



(10) 授权公告号 CN 112888691 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 31

(21) 申请号 201980069164.0

(22) 申请日 2019.10.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112888691 A

(43) 申请公布日 2021.06.01

(30) 优先权数据
62/748628 2018.10.22 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.20(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2019/058940 2019.10.21(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/084435 EN 2020.04.30(73) 专利权人 辉瑞公司
地址 美国纽约州(72) 发明人 D·J·克瑞彻
D·S·B·丹尼尔斯
B·M·萨马斯 Y·陶
K·P·吉拉德 G·S·戈肯
P·R·罗斯(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

专利代理师 张宇腾 李唐

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 3318565 A1, 2018.05.09

CN 105859721 A, 2016.08.17 (续)

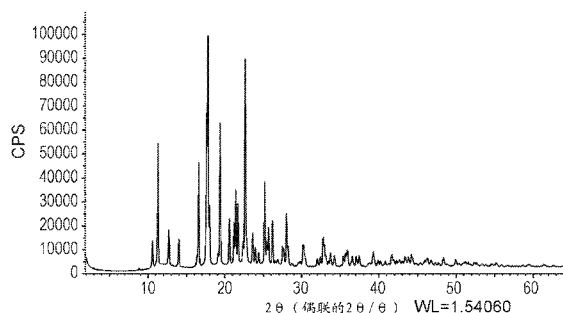
审查员 王江维

(54) 发明名称

吡咯并[2,3-d]嘧啶甲苯磺酸盐、其结晶形式以及有关的制备方法和中间体

(57) 摘要

本发明公开了1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的新的对甲苯磺酸盐和所述盐的结晶多晶型形式1,含有它们的药物组合物,以及其制备及用途。本发明也公开了1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的新的磷酸盐,含有它们的药物组合物,以及其制备及用途。



[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

Atli Thorarensen等.Design of a Janus Kinase 3 (JAK3) Specific Inhibitor 1-((2S,5R)-5-((7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-

2-en-1-one (PF-06651600) Allowing for the Interrogation of JAK3 Signaling in Humans.《J. Med. Chem.》.2017,第第60卷卷第1971-1993页.

1.1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式,其具有包含以下峰的粉末X-射线衍射图样:以 2θ 的方式,在 11.4 、 14.1 、 16.7 、 17.9 和 $21.6^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

2.权利要求1的结晶形式,其具有选自以下的固态 ^{13}C 核磁共振化学位移: 17.3 、 21.3 、 28.7 、 131.6 和 $147.9\text{ppm} \pm 0.2\text{ppm}$ 。

3.权利要求1的结晶形式,其具有在 1617 、 1601 、 1040 、 1032 、 799 和 $766\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ 的拉曼带的集合。

4.权利要求1的结晶形式,其具有包含以下峰的粉末X-射线衍射图样:以 2θ 的方式,在 11.4 、 16.7 、 $17.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$,和选自以下的固态 ^{13}C 核磁共振化学位移: 131.6 、 $147.9\text{ppm} \pm 0.2\text{ppm}$ 。

5.权利要求1的结晶形式,其具有包含以下峰的粉末X-射线衍射图样,以 2θ 的方式,在 11.4 、 16.7 、 $17.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$,和在 1617 、 $1601\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ 的拉曼带的集合。

6.权利要求1的结晶形式,其具有包含以下峰的粉末X-射线衍射图样,以 2θ 的方式,在 11.4 、 16.7 、 $17.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$,在 1617 、 $1601\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ 的拉曼带的集合,和选自 131.6 、 $147.9\text{ppm} \pm 0.2\text{ppm}$ 的固态 ^{13}C 核磁共振化学位移。

7.一种药物组合物,其包含权利要求1的结晶形式。

8.包含权利要求1的结晶形式的组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗选自以下的障碍或病症:类风湿性关节炎、肌炎、血管炎、天疱疮、炎性肠病、克罗恩氏病、乳糜泻、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增多、阿尔茨海默氏病、狼疮、肾炎、银屑病、湿疹皮炎、瘙痒或其它瘙痒病症、白癜风、脱发、自身免疫性甲状腺障碍、多发性硬化、重症抑郁障碍、变态反应、哮喘、舍格伦病、莱特尔综合症、多肌炎-皮肌炎、系统性硬化症、结节性多动脉炎、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻氏病、自身免疫性血小板减少症、交感性眼炎、重症肌无力、格雷夫斯病、原发性胆汁性肝硬化、慢性侵袭性肝炎、膜性肾小球病、器官移植排斥、耳蜗前庭综合征、强直性脊柱炎、韦格纳氏肉芽肿病、I型或青少年型糖尿病、糖尿病并发症、甲状腺炎、慢性肺阻塞性障碍、急性呼吸系统疾病、恶病质、消化/胃肠道癌症、肝癌、皮肤癌、肥大细胞肿瘤、鳞状细胞癌、乳房、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、白血病、成年T细胞白血病活化的B-细胞样、弥散性大B细胞淋巴瘤、肾癌、肺癌、肌癌、骨癌、膀胱癌、黑素瘤、卡波西氏肉瘤脓毒性休克、心肺功能障碍、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性障碍、增殖性糖尿病性视网膜病变、血管生成相关障碍、胰腺癌、脑肿瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、急性CNS创伤、创伤性脑损伤、脑炎、中风、脊髓损伤、癫痫、与神经变性有关的慢性神经炎症、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、脑缺血、额颞叶痴呆、神经精神病学障碍、自身抗体介导的脑病、眼的自身免疫疾病、角膜结膜炎、春季结膜炎、葡萄膜炎、角膜炎、角膜上皮营养不良、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦氏溃疡、巩膜炎、格雷夫氏眼病、伏格特-小柳-原田三氏综合征、粟粒性小疱、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、变应性结膜炎和眼新生血管形成。

9.权利要求8所述的用途,其中所述障碍或病症是溃疡性结肠炎。

10.权利要求8所述的用途,其中所述障碍或病症是类风湿性关节炎。

11.权利要求8所述的用途,其中所述障碍或病症是斑秃。

12. 权利要求8所述的用途,其中所述障碍或病症是银屑病。

13. 权利要求8所述的用途,其中所述障碍或病症选自大疱性类天疱疮、溃疡性结肠炎、直肠炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、移植物抗宿主病、器官和细胞移植排斥、异种移植、自身免疫性脱发、结肠癌、脑癌、口腔或转移性黑素瘤、急性髓样白血病、T细胞急性成淋巴细胞性白血病、精神分裂症、双相型障碍、治疗抗性的抑郁症、创伤后应激障碍、焦虑、与贝切特氏病有关的葡萄膜炎和透镜诱导的葡萄膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜炎和干燥性角膜结膜炎。

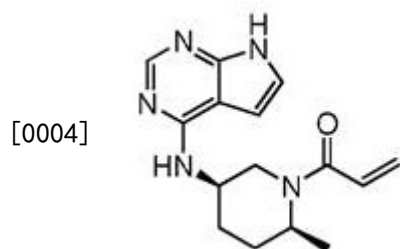
吡咯并[2,3-d]嘧啶甲苯磺酸盐、其结晶形式以及有关的制备方法和中间体

发明领域

[0001] 本发明涉及1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐。本发明也涉及其结晶形式和包含1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的药物组合物,以及用于其制备的制备方法和中间体。本发明也公开了1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的新的磷酸盐。本发明进一步涉及所述盐或各种结晶形式在各种疾病和病症的治疗中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮具有结构式:



[0005] 1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成描述在共同指定给本发明的受让人的W02015/083028中,并且其通过引用整体并入本文。1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮可用作蛋白激酶诸如酶Janus激酶(JAK)的抑制剂,且因此作为以下病症的免疫抑制剂是有用的疗法:器官移植、异种移植、狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病、I型糖尿病和糖尿病并发症、癌症、哮喘、特应性皮炎、自身免疫性甲状腺障碍、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、脱发、白癫风、阿尔茨海默氏病、白血病和其它需要免疫抑制的适应症。参见ACS Chem. Biol., 2016, 11 (12), 第3442-3451页。本发明涉及1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的新的对甲苯磺酸盐和所述盐的结晶固体形式,其表现出用于药物剂型、特别是对于口服剂型的改进性质。

[0006] 基于化学结构,尚无法以任何确定程度直接预测化合物是否会结晶、它在什么条件下会结晶、化合物可能存在多少种结晶固体形式或那些形式中的任一种的固态结构。任何结晶药物的一个关键特征是这样的物质的多晶型形式行为。一般而言,药物的结晶形式优于药物的非结晶形式,部分是由于其优秀的稳定性。例如,在许多情况下,非结晶药物在储存时会转化为结晶药物形式。因为药物的非结晶和结晶形式通常具有不同的物理性质和化学性质,所以出于药物使用中的安全原因,这样的互变可能是不希望的。药物化合物的不同固体形式表现出的不同物理性能可以影响重要的药物参数,诸如储存、可压缩性、密度(在制剂和产品生产中是重要的)和溶出速率(在确定生物利用度中是重要的)。稳定性差异可能源于化学反应性的变化(例如,差别的水解或氧化,使得包含某种多晶型物的剂型可以

比包含不同多晶型物的剂型变色更快)、机械变化(例如,片剂在储存时可能会碎裂,因为动力学上有利的结晶形式会转变成热力学上更稳定的结晶形式)或两者兼有(例如,一种多晶型物的片剂在高湿度下可能更容易分解)。在极端情况下,多晶型物之间的溶解度差异可能导致其转变为缺乏效力的结晶形式。另外,结晶形式的物理性质在药物加工中也可能是重要的。例如,特定的结晶形式可能比其它结晶形式更容易形成溶剂化物,或者可能更难过滤和洗涤以除去杂质(即,一种结晶形式相对于其它形式而言,颗粒形状和尺寸分布可能是不同的)。

[0007] 药物通常没有一种理想的物理形式,因为不同的物理形式提供不同的优点。寻找最稳定的形式是艰巨的,且结果是不能预见的。因此,重要的是,寻找可以用在不同制剂中的多种独特药物形式,例如,盐、多晶型物、非结晶形式。用于特定制剂或治疗用途的药物形式的选择需要考虑多种性质,并且用于特定用途的最佳形式可以是具有一种特定的重要良好性质的形式,而其它性质可以是可接受的或勉强可接受的。

[0008] 药物的成功开发要求,它满足某些一般要求才能成为对患者在治疗上有效的治疗。这些要求分为三类:(1)成功制造剂型的要求;(2)在已经给患者施用药物制剂后,成功药物递送和处置的要求;和(3)剂型的合适储存期限的要求,以便有足够的时间来制造、包装、储存和供患者使用。

[0009] 相同化合物的不同结晶固体形式经常具有不同的固态性能诸如熔点、溶解度、溶出速率、吸湿性、粉末流动性、机械性能、化学稳定性和物理稳定性。这些固态性能可能在过滤、干燥、剂型制造单元操作和体内性能方面提供优点。因此,一旦已经鉴定出相同化合物的不同结晶固体形式,就可以确定在任何给定的一组加工和制造条件下的最佳结晶固体形式,以及每种结晶固体形式的不同固态性能。

[0010] 可以通过本领域已知的许多方法获得分子的多晶型物。这样的方法包括、但不限于熔体重结晶、熔体冷却、溶剂重结晶、去溶剂化、快速蒸发、快速冷却、缓慢冷却、蒸汽扩散和升华。可以使用众所周知的技术检测、鉴定、分类和表征多晶型物,所述技术是例如、但不限于示差扫描量热法(DSC)、热重法(TGA)、X-射线粉末衍射学(XRPD)、单晶X-射线衍射学、固态核磁共振(NMR)、红外(IR)光谱法、拉曼光谱法和热台光学显微术。

[0011] 本发明涉及1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式1多晶型物,并涉及1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的新的磷酸盐。本发明也涉及含有1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的形式1多晶型物的组合物,包括药物组合物,和含有1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的新的磷酸盐的那些。本发明进一步涉及用于制备1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式1多晶型物和1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的新的磷酸盐的方法。

[0012] 因为一直寻求表现出例如提高的生物利用度或稳定性的药物制剂,因此持续需要药物分子的新的或更纯的多晶型形式。本文描述的1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的形式1多晶型物和1-

((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的新的磷酸盐有助于满足这些和其它需求。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明提供了1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的磷酸盐和对甲苯磺酸盐的结晶形式以及用于其制备的制备方法和中间体。1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的形式I的特征在于粉末X-射线衍射图样、固态¹³C核磁共振谱、拉曼光谱和FT-IR谱。

[0015] 在另一个方面,本发明包含1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式,其具有一个或多个选自以下的特征:

[0016] I) X-射线粉末衍射图样,其包含:(a) 1、2、3、4、5个或超过5个选自表1中的峰($2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$)的峰;(b) 1、2、3、4、5个或超过5个选自表1中的特征峰($2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$)的峰;或(c)在基本上与在图1中所示相同的 2θ 值处的峰。

[0017] II) 拉曼光谱,其包含:(a) 1、2、3、4、5个或超过5个选自表2中的值($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)的波数(cm^{-1})值;(b) 1、2、3、4、5个或超过5个选自表2中的特征值($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)的波数(cm^{-1})值;或(c)基本上与在图2中所示相同的波数(cm^{-1})值。

[0018] III) ¹³C固态NMR谱(ppm),其包含:(a) 1、2、3、4、5个或超过5个选自表3中的值($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)的共振(ppm)值;(b) 1、2、3、4、5个或超过5个选自表3中的特征值($\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$)的共振(ppm)值;或(c)基本上与在图3中所示相同的共振(ppm)值。

[0019] IV) 或前述实施方案(I)(a)-(c)、(II)(a)-(c)、(III)(a)-(c)或(IV)(a)-(b)中的任意2个、3个或4个的组合,只要它们彼此没有矛盾。

[0020] 在另一个方面,本发明提供了根据本文描述的任何实施方案的1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式,其从溶剂系统结晶,所述溶剂系统可以包括2-丙醇、2-丙醇和四氢呋喃、甲基乙基酮/水、乙腈/EtOH、乙醇和正丁醇、乙醇、正丁醇、2-丙醇和N,N-二甲基甲酰胺、和/或四氢呋喃。

[0021] 在另一个方面,本发明进一步提供了一种药物组合物,其包含根据本文描述的任何实施方案的1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0022] 在另一个方面,本发明也提供了一种治疗哺乳动物中的疾病的方法,所述方法包括给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的根据本文描述的任何实施方案的1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐或其药物组合物。

[0023] 在另一个方面,本发明提供了根据本文描述的任何实施方案的1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗类风湿性关节炎、肌炎、血管炎、天疱疮、大疱性类天疱疮、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、乳糜泻、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增多、阿尔茨海默氏病、狼疮、肾炎、系统性红斑狼疮、银屑病、湿疹皮炎、瘙痒或其它瘙痒

病症、白癫风、脱发、自身免疫性甲状腺障碍、多发性硬化、重性抑郁障碍、变态反应、哮喘、舍格伦病、莱特尔综合症、多肌炎-皮肌炎、系统性硬化症、结节性多动脉炎、桥本甲状腺炎、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻氏病、自身免疫性血小板减少症、交感性眼炎、重症肌无力、格雷夫斯病、原发性胆汁性肝硬化、慢性侵袭性肝炎、膜性肾小球病、器官移植排斥、移植物抗宿主病、器官和细胞移植排斥、异种移植、耳蜗前庭综合征、强直性脊柱炎、韦格纳氏肉芽肿病、自身免疫性脱发、I型或青少年型糖尿病、糖尿病并发症、甲状腺炎、慢性肺阻塞性障碍、急性呼吸系统疾病、恶病质、癌症、消化/胃肠道癌症、结肠癌、肝癌、皮肤癌、肥大细胞肿瘤、鳞状细胞癌、乳房、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、白血病、成年T细胞白血病活化的B-细胞样、弥散性大B细胞淋巴瘤、肾癌、肺癌、肌癌、骨癌、膀胱癌、脑癌、黑素瘤、口腔或转移性黑素瘤、卡波西氏肉瘤脓毒性休克、心肺功能障碍、急性髓样白血病、T细胞急性成淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性障碍、增殖性糖尿病性视网膜病变、血管生成相关障碍、实体瘤、胰腺癌、脑肿瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、急性CNS创伤、创伤性脑损伤、脑炎、中风、脊髓损伤、癫痫、癫痫发作、与神经变性有关的慢性神经炎症、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、脑缺血、额颞叶痴呆、神经精神病学障碍、精神分裂症、双相型障碍、治疗抗性的抑郁症、创伤后应激障碍、焦虑、自身抗体介导的脑病、眼疾病、眼的自身免疫疾病、角膜结膜炎、春季结膜炎、葡萄膜炎、与贝切特氏病有关的葡萄膜炎和透镜诱导的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜炎、角膜上皮营养不良、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦氏溃疡、巩膜炎、格雷夫氏眼病、伏格特-小柳-原田三氏综合征、干燥性角膜结膜炎(干眼)、粟粒性小疱、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、交感性眼炎、变应性结膜炎和眼新生血管形成。

[0024] 附图简述

[0025] 图1描绘了根据公开的方法制备的1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式I的X-射线粉末衍射图样。

[0026] 图2描绘了根据公开的方法制备的1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式I的拉曼光谱。

[0027] 图3描绘了根据公开的方法制备的1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式I的固态¹³C核磁共振谱。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明涉及1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐,并涉及其对甲苯磺酸盐的结晶形式。本发明也涉及1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的磷酸盐,并涉及其磷酸盐的结晶形式。本发明进一步涉及包含结晶对甲苯磺酸盐的药物组合,并涉及其磷酸盐,并涉及用于制备这样的形式的方法。本发明进一步涉及各种结晶盐在多种疾病的治疗中的用途。

[0030] 固态化学领域的普通技术人员可以使用许多分析方法来分析固体形式。本文中使用的术语“分析”是指获得关于固体形式的固态结构的信息。例如,X-射线粉末衍射是用于

将无定形固体形式与结晶固体形式区别、在结晶形式之间区分以及用于表征和鉴定化合物的结晶固体形式的合适技术。X-射线粉末衍射也适合用于定量混合物中一种或多种结晶固体形式的量。在X-射线粉末衍射中,将X-射线引导到包含晶体的粉末上,并且测量衍射的X-射线的强度作为X-射线源与样品衍射的光束之间的角度的函数。这些衍射的X-射线的强度可以绘制为峰图,其中x-轴是X-射线源与衍射的X-射线之间的角度(这称为“ 2θ ”角度)的2倍,并且y-轴是衍射的X-射线的强度。该图称为X-射线粉末衍射图样或粉末图样。不同的结晶固体形式表现出不同的粉末图样,因为峰在x-轴上的位置是晶体的固态结构的属性。

[0031] 这样的粉末图样或其部分可以用作结晶固体形式的鉴别指纹。因此,可以采用未知样品的粉末图样,并将该粉末图样与参考粉末图样对比。阳性匹配是指未知样品具有与参考样品相同的结晶固体形式。通过添加和减去已知化合物的粉末图样,也可以分析含有固体形式的混合物的未知样品。

[0032] 当在粉末图样中选择峰以表征结晶固体形式时,或当使用参考粉末图样鉴定形式时,会鉴定在其它固体形式中不存在的一种形式的峰或峰的集合。

[0033] 本文中使用的术语“表征”是指选择能够将一种固体形式与另一种固体形式区分的适当数据集。X-射线粉末衍射中的那组数据由一个或多个X-射线衍射峰组成,所述峰的位置和强度是目标固体形式所特有的。选择哪些X-射线粉末衍射峰定义特定形式就被称为表征该形式。

[0034] 本文中使用的术语“鉴定”是指选择固体形式的特征数据并使用那些数据来确定样品中是否存在该形式。在X-射线粉末衍射中,那些数据是表征上面讨论的目标形式的一个或多个峰的x-轴位置。例如,一旦确定了选定数量的X-射线衍射峰表征特定固体形式,就可以使用那些峰来确定样品中是否存在该形式。

[0035] 当用X-射线粉末衍射表征和/或鉴定同一化学化合物的结晶固体形式时,经常不必使用整个粉末图样。整个粉末图样的较小子集经常可以用于执行表征和/或鉴定。通过选择将化合物的结晶固体形式与其它结晶固体形式区分开的一组峰,可以依靠那些峰来表征该形式并鉴定例如未知混合物中的该形式。如果,例如,以后鉴定其它多晶型物,可以添加其它数据(例如,来自另一种分析技术的数据,或来自粉末图样的其它峰),以表征和/或鉴定该形式。

[0036] 由于仪器、样品和样品制备的差异,有时会在峰值之前用修饰语“约”报告峰值。由于峰值固有的变化,这在固态化学领域中是常见的做法。粉末图样中峰的 2θ -轴值的典型精确度是 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的量级。因此,出现在“约 $9.2^\circ 2\theta$ ”处的粉末衍射峰意味着,当在大多数条件下在具有Cu K α 源的X-射线衍射仪上测量时,该峰可能是在 $9.0^\circ 2\theta$ 和 $9.4^\circ 2\theta$ 之间。峰强度的变异性是各个晶体相对于外部X-射线源如何在样品容器中取向的结果(称为“择优取向”)。这种取向效应不会提供有关晶体的结构信息。X-射线粉末衍射只是可用于表征和/或鉴定结晶固体形式的几种分析技术中的一种。光谱技术诸如拉曼光谱(包括显微拉曼光谱)、红外光谱和固态NMR光谱可以用于表征和/或鉴定结晶固体形式。这些技术还可以用于定量混合物中的一种或多种结晶固体形式的量,并且还可以在峰值之前用修饰语“约”来报告峰值。与FT-拉曼和FT-红外测量相关的峰值的典型变异性是 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 的量级。与 ^{13}C 化学位移相关的峰值的典型变异性对于结晶性物而言是 $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 的量级。

[0037] 在第一方面,本发明包含具有一个或多个选自以下的特征的结晶形式:

[0038] I) 含有使用Cu K_{α1}辐射($\lambda=1.54056\text{\AA}$)测量的下述 2θ 值的X-射线粉末衍射图样: 11.4、14.1、16.7、17.9和21.6 $2-\theta$ 位置 ± 0.2 $2-\theta$ 。

[0039] II) 含有下述波数(cm^{-1})值的拉曼光谱: 1617、1601、1040、1032、799和766 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 。

[0040] III) 含有使用Cu K_{α1}辐射($\lambda=1.54056\text{\AA}$)测量的下述 2θ 值的X-射线粉末衍射图样: 11.4、14.1、16.7、17.9和21.6 $2-\theta$ 位置 ± 0.2 $2-\theta$, 和含有下述波数(cm^{-1})值的拉曼光谱: 1617、1601、1040、1032、799和766 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 。

[0041] IV) 含有下述共振(ppm)值的¹³C固态NMR谱: 17.3、21.3、28.7、131.6和147.9 ± 0.2 ppm。

[0042] V) 含有使用Cu K_{α1}辐射($\lambda=1.54056\text{\AA}$)测量的下述 2θ 值的X-射线粉末衍射图样: 11.4、14.1、16.7、17.9和21.6 $2-\theta$ 位置 ± 0.2 $2-\theta$, 和含有下述共振(ppm)值的¹³C固态NMR谱: 17.3、21.3、28.7、131.6和147.9 ± 0.2 ppm。

[0043] VI) 含有下述共振(ppm)值的¹³C固态NMR谱: 17.3、21.3、28.7、131.6和147.9 ± 0.2 ppm, 和含有下述波数(cm^{-1})值的拉曼光谱: 1617、1601、1040、1032、799和766 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 。

[0044] VII) 含有使用Cu K_{α1}辐射($\lambda=1.54056\text{\AA}$)测量的下述 2θ 值的X-射线粉末衍射图样: 11.4、14.1、16.7、17.9和21.6 $2-\theta$ 位置 ± 0.2 $2-\theta$, 含有下述波数(cm^{-1})值的拉曼光谱: 1617、1601、1040、1032、799和766 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} , 和含有下述共振(ppm)值的¹³C固态NMR谱: 17.3、21.3、28.7、131.6和147.9 ± 0.2 ppm。

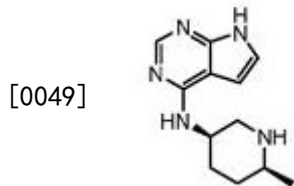
[0045] 本发明也提供了包含1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的药物组合物, 并涉及制备这种形式的方法, 以及用于医学中和用于治疗诸如以下疾病或病症的其药物组合物: 类风湿性关节炎、肌炎、血管炎、天疱疮、大疱性类天疱疮、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、乳糜泻、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增多、阿尔茨海默氏病、狼疮、肾炎、系统性红斑狼疮、银屑病、湿疹皮炎、瘙痒或其它瘙痒病症、白癜风、脱发、自身免疫性甲状腺障碍、多发性硬化、重症抑郁障碍、变态反应、哮喘、舍格伦病、莱特尔综合症、多肌炎-皮肌炎、系统性硬化症、结节性多动脉炎、桥本甲状腺炎、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻氏病、自身免疫性血小板减少症、交感性眼炎、重症肌无力、格雷夫斯病、原发性胆汁性肝硬化、慢性侵袭性肝炎、膜性肾小球病、器官移植排斥、移植物抗宿主病、器官和细胞移植排斥、异种移植、耳蜗前庭综合征、强直性脊柱炎、韦格纳氏肉芽肿病、自身免疫性脱发、I型或青少年型糖尿病、糖尿病并发症、甲状腺炎、慢性肺阻塞性障碍、急性呼吸系统疾病、恶病质、癌症、消化/胃肠道癌症、结肠癌、肝癌、皮肤癌、肥大细胞肿瘤、鳞状细胞癌、乳房、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、白血病、成年T细胞白血病活化的B-细胞样、弥漫性大B细胞淋巴瘤、肾癌、肺癌、肌癌、骨癌、膀胱癌、脑癌、黑素瘤、口腔或转移性黑素瘤、卡波西氏肉瘤脓毒性休克、心肺功能障碍、急性髓样白血病、T细胞急性成淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性障碍、增殖性糖尿病性视网膜病变、血管生成相关障碍、实体瘤、胰腺癌、脑肿瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、急性CNS创伤、创伤性脑损伤、脑炎、中风、脊髓损伤、癫痫、癫痫发作、与神经变性有关的慢性神经炎症、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、脑缺血、额颞叶

痴呆、神经精神病学障碍、精神分裂症、双相型障碍、治疗抗性的抑郁症、创伤后应激障碍、焦虑、自身抗体介导的脑病、眼疾病、眼的自身免疫疾病、角膜结膜炎、春季结膜炎、葡萄膜炎、与贝切特氏病有关的葡萄膜炎和透镜诱导的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜炎、角膜上皮营养不良、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦氏溃疡、巩膜炎、格雷夫氏眼病、伏格特-小柳-原田三氏综合征、干燥性角膜结膜炎(干眼)、粟粒性小疱、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、交感性眼炎、变应性结膜炎和眼新生血管形成,包括给对象施用有效量的包含1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的组合物的步骤。本发明也提供了这样的药物组合物在药物制备中的用途,所述药物用于治疗上述疾病和病症。

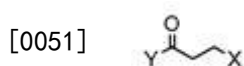
[0046] 在另一个方面,本发明也提供了1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的磷酸盐和1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的磷酸盐的结晶形式。

[0047] 本发明也提供了制备1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的方法,其包括搅拌溶解在合适的溶剂中的对甲苯磺酸一水合物和1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的溶液。在一个特定方面,本发明提供了一种方法,其中所述合适的溶剂是甲基乙基酮和水或乙腈/乙醇的混合物。

[0048] 本发明进一步提供了制备1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的方法,其包括在合适的碱性条件下使具有以下结构的化合物:



[0050] 与具有以下结构的化合物反应:

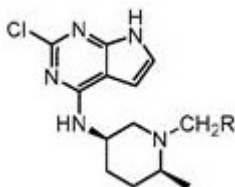


[0052] 其中X和Y独立地选自氯、溴和碘,

[0053] 从而形成1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在某些方面,本发明提供了一种方法,其中X和Y都是氯。在某些其它方面,本发明提供了一种方法,其中所述碱性条件包含氢氧化钠或氢氧化钾水溶液。在其它方面,本发明提供了一种方法,其进一步包括通过在合适的条件下与对甲苯磺酸反应而形成1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐,从而产生所述盐。在其它方面,本发明提供了一种方法,其中所述合适的条件包括甲基乙基酮或叔戊醇的水溶液。

[0054] 本发明也提供了具有以下结构的化合物:

[0055]



[0056] 其中R是选自苯基、甲苯酰基、二甲苯基和吡啶基的芳基。在一个特定方面,本发明提供了一种化合物,其中R是苯基。本发明也提供了包含1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的磷酸盐的药物组合物。在某个方面,本发明提供了所述药物组合物,其进一步包含药学上可接受的载体。本发明也提供了制备磷酸盐形式的方法。在特定方面,本发明提供了制备1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的磷酸盐的方法,其包括搅拌溶解在合适的溶剂中的磷酸和1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的溶液。在某个方面,本发明提供了一种制备方法,其中所述合适的溶剂是甲基乙基酮和水的混合物。

[0057] 本发明也提供了用于医学中且具体地用于治疗诸如以下疾病或病症的磷酸盐形式的药物组合物:类风湿性关节炎、肌炎、血管炎、天疱疮、大疱性类天疱疮、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、乳糜泻、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增多、阿尔茨海默氏病、狼疮、肾炎、系统性红斑狼疮、银屑病、湿疹皮炎、瘙痒或其它瘙痒病症、白癫风、脱发、自身免疫性甲状腺障碍、多发性硬化、重症抑郁障碍、变态反应、哮喘、舍格伦病、莱特尔综合征、多肌炎-皮肌炎、系统性硬化症、结节性多动脉炎、桥本甲状腺炎、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻氏病、自身免疫性血小板减少症、交感性眼炎、重症肌无力、格雷夫斯病、原发性胆汁性肝硬化、慢性侵袭性肝炎、膜性肾小球病、器官移植排斥、移植物抗宿主病、器官和细胞移植排斥、异种移植、耳蜗前庭综合征、强直性脊柱炎、韦格纳氏肉芽肿病、自身免疫性脱发、I型或青少年型糖尿病、糖尿病并发症、甲状腺炎、慢性肺阻塞性障碍、急性呼吸系统疾病、恶病质、癌症、消化/胃肠道癌症、结肠癌、肝癌、皮肤癌、肥大细胞肿瘤、鳞状细胞癌、乳房、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、白血病、成年T细胞白血病活化的B-细胞样、弥散性大B细胞淋巴瘤、肾癌、肺癌、肌癌、骨癌、膀胱癌、脑癌、黑素瘤、口腔或转移性黑素瘤、卡波西氏肉瘤脓毒性休克、心肺功能障碍、急性髓样白血病、T细胞急性成淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性障碍、增殖性糖尿病性视网膜病变、血管生成相关障碍、实体瘤、胰腺癌、脑肿瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、急性CNS创伤、创伤性脑损伤、脑炎、中风、脊髓损伤、癫痫、癫痫发作、与神经变性有关的慢性神经炎症、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、脑缺血、额颞叶痴呆、神经精神病学障碍、精神分裂症、双相型障碍、治疗抗性的抑郁症、创伤后应激障碍、焦虑、自身抗体介导的脑病、眼疾病、眼的自身免疫疾病、角膜结膜炎、春季结膜炎、葡萄膜炎、与贝切特氏病有关的葡萄膜炎和透镜诱导的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜炎、角膜上皮营养不良、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦氏溃疡、巩膜炎、格雷夫氏眼病、伏格特-小柳-原田三氏综合征、干燥性角膜结膜炎(干眼)、粟粒性小疱、虹膜睫状体炎、结节病、内分泌性眼病、交感性眼炎、变应性结膜炎和眼新生血管形成,包括给对象施用有效量的包含1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基

基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的磷酸盐的组合物的步骤。本发明也提供了这样的药物组合物在药物制备中的用途,所述药物用于治疗上述疾病和病症。

[0058] 应理解,治疗本文列出的治疗疾病和综合征的方法包括给需要这种治疗的个体施用治疗有效量的本发明的各种盐或结晶形式,或含有它们的组合物。如本文中使用的,关于疾病的术语“治疗”意在表示预防、抑制和/或改善疾病。

[0059] 本文中使用的术语“个体”或“患者”可互换使用,表示任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、山羊、马或灵长类动物,且最优选人类。本文中使用的短语“治疗有效量”表示在组织、系统、动物、个体或人中引起生物学或医学应答的活性化合物或药试剂的量,所述应答是研究人员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的,其包括以下一项或多项:

[0060] (1) 预防疾病;例如,预防可能易患该疾病、病症或障碍但尚未经历或显示出该疾病的病状或症状的个体中的疾病、病症或障碍;

[0061] (2) 抑制疾病;例如,抑制正经历或表现出疾病、病症或障碍的病状或症状的个体中的疾病、病症或障碍(即,阻止或减慢该病状和/或症状的进一步发展);和

[0062] (3) 改善疾病;例如,改善正经历或表现出疾病、病症或障碍的病状或症状的个体中的疾病、病症或障碍(即逆转病状和/或症状)。

[0063] 剂量和制剂

[0064] 本发明还包括一种或多种本文公开的盐或多晶型物各自与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂、媒介物等的药物组合物。

[0065] 通过本领域已知的方法可以制备这些教导的化合物。用于制备这些教导的化合物的试剂可以商购获得,或者可以通过文献中描述的标准程序来制备。例如,可以根据以下实施例中举例说明的方法制备本发明的化合物。

[0066] 在不背离本教导的精神和基本特征的情况下,本领域技术人员将想到本文所描述的内容的变型、修改和其它实现方式。因此,本教导的范围不是由上述示例性描述限定,而是由所附权利要求限定,并且在权利要求的等同方案的含义和范围内的所有变化意图被包括在其中。

[0067] 在本说明书中描述或引用的每篇印刷的出版物(包括,但不限于专利、专利申请、书籍、技术论文、商业出版物和期刊论文)以它们的整体和为了所有目的通过引用并入本文。

[0068] 本发明的描述利用了本领域技术人员众所周知的多种缩写,包括以下:

[0069] aq.: 水性的

[0070] CH₃CN: 乙腈

[0071] DCM: 二氯甲烷

[0072] DMF: N,N-二甲基甲酰胺

[0073] DMSO: 二甲基亚砷

[0074] EtOAc: 乙酸乙酯

[0075] EtOH: 乙醇

[0076] FT-IR: 傅里叶变换-红外

[0077] HOAc: 乙酸

- [0078] MeOH: 甲醇
[0079] XPRD: X-射线粉末衍射
[0080] ss ^{13}C NMR: 固态 ^{13}C 核磁共振
[0081] THF: 四氢呋喃
[0082] TLC: 薄层色谱法。

实施例

[0083] 仅用于举例说明本发明而提出以下非限制性实施例。技术人员会理解,存在许多未举例说明的等效形式和变型,但其仍形成本教导的一部分。

[0084] 一般方面,除非另有说明,否则所有商购可得的材料和溶剂以接收状态使用。在氮气氛围下进行所有反应。除非另外指出,否则在内部测量反应温度。如下在Waters AcquityTM H-Class UPLC系统上进行非手性UPLC分析:使用Waters HSSTM T3柱(2.1 x 100 mm, 1.8 μm);柱温度45 $^{\circ}\text{C}$;流速0.65 mL/min;检测UV 210 nm;流动相:0.1%的MsOH在水中的溶液(溶剂A)、乙腈(溶剂B);梯度洗脱(12 min.):0 - 8.20 min。将溶剂B从2%增加至50%, 8.20 - 9.00 min。将溶剂B从50%增加至100%, 9.00 - 9.50 min。将溶剂B保持在100%, 9.50 - 9.51 min。将溶剂B从100%降低至2%, 9.51 - 12.00 min。将溶剂A保持在2%。如下在Waters UPC² SFC系统上进行手性SFC分析:使用ChiralcelTM OJ-H柱(4.6 x 250 mm, 5 μm);柱温度40 $^{\circ}\text{C}$;流速4.0 mL/min;检测UV 210 nm;反压150巴;流动相: CO_2 (溶剂A), 75:25乙腈/MeOH + 0.1%TFA + 0.1%异丙胺(溶剂B);梯度洗脱(15 min.):0 - 11.0 min。将溶剂B从5%增加至30%, 11.0 - 11.1 min。将溶剂B保持在30%, 11.1 - 11.2 min。将溶剂B从30%降低至5%, 11.2 - 12.0 min。将溶剂B保持在5%。

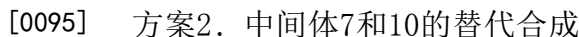
[0085] 实施例1

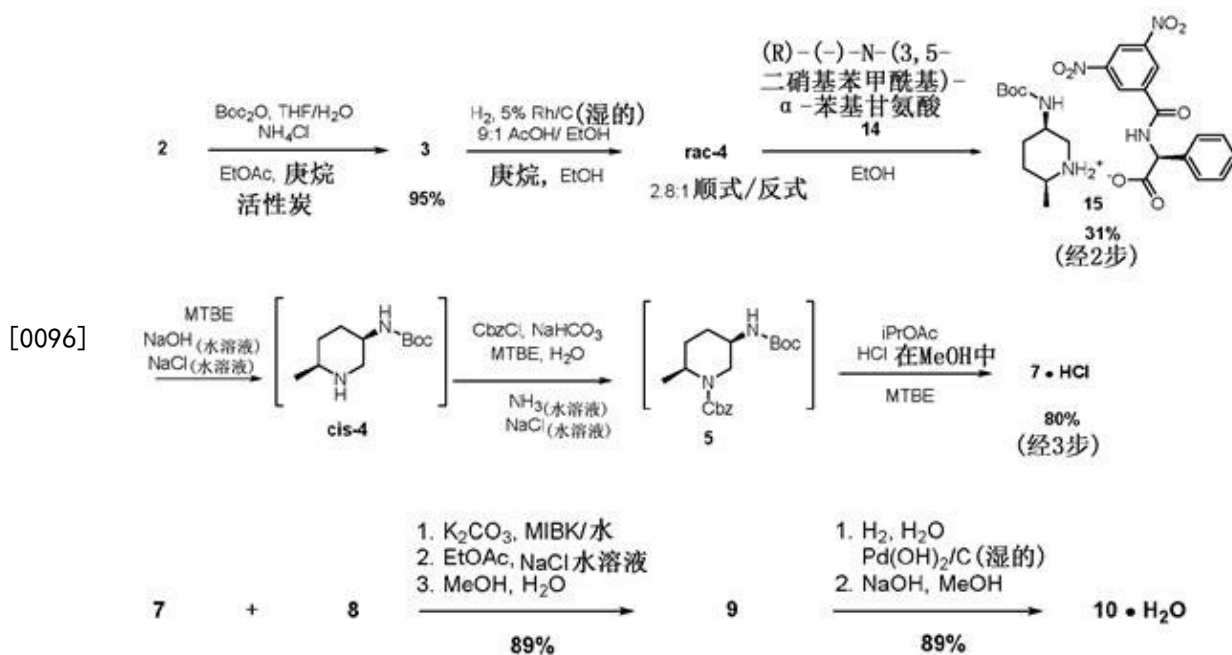
[0086] 1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮对甲苯磺酸盐(形式1)的制备

[0087] (A) 向配备顶式搅拌器的50 mL EasyMaxTM 烧瓶中加入对甲苯磺酸一水合物(7.01 mmol, 1.35 g)、甲基乙基酮(10.0 mL)和水(0.30 mL)。将溶液在22 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌5 min。通过加料漏斗历时20 min缓慢地加入1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(7.01 mmol, 2.00 g)在甲基乙基酮(10.0 mL)中的溶液。将浆在22 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌30 min。通过加料漏斗历时15 min缓慢地加入甲基乙基酮(10.0 mL)。将浆在22 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌60 min,并然后过滤。将固体用甲基乙基酮(2 X 3 mL)洗涤并在真空干燥箱(30 $^{\circ}\text{C}$)中干燥16小时。以82.9%收率得到作为白色沙状粉末的1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮对甲苯磺酸盐(形式1)(5.81 mmol, 2.66 g)。典型纯度高于99%。

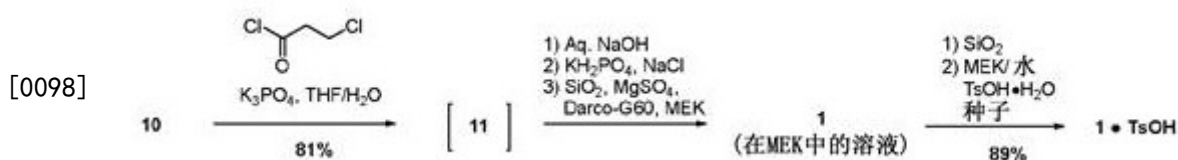
[0088] (B) 在22 $^{\circ}\text{C}$ 将对甲苯磺酸一水合物(2.66 g, 13.8 mmol)在甲基乙基酮(7.2 mL)中的溶液加入1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(3.60 g, 12.5 mmol)在甲基乙基酮(22.5 mL)和水(1.56 mL)中的搅拌溶液中。加入PF-06651600-15 (89 mg)的种子,并将混合物在22 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌4小时。然后历时1小时时间缓慢地加入甲基乙基酮(48 mL)。将浆在22 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌18小时,并然后过滤。将饼用甲基乙基酮(15 mL)洗涤,并然后在真空下在40 $^{\circ}\text{C}$ 干燥4小时。以86%收率得到作为白色固体的1-

[0093] 方案1. 1的合成

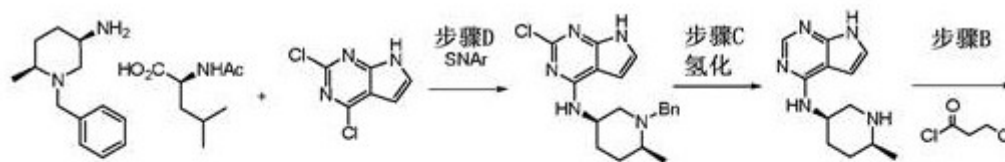




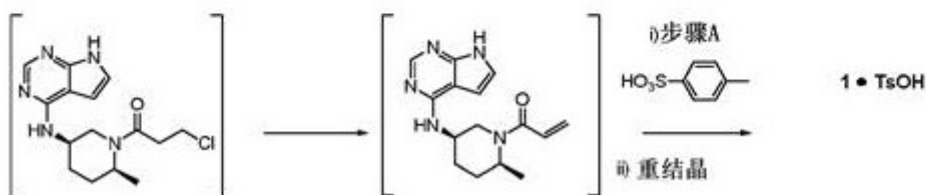
[0097] 方案3. 1的第一替代制备



[0099] 方案4. 1的第二替代制备



[0100]



[0101] 制备1

[0102] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(3). 向3000L反应器中装入2 (72.00 kg, 665.8 mol)和THF (660 kg)。加入NH₄Cl (1.07 kg, 20 mol)在水(72 kg, 4000 mol)中的溶液。将混合物加热至57℃,并在用THF (45 kg)冲洗下缓慢地加入二碳酸二叔丁酯(220.0 kg, 1003 mol),同时维持温度在55 - 60℃之间。将混合物在55 - 60℃搅拌10 h。反应结束后,将浆冷却至20℃并加入乙酸乙酯(654 kg)和水(367 kg)。将有机相分离,用水(2 x 360 kg)洗涤,并与活性炭(22 kg)一起搅拌5 h。将混合物穿过硅藻土层(22 kg)过滤,用THF冲洗,并将滤液在真空下在<40℃浓缩至约370 L的残余体积。历时1 h缓慢地加入正庚

烷(500 kg),并将得到的浆冷却至20℃和搅拌2 h。通过离心收集固体,用正庚烷洗涤(420 kg),然后在45℃在真空下干燥20 h,以94.5%收率得到作为白色粉末的3 (131.15 kg, 629.7 mol)。HPLC纯度: 99.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9.42 (brs, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 153.34, 151.56, 139.75, 134.13, 126.10, 123.09, 79.87, 28.56, 23.70。HRMS (ESI) *m/z*: C₁₁H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺的计算值209.1290;观察到209.1285。

[0103] 制备2

[0104] (6-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(rac-4)。向3000L反应器中装入3 (137.0 kg, 667.8 mol)、乙醇(988 kg)和乙酸(139 kg)。将反应器用氮气净化3次,并加入5重量%的碳载铑(湿的, 27.4 kg, 相对于3为20重量%负载)。将反应器用氮气净化3次,并然后用氢气净化3次。将氢压强调至0.34 - 0.38 MPa,并将反应器温度调至47℃。将混合物在45 - 60℃在0.34 - 0.38 MPa的氢压强下搅拌10 h。反应结束后,将反应器冷却至20℃并用氮气冲洗。将混合物穿过硅藻土层(20 kg)过滤,用乙醇(1320 kg)冲洗,并将滤液在真空下在<50℃浓缩至约350 L的残余体积。加入正庚烷(571 kg),并将混合物在真空下在<50℃浓缩至约350 L的残余体积。将该操作重复2次,直到残余的乙酸<8.0%。加入乙醇(672 kg)并将混合物在真空下在<50℃浓缩至约350 L的残余体积。将该操作重复2次,直到残余的正庚烷<0.2%且水<0.2%。加入乙醇(889 kg),并将溶液(1254 kg)转移至滚筒(drums)用于随后的经典拆分步骤。非手性HPLC测定指示,溶液以96%质量回收率含有10.8重量%的总还原产物(rac-4),且手性SFC表明溶液含有36.3%的期望的立体异构体cis-4。

[0105] 制备3

[0106] ((3*R*,6*S*)-6-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(*R*)-2-(3,5-二硝基苯甲酰氨基)-2-苯乙酸盐(15)。向2000L反应器(R1)中装入作为在乙醇中的10.8重量%溶液(620.5 kg, 约312.7摩尔的所有4种异构体)的rac-4。将溶液在真空下在<45℃浓缩至约210 L的残余体积,并然后冷却至20℃。向3000 L反应器(R2)中装入(*R*)-2-(3,5-二硝基苯甲酰氨基)-2-苯乙酸盐14 (47.0 kg, 136.1 mol)和乙醇(1125 kg)。在高速搅拌下,将反应器R2加热至70℃,在68 - 70℃搅拌约2 h以溶解所有固体14,并然后接种结晶15 (11 g)。将在反应器R1中含有4的溶液历时30 min缓慢地转移至反应器R2,用乙醇(160 kg)冲洗。将反应器R2在约74℃搅拌3 h,并然后历时5 h时间以线性冷却速率冷却至22℃并搅拌16 h。通过离心收集固体,用乙醇(2 x 200 kg)洗涤。将湿滤饼(具有97.1%e.e.)装回反应器R2。将浆加热至74℃并将混合物搅拌17 h。然后将混合物历时5 h时间以线性冷却速率冷却至22℃并搅拌4 h。通过离心收集固体,用乙醇(2 x 200 kg)洗涤并在35℃在真空下干燥25 h,经2步以30.7%收率得到作为白色粉末的15 (56.05 kg, 100.2 mol)。手性HPLC纯度: 99.1%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 8.96 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.3, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.98 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 172.71, 161.71, 155.42, 148.51, 141.27, 137.70, 128.29, 128.25, 128.02, 127.05, 121.12, 78.49, 59.74, 50.66, 46.29, 43.34,

28.66, 26.88, 26.11, 18.60。

[0107] 制备4

[0108] (2*S*, 5*R*)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯盐酸盐 (7·HCl) - 精简方法 (telescoped process). 向2000L反应器中装入15 (70.0 kg, 125 mol) 和MTBE (500 kg)。将混合物冷却至12℃并缓慢地加入6.9重量%的NaOH水溶液 (378 kg, 652 mol), 同时维持温度在10 - 25℃之间。将混合物在18℃搅拌1 h。将有机相分离, 并用3.8重量%的NaOH水溶液 (2 x 221 kg) 洗涤, 并然后用25重量%的NaCl水溶液 (2 x 220 kg) 洗涤。将有机层 (含有游离碱cis-4) 在真空下在<40℃浓缩至约300 L的残余体积, 并然后冷却至20℃。加入NaHCO₃ (53 kg, 632 mol) 和水 (200 kg), 并将混合物冷却至7℃。缓慢地加入氯甲酸苄酯 (32.30 kg, 189.3 mol), 同时维持温度在5 - 20℃之间。将混合物在17℃搅拌20 h。反应结束后, 将混合物冷却至12℃, 缓慢地加入25重量%的氢氧化铵水溶液 (79 kg, 1160 mol), 同时维持温度在10 - 20℃之间, 并将混合物在15℃搅拌1 h。将有机相分离, 并用25重量%的NaCl水溶液 (3 x 90 kg) 洗涤。将有机层 (含有5) 在真空下在<45℃浓缩至约150 L的残余体积。加入乙酸异丙酯 (310 kg), 并将混合物在真空下在<45℃浓缩至约150 L的残余体积。将该操作重复2次以满足水<0.1% (通过KF) 的标准。然后加入乙酸异丙酯 (130 kg), 并将混合物冷却至-3℃。缓慢地加入4-5N的HCl在甲醇中的溶液 (181 kg, 约730 mol), 同时维持温度在-5至5℃之间, 并将混合物在3℃搅拌12 h。反应结束后, 将混合物冷却至-3℃, 并缓慢地加入MTBE (940 kg), 同时维持温度在-5至5℃之间。将得到的浆在3℃搅拌3 h。通过离心收集固体, 用MTBE (4 x 70 kg) 洗涤, 并然后在45℃在真空下干燥20 h, 以80.3%收率得到作为白色粉末的7·HCl (28.60 kg, 100.4 mol)。非手性HPLC纯度: 100%。手性SFC纯度: 99.8%e.e. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8.36 (brs, 3H), 7.37 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 154.71, 137.24, 128.92, 128.34, 128.00, 66.89, 47.20, 45.66, 40.68, 28.16, 23.02, 15.67。HRMS (ESI) *m/z*: C₁₄H₂₀N₂O₂ [M + H]⁺的计算值249.1603;观察到249.1598。

[0109] 制备5

[0110] (2*S*, 5*R*)-5-((2-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基-哌啶-1-甲酸苄酯 (9)。向2000L反应器中装入7·HCl (88.6 kg, 311.12 mol)、8 (56.0 kg, 298 mol)、K₂CO₃ (133.0 kg, 962.3 mol)、水 (570 kg) 和MIBK (101 kg)。将混合物加热至90℃并在该温度搅拌22 h。反应结束后, 将混合物冷却至56℃并加入乙酸乙酯 (531 kg)。将混合物冷却至22℃以后, 将有机相分离, 用水 (570 kg) 洗涤并在真空下在<40℃浓缩至约220 L的残余体积。历时1 h时间缓慢地加入甲醇 (360 kg), 并将混合物在真空下在<50℃浓缩至约220 L的残余体积。将该操作重复3次直到残余的MIBK达到<5重量%。加入甲醇 (270 kg), 随后接种9 (120 g)。将混合物在22℃搅拌>4 h并历时4 h缓慢地加入水 (286 kg)。将浆搅拌10 h, 并然后将固体通过离心收集。将湿滤饼 (165.6 kg) 装回清洁的反应器并加入水 (896 kg)。将浆加热至55℃并在该温度搅拌7 h; 并然后冷却至22℃并在该温度搅拌2 h。通过离心收集固体, 用水 (3 x 170 kg) 洗涤和在55℃在真空下干燥20 h, 以89.5%收率得到作为白色粉末的9 (106.62 kg, 266.6 mol)。非手性HPLC纯度: 99.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.71 (brs, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.57

(d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.77 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 156.65, 154.74, 153.04, 151.31, 137.43, 128.89, 128.27, 127.96, 122.13, 101.65, 99.51, 66.75, 49.10, 47.32, 45.64, 42.98, 29.05, 25.08。HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值400.1540;观察到400.1535。

[0111] 制备6

[0112] N -((3*R*,6*S*)-6-甲基哌啶-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺一水合物($10 \cdot \text{H}_2\text{O}$)向1600L反应器中装入水(570 kg)。将反应器用氮气净化3次。加入10%Pd(OH) $_2$ /C(湿的, 3.2 kg)和9(53.34 kg, 133.2 mol),用水(2 x 55 kg)冲洗。将反应器用氮气净化3次,并然后用氢气净化3次。将氢压强调至0.34 - 0.38 MPa,并将反应器温度调至77℃。将混合物在75 - 80℃在0.34 - 0.38 MPa的氢压强下搅拌10 h。反应结束后,将反应器冷却至20℃并用氮气净化。将混合物穿过硅藻土层(8 kg)过滤,用水(460 kg)冲洗,并将滤液转移至3000L反应器。加入甲醇(260 kg),随后缓慢加入50重量%的氢氧化钠水溶液(12.0 kg, 150 mol),同时维持温度在15 - 25℃之间。将浆加热至55℃并搅拌2 h;然后冷却至22℃并搅拌10 h。通过离心收集固体,用10:1水/甲醇(3 x 110 kg)洗涤,并然后在55℃在真空下干燥20 h,以89.1%收率得到作为白色粉末的 $10 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30.90 kg, 266.6 mol)。非手性HPLC纯度: 99.7%。手性SFC纯度: 99.8%e.e. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11.48 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.35 (brs, 2H), 2.96 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.04 (brs, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 155.95, 151.87, 150.74, 121.20, 102.97, 99.20, 51.27, 49.94, 44.78, 29.97, 28.69, 22.35。HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的计算值232.1562;观察到232.1558。

[0113] 制备7

[0114] 1-((2*S*,5*R*)-5-((7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(1)。向100L反应器中装入水(18.0 L)、 $10 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.60 kg, 14.4 mol)和THF(36.0 L)。将混合物加热至53℃并搅拌15 min以溶解所有固体。然后将溶液冷却至18℃并加入 K_3PO_4 (6.38 kg, 30.1 mol)。将混合物在18℃搅拌10 min以溶解所有固体,并然后冷却至10℃。加入3-氯丙酰氯(2.20 kg, 17.3 mol),同时维持温度<20℃。然后将混合物在20℃搅拌2 h。反应结束后,加入2 N的NaOH水溶液(23.50 kg, 43.76 mol),同时维持温度<25℃。将混合物在22℃搅拌>12 h,直到消除反应结束(11 <0.2%)。加入 KH_2PO_4 (10.32 kg, 75.8 mol)并将混合物在20℃搅拌10 min。将有机相分离并然后用23.5重量%的NaCl水溶液(2 x 8.5 kg)洗涤。将分离的有机相在真空下在<30℃浓缩至约10 L的残余体积,此后加入MEK(39.6 L)。将该操作重复一次或两次直到残余的THF <1%且水<2%。将 MgSO_4 (0.96 kg)、硅胶(4.90 kg)和Darco™ G-60(0.48 kg)加入MEK溶液,并将混合物在20℃搅拌1 h,然后穿过硅藻土层过滤,用MEK(76 L)冲洗。将合并的滤液在真空下在<30℃浓缩至约8 L的残余体积。通过qNMR测量残余溶液的浓度,并将溶液转移至容器,使用计算量的MEK冲洗,以将终浓度调至30重量%。因而,以81%收率得到1在MEK中的30重量%溶液(11.09 kg, 11.66 mol的

1), 其具有98.7%纯度, 将其在冷藏室(2 - 8℃)中储存用于下一步。

[0115] 制备8

[0116] 1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮对甲苯磺酸盐(1·TsOH)。向20L反应器中装入1在MEK中的30重量%溶液(9.80 kg, 10.30 mol的1)和硅胶(0.74 kg)。将混合物在22℃搅拌15 min并穿过0.45微米Teflon筒过滤器过滤, 用MEK (7.89 kg, 9.8 L)冲洗, 收集在100L反应器中。加入水(1.27 L), 随后加入对甲苯磺酸一水合物(2.18 kg, 11.3 mol)在MEK (4.75 kg, 5.9 L)中的溶液, 用MEK (3.14 kg, 3.9 L)冲洗, 随后加入1·TsOH种子(188 g, 0.41 mol)。将混合物在22℃搅拌4 h以形成浆, 并历时3 h时间缓慢地加入MEK (31.56 kg, 39.2 L)。将浆在22℃搅拌另外2 h, 并然后过滤。将饼用MEK (4.02 kg, 5 L)洗涤, 并然后在50℃在真空下干燥10 h, 以89.6%收率(占装入的种子的量)得到作为白色粉末的1·TsOH (4.41 kg, 9.64 mol)。非手性HPLC纯度: 99.6%, 含有0.22%的二聚体15。手性SFC纯度: >99.7%。熔点199℃。NMR光谱法观察到旋转异构体(rotomers)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.68 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.81 (m, 0.5H), 4.54 (m, 0.5H), 4.41 (m, 0.5H), 4.12 (m, 0.5H), 3.99 (m, 1H), 3.15 (m, 0.5H), 2.82 (m, 0.5H), 2.29 (s, 3H), 1.91-1.72 (m, 4H), 1.24-1.17 (m, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 165.52, 165.13, 150.50, 145.64, 143.06, 138.48, 129.51, 129.24, 128.67, 127.99, 127.73, 125.97, 125.02, 102.30, 49.53, 48.92, 47.27, 43.83, 42.96, 29.37, 28.41, 25.22, 21.28, 16.97, 15.51。HRMS (ESI) *m/z*: C₁₅H₂₀N₅O [M + H]⁺的计算值286.1668; 观察到286.1692。

[0117] 对比实施例

[0118] 1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基-哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮丙二酸盐(形式1)的制备

[0119] 给250 mL圆底烧瓶装入1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(4.10 g, 14.4 mmol)、MEK (甲基乙基酮(15.0 mL/g, 687 mmol, 49.5 g, 61.5 mL))。向溶液中一次性加入丙二酸(0.950当量13.7 mmol, 1.42 g)。将混合物加热至50℃并在50℃搅拌15min。关闭加热, 并将浆搅拌16小时。将得到的白色浆过滤。将滤饼用MEK (2 X 5 mL)洗涤并在真空干燥箱(40℃)中干燥2小时, 得到作为白色粉末的1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮丙二酸盐(形式1) (4.48 g, 11.5 mmol, 4.48 g, 80.1%收率)。

[0120] 仪器和分析方法:

[0121] 粉末X-射线衍射:

[0122] 在Bruker-AXS Ltd. D4粉末X-射线衍射仪上收集PXRD图样, 该衍射仪配有自动样品更换器、θ-θ测角仪、自动光束发散狭缝和PSD Vantec- 1检测器。将X-射线管电压和安培数分别设定为35 kV和40 mA。在数据收集当天, 将衍射仪校准并使用刚玉参比材料进行校准检查。使用0.018度的步长和11.3小时的扫描时间从2.0到65.0度的2-θ扫描, 在Cu波长收集数据。通过将粉末放入稍有油脂的低背景容器中, 制备样品。将样品粉末用载玻片压紧以

确保达到适当的样品高度,并在收集过程中旋转。使用Bruker DIFFRAC软件收集数据,并通过DIFFRAC EVA软件(3.1版)进行分析。

[0123] 将收集的PXRD图样输入Bruker DIFFRAC EVA软件中。在选择峰位置之前,将测得的PXRD图样与来自单晶数据的模拟图样比对。使用Bruker软件进行峰搜索。仔细检查峰选择,以确保已捕获所有峰,并且已准确分配所有峰位置。相对于等于100%的最高强度峰,归一化具有低于30的 $2-\theta$ 的峰的峰列表。将峰位置的 $\pm 0.2^\circ 2-\theta$ 的典型误差应用于此数据。与该测量相关的较小误差可以由于多种因素而发生,所述因素包括:(a)样品制备(例如,样品高度),(b)仪器,(c)校准,(d)操作员(包括在确定峰位置时存在的那些误差),以及(e)材料的性质(例如,择优取向和透明度误差)。因此,峰被认为具有 $\pm 0.2^\circ 2-\theta$ 的典型相关误差。当列表中的两个峰被认为重叠($\pm 0.2^\circ 2-\theta$)时,较低强度的峰已从列表中删除。从峰列表中也已经删除了在较高强度的相邻峰上的作为肩存在的峰。尽管肩离相邻峰的位置可能 $> 0.2^\circ 2-\theta$,但不能认为它们可与相邻峰区分开。

[0124] 理想地,粉末图样应与参考比对。这可以是来自相同形式的晶体结构的模拟粉末图样,或内部标准品例如二氧化硅。将用于生成峰列表的形式1的测得的PXRD图样与来自单晶结构的模拟图样比对。

[0125] FT-拉曼:

[0126] 使用连接至Vertex 70 FTIR谱仪的RAM II FT拉曼模块收集FT-拉曼光谱。给仪器配备1064 nm Nd:YAG激光器和液氮冷却的锗检测器。在数据采集之前,使用白光源以及聚苯乙烯和萘参照进行仪器性能和校准验证。

[0127] 在截短的NMR管(5 mm直径)中分析样品,该管在光谱收集过程中旋转。对来自旋转器中样品的反向散射拉曼信号进行优化,并使用以下参数获取光谱:

[0128] 激光功率:500 mW

[0129] 光谱分辨率: 2 cm^{-1}

[0130] 收集范围:大约4000 - 50 cm^{-1}

[0131] 扫描次数:512

[0132] 切趾函数:Blackmann-Harris 4项。

[0133] 在此实验配置下,峰位置的变异性是在 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 内。

[0134] 在峰拾取之前,将Stokes散射拉曼信号的强度标度归一化为1.00。然后使用GRAMS/AI v.9.1软件(Thermo Fisher Scientific)中的峰拾取功能来鉴定峰位置,将阈值设置为0.05。

[0135] 将具有在1.00至0.75之间、0.74至0.5之间、0.49至0.25之间以及0.25以下的相对强度的峰分别标记为非常强、强、中等和弱。

[0136] 固态 ^{13}C 核磁共振光谱法:

[0137] 在定位于Bruker-BioSpin Avance III 500 MHz (^1H 频率) NMR谱仪中的CPMAS探针上进行固态NMR (ssNMR)分析。将材料包装到用标准驱动器盖密封的4 mm转子中。在 5°C 收集数据(通过 PbNO_3 校准)。使用质子去耦交叉极化魔角旋转(CPMAS)实验收集 ^{13}C ssNMR谱。使用15.0 kHz的魔角旋转速率。在光谱采集过程中施加了80-90 kHz的调相质子去耦场。交叉极化接触时间设置为2 ms,并将再循环延迟设置为15秒。调整扫描次数以获得适当的信噪比,其中为API收集了1024次扫描,为药物产品收集了6144次扫描。使用 ^{13}C CPMAS实

验以结晶金刚烷的外标准品为参考进行碳化学位移标度,将其高场共振设置为29.5 ppm。

[0138] 使用Bruker-BioSpin TopSpin 3.5版软件执行自动峰拾取。通常,将5%相对强度的阈值用于初步峰选择。目视检查自动化峰拾取的输出以确保有效性,并在必要时手动进行调整。尽管本文报道了特定的¹³C固态NMR峰值,但由于仪器、样品和样品制备的差异,这些峰值的确存在一定范围。由于峰位置固有的变化,这在固态NMR领域中是普遍的实践。对于结晶固体,¹³C化学位移x-轴值的典型变异性是在±0.2 ppm的量级。本文报道的固态NMR峰高是相对强度。固态NMR强度可以根据CPMAS实验参数的实际设置和样品的热历史而变化。

[0139] 本发明提供了1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基-哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式,其可以通过一种或多种固态分析方法鉴定。1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基-哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐的结晶形式在23℃的PXRD峰列表显示在表1中。用星号(*)指示特征峰。

[0140] 表1

[0141]

角度 °2-θ	强度 %
10.7	12.3
11.4*	54.1
12.8	16.5
14.1*	13.7
16.7*	45.1
17.9*	100
19.5	62.0
20.7	22.1
21.3	18.4
21.6*	32.8
21.9	27.2
22.8	89.6
25.3	36.3
25.8	16.2
28.1	22.7

[0142] 根据公开的方法制备的结晶形式的拉曼峰列表显示在表2中。用星号(*)指示特征峰。

[0143] 表2

[0144]

峰位置/cm ⁻¹ (±2 cm ⁻¹)	相对峰强度
201 *	m

227	W
294	m
321	W
401	W
547	W
573	W
638 *	W
683	W
737	W
766 *	m
799 *	m
815 *	W
842	W
881	W
906	W
984	W
1009	m
1032 *	m
1040 *	m
1082	m
1098	W
1116	m
1136	m
1154	m
1215	W
1228	m
1252	m
1291	m
1312	m
1322	S
1351	m
1383	m
1406	m
1447	S
1471	VS
1487	VS
1574	W
1601 *	S
1617 *	S

2872	m
2925	m
2957	m
2970	m
3010	w
3038	w
3057	m
3106	w
3137	w
3166	w

[0145] 根据公开的方法制备的结晶形式的固态¹³C NMR峰列表显示在表3中。用星号(*)指示特征峰。

[0146] 表3

[0147]

¹³ C化学位移 [ppm]	强度
17.3 *	78
21.3 *	82
26.6	54
28.7 *	55
41.6	45
46.5	57
51.0	55
102.3	40
105.6	52
124.3	55
125.3	58
126.1	63
127.5	70
127.9	100
131.6 *	52
141.8	49
143.6	73
147.9 *	28
149.5	29
165.4	33

[0148] 表4 -使用单一仪器方法或仪器方法的组合,关于1-((2S,5R)-5-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的对甲苯磺酸盐(形式1)的关键表征标识符的例子

[0149]

形式1	PXRD (2-θ°)	拉曼 (cm ⁻¹)	¹³ C ssNMR (ppm)
单一	11.4, 14.1, 16.7, 17.9和21.6		

单一		1617, 1601, 1040, 1032, 799和766	
单一			17.3, 21.3, 28.7, 131.6,和147.9
组合	11.4, 16.7, 17.9	1617, 1601	
组合	11.4, 16.7, 17.9		131.6, 147.9
组合		1617, 1601	131.6, 147.9
组合	11.4, 16.7, 17.9	1617, 1601	131.6, 147.9
组合	11.4, 14.1, 16.7, 17.9和21.6	1617, 1601, 1040, 1032, 799和766	17.3, 21.3, 28.7, 131.6,和147.9

[0150] 实施例3

[0151] 固态稳定性

[0152] 与无定形游离碱以及丙二酸盐相比, 甲苯磺酸盐和磷酸盐的固态稳定性显著改善。使用加速稳定性条件(70℃/75%RH)监测固态稳定性一周, 并然后监测外观、纯度和形式变化。将这些加速条件用于为API分配初始使用阶段。对于丙二酸盐, 使它经过一周的加速条件后, API的纯度从99.5%降至81.6%。比较而言, 将甲苯磺酸盐置于加速的稳定性条件下, 并显示出纯度从99.1%降低至97.7%。与游离碱和丙二酸盐比较物相比, 磷酸盐显示出类似地出乎意料的稳定性改善。比较数据列于表5中。因此, 为API的丙二酸盐规定的推荐的储存条件将需要冷藏, 而用作API的甲苯磺酸盐不需要冷藏储存条件。

[0153] 表5

[0154]

纯度对比	无定形游离碱	丙二酸盐	甲苯磺酸盐	磷酸盐
初始纯度	99.3%	99.5%	99.6%	99.6%
最终纯度(应激试验后)	41.3%	81.6%	99.6%	99.5%

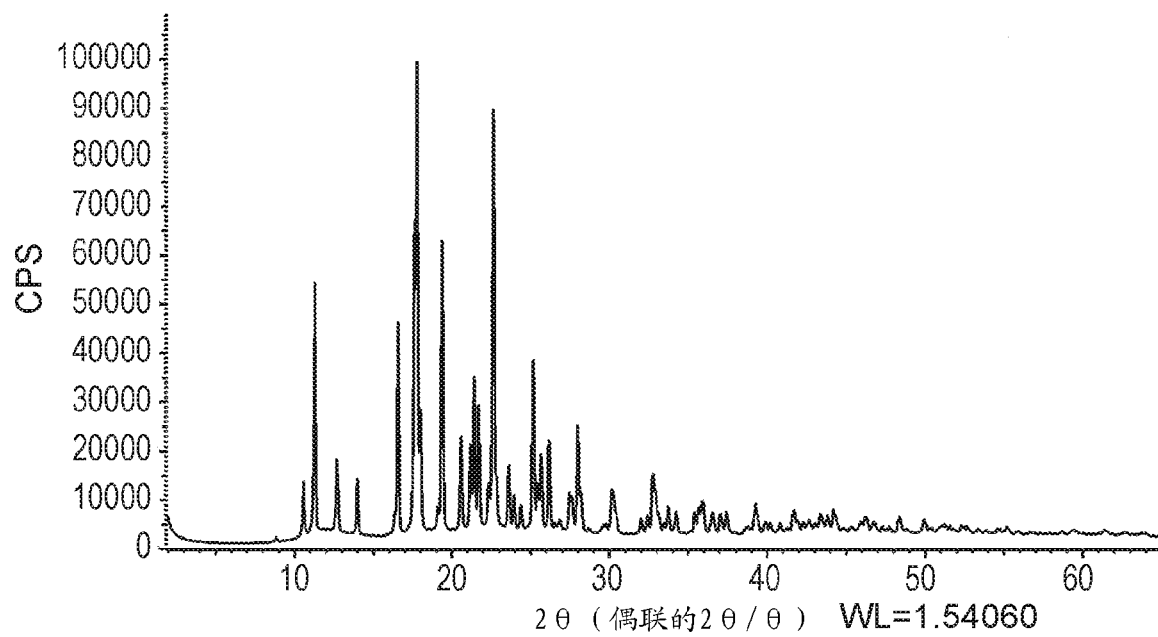


图 1

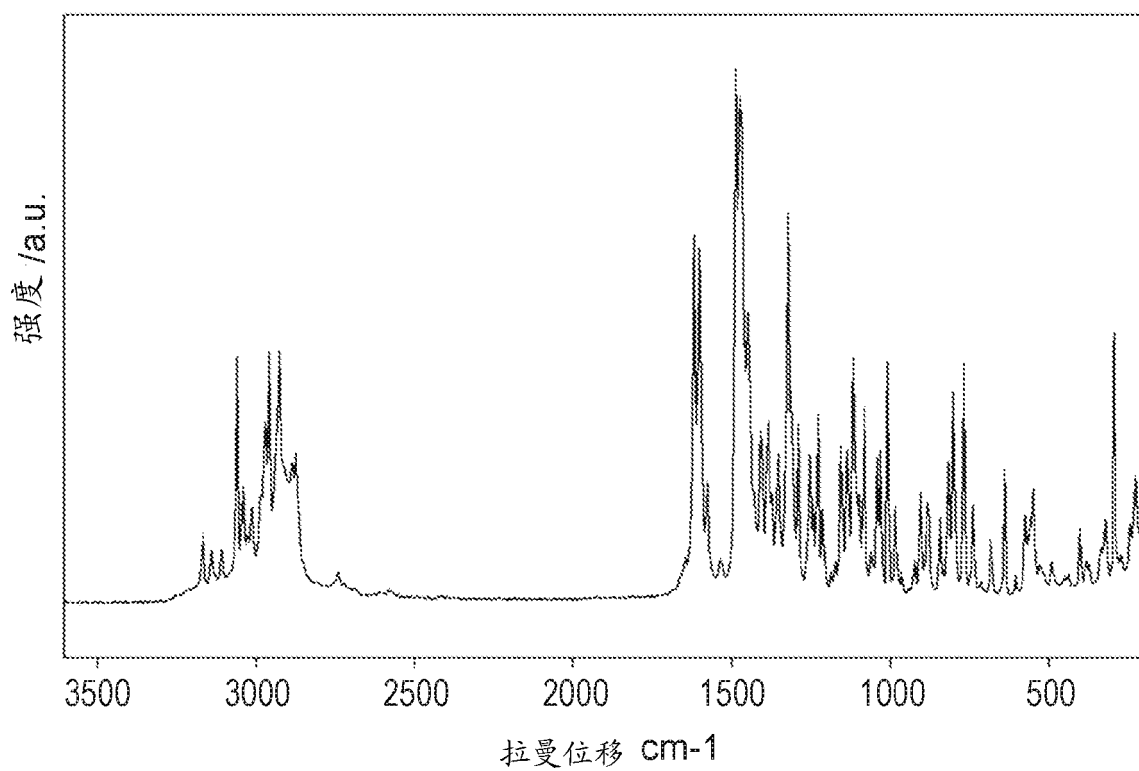


图 2

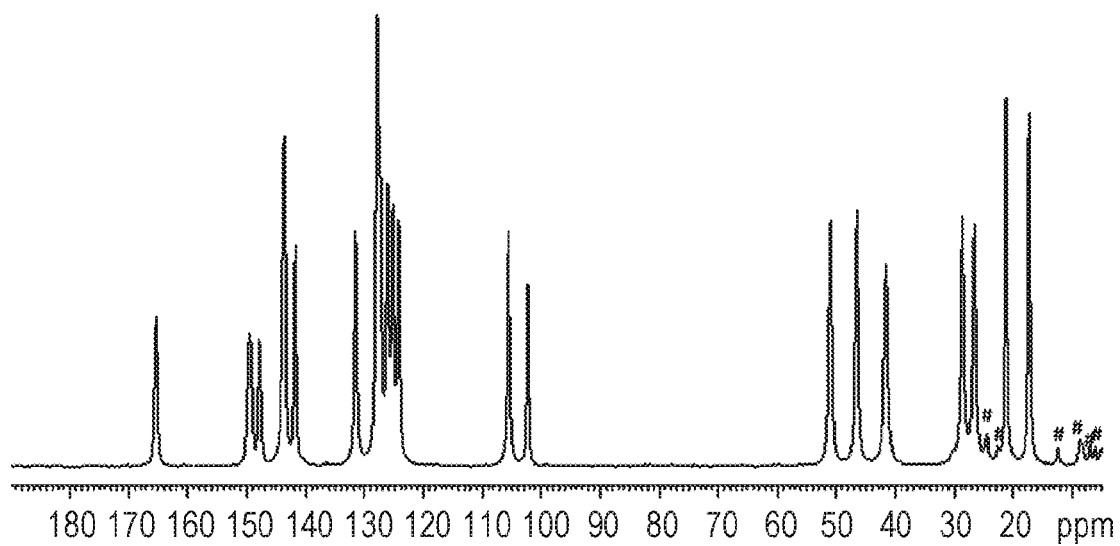


图 3