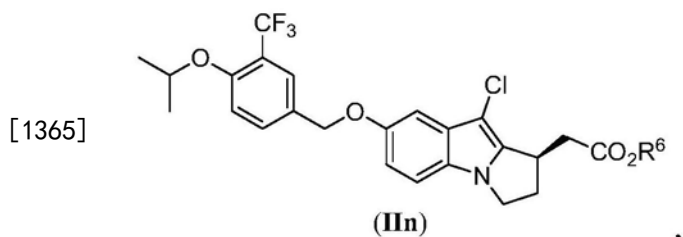
[1360] 项21.项20的方法,其中在所述分离后,所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡咯-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐具有约97%或更高的纯度和约97%或更大的对映体过量。

[1361] 项22.制备式(Ia)的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡咯-1-基)乙酸的方法,所述式(Ia)为:



[1363] 其包括以下步骤:

[1364] 在水解步骤的碱和水解步骤的溶剂的存在下水解式(IIIn)化合物形成所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡咯-1-基)乙酸,所述式(IIIn)化合物为:



[1366] 其中R⁶为C₁-C₄烷基。

[1367] 项23. 项22的方法, 其中R⁶为CH₂CH₃。

[1368] 项24. 项22或23的方法, 其中所述水解步骤的碱包括氢氧化钠。

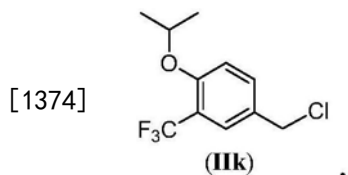
[1369] 项25. 项22-24中的任一项的方法, 其中所述水解步骤的溶剂包括二噁烷、甲醇和水。

[1370] 项26. 项22-25中的任一项的方法, 其中所述水解进一步包括以下步骤: 分离所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸。

[1371] 项27. 项26的方法, 其中在所述分离后, 所述(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸具有约97%或更大的对映体过量。

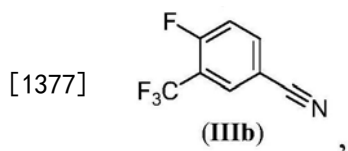
[1372] 项28. 通过项15-21中的任一项的方法制备的盐, 其中所述盐为(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的或者通过项22-27中的任一项的方法制备的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的L-赖氨酸盐。

[1373] 项29. 制备式(IIk)的4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯的方法, 所述式(IIk)为:

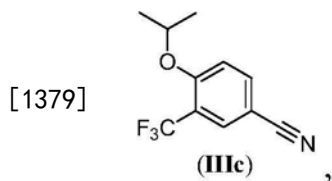


[1375] 其包括以下步骤:

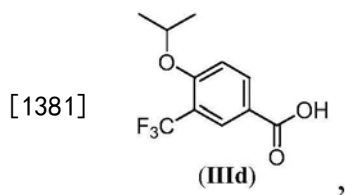
[1376] a) 在添加步骤的碱和添加步骤的溶剂的存在下, 将异丙醇添加至式(IIIb)的4-氟-3-(三氟甲基)苯甲腈中:



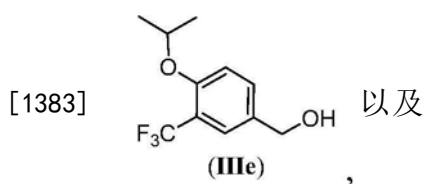
[1378] 形成式(IIIc)的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈:



[1380] b) 在水解步骤的氢氧化物碱、水解步骤的溶剂和水的存在下水解所述式 (IIIc) 的 4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苯甲腈, 形成式 (IIId) 的 4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苯甲酸或其盐:



[1382] c) 在还原剂和还原步骤的溶剂的存在下, 还原所述式 (IIId) 的 4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苯甲酸或其盐, 形成式 (IIIe) 的 (4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苯基) 甲醇:



[1384] d) 在氯化剂和氯化步骤的溶剂的存在下氯化所述式 (IIIe) 的 (4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苯基) 甲醇, 形成所述式 (IIk) 的 4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基) 苯。

[1385] 项30. 项29的方法, 其中所述添加步骤的碱包括2-甲基丙-2-醇钾。

[1386] 项31. 项29或30的方法, 其中所述添加步骤的溶剂包括四氢呋喃。

[1387] 项32. 项29-31中的任一项的方法, 其中所述水解步骤的氢氧化物碱包括氢氧化钠。

[1388] 项33. 项29-32中的任一项的方法, 其中所述水解步骤的溶剂包括乙醇。

[1389] 项34. 项29-33中的任一项的方法, 其中所述还原剂包括BH₃。

[1390] 项35. 项29-34中的任一项的方法, 其中所述还原步骤的溶剂包括四氢呋喃。

[1391] 项36. 项29-35中的任一项的方法, 其中所述氯化剂包括亚硫酸氯。

[1392] 项37. 项29-37中的任一项的方法, 其中所述氯化步骤的溶剂包括甲苯。

[1393] 项38. 组合物, 其包含所述项1或2的盐, 或所述项3-14中的任一项的晶体形式。

[1394] 项39. 项38的组合物, 其中所述盐或所述晶体形式构成所述组合物的约97重量%或更多。

[1395] 项40. 药物组合物, 其包含所述项1、2或28的盐, 或所述项3-14中的任一项的晶体形式和药用载体。

[1396] 项41. 用于制备组合物的方法, 所述方法包括混合项1、2或28的盐, 或所述项3-14中的任一项的晶体形式和药用载体。

[1397] 项42. 治疗个体中的S1P1受体相关障碍的方法, 其包括向所述需要治疗的个体给药治疗有效量的项1、2或28的盐, 或者所述项3-14中的任一项的晶体形式, 或者项40的药物组合物。

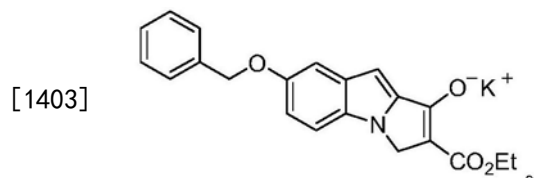
[1398] 项43. 项1、2或28的盐或项3-14中的任一项的晶体形式在制备用于治疗S1P1受体相关障碍的药物中的用途。

[1399] 项44. 项1、2或28的盐, 或项3-14中的任一项的晶体形式, 或项40的药物组合物, 其用于通过疗法治疗人或动物体的方法中。

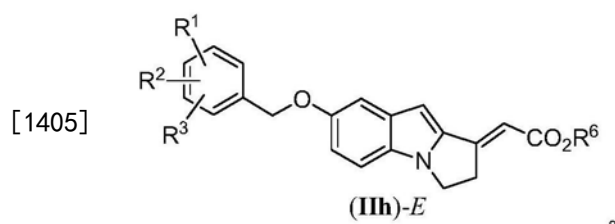
[1400] 项45. 项1、2或28的盐, 或项3-14中的任一项的晶体形式, 或项40的药物组合物, 其用于治疗S1P1受体相关障碍的方法中。

[1401] 项46. 项42的方法, 项43的用途, 项44、45的盐, 或项40的药物组合物, 其中所述S1P1受体相关障碍选自银屑病、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、I型糖尿病、痤疮、心肌缺血再灌注损伤、高血压性肾病、肾小球硬化、胃炎、多肌炎、甲状腺炎、白癜风、肝炎和胆汁性肝硬化。

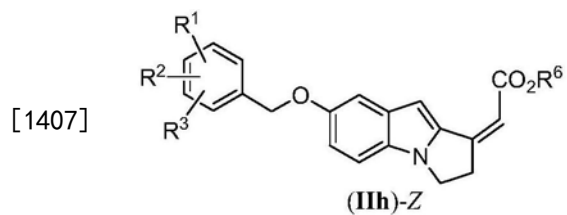
[1402] 项47. 下式的化合物:



[1404] 项48. 式 (IIh) -E 的化合物, 或其盐:

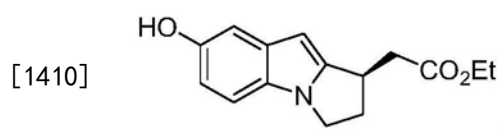


[1406] 项49. 式 (IIh) -Z 的化合物, 或其盐:

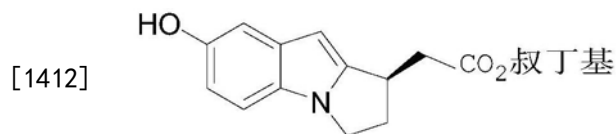


[1408] 项50. 项48或49的化合物, 其中R¹、R²和R³各自为H, 以及R⁶为CH₂CH₃或叔丁基。

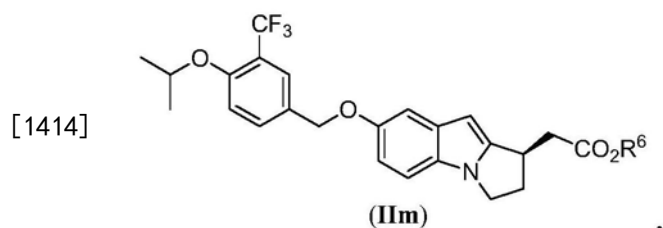
[1409] 项51. 下式的化合物; 或其盐:



[1411] 项52. 下式的化合物; 或其盐:



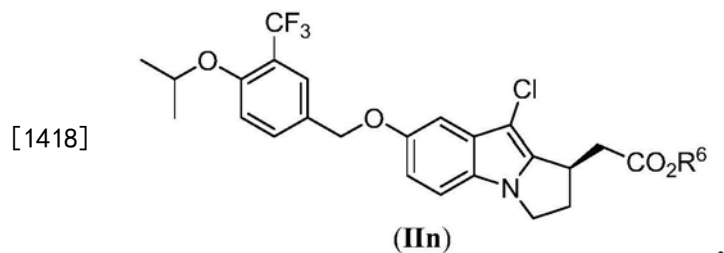
[1413] 项53. 式 (IIIm) 的化合物, 或其盐:



[1415] 其中R⁶为C₁-C₄烷基。

[1416] 项54. 项53的化合物, 其中R⁶为CH₂CH₃或叔丁基。

[1417] 项55. 式 (IIIn) 的化合物, 或其盐:



[1419] 其中R⁶为C₁-C₄烷基。

[1420] 项56. 项55的化合物, 其中R⁶为CH₂CH₃或叔丁基。

[1421] 实施例

[1422] 实施例1: 本发明化合物的合成.

[1423] 本发明化合物和它们的合成通过如下实施例来进一步说明。提供下述实施例进一步定义本发明, 然而不是将本发明限制为这些实施例的具体情况。按照CS ChemDraw Ultra 7.0.1版、AutoNom 2.2版或者CS ChemDraw Ultra 9.0.7版对本申请上下文描述的化合物进行命名。在一些情况下使用通用名, 以及应该理解的是, 本领域技术人员可知晓这些通用名。

[1424] 化学: 质子核磁共振 (¹H NMR) 光谱在配备有QNP (四核探头 (Quad Nucleus Probe)) 或者BBI (宽带反向 (Broad Band Inverse)) 和z梯度的Bruker Avance-400上记录。化学位移以百万分数 (ppm) 给出, 其中残余溶剂信号用作参比。如下所示使用NMR缩写: s = 单峰、d = 双峰、dd = 双二重峰、ddd = 双双二重峰、dt = 双三重峰、t = 三重峰、td = 三双重峰、tt = 三三重峰、q = 四重峰、m = 多重峰、bs = 宽单峰、bt = 宽三重峰、sep = 七重峰。使用Smith Synthesizer™或者Emrys Optimizer™ (Biotage) 进行微波辐射。薄层色谱 (TLC) 在硅胶60F₂₅₄ (Merck) 上进行, 制备性薄层色谱 (制备性TLC) 在PK6F硅胶60A 1mm板 (Whatman) 上进行, 以及柱色谱使用Kieselgel 60, 0.063-0.200mm (Merck) 在硅胶柱上进行。蒸发在Büchi旋转蒸发仪上减压进行。

[1425] LCMS说明: HPLC泵: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; HPLC系统控制器: SCL-10A VP, Shimadzu Inc.; UV检测器: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; 自动进样器: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; 质谱仪: 带有Turbo Ion Spray Source, AB/MDS Sciex的API 150EX; 软件: Analyst 1.2。

[1426] 实施例1.1: 制备4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基) 苯。

[1427] 步骤A: 制备4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苯甲腈。

[1428] 向4-氟-3-(三氟甲基) 苯甲腈 (154g, 814mmol) 在THF (1.5L) 中的溶液添加异丙醇 (73.4g, 1.22mol)。将反应烧瓶用N₂吹扫并在冰浴中冷却 (1.5°C 内温)。历时10分钟, 经加料漏斗缓慢添加t-BuOK (1.0M, 在THF中, 847mL, 847mmol) (观察到轻微放热至31°C) 并在此温度搅拌30分钟 (在此期间, 温度降至18°C)。移除冰浴并在室温搅拌, 直到起始物质耗尽, 如通过LC/MS观察 (~20min)。用水 (500mL) 淬灭所得混合物并分离各层。浓缩有机层并用MTBE (1L) 萃取水层。将有机相合并, 并用H₂O (750mL) 和盐水 (750mL) 洗涤。用MgSO₄干燥有机相, 过

滤并浓缩,得到4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈(183g,798mmol,98%收率),为黄色固体。 $C_{11}H_{10}F_3NO$ 的精确质量计算值:229.1,实验值:LCMS $m/z=230.2$, $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 4.73 (sep, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J_1=8.7$, $J_2=2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=1.9$ Hz, 1H)。

[1429] 步骤B:制备4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸。

[1430] 向4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲腈(183g,798mmol)在EtOH(1L)中的溶液添加5N NaOH(559mL,2.80mol)。将反应混合物加热至80℃并保持18小时。真空除去挥发物并添加3N HCl,直到混合物为酸性。通过真空过滤收集形成的沉淀物。用水和己烷洗涤固体。将固体溶解在EtOAc中并用 $MgSO_4$ 干燥,得到4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸(191g,770mmol,96%收率),为白色固体。 $C_{11}H_{11}F_3O_3$ 的精确质量计算值:248.1,实验值:LCMS $m/z=249.3$, $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 4.76 (sep, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J_1=8.8$, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

[1431] 步骤C:制备(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇。

[1432] 在 N_2 下,在0℃,历时15分钟向在5-L圆底烧瓶中的4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸(191g,770mmol)在THF(2L)中的溶液缓慢添加 $BH_3 \cdot THF$ (1M溶液,在THF中,1.08L,1.08mol)。将混合物在0℃搅拌30分钟,此时移除冰浴并将反应混合物温热至室温。先后用MeOH(80.0mL,506mmol)和HCl水溶液(1M,1000mL,1000mmol)(观察到轻微放热至36℃)淬灭反应混合物。真空除去挥发性有机相并用EtOAc(2×1 L)萃取水相。将有机层合并,并用饱和 $NaHCO_3$ (750mL)和盐水(750mL)洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机相,过滤并浓缩,得到(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇(181g,763mmol,99%收率),为澄清油状物。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.66 (s, 1H), 4.59-4.69 (m, 3H), 6.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J_1=8.5$, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=1.9$ Hz, 1H)。

[1433] 步骤D:制备4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯。

[1434] 向(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲醇(181g,773mmol)在甲苯(1L)中的溶液添加 $SOCl_2$ (338mL,4637mmol)(在添加 $SOCl_2$ 后轻微放热至35℃),并在2-L圆底烧瓶中搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩并用己烷(1L)稀释。将溶液用饱和 $NaHCO_3$ (2×750 mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,并过滤。减压除去溶剂,得到4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯(194g,768mmol,99%收率),为橙色油状物。任选地,可通过蒸馏进一步纯化产物($bp=85^\circ C$,在0.1毫托),得到澄清油状物。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 4.56 (s, 2H), 4.65 (sep, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J_1=8.6$, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

[1435] 实施例1.2:制备2-甲基-4-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基氨基甲酸叔丁基酯

[1436] 步骤A:制备2-甲基-4-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯胺。

[1437] 向4-氨基-3-甲基苯酚(75.0g,609mmol)在THF(1.5L)中的溶液添加咪唑(83g,1.22mol)。将反应混合物冷却至0℃并添加三异丙基甲硅烷基氯(123mL,579mmol)。将反应混合物温热至室温,搅拌3小时,用MTBE(1.5L)稀释并过滤。用水(1.0L)洗涤滤液。用MTBE(500mL)反萃取水相。将有机相合并,用0.5N NaOH(2×500 mL)、盐水(500mL)洗涤,并用 $MgSO_4$ 干燥。过滤并浓缩有机相,得到2-甲基-4-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯胺(135g,482mmol,83%收率),为红色油状物。 $C_{16}H_{29}NOSi$ 的精确质量计算值:279.2,实验值:LCMS m/z

$z=280.5$, $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 (d, $J=7.0$ Hz, 18H), 1.21 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.31 (bs, 2H), 6.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J_1=8.4$, $J_2=2.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)。

[1438] 步骤B: 制备2-甲基-4-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基氨基甲酸叔丁基酯。

[1439] 向2-甲基-4-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯胺 (130g, 465mmol) 在THF (1.0L) 中的溶液添加一缩二碳酸二叔丁基酯 (102g, 465mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌过夜, 然后添加N,N,N'-三甲基乙二胺 (10mL) 并搅拌30分钟。将混合物真空浓缩至约总体积的一半, 并用MTBE (1.0L) 稀释。将所得混合物用1N HCl (2×500mL)、盐水 (500mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 并过滤。将混合物浓缩并用硅胶塞过滤 (己烷) 纯化并浓缩, 得到2-甲基-4-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基氨基甲酸叔丁基酯 (100g, 263mmol, 56.6%收率), 为红色油状物, 约90%纯度 (1H NMR)。C₂₁H₃₇N₃O₃Si的精确质量计算值: 379.3, 实验值: LCMS $m/z=380.4$, $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 (d, $J=7.0$ Hz, 18H), 1.23 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 6.05 (bs, 1H), 6.69 (m, 2H), 7.44 (m, 1H)。

[1440] 实施例1.3: 制备(R)-2-(2-(苄基氧基)乙基)琥珀酸4-叔丁基酯·1-甲基酯

[1441] 步骤A: 制备(R)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁酸

[1442] 在-78℃, 历时10分钟经套管向(S)-4-苄基-3-(4-(苄基氧基)丁酰基)噁唑烷-2-酮 (170g, 482mmol) 在THF (1.0L) 中的溶液添加LiHMDS (1.0M, 在THF中, 530mL, 530mmol)。在-78℃搅拌1小时后, 历时45分钟经注射泵缓慢添加溴乙酸叔丁基酯 (82.0mL, 554mmol)。混合物缓慢温热至室温过夜。将反应混合物用饱和氯化铵 (300mL) 淬灭并搅拌10分钟, 进一步用H₂O (500mL) 稀释, 并用MTBE (1.0L) 萃取。将有机层分离, 用N,N,N'-三甲基乙二胺 (5mL) 处理并摇晃2分钟, 以除去过量的溴乙酸叔丁基酯。用1N HCl (2×750mL) 和盐水 (1.0L) 洗涤混合物。将有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到262g粗(R)-3-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-羰基)-5-(苄基氧基)戊酸叔丁基酯。

[1443] 在0℃, 历时20分钟, 向(R)-3-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-羰基)-5-(苄基氧基)戊酸叔丁基酯在THF:H₂O (4:1, 3.0L) 中的溶液添加30% H₂O₂水溶液 (230mL)。向混合物添加在H₂O (300mL) 中的氢氧化锂一水合物 (31.0g, 738mmol), 温热至室温并搅拌过夜。将混合物冷却至0℃, 并历时20分钟分份添加悬浮在水 (350mL) 中的亚硫酸钠 (264g, 2.10mol) (注意-放热!)。将混合物搅拌1.0小时, 并用2N HCl酸化至pH 5。浓缩混合物以除去THF和减少体积。用MTBE (1.0L) 稀释所得混合物, 分离有机相, 并用MTBE (2×500mL) 反萃取水相。将有机相合并, 用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 以提供(R)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁酸和手性噁唑烷酮助剂(auxiliary)的混合物。

[1444] 将粗油状物溶解在MTBE (~1L) 中并添加1N NaOH (1.0L), 以将酸产物作为羧酸根阴离子移至水相中。用1N NaOH (750mL) 反萃取有机层。用MTBE (500mL) 萃取碱性水相。丢弃有机相。用MTBE (1.0L) 稀释水相, 并将水相用6N HCl酸化至pH 2, 以充分质子化羧酸根基团并将化合物分配至有机相中。分离各相, 将有机相用盐水 (1.0L) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩。粗油状物仍含有高达25%的手性助剂, 随后的上述循环如下重复。

[1445] 将有机相溶解在MTBE (1.0L) 中并用1N NaOH (1.0L) 洗涤。分离各相, 并用MTBE (2×500mL) 萃取水层。丢弃有机相。用MTBE (1.0L) 稀释水相, 并用6N HCl酸化水相至pH~2, 以将酸移回至有机相中。将有机相分离并用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到(R)-2-

(2-(苄基氧基)乙基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁酸(137g, 378mmol, 78% 收率, 91% ee), 为浅黄色油状物; 约85% 纯度, 通过¹H NMR 测量。 $C_{17}H_{24}O_5$ 的精确质量计算值: 308.2, 实验值: LCMS $m/z=309.6$, $[M+H]^+$; ¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (s, 9H), 1.83 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.45 (dd, $J_1=16.5$, $J_2=5.4$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J_1=16.5$, $J_2=8.6$ Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.57 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.32 (m, 5H)。

[1446] 对映体过量通过以下方法测定: 分别将酸转化成相应的(S)-Phg-OMe 酰胺和(R)-Phg-OMe 酰胺。每种酰胺衍生物的¹H NMR 谱图含有4.5% 的相应的非对映体(91% de)。

[1447] 步骤B: 制备(R)-2-(2-(苄基氧基)乙基)琥珀酸4-叔丁基酯·1-甲基酯。

[1448] 向(R)-2-(2-(苄基氧基)乙基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁酸(120g, 388mmol) 在DMA (750mL) 中的溶液添加 $NaHCO_3$ (65.2g, 776mmol), 接着添加MeI (36.4mL, 582mmol), 并在室温搅拌过夜。添加另外的 $NaHCO_3$ (130g, 1.55mol) 和MeI (72.8mL, 1.16mol), 并继续搅拌另外20 小时。过滤混合物, 并使滤液在MTBE (1.5L) 和 H_2O (1.5L) 之间分配。将水相分离并用MTBE (1.0L) 反萃取。将合并的有机相用 H_2O (2×1.5 L)、盐水(1L) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并过滤。浓缩滤液, 得到含有(R)-2-(2-(苄基氧基)乙基)琥珀酸4-叔丁基酯·1-甲基酯的浅黄色油状物(140g, 379mmol, 98% 收率)。 $C_{18}H_{26}O_5$ 的精确质量计算值: 322.2, 实验值: LCMS $m/z=323.3$, $[M+H]^+$; ¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (s, 9H), 1.82 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.42 (dd, $J_1=16.3$, $J_2=5.3$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J_1=16.5$, $J_2=9.0$ Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.50 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.32 (m, 5H)。

[1449] 实施例1.4: 制备(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吲哚-1-基)乙酸甲酯。

[1450] 步骤A: 制备(R)-5-(苄基氧基)-3-(5-(三异丙基甲硅烷基氧基)-1H-吲哚-2-基)戊酸。

[1451] 在 N_2 下, 在-40 $^{\circ}C$ (ACN/干冰浴), 历时约15 分钟经套管/转移针向2-甲基-4-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基氨基甲酸叔丁基酯(181g, 477mmol) 在THF (1L) 中的溶液添加仲丁基锂(1.4M, 在环己烷中, 797mL, 1.12mol)。继续搅拌1 小时, 此时将所述硅物质(dilthiate) 经套管/转移针添加至在 N_2 下冷却至-78 $^{\circ}C$ 的(R)-2-(2-(苄基氧基)乙基)琥珀酸4-叔丁基酯·1-甲基酯(98.5g, 306mmol) 在THF (600mL) 中的溶液中。将混合物在-78 $^{\circ}C$ 搅拌30 分钟, 并用10% 柠檬酸水溶液(100mL) 淬灭, 同时仍冷却。温热至约0 $^{\circ}C$ 并添加另外的10% 柠檬酸水溶液(400mL) 和EtOAc (1L)。分离各相并用10% 柠檬酸水溶液(500mL) 和盐水(500mL) 洗涤有机相。将有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 干燥并浓缩。

[1452] 将浓缩物溶解在DCM (1L) 中并在冰浴中冷却至0 $^{\circ}C$ (内温15 $^{\circ}C$)。历时15 分钟添加TMS-I (306g, 1.53mol) (可能是由于从残余EtOAc 释放 CO_2 而发生鼓泡, 温度未提高)。将混合物温热至室温并搅拌过夜。添加另外的TMSI (100g, 0.500mol) 并在室温搅拌1.5 小时。将混合物缓慢添加至冷却至0 $^{\circ}C$ 的DCM/MeOH/ Et_3N (1:1:1, 900mL) 溶液中。真空浓缩混合物。用EtOAc (1.0L) 稀释并用2N HCl (2×800 mL) 洗涤。将有机相用盐水(800mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩。

[1453] 将浓缩物溶解在MTBE (600mL) 中。先后添加环己基胺(58.1g, 586mmol) 和己烷(75mL), 并温和加热2-3 分钟。将所得混合物冷却至室温并形成白色沉淀物。在0.5 小时后, 过滤混合物。将固体重新悬浮在MTBE (1L) 中并温和加热。过滤悬浮液以提供期望的产物, 为

环己基胺盐。将所有滤液合并,并浓缩,随后使用(见下面)。

[1454] 将固体悬浮在EtOAc (1.5L) 中并用2N HCl水溶液 (1.0L,以释放环己基胺) 处理。分离各相并用2N HCl (750mL) 和盐水 (750mL) 洗涤有机相。用MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到54g (R)-5-(苄基氧基)-3-(5-(三异丙基甲硅烷基氧基)-1H-吡啶-2-基) 戊酸,为浅棕色油状物 (10wt. %EtOAc)。C₂₉H₄₁N₄O₄Si的精确质量计算值:495.3,实验值:LCMS m/z=496.3, [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.12 (d, J=7.2Hz, 18H), 1.27 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 4.46 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.53 (d, J=11.7Hz, 1H), 6.09 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.71 (dd, J₁=8.6, J₂=2.4Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.34 (m, 5H), 8.36 (bs, 1H)。

[1455] 将最初的滤液用另外的环己基胺 (10mL) 处理并加载到硅胶柱上。用约3柱体积的含有0.1%三乙胺的50:50己烷/EtOAc洗脱。丢弃洗脱液。用约2柱体积的25%EtOAc/己烷 (不含三乙胺) 冲洗柱并丢弃洗脱液。使含有0.5%AcOH/EtOAc的溶剂体系通过柱,以洗脱期望的酸。将级份真空浓缩,溶解在MTBE:EtOAc (1:1, 500mL) 中,并相继用饱和NaHCO₃ (2×500mL)、1N HCl (2×250mL) 和盐水 (250mL) 洗涤,得到25g含有另外的 (R)-5-(苄基氧基)-3-(5-(三异丙基甲硅烷基氧基)-1H-吡啶-2-基) 戊酸的棕色油状物。

[1456] 步骤B:制备 (R)-5-(苄基氧基)-3-(5-(三异丙基甲硅烷基氧基)-1H-吡啶-2-基) 戊酸甲酯。

[1457] 向 (R)-5-(苄基氧基)-3-(5-(三异丙基甲硅烷基氧基)-1H-吡啶-2-基) 戊酸 (54g) 在DMA (150mL) 中的溶液先后添加NaHCO₃ (28.8g, 343mmol) 和MeI (41.7g, 294mmol), 并在室温搅拌过夜。向所得混合物添加另外的量的NaHCO₃ (15g, 179mmol) 和MeI (25.0g, 176mmol), 并将混合物另外搅拌20小时。向此混合物再添加NaHCO₃ (25g, 297mmol) 和MeI (35.0g, 247mmol), 并搅拌过夜。将混合物用MTBE (1L) 稀释并过滤。将滤液相继用H₂O (2×500mL)、亚硫酸氢钠饱和水溶液 (500mL) 和盐水 (500mL) 洗涤。将有机相用MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到59.6g含期望的产物的橙色油状物。

[1458] 将从上面的实施例1.4步骤A经柱色谱法分离的物质 (25g混合物) 溶解在DMA (60mL) 中,并先后添加NaHCO₃ (14.0g, 167mmol) 和MeI (54.7g, 386mmol), 并在室温搅拌过夜。向所得混合物添加另外的量的NaHCO₃ (4.00g, 47.6mmol) 和MeI (7.00g, 49.3mmol), 并在室温搅拌另外的2小时。用MTBE (500mL) 稀释混合物。将有机相用H₂O (2×250mL)、盐水 (250mL) 洗涤,并用MgSO₄干燥。将有机相过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化 (5%EtOAc/己烷梯度变化至30%EtOAc/己烷), 得到4.43g期望的酯,为棕色油状物 (~75wt. %), 以及较高分子量的杂质。

[1459] 总计,从 (R)-2-(2-(苄基氧基) 乙基) 琥珀酸4-叔丁基酯·1-甲基酯 (98.5g, 306mmol) 得到 (R)-5-(苄基氧基)-3-(5-(三异丙基甲硅烷基氧基)-1H-吡啶-2-基) 戊酸甲酯 (52.5g, 103mmol, 33.7%收率)。C₃₀H₄₃N₄O₄Si的精确质量计算值:509.3,实验值:LCMS m/z=510.4, [M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.12 (d, J=7.2Hz, 18H), 1.27 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.52 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.46 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.52 (d, J=11.7Hz, 1H), 6.08 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.71 (dd, J₁=8.6, J₂=2.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 8.48 (bs, 1H)。

[1460] 步骤C:制备 (R)-5-羟基-3-(5-(三异丙基甲硅烷基氧基)-1H-吡啶-2-基) 戊酸甲酯。

[1461] 向(R)-5-(苄基氧基)-3-(5-(三异丙基甲硅烷基氧基)-1H-吡啶-2-基)戊酸甲酯(52.5g, 103mmol)在EtOAc(150mL)中的溶液添加10%Pd/C(湿的, 15g),并在45psi氢气下置于Parr振摇器中2.5小时(在2.5小时中降低10psi)。将混合物滤过硅藻土并浓缩,得到(R)-5-羟基-3-(5-(三异丙基甲硅烷基氧基)-1H-吡啶-2-基)戊酸甲酯(47.6g, 93mmol, 92%收率),为粘稠黄色油状物。 $C_{23}H_{37}NO_4Si$ 的精确质量计算值:419.2,实验值:LCMS $m/z=420.3$, $[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11(d, $J=7.2$ Hz, 18H), 1.27(m, 3H), 1.97(m, 2H), 2.75(m, 2H), 3.49(m, 1H), 3.69(m, 5H), 6.13(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.73(dd, $J_1=8.6$, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 6.99(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.21(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.58(bs, 1H)。

[1462] 步骤D:制备(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸甲酯。

[1463] 在0℃,向(R)-5-羟基-3-(5-(三异丙基甲硅烷基氧基)-1H-吡啶-2-基)戊酸甲酯(39.0g, 93mmol)在DCM(250mL)中的溶液先后添加MsCl(8.33mL, 107mmol)和DMAP(34.1g, 279mmol)。搅拌混合物,历时1.5小时温热至室温。浓缩所得混合物,以除去DCM并在MTBE(350mL)和1N HCl(250mL)之间分配。分离各相,并将有机相用1N HCl(2×250mL)、饱和NaHCO₃(250mL)和盐水(250mL)洗涤。将有机相用MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到中间体甲磺酸酯。 $C_{24}H_{39}NO_6SSi$ 的精确质量计算值:497.2,实验值:LCMS $m/z=498.3$, $[M+H]^+$ 。

[1464] 在0℃,历时2分钟向所得甲磺酸酯溶解在DMF(150mL)中的溶液先后添加NaI(2.79g, 18.6mmol)和NaH(2.0当量, 60%分散体,在矿物油中)。将所得混合物搅拌2.0小时并通过添加至冰水淬灭。将混合物用1N HCl酸化并用MTBE(3×500mL)萃取。将有机相用水(2×500mL)和盐水(500mL)洗涤。分离各相,将有机相用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。

[1465] 将浓缩物溶解在THF(250mL)中并用TBAF(1.0M,在THF中, 139mL, 139mmol)处理。在室温搅拌2小时后,将所得混合物用MTBE(500mL)稀释,用1N HCl(2×250mL)和盐水(250mL)洗涤。分离各相,将有机相用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。得到的粗物质含有大量的游离酸,如通过LC/MS测定。随后将粗物质溶解在PhMe:MeOH(2:1, 450mL)中并冷却至0℃。历时10分钟向所得混合物缓慢添加TMS-重氮甲烷(2.0M,在Et₂O中, 67.4mL, 135mmol)并搅拌15分钟。将反应混合物用AcOH(10mL)淬灭,搅拌10分钟,并真空浓缩溶液。

[1466] 将所得浓缩物用MTBE:己烷(3:1, 100mL)处理并温和加热。在冷却后,过滤悬浮液以提供(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸甲酯,为浅粉色固体(批次1:12.2g, 90%纯度, 98%ee)。浓缩滤液并重复上面的沉淀过程,得到另外的1.00g(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸甲酯,为黄色固体(90%纯度, 80%ee)。

[1467] 将所有剩余滤液浓缩并通过硅胶色谱法纯化(40%EtOAc/己烷梯度变化至85%EtOAc/己烷)。将含有产物的级份浓缩并通过用MTBE/己烷处理而沉淀,在过滤后得到(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸甲酯,为白色固体(1.99g, 45%ee)。

[1468] 总计,得到(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸甲酯(15.5g, 56.9mmol, 61.2%收率)。 $C_{14}H_{15}NO_3$ 的精确质量计算值:245.1,实验值:LCMS $m/z=246.1$, $[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 2.20(m, 1H), 2.66(dd, $J_1=16.1$, $J_2=7.8$ Hz, 1H), 2.75(m, 2H), 3.58(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.92(m, 1H), 4.05(m, 1H), 5.88(s, 1H), 6.54(dd, $J_1=8.6$, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 6.77(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.06(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.55(s, 1H)。

[1469] 对映体过量经手性HPLC分析测定[250mm×4.6mm chiralcel® OD-H柱,含有0.05%TFA的20%IPA/己烷,1mL/min。第一峰(S)-对映体, $t_r=15.2\text{min}$;第二峰(R)-对映体, $t_r=16.8\text{min}$]。

[1470] 实施例1.5:制备(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯。

[1471] 步骤A:制备5-(苄基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯。

[1472] 在0℃,向硫酸(80.0mL,1.50mol)溶解在乙醇(450mL)中的混合物添加(4-(苄基氧基)苯基)胍盐酸盐(90.0g,359mmol)形成悬浮液。向此悬浮液添加2-氧代丙酸乙酯(43.9mL,395mmol)/EtOH(90mL)并使用机械搅拌器机械搅拌2小时。将混合物加热至45℃并保持16小时。将混合物冷却至室温并添加冷的EtOH(200mL)。将混合物滤过粗烧结物(course frit)。将收集的固体相继用冷EtOH、己烷和水洗涤。在真空烘箱(45℃,2托)中干燥固体,得到5-(苄基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(73.1g,247mmol,69%收率)。C₁₈H₁₇N₃O₃的精确质量计算值:295.1,实验值:LCMS $m/z=296.2$, $[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.41(t,J=7.1Hz,3H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),5.10(s,2H),7.08(dd,J₁=8.9,J₂=2.4Hz,1H),7.14(d,J=1.6Hz,1H),7.20(d,J=2.3Hz,1H),7.32(m,2H),7.39(m,2H),7.47(m,2H),8.75(bs,1H)。

[1473] 步骤B:制备7-(苄基氧基)-2-(乙氧基羰基)-3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-醇钾。

[1474] 向配有机械搅拌器、温度传感器、氮气入口和加热套的5000mL的3颈圆底烧瓶先后添加5-(苄基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(150g,508mmol)和无水THF(2000mL)。经加料漏斗历时15分钟向所得混合物添加叔丁醇钾(1.0M,在THF中,762mL,762mmol)(在整个添加期间,温度从20℃升至26℃)。将混合物搅拌1小时并经加料漏斗历时15分钟添加丙烯酸乙酯(166mL,1.52mol)(温度升至34℃)。用回流冷凝器代替加料漏斗,将混合物加热至回流并搅拌18小时(在仅0.5小时的加热后,产物开始出现,为白色沉淀物)。将烧瓶冷却至室温。通过真空过滤收集所得沉淀物。将滤液浓缩至约750mL并用MTBE(约500mL)稀释。另外的产物沉淀出来,将此物质过滤并添加至最初的滤饼中。将合并的固体用冷THF:MTBE(1:1)洗涤并真空烘箱干燥(45℃,2托),得到7-(苄基氧基)-2-(乙氧基羰基)-3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-醇钾,为灰白色固体(120g,61%收率)。C₂₁H₁₉N₃O₄的精确质量计算值(质子化的酮-烯醇形式):349.1,实验值:LCMS $m/z=350.3$, $[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz,d₆-DMSO) δ ppm 1.18(t,J=7.1Hz,3H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),4.59(s,2H),5.09(s,2H),6.14(s,1H),6.80(dd,J₁=8.8,J₂=2.3Hz,1H),7.11(d,J=2.3Hz,1H),7.30(m,2H),7.38(m,2H),7.46(m,2H)。

[1475] 步骤C:制备7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-酮;该反应作为4个单独的批次如下所述平行进行。

[1476] 向配有机械搅拌器、温度传感器和回流冷凝器的3颈5L圆底烧瓶先后添加7-(苄基氧基)-2-(乙氧基羰基)-3H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-醇钾(206g,530mmol)和AcOH:H₂O(2:1,v/v,2.65L)。将混合物加热至回流并保持40小时,然后冷却至室温。在冷却后,形成浅棕色沉淀物。将全部四个批次的混合物合并,并过滤。用H₂O和己烷洗涤固体。将滤液进一步用水(1L)稀释,另外的固体沉淀出来。过滤第二批并用水和己烷洗涤固体。将两批产物合并,并在真空烘箱(50℃,2托)中干燥,得到7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-酮(493g,来自全部4个批次,1.72mol,81%收率),为棕色固体。C₁₈H₁₅N₃O₂的精确质量计算值:

277.1, 实验值: LCMS $m/z=278.2$, $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.20 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (dd, $J_1=9.0$, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.47 (m, 2H)。

[1477] 步骤D: 制备(E)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸乙酯, 该反应作为4个单独的批次如下所述平行进行。

[1478] 在室温, 在 N_2 下, 向配有机械搅拌器、加料漏斗和温度传感器的含有2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(114mL, 577mmol)在THF(2.0L)中的溶液的5000mL的3颈圆底烧瓶经加料漏斗历时10分钟添加叔丁醇钾(1.0M, 在THF中, 554mL, 554mmol)(温度从22℃升至29℃)。将反应混合物搅拌2小时, 并分4份添加7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-酮(123g, 444mmol)。添加另外的量的THF(750mL)以进一步溶解酮。将混合物在室温搅拌16小时。使用LC/MS分析反应混合物的等分部分, 显示约75-85%转化成标题化合物。

[1479] 单独的内鎔盐(总共0.4当量, 710mmol)溶液如下所述制备。

[1480] 在室温, 在 N_2 下, 向具有机械搅拌器和氮气入口的含有2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(167g, 745.5mmol)在THF(1.25L)中的溶液的5000mL烧瓶历时10分钟经加料漏斗添加叔丁醇钾(1M, 在THF中, 710mL, 710mmol)。在搅拌1.5小时后, 将500mL的该溶液经加料漏斗添加至四份反应混合物中的每份, 并将混合物在室温搅拌另外20小时。

[1481] 将所得反应混合物单独滤过在3000mL粗烧布氏漏斗(course fritted buchner funnel)中的在硅藻土(约5cm×15cm)顶部的沙垫(约3cm×15cm), 以除去不溶性磷酸盐。用THF洗涤滤饼, 并将每份滤液的有机相浓缩至约一半体积。将所有合并的滤液合并并在20L厚壁SCHOTT/Duran过滤烧瓶(9L总体积)中。将混合物置于冰浴中, 并用机械搅拌器搅拌, 并添加IPA(足以使体积加倍, 8L)以沉淀产物。向混合物添加小批量的种晶并将所得混合物搅拌过夜。过滤混合物, 留下米色固体, 将该米色固体真空烘箱干燥(45℃, 2托), 得到249g(E)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸乙酯。

[1482] 将滤液浓缩至一半体积(8L)并放置过夜。过滤得到第二批(190g)暗棕色固体, 其为~75%纯度, 如通过LC/MS分析测定。将第二批悬浮在IPA:ACN(2:1, v/v, 450mL)中, 加热至80℃并保持3小时。冷却至40℃并通过中等烧制滤器(medium-fritted filter)过滤。将滤饼相继用温热的IPA:ACN(2:1)、冷IPA和己烷洗涤, 得到另外的(E)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸乙酯, 为浅棕色固体(90.5g)。

[1483] 总计, 得到(E)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸乙酯(339g, 974mmol, 58%收率), 为浅棕色固体。 $C_{22}H_{21}NO_3$ 的精确质量计算值: 347.2, 实验值: LCMS $m/z=348.3$, $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.79 (td, $J_1=6.6$, $J_2=2.4$ Hz, 2H), 4.23 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 6.30 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.99 (dd, $J_1=8.9$, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.48 (m, 2H)。

[1484] 步骤E: 制备(R)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯。

[1485] 在 N_2 下, 在500mL圆形烧瓶中添加乙酸铜(II)水合物(259mg, 1.30mmol)和(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦(710mg, 1.30mmol)在无水THF(100mL)中的混合物, 并将混合物搅拌30分钟。向所得混合物添加聚(甲基氢化硅氧烷)

(PMHS) (49.0mL) 并另外搅拌30分钟。将混合物经套管转移至含有(E)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸乙酯(90.0g,259mmol)在无水THF(1500mL)中的溶液的冷却至5℃(外部冰盐浴,内温)的3000mL烧瓶中。向所得混合物添加t-BuOH(74.3mL,777mmol),并将混合物在N₂下机械搅拌,同时历时16小时缓慢温热至10℃。将混合物用MTBE(1000mL)稀释,用NH₄Cl饱和水溶液(500mL)和盐水(500mL)洗涤。将有机相用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将产物从甲醇重结晶并用己烷洗涤所得固体(批次1)。浓缩滤液,并重复上面的过程,得到另外两批产物。

[1486] 总计,得到(R)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯(81.1g,232mmol,90%收率),为褐色结晶固体。C₂₂H₂₃N₃O₃的精确质量计算值:349.2,实验值:LCMS m/z=350.3, [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 2.38(m, 1H), 2.57(dd, J₁=16.0, J₂=8.6Hz, 1H), 2.83(dd, J₁=16.0, J₂=6.3Hz, 1H), 2.88(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.99(dt, J₁=9.8, J₂=7.4Hz, 1H), 4.11(ddd, J₁=9.8, J₂=8.7Hz, J₃=4.3Hz, 1H), 4.21(q, J=7.2Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 6.08(s, 1H), 6.88(dd, J₁=8.7, J₂=2.4Hz, 1H), 7.12(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.38(m, 2H), 7.47(m, 2H)。

[1487] 利用如下表中所示的条件,使用大量其它手性膦配体以提供ee%至少为69%或更大的R对映体。

[1488] 膦配体、条件和%ee的表

[1489]	手性膦配体	溶剂	温度 °C	%ee(构型)
	(R)-BINAP	THF	5	76%(R)
	(R)-BINAP	甲苯	5	69%(R)
	(R)-BINAP	THF	25	77%(R)
	(R)-BINAP	甲苯	25	89%(R)
	(R)-二甲苯基-BINAP	THF	5	83%(R)
	(R)-二甲苯基-BINAP	甲苯	5	75%(R)
	(R)-二甲苯基-BINAP	THF	25	79%(R)
	(R)-二甲苯基-BINAP	甲苯	25	76%(R)
	(R)-DTBM-SEGPHOS	THF	5	97%(R)
	(R)-DTBM-SEGPHOS	甲苯	5	97%(R)

[1490]	手性膦配体	溶剂	温度 °C	%ee(构型)
	(R)-DTBM-SEGPHOS	THF	25	95%(R)
	(R)-DTBM-SEGPHOS	甲苯	25	96%(R)
	(R,S)-PPF-P(<i>t</i> -Bu) ₂	THF	5	96%(R)
	(R,S)-PPF-P(<i>t</i> -Bu) ₂	甲苯	5	99%(R)
	(R,S)-PPF-P(<i>t</i> -Bu) ₂	甲苯	25	79%(R)

[1491] (R)-BINAP为(R)-(+)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘;

[1492] (R)-二甲苯基-BINAP为(R)-(+)-2,2'-二[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-联萘;

[1493] (R)-DTBM-SEPHOS为(R)-(-)-5,5'-二[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-二-1,3-苯并二氧杂环戊烯;以及

[1494] (R,S)-PPF-P(t-Bu)₂为(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦。

[1495] 步骤F:制备(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯。

[1496] 将(R)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯(81.1g,232mmol)溶解在EtOAc(1.0L)中并用0.5N HCl水溶液(2×350mL)洗涤。将有机相用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至约600mL的总体积。将溶液转移至Parr瓶并添加10%Pd/C(22g)。将混合物在50psi氢气下置于Parr振摇器上3.5小时。将混合物滤过硅藻土并真空浓缩。将粗物质用己烷:MTBE(1:1,v/v,500mL)处理并浓缩,得到白色糊状物。将所得糊状物悬浮在己烷:MTBE(2:1,v/v,350mL)的混合物中并过滤。用己烷(两次)洗涤滤饼,以提供第一批(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯,为白色固体(~70g,湿的)。在放置后,合并的滤液含有另外的沉淀产物,将其过滤并用己烷(twice)洗涤,得到第二批(~7g,湿的)(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯。将所有剩余滤液浓缩并通过硅胶色谱法纯化(45%EtOAc/己烷梯度变化至85%EtOAc/己烷)。浓缩含有产物的级份,提供白色固体,将其过滤并用己烷洗涤,得到另外的6.73g期望的产物。

[1497] 将所有固体合并,并在真空烘箱(45℃,2托)中干燥,得到(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯(53.86g,204mmol,88%收率,>98%ee),为白色固体。C₁₅H₁₇NO₃的精确质量计算值:259.1,实验值:LCMS m/z=260.2,[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,d₆-DMSO)δppm 1.21(t,J=7.1Hz,3H),2.20(m,1H),2.63(dd,J₁=16.0,J₂=7.7Hz,1H),2.75(m,2H),3.58(m,1H),3.92(dt,J₁=9.9,J₂=7.4Hz,1H),4.05(ddd,J₁=9.9,J₂=8.5Hz,J₃=4.4Hz,1H),4.13(qd,J₁=7.1,J₂=1.3Hz,1H),5.87(s,1H),6.54(dd,J₁=8.6,J₂=2.3Hz,1H),6.77(d,J=2.3Hz,1H),7.06(d,J=8.6Hz,1H),8.54(s,1H)。

[1498] 对映体过量经手性HPLC分析测定[250mm×4.6mm chiralcel[®] OD-H柱,7%IPA/己烷,1mL/min。第一峰-较少对映体(S) t_r=45.3min,第二峰-较多对映体(R) t_r=50.2min]。

[1499] 实施例1.6:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸。

[1500] 步骤A:制备(R)-2-(7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯。

[1501] 向(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯(35.0g,135mmol)在DMF(250mL)中的溶液添加Cs₂CO₃(66.0g,202mmol)。在搅拌5分钟后,添加4-(氯甲基)-1-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯(34.1g,135mmol),并将混合物在65℃(油浴温度)在N₂下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,过滤并经旋转蒸发器(5托,45℃水浴温度)真空浓缩至接近干燥。使浓缩物在EtOAc:MTBE(3:1,v/v,需要1.5L以看见相分离)和H₂O(1L)之间分配。分离各相,并用2N HCl水溶液酸化水相。用EtOAc(1L)萃取水相。将有机相合并,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。用MTBE:己烷(1:1,v/v,300mL)处理浓缩物,以沉淀产物。过滤混合物并用己烷(两次)洗涤固体,得到第一批(40g)产物。合并的滤液含有另外的沉淀产物,将其过滤并用己烷(两次)洗涤,得到第二批产物(1.5g)。

[1502] 将所有滤液浓缩并通过硅胶色谱法纯化(10%EtOAc/己烷梯度变化至45%EtOAc/己烷)。将含产物的级份浓缩至接近干燥,得到白色固体,将其过滤并用己烷洗涤。

[1503] 将所有固体合并,并在真空烘箱中干燥(45℃,2托,1小时),得到(R)-2-(7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯(52.81g,111mmol,82%收率),为白色固体。 $C_{26}H_{28}F_3NO_4$ 的精确质量计算值:475.2,实验值:LCMS $m/z=476.2$, $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 2.28 (m, 1H), 2.58 (dd, $J_1=16.0$, $J_2=8.5$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J_1=16.0$, $J_2=6.3$ Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.00 (dt, $J_1=9.9$, $J_2=7.5$ Hz, 1H), 4.11 (ddd, $J_1=9.9$, $J_2=8.5$ Hz, $J_3=4.2$ Hz, 1H), 4.21 (qd, $J_1=7.1$, $J_2=0.8$ Hz, 2H), 4.64 (sep, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.85 (dd, $J_1=8.7$, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J_1=8.5$, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

[1504] 步骤B:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯。

[1505] 在-5℃(冰盐浴),向(R)-2-(7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯(52.8g,111mmol)在DCM(350mL)中的溶液历时20分钟经加料漏斗缓慢添加NCS(14.8g,111mmol)在DCM(350mL)中的溶液。在搅拌0.5小时后,用硫代硫酸钠饱和水溶液(300mL)洗涤混合物。将有机相浓缩至约300mL,并使用含有硫酸钠(顶层)、沙子(中层)和硅胶(底层)的柱(60cm×80cm),使用DCM作为洗脱剂过滤。浓缩滤液,得到(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯(54.6g,107mmol,96%收率),为白色/略微黄色的固体。 $C_{26}H_{27}ClF_3NO_4$ 的精确质量计算值:509.2,实验值:LCMS $m/z=510.3$, $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 2.34 (m, 1H), 2.52 (dd, $J_1=16.3$, $J_2=10.2$ Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.22 (dd, $J_1=16.3$, $J_2=4.0$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.20 (qd, $J_1=7.1$, $J_2=1.7$ Hz, 2H), 4.65 (sep, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.89 (dd, $J_1=8.8$, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J_1=8.5$, $J_2=1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=1.9$ Hz, 1H)。

[1506] 步骤C:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸。

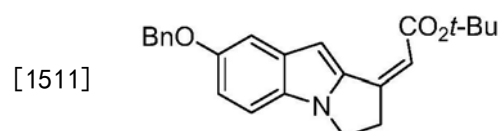
[1507] 向(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙酯(54.6g,107mmol)在二噁烷(750mL)和MeOH(75mL)中的溶液添加NaOH(3N水溶液,89.0mL,268mmol)。将混合物在室温搅拌17小时,真空浓缩至约150mL,并用3N HCl水溶液(300mL)酸化。摇晃所得浆状物,并将固体过滤,用H₂O(两次)、己烷洗涤,并在真空烘箱(50℃,2托,15小时)中干燥,得到(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(51.3g,101mmol,94%收率,>98% ee),为白色固体。 $C_{24}H_{23}ClF_3NO_4$ 的精确质量计算值:481.1,实验值:LCMS $m/z=482.2$, $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ ppm 1.33 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 2.34 (m, 1H), 2.58 (dd, $J_1=16.5$, $J_2=9.7$ Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.06 (dd, $J_1=16.5$, $J_2=4.2$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.14 (ddd, $J_1=9.9$, $J_2=8.5$ Hz, $J_3=4.9$ Hz, 1H), 4.75 (sep, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.08 (s,

2H), 6.87 (dd, $J_1=8.8$, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J_1=8.6$, $J_2=2.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 9.10 (bs, 1H)。

[1508] 对映体过量经手性HPLC分析测定[250mm×10mm **chiralpak**[®] IA柱, 含有0.1% TFA的35%MTBE/己烷, 8mL/min。第一峰-较少对映体(S) $t_r=27.9$ min, 第二峰-较多对映体。(R) $t_r=29.0$ min]。

[1509] 实施例1.7: 制备(R)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸叔丁基酯。

[1510] 步骤A: 制备(Z)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸叔丁基酯。



[1512] 将7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-酮(20.0g, 72.1mmol)和(三苯基膦烷亚基)乙酸叔丁基酯(136g, 361mmol)在THF(700mL)中的混合物在回流下加热4天。添加另外的(三苯基膦烷亚基)乙酸叔丁基酯(27.1g, 72.1mmol), 并继续在回流下再搅拌24小时。将混合物冷却至室温, 并减压除去溶剂。从热IPA重结晶, 得到(E)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸叔丁基酯, 为白色固体。 $C_{24}H_{25}NO_3$ 的精确质量计算值: 375.2, 实验值: LCMS $m/z=376.2$, ($M+H^+$); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.53 (s, 9H), 3.75 (td, $J_1=6.4$, $J_2=2.4$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.23 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.98 (dd, $J_1=8.9$, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.48 (m, 2H)。

[1513] 纯的(Z)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸叔丁基酯的分离如下完成。将来自上面的重结晶的滤液减压浓缩并悬浮在乙醚(ether)中, 作为白色固体沉淀出(三苯基膦烷亚基)乙酸叔丁基酯, 将(三苯基膦烷亚基)乙酸叔丁基酯经真空过滤除去。丢弃固体, 并用己烷处理滤液, 以沉淀出三苯基膦氧化物, 将三苯基膦氧化物通过过滤除去。减压除去剩余溶剂并经柱色谱法(0%EtOAc/己烷梯度变化至40%EtOAc/己烷, 硅胶)纯化粗残留物, 得到纯的(Z)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸叔丁基酯。 $C_{24}H_{25}NO_3$ 的精确质量计算值: 375.2, 实验值: LCMS $m/z=376.2$, [$M+H^+$]; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 (s, 9H), 3.40 (m, 2H), 4.13 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 7.00 (dd, $J_1=9.0$, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (s, 1H)。

[1514] 步骤B: 由(Z)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸叔丁基酯和(S)-BINAP制备(R)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸叔丁基酯

[1515] 在室温, 在氮气下, 将乙酸铜(II)水合物(13.0mg, 0.067mmol)和(S)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(41.0mg, 0.067mmol)的混合物在甲苯(2mL)中搅拌30分钟。向此混合物添加聚甲基氢化硅氧烷(0.330mL), 并将混合物再搅拌30分钟。先后添加(Z)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-亚基)乙酸叔丁基酯(0.332g, 0.880mmol)在甲

苯(2mL)中的溶液和 t -BuOH(0.509mL, 5.33mmol)。将混合物在氮气下在小瓶中密封并搅拌过夜。添加饱和 NH_4Cl (20mL),并用乙醚萃取混合物。将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并浓缩。减压除去溶剂。残留物经硅胶色谱法纯化(0%EtOAc/己烷梯度变化至30%EtOAc/己烷),得到(R)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸叔丁基酯,为白色固体。 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 的精确质量计算值:377.2,实验值:LCMS $m/z=378.4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.50(s, 9H), 2.27(m, 1H), 2.49(dd, $J_1=15.8$, $J_2=8.5\text{Hz}$, 1H), 2.73(dd, $J_1=15.8$, $J_2=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.86(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.99(m, 1H), 4.10(ddd, $J_1=9.8$, $J_2=8.6\text{Hz}$, $J_3=4.2\text{Hz}$, 1H), 5.10(s, 2H), 6.08(s, 1H), 6.87(dd, $J_1=8.7$, $J_2=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.12(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.38(m, 2H), 7.47(m, 2H)。

[1516] 步骤C:制备(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸叔丁基酯。

[1517] 将(R)-2-(7-(苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸叔丁基酯(0.320g, 0.848mmol)、Pd(OAc) $_2$ (0.019g, 0.085mmol)和甲酸铵(0.214g, 3.39mmol)在甲醇(20mL)中的混合物在回流下加热过夜。在冷却后,将混合物滤过硅藻土,然后减压除去溶剂。添加水(10mL)和DCM(10mL),并分离2个层。用DCM萃取水层,然后通过经过相分离柱干燥合并的有机相。减压除去溶剂,得到(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸叔丁基酯(0.240g, 0.835mmol, 99%收率, >70% ee),为无色油状物。 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 的精确质量计算值:287.2,实验值:LCMS $m/z=288.2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.56(s, 9H), 3.40(m, 2H), 4.13(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 5.11(s, 2H), 5.80(s, 1H), 7.00(dd, $J_1=9.0$, $J_2=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.18(m, 2H), 7.33(m, 1H), 7.39(m, 2H), 7.48(m, 2H), 7.55(s, 1H) ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 1.44(s, 9H), 2.18(m, 1H), 2.52(dd, $J_1=15.9$, $J_2=7.7\text{Hz}$, 1H), 2.62(dd, $J_1=15.9$, $J_2=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.74(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.91(m, 1H), 4.05(ddd, $J_1=9.8$, $J_2=8.5\text{Hz}$, $J_3=4.3\text{Hz}$, 1H), 5.88(s, 1H), 6.54(m, 1H), 6.76(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.54(s, 1H)。

[1518] 对映体过量可经手性HPLC分析测定[250mm \times 4.6mm **chiralcel** $^{\text{®}}$ AD-H柱, 15%IPA/己烷, 1mL/min。第一峰-(S)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸叔丁基酯 $t_r=13.8\text{min}$,第二峰-(R)-2-(7-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸叔丁基酯 $t_r=15.0\text{min}$]。

[1519] 实施例1.8:粉末X-射线衍射。

[1520] 粉末X-射线衍射(PXRD)数据在X'Pert PRO MPD粉末衍射仪(PANalytical, Inc.)上收集,其中使用设定在45kV和40mA的Cu源、Cu($K\alpha$)辐射和X'Celerator检测器。将样品添加至样品架并用压板(spatula)和称量纸弄平。在样品旋转下,通过12分钟扫描遍及 2θ 范围 $5-40^\circ$ 得到X-射线衍射图。用X'Pert Data Viewer软件(版本1.0a)和X'Pert HighScore软件(版本1.0b)观察和分析衍射数据。

[1521] 实施例1.9:差示扫描量热法。

[1522] 差示扫描量热法(DSC)研究使用TA Instruments, Q2000以加热速率 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 进行。使用钢标准物的熔点和熔融焓校准仪器的温度和能量。使用Universal Analysis 2000软件(版本4.1D, Build 4.1.0.16)评价热事件(去溶剂化、熔融等)。

[1523] 实施例1.10:热重分析。

[1524] 热重分析 (TGA) 使用TA Instruments TGA Q500或Q5000以加热速率10℃/min进行。使用标准砝码校准仪器的天平,以及使用Alumel和镍标准物校准仪器的炉子(居里点测量)。使用Universal Analysis 2000软件(版本4.1D,Build 4.1.0.16)计算热事件如重量损失。

[1525] 实施例1.11:动态湿气吸附(DMS)。

[1526] 通过将~5mg~20mg化合物置于VTI天平上的涂焦油样品架(tarred sample holder)中,制备用于动态吸湿分析的样品。仪器为动态吸湿分析仪(VTI Corporation, SGA-100)。干燥步骤在40℃和~1%RH运行1小时。等温线温度为25℃。在继续进行下一步骤之前,要求历时10分钟重量变化百分数(5个重量读数)为 $dm/dt=0.010$ 或2小时,无论哪个首先发生。从30%RH至90%RH,然后回落至10%RH,测定如上所述平衡的样品的水含量。

[1527] 实施例1.12:制备式(Ia)的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸的晶体形式。

[1528] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(102mg)在IPA(0.5mL)中浆化16小时,并通过真空过滤收集,以提供88mg标题化合物,为固体。标题化合物的PXRD图案在图1中示出;DSC和TGA在图2中示出,以及DMS在图3中示出。

[1529] 实施例1.13:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐。

[1530] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐使用多种不同的溶剂成功制备,例如IPA、MeCN、THF、丙酮、EtOAc和EtOH。使用这些不同溶剂的每个制备提供相同的晶体形式,如通过PXRD测定。下面描述两种代表性方法。

[1531] 方法1:

[1532] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(2.7265g, 5.6579mmol)溶解在丙酮(90mL)中,并使用外部油浴加热至45℃。添加L-赖氨酸水溶液(2.829mL, 2.0M),导致形成白色沉淀物。关闭油浴,并使溶液缓慢冷却至室温。在冷却后,继续搅拌,一共持续18小时。通过过滤收集固体,得到2.58g (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐。标题化合物的PXRD图案在图4中示出;以及DSC和TGA在图5中示出。

[1533] 方法2:

[1534] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(2.0g, 4.15mmol)在加热(70℃, 油浴)下溶解在乙腈(66mL)中,并添加2.0M L-赖氨酸水溶液(2.075mL, 4.15mmol)。在添加后,关闭油浴,使反应混合物缓慢冷却至室温并搅拌16小时。通过真空过滤收集白色固体,得到2.365克期望的(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-赖氨酸盐(91%收率)。

[1535] 实施例1.14:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钠盐水合物。

[1536] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(20mg)在加热下溶解在IPA(0.5mL)中,并添加2.0M NaOH(21μL)。将溶液冷却至室温并搅拌24小时。在滗析IPA后收集形成的固体。

[1537] 标题化合物的PXRD图案在图7中示出;以及DSC和TGA在图8中示出。TGA热谱图示出约6.6%重量损失,表明所述盐为二-水合物。

[1538] 实施例1.15:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸乙二胺盐水合物。

[1539] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(15mg)溶解在THF(0.5mL)中,并添加乙二胺水溶液(16μL,2.27M)。将均匀溶液在室温搅拌2天。然后添加ACN(300μL),并将反应混合物在室温再搅拌1天。将反应混合物蒸发至干并添加0.5mL EtOAc。在室温搅拌24小时后,形成固体,通过过滤收集固体。标题化合物的PXRD图案在图10中示出;以及DSC和TGA在图11中示出。

[1540] 实施例1.16:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇(TRIS)盐。

[1541] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(15mg,0.0311mmol)溶解在EtOAc(0.5mL)中并温热至60℃。添加2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇水溶液(TRIS,8.0μL,4.0M)。将反应混合物历时24小时冷却至室温,并通过过滤收集固体。标题化合物的PXRD图案在图13中示出;以及DSC和TGA在图14中示出。

[1542] 实施例1.17:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸L-精氨酸盐。

[1543] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(15mg)溶解在丙酮(0.5mL)中并加热至60℃。添加L-精氨酸水溶液(14μL,2.22M),并将反应混合物冷却至35℃。然后添加水(14μL),并将混合物搅拌24小时。将反应混合物浓缩至干,并添加EtOAc,以提供白色固体,通过过滤收集白色固体。

[1544] 实施例1.18:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸锌盐。

[1545] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸[15mg]溶解在THF[0.5mL]中并加热至60℃。添加Zn(OAc)₂水溶液[8.0μL,1.95M],并将反应混合物历时24小时冷却至35℃。添加水[8μL],并将混合物在室温搅拌24小时。将反应混合物浓缩至干并添加EtOAc,以提供白色固体,通过过滤收集白色固体。

[1546] 实施例1.19:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钙盐。

[1547] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(15mg)溶解在丙酮中并加热至60℃并保持10分钟。添加Ca(OAc)₂水溶液(15μL,1.04M)。将反应混合物历时24小时冷却至35℃,并通过过滤收集固体。

[1548] 实施例1.20:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸N-甲基葡糖胺盐。

[1549] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(15mg,0.0311mmol)溶解在丙酮(0.5mL)中并温热至50℃。添加N-甲基葡萄糖胺水溶液(14μL,2.27M),并将混合物历时24小时缓慢冷却至30℃。将反应混合物蒸发至干,并添加EtOAc(0.5mL),以提供固体,通过过滤收集固体。

[1550] 实施例1.21:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸钾盐。

[1551] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(15mg,0.031mmol)溶解在适合的溶剂(THF或丙酮,0.5mL)中并加热至60℃。添加2.08M KOH水溶液(15mL,0.031mmol),并将反应混合物冷却至35℃并搅拌24小时。未得到固体产物。

[1552] 实施例1.22:制备(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸镁盐。

[1553] 将(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸(15mg,0.031mmol)溶解在适合的溶剂(THF或丙酮,0.5mL)中并加热至60℃。添加1.04M Mg(OAc)₂水溶液(15mL,0.0156mmol),并将反应混合物冷却至35℃并搅拌24小时。将反应混合物蒸发至干。未得到固体产物。

[1554] 实施例2:用于直接cAMP测量的均相时间分辨荧光(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence, **HTRF**®)测定。

[1555] 使用用于直接cAMP测量的**HTRF**®测定(Gabriel等人, Assay and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003)和用S1P1稳定转染的重组CHO-K1细胞,筛选用作S1P1受体(例如,人S1P1受体)的激动剂的化合物。CHO-K1细胞得自 **ATCC**®(Manassas, VA; 目录号CCL-61)。S1P1受体的激动剂在用于直接cAMP测量的**HTRF**®测定中被检测为降低cAMP浓度的化合物。**HTRF**®测定也用于测定S1P1受体激动剂的EC₅₀值。

[1556] 测定原理:**HTRF**®测定试剂盒购于Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; 目录号62AM4PEC)。由试剂盒支持的**HTRF**®测定是由CHO-K1细胞产生的内源性cAMP和用染料d2标记的示踪剂cAMP之间的竞争性免疫测定。示踪剂结合由用穴状化合物(Cryptate)标记的单克隆抗-cAMP抗体显现。特异性信号(即荧光共振能量转移, FRET)与标准品或者样品中未标记的cAMP的浓度成反比。

[1557] 标准曲线:根据试剂盒制备商的指示,对测定中包括的标准品(0.17至712nM cAMP)的荧光比率(665nm/620nm)进行计算,并用于产生cAMP标准曲线。计算样品(测试化合物或者化合物缓冲液)的荧光比率,并用于通过参照cAMP标准曲线推导分别的cAMP浓度。

[1558] 测定的设定:基本上根据试剂盒制备商的指示,以384孔板格式(ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; 目录号6008280)中每孔20μL的总体积,使用两步方案进行**HTRF**®测定。将5μL磷酸盐缓冲生理盐水中的1500个重组CHO-K1细胞转移至实验孔中的每孔中,所述磷酸盐缓冲生理盐水含有氯化钙和氯化镁("PBS+"; Invitrogen, Carlsbad, CA; 目录号14040),补充有IBMX(250μM)和咯利普兰(rolipram)(20μM)(磷酸二酯酶抑制剂;

Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; 分别为目录号 I5879 和目录号 R6520), 接着加入于 5 μ L 化合物缓冲液 (PBS+ 补充有 10 μ L NKH477 (水溶性福斯高林衍生物; SignaGen Laboratories, Gaithersburg, MD; 目录号 PKI-NKH477-010)) 中的测试化合物或者 5 μ L 化合物缓冲液。然后将板在室温孵育 1 小时。然后根据试剂盒制备商的指示向各孔中加入 5 μ L cAMP-d2 结合物于溶解缓冲液中的溶液和 5 μ L 穴状化合物结合物于溶解缓冲液中的溶液。然后将板在室温再孵育 1 小时, 之后对测定板进行读数。

[1559] 测定读数: HTRF[®] 读数使用 PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) 或者 EnVision[™] (PerkinElmer, Fremont CA) 微量培养板读数器实现。

[1560] (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 (化合物 (Ia)) 在 HTRF 测定中的相应活性在表 11 中示出。

[1561] 表 11

	化合物	EC ₅₀ S1P1
[1562]	(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸	28 pM

[1563] 实施例 3: 在 S1P3 受体上的激动剂活性的细胞/功能 Ca²⁺ 测定。

[1564] 通过在测定中使用人神经母细胞瘤细胞系, 本发明化合物可被证实在 S1P3 受体上不具有或基本不具有激动剂活性, 所述人神经母细胞瘤细胞系内源性地表达 S1P3 (主要地)、S1P2 和 S1P5 受体, 但是不表达 S1P1 或 S1P4 受体, 基于 mRNA 分析 (Villullas 等人, J. Neurosci. Res., 73:215-226, 2003)。其中, S1P3 和 S1P2 受体应答于激动剂, 例如 S1P, 具有细胞内钙增加。应答于试验化合物细胞内钙不增加或基本不增加表明, 试验化合物在 S1P3 受体上不呈现激动剂活性或基本上不呈现激动剂活性。这种测定可用商业方法实施, 例如通过 Caliper LifeSciences (Hopkinton, MA)。

[1565] 测定: 将人神经母细胞瘤细胞洗涤并重新悬浮在生理缓冲液中。然后用测量细胞内钙的染料加载细胞。S1P 用作参考激动剂。在添加 S1P 或试验化合物后, 在 485nm 激发/525nm 发射每 2 秒测量荧光, 持续至少 60 秒。然后添加钙离子载体 A23187 作为内部阳性对照。

[1566] 实施例 4: (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐在雄性 BALB/c 小鼠中的外周淋巴细胞降低 (PLL) 测定中的效果。

[1567] 小鼠 PLL 测定。

[1568] 动物: 将雄性 BALB/c 小鼠 (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) 圈养 (每个笼子四只) 并维持在湿度 (40-60%) 和温度 (68-72°F) 受控设施中, 12 小时: 12 小时亮/暗循环 (在上午 6:30 开灯), 自由进食 (Harlan Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604) 和进水。在试验前使小鼠对动物设施习惯 (大概) 一周。

[1569] PLL 测定: 对小鼠给予 0.300mg/kg 口服剂量的 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐或总体积为 10mL/kg 的定量媒介物 (0.5% 甲基纤维素/水)。在给药 5 小时后收集外周血样。用异氟烷麻醉小鼠, 经心脏穿刺收集血液。全细胞计数 (CBC) (包括淋巴细胞计数) 使用 CELL-DYN[®] 3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) 仪器获得。结果示于图 15 中, 其中显示了 5 小

时组的外周血淋巴细胞 (PBL) 计数。与媒介物相比测试化合物降低外周血淋巴细胞计数, 这指示了测试化合物显示出诱发外周淋巴细胞降低的活性。从图15的检查结果显而易见的是, (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吡啶-1-基) 乙酸L-赖氨酸盐显示出诱发小鼠中的PBL降低 (淋巴细胞减少) 的活性。

[1570] 实施例5: (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吡啶-1-基) 乙酸在雄性Sprague-Dawley大鼠中的外周淋巴细胞降低 (PLL) 测定中的效果。

[1571] 大鼠PLL测定。

[1572] 动物: 将雄性Sprague-Dawley大鼠 (Charles River Laboratories, Hollister, CA) 圈养并维持在湿度 (40-60%) 和温度 (68-72°F) 受控设施中, 12小时:12小时明/暗循环 (在上午6:30开灯), 自由进食 (Harlan Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604) 和进水。在试验前使大鼠对动物设施习惯 (大概) 一周。

[1573] PLL测定: 对大鼠给予1.0mg/kg口服剂量的 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吡啶-1-基) 乙酸或总体积为1mL/kg的定量媒介物 (0.5% 甲基纤维素/水)。在给药5小时后收集外周血样。经留置导管收集血液。全细胞计数 (CBC) (包括淋巴细胞计数) 使用CELL-DYN[®] 3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) 仪器获得。结果示于图16中, 其中显示了5小时组的外周血淋巴细胞 (PBL) 计数。与媒介物相比测试化合物降低PBL计数, 这指示了测试化合物显示出诱发外周淋巴细胞降低的活性。从图16的检查结果显而易见的是, (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吡啶-1-基) 乙酸显示出诱发大鼠中的PBL降低 (淋巴细胞减少) 的活性。

[1574] 实施例6: (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基) 苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 吡啶-1-基) 乙酸L-赖氨酸盐对实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 的效果。

[1575] 通过显示本发明化合物对实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) (一种用于多发性硬化的动物模型) 具有治疗效果, 可显示其对多发性硬化具有治疗效果。在某些示例性的充分确立的模型中, EAE通过以下方式在啮齿类动物中诱发: 注射髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 肽, 注射髓磷脂碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 或者注射蛋白脂质蛋白质 (PLP) 肽。

[1576] A. 在小鼠中MOG诱发的EAE。

[1577] 动物: 将雌性C57BL/6小鼠 (在研究开始时8-10周龄) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) 圈养 (每个笼子四只) 并维持在湿度受控 (40-60%) 和温度受控 (68-72°F) 设施中, 12小时:12小时明/暗循环 (在上午6:30开灯), 自由进食 (Harlan Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604) 和进水。在试验前使小鼠对动物设施习惯 (大概) 一周。

[1578] 诱发EAE: 将小鼠皮下免疫, 每个后肋50μL, 总计100μg MOG₃₅₋₅₅肽, 所述MOG₃₅₋₅₅肽用弗氏完全佐剂1:1乳化, 所述弗氏完全佐剂含有4mg/mL热灭活的结核分枝杆菌 (heat-killed *Mycobacterium tuberculosis*)。小鼠还在免疫的当天和48小时后腹膜内接受200ng百日咳毒素。

[1579] 临床评分: 疾病症状的严重度如下评分 (以严重度增加的顺序): 0 = 正常; 1 = 柔软鼠尾或后肢虚弱; 2 = 柔软鼠尾且肢体虚弱/2个或更多个肢体虚弱; 3 = 严重肢体虚弱或单

一肢体麻痹;4=2个或更多个肢体麻痹;5=死亡。

[1580] 药物治疗:用媒介物或(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸L-赖氨酸盐对小鼠口服给药,每天一次,从第3天至第21天。给药体积为5mL/kg。化合物(Ia)以例如0.1mg/kg、0.3mg/kg和1.0mg/kg给药。将小鼠每天称重。从第7天开始每天监测小鼠的疾病症状。在第21天最后一次给药之后,每天监测疾病恶化,再持续2周。与媒介物相比(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸L-赖氨酸盐导致的疾病症状的严重度的降低显示在图17中,以及清楚地显示出,(R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄基氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸L-赖氨酸盐在EAE中呈现治疗效力。

[1581] B. 在小鼠中PLP诱发的EAE.

[1582] 动物:将雌性SJL/J小鼠(在研究开始时8-10周龄)(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)圈养(每个笼子四只)并维持在湿度受控(40-60%)和温度受控(68-72°F)设施中,12小时:12小时明/暗循环(在上午6:30开灯),自由进食(Harlan-Teklad Western Res, Orange,CA,Rodent Diet 8604)和进水。在试验前使小鼠对动物设施习惯一周。

[1583] 诱发EAE:将小鼠用100µg PLP₁₃₉₋₁₅₁肽皮下免疫,所述PLP₁₃₉₋₁₅₁肽用弗氏完全佐剂1:1乳化,所述弗氏完全佐剂含有4mg/mL热灭活的结核分枝杆菌。小鼠还在免疫的当天腹膜内接受200ng百日咳毒素,以及在48小时后接受第二200ng剂量。

[1584] 临床评分:疾病症状的严重度如下评分(以严重度提高的顺序):0=正常;1=柔软鼠尾或后肢虚弱;2=柔软鼠尾且肢体虚弱/2个或更多个肢体虚弱;3=严重肢体虚弱或单一肢体麻痹;4=2个或更多个肢体麻痹;5=死亡。

[1585] 药物治疗:用媒介物或试验化合物对小鼠口服给药,每天一次,从第3天至第21天。给药体积为5ml/kg。试验化合物以例如1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg或30mg/kg给药。将小鼠每天称重。从第7天开始每天监测小鼠的疾病症状。在第21天最后一次给药后,每天监测疾病恶化,再持续2周。

[1586] C. 在大鼠中MBP诱发的EAE.

[1587] 动物:将雄性Lewis大鼠(在研究开始时325-375g)(Harlan, San Diego, CA)圈养(每个笼子2只)并维持在湿度受控(30-70%)和温度受控(20-22°C)设施中,12小时:12小时明/暗循环(在上午6:30开灯),自由进食(Harlan-Teklad Western Res., Orange, CA, Rodent Diet 8604)和进水。在试验前使大鼠对动物设施习惯一周。在研究中,在上午11点临床评分之前将大鼠每天称重。

[1588] 诱发EAE:将髓鞘碱性蛋白(MBP;豚鼠)以1mg/ml的浓度溶解在无菌盐水中,然后用弗氏完全佐剂(1mg/ml)1:1乳化。通过足蹠(ip1)注射至每个大鼠的两个后爪中,给药50µL的这种乳液,总注射体积为每个大鼠100µL以及总剂量为每个大鼠50µg MBP。

[1589] 临床评分:每天在体重称量之后和在药物给药之前对疾病症状的严重度评分。疾病症状的严重度如下评分(以严重度提高的顺序):0=正常;1=鼠尾或肢体虚弱;2=鼠尾和肢体虚弱;3=严重的后肢虚弱或单一肢体麻痹;4=鼠尾张力损失和2个或更多个肢体麻痹;5=死亡。

[1590] 药物治疗:用媒介物或试验化合物对大鼠口服给药,在第0天,在MBP注射之前1小

时给药,此后每天,在临床评分后给药,直到研究结束。给药体积为5mL/kg。试验化合物以例如1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg或30mg/kg给药。与媒介物相比试验化合物导致的疾病症状的严重度的降低表明,试验化合物在EAE中呈现治疗效力。

[1591] 实施例7:化合物对I型糖尿病的效果。

[1592] 使用I型糖尿病的动物模型,例如在小鼠中的环磷酰胺诱发的I型糖尿病,本发明化合物可被证实具有治疗效力。

[1593] 动物:对9-10周龄雌性NOD/Ltj小鼠 (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) 实施基线血糖测量,以确保它们在开始实验之前血糖正常(血糖为80-120mg/dL)。血糖通过尾部采血使用 **OneTouch® Ultra®** 仪器和测试条 (LifeScan, Milpitas, CA) 测量。

[1594] 环磷酰胺诱发I型糖尿病:在第0天和第14天,用溶解在0.9%盐水中的4mg环磷酰胺一水合物(200mg/kg)腹膜内注射血糖正常NOD小鼠。如果小鼠患上糖尿病(血糖>250mg/dL),那么在第14天不对它们给予加强剂量的环磷酰胺。

[1595] 药物治疗:用媒介物或试验化合物对小鼠口服给药,每天一次,从第0天至第25天。将化合物使用超声处理器悬浮在0.5%甲基纤维素媒介物中,以确保均匀悬浮。将小鼠每周称重两次并根据体重给药。给药体积为5mL/kg。试验化合物以例如1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg或30mg/kg给药。血糖每周测量两次。在第25天完成给药后,继续监测小鼠并每周测量血糖一次,持续3周。与媒介物相比,试验化合物促进血糖量正常,这表明试验化合物在I型糖尿病中呈现治疗效力。

[1596] 实施例8:同种异体移植物存活。

[1597] 通过显示出在延长例如皮肤同种异体移植物在动物模型中的存活中具有治疗效力,本发明化合物可被证实具有治疗效力。

[1598] 动物:将雌性Balb/c小鼠(在研究开始时6-7周龄)(Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)圈养(每个笼子四只)并维持在湿度受控(40-60%)和温度受控(68-72°F)的设施中,12小时:12小时明/暗循环(在上午6:30开灯),自由进食(Harlan Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604)和进水。将雌性C57BL/6小鼠(在研究开始时8-10周龄)(Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)类似地圈养并维持。在试验前使小鼠对动物设施习惯一周。

[1599] 皮肤同种异体移植物:在皮肤同种异体移植物移植模型中,Balb/c和C57BL/6小鼠分别用作供体和受体。将供体Balb/c小鼠麻醉,并将腹部皮肤的0.5cm直径的全厚区域手术移除。将从Balb/c小鼠采集的皮肤移植物缝合到麻醉的受体C57BL/6小鼠的背部上。将缝合的同种异体移植物用凡士林油纱布和软垫敷料(Bolster dressing)覆盖7天。将同种异体移植小鼠分成8组,每组8只小鼠。

[1600] 临床评分:每天检查皮肤同种异体移植物并记录数码图像,直到排斥,将其定义为第一天,在这一天,超过80%的移植物坏死。排斥的移植物的组织学分析在苏木精和伊红(H&E)染色的切片上实施。在任选的相关研究中,在移植后的第5天,将从周围淋巴结和脾分离的淋巴细胞通过流式细胞术计数并表征用于活化标记物(例如,T-细胞活化标记物)。还是在第5天,将移植物从移植的受体除去,切成小碎片,用胶原酶消化并遍及Ficoll-Paque (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden) 沉降,以分离浸润移植物的淋巴细胞,将其通过流式细胞术计数并表征用于活化标记物(例如,T-细胞活化标记物)。在第5天的移植物组织学分析可在苏木精和伊红(H&E)染色的切片上实施。

[1601] 药物治疗:用媒介物或试验化合物对小鼠口服给药,每天一次,从移植的当天至研究结束,例如至第14、21或28天。给药体积为5mL/kg。试验化合物以例如1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg或30mg/kg给药。与媒介物相比,试验化合物延迟皮肤同种异体移植物的排斥时间,这表明,试验化合物在延长皮肤同种异体移植存活中呈现治疗效力。

[1602] 实施例9:化合物对结肠炎的效果。

[1603] 使用结肠炎动物模型,本发明化合物可被证实在结肠炎中具有治疗效力。适合的动物模型是本领域已知的(Boismenu等人,J.Leukoc.Biol.,67:267-278,2000)。结肠炎的第一示例性动物模型是三硝基苯磺酸(TNBS)诱发的结肠炎,其提出的临床和组织病理学发现类似于在克罗恩病中的那些发现(Neurath等人,J.Exp.Med.,182:1281-1290,1995;Boismenu等人,J.Leukoc.Biol.,67:267-278,2000)。结肠炎的第二示例性动物模型是右旋糖酐硫酸酯钠(DSS)诱发的结肠炎,其提出的临床和组织病理学发现类似于在溃疡性结肠炎中的那些发现(Okayasu等人,Gastroenterology,98:694-702,1990;Boismenu等人,J.Leukoc.Biol.,67:267-278,2000)。化合物的效力可在至少DSS诱发的结肠炎和TNBS诱发的结肠炎中商业测试,例如通过Jackson Laboratory (Bar Harbor,ME)。

[1604] A. 结肠炎的小鼠模型。

[1605] 动物:将雄性BALB/c小鼠(在研究开始时6周龄)(Jackson Laboratory,Bar Harbor,ME)圈养(每个笼子四只)并维持在湿度受控(40-60%)和温度受控(68-72°F)设施中,12小时:12小时明/暗循环(在上午6:30开灯),自由进食(Harlan Teklad,Orange CA,Rodent Diet 8604)和进水。在试验前使小鼠对动物设施习惯一周。

[1606] TNBS诱发结肠炎:将小鼠称量基线体重,并在当天随后的时间里禁食,在下午6:15开始,在即将熄灯之前(第0天)。在第二天(第1天)早上约上午7:30,再次称量体重。在诱发结肠炎之前,用异氟醚麻醉小鼠。通过使用完全插入到肛门中的插管针(22g,1.5英寸)结肠内注射在50%酒精(ethanol)(体积为150μL)中的约150mg/kg TNBS,在小鼠中诱发结肠炎,将小鼠通过尾部保持在垂直位置。将小鼠垂直地另外保持30秒,以允许彻底吸收和将泄漏最小化,然后使小鼠返回至笼子。然后在前面的约14小时的禁食之后,喂食小鼠。此后每个早上,称量小鼠。在对照实验中,小鼠仅接受50%酒精,使用相同的规程。

[1607] 药物治疗:药物治疗在第2天开始。用媒介物或试验化合物对小鼠口服给药,每天一次,从第2天至实验结束(在例如第7、14或21天)。给药体积为5mL/kg。试验化合物在例如1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg或30mg/kg给药。

[1608] 临床评分:在实验结束后,将结肠取出并测量。用CO₂麻醉小鼠并从肛门至盲肠除去结肠。测量离体的结肠的整个长度、从肛门至发炎区域末端的长度和发炎(受影响)区域的长度。在测量后,将结肠通过用盐水冲洗而清除粪便,然后切开以更彻底地清洗。然后将结肠称重并保存在中性缓冲福尔马林(NBF;10%福尔马林,pH 6.7-7.0)中。将结肠组织包埋在石蜡中并加工用于苏木精和伊红(H&E)染色的切片。在组织学上从染色的切片如下对疾病症状的严重度评分:0=无炎症证据;1=低水平的白细胞浸润,在<10%的高倍视野中发现浸润,并且无结构变化;2=中度白细胞浸润,在10%-25%的高倍视野中发现浸润,并且隐窝延长并且未超出粘膜层的肠壁增厚并且无溃疡形成;3=在25%-50%的高倍视野中发现高水平的白细胞浸润并且隐窝延长并且浸润超过粘膜层并且肠壁增厚并且表浅性溃疡形成;4=在>50%的高倍视野中发现显著程度的透壁白细胞浸润并且延长和扭曲的隐窝

并且肠壁增厚并且广泛性溃疡形成。与媒介物相比,试验化合物降低疾病症状的严重度,这表明,试验化合物在结肠炎中呈现治疗效力。

[1609] B. 结肠炎的大鼠模型。

[1610] 动物: 将雄性Wistar大鼠(在研究开始时175-200g)(Charles River Laboratories, Wilmington, MA)圈养(每个笼子两只)并维持在湿度受控(40-60%)和温度受控(68-72°F)设施中,12小时:12小时明/暗循环(在上午6:30开灯),自由进食(Harlan Teklad, Orange CA, Rodent Diet 8604)和进水。在试验前使大鼠对动物设施习惯一周。

[1611] TNBS诱发结肠炎: 将大鼠称量基线体重,并在当天随后的时间里禁食,在下午6:15开始,在即将熄灯之前(第0天)。在第二天(第1天)早上约上午7:30,再次称量体重。在诱发结肠炎之前,用异氟醚麻醉大鼠。通过使用插入到肛门中8cm的装配式插管针(7.5Fr脐导管和14g插孔)结肠内注射在50%酒精(体积为500μL)中的约60mg/kg TNBS,在大鼠中诱发结肠炎,将大鼠通过尾部保持在垂直位置。将大鼠垂直地另外保持30秒,以允许彻底吸收和将泄漏最小化,然后使大鼠返回至笼子。然后在前面的约14小时的禁食之后,喂食大鼠。此后每个早上,称量大鼠。在对照实验中,大鼠仅接受50%酒精,使用相同的规程。

[1612] 药物治疗: 药物治疗在第2天开始。用媒介物或试验化合物对大鼠口服给药,每天一次,从第2天至实验结束(在例如第7、14或21天)。给药体积为5mL/kg。试验化合物以例如1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg或30mg/kg给药。

[1613] 临床评分: 在实验结束后,将结肠取出并测量。用CO₂麻醉大鼠并从肛门至盲肠除去结肠。测量离体的结肠的整个长度、从肛门至发炎区域末端的长度和发炎(受影响)区域的长度。在测量后,将结肠通过用盐水冲洗而清除粪便,然后切开以更彻底地清洗。然后将结肠称重并保存在中性缓冲福尔马林(NBF; 10%福尔马林, pH 6.7-7.0)中。将结肠组织包埋在石蜡中并加工用于苏木精和伊红(H&E)染色的切片。在组织学上从染色的切片如下对疾病症状的严重度评分: 0=无炎症证据; 1=低水平的白细胞浸润,在<10%的高倍视野中发现浸润,并且无结构变化; 2=中度白细胞浸润,在10%-25%的高倍视野中发现浸润,并且隐窝延长并且未超出粘膜层的肠壁增厚并且无溃疡形成; 3=在25%-50%的高倍视野中发现高水平的白细胞浸润并且隐窝延长并且浸润超过粘膜层并且肠壁增厚并且表浅性溃疡形成; 4=在>50%的高倍视野中发现显著程度的透壁白细胞浸润并且延长和扭曲的隐窝并且肠壁增厚并且广泛性溃疡形成。与媒介物相比,试验化合物降低疾病症状的严重度,这表明,试验化合物在结肠炎中呈现治疗效力。

[1614] 实施例10: 在大鼠中化合物对心电遥测术(Cardiac Telemetry)的影响。

[1615] 动物: 将雄性Sprague-Dawley大鼠(在外科手术时250-300g)在腹膜空间中由Charles River Laboratories(Wilmington, MA)植入心脏发射装置(Data Sciences PhysioTel C50-PXT),压力传感导管插入至降主动脉中。使大鼠恢复至少一周。将大鼠圈养在独立的笼子中并维持在湿度受控(30-70%)和温度受控(20-22°C)设施中,12小时:12小时明/暗循环(在上午7:00开灯),自由进食(Harlan-Teklad, Orange, CA, Rodent Diet 8604)和进水。在试验前使大鼠对动物设施习惯一周。

[1616] 测量心血管参数: 植入的发射装置发射自由移动的有意识的动物的血压(心脏收缩压、心脏舒张压、平均动脉压、脉搏)、心率、体温和运动活动的连续测量结果。这些数据经射频发射至计算机,计算机使用DataSciences Aroom温度软件(DataSciences Aroom

temperature software) 将数据储存(bin)成1分钟平均值。遥测记录在整个21小时内进行,在中午开始,进行至第二天上午9:00。同时测试最多八个大鼠,以及在受试者内设计中,相同的八个大鼠用于所有治疗组。

[1617] 药物治疗:在下午1:00用媒介物或化合物经口注射大鼠。完整研究(媒介物+3个剂量)需要四个单独的测试阶段,其在星期一-星期二和星期四-星期五进行。在每个测试阶段中,将八个大鼠分成四个治疗组,使得对于任何给定的阶段,每个组包含N=2。在随后的测试阶段中将大鼠以交叉设计重新测试,使得到四个阶段结束时,所有动物以拟-随机次序接受所有治疗,以及每个组包含N=8。

[1618] 示例性心动过缓测定:清楚地预期的是,所述大鼠可用于显示,本发明化合物不具有或基本不具有心动过缓的活性。说明性而非限制性地,将大鼠给药媒介物或试验化合物,然后历时120分钟测量心率。与媒介物相比,没有或基本没有应答于试验化合物的心率降低,这表明,试验化合物不显示或基本不显示心动过缓的活性。

[1619] 本领域技术人员会意识到,可对本申请列出的示例性实施例进行各种改变、添加、取代和变化而不背离本发明的主旨,并因此认为所述改变、添加、取代和变化在本发明的范围内。将上面引用的所有参考文献(包括但不限于印刷的公开出版物和临时专利申请及正规专利申请)整体引入本申请作为参考。

[1620] 在本申请通篇引用的任何参考文献不应理解为承认所述参考文献为本申请的现有技术。

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋喃-1-基)乙酸的 DSC 和 TGA 热谱图

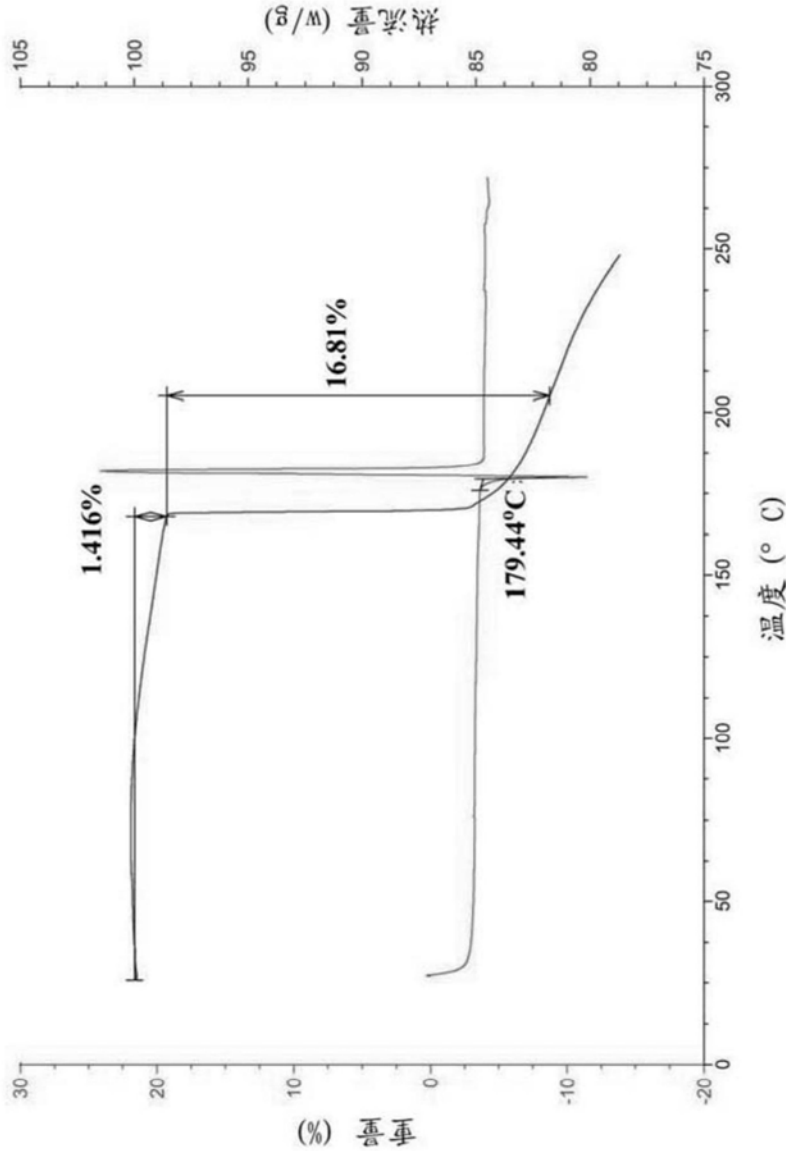


图2

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸的动态吸湿曲线

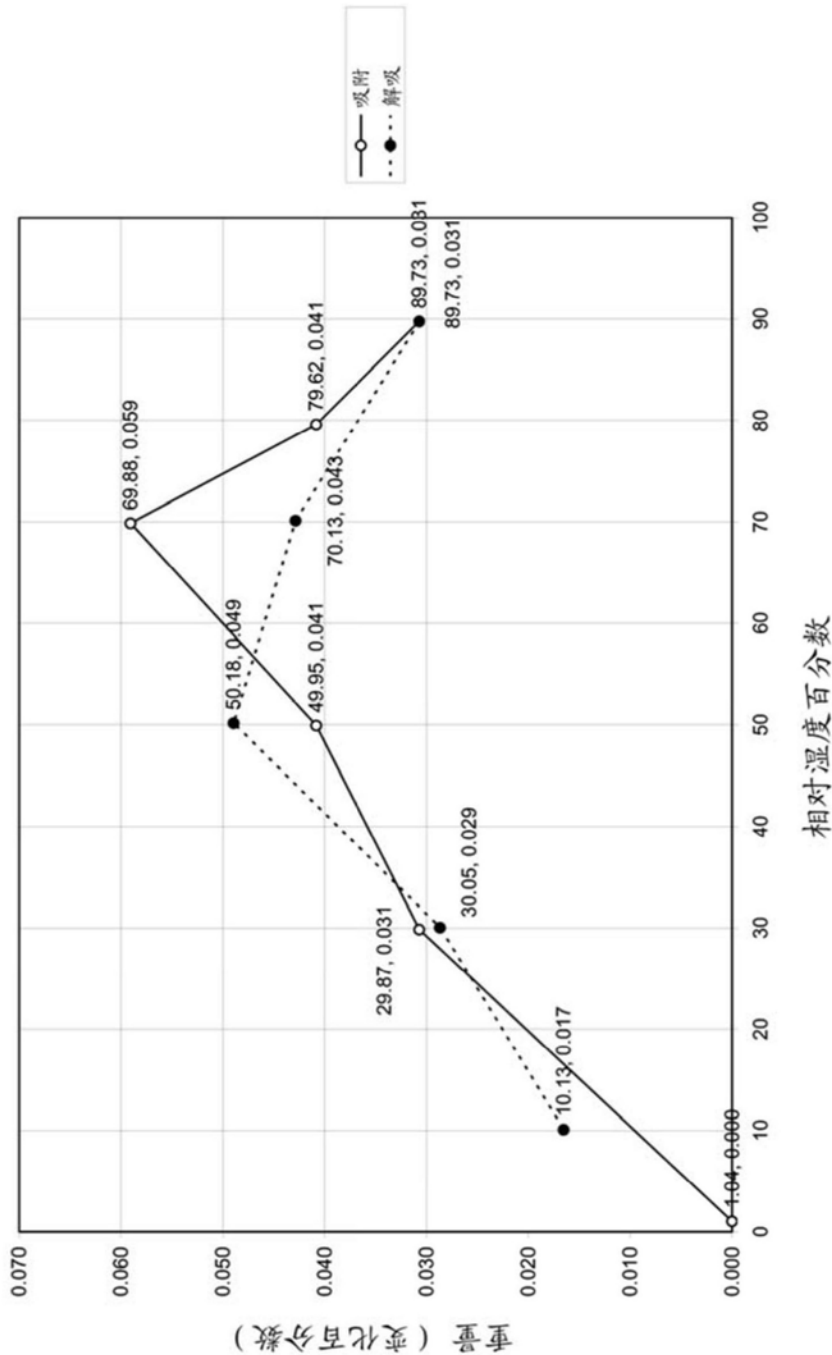


图3

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-
-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋喃-1-基)

乙酸 L-赖氨酸盐的 PXRD 衍射图

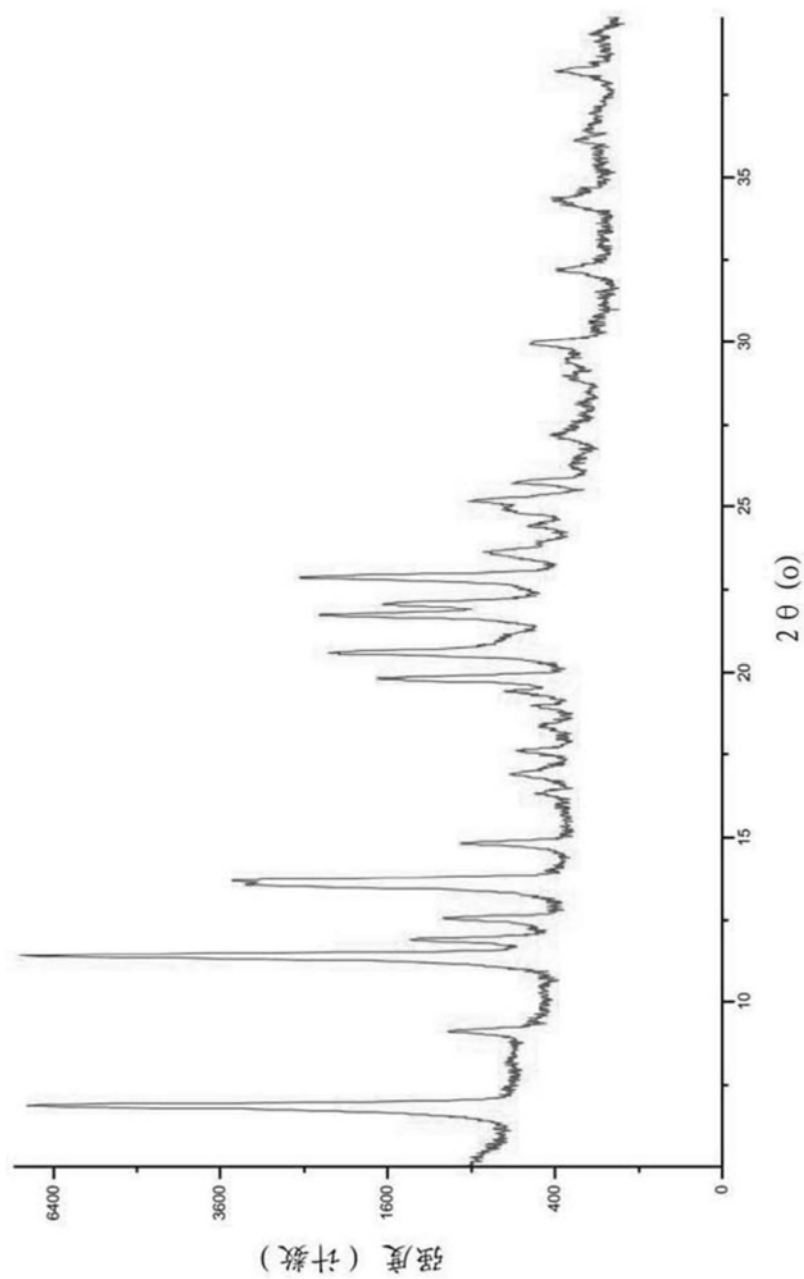


图4

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-
-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]呋喃-1-基)

乙酸 L-赖氨酸盐的 DSC 和 TGA 热谱图

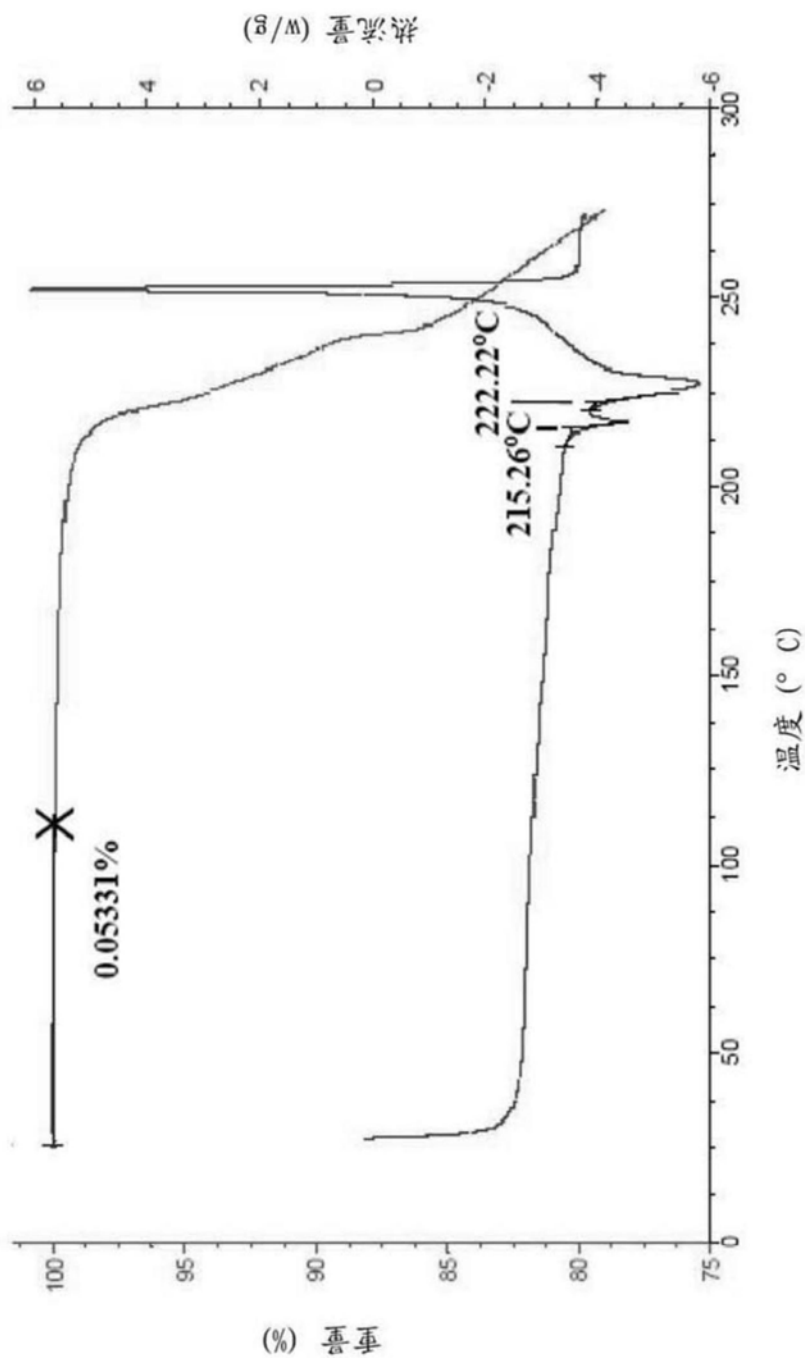


图5

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐的动态吸湿曲线

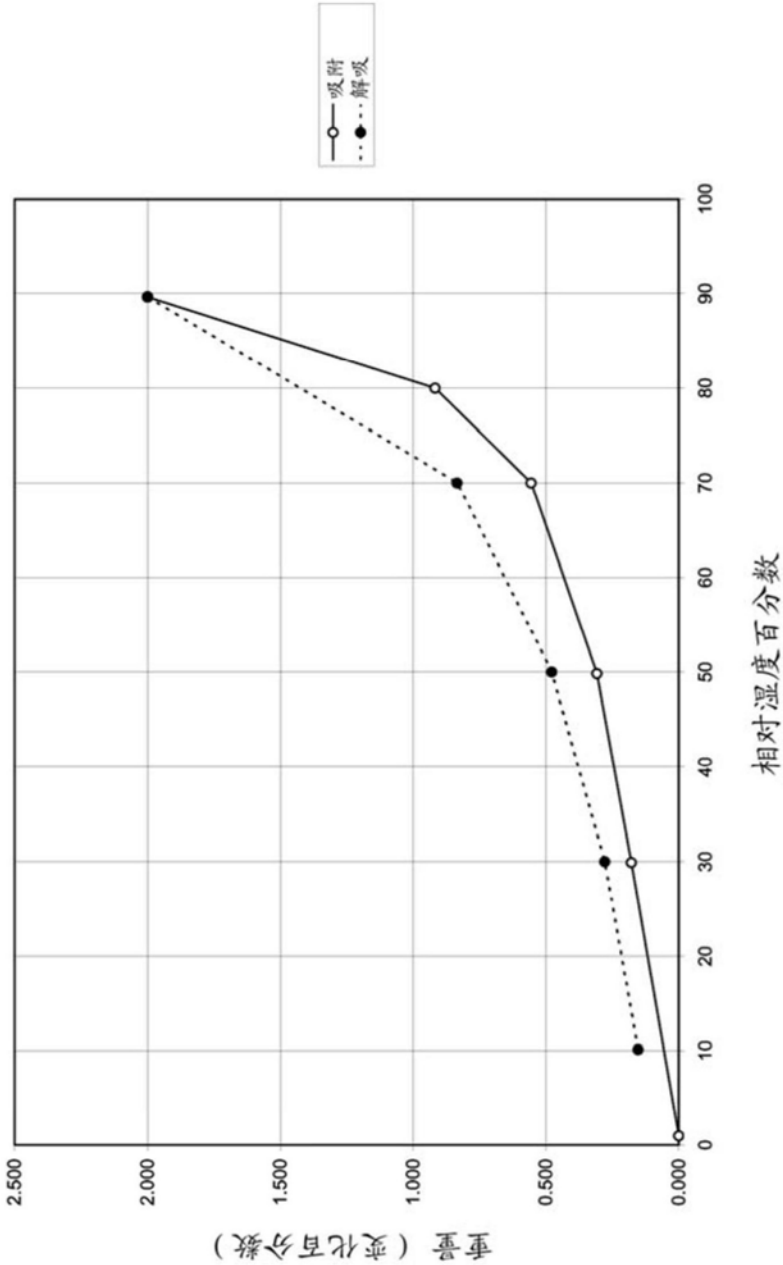


图6

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)
苯氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)
乙酸钠盐水合物的 PXRD 衍射图

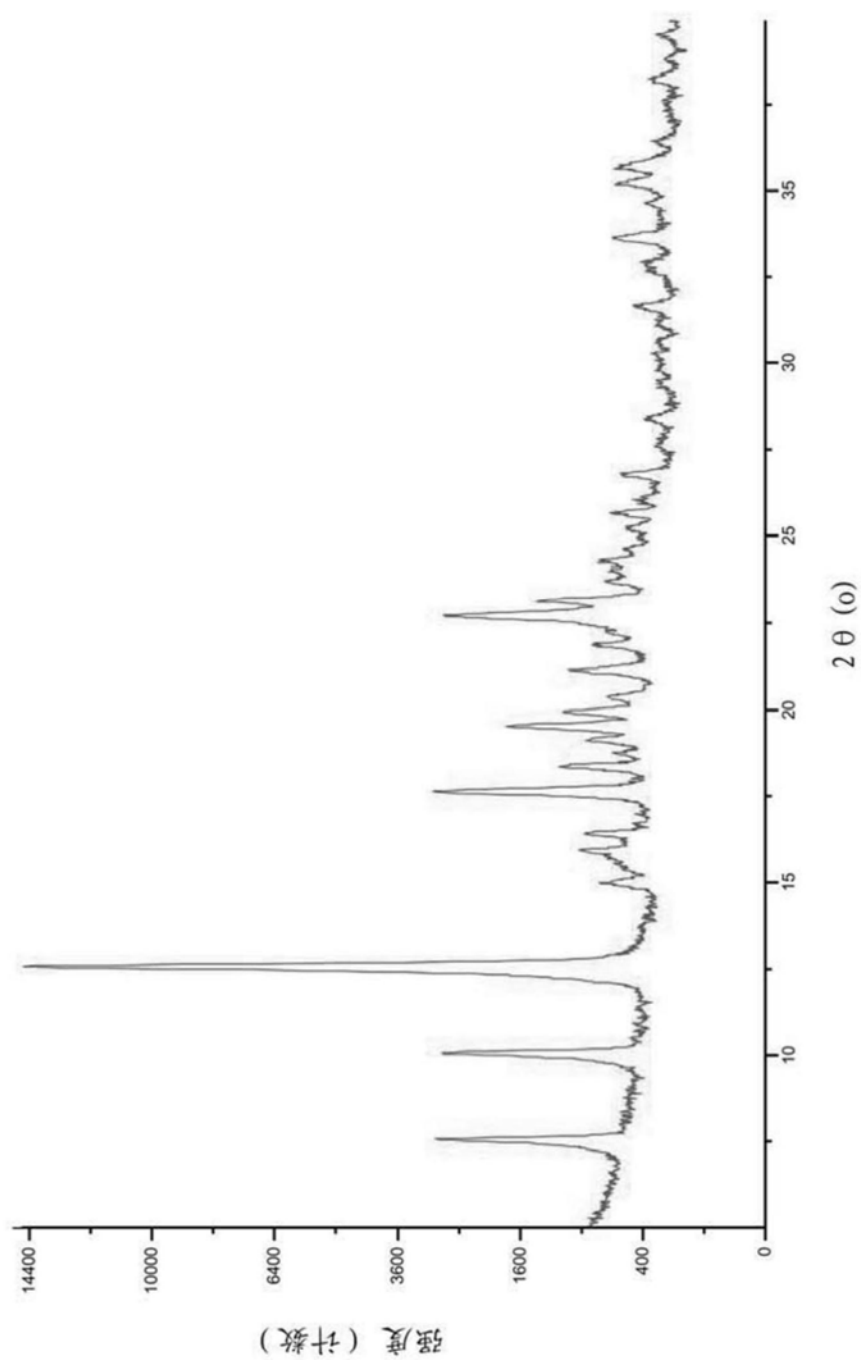


图7

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸钠盐水合物的
DSC 和 TGA 热谱图

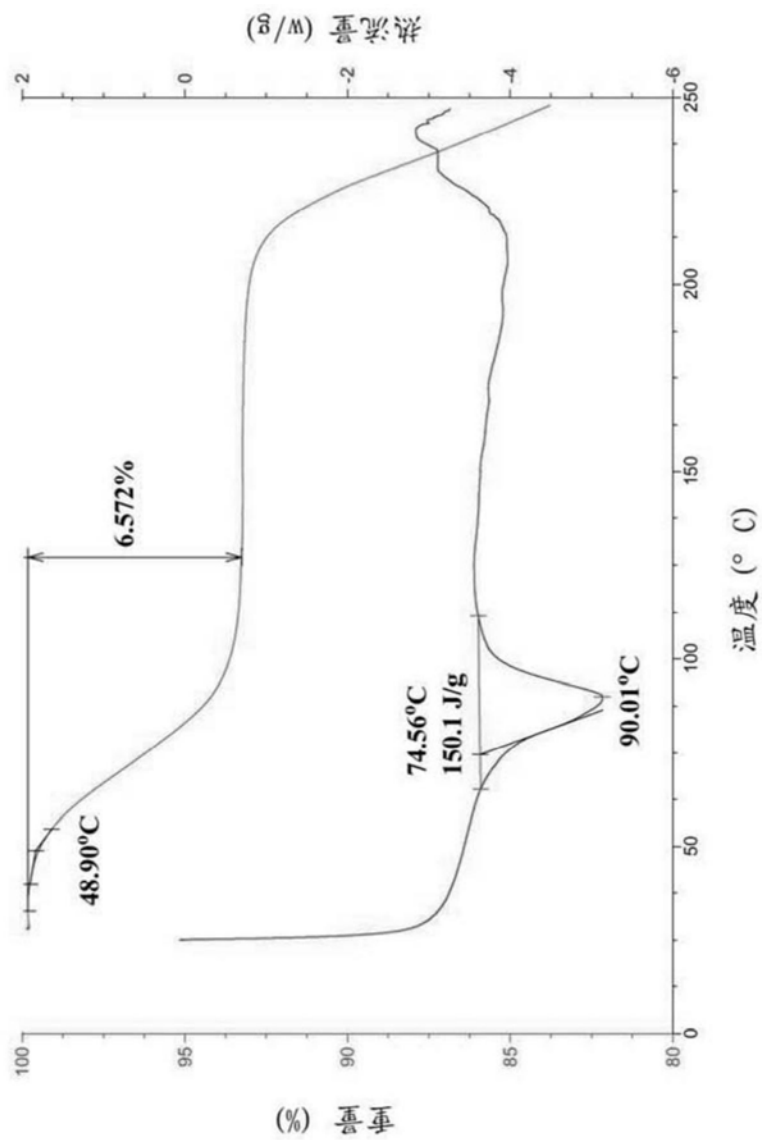


图8

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸钠盐水合物的
动态吸湿曲线

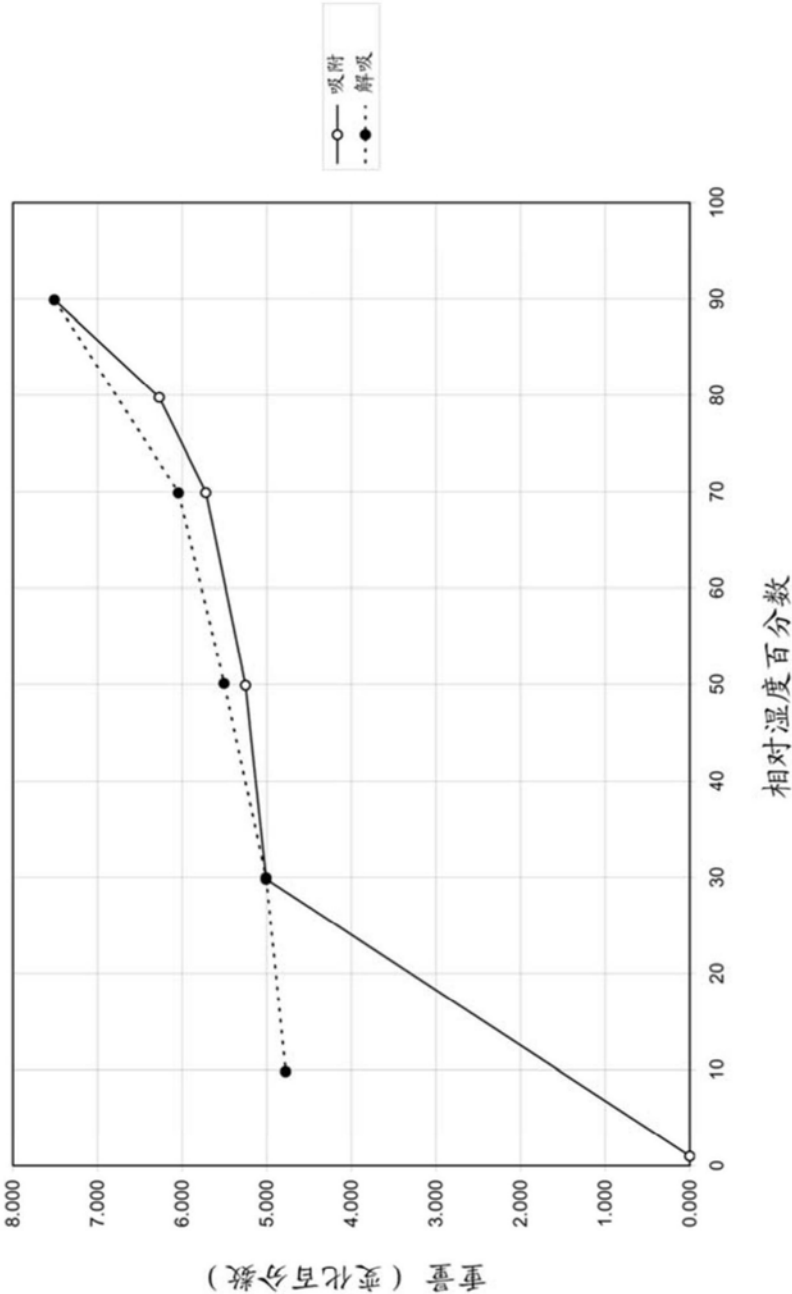


图9

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-
-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸乙二胺盐水合物的

PXRD 衍射图

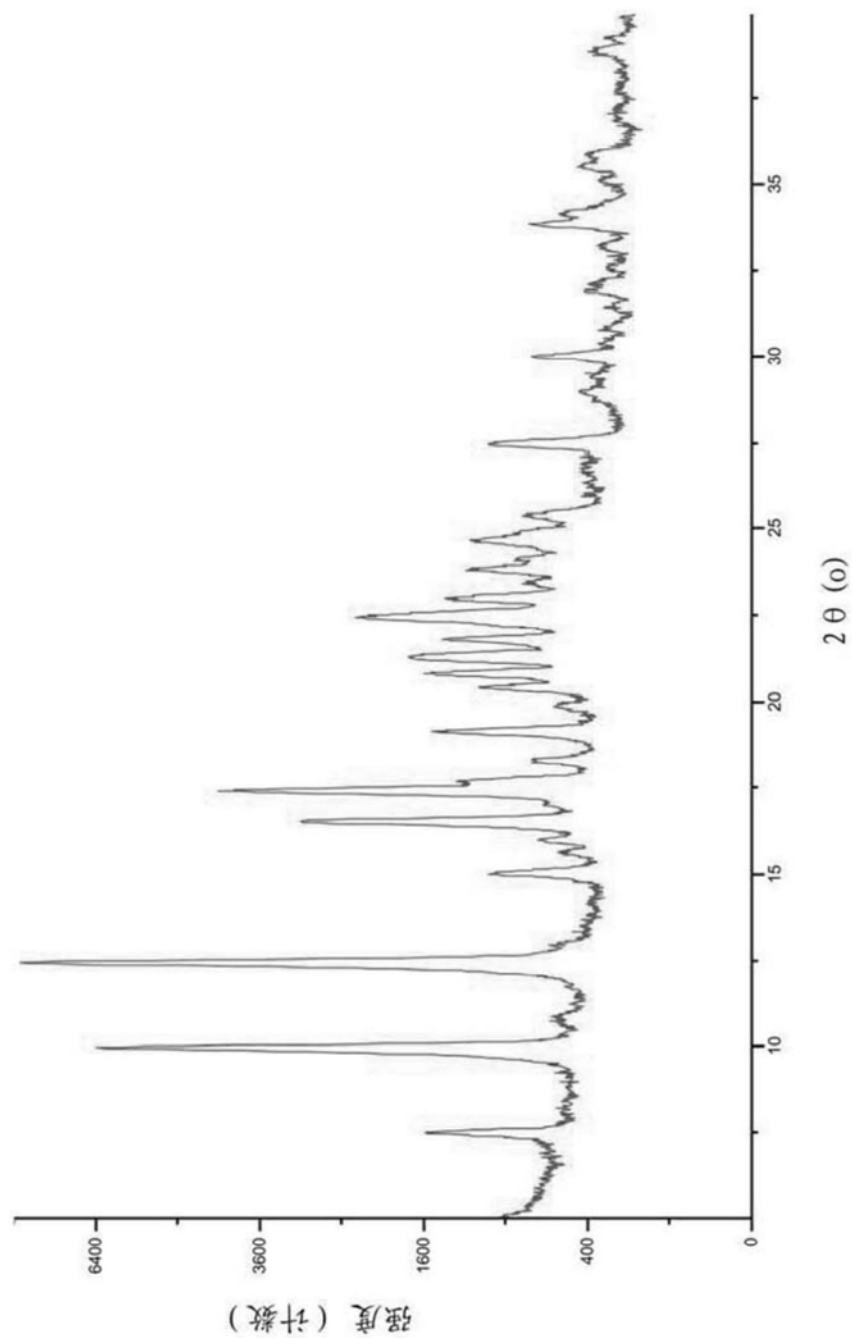


图10

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸乙二胺盐水合物的
DSC 和 TGA 热谱图

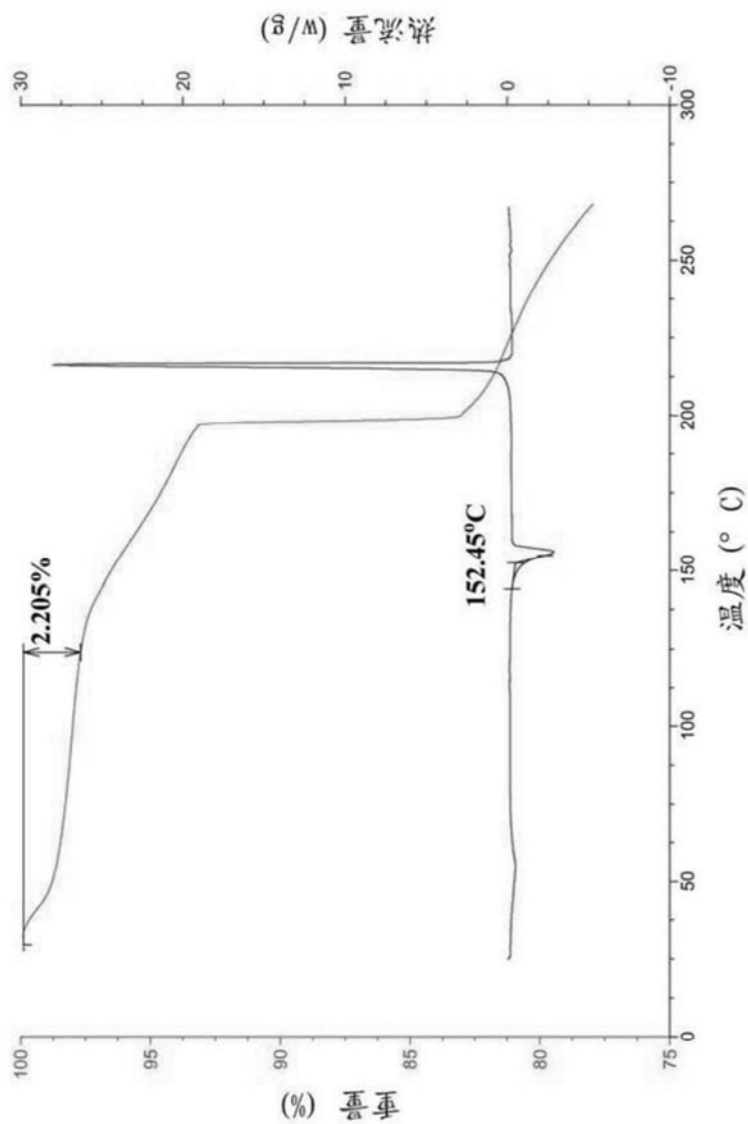


图11

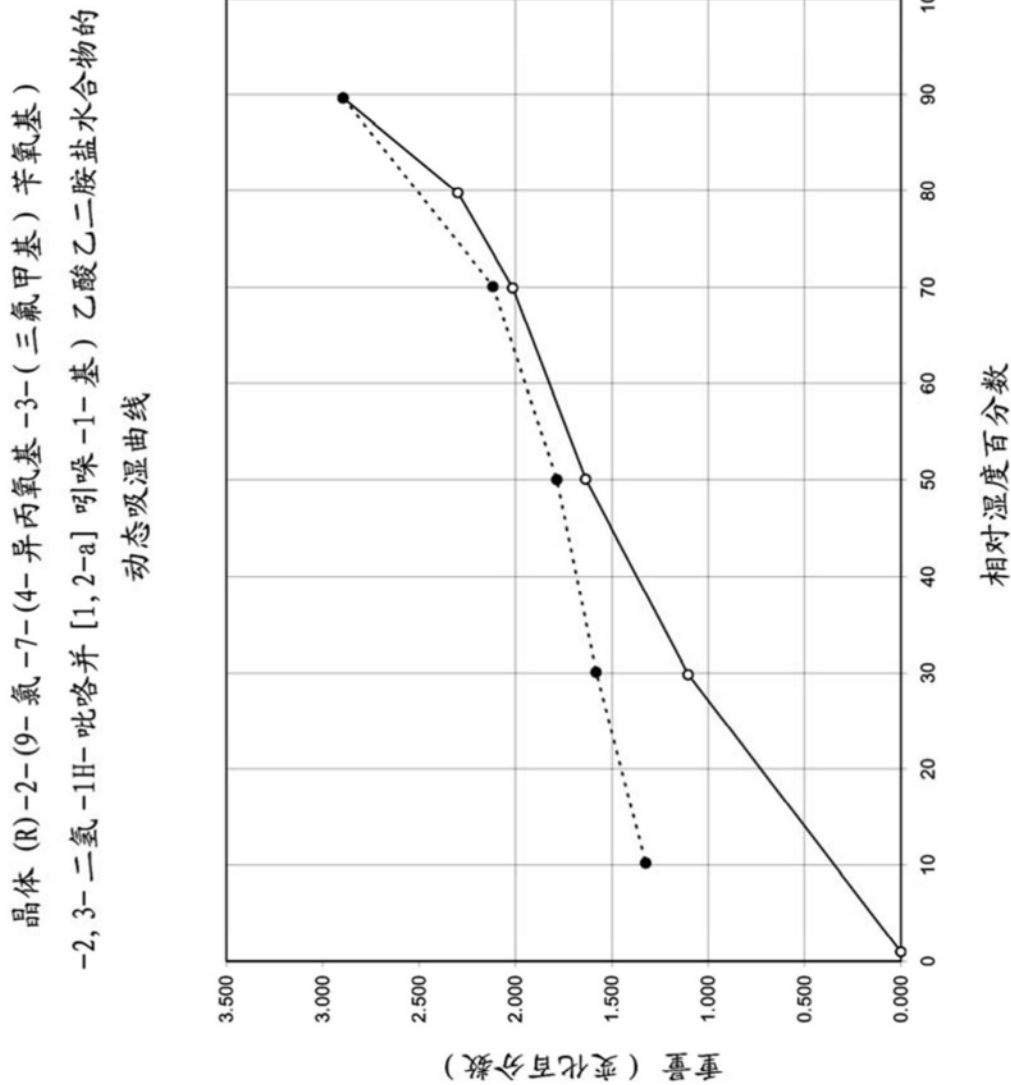


图12

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐的 PXRD 衍射图

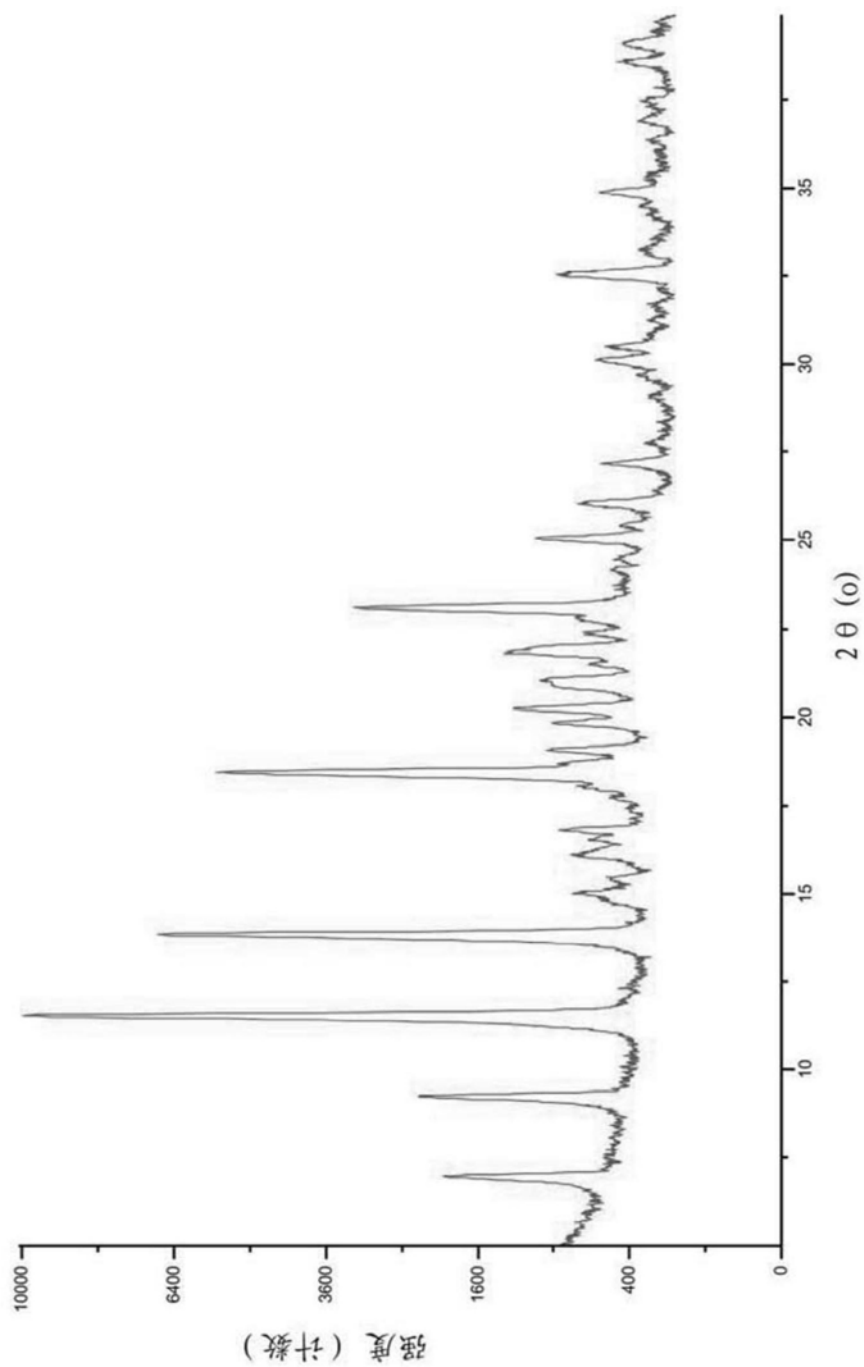


图13

晶体 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸 2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇 (TRIS) 盐的 DSC 和 TGA 热谱图

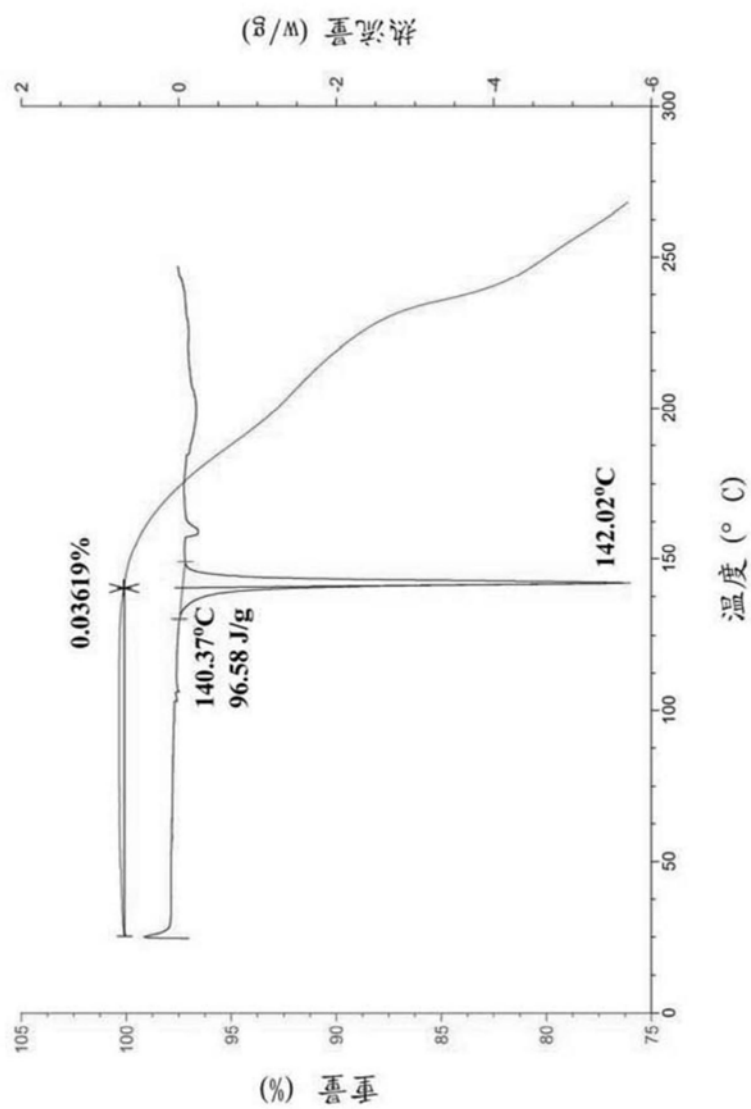


图14

小鼠周围淋巴细胞降低 (PLL) 测定和 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐

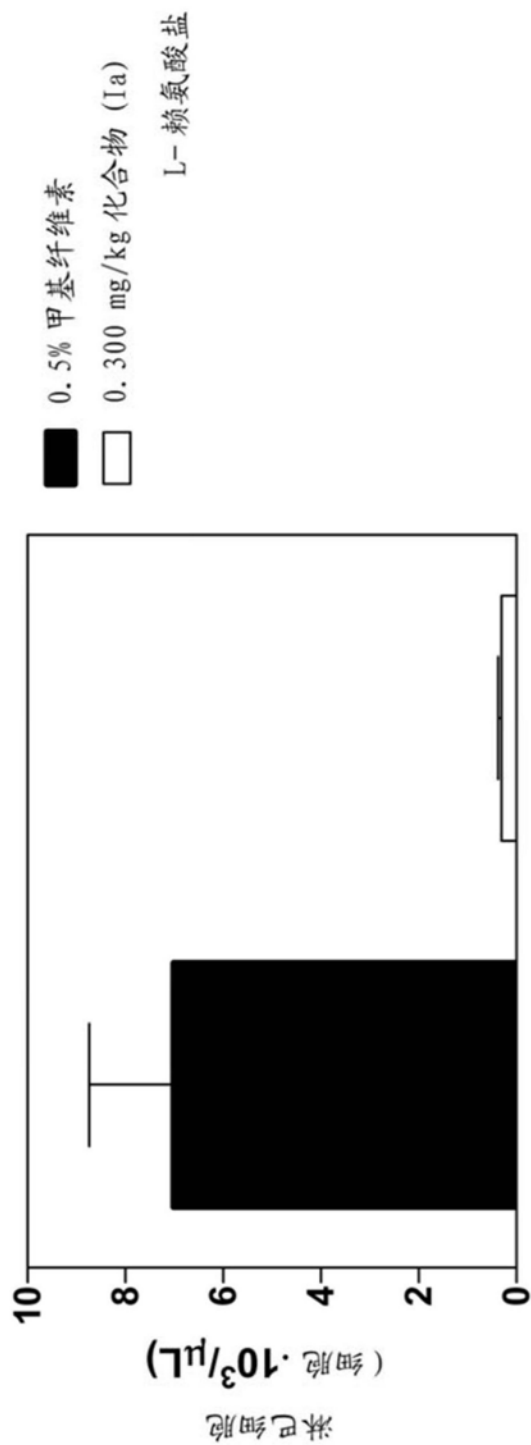


图15

大鼠周围淋巴细胞降低 (PLL) 测定和 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基
-3-(三氟甲基)苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)
乙酸(式(Ia)化合物)

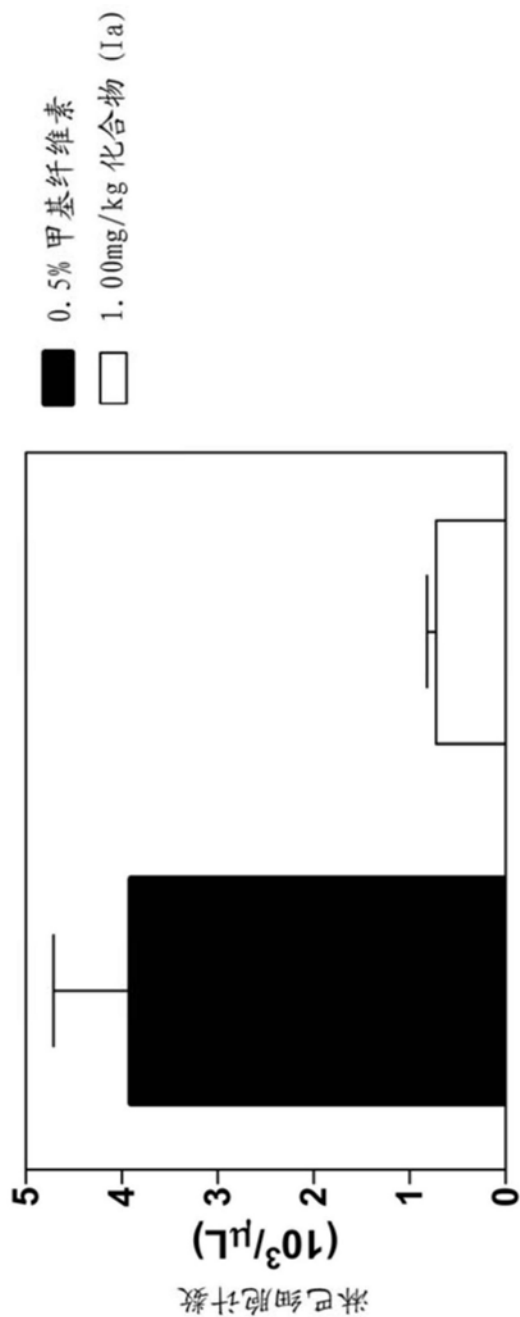


图16

小鼠自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 测定和 (R)-2-(9-氯-7-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]咪唑-1-基)乙酸 L-赖氨酸盐

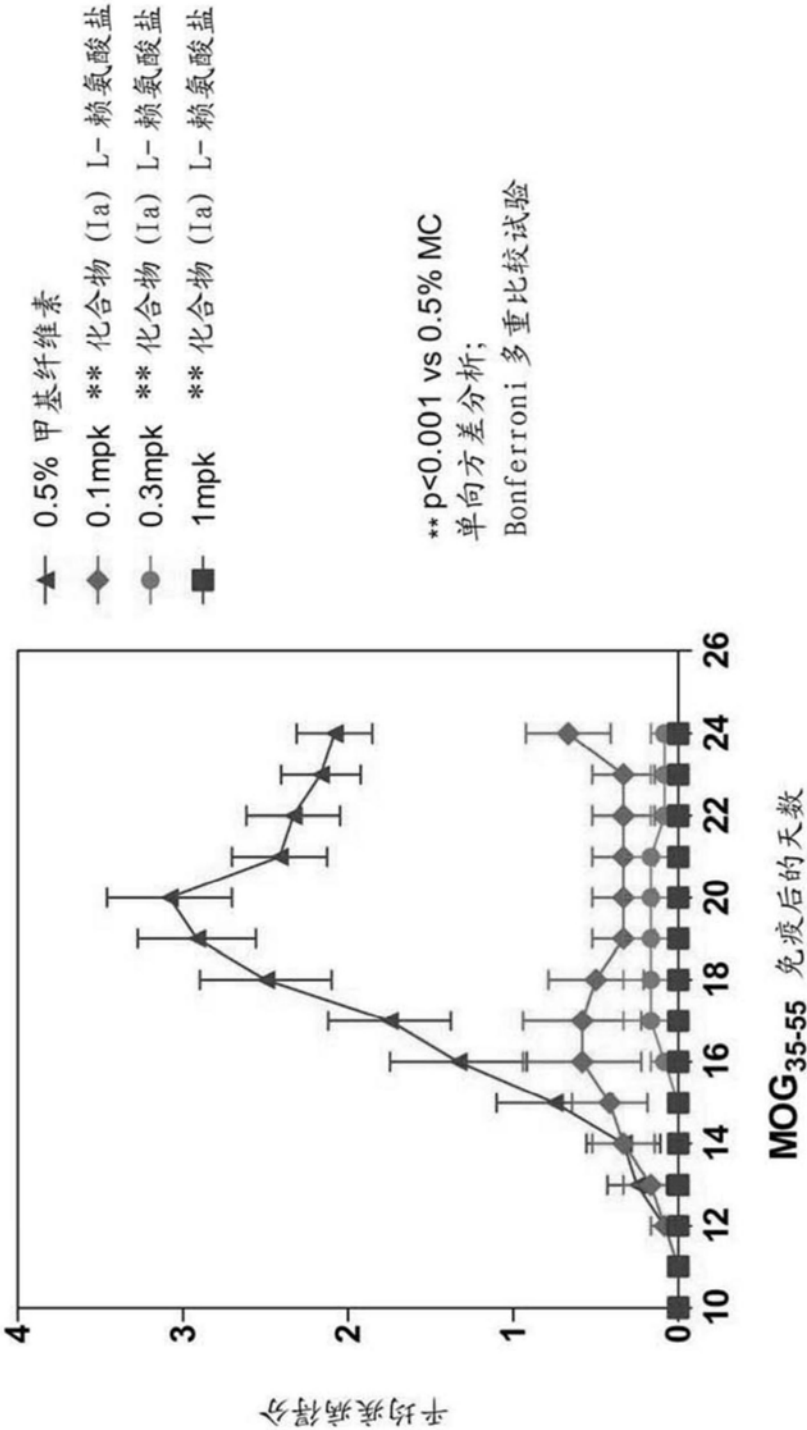


图17