



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110981815 A

(43)申请公布日 2020.04.10

(21)申请号 201911315571.3

A61K 31/513(2006.01)

(22)申请日 2016.03.15

A61P 11/00(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 9/00(2006.01)

15159570.9 2015.03.18 EP

A61P 17/02(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

(62)分案原申请数据

C07C 315/00(2006.01)

201680028214.7 2016.03.15

C07C 317/44(2006.01)

(71)申请人 PH制药有限公司

地址 韩国首尔

(72)发明人 H.施尔默 P.鲁本鲍尔 B.凯尔

B.奥勒尼克

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 章敏 林毅斌

(51)Int.Cl.

C07D 239/22(2006.01)

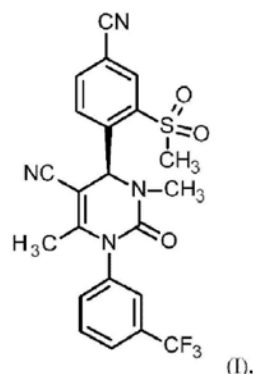
权利要求书10页 说明书30页 附图2页

(54)发明名称

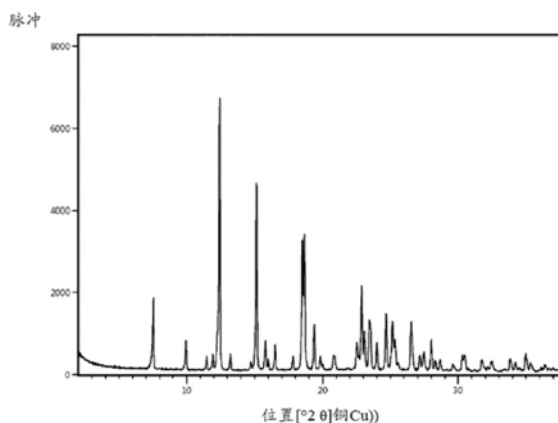
用于生产化合物的方法

(57)摘要

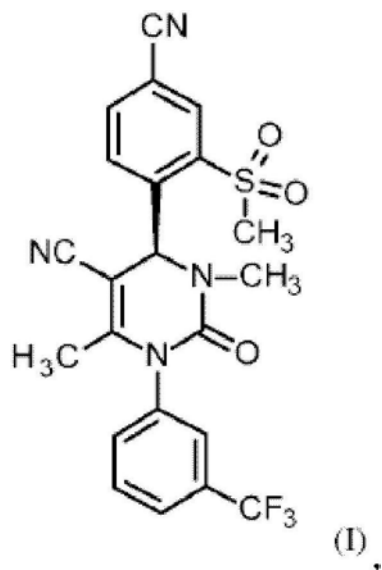
本发明涉及用于生产式(I)的(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈的新型和改进的方法,以及式(I)的(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈的晶形(A)的生产和用途。



呈晶形(A)的式(I)化合物的X射线衍射图



1. 一种呈晶形 (A) 的式 (I) 化合物



其特征在于所述化合物的X射线衍射图在7.5、12.4、15.1、18.5、18.7、22.9、24.7和26.5处显示2 θ 角的峰最大值。

2. 呈所述晶形 (A) 的所述式 (I) 化合物, 其特征在于所述化合物的拉曼光谱在3075、2928、2918、2236、2216、1646、1605、1195、及1004 cm^{-1} 处显示最大频带。

3. 一种用于生产呈所述晶形 (A) 的所述式 (I) 化合物的方法, 其特征在于使以一种或多种晶形或作为溶剂合物存在的式 (I) 化合物在醇, 优选乙醇中结晶析出, 此后将所得晶体糊状物加热至50–80 $^{\circ}\text{C}$, 并在此温度下再搅拌2–5h。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物, 其用于治疗疾病。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物, 其用于治疗和/或预防肺和心血管系统疾病以及促进伤口愈合, 特别是慢性伤口的方法。

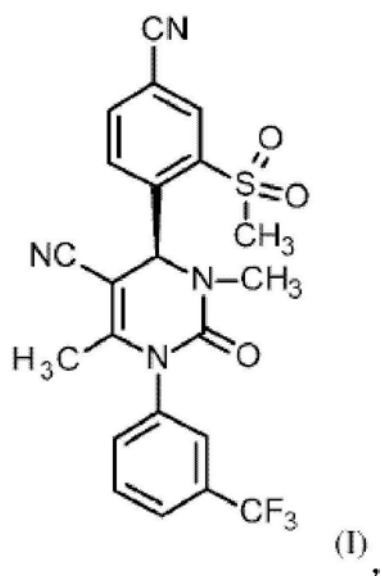
6. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物, 其用于治疗和/或预防肺动脉压力过高 (PAH) 和其他形式的肺压力过高 (PH)、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、急性肺损伤 (ALI)、急性呼吸疾病综合征 (ARDS)、肺气肿、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症 (AATD)、囊性纤维化 (CF)、支气管扩张以及促进伤口愈合, 特别是慢性伤口的方法。

7. 一种含有多于90重量%的如权利要求1至3中任一项所述的呈所述晶形 (A) 的式 (I) 化合物的药物, 所述多于90重量%是相对于所含有的式 (I) 化合物的总量。

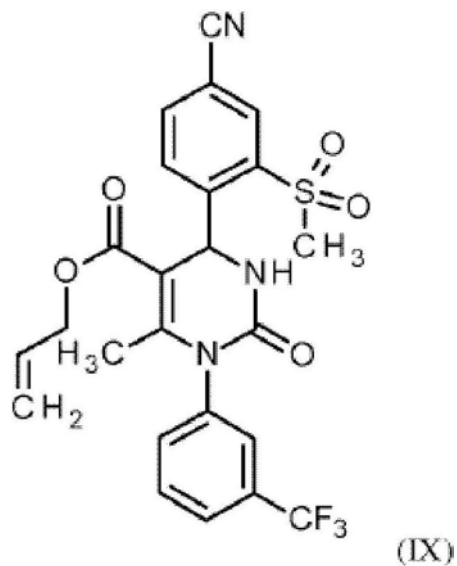
8. 一种如权利要求1至3中任一项所述的呈所述晶形 (A) 的式 (I) 化合物的用途, 其用于生产用于治疗肺和心血管系统疾病以及促进伤口愈合, 特别是慢性伤口的药物。

9. 一种用于通过施用有效量的如权利要求1至3中任一项所述的呈所述晶形 (A) 的式 (I) 化合物来治疗肺和心血管系统疾病以及促进伤口愈合, 特别是慢性伤口的方法。

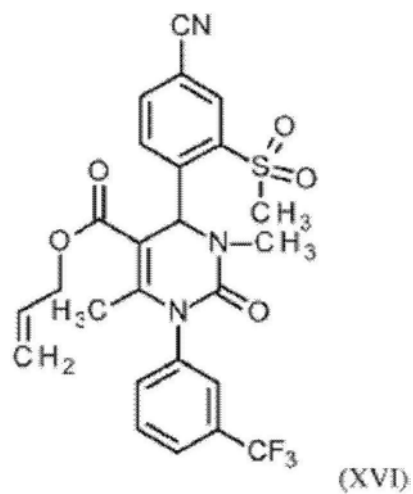
10. 一种用于生产式 (I) 化合物的方法



其特征在于使式 (IX) 化合物

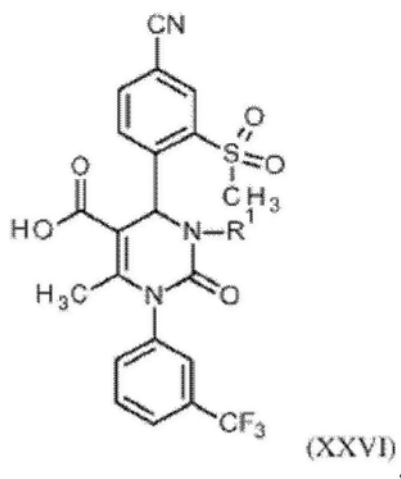


a-1) 在甲基化试剂和碱的存在下反应以形成式 (XVI) 化合物



然后

a-2) 使式 (XVI) 化合物在钯催化剂和仲胺碱的存在下反应以形成式 (XXVI) 化合物



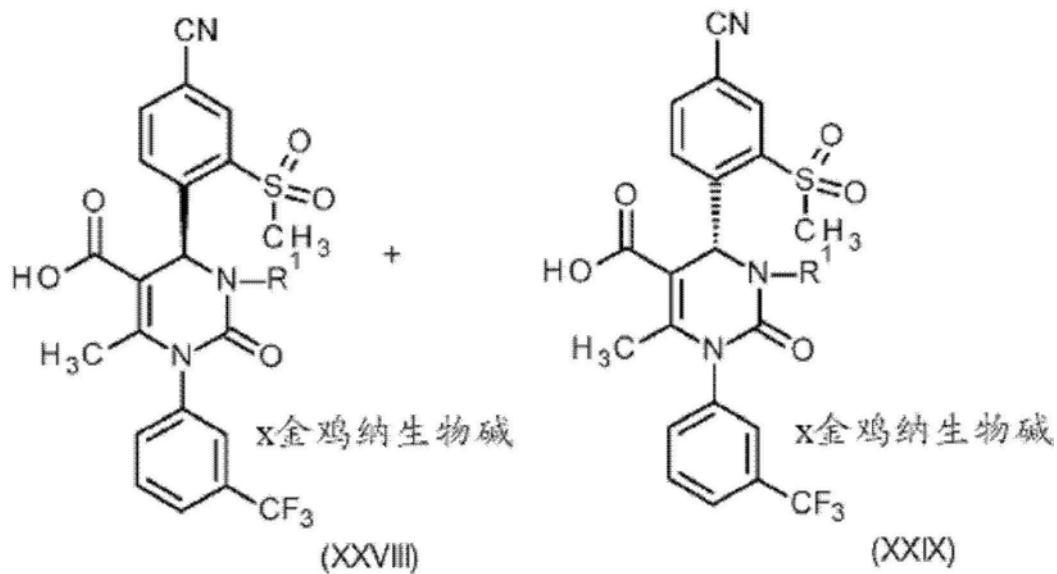
其中R¹代表甲基，

或

b-1) 使其在钯催化剂和仲胺碱的存在下反应以形成式 (XXVI) 化合物，其中R¹代表氢；

然后

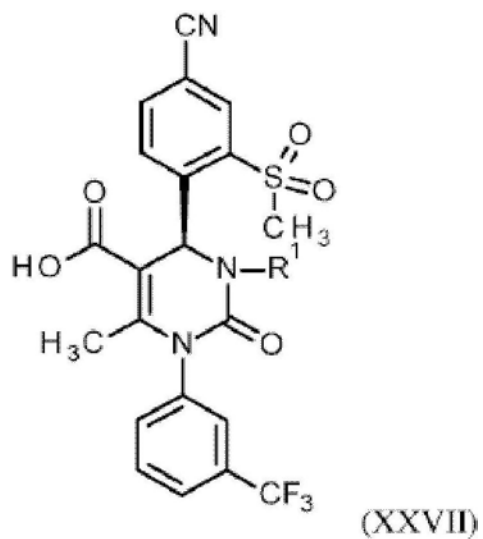
c) 使其中R¹代表氢或甲基的式 (XXVI) 化合物在金鸡纳生物碱和溶剂的存在下反应以形成式 (XXVIII) 和 (XXIX) 化合物



其中式 (XXVIII) 和式 (XXIX) 中的R¹代表氢，或其中式 (XXVIII) 和式 (XXIX) 中的R¹代表甲基；然后

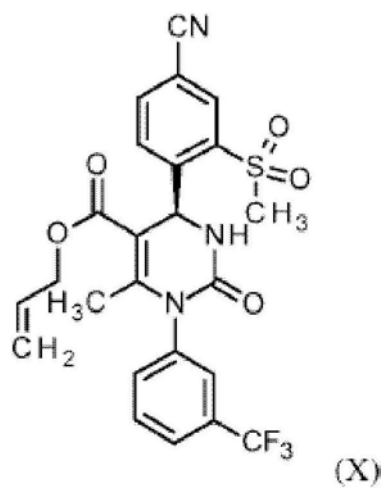
d) 分离式 (XXVIII) 化合物；然后

e) 使式 (XXVIII) 化合物在强酸的存在下反应以形成式 (XXVII) 化合物



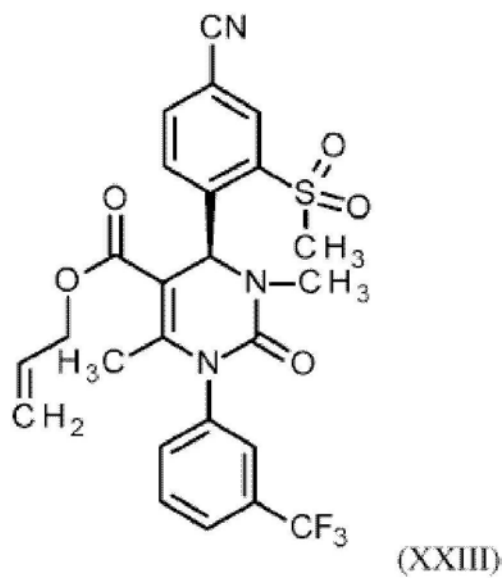
其中R¹代表氢或甲基;然后

b-2) 如果式 (XXVII) 化合物中的R¹代表氢,则使式 (XXVII) 化合物在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应以形成式 (X) 化合物



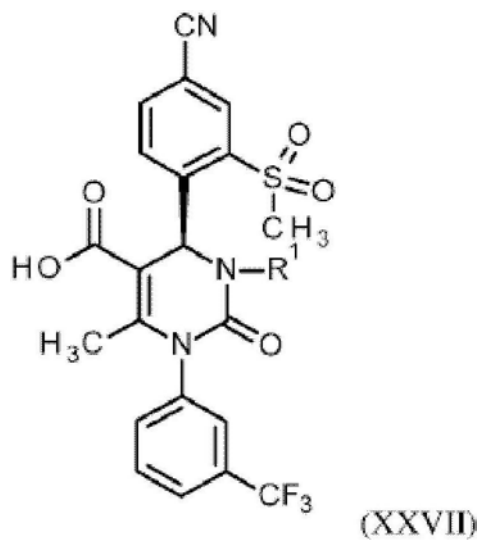
然后

b-3) 使式 (X) 化合物在甲基化试剂和碱的存在下反应以形成式 (XXIII) 化合物



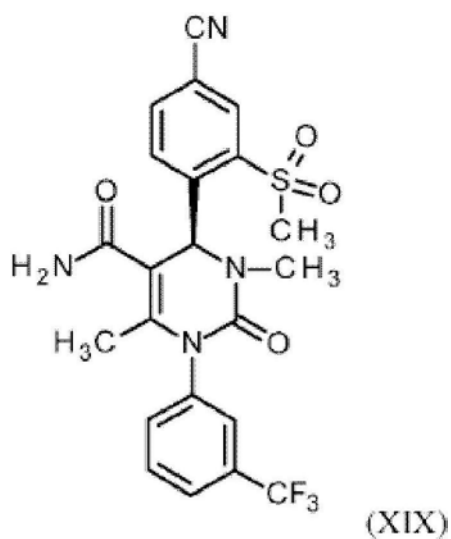
然后

b-4) 使式 (XXIII) 化合物在钨催化剂和仲胺碱的存在下反应以形成式 (XXVII) 化合物



其中R¹代表甲基;然后

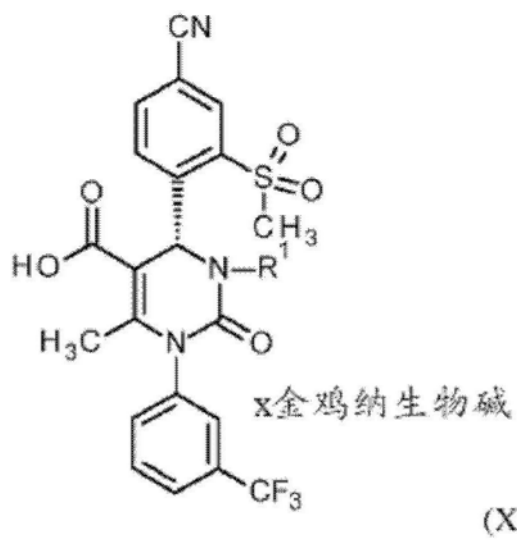
f) 使其中R¹代表甲基的式 (XXVII) 化合物在活化剂的存在下反应以形成式 (XIX) 化合物



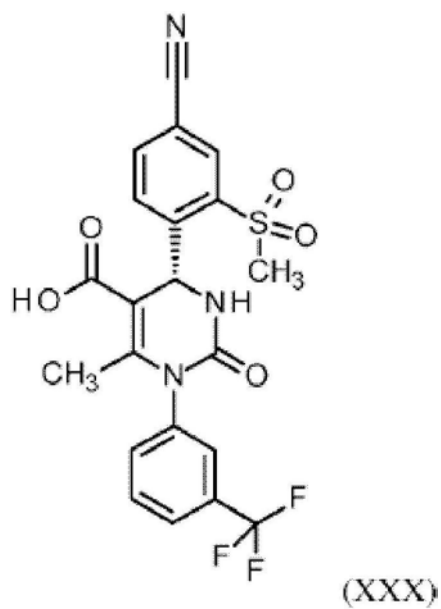
然后

g) 使式 (XIX) 化合物在脱水剂的存在下反应以形成式 (I) 化合物;

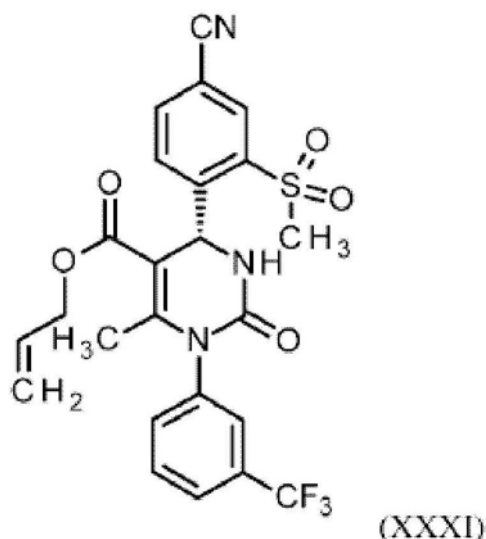
并且任选地在反应步骤c) 之后,分离式 (XXIX) 化合物



其中R¹代表氢,使式(XXIX)化合物根据步骤e)在强酸的存在下反应以形成式(XXX)化合物

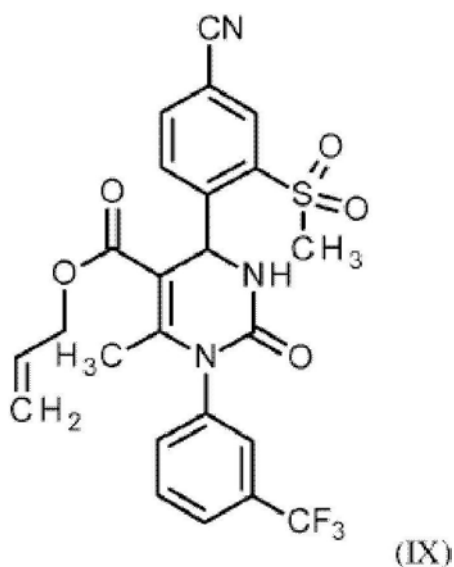


然后使式(XXX)化合物根据反应步骤b-2)在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应以形成式(XXXI)化合物



然后

h) 使式 (XXXI) 化合物在强非亲核碱的存在下在溶剂中以及在同时加热下反应以形成式 (IX) 外消旋物



然后使式 (IX) 化合物根据上述反应步骤b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g) 反应以形成式 (I) 化合物；

以及如果需要，分离式 (XXIX) 化合物的反应步骤，使式 (XXIX) 化合物根据反应步骤e) 在强酸的存在下反应以形成式 (XXX) 化合物，随后使式 (XXX) 化合物根据反应步骤b-2) 在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应以形成式 (XXXI) 化合物，然后重复进行反应步骤h)、b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g) 一次或多次。

11. 如权利要求10所述的方法，其特征在于式 (XXVI)、(XXVII)、(XXVIII) 和 (XXIX) 中的 R¹代表甲基，并且所述方法包括所述反应步骤a-1)、a-2)、c)、d)、e)、f) 和g)。

12. 如权利要求10所述的方法，其特征在于式 (XXVI)、(XXVII)、(XXVIII) 和 (XXIX) 中的 R¹代表氢，并且所述方法包括所述反应步骤b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g)。

13. 如权利要求12所述的方法，其特征在于在反应步骤c) 之后，将式 (XXIX) 化合物分离，使其根据反应步骤e) 在强酸的存在下反应以形成式 (XXX) 化合物；然后使式 (XXX) 化合

物根据反应步骤b-2) 在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应以形成式 (XXXI) 化合物;然后

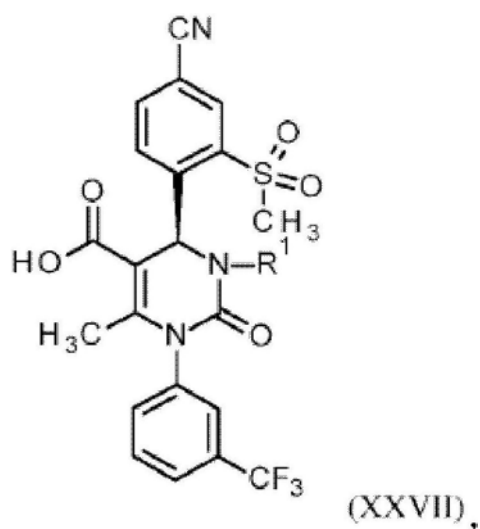
h) 使式 (XXXI) 化合物在强非亲核碱的存在下在溶剂中以及在同时加热下反应以形成式 (IX) 外消旋物;然后

使式 (IX) 化合物根据上述反应步骤b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g) 反应以形成式 (I) 化合物;

以及如果需要,分离式 (XXIX) 化合物的反应步骤,使式 (XXIX) 化合物根据反应步骤e) 在强酸的存在下反应以形成式 (XXX) 化合物,随后使式 (XXX) 化合物根据反应步骤b-2) 在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应以形成式 (XXXI) 化合物,然后重复进行反应步骤h)、b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g) 一次或多次。

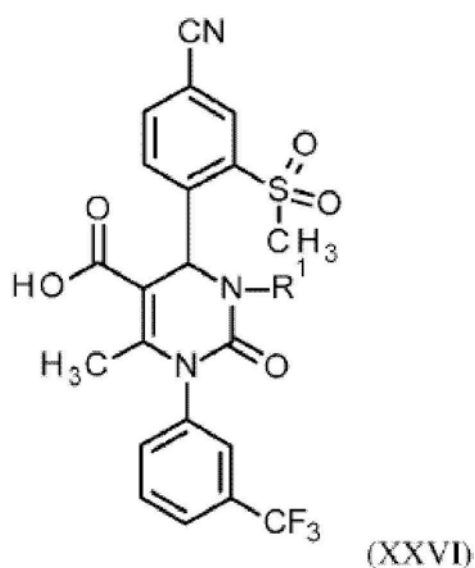
14. 一种用于生产呈所述晶形 (A) 的式 (I) 化合物的方法,其特征在于生产根据权利要求10至13中任一项所述的式 (I) 化合物,使所述式 (I) 化合物自权利要求10或12的反应步骤g) 在醇,优选乙醇中从有机相结晶析出,然后将所得晶体糊状物加热至50-80℃,并在此温度下将其再搅拌2-5h。

15. 一种用于生产式 (XXVII) 化合物的方法

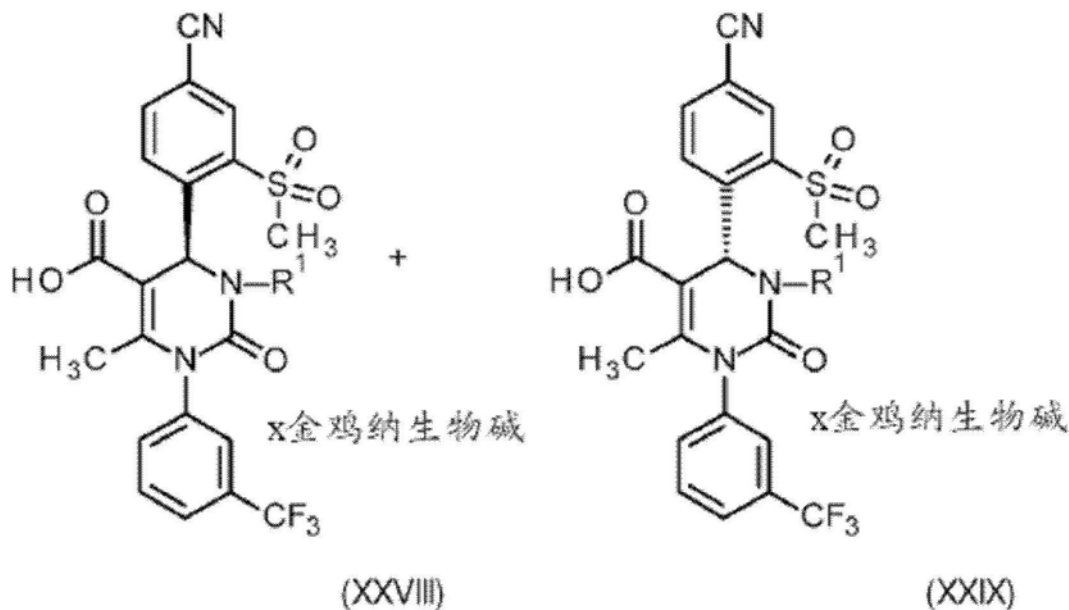


其特征在于

c) 使式 (XXVI) 化合物



在金鸡纳生物碱和溶剂的存在下反应以形成式 (XXVIII) 和 (XXIX) 化合物



d) 然后分离式 (XXVIII) 化合物; 然后

e) 使式 (XXVIII) 化合物在强酸的存在下反应以形成式 (XXVII) 化合物, 其中式 (XXVI)、(XXVII)、(XXVIII) 和 (XXIX) 化合物中的 R^1 代表氢或甲基。

16. 如权利要求10至13和15中任一项所述的方法,其中用于反应步骤c)的所述金鸡纳生物碱选自奎宁和奎尼丁组成的组。

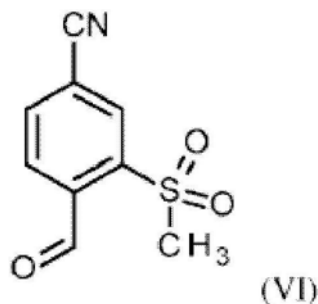
17. 如权利要求10至13和15和16中任一项所述的方法,其特征在于用于反应步骤c)的所述溶剂选自乙酸的C₂-C₅烷基酯、C₁-C₆醇以及C₁-C₆醇和水的混合物。

18. 如权利要求10至13以及15至17中任一项所述的方法,其特征在于对于反应步骤c),在式 (XXVI) 化合物的所述反应中 R^1 =甲基的情况下,将奎尼丁用作所述金鸡纳生物碱并且将乙酸正丁酯用作所述溶剂,并且在式 (XXVI) 化合物的反应中 R^1 =甲基的情况下,将奎宁用作所述金鸡纳生物碱并且使用异丙醇和水的混合物。

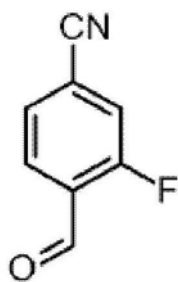
19. 如权利要求10至13以及15至18中任一项所述的方法,其特征在于在步骤a-1)和b-3)中,将硫酸二甲酯用作所述甲基化试剂,并且将双(三甲基甲硅烷基)氨基钠用作所述碱。

20. 如权利要求10至13以及15至19中任一项所述的方法,其特征在于在反应步骤a-2)和b-4)中,将具有三苯基膦作为配体的乙酸铷用作所述铷催化剂,并且将吗啉用作所述仲胺碱。

21. 一种用于生产式 (VI) 化合物的方法



其特征在于使式 (XV) 化合物

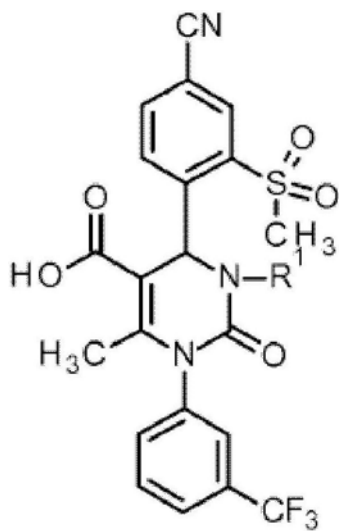


(XV)

在NaSO₂Me和DMSO或环丁砜的存在下在40-60℃下反应以形成式 (VI) 化合物。

22. 如权利要求10所述的方法,其特征在于所述反应在相对于式 (XV) 化合物的重量3-5倍过量的DMSO或环丁砜中进行。

23. 一种式 (XXVII) 化合物



(XXVII),

以及其盐和溶剂合物,其中R¹代表氢或甲基。

用于生产化合物的方法

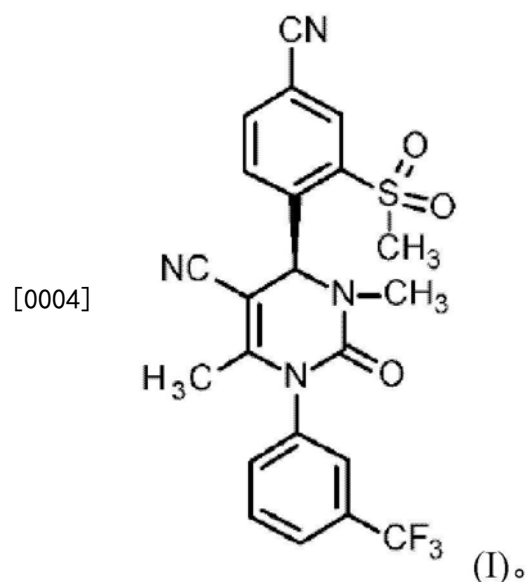
[0001] 本发明是2016年3月15日提交的题为“用于生产(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈的方法”的PCT/EP2016/055498号发明专利申请的分案申请,原申请进入中国国家阶段获得的国家申请号为201680028214.7。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于生产(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈及其晶形(A)的改进方法,其用于生产药物。

背景技术

[0003] 化合物(4S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈从WO 2009/080199 A1获知,并且对应于式(I)



[0005] 式(I)化合物是人白细胞弹性蛋白酶(HLE, EC 3.4.21.37)的抑制剂,该人白细胞弹性蛋白酶还被称为人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE, hNE)。人白细胞弹性蛋白酶属于丝氨酸蛋白酶家族。蛋白水解酶发现于多形核白细胞(PMN白细胞)的嗜天青颗粒中。细胞内弹性蛋白酶通过分解通过吞噬作用吸收的外来粒子来在防御病原体方面起重要作用。活化的嗜中性粒细胞将HNE从颗粒中释放到细胞外空间中(细胞外HNE),释放的HNE的一部分保持在嗜中性粒细胞膜外部上(膜结合的HNE)。高活性酶能够分解多种结缔组织蛋白,诸如蛋白质弹性蛋白、胶原和纤连蛋白。在展现出高弹性的所有组织类型中,诸如在肺和动脉中,弹性蛋白以高浓度发生。在许多病理过程(诸如组织损伤)中,HNE在组织分解和重构方面起作用。此外,HNE是炎症过程中的重要调节剂。例如,HNE诱导升高的白细胞介素-8(IL-8)的基因表达。

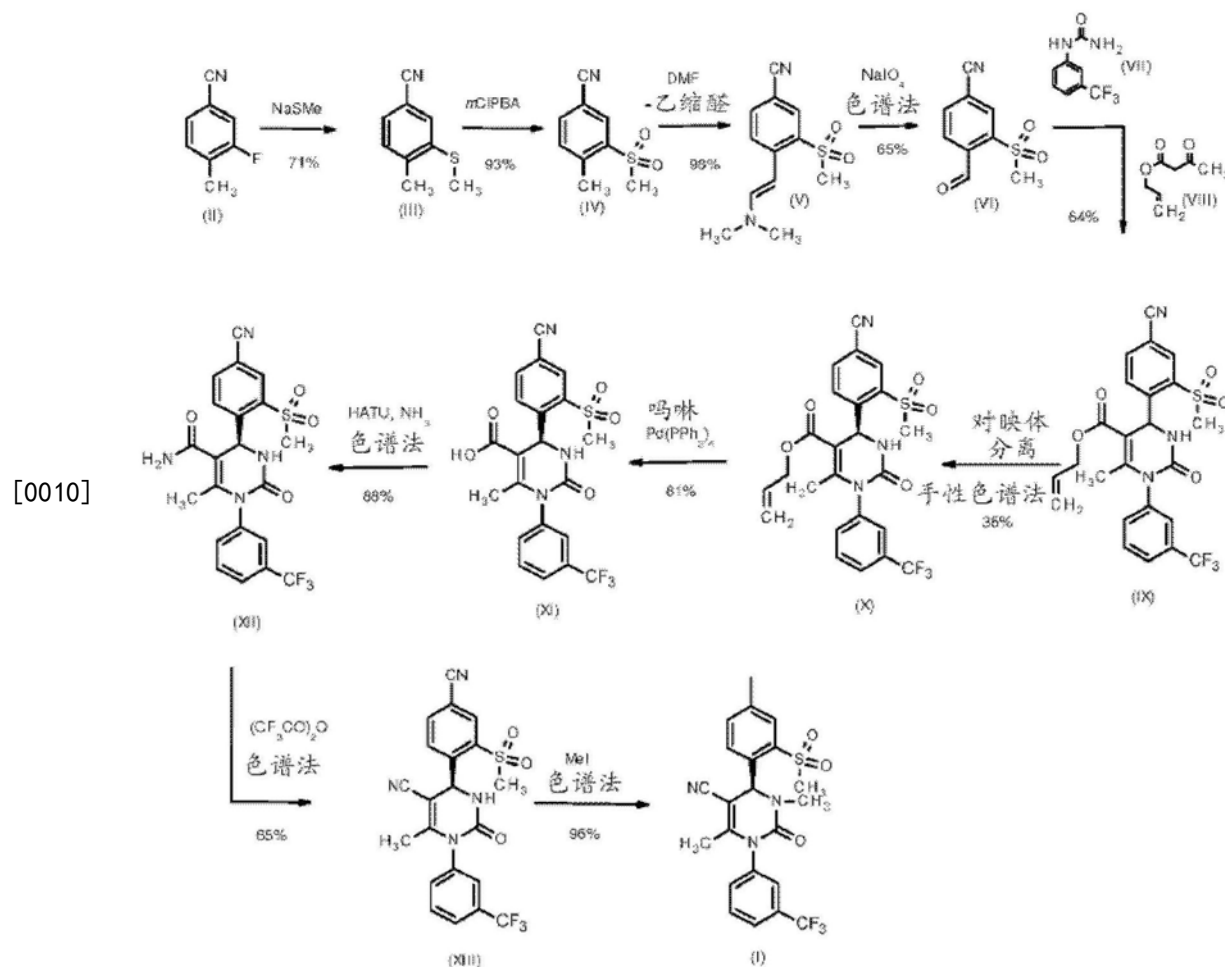
[0006] 因此,推测HNE在许多疾病、损伤和病理改变方面起重要作用,其起源和/或进展与

炎症发生和/或增生性肥大组织和血管重构有关。这些可能特别是肺或心血管系统的疾病和/或损伤,或者其可能涉及败血症、癌症病患或其他炎性疾病。HNE抑制剂尤其用于治疗/或预防肺和心血管系统的疾病。

[0007] 在W0 2009/080199 A1中,还描述用于生产被视为最接近的现有技术的式(I)化合物的方法。在这种情况下,从3-氟-4-甲基苄腈开始,目标化合物(I)以10个步骤生产,总产率为理论的4.45%。所述化合物通过将色谱级分浓缩为无定形固体来获得;尚未描述建立确定的晶形的最终阶段的确定结晶方法。

[0008] 以下方案详细显示W0 2009/080199 A1中进行的中间体步骤。

[0009] 方案1



[0011] 以上草绘反应方案在W0 2009/080199 A1中描述如下:在方案6和实施例1A、2A方法B、3A方法B和4A方法B中,从式(II)化合物通过式(III)、(IV)和(V)化合物至式(VI)化合物的反应顺序;在方案1和实施例3和4中,从式(VI)化合物至式(IX)化合物至式(X)化合物的反应顺序;以及在方案2和实施例5A、5和6中,从式(X)化合物通过式(XI)和(XII)化合物至式(XIII)化合物的反应顺序。在实施例33方法B中描述式(I)化合物的合成。

[0012] 使用四种色谱纯化,连同一种用于分离对映体(IX)的手性色谱法步骤。

[0013] 从W0 2009/080199 A1获知的这种方法在反应的处理中具有各种缺点,其在生产式(I)化合物过程中在技术规模上具有尤其不利的影响。

[0014] 理论的4.45%左右的总产率是非常低的。许多步骤发生在非常高的稀释度和非常

大的试剂剩余。因此,从原子经济的观点来看,特别是用于生产在此合成中具有中心作用的腈-醛中间体4-甲酰基-3-(甲基磺酰基)苄腈(VI)的顺序是不可接受的。

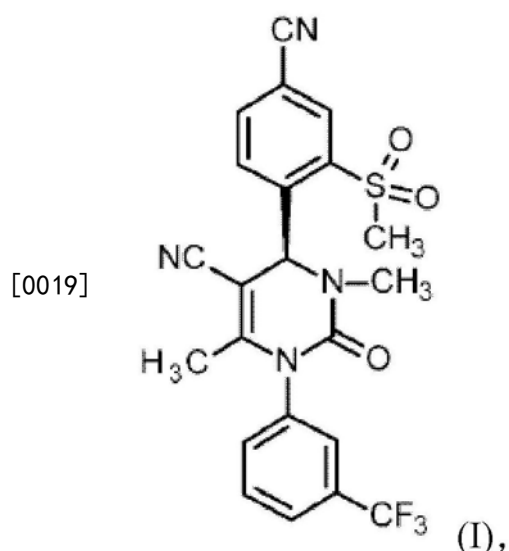
[0015] 在根据W0 2009/080199 A1的合成中,通过手性色谱法将式(IX)的外消旋烯丙酯分离成对映体,且以35%的产率分离S-对映体(X)。外消旋物的这种色谱分离是非常昂贵而且也是时间密集型的,并且因此对大技术规模上的合成不利。

[0016] 此外,如W0 2009/080199中所述的此方法不能转移到技术规模,因为一方面使用非常昂贵的试剂,诸如三氟乙酸酐和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU)。三氟乙酸酐用于将式(XII)化合物转化成式(XIII)化合物,HATU用于将式(XI)化合物转化成式(XII)化合物。技术规模上的过程也不允许使用任何有毒试剂。这本身是不利的,并且此外这些有毒物质必须出于监管原因从最终产物(I)中移除到低于产物最大允许限制,这意味着额外的费用。这对于在合成顺序中的最后步骤用五倍过量的甲基碘进行烷基化为尤其如此,因为必须确保被认为致癌的烷基化试剂甲基碘完全纯化出来。由于毒性原因,还在大技术规模上禁止使用苯并三唑,诸如HATU。此外,许多中间体色谱纯化根据W0 2009/080199中所述的方法来进行,这通常是非常成本密集型的。因此,需要可行的大技术规模合成,其以可再现方式以高的总产率在低生产成本和高纯度的情况下提供式(I)化合物,并满足需要遵守的所有监管要求,使得所述物质可用于临床试验并且用于以后的正式提交。使不需要的对映体异构化并再一次将所得外消旋物返回到所述过程也将是有利的。

发明内容

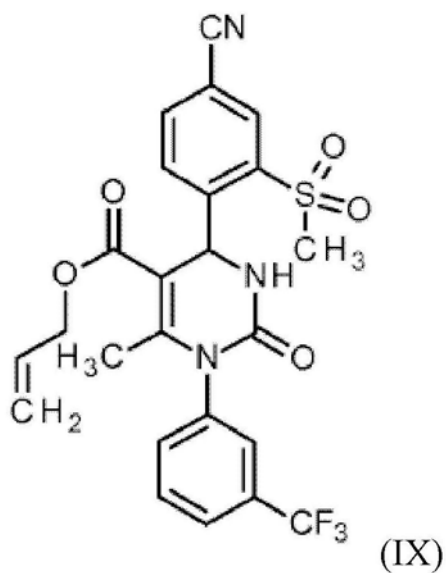
[0017] 令人惊奇的是,现在已经发现非常有效的方法以生产满足上述要求的式(I)化合物。根据本发明的新方法(方法变体(A))以多于17%的理论产率在8个步骤(参见以下方案7、2和3)中提供目标化合物(I),而无需中间体的色谱纯化。根据本发明方法的替代性方法变体(B)(参见以下方案7、4、5和6)以9个步骤提供目标化合物(I),同样无需中间体的色谱纯化,而总产率取决于如下所述的反应处理。

[0018] 本发明的主题是用于生产式(I)化合物的方法



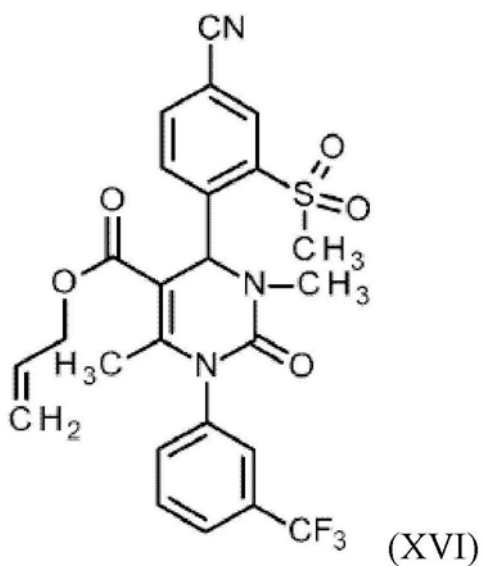
[0020] 其特征在于使式(IX)化合物

[0021]



[0022] a-1) 在甲基化试剂和碱的存在下反应以形成式 (XVI) 化合物;

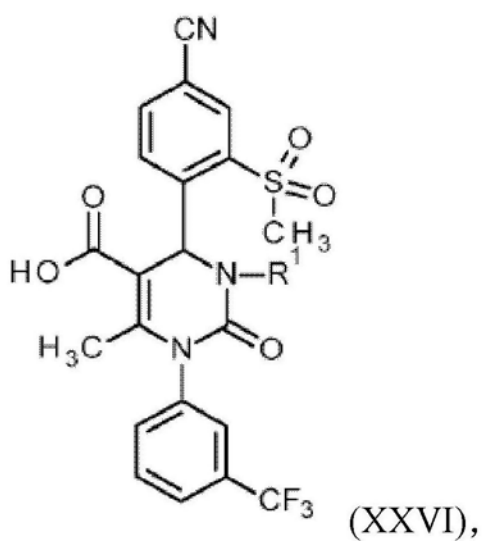
[0023]



[0024] 然后

[0025] a-2) 使式 (XVI) 化合物在钨催化剂和仲胺碱的存在下反应以形成式 (XXVI) 化合物

[0026]

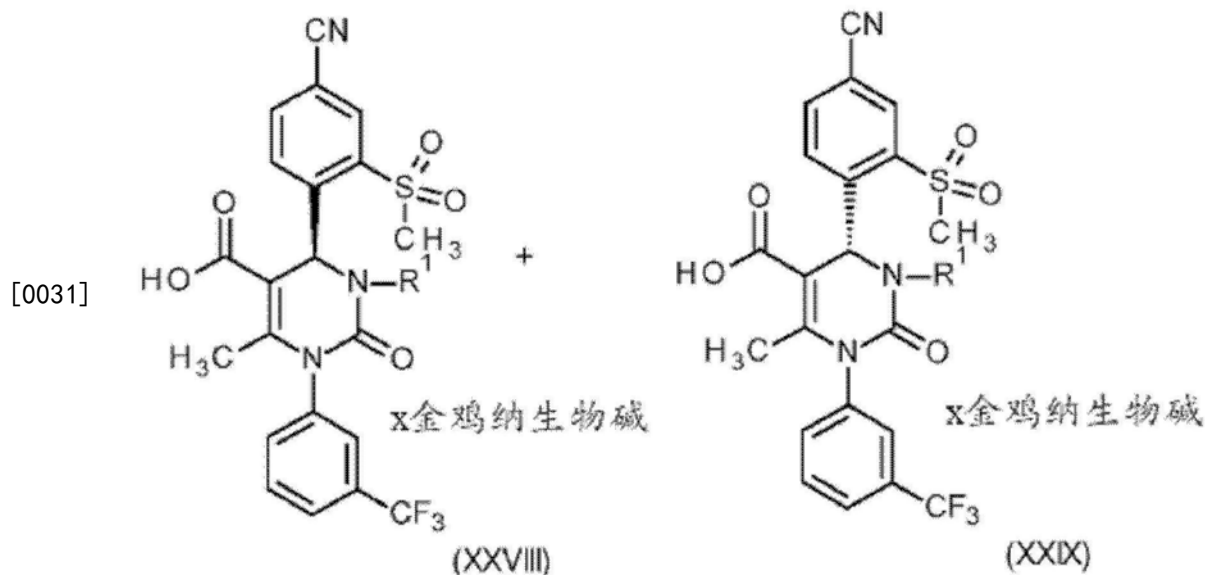


[0027] 或

[0028] b-1) 使其在钯催化剂和仲胺碱的存在下反应以形成式 (XXVI) 化合物, 其中 R^1 代表氢;

[0029] 然后

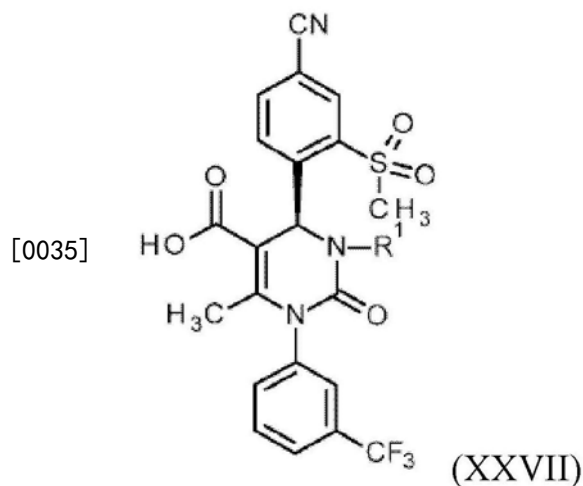
[0030] c) 使其中 R^1 代表氢或甲基的式 (XXVI) 化合物在金鸡纳生物碱和溶剂的存在下反应以形成式 (XXVIII) 和 (XXIX) 化合物



[0032] 其中式 (XXVIII) 和式 (XXIX) 中的 R^1 代表氢, 或其中式 (XXVIII) 和式 (XXIX) 中的 R^1 代表甲基; 然后

[0033] d) 分离式 (XXVIII) 化合物; 然后

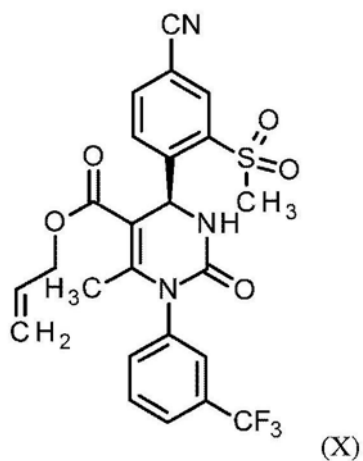
[0034] e) 使式 (XXVIII) 化合物在强酸的存在下反应以形成式 (XXVII) 化合物



[0036] 其中 R^1 代表氢或甲基; 然后

[0037] b-2) 在式 (XXVII) 化合物中的 R^1 代表氢的情况下, 使式 (XXVII) 化合物在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应以形成式 (X) 化合物,

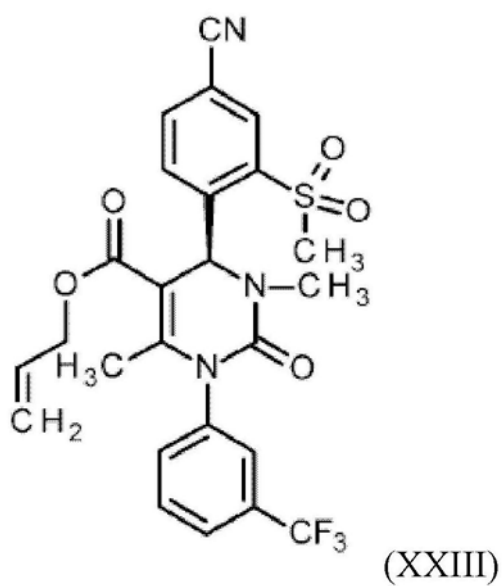
[0038]



[0039] 然后

[0040] b-3) 使式 (X) 化合物在甲基化试剂和碱的存在下反应以形成式 (XXIII) 化合物

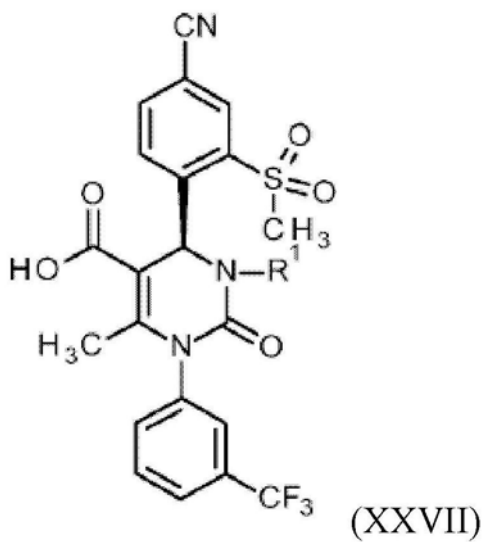
[0041]



[0042] 然后

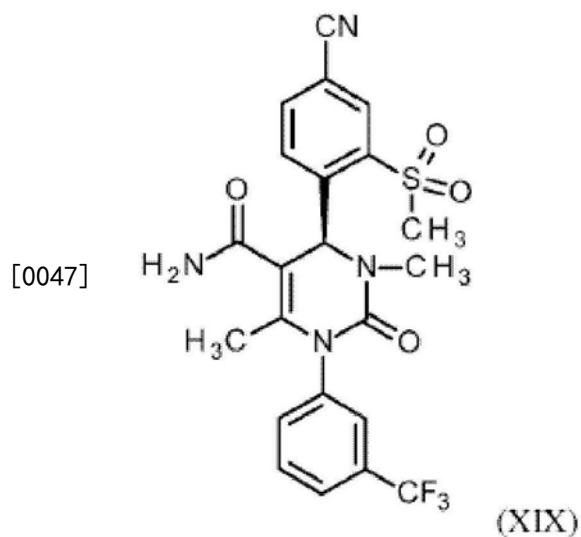
[0043] b-4) 使式 (XXIII) 化合物在钯催化剂和碱的存在下反应以形成式 (XXVII) 化合物，

[0044]



[0045] 其中R¹代表甲基;然后

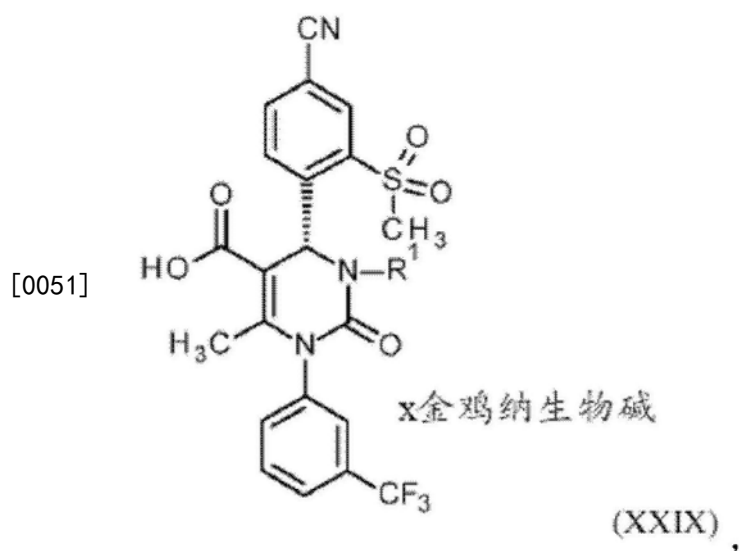
[0046] f) 使其中R¹代表甲基的式 (XXVII) 化合物在活化剂的存在下反应以形成式 (XIX) 化合物



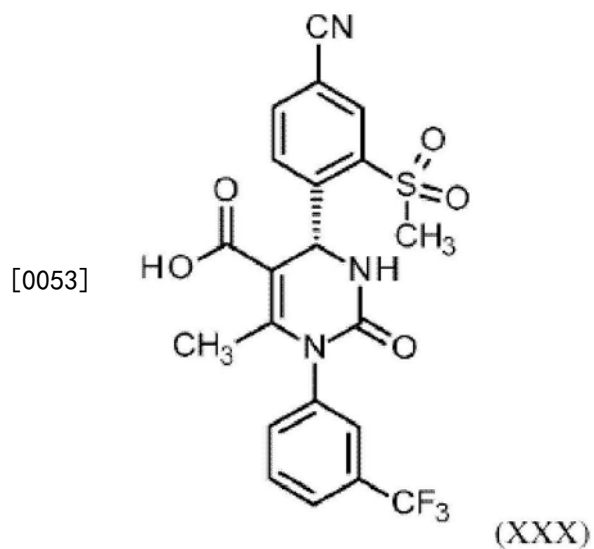
[0048] 然后

[0049] g) 使式 (XIX) 化合物在脱水剂的存在下反应以形成式 (I) 化合物;

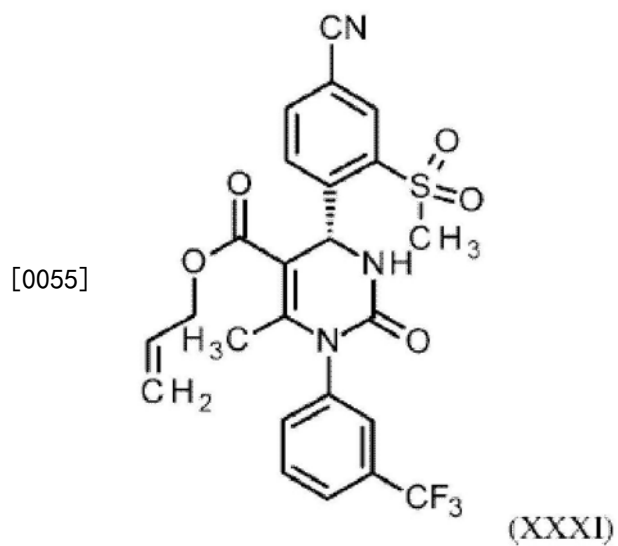
[0050] 并且如果需要,在反应步骤c)之后,分离式 (XXIX) 化合物



[0052] 其中R¹代表氢,使式 (XXIX) 化合物根据步骤e) 在强酸的存在下反应以形成式 (XXX) 化合物

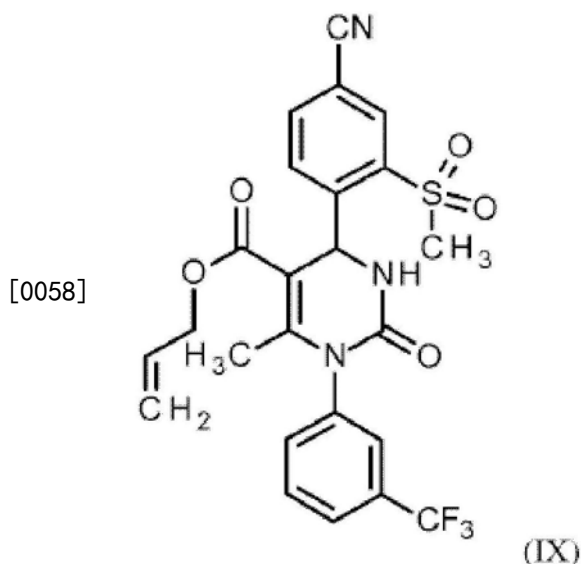


[0054] 然后使式 (XXX) 化合物根据反应步骤b-2) 在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应以形成式 (XXXI) 化合物



[0056] 然后

[0057] h) 使式 (XXXI) 化合物在强非亲核碱的存在下在溶剂中以及在同时加热下反应以形成式 (IX) 外消旋物，



[0059] 然后使式 (IX) 化合物根据上述反应步骤b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g) 反应以形成式 (I) 化合物；

[0060] 以及如果需要，重复分离式 (XXIX) 化合物的反应步骤，使式 (XXIX) 化合物通过反应步骤e) 在强酸的存在下反应以形成式 (XXX) 化合物，随后使式 (XXX) 化合物根据反应步骤b-2) 在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应以形成式 (XXXI) 化合物，然后进行反应步骤h)、b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g) 一次或多次。

[0061] 根据本发明的方法以两种方法变体来描述。方法变体 (A) 包括上述步骤a-1)、a-2)、c)、d)、e)、f) 和g)。外消旋物拆分(合成的关键步骤)发生在方法变体 (A) 中，在其中R¹代表甲基的式 (XXVI) 化合物的步骤处。方法变体 (B) 包括上述步骤b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g)。外消旋物拆分即合成的关键步骤发生在方法变体 (B) 中，在式 (XXVI) 化合物的步骤处，其中R¹代表氢。

[0062] 根据本发明的一个实施方案，式 (XXVI)、(XXVII)、(XXVIII) 和 (XXIX) 中的R¹代表甲基，并且所述方法包括上述反应步骤a-1)、a-2)、c)、d)、e)、f) 和g)。

[0063] 根据本发明的一个实施方案，式 (XXVI)、(XXVII)、(XXVIII) 和 (XXIX) 中的R¹代表氢，并且所述方法包括上述反应步骤b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g)。

[0064] 根据本发明的一个实施方案，式 (XXVI)、(XXVII)、(XXVIII) 和 (XXIX) 中的R¹代表氢，并且所述方法包括上述反应步骤b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g)，并且在反应步骤c) 之后，将式 (XXIX) 化合物分离，使其根据反应步骤e) 在强酸的存在下反应以形成式 (XXX) 化合物；然后使式 (XXX) 化合物根据反应步骤b-2) 在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应以形成式 (XXXI) 化合物；然后

[0065] h) 使式 (XXXI) 化合物在强非亲核碱的存在下在溶剂中以及在同时加热下反应以形成式 (IX) 外消旋物；然后

[0066] 使式 (IX) 化合物根据上述反应步骤b-1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f) 和g) 反应以形成式 (I) 化合物；

[0067] 以及如果需要，分离式 (XXIX) 化合物的步骤，使式 (XXIX) 化合物通过反应步骤e) 在强酸的存在下反应以形成式 (XXX) 化合物，随后使式 (XXX) 化合物根据反应步骤b-2) 在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应以形成式 (XXXI) 化合物，然后重复上述反应步骤h)、b-

1)、c)、d)、e)、b-2)、b-3)、b-4)、f)和g)一次或多次

[0068] 可用于反应步骤a-1)和b-3)的甲基化试剂例如甲基碘、硫酸二甲酯、碳酸二甲酯、甲苯磺酸甲酯或甲磺酸甲酯,优选为甲基碘和硫酸二甲酯。可用于反应步骤a-1)和b-3)的碱例如氢化钠、六甲基二硅氮烷钠和六甲基二硅氮烷锂,优选为六甲基二硅氮烷钠和六甲基二硅氮烷锂。作为反应步骤a-1)的溶剂,四氢呋喃(THF)按照式(IX)化合物的重量以4-6倍过量来使用。反应温度为-70至40℃,优选为0至30℃。

[0069] 根据本发明的一个实施方案,反应步骤a-1)和b-3)使用2当量硫酸二甲酯(Me_2SO_4)作为甲基化试剂,并且使用双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(NaHMDS)作为碱。

[0070] W0 2009/080199 A1还描述使得可能如烯丙酯步骤(X)一样尽早引入甲基的合成途径。使用 LiHMDS ,在-78℃的温度下进行质子化,然后通过添加5当量的甲基碘来引入甲基。在处理和色谱纯化之后获得甲基化S-烯丙酯,产率为59%(实施例122)。同样描述对相应的酸(XVIII)的皂化(实施例35A)。然而,此处未进一步描述通过酰胺(XIX)形成式(I)的最终产物的反应。

[0071] 为了避免在最终步骤中用甲基碘进行烷基化的目标,根据本发明方法的一个实施方案,式(IX)的外消旋烯丙酯通过类似于W0 2009/080199 A1中所述的合成(实施例122)来甲基化。与W0 2009/080199 A1中所述的合成不同,本发明方法中的烯丙酯的甲基化在外消旋物阶段时发生。与现有技术相比,根据本发明的反应具有显著的改进。由于使用 NaHMDS 作为碱,可相对于式(IX)化合物的重量在4至6倍过量的THF中在20℃的温度下进行反应。这对于大技术规模上的合成是重要的,因为现在不需要成本密集型的低温反应器。此外,相当昂贵的甲基化试剂甲基碘可由经济的烷基化试剂硫酸二甲酯代替。一种是使用2当量的硫酸二甲酯。在反应结束后通过添加氨水溶液来除去过量的甲基化试剂。产物(XVI)可通过水沉淀直接从反应混合物中分离。分离后,在真空中进行干燥。此反应的产率通常>理论的80%。

[0072] 可根据反应步骤a-2)、b-1)和b-4)用于皂化式(XVI)、(IX)或(XXIII)的烯丙酯的钯催化剂例如钯-(0)-膦烷络合物,诸如四(三苯基膦)钯(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)和乙酸钯/三苯基膦($\text{PdOAc}_2/\text{PPh}_3$),优选为乙酸钯/三苯基膦。可用于反应步骤a-2)的仲胺碱例如吗啉、哌啶、二异丙胺和N-甲基哌啶,优选为吗啉和N-甲基哌啶。作为反应步骤a-2)、b-1)和b-4)的溶剂,四氢呋喃(THF)例如相对于式(XVI)、(IX)或(XXIII)化合物的重量以3-5倍过量来使用。

[0073] 根据本发明的一个实施方案,在反应步骤a-2)、b-1)和b-4)中,乙酸钯(PdOAc_2)用作钯催化剂,三苯基膦(PPh_3)用作配体,并且吗啉用作碱。

[0074] 依据W0 2009/080199 A1中所公开的方案(实施例5A,此处为S-对映体阶段)来进行外消旋烯丙酯(XVI)对游离酸(XVII)的皂化。根据本发明的反应具有优于现有技术的显著改进。

[0075] 例如,相对昂贵且空气敏感的催化剂四三苯基膦钯在添加三苯基膦作为配体的情况下被稳定的乙酸钯代替。此外,催化剂量还可从0.05当量减少至0.003当量。在添加吗啉作为碱的情况下在40至60℃的温度下在1至3h内相对于(XVI)化合物的重量在3至5倍过量的THF中进行钯催化的烯丙酯断裂。作为THF溶剂合物出现的产物(XVII)可通过水沉淀直接从反应混合物中分离。分离后,将其在真空中干燥。此反应的产率通常>理论的95%。

[0076] 根据本发明的反应步骤c), 其中 R^1 为氢或甲基的式 (XXVI) 的酸的外消旋物混合物的拆分是本发明方法中的关键步骤, 以生产式 (I) 化合物。可用于反应步骤c) (外消旋物拆分) 的金鸡纳生物碱选自奎宁、奎尼丁、辛可灵 (cincholine) 和辛可尼丁 (cincholidine) 组成的组。优选为奎宁和奎尼丁。可用于反应步骤c) 的溶剂为例如含水醇体系, 优选为异丙醇/水, 尤其优选为9:1的比例的异丙醇/水。此外, 乙酸的酯可用作反应步骤c) 的溶剂, 优选为乙酸 C_2 至 C_5 烷基酯, 尤其优选乙酸正丁酯。

[0077] 根据本发明的一个实施方案, 用于反应步骤c) 的金鸡纳生物碱选自奎宁和奎尼丁组成的组。

[0078] 根据本发明的一个实施方案, 用于反应步骤c) 的溶剂选自乙酸的 C_2 - C_5 烷基酯、 C_1 - C_6 醇以及 C_1 - C_6 醇和水的混合物。

[0079] 根据本发明的一个实施方案, 对于反应步骤c), 在其中 R^1 代表甲基的式 (XXVI) 化合物的反应的情况下, 使用作为金鸡纳生物碱的奎尼丁和作为溶剂的乙酸正丁酯的组合。其中 R^1 代表甲基的式 (XXVI) 化合物的非对映体奎尼丁盐可根据本发明的方法在溶剂 (诸如乙酸的酯, 优选为 C_2 至 C_5 取代的酯, 尤其优选为乙酸正丁酯) 中彼此分离。例如, 其中 R^1 代表甲基的式 (XXVI) 的外消旋化合物在相对于式 (XXVI, R^1 =甲基) 化合物的重量在4至6倍过量的乙酸丁酯中反应, 同时在40°C至60°C下添加1.0至1.1当量的奎尼丁。在这种情况下, S-酸 (式 (XX) 化合物) 的非对映奎尼丁盐显著结晶析出, 而R型 (式 (XXI) 化合物) 保留在溶液中。

[0080] 对于其中 R^1 代表氢或甲基的式 (XXVIII) 化合物的分离, 在反应步骤d) 中将固体滤出, 用反应步骤c) 中使用的溶剂洗涤, 并在真空中干燥。

[0081] 可用于反应步骤e) 的强酸为例如盐酸水溶液、氢溴酸水溶液和硫酸水溶液。

[0082] 根据本发明的一个实施方案, 在反应步骤e) 中用盐酸水溶液进行降至pH 1的酸化。

[0083] 根据本发明的一个实施方案, 在反应步骤e) 中, 将非对映体纯奎尼丁盐 (式 (XX) 化合物) 悬浮在水中以释放酸。用盐酸水溶液酸化 (降至pH=1) 后, 奎尼丁辅助碱作为盐酸盐保留在溶液中, 而对映体纯酸 (式 (XXVII) 化合物, 其中 R^1 代表甲基) 沉淀析出。分离后, 在真空中进行干燥。这种外消旋物拆分以及释放以形成S-酸 (式 (XXVII) 化合物, 其中 R^1 代表甲基) 的产率通常>理论的40%, 对映体过量>98%。

[0084] 另一种异构体同样可通过浓缩和随后的含水酸性处理从外消旋物拆分的母液中获得。

[0085] 根据本发明的另一个实施方案, 对于反应步骤c), 在式 (XXVI) 化合物 (其中 R^1 代表氢) 的反应的情况下, 使用作为金鸡纳生物碱的奎宁和作为溶剂的异丙醇和水的混合物的组合。其中 R^1 代表氢的式 (XXVI) 酸的非对映奎宁盐在含水醇体系 (优选为异丙醇/水, 尤其优选为9:1的比例的异丙醇/水) 中彼此分离。根据此实施方案, 其中 R^1 代表氢的式 (XXVI) 的外消旋酸在相对于式 (XXVI) 化合物的重量在6至10倍过量的异丙醇/水中反应, 同时在40°C至60°C下添加1.0至1.1当量的奎宁。主要地, S-酸 (式 (XXIV) 化合物) 的非对映体奎宁盐在此过程中结晶, 而R型 (式 (XXV) 化合物) 保留在溶液中。

[0086] 为了根据反应步骤d) 分离式 (XXIV) 化合物, 将固体滤出, 用异丙醇/水洗涤, 并在真空中干燥。

[0087] 根据步骤e), 为了释放其中 R^1 代表氢的式 (XXVII) 的酸, 将非对映体纯奎宁盐

(XXIV) 悬浮在水中。用盐酸水溶液酸化 (降至 $\text{pH}=1$) 后, 奎宁辅助碱作为盐酸盐保留在溶液中, 而对映体纯酸沉淀析出。分离后, 在真空中进行干燥。这种外消旋物拆分以及释放以形成式 (XXVII) S-酸 (其中 R^1 代表氢) 的产率通常 $>$ 理论的45%, 对映体过量 $>98\%$ 。该反应顺序的总产率为18%。

[0088] 另一种异构体同样可通过浓缩和随后的含水酸性处理从外消旋物拆分的母液中获得。

[0089] 这种外消旋物拆分的成功高度依赖于物质, 并且不能被预测。因此, 如反应步骤c) 所述的根据本发明的用于外消旋物拆分的方法是令人惊奇的。

[0090] 其中 R^1 代表氢的式 (XXVII) 化合物的甲基化不能直接用式 (XXVII, $\text{R}^1=\text{氢}$) 的游离羧酸进行。因此, 式 (XXVII, $\text{R}^1=\text{氢}$) 的羧酸必须首先转化为相应的酯, 优选转化回至式 (X) 的烯丙酯。这通过技术人员基本上已知的方法, 根据本发明的反应步骤b-2), 通过在溶剂 (诸如丙酮) 中在碱 (诸如碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或氢化钠) 的存在下用烯丙基卤或磺酸盐 (诸如烯丙基溴、烯丙基氯、烯丙基碘、烯丙基甲磺酸盐或烯丙基甲苯磺酸盐) 进行烷化来进行。以这种方式, 羧酸 (XI) 可以95%的产率转化成相应的烯丙酯 (X)。目标化合物 (I) 的以下步骤类似于变体 (A) 中所述的方法来进行。

[0091] 根据一个实施方案, 烯丙基溴在碳酸钾的存在下用于反应步骤b-2)。

[0092] 由酸进行的酰胺的形成在根据W0 2009/080199 A1的合成中在相当昂贵的酰胺偶联试剂O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HATU) 的辅助下进行。酰胺仅可在色谱纯化后获得。显然, 这种方法不能在大技术规模上实现, 并且因此需要替代性程序。

[0093] 令人惊奇的是, 已经发现在式 (XXVII, $\text{R}^1=\text{甲基}$) 的羧酸在THF中的反应过程中, 式 (XIX) 的酰胺在水沉淀之后从反应溶液中直接结晶析出, 并且可以高产率和纯度获得。对此, 在根据本发明的反应步骤f) 中, 式 (XXVII, $\text{R}^1=\text{甲基}$) 的羧酸首先与活化剂反应形成咪唑化物 (imidazolid)。活化剂可例如连同氨的1,1'-羰基二咪唑或连同六甲基二硅氮烷的1,1'-羰基二咪唑。

[0094] 根据本发明的一个实施方案, 式 (XXVII, $\text{R}^1=\text{甲基}$) 的羧酸首先20-50°C之间的温度下在THF中与1.2至1.7当量 (优选为1.4至1.5当量) 的1,1'-羰基二咪唑反应形成咪唑化物。作为优选的技术, 已经发现, 首先在20°C下搅拌1至2小时, 然后在50°C下再搅拌2至3小时。活化结束后, 添加5-20当量 (优选为10当量) 的氨水溶液, 并在室温下搅拌16-24小时, 优选16小时。通过短暂加热, 可从反应混合物中放出过量的氨。为了进行处理, 将反应溶液缓慢添加至水中。在此过程中, 产物沉淀并可通过过滤或离心来分离。然后将其用水洗涤, 并在真空中在高温 (30至100°C, 优选为40°C至70°C) 下干燥。产率非常高, 并且一般合计 $>$ 理论的90%。

[0095] 由酰胺进行的脒的形成在根据W0 2009/080199 A1的合成中通过在THF中用2当量三氟乙酸酐脱水来进行。脒仅可在色谱纯化后获得。显然, 这种方法不能在大技术规模上实现, 并且因此极大需要替代性程序。

[0096] 用于根据本发明方法的反应步骤g) 使酰胺脱水以形成脒的合适脱水剂例如1-丙烷膦酸酐 (T3P) 和三氟乙酸酐。特别地, 已经证明1-丙烷膦酸酐 (T3P) 对于此反应步骤表现良好。此试剂可作为50%乙酸乙酯溶液来获得。与极其水解敏感的二氟乙酸酐相比, 其显

著易于处理。对此,式(XIX)的酰胺首先与二异丙基乙胺(Hünig碱)混合,然后与1-丙烷膦酸酐(T3P)反应。为了完成反应,将其在回流下短暂加热。反应结束后,将混合物与水混合并萃取。此后,将有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,并分离含有式(I)化合物的有机相。

[0097] 由于式(I)化合物将以片剂的形式研发,所以极大需要将经分离的式(I)化合物以可再现方式以确定的晶形分离,从而可确保可再现的生物利用率。

[0098] 本发明的一个实施方案还为呈晶形(A)的式(I)化合物,其特征在于所述化合物的X射线衍射图在7.5、12.4、15.1、18.5、18.7、22.9、24.7和26.5处显示 2θ 角的峰最大值。

[0099] 根据本发明的一个实施方案,根据本发明的方法提供了呈晶形(A)的式(I)化合物,其特征在于所述式(I)化合物的X射线衍射图在7.5、12.4、15.1、18.5、18.7、22.9、24.7和26.5处显示 2θ 角的峰最大值。

[0100] 本发明的一个实施方案还为呈晶形(A)的式(I)化合物,其特征在于所述化合物的拉曼光谱在3075、2928、2918、2236、2216、1646、1605、1195、及1004 cm^{-1} 处显示最大频带。

[0101] 根据本发明的一个实施方案,根据本发明的方法提供了呈晶形(A)的式(I)化合物,其特征在于所述化合物的拉曼光谱在3075、2928、2918、2236、2216、1646、1605、1195、及1004 cm^{-1} 处显示最大频带。

[0102] 本发明的一个实施方案为用于生产呈所述晶形(A)的所述式(I)化合物的方法,其特征在于使以一种或多种晶形或作为溶剂合物存在的式(I)化合物在醇,优选乙醇中结晶析出,此后将所得晶体糊状物加热至50–80 $^{\circ}\text{C}$,并在此温度下进一步搅拌2–5h。

[0103] 本发明的一个实施方案为用于治疗疾病的呈晶形(A)的式(I)化合物。

[0104] 本发明的一个实施方案为呈晶形(A)的式(I)化合物,其用于治疗和/或预防肺和心血管系统疾病以及促进伤口愈合,尤其是慢性伤口的方法。

[0105] 本发明的一个实施方案为呈晶形(A)的式(I)化合物,其用于治疗和/或预防肺动脉压力过高(PAH)和其他形式的肺压力过高(PH)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、急性肺损伤(ALI)、急性呼吸疾病综合征(ARDS)、肺气肿、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、囊性纤维化(CF)、支气管扩张以及促进伤口愈合,尤其是慢性伤口的方法。

[0106] 本发明的一个实施方案为含有多于90重量%的呈晶形(A)的式(I)化合物的药物,所述多于90重量%是相对于所含有的式(I)化合物的总量。

[0107] 本发明的一个实施方案为呈晶形(A)的式(I)化合物的用途,其用于生产用于治疗肺和心血管系统疾病以及促进伤口愈合,尤其是慢性伤口的药物。

[0108] 本发明的一个实施方案为用于通过施用有效量的呈晶形(A)的式(I)化合物来治疗肺和心血管系统疾病以及促进伤口愈合,尤其是慢性伤口的方法。

[0109] 本发明的另一个实施方案为用于生产呈晶形(A)的式(I)化合物的方法,其特征在于生产根据本发明方法的式(I)化合物,使所述式(I)化合物从本发明方法的反应步骤g)中从有机相在醇,优选乙醇中结晶,然后将所得晶体糊状物加热至50–80 $^{\circ}\text{C}$,并在此温度下进一步搅拌2–5h。

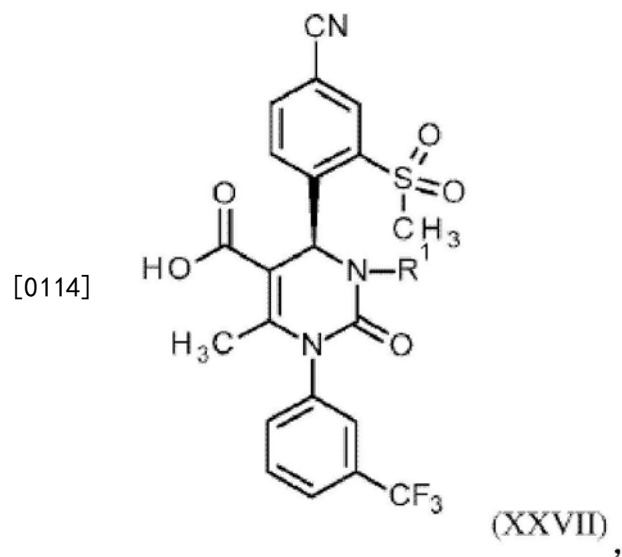
[0110] 对于最终的结晶方法,由于GMP技术原因,乙酯中的产物溶液首先进行粒子过滤,然后在回流温度(60 $^{\circ}\text{C}$ 至80 $^{\circ}\text{C}$)下与乙醇(优选使用以甲苯变性的乙醇)反应。在继续添加乙醇(甲苯变性的)的情况下,将乙酯蒸馏掉。式(I)化合物结晶析出。为了确保更好的过滤能力,将晶体糊状物加热至60 $^{\circ}\text{C}$ 至80 $^{\circ}\text{C}$,并在此温度下进一步搅拌4h。冷却至20 $^{\circ}\text{C}$,然后将晶

体分离并在真空中在40-50℃下干燥。产率通常>理论的80%。所达到的>99.2%的化学纯度和100%左右的含量满足根据ICH指导原则的商品标准。残余溶剂(在这种情况下为乙醇)的量<0.1%。光学纯度为>>99%e.e.。

[0111] 结晶方法非常稳健,并且以可再现的方式(熔点232℃)提供所需的晶形(A)。式(I)化合物通常是微粉化的,并且在药房中配制成片剂。已经发现晶形(A)具有非常良好的稳定性,即使在高湿度下也如此,并且可储存多于3年,而不损失稳定性。

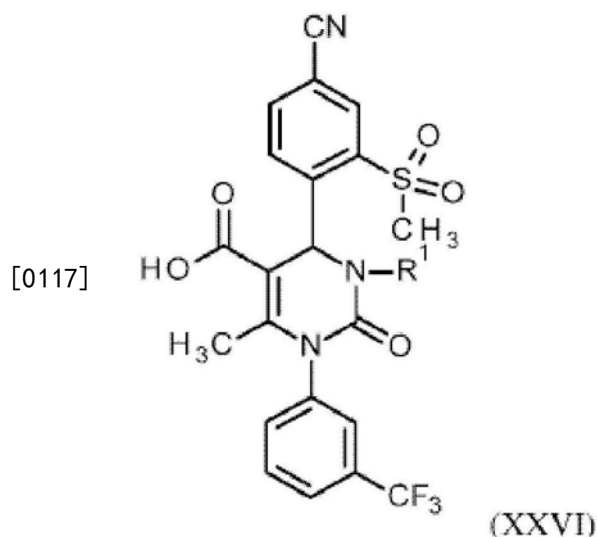
[0112] 如上所述,式(XXXI)的NH-烯丙酯可通过以下来生产:分离式(XXIX)化合物,使其根据反应步骤e)的反应在强酸的存在下反应以形成式(XXX)化合物,然后使式(XXX)化合物根据反应步骤b-2)在烯丙基卤或磺酸盐和碱的存在下反应。令人惊奇的是,已经发现可使这种式(XXXI)的NH-烯丙酯外消旋化。因此可将大量发生的不需要的对映体转化回至外消旋形式,且因此使其返回至所述过程。对此,从主要含有R的外消旋物拆分母液得到的羧酸首先在类似于根据本发明的步骤b-2)的上述条件下转化成烯丙酯。通过在溶剂(诸如THF)中用强非亲核碱(诸如1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(DBU))处理,主要含R的混合物可通过在回流下加热数小时来几乎完全外消旋化。将反应混合物添加至水中后,使式(IX)的外消旋烯丙酯沉淀析出,分离并干燥。然后根据反应步骤b-1)在上述条件下再一次使式(IX)的烯丙酯皂化,以形成式(XXVI, R¹=氢)的酸。通过此方法,可回收用于外消旋物拆分的式(XXVI, R¹=氢)的酸的量的40%。在回收周期的情况下,可将反应序列的总产率从原始的18%提高至25%。

[0113] 本发明的另一个实施方案为用于生产式(XXVII)化合物的方法

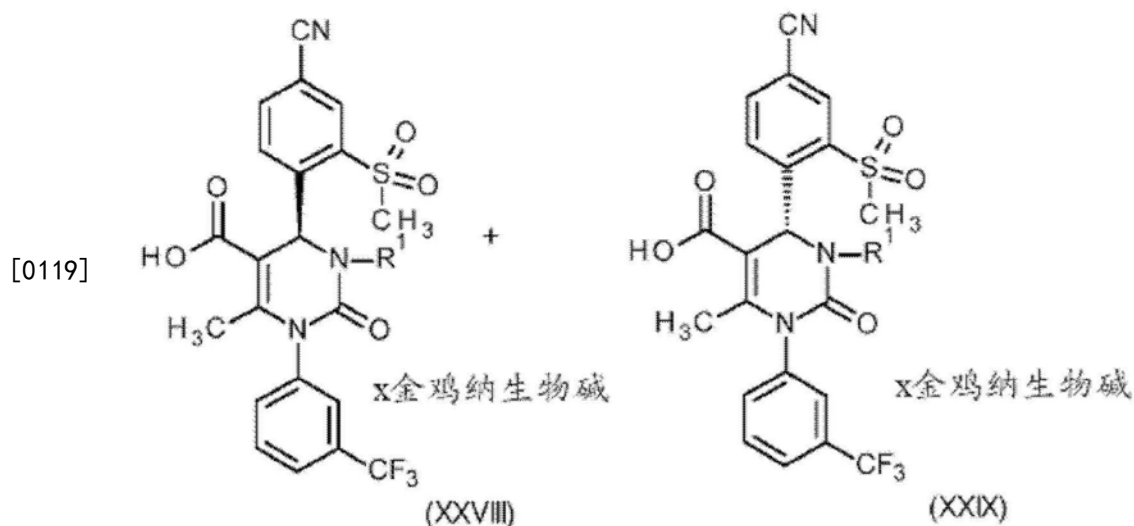


[0115] 其特征在于

[0116] c) 使式(XXVI)化合物



[0118] 在金鸡纳生物碱和溶剂的存在下反应以形成式 (XXVIII) 和 (XXIX) 化合物



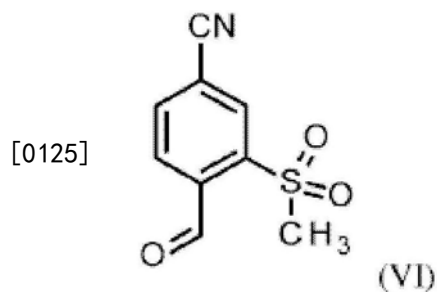
[0120] d) 然后分离式 (XXVIII) 化合物; 然后

[0121] e) 使式 (XXVIII) 化合物在强酸的存在下反应以形成式 (XXVII) 化合物.

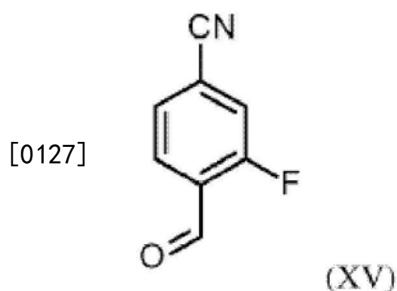
[0122] 其中式 (XXVI)、(XXVII)、(XXVIII) 和 (XXIX) 化合物中的 R^1 代表氢或甲基。

[0123] 此反应顺序的反应条件如上所述。

[0124] 本发明的另一个实施方案为用于生产式 (VI) 化合物的方法



[0126] 其特征在于使式 (XV) 化合物



[0128] 在NaSO₂Me和DMSO或环丁砜的存在下在40-60℃下反应以形成式(VI)化合物。

[0129] 根据本发明的一个实施方案,式(XV)化合物形成式(VI)化合物的反应相对于化合物式(XV)的重量在以3-5倍过量的DMSO或环丁砜中进行。

[0130] 反应批次中式(XV)化合物的这种高浓度的一个优点为方法的经济增加。

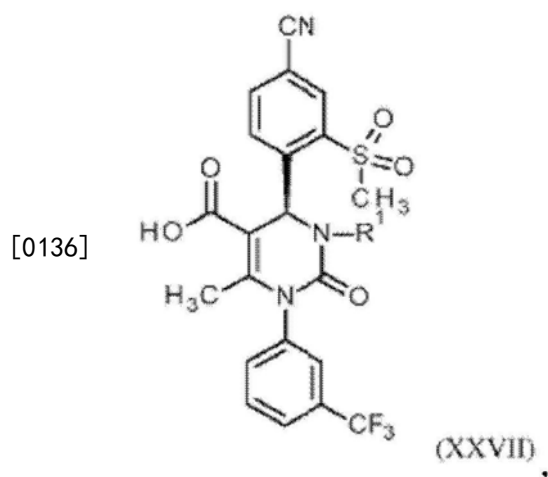
[0131] 作为式(VI)的4-甲酰基-3-(甲基磺酰基)苄腈的起始材料,使用式(XIV)的4-溴-2-氟苯甲醛,其首先以已知方式通过技术人员熟悉的方法转化成式(XV)的3-氟-4-甲酰基苄腈(Synth. Commun. 1994, 887-890、Angew. Chemie 2003, 1700-1703、Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557、Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444、JACS 2003, 125, 2890-2891、Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583)。已经证明,其对用六氰基铁酸钾*3H₂O作为氰化物源进行钯催化反应是尤其有利的(Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090)。为此,将4-溴-2-氟苯甲醛(XIV)置于DMF(相对于式(XIV)化合物的重量,4-6倍过量)中,提供0.22当量的六氰基铁酸钾*3H₂O和1当量的碳酸氢钠,然后添加0.005当量的乙酸钯。将其在120℃下加热达3小时。将溶液冷却至20℃,然后添加水和MtBE。将有机相分离,将水相再次用MtBE洗涤,然后将合并的MtBE相浓缩,同时添加水。产物沉淀析出。分离后,将产物在真空中干燥。此反应的产率通常>理论的75%。同时,3-氟-4-甲酰基苄腈(XV)还可商购获得。

[0132] 向2-氟取代的苯甲醛中引入甲基磺酰基已经在例如W0 2004/52858 (ELI LILLY)中有所描述。在100℃下,2-氟苯甲醛与甲烷亚磺酸钠在DMSO中在16h内的反应提供所需产物,但产率仅为50%。令人惊奇的是,已经发现3-氟-4-甲酰基苄腈(XV)甚至在相对温和的反应条件(40-60℃,优选为50℃,4h)下,相对于式(XV)化合物的重量,在3至5倍过量的DMSO中,通过与甲烷亚磺酸钠反应,完全转化为所需的4-甲酰基-3-(甲基磺酰基)苄腈(VI)。可通过水沉淀直接从反应混合物中分离产物。分离后,将产物在真空中干燥。此反应的产率通常>理论的90%。

[0133] 因此,已经发现用于中间体4-甲酰基-3-(甲基磺酰基)苄腈(VI)的非常有效的方法。

[0134] 可依据W0 2009/080199 A1中公开的合成方案由4-甲酰基-3-(甲基磺酰基)苄腈(VI)、1-[3-(三氟甲基)苯基]脲(VII)和3-氧代丁酸烯丙酯(VIII)来生产Biginelli反应的缩合产物,(外消旋)-4-(4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯(IX)。在此处,同样可将产率从64%显著提高至87%。

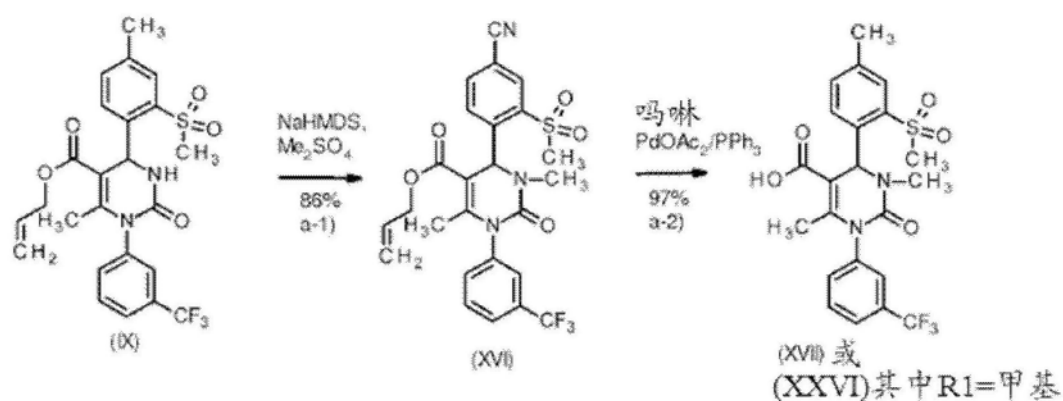
[0135] 本发明的主题还为式(XXVII)化合物



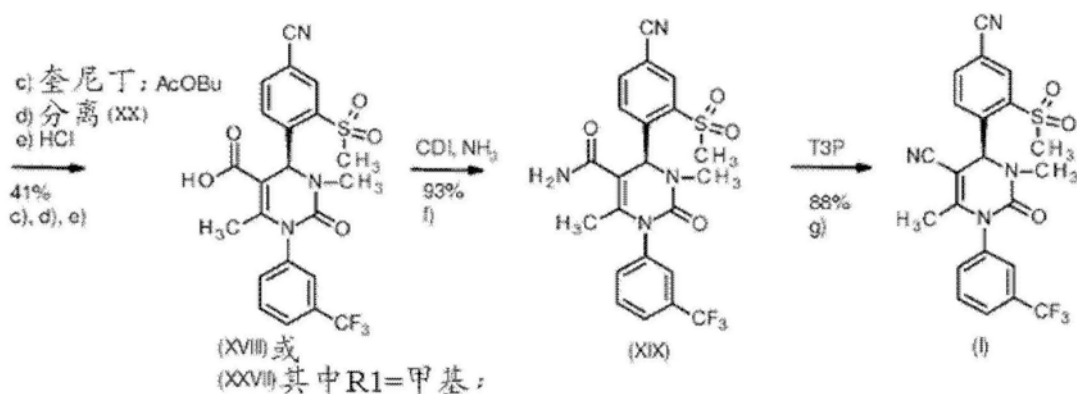
[0137] 以及其盐和溶剂合物,其中R¹代表氢或甲基。

[0138] 以下方案2详细示出了方法变型(A)的中间体阶段。

[0139] 方案2

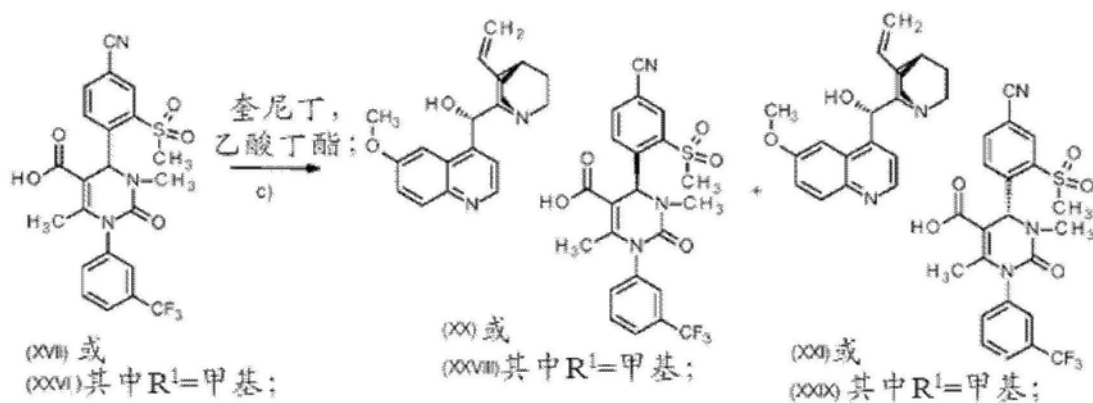


[0140]

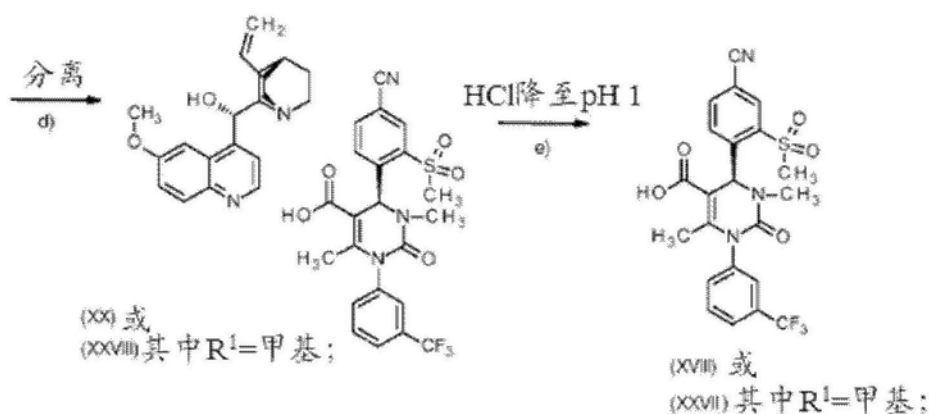


[0141] 根据本发明的一个实施方案,以下方案3所示的步骤在方法变型(A)的情况下在外消旋物拆分过程中进行。

[0142] 方案3

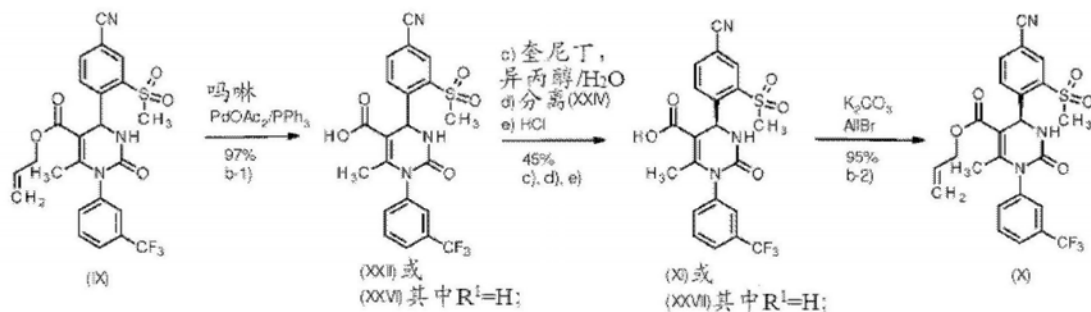


[0143]

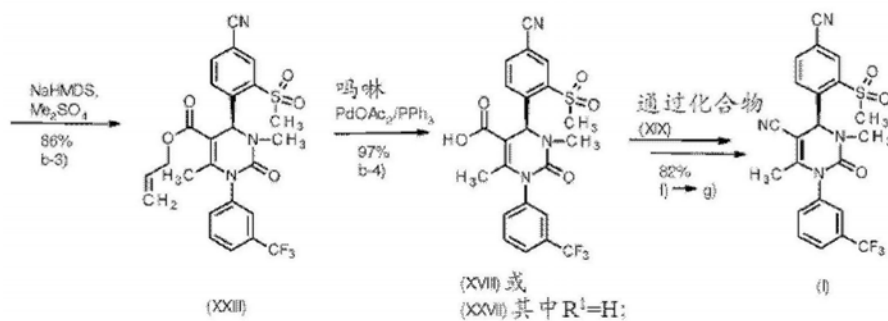


[0144] 以下方案4详细示出了方法变型(B)的中间体步骤

[0145] 方案4

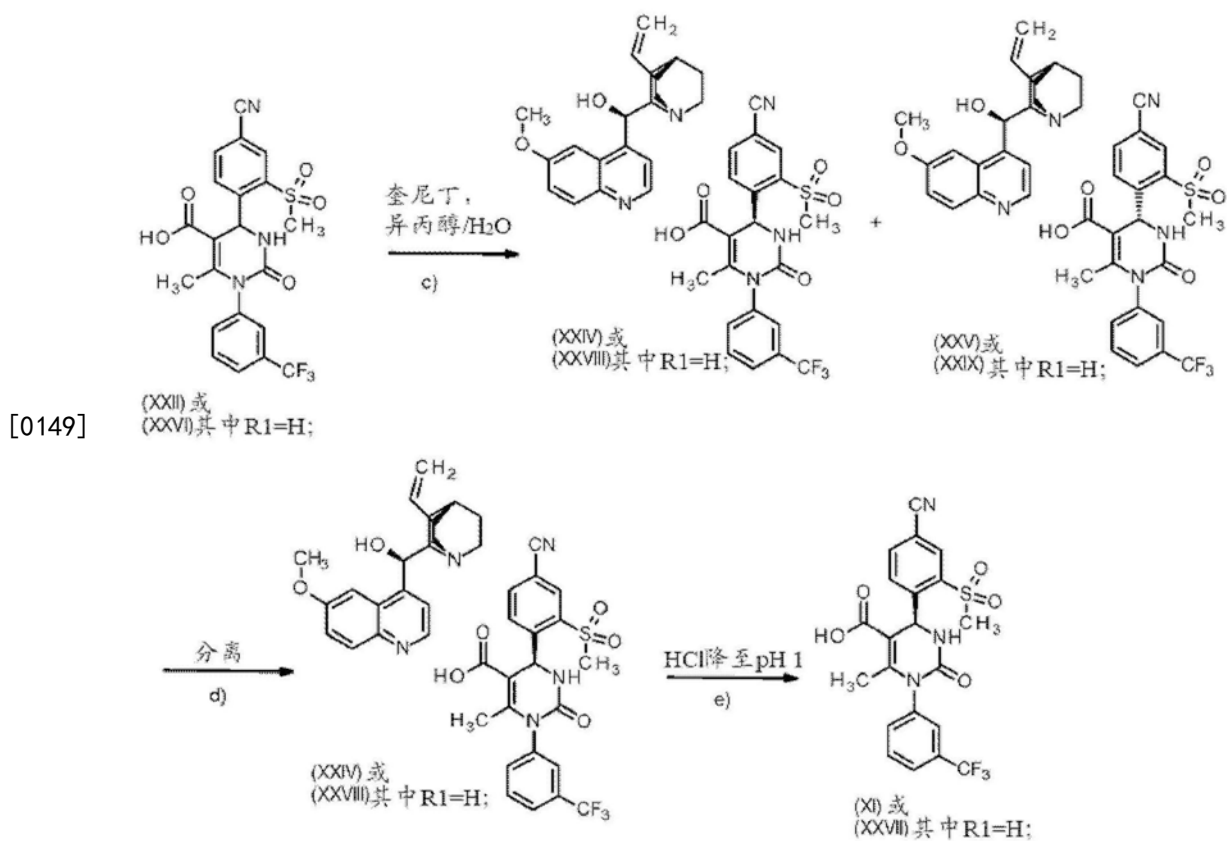


[0146]



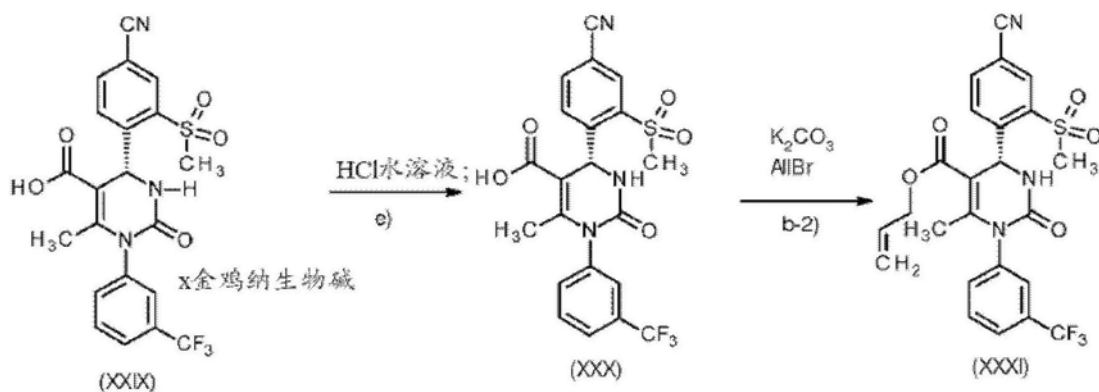
[0147] 根据本发明的一个实施方案,以下方案5所示的步骤在方法变型(B)的情况下在外消旋物拆分过程中进行。

[0148] 方案5

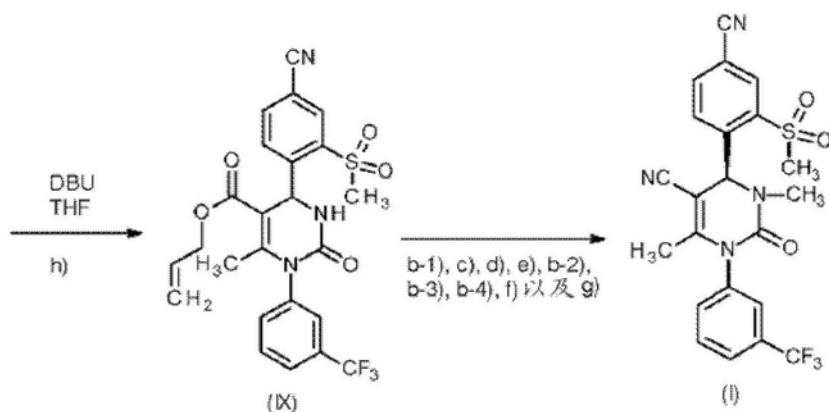


[0150] 根据本发明的一个实施方案,以下方案6所示的步骤在方法变型(B)的情况下在外消旋物拆分过程中进行,其中将不需要的R-异构体外消旋化并返回至所述过程中。根据需要,此反应顺序可进行一次或数次。

[0151] 方案6

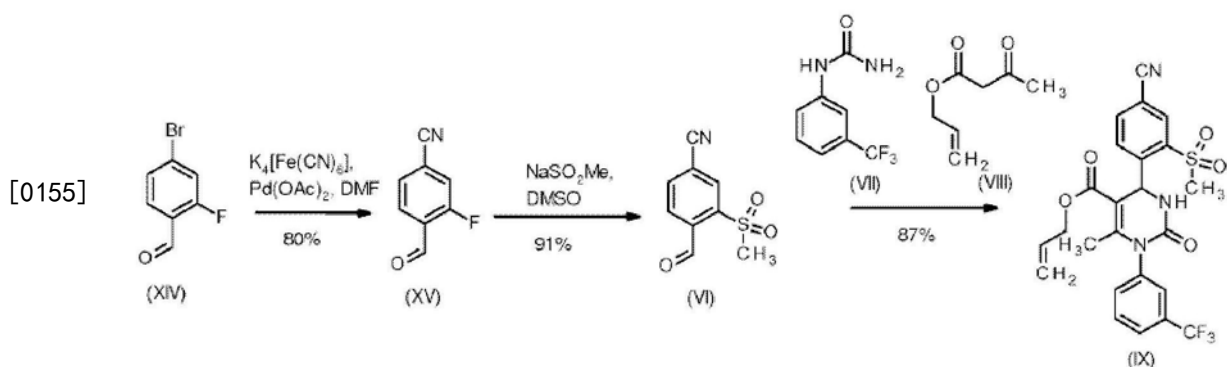


[0152]



[0153] 用于式 (XIV) 的 4-溴-2-氟苯甲醛形成式 (IX) 的化合物的合成的反应顺序在以下方案7中表示:

[0154] 方案7



[0156] 在根据本发明的新合成的情况下,可以高效方式生产目标化合物(I)。就可扩展性和技术程序而言,所述方法提供优于现有技术的显著优点。总产量显著高于公开的数据,并且此外达到了非常高的活性物质纯度。所述新方法使得能够可再现地、经济地制备所确定的晶形(A),这先前未在现有技术中有所描述。在此处呈现的本发明方法的情况下,已经成功地生产数公斤材料以进行临床试验。

具体实施方式

[0157] 缩写:

[0158] $AlIBr$ 烯丙基溴

[0159]	aq.	含水,水溶液
[0160]	c	浓度
[0161]	cat.	催化
[0162]	CDI	N,N'-羰基二咪唑
[0163]	DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
[0164]	DCI	直接化学电离(在MS过程中)
[0165]	dest.	蒸馏
[0166]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0167]	DMAP	4-N,N-二甲氨基吡啶
[0168]	DMF	二甲基甲酰胺
[0169]	DMSO	二甲亚砜
[0170]	d.Th.	理论(对于产率)的
[0171]	ee	对映体过量
[0172]	ent	对映体纯的,对映体
[0173]	eq.	当量
[0174]	ESI	电喷雾电离(在MS过程中)
[0175]	Et	乙基
[0176]	GC-MS	气相色谱联合质谱法
[0177]	h	小时
[0178]	HATU	0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四
[0179]		甲基脒
[0180]		鎓六氟磷酸盐
[0181]	HPLC	高压、高效液相色谱法
[0182]	konz.	浓缩的
[0183]	LC-MS	液相色谱联合质谱法
[0184]	Me	甲基
[0185]	min	分钟
[0186]	MS	质谱法
[0187]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0188]	NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
[0189]	NMR	核磁共振光谱法
[0190]	Ph	苯基
[0191]	quant.	定量(对于产率)
[0192]	rac	外消旋的,外消旋物
[0193]	RT	室温
[0194]	Rt	保留时间(在HPLC中)
[0195]	Schmp.	熔点
[0196]	TFAA	三氟乙酸酐
[0197]	THF	四氢呋喃

[0198] T3P 1-丙烷膦酸酐

[0199] UV 紫外光谱法

[0200] v/v (溶液的) 体积比

[0201] 示例性实施方案:

[0202] 实施例1

[0203] 4-甲酰基-3-氟苄腈 (XV)

[0204] 将400g (1.97mol) 的作为在2.01DMF中的溶液的4-溴-2-氟苯甲醛 (XIV) 与183g (0.433mol) 六氰基铁酸钾 ($K_4[Fe(CN)_6]$) 和165.5g (1.97mol) 碳酸氢钠合并, 并且添加2.2g (9.85mmol) 乙酸钡。在120℃下将所得产物搅拌2.5小时。使其冷却至20℃, 然后向所述批次中添加2.01水。用4.01MtBE进行萃取, 并且再次用1.51MtBE洗涤水相。将有机相合并, 并且使其与21水混合。在微真空中在30℃下将MtBE的大部分蒸馏掉。产物结晶析出。将其冷却至3℃, 并在此温度下搅拌1小时。将产物滤出并再次用水洗涤 (两次, 每次0.81)。在真空中在40℃下进行干燥。产率: 241g (理论的80%) 的米色固体。

[0205] MS (EIpos) : $m/z = 150 [M+H]^+$

[0206] 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 7.87$ (d, 1H) , 7.01 (s, 1H) , 8.10 (d, 1H) , 10.25 (s, 1H) 。

[0207] 实施例2

[0208] 4-甲酰基-3-甲基磺酰基苄腈 (VI)

[0209] 将200g (1.34mol) 4-甲酰基-2-氟苄腈 (XV) 作为在0.81DMSO中的溶液提供, 并且添加192g (1.88mol) 甲烷亚磺酸的钠盐。将其在50℃下搅拌4小时。使所得产物冷却至20℃。将反应混合物添加至8.01水中。产物结晶析出。将其在室温下搅拌1小时。将产物滤出并用水洗涤 (2次, 每次0.11)。在真空中在40℃下进行干燥。产率: 256g (理论的91%) 的米色固体。

[0210] MS (ESIpos) : $m/z (%) = 191.1 (15) [M-18]^+$, 161.0 (100) 。

[0211] 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 3.57$ (s, 3H) , 8.10 (d, 1H) , 8.38 (d, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 10.62 (s, 1H) 。

[0212] 实施例3

[0213] (外消旋)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基) 苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-三氟甲基] 苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯 (IX)

[0214] 在20℃下向磷酸三乙酯 (124.3g, 683mmol) 中分3份添加五氧化二磷 (64.6g, 455mmol) , 并且在将所得产物40℃下搅拌3h。然后将其用THF (115ml) 稀释, 在20℃下搅拌30min, 并且添加4-甲酰基-3-(甲基磺酰基) 苄腈 (VI) (119g, 569mmol) 和1-[3-(三氟甲基) 苯基] 脲 (VII) (116g, 569mmol) 。此后, 将乙酰乙酸烯丙酯 (VIII) (121g, 852mmol) 分配20min, 届时将温度增加至60℃左右。将混合物在80℃下搅拌4h。为了进行处理, 在40℃下添加水 (115ml) , 并且将其在25℃下搅拌30min。将产物滤出, 并用水 (280ml) 洗涤。将残余物用MtBE (280ml) 搅拌20min, 再次滤出并用MtBE (220ml) 洗涤。在真空中在40℃下进行干燥。产率: 259g (理论的87%) 的米色固体。

[0215] MS (ESIpos) : $m/z (%) = 520.2 (100) [M+H]^+$

[0216] 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 2.15$ (s, 3H) , 3.45 (s, 3H) , 4.45 (m, 2H) , 4.95 (d, 1H) , 5.05 (d, 1H) , 5.65 (m, 1H) , 6.40 (d, 1H) , 7.20 (d, 1H) , 7.70 (m, 2H) , 7.80 (m, 1H) , 7.85 (br. s,

1H), 8.10 (br.d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.35 (s, 1H)。

[0217] 实施例4

[0218] (外消旋)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯 (XVI)

[0219] 在20℃下在THF (2.51) 中制备(外消旋)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯 (IX) (500g, 0.962mol), 并且将其与1M六甲基二硅氮基钠(NaHMDS)在THF (203g; 1.107mol) 中的溶液合并。搅拌10min后, 添加硫酸二甲酯(243g; 1.925mol), 并且将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物添加至在31水中的26%氨水溶液(315g; 4.812mol) 中, 并用250ml THF冲洗。将其搅拌过夜, 然后冷却至5℃。将产物滤出并用水(11) 洗涤。在真空中在40℃下进行干燥。

[0220] 产率: 443g (理论的86%) 的米色固体。

[0221] MS (ESIpos): m/z (%) = 534.1 (100) [M+H]⁺; MS (ESI neg): m/z (%) = 532.1 (100) [M-H]⁻。

[0222] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 2.05 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.55 (m, 2H), 5.03 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (br.s, 1H), 8.15 (br.d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.52 (s, 1H)。

[0223] 实施例5

[0224] (外消旋)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸THF-溶剂合物 (XXVI)

[0225] 在20℃下在THF (2.2751) 中制备(外消旋)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯 (XVI) (485.6g, 0.910mol), 并将其与吗啉(118.9g; 1.365mol) 合并。将氮气导入反应混合物中达1h。然后将混合物加热至50℃, 与乙酸钡(II) (511mg; 2.275mmol) 和三苯基膦(2388mg; 9.102mmol) 合并, 并在50℃下搅拌2h。冷却后, 将反应混合物置于4.51水中。使用2N盐酸调节至pH=2, 并且将所得结晶物搅拌过夜。将产物滤出并用水(1.81) 洗涤。在真空中在40℃下进行干燥。产率: 504g (相对于单THF溶剂合物, 理论的98%) 的米色固体。

[0226] MS (ESIpos): m/z (%) = 494.0 (100) [M+H]⁺。

[0227] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.76 (m, 4H; THF), 2.08 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.60 (m, 4H, THF), 6.72 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.92 (br.s, 1H), 8.11 (br.d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.75 (br.s, 1H)。

[0228] 实施例6

[0229] (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸奎尼丁盐 (XXVIII)

[0230] 在20℃下在乙酸丁酯(2.22L) 中制备(外消旋)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸THF-溶剂合物 (XXVI) (555g, 0.910mol), 并将其与(+)-奎尼丁(334.3g; 1.03mol) 合并。然后将其加热至50℃, 并且在50℃下搅拌1h。冷却至5℃后, 进行过滤, 并且将滤饼用乙酸丁酯(1.21) 搅拌, 再次过滤, 并用乙酸丁酯(0.7L) 洗涤。在真空中在40℃下进行干燥。产率: 361g (理论的45%) 的奶油色固体。

[0231] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.58 (m, 2H) , 1.79 (m, 1H) , 2.04 (m, 1H) , 2.07 (s, 3H) , 2.33 (m, 1H) , 2.77 (s, 3H) , 2.79 (m, 1H) , 2.90 (m, 2H) , 3.21 (m, 1H) , 3.33 (m, 2H) , 3.51 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 5.11 (d, 1H) , 5.14 (d, 1H) , 5.53 (br. s, 1H) , 6.09 (ddd, 1H) , 6.72 (s, 1H) , 7.75 (m, 2H) , 7.82 (m, 1H) , 7.92 (br. s, 1H) , 8.11 (br. d, 1H) , 8.27 (d, 1H) , 8.46 (s, 1H) , 12.75 (br. s, 1H) 。

[0232] 实施例7

[0233] (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基) 苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (XXVII)

[0234] 将 (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基) 苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸的奎尼丁盐 (XXVIII) (360g, 0.405mol) 在 60℃ 下悬浮于水 (3.91) 和异丙醇 (0.41) 的混合物中, 并用 2N 盐酸调节至 pH=1, 并在 60℃ 下搅拌 1h。冷却至 20℃ 后, 将所得产物过滤, 用水 (0.61) 洗涤, 并且将滤饼用水 (1.21) 搅拌, 再次过滤, 并用水 (1.21) 洗涤。在真空中在 40℃ 下进行干燥。产率: 196g (理论的 92%) 的奶油色固体。

[0235] MS (ESIpos) : m/z (%) = 494.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0236] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 2.08 (s, 3H) , 2.77 (s, 3H) , 3.48 (s, 3H) , 6.72 (s, 1H) , 7.75 (m, 2H) , 7.82 (m, 1H) , 7.92 (br. s, 1H) , 8.11 (br. d, 1H) , 8.27 (d, 1H) , 8.46 (s, 1H) , 12.75 (br. s, 1H) 。

[0237] 实施例8

[0238] (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基) 苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-酰胺 (XIX)

[0239] 将 (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基) 苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (XXVII) (390.5g, 0.791mol) 溶解于 THF (3.91) 中。为了除去残余的痕量水, 在 80℃ 浴温下蒸馏掉 21 THF。在 0℃ 下将其与 1,1-羰基二咪唑 (192.5g, 1.187mol) 合并, 并且在 20℃ 下搅拌 1h, 并且在 50℃ 下搅拌 2h。然后, 在 25℃ 下分配 26% 氨水溶液 (518g, 7.91mol) 并将所得产物搅拌 16h。将反应混合物加热至 50℃, 持续 2h, 并且放出过量的氨。冷却后, 将反应混合物缓慢添加至 7.81 水中, 并且将所得结晶物搅拌过夜。将产物滤出并用水 (2.41) 洗涤。在真空中在 40℃ 下进行干燥。产率: 361g (理论的 92%) 的奶油色固体。

[0240] MS (ESIpos) : m/z (%) = 493.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0241] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.73 (s, 3H) , 2.73 (s, 3H) , 3.45 (s, 3H) , 6.55 (s, 1H) , 7.34 (br. s, 1H) , 7.48 (br. s, 1H) , 7.73 (m, 2H) , 7.80 (m, 2H) , 8.11 (d, 1H) , 8.43 (d, 1H) , 8.47 (s, 1H) 。

[0242] 实施例9

[0243] (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基) 苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈 (I)

[0244] 将 (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基) 苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基) 苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-酰胺 (XIX) (400g, 0.812mol) 溶解于乙酸乙酯 (1.61) 中。在 20℃ 下将其与 N-乙基二异丙胺 (262.4g, 2.031mol) 合并, 并在 20℃ 下搅拌 15min。然后, 在 2℃ 下将 1-丙烷膦酸酐在乙酸乙酯 (1.137kg, 1.79mol) 中的 50% 溶液分配 26%, 在回流下加热,

并搅拌2h。使其冷却至20℃，并向所述批次中添加3.41水。相分离后，将有机相用饱和碳酸氢钠溶液(1.21)洗涤。将有机相加热至60℃，并在同时添加乙醇(甲苯变性的)时在微真空中蒸馏掉。产物结晶析出。当结晶完成时，将所得产物在回流下加热并搅拌4h。将其冷却至20℃并在此温度下搅拌1小时。将产物滤出，并用水(1.21)洗涤一次，并用乙醇(甲苯变性的)(0.41)洗涤一次。在真空中在50℃下进行干燥。产率:344g(理论的89%)具有稳定晶形(A)的白色晶体，熔点为232℃，纯度:99.4%，含量:99.3%

[0245] MS (ESIpos) :m/z (%) = 475.1 (100) [M+H]⁺。

[0246] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ = 1.81 (s, 3H) , 2.70 (s, 3H) , 3.52 (s, 3H) , 6.48 (s, 1H) , 7.65-8.40 (m, 6H) , 8.46 (s, 1H) 。

[0247] 实施例10

[0248] (外消旋)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-三氟甲基]苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(XXII)

[0249] 在20℃下在THF(2.11)中制备(外消旋)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-三氟甲基]苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯(IX)(420g, 0.808mol)，并将其与吗啉(105.6g;1.213mol)合并。将氮气导入反应混合物中达1h。然后，将其与双(三苯基膦)氯化钯(II)(284mg;0.404mmol)和三苯基膦(424mg;1.617mmol)合并，并且将混合物在室温下搅拌2h。然后再一次将其与双(三苯基膦)氯化钯(II)(284mg; 0.404mmol)和三苯基膦(424mg;1.617mmol)合并，并且将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物添加至41水中。将其用2N盐酸调节至pH=2，并且将所得结晶物搅拌过夜。将产物滤出并用水(1.71)洗涤。在真空中在40℃下进行干燥。

[0250] 产率:575g(理论的97%)的米色固体。

[0251] MS (ESIpos) :m/z (%) = 480.0 (100) [M+H]⁺。

[0252] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ = 2.12 (s, 3H) , 3.48 (s, 3H) , 6.32 (s, 1H) , 7.12 (s, 1H) , 7.72 (m, 2H) , 7.80 (m, 1H) , 7.88 (br. s, 1H) , 8.13 (br. d, 1H) , 8.27 (d, 1H) , 8.37 (s, 1H) , 12.62 (br. s, 1H) 。

[0253] 实施例11

[0254] (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸奎宁盐(XXIV)

[0255] 在20℃下在异丙醇/水的混合物(9:1;4.21)中制备(外消旋)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-三氟甲基]苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(XXII)(563.7g,1.176mol)，并将其与(-)-奎宁(381.4g;1.176mol)合并。然后，将其加热至50℃，并在50℃下搅拌1h。冷却至5℃后，将其过滤，并将滤饼用异丙醇/水的混合物(9:1;1.21)洗涤。在真空中在40℃下进行干燥。

[0256] 产率:432g(理论的46%)的奶油色固体。

[0257] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ = 1.58 (m, 2H) , 1.79 (m, 1H) , 2.04 (m, 1H) , 2.10 (s, 3H) , 2.33 (m, 1H) , 2.79 (m, 1H) , 2.90 (m, 2H) , 3.21 (m, 1H) , 3.33 (m, 2H) , 3.46 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 5.11 (d, 1H) , 5.14 (d, 1H) , 5.53 (br. s, 1H) , 6.09 (m, 1H) , 6.33 (s, 1H) , 7.10 (s, 1H) , 7.73 (m, 2H) , 7.82 (m, 1H) , 7.90 (br. s, 1H) , 8.11 (br. d, 1H) , 8.27 (d, 1H) , 8.44 (s, 1H) , 12.70 (br. s, 1H) 。

[0258] 实施例12

[0259] (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(XI)

[0260] 将(S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸奎宁盐(XXIV)(430g,0.535mol)在60℃下悬浮于水(4.21)和异丙醇(0.41)的混合物中,并用2N盐酸调节至pH=1,并在60℃下搅拌1h。冷却至20℃后,进行过滤,并将滤饼用水(0.61)洗涤三次。在真空中在40℃下进行干燥。

[0261] 产率:251g(理论的98%)的奶油色固体。

[0262] MS(ESIpos):m/z(%)=480.0(100)[M+H]⁺。

[0263] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=2.12(s,3H),3.48(s,3H),6.32(s,1H),7.12(s,1H),7.72(m,2H),7.80(m,1H),7.88(br.s,1H),8.13(br.d,1H),8.27(d,1H),8.37(s,1H),12.62(br.s,1H)。

[0264] 实施例13

[0265] (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯(X)

[0266] 在20℃下在丙酮(1.51)中制备(S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(XI)(250g,0.521mol),并将其与碳酸钾(72g;0.521mol)合并。搅拌10min后,添加烯丙基溴(79g;652mol),并且将混合物在回流下搅拌6h。冷却后,向反应混合物中添加1.41水,并且将其搅拌60min。将产物滤出,并且用水(0.61)洗涤两次,并用MtBE(0.61)洗涤两次。在真空中在40℃下进行干燥。

[0267] 产率:258g(理论的95%)的奶油色固体。

[0268] MS(ESIpos):m/z(%)=534.1(100)[M+H]⁺。

[0269] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=2.05(s,3H),2.79(s,3H),3.51(s,3H),4.55(m,2H),5.03(d,1H),5.12(d,1H),5.72(m,1H),6.80(s,1H),7.70(m,2H),7.80(m,1H),7.95(br.s,1H),8.15(br.d,1H),8.25(d,1H),8.52(s,1H)。

[0270] 实施例14

[0271] (S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-3,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯(XXIII)

[0272] 在20℃下在THF(1.251)中制备(S)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯(X)(250g,0.481mol),并且将其与1M六甲基二硅氮基钠(NaHMDS)在THF(102g;0.554mol)中的溶液合并。搅拌10min后,添加硫酸二甲酯(122g;0.964mol),并且将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物添加至在1.51水中的26%氨水溶液(178g;2.4mol)中,并用200ml THF冲洗。将其搅拌过夜,并冷却至5℃。将产物滤出并用水(0.61)洗涤。在真空中在40℃下进行干燥。

[0273] 产率:230g(理论的89%)的米色固体。

[0274] MS(ESIpos):m/z(%)=534.1(100)[M+H]⁺。

[0275] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=2.05(s,3H),2.79(s,3H),3.51(s,3H),4.55(m,2H),5.03(d,1H),5.12(d,1H),5.72(m,1H),6.80(s,1H),7.70(m,2H),7.80(m,1H),7.95(br.s,1H),8.15(br.d,1H),8.25(d,1H),8.52(s,1H)。

[0276] 实施例15

[0277] (R)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-三氟甲基]苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(XXX)

[0278] 将来自实施例11的含有(R)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸的奎宁盐(XXV)的合并母液和洗涤液浓缩成晶体糊状物。将其置于水(5.01)中,用2N盐酸调节至pH=1,并在60℃下搅拌1h。冷却至20℃后,进行过滤,并将滤饼用水(1.01)洗涤三次。在真空中在40℃下进行干燥。

[0279] 产率:293g(基于XXII的输入,理论的52%)的奶油色固体。R-对映体与S-对映体的比率:88:12。

[0280] MS(ESIpos):m/z(%)=480.0(100)[M+H]⁺。

[0281] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=2.12(s,3H),3.48(s,3H),6.32(s,1H),7.12(s,1H),7.72(m,2H),7.80(m,1H),7.88(br.s,1H),8.13(br.d,1H),8.27(d,1H),8.37(s,1H),12.62(br.s,1H)。

[0282] 实施例16

[0283] (R)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-三氟甲基]苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯(XXXI)

[0284] 在20℃下在丙酮(1.61)中制备(R)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(XXX)(292g,0.609mol),并将其与碳酸钾(84g;0.609mol)合并。搅拌10min后,添加烯丙基溴(92g;761mol),并且将混合物在回流下搅拌6h。冷却后,向反应混合物中添加1.51水,并且将其搅拌60min。将产物滤出,用水(0.61)洗涤两次,并用MtBE(0.61)洗涤两次。在真空中在40℃下进行干燥。

[0285] 产率:301g(理论的95%)的奶油色固体。

[0286] MS(ESIpos):m/z(%)=534.1(100)[M+H]⁺。

[0287] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=2.05(s,3H),2.79(s,3H),3.51(s,3H),4.55(m,2H),5.03(d,1H),5.12(d,1H),5.72(m,1H),6.80(s,1H),7.70(m,2H),7.80(m,1H),7.95(br.s,1H),8.15(br.d,1H),8.25(d,1H),8.52(s,1H)。

[0288] 实施例17

[0289] 将(R)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-三氟甲基]苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯(XXXI)异构化成(外消旋)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-三氟甲基]苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯(IX)

[0290] 在20℃下在丙酮(1.61)中制备(R)-4-[4-氰基-2-(甲基磺酰基)苯基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸烯丙酯(XXXI)(292g,0.609mol),并将其与碳酸钾(84g;0.609mol)合并。搅拌10min后,添加烯丙基溴(92g;761mol),并将混合物在回流下搅拌6h。冷却后,向反应混合物中添加1.51水,并将所得产物进行搅拌60min。将产物滤出,用水(0.61)洗涤两次,并用MtBE(0.61)洗涤两次。在真空中在40℃下进行干燥。

[0291] 产率:301g(理论的95%)的奶油色固体。

[0292] MS(ESIpos):m/z(%)=534.1(100)[M+H]⁺。

[0293] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=2.05(s,3H),2.79(s,3H),3.51(s,3H),4.55(m,2H),

5.03 (d, 1H) , 5.12 (d, 1H) , 5.72 (m, 1H) , 6.80 (s, 1H) , 7.70 (m, 2H) , 7.80 (m, 1H) , 7.95 (br. s, 1H) , 8.15 (br. d, 1H) , 8.25 (d, 1H) , 8.52 (s, 1H) 。

[0294] 实施例18

[0295] 呈晶形 (A) 的式 (I) 化合物的物理化学表征

[0296] 用于呈晶形 (A) 的式 (I) 化合物的X射线衍射测量的参数:

[0297] 装置: 具有PIXcel计数器 (多通道) 的透射衍射仪PANalytical X'Pert PRO

扫描轴 $2\theta-\omega$

开始位置[$^{\circ}2\theta$] 2.0000

结束位置[$^{\circ}2\theta$] 37.9900

[0298] 发散光阑类型 固定

发散光阑尺寸[$^{\circ}$] 1.0000

测量温度[$^{\circ}\text{C}$] 25

阳极材料 Cu

K-Alpha 1 [\AA] 1.54060

发生器设置 40 mA, 40 kV

衍射仪类型 透射衍射仪

[0299] 测角仪半径[mm] 240.00

聚焦光阑与发散光阑之间的距离[mm] 91.00

主光束单色仪 聚焦 X 射线透镜

样品旋转 是

[0300] 表1: 呈晶形 (A) 的化合物 (I) 的X射线衍射图的峰最大值[2θ]

峰最大值[2 θ] 化合物(I), 晶形(A)		
[0301]	7.5	20.0
	10.0	20.8
	11.5	20.9
	11.9	21.8
	12.2	22.5
	12.4	22.9
	13.2	23.1
	14.7	23.4
	15.1	23.5
	15.8	24.0
	16.0	24.7
	16.5	25.1
	17.8	25.3
	18.5	25.6
	18.7	26.5
	19.4	27.1
	19.8	27.4
		28.0
		28.1
		28.3
		28.7
		29.2
		29.6
		30.3
		30.5
		30.8
		31.7
		32.2
		32.4
		33.4
		33.8
		34.2
		34.5

[0302] 用于测量呈晶形(A)的式(I)化合物的拉曼光谱的测量条件:

[0303] 装置 Bruker Raman RFS 100/S

扫描数 64

分辨率 $2 - 4 \text{ cm}^{-1}$

[0304]

激光功率 50 mW

激光波长 1064 nm

[0305] 表2:呈晶形(A)的化合物(I)的拉曼光谱的最大频带

最大频带[cm-1] 修改 I		
[0306]	3087	1312
	3075	1299
	3067	1238
	3044	1195
	3019	1169
	2993	1154
	2969	1142
	2928	1091
	2918	1077
	2236	1066
	2216	1056
	2184	1015
	1646	1004
	1605	994
	1443	910
	1435	873
	1418	795
	1411	767
	1395	761
	1387	746
	1361	683
	1354	674
	1331	645
	589	

附图说明：

[0307] 图1：呈晶形(A)的式(I)化合物的X射线衍射图

[0308] 图2：呈晶形(A)的式(I)化合物的拉曼光谱。

呈晶形(A)的式(I)化合物的X射线衍射图

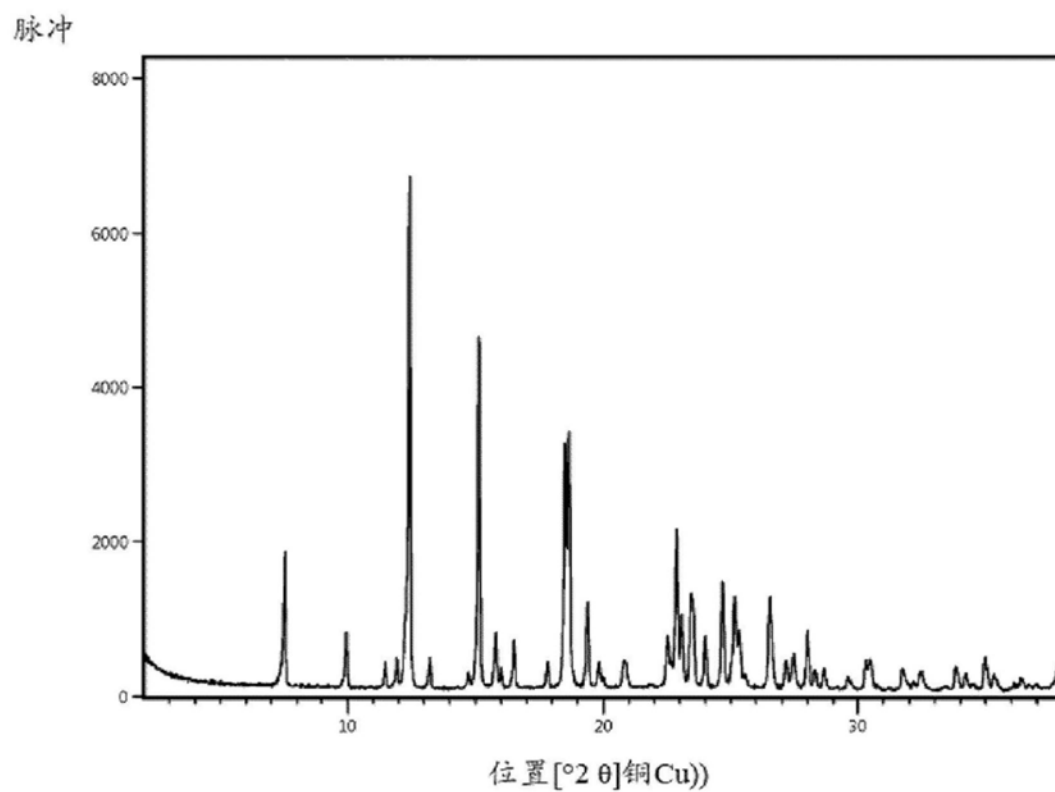


图1

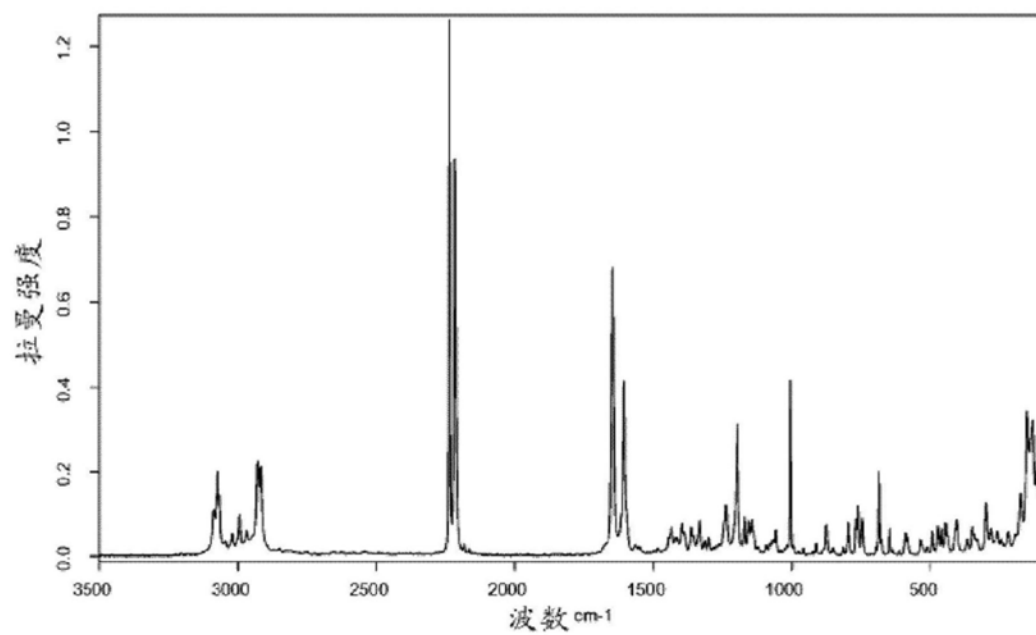
呈晶形(A)的式(I)化合物的拉曼光谱

图2