



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102171200 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 30

(21) 申请号 200980139201. 7

(22) 申请日 2009. 10. 02

(30) 优先权数据

PCT/GB2008/003341 2008. 10. 02 GB

61/202, 812 2009. 04. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 04. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2009/002346 2009. 10. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/038029 EN 2010. 04. 08

(73) 专利权人 坎布雷卡尔斯库加公司

地址 瑞典卡尔斯库加

(72) 发明人 拉斯·埃克隆德

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 吴小明

(51) Int. Cl.

C07D 307/80(2006. 01)

C07C 49/78(2006. 01)

C07C 49/825(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 87100191 A, 1987. 09. 09, 说明书第 78 页.

审查员 石继仙

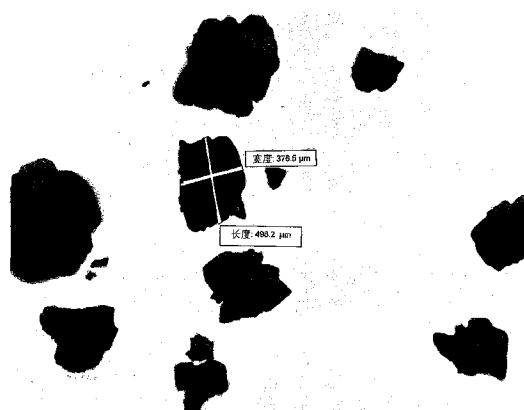
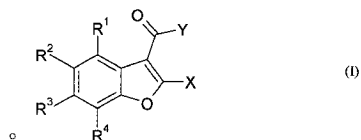
权利要求书2页 说明书27页 附图2页

(54) 发明名称

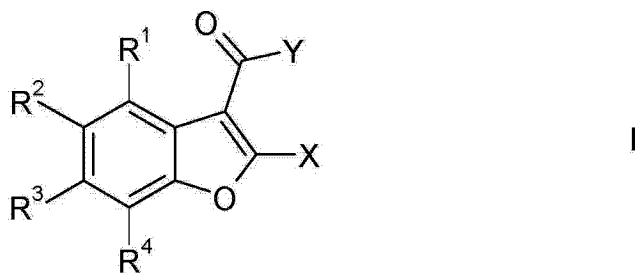
用于制备二酮类和药物的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种制备式 (III) 化合物的方法, 其中 X 和 Y 如说明书中所述。这些化合物可以例如是在诸如决奈达隆的药物的合成中有用的中间体。还提供了用于制备式 (I) 化合物的方法



1. 一种制备式 I 化合物的方法，

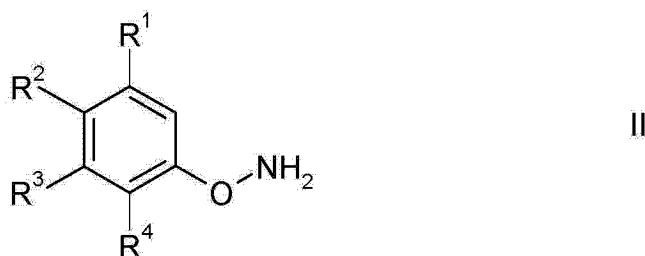


其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 独立地表示氢, 卤素, $-\text{NO}_2$, 或任选被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基;

X 表示 C_4 烷基;

Y 表示在 4- 位被 $-\text{OH}$ 基团取代的苯基;

所述方法包括: 式 II 化合物



或其亚氨基或氨基被保护的衍生物或盐, 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 如上所定义,

与式 III 化合物或其衍生物反应, 其中所述衍生物是盐、溶剂化物或亚胺衍生物,



其中:

X 表示 C_4 烷基;

Y 表示在 4- 位被 $-\text{OH}$ 基团取代的苯基;

其中式 III 化合物的制备包含式 VII 化合物或其盐或溶剂化物



其中 Y 如上所定义, 其特征在于其上必不可少的 $-\text{OH}$ 取代基未被保护,

与式 VIII 化合物或其盐或溶剂化物反应,



其中:

X 如上所定义;

B^1 表示 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{L}^1$;

L^1 是适合的离去基团。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中 R^2 是 NO_2 并且 R^1 , R^3 和 R^4 是氢。

3. 一种制备式 I 化合物的方法,

(i) 所述式 I 化合物如权利要求 1 中所定义, 其特征在于所述反应作为“单罐”法进行;

(ii) 所述式 I 化合物如权利要求 1 中所定义, 但是所述式 I 化合物的特征在于 R^2 表

示 $-\text{NO}_2$, 所述方法包括:使得权利要求 1 中所定义的式 II 化合物或其亚氨基或氨基被保护的衍生物或盐反应,但是在所述式 II 化合物中 R^2 表示 $-\text{NO}_2$;和 / 或

(iii) 所述式 I 化合物如权利要求 1 中所定义,其特征在于所述方法在缺少酰化剂的条件下进行。

4. 一种制备方法,所述方法用于制备 (i) 决奈达隆或其盐,所述方法的特征在于其包括权利要求 1-3 中任一项所述的方法作为方法步骤。

5. 一种制备方法,所述方法用于制备包含决奈达隆或其盐的药物制剂,所述方法的特征在于其包括权利要求 1-3 中任一项所述的方法作为方法步骤。

6. 如权利要求 4 所述的制备决奈达隆或其盐的方法,所述方法以任何顺序包括:

1) 如权利要求 1-5 中任一项所述的制备 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃的方法;

2) 将硝基 ($-\text{NO}_2$) 基团转变为甲磺酰基氨基 ($-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$) 基团;

3) 将 $-\text{OH}$ 基团转变为 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$ 基团;和

4) 如果需要 / 必需,将由此形成的决奈达隆的任何游离碱转变成盐。

7. 如权利要求 6 所述的方法,其中步骤 (1) 包括:制备 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃,之后接着步骤 (3),然后是步骤 (2),然后是步骤 (4)。

8. 一种制备包含决奈达隆或其盐的药物制剂的方法,所述方法包括如权利要求 4、5、6 或 7 所述的制备决奈达隆或其盐的方法,接着 (i) 将由此形成的决奈达隆或其盐与 (a) 一种或多种药用赋形剂,一种或多种辅剂,一种或多种稀释剂或一种或多种载体组合;和 / 或 (ii) 将决奈达隆或其盐与药用非离子型亲水表面活性剂和任选地一种或多种药用赋形剂组合,所述药用非离子型亲水表面活性剂选自泊洛沙姆。

9. 一种制备决奈达隆或其盐的中间体的方法,所述方法包括:如权利要求 1-5 中任一项所述的方法步骤,接着如权利要求 6 中所述的 (1)、(2) 和 (3) 中公开的任意一个或多个方法步骤。

用于制备二酮类和药物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于制备特定二酮化合物的方法,所述二酮化合物是以下的合成中的有用中间体:化合物,尤其是药物,诸如抗心律失常药物,例如决奈达隆(N-{2-(正丁基)-3-[4-(3-二丁基氨基-丙氧基)-苯甲酰基]-苯并呋喃-5-基}甲烷-磺酰胺)。

背景技术

[0002] 决奈达隆为用于防止心脏心律失常如心房纤维性颤动(AF)的III类抗心律失常药物。AF是特征在于不规则心搏的病症,并且在心房(心脏的上室)很快地收缩时发生。这导致心脏的下室,即心室,混乱地收缩,使得血液没有效率地被泵送到身体,这可能导致组织损伤和甚至死亡。

[0003] 决奈达隆通过分步程序制备,该程序包括大量中间体的合成,这些中间体包括2-丁基-3-(4-甲氧基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃和2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃。

[0004] 2-丁基-3-芳酰基-5-硝基苯并呋喃类化合物典型地通过3-未取代的2-丁基-5-硝基苯并呋喃类化合物的弗瑞德-克来福特(Friedel-Craft)酰化合成。这些反应描述于美国专利US 5,223,510和US 5,854,282、日本专利文献JP 2002-371076和国际专利申请WO 2007/140989中。考虑到在这些文献中没有公开直接产生3-酰基-苯并呋喃的形成苯并呋喃的反应,所以也没有公开可以用于这样的反应中的任何二酮中间体。

[0005] 二酮类化合物已经由4-羟基-苯乙酮合成,其中羟基首先被酰化(典型地通过与酸酐的反应),然后在添加剂诸如BF₃的存在下发生分子内缩合反应。这样的反应记载在例如EP 900831中。英国专利申请GB 948494也记载了酚酮与酸酐的反应。这样的反应在碱金属如钠或BF₃的存在下进行,得到的二酮作为配合物分离。

[0006] El-Ansary, A.K., Egyptian journal of pharmaceutical sciences(埃及药物科学杂志)(1991),32(3-4),第709-17页, Jones等, Journal of Chem. Soc.(化学协会杂志), Perkin Trans 2(1975),11,第1231-4页和 Jones等, Makromolekulare Chemie(1961) m 50,第232-43页的杂志文章均公开了各种二酮类化合物的合成。然而,均没有具体公开其中反应物之一是羟基苯基且其中羟基是未保护的缩合反应。

[0007] 多个文献也记载了二酮的纯化,诸如美国专利申请号10/470893,其涉及配合物的形成。没有对涉及结晶的技术的公开。

[0008] 国际申请WO 2009/044143公开了1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮的合成,其经被保护的羟基苯基化合物制备,并且具有约230x120 μm的聚集体粒度。

[0009] 对于比已知合成更有效或否则更有利的二酮合成存在需要。这样的二酮类化合物可以用来直接制备3-芳酰基苯并呋喃,即,绕过了3-未取代的苯并呋喃的形成,并且因此避免了对弗瑞德-克来福特酰化步骤的需要。

[0010] 在本说明书中对表面上在先公布的文献的列举或论述不应当必然被视为承认该文献是现有技术或公知常识的一部分。

发明内容

[0011] 在本发明的第一个方面,提供了一种制备式 III 化合物或其衍生物的方法,

[0012]



[0013] 其中:

[0014] X 表示氢或任选地被一个或多个卤素(例如,氟)原子取代的 C_{1-6} 烷基;

[0015] Y 表示被至少一个(例如,一个)-OH 基团取代的芳基或杂芳基;

[0016] 所述方法包括在存在碱或类似物(即,碱的等价物)的条件下式 VII 化合物,

[0017] $Y-C(O)-CH_3$ VII

[0018] 或其衍生物(其中 Y 如上所定义,其特征在于其上的必不可少的 -OH 取代基未被保护)与式 VIII 化合物

[0019] $X-B^1$ VIII

[0020] 或其衍生物(其中:

[0021] X 如上所定义;

[0022] B^1 表示 $-C \equiv N$ 或优选 $-C(O)L^1$;

[0023] L^1 是适合的离去基团,诸如卤素(例如,溴,氯或碘)或,更优选 $-OC_{1-6}$ 烷基(例如, $-OCH_3$ 或,优选 $-OCH_2CH_3$)

[0024] 反应,其中所述碱包括碱金属醇盐,其中所述醇盐的烷基结构部分是支链 C_{3-6} 烷基,所述方法后面称为“本发明的方法”。

[0025] 如前所述,所述反应的特征在于在式 VII 化合物中,由整数 Y 限定的芳基或杂芳基上的必不可少的 -OH 取代基不被保护。这意味着作为游离 -OH 基团存在的基团或在另一个实施方案中作为其盐存在的基团,诸如式 $-O^-A^+$ 的结构部分,其中 A 表示 I 族碱金属,例如钾,或优选钠,从而形成例如 $-O^-Na^+$ 结构部分(然而,所述 -OH 基团不与另一原子诸如碳原子共价结合)。因此,优选在通过本发明的方法制备的式 III 化合物中,相应的 -OH 也不被保护(但可以作为 $-O^-A^+$ 或以游离的 -OH 形式存在;在实践中,本发明的方法的反应将用质子猝灭并且因此在原位形成的其中存在 $-O^-A^+$ 的任何式 III 化合物可以转变成其中存在游离 -OH 基团的相应式 III 化合物,并且作为存在游离 -OH 基团的相应式 III 化合物分离。

[0026] 本发明的方法可以采用式 VII 和 VIII 化合物的盐、溶剂化物或被保护的衍生物(例如,其中羰基作为亚胺被保护)来进行。可以由此制备的式 III 化合物可以或不以其(例如,相应的)盐或溶剂化物,或其被保护的衍生物(例如可以制备诸如亚胺的被保护的羰基)的形式制备。然而,如前所述,与式 VII 化合物的 Y 基团中的芳基或杂芳基连接的必不可少的 -OH 取代基可以是“未衍化”的,即,其可以未被保护(例如,通过经碳原子共价结合),但作为游离 -OH 基团(或其盐)存在。技术人员将理解当其中采用其中 B^1 表示 $-C \equiv N$ 的式 VIII 化合物时,则因此通过本发明的方法形成的式 III 的所得产物必定是其中羰基被保护为亚胺的一种化合物(例如,可以形成 $X-C(=NH)-CH_2-C(=O)-Y$ 的式 III 化合物,或衍生物,等),其中亚氨基($=NH$)结构部分可以被水解得到作为 $X-C(=O)-CH_2-C(=O)-Y$ 的式 III 化合物。最优选地,在本发明的方法中采用其中 B^1 表示 $-C(O)L^1$ 的式 VIII 化

合物。

[0027] 在本文中所述的方法中使用或由其制备的化合物（即涉及本发明的方法的那些）可以表现出互变异构现象。因此，本发明的方法包括这些化合物的应用或制备，所述的这些化合物处于它们的互变异构形式中的任何一种或处于任何这样的形式的混合物中。例如，式 III 化合物可以显示酮-烯醇互变异构。

[0028] 类似地，在本文中所述的方法中使用或由其制备的化合物（即涉及本发明的方法的那些）还可以含有一个或多个不对称碳原子，因此可以以对映体或非对映体的形式存在，并且可以表现出光学活性。因此，本发明的方法包括这些化合物的应用或制备，所述的这些化合物处于它们的光学或非对映异构体形式的任何一种或者处于任何这样的形式的混合物中。

[0029] 此外，在本文中所述的方法中使用或由其制备的化合物（例如式 IIA 的化合物）可以含有双键，因此可以以关于每一个单独的双键的 E（反式）和 Z（顺式）几何异构体存在。所有这样的异构体及其混合物均包括在本发明的范围内。

[0030] 除非另外指出，如本文中定义的烷基可以是直链，或者当存在足够数量（即最低为 3 个）的碳原子时，可以是支链和 / 或环状的。此外，当存在足够数量（即最低为 4 个）的碳原子时，这样的烷基也可以是部分环状和 / 或无环的。这样的烷基也可以是饱和的，或者当存在足够数量（即最低为 2 个）的碳原子时，可以为未饱和的。

[0031] 在本文中使用时，术语“芳基”包括 C_{6-14} （例如 C_{6-10} ）基团。这样的基团可以是单环的，双环的或三环的，并且在为多环时是全部或部分芳香族的。可以提及的 C_{6-10} 芳基包括苯基，萘基等。为了避免疑问，取代基在芳基上的连接点可以经由环体系的任何碳原子。

[0032] 在本文中使用时，术语“杂芳基”包括含有选自氧、氮和 / 或硫中的一个或多个杂原子的 5- 至 14- 元杂芳基。这样的杂芳基可以包括一个，两个或三个环，这些环中的至少一个是芳香族的。在适合的情况下，在杂芳基上的取代基可以位于环体系中的任何原子（包括杂原子）上。杂芳基的连接点可以经由环体系中的任何原子，该原子包括（在适合时）杂原子。可以提及的杂芳基的实例包括吡啶基，吡咯基，喹啉基，呋喃基，噻吩基，**噁**二唑基，噻二唑基，噻唑基，**噁**唑基，吡唑基，三唑基，四唑基，异**噁**唑基，异噻唑基，咪唑基，嘧啶基，吡啶基，吡嗪基，吡啶基，嘧啶基，喹啉基，苯并咪唑基和苯并噻唑基。

[0033] 在本文中使用时，术语“卤素”包括氟，氯，溴和碘。

[0034] 在本发明的方法中，可以制备的优选式 III 化合物包括这样的化合物，其中：

[0035] X 表示 C_{1-4} 烷基（任选地被一个或多个氟原子取代，但优选地是未取代的），例如 C_4 烷基，诸如 1- 甲基丙基，或最优选，丁基（尤其是正丁基）；

[0036] Y 表示在 2-，3- 或优选 4- 位中被一个 -OH 基团（或其盐，例如， $-O^-Na^+$ 基团）取代的苯基；

[0037] L^1 优选表示适合的离去基团如卤素（例如，溴，氯或碘）或，更优选， $-OC_{1-6}$ 烷基（例如， $-OCH_3$ 或，优选地， $-OCH_2CH_3$ ）；然而，可以采用等价的离去基团。

[0038] 最优选的式 III 化合物包括这样的化合物，其中：

[0039] Y 表示 4-(OH)- 苯基（Y 也可以被除必不可少的 -OH 基团以外的其它取代基取代，例如，其它小的取代基如卤素，-OH， $-OC_{1-3}$ 烷基（所述烷基任选地被一个或多个氟原子取代）和 / 或 -CN，但 Y 优选不被其它取代基取代）；

[0040] X 表示正丁基；

[0041] B¹表示不 -C(O)OCH₂CH₃。

[0042] 本发明的方法在特定碱金属醇盐的存在下进行。优选地，所述碱金属是 I 族金属，诸如钾，或优选钠。要说明的是碱的烷氧基结构部分是支链的。优选地，变化发生在与烷氧基的必不可少的氧原子连接的碳原子的 α 位处（并且因此，C₃₋₆烷基相对于氧原子的连接点是仲位的，或优选叔位的）。最优选，烷氧基结构部分是支链 C₄₋₆烷基（例如，叔丁基）。最优选的碱是叔丁醇钠。其中碱金属醇盐的烷基结构部分带有支链的此类碱具有比其中烷基结构部分没有支链而是直链的相应碱（相对于氧原子的连接点，含有伯烷基的相应碱）更高的 pKa（即，更强的碱）。

[0043] 本发明的方法中采用的碱具有特定 pKa。同样，具有类似的或更高的 pKa 的其它适合碱也可以用于本发明的方法中（所述碱在本文中称为与本发明的方法中采用的必需的碱金属醇盐碱等价的碱）。这样的碱在本发明的方法是有利的，因为它们可以提高方法的收率和效率，例如，通过减少副反应并且因此减少不合乎需要的副产物（例如，减少竞争的缩合反应，例如，自缩合）。当式 II 化合物含有游离的 -OH 基团时，此（即，副反应的减少）可能由于该羟基的伴随的去质子化所导致的，其形成碱金属盐（即，-O⁻A⁺），使得其与羰基的反应性变小，从而减小了自缩合的可能性。

[0044] 如前所述，在所述方法中采用特定的碱金属醇盐或另外的适合碱（例如，等价碱）。对于另外的适合碱，是指该碱具有与本发明的方法中采用的碱金属醇盐类似的或更高的 pKa，或显示与其类似的作用，例如通过类似的机制促进反应。可以采用的其它适合碱包括下列中的任一种：另一种基于碱金属的碱（例如，碳酸盐碱，诸如 Na₂CO₃或 K₂CO₃和 / 或磷酸盐碱，诸如 K₃PO₄），碱金属氢化物（例如 KH，CaH₂，或优选为 NaH），有机锂碱（例如正 -，仲 - 或叔 - 丁基锂，或优选为二异丙基氨基锂），或碱的混合物。

[0045] 本发明的方法需要特定碱金属醇盐（或类似物）的存在，尽管其它碱也可以存在于反应混合物中。然而，优选所述方法主要在必需的碱金属醇盐碱（或其等价物）作为反应混合物中的碱（例如，以如本文中所定义的当量数）存在的条件下，并且任选地（例如，在式 VII 化合物中的 Y 基团上存在游离 -OH 基团的情况下），在例如，至少或约一当量（能够将该 -OH 结构部分（例如如本文所定义）去质子化）的碱的存在下进行。

[0046] 例如，当式 VII 化合物含有游离 -OH 基团时，优选采用至少，或约一当量的碱（例如，必需的碱金属醇盐，等）（与式 VII 化合物的摩尔量等价）。然而，当第一当量的碱可以使式 VII 化合物的游离 -OH 基团去质子化（从而形成其中存在 -O⁻A⁺结构部分的相应式 VII 化合物）时，如果要使收率最大化则优选采用至少 1.5 当量，和优选至少，或约 2 当量的碱。然而，最优选采用至少 2.5，例如，至少或约 3 当量的碱（例如，必需的碱金属醇盐，等），以便使产率最大化，因为待形成的式 III 化合物可以烯醇化，并且因此可能需要额外的 1 当量的碱。优选在本发明的方法中采用的所有碱是如本文所定义的必需的碱金属醇盐，或其等价物。然而，可以采用不同碱的混合物，条件是采用至少，或约一当量，例如，至少，或约 2（和优选至少，或约 3）当量的必需的碱金属醇盐（或其等价物）。

[0047] 当式 VII 化合物含有 -O⁻A⁺结构部分（而非游离 -OH 基团，其中 A⁺是 I 族金属阴离子，优选 Na⁺）时，则可能需要少于 1 当量的碱（因为游离 -OH 结构部分已经被去质子化），并且因此，碱（例如，必需的碱金属醇盐，或等价物）的量优选为至少，或约，一当量，且优选，

至少,或约 2 当量。如前所述,其中存在 $-O^-A^+$ 结构部分的式 VII 化合物可以通过与反应过程中存在的必需的碱金属醇盐碱反应来原位制备。然而,这样的化合物可以预先形成,或可以通过首先与另一种适合的碱金属碱反应(接着与式 VIII 化合物和必需的碱金属醇盐碱或等价物反应)来原位形成,在此情况下适合的碱包括碱金属(诸如钠,例如,钠线)或强碱金属碱诸如碱金属氢氧化物(例如,氢氧化钾,或优选,氢氧化钠;在后面一种情况下形成 $-ONa^+$ 结构部分)。

[0048] 本发明的方法可以在 (a) 一种或多种适合的溶剂(诸如四氢呋喃 (THF), 甲苯和/或二甲基甲酰胺;特别优选极性非质子溶剂诸如 THF) 的存在下进行。然而,在反应物之一(例如,式 VIII 化合物)在反应温度下为液体的情况下,则该反应也可以在缺少溶剂的条件下进行(因为,反应物,例如式 VIII 化合物可以充当溶剂)。

[0049] 如前所述,通过本发明的方法形成的产物(式 III 化合物)可以是烯醇化物的形式。因此,本发明的方法的反应优选通过加入适当量(例如,至少一当量)的质子源,例如,质子酸,诸如卤化氢(例如, HCl) 或弱有机酸(例如,羧酸,诸如乙酸)来猝灭。有利地,当采用弱有机酸时,猝灭也可以导致产物的结晶/沉淀(例如,如下面所定义)。

[0050] 本发明的方法可以在任何量的每种式 VII 和 VIII 化合物的存在下进行。然而,其优选在处于下列摩尔比的式 VII 和 VIII 化合物的存在下进行:约 3 : 2 至约 2 : 3, 和最优选约 1.1 : 1 至约 1 : 1.1 (例如,约 1 : 1)。

[0051] 本发明的方法可以在标准反应条件下诸如在室温或升高的温度(例如,约 40°C), 诸如约 65°C, 或之上(例如,约 40°C -85°C) 下进行。可以提及的其它具体温度为约 68°C -73°C (例如,约 70-73°C)。反应的长度可以由技术人员确定(例如,通过 tlc 监视反应程度)。然而,优选式 VII 化合物与式 VIII 化合物的反应(以形成式 III 化合物)可能需要多于 2 小时,例如,至少,或约 6 小时,和甚至至少,或约 15 小时。

[0052] 在本发明的方法中,式 VII 和 VIII 化合物可以混合在一起。此混合物可以加入至本发明的方法中采用的碱(所述碱任选地,和优选地,存在于可以在本发明的方法中采用的溶剂中)或反之亦然,即,所述碱(和溶剂)加入至式 VII 和 VIII 化合物的混合物中。

[0053] 如前所述,本发明的方法可以通过加入质子源(例如,羧酸,诸如乙酸)来猝灭。所述质子源(例如,羧酸,诸如乙酸)可以作为与水的混合物存在。在这样的情况下(这是优选的),羧酸的量为每摩尔式 VII 或式 VIII 化合物存在至少 1 摩尔羧酸(例如,乙酸)(更优选,存在至少 2 摩尔当量的羧酸,例如,至少,或约 3 摩尔当量的羧酸(例如,乙酸))。可以(和优选)与羧酸混合的水的量优选为每摩尔式 VII 或 VIII 化合物至少,或约 100g 水(例如,每摩尔式 VII 或 VIII 化合物至少,或约 200g (例如,300 或优选 400g, 例如,450g), 或,每摩尔可以作为质子源存在的羧酸,水的量为至少或约 50g (例如,每摩尔羧酸至少或约 100g, 例如约 150g)。如前所述,羧酸可以与水混合。因此羧酸和水是可混溶的是特别有利的。

[0054] 有利地,和优选地在如上所述本发明的方法的反应被猝灭后,任何溶剂(例如, THF; 和反应混合物中存在的其它挥发性物质,诸如质子源,例如,如果其是挥发性羧酸诸如乙酸)可以通过真空浓缩,或优选地,在大气压下浓缩回收(和任选地再利用),在上述情况下混合物被加热例如至反应温度以上,例如加热至约 80°C 以上(例如,90°C 以上,或约 90°C, 优选约 100°C, 例如 102°C)。从经济和/或环境的角度出发这是特别重要的。之后,

反应混合物的温度可以被冷却（例如，至约 75℃）并且可以分离水相。然后（即，可以被再利用的任何挥发物已经被分离后），反应混合物 / 反应容器可以在真空下再次被加热以便去除任何其它不合乎需要的产物，例如，未反应的起始物质，诸如式 VIII 化合物。当在至多，或约 50 毫巴的压力下液体温度为至少，或约 110℃时可以停止或中断此去除其它不合乎需要的产物的程序。

[0055] 在本发明的方法的反应被猝灭（例如，如上所述），并且汽提掉挥发物后，所需的式 III 化合物可以通过标准的后处理程序（例如，通过用合适的有机溶剂诸如甲苯萃取）来分离。然而，有利地，已经发现通过下面的特定程序可以增加 / 最大化获得的式 III 化合物的收率，例如在挥发物 / 其它不合乎需要的产物后（例如，可以通过在大气压下或真空下加热而已经被去除）例如通过加入更多的水和质子源（例如，羧酸诸如乙酸）。例如，可以加入 每摩尔式 VII 或式 VIII 化合物至少 1 摩尔羧酸（例如，乙酸）（更优选地，存在至少 2 摩尔当量的羧酸，例如，至少，或约 3 或 4 摩尔当量的羧酸（例如，乙酸）），并且水的量可以为每摩尔式 VII 或 VIII 化合物至少，或约 25g（例如，每摩尔式 VII 或式 VIII 化合物至少，或约 75g（例如，至少，或约 100g）。这样的混合物然后可以冷却至例如约室温（例如，约 25-28℃）。混合物可以有利地进一步冷却至室温以下，例如，0℃以下，诸如约 -10℃以下，或约 -10℃，例如约 -12℃。在此低温下优选加入更多的水（例如，每摩尔式 VII 或 VIII 化合物至少，或约 25g（例如，至少，或约 50-75g）。有利地，此后处理程序可以产生较高收率的所需式 III 产物，所述产物可以通过标准方法分离，例如简单地通过过滤分离。之后滤饼可以被洗涤（例如，用稀羧酸，20% 乙酸，且随后用水），和干燥（例如，在真空下，任选地在升高的温度下，例如，在约 50℃下）。

[0056] 出人意料地，本发明的方法在不需要保护和脱保护羟基的条件下进行。本发明的方法因此可以更为有效和 / 或经济。因此其也可以提供环境优势。有利地，未保护的羟基基本上不干扰反应的过程，考虑到（式 VII 化合物的）羟基结构部分可能起亲核试剂的作用，其可能吸引与式 VII 化合物的另一独立分子的羰基反应，从而产生不合乎需要的副反应，所以通常认为所述未保护的羟基可能干扰反应的过程。出人意料地，在本发明的方法中，式 VII 的酮不太易于发生不合乎需要的副反应（例如，自缩合反应）。

[0057] 优选地，反应在缺少另外的添加剂如硼试剂（诸如 BF_3 或 BF_2 ，或其配合物）的条件下进行。此外，通过本发明的方法制备的式 III 化合物不作为配合物，例如 (a) 一种或多种铜螯合物，被分离。

[0058] 在本发明的另一个方面中，提供了一种分离 / 纯化如前所定义的式 III 化合物的方法，所述方法包括所述化合物在溶剂体系中的结晶或沉淀，该方法下面也称为本发明的方法。

[0059] 通过本发明的方法制备的化合物的结晶（或沉淀）可以在任何合适的溶剂（或溶剂的混合物）中进行。然而，优选出人意料地已经发现某些溶剂体系是特别优选的。特别优选的用于式 III 化合物的结晶或沉淀的溶剂体系包括水性溶剂和弱有机酸（诸如如本文所定义的羧酸，例如，甲酸、丙酸或优选乙酸）。

[0060] 本文所述的本发明的结晶 / 沉淀方法具有另外的优点，即式 III 化合物可以与其它产物（例如，未反应的起始物质或其它不合乎需要的副产物）存在于反应混合物中，但仍然可以进行此纯化 / 分离方法。例如，式 III 化合物可以以待结晶 / 沉淀的混合物的小

于 95% (例如, 小于 90%, 诸如小于, 或约 80%) 存在, 但如此形成的分离 / 纯化产物可以不包含那些不合乎需要的产物 (和在形成的产物中可以以较高的百分比存在, 诸如 95% 以上, 例如 99% 以上, 诸如接近, 或为 100%)。

[0061] 最优选, 在结晶或沉淀方法中采用的溶剂体系包含水和弱有机酸 (例如, 羧酸诸如乙酸) 的混合物。当在溶剂体系中采用这样的溶剂混合物时, 可以采用任意的比率, 例如水与弱有机酸的比率为 1 : 10-10 : 1。然而, 优选, 该比率为 1 : 5-5 : 1, 例如, 1 : 3-3 : 1, 且尤其是约 1 : 1。

[0062] 优选地, 结晶溶剂是均相的, 例如, 所述溶剂可以形成共沸混合物。然而, 合适的溶剂也可以用作“反溶剂” (即, 难以溶解式 I 化合物的盐的溶剂) 以便促进结晶过程。

[0063] 结晶温度和结晶时间取决于溶液中的化合物浓度, 并且取决于使用的溶剂体系。

[0064] 出人意料地, 已经发现本发明的方法的结晶或沉淀产生一种新物理形式的式 III 化合物。因此, 在本发明的另一方面中, 提供了通过本文所述的本发明的方法的结晶 / 沉淀可获得的式 III 化合物。

[0065] 在本发明的另一方面中, 提供了如前所述的式 III 化合物 (例如, 不是式 III 的衍生物的一种), 其中平均粒度为至少 $250 \times 150 \mu\text{M}$ (在本文中也称为本发明的一个方面, 并且制备这样的产物的方法在本文中也称为本发明的另一种方法)。优选平均粒度为至少 $300 \times 200 \mu\text{M}$ (例如至少 $400 \times 300 \mu\text{M}$, 例如, 约 $500 \times 380 \mu\text{M}$)。这样的化合物可以固有地比现有技术中所述的那些更大。“平均”当在本文中提及是指中位数 (median)。测量可以对为 (或接近于) 矩形的粒子进行 (和因此较大的数字是指长度, 较小的数字是指宽度)。测量也可以对为 (或接近于) 球形的粒子进行, 在此情况下数字是指直径 (或横截面)。测量可以优选地对“单个”粒子进行, 而非对“群集的 (clustered)”粒子。这些测量假定大部分 (例如, 主要部分) 的 (“单个”) 粒子基本上为矩形、球形、卵形或椭圆形的形状 (例如当这样的粒子通过前文所述的本发明的一种或多种方法制备时, 这是优选的情况)。这可以通过下文的数字显示, 所述数字将由本文所述的本发明的方法制备的粒子与通过国际专利申请 WO 2009/044143 的实施例 A 的方法步骤制备的粒子 (实施例 1, (b); 其中式 III 的二酮通过羟基结构部分的苄基脱保护制备) 相比较。

[0066] 所述新物理形式 (具有增加的平均粒度) 可以导致在式 III 化合物的处理和 / 或化合物特性的改进方面的一些优点。

[0067] 形成化合物的特定结晶盐可以是有利的 (与例如非晶形式相比), 因为晶体形式可以较容易地纯化和 / 或处理。晶体形式也可以具有较好的固态稳定性和保存期限 (例如, 在物理化学特性例如, 化学组成、密度和溶解度基本上不改变的情况下保存较长的时间段)。

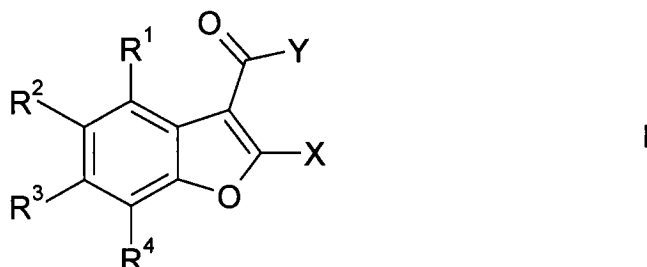
[0068] 技术人员要理解, 如果化合物可以以稳定的晶体形式获得, 则可以克服上面提及的非晶形式所具有的几个缺点 / 问题。应当注意到不一定可以获得, 或不容易获得晶体形式。实际上, 一般不能够预测 (例如, 从化合物的分子结构) 特定化合物或其盐的结晶性质为何种性质。这一般仅由经验来确定。

[0069] 在本发明的另一个实施方案中, 提供了本文所述的本发明的方法的组合。例如, 提供了一种制备式 III 化合物的方法 (包括式 VII 和 III 化合物的反应, 如前文所定义; 下文称为方法 (i)), 接着如前文所述的结晶 (或沉淀) (下文中称为方法 (ii))。优选地, 在方

法 (i) 后直接进行方法 (ii), 例如, 通过将式 III 化合物与结晶方法的溶剂体系混合 / 接触后, 分离式 III 化合物 (例如, 通过萃取和去除 / 蒸发溶剂)。备选地, 在本发明的另一个实施方案中, 方法 (ii) 可以在方法 (i) 后和在相同的反应罐中直接进行, 例如通过在方法 (ii) 所需要的溶剂体系中的猝灭方法 (i)。

[0070] 有利地, 通过本发明的方法制备的式 III 化合物可以用来制备式 I 化合物,

[0071]



[0072] 其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 独立地表示氢, 卤素, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{x1}$, $-\text{OR}^{x2}$, $-\text{SR}^{x3}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{x4}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{x5}$, $-\text{N}(\text{R}^{x6})\text{R}^{x7}$, $-\text{N}(\text{R}^{x8})\text{C}(\text{O})\text{R}^{x9}$, $-\text{N}(\text{R}^{x10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{x11}$ 或 R^{x12} ;

[0073] X 表示氢或任选地被一个或多个卤素 (例如氟) 原子取代的 C_{1-6} 烷基 (即, 如前文所定义);

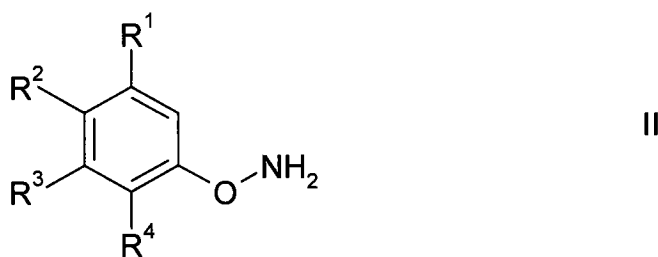
[0074] Y 表示被至少一个 (例如, 一个) $-\text{OH}$ 基团取代的芳基或杂芳基 (即, 如上文所定义);

[0075] R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , R^{x6} , R^{x7} , R^{x8} , R^{x9} 和 R^{x10} 独立地表示氢或任选地被一个或多个卤素 (例如氟) 原子取代的 C_{1-6} 烷基;

[0076] R^{x4} , R^{x5} , R^{x11} 和 R^{x12} 独立地表示任选地被一个或多个卤素 (例如氟) 原子取代的 C_{1-6} 烷基;

[0077] 所述方法包括: 式 II 化合物

[0078]



[0079] 或其被保护的衍生物或盐 (其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 如上所定义), 与如前文所述通过本发明的方法制备的式 III 化合物的反应,

[0080] 所述方法下文中也称为“本发明的方法”。

[0081] 在本发明的另一个实施方案中, 提供了制备如前文所定义的式 I 化合物的方法, 但其特征在于:

[0082] 该反应作为“单罐 (one-pot)”法进行;

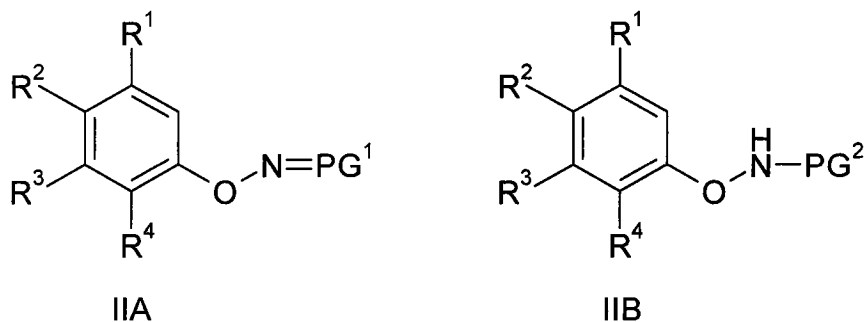
[0083] R^2 表示 $-\text{NO}_2$, 所述方法包括如前文所定义的本发明的方法制备的式 II 化合物 (但其中 R^2 表示 $-\text{NO}_2$) 与如前文所定义的式 III 化合物的反应; 或

[0084] 所述方法在缺少酰化剂的条件下进行 (例如, 当本发明的方法经式 XXIV 的中间体 (如下文所定义) 进展时, 则该中间体不首先在酰化剂 (诸如三氟乙酸酐或三氟乙酰三氟甲

磺酸酯)的存在下反应以形成N-酰化中间体以便促进周环环化反应以形成式I化合物)。

[0085] 例如,在上面具体地描述了在所述方法中可以使用式II化合物的被保护的衍生物或盐。在这方面,可以提及的具体盐包括酸式盐,比如卤化氢盐(例如HCl),并且可以提及的具体保护基团包括用于羟基胺结构部分的适宜保护基团,比如亚氨基保护基团或氨基保护基团,例如分别由式IIA和IIB的化合物定义的那些,

[0086]



[0087] 其中:

[0088] PG^1 表示亚氨基保护基团(即产生亚氨基官能团的氨基结构部分用的保护基团),比如 $=C(R^{q1})OR^{q2}$ (这样形成被保护的羟基胺基,即 $-O-N=C(R^{q1})OR^{q2}$),其中 R^{q1} 和 R^{q2} 独立地表示 C_{1-6} 烷基,并且更优选表示 C_{1-3} 烷基。最优选地, R^{q1} 表示甲基和/或 R^{q2} 表示乙基(这样形成例如,式IIA化合物,其中被保护的羟基胺基为 $-O-N=C(CH_3)OCH_2CH_3$)。如下所述,式IIA化合物可以作为关于亚氨基双键的几何异构体存在,即顺式和反式异构体存在;

[0089] PG^2 表示氨基保护基团(即产生作为仲氨基的氨基结构部分的保护基团),比如提供以下的保护基团:酰胺(例如N-乙酰基),N-烷基(例如N-烯丙基或任选取代的N-苄基),N-磺酰基(例如任选取代的N-苄磺酰基),或更优选为氨基甲酸酯或脲。

[0090] 因而, PG^2 可以表示:

[0091] $-C(O)R^{t1}$ (其中 R^{t1} 优选表示 C_{1-6} 烷基或任选取代的芳基);

[0092] C_{1-6} 烷基,所述烷基任选被选自任选取代的芳基中的一个或多个取代基取代;

[0093] $-S(O)_2R^{t2}$ (其中 R^{t2} 优选表示任选取代的芳基);或优选地, $-C(O)OR^{t3}$ (其中 R^{t3} 优选表示任选取代的芳基,或更优选地, C_{1-6} (例如 C_{1-4})烷基,例如叔-丁基(这样形成,例如,叔-丁氧基羰基保护基团,即在与氨基部分结合在一起时,叔-丁基氨基甲酸酯基);

[0094] $-C(O)N(R^{t4})R^{t5}$ (其中,优选地, R^{t4} 和 R^{t5} 独立地表示氢, C_{1-6} 烷基,任选取代的芳基或 $-C(O)R^{t6}$,并且 R^{t6} 表示 C_{1-6} 烷基或任选取代的芳基)。

[0095] 当在本文中(例如在保护基团比如由 PG^2 定义的那些的上下文中)使用时,术语“任选取代的芳基”优选表示“任选取代的苯基”,其中任选的取代基优选选自卤素, $-NO_2$, $-OH$ 和/或 $-OC_{1-6}$ 烷基。

[0096] 当在本发明的方法中使用式II化合物的被保护衍生物(以制备式I的苯并呋喃)时,则优选的是使用式IIA化合物。然而,优选地,式IIA化合物首先被脱保护,如本文所示,以形成式II化合物,所述脱保护的化合物用于本发明的形成苯并呋喃的方法中。

[0097] 当在本发明的方法中使用式II化合物的被保护衍生物(例如式IIA或IIB的化合物)或式II化合物的盐(例如酸式盐比如卤化氢盐,例如HCl)时,则脱保护或未保护的式II化合物的步骤,或中和(例如通过酸式盐的碱化)成式II化合物的游离碱的步骤无

需（但，优选地）例如在本发明的方法之前单独地进行。这样的步骤可以有利地在与本发明的方法相同的“罐”中进行，即脱保护或中和可以在还进行本发明的方法的反应的同时进行，从而提供不是被保护形式和 / 或不是盐的形式的式 I 化合物。

[0098] 式 II 化合物或其盐可以通过相应的式 IIA 或 IIB 的化合物在本领域技术人员已知的标准条件下脱保护而制备。例如，对于式 IIA 化合物的脱保护，可以使用标准水解条件，如在酸（例如卤化氢，比如 HBr 或，优选地，HCl）在水溶液中的存在下（所述酸还可以是无机酸诸如磷酸或硫酸）。这样的条件可以产生式 II 化合物（的未被保护的衍生物）的盐（例如相关的卤化氢盐），或这样的式 II 化合物的游离碱形式（例如，当通过例如碱化，中和盐形式时）。

[0099] 优选地，当由式 IIA 化合物（优选它们是）脱保护制备式 II 化合物时，则可以在卤化氢，磷酸或硫酸（优选卤化氢，例如 HCl）和包含至少 15 重量%水的溶剂体系的存在下进行这样的脱保护步骤。优选地，所述溶剂体系包含至少 25 重量%的水，例如至少 50 重量%的水。更优选地，所述溶剂体系包含至少 70 重量%（例如，至少 80 重量%）和，最优选，至少 90 重量%的水。最优选，所述溶剂体系包含至少 95%水（按重量计）和基本上由水组成（例如，所述溶剂体系主要地，优选地，唯一地由水组成，例如，100 重量%或接近 100 重量%的溶剂体系包含水）。因此，最优选，本发明的方法的溶剂体系基本上由水组成。条件是其包含至少 15%水（按重量计），所述溶剂体系也可以包含有机溶剂，例如，极性溶剂，诸如极性质子溶剂，例如醇（例如，C₁₋₆醇，诸如乙醇，或优选地，甲醇），或，更优选地，也可以采用极性非质子溶剂诸如二噁烷，四氢呋喃，二乙醚，二甲氧基乙烷，或最优选，乙腈。也可以采用上面提及的溶剂的混合物。备选地，本发明的此方面的方法如本文所述进行，但其中所述溶剂体系是其中水以大于 1 : 3 的摩尔比（与溶剂体系中的其它溶剂相比）存在的一种溶剂体系，例如，水：其它溶剂（其中所述其它溶剂可以是有机溶剂，诸如醇，或优选乙腈）的摩尔比可以为至少 1 : 2，例如至少 1 : 1，优选 2 : 1。更优选地，水：其它溶剂的摩尔比为至少 5 : 1，例如至少 10 : 1，和最优选，所述摩尔比大于 50 : 1（例如，如本文所定义，所述溶剂体系主要包含，或唯一地包含水）。

[0100] 在本发明的此方面（即，由式 IIA 化合物制备式 II 化合物）中，优选在本发明的方法中，式 IIA 化合物加入至卤化氢、磷酸或硫酸（优选，卤化氢，例如 HCl）和本发明的方法中采用的溶剂体系的混合物中。然而，在本发明的这样的实施方案中，在反应的过程中采用的整个溶剂体系不需要与酸混合。例如，溶剂体系中的一些可以与式 IIA 化合物混合（例如，其可以辅助其向反应中的添加）。此外，当有机溶剂存在于反应混合物中时，则这样的溶剂可以与酸混合，但优选与式 IIA 化合物混合（以便辅助溶解）。然而，溶剂体系中存在的水的至少 20%（例如，至少 30%）优选地首先与采用的酸（例如，卤化氢；如下文所述其可以作为水中的卤化氢存在）混合。优选存在于溶剂体系中的水的至少 50%（例如，至少 60%，诸如至少 75%）首先与酸混合（向其中加入式 IIA 化合物，所述式 IIA 化合物可以本身存在于溶剂中）。优选地，在本发明的此方面的方法中，酸（例如，卤化氢）可以在溶剂（例如水）的存在下与式 IIA 化合物（其可以，任选地，如本文所定义，是式 IIA 化合物和的溶剂体系例如水的混合物）混合 / 反应。如上所述，优选任选地在溶剂（例如水）的存在下将式 IIA 化合物加入至酸（例如，卤化氢）中。优选地，在使用时加入至少一摩尔当量的卤化氢（例如，HCl），例如，至少，或约 2 当量（优选至少，或约 3 当量，例如，至少，或约 4 当量

诸如约 5 当量) 的卤化氢 (例如, HCl)。上面提到, 酸, 例如卤化氢 (其可以用作水溶液中的卤化氢) 与式 IIA 化合物反应 / 混合。优选地, 式 IIA 化合物加入至酸 (例如, 卤化氢) 中, 两者可以存在于如本文所述的溶剂中 (例如, 卤化氢优选地存在于水溶液中)。此添加优选地在一段时间内以多份进行。例如, 式 IIA 化合物可以以将反应温度 (本发明的方法) 保持在特定水平的速率加入, 所述特定水平例如接近室温 (例如, 或尽可能接近室温)。优选地, 本发明的方法的温度保持在约 50°C 以下 (例如, 约室温至 50°C), 诸如约 40°C 以下, 例如 35°C 以下。最优选地, 温度保持在约室温 (约 25°C) – 约 32°C。本发明的方法也可以在室温以下进行, 但优选在 0°C 以上进行, 并且最适宜地在约室温下进行。式 IIA 化合物可以作为本发明的方法中采用的溶剂体系中的混合物加入至酸 (例如, 卤化氢) 中。例如, 其可以用作式 IIA 化合物在水中的混合物 (例如, 如前所述)。在本发明的方法中式 IIA 化合物至酸例如卤化氢 (或其水溶液) 中的按份添加最优选地通过将约 1 摩尔的式 IIA 化合物在约 1 小时的时间段内 (例如, 在约 50 分钟的时间段内约 0.8 摩尔) 加入来实现。然而, 所述添加不需要是按份的, 即, 所述添加可以基本上作为单次 “一次性 (lump-sum)” 进行。当所述添加是按份的时候, 则可以在 10 分钟和 2 小时之间的时间段 (和最优选在约 1 小时的优选时间段内进行, 如上所示) 内将 1 摩尔的式 IIA 化合物加入至酸 (例如, 卤化氢) 中。所述按份添加可以通过在所需的时间段内的连续添加过程来实现, 例如, 所述添加可以借助于注射泵经由 (在例如水性溶剂中的) 式 IIA 化合物的连续添加, 所述注射泵可以设定为以所需的相关速率进行添加。所述按份添加也可以以预定的间隔 (即, 非连续添加) 来实现。如果增加或减小本发明的方法中式 IIA 化合物的摩尔数, 则可以相应地增加或减少进行所述添加所经过的时间段 (例如, 如果采用 2 摩尔, 则所述添加时间可以加倍)。然而, 技术人员要理解的是其它因素可以影响所需的添加时间 (例如, 溶剂中试剂的浓度和 / 或温度; 较高的浓度和较低的温度可以减少添加时间)。

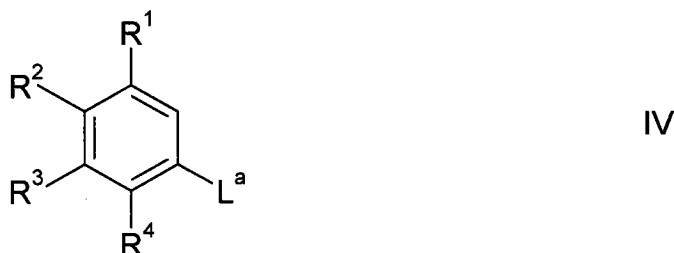
[0101] 在本发明的方法的此方面中采用的溶剂的总量 (即, 从式 IIA 化合物的脱保护获得式 II 化合物) 应该足以使反应继续进行 (例如, 以预定的速率, 以便使产率最大化, 使反应时间最小化, 等)。因此, 可以采用任何合适量的溶剂。然而, 优选地, 本发明的方法中采用的溶剂量为式 IIA 化合物的至少 1 重量%, 例如, 至少 10 重量% (例如, 至少 25 重量%, 优选至少 50 重量% 和尤其至少 100 重量%) 和 / 或本发明的方法中采用的酸的至少 5 重量% (例如, 至少 25 重量%, 优选至少 50 重量% 和尤其至少 100 重量%)。备选地 (和特别地当溶剂体系主要包含水, 例如唯一地包含水时), 存在的溶剂的总量是与式 IIA 化合物相比至少 1 摩尔当量的量。优选地, 在本发明的方法的溶剂体系中存在至少 3 摩尔当量的溶剂, 例如, 至少 5 摩尔当量的溶剂。本发明的方法中采用的溶剂的实际量 / 体积可以发生变化, 这取决于对反应速率、收率等的要求。对该方法中所需的溶剂的量可以存在任何上限。然而, 这可以在实践中确定, 使得反应混合物不太稀 (例如, 使得反应速率太慢) 或损耗的数量不那么多。

[0102] 在已经实现本发明的此方面的方法的脱保护步骤 (即, 从式 IIA 化合物的脱保护获得式 II 化合物) 后, 则反应混合物的酸性介质可能需要被中和。因为本发明的方法在酸 (例如, 卤化氢, 优选 HCl) 的存在下进行, 由此形成的式 II 的产物可以作为式 II 化合物的酸式 (例如, 卤化氢) 盐存在。通过本发明的方法形成的式 II 化合物的任何酸式 (例如, 卤化氢) 盐可以在标准条件下被中和。例如, 在合适碱的存在下, 对于基于碱金属的盐, 诸如

碱金属氢氧化物（优选，氢氧化钠）。例如，所述碱（例如，氢氧化钠水溶液），可以在 10 和 50% w/w 之间，例如，15 和 40% w/w 之间，例如，约 33% w/w）。优选地，所述碱以将混合物的温度保持在特定水平（诸如低于 50°C）的速率加入至本发明的方法的产物的混合物中，例如，其保持在与本发明的方法过程中保持的温度相同的水平，即，所述温度最优选地保持在约室温（约 25°C）和约 32°C 之间。这样的中和步骤包含在本发明的方法的范围内，其有利地产生式 II 化合物的游离碱，其可以从溶剂体系（其可以包含本发明的方法中采用的溶剂体系，例如，水，和 / 或本文所述的中和步骤中采用的任何另外的溶剂，例如，水）中沉淀出来。因此，由此形成的式 II 化合物的游离碱可以通过标准技术，例如过滤来分离。

[0103] 式 IIB 的化合物或优选地式 IIA 的化合物可以通过以下方法制备：例如，在标准的芳香族取代反应条件下，将式 IV 的化合物，

[0104]



[0105] 其中 L^a 表示适合的离去基团，比如磺酸酯基（例如 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ， $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ ），或者更优选为卤素（例如溴，氟，或优选为氯），并且 R^1 ， R^2 ， R^3 和 R^4 是如上定义的，

[0106] 与式 V 的化合物（在制备式 IIA 的化合物的情况下）反应，

[0107] $\text{HO}-\text{N} = \text{PG}^1\text{V}$

[0108] 其中 PG^1 是如上定义的，或者与式 VI 的化合物（在式 IIB 的化合物的情况下）反应，

[0109] $\text{HO}-\text{N}(\text{H})-\text{PG}^2\text{VI}$

[0110] 其中 PG^2 是如上定义的。例如，芳香族取代反应可以在极性非质子溶剂（如二甲基甲酰胺）的存在下进行。在本上下文中，可以提及的其它极性非质子溶剂包括四氢呋喃，二甲亚砜，二乙醚和二噁烷。但是，现在已经发现，该方法步骤也可以在溶剂的混合物中进行，所述溶剂的混合物中的仅有一种是极性非质子溶剂（而另一种为非极性溶剂）。因此，在本发明的另一个方面中，提供在非极性溶剂如非极性非质子溶剂存在下的这样的方法，所述溶剂是除了如上定义的极性非质子溶剂（并且其优选为二甲基甲酰胺）之外另外使用的。优选的非极性非质子溶剂包括甲苯，但可以是用于（例如从下文定义的反应混合物中）萃取式 V 或 VI 的化合物的任何溶剂。

[0111] 有利地，在本发明的该方面（即用于制备式 IIA 或 IIB 的化合物的方法）中，不必通过溶剂的部分或者完全蒸发（即有利地，无需除去溶剂）浓缩含有式 V 或 VI 的化合物（无论使用哪一种）的溶液，例如从反应混合物（在制备这些式 V 或 VI 的化合物后）通过萃取得到的溶液。相反，优选可以直接将极性非质子溶剂（例如 DMF）在没有完全去除任何非极性溶剂，例如在萃取中使用的溶剂的情况下（并且最优选在没有任何去除的情况下），添加到式 V 或 VI 的化合物的溶液中。

[0112] 其中 PG^1 表示 $=\text{C}(\text{R}^{\text{q}1})\text{OR}^{\text{q}2}$ 的式 V 的化合物可以在标准反应条件下通过羟基胺或

其盐（例如卤化氢盐，比如 HCl）与式 XVII 的化合物的反应而制备：

[0113] $\text{HN} = \text{C}(\text{R}^{\text{q1}})\text{OR}^{\text{q2}}\text{XVII}$

[0114] 其中 R^{q1} 和 R^{q2} 是如前文所定义。获得这样的产物的反应混合物可以使用适合的溶剂比如非极性溶剂（例如甲苯）萃取。

[0115] 式 XVII 的化合物可以通过以下方法制备：将式 XXI 的化合物，

[0116] $\text{R}^{\text{q1}}\text{-CN XXI}$

[0117] 其中 R^{q1} 是如上定义的，与式 XXII 的化合物

[0118] $\text{R}^{\text{q2}}\text{-OH XXII}$

[0119] 其中 R^{q2} 是如前文所定义，在标准反应条件例如，在酸诸如卤化氢（例如 HCl）的存在下反应。

[0120] 本文所述的中间体化合物，和它们的衍生物（例如，被保护的衍生物）可以是商购的，在文献中是已知的，或者可以通过常规的合成程序，根据已知的技术，由容易获得的原料，使用适合的试剂和反应条件获得。

[0121] 在本文中所述的方法的任何一种可以有利地一起（即按序）使用。例如，用于制备式 IIA 的化合物的方法可以由以下方法组成：首先，如本文中所述的用于制备式 V 的化合物的方法（即包括式 XVII 的化合物与羟基胺或其盐的反应），接着用于制备式 IIA 的化合物的方法（即包括式 IV 的化合物与这样制备的式 V 的化合物的反应）。此外，用于制备式 II 和 / 或 III 的化合物（或其衍生物）的方法可与本发明的方法一起使用。

[0122] 式 III（或 I）的化合物或这些化合物的任何相关的中间体化合物（或盐，溶剂化物或其衍生物）上的取代基，例如，由 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 定义的取代基，或 Y 上的取代基，可以在上述方法之前、之后或之中通过本领域技术人员熟知的方法改变一次或多次。这样的方法的实例包括取代，还原，氧化，烷基化，酰化，水解，酯化，醚化，卤化，硝化，重氮化或这些方法的组合。以这样的方式，可以将某些式 I, II 或 III 的化合物（或其衍生物）分别转化为其它的式 I, II 或 III 的化合物（或衍生物）。例如，可以使用其中 R^2 表示 $-\text{NO}_2$ 的式 IV 的化合物（该化合物可以更好地适于式 IV 的化合物与式 V 的化合物的亲核芳香族取代反应）以合成其中 R^2 也是 $-\text{NO}_2$ 的式 IIA 的化合物。但是，这样的 $-\text{NO}_2$ 基团在本发明的方法之前或之后还原为氨基以形成其中 R^2 表示氨基的相应的式 I 的化合物。如果最初使用氨基取代的式 IV 的化合物，则这样的氨基可能不适合上述亲核芳香族取代反应。类似地，在反应过程中可以使用与式 III 化合物对应但其中 Y 表示被 $-\text{NH}_2$ 取代的芳基或杂芳基的化合物，但是在反应过程之前或之后，可以将氨基转化为重氮盐，然后再转化为例如 $-\text{OH}$ 基团。

[0123] 在本文中描述了可以保护特定的官能团。本领域技术人员还应当理解，在上述方法中，中间体化合物的其它官能团可以受到保护基团的保护，或者可能必须受到保护基团的保护。

[0124] 在任何情况下，需要保护的官能团包括羟基（尽管本文所述的方法中的某些羟基被具体表示为未保护的，即，游离的 $-\text{OH}$ ，衍生物）。对羟基适宜的保护基团包括三烷基甲硅烷基和二芳基烷基-甲硅烷基（例如叔-丁基二甲基甲硅烷基，叔-丁基二苯基甲硅烷基或三甲代甲硅烷基），四氢吡喃基和烷基羰基（例如甲基-和乙基羰基）。但是，对羟基最优选的保护基团包括烷基芳基，比如任选取代的苄基。

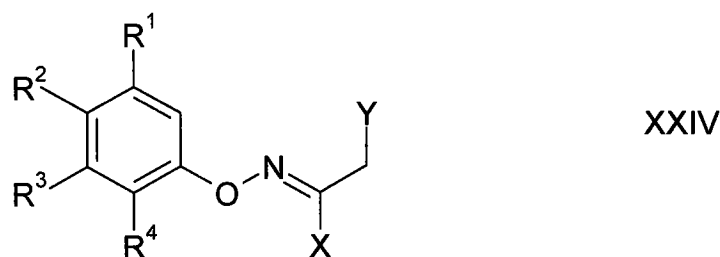
[0125] 官能团的保护和脱保护可以在上述反应步骤中任何一个之前或之后发生。

[0126] 保护基团可以根据本领域技术人员熟知并且如下所述的技术去除。

[0127] 保护基团的使用描述于“有机化学中的保护基团 (Protective Groups in Organic Chemistry)”, 由 J. W. F. McOmie 编辑, Plenum 出版社 (1973), 和“有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis)”, 第 3 版, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)。

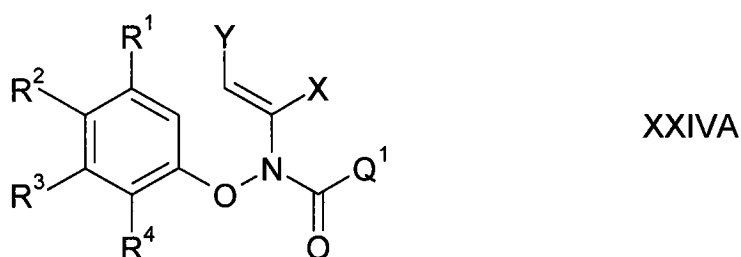
[0128] 技术人员应理解, 本发明的形成苯并呋喃的方法可以经由 O- 苯基肟中间体即式 XXIV 的化合物进行,

[0129]



[0130] 其中 R^1 至 R^4 , X 和 Y 是如上定义的, 所述中间体然后经历周环重排, 最终形成苯并呋喃环。以上描述了在本发明的一个实施方案中, 本发明的方法在没有酰化剂的情况下进行。在这样的情形下, 当本发明的方法经由式 XXIV 的中间体进行时, 则式 XXIV 的苯基肟中间体不首先与酰化剂反应形成在亚氨基氮处的 N- 酰基 (相关的亚氨基官能团被转化为烯氨基官能团), 例如如由下列式 XXIVA 的化合物,

[0131]



[0132] 或其另一种烯氨基等价物 (例如, 当 X 表示烷基时, 烯氨基结构部分的双键可以邻接 X 基团) 所示, 其中 Q^1 表示例如任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基 (这样形成, 例如 $-CF_3$ 基团), 并且 R^1 至 R^4 , X 和 Y 是如上定义的。

[0133] 相反, 式 XXIV 的化合物的周环重排在没有酰化剂的情况下进行, 并且因此不经由式 XXIVA 的中间体进行。相反, 周环重排在反应条件比如本文中所述的那些下进行, 例如在酸比如如本文中所述的弱有机酸的存在下进行。

[0134] 这样的中间体可以在本发明的方法中分离 (例如离析) 和 / 或可以随后改变反应条件。即, 在第一反应步骤中, 如上定义的式 II 的化合物可以与如上定义的式 III 的化合物反应以形成式 XXIV 的中间体化合物, 并且在随后的反应步骤中, 式 XXIV 的中间体可以经历反应 (即周环重排反应) 以形成式 I 的化合物。因此, 这样的实施方案基本上由两个 (例如分别的 / 独立的) 反应步骤组成。在这样的一个实施方案中, 可以从反应混合物中分离 (例如萃取, 任选与任何杂质分离, 并且任选去除任何溶剂) 式 XXIV 的中间体化合物, 和 / 或随后的反应步骤可以在改变的反应条件下 (例如在不同的或 ‘新鲜’ 的溶剂的存在下和 / 或在另外的试剂的存在下) 进行。

[0135] 但是,有利地,无需分离在本发明的形成苯并呋喃的方法中形成的任何中间体(如式 XXIV 的中间体),和/或无需改变反应条件以促进苯并呋喃形成反应。因此,本质上,该反应可以以“单罐”法的形式进行。在需要并且期望其中 Y 表示 H 的式 I 的化合物(和/或其中 R²表示 -NO₂的式 I 的化合物)的情况下,这样的“单罐”法是特别优选的。

[0136] 因此,在本发明的具体实施方案中,该反应在不分离(例如离析)任何中间体的情况下进行。在本发明的备选实施方案中,反应在不改变反应条件的情况下进行。

[0137] 在描述反应在没有分离中间体的情况下进行时,本发明是指不分离可能通过起始试剂的反应形成的任何中间体,例如处于纯化的状态(无论中间体是否仍然在溶剂和/或残余原料或其它杂质)。在本上下文中,本发明因此包括不从原料的反应萃取任何中间体。在描述无需改变反应条件的情况下,本发明包括其中无需改变溶剂的反应和/或无需添加另外的试剂的反应。

[0138] 在本发明的再一个方面中,提供一种用于制备式 I 化合物的形成苯并呋喃的方法,该式 I 化合物是如前文所定义,所述方法包括式 XXIV 化合物的反应,例如分子内反应(即周环重排)。这样的反应可以在没有酰化剂的情况下进行,并且可以例如在本文中所述的反应条件下进行。

[0139] 本发明的方法(即式 II 的化合物与式 III 的化合物的形成苯并呋喃的反应)优选在如下物质的存在下进行:酸比如弱有机酸(例如甲酸或优选乙酸)和/或无机酸,比如任何适合的无机酸或其适合的盐(例如,硝酸,硫酸,或其盐,比如硫酸氢钠,或更优选卤化氢酸,例如 HBr)。还可以使用酸的混合物,例如,弱有机酸和无机酸(例如 HBr 和乙酸)的混合物。此外,当使用酸时,则该酸可以是水溶液的组分。“弱有机酸”是指该有机酸具有约 2 至约 6(例如约 3 至约 5)的 pKa(在约 25°C)。

[0140] 本发明的形成苯并呋喃的方法可以在适合的溶剂例如水或有机溶剂的存在下进行,所述有机溶剂是比如甲苯,四氢呋喃,二乙醚,二噁烷,二甲基甲酰胺,二甲亚砜,或优选醇(如甲醇或乙醇),或其混合物(包括两相溶剂体系,比如水和有机溶剂的混合物)。但是,当在反应混合物中使用弱有机酸(不论它是作为仅有的酸组分还是作为酸混合物的组分)时,则该酸可以同时用作试剂和溶剂。在这样的情况下,有利地,避免了溶剂在反应混合物中的单独使用(但是,如上所述,可以使用如上定义的这样的有机酸和另一种适合的溶剂的混合物)。特别是,具有较低沸点的弱有机酸可以用作试剂和溶剂,例如,沸点低于 150°C 的那些有机酸(例如甲酸或更优选乙酸)。当使用例如弱有机酸(例如用作试剂和溶剂的弱有机酸)时,则可以将以溶液(例如在水中或在有机溶剂中)形式使用,或例如更优选地,它以“纯”的形式使用。例如,当使用乙酸时,则它可以是冰醋酸。

[0141] 当使用溶剂或用作溶剂的弱有机酸时,则其可以以任何适合的量存在。但是,优选式 II 的化合物在溶剂/弱有机酸溶剂中的浓度为约 0.1M 至约 5M,优选约 0.5M 至约 2M(例如在约 0.6M 至 1.5M 之间)。

[0142] 在将式 II 和 III 的化合物同时加入到反应混合物中的情况下,则试剂在溶剂中的浓度将更高(根据式 II 和 III 的化合物在反应混合物中的摩尔比;参见以下)。但是,优选将式 III 的化合物加入到式 II 的化合物中(后者优选已经存在于溶剂或者用作溶剂的弱有机酸中)。但是,特别优选将式 II 的化合物加入到式 III 的化合物中(后者优选已经存在于溶剂或者用作溶剂的弱有机酸中)。这样的添加顺序可以有助于最初的分子间反应

的区域选择性和 / 或在反应经由式 XXIV 的中间体化合物进行情况下,这种添加顺序还可以有助于随后的形成苯并呋喃环的分子内反应的效率。

[0143] 本发明的形成苯并呋喃的方法可以在任何适当的反应温度例如在室温或高温下进行。在本发明的某些优选实施方案中,(例如当反应在弱有机酸和强无机酸的混合物的存在下进行),反应可以在室温进行(例如进行一定的时间,比如约 6 小时),或(例如当反应在弱有机酸溶剂的存在下进行),反应可以在高温(例如高于 50°C,比如在约 60°C 至约 80°C 之间)进行一定的时间(比如约 3 小时,或至多约 25 小时的任何适合的时间),随后在必要时,将反应温度升高(例如到至少 80°C,例如从约 90°C 至约 118°C(比如约 110°C,例如约 100°C))一定的时间(如至多约 25 小时的任何适合的时间,例如,22 小时)。

[0144] 技术人员应当理解温度仅仅可以升高至溶剂体系(其可以包含弱有机酸溶剂)的沸点,例如,当使用乙酸时,反应温度仅仅可以升高至约 118°C。因此,当反应过程在乙酸的存在下进行,本发明方法的所述优选温度条件是特别适合的。但是,当反应过程在其它弱有机酸(或其它的另一种适合溶剂)比如甲酸的存在下进行,技术人员应当理解,例如根据不同的沸点,在本文中提及的优选反应温度条件可以变化。

[0145] 本发明的形成苯并呋喃的方法还可以在对其中在高温是必要和 / 或期望的典型反应条件提供备选方案的条件下进行。例如,可以使用微波辐照条件。借助‘微波辐照条件’,本发明包括其中这样的条件促进热诱导反应(例如在如前所述的高温下)的反应和 / 或其中这样的条件促进非热诱导反应(即该反应基本上由微波诱导)的反应。因此,这样的反应条件未必伴随有温度的升高。技术人员应当理解(并且能够以非创造性的方式确定),当使用这样的反应条件时,反应时长可以变化(例如减少)。

[0146] 本发明的形成苯并呋喃的方法还可以在压力下,例如,在大于标准大气压的压力下,例如,在至多约 5 或 6 巴的压力下进行。再次,技术人员应当理解(并且能够以非创造性的方式确定),当使用这样的反应条件时,反应时长可以变化(例如适当减少)。

[0147] 本发明的形成苯并呋喃的方法可以在任何量的式 II 和 III 的化合物中的每一种的存在下进行。但是,其优选在摩尔比为约 3 : 2 至约 2 : 3,并且最优选摩尔比为约 1.1 : 1 至约 1 : 1.1(例如约 1 : 1)的式 II 和 III 的化合物的存在下进行。

[0148] 优选的可以通过本发明的方法制备的式 I 化合物包括那些化合物,其中:

[0149] R^1, R^2, R^3 和 R^4 独立地表示氢、卤素、 $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{x1}$, $-\text{N}(\text{R}^{x6})\text{R}^{x7}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{x10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{x11}$;

[0150] X 表示 C_{1-4} 烷基(任选地被一个或多个氟原子取代;但优选地,是未取代的),例如 C_4 烷基,诸如 1-甲基丙基,或,最优选地,为丁基(尤其是正丁基);

[0151] Y 表示在 2-, 3- 或优选地在 4- 位被一个 $-\text{OH}$ 取代的苯基;

[0152] $\text{R}^{x1}, \text{R}^{x2}, \text{R}^{x3}, \text{R}^{x6}, \text{R}^{x7}, \text{R}^{x8}, \text{R}^{x9}$ 和 R^{x10} 独立地表示氢或任选地被一个或多个卤素(例如,氟)原子取代的 C_{1-4} 烷基;

[0153] $\text{R}^{x4}, \text{R}^{x5}, \text{R}^{x11}$ 和 R^{x12} 独立地表示任选被一个或多个卤素(例如,氟)原子取代的 C_{1-4} 烷基。

[0154] 进一步优选的可以通过本发明的方法制备的式 I 化合物包括那些化合物,其中:

[0155] $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ 和 R^4 中的任何三个(优选 R^1, R^3 和 R^4) 表示氢;

[0156] $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ 和 R^4 中的任一个(优选 R^2) 表示选自以下基团中的取代基: 卤

素, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{\text{x1}}$, 优选 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x10}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{x11}}$, 或更优选, $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{\text{x6}})\text{R}^{\text{x7}}$ (例如, $-\text{NO}_2$);

[0157] R^{x1} 表示 H 或 C_{1-3} 烷基 (例如丙基, 比如异丙基);

[0158] R^{x6} , R^{x7} 和 R^{x10} 独立地表示氢;

[0159] R^{x11} 表示 C_{1-2} 烷基 (例如甲基)。

[0160] 制备这样的式 I 化合物的反应具有以下的附加益处: 当需要 3- 芳酰基取代的苯并呋喃类化合物时, 避免了在 3- 未取代的苯并呋喃上的 (不利的) 弗瑞德 - 克来福特酰化步骤。与本发明的此方法相关的更多益处在于: 其中式 I 化合物可以以更高的收率制备, 因为反应可以以与相应反应相比更具区域选择性的方式进行。尽管式 III 化合物含有 2 个羰基结构部分的事实, 但是与式 II 的化合物的反应以高的区域选择性方式进行, 从而有利于与由 X 定义的基团相邻 (或 α 位) 的羰基 (在初始步骤中, 式 II 化合物的羟基氨基结构部分和相关的羰基的缩合反应)。令人惊奇的是, 这种区域选择性大于 90 : 10 (例如 95 : 5), 并且已经实现了 99 : 1 的选择性。

[0161] 如上所述, 优选的是经由本发明的形成苯并呋喃的方法获得的式 I 化合物是其中 R^2 表示 $-\text{NO}_2$ 的化合物。其中 R^2 为 $-\text{NO}_2$ 的式 I 化合物的形成通常经由氯苯基与羟基 - 亚胺 (例如 2- 己酮肟) 的反应进行, 这是进行该反应的常规方式。

[0162] 当期望和 / 或需要本发明的这些化合物 (通过本文所述的本发明的方法制备) 时 (例如在决奈达隆的合成中作为中间体), 特别有利的是在相关的 $-\text{OH}$ 基团未被保护时进行本发明的方法。例如, 在涉及 3- 未取代的苯并呋喃类化合物的弗瑞德 - 克来福特酰化的现有技术 (例如在 US 5, 223, 510, US5, 854, 282 和 PCT/EP2007/004984) 中描述的方法全部导致 3-(4- 甲氧基苯甲酰基) 苯并呋喃类化合物的形成。这样的中间体可以在决奈达隆的合成中使用, 但是甲氧基必须 '脱保护', 即, 甲基必须从甲基芳基醚上裂解。这样的裂解条件还可能涉及金属卤化物催化剂, 比如第 III 族金属卤化物催化剂, 比如 BBr_3 和 AlCl_3 (其由于在本文中提到的原因而在工艺化学中是不利的; 例如, 因为当使用 AlCl_3 时, 可以形成有毒的副产物, 例如氯甲烷)。因此, 假定当制备其中 Y 表示被 $-\text{OH}$ (例如在对位) 取代的苯基的式 I 化合物时, 避免了这种甲基芳基醚裂解, 则本发明的该实施方案是特别优选的。因此, 存在几个与本发明的方法相关的, 特别是与本发明的方法的某些实施方案相关的环境益处。

[0163] 通过本发明的方法获得的式 I 的化合物可以通过标准技术, 例如通过色谱、结晶、溶剂的蒸发和 / 或通过过滤而分离和 / 或离析。

[0164] 有利地, 本发明的方法还包括使式 I 的化合物从溶液中结晶的附加步骤, 其中所述溶剂优选为非卤代溶剂。这样的结晶可以通过将溶剂添加到提供式 I 的化合物的本发明的方法的反应混合物而进行 (例如没有式 I 的化合物的在前分离, 例如分离, (例如通过萃取)), 或这样的结晶可以在分离 (例如通过萃取、任选随后去除溶剂) 或离析式 I 的化合物之后进行。

[0165] 优选地, 将结晶混合物 / 溶液 (在本上下文中, 其包括在本发明的方法之后而在分离之前的反应混合物中的式 I 的化合物, 以及被分离, 然后被添加到溶剂中的式 I 的化合物) 在添加溶剂之后冷却。合宜地, 将混合物冷却到约 -5 至约 15°C 之间 (例如, 使用的最佳温度在约 $+5$ 至约 15°C 之间)。优选的 '结晶' 温度为约 -5°C (负 5 摄氏度)。可以使用任何适合的装置冷却混合物, 所述装置为例如本领域技术人员熟知的冰浴或冷却系统, 并

且包括例如,热交换器。

[0166] ‘结晶’溶剂也可以被用于洗涤结晶的产物,该溶剂优选是预先冷却的。溶剂可以预先被冷却到的可能温度在约 -5°C 至约 5°C 之间(或者备选地,该温度可以在约 $+5$ 至约 15°C 之间)。如果没有洗涤溶剂的预先冷却,则收率可能下降。最优选的温度为约 -5°C 。

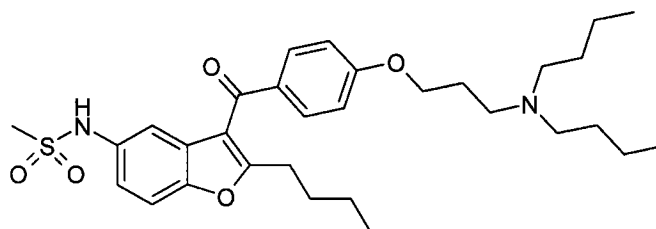
[0167] ‘结晶’溶剂优选为非卤代溶剂,例如水,或者它可以为醇,比如甲醇,乙醇,异丙醇和 1-丙醇。最优选的‘结晶’溶剂可以是甲醇。可以提及的其它优选的结晶溶剂包括弱有机酸,例如,羧酸(如丁酸,丙酸,优选甲酸,或更优选乙酸)。这些弱有机酸可以与水混合以形成结晶助溶剂。当结晶包括将溶剂添加到反应混合物中时,则该溶剂可以是水。

[0168] 应当理解,通过本发明的方法这样形成的纯化的式 I 的化合物还可以含有与上面具体说明的那些不同的物质。

[0169] 这种产物可以使用任何适合的分离/纯化技术或技术的组合进一步纯化,这些技术包括进一步结晶,蒸馏,相分离,吸附,例如使用分子筛和/或活性炭的吸附,以及洗涤。

[0170] 在本发明的又一个方面中,提供一种用于制备决奈达隆:

[0171]



[0172] (或其盐,例如盐酸盐)的方法,所述方法的特征在于,其包括如本文中所述的方法(例如,用于制备 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并咪唑的方法)作为方法步骤。

[0173] 因此,提供一种用于制备决奈达隆或其盐的方法,所述方法包括如本文中所述的用于制备式 I 的化合物的方法(例如用于制备 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并咪唑的方法),以及在必要/需要时的以下后续步骤:

[0174] 1) 将硝基($-\text{NO}_2$)基团转化为甲基磺酰基氨基($-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$)基团(例如经由将硝基转化为氨基($-\text{NH}_2$),随后与 $\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})_2-\text{L}^a$ 反应,其中 L^a 表示卤素,并且优选氯);

[0175] 2) 将 $-\text{OH}$ 基团转化为相关的氧基-烷基氨基烷基(例如 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$)基团;

[0176] 3) 在必要/需要时,将这样形成的决奈达隆的任何游离碱转化为盐(如盐酸盐)。

[0177] 这些步骤是技术人员已知的标准步骤,并且所述步骤可以根据在现有技术比如在本文中公开的参考文献中描述的技术进行。例如,决奈达隆(或其盐)可以由相关的式 I 的化合物,使用合成苯并咪唑的衍生物的标准路线,比如在 US 5,223,510 中所述的那些制备。技术人员应理解,各个转化步骤(例如由上述步骤(1)和(2)概述的那些)可以以任何适合的顺序进行。

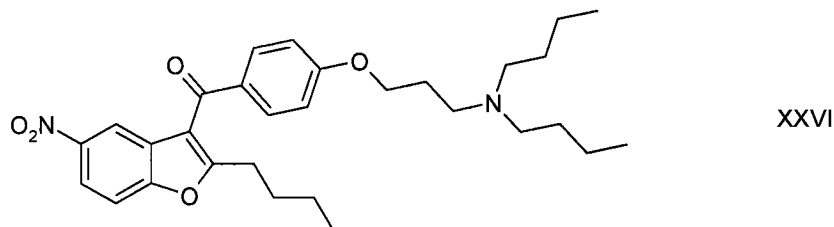
[0178] 步骤(2)

[0179] 例如,当式 I 的化合物为 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并咪唑时,则这样的化合物可以如由上面的步骤(2)所述那样反应,该反应可以在式 XXV 的化合物的存在下进行,

[0180] $L^{1a1}-(CH_2)_3-N(正丁基)_2$ XXV

[0181] 其中 L^{1a1} 为适合的离去基团, 比如磺酸酯基 (例如三氟甲磺酸酯或磺酸酯), 碘, 溴或优选氯, 在标准的烷基化反应条件比如在 US 5, 223, 510 中所述的那些条件 (参见实施例 1(e)) 下进行, 以形成式 XXVI 的决奈达隆中间体化合物,

[0182]

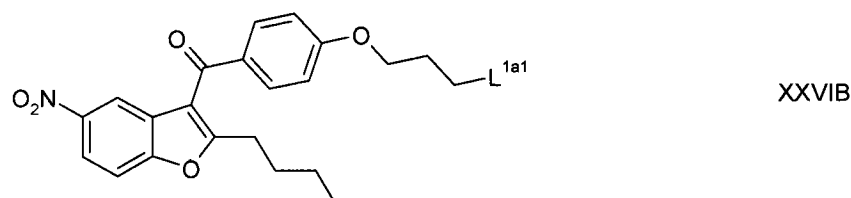


[0183] 备选地, 步骤 (2) 可以在两个分别的步骤中进行, 例如, 通过将 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃与式 XXVIA 的化合物反应而进行,

[0184] $L^{1a1}-(CH_2)_3-L^{1a1}$ XXVIA

[0185] 其中每一个 L^{1a1} 独立地表示适合的离去基团, 比如碘, 氯, 或优选溴, 这样形成式 XXVIB 的决奈达隆中间体,

[0186]



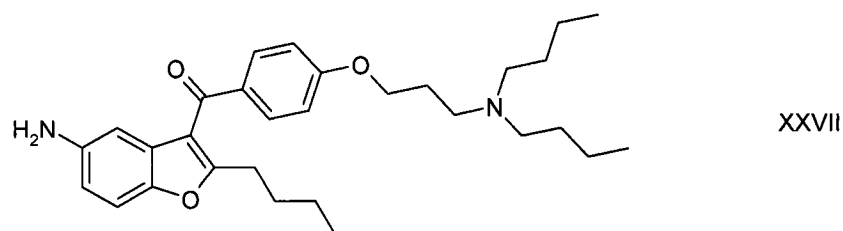
[0187] 其中 L^{1a1} 是如上定义的 (并优选为溴), 所述中间体然后可以例如在反应条件比如中国专利申请号 CN 101153012 中所述的那些条件下与 $HN(正丁基)_2$ (二正丁基胺) 反应, 以形成式 XXVI 的决奈达隆中间体。

[0188] 步骤 (1)

[0189] 式 XXVI 的中间体化合物然后可以如上面的步骤 (1) 所述那样反应, 该步骤可以由以下的分别的子步骤组成:

[0190] (i) 在标准反应条件, 例如在 US 5, 223, 510 (参见实施例 1(f)) 或 W002/48132 中所述的那些条件下, 将 $-NO_2$ 基团还原为 $-NH_2$ 基团, 例如在 H_2 (例如氢气气氛或初生氢, 例如甲酸铵) 和贵金属催化剂 (例如 PtO_2 或 Pd/C) 的存在下, 在适合的溶剂 (例如醇, 例如乙醇) 的存在下氢化, 从而形成式 XXVII 的中间体化合物,

[0191]



[0192] (ii) 然后式 XXVII 的决奈达隆中间体化合物可以通过与式 XXVIII 的化合物,

[0193] $H_3C-S(O)_2-L^{1a2}$ XXVIII

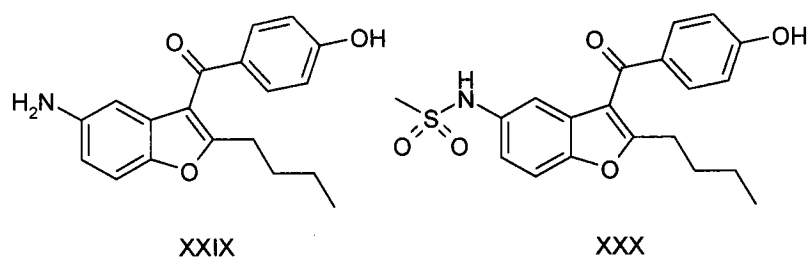
[0194] 其中 L^{1a2}表示适合的离去基团,比如溴,碘,或优选氯,在反应条件比如 US 5, 223, 510 (实施例 3(a)) 中所述的那些条件下反应而甲磺酰化。

[0195] 步骤 (3)

[0196] 如上所述,可以将决奈达隆转化为盐,比如盐酸盐,例如,如在 US5, 223, 510 (参见实施例 3(b)) 中所述的,例如通过使决奈达隆和 HCl 在醚中组合,或者如 US 6, 828, 448 (参见实施例,比如实施例 4) 中所述的,例如,通过使决奈达隆,盐酸(例如约 30-40%)和醇溶剂如异丙醇组合。

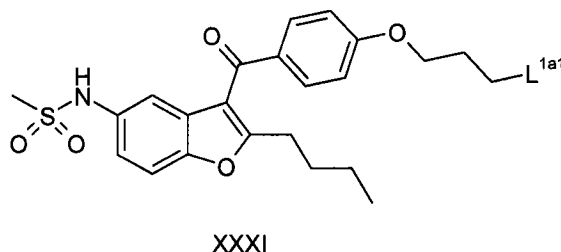
[0197] 如上所述,上述步骤可以以任何可行的顺序进行。因此,首先可以将 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃如步骤(1)所述那样反应,随后是如步骤(2)所述的一个或多个反应。因此,决奈达隆的制备可以经由后面的式 XXIX 和 XXX 的中间体化合物进行(步骤 1),

[0198]



[0199] 并且当以两步法的方式进行时,还可以经由式 XXXI 的中间体化合物进行(步骤(2)),

[0200]



[0201] 其中 L^{1a1} 是如上定义的。

[0202] 技术人员应理解,式 XXVI, XXVIB, XXVII, XXIX, XXX 和 XXXI 的中间体化合物也可以是式 I 的化合物。因此,这样的式 I 的化合物(其可以由本发明的方法直接制备)的转化可以不需要上面概述的所有方法步骤(或子方法步骤)(即步骤(1),(2)和(3))以提供决奈达隆或其盐(例如 HCl 盐)。在这样的情况下,技术人员立即清楚的是需要上述步骤中的哪一个来进行适合的转化。

[0203] 进一步提供一种用于制备决奈达隆（或其盐，例如盐酸盐）的中间体的方法，所述方法包括如上所述的方法步骤，以及后续的导致决奈达隆或其盐的形成的一个或多个方法步骤。例如，这些另外的方法步骤可以以任何可行的顺序包括上述步骤（1），（2）和（3）中公开的方法步骤的任何一个或多个（从而形成式 XXVI，XXVIB，XXVII，XXIX，XXX 或 XXXI 的中间体）。技术人员应理解，上面的步骤（1），（2）和（3）可能各自需要用于实现相关转化的多个单独反应步骤。

[0204] 在本文中所述的方法可以以分批法形式进行操作,或者以连续方法的形式进行操

作,并且可以以任何规模进行。

[0205] 通常,在本文中所述的方法可以具有以下益处:与在现有技术中公开的方法相比,式 I 的化合物可以以利用更少的试剂和 / 或溶剂的方式制备,和 / 或需要更少的反应步骤(例如分别 / 单独的反应步骤)。

[0206] 本发明的方法还可以具有以下益处:与在现有技术中公开的方法相比,以更高的收率,以更高的纯度,以更高的选择性(例如更高的区域选择性),以更少的时间,以更便利的形式,由更便利(即容易处理)的前体,在更低的成本和 / 或材料(包括试剂和溶剂)的更少用量和 / 或浪费制备式 I 的化合物。此外,本发明的方法可以有数个环境益处,比如卤代溶剂使用的避免(例如当避免需要进行弗瑞德-克来福特反应或例如将通过现有技术中的方法进行某些步骤可能需要的 $-OCH_3$ 基团脱保护为 $-OH$ 基团时)。

[0207] 下列实施例仅仅是在本文中所述的本发明的方法的示例性实施例。

[0208] 使用的所有设备、试剂和溶剂均为标准实验室设备,例如玻璃器皿,加热装置和 HPLC 装置。

附图说明

[0209] 参照下面的附图描述非限制性实施例:

[0210] 图 1:通过国际专利申请 WO 2009/044143 的实施例 A 制备的 1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮的粒度的照片(测量值为 $135.7 \mu\text{M}$ (长度) $\times$ $63.2 \mu\text{M}$ (宽度))。

[0211] 图 2:通过本文所述的本发明的方法制备的 1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮的粒度的照片(例如,下面的实施例 1(a);测量值为 $498.2 \mu\text{M}$ (长度) $\times$ $376.5 \mu\text{M}$ (宽度))。

具体实施方式

[0212] 实施例 1

[0213] (a) 1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮

[0214]



[0215] 将叔丁醇钠,180.5g,1.878mol 与 378ml THF 混合并搅拌。将 4-羟基苯乙酮,85.3g,0.626mol 和戊酸乙酯 81.5g,0.626mol 在 56ml THF 中的混合物加热至约 45°C 并且将澄清的溶液加入至叔丁醇钠 / THF 混合物中。将该混合物加热至回流温度(约 68°C)并搅拌 6h。将温度调节至约 60°C 并且通过加入至 120g 乙酸在 294ml 水中的溶液来猝灭该粘性混合物。汽提 THF 及其它挥发物并且用 146ml 甲苯萃取残余的乳液。在分离水相后,将残余物在真空下浓缩并且从 130ml 乙酸和 138ml 水的混合物中结晶产物。将产物通过过滤分离,并且滤饼用 20% 乙酸然后用水洗涤。将湿产物真空干燥得到 93.1g,0.423mol 1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮。收率 67.5%。

[0216] (b) 1-(4-羟基苯基)-4-甲基己烷-1,3-二酮

[0217]



[0218] 将 4-羟基苯乙酮, 29.0g, 0.213mol 和 2-甲基丁酸乙酯, 27.7g, 0.213mol 溶解在 80ml THF 中。将所述溶液加入至 63.3g, 0.659mol, 叔丁醇钠在 80ml THF 中的浆料中。将得到的混合物加热至回流 (70℃) 并搅拌 70 小时。通过向其中加入 55ml 37% HCl 和 100ml 水的混合物猝灭该深色溶液。真空汽提挥发物并向残余物中加入 50ml 甲苯和 40ml 水。分离水相并且甲苯相用 50g 10% NaCl 洗涤。分离水相并且在 75℃ 下真空汽提甲苯, 留下 43.5g 红色油。从乙酸 / 水中尝试结晶未成功。纯度 (HPLC) 90%。收率: $0.9 \times 43.5 = 39.2\text{g}$, 0.178mol, 83.5%

[0219] (c) 1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮

[0220]



[0221] 向 4-羟基苯乙酮, 13.6g, 0.10mol 在 74ml 戊酸乙酯中的溶液中按份地加入叔丁醇钠, 29.7g, 0.31mol。将形成的浆料加热至 82℃ 并搅拌 4 小时, 然后通过加入至 2ml 乙酸在 47ml 水中的溶液中使该混合物猝灭。分离含有产物的下层水相并用 16ml 乙酸处理达到 pH4。分离上层油相并用 20ml 乙酸和 2.3g 水稀释。冷却该混合物, 并且在 20℃ 下晶体开始分离。冷却持续至 5℃。在 25 分钟内加入 19ml 水, 然后搅拌 20 分钟, 然后通过过滤分离产物, 用 23.5g 20% 乙酸洗涤, 然后用 23.5g 水洗涤。在气流中在室温下干燥得到 14.6g 1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮。纯度 (HPLC) < 99.8%, 收率 65%。来自猝灭的上相用 30ml 甲苯稀释并且分离小的水相。浓缩有机相, 然后蒸馏得到粗制的戊酸乙酯, 48% 理论回收率。

[0222] (d) 1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮

[0223] 向叔丁醇钠 (190g, 1.98mol) 中加入 459ml THF。搅拌混合物直至仅保留稀薄的浆料。将该混合物加入至 4-羟基苯乙酮 (89.5g, 0.657mol) 在戊酸乙酯 (85.6g, 0.657mol) 中的悬液中。将混合物加热至 70-73℃ 并在此温度下搅拌直至 4-羟基苯乙酮的转化率 > 90% (约 15h)。将该混合物冷却至约 60℃ 并加入至 308g 水和 126g 乙酸 (2.1mol) 的混合物中。将内容物加热并且在大气压下汽提 THF 及其它挥发物直至反应器内的温度达到 102℃。将批料冷却至约 75℃ 并且分离下层水相并弃去。将反应器内容物在真空下加热以汽提残余的戊酸乙酯。当在 ≤ 50 毫巴的压力下液体温度 ≥ 110℃ 时中断操作。剩余的产物油用 142g 乙酸稀释, 然后用 61g 水稀释, 并且将该混合物冷却至 25-28℃ 并搅拌直至已经形成浓稠的浆料。将该浆料冷却至约 -12℃ 并在约 45 分钟内加入 43ml 水, 然后在约 -12℃ 下搅拌 60 分钟。产物通过过滤分离并且滤饼用 150g 20% 乙酸洗涤, 然后用 150g 水洗涤。在 50℃ 下真空干燥得到 1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮, 104g, 0.472mol。纯度 HPLC: 99.9%。收率: 72%。

[0224] 实施例 2

[0225] 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃

[0226] 将 O-4-硝基苯基羟基胺 (1.0g) 悬浮在乙酸 (10ml) 中, 并且加入 1-(4-羟基苯

基)-庚烷-1,3-二酮(1.36g;根据上面实施例1(a)或实施例1(c)制备)。将混合物在70℃搅拌3h,然后在100℃搅拌另外22h。将混合物冷却至室温,并将溶剂在真空下蒸发。2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃的收率为80%。

[0227] 实施例3- 决奈达隆的合成

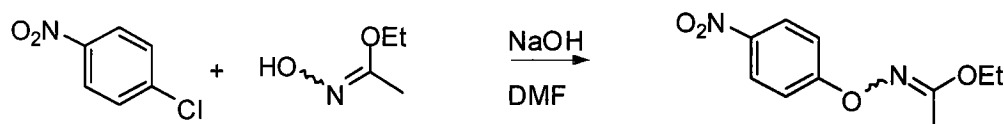
[0228] 决奈达隆是使用以下方法合成的:在现有技术中描述的(并且在本文中引用的)标准合成方法,结合在本文中所述的方法中的任何一种,例如在实施例2中所述的制备中间体2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃的方法或实施例1中制备所述中间体的方法(例如,实施例1(a)或实施例1(c))。可以由这些中间体,使用用于将硝基(-NO₂)基团转化为甲基磺酰基氨基(-NHS(O)₂CH₃)基团(例如经由氨基(-NH₂))和将-OH(或-OCH₃)基团转化为任何相关的氧基-烷基氨基烷基(例如-O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂)的任何标准路线,制备决奈达隆。此外,还可以制备相关化合物的盐(如盐酸盐)。这些步骤是技术人员已知的标准步骤,并且所述步骤可以根据在现有技术中描述的技术、比如在本文中公开的那些参考文献中描述的技术进行。

[0229] 实施例4

[0230] 方法A

[0231] N-(4-硝基苯氧基)亚氨逐乙酸乙酯

[0232]

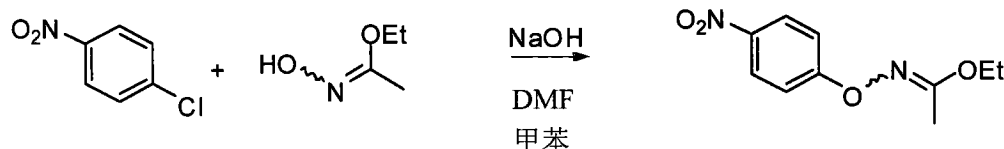


[0233] 将136.2g 4-氯硝基苯和111.4g N-羟基亚氨逐乙酸乙酯溶解在216mlDMF中。将温度调节至30℃,并且将41.6g 固体NaOH按8份加入,从而将温度保持在30-35℃。在1小时后,将温度调节至40-45℃,并且将混合物搅拌1.5小时。进行冷却,并且将520ml水以保持温度在约40℃这样的速率供给。将形成的浆料冷却至17℃并且过滤。将滤饼用175ml乙醇/水90/10(V/V)洗涤,随后用175ml水洗涤。分离出214.5g湿产物,其对应192g干燥的N-(4-硝基苯氧基)亚氨逐乙酸乙酯。收率:98.5%。

[0234] 方法B

[0235] N-(4-硝基苯氧基)亚氨逐乙酸乙酯

[0236]



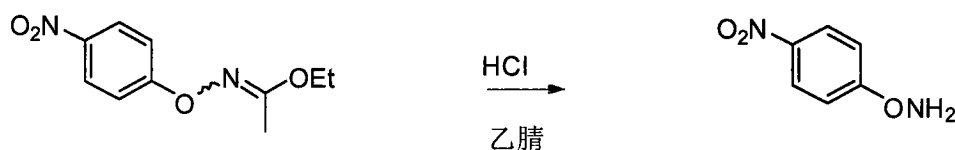
[0237] 向549g N-羟基亚氨逐乙酸乙酯在976g甲苯中的溶液中,加入1267gDMF,39.9g季铵氯化物(Aliquat)336和799g 4-氯硝基苯。将温度调节至30℃,并且将223g 固体NaOH每隔10-15分钟以25-30g按份加入。当完成添加时,将夹套温度设置到40℃,并且搅拌混合物3-4h直至反应完成。将夹套温度调节到50℃并且在减压下汽提约80%甲苯。加入3040g水,从而将温度保持在最高值45℃。有效地搅拌形成的浆料,并且将残余的甲苯在减压下汽提。在冷却至15℃之后,将产物过滤并且用1080g EtOH/水90/10(V/V)洗涤,随后用1080g水洗涤。获得1188g湿产物,其对应1080g干燥的N-(4-硝基苯氧基)亚氨逐

乙酸乙酯。收率为 95%。

[0238] 方法 C

[0239] (a) 0-(4-硝基苯基)羟基胺

[0240]



[0241] 将 781g (干重) 的湿 N-(4-硝基苯氧基) 亚氨逐乙酸乙酯溶解在 2100g 乙腈中, 并且将温度调节至约 25℃。将 515g 的 37% 盐酸以保持温度低于 30℃ 这样的速率加入。将混合物在 25-30℃ 搅拌约 2h 直至反应完成。然后, 将 2090g 的 12% NaOH (水溶液) 在 25-30℃ 加入, 并且将混合物搅拌约 30 分钟。施加真空并且在 100 毫巴和 50℃ 的夹套温度 (内部温度 25-30℃) 汽提约 85% 的乙腈。加入 2090g 水, 并且将浆料搅拌 60 分钟。将产物过滤并且用 505g 水洗涤, 随后在真空下, 于 40℃ 干燥。获得了 560g 的 0-(4-硝基苯基) 羟基胺。收率为 94%。

[0242] (b) 0-(4-硝基苯基) 羟基胺

[0243] 将 240g 水湿润的 N-(4-硝基苯氧基) 亚氨逐乙酸乙酯, 含有 181g, 0.807mol 产物 (当干燥时), 在 50 分钟内按份地加入至 397g 37% 盐酸 (5 当量), 保持温度在 25-32℃。60 分钟后的分析 (HPLC) 显示转化率为 99.9%。浆料用 37ml 水稀释, 然后用 580g 33% NaOH 中和, 将温度保持在 33℃ 以下。然后将浆料冷却至 24℃, 过滤, 并且滤饼用 210ml 水洗涤。干燥得到 124.5g 0-4-硝基苯基羟基胺。测定 (NMR) 99.8%, 色谱纯度 (HPLC) 99.4 面积%。收率 99.9%。

[0244] 方法 D

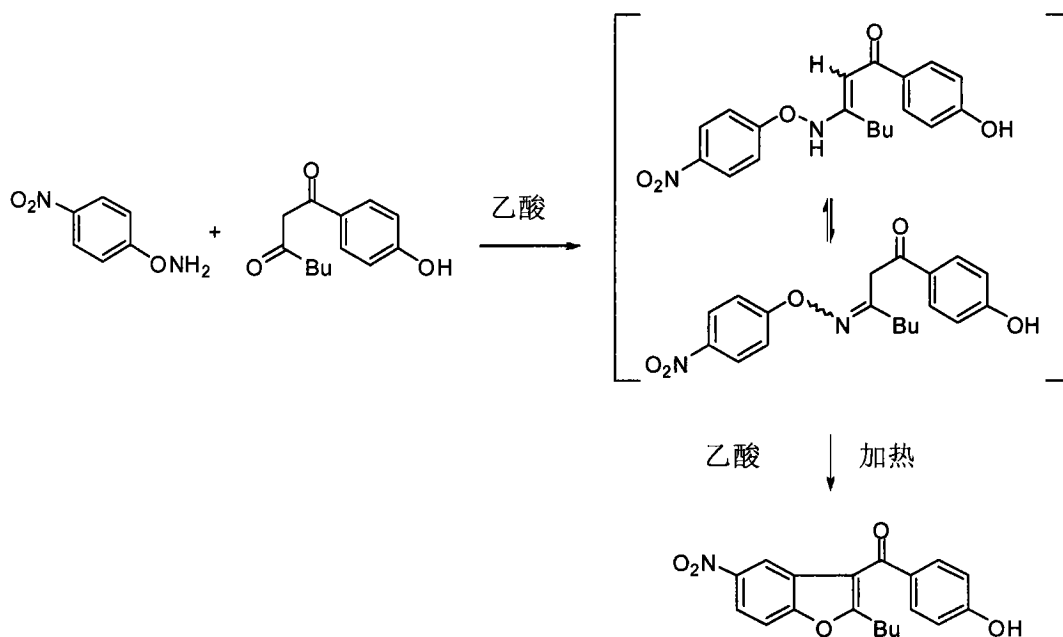
[0245] 1-(4-羟基苯基)-1,3-庚二酮

[0246] 根据实施例 1 中所述的程序制备标题化合物 (例如, 实施例 (1) (a) 和实施例 1 (c))。

[0247] 方法 E

[0248] 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃

[0249]

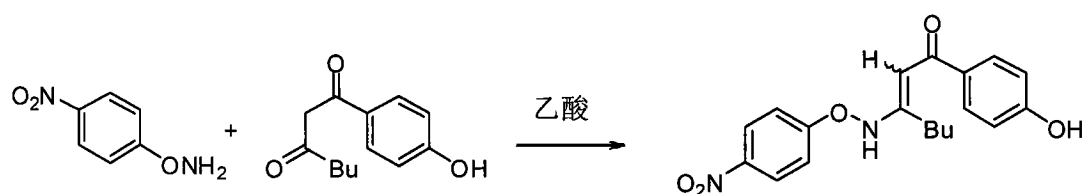


[0250] 将 697g 的 1-(4-羟基苯基)-1,3-庚二酮 (根据本发明的方法制备;参见实施例 1(a) 和实施例 1(c)) 溶解在 2532g 乙酸中。将 488g 的 0-(4-硝基苯基) 羟基胺 (参见方法 C, 反应 (a) 和 / 或 (b)) 在约 20℃ 按份加入。将形成的浆料用 739g 乙酸稀释, 并且将混合物加热至 115℃ 并且搅拌 3h。将深色溶液冷却, 并且加入 1635g 水, 从而将温度保持在 70-80℃。将温度调节至 60℃, 并且加入晶种。当已经开始结晶时, 将浆料冷却至 4℃, 过滤, 并且用 870g 的 67% 乙酸水溶液洗涤, 随后用 580g 水洗涤。在减压下, 于 70℃ 干燥, 得到 736g 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃。收率为 69%。

[0251] 方法 F

[0252] 1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮-3-[0-(4-硝基苯基)肟]

[0253]

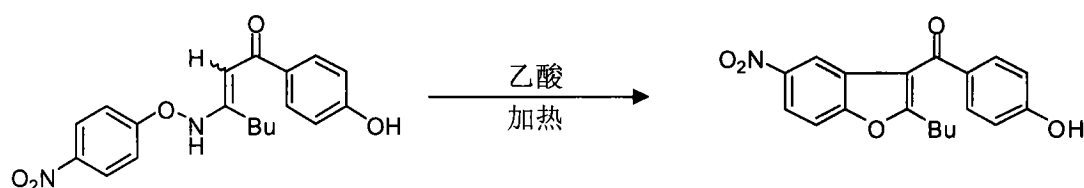


[0254] 将 1121g 1-(4-羟基苯基)-1,3-庚二酮 (根据本发明的方法制备;参见实施例 1(a) 和实施例 1(c)) 溶解在 4070g 乙酸中。将 784g 的 0-(4-硝基苯基) 羟基胺 (参见方法 C, 反应 (a) 和 / 或 (b)) 按份加入, 从而将温度保持在约 20℃。将形成的浆料搅拌 3h, 冷却至 15℃, 过滤并且用 1590g 乙酸洗涤。获得了 1944g 湿饼, 其对应 1596g 干燥的 1-(4-羟基苯基) 庚烷-1,3-二酮-3-[0-(4-硝基苯基) 肟]。收率为 88%。

[0255] 方法 G

[0256] 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃

[0257]



[0258] 将 1944g 在方法 F 中获得的湿的 1-(4-羟基苯基)庚烷-1,3-二酮-3-[0-(4-硝基苯基)肟]在 4900g 乙酸中形成浆料。将浆料加热至 115℃,并且搅拌 3h。将形成的深色溶液冷却并且加入 2630g 水,从而将温度保持在 70-80℃。将温度调节至 60℃并且加入晶种。当已经开始结晶时,将浆料冷却至 4℃,过滤,并且用 1400g 的 67%乙酸水溶液洗涤,随后用 930g 水洗涤。在减压下,于 70℃干燥,得到 1182g 的 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃。收率为 78%。

[0259] 方法 H- 决奈达隆的合成

[0260] 决奈达隆是使用以下方法合成的:在现有技术中描述的(并且在本文中引用的)标准合成方法,结合在本文中所述的方法中的任何一种,例如在上面的实施例中所述的制备中间体 2-丁基-3-(4-羟基苯甲酰基)-5-硝基苯并呋喃和 1-(4-羟基苯基)-1,3-庚二酮的方法。可以由这些中间体,使用用于将硝基(-NO₂)基团转化为甲基磺酰基氨基(-NHS(O)₂CH₃)基团(例如经由氨基(-NH₂)基团)并且将-OH(或-OCH₃)基团转化为任何相关的氧基-烷基氨基烷基(例如-O-(CH₂)₃-N(C₄H₉)₂)的任何标准路线,制备决奈达隆。此外,还可以制备相关化合物的盐(如盐酸盐)。这些步骤是技术人员已知的标准步骤,并且所述步骤可以根据在现有技术中描述的技术、比如在本文中公开的那些参考文献中描述的技术进行。

[0261] 实施例 5

[0262] 可以使用标准方法将决奈达隆配制成药用制剂,例如形成以商标 **Multaq®** 出售的产品。

[0263] 例如,提供一种用于制备药物制剂的方法,所述药物制剂包含决奈达隆或其盐(例如盐酸盐),所述方法的特征在于,其包括如上定义的方法作为方法步骤。技术人员应知道,这样的药物制剂包含什么成分/由什么成分组成(例如活性成分(即决奈达隆或其盐)和药用赋形剂,辅剂,稀释剂和/或载体的混合物)。

[0264] 进一步提供一种用于制备药物制剂的方法,所述药物制剂包含决奈达隆(或其盐,例如盐酸盐;该制剂可以是 **Multaq®**),所述方法包括:使决奈达隆或其药用盐(其可以通过如上所述的方法形成)与一种或多种药用赋形剂,一种或多种辅剂,一种或多种稀释剂和/或一种或多种载体组合。

[0265] 进一步提供一种用于制备药物制剂的方法,所述药物制剂包含如现有技术(例如在 US 5,985,915(参见实施例 3),US 2004/0044070(参见实施例 1 至 5),US 7,323,439,US 2008/0139645 和/或 CN 101152154 中)中所述的决奈达隆(或其盐,例如盐酸盐),所述方法包括使决奈达隆(或其盐,例如盐酸盐)与相关制剂的其它成分组合。例如,决奈达隆盐酸盐可以与以下成分组合:玉米淀粉,滑石,无水胶体二氧化硅,硬脂酸镁和乳糖(参见 US 5,985,915 的实施例 3);甘露醇,无水磷酸二氢钠和任选的水(参见 US 5,985,915 的实施例 5);羟丙基-β-环糊精,脱水磷酸二氢钠和甘露醇(参见 US 2004/0044070 的实施例 1);羟丙基-β-环糊精,无水磷酸二氢钠,甘露醇和任选的水(参见 US 2004/0044070 的实施例 2 和 3);β-环糊精的甲基化衍生物、甘露醇和任选的水的混合物(参见 US 2004/0044070 的实施例 4)。所述的制剂可以是口服片剂形式或可注射形式(例如 US 2004/0044070 可以描述了可注射形式)。

[0266] 特别是,可以进一步提供一种用于制备药物制剂的方法,所述方法包括使决奈

达隆（或其盐；根据本文中所述的方法制备）与选自泊洛沙姆类（例如泊洛沙姆 407；**Synperonic®** PE/F127）的药用非离子亲水表面活性剂组合，其任选与例如如在 US 7, 323, 493 中所述的一种多种药物赋形剂组合。例如，决奈达隆盐酸盐可以与以下成分组合：甲基羟丙基纤维素，一水合乳糖，改性的玉米淀粉，聚乙烯吡咯烷酮，**Synperonic®** PE/F127 以及任选的，选自无水胶体二氧化硅，硬脂酸镁和水中的任何一种或多种（参见例如 US 7, 323, 493 的表 A 和实施例 1 至 3）；改性玉米淀粉，一水合乳糖，滑石，无水胶体二氧化硅和硬脂酸镁（参见例如 US 7, 323, 493 的明胶胶囊）；微晶纤维素，无水胶体二氧化硅，无水乳糖，聚乙烯吡咯烷酮，**Synperonic®** PE/F127 和任选的，选自聚乙二醇 6000 和硬脂酸镁中的一种或多种（参见 US 7, 323, 493 的实施例 4 至 6）；微晶纤维素，玉米淀粉，聚乙烯吡咯烷酮，**Synperonic®** PE/F127，无水胶体二氧化硅，硬脂酸镁和一水合乳糖（参见 US 7, 323, 493 的实施例 7 和 8）。技术人员应理解，例如在上述成分的列表中，在制剂中不必存在每一种成分（因此，用于制备制剂的方法可以包括使决奈达隆与上述成分的仅仅一些组合）。此外，在提及成分的情况下，技术人员应理解，其可以被起着相同功能的另一种等价的或类似的成分代替（例如 **Synperonic®** PE/F127 可以被另一种适合的表面活性剂代替，并且甲基羟丙基纤维素和玉米淀粉可以被另一种成分比如适合的崩解剂或生物粘附促进剂等代替）。

[0267] 在本文中提及药物制剂时，其包含用于摄取适合的剂型形式（例如片剂形式或可注射形式）的制剂。因此，本文中提到的涉及用于制备包含决奈达隆或其盐的药物制剂的方法的任何方法可以还包括适当地转化为适当的剂型（和 / 或剂型的适当包装）。例如 US 7, 323, 493 可能描述了加工成适合的片剂形式（参见实施例 1 至 8），其可以是明胶胶囊。

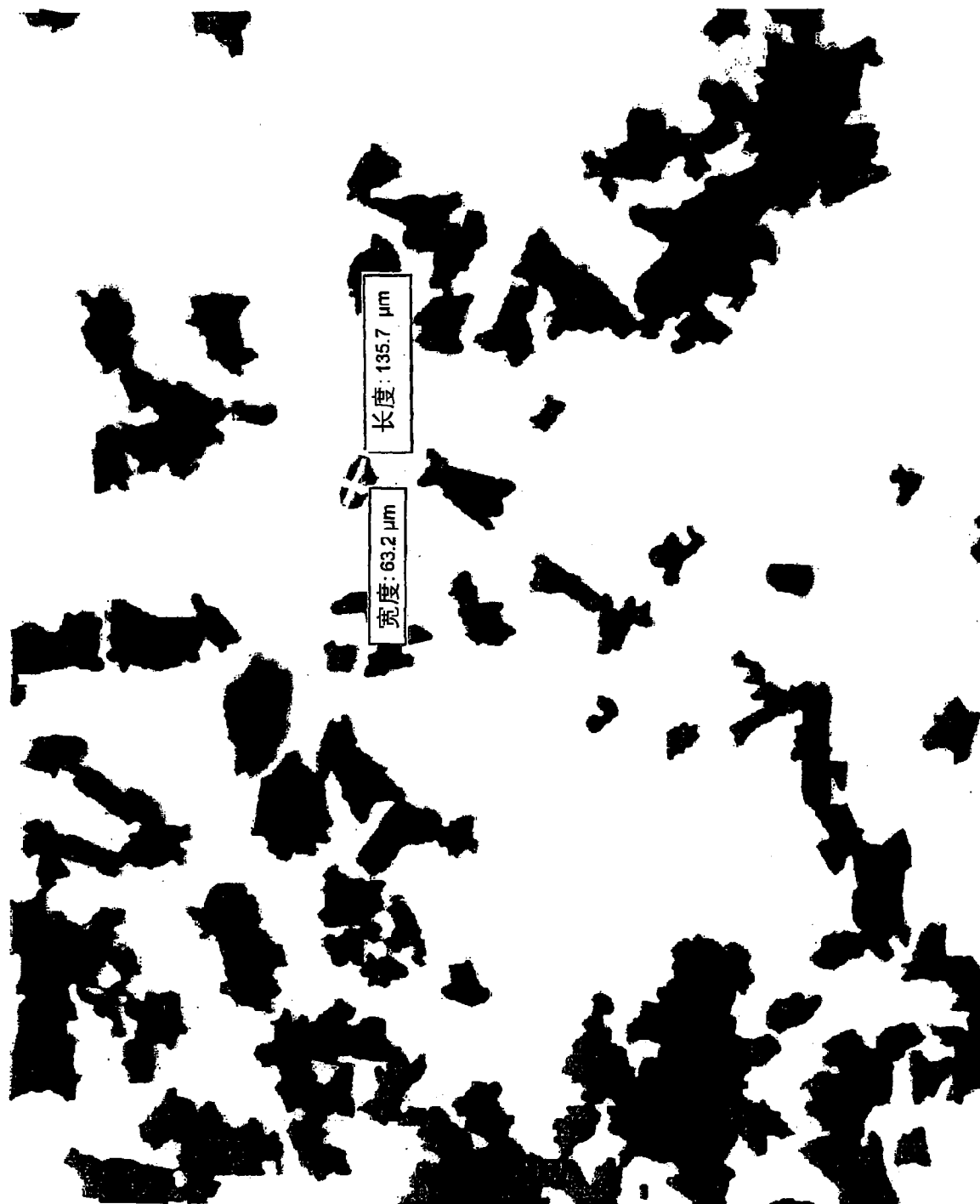


图 1

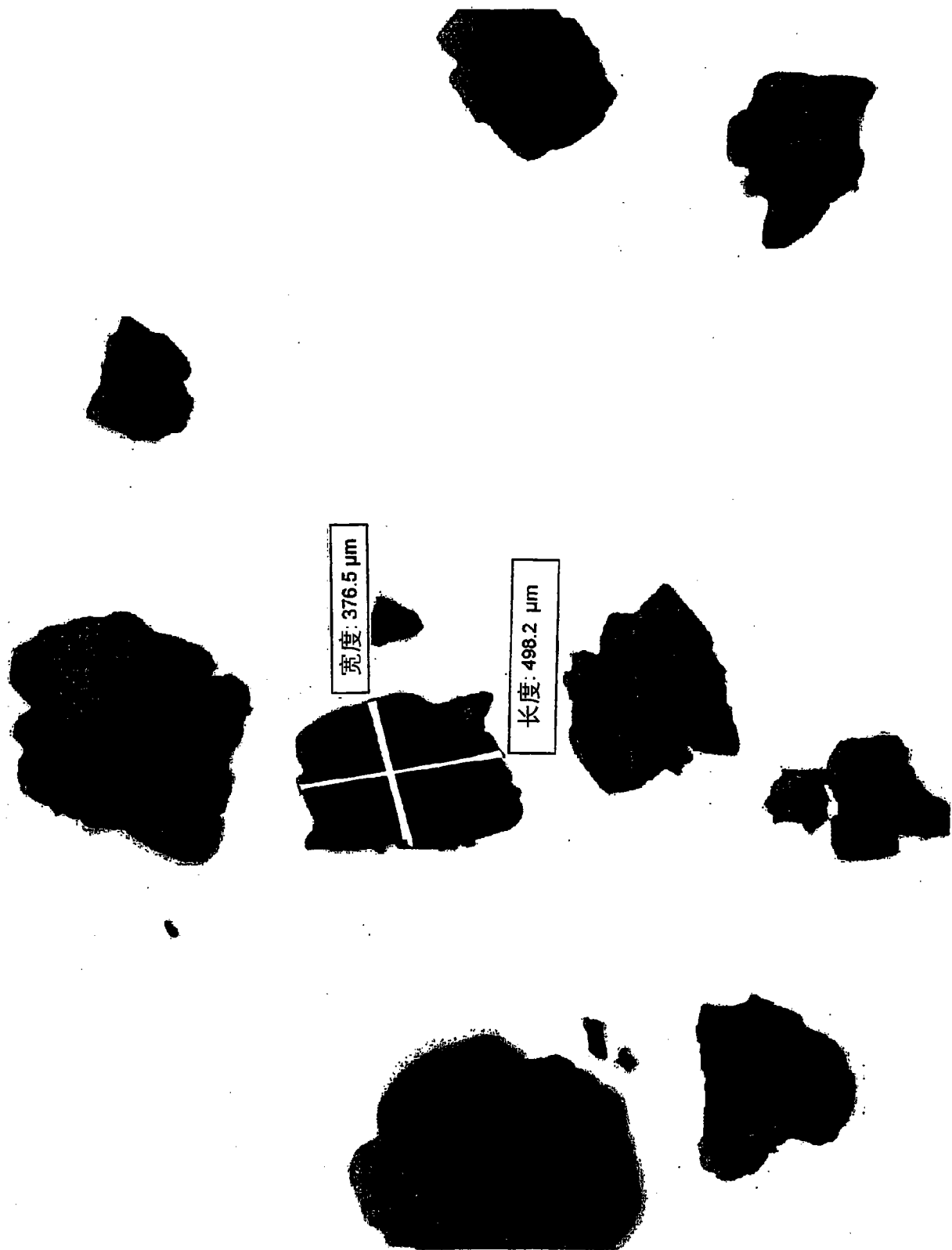


图 2