(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116354939 A
(43)申请公布日 2023.06.30

(21)申请号 202310263681.X

(22)申请日 2018.03.29

(30)优先权数据
62/478,789 2017.03.30 US

(62)分案原申请数据
201880022423.X 2018.03.29

(71)申请人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 张艳蕾 M•A•加莱拉

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 403/12(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图2页

(54)发明名称

一种化合物的结晶形式

(57)摘要

公开了6-(环丙烷甲酰氨基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺的结晶形式A。形式A为纯净的结晶形式。公开了形式A的表征数据。

CN 116354939 A

1.6-(环丙烷甲酰氨基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺的结晶形式A。

2.根据权利要求1所述的结晶形式,其特征在于以下的至少一种:

(i)晶胞参数,其基本上等于以下:

$a = 8.90 \pm 0.05$ Å

$b = 10.48 \pm 0.05$ Å

$c = 11.34 \pm 0.05$ Å

α=96.7±0.5°

β=90.8±0.5°

γ=100.4±0.5°

空间群:P-1

每个晶胞的分子(Z):2

其中,所述化合物(I)形式A的晶胞参数是在约25℃的温度测量的;

(ii)粉末X射线衍射谱图,其包含4个或以上选自以下的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å):7.8±0.2;8.7±0.2;10.1±0.2;12.0±0.2;12.4±0.2;13.0±0.2;15.8±0.2;18.9±0.2;19.3±0.2;和20.4±0.2,其中,所述形式A的粉末X射线衍射谱图是在约25℃的温度测量的;

(iii)观察到的粉末X射线衍射谱图,其基本上如图1所示;或

(iv)在264℃至269℃的范围内吸热。

3.根据权利要求1所述的结晶形式,其特征在于粉末X射线衍射谱图包含5个或以上选自以下2θ值(CuKα λ=1.5418 Å):7.8±0.2;8.7±0.2;10.1±0.2;12.0±0.2;12.4±0.2;13.0±0.2;15.8±0.2;18.9±0.2;19.3±0.2;和20.4±0.2,其中,所述形式A的粉末X射线衍射谱图是在约25℃的温度测量的。

4.根据权利要求1所述的结晶形式,其特征在于粉末X射线衍射谱图包含10.1±0.2和15.8±0.2的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å);且包含3个或以上选自以下的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å):7.8±0.2;8.7±0.2;12.0±0.2;12.4±0.2;13.0±0.2;15.8±0.2;18.9±0.2;和19.3±0.2,其中,所述形式A的粉末X射线衍射谱图是在约25℃的温度测量的。

5.根据权利要求1所述的结晶形式,其特征在于(i)粉末X射线衍射谱图包含10.1±0.2和15.8±0.2的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å),其是在约25℃的温度测量的;和(ii)在264℃至269℃的范围内吸热。

6.根据权利要求1所述的结晶形式,其特征在于(i)粉末X射线衍射谱图包含10.1±0.2和15.8±0.2的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å),其是在约25℃的温度测量的;和(ii)差示扫描量热法(DSC)热谱图基本上如图2所示。

7.根据权利要求1所述的结晶形式,其基本上由形式A构成。

8.根据权利要求1所述的结晶形式,其中所述形式A为基本上纯净的形式。

9.一种组合物,其包含6-(环丙烷甲酰氨基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三

唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺,其中至少95重量%的所述6-(环丙烷甲酰氨基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺为结晶形式A。

一种化合物的结晶形式

[0001] 本申请是中国申请号为201880022423.X、发明名称为“6-(环丙烷甲酰氨基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-D3)哒嗪-3-甲酰胺的晶体形式”且申请日为2018年3月29日的专利申请(PCT申请号为PCT/US2018/025114)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

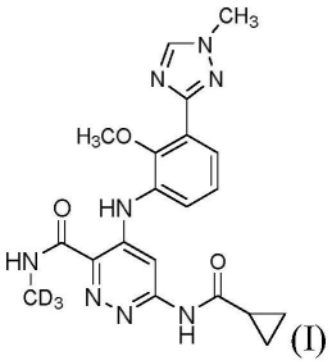
[0003] 本申请要求保护于2017年3月30日提交的美国临时申请62/478,789的权益,其全部公开内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明一般涉及6-(环丙烷甲酰氨基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺的结晶形式。

背景技术

[0005] 所述化合物,6-(环丙烷甲酰氨基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺,具有式(I)的结构:

[0006] 

[0007] 并在本文中称其为“化合物(I)”。化合物(I)如美国专利9,505,748B2中的实施例52所公开,该专利被转让给本受让人。美国专利9,505,748B2还公开了使用化合物(I)的治疗方法。

[0008] 化合物(I)是目前正在临床试验中的、用于治疗自身免疫和自身炎性疾病(例如银屑病(psoriasis)、银屑病性关节炎(psoriatic arthritis)、狼疮(lupus)、狼疮性肾炎(lupus nephritis)、修格兰氏综合征(Sjögren's syndrome)、炎性肠病(inflammatory bowel disease)、克罗恩病(Crohn's disease)和强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis))的Tyk2抑制剂。

[0009] 在合成目标用于药物用途的化合物时,为了提供药物制剂形式的所述化合物,有必要在合成过程完成时和在进一步加工以前,分离和提纯所述化合物。所述分离和提纯步骤可以组合的或分开的连续步骤进行,在从反应混合物的其它组分中分离和/或在进行提纯以从分离的化合物样品中除去杂质的过程中,这些步骤以最小的收率损失提供作为纯净固体的所述化合物。

[0010] 期望提供可从分离和/或提纯步骤可再现地产生的固体形式。

[0011] 此外，期望以固体形式分离所述经提纯的化合物，该固体形式在一系列存储条件下(例如在不同的温度和湿度条件下)在物理和化学上是稳定的。

[0012] 此外，还期望提供适合于额外加工的固体形式的所述化合物，例如在该加工中可将其转化成其它固体形式，例如无定形形式。

[0013] 更进一步，期望提供固体形式的化合物，其在溶剂/溶液中具有足够的溶解度以允许制备其它固体形式。

[0014] 本申请人已发现化合物(I)的结晶形式，其令人惊奇地提供在一系列存储条件下为物理和化学稳定的固体形式的化合物(I)。

[0015] 此外，本申请人发现一种化合物(I)的结晶形式，其令人惊奇地提供在一定的储存条件下为物理和化学稳定的固体形式的化合物(I)，并且可对其进行额外的加工，例如，在加工中将其转换为其它固体形式，例如无定形形式。

[0016] 此外，本申请人发现一种化合物(I)的结晶形式，其令人惊奇地提供在一定的储存条件下为物理和化学稳定的固体形式的化合物(I)，并且可对其进行额外的加工，例如，在加工中将其转换为其它固体形式，例如无定形形式，并且该固体形式在溶剂/溶液中具有足够的溶解度以允许制备其它固体形式。

[0017] 本发明也涉及其它重要方面。

发明内容

[0018] 本发明提供化合物(I)的结晶形式A。本文中用以表征特定形式的名称，例如“形式A”等，不应被视为对具有相似或相同的物理和化学特性的任何其它物质进行限制，而应理解为，该命名仅为应根据本文还介绍的特征信息来解释的标识符。

[0019] 附图简述

[0020] 图1示出了所观察的化合物(I)的结晶形式A的粉末X射线衍射谱图(CuKα，$\lambda = 1.54178$ Å，在T＝25℃)。

[0021] 图2示出了化合物(I)的结晶形式A的差示扫描量热法(DSC)热谱图。

[0022] 图3示出了所述化合物(I)形式A的热重分析(TGA)热谱图。

[0023] 图4示出了在25℃测量的化合物(I)形式A的水分吸附等温线。

[0024] 发明详述

[0025] 通过阅读以下详细描述，本领域普通技术人员可更容易地理解本发明的特征和优点。应当理解的是，出于明确性的原因，在分开的实施例的上下文中，在上文、下文描述的本发明的某些特征也可组合以形成单个实施例。相反，出于简洁性的原因，在单个实施例的上下文中描述的本发明的各种特征也被组合以形成其子组合。

[0026] 本文中用来表征特定形式的名称，例如“形式A”等，仅为根据本文中所提供的表征信息进行解释的标识符，并且其不应受限制以排除具有相似或相同物理和化学特性的任何其它物质。

[0027] 本文阐述的定义优先于通过引用并入本文的任何专利、专利申请和/或专利申请出版物中阐述的定义。

[0028] 所有表示成分的量、重量百分比、温度等的数字均以“约”开头，应理解其仅为近似

值,因此可使用高于或低于所指定的数字的微小变化来达到基本上与所指定的数字相同的结果。因此,除非相反地指明,否则以单词“约”开头的数字参数是近似值,其可取决于试图获得的期望特性而变化。至少,即使并非试图将等同原则的应用限制为权利要求的范围,也应至少根据所报告的有效数字的数目并通过应用普通的舍入技术来解释各个数字参数。

[0029] 所有测量都受到实验误差的影响并在本发明的精神之内。

[0030] 如本文所用,“多晶型”表示具有相同化学结构但形成晶体的分子和/或离子具有不同空间排列的晶体形式。

[0031] 如本文所用,“无定形”表示非结晶分子和/或离子的固体形式。无定形固体不会显示出具有尖锐最大值的确定性X射线衍射谱图。

[0032] 如本文所用,当关于结晶形式使用“基本上纯净”时,其意指基于所述化合物的重量的具有纯度大于90重量%、包括大于90、91、92、93、94、95、96、97、98和99重量%的的化合物,并且也包括等于约100重量%的化合物(I)。剩余的材料包含由其制备而产生的其它形式的所述化合物和/或反应杂质和/或加工杂质。例如,化合物(I)的结晶形式可被认为是基本上纯净的,因为它具有大于90重量%的纯度,如通过目前在本领域中已知和普遍接受的方法所测量的,其余小于10重量%的材料包含无定形和/或其它形式的化合物(I)和/或反应杂质和/或加工杂质。

[0033] 如本文所用,粉末X射线衍射(PXRD)谱图“包含”从指定的一组峰中选择的多个峰时,旨在包括具有其它峰的PXRD谱图,这些其它峰不包括在所述指定的一组峰中。例如,包含4个或以上,优选5个或以上选自以下的2θ值:A、B、C、D、E、F、G和H的PXRD谱图,旨在包括具有以下的PXRD谱图:(a)4个或以上,优选5个或以上的选自以下的θ值:A、B、C、D、E、F、G和H;和(b)0个或以上非峰A、B、C、D、E、F、G和H之一的峰。

[0034] 反应杂质和/或加工杂质的存在可通过本领域已知的分析技术来确定,例如,色谱、核磁共振光谱、质谱和/或红外光谱。

[0035] 如本文所用,所述晶胞参数“各个晶胞的分子”表示晶胞中化合物(I)的分子个数。

[0036] 实施例(I)的形式A

[0037] 在一个实施方案中,化合物(I)作为含有形式A的结晶材料提供所述化合物(I)的结晶形式A为纯净的结晶形式。

[0038] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于晶胞参数约等于以下:

[0039] $a = 8.90 \pm 0.05$ Å

[0040] $b = 10.48 \pm 0.05$ Å

[0041] $c = 11.34 \pm 0.05$ Å

[0042] $\alpha = 96.7 \pm 0.5^\circ$

[0043] $\beta = 90.8 \pm 0.5^\circ$

[0044] $\gamma = 100.4 \pm 0.5^\circ$

[0045] 空间群:P-1

[0046] 各个晶胞的分子(Z):2

[0047] 晶胞体积$= 1032 \pm 10$ Å^3

[0048] 计算密度1.369g/cm^3

[0049] 其中在约25℃的温度测量所述化合物(I)形式A的晶胞参数。

[0050] 表1

[0051] 化合物(I)形式A

[0052] 挑选出的PXRD 2θ值(CuKα λ=1.5418 Å)

[0053]

7.8±0.2	8.6±0.2	10.1±0.2	10.9±0.2	12.0±0.2	12.3±0.2	12.6±0.2
13.0±0.2	14.0±0.2	14.4±0.2	14.7±0.2	15.8±0.2	17.3±0.2	18.3±0.2
18.8±0.2	19.3±0.2	19.8±0.2	20.4±0.2	21.5±0.2	22.0±0.2	23.1±0.2
23.7±0.2	24.2±0.2	25.3±0.2	26.2±0.2	27.2±0.2	28.2±0.2	29.1±0.2
29.7±0.2	30.2±0.2	30.8±0.2	31.4±0.2	-	-	-

[0054] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于粉末X射线衍射谱图包含4个或以上选自以下的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å):7.8±0.2;8.7±0.2;10.1±0.2;12.0±0.2;12.4±0.2;13.0±0.2;15.8±0.2;18.9±0.2;19.3±0.2;和20.4±0.2,其中在约25℃的温度测量所述形式A的PXRD谱图;

[0055] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于粉末X射线衍射谱图包含5个或以上选自以下的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å):7.8±0.2;8.7±0.2;10.1±0.2;12.0±0.2;12.4±0.2;13.0±0.2;15.8±0.2;18.9±0.2;19.3±0.2;和20.4±0.2,其中在约25℃的温度测量所述形式A的PXRD谱图;

[0056] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于粉末X射线衍射谱图包含6个或以上选自以下的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å):7.8±0.2;8.7±0.2;10.1±0.2;12.0±0.2;12.4±0.2;13.0±0.2;15.8±0.2;18.9±0.2;19.3±0.2;和20.4±0.2,其中在约25℃的温度测量所述形式A的PXRD谱图;

[0057] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于粉末X射线衍射谱图包含10.1±0.2和15.8±0.2的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å);以及3个或以上选自以下的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å):7.8±0.2;8.7±0.2;12.0±0.2;12.4±0.2;13.0±0.2;15.8±0.2;18.9±0.2;和19.3±0.2,其中在约25℃的温度测量所述形式A的PXRD谱图。

[0058] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于(i)粉末X射线衍射谱图包含所述10.1±0.2和15.8±0.2的2θ值(CuKα λ=1.5418 Å);在约25℃的温度测量;和(ii)在264℃至269℃的范围内吸热。

[0059] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于测量的粉末X射线衍射谱图基本上如图1所示。

[0060] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于在264℃至269℃的范围内吸热。

[0061] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于差示扫描量热法(DSC)热谱图基本上如图2所示。

[0062] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于(i)粉末X射线衍射谱图包含在约25℃的温度测量的10.1±0.2和15.8±0.2的2θ值(CuKαλ=1.5418 Å);和(ii)差示

扫描量热法(DSC)热谱图,其基本上与图2所示的一致。

[0063] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A的特征在于,在加热到约150℃时,热重分析(TGA)热谱图中形式A样品的重量损失小于0.2%。

[0064] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A显示出基本上如图3所示的热重分析(TGA)热谱图。

[0065] 在一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式A显示出基本上如图4所示的水分吸附等温线。

[0066] 在另一个更进一步的实施方案中,化合物(I)的结晶形式A为基本上纯净的。

[0067] 在另一个实施方案中,化合物(I)的结晶形式基本由形式A构成。该实施方案的结晶形式可包含基于该结晶形式重量的至少约90重量%,优选至少约95重量%,更优选至少约99重量%的化合物(I)形式A。

[0068] 一个实施方案提供一种组合物,其包含6-(环丙烷甲酰氨基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺,其中至少95重量%,优选至少97重量%,更优选至少99重量%的所述6-(环丙烷甲酰氨基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺为结晶形式A。

[0069] 可通过多种方法来制备结晶形式,包括例如在适当的溶剂中结晶或重结晶、升华、从熔体生长、由另一相进行的固态转变、从超临界流体中结晶以及射流喷射。用于从溶剂混合物中结晶或重结晶出结晶形式的技术包括例如蒸发溶剂、降低所述溶剂混合物的温度、将分子和/或盐的过饱和溶剂混合物进行种晶、将溶剂混合物冷冻干燥以及向溶剂混合物中添加抗溶剂(反溶剂)。可采用高通量结晶技术来制备包括多晶型的结晶形式。

[0070] 药物的晶体,包括多晶型物、制备方法和药物晶体的表征,在Solid-State Chemistry of Drugs,S.R.Byrn,R.R.Pfeiffer,and J.G.Stowell,2nd Edition,SSCI,West Lafayette,Indiana(1999)中讨论。

[0071] 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,例如所述化合物的溶解度、结晶技术和所述溶剂的蒸气压。可采用溶剂的组合,例如,可将所述化合物溶解在第一溶剂中以得到溶液,然后添加抗溶剂以降低该化合物在该溶液中的溶解度并得到晶体的形成。抗溶剂为该化合物在其中具有低溶解度的溶剂。

[0072] 在一种制备晶体的方法中,将化合物悬浮和/或搅拌于适合的溶剂中,以得到可被加热而促进溶解的浆液。如本文所用的术语“浆料”意指所述化合物的饱和溶液,该溶液也可含有额外量的所述化合物,以在给定温度获得所述化合物和溶剂的非均相混合物。

[0073] 可将晶种添加至任何结晶混合物中以促进结晶。可采用种晶来控制特定多晶型物的生长或控制所述结晶产物的粒度分布。因此,所需晶种数量的计算取决于可用晶种的大小和平均产品颗粒的所需大小,例如,如在“Programmed Cooling of Batch Crystallizers,”J.W.Mullin and J.Nyvlt,Chemical Engineering Science,1971,26,369-377中所述。通常,需要小尺寸的晶种,从而有效控制该批次中晶体的生长。小尺寸的晶种可通过大晶体的筛分、研磨或微粉化或溶液的微晶化来产生。应当注意的是,晶体的研磨或微粉化不会导致所需的结晶形式的结晶度发生任何变化(即,变为无定形或另一种多晶型)。

[0074] 可在真空中过滤经冷却的结晶混合物，并可用适合的溶剂(例如，冷的重结晶溶剂)洗涤分离的固体，并在氮气吹扫下干燥，以提供所需的结晶形式。所分离的固体可通过适合的光谱或分析技术进行分析，例如固态核磁共振、差示扫描量热法、粉末X射线衍射等，从而确保形成产物的优选结晶形式。基于结晶过程中最初使用的所述化合物的重量，通常以大于约70重量％的分离产率，优选大于90重量％的分离产率的量生产所得结晶形式。若需要，则可将产品共研磨或通过网筛将该产品除去结块(delump)。

[0075] 可直接从制备化合物(I)的最终过程的反应介质中制备结晶形式。例如，这可通过在最后的加工步骤中采用化合物(I)可从中结晶的溶剂或溶剂混合物来实现。或者，可通过蒸馏或溶剂添加技术获得结晶形式。用于该目的的适合的溶剂包括，例如上述非极性溶剂和极性溶剂，包括质子极性溶剂(例如醇)和非质子极性溶剂(例如酮)。

[0076] 在样品中，一种以上多晶型的存在可通过例如粉末X射线衍射(PXRD)或固态核磁共振光谱等技术来确定。例如，将实验测量的PXRD谱图与模拟的PXRD图进行比较，发现存在额外的峰，可表明该样品中有多个多晶型。可以从单晶X射线数据计算出模拟的PXRD。参见Smith,D.K.,“A FORTRAN Program for Calculating X-ray Powder Diffraction Patterns,”劳伦斯辐射实验室，加利福尼亚州利弗莫尔，UCRL-7196(1963年4月)。

[0077] 可使用各种技术来表征化合物(I)形式A，其操作是本领域普通技术人员熟知的。可使用单晶X射线衍射来表征和区分这些形式，该方法基于在固定分析温度的单晶的晶胞度量。详细的晶胞描述见于Stout&Jensen,X-Ray Structure Determination:A Practical Guide,Macmillan Co.,New York(1968),Chapter 3，其通过引用并入本文。或者，表征结晶结构的另一种方法是通过粉末X射线衍射分析，其中将衍射图谱与代表纯粉末材料的模拟谱图进行比较，二者均在相同的分析温度运行，并表征为一系列2θ值(通常4个或以上)的受试型测量。

[0078] 可使用其它表征所述形式的方法，例如固态核磁共振(ssNMR)、差示扫描量热法、热分析和振动光谱。这些参数也可以组合使用从而表征所述受试型。

[0079] 效用

[0080] 化合物(I)的结晶形式A可用于在合成过程完成时将化合物(I)与其它组分分离；和/或通过一个或一系列结晶步骤提纯化合物(I)。分离和纯化步骤可以组合或作为单独的工艺步骤进行。

实施例

[0081] 现在，将通过以下可行的实施例进一步描述本发明，所述可行实施例是本发明的优选实施方案。除非另有说明，否则所有温度均为摄氏度(℃)。这些实施例是说明性的而不是限制性的，并且应当理解的是，可存在落入由所附权利要求书限定的本发明的精神和范围内的其它实施方案。

[0082] 为了便于参考，在此可使用以下缩写。

[0083] 缩写

[0084]

ACN 或 MeCN	乙腈
AcOH	乙酸
AP	面积百分比
aq.	水溶液
conc.	浓的
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺(许尼希碱)
EDC HCl	1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
equiv.	摩尔当量
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
h	小时
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高压液相色谱
IPA	异丙醇
min	分钟
Me	甲基
NaOH	氢氧化钠
MTBE	甲基叔丁基醚
NMP	正甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
$Pd_2(dba)_3$	三-(二亚苄基丙酮)二钯
Pd/C	钯碳
rt/RT	室温
sat.	饱和的
t-BuOK	叔丁醇钾
THF	四氢呋喃
TsCl	对甲苯磺酰氯

[0085]

XANTPHOS	4,5-双(二苯基膦基)-9,9 二甲基呫吨

[0086] 实施例1:制备化合物(I)的结晶形式A

[0087] 通过Rotovap和超声处理,将6-氯-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺(1.2g)溶于40mL的二噁烷中。在氮气吹扫5分钟后,在仍吹扫的同时,添加0.6g的环丙烷甲酰胺、0.3g的$Pd_2(dba)_3$、0.3g的XANTPHOS和2.1g的Cs_2CO_3。将反应混合物加热至130℃,然后过滤并浓缩,以除去二噁烷。添加甲醇和DCM以溶解该产物,然后添加Celite。将该材料干燥并用ISCO提纯,用纯乙酸乙酯洗脱,且所得

产物从柱中脱离，得到为结晶形式A的化合物(I)(100％纯度)。

[0088] 实施例2:制备化合物(I)的结晶形式A

[0089] 通过在室温(25℃)将2g化合物(I)混合入143mL THF和7mL水中直至化合物(I)完全溶解来制备溶液。将溶液在室温抛光过滤(polish filter)，然后使用Speedvac干燥过夜。在60℃将所得固体悬浮于12mL的EtOAc中，并将所得浆料在60℃老化过夜。过滤该浆料，并用5mL的EtOAc洗涤湿滤饼。在真空炉中，在50-60℃范围内的温度干燥湿滤饼，得到1.5g形式A的化合物(I)(98.3％纯度)。

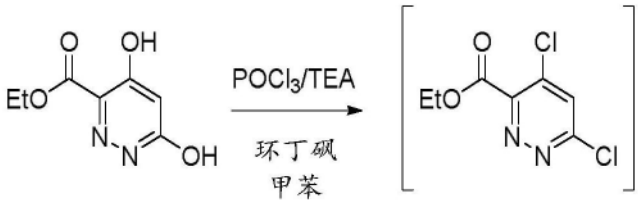
[0090] 实施例3:制备化合物(I)的结晶形式A

[0091] 通过将1.9g 1-甲基咪唑、17mL ACN、3.3g($^2H_3$)甲胺、17.0g的6-环丙烷酰氨基-4-{[2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]氨基}哒嗪-3-羧酸、半锌盐、17mL的ACN和8.5mL的NMP加入34mL的NMP中制备溶液。将溶液加热至65℃。在65℃老化1小时后，将3.3g HOBt和10.3gEDC HCl加入该溶液中开始反应。将该溶液老化15分钟，以允许反应完成，然后添加17mL的ACN。将新形成的浆料在65℃老化30分钟，然后添加17mL的水和51mL的ACN。在2小时内，将该浆料冷却至-10℃，然后老化12小时。过滤冷的浆料，并用51mL的2:1的水:ACN洗涤该结晶固体，随后用51mL的ACN洗涤。在真空炉中，在50-100℃范围内的温度干燥湿滤饼，得到形式A的化合物(I)。

[0092] 实施例4:制备化合物(I)的结晶形式A

[0093] 通过将10g化合物(I)混合入55mL的NMP中，并加热该浆料至70℃直至化合物(I)完全溶解来制备溶液。用62.5-85℃的范围内的批料温度抛光过滤该溶液。将滤液温热至70℃，然后添加30mL的IPA至该批次中。允许该批次回到70℃，此时添加1重量％的化合物(I)晶种。将新形成的浆料在70℃老化1小时，然后在1小时内向该批次中添加60mL的IPA。在3.5小时内，将该浆料冷却至-10℃。在-10℃老化冷的浆料12小时。将冷的浆料过滤，并用2x40mL的IPA洗涤该结晶固体。在真空炉中，在50-100℃范围内的温度干燥湿滤饼，得到8.5g为形式A的化合物(I)(>99.9AP纯度)。合成6-(环丙烷甲酰氨基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d_3)哒嗪-3-甲酰胺

[0094] 步骤1:制备化合物2

[0095] 

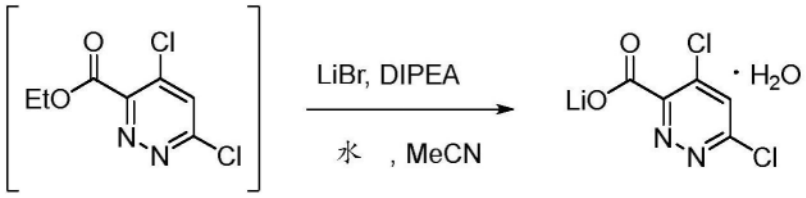
1 2

[0096] 向玻璃衬里的反应器中装入甲苯(0.26kg)、环丁砜(3.4kg)、化合物1(1.0kg)和$POCl_3$(2.7kg)。将该粗品冷却至0℃。装入三乙胺(0.89kg)，并将所得粗品混合物加热至65℃并老化直至反应达到完成。将反应物料冷却至5℃。

[0097] 在单独的反应器中，装入水(7.5kg)并冷却至5℃。将反应物料缓慢添加至水溶液中，保持内部温度低于5℃。使用额外的水(0.5kg)来冲洗该反应器，并协助转移。将所得混合物在5℃搅拌3小时，然后用MTBE萃取三次(3x4.5kg)。用pH 7缓冲水溶液(5.0L/kg，15重量％KH_2PO_4/K_2HPO_4)和水(2.5kg)依次洗涤合并的有机层。在真空中蒸馏该粗品直至总体积

变为约3L/kg。添加ACN(2x 6.3kg)，然后额外地蒸馏回约3L/kg。将该粗品冷却至20℃，得到90-95％产率的化合物2，其为30-36重量％的溶液。

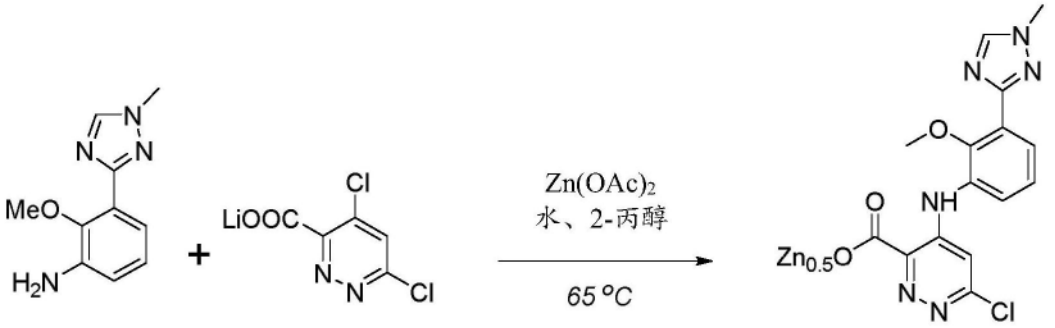
[0098] 步骤2：制备化合物3

[0099] 

2 3

[0100] 在25℃，将ACN(2.7kg)、溴化锂(1.18kg)和水(0.65kg)装入玻璃内衬的反应器中。添加以上制备的化合物2粗品溶液(限量试剂)，然后添加DIPEA(1.82kg)。将所得浆料在25℃搅拌直至反应达到完成。通过过滤分离产物。该粗品固体用ACN(1.6kg)洗涤。在45℃，将滤饼在真空中干燥。化合物3分离，得到98AP和83％产率。

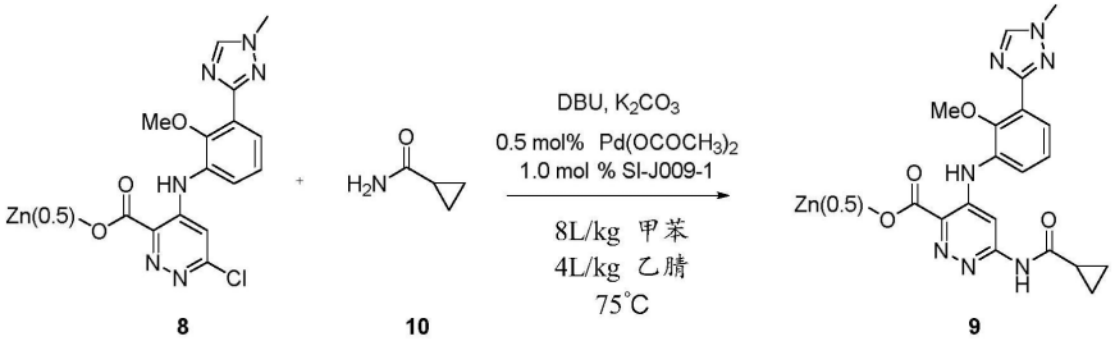
[0101] 步骤3：制备化合物8

[0102] 

7 3 8

[0103] 在25℃，将水(6.0kg，6.0L/kg)和化合物7(1.0kg)装入玻璃内衬的反应器中。添加脱水乙酸锌(1.08kg，1.0当量)，然后添加化合物3(1.28kg，1.20当量)。用2-丙醇(0.79kg，1.0L/kg)和水(1.50kg，1.50L/kg)冲洗反应器管线。将所得均相溶液加热至65℃并老化直至反应达到完成。添加水(7.0kg，7.0L/kg)，并且将该粗品混合物冷却至20℃，并老化30分钟。通过过滤分离产物。依次用水(6.0kg，6.0L/kg)、水(6.0kg，6.0L/kg)、THF(5.3kg，6.0L/kg)和THF(5.3kg，6.0L/kg)洗涤该粗品固体。在70℃、在真空中干燥滤饼。将化合物8分离，得到98AP和94％产率。

[0104] 步骤4：制备化合物9

[0105] 

8 10 9

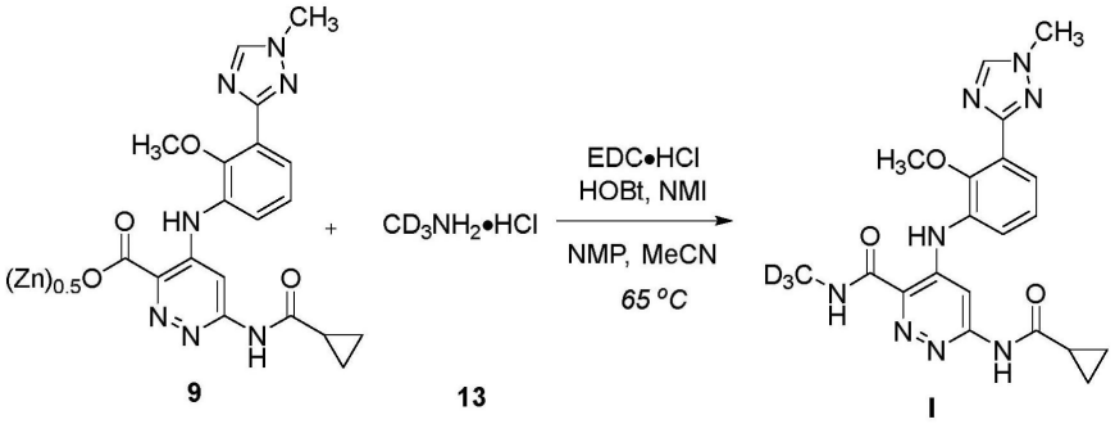
[0106] 用氮气冲洗单独的玻璃内衬的反应器。装入甲苯(0.87kg，1.0L/kg)和MeCN

(0.79kg,1.0L/kg),然后装入(2R)-1-[(1R)-1-[双(1,1-di甲基乙基)膦基]乙基]-2-(二环己基膦基)二茂铁(Josiphos SL-009-01)(14.1g,1.0mol%)和乙酸钯(2.9g,0.5mol%)。用甲苯(0.43kg,0.5L/kg)冲洗反应器管线。将所得预先形成的催化剂溶液保持在氮气下,直到进一步使用。

[0107] 在20℃,将甲苯(3.46kg,4.0L/kg)和ACN(1.57kg,2.0L/kg)装入经氮气冲洗的玻璃内衬的反应器中。添加化合物8(1.00kg),然后添加DBU(0.39kg,1.00当量)。用甲苯(0.43kg,0.5L/kg)冲洗反应器管线。添加化合物10(0.54kg,2.5当量)和K_2CO_3(325目级,0.70kg,2.0当量)至反应混合物中,然后添加甲苯(1.30kg,1.5L/kg)和ACN(0.79kg,1.0L/kg)。将预先形成的催化剂溶液转移至反应混合物中,然后将其加热至75℃并搅拌直至反应达到完成。

[0108] 将反应粗品冷却至20℃。在1小时的时间内,缓慢添加乙酸水溶液(50体积%,4.0kg,4.0L/kg)。然后添加冰乙酸(10.5kg,10.0L/kg)。所得均相溶液用庚烷洗涤两次(2×3.42kg,2×5.0L/kg)。收集底层水层并转移至干净的反应器中。添加水(5.0kg,5.0L/kg),然后添加化合物9晶种(0.01kg,1.0重量%)。在20℃老化该浆料2小时。添加额外的水(2.0kg,2.0L/kg),并将该浆料进一步老化6小时。通过过滤分离产物。该粗滤饼用ACN水溶液(50体积%,4.5kg,5.0L/kg)洗涤,然后用ACN(3.9kg,5.0L/kg)洗涤。在65℃,在真空中干燥滤饼。将化合物9分离,得到98.5AP和84%产率。

[0109] 步骤5:制备所述化合物(I)

[0110] 

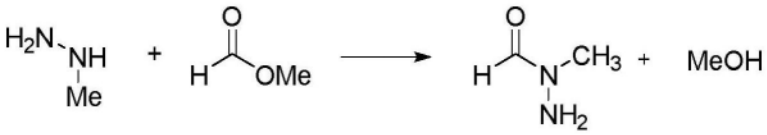
[0111] 将NMP(2.06kg,2.0L/kg)和ACN(0.78kg,1.0L/kg)装入玻璃内衬的反应器中,并在20℃搅拌。将N-甲基咪唑(0.13kg,0.7当量)、化合物13(0.17kg,1.2当量)和化合物9(1.00kg)装入反应混合物.将混合物加热至65℃并老化直至达到均相。向反应混合物中添加20%湿度的HOBt(0.17kg,0.5当量),随后添加EDC HCl(0.54kg,1.4当量)。用ACN(0.78kg,1.0L/kg)洗涤反应器,然后将所得混合物在65℃老化,直至反应达到完成。通过添加水(1.0kg,1L/kg)将反应淬灭,然后用ACN(3.0kg,3L/kg)稀释。在65℃老化反应混合物1小时,然后冷却至0℃,并在0℃额外老化12小时。通过过滤分离产物。该湿滤饼用2:1的水:ACN(2.8kg,3L/kg)洗涤,然后用ACN(2.4kg,3L/kg)洗涤,随后在65℃、在完全真空中干燥。将化合物I分离,得到>99.5%纯度和91%产率。

[0112] 将NMP(6.2kg,6.0L/kg)和化合物I(1.0kg)装入玻璃内衬的反应器中。将该批次加热至70℃形成淡黄色溶液,然后在70℃通过增泽过滤器将该溶液转移至干净的小瓶中。添加2-丙醇(2.4kg,3L/kg),然后添加化合物I晶种(0.005kg,0.005kg/kg)。在老化1小时后,

在2小时内添加(3L/kg/小时)额外的2-丙醇(4.8kg,6L/kg)。在70℃老化该浆料1小时,缓慢冷却至0℃并在0℃额外老化12小时。通过过滤分离产物。用2-丙醇(2x 3.1kg,2x 4L/kg)洗涤湿滤饼,然后在65℃、在完全真空中干燥。将化合物I分离,得到>99.9%纯度和83%产率。

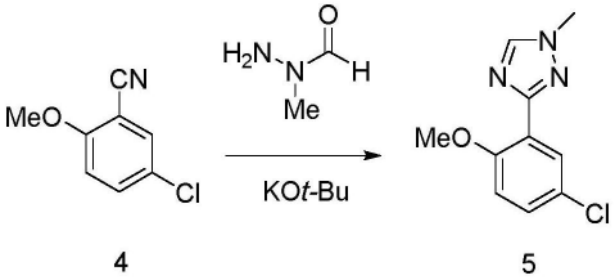
[0113] 制备化合物7

[0114] 步骤1:制备N-甲基-N-甲酰基肼

[0115] 

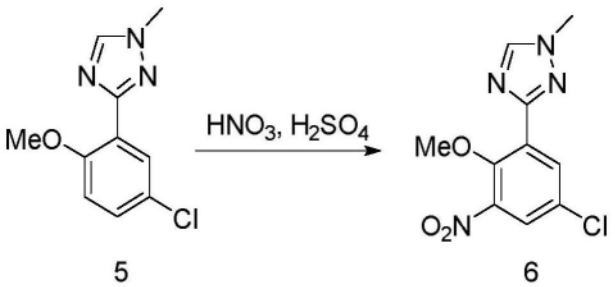
[0116] 在0℃,向玻璃衬里的反应器中装入甲醇(1.6kg/kg,2.0L/kg)和甲基肼(1kg)。逐滴添加甲酸甲酯(0.57kg/kg,1.1当量)。将粗品温热至20℃并额外老化6小时。在真空中蒸馏粗品直至总体积变为约0.5L/kg。为了共沸干燥而用2-MeTHF(5x 3.6kg/kg)进行5次放入/取出蒸馏。将粗品冷却至20℃。将N-甲基-N-甲酰基肼分离,得到89-90重量%的溶液,其为89-91%产率。

[0117] 步骤2:制备化合物5

[0118] 

[0119] 在0℃,向玻璃衬里的反应器中装入叔丁醇钾(1.5kg/kg,2.4当量)和THF(12.2kg/kg)。缓慢添加化合物4(1.0kg)、N-甲基-N-甲酰基肼(1.0kg/kg,2.30当量)和THF(5.3kg/kg,6.0L/kg)的混合物。用THF(0.5kg/kg)冲洗反应器管线。在0℃,将反应粗品老化直至反应达到完成。添加水(5.0kg/kg),并在0℃将所得混合物老化30分钟,加热至40℃并额外老化30分钟。分离层,并弃去水层。用盐水(15重量%,5.7kg/kg)洗涤有机层,然后在真空中蒸馏直至总体积变为约5L/kg。为了共沸干燥而用乙酸乙酯(4x 10L/kg)进行4次放入/取出蒸馏。将粗品冷却至20℃。添加硫酸(0.66kg/kg,1.10当量)并将该浆料搅拌2-3小时。通过过滤分离产物。依次用乙酸乙酯(2×6.5L/kg)和庚烷(8L/kg)洗涤滤饼,并在45℃真空中干燥。将化合物5分离,得到99AP和83%产率。

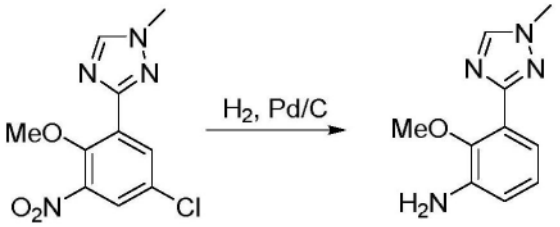
[0120] 步骤3:制备化合物6

[0121] 

[0122] 在0-5℃,向玻璃衬里的反应器中装入浓硫酸(4.5kg/kg)和化合物5(1.0kg)。逐滴添加硝酸(68重量%,0.35kg/kg,1.2当量)。在0-5℃,搅拌混合物直至反应达到完成。

[0123] 在单独的反应器中，在20℃充分混合水(12kg/kg)和甲醇(6.5kg/kg，8.3L/kg)。将硝化的粗品缓慢转移到甲醇水混合物。用甲醇(0.5kg/kg)冲洗反应器管线。将粗品加热至40-45℃。缓慢添加氢氧化铵水溶液(25重量%，7.4kg/kg)。将所得浆料冷却至20℃并搅拌3小时。通过过滤分离产物。用水(2x 6L/kg)洗涤滤饼，并在45℃真空中干燥。将化合物6分离，得到99AP和95%产率。

[0124] 步骤4：制备化合物7

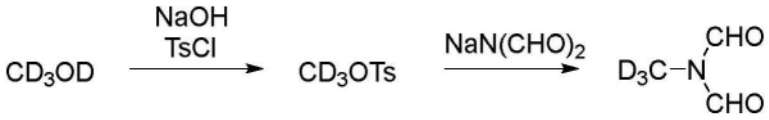
[0125] 

6 7

[0126] 向经氮气冲洗的高压反应器中装入甲醇(8.0kg/kg)和化合物6(1.0kg)。仔细排除氧气后，添加碳酸氢钠(0.6kg/kg，2.0当量)和Pd/C(10%负载，50%湿度，0.02kg/kg)。用氢气(41-46psi)将反应器加压，并在20℃将反应混合物老化6小时，然后加热至45℃并老化直至反应达到完成。用氮气冲洗反应器，并将反应粗品过滤以除去Pd/C。使用甲醇(5kg/kg)辅助转移。在真空中蒸馏合并的滤液直至总体积变为约2.5L/kg。添加水(10kg/kg)，并将粗品在真空中蒸馏直至总体积变为约2.5L/kg。将粗品加热至70℃。添加盐水(25重量%，9.0kg/kg)，并在70℃搅拌所得粗品6小时。冷却至0℃后，将粗品进一步老化6小时。通过过滤分离产物。用盐水(预冷至0℃，25重量%，2.0kg/kg)洗涤滤饼，并在45℃真空中干燥。将化合物7分离，得到99AP和88%产率。

[0127] 制备化合物13

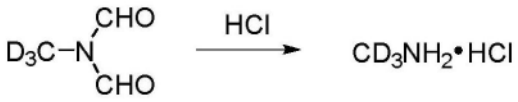
[0128] 步骤1：制备化合物11和化合物12

[0129] 

11 12

[0130] 向经氮气冲洗的玻璃内衬的反应器中装入水(16.3L/kg)和氢氧化钠(3.3kg，3.0当量)。将混合物老化直至氢氧化钠完全溶解。将粗品冷却至0℃。装入d_4-甲醇(1.0kg)和THF(4.5L/kg)。在2小时内，添加TsCl(6.3kg，1.2当量)的THF溶液(6.3kg，7.1L/kg)。在0℃搅拌粗品直至反应达到完成。将该批次温热至20℃。分离层。用MTBE(4.0kg，5.4L/kg)洗涤所收集的有机层，用盐水(25重量%，4.0kg然后12kg)洗涤两次。在真空中蒸馏有机层，直至总体积变为约10L/kg。为了共沸干燥而用ACN(2×10L/kg)进行两次放入/取出蒸馏。将粗品冷却至20℃。添加ACN(10.0kg，12.8L/kg)和$NaN(CHO)_2$(3.3kg，1.2当量)。将该粗品加热至65℃并搅拌，直至反应达到完成。在冷却至5℃后，过滤混合物，并用ACN(2×2.5kg，2×3.2L/kg)洗涤粗品滤饼。在真空中蒸馏合并的滤液直至总体积变为约3L/kg。将该粗品冷却至20℃。将化合物12分离，得到80-85重量%的油状物，其产率为60-70%。

[0131] 步骤2：制备实施例13

[0132] 

12 13

[0133] 在20℃向玻璃衬里的反应器中装入化合物12(1.0kg)和甲醇(3.9kg,5.0L/kg)。添加HCl的IPA溶液(5-6标准,4.5kg,1.5当量)。将所得混合物加热至50℃并搅拌,直至反应达到完成。缓慢添加THF(10kg,11.2L/kg),并在2小时内将该粗品冷却至0℃,得到浆料。通过过滤分离产物。滤饼用THF洗涤(3.7kg,4.1L/kg),并在45℃、真空中干燥。将化合物13分离,得到80%产率。

[0134] 任选化合物13的重结晶:

[0135] 将甲醇(5.6kg,8.3L/kg)和化合物13(1.0kg)装入玻璃内衬的反应器中。缓慢添加DBU(0.1kg)。将该粗品搅拌1小时。缓慢添加THF(12.4kg,13.9L/kg),并将所得浆料老化2小时。通过过滤分离产物。用THF(2.6kg,2.9L/kg)洗涤滤饼,并在45℃、真空中干燥。将化合物13分离,得到60%产率(第一产量)。在真空中蒸馏母液,直至总体积变为约1L/kg。用甲醇(2×2.8kg,2×3.6L/kg)进行2次放入/取出蒸馏,并将溶液浓缩回至约1L/kg。将该粗品冷却至20℃。添加THF(4.8kg,5.4L/kg),并将所得浆料老化2小时。通过过滤分离产物。用THF(1.0kg)洗涤滤饼,并在45℃真空中干燥。将化合物13分离,得到25%产率(第二产量)。

[0136] 实施例5:化合物(I)形式A的物理和化学稳定性

[0137] 将微粉化的化合物(I)形式A样品在不同温度和湿度条件下保存4周。在第2周和第4周测量以DSC、TGA和PXRD表征的物理稳定性。储存4周的样品中未检测到物理形式的变化。表2中的数据表明,样品的化学稳定性没有任何测量变化。

[0138] 表2

[0139]

储存条件	%测定	
	2周	4周
5℃(对照)	99.2	99.2
25℃/60%相对湿度(密闭)	99.2	99.2
40℃/75%相对湿度(开放)	99.2	99.2
50℃	99.2	99.2
高强度光/UV	99.3	99.2

[0140] 化合物(I)形式A的水分吸附等温线示于图4中。在25℃、在25至75%相对湿度中,化合物(I)形式A是非吸湿性的,其增量小于0.1重量%。

[0141] 结果表明,化合物(I)形式A是非吸湿性材料,其保留了良好的效能,没有明显的物理或化学降解,并且在测试的温度和湿度条件下,其杂质概况保持不变。

[0142] 单晶数据

[0143] 使用配有APEX II CCD检测器和MICROSTAR单色Cu Kα放射(λ =1.54178 Å)的微聚焦旋转阳极X射线发生器的Bruker Kappa衍射器,收集单晶X射线数据。在数据收集时,所述

单晶处在室温(约25℃)。

[0144] 使用完整的数据集确定最终的晶胞参数。通过直接方法解析结构,并使用SHELXTL软件包(G.M.Sheldrick,SHELXTL,Bruker AXS,美国威斯康星州麦迪逊),通过全矩阵最小二乘法进行细化。结构细化涉及由$\Sigma w(|F_o|-|F_c|)^2$定义的函数的最小化,其中w为基于观察到的强度误差的适当加权因子,F_o为基于所测反射的结构因子,以及F_c为基于计算的反射的结构因子。使用所述残差因子$R=\Sigma||F_o|-|F_c||/\Sigma|F_o|$和$wR=[\Sigma w(|F_o|-|F_c|)^2/\Sigma w|F_o|]^{1/2}$评估所述精细晶体结构模型与所述实验X射线衍射数据之间的一致性。在细化的所有阶段中都检查了差分傅立叶图(Difference Fourier Maps)。使用各向异性热位移参数细化所有非氢的原子。通常使用理想化的几何结构、指定的各向同性温度因子计算氢原子,并将其涵盖在使用固定参数的结构因子计算中。

[0145] PXRD

[0146] 使用配有Vantec-500检测器的Bruker C2 GADDS获得X射线粉末衍射(PXRD)数据。该辐射为Cu Kα(40KV,40mA)。该样品-检测器的距离为～20厘米。入射光学器件包括Goebel镜和0.3mm准直仪。将粉末样品放置在直径为1mm或更小的密封玻璃毛细管中;在收集数据期间旋转该毛细管。对$2\leq 2\theta\leq 35^\circ$收集数据,且样品暴露时间至少为1000秒。将所得的二维衍射弧积分,以创建传统的一维PXRD谱图,在约2至30°2θ的范围内,其步长为0.05度2θ。

[0147] DSC

[0148] 差示扫描量热法(DSC)实验在TA Instruments™型号Q2000中进行。在铝盘中称量样品(约2-6mg),并精确记录至百分之一毫克,然后转移至DSC。用氮气以50mL/分钟吹扫该仪器。在室温和300℃之间,以10℃/分钟的加热速率收集数据。绘制吸热峰向下的图。

[0149] TGA(开放盘)

[0150] 热重分析(TGA)实验是在TA Instruments™型号Q5000中进行的。将样品(约10-30mg)置于事先去皮的铂盘中。用该仪器准确地测量样品的重量,并用记录到千分之一毫克。用100mL/分钟的氮气吹扫该炉子。在室温和300℃之间以10℃/分钟的加热速率收集数据。

[0151] VTI

[0152] 使用约10mg的样品,在TA仪器VTI-SA+Vapor Sorption Analyzer中收集水分吸附等温线。将该样品在60℃干燥,直至达到0.0005重量%/分钟的损失率10分钟。在25℃以及3%或4%、5%、15%、25%、35%、45%、50%、65%、75%、85%和95%相对湿度(RH)测试该样品。当达到0.0003重量%/分钟的速率持续35分钟或最多600分钟时,达到各个相对湿度的平衡。

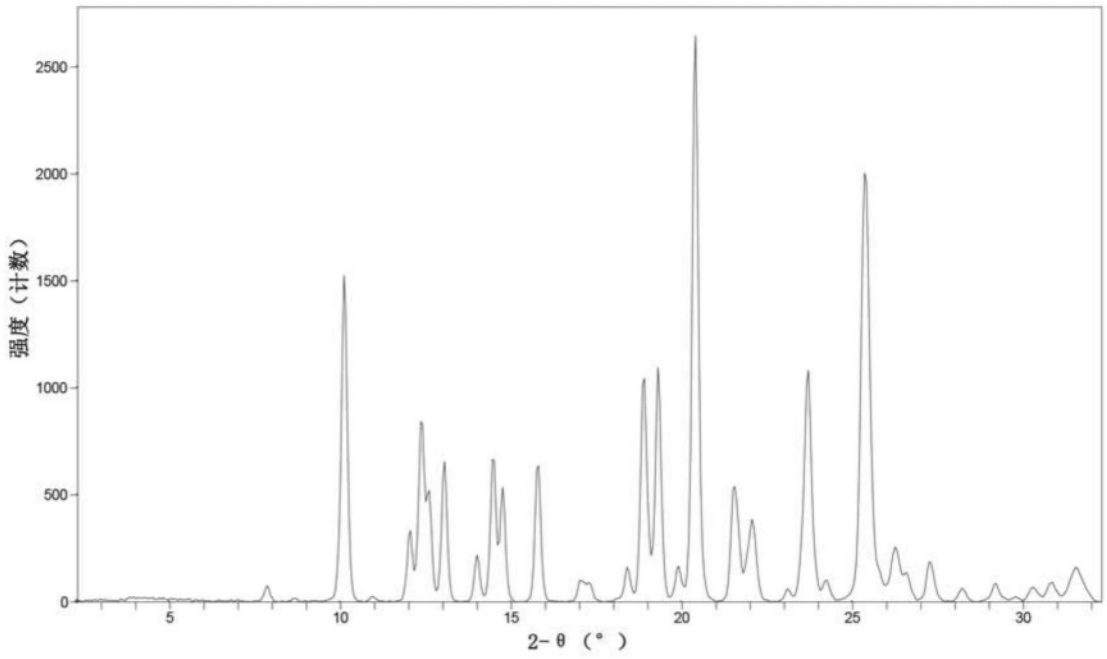

强度（计数）
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
2-θ（°）

图1

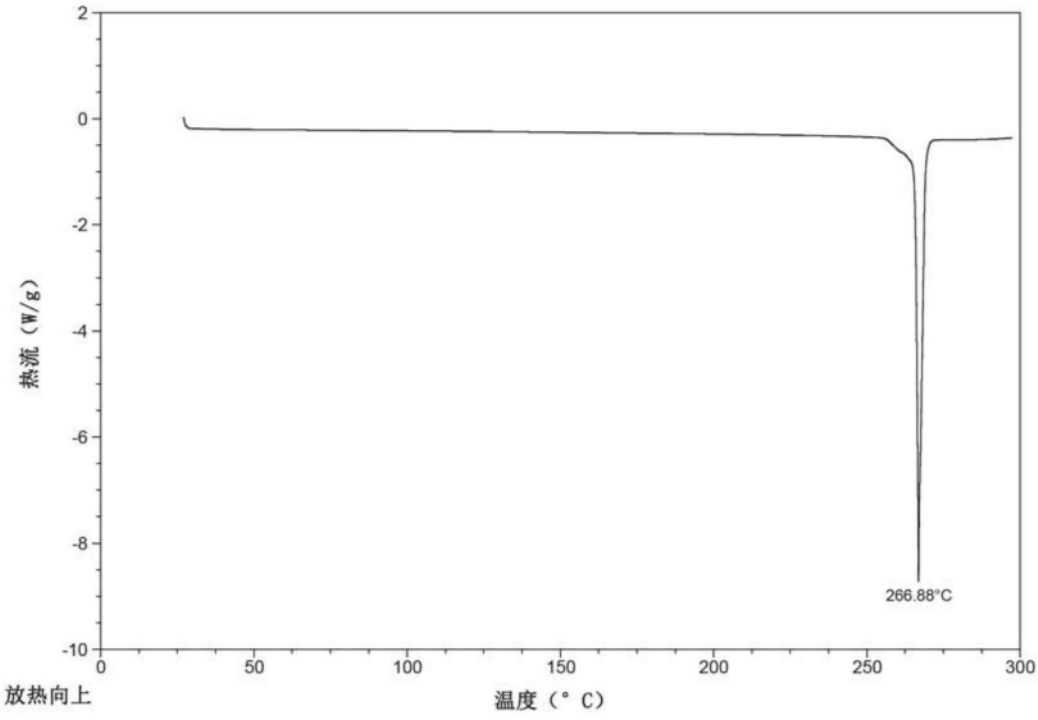

热流（W/g）
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
50
100
150
200
250
300
温度（° C）
266.88°C
放热向上

图2

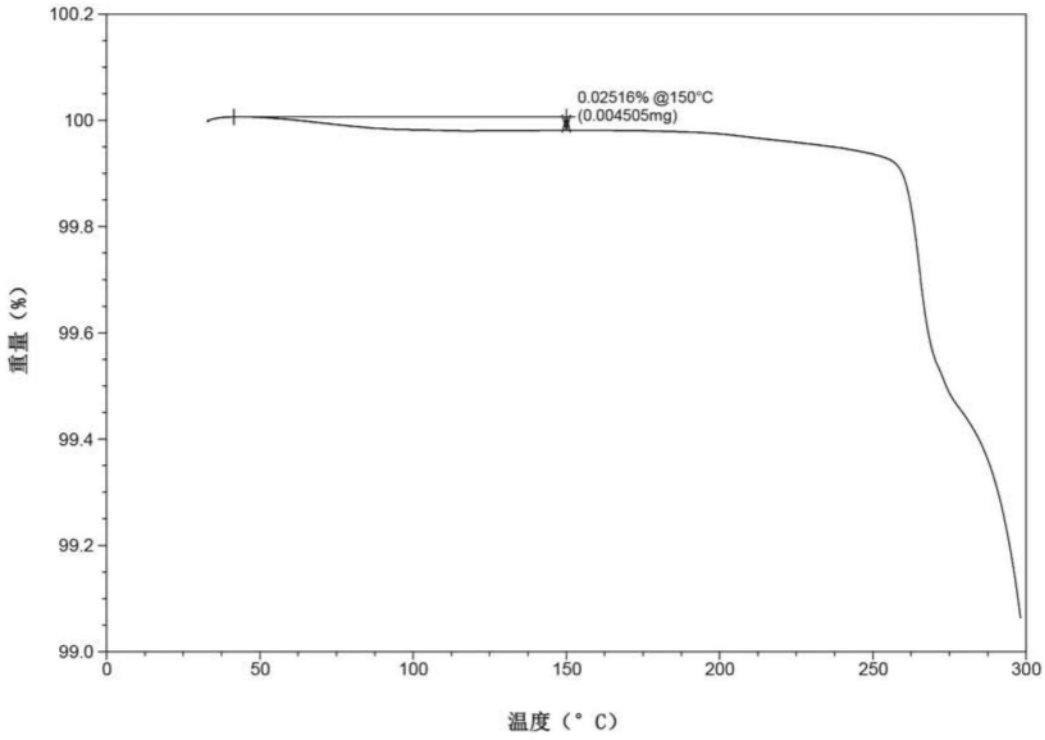

100.2
100
99.8
99.6
99.4
99.2
99.0
重量（%）
0.02516% @150°C
(0.004505mg)
0
50
100
150
200
250
300
温度（° C）

图3

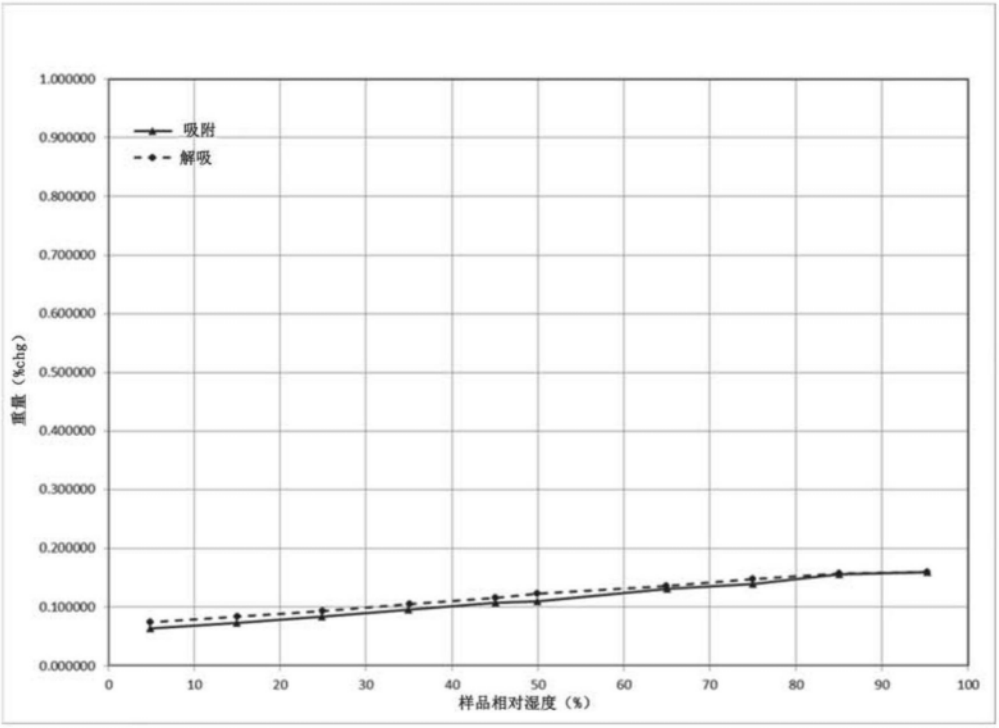

1.000000
0.900000
0.800000
0.700000
0.600000
0.500000
0.400000
0.300000
0.200000
0.100000
0.000000
重量（%chg）
吸附
解吸
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
样品相对湿度（%）

图4