



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116867780 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 10

(21) 申请号 202180091897.1

A · D · G · 雅玛加塔 卢运国

(22) 申请日 2021.12.22

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(66) 本国优先权数据

专利代理师 陈文平 谌侃

PCT/CN2020/139524 2020.12.25 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2023.07.25

C07D 471/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/064947 2021.12.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/140600 EN 2022.06.30

(71) 申请人 科赛普特治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J · M · 德纳 H · J · 航特

T · 勒蒙斯 G · 里德 K · 加雷克

T · C · 史蒂芬斯

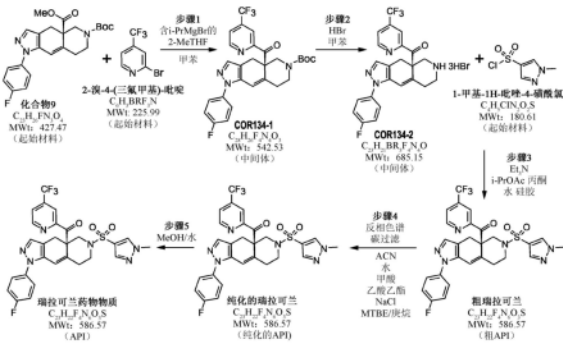
权利要求书26页 说明书75页 附图10页

(54) 发明名称

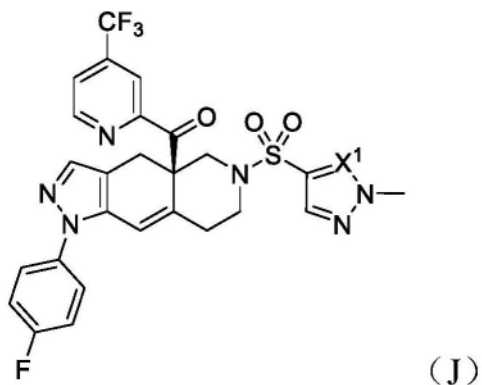
制备杂芳基-酮稠合的氮杂萘烷糖皮质激素受体调节剂的方法

(57) 摘要

本发明提供了制备杂芳基-酮稠合的氮杂萘烷糖皮质激素受体调节剂的方法,以及具有低杂质水平的组合物。

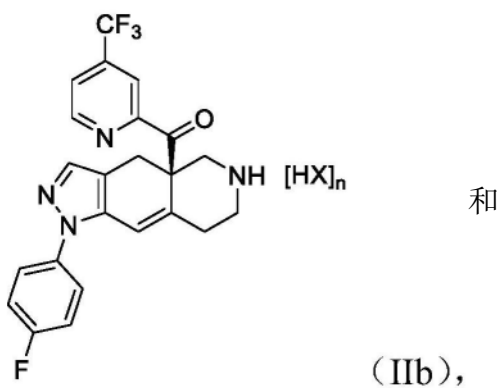


1. 一种制备式J的化合物或其药学上可接受的盐的方法：

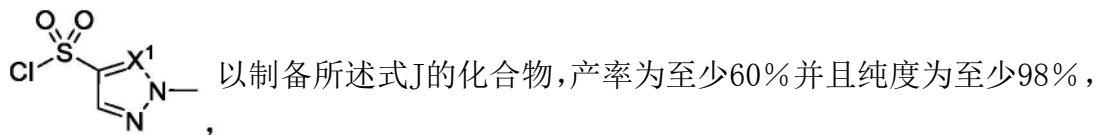


所述方法包括：

(a) 形成包括式IIb的化合物：



磺酰氯的第一反应混合物：



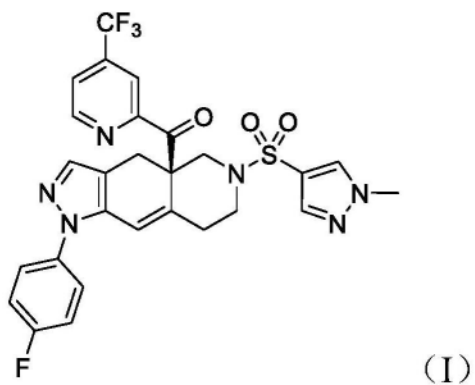
其中

X¹是-CH=或-N=;

HX是酸溶剂化物;并且

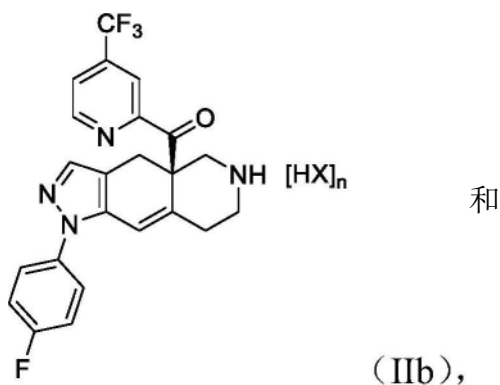
下标n是1至4。

2. 根据权利要求1所述的方法,其用于制备式I的化合物或其药学上可接受的盐:

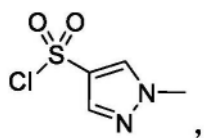


所述方法包括：

(a) 形成包括所述式IIb的化合物:



1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第一反应混合物:

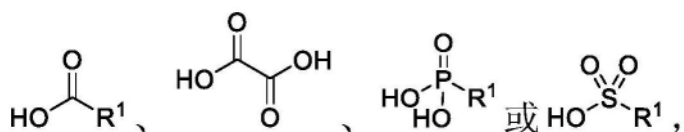


以制备所述式I的化合物,产率为至少60%并且纯度为至少98%,其中HX是所述酸溶剂化物;并且

下标n是1至4。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中

HX是HCl、HBr、

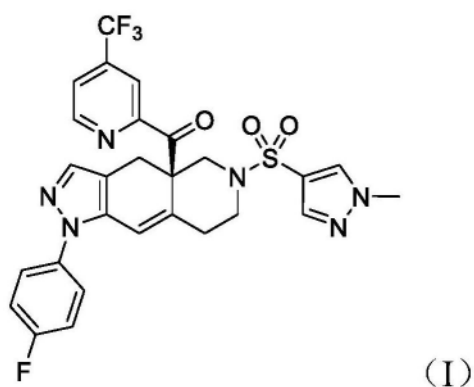


其中

R¹是C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、苯基或4-甲基苯基。

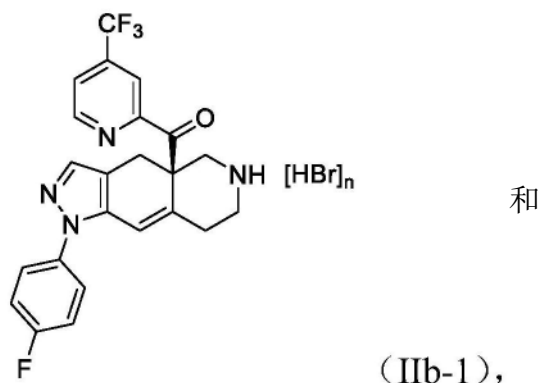
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中HX是HBr。

5. 根据权利要求4所述的方法,其用于制备所述式I的化合物或其药学上可接受的盐:

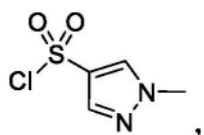


所述方法包括:

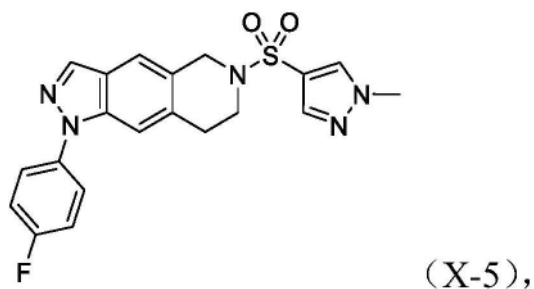
(a) 形成包括式IIb-1的化合物:



1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第一反应混合物:



以制备所述式I的化合物,产率为至少60%并且纯度为至少98%,
其中所述式I的化合物含有小于1% (w/w) 的式X-5的化合物:



并且其中下标n是1至4。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述第一反应混合物进一步包括非亲核胺碱。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述非亲核胺碱包括三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA)、N,N-二甲基异丙胺 (DIMPA)、1-乙基哌啶、N-甲基吗啉、N-甲基吡咯烷、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)、奎宁环、4-吡咯烷基吡啶、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (DABCO) 或其混合物。

8. 根据权利要求6或7所述的方法,其中所述非亲核胺碱包括三乙胺。

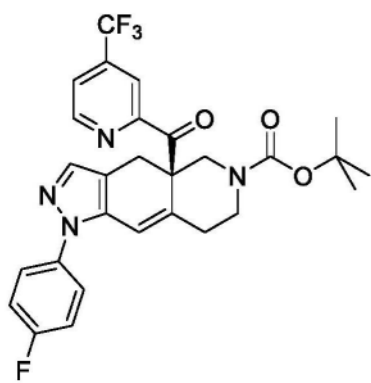
9. 根据权利要求5至8中任一项所述的方法,其中所述磺酰氯以与所述式IIb-1的化合物的摩尔比为1.2至2.3存在。

10. 根据权利要求5至9中任一项所述的方法,其进一步包括在步骤(a)之后:

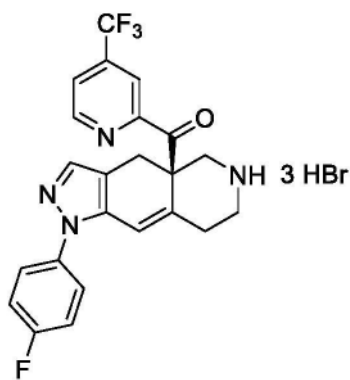
- (a1) 将所述第一反应混合物与pH为4至5的水混合以形成第一有机相和第一水相;
- (a2) 将所述第一有机相与水和氯化钠混合,其中所述水具有5至6的pH;以及
- (a3) 将所述第一有机相和硅胶混合。

11. 根据权利要求5至10中任一项所述的方法,其中所述式IIb-1的化合物通过以下步骤制备:

- (b) 形成包括式IIa的化合物:

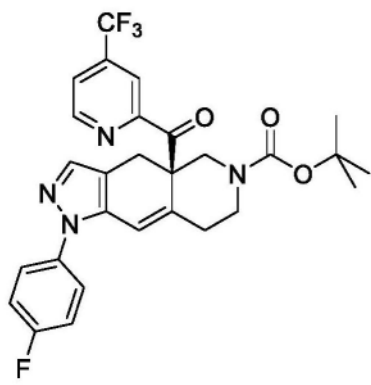


和气态HBr的第二反应混合物以形成具有以下结构的式IIb-1的化合物：

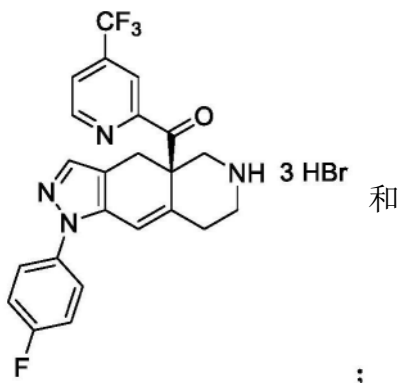


12. 根据权利要求5至11中任一项所述的方法，其中所述式I的化合物通过以下步骤制备：

(b) 形成包括式IIa的化合物：

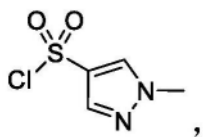


和气态HBr的所述第二反应混合物以形成具有以下结构的式IIb-1的化合物：



(a) 形成包括所述式IIb-1的化合物：

三乙胺和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的所述第一反应混合物：

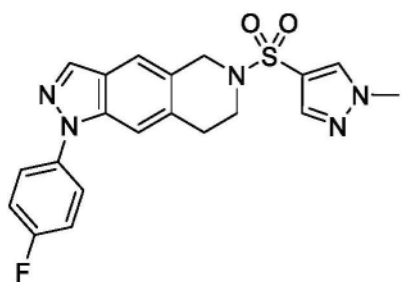


其中所述磺酰氯以与所述式IIb-1的化合物的摩尔比为约1.2存在；

(a1) 将所述第一反应混合物与pH为4至5的水混合以形成第一有机相和第一水相；

(a2) 将所述第一有机相与水 and 氯化钠混合，其中所述水具有5至6的pH；以及

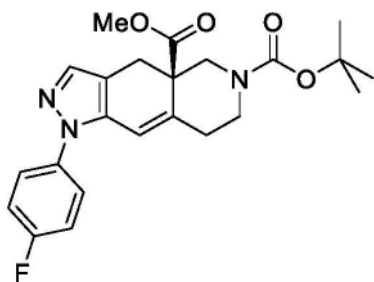
(a3) 将所述第一有机相和硅胶混合以制备所述式I的化合物，产率为至少60%并且纯度为至少98%，其中所述式I的化合物含有小于1% (w/w) 的所述式X-5的化合物：



(X-5)。

13. 根据权利要求11或12所述的方法，其中所述式IIa的化合物通过以下制备：

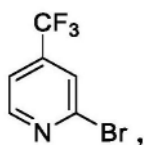
(c) 形成包括格氏试剂、式III的化合物：



和

(III)，

2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第三反应混合物：



其中所述吡啶以与所述式III的化合物的摩尔比为1.0至1.5存在，

并且其中所述格氏试剂以与所述式III的化合物的摩尔比为1.5至1.7存在，以制备所述式IIa的化合物。

14. 根据权利要求13所述的方法，其中所述格氏试剂包括iPrMgCl或iPrMgBr。

15. 根据权利要求13或14所述的方法，其中所述格氏试剂包括iPrMgBr。

16. 根据权利要求13至15中任一项所述的方法，其中所述第三反应混合物进一步包括包含四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯或二甲苯的第三溶剂。

17. 根据权利要求16所述的方法，其中所述第三溶剂包括2-甲基四氢呋喃和甲苯。

18. 根据权利要求13至17中任一项所述的方法，其进一步包括以下步骤：

(c1) 向所述第三反应混合物中添加酸和水以形成后处理混合物；以及

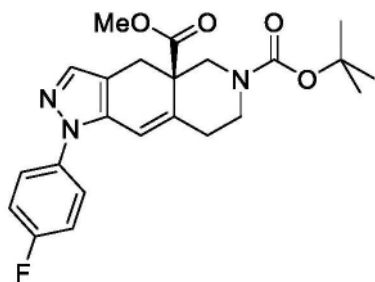
(c2) 蒸馏所述后处理混合物以形成包括所述式IIa的化合物、含量小于100ppm的2-甲基四氢呋喃和含量小于0.5% (w/w) 的水的中间体混合物。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述酸包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、己酸、辛酸、三氟乙酸或其混合物。

20. 根据权利要求18或19所述的方法, 其中所述酸包括乙酸。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述制备所述式I的化合物的方法包括:

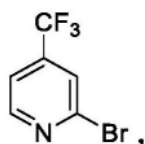
(c) 形成包括 $i\text{PrMgBr}$ 、2-甲基四氢呋喃、甲苯、所述式III的化合物:



和2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的所述第三反应混合

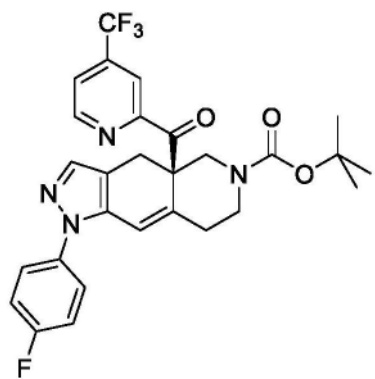
(III),

物:



其中所述吡啶以与所述式III的化合物的摩尔比为约1.4存在, 并且

其中所述格氏试剂以与所述式III的化合物的摩尔比为约1.65存在以制备所述式IIa的化合物:

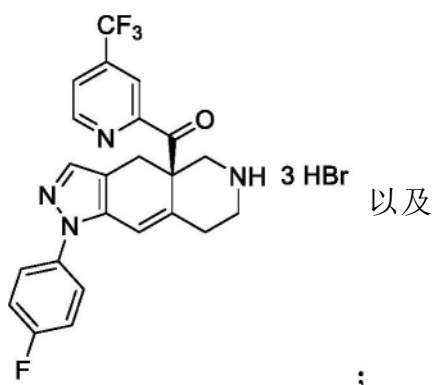


(IIa);

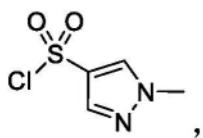
(c1) 向所述第三反应混合物中添加乙酸和水以形成所述后处理混合物;

(c2) 蒸馏所述后处理混合物以形成包括所述式IIa的化合物、含量小于100ppm的2-甲基四氢呋喃的化合物和含量小于0.5% (w/w) 的水的中间体混合物;

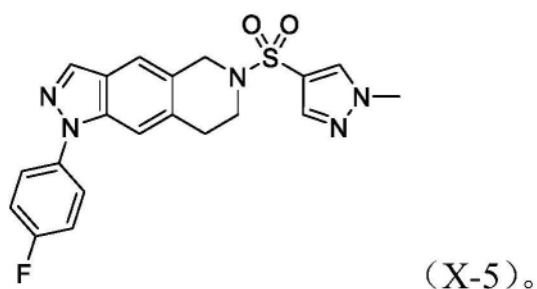
(b) 形成包括所述中间体混合物和气态HBr的所述第二反应混合物, 以形成具有以下结构的所述式IIb-1的化合物:



(a) 形成包括所述式IIb-1的化合物、三乙胺和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的所述第一反应混合物:



其中所述磺酰氯以与所述式IIb-1的化合物的摩尔比为约1.2存在以制备所述式I的化合物,产率为至少60%并且纯度为至少98%,其中所述式I的化合物含有小于1% (w/w) 的所述式X-5的化合物:



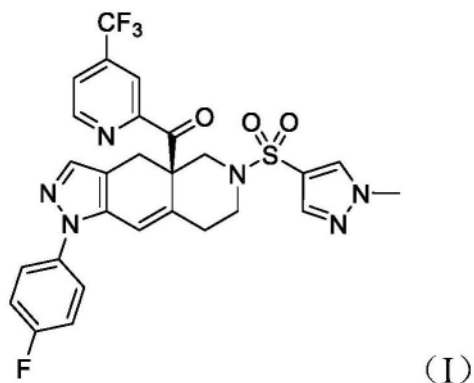
22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述方法进一步包括以下步骤(a):

(a1) 将所述第一反应混合物与pH为4至5的水混合以形成所述第一有机相和所述第一水相;

(a2) 将所述第一有机相与水和氯化钠混合,其中所述水具有5至6的pH;以及

(a3) 将所述第一有机相和硅胶混合。

23. 一种纯化式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



所述方法包括:

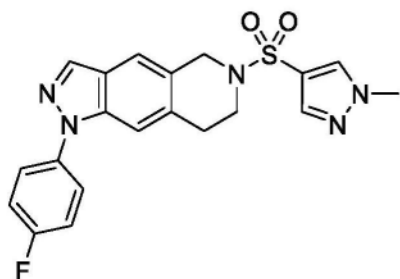
(a) 使用

(i) 包括含量为至少95% (v/v) 的水、含量为0.05% (v/v) 至0.2% (v/v) 的甲酸和含量为1% (v/v) 至5% (v/v) 的乙腈的第一流动混合物,

(ii) 包括含量为45% (v/v) 至55% (v/v) 的水、含量为0.01% (v/v) 至0.1% (v/v) 的甲酸和含量为45% (v/v) 至55% (v/v) 的乙腈的第二流动混合物, 和

(iii) 包括含量为5% (v/v) 至15% (v/v) 的水、含量为0.005% (v/v) 至0.02% (v/v) 的甲酸和含量为至少85% (v/v) 的乙腈的第三流动相通过高压液相色谱C18柱洗脱所述式I的化合物,

以形成包括纯度为至少98%的所述式I的化合物和含量小于0.75% (w/w) 的所述式X-5的化合物的洗脱混合物:



(X-5);

(a1) 将所述式I的化合物从所述洗脱混合物萃取到乙酸乙酯中以形成萃取混合物;

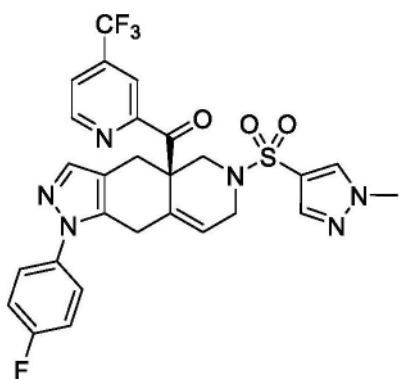
(a2) 在真空下将所述萃取混合物与甲基叔丁基醚 (MTBE) 混合以形成包括小于5% (v/v) 乙酸乙酯的MTBE混合物;

(d) 通过过滤器过滤所述MTBE混合物以形成过滤的MTBE混合物, 所述过滤的MTBE混合物包括:

所述式I的化合物,

含量小于0.5% (w/w) 的所述式X-5的化合物,

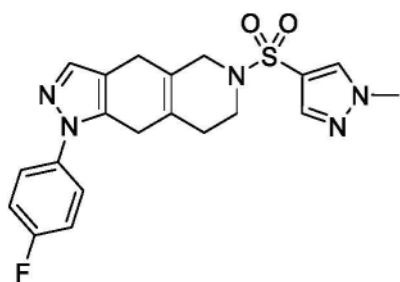
含量小于0.3% (w/w) 的式X-4的化合物:



和

(X-4),

含量小于0.25% (w/w) 的式X-6的化合物:



(X-6);

(e) 将所述过滤的MTBE混合物添加到庚烷中以形成沉淀的式I的化合物,其中所述沉淀的式I的化合物包括含量小于20ppm的1,4-二溴戊烷;

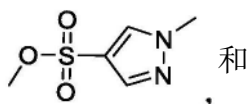
(f) 将所述沉淀的式I的化合物溶解在甲醇中以形成甲醇混合物;以及

(g) 将所述甲醇混合物添加到水中以沉淀所述纯化的式I的化合物,其中所述纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且包括

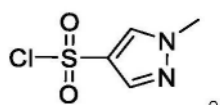
含量小于0.5% (w/w) 的所述式X-5的化合物,

含量小于6ppm的1,4-二溴戊烷,

含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯:



含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯:



24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且包括含量小于8ppm的1,4-二溴戊烷。

25. 根据权利要求23所述的方法,其中所述纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且进一步包括

含量小于20ppm的甲基溴,以及

含量小于20ppm的2-溴丙烷。

26. 根据权利要求23所述的方法,其中所述纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且包括

含量小于8ppm的甲基溴,

含量小于8ppm的2-溴丙烷,和

含量小于8ppm的1,4-二溴戊烷。

27. 根据权利要求23或24所述的方法,其中所述纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且包括

含量小于0.1% (w/w) 的所述式X-4的化合物,

含量小于0.2% (w/w) 的所述式X-5的化合物,

含量小于0.2% (w/w) 的所述式X-6的化合物,

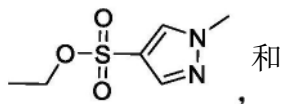
含量小于4ppm的1,4-二溴戊烷,

含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯,和

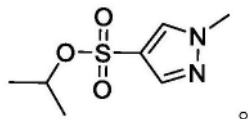
含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯。

28. 根据权利要求23至27中任一项所述的方法,其中所述纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且进一步包括

含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯:



含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯:



29. 根据权利要求23至28中任一项所述的方法,其中所述纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且包括

含量小于0.1% (w/w) 的所述式X-4的化合物,

含量小于0.2% (w/w) 的所述式X-5的化合物,

含量小于0.2% (w/w) 的所述式X-6的化合物,

含量小于4ppm的甲基溴,

含量小于4ppm的2-溴丙烷,

含量小于4ppm的1,4-二溴戊烷,

含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯,

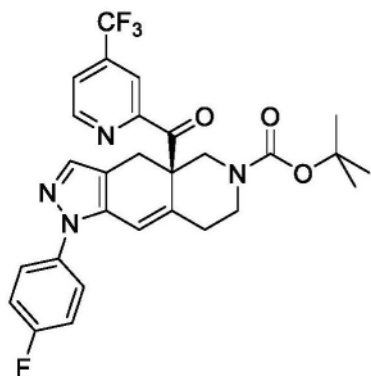
含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯,

含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯,和

含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯。

30. 根据权利要求23至29中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物通过根据权利要求5至22中任一项所述的方法制备。

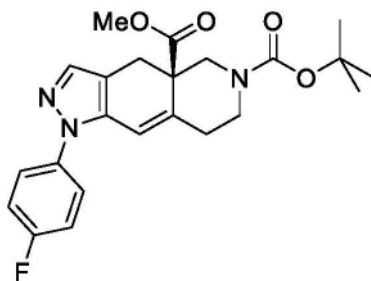
31. 一种制备式IIa的化合物的方法:



(IIa),

所述方法包括以下步骤:

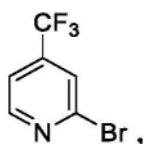
(c) 形成包括格氏试剂、式III的化合物:



和

(III),

2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第三反应混合物:



其中所述吡啶以与所述式III的化合物的摩尔比为1.0至1.5存在,并且其中所述格氏试剂以与所述式III的化合物的摩尔比为1.5至1.7存在,以制备所述式IIa的化合物。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述格氏试剂包括iPrMgCl或iPrMgBr。

33. 根据权利要求31或32所述的方法,其中所述格氏试剂包括iPrMgBr。

34. 根据权利要求31至33中任一项所述的方法,其中所述第三反应混合物进一步包括包含四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯或二甲苯的第三溶剂。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述第三溶剂包括2-甲基四氢呋喃和甲苯。

36. 根据权利要求35所述的方法,其进一步包括

(c1) 向所述第三反应混合物中添加酸和水以形成后处理混合物;以及

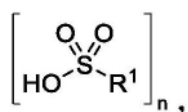
(c2) 蒸馏所述后处理混合物以形成包括所述式IIa的化合物、含量小于200ppm的2-甲基四氢呋喃和含量小于0.5% (w/w) 的水的中间体混合物。

37. 根据权利要求36所述的方法,其中所述酸包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、己酸、辛酸、三氟乙酸或其混合物。

38. 根据权利要求36或37所述的方法,其中所述酸包括乙酸。

39. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中

HX是

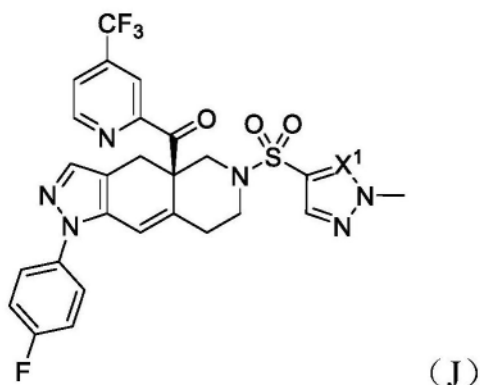


其中

R¹是C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

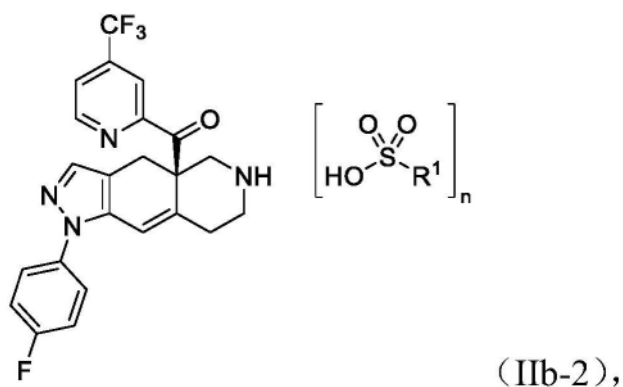
下标n是1至4。

40. 根据权利要求39所述的方法,其用于制备所述式J的化合物或其药学上可接受的盐:

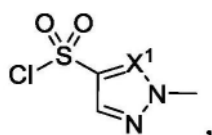


所述方法包括:

(a) 形成包括式IIb-2的化合物:



和磺酰氯的第四反应混合物:



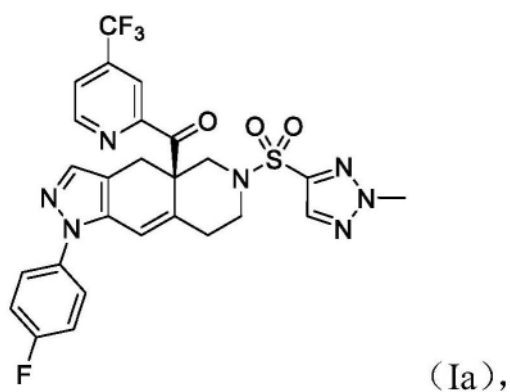
以制备所述式J的化合物,产率为至少75%并且纯度为至少98%,其中

X¹是-CH=或-N=;

R¹是C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

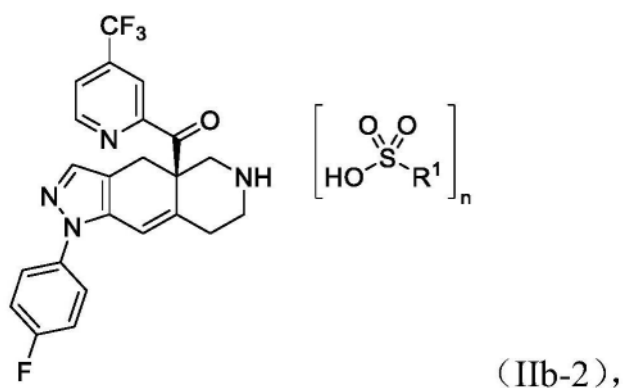
下标n是1至4。

41. 根据权利要求39或40所述的方法,其用于制备所述式Ia的化合物或其药学上可接受的盐:

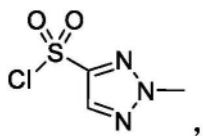


所述方法包括:

(a) 形成包括所述式IIb-2的化合物:



和2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯的所述第四反应混合物:



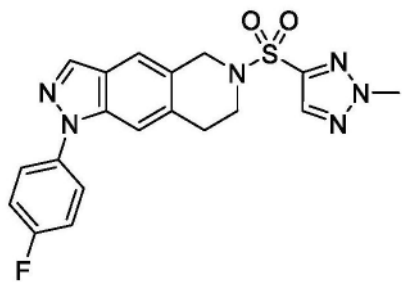
以制备所述式Ia的化合物,产率为至少75%并且纯度为至少98%,

其中

R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

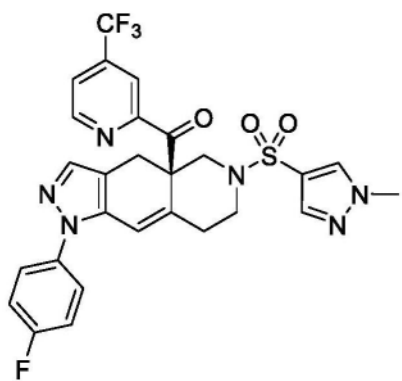
下标n是1至4。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述式Ia的化合物含有小于1% (w/w)的所述式X-5a的化合物:



(X-5a)。

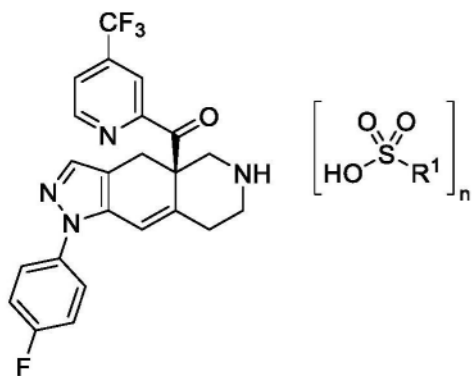
43. 根据权利要求39或40所述的方法,其用于制备所述式I的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

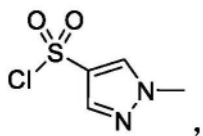
所述方法包括:

(a) 形成包括式IIb-2的化合物:



(IIb-2),

和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第四反应混合物:



以制备所述式I的化合物,产率为至少75%并且纯度为至少98%,其中

R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

下标n是1至4。

44. 根据权利要求40至43中任一项所述的方法,其中 R^1 是 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、苯基或4-甲基苯基。

45. 根据权利要求40至44中任一项所述的方法,其中 R^1 是甲基、乙基、 $-CF_3$ 、苯基或4-甲基苯基。

46. 根据权利要求40至45中任一项所述的方法,其中 R^1 是甲基。

47. 根据权利要求40至46中任一项所述的方法,其中n是3。

48. 根据权利要求40至47中任一项所述的方法,其中所述第四反应混合物进一步包括非亲核胺碱。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中所述非亲核胺碱包括三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、N,N-二甲基异丙胺(DIMPA)、1-乙基哌啶、N-甲基吗啉、N-甲基吡咯烷、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、奎宁环、4-吡咯烷基吡啶、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)或其混合物。

50. 根据权利要求48或49所述的方法,其中所述非亲核胺碱包括三乙胺。

51. 根据权利要求40至50中任一项所述的方法,其中所述第四反应混合物进一步包括第四溶剂。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述溶剂包括乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯或其混合物。

53. 根据权利要求51或52所述的方法,其中所述第四溶剂包括乙酸乙酯。

54. 根据权利要求40至53中任一项所述的方法,其中所述磺酰氯以与所述式IIb-2的化合物的比率为约1.0存在。

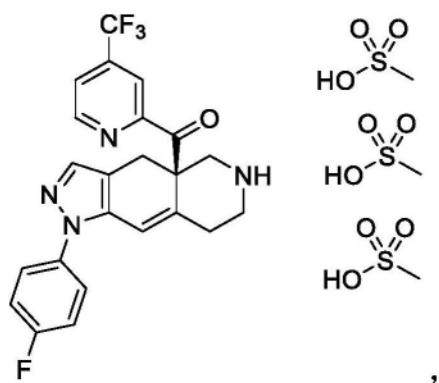
55. 根据权利要求40至54中任一项所述的方法,其进一步包括以下步骤:

(a1) 向所述第四反应混合物中添加甲醇;以及

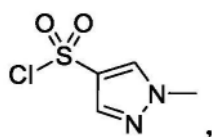
(a2) 向所述第四反应混合物中添加水以沉淀所述式I的化合物。

56. 根据权利要求43至55中任一项所述的方法,其包括以下步骤:

(a) 形成包括所述式IIb-2的化合物



三乙胺、乙酸乙酯和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的所述第四反应混合物：

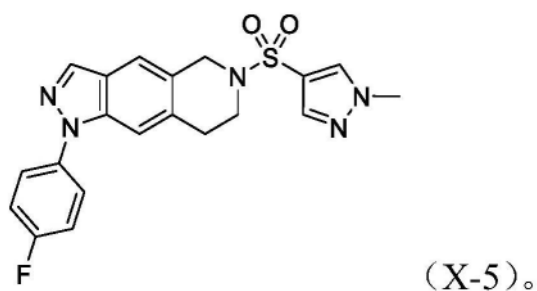


其中所述磺酰氯以与所述式IIb-2的化合物的比率为约1.0存在；

(a1) 向所述第四反应混合物中添加甲醇；以及

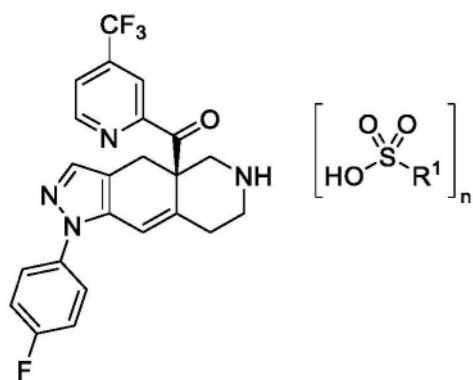
(a2) 向所述第四反应混合物中添加水以沉淀所述式I的化合物，产率为至少75%并且纯度为至少98%。

57. 根据权利要求43至56中任一项所述的方法，其中所述式I的化合物含有小于1% (w/w) 的所述式X-5的化合物：



(X-5)。

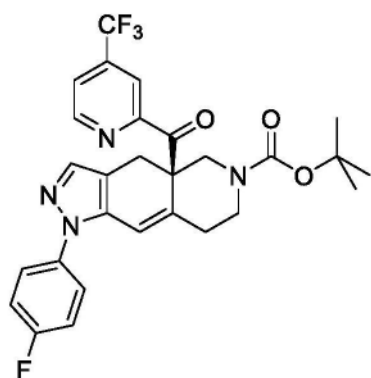
58. 一种制备式IIb-2的化合物的方法：



(IIb-2)，

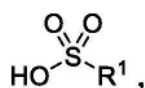
所述方法包括：

(b) 形成包括式IIa的化合物：



(IIa), 和

下式的磺酸的第五反应混合物:



以形成所述式IIb-2的化合物,

其中

R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、苯基或 4-甲基苯基; 并且
下标 n 是 1 至 4。

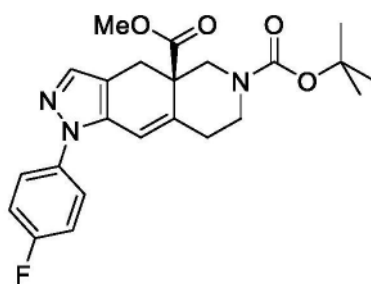
59. 根据权利要求 58 所述的方法, 其中所述第五反应混合物进一步包括第五溶剂。

60. 根据权利要求 59 所述的方法, 其中所述第五溶剂包括乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基甲酰胺 (DMF)、甲醇、乙醇、二乙醚、甲基叔丁基醚 (MTBE)、甲苯或其组合。

61. 根据权利要求 59 或 60 所述的方法, 其中所述第五溶剂包括乙腈。

62. 根据权利要求 58 至 61 中任一项所述的方法, 其中所述式 IIa 的化合物通过以下步骤制备:

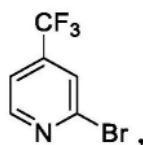
(c) 形成包括格氏试剂、式 III 的化合物:



和

(III),

2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第六反应混合物:



其中所述吡啶以与所述式 III 的化合物的摩尔比为 2.8 至 3.2 存在, 并且其中所述格氏试剂以与所述式 III 的化合物的摩尔比为 2.8 至 3.3 存在, 以制备所述式 IIa 的化合物。

63. 根据权利要求 62 所述的方法, 其中所述格氏试剂包括 $iPrMgCl$ 或 $iPrMgBr$ 。

64. 根据权利要求 62 或 63 所述的方法, 其中所述格氏试剂包括 $iPrMgCl$ 。

65. 根据权利要求 62 至 64 中任一项所述的方法, 其中所述第五反应混合物进一步包括

包含四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯或二甲苯的第五溶剂。

66. 根据权利要求65所述的方法, 其中所述第五溶剂包括四氢呋喃和甲苯。

67. 根据权利要求62或66中任一项所述的方法, 其进一步包括:

(c1) 向所述第六反应混合物中添加酸和水以形成后处理混合物; 以及

(c2) 蒸馏所述后处理混合物以形成包括所述式IIa的化合物的中间体混合物。

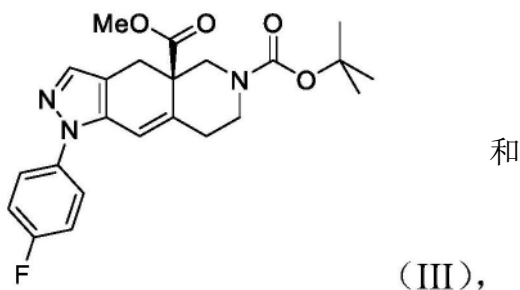
68. 根据权利要求67所述的方法, 其中所述酸包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、己酸、辛酸、三氟乙酸或其混合物。

69. 根据67或68所述的方法, 其中所述酸包括乙酸。

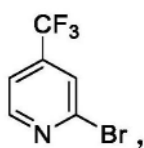
70. 根据权利要求67至69中任一项所述的方法, 其中所述第五反应混合物进一步包括包含所述式IIa的化合物的所述中间体混合物。

71. 根据权利要求62至70中任一项所述的方法, 其包括以下步骤:

(c) 形成包括四氢呋喃、甲苯、 $i\text{PrMgCl}$ 、所述式III的化合物:



2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的所述第六反应混合物:

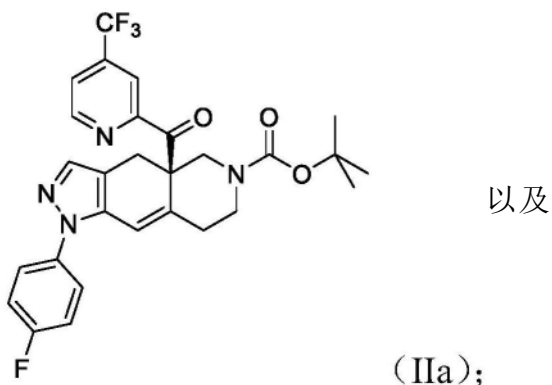


其中所述吡啶以与所述式III的化合物的摩尔比为约3.0存在, 并且

其中所述格氏试剂以与所述式III的化合物的摩尔比为约3.05存在;

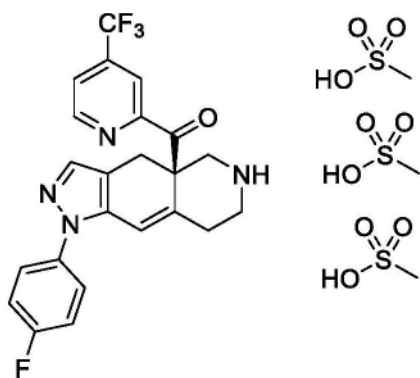
(c1) 向所述第六反应混合物中添加乙酸和水以形成所述后处理混合物;

(c2) 蒸馏所述后处理混合物以形成包括所述式IIa的化合物的所述中间体混合物:

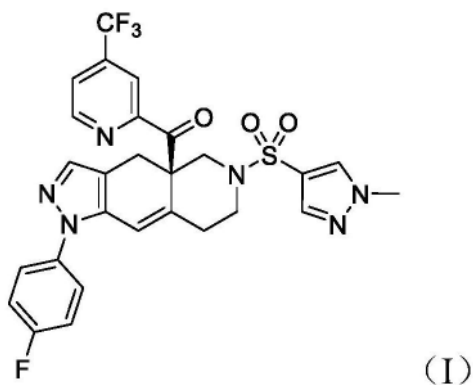


(b) 形成包括所述中间体混合物、

乙腈和甲烷磺酸的所述第五反应混合物以形成所述式IIb-2的化合物:

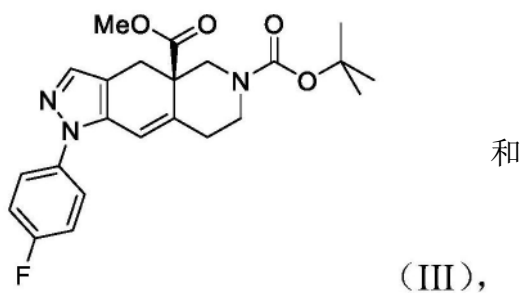


72. 一种制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法：

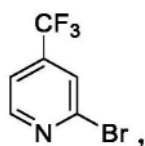


所述方法包括：

(c) 形成包括四氢呋喃、甲苯、iPrMgCl、式III的化合物：



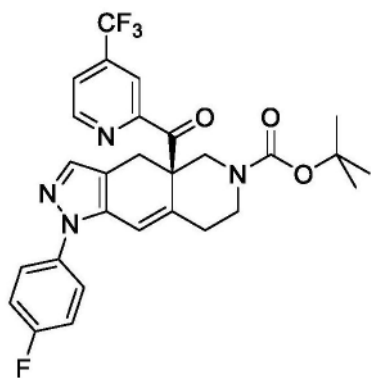
2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第六反应混合物：



其中所述吡啶以与所述式III的化合物的摩尔比为约3.0存在，并且其中所述格氏试剂以与所述式III的化合物的摩尔比为约3.05存在；

(c1) 向所述第六反应混合物中添加乙酸和水以形成后处理混合物；

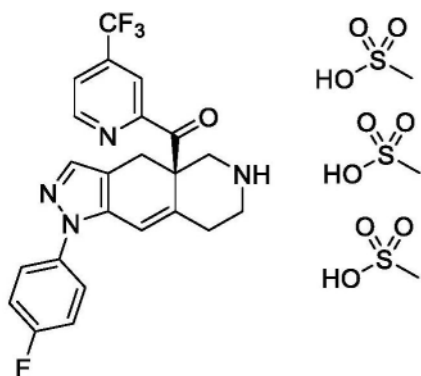
(c2) 蒸馏所述后处理混合物以形成包括式IIa的化合物的中间体混合物：



(IIa);

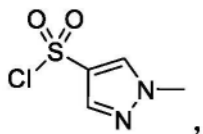
(b) 形成包括所述中间体混合物、

乙腈和甲烷磺酸的第五反应混合物以形成式IIb-2的化合物:



(IIb-2);

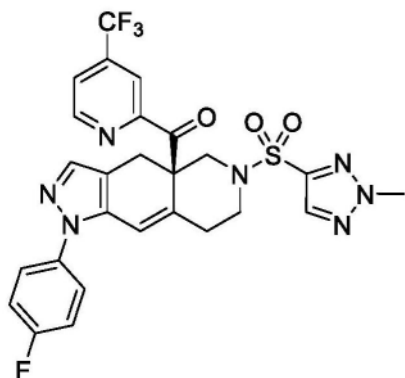
(a) 形成包括所述式IIb-2的化合物、三乙胺、乙酸乙酯和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第四反应混合物:



其中所述磺酰氯以与所述式IIb-2的化合物的比率为约1.0存在; (a1) 向所述第四反应混合物中添加甲醇; 以及

(a2) 向所述反应混合物中添加水以沉淀所述式I的化合物, 产率为至少75%并且纯度为至少98%。

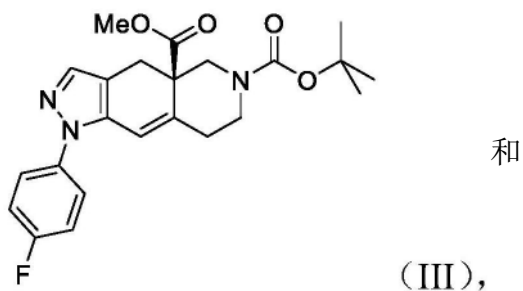
73. 一种制备式Ia的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



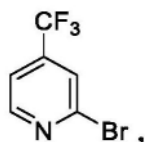
(Ia),

所述方法包括:

(c) 形成包括四氢呋喃、甲苯、 $i\text{PrMgCl}$ 、式III的化合物：



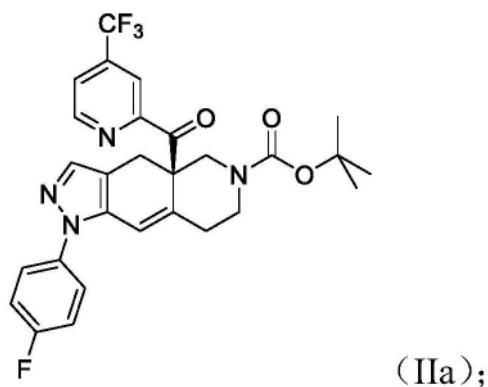
2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第六反应混合物：



其中所述吡啶以与所述式III的化合物的摩尔比为约3.0存在，并且其中所述格氏试剂以与所述式III的化合物的摩尔比为约3.05存在；

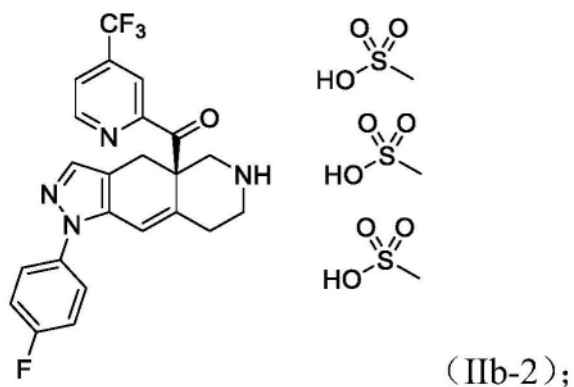
(c1) 向所述第六反应混合物中添加乙酸和水以形成后处理混合物；

(c2) 蒸馏所述后处理混合物以形成包括式IIa的化合物的中间体混合物：

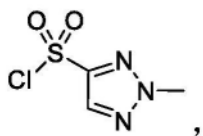


(b) 形成包括所述中间体混合物、

乙腈和甲烷磺酸的第五反应混合物以形成式IIb-2的化合物：



(a) 形成包括所述式IIb-2的化合物、三乙胺、乙酸乙酯和2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯的第四反应混合物：



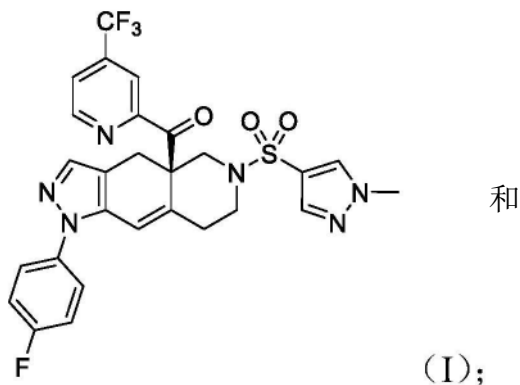
其中所述磺酰氯以与所述式IIb-2的化合物的比率为约1.0存在；

(a1) 向所述第四反应混合物中添加甲醇；以及

(a2) 向所述反应混合物中添加水以沉淀所述式Ia的化合物，产率为至少75%并且纯度为至少98%。

74. 一种组合物，其包括：

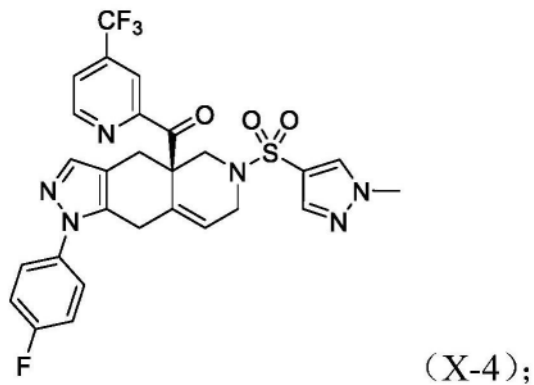
含量为至少99% (w/w) 的式I的化合物：



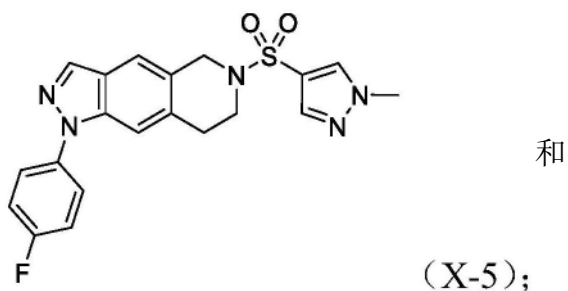
含量为0.01% (w/w) 至1% (w/w) 的一种或多种杂质。

75. 根据权利要求74所述的组合物，其中所述杂质包含以下中的至少一种：

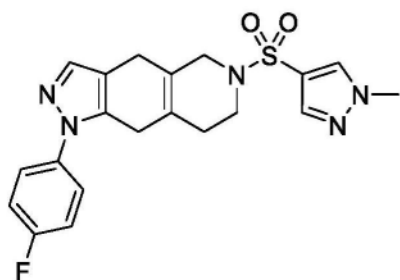
含量小于0.5% (w/w) 的式X-4的化合物：



含量小于0.2% (w/w) 的式X-5的化合物：



含量小于0.1% (w/w) 的式X-6的化合物：



(X-6)。

76. 根据权利要求74或75所述的组合物,其中所述杂质包括:

含量小于0.1% (w/w) 的所述式X-4的化合物;

含量小于0.15% (w/w) 的所述式X-5的化合物;和

含量小于0.1% (w/w) 的所述式X-6的化合物。

77. 根据权利要求74至76中任一项所述的组合物,其中所述杂质进一步包括:

含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯;以及

含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯。

78. 根据权利要求74至76中任一项所述的组合物,其中所述杂质进一步包括:

含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯;

含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯,

含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯,和

含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯。

79. 根据权利要求74至78中任一项所述的组合物,其中所述杂质进一步包括:

含量小于4ppm的1,4-二溴戊烷。

80. 根据权利要求74至78中任一项所述的组合物,其中所述杂质进一步包括:

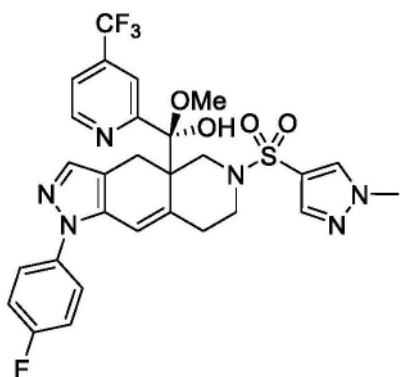
甲基溴,

2-溴丙烷,和

含量小于4ppm的1,4-二溴戊烷。

81. 根据权利要求74至80中任一项所述的组合物,其中所述杂质进一步包括:

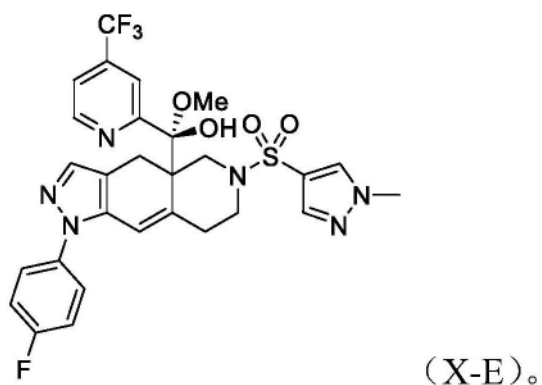
含量小于0.40% (w/w) 的式X-D的化合物



和

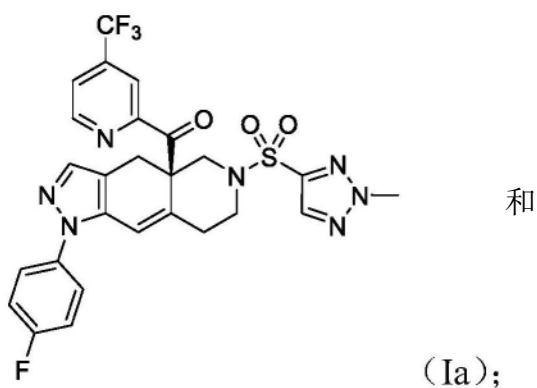
(X-D);

含量小于0.40% (w/w) 的式X-E的化合物



82. 一种组合物, 其包括:

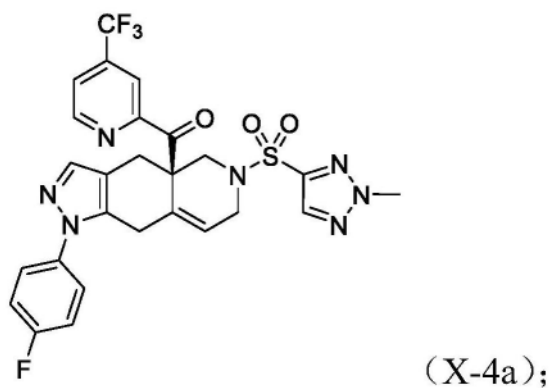
含量为至少99% (w/w) 的式Ia的化合物:



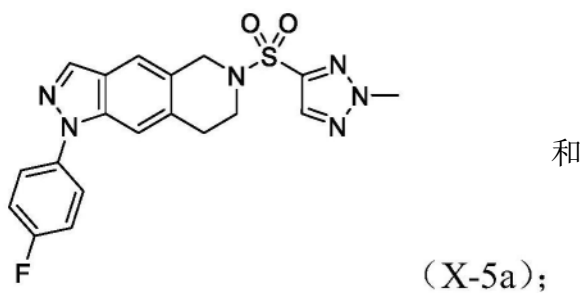
含量为0.01% (w/w) 至1% (w/w) 的一种或多种杂质。

83. 根据权利要求82所述的组合物, 其中所述杂质包含以下中的至少一种:

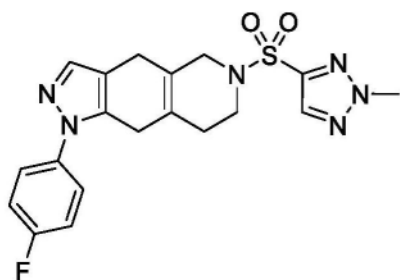
含量小于0.5% (w/w) 的式X-4a的化合物:



含量小于0.2% (w/w) 的式X-5a的化合物:



含量小于0.1% (w/w) 的式X-6a的化合物:



(X-6a)。

84. 根据权利要求82或83所述的组合物,其中所述杂质包括:

含量小于0.1% (w/w) 的所述式X-4a的化合物;

含量小于0.15% (w/w) 的所述式X-5a的化合物;和

含量小于0.1% (w/w) 的所述式X-6a的化合物。

85. 根据权利要求82至84中任一项所述的组合物,其中所述杂质进一步包括:

含量小于4ppm的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯;

含量小于4ppm的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酸甲酯;

含量小于4ppm的1-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酸乙酯;和

含量小于4ppm的1-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酸异丙酯。

86. 根据权利要求82至85中任一项所述的组合物,其中所述杂质进一步包括:

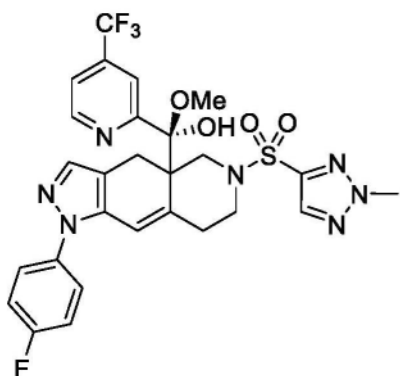
含量小于4ppm的甲基溴,

含量小于4ppm的2-溴丙烷,和

含量小于4ppm的1,4-二溴戊烷。

87. 根据权利要求82至86中任一项所述的组合物,其中所述杂质进一步包括:

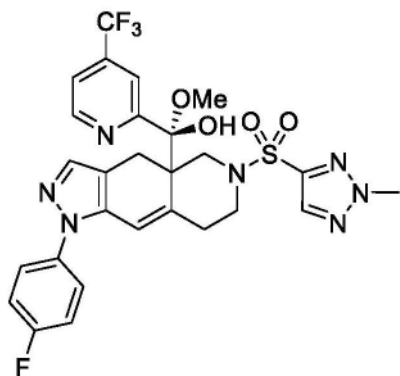
含量小于0.40% (w/w) 的式X-Da的化合物



和

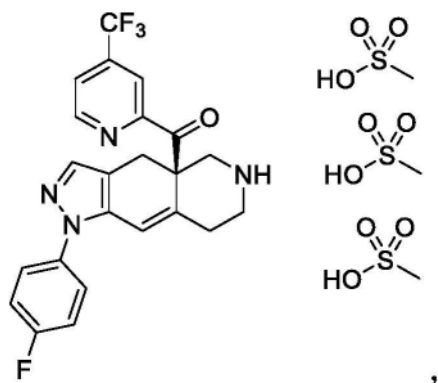
(X-Da);

含量小于0.40% (w/w) 的式X-Ea的化合物



(X-Ea)。

88. 一种(R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡啶并[3,4-g]异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基)吡啶 - 2 - 基)甲酮三 - 甲烷磺酸的晶型:



其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图具有在约 $18.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $18.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $19.7^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。

89. 根据权利要求88所述的晶型,其中所述XRPD进一步包括在约 $9.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $16.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $17.6^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。

90. 根据权利要求89所述的晶型,其中所述XRPD进一步包括在约 $5.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $14.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $17.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $19.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $20.8^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $22.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $23.4^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $25.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。

91. 根据权利要求90所述的晶型,其中所述XRPD包括在约 $5.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $9.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $14.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $16.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $17.6^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $17.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $18.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $18.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $19.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $19.7^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $20.8^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $22.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $23.4^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $25.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。

92. 根据权利要求88至91中任一项所述的晶型,其特征在于所述XRPD图基本上如图2所示。

93. 根据权利要求88至92中任一项所述的晶型,其特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图具有起始值为约 167° 的吸热。

94. 根据权利要求93所述的晶型,其特征在于DSC热谱图基本上如图3所示。

95. 一种药物组合物,其包括根据权利要求74至81中任一项所述的组合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

96. 根据权利要求95所述的药物组合物,其进一步包括一种或多种另外的治疗剂。

97. 一种通过调节糖皮质激素受体来治疗障碍或病症的方法,其包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的根据权利要求74至81中任一项所述的组合物或根据权利要求95或96所述的药物组合物,从而治疗所述障碍或病症。

98. 一种通过拮抗糖皮质激素受体来治疗障碍或病症的方法,其包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的根据权利要求74至81中任一项所述的组合物或根据权利要求95或96所述的药物组合物,从而治疗所述障碍或病症。

99. 一种治疗脂肪性肝病的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求74至81中任一项所述的组合物或根据权利要求95或96所述的药物组合物,从而治疗脂肪性肝病。

100. 根据权利要求99所述的方法, 其中所述脂肪性肝病是酒精相关性肝病 (ARLD) 或非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)。

101. 根据权利要求100所述的方法, 其中所述酒精相关性肝病是酒精脂肪性肝病 (AFL)、酒精性脂肪性肝炎 (ASH) 或酒精性肝硬化。

102. 根据权利要求99或100所述的方法, 其中所述非酒精性脂肪性肝病是非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 或非酒精性肝硬化。

103. 根据权利要求102所述的方法, 其中所述非酒精性脂肪性肝病是非酒精性脂肪性肝炎。

104. 一种治疗抗精神病药引起的体重增加的方法, 其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求74至81中任一项所述的晶型或根据权利要求95或96所述的药物组合物, 从而治疗抗精神病药引起的体重增加。

制备杂芳基-酮稠合的氮杂萘烷糖皮质激素受体调节剂的方法

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求2020年12月25日提交的PCT申请号PCT/CN2020/139524的外国优先权权益,该申请出于所有目的以其整体并入本文。

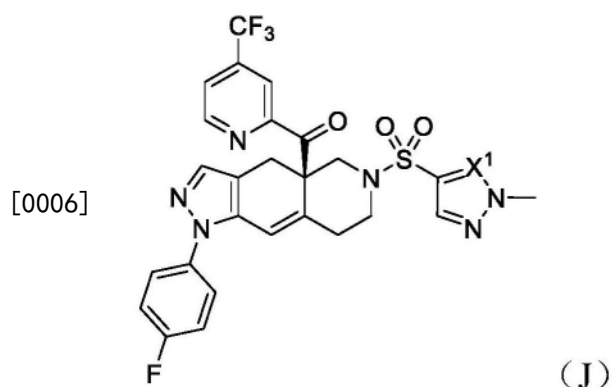
背景技术

[0003] 皮质类固醇有两种类型的高亲和力受体:I型(盐皮质激素受体,MR)和II型(糖皮质激素受体,GR)或皮质醇受体,GR)。在包括人在内的大多数物种中,生理糖皮质激素是皮质醇(氢化可的松)。糖皮质激素是响应ACTH(促肾上腺皮质激素)而分泌的,其显示生理节律变化和响应应激和食物的升高。皮质醇水平在数分钟内响应于对于许多物理和生理应激,包括外伤、手术、运动、焦虑和抑郁。皮质醇是一种类固醇且通过结合胞内糖皮质激素受体(GR)发挥作用。在人中,糖皮质激素受体以两种形式存在:777个氨基酸的配体结合GR- α ;和缺失50个羧基端残基的GR- β 同种型。由于这些包括配体结合结构域,所以GR- β 不能结合配体、恒定地定位在细胞核中且没有转录活性。GR也称为GR-II。

[0004] 可使用受体调节剂(诸如激动剂、部分激动剂和拮抗剂)在GR水平调节皮质醇的生物效果,包括由皮质醇增多症导致的那些。几种不同类型的试剂能够阻断GR激动剂结合的生理作用。这些拮抗剂包括通过结合GR来抑制激动剂有效结合和/或激活GR的能力的组合物。一种此类已知GR拮抗剂(米非司酮)已被发现是人中有效的抗糖皮质激素试剂(Bertagna (1984)《临床内分泌与代谢杂志(J.Clin.Endocrinol.Metab.)》59:25)。米非司酮以高亲和力结合GR,解离常数(K_d)为 10^{-9} M(Cadepond (1997)《医学年报(Annu.Rev.Med.)》48:129)。瑞拉可兰(CORT-125134)是另一种此类糖皮质激素受体调节剂化合物,并且先前已在PCT公开号W0 2013/177559和美国专利号8,859,774中描述。本领域需要制备具有较低杂质含量的瑞拉可兰的新方法。令人惊讶的是,本发明满足了这些和其它需求。

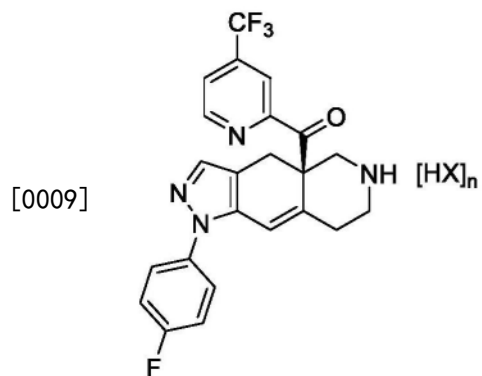
发明内容

[0005] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式J的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

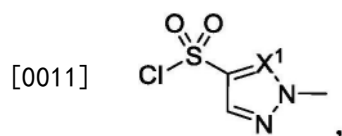


[0007] 所述方法包括:

[0008] (a)形成包括式IIb的化合物:



[0010] 磺酰氯的第一反应混合物:



[0012] 以制备所述式J的化合物,产率为至少60%并且纯度为至少98%,

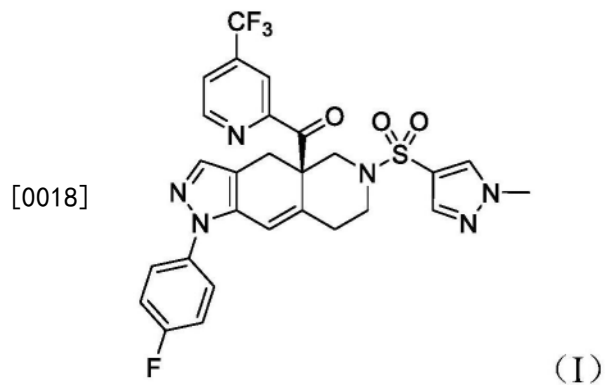
[0013] 其中

[0014] X^1 是 $-CH=$ 或 $-N=$;

[0015] HX是酸溶剂化物;并且

[0016] 下标n是1至4。

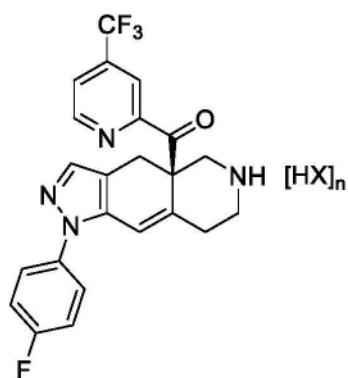
[0017] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



[0019] 所述方法包括:

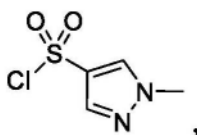
[0020] (a)形成包括式IIb的化合物:

[0021]



[0022] 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第一反应混合物:

[0023]



[0024] 以制备所述式I的化合物,产率为至少60%并且纯度为至少98%,

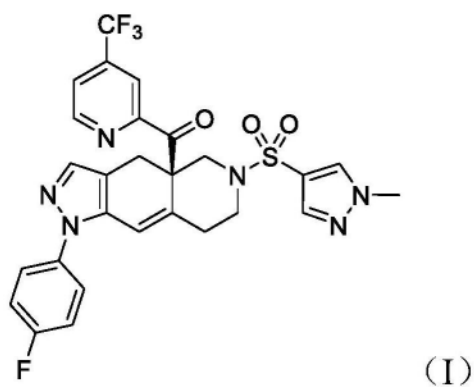
[0025] 其中

[0026] HX是酸溶剂化物;并且

[0027] 下标n是1至4。

[0028] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

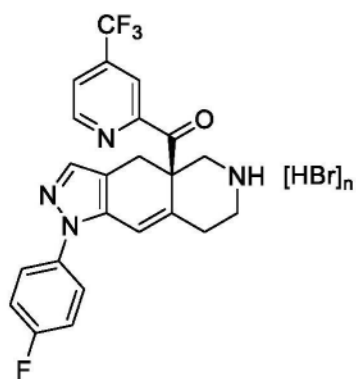
[0029]



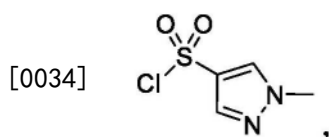
[0030] 所述方法包括:

[0031] (a) 形成包括式IIb-1的化合物:

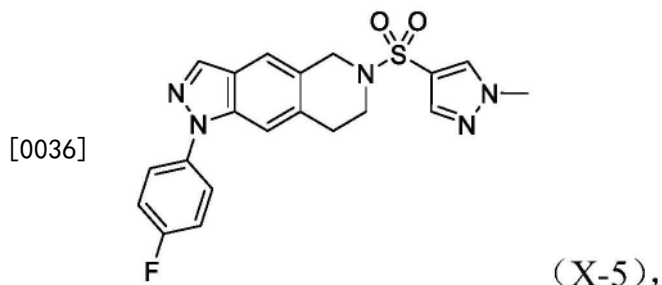
[0032]



[0033] 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第一反应混合物:

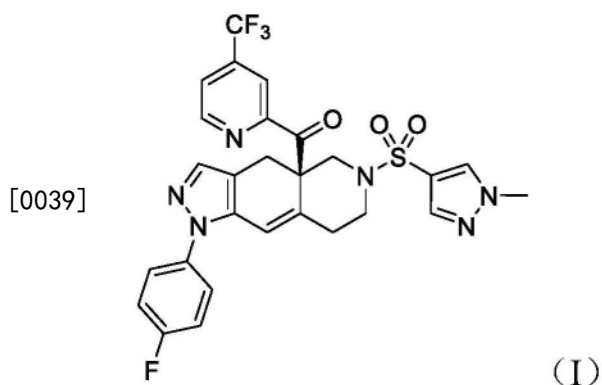


[0035] 以制备所述式I的化合物,产率为至少60%并且纯度为至少98%,其中所述式I的化合物含有小于1% (w/w) 的式X-5的化合物:



[0037] 并且其中下标n是1至4。

[0038] 在一些实施例中,本发明提供了一种纯化式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



[0040] 所述方法包括:

[0041] (a) 使用

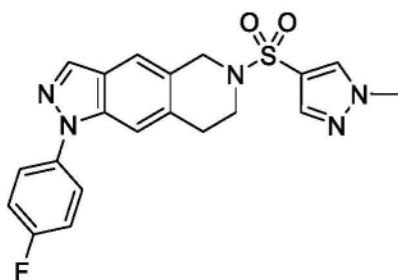
[0042] (i) 包括含量为至少95% (v/v) 的水、含量为0.05% (v/v) 至0.2% (v/v) 的甲酸和含量为1% (v/v) 至5% (v/v) 的乙腈的第一流动混合物,

[0043] (ii) 包括含量为45% (v/v) 至55% (v/v) 的水、含量为0.01% (v/v) 至0.1% (v/v) 的甲酸和含量为45% (v/v) 至55% (v/v) 的乙腈的第二流动混合物,和

[0044] (iii) 包括含量为5% (v/v) 至15% (v/v) 的水、含量为0.005% (v/v) 至0.02% (v/v) 的甲酸和含量为至少85% (v/v) 的乙腈的第三流动相通过高压液相色谱C18柱洗脱所述式I的化合物,

[0045] 以形成包括纯度为至少98%的所述式I的化合物和含量小于0.75% (w/w) 的所述式X-5的化合物的洗脱混合物:

[0046]



(X-5);

[0047] (a1) 将所述式I的化合物从所述洗脱混合物萃取到乙酸乙酯中以形成萃取混合物;

[0048] (a2) 在真空下将所述萃取混合物与甲基叔丁基醚 (MTBE) 混合以形成包括小于5% (v/v) 乙酸乙酯的MTBE混合物;

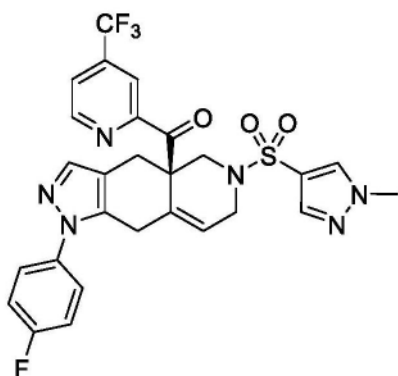
[0049] (d) 通过过滤器过滤所述MTBE混合物以形成过滤的MTBE混合物, 所述过滤的MTBE混合物包括:

[0050] 所述式I的化合物,

[0051] 含量小于0.5% (w/w) 的所述式X-5的化合物,

[0052] 含量小于0.3% (w/w) 的式X-4的化合物:

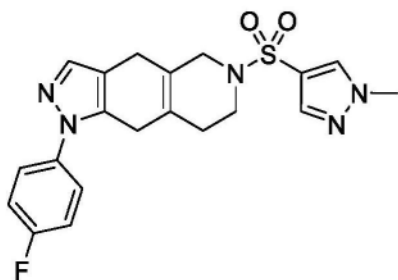
[0053]



(X-4), 和

[0054] 含量小于0.25% (w/w) 的式X-6的化合物:

[0055]



(X-6);

[0056] (e) 将所述过滤的MTBE混合物添加到庚烷中以形成沉淀的式I的化合物, 其中所述沉淀的式I的化合物包括小于20ppm的1,4-二溴戊烷;

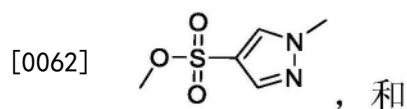
[0057] (f) 将所述沉淀的式I的化合物溶解在甲醇中以形成甲醇混合物; 以及

[0058] (g) 将所述甲醇混合物添加到水中以沉淀所述纯化的式I的化合物, 其中所述纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度, 并且包括

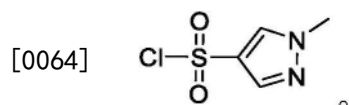
[0059] 含量小于0.5% (w/w) 的所述式X-5的化合物,

[0060] 含量小于6ppm的1,4-二溴戊烷,

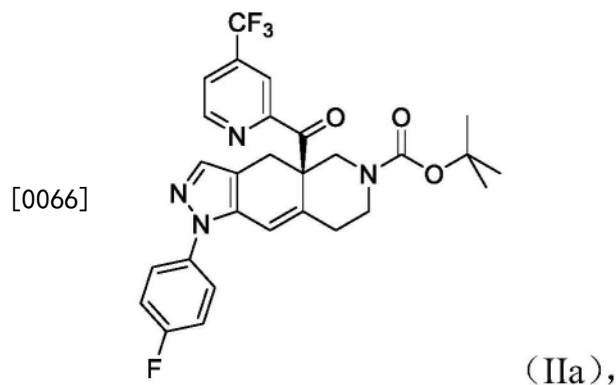
[0061] 含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯:



[0063] 含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯:

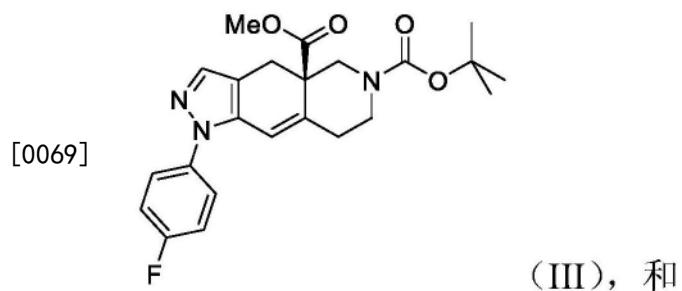


[0065] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式IIa的化合物的方法:

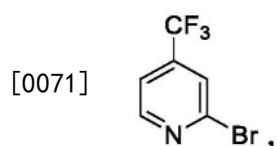


[0067] 所述方法包括以下步骤:

[0068] (c) 形成包括格氏试剂、式III的化合物:



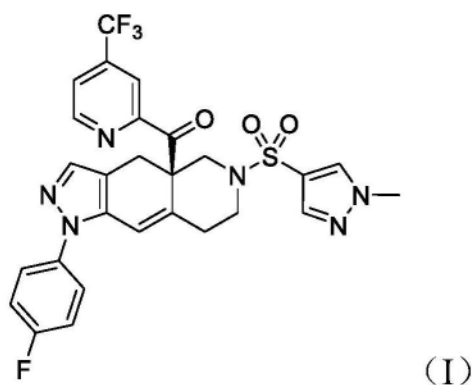
[0070] 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第三反应混合物:



[0072] 其中所述吡啶以与所述式III的化合物的摩尔比为1.0至1.5存在,并且其中所述格氏试剂以与所述式III的化合物的摩尔比为1.5至1.7存在,以制备所述式IIa的化合物。

[0073] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

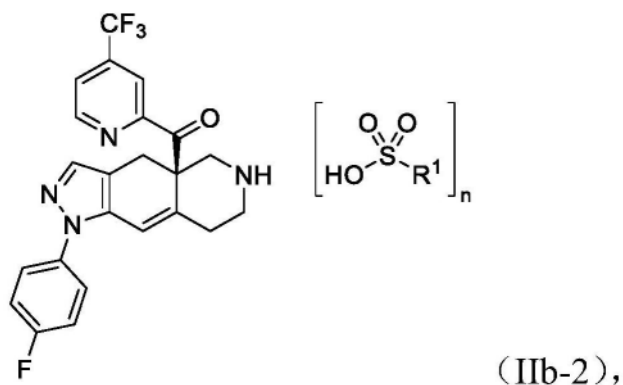
[0074]



[0075] 所述方法包括:

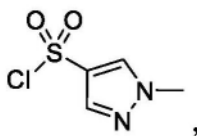
[0076] (a) 形成包括式IIb-2的化合物:

[0077]



[0078] 和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第四反应混合物:

[0079]



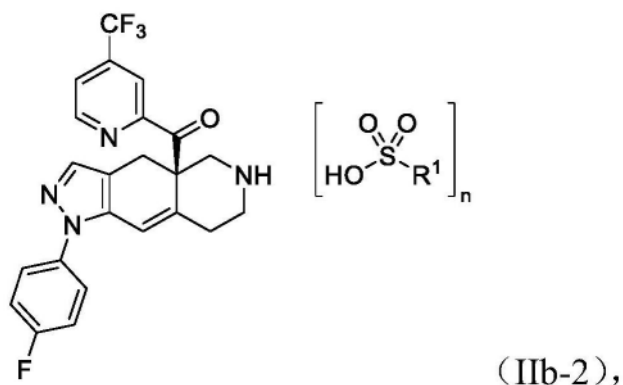
[0080] 以制备所述式I的化合物,产率为至少75%并且纯度为至少98%,其中

[0081] R¹是C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

[0082] 下标n是1至4。

[0083] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式IIb-2的化合物的方法:

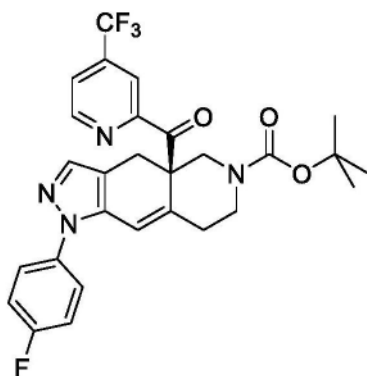
[0084]



[0085] 所述方法包括:

[0086] (b) 形成包括式IIa的化合物:

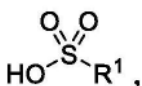
[0087]



(IIa), 和

[0088] 下式的磺酸的第五反应混合物:

[0089]



[0090] 以形成式IIb-2的化合物,

[0091] 其中

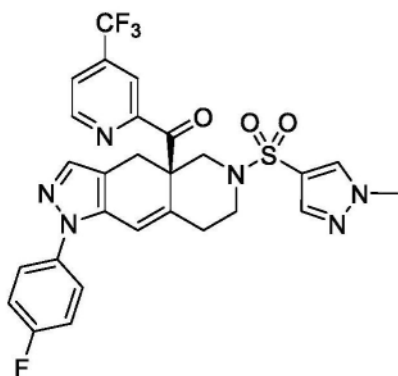
[0092] R¹是C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

[0093] 下标n是1至4。

[0094] 在一些实施例中,本发明提供了一种组合物,其包括:

[0095] 含量为至少99% (w/w) 的式I的化合物:

[0096]

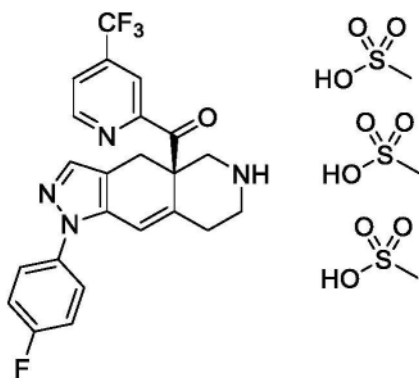


(I); 和

[0097] 含量为0.01% (w/w) 至1% (w/w) 的一种或多种杂质。

[0098] 在一些实施例中,本发明提供了一种(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-甲烷磺酸的晶型:

[0099]



[0100] 其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图具有在约18.2°2-θ±0.2°2-θ、18.3°2-θ±

0.2°2-θ和19.7°2-θ±0.2°2-θ处的峰。

附图说明

[0101] 图1示出了根据实例3的用于制备(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-甲磺酸(瑞拉可兰)的合成方案。

[0102] 图2示出了(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-甲磺酸的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0103] 图3示出了(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-甲磺酸的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0104] 图4示出了(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-甲磺酸的热重分析。

[0105] 图5示出了(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-草酸的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0106] 图6示出了(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-草酸的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0107] 图7示出了(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-草酸的热重分析。

[0108] 图8示出了(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-盐酸的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0109] 图9示出了(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-盐酸的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0110] 图10示出了(R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-盐酸的热重分析。

具体实施方式

[0111] I. 概要

[0112] 本公开描述了制备低于先前描述的方法的杂质水平的式I的化合物,即(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮(瑞拉可兰)的新方法。如美国专利号8,859,774的实例18所示,瑞拉可兰也可以命名为(R)-(1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮。本公开还描述了具有较低杂质水平的瑞拉可兰的组合物。

[0113] II. 定义

[0114] 当提及值时,“约”包含所述值+/-所述值的10%。例如,约50%包含45%至55%的范围,而约20摩尔等效物包含18至22摩尔等效物的范围。因此,当提及范围时,“约”是指范围的每一端的所述值中的每一个+/-所述值的10%。例如,约1至约3(重量/重量)的比率包含0.9至3.3的范围。

[0115] “形成反应混合物”是指使至少两个不同物质接触使得它们混合在一起并且可以

反应的过程。然而,应了解,所得反应产物可以直接由添加的试剂之间的反应产生或由来自一种或多种添加的试剂的中间体产生,所述中间体可以在反应混合物中产生。

[0116] “溶解(dissolve、dissolving或dissolution)”是指可基本上溶于特定溶剂的固体材料。例如,固体材料可以大于90%溶于溶剂中,或大于91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或大于99%溶于溶剂中。

[0117] “蒸馏(distilling、distill或distillation)”是指使用温度和压力的组合在液体混合物中分离组分。目标组分从液体转换为气体,随后将气体冷凝回液体,以将目标组分与混合物的其他组分分离。

[0118] “洗脱”、“洗脱”或“洗脱”是指通过使混合物经过固定相而将目标组分与混合物中的其他组分分离的过程。使用可包含任何合适的溶剂或酸的流动相从固定相洗脱目标组分。

[0119] “沉淀(precipitate、precipitated或precipitation)”是指由溶液形成的固体,例如将溶解化合物的第一溶剂添加到过量的化合物基本上不可溶的第二溶剂中,使得溶解的化合物从溶液中流出并形成固体。

[0120] “基本上不含”是指具有含量按重量计小于5%、小于1%、小于0.5%或甚至小于0.1%的不期望组分的组合物。

[0121] “水相”是指含有水的混合物。

[0122] “有机相”是指含有水可混溶或不可混溶溶剂的混合物,该溶剂能够溶解水溶性和水不溶性有机化合物中的任一者或两者。本发明的有机相可由一种或多种有机溶剂形成。示例性有机溶剂可以是非极性非质子溶剂、极性非质子溶剂和极性质子溶剂。代表性溶剂包含但不限于戊烷、己烷、庚烷、苯、甲苯、二乙醚、四氢呋喃、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、二氯甲烷、氯仿等。

[0123] “酸”指能够根据Bronsted-Lowry定义捐赠质子(H^+)的化合物,或者根据Lewis定义是电子对受体的化合物。可用于本发明中的酸是Bronsted-Lowry酸,其包含但不限于如本文定义的烷酸或羧酸(甲酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、草酸等)、磺酸和矿物酸。矿物酸是无机酸,诸如氢卤化物(氢氟酸、盐酸、氢溴酸等)、卤素氧代酸(次氯酸、高氯酸等)以及硫酸、硝酸、磷酸、铬酸和硼酸。硫酸包含甲烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲烷磺酸、樟脑磺酸等。

[0124] “格氏试剂”指能够形成碳-碳键的含有镁金属、卤化物和烷基配体的复合物的试剂。代表性格氏试剂包含但不限于 $iPrMgCl$ 和 $iPrMgBr$ 。

[0125] “非亲核碱”指为中等至强碱但同时为弱亲核性的碱。代表性非亲核碱包含碱诸如碳酸钾、碳酸钠、叔丁醇钾和叔丁醇钠,以及胺碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、N,N-二乙基苯胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶和奎宁环。这包括非亲核胺碱。

[0126] “溶剂”是指能够溶解溶质的物质,诸如液体。溶剂可以是极性或非极性的、质子的或非质子的。极性溶剂通常具有大于约5的介电常数或高于约1.0的偶极矩,并且非极性溶剂具有低于约5的介电常数或低于约1.0的偶极矩。质子溶剂的特征在于具有可用于去除的质子,诸如具有羟基或羧基。非质子溶剂缺乏此类基团。代表性的极性质子溶剂包含醇(甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等)、酸(甲酸、乙酸等)和水。代表性的极性非质子溶剂包含二氯甲

烷、氯仿、四氢呋喃、乙醚、1,4-二噁烷、丙酮、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈和二甲基亚砷。代表性非极性溶剂包含烷烃(戊烷、己烷等)、环烷烃(环戊烷、环己烷等)、苯和甲苯。其他溶剂可用于本发明中。

[0127] “室温”是通常被认为适合人类占用的空气温度范围,或在约15摄氏度(59华氏度)至25摄氏度(77华氏度)。

[0128] “真空”或“减压”是指小于大气压的压力。大气压测量为约1013mbar、760mm Hg或约14.7psi。因此,真空可小于1013mbar,或小于100、10、1、0.1或小于0.01mbar。

[0129] “烷基”是指具有所示碳原子数目的直链或支链的饱和脂肪族基。烷基可以包含任何数量的碳,诸如 C_{1-2} 、 C_{1-3} 、 C_{1-4} 、 C_{1-5} 、 C_{1-6} 、 C_{1-7} 、 C_{1-8} 、 C_{1-9} 、 C_{1-10} 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 和 C_{5-6} 。例如, C_{1-6} 烷基包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等。烷基还可以指具有至多20个碳原子的烷基基团,诸如但不限于庚基、辛基、壬基、癸基等。烷基基团可以经取代或未经取代。

[0130] “卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0131] “卤代烷基”是指如上文所定义的烷基,其中一些或全部氢原子被卤素原子替换。关于烷基,卤代烷基基团可具有任何合适数目的碳原子,诸如 C_{1-6} 。例如,卤代烷基包含三氟甲基、氟甲基等。术语“全氟”可用于定义化合物或基,其中所有氢被氟替换。例如,全氟甲基是指1,1,1-三氟甲基。

[0132] “药学上可接受的盐”是指本发明方法中使用的化合物的酸或碱盐。药学上可接受的盐的说明性实例是矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(碘甲烷、碘乙烷等)盐。应理解,药学上可接受的盐是无毒的。关于合适的药学上可接受的盐的附加信息可见于《雷明顿制药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,17thed.,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,该文献通过引用并入本文。

[0133] 如本文所用,“组合物”旨在涵盖包括特定量的特定成分的产物,以及直接或间接地由特定量的特定成分的组合产生的任何产物。“药学上可接受的”意指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容,并且对它们的受体无害。

[0134] “药学上可接受的赋形剂”是指有助于向受试者施用活性剂并被受试者吸收的物质。可用于本发明中的药物赋形剂包含但不限于粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、表面活性剂、包衣、甜味剂、调味剂和颜料。本领域技术人员将认识到,其它药物赋形剂可用于本发明中。

[0135] “治疗(treat、treating和treatment)”是指治疗或改善损伤、病状或病症的任何成功标志,包含任何客观或主观参数,诸如减轻;缓解;减少症状或使损伤、病状或病症对患者来说更耐受;减缓退化或衰退的速度;使退化的最后阶段不那么衰弱;改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数;包含身体检查、神经精神学检查和/或精神评估的结果。

[0136] “施用”是指向受试者经口施用、作为栓剂施用、局部接触、肠胃外、静脉内、腹膜内、肌内、病灶内、鼻内或皮下施用、鞘内施用或植入缓慢释放装置例如小型渗透泵。

[0137] “患者”或“受试者”是指患有或易于罹患可以通过施用如本文提供的药物组合物来治疗的疾病或病症的生物体。非限制性实例包含人、其他哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、犬、

猴、山羊、绵羊、牛、鹿、马和其他非哺乳动物动物。在一些实施例中，患者是人。

[0138] “治疗有效量”是指可用于治疗或改善所鉴定的疾病或病症，或用于表现出可检测治疗或抑制作用的化合物或药物组合物的量。确切量将取决于治疗的目的，并且将由本领域技术人员使用已知技术确定(参见，例如，Lieberman,《药物剂型(Pharmaceutical Dose Forms)》(vols.1-3,1992);Lloyd,《药品混合的背景、科学和技术(The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)》(1999);Pickar,《剂量计算(Dosage Calculations)》(1999);以及《雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacia)》，第20版,2003,Gennaro,Ed.,Lippincott,Williams&Wilkins)。

[0139] “糖皮质激素受体”(“GR”)指特异性结合皮质醇和/或皮质醇类似物如地塞米松的胞内受体家族之一(参见，例如Turner&Muller,《分子内分泌杂志(J.Mol.Endocrinol)》，2005年10月1日35 283-292)。糖皮质激素受体也称为皮质醇受体。该术语包含GR、重组GR和突变GR的同种型。

[0140] 皮质醇受体是糖皮质激素受体(GR)，特别是II型GR，其特异性结合皮质醇和/或皮质醇类似物如地塞米松(参见，例如Turner&Muller,《分子内分泌杂志(J.Mol.Endocrinol)》，2005年10月1日35 283-292)。

[0141] “盐皮质激素受体”(MR)是指在人中被醛固酮激活的I型糖皮质激素受体(GR I)。

[0142] “糖皮质激素受体调节剂”(GMM)是指调节和糖皮质激素受体与激动剂结合有关的任何生物学反应的任何化合物。如本文所用，关于GRM，糖皮质激素受体可以是GR或两者。例如，充当激动剂如地塞米松的GRM增加了HepG2细胞(人肝脏的肝细胞癌细胞系;ECACC,UK)中的酪氨酸氨基转移酶(TAT)的活性。充当拮抗剂如米非司酮的GRM抑制了HepG2细胞中的激动剂诱导的酪氨酸氨基转移酶(TAT)活性增加。TAT活性可通过文献A.Ali等人,《药物化学杂志(J.Med.Chem.)》，2004,47,2441-2452中所列测量。

[0143] “糖皮质激素受体拮抗剂”(GRA)是指抑制和糖皮质激素受体与激动剂结合有关的任何生物学反应的任何化合物。如本文所用，关于GRA，糖皮质激素受体可以是GR或两者。因此，可以通过测量化合物抑制地塞米松的作用的能力来鉴定GR拮抗剂。TAT活性可通过文献A.Ali等人,《药物化学杂志(J.Med.Chem.)》，2004,47,2441-2452中所列测量。抑制剂是IC₅₀(半数最大抑制浓度)小于10微摩尔的化合物。参见美国专利8,685,973的实例1,其全部内容特此通过引用以其整体并入。

[0144] “调节(modulate和modulating)”根据其普通的平常含义使用，并且指改变或更改一个或多个特性的行为。“调节”是指改变或更改一个或多个特性的过程。例如，当应用于调节剂对靶蛋白的作用时，调节是指通过增加或降低靶分子的特性或功能或靶分子的量来改变。

[0145] “调节剂”指增加或降低靶分子的水平或靶分子的功能或分子靶标的物理状态的组合物。

[0146] “拮抗(antagonize和antagonizing)”是指抑制激动剂在受体分子处的结合或抑制由受体-激动剂产生的信号。受体拮抗剂抑制或减弱激动剂介导的响应，诸如基因表达。

[0147] “拮抗剂”是指能够可检测地降低给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在拮抗剂的对照相比，该拮抗剂可以抑制表达或活性的10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更少。在一些实施例中，抑制是在不存在拮抗剂的情况下的表达

或活性的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更多

[0148] “抑制(inhibition)”、“抑制(inhibits)”和“抑制剂”是指禁止特定动作或功能的化合物或禁止特定动作或功能的方法。

[0149] “障碍”或“病症”是指能够用本发明的糖皮质激素受体调节剂治疗的患者或受试者的状况或健康状况。在一些实施例中,障碍或病症的实例包含但不限于脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和抗精神病药引起的体重增加。

[0150] “脂肪性肝病”是指至少部分地由异常肝脂质沉积引起的疾病或病理状况。脂肪性肝病包含例如酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝病和妊娠急性脂肪肝。脂肪性肝病可以是例如大泡性脂肪变性或小泡性脂肪变性。

[0151] “非酒精性脂肪性肝病”(“NAFLD”)是指脂肪性肝病的一种类型,当脂肪是由于除过量饮酒以外的原因在肝脏中沉积(脂肪变性)而发生。NAFLD被认为涵盖了一系列疾病活动。该系列起因于肝脏中的脂肪积累(肝脂肪变性)。大多数患有NAFLD的人很少或没有症状。患者可能抱怨疲劳、不适和右上象限腹部不适。尽管很少见,但可能会出现轻度黄疸。更常见的是,在常规血液检查期间肝功能检查异常后,诊断出NAFLD。根据定义,酒精消耗量超过20g/天(约25ml/天的净乙醇)不包括这种情况。

[0152] “非酒精性脂肪性肝炎”(“NASH”)是指NAFLD的最极端形式。NAFLD可以发展成为非酒精性脂肪性肝炎(NASH),该状态是脂肪变性与炎症和纤维化(脂肪性肝炎)结合的状态。NASH是一种进行性疾病。在10年的时段里,多达20%的NASH患者将发展为肝硬化,并且10%的患者将死于与肝病相关的死亡。

[0153] “物质使用障碍”是指强迫性使用某种物质,尽管这种使用会产生不佳或有害的后果。物质使用障碍可能涉及控制受损(例如,过量使用物质,或使用时间段比原计划更长)、社会障碍(例如,未能在工作、学校或家庭中履行主要职责)、危险使用(例如,在对身体有害的情况下反复使用该物质)和药理学标准(例如,耐受性或戒断)。尽管物质使用障碍以前可能被称为成瘾,但是自从《精神障碍诊断和统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)》第五版DSM-5(以下的“DSM-V”)出版以来,术语诸如“成瘾”和“成瘾者”已被替换为术语“物质使用障碍”(替代“成瘾”)和患有物质使用障碍的人(替代“成瘾者”)。患有物质使用障碍的人可被称为患有与特定物质相关的物质使用障碍;在DSM-V出版之前,此类人可能已被描述为“成瘾于”该物质。例如,如果一个人患有与兴奋剂相关的物质使用障碍,那么在DSM-V出版之前,该人可能已被描述为“成瘾于”该兴奋剂。

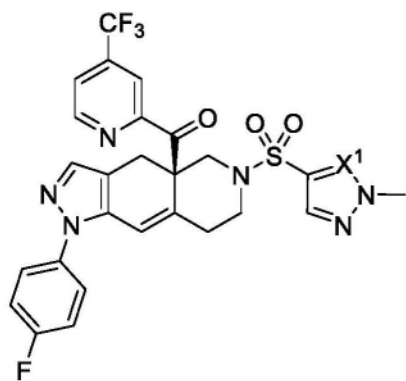
[0154] 诸如“与所述物质有关的物质使用障碍”和“与该物质有关的物质使用障碍”的短语中记载的“物质”是指患者对这种物质有渴望,或者尽管使用会产生不佳或有害的后果,患者仍会强迫使用这种物质。因此,此类“物质”是由患有与该物质相关的物质使用障碍的人使用、摄入或以其他方式施用(包括自我施用)的物质。术语“成瘾物质”和“滥用物质”以前可能用于指代此类物质,该物质以前可能被称为“成瘾物质”(例如,在DSM-V出版之前)。

[0155] “患有物质使用障碍的人”是指患有与特定物质(或在一些情况下超过一种特定物质)相关的物质使用障碍的人。此类“物质”可以是药物、或酒精、或香烟或人可能服用(摄入)的其他物质。例如,此类“物质”可以是酒精、兴奋剂、阿片样物质或其它物质。

[0156] III. 从式IIb-1制备式I的方法

[0157] 本发明提供了用于制备式J的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

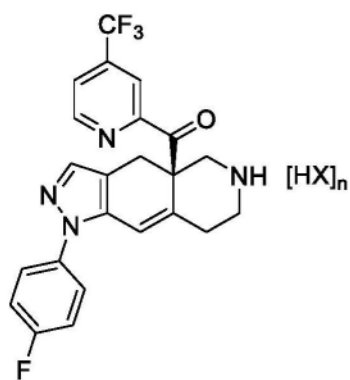
[0158]



[0159] 该方法包括：

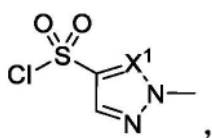
[0160] (a) 形成包括式IIb的化合物：

[0161]



[0162] 磺酰氯的第一反应混合物：

[0163]



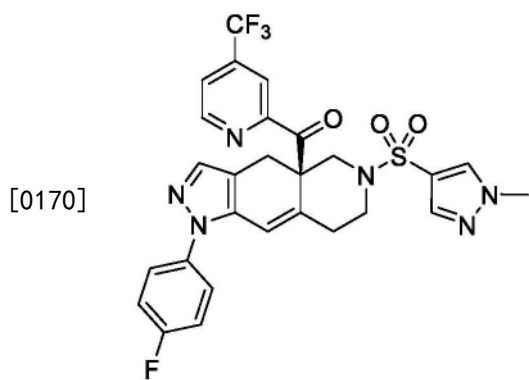
[0164] 其中

[0165] X^1 是 $-CH=$ 或 $-N=$ ；

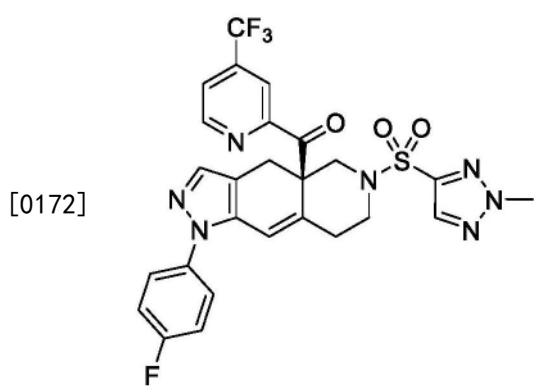
[0166] HX 是酸溶剂化物；并且

[0167] 下标 n 是 1 至 4。[0168] 在一些实施例中，式 J 的 X^1 是 $-CH=$ 。

[0169] 本发明提供了用于制备式 I 的化合物，即 (R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 6 - ((1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 基) 磺酰基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡啶并 [3,4-g] 异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基) 吡啶 - 2 - 基) 甲酮 (瑞拉可兰)：

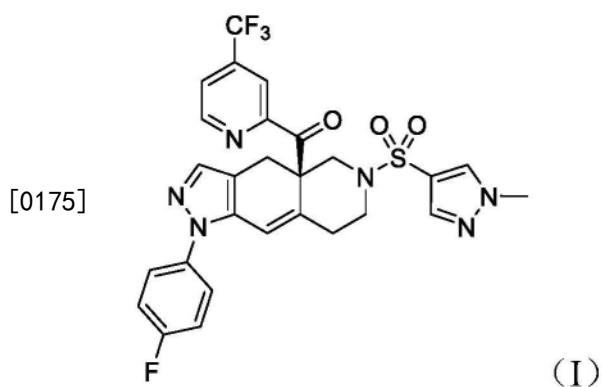


[0171] 和式Ia的化合物,即(R) - (1- (4-氟苯基) -6- ((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基) -1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基) (4- (三氟甲基)吡啶-2-基) 甲酮的方法:



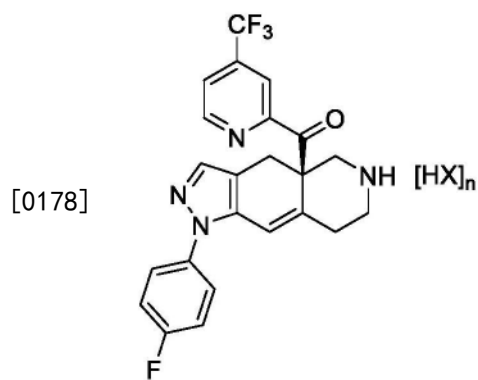
[0173] 式I (瑞拉可兰;CORT125134) 和式Ia的化合物在PCT公开号W0 2013/177559和美国专利号8,859,774中描述。

[0174] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

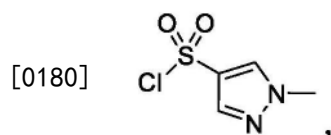


[0176] 该方法包括:

[0177] (a) 形成包括式IIb的化合物:



[0179] 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第一反应混合物:



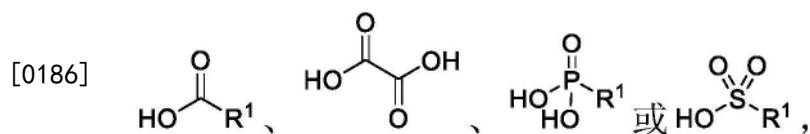
[0181] 以制备式I的化合物,产率为至少60%并且纯度为至少98%,

[0182] 其中

[0183] HX是酸溶剂化物;并且

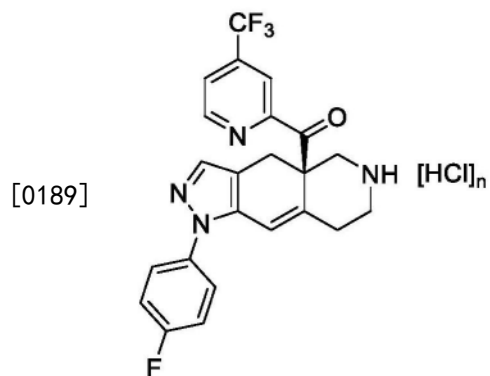
[0184] 下标n是1至4。

[0185] 在一些实施例中,HX是HCl、HBr、



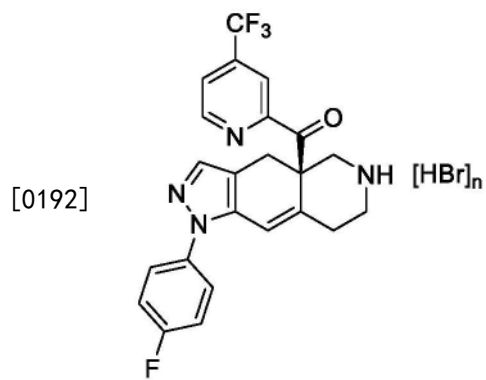
[0187] 其中R¹是C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、苯基或4-甲基苯基。

[0188] 在一些实施例中,式IIb的化合物可以具有以下结构:



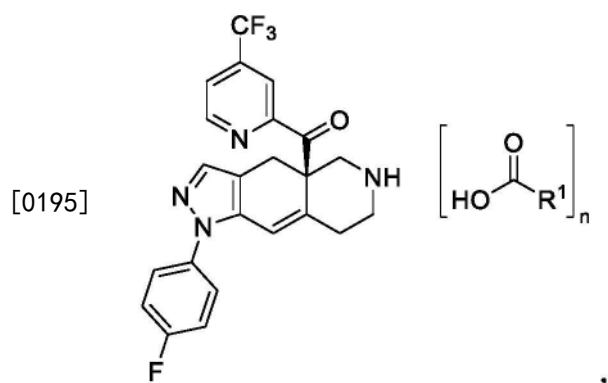
[0190] 其中下标n是1至4。

[0191] 在一些实施例中,式IIb的化合物可以具有以下结构:



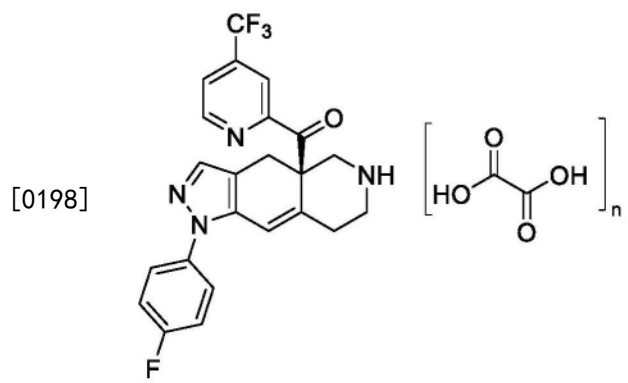
[0193] 其中下标n是1至4。

[0194] 在一些实施例中,式IIb的化合物可以具有以下结构:



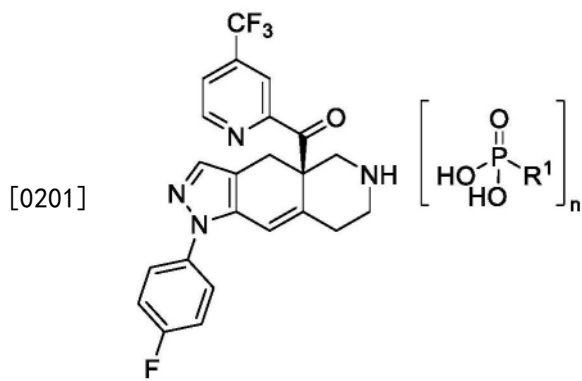
[0196] 其中R¹是C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且下标n是1至4。

[0197] 在一些实施例中,式IIb的化合物可以具有以下结构:



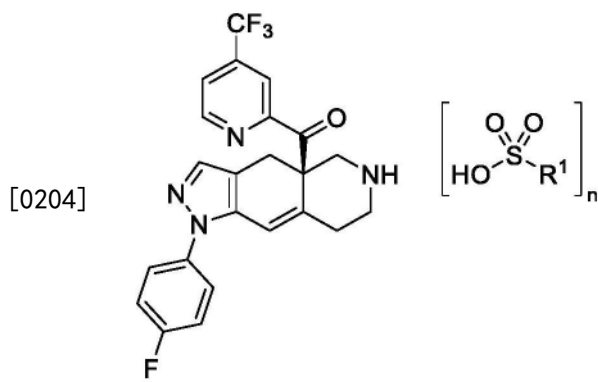
[0199] 其中下标n是1至4。

[0200] 在一些实施例中,式IIb的化合物可以具有以下结构:



[0202] 其中R¹是C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、苯基或4-甲基苯基；并且下标n是1至4。

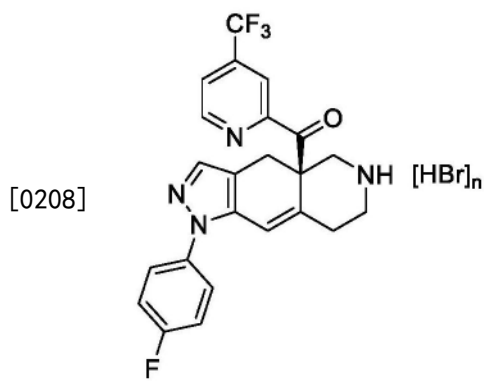
[0203] 在一些实施例中，式IIb的化合物可以具有以下结构：



[0205] 其中R¹是C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、苯基或4-甲基苯基；并且下标n是1至4。

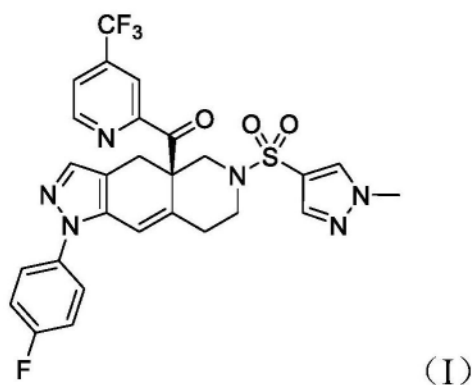
[0206] A. 从式IIb-1制备式I

[0207] 在一些实施例中，HX是HBr。式I的化合物可以由式IIb-1的化合物制备：



[0209] 在一些实施例中，本发明提供了一种制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法：

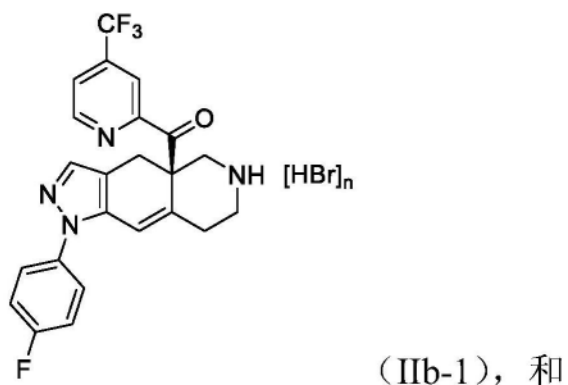
[0210]



[0211] 该方法包括:

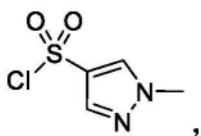
[0212] (a) 形成包括式IIb-1的化合物:

[0213]



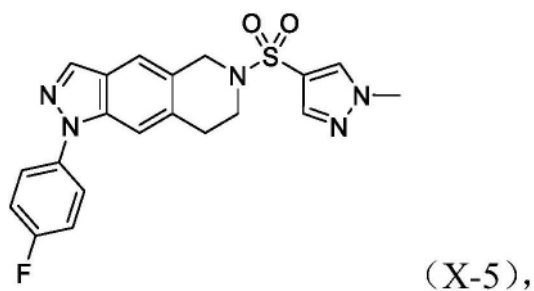
[0214] 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第一反应混合物:

[0215]



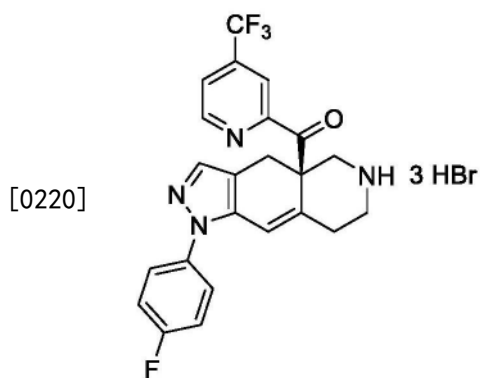
[0216] 以制备式I的化合物,产率为至少60%并且纯度为至少98%,其中式I的化合物含有小于1% (w/w) 的式X-5的化合物:

[0217]



[0218] 并且其中下标n是1至4。

[0219] 下标n可以是1、1.5、2、2.5、3、3.5或4。在一些实施例中,下标n是1。在一些实施例中,下标n是2。在一些实施例中,下标n是3。在一些实施例中,下标n是4。在一些实施例中,式IIb-1的化合物具有以下结构:



[0221] 在一些实施例中,第一反应混合物进一步包括非亲核胺碱。任何合适的非亲核胺碱可用于第一反应混合物中。在一些实施例中,非亲核胺碱包括三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、N,N-二甲基异丙胺(DIMAN)、1-乙基哌啶、N-甲基吗啉、N-甲基吡咯烷、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、奎宁环、4-吡咯烷基吡啶、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)或其混合物。在一些实施例中,非亲核胺碱包括三乙胺。

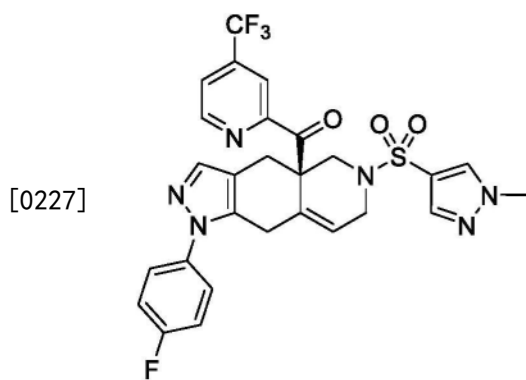
[0222] 第一反应混合物可以包含任何合适的溶剂。例如,溶剂可以是有机溶剂,其包含但不限于乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸正丁酯。在一些实施例中,第一反应混合物进一步包括第一溶剂。在一些实施例中,第一溶剂包含乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯。在一些实施例中,第一反应混合物进一步包括乙酸异丙酯。

[0223] 第一反应混合物中使用的磺酰氯可以以与式IIb-1的化合物的任何合适的摩尔比存在。例如,磺酰氯可以以与式IIb-1的化合物的摩尔比为1.0至3.0存在,可以以与式IIb-1的化合物的摩尔比为1.0至2.5、1.0至2.0、1.0至1.5、1.1至2.4、或1.2至2.3存在。在一些实施例中,磺酰氯以与式IIb-1的化合物的摩尔比为1.2至2.3存在。磺酰氯可以以与式IIb-1的化合物的摩尔比为1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2或2.3存在。在一些实施例中,磺酰氯可以以与式IIb-1的化合物的摩尔比为约1.2存在。

[0224] 式I的化合物可以任何合适产率制备。例如,式I的化合物可以以至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少95%的产率制备。在一些实施例中,式I的化合物可以以至少60%的产率制备。

[0225] 式I的化合物可以以任何合适的纯度制备。例如,式I的化合物可以以至少90%、或91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或至少99%的纯度制备。在一些实施例中,式I的化合物可以以至少96%的纯度制备。在一些实施例中,式I的化合物可以以至少97%的纯度制备。在一些实施例中,式I的化合物可以以至少98%的纯度制备。在一些实施例中,式I的化合物可以以至少99%的纯度制备。

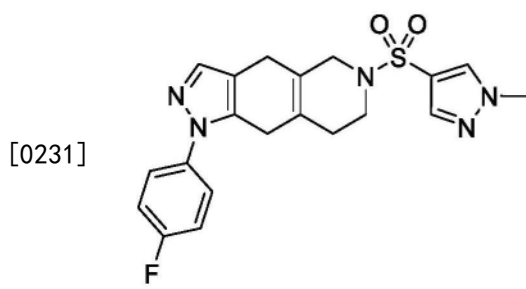
[0226] 式I的化合物可以用任何可接受量的式X-4的化合物制备:



[0228] 例如,可以制备含有小于5% (w/w) 或4% (w/w)、3% (w/w)、2% (w/w)、1% (w/w)、0.9% (w/w)、0.8% (w/w)、0.75% (w/w)、0.7% (w/w)、0.6% (w/w)、0.5% (w/w)、0.4% (w/w)、0.3% (w/w)、0.25% (w/w)、0.2% (w/w) 或小于0.1% (w/w) 的式X-4的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.5% (w/w) 的式X-4的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.3% (w/w) 的式X-4的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.1% (w/w) 的式X-4的化合物的式I的化合物。

[0229] 式I的化合物可以用任何可接受量的式X-5制备。例如,可以制备含有小于5% (w/w) 或4% (w/w)、3% (w/w)、2% (w/w)、1% (w/w)、0.9% (w/w)、0.8% (w/w)、0.75% (w/w)、0.7% (w/w)、0.6% (w/w)、0.5% (w/w)、0.4% (w/w)、0.3% (w/w)、0.25% (w/w)、0.2% (w/w) 或小于0.1% (w/w) 的式X-5的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于1% (w/w) 的式X-5的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.75% (w/w) 的式X-5的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.5% (w/w) 的式X-5的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.2% (w/w) 的式X-5的化合物的式I的化合物。

[0230] 式I的化合物可以用任何可接受量的式X-6的化合物制备:

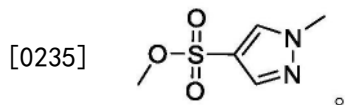


[0232] 例如,可以制备含有小于5% (w/w) 或4% (w/w)、3% (w/w)、2% (w/w)、1% (w/w)、0.9% (w/w)、0.8% (w/w)、0.75% (w/w)、0.7% (w/w)、0.6% (w/w)、0.5% (w/w)、0.4% (w/w)、0.3% (w/w)、0.25% (w/w)、0.2% (w/w) 或小于0.1% (w/w) 的式X-6的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.25% (w/w) 的式X-6的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.2% (w/w) 的式X-6的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.1% (w/w) 的式X-6的化合物的式I的化合物。

[0233] 式I的化合物可以用1,4-二溴戊烷以小于10ppm的量制备。例如,式I的化合物可以用含量小于10ppm、或小于10ppm、9ppm、8ppm、7ppm、6ppm、5ppm或小于4ppm的量的1,4-二溴戊烷来制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于8ppm的量的1,4-二溴戊烷制

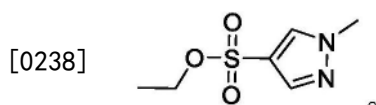
备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于6ppm的量的1,4-二溴戊烷制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于4ppm的量的1,4-二溴戊烷制备。

[0234] 式I的化合物可以用含量小于10ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯制备:



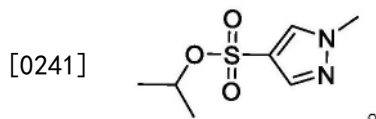
[0236] 例如,式I的化合物可以用含量小于10ppm、或小于10ppm、9ppm、8ppm、7ppm、6ppm、5ppm或小于4ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯来制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于8ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于6ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于4ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯制备。

[0237] 式I的化合物可以用含量小于10ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯制备:



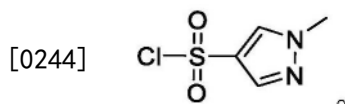
[0239] 例如,式I的化合物可以用含量小于10ppm、或小于10ppm、9ppm、8ppm、7ppm、6ppm、5ppm或小于4ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯来制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于8ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于6ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于4ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯制备。

[0240] 式I的化合物可以用含量小于10ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯制备:



[0242] 例如,式I的化合物可以用含量小于10ppm、或小于10ppm、9ppm、8ppm、7ppm、6ppm、5ppm或小于4ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯来制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于8ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于6ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于4ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯制备。

[0243] 式I的化合物可以用含量小于10ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯制备:

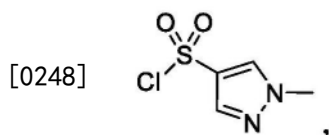


[0245] 例如,式I的化合物可以用含量小于10ppm、或小于10ppm、9ppm、8ppm、7ppm、6ppm、5ppm或小于4ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯来制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于8ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于6ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯制备。在一些实施例中,式I的化合物可以用含量小于4ppm的量的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯制备。

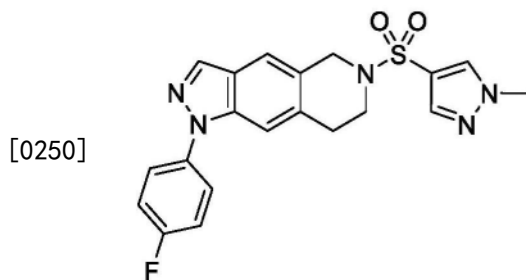
[0246] 在一些实施例中,制备式I的化合物的方法包含:

[0247] (a) 形成包括式IIb-1的化合物、三乙胺和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第一反应

混合物：



[0249] 其中磺酰氯以与式IIb-1的化合物的摩尔比为约1.2存在以制备式I的化合物，产率为至少60%并且纯度为至少98%，其中式I的化合物含有小于1% (w/w) 的式X-5的化合物：



(X-5)。

[0251] 在一些实施例中，制备式I的化合物的方法还包含在步骤(a)之后：

[0252] (a1) 将第一反应混合物与pH为4至5的水混合以形成第一有机相和第一水相；

[0253] (a2) 将第一有机相与水 and 氯化钠混合，其中水具有5至6的pH；以及

[0254] (a3) 将第一有机相和硅胶混合。

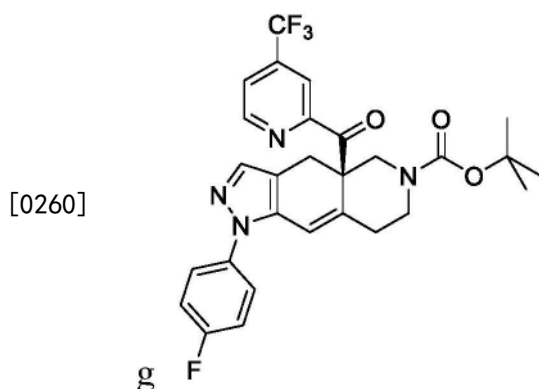
[0255] 有机相可以包含任何合适的有机溶剂。在一些实施例中，第一有机相包含第一溶剂。

[0256] 任何合适的硅胶都可用于本发明的方法中。代表性硅胶包含但不限于200-300目硅胶或60-80目、80-120目、100-200目等。在一些实施例中，硅胶是200-300目硅胶。

[0257] B. 从式IIa制备式IIb-1

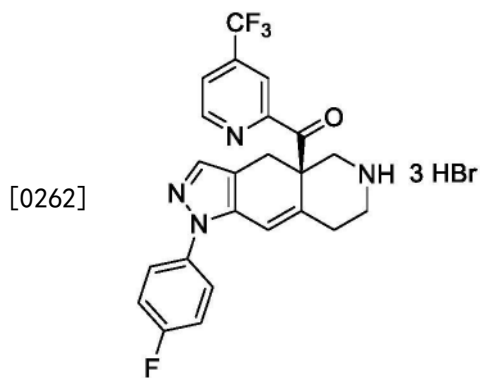
[0258] 式IIb-1的化合物可以通过多种方法制备。在一些实施例中，式IIb-1的化合物通过以下步骤制备：

[0259] (b) 形成包括式IIa的化合物：



(IIa)，

[0261] 和气态HBr的第二反应混合物以形成具有以下结构的式IIb-1的化合物：

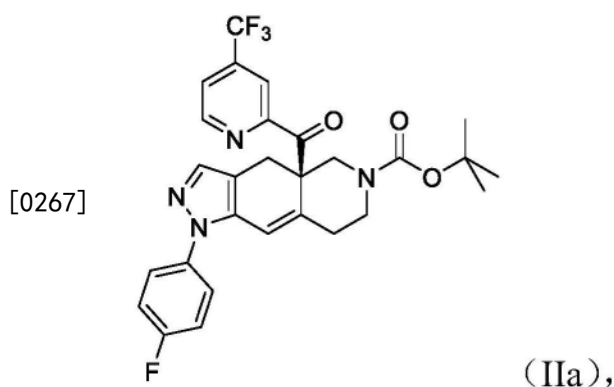


[0263] 气态HBr可以任何合适分压存在。

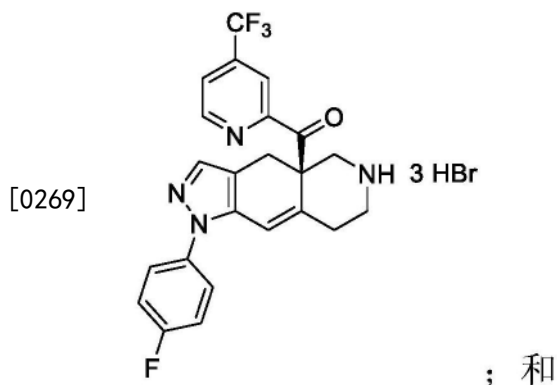
[0264] 第二反应混合物还可包含第二溶剂。第二溶剂可以是任何合适的溶剂，包括但不限于四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯或二甲苯。在一些实施例中，第二反应混合物进一步包括第二溶剂。在一些实施例中，第二溶剂可以是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯或二甲苯。在一些实施例中，第二反应混合物进一步包括甲苯。

[0265] 式I的化合物可以由式IIa的化合物制备。式IIa的化合物对应于美国专利号8,859,974的中间体29,即(R)-1-(4-氯苯基)-4a-(4-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-4a,5,7,8-四氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-甲酸叔丁酯。式IIa的化合物还可以命名为(R)-1-(4-氟苯基)-4a-(4-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-1,4,4a,5,7,8-六氢-6H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6-甲酸叔丁酯。在一些实施例中，式I的化合物通过以下步骤制备：

[0266] (b)形成包括式IIa的化合物：

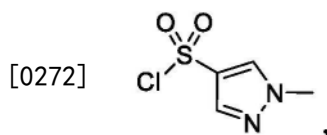


[0268] 和气态HBr的第二反应混合物以形成具有以下结构的式IIb-1的化合物：



[0270] (a)形成包括式IIb-1的化合物：

[0271] 三乙胺和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第一反应混合物：

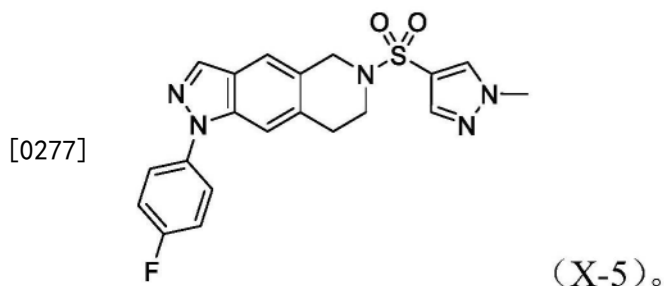


[0273] 其中磺酰氯以与式IIb-1的化合物的摩尔比为约1.2存在；

[0274] (a1) 将第一反应混合物与pH为4至5的水混合以形成第一有机相和第一水相；

[0275] (a2) 将第一有机相与水 and 氯化钠混合，其中水具有5至6的pH；以及

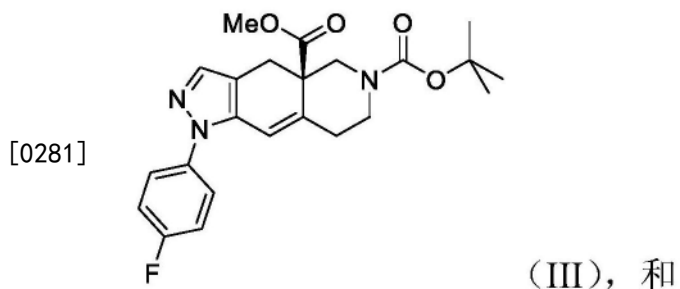
[0276] (a3) 将第一有机相和硅胶混合以制备式I的化合物，产率为至少60%并且纯度为至少98%，其中式I的化合物含有小于1% (w/w) 的式X-5的化合物：



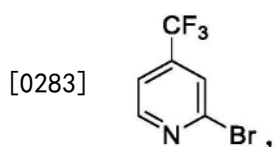
[0278] C. 从式III制备式IIa

[0279] 式IIa的化合物可以通过任何合适的方法制备。在一些实施例中，式IIa的化合物通过以下方式制备：

[0280] (c) 形成包括格氏试剂、式III的化合物：



[0282] 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第三反应混合物：



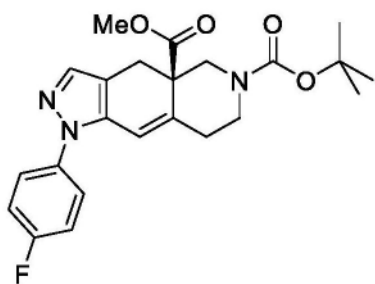
[0284] 其中吡啶以与式III的化合物的摩尔比为1.0至1.5存在，并且其中格氏试剂以与式III的化合物的摩尔比为1.5至1.7存在，以制备式IIa的化合物。

[0285] 用于制备式IIa的化合物的另外的实施例在下文部分IV中描述。

[0286] 在一些实施例中，制备式I的化合物的方法包括：

[0287] (c) 形成包括iPrMgBr、2-甲基四氢呋喃、甲苯、式III的化合物：

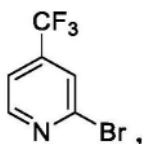
[0288]



(III), 和

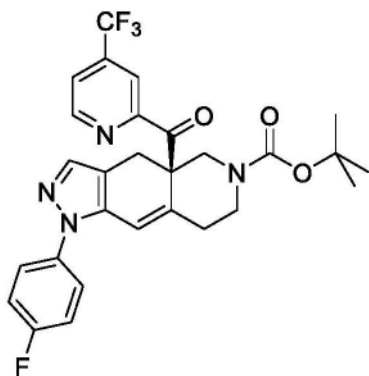
[0289] 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第三反应混合物:

[0290]



[0291] 其中吡啶以与式III的化合物的摩尔比为约1.4存在,并且其中格氏试剂以与式III的化合物的摩尔比为约1.65存在,以制备式IIa的化合物:

[0292]



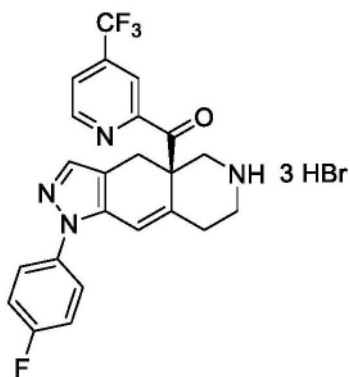
(IIa);

[0293] (c1) 向第三反应混合物中添加乙酸和水以形成后处理混合物;

[0294] (c2) 蒸馏后处理混合物以形成包括式IIa的化合物、含量小于100ppm的2-甲基四氢呋喃和含量小于0.5% (w/w) 的水的中间体混合物;

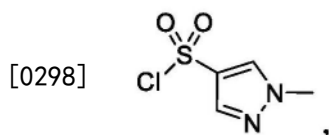
[0295] (b) 形成包括中间体混合物和气态HBr的第二反应混合物,以形成具有以下结构的式IIb-1的化合物:

[0296]

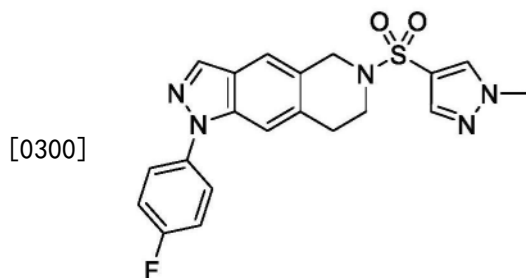


; 和

[0297] (a) 形成包括式IIb-1的化合物、三乙胺和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第一反应混合物:



[0299] 其中磺酰氯以与式IIb-1的化合物的摩尔比为约1.2存在,以制备式I的化合物,产率为至少60%并且纯度为至少98%,其中式I的化合物含有小于1% (w/w) 的式X-5的化合物:



(X-5)。

[0301] 在一些实施例中,制备式I的化合物的方法包括以下步骤(a):

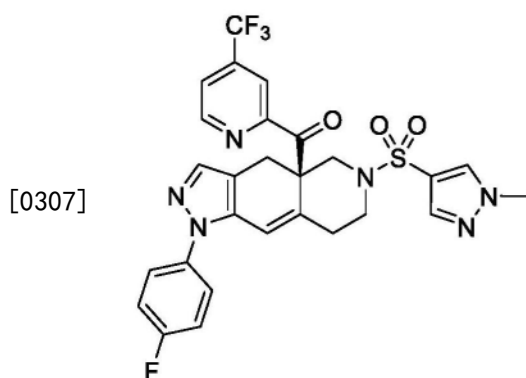
[0302] (a1) 将第一反应混合物与pH为4至5的水混合以形成第一有机相和第一水相;

[0303] (a2) 将第一有机相与水 and 氯化钠混合,其中水具有5至6的pH;以及

[0304] (a3) 将第一有机相和硅胶混合。

[0305] D. 式I的化合物的纯化

[0306] 式I的化合物可以通过多种方法纯化。在一些实施例中,本发明提供了一种纯化式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



(I)

[0308] 该方法包括:

[0309] (a) 使用

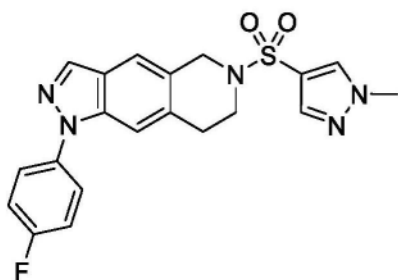
[0310] (i) 包括含量为至少95% (v/v) 的水、含量为0.05% (v/v) 至0.2% (v/v) 的甲酸和含量为1% (v/v) 至5% (v/v) 的乙腈的第一流动混合物,

[0311] (ii) 包括含量为45% (v/v) 至55% (v/v) 的水、含量为0.01% (v/v) 至0.1% (v/v) 的甲酸和含量为45% (v/v) 至55% (v/v) 的乙腈的第二流动混合物,和

[0312] (iii) 包括含量为5% (v/v) 至15% (v/v) 的水、含量为0.005% (v/v) 至0.02% (v/v) 的甲酸和含量为至少85% (v/v) 的乙腈的第三流动相通过高压液相色谱C18柱洗脱式I的化合物,

[0313] 以形成包括纯度为至少98%的式I的化合物和含量小于0.75% (w/w) 的式X-5的化合物的洗脱混合物:

[0314]



(X-5);

[0315] (a1) 将式I的化合物从洗脱混合物萃取到乙酸乙酯中以形成萃取混合物;

[0316] (a2) 在真空下将萃取混合物与甲基叔丁基醚 (MTBE) 混合以形成包括小于5% (v/v) 乙酸乙酯的MTBE混合物;

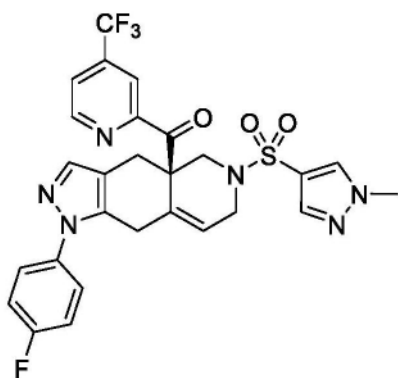
[0317] (d) 通过过滤器过滤MTBE混合物以形成过滤的MTBE混合物, 该过滤的MTBE混合物包括:

[0318] 式I的化合物,

[0319] 含量小于0.5% (w/w) 的式X-5的化合物,

[0320] 含量小于0.3% (w/w) 的式X-4的化合物:

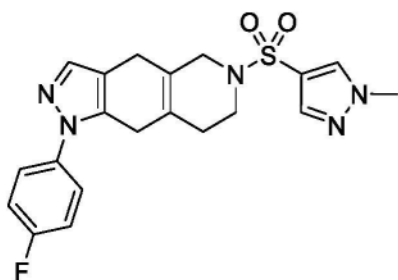
[0321]



(X-4), 和

[0322] 含量小于0.25% (w/w) 的式X-6的化合物:

[0323]



(X-6);

[0324] (e) 将过滤的MTBE混合物添加到庚烷中以形成沉淀的式I的化合物, 其中沉淀的式I的化合物包括含量小于20ppm的1,4-二溴戊烷;

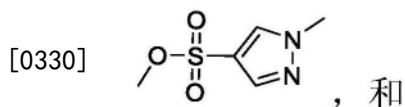
[0325] (f) 将沉淀的式I的化合物溶解在甲醇中以形成甲醇混合物; 以及

[0326] (g) 将甲醇混合物添加到水中以沉淀纯化的式I的化合物, 其中纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度, 并且包括

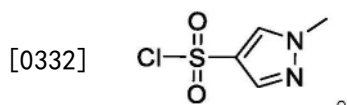
[0327] 含量小于0.5% (w/w) 的式X-5的化合物,

[0328] 含量小于6ppm的1,4-二溴戊烷,

[0329] 含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯:



[0331] 含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯:



[0333] 任何合适的过滤器都可用于本发明的纯化方法中。例如,过滤器可以是筒过滤器。在一些实施例中,过滤器可以是CUN0筒过滤器。

[0334] 在一些实施例中,纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且包括含量小于8ppm的1,4-二溴戊烷。

[0335] 在一些实施例中,纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且进一步包括含量小于20ppm的甲基溴和含量小于20ppm的2-溴丙烷。在一些实施例中,纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且进一步包括含量小于8ppm的甲基溴和含量小于8ppm的2-溴丙烷。在一些实施例中,纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且包括含量小于8ppm的甲基溴、含量小于8ppm的2-溴丙烷和含量小于8ppm的1,4-二溴戊烷。

[0336] 在一些实施例中,纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且包括含量小于0.1% (w/w) 的式X-4的化合物,

[0337] 含量小于0.2% (w/w) 的式X-5的化合物,

[0338] 含量小于0.2% (w/w) 的式X-6的化合物,

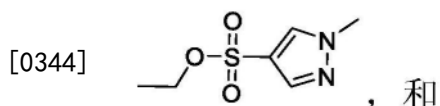
[0339] 含量小于4ppm的1,4-二溴戊烷,

[0340] 含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯,和

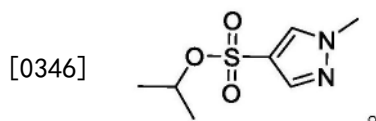
[0341] 含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯。

[0342] 在一些实施例中,纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且进一步包括

[0343] 含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯:



[0345] 含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯:



[0347] 在一些实施例中,纯化的式I的化合物具有至少99%的纯度,并且进一步包括

[0348] 含量小于0.1% (w/w) 的式X-4的化合物,

[0349] 含量小于0.2% (w/w) 的式X-5的化合物,

[0350] 含量小于0.2% (w/w) 的式X-6的化合物,

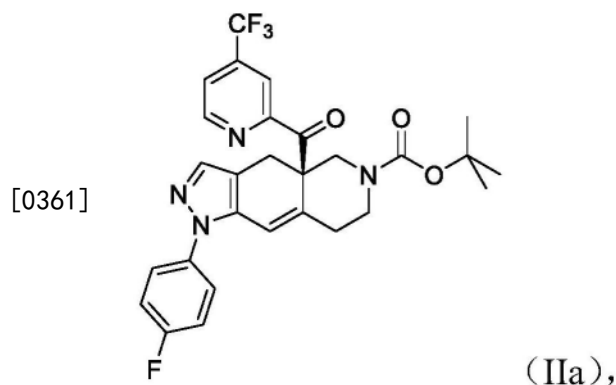
[0351] 含量小于4ppm的甲基溴,

[0352] 含量小于4ppm的2-溴丙烷,

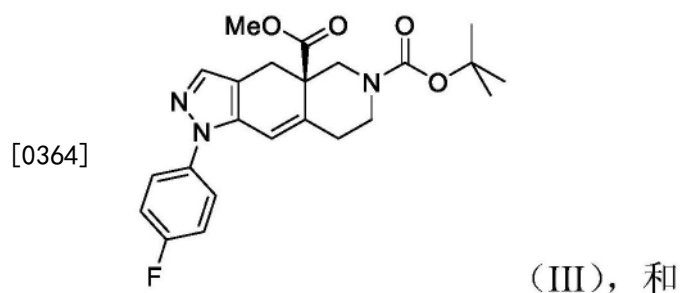
[0353] 含量小于4ppm的1,4-二溴戊烷,

[0354] 含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯,

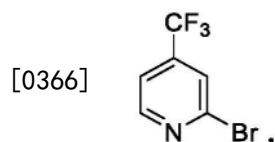
- [0355] 含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯，
 [0356] 含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯，和
 [0357] 含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯。
 [0358] 通过上述方法纯化的式I的化合物可以通过上述方法制备。
 [0359] IV. 从式III制备式IIA的方法
 [0360] 式IIa的化合物可以通过任何合适的方法制备。在一些实施例中，本发明提供了一种制备式IIa的化合物的方法：



- [0362] 该方法包括以下步骤：
 [0363] (c) 形成包括格氏试剂、式III的化合物：



- [0365] 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第三反应混合物：



- [0367] 其中吡啶以与式III的化合物的摩尔比为1.0至1.5存在，并且其中格氏试剂以与式III的化合物的摩尔比为1.5至1.7存在，以制备式IIa的化合物。

- [0368] 格氏试剂可以是任何合适的格氏试剂。在一些实施例中，格氏试剂包括iPrMgCl或iPrMgBr。在一些实施例中，格氏试剂包括iPrMgBr。

- [0369] 格氏试剂可以以与式III的化合物的任何合适的摩尔比存在。例如，格氏试剂可以以式III的化合物的摩尔比为1.0至2.0、或1.1至1.9、1.2至1.8、1.3至1.8、1.4至1.7、1.5至1.7或1.6至1.7存在。在一些实施例中，格氏试剂可以以与式III的化合物的摩尔比为1.5至1.7存在。格氏试剂可以以与式III的化合物的摩尔比为约1.5、或约1.55、1.60、1.65、1.70、或约1.75存在。在一些实施例中，格氏试剂可以以与式III的化合物的摩尔比为约1.65存在。

- [0370] 吡啶可以以与式III的化合物的任何合适比率存在。例如，吡啶可以以与式III的

化合物的摩尔比为1.0至2.0、1.0至1.9、1.0至1.8、1.0至1.7、1.0至1.6、1.0至1.5、1.1至1.5、1.2至1.5、或1.3至1.5存在。在一些实施例中,吡啶可以以与式III的化合物的摩尔比为1.0至1.5存在。吡啶可以以与式III的化合物的摩尔比为约1.0、或约1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或约2.0存在。在一些实施例中,吡啶可以以与式III的化合物的摩尔比为约1.4存在。

[0371] 第三反应混合物还可包含第三溶剂。第三溶剂可以是任何合适的溶剂,包括但不限于四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯二甲苯或其组合。在一些实施例中,第三反应混合物进一步包括第三溶剂。在一些实施例中,第三溶剂可以是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、二甲苯或其组合。在一些实施例中,第三反应混合物进一步包括2-甲基四氢呋喃和甲苯。

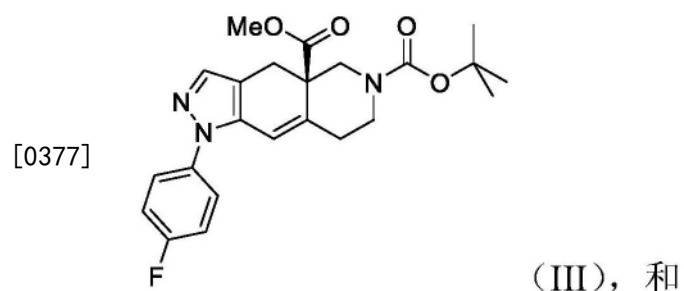
[0372] 在一些实施例中,制备式IIa的化合物的方法还包含:(c1)向第三反应混合物中添加酸和水以形成后处理混合物;以及(c2)蒸馏后处理混合物以形成包括式IIa的化合物、含量小于200ppm的2-甲基四氢呋喃和含量小于0.5% (w/w)的水的中间体混合物。

[0373] 步骤(c1)的酸可以是任何合适的酸。在一些实施例中,酸包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、己酸、辛酸、三氟乙酸或其混合物。在一些实施例中,酸包括乙酸。

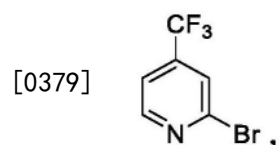
[0374] 中间体混合物可以包含任何量小于200ppm的2-甲基四氢呋喃。例如,中间体混合物可以包含含量小于200ppm、或小于190ppm、180ppm、170ppm、160ppm、150ppm、140ppm、130ppm、120ppm、110ppm、100ppm、90ppm、80ppm、70ppm、60ppm或小于50ppm的2-甲基四氢呋喃。在一些实施例中,中间体混合物可以包含含量小于100ppm的2-甲基四氢呋喃。

[0375] 在一些实施例中,制备式IIa的化合物的方法包括:

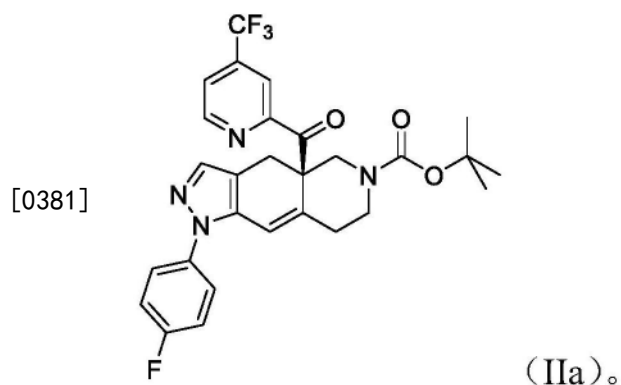
[0376] (c)形成包括iPrMgBr、2-甲基四氢呋喃、甲苯、式III的化合物:



[0378] 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第三反应混合物:



[0380] 其中吡啶以与式III的化合物的摩尔比为约1.4存在,并且其中格氏试剂以与式III的化合物的摩尔比为约1.65存在,以制备式IIa的化合物:

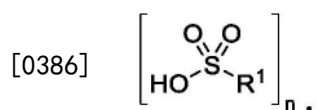


[0382] (c1) 向第三反应混合物中添加乙酸和水以形成后处理混合物;以及

[0383] (c2) 蒸馏后处理混合物以形成包括式IIa的化合物、含量小于100ppm的2-甲基四氢呋喃和含量小于0.5% (w/w) 的水的中间体混合物。

[0384] V. 从式IIb-2制备式J的方法

[0385] 在一些实施例中, HX是

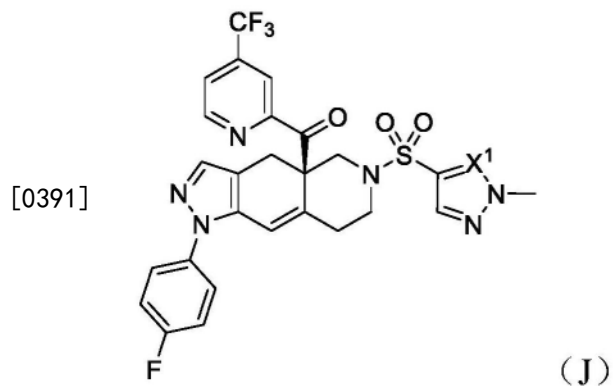


[0387] 其中

[0388] R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

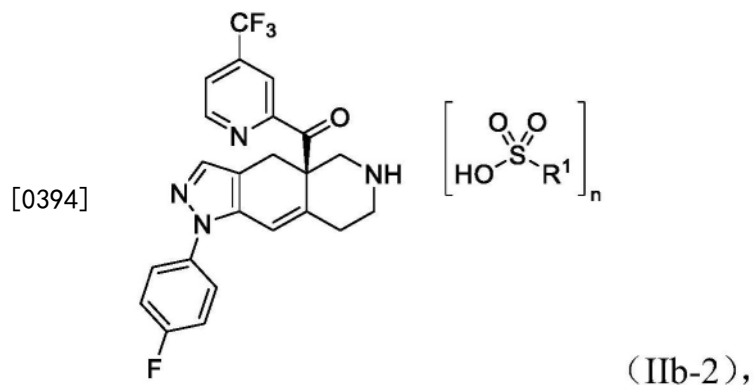
[0389] 下标n是1至4。

[0390] 在一些实施例中, 用于制备式J的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

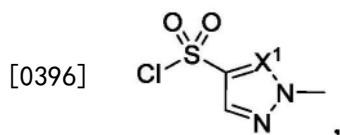


[0392] 包括:

[0393] (a) 形成包括式IIb-2的化合物:



[0395] 和磺酰氯的第四反应混合物:



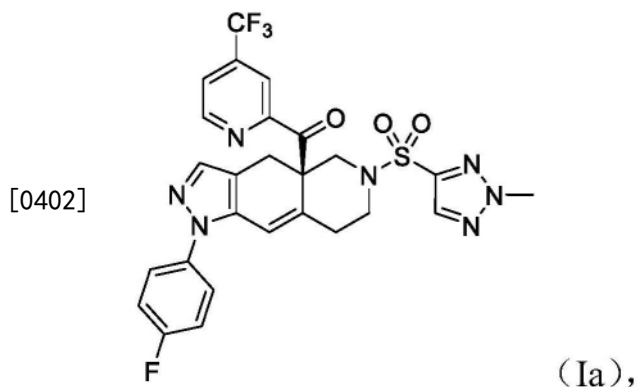
[0397] 以制备式J的化合物,产率为至少75%并且纯度为至少98%,其中

[0398] X^1 是 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $-\text{N}=\text{}$;

[0399] R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

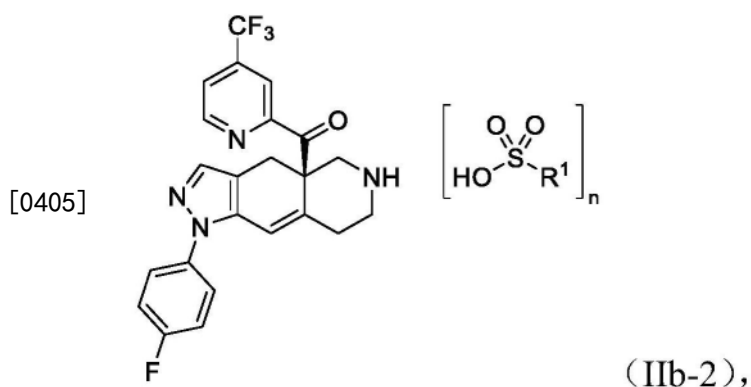
[0400] 下标n是1至4。

[0401] 在一些实施例中,用于制备式Ia的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

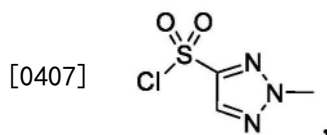


[0403] 包括:

[0404] (a) 形成包括式IIb-2的化合物:



[0406] 和2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯的第四反应混合物:



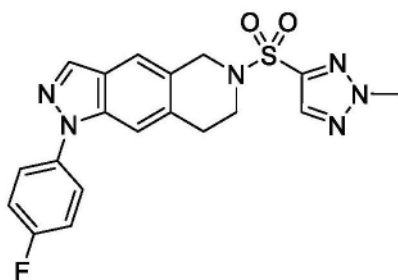
[0408] 以制备式Ia的化合物,产率为至少75%并且纯度为至少98%,其中

[0409] R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

[0410] 下标n是1至4。

[0411] 在一些实施例中,式I的化合物含有小于1% (w/w) 的式X-5a的化合物:

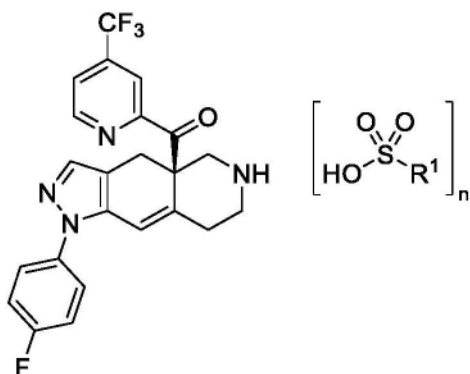
[0412]



(X-5a)。

[0413] 式I的化合物可以由式IIb-2的化合物制备：

[0414]

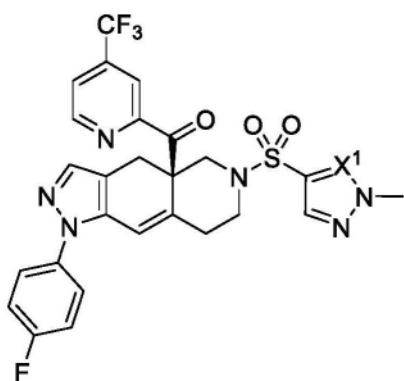


(IIb-2)。

[0415] A. 从式IIb-2制备式J

[0416] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式J的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

[0417]

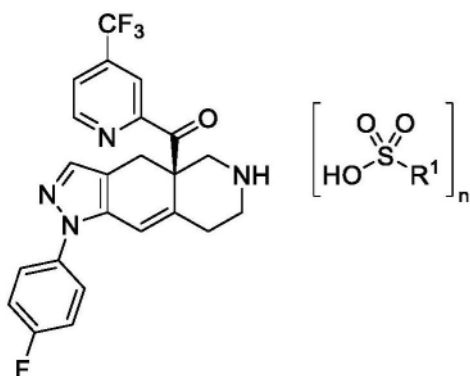


(J)

[0418] 该方法包括:

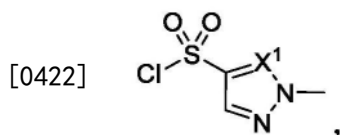
[0419] (a) 形成包括式IIb-2的化合物:

[0420]



(IIb-2),

[0421] 和磺酰氯的第四反应混合物:



[0423] 以制备式J的化合物,产率为至少75%并且纯度为至少98%,

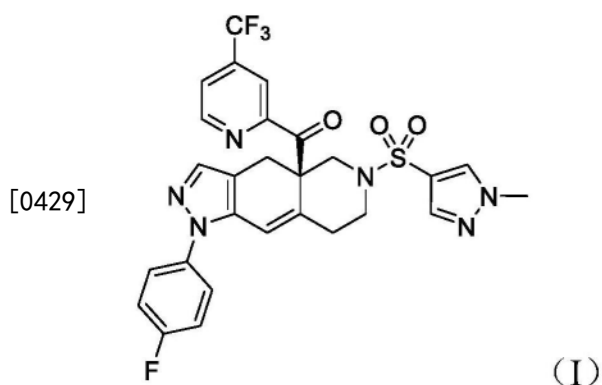
[0424] 其中

[0425] X^1 是 $-CH=$ 或 $-N=$;

[0426] R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

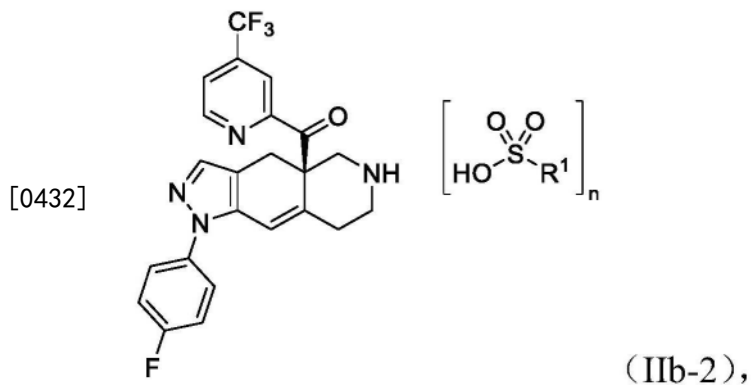
[0427] 下标n是1至4。

[0428] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

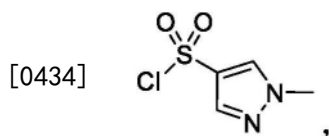


[0430] 该方法包括:

[0431] (a) 形成包括式IIb-2的化合物:



[0433] 和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第四反应混合物:



[0435] 以制备式I的化合物,产率为至少75%并且纯度为至少98%,

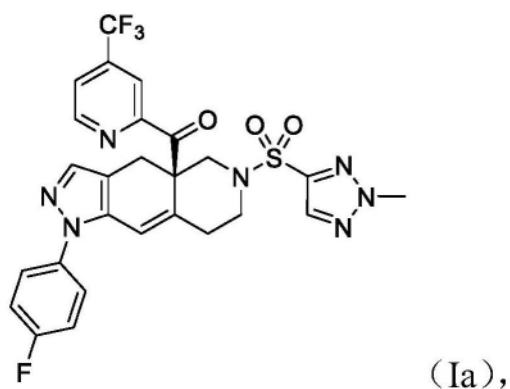
[0436] 其中

[0437] R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

[0438] 下标n是1至4。

[0439] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式Ia的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

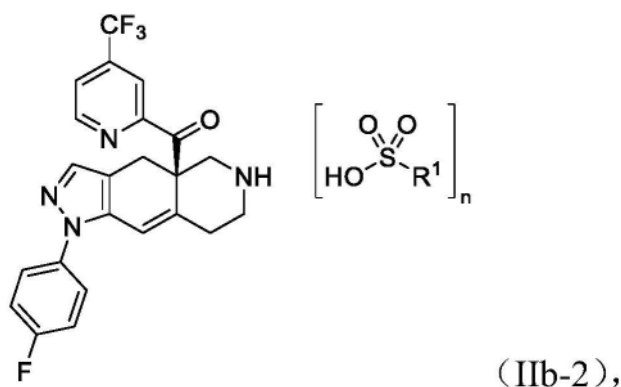
[0440]



[0441] 该方法包括:

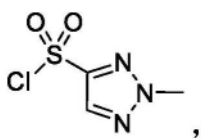
[0442] (a) 形成包括式IIb-2的化合物:

[0443]



[0444] 和2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯的第四反应混合物:

[0445]



[0446] 以制备式Ia的化合物,产率为至少75%并且纯度为至少98%,

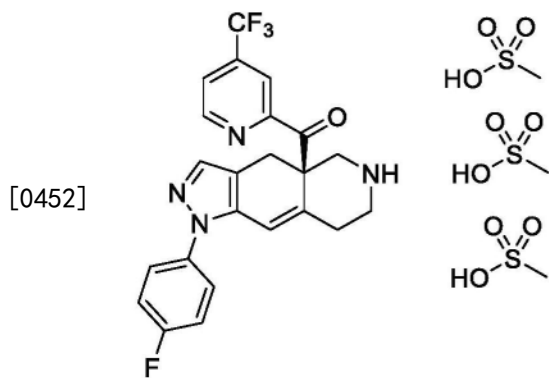
[0447] 其中

[0448] R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、苯基或4-甲基苯基;并且

[0449] 下标n是1至4。

[0450] 在一些实施例中, R^1 是 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基、苯基或4-甲基苯基。在一些实施例中, R^1 是甲基、乙基、 $-\text{CF}_3$ 、苯基或4-甲基苯基。在一些实施例中, R^1 是甲基。

[0451] 下标n可以是1、2、3或4。在一些实施例中,下标n是1。在一些实施例中,下标n是2。在一些实施例中,下标n是3。在一些实施例中,下标n是4。在一些实施例中,式IIb-2的化合物具有以下结构:



[0453] 在一些实施例中,第四反应混合物进一步包括非亲核胺碱。任何合适的非亲核胺碱可用于第四反应混合物中。在一些实施例中,非亲核胺碱包括三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、N,N-二甲基异丙胺(DIMAN)、1-乙基哌啶、N-甲基吗啉、N-甲基吡咯烷、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、奎宁环、4-吡咯烷基吡啶、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)或其混合物。在一些实施例中,非亲核胺碱包括三乙胺。

[0454] 第四反应混合物可以包含任何合适的溶剂。例如,溶剂可以是有机溶剂,其包含但不限于乙酸乙酯、乙酸异丙酯和乙酸正丁酯。在一些实施例中,第四反应混合物进一步包括第四溶剂。在一些实施例中,第四溶剂包含乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯或其混合物。在一些实施例中,第四反应混合物进一步包括乙酸乙酯。

[0455] 第四反应混合物中使用的磺酰氯可以以与式IIb-2的化合物的任何合适的摩尔比存在。例如,磺酰氯可以与式IIb-2的化合物的摩尔比为0.5至2.0,与式IIb-2的化合物的摩尔比为0.5至1.5、0.6至1.4、0.7至1.3、0.8至1.2、或0.9至1.1存在。在一些实施例中,磺酰氯以与式IIb-2的化合物的摩尔比为0.5至1.5存在。磺酰氯可以以与式IIb-2的化合物的摩尔比为0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4或1.5存在。在一些实施例中,磺酰氯可以以与式IIb-2的化合物的摩尔比为约1.0存在。

[0456] 式J、式I或式Ia的化合物可以以任何合适的产率制备。例如,式J、式I或式Ia的化合物可以以至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少95%的产率制备。在一些实施例中,式J、式I或式Ia的化合物可以以至少75%的产率制备。

[0457] 式I的化合物可以任何合适产率制备。例如,式I的化合物可以以至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少95%的产率制备。在一些实施例中,式I的化合物可以以至少75%的产率制备。

[0458] 式J、式I或式Ia的化合物可以以任何合适的纯度制备。例如,式J、式I或式Ia的化合物可以以至少90%、或91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98或至少99%的纯度制备。在一些实施例中,式J、式I或式Ia的化合物可以以至少96%的纯度制备。在一些实施例中,式J、式I或式Ia的化合物可以以至少97%的纯度制备。在一些实施例中,式J、式I或式Ia的化合物可以以至少98%的纯度制备。在一些实施例中,式J、式I或式Ia的化合物可以以至少99%的纯度制备。

[0459] 式I的化合物可以以任何合适的纯度制备。例如,式I的化合物可以以至少90%、或91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或至少99%的纯度制备。在一些实施例中,式I的化合物可以以至少96%的纯度制备。在一些实施例中,式I的化合物可以以至少97%的

纯度制备。在一些实施例中，式I的化合物可以以至少98%的纯度制备。在一些实施例中，式I的化合物可以以至少99%的纯度制备。

[0460] 在一些实施例中，制备式J、式I或式Ia的化合物的方法进一步包括以下步骤：

[0461] (a1) 向第四反应混合物中添加甲醇；以及

[0462] (a2) 向第四反应混合物中添加水以沉淀式J、式I或式Ia的化合物。

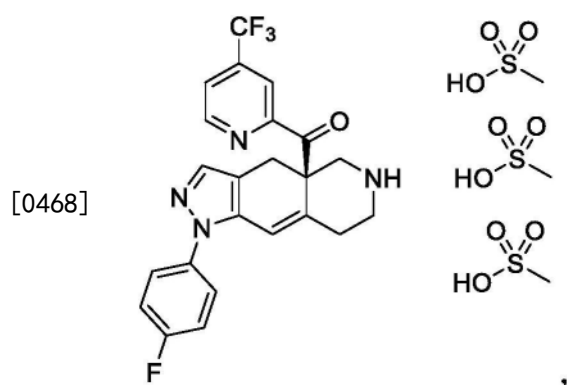
[0463] 在一些实施例中，制备式I的化合物的方法进一步包括以下步骤：

[0464] (a1) 向第四反应混合物中添加甲醇；以及

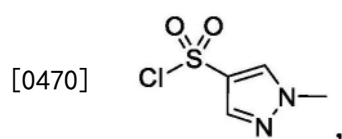
[0465] (a2) 向第四反应混合物中添加水以沉淀式I的化合物。

[0466] 在一些实施例中，从式IIb-2的化合物制备式I的化合物的方法包括以下步骤：

[0467] (a) 形成包括式IIb-2的化合物



[0469] 三乙胺、乙酸乙酯和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第四反应混合物：

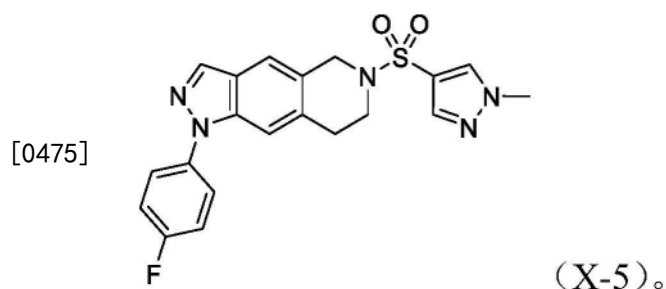


[0471] 其中磺酰氯以与式IIb-2的化合物的比率为约1.0存在；

[0472] (a1) 向第四反应混合物中添加甲醇；以及

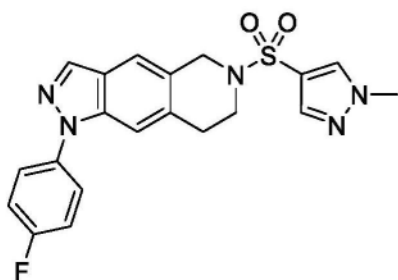
[0473] (a2) 向第四反应混合物中添加水以沉淀式I的化合物，产率为至少75%并且纯度为至少98%。

[0474] 式I的化合物可以用任何可接受量的式X-5制备：



[0476] 例如，可以制备含有小于5% (w/w) 或4% (w/w)、3% (w/w)、2% (w/w)、1% (w/w)、0.9% (w/w)、0.8% (w/w)、0.75% (w/w)、0.7% (w/w)、0.6% (w/w)、0.5% (w/w)、0.4% (w/w)、0.3% (w/w)、0.25% (w/w)、0.2% (w/w) 或小于0.1% (w/w) 的式X-5的化合物的式I的化合物。在一些实施例中，可以制备含有小于1% (w/w) 的式X-5的化合物的式I的化合物：

[0477]

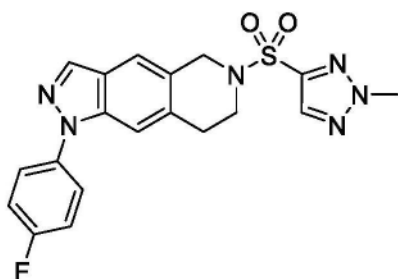


(X-5)。

[0478] 在一些实施例中,可以制备含有小于0.75% (w/w) 的式X-5的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.5% (w/w) 的式X-5的化合物的式I的化合物。在一些实施例中,可以制备含有小于0.2% (w/w) 的式X-5的化合物的式I的化合物。

[0479] 在一些实施例中,式Ia的化合物含有小于1% (w/w) 的式X-5a的化合物:

[0480]

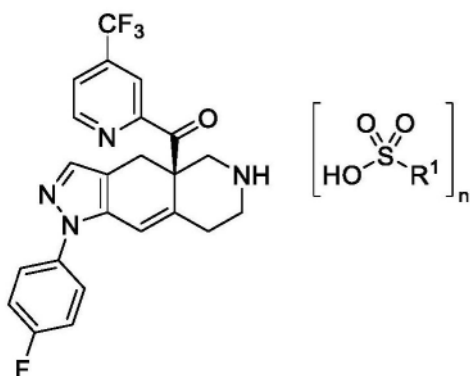


(X-5a)。

[0481] B. 从式IIa制备式IIb-2

[0482] 式IIb-2的化合物可由式IIa的化合物制备。在一些实施例中,本发明提供了一种制备式IIb-2的化合物的方法:

[0483]

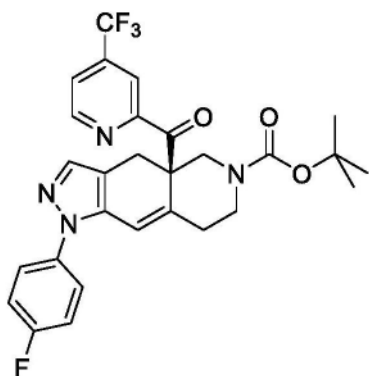


(IIb-2),

[0484] 该方法包括:

[0485] (b) 形成包括式IIa的化合物:

[0486]



(IIa), 和

[0487] 下式的磺酸的第五反应混合物：



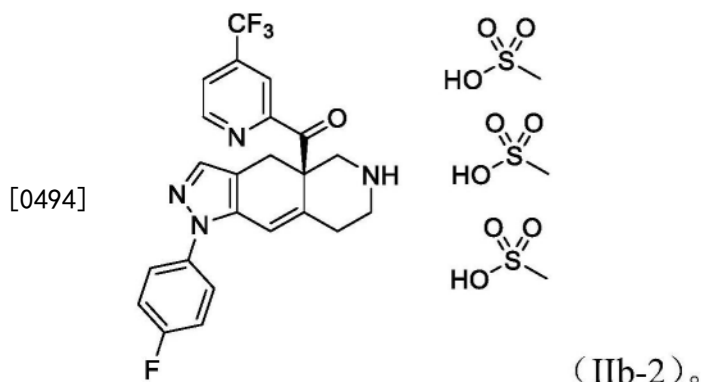
[0489] 以形成式IIb-2的化合物，

[0490] 其中

[0491] R^1 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、苯基或 4-甲基苯基；并且

[0492] 下标 n 是 1 至 4。

[0493] 下标 n 可以是 1、2、3 或 4。在一些实施例中，下标 n 是 1。在一些实施例中，下标 n 是 2。在一些实施例中，下标 n 是 3。在一些实施例中，下标 n 是 4。在一些实施例中，式 IIb-2 的化合物具有以下结构：

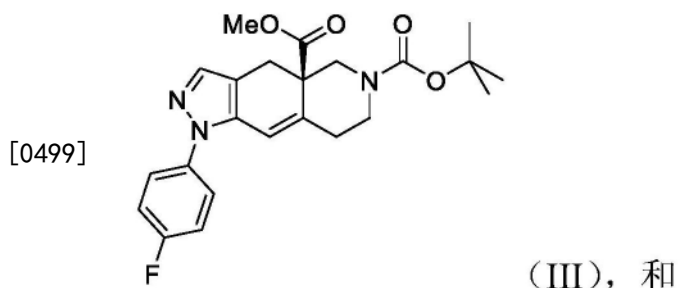


[0495] 第五反应混合物可以包含任何合适的溶剂。在一些实施例中，第五反应混合物包含第五溶剂。第五溶剂可以包含但不限于戊烷、己烷、庚烷、苯、甲苯、二乙醚、四氢呋喃、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、二氯甲烷和氯仿。在一些实施例中，第五溶剂包含乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基甲酰胺 (DMF)、甲醇、乙醇、二乙醚、甲基叔丁基醚 (MTBE)、甲苯或其组合。在一些实施例中，第五反应混合物包含乙腈。

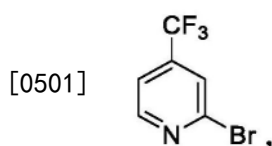
[0496] C. 从式 III 制备式 IIa

[0497] 式 IIa 的化合物可以通过多种方法制备。在一些实施例中，式 IIa 的化合物可以通过以下步骤制备：

[0498] (c) 形成包括格氏试剂、式 III 的化合物：



[0500] 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第六反应混合物：



[0502] 其中吡啶以与式 III 的化合物的摩尔比为 2.8 至 3.2 存在，并且其中格氏试剂以与

式III的化合物的摩尔比为2.8至3.3存在,以制备式IIa的化合物。

[0503] 格氏试剂可以是任何合适的格氏试剂。在一些实施例中,格氏试剂包括iPrMgCl或iPrMgBr。在一些实施例中,格氏试剂包括iPrMgCl。

[0504] 格氏试剂可以以与式III的化合物的任何合适的摩尔比存在。例如,格氏试剂可以以与式III的化合物的摩尔比为2.0至4.0、或2.5至3.5、2.6至3.4、2.7至3.3、2.8至3.3、2.8至3.2、2.9至3.2、2.9至3.1存在。在一些实施例中,格氏试剂可以以与式III的化合物的摩尔比为2.8至3.3存在。在一些实施例中,格氏试剂可以以与式III的化合物的摩尔比为2.9至3.2存在。格氏试剂可以以与式III的化合物的摩尔比为约2.90、或约2.95、3.00、3.05、3.10、3.15或约3.20存在。在一些实施例中,格氏试剂可以以与式III的化合物的摩尔比为约3.05存在。

[0505] 吡啶可以以与式III的化合物的任何合适比率存在。例如,吡啶可以以与式III的化合物的摩尔比为2.0至4.0、或2.5至3.5、2.6至3.4、2.7至3.3、2.8至3.2、2.9至3.1存在。在一些实施例中,吡啶可以以与式III的化合物的摩尔比为2.8至3.2存在。吡啶可以以与式III的化合物的摩尔比为约2.5、或约2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4或约3.5存在。在一些实施例中,吡啶可以以与式III的化合物的摩尔比为约3.0存在。

[0506] 第六反应混合物还可包含第六溶剂。第六溶剂可以是任何合适的溶剂,其包含但不限于四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、二甲苯或其组合。在一些实施例中,第六反应混合物进一步包括第六溶剂。在一些实施例中,第六溶剂可以是四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯、二甲苯或其组合。在一些实施例中,第六反应混合物进一步包括2-甲基四氢呋喃和甲苯。

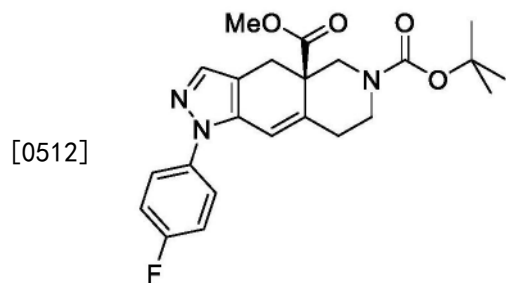
[0507] 在一些实施例中,制备式IIa的化合物的方法还包含:(c1)向第六反应混合物中添加酸和水以形成后处理混合物;以及(c2)蒸馏后处理混合物以形成包括式IIa的化合物的中间体混合物。

[0508] 步骤(c1)的酸可以是任何合适的酸。在一些实施例中,酸包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、己酸、辛酸、三氟乙酸或其混合物。在一些实施例中,酸包括乙酸。

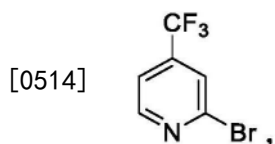
[0509] 在一些实施例中,第六反应混合物进一步包括包含式IIa的化合物的中间体混合物。

[0510] 在一些实施例中,制备式IIb-2的化合物的方法包括以下步骤:

[0511] (c)形成包括四氢呋喃、甲苯、iPrMgCl、式III的化合物:



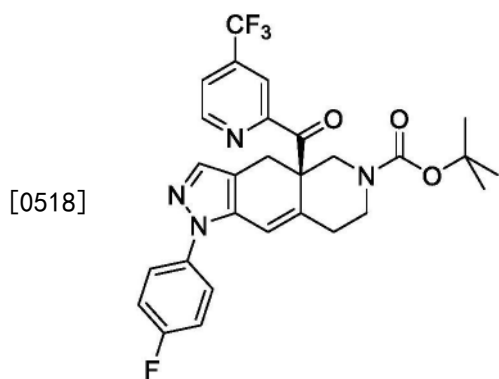
[0513] 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第六反应混合物:



[0515] 其中吡啶以与式III的化合物的摩尔比为约3.0存在,并且其中格氏试剂以与式III的化合物的摩尔比为3.05存在;

[0516] (c1)向第六反应混合物中添加乙酸和水以形成后处理混合物;

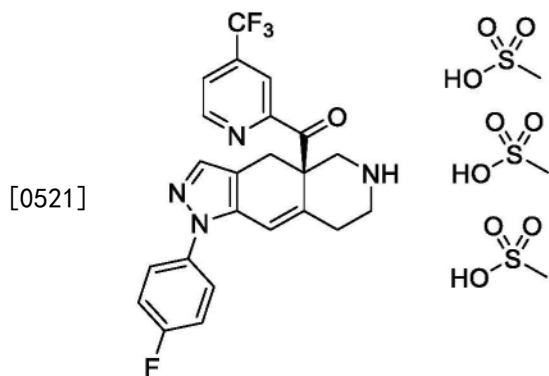
[0517] (c2)蒸馏后处理混合物以形成包括式IIa的化合物的中间体混合物:



(IIa); 以及

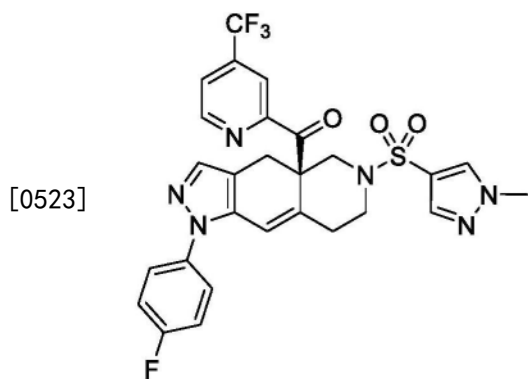
[0519] (b)形成包括中间体混合物、

[0520] 乙腈和甲烷磺酸的第五反应混合物以形成式IIb-2的化合物:



(IIb-2)。

[0522] 在一些实施例中,本发明提供了一种制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法:

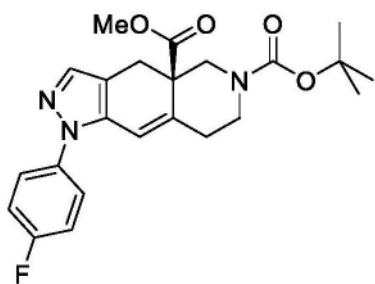


(I)

[0524] 该方法包括:

[0525] (c)形成包括四氢呋喃、甲苯、iPrMgCl、式III的化合物:

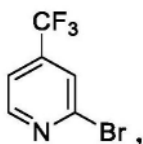
[0526]



(III), 和

[0527] 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第六反应混合物:

[0528]

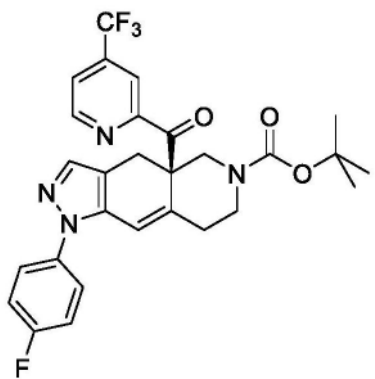


[0529] 其中吡啶以与式III的化合物的摩尔比为约3.0存在,并且其中格氏试剂以与式III的化合物的摩尔比为3.05存在;

[0530] (c1)向第六反应混合物中添加乙酸和水以形成后处理混合物;

[0531] (c2)蒸馏后处理混合物以形成包括式IIa的化合物的中间体混合物:

[0532]

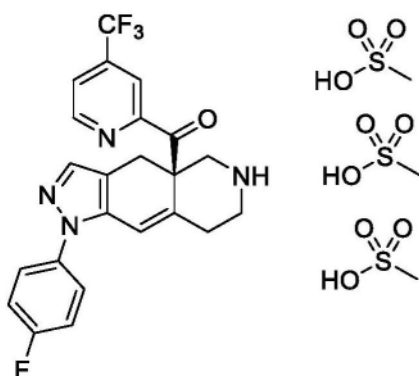


(IIa);

[0533] (b)形成包括中间体混合物、

[0534] 乙腈和甲烷磺酸的第五反应混合物以形成式IIb-2的化合物:

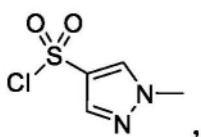
[0535]



(IIb-2);

[0536] (a)形成包括式IIb-2的化合物、三乙胺、乙酸乙酯和1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的第四反应混合物:

[0537]

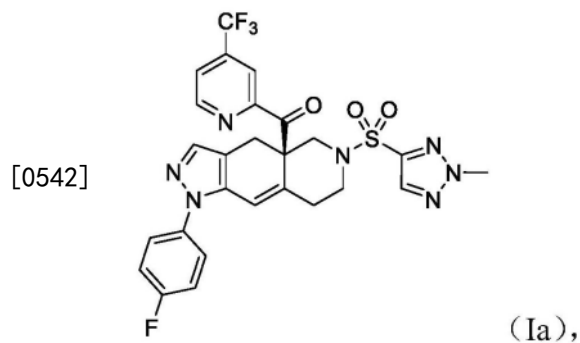


[0538] 其中磺酰氯以与式IIb-2的化合物的比率为约1.0存在；

[0539] (a1) 向第四反应混合物中添加甲醇；以及

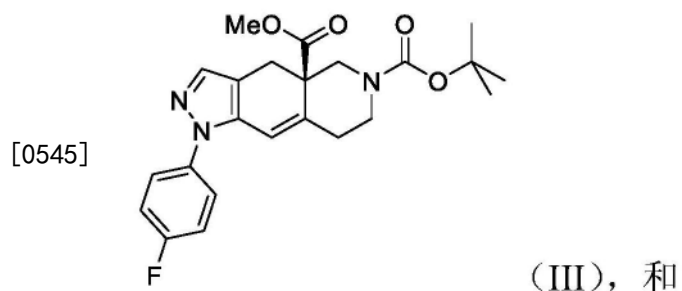
[0540] (a2) 向反应混合物中添加水以沉淀式I的化合物，产率为至少75%并且纯度为至少98%。

[0541] 在一些实施例中，本发明提供了一种制备式Ia的化合物或其药学上可接受的盐的方法：

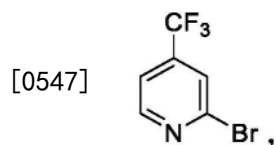


[0543] 该方法包括：

[0544] (c) 形成包括四氢呋喃、甲苯、iPrMgCl、式III的化合物：



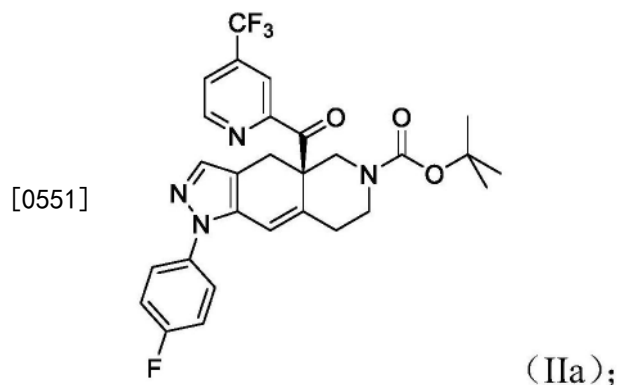
[0546] 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶的第六反应混合物：



[0548] 其中吡啶以与式III的化合物的摩尔比为约3.0存在，并且其中格氏试剂以与式III的化合物的摩尔比为约3.05存在；

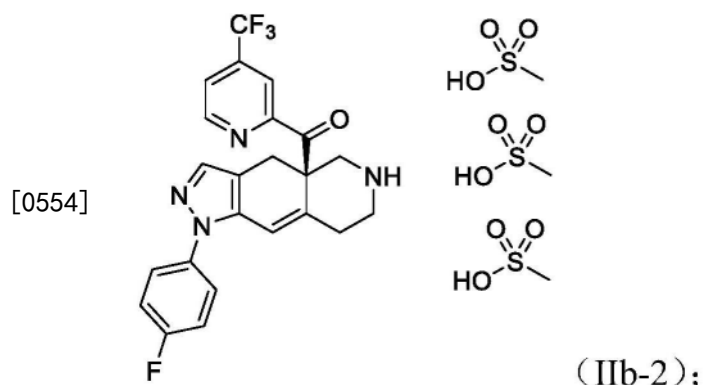
[0549] (c1) 向第六反应混合物中添加乙酸和水以形成后处理混合物；

[0550] (c2) 蒸馏后处理混合物以形成包括式IIa的化合物的中间体混合物：

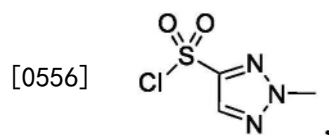


[0552] (b)形成包括中间体混合物、

[0553] 乙腈和甲烷磺酸的第五反应混合物以形成式IIb-2的化合物：



[0555] (a)形成包括式IIb-2的化合物、三乙胺、乙酸乙酯和2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯的第四反应混合物：



[0557] 其中磺酰氯以与式IIb-2的化合物的比率为约1.0存在；

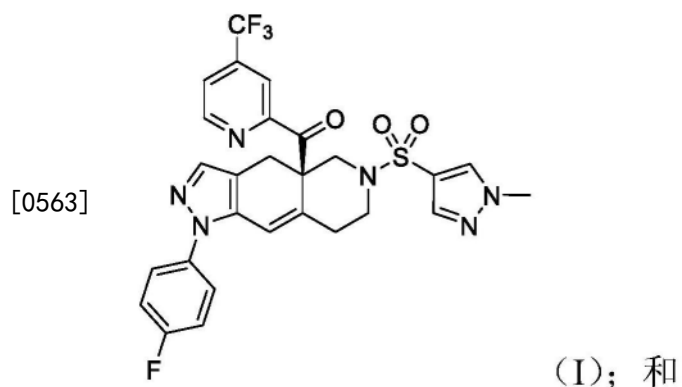
[0558] (a1)向第四反应混合物中添加甲醇；以及

[0559] (a2)向反应混合物中添加水以沉淀式Ia的化合物，产率为至少75%并且纯度为至少98%。

[0560] VI. 低杂质组合物

[0561] 本发明提供了具有低杂质含量的式I的组合物。在一些实施例中，本发明提供了一种组合物，其包含：

[0562] 含量为至少99% (w/w) 的式I的化合物：

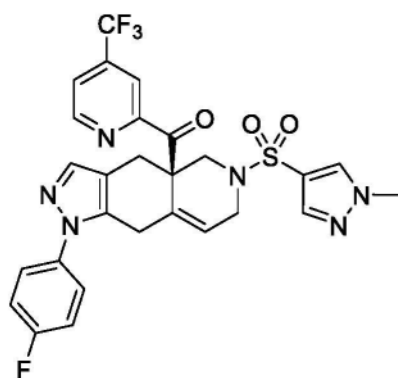


[0564] 含量为0.01% (w/w) 至1% (w/w) 的一种或多种杂质。

[0565] 式I的组合物可以包含以0.01% (w/w) 至1% (w/w) 的总量存在的一种或多种杂质。在一些实施例中，杂质包含以下中的至少一种：

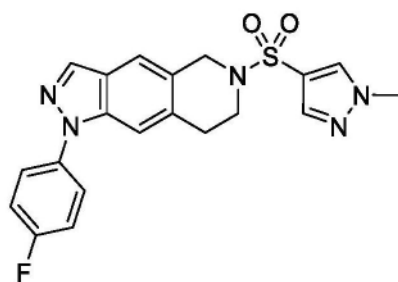
[0566] 含量小于0.5% (w/w) 的式X-4的化合物：

[0567]



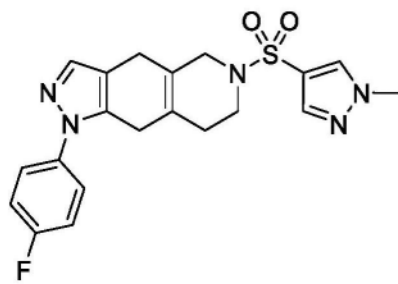
[0568] 含量小于0.2% (w/w) 的式X-5的化合物:

[0569]



[0570] 含量小于0.1% (w/w) 的式X-6的化合物:

[0571]



[0572] 存在于式I的化合物的组合物中的杂质可以包含含量小于1% (w/w) 的式X-4的化合物。例如,式I的化合物的组合物可以包含小于1.0% (w/w) 或小于0.9% (w/w)、0.8% (w/w)、0.75% (w/w)、0.7% (w/w)、0.6% (w/w)、0.5% (w/w)、0.4% (w/w)、0.3% (w/w)、0.25% (w/w)、0.2% (w/w) 或小于0.1% (w/w) 的式X-4的化合物。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有小于0.5% (w/w) 的式X-4的化合物。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有小于0.3% (w/w) 的式X-4的化合物。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有小于0.1% (w/w) 的式X-4的化合物。

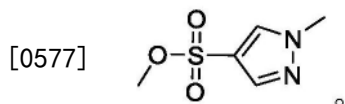
[0573] 式I的化合物的组合物中存在的杂质可以包含含量小于1% (w/w) 的式X-5的化合物。例如,包括式I的化合物的组合物可以含有小于1.0% (w/w) 或小于0.9% (w/w)、0.8% (w/w)、0.75% (w/w)、0.7% (w/w)、0.6% (w/w)、0.5% (w/w)、0.4% (w/w)、0.3% (w/w)、0.25% (w/w)、0.2% (w/w) 或小于0.1% (w/w) 的式X-5的化合物。在一些实施例中,包含式I的化合物的组合物可以含有小于1% (w/w) 的式X-5的化合物。在一些实施例中,包含式I的化合物的组合物可以含有小于0.75% (w/w) 的式X-5的化合物。在一些实施例中,包含式I的化合物的组合物可以含有小于0.5% (w/w) 的式X-5的化合物。在一些实施例中,包含式I的化合物的组合物可以含有小于0.2% (w/w) 的式X-5的化合物。

[0574] 存在于包括式I的化合物的组合物中的杂质可以含有小于1.0% (w/w) 或小于

0.9% (w/w)、0.8% (w/w)、0.75% (w/w)、0.7% (w/w)、0.6% (w/w)、0.5% (w/w)、0.4% (w/w)、0.3% (w/w)、0.25% (w/w)、0.2% (w/w)或小于0.1% (w/w)的式X-6的化合物。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有小于0.25% (w/w)的式X-6的化合物。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有小于0.2% (w/w)的式X-6的化合物。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有小于0.1% (w/w)的式X-6的化合物。

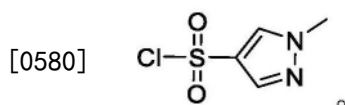
[0575] 在一些实施例中,杂质包括:含量小于0.1% (w/w)的式X-4的化合物;含量小于0.15% (w/w)的式X-5的化合物;和含量小于0.1% (w/w)的式X-6的化合物。

[0576] 存在于包括式I的化合物的组合物中的杂质可以含有含量小于10ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯:



[0578] 例如,包括式I的化合物的组合物可以含有含量小于10ppm、或小于9ppm、8ppm、7ppm、6ppm、5ppm或小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯杂质。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有含量小于8ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯杂质。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯杂质。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯杂质。

[0579] 存在于包括式I的化合物的组合物中的杂质可以含有含量小于10ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯:



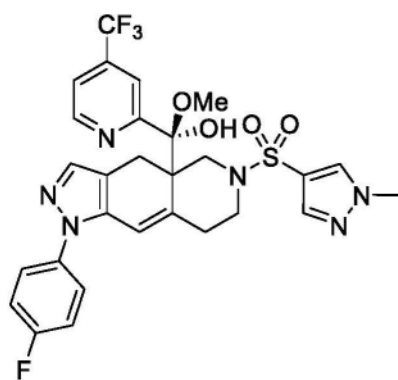
[0581] 例如,包括式I的化合物的组合物可以含有含量小于10ppm、或小于9ppm、8ppm、7ppm、6ppm、5ppm或小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有含量小于8ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有含量小于6ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯。在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物可以含有含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯。

[0582] 在一些实施例中,杂质进一步包括:含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯;和含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯。在一些实施例中,杂质进一步包括:含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯;含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯,含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯和含量小于4ppm的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯。

[0583] 包括式I的化合物的组合物还可以含有以下杂质中的一种或多种:

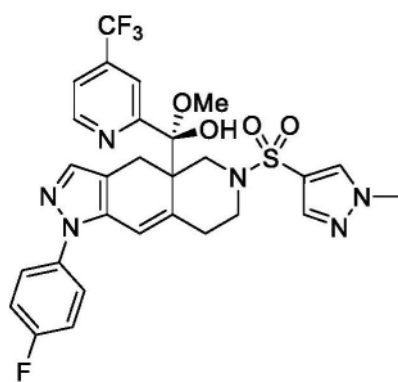
[0584] 含量小于0.40% (w/w)的具有式X-D的化合物:

[0585]



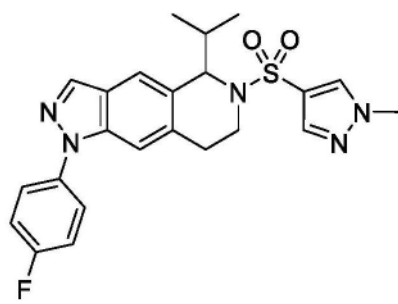
[0586] 含量小于0.40% (w/w) 的具有式X-E的化合物:

[0587]



[0588] 含量小于0.30% (w/w) 的具有式X-F的化合物:

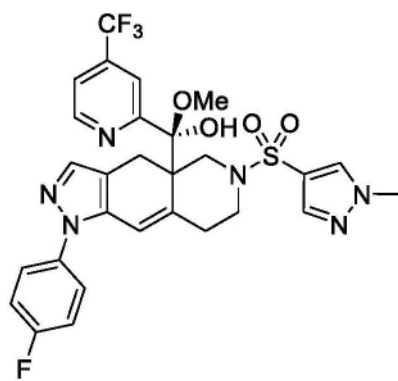
[0589]



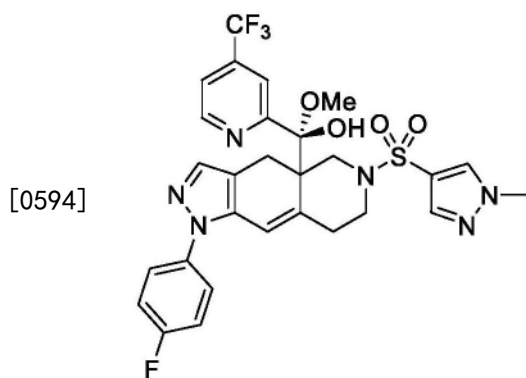
[0590] 在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物还可以含有以下杂质中的一种或多种:

[0591] 含量小于0.40% (w/w) 的具有式X-D的化合物:

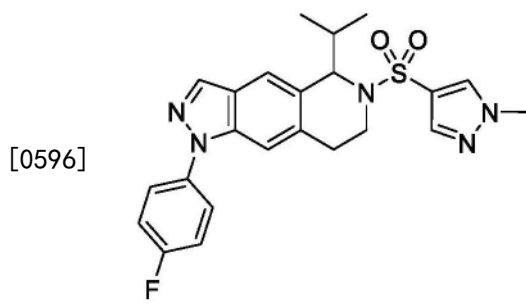
[0592]



[0593] 含量小于0.40% (w/w) 的具有式X-E的化合物:

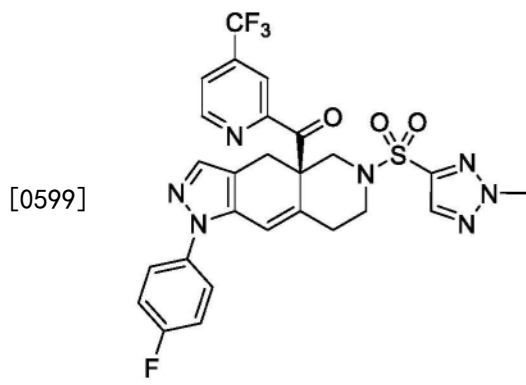


[0595] 在一些实施例中,包括式I的化合物的组合物还可以含有含量小于0.30% (w/w) 的具有式X-F的化合物:



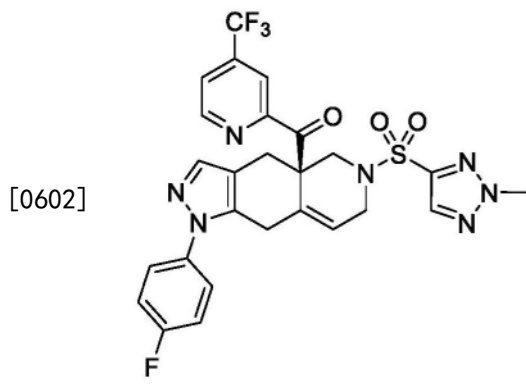
[0597] 在一些实施例中,本发明提供了以下的组合物:

[0598] 含量为至少99% (w/w) 的式Ia的化合物:

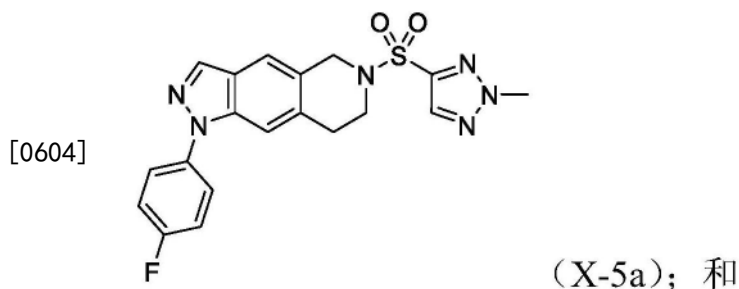


[0600] 含量为0.01% (w/w) 至1% (w/w) 的一种或多种杂质。在一些实施例中,杂质包含以下中的至少一种:

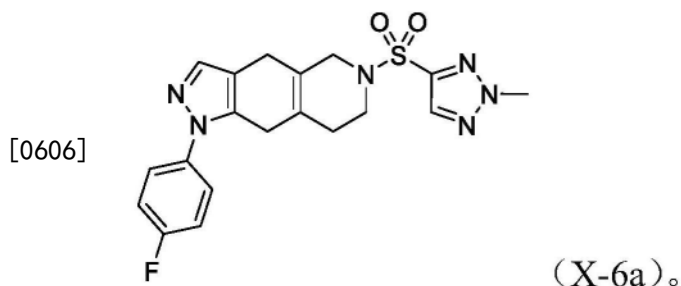
[0601] 含量小于0.5% (w/w) 的式X-4a的化合物:



[0603] 含量小于0.2% (w/w) 的式X-5a的化合物:



[0605] 含量小于0.1% (w/w) 的式X-6a的化合物:

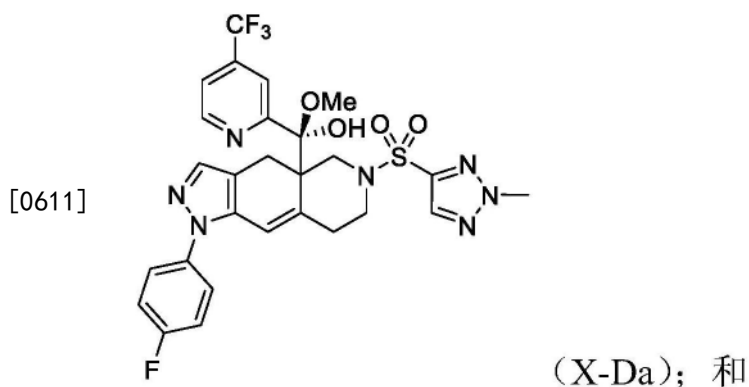


[0607] 在一些实施例中, 杂质包括: 含量小于0.1% (w/w) 的式X-4a的化合物; 含量小于0.15% (w/w) 的式X-5a的化合物; 和含量小于0.1% (w/w) 的式X-6a的化合物。

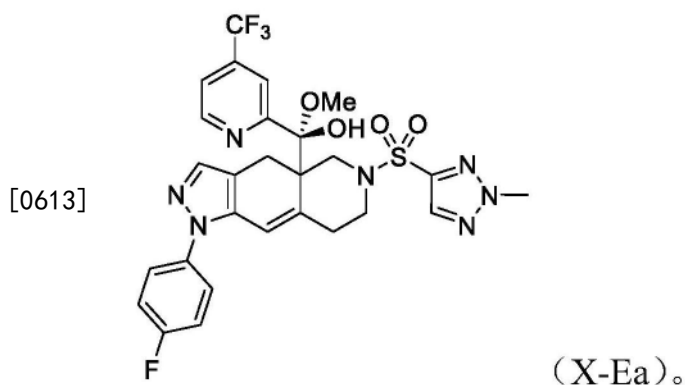
[0608] 在一些实施例中, 杂质进一步包括以下中的一种或多种: 含量小于4ppm的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯; 含量小于4ppm的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酸甲酯; 含量小于4ppm的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酸乙酯; 以及含量小于4ppm的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酸异丙酯。在一些实施例中, 杂质进一步包括: 含量小于4ppm的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯; 含量小于4ppm的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酸甲酯; 含量小于4ppm的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酸乙酯; 以及含量小于4ppm的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酸异丙酯。

[0609] 在一些实施例中, 杂质进一步包括:

[0610] 含量小于0.40% (w/w) 的式X-Da的化合物



[0612] 含量小于0.40% (w/w) 的式X-Ea的化合物

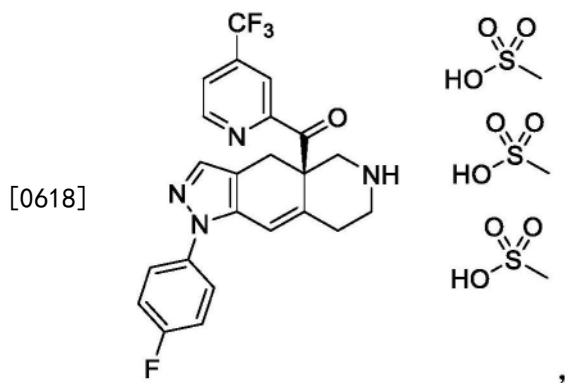


[0614] VII. 式IIb的晶型

[0615] 本发明还提供了式IIb的化合物的晶型。

[0616] A. (R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡唑并[3,4-g]异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基)吡啶 - 2 - 基) 甲酮三 - 甲烷磺酸

[0617] 在一些实施例中,本发明提供了一种(R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡唑并[3,4-g]异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基)吡啶 - 2 - 基) 甲酮三 - 甲烷磺酸的晶型:



[0619] 其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图具有在约 $18.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $18.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $19.7^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。

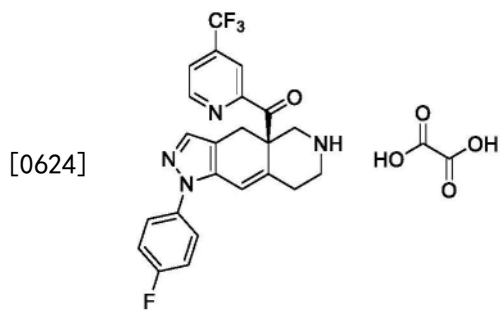
[0620] 在一些实施例中,XRPD进一步包括在约 $9.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $16.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $17.6^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。在一些实施例中,XRPD进一步包括在约 $5.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $14.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $17.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $19.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $20.8^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $22.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $23.4^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $25.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。在一些实施例中,XRPD包括在约 $5.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $9.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $14.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $16.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $17.6^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $17.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $18.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $18.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $19.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $19.7^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $20.8^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $22.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $23.4^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $25.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。在一些实施例中,晶型的特征在于XRPD图基本上如图2所示。

[0621] 在一些实施例中,晶型的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图具有起始为约 167° 的吸热。在一些实施例中,晶型的特征在于DSC热谱图基本上如图3所示。

[0622] B. (R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡唑并[3,4-g]异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基)吡啶 - 2 - 基) 甲酮草酸

[0623] 在一些实施例中,本发明提供了一种(R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 -

4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮草酸的晶型:



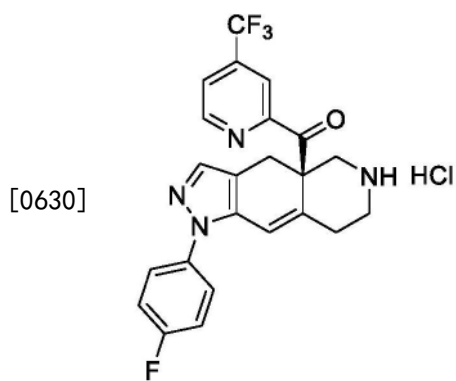
[0625] 其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图具有在约 $6.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $8.4^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $10.6^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $15.6^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。

[0626] 在一些实施例中,XRPD进一步包括在约 $12.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $13.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $25.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。在一些实施例中,XRPD进一步包括在约 $16.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $17.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $18.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $19.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $21.7^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $22.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $23.7^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $24.6^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。在一些实施例中,XRPD进一步包括在约 $6.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $8.4^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $10.6^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $12.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $13.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $15.6^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $16.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $17.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $18.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $19.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $21.7^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $22.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $23.7^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $24.6^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $25.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。在一些实施例中,晶型的特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图基本上如图5所示。

[0627] 在一些实施例中,晶型的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图具有起始为约 168° 的吸热。在一些实施例中,晶型的特征在于DSC热谱图基本上如图6所示。

[0628] C. (R) - (1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮盐酸

[0629] 在一些实施例中,本发明提供了一种(R) - (1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-盐酸的晶型:



[0631] 其特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图具有在约 $15.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $22.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $23.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $24.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。

[0632] 在一些实施例中,XRPD进一步包括在约 $7.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $13.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $14.8^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $17.7^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $18.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $19.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $23.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $25.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。在一些实施例中,XRPD进一步包括在约 $8.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $11.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $21.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $26.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $27.2^{\circ}2-\theta \pm$

$0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $28.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $30.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $32.4^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。在一些实施例中,XRPD包括在约 $7.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $8.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $11.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $13.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $14.8^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $15.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $17.7^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $18.3^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $19.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $21.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $22.0^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $23.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $23.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $24.5^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $25.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $26.9^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $27.2^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $28.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 、 $30.1^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 和 $32.4^{\circ}2-\theta \pm 0.2^{\circ}2-\theta$ 处的峰。在一些实施例中,晶型的特征在于X射线粉末衍射(XRPD)图基本上如图8所示。

[0633] 在一些实施例中,晶型的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图具有起始为约 215° 的吸热。在一些实施例中,晶型的特征在于DSC热谱图基本上如图9所示。

[0634] VIII.组合物

[0635] 在一些实施例中,本发明提供了一种包含本发明的低杂质组合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0636] 本发明的低杂质组合物可以制备并以各种经口、肠胃外和局部剂型施用。经口制剂包含适合于患者摄入的片剂、丸剂、粉末、糖衣丸、胶囊、液体、锭剂、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等。本发明的低杂质组合物也可以通过注射施用,即静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内施用。另外,本文所述的化合物可以通过吸入例如鼻施用。另外,本发明的低杂质组合物可以经皮施用。还可通过眼内、阴道内和直肠内途径(包含栓剂、吹入剂、粉末和气雾剂制剂)施用本发明的式I的化合物(例如类固醇吸入剂,参见Rohatagi,《临床药理学杂志(J.Clin.Pharmacol.)》35:1187-1193,1995;Tjwa,《过敏性哮喘免疫学年报(Ann.Allergy Asthma Immunol.)》75:107-111,1995)。因此,本发明还提供了包含一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂以及式I的化合物的药物组合物。

[0637] 对于从本发明的低杂质组合物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包含粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊、栓剂和可分散的颗粒。固体载体可以是一种或多种还可用作稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料的物质。关于制剂和施用的技术细节在科学和专利文献中有良好地描述,参见例如最新版本的《雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,Maack Publishing Co,Easton PA("Remington's")。

[0638] 在粉末中,载体是细碎的固体,其与细碎的活性组分混合。在片剂中,活性组分与具有所需粘合特性的载体和根据需要的另外的赋形剂以合适的比例混合并且以期望的形状和尺寸压制。

[0639] 粉末、胶囊和片剂优选地含有5%或10%至70%的活性化合物。合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、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”旨在包含具有包封材料作为载体的活性化合物的制剂,该载体提供囊,其中有或无其他赋形剂的活性组分被载体包围,从而与之结合。类似地,包含扁囊和锭剂。片剂、粉末、胶囊、丸剂、扁囊和锭剂可以用作适合经口施用的固体剂型。

[0640] 合适的固体赋形剂是碳水化合物或蛋白质填充剂,其包含但不限于糖,包含乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;玉米、小麦、大米、马铃薯或其他植物的淀粉;纤维素,诸如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠;和树胶,包含阿拉伯和黄蓍胶;以及蛋白质,诸如明胶和胶原蛋白。如果需要,可以添加崩解剂或增溶剂,诸如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼

脂、藻酸或其盐,诸如藻酸钠。

[0641] 糖衣丸芯提供有合适的包衣,诸如浓缩糖溶液,其也可以含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中以用于产物鉴定或表征活性化合物的量(即剂量)。本发明的药物制剂也可以使用例如由明胶制成的推入配合式胶囊以及由明胶和诸如甘油或山梨糖醇的包衣制成的软密封胶囊经口使用。推入配合式胶囊可以含有与填充剂或粘合剂(诸如乳糖或淀粉)、润滑剂(诸如滑石粉或硬脂酸镁),以及任选的稳定剂混合的式I的化合物。在软胶囊中,式I的化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,诸如具有或不具有稳定剂的脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。

[0642] 为了制备栓剂,首先将低熔点蜡(诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物)熔融并通过搅拌将活性组分均匀地分散在其中。然后将熔融的均质混合物倒入常规尺寸的模具中,使其冷却,从而固化。

[0643] 液体形式的制剂包含溶液、悬浮液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。对于肠胃外注射,可以将液体制剂配制成在聚乙二醇水溶液中的溶液。

[0644] 还包含固体形式制剂,其意图在使用前不久转变成用于经口施用的液体形式制剂。此类液体形式包含溶液、悬浮液和乳液。这些制剂除活性组分外还可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲液、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0645] 可以通过将式I的化合物悬浮在植物油(诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(诸如液体石蜡)或这些的混合物中来配制油悬浮液。油悬浮液可以含有增稠剂,诸如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂以提供可口的经口制剂,诸如甘油、山梨糖醇或蔗糖。这些制剂可以通过添加诸如抗坏血酸的抗氧化剂来保存。作为可注射油媒介物的实例,参见Minto,《(药理学和实验疗法杂志(J.Pharmacol.Exp.Ther.))》281:93-102,1997。本发明的药物制剂也可以呈水包油乳液的形式。油相可以是如上所述的植物油或矿物油或其混合物。合适的乳化剂包含天然存在的树胶,诸如阿拉伯树胶和黄蓍胶;天然存在的磷脂,诸如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,诸如脱水山梨糖醇单油酸酯;以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,诸如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。乳液也可以含有甜味剂和调味剂,如在糖浆和酏剂的制剂中。此类制剂还可以含有缓和剂、防腐剂或着色剂。

[0646] 本发明的式I的化合物可以通过局部途径经皮递送,配制成涂抹棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、胶冻、涂剂、粉末和气雾剂。

[0647] 式I的化合物和本发明的组合物也可以作为微球递送以用于在体内缓慢释放。例如,微球可以经由皮内注射皮下缓慢释放的含药物的微球(参见Rao,《生物材料科学聚合物版(J.Biomater.Sci.Polym.Ed.)》7:623-645,1995);作为可生物降解和可注射的凝胶制剂(参见例如,Gao,《药学研究(Pharm.Res.)》,12:857-863,1995);或作为用于经口施用的微球(参见例如,Eyles,《药学与药理学杂志(J.Pharm.Pharmacol.)》49:669-674,1997)来施用。经皮和皮内途径均提供持续递送达数周或数月。

[0648] 在一些实施例中,本发明的式I化合物的制剂可以通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即使用与脂质体连接或直接与寡核苷酸连接的配体,该配体与细胞表面膜蛋白受体结合从而导致内吞。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面带有对靶细胞具有特异性的配体或以其他方式优先针对特定器官的情况下,可以在体内将GR调节剂递送集

中到靶细胞中。(参见例如Al-Muhammed,《微囊法杂志(J.Microencapsul.)》13:293-306, 1996;Chonn,《生物技术当前述评(Curr.Opin.Biotechnol.)》6:698-708,1995;Ostro,《美国医院药学杂志(Am.J.Hosp.Pharm.)》46:1576-1587,1989)。

[0649] 药物制剂优选呈单位剂型。以此类形式,将制剂细分为含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,该包装含有离散量的制剂,诸如包装的片剂、胶囊和小瓶或安瓿中的粉末。同样,单位剂型本身可以是胶囊、片剂、扁囊或锭剂,或者可以是适当数量的呈包装形式的这些中的任一种。

[0650] 单位剂量制剂中活性成分的量可以根据特定应用和活性成分的效力在0.1mg至10000mg,更通常为1.0mg至1000mg,最通常为10mg至500mg之间变化或调整。例如,剂量可以是50mg或100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg或500mg。如果需要,该组合物还可以含有其它相容的治疗剂。

[0651] 给药方案还考虑了本领域众所周知的药代动力学参数,即吸收速率、生物利用度、代谢、清除率等(参见例如,Hidalgo-Aragones(1996)《类固醇生物化学与分子生物学杂志(J.Steroid Biochem.Mol.Biol.)》58:611-617;Groning(1996)《药物(Pharmazie)》51:337-341;Fotherby(1996)《怀孕(Conception)》54:59-69;Johnson(1995)《药学科学杂志(J.Pharm.Sci.)》84:1144-1146;Rohatagi(1995)《药物(Pharmazie)》50:610-613;Brophy(1983)《欧洲临床药理学杂志(Eur.J.Clin.Pharmacol.)》24:103-108;最新的上述雷明顿)。现有技术允许临床医生确定每个个别患者、GR和/或MR调节剂和所治疗疾病或病症的给药方案。

[0652] 式I的化合物的制剂的单次或多次施用可以根据患者所需要和耐受的剂量和频率来施用。制剂应提供足够量的活性剂以有效治疗疾病状态。因此,在一个实施例中,用于经口施用式I的化合物的药物制剂的每日量为每天每千克体重约0.5mg至约30mg。在一个替代实施例中,使用的剂量为每位患者每天每千克体重约1mg至约20mg。与经口施用相比,可以使用较低的剂量,特别是在将药物施用于解剖学上隐蔽的部位(诸如脑脊髓液(CSF)空间),进入血流、进入体腔或进入器官的内腔时。局部施用中可以使用显著更高的剂量。用于制备肠胃外施用的包含式I的化合物的制剂的实际方法对于本领域技术人员而言是已知的或显而易见的,并在诸如上述雷明顿的出版物中有更详细的描述。还参见Nieman,“受体介导的抗类固醇作用(Receictor Mediaed Antistero Action)”,Agarwal等人,编辑,De Gruyter,New York(1987)。

[0653] 本文所述的化合物可以与彼此组合使用,与已知可用于调节糖皮质激素受体的其他活性剂组合使用,或与可能单独无效但可有助于活性剂功效的辅助剂组合使用。

[0654] 在一些实施例中,共同施用包含在第二活性剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内施用一种活性剂。共同施用包含同时、近似同时(例如,在彼此之间约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依次施用两种活性剂。在一些实施例中,共同施用可以通过共同配制来完成,即,制备包含两种活性剂的单一药物组合物。在一些实施例中,活性剂可以单独配制。在一些实施例中,活性剂和/或辅助剂可以彼此连接或缀合。

[0655] 在将包含本发明的式I的化合物的药物组合物在一种或多种可接受的载体中配制之后,可以将其放置在适当的容器中并贴上标签以治疗指定的病症。对于式I的化合物的施用,此类标记将包含例如关于施用量、频率和方法的说明。

[0656] 在一些实施例中,本发明的组合物可用于肠胃外施用,诸如静脉内(IV)施用或向体腔或器官内腔的施用。用于施用的制剂通常将包括溶解在一种或多种药学上可接受的载

体中的本发明组合物的溶液。另外,无菌固定油可以常规地用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包含合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,诸如油酸的脂肪酸同样可用于制备可注射物。这些溶液是无菌的并且通常不含不需要的物质。这些制剂可通过常规的众所周知的灭菌技术灭菌。制剂可以含有接近生理条件所需的药学上可接受的辅助物质,诸如pH调节剂和缓冲剂,张力调节剂,例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。这些制剂中本发明组合物的浓度可以在很大范围内变化,并且将根据所选择的特定施用方式和患者的需要,主要根据流体体积、粘度、体重等进行选择。对于IV施用,该制剂可以是无菌可注射制剂,诸如无菌可注射水性或油性悬浮液。这种悬浮液可以根据已知技术使用那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,诸如1,3-丁二醇的溶液。

[0657] 在一些实施例中,本发明组合物的制剂可以通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即使用与脂质体连接或直接与寡核苷酸连接的配体,该配体与细胞表面膜蛋白受体结合从而导致内吞。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面带有对靶细胞具有特异性的配体或以其他方式优先针对特定器官的情况下,可以在体内将本发明组合物递送集中到靶细胞中。(参见例如Al-Muhammed,《微囊法杂志(J.Microencapsul.)》13:293-306,1996;Chonn,《生物技术当前述评(Curr.Opin.Biotechnol.)》6:698-708,1995;Ostro,《美国医院药学杂志(Am.J.Hosp.Pharm.)》46:1576-1587,1989)。

[0658] IX. 方法和用途

[0659] 在一些实施例中,本发明提供了一种通过调节糖皮质激素受体来治疗障碍或病症的方法,该方法包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的本发明的低杂质组合物或本发明的药物组合物中的任一种,从而治疗该障碍或病症。

[0660] 在一些实施例中,本发明提供了一种通过拮抗糖皮质激素受体来治疗障碍或病症的方法,该方法包括向需要此类治疗的受试者施用有效量的本发明的低杂质组合物或本发明的药物组合物中的任一种。

[0661] 在一些实施例中,所述障碍或病症选自以下组成的组:肌萎缩侧索硬化(ALS)、肥胖症、糖尿病、心血管疾病、高血压、X综合征、抑郁症、焦虑症、青光眼、神经退行性疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、库欣综合症、库欣病、癌症、肝脏疾病、骨质疏松症、肌肉虚弱、由肾上腺疾病相关的皮质醇过量引起的障碍、成瘾、精神病、厌食症、恶病质、创伤后应激综合征、手术后骨折、GR相关代谢障碍、重度精神病性抑郁症、轻度认知障碍、痴呆、高血糖、应激障碍、抗精神病药引起的体重增加、谵妄、抑郁症患者的认知障碍、产后精神病、产后抑郁和早产儿的神经系统障碍。

[0662] 在一些实施例中,该方法包含施用一种或多种第二药剂(例如治疗剂)。在一些实施例中,该方法包含施用治疗有效量的一种或多种第二药剂(例如治疗剂)。在一些实施例中,第二药剂是已知可用于调节糖皮质激素受体的药剂。在一些实施例中,第二药剂是用于治疗肌萎缩侧索硬化(ALS)、肥胖症、糖尿病、心血管疾病、高血压、X综合征、抑郁症、焦虑症、青光眼、神经退行性疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、库欣综合症、库欣病、癌症、肝脏疾病、骨质疏松症、肌肉虚弱、由肾上腺疾病相关的皮质醇过量引起的障碍、成瘾、精神病、厌食症、恶病质、创伤后应激综合征、手术后骨折、GR相关代谢障碍、重度精神病性抑郁症、轻度认知障碍、痴呆、高血糖、应激障碍、抗精神病药引起的体重增加、谵妄、抑郁症患者的认知障碍、

产后精神病、产后抑郁和早产儿的神经系统障碍的药剂。在一些实施例中，第二药剂是用于治疗重度精神病性抑郁症、应激障碍或抗精神病药引起的体重增加的药剂。在一些实施例中，第二药剂是用于治疗非酒精性脂肪性肝病和/或非酒精性脂肪性肝炎的药剂。在一些实施例中，第二药剂是用于治疗成瘾障碍的药剂。在一些实施例中，第二药剂是用于治疗癌症的药剂。在一些实施例中，第二药剂是抗癌剂。在一些实施例中，第二试剂是化学治疗剂。

[0663] 在一些实施例中，本发明的低杂质组合物或本发明的药物组合物中的任一种可用于通过调节糖皮质激素受体来治疗障碍或病症的方法。

[0664] 在一些实施例中，本发明的低杂质组合物或本发明的药物组合物中的任一种可用于通过拮抗糖皮质激素受体来治疗障碍或病症的方法。

[0665] 在一些实施例中，本发明的低杂质组合物或本发明的药物组合物中的任一种可用于制造通过调节糖皮质激素受体来治疗障碍或病症的药物。

[0666] 在一些实施例中，本发明的低杂质组合物或本发明的药物组合物中的任一种可用于制造通过拮抗糖皮质激素受体来治疗障碍或病症的药物。

[0667] X. 实例

[0668] 以下缩写用于以下方法：

[0669]	°C	摄氏度
	ACN	乙腈
	aq	水性
	atm	大气压
	Boc	叔丁氧基羰基
	DIPEA	二异丙基乙胺
	eq或equiv	当量
	FA	甲酸
	g	克
	HDPE	高密度聚乙烯
	IPAC	乙酸异丙酯
	Kg	千克
	L	升
	M	摩尔
	mbar	毫巴
	2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
	mins	分钟
	mL	毫升
	MTBE	甲基叔丁基醚
	nm	纳米
	NMR	核磁共振
	份	
	ppm	百万分率
	r. t.	室温

THF	四氢呋喃
μm	微米
wt/wt	重量/重量

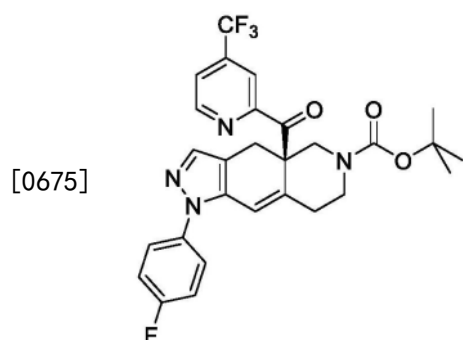
[0670] X射线粉末衍射 (XRPD) 使用配备有Cu X射线管和Pixcel检测器系统的Panalytical Xpert Pro衍射仪进行XRPD分析。等温样品以透射模式分析,并在低密度聚乙烯膜之间保持。使用的XRPD程序包含以下参数:(1)范围3-40°2θ,(2)步长0.013°, (3)计数时间99秒,和(4)约22分钟运行时间。使用HighScore Plus 2.2c软件分选XRPD模式。

[0671] 差示扫描量热法 (DSC) DSC分析在Perkin Elmer Jade差示扫描量热仪上进行。将精确称重的样品置于卷曲的铝盘中。将每个样品在氮气下以10℃/分钟的速率加热至最大300℃。使用金属铟作为校准标准品。在转变开始时报告温度至最接近的0.01度。

[0672] 本发明的反应步骤可进行任何合适的反应时间。例如,反应时间可以持续数分钟、数小时或数天。在一些实施例中,反应时间可以持续若干小时,诸如至少八小时。在一些实施例中,反应时间可以持续若干小时,诸如至少过夜。在一些实施例中,反应时间可以持续若干天。在一些实施例中,反应时间可以持续至少两小时。在一些实施例中,反应时间可以持续至少八小时。在一些实施例中,反应时间可以持续至少若干天。在一些实施例中,反应时间可以持续约二小时或约4小时或约6小时,或约8小时,或约10小时,或约12小时,或约14小时,或约16小时,或约18小时,或约20小时,或约22小时,或约24小时。在一些实施例中,反应时间可以持续约1天,或约两天,或约三天,或约四天,或约五天,或约六天,或约一周,或约超过一周。

[0673] 本发明的反应步骤可以在任何合适的反应温度下进行。代表性温度包含但不限于低于室温、在室温下或高于室温。可用于本发明的方法中的其他温度包含约-40℃至约65℃,或约室温至约40℃,或约40℃至约65℃,或约40℃至约60℃。在一些实施例中,反应混合物可以在约室温的温度下,或在约15℃的温度下,或在约20℃下,或在约25℃下,或在约30℃下,或在约35℃下,或在约40℃下,或在约45℃下,或在约50℃下,或在约55℃下,或在约60℃下,或在约65℃下。

[0674] 实例1. (R)-1-(4-氟苯基)-4a-(4-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-1,4,4a,5,7,8-六氢-6H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6-甲酸叔丁酯的制备



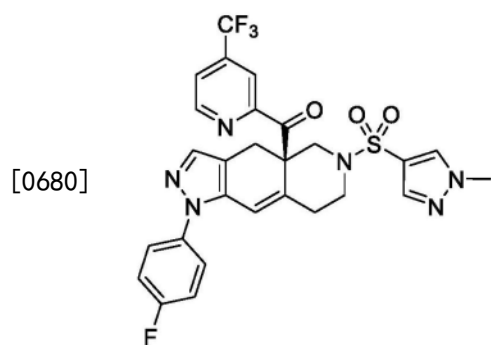
[0676] 将0.7-0.8份2-溴-4-(三氟甲基)吡啶添加到6.8份甲苯中。将溶液在氮气下冷却至-5℃至5℃。将1.3-1.5份试剂,即异丙基溴化镁(3.0M的2-Me-THF溶液)添加到溶液中,同时将批次温度维持在-5℃至5℃。格氏反应在-5℃至5℃下发生≥6小时,直到反应完成(HPLC, ≤15%的2-溴-4-(三氟甲基)吡啶)。

[0677] 添加1.0份(R)-1-(4-氟苯基)-1,4,7,8-四氢-6H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a,6(5H)-二甲酸6-(叔丁酯)4a-甲酯(化合物9)在7.0份甲苯中的溶液,同时将批次温度维持

在-5℃至5℃。使反应混合物温热至15℃至25℃,并且将该温度维持至少12小时,继续直到偶联反应完成(HPLC,剩余≤1.0%的化合物9)。

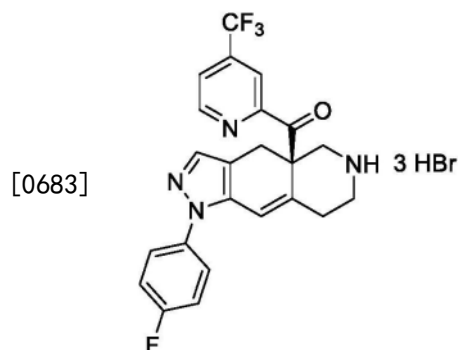
[0678] 通过添加在10份水中的0.28份乙酸来淬灭反应。搅拌溶液,然后使溶液沉降。丢弃水相,并用12份盐酸水溶液洗涤有机相。丢弃水相,并用12份水洗涤有机相。丢弃水相。将产物在≤50℃(KF,≤0.1%水;HPLC,≤20ppm2-MeTHF)下通过共沸蒸馏干燥。将产物在甲苯(5%w/w-8%w/w)中分离,并得到1.1-1.3份(90%-100%摩尔产率)。标题化合物的表征数据与美国专利号8,859,774的中间体29的表征数据匹配。

[0679] 实例2. (R)-(1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮(瑞拉可兰)的制备方法I



[0681] 使用以下步骤制备目标化合物。

[0682] (R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-氢溴酸的制备



[0684] 将1.0份来自实例1的产物的甲苯溶液添加到容器中。在-5℃至5℃的温度下添加1.0-1.2份溴化氢气体,直至反应完成(HPLC,剩余≤1.0%的来自实例1的产物)。将混合物转移至过滤干燥器中,并在-5℃至5℃的温度下用至少2.6份甲苯洗涤。

[0685] 将固体于-5℃至10℃在真空/氮气下干燥至少24小时,并且每12-24小时取样一次(GC,保留≤25%的甲苯)。分离出三-氢溴酸化合物,并得到1.1-1.3份(85%-100%摩尔产率)。

[0686] (R)-(1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮的制备

[0687] 在-5℃至5℃下将1.0份来自步骤二的三-氢溴酸中间体添加到7.8份乙酸异丙酯中。添加0.3份吡唑磺酰氯和1.2份三乙胺,并继续搅拌至少3小时,反应完成(HPLC,剩余≤2%的三-氢溴酸中间体)。将有机溶液在15℃-25℃下用至少8.8份水洗涤。然后用3.7份HCl/水溶液(调节至pH为4-5)洗涤有机相。然后用13份NaCl/水溶液(调节至pH为5-6)洗涤有机相。

[0688] 向有机溶液中添加0.3份硅胶。过滤该溶液并用至少1.2份乙酸异丙酯冲洗。将母液于 $\leq 50^{\circ}\text{C}$ 在真空中浓缩,并且在丙酮中进行溶剂交换(GC, $\leq 10\%$ 的乙酸异丙酯)。在丙酮中分离粗瑞拉可兰(目标40%w/w),并且得到0.6-0.8份(70%-90%摩尔产率)粗瑞拉可兰。粗瑞拉可兰的表征数据与美国专利号8,859,774的实例18的表征数据匹配。

[0689] 实例3. (R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 6 - ((1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 基) 磺酰基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡唑并[3,4-g]异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基)吡啶 - 2 - 基) 甲酮的纯化

[0690] 通过以下方法纯化实例2的产物。

[0691] 制备型HPLC纯化

[0692] 使用异丙醇用C18压力填充HPLC柱。色谱树脂专用于瑞拉可兰生产,并且包装的柱在每个产物批次内重复用于多次循环。进行使用测试,以确定在表2中给出的洗脱参数内收集产物级分的收集时间。

[0693] 将包装的柱用1-2柱体积的流动相A平衡。将溶液中的粗瑞拉可兰(1.0kg-1.5kg)以3L/min的速率加载到色谱柱上。使用流动相B至流动相C的梯度,在100分钟内以4.5L/min的流速从柱洗脱产物。根据既定的使用测试收集时间,通过将柱洗脱物分离成多个收集罐进行分级。在柱分级后,用缓冲液C以6.5L/分钟的流速洗涤柱10分钟,以重新生成包装材料。

[0694] 然后重复柱平衡、加载、洗脱、分级和柱洗涤,得到额外的级分。对收集罐中的洗脱级分进行取样,并测试瑞拉可兰纯度和有关物质。符合过程中验收标准(HPLC: $\geq 98.0\%$ 的纯度, $\leq 0.6\%$ 的式X-5, $\leq 0.20\%$ 的单个杂质)的洗脱级分被鉴定为产物级分并合并。

[0695] 表1.反相色谱溶液组成

	溶液	组分	数量
	缓冲液 A	甲酸	1 mL/L
		纯净水	足以至最终体积的量
[0696]	流动相 A	乙腈	3% (v/v)
		缓冲液 A	97% (v/v)
	流动相 B	乙腈	48% (v/v)
		缓冲液 A	52% (v/v)
	流动相 C	乙腈	91% (v/v)
		缓冲液 A	9% (v/v)

[0697] 表2.反相色谱过程参数

[0698]

过程步骤	参数	反相纯化
		目标值/范围
柱包装	包装材料	C18
	柱包装溶剂	异丙醇
	包装床体积	50 L-60 L
平衡	流动相	流动相 A
	平衡时间	10 min
	流速	6.75 L/min
产物加载	产物加载数量	1.0 kg-1.5 kg
	加载流速	3 L/min
洗脱	流动相	流动相 B
	洗脱梯度时间	100 min
	洗脱流速	4.5 L/min
柱再生/储存	流动相	流动相 C
	再生时间	10 min
	再生流速	6.75 L/min

[0699] MTBE/庚烷纯化

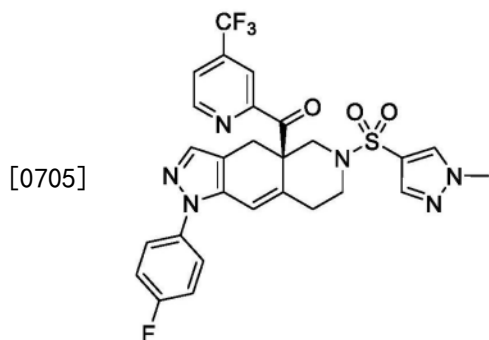
[0700] 在制备型HPLC纯化后,如以下过程中所述,进一步纯化瑞拉可兰级分池。将瑞拉可兰在ACN:FA:水中的溶液用氯化钠饱和并且用总共 ≥ 45 份乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯溶液用 ≥ 30 份NaCl/水溶液洗涤。将有机相于 $\leq 50^\circ\text{C}$ (KF, $\leq 1\%$) 在真空下浓缩至在乙酸乙酯中的浓度为3至5份瑞拉可兰。溶剂交换用MTBE于 $\leq 50^\circ\text{C}$ 在真空下浓缩至 ≥ 11 体积份的瑞拉可兰的MTBE溶液(GC, $\leq 5\%$ 的乙酸乙酯)进行。通过CUN0筒过滤器(HPLC, ≤ 0.30 的式X-5, ≤ 0.20 的式X-6, ≤ 0.15 的式X-4, $\leq 0.10\%$ 的未知杂质)过滤瑞拉可兰溶液。

[0701] 在 30°C 至 40°C 下,将瑞拉可兰的MTBE溶液缓慢添加到10份庚烷中,并将溶液冷却至 -5°C 至 5°C 以沉淀瑞拉可兰。收集瑞拉可兰沉淀并用 ≥ 2 份庚烷洗涤。将湿滤饼在 $\leq 50^\circ\text{C}$ 下干燥 ≥ 4 小时(GC, $\leq 15\%$ 的MTBE, $\leq 15\%$ 的庚烷, $\leq 4\text{ppm}$ 的甲基溴, $\leq 4\text{ppm}$ 的2-溴丙烷, $\leq 4\text{ppm}$ 的1,4-二溴戊烷)。分离纯化的瑞拉可兰并得到0.60-0.90份(60%-90%摩尔产率)纯化的瑞拉可兰。

[0702] 甲醇溶剂洗涤

[0703] 将纯化的瑞拉可兰溶解于13.6份甲醇中。将甲醇溶液于 $\leq 50^\circ\text{C}$ 在真空下浓缩至 ≥ 9 体积份的瑞拉可兰的MTBE溶液(GC, $\leq 300\text{ppm}$ 的MTBE, $\leq 300\text{ppm}$ 的庚烷)。将溶液通过0.22微米线内过滤器缓慢地添加到15份水中以沉淀瑞拉可兰。瑞拉可兰沉淀通过过滤收集,并且用至少5份水洗涤(HPLC, $\leq 4\text{ppm}$ 的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯, $\leq 4\text{ppm}$ 的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯, $\leq 4\text{ppm}$ 的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯, $\leq 4\text{ppm}$ 的1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯, $\leq 50\text{ppm}$ 的甲酸)。然后在真空下干燥瑞拉可兰(KF, $\leq 1.1\%$; GC, $\leq 4500\text{ppm}$ 的乙酸异丙酯, $\leq 4500\text{ppm}$ 的丙酮, $\leq 370\text{ppm}$ 的乙腈, $\leq 4500\text{ppm}$ 的乙酸乙酯, $\leq 2700\text{ppm}$ 的甲醇, $\leq 5000\text{ppm}$ 的庚烷, $\leq 5000\text{ppm}$ 的MTBE)。

[0704] 实例4. (R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 6 - ((1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 基) 磺酰基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡唑并[3,4 - g] 异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基) 吡啶 - 2 - 基) 甲酮(瑞拉可兰)的制备方法II



[0706] 使用以下步骤制备目标化合物。

[0707] 步骤1. (R)-1-(4-氟苯基)-4a-(4-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-1,4,4a,5,7,8-六氢-6H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6-甲酸叔丁酯的制备



[0709] 化合物9

[0710] 步骤1涉及使用格氏试剂*i*PrMgCl (3.05当量)通过卤素-金属交换来促进的向(R)-1-(4-氟苯基)-1,4,7,8-四氢-6H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a,6(5H)-二甲酸6-(叔丁酯)4a-甲酯(化合物9;1.0当量)中添加2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(3.0当量)。在后处理期间,将中间体半缩醛转化为酮,并且将步骤1产物作为在甲苯中的溶液分离并直接用于下一步。

[0711] 1.经由真空吹扫用氮气使反应器惰性化。

[0712] 2.使用剩余真空,经由溶剂添加线向反应器中装入甲苯(40.0Kg)。

[0713] 3.剧烈搅拌反应器内容物至少5分钟。

[0714] 4.经由底部出口阀将反应器内容物排至合适的废弃物接收器。

[0715] 5.设置反应器进行蒸馏,并置于完全真空下。确保反应器目测干燥。

[0716] 6.经由人孔向反应器中装入(R)-1-(4-氟苯基)-1,4,7,8-四氢-6H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a,6(5H)-二甲酸6-(叔丁酯)4a-甲酯(化合物9;7.2Kg)。

[0717] 7.用氮气向反应器中注入氮气。

[0718] 8.使用剩余真空,经由溶剂添加线向反应器中装入甲苯(31.2Kg)并启动搅拌器。

[0719] 9.在25°C下搅拌反应器内容物至少5分钟,以使化合物9溶解。

[0720] 10.停止搅拌并将反应器内容物转移至去皮重的清洁塑料内衬大桶中。

[0721] 11.使用剩余真空,经由溶剂添加线向反应器中装入甲苯(6.2Kg)。

[0722] 12.搅拌反应器内容物至少5分钟。

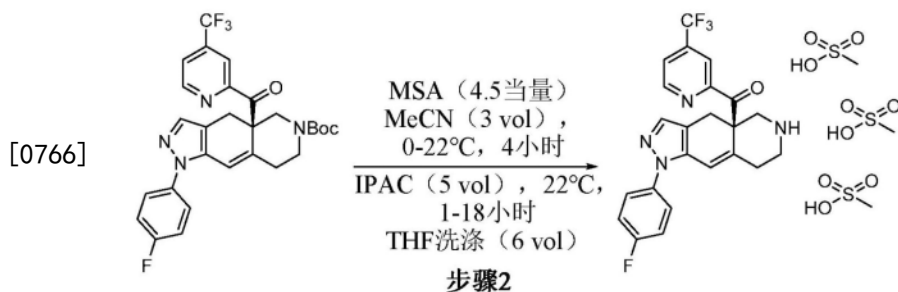
[0723] 13.停止搅拌并将反应器内容物转移至步骤10中使用的塑料大桶中。

[0724] 14.使用剩余真空,经由溶剂添加线向反应器中装入甲苯(40.0Kg)。

[0725] 15.搅拌反应器内容物至少2分钟。

- [0726] 16. 停止搅拌, 并经由底部出口阀将反应器内容物排至大桶以供处置。
- [0727] 17. 使用剩余真空, 经由溶剂添加线向反应器中装入甲苯(100Kg)。
- [0728] 18. 用氮气压力吹扫反应器3次。
- [0729] 19. 在真空下经由试剂添加线装入2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(11.56Kg)。
- [0730] 20. 将反应器内容物冷却至0℃。
- [0731] 21. 经由试剂添加线在至少20分钟内向反应器中装入约20%的异丙基氯化镁/THF(26.4Kg), 同时将批次温度维持在低于5℃。
- [0732] 22. 使反应器内容物在0℃下老化至少2小时。
- [0733] 23. 对反应器取样以确定2-溴-4-(三氟甲基)吡啶至脱溴的转化率(实现89%的转化率, 如在254nm处所确定的)。
- [0734] 24. 经由试剂添加线在至少20分钟内向反应器中装入来自步骤10和13的含有化合物9甲苯溶液的塑料内衬大桶的内容物, 同时将批次温度维持在低于5℃。
- [0735] 25. 将反应器内容物温热至20℃。
- [0736] 26. 使反应器内容物在20℃下老化至少1小时。
- [0737] 27. 对反应器取样以确定化合物9至步骤1产物的反应转化率(在210nm处实现100%转化率)。
- [0738] 28. 将反应器内容物冷却至0℃。
- [0739] 29. 经由溶剂添加线在至少20分钟内向反应器中装入乙酸(5.06Kg)。在整个添加过程中, 确保批次温度维持在低于10℃。
- [0740] 30. 将反应器内容物温热至20℃。
- [0741] 31. 对反应器取样以确定反应概况和步骤1产物的LCAP(在210nm处检测到82.2%)。
- [0742] 32. 使反应器内容物在22℃下老化至少12小时。
- [0743] 33. 向目测清洁的大桶中装入纯净水(132.2Kg), 并通过装入盐酸37%(14.2Kg)来制备1M盐酸溶液。
- [0744] 34. 使用剩余真空, 经由溶剂添加线向反应器中装入1M盐酸大桶的一半内容物(73.2Kg)。
- [0745] 35. 搅拌反应器内容物至少5分钟, 停止搅拌, 并允许双相混合物沉降。
- [0746] 36. 将下部水层排至去皮重的清洁大桶中。
- [0747] 37. 使用剩余真空, 经由溶剂添加线向反应器中装入剩余的1M盐酸(73.2Kg)。
- [0748] 38. 搅拌反应器内容物至少5分钟, 停止搅拌, 并允许双相混合物沉降。
- [0749] 39. 将下部水层排至去皮重的清洁大桶中。
- [0750] 40. 向75L大桶中装入碳酸氢钠(1.3Kg), 然后向大桶中装入纯净水(42.7Kg), 并混合直至溶解, 以生成3wt%的碳酸氢钠溶液。
- [0751] 41. 使用剩余真空, 经由溶剂添加线向反应器中装入含有3wt%碳酸氢钠溶液的大桶内容物(44.0Kg)。
- [0752] 42. 搅拌反应器内容物至少5分钟, 停止搅拌, 并允许双相混合物沉降。
- [0753] 43. 将下部水层排至去皮重的清洁大桶中。
- [0754] 44. 向目测清洁的大桶中装入纯净水(100Kg)。

- [0755] 45. 使用剩余真空, 经由溶剂添加线向反应器中装入来自步骤44的纯净水(72Kg)。
- [0756] 46. 搅拌反应器内容物至少15分钟, 停止搅拌, 并允许双相混合物沉降。
- [0757] 47. 将下部水层排至去皮重的清洁大桶中。
- [0758] 48. 配置反应器以进行蒸馏。
- [0759] 49. 使反应器内容物保持低于45℃, 在减压下蒸馏, 达到大约72L的最终体积。
- [0760] 50. 将反应器内容物冷却至20℃。
- [0761] 51. 经由10μm筒过滤器, 将来自反应器的有机层转移到目测清洁的蓝色HDPE(高密度聚乙烯)内衬大桶中。
- [0762] 52. 从大桶中取出样品, 以根据步骤1产物确定重量百分比, 并通过HPLC确定反应概况(重量百分比确定为13.99%)。
- [0763] 53. 实际产率确定为99.54%。
- [0764] 标题化合物的表征数据与美国专利号8,859,774的中间体29的表征数据匹配。
- [0765] 步骤2. (R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡唑并[3,4-g]异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基)吡啶 - 2 - 基) 甲酮三 - 甲烷磺酸的制备



- [0767] 步骤2涉及使用甲烷磺酸(4.5当量)和后续借助于使用0.25mol%的步骤2三MSA盐晶种开始的反应混合物结晶将产物分离为三MSA盐来实现的Boc脱保护。
- [0768] 1. 经由真空吹扫用氮气使反应器惰性化。
- [0769] 2. 使用剩余真空, 经由溶剂添加线、经由线内过滤器向反应器中装入步骤1产物溶液(70Kg, 8.90Kg校正), 并启动搅拌器。
- [0770] 3. 经由部分真空吹扫(-300mbar至-400mbar)使反应器惰性化
- [0771] 4. 使反应器内容物保持低于40℃, 在减压下蒸馏, 以达到大约18L的最终体积。
- [0772] 5. 使用剩余真空, 经由溶剂添加线向反应器中装入乙腈(71Kg)。
- [0773] 6. 使反应器内容物保持低于40℃, 在减压下蒸馏, 以达到大约18L的最终体积。
- [0774] 7. 使用剩余真空, 经由溶剂添加线向反应器中装入乙腈(14Kg)。
- [0775] 8. 将反应器内容物冷却至22℃。
- [0776] 9. 从反应器中取出样品。通过¹H NMR检查甲苯含量(结果:1.135wt/wt)。
- [0777] 10. 将反应器内容物冷却至0℃。
- [0778] 11. 使用剩余真空, 经由试剂添加线(在至少15分钟内)向反应器中装入甲烷磺酸(7.1Kg), 同时将批次温度维持在低于10℃。
- [0779] 12. 使用剩余真空, 经由试剂添加线向反应器中装入乙腈(2Kg)。
- [0780] 13. 经由部分真空吹扫(-300mbar至-400mbar)使反应器惰性化。
- [0781] 14. 在至少20分钟内将反应器内容物缓慢温热至22℃。
- [0782] 15. 向反应器中装入步骤2产物晶种(30g)。

- [0783] 16. 使反应器内容物在22℃下老化至少3小时。
- [0784] 17. 从反应器中取出样品。检查步骤2产物游离碱相对于步骤1产物的LCAP(液相色谱面积百分比)(结果:>99%)。
- [0785] 18. 使用给药泵,经由溶剂添加线在至少30分钟内向反应器中装入乙酸异丙酯(39Kg)。
- [0786] 19. 使反应器内容物在22℃下老化至少1小时。
- [0787] 20. 从反应器中取出样品(约30mL-50mL)。过滤浆液并通过HPLC检查液体中步骤2产物游离碱的浓度(结果:5.8mg/ml)。
- [0788] 21. 停止搅拌器,然后将反应器内容物排到压力过滤器中,并将液体收集在塑料内衬大桶中。
- [0789] 22. 使用给药泵,经由溶剂添加线向反应器中装入四氢呋喃(24Kg),并启动搅拌器。
- [0790] 23. 停止搅拌器,然后经由反应器底部出口阀将内容物排到压力过滤器中,并将液体收集在塑料内衬大桶中。
- [0791] 24. 经由喷雾球向压力过滤器中装入四氢呋喃(24Kg),并将液体收集在塑料内衬大桶中。
- [0792] 25. 在氮气流下使固体在压力过滤器上脱水。
- [0793] 26. 将固体从压力过滤器转移到目测清洁的托盘中,并放入托盘干燥器中。
- [0794] 27. 将干燥器置于真空下,并设置最小氮气吹扫。
- [0795] 28. 将干燥器设置到40℃,并将固体干燥至少18小时。
- [0796] 29. 将干燥器冷却至20℃,然后返回大气压。
- [0797] 30. 将固体从干燥器转移到清洁去皮重的双袋防静电聚乙烯衬垫中,衬垫之间有两个干燥剂袋,并将衬垫放入HDPE白色小桶中。
- [0798] 31. 分离出的量:9.6Kg步骤2三MSA盐,60.5wt%的步骤2游离碱,产率79.1%。
- [0799] 表3. (R)-(1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮三-甲烷磺酸的XRPD

[0800]	°2-θ	相对强度
	4.968°	22.2%
	5.003°	26.5%
	9.928°	60.4%
	10.376°	14.3%
	11.732°	18.2%
	11.783°	11.5%

[0801]

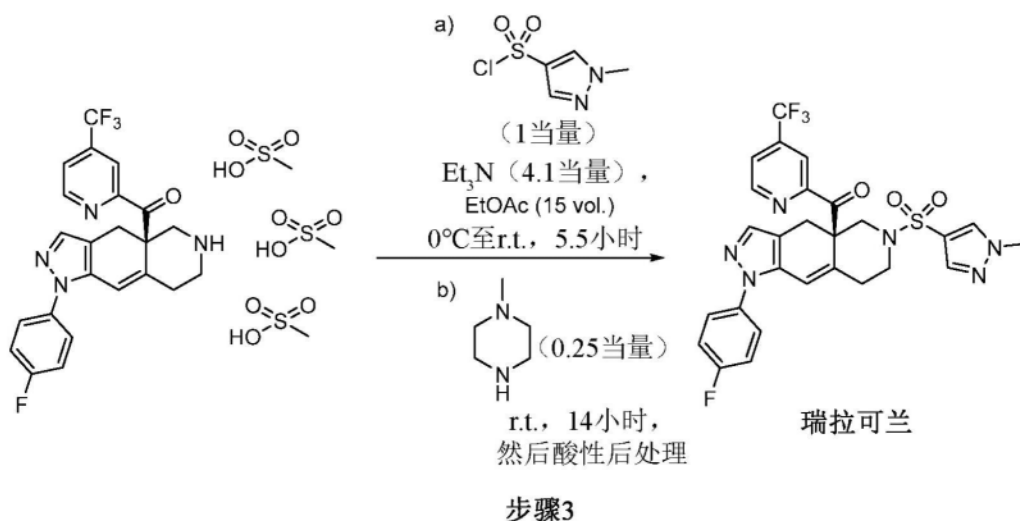
13.461°	19.6%
13.484°	12.8%
13.628°	6.6%
13.857°	11.8%
13.876°	2.9%
14.094°	3.4%
14.486°	24.3%
14.600°	6.4%
14.534°	27.9%
14.849°	7.3%
14.903°	3.6%
15.757°	12.1%
15.790°	3.4%
15.886°	15.2%
16.517°	72.6%
17.583°	59.0%
17.864°	38.7%
18.153°	91.1%
18.316°	100.0%
19.046°	53.4%
19.743°	79.2%
19.743°	79.2%
20.225°	14.5%
20.361°	9.2%
20.809°	25.2%
21.136°	11.1%
21.845°	8.1%
22.570°	10.1%
22.658°	5.7%
22.758°	4.9%
22.882°	30.5%
23.098°	5.8%
23.398°	40.9%
23.517°	19.6%
23.720°	17.9%
23.729°	18.4%
24.235°	4.4%
25.145°	3.1%
25.270°	33.2%
25.583°	6.4%

[0802]

26.042°	4.1%
26.920°	19.1%
27.149°	7.3%
27.193°	10.1%
27.645°	4.7%
27.918°	5.0%
28.152°	5.0%
29.329°	7.1%
29.558°	4.5%
29.701°	7.7%
30.161°	10.4%
30.582°	3.1%
31.697°	7.7%
31.905°	4.2%

[0803] 步骤3. (R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 6 - ((1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 基) 磺酰基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡唑并[3,4-g]异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基)吡啶 - 2 - 基) 甲酮的制备

[0804]



[0805] 使乙酸乙酯中的步骤2三MSA盐和三乙胺 (4.1eq.) 与1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 磺酰氯 (1.0eq.) 反应。一旦通过HPLC确定反应完成,就通过与清除剂(N - 甲基哌嗪,0.25eq) 的反应去除过量的磺酰氯。然后通过用1M HCl洗涤然后用水洗涤来对反应进行后处理。将溶剂交换为甲醇,并且通过环境温度下缓慢添加到水中,将瑞拉可兰沉淀为无定形固体。

[0806] 1.用氮气使反应器惰性化。

[0807] 2.向反应器中装入步骤2产物(三MSA盐) (0.779Kg,0.474Kg校正(游离碱))。

[0808] 3.使用给药泵向反应器中装入乙酸乙酯(10.08Kg)并搅动。

[0809] 4.经由部分真空吹扫(-300mbar至-400mbar)使反应器惰性化。

[0810] 5.将反应器内容物冷却至 -5°C 。

[0811] 6.使用给药泵(在至少5分钟内)装入三乙胺(0.443Kg),同时保持批次温度为 5°C 。

[0812] 7.使反应器内容物在 -5°C 下老化至少5分钟。

[0813] 8.向清洁去皮重的HDPE大桶中装入1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 磺酰氯 (0.198Kg),并向该

大桶中装入乙酸乙酯(2.012Kg)。

[0814] 9. 确保彻底混合大桶内容物以便完全溶解。

[0815] 10. 使用给药泵(在至少5分钟内)经由溶剂添加线向反应器中装入大桶内容物,同时将批次温度维持在低于5℃。

[0816] 11. 经由来自步骤10的给药泵设置,向反应器中装入乙酸乙酯(1.0Kg)。

[0817] 12. 在至少15分钟内将反应器内容物温热至20℃。

[0818] 13. 使反应器内容物在20℃下老化至少4小时。

[0819] 14. 从反应器中取出样品,并使用HPLC进行分析以检查瑞拉可兰相对于步骤2(游离碱)的LCAP,结果:在243nm处为99.1%。

[0820] 15. 使用给药泵向反应器中装入N-甲基哌嗪(26.7g)。

[0821] 16. 使反应器内容物在20℃下老化至少14小时。

[0822] 17. 从反应器中取出样品并通过HPLC进行分析以确定1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的消耗,结果:未检测到磺酰氯。

[0823] 18. 向目测清洁的25L黑色防静电大桶中装入纯净水(7.0Kg),然后装入浓盐酸(0.77Kg),生成1.0M HCl溶液。

[0824] 19. 经由溶剂添加线向反应器中装入1.0M HCl溶液(3.93Kg)。

[0825] 20. 搅拌反应器内容物至少5分钟,停止搅拌器,并允许双相混合物沉降。

[0826] 21. 经由底部出口阀将下部水层排至200L塑料内衬大桶中。

[0827] 22. 经由溶剂添加线向反应器中装入1.0M HCl溶液(3.88Kg)。

[0828] 23. 搅拌反应器内容物至少5分钟,停止搅拌器,并允许双相混合物沉降。

[0829] 24. 经由底部出口阀将下部水层排至200L塑料内衬大桶中。

[0830] 25. 使用给药泵,经由溶剂添加线装入纯净水(3.92Kg),并启动搅拌器。

[0831] 26. 搅拌反应器内容物至少5分钟,停止搅拌,并允许双相混合物沉降。

[0832] 27. 经由底部出口阀将下部水层排至200L塑料内衬大桶中。

[0833] 28. 使用给药泵,经由溶剂添加线装入纯净水(3.91Kg),并启动搅拌器。

[0834] 29. 搅拌反应器内容物至少5分钟,停止搅拌,并允许双相混合物沉降。

[0835] 30. 经由底部出口阀将下部水层排至200L塑料内衬大桶中。

[0836] 31. 使用给药泵,经由溶剂添加线装入纯净水(3.92Kg),并启动搅拌器。

[0837] 32. 搅拌反应器内容物至少5分钟,停止搅拌,并允许双相混合物沉降。

[0838] 33. 经由底部出口阀将下部水层排至200L塑料内衬大桶中。

[0839] 34. 将反应器内容物排至清洁去皮重的25L大桶(排出质量,12.31Kg)。

[0840] 35. 从大桶中取出样品并进行分析以确定瑞拉可兰的测定产率(结果:644.30g, 103.1%)。

[0841] 36. 组装线内过滤器,将Whatman过滤器出口与旋转蒸发仪连接。

[0842] 37. 使用剩余真空,将25L大桶内容物通过Whatman过滤器转移至旋转蒸发仪。

[0843] 38. 浓缩来自步骤37的瑞拉可兰溶液以达到大约1.5L的最终体积。

[0844] 39. 向旋转蒸发仪中装入甲醇(6.16Kg)。

[0845] 40. 浓缩来自步骤39的瑞拉可兰溶液以达到大约3.0L的最终体积。

[0846] 41. 取出样品并通过¹H NMR分析剩余乙酸乙酯水平(结果:1.87%wt/wt的乙酸乙

酯)。

[0847] 42.将来自步骤40的瑞拉可兰溶液转移至清洁去皮重的5L Schott瓶中。

[0848] 43.使用给药泵经由溶剂添加线向反应器中装入甲醇(4.0Kg),并搅动至少5分钟。

[0849] 44.将反应器内容物转移至标记为废物的清洁塑料内衬大桶中。

[0850] 45.使用给药泵,经由溶剂添加线向反应器中装入纯净水(11.68Kg),并启动搅拌器。

[0851] 46.在快速搅动(>90rpm)下,经由添加试剂线使用给药泵在至少30分钟内向反应器中装入含有瑞拉可兰溶液的5L Schott瓶内容物(N.B.添加期间使用约160rpm的搅动。添加完成后,搅动速度降至约50rpm)。

[0852] 47.在20℃下搅拌反应器内容物至少12小时。

[0853] 48.从反应器中取出样品,过滤,并通过HPLC进行分析,以检查液体中瑞拉可兰的浓度。

[0854] 49.停止搅拌器,将反应器内容物排到过滤器中,并将液体收集在去皮重的塑料内衬大桶中。

[0855] 50.使用给药泵,经由溶剂添加线向反应器中装入纯净水(2.34Kg)。

[0856] 51.在20℃下搅动反应器内容物至少5分钟。

[0857] 52.停止搅拌器,将反应器内容物排到过滤器中,并将液体收集在去皮重的塑料内衬大桶中。

[0858] 53.用氮气使滤饼在过滤器中脱水至少10分钟。

[0859] 54.将固体从过滤器转移到目测清洁的托盘中,并放入托盘干燥器中。

[0860] 55.打开干燥器,并将温度设置到50℃。

[0861] 56.在真空下用氮气吹扫在干燥器中干燥固体至少15小时。

[0862] 57.将固体从干燥器转移到清洁去皮重的双袋防静电聚乙烯衬垫中,衬垫之间有两个干燥剂袋,并将衬垫放入HDPE小桶中。

[0863] 58.产率:606g,97.0%。

[0864] 标题化合物的表征数据与美国专利号8,859,774的实例18的表征数据匹配。

[0865] 实例5.纯度概况

[0866] 确定实例3和实例4化合物的杂质概况。

[0867] 表4.杂质

[0868]

杂质	实例 3 % (w/w)	实例 4 % (w/w)	实例 18 USPN 8,859,774 % (w/w)
纯度	99.5	99.6	94.7
式 X-4	ND	ND	0.86
式 X-5	0.11	0.14	0.20
式 X-6	<0.05	ND	0.16
式 X-D	0.11	0.12	ND
式 X-E	0.13	0.06	ND
式 X-F	0.05	ND	ND
总杂质	0.5	0.4	5.3

[0869] ND=未检测到 (LOD=0.02%) ;LOQ=0.05%

[0870] 表5.其他杂质

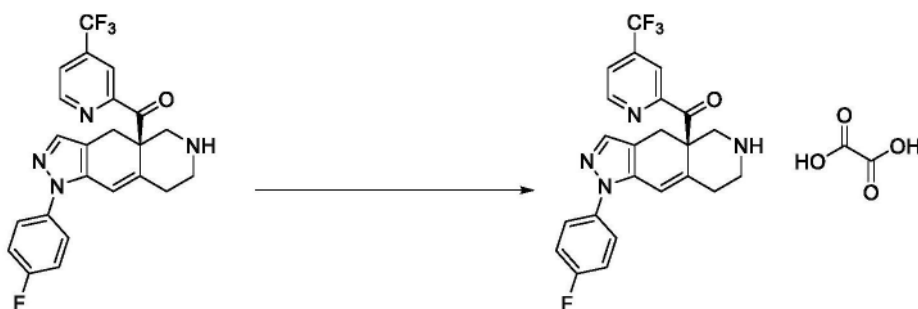
[0871]

杂质	实例 3 (ppm)	实例 4 (ppm)	实例 18 USPN 8,859,774 (ppm)
甲基溴	< 3	ND	ND
2-溴丙烷	< 3	ND	ND
1,4-二溴戊烷	< 3	ND	ND
1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯	ND	< 4	2
1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲酯	ND	< 4	1.5
1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸乙酯	ND	< 4	ND
1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸异丙酯	ND	< 4	ND

[0872] ND=未检测到 (LOD=1ppm) ;LOQ=1.5ppm-4ppm

[0873] 实例6. (R) - (1- (4-氟苯基) -1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基) (4- (三氟甲基)吡啶-2-基) 甲酮草酸的制备

[0874]



[0875] 将大约180mg的(R) - (1- (4-氟苯基) -1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基) (4- (三氟甲基)吡啶-2-基) 甲酮溶解在乙腈中,形成储备液。单独将草酸溶解于乙腈中,并以等摩尔量添加到储备液中。使所得的油状物结晶。然后使用Buchner漏斗和烧瓶用5mL乙腈洗涤晶体。然后使用Buchner漏斗和烧瓶在氮气流下干燥晶体3小时。

[0876] 表6. (R) - (1- (4-氟苯基) -1,4,5,6,7,8-六氢-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基) (4- (三氟甲基)吡啶-2-基) 甲酮草酸的XRPD

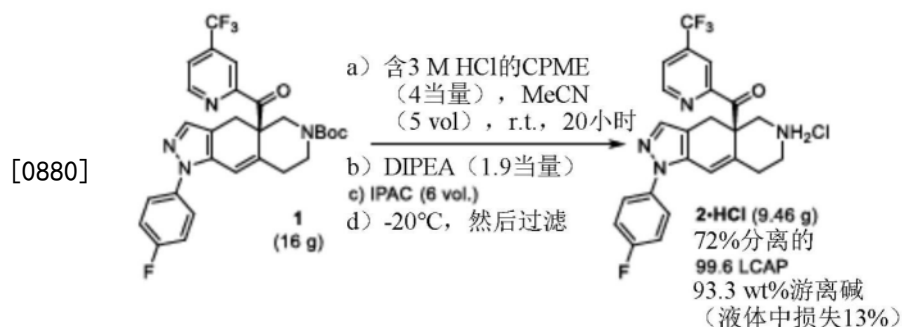
[0877]

2θ	相对强度
10.619°	39.3%
12.263°	29.2%
12.955°	28.4%
13.520°	9.3%
15.600°	100.0%
16.226°	14.3%
16.791°	9.6%

[0878]

17.139°	12.0%
18.193°	12.0%
19.280°	6.8%
19.866°	20.2%
20.171°	6.8%
21.106°	8.3%
21.704°	16.0%
22.902°	11.2%
23.674°	11.3%
24.216°	4.9%
24.604°	15.0%
25.276°	26.2%
26.867°	6.9%
27.475°	4.6%
28.196°	8.1%
28.847°	3.8%
29.496°	2.9%
30.587°	2.5%
32.032°	2.9%
33.194°	3.0%
39.677°	1.3%
6.141	47.8%
8.376°	39.1%

[0879] 实例7. (R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡啶并[3,4-g]异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基)吡啶 - 2 - 基) 甲酮三 - 盐酸的制备



[0881] 下文描述了来自方案5的Boc脱保护和结晶程序。

[0882] 1.向容器中装入1 (16.0g, 95.1wt%, 28.05mmol, 1.0eq.) 和MeCN (80mL, 5vol.) 并冷却至0°C。

[0883] 2.在2分钟内添加HCl (3M, 在CPME中, 36.8mL, 112.2mmol, 4.0eq.), 同时将内部温度维持在低于10°C。

[0884] 3.将反应混合物温热至室温并老化20h。反应转化率为98%, 如通过HPLC LCAP (FFCAM方法)所测定的。

[0885] 4.在30秒内在室温下添加DIPEA (2.0mL, 11.7mmol, 0.4eq.)。

[0886] 5.将反应混合物用2·HCl (约5mg) 接种并且在室温下老化20分钟。

[0887] 6.使用注射器泵在室温下在45分钟内添加DIPEA (7.1mL, 44.4mmol, 1.5eq.) 并且再老化30分钟。2的液体损失为19.9mg/mL, 如HPLC所测定的。

[0888] 7.在1h内添加IPAC (96mL, 6vol.) 反溶剂, 并将浆液在室温下老化16h。2的液体损失为8.2mg/mL, 如通过HPLC所测定的。

[0889] 8.将浆液冷却至-20°C并老化2h。2的液体损失为7.8mg/mL, 如通过HPLC所测定的。

[0890] 9.将浆液在N₂下过滤, 用MeCN (16mL, 1vol.) 脱液, 于40°C在真空下干燥16h, 得到为白色结晶固体的2·HCl, 分离产率为72% (9.57g, 99.6LCAP纯度, 93.3wt%, 相对于2)。母液含有13%测定产率的2。

[0891] 表7. (R) - (1 - (4 - 氟苯基) - 1,4,5,6,7,8 - 六氢 - 4aH - 吡唑并[3,4-g]异喹啉 - 4a - 基) (4 - (三氟甲基)吡啶 - 2 - 基) 甲酮盐酸的XRPD

[0892]

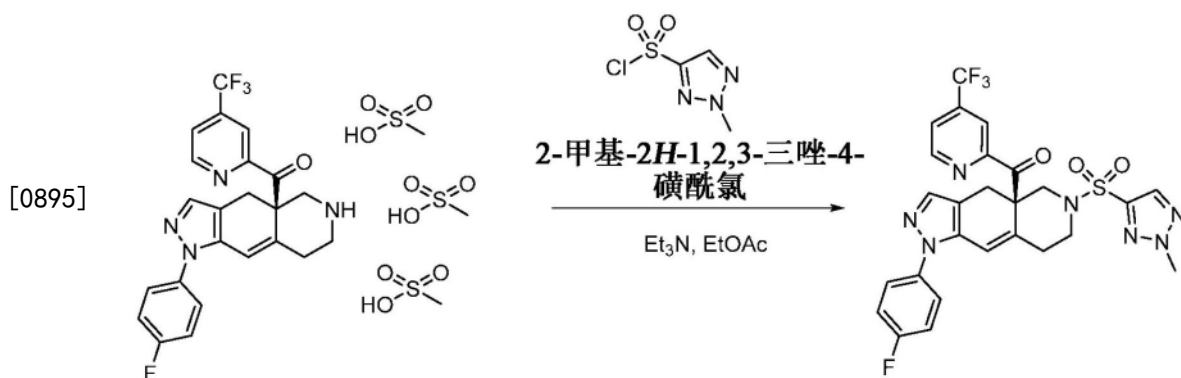
$^{\circ}2-\theta$	相对强度
11.484 $^{\circ}$	14.1%
13.485 $^{\circ}$	26.3%
14.175 $^{\circ}$	3.0%
14.792 $^{\circ}$	24.1%
15.346 $^{\circ}$	41.9%
15.878 $^{\circ}$	6.5%
16.781 $^{\circ}$	7.8%
17.264 $^{\circ}$	3.0%
17.728 $^{\circ}$	23.3%
18.310 $^{\circ}$	23.8%
19.173 $^{\circ}$	21.7%
19.950 $^{\circ}$	9.0%
21.169 $^{\circ}$	13.1%
22.049 $^{\circ}$	44.8%
22.380 $^{\circ}$	3.7%
23.061 $^{\circ}$	100.0%
23.508 $^{\circ}$	20.0%
24.492 $^{\circ}$	56.9%
25.237 $^{\circ}$	21.0%
26.877 $^{\circ}$	14.1%

[0893]

27.187 $^{\circ}$	14.9%
27.488 $^{\circ}$	9.1%
28.118 $^{\circ}$	14.9%
28.705 $^{\circ}$	1.4%
29.235 $^{\circ}$	7.0%
30.100 $^{\circ}$	14.6%
30.459 $^{\circ}$	2.8%
30.934 $^{\circ}$	6.0%
32.373 $^{\circ}$	11.4%
32.842 $^{\circ}$	3.2%
33.365 $^{\circ}$	5.7%
33.964 $^{\circ}$	2.9%
35.804 $^{\circ}$	2.6%
36.249 $^{\circ}$	2.1%
36.662 $^{\circ}$	2.1%
37.099 $^{\circ}$	1.8%
37.828 $^{\circ}$	2.0%
38.305 $^{\circ}$	1.6%
7.039 $^{\circ}$	27.4%
8.126 $^{\circ}$	14.0%
9.973 $^{\circ}$	2.1%

[0894] 实例8. [(4aR)-1-(4-氟苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢-6-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-

4-基)磺酰基]-4aH-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基][4-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲酮的制备



[0896] 使用以下步骤制备目标化合物。

[0897] 将步骤2三MSA盐悬浮于乙酸乙酯中并冷却至0℃,然后装入三乙胺(4.1eq.)以形成溶液,随后添加2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯(1.0eq.)。一旦通过HPLC确定反应完成,就通过与清除剂(N-甲基哌嗪,0.25eq)的反应去除过量的磺酰氯。然后通过用1M盐酸水溶液洗涤,然后用3%(w/w)碳酸氢钠水溶液洗涤反应对反应进行后处理。将溶剂交换为乙醇,并将标题化合物从乙醇、丙酮和水的混合物中沉淀为无定形固体。通过过滤分离标题化合物,用水洗涤,并于高温在真空下干燥。

[0898] 1.用乙酸乙酯冲洗容器,并在真空下干燥。

[0899] 2.向容器中装入将步骤2三MSA盐[12.81kg(7.81kg校正)]和乙酸乙酯(161.6kg),并将内容物冷却至0℃。

[0900] 3.在10分钟内向容器中装入三乙胺(7.32kg),维持批次温度<5℃,并用乙酸乙酯冲洗线。

[0901] 4.使内容物在<5℃下老化>1小时。

[0902] 5.向容器中装入2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯乙酸乙酯流[47.0kg(3.20kg校正)],维持批次温度。

[0903] 6.将内容物在25分钟内温热至20℃,并在此温度下老化2小时。

[0904] 7.通过HPLC分析转化率。

[0905] 8.在5分钟内向容器中装入N-甲基哌嗪(0.44kg)。

[0906] 1.使该批次在20℃下老化16小时。

[0907] 9.向容器中装入1.0M HCl溶液(129.3kg),允许双相混合物沉降,并排出水层。再次重复此步骤。

[0908] 10.向容器中装入1.0M HCl溶液(64.6kg),允许双相混合物沉降,并排出水层。

[0909] 11.向容器中装入3wt%的碳酸氢钠溶液(65.3kg),允许双相混合物沉降,并排出水层。

[0910] 12.向容器中装入纯净水(64.0kg),允许双相混合物沉降,并排出水层。再次重复此步骤。

[0911] 13.将标题化合物的溶液排至2个大桶中。

[0912] 14.通过线内过滤器向第二容器中装入标题化合物溶液,并且在减压下从大约190L浓缩到38L,将批次温度维持在低于45℃。

[0913] 15.向容器中装入乙醇(151.3kg),并在减压下将流从大约230L浓缩到38L,将批次

温度维持在低于45℃。

[0914] 16. 将标题化合物溶液转移到清洁的塑料内衬大桶中。

[0915] 17. 经由线内过滤器向容器中装入纯净水(230.6kg)。

[0916] 18. 在30分钟内向容器中装入标题化合物溶液。使浆液老化30分钟,以确保不会发生胶粘。

[0917] 19. 过滤浆液,用纯净水(37.9Kg)洗涤滤饼。

[0918] 20. 将湿滤饼在氮气流下脱水。

[0919] 21. 将湿滤饼在真空烘箱中在40℃下干燥。

[0920] 将标题化合物分离为灰白色固体。总产率:9.810kg (94.6%产率)。标题化合物的表征数据与美国专利号8,859,774的实例11CE的特征数据匹配。

[0921] 尽管为了清楚理解的目的已经通过说明和实例详细地描述了前述发明,但是本领域技术人员将理解,可以在所附权利要求的范围内实施某些改变和修改。另外,本文提供的每篇参考文献均通过引用以其整体并入,其程度如同每篇参考文献通过引用单独并入。在本申请与本文提供的参考文献之间存在冲突的情况下,以本申请为准。

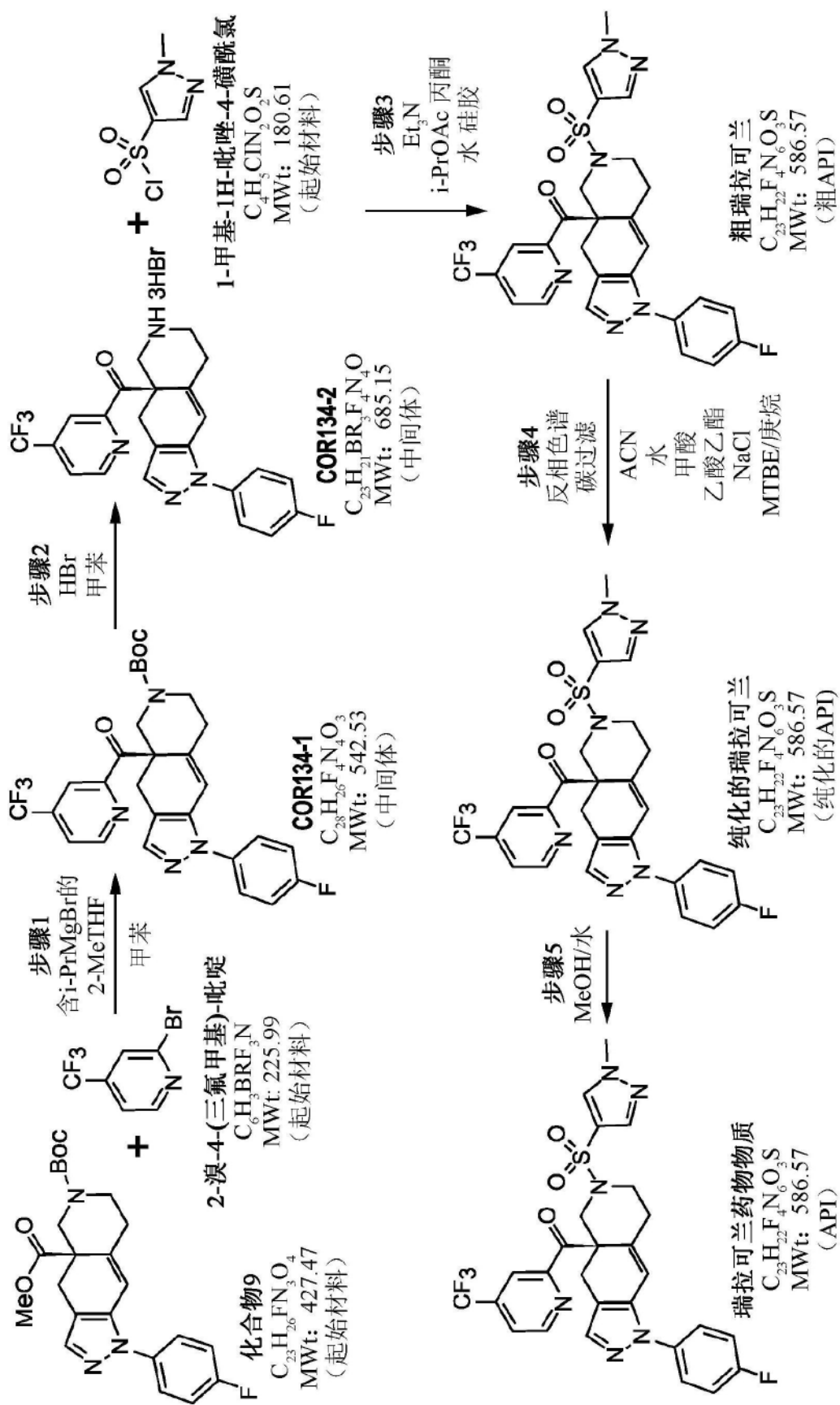


图1

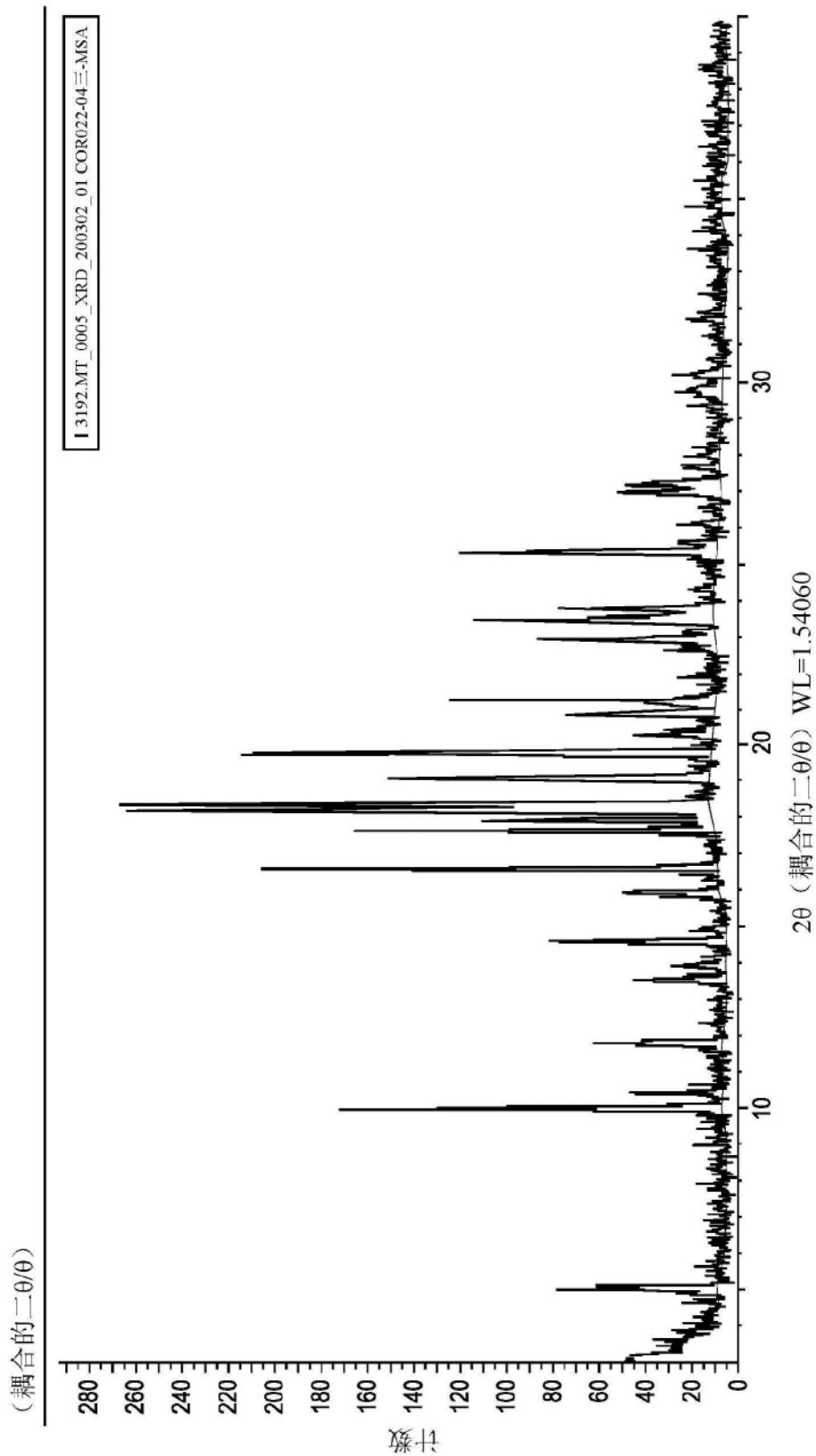


图2

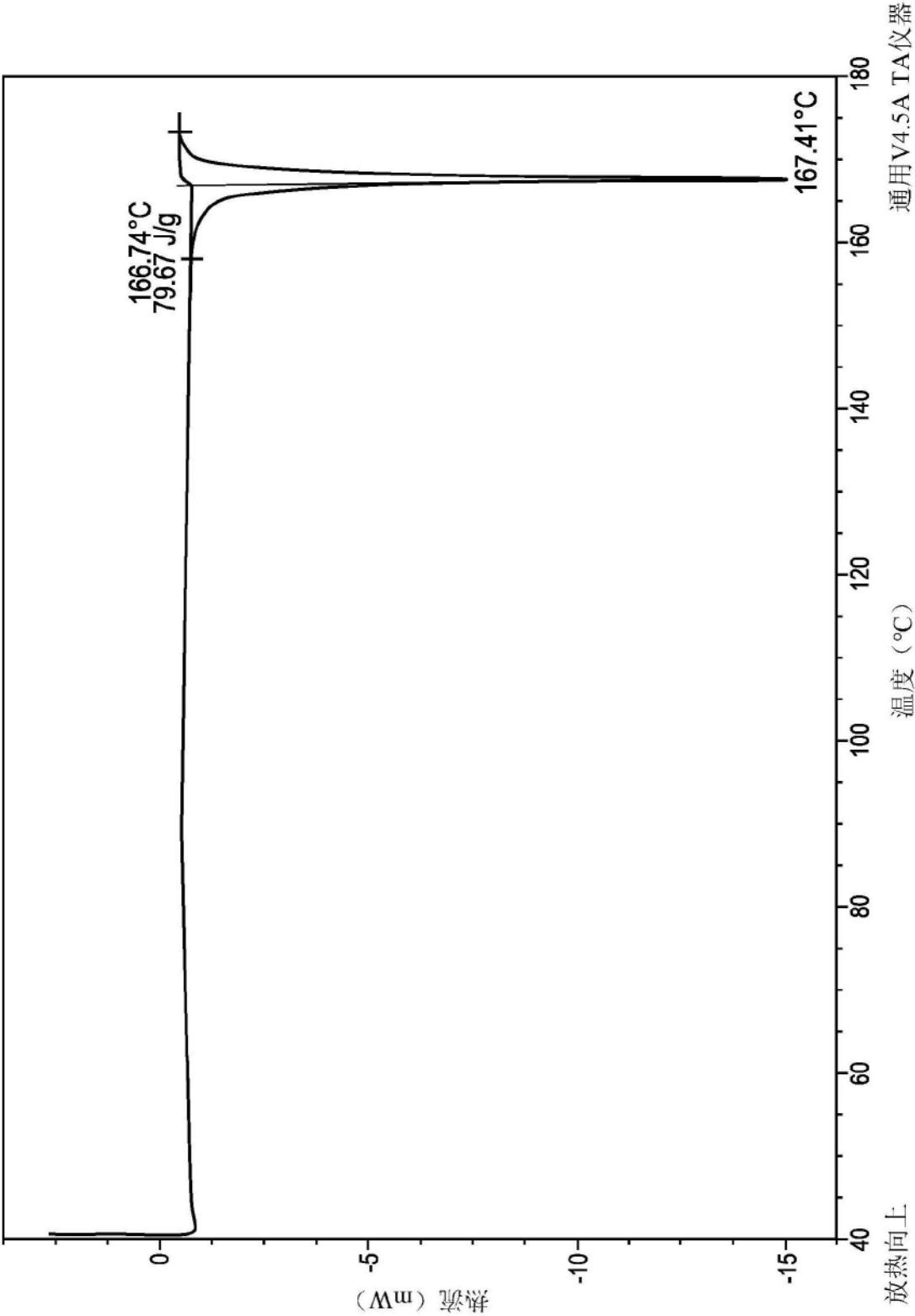


图3

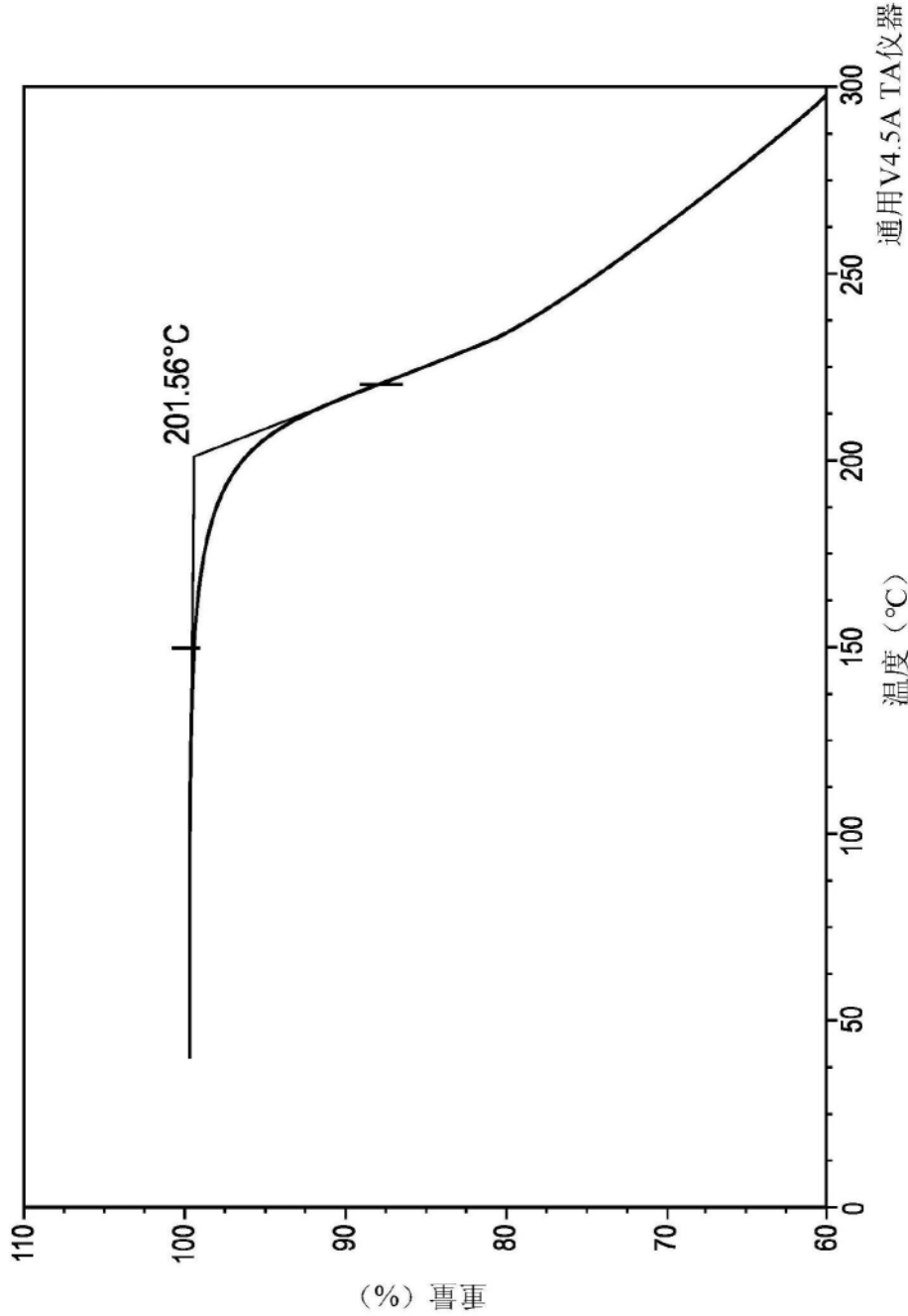


图4

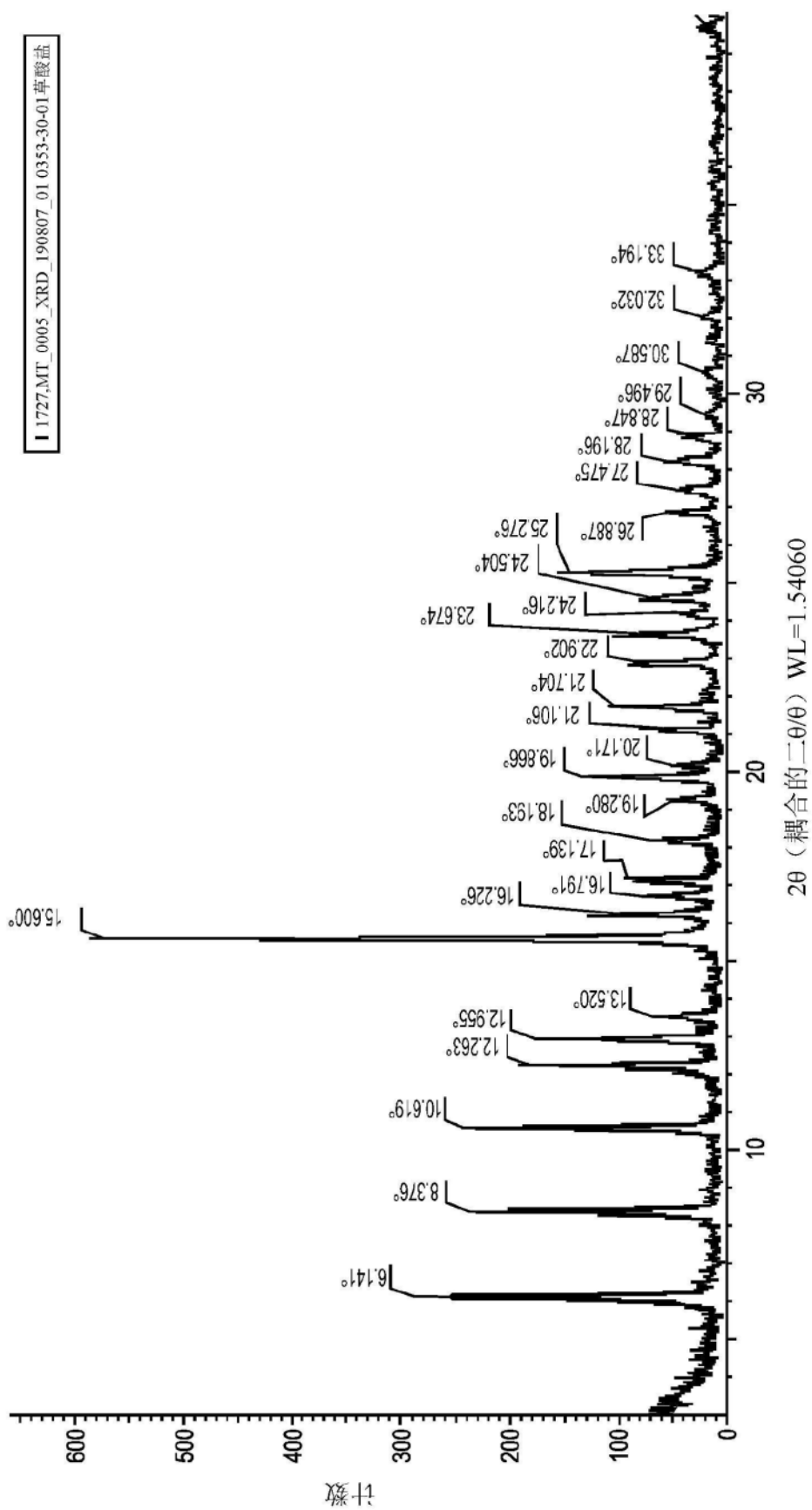


图5

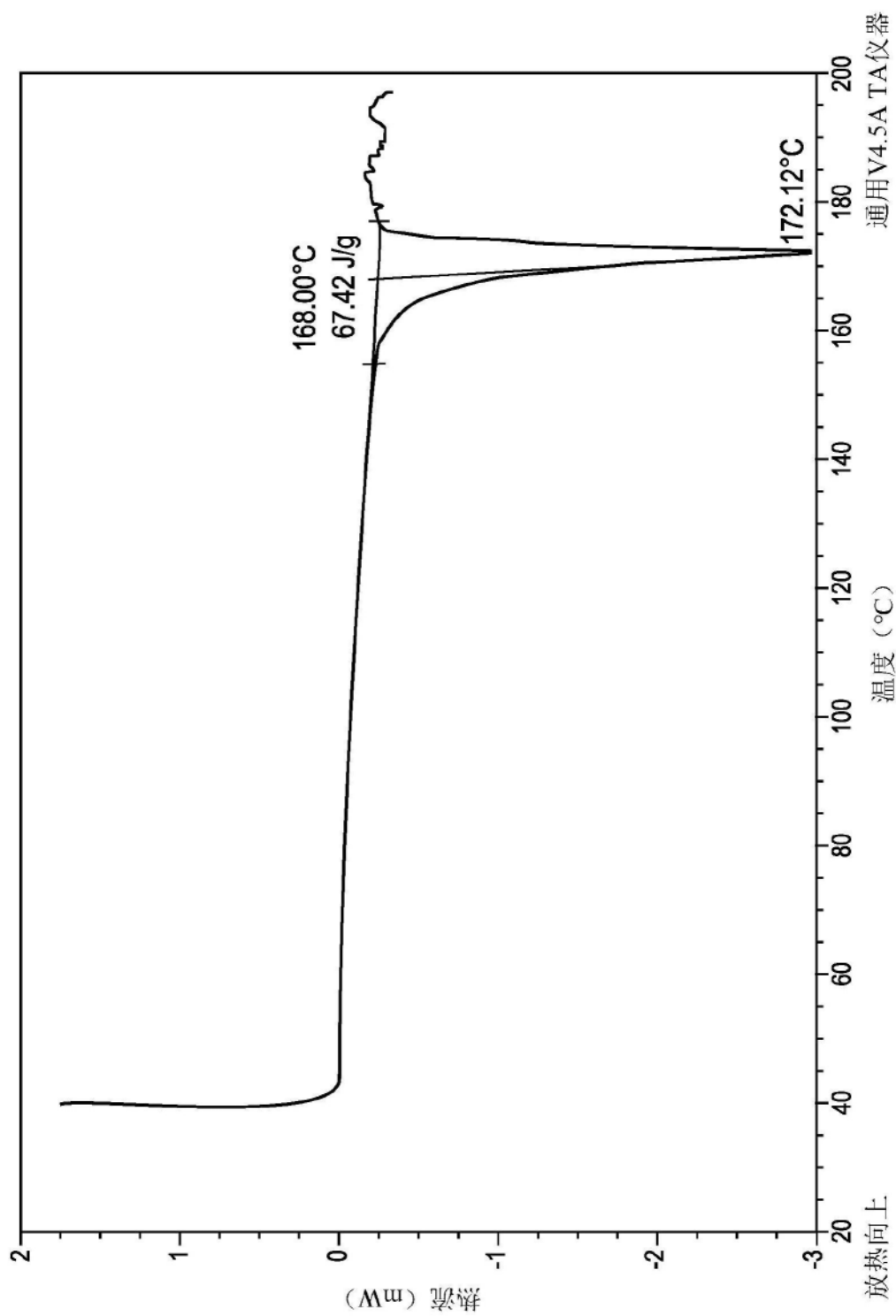


图6

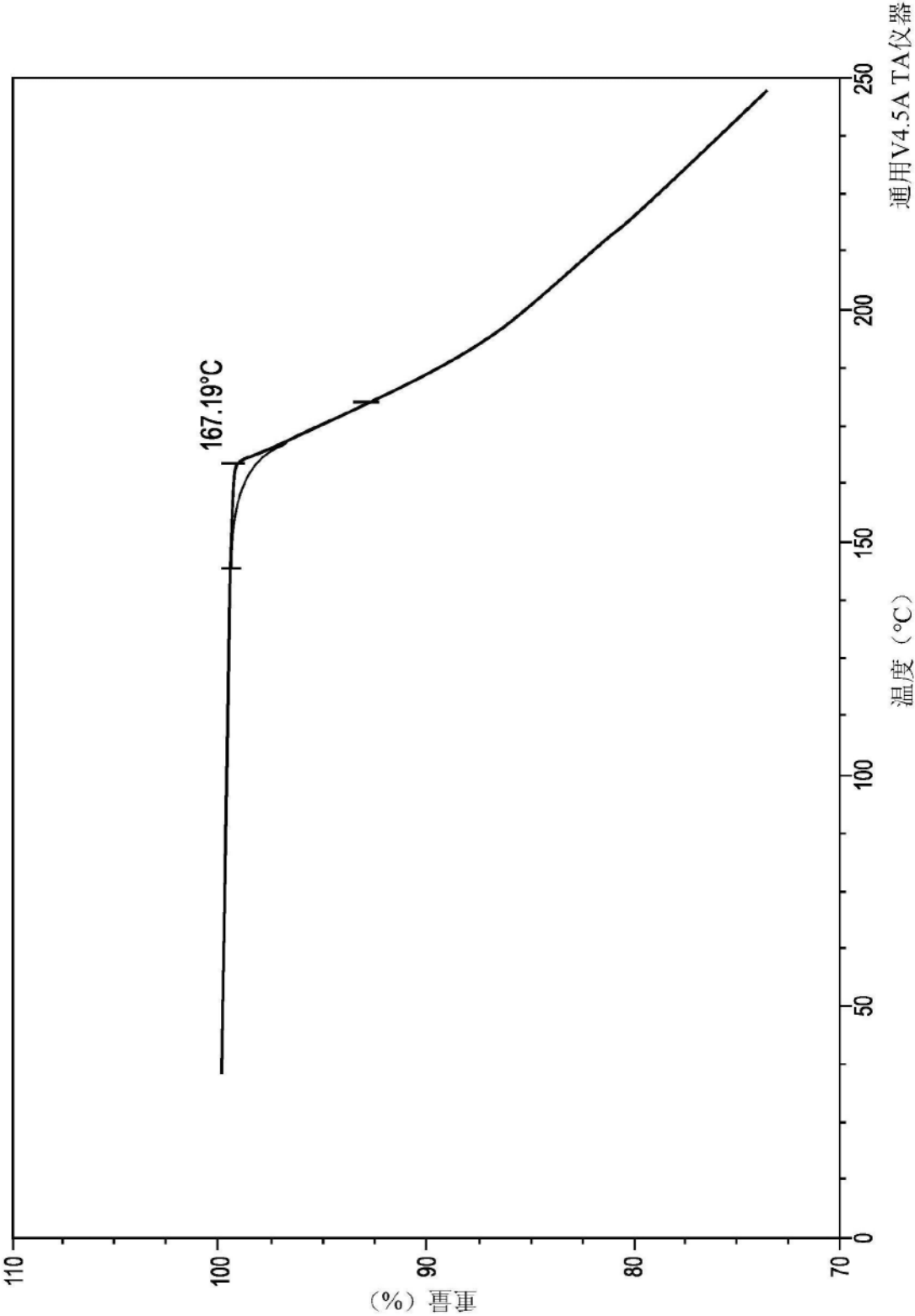


图7

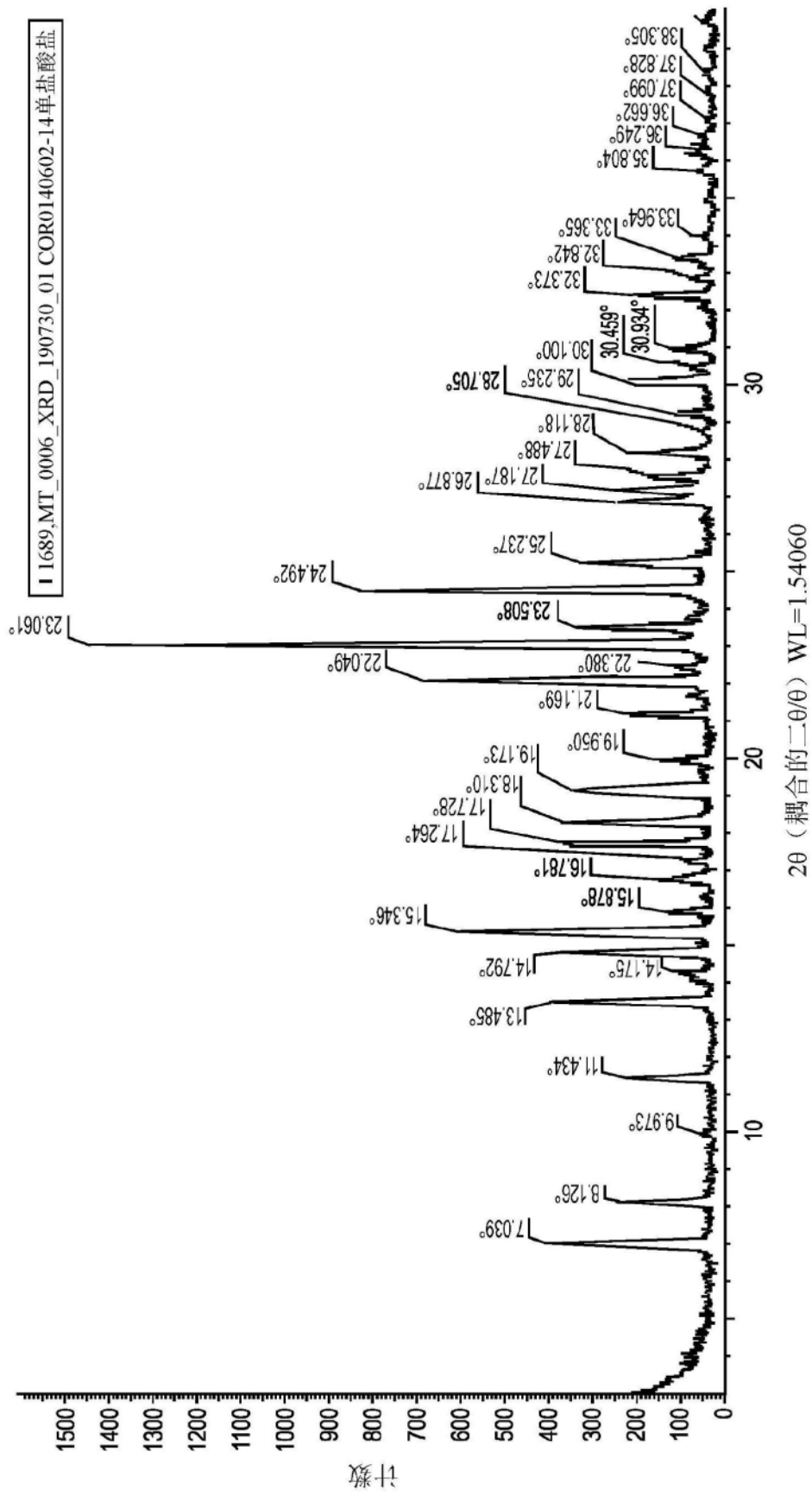


图8

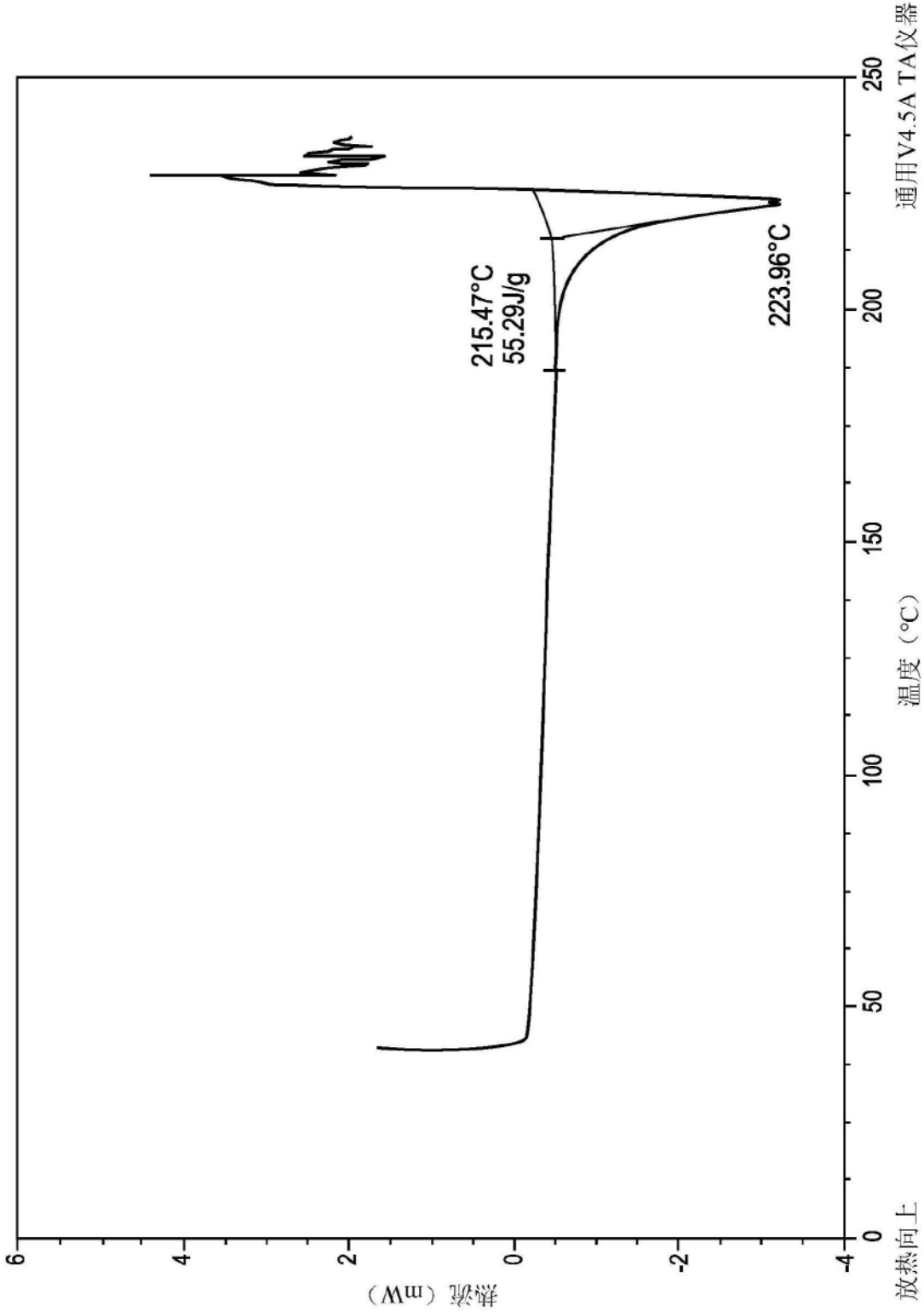


图9

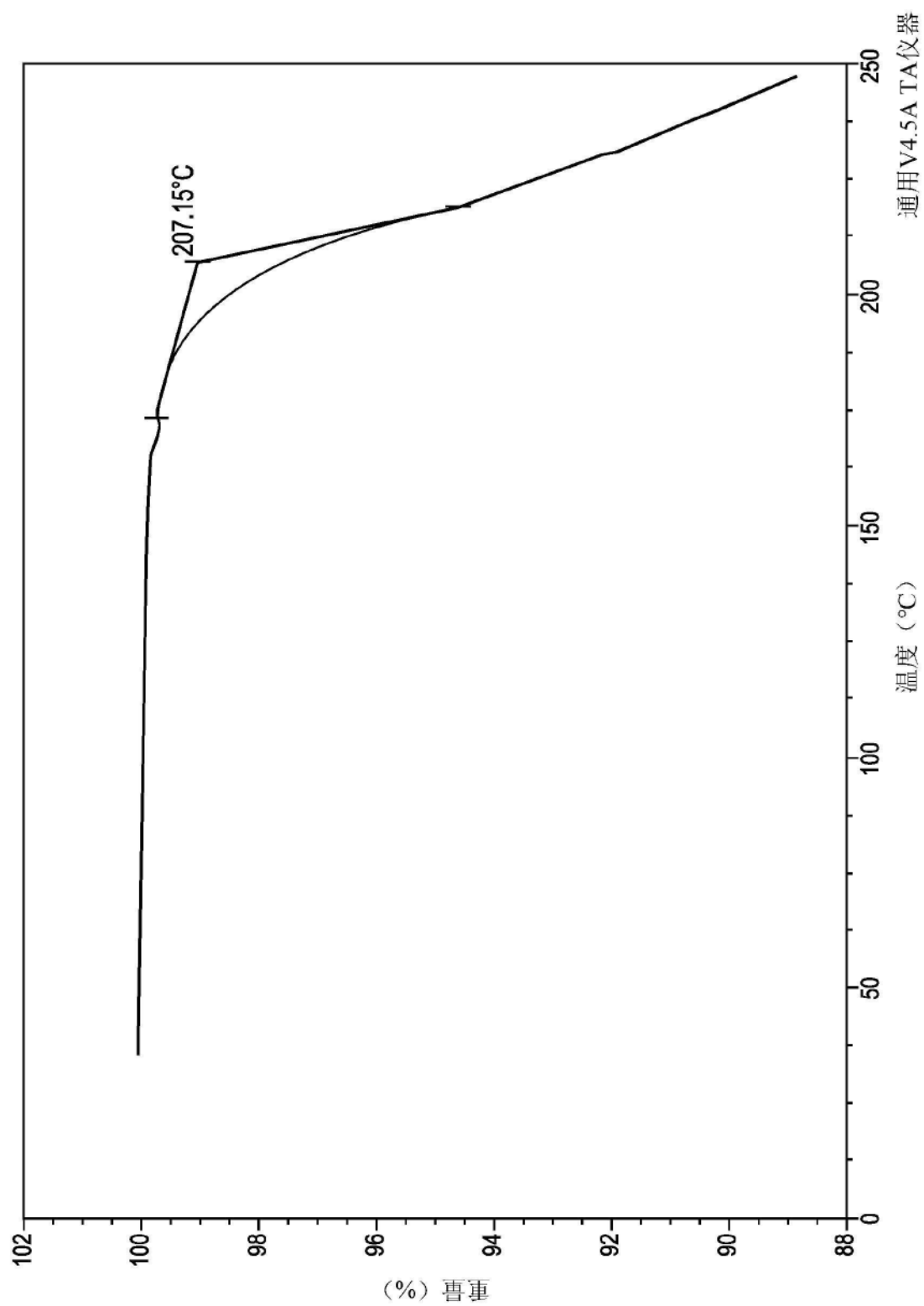


图10