

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680030447.7

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 13 日

[11] 公开号 CN 101243085A

[22] 申请日 2006.6.21

[21] 申请号 200680030447.7

[30] 优先权

[32] 2005.6.22 [33] US [31] 60/693,004

[86] 国际申请 PCT/US2006/024335 2006.6.21

[87] 国际公布 WO2007/002308 英 2007.1.4

[85] 进入国家阶段日期 2008.2.21

[71] 申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 N·桑达拉拉简 邱郁平 胡文豪

D·R·克罗嫩塞尔 P·西拉德

J·拉杰安内斯塞 R·德罗欣尼

R·奇达姆巴拉姆 姜新华

K·J·小纳塔利 S·K·帕克

N·赖辛格 唐而清

M·G·法凯斯 高 齐 江 锋

B·J·瓦卡拉加达 赖家贞

邝善明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 冬 李连涛

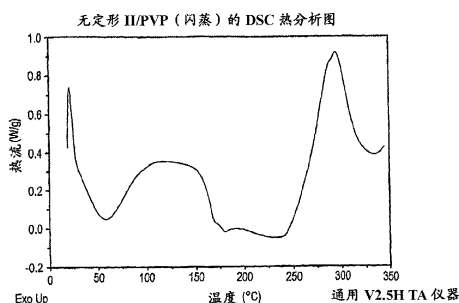
权利要求书 31 页 说明书 90 页 附图 5 页

[54] 发明名称

制备三唑取代的氮杂吡啶氧代乙酸哌嗪衍生物以及由此产生的新型盐形式的方法

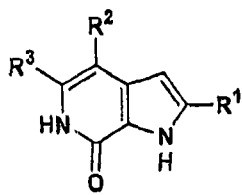
[57] 摘要

本发明提供了制备三唑取代的氮杂吡啶氧代乙酸哌嗪衍生物的方法。还提供了上述方法中产生的新型中间体、1, 2, 3-三唑取代的氮杂吡啶氧代乙酸哌嗪衍生物的新型 N-1 和无定形形式以及制备这些新形式的方法。

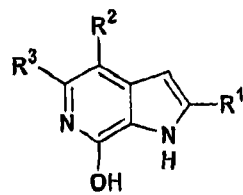


1. 一种具下面结构的化合物

A

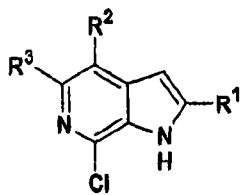


或

A^a

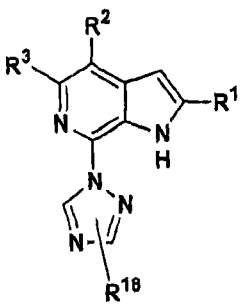
;

B



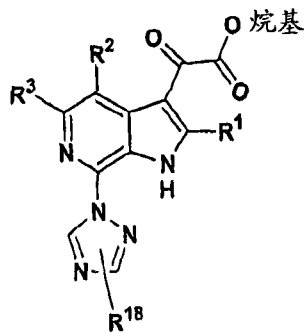
或其 HCl 盐;

C



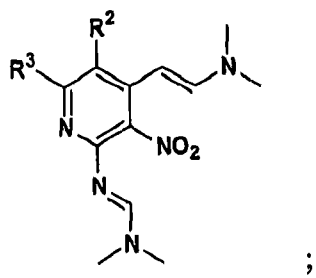
;

D

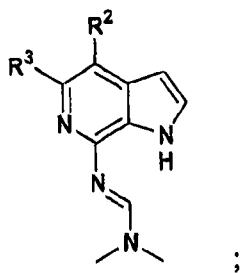


;

F

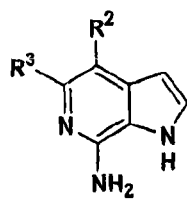


;

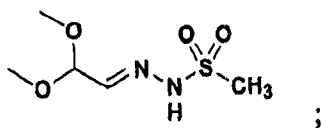
F^a

;

G

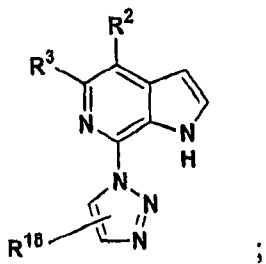


(或其 HCl 盐);

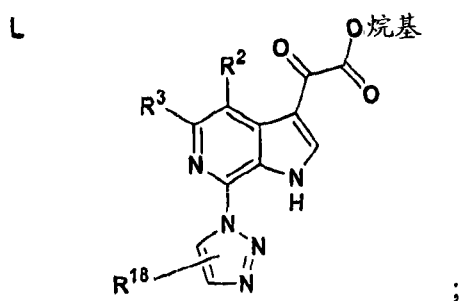
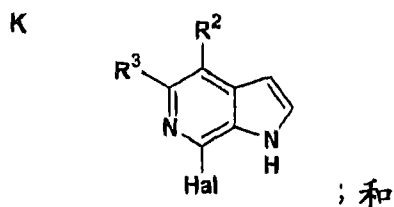
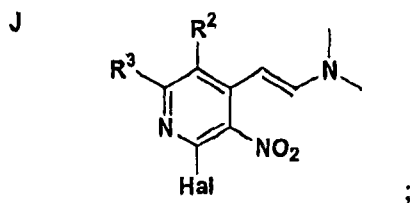
G^a

;

H



;



其中 R^{18} 为 H 或烷基, Hal 为卤素, R^1 、 R^2 和 R^3 独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 COOR^{56} 、 XR^{57} 、 C(O)R^7 、 $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{56}$ 、B、D 和 E;

B 选自 $-\text{C}(=\text{NR}^{46})(\text{R}^{47})$ 、 $\text{C(O)NR}^{40}\text{R}^{41}$ 、芳基、杂芳基、杂脂环基、 $\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 C(O)R^7 、 XR^{8a} 、 (C_{1-6}) 烷基 $\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$ 、 (C_{1-6}) 烷基 COOR^{8b} ; 其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代; 其中芳基为萘基或取代苯基; 其中杂芳基为包含 1-4 个杂原子的单或双环系统, 其中单环系统包含 3-7 个环原子, 稠合双环系统最多包含 12 个原子; 其中杂脂环基为其中环骨架上包含 1-2 个杂原子的 3-7 元单环, 且其可与苯或吡啶环稠合;

D 选自 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{2-6}) 烯基; 其中所述 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{2-6}) 烯基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自下列的相同或不同的取代基取代: $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{56}$ 、羟基、氰基和 XR^{57} ;

E 选自(C₁₋₆)烷基和(C₂₋₆)烯基；其中所述(C₁₋₆)烷基和(C₂₋₆)烯基独立任选被选自下列的基团取代：苯基、杂芳基、SMe、SPh、-C(O)NR⁵⁶R⁵⁷、C(O)R⁵⁷、SO₂(C₁₋₆)烷基和 SO₂Ph；其中杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统；

F 选自(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羧基、(C₁₋₆)烷氧基、芳基氧基、(C₁₋₆)硫代烷氧基、氰基、卤素、硝基、-C(O)R⁵⁷、苄基、-NR⁴²C(O)-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴²C(O)-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴²C(O)-芳基、-NR⁴²C(O)-杂芳基、-NR⁴²C(O)-杂脂环基、4、5 或 6 元环状 N-内酰胺、-NR⁴²S(O)₂-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴²S(O)₂-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴²S(O)₂-芳基、-NR⁴²S(O)₂-杂芳基、-NR⁴²S(O)₂-杂脂环基、S(O)₂(C₁₋₆)烷基、S(O)₂芳基、-S(O)₂NR⁴²R⁴³、NR⁴²R⁴³、(C₁₋₆)烷基 C(O)NR⁴²R⁴³、C(O)NR⁴²R⁴³、NHC(O)NR⁴²R⁴³、OC(O)NR⁴²R⁴³、NHC(O)OR⁵⁴、(C₁₋₆)烷基 NR⁴²R⁴³、COOR⁵⁴ 和(C₁₋₆)烷基 COOR⁵⁴；其中所述(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、(C₁₋₆)烷氧基和芳基氧基任选被 1-9 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 G 的相同或不同的取代基取代；其中芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂茺和吗啉；

G 选自(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羧基、(C₁₋₆)烷氧基、芳基氧基、氰基、卤素、硝基、-C(O)R⁵⁷、苄基、-NR⁴⁸C(O)-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴⁸C(O)-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴⁸C(O)-芳基、-NR⁴⁸C(O)-杂芳基、-NR⁴⁸C(O)-杂脂环基、4、5 或 6 元环状 N-内酰胺、-NR⁴⁸S(O)₂-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴⁸S(O)₂-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴⁸S(O)₂-芳基、-NR⁴⁸S(O)₂-杂芳基、-NR⁴⁸S(O)₂-杂脂环基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、NR⁴⁸R⁴⁹、(C₁₋₆)烷基 C(O)NR⁴⁸R⁴⁹、C(O)NR⁴⁸R⁴⁹、NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹、OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹、NHC(O)OR⁵⁴、(C₁₋₆)烷基 NR⁴⁸R⁴⁹、COOR⁵⁴ 和(C₁₋₆)烷基 COOR⁵⁴；其中芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂

环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂茺和吗啉；

R^7 选自芳基、杂芳基和杂脂环基；其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^7 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^{8b} 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的单或双环系统，其中单环系统包含 3-7 个环原子，双环系统最多包含 10 个原子；其中杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂茺和吗啉；

R^8 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{3-7}) 环烯基、 (C_{2-6}) 炔基、芳基、杂芳基和杂脂环基；其中所述 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{3-7}) 环烯基、 (C_{2-6}) 炔基、芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-6 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；

R^{8a} 选自芳基、杂芳基和杂脂环基；其中每个基团独立任选被 1-6 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；

R^{8b} 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基；

R^{40} 和 R^{41} 独立选自

(a) 氢；

(b) 被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代的 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{3-7}) 环烷基；和

(c) (C_{1-6}) 烷氧基、芳基、杂芳基或杂脂环基；或 R^{40} 和 R^{41} 与连接它们的氮原子一起形成选自下列的基团：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、4-NMe 哌嗪、哌啶、氮杂茺和吗啉；和

其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^{40} 和 R^{41} 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-6 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌

啉、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；条件是当 B 为 $C(O)NR^{40}R^{41}$ 时， R^{40} 和 R^{41} 中至少一个不选自基团(a)或(b)；

R^{42} 和 R^{43} 独立选自氢、 (C_{1-6}) 烷基、烯丙基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基；或 R^{42} 和 R^{43} 与连接它们的氮原子一起形成选自下列的基团：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、4-NMe 哌嗪、哌啶、氮杂草和吗啉；且其中所述 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 G 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^{42} 和 R^{43} 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-6 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；

R^{46} 选自 H、 OR^{57} 和 $NR^{55}R^{56}$ ；

R^{47} 选自 H、氨基、卤素、苯基和 (C_{1-6}) 烷基；

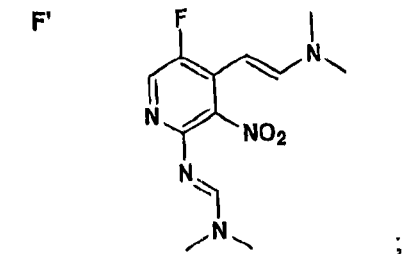
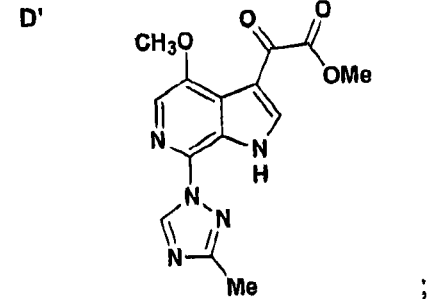
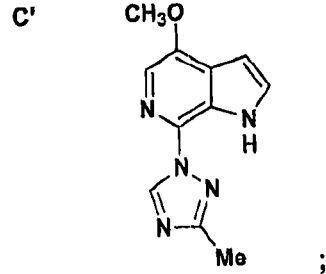
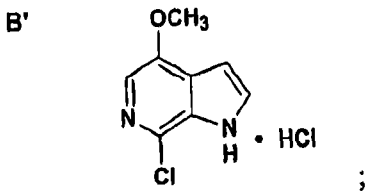
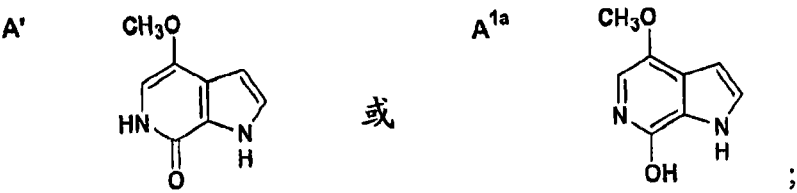
R^{48} 和 R^{49} 独立选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基；

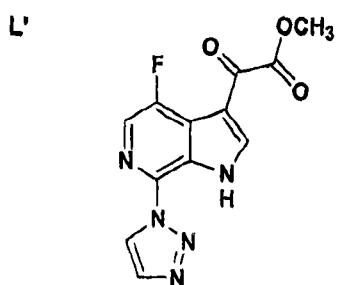
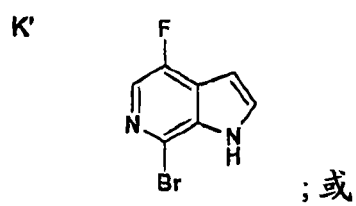
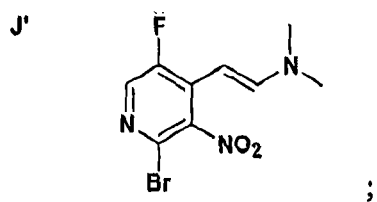
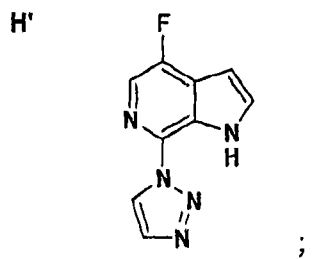
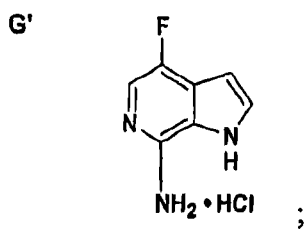
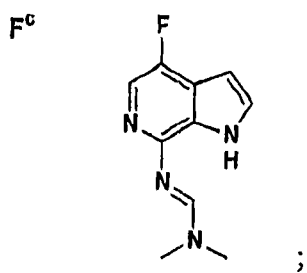
R^{54} 选自氢和 (C_{1-6}) 烷基；

R^{56} 独立选自氢和 (C_{1-6}) 烷基；和

R^{57} 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基。

2. 具下面结构的权利要求 1 定义的化合物：

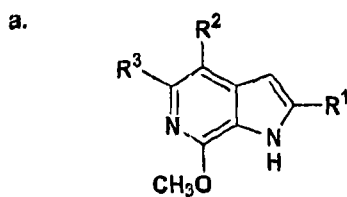




3. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 A 的方法



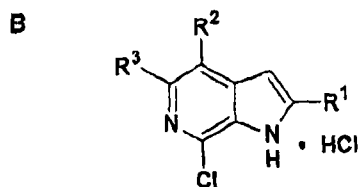
其包括选择性地水解结构 a 的化合物或其酸盐



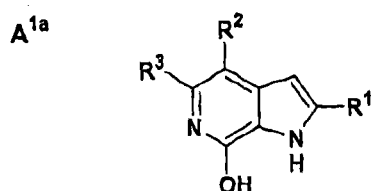
其中通过用 1-甲基-2-吡咯烷酮和水处理化合物 A，并在约 80℃-约 100℃下加热来进行水解，

在化合物 A、A^a和 a 中，R²为 CH₃O-，R¹为 H，R³为 H。

4. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 B 的方法



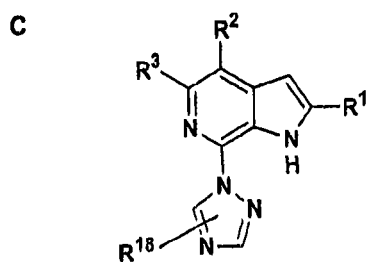
其包括将具下面结构的化合物 A^{1a}



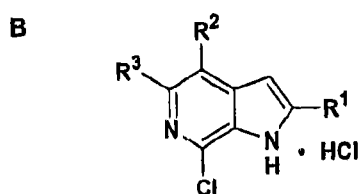
与氯化剂 POCl₃ 在惰性气体下在约 85℃-约 105℃下反应，

其中在化合物 B 和 A^{1a}中，R²为 CH₃O，R³为 H，R¹为 H。

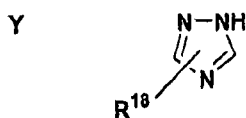
5. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 C 的方法



其包括将化合物 B



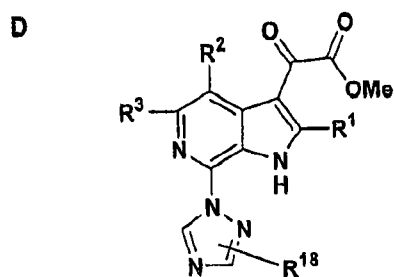
与 1,2,4-三唑 Y 反应形成化合物 C,



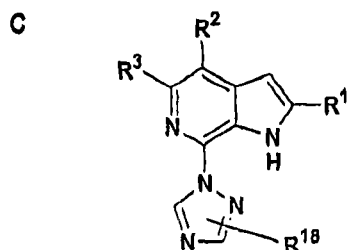
其中反应在约 120°C-约 150°C 下进行,

且在化合物 B 和 C 中, R^2 为 CH_3O , R^1 为 H, R^3 为 H。

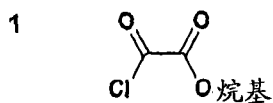
6. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 D 的方法



其包括将具下面结构的化合物 C



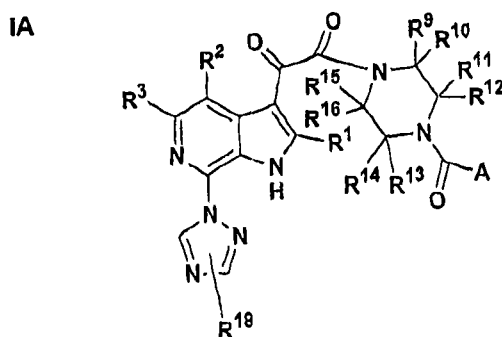
进行 Grignard 酰化反应, 其中将酰氯 1



与化合物 C 反应形成化合物 D,

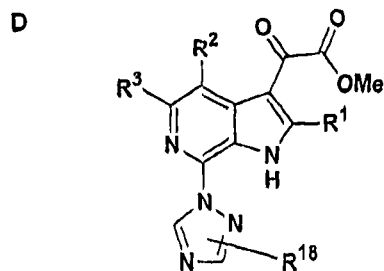
其中 Grignard 酰化反应在 C_2H_5MgCl 存在下在有机溶剂 2-MeTHF 和有机碱中在约 $-50^{\circ}C$ -约 $-25^{\circ}C$ 下进行, 其中在化合物 C 和 D 中, R^2 为 CH_3O , R^1 为 H, R^3 为 H。

7. 一种制备具下面结构的化合物 IA 的方法

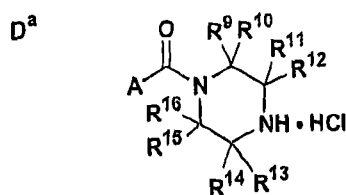


其中 A 选自 C_{1-6} 烷氧基、芳基和杂芳基; 其中所述芳基为苯基或萘基; 所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基和苯并噻唑基; 且所述芳基或杂芳基任选被 1 或 2 个选自下列的相同或不同的基团取代: 氨基、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NHC(O)CH_3$ 、卤素和三氟甲基; 和

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立为 H 或可任选被 1-3 个相同或不同的卤素取代的(C_{1-6})烷基; 其包括将具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 D



与具下面结构的化合物

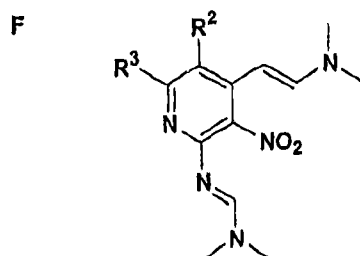


在有机金属碱存在下反应形成化合物 IA,

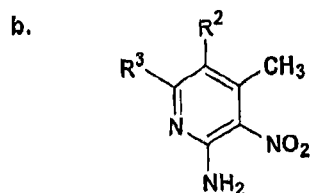
其中所述反应在约-10℃-约-30℃下进行,

且其中在化合物 D 和 IA 中, R² 为 CH₃O, R¹ 为 H, R³ 为 H。

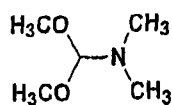
8. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 F 的方法



其包括将具结构 b 的化合物



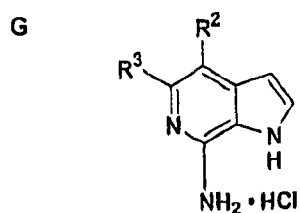
与具下面结构的化合物



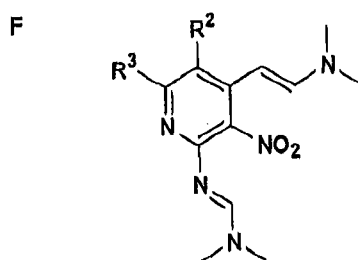
形成化合物 F, 其中反应在约 80℃-约 150℃下进行, 且

其中在化合物 F 和 b 中, R^2 为 F, R^3 为 H。

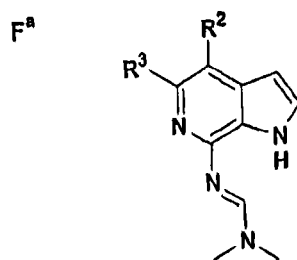
9. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 G 的方法



其包括还原具下面结构的化合物 F



形成具下面结构的化合物 F^a

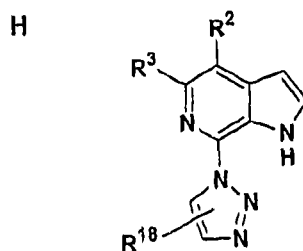


然后水解化合物 F^a 形成化合物 G,

其中还原反应通过将化合物 F 与氢在氢化催化剂存在下反应来进行, 水解反应通过将化合物 F^a 与盐酸反应来进行, 且

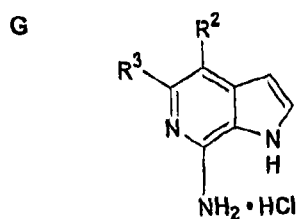
其中在化合物 G、F 和 F^a 中, R^2 为 F, R^1 为 H, R^3 为 H。

10. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 H 的方法

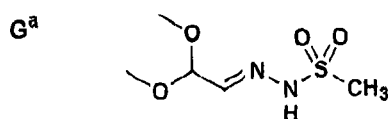


其包括

a) 将具下面结构的化合物 G

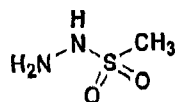


用结构 G^a 的化合物和磷酸氢二钾 K₂HPO₄ 处理,

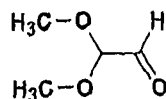


形成化合物 H; 或

b) 将化合物 G 用甲基磺酰肼



和 2,2-二甲氧基乙醛 f



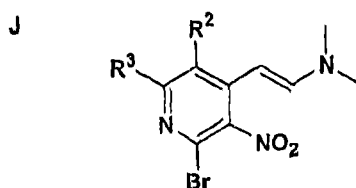
和 K₃PO₄ 处理, 形成化合物 H,

其中选项 a) 中, 反应在约 60°C-约 120°C 下进行, 在选项 b) 中, 反应在约 60°C-约 100°C 下进行, 且

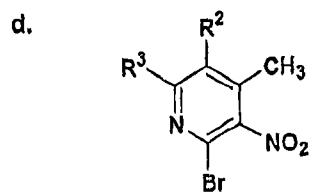
其中在化合物 H 和 G 中, R² 为 F, R¹⁸ 为 H, R³ 为 H, 且

其中选项 a) 和选项 b) 都在乙腈/二甲基乙酰胺存在下进行。

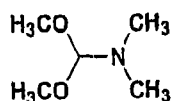
11. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 J 的方法



其包括将结构 d 的化合物



与具下面结构的化合物

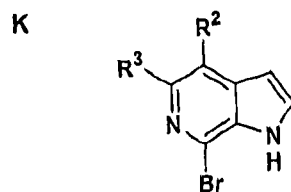


在有机金属碱存在下反应形成化合物 J,

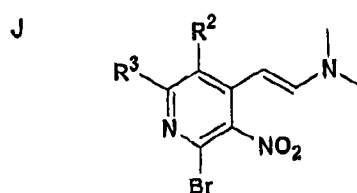
其中反应在约 70°C-约 90°C 下进行,

其中在化合物 J 和 d 中, R^2 为 F, R^3 为 H。

12. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 K 的方法



其包括还原具下面结构的化合物 J

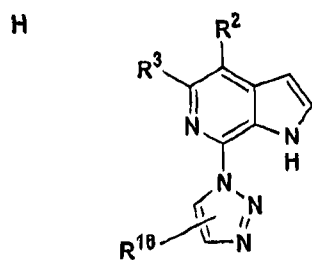


形成化合物 K,

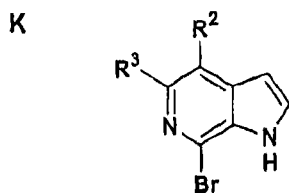
其中还原反应通过将化合物 J 与氢在氢化催化剂存在下反应来进行, 且

其中在化合物 K 和 J 中, R^2 为 F, R^3 为 H。

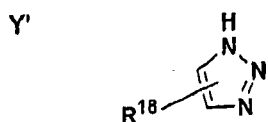
13. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 H 的方法



其包括将具下面结构的化合物 K



与具下面结构的 1,2,3-三唑

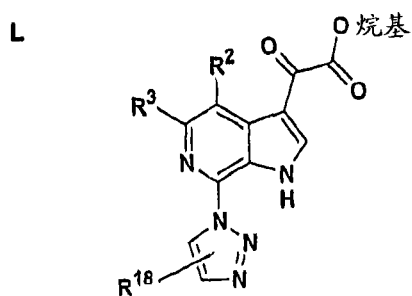


其中 R^{18} 为 H 或烷基，在 K_2HPO_4 和 Cu_2O 存在下反应形成化合物 H,

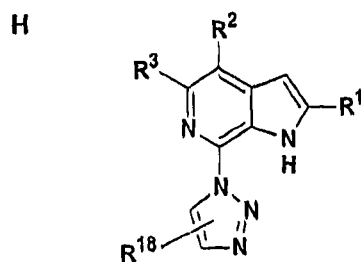
其中反应在约 100°C -约 160°C 下进行，且

其中在化合物 H 和 K 中， R^2 为 F， R^3 为 H。

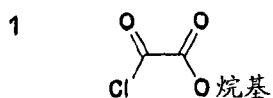
14. 一种制备具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 L 的方法



其包括将具下面结构的化合物 H



进行 Grignard 酰化反应，其中酰氯 1



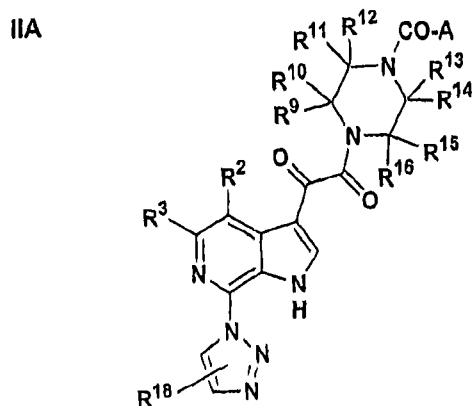
与化合物 H 反应形成化合物 L，

其中所述 Grignard 酰化反应在 C_2H_5MgCl 存在下，在有机溶剂 2-CH₃THF 和有机碱中进行，

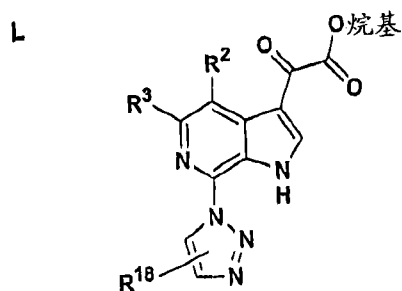
其中所述 Grignard 酰化反应在约 -50°C-约 25°C 下进行，且

在化合物 L 和 H 中，R² 为 F，R³ 为 H。

15. 一种制备具下面结构的化合物 IIA 的方法



其包括将具下面结构的权利要求 1 定义的化合物 L



与具下面结构的化合物

个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代; 其中芳基为萘基或取代苯基; 其中杂芳基为包含 1-4 个杂原子的单或双环系统, 其中单环系统包含 3-7 个环原子, 稠合双环系统最多包含 12 个原子; 其中杂脂环基为其中环骨架上包含 1-2 个杂原子的 3-7 元单环, 且其可与苯或吡啶环稠合;

D 选自(C₁₋₆)烷基和(C₂₋₆)烯基; 其中所述(C₁₋₆)烷基和(C₂₋₆)烯基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自下列的相同或不同的取代基取代: C(O)NR⁵⁵R⁵⁶、羟基、氰基和 XR⁵⁷;

E 选自(C₁₋₆)烷基和(C₂₋₆)烯基; 其中所述(C₁₋₆)烷基和(C₂₋₆)烯基独立任选被选自下列的基团取代: 苯基、杂芳基、SMe、SPh、-C(O)NR⁵⁶R⁵⁷、C(O)R⁵⁷、SO₂(C₁₋₆)烷基和 SO₂Ph; 其中杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统;

F 选自(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、(C₁₋₆)烷氧基、芳基氧基、(C₁₋₆)硫代烷氧基、氰基、卤素、硝基、-C(O)R⁵⁷、苄基、-NR⁴²C(O)-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴²C(O)-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴²C(O)-芳基、-NR⁴²C(O)-杂芳基、-NR⁴²C(O)-杂脂环基、4、5 或 6 元环状 N-内酰胺、-NR⁴²S(O)₂-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴²S(O)₂-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴²S(O)₂-芳基、-NR⁴²S(O)₂-杂芳基、-NR⁴²S(O)₂-杂脂环基、S(O)₂(C₁₋₆)烷基、S(O)₂芳基、-S(O)₂NR⁴²R⁴³、NR⁴²R⁴³、(C₁₋₆)烷基 C(O)NR⁴²R⁴³、C(O)NR⁴²R⁴³、NHC(O)NR⁴²R⁴³、OC(O)NR⁴²R⁴³、NHC(O)OR⁵⁴、(C₁₋₆)烷基 NR⁴²R⁴³、COOR⁵⁴和(C₁₋₆)烷基 COOR⁵⁴; 其中所述(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、(C₁₋₆)烷氧基和芳基氧基任选被 1-9 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 G 的相同或不同的取代基取代; 其中芳基为苯基; 杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统; 杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂莖和吗啉;

G 选自(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、(C₁₋₆)烷氧基、芳基氧基、氰基、卤素、硝基、-C(O)R⁵⁷、苄基、

-NR⁴⁸C(O)-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴⁸C(O)-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴⁸C(O)-芳基、
-NR⁴⁸C(O)-杂芳基、-NR⁴⁸C(O)-杂脂环基、4、5或6元环状N-内酰胺、
-NR⁴⁸S(O)₂-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴⁸S(O)₂-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴⁸S(O)₂-芳基、
-NR⁴⁸S(O)₂-杂芳基、-NR⁴⁸S(O)₂-杂脂环基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰
胺基、NR⁴⁸R⁴⁹、(C₁₋₆)烷基C(O)NR⁴⁸R⁴⁹、C(O)NR⁴⁸R⁴⁹、
NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹、OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹、NHC(O)OR⁵⁴、(C₁₋₆)烷基NR⁴⁸R⁴⁹、
COOR⁵⁴和(C₁₋₆)烷基COOR⁵⁴；其中芳基为苯基；杂芳基为含1-4个
杂原子的包含3-7个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂
环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；

R⁷选自芳基、杂芳基和杂脂环基；其中所述芳基、杂芳基和杂脂
环基任选被1-3个相同或不同的卤素或1-3个选自基团F的相同或不
同的取代基取代；其中对于R⁷、R⁸、R^{8a}、R^{8b}来说，芳基为苯基；杂
芳基为含1-4个杂原子的单或双环系统，其中单环系统包含3-7个环
原子，双环系统最多包含10个原子；其中杂脂环基选自氮丙啶、氮
杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗
啉；

R⁸选自氢、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₃₋₇)环烯基、
(C₂₋₆)炔基、芳基、杂芳基和杂脂环基；其中所述(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环
烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₃₋₇)环烯基、(C₂₋₆)炔基、芳基、杂芳基和杂脂环
基任选被1-6个相同或不同的卤素或1-5个选自基团F的相同或不
同的取代基取代；

R^{8a}选自芳基、杂芳基和杂脂环基；其中每个基团独立任选被1-6
个相同或不同的卤素或1-5个选自基团F的相同或不同的取代基取
代；

R^{8b}选自氢、(C₁₋₆)烷基和苯基；

R⁴⁰和R⁴¹独立选自

(a) 氢；

(b) 被1-3个相同或不同的卤素或1-2个选自基团F的相同或不

同的取代基取代的(C₁₋₆)烷基或(C₃₋₇)环烷基；和

(c) (C₁₋₆)烷氧基、芳基、杂芳基或杂脂环基；或 R⁴⁰ 和 R⁴¹ 与连接它们的氮原子一起形成选自下列的基团：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、4-NMe 哌嗪、哌啶、氮杂茛和吗啉；和

其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R⁴⁰ 和 R⁴¹ 来说，芳基为苯基；杂芳基包含 3-6 个环原子的单环系统，其中包含 1-4 个杂原子；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂茛和吗啉；条件是当 B 为 C(O)NR⁴⁰R⁴¹ 时，R⁴⁰ 和 R⁴¹ 至少一个不选自基团(a)或(b)；

R⁴² 和 R⁴³ 独立选自氢、(C₁₋₆)烷基、烯丙基、(C₁₋₆)烷氧基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基；或 R⁴² 和 R⁴³ 与连接它们的氮原子一起形成选自下列的基团：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、4-NMe 哌嗪、哌啶、氮杂茛和吗啉；且其中所述(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 G 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R⁴² 和 R⁴³ 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-6 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂茛和吗啉；

R⁴⁶ 选自 H、OR⁵⁷ 和 NR⁵⁵R⁵⁶；

R⁴⁷ 选自 H、氨基、卤素、苯基和(C₁₋₆)烷基；

R⁴⁸ 和 R⁴⁹ 独立选自氢、(C₁₋₆)烷基和苯基；

R⁵⁴ 选自氢和(C₁₋₆)烷基；

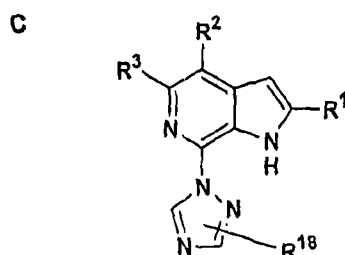
R⁵⁶ 独立选自氢和(C₁₋₆)烷基；和

R⁵⁷ 选自氢、(C₁₋₆)烷基和苯基，其中 A 选自 C₁₋₆ 烷氧基、芳基和杂芳基；其中所述芳基为苯基或萘基；所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯

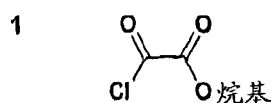
并噻吩基、苯并咪唑基和苯并噻唑基；且所述芳基或杂芳基任选被 1 或 2 个选自下列的相同或不同的基团取代：氨基、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NHC(O)CH_3$ 、卤素和三氟甲基；和

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立为 H 或可任选不 1-3 个相同或不同的卤素取代的(C_{1-6})烷基；

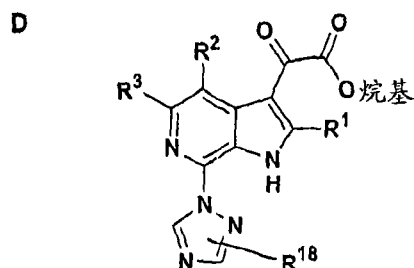
其包括将权利要求 1 定义的具下面结构的化合物 C



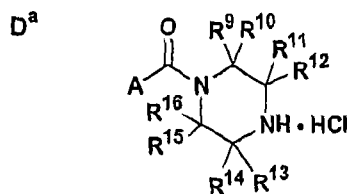
进行 Grignard 酰化反应，其中酰氯 1



与化合物 C 反应形成化合物 D



然后将化合物 D 与结构 D^a 的化合物



在有机金属碱存在下反应形成化合物 IA。

17. 权利要求 16 定义的方法，其中所述 Grignard 酰化反应在

$\text{C}_2\text{H}_5\text{MgCl}$ 存在下, 在有机溶剂 2- CH_3THF 和有机碱中进行,

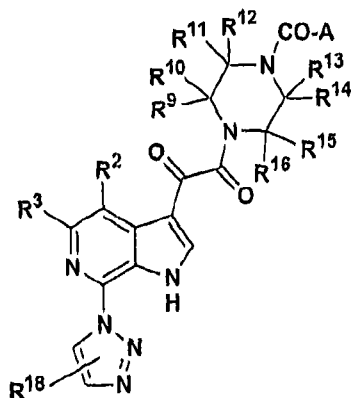
其中所述 Grignard 酰化反应在约 -50°C -约 -40°C 下进行,

其中在化合物 E、C 和 D 中, R^2 为 CH_3O , R^1 为 H, R^3 为 H,

其中 D 和 D^a 的反应在约 -5 -约 5°C 下进行。

18. 一种制备具下面结构的化合物 IIA 的方法

IIA



其中 R^{18} 为 H 或烷基, R^1 、 R^2 和 R^3 独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 COOR^{56} 、 XR^{57} 、 C(O)R^7 、 $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{56}$ 、B、D 和 E;

B 选自 $-\text{C}(=\text{NR}^{46})(\text{R}^{47})$ 、 $\text{C(O)NR}^{40}\text{R}^{41}$ 、芳基、杂芳基、杂脂环基、 $\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 C(O)R^7 、 XR^{8a} 、 (C_{1-6}) 烷基 $\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$ 、 (C_{1-6}) 烷基 COOR^{8b} ; 其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代; 其中芳基为萘基或取代苯基; 其中杂芳基为包含 1-4 个杂原子的单或双环系统, 其中单环系统包含 3-7 个环原子, 稠合双环系统最多包含 12 个原子; 其中杂脂环基为其中环骨架上包含 1-2 个杂原子的 3-7 元单环, 且其可与苯或吡啶环稠合;

D 选自 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{2-6}) 烯基; 其中所述 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{2-6}) 烯基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自下列的相同或不同的取代基取代: $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{55}$ 、羟基、氰基和 XR^{57} ;

E 选自 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{2-6}) 烯基; 其中所述 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{2-6}) 烯基独立任选被选自下列的基团取代: 苯基、杂芳基、 SMe 、 SPh 、 $-\text{C(O)NR}^{56}\text{R}^{57}$ 、 C(O)R^{57} 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-6})$ 烷基和 SO_2Ph ; 其中杂芳基为含 1-4

个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统;

F 选自(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羧基、(C₁₋₆)烷氧基、芳基氧基、(C₁₁₋₆)硫代烷氧基、氰基、卤素、硝基、-C(O)R⁵⁷、苄基、-NR⁴²C(O)-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴²C(O)-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴²C(O)-芳基、-NR⁴²C(O)-杂芳基、-NR⁴²C(O)-杂脂环基、4、5 或 6 元环状 N-内酰胺、-NR⁴²S(O)₂-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴²S(O)₂-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴²S(O)₂-芳基、-NR⁴²S(O)₂-杂芳基、-NR⁴²S(O)₂-杂脂环基、S(O)₂(C₁₋₆)烷基、S(O)₂芳基、-S(O)₂NR⁴²R⁴³、NR⁴²R⁴³、(C₁₋₆)烷基 C(O)NR⁴²R⁴³、C(O)NR⁴²R⁴³、NHC(O)NR⁴²R⁴³、OC(O)NR⁴²R⁴³、NHC(O)OR⁵⁴、(C₁₋₆)烷基 NR⁴²R⁴³、COOR⁵⁴ 和(C₁₋₆)烷基 COOR⁵⁴; 其中所述(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、(C₁₋₆)烷氧基和芳基氧基任选被 1-9 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 G 的相同或不同的取代基取代; 其中芳基为苯基; 杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统; 杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂茺和吗啉;

G 选自(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羧基、(C₁₋₆)烷氧基、芳基氧基、氰基、卤素、硝基、-C(O)R⁵⁷、苄基、-NR⁴⁸C(O)-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴⁸C(O)-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴⁸C(O)-芳基、-NR⁴⁸C(O)-杂芳基、-NR⁴⁸C(O)-杂脂环基、4、5 或 6 元环状 N-内酰胺、-NR⁴⁸S(O)₂-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴⁸S(O)₂-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴⁸S(O)₂-芳基、-NR⁴⁸S(O)₂-杂芳基、-NR⁴⁸S(O)₂-杂脂环基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、NR⁴⁸R⁴⁹、(C₁₋₆)烷基 C(O)NR⁴⁸R⁴⁹、C(O)NR⁴⁸R⁴⁹、NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹、OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹、NHC(O)OR⁵⁴、(C₁₋₆)烷基 NR⁴⁸R⁴⁹、COOR⁵⁴ 和(C₁₋₆)烷基 COOR⁵⁴; 其中芳基为苯基; 杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统; 杂脂环基为选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂茺和吗啉;

R⁷选自芳基、杂芳基和杂脂环基; 其中所述芳基、杂芳基和杂脂

环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^7 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^{8b} 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的单或双环系统，其中单环系统包含 3-7 个环原子，双环系统最多包含 10 个原子；其中杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；

R^8 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{3-7}) 环烯基、 (C_{2-6}) 炔基、芳基、杂芳基和杂脂环基；其中所述 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{3-7}) 环烯基、 (C_{2-6}) 炔基、芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-6 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；

R^{8a} 选自芳基、杂芳基和杂脂环基；其中每个基团独立任选被 1-6 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；

R^{8b} 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基；

R^{40} 和 R^{41} 独立选自

(a) 氢；

(b) 任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代的 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{3-7}) 环烷基；和

(c) (C_{1-6}) 烷氧基、芳基、杂芳基或杂脂环基；或 R^{40} 混合 R^{41} 与连接它们的氮原子一起形成选自下列的基团：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、4-NMe 哌嗪、哌啶、氮杂草和吗啉；和

其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^{40} 和 R^{41} 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-6 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；条件是当 B 为 $C(O)NR^{40}R^{41}$ 时， R^{40} 和 R^{41} 至少一个不选自(a)或(b)；

R^{42} 和 R^{43} 独立选自氢、 (C_{1-6}) 烷基、烯丙基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基；或 R^{42} 和 R^{43} 与连接它们的氮原子一起形成选自下列的基团：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、4-NMe 哌嗪、哌啶、氮杂莖和吗啉；且其中所述 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 G 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^{42} 和 R^{43} 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-6 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂莖和吗啉；

R^{46} 选自 H、 OR^{57} 和 $NR^{55}R^{56}$ ；

R^{47} 选自 H、氨基、卤素、苯基和 (C_{1-6}) 烷基；

R^{48} 和 R^{49} 独立选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基；

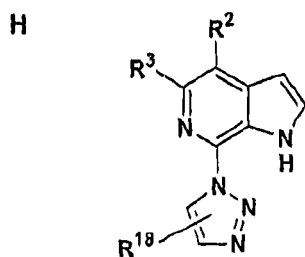
R^{54} 选自氢和 (C_{1-6}) 烷基；

R^{56} 独立选自氢和 (C_{1-6}) 烷基； 和

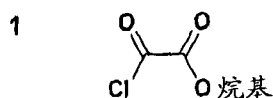
R^{57} 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基，其中 A 选自 C_{1-6} 烷氧基、芳基和杂芳基；其中所述芳基为苯基或萘基；所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基和苯并噻唑基；且所述芳基或杂芳基任选被 1 或 2 个选自下列的相同或不同的基团取代：氨基、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NHC(O)CH_3$ 、卤素和三氟甲基；和

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立为 H 或可任选被 1-3 个相同或不同的卤素取代的 (C_{1-6}) 烷基；

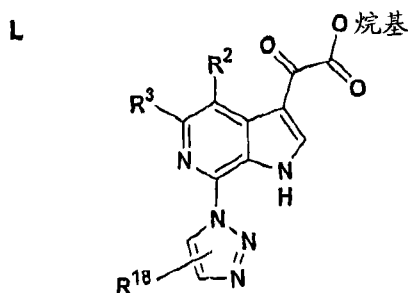
其包括将权利要求 1 定义的具下面结构的化合物 H



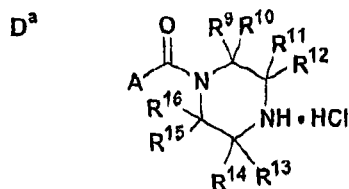
进行 Grignard 酰化反应，其中酰氯 1



与化合物 H 反应形成化合物 L

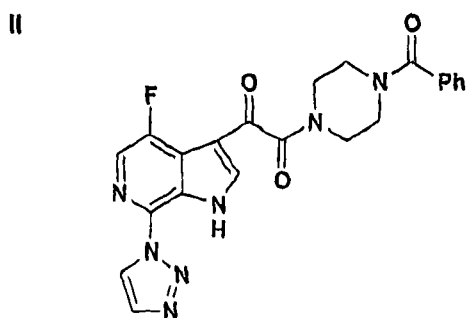


然后将化合物 L 与具下面结构的化合物 D^a



在有机金属碱存在下反应形成化合物 IIA。

19. 权利要求 18 定义的方法，其中所述 Grignard 酰化反应在 C₂H₅MgCl 存在下，在有机溶剂 2-CH₃THF 和有机碱中进行，其中所述 Grignard 酰化反应在约-40℃-约-50℃下进行，其中在化合物 IIA、L 和 H 中，R² 为 F，R³ 为 H，其中化合物 L 和化合物 D^a 的反应在约-5℃-约 5℃下进行。
20. 一种具下面结构的 1,2,3-三唑衍生物 IIA 或其盐的晶型，



其为游离碱的 N-1 形式,

其特征为下面的一项或多项:

a) 晶胞参数基本如下:

晶胞大小:

$$a = 39.2481(14) \text{ \AA}$$

$$b = 5.5577(2) \text{ \AA}$$

$$c = 21.8072(10) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 122.399(4)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群 C2/c

其中所述晶型为在约 25°C;

b) 原子分数坐标基本上如在表 2 中所列出;

c) 粉末 X-射线衍射图基本上与图 5 中所示相符;

d) 在室温下的粉末 X-射线衍射图包含下列典型的和代表性的 2θ 值($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) 5.3 ± 0.1 、 8.1 ± 0.1 、 9.6 ± 0.1 、 16.2 ± 0.1 、 17.0 ± 0.1 、 19.6 ± 0.1 、 20.7 ± 0.1 和 23.0 ± 0.1 ;

e) 差示扫描量热法的热分析图基本上与图 6 中所示相符;

f) 热重分析曲线基本上与图 7 中所示相符; 和/或

g) 吸湿等温线基本上如图 8 所示。

21. 权利要求 20 中定义的晶型由如下方法制备

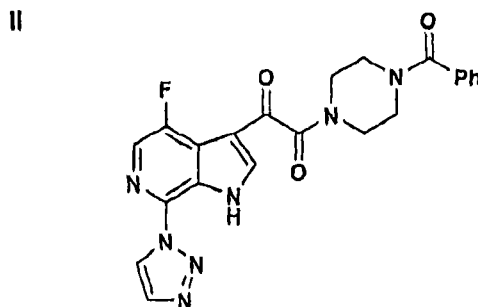
a) 1,2,3-三唑衍生物 II 的 P-6 形式在含水乙腈或含二氯甲烷、甲

醇和乙腈的混合溶剂中在约 45℃重结晶，然后在室温下缓慢蒸发；
或

b) 将 1,2,3-三唑衍生物 II 的 P-2 形式以 10℃/min 加热至 265℃，
然后冷至室温；或

c) 在异丙醇中搅拌 1,2,3-三唑衍生物 II 的 P-2 形式的悬液，过滤
并干燥。

22. 一种具下面结构的 1,2,3-三唑衍生物 II A 或其盐的无定形形式



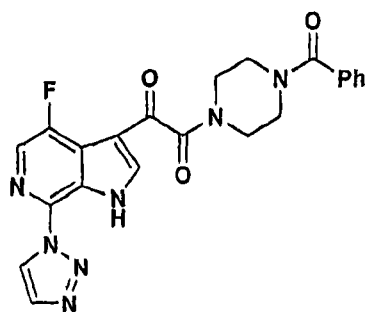
其特征为以下一项或多项：

- a) 差示扫描量热法热分析图基本上与图 1 所示的相符；
- b) 粉末 X-射线衍射图基本上与图 2 所示相符；
- c) 粉末 X-射线衍射图基本上与图 3 所示相符；
- d) 差示扫描量热法热分析图(开放盘)基本上与图 4a 所示相符，
在约 210℃开始具有吸热峰；和/或

e) 差示扫描量热法热分析图(密封盘)基本上与图 4b 所示相符。

23. 一种制备权利要求 20 定义的具结构 II 的 1,2,3-三唑衍生物
IIA 的 N-1 晶型的方法

II

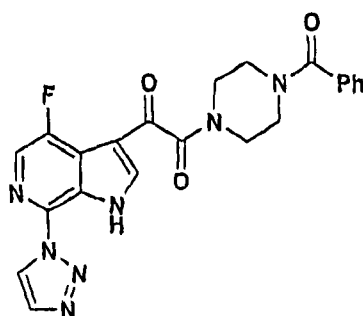


其包括将 1,2,3-三唑衍生物 IIA 在含水有机溶剂或有机溶剂中溶解或打浆或悬浮, 形成 1,2,3-三唑衍生物 II 的溶液、浆液或混悬液, 除去溶剂, 回收 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型,

其中所用溶剂为水/乙醇、乙腈、乙腈/甲醇、二氯甲烷、甲醇、乙醇和/或异丙醇。

24. 一种制备具下面结构的 1,2,3-三唑衍生物 IIA 的稳定无定形形式的方法

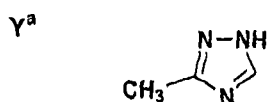
II



其包括闪蒸或喷雾干燥权利要求 20 中定义的 1,2,3-三唑衍生物的 N-1 形式和稳定剂在有机溶剂中的溶液, 回收 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式。

25. 权利要求 24 中定义的方法, 其中所述稳定剂为聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物, 或聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和 d-α-生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯。

26. 一种制备 3-甲基-1,2,4-三唑的方法



其包括以下步骤:

a)制备温度低于约 20℃的乙脒盐酸盐、乙醇和甲氧基钠的反应混合物,

b) 将甲酰肼与步骤 a)的反应混合物在约 25℃-约 60℃下反应, 和

c) 回收 3-甲基-1,2,4-三唑。

27. 一种口服溶液形式的药物制剂, 所述制剂包含

a) 权利要求 20 中定义的 1,2,3-三唑衍生物 IIA 的晶型; 和

b) 含下述物质的载体

1) 75%(w/w)聚乙二醇 400;

2) 10%(w/w) d- α -生育酚聚乙二醇 1000-琥珀酸酯; 和

3) 15%(w/w)乙醇。

28. 一种药物制剂, 所述制剂包含喷雾干燥中间体形式的权利要求 24 中定义的 1,2,3-三唑衍生物 II、填充剂、崩解剂、增溶剂和润滑剂。

29. 一种含水口服混悬液形式的药物制剂, 所述制剂包含:

a) 权利要求 20 中定义的 1,2,3-三唑衍生物 IIA 的晶体形式;

b) 1.25% w/v 微晶纤维素(Avicel[®] RC 591);

c) 5% w/v 微晶纤维素(PH101);

d) 0.0001% w/v 苯甲地那铵; 和

e) 纯净水或注射用水。

制备三唑取代的氮杂吡啶氧代乙酸哌嗪衍生物以及由此产生的新型盐形式的方法

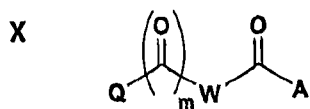
[0001] 本申请具有 2005 年 6 月 22 日提交的美国临时申请 No. 60/693,004 的优先权, 其公开通过引用并入本文。

发明领域

[0002] 本发明涉及制备三唑取代的氮杂吡啶氧代乙酸哌嗪 (AZAINDOLEOXOACETIC PIPERAZINE) 衍生物的方法, 其新型中间体、1,2,3-三唑取代的氮杂吡啶氧代乙酸哌嗪衍生物的新晶型 N-1 和无定形形式, 和制备这些新型形式的方法。

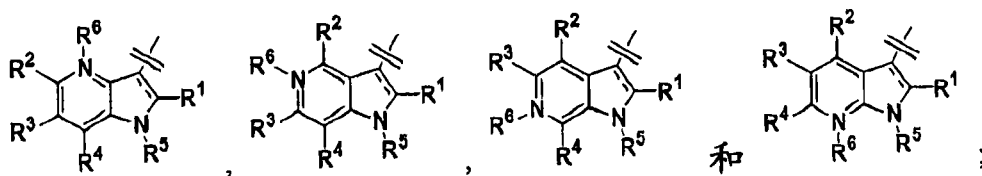
发明背景

[0003] Tao Wang 等(律师文件 GY0085B CNTI)2004 年 10 月 20 日提交的美国专利申请 No. 10/969,675, 其通过引用并入本文, 公开了为抗病毒剂取代氮杂吡啶氧代乙酸哌嗪衍生物, 尤其是具下式的 HIV 抑制剂



其中:

Q 选自:



R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 COOR^{56} 、 XR^{57} 、 C(O)R^7 、 $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{56}$ 、B、D 和 E, 条件是 R^1 - R^4 中至少一个选自 B

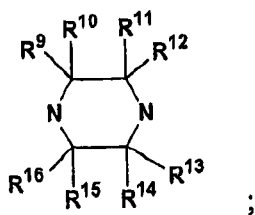
或 E; 其中-- 表示 C-C 键或不存在;

m 为 1 或 2;

R^5 为氢或 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_nCH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)_nCH_3$ 、 $-C(O)(CH_2)_nN(CH_3)_2$, 其中 n 为 0-5;

R^6 为 O 或不存在; A 选自 C_{1-6} 烷氧基、芳基和杂芳基; 其中所述芳基为苯基或萘基; 所述杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、𫫇唑基、异𫫇唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基和苯并噻唑基; 且羧酸元环芳基或杂芳基任选被 1 或 2 个选自下列的相同或不同的基团取代: 氨基、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NHC(O)CH_3$ 、卤素和三氟甲基;

-W-为



B 选自 $-C(=NR^{46})(R^{47})$ 、 $C(O)NR^{40}R^{41}$ 、芳基、杂芳基、杂脂环基 (heteroalicyclic)、 $S(O)_2R^8$ 、 $C(O)R^7$ 、 XR^{8a} 、 (C_{1-6}) 烷基 $NR^{40}R^{41}$ 、 (C_{1-6}) 烷基 $COOR^{8b}$; 其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代; 其中芳基为萘基或取代苯基; 其中杂芳基为含 1-4 个杂原子的单或双环系统, 单环系统包含 3-7 个环原子, 稠合双环系统最多包含 12 个原子; 其中杂脂环基为其中环骨架上包含 1-2 个杂原子的 3-7 元单环, 且其可与苯或吡啶环稠合;

q 为 0、1 或 2;

D 选自 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{2-6}) 烯基; 其中所述 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{2-6}) 烯基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自下列基团的相同或不同的

取代基取代 $C(O)NR^{55}R^{56}$ 、羟基、氰基和 XR^{57} ;

E 选自 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{2-6}) 烯基; 其中所述 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{2-6}) 烯基独立任选被选自下列的基团取代: 苯基、杂芳基、SMe、SPh、 $-C(O)NR^{56}R^{57}$ 、 $C(O)R^{57}$ 、 $SO_2(C_{1-6})$ 烷基和 SO_2Ph ; 其中杂芳基为含 1-4 个杂原子包含 3-7 个环原子的单环系统;

F 选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、 (C_{1-6}) 烷氧基、芳基氧基、 (C_{1-6}) 硫代烷氧基、氰基、卤素、硝基、 $-C(O)R^{57}$ 、苄基、 $-NR^{42}C(O)-(C_{1-6})$ 烷基、 $-NR^{42}C(O)-(C_{3-6})$ 环烷基、 $-NR^{42}C(O)$ -芳基、 $-NR^{42}C(O)$ -杂芳基、 $-NR^{42}C(O)$ -杂脂环基、4、5 或 6 元环状 N-内酰胺、 $-NR^{42}S(O)_2-(C_{1-6})$ 烷基、 $-NR^{42}S(O)_2-(C_{3-6})$ 环烷基、 $-NR^{42}S(O)_2$ -芳基、 $-NR^{42}S(O)_2$ -杂芳基、 $-NR^{42}S(O)_2$ -杂脂环基、 $S(O)_2(C_{1-6})$ 烷基、 $S(O)_2$ 芳基、 $-S(O)_2NR^{42}R^{43}$ 、 $NR^{42}R^{43}$ 、 (C_{1-6}) 烷基 $C(O)NR^{42}R^{43}$ 、 $C(O)NR^{42}R^{43}$ 、 $NHC(O)NR^{42}R^{43}$ 、 $OC(O)NR^{42}R^{43}$ 、 $NHC(O)OR^{54}$ 、 (C_{1-6}) 烷基 $NR^{42}R^{43}$ 、 $COOR^{54}$ 和 (C_{1-6}) 烷基 $COOR^{54}$; 其中所述 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、 (C_{1-6}) 烷氧基和芳基氧基任选被 1-9 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 G 的相同或不同的取代基取代; 其中芳基为苯基; 杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统; 杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂茚和吗啉;

G 选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、 (C_{1-6}) 烷氧基、芳基氧基、氰基、卤素、硝基、 $-C(O)R^{57}$ 、苄基、 $-NR^{48}C(O)-(C_{1-6})$ 烷基、 $-NR^{48}C(O)-(C_{3-6})$ 环烷基、 $-NR^{48}C(O)$ -芳基、 $-NR^{48}C(O)$ -杂芳基、 $-NR^{48}C(O)$ -杂脂环基、4、5 或 6 元环状 N-内酰胺、 $-NR^{48}S(O)_2-(C_{1-6})$ 烷基、 $-NR^{48}S(O)_2-(C_{3-6})$ 环烷基、 $-NR^{48}S(O)_2$ -芳基、 $-NR^{48}S(O)_2$ -杂芳基、 $-NR^{48}S(O)_2$ -杂脂环基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、 $NR^{48}R^{49}$ 、 (C_{1-6}) 烷基 $C(O)NR^{48}R^{49}$ 、 $C(O)NR^{48}R^{49}$ 、 $NHC(O)NR^{48}R^{49}$ 、 $OC(O)NR^{48}R^{49}$ 、 $NHC(O)OR^{54'}$ 、 (C_{1-6}) 烷基 $NR^{48}R^{49}$ 、 $COOR^{54}$ 和 (C_{1-6}) 烷基 $COOR^{54}$; 其中芳基为苯基; 杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环

系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂莖和吗啉；

R^7 选自芳基、杂芳基和杂脂环基；其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^7 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^{8b} 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个环原子的单或双环系统，单环系统包含 3-7 个环原子，双环系统最多包含 10 个原子；其中杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂莖和吗啉；

R^8 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{3-7}) 环烯基、 (C_{2-6}) 炔基、芳基、杂芳基和杂脂环基；其中所述 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{3-7}) 环烯基、 (C_{2-6}) 炔基、芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-6 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代； R^{8a} 选自芳基、杂芳基和杂脂环基；其中每个基团独立任选被 1-6 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；

R^{8b} 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基； R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 各自独立选自氢和 (C_{1-6}) 烷基；其中所述 (C_{1-6}) 烷基任选被 1-3 个相同或不同的卤素取代；

X 选自 NH 或 NCH_3 、O 和 S；

R^{40} 和 R^{41} 独立选自

(a) 氢；

(b) 被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代的 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{3-7}) 环烷基；和

(c) (C_{1-6}) 烷氧基、芳基、杂芳基或杂脂环基；或 R^{40} 和 R^{41} 与连接它们的氮原子一起形成选自下列的基团：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、4-NMe 哌嗪、哌啶、氮杂莖和吗啉；且其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^{40} 和 R^{41} 来说，芳基为苯

基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-6 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；条件是当 B 为 $C(O)NR^{40}R^{41}$ 时， R^{40} 和 R^{41} 至少一个不选自基团(a)或(b)；

R^{42} 和 R^{43} 独立选自氢、 (C_{1-6}) 烷基、烯丙基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基；或 R^{42} 和 R^{43} 与连接它们的氮原子一起形成选自下列的基团：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、4-NMe 哌嗪、哌啶、氮杂草和吗啉；且其中所述 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 G 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^{42} 和 R^{43} 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-6 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；

R_a 和 R_b 各自独立为 H、 (C_{1-6}) 烷基或苯基；

R^{46} 选自 H、 OR^{57} 和 $NR^{55}R^{56}$ ；

R^{47} 选自 H、氨基、卤素、苯基和 (C_{1-6}) 烷基；

R^{48} 和 R^{49} 独立选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基；

R^{50} 选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基和苄基；其中每个所述 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基和苄基任选被 1-3 个相同或不同的卤素、氨基、OH、CN 或 NO_2 取代；

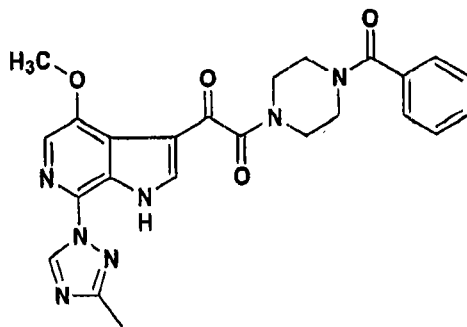
R^{54} 选自氢和 (C_{1-6}) 烷基；

$R^{54'}$ 为 (C_{1-6}) 烷基；

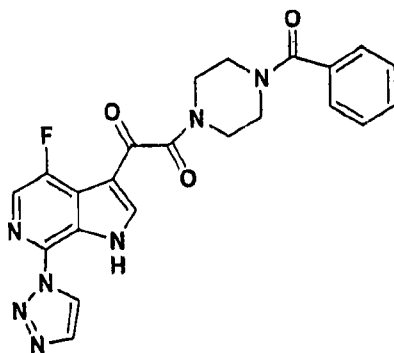
R^{55} 和 R^{56} 独立选自氢和 (C_{1-6}) 烷基；和

R^{57} 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基。

[0004] 在序列号为 10/969,675 的专利申请中公开的 350 多个化合物中，包含具下面结构的 1,2,4-三唑衍生物



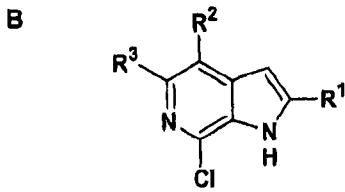
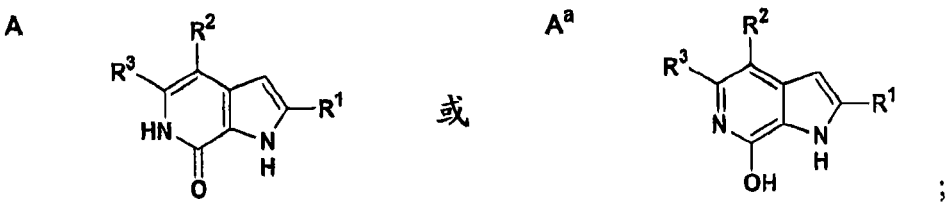
(下文中的化合物 I 或 1,2,4-三唑衍生物 I 或 1,2,4-三唑化合物 I)
公开于实施例 316,
和具下面结构的 1,2,3-三唑衍生物



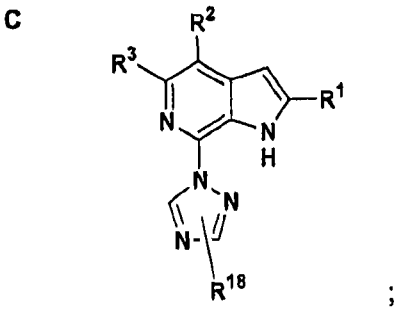
(下文中的化合物 II 或 1,2,3-三唑衍生物 II 或 1,2,3-三唑化合物 II)
公开于实施例 216。

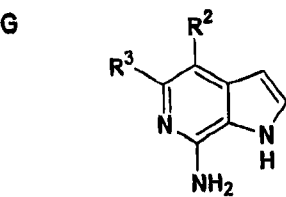
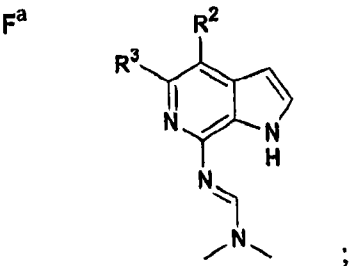
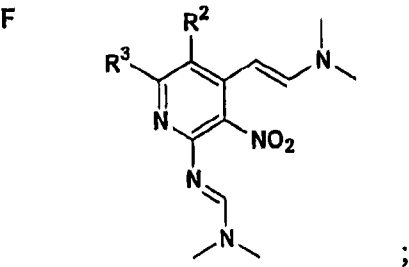
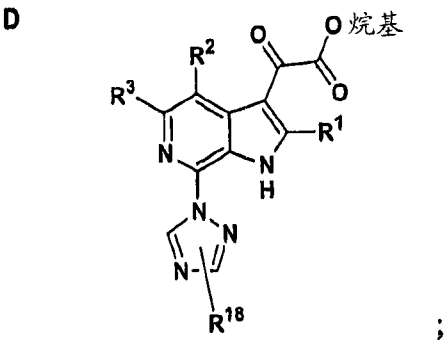
发明简述

[0005] 根据本发明, 本发明提供的用于制备氮杂吡啶氧代乙酸哌嗪抗病毒剂 X 的中间体公开于美国专利申请 No. 10/969,675。本发明的中间体化合物具有下面的结构:

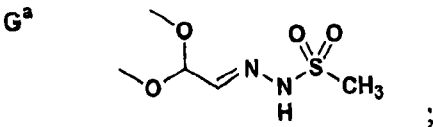


或其 HCl 盐;

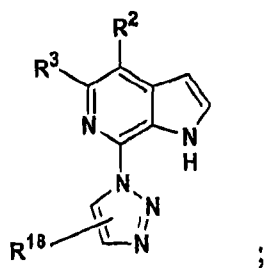




(或其 HCl 盐);

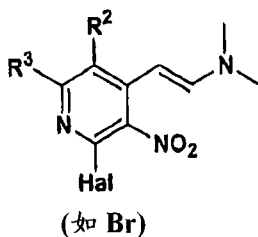


H



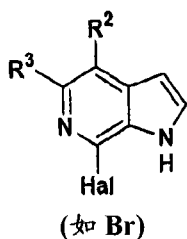
;

J



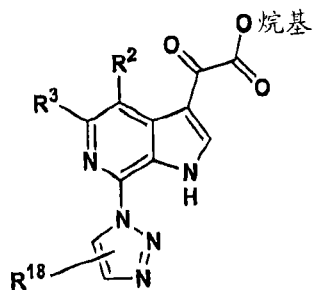
;

K



; 和

L



;

其中 R^{18} 为 H 或烷基; Hal 为卤素; R^1 、 R^2 和 R^3 独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 COOR^{56} 、 XR^{57} 、 C(O)R^7 、 $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{56}$ 、B、D 和 E;

B 选自 $-\text{C(=NR}^{46})(\text{R}^{47})$ 、 $\text{C(O)NR}^{40}\text{R}^{41}$ 、芳基、杂芳基、杂脂环基、 $\text{S(O)}_2\text{R}^8$ 、 C(O)R^7 、 XR^{8a} 、 (C_{1-6}) 烷基 $\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$ 、 (C_{1-6}) 烷基 COOR^{8b} ; 其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代; 其中芳基为萘基或取代苯基; 其中杂芳基为含 1-4 个杂原子的单或双环系统, 单环系统包含

3-7 个环原子, 稠合双环系统最多包含 12 个原子; 其中杂脂环基为其中环骨架上包含 1-2 个杂原子的 3-7 元单环, 且其可与苯或吡啶环稠合;

D 选自(C₁₋₆)烷基和(C₂₋₆)烯基; 其中所述(C₁₋₆)烷基和(C₂₋₆)烯基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自下列的相同或不同的取代基取代: C(O)NR⁵⁵R⁵⁶、羟基、氰基和 XR⁵⁷;

E 选自(C₁₋₆)烷基和(C₂₋₆)烯基; 其中所述(C₁₋₆)烷基和(C₂₋₆)烯基独立任选被选自下列的基团取代: 苯基、杂芳基、SMe、SPh、-C(O)NR⁵⁶R⁵⁷、C(O)R⁵⁷、SO₂(C₁₋₆)烷基和 SO₂Ph; 其中杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统;

F 选自(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羧基、(C₁₋₆)烷氧基、芳基氧基、(C₁₋₆)硫代烷氧基、氰基、卤素、硝基、-C(O)R⁵⁷、苄基、-NR⁴²C(O)-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴²C(O)-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴²C(O)-芳基、-NR⁴²C(O)-杂芳基、-NR⁴²C(O)-杂脂环基、4、5 或 6 元环状 N-内酰胺、-NR⁴²S(O)₂-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴²S(O)₂-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴²S(O)₂-芳基、-NR⁴²S(O)₂-杂芳基、-NR⁴²S(O)₂-杂脂环基、S(O)₂(C₁₋₆)烷基、S(O)₂芳基、-S(O)₂NR⁴²R⁴³、NR⁴²R⁴³、(C₁₋₆)烷基 C(O)NR⁴²R⁴³、C(O)NR⁴²R⁴³、NHC(O)NR⁴²R⁴³、OC(O)NR⁴²R⁴³、NHC(O)OR⁵⁴、(C₁₋₆)烷基 NR⁴²R⁴³、COOR⁵⁴ 和(C₁₋₆)烷基 COOR⁵⁴; 其中所述(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、(C₁₋₆)烷氧基和芳基氧基、任选被 1-9 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 G 的相同或不同的取代基取代; 其中芳基为苯基; 杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统; 杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂茚和吗啉;

G 选自(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羧基、(C₁₋₆)烷氧基、芳基氧基、氰基、卤素、硝基、-C(O)R⁵⁷、苄基、-NR⁴⁸C(O)-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴⁸C(O)-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴⁸C(O)-芳基、-NR⁴⁸C(O)-杂芳基、-NR⁴⁸C(O)-杂脂环基、4、5, 或 6 元环状 N-内酰胺、

-NR⁴⁸S(O)₂-(C₁₋₆)烷基、-NR⁴⁸S(O)₂-(C₃₋₆)环烷基、-NR⁴⁸S(O)₂-芳基、-NR⁴⁸S(O)₂-杂芳基、-NR⁴⁸S(O)₂-杂脂环基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、NR⁴⁸R⁴⁹、(C₁₋₆)烷基 C(O)NR⁴⁸R⁴⁹、C(O)NR⁴⁸R⁴⁹、NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹、OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹、NHC(O)OR⁵⁴、(C₁₋₆)烷基 NR⁴⁸R⁴⁹、COOR⁵⁴和(C₁₋₆)烷基 COOR⁵⁴；其中芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-7 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；R⁷选自芳基、杂芳基和杂脂环基；其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-3 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R⁷、R⁸、R^{8a}、R^{8b}来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个环原子的单或双环系统，单环系统包含 3-7 个环原子，双环系统最多包含 10 个原子；其中杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；

R 选自氢、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₃₋₇)环烯基、(C₂₋₆)炔基、芳基、杂芳基和杂脂环基；其中所述(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₃₋₇)环烯基、(C₂₋₆)炔基、芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-6 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；

R^{8a}选自芳基、杂芳基和杂脂环基；其中每个基团独立任选被 1-6 个相同或不同的卤素或 1-5 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；

R^{8b}选自氢、(C₁₋₆)烷基和苯基；

R⁴⁰和 R⁴¹独立选自

(a) 氢；

(b) 被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代的选自(C₁₋₆)烷基或(C₃₋₇)环烷基；和

(c)(C₁₋₆)烷氧基、芳基、杂芳基或杂脂环基；或 R⁴⁰和 R⁴¹与连接它们的氮原子一起形成选自下列的基团：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯

烷、哌嗪、4-NMe 哌嗪、哌啶、氮杂草和吗啉；且其中所述芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 F 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^{40} 和 R^{41} 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-6 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；条件是当 B 为 $C(O)NR^{40}R^{41}$ 时， R^{40} 和 R^{41} 不选自基团(a)或(b)；

R^{42} 和 R^{43} 独立选自氢、 (C_{1-6}) 烷基、烯丙基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基；或 R^{42} 和 R^{43} 与连接它们的氮原子一起形成选自下列的基团：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、4-NMe 哌嗪、哌啶、氮杂草和吗啉；且其中所述 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基任选被 1-3 个相同或不同的卤素或 1-2 个选自基团 G 的相同或不同的取代基取代；其中对于 R^{42} 和 R^{43} 来说，芳基为苯基；杂芳基为含 1-4 个杂原子的包含 3-6 个环原子的单环系统；杂脂环基选自氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌嗪、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、氮杂草和吗啉；

R^{46} 选自 H、 OR^{57} 和 $NR^{55}R^{56}$ ；

R^{47} 选自 H、氨基、卤素、苯基和 (C_{1-6}) 烷基；

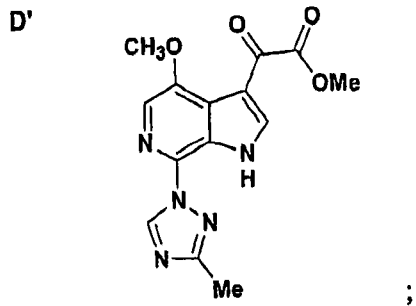
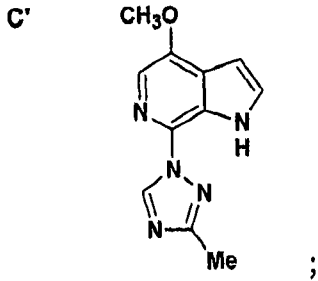
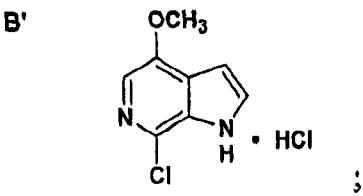
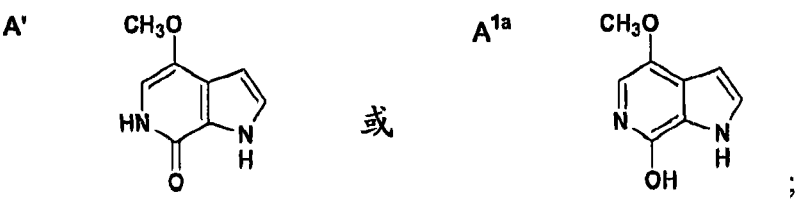
R^{48} 和 R^{49} 独立选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基；

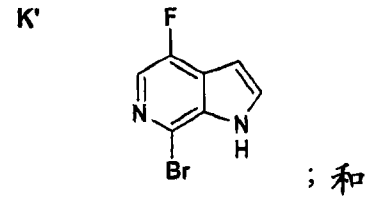
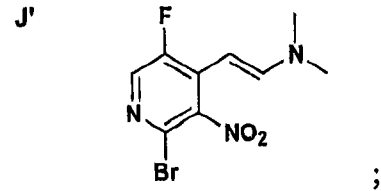
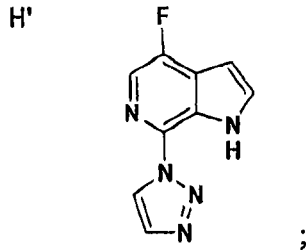
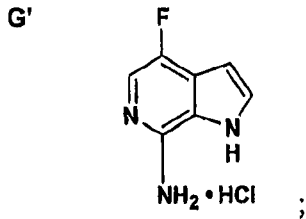
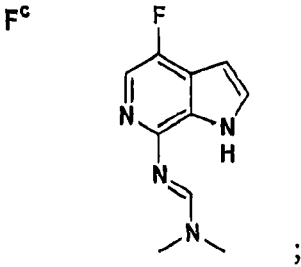
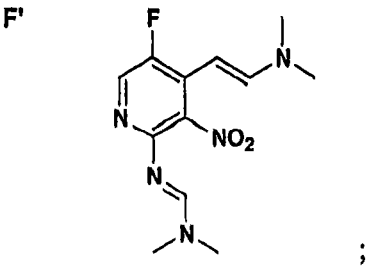
R^{54} 选自氢和 (C_{1-6}) 烷基；

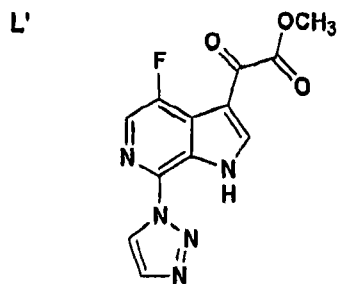
R^{56} 独立选自氢和 (C_{1-6}) 烷基；和

R^{57} 选自氢、 (C_{1-6}) 烷基和苯基。

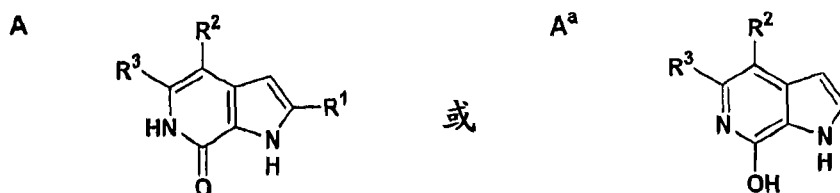
[0006] 本发明优选的中间体具有下面的结构：





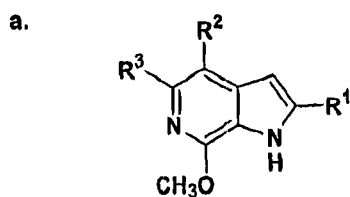


[0007] 本发明提供了制备具下面结构的化合物 A 或 A^a 的方法:



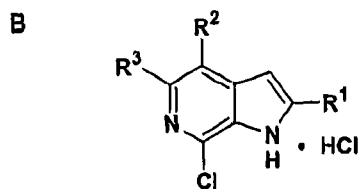
其中 R¹、R² 和 R³ 如上定义,

其包括下面的步骤: 选择性水解具下面结构 a. 的化合物或其盐, 如 HCl 盐, 形成化合物 A 或 A^a。



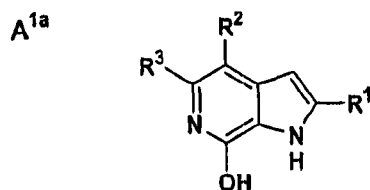
[0008] 上述选择性水解步骤优选通过用 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 和水, 在约 80°C-约 100°C, 优选从约 85-约 90°C 下处理化合物 a。

[0009] 本发明提供了制备具下面结构的化合物 B 的方法



其中 R¹、R² 和 R³ 如上定义,

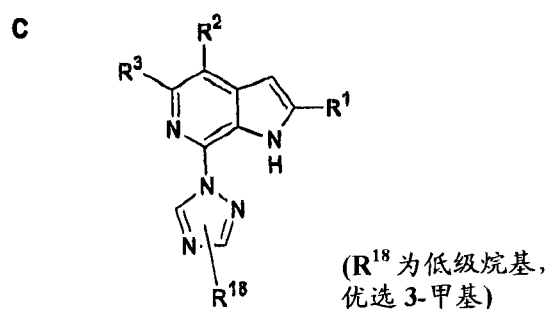
其包括下面的步骤: 将具下面结构的化合物 A



与氯化剂反应形成化合物 B。

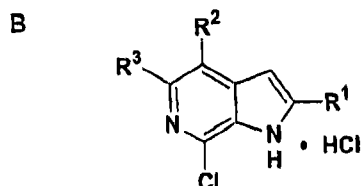
[0010] 在上述方法的优选实施方案中，化合物 A 与 POCl₃ 在惰性气体中在约 85-约 105℃，优选约 93-约 97℃ 下反应。

[0011] 本发明提供了制备具下面结构的化合物 C 的方法

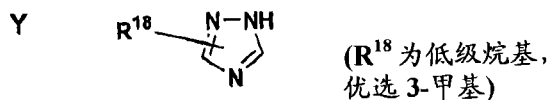


其中 R¹、R² 和 R³ 如上定义，

其包括下面的步骤：将化合物 B

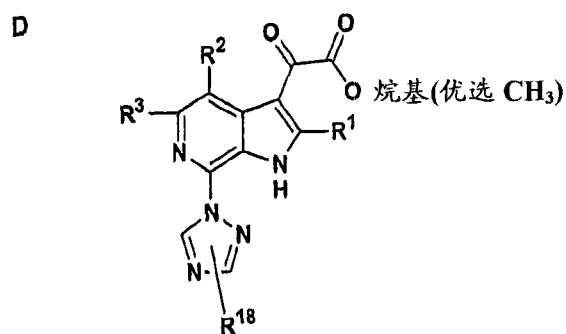


与 3-甲基-1,2,4-三唑 Y



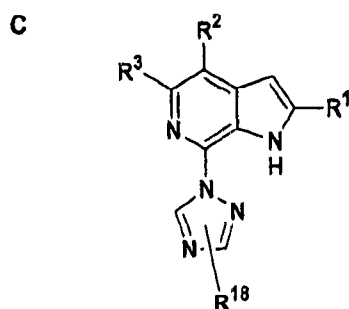
形成化合物 C。上述反应在约 120-约 150℃，优选约 140-约 145℃ 下进行。

[0012] 此外，本发明还提供了制备具下面结构的化合物 D 的方法

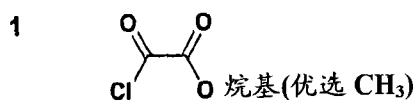


其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上定义，

其包括下面的步骤：将具下面结构的化合物 C



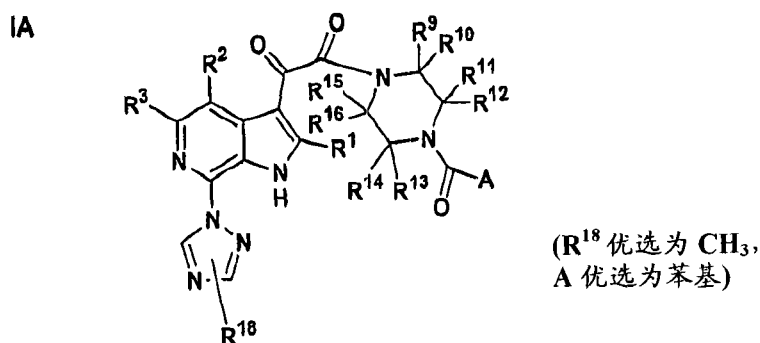
进行 Grignard 酰化反应，其中将酰氯 1



与化合物 C 反应形成化合物 D。

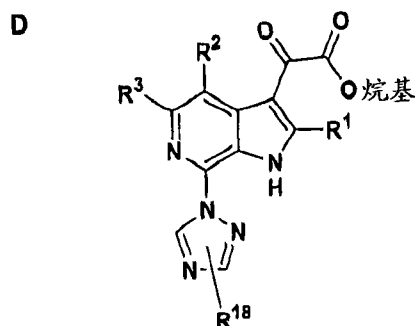
[0013] 所述 Grignard 酰化反应在 Grignard 试剂存在下，优选 RCH_2MgHal ，其中 R 为低级烷基，Hal 为 Cl 或 Br，优选 C_2H_5MgCl ，在有机溶剂如 THF 和 2- CH_3 THF 和有机碱如吡啶，在约-50-约-25℃，优选约-50-约-40℃下进行。

[0014] 本发明还提供了制备具下面结构的化合物 IA 的方法

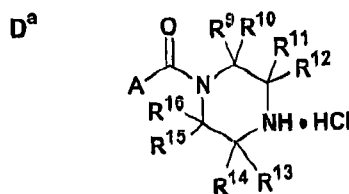


其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上定义, R^{18} 为 H 或 (C_{1-6}) 烷基, R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立选自 H 和被 1、2、或 3 个相同或不同的卤素取代的 (C_{1-6}) 烷基,

其包括以下步骤: 制备具下面结构的化合物 D



如上所述, 将化合物 D 与具下面结构的化合物在有机金属碱存在下反应, 形成化合物 IA;



A 选自 C_{1-6} 烷氧基、芳基和杂芳基; 其中芳基为苯基或萘基; 杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基和苯并噻唑基; 芳基或杂芳基任选被 1 或 2 个选自下列的相同或不同的基团取代: 氨基、硝基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NHC(O)CH_3$ 、卤素和三氟甲基;

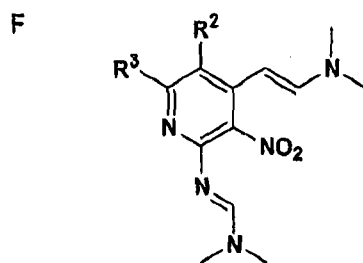
A 优选为芳基, 更优选为苯基; 和

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 如上定义, 各自优选为 H。

[0015] 上述反应在约 -10- 约 30°C 优选约 $5-25^\circ\text{C}$ 下进行。在制备化合物 A、B、C 和 D 和 IA 的方法中, 这些化合物中的 R^1 优选为 H、

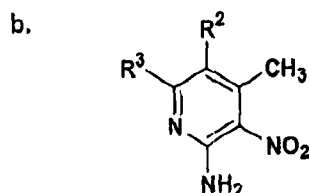
R^3 优选为 H, R^2 优选为烷氧基, 更优选为甲氧基。

[0016] 在本发明的另一发明, 提供了制备具下面结构的化合物 F 的方法

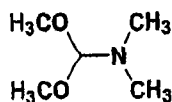


其中 R^2 和 R^3 如上定义,

其包括以下步骤: 将具结构 b. 的化合物,

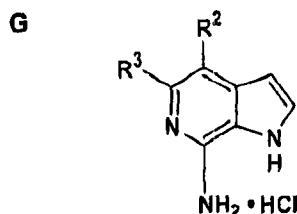


与具下面结构的化合物反应形成化合物 F。

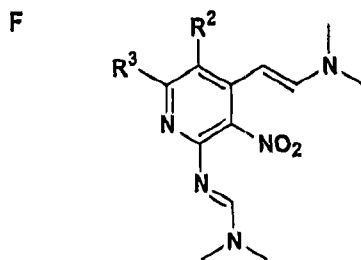


[0017] 上述反应在约 80°C-约 150°C, 优选约 120°C-约 130°C 下进行。

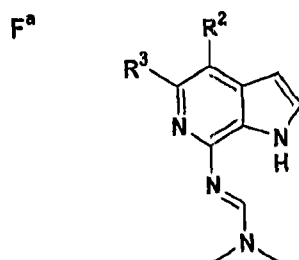
[0018] 在本发明的又另一方面, 提供了制备具下面结构的化合物 G 的方法



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上定义, 其包括以下步骤: 还原具下面结构的化合物 F

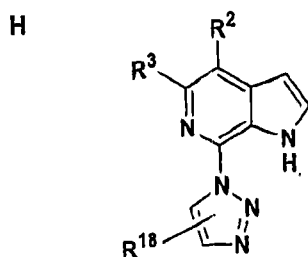


形成具下面结构的化合物 F^a



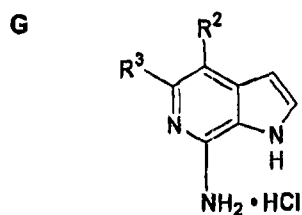
然后水解化合物 F^a 形成化合物 G，其中所述还原反应通过将化合物 F 与氢在氢化催化剂优选钨/碳存在下进行，所述水解反应通过将化合物 F^a 与酸如盐酸在约 65-约 85℃ 优选约 78-约 82℃ 下进行。

[0019] 此外，本发明还提供了制备具下面结构的化合物 H 的方法

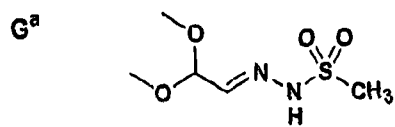


其中 R¹、R²、R³ 和 R¹⁸ 如上定义。本发明的方法涉及将胺 G 转化为三唑 H，其包括以下步骤

选自 a) 将具下面结构的化合物 G



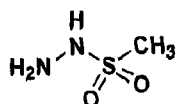
用具下面结构的化合物 G^a



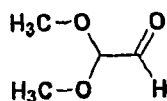
和磷酸钾 K_3PO_4 处理; 或(或者 G 的

游离胺和 K_2HPO_4)

选项 b) 将化合物 G 用甲基磺酰肼



和 2,2-二甲氧基乙醛(原位生成化合物 G^a)



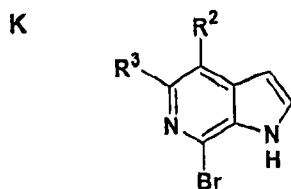
和 K_3PO_4 处理生成化合物 H 。

[0020] 在选项 a)中所述反应在约 60°C -约 120°C 优选约 80°C -约 100°C 下进行。

[0021] 在选项 b)中, 所述反应在约 60 - 100°C 优选约 65 - 75°C 下进行。

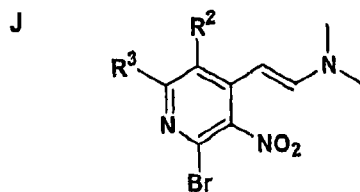
[0022] 在优选的实施方案中, 选项 a)和选项 b)各自在有机溶剂如乙腈/二甲基甲酰胺/乙酸乙酯存在下进行。

[0023] 在本发明的再一方面, 提供了制备具下面结构的化合物 K 的方法



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上定义,

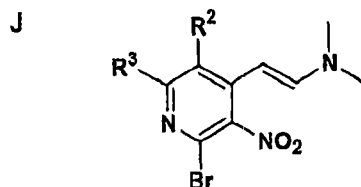
其包括以下步骤: 还原具下面结构的化合物 J



形成化合物 K,

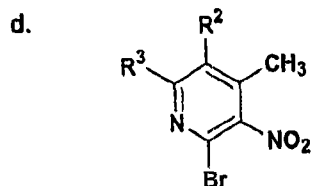
其中所述还原反应通过将化合物 J 与氢在氢化剂优选钨/碳 (Escat 261)存在下, 在约 25-约 45℃ 优选约 30-约 35℃ 下进行。

[0024] 在本发明的另一方面, 提供了制备具下面结构的化合物 J 的方法

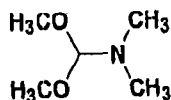


其中 R2 和 R3 如上定义,

其包括以下步骤: 将结构 d.的化合物



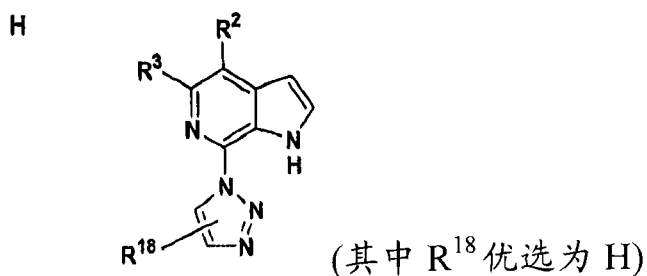
与具下面结构的化合物



在有机金属碱优选甲氧基锂存在下生成化合物 J。

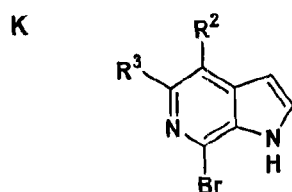
[0025] 上述反应在约 70-约 90℃ 优选约 80-约 85℃ 下进行。

[0026] 在本发明再一方面, 提供了制备化合物 H 的方法

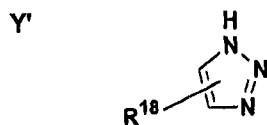


其中 R¹、R²、R³ 和 R¹⁸ 如上定义，

其包括以下步骤：将具下面结构的化合物 K



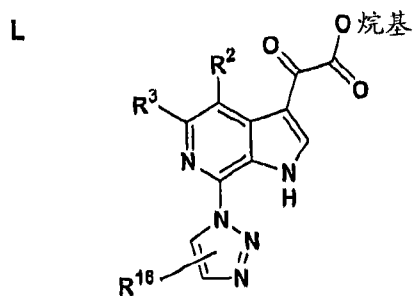
与具下面结构的 1,2,3-三唑



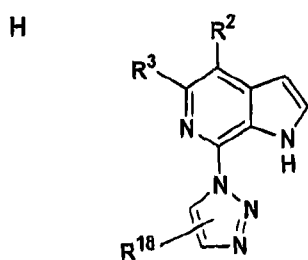
在有机碱如 K₂HPO₄ 或 NaHPO₄，优选 K₂HPO₄，和铜催化剂如 CuO、Cu₂I₂、CuI₂、Cu₂O(优选 K₂HPO₄ 和 Cu₂O)存在下反应，生成化合物 H。

[0027] 所述反应在约 100-约 160℃ 优选约 130-约 150℃ 下进行。

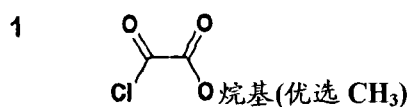
[0028] 在本发明的另一方面，提供了具下面结构的化合物 L 的方法



其包括以下步骤：将具下面结构的化合物 H



进行 Grignard 酰化反应，其中将酰氯 1

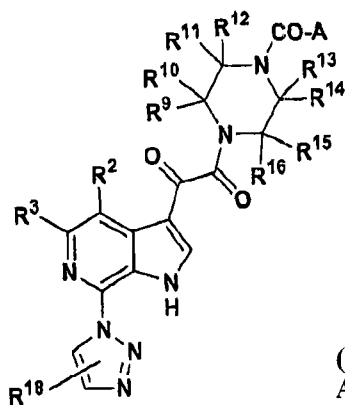


与化合物 H 反应，生成化合物 L。

[0029] 所述 Grignard 酰化反应在 Grignard 试剂(RCH₂MgHal，其中 R 为低级烷基，Hal 为 Cl 或 Br，优选 C₂H₅MgCl)存在下，在有机溶剂如 THF 和 2-CH₃THF 或甲苯和 CH₂Cl₂ 和有机碱如吡啶中，在约 -50-约 25℃ 优选约 -40-约 -50℃ 下进行。

[0030] 此外，本发明还提供了制备具下面结构的化合物 IIA 的方法

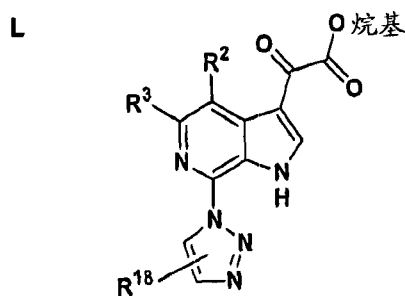
IIA



(R¹⁸ 优选为 H,
A 优选为苯基)

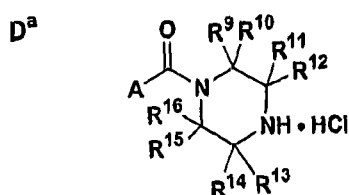
其中 R²、R³、R⁹-R¹⁶、R¹⁸ 和 A 如上定义，

其包括以下步骤：制备具下面结构的化合物 L



如上所述, 和

将化合物 L 与具下面结构的化合物 D^a



在有机金属碱存在下反应, 生成化合物 IIA。

[0031] 上述反应在约-20-约 50℃优选约-5-约 5℃下进行。

[0032] 关于制备化合物 J、K、H、L、F、F^a和 G 和 IA 和 IIA 的方法, R¹ 优选为 H, R³ 优选为 H, R² 为卤素如 F, R⁹-R¹⁶ 各自为 H, A 为苯基。

[0033] 此外, 本发明提供了 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型, 其晶体结构通过单晶分析确定(表 1 和表 2), 堆积性能由粉末 X-射线衍射(PXRD, 图 5)、差示扫描量热法(DSC, 图 6)、热重量分析(TGA, 图 7)确证, 如下文中详细描述。其他技术如固相核磁共振(SSNMR)、IR、Fourier 转换-IR(FT-IR)和 Raman 光谱学。

[0034] 本发明还提供了 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定的无定形形式。

[0035] 本发明还提供了制备 1,2,3-三唑衍生物 IIN-1 晶型的方法, 其包括以下步骤: 将 1,2,3-三唑衍生物 II 在合适的溶剂如乙醇和水的混合物或其它溶剂如含水乙腈或乙腈和甲醇或含二氯甲烷、甲醇、乙醇、异丙醇和/或乙腈的溶剂混合物中重结晶或打浆。

[0036] 本发明的另一实施方案为包含抗病毒有效量的 1,2,3-三唑

衍生物 II 包括其药学可接受盐的 N-1 晶型或其任何可溶形式或稳定的无定形形式和药学可接受载体的药用制剂。当用于治疗 HIV 感染时, 该制剂可任选再包含抗病毒有效量的选自下列的 AIDS 治疗剂: AIDS 抗病毒剂; 抗感染药; 免疫抑制剂; HIV 进入抑制剂。

[0037] 本发明的又另一实施方案为治疗感染病毒如 HIV 的哺乳动物包括人的方法, 所述方法包括给予所述哺乳动物抗病毒有效量的 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型或其任何可溶形式或稳定无定形形式, 包括其药学可接受盐, 药学可接受载体, 任选与抗病毒有效量的下列 AIDS 治疗剂联用: (a) AIDS 抗病毒剂; (b) 抗感染药; (c) 免疫抑制剂; 和(d) HIV 进入抑制剂。

[0038] 本发明的 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型可用各种技术确证, 这些技术的操作对本领域普通技术人员来说是众所周知的。可用单晶 X-射线衍射来确证和区分晶型, 它是以单晶形式在固定分析温度下的晶胞尺寸为基础的。Stout & Jensen、X-Ray Structure Determination: A Practical Guide、Macmillan Co., New York(1968)第三章中提供了晶胞的详细种类, 其通过引用并入本文。或者, 可根据实测的原子分数坐标来确证原子在晶格内空间关系的独特排列另一确定晶体结构的方法为粉末 X-射线分析, 其中将经验或实测衍射曲线与纯粉末物质或与得自单晶 X-射线测定的模拟曲线相比。

[0039] 也可采用其它确证晶型的方法, 如固相核磁共振(SSNMR)、IR、FT-IR、Raman、差示扫描量热法、热重量分析和吸湿等温线。这些参数也可联合用于确证受试化合物的晶型。

[0040] 在本发明的另一方面, 通过将 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型在合适的溶剂中的溶液闪蒸而制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式可通过基本上如图 1 所示的差示扫描量热法(DSC)热分析图确证。

[0041] 在本发明不同的方面, 通过将 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型在合适的溶剂中的溶液闪蒸而制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定

无定形形式可通过基本上如图 2 所示的实测粉末 X-射线衍射(PXRD)图确证。

[0042] 在本发明的另一方面, 通过将 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型在合适溶剂中的溶液喷雾干燥而制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式可通过基本上如图 3 所示的粉末 X-射线衍射图确证。

[0043] 在本发明的又另一方面, 通过将 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型在合适溶剂中的溶液喷雾干燥而制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式可通过基本上如图 4a 所示的调整的差示扫描量热法热分析图(开放盘)确证。

[0044] 在本发明的再另一方面, 通过将 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型在合适溶剂中的溶液喷雾干燥而制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式可通过基本上如图 4b 所示的调整的差示扫描量热法热分析图(密封盘)确证。

[0045] 在本发明的另一方面, 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型可通过基本上如下的晶胞参数确证:

晶胞尺寸:

$$a = 39.2481(14)\text{\AA}$$

$$b = 5.5577(2)\text{\AA}$$

$$c = 21.8072(10)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 122.399(4)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群 C2/c

其中晶型为在约 25°C, 单晶数据在表 1 显示。

[0046] 在本发明的不同方面, 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型可通过基本上如表 2 所列的原子分数坐标确证。

[0047] 在本发明的不同方面, 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型可通过基本上如图 5 所示的模拟和实测粉末 X-射线衍射图确证。

[0048] 在本发明的不同方面, 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型可通过具有下面 2θ 值($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)的粉末 X-射线衍射 PXRD 图确证: 5.3 ± 0.1 、 8.1 ± 0.1 、 9.6 ± 0.1 、 16.2 ± 0.1 、 17.0 ± 0.1 、 19.6 ± 0.1 、 20.7 ± 0.1 和 23.0 ± 0.1 。

[0049] 在本发明的不同方面, 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型可通过基本上如图 6 所示的吸热起始温度在 279°C 的差示扫描量热法(DSC)热分析图(开放盘)确证。

[0050] 在本发明的不同方面, 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型可通过基本上如图 7 所示的失重可以忽略不计(negligible weight loss)直至约 100°C 的热重量分析(TGA)曲线(开放盘)确证。

[0051] 在本发明的不同方面, 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型可通过基本上如图 8 所示的吸湿等温线确证, 其显示在约 25-约 75% RH @ 25°C 下重量约增加 0.1%。

[0052] 2004 年 11 月 9 日提交的美国临时申请 No. 60/626,148 中公开了 1,2,4-三唑衍生物 I 的各种晶型, 其通过引用并入本文。

附图简述

[0053] 图 1 显示了由闪蒸法制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式的差示扫描量热法(DSC)热分析图;

[0054] 图 2 显示了由闪蒸法制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式实测粉末 X-射线衍射图(PXRD);

[0055] 图 3 显示了由喷雾干燥法制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式的实测($24 \pm 3^\circ\text{C}$ 的实验)粉末 X-射线衍射图;

[0056] 图 4a 显示了由喷雾干燥法制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式的差示扫描量热法(DSC)(开放盘)热分析图;

[0057] 图 4b 显示了由喷雾干燥法制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式的差示扫描量热法(DSC)(密封盘)热分析图;

[0058] 图 5 显示了 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型的计算(模拟)(25°C)和代表性实测(在室温下的实验)粉末 X-射线衍射图($\text{CuK}\alpha\lambda$

= 1.5418 Å);

[0059] 图 6 显示了 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型的代表性差示扫描量热法(DSC)热分析图;

[0060] 图 7 显示了 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型的代表性热重量分析(TGA)曲线; 和

[0061] 图 8 显示了 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型的代表性吸湿等温线。

发明详述

[0062] 由于本发明化合物可具有不对称中心,因此以非对映体或对映体混合物形式存在,除了其混合物之外,本发明还包括本发明化合物的单纯非对映异构和对映异构形式。

定义

[0063] 本文和权利要求中所用术语"C₁₋₆ 烷基"(除非另有说明)是指直链或支链烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0064] "卤素"是指氯、溴、碘或氟。

[0065] "芳基"是指具有完全共轭的 π -电子系统的全碳单环或稠合多环(即共享相邻碳原子对)的基团。芳基的非限制性实例为苯基、萘基和蒽基(anthracenyl)。芳基可为取代的或未取代的。当为取代芳基时,取代基优选为一个或多个选自下列的基团:烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基(heteroalicycloxy)、巯基、硫代芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基(thioheteroalicycloxy)、氰基、卤素、硝基、羰基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、三卤代甲基、脲基、氨基和-NR^xR^y, 其中 R^x和 R^y独立选自氢、烷基、环烷基、芳基、羰基、C-羧基、磺酰基、三卤代甲基,结合在一起形成 5-或 6-元杂脂环基环。

[0066] 本文所用"杂芳基"是指环上具有一个或多个选自氮、氧和

硫且具有完全共轭的 π -电子系统的单环或稠合环(即共享相邻原子对的环)。除非另有说明,杂芳基可在杂芳基上的碳或氮原子上被连接。应注意,如果该杂芳基的 N-氧化物本领域已知的化学可行的,则术语杂芳基还包括母体杂芳基的 N-氧化物。杂芳基的非限制性实例为呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡喃基、四氢吡喃基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、咔唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吡嗪基、二嗪基、吡嗪、三嗪基三唑、四嗪基和四唑基。当被取代基取代基优选为一个或多个选自下列的基团:烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、硫代芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、三卤代甲基、脲基、氨基和-NR^xR^y, 其中 R^x和 R^y如上定义。

[0067] 本文所用"杂脂环基"是指环上具有一个或多个选自氮、氧和硫的原子的单环或稠合环基团。所述环还可具有一个或多个双键。但是,所述环不具有完全共轭的 π 电子系统。杂脂环基的非限制性实例为氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、噻唑烷基、3-吡咯烷-1-基、吗啉基、硫代吗啉基和四氢吡喃基。当被取代时取代基优选为一个或多个选自下列的基团:烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、硫代烷氧基、硫代芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、C-硫代酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、三卤代甲烷磺酰胺基、三卤代甲烷磺酰基、甲硅烷基、胂基、胍基、脲基、膦酰基、氨基和-NR^xR^y, 其中 R^x和 R^y如上定义。

[0068] "烷基"是指饱和脂肪烃, 包括直链和支链基团。优选地, 烷基具有 1-20 个碳原子(无论在何处出现, 数字范围; 如, 此处提到的"1-20", 是指所述基团, 在此情况下是指烷基可包含 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等最多包含 20 个碳原子)。更优选的为中间大小的具有 1-10 个碳原子的烷基。最有选的为具有 1-4 个碳原子的低级烷基。烷基可为取代的或未取代的。当被取代时, 取代基优选为一个或多个各自选自下列的基团: 三卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、硫代烷氧基、硫代芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、硫代羰基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、C-酰氨基、C-硫代酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、三卤代甲烷磺酰胺基、三卤代甲烷磺酰基, 结合在一起形成 5-或 6-元杂脂环基环。

[0069] "环烷基"是指全碳单环或稠合环(基共享相邻碳原子对的环)基团, 其中一个或多个环不具有完全共轭的 π 电子系统。环烷基的非限制性实例为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己二烯、环庚烷、环庚三烯和金刚烷。环烷基可为取代的或未取代的。当被取代时, 取代基优选为一个或多个各自选自下列的基团: 烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、硫代烷氧基、硫代芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、硫代羰基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、C-酰氨基、C-硫代酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、三卤代-甲烷磺酰胺基、三卤代甲烷磺酰基、甲硅烷基、脒基、胍基、脞基、膦酰基、氨基和 $\text{-NR}^x\text{R}^y$, R^x 和 R^y 如上定义。

[0070] "烯基"是指包含至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键的本文定义的烷基。

[0071] "炔基"是指包含至少两个碳原子和至少一个碳-碳叁键的本文定义的烷基。

[0072] "羟基"是指-OH 基团。

[0073] "烷氧基"是指本文定义的-O-烷基和-O-环烷基。

[0074] "芳基氧基"是指本文定义的-O-芳基和-O-杂芳基。。

[0075] "杂芳基氧基"是指本文定义的杂芳基-O-基团,杂芳基如本文定义。

[0076] "杂脂环氧基"是指杂脂环基-O-基团,杂脂环基如本文定义。

[0077] "巯基"是指-SH 基团。

[0078] "硫代烷氧基"是指如本文定义的 S-烷基和-S-环烷基。

[0079] "硫代芳基氧基"是指如本文定义的-S-芳基和-S-杂芳基。

[0080] "硫代杂芳基氧基"是指如本文定义的杂芳基-S-基团。

[0081] "硫代杂脂环氧基"是指杂脂环基-S-基,杂脂环基如本文定义。

[0082] "羰基"是指-C(=O)-R"基团,其中 R"选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳相连)和杂脂环基(通过环碳相连),如本文每次的定义。

[0083] "醛基"是指其中 R"为氢的羰基。

[0084] "硫代羰基"是指-C(=S)-R"基团,R"如本文定义。

[0085] "酮"基是指-CC(=O)C-基团,其中在 C=O 任一侧或两侧的碳可为烷基、环烷基、芳基或杂芳基或杂脂环基的碳。

[0086] "三卤代甲烷羰基"是指 $Z_3CC(=O)$ -基团,Z 为卤素。

[0087] "C-羧基"是指-C(=O)O-R"基团,R"如本文定义。

[0088] "O-羧基"是指 R"C(-O)O-基团,R"如本文定义。

[0089] "羧酸"基团是指其中 R"为氢的 C-羧基,。

[0090] "三卤代甲基"是指-CZ₃基团,其中 Z 为如本文定义的卤素。

[0091] "三卤代甲烷磺酰基"是指 $Z_3CS(=O)_2$ -基团,Z 如上定义。

[0092] "三卤代甲烷磺酰胺基"是指 $Z_3CS(=O)_2NR^X$ -基团, Z 和 R^X 如本文定义。

[0093] "亚磺酰基"是指 $-S(O)-R$ 基团, R 如本文定义, 另外, 可仅作为键; 即 $-S(O)-$ 。

[0094] "磺酰基"是指 $-S(=O)_2R$ 基团, R 如本文定义另外, 可仅作为键; 即 $-S(O)_2-$ 。

[0095] "S-磺酰胺基"是指 $-S(=O)_2NR^XR^Y$, R^X 和 R^Y 如本文定义。

[0096] "N-磺酰胺基"是指 $R'S(=O)_2NR_X$ -基团, R_X 如本文定义。

[0097] "O-氨甲酰基"是指如本文定义的 $-OC(=O)NR^XR^Y$ 。

[0098] "N-氨甲酰基"是指 $R^XOC(=O)NR^Y$ 基团, R^X 和 R^Y 如本文定义。

[0099] "O-硫代氨甲酰基"是指 $-OC(=S)NR^XR^Y$ 基团, R^X 和 R^Y 如本文定义。

[00100] "N-硫代氨甲酰基"是指 $R^XOC(=S)NR^Y$ -基团, R^X 和 R^Y 如本文定义。

[00101] "氨基"是指 $-NH_2$ 基团。

[00102] "C-酰氨基"是指 $-C(=O)NR^XR^Y$ 基团, R^X 和 R^Y 如本文定义。

[00103] "C-硫代酰氨基"是指 $-C(=S)NR^XR^Y$ 基团, R^X 和 R^Y 如本文定义。

[00104] "N-酰氨基"是指 $R^XC(=O)NR^Y$ -基团, R^X 和 R^Y 如本文定义。

[00105] 环状 4、5 或 6 元环 N-内酰胺是指包含一个酰胺基作为两个环原子的 4、5 或 6 个原子的环, 其与母体分子通过酰胺的氮原子相连。

[00106] "脲基"是指 $-NR^XC(=O)NR^YR^{Y2}$ 基团, R^X 和 R^Y 如本文定义, R^{Y2} 与 R^X 和 R^Y 具有相同的定义。

[00107] "胍基"是指 $-R^XNC(=N)NR^YR^{Y2}$ 基团, R^X 、 R^Y 和 R^{Y2} 如本文定义。

[00108] "脒基"是指 $R^XR^YNC(=N)-$ 基团, R^X 和 R^Y 如本文定义。

[00109] "氰基"是指-CN 基团。

[00110] "甲硅烷基"是指-Si(R")₃ 基团, "如本文定义。

[00111] "磷酰基"是指 P(=O)(OR^X)₂, R^X 如本文定义。

[00112] "胍基"是指-NR^XNR^YR^{Y2}, R^X、R^Y 和 R^{Y2} 如本文定义。

[00113] 任何两个相邻的 R 基可联合形成另外的与开始带有这些 R 基的环稠合的芳基、环烷基、杂芳基或杂环基环。

[00114] 本领域已知杂芳基上的氮原子可“参与杂芳基环的双键), 这是指包含 5-元环杂芳基的两种互变结构中的双键形式。这表明氮原子是否可被取代为本领域技术人员所熟知。本发明的公开和权利要求以已知的化学键通用原理为基础。应了解权利要求不包括已知不稳定的结构或根据文献无法存在的结构。

[00115] 本文公开的化合物的生理学可接受盐和前药在本发明的范围内。在本文和权利要求中所用的术语“药学可接受盐”包括无毒碱加成盐。合适的盐包括衍生自有机和无机酸的盐, 所述酸如但不限于盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、亚磺酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、山梨酸、乌头酸、水杨酸、邻苯二甲酸等。本文所用术语“药学可接受盐”还包括酸性基团的盐如具有相反离子如铵的羧酸盐、碱金属盐特别是钠或钾盐、碱土金属盐特别是钙或镁盐, 以及与合适的有机碱如低级烷基胺(甲胺、乙胺、环己胺等)的盐或与取代低级烷基胺(如羟基-取代的烷基胺如二乙醇胺、三乙醇胺或三(羟基甲基)-氨基甲烷)的盐或与碱如吡啶或吗啉的盐。

[00116] 在本发明的方法中, 术语“抗病毒有效量”是指所述方法中的每种活性成分足以显示出对患者价值的益处即以抑制 HIV 感染为特征的剂型症状的治愈的总量。当用于单独给药的单个活性成分时, 该术语仅指该成分的量。当联合用药时, 该术语是指是联合给药、相继给药或同时给药可产生治疗效果的活性成分的混合用量。本文和权利要求中所用的术语“治疗”是指预防或减轻与 HIV 感染相关的疾病。

[00117] 本发明还涉及所述化合物与一种或多种有效治疗 AIDS 的药物的联合用药。例如, 不管是在暴露前和/或暴露后, 本发明化合物都可与有效量的 AIDS 抗病毒剂、免疫抑制剂、抗感染药或疫苗联用, 如下表所示:

抗 病 毒 剂

药 物 名 称	制 造 商	适 应 症
097	Hoechst/Bayer	HIV 感 染、AIDS、ARC (非核苷反转录酶 (RT) 抑 制 剂)
安普伦维 (Amprenivir) 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV感 染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
阿巴卡伐 (Abacavir) (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV感 染、AIDS、ARC (RT 抑 制 剂)
阿西曼南 (Acemannan)	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
阿环维尔 (Acyclovir)	Burroughs Wellcome	HIV 感 染、AIDS、 ARC, 联用 AZT
AD-439	Tanox Biosystems	HIV 感 染、AIDS、ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV 感 染、AIDS、ARC
阿迪伐地普西 (Adefovir dipivoxil) AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV 感 染 ARC、PGL HIV 阳 性、AIDS
α -干扰素	Glaxo Wellcome	卡波西氏肉瘤、HIV 联用 Retrovir
安沙霉素 (Ansamycin) LM 427	Adria 实验室 (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
会中和 pH 不安定 α 迷行 干扰素的抗体	先进生物疗法概念公 司 (Rockville, MD)	AIDS、ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV 感 染、AIDS、ARC
β -氟-ddA	国家癌症研究所	AIDS 有关联的疾病
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV 感 染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV 感 染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感 染
西多发尔 (Cidofovir)	Gilead Science	CMV 视 网 膜 炎、疱 疹、乳头状瘤病毒

药物名称	制造商	适应症
可得兰 (Curdlan) 硫酸盐	AJI Pharma USA	HIV 感染
巨细胞病毒免疫血球 蛋白	MedImmunez	CMV 视网膜炎
细胞维尼 (Cytovene)	Syntex	视力变坏
建西环维尔 (Ganciclovir)		CMV 末梢 CMV 视网 膜炎
迪拉维利定 (Delaviridine)	Pharmacia-Upjohn	HIV 感染、AIDS、ARC (RT 抑制剂)
右旋酞酐硫酸盐	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd.(Osaka, Japan)	AIDS、ARC、HIV 阳 性无症状
ddC 二脱氧胞嘧啶 核苷	Hoffman-La Roche	HIV 感染、AIDS、ARC
ddl 二脱氧肌酐	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS、 ARC; 联用 AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
依发伯恩姿 (Efavirenz) (DMP 266) (-)-6-氯基-4-(S)- 环丙基乙炔基-4(S)-三氟 -甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯 并吡啶-2-酮, STOCRINE	DuPont Merck	HIV 感染、AIDS、ARC (非核苷 RT 抑制剂)
EL10	Elan 公 司 , PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染
发西环维尔 (Famciclovir)	Smith Kline	带状疱疹、 单纯疱疹
FTC	Emory 大学	HIV 感染、AIDS、ARC (反转录酶抑制剂)
GS 840	Gilead	HIV 感染、AIDS、ARC (反转录酶抑制剂)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV 感染、AIDS、ARC (非核苷反转录酶抑 制剂)
金丝桃呋酮	VIMRx Pharm.	HIV 感染、AIDS、ARC
重组人类干扰素 β	Triton, Bioscience (Alameda, CA)	AIDS、卡波西氏肉 瘤、ARC
干扰素 α -n3	Interferon Sciences	ARC、AIDS

药物名称	制造商	适应症
因地那伯 (Indinavir)	Merck	HIV 感染、AIDS、ARC、无征状 HIV 阳性，也联用 AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS 医药	CMV 视网膜炎
KNI-272	国家癌症研究所	HIV 有关联疾病
拉米五定 (Lamivudine), 3TC	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC (反转录酶抑制剂); 亦具有 AZT
洛布卡伐 (Lobucavir)	Bristol-Myers Squibb	CMV 感染
尼尔非那伯 (Nelfinavir)	Agouron 医药	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
聂伯拉平 (Nevirapine)	Boehringer Ingelheim	HIV 感染、AIDS、ARC (RT 抑制剂)
诺发普瑞 (Novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 抑制剂
T 八 顺序	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
膦酸基甲酸三钠	Astra Pharm. 产物公司	CMV 视网膜炎、HIV 感染、其它 CMV 感染
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
普洛布可 (Probucol)	Vyrex	HIV 感染、AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV 感染、AIDS、ARC
利托那伯 (Ritonavir)	Abbott	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
沙昆那伯 (Saquinavir)	Hoffmann-La Roche	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
史塔五定 (Stavudine); d4T 二脱氢脱氧胸腺嘧啶核苷	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS、ARC
维拉喜若伯 (Valaciclovir)	Glaxo Wellcome	生殖器 HSV & CMV 感染
病毒唑 (Virazole) 三唑核苷	Viratek/ICN (Coast Mesa, CA)	无征状 HIV 阳性、LAS、ARC
VX-478	Vertex	HIV 感染、AIDS、ARC
佳西塔宾 (Zalcitabine)	Hoffmann-La Roche	HIV 感染、AIDS、ARC，伴随着 AZT

药物名称	制造商	适应症
寄多夫定 (Zidovudine); AZT	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC、卡波西氏肉瘤且并用其它疗法
天诺弗伐 (Tenofovir) 迪索普西尔 (disoproxil) 反丁烯二酸盐 (Viread [®])	Gilead	HIV 感染、AIDS (反转录酶抑制剂)
Combivir [®]	GSK	HIV 感染、AIDS (反转录酶抑制剂)
阿巴卡伐 (Abacavir) 琥珀酸盐 (或 Ziagen [®])	GSK	HIV 感染、AIDS (反转录酶抑制剂)
REYATAZ [®] (或阿塔那伯 (atazanavir))	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染 AIDS、蛋白酶抑制剂
FUZEON (或 T-20)	Roche/Trimeris	HIV 感染 AIDS、病毒融合抑制剂

免疫调节剂

药物名称	制造商	适应症
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
布罗嶽胺 (Bropiramine)	Pharmacia Upjohn	已进展 AIDS
阿西曼南 (Acemannan)	Carrington Labs Inc. (Irving, TX)	AIDS、ARC
CL246,738	美国氰胺 Lederle Labs	AIDS、卡波西氏肉瘤
EL10	Elan 公司, PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	阻断 HIV 与 CD4+ 细胞融合
γ干扰素	Genentech	ARC 联用 TNF (肿瘤坏死因子)
粒性细胞巨噬细胞菌落刺激因子	Sandoz 遗传学研究所	AIDS
粒性细胞巨噬细胞菌落刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
粒性细胞巨噬细胞菌落刺激因子	Schering-Plough	AIDS 联用 AZT
HIV 核心粒子免疫刺激剂	Rorer	血清阳性 HIV
IL-2 间白血球活素 -2	Cetus	AIDS 联用 AZT

药物名称	制造商	适应症
IL-2 间白血球活素 -2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS、ARC、HIV 联用 AZT
IL-2 间白血球活素 -2 (aldeslukin)	Chiro	AIDS，增加 CD4 细胞计数
免疫球蛋白静脉内 (人类)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	儿科 AIDS 联用 AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波西氏肉瘤、ARC、PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波西氏肉瘤、ARC、PGL
Imuthiol 二乙基二硫代胺基甲酸酯	Merieux 学会	AIDS、ARC
α -2 干扰素	Schering Plough	卡波西氏肉瘤联用 AZT、AIDS
甲硫胺酸-脑啡	TNI 医药 (Chicago, IL)	AIDS、ARC
MTP-PE	Ciba-Geigy 公司	卡波西氏肉瘤
胞壁酰基-三粒性细胞菌落刺激因子	Amgen	AIDS 联用 AZT
Remune	免疫响应公司	免疫治疗
rCD4 重组可溶性人类 CD4	Genentech	AIDS、ARC
rCD4-IgG 混合种		AIDS、ARC
重组可溶性人类 CD4	Biogen	AIDS、ARC
干扰素 α 2a	Hoffman-La Roche	卡波西氏肉瘤 AIDS、ARC，联用 AZT
SK & F106528 可溶性 T4	Smith Kline	HIV 感染
胸腺潘亨 (Thymopentin)	免疫生物研究所 (Annandale, NJ)	HIV 感染
肿瘤坏死因子；TNF	Genentech	ARC 并用 γ 干扰素

抗感染剂

药物名称	制造商	适应症
克森达霉素与普来马昆 (Primaquine)	Pharmacia Upjohn	PCP
氟康唑 (Fluconazole)	Pfizer	脑膜炎隐球菌、念珠菌病
软锭剂制霉菌素软锭剂	Squibb 公司	口腔念珠菌病的预防

药物名称	制造商	适应症
鸟胺基艾弗洛尼辛 (Ornidyl Eflornithine)	Merrell Dow	PCP
戊烷脒羟乙磺酸盐 (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP 治疗
三甲氧苄二氨嘧啶		抗细菌剂
三甲氧苄二氨嘧啶 / 硫酸		抗细菌剂
皮利催新 (Piritrexim)	Burroughs Wellcome	PCP 治疗
吸入用戊烷脒羟乙磺酸盐	Fisons 公司	PCP 预防
螺旋霉素	Rhone-Poulenc 腹泻	隐孢子虫病
内康唑 (Intraconazole)-R51211	Janssen-Pharm.	组织浆菌病； 脑膜炎隐球菌
胺三甲喋呤 (Trimetrexate)	Warner-Lambert	PCP
道诺红菌素	NeXstar, Sequus	卡波西氏肉瘤
重组人类红血球生成素	Ortho Pharm. 公司	与 AZT 疗法有关联的严重贫血
重组人类生长激素	Serono	AIDS 相关的消耗病、恶病质
甲地孕酮醋酸盐	Bristol-Myers Squibb	与 AIDS 有关联的厌食治疗
睾酮	Alza, Smith Kline	AIDS 相关的消耗病
全部肠营养素	Norwich Eaton 医药	相关于 AIDS 的腹泻与吸收不良

[00118] 此外，本发明化合物可与其它类型的药物联用治疗 AIDS，其被称为 HIV 进入抑制剂。Drugs of the Future 1999, 24(12), pp. 1355-1362; Cell, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; 和 Drug Discovery Today, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194 中讨论了这种 HIV 进入抑制剂的实例。

[00119] 应了解本发明化合物可联用的 AIDS 抗病毒剂、免疫抑制剂、抗感染药、HIV 进入抑制剂或疫苗的范围并不限于上表所列，原则上还包括联用可有效治疗 AIDS 的任何药用组合物。

[00120] 优选的联合用药为与本发明化合物和 HIV 蛋白酶抑制剂和/或 HIV 逆转录酶非核苷抑制剂同时或交替治疗。联合用药中任

选的第四种组分为 HIV 逆转录酶核苷抑制剂如 AZT、3TC、ddC 或 ddI。优选的 HIV 蛋白酶抑制剂为印地那韦，其为根据 U.S. 5,413,999 合成的 N-(2(R)-羟基-1-(S)-2,3-二氢化茛基)-2(R)-苯基甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(4-(3-吡啶基-甲基)-2(S)-N'-(叔丁基甲酰氨基)-哌嗪基))-戊酰胺冰醋酸酯(ethanolate)的硫酸盐。印地那韦通常的给药剂量为 800 mg，3 次/天。其它优选的蛋白酶抑制剂为那非那韦和利托那韦。另一优选的 HIV 蛋白酶抑制剂为沙奎那韦，其给药剂量为 600 或 1200 mg 每日三次。优选的非核苷 HIV 逆转录酶抑制包括依法韦仑。EPO 0,484,071 中也描述了 ddC、ddI 和 AZT 的制备。这些联合用药在限制 HIV 感染的传播和程度方面具有令人意想不到的效果。优选的联合用药包括与下列药物联用：(1) 印地那韦与依法韦仑，和任选 AZT 和/或 3TC 和/或 ddI 和/或 ddC；(2) 印地那韦和 AZT 和/或 ddI 和/或 ddC 和/或 3TC 的任一种，特别是印地那韦和 AZT 和 3TC；(3) 司他夫定和 3TC 和/或齐多夫定；(4) 齐多夫定和齐多夫定和 141 W94 和 1592U89；(5) 齐多夫定和拉米夫定。

[00121] 在这些联合用药种，本发明化合物和其它活性药物可分开给药或一起给药。此外，一种成分可在给予其它药物之前、同时或相继给药。

[00122] 下文总结了式 IA 和 IIA 的新型氮杂吡啶哌嗪二酰胺类似物的制备方法和抗 HIV-1 活性：

缩写

[00123] 下面的缩写，大多数为本领域熟练技术人员已知的常规缩写，在本发明说明书和实施例中通篇使用。所用的一些缩写如下：

h = 小时

rt = 室温

mol = 摩尔

mmol = 毫摩尔

g = 克

mg = 毫克

mL = 毫升

TFA = 三氟乙酸

DCE = 1,2-二氯乙烷

CH₂Cl₂ = 二氯甲烷

TPAP = 过钨酸四丙基铵

THF = 四氢呋喃

DEPBT = 3-(二乙氧基磷酰基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮

DMAP = 4-二甲基氨基吡啶

P-EDC = 聚合物支持的 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺

EDC = 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺

DMF = N,N-二甲基甲酰胺

Hunig's Base = N,N-二异丙基乙基胺

DMA = 二甲基乙酰胺

AcOH = 乙酸

IPA = 异丙醇

PVP = 聚乙烯吡咯烷酮(Plasdone、Povidone)

SDI = 喷雾干燥的中间体

PEG = 聚乙二醇

mCPBA = 间-氯过氧苯甲酸

氮杂吲哚 = 1H-吡咯并-吡啶

4-氮杂吲哚 = 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

5-氮杂吲哚 = 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

6-氮杂吲哚 = 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

7-氮杂吲哚 = 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

PMB = 4-甲氧基苄基

DDQ = 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌

OTf= 三氟甲烷磺酰基氧基(Trifluoromethanesulfonyl)

NMM = 4-甲基吗啉

PIP-COPh = 1-苯甲酰基哌嗪

NaHMDS = 六甲基二硅基胺基钠

EDAC = 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺

TMS = 三甲基甲硅烷基

DCM = 二氯甲烷

DCE = 二氯乙烷

MeOH = 甲醇

THF = 四氢呋喃

EtOAc = 乙酸乙酯

LDA = 二异丙基氨基锂

TMP-Li = 2,2,6,6-四甲基哌啶基锂

DME = 二甲氧基乙烷

DIBALH = 氢化二异丁基铝

HOBT = 1-羟基苯并三唑

CBZ = 苄基氧基羰基

PCC = 氯铬酸吡啶鎓

Me = 甲基

Ph = 苯基

新晶型

[00124] 本发明包括 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型和稳定无定形形式、它们的药物制剂和它们对患 HIV 感染或对 HIV 感染敏感的患者用途。式 II 的化合物包括其药学可接受盐。

[00125] 本发明至少部分提供了作为新物质的 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型，特别是药学可接受晶型。本文所用术语“药学可接受”是指在合理医学诊断范围内、适于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其它并发症同时具有合理的效益/风

险比的化合物、物质、组合物和/或剂型，在某些优选的实施方案中，1,2,3-三唑衍生物 II 和其盐的 N-1 晶型和稳定无定形形式基本上为纯晶型。本文所用术语"基本上纯"是指化合物的纯度大于约 90%，包括如约 91%、约 92%、约 93%、约 94%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99%和约 100%。

[00126] 本文所用"无定形"是指具有相同化学组成但空间排列不同的形成晶体的分子、原子和/或离子的晶型。

[00127] 本文所用"溶剂合物"是指分子和/或离子的晶型还包含溶剂分子或溶剂结合到晶体结构中。溶剂合物中的溶剂分子可规则排列和/或无序排列。溶剂合物可包含化学计算量或非化学计算量的溶剂分子。例如，具有非化学计算量溶剂分子的溶剂合物可产生部分失去溶剂的溶剂合物。

[00128] 可提供基本纯的均相晶体样品，表示存在大量的单晶形式和少量一种或多种其它晶型。通过一些技术如粉末 X-射线衍射(PXRD)或或固相核磁共振光谱(SSNMR)可测定样品中是否存在一种以上晶型。例如，将实验测得的 PXRD 图与模拟的 PXRD 图对照，如果右额外峰存在，则表明样品中存在不止一种晶型。可从单晶 X-射线数据(参见 Powder Diffraction Simulation and Srtucrure Display, Materials Data Inc., Livermore, California, USA, 2001)计算模拟 PXRD。优选地，所说的基本上纯的均相晶型在实验测定的 PXRD 图中出现的模拟 PXRD 图中没有的额外峰小于总峰面积的 10%，优选小于 5%，更优选小于 2%。更优选的基本纯的均相晶型在实验测定的 PXRD 图中出现的模拟 PXRD 图中没有的额外峰小于总峰面积的 1%。

[00129] 制备晶型的方法为本领域已知的。可通过各种方法包括如从合适的溶剂结晶或重结晶、升华、从熔化物中生成(growth from a melt)、从其它相中固相转移、从超临界流体中萃取和喷雾法(jet spraying)来制备晶型。从合适的溶剂混合物中结晶或重结晶晶型的技术包括如蒸发溶剂、降低溶剂混合物的温度、在分子和/或盐的过饱

和溶剂混合物中播晶种、冷冻干燥溶剂混合物和相溶剂混合物中加入抗溶剂(反溶剂)。可用高通亮结晶技术制备晶体形式包括多晶型。

[00130] Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn、R.R. Pfeiffer 和 J.G. Stowell、2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana(1999)中讨论了药物晶体, 包括多晶型, 制备方法和药物晶体的特征。

[00131] 对于采用溶剂的结晶技术, 溶剂的选择通常取决于一种或多种因素, 如化合物的溶解性、结晶技术和溶剂的蒸气压。可采用溶剂混合物, 如可将化合物溶于第一溶剂得到溶液, 然后加入抗溶剂以降低该化合物在溶液中的溶解度, 从而形成晶体。抗溶剂为化合物在其中溶解度较低的溶剂。制备晶体的合适的溶剂包括极性和非极性溶剂。

[00132] 在制备晶体的一种分中, 将 1,2,3-三唑衍生物 II 或其盐悬浮于和/或在合适的溶剂中搅拌得到浆液, 可将其加热以促进溶解。此处所用术语“浆液”是指化合物 II 或其盐的饱和溶液, 其还可包含一定量的化合物 II 或其盐以在给定温度下形成化合物 II 或其盐和溶剂的非均相混合物。与此相关的合适的溶剂包括, 如极性非质子溶剂和极性质子溶剂和两种或多种本文公开的溶剂的混合物。

[00133] 可向任何结晶混合物中加入晶种以促进结晶。熟练技术人员知道, 播晶种被用做控制特定晶型生长的方式或控制晶体产物颗粒力度分布的方式。因此, 晶种的量的计算取决于所加的晶种的大小和所需的平均产物颗粒大小, 如在"Programmed cooling of batch crystallizers," J. W. Mullin 和 J. N'yvlt, Chemical Engineering Science(1971) 26: 369-377 中所描述。通常, 需要较小的晶种来有效控制一批产品中晶体的生长。可通过将较大的晶体过筛、研磨或微粉化或通过溶液微晶结晶来得到较小的晶种。应注意, 晶体的研磨或微粉化不会导致所需晶型的结晶性的任何变化(即变为无定形或其它多晶型)。

[00134] 冷却的混合物可在真空下过滤, 分离的固体可用合适的

溶剂如冷却的重结晶溶剂洗涤，并在氮气流下干燥以得到所需的晶型。可用合适的光谱或分析技术如 SSNMR、IR、FT-IR、Raman、DSC、PXRD 等来分析分离的固体以确保生成了产物的优选晶型。所得晶型的分离产率的通常高于约 70 % 重量，但优选高于 90 % 重量，以在结晶过程中开始采用的 1,2,3-三唑衍生物 II 的重量为基础。如果需要，可将产物共研磨或过筛以打碎产物中的团块。

[00135] 可直接从制备 1,2,3-三唑衍生物 II 的终步骤的反应介质来制备晶型。这需要在终步骤中采用 1,2,3-三唑衍生物 II 可从其中结晶出的溶剂或溶剂混合物。或者，可通过蒸发、蒸馏或加入溶剂法来获得晶型。适于该目的的溶剂包括任何本文描述的溶剂，包括质子极性溶剂如醇和非质子极性溶剂如酮。

[00136] 根据一般指导，反应混合物可被过滤以除去任何不需要的杂质、无机盐等，然后用反应或结晶溶剂洗涤。可浓缩所得溶液以除去过量的溶剂或气体组分。如果采用蒸馏的话，所收集的馏出物的最终量可有所不同，这取决于过程因素，如容器大小、搅拌能力等。根据一般指导，在进行溶剂置换之前，反应溶液可被蒸馏至最初体积的约{馏分(1/10)}。可根据标准方法技术对反应进行采样和分析以确定反应程度和产物的重量 %。如果需要，可再加入或除去反应溶剂以优化反应浓度。优选地，终浓度被调至约 50 wt %，此时通常得到浆液。

[00137] 优选直接向反应容器中加入溶剂而不蒸馏反应混合物。为了该目的，优选的溶剂为可最终参与到晶格中的溶剂，如上面在有关溶剂交换中所讨论。尽管根据所需纯度、回收率等，终浓度可有所不同，但 1,2,3-三唑衍生物 II 在溶液中的终浓度优选为约 4%-约 7%。加入溶剂后可搅拌混合物并同时加热。例如，可搅拌反应混合物约 1 小时同时加热至约 70 °C。优选将反应趁热过滤，用反应溶剂、所加入的溶剂或其混合物洗涤。可向任何结晶溶液中加入晶种以使结晶开始。

[00138] 本文描述的各种晶型可通过本领域普通技术人员已知的各种分析技术来区分。这些技术包括但不限于固相核磁共振(SSNMR)光谱、IR、FT-IR、Raman、X-射线粉末衍射(PXRD)、差示扫描量热法(DSC)和/或热重量分析(TGA)。

[00139] 本领域普通技术人员应了解所得的 X-射线衍射图可能会存在测量误差，这取决于所有的测定条件。特别地，众所周知，根据所用的测定条件和晶体形状和形态学方向，X-射线衍射图的强度可有所波动。还应了解，根据实验条件，相对强度也可有所不同，因此，不必考虑强度的确切等级。此外，常规 X-射线衍射图的衍射角的测量误差通常为约 0.2%或更小，优选约 0.1%(如下文所述)，应考虑上述有关衍射角的这种程度的测量误差。因此，应了解本发明的晶型并不限于具有与本文公开的附图中描述的 X-射线衍射图完全一致的 X-射线衍射图的晶型。任何或所有具有与附图中公开的 X-射线衍射图基本上相同的 X-射线衍射图的晶型都在本发明的范围内。本领域普通技术人员即可确定 X-射线衍射图是否基本相同。

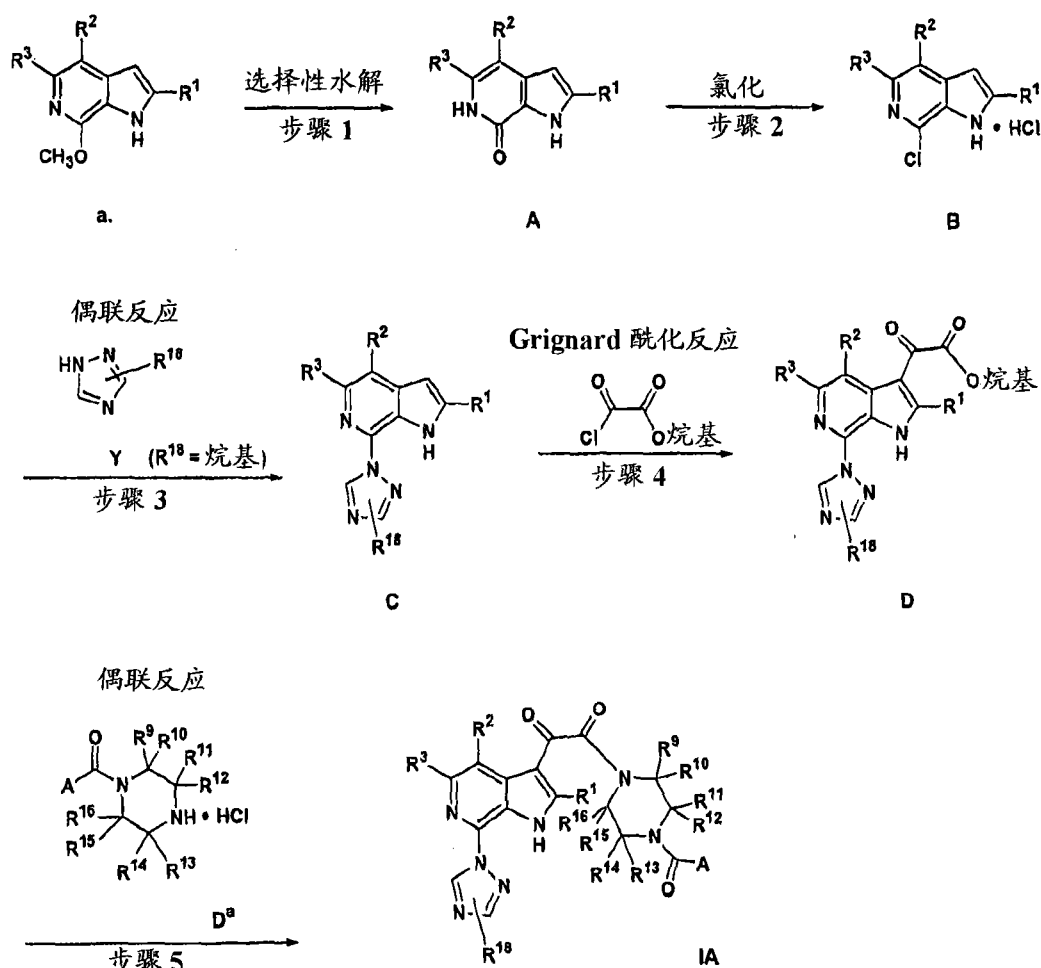
新方法

[00140] 方案 I 和 II 中分别详述了本发明制备 1,2,4-三唑衍生物 IA 和 1,2,3-三唑衍生物 IIA 及用于合成它们的中间体的方法。。

[00141] 方案 I 和 II 中的反应次序显示了从起始原料 a.到生成 1,2,4-三唑衍生物 IA(或 I)(方案 I)的终步骤和从起始原料 b.到生成 1,2,3-三唑衍生物 IIA(或 II)(方案 II)的终步骤的通用步骤组织方式。如下所示，每个步骤可包括各种反应条件来生成所需产物。这在下文的实施例中将进一步显示。

方案 I

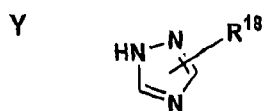
化合物 I 和 IA 的合成方案



[00142] 根据方案 I, 在步骤 1 中, 将化合物 a.(其中 R² 优选为烷氧基, 更优选为甲氧基, R³ 优选为 H, R¹ 优选为 H) 进行选择性水解, 其中将化合物 a. 与有机溶剂如 1-甲基-2-吡咯烷酮、DMSO、DMF、DMA 或 AcOH/HBr-HCl-HI 和/或水混合, 将所得混合物在约 80-约 100℃ 下加热生成化合物 A。

[00143] 通过将 A 与氯源如 POCl₃ (采用的摩尔比率为氯源: 化合物为约 20: 1-约 25: 1 (优选约 22: 1-约 23: 1)) 在惰性其它如氩气下反应, 保持温度为或小于约 24℃, 形成浆液, 在搅拌下在约 85-约 105℃ 加热该浆液使化合物 A 氯化生成化合物 B。

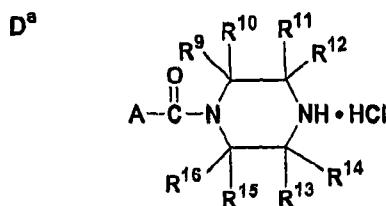
[00144] 然后将化合物 B 与 1,2,4-三唑 Y 进行偶联反应



其中 R^{18} 为烷基, 优选 3-甲基或 3-乙基, 生成化合物 C。偶联反应采用的摩尔比率为化合物 Y: 化合物 B 为约 3: 1-约 10: 1, 优选约 4: 1-约 6: 1, 在约 140-约 145°C 下进行。

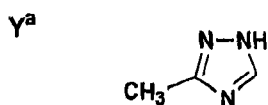
[00145] 然后将化合物 C 进行 Grignard 酰化反应, 其中将化合物 C 与有机溶剂如 THF 和 MeTHF 以及甲苯和二氯甲烷混合物, 所得混悬液冷至约 -40-约 -25°C。将冷却的浆液用 Grignard 试剂如 C_2H_5MgCl (采用的摩尔比为 C_2H_5MgCl : 化合物 C 为约 3.4: 1-约 4: 1, 优选约 3.5: 1-约 3.6: 1) 的 THF 或其它有机溶剂如甲苯或二氯甲烷的溶液处理, 保持温度约 -50°C-约 25°C。然后相反应混合物中以与化合物 C 的摩尔比为约 0.5: 1-约 1: 1 加入有机碱如吡啶或甲基吡啶或二甲基吡啶。将反应冷至约 -40°C-约 -50°C, 加入草酰氯甲酯(methyl chlorooxoacetate)(所加氯化物与化合物 C 的摩尔比率为约 3.4: 1-约 5: 1, 优选约 3.5: 1-约 3.6: 1), 保持内部温度为约 -50°C-约 -40°C。将反应温度升至约 -15-约 -5°C, 回收化合物 D。

[00146] 然后将化合物 D 与哌嗪衍生物 D^a 偶联



采用的摩尔比率为 D^a : D 为约 1.3-约 1.1: 1, 优选约 1.2-约 1.1: 1。加入有机碱如叔丁氧基钠、叔丁氧基钾或叔丁氧基锂(与 D 的摩尔比率为约 2.5: 1-约 3: 1), 在约 15-约 20°C 下搅拌反应, 然后冷至约 3-约 10°C。生成化合物 IA, 可将其重结晶, 如下面的实施例中所描述。

[00147] 本发明还提供了制备 3-甲基-1,2,4-三唑的方法

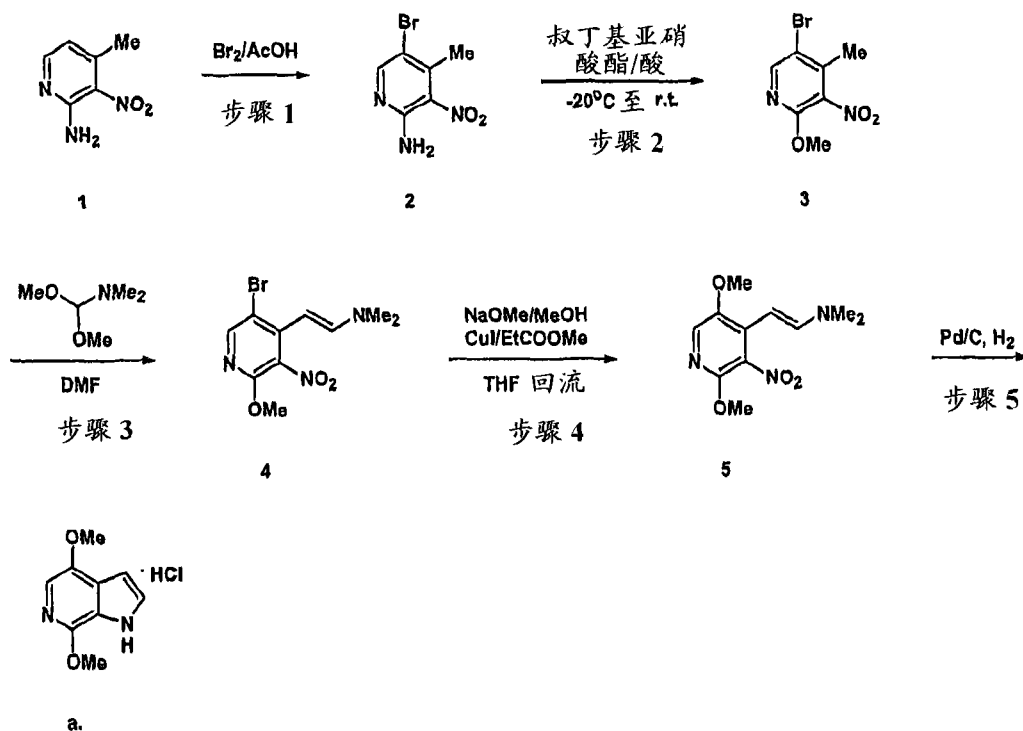


所述方法包括以下步骤:

- a) 制备乙脒盐酸盐、乙醇和甲氧基钠的反应混合物, 温度低于约 20°C, 优选约 10-约 19°C,
- b) 将甲酰肼与步骤 a)得到的反应混合物在约 25-约 60°C 优选约 50-约 60°C 下反应, 和
- c) 回收 3-甲基-1,2,4-三唑。

[00148] 方案 I 中的起始原料 a.如下面的方案 IA 中制备。

方案 IA



[00149] 根据方案 IA, 步骤 1, 通过在乙酸中(AcOH)导入溴(Br₂)的, 将式 1 混合转化为式 2 化合物。溴的量为约 0.5-约 2 当量(eq.)。

[00150] 在酸存在下加入叔丁基亚硝酸酯进行步骤 2。可用乙酰氯和乙醇在原位生成酸。反应为放热的, 因此必要时药冷却。并且, 在反应终点为了中和酸可加入碳酸氢钠溶液。

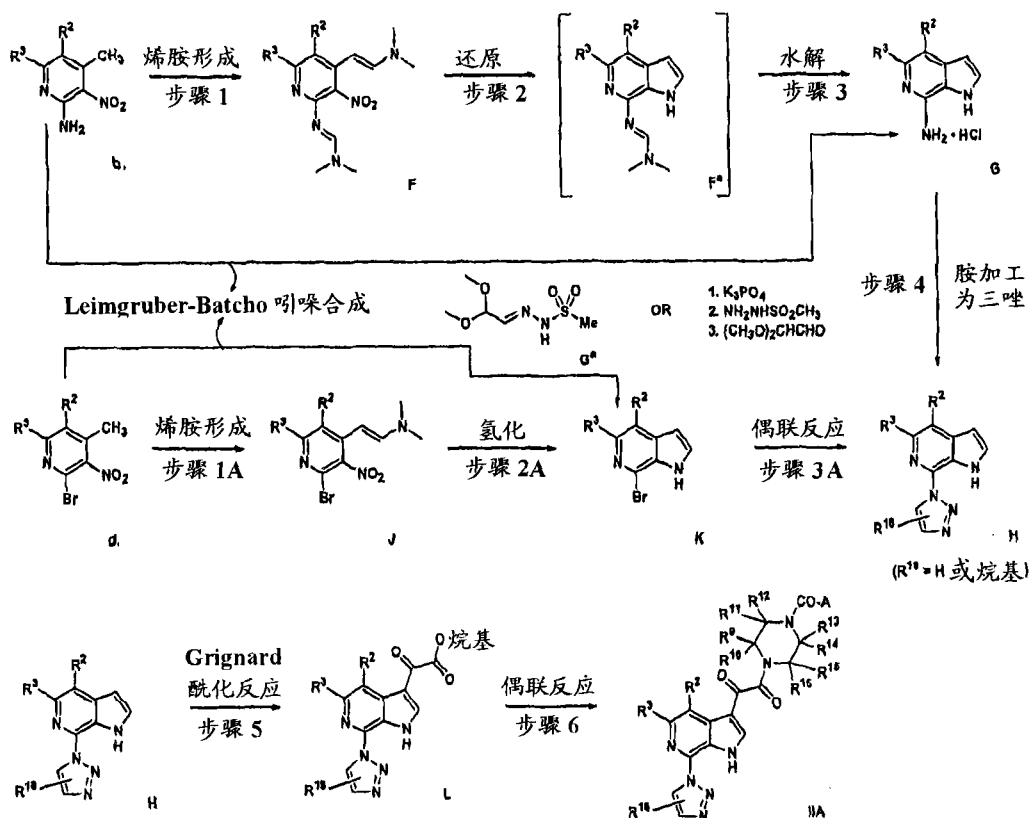
[00151] 步骤 3 包括除二甲基甲酰胺(DMF) 作为溶剂外, 采用 N,N-二甲基甲酰胺-二甲基缩醛和甲氧基锂(LiOMe)的甲醇(MeOH)溶液。该反应为吸热的。因此, 必要时可加热。

[00152] 步骤 4 也是轻微的放热反应。以 0.05-0.8 当量优选 0.2-约 0.3 当量加入碘化亚铜(CuI)。然后加入甲基丙酸酯(EtCOOMe)(约 5-约 20 当量)、四氢呋喃(THF)(约 5-约 20 当量)和甲氧基钠(NaOMe)(约 5-约 25 当量)。将反应混合物加热至回流温度(65°C-约 75°C)直至反应完全。

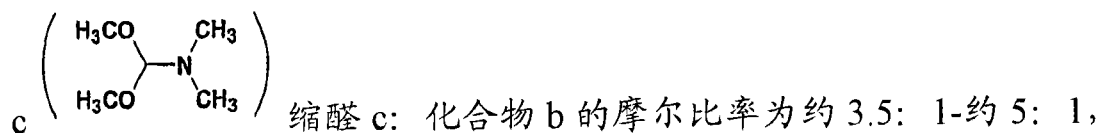
[00153] 步骤 5 为通过还原反应将式 5 化合物环化为式 6 化合物。该反应可用各种催化剂包括钯/碳(Pd/C)(Pd-C 转移氢化条件)和贵金属催化剂如得自 Englehard 的名为 Escat 261 或 Escat 160 的 Pt/C(还原还可采用其它金属如 Zn 和 Fe 以及连二硫酸钠)。该反应在存在下在乙酸乙酯(EtOAc)压力为约 10 PSI-约 50 PSI 的氢气中进行。

方案 II

化合物 II 和 IIA 的合成



[00154] 根据方案 II, 步骤 1、2 和 3 中描述了 Leimgruber-Batcho 吲哚合成。因此, 在步骤 1 中, 将化合物 b. 进行烯胺形成反应, 其中化合物 b 与有机溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和 DMF-二甲基缩醛



优选约 3.75: 1-约 4: 1。将反应混合物升温至约 110-约 130°C, 蒸去易挥发物, 得到化合物 F。将反应混合物冷至约 5-约 15°C, 加入水, 搅拌后回收。

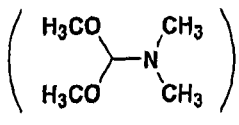
[00155] 在步骤 2 中, 通过还原反应将化合物 F 环化生成化合物 F^a。尽管该还原反应中可用多种催化剂包括(Pd/C)、Pd-C、Zn、Fe 或连二硫酸钠, 但该还原反应在钨/碳(CP 126 催化剂、Escat 261 或 Escat 160-Englehard Industries)存在下进行。该还原反应在压力为约的氢气(H₂)15-约 60 psi 下在约 15-约 35°C 下进行。。

[00156] 用酸如盐酸处理生成的化合物 F^a, 以水解化合物 F^a 生成胺化合物 G HCl 盐(步骤 3)。

[00157] 在步骤 4 中, 通过用碱如 K₃PO₄、甲基磺酰肼, 有机溶剂如乙腈和 2,2-二甲氧基乙醛的水溶液处理胺化合物 G HCl 盐, 将化合物 G HCl 盐转化为 1,2,3-三唑衍生物 H。将胺化合物 G HCl 盐加工为 1,2,3-三唑衍生物 H 的反应采用的 K₃PO₄ 对化合物 G HCl 盐的摩尔比率为约 0.5: 1-约 2: 1, 优选为约 1.0: 1-约 1.1: 1, 甲基磺酰肼: 化合物 G HCl 盐的摩尔比率为约 1.0: 1-约 2.5: 1, 优选约 1.4: 1-约 1.7: 1, 2,2-二甲氧基乙醛: 化合物 G HCl 盐的摩尔比率为约 1.0: 1-约 2.2: 1, 优选约 1.2: 1-约 1.4: 1, 在约 30-约 130°C, 优选约 50-约 80°C 下进行。

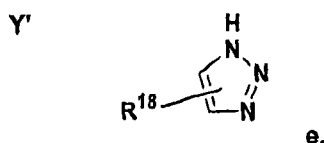
[00158] 如方案 II 所示, 1,2,3-三唑衍生物 H 还可从化合物 d. 开始制备。步骤 IA 和 IIA 中描述了 Leimgruber-Batcho 吲哚合成。在步骤 IA 中, 将化合物 d. 通过烯胺形成反应生成化合物 J, 其中将化合

物 d.用有机碱如甲氧基钠(碱: 化合物 d.的摩尔比率为约 0.05: 1-约 0.15: 1), 有机溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和 DMF-二甲基缩醛

c.  处理, 缩醛 c : 化合物 d 的摩尔比率为约 3: 1-约 8: 1。将反应混合物升至约 80-约 85℃。从而生成化合物 J。

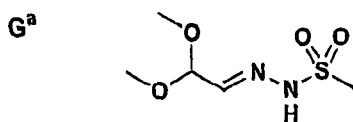
[00159] 在步骤 2A 中, 通过还原反应采用上述关于方案 II 中其中将化合物 F 环化为化合物 F' 的步骤 2 的任何催化剂和反应条件使化合物 J 环化。但是, 将化合物 J 还原为化合物 K 的反应在约 25-约 50℃ 下进行。

[00160] 在步骤 3A 中, 将化合物 K 进行偶联反应, 其中将化合物 K 用碱如 K_2HPO_4 , 酮催化剂如 Cu_2O 和 1,2,3-三唑 Y' 处理,



其中, R^{18} 为 H 或烷基, 该反应在约 120-约 160℃ 下加热生成 1,2,3-三唑衍生物 H。该偶联反应在碱: 化合物 K 的摩尔比率为约 0.8: 1-约 1.2: 1, 优选约 0.9: 1-约 1.1: 1, Cu_2O : 化合物 K 的摩尔比率为约 0.1 : 1-约 1.0: 1, 优选约 0.15: 1-约 0.25: 1 和 1,2,3-三唑 e: 化合物 K 的摩尔比率为约 10: 1-约 30: 1, 优选约 13: 1-约 18: 1 条件下进行。。

[00161] 还可通过将化合物 G^a

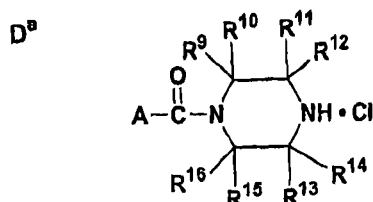


与被中和的化合物 G 和 K_2HPO_4 (磷酸二氢钾)在有机溶剂如二甲基乙酰胺/乙腈/乙酸乙酯存在下反应来制备化合物 H。在进行上述反应时, 化合物 G^a 对化合物 G 的摩尔比率为约 1.5: 1-约 1.2: 1, 优选

约 1.2: 1-约 1.3: 1, K_2HPO_4 对化合物 G 的摩尔比率为约 1.4: 1-约 1: 1, 优选约 1.2: 1-约 1.3: 1。

[00162] 在步骤 5 中, 使化合物 H 进行 Grignard 酰化反应, 其中将化合物 H 与有机溶剂如 2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)或甲苯-二氯甲烷(1: 2-2: 1 优选 2: 1)混合物混合物, 所得混悬液冷至约-5-约-15°C, 将冷却的浆液用 Grignard 试剂如 C_2H_5MgCl 的 THF 溶液(Grignard: THF 的摩尔比率为约 2: 1-约 2.5: 1, 优选 2.2: 1)(C_2H_5MgCl : 化合物 H 的摩尔比率为约 3.4: 1-约 4: 1, 优选约 3.5: 1-约 3.6: 1)处理, 保持温度在-15°C-约 0°C。以对底物 H 的摩尔比率为约 0.5: 1-约 1.5: 1 的量向反应混合物中加入吡啶、甲基吡啶或二甲基吡啶。将反应冷至约-40°C-约-50°C, 加入草酰氯甲酯(酰氯: 底物 H 的摩尔比率为约 3.4: 1-约 5: 1, 优选约 3.5: 1-约 4: 1), 保持内部温度为约-50°C-约-40°C。将反应升至约-15-约-5°C, 回收化合物 L。

[00163] 在步骤 5 中, 将化合物 L 与哌嗪衍生物 D^a 偶联,



D^a : L 的摩尔比率为约 1.3 : 1-约 1.1: 1, 优选约 1.22: 1-约 1.1: 1, 加入有机碱如叔丁氧基钠、叔丁氧基钾和叔丁氧基锂(碱对 L 的摩尔比率为约 2.5: 1-约 3.1 : 1), 将反应在约 15-约 22°C 下搅拌, 然后冷至约-5°C-约 5°C, 生成的化合物 II 可如下面的实施例中所描述被重结晶。

[00164] 方案 II 中的起始原料 b.和 d.为本领域已知的。

[00165] 如上所述生成的 1,2,3-三唑衍生物 IIA(其中 R^{18} 为 H, R^2 为 F, R^3 为 H, R^9 - R^{16} 为 H, A 为苯基, 化合物 II)为 N-1 晶型, 其特征如上所述。

[00166] 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型通过将 1,2,3-三唑衍生物

II(如 1,2,3-三唑衍生物 II 的 P-2 晶型或 P-6 晶型)在合适的溶剂优选乙醇和水的混合物(乙醇: 水的 v/v 比率为约 6: 1-约 1: 1, 优选约 4: 1-约 2: 1)中重结晶或打浆而制得。在其它溶剂如(1) 含水乙腈或(2) 乙腈、甲醇和二氯甲烷(如起始原料为 P-6 晶型)或(3) 异丙醇(如起始原料为 P-2 晶型)或(4) 也可采用包含二氯甲烷、甲醇、乙醇、异丙醇和/或乙腈的溶剂混合物来制备 N-1 晶型。

[00167] 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型还可通过将 1,2,3-三唑衍生物 II 的 P-2 晶型 加热至约 265°C(以约 10°C/分钟), 然后冷至室温来制备。

[00168] 1,2,3-三唑衍生物 II 的 P-2 晶型可通过将粗品 1,2,3-三唑衍生物 II 用甲醇结晶, 然后用硅胶色谱法纯化, 用己烷/乙酸乙酯/三氯甲烷和甲醇洗脱来制备。

[00169] 1,2,3-三唑衍生物 II 的 P-6 晶型可通过将粗品 1,2,3-三唑衍生物 II 用甲醇结晶, 然后用硅胶色谱法纯化, 用己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇洗脱而制备。

[00170] 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型可转化为优选的稳定无定形形式, 其可根据本发明通过闪蒸或喷雾干燥或任何其它技术制备。

[00171] 根据本发明, 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式通过如下方法获得: 将 N-1 晶型和稳定剂的混合物在合适的溶剂系统中溶解或打浆或悬浮, 然后加热所得混合物至可产生增溶作用的温度, 将所得溶液闪蒸, 得到所需的 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式。

[00172] 所得 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定无定形形式比起始原料 N-1 晶型具有改善的溶解度, 并具有改善的口服生物利用度。在形成 1,2,3-三唑衍生物 II 的稳定的无定形形式时采用的稳定剂可起到已知无定形形式转化回 N-1 晶型的作用。适于本文使用的稳定剂的实例包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、PVP-乙酸乙烯酯共聚物或 PVP-乙酸乙烯酯和 d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(TPGS)。但是, 无定形 1,2,3-三唑衍生物 II 也可被其它赋形剂如羟基丙基纤维素(HPC)、

羟基丙基甲基纤维素(HPMC)或任何其它药学可接受赋形剂稳定。

[00173] 本发明的方法制备的化合物和 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 和无定形形式可以包含常规无毒药学可接受载体、辅剂和溶媒的单位制剂形式口服、胃肠外(包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射或输注技术)、通过吸入喷雾或直肠给药。

[00174] 因此,本发明还提供了治疗病毒感染如 HIV 感染和 AIDS 的治疗方法和药用组合物。所述治疗包括给予需要该治疗的患者包含药用载体和治疗有效量的 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型或无定形形式的药用组合物。

[00175] 所述药用组合物可为口服给药形式: 混悬剂、溶液剂、胶囊或片剂; 鼻腔喷雾、无菌注射制剂如无菌注射水或油性混悬剂或栓剂。。

[00176] 当作为混悬剂口服给药时, 这些组合物根据药物制剂领域众所周知的技术制备, 可包含本领域已知的赋予容积(imparting bulk)的微晶纤维素、作为助悬剂的海藻酸或海藻酸钠、增加粘度的甲基纤维素和甜味剂/调味剂。作为立即释放胶囊/片剂, 这些组合物可包含本领域已知的微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、碳酸钙、硬脂酸镁和乳糖和/或其它赋形剂、粘合剂、表面活性剂、膨胀剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

[00177] 下面列出了用于口服溶液的载体:

- (1) 75%(w/w)聚乙二醇 400(PEG 400)
- (2) 10%(w/w) d- α 生育酚聚乙二醇 1000-琥珀酸酯(TPGS)
- (3) 15%(w/w) 乙醇

[00178] 注射液或混悬液可根据本领域已知技术, 采用合适的无毒、胃肠外可接受稀释剂或溶剂如甘露醇、1,3-丁二醇、水、Ringer's 溶液或等渗氯化钠溶液或合适的分散剂或湿润剂和助悬剂如无菌、温和、不挥发性油包括合成甘油单-或二酯, 以及脂肪酸包括油酸来制备。

[00179] 通过本发明的方法制备的化合物(包括 1,2,4-三唑衍生物 IA 和 1,2,3-三唑衍生物 IIA)和 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型和无定形形式可口服给予人类, 剂量范围为 1-100 mg/kg 体重, 以分份剂量给药。优选的剂量范围为 1 to 10 mg/kg 体重, 以分份剂量口服给药。另一优选的剂量范围为 1 to 20 mg/kg 体重, 以分份剂量口服给药。但是, 应了解对于任何特定的患者来说, 特别的剂量水平和给药频率可有所不同, 这取决于多种因素, 包括所用特定化合物的活性、代谢稳定性和所述化合物的作用时间长度、年龄、体重、健康情况、性别、饮食、情绪和给药时间、排泄速率、联用药物、特定症状的严重性和所治疗宿主。

[00180] 当分子中存在一个或多个不对称碳原子时, 本发明涵盖异构体、非对映异构体、立体异构体和对映异构体。不对称碳原子为连有四个不同取代基的碳原子。特别地, 本发明涵盖异构体或单纯对映异构体, 特别是当一个对映异构体具有优良特性时。在不对称碳原子的手性中心上的取代基的空间排列上相互不同的对映异构体使得每个分子为其它分子的不能重叠的镜像。在该申请中, 不对称碳原子上的取代基的构型被明确定义为(R)或(S), 在 1960 年开始使用的 Cahn-Ingold-Prelog 命名系统中, 其为标准表示法, (R)代表 Latin rectus, 右; (S)代表 Latin sinister, 左。定义这些中心的构型的标准规则在任何基础有机化学教科书中都可找到。特别地, 对于该申请, 根据开始的实施例, 当 D^a 包含一个甲基时, 当碳原子上的甲基为(R)构型时, 其可显示出比(S)构型的对映异构体更强的效果。有时(R)-甲基哌嗪可显示出比未取代哌嗪更强的效果。这些实测结果为化合物的特别效果, 并不总是存在。尽管有时会比(R)对映异构体稍差一些, 但是未取代哌嗪和(S)对映异构体仍为强效的抗病毒化合物。

[00181] 有效治疗 HIV 和其它病毒需要选择性针对这些病毒的强效的病毒抑制剂, 并具有可安全达到并保持血浆浓度水平为高于抑制病毒所需的最小浓度的最大倍数的特性。高接触量抑制病毒复制病

降低复制率意味着对药物治疗有抗性的毒株会以较慢的速率生长。强效药物能以低于效果较差的药物达到相同效果所需的浓度或剂量表现出等效的活性。等剂量药物本身在动物模型或患者中的接触量越大(如药代动力学检测结果如 AUC、特定时间的血液或血浆药物浓度总计、Cmax 或 Cmin 所确定), 则该药物对患者的益处越大。具有较高稳定性的药物在代谢途径和酶存在下会较长时间保持其浓度, 因此需要较低频率的给药或给予较小量。在动物或人中, 清除率为经常测定的参数, 以便评价这些特性, 但有时也用平均保留时间。至于准确度, 病毒抑制作用的确方法为 EC50; 但患者血浆中应该保持的最小血浆浓度通常被认为应至少 4-5 倍高。因此, 最可能为患者提供最大利益的抗病毒或抗 HIV 候选药物和临床前研究项目努力鉴别的药物应展现出 1) 最大效力 2) 对用于分析的细胞系没有通常的细胞毒性 3) 根据体外模型, 在人体具有较低预计代谢速率 4) 口服给药后较高的接触量(high exposure)。为了确定最有机会在人类患者显示最佳效力的化合物, 还评价了强效候选药物的许多其它特性, 但是一开始通过测定以下项目对本发明的化合物进行了部分评价:

- 1) 通过在初期假模标本分析中的 EC50 测定了对 HIV 的效力, 如在生物学部分所描述。
- 2) 对 Hela 细胞系没有通常的细胞毒性。为了安全, 采用 $>100\mu\text{M}$ 作为人为的截值。
- 3) 测定了在人类肝脏微粒体标本的代谢速率, 从该数据推算(projecting)人的清除率。越低越好。
- 4) 通过测定小鼠口服和静脉给药的参数如 AUC 和清除率来评估在人体中的有效接触量。接触量越高越好, 清除率越低越好。

[00182] 在下面的一组专利申请中已公开了氮杂吡啶氧代乙酸嘧啶酰胺。第一组公开了氮杂吡啶衍生物, 很有希望用作抗病毒药(下文称为文献 94) Wang, Tao 等在 2001 年 1 月 19 日提交的在 2001 年 8 月 30 日公开的美国专利 No. 6476034 和 WO 0162255 A1。第二组(下

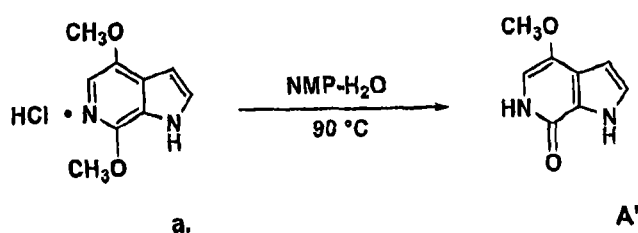
面称为文献 106) Wang、Tao 等在 2002 年 8 月 7 日提交的序列号为 10/214,982 的美国专利申请中公开了取代氮杂吲哚氧代乙酸哌嗪衍生物的 HIV 抗病毒活性, 其为 2002 年 1 月 2 日提交的序列号为 10/038,306 的美国专利申请的部分继续申请(相应于 PCT Int. Appl.(PCT/US02/00455)、WO 02/062423 A1、2002 年 1 月 2 日提交、2002 年 8 月 15 日公布。第三组公开了氮杂吲哚氧代乙酸哌嗪衍生物包括 2004 年 10 月 20 日提交的序列号为 10/969,675 的美国专利申请和 2004 年 11 月 9 日提交的美国临时申请 No. 60/626,148 中公开的化合物 IA 和/或 IIA。所有这些文献都通过引用并入本文。

[00183] 下面的实施例举例说明了本发明。

实施例

实施例 1

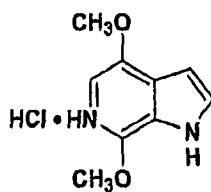
从化合物 a. 制备化合物 A'



[00184] 将化合物 a.(盐酸盐)(60.00g, 0.279 mol)在 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(240 mL)和水(12 mL)中的混合物在氩气下搅拌加热至 90°C 2 小时。向所得溶液中缓慢加入(经 40 分钟)水(960 mL), 使产物结晶。再将浆液缓慢冷至 5°C 并保持过夜。过滤冷浆液, 滤饼用冷(0-5°C)水(240 mL)洗涤, 在 50°C 下真空干燥 16h, 得到 41.28g 化合物 A', 为浅米色固体(89.9%), 纯度为 99.6 % (hplc)。¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO) δ 3.70(s, 3H)、6.32(dd, 1H, J = 2.4 Hz)、6.37(d, 1H, J = 4.8Hz)、7.24(dd, 1H, J = 2.8 Hz), 10.46(bs, 1H)、12.01(bs, 1H)。元素分析计算值 C₈H₈N₂O₂: C、58.53; H、4.91; N、17.06。实测值: C、58.48; H、4.82; N、17.12。

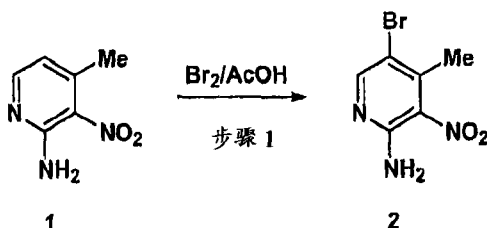
实施例 IA

实施例 1 起始原料的制备



(化合物 a.)

部分 A:



[00185] 将反应器用惰性气体净化。所有步骤在惰性气体保护下进行。

[00186] 然后在 20-25℃ 下在反应器中装入 7.50 L 乙酸。接着，向反应器中加入 1.00 kg 式 1 化合物。生成黄色混悬液。然后向其中加入 1.07 kg 乙酸钠。生成非常粘稠的黄色混悬液，注意该反应会轻微放热。温度升至约 27℃。

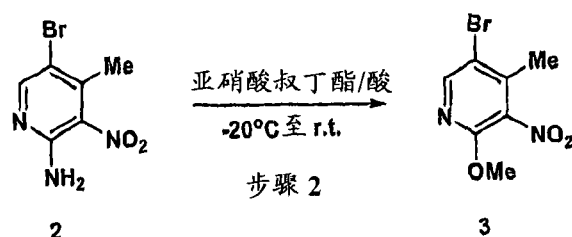
[00187] 然后将混合物冷至约 15-20℃，将样品用高压液相色谱 (HPLC) 监控。

[00188] 制备 1.15 kg 溴(1.1 当量)和 2.5 L 乙酸的溶液。经 10-15 分钟将 10/11 份的溶液，即 1.0 当量在 15-20℃ 下加入到反应器中。加入时有些轻微放热，需进行冷却($T_{\max} = 20^\circ\text{C}$)。加入后立即用 HPLC 监控反应进程，然后在 60 分钟时再次监控。观察到少于 10% 的起始原料。然后将剩余的溶液加入，搅拌反应混合物直至反应完全，约 30-60 分钟。

[00189] 当反应完全后，加入 10.0 L 冰水，将温度降至 10℃ 得到混悬液。将混悬液再搅拌 30-60 分钟，过滤产物，然后用 3x2.50 L 冰水洗涤。产物在 40℃ 下干燥至恒量 LOD。产量为 1.45kg(96%)，黄色

晶体, mp. 132°C。IR(KBr, cm^{-1}): 1633、1581、1538、1512、1458、1377、1344、1321、1244、869、779。 ^1H -NMR(CDCl_3)(δ , ppm): 2.55(s, 3H)、5.85(bs, 2H)、8.25(s, 1H); ^{13}C -NMR(CDCl_3)(δ , ppm): 20.81、112.14、144.49、151.91、153.78(2C); MS ; (M + 1): 232; 元素分析计算值 $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_2$: C 31.05、H 2.60、N 18.11、Br 34.43; 实测值: C 30.95、H 2.42、N 17.45、Br 34.80。

部分 B:



[00190] 该反应在惰性气体保护下进行。

[00191] 首先在反应器中装入 2000 mL 甲醇, 在轻微搅拌下将其冷至 0°C。然后加入 9.1 kg 乙酰氯。然后冷却该放热反应并搅拌 10 分钟。

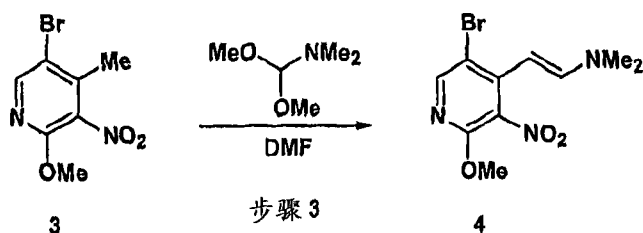
[00192] 接着在 0°C 下加入 100g 2-氨基-5-溴-3-硝基-4-甲基吡啶(式 2 化合物)。然后加入 236.5 g 亚硝酸叔丁酯, 加入速度以使反应温度不超过 5°C 为宜。注意会放出少量氮气。反应完全后, 移去冷却浴, 在约 30 分钟内将反应器中的反应混合物加热至 25°C。

[00193] 在 25°C 下搅拌混合物约 3-4 小时。4-5 小时后, 得到澄清溶液。约 4 小时后, 用 HPLC 监测反应的完全性。约 5 小时后反应完全。

[00194] 将反应混合物真空浓缩至约 1000 mL。然后加入 500 mL 水沉淀出产物。然后在充分搅拌下加入 250 mL 饱和碳酸氢钠溶液以中和 HCl 并溶解羟基杂质。将混合物在 25°C 下搅拌约 15 分钟, 然后收集沉淀, 用 1000 mL 水洗涤。然后在 40°C 下真空干燥产物。产量为 75.0 g(70.44%), mp. 132°C。IR(KBr, cm^{-1}): 1633、1581、1538、1512、1458、1377、1344、1321、1244、869、779。 ^1H -NMR(DMSO-d_6)(δ ,

ppm): 2.31(s, 3H)、3.96(s, 3H)、8.55(s, 1H); ^{13}C -NMR(DMSO- d_6)(δ , ppm): 17.49、54.91、99.41、114.39、141.02、149.23、153.46; HMS 计算值 $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_3$ 245.96401, 实测值(M+1): 246.97184; 元素分析: 计算值 $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_3$: C 34.03、H 2.85、N 11.34; 实测值: C 33.81、H 2.91、N 11.24。

部分 C:



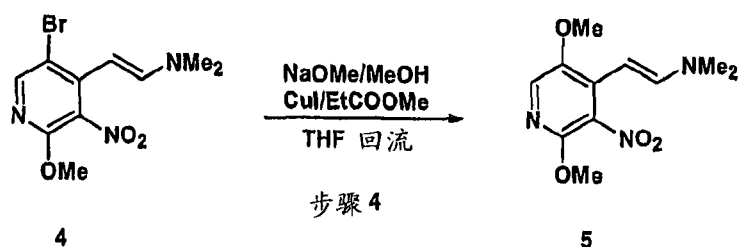
[00195] 反应器用惰性气体清洗，所有步骤都在惰性气体保护下进行。

[00196] 在反应器中装入 100 g 式 3 化合物。然后加入 800 mL 二甲基甲酰胺(DMF), 接着加入 39.5 mL 1.0 M LiOMe 的 MeOH 溶液 (32.25 g, 0.0395 mmol)。将反应加热至 80℃。

[00197] 接着经 10 分钟向反应器中加入 430.17 mL N,N-二甲基甲酰胺-二甲基缩醛(3.23 mmol、8 当量)。记录到吸热反应。将反应加热至 95℃, 约 8-10 小时后 HPLC 确证反应完全。反应完全后, 将其冷至室温。加入 1200 mL 水, 保持反应混合物的温度为约 40℃。

[00198] 过滤红色固体沉淀，然后用两份 300 mL 水洗涤。干燥产物得到式 4 化合物。Karl Fischer(KF)滴定显示水含量为约 0.08-0.11%。mp.132°C. IR(KBr, cm^{-1}): 1629、1582、1487、1407、1309、1081。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(\delta, \text{ppm})$: 2.92(s, 6H)、3.94(s, 3H)、4.92(d, 1H)、7.0(d, 1H)、8.15(s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)(\delta, \text{ppm})$: 54.79、87.94、112.08、140.15、147.59、148.57、155.03; MS 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3$ 301.01, 实测值($\text{M} + 1$): 302.0。

部分 D:

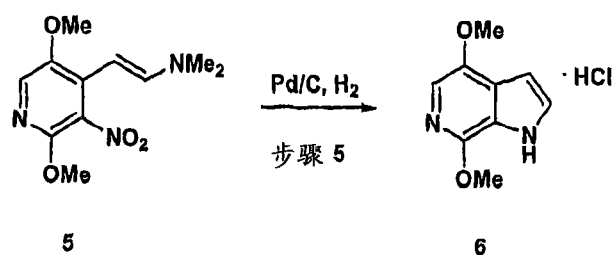


[00199] 将反应器用惰性气体清洗，然后装入 250 g(0.827)式 4 化合物，然后装入 31.52 g CuI(0.165 mol、0.2 当量)、875 mL 甲基丙酸酯(约 9.102 mol、11 当量)、875 mL 四氢呋喃(约 10.787 mol、13 当量)和 2838 mL NaOMe(25%的 MeOH 溶液)(12.412mol、15 当量)。在加入期间温度上升 6℃。将反应加热至回流(约 69-71℃)直至反应完全。

[00200] 将反应混合物冷至约 5℃。然后在反应器中装入 4960 mL 3.7 M NH₄Cl(aq.)(约 3.5-3.9M)。在加入期间温度上升 3℃，伴随 pH 从 13-13.5 变为约 9.2-9.7。

[00201] 过滤反应混合物，收集沉淀。然后洗涤产物直至洗出物没有卤化物(AgNO₃ 试验阴性)。然后在 50℃下真空干燥产物直至 KF<0.1%，得到 165.3 g 式 5 化合物。mp. 167~168℃. IR(KBr, cm⁻¹): 1629、1582、1487、1408、1309、1081. ¹H-NMR(DMSO-d₆)(δ, ppm): 2.87(s, 6H)、3.82(s, 3H)、3.89(s, 3H)、4.51(d, 1.2 Hz, 1H)、7.74(s, 1H)、7.83(d, 1.5 Hz, 1H). ¹³C-NMR(DMSO-d₆)(δ, ppm): 53.6、56.8、82.2、128.6、130.2、131.2、146.6、148.9、150.3. H-MS: 计算值 C₁₁H₁₆N₃O₄(M + H⁺): 254.1141; 实测值: 254.1138。元素分析: 计算值 C₁₁H₁₅N₃O₄: C 52.16、H 5.97、N 16.59; 实测值: C 51.91、H 5.73、N 16.43。

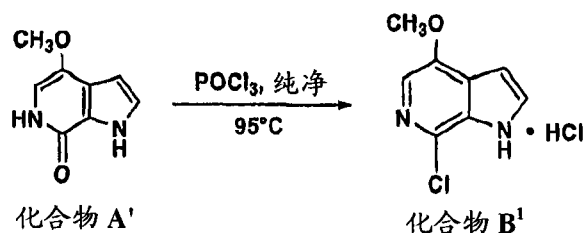
部分 E:



[00202] 将式 5 化合物(15g)装入 1 L 玻璃 buchii 氢化反应器中, 然后加入 1.5 g Escat-261(1% Pt/C, ~59%湿重)、300mL 乙酸乙酯, 将反应器用氮气清洗 3 次(每次 25 PSI)。第一次清洗不用搅拌, 接着进行的第二次和第三次伴随 100-200 rpm 搅拌。然后在搅拌下再将反应器用氢气清洗 3 次, 在内部温度为 25℃下, 反应器用氢气保持压力为 25 PSI。

[00203] 将反应 RPM 设为 800 然后吸收氢气。当氢气吸收稳定时, 停止反应, 然后进行 HPLC, 显示反应完全。滤去催化剂, 所得固体用 10 mL 乙酸乙酯洗涤。合并浓乙酸乙酯流, 加入 150 mL 水, 然后加入 7.1 mL 乙酸。将混合物搅拌 0.5h 小时。停止搅拌, 分层。排去下面的用过的(spent)水流做进一步处理。浓有机层再用 2x150 mL 去离子水洗涤。合并用过的水流, 再用 50 mL 乙酸乙酯萃取。合并有机层, 加入 16mL 异丙醇(IPA), 然后在室温下经 10 分钟逐滴加入 7.7 mL TMSCl。在 20-22℃下搅拌所得浆液 1 小时。过滤收集晶体, 用 2x20 mL 乙酸乙酯洗涤, 脱液(deliquored) 0.5 小时, 在 40℃下真空干燥 15 小时, 得到 11.1g(87.2%), 白色固体, mp. 294.81℃。IR(KBr, cm^{-1}): 1629、1582、1487、1408、1309、1081。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)(\delta, \text{ppm})$: 3.90(s, 3H)、4.20(s, 3H)、6.58(bs, 1H)、7.12(s, 1H)、7.74(bs, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO-d}_6)(\delta, \text{ppm})$: 56.41、58.06、100.83、107.13、107.17、119.84、128.61、132.20、145.61、145.75。MS: 计算值 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: 178.07; 实测值: 179(M + 1)。

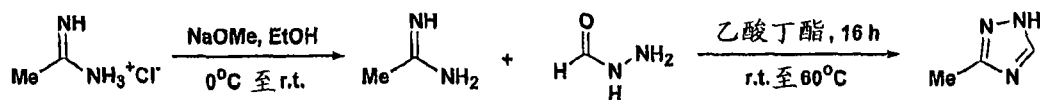
实施例 2 从化合物 A'(实施例 1)制备化合物 B'



[00204] 在装有机械搅拌的3000 mL烧瓶中,保持温度为约24℃,将化合物 A'(117.4 g、0.715 mol)分批加入到 POCl₃(1520 mL、16.307 mol)中。所得浆液在95℃加热27小时,溶液冷却,在0℃下搅拌约1小时。过滤冷浆液,滤饼用 EtOAc(3 x 200 mL)洗涤,在30℃下真空干燥20小时,得到210.7g 化合物 B'(HPO₂Cl₂盐),为白色固体。将该固体分批加入到预热的(45℃) MeOH(250 mL)中,以便控制放热在50-60℃。向所得澄清溶液中慢慢加入 EtOAc(415 mL),同时轻微加热,保持温度在45-55℃。将溶液慢慢冷至21℃,得到产物结晶。再将该浆液慢慢冷至5℃,过夜。过滤冷却的浆液,滤饼用冷(5℃) EtOAc(3 x 100 mL)洗涤,在40℃下真空干燥20小时,得到111.0 g 化合物 B'(盐酸盐),为白色固体(70.8%), HPLC AP 99.3。KF 5.49%; ¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 4.05(s、3H)、6.92(dd、1H、J = 2.9、1.9 Hz)、7.62(s、1H)、7.96(dd、1H、J = 2.9、2.9 Hz)、13.10(bs、1H)。元素分析计算值 C₈H₈Cl₂N₂O·0.7 H₂O: C、41.46; H、4.09; Cl、30.59; N、12.09。实测值: C、41.60; H、3.89 Cl、30.72; N、12.06。

实施例 3

3-甲基-1,2,4-三唑的制备

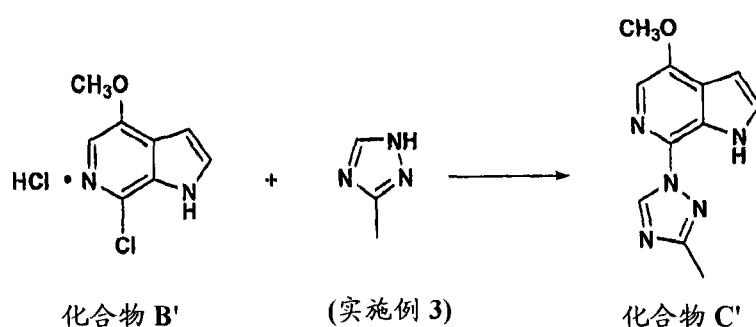


[00205] 向装有温度探头和顶置搅拌器(overhead stirrer)的 20-L 反应器中加入乙脒盐酸盐(2.0 kg、21.16 mol)和无水乙醇(10.0 L)。所得浆液冷至 0-5℃。在搅拌下向反应器中加入甲氧基钠(1.15 kg、21.2 mol), 保持该批温度低于 20℃。接着向反应混合物中加入甲酰肼(1.28 kg、21.2 mol)。持续搅拌所得浆液, 经 1 小时将其加热至 55℃, 在

55℃下搅拌 16 小时。然后将反应混合物冷至 20℃，滤出固体。滤液再转移回反应器中，减压蒸馏浓缩至 ~2.0-2.5 L。在室温下向该浓缩的乙醇溶液中，加入乙酸丁酯(4 L)。所得溶液减压蒸馏浓缩至~2.0-2.5 L。在室温下向该浓缩溶液中，再加入乙酸丁酯(4.0 L)，对该溶液进行 GC 分析。重复上述溶剂交换过程，直至 GC 分析显示乙酸丁酯/乙醇 wt/wt%大于 19。完成溶剂交换过程后，将该批加热至 70-75℃保持 15 分钟。然后经 1 小时将浓有机溶液冷至室温(20-22℃)，在该温度下搅拌 14 小时。所得浆液冷至 0-5℃，再在该温度下搅拌 1 小时。过滤收集晶体。滤饼用 4.0 L 庚烷: 乙酸丁酯(v/v : 3: 1)混合物洗涤。将湿滤饼脱液(de-liquored)1 小时，在 30-35℃下真空(25 mmHg)干燥 48 小时。得到 3-甲基-1,2,4-三唑(1.59 kg、19.1 mol)，产率 90.3%。为浅粉色固体。¹H NMR(300 MHz) δ 2.53(s, 3H)、8.03(s, 1H)、11.52(s, 1H); ¹³C NMR(300 MHz) δ 156.5、149.8、13.5。元素分析计算值 C₃H₅N₃: C、43.36; H、6.06; N、50.57。实测值: C、43.29; H、6.15; N、50.54

实施例 4

从化合物 B'(实施例 2)制备化合物 C'

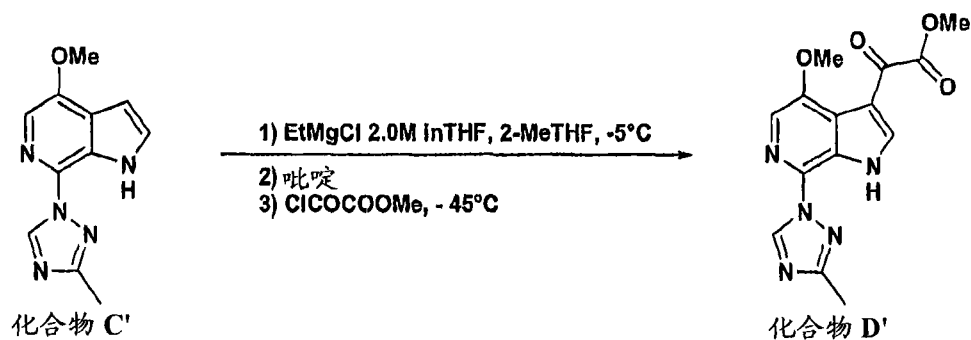


[00206] 在氩气下在 110-120℃将化合物 B'(60.00g、0.274 mol)(实施例 2 中制备)分批加入到熔化的 3-甲基-1,2,4-三唑(113.8g、1.369 mol)中。将该混合物加热至约 143℃，所得溶液在 142-44℃下搅拌 17 小时。然后冷至 120℃，1 迅速加入 N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(60 mL)。再将所得溶液冷至约 95℃，慢慢(经约 30 分钟)加入水(300 mL)，保

持温度在 85-95℃, 得到产物结晶。将所得浆液慢慢冷至 0-5℃, 保持 1 小时。过滤冷浆液, 滤饼用冷 H₂O(2 x 75 mL)洗涤, 然后在 55℃下真空干燥 16 小时, 得到 34.5 g 化合物 C', 为晶状黄褐色固体(54.9%), HPLC AP 98.2。如果需要的话, 可将该产物在乙酸乙酯中进一步重结晶。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 2.55(s, 3H)、4.05(s, 3H)、6.73(dd, 1H、J = 2.9、2.6)、7.42(dd, 1H、J = 2.9、2.8)、7.57(s, 1H)、9.16(s, 1H)、10.29(bs, 1H)。元素分析计算值 C₁₁H₁₁N₅O: C、57.63; H、4.84; N、30.55。实测值: C、57.37; H、4.74; N、30.79。

实施例 5

从化合物 C'(实施例 4)制备化合物 D'

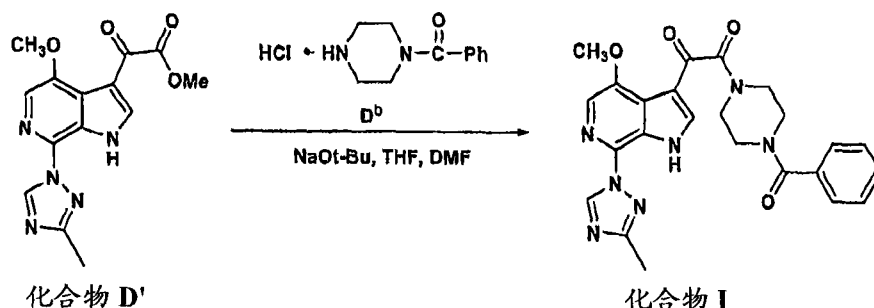


[00207] 将化合物 C'(65.4 毫摩尔)和 2-甲基 THF(600 mL)的混合物冷至-10℃。在-10℃下逐滴加入 EtMgCl 2.0M/THF(3.5 当量), 然后加入吡啶(0.5 当量)。再将所得浆液冷至-45℃, 在-45℃下逐滴加入酰氯(4.0 当量)。将所得浆液升温至-10℃, 在该温度下搅拌 1 小时。然后用 IPA(30 mL)和水(375 mL)猝灭该混悬液, 在室温下搅拌过夜。真空过滤收集固体, 用水和 IPA 洗涤。所需化合物 D'在 50-60℃下真空干燥, 得到 15.4 g(74.4% 产率)白色固体, HPLC AP 99.7。H-NMR(CDCl₃)(δ, ppm): 2.61(s, 3H)、3.99(s, 3H)、4.08(s, 3H)、7.79(s, 1H)、8.38(s, 1H)、9.18(s, 1H)、11.01(s, 1H); ¹³C-NMR(DMSO-d₆)(δ, ppm): 14.66、53.55、57.58、113.99、121.64、123.95、124.25、130.58、139.11、142.99、149.76、162.31、165.50、182.23; 元素分析: 计算值 C₁₄H₁₃N₅O₄: C 53.43、H 4.15、N 22.21;

实测值: C 53.51、H 3.99、N 21.96。

实施例 6

从化合物 D'(实施例 5)制备化合物 I



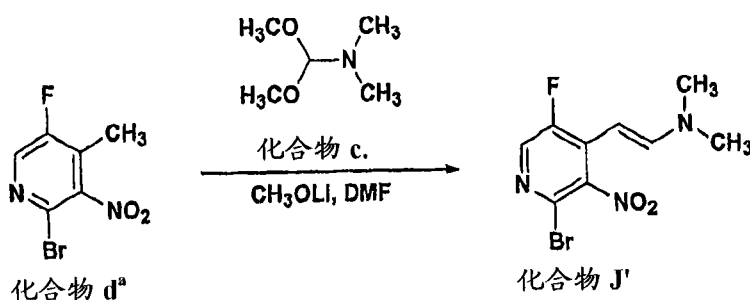
[00208] 将 N-苯甲酰基哌嗪 HCl、化合物 D^b, (11.73g, 51.74 mmol) 加入到化合物 D'(14.83 g, 47.03 mmol)(实施例 5 中制备)的无水 THF(265 mL)和无水 DMF(29.5 mL)混合物中。然后逐滴加入(经 30 分钟)NaOt-Bu、30% w/w(52.3 mL, 147 mmol), 保持温度下 17-21℃。所得黄色浆液在 17-20℃下再搅拌 1 小时, 然后冷至 5℃。所得混合物慢慢倒入冷水(90 mL)中, 将烧瓶再用水(10 mL)冲洗。慢慢加入(~20 分钟、5-12℃) 1 N HCl(105 mL), 将所得黄色溶液的 pH 调至 6-7。使所得浆液升温, 在室温在搅拌 1.5 h 小时。过滤浆液, 滤饼用水(2 x 60 mL)洗涤, 然后在 65-70℃下真空干燥 5 小时, 得到 18.4g 化合物 I, 为白色固体(82.6%)、HPLC AP 99.4。¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO): δ 2.48(s, 3H)、3.43(b, 4H)、3.67(b, 4H)、3.99(s, 3H)、7.45(s, 5H)、7.88(s, 1H)、8.24(s, 1H)、9.22(s, 1H)、12.39(s, 1H)。¹³C NMR(100 MHz、d₆-DMSO): 13.85、40.65、45.22、56.85、114.19、121.02、122.78、123.65、127.06、128.42、129.61、129.70、135.51、138.59、142.18、149.23、161.38、166.25、169.30、185.51。

[00209] 如果需要, 可将产物从乙酸-水-乙醇, 乙醇-水, 或丙酮-水中进一步重结晶。例如: 将化合物 I(25.0 g), 冰乙酸(260 mL)和 DI 水(13.8 mL)的混合物加热至 80℃, 保持搅拌(上面)直至得到溶液(40 分钟)。将该批冷至 70℃, 加入晶种(0.5g)。缓慢搅拌下(100 rpm)慢慢

(经 1 小时)加入 EtOH(300 mL), 保持温度在 70℃。再在缓慢搅拌下将所得浆液保持在 70℃下 1 小时。经 2 小时将所得浆液冷至 20℃, 在 20℃下保持 4 小时。过滤浆液, 湿滤饼用 EtOH(125 mL)洗涤, 所得固体在 70℃下真空干燥(≥ 16 h), 得到 22.6 g 化合物 I, 为白色固体(88.4%)。

实施例 7

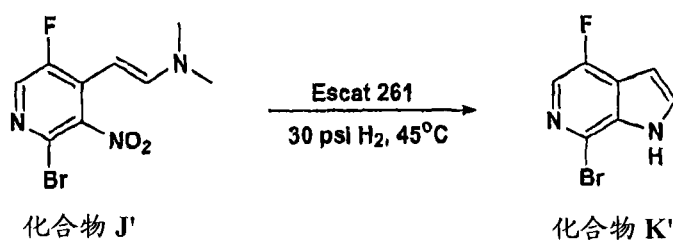
从化合物 d^a 制备化合物 J'



[00210] 将化合物 d^a(800g、3.404 mol), 甲氧基锂(12.9g、0.34 mol)和 DMF(5.6 L)加入到惰性 20L Korzun 反应器中。然后加入 DMF-二甲基缩醛 c.(2.02 kg、17.1 mol)。将所得均匀溶液加热至 80-85℃, 保持该温度, 直至对粗反应混合物的 HPLC 分析显示剩余的化合物 d^a的相对峰面积百分比(RAP)小于 0.5。将反应混合物冷至 5-10℃。向反应器中加入水(9 L), 保持温度低于 45℃。所得浆液冷至 0-5℃, 在该温度下保持 1 小时。过滤收集晶体。滤饼用去离子水(6 L)洗涤, 在 45℃下真空干燥, 得到 J', 为浅棕色固体(890g、90%、HPLC AP 98.1)。¹H NMR(300 MHz、d₆-DMSO) 58.02(d、J_{F-H} = 4.2 Hz、1H)、7.47(dd、J = 13.0 Hz、J_{F-H} = 1.7 Hz、1H)、4.20(d、J = 13.0 Hz、1H)、3.14(s、6H); ¹³C NMR(75 MHz、(I₆-DMSO): 6153.9(d、J_{F-C} = 255 Hz)、151.6、151.4、141.9、136.4(d、J_{F-C} = 27 Hz)、131.0(d、J_{F-C} = 15 Hz)、126.1(d、J_{F-C} = 2 Hz)、78.8。

实施例 8

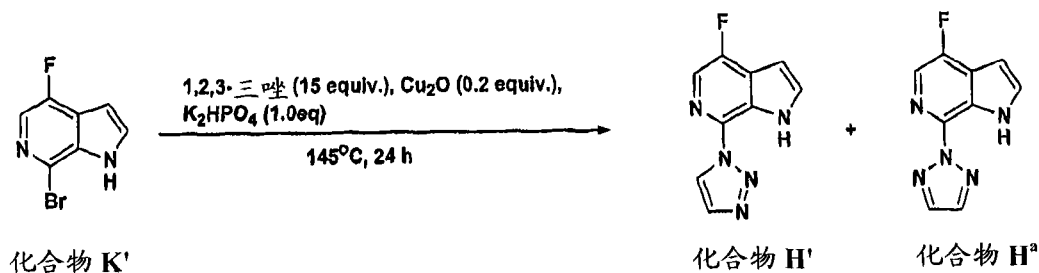
从化合物 J'(实施例 7)制备 Br, F-氮杂吲哚, 化合物 K'



[00211] 将化合物 J'(450 g、1.557 mol), Escat 261 催化剂 (Pt/C)(90.0g、20 wt%的水溶液)和 THF(3.6 L)装入到惰性 5L 氢化反应器中。所得浆液在室温下搅拌 1 小时。加入氢, 终压力为 30 psi。将反应器轻微加热至 45°C, 保持在该温度, 直至过程 HPLC 分析确定反应完全。过滤除去催化剂, 滤饼用 THF(0.36 L)许多。减压蒸馏浓缩溶液至最小搅拌体积。向反应器中加入丙酮至总体积为 5.4 L。将所得丙酮溶液加热回流, 加入水(3.5 L), 保持温度为 50-55°C。经 1 小时将所得浆液冷至 0-5°C, 在该温度下保持 1 小时。过滤收集晶体, 用去离子水洗涤, 脱液 1 小时。所得滤饼在 40°C 下真空干燥, 得到 K', 为米色固体(580g、87%产率、HPLC AP 99.5)。¹H NMR(300 MHz、de-DMSO)δ7.94(d、J_{F-H} = 1.9 Hz、1H)、7.75(d、J = 3.0 Hz、1H)、6.78(d、J = 3.0 Hz、1H); ¹³C NMR(75 MHz、d₆-DMSO)δ153.3(d、J_{F-C} = 252 Hz)、133.7(d、J_{F-C} = 9 Hz)、131.1、123.6(d、J_{F-C} = 25 Hz)、122.8(d、J_{F-C} = 21 Hz)、119.0、98.6; MS ES⁺ 216.9(M + 1)。

实施例 9

从化合物 K'(实施例 8)制备化合物 H'

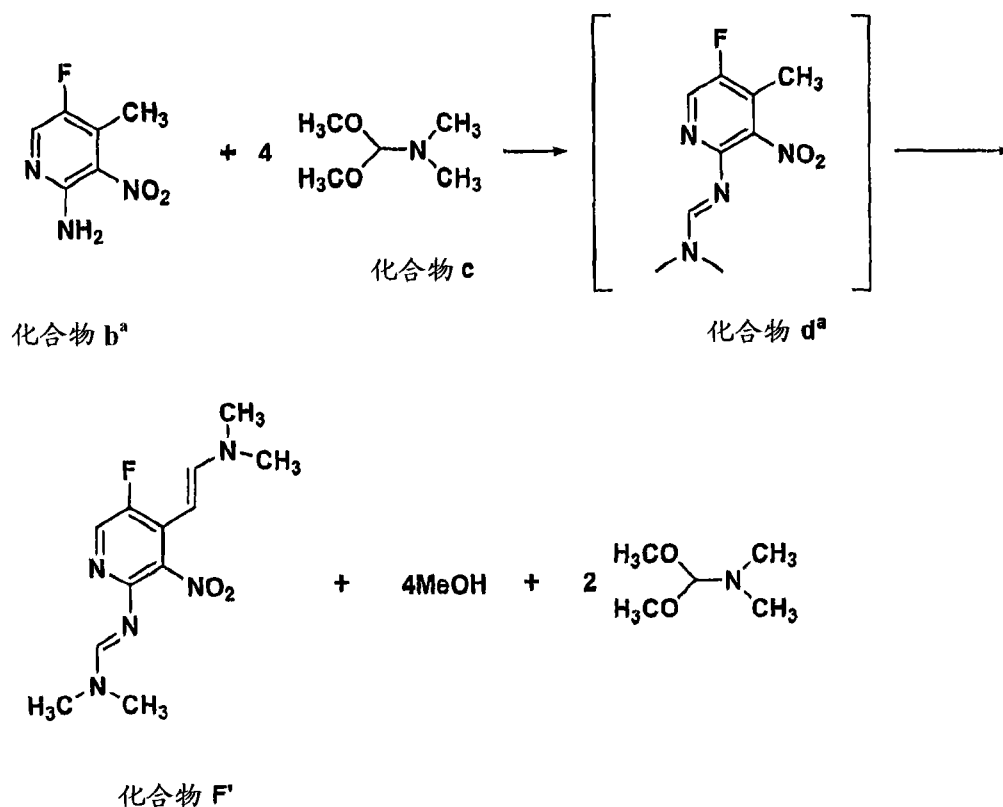


[00212] 将化合物 K'(650 g、3.02 mol)装入惰性 12L 反应器中, 然后依次加入 K₂HPO₄(527 g、3.02 mol), Cu₂O(59 g、0.60 mol)和 1,2,3-

三唑(3133 g、45.3 mol)。在氮气下搅拌混合物并加热至 145°C 24 小时。将该批反应物冷至 60°C，加入 THF(6.5 L)。过滤该批反应物，滤饼用 THF(5.2 L)洗涤。浓缩合并的 THF 溶液至最小搅拌体积。将该批反应物冷至 <30°C，加入 2 N HCl(13 L)。在搅拌下将该批反应器在 20~25°C 下陈化 20 分钟，然后过滤。滤饼用 2N HCl(5.2 L)和去离子 DI 水洗涤。湿滤饼用 95% EtOH(2.6 L)洗涤，干燥得到 H'，为浅黄色固体(552 g、45% yield)，mp. 205~206°C；¹H NMR(300 MHz、d₆-DMSO)δ12.12(s、1H)、8.91(s、1H)、8.03(s、1H)、8.01(d、J_{F-H} = 1.7 Hz、1H)、7.68(d、J = 3.2 Hz、1H)、6.75(d、J = 3.2 Hz、1H)、3.30(s、1H)；¹³C NMR(75 MHz、d₆-DMSO)δ152.5(d、J_{F-C} = 252 Hz)、133.8、132.3、130.7、125.2(d、J_{F-C} = 22 Hz)、124.4(d、J_{F-C} = 10 Hz)、122.3、121.1(d、J_{F-C} = 26 Hz)、98.0；HMS 计算值 C₉H₇FN₅ 204.0685，实测值 204.0684；元素分析计算值 C₉H₇FN₅：C、53.20；H、2.97；N、34.47。实测值：C、52.99；H、2.88；N、34.55。

实施例 10

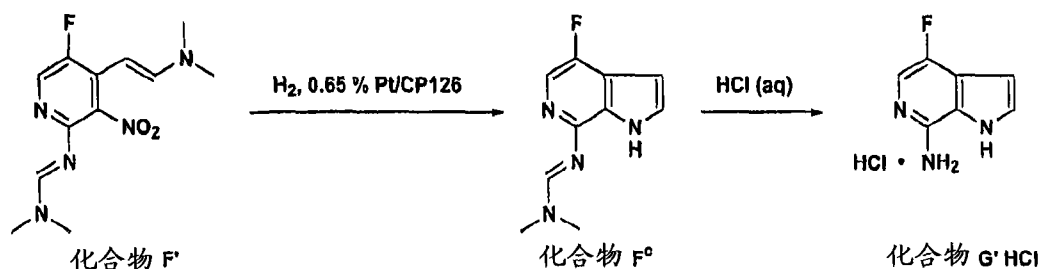
从化合物 b^a 制备化合物 F'



[00213] 向 2 L 装有上部搅拌器, Dean-Stark trap 和温度探头的反应器中装入 2-氨基 5-氟 3-硝基 4-甲基吡啶(化合物 b^a)(50.0 g、292 mmol)。然后加入 DMF(292 mL)和 DMF-DMA(化合物 c)(158.5 mL、1.17 mol、4 当量), 将反应混合物加热至 120℃。在该温度下搅拌 25 小时后, 对粗反应混合物的过程 HPLC 分析显示剩余 d^a 的 RAP < 2。慢慢加入水(500 mL), 保持温度 < 35℃。将浆液冷至 0-5℃, 保持在该温度 1 小时。过滤收集晶体。滤饼用水(2 x 250 mL)洗涤。真空干燥箱(15-25 mm、35-45℃)中干燥固体产物, 得到 LOD < 1%(wt/wt)。该固体(79.7g、97.0%)(化合物 F')的 HPLC AP 为 99.6。¹H NMR: (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.45(s, 1H)、8.01(s, 1H)、7.47(d, J = 13.5 Hz, 1H)、4.37(d, J = 13.5 Hz, 1H)、3.08(s, 6H)、2.89(s, 6H); LRMS(ESI) 282.08 [(M + Li)⁺ 计算值 C₁₂H₁₆FN₅O₂ 282.29]。

实施例 11

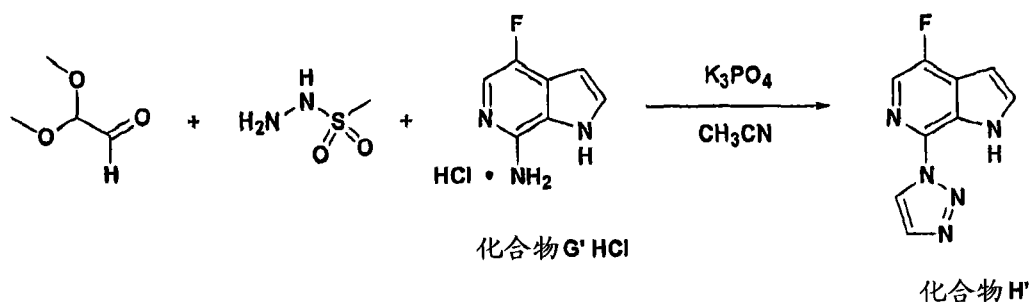
从化合物 F'(实施例 10)制备化合物 G'



[00214] 将 50 g(0.177 摩尔)化合物 F'(实施例 10 中制备)装入氢化反应器, 然后加入 7.25g 钯/碳(0.65 % Pt/CP126 催化剂、1%水分)。将反应器用氮气惰化。将 443.0(g)(500 mL、10 mL/g 化合物 F) THF 装入氢化反应器。从表面下向反应器中通入氢气, 保持温度为 15-35℃。当剩余的化合物 F'的 RAP<1 时, 确定反应完全。用氮气清洗浓 THF 溶液, 然后用 10 μ 滤器过滤, 然后用 1 μ 滤器过滤, 以除去钯催化剂。将浓 THF 溶液转移到结晶器中, 蒸馏至最小搅拌体积。向结晶器中加入 175 mL(3-3.5L/kg 化合物 F'输入量) 4 N HCl。将该批反应物升温至 70-80℃, 蒸馏浓缩, 蒸去剩余的 THF。将该批反应物保持 70-80℃15 分钟, 在该过程中进行 HPLC 取样分析。当剩余的化合物 F°的 RAP<1 时, 确定反应完全。向该批反应物中加入 75 mL(输入 1.5-2 L/kg 化合物 F')水, 同时保持温度大于 50℃。将该批反应物冷至 50℃, 过滤。母液再循环, 将该批反应物转移到过滤器上。滤饼脱液 1 小时。将滤饼在 45-50℃下室内真空(house vacuum)干燥至恒量 LOD。从化合物 F'制备化合物 G' HCl 的分离的产率(isolated yield)为 83.3 %。分析数据: ¹H NMR(300 MHz、d₆-DMSO): 6.13.30(s、1H)、13.03(br s、1H)、8.44(s、2H)、7.87(t、J=2.6 Hz、1H)、7.60(d、J_{F-H}=4.7 Hz、1H)、6.61(dd、J=2.6 Hz、J_{F-H}=2.0 Hz、1H); ¹³C NMR(75 MHz、de-DMSO)δ148.0(d、J_{F-C}=237 Hz)、144.1、134.0、126.2(d、J_{F-C}=24 Hz)、120.8(d、J_{F-C}=11 Hz)、111.5(d、J_{F-C}=37 Hz)、101.7. LCMS: 152(M+1)。

实施例 12

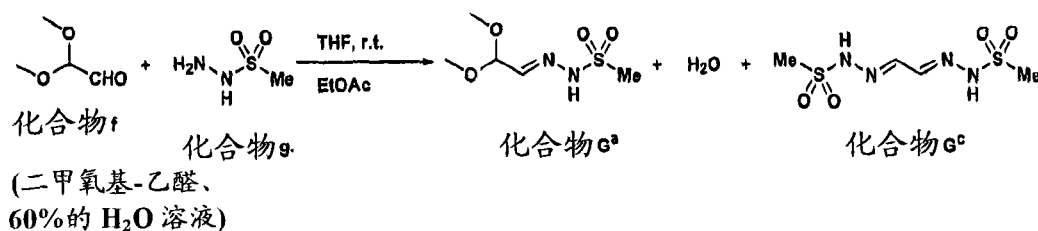
从化合物 G' HCl 制备化合物 H'(备选方法 1)



[00215] 将化合物 G' HCl 盐(20.0 g、0.107 mol), K_3PO_4 (23.0 g、0.111 mol), 甲基磺酰肼(18.9 g、0.138 mol)和 MeCN(500 mL)装入 1 L 三颈烧瓶中。所得浆液在室温下搅拌约 0.5 小时。然后加入 2,2-二甲氧基乙醛(60 %的水溶液, 24.1 g、0.138 mol), 经 20~30 分钟将混合物加热至 70℃。再在该温度下搅拌 2 小时, 然后, 常压除去 MeCN 溶剂。向烧瓶中加入 DMA(100 mL), 将混合物加热至 105℃。将该批反应物保持在该温度 2 小时, 然后冷至 50℃以下。经 10 分钟加入去离子水(200 mL), 所得浆液冷至 0-5℃。过滤收集晶体。滤饼用去离子水(400 mL)洗涤, 脱液 1 小时, 在 50℃下真空干燥, 得到 H', 为黄色固体(17.4 g、80%产率)。

实施例 13

用于从化合物 G'(备选方法 2, 部分 I)制备化合物 H'(如实施例 14 所述)的化合物 G^a的制备

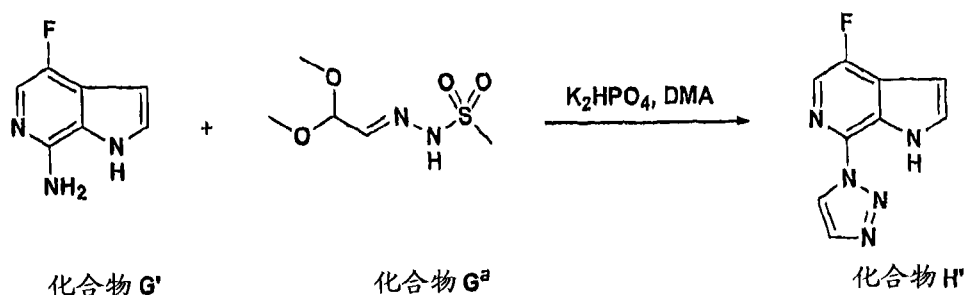


[00216] 将甲烷磺酰肼(methanesulfonylhydrazide), 化合物 g(90.85 毫摩尔; 10.01 g)加入到 500 mL 三颈瓶中, 然后加入四氢呋喃(50.0 mL)和 2,2-二甲氧基乙醛, 化合物 f(99.97 毫摩尔; 15.22 mL; 17.35 g)。将混合物在室温下搅拌, 用 TLC(硅胶, EtOAc)监控反应。在室温下反应 3.5 小时后, 加入乙酸乙酯(2.13 摩尔; 250.00 mL; 217.80 g)。在 45℃油浴中在 80 ± 1 mmHg 真空下蒸馏溶剂至得到~ 50 mL 残余白

色混悬液；内部温度从 $\sim 23^{\circ}\text{C}$ 升至约 $\sim 34^{\circ}\text{C}$ 。残留物的KF为0.463，得到结晶性混悬液。经 ~ 0.5 小时向该混悬液至加入庚烷(100.00 mL)，搅拌过夜。过滤混悬液，用母液洗涤烧瓶，用庚烷(2 x 30 mL)洗涤固体，得到(E)-N'-(2,2-二甲氧基亚乙基)甲烷磺酰肼，为白色晶状粉末(16.2438 g、91.1%产率)。Mp 82.4°C ；分解、 123.8°C ； ^1H NMR(SOO MHz、d-DMSO)、 δ 11.01(s、1H)、7.16(d、J = 5.50 Hz、1H)、4.74(d、J = 5.50 Hz、1H)、3.31(s、6H)、3.00(s、3H)； ^{13}C NMR(125 MHz、d-DMSO)、6145.3、101.5、53.3、38.4；元素分析计算值 $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ：C、30.60；H、6.16；N、14.27；S、16.34。实测值：C、30.72；H、6.02；N、14.41；S、16.08。

实施例 14

从化合物 G'(备选方法 2，部分 II)制备化合物 H'

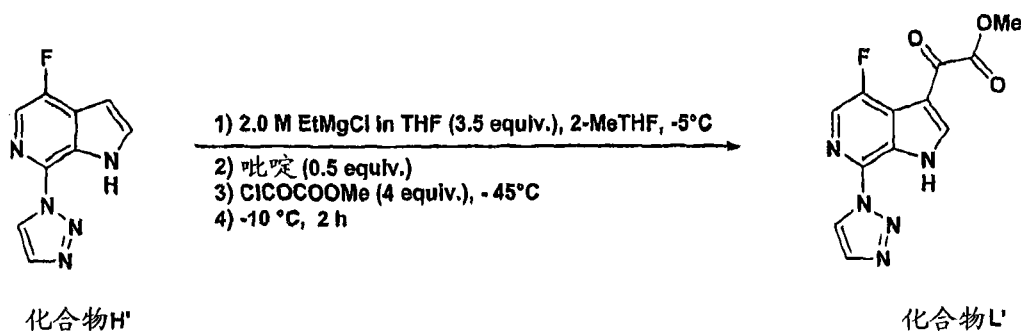


[00217] 将 15.00g G(HCl 盐)用 90 mL 1.0 N NaOH 中和，然后用 200 mL EtOAc 萃取。用 2x100 mL H_2O 洗涤 EtOAc 层，用 MgSO_4 干燥，过滤，旋转蒸发浓缩，得到固体 G'(9.872 g)。将 4-氟-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-胺(G'、1.00 当量、65.3156 毫摩尔；9.8720 g)，磷酸氢二钾(1.00 当量；65.3894 毫摩尔；11.5043 g)，(E)-N'-(2,2-二甲氧基亚乙基)甲烷磺酰肼(G^a 、1.29 当量 84.2901 毫摩尔；16.5400 g)和二甲基乙酰胺(100.00 mL)加入到用 N_2 脱气和清洗过的 250 mL 烧瓶中。下室温下搅拌该混悬液 ~ 10 分钟。经 ~ 50 分钟将该混悬液加热至 100°C ，用 HPLC 监控反应。4 小时后，将反应混合物冷至 $20\text{--}22^{\circ}\text{C}$ 。加入 300 mL 水，将该混悬液搅拌 $\sim 0.5\text{h}$ 。过滤该混悬液，所得固体用 H_2O (3 x 100 mL)洗涤，在 50°C 下真空干燥。得到 H'，为棕色固体(11.5141 g、

87%产率 99.2 AP)。

实施例 15

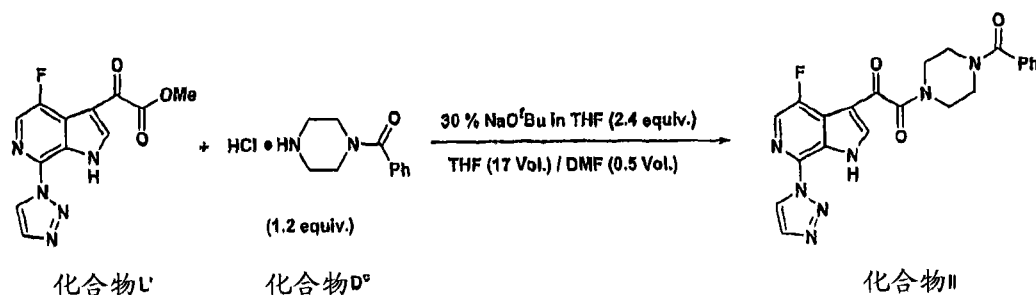
从化合物 H'(实施例 12 或 14)制备化合物 L'



[00218] 在-5℃至-10℃之间将乙基氯化镁(500 mL 2M 的 THF 溶液、1000 mmol、3.5 当量.)加入到化合物 H'(285.9 mmol)的 THF(2324 mL)溶液中。在-10℃下搅拌 1 小时后,在-5℃至-10℃之间加入吡啶(11.5 mL、143 mmol、0.5 当量.)。将该混合物冷至-40℃至-50℃之间,在-40℃至-50℃之间加入草酰氯甲酯(methyl chlorooxoacetate)(109.5 mL、145.9 g、1143.6 mmol、4 当量.)。将所得混合物搅拌 1 小时,升温至-10℃搅拌 2 小时。用甲醇(116 mL、91.9 g、2868 mmol、10 当量.),然后用水(1452 g)猝灭该混合物。过滤所得浆液,固体用水(2 x 580 mL)洗涤,然后用甲醇(1 x 580 mL)洗涤。所得固体在 35-45℃下真空和氮气流下干燥至恒量 LOD(干燥失重),得到 51.6 g 化合物 L'(62 %产率),为米色固体: ^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) δ 9.03(d、1H、 $J = U$ Hz)、8.59(s、1H)、8.30(d、1H、 $J = 2.3$ Hz)、8.11(d、1H、 $J = 1.1$ Hz)、3.92(s、3H); ^{13}C NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 177.8、163.7、152.5(d、 $J = 259$ Hz)、142.3、134.3、5 131.8、126.4(d、 $J = 27.6$ Hz)、125.8、123.1、122.6(d、 $J = 20.7$ Hz)、112.5、53.1; H₂MS: 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FN}_5\text{O}_3$ [(M+H) 离子]: 290.0689、实测值: 290.0693。

实施例 16

从化合物 I'制备化合物 II



[00219] 将 10.0g(0.0345 mol) 化合物 L', 9.4g(0.0415 mol、1.2 mol eq 基于两种原料的效力)化合物 D°, 170 mL(10 mL/g 化合物 L')THF 和 5.0 mL(0.5 mL/g 化合物 L')DMF 加入到 500 mL 3 颈 Morton 烧瓶中。测定混合的 KF, 加入 2.0 mol 三甲基原甲酸酯/mol 反应混合物存在的总水量, 然后加入 0.53 mL(化合物 L' 的 0.2 mol 当量)三氟乙酸, 所得混合物在室温下搅拌 0.5 小时。如果混合物 KF 高于 100 PPM 水, 则再加入 1.0 mol 当量的三甲基原甲酸酯。当 KF 低于 100 PPM 时, 将混合物冷至 -10-0°C。向烧瓶中加入 33.9 mL(30.8g、2.7 mol 当量)30 wt% 的 97% 叔丁醇钠的 THF 溶液, 保持温度低于 0°C。将反应混合物保持在 -5-0°C, 然后用 HPLC 检测。当剩余的化合物 L' 的相对面积百分比(RAP)小于 1 时确定反应完全。加入 1.0 mL 水(0.1 mL/g 化合物 L'), 宝石温度低于 5°C。将反应混合物升温至 20°C, 在该温度下保持 1 小时, 然后再冷至 0°C。该步骤可减少反应混合物中存在的杂质。然后加入 49 mL 水(1.9 mL/g 化合物 L'), 保持温度低于 5°C, 所得均匀溶液通过 4 号 Whatman 滤纸过滤。用 51 mL 1 N HCl 将表观 pH 值调至 6.3-6.8。加入水(160 mL、16 mL/g 化合物 L')。加热使所得含化合物 II 的一水合物形式 H1 的浆液刚好回流(75-80°C), 在该温度下保持 0.5 小时, 然后经 2 小时将其冷至 18-20°C。过滤收集晶体。滤饼用 200 mL 水洗涤, 然后用 50 mL 无水乙醇洗涤, 脱液 1 小时, 在 50-55°C 下真空干燥, 得到 12.8g(83.0%)白色晶状固体, mp. 281.16. ¹H NMR(300 MHz、d₆-DMSO) 6.92(s, 1H)、8.38(s, 1H)、8.30(s, 1H)、8.13(s, 1H)、7.45(s, 5H)、3.35-3.80(m, 8H)、2.52(s, 1H); ¹³C NMR 300 MHz、d₆-DMSO 5184.4、169.6、165.8、152.5(d, JF-C=258 Hz)、

141.9、135.8、134.4、131.8、130.1、128.8、127.4、126.3(d、JF-C=28 Hz)、125.9(d、JF-C=9Hz)、123.2、122.2(d、JF-C=22Hz)、113.4、45.7、41.2; HMS 计算值 $C_{22}H_{18}FN_7O_3$ 448.1533, 实测值 448.1530。

[00220] 所得晶体被确证为 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶体形式。1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶体形式的计算(模拟)和实测(实验)粉末 X-射线衍射图如图 5 所示。该衍射图显示了在 2θ 为 5-36°C 的范围内的特征峰, 包括以下 2θ 值($CuK\alpha\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) 5.3 ± 0.1 , 8.1 ± 0.1 , 9.6 ± 0.1 , 16.2 ± 0.1 , 17.0 ± 0.1 , 19.6 ± 0.1 , 20.7 ± 0.1 和 23.2 ± 0.1 。

[00221] 根据差示扫描量热法(DSC)(图 6)和热重量分析(TGA)(图 7), N-1 晶型通常在约 279°C 开始吸热分解熔化。TGA 在高至约 100°C 时显示出可忽略的失重, 图 8 显示了 N-1 晶型的吸湿等温线, 其显示在 25°C 在约 25% RH-约 75% RH 范围约吸收了 0.1% 重量的水。

实施例 16 A

从相应的 P-6 晶型制备 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型

[00222] 将两份 10 mg 的 1,2,3-三唑衍生物 II 的 P-6 晶型样品溶于含水乙腈和包含 CH_2Cl_2 、MeOH 和乙腈的溶剂混合物中。加热得到澄清溶液。出现少量细针状晶体, 将其在 45°C 在该溶液中保持几天, 然后置于室温使晶体长大。将 10 mg 样品溶于 0.7 mL 乙腈和 0.7 mL MeOH。加热得到澄清溶液。缓慢蒸发该溶液得到大量柱状晶体, 其被鉴定为 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型。

[00223] 1,2,3-三唑衍生物 II 的 P-6 晶型通过以下方法获得: 将粗品 1,2,3-三唑衍生物 II 用硅胶色谱法纯化, 用己烷/AcOEt/ $CHCl_3$ /MeOH 作为洗脱剂, 然后用甲醇结晶。

实施例 16 B

从相应的 P-2 晶型制备 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型

[00224] 将 4-10 mg 1,2,3-三唑的 P-2 晶型样品置于铝 DSC 盘中。将该盘置于 DSC 2910 的单元中, 以 10°C/min 的速率加热至 265°C, 空气冷却至室温。所得物质的 DSC 分析显示在 275°C 出现单纯熔化

吸热，这表明所述物质为纯 N-1 晶型。

实施例 16C

通过溶剂介导的转化从相应的 P-2 晶型制备 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型

[00225] 将 60 mg 1,2,3-三唑衍生物 II 的 P-2 晶型在 3 mLIPA 中搅拌 1-2 天。过滤所得混悬液，风干所得固体残留物。得到白色粉末，其 DSC 分析在 278.8°C 显示出单纯熔化吸热，与纯 N-1 晶型相符。其 PXRD 也与原始晶型不同。

[00226] 通过用 MeOH 结晶粗品 1,2,3-三唑衍生物 II，或通过粗品 1,2,3-三唑衍生物 II 用硅胶色谱法纯化，用己烷/AcOEt/CHCl₃/MeOH 作为洗脱剂，然后用甲醇结晶来制备 P-2 晶型。

实施例 17

1,2,3-三唑衍生物 II 口服溶液制剂的制备

[00227] 采用 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型来制备 1,2,3-三唑衍生物 II 的口服溶液制剂。该溶液在药学可接受溶剂系统/载体中制备，浓度范围为 0.5 mg/mL-2.0 mg/mL，如下所述：

[00228] 首先制备用于口服溶液的包含聚乙二醇 400(PEG 400)、NF、d-α 生育酚聚乙二醇 1000-琥珀酸酯、NF(TPGS)和乙醇、USP 的载体。该载体通过将组分以聚乙二醇 400(PEG 400)，NF 40-100%(w/w)，d-α 生育酚聚乙二醇 1000-琥珀酸酯，NF(TPGS) 0-25%(w/w)以及乙醇，USP 0-25%(w/w)的比率混合来制备。也评价了其它溶剂系统，包括一些或所有上述组分和其它药学可接受赋形剂如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、HPMC、丙烯乙二醇(PG)和其它物质的混合物。向上述载体中加入合适量的 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型以达到所需浓度范围 0.5 mg/mL-2.0 mg/mL。

1,2,3-三唑衍生物 II 口服溶液载体的制备

[00229] 特别地，组分为 75%(w/w)聚乙二醇 400(PEG 400)、NF、10%(w/w) d-α 生育酚聚乙二醇 1000-琥珀酸酯、NF(TPGS)和 15%(w/w)

乙醇、USP 的 1,2,3-三唑衍生物 II 口服溶液的载体通过如下方法制备：首先在 60℃ 的恒温箱中加热 d-α 生育酚聚乙二醇 1000-琥珀酸酯、NF 30-60 分钟直至其完全熔化。将所需重量的 d-α 生育酚聚乙二醇 1000-琥珀酸酯、NF 转移到适当的玻璃容器/烧杯/瓶子中。然后向该容器/烧杯/瓶子中加入聚乙二醇 400、NF，然后加入所需量的乙醇、USP。将该混合物涡旋 1 分钟以混合内容物，将其置于 60℃ 的恒温箱中 10-15 分钟直至完全熔化。

1,2,3-三唑衍生物 II 口服溶液的制备, 0.75 mg/mL

[00230] 首先将如上制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 口服溶液的载体振摇/涡旋 1-2 分钟，用 30 mL 注射器取出~26.7 mL，加入到含 20 mg 1,2,3-三唑衍生物 II 的管形瓶/玻璃容器中。将该管形瓶/玻璃容器涡旋 2 分钟，置入超声波水浴中在 50℃(± 5 °C)在超声 1 小时以上，或直至所有药物溶解。该澄清溶液为 0.75 mg/mL 的 1,2,3-三唑衍生物 II 口服溶液。其它浓度的 1,2,3-三唑衍生物 II 以类似的方法制备。

实施例 17A

1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型的口服混悬制剂的制备

[00231] 1,2,3-三唑衍生物 II 口服混悬制剂采用 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型制备。该混悬液在药学可接受溶剂系统/载体中制备，浓度范围为 0.5 mg/mL-10.0 mg/mL，如下所述：

[00232] 口服混悬液的含水助悬载体由微晶纤维素(Avicel® RC 591)、NF、微晶纤维素(PH101)、NF 和苯甲地那铵、NF(掩蔽剂)在纯水，USP 或注射用水，USP 中制备。该载体通过将组分以微晶纤维素(Avicel® RC 591)，NF 0.25- 2.0% w/v，微晶纤维素(PH101)，NF 0-5% w/v 和苯甲地那铵、NF 0-0.0001% w/v 的比率在纯水，USP 或注射用水，USP 中混合来制备。也评价了其它助悬载体，包括一些或所有上述组分和其它药学可接受赋形剂如预胶化淀粉、碳酸钙 和其它物质的混合物。向上述载体中加入合适量的 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型并混合/超声以达到所需浓度范围 0.5 mg/mL-10.0 mg/mL。

1,2,3-三唑衍生物 II 口服混悬液载体的制备

[00233] 特别地, 制备组成为 1.25% w/v 微晶纤维素(Avicel[®] RC 591)、NF、5% w/v 微晶纤维素(PH101)、NF 和 0.0001% w/v 苯甲地那铵、NF(掩蔽剂)在纯水, USP 或注射用水, USP 中的溶液的 1,2,3-三唑衍生物 II 口服混悬液载体。将所需重量的微晶纤维素(Avicel[®] RC 591)、NF 转移到合适的玻璃容器/烧杯/瓶子中。然后向该容器/烧杯/瓶子中加入微晶纤维素(PH101)、NF, 然后加入所需体积的苯甲地那铵、NF 母液。然后用纯水, USP 或注射用水, USP 调节所需体积。将该助悬载体涡旋 1 分钟以混合内容物, 然后置入超声仪中超声 10-15 分钟直至内容物为均相。

1,2,3-三唑衍生物 II 口服混悬液的制备, 8 mg/mL

[00234] 首先将上面制备的 1,2,3-三唑衍生物 II 口服混悬液的载体振摇/涡旋 1-2 分钟, 用 30 mL 注射器取出 25mL 加入到包含 200 mg 1,2,3-三唑衍生物 II 的管形瓶/玻璃容器中。将加盖的管形瓶/玻璃容器涡旋 2 分钟, 置入超声波水浴中超声 10-15 分钟直至所有内容物为均相。该混悬液为 8 mg/mL 1,2,3-三唑衍生物 II 口服混悬液。其它浓度的 1,2,3-三唑衍生物 II 以类似的方法制备。

实施例 18

用闪蒸法制备 1,2,3-三唑衍生物 II/PVP(40/60 w/w)的稳定无定形式

[00235] 将 50 mL 乙腈和 50 mL 乙醇的混合物加入到 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型(0.12 g)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP K-30)(0.18 g)的混合物中。将所得混合物加热至约 70℃以达到增溶效果。通过 0.45 或 0.20 μm 的滤器过滤所得溶液, 用闪蒸法除去溶剂。

[00236] 通过 DSC(图 1)和 PXRD(图 2)确证完全无定形形式(Complete amorphization)。

实施例 19

通过喷雾干燥法(喷雾干燥中间体, SDI)制备 1,2,3-三唑衍生物 II

的稳定无定形形式

[00237] 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型与各种赋形剂以不同的组成喷雾干燥得到无定形 1,2,3-三唑衍生物 II。下面的组成常用来制备无定形 1,2,3-三唑衍生物 II: 20% 1,2,3-三唑衍生物 II/80% 聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP, w/w)、20% 1,2,3-三唑衍生物 II/80% PVP-VA(聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物, w/w)、40% 1,2,3-三唑衍生物 II/60% 聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP, w/w)、40% 1,2,3-三唑衍生物 II/60% PVP-VA(聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物, w/w)、20% 1,2,3-三唑衍生物 II/75% PVP-VA/5% d- α 生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (TPGS)。用来溶解用于喷雾干燥的混合物的溶剂包括二氯甲烷、二氯甲烷/乙醇(80/20, v/v)和二氯甲烷 / 乙醇 / 水(80/19/1, v/v/v)。

[00238] 制备无定形 1,2,3-三唑衍生物 II 的优选的方法为: 将 40% 1,2,3-三唑衍生物 II/60% PVP K30 以 5 mg/mL 溶于二氯甲烷/乙醇/水(80/19/1, v/v/v)。将该溶液喷雾干燥得到无定形 40% 1,2,3-三唑衍生物 II/60% PVP-K30。实施例 19 中提供了该方法的细节。

实施例 20

通过喷雾干燥法制备无定形 1,2,3-三唑

[00239] 将 1,2,3-三唑衍生物 II(4.0g)N-1 晶型和 PVP-K30(6.0g)溶于 800 mL 1/19/80(v/v) 水/乙醇/二氯甲烷中, 总固体浓度为: 1.25% w/v。过滤该溶液以除去外来物质。滤液以 15%(~8 mL/min)的速率用 400NI/小时的雾化氮气喷雾。喷雾干燥器的进口温度保持在 $100\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。出口温度保持在 $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。所得颗粒在旋风分离器(cyclone)中分离, 在接收管中收集。

Buchi B-191 喷雾干燥器所用的操作条件范围:

进口温度: $45-110^{\circ}\text{C}$

出口温度: $35-70^{\circ}\text{C}$

流速: ~8-15mL/min

溶液浓度: 0.65-1.25% w/v

[00240] 图3给出了在赋形剂存在下通过喷雾干燥制备的无定形1,2,3-三唑衍生物II的典型的PXRD图。图4a(开放盘)和图4b(密封盘)给出了赋形剂存在下的无定形1,2,3-三唑衍生物II的典型的调节的DSC(MDSC)曲线。

实施例 21

用SD-Micro 喷雾干燥器制备无定形1,2,3-三唑衍生物II

[00241] 将1,2,3-三唑衍生物II(16g)的N-1晶型和PVP Plasdone-29/32(与K30相当)(2Ag)溶于3395.7g DCM(二氯甲烷)和505.2g 无水乙醇(200 proof)的溶剂混合物中。总固体浓度为~1.02%(w/w)。将该溶液通过双流体喷嘴(直径0.5mm)用压力为0.5'bar的雾化氮气喷雾,液体流速为~30 g/min。操作气流速率(热氮气)设为~25 kg/h。喷雾干燥器进口温度保持在70±5℃。出口温度保持在45±5℃。所得颗粒在旋风分离器中分离,在接受管中收集。

用Niro's SDMicro 喷雾干燥器测试了其它条件:

操作条件范围:

进口温度: 60-100℃

出口温度: 40-80℃

流速: 20-30 g/min

溶液浓度保持在约1% w/w

实施例 22

用PSD-1 喷雾干燥器制备的1,2,3-三唑衍生物II

[00242] 将1,2,3-三唑衍生物II(134 g)的N-1晶型和PVP(Plasdone- 29/32, 201 g)溶于包含无水乙醇(200 proof)和DCM(4.2kg/28.4kg)的预先混合的溶剂中。总固体浓度为~1.03%(w/w)。将该溶液在装有双流体喷嘴(直径1.0 mm)的Niro PSD-1 喷雾干燥器中喷雾。采用(在溶液泵入喷嘴之前)管内过滤器(Demicap Peplyn Plus, 0.2-10 微米孔径)以除去溶液中的任何颗粒物。然后将滤液通过双流体喷嘴用压力为0.4 bar的雾化氮气喷雾。操作

气体流速(热氮气)设为~80 kg/h。喷雾干燥器的进口稳定保持在 $110\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，出口温度保持在 $65\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。相应调整进料溶液流速(保持操作温度)，但经测定为 ca. 80 g/min。

[00243] 在旋风分离器中分离所得颗粒，在接受管中收集。另外的物质从固定在旋风分离器后的滤袋收集。进一步烘干所得颗粒以除去残留的溶剂 DCM。

[00244] 重复进行 3 次同样规模的批次，共收集到 631 g 喷雾干燥的中间体。总可用产率为 62.8%。其它材料收集自过滤袋、干燥室的器壁、收集启动/关闭和加工尾料的管子。可计入的材料总收率为 90 %。

实施例 23

用 PSD-1 喷雾干燥器制备的无定形 1,2,3-三唑衍生物 II

[00245] 将 1,2,3-三唑衍生物 II(138 g)的 N-1 晶型和 PVP(Plasdone- 29/32, 207 g)溶于包含无水乙醇(200 proof)和 DCM(4.4kg/29.3kg)的预混合溶剂中。总固体浓度为~1.03%。将该溶液用装有双流体喷嘴(直径 1.0 mm)的 Niro PSD-1 喷雾干燥器喷雾。采用(在溶液泵入喷嘴之前)管内滤器(Demicap Peplyn Plus, 0.2-10 微米孔径)以除去溶液中的任何颗粒物。然后将滤液通过双流体喷嘴用压力为 0.4 bar 的雾化氮气喷雾。操作气体流速(热氮气)设为~80 kg/h。喷雾干燥器的进口稳定保持在 $110\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，出口温度保持在 $65\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。相应调整进料溶液流速(保持操作温度)，但经测定为 ca. 80 g/min。所得颗粒在旋风分离器中分离，在接收管中收集。所得颗粒进一步在 Niro-Aeromatic MP-1 Fluid Bed Processor 中干燥以除去残留溶剂。重复进行 6 次同样规模的批次，共收集到 1130g 喷雾干燥的中间体。总可用产率为 54.6%。其它材料收集自过滤袋、干燥室的器壁、收集启动/关闭和加工尾料的管子。可计入的材料总收率为 89%。

实施例 24

含稳定无定形 1,2,3-三唑衍生物 II 的胶囊的制备

[00246] 采用 1,2,3-三唑衍生物 II/聚乙烯吡咯烷酮喷雾干燥中间体(SDI)制备 10 mg、25 mg、50 mg 和 75 mg 的 1,2,3-三唑衍生物 II 胶囊, 制备方法如下, 与赋形剂干法制粒得到 1,2,3-三唑衍生物 II 储备颗粒 (stock granulation) (25% w/w 的 1,2,3-三唑衍生物 II)。

[00247] 无定形 1,2,3-三唑衍生物 II/聚乙烯吡咯烷酮喷雾干燥中间体制备如下:

[00248] 将聚乙烯吡咯烷酮(Plasdone® K-29/32、PVP)加入到预混合的二氯甲烷、乙醇和水的溶剂混合物中, 搅拌至得到溶液。然后向上述溶液中加入 1,2,3-三唑衍生物 II, 继续搅拌该混合物直至 1,2,3-三唑衍生物 II 完全溶解。然后将该溶液通过预热的喷雾干燥器喷嘴, 得到 1,2,3-三唑衍生物 II/聚乙烯吡咯烷酮喷雾干燥粉末。然后将该粉末在流化床干燥器中再次干燥以除去溶剂, 得到用于胶囊生产的 1,2,3-三唑衍生物 II/聚乙烯吡咯烷酮喷雾干燥中间体(SDI)。将 1,2,3-三唑衍生物 II/聚乙烯吡咯烷酮喷雾干燥中间体与其它赋形剂(即二氧化硅、月桂基硫酸钠、淀粉羟乙酸钠、碳酸钙和硬脂酸镁)干法制粒得到通用储备颗粒(25% w/w 的 1,2,3-三唑衍生物 II)。所有胶囊强度均采用通用储备颗粒制备。然后将储备颗粒填入适当大小的胶囊。

[00249] 表 A 列出了包含稳定无定形 1,2,3-三唑衍生物 II 的胶囊 (10 mg、25 mg、50 mg 和 75 mg) 的组成。

表 A 1,2,3-三唑衍生物胶囊的组成

组分	参 照 标准	功能	分量/单位剂量			
			10 mg ^b	25 mg ^b	50 mg ^b	75 mg ^c
1,2,3-三唑衍生物 II/聚 乙烯吡咯烷酮喷雾干 燥中间体 ^a	-	活性成分	25.0 mg	62.50 mg	125.00 mg	187.50 mg
二氧化硅	NF	填充剂/助流剂	7.6 mg	19.00 mg	38.00 mg	57.00 mg
碳酸钙	USP	填充剂/助流剂	4.9 mg	12.25 mg	24.50 mg	36.75 mg
淀粉羟乙酸钠	NF	崩解剂	2.0 mg	5.00 mg	10.00 mg	15.00 mg
月桂基硫酸钠	NF	溶 出 增 强 剂 (Dissolution enhancer)	0.3 mg	0.75 mg	1.50 mg	2.25 mg

硬脂酸镁	NF	润滑剂	0.2 mg	0.50 mg	1.00 mg	1.5 mg
总重量	-	-	40.0 mg	100.00 mg	200.00 mg	300.00 mg
胶囊	-	-	一个 胶囊	一个胶 囊	一个胶 囊	一个胶 囊

^a 1,2,3-三唑衍生物 II/聚乙烯吡咯烷酮喷雾干燥中间体(SDI)的组成为 40% 1,2,3-三唑衍生物 II/60% 聚乙烯吡咯烷酮(w/w)。通过将 SDI 与赋形剂混合用干法制粒制备通用储备颗粒(25 % w/w 的 1,2,3-三唑衍生物 II)。通过将所需填充重量装入#0 或 00 号胶囊得到不同的剂量/效价。

^b 灰色不透明#0 胶囊

^c 灰色不透明#00 胶囊

实施例 25

前面实施例中制备的晶型的研究

1. X-射线粉末衍射(PXRD)数据通过 Bruker D 8 Advance 衍射仪(Karlsruhe, Germany)获取, 其装有在 40KV 和 40mA 管负荷下操作的单色的(monochomated) CuK α 源。所采用的分散系统、防散射和接收狭缝分别为 1.0、1.0 和 0.1mm。用固定耦合扫描模式(locked coupled scan mode)(步长(step size)0.05°; 扫描速度 0.4 s/步)从 5-40° 2 θ 扫描样品。

2.也可用 Bruker GADDS(General Area Detector Diffraction System)手册来获取 X-射线粉末衍射(PXRD)数据。将粉末样品置于直径为 1 mm 或更小的薄壁玻璃毛细管中; 数据收集期间转动毛细管。样品检测器间距为 15 cm。辐射为 Cu K α ($\lambda = 1.5418$ Ang)。收集 $3 < 2\theta < 35^\circ$ 样品暴露时间至少为 1800 秒的数据。

3. 所有模拟 PXRD 图由在室温下的修正的晶体结构原子坐标采用 JPOWD 软件计算(JPOWD. Powder Diffraction Simulation and Structure Display. Materials Data Inc., Livermore, California, USA, 2000)。

4. 单晶 X-射线数据在装有石墨-单色的 Cu K α 辐射($\lambda = 1.54056$

Å)的 Bruker SMART 2K CCD 衍射仪上收集。在 2θ 范围采用晶体-检测器间距为 4.98 cm 的 ω 扫描模式来收集全数据集(full data set)。经验吸收校正采用与衍射仪相关的 SADABS 惯例(Bruker AXS, 1998, SMART 和 SAINTPLUS. Area Detector Control and Integration Software, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA, 1998)。最终的晶胞参数采用全数据集确定。

5. 通过直接法解出所有结构, 通过全矩阵最小二乘法技术采用 SHELXTL(Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Version 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.)修正。

6. 所得原子参数(坐标和温度因素)通过全矩阵最小二乘法修正。在修正中被最小化的函数为 $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ 。R 被定义为 $\sum ||F| - |F|| / \sum |F_o|$, 而 $R_w = [\sum w|F_o| - |F_c|]^2 / \sum w |F_o|^2]^{1/2}$, 其中 w 为以实测强度中的误差为基础的适当的权重函数。在修正的所有阶段检测了差异图(Difference maps)。氢原子被引入到具有各向同性温度因素的理想化位置。

7. 表 1 和 2 中列出了包括在不对称单位中的晶胞常数、空间群和原子坐标的本发明 N-1 晶型的晶体数据。在 Stout & Jensen, "X-Ray Sfructure Determination: A Practical Guide", (MacMillian, 1968)中可发现单晶分析所用技术的详细说明。

8. 差示扫描量热法(DSC)实验在 TA Instruments™ model Q1000 上年。将样品(约 2-6 mg)在带有钉洞的开放铝盘或密封盘中称重并精确记录, 记录至百分之一毫克, 然后转移到 DSC 中。在室温-300℃之间以 10℃/min 的加热速率收集数据。绘制吸热峰向下的曲线图。

9. 热重量分析(TGA)实验 TA Instruments™ model Q500 上进行。将样品(约 10-30 mg)置于预先去了皮重的铂盘中。精确测定样品的重量, 用仪器记录至千分之一毫克(a thousand of a milligram)。将熔炉用氮气以 100 mL/min 清洗。在室温-300℃之间以 10℃/min 的加热速度收集数据。

10. 吸湿等温线 在 VTI SGA- 100 Symmetric Vapor Analyzer 采用约 10 mg 样品来收集。将样品在 60℃ 下干燥直至连续 10 分钟得到的失重速率为 0.0005 wt %/min。在 25℃ 和 3 或 4、5、15、25、35、45、50、65、75、85 和 95% RH 下测试样品。当连续 35 分钟的速率为 0.0003 wt %/min 或最大 600 分钟(a maximum of 600 minutes), 在每个 RH 达到平衡。

表 1

1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型的单晶数据和结构解析

经验式	$C_{22}H_{18}F_1N_7O_3$	
分子量	447.43	
温度	293(2) K	
波长	1.54178 Å	
晶系, 空间群	单晶, C2/c	
晶胞尺寸	$a = 39.2481(14) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.5577(2) \text{ Å}$	$\beta = 122.399(4)^\circ$
	$c = 21.8072(10) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
体积	$4016.3(3) \text{ Å}^3$	
Z, 计算密度	8, 1.480 Kg/m ³	
吸收系数	0.918 mm^{-1}	
晶体大小	$0.25 \times 0.05 \times 0.02 \text{ mm}$	
数据收集的 θ 范围	$2.67 \text{ to } 60.40^\circ$	

[00250] 表 2 中列出了 1,2,3-三唑衍生物 II 的 N-1 晶型的原子分数坐标

表 2

原子坐标($\times 10^4$)和各向同性置换参数(equivalent isotropic displacement parameters)($\text{Å}^2 \times 10^3$)。U(eq)定义为正交化 U_{ij} 张量迹(trace)的三分之一。

	x	y	z	U(eq)
O(1)	5444(1)	-432(9)	3445(2)	67(1)
O(2)	5456(1)	993(7)	4862(2)	56(1)
O(3)	3827(1)	6741(12)	1978(3)	114(2)
N(1)	6607(1)	2448(8)	4493(2)	45(1)
N(2)	6700(1)	7748(8)	5605(3)	50(1)
N(3)	7232(1)	6128(8)	5563(2)	42(1)
N(4)	7408(1)	4199(8)	5474(3)	56(1)
N(5)	7788(1)	4753(9)	5745(3)	55(1)
N(6)	4959(2)	2636(10)	3810(3)	64(2)
N(7)	4293(2)	5667(13)	3089(3)	96(2)
F(1)	5666(1)	6028(6)	4842(2)	65(1)
C(1)	6257(2)	1249(10)	4093(3)	42(1)
C(2)	6558(2)	4283(9)	4866(3)	39(1)
C(3)	6817(2)	6046(10)	5328(3)	44(1)
C(4)	6311(2)	7685(11)	5420(3)	54(2)
C(5)	6048(2)	5980(10)	4996(3)	46(2)
C(6)	6159(2)	4181(10)	4692(3)	41(1)
C(7)	5973(2)	2191(10)	4214(3)	41(1)
C(8)	7846(2)	7025(12)	5999(3)	58(2)
C(9)	7499(2)	7938(11)	5889(3)	56(2)
C(10)	5578(2)	1128(11)	3916(3)	47(2)
C(11)	5323(2)	1688(10)	4246(3)	47(2)
C(12)	4820(3)	3682(18)	3094(5)	117(4)
C(13)	4618(2)	5763(19)	2945(5)	123(4)
C(14)	4444(3)	4810(20)	3842(5)	122(4)
C(15)	4649(2)	2648(14)	3988(4)	80(2)
C(16)	3917(2)	6071(12)	2578(4)	61(2)
C(17)	3590(2)	5667(11)	2728(3)	49(2)

	x	y	z	U(eq)
C(18)	3509(2)	7309(12)	3101(4)	70(2)
C(19)	3179(2)	6970(15)	3168(4)	77(2)
C(20)	2942(2)	5019(18)	2868(4)	81(2)
C(21)	3022(2)	3372(14)	2494(4)	76(2)
C(22)	3349(2)	3710(12)	2431(4)	68(2)
H(1N)	6827	2124	4513	70(20)
H(1A)	6213	-24	3782	50
H(4A)	6221	8889	5597	65
H(8A)	8091	7845	6218	70
H(9A)	7455	9460	6010	67
H(12A)	5053	3938	3058	140
H(12B)	4647	2519	2725	140
H(13A)	4503	6161	2438	148
H(13B)	4805	7033	3236	148
H(14A)	4622	6017	4187	147
H(14B)	4217	4613	3901	147
H(15A)	4456	1382	3715	96
H(15B)	4775	2283	4500	96
H(18A)	3674	8648	3309	84
H(19A)	3122	8087	3419	93
H(20A)	2722	4787	2915	97
H(21A)	2857	2035	2284	91
H(22A)	3405	2585	2182	82

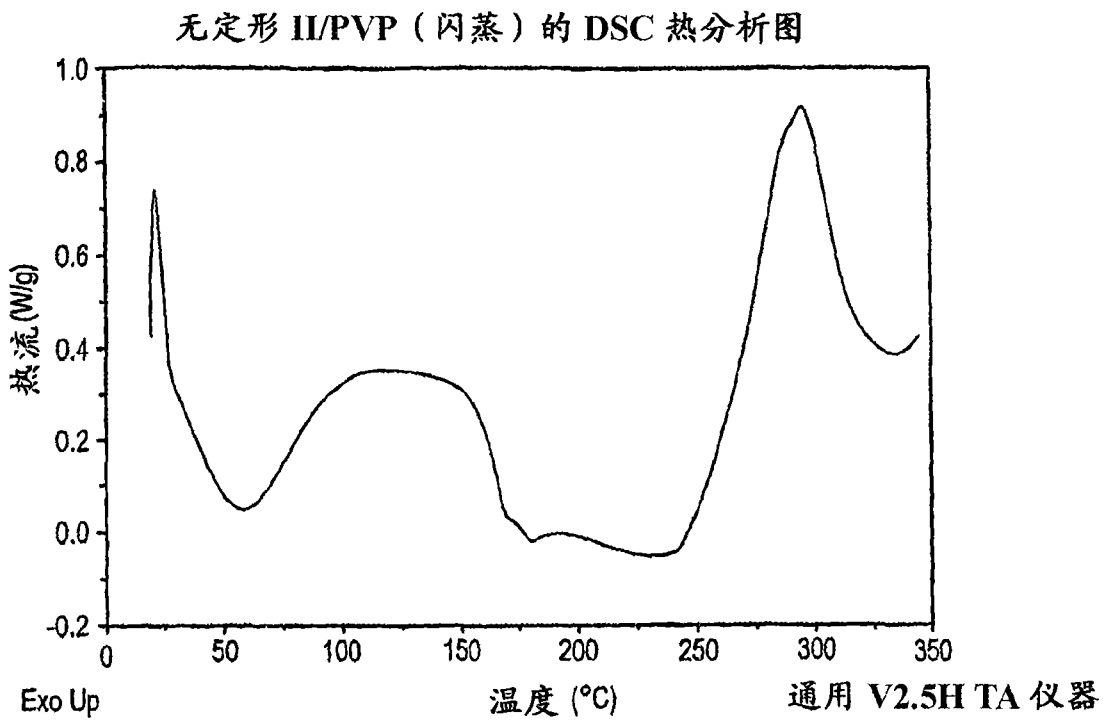


图 1

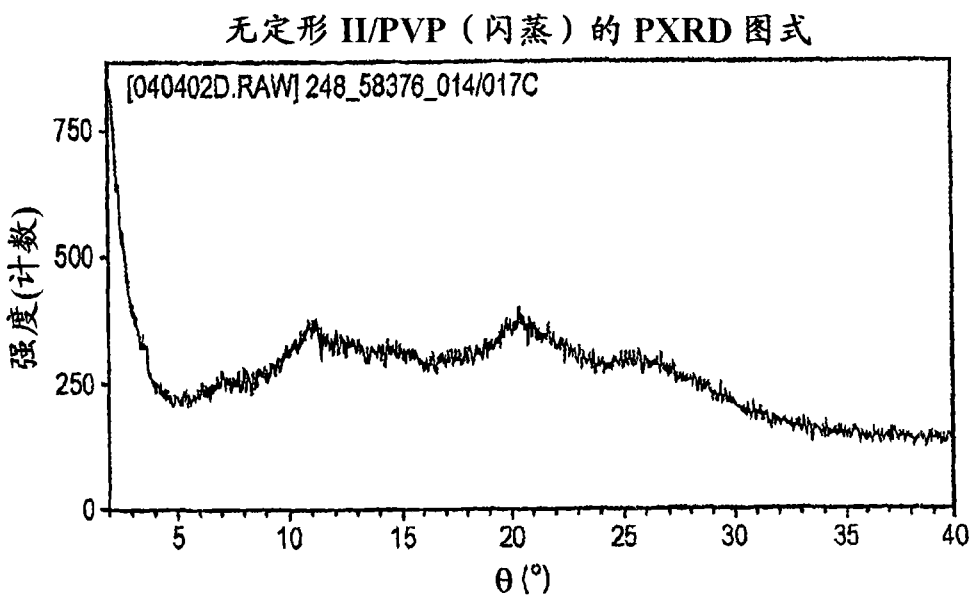


图 2

喷雾干燥的无定形 II/PVP-K30 (SDI) 的 PXRD 图式

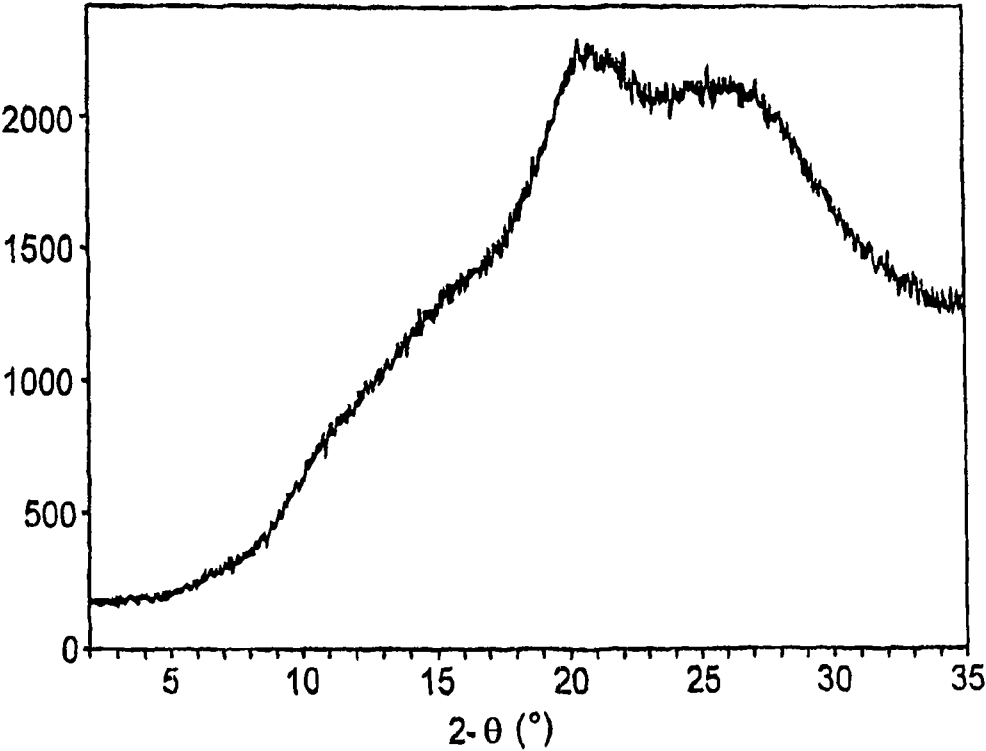


图 3

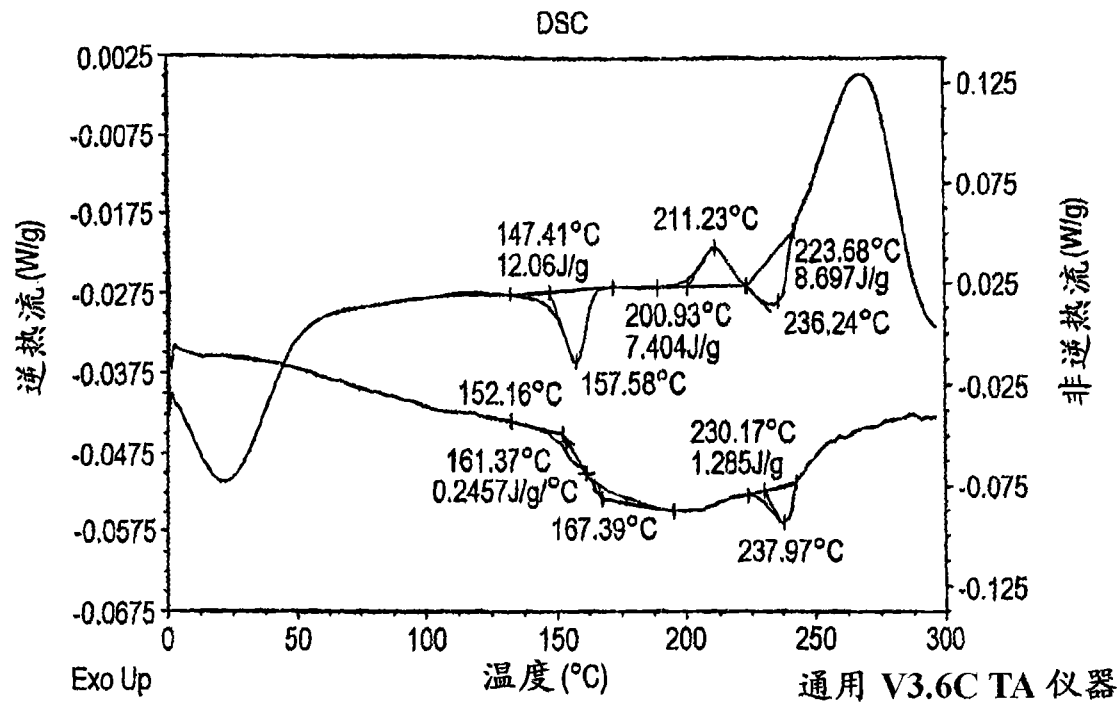


图 4a

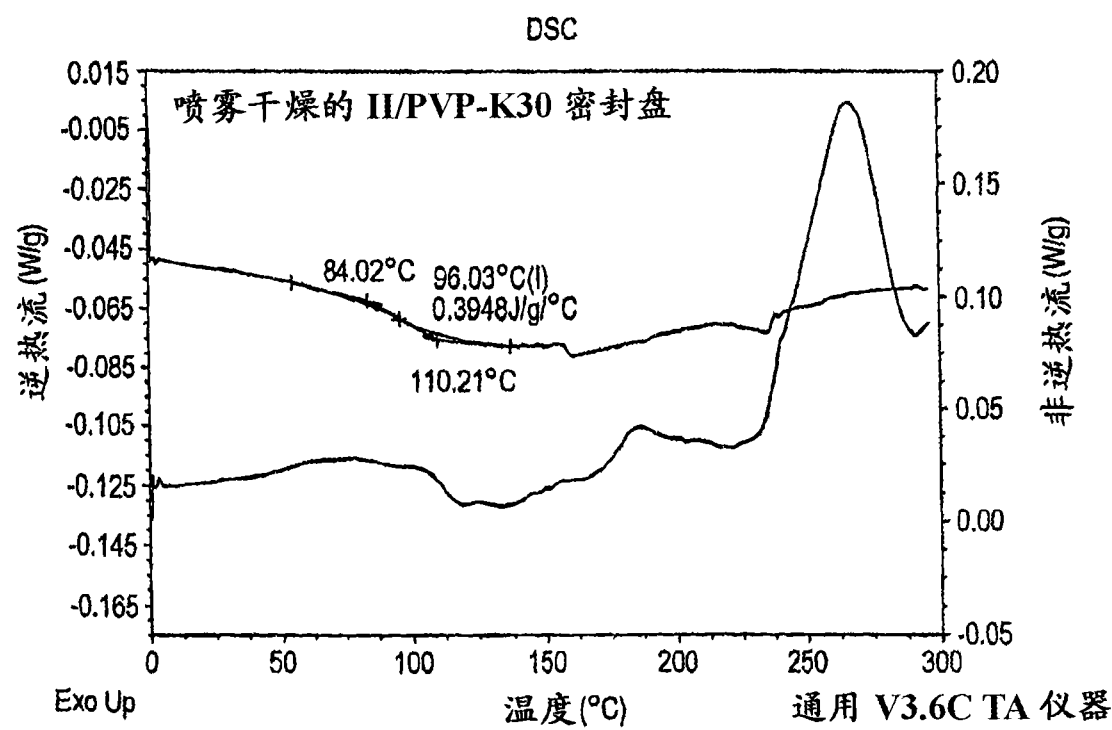


图 4b

喷雾干燥法制备的无定形 II/PVP K30 的经调节的 DSC 曲线

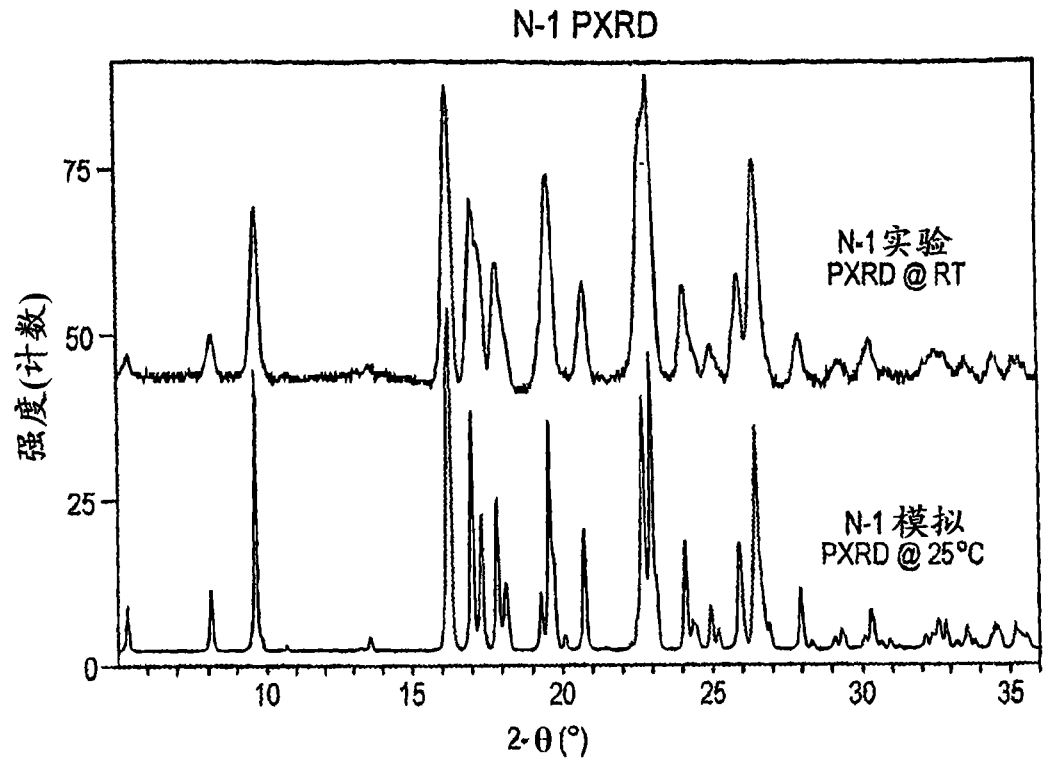


图 5

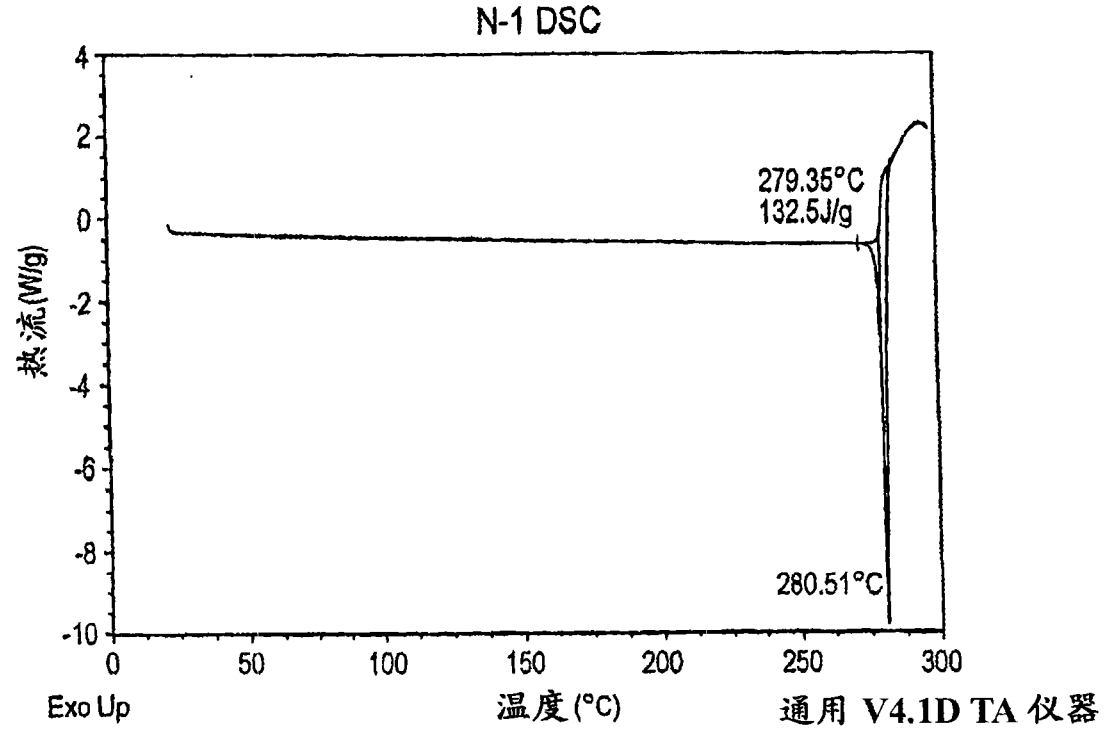


图 6

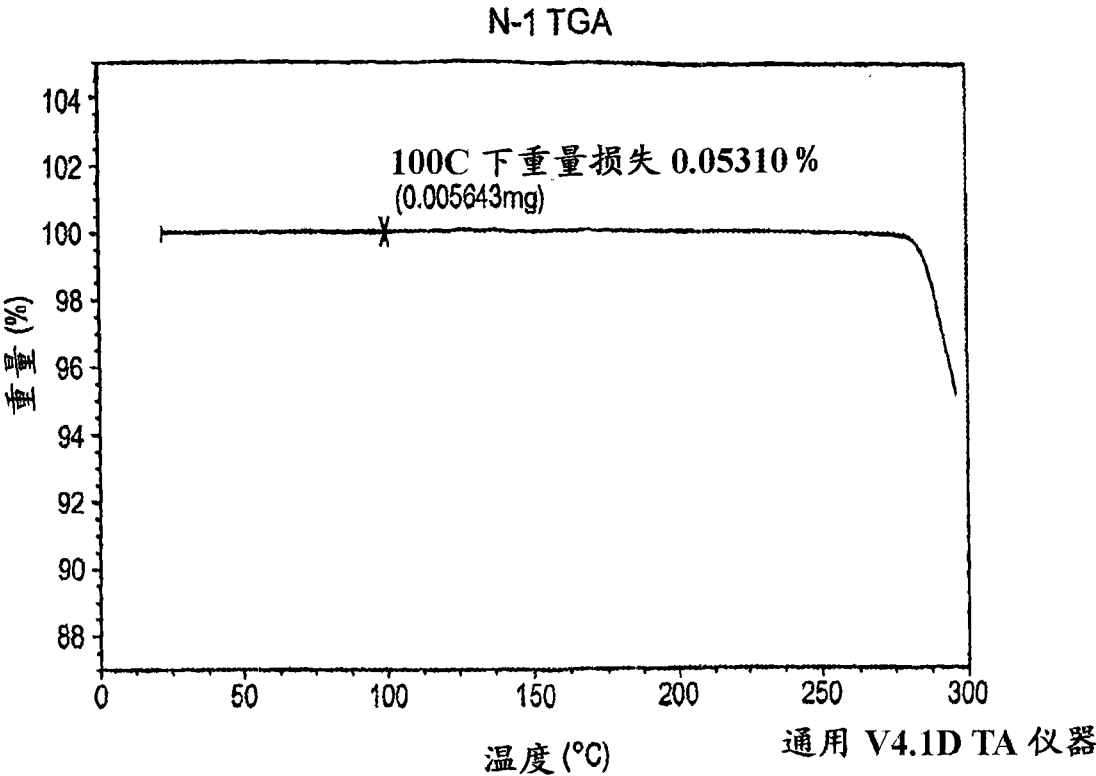


图 7

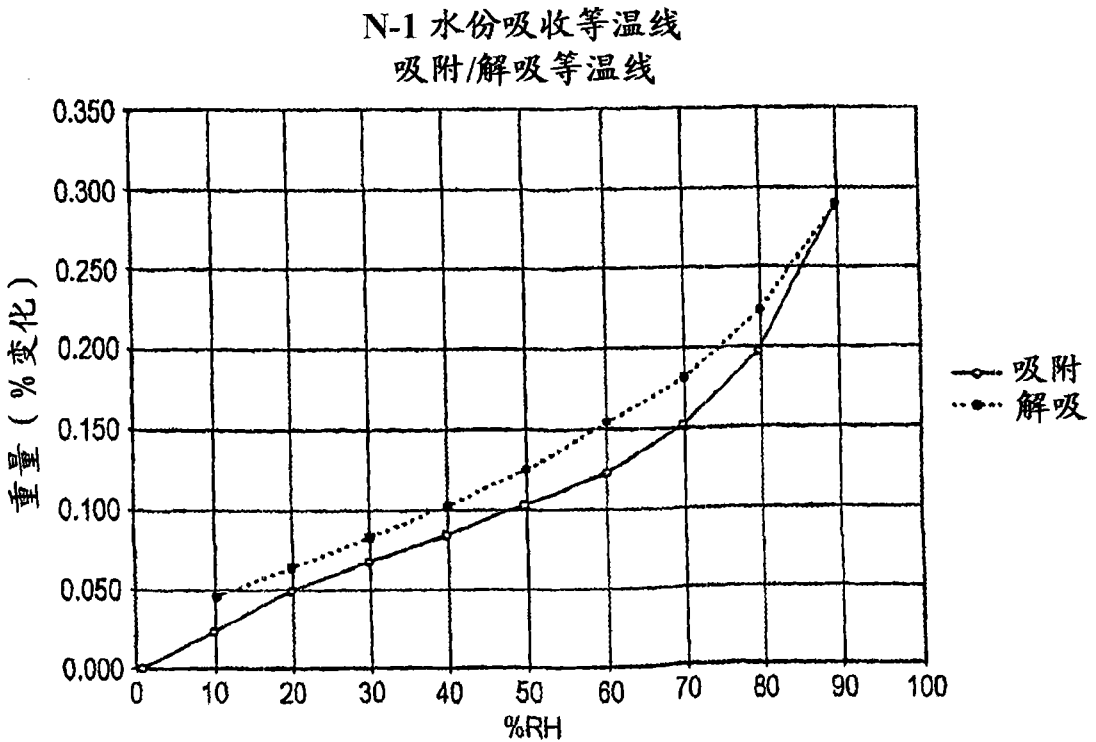


图 8