(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118414328 A
(43)申请公布日 2024.07.30

(21)申请号 202280084209.3
(22)申请日 2022.12.22
(30)优先权数据
63/293,183 2021.12.23 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/053842 2022.12.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/122289 EN 2023.06.29
(71)申请人 卫材R&D管理有限公司
地址 日本东京都
(72)发明人 F·贝纳尤德
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 牛蔚然
(51)Int.Cl.
C07D 231/20(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/415(2006.01)

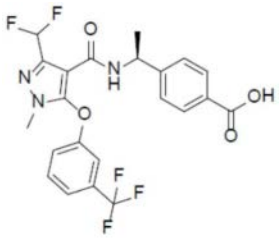
权利要求书3页 说明书12页 附图3页

(54)发明名称

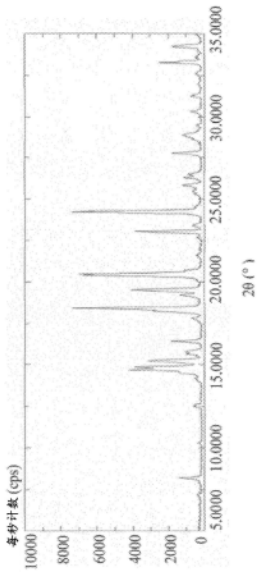
EP4拮抗剂的结晶盐形式

(57)摘要

提供了(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺基)乙基)苯甲酸的结晶游离酸形式。还提供了制备和使用(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺基)乙基)苯甲酸的结晶游离酸形式的方法。

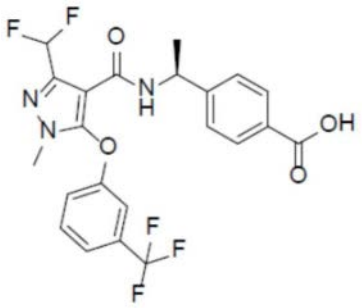


化合物1



CN 118414328 A

1.一种化合物1的结晶形式：



。

化合物 1

2.如权利要求1所述的结晶化合物,其中,所述化合物是化合物1的结晶游离酸形式。

3.如权利要求2所述的结晶游离酸化合物,其中,该结晶游离酸形式化合物至少展现出以下X射线粉末衍射峰,2θ°(±0.2°):18.4、20.4和24.2。

4.如权利要求3所述的结晶游离酸化合物,其中,该结晶游离酸形式化合物至少展现出以下X射线粉末衍射峰,2θ°(±0.2°):14.7、14.8、18.4、19.5、20.4、23.0、24.2和33.3。

5.如权利要求4所述的结晶游离酸化合物,其中,该结晶游离酸形式化合物至少展现出以下X射线粉末衍射峰,2θ°(±0.2°):14.7、14.8、15.3、16.4、18.3、18.4、19.5、20.4、23.0、24.2、27.7、33.3和34.2。

6.如权利要求5所述的结晶游离酸化合物,其中,该结晶游离酸形式化合物至少展现出以下X射线粉末衍射峰,2θ°(±0.2°):8.2、10.3、12.6、14.2、14.5、14.7、14.8、15.3、15.8、16.4、17.8、18.3、18.4、19.2、19.5、20.4、23.0、23.4、24.2、25.4、25.8、26.3、26.5、27.7、28.9、29.4、30.0、30.4、31.2、32.0、32.6、33.3、34.0和34.2。

7.如权利要求2所述的结晶游离酸化合物,其中,该结晶游离酸形式的特征在于基本上如图1所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱。

8.如权利要求2所述的结晶游离酸化合物,其中,该结晶游离酸形式的特征在于基本上与如图2所示相同的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

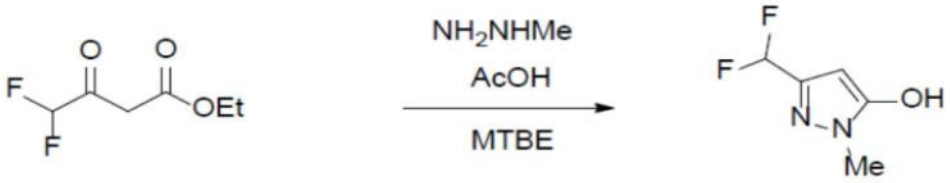
9.如权利要求2所述的结晶游离酸化合物,其中,该结晶游离酸形式的特征在于基本上与图3所示相同的吸湿性。

10.一种药物组合物,其包含如权利要求1-9中任一项所述的结晶化合物和药学上可接受的载体。

11.如权利要求10所述的药物组合物,其中,所述组合物被配制用于口服施用。

12.一种用于制备如权利要求2所述的结晶游离酸形式化合物的方法,该方法包括以下步骤中的任一个或多个：

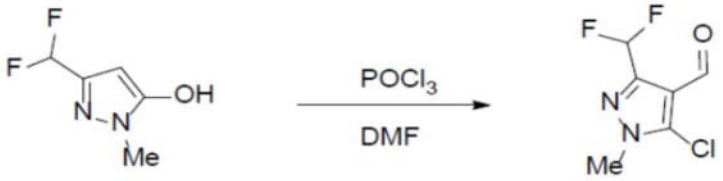
a)根据反应方案A产生吡唑：



方案A

;

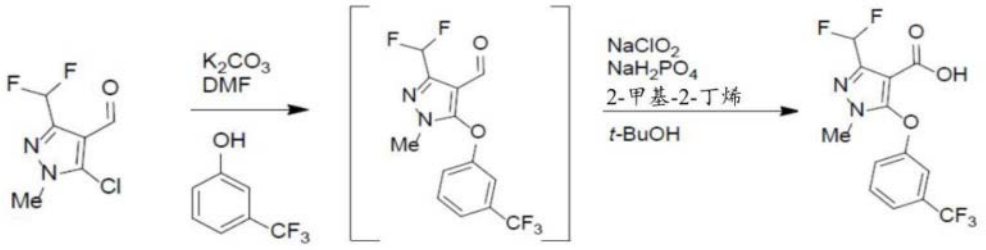
b)根据反应方案B使该吡唑氧化：



方案B

;

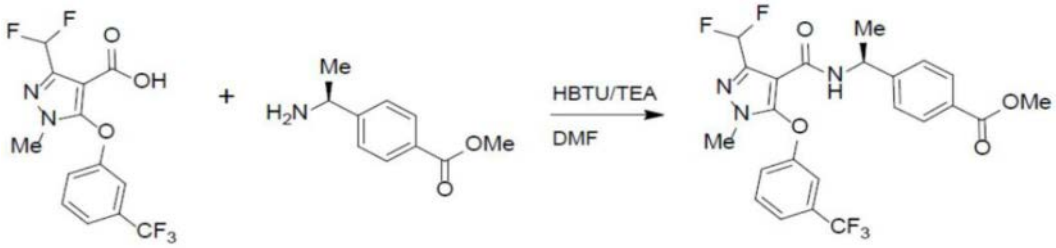
c)根据反应方案C使氧化的吡唑官能化：



方案C

;

d)根据反应方案D将官能化的吡唑与胺偶联以形成酰胺：



方案D

;

e)根据反应方案E产生化合物1的该结晶游离酸形式：



结晶游离酸

方案E

。

13.一种治疗对其有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-9中任一项所述的化合物,或如权利要求10或权利要求11所述的药

物组合物。

14.如权利要求13所述的方法,其中,该癌症是皮肤癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、髓母细胞瘤、肺癌或尿道癌。

15.如权利要求13所述的方法,其中,所述癌症具有改变的EP4状态。

16.如权利要求15所述的方法,其中,所述改变的EP4状态包括EP4的表达增加。

17.一种治疗对其有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括:

检测含有所述癌症细胞的生物样本中的改变的EP4状态,并且如果所述癌症具有所述改变的EP4状态,则

向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1-9中任一项所述的化合物的结晶形式或如权利要求10或权利要求11所述的药物组合物。

18.如权利要求17所述的方法,其中,所述改变的EP4状态包括EP4的表达增加。

19.如权利要求1-9中任一项所述的化合物的结晶形式或如权利要求10或权利要求11所述的药物组合物在治疗癌症的方法中的用途。

20.如权利要求19所述的用途,其中,所述癌症具有改变的EP4状态。

21.如权利要求20所述的用途,其中,所述改变的EP4状态包括EP4的表达增加。

22.如权利要求1-9中任一项所述的化合物的结晶形式在药物制备中的用途。

23.如权利要求22所述的用途,其中,所述药物用于癌症的治疗。

24.如权利要求23所述的用途,其中,所述癌症具有改变的EP4状态。

25.如权利要求24所述的用途,其中,所述改变的EP4状态包括EP4的表达增加。

EP4拮抗剂的结晶盐形式

[0001] 相关申请的交叉引用

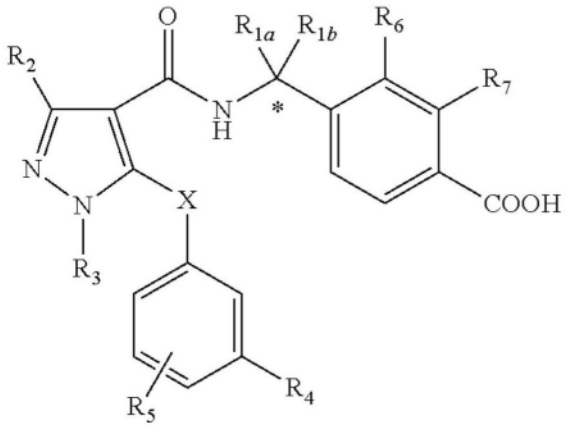
[0002] 本申请要求于2021年12月23日提交的美国临时专利申请号63/293/183的权益。该申请通过援引并入,如同在本文完整重写一样。

背景技术

[0003] 拮抗剂阻断通过前列腺素E2(PGE2)与前列腺素E受体4(EP4)的相互作用的PGE2信号传导已被证明可有效减少炎症(Chen等人,(2010)British J.Pharmacol.[英国药理学杂志]160,292-310)。PGE2也被认为是许多实体瘤所产生的免疫抑制环境中的重要成分(Whiteside(2010)Expert Opinion in Biological Therapy.[生物治疗专家意见]2010.10,1019-1035),并且通过拮抗剂抑制EP4信号传导已被证明可减少肿瘤生长(Terada等人.(2010)Cancer Res.[癌症研究]70,1606-1615)和肿瘤动物模型中的肿瘤转移(Yang等人.(2006)Cancer Res.[癌症研究]66,9665-9672)。在肿瘤学领域中使用的PGE2型EP4拮抗作用的进一步报道可在Ma X.等人.(2013)Oncoimmunology[肿瘤免疫学]2:e22647;和Cherukuri,D.P.等人.(2007)Exp.Cell Res.[实验细胞研究]313,2969-2979;Majumder,M.等人.(2018)Int.J.Mol.Sci.[国际分子科学杂志]19,1019;和Terada,N.等人.(2010)Cancer Research[癌症研究]70,1606-1615中找到。

[0004] EP4拮抗剂的具体实例包括具有根据式I的化学结构的化合物,并且描述在US 8,686,018中,其通过援引完全并入本文。

I

[0005] 

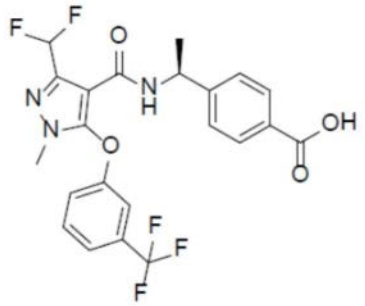
式 I

[0006] 虽然EP4拮抗作用的效用已在本领域中得到证明,但它们作为药物产品中的活性药物成分的制造和使用应采用可方便操作和加工的形式。在这方面,活性化合物的化学稳定性和物理稳定性是重要的考虑因素。优选地,化合物和含有它的药物组合物能够在长时间内有效地储存而不表现出物理化学特征的显著变化。

发明内容

[0007] 本发明的实施例可以提供根据式II的化合物(以下称为化合物1)的结晶游离酸形

式:

[0008] 

(式 II)

[0009] (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺基)乙基)苯甲酸

[0010] 注意,如果本文所报告的化合物1或任何其他化合物的规定IUPAC名称与其完全绘制的化学结构之间存在任何冲突,则以结构为准。

[0011] 在一些实施例中,具有式II的化合物的结晶游离酸形式在X射线粉末衍射(XRPD)谱中给出在以下2θ°(±0.2°)值范围中的至少一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个值范围内的峰:8.2、10.3、12.6、14.2、14.5、14.7、14.8、15.3、15.8、16.4、17.8、18.3、18.4、19.2、19.5、20.4、23.0、23.4、24.2、25.4、25.8、26.3、26.5、27.7、28.9、29.4、30.0、30.4、31.2、32.0、32.6、33.3、34.0和34.2。在一些实施例中,化合物1的结晶游离酸形式的特征在于基本上如图1所指示的XRPD图谱。在一些实施例中,化合物的结晶游离酸形式在X射线粉末衍射谱中给出在以下2θ°(±0.2°)范围内的峰:8.2、10.3、12.6、14.2、14.5、14.7、14.8、15.3、15.8、16.4、17.8、18.3、18.4、19.2、19.5、20.4、23.0、23.4、24.2、25.4、25.8、26.3、26.5、27.7、28.9、29.4、30.0、30.4、31.2、32.0、32.6、33.3、34.0和34.2。在其他实施例中,化合物的结晶游离酸形式在X射线粉末衍射谱中给出在以下2θ°(±0.2°)范围内的峰:14.7、14.8、15.3、16.4、18.3、18.4、19.5、20.4、23.0、24.2、27.7、33.3和34.2。在另外的实施例中,化合物的结晶游离酸形式在X射线粉末衍射谱中给出在以下2θ°(±0.2°)范围内的峰:14.7、14.8、18.4、19.5、20.4、23.0、24.2和33.3。在一些实施例中,化合物的结晶游离酸形式在X射线粉末衍射谱中给出在以下2θ°(±0.2°)范围内的峰:18.4、20.4和24.2。

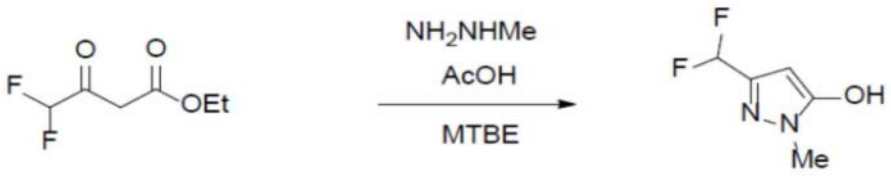
[0012] 根据式II的化合物的结晶游离酸形式的2θ°值是通过使用50kV、300mA X射线衍射仪确定的,型号:RINT TTR-III(日本理学株式会社(Rigaku)),使用在50kV和300mA下的Cu Kα辐射,以连续扫描模式和平行光束测量模式运行,扫描速度为5.00°/min。检测器是闪烁计数器,且管电压为50kV,管电流为300mA。步长为0.02°,并且使用0.50mm的入射狭缝盒。衍射仪还在室温下以5至35°的扫描范围内运行。

[0013] 在一些实施例中,该结晶游离酸形式的特征在于基本上与如图2所示相同的差示扫描量热法(DSC)热谱图。在其他实施例中,化合物1的结晶游离酸形式的特征在于在150℃下的吸热峰。

[0014] 实施例可以提供包含如本文所述的化合物1的结晶形式和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施例中,组合物被配制用于口服或肠胃外施用。

[0015] 实施例可以提供制备化合物1的结晶游离酸形式的方法。此类方法可以包括以下步骤中的一个或多个:

[0016] a)根据反应方案A制备吡唑：

[0017] 

方案A

；

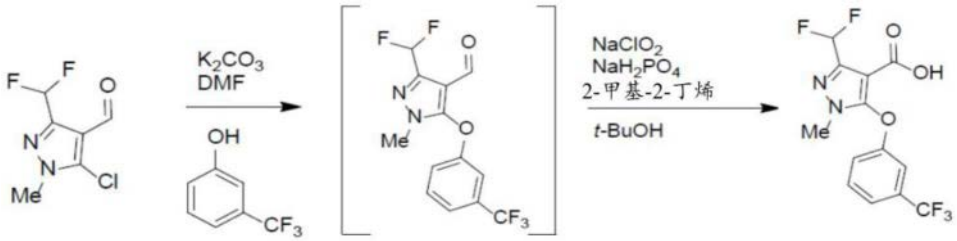
[0018] b)根据反应方案B使该吡唑氧化：

[0019] 

方案B

；

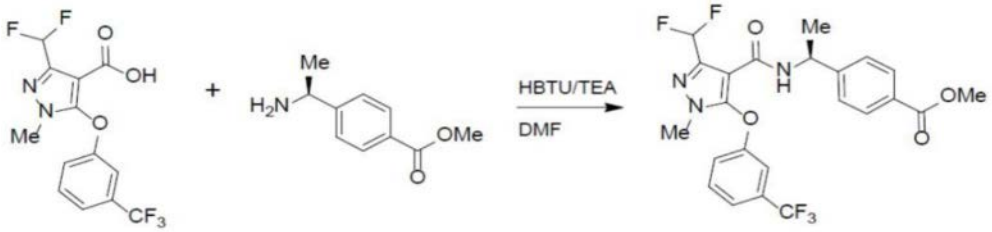
[0020] c)根据反应方案C使氧化的吡唑官能化：

[0021] 

方案C

；

[0022] d)根据反应方案D将官能化的吡唑与胺偶联以形成酰胺：

[0023] 

方案D

；

[0024] e)根据反应方案E制备化合物1的结晶游离酸形式：

[0025] 

方案E

结晶游离酸

。

[0026] 实施例可以提供治疗对其有需要的受试者的癌症的方法，该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的化合物1的结晶游离酸形式。

[0027] 实施例可以提供治疗对其有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括:检测细胞生物样本中的改变的EP4状态(例如,EP4的表达增加),并且如果所述生物样本具有EP4状态改变的癌细胞,则向所述受试者施用治疗有效量的化合物1的结晶游离酸形式。

[0028] 实施例可以提供化合物1的结晶游离酸形式在治疗癌症的方法中的用途。

[0029] 实施例可以提供化合物1的结晶游离酸形式在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

附图说明

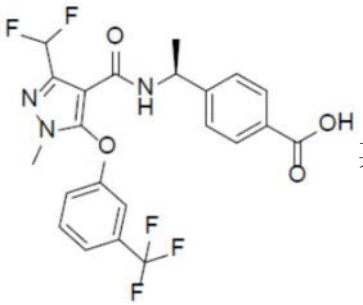
[0030] 图1呈现了由化合物1的结晶游离酸形式获得的XRPD谱。

[0031] 图2呈现了化合物1的结晶游离酸形式的DSC热谱图。

[0032] 图3呈现了化合物1的结晶游离酸形式的吸湿性。

具体实施方式

[0033] 本文提供了化合物1的结晶形式:

[0034]  其可用作选择性EP4拮抗剂。

[0035] 在一些实施例中,化合物1的结晶形式是游离酸形式。化合物1的结晶游离酸形式的实施例在X射线粉末衍射(XRPD)谱中给出在以下2θ°(±0.2°)值范围中的一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个值范围内的峰:8.2、10.3、12.6、14.2、14.5、14.7、14.8、15.3、15.8、16.4、17.8、18.3、18.4、19.2、19.5、20.4、23.0、23.4、24.2、25.4、25.8、26.3、26.5、27.7、28.9、29.4、30.0、30.4、31.2、32.0、32.6、33.3、34.0和34.2。例如,化合物1的结晶游离酸形式可以展现出选自由以下2θ°(±0.2°)组成的组中的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个值:14.7、14.8、15.3、16.4、18.3、18.4、19.5、20.4、23.0、24.2、27.7、33.3和34.2。在另外的实施例中,化合物的结晶游离酸形式在X射线粉末衍射谱中给出在以下2θ°(±0.2°)范围内的峰:14.7、14.8、18.4、19.5、20.4、23.0、24.2和33.3。在一些实施例中,化合物的结晶游离酸形式在X射线粉末衍射谱中给出在以下2θ°(±0.2°)范围内的峰:18.4、20.4和24.2。在一些实施例中,化合物1的结晶游离酸形式的特征在于基本上如图1所示的XRPD图谱。

[0036] 在一些实施例中,该结晶游离酸形式的特征在于基本上与如图2所示相同的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

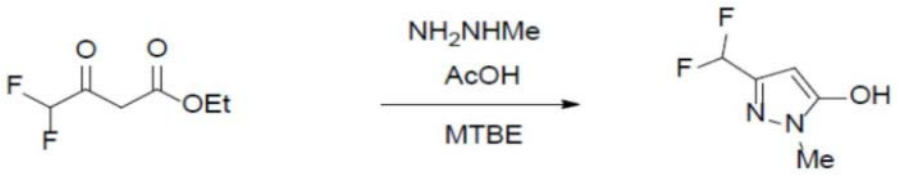
[0037] 在一些实施例中,该结晶游离酸形式的特征在于基本上与图3所示相同的吸湿性。

[0038] 如本文所用,关于数据(如谱)的“基本上如.....所示”、“基本上相同”或“基本上如.....所指示的”意指技术人员在比较使用相同的数据收集方法获得的此类谱(例如,如图1所示)时,将推断出这些谱足够相似以指示与如本文所传授的化合物具有相同的结晶游

离酸形式。

[0039] 还提供了如本文所传授的合成化合物和使化合物结晶的方法。对于结晶游离酸形式,方法可以包括以下步骤中的一个或多个:

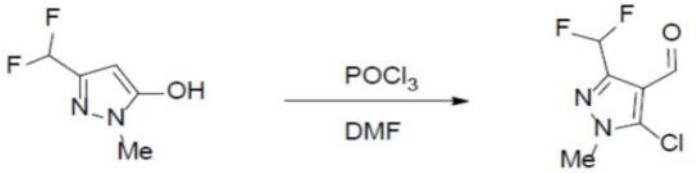
[0040] a)根据反应方案A制备吡唑:

[0041] 

方案A

;

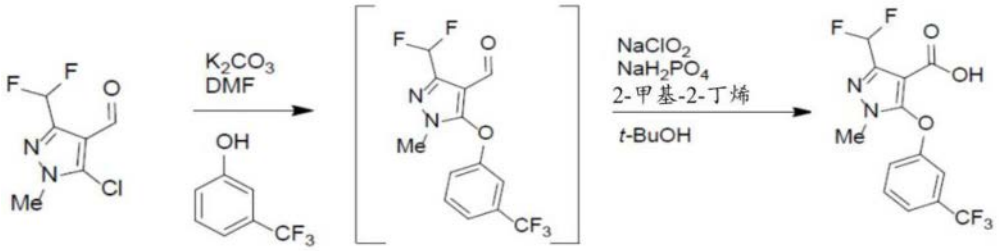
[0042] b)根据反应方案B使该吡唑氧化:

[0043] 

方案B

;

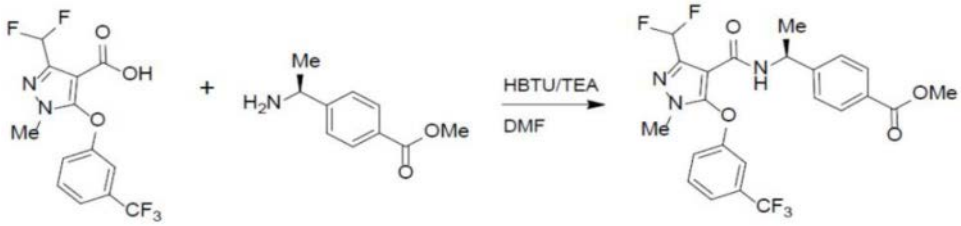
[0044] c)根据反应方案C使氧化的吡唑官能化:

[0045] 

方案C

;

[0046] d)根据反应方案D将官能化的吡唑与胺偶联以形成酰胺:

[0047] 

方案D

;

[0048] e)根据反应方案E产生化合物1的结晶游离酸形式:

[0049] 

方案E

[0050] 如本文报告的结晶化合物可以与药学上可接受的载体组合以提供其药物配制品。载体和配制品的特定选择将取决于该组合物所预期的特定施用途径。在一些实施例中,选择载体以便在施用前保持化合物的结晶形式。

[0051] 如在说明书和权利要求中所使用的,单数形式“一个/种(a/an)”和“该(the)”包括复数指示物,除非上下文另有规定。因此,例如,提及“一种HCl盐”提及了单盐酸盐、二盐酸盐、1.5盐酸盐以及其他化学计量和非化学计量的盐酸盐。

[0052] 如本文所用的“药学上可接受的载体”是指不破坏与其一起配制的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂或媒介物。在一些实施例中,选择药学上可接受的载体以便保持该化合物的结晶游离酸形式。药学上可接受的载体、佐剂或媒介物可以包括但不限于山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0053] 本发明的组合物可以适合口服、肠胃外、局部或植入式储药槽(implanted reservoir)施用。在一些实施例中,该配制品包含来自天然或非天然来源的成分。在一些实施例中,该配制品或载体可以无菌形式提供。无菌载体的非限制性实例包括无内毒素水或无热原水。

[0054] 如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。在特定的实施例中,这些化合物通过静脉内、口服、皮下或通过肌内施用来施用。本发明的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油质混悬剂。可以根据本领域已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制这些混悬剂。无菌可注射制剂还可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬剂。可接受的媒介物和溶剂中可使用的是水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。另外,常规地使用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。

[0055] 为此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸及其甘油酯衍生物可用于制备可注射剂,天然的药学上可接受的油如橄榄油或蓖麻油、尤其是它们的聚氧乙烯化的型式也是如此。这些油溶液剂或混悬剂也可以含有长链醇稀释剂或分散剂,如羧甲基纤维素或通常用于配制药学上可接受的剂型(包括乳液剂和混悬剂)的类似分散剂。出于配制的目的,也可以使用其他常用的表面活性剂,如吐温(Tween)、Span和通常用于制造药学上可接受的固体、液体、或其他剂型的其他乳化剂。

[0056] 对于口服施用,可以以可接受的口服剂型(包括但不限于胶囊剂、片剂、水性混悬剂或溶液)提供化合物或盐。在用于口服使用的片剂的情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。还可以添加润滑剂,如硬脂酸镁。对于胶囊剂形式的口服施用,有用的稀释剂包

括乳糖和干玉米淀粉。当需要口服使用水性混悬剂时,活性成分可以与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。此外,还可以添加防腐剂。药学上可接受的防腐剂的合适的实例包括但不限于各种抗菌剂和抗真菌剂,如溶剂,例如乙醇、丙二醇、苯甲醇、氯丁醇、季铵盐、和对羟基苯甲酸酯(如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯等)。

[0057] 在一些实施例中,化合物1的结晶游离酸形式被配制成胶囊剂,其中胶囊剂内存在5mg至50mg、10mg至40mg、或20mg至30mg的化合物1。

[0058] 在其他实施例中,胶囊剂包含由羟丙甲纤维素制成的胶囊壳。

[0059] 在一些实施例中,化合物1的结晶游离酸形式被配制成片剂,其中化合物1在片剂形成期间经历湿法造粒过程。

[0060] 在其他实施例中,片剂包含一水乳糖、低取代羟丙基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁和/或水。

[0061] 片剂的尺寸可以为1mm至7mm、2mm至7mm、4mm至6.5mm或5.5mm至6.5mm。在一些实施例中,片剂的尺寸为6.5mm。

[0062] 受试者和使用方法

[0063] 如本文所传授的化合物的结晶形式可以用于治疗癌症,如皮肤癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、髓母细胞瘤、肺癌或尿道癌。

[0064] “治疗(Treatment/treat/treating)”是指逆转、减轻、延缓如本文所述的疾病或病症的发作、抑制如本文所述的疾病或病症的进展或以其他方式改善如本文所述的疾病或病症。在一些实施例中,可以在一种或多种症状出现后给予治疗。在其他实施例中,可以在没有症状的情况下给予治疗。例如,可以在症状发作之前对易患个体给予治疗(例如,鉴于症状史和/或鉴于遗传或其他易患因素)。治疗也可以在症状已经解决后继续,例如以预防或延迟其复发。

[0065] 如本文所用,“患者”或“受试者”,意指动物受试者,优选哺乳动物受试者,并且特别是人类受试者(包括男性和女性受试者两者,并且包括新生儿、婴儿、少年、青少年、成年和老年受试者)。受试者还可以包括其他哺乳动物受试者(例如,狗、猫、马、牛、羊、山羊、猴子、鸟等),用于实验室或兽医目的。

[0066] 在一些实施例中,对患有EP4状态改变的癌症的受试者提供治疗。

[0067] 在一些实施例中,治疗可以包括以下或与以下结合进行:分析(例如,测量或测定)含有所述癌症细胞的生物样本中的EP4状态,如果所述癌症展现出EP4改变,则用治疗有效量的如本文所述的活性剂对受试者进行治疗。

[0068] 与相应的非癌组织相比,如本文所用的关于EP4的“改变的状态”包括其表达增加(例如,mRNA水平增加或蛋白质水平增加)、基因组拷贝数增加、和/或由于突变等导致的编码蛋白质的活性增加。在一些实施例中,EP4的改变的状态包括导致活性增加或以其他方式与更具侵袭性形式的肝细胞癌相关的基因和/或编码蛋白质突变。

[0069] EP4的“表达”意指编码其的基因被转录,并且优选地被翻译。典型地,编码区的表达将导致产生编码多肽。

[0070] EP4蛋白质是已知的,并且其改变的状态和/或表达可以使用本领域的技术标准来

测量,例如,通过核酸扩增、测序分析和/或基于杂交的技术对突变或拷贝数畸变进行基因组分析,RNA表达分析如北方印迹法(northern blot)或qRT-PCR,蛋白质印迹法(western blot)或其他免疫印迹或免疫测定,荧光活化细胞分选(FACS)等。

[0071] 为了使本文所述的本发明可以得到更完全的理解,列出以下实例。应理解的是,这些实例仅出于说明性目的而不应解释为限制。

[0072] 实例

[0073] 定义:以下缩写具有所指示的含义:

[0074] ACN:乙腈

[0075] DCM:二氯甲烷

[0076] DMF:二甲基甲酰胺

[0077] K_2CO_3:碳酸钾

[0078] MeOH:甲醇

[0079] EtOAc:乙酸乙酯

[0080] 制备型HPLC:制备型高效液相色谱法

[0081] TEA:三乙胺

[0082] THF:四氢呋喃

[0083] MTBE:甲基叔丁基醚

[0084] AcOH:乙酸

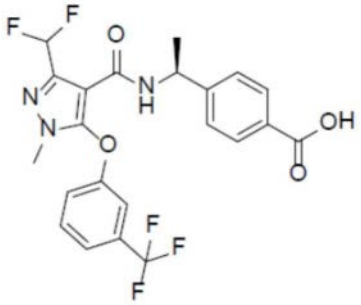
[0085] $POCl_3$:磷酰氯

[0086] t-BuOH:叔丁醇

[0087] IPA:异丙醇

[0088] V:体积等效

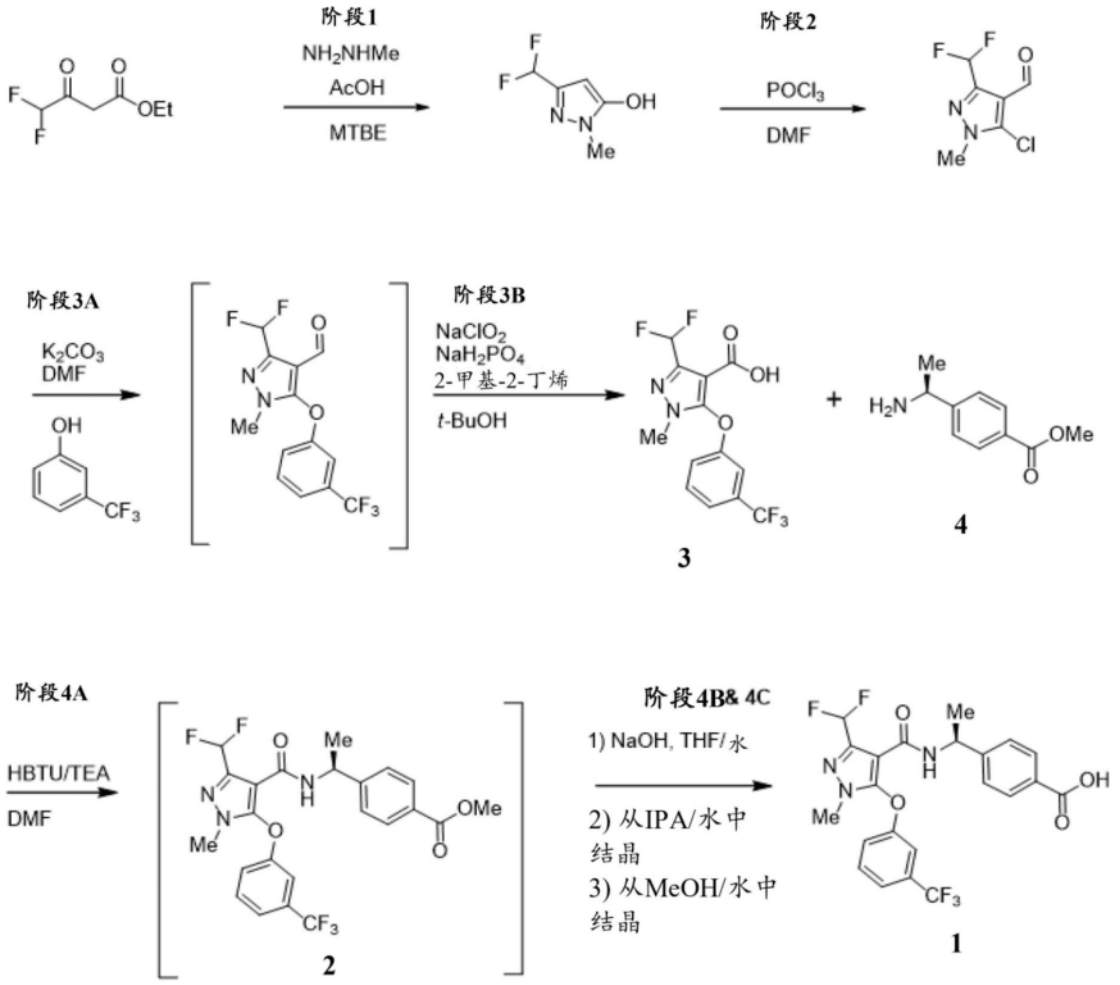
[0089] 实例1:用于化合物1的游离酸结晶形式的合成程序:

[0090] 

(化合物 1)

[0091] 实例1A:

[0092] 一般合成方案I:

[0093] 

[0094] 化合物2至4可以如US 8,686,018中所描述的进行制备,将其全文通过援引并入本文。

[0095] 步骤1.1(阶段4A)

[0096] 在20℃-30℃下将化合物3(1.0kg)和5L的DMF装入反应器中,并且然后使反应物料冷却至-5℃至10℃。在-5℃至10℃下将化合物4(0.56kg)和HBTU(1.36kg)依次添加到反应器中。在-5℃至10℃下缓慢添加三乙胺(TEA)(0.6019kg)。在0-10℃下将反应物料搅拌1至3小时。通过HPLC监测反应进程。

[0097] 取样程序:取2ml反应物料并用于HPLC。

[0098] 验收标准:化合物3不超过(NMT)1.0%。

[0099] 如果反应未完成:则在0-10℃下将反应物料进一步搅拌1-3小时,并根据验收标准检查化合物3的含量。

[0100] 一旦完成,在0-20℃下将4L水缓慢装入反应物料中,并将反应物料用10L乙酸乙酯萃取,并再次用6L乙酸乙酯萃取(注:如果在第一次萃取期间没有发生分层,则将温度升至10℃-20℃,添加2L乙酸乙酯,搅拌10-30min,沉降并分离乙酸乙酯层)。在20℃-30℃下将合并的乙酸乙酯层依次用8% NaHCO3溶液(水5L+$NaHCO_3$ 0.4Kg)和10%氯化钠溶液(水5L+氯化钠0.5Kg)洗涤。将乙酸乙酯层在低于55℃下在真空下蒸馏,以得到化合物2(产率=1.48kg w/w,相对于化合物3,假定产率为100%),并在步骤2.1中使用而无需分离。

[0101] 手性对照:

[0102] 化合物2的手性是从(S)-甲基4-(1-氨基乙基)苯甲酸酯(化合物4)起始材料商业获得的。

[0103] 步骤2.1(阶段4B)

[0104] 在低于55℃的温度下,将THF(2.96L)装入具有化合物2(粗材料,1.48kg)的反应器中。在真空下将THF从反应器中蒸馏出去,并在低于55℃的温度下向反应器中再次装入THF(2.96L)。再次在真空下将THF从反应器中蒸馏出去,并向反应器中再次装入THF(7.4L)。使反应物料冷却至10℃至30℃。在10℃-30℃下,将NaOH(0.3kg在7.4L水中)装入反应物料中。将温度升高至35℃至50℃,并将反应物料搅拌8-14小时。通过HPLC监测反应进程。

[0105] 取样程序:取2ml反应物料用于HPLC。

[0106] 验收标准:化合物2不超过1.0%

[0107] 如果反应未完成:则在35℃-50℃下将反应物料进一步搅拌1-3小时。

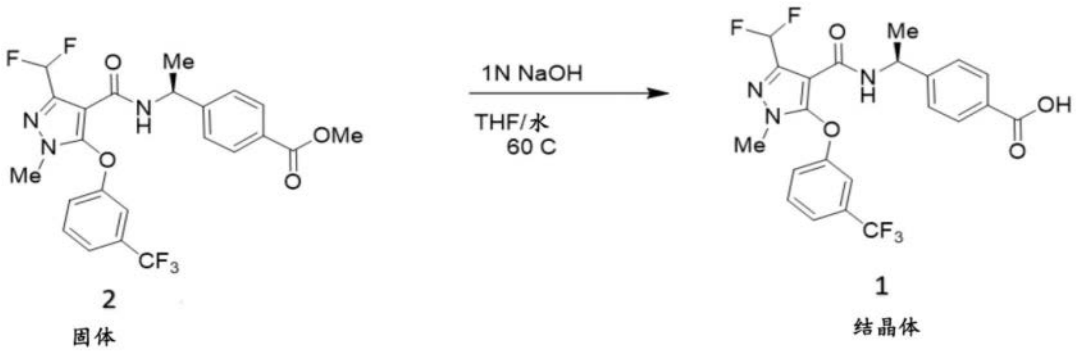
[0108] 一旦完成,使反应物料冷却至0-10℃的温度。通过在0-30℃下向反应物料中缓慢添加10L HCl溶液(在13.32L水中的1.48L浓HCl),将反应物料的pH调节到1.5至2.5。将反应物料用乙酸乙酯(11.84L)萃取,并再次用乙酸乙酯(10.36L)萃取。将合并的乙酸乙酯层用10%氯化钠溶液(水7.4L+氯化钠0.74Kg)洗涤。通过无颗粒过滤将有机层转移到另一个反应器中。在低于55℃的温度下,在真空下完全蒸馏出乙酸乙酯。在低于55℃的温度下向残留物中添加IPA(1.48L)。在真空下将IPA从反应物料中蒸馏出去。向反应物料中再次装入IPA(7.4L),并将反应物料加热至55℃-65℃的温度以得到澄清溶液。在55℃-65℃下将反应物料搅拌10-30分钟,并且然后冷却至40℃-50℃。在40℃-50℃下将水(10.36L)缓慢添加到反应物料中,并在40℃-50℃下将反应物料搅拌30-60分钟。使反应物料冷却至20℃至30℃,并在20℃至30℃下搅拌60±15min。将反应物料进一步冷却至5℃至15℃,并在5℃至15℃下搅拌2-4小时。然后过滤沉淀的固体,并依次用2.96L的(1:2V/V)IPA+水混合物、以及然后用1.48L水、随后用1.48L的(1:2V/V)IPA+水混合物洗涤固体。将湿材料在55℃-65℃下干燥10-20小时。通过使用卡尔费休滴定法(Karl fischer titration)测定的含水量来监测材料的干燥进程。含水量的验收标准不超过1.0%。如果含水量不符合验收标准,则在55℃-65℃下继续干燥2-4小时,并检查含水量。在符合干燥的目标标准后,从干燥器中取出材料,得到粗标题化合物1(0.9-1.3kg,产率=70%-90%)(阶段4B)。

[0109] 步骤3.1(阶段4C)

[0110] 在20℃-30℃下将甲醇(5L)装入反应器中。将来自粗化合物1阶段4B的产物(1.0kg)添加到反应器中。将反应物料加热至55℃-65℃,并搅拌30-45分钟以得到澄清溶液。然后使反应物料冷却至30℃-50℃,并通过无颗粒过滤(5微米过滤器)转移到另一个反应器中。在30℃-50℃下用甲醇(2L)冲洗反应物料,并通过无颗粒过滤(5微米过滤器)将其转移到另一个反应器中。使反应物料冷却至5℃-15℃,并在5℃-25℃下将水(13L)缓慢添加到反应物料中。水添加完成后,将反应物料加热至20℃-30℃的温度,并在相同温度下搅拌2-4小时。过滤沉淀的固体,并用3L的(1:2V/V)MeOH+水混合物洗涤固体。将湿材料在55℃-65℃下干燥10-20小时。通过(i)使用卡尔费休滴定法测定的含水量和(ii)通过GC测定的甲醇含量来监测材料的干燥进程。含水量的验收标准不超过1.0%,并且甲醇含量的验收标准为3000ppm。如果含水量和甲醇含量不符合验收标准,则在55℃-65℃下继续干燥2-4小时,并检查含水量和甲醇含量。在符合干燥的目标标准后,从干燥器中取出材料,以产生呈白色

固体状的化合物1的结晶游离酸形式(0.9-0.98kg,产率＝90％-98％)。

[0111] 实例1B:

[0112] 

[0113] 可替代地,化合物1可以由以下合成来产生。化合物2可以如US 8,686,018中所描述的进行制备,将其全文通过援引并入本文。

[0114] 向反应器中装入化合物2(1当量),随后装入THF(5V)。搅拌反应,并在20℃-25℃下添加1M NaOH(5V)。将反应加热至60℃-65℃,并监测反应是否完成。(约4-6h)。完成后,使反应冷却至0-10℃,并缓慢装入1M HCl(6V)。然后将EtOAc(8V)装入反应中,搅拌,相分离,并且然后从水相中除去有机相。将水相用EtOAc(8V)反萃取。然后将有机相合并,并用12％盐水(5V)洗涤。除去水相并浓缩有机相。然后将浓缩的有机相与MeOH共沸两次(1V)。然后将MeOH(2V)装入粗有机材料中,并加热至50℃-60℃,直到溶液变澄清。然后将水(6V)缓慢添加到溶液中。使溶液以0.1℃/min的速率冷却至15℃-20℃的温度。然后将沉淀的固体从溶液中过滤出来,并用1V的MeOH:水(1:3V/V)洗涤两次。将收集的固体干燥,直到达到恒定重量,总共得到呈白色固体状的化合物1(0.85W,87％)。

[0115] 实例2:化合物1的结晶游离酸形式的XRPD表征:

[0116] 化合物1的结晶游离酸形式的X射线粉末衍射(XRPD)图案在图1中示出。

[0117] 实例3:化合物1的结晶游离酸形式的TG-DTA表征:

[0118] 化合物1的结晶游离酸形式的热重分析和差热分析(TG-DTA)在图2中示出。在DTA曲线中,在约150℃处(作为起始点)观察到吸热峰。在TG曲线中,在高至180℃时未观察到可测量的重量损失。根据USP-NF 37,观察到化合物1的结晶游离酸形式的熔融范围为152℃至154℃。

[0119] 实例4:化合物1的结晶游离酸形式的吸湿性表征:

[0120] 使用动态蒸气吸附(DVS)方法测量化合物1的结晶游离酸形式的吸湿性。化合物1的结晶游离酸形式的吸附和解吸等温线在图3中示出。在25℃下在相对湿度范围为5％至95％ RH内,观察到化合物1的结晶游离酸形式没有显著重量变化。结果表明,化合物1的结晶游离酸形式是非吸湿性的。

[0121] 化合物1的结晶游离酸形式的汇总数据:

[0122] 化合物1的结晶游离酸的物理和化学特性汇总在表1中。

[0123] 表1:化合物1结晶游离酸的物理和化学特性

[0124]

测试	特性
外观	白色固体
解离常数（pKa）[a]	4.1
熔融范围	152°C 至 154°C

[0125]

热分析	在约 150°C（起始点）处观察到单个吸热峰
在有机溶剂和水中的溶解度	易溶于二甲基亚砜、甲醇和丙酮，溶解于乙腈，略溶于乙醇和乙酸乙酯，微溶于 2-丙醇，极微溶于二乙醚，并且几乎不溶于水和庚烷。
水溶液中的溶解度	极微溶于 Britton-Robinson 缓冲液（$I = 0.3$，pH 9），并且几乎不溶于 0.1 N HCl 和 Britton-Robinson 缓冲液（$I = 0.3$，pH 3、5、7）。
吸湿性	非吸湿性的。
晶型	E7046 药物物质未观察到多晶型现象。

[0126] I＝离子强度

[0127] a:使用缓冲溶液(I＝0.05,25℃)通过毛细管电泳(CE)测定。

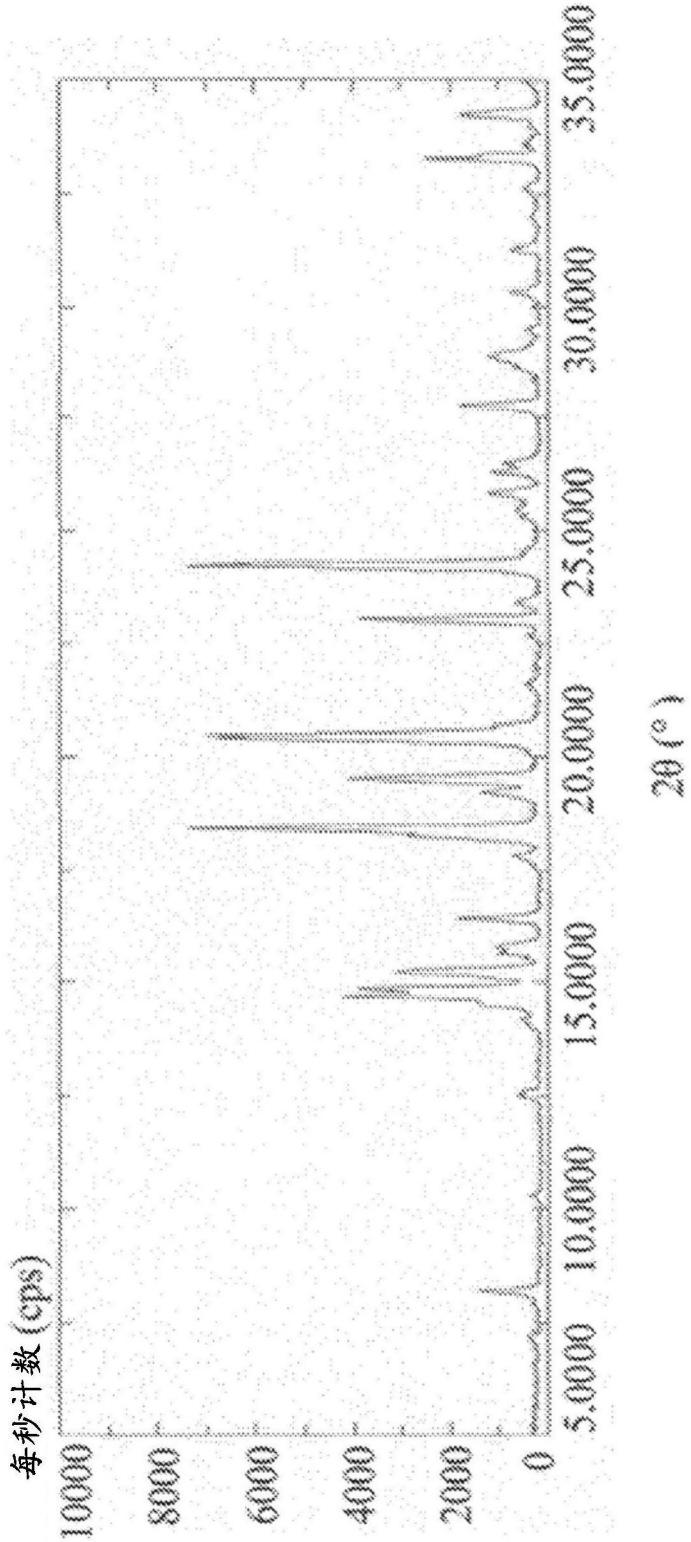

每秒计数 (cps)
10000
8000
6000
4000
2000
0
5.0000
10.0000
15.0000
20.0000
25.0000
30.0000
35.0000
2θ (°)

图1

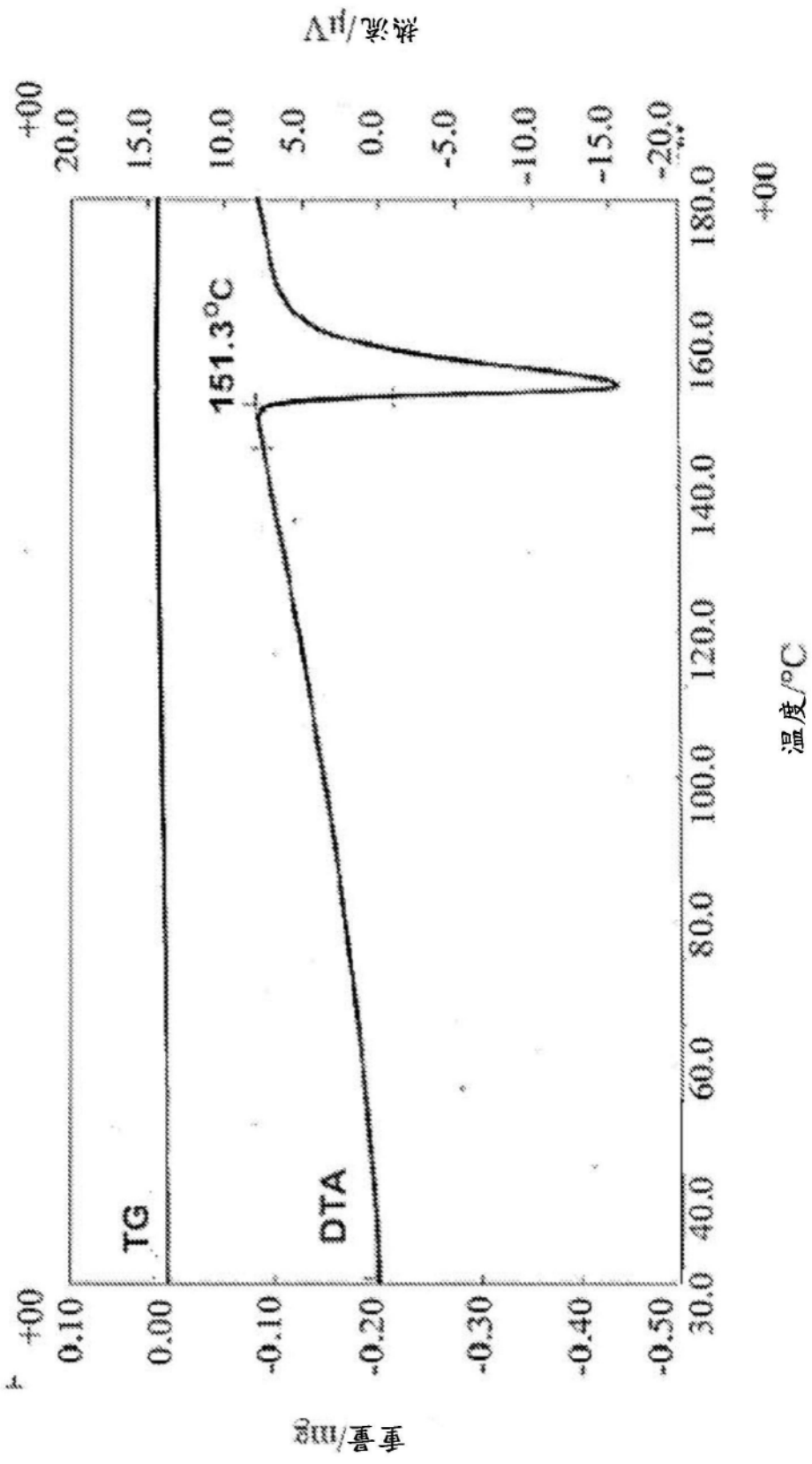

热流/μV
+00
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
-5.0
-10.0
-15.0
-20.0
+00
180.0
160.0
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
30.0
温度/°C
151.3°C
TG
DTA
+00
0.10
0.00
-0.10
-0.20
-0.30
-0.40
-0.50
重量/mg

图2

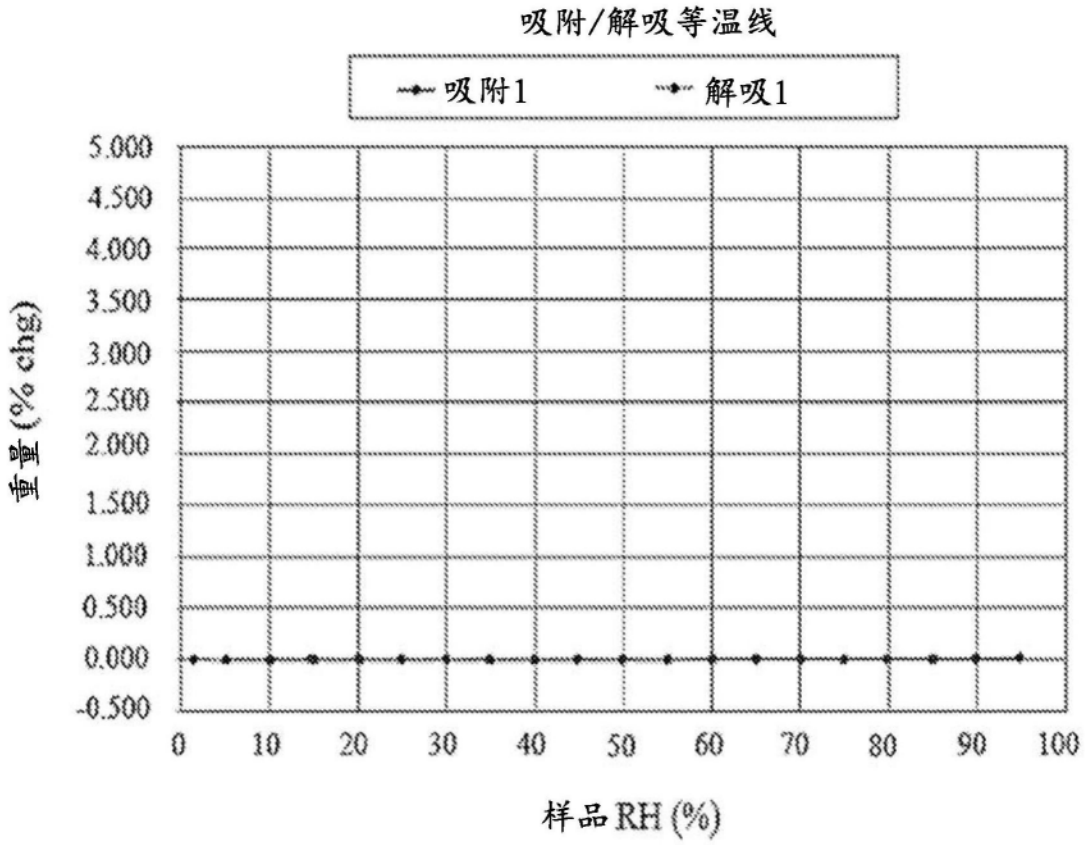

吸附/解吸等温线
吸附1
解吸1
5.000
4.500
4.000
3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
-0.500
重量 (% chg)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
样品 RH (%)

图3