



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111601806 A

(43)申请公布日 2020.08.28

(21)申请号 201880050537.5

(22)申请日 2018.07.24

(66)本国优先权数据

PCT/CN2017/094043 2017.07.24 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.02.03

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/043463 2018.07.24

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2019/023216 EN 2019.01.31

(71)申请人 生命医药有限责任公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 邓超逸 何俊 徐波

(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事

务所(普通合伙) 11413

代理人 王春伟 刘继富

(51)Int.Cl.

G07D 471/04(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书31页 附图25页

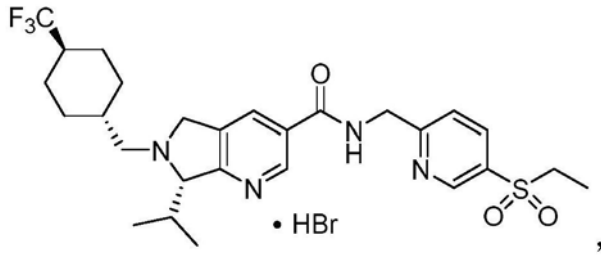
(54)发明名称

ROR γ 抑制剂

(57)摘要

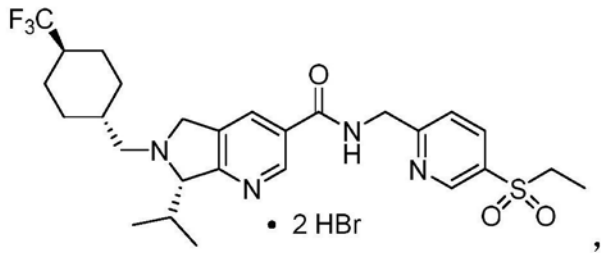
本公开涉及具有式(I)的化合物的盐和结晶形式。还描述了用于产生本文所述的盐和结晶形式的方法。

1. 一种单-氢溴酸盐,其具有下式:



其中该单-氢溴酸盐的纯度>95%。

2. 一种双-氢溴酸盐,其具有下式:



其中该双-氢溴酸盐的纯度>95%。

3. 根据权利要求2所述的双-氢溴酸盐,其中该双-氢溴酸盐为结晶的,且结晶形式为结晶形式A、结晶形式C、结晶形式D、或结晶形式E。

4. 根据权利要求3所述的结晶形式A,其中该结晶形式的特征在于至少三个在选自 14.90° 、 20.28° 、 20.70° 、 22.00° 、 23.34° 、和 26.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

5. 根据权利要求3或4所述的结晶形式A,其中该结晶形式的特征在于至少四个在选自 14.90° 、 20.28° 、 20.70° 、 22.00° 、 23.34° 、和 26.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

6. 根据权利要求3至5中任一项所述的结晶形式A,其中该结晶形式的特征在于至少五个在选自 14.90° 、 20.28° 、 20.70° 、 22.00° 、 23.34° 、和 26.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

7. 根据权利要求3至6中任一项所述的结晶形式A,其中该结晶形式的特征在于在 14.90° 、 20.28° 、 20.70° 、 22.00° 、 23.34° 、和 26.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

8. 根据权利要求3所述的结晶形式C,其中该结晶形式的特征在于至少三个在选自 20.28° 、 20.70° 、 23.18° 、 23.34° 、 25.24° 、和 26.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

9. 根据权利要求3或8所述的结晶形式C,其中该结晶形式的特征在于至少四个在选自 20.28° 、 20.70° 、 23.18° 、 23.34° 、 25.24° 、和 26.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

10. 根据权利要求3、8、和9中任一项所述的结晶形式C,其中该结晶形式的特征在于至少五个在选自 20.28° 、 20.70° 、 23.18° 、 23.34° 、 25.24° 、和 26.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

11. 根据权利要求3和8至10中任一项所述的结晶形式C,其中该结晶形式的特征在于在 20.28° 、 20.70° 、 23.18° 、 23.34° 、 25.24° 、和 26.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

12. 根据权利要求3所述的结晶形式D,其中该结晶形式的特征在于至少三个在选自 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 18.54° 、 18.82° 、和 22.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

13. 根据权利要求3或12所述的结晶形式D,其中该结晶形式的特征在于至少四个在选自 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 18.54° 、 18.82° 、和 22.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

14. 根据权利要求3、12、和13中任一项所述的结晶形式D, 其中该结晶形式的特征在于至少五个在选自 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 18.54° 、 18.82° 、和 22.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

15. 根据权利要求3和12至14中任一项所述的结晶形式D, 其中该结晶形式的特征在于在 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 18.54° 、 18.82° 、和 22.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

16. 根据权利要求3所述的结晶形式E, 其中该结晶形式的特征在于至少三个在选自 4.1° 、 8.3° 、 12.70° 、 16.64° 、 16.98° 、和 21.32° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

17. 根据权利要求3或16所述的结晶形式E, 其中该结晶形式的特征在于至少四个在选自 4.1° 、 8.3° 、 12.70° 、 16.64° 、 16.98° 、和 21.32° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

18. 根据权利要求3、16、和17中任一项所述的结晶形式E, 其中该结晶形式的特征在于至少五个在选自 4.1° 、 8.3° 、 12.70° 、 16.64° 、 16.98° 、和 21.32° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

19. 根据权利要求3和16至18中任一项所述的结晶形式E, 其中该结晶形式的特征在于在 4.1° 、 8.3° 、 12.70° 、 16.64° 、 16.98° 、和 21.32° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

20. 根据权利要求3至19中任一项所述的结晶形式A、结晶形式C、结晶形式D、或结晶形式E, 其中结晶形式为溶剂合物。

21. 根据权利要求3至20中任一项所述的结晶形式A、结晶形式C、结晶形式D、或结晶形式E, 其中结晶形式为水合物。

22. 根据权利要求1所述的单-氢溴酸盐, 其中该单-氢溴酸盐为结晶的, 且结晶形式为结晶形式B。

23. 根据权利要求22所述的结晶形式B, 其中该结晶形式的特征在于至少三个在选自 5.24° 、 7.98° 、 12.12° 、 19.42° 、 21.18° 、和 21.52° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

24. 根据权利要求22或23所述的结晶形式B, 其中该结晶形式的特征在于至少四个在选自 5.24° 、 7.98° 、 12.12° 、 19.42° 、 21.18° 、和 21.52° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

25. 根据权利要求22至24中任一项所述的结晶形式B, 其中该结晶形式的特征在于至少五个在选自 5.24° 、 7.98° 、 12.12° 、 19.42° 、 21.18° 、和 21.52° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

26. 根据权利要求22至25中任一项所述的结晶形式B, 其中该结晶形式的特征在于在 5.24° 、 7.98° 、 12.12° 、 19.42° 、 21.18° 、和 21.52° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。

27. 根据权利要求22至26中任一项所述的结晶形式B, 其中该结晶形式为异丙醇溶剂合物。

28. 一种医药组合物, 其包含根据权利要求1至27中任一项的氢溴酸盐和医药上可接受的载剂。

29. 一种治疗对象的与ROR γ 表达相关的疾病或病症的方法, 其包括向该对象施用根据权利要求1至27中任一项的氢溴酸盐或根据权利要求28的组合物。

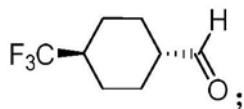
30. 根据权利要求29所述的方法, 其中该疾病或病症选自哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管炎、过敏性鼻炎、异位性皮肤炎、接触性皮肤炎、痤疮、囊性纤维化、同种异体移植排斥、多发性硬化症、硬皮病、关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、僵直性脊椎炎、全身性红斑性狼疮(SLE)、银屑病、桥本氏病、胰脏炎、自身免疫性糖尿病、I型糖尿病、自身免疫性眼部疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、局限性肠炎、炎性肠病

(IBD)、炎性肠综合征 (IBS)、干燥综合征、视神经炎、肥胖症、肝脂肪变性、与脂肪组织相关的发炎、胰岛素抵抗、II型糖尿病、视神经脊髓炎、重症肌无力、年龄相关性黄斑变性、干眼症、葡萄膜炎、格林-巴利综合征、银屑病、银屑病关节炎 (PsA)、类固醇抵抗哮喘、格雷夫斯病、巩膜炎、重度忧郁症、季节性情绪失调、PTSD、双相障碍、自闭症、癫痫、阿兹海默、与睡眠和/或昼夜节律改变相关的CNS病症、子宫内膜异位症、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS)、贝赛特氏症、皮炎、多发性肌炎、移植物抗宿主病、原发性胆汁性肝硬化、肝纤维化、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、结节病、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性多内分泌腺综合征I型、自身免疫性多内分泌腺综合征II型、乳糜泻、神经脊髓炎、幼年特发性关节炎、全身性硬化症、心肌梗死、肺动脉高压、骨关节炎、皮肤利什曼病、鼻腔鼻窦息肉病、和癌症。

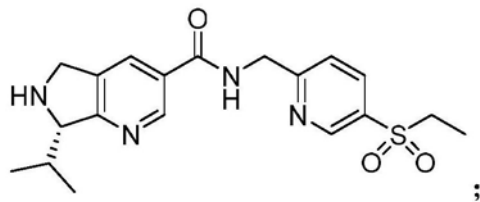
31. 根据权利要求30所述的方法,其中该疾病或病症选自哮喘、异位性皮炎、痤疮、克罗恩病、局限性肠炎、溃疡性结肠炎、干燥综合征、葡萄膜炎、贝赛特氏症、皮炎、多发性硬化症、僵直性脊椎炎、全身性红斑性狼疮 (SLE)、硬皮病、银屑病、银屑病关节炎 (PsA)、类固醇抵抗哮喘、和类风湿性关节炎。

32. 一种形成化合物1的单-氢溴酸盐的方法,其包括以下步骤:

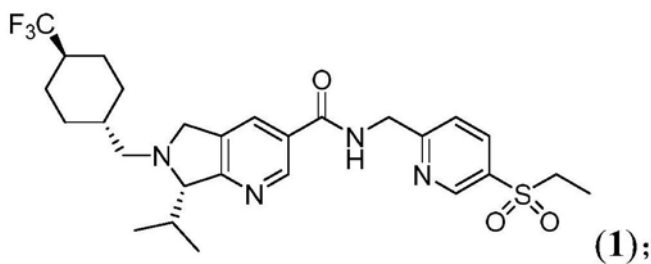
i) 使由下列结构式表示的醛化合物:



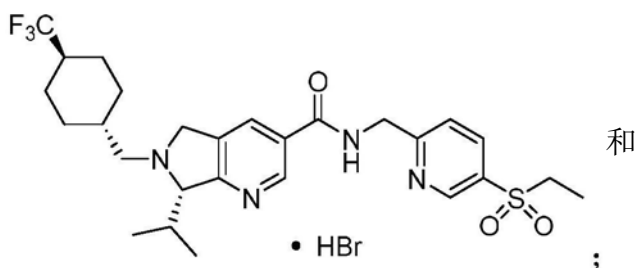
与由下列结构式表示的胺化合物进行还原性胺化:



其中该还原性胺化是在亚胺还原剂的存在下进行,以形成化合物1:



ii) 在形成化合物1之后,添加足够的氢溴酸以形成具有下式的化合物1的单-氢溴酸盐:



iii) 分离该化合物1的单-氢溴酸盐。

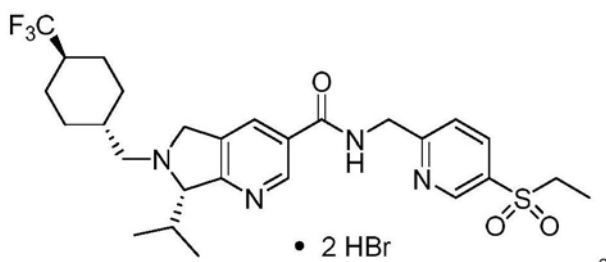
33. 根据权利要求32所述的方法, 其中在步骤ii) 中, 在添加氢溴酸之前, 将化合物1溶解于异丙醇与乙酸的混合物中。

34. 根据权利要求32或33所述的方法, 其中在步骤ii) 中, 经由添加该氢溴酸, 使该化合物1的单-氢溴酸盐沉淀。

35. 根据权利要求32至34中任一项所述的方法, 其中该胺化合物是由用叔胺碱处理该胺的酸盐形式而原位形成。

36. 根据权利要求32至35中任一项所述的方法, 其中该胺是由用二异丙基乙胺处理该胺的二盐酸盐形式而原位形成。

37. 根据权利要求32至36中任一项所述的方法, 其还包括步骤iv) 将所分离的该化合物1的单-氢溴酸盐溶解于溶剂中, 并添加至MTBE溶液和足量氢溴酸中, 以形成具有下式的化合物的结晶形式D双-氢溴酸盐:



38. 根据权利要求37所述的方法, 其中该溶剂为MeOH。

39. 根据权利要求32至38中任一项所述的方法, 其中该足量氢溴酸包含1至2重量当量的35%至55%氢溴酸或35%至55%在乙酸中的溴化氢。

40. 根据权利要求32至39中任一项所述的方法, 其中该亚胺还原剂为三乙酰氧基硼氢化钠。

41. 根据权利要求37至40中任一项所述的方法, 其中该双-氢溴酸盐为结晶形式D, 其特征在于至少三个在选自14.24°、15.24°、15.90°、18.54°、18.82°、和22.46°的2θ角处的x射线粉末衍射峰。

ROR γ 抑制剂

[0001] 相关申请

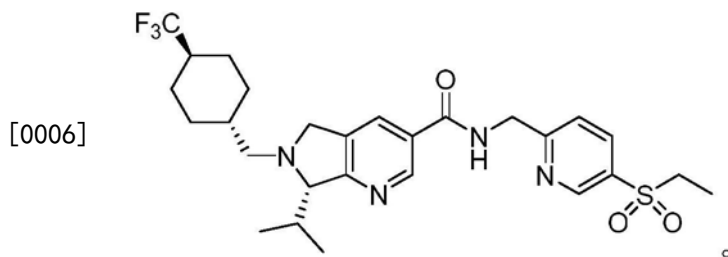
[0002] 本申请要求享有2017年7月24日提交的国际申请第PCT/CN2017/094043号的优先权的权益,其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 视网酸受体相关孤儿受体 (ROR) 是类固醇激素核受体超家族中的转录因子亚家族 (Jetten&Joo (2006) *Adv. Dev. Biol.* 2006, 16, 313-355)。ROR家族由ROR阿尔法 (ROR α)、ROR贝他 (ROR β)、和ROR伽玛 (ROR γ) 组成,它们各自由不同基因编码 (在人类中:分别为RORA、RORB、和RORC;在小鼠中:分别为rora、rorb、和rorc)。ROR含有大多数核受体所共有的四个主要结构域:N端结构域、由两个锌指模体所组成的高度保守DNA结合结构域 (DBD)、铰链结构域、和配体结合结构域 (LBD)。ROR γ 具有两种异形体:ROR γ 1和ROR γ 2 (亦称为ROR γ t)。ROR γ 1在各种组织中表达,包括胸腺、肌肉、肾、和肝,而ROR γ t仅在免疫系统细胞中表达。ROR γ t在胸腺形成和多种次级淋巴组织发育中具有关键作用,并且是Th17细胞分化的重要调节剂 (Jetten, 2009, *Nucl. Recept. Signal.*, 7:e003, doi:10.1621/nrs.07003, Epub 2009 Apr 3)。

[0004] Th17细胞是辅助性T细胞的子集,其优先产生促炎性细胞因子IL-17A、IL-17F、IL-21、和IL-22。Th17细胞和其效应分子诸如IL-17、IL-21、IL-22、GM-CSF、和CCL20,与多种自身免疫性和炎性疾病诸如类风湿性关节炎、全身性红斑性狼疮、多发性硬化症、银屑病、炎性肠病、过敏、和哮喘的发病机制相关 (Maddur等人, 2012, *Am. J. Pathol.*, 181:8-18)。它们对痤疮 (Thiboutot等人, 2014, *J. Invest. Dermatol.*, 134 (2):307-10, doi:10.1038/jid.2013.400; Agak等人, 2014, *J. Invest. Dermatol.*, 134 (2):366-73, doi:10.1038/jid.2013.334, Epub 2013 Aug 7)、与子宫内膜异位症相关的炎症 (Hirata等人, 2010, *Endocrinol.*, 151:5468-5476; Hirata等人, 2011, *Fertil Steril.*, Jul; 96 (1):113-7, doi:10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Epub 2011 May 20)、和许多其他病症,诸如多发性硬化症、类风湿性关节炎、癌症、代谢综合征、肥胖症、肝脂肪变性、胰岛素抵抗、和糖尿病 (Meissburger等人, 2011, *EMBO mol. Med.*, 3:637-651; Tosolini等人, 2011, *Cancer Res.*, 71:1263-1271, doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Epub 2011 Feb 8; Su等人, 2014, *Immunol. Res.*, 58:118-124, doi:10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 2014 Jan 9; Carmi等人, 2011, *J. Immunol.*, 186:3462-3471, doi:10.4049/jimmunol.1002901, Epub 2011 Feb 7; Chen等人, 2013, *Histopathology*, 63:225-233, doi:10.1111/his.12156, Epub 2013 Jun 6)的发病机制也很重要。

[0005] 化合物1为ROR γ 抑制剂,且对许多由ROR γ 所介导的疾病具有治疗性质。在美国专利第9266886号中举例说明化合物1,并且其具有下式:



[0007] 尽管化合物1具有商业化潜力,但其易氧化,尤其是在溶液中。这使得难以配制医药上可接受的盐和多晶型,以修改用于大规模制造和配制。因此,仍需要产生保留此强效抑制剂的替代形式。

发明内容

[0008] 在一个方面,本文提供化合物1的稳定氢溴酸盐形式。与其他盐形式不同,可以制备所公开的HBr盐,而几乎不需要考虑降解或几乎不需要考虑诸如在无氧气氛下工作的特殊注意事项。参见例如以下实施例部分。

[0009] 在另一个方面,公开化合物1的具体单-和双-氢溴酸结晶盐、和它们的制备方法。在五种表征的结晶盐形式中,发现形式D具有比其他固体形式显著较少的水分变化,并且在大规模合成下具有较高的可再现性,从而使得此形式为商业加工的具吸引力的选项。

[0010] 在产生双-氢溴酸盐期间,最初尝试采用从化合物1开始的两步骤方法。该方法涉及通过用氢溴酸处理来形成并分离单-氢溴酸盐,接着用氢溴酸进行第二独立处理步骤,以形成化合物1的双-氢溴酸盐。利用这种两步骤方法是因为最初尝试直接产生双-氢溴酸盐的经纯化版本(即,没有先分离单-溴酸盐)无法提供大批处理所需的期望纯度水平。所公开的两步骤方法需要在合成的最终步骤期间使用HBr和MeOH。这种转变导致因MeBr的产生的产物污染。随后通过将产物在乙酸异丙酯与水的混合物中浆化来解决该问题。因此,除了两步骤方法和形成单-和双-氢溴酸盐之外,本文公开从包含甲基溴和化合物1的结晶形式D双-氢溴酸盐的组合物中移除甲基溴的方法。

[0011] 还发现直接从化合物1形成所公开的双-氢溴酸盐的单步骤方法。在该方面,中和还原性胺化反应混合物,从而产生沉淀,提供呈游离碱的化合物1,其纯度高且产率良好,尤其在较大规模时。例如,在>3kg规模下进行反应,其中产率为98%,且纯度为>99面积%。参见例如实施例部分。由此可见,用足量氢溴酸处理提供期望双-氢溴酸盐,而不需使用MeOH。虽然没有观察到可检测的MeBr的污染,但此方法导致下列结晶形式的混合物的形成:形式E、形式F、与形式G。然而,此问题是通过将产物在乙酸异丙酯与水的混合物中浆化来解决,以提供化合物1的单一双-氢溴酸晶形,即形式D。因此,除了单步骤方法之外,本文提供将化合物1的双-氢溴酸盐的结晶形式E、F、和G转化成化合物1的D结晶形式双-氢溴酸盐的方法。

[0012] 本文还提供使用所公开的形式治疗由ROR γ 介导的疾病或病症的方法。

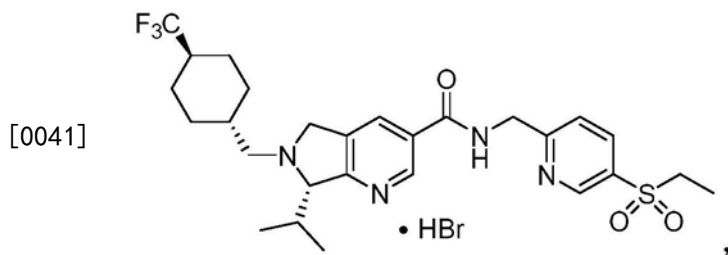
[0013] 附图简要说明

[0014] 图1描绘化合物1的形式A的X-射线粉末衍射图谱(XRPD)。

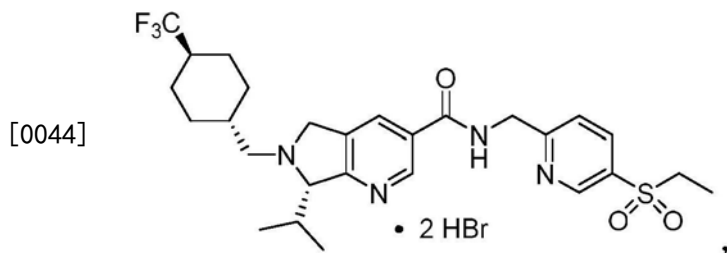
[0015] 图2描绘化合物1的形式A的差式扫描热量法(DSC)图谱。

[0016] 图3描绘化合物1的形式A的热重分析(TGA)图谱。

- [0017] 图4描绘化合物1的形式A的动态蒸气吸附 (DVS) 等温图。
- [0018] 图5描绘化合物1的形式B的X射线粉末衍射图谱 (XRPD)。
- [0019] 图6描绘化合物1的形式B的差式扫描热量法 (DSC) 图谱。
- [0020] 图7描绘化合物1的形式B的热重分析 (TGA) 图谱。
- [0021] 图8描绘化合物1的形式B的动态蒸气吸附 (DVS) 等温图。
- [0022] 图9描绘化合物1的形式C的X射线粉末衍射图谱 (XRPD)。
- [0023] 图10描绘化合物1的形式C的差式扫描热量法 (DSC) 图谱。
- [0024] 图11描绘化合物1的形式C的热重分析 (TGA) 图谱。
- [0025] 图12描绘化合物1的形式C的动态蒸气吸附 (DVS) 等温图。
- [0026] 图13描绘化合物1的形式D的X射线粉末衍射图谱 (XRPD)。
- [0027] 图14描绘化合物1的形式D的差式扫描热量法 (DSC) 图谱。
- [0028] 图15描绘化合物1的形式D的热重分析 (TGA) 图谱。
- [0029] 图16描绘化合物1的形式D的动态蒸气吸附 (DVS) 等温图。
- [0030] 图17描绘化合物1的形式E的X射线粉末衍射图谱 (XRPD)。
- [0031] 图18描绘化合物1的形式E的差式扫描热量法 (DSC) 图谱。
- [0032] 图19描绘化合物1的形式E的热重分析 (TGA) 图谱。
- [0033] 图20描绘化合物1的形式A、形式B、形式C、形式D、和形式E的X射线粉末衍射图谱 (XRPD) 重叠。
- [0034] 图21描绘化合物1的形式A、形式B、形式C、形式D、和形式E的差式扫描热量法 (DSC) 图谱重叠。
- [0035] 图22描绘化合物1的形式A、形式B、形式C、形式D、和形式E的热重分析 (TGA) 图谱重叠。
- [0036] 图23描绘依本文所述条件制造的化合物1的¹H-NMR谱。
- [0037] 图24描绘依本文所述条件制造的化合物1的单-氢溴酸盐形式B的¹H-NMR谱。
- [0038] 图25描绘依本文所述条件制造的化合物1的单-氢溴酸盐形式B的XRPD图谱。
- [0039] 详细描述
- [0040] 在一个方面, 本文提供单-氢溴酸盐, 其具有下式:



- [0042] 其中单-氢溴酸盐的纯度 > 95%, 诸如例如 > 96%、> 97%、> 98%、或 > 99%、或 99.5% 或高于 99.5%。
- [0043] 在另一个方面, 本文提供双-氢溴酸盐, 其具有下式:



[0045] 其中双-氢溴酸盐的纯度 $>95\%$ ，诸如例如 $>96\%$ 、 $>97\%$ 、 $>98\%$ 、 $>99\%$ 、或 99.5% 或高于 99.5% 。

[0046] 在其他方面，本文提供化合物1的结晶形式A、结晶形式B、结晶形式C、结晶形式D、和结晶形式E。

[0047] 在再其他方面，本文提供制造一种或多于一种本文所述的盐和结晶形式的方法。

[0048] 1. 定义

[0049] 当单独使用时，术语“形式A”是指化合物1的结晶多晶型形式A。术语“形式A”、“化合物1的形式A”、与“化合物1的结晶形式A”可互换使用。同样地，当单独使用时，术语“形式B”是指化合物1的结晶多晶型形式B。术语“形式B”、“化合物1的形式B”、与“化合物1的结晶形式B”可互换使用。同样地，当单独使用时，术语“形式C”是指化合物1的结晶多晶型形式C。术语“形式C”、“化合物1的形式C”、与“化合物1的结晶形式C”可互换使用。同样地，当单独使用时，术语“形式D”是指化合物1的结晶多晶型形式D。术语“形式D”、“化合物1的形式D”、与“化合物1的结晶形式D”可互换使用。同样地，当单独使用时，术语“形式E”是指化合物1的结晶多晶型形式E。术语“形式E”、“化合物1的形式E”、与“化合物1的结晶形式E”可互换使用。

[0050] 术语“非晶形”意指以非结晶状态或形式存在的固体。非晶形固体中分子无序排列，因此没有可分辨的晶格或晶胞，因此没有可界定的长程有序。固体的固态排序可通过所属技术领域中的已知标准技术，例如通过X射线粉末衍射(XRPD)或差式扫描热量法(DSC)确定。非晶形固体还可例如通过使用偏振光显微镜法的双折射，而与结晶固体区分。

[0051] 当用于提及化合物1的单-和双-氢溴酸盐形式和本文所述的多晶型形式，但不包括这些化合物的溶剂化形式时，“纯度”是以百分比表示，且可通过将化合物1的单-和双-氢溴酸盐形式的质量除以样品总质量、然后将此数字乘以100来计算。因此， 90% 纯或具有 90% 的纯度意指指定的化合物1的单-或双-氢溴酸盐形式、或指定的多晶型形式占样品的 90% 重量%。在一个方面，本文所述的盐和结晶形式的纯度为 $>90\%$ 重量%、 $>95\%$ 重量%、 $>97\%$ 重量%、和 $>99\%$ 重量%纯(例如 $>99.1\%$ 重量%、 99.2% 重量%、 99.3% 重量%、 99.4% 重量%、 99.5% 重量%、 99.6% 重量%、 99.7% 重量%、 99.8% 重量%、和 99.9% 重量%)。在一个方面，本文所述的盐和结晶形式的纯度为 $>90\%$ 重量%、 $>95\%$ 重量%、 $>97\%$ 重量%、和 $>99\%$ 重量%纯(例如 $>99.1\%$ 重量%、 99.2% 重量%、 99.3% 重量%、 99.4% 重量%、 99.5% 重量%、 99.6% 重量%、 99.7% 重量%、 99.8% 重量%、和 99.9% 重量%)，且不含其他盐或多晶型形式。

[0052] 当以面积定义纯度时，诸如 $>99\%$ 面积%，应理解的是，这是指经识别的化合物通过HPLC峰面积百分比所确定的纯度。

[0053] 术语“医药上可接受的载剂”是指不会不利地影响用其配制的化合物的药理活性，并且还对人类使用为安全的无毒载剂、佐剂、或载体。可用于本公开组合物的医药上可接受的载剂、佐剂、或载体包括但不限于：离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、硬脂酸镁、卵磷脂、血

清蛋白诸如人类血清白蛋白、缓冲物质诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物性脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质诸如硫酸鱼精蛋白、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(例如微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖单水合物、月桂基硫酸钠、和交联羧甲基纤维素钠)、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇、和羊毛脂。

[0054] 术语“疗法”、“治疗”和“处理”是指如本文所述的疾病或病症或其一种或多种症状的逆转、减轻、推迟发作、或抑制进展。实施方案在一个实施方案中,可在已发展出一种或多种症状后施用治疗,即治疗性处理。在其他实施方案中,可在没有症状的情况下施用治疗。例如,可在症状发作之前对易感性个体施用治疗(例如鉴于症状病史和/或鉴于遗传或其他易感性因素),即预防性处理。还可在症状已经缓解之后继续治疗,例如以降低发生或推迟复发的可能性。

[0055] 本文所述的结晶形式的X射线粉末衍射图谱的 2θ 值可能在仪器与仪器之间有些微变化,并且还取决于样品制备的变化和批次与批次之间的变化。因此,不应将本文所述的XRPD图谱/指定解读为绝对值并且其可变化 ± 0.2 度。

[0056] “实质上相同的XRPD图谱”意指出于比较目的,存在至少90%的所示的峰。还应理解的是,出于比较目的,容许这些所示的峰强度有一些变化,诸如 ± 0.2 度。

[0057] 2. 化合物

[0058] 在一个方面,本公开提供化合物1的结晶形式A、结晶形式B、结晶形式C、结晶形式D、和结晶形式E。

[0059] 在一个方面,化合物1的结晶形式A的特征在于至少三个、至少四个、或至少五个在选自 14.90° 、 20.28° 、 20.70° 、 22.00° 、 23.34° 、和 26.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。或者,化合物1的结晶形式A的特征在于在 2θ 角 14.90° 、 20.28° 、 20.70° 、 22.00° 、 23.34° 、和 26.46° 处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式A的特征在于至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个、至少二十个、至少二十一个、至少二十二个、至少二十三个、至少二十四个、至少二十五个、至少二十六个、至少二十七个、至少二十八个、至少二十九个、至少三十个、至少三十一、至少三十二个、至少三十三、至少三十四、至少三十五、至少三十六、至少三十七、或至少三十八个在选自表4的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式A的特征在于在 7.54° 、 8.04° 、 14.24° 、 14.90° 、 16.32° 、 20.28° 、 20.70° 、 22.00° 、 23.34° 、和 26.46° 处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式A的特征在于表4中的x射线粉末衍射峰。在另一个方面,化合物1的结晶形式A的XRPD图谱与图1所示的XRPD图谱实质上相同。在另一个方面,化合物1的结晶形式A的DSC图谱与图2所示的DSC图谱实质上相同。在另一个方面,化合物1的结晶形式A的TGA图谱与图3所示的TGA图谱实质上相同。在一个方面,化合物1的结晶形式A为具有一个或多个以上定义的XRPD峰的双-氢溴酸盐。

[0060] 在一个方面,化合物1的结晶形式B的特征在于至少三个、至少四个、或至少五个在选自 5.24° 、 7.98° 、 12.12° 、 19.42° 、 21.18° 、和 21.52° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。或者,化合物1的结晶形式B的特征在于在 2θ 角 5.24° 、 7.98° 、 12.12° 、 19.42° 、 21.18° 、和 21.52° 处

的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式B的特征在于至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个、至少二十个、至少二十一个、至少二十二个、至少二十三个、至少二十四、至少二十五、至少二十六、至少二十七、至少二十八、至少二十九、至少三十、至少三十一、至少三十二、至少三十三、至少三十四、至少三十五、至少三十六、至少三十七、至少三十八、至少三十九、至少四十、或至少四十一个在选自表5的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式B的特征在于在 3.94° 、 5.24° 、 7.98° 、 12.12° 、 16.64° 、 19.42° 、 21.18° 、和 21.52° 、 26.18° 、和 27.80° 处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式B的特征在于表5中的x射线粉末衍射峰。在另一个方面,化合物1的结晶形式B的XRPD图谱与图5所示的XRPD图谱实质上相同。在另一个方面,化合物1的结晶形式B的DSC图谱与图6所示的DSC图谱实质上相同。在另一个方面,化合物1的结晶形式B的TGA图谱与图7所示的TGA图谱实质上相同。在一个方面,化合物1的结晶形式B为具有一个或多个以上定义的XRPD峰的单-氢溴酸盐。在一个方面,化合物1的结晶形式B为具有一个或多个以上定义的XRPD峰的溶剂合物。在另一个方面,化合物1的结晶形式B为具有一个或多个以上定义的XRPD峰的异丙醇溶剂合物。在又另一个方面,化合物1的结晶形式B为具有一个或多个以上定义的XRPD峰的单-氢溴酸盐异丙醇溶剂合物。

[0061] 在一个方面,化合物1的结晶形式C的特征在于至少三个、至少四个、或至少五个在选自 20.28° 、 20.70° 、 23.18° 、 23.34° 、 25.24° 、和 26.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。或者,化合物1的结晶形式C的特征在于在 2θ 角 20.28° 、 20.70° 、 23.18° 、 23.34° 、 25.24° 、和 26.46° 处的x射线粉末衍射峰。在另一个方面,化合物1的结晶形式C的XRPD图谱与图9所示的XRPD图谱实质上相同。在另一个方面,化合物1的结晶形式C的DSC图谱与图10所示的DSC图谱实质上相同。在另一个方面,化合物1的结晶形式C的TGA图谱与图11所示的TGA图谱实质上相同。在一个方面,化合物1的结晶形式C为具有一个或多个以上定义的XRPD峰的双-氢溴酸盐。

[0062] 在一个方面,化合物1的结晶形式D的特征在于至少三个、至少四个、或至少五个在选自 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 18.54° 、 18.82° 、和 22.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。或者,化合物1的结晶形式D的特征在于在 2θ 角 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 18.54° 、 18.82° 、和 22.46° 处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式D的特征在于至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四、至少十五、至少十六、至少十七、至少十八、至少十九、至少二十、至少二十一个、至少二十二、至少二十三、至少二十四、至少二十五、至少二十六、至少二十七、至少二十八、至少二十九、至少三十、至少三十一、至少三十二、至少三十三、至少三十四、至少三十五、或至少三十六在选自表12的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式D的特征在于在 7.58° 、 9.02° 、 14.56° 、 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 17.16° 、 18.54° 、 18.82° 、 20.14° 、和 22.46° 处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式D的特征在于在 7.58° 、 9.02° 、 14.56° 、 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 17.16° 、 18.54° 、 18.82° 、 20.14° 、 22.46° 、

20.70°、21.02°、21.70°、24.36°、和24.58°处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式D的特征在于在7.58°、9.02°、14.56°、14.24°、15.24°、15.90°、17.16°、18.54°、18.82°、20.14°、22.46°、20.70°、21.02°、21.70°、24.36°、24.58°、25.66°、25.82°、26.51°、26.82°、29.68°、和33.70°处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式D的特征在于表12中的x射线粉末衍射峰。在另一个方面,化合物1的结晶形式D的XRPD图谱与图13所示的XRPD图谱实质上相同。在另一个方面,化合物1的结晶形式D的DSC图谱与图14所示的DSC图谱实质上相同。在另一个方面,化合物1的结晶形式D的TGA图谱与图15所示的TGA图谱实质上相同。在一个方面,化合物1的结晶形式D为具有一个或多个以上定义的XRPD峰的双-氢溴酸盐。在一个方面,化合物1的形式D为具有一个或多个以上定义的XRPD峰的水合物(例如二水合物)。在另一个方面,化合物1的形式D为双-氢溴酸盐,其为二水合物且具有一个或多个以上定义的XRPD峰。

[0063] 在一个方面,化合物1的结晶形式E的特征在于至少三个、至少四个、或至少五个在选自4.1°、8.3°、12.70°、16.64°、16.98°、和21.32°的2 θ 角处的x射线粉末衍射峰。或者,化合物1的结晶形式E的特征在于在2 θ 角4.1°、8.3°、12.70°、16.64°、16.98°、和21.32°处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式E的特征在于至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个、至少二十个、至少二十一个、至少二十二个、至少二十三个、至少二十四个、至少二十五个、至少二十六个、至少二十七个、至少二十八个、至少二十九个、至少三十个、至少三十一一个、至少三十二个、至少三十三个、至少三十四个、至少三十五个、或至少三十六个在选自表10的2 θ 角处的x射线粉末衍射峰。在另一替代方案中,化合物1的结晶形式E的特征在于表10中的x射线粉末衍射峰。在另一个方面,化合物1的结晶形式E的XRPD图谱与图17所示的XRPD图谱实质上相同。在另一个方面,化合物1的结晶形式E的DSC图谱与图18所示的DSC图谱实质上相同。在另一个方面,化合物1的结晶形式E的TGA图谱与图19所示的TGA图谱实质上相同。在一个方面,化合物1的结晶形式E为具有一个或多个以上定义的XRPD峰的双-氢溴酸盐。

[0064] 为了方便比较,将多晶型形式的XRPD、DSC、和TGA重叠显示于图20至图22。

[0065] 在一个方面,结晶形式A、结晶形式C、结晶形式D、或结晶形式E可各自独立地为溶剂合物,诸如例如用水溶剂化(即水合物)。

[0066] 3. 用途、配方、和施用

[0067] 在一个方面,提供治疗患有由ROR γ 介导的疾病或病症的对象(例如人类)的方法,其使用一种或多种所公开的化合物1的形式;或包含一种或多种所公开的化合物1的形式和医药上可接受的载剂的组合物。在一个方面,所公开形式的量使其有效作为在生物样品中或对象中的ROR γ 的反向激动剂或拮抗剂。在一些方面,配制所提供的组合物,以用于向需要此类组合物的对象施用。在一些方面,配制所提供的组合物,以用于向对象口服施用。

[0068] 本文所述的组合物可以口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、颊内、阴道、或经由植入的储器施用。如本文中所使用,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。

[0069] 任何特定对象的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括年龄、体重、整体健康、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、主治医师的判断、和所治疗的特定疾病的严重性。组合物中所提供的化合物的量还取决于组合物中的特定化合物。

[0070] 使用一种或多于一种所公开的化合物1的形式可治疗的疾病和病症包括但不限于由ROR γ 介导的炎性、代谢性、和自身免疫性病症。这些病症包括例如哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管炎、过敏性鼻炎、异位性皮肤炎、接触性皮肤炎、痤疮、囊性纤维化、同种异体移植排斥、多发性硬化症、硬皮病、关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、僵直性脊椎炎、全身性红斑性狼疮(SLE)、银屑病、桥本氏病、胰脏炎、自身免疫性糖尿病、I型糖尿病、自身免疫性眼部疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、局限性肠炎、炎性肠病(IBD)、炎性肠综合征(IBS)、干燥综合征、视神经炎、肥胖症、肝脂肪变性、与脂肪组织相关的发炎、胰岛素抵抗、II型糖尿病、视神经脊髓炎、重症肌无力、年龄相关性黄斑变性、干眼症、葡萄膜炎、格林-巴利综合征、银屑病、银屑病关节炎(PsA)、类固醇抵抗哮喘、格雷夫斯病、巩膜炎、子宫内膜异位症、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)、贝赛特氏症、皮炎、多发性肌炎、移植物抗宿主病、原发性胆汁性肝硬化、肝纤维化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、结节病、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性多内分泌腺综合征I型、自身免疫性多内分泌腺综合征II型、乳糜泻、神经脊髓炎、幼年特发性关节炎、全身性硬化症、心肌梗死、肺动脉高压、骨关节炎、皮肤利什曼病、鼻腔鼻窦息肉病、和癌症,包括但不限于肺癌、胃癌、乳癌、和结肠癌。

[0071] 还包括涉及个体的昼夜节律调节的病症,包括例如重度忧郁症、季节性情绪失调、创伤后压力症(PTSD)、双相障碍、自闭症、癫痫、阿兹海默症、和与睡眠和/或昼夜节律改变相关的其他中枢神经系统(CNS)病症。

[0072] 在一个方面,由所公开的化合物1的形式治疗的疾病和病症包括患者的例如哮喘、异位性皮肤炎、痤疮、克罗恩病、局限性肠炎、溃疡性结肠炎、干燥综合征、葡萄膜炎、贝赛特氏症、皮炎、多发性硬化症、僵直性脊椎炎、全身性红斑性狼疮(SLE)、硬皮病、银屑病、银屑病关节炎(PsA)、类固醇抵抗哮喘、和类风湿性关节炎。

[0073] 在一个方面,用所公开的化合物1的形式治疗人类对象,其中该形式以治疗一种或多于一种上述疾病和病症的量存在。

[0074] 在一个方面,用包含所公开的化合物1的形式的组合物治疗人类对象,其中该形式以治疗一种或多于一种上述疾病和病症的量存在。

[0075] 在一个方面,提供所公开的化合物1的形式用于制造用于治疗一种或多于一种上述疾病和病症的药剂的用途。

[0076] 在一个方面,提供所公开的化合物1的形式用于治疗一种或多于一种上述疾病和病症的用途。

[0077] 可与载体材料组合以产生剂型的所提供的化合物1的形式的量取决于待治疗的患者和具体施用方式。可配制所提供的组合物,使得可向接受这些组合物的患者施用剂量为0.001mg/kg体重/天至100mg/kg体重/天的抑制剂。

[0078] 任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括年龄、体重、整体健康、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、主治医师的判断、和所治疗的特定疾病的严重性。

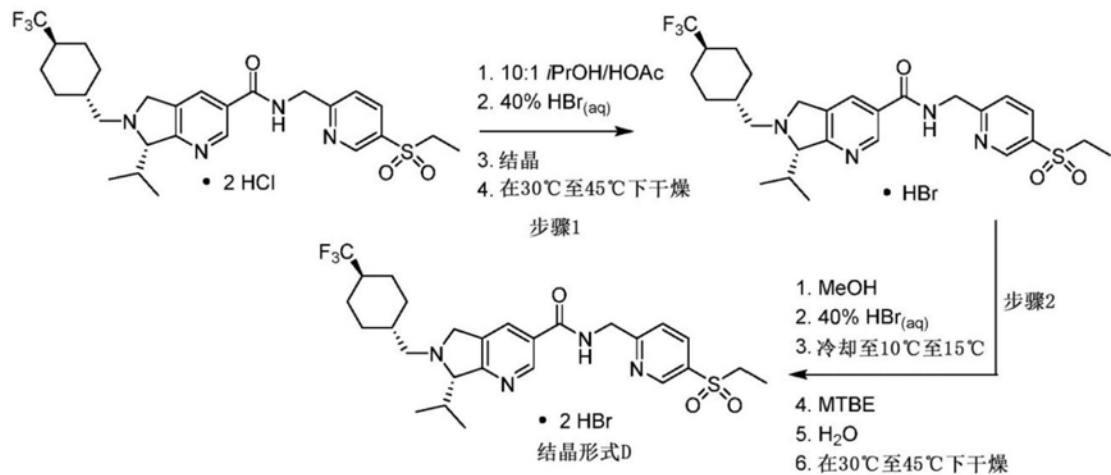
[0079] 4. 一般制备方法

[0080] 本文提供用于制备化合物1的单-和双-氢溴酸盐的方法。用于制备化合物1和前体材料的起始材料和合成方法例如美国专利第9266886号的一般程序B中所示,其内容以引用方式并入本文中。

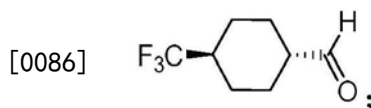
[0081] A. 两步骤方法

[0082] 最初发展两步骤方法以形成化合物1的双-氢溴酸盐。参见例如实施例部分的方案5,其一部分在此处是描绘为方案1。此方法包含首先形成并分离化合物1的单-氢溴酸盐,接着将单-氢溴酸盐转化成化合物1的双-氢溴酸盐。

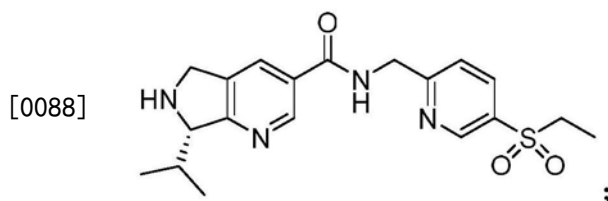
[0083] 方案1



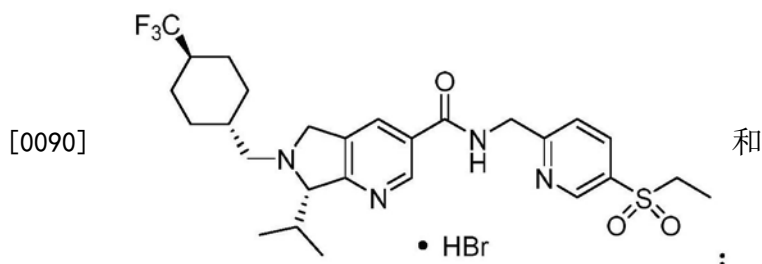
[0085] 因此,本文提供形成化合物1的单-氢溴酸盐的方法,其包括以下步骤:i) 使由下列结构式表示的醛化合物:



[0087] 与由下列结构式表示的胺化合物进行还原性胺化:

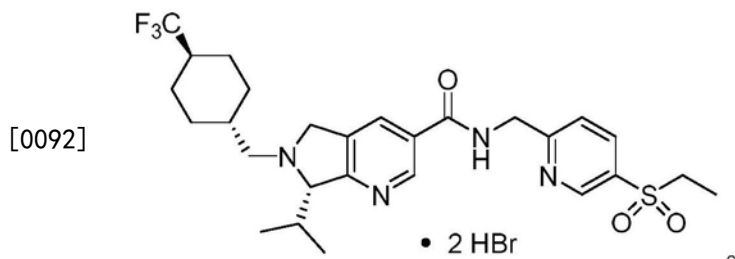


[0089] 其中该还原性胺化反应是在亚胺还原剂的存在下进行,以形成化合物1;ii) 在形成化合物1之后,添加足够的氢溴酸以形成具有下式的化合物1的单-氢溴酸盐:



[0091] iii) 分离该化合物1的单-氢溴酸盐。在一些例子中,化合物1的单-氢溴酸盐为非

晶形的。在一个方面,在步骤ii)中,在添加氢溴酸之前,将化合物1溶解于异丙醇与乙酸的混合物中。在另一个方面,在步骤ii)中,经由添加氢溴酸,使化合物1的单-氢溴酸盐沉淀。在一个方面,胺化合物是由用叔胺碱(例如三甲胺或二异丙基乙胺)处理该胺的酸盐形式(例如盐酸盐,诸如二盐酸盐)而于原位形成。在一个方面,上述方法还包括步骤iv)将所分离的化合物1的单-氢溴酸盐溶解于溶剂中(例如于MeOH中),并添加至MTBE溶液和足量氢溴酸中,以形成具有下式的化合物1的结晶形式D双-氢溴酸盐:



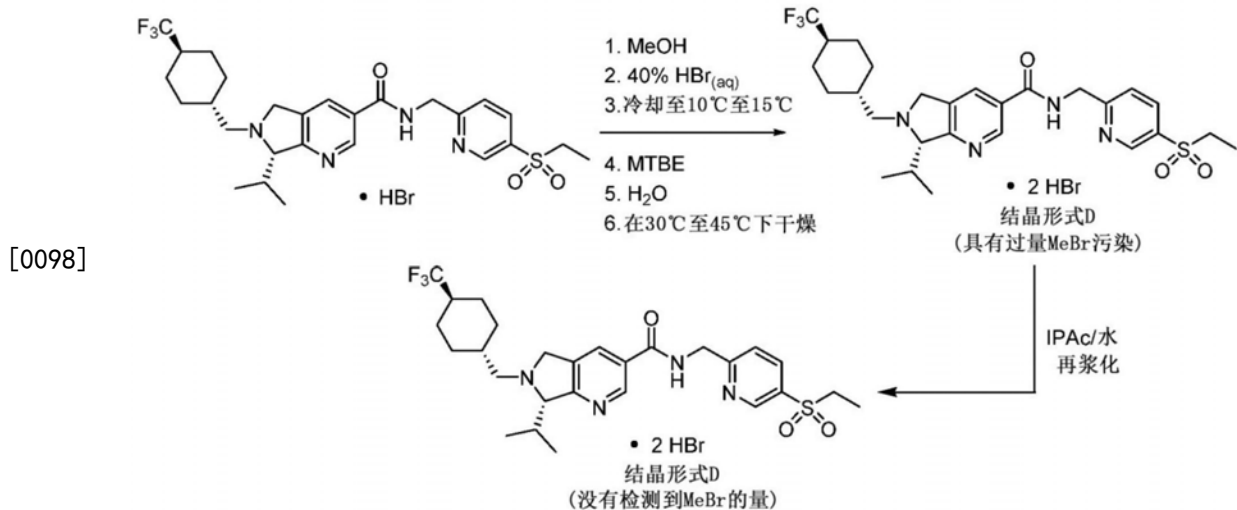
[0093] 在一个方面,在步骤iv)的溶液中接晶种。在一个方面,在步骤iv)中,于冷却时(例如于30分钟/5小时至6小时内冷却至5°C),使化合物1的结晶形式D双-氢溴酸盐从溶液中沉淀出来,并将其过滤。

[0094] 用于进行还原性胺化的还原剂是已知的且包括但不限于:三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、硼氢化钠(NaBH_4)、钯碳与 H_2 、和铂碳与 H_2 。参见例如March's Advanced Organic Chemistry,第五版,John Wiley&Sons 2001。在一个例子中,还原剂为 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。

[0095] 足以形成单-或双-氢溴酸盐的氢溴酸的量和浓度可以变化。例如,可以使用35%至55%氢溴酸、可以使用37%至53%氢溴酸、或可以使用40%至48%氢溴酸。在一个方面,使用40%或48%氢溴酸。氢溴酸的量可为0.8当量至1.4当量。例如,可使用0.9当量至1.3当量、1.0当量至1.3当量、或1.0当量至1.2当量。在一个方面,使用1.0当量或1.2当量的氢溴酸。在一个方面,使用1.2当量的40%氢溴酸。在另一个方面,使用1.0当量的48%氢溴酸。这些量和浓度独立地适用于单-和双-氢溴酸盐两者的形成步骤中。在一个方面,足以形成化合物1的单-和双-氢溴酸盐两者的氢溴酸的浓度和量均相同,并且包括在两步骤中均使用例如1.2当量的40%氢溴酸或1.0当量的48%氢溴酸。在一个方面,氢溴酸为溴化氢在乙酸中的混合物或氢溴酸水溶液。

[0096] 虽然此方法最初证明可用于形成期望产物,但HBr与MeOH的组合导致产物污染,即于最初分离产物中存在过量甲基溴。直到经过大量努力之后才发现,将产物在乙酸异丙酯与水的混合物中浆化可以有效移除过量甲基溴。虽然发现庚烷与水的混合物也有效,但是双-氢溴酸结晶形式D盐在乙酸异丙酯/水混合物中的溶解度较高,因此出于扩大规模的目的选择此混合物。此方法的示意图在如以下方案2所示。

[0097] 方案2



[0099] 因此,本文提供一种从包含甲基溴和化合物1的双-氢溴酸盐(例如化合物1的双-氢溴酸盐的结晶形式D)的组合物中移除甲基溴的方法,其包含:i)将该组合物在乙酸异丙酯/水的混合物或庚烷/水的混合物中浆化;和ii)从该乙酸异丙酯/水的混合物或该庚烷/水的混合物中分离该化合物的双-氢溴酸盐。

[0100] 在一个方面,从包含甲基溴和化合物1的双-氢溴酸盐的组合物中移除甲基溴包含将该组合物在包含0.25体积/体积%至2.5体积/体积%水的乙酸异丙酯混合物中浆化;和ii)从该乙酸异丙酯/水的混合物中分离该化合物的该双-氢溴酸盐。在一个方面,该混合物包含乙酸异丙酯,该乙酸异丙酯包含0.5体积/体积%至2.0体积/体积%的水、0.7体积/体积%至1.7体积/体积%的水、0.8体积/体积%至1.5体积/体积%的水、0.9体积/体积%至1.3体积/体积%的水、0.9体积/体积%至1.1体积/体积%的水、0.5体积/体积%、0.6体积/体积%、0.7体积/体积%、0.8体积/体积%、0.9体积/体积%、1.0体积/体积%、1.1体积/体积%、1.2体积/体积%、1.3体积/体积%、1.4体积/体积%、或1.5体积/体积%的水。

[0101] 在一些方面,在将组合物浆化之前,存在于组合物中的甲基溴大于45ppm、大于50ppm、大于55ppm、或大于60ppm。例如,存在于组合物中的甲基溴的量可为50ppm至1000ppm。在浆化之前,存在于组合物中的甲基溴的量是指存在于干燥组合物中的量,例如在浆化之前将组合物在大约-0.096MPa真空下干燥(例如在大约15°C至50°C下,诸如20°C至25°C)20小时或久于20小时。在另外的方面,在将组合物浆化之前,存在于组合物中的甲基溴大于45ppm、大于50ppm、大于55ppm、大于60ppm、或为50ppm至1000ppm;且混合物包含乙酸异丙酯,该乙酸异丙酯包含0.5体积/体积%至2.0体积/体积%的水、0.7体积/体积%至1.7体积/体积%的水、0.8体积/体积%至1.5体积/体积%的水、0.9体积/体积%至1.3体积/体积%的水、0.9体积/体积%至1.1体积/体积%的水、0.5体积/体积%、0.6体积/体积%、0.7体积/体积%、0.8体积/体积%、0.9体积/体积%、1.0体积/体积%、1.1体积/体积%、1.2体积/体积%、1.3体积/体积%、1.4体积/体积%、或1.5体积/体积%的水。

[0102] 在一些方面,从混合物中分离结晶形式D双-氢溴酸盐导致结晶形式D双-氢溴酸盐中存在少于45ppm的甲基溴。例如,在某些情况下,从混合物中分离结晶形式D双-氢溴酸盐导致结晶形式D双-氢溴酸盐中存在少于40ppm、少于30ppm、少于20ppm、少于10ppm、少于5ppm、或少于1ppm的甲基溴。在一个方面,从混合物中分离结晶形式D双-氢溴酸盐导致结晶形式D双-氢溴酸盐中存在具有低于检测水平的量的甲基溴。

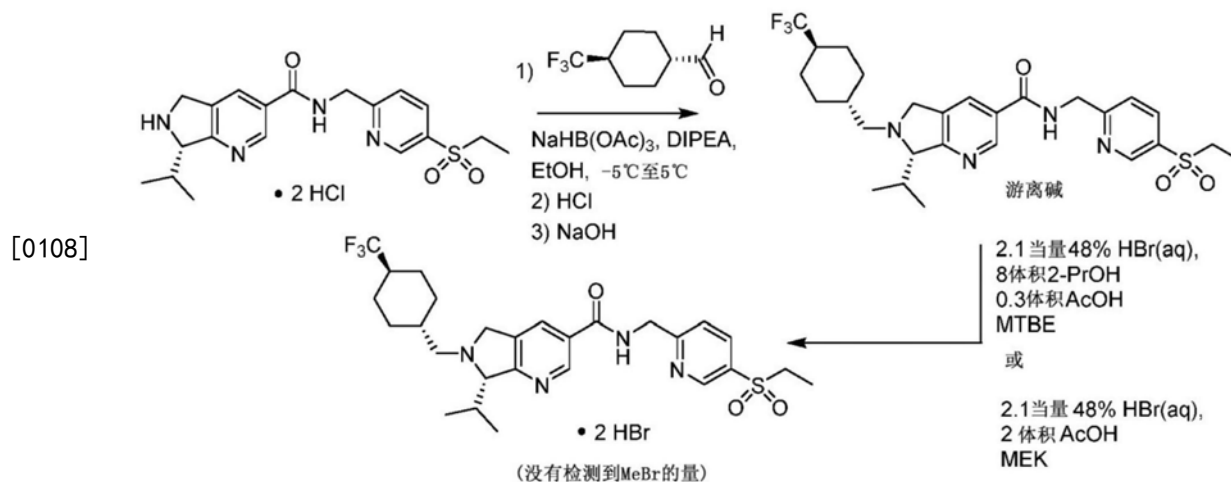
[0103] 在一些方面,从混合物中分离结晶形式D双-氢溴酸盐导致结晶形式D双-氢溴酸盐中存在少于45ppm、少于40ppm、少于30ppm、少于20ppm、少于10ppm、少于5ppm、或少于1ppm的甲基溴,或存在低于检测水平的量的甲基溴;且其中在将组合物浆化之前,存在于组合物中的甲基溴大于45ppm、大于50ppm、大于55ppm、大于60ppm,或为50ppm至1000ppm。在一些方面,从混合物中分离结晶形式D双-氢溴酸盐导致结晶形式D双-氢溴酸盐中存在少于45ppm、少于40ppm、少于30ppm、少于20ppm、少于10ppm、少于5ppm、或少于1ppm的甲基溴,或存在低于检测水平的量的甲基溴;其中在将组合物浆化之前,存在于组合物中的甲基溴大于45ppm、大于50ppm、大于55ppm、大于60ppm,或为50ppm至1000ppm;且其中混合物包含乙酸异丙酯,该乙酸异丙酯包含0.5体积/体积%至2.0体积/体积%的水、0.7体积/体积%至1.7体积/体积%的水、0.8体积/体积%至1.5体积/体积%的水、0.9体积/体积%至1.3体积/体积%的水、0.9体积/体积%至1.1体积/体积%的水、0.5体积/体积%、0.6体积/体积%、0.7体积/体积%、0.8体积/体积%、0.9体积/体积%、1.0体积/体积%、1.1体积/体积%、1.2体积/体积%、1.3体积/体积%、1.4体积/体积%、或1.5体积/体积%的水。

[0104] 于以下实施例部分中提供此两步骤方法的进一步详细程序。

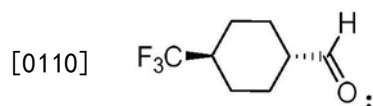
[0105] B. 单步骤方法

[0106] 还确定用于制备化合物1的双-氢溴酸盐的单步骤方法。在此例子中,发现在还原性胺化反应中,将溶剂从 CH_2Cl_2 切换成EtOH,接着中和该还原性胺化混合物,并且使所得游离碱沉淀会产生高度纯化的游离碱产物,或至少呈足够纯的形式,以使得可将其直接转化成双-氢溴酸盐,而不需要分离单-氢溴酸盐的分离步骤。此方法是描述于以下方案6中,其中一部分在此以方案3表示。

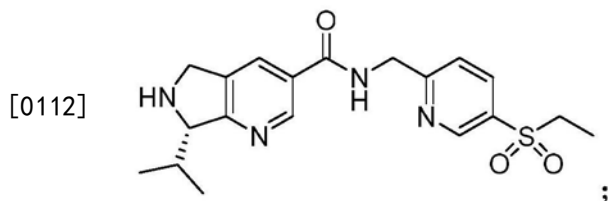
[0107] 方案3



[0109] 因此,在一个方面,本文提供用于制备化合物1的游离碱形式的替代方法,该方法包含:i) 使由下列结构式表示的醛化合物:



[0111] 与由下列结构式表示的胺化合物进行还原性胺化:



[0113] 其中该还原性胺化是在乙醇的存在下、且在亚胺还原剂的存在下进行；ii) 用酸淬灭该还原性胺化混合物的反应；iii) 用碱中和所得溶液，从而使该化合物的游离碱形式沉淀；和iv) 从该溶液中分离沉淀的化合物的游离碱形式。在一个方面，将醛化合物在乙酸异丙酯中的溶液添加至三烷基胺溶液中的亚胺还原剂和乙醇中的胺化合物的浆液中。在一个方面，用于淬灭反应的酸为盐酸。在一个方面，所使用的碱为碱水溶液，诸如氢氧化钠水溶液。在一个方面，该溶液是在步骤iii) 中中和至pH为5至7。在一个方面，胺化合物是由用叔胺碱处理该胺的酸盐形式（例如盐酸盐，诸如二盐酸盐）而于原位形成。

[0114] 再次，用于进行还原性胺化的叔胺是已知的且包括但不限于：三烷基胺，诸如二异丙基乙胺 (DIPEA或*i*Pr₂NEt) 和三甲胺 (TEA)。参见例如March's Advanced Organic Chemistry, 第五版, John Wiley&Sons 2001。在一个例子中，所使用的胺为DIPEA。

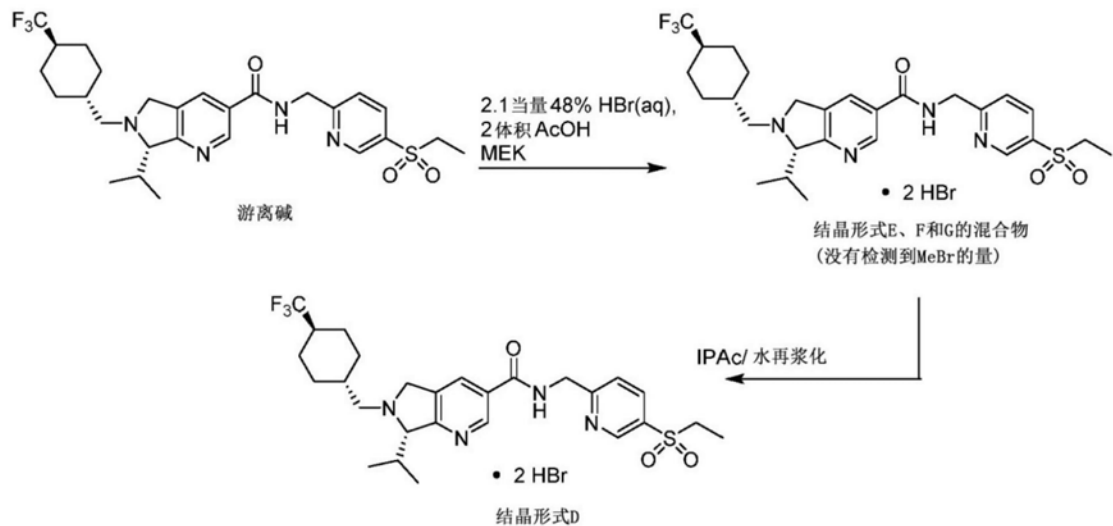
[0115] 再次，用于进行还原性胺化的还原剂是已知的且包括但不限于：三乙酰氧基硼氢化钠 (NaBH(OAc)₃)、硼氢化钠 (NaBH₄)、钯碳与H₂、和铂碳与H₂。参见例如March's Advanced Organic Chemistry, 第五版, John Wiley&Sons 2001。在一个例子中，还原剂为NaBH(OAc)₃。

[0116] 通过将足够的氢溴酸添加至游离碱中以形成双-氢溴酸盐，即可直接从游离碱制备双-氢溴酸盐（即不需要先分离单-氢溴酸盐）。在一个方面，由游离碱形成双-氢溴酸盐还包括添加异丙醇、MTBE、和乙酸的混合物。在另一个方面，由游离碱形成双-氢溴酸盐还包括添加乙酸和MEK的混合物。

[0117] 在此，足以形成双-氢溴酸盐的氢溴酸的量和浓度可以变化，但一般为2当量至5当量的例如35%至55%氢溴酸、37%至53%氢溴酸、或40%至48%氢溴酸。在一个方面，使用40%或48%氢溴酸。在一个方面，使用2当量至4当量、2当量至3当量、2当量至2.5当量、或2.1当量的40%或48%氢溴酸。

[0118] 虽然用此单步骤方法消除了在形成双-氢溴酸盐之前先分离单-氢溴酸盐的需求，且因为避免使用MeOH而没有因甲基溴的产物污染，但所形成的初始双-氢溴酸盐是确定为以结晶形式E、结晶形式F、和结晶形式G的混合物存在。未进一步表征形式F和形式G。为了克服此问题，发现将结晶形式在乙酸异丙酯/水中的混合物浆化结果是形成单一结晶形式D双-氢溴酸盐。参见例如以下方案4。

[0119] 方案4



[0120]

[0121] 因此,在一个方面,本文提供一种将化合物1的双-氢溴酸盐的结晶形式E、结晶形式F、和结晶形式G转化成结晶形式D双-氢溴酸盐的方法,其包含:i)将包含含有0.25体积/体积%至2.5体积/体积%的一种或多种结晶形式E、结晶形式F、和结晶形式G的组合物在乙酸异丙酯/水的混合物中的组合物浆化;和ii)从乙酸异丙酯/水的混合物中分离(例如经由过滤)该化合物的双-氢溴酸盐的结晶形式D。

[0122] 在一个方面,该混合物包含乙酸异丙酯,该乙酸异丙酯包含0.5体积/体积%至2.0体积/体积%的水、0.7体积/体积%至1.7体积/体积%的水、0.8体积/体积%至1.5体积/体积%的水、0.9体积/体积%至1.3体积/体积%的水、0.9体积/体积%至1.1体积/体积%的水、0.5体积/体积%、0.6体积/体积%、0.7体积/体积%、0.8体积/体积%、0.9体积/体积%、1.0体积/体积%、1.1体积/体积%、1.2体积/体积%、1.3体积/体积%、1.4体积/体积%、或1.5体积/体积%的水。

[0123] 在一个方面,存在于组合物中的形式E、形式F、和形式G的量大于90重量%,诸如大于91重量%、大于92重量%、大于93重量%、大于94重量%、大于95重量%、大于96重量%、大于97重量%、或大于98重量%、大于99重量%。

[0124] 在一个方面,在本文所述的方法中,当所形成的产物为结晶形式D双-氢溴酸盐时,该产物的特征还可以在于通过XRPD峰和本文所述的数据,例如通过至少三个、至少四个、或至少五个在选自 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 18.54° 、 18.82° 、和 22.46° 的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰;或通过在 2θ 角 14.24° 、 15.24° 、 15.90° 、 18.54° 、 18.82° 、和 22.46° 处的x射线粉末衍射峰;或通过至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个、至少十八个、至少十九个、至少二十个、至少二十一个、至少二十二个、至少二十三个、至少二十四个、至少二十五个、至少二十六个、至少二十七、至少二十八个、至少二十九个、至少三十个、至少三十一、至少三十二个、至少三十三、至少三十四、至少三十五个、或至少三十六个在选自表12的 2θ 角处的x射线粉末衍射峰;或通过表12中的x射线粉末衍射峰。

[0125] 同样地,本文所述方法中所述的结晶形式E、结晶形式F、和结晶形式G的特征还可以在于通过本文针对这些形式的各个所述的XRPD峰和数据。

[0126] 其他方法、化合物、和组合物描述于以下实施例部分中,并包括在本文中。

实施例

[0127] 提供下列非限制性实施例以进一步说明本公开。

[0128] 材料/方法

[0129] 差式扫描热量法 (DSC)

[0130] 使用TA Instruments 2920差式扫描热量计进行DSC。使用NIST-可追溯钢金属进行温度校准。将样品置入Tzero铝制卷边盘 (T0C), 并精确记录重量。将经称重且经配置为样品盘的铝盘置于槽的参考侧。各热分析图的数据采集参数和盘配置示于图中的影像中。热分析图上的方法代码为起始温度和结束温度以及加热速率的缩写; 例如(-30)-250-10意指“以10°C/min, 从-30°C至250°C”。

[0131] 热重分析 (TG)

[0132] 使用TA Instruments Q5000 IR热重分析仪进行TG分析。使用镍和Alumel™进行温度校准。将各样品置于铂盘中。将样品气密密封, 刺穿盖子, 然后插入TG炉中。将炉在氮下加热。各热分析图的数据采集参数示于图中。热分析图上的方法代码为起始温度和结束温度以及加热速率的缩写; 例如00-350-10意指“以10°C/min, 从环境°C至350°C”。

[0133] X射线粉末衍射 (XRPD)

[0134] 用PANalytical X'Pert PRO MPD衍射仪, 使用利用Optix长细焦点源产生的Cu辐射的入射光束收集XRPD图谱。使用椭圆形渐变多层镜使Cu K α X射线聚焦通过试样到达检测器。在分析之前, 分析硅试样 (NIST SRM 640e) 以验证Si 111峰的观察位置与NIST认证位置一致。将样品的试样夹在3- μ m厚的膜之间, 并以透射几何分析。使用光束截捕器、短的防散射延长端、和防散射刀刃, 以最小化由空气所产生的背景。使用入射和衍射光束的索勒狭缝, 以最小化轴向发散的扩展。使用位于距试样240mm处的扫描式位置感测检测器 (X' Celerator) 和Data Collector软件v.2.2b收集衍射图谱。各图谱的数据采集参数是示于此报告的数据部分中的影像上方, 包括镜之前的发散狭缝 (DS)。

[0135] 盐形式的形成和分析

[0136] 由于化合物1高度易氧化, 尤其在溶液中, 因此很难产生此化合物的稳定盐形式。

[0137] 在127种条件下进行盐/共晶体筛选, 其中有20种盐/共晶体共形成剂和七种溶剂系统。针对各个条件, 将大约20mg的化合物1分散于在玻璃小瓶中的选定溶剂中, 然后添加盐/共晶体共形成剂。在观察浆液后, 分离并分析所得固体。虽然分离出一些结晶固体并通过XRPD分析, 但还观察到可能与分解相关的变色 (表1)。通过HPLC-UV分析产生独特XRPD图谱的盐筛选实验, 并全部都被确定为主要由降解物组成。在严格氮气氛下的再制备和扩大规模的己二酸制备仍然主要产出降解物, 且未进一步研究。

[0138] 表1

试验 #		A	B	C	D	E	F	G
	酸, 摩尔比 (API/酸)	EtOH	ACN	丙酮	THF	THF/水 3:1	THF/水 1:1	EtOH/水 9:1
0	对照	YS	WS	OS	YS	OS	YD	WS
1	盐酸 (1:1)	YS	RD	RS	RG	OS	YE	YD
2	盐酸 (2:1)	OS	BS	OS	BG	RG	YE	YD
3	硫酸 (1:1)	YS	YD	RG	OG	OG	YE	YD
4	硫酸 (2:1)	YD	YG	RG	OG	OG	YE	YD
5	磷酸 (1:1)	YS	YG	RD	BG	BG	YE	WS
6	磷酸 (2:1)	YS	OG	RD	OG	BD	YE	YD
7	CH ₃ SO ₃ H (1:1)	YS	YD	YD	YG	YG	NT	YD
8	甲苯磺酸 *H ₂ O (1:1)	YS	YD	YD	YG	YG	NT	OD
[0139] 9	反丁烯二酸 (1:1)	YS	YS	OS	YS	BG	NT	OD
10	L-酒石酸 (1:1)	YS	BD	RD	YS	WS	NT	OD
11	顺丁烯二酸 (1:1)	RS	RD	BD	BG	BG	NT	OD
12	己二酸 (1:1)	YS	YS	YS	OS	OD	NT	OD
13	龙胆酸 (1:1)	YD	RD	BD	BG	RD	NT	OD
14	谷氨酸	YS	YS	OS	OS	BS	NT	WS
15	柠檬酸 (1:1)	YS	OD	OD	OG	BD	NT	OD
16	L-苹果酸 (1:1)	YS	YD	YS	YS	OS	NT	OD
17	DL-乳酸 (1:1)	OS	RD	OD	OS	WS	NT	OD
18	琥珀酸 (1:1)	YS	YS	WS	YS	OG	NT	OD
19	苯甲酸 (1:1)	YS	YD	OD	OS	OG	NT	OD
20	L-抗坏血酸 (1:1)	YS	OD	BS	OS	BG	NT	OD
注释	颜色:	(W)白色、(Y)黄色、(O)橙色、(R)红色、(B)棕色						
	物理形式:	(S)固体、(G)凝胶、(D)溶解、(E)乳液; NT=未测试						

[0140] 因为降解,除了HBr盐之外,盐筛选法无法成功识别化合物1的新形式的其他选项。虽然HCl和硫酸盐的降解性低于其他者,且最初确实证明为有希望的,但是需要额外的技术以减少其生产期间的氧化。例如,选择化合物1具有有限溶解度的溶剂系统用于形成HCl和硫酸盐,以限制氧化,同时提供足够的溶解度以促进转化成结晶盐。然而,此方法耗时且不

利于大规模制造方法。此外,发现对应的HBr盐不需要此类方法,这是因为其在氧气氛下为稳定的,且不会在制备期间或风干后降解。

[0141] 在方法期间,且如以下进一步详细描述,制备化合物1的单-和双-氢溴酸盐两者。虽然这两种形式在制备期间均不会降解,但单-氢溴酸盐较对应的双-氢溴酸形式吸收约两倍的水量。参见例如图8和图16。确实,双-氢溴酸盐展现出不大于5%重量变化。此是显著的优点,因为较高吸水性可导致储存寿命缩短、和非期望的转化成其他形式和/或降解。

[0142] 结晶形式的形成和分析

[0143] 由化合物1的非晶形氢溴酸盐在具有不同水活性的各种溶剂中开始进行浆化实验。发现总共有五种结晶氢溴酸盐形式(单-和双-HBr盐两者),并分类为形式A、形式B、形式C、形式D、和形式E。以下讨论此五种形式的各者的概要。根据美国专利第9266886号中的针对化合物2所述的一般程序B,制备化合物1的非晶形氢溴酸盐,其内容以引用方式并入本文中。

[0144] 在这些形式中,已证明化合物1的双-氢盐结晶形式D最适用,尤其是鉴于其优于其他四种形式的优点。首先,形式D的吸水性显著地低于其他形式。将例如形式D的DVS等温图(图16)与形式A(图4)、形式B(图8)和形式C(图12)比较。

[0145] 其次,从制造观点来看,发现形式D在大规模中具有可再现性。例如,在制备形式A期间,所产生的初始材料为油状物。虽然此最终转化成固体,但在工厂操作期间,经过油阶段,可能在大规模的产品形成时导致问题。此外,关于形式C和形式E,这些形式含有残留的丙酮,此对工厂API生产是无法接受的。

[0146] 最后,形式D具有高熔点。此容许在制造、运输、和储存期间增加稳定性。这五种氢溴酸盐形式的各个更具体细节如下。

[0147] 形式A和形式B

[0148] 将化合物1的非晶形HBr盐在各种溶剂中浆化。将50mg非晶形HBr盐在10°C下悬浮于乙酸乙酯(EA)、乙醇(EtOH)、甲基叔丁基醚(MtBE或MTBE)、乙酸异丙酯(IPAc)、甲基乙基酮(MEK)、和甲基异丁基酮(MIBK)溶剂(约10体积)中达20小时。在氮气保护下,从悬浮液中取出样品,并在50°C下干燥10分钟。所有残留固体仍为非晶形。

[0149] 检测不同水量的混合溶剂。将50mg非晶形HBr盐置于溶剂/水系统中,且将悬浮液在10°C下再浆化2天。过滤材料,并以湿式运行XRPD。然后将材料在50°C烘箱中干燥10分钟,经由XRPD分析干燥固体。以下表1a显示这些研究的结果。异丙醇为IPA。

[0150] 表1a

[0151]

溶剂	干燥前的形式	干燥后的形式
MtBE/水=97/3	形式A	形式A
MtBE/水=94/6	形式A	形式A
MtBE/水=90/10	形式A	形式A
EA/水=97/3	形式A	形式A
EA/水=94/6	形式A	形式A
EA/水=90/10	形式A	形式A
EtOH/水=97/3	澄清溶液	澄清溶液
EtOH/水=94/6	澄清溶液	澄清溶液

EtOH/水=90/10	澄清溶液	澄清溶液
IPA/水=97/3	形式B	形式B
IPA/水=94/6	形式B	形式B
IPA/水=90/10	形式B	形式B
IPAc/水=97/3	形式A	形式A
IPAc/水=94/6	形式A	形式A
IPAc/水=90/10	形式A	形式A

[0152] 形式A和形式B还可从非晶形化合物1开始制备,即游离碱形式而非HBr盐形式。在此例子中,确定形式A为双-氢溴酸盐,且确定形式B为单-氢溴酸盐。其形成的程序如下。

[0153] 针对经识别为双-氢溴酸盐的形式A,将1g非晶形游离碱(即化合物1)在RT(室温)下溶解/悬浮于10体积的乙酸乙酯中。然后在RT下逐滴添加40% HBr/水溶液(0.66X;2.00当量)。添加形式A的晶种,且将混合物冷却至10°C,并浆化过夜。然后过滤混合物,并在RT下干燥过夜。

[0154] 为了确认在较大规模下的形式A的形成,进行5g扩大规模实验。将5g形式B加至RT下的反应器中。在RT下逐滴添加10体积的EA/水=97/3,接着逐滴添加40% HBr/水溶液(0.2X;0.7当量)。添加形式A的晶种,并冷却至10°C。将系统用N₂保护,且将混合物搅拌过夜。过滤混合物,并在40°C含水烘箱中干燥。表2显示形式A的典型样品的分析数据。溴(Br)含量为21.1%,因此指示其为双-氢溴酸盐。IPA和EA含量证实形式A不是IPA或EA溶剂合物。

[0155] 表2

IPA残留溶剂	EA残留溶剂	IC的残留Br-(%)	纯度
13ppm	N.D.	21.1%	96.3%

[0157] 当直接从非晶形游离碱化合物1获得形式A(双盐)时,纯化结果不令人满意。因此,形式A主要由单-氢溴酸盐(形式B)产生。DVS扫描显示形式A在90%RH(相对湿度)下吸收约20%水。形式A在RT和50°C真空下是化学稳定的。然而,在50°C下损失一些结晶性(XRPD图谱略微改变)。此外,在盐形成过程期间,材料转变成油状物,然后转化成固体(形式A)。

[0158] 针对确定为单-氢溴酸盐的形式B,将1g非晶形游离碱(即化合物1)在RT下溶解/悬浮10体积的异丙醇中。逐滴添加35% HBr/AcOH(0.48X,1.15当量)至RT下的反应器中。添加形式B的晶种,且将混合物冷却至10°C,并浆化过夜。然后过滤混合物,并在RT下干燥过夜。

[0159] 为了确认单-氢溴酸盐形式B可由游离碱化合物1产生,进行扩大规模实验。将5g游离碱在RT下溶解/悬浮于10体积的IPA/3%水中。在RT下,逐滴添加35% HBr/AcOH(0.48X,1.15当量)至反应器中。添加形式B的晶种,且将混合物冷却至10°C。将混合物用N₂保护,并浆化过夜。过滤混合物,并在50°C下干燥5小时。表3显示形式B的典型样品的分析数据。如表3所示,IPA含量为约4%。在将固体在50°C下干燥后,固体转化成非晶形,且IPA含量降至3800pm。因此,形式B为潜在的IPA溶剂合物。形式B(或来自转化非晶形)固体的溴含量为12%。这证实形式B(或非晶形)固体为单盐,且不是稳定结构(由于转化)。DVS扫描显示形式B在90%RH下吸收约10%水。

[0160] 表3

	IPA残留溶剂	IC的残留 Br-(%)	纯度	XRPD形式
[0161]	约4% (形式B) 3800 ppm (非晶形)	12.0%	97.6%	形式B(湿) 非晶形(干)

[0162] 以下表4和表5提供形式A和形式B的代表性XRPD峰。

[0163] 表4-形式A

	2- θ	d(A)	高度	I%
[0164]	7.541	11.714	26	25.2
	8.04	10.9878	27	26.2
	10.495	8.4226	20	19.4
	13.061	6.773	22	21.4
	14.242	6.2136	26	25.2
	14.899	5.9413	55	53.4

$2-\theta$	d(A)	高度	I%
16.317	5.428	32	31.1
17.72	5.001	11	10.7
17.94	4.9403	15	14.6
18.648	4.7543	9	8.7
19.405	4.5705	13	12.6
19.542	4.5387	13	12.6
20.28	4.3752	103	100
20.699	4.2876	61	59.2
22	4.037	69	67
22.8	3.897	7	6.8
23.182	3.8337	46	44.7
23.341	3.808	73	70.9
23.745	3.744	13	12.6
25.084	3.5472	21	20.4
25.242	3.5253	26	25.2
26.02	3.4216	9	8.7
26.459	3.3658	55	53.4
27.121	3.2852	26	25.2
27.5	3.2407	2	1.9
28.981	3.0785	27	26.2
29.161	3.0599	27	26.2
29.381	3.0374	29	28.2
30.52	2.9266	6	5.8
30.82	2.8988	8	7.8
31.444	2.8427	12	11.7
32.322	2.7675	16	15.5
32.501	2.7526	17	16.5
32.784	2.7295	16	15.5
33.823	2.648	14	13.6
34.203	2.6194	13	12.6
34.799	2.5759	17	16.5
35.23	2.5454	8	7.8
35.457	2.5296	12	11.7

[0166] 表5-形式B

$2-\theta$	d(A)	高度	I%
3.94	22.4078	151	74
5.24	16.8507	117	57.4
6.897	12.8053	20	9.8
7.98	11.0698	204	100
10.622	8.3222	46	22.5
11.182	7.9062	15	7.4
12.119	7.2968	130	63.7
13.462	6.5718	11	5.4

[0167]

[0168]

2- θ	d(A)	高度	I%
14.02	6.3114	52	25.5
14.42	6.1374	8	3.9
14.861	5.9564	41	20.1
15.24	5.8089	5	2.5
15.58	5.6831	47	23
16.1	5.5004	79	38.7
16.641	5.3229	132	64.7
17.62	5.0294	65	31.9
18.56	4.7767	9	4.4
19.04	4.6573	51	25
19.42	4.567	143	70.1
20.48	4.333	75	36.8
21.18	4.1914	111	54.4
21.518	4.1262	113	55.4
22.681	3.9172	46	22.5
23.159	3.8374	80	39.2
23.74	3.7448	8	3.9
24.101	3.6896	65	31.9
24.58	3.6187	68	33.3
24.938	3.5676	68	33.3
25.34	3.5119	21	10.3
25.641	3.4713	58	28.4
26.181	3.401	87	42.6
26.9	3.3117	46	22.5
27.8	3.2065	88	43.1
28.36	3.1444	28	13.7
28.782	3.0993	75	36.8
29.678	3.0077	50	24.5
30.602	2.919	27	13.2
30.824	2.8984	32	15.7
31.138	2.8699	36	17.6
32.295	2.7697	29	14.2
33.118	2.7027	52	25.5
34.122	2.6254	15	7.4

[0169] 形式C和形式E

[0170] 如上所解释,在形式A的结晶实验期间,材料最初转化成油状物。在将油状物浆化数小时后,油状物逐渐转化成固体。虽然未确定其在此时是一个问题,但对工厂内操作而言,经过油阶段,可能在大规模的产品形成时导致问题。为了克服此潜在问题,探讨其他溶剂系统,最终导致发现一种新形式,即形式C。

[0171] 在这些实验中,将100mg单-氢溴酸盐形式B加至RT下的反应器中。添加10体积的丙酮/水=97/3;DCM/水=97/3;EtOH/水=97/3;或ACN/水=97/3至RT下的反应器中。在RT下逐滴添加40% HBr/水溶液(使HBr总量为2.0当量摩尔)。添加双-氢溴酸盐形式A的晶种,且将混合物冷却至5°C,并浆化过夜。结果示于下表6中。

[0172] 表6

[0173]

溶剂系统	形式

丙酮/水	形式C
DCM/水	形式A
EtOH/水	澄清溶液
乙腈/水	澄清溶液

[0174] 如上所示,EtOH/水或乙腈/水系统中没有固体产生。然而,DCM/水系统产生双盐(形式A),此实验也经过油状物。丙酮/水系统在没有油析问题下结晶,同时产生新形式(称为形式C)。经确定后,将形式C的形成优化如下。

[0175] 针对形式C,将1g非晶形单-氢溴酸盐形式B加至RT下的反应器中。在RT下逐滴添加10体积的丙酮/水=97/3,接着逐滴添加40% HBr /水溶液(使 HBr 总量为2.0当量摩尔)。添加形式C的晶种,将混合物冷却至5 $^{\circ}\text{C}$,并浆化2小时至3小时。将混合物在50 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥过夜。

[0176] 针对形式E,将1g非晶形单-氢溴酸盐形式B加至反应器中。在RT下将10体积的丙酮、接着将40% HBr /水溶液逐滴添加至RT下的反应器中(使 HBr 总量为2.0当量摩尔)。添加形式E的晶种,将混合物冷却至5 $^{\circ}\text{C}$,浆化过夜,然后在50 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥过夜。

[0177] 形式C的DVS扫描显示固体在90%RH下吸收9%水。在将形式C和形式E的湿滤饼在50 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥后,在干滤饼表面上发现一些褐色/黑色颗粒。虽然可通过干燥程序的优化(较低干燥温度和 N_2 的保护)来避免褐色/黑色颗粒,但此干燥程序无法完全移除残留的丙酮(固体中残留的丙酮>2.4%)。参见例如下表7。由于褐色/黑色颗粒和残留丙酮问题,未选择形式C或形式E(丙酮/水系统)作为用于API生产的最终形式。

[0178] 表7

观察干滤饼	Br含量	残留溶剂
白色固体	20.8%	丙酮: 2.4%
白色固体	22.4%	丙酮: 2.7%

[0180] 典型形式C样品的分析数据是显示于表8中。固体的溴含量大致为17.8%至22.4%。形式C在DSC扫描中,在50 $^{\circ}\text{C}$ 至100 $^{\circ}\text{C}$ 具有宽的吸热,且TGA扫描显示在此温度范围内2.3%重量损失。DVS扫描也显示固体在90%RH下吸收9%水。

[0181] 表8

残留溶剂	形式	Br含量	纯度
丙酮:1000ppm IPA: N.D. KF:2.8%	形式C	17.8%	99.2%

[0183] 典型形式E样品的分析数据是显示于表9中。

[0184] 表9

残留溶剂	形式	Br含量	回收率(ML)	纯度
丙酮: 5800ppm IPA: N.D. KF: 2.5%	形式E	n/a	97%	98.4%

[0186] 以下表10提供形式E的代表性XRPD峰。

[0187] 表10-形式E

2- θ	d(A)	高度	I%
4.1	21.5348	75	41
5.662	15.5969	17	9.3
5.801	15.2235	16	8.7
8.3	10.6434	157	85.8
11.781	7.5054	15	8.2
12.659	6.9866	183	100
14.008	6.3168	13	7.1
14.241	6.214	12	6.6
14.403	6.1446	13	7.1
14.677	6.0305	11	6
15.7	5.6398	16	8.7
16.34	5.4203	5	2.7
16.644	5.3219	26	14.2
16.98	5.2174	84	45.9
17.523	5.0569	12	6.6
18.388	4.8209	10	5.5
19.015	4.6635	9	4.9
19.16	4.6284	6	3.3
19.44	4.5624	5	2.7
20.02	4.4315	7	3.8
20.579	4.3123	17	9.3
21.323	4.1636	40	21.9
21.68	4.0957	30	16.4
21.9	4.0551	16	8.7
22.487	3.9506	10	5.5
22.914	3.8779	10	5.5
23.685	3.7535	11	6
24.18	3.6777	8	4.4
24.419	3.6422	22	12
24.779	3.5901	31	16.9
24.779	3.5901	31	16.9
25.72	3.4609	20	10.9
26.499	3.3608	10	5.5
27.041	3.2947	14	7.7
27.204	3.2753	17	9.3
28.14	3.1685	6	3.3
28.604	3.1181	13	7.1

[0188]

[0189] 形式D

[0190] 为了制备形式D,将1g非晶形单-氢溴酸盐形式B加至反应器中。添加在RT下的5体积的MeOH,直至固体完全溶解。在RT下添加40% HBr/水溶液(1.2当量)、接着8体积至9体积的MtBE,并接晶种。将混合物保持30分钟至1小时,在30分钟/5小时至6小时内冷却至5°C(两个分开的实验;快速/缓慢冷却速率),并浆化过夜。在2小时至3小时内添加14体积至15体积

的MtBE,将混合物浆化2小时至3小时、过滤、然后在45℃下干燥。

[0191] 如下进行形式D的扩大规模。将2g非晶形单盐形式B加至RT下的反应器中。添加5体积的MeOH,并确保固体完全溶解。在RT下逐滴添加40%HBr/水溶液(1.2当量),接着添加13体积的MtBE并接晶种(先添加4体积并接晶种,接着2体积并晶种,接着2体积并晶种,依此类推)。将混合物浆化半小时,在2小时内冷却至5℃,浆化过夜,在2小时至3小时内添加10体积的MtBE,且将混合物浆化过周末。然后过滤混合物,并在60℃和RT下干燥5小时。结果示于表11中。

[0192] 表11

批次	形式	纯度
1	形式D	99.5%
2	形式D	99.5%

[0194] 还可在包含丙酮/水(体积/体积为1:1)的浆化实验中,从化合物1的非晶形双-氢溴酸盐形式中分离出形式D。例如,将非晶形双-氢溴酸盐形式于丙酮/水(体积/体积为1:1)中的饱和溶液在环境条件下浆化一周,收获固体以获得形式D。丙酮与水的等体积混合物的水活性(a_w)为0.91。参见SSCI内部报告,Water Activity Calculations using UNIFAC Calculator,SR-20150515.01,日期为07/23/2015。当考虑无溶剂多晶型时,通过在给定温度和压力下的吉布斯自由能差异来确定两种多晶型的相对热力学稳定性。然而,当考虑水合物形式时,溶剂中的水活性有助于相对物理稳定性,因而有助于所得的形式。参见Qu H, Louhi-Kultanen M, Kallas J. Solubility and stability of anhydrate/hydrate in solvent mixtures. *Int J Pharm.* 2006;321:101-107和Zhu H, grant DJW. Influence of water activity in organic solvent+water mixtures on the nature of the crystallizing drug phase. 2. Ampicillin. *Int J Pharm.* 1996;139:33-43。此结果与呈水合物的形式D一致,且指示该水合物在 $a_w=0.91$ 下是稳定的。

[0195] 以下表12提供形式D的代表性XRPD峰。

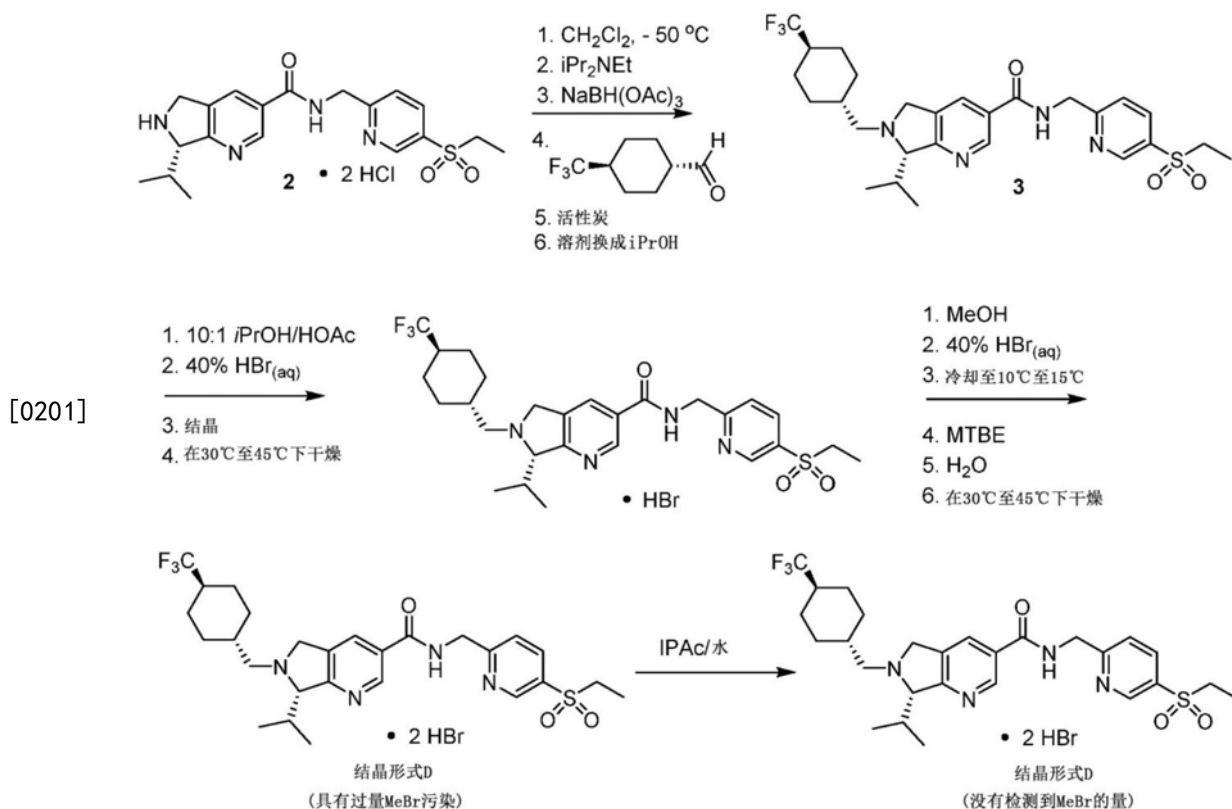
[0196] 表12-形式D

2- θ	d(A)	高度	I%
7.579	11.655	45	36
9.02	9.7963	64	51.2
13.403	6.6006	15	12
14.24	6.2147	85	68
14.562	6.0778	31	24.8
15.241	5.8087	125	100
15.9	5.5692	103	82.4
16.8	5.2729	22	17.6
17.162	5.1624	44	35.2
17.342	5.1092	26	20.8
18.54	4.7817	55	44
18.818	4.7117	53	42.4
19.279	4.6001	13	10.4
19.643	4.5157	20	16
20.14	4.4054	48	38.4
20.7	4.2873	49	39.2
21.02	4.2229	42	33.6
[0197] 21.699	4.0921	49	39.2
22.46	3.9553	88	70.4
23.362	3.8045	24	19.2
23.698	3.7513	17	13.6
24.362	3.6505	41	32.8
24.578	3.619	29	23.2
24.799	3.5873	11	8.8
25.237	3.526	35	28
25.406	3.503	18	14.4
25.659	3.4689	42	33.6
25.822	3.4474	59	47.2
26.102	3.411	25	20
26.506	3.36	27	21.6
26.82	3.3213	67	53.6
27.122	3.285	19	15.2
27.562	3.2336	10	8
28.004	3.1835	19	15.2
28.604	3.1182	20	16
29.679	3.0076	35	28
33.701	2.6573	48	38.4

[0198] 两步骤形成法

[0199] 在以下方案5中显示获得形式D的两步骤形成法。根据美国专利第9266886号中的一般程序B制备中间物2,其内容以引用方式并入本文。

[0200] 方案5



[0202] 将中间物2悬浮于二氯甲烷，并通过用二异丙基乙胺处理所释出的胺。将溶液冷却至 $-50\text{ }^\circ\text{C}$ ，随后用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 和醛处理。在完成还原性胺化反应之后，通过下列操作顺序分离双-氢溴酸。将3的二氯甲烷溶液用乙酸酸化、用活性炭处理、并过滤。将溶剂切换成异丙醇。添加40% HBr 水溶液(1.4当量)的，冷却至 $10\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $15\text{ }^\circ\text{C}$ 的，接晶种，和持续老化产生单- HBr 盐。通过离心分离此材料，并在 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $45\text{ }^\circ\text{C}$ 下在真空中干燥。然后通过将单盐溶解于甲醇中，添加1.1当量的40% HBr 水溶液，然后接晶种，接着添加 MTBE 和水，使单- HBr 盐转化成双- HBr 盐。通过过滤分离双- HBr 盐，并在 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $45\text{ }^\circ\text{C}$ 下在真空中干燥。最终产物经分离为双-氢溴酸盐形式D，其具有因 MeBr 的污染(在实验室规模下为大约40ppm或高于40ppm，且在100克或多于100克的工厂生产下为大约227ppm或高于227ppm)。

[0203] 在多次尝试和各种条件之后，发现将双-氢溴酸盐形式D在室温下从含1%水的乙酸异丙酯浆化有效地产生不含可检测量的甲基溴的双-氢溴酸盐形式D。庚烷与水的组合也移除甲基溴，但并未进一步研究此组合。以下提供得到这些结论的实验概要。

[0204] 基于先前研究，通过从 $\text{MeOH}/\text{MTBE}/\text{H}_2\text{O}=1.75$ 体积/12体积/0.15体积中再结晶，可以有效移除残留 MeBr 。然而，考虑到 MeOH 可能与化合物1中所含的 HBr 反应的潜在风险，尝试将 MTBE 作为唯一再浆化溶剂。在不同 N_2 气氛下进行两个反应：在大约 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $35\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌96小时，残留的 MeBr 分别为65ppm和40ppm。参见表13。在大约 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $35\text{ }^\circ\text{C}$ 下用20体积 MTBE 再浆化116小时后，两个反应中的残留 MeBr 均降至至少于50ppm。

[0205] 表13

[0206]

规模	条件	残留MeBr (ppm)	Br含量	产率	注
40 g	在30℃至35℃下用20体积MTBE再浆化,并以180rpm搅拌。调节至20℃至25℃。过滤、并干燥。一直用N ₂ 气球	164 (48 h)	21.1% (由KF校正)	94.1%	残留MeOH: 0.07% MTBE: 0.23%
		65 (96 h)			
		34 (114 h)			
		17 (140 h)			
40 g	在30℃至35℃下用20体积MTBE再浆化,并以180rpm搅拌。调节至20℃至25℃。过滤、并干燥。48小时后用N ₂ 流	180 (48 h)	21.4% (由KF校正)	93.8%	残留MeOH: 0.12% MTBE: 0.11%
		40 (96 h)			
		20 (116 h)			
		N.D (140 h)			

[0207] 然后在试验工厂研究中实行所发展的纯化方法,但由于残留的MeBr为227ppm而失败(限制:残留MeBr ≤ 40ppm)。因此,尝试其他溶剂(DCM、IPAc、和正庚烷)。经过探讨,发现DCM不是好的选择,因为晶形会变化,而晶形在大约20℃至30℃下在IPAc或正庚烷中搅拌3天后仍保持与形式D一致。因此在IPAc和正庚烷中进行关于如何移除残留MeBr的研究。参见表14。在搅拌23小时后,移除MeBr的效果没有差异(正庚烷:148ppm; IPAc:153ppm)。然而,由于双-氢溴酸盐形式D的溶解度略高于在正庚烷中的溶解度,因此选择IPAc作为再浆化溶剂。化合物1的双-氢溴酸盐结晶形式D的NMR数据如下:¹H NMR (500MHz, CD₃OD) : δ 9.12 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.22 (d, J=16Hz, 1H), 4.89 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.77 (d, J=17.5Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.37 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.04 (m, 5H), 1.45 (m, 2H), 1.33 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0208] 表14

[0209]

规模	条件	时间	残留MeBr	
			湿滤饼	经干燥滤饼
7 g	在20℃至25℃下在氮气球下,将7g与10体积IPAc再浆化	3 h	117	201
		6 h	140	216
		23 h	121	153
7 g	在20℃至25℃下在氮气球下,将7g与10体积正庚烷再浆化	3 h	120	201
		6 h	115	227
		23 h	110	148

[0210] 为了研究对IPAc/水混合物的水含量的影响,用不同的于IPAc中的水含量(0.25%、0.5%、1.0%、2.0%)进行反应。已发现水可改善移除MeBr的效率,且当使用1.0%

水时获得最佳结果(表15,第3项;搅拌6小时后的残留MeBr少于40ppm)。XRPD一致。

[0211] 表15

项目	规模	条件	时间	残留MeBr (ppm)		由KF校正的Br含量	注
				湿滤饼	经干燥滤饼		
[0212] 1	10 g	将10g与5体积含0.25%水的IPAc在20℃至25℃以150rpm再浆化	3 h	102	91	20.95% KF: 5.5%	残留 MeOH: N.D IPAc: 0.025%
			6 h	44	66		
			23 h	<40	<40		

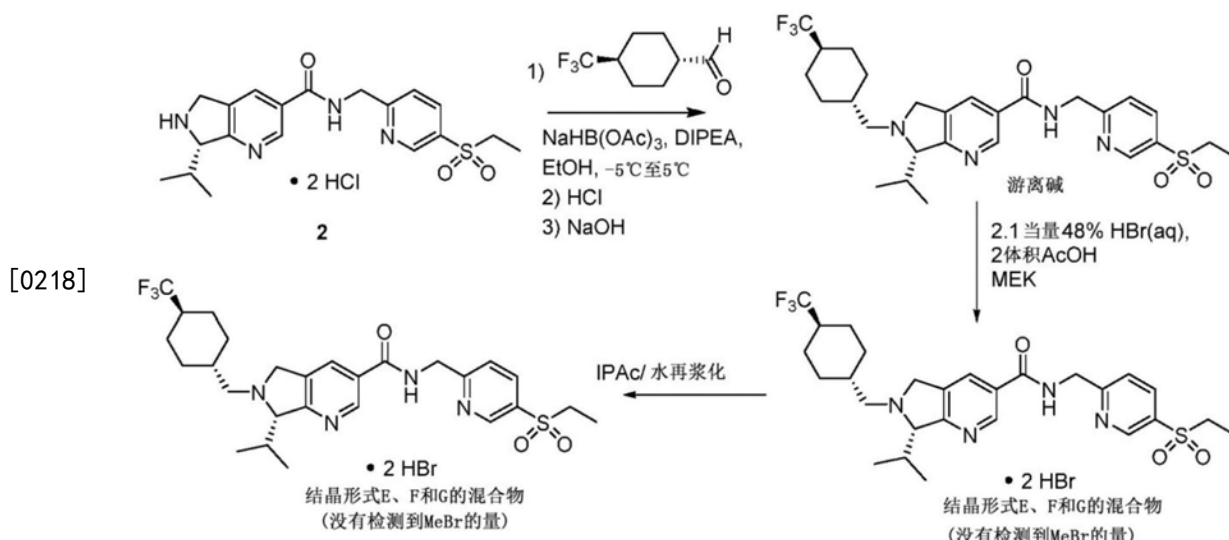
项目	规模	条件	时间	残留MeBr (ppm)		由KF校正的Br含量	注
				湿滤饼	经干燥滤饼		
[0213] 2	10 g	将10g的S与5体积含0.5%水的IPAc在20℃至25℃下以150rpm再浆化。	3 h	87	66	21.88% KF: 5.85%	残留 MeOH: N.D IPAc: 0.029%
			6 h	<40	51		
			23 h	ND	ND		
[0213] 3	10 g	将10g的S与5体积含1%水的IPAc在20℃至25℃下以150rpm再浆化。	3 h	<40	42	21.88% KF: 5.86%	残留 MeOH: N.D IPAc: 0.045%
			6 h	<40	<40		
			23 h	ND	ND		
[0213] 4	10 g	将10g的S与5体积含2%水的IPAc在20℃至25℃下以150rpm再浆化。	3 h	42	64	22.34% KF: 5.99%	残留 MeOH: N.D IPAc: 0.016%
			6 h	<40	<40		
			23 h	67	ND		

[0214] 随着解决过量甲基溴问题,也解决了两步骤方法的另一个缺点。即,两步骤方法也采用二氯甲烷作为还原性胺化程序的溶剂。在大规模制造时,由于空气和水质量条例,这需要严格管制。为了克服这些障碍,实现从化合物1的游离碱直接获得双-氢溴酸盐形式D的单步骤方法。

[0215] 单步骤形成法

[0216] 所采用的单步骤方法是显示于以下方案6中。再次根据美国专利第9266886号中的一般程序B制备中间物2。

[0217] 方案6



[0219] 典型反应可进行如下。在30加仑反应器中添加2 (5.12kg, 9.2mol, 1.0当量)。在罐中加入乙醇 (27.3L, 相对于三乙酰氧基硼氢化钠 (STAB) 为7体积) 和DIPEA (3.57kg, 27.6mol, 相对于2为3当量)。在没有搅拌下将DIPEA/EtOH的溶液添加至装有2的反应器中。在反应器中形成的胺盐酸盐混浊使得难以看到浆液, 因此使批料在不搅拌下静置直至混浊消散。35分钟后, 混浊消散, 并温和搅拌混合物。固体已在一小时内溶解。将批料在 10°C 下温和搅拌过夜, 然后将2从反应器中沥出至罐中。

[0220] 在 -5°C 下, 用夹套向反应器中加入STAB (3.91kg, 18.4mol, 2当量) 和预先制造的DIPEA (2.383kg, 18.4mol, 2当量) 与乙醇 (27.2L, 相对于STAB为7体积) 的溶液。使混合物在20分钟内冷却至 0°C 。在27分钟内添加2于DIPEA/EtOH中的溶液, 接着在45分钟内添加游离醛于IPAc中的溶液。添加醛期间的最高温度为 3.7°C 。将混合物搅拌1小时, 并取样确定反应完成。

[0221] 通过在33分钟内添加1N的HCl (31.2L, 相对于STAB为8体积) 终止反应。在此添加期间, 温度升至 11°C 。固体在此淬灭反应期间溶解, 并搅拌溶液1小时。将淬灭的反应转移至设定在 10°C 的100加仑的具有夹套的Pfaudler玻璃衬里反应器中。在100加仑反应器中加入1N的NaOH溶液 (31.2L, 相对于STAB为8体积)。在此添加之后, pH从大约5升至大约6, 并且有固体沉淀。为了方便, 让游离碱浆液在大约 10°C 下搅拌过夜。然后将批料转移至配备有紧密编织布的加压过滤器。在偶尔搅拌下进行初次过滤, 并且批料在约4小时内排除液体。用DI水 ($2 \times 16\text{L}$) 和1:1乙醇/DI水 (16L) 洗涤反应器和滤饼。每次洗涤大约30分钟。将湿滤饼在8psig的氮气下调湿2小时, 然后在夹套温度 35°C 下干燥。通过KF分析法监测干燥。湿滤饼含有21%水, 且干滤饼在取出之前含5.4%水。产率为4.97kg (98%)。产物的HPLC分析为99.7面积%。NMR重量测定为90.8重量% (图23) 且最终KF分析为4.7%水。游离碱的燃烧残留物 (ROI) 分析指示其具有0.2%残留无机材料。

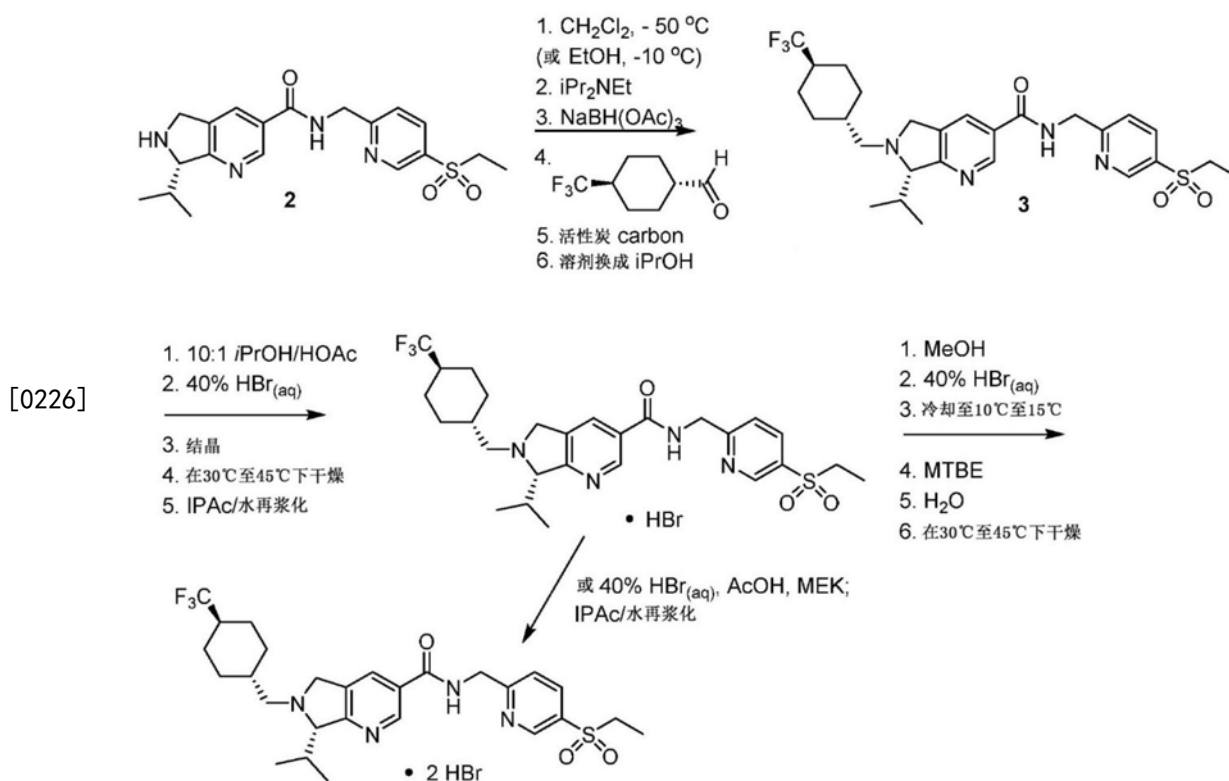
[0222] 然后可通过例如使游离碱 (0.8026g) 与乙酸 (2体积, 1.6052ml) 接触, 且将混合物以250RPM搅拌, 在 30°C 下加热, 来将材料转化成双-氢溴酸盐。然后在9分钟内逐滴添加48% HBr溶液 (0.3438ml, 2.1当量)。然后在50分钟内添加MEK (4.816ml, 6体积), 且将反应用双-氢溴酸盐形式D接晶种。以每5分钟2ml缓慢添加MEK (8.000ml, 10体积)。然后将混合物在1小时内冷却至 5°C 、过滤、用MEK ($2 \times 3.21\text{ml}$) 润洗、并在 40°C 下真空烘箱中干燥21小时, 以提供

双-氢溴酸盐形式E、形式D、和形式F的混合物。还以2.5kg规模完成此程序。未进一步表征这些形式。应注意的是,乙酸/MEK(或乙酸/丙酮)的混合物防止产物油析并且防止MeBr产生。为了获得单一结晶形式,将这些形式的混合物在具有1%水的乙酸异丙酯中浆化,其给出双-氢溴酸盐形式D,其中产率为98%,纯度为>99面积%。

[0223] 替代形成法

[0224] 作为替代,还可组合单步骤方法和两步骤方法的部分。例如,可在单-和双-氢溴酸盐形式两者的产物形成中,使用两步骤方法中的IPAc/水再浆化程序,以移除残留的甲基溴。用于还原性胺化的溶剂还可为EtOH而非二氯甲烷,且碱可以为*i*Pr₂Net。代表性方法显示于以下方案3中。

[0225] 方案3



[0227] 例如,使用EtOH/DIPEA条件形成单-溴化氢产物的大规模方法如下。可根据上述程序制造化合物3。接下来,在30加仑的Pfaudler玻璃衬里反应器中加入3游离碱(4.959kg, 8.97mol, 1.0当量)和异丙醇(49.5L, 10体积)。将乙酸(1.49L, 0.3体积)加至搅拌混合物中。在16分钟内将氢溴酸水溶液(48%, 1.664kg, 9.87mol, 1.1当量)添加至混合物中,且将混合物在室温下搅拌32分钟。然后在48分钟内将批料温热至40°C。此时未观察到固体。在5小时内将批料冷却至6.7°C。在冷却1.5小时(10.6°C)后注意到结晶。为了方便,将批料在5°C下搅拌过夜。将浓稠浆液转移至配备有常规编织布的加压过滤器。在1小时内排除批料的液体。用IPA(2×17.5L)洗涤反应器和滤饼。搅拌湿滤饼使其成球状,因此将其在氮气压力下,在30°C下用夹套调湿过夜。一些批料过夜后会熔化并通过滤布。打开过滤器,并且用一些力将残留物自过滤器刮下。将残留物在35°C真空烘箱中托盘干燥。批料在22小时内完全干燥,但需要用研杵压碎材料。产率为4.556kg(80%)。KF分析显示材料具有2.97%水。材料的滴定显示HBr含量为11.4%。HPLC分析为99.8面积%,且NMR重量测定为91.7重量%(图24)。

XRPD分析与先前批次中观察到的形式B一致。参见图25。然后可依据上述程序发生转化至双-氢溴酸盐。

[0228] 虽然已经描述许多这些实施方案,但显而易见的是,可以改变我们的基本实施例以提供利用本公开的化合物和方法的其他实施方案。因此,应理解的是,本公开的范围是由所附的权利要求的范围界定,而不由以举例方式表示的具体实施方案界定。

[0229] 本申请案通篇引用的所有参考文献(包括文献参考、公告的专利、公开的专利申请、和同在审查中的专利申请)的全部内容在此以引用方式明确地并入本文中。除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语均符合所属技术领域普通技术人员普遍已知的定义。

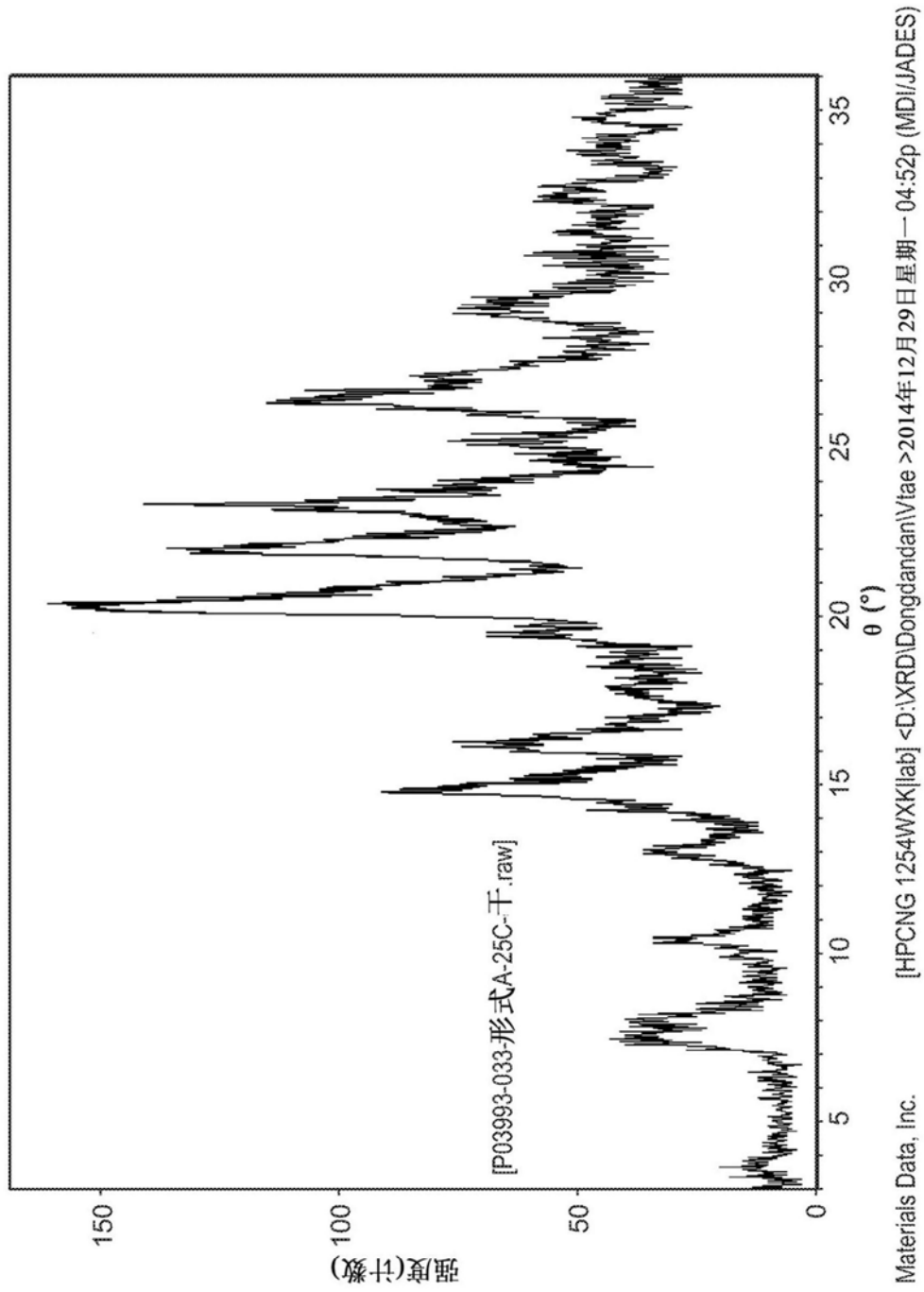


图1

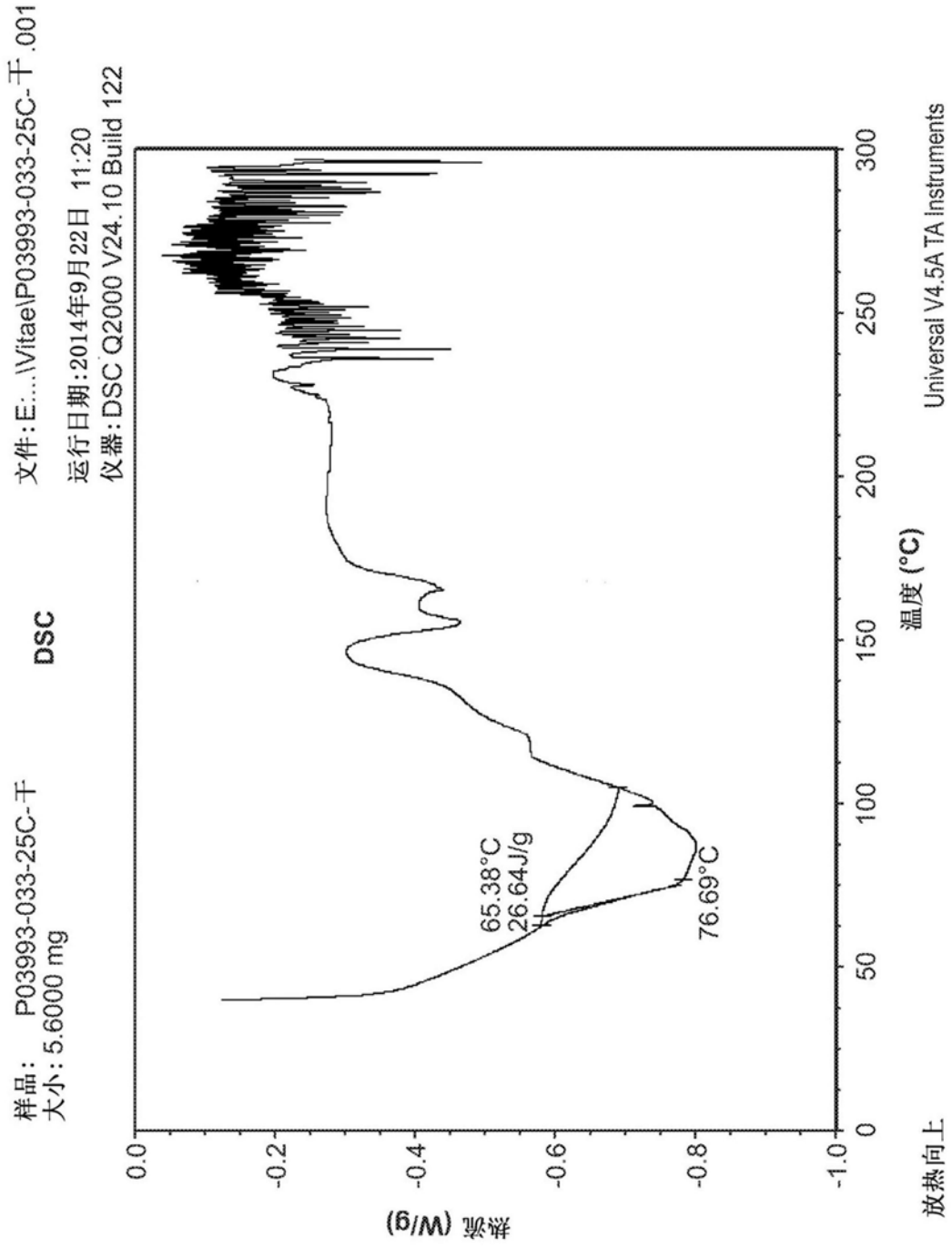


图2

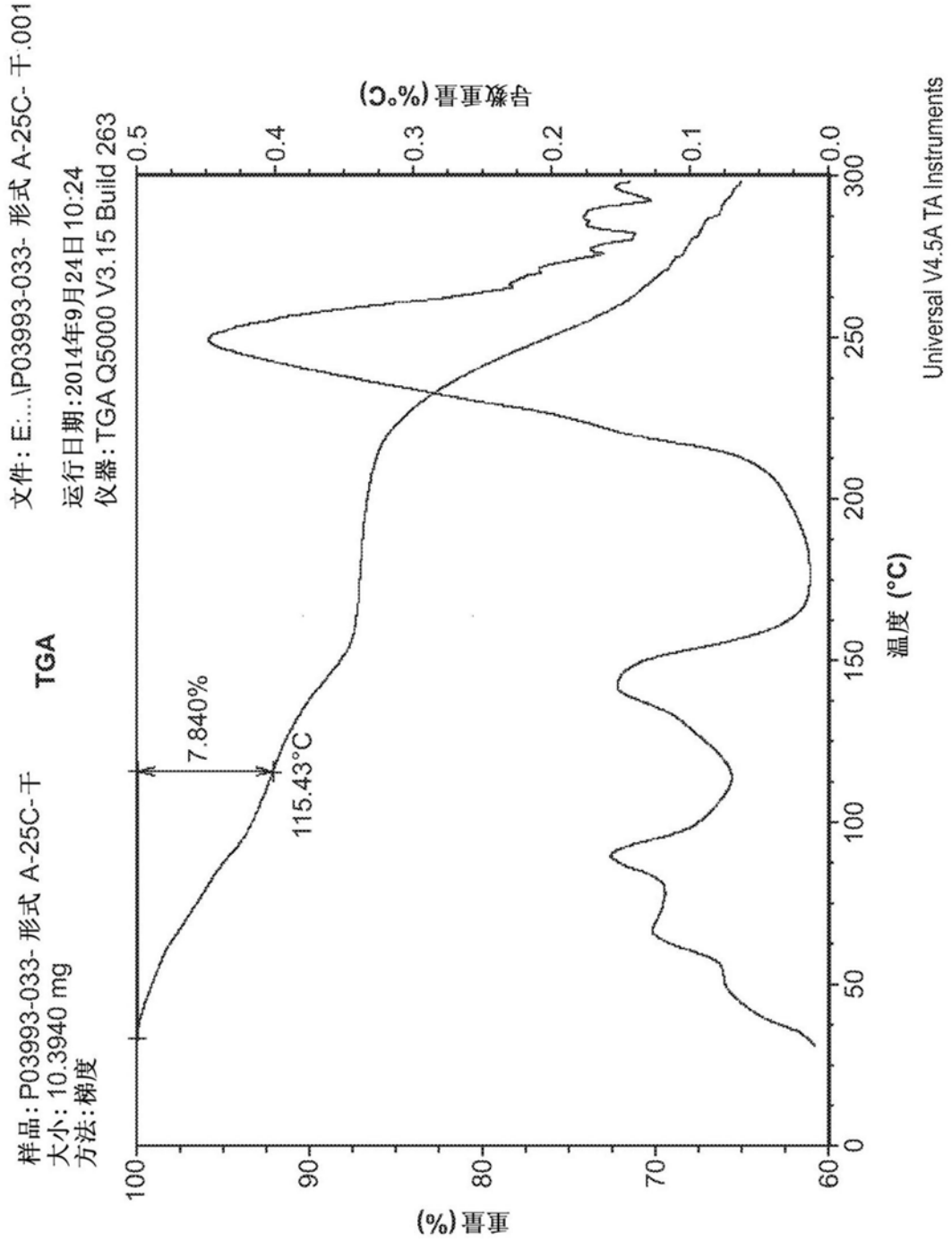


图3

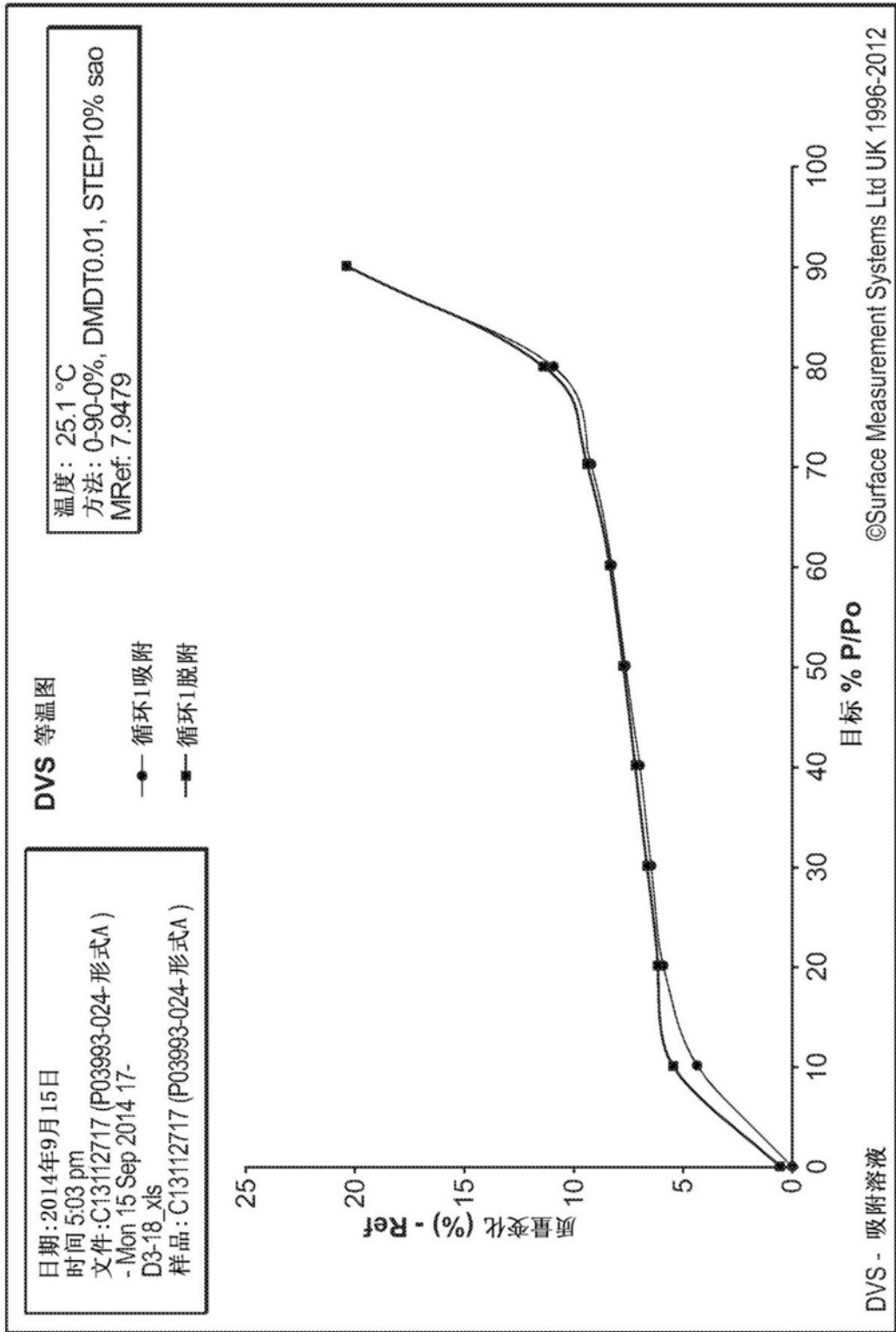


图4

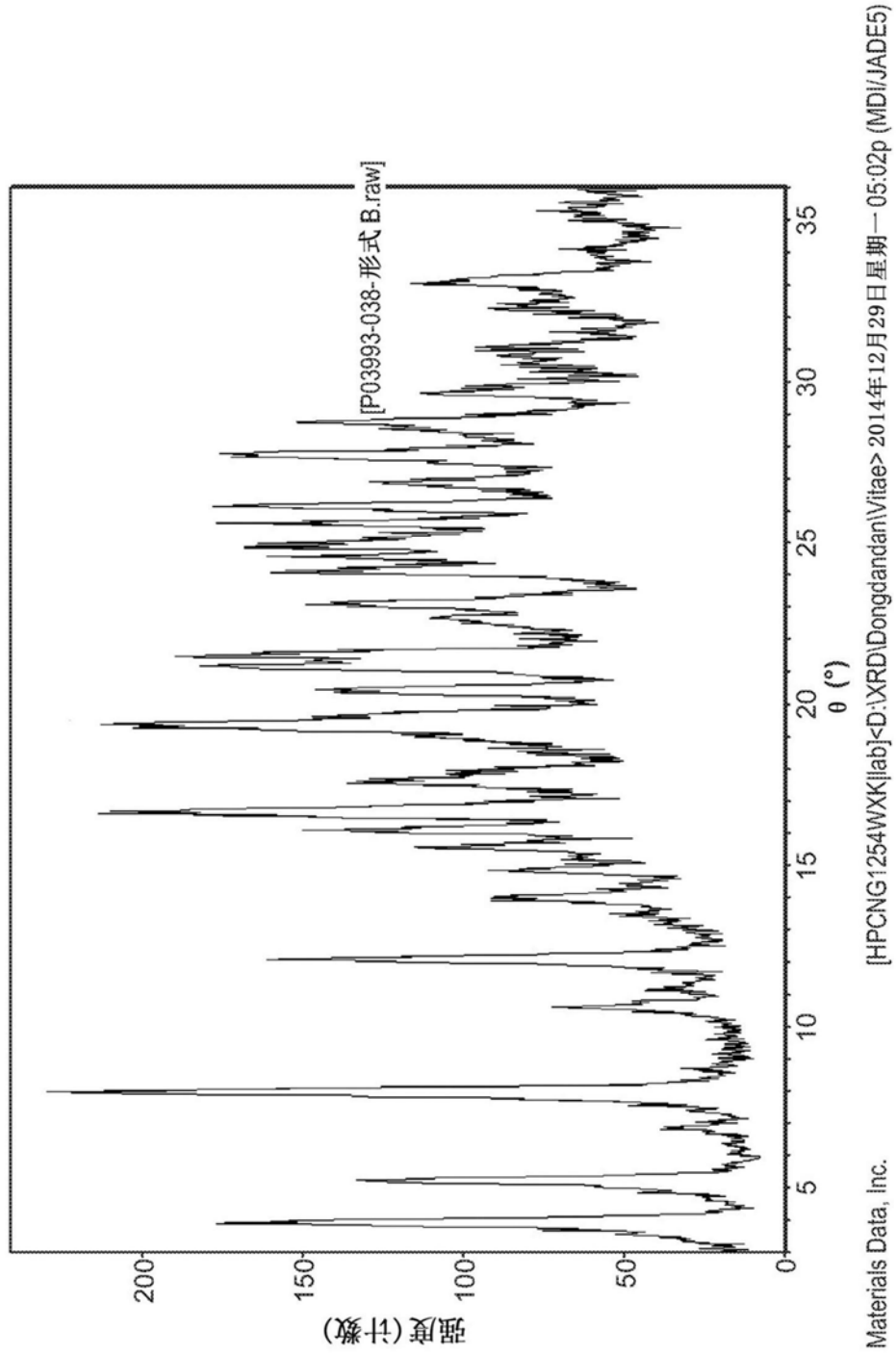


图5

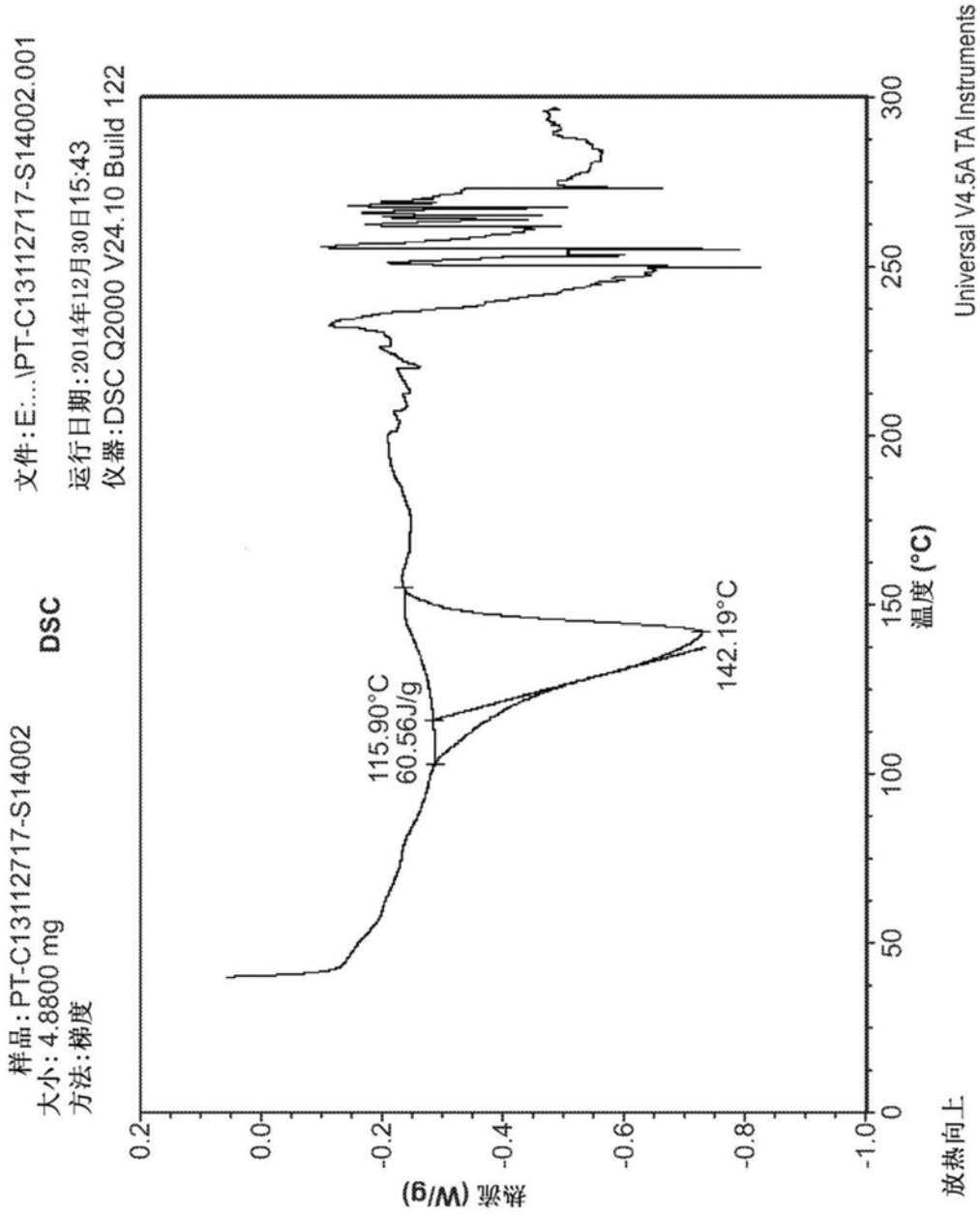


图6

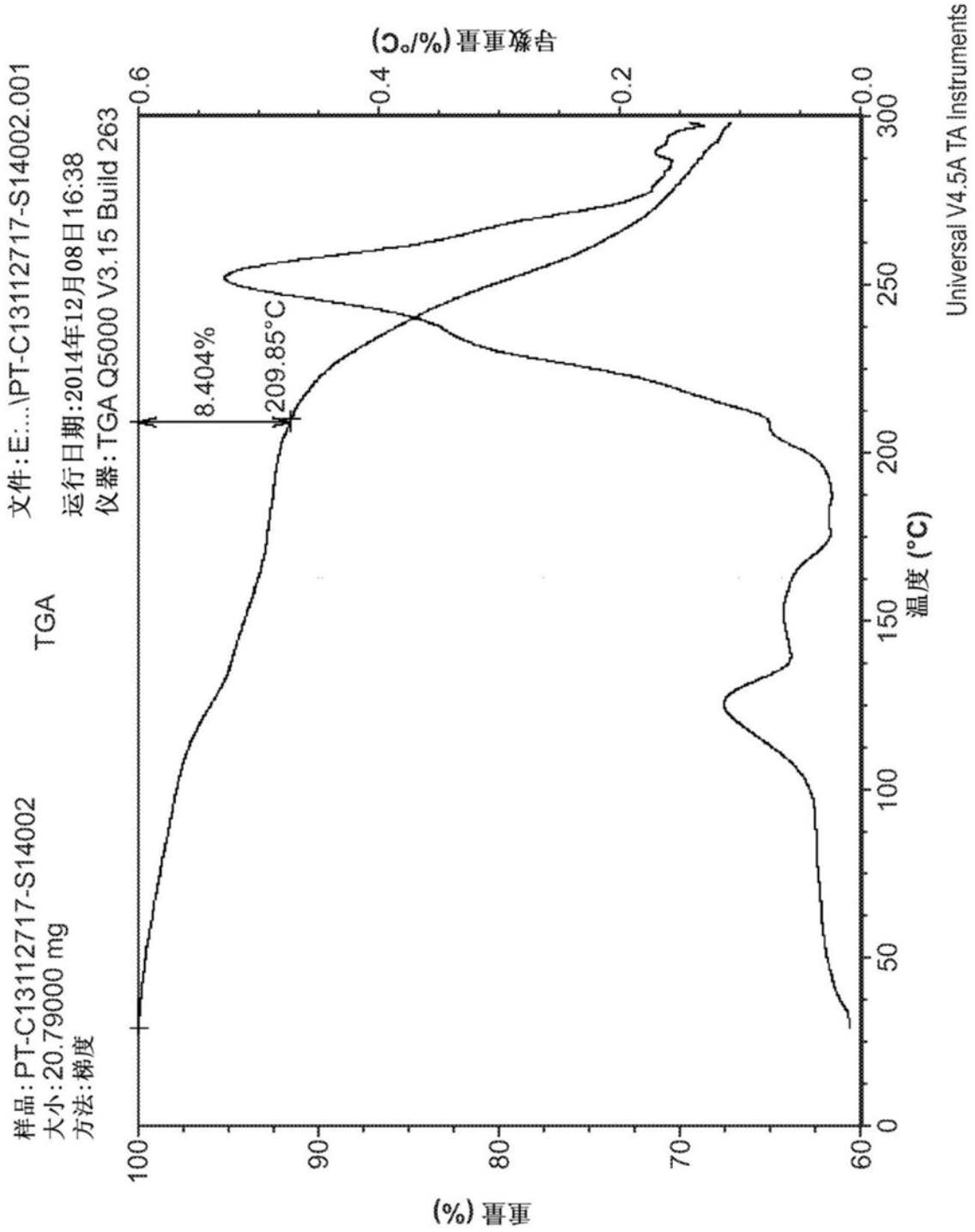


图7

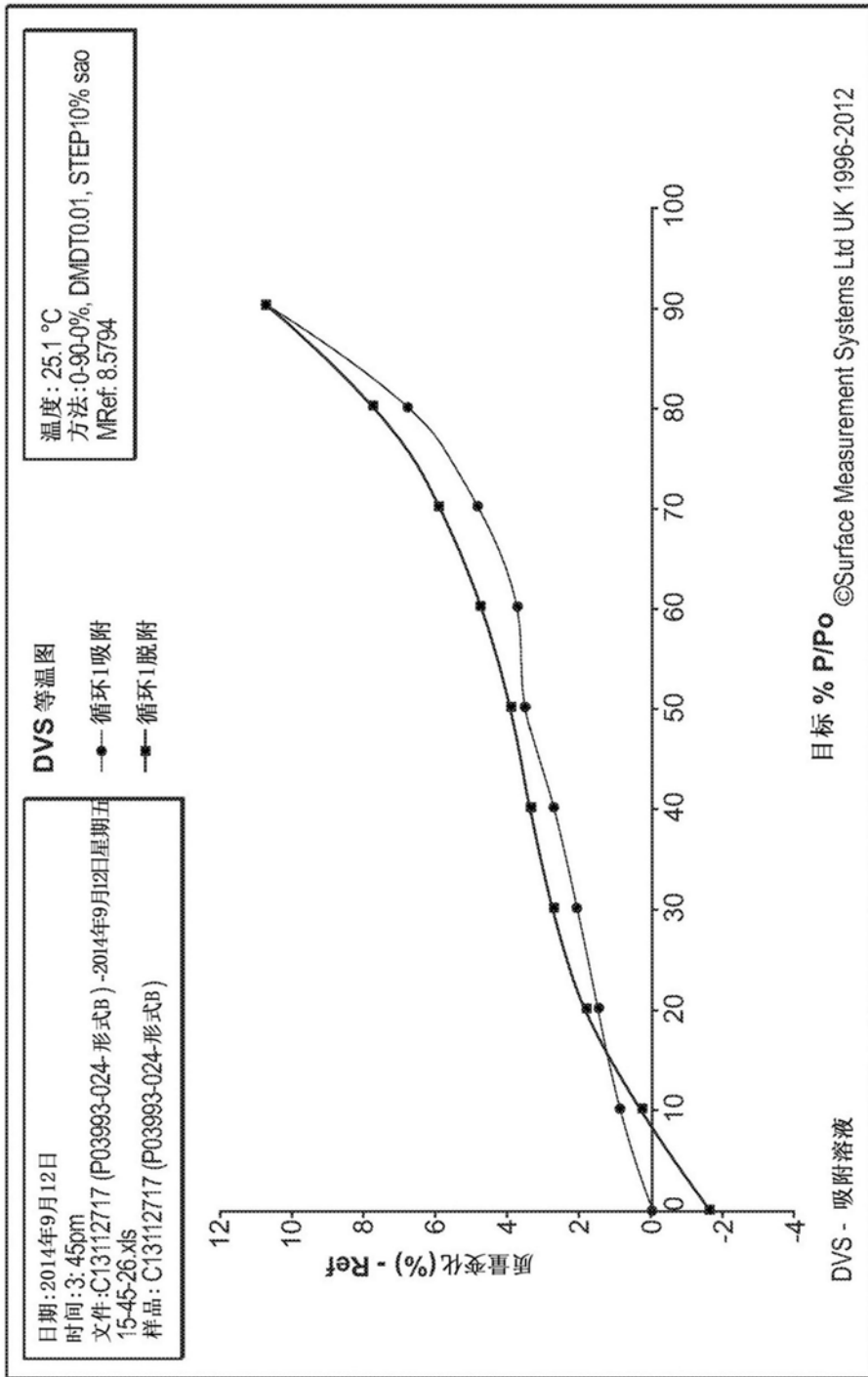
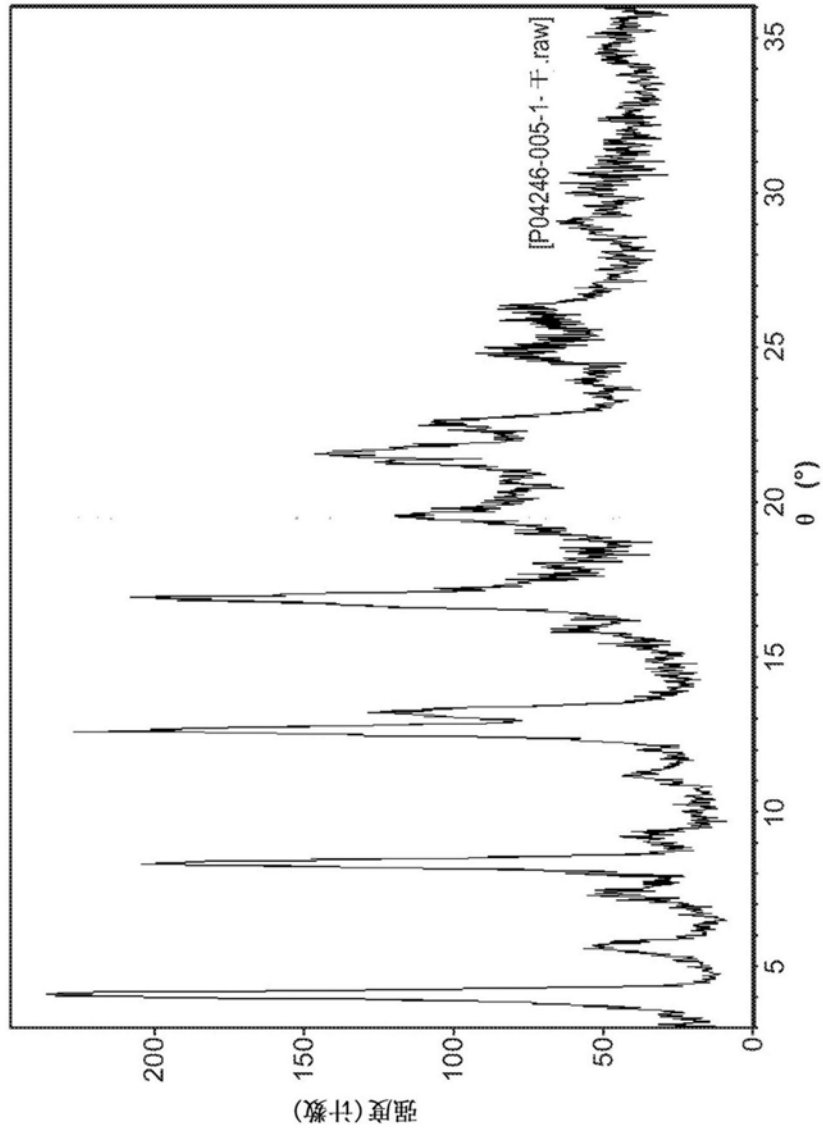


图8



Materials Data, Inc.

[HPCNG1254WXX\lab]<D:\XRD\Dongdandian\Vitae\NEW>2014年12月29日星期一 04:57p (MDI\JADE5)

图9

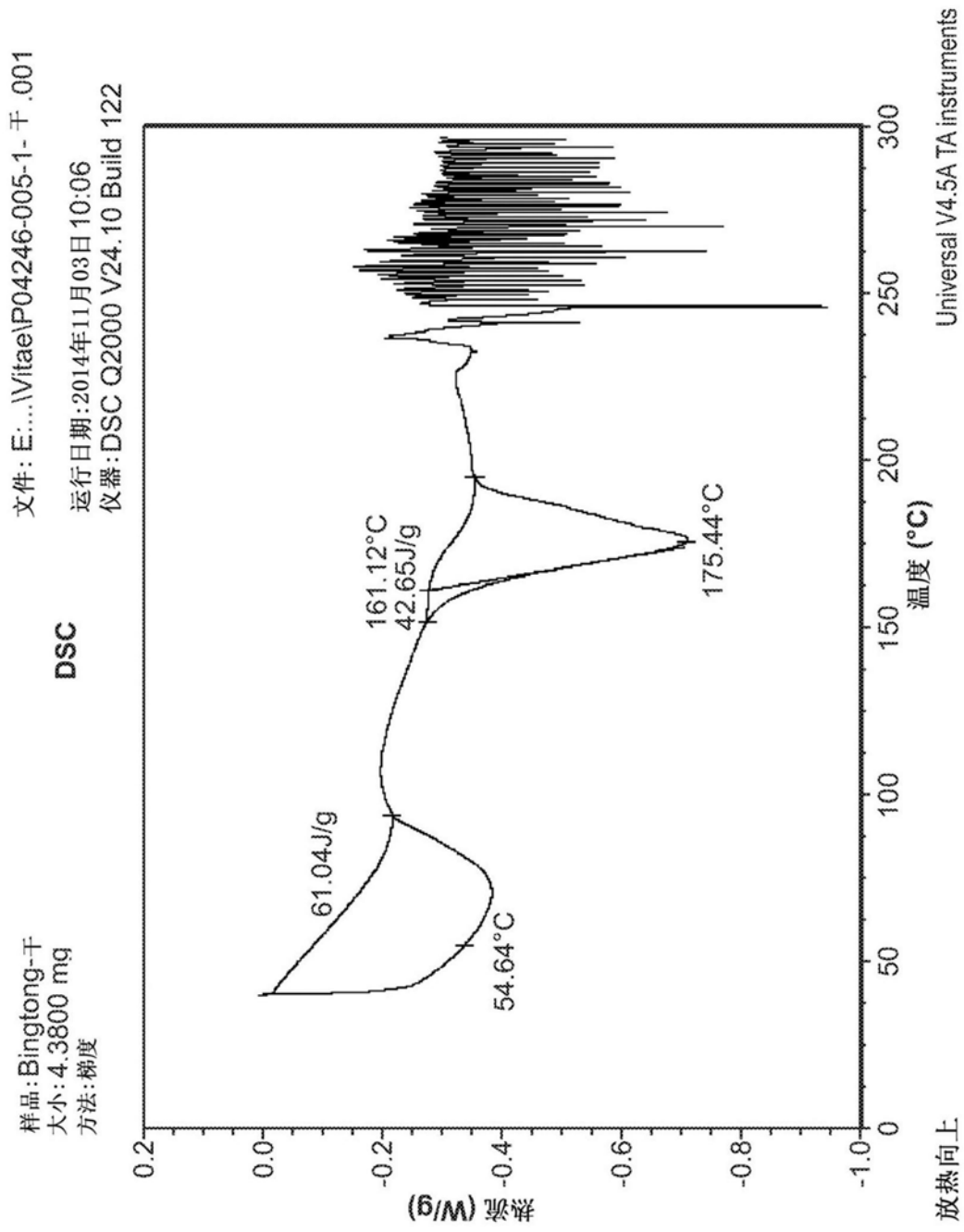


图10

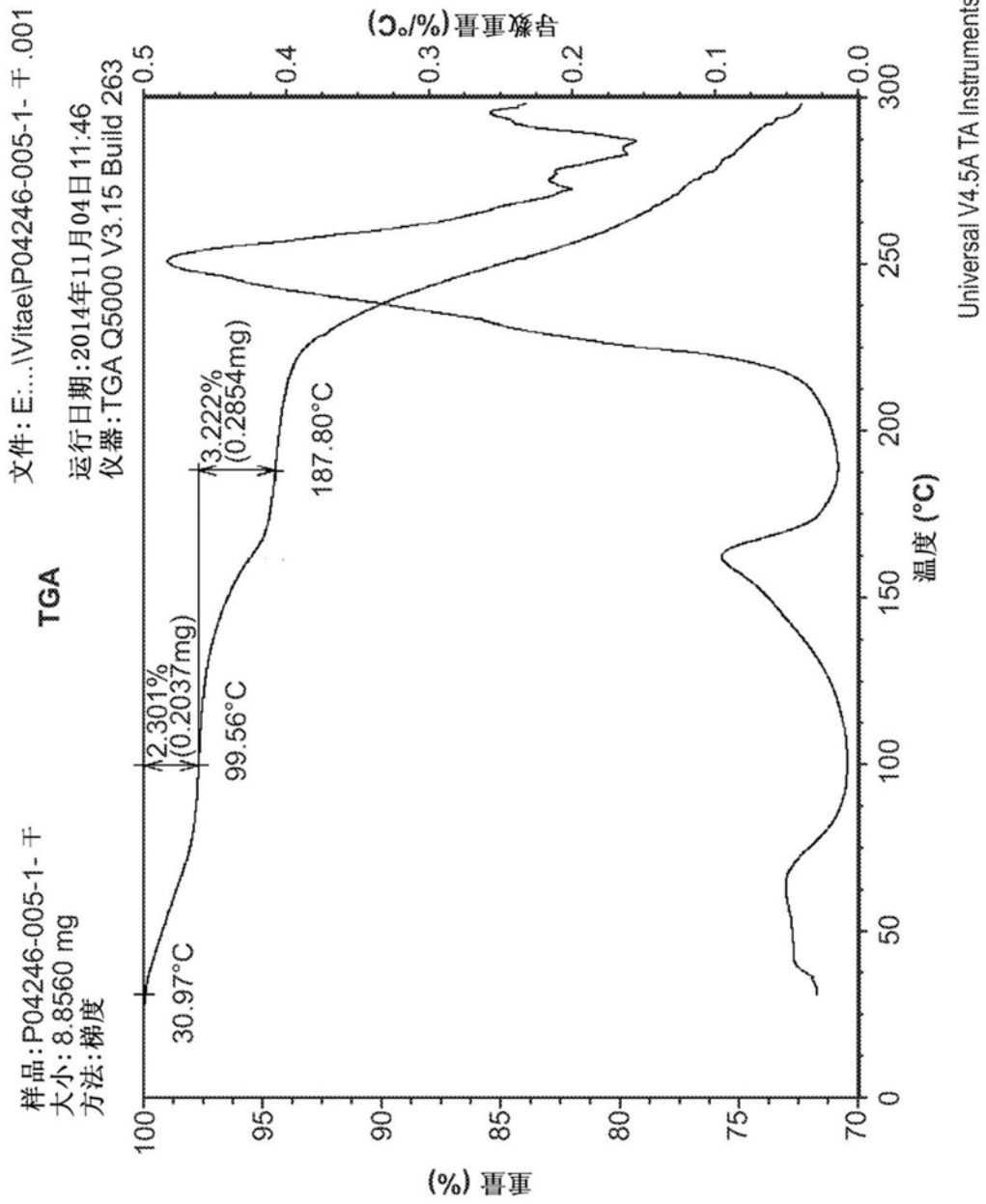


图11

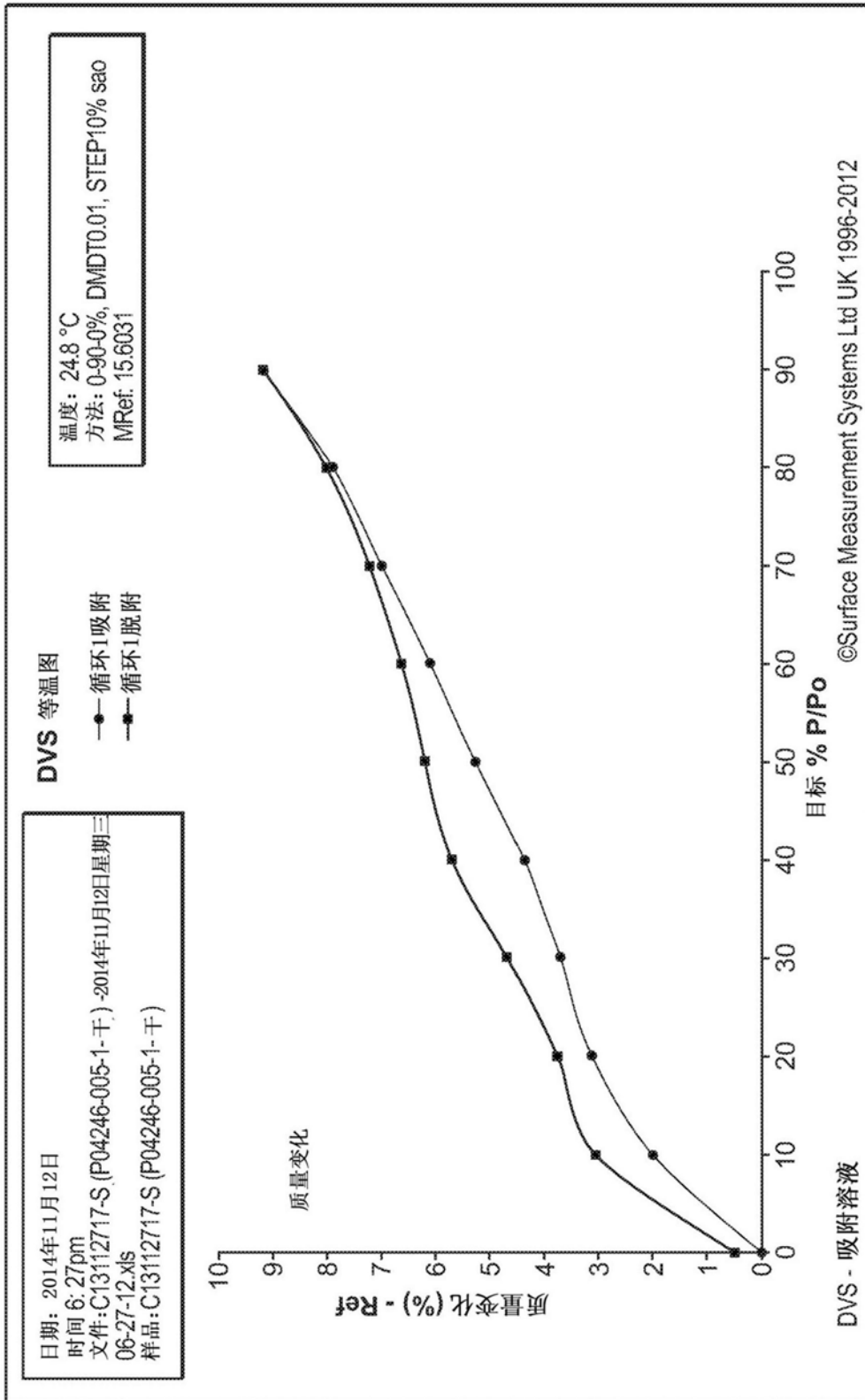
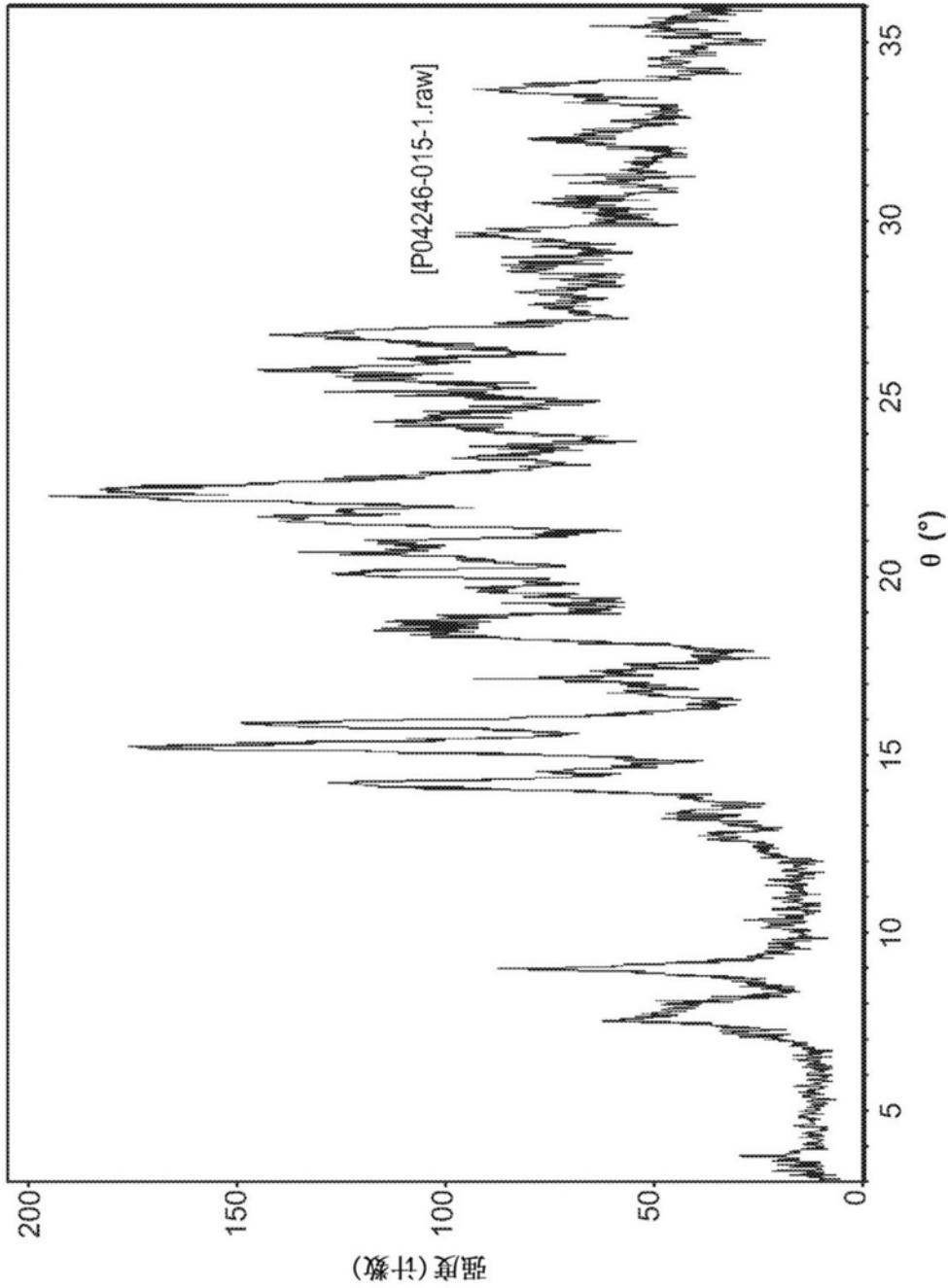


图12



[HPCNG1254WXK\lab]<D:\XRD\Dongdandan\Vitae\New> 2014年12月30日星期二 01:32p (MDI/JADE5)

Materials Data, Inc

图13

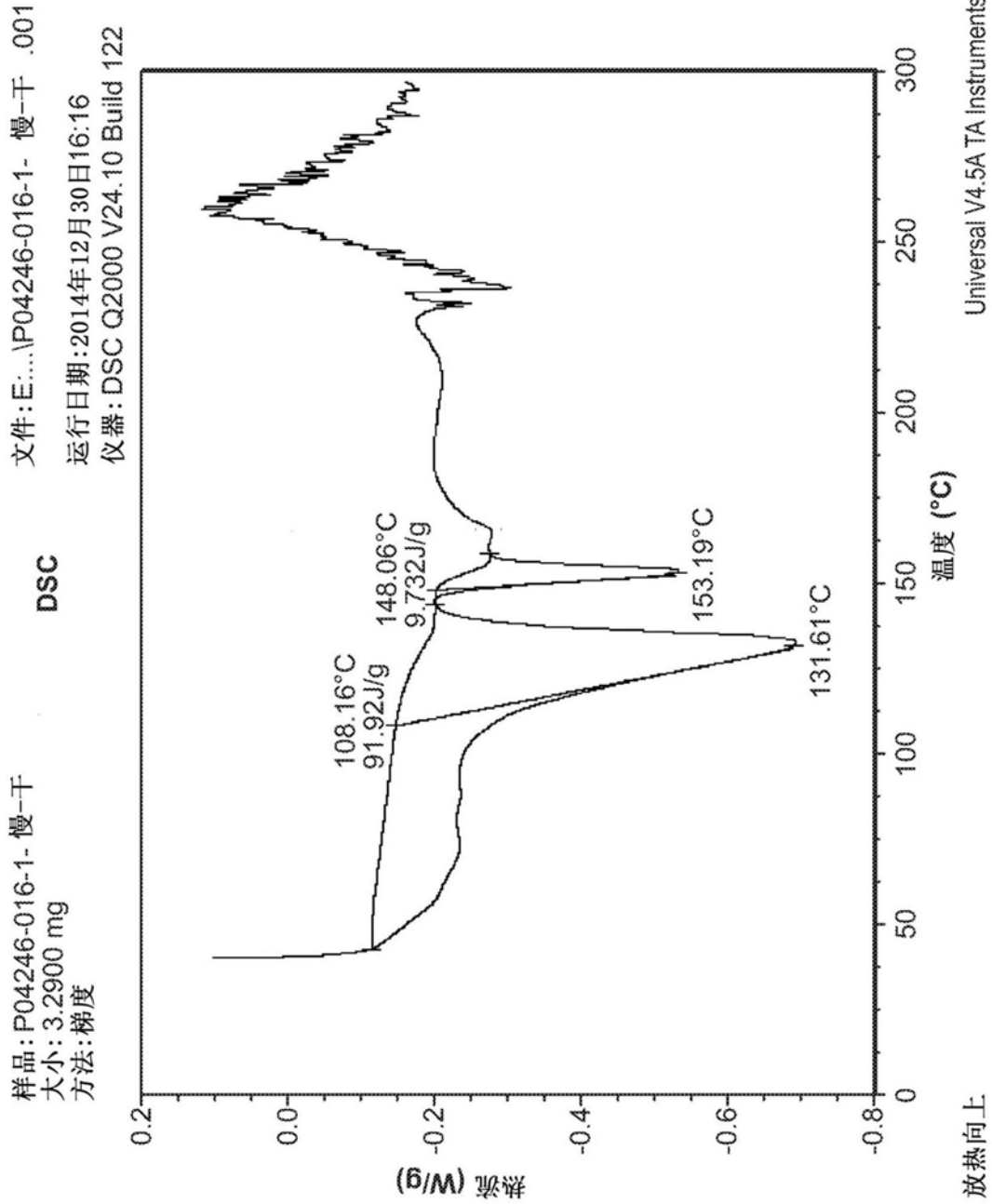


图14

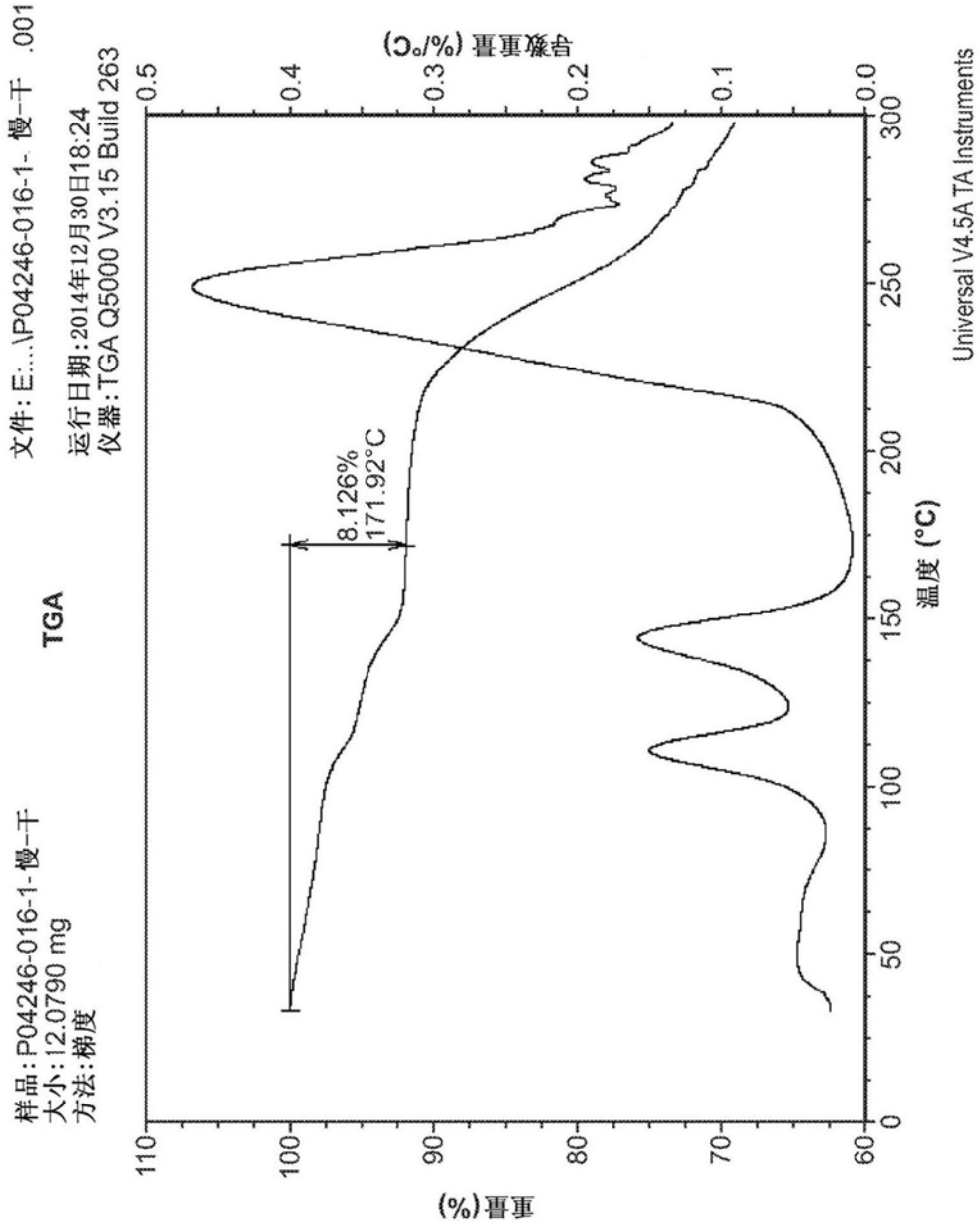


图15

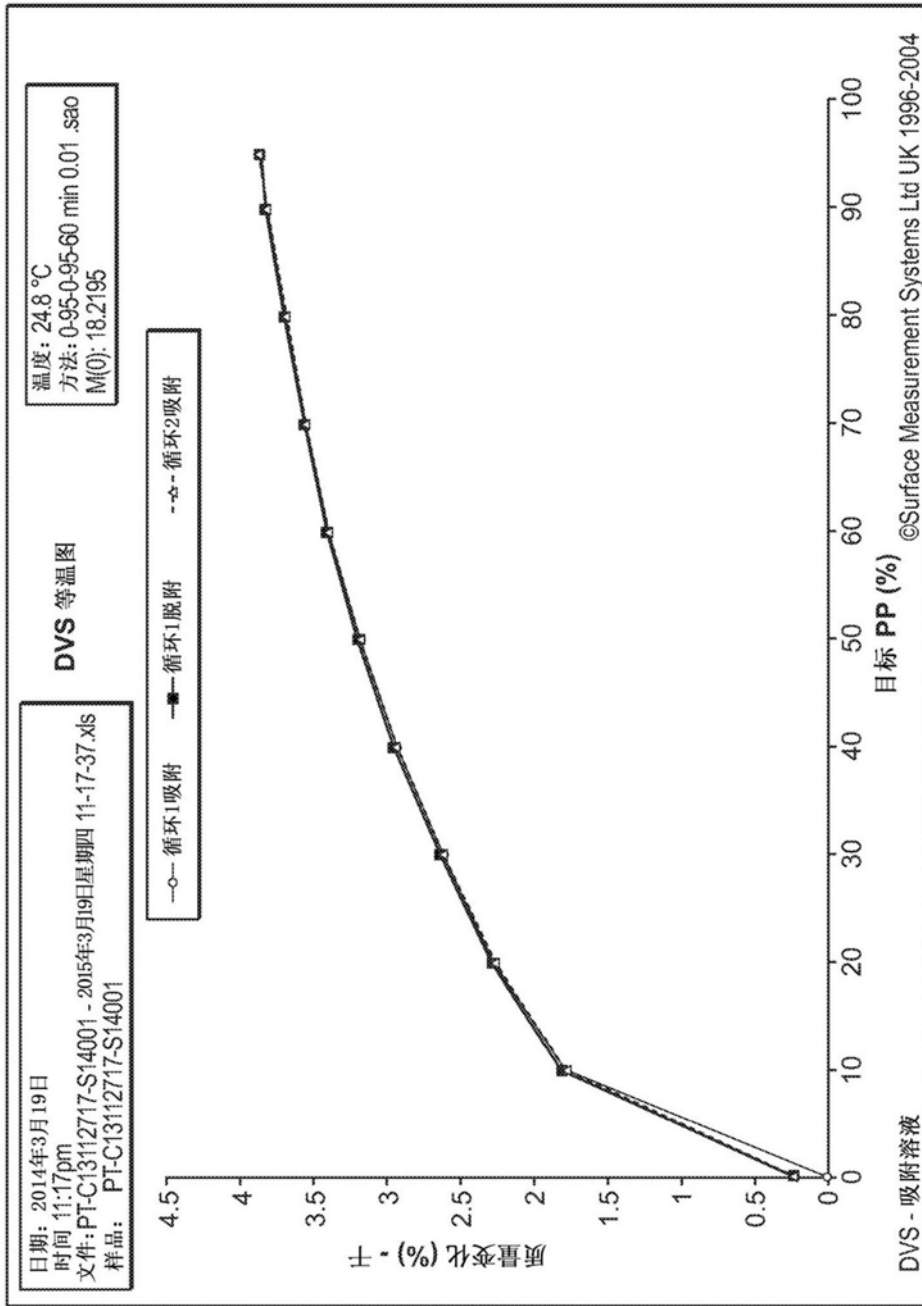
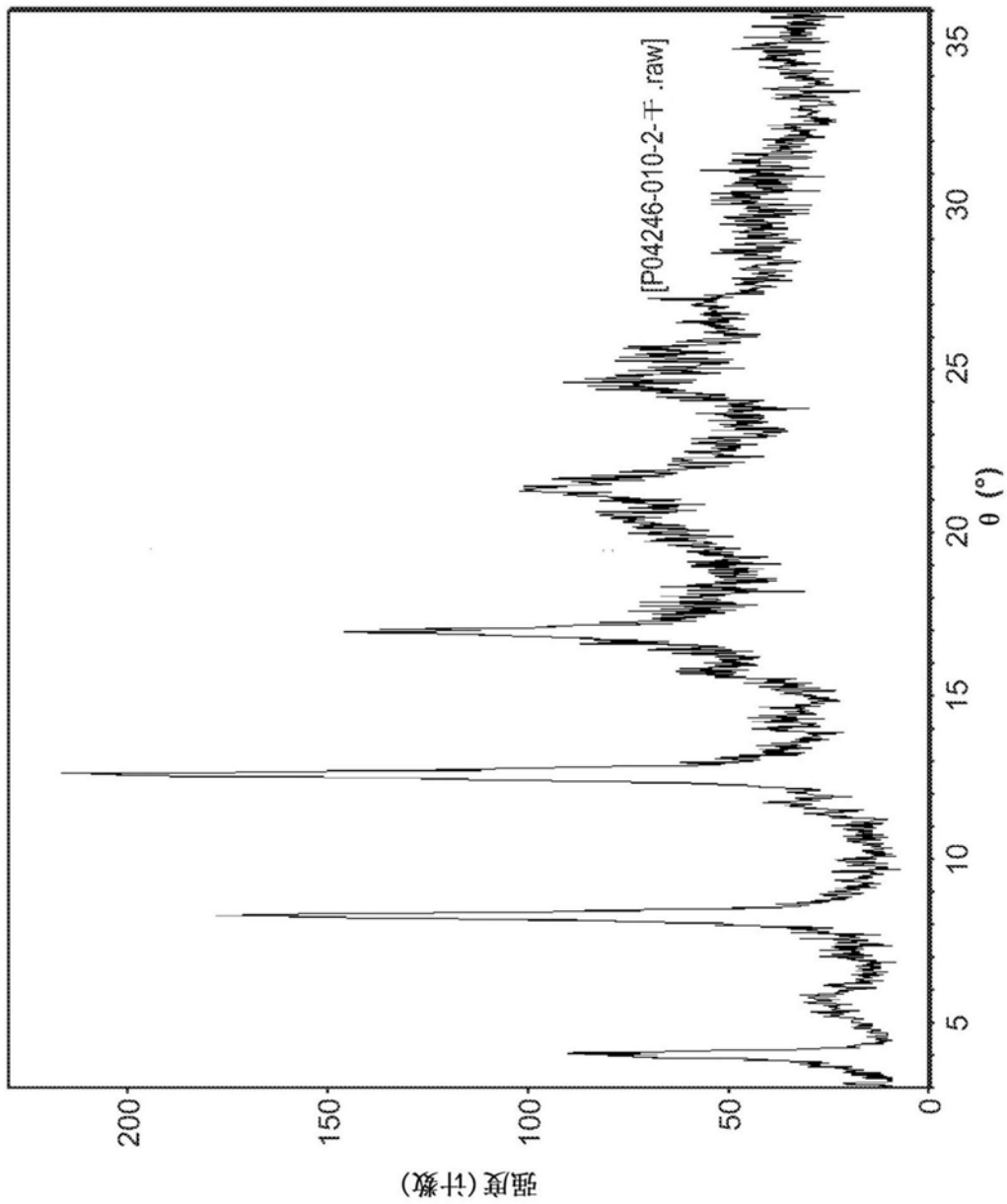


图16



Materials Data, Inc [HPCNG1254WXX|lab]<D:\XRD\ Dongdandan\Vitae\NEW> 2014年12月29日星期一 04:51p (MDI/JADE5)

图17

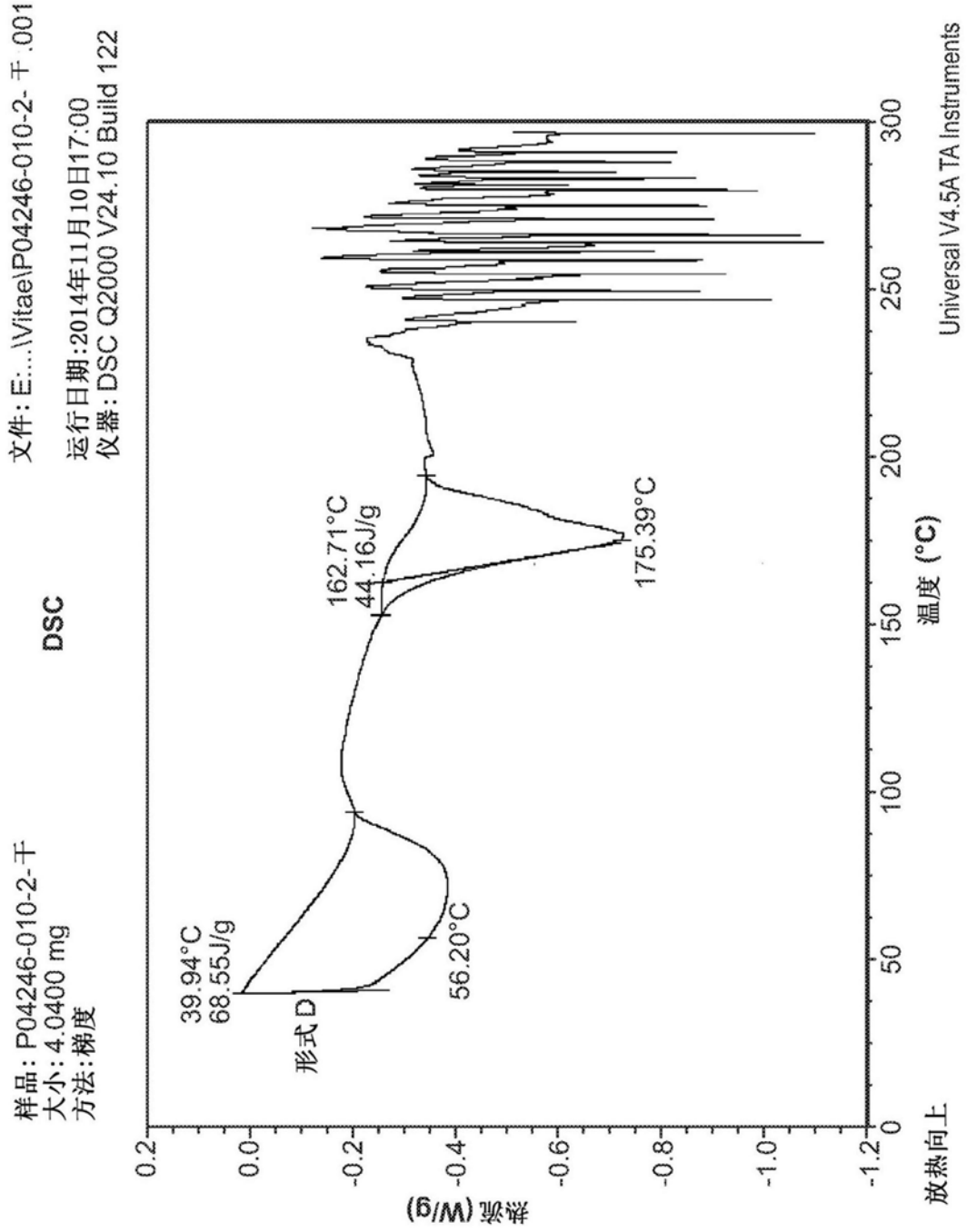


图18

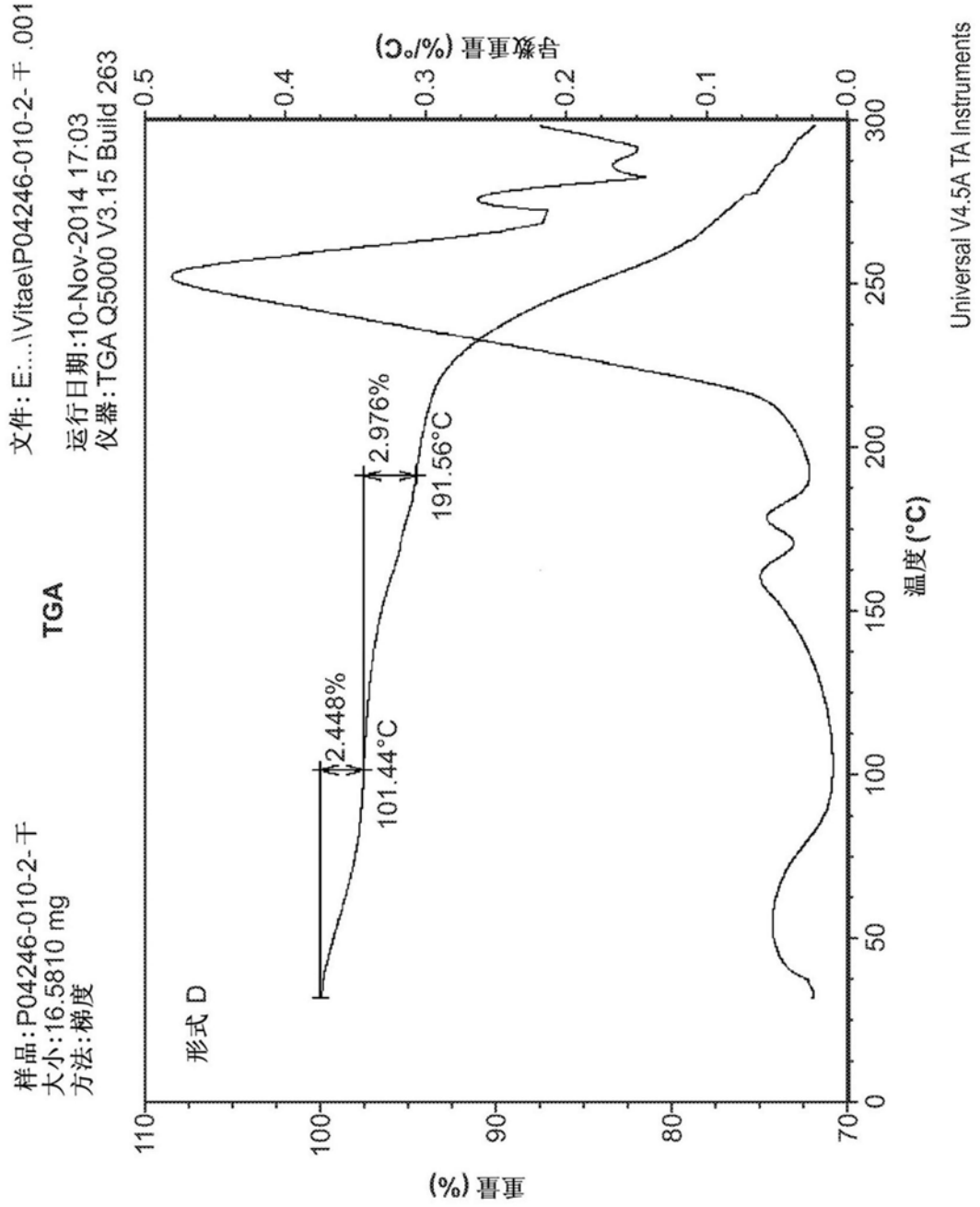
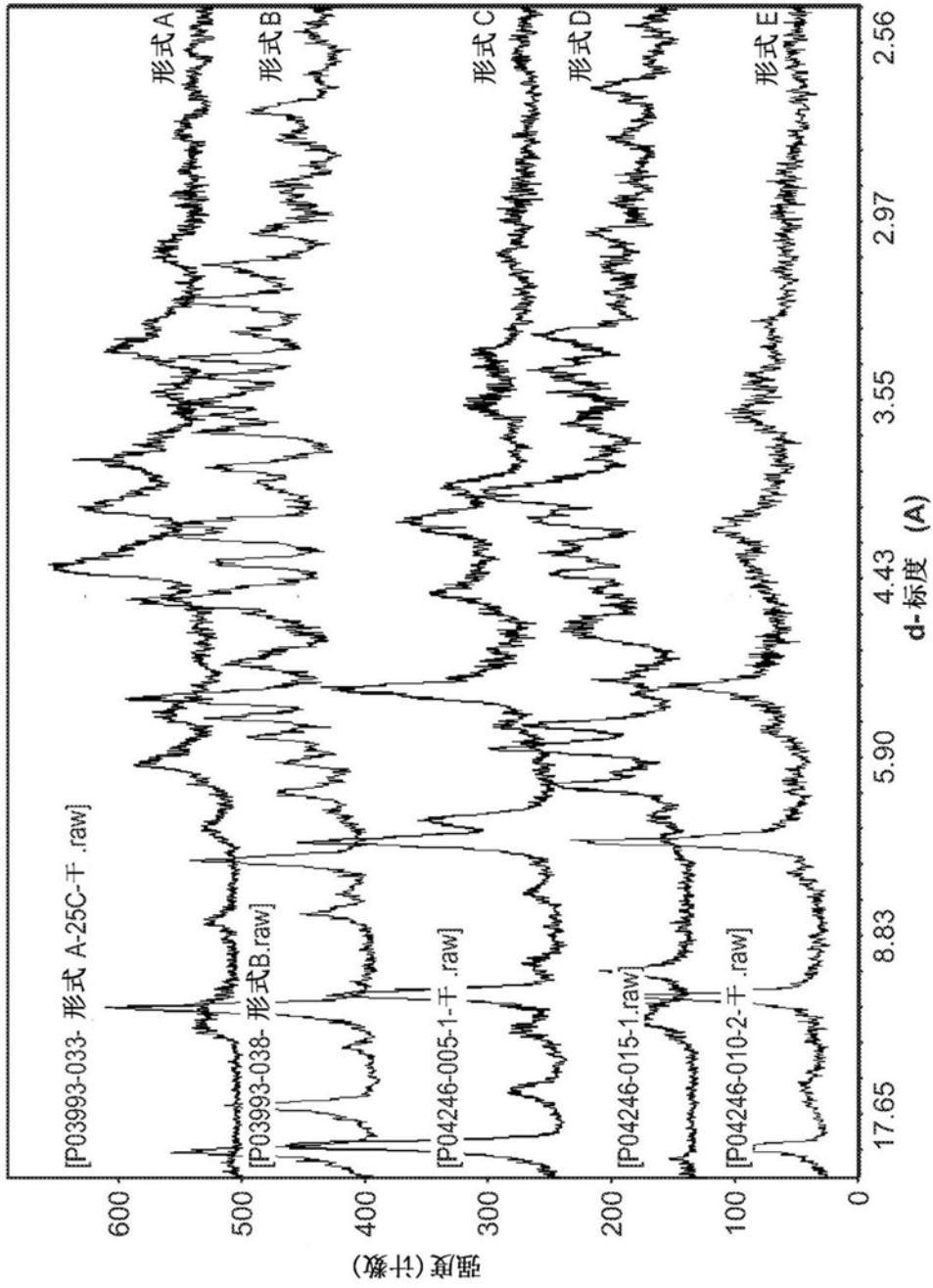


图19



Materials Data Inc. [HPCNG1254WXX\lab\<D:\XRD\Dongdandan\Vitae> 2014年12月31日星期三 01:52p (MDI/JADE5)]

图20

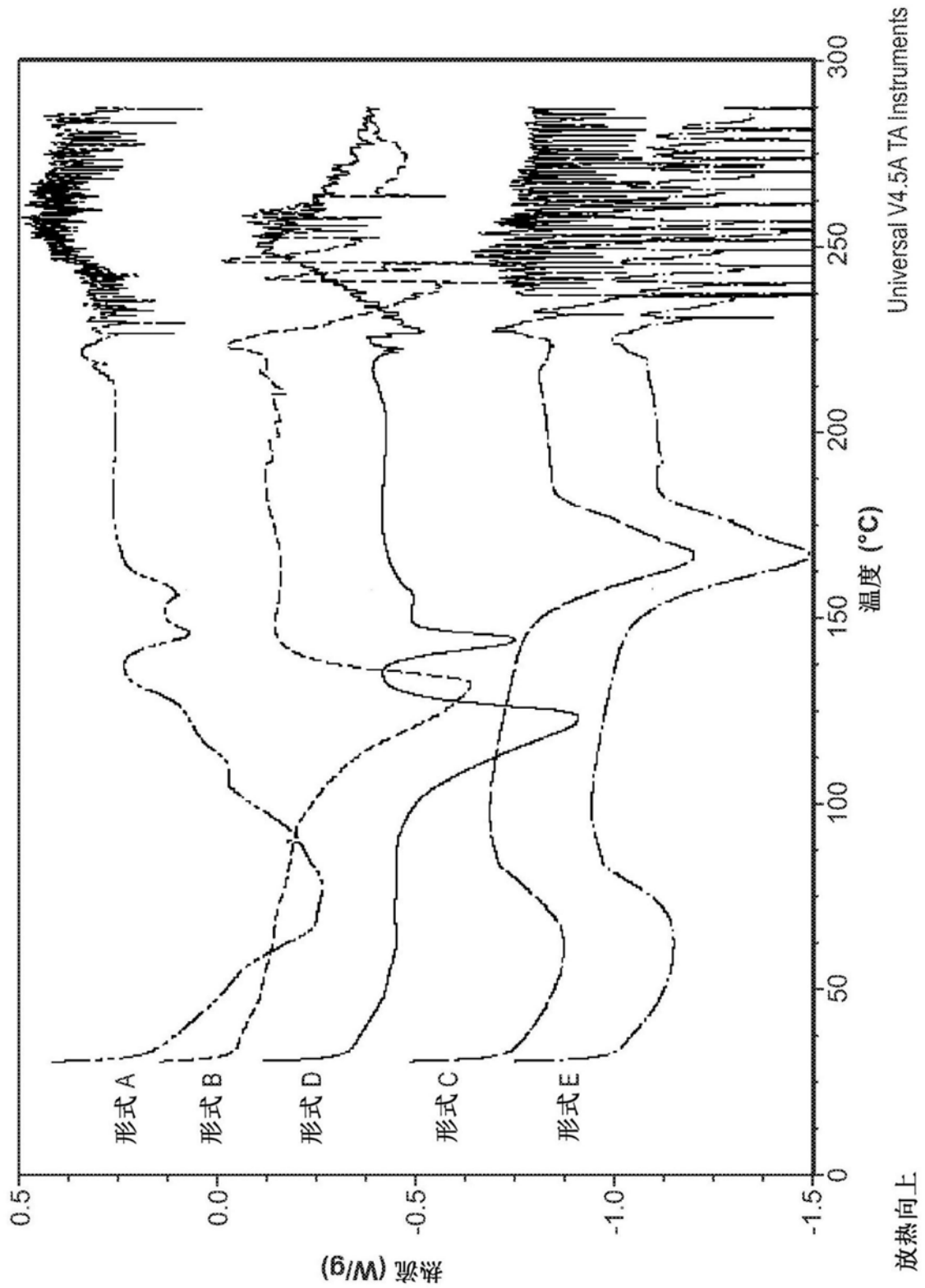


图21

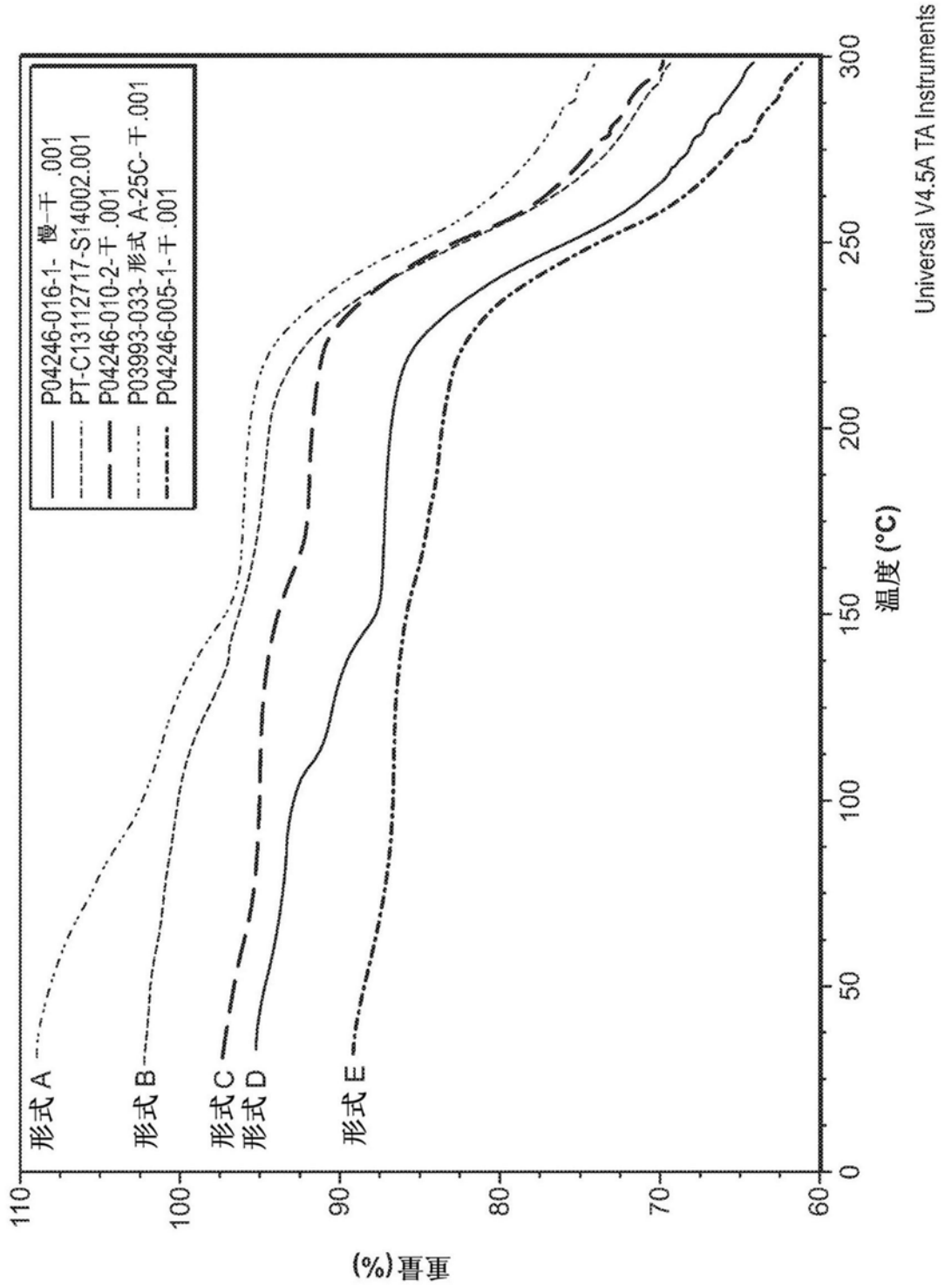


图22

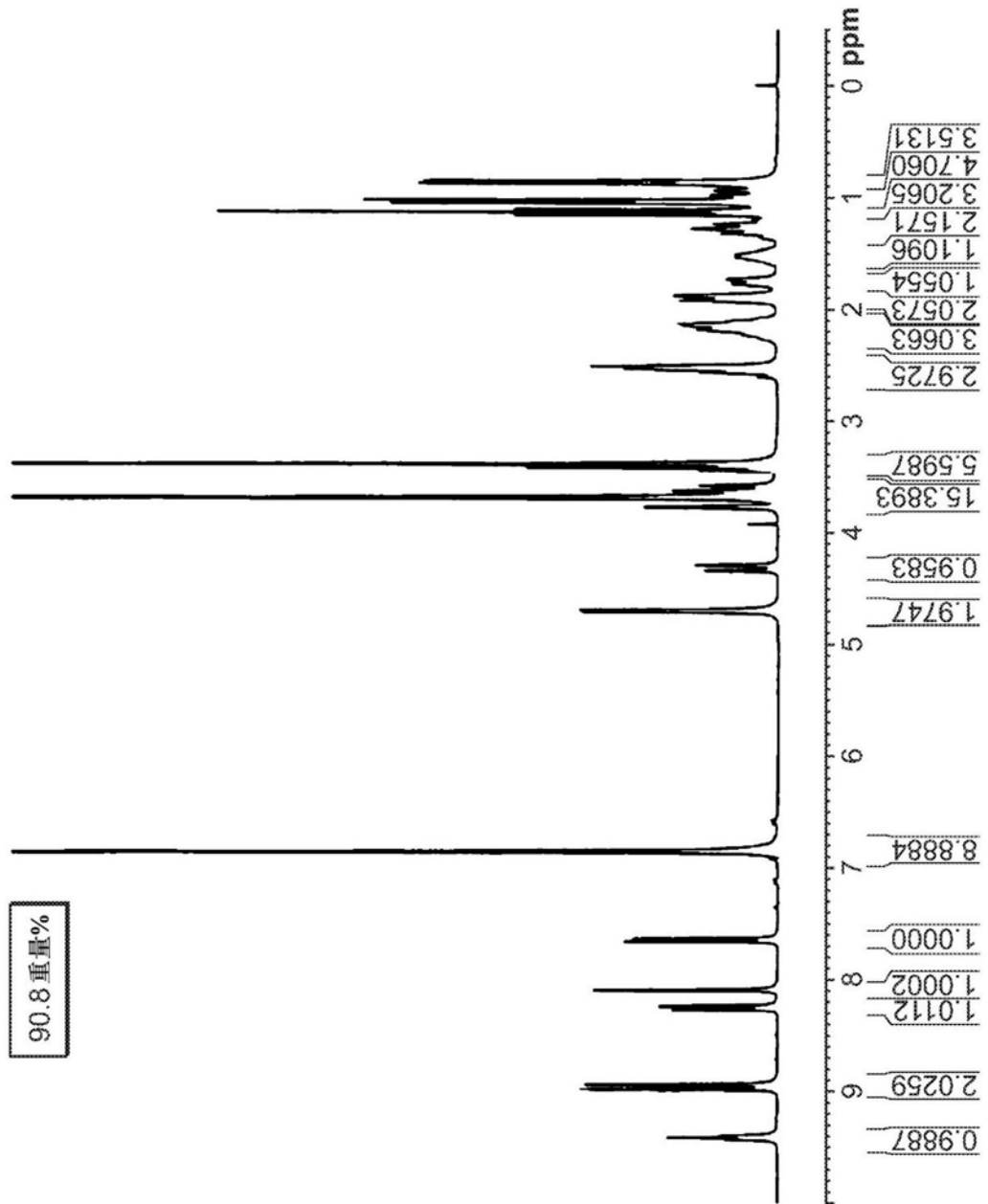


图23

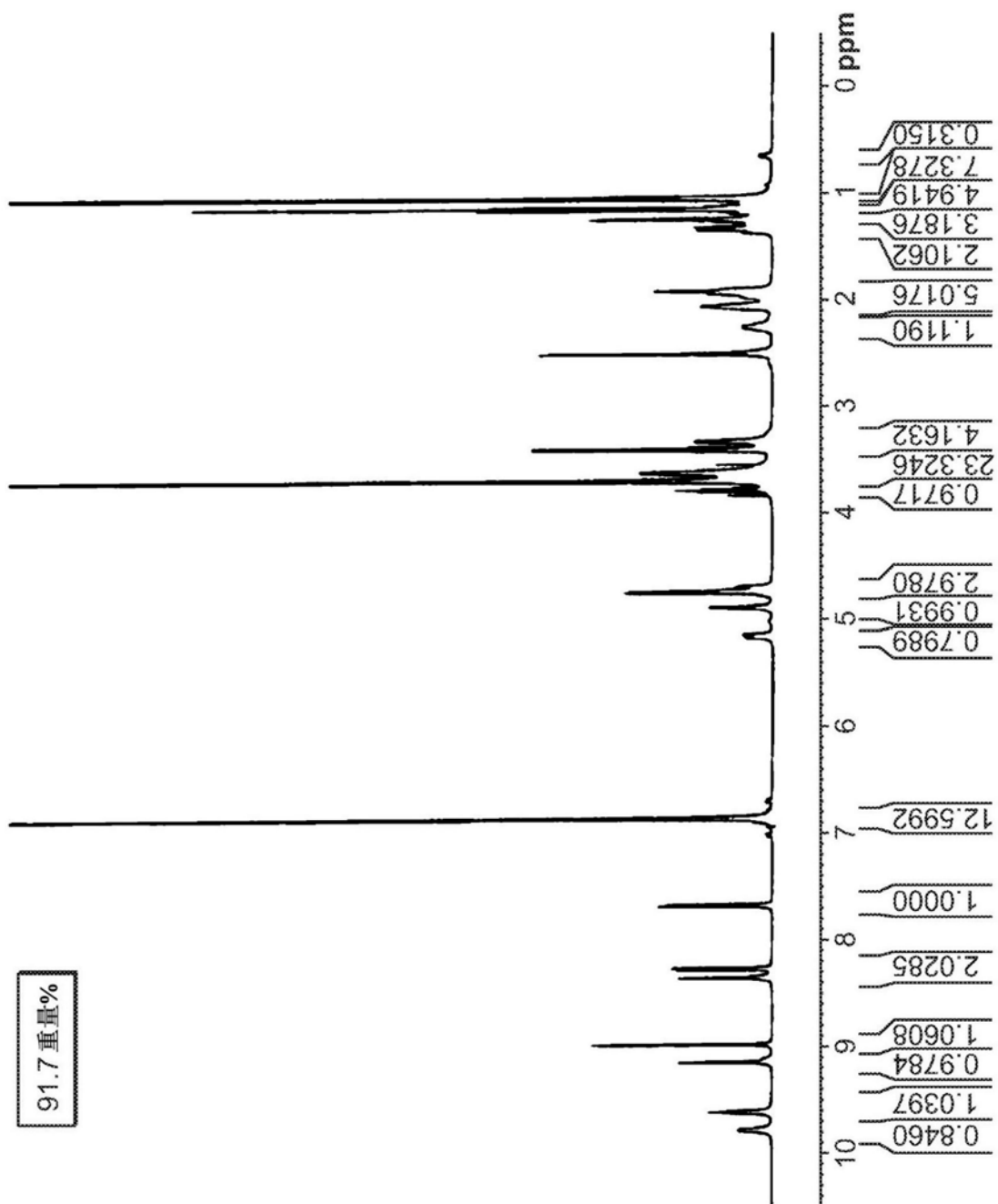


图24

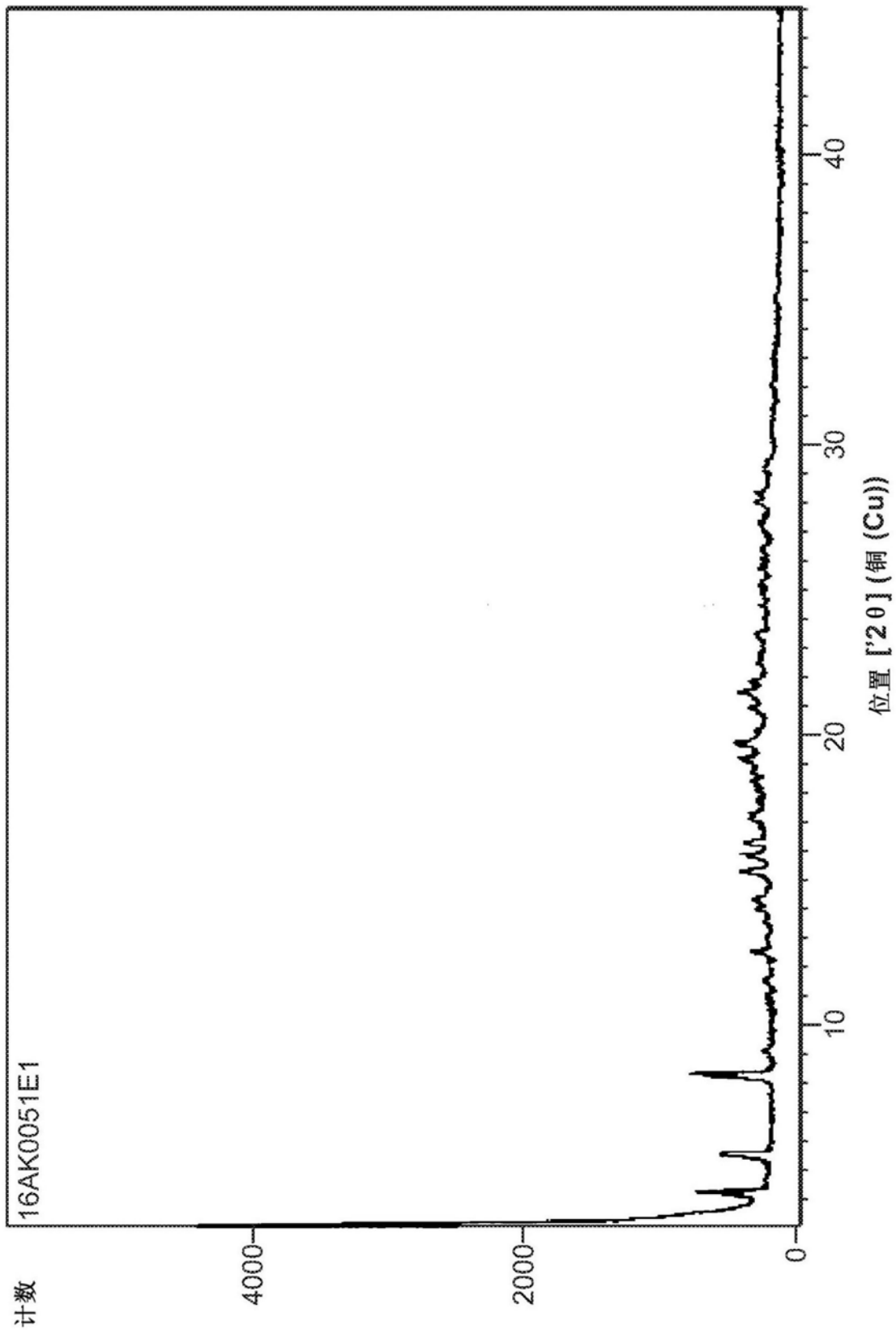


图25