



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106795155 B

(45) 授权公告日 2023. 06. 16

(21) 申请号 201580053456.7

(22) 申请日 2015.07.29

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106795155 A

(43) 申请公布日 2017.05.31

(30) 优先权数据  
14179544.3 2014.08.01 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2017.03.31

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2015/067340 2015.07.29

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02016/016287 DE 2016.02.04

(73) 专利权人 拜耳医药股份有限公司  
地址 德国柏林

(72) 发明人 J·普拉策克 G·加尔克  
A·格鲁嫩贝格

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285  
专利代理师 曲蕾 张广育

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

A61P 3/14 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01) (续)

(56) 对比文件

CN 101641352 A, 2010.02.03 (续)

审查员 李冰

权利要求书4页 说明书57页 附图10页

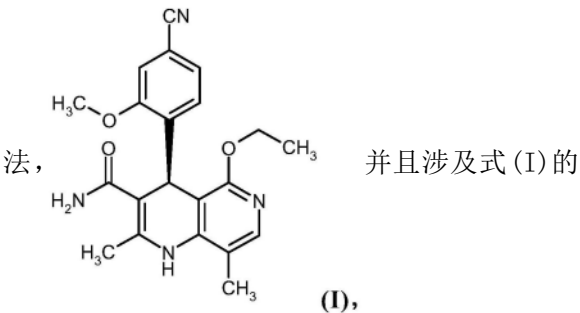
(54) 发明名称

一种化合物的制备方法及其纯化以用作活性药物成分

(57) 摘要

本发明涉及一种制备式(I)的(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的新颖的、改进的方

(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的晶体变型I的制备和用途。



CN 106795155 B

[接上页]

(51) Int.Cl.

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101641352 A, 2010.02.03

CN 101087769 A, 2007.12.12

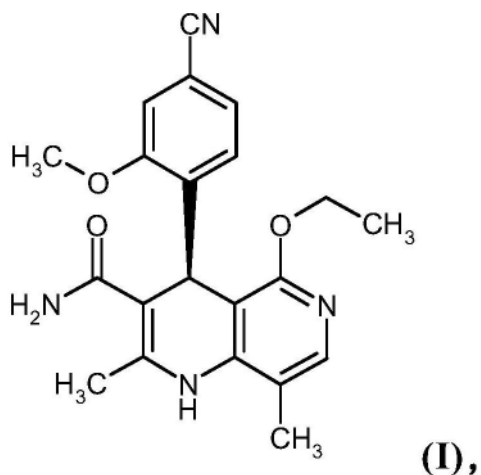
Katerina Capkova, et al..Synthesis and structure-activity relationships of second-generation hydroxamate botulinum neurotoxin A protease inhibitors.

《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2007,第17卷6463-6466.

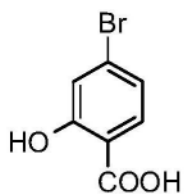
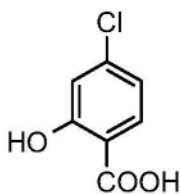
Lars Barfacker et al..Discovery of BAY 94-8862: A Nonsteroidal Antagonist of the Mineralocorticoid Receptor for the Treatment of Cardiorenal Diseases.

《CHEMMEDCHEM》.2012,第7卷1385-1403.

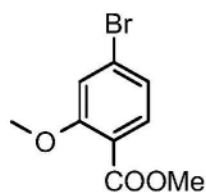
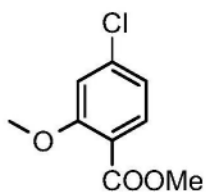
## 1. 制备式 (I) 的化合物的方法



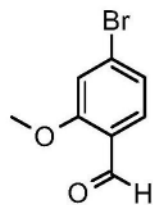
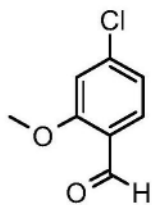
包括使式 (XIV) 或式 (XIVa) 的化合物与硫酸二甲酯反应

**(XIV)****(XIVa)**

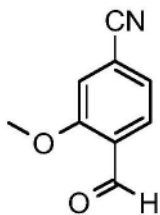
以得到式 (XV) 或 (XVa) 的化合物

**(XV)****(XVa) ;**

将未分离的甲酯式 (XV) 或 (XVa) 用1.21当量的REDAL (双 (2-甲氧基乙氧基) 二氢化铝钠) 和1.28当量的N-甲基哌嗪还原,以得到醛式 (XVI) 或 (XVIa)

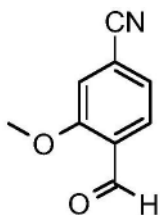
**(XVI)****(XVIa),**

使醛 (XVI) 或 (XVIa) 不经分离而进一步反应,以得到式 (VI) 的化合物

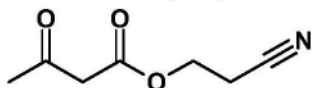


**(VI);**

在30℃下使溶解于异丙醇、5-10摩尔%哌啶和5-10摩尔%冰醋酸中的式(VI)的化合物与式(VII)的化合物反应

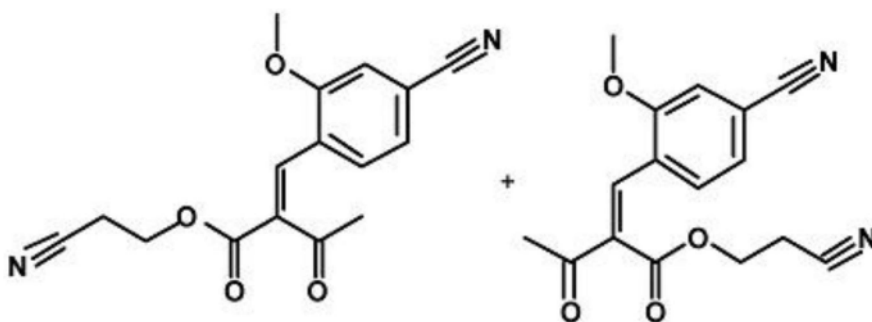


**(VI)**



**(VII)**

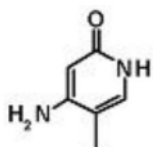
以得到式(VIIIa+b)化合物



**(VIII a+b)**

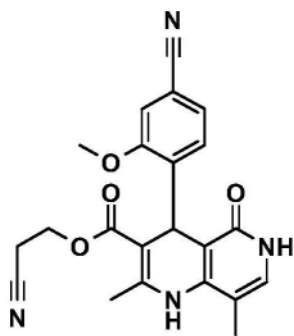
;

将式(VIII a+b)的化合物与式(IX)的化合物反应,

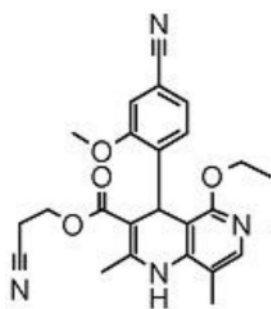


**(IX)**

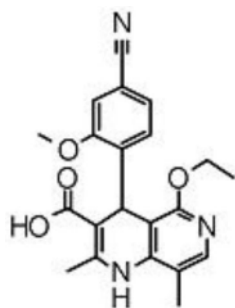
以得到式(X)的化合物,

**(X);**

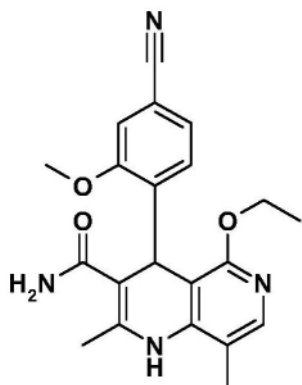
在100至120℃下,使式(X)的化合物与2.5-5当量的原乙酸三乙酯于二甲基乙酰胺中在搅拌下反应1.5至3小时,以得到式(XI)的化合物

**(XI);**

将式(XI)的化合物于THF/水混合物中用氢氧化钠水溶液皂化,以得到式(XII)的化合物

**(XII);**

在一锅法反应中,将式(XII)的化合物首先与羰基二咪唑和催化量的4-(二甲基氨基)吡啶于THF中反应,在第二步中,与六甲基二硅氮烷一起在回流下加热16至24小时以及在第三步中,在水或含THF的水中水解,以得到以对映异构体混合物存在的式(XIII)的化合物



(XIII);

并从该混合物中分离得到式 (I) 的化合物。

2. 根据权利要求1的制备式 (I) 的化合物的方法, 其中在30℃下使溶解于3-7倍的异丙醇、5-10摩尔%哌啶和5-10摩尔%冰醋酸中的式 (VI) 的化合物与式 (VII) 的化合物反应, 以得到式 (VIIIa+b) 化合物。

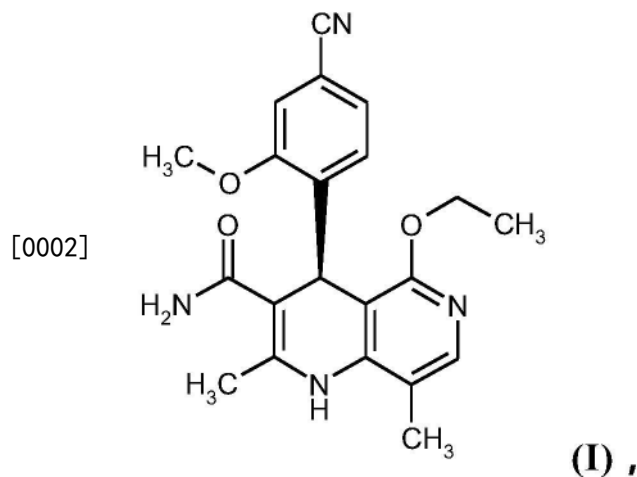
3. 根据权利要求1的制备式 (I) 的化合物的方法, 其中将式 (XI) 的化合物于9倍的THF/水2:1混合物中用氢氧化钠水溶液皂化, 以得到式 (XII) 的化合物。

4. 制备以多晶型物I的晶体形式的式 (I) 的化合物的方法, 包括根据权利要求1-3中任一项的方法制备以一种或多种多晶型物或惰性溶剂中的溶剂合物的式 (I) 的化合物, 且在惰性溶剂中、20℃-120℃的温度下搅拌式 (I) 的化合物, 并分离以多晶型物I的晶体形式的式 (I) 的化合物, 其特征在于, 该多晶型物I在通过使用Cu K-α1辐射源测量的X射线衍射图中在2θ角为8.5、14.1、17.2、19.0、20.5、25.6、26.5处具有峰最大值。

5. 制备药物的方法, 其包括根据权利要求4的方法制备以多晶型物I的晶体形式的式 (I) 的化合物, 和使其微粉化并配制成药物。

## 一种化合物的制备方法及其纯化以用作活性药物成分

[0001] 本发明涉及一种制备式(I)的(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的新颖的、改进的方法,



[0003] 以及式(I)的(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的晶体多晶型物I的制备和用途。

[0004] 式(I)的化合物作为盐皮质激素受体的非类固醇拮抗剂,并可用作预防和/或治疗心血管病症和肾脏病症如心力衰竭和糖尿病性肾病的药剂。

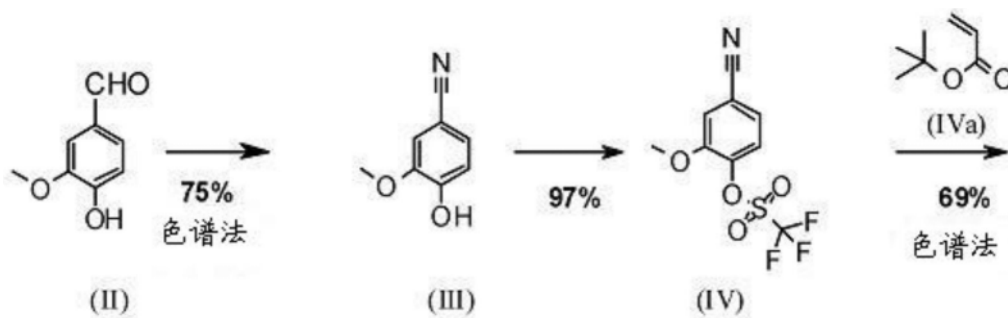
[0005] 式(I)的化合物及其制备方法记载于W0 2008/104306和ChemMedChem 2012,7,1385中,其中这两篇出版物都公开了合成研究的详细讨论。其中记载的合成方法的缺点在于这一事实:该合成方法不适于进一步的大规模工艺,因为许多步骤使用高度过量的试剂在非常高的稀释度下进行,从而得到相对低的总产率。此外,许多中间体的色谱纯化过程是必须的,其在技术上通常非常繁琐并需要消耗大量溶剂,这是昂贵的,因此应尽可能避免。由于安全和工艺技术困难,一些阶段难以实现。

[0006] 因此,需要一种工业上可行的合成方法,其以高的总产率、低的生产成本和高纯度的可再现方式提供式(I)的化合物,并满足所有的监管要求,以便提供活性成分的临床试验以及用于以后的监管申报。

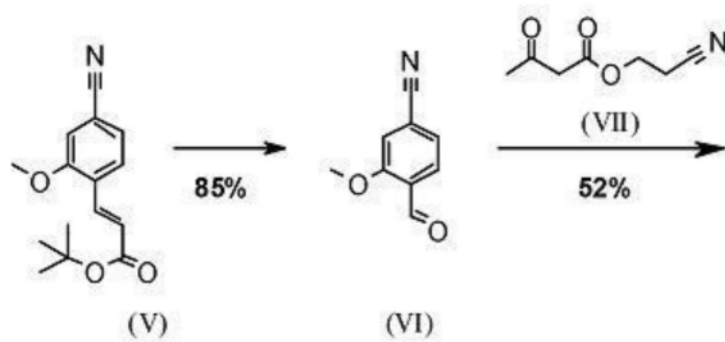
[0007] 根据本发明,已发现满足上述要求的非常有效的合成方法。

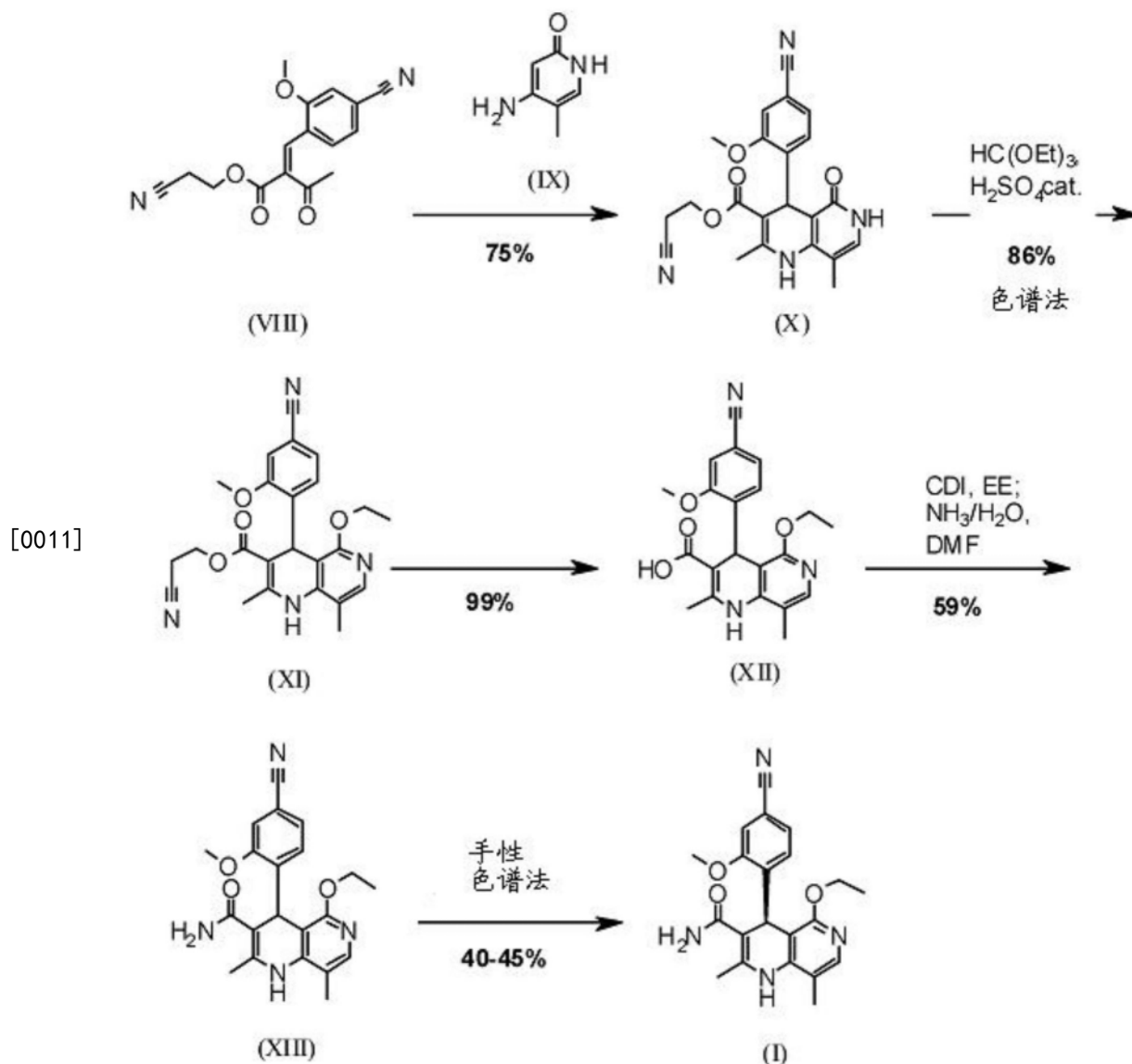
[0008] 在出版物ChemMedChem 2012,7,1385——其公开了式(I)的化合物的研究规模的合成——中,式(I)的化合物由香草醛开始以10个阶段制备,总收率为理论值的3.76%。式(I)的化合物通过将色谱级分蒸发而作为无定形固体获得;迄今为止尚未记载用于最后阶段的多晶型调节的确定的结晶方法。

[0009] 以下方案1示出制备式(I)的化合物的已知方法。



[0010]





[0012] 方案1:式(I)的化合物的研究规模的合成

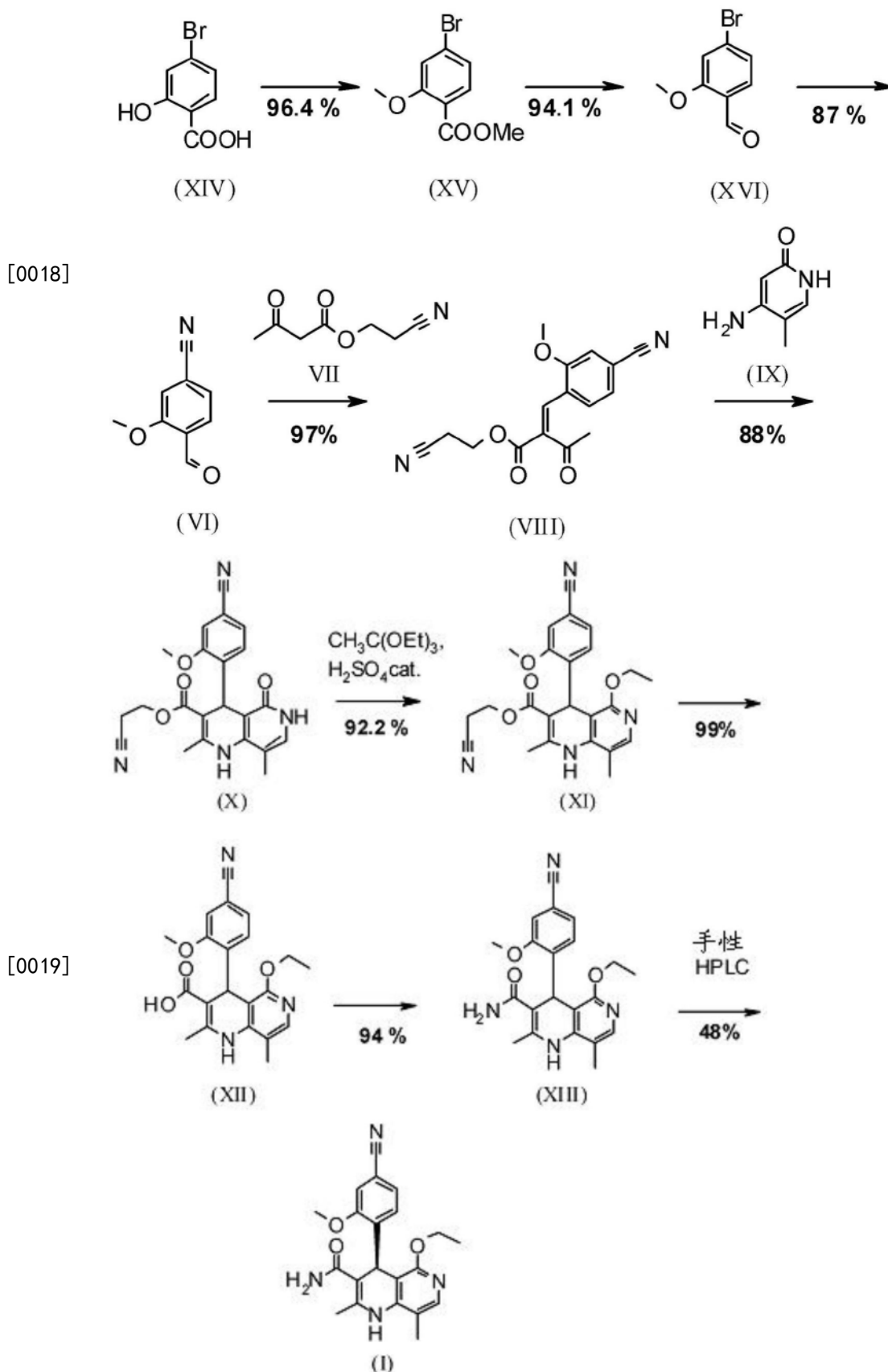
[0013] 使用三次色谱纯化以及一个用于分离式(XIII)外消旋物的对映异构体的手性色谱阶段。一些阶段在非常高的稀释度下且使用大量的试剂来进行。

[0014] 例如,特别是在该合成中具有核心作用的腈-醛中间体(VI)的制备顺序就原子经济性而言是不可接受的。

[0015] 此外,该方法不能转移至工业规模中,因为首先使用了非常昂贵的试剂如三氟甲磺酸酐[(III)  $\Rightarrow$  (IV)]和过量的丙烯酸叔丁酯。在放大Heck反应(IV)  $\Rightarrow$  (V)时,槽中会形成类似于塑料形式的残余物,其源自过量使用的丙烯酸叔丁酯的聚合。由于其存在着可能引起搅拌器断裂以及会导致搅拌器装置中的残余物太硬而不能除去的危险,因此在工业方法中这是不可接受的。

[0016] 也应避免随后用高碘酸钠和高毒性的四氧化锇来使双键断裂,因为在所述的实验条件下,会发生反应延迟,并导致剧烈放热,从而引起失控反应。

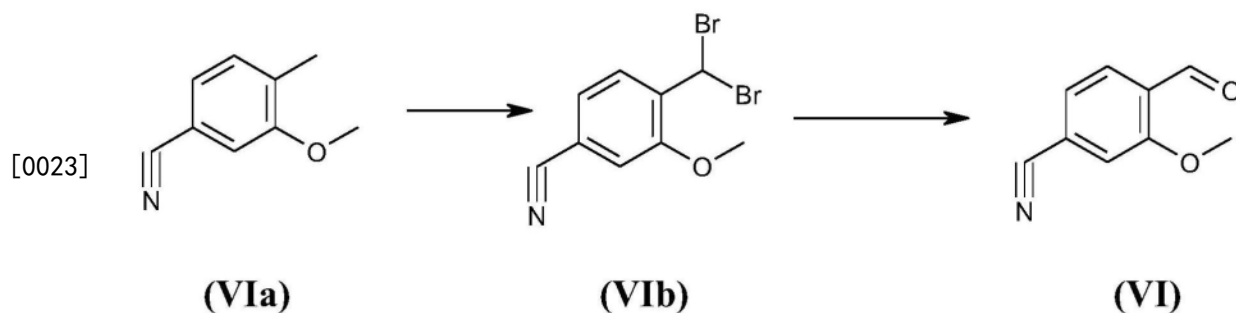
[0017] 方案2示出本发明的新方法,其以9个阶段得到式(I)的化合物,总收率为理论值的27.7%,不需要对中间体进行色谱纯化。



[0020] 方案2:本发明的制备式(I)的化合物的方法

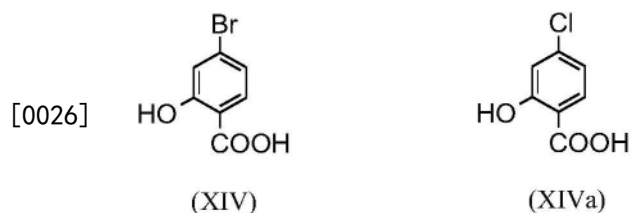
[0021] 不分离甲酯(XV)和醛(XVI)而是在溶液中直接进一步反应,这使得仅7个阶段需要分离。使用制备型手性HPLC方法(例如SMB技术、Varicol)进行对映异构体分离。

[0022] 醛 (VI) 由文献 (J. Med. Chem. 2007, 50, 2468-2485) 已知, 并且在该合成中是重要的中间体。同时, 也可以商购所述化合物。

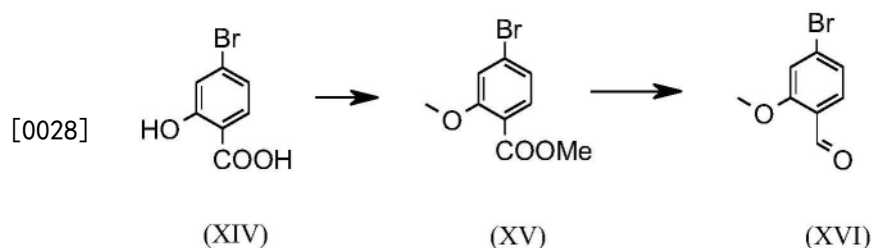


[0024] 由4-氰基-2-甲氧基甲苯 (VIa) 开始, 用NBS制备二溴化物 (VIb), 所述二溴化物 (VIb) 于乙醇中与2.46当量的硝酸银 (于水中) 反应得到目标醛 (VI)。文献中所述的这种合成以及研究规模的合成中所述的方法完全不适用于放大至数吨的规模 (multi-tonne scale), 以致于亟需一种新的、更有效的且经济上更可行的合成方法。

[0025] 可商购相对大量的卤代苯甲酸 (XIV) 和 (XIVa)。



[0027] 已开发了一种非常有效且更廉价的方法, 其中不分离中间体 (XV) 和 (XVI)



[0029] 而是溶解在溶液中进一步反应。这仅仅是可能的, 因为各反应的收率和纯度都非常高 (>理论值的95%)。甲醚酯 (methyl ether ester) (XV) 由文献 (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 第35卷, 第734-740页) 已知并通过与高挥发性的、对健康有害的且昂贵的碘甲烷反应而制备。

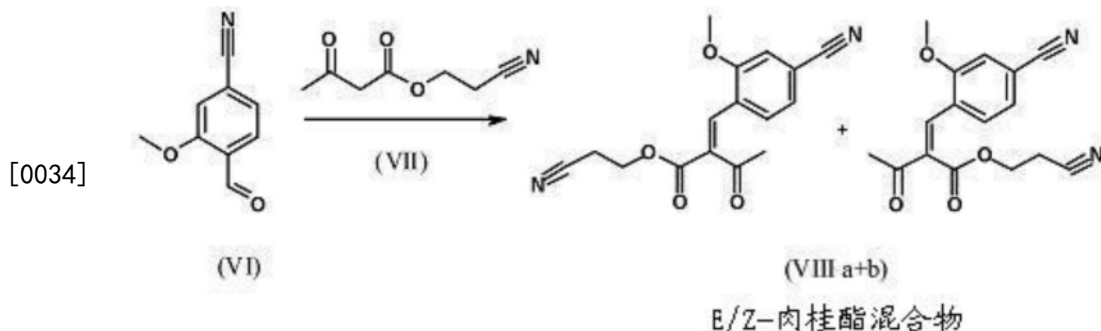
[0030] 通过本发明的新方法表明可类似地使用非挥发性的、较不昂贵的硫酸二甲酯是可能的。由酸 (XIV) 开始, 在50-100℃的温度下, 借助辅助碱, 将所述酸于溶剂中与硫酸二甲酯反应, 得到甲醚酯 (XV), 所述溶剂例如丙酮、2-丁酮、THF、2-甲基-THF、DMF、DMA或NMP, 所述辅助碱例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸钙、碳酸锂、N-甲基咪唑、三乙胺、吡啶或2,6-二甲基吡啶。此处, 本领域技术人员已知的方法是酸的酯化和酚的醚化 (Tetrahedron, 2013, 第69卷, 第2807-2815页; Journal of the American Chemical Society, 2013, 第135卷, 第5656-5668页)。已发现特别优选使用硫酸二甲酯和碳酸钾于丙酮中、在回流 (56℃) 下的反应。在这种情况下, 在4小时内将硫酸二甲酯加入到沸腾的反应混合物中。蒸馏出丙酮并替换为甲苯 (再蒸馏)。对于后处理, 加入水 (分解过量的硫酸二甲酯), 使甲苯相分离并用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 随后将甲苯溶液蒸出至一定体积 (用作共沸干燥, 即除去水用于后续

阶段)。测定溶液含量表明几乎完全转化(>理论值的96%)。可类似地使用氯化化合物代替溴化合物,其达到的转化率与溴化合物相同。

[0031] 醛(XVI)的制备记载于文献中,其实例包括:Glaxo Group Limited US2008/312209 A1,2008;European Journal of Medicinal Chemistry,1986,第21卷,第397-402页;Journal of Medicinal Chemistry,1992,第35卷,第734-740页;Journal of Materials Chemistry,2011,第21卷,第9523-9531页。然而,反应中所使用的原料非常昂贵且不能大量获得,因此开发了由甲醚酯(XV)开始的新方法。通过加入N-甲基哌嗪,于甲苯中使用REDAL(双(2-甲氧基乙氧基)二氢化铝钠)可以将(XV)转换为醛(XVI)。该方法记载于文献(Synthesis 2003,第6期,823-828和Tetrahedron 57(2001)2701-2710)中。如果反应以类似于文献中所述的化学计量进行,则除了所述醛之外,在混合物中还发现另一种化合物。已表明这是由过度还原最多达10%而形成的相应的苄醇。已表明,将REDAL和N-甲基哌嗪的化学计量准确地调节至1.21当量的REDAL+1.28当量的N-甲基哌嗪是重要的,这使得可以将这种副产物——其破坏后续阶段中的结晶——减少至<1%。为此目的加入0-5℃的65% REDAL于甲苯的溶液(优选1.21当量),并加入1.28当量的N-甲基哌嗪。将如此获得的含N-甲基哌嗪的REDAL溶液在约30分钟内加入到溴甲酯(XIV)于甲苯的溶液中,随后在0℃下搅拌该混合物1小时。将反应溶液于水/酸(优选硫酸水溶液)中淬灭,使甲苯相分离并用水和饱和氯化钠溶液洗涤。蒸馏出甲苯,并于DMF(用于后续阶段的溶剂)中再蒸馏。反应产率通常为>理论值的94%。类似地进行与氯化化合物的相应反应,并且产率相当。DMF溶液被直接用于后续反应中。

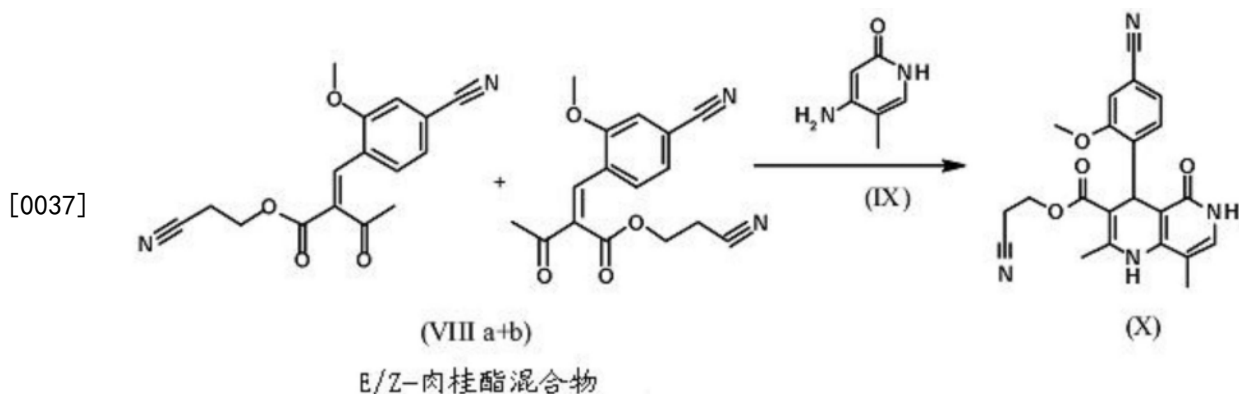
[0032] 在进一步的合成过程中,通过本领域技术人员所熟悉的方法,以本身已知的方式将溴代醛(XVT)转换成腈(Synth.Comm.1994,887-890;Angew.Chemie 2003,1700-1703;Tetrahedron Lett.2007,2555-2557;Tetrahedron Lett.2004,1441-1444;JACS 2003,125,2890-2891;Journal of Organometallic Chemistry 689(2004),4576-4583),其中在这种情况下获得腈醛(VI)。已证明,在溴化合物的情况下,用六氰合铁酸钾\*3H<sub>2</sub>O作为氰化物源进行钯催化的反应是特别有利的(Tetrahedron Lett.48(2007),1087-1090)。为此目的,将溴代醛(XVI)加入到DMF(8-10倍)中,加入0.22当量的六氰合铁酸钾\*3H<sub>2</sub>O和1当量的碳酸钠,然后加入0.005当量的乙酸钯。将混合物加热至120℃,保持3小时。将溶液冷却至20℃,然后加入水和乙酸乙酯。分离出乙酸乙酯相,水相再次用乙酸乙酯洗涤,然后将合并的乙酸乙酯相在异丙醇中再蒸馏。在沸腾温度下通过水沉淀法使产物沉淀。分离后,将产物在真空中干燥。在一些情况下,通过向DMF中加入水而使产物直接沉淀,并将其在分离和干燥后直接用于后续阶段。反应产率通常为>理论值的85%。乙酸钯并不适于氯化化合物的转化,且已证明在这种情况下使用本领域技术人员熟悉的钯催化剂(例如Tetrahedron Lett.48(2007),1087-1090中所记载的)是有利的,其中产率略低于溴化合物,通常为理论值的80-85%。

[0033] 肉桂酯(VIII a,b)由式(VI)的醛开始,通过与氰基酯(VIII)的Knoevenagel反应而以E/Z混合物的形式获得:



[0035] 在研究方法中,将16.6倍的二氯甲烷和0.2当量的哌啶/0.2当量的冰醋酸在水分离器上加热20小时。水性后处理后,将产物在蒸发溶剂后从甲醇中结晶,以理论值的52%获得目标化合物。

[0036] 反应优选在水分离器上于沸腾的二氯甲烷(10倍)中通过加入5-20摩尔%哌啶(优选10摩尔%)和5-20摩尔%冰醋酸(优选5-10摩尔%)而进行。反应时间为4-12h,但优选5-6h,特别优选6h。加入1.0-1.5当量、然而优选1.1至1.35当量或1.25当量至1.35当量的氰基酯(VII)。特别优选加入1.1当量。氰基酯(VII)的制备记载于Pharmazie,2000,第55卷,第747-750页和Bioorg.Med.Chem.Lett.16,798-802(2006)中。完成后,将反应冷却至20℃,用水洗涤有机相两次。将有机洗涤物于2-丁醇中再蒸馏,并且将E/Z肉桂酯混合物(VIII a+b)不经中间体分离即直接用于与杂环(IX)的后续反应中,以得到二氢吡啶(X) :



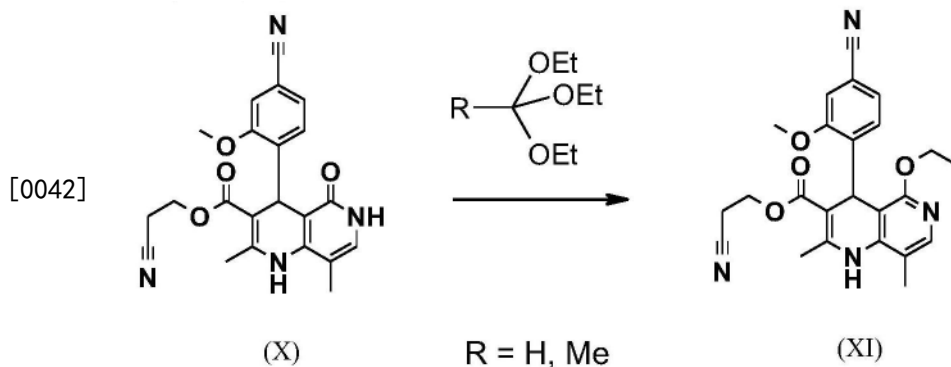
[0038] 对于研究规模的合成中的进一步反应,将混合物与杂环(IX)于异丙醇中在回流下加热40小时。

[0039] 已发现,反应可在80-160℃的温度下、在大气压下以及在高压釜(2-10巴)中,优选于仲醇如异丙醇、异丁醇、2-戊醇或环己醇中进行,反应时间为8-40h,但优选在大气压于沸腾的2-丁醇中进行20-25h或在高压釜中于异丙醇中进行(100℃,2-10巴,优选3-5巴,8-24h)。对于后处理,将混合物冷却至0℃至20℃,将晶体滤出并用异丙醇洗涤,然后干燥(在真空中,60℃)。

[0040] 如果就环境经济原因而言应省略使用二氯甲烷,已证明在异丙醇中制备肉桂酯(VIII a,b)是有利的,在这种情况下,将醛(VI)加入到异丙醇(3-9倍,优选5-7倍)中,并加入5-20摩尔%哌啶(优选5-10摩尔%、10摩尔%)和5-20摩尔%冰醋酸(优选5-10摩尔%或10摩尔%)。在30℃下,在3小时内加入1.0-1.5当量、优选1.1-1.35当量或1.35当量、特别优选1.1当量的氰基酯(VII),其任选地溶解于少量异丙醇中,并在30℃下将混合物搅拌1小时。在反应过程中,肉桂酯(VIIIa,b)结晶出来。随后将产物滤出,任选地在冷却后,优选在0

℃下,用少量异丙醇(冷却至0℃)洗涤,并如上所述湿润地用于后续反应中。产率为>理论值的96%。后续反应优选在100℃下在压力下于10-15倍(相对于醛(VI))、优选11-12倍异丙醇中进行20-24小时。反应终止和冷却后,通过过滤或离心分离产物。随后将产物在40-90℃下在真空中干燥。由于转化为肉桂酯几乎是定量进行的,所以用于后续阶段的方法可易于标准化,而不必在每种情况下调节杂环(IX)的量,因为产物可用异丙醇润湿使用。产率为>理论值的87%。杂环(IX)可通过已知的文献方法(如记载于例如Synthesis 1984,765-766中的方法)制备。

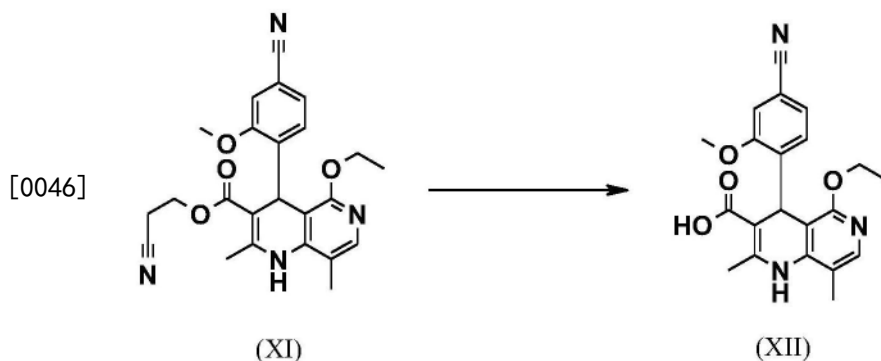
[0041] 由二氢吡啶(X)开始,乙基醚(XI)通过在酸性催化下与原酸酯(其中R为-H或-甲基)反应而获得:



[0043] 在研究规模的合成中,反应在135℃下、于25倍DMF中、用20.2当量的原甲酸三乙酯和催化量的浓硫酸进行。将混合物浓缩至干,并将残余物通过色谱法纯化,产率为理论值的86%。由于高稀释度和使用的原甲酸三乙酯(在低温下高度易燃)——其被极大地过量使用——和随后的色谱法,因此该方法不适合作为工艺程序。

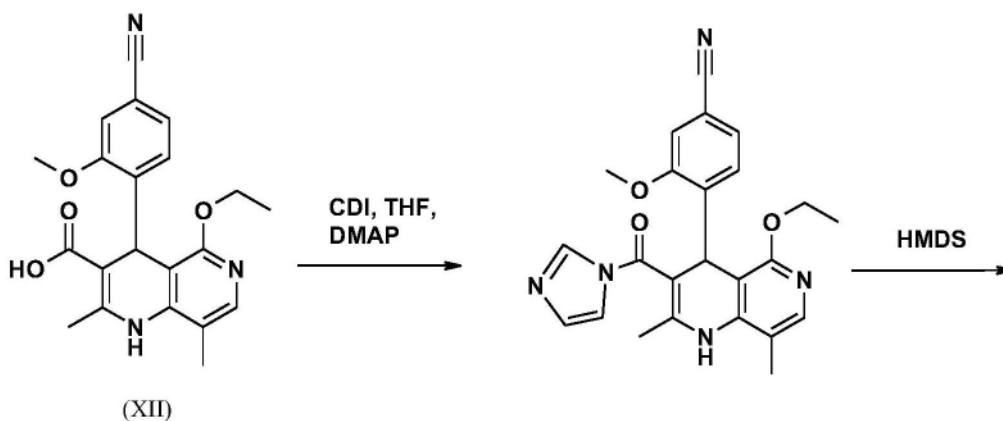
[0044] 出人意料地是,已发现所述反应可于溶剂如二甲基乙酰胺、NMP(1-甲基-2-吡咯烷酮)或DMF(二甲基甲酰胺)中、通过加入4-10重量%、优选6-8重量%的浓硫酸而高度浓缩地(每1g反应物最长达1.5g溶剂)进行。出人意料地是,所述反应甚至使用2.5-5当量或5当量的原酸酯进行。已发现,在所述反应中使用相应的原乙酸三乙酯更为方便,因为一方面其使得反应更加清洁并且它更不易燃,因此特别适合于工艺程序。所述反应优选在100-120℃、优选115℃的温度下于DMA(二甲基乙酰胺)和/或NMP(1-甲基-2-吡咯烷酮)中进行。在开始实际反应之前,已证明在高温(100-120℃,在真空中)下蒸出一些溶剂(DMA和/或NMP),以便从前体中除去存在的任何异丙醇残余物是有利的,否则会产生不想要的副产物。反应:搅拌1.5-3小时,优选2小时。对于后处理,将水直接加入到混合物中,其中产物结晶析出。为了具有特别稳定和可再现的过程,首先加入一部分水(例如1/3),然后加入晶种,并加入剩余量的水。该程序保证总是获得相同的晶体多晶型物,其显示出最佳分离特性。将产物用水洗涤并干燥。产率为>理论值的92%。

[0045] 由乙基醚(XI)开始,酸(XII)通过碱性皂化和后续酸性后处理而获得。

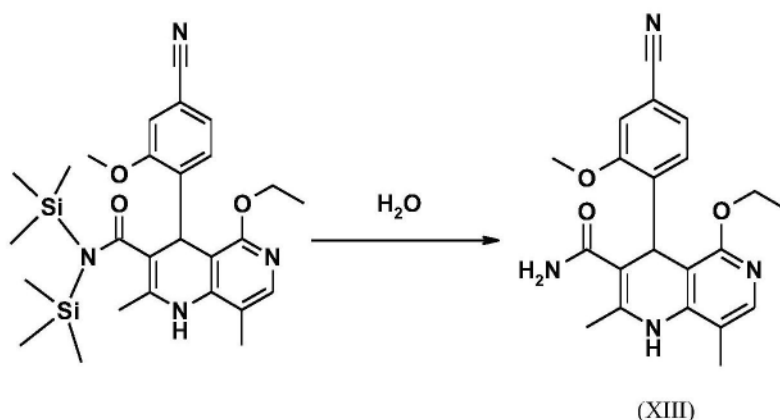


[0047] 在研究规模的合成中,皂化于DME/水3:1的混合物中在高稀释度(33.9倍)下进行。此处,首先必须增加通过量和替换所使用的DME(二甲氧基乙烷),其具有非常低的闪点并因此认为这对于大规模使用是特别关键的。出人意料地,已发现所述反应也可非常容易地于THF/水的混合物中高度浓缩地进行。为此目的,反应优选在THF/水2:1的混合物(9倍)中进行,在0-5℃下加入氢氧化钠水溶液,然后在0-5℃下将混合物搅拌1-2小时。也可使用氢氧化钾水溶液,但优选使用NaOH。对于后处理,将混合物用MTBE(甲基叔丁基醚)和乙酸乙酯萃取,为了分离,将pH用无机酸调节至pH 6.5-7.0或pH 7,所述无机酸为例如盐酸、硫酸或磷酸,但优选盐酸。然后将混合物与相应酸的饱和铵盐溶液(但优选氯化铵溶液)混合,其中产物定量地结晶出来。分离后,将产物用水洗涤,并且用乙酸乙酯或乙腈或丙酮(但优选乙腈)洗涤,并在40-50℃下真空干燥。产率几乎定量(99%)。另一种优选的后处理:作为另一种后处理,将甲苯加入到混合物中,加入乙酸钠并在20℃下搅拌混合物,然后分离各相,并在0℃下、用10%盐酸水溶液将水相调节至pH 6.5-7.0(可任选地在pH 9.5-10下加入晶种)。将混合物稍加搅拌,将产物滤出、用少量水和甲苯洗涤,并在40-50℃下真空干燥。在这种情况下,达到的产率也是定量的。

[0048] 在研究阶段,按照以下进行酸到酰胺(XIII)的随后转化:将酸(XII)溶解于约10倍DMF中,加入1.25当量的1,1'-羰基二咪唑和0.1当量的DMAP(4-(二甲基氨基)吡啶),并在室温下将混合物搅拌4小时。随后,加入20当量的25%水溶液形式的氨,并将该混合物转移到预热至110℃的油浴中。在该程序中,立即形成相对大量的氨气,其从系统中逸出并且还确保压力的急剧增加。将该混合物加入到约90倍的水中,并通过加入乙酸钠而调节至pH 7。将沉淀的产物滤出并干燥(产率:理论值的59%)。另一部分通过充分萃取(约100倍乙酸乙酯)而从母液中分离,其与高度易燃的乙醚一起搅拌并包含约14%DMF。显然,这样的方法不能在操作框架中以这种方式实现,因此,非常需要一种替代程序。在这种情况下,分离该部分所需的努力与所分离的量不成比例。



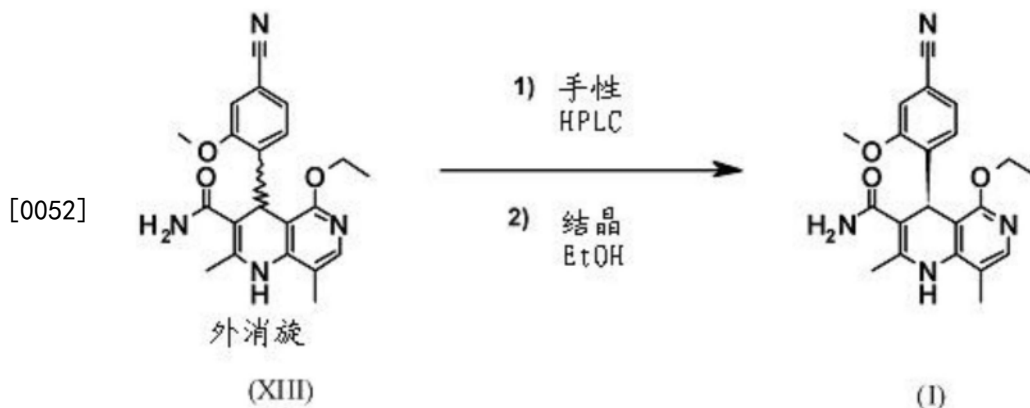
[0049]



[0050] 出人意料地,已发现在酸(XII)于THF中的反应中,酰胺(XIII)直接从溶液中结晶出来,并且可以高产率和纯度获得。为此目的,在DMAP催化(5-15摩尔%,优选10摩尔%)下,将羧酸(XII)于THF中与1.1至1.6当量、优选1.3-1.4当量的1,1'-羰基二咪唑反应,以得到咪唑化物(imidazolide),所述反应在20-50℃的温度下进行,已证明优选的方法为:最初在20℃下开始,然后在该温度下搅拌1至2小时,然后在50℃下再搅拌2至3小时。活化完成后,加入3-8当量、优选4.5当量的六甲基二硅氮烷,并将混合物在回流下沸腾16-24小时,但优选16小时。此处,可任选地将所得二甲硅烷基酰胺(disilylamide)化合物分离,但已证明继续在一锅法反应中是有利的。因此,反应完成后,将混合物冷却至0-3℃,并加入水的混合物/或水与THF的混合物,已证明有利的是使用0.5至0.7倍的水量(相对于反应物),特别有利的是0.52倍的水量。水可直接加入或以大约相当于THF的最多达两倍体积量的混合物加入。淬灭完成后,将混合物在回流下加热总计1-3小时,优选1小时。将混合物冷却至0℃,并在该温度下搅拌1-5小时,优选3小时,然后通过过滤或离心分离产物。将产物用THF和水洗涤并在升高的温度(30至100℃,优选60℃至90℃或40℃至70℃)下真空干燥。产率非常高,通常为>理论值的93%。纯度通常为>99%(HPLC,100%方法)。化合物(XIII)也可以通过在高压釜(约25至30巴)中与氨气反应而直接获得。为此目的,进行上述预活化,并将反应混合物在气态氨下在压力下加热。反应一旦完成,就将其冷却并滤出产物。由此达到的产率和纯度是相当的。

[0051] 为了获得式(I)的化合物,必须将酰胺(XIII)的外消旋混合物分离成对映体。在公开的研究规模的合成中,为此目的使用特定合成的手性相(内部制备),其包含N-(二环丙基甲基)-N<sup>2</sup>-甲基丙烯酰基-D-亮氨酸酰胺作为手性选择剂。该选择剂以多阶段方法制备,然后

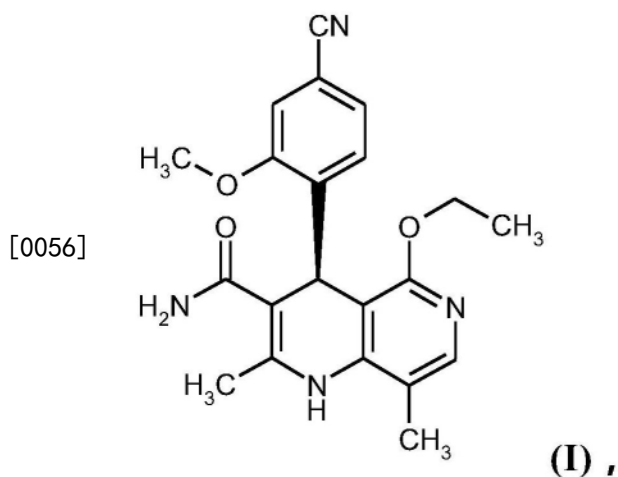
在特殊的硅胶上聚合。甲醇/乙酸乙酯作为洗脱剂。该方法的主要缺点是加样量非常低——在 $500 \times 63\text{mm}$ 色谱柱上每次分离 $30\text{mg}$ ，这使得非常需要寻找一种尽可能有效的分离方法，其可进行数吨级的对映体的分离。出人意料地是，已发现所述分离可在易商购获得的相上进行。其采用相Chiralpak AS-V,  $20\mu\text{m}$ 的形式。所使用的洗脱剂为甲醇/乙腈60:40的混合物。该混合物的主要优点是在蒸馏处理后，其可作为洗脱剂回收，具有相同的组成(60:40对应于共沸物)。以这种方式实现一种非常有效的方法，其中分离的产率为>理论值的47% (理论上可以为50%)。此处，光学纯度为>93% e.e.，但优选>98.5% e.e.。在这种情况下，色谱法可以在常规色谱柱上进行，但优选使用本领域技术人员已知的技术，如SMB或Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901)。例如，使用SMB系统分离 $500\text{kg}$ 外消旋酰胺(XIII)，其中产率达到48%。所得的产物为3-8%、优选5-7%于甲醇/乙腈60:40的混合物中的溶液，并且可以直接用于“最终处理”中。乙腈与甲醇的其它溶剂混合比也是可能的(90:10至10:90)。然而，对于SMB分离，或者也可以使用其它溶剂混合物，如混合比为10:90至90:10的乙腈/乙醇。具体的溶剂比部分地取决于SMB系统的技术特性，并且如果合适，必须进行调整(例如改变流速，在薄膜蒸发器上回收溶剂)。



[0053] 由于式(I)的化合物已经以片剂的形式开发了，所以非常需要以可再现的方式将分离的式(I)的化合物以确定的晶体形式分离，使得可以确保可再现的生物利用度。出人意料地是，已发现式(I)的化合物可从甲醇、乙醇、THF、乙腈及其与水的混合物中结晶出来，其中只有一种多晶型物I可再现地形成，其具有确定的熔点为 $252^{\circ}\text{C}$ 。有利地是，使用乙醇或变性乙醇。

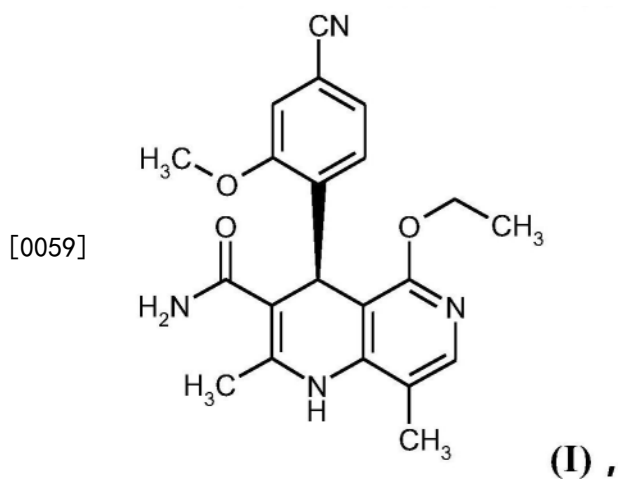
[0054] 最终结晶方法：为此目的，出于GMP技术原因，首先对源自色谱法的约5-7%的产物于甲醇/乙腈60:40的溶液(或者，如果使用乙醇/乙腈，约3-4%的乙醇/乙腈50:50溶液)进行颗粒过滤，随后用乙醇进行溶剂交换，优选使用用甲苯变性的乙醇。为此目的，将溶液反复地再蒸馏、浓缩，并且每次都加入新鲜的乙醇。在交换后，加入尽可能多的乙醇直到溶液相在沸点下流过，然后在大气压下或在稍微降低的压力下将其浓缩至约3至4倍体积，随之产物结晶出来。将其冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ ，然后将晶体分离并在 $40-50^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥。产率通常为>理论值的90%。所达到的化学纯度为>99.8%，含量~100%，根据ICH指南符合商业产品的标准。在乙醇的情况下，残余溶剂为<0.02%。光学纯度为>>99% e.e.。

[0055] 本发明提供以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物



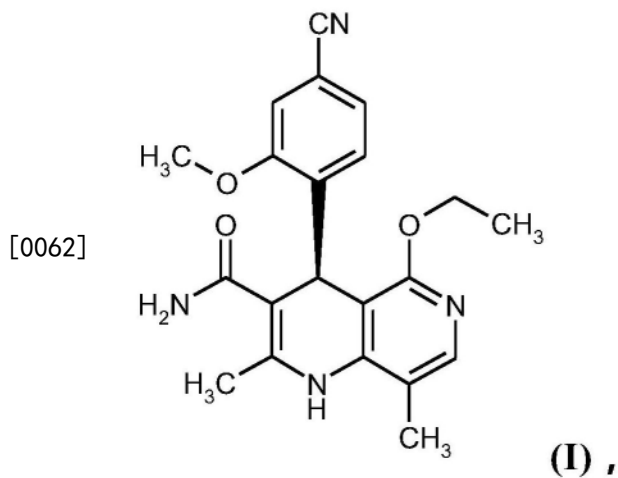
[0057] 其特征在于所述化合物的X射线衍射图在 $2\theta$ 角为8.5、14.1、17.2、19.0、20.5、25.6、26.5处具有峰最大值。

[0058] 本发明还提供以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物



[0060] 其特征在于所述化合物的IR光谱(IR-ATR)在3475、2230、1681、1658、1606、1572、1485、1255、1136和1031 $\text{cm}^{-1}$ 处具有谱带最大值。

[0061] 本发明还提供以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物



[0063] 其特征在于所述化合物的拉曼光谱在3074、2920、2231、1601、1577、1443、1327、1267、827和155 $\text{cm}^{-1}$ 处具有谱带最大值。

[0064] 本发明还提供一种制备以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物的方法,其特征在于将以一种或多种多晶型物或以溶剂合物的形式存在的式(I)的化合物于惰性溶剂中在20℃-120℃的温度下搅拌,并且分离以晶体多晶型物I形式的式(I)的化合物。

[0065] 用于制备以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物的方法的优选的溶剂为甲醇、乙醇、THF、乙腈及其混合物。特别优选乙醇或变性乙醇。

[0066] 用于制备以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物的方法的优选的温度范围为20℃至90℃。

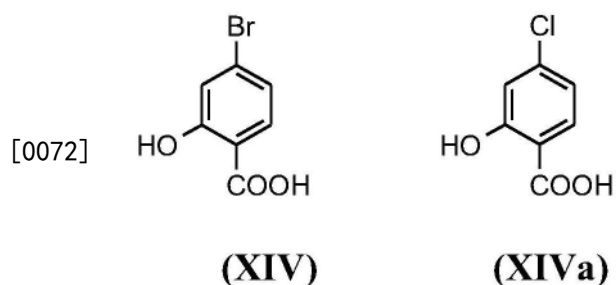
[0067] 本发明还提供如上所述的以多晶型物(I)的晶体形式的式(I)的化合物,其用于治疗病症。

[0068] 本发明还提供一种药物,其包含如上所述的以多晶型物(I)的晶体形式的式(I)的化合物且没有更大比例的如上所述的以多晶型物(I)的晶体形式的式(I)的化合物的任何其他形式。本发明还提供一种药物,其包含大于90重量%的如上所述的以多晶型物(I)的晶体形式的式(I)的化合物,基于如上所述的以多晶型物(I)的晶体形式存在的式(I)的化合物的总量计。

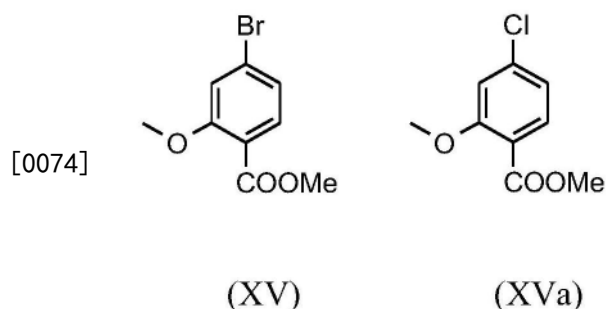
[0069] 本发明还提供如上所述的以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物用于制备用于治疗心血管病症的药物的用途。

[0070] 本发明还提供通过给予有效量的如上所述的以多晶型物(I)的晶体形式的式(I)的化合物来治疗心血管病症的方法。

[0071] 本发明还提供一种制备化合物(I)的方法,其特征在于通过加入硫酸二甲酯而使式(XIV)或式(XIVa)的化合物反应

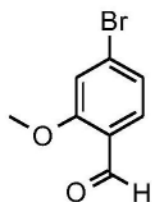


[0073] 以得到式(XV)或(XVa)的化合物

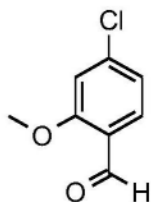


[0075] 将式(XV)或(XVa)的未分离的甲酯用1.21当量的REDAL(双(2-甲氧基乙氧基)二氢化铝钠)和1.28当量的N-甲基哌嗪还原,以得到式(XVI)或(XVIa)的醛

[0076]



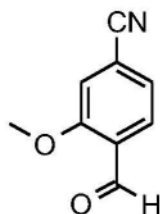
(XVI)



(XVIa),

[0077] 以及使醛 (XVI) 或 (XVIa) 不经分离而进一步反应,以得到式 (VI) 的腈

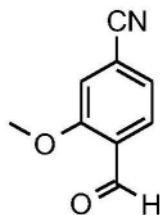
[0078]



(VI)。

[0079] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法,其特征在于在30℃下使溶解于异丙醇(3-7倍)、5-10摩尔%哌啶和5-10摩尔%冰醋酸中的式 (VI) 的化合物

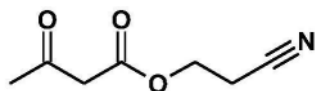
[0080]



(VI)

[0081] 与式 (VII) 的化合物反应

[0082]

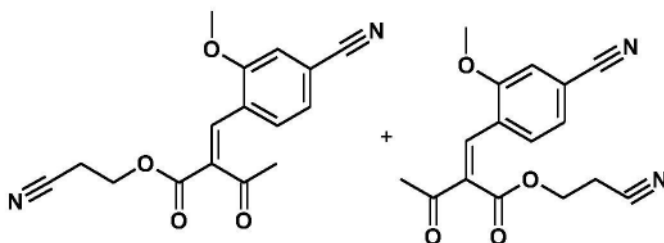


[0083]

(VII)

[0084] 以得到化合物 (VIIIa+b)

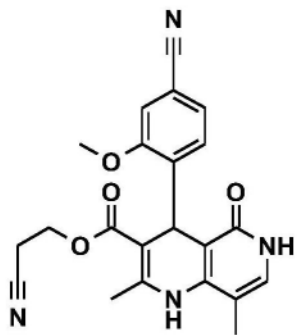
[0085]



(VIII a+b)

[0086] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法,其特征在于在100至120℃下,使式 (X) 的化合物

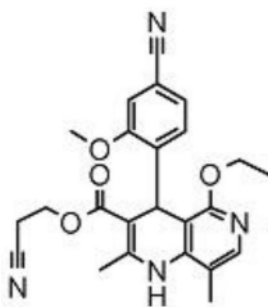
[0087]



(X)

[0088] 与2.5-5当量的原乙酸三乙酯于二甲基乙酰胺中在搅拌下反应1.5至3小时,以得到式 (XI) 的化合物

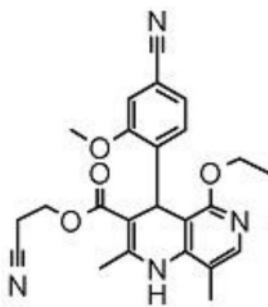
[0089]



(XI)。

[0090] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法,其特征在于将式 (XI) 的化合物

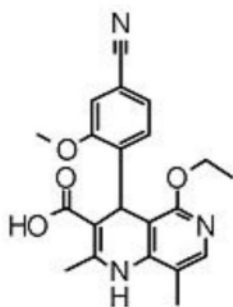
[0091]



(XI)

[0092] 于THF/水混合物 (2:1,9倍) 中用氢氧化钠水溶液皂化,以得到式 (XII) 的化合物

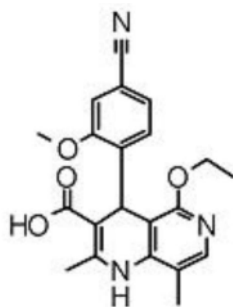
[0093]



(XII)。

[0094] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法,其特征在于在一锅法反应中,将式 (XII) 的化合物

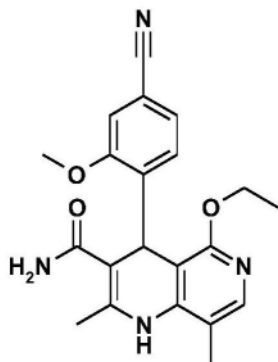
[0095]



(XII)

[0096] 首先与羰基二咪唑和催化量的4-(二甲基氨基)吡啶于THF中反应,在第二步中,与六甲基二硅氮烷一起在回流下加热16至24小时,以及在第三步中,于水或含THF的水中水解,以得到式 (XIII) 的化合物

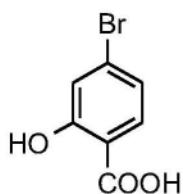
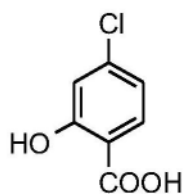
[0097]



(XIII)。

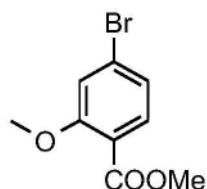
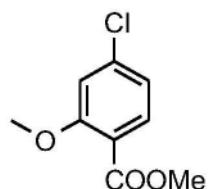
[0098] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法,其特征在于通过加入硫酸二甲酯而使式 (XIV) 或式 (XIVa) 的化合物反应

[0099]

**(XIV)****(XIVa)**

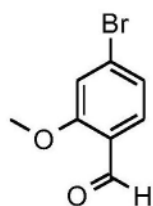
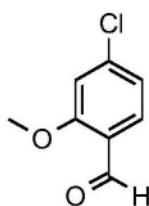
[0100] 以得到式 (XV) 或 (XVa) 的化合物

[0101]

**(XV)****(XVa)**

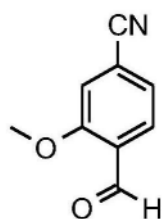
[0102] 将式 (XV) 或 (XVa) 的未分离的甲酯用1.21当量的REDAL (双 (2-甲氧基乙氧基) 二氢化铝钠) 和1.28当量的N-甲基哌嗪还原,以得到式 (XVI) 或 (XVIa) 的醛

[0103]

**(XVI)****(XVIa) ,**

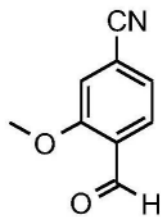
[0104] 并且使醛 (XVI) 或 (XVIa) 不经分离而进一步反应,以得到式 (VI) 的腈

[0105]

**(VI)**

[0106] 以及在30℃下使溶解于异丙醇 (3-7倍)、5-10摩尔%哌啶和5-10摩尔%冰醋酸中的式 (VI) 的化合物

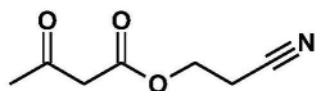
[0107]



(VI)

[0108] 与式 (VII) 的化合物反应

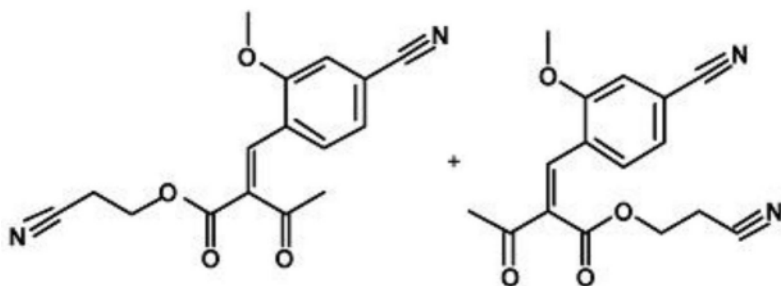
[0109]



(VII)

[0110] 以得到化合物 (VIIIa+b)

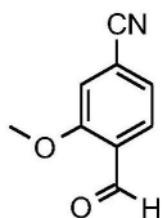
[0111]



(VIII a+b)。

[0112] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法, 其特征在于在 30℃ 下使溶解于异丙醇 (3-7 倍)、5-10 摩尔% 哌啶和 5-10 摩尔% 冰醋酸中的式 (VI) 的化合物

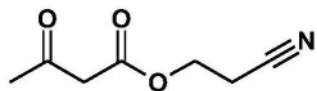
[0113]



(VI)

[0114] 与式 (VII) 的化合物反应

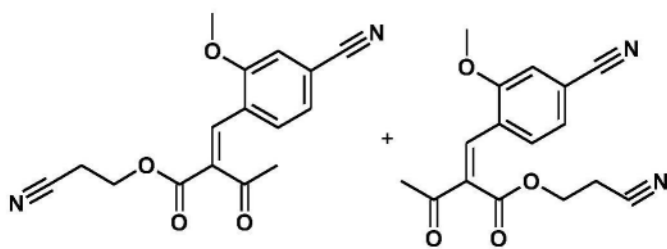
[0115]



(VII)

[0116] 以得到化合物 (VIIIa+b)

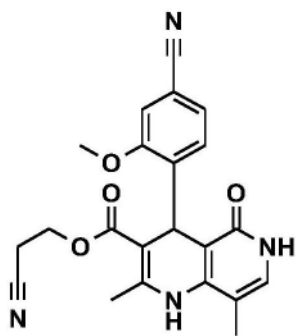
[0118]



(VIII a+b)

[0119] 并且其特征在于在100至120℃下,使式(X)的化合物

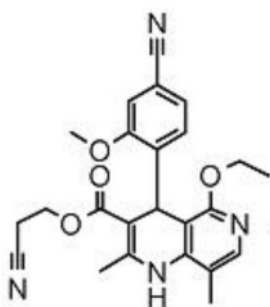
[0120]



(X)

[0121] 与2.5-5当量的原乙酸三乙酯于二甲基乙酰胺中在搅拌下反应1.5至3小时,以得到式(XI)的化合物

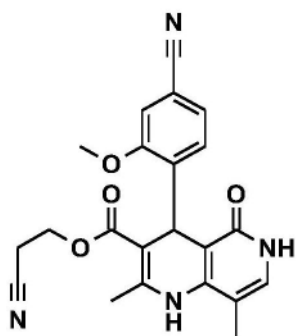
[0122]



(XI)。

[0123] 本发明还提供一种制备式(I)的化合物的方法,其特征在于在100至120℃下,使式(X)的化合物

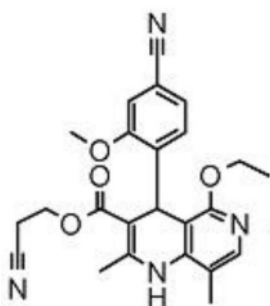
[0124]



(X)

[0125] 与2.5-5当量的原乙酸三乙酯于二甲基乙酰胺中在搅拌下反应1.5至3小时,以得到式(XI)的化合物

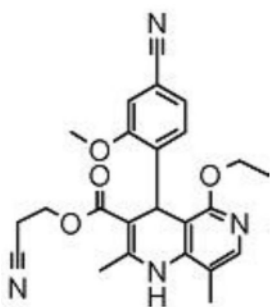
[0126]



(XI)

[0127] 并且其特征在于将式(XI)的化合物

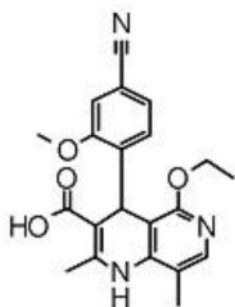
[0128]



(XI)

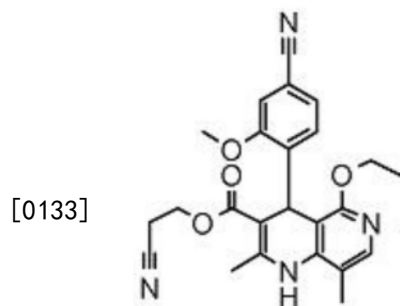
[0129] 于THF/水混合物(2:1,9倍)中用氢氧化钠水溶液皂化,以得到式(XII)的化合物

[0130]



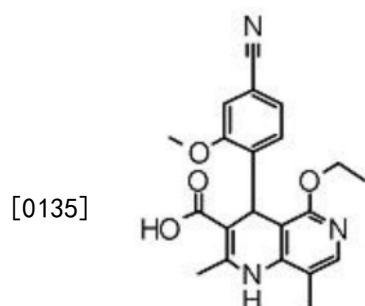
[0131] (XII)。

[0132] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法, 其特征在于将式 (XI) 的化合物



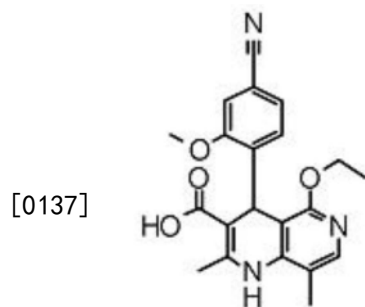
(XI)

[0134] 于THF/水混合物 (2:1, 9倍) 中用氢氧化钠水溶液皂化, 以得到式 (XII) 的化合物



(XII)

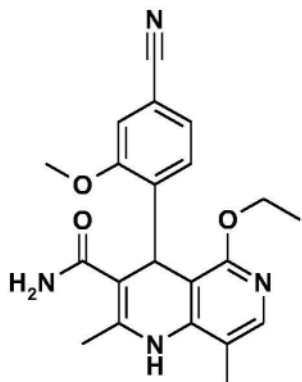
[0136] 并且其特征在于在一锅法反应中, 将式 (XII) 的化合物



(XII)

[0138] 首先与羰基二咪唑和催化量的4-(二甲基氨基)吡啶于THF中反应, 在第二步中, 与六甲基二硅氮烷一起在回流下加热16至24小时, 以及在第三步中, 在水或含THF的水中水解, 以得到式 (XIII) 的化合物

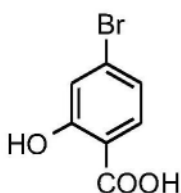
[0139]



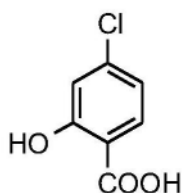
(XIII)。

[0140] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法, 其特征在于通过加入硫酸二甲酯而使式 (XIV) 或式 (XIVa) 的化合物反应

[0141]



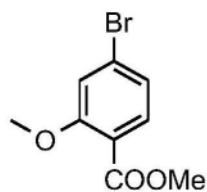
(XIV)



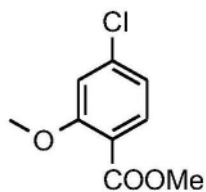
(XIVa)

[0142] 以得到式 (XV) 或 (XVa) 的化合物

[0143]



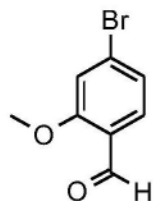
(XV)



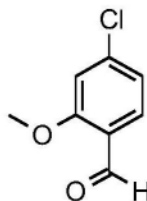
(XVa)

[0144] 将式 (XV) 或 (XVa) 的未分离的甲酯用1.21当量的REDAL (双 (2-甲氧基乙氧基) 二氢化铝钠) 和1.28当量的N-甲基哌嗪还原, 以得到式 (XVI) 或 (XVIa) 的醛

[0145]



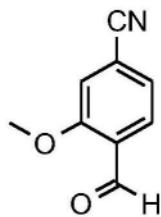
(XVI)



(XVIa) ,

[0146] 并且使醛 (XVI) 或 (XVIa) 不经分离而进一步反应, 以得到式 (VI) 的腈

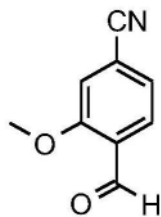
[0147]



(VI)

[0148] 以及在30℃下使溶解于异丙醇(3-7倍)、5-10摩尔%哌啶和5-10摩尔%冰醋酸中的式(VI)的化合物

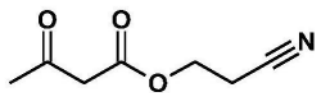
[0149]



(VI)

[0150] 与式(VII)的化合物反应

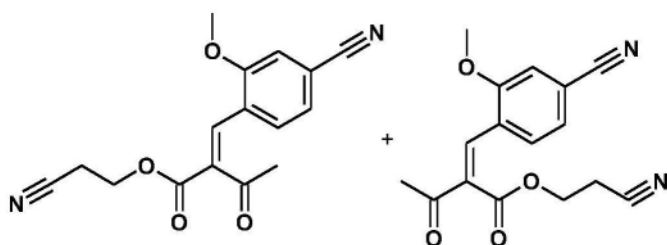
[0151]



(VII)

[0152] 以得到化合物(VIIIa+b)

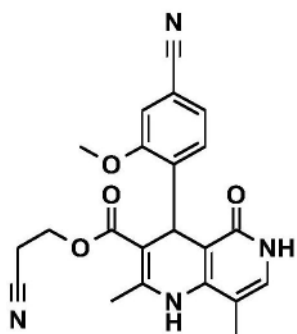
[0153]



(VIII a+b)

[0154] 并且其特征在于在100至120℃下,使式(X)的化合物

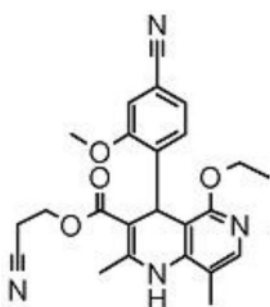
[0155]



(X)

[0156] 与2.5-5当量的原乙酸三乙酯于二甲基乙酰胺中在搅拌下反应1.5至3小时,以得到式 (XI) 的化合物

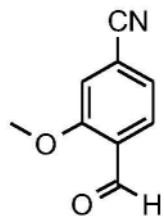
[0157]



(XI)。

[0158] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法,其特征在于在30℃下使溶解于异丙醇(3-7倍)、5-10摩尔%哌啶和5-10摩尔%冰醋酸中的式 (VI) 的化合物

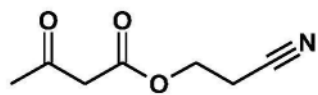
[0159]



(VI)

[0160] 与式 (VII) 的化合物反应

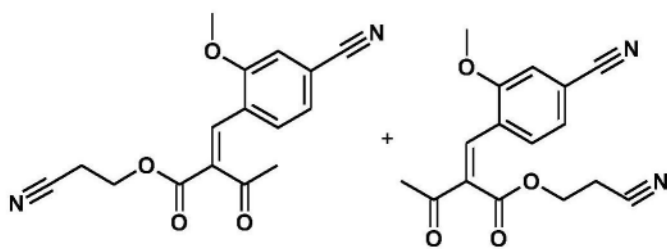
[0161]



(VII)

[0162] 以得到化合物 (VIIIa+b)

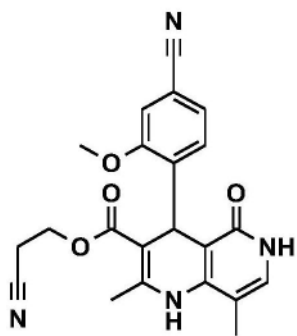
[0163]



(VIII a+b)

[0164] 并且其特征在于在100至120℃下,使式(X)的化合物

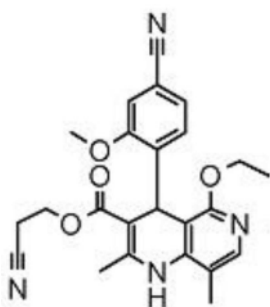
[0165]



(X)

[0166] 与2.5-5当量的原乙酸三乙酯于二甲基乙酰胺中在搅拌下反应1.5至3小时,以得到式(XI)的化合物

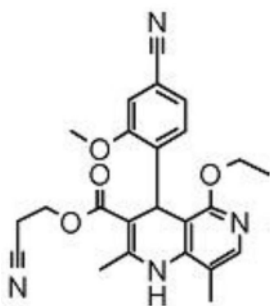
[0167]



(XI)

[0168] 并且其特征在于将式(XI)的化合物

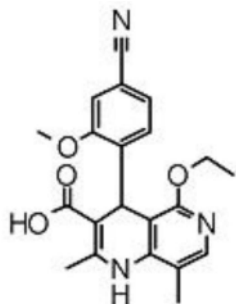
[0169]



(XI)

[0170] 于THF/水混合物(2:1,9倍)中用氢氧化钠水溶液皂化,以得到式(XII)的化合物

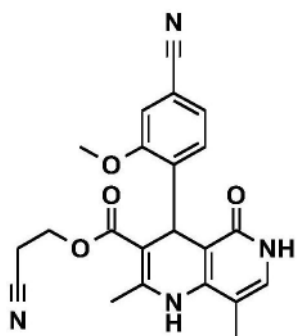
[0171]



[0172] **(XII)。**

[0173] 本发明还提供一种制备式(I)的化合物的方法,其特征在于在100至120℃下,使式(X)的化合物

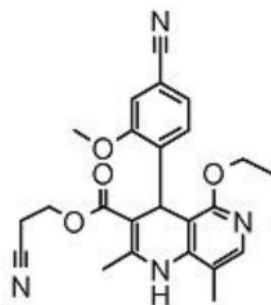
[0174]



**(X)**

[0175] 与2.5-5当量的原乙酸三乙酯于二甲基乙酰胺中在搅拌下反应1.5至3小时,以得到式(XI)的化合物

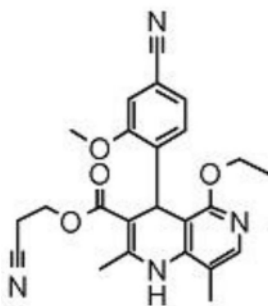
[0176]



**(XI)**

[0177] 并且其特征在于将式(XI)的化合物

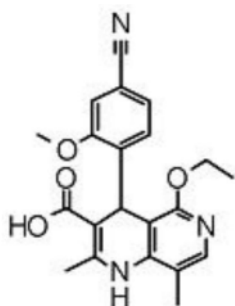
[0178]



(XI)

[0179] 于THF/水混合物(2:1,9倍)中用氢氧化钠水溶液皂化,以得到式(XII)的化合物

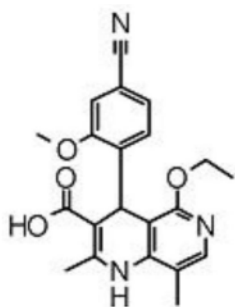
[0180]



(XII) ,

[0181] 并且其特征在于在一锅法反应中,将式(XII)的化合物

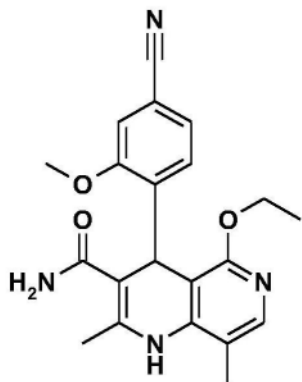
[0182]



(XII)

[0183] 首先与羰基二咪唑和催化量的4-(二甲基氨基)吡啶于THF中反应,在第二步中,与六甲基二硅氮烷一起在回流下加热16至24小时,以及在第三步中,在水或含THF的水中水解,以得到式(XIII)的化合物

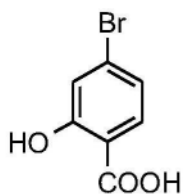
[0184]



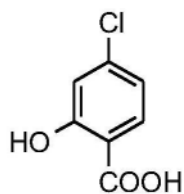
(XIII)。

[0185] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法, 其特征在于通过加入硫酸二甲酯而使式 (XIV) 或式 (XIVa) 的化合物反应

[0186]



(XIV)

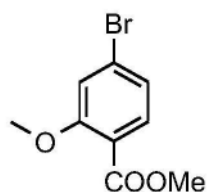


(XIVa)

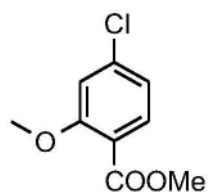
[0187]

[0188] 以得到式 (XV) 或 (XVa) 的化合物

[0189]



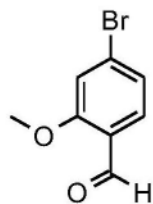
(XV)



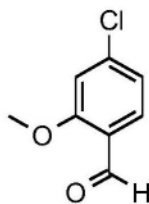
(XVa)

[0190] 将式 (XV) 或 (XVa) 的未分离的甲酯用1.21当量的REDAL (双 (2-甲氧基乙氧基) 二氢化铝钠) 和1.28当量的N-甲基哌嗪还原, 以得到式 (XVI) 或 (XVIa) 的醛

[0191]



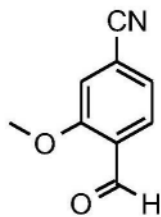
(XVI)



(XVIa) ,

[0192] 并且使醛 (XVI) 或 (XVIa) 不经分离而进一步反应, 以得到式 (VI) 的腈

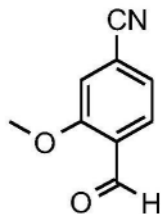
[0193]



(VI)

[0194] 以及在30℃下使溶解于异丙醇(3-7倍)、5-10摩尔%哌啶和5-10摩尔%冰醋酸中的式(VI)的化合物

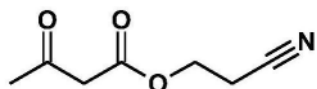
[0195]



(VI)

[0196] 与式(VII)的化合物反应

[0197]

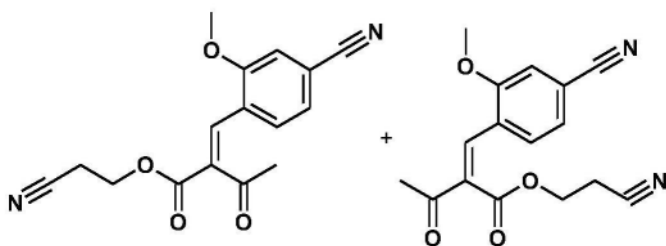


[0198]

(VII)

[0199] 以得到化合物(VIIIa+b)

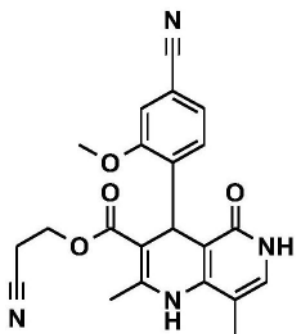
[0200]



(VIII a+b)

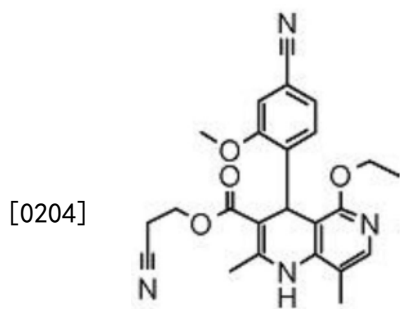
[0201] 并且其特征在于在100至120℃下,使式(X)的化合物

[0202]



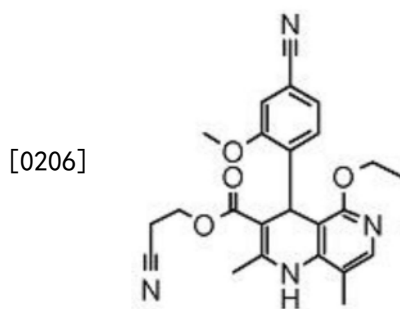
(X)

[0203] 与2.5-5当量的原乙酸三乙酯于二甲基乙酰胺中在搅拌下反应1.5至3小时,以得到式 (XI) 的化合物



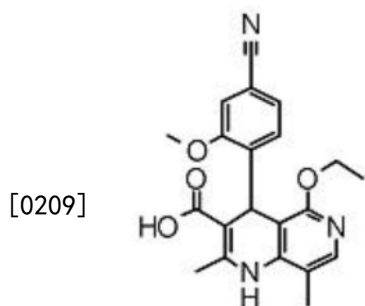
(XI)

[0205] 并且其特征在于将式 (XI) 的化合物



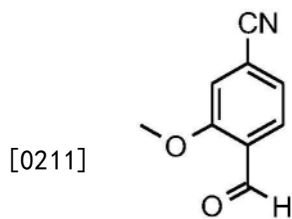
(XI)

[0208] 于THF/水混合物 (2:1, 9倍) 中用氢氧化钠水溶液皂化,以得到式 (XII) 的化合物



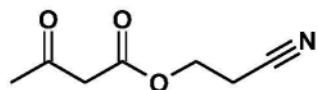
(XII)。

[0210] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法,其特征在于在30℃下,使溶解于异丙醇 (3-7倍)、5-10摩尔%哌啶和5-10摩尔%冰醋酸中的式 (VI) 的化合物



(VI)

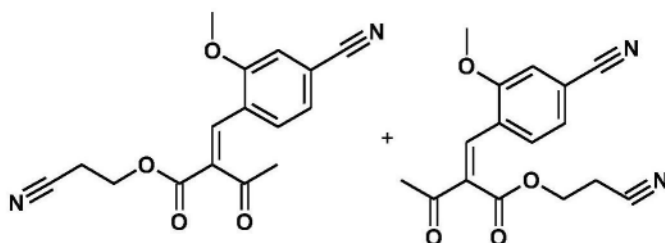
[0212] 与式 (VII) 的化合物反应



[0213]

(VII)

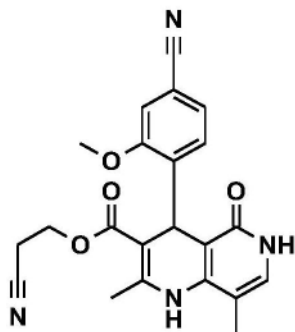
[0214] 以得到化合物 (VIIIa+b)



[0215]

(VIII a+b)

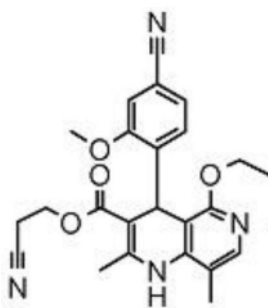
[0216] 并且其特征是在于在100至120℃下,使式 (X) 的化合物



[0217]

(X)

[0218] 与2.5-5当量的原乙酸三乙酯于二甲基乙酰胺中在搅拌下反应1.5至3小时,以得到式 (XI) 的化合物

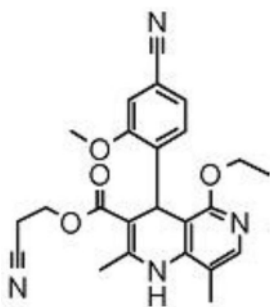


[0219]

(XI)

[0220] 并且其特征在于将式 (XI) 的化合物

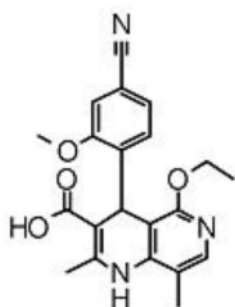
[0221]



(XI)

[0222] 于THF/水混合物(2:1,9倍)中用氢氧化钠水溶液皂化,以得到式(XII)的化合物

[0223]

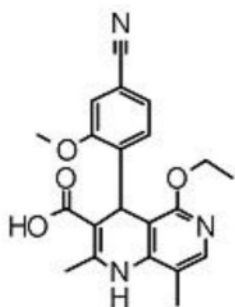


[0224]

(XII)

[0225] 并且其特征在于在一锅法反应中,将式(XII)的化合物

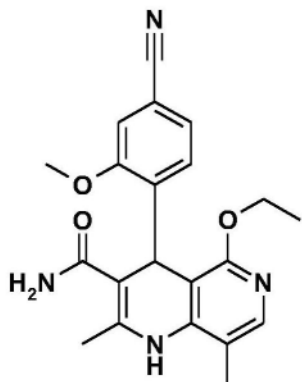
[0226]



(XII)

[0227] 首先与羰基二咪唑和催化量的4-(二甲基氨基)吡啶于THF中反应,在第二步中,与六甲基二硅氮烷一起在回流下加热16至24小时,以及在第三步中,在水或含THF的水中水解,以得到式(XIII)的化合物

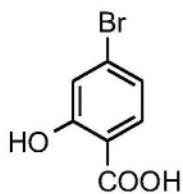
[0228]



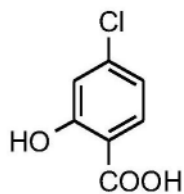
(XIII)。

[0229] 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法, 其特征在于通过加入硫酸二甲酯而使式 (XIV) 或式 (XIVa) 的化合物反应

[0230]



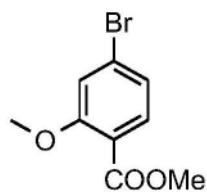
(XIV)



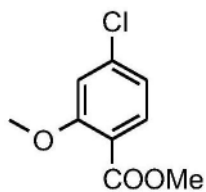
(XIVa)

[0231] 以得到式 (XV) 或 (XVa) 的化合物

[0232]



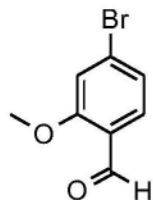
(XV)



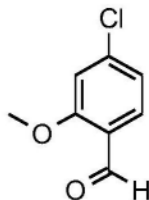
(XVa)

[0233] 并且将式 (XV) 或 (XVa) 的未分离的甲酯用1.21当量的REDAL (双 (2-甲氧基乙氧基) 二氢化铝钠) 和1.28当量的N-甲基哌嗪还原, 以得到式 (XVI) 或 (XVIa) 的醛

[0234]



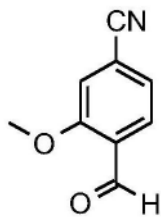
(XVI)



(XVIa) ,

[0235] 并且使醛 (XVI) 或 (XVIa) 不经分离而进一步反应, 以得到式 (VI) 的腈

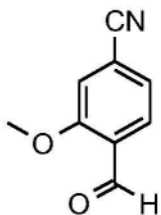
[0236]



(VI)

[0237] 以及在30℃下,使溶解于异丙醇(3-7倍)、5-10摩尔%哌啶和5-10摩尔%冰醋酸中的式(VI)的化合物

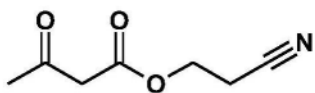
[0238]



(VI)

[0239] 与式(VII)的化合物反应

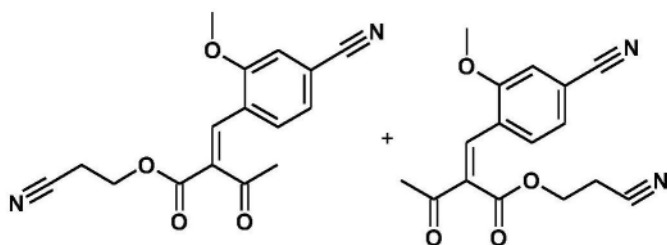
[0240]



(VII)

[0241] 以得到化合物(VIIIa+b)

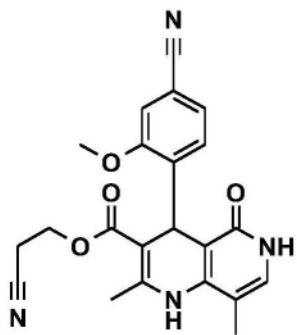
[0242]



(VIII a+b)

[0243] 并且其特征在于在100至120℃下,使式(X)的化合物

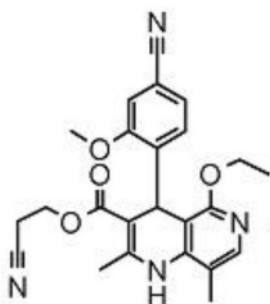
[0244]



(X)

[0245] 与2.5-5当量的原乙酸三乙酯于二甲基乙酰胺中在搅拌下反应1.5至3小时,以得到式(XI)的化合物

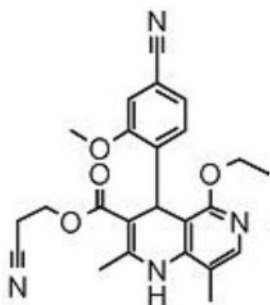
[0246]



(XI)

[0247] 并且其特征在于将式(XI)的化合物

[0248]

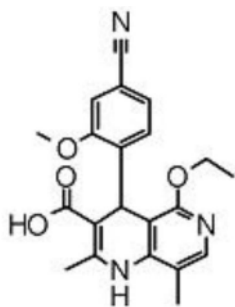


[0249]

(XI)

[0250] 于THF/水混合物(2:1,9倍)中用氢氧化钠水溶液皂化,以得到式(XII)的化合物

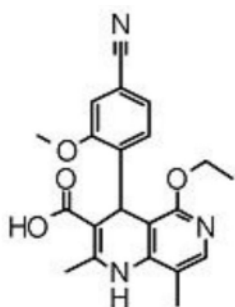
[0251]



(XII)

[0252] 并且其特征在于在一锅法反应中,将式 (XII) 的化合物

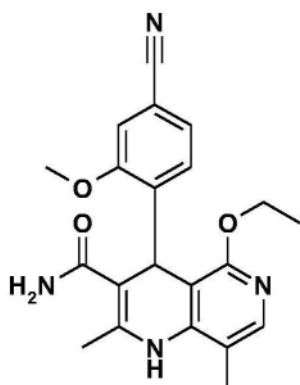
[0253]



(XII)

[0254] 首先与羰基二咪唑和催化量的4-(二甲基氨基)吡啶于THF中反应,在第二步中,与六甲基二硅氮烷一起在回流下加热16至24小时,以及在第三步中,在水或含THF的水中水解,以得到式 (XIII) 的化合物

[0255]



(XIII)。

[0256] 结晶过程非常稳健 (robust), 并以可再现的方式得到以多晶型物I的晶体形式的式I的化合物 (m.p. 252°C)。出人意料地是,也可以在结晶过程中使用较低光学纯度的材料,并且表明即使93% e.e. 的材料在结晶后仍然得到 >99% e.e。

[0257] 通常使式 (I) 的化合物微粉化并配制成药物。我们发现以多晶型物I的晶体形式的式 (I) 的化合物具有非常好的稳定性 (即使在高的大气湿度下), 并且可以毫无问题地储存持续 >2 年。

[0258] 通过本发明的新合成方法,可以以非常有效的方式制备式 (I) 的化合物。与现有技

术相比,在规模化和技术性能方面,所述方法提供了相当多的优点。与公开的数据相比,总产率明显较高,并且活性成分也达到极好纯度。所述新方法能够可再现地、经济地制备所述的以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物,其在现有技术中没有记载。

[0259] 使用本文提出的本发明的方法,已成功制备了200kg材料用于临床试验。

[0260] 本发明的化合物——式(I)的化合物以及其中以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物——用作盐皮质激素受体的拮抗剂,并且表现出不能预知的、有用的药理活性谱。因此,它们适于用作用于治疗 and/或预防人类和动物的病症的药物。

[0261] 本发明的化合物适于预防和/或治疗各种病症以及疾病相关的症状(condition),尤其是以相对于肾素血浆浓度,血浆中醛固酮浓度增加或醛固酮血浆浓度变化为特征的病症,或与这些变化相关的病症。实例包括:特发性原发性醛固酮增多症,与肾上腺增生、肾上腺腺瘤和/或肾上腺癌相关的醛固酮增多症,与肝硬化相关的醛固酮增多症,与心力衰竭相关的醛固酮增多症,以及与原发性和继发性高血压相关的(相对)醛固酮增多症。

[0262] 由于其作用机理,本发明的化合物还适于预防患者的心脏性猝死,所述患者处于增加的因心脏性猝死而死亡的风险中。具体地,这些患者为患有例如以下病症之一的患者:原发性和继发性高血压、有或无充血性心力衰竭的高血压性心脏病、顽固性高血压(treatment-resistant hypertension)、急性和慢性心力衰竭、冠心病、稳定型和不稳定型心绞痛、心肌缺血、心肌梗塞、扩张型心肌病、遗传性原发性心肌病(例如Brugada综合征)、南美锥虫病引起的心肌病、休克、动脉硬化、房性和室性心律失常、短暂性和缺血性发作、中风、炎性心血管病症、外周和心脏血管病症、外周血流障碍、动脉闭塞性病症如间歇性跛行、无症状的左心室功能障碍、心肌炎、心脏肥厚性变化、肺动脉高压、冠状动脉和外周动脉痉挛、血栓形成、血栓栓塞性病症以及血管炎。

[0263] 本发明的化合物还可用于预防和/或治疗水肿形成,例如肺水肿、肾脏水肿或与心力衰竭相关的水肿;以及再狭窄如溶栓治疗后的再狭窄、经皮腔内血管成形术(PTA)和经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)后的再狭窄、心脏移植和搭桥手术后的再狭窄。

[0264] 本发明的化合物还适于用作保钾利尿剂以及用于电解质紊乱,例如高钙血症、高钠血症或低钾血症。

[0265] 本发明的化合物同样适于治疗肾病症,如急性和慢性肾衰竭、高血压性肾病、动脉硬化性肾炎(慢性和间质性)、肾硬化、慢性肾功能不全以及囊性肾病症,适于预防肾损伤(在器官移植的情况下,其可例如由免疫抑制剂如环孢菌素A引起),以及适于肾癌。

[0266] 本发明的化合物还可用于预防和/或治疗糖尿病和糖尿病后遗症,例如神经病和肾病。

[0267] 本发明的化合物还可用于预防和/或治疗微量白蛋白尿(例如由糖尿病或高血压所引起),以及蛋白尿。

[0268] 本发明的化合物还适于预防和/或治疗与血浆糖皮质激素浓度增加或与组织(例如心脏)中糖皮质激素浓度局部增加相关的病症。实例包括:导致糖皮质激素过量产生的肾上腺功能障碍(Cushing综合征)、引起糖皮质激素过量产生的肾上腺皮质肿瘤,以及垂体肿瘤,其自发产生ACTH(促肾上腺皮质激素)并因此导致引起Cushing病的肾上腺增生。

[0269] 本发明的化合物还可用于预防和/或治疗肥胖、代谢综合征和阻塞性睡眠呼吸暂停。

[0270] 本发明的化合物还可用于预防和/或治疗例如由病毒、螺旋体、真菌、细菌或分枝杆菌引起的炎症病症,以及病因不明的炎症病症,如多发性关节炎、红斑狼疮、动脉周炎或多动脉炎、皮炎、硬皮病和结节病。

[0271] 本发明的化合物还可用于治疗中枢神经病症如抑郁、焦虑状态和慢性疼痛,尤其是偏头痛,以及用于神经变性病症如阿尔茨海默病和帕金森氏综合征。

[0272] 本发明的化合物还适于预防和/或治疗血管损伤,例如以下操作后的血管损伤:如经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)、支架植入、冠状动脉血管镜检查(coronary angiography)、搭桥手术后的再闭塞或再狭窄,以及适于内皮功能障碍、雷诺氏病、血栓闭塞性血管炎(Buerger综合征)和耳鸣综合征。

[0273] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗 and/or 预防病症、尤其是上述病症的用途。

[0274] 本发明还提供本发明的化合物用于制备用于治疗 and/or 预防病症、特别是上述病症的药物的用途。

[0275] 本发明还提供一种使用有效量的至少一种本发明的化合物来治疗和/或预防病症、特别是上述病症的方法。

[0276] 本发明的化合物可以单独使用或——如果需要——可与其他活性化合物组合使用。本发明还提供药物,其包含至少一种本发明的化合物和一种或多种其他活性化合物,特别是用于治疗 and/or 预防上述病症的活性化合物。适于组合物的活性化合物的优选实例包括:

[0277] • 降低血压的活性化合物,例如并优选选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 $\alpha$ -受体阻断剂、 $\beta$ -受体阻断剂和Rho激酶抑制剂;

[0278] • 利尿剂,尤其是袢利尿剂,以及噻嗪类和噻嗪样利尿剂;

[0279] • 抗血栓形成剂,例如并优选选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或促纤维蛋白溶解(profibrinolytic)物质;

[0280] • 改变脂类代谢的活性化合物,例如并优选选自甲状腺受体激动剂,胆固醇合成抑制剂(例如并优选HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂),ACAT抑制剂,CETP抑制剂,MTP抑制剂,PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$ 和/或PPAR- $\delta$ 激动剂,胆固醇吸收抑制剂,脂肪酶抑制剂,聚合胆汁酸吸附剂,胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂;

[0281] • 有机硝酸酯和NO供体,例如硝普钠、硝化甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明(molsidomine)或SIN-1、以及吸入性NO;

[0282] • 具有正性肌力作用的化合物,例如强心苷(地高辛(digoxin)), $\beta$ -肾上腺素能激动剂和多巴胺能激动剂如异丙肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺和多巴酚丁胺;

[0283] • 抑制环单磷酸鸟苷(cGMP)和/或环单磷酸腺苷(cAMP)降解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4和/或5的抑制剂,尤其是PDE 5抑制剂如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)和他达拉非(tadalafil)以及PDE 3抑制剂如氨力农(amrinone)和米力农(milrinone);

[0284] • 利钠肽,例如“心房利钠肽”(ANP,阿那立肽(anaritide))、“B型利钠肽”或“脑利钠肽”(BNP,奈西立肽(nesiritide))、“C型利钠肽”(CNP)和尿舒张肽(urodilatin);

[0285] • 钙敏化剂,优选的实例为左西孟旦(levosimendan);

[0286] • 不依赖NO但依赖血红素的鸟苷酸环化酶刺激剂,如尤其在WO 00/06568、WO 00/

06569、WO 02/42301和WO 03/095451中记载的化合物；

[0287] • 不依赖NO和血红素的鸟苷酸环化酶激活剂，如尤其在WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462和WO 02/070510中记载的化合物；

[0288] • 人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶 (HNE) 的抑制剂，例如西维来司他 (sivelestat) 或 DX-890 (Reltran)；

[0289] • 抑制信号转导级联的化合物，例如酪氨酸激酶抑制剂，尤其是索拉非尼 (sorafenib)、伊马替尼 (imatinib)、吉非替尼 (gefitinib) 和埃罗替尼 (erlotinib)；和/或

[0290] • 影响心脏能量代谢的化合物，优选的实例为乙莫克舍 (etomoxir)、二氯乙酸盐、雷诺嗪 (ranolazine) 或曲美他嗪 (trimetazidine)。

[0291] 在本发明的一个优选实施方案中，本发明的化合物与利尿剂组合给药，所述利尿剂例如并优选呋塞米 (furosemide)、布美他尼 (bumetanide)、托塞米 (torsemide)、苄氟噻嗪 (bendroflumethiazide)、氯噻嗪 (chlorthiazide)、氢氯噻嗪 (hydrochlorthiazide)、氢氟噻嗪 (hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪 (methyclothiazide)、泊利噻嗪 (polythiazide)、三氯噻嗪 (trichlormethiazide)、氯噻酮 (chlorthalidone)、吲达帕胺 (indapamide)、美托拉宗 (metolazone)、喹乙宗 (quinethazone)、乙酰唑胺 (acetazolamide)、二氯磺胺 (dichlorphenamide)、醋甲唑胺 (methazolamide)、甘油、异山梨醇、甘露醇、阿米洛利 (amiloride) 或氨苯蝶啶 (triamterene)。

[0292] 降低血压的试剂优选理解为意指选自以下的化合物：钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 $\alpha$ -受体阻断剂、 $\beta$ -受体阻断剂、Rho激酶抑制剂和利尿剂。

[0293] 在本发明的一个优选实施方案中，将本发明的化合物与钙拮抗剂组合给药，所述钙拮抗剂例如并优选硝苯地平 (nifedipine)、氨氯地平 (amlodipine)、维拉帕米 (verapamil) 或地尔硫卓 (diltiazem)。

[0294] 在本发明的一个优选实施方案中，将本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂组合给药，所述血管紧张素AII拮抗剂的优选实例为氯沙坦 (losartan)、坎地沙坦 (candesartan)、缬沙坦 (valsartan)、替米沙坦 (telmisartan) 或恩布沙坦 (embusartan)。

[0295] 在本发明的一个优选实施方案中，将本发明的化合物与ACE抑制剂组合给药，所述ACE抑制剂例如并优选依那普利 (enalapril)、卡托普利 (captopril)、赖诺普利 (lisinopril)、雷米普利 (ramipril)、地拉普利 (delapril)、福辛普利 (fosinopril)、奎诺普利 (quinopril)、培哚普利 (perindopril) 或川多普利 (trandopril)。

[0296] 在本发明的一个优选实施方案中，将本发明的化合物与内皮素拮抗剂组合给药，所述内皮素拮抗剂例如并优选波生坦 (bosentan)、达卢生坦 (darusentan)、安倍生坦 (ambrisentan) 或西他生坦 (sitaxsentan)。

[0297] 在本发明的一个优选实施方案中，将本发明的化合物与肾素抑制剂组合给药，所述肾素抑制剂的优选实例为阿利吉仑 (aliskiren)、SPP-600、SPP-635、SPP-676、SPP-800或SPP-1148。

[0298] 在本发明的一个优选实施方案中，将本发明的化合物与 $\alpha$ -1-受体阻断剂 (例如并优选哌唑嗪 (prazosin)) 组合给药。

[0299] 在本发明的一个优选实施方案中，将本发明的化合物与 $\beta$ -受体阻断剂组合给药，

所述 $\beta$ -受体阻断剂例如并优选普萘洛尔 (propranolol)、阿替洛尔 (atenolol)、噻吗洛尔 (timolol)、吲哚洛尔 (pindolol)、阿普洛尔 (alprenolol)、氧烯洛尔 (oxprenolol)、喷布洛尔 (penbutolol)、布洛洛尔 (bupranolol)、美替洛尔 (metipranolol)、纳多洛尔 (nadolol)、甲哌洛尔 (mepindolol)、卡拉洛尔 (carazalol)、索他洛尔 (sotalol)、美托洛尔 (metoprolol)、倍他洛尔 (betaxolol)、塞利洛尔 (celiprolol)、比索洛尔 (bisoprolol)、卡替洛尔 (carteolol)、艾司洛尔 (esmolol)、拉贝洛尔 (labetalol)、卡维地洛 (carvedilol)、阿达洛尔 (adaprolol)、兰地洛尔 (landiolol)、奈比洛尔 (nebivolol)、依泮洛尔 (epanolol) 或布新洛尔 (bucindolol)。

[0300] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与rho激酶抑制剂组合给药,所述rho激酶抑制剂例如并优选法舒地尔 (fasudil)、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095或BA-1049。

[0301] 抗血栓形成剂(抗血栓剂)优选理解为意指选自以下的化合物:血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或促纤维蛋白溶解物质。

[0302] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与血小板聚集抑制剂组合给药,所述血小板聚集抑制剂例如并优选阿司匹林、氯吡格雷 (clopidogrel)、噻氯匹定 (ticlopidine) 或双嘧达莫 (dipyridamole)。

[0303] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与凝血酶抑制剂组合给药,所述凝血酶抑制剂例如并优选希美加群 (ximelagatran)、美拉加群 (melagatran)、比伐卢定 (bivalirudin) 或克赛 (clexane)。

[0304] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂组合给药,所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如并优选替罗非班 (tirofiban) 或阿昔单抗 (abciximab)。

[0305] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与Xa因子抑制剂组合给药,所述Xa因子抑制剂例如并优选利伐沙班 (rivaroxaban) (BAY 59-7939)、DU-176b、阿哌沙班 (apixaban)、奥米沙班 (otamixaban)、非地沙班 (fidexaban)、雷扎沙班 (razaxaban)、磺达肝素 (fondaparinux)、艾卓肝素 (idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[0306] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与肝素或低分子量 (LMW) 肝素衍生物组合给药。

[0307] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与维生素K拮抗剂(例如并优选香豆素)组合给药。

[0308] 脂类代谢调节剂优选理解为意指选自以下的化合物:CETP抑制剂,甲状腺受体激动剂,胆固醇合成抑制剂如HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂,ACAT抑制剂,MTP抑制剂,PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$  和/或PPAR- $\delta$ 激动剂,胆固醇吸收抑制剂,聚合胆汁酸吸附剂,胆汁酸再吸收抑制剂,脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0309] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与CETP抑制剂组合给药,所述CETP抑制剂例如并优选托塞曲四 (torcetrapib) (CP-529414)、JJT-705、BAY 60-5521、BAY 78-7499或CETP疫苗 (Avant)。

[0310] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与甲状腺受体激动剂组合给药,所述甲状腺受体激动剂例如并优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺氨酸 (T3)、CGS

23425或阿昔替罗(axitirome)(CGS 26214)。

[0311] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与来自他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂组合给药,所述来自他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂例如并优选洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗舒伐他汀(rosuvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[0312] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与角鲨烯合成抑制剂组合给药,所述角鲨烯合成抑制剂例如并优选BMS-188494或TAK-475。

[0313] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与ACAT抑制剂组合给药,所述ACAT抑制剂例如并优选阿伐麦布(avasimibe)、甲亚油酰胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(efiucimibe)或SMP-797。

[0314] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与MTP抑制剂组合给药,所述MTP抑制剂例如并优选英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

[0315] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与PPAR- $\gamma$ 激动剂组合给药,所述PPAR- $\gamma$ 激动剂例如并优选吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)。

[0316] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与PPAR- $\delta$ 激动剂(优选实例为GW 501516或BAY 68-5042)组合给药。

[0317] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂组合给药,所述胆固醇吸收抑制剂例如并优选依泽替米贝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕马昔(pamaqueside)。

[0318] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与脂肪酶抑制剂组合给药,所述脂肪酶抑制剂例如并优选奥利司他(orlistat)。

[0319] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与聚合胆汁酸吸附剂组合给药,所述聚合胆汁酸吸附剂例如并优选消胆胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来维仑(colesolvam)、考来胶(CholestaGel)或考来替兰(colestimide)。

[0320] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与胆汁酸再吸收抑制剂组合给药,所述胆汁酸再吸收抑制剂例如并优选ASBT(=IBAT)抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0321] 在本发明的一个优选实施方案中,将本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂组合给药,所述脂蛋白(a)拮抗剂例如并优选gemcabene钙(CI-1027)或烟酸。

[0322] 本发明还提供包含至少一种本发明的化合物,通常连同一种或多种惰性的、无毒的、药学上合适的赋形剂的药物,以及其用于上述目的的用途。

[0323] 本发明的化合物可全身地和/或局部地作用。为此目的,其可以适合的方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、真皮、经皮、结膜或耳途径给药,或作为植入物或支架给药。

[0324] 本发明的化合物可以适于这些给药途径的给药形式给药。

[0325] 用于口服给药的合适的给药形式为根据现有技术起作用并且快速和/或以经修饰的方式释放本发明的化合物并且含有晶体和/或无定形和/或溶解形式的本发明的化合物的给药形式,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如具有控制本发明化合物的释放的抗胃液的

包衣或延迟溶解的包衣或不溶的包衣)、在口腔中迅速崩解的片剂或薄膜剂/扁圆剂(oblate)、薄膜剂/冻干剂、胶囊剂(例如硬明胶胶囊剂或软明胶胶囊剂)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉末剂、乳剂(emulsion)、悬浮剂、气雾剂或溶液剂。

[0326] 肠胃外给药可在避免吸收步骤的情况下进行(例如通过静脉内、动脉内、心内、脊柱内或腰椎内途径)或在包括吸收的情况下进行(例如通过肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)。适于肠胃外给药的给药形式包括溶液剂、悬浮剂、乳剂、冻干剂或无菌粉末剂形式的注射和输液用制剂。

[0327] 对于其他的给药途径,合适的实例为可吸入药物形式(包括粉末吸入剂、雾化剂)、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂;用于舌、舌下或颊给药的片剂、薄膜剂/扁圆剂或胶囊剂;栓剂、耳用或眼用制剂、阴道胶囊剂、水性悬浮剂(洗剂、振荡合剂(shaking mixture))、亲脂性悬浮剂、软膏剂、乳膏剂(cream)、经皮治疗系统(例如贴剂)、乳剂(milk)、糊剂、泡沫剂、洒粉剂(sprinkling powder)、植入物或支架。

[0328] 优选口服和肠胃外给药,尤其是口服和静脉内给药。

[0329] 本发明的化合物可转换成所述给药形式。这可用本身已知的方式通过与惰性的、无毒的、药学上合适的赋形剂混合来完成。这些赋形剂包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧脱水山梨糖醇油酸酯)、粘结剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成的和天然的聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁)以及调味剂(flavour)和/或气味矫正剂(odour correctant)。

[0330] 通常,已发现有利的是,在肠胃外给药的情况下,为达到有效结果,给药量为约0.001至1mg/kg体重,优选约0.01至0.5mg/kg体重。在口服给药的情况下,剂量为约0.01至100mg/kg体重,优选约0.01至20mg/kg体重且非常特别优选0.1至10mg/kg体重。

[0331] 然而,在适当情况下,可能需要偏离所述量,具体由体重、给药途径、对活性化合物的个体响应、制剂的性质以及给药时间或给药间隔决定。因此,在一些情况下,小于上述最小量可能是足够的,而在其他情况下,必须超过所述上限。在较大量给药的情况下,可取的是将这些剂量分成一天内的几个单独的剂量。

[0332] 以下工作实施例说明了本发明。本发明不限于所述实施例。

[0333] 除非另有说明,以下试验和实施例中的百分比均为重量百分比;份为重量份。液体/液体溶液的溶剂比、稀释比和浓度数据在每种情况下均基于体积计。

[0334] 实验部分

[0335] 缩写和首字母缩略词:

[0336] MS:由质谱法得到的质量

[0337] HPLC:高效液相色谱法

[0338] DMF:二甲基甲酰胺

[0339] Red-Al于甲苯中的溶液:双(2-甲氧基乙氧基)二氢化铝钠于甲苯中

[0340] THF:四氢呋喃

[0341] Aqu.HCl:盐酸水溶液

[0342] DMAP:4-(二甲基氨基)吡啶

## 实施例

### [0343] 实施例1

#### [0344] 4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (XV)

[0345] 首先将3.06kg (22.12mol) 碳酸钾加入到3.6l丙酮中并加热至回流。向该悬浮液中加入悬浮于7.8l丙酮中的1.2kg 4-溴-2-羟基苯甲酸 (5.53mol), 并再用0.6l丙酮冲洗。将悬浮液在回流下加热1小时 (剧烈放出气体!)。然后在沸腾时于4小时内加入2.65kg (21.01mol) 硫酸二甲酯。随后将混合物在回流下搅拌2.5小时。蒸馏出大部分溶剂 (至可搅拌的程度), 加入12l甲苯, 然后在110℃下蒸馏出残余的丙酮。蒸馏出约3l馏出物, 这通过向混合物中再加入3l甲苯来补充。使混合物冷却至20℃, 加入10.8l水并剧烈搅拌。分离出有机相, 将水相用6.1l甲苯再萃取一次。将合并的有机相用3l饱和氯化钠溶液洗涤, 并将甲苯相浓缩至约4l。通过蒸发一部分来测定含量, 得到转化产率为1.306kg (理论值的96.4%)。所述溶液直接用于后续阶段。

[0346] HPLC方法A:RT约11.9min。

[0347] MS (EIpos) :m/z=245 [M+H]<sup>+</sup>

[0348] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) :δ=3.84 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 7.12-7.20 (m, 2H) , 7.62 (d, 1H) 。

### [0349] 实施例2

#### [0350] 4-溴-2-甲氧基苯甲醛 (XVI)

[0351] 在-5℃下, 向1.936kg (6.22mol) 65%的Red-A1于甲苯中的溶液中加入1.25l甲苯。向该溶液中加入0.66kg (6.59mol) 1-甲基哌嗪, 其用150ml甲苯冲洗, 同时保持温度在-7至-5℃。然后在0℃下将混合物搅拌30分钟。然后将该溶液加入到溶解于4l甲苯的1.261kg (5.147mol) 4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (XV) 的溶液中, 同时保持温度在-8至0℃。在用0.7l甲苯另外冲洗两次后, 随后在0℃下将混合物搅拌1.5小时。对于后处理, 将溶液加入到0℃的冷硫酸水溶液 (12.5l水+1.4kg浓硫酸) 中。温度应最高升至10℃ (缓慢加入)。如果需要, 通过加入另外的硫酸将pH调节至pH 1。分离出有机相, 并用7.6l甲苯萃取水相。将合并的有机相用5.1l水洗涤, 然后充分浓缩, 并将残余物溶于10l DMF中。将溶液再次浓缩至体积为约5l。通过蒸发一部分来测定含量, 得到转化产率为1.041kg (理论值的94.1%)。所述溶液直接用于后续阶段。

[0352] HPLC方法A:RT约12.1min。

[0353] MS (EIpos) :m/z=162 [M+H]<sup>+</sup>

[0354] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) :δ=3.93 (3H, s) , 7.17 (2H, m) , 7.68 (1H, d) , 10.40 (1H, s)

### [0355] 实施例3

#### [0356] 4-甲酰基-3-甲氧基苄腈 (VI)

[0357] 向719g (3.34mol) 4-溴-2-甲氧基苯甲醛 (XVI) 于4.5l DMF的溶液中加入313g (0.74mol) 六氰合铁酸钾 (K<sub>4</sub>[Fe (CN)<sub>6</sub>]) 和354g (3.34mol) 碳酸钠, 并加入另外1.2l DMF和3.8g (0.017mol) 乙酸钡。将混合物在120℃下搅拌3小时。使混合物冷却至20℃, 并将5.7l水加入到混合物中。将混合物用17l乙酸乙酯萃取, 并且水相用17l乙酸乙酯再洗涤一次。将有机相合并并充分浓缩, 溶于5l异丙醇中并浓缩至约2l。将混合物加热至沸腾, 并逐滴加入2l水。使混合物冷却至50℃, 再加入2l水。将混合物冷却至3℃并在此温度下搅拌1小时。将产

物滤出并用水洗涤(2次,1.21)。产物在40℃下真空干燥。

[0358] 产率:469g(理论值的87%)米色固体。

[0359] HPLC方法A:RT约8.3min。

[0360] MS(EIpos): $m/z=162[M+H]^+$

[0361]  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta=3.98(\text{s},3\text{H}),7.53(\text{d},1\text{H}),7.80(\text{s},1\text{H}),7.81(\text{d},1\text{H}),10.37(\text{s},1\text{H})$ 。

[0362] 实施例4

[0363] 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2,8-二甲基-5-氧代-1,4,5,6-四氢-1,6-萘啶-3-甲酸2-氰基乙酯(X)

[0364] 变体A

[0365] 在水分离器上,将1.035kg(6.422mol)4-甲酰基-3-甲氧基苄腈(VI)、1.246kg(8.028mol)3-氧代丁酸2-氰基乙酯、54.6g(0.642mol)哌啶和38.5g(0.642mol)冰醋酸于101二氯甲烷中在回流下加热6.5小时。使混合物冷却至室温,并将有机相每次用51水洗涤两次。然后在大气压下浓缩二氯甲烷相,将仍然可搅拌的残余物溶于15.47kg 2-丁醇中,并加入0.717kg(5.78mol)4-氨基-5-甲基吡啶酮。蒸馏出残余的二氯甲烷,直到内部温度达到98℃。随后将混合物在回流下加热20小时。使混合物冷却至0℃,允许在该温度下搅拌4小时,并滤出产物。在40℃下将产物在夹带气体下真空干燥。

[0366] 产率:2.049kg(理论值的87.6%,基于4-氨基-5-甲基吡啶酮计,因为该组分以亚化学计量使用)淡黄色固体。

[0367] HPLC方法A:RT约9.7min。

[0368] MS(EIpos): $m/z=405[M+H]^+$

[0369]  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta=2.03(\text{s},3\text{H}),2.35(\text{s},3\text{H}),2.80(\text{m},2\text{H}),3.74(\text{s},3\text{H}),4.04(\text{m},1\text{H}),4.11(\text{m},1\text{H}),5.20(\text{s},1\text{H}),6.95(\text{s},1\text{H}),7.23(\text{dd},1\text{H}),7.28-7.33(\text{m},2\text{H}),8.18(\text{s},1\text{H}),10.76(\text{s},1\text{H})$ 。

[0370] 变体B

[0371] 将1.344kg(8.34mol)4-甲酰基-3-甲氧基苄腈(VI)、71g(0.834mol)哌啶和50.1g(0.834mol)冰醋酸加入到61异丙醇中,并在30℃下,在3小时内加入1.747kg(11.26mol)3-氧代丁酸2-氰基乙酯于670ml异丙醇的溶液。然后在30℃下将混合物搅拌1小时。将混合物冷却至0-3℃并搅拌0.5小时。将产物滤出并每次用450ml冷异丙醇洗涤两次。为了测定产率,将产物在50℃下真空干燥(2.413kg,理论值的97%);然而,由于高产率,通常对异丙醇润湿的产物直接进一步处理。为此目的,将产物溶于291异丙醇中,加入1.277kg(7.92mol)4-氨基-5-甲基吡啶酮,然后在密闭容器中,在约1.4巴的正压力下将混合物加热至内部温度为100℃,保持24h。然后将混合物在5h内通过梯度冷却至0℃,随后在0℃下搅拌3小时。然后将产物滤出并用2.11冷异丙醇洗涤。产物在60℃下真空干燥。

[0372] 产率:2.819kg(理论值的88%,基于4-氨基-5-甲基吡啶酮计,因为该组分以亚化学计量使用)淡黄色固体。

[0373] HPLC方法A:RT约9.7min。

[0374] MS(EIpos): $m/z=405[M+H]^+$

[0375]  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta=2.03(\text{s},3\text{H}),2.35(\text{s},3\text{H}),2.80(\text{m},2\text{H}),3.74(\text{s},3\text{H}),$

4.04 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)。

[0376] 实施例5

[0377] 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酸2-氰基乙酯(XI)

[0378] 将2.142kg (5.3mol) 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2,8-二甲基-5-氧代-1,4,5,6-四氢-1,6-萘啶-3-甲酸2-氰基乙酯(X)和4.70kg (29mol) 原乙酸三乙酯溶于12.15l 二甲基乙酰胺中,并加入157.5g浓硫酸。将混合物在115℃下加热1.5小时,然后冷却至50℃。在50℃下,于30分钟内逐滴加入12.15l水。加入完成后,混合物用10g标题化合物(XI)接种,并在50℃下,于30分钟内逐滴加入另外12.15l水。将混合物冷却至0℃(梯度,2小时)并在0℃下搅拌2小时。将产物滤出,每次用7.7l水洗涤两次并在50℃下真空干燥。

[0379] 产率:2114.2g(理论值的92.2%)淡黄色固体。

[0380] HPLC方法B:RT约10.2min。

[0381] MS(EIpos):m/z=433[M+H]<sup>+</sup>

[0382] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=1.11(t,3H),2.16(s,3H),2.42(s,3H),2.78(m,2H),3.77(s,3H),4.01-4.13(m,4H),5.37(s,1H),7.25(d,1H),7.28-7.33(m,2H),7.60(s,1H),8.35(s,1H)。

[0383] 或者,反应可在NMP(1-甲基-2-吡咯烷酮)中进行。

[0384] 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酸2-氰基乙酯(XI)

[0385] 将2.142kg (5.3mol) 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2,8-二甲基-5-氧代-1,4,5,6-四氢-1,6-萘啶-3-甲酸2-氰基乙酯(X)和2.35kg (14.5mol) 原乙酸三乙酯溶于3.21kg NMP(1-甲基-2-吡咯烷酮)中,并加入157.5g浓硫酸。将混合物在115℃下加热1.5小时,然后冷却至50℃。在50℃下,于30分钟内逐滴加入2.2l水。加入完成后,向混合物中加入10g标题化合物(XI)作为晶种,并在50℃下,在30分钟内逐滴加入另外4.4l水。将混合物冷却至0℃(梯度,2小时),然后在0℃下搅拌2小时。将产物滤出,每次用4l水洗涤两次并在50℃下在真空下干燥。

[0386] 产率:2180.7g(理论值的95.1%)淡黄色固体。

[0387] HPLC方法B:RT约10.2min。

[0388] 实施例6

[0389] 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酸(XII)

[0390] 将2.00kg (4.624mol) 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酸2-氰基乙酯(XI)溶于12l THF和6l水的混合物中并冷却至0℃。在15分钟内,向该0℃的溶液中逐滴加入氢氧化钠水溶液(由0.82kg 45%的NaOH水溶液(9.248mol)和4.23l水制备),然后在0℃下将混合物搅拌1.5小时。将混合物每次用4.8l 甲基叔丁基醚萃取两次,并用4.8l 乙酸乙酯萃取一次。在0℃下,将水溶液用稀盐酸(由0.371kg 37%的HCl和1.51l水制备)调节至pH 7。使溶液温热至20℃,并加入2.05kg氯化铵于5.54l水的水溶液。在20℃下将溶液搅拌1小时,将产物过滤,每次用1.5l水洗涤两次并用

41乙腈洗涤一次。在40℃下将产物在夹带气体下干燥。

[0391] 产率:1736.9g(理论值的99%)几乎无色的粉末(非常浅的黄色)。

[0392] HPLC方法C:RT:约6.8min。

[0393] MS(EIpos): $m/z=380[M+H]^+$

[0394]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=1.14(\text{t}, 3\text{H}), 2.14(\text{s}, 3\text{H}), 2.37(\text{s}, 3\text{H}), 3.73(\text{s}, 3\text{H}), 4.04(\text{m}, 2\text{H}), 5.33(\text{s}, 1\text{H}), 7.26(\text{m}, 2\text{H}), 7.32(\text{s}, 1\text{H}), 7.57(\text{s}, 1\text{H}), 8.16(\text{s}, 1\text{H}), 11.43(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0395] 另一种后处理使用甲苯进行萃取:

[0396] 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酸(XII)

[0397] 将2.00kg (4.624mol) 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酸2-氰基乙酯(XI)溶于121 THF和61水的混合物中并冷却至0℃。在15分钟内,向该0℃的溶液中逐滴加入氢氧化钠水溶液(由0.82kg 45%的NaOH水溶液(9.248mol)和4.231水制备),然后在0℃下将混合物搅拌1.5小时。加入5L甲苯和381.3g乙酸钠并剧烈搅拌。使各相沉降并分离有机相。用10%的盐酸将水相调节至pH 6.9(在约pH 9.5时,将溶液用10克标题化合物接种)。产物沉淀完成后,将混合物在0℃下搅拌1小时,然后过滤,每次用41水洗涤两次并每次用153ml甲苯洗涤两次。在40℃下将产物在夹带气体(氮气,200毫巴)下真空干燥。产率:1719.5g(理论值的98%)几乎无色的粉末(非常浅的黄色)。

[0398] HPLC方法C:RT:约6.8min。

[0399] 实施例7

[0400] 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺(XIII)

[0401] 将1.60kg (4.22mol) 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酸(XII)和958g (5.91mol) 1,1-羰基二咪唑加入到81 THF中,并在20℃下加入51g (0.417mol) DMAP。将混合物在20℃下搅拌(放出气体!)1小时,然后加热至50℃持续2.5小时。将2.973kg (18.42mol) 六甲基二硅氮烷加入到该溶液中,并在回流下沸腾22小时。再加入1.81 THF,并将混合物冷却至5℃。在3小时内加入1.171 THF和835g水的混合物,使温度保持在5至20℃。随后将混合物在回流下沸腾1小时,然后通过梯度(3小时)冷却至0℃,并在该温度下搅拌1小时。将产物滤出,每次用2.41 THF洗涤两次并每次用3.21水洗涤两次。在70℃下将产物在夹带气体下真空干燥。

[0402] 产率:1.501kg(理论值的94%)几乎无色的粉末(非常浅的黄色)。

[0403] HPLC方法B:RT约6.7min。

[0404] MS(EIpos): $m/z=379[M+H]^+$

[0405]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=1.05(\text{t}, 3\text{H}), 2.12(\text{s}, 3\text{H}), 2.18(\text{s}, 3\text{H}), 3.82(\text{s}, 3\text{H}), 3.99-4.07(\text{m}, 2\text{H}), 5.37(\text{s}, 1\text{H}), 6.60-6.84(\text{m}, 2\text{H}), 7.14(\text{d}, 1\text{H}), 7.28(\text{dd}, 1\text{H}), 7.37(\text{d}, 1\text{H}), 7.55(\text{s}, 1\text{H}), 7.69(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0406] 实施例8

[0407] (4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-

甲酰胺(I)于乙腈/甲醇40:60中的溶液

[0408] SMB系统上的对映异构体分离

[0409] 进料溶液为对应于由溶解于1升甲醇/乙腈60:40的混合物中的50g外消旋的4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺(XIII)组成的浓度的溶液。

[0410] 将溶液通过SMB系统在固定相:Chiralpak AS-V, 20 $\mu$ m上进行色谱分离。压力为30巴, 甲醇/乙腈60:40的混合物用作洗脱剂。

[0411] 将9.00kg 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺(XIII)溶解于180l由甲醇/乙腈60:40组成的混合物中, 并通过SMB进行色谱分离。浓缩含产物的级分后, 得到69.68升6.2%的溶液(对应于4.32kg (4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺(I)于乙腈/甲醇40:60中的溶液)。

[0412] 产率:4.32kg(理论值的48%), 溶解于69.68升乙腈/甲醇40:60中的无色级分。

[0413] 对映异构体纯度:>98.5%e.e.(HPLC, 方法D)

[0414] 将样品在真空下浓缩, 得到:MS(EIpos):m/z=379[M+H]<sup>+</sup>

[0415] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =1.05(t, 3H), 2.12(s, 3H), 2.18(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.99-4.07(m, 2H), 5.37(s, 1H), 6.60-6.84(m, 2H), 7.14(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.69(s, 1H)。

[0416] 实施例9

[0417] (4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺(I)

[0418] 结晶和多晶型物调整

[0419] 将来自实施例8的64.52升6.2%的于乙腈/甲醇40:60混合物中的溶液(对应于4.00kg化合物1)通过滤筒(1.2 $\mu$ m)过滤, 随后在250毫巴下充分浓缩, 使得溶液仍可搅拌。加入48l用甲苯变性的乙醇, 并在250毫巴下再次蒸馏直至可搅拌的极限(于乙醇中再蒸馏)。再加入48l用甲苯变性的乙醇, 然后在大气压下蒸馏至总体积降到约为14l(夹套温度98℃)。将混合物通过梯度(4小时)冷却至0℃, 在0℃下搅拌2小时, 并滤出产物。将产物每次用4l冷乙醇洗涤两次, 然后在50℃下真空干燥。

[0420] 产率:3.64kg(理论值的91%)无色晶体粉末。

[0421] 对映异构体纯度:>>99%e.e.(HPLC方法D); 保留时间/RRT:(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺(1)约11min, RRT:1.00; (4R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺(I)约9min, RRT:0.82

[0422] 纯度:>99.8%(HPLC方法B), RT:约6.7min。

[0423] 含量:99.9%(相对于外标)

[0424] 比旋光度(氯仿, 589nm, 19.7℃, c=0.38600g/100ml):-148.8°。

[0425] MS(EIpos):m/z=379[M+H]<sup>+</sup>

[0426] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =1.05(t, 3H), 2.12(s, 3H), 2.18(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.99-4.07(m, 2H), 5.37(s, 1H), 6.60-6.84(m, 2H), 7.14(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.37(d, 1H),

7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)。

[0427] 熔点: 252°C (以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物)

[0428] 以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物的物理化学表征

[0429] 以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物在252°C熔化,  $\Delta H = 95-113 \text{ Jg}^{-1}$  (加热速率  $20 \text{ Kmin}^{-1}$ , 图1)。

[0430] 观察到熔点降低, 这取决于加热速率。

[0431] 在较低的加热速率(例如  $2 \text{ Kmin}^{-1}$ ) 下熔点下降, 因为发生了分解。

[0432] 没有观察到其他相变。在最高至175°C的温度下观察到约0.1%的质量损失。

[0433] 稳定性和吸湿性

[0434] 将以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物样品储存在85%和97%的相对湿度(25°C)下。12个月后通过DSC、TGA和XRPD对样品进行评价。12个月后, 在两种情况下均观察到<0.1%的质量变化。这意指以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物在这些储存条件下均未表现出明显的吸水性。根据DSC、TGA和XRPD, 以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物不存在差异。

[0435] 式(I)的(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺的药物制剂

[0436] 在纯化水中制备微粉化形式的以多晶型物I的晶体形式的式(I)的化合物、羟丙甲纤维素(hypromellose) 5cP和十二烷基硫酸钠的颗粒溶液。

[0437] 将微晶纤维素、乳糖一水合物和交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose sodium)在容器或流化床制粒机中混合(预混物)。

[0438] 将所述预混物和颗粒溶液在流化床制粒机中制粒。

[0439] 加入润滑剂硬脂酸镁, 然后将颗粒干燥并筛分。由此制备即压型(ready to press)混合物。

[0440] 将所述即压型混合物用旋转式压片机压片, 得到片剂。

[0441] 由羟丙甲纤维素、滑石、二氧化钛、黄色氧化铁、红色氧化铁和纯化水制备均匀的包衣悬浮液。在合适的包衣装置中, 将所述包衣悬浮液喷涂到所述片剂上。

组成	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb	Ph IIb
微粉化的多晶型 物 I 形式的式(I) 化合物 赋形剂	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
	1.25	2.50	5.00	7.50	10.00	15.00	20.00
微晶纤维素	73.80	72.50	69.90	67.30	64.70	62.00	59.30
交联羧甲基纤维 素钠	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
羟丙甲纤维素 5 cP	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
乳糖一水合物	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	42.50	40.00
硬脂酸镁	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
十二烷基硫酸钠	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	0.60	0.80
重量 ( 未包衣片 剂 )	130.00	130.00	130.00	130.00	130.00	130.00	130.00
薄膜包衣 羟丙甲纤维素 5 cP	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336	3.0336
二氧化钛	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196	2.3196
滑石	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072	0.6072
黄色氧化铁	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324	0.0324
红色氧化铁	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072	0.0072
重量 ( 薄膜包衣 )	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000	6.0000
重量 ( 包衣片剂 )	136.00	136.00	136.00	136.00	136.00	136.00	136.00

[0444] HPLC条件/方法

[0445] 方法A

[0446] YMC Hydrosphere C18

[0447] 150×4.6mm, 3.0μm

[0448] 25℃, 1ml/min, 270nm, 4nm

[0449] 0' : 70% TFA 0.1% \* ; 30% 乙腈

[0450] 17' : 20% TFA 0.1% \* ; 80% 乙腈

[0451] 18' : 70% TFA 0.1% \* ; 30% 乙腈

[0452] \* : TFA于水中

[0453] 方法B

- [0454] YMC Hydrosphere C18  
[0455] 150×4.6mm, 3.0μm  
[0456] 25℃, 1ml/min, 255nm, 6nm  
[0457] 0': 90% TFA 0.1%; 10% 乙腈  
[0458] 20': 10% TFA 0.1%; 90% 乙腈  
[0459] 18': 10% TFA 0.1%; 90% 乙腈  
[0460] 方法C  
[0461] Nucleodur Gravity C18  
[0462] 150×2mm, 3.0μm  
[0463] 35℃; 0.22ml/min, 255nm, 6nm  
[0464] 溶液A: 0.58g 磷酸氢铵和0.66g 磷酸二氢铵于1L水中 (磷酸铵缓冲液pH 7.2)  
[0465] 溶液B: 乙腈  
[0466] 0': 30%B; 70%A  
[0467] 15': 80%B; 20%A  
[0468] 25': 80%B; 20%A  
[0469] 方法D  
[0470] 柱长: 25cm  
[0471] 内径: 4.6mm  
[0472] 填料: Chiralpak IA, 5μm  
[0473] 试剂: 1. 乙腈, HPLC级  
[0474] 2. 甲基叔丁基醚 (MTBE), p.a.  
[0475] 测试溶液: 样品以1.0mg/mL的浓度溶解于乙腈中。  
[0476] (例如约25mg样品, 精确称量, 溶解于乙腈中, 至25.0mL)。  
[0477] 洗脱剂A. 乙腈  
[0478] B. 甲基叔丁基醚 (MTBE), p.a.  
[0479] 流速: 0.8ml/min  
[0480] 柱箱温度: 25℃  
[0481] 检测测量波长: 255nm  
[0482] 带宽: 6nm  
[0483] 进样体积: 5μL  
[0484] 体积比为90:10的洗脱剂A和B的混合组合物  
[0485] 色谱运行时间: 30min  
[0486] 保留时间/RRT:  
[0487] (4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺 (1) 约11min。RRT: 1.00  
[0488] (4R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-甲酰胺 (1) 约9min。RRT: 0.82  
[0489] 以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的晶格常数  
[0490] 多晶型物I

- [0491] 晶系:斜方晶系  
[0492] 空间群:P2 (1) 2 (1) 2 (1)  
[0493] 每个晶胞分子数:4  
[0494] a轴长度[Å] :7.8610 (3)  
[0495] b轴长度[Å] :11.7797 (6)  
[0496] c轴长度[Å] :20.1792 (8)  
[0497]  $\alpha$  [°]:90  
[0498]  $\beta$  [°]:90  
[0499]  $\gamma$  [°]:90  
[0500] 在100K下的计算的密度[g cm<sup>-3</sup>]:1.345  
[0501] 用于测量以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的x射线衍射法的测量参数

**数据集名称** **2429-08a r2**

**扫描轴** **2 $\theta$ - $\omega$**

**开始位置[°2 $\theta$ ]** **2.0000**

**结束位置[°2 $\theta$ ]** **37.9900**

**狭缝类型** **固定式**

**狭缝尺寸[°]** **1.0000**

**测量温度[°C]** **25**

[0502] **阳极材料** **Cu**

**K- $\alpha$ 1 [Å]** **1.54060**

**发生器设置** **35 mA , 45 kV**

**衍射仪类型** **透射衍射仪**

**测角仪半径[mm]** **240.00**

**聚焦-狭缝间隙[mm]** **91.00**

**初级光束单色仪** **是**

**样品旋转** **是**

[0503]

峰最大值 [2θ]
多晶型物 I
8.5
11.4
11.9
13.4
14.1

[0504]

峰最大值 [2 $\theta$ ]
多晶型物 I
14.8
15.0
15.4
16.0
17.2
18.5
19.0
19.8
20.5
20.8
22.1
22.7
23.0
23.1
23.6
23.9
24.6
24.9
25.2
25.6
26.0
26.5
27.1
27.3
28.3
28.5
28.8
29.6

[0505]

峰最大值 [2 $\theta$ ]
多晶型物 I
30.1
30.6
31.5
31.9
32.4
32.9
33.1
33.4
33.7
34.5
34.7
35.0
35.8
36.2
36.5
37.2
37.4

[0506] 用于测量以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的IR和拉曼光谱法的测量条件:

[0507] IR:

<b>仪器</b>	<b>Perkin Elmer Spectrum One</b>
-----------	----------------------------------

<b>扫描次数</b>	<b>32</b>
-------------	-----------

<b>分辨率</b>	<b>4 cm<sup>-1</sup></b>
------------	--------------------------

[0508]

<b>技术</b>	<b>Diamond ATR 单元</b>
-----------	-----------------------

拉曼:

<b>仪器</b>	<b>Bruker Raman RFS 100/S</b>
-----------	-------------------------------

<b>扫描次数</b>	<b>64</b>
-------------	-----------

<b>分辨率</b>	<b>2 - 4 cm<sup>-1</sup></b>
------------	------------------------------

[0509]

<b>激光功率</b>	<b>350 mW</b>
-------------	---------------

<b>激光波长</b>	<b>1064 nm</b>
-------------	----------------

[0510]

谱带最大值[cm <sup>-1</sup> ]	
IR-ATR 多晶型物 I	拉曼 多晶型物 I
3475	3074
3416	2997
3366	2970
3074	2941
2992	2920
2952	2836
2835	2231
2230	1659
1681	1641
1658	1623
1606	1601
1572	1577
1485	1487
1464	1443
1454	1383
1431	1362
1420	1327
1407	1303
1381	1267
1355	1230
1341	1191
1325	1161
1303	1123
1285	1093
1267	1032

[0511]

谱带最大值[cm <sup>-1</sup> ]	
IR-ATR 多晶型物 I	拉曼 多晶型物 I
1255	991
1229	883
1222	827
1161	810
1136	759
1097	734
1031	708
991	671
976	613
967	528
924	505
909	471
875	442
847	346
827	320
810	297
776	186
758	155
746	114
733	
723	
706	
697	
670	

## 附图说明

[0512] 图1:以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的DSC (20Kmin<sup>-1</sup>) 和TGA

[0513] 图2: (4S) -4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-萘

啖-3-甲酰胺(1)的多晶型物I的单晶X射线

[0514] 图3:以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的X射线衍射图

[0515] 图4:以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的拉曼光谱

[0516] 图5:以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的FT-红外(IR)光谱(KBr)

[0517] 图6:以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的FT-红外(IR)光谱(ATR)

[0518] 图7:以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的FT-近-红外(NIR)光谱

[0519] 图8:以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的FT-远-红外(FIR)光谱

[0520] 图9:以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的固态<sup>13</sup>C-NMR光谱

[0521] 图10:以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物在空气湿度下的稳定性(x轴:%相对湿度/y轴:以%计的重量变化)。

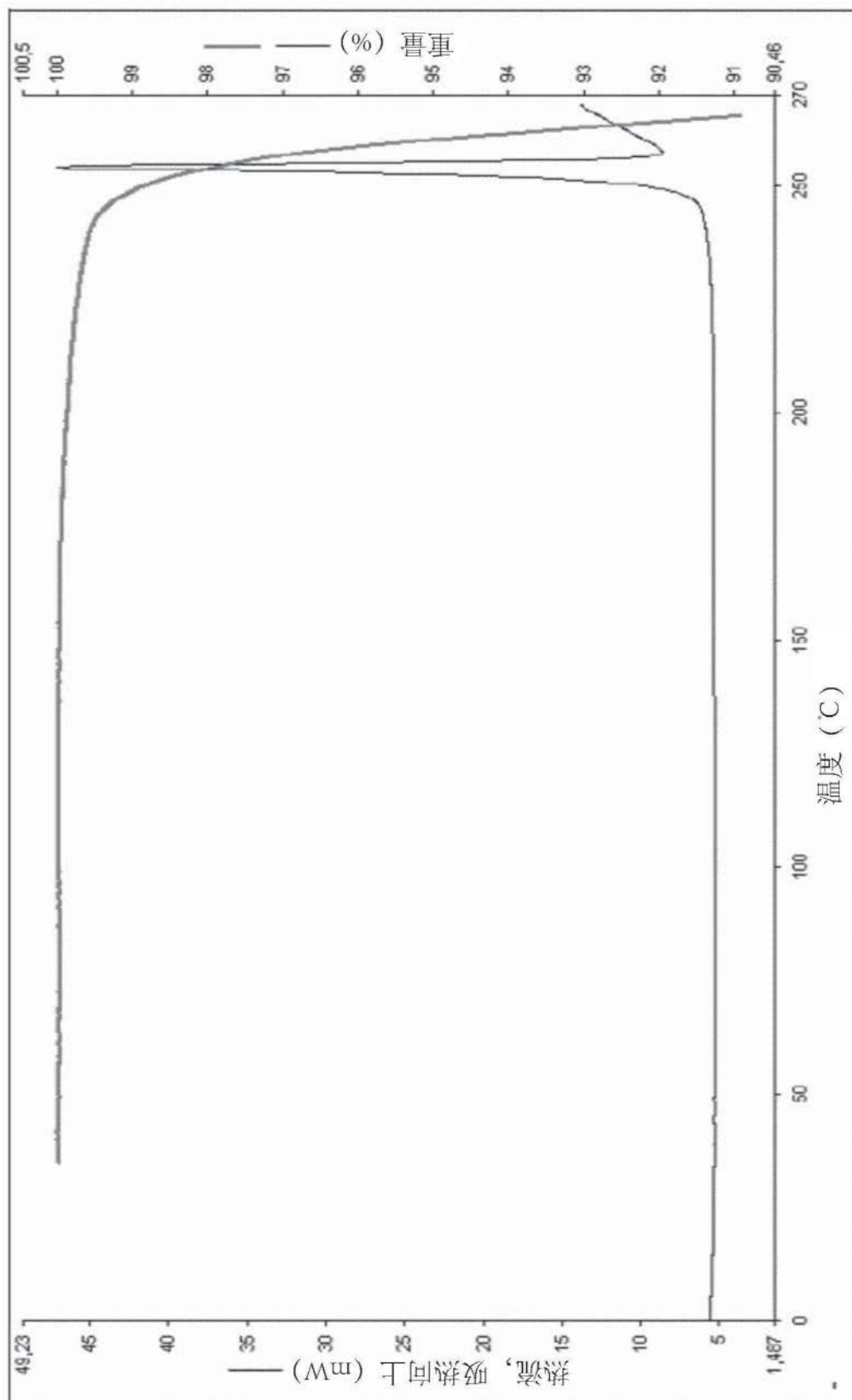


图1: 以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的DSC (20 Kmin<sup>-1</sup>) 和TGA

图1

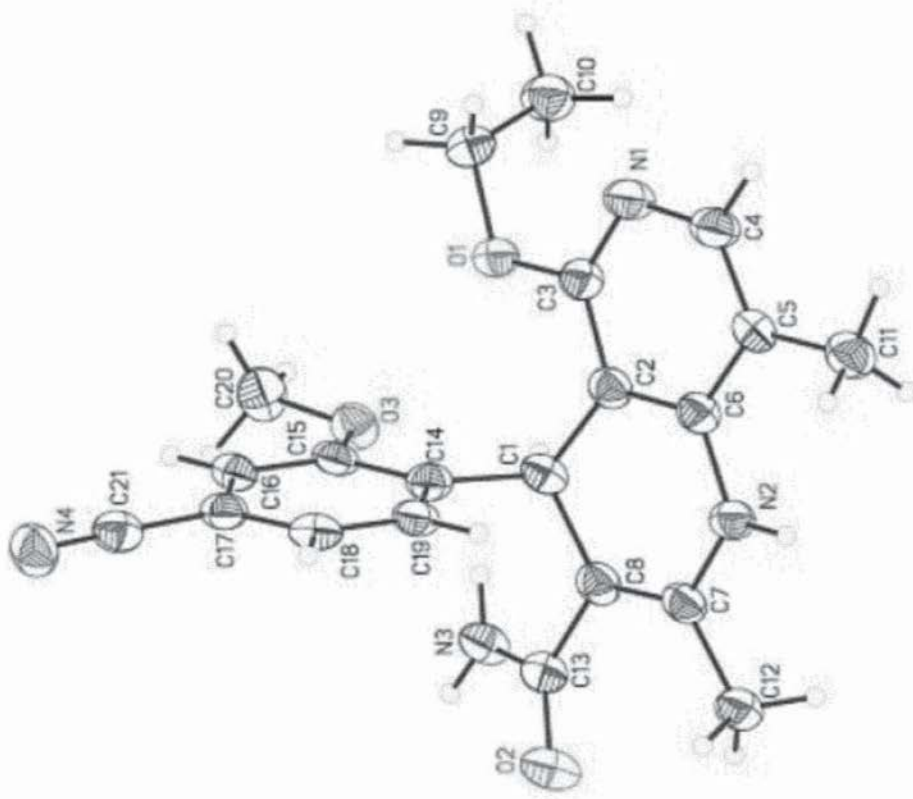


图2: (4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氢-1,6-二氮杂-3-甲酰胺(1)的多晶型物I的单晶X射线

图2

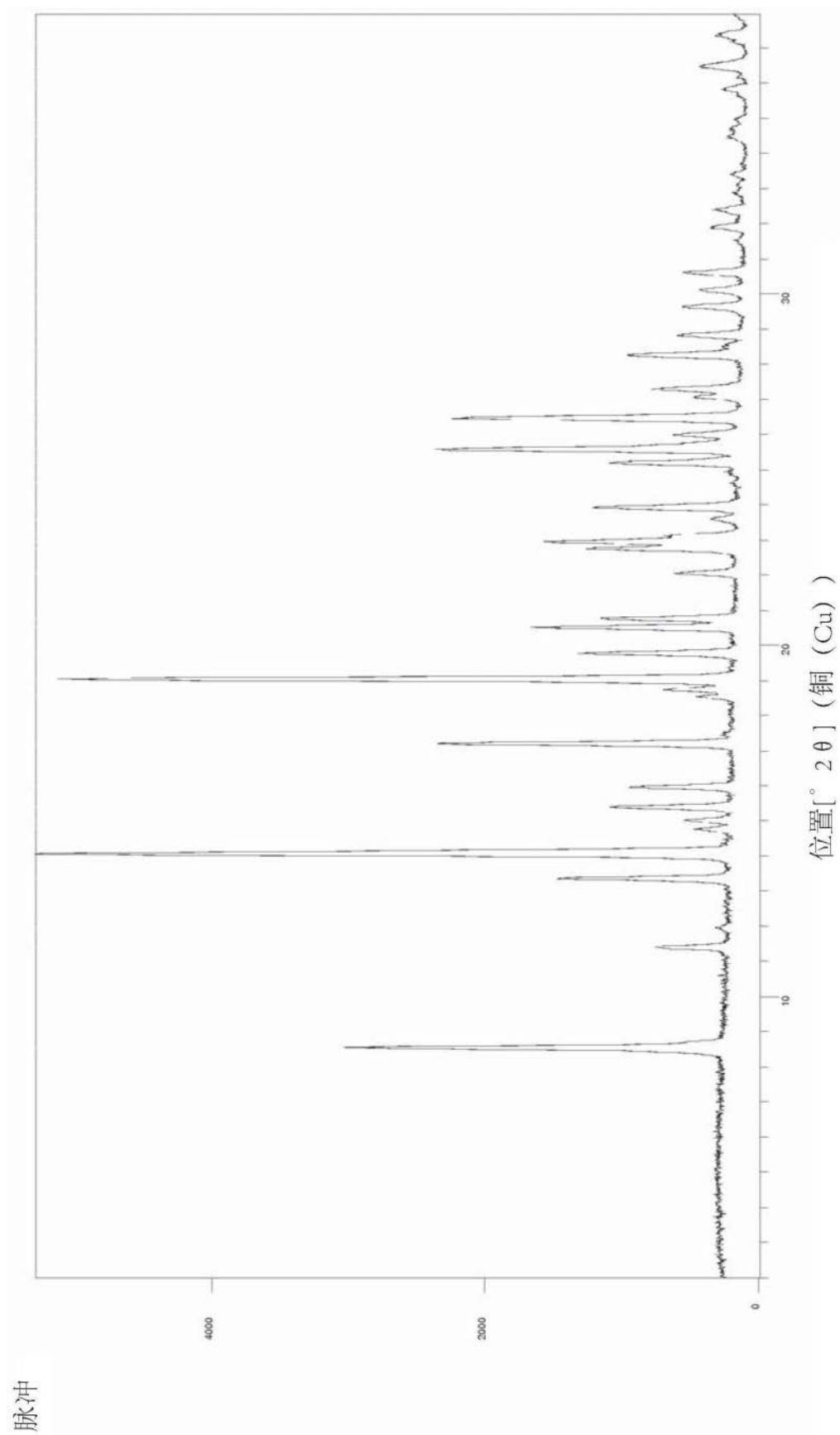


图3：以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的X射线衍射图

图3

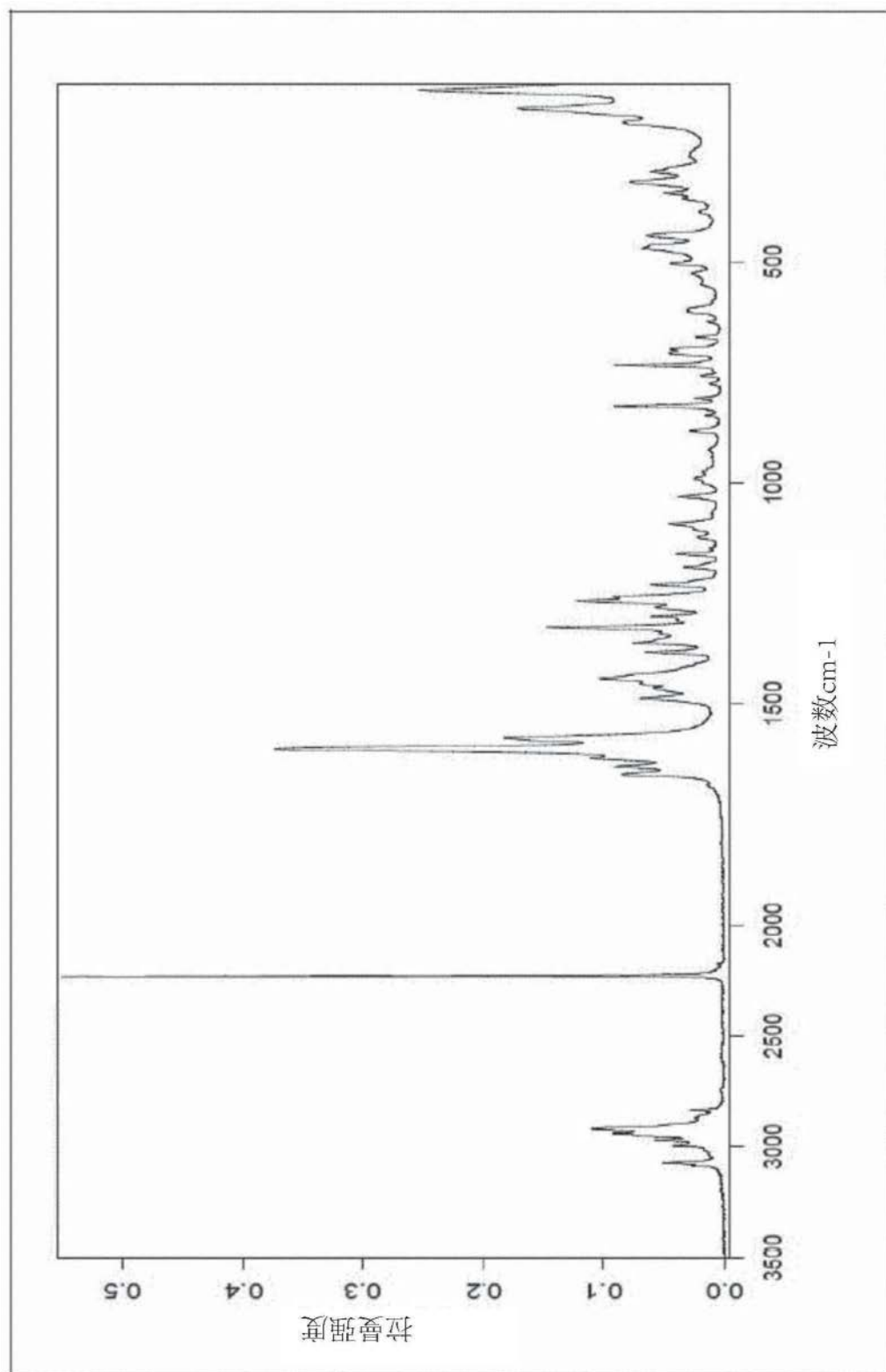


图4：以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的拉曼光谱

图4

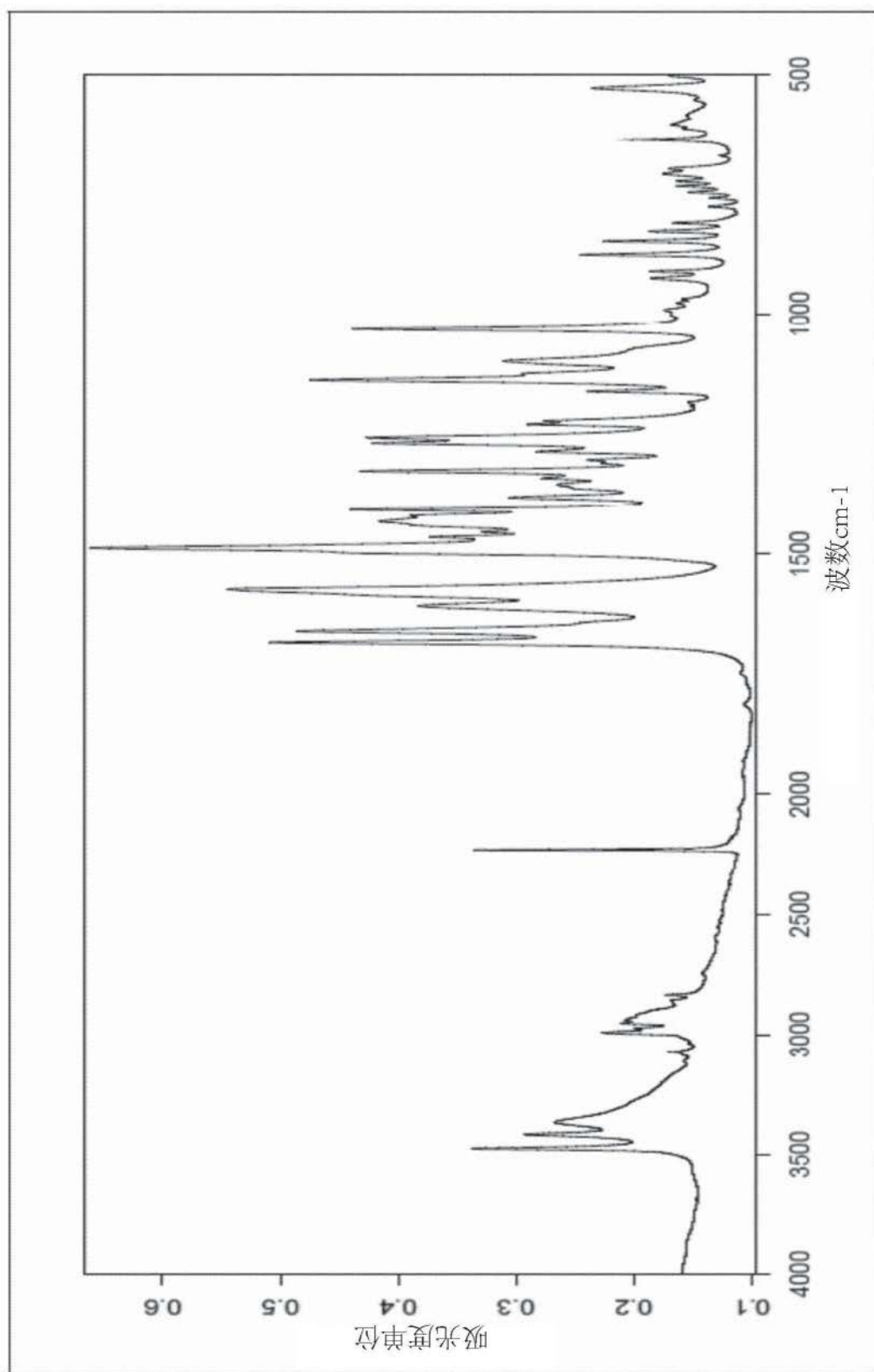


图5: 以多晶型物的晶体形式的式(I)化合物的FT-红外 (IR) 光谱 (KBr)

图5

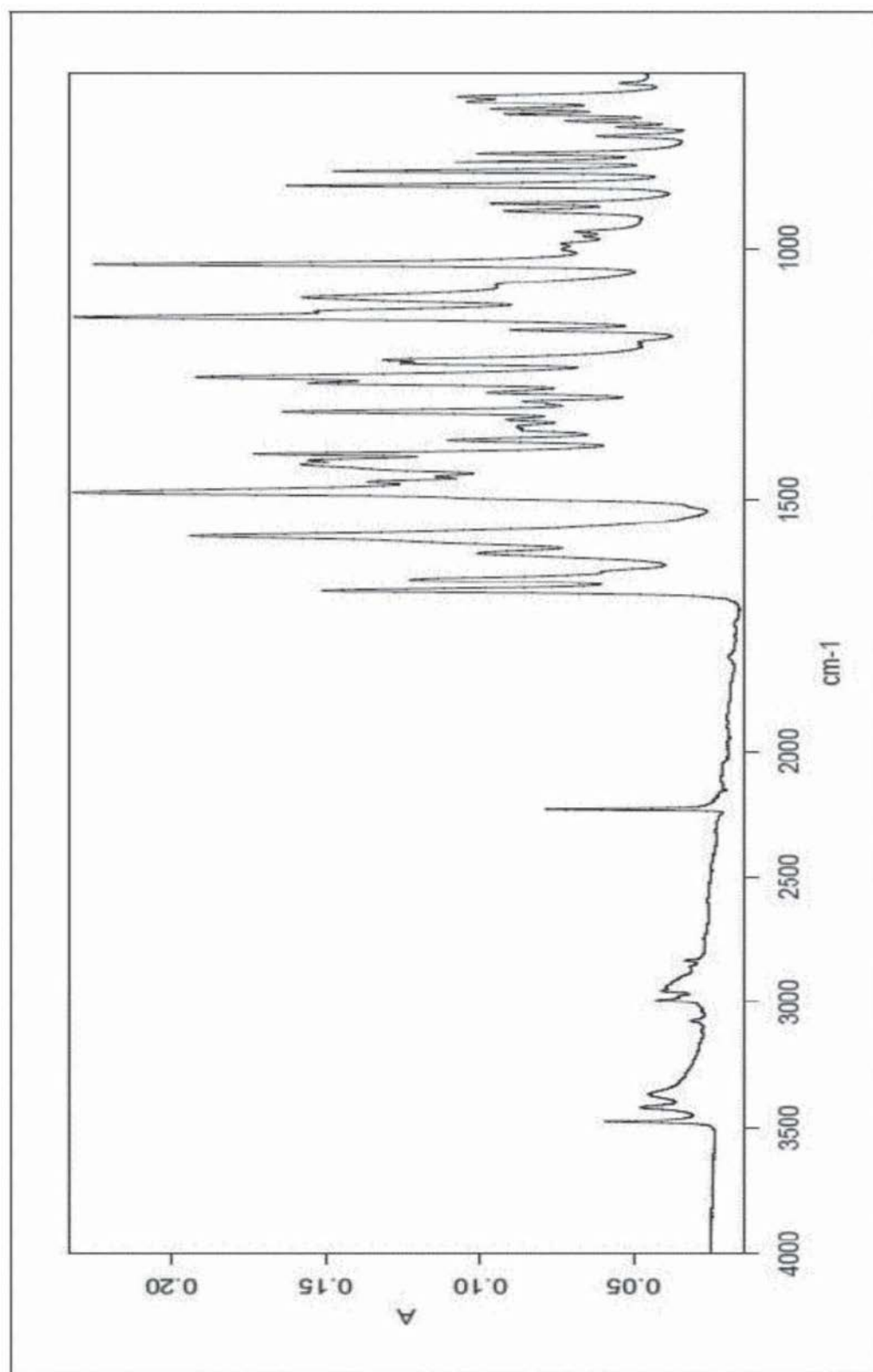


图6: 以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的FT-红外 (IR) 光谱 (ATR)

图6

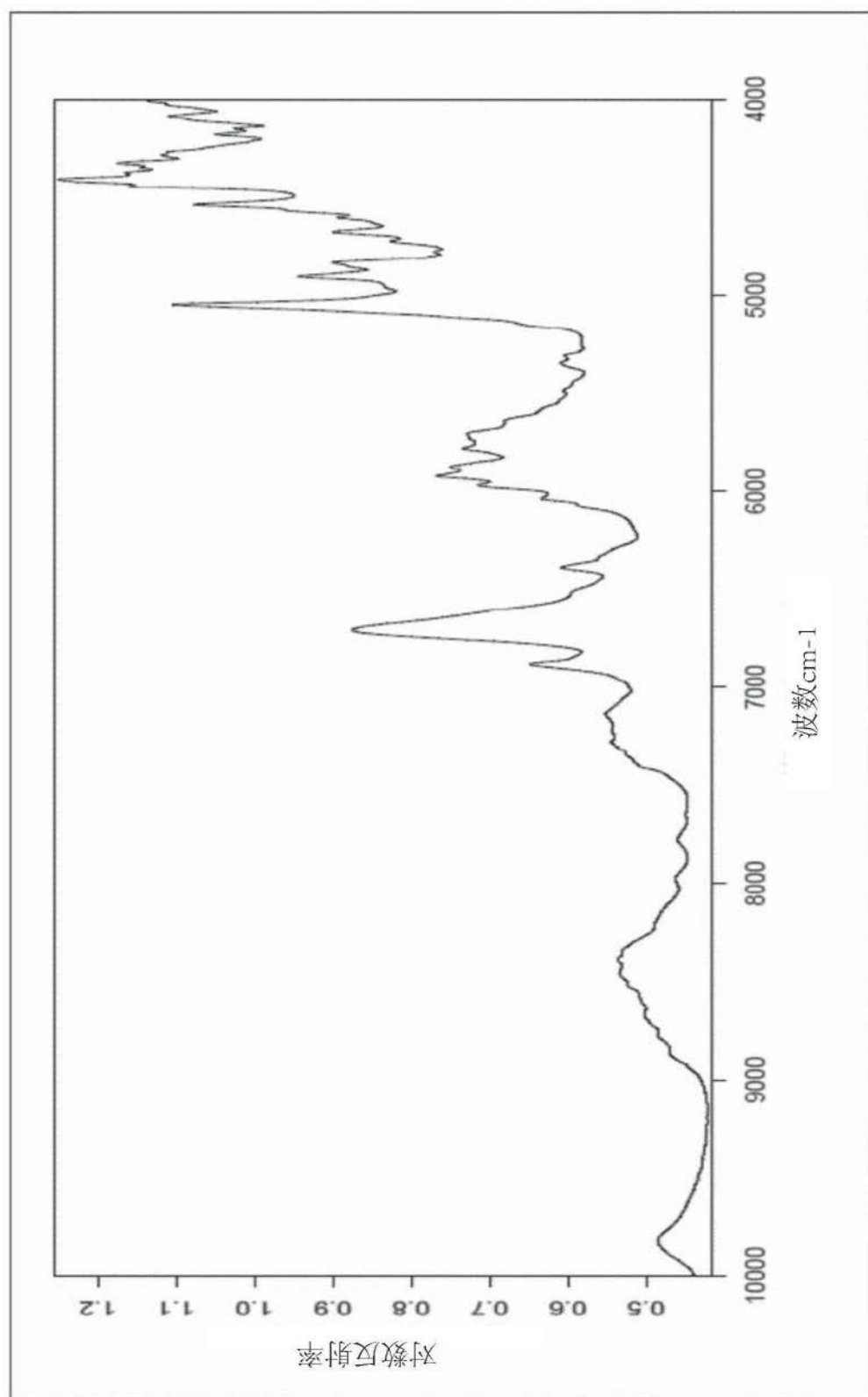


图7：以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的FT-近-红外 (NIR) 光谱

图7

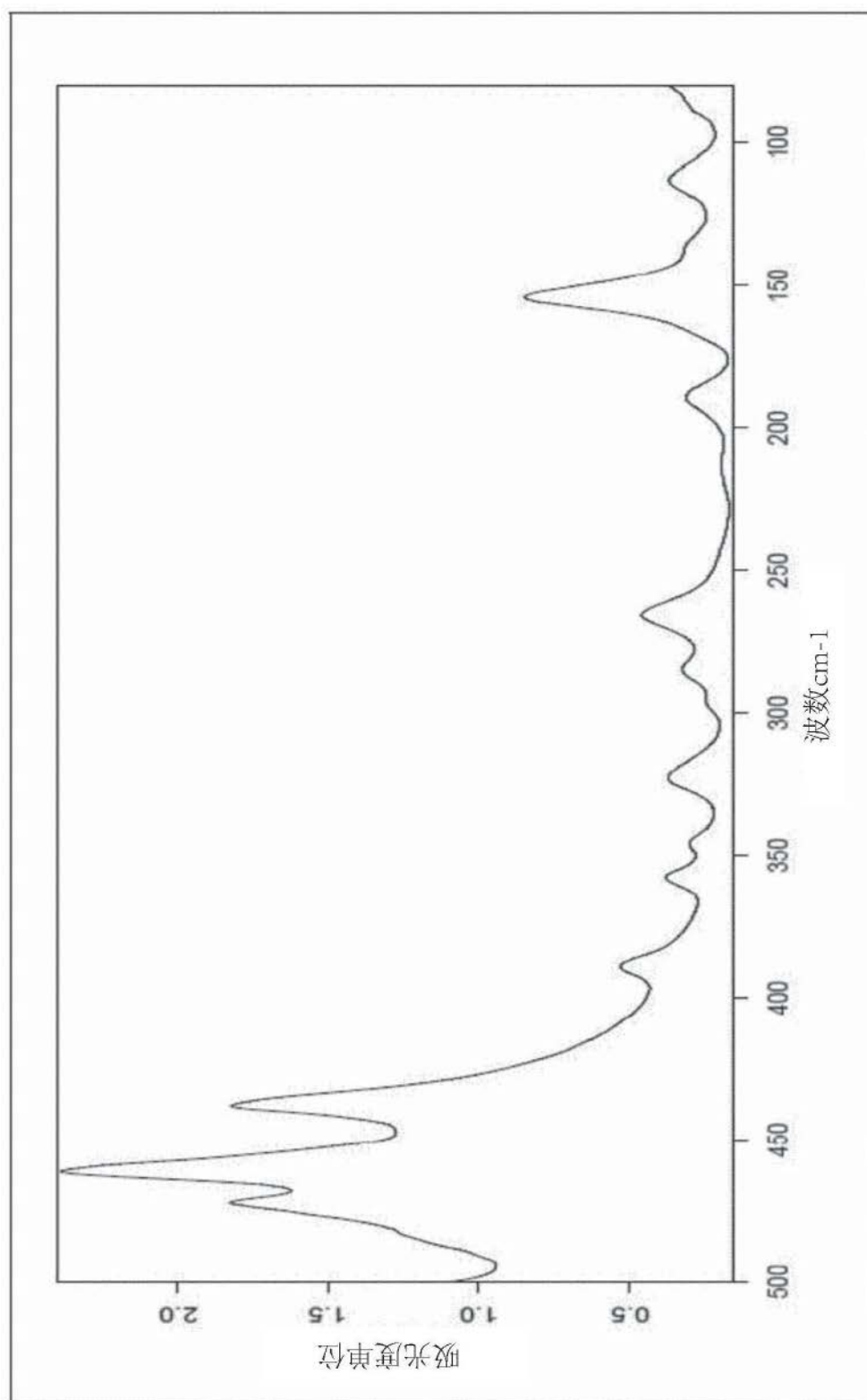


图8：以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的FT-远-红外 (FIR) 光谱

图8

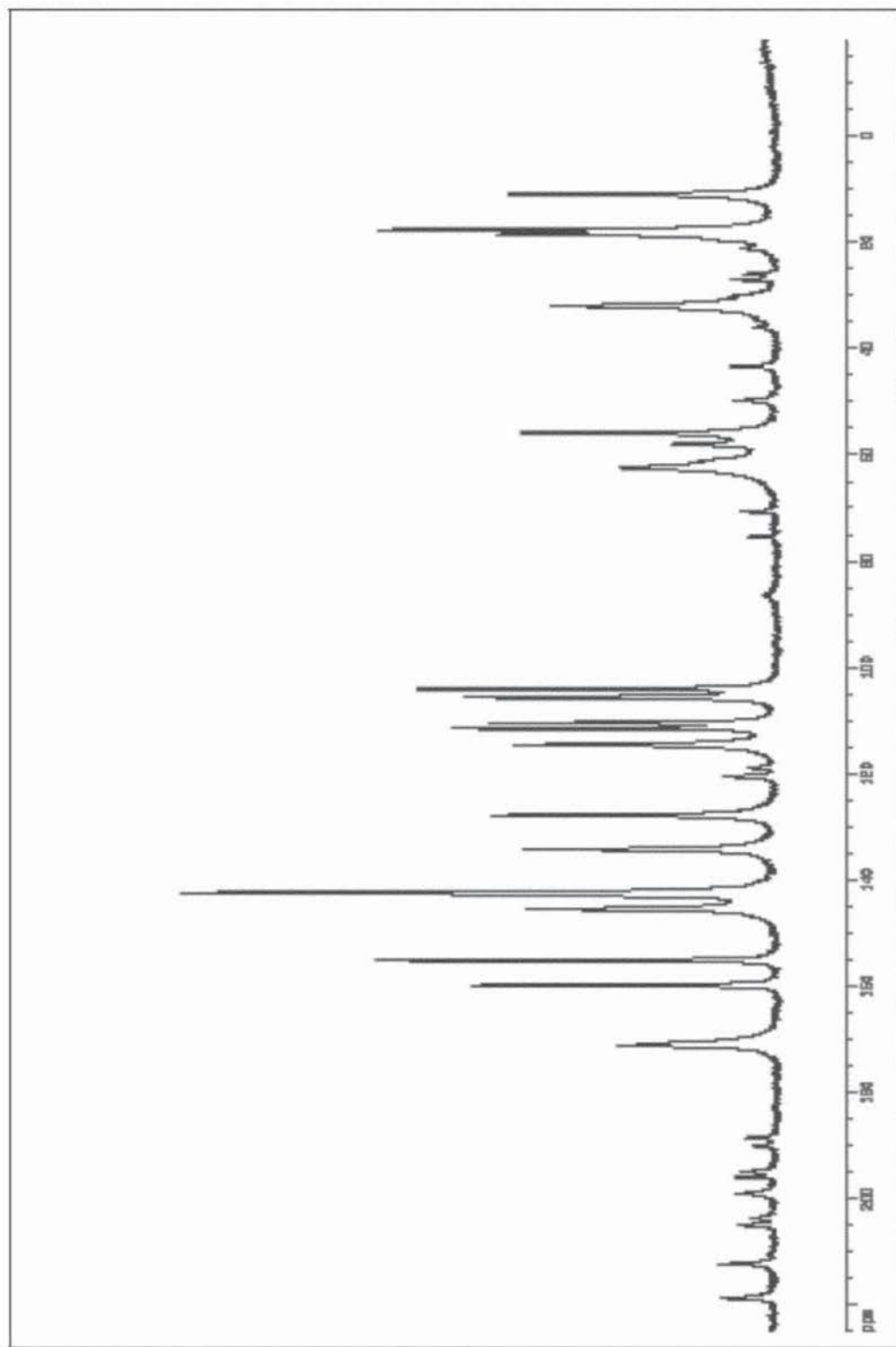


图9：以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物的固态 $^{13}\text{C}$ -NMR光谱

图9

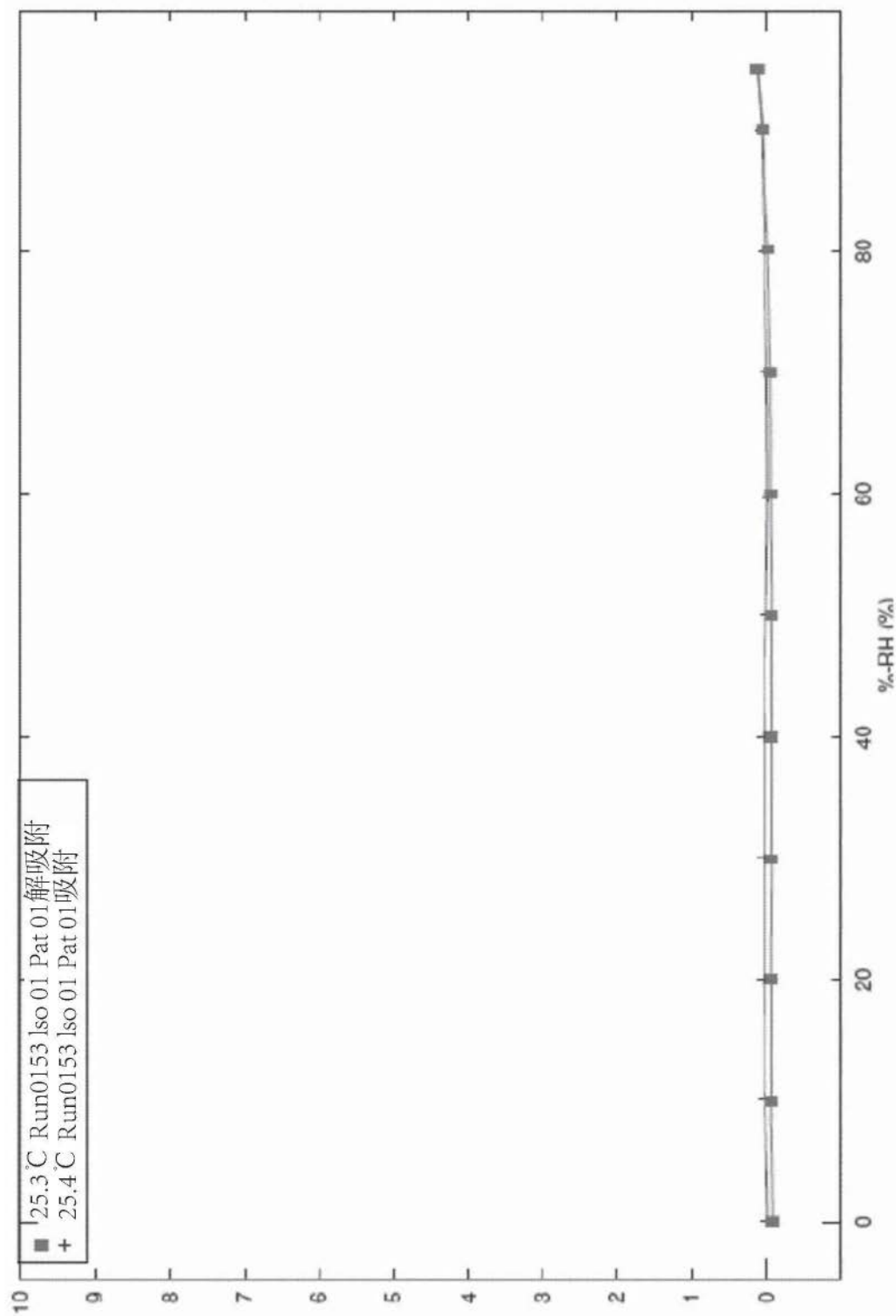


图10：以多晶型物I的晶体形式的式(I)化合物在空气湿度下的稳定性 (x轴：%相对湿度/y轴：以%计的重量变化)

图10