



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110256338 A

(43)申请公布日 2019.09.20

(21)申请号 201910622800.X

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2014.10.17

C07D 213/89(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 213/61(2006.01)

13189784.5 2013.10.22 EP

A61K 31/44(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 11/00(2006.01)

201480058065.X 2014.10.17

(71)申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

(72)发明人 A·法驰 E·鲁特罗 E·费拉里

F·比维蒂 R·布索拉蒂

E·马里亚尼 O·维驰

E·巴佩特 C·文特里希

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 谭玮

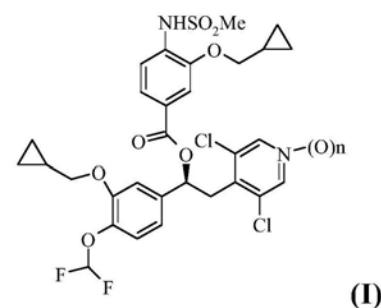
权利要求书5页 说明书53页 附图7页

(54)发明名称

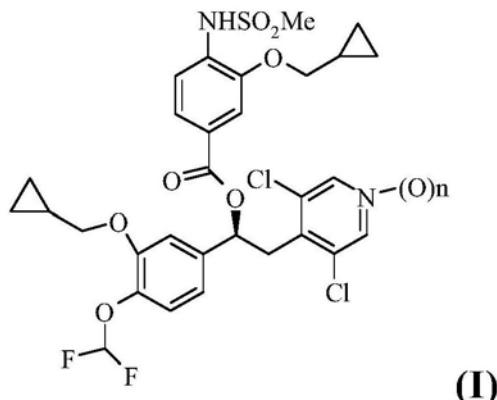
用于制备PDE4抑制剂的方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于制备式(I)的具有磷酸二酯酶(PDE4)抑制活性的化合物的方法。本发明还涉及通过化合物(I)的结晶进行分离的方法和它与合适的载体或媒介物组合用于制备吸入用药物组合物的用途。本发明还涉及式(I)的化合物的溶剂化物和晶型。合成的产物适合用于药物用途,例如用于治疗呼吸性疾病。

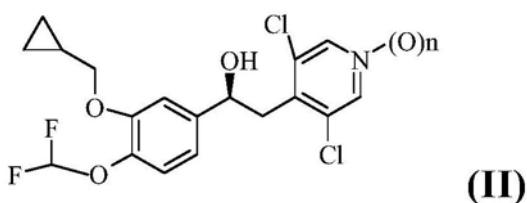


1. 一种用于制备其中n是0或1的式(I)的化合物的方法，

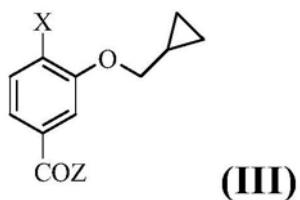


所述方法包括：

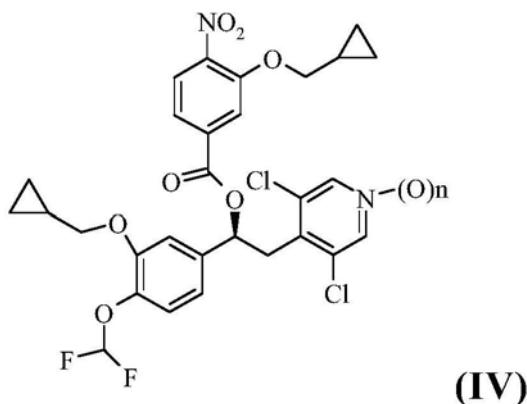
a) 使式(II)的化合物



其中n是0或1, 与式(III)的化合物反应

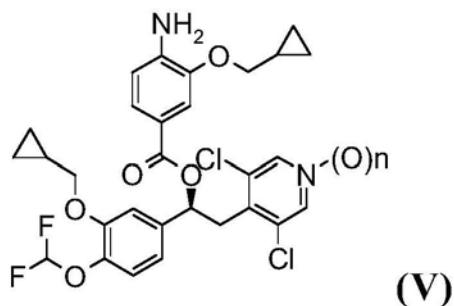


其中X选自-NHSO<sub>2</sub>Me和-NO<sub>2</sub>, 且Z选自-OH、氯、溴、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基、芳基羰基氧基和芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基, 以得到式(I)的化合物, 其中n是0或1, 或式(IV)的化合物



其中n具有上面报告的含义; 并且, 当在步骤a) 中得到式(IV)的化合物时:

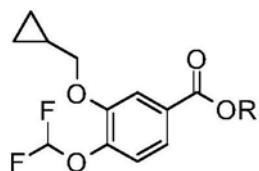
b) 将它还原成式(V)的对应化合物



其中n是0或1,并使它与甲磺酰卤反应,以得到式(I)的化合物,其中n具有上面报告的含义;

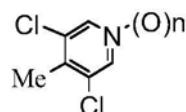
且其中式(II)的化合物如下根据步骤c3)得到:

c3) 使式B”的中间体



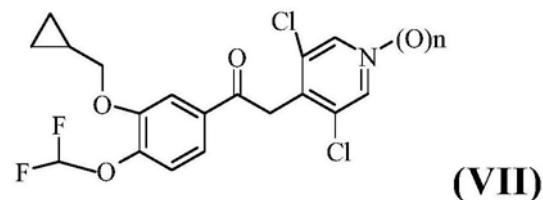
### 中间体 B”

与式D的中间体反应



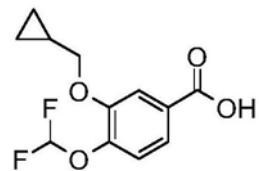
### 中间体 D

其中R是直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或芳基烷基且n具有上面报告的含义,以直接得到式(VII)的化合物



和随后将它对映选择性地还原以得到式(II)的化合物,其中n具有上面报告的含义;且其中式(I)、(II)、(IV)、(V)或(VII)的所有化合物,其中n是1,可以通过氧化其中n是0的对应化合物得到。

2. 根据权利要求1的所述方法,其中式B”的中间体通过如下转化式B’的中间体得到:



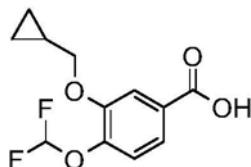
### 中间体 B’

在选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯

烷酮、四氢呋喃、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、及其混合物的溶剂和碱存在下与亚硫酰氯、盐酸或硫酸反应或与有关烷基卤反应，所述碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、三乙胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉和吡啶。

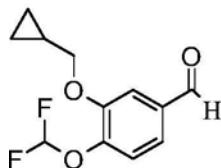
3. 根据权利要求2所述的方法，其中在碳酸钾的存在下在二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中通过转化式B'的中间体得到式B''的中间体。

4. 一种用于制备中间体B'的方法



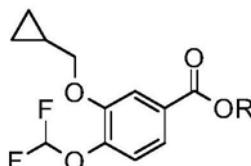
### 中间体 B'

所述方法包括用选自过氧化氢、有机过酸、间氯过苯甲酸、过硫酸或 **Oxone®** (KHSO<sub>5</sub>\*1/2KHSO<sub>4</sub>\*1/2K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) 的氧化剂氧化中间体B



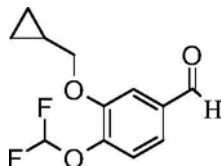
### 中间体 B 。

5. 一种用于制备中间体B''的方法



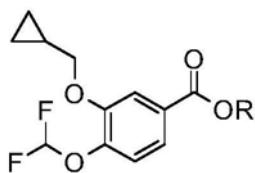
### 中间体 B''

其中R是直链或支链(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基或芳基烷基，所述方法包括通过在作为溶剂的对应烷基醇中用 **Oxone®** (KHSO<sub>5</sub>\*1/2KHSO<sub>4</sub>\*1/2K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) 氧化中间体B



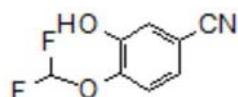
### 中间体 B 。

6. 一种用于制备中间体B''的方法



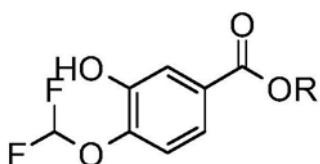
### 中间体 B''

其中R是直链或支链(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基或芳基烷基,所述方法包括通过在作为溶剂的对应烷基醇中与硫酸进行Pinner反应将中间体C'



### 中间体 C'

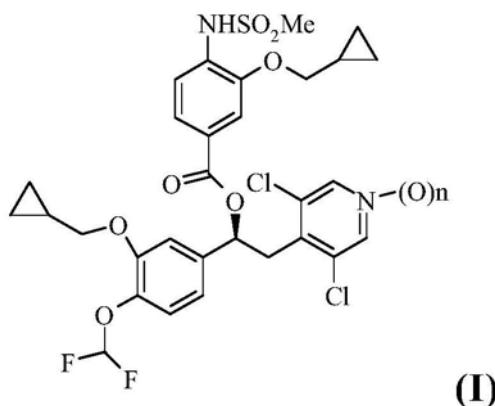
转化成中间体C'' ,



### 中间体 C''

随后在选自甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、氯仿、氯苯及其混合物的溶剂和碱存在下用环丙基溴烷基化,所述碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、三乙胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、吡啶和4-二甲基氨基吡啶。

7. 式(I)的化合物的晶型 ,



其中n是1,其特征在于下述特征性XRPD峰:7,48;7,93;10,15;10,32;12,72;13,51;16,18;16,46;18,08;18,53;18,94;8,55;17,79;19,89;19,1;20,2;21,37;22,96;23,63;24,87;26,51;28,09;28,61和25,82±0.2度/2θ (CuKα2)。

8. 根据权利要求7的所述晶型,其中结晶度的百分比等于或高于90%。

9. 根据权利要求7的所述晶型,其中结晶度的百分比等于或高于95%。

10. 根据权利要求7的所述晶型, 其中可容易检测的杂质的总量小于1.0w/w。

## 用于制备PDE4抑制剂的方法

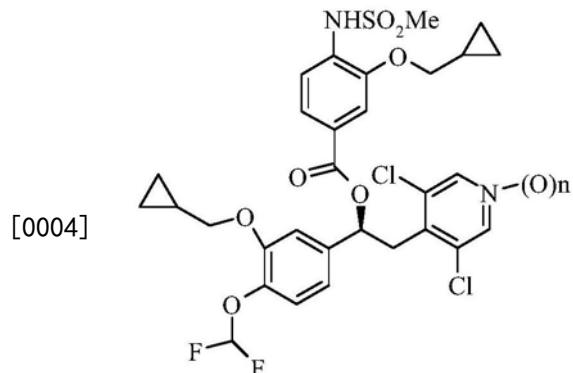
[0001] 本申请是申请日为2014年10月17日、申请号为201480058065.X、发明名称为“用于制备PDE4抑制剂的方法”的中国发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及一种用于制备式(I)的具有磷酸二酯酶(PDE4)抑制活性的化合物的方法。本发明还涉及通过化合物(I)的结晶进行分离的方法和它与合适的载体或媒介物组合用于制备吸入用药物组合物的用途。本发明还涉及式(I)的化合物的溶剂化物和晶型。合成的产物适合用于药物用途,例如用于治疗呼吸性疾病(respiratory disease)。

### 背景技术

[0003] 根据本发明得到的式(I)的化合物,其中n是0或1



[0005] 具有化学名称(S)-3-环丙基甲氧基-4-甲磺酰氨基-苯甲酸1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙酯和(S)-3-环丙基甲氧基-4-甲磺酰氨基-苯甲酸1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-乙酯,可以用于预防目的或用于广范围的病症的症状缓解,所述病症包括呼吸障碍诸如慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、所有类型的哮喘和变态反应性疾病状态诸如特应性皮炎和变应性鼻炎。

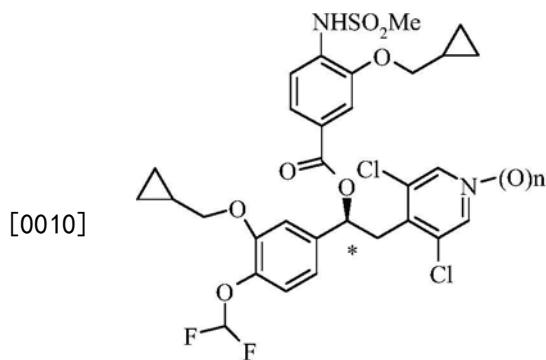
[0006] 所述化合物在WO 2010/089107中公开为具有优良LPDE4选择性的有效PDE4抑制剂。

[0007] 在WO 2010/089107中还公开了用于制备式(I)的化合物(其中n是0或1)及其类似物的方法。

### 发明内容

[0008] 本发明涉及一种用于制备式(I)的化合物的方法。

[0009] 具体地,本发明涉及一种用于制备式(I)的化合物的方法,其中n是0或1,且在下式中用星号标记的手性碳原子显示出(S)构型。



**(I)**

[0011] 所述化合物是治疗上有用的,因为它们作为PDE4抑制剂的作用,使得包含它们的有关药物组合物可以用于预防和治疗呼吸性疾病诸如COPD(慢性支气管炎和肺气肿)、哮喘、变应性鼻炎和特应性皮炎;变态反应性疾病状态、炎症性关节炎;克罗恩氏病;心肌和脑的再灌注损伤;囊性纤维化、动脉再狭窄、动脉粥样硬化、角化病、类风湿性脊柱炎、骨关节炎、热病、糖尿病、尘肺病、毒性和变应性接触性湿疹;系统性红斑狼疮、毛囊和广泛区域的脓皮病、内源性和外源性痤疮、红斑痤疮、Beghet氏病、类过敏性紫癜肾炎、炎性肠病、白血病、多发性硬化、胃肠道疾病、自身免疫病;神经学和精神病学障碍;中风和脊髓损伤。

[0012] 本发明涉及一种特别有效的用于制备式(I)的化合物的方法,其为在上面引用的现有技术文件中公开的方法的替代方案。

[0013] 该方法与已知的方法相比是特别有利的,因为它会提供更简单且更安全的操作,具有改善的对过程参数和再现性的控制、减小的合成步骤和中间体分离的数目、较高的原子效率、减小的溶剂量、较高的产物形成收率和减少的杂质。

[0014] 该方法也特别适合用于工业级制备。

[0015] 根据本发明的方法可以得到式(I)的化合物(其中n是1)的热力学上稳定的晶型,其在下文中将被称作形式A,其特征在于高水平的化学纯度和结晶度以及对于制药用途而言良好的处理性质。

[0016] 按照下面详述的部分,通过使用适当的溶剂和操作条件进行结晶,可以选择性地生产本发明的晶型A,为其给出了它在X-射线粉末衍射(XRPD)图谱中的特征峰和熔点范围。

[0017] 因此,本发明还涉及用于制备所述形式A的方法,所述方法包括在选择的条件下结晶或重结晶。

[0018] 由于所述晶型A可以用于预防或治疗目的,本发明还包括式(I)的化合物(其中n是1)的晶型A在药物制备中的用途,所述药物用于预防和/或治疗炎性或阻塞性呼吸性疾病诸如哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

[0019] 在另一个方面,本发明包括预防和/或治疗炎性或阻塞性呼吸性疾病诸如哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的方法,所述方法包括吸入施用有效量的晶型A。

[0020] 通过用适当的溶剂操作,还会得到式(I)的化合物(其中n是1)的溶剂化物。

[0021] 因此,本发明还涉及用于制备所述溶剂化物的方法。

[0022] 具体地,式(I)的化合物的溶剂化物从乙醇得到,且可基于它在X-射线粉末衍射(XRPD)图谱中的特征峰和它的特征熔点范围来辨别。

[0023] 定义

[0024] 除非另外定义,否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有与所述主题所属领域的普通技术人员通常理解相同的含义。

[0025] 术语‘高水平的化学纯度’表示这样的晶型:其中通过标准分析方法诸如薄层色谱法(TLC)或高效液相色谱法(HPLC)确定的可容易检测的杂质的总量小于5%,有利地小于2.5%,甚至小于1.0,或更优选地甚至小于0.5%w/w。

[0026] 术语“高水平的结晶度”表示这样的晶型:其中通过标准分析方法诸如X-射线粉末衍射或微量量热法确定的结晶度的百分比等于或高于90%,优选地高于95%w/w。

## 附图说明

[0027] 图1是式(I)的化合物(其中n是1)的乙醇溶剂化物的示差扫描量热法(DSC)热示踪。

[0028] 图2是式(I)的化合物(其中n是1)的乙醇溶剂化物的拉曼光谱。

[0029] 图3是式(I)的化合物(其中n是1)的乙醇溶剂化物的XRPD图谱。

[0030] 图4是来自乙酸乙酯/正庚烷的晶型A的示差扫描量热法(DSC)热示踪。

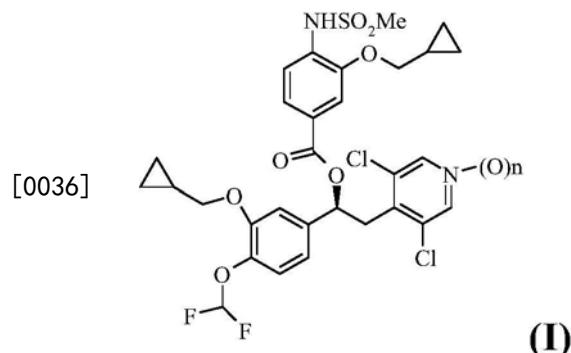
[0031] 图5是来自乙酸乙酯/正庚烷的晶型A的拉曼光谱。

[0032] 图6是来自乙酸乙酯/正庚烷的晶型A的XRPD图谱,其记录在具有X射线衍射管型号KFL Cu 2k的Bruker D8 Advance上。

[0033] 图7是来自乙酸异丙酯的晶型A的XRPD图谱。

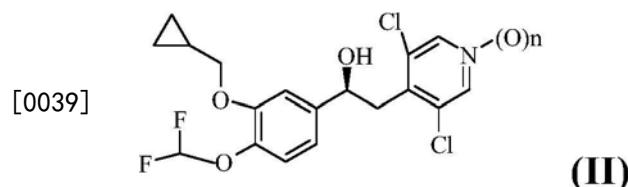
[0034] 发明详述

[0035] 本发明提供了一种用于制备式(I)的化合物(其中n是0或1)的方法,

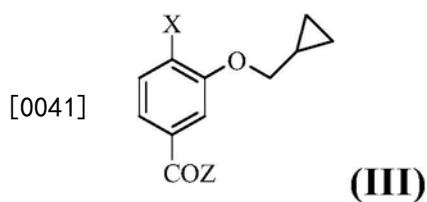


[0037] 所述方法包括:

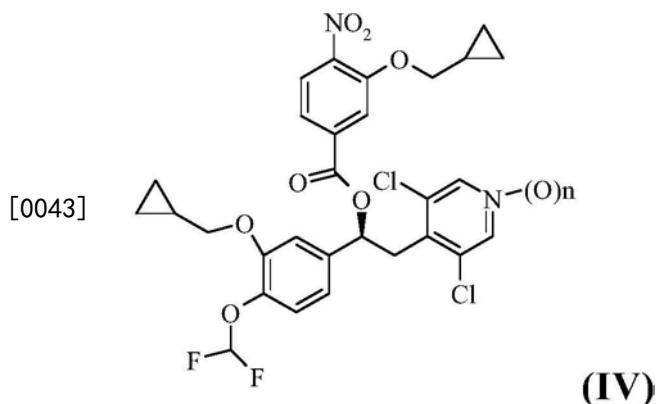
[0038] a) 使式(II)的化合物



[0040] 其中n是0或1,与式(III)的化合物反应,

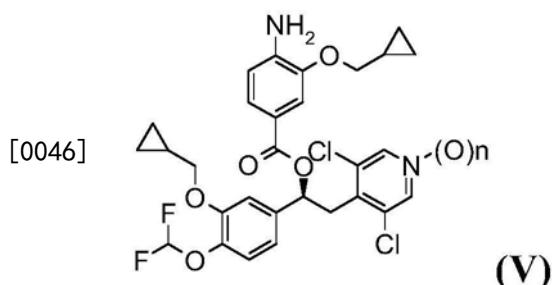


[0042] 其中X选自-NHSO<sub>2</sub>Me和-NO<sub>2</sub>,且Z选自-OH、氯、溴、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基、芳基羰基氧基和芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基,以得到式(I)的化合物(其中n是0或1)或式(IV)的化合物



[0044] 其中n具有上面报告的含义;并且,当在步骤(a)中得到式(IV)的化合物时:

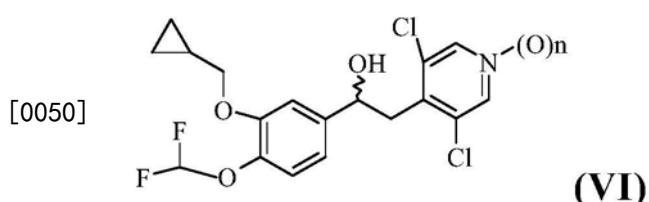
[0045] b) 将它还原成式(V)的对应化合物



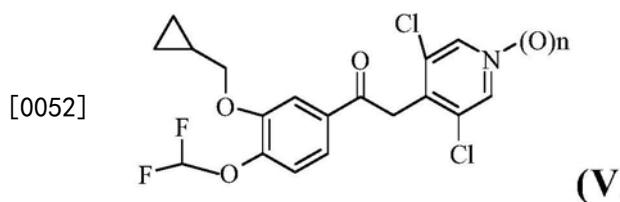
[0047] 其中n是0或1,并使它与甲磺酰卤反应,以得到式(I)的化合物,其中n具有上面报告的含义;

[0048] 且其中在步骤(a)中的式(II)的化合物如下根据替代步骤(c1)或(c2)或(c3)中的任一项得到:

[0049] c1) 氧化式(VI)的化合物

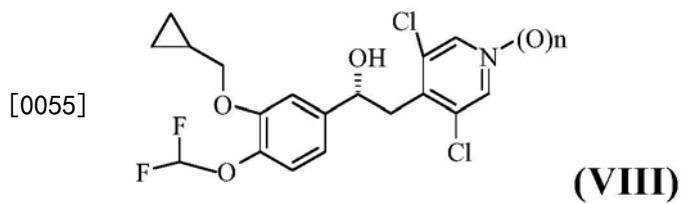


[0051] 其中n是0或1,以得到式(VII)的化合物



[0053] 其中n是0或1,和随后将它对映选择性地还原以得到式 (II) 的化合物,其中n具有上面报告的含义;或者

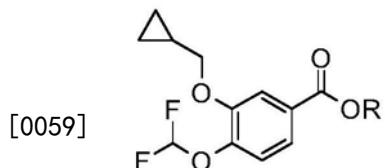
[0054] c2) 通过色谱分离式 (VI) 的化合物,其中n是0或1,以得到式 (II) 的化合物和式 (VIII) 的化合物



[0056] 其中n具有上面报告的含义;

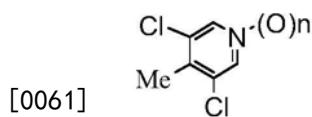
[0057] 和任选地将在步骤 (c2) 中得到的式 (VIII) 的化合物氧化成式 (VII) 的对应化合物,其随后还原成式 (VI) 的化合物(其中n是0或1)和在下述色谱分离方法中再处理;或者

[0058] c3) 使式B”的中间体



### 中间体 B''

[0060] 与式D的中间体反应



### 中间体 D

[0062] 其中R是直链或支链(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基或芳基烷基且n具有上面报告的含义,以直接得到式 (VII) 的化合物和随后将它对映选择性地还原以得到式 (II) 的化合物,其中n具有上面报告的含义;

[0063] 且其中式 (I)、(II)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 或 (VIII) (其中n是1)的所有化合物可以通过氧化对应化合物(其中n是0)得到。

[0064] 在本说明书中,且除非另外提供,在式 (VI) 中带有符号 的键指示两种对映异构体(R)和(S)的外消旋混合物。

[0065] 在式 (I) 和 (II) 中带有符号 的键指示对映异构体(S),而在式 (VIII) 中带有符号 的键指示对映异构体(R)。

[0066] 术语直链或支链(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基代表具有1–6个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、

乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

[0067] 术语(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)芳基烷基表示被芳基进一步取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

[0068] 术语直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基是指任何烷基-氧基链,其中烷基代表具有1-6个碳原子的直链或支链烷基,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等、优选地甲氧基。

[0069] 术语芳氧基是指通过氧原子与分子的其余部分连接的任何芳基,即芳基-O-基团。在该范围内,且除非另外提供,芳基代表芳族碳环或芳族杂环,例如包含5或6元环,其中1-3个杂原子或杂原子基团选自N、NH、O或S。苯氧基是优选的。

[0070] 术语芳基烷氧基是指被一个或多个如上定义的芳基取代的任何(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基。苯氧基是优选的。

[0071] 术语芳基烷基羧基氧基是指被一个或多个如上定义的芳基取代的任何(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羧基氧基,优选苯基羧基氧基。

[0072] 当在本发明的方法的步骤(b)中表示甲磺酰卤时,术语卤化物是指氯化物和溴化物。

[0073] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了一种用于制备式(I)的化合物(其中n是0或1)的方法,所述方法包括在步骤(a)中,使式(II)的化合物(其中n具有上面报告的含义)与式(III)的化合物(其中X是NHSO<sub>2</sub>Me且Z具有上面报告的含义)反应。

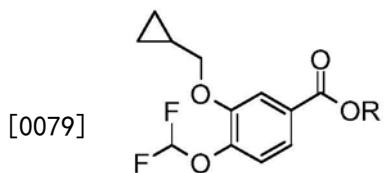
[0074] 根据一个替代性的优选实施方案,本发明提供了一种用于制备式(I)的化合物(其中n是0或1)的方法,所述方法包括在步骤(a)中,使式(II)的化合物(其中n具有上面报告的含义)与式(III)的化合物(其中X是-NO<sub>2</sub>且Z具有上面报告的含义)反应。

[0075] 根据一个进一步优选的实施方案,本发明提供了一种用于制备式(I)的化合物(其中n是0或1)的方法,所述方法包括如下反应按照步骤(c1)得到的式(II)的化合物:将式(VI)的化合物氧化成式(VII)的化合物,和将该后一种化合物对映选择性地还原成式(II)的化合物,其中n具有上面报告的含义。

[0076] 根据一个进一步优选的实施方案,本发明提供了一种用于制备式(I)的化合物(其中n是0或1)的方法,所述方法包括如下反应按照步骤(c2)得到的式(II)的化合物:通过色谱分离式(VI)的化合物以得到式(II)的化合物和式(VIII)的化合物,其中n具有上面报告的含义。

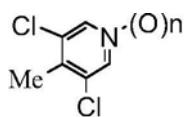
[0077] 甚至更优选地,根据该后一个实施方案,本发明提供了一种用于制备式(I)的化合物(其中n是0或1)的方法,所述方法包括如下反应按照步骤(c2)得到的式(II)的化合物:通过色谱分离式(VI)的化合物以得到式(II)的化合物和式(VIII)的化合物,其中n具有上面报告的含义,和然后将式(VIII)的化合物氧化成式(VII)的对应化合物,其随后还原成可以在另一个色谱分离中再循环的式(VI)的化合物。

[0078] 根据一个进一步优选的实施方案,本发明提供了一种用于制备式(I)的化合物(其中n是0或1)的方法,所述方法包括如下反应按照步骤(c3)得到的式(II)的化合物:使式B”的中间体



### 中间体 B''

[0080] 与式D的中间体反应



### 中间体 D

[0082] 以直接得到式(VII)的化合物和随后将它对映选择性地还原以得到式(II)的化合物,其中n具有上面报告的含义。

[0083] 根据另一个优选的实施方案,本发明提供了一种用于制备式(I)的化合物(其中n是1)的方法,所述方法包括氧化式(I)的化合物,其中n是0。

[0084] 可替换地,本发明提供了一种用于从式(II)的化合物(其中n是1)开始制备式(I)的化合物(其中n是1)的方法,所述式(II)的化合物通过氧化式(II)的对应化合物(其中n是0)得到。

[0085] 可替换地,本发明提供了一种用于从式(IV)的化合物(其中n是1)开始制备式(I)的化合物(其中n是1)的方法,所述式(IV)的化合物通过氧化式(IV)的对应化合物(其中n是0)得到。

[0086] 可替换地,本发明提供了一种用于从式(V)的化合物(其中n是1)开始制备式(I)的化合物(其中n是1)的方法,所述式(V)的化合物通过氧化式(V)的对应化合物(其中n是0)得到。

[0087] 可替换地,本发明提供了一种用于从式(VI)的化合物(其中n是1)开始制备式(I)的化合物(其中n是1)的方法,所述式(VI)的化合物通过氧化式(VI)的对应化合物(其中n是0)得到。

[0088] 可替换地,本发明提供了一种用于从式(VII)的化合物(其中n是1)开始制备式(I)的化合物(其中n是1)的方法,所述式(VII)的化合物通过氧化式(VII)的对应化合物(其中n是0)得到。

[0089] 根据本发明的步骤(a),所述方法提供了通过使式(II)的化合物与式(III)的化合物(其中n、X和Z具有上面报告的含义)反应来制备式(I)的化合物或式(IV)的化合物。

[0090] 更具体地,当使用式(III)的化合物(其中Z是-OH)时,在有选自DCC、CDI、HATU、HBTU、TBTU、DMTMM、COMU、EDCI的偶联剂存在下,用或不用HOt,用或不用有机碱如TEA、DIPEA、NMM、DBU、DBO、吡啶和DMAP,在选自二甲亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、THF、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、氯仿、氯苯、及其混合物的溶剂中,进行所述反应。

[0091] 当式(III)的化合物是酰氯或酰溴、或活化的酯和混合酸酐时,在没有偶联剂存在

下如上所述进行所述反应。

[0092] 优选地,上面的与式(III)的化合物(其中X是-NHSO<sub>2</sub>Me)的反应在乙酸乙酯中用CDI和DBU进行。

[0093] 在一个替代性的优选的实施方案中,当用式(III)的化合物(其中X是-NO<sub>2</sub>)进行所述反应从而产生式(IV)的化合物时,上述反应在DMF中用EDCI和DMAP进行。

[0094] 根据所述方法的步骤(b),为了任选地在步骤(a)中从式(III)的化合物(其中X是-NO<sub>2</sub>)开始进行,首先将式(IV)的化合物(其中n具有上面报告的含义)还原成式(V)的对应氨基衍生物,并然后适当地与甲磺酰卤反应以得到式(I)的化合物。

[0095] 优选地,所述还原步骤用选自氢、环己二烯、甲酸铵、甲酸、铁、二氯化锡、锡、氯化镍、镍、氢化铝锂、氢化铝钠、硼氢化锂、硼氢化钠、硼氢化钾和连二亚硫酸钠的还原剂进行。

[0096] 在一个更优选的实施方案中,当用氢、环己二烯、甲酸铵和甲酸进行所述反应时,那么在有催化剂存在下进行所述反应,所述催化剂选自基于钯、铂或镍的催化剂,或它选自炭载钯、硫酸钡载钯和碳酸钙载钯。

[0097] 在一个甚至更优选的实施方案中,当使用甲酸时,在有氨或胺、优选三乙胺存在下进行所述反应。

[0098] 用于以上还原步骤的合适溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、THF、二恶烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈及其混合物。

[0099] 更优选地,用炭载钯,用氢在乙酸乙酯中进行所述反应。

[0100] 随后式(V)的化合物与甲磺酰卤的反应在有合适的溶剂(诸如甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、二恶烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、氯仿、氯苯及其混合物)和碱存在下进行,所述碱优选地选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、TEA(三乙胺)、DIPEA(Hünig碱,二异丙基乙基胺)、NMM(N-甲基吗啉)、DBU(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)、DBO(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷)、吡啶和DMAP(4-二甲基氨基吡啶);在过量使用吡啶的情况下,可以避免其它溶剂。

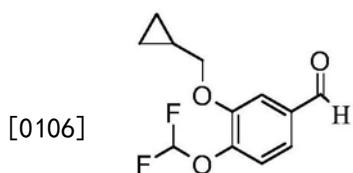
[0101] 优选地,用三乙胺在二氯甲烷中进行所述反应。

[0102] 根据用于制备式(II)的化合物的步骤(c1),首先将式(VI)的化合物氧化成式(VII)的对应酮衍生物,然后将其对映选择性地还原成式(II)的化合物。

[0103] 优选地在有氧化剂(选自金属氧化物诸如MnO<sub>2</sub>,超化合价碘如2-碘酰基苯甲酸(2-iodoxybenzoic acid) (IBX)或戴斯-马丁过碘烷,基于二甲基亚砜的氧化剂(Swern)如三氧化硫吡啶复合物)存在下在溶剂(选自水、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、环丁砜、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、THF、二恶烷及其混合物)中进行氧化。

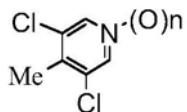
[0104] 甚至更优选地,用MnO<sub>2</sub>在甲苯中或用Swern氧化剂在DMSO中进行所述反应。

[0105] 如在WO 2010/089107中所述,可以从式B的中间体



### 中间体 B

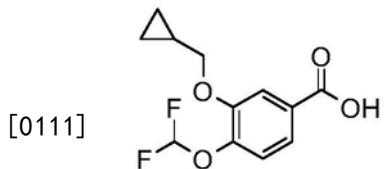
[0107] 和式D的中间体 (其中n=0)



### 中间体 D

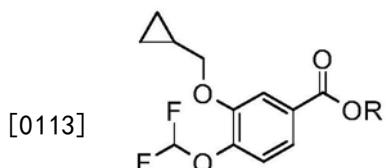
[0109] 制备式 (VI) 的化合物。

[0110] 根据用于制备式 (II) 的化合物的步骤 (c3) ,如下将式B' 的中间体



### 中间体 B'

[0112] 转化成式B''的中间体



### 中间体 B''

[0114] 在甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、苯甲醇中,用或不用其它溶剂,与亚硫酰氯、盐酸、硫酸反应;或在有合适的溶剂(诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、及其混合物)和碱存在下与有关烷基卤反应,所述碱优选地选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、TEA(三乙胺)、DIPEA(Hünig碱,二异丙基乙基胺)、NMM(N-甲基吗啉)、吡啶。

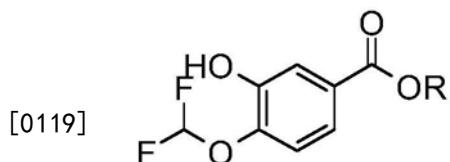
[0115] 更优选地,用碳酸钾在二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中进行上述反应。

[0116] 通过在有合适的溶剂诸如水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙酸异丙酯、乙腈、及其混合物存在下,用选自过氧化氢、有机过酸如过乙酸或间氯过苯甲酸或无机过酸如过硫酸或 **Oxone®** (KHSO<sub>5</sub>\*1/2KHSO<sub>4</sub>\*1/2K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 的氧化剂氧化中间体B,可以得到中间体B'。更优选地,用 **Oxone®** 在甲醇中进行上述反应。

[0117] 可替换地,通过在作为溶剂的对应烷基醇中用 **Oxone®** 氧化,可以从中间体B直

接制备中间体B”。

[0118] 可替换地,可以如下制备中间体B”:在作为溶剂的对应烷基醇中与硫酸进行Pinner反应,将中间体C’转化成中间体C”,



中间体 C”

[0120] 随后在有合适的溶剂(诸如甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、二𫫇烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、氯仿、氯苯及其混合物)和碱存在下将环丙基溴烷基化,所述碱优选地选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、TEA(三乙胺)、DIPEA(Hünig碱,二异丙基乙基胺)、NMM(N-甲基吗啉)、DBU(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)、DBO(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷)、吡啶和DMAP(4-二甲基氨基吡啶)。

[0121] 然后如下将中间体B”转化成式(VII)的对应酮衍生物:在有合适的溶剂诸如甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、甲基-四氢呋喃、二𫫇烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚及其混合物存在下,在有碱存在下与中间体D反应,所述碱优选地选自二异丙基氨基锂(LDA)、丁基锂、己基锂、戊基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(LHMDS)、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠、叔丁醇钾。

[0122] 更优选地,用LHMDS在THF中进行上述反应。

[0123] 随后的对映选择性的还原步骤优选地在有预形成的或原位形成的重金属手性复合物存在下用选自氢的还原剂进行。原位形成可以如下发生:使Ru-、Rh-或Ir-复合物诸如RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、[Ru(对-伞花烃)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>、[RhCl<sub>2</sub>(Cp\*)]<sub>2</sub>或[IrCl<sub>2</sub>(Cp\*)]<sub>2</sub>与手性配体诸如SL-N004-1((S)-4-叔丁基-2-[(S)-2-(双(1-苯基)膦基)二茂铁-1-基]𫫇唑啉)、SL-N003-1((R)-4-异丙基-2-[(R)-2-(二苯基膦基)二茂铁-1-基]𫫇唑啉)、(S,S)-Ts-DPEN((1S,2S)-(-)-N-对甲苯磺酰基-1,2-二苯基乙二胺)、(S,S)-Ms-DPEN((1S,2S)-(-)-N-甲磺酰基-1,2-二苯基乙二胺)、(R)-DAIPEN((2R)-(-)-1,1-双(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,2-丁二胺)、(1R,2S)-1-氨基-2-茚满醇反应。

[0124] 以上还原反应优选地在有碱存在下进行,所述碱优选地选自氢氧化钠、碳酸钠、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇化钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钾、碳酸钾、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇化钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇化锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、三乙胺、吡啶和4-二甲基氨基吡啶。

[0125] 在一个甚至更优选的实施方案中,在甲苯中和在有氢氧化钠水溶液存在下用通过使RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>与手性配体SL-N004-1反应而原位形成的复合物进行所述反应。

[0126] 可替换地,式(II)和(VIII)的化合物可以通过制备型手性色谱法分离;可以采用批式操作:给手性柱分几轮加载外消旋物(VI)的溶液,并收集分离的对映异构体的洗脱级分。应当考虑模拟移动床(SMB)操作来分离大量物质。

[0127] 有利地,根据本发明方法的一个替代实施方案,一旦已经通过制备型手性HPLC技术分离式(II)和(VIII)的化合物,可以如下将式(VIII)的化合物方便地再转化成式(VI)的

化合物: 氧化成式 (VII) 的对应衍生物, 并随后还原和在下述色谱分离方法中再处理, 如前面所报告的。

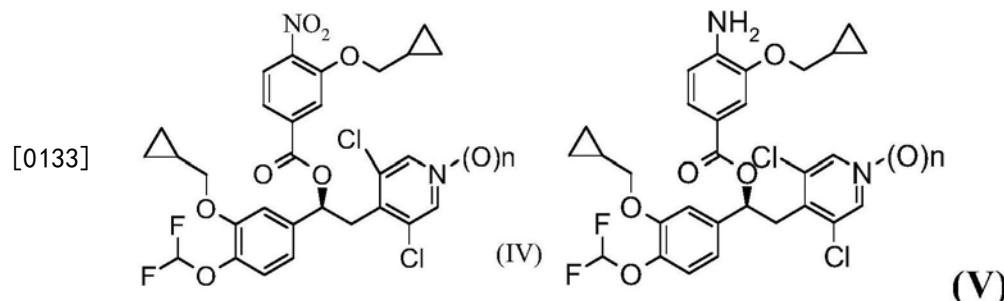
[0128] 所述还原可以用氢化铝锂、氢化铝钠、硼氢化锂、硼氢化钠、硼氢化钾在溶剂如水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、甲苯、苯、二甲苯、THF、二恶烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚及其混合物中进行。

[0129] 应当理解,通过在选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、THF、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、乙酸及其混合物的溶剂中用选自过氧化氢、有机过酸如过乙酸或间氯过苯甲酸或无机过酸如过硫酸或**Oxone®**(KHSO<sub>5</sub>\*1/2KHSO<sub>4</sub>\*1/2K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)的氧化剂氧化,可以将所有本发明的化合物(其中n是0)转化成对应的化合物(其中n是1)。

[0130] 更优选地,上述反应用**Oxone®**在水和甲醇中在(I)上或在(II)上实现,其中n是0。

[0131] 从所有上述内容显而易见,当根据前述方法变体中的任一项制备式(I)的化合物时,在起始原料或其中间体内且可以产生不希望的副反应的任选官能团需要根据常规技术适当地保护。同样地,根据已知的操作可以进行这些受保护的化合物向游离的去保护化合物的转化。

[0132] 式(IV)和(V)的中间体化合物(且其中n是0或1)是新的,且因此代表本发明的另一个目的



[0134] 式(VI)的化合物作为本方法的起始原料是已知的或可以根据已知方法制备。

[0135] 作为一个例子,式(VI)的化合物和它们的制备公开在WO 2010/089107中。

[0136] 式(III)的化合物(其中X是-NHSO<sub>2</sub>Me且Z是-OH)代表本发明的另一个目的。

[0137] 式(III)的其它起始原料是已知的或根据已知方法容易地制备。

[0138] 作为另一个例子,式(III)的化合物(其中X是 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ )可以如下从对应衍生物(其中X是 $-\text{NO}_2$ )制备:将所述衍生物还原成氨基衍生物,随后使它们与甲磺酰卤反应,基本上如前面所报告的。

[0139] 同样地,通过对对应的酯衍生物的常规水解,可以得到式 (III) 的化合物(其中Z是-OH)的制备。

[0140] 就这一方面而言,所述水解反应(例如发生在式(III)的化合物上,其中Z是甲氧基)可以在有选自氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯的合适碱存在下容易地进行;所述溶剂选自单独的水或与以下物质混合的水:甲醇、乙

醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲亚砜、环丁砜、甲苯、苯、二甲苯、THF、二噁烷及其混合物。

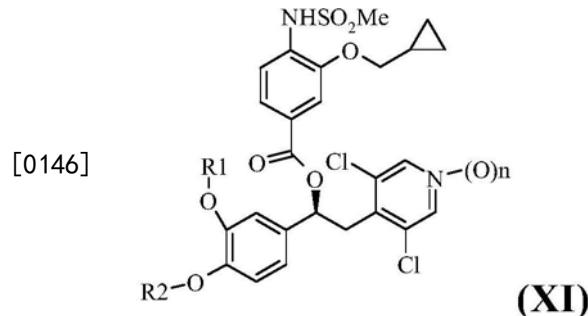
[0141] 更优选地,所述酯向游离酸(其中Z是-OH)的水解反应在THF和水中用NaOH进行。

[0142] 同样地,根据众所周知的酯化或酯交换技术或从3-羟基-4-硝基苯甲酸的有关酯开始,可以进行式(III)的化合物(其中Z不是-OH)的制备。

[0143] 本发明还提供了一种用于制备另外的式(IX)化合物的方法,所述化合物相对于以上的式(I)化合物而言在式(I)的环丙基甲基和二氟甲基的位置带有另外的R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>基团。

[0144] 所述式(IX)的化合物可以用于预防目的或用于广范围的病症的症状缓解,所述病症包括呼吸障碍诸如慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、所有类型的哮喘和变态反应性疾病状态诸如特应性皮炎和变应性鼻炎。

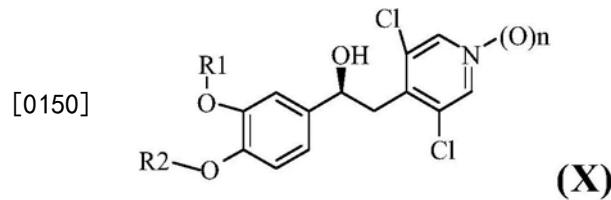
[0145] 因此,本发明还提供了一种用于制备式(XI)的化合物的方法



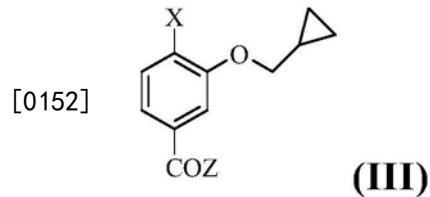
[0147] 其中n是0或1;

[0148] 且R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自H、直链或支链(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基,所述(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、(C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>)环烷基、(C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>)环烯基、直链或支链(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)烯基、芳基(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)烯基和直链或支链(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)炔基,所述方法包括:

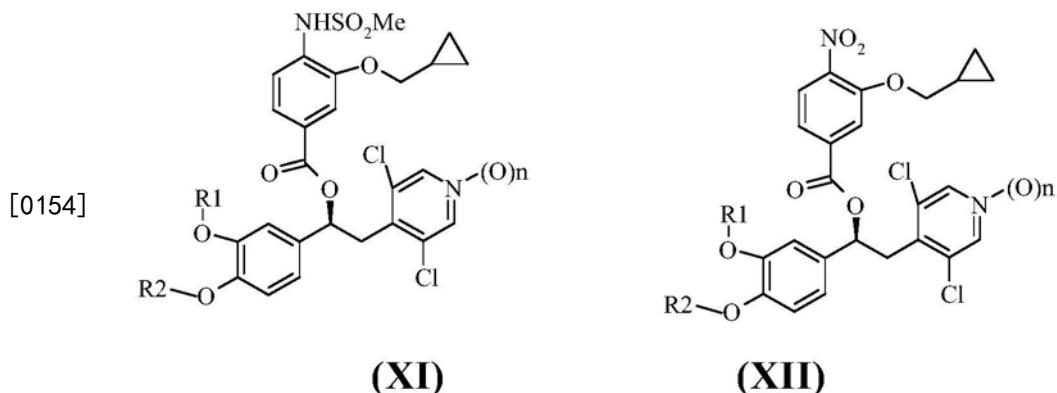
[0149] a) 使式(X)的化合物



[0151] 其中n是0或1,与式(III)的化合物反应

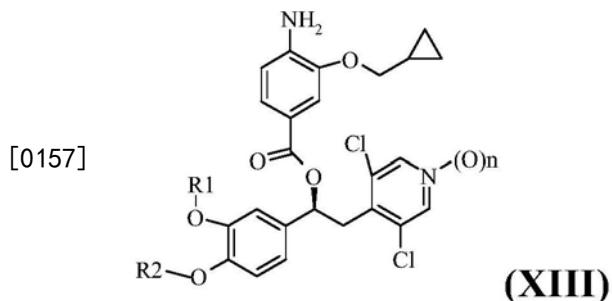


[0153] 其中X选自-NHSO<sub>2</sub>Me和-NO<sub>2</sub>,且Z选自-OH、氯、溴、直链或支链(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基、芳基羰基氧基和芳基(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基,以得到式(XI)的化合物(其中n是0或1)或式(XII)的化合物



[0155] 其中R1、R2和n具有上面报告的含义;并且,当在步骤(a)中得到式(XII)的化合物时:

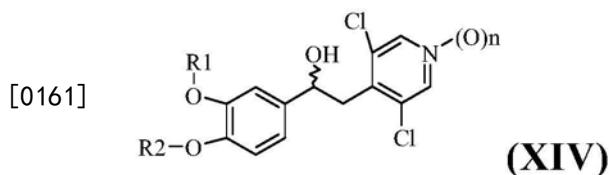
[0156] b) 将它还原成式(XIII)的对应化合物



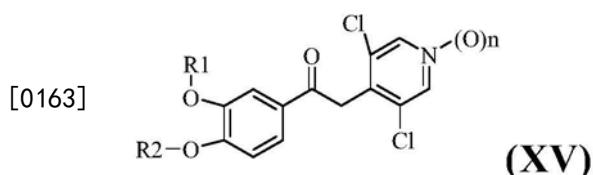
[0158] 其中R1、R2和n具有上面报告的含义,并使它与甲磺酰卤反应,以得到式(XI)的化合物,其中n具有上面报告的含义;

[0159] 且其中在步骤(a)中的式(X)的化合物如下根据替代步骤(c1)或(c2)中的任一项得到:

[0160] c1) 氧化式(XIV)的化合物

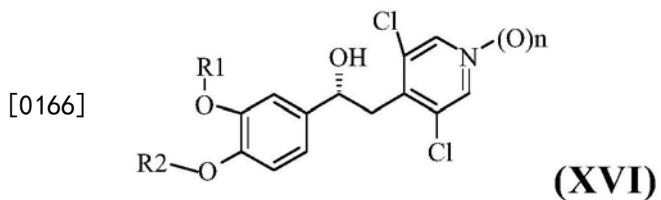


[0162] 其中n是0或1,以得到式(XV)的化合物



[0164] 其中n是0或1,和随后对映选择性地还原它,以得到式(X)的化合物,其中n具有上面报告的含义;或者

[0165] c2) 通过色谱分离式(XIV)的化合物,其中n是0或1,以得到式(X)的化合物和式(XVI)的化合物



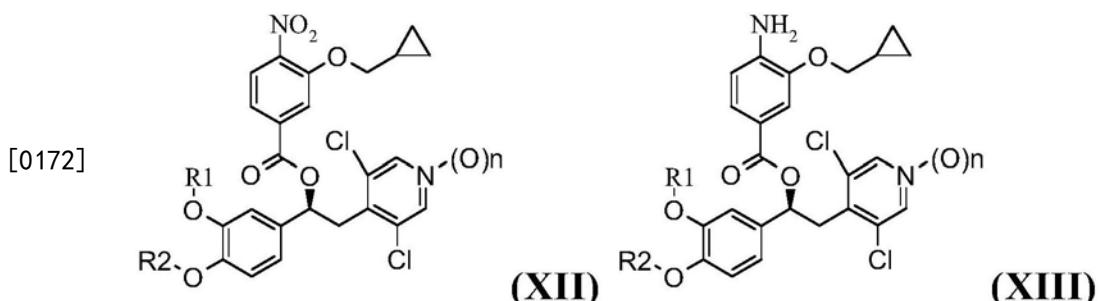
[0167] 其中n具有上面报告的含义;

[0168] 和任选地将在步骤 (c2) 中得到的式 (XVI) 的化合物氧化成式 (XV) 的对应化合物，其随后还原成式 (XIV) 的化合物 (其中n是0或1) 和在下述色谱分离方法中再处理；

[0169] 且其中所有的式(XI)、(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)或(XVI)的化合物(其中n是1)可以通过氧化对应化合物(其中n是0)得到。

[0170] 从所有上述内容显而易见,可用于制备式(I)的化合物的方法的前述步骤的操作条件同样可以应用于式(XI)的化合物的制备。

[0171] 式(XII)和(XIII)的中间体化合物(且其中n是0或1)是新的,且因此代表本发明的另一个目的



[0173] 式(X)的起始原料是已知的或根据已知方法容易地制备。

[0174] 在另一个甚至更优选的实施方案中,当得到化合物(I) (其中n是0或1)时,它可以通过从一种或多种溶剂结晶或破碎来纯化,所述溶剂优选地选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、THF、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、脂族或芳烃,优选地选自戊烷、己烷、庚烷、环己烷和甲基环己烷或其混合物。

[0175] 所述反应优选地在乙酸乙酯中用正庚烷进行。

[0176] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通过化合物(I)的结晶作用进行分离的方法,并涉及它与合适的载体或媒介物组合用于制备吸入用药物组合物的用途。

[0177] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及一种用于从乙酸乙酯和正庚烷制备晶型A的方法,其特征在于下述特征性XRPD峰:7,48;7,93;10,15;10,32;12,72;13,51;16,18;16,46;18,08;18,53;18,94;8,55;17,79;19,89;19,1;20,2;21,37;22,96;23,63;24,87;26,51;28,09;28,61和25,82±0.2度/2θ。

[0178] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及晶型A用于预防和/或治疗炎性或阻塞性呼吸性疾病诸如哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的用途。

[0179] 在另一个方面,本发明涉及一种预防和/或治疗炎性或阻塞性呼吸性疾病诸如哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的方法,所述方法包括吸入施用有效量的晶型A。

[0180] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及一种用于制备式(I)的化合物的溶剂化

物的方法。

[0181] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及一种用于从乙醇制备式(I)的化合物的溶剂化物的方法,其特征在于下述特征性XRPD峰:7,45;7,87;8,51;10,12;10,28;12,66;13,29;13,45;14,95;16,14;16,34;17,05;17,74;18,05;18,48;18,88;19,05;19,33;19,85;20,18;20,65;21,3;22,96;23,55;23,87;24,41;24,66;24,88;25,62;25,82;26,45;28,12和28,53±0.2度/20°。

[0182] 通过混合根据本发明制备的式(I)的化合物(其中n是0或1)和一种或多种药学上可接受的赋形剂,可以制备药物组合物。取决于要治疗的医学疾病或病症的性质以及患者的类型,所述药物组合物可以配制成通过任意合适的途径递送,所述途径包括口服、静脉内、胃肠外、吸入、鼻内、局部、皮下、肌肉内、直肠、阴道途径。合适的剂型包括已知的制剂诸如片剂、胶囊剂、粉剂、持续释放制剂、软膏剂、凝胶剂、乳膏剂、栓剂、滴眼剂、透皮贴剂、糖浆剂、溶液剂、悬浮液、气雾剂、用于喷雾器的溶液、鼻腔喷雾剂等。在一个优选的实施方案中,所述组合物配制成用于通过吸入或鼻内途径递送,例如在气雾剂溶液或悬浮液中,作为吸入用干粉,或在鼻腔喷雾剂中。

[0183] 合适的赋形剂包括载体、稀释剂、润湿剂、乳化剂、粘合剂、包衣剂、填充剂、助流剂、润滑剂、崩解剂、防腐剂、表面活性剂、pH缓冲物质等。赋形剂的例子和它们的用途提供在Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版(2006),Rowe等人编,Pharmaceutical Press。

[0184] 本发明的化合物的剂量可以取决于多种因素,包括要治疗的具体疾病、症状的严重性、给药途径、剂量间隔频率、使用的具体化合物、化合物的效能、毒理学特性和药代动力学特性。

[0185] 有利地,可以例如以被包含在以下范围内的剂量施用式(I)的化合物(其中n是0或1):在0.001至1000mg/天之间,优选地在0.1至500mg/天之间,甚至更优选地在0.2至2000mg/天之间,且甚至更优选地在0.1至4000mg/天之间。

[0186] 根据本发明得到的式(I)的化合物(其中n是0或1)可以用于预防目的或用于广泛的病症的症状缓解,所述病症包括:呼吸障碍诸如慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和所有类型的哮喘。但是,可以施用式(I)的化合物(其中n是0或1)用于预防和/或治疗其中涉及PDE4受体的活性且希望抑制PDE4受体活性的任何疾病或由PDE4活性介导的疾病状态(例如其中PDE4被过表达或过度活跃的疾病状态)。这样的疾病的例子包括:变态反应性疾病状态诸如特应性皮炎、荨麻疹、变应性鼻炎、变应性结膜炎、春季结膜炎、嗜酸性粒细胞性肉芽肿、银屑病、炎症性关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性休克、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、心肌和脑的再灌注损伤、慢性肾小球肾炎、内毒素性休克、囊性纤维化、动脉再狭窄、动脉粥样硬化、角化病、类风湿性脊柱炎、骨关节炎、热病、糖尿病、尘肺病、毒性和变应性接触性湿疹、特应性湿疹、脂溢性湿疹、单纯苔藓、晒伤、肛门与生殖器区域的瘙痒、斑秃、肥大性疤痕、盘状红斑狼疮、系统性红斑狼疮、毛囊和广泛区域的脓皮病、内源性和外源性痤疮、红斑痤疮、贝切特氏病、类过敏性紫癜肾炎、炎性肠病、白血病、多发性硬化、胃肠道疾病、自身免疫疾病等。

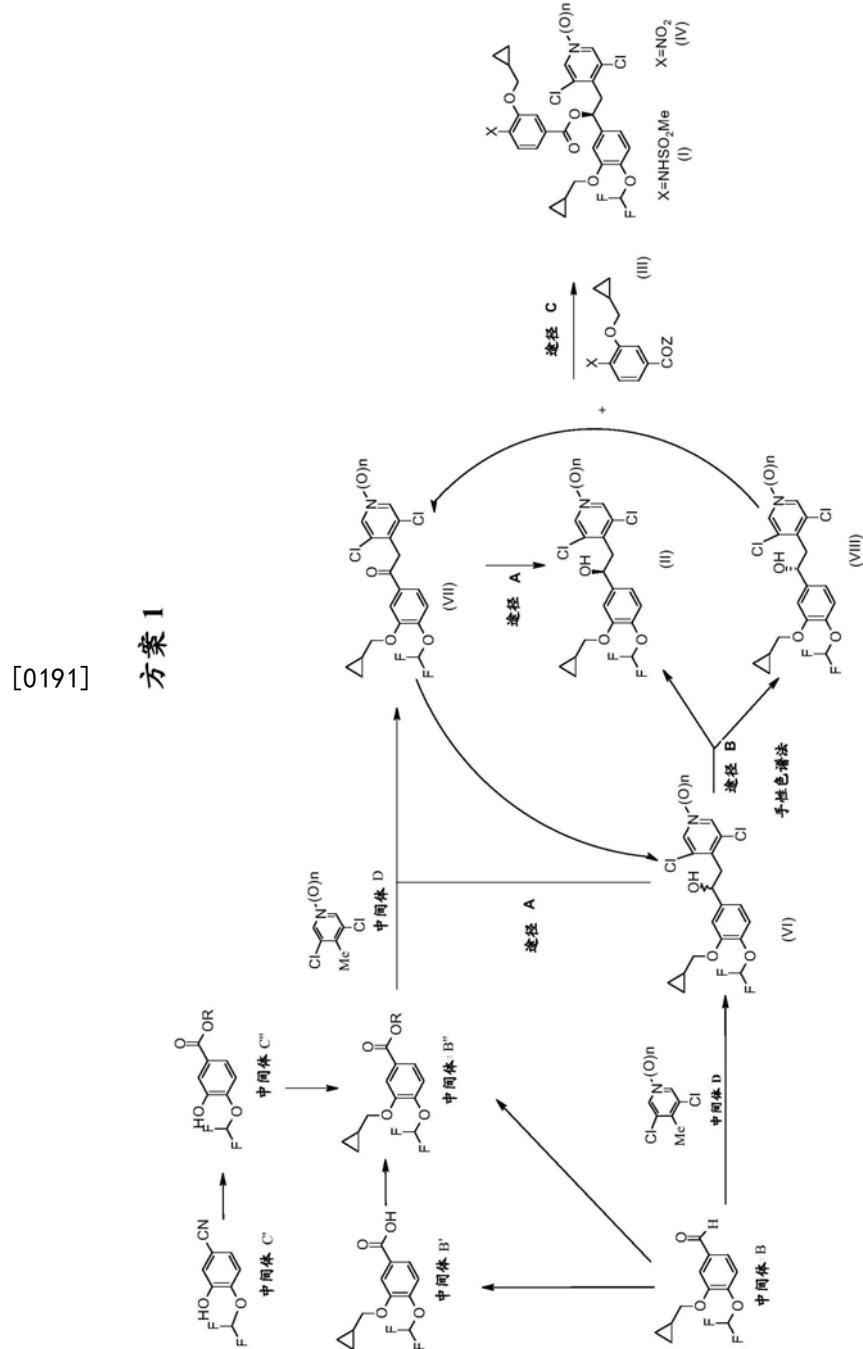
[0187] 它们还包括神经学和精神病学障碍诸如阿尔茨海默氏病、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多系统萎缩(MSA)、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿病、皮克病、抑郁症、中风和

脊髓损伤。

[0188] 在一个实施方案中,本发明提供了根据本发明的任意方法制备的式(I)的化合物(其中n是0或1)在药物制备中的用途,所述药物用于预防或治疗慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、所有类型的哮喘、特应性皮炎和变应性鼻炎中的任一种。

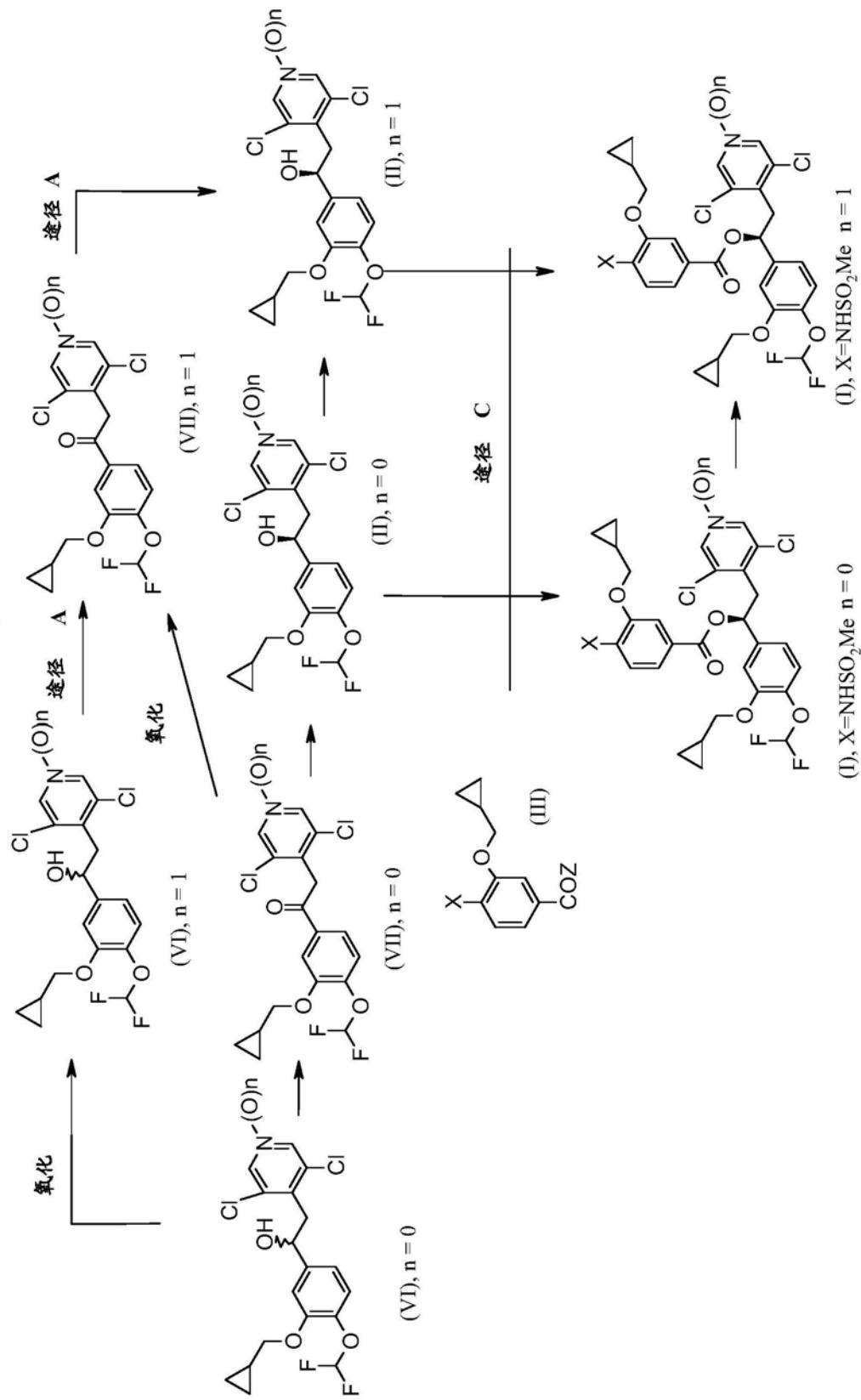
[0189] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防或治疗患者中的慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、所有类型的哮喘、特应性皮炎和变应性鼻炎中的任一种的方法,所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的根据本发明的任意方法制备的式(I)的化合物,其中n是0或1。

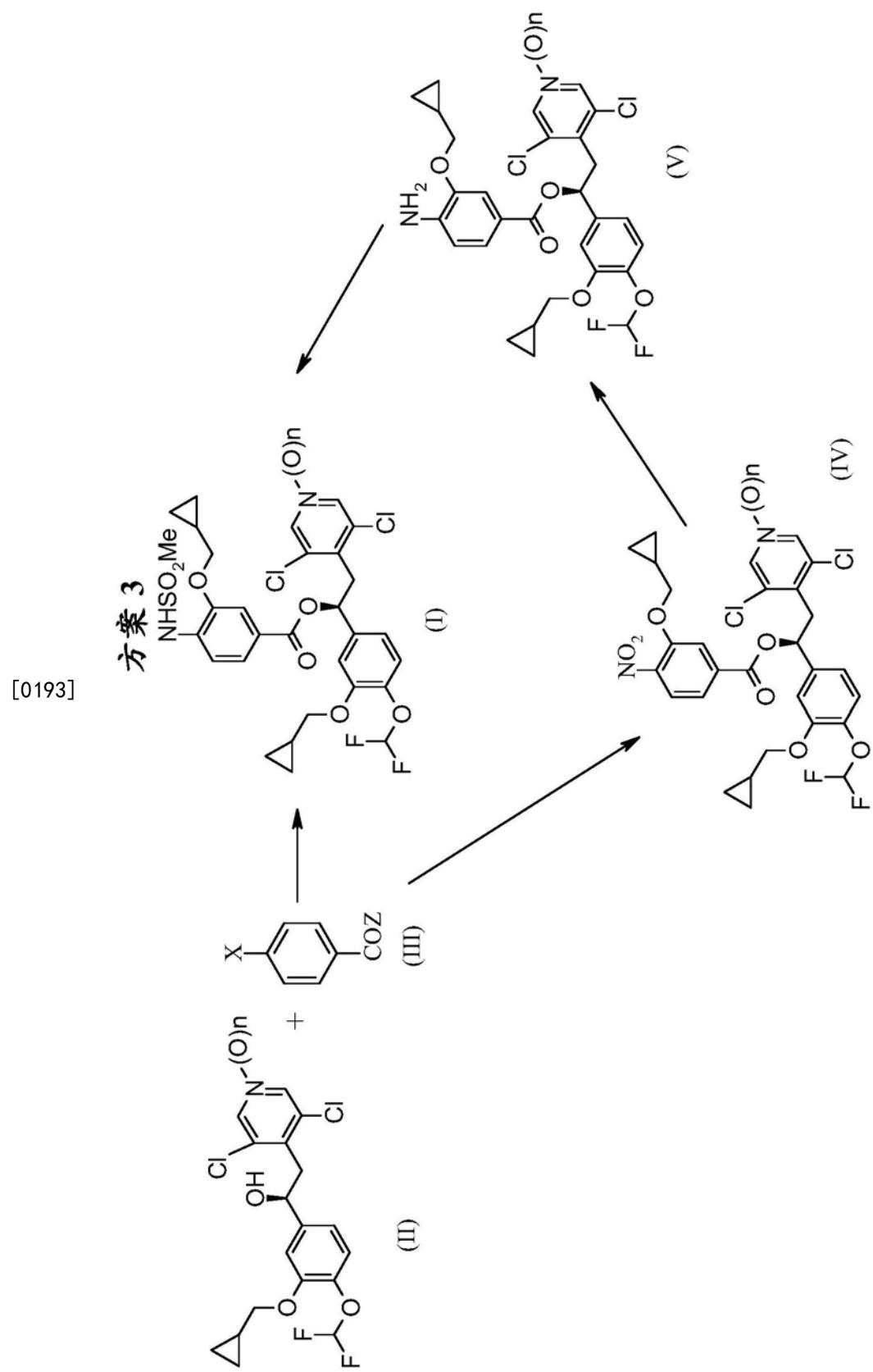
[0190] 物质的“治疗有效量”在本文中被定义为这样的量：其导致治疗的病症的一种或多种临床症状的可检测的改善，或可测量地减小疾病状况或它的症状的发展的可能性。



方案 2

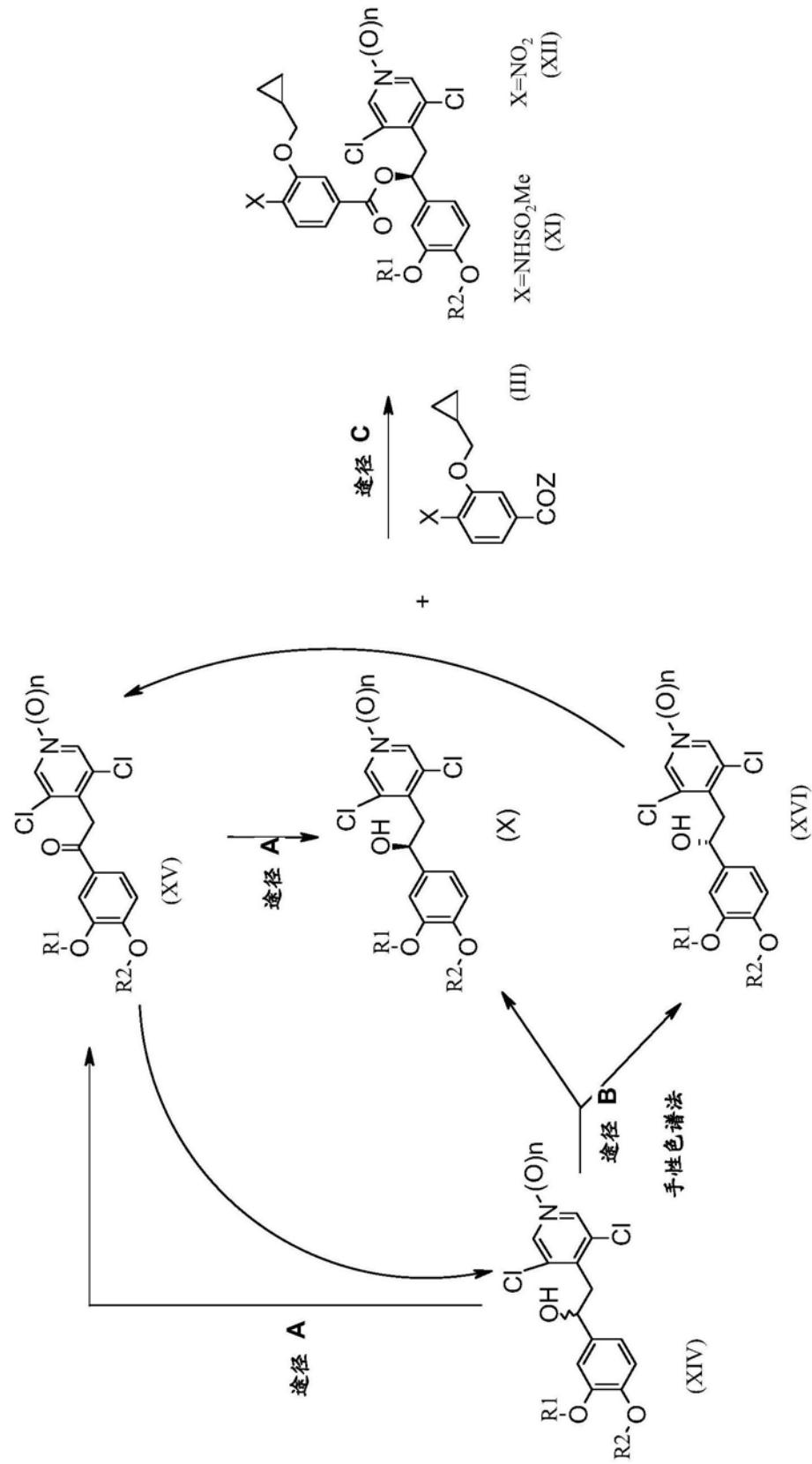
[0192]





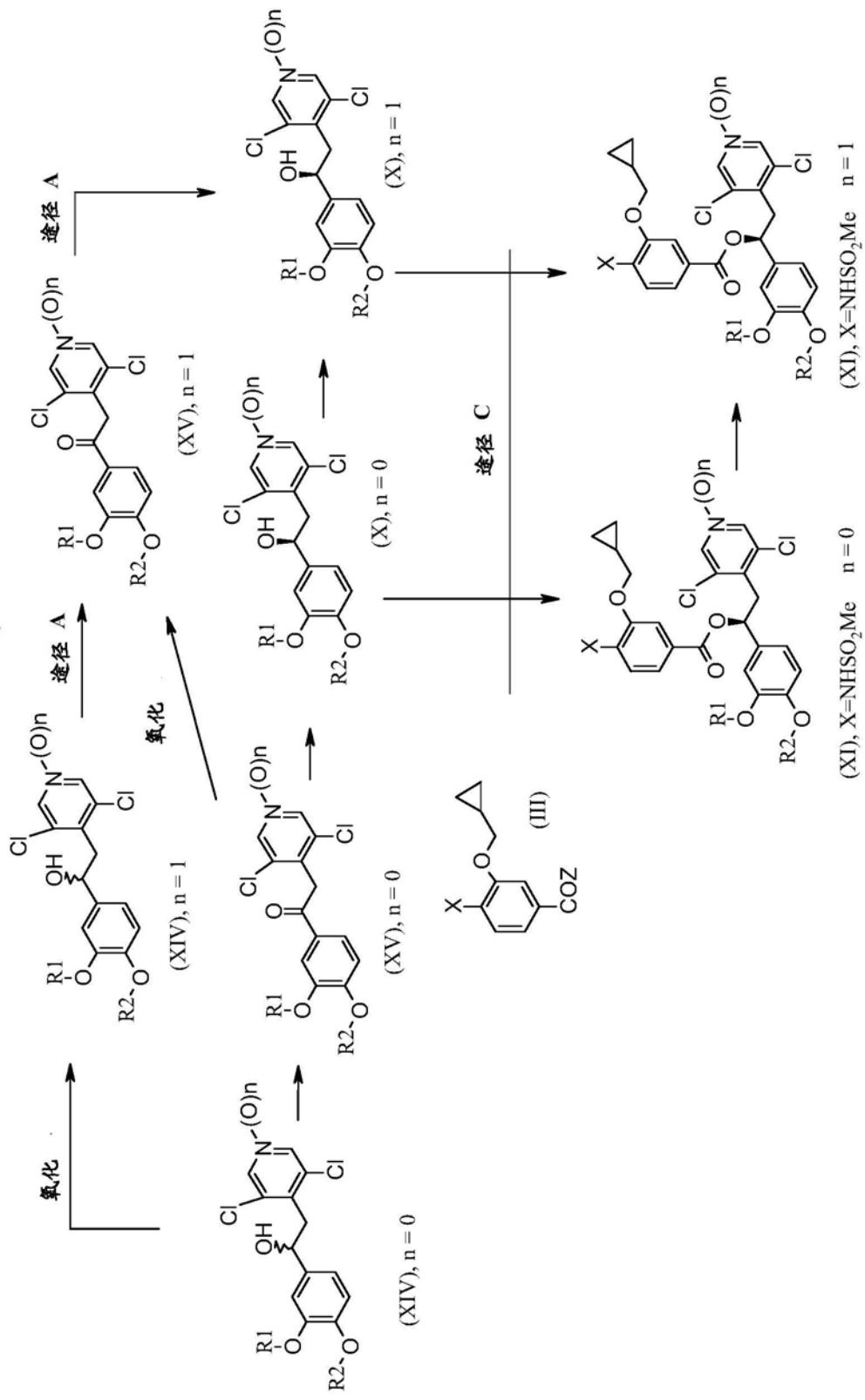
## 方案 4

[0194]



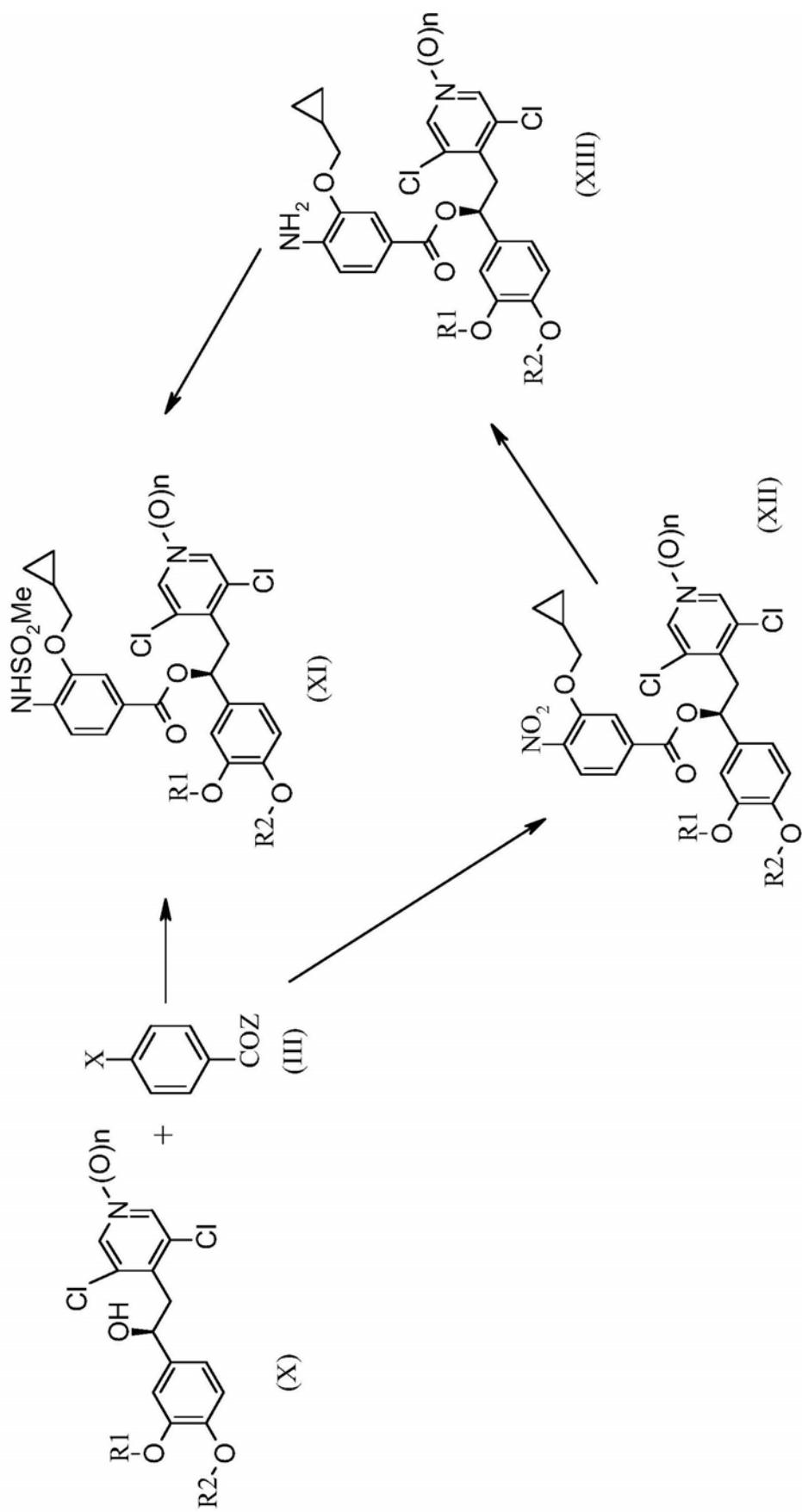
[0195]

## 方案 5



[0196]

## 方案 6

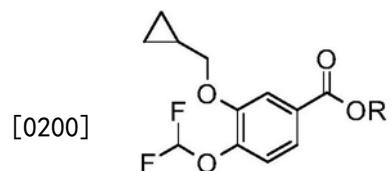


## 具体实施方式

[0197] 本发明提供了一种根据下述步骤制备通式(I)的化合物(其中n是0或1)的方法。

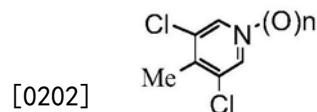
[0198] 途径A-在有氧化剂存在下将根据在WO 2010/089107实施例1中描述的操作得到的中间体(VI) (其中n是0或1) 氧化成(VII) (其中n是0或1), 所述氧化剂选自金属氧化物诸如MnO<sub>2</sub>, 超化合价碘如2-碘酰基苯甲酸(IBX)或戴斯-马丁过碘烷, 基于二甲基亚砜的氧化剂(Swern)如三氧化硫吡啶复合物。所述合成优选地在选自水、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、环丁砜、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、四氢呋喃(THF)、二噁烷及其混合物的溶剂中进行。所述反应优选地用MnO<sub>2</sub>在甲苯中或用Swern氧化剂在DMSO中进行。

[0199] 可替换地, 可以如下得到式(VII)的化合物: 在有碱(优选地选自二异丙基氨基锂(LDA)、丁基锂、己基锂、戊基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(LHMDS)、双(三甲基甲硅烷基)-氨基钠、叔丁醇钾)存在下, 在有合适的溶剂(诸如甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、甲基-四氢呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚及其混合物)存在下, 使式B”的中间体



## 中间体 B”

[0201] 其中R是直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或芳基烷基, 与式D的中间体反应



## 中间体 D

[0203] 其中n具有上面报告的含义。

[0204] 更优选地, R是甲基, 且上述反应用LHMDS在THF中实现。

[0205] 可以如下从化合物B’得到化合物B”：在甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、苯甲醇中, 用或不用其它溶剂, 与亚硫酰氯、盐酸、硫酸反应; 或在有合适的溶剂诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、及其混合物和碱存在下与有关烷基卤反应, 所述碱优选地选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、TEA(三乙胺)、DIPEA(Hünig碱, 二异丙基乙基胺)、NMM(N-甲基吗啉)、吡啶。

[0206] 更优选地, 上述反应用碳酸钾在二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中进行。

[0207] 在有合适的溶剂诸如水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙酸异丙酯、乙腈、及其混合物存在下, 用选自过氧化氢、有机过酸如过乙酸或间氯过苯甲酸、或无机过酸如过硫酸或

**Oxone®** ( $\text{KHSO}_5 \cdot 1/2\text{KHSO}_4 \cdot 1/2\text{K}_2\text{SO}_4$ ) 的氧化剂, 可以从化合物B得到化合物B'。更优选地, 上述反应用**Oxone®**在甲醇中进行。

[0208] 可替换地, 通过在有碱存在下和在合适的溶剂诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、及其混合物中用溴-甲基环丙烷烷基化, 可以从式C”的中间体得到式B”的中间体, 所述碱优选地选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、TEA (三乙胺)、DIPEA (Hünig碱、二异丙基乙基胺)、NMM (N-甲基吗啉)、吡啶、DBU、DBO、DMAP。更优选地, 上述反应用碳酸钾在二甲基甲酰胺中实现。

[0209] 通过在有醇和路易斯酸存在下用或不用合适的溶剂诸如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚及其混合物进行Pinner反应, 可以从中间体C'得到中间体C”，所述路易斯酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、烷烃磺酸如甲烷磺酸、芳基磺酸如苯磺酸、三溴化铝、三氯化铝、四氯化钛(IV)、异丙醇钛(IV)、氯化锡(IV)、三氟化硼、三氯化硼、氯化铁(III)、溴化铁(III)、异丙醇铝、亚硫酰氯、草酰氯、三甲基甲硅烷基氯(TMSCl)、三氟甲磺酸三甲基甲硅烷酯( $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ )。更优选地, 上述反应用硫酸在甲醇中实现。

[0210] (VII) (其中n是0或1)的随后对映选择性还原会提供单一对映异构体(II), 其中n是0或1。

[0211] 还原剂选自氢, 在有预形成的或原位形成的重金属手性复合物存在下, 使Ru-、Rh-或Ir-复合物诸如 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 、 $[\text{Ru}(\text{对-伞花烃})\text{Cl}_2]_2$ 、 $[\text{RhCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$ 或 $[\text{IrCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$ 与手性配体诸如SL-N004-1 ((S)-4-叔丁基-2-[ (S)-2-(双(1-苯基)膦基)二茂铁-1-基]噁唑啉)、SL-N003-1 ((R)-4-异丙基-2-[ (R)-2-(二苯基膦基)-二茂铁-1-基]噁唑啉)、(S,S)-Ts-DPEN ((1S,2S)-(-)-N-对甲苯磺酰基-1,2-二苯基乙二胺)、(S,S)-Ms-DPEN ((1S,2S)-(-)-N-甲磺酰基-1,2-二苯基乙二胺)、(R)-DAIPEN ((2R)-(-)-1,1-双(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,2-丁二胺)、(1R,2S)-1-氨基-2-茚满醇反应。在有碱存在下进行所述反应, 所述碱优选地选自氢氧化钠、碳酸钠、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇化钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钾、碳酸钾、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇化钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇化锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、三乙胺、吡啶和4-二甲基氨基吡啶。

[0212] 所述合成优选地在溶剂中进行, 所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、THF、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈及其混合物。

[0213] 所述反应优选地在有氢氧化钠水溶液存在下在甲苯中通过使 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 与手性配体SL-N004-1反应原位形成的复合物进行。

[0214] 可替换地, 通过用氧化剂氧化(II) (其中n是0)来得到(II) (其中n是1), 所述氧化剂选自过氧化氢、有机过酸如过乙酸或间氯过苯甲酸、或无机过酸如过硫酸或**Oxone®** ( $\text{KHSO}_5 \cdot 1/2\text{KHSO}_4 \cdot 1/2\text{K}_2\text{SO}_4$ )。反应溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲

基异丁基酮、THF、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、乙酸及其混合物。所述反应优选地用**Oxone®**在水和甲醇中进行。

[0215] 途径B-替代途径A,通过对映异构体的制备型手性HPLC分离,从中间体(VI) (其中n是0或1)得到中间体(II)和(VIII) (其中n是0或1)。

[0216] 可以采用批式操作:给手性柱分几轮加载外消旋物(VI)的溶液,并收集分离的对映异构体的洗脱级分。应当考虑模拟移动床(SMB)操作来分离大量物质。

[0217] 一旦已经通过制备型手性HPLC技术分离式(II)和(VIII)的化合物,可以如下将式(VIII)的化合物方便地再转化成式(VI)的化合物:氧化成式(VII)的对应衍生物,并随后还原和在色谱分离方法中再处理,如前面所报告的。

[0218] 以此方式,通过重复利用(VIII),可以进一步增加式(I)的化合物的最终收率。

[0219] 在中间体(III)中,其中X是-NHSO<sub>2</sub>Me,且Z选自-OH、氯、溴、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基、芳基羰基氧基和芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基,Z是可以使用根据Theodora W. Greene的“Protective Groups in Organic Synthesis”(Wiley-Interscience, New York, 1981)和J. F. W. McOmie的“Protective Groups in Organic Chemistry”(Plenum Press, London, 1973)的标准操作引入和除去的保护基。

[0220] 因此可以在众所周知的条件下从3-环丙基甲氧基-4-甲烷磺酰基氨基-苯甲酸甲酯(如在W02007/089107、实施例18中所述得到)开始,或根据相同合成途径从3-羟基-4-硝基苯甲酸的有关酯开始,得到中间体(III),其中X是-NHSO<sub>2</sub>Me且Z如上面定义。

[0221] 中间体(III) (其中X是-NHSO<sub>2</sub>Me且Z如上面定义)通过在碱中水解转化成(III) (其中Z是-OH),所述碱优选地选自氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯;所述溶剂选自单独的水或与以下物质混合的水:甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲亚砜、环丁砜、甲苯、苯、二甲苯、THF、二噁烷及其混合物。在一个优选的实施方案中,所述反应用NaOH在THF和水中进行。

[0222] 途径C-如下得到化合物(I) (其中n是0或1):在有选自CDI (1,1'-羰基二咪唑)、HATU (1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)、HBTU (0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、TBTU (0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)、DMTMM (4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓四氟硼酸盐)、COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧化乙二氨基氧基(oxoethylidenaminoxy))二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐)、EDCI (N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐)和DCC (N,N'-二环己基碳二亚胺)的偶联剂或可以将羧酸转化成酰氯、酰溴、活化的酯或混合酸酐的试剂存在下,用或不用HOBT (1-羟基苯并三唑),用或不用有机碱如TEA、DIPEA、NMM、DBU、DBO、吡啶和DMAP,在选自二甲亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、THF、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、氯仿、氯苯、及其混合物的溶剂中,使中间体(III) (其中X是-NHSO<sub>2</sub>Me且Z是-OH)与中间体(II) (其中n是0或1)缩合。

[0223] 当式(III)的化合物是酰氯或酰溴或活化的酯和混合酸酐时,在没有偶联剂存在

下如上所述进行所述反应。

[0224] 在一个优选的实施方案中,所述反应用CDI和DBU在乙酸乙酯中实现。

[0225] 在上面关于(III) (其中X是-NHSO<sub>2</sub>Me)与(II)的缩合所述的相同条件下,通过(III) (其中X是-NO<sub>2</sub>)与(II) (其中n是0或1)的缩合得到中间体(IV) (其中n是0或1)。在一个优选的实施方案中,所述反应用EDCI和DMAP在DMF中进行。

[0226] 通过用选自氢、环己二烯、甲酸铵、甲酸、铁、二氯化锡、锡、氯化镍、镍、氢化铝锂、氢化铝钠、硼氢化锂、硼氢化钠和硼氢化钾、连二亚硫酸钠的还原剂还原(IV) (其中n是0或1),得到中间体(V) (其中n是0或1)。在采用氢、环己二烯、甲酸铵和甲酸的情况下,在有催化剂存在下进行所述反应,所述催化剂优选地是基于钯、铂或镍的,更优选地选自炭载钯、硫酸钡载钯和碳酸钙载钯。在使用甲酸的情况下,在有氨或胺、优选三乙胺存在下进行所述反应。

[0227] 用于以上还原步骤的合适溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、THF、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈及其混合物。在一个优选的实施方案中,所述反应用氢气用在活性炭粉末上的5%钯(型号A103038,在乙酸乙酯中硫化)进行。

[0228] 在另一个优选的实施方案中,用氢气用炭载铂在乙酸乙酯中进行所述反应。

[0229] 通过在有选自甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、氯仿、氯苯及其混合物的合适溶剂和碱存在下使(V) (其中n是0或1)与甲磺酰氯反应,得到化合物(I) (其中n是0或1),所述碱优选地选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、TEA (三乙胺)、DIPEA (Hünig碱、二异丙基乙基胺)、NMM (N-甲基吗啉)、DBU (1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)、DBO (1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷)、吡啶和DMAP (4-二甲基氨基吡啶)、吡啶;在过量使用吡啶的情况下,可以避免其它溶剂。

[0230] 所述反应优选地用三乙胺在二氯甲烷中进行。

[0231] 如上面关于化合物(II) (其中n是0)氧化成化合物(II) (其中n是1)所述,通过氧化对应化合物(其中n是0),可以得到所有的式(I)、(II)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)的化合物(其中n是1)。

[0232] 当得到化合物(I) (其中n是0或1)时,它可以通过从一种或多种溶剂结晶或破碎来纯化,所述溶剂优选地选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、THF、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、脂族或芳烃,优选地选自戊烷、己烷、庚烷、环己烷和甲基环己烷或其混合物。所述反应优选地在乙酸乙酯中用正庚烷进行。

[0233] 因而,例如,可以在有乙酸乙酯/庚烷或乙酸异丙酯存在下制备晶型A。

[0234] 所述反应可以在反应器中进行,其中将式(I)的化合物与一种或多种选自上面列表的溶剂一起装载,并可以将悬浮液搅拌,同时加热至50-90°C之间的温度,直到固体完全溶解。可以将悬浮液在0-5°C之间冷却1-5小时,过滤并干燥。

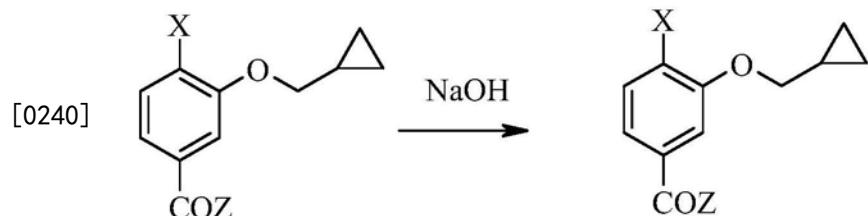
[0235] 当在有乙醇存在下进行结晶时,可以得到式(I)的化合物的溶剂化物。

[0236] 所述反应可以在一种或多种选自戊烷、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷和二氯甲烷的溶剂中从式(I)的化合物开始进行,从而得到溶液,其可以进行浓缩并然后与乙醇一起加入。可以将溶液浓缩,并可以将得到的悬浮液在0-10°C之间的温度冷却和搅拌1-5小时。将固体过滤,用乙醇洗涤,并在25-55°C之间的温度干燥10-30小时。

[0237] 将在下文中在下述实施例中更详细地例证本发明。

## [0238] 实施例1

[0239] 3-(环丙基甲氧基)-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酸(中间体(III), $X=-\text{NHSO}_2\text{Me}$ , $Z=-\text{OH}$ )的制备



[0241] (III), X = -NHSO<sub>2</sub>Me, Z = -OMe (III), X = -NHSO<sub>2</sub>Me, Z = -OH

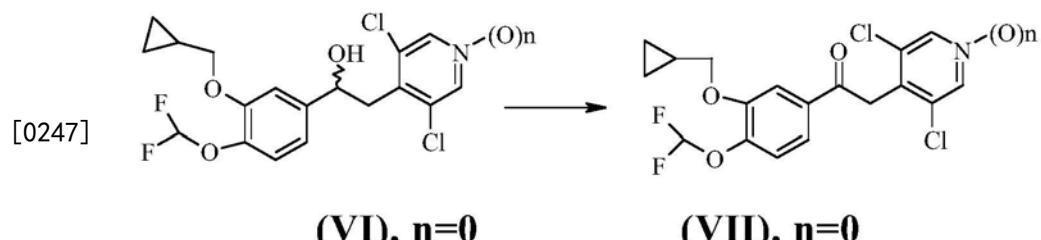
[0242] 如在WO 2010/08910、实施例18中所述得到(III)，其中X是-NHSO<sub>2</sub>Me且Z是-OMe。将它(6.0kg)和18L THF装载进反应器中。单独地，混合6.6kg 35% w/w氢氧化钠和21L净化水并转移进反应器中，并将混合物加热至65℃，同时蒸馏出所有的THF。水解反应结束后，将碱性溶液缓慢地转移进另一个含有24L净化水和7.2kg 37% w/w盐酸的溶液的反应器中，保持温度低于40℃并搅拌15分钟。将得到的固体过滤，并用24L水洗涤。将湿固体(III)(16.6kg湿重)与60L乙酸乙酯一起重新加载进反应器中，然后加热至回流以蒸馏出30L溶剂。将12.6L庚烷加载进反应器中，并将混合物在搅拌下保持15-30分钟。然后将它冷却至5℃和在搅拌下保持2小时。将得到的固体过滤，并将反应器和滤饼用12L庚烷洗涤。将湿固体在真空下在静止盘架干燥器(static tray drier)中干燥。得到6235g白色固体(93.9%收率)。

[0243]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85 (br. s., 1H), 9.03 (s, 1H), 7.40–7.71 (m, 2H), 7.35 (d,  $J$ =8.16Hz, 1H), 3.91 (d,  $J$ =6.84Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.11–1.42 (m, 1H), 0.50–0.67 (m, 2H), 0.18–0.41 (m, 2H)。

## [0244] 实施例2

[0245] 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯-1-吡啶-4-基)乙酮(中间体(VII),n=0)的制备

[0246] 根据在WO 2010/089107、实施例1中描述的制备操作,得到中间体(VI),其中n是0。



[0248] 用于得到中间体(VII) ( $n=0$ ) 的替代操作:

[0249] 使用MnO<sub>2</sub>的操作

[0250] 将5kg (VI) (其中n是0) 溶解在反应器内的30L甲苯中;将3.15kg活化的MnO<sub>2</sub>加入有

机混合物中，并将悬浮液加热至回流保持3小时。将混合物冷却至50℃，并将MnO<sub>2</sub>在硅藻土垫上滤出。将有机溶液加载进反应器中，并将甲苯蒸馏出直到3残余体积。将20L 2-丙醇加入反应器中并再次浓缩直到2残余体积，以便除去全部量的甲苯。加载另外20L 2-丙醇，并将溶剂部分地蒸馏以在反应器中具有4残余体积。将悬浮液冷却并在搅拌下在10℃保持过夜。将固体过滤，并将湿固体在真空干燥箱中在T=50℃干燥12小时，得到白色固体(4.12kg, 82.8%收率)。

[0251] 在WO 2009018909、实施例2(中间体1b)中描述了产物表征。

[0252] 操作Swern

[0253] 在25℃搅拌下，将三乙胺(4.5mL, 32mmol)逐滴加入醇(VI) (其中n是0) (5.0g, 12.4mmol)在DMSO(15mL)中的溶液中。在约1小时中逐份加入吡啶-SO<sub>3</sub>复合物(5.0g, 31mmol)，使得内部批料温度不会升高到高于35℃。将反应混合物在25℃搅拌4小时，并然后用水(60mL)和10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>水溶液(10mL)猝灭(quench)。将得到的混合物在25℃搅拌，并将固体滤出和在50℃在减压下干燥，得到4.6g (92%收率)作为无色固体的纯酮(VII)。

[0254] 使用IBX的操作

[0255] 将(VI) (其中n是0) (1.0g, 2.5mmol)一次性加入根据文献(JOC1999第4537页)制备的2-碘酰基苯甲酸(IBX) (0.9g, 3.2mmol)在DMSO(5mL)中的悬浮液中，并将得到的混合物在25℃搅拌1小时，然后加热至50℃保持2小时。冷却至25℃以后用10%碳酸钾水溶液(40mL)猝灭反应物，并将固体滤出以定量收率得到酮(VII)。

[0256] 使用sIBX®的操作

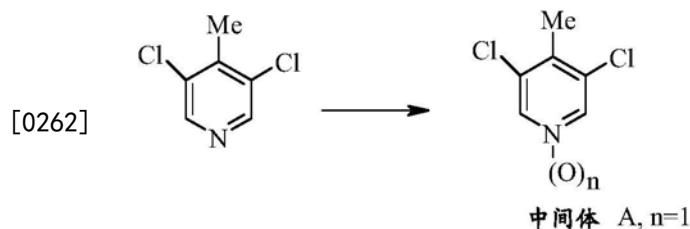
[0257] 在25℃将商购可得的sIBX® (“稳定化的IBX”，由苯甲酸(22%)、异酞酸(29%)和邻-碘酰基苯甲酸(49%)的混合物组成的IBX的白色粉末制剂，得自SIMAFEX) (2.0g, 3.2mmol)一次性加入(VI) (其中n是0) (1.0g, 2.5mmol)在丙酮(15mL)中的溶液中，将得到的混合物回流2.5小时，在25℃冷却，并然后用10%亚硫酸钠水溶液(10mL)和10%碳酸钾水溶液(40mL)猝灭。将混合物在25℃搅拌0.5小时并将固体滤出，以定量收率得到酮(VII) (其中n是0)。

[0258] 使用DMP的操作

[0259] 将戴斯-马丁过碘烷(DMP) (1.3g, 0.31mmol)一次性加入醇(VI) (其中n是0) (1.0g, 2.5mmol)在丙酮(5mL)中的溶液中。将反应混合物在25-30℃搅拌1小时，并用10%焦亚硫酸钠水溶液(10mL)和15%碳酸钾水溶液(30mL)猝灭。将混合物在25℃搅拌0.5小时并将固体滤出，以定量收率得到(VII) (其中n是0)。

[0260] 实施例2A

[0261] 3,5-二氯-4-甲基-1-氧基-吡啶(中间体A)的制备

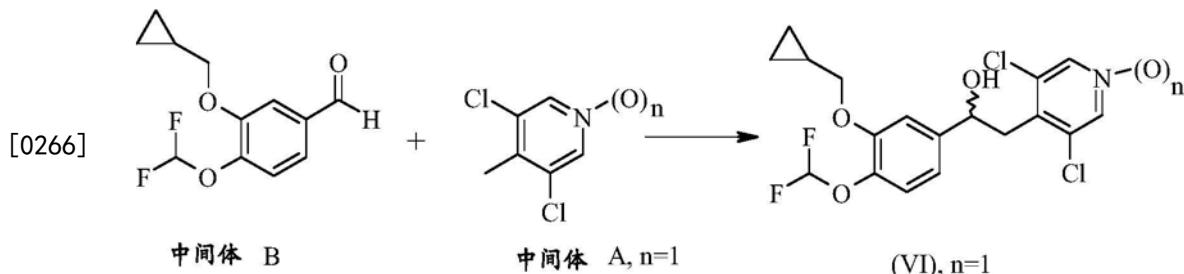


[0263] 将3,5-二氯-4-甲基-吡啶(0.5g, 3.08mmol)和Oxone® (1.5g, 4.62mmol)悬浮于

在25m1烧瓶中的甲醇和水的8:3混合物 (5.5ml) 中。将悬浮液搅拌并温热至55°C保持10-15小时。在减压下除去溶剂，并将得到的粗制的固体在搅拌下悬浮于热甲苯 (80°C) 中20分钟。然后将不均匀的热溶液过滤，并将母液冷却至室温，得到固体的沉淀。在0-5°C搅拌30分钟和过滤以后，得到作为白色固体的纯产物 (0.43g, 78% 收率)。

## [0264] 实施例2B

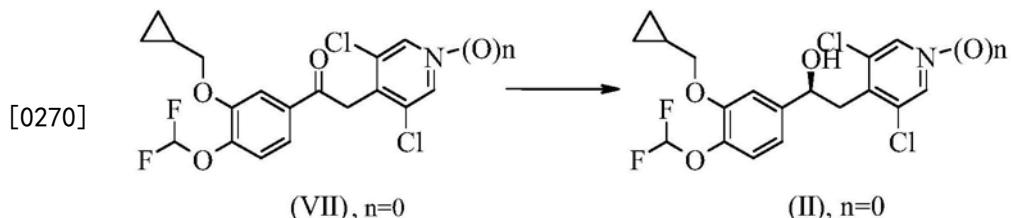
[0265] (R/S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙醇(中间体(VI),n=1)的制备



[0267] 在三颈50ml烧瓶中在氮气氛下加入中间体A (0.4g, 2.25mmol) 和中间体B (0.78g, 3.22mmol), 并溶解于无水THF (5ml) 中。将搅拌溶液冷却至-35℃。将叔丁醇钾 (0.3g, 2.67mmol) 在10分钟中逐份加入所述溶液中。在-35℃反应60分钟以后, 用25%的NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (10ml) 猥灭溶液。将EtOAc (8ml) 和水 (8ml) 加入悬浮液中并搅拌, 分离各相, 且有机相萃取, 并用5%NaCl水溶液 (10ml) 洗涤。然后将有机溶剂在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥和在减压下除去, 得到粗制的白色固体。将其从热甲苯结晶, 得到白色固体 (0.40g, 42%收率)。

### [0268] 实施例3

[0269] (R)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯吡啶-4-基)乙醇(中间体(II),n=0)的制备

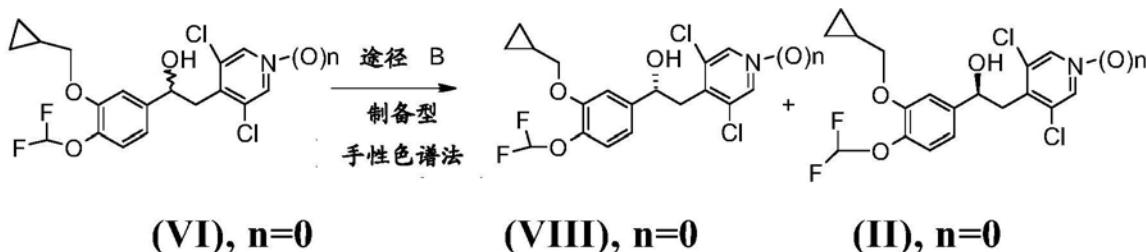


[0271] 将2.40kg (VII) (其中n是0) 溶解在反应器内的23L甲苯中。将反应器用氮气脱气。将Solvias专有配体SL-N004-1和RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>放在2L Schlenk球形容器中并干燥，并加入脱气的甲苯(1,2L)。将混合物加热至80°C保持1小时，然后使其达到室温(RT)。随后将催化剂溶液和298mL脱气的0.5M NaOH水溶液加入反应器中。将反应器封闭，并用氮气脱气，并设置在10巴氢气下。将混合物在10巴的恒定压力下加热至35°C。19小时的总反应时间以后，将加热器关掉。将反应器冷却至室温，并除去水层。将有机相用0.5L水洗涤2次；将水相用1L加入有机相中的甲苯反萃取。将240g脱色碳(Norit CAP Super)加入甲苯溶液中，并将混合物在室温搅拌过夜。将碳滤出，并将滤饼用1.5L乙酸乙酯漂洗。将微黄色溶液在减压下浓缩至干燥，产生2.38kg粗制的湿物质。将它在60°C在搅拌下溶解在1.5L乙酸异丙酯中，加入9L预热的庚烷(50°C)，并将混合物在60°C搅拌。给溶液加入晶种(seeded)，并在搅拌下缓慢地冷却至室温。继续在室温搅拌过夜，然后将混合物冷却至0°C保持1小时。将固体过滤和干燥。收率是2.1kg(87%收率, 95.0% ee)。

[0272] 实施例4

[0273] (R)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯-1-吡啶-4-基)乙醇和(S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯-1-吡啶-4-基)乙醇(中间体(VIII)和(II),n=0)的分离

## [0274]

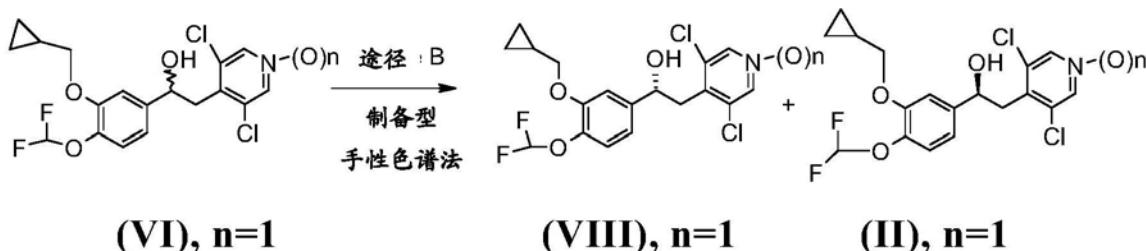


[0275] 使用Chiralpak IC 20 $\mu$ m-250\*76mm柱和作为流动相的二氯甲烷/乙醇95/5(v/v), 对3000g(VI)(其中n是0)分批进行色谱分离。将外消旋物(VI)的溶液分几轮加载在手性柱的顶部, 并将在柱底部收集的分离的对映异构体的洗脱级分合并。使(II)从在乙醇中富集的浓缩的DCM/EtOH洗脱混合物结晶。得到1440g(48%收率)期望的对映异构体(II)(其中n是0), 其具有>99.5%的HPLC纯度和>99.5%的HPLC手性纯度。还得到1470g(49%收率)其它对映异构体(VIII)(其中n是0), 其具有>99%的HPLC纯度和>99%的HPLC手性纯度。

[0276] 实施例4A

[0277] (R)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙醇和(S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙醇(中间体(VIII)和(II),n=1)的分离

## [0278]

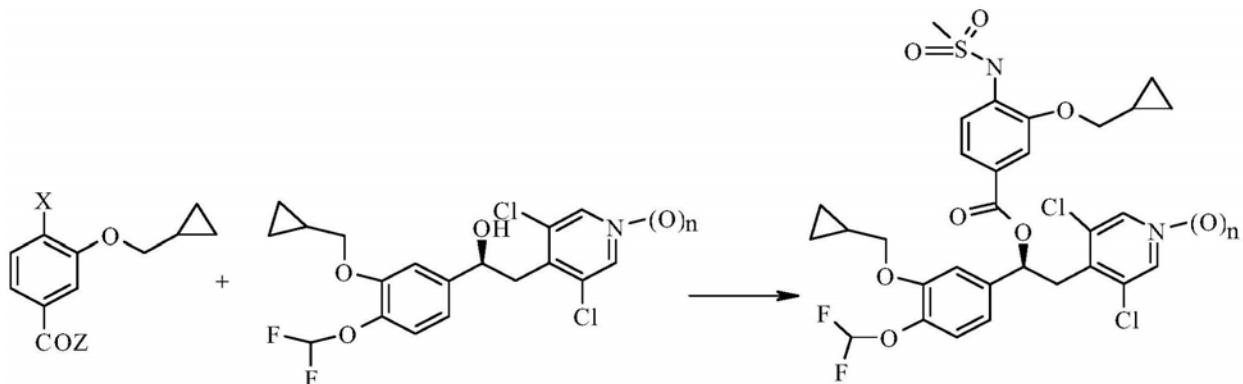


[0279] 与实施例4类似地, 可以使用Chiralpak IC 20 $\mu$ m-250\*76mm柱和作为流动相的甲醇对外消旋物(VI)(其中n是1)的溶液执行色谱分离, 以得到期望的对映异构体(II)(其中n是1), 其具有高HPLC纯度和HPLC手性纯度。还可以得到其它对映异构体(VIII)(其中n是1), 其具有高HPLC纯度和HPLC手性纯度。

[0280] 实施例5

[0281] (S)-3-环丙基甲氧基-4-甲磺酰基氨基苯甲酸-1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-吡啶-4-基)-乙酯(化合物(I),n=0)的制备

[0282]



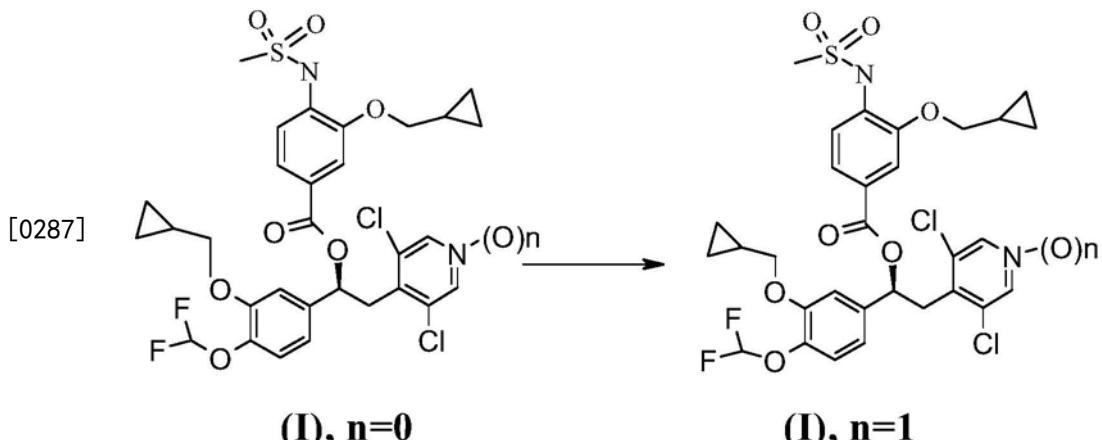
**(III), X=-NHSO<sub>2</sub>Me, Z=-OH (II), n=0 (I), n=0**

[0283] 将75g (III) (其中X是-NHSO<sub>2</sub>Me且Z是-OH) 悬浮于750ml DCM中;逐份加入42,5g N,N-羧基二咪唑,并将得到的溶液在室温搅拌30min。加入375ml甲苯,随后加入85g (II) (其中n是0),并将混合物加热至回流。通过蒸馏除去DCM,然后将悬浮液在100℃搅拌过夜。将得到的溶液冷却至40℃,加入500ml乙酸乙酯,并用NaHCO<sub>3</sub>溶液和盐水洗涤。将产物通过从乙酸乙酯/庚烷结晶进行分离,并用相同的溶剂混合物重结晶,以得到白色固体(回收129g,73%收率)。

[0284] 在WO 2010089107实施例15中描述了产物表征。

[0285] 实施例6

[0286] (S)-3-环丙基甲氧基-4-甲磺酰氨基苯甲酸-1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙酯(化合物(I),n=1)的制备



**(I), n=0**

**(I), n=1**

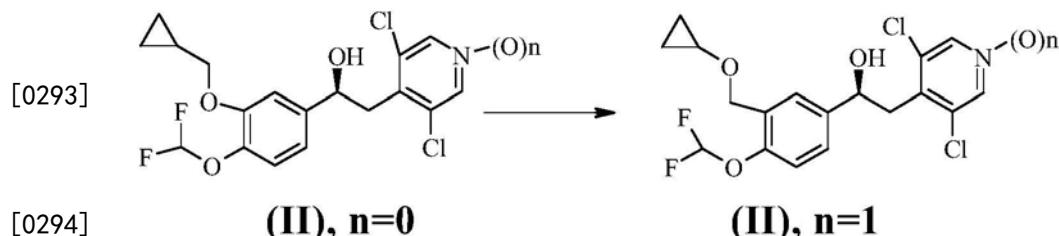
[0288] 使用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/乙酸的操作

[0289] 将73g (I) (其中n是0) 装入烧瓶中,随后装入150ml甲苯和290ml乙酸和75ml 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,并将混合物加热至80℃保持8小时。将混合物冷却至50℃,加入750ml乙酸乙酯,并除去水相;将有机相用水和10%NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤至碱性pH,并通过蒸馏除去溶剂。将粗制物质通过从375ml乙酸乙酯和225ml正庚烷结晶进行纯化,并在静止盘架干燥器中干燥,以得到白色固体(回收65.1g,87.1%收率)。

[0290] 在WO 2010089107实施例17中描述了产物表征。

[0291] 实施例7

[0292] (S)- (3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙醇(中间体(II),n=1)的制备



[0295] 使用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/乙酸的操作

[0296] 将490g (II) (其中n是0) 与1960ml冰醋酸一起装载进反应器中。将混合物加热至50℃,然后逐渐加入980ml的30-35%过氧化氢在水中的溶液,并将混合物在搅拌下在相同温度保持16小时。缓慢地加入2000ml净化水,且(II) (其中n=1)沉淀为固体。将浆冷却至10℃,并在搅拌下保持3小时。然后将固体滤出,并将得到的固体用1000ml水洗涤。将湿固体(II) (其中n是1)再悬浮于2000ml水中2小时和再悬浮于2000ml二异丙醚中3小时。将湿固体在真空下干燥。得到433g白色固体(85%收率)。

[0297] 在WO 2010089107实施例7中描述了产物表征。

[0298] 使用**Oxone®**的操作

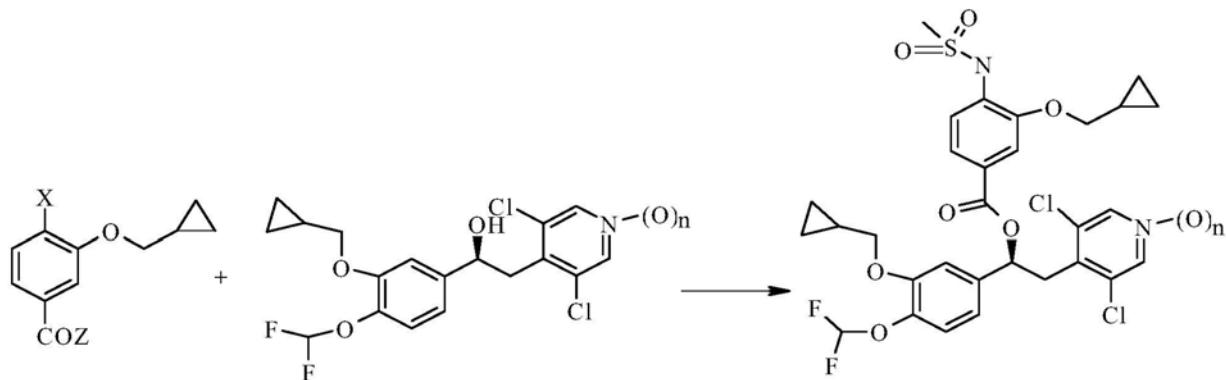
[0299] 将456g **Oxone®** (KHSO<sub>5</sub>\*1/2KHSO<sub>4</sub>\*1/2K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) 和1.2L水加入反应器中,并将混合物在室温搅拌。加入400g (I) (其中n是0) 和3.2L甲醇,并将混合物加热至70℃保持3小时。加入另外50g **Oxone®**,在1.5小时以后,所述反应结束。将醇蒸馏出,并在50℃加入4L水和2L乙酸乙酯。将水相排出,并将有机相用800ml水洗涤,并在真空下浓缩至1.5L。加入4L甲苯,并将混合物在真空下浓缩至2.5L,同时产物开始沉淀。将悬浮液冷却至10℃并在搅拌下保持1.5小时。将得到的固体过滤,并用800ml甲苯洗涤。将湿固体在真空下在静止盘架干燥器中干燥。得到288g白色固体(72%收率)。

[0300] 在WO 2010089107实施例7中描述了产物表征。

[0301] 实施例8

[0302] (S)-3-环丙基甲氧基-4-甲磺酰基氨基苯甲酸-1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙酯(化合物(I),n=1)的制备

[0303]



[0304] 将100g (III) (其中X是NHSO<sub>2</sub>Me且Z是-OH) 和1L乙酸乙酯加载在反应器中。在40℃在搅拌下逐份加入57g 羰基二咪唑,然后将混合物搅拌60min。加入123g (II) (其中n=1) 和3.7ml 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,并将混合物加热至75℃保持大约4小时。将有机溶液用500ml的1M HCl水溶液、用500ml的5%NaHCO<sub>3</sub>水溶液和用500ml的10%NaCl水溶液洗涤。将有机混合物在真空下加热至70℃并浓缩至600ml。将混合物冷却至50℃并加入300ml正庚烷。给溶液加入晶种,冷却至5℃并在搅拌下保持1.5小时。将得到的固体滤出并在真空下干燥。得到168g粗制的固体(82%收率)。

[0305] 在WO 2010089107实施例17中描述了产物表征。

[0306] 实施例9

[0307] (S)-3-环丙基甲氧基-4-甲磺酰基氨基-苯甲酸1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙酯(化合物(I),n是1)的制备-从乙醇溶剂化

[0308] 将粗制化合物(I)(其中n是1)的溶液加载进1L反应器中。加入DCM(90ml)和EtOH(300ml),将白色悬浮液搅拌并温热至回流直到完全溶解。将DCM蒸馏出,白色固体开始沉淀。将乙醇溶液进一步浓缩至6-7体积,蒸馏出一部分EtOH,并然后冷却至0-5℃和搅拌120分钟。将得到的固体过滤,并用30ml EtOH洗涤。将湿固体在真空下在静止盘架干燥器中干燥。得到28.55g白色固体(95%收率)。

[0309] 通过下述研究了按照实施例9作为溶剂化物得到的式(I)的化合物(其中n是1):示差扫描量热法(DSC)(确定熔点),拉曼光谱法(观察振动模式、旋转模式和低频模式)和X-射线粉末衍射(XRPD)图谱。

[0310] 如下表征它:通过在10℃/min的扫描速率的DSC确定了87℃-101℃的熔点范围;

[0311] 通过下述XRPD峰表征的X-射线粉末衍射图谱(Bruker D8 Advance con Xray Diffraction Tube型号KFL CuKa2):7,45;7,87;8,51;10,12;10,28;12,66;13,29;13,45;14,95;16,14;16,34;17,05;17,74;18,05;18,48;18,88;19,05;19,33;19,85;20,18;20,65;21,3;22,96;23,55;23,87;24,41;24,66;24,88;25,62;25,82;26,45;28,12和28,53±0.2度/2θ。

[0312] 实施例10

[0313] 化合物(I)(其中n是1)的结晶-形式A

[0314] 来自乙酸乙酯/庚烷的操作

[0315] 将5g粗制物(I)(其中n是1)与30ml乙酸乙酯一起加载进反应器中,并将悬浮液搅拌,同时加热至75℃直到固体完全溶解。加入15ml正庚烷,并使溶液达到室温。将悬浮液冷却至5℃保持2小时,过滤并在真空下干燥。得到白色固体,即所谓的形式A(3.6g,72%收率)。

[0316] 通过下述研究了按照实施例10作为形式A得到的式(I)的化合物(其中n是1):示差扫描量热法(DSC)(确定熔点),拉曼光谱法(观察振动模式、旋转模式和低频模式)和X-射线粉末衍射(XRPD)图谱。

[0317] 如下表征它:通过在10℃/min的扫描速率的DSC确定了144℃-147℃的熔点范围;

[0318] 通过下述XRPD峰表征的X-射线粉末衍射图谱(Bruker D8 Advance con Xray Diffraction Tube型号KFL CuKa2):7,48;7,93;10,15;10,32;12,72;13,51;16,18;16,46;

18,08;18,53;18,94;8,55;17,79;19,89;19,1;20,2;21,37;22,96;23,63;24,87;26,51;28,09;28,61和25,82±0.2度/20°。

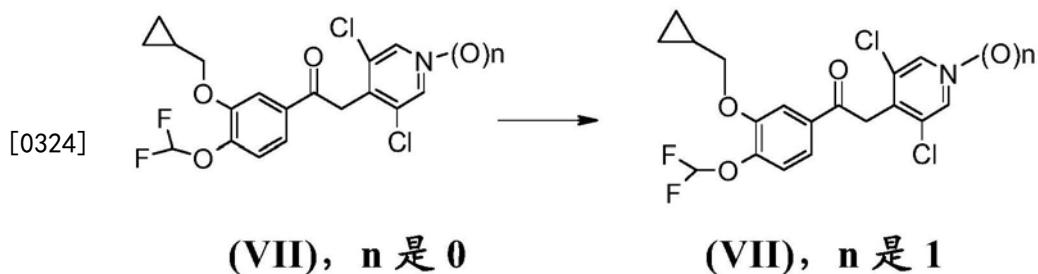
### [0319] 来自乙酸异丙酯的操作

[0320] 将5g粗制物(I) (其中n是1) 与20ml乙酸异丙酯一起加载进烧瓶中, 并将悬浮液加热至回流直到完全溶解。将混合物冷却至0℃并搅拌2小时。将得到的固体过滤, 并用10ml乙酸异丙酯洗涤。将湿固体在真空下干燥。得到4.05g白色固体, 即晶型A(81%收率)。

[0321] 在WO 2010089107实施例中描述了产物表征。

### [0322] 实施例11

[0323] 中间体(VII), n=0至1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酮(中间体(VII), n=1)的氧化



### [0325] 使用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/乙酸的操作

[0326] 将0.5g (VII) (其中n是

至50°C,然后逐渐加入1ml的30-35%的过氧化氢水溶液,并将混合物在搅拌下在相同温度保持21小时。然后在减压下除去溶剂,并将粗制的固体在使用梯度洗脱(己烷/EtOAc 85/15至EtOAc 100%)的柱色谱法上纯化,产生作为白色固体的纯产物(收率50%)。

## [0327] 使用Oxone®的操作

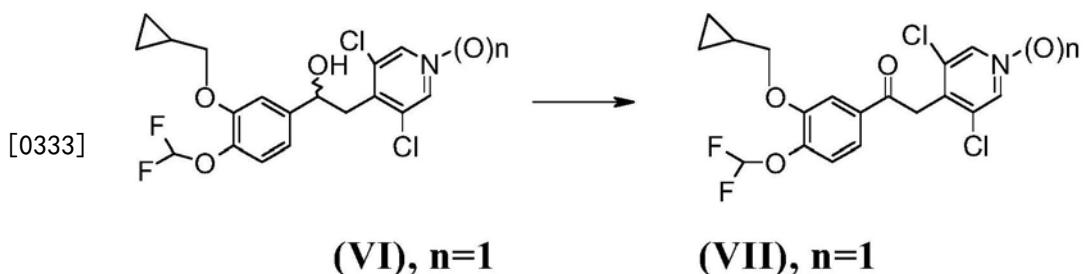
[0328] 将10g (VII) (其中n是0) 与11.44g **Oxone®**、80ml甲醇和30ml水一起装载进烧瓶中。将混合物加热至65°C保持5小时，并在室温保持48小时。将醇蒸馏出，并加入50ml水和100ml甲苯。将混合物加热直到固体完全溶解，将水相排出并将有机相在真空下浓缩至70ml。将悬浮液冷却至0°C并在搅拌下保持1.5小时。将得到的固体滤出，并在真空下在静止盘架干燥器中干燥。得到6.7g白色固体(60%收率)。

### [0329] 使用MCPBA的操作

[0330] 将0.5g (VII) (其中n是0) 溶解在10ml THF中,加入0.34g MCPBA (3-氯过氧苯甲酸, 77% 测定), 并将混合物在室温搅拌过夜。HPLC对照证实几乎完全转化。将溶液在100ml乙酸乙酯和50ml的5% 碳酸氢钾水溶液之间分配。将有机相用另外50ml碱性溶液洗涤并在真空下干燥。用乙酸乙酯和二氯甲烷的混合物作为洗脱液, 将粗制物在硅胶垫上纯化。得到0.22g (VII), 其中n=1 (42% 收率)。

## [0331] 实施例12

[0332] 中间体(VI),  $n=1$ 至 $1-(3-(\text{环丙基甲氧基})-4-(\text{二氟甲氧基})\text{苯基})-2-(3,5-\text{二氯}-1-\text{氧基}-\text{吡啶}-4-\text{基})\text{乙酮}$ (中间体(VII),  $n=1$ )的氧化

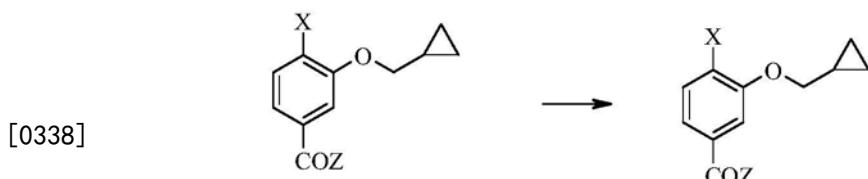


### [0334] 使用DMP的操作

[0335] 将醇(VI) (其中n是1) (1.0g, 2.38mmol) 悬浮于丙酮(15ml)中。将悬浮液在搅拌下在0-5°C用冰浴冷却。然后一次性加入戴斯-马丁过碘烷(1.4g, 3.3mmol)。所述反应最初放热, 且在1小时以后, 让它达到室温。20小时以后, 反应结束, 并用10mL的10%水溶液焦亚硫酸钠溶液猝灭, 并加入30mL的15%碳酸钾水溶液。将混合物在25°C搅拌0.5小时, 并将固体过滤以定量收率得到酮(VII) (其中n是1)。

### [0336] 实施例13

[0337] 3-(环丙基甲氨基)-4-硝基苯甲酸(中间体(III), $X=-NO_2$ 和 $Z=-OH$ )的制备



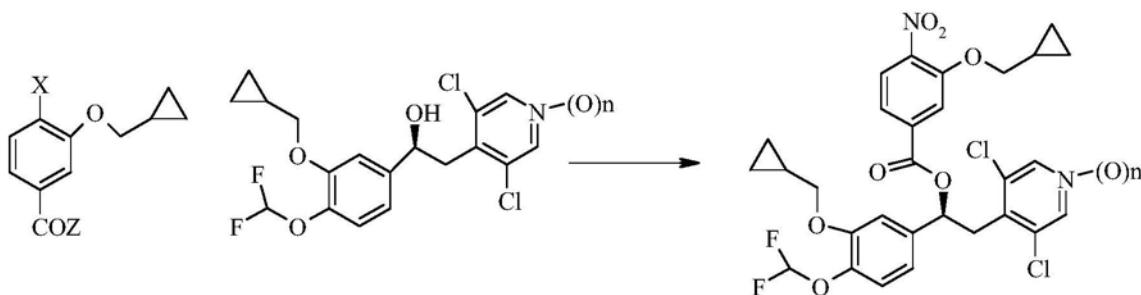
(III), X=-NO<sub>2</sub>, Z=-OMe (III), X=-NO<sub>2</sub>, Z=-OH

[0339] 根据在WO 2010/089107实施例18中描述的操作制备(III)，其中X是-NO<sub>2</sub>且Z是-OMe。将550g(III)(其中X是-NO<sub>2</sub>且Z是-OMe)加载进反应器中，随后加载1.65L THF和2.85L的1M氢氧化锂水溶液。将混合物加热至40℃保持1.5小时，然后冷却至室温。加入4.4L乙酸乙酯，随后加入240ml的37%HCl水溶液。将水相排出，并将有机相用2.75L水洗涤2次，并然后在50℃在真空下浓缩，在相同温度加入1.65L正庚烷，并将悬浮液冷却至室温。将固体滤出并在真空盘架干燥器中干燥，得到337g(III)，其中X是-NO<sub>2</sub>且Z是-OH(73%收率)。

### [0340] 实施例14

[0341] (S)-3-环丙基甲氧基-4-硝基苯甲酸-1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-吡啶-4-基)-乙酯(中间体(IV),n=0)的制备

[0342]



(III), X=-NO<sub>2</sub>, Z=-OH

(II), n=0

(IV), n=0

[0343] 将中间体(III) (其中X是-NO<sub>2</sub>, Z是-OH) (80g, 0.34mol, ref.) 和(II) (其中n是0)

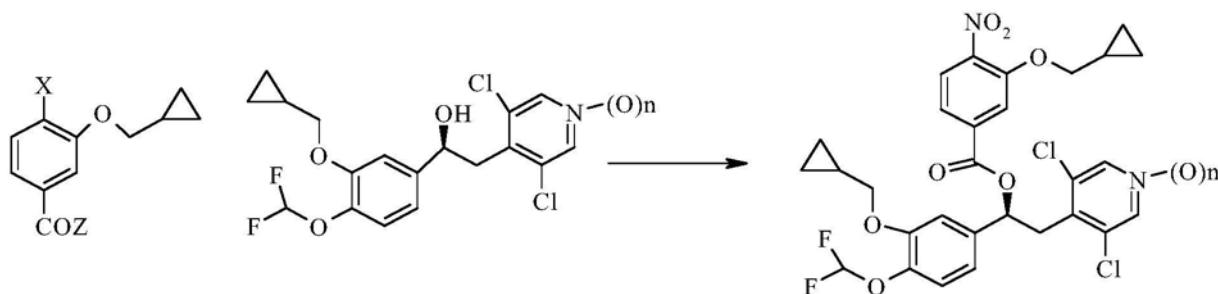
(109.1g, 0.27mol, 0.9当量)、EDC.HCl (193.9g, 1.01mmol, 3当量)、DMAP (20.6g, 0.17mol, 0.5当量) 和 DMF (400ml, 5vol) 混合在一起, 并加热至75℃过夜。将溶液在水和乙酸乙酯之间分配, 将有机相用酸性和碱性水溶液洗涤并在真空下浓缩。将粗制物质用EtOH (1200ml)、丙酮 (100ml) 结晶。得到白色固体 (101g, 相对于 (VIII) 60% 收率)。

[0344]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.60 (s, 2H), 7.97 (d,  $J$ =8.38Hz, 1H), 7.61–7.80 (m, 2H), 7.18–7.32 (m, 2H), 7.02–7.14 (m, 2H), 6.27 (dd,  $J$ =9.70, 3.97Hz, 1H), 4.04–4.21 (m, 2H), 3.89–4.02 (m, 2H), 3.74 (dd,  $J$ =14.11, 9.70Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$ =13.89, 4.19Hz, 1H), 1.10–1.30 (m, 2H), 0.49–0.65 (m, 4H), 0.36 (qd,  $J$ =5.44, 5.29Hz, 4H)。

[0345] 实施例15

[0346] (S)-3-环丙基甲氧基-4-硝基苯甲酸-1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙酯 (中间体 (IV),  $n=1$ ) 的制备

[0347]



**(III), X=-NO<sub>2</sub>, Z=-OH**

**(II), n=1**

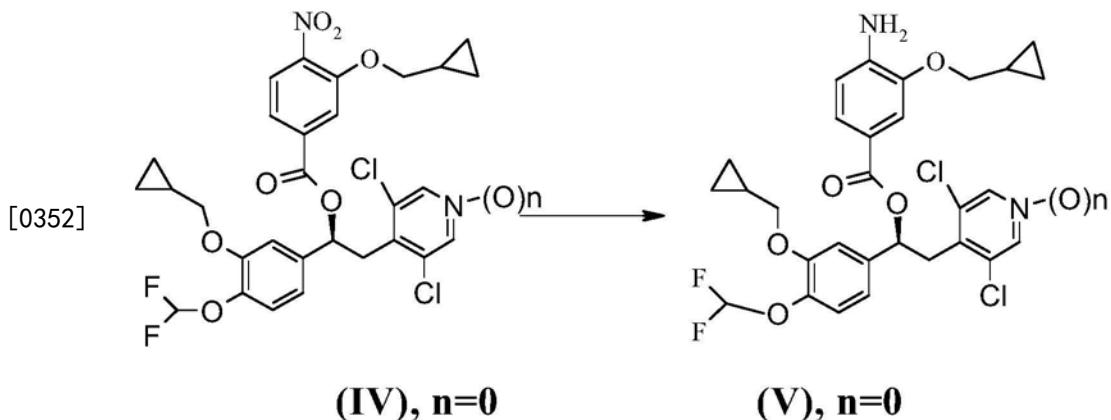
**(IV), n=1**

[0348] 将 (III) (其中X是-NO<sub>2</sub>且Z是-OH) (80g, 0.34mol, ref.)、(II) (其中n是1) (113.9g, 0.27mol, 0.9当量)、EDC.HCl (193.9g, 1.01mmol, 3当量)、DMAP (20.6g, 0.17mol, 0.5当量) 和 DMF (400ml, 5vol) 混合在一起并加热至100℃过夜。将溶液在水和乙酸乙酯之间分配, 将有机相用酸性和碱性水溶液洗涤并在真空下浓缩。将粗制物质用EtOH (600ml)、丙酮 (200ml) 和庚烷 (200ml) 结晶。得到白色固体 (71g, 相对于中间体 (II) (其中n是1) 41% 收率)。

[0349]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.56 (s, 2H), 7.97 (d,  $J$ =8.38Hz, 1H), 7.62–7.83 (m, 2H), 7.16–7.32 (m, 2H), 7.04–7.14 (m, 2H), 6.20 (dd,  $J$ =9.26, 4.41Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J$ =7.06, 3.53Hz, 2H), 3.93 (d,  $J$ =6.62Hz, 2H), 3.62 (d,  $J$ =9.26Hz, 1H), 3.32 (d,  $J$ =9.26Hz, 1H), 1.17–1.26 (m, 2H), 0.49–0.67 (m, 4H), 0.24–0.43 (m, 4H)。

[0350] 实施例16

[0351] (S)-3-环丙基甲氧基-4-氨基苯甲酸-1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙酯 (中间体 (V), X=NH<sub>2</sub>和n=0) 的制备



### [0353] 氢化操作

[0354] 给反应器装入2.5g的(IV)(其中n是0)、119mg Pd/C催化剂和25ml乙酸乙酯。然后将反应器密封并在温和搅拌下加热至40℃的内部温度。给反应器充入4巴的氢气。4小时以后,转化结束。通过过滤除去催化剂,并在减压下蒸馏溶剂。回收2.20g产物(90%收率)。

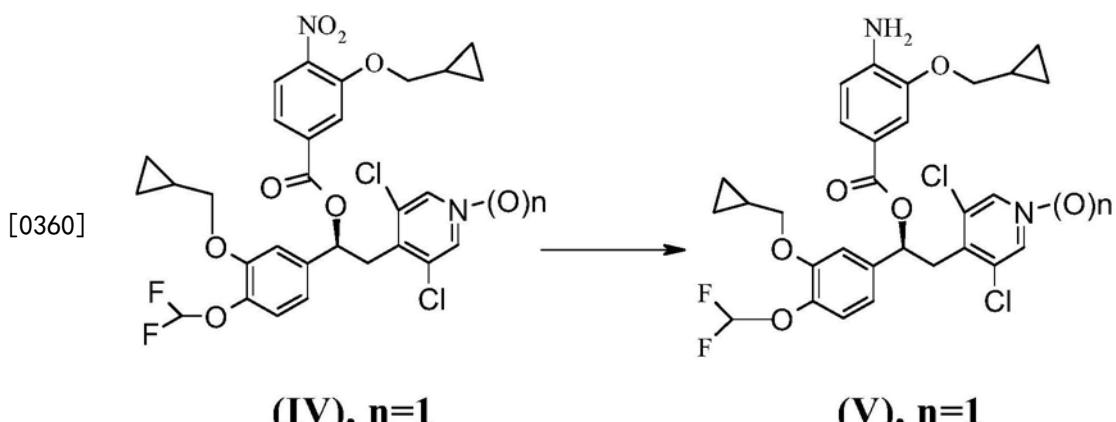
[0355]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.50 (s, 2H), 7.49–7.56 (m, 1H), 7.30–7.36 (m, 2H), 7.10–7.19 (m, 1H), 7.00–7.08 (m, 2H), 6.58–6.68 (m, 1H), 6.20–6.28 (m, 1H), 4.11 (bs, 2H), 3.78–3.92 (m, 4H), 3.69–3.79 (m, 1H), 3.30–3.37 (m, 1H), 1.178–1.32 (m, 2H), 0.58–0.71 (m, 4H), 0.28–0.35 (m, 4H)。

### [0356] 使用SnCl<sub>2</sub>的操作

[0357] 将2g (IV) (其中n是0) 溶解在20ml THF中，并加入4.34g二水合氯化锡 (II)。将溶液在80°C搅拌过夜。将溶液在100ml乙酸乙酯和100ml的5% KHC<sub>3</sub>O水溶液之间分配。将混合物过滤以除去沉淀的盐并将水相排出。将有机相用另外的KHC<sub>3</sub>O和盐水洗涤。在真空下除去有机溶剂，将 (V) (其中n是0) 分离为黄色油 (1.84g, 97% 收率)。

### [0358] 实施例17

[0359] (S)-3-环丙基甲氧基-4-氨基苯甲酸-1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氨基-吡啶-4-基)-乙酯(中间体(V),n=1)的制备



### 〔0361〕 氢化操作

[0362] 给反应器装入400mg (IV) (其中n=1)、8mg 1%Pt/C催化剂和4ml乙酸乙酯,密封,并在温和搅拌下加热至60℃,充入4巴的氢气,并继续搅拌4小时。将混合物过滤以除去催化剂和在真空下干燥。

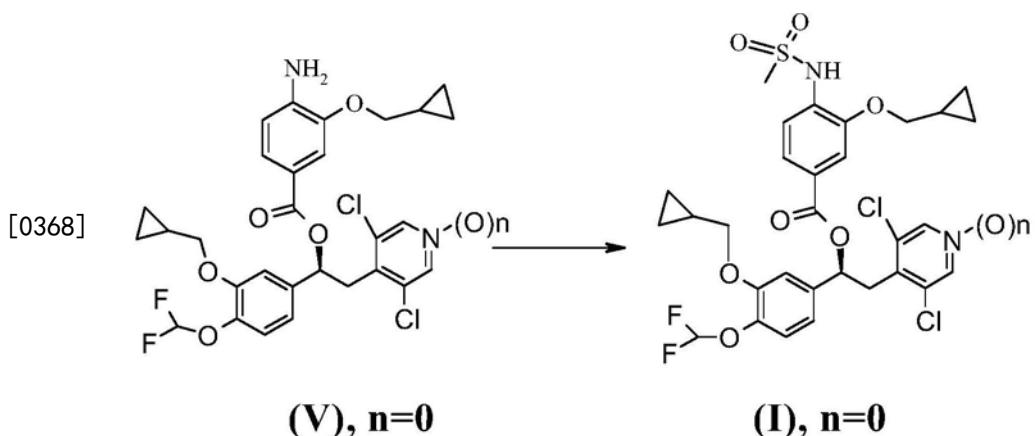
[0363] 使用SnCl<sub>2</sub>的操作

[0364] 将1g的(IV)(其中n=1)溶解在10ml THF中,并加入1.06g二水合氯化锡(II)。将溶液在室温搅拌过夜。将溶剂在真空下蒸发,并将10ml乙酸乙酯和10ml的1M NaOH水溶液加入粗制物中。将水相排出,并将有机相用10ml的10%NaCl水溶液洗涤。除去有机溶剂,并将粗制物悬浮于乙醚中,并搅拌直到得到固体;将它过滤,用4ml乙醚洗涤,并在静止盘架干燥器中干燥。得到白色固体(0.68g,71.3%)。

[0365]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.55 (s, 2H), 7.40 (dd,  $J$ =8.38, 1.76Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$ =1.76Hz, 1H), 7.15–7.21 (m, 2H), 6.99–7.08 (m, 2H), 6.64 (d,  $J$ =8.38Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J$ =9.59, 4.30Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.88–3.96 (m, 2H), 3.70–3.88 (m, 2H), 3.55 (dd,  $J$ =14.11, 9.92Hz, 1H), 3.24–3.31 (m, 1H), 1.11–1.34 (m, 2H), 0.47–0.65 (m, 4H), 0.19–0.41 (m, 4H)。

[0366] 实施例18

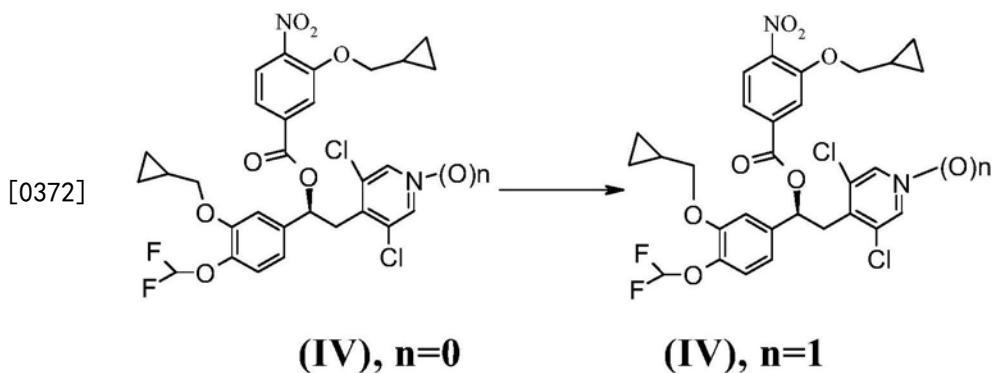
[0367] (S)-3-环丙基甲氧基-4-甲磺酰基氨基-苯甲酸1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-乙酯(化合物(I), $n=0$ )的制备



[0369] 将0.5g (V) (其中n是0) (0.84mmol) 溶解在DCM (7ml) 和TEA (0.17ml, 1.26mmol) 中, 然后缓慢地加入甲磺酰氯 (0.11g, 0.93ml), 并将溶液在室温搅拌20小时。然后用水 (20ml) 猥灭反应物, 有机溶剂萃取, 和用5%NaCl水溶液 (10ml) 洗涤。除去溶剂, 并将粗制物用梯度洗脱 (己烷100%至己烷/EtOAc 60/40) 在柱色谱法上纯化, 产生作为无色油的纯产物 (收率30%)。

[0370] 实施例19

[0371] 氧化中间体(IV) (其中n是0)以得到(S)-3-环丙基甲氧基-4-硝基苯甲酸-1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙酯(中间体(IV),n=1)



[0373] 使用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/乙酸的操作

[0374] 将0.5g (IV) (其中n是0) 装载进含有3ml冰醋酸的50ml烧瓶中。将溶液加热至55℃, 然后逐渐加入1ml过氧化氢(35%), 并将混合物在搅拌下在相同温度保持48小时。加入5ml水, 将产物用乙酸乙酯萃取, 并将有机溶剂在减压下除去, 产生作为黄色油的产物(收率74%)。

[0375] 使用**Oxone®**的操作

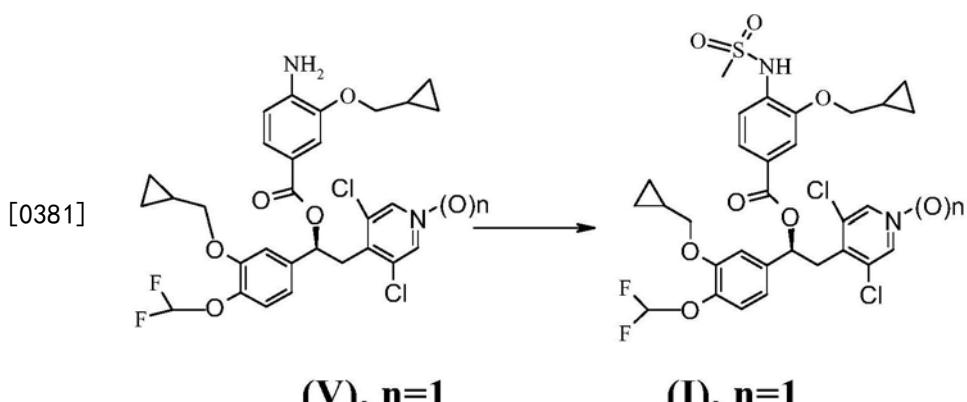
[0376] 将0.3g (IV) (其中n是0) 装载进50ml烧瓶中, 随后装载2.4ml甲醇、1ml水和215mg **Oxone®**。将悬浮液在55℃搅拌48h和在40℃搅拌72h。在减压下除去甲醇并加入5ml乙酸乙酯。将水相用乙酸乙酯(3×5ml)萃取, 将有机相在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>下干燥并在减压下除去溶剂, 产生作为微黄色油的产物(收率96%)。

[0377] 使用MCPBA的操作

[0378] 将0.5g (IV) (其中n是0) 溶解在10ml THF中, 加入0.22g MCPBA(3-氯过氧苯甲酸, 77% 测定), 并将混合物在室温搅拌过夜。HPLC对照证实几乎完全转化。将溶液在100ml乙酸乙酯和50ml的5%碳酸氢钾水溶液之间分配。将有机相用另外50ml碱性溶液洗涤并在真空下干燥。用乙酸乙酯和二氯甲烷的混合物作为洗脱液将粗制物在硅胶垫上纯化。得到0.19g (VII) (37% 收率)。

[0379] 实施例20

[0380] 将(V) (其中n是1) 甲磺酰化以得到(S)-3-环丙基甲氧基-4-甲磺酰基氨基苯甲酸-1-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙酯(化合物(I), 其中n是1)

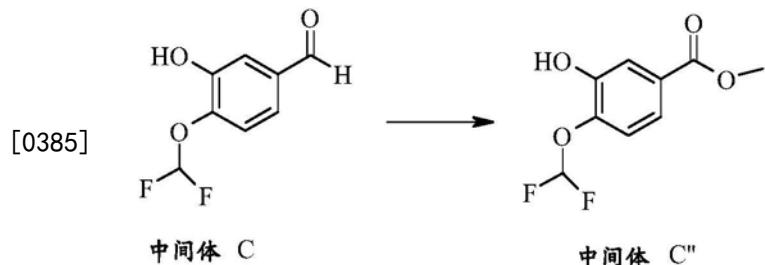


[0382] 将0.2g (V) (其中n是1) (0.33mmol) 溶解在DCM(3ml) 和TEA(0.05ml, 0.39mmol) 中,

然后缓慢地加入甲磺酰氯 (0.045g, 0.07ml) , 并将溶液在室温搅拌20小时。然后用HCl 1N (10ml) 猥灭反应物, 有机溶剂萃取, 和用5%NaCl水溶液 (10ml) 洗涤。除去溶剂, 并将粗制物用梯度洗脱 (己烷/EtOAc 85/15至EtOAc 100%) 在柱色谱法上纯化, 得到作为无色油的纯产物 (收率30%)。

[0383] 实施例21

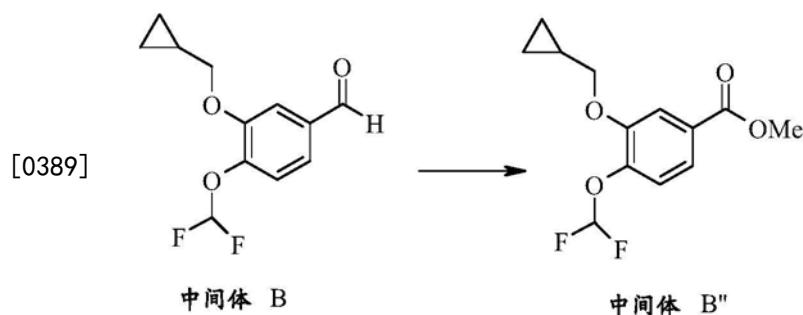
[0384] 3-羟基-4-(二氟甲氧基)-苯甲酸甲酯的制备



[0386] 将100g 3-羟基-4-(二氟甲氧基)-苯甲醛 (0.53mol) 溶解在MeOH (600ml) 中, 在1小时中逐份加入固体**Oxone®** (325g, 1.06mol) , 并将溶液搅拌和温热至50-55℃保持2小时。将溶剂在真空下浓缩至200ml, 并加入水 (1L) 。将得到的不均匀的溶液在50-55℃搅拌, 然后加入甲苯 (500ml) , 并将两相混合物剧烈搅拌。将水相排出, 并将有机相用水 (500ml) 洗涤。加入活性炭 (10g) , 并将有机溶液搅拌20分钟。将它在硅藻土垫上过滤, 将溶剂在真空下浓缩至2-3体积, 并将得到的溶液温热至80-90℃。缓慢地加入正庚烷 (400ml) 。将混合物冷却至0℃, 并将悬浮液在0℃搅拌过夜。将固体在布氏漏斗上过滤, 并用正庚烷 (100ml) 洗涤。将得到的白色固体在真空下在室温干燥 (收率70%)。

[0387] 实施例22

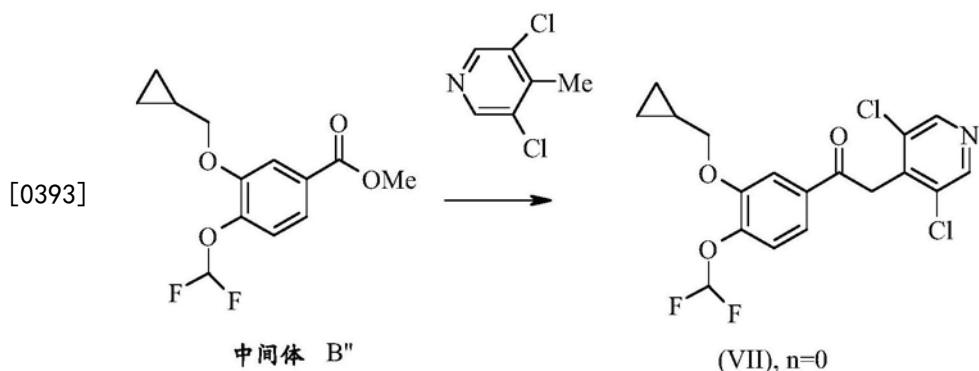
[0388] 3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)-苯甲酸甲酯的制备



[0390] 将873g 3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)-苯甲醛 (3.61mol) 溶解在MeOH (4.4L) 中, 然后在1小时中逐份加入固体**Oxone®** (1,86Kg, 6.06mol) , 并将溶液搅拌和温热至55-60℃保持2小时。将溶剂在真空下浓缩至1,6L并加入水 (7L) 。将得到的不均匀的溶液在50-55℃搅拌, 然后加入甲苯 (3L) , 并将两相混合物剧烈搅拌。将水相排出, 并将有机相用水 (3L) 洗涤。将溶剂在真空下浓缩至2-3体积, 并将得到的溶液温热至80-90℃。缓慢地加入正庚烷 (5,5L) 。将混合物冷却至-10℃, 并将悬浮液在-10℃搅拌过夜。将固体在布氏漏斗上过滤, 并用正庚烷 (1L) 洗涤。将得到的黄色固体在真空下在室温干燥 (收率52%)。

[0391] 实施例23

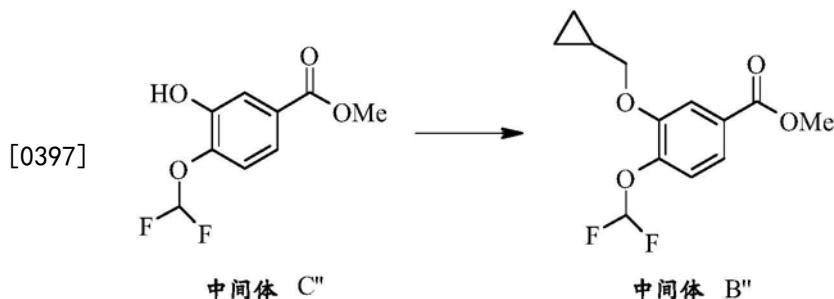
[0392] 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯-1-吡啶-4-基)乙酮 (中间体(VII), n=0) 的制备



[0394] 将3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)-苯甲酸甲酯(30g, 0.11mol)和3,5-二氯-4-甲基-吡啶(21.4g, 0.13mol)装入1L反应器中并溶解于THF(120ml)中。将均匀的溶液在搅拌下冷却至-10℃。在30分钟中缓慢地加入1M的双(三甲基甲硅烷基)氨基锂在THF(0.22mol, 220ml)中的溶液。将混合物在低温搅拌15-30分钟,然后用10%HCl水溶液(250ml)猝灭并温热至室温。加入乙酸乙酯(300ml),并将两相混合物剧烈搅拌15-20分钟。将水相用乙酸乙酯(150ml)重萃取。将重新组合的有机相浓缩至2体积。加入异丙醇(240ml),并将溶液再次浓缩至2-3体积。加入异丙醇(150ml),并将溶液冷却至0℃,得到浅黄色固体沉淀物。3小时以后,将固体在布氏漏斗上过滤,并用1体积的冷异丙醇洗涤。将得到的固体在真空下在室温干燥(收率90.5%)。

[0395] 实施例24

[0396] 3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)-苯甲酸甲酯的制备

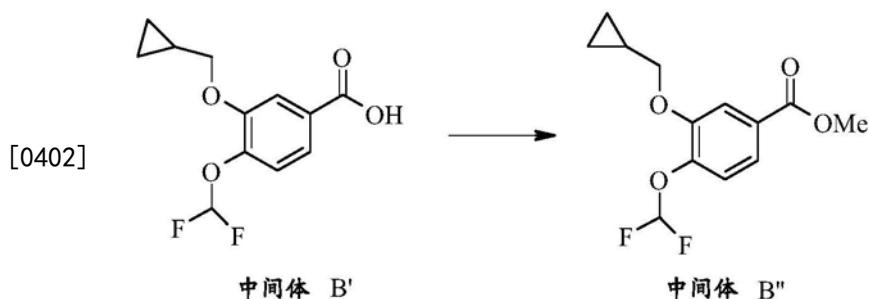


[0398] 使用DMF和碳酸钾的操作

[0399] 将3-羟基-4-(二氟甲氧基)-苯甲酸甲酯(5g, 22.9mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.75g, 34.4mmol)、NaI(0.34g, 2.3mmol)和溴-甲基环丙烷(3.7g, 27.5mmol)溶解在DMF(25ml)中,并将不均匀的混合物搅拌和在80℃温热2小时。将悬浮液冷却至室温并在搅拌下加入水(50ml)。将不均匀的混合物冷却至0-5℃保持60-90分钟,并将固体在古奇漏斗上过滤,并用水(50ml)洗涤。得到橙色固体。将它在真空下在室温干燥(收率95.8%)。

[0400] 实施例25

[0401] 3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)-苯甲酸甲酯的制备

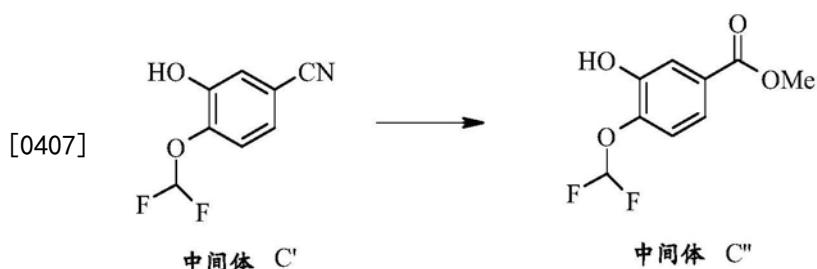


[0403] 使用DMA、碳酸钾和MeI的操作

[0404] 将3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)-苯甲酸(50g, 193.6mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(28.1g, 203.3mmol)悬浮于DMA(400ml)中, 并将悬浮液温热至75-85℃。在1小时中通过滴液漏斗加入MeI(32.97gr, 232.0mmol)在DMA(100ml)中的溶液。在加入结束时, 将悬浮液冷却至0-5℃, 并在搅拌下加入水(500ml)。发生白色固体的沉淀。将不均匀的冷混合物搅拌60-90分钟, 并将固体在古奇漏斗上过滤, 并用水(50ml)洗涤。得到作为白色固体的产物。将它在真空下在室温干燥(收率98.1%)。

[0405] 实施例26

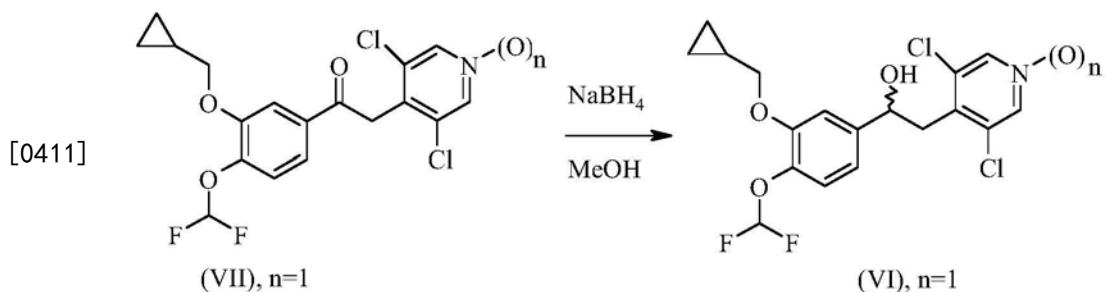
[0406] 3-羟基-4-(二氟甲氧基)-苯甲酸甲酯的制备



[0408] 在50ml烧瓶中, 将3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)-苯腈(0.5g, 2.7mmol)溶解在MeOH(3ml)中, 并将均匀的溶液在室温搅拌。缓慢地逐滴加入91%H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>水溶液(1ml), 并将溶液在50℃温热1周。将溶液冷却至0-5℃并加入水(10ml), 并将得到的悬浮液在低温搅拌1小时。将悬浮液在古奇漏斗上过滤。得到作为白色固体的产物(收率78%)。

[0409] 实施例27

[0410] (R/S)-1-(3-(环丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙醇(中间体(VI), n=1)的制备

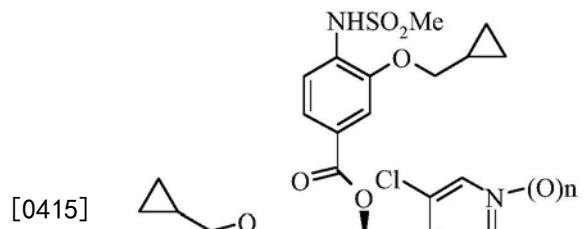


[0412] 在100ml圆底烧瓶中, 在氮气氛下加入(VII)(其中n是1)(0.2g, 0.48mmol), 悬浮于MeOH(10ml)中并冷却至0-5℃。加入NaBH<sub>4</sub>(18.0mg, 0.48mmol), 并将悬浮液搅拌1.5小时。将反应物用H<sub>2</sub>O(25ml)猝灭并温热至室温。将水溶液用乙酸乙酯(2×15ml)萃取2次, 将重新组合的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将溶剂在减压下蒸发, 得到粗制的固体。将它溶解在热甲苯

(10ml, 85–90°C) 中, 并将溶液冷却至0–5°C保持2小时进行结晶。将得到的固体过滤, 用10ml 甲苯洗涤和在真空下在静止盘架干燥器中干燥。得到164.5mg白色固体(81.6%收率)。

[0413] 本申请还包括下述具体实施方案:

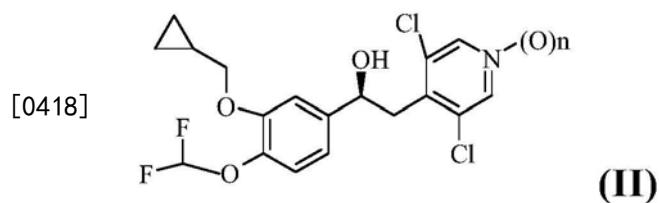
[0414] 1. 一种用于制备其中n是0或1的式(I)的化合物的方法,



(I)

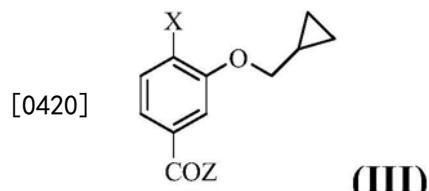
[0416] 所述方法包括:

[0417] a) 使式(II)的化合物



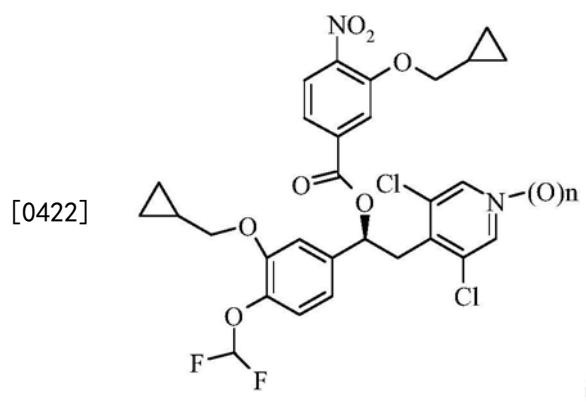
(II)

[0419] 其中n是0或1, 与式(III)的化合物反应



(III)

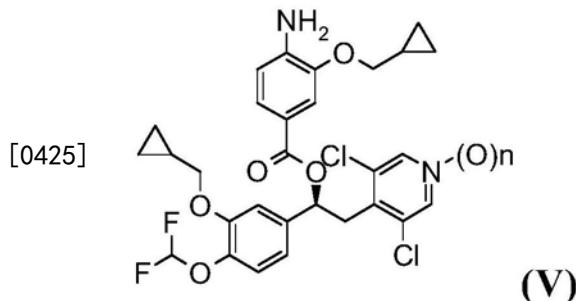
[0421] 其中X选自-NHSO<sub>2</sub>Me和-NO<sub>2</sub>, 且Z选自-OH、氯、溴、直链或支链(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基、芳基羰基氧基和芳基(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基, 以得到式(I)的化合物, 其中n是0或1, 或式(IV)的化合物



(IV)

[0423] 其中n具有上面报告的含义且X是-NO<sub>2</sub>; 并且, 当在步骤a) 中得到式(IV)的化合物时:

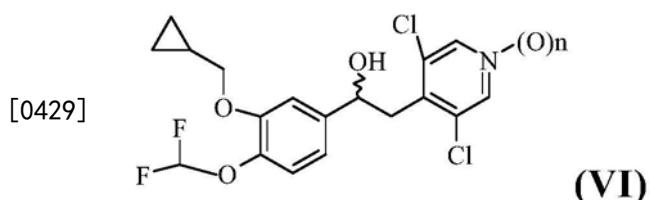
[0424] b) 将它还原成式(V)的对应化合物



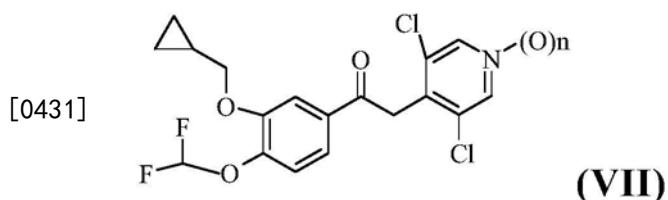
[0426] 其中n是0或1,并使它与甲磺酰卤反应,以得到式(I)的化合物,其中n具有上面报告的含义;

[0427] 且其中在步骤a)中的式(II)的化合物如下根据替代步骤c1)或c2)中的任一项得到:

[0428] c1) 氧化式(VI)的化合物

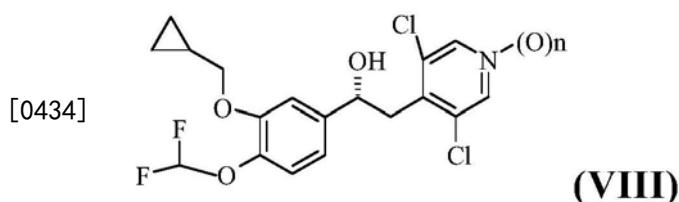


[0430] 其中n是0或1,以得到式(VII)的化合物



[0432] 其中n是0或1,和随后将它对映选择性地还原以得到式(II)的化合物,其中n具有上面报告的含义;或

[0433] c2) 通过色谱分离式(VI)的化合物,其中n是0或1,以得到式(II)的化合物和式(VIII)的化合物



[0435] 其中n具有上面报告的含义;

[0436] 和任选地将在步骤c2)中得到的式(VIII)的化合物氧化成式(VII)的对应化合物,其随后还原成式(VI)的化合物,其中n是0或1,和在色谱分离方法中再处理;

[0437] 且其中n是1的所有的式(I)、(II)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)的化合物可以通过氧化,其中n是0的对应化合物得到。

[0438] 2. 根据具体实施方案1所述的方法,所述方法包括在步骤a)中使式(II)的化合物与式(III)的化合物反应,其中X是-NHSO<sub>2</sub>Me。

[0439] 3. 根据具体实施方案1所述的方法,所述方法包括在步骤a)中使式(II)的化合物

与式(III)的化合物反应,其中X是-NO<sub>2</sub>,以得到式(IV)的化合物,和在步骤b)中,将(IV)还原成式(V)的对应氨基衍生物,然后使所述氨基衍生物与甲磺酰卤反应,以得到式(I)的化合物。

[0440] 4.根据具体实施方案1所述的方法,所述方法包括如下反应按照步骤c1)得到的式(II)的化合物:将式(VI)的化合物氧化成式(VII)的化合物,和将该后一种化合物对映选择性地还原成式(II)的化合物。

[0441] 5.根据具体实施方案1所述的方法,所述方法包括如下反应按照步骤c2)得到的式(II)的化合物:通过色谱分离式(VI)的化合物以得到式(II)的化合物和式(VIII)的化合物。

[0442] 6.根据具体实施方案1所述的方法,所述方法包括氧化式(I)的化合物,其中n是0。

[0443] 7.根据具体实施方案1-3中的任一项所述的用于制备式(I)的化合物或式(IV)的化合物的方法,所述方法包括:在有选自DCC、CDI、HATU、HBTU、TBTU、DMTMM、COMU、EDCI的偶联剂存在下,用或不用HOBT,用或不用有机碱如TEA、DIPEA、NMM、DBU、DBO、吡啶和DMAP,在选自二甲亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、THF、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、氯仿、氯苯、及其混合物的溶剂中,使式(II)的化合物与其中Z是-OH的式(III)的化合物反应。

[0444] 8.根据具体实施方案1或2所述的方法,用CDI和DBU在乙酸乙酯中实现。

[0445] 9.根据具体实施方案1或3所述的方法,用EDCI和DMAP在DMF中实现。

[0446] 10.根据具体实施方案1或3所述的方法,其中在步骤b)中(IV)的还原用选自氢、环己二烯、甲酸铵、甲酸、铁、二氯化锡、锡、氯化镍、镍、氢化铝锂、氢化铝钠、硼氢化锂、硼氢化钠、硼氢化钾和连二亚硫酸钠的还原剂进行。

[0447] 11.根据具体实施方案10所述的方法,其中所述还原剂选自氢、环己二烯、甲酸铵和甲酸,在有催化剂存在下进行,所述催化剂选自基于钯、铂或镍的催化剂,或选自炭载钯、炭载硫化钯、硫酸钡载钯、碳酸钙载钯、炭载铂。

[0448] 12.根据具体实施方案10所述的方法,其中所述还原剂是甲酸,在有氨或胺、优选三乙胺存在下,在选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、THF、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈及其混合物的溶剂中进行。

[0449] 13.根据具体实施方案10所述的方法,用氢气在活性炭粉末上的5%钯进行,其型号A103038,在乙酸乙酯中硫化。

[0450] 14.根据具体实施方案1或3所述的方法,其中所述(V)与甲磺酰卤的反应在有一种或多种溶剂和碱存在下进行,所述溶剂选自甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、氯仿、氯苯及其混合物,所述碱优选地选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、TEA、DIPEA、NMM、DBO、吡啶和DMAP,且其中在过量使用吡啶的情况下,可以避免其它溶剂。

[0451] 15.根据具体实施方案1或4所述的方法,其中在有氧化剂存在下,在选自水、二甲

基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、环丁砜、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、THF、二噁烷及其混合物的溶剂中进行(VI)的氧化以得到(VII)，所述氧化剂选自金属氧化物诸如MnO<sub>2</sub>，超价碘如2-碘酰基苯甲酸(IBX)或戴斯-马丁过碘烷，基于二甲基亚砜的氧化剂(Swern)如三氧化硫吡啶复合物。

[0452] 16. 根据具体实施方案1或4所述的方法,其中(VII)至(II)的对映选择性还原在有预形成的或原位形成的重金属手性复合物存在下用选自氢的还原剂进行,其中原位形成可以如下发生:使Ru-、Rh-或Ir-复合物诸如RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、[Ru(对-伞花烃)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>、[RhCl<sub>2</sub>(Cp\*)]<sub>2</sub>或[IrCl<sub>2</sub>(Cp\*)]<sub>2</sub>与手性配体诸如SL-N004-1((S)-4-叔丁基-2-[(S)-2-(双(1-苯基)膦基)二茂铁-1-基]噁唑啉)、SL-N003-1((R)-4-异丙基-2-[(R)-2-(二苯基膦基)二茂铁-1-基]噁唑啉)、(S,S)-Ts-DPEN((1S,2S)-(-)-N-对甲苯磺酰基-1,2-二苯基乙二胺)、(S,S)-Ms-DPEN((1S,2S)-(-)-N-甲磺酰基-1,2-二苯基乙二胺)、(R)-DAIPEN((2R)-(-)-1,1-双(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,2-丁二胺)、(1R,2S)-1-氨基-2-茚满醇反应。

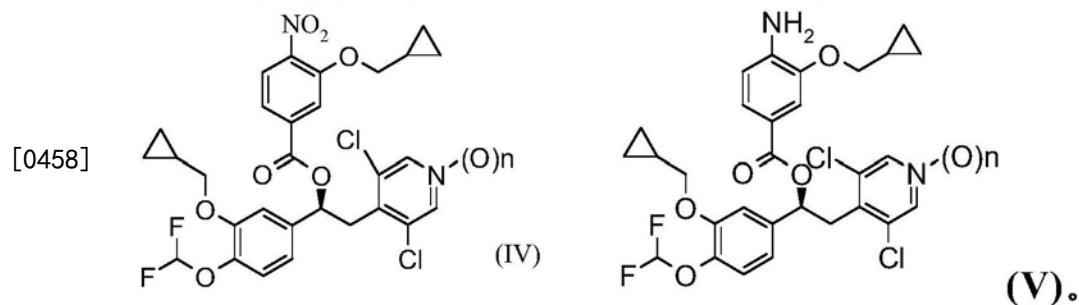
[0453] 17. 根据具体实施方案16所述的方法,其中所述对映选择性还原在有选自氢氧化钠、碳酸钠、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇化钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钾、碳酸钾、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇化钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇化锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、三乙胺、吡啶和4-二甲基氨基吡啶的碱存在下进行。

[0454] 18. 根据具体实施方案1或4所述的方法,其中所述对映选择性还原在有还原剂存在下进行,所述还原剂选自硼烷手性复合物诸如二异松蒎基硼烷(例如烯丙基-二异松蒎基硼烷、氯-二异松蒎基硼烷、二异松蒎基-甲氧基硼烷)或噁唑硼烷(例如2-甲基-CBS-噁唑硼烷、2-丁基-CBS-噁唑硼烷、邻-甲苯基-CBS-噁唑硼烷,其中CBS代表Corey-Bakshi-Shibata 噁唑硼烷催化剂)。

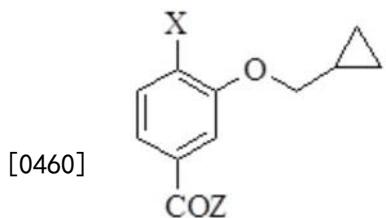
[0455] 19. 根据具体实施方案16所述的方法，其中所述对映选择性还原在选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲苯、苯、二甲苯、THF、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈及其混合物的溶剂中进行。

[0456] 20. 根据具体实施方案1或4所述的方法,其中所述对映选择性还原在甲苯中和在有氢氧化钠水溶液存在下,通过使 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 和手性配体SL-N004-1反应原位形成的复合物进行。

[0457] 21. 式(IV)和(V)的中间体化合物,其中n是0或1

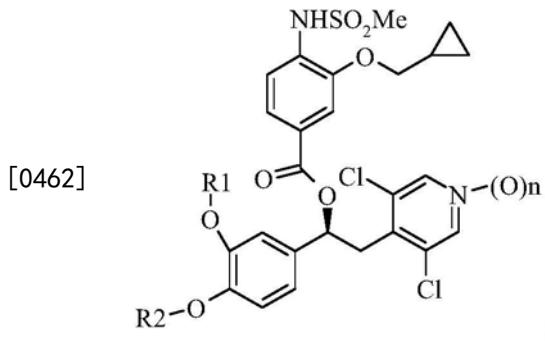


[0459] 22. 式 (III) 的中间体化合物, 其中 X 是  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$  且 Z 是  $-\text{OH}$



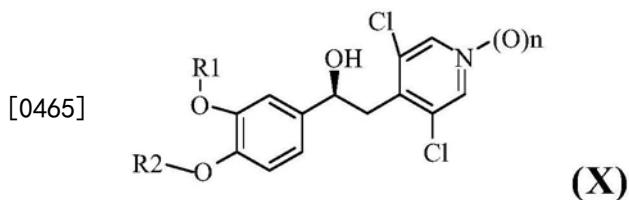
**(III) •**

[0461] 23. 一种用于制备式(IX)的化合物的方法

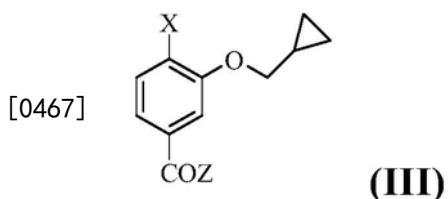


[0463] 其中n是0或1且R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自H、直链或支链(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基,所述(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素原子、(C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>)环烷基、(C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>)环烯基、(C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>)环烯基、直链或支链(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)烯基、芳基(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)烯基和直链或支链(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)炔基,所述方法包括:

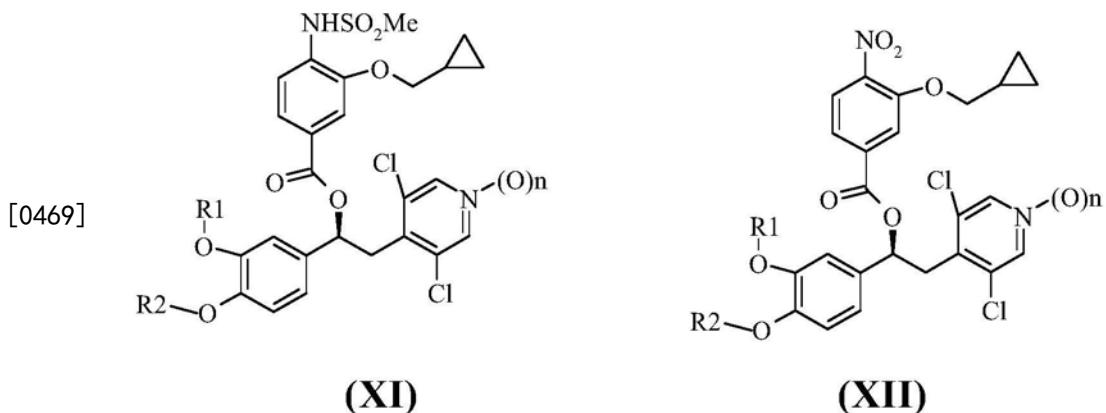
[0464] a) 使式(X)的化合物



[0466] 其中n是0或1,与式(III)的化合物反应

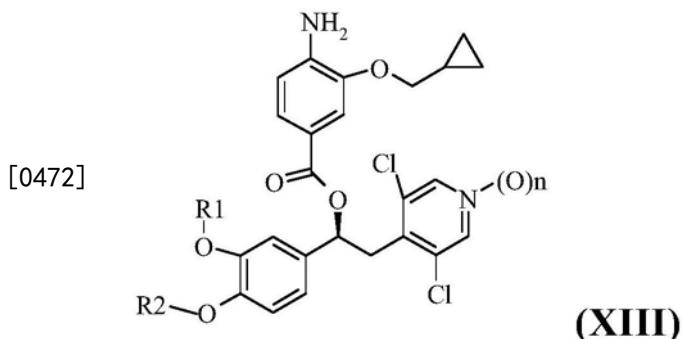


[0468] 其中X选自-NHSO<sub>2</sub>Me和-NO<sub>2</sub>,且Z选自-OH、氯、溴、直链或支链(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基、芳基羰基氧基和芳基(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基,以得到式(XI)的化合物,其中n是0或1,或得到式(XII)的化合物



[0470] 其中R1、R2和n具有上面报告的含义；并且，当在步骤(a)中得到式(XII)的化合物时：

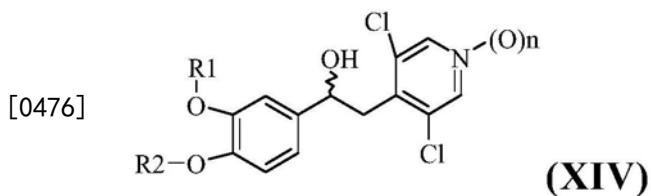
[0471] b) 将它还原成式(XIII)的对应化合物



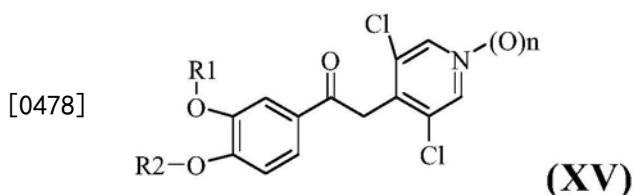
[0473] 其中R1,R2和n具有上面报告的含义,并使它与甲磺酰卤反应,以得到式(XI)的化合物,其中n具有上面报告的含义:

[0474] 且其中在步骤(a)中的式(X)的化合物如下根据替代步骤(c1)或(c2)中的任一项得到：

[0475] c1) 氧化式 (XIV) 的化合物

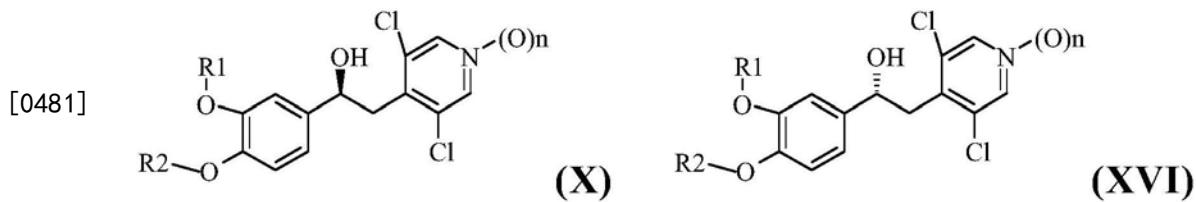


[0477] 其中n是0或1,以得到式(XV)的化合物



[0479] 其中n是0或1,和随后对映选择性地还原它,以得到式(X)的化合物,其中n具有上面报告的含义;或

[0480] c2) 通过色谱分离式(XIV)的化合物, 其中n是0或1, 以得到式(X)的化合物和式(XVI)的化合物



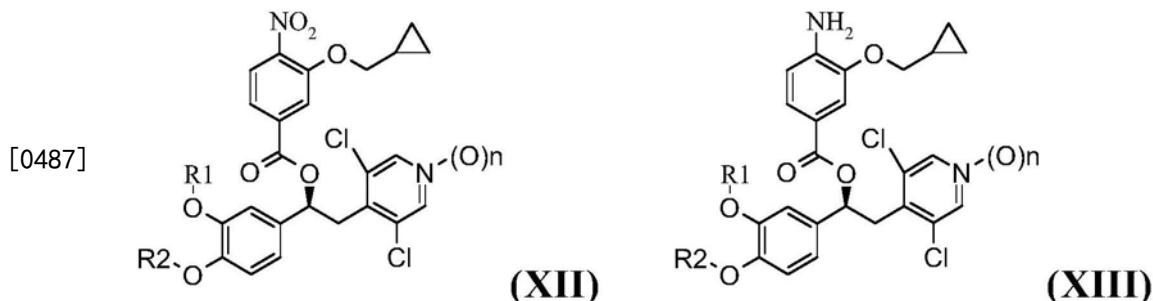
[0482] 其中n具有上面报告的含义；

[0483] 和任选地将在步骤(c2)中得到的式(XVI)的化合物氧化成式(XV)的对应化合物，其随后还原成式(XIV)的化合物，其中n是0或1和在下述色谱分离方法中再处理；

[0484] 且其中n是1的所有的式(XI)、(X)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)或(XVI)的化合物可以通过氧化其中n是0的对应化合物得到。

[0485] 24.根据具体实施方案22所述的方法，其中步骤a)、b)、c1)和c2)中的任一个根据前述具体实施方案中的任一项进行。

[0486] 25.式(XII)和(XIII)的中间体化合物



[0488] 其中n是0或1，且R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自H、直链或支链(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基，所述(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素原子、(C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>)环烷基、(C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>)环烯基、(C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>)环烯基、直链或支链(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)烯基、芳基(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)烯基和直链或支链(C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>)炔基。

[0489] 26.根据具体实施方案1所述的方法，所述方法包括从一种或多种溶剂中结晶或破碎，所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、THF、二恶烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、脂族或芳烃，优选地选自戊烷、己烷、庚烷、环己烷和甲基环己烷或其混合物。

[0490] 27.根据具体实施方案26所述的用于制备晶型A方法，所述方法在乙酸乙酯中用正庚烷进行。

[0491] 28.根据具体实施方案27所述的方法和它与合适的载体或媒介物组合用于制备吸入用药物组合物中的用途。

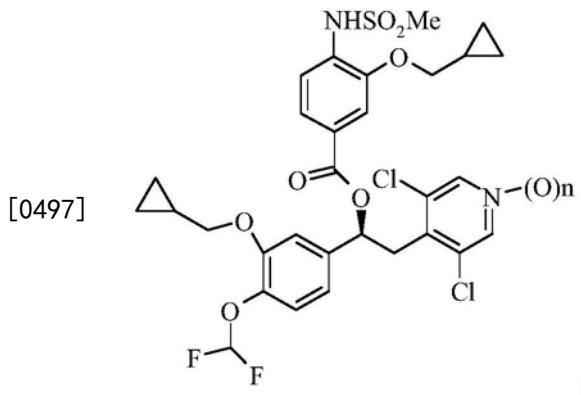
[0492] 29.其中n是1的式(I)的化合物的晶型，其特征在于下述特征性XRPD峰：7, 48; 7, 93; 10, 15; 10, 32; 12, 72; 13, 51; 16, 18; 16, 46; 18, 08; 18, 53; 18, 94; 8, 55; 17, 79; 19, 89; 19, 1; 20, 2; 21, 37; 22, 96; 23, 63; 24, 87; 26, 51; 28, 09; 28, 61和25, 82±0.2度/2θ (CuKα2)。

[0493] 30.根据具体实施方案29所述的晶型，所述晶型用于预防和/或治疗炎性或阻塞性呼吸性疾病诸如哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

[0494] 31.一种预防和/或治疗炎性或阻塞性呼吸性疾病诸如哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的方法，所述方法包括吸入施用有效量的根据具体实施方案29或30所述的晶型。

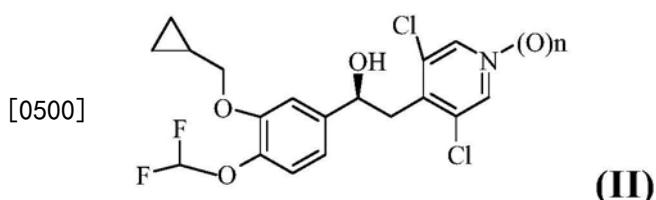
[0495] 32. 从作为溶剂的乙醇得到的式(I)的化合物的溶剂化物。

[0496] 33. 一种用于制备其中n是0或1的式(I)的化合物的方法，

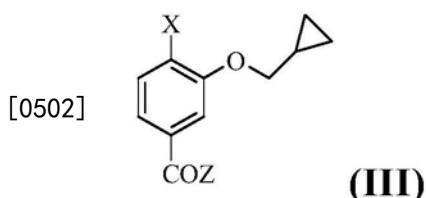


[0498] 所述方法包括：

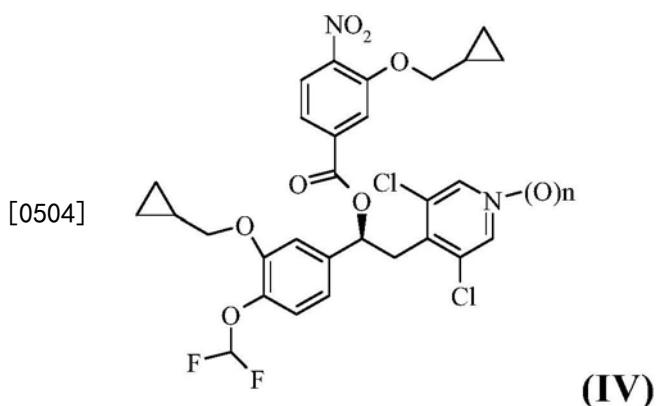
[0499] a) 使式(II)的化合物



[0501] 其中n是0或1, 与式(III)的化合物反应

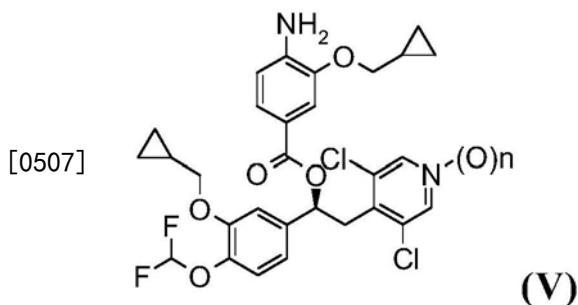


[0503] 其中X选自-NHSO<sub>2</sub>Me和-NO<sub>2</sub>, 且Z选自-OH、氯、溴、直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基、芳基羰基氧基和芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羰基氧基, 以得到式(I)的化合物, 其中n是0或1, 或式(IV)的化合物



[0505] 其中n具有上面报告的含义; 并且, 当在步骤a) 中得到式(IV)的化合物时:

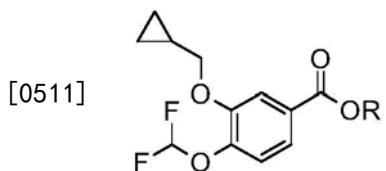
[0506] b) 将它还原成式(V)的对应化合物



[0508] 其中n是0或1,并使它与甲磺酰卤反应,以得到式(I)的化合物,其中n具有上面报告的含义;

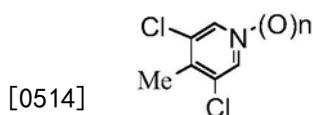
[0509] 且其中式(II)的化合物如下根据步骤c3)得到:

[0510] c3) 使式B”的中间体



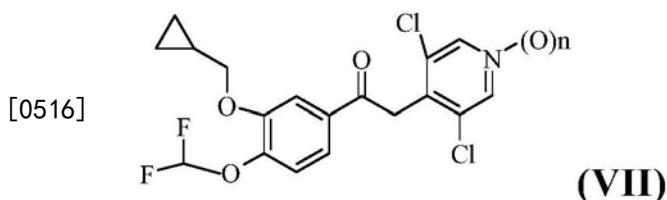
[0512] **中间体 B”**

[0513] 与式D的中间体反应



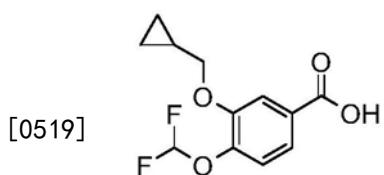
### 中间体 D

[0515] 其中R是直链或支链(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基或芳基烷基且n具有上面报告的含义,以直接得到式(VII)的化合物



[0517] 和随后将它对映选择性地还原以得到式(II)的化合物,其中n具有上面报告的含义;且其中式(I)、(II)、(IV)、(V)或(VII)的所有化合物,其中n是1,可以通过氧化其中n是0的对应化合物得到。

[0518] 34.根据具体实施方案33的所述方法,其中式B”的中间体通过如下转化式B’的中间体得到:

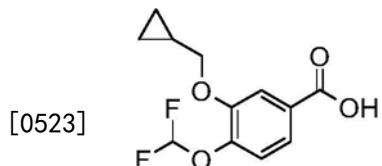


### 中间体 B’

[0520] 在选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、及其混合物的溶剂和碱存在下与亚硫酰氯、盐酸或硫酸反应或与有关烷基卤反应，所述碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、三乙胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉和吡啶。

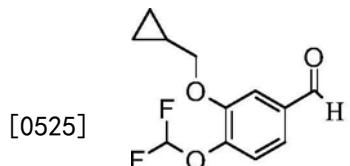
[0521] 35. 根据具体实施方案34所述的方法，其中在碳酸钾的存在下在二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中通过转化式B' 的中间体得到式B''的中间体。

[0522] 36. 一种用于制备中间体B' 的方法



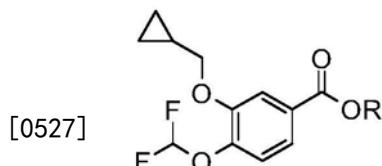
中间体 B'

[0524] 所述方法包括用选自过氧化氢、有机过酸、间氯过苯甲酸、过硫酸或**Oxone®** (KHSO<sub>5</sub>\*1/2KHSO<sub>4</sub>\*1/2K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 的氧化剂氧化中间体B



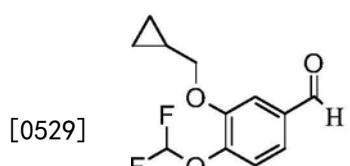
中间体 B

[0526] 37. 一种用于制备中间体中间体B''的方法



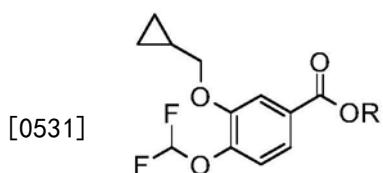
中间体 B''

[0528] 其中R是直链或支链(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基或芳基烷基，所述方法包括通过在作为溶剂的对应烷基醇中用**Oxone®** (KHSO<sub>5</sub>\*1/2KHSO<sub>4</sub>\*1/2K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 氧化中间体B



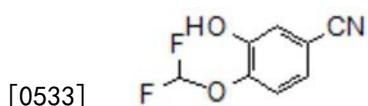
中间体 B

[0530] 38. 一种用于制备中间体B''的方法



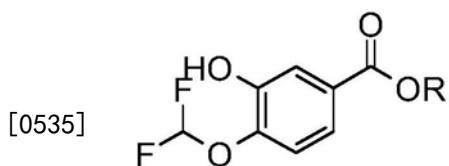
### 中间体 B''

[0532] 其中R是直链或支链(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)烷基或芳基烷基,所述方法包括通过在作为溶剂的对应烷基醇中与硫酸进行Pinner反应将中间体C'



### 中间体 C'

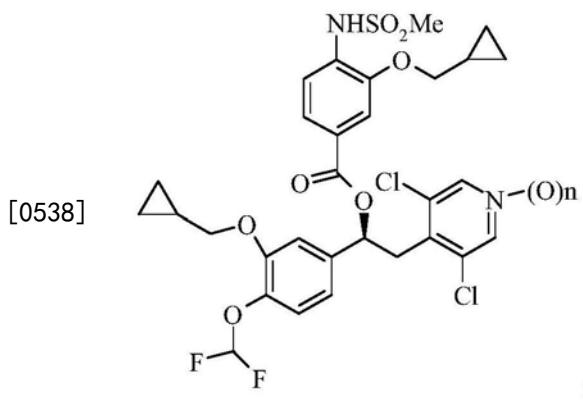
[0534] 转化成中间体C'',



### 中间体 C''

[0536] 随后在选自甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、二氯甲烷、氯仿、氯苯及其混合物的溶剂和碱存在下用环丙基溴烷基化,所述碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、三乙胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、吡啶和4-二甲基氨基吡啶。

[0537] 39.式(I)的化合物的晶型,



[0539] 其中n是1,其特征在于下述特征性XRPD峰:7,48;7,93;10,15;10,32;12,72;13,51;16,18;16,46;18,08;18,53;18,94;8,55;17,79;19,89;19,1;20,2;21,37;22,96;23,63;24,87;26,51;28,09;28,61和25,82±0.2度/2θ(CuKα2)。

[0540] 40.根据具体实施方案39的所述晶型,其中结晶度的百分比等于或高于90%。

[0541] 41.根据具体实施方案39的所述晶型,其中结晶度的百分比等于或高于95%。

- [0542] 42. 根据具体实施方案39的所述晶型, 其中可容易检测的杂质的总量小于1.0w/w。
- [0543] 43. 根据具体实施方案39的所述晶型, 其中可容易检测的杂质的总量小于0.5%w/w。
- [0544] 44. 一种用于制备根据具体实施方案39-43中任一项的所述晶型的方法, 所述方法包括从一种或多种溶剂中结晶式(I)的化合物, 所述溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、甲苯、苯、二甲苯、丙酮、异丙基酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、THF、二噁烷、2-甲氧基乙醚、乙醚、异丙醚、叔丁基甲醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、二氯甲烷、脂族或芳烃、戊烷、己烷、庚烷、环己烷和甲基环己烷或其混合物。
- [0545] 45. 根据具体实施方案44所述的方法, 其中所述溶剂是乙酸乙酯/庚烷或乙酸异丙酯。
- [0546] 46. 吸入用药物组合物, 所述药物组合物含有与合适的载体或媒介物组合的根据具体实施方案39-43中任一项的所述晶型。
- [0547] 47. 根据具体实施方案39-43中任一项的所述晶型或根据具体实施方案46的所述吸入用组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于预防和/或治疗炎性或阻塞性呼吸性疾病
- [0548] 48. 根据具体实施方案39-43中任一项的所述晶型或根据具体实施方案46的所述吸入用组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于预防和/或治疗哮喘、慢性阻塞性肺疾病或慢性支气管炎。

图1-化合物(I) (n=1) EtOH溶剂合物的DSC

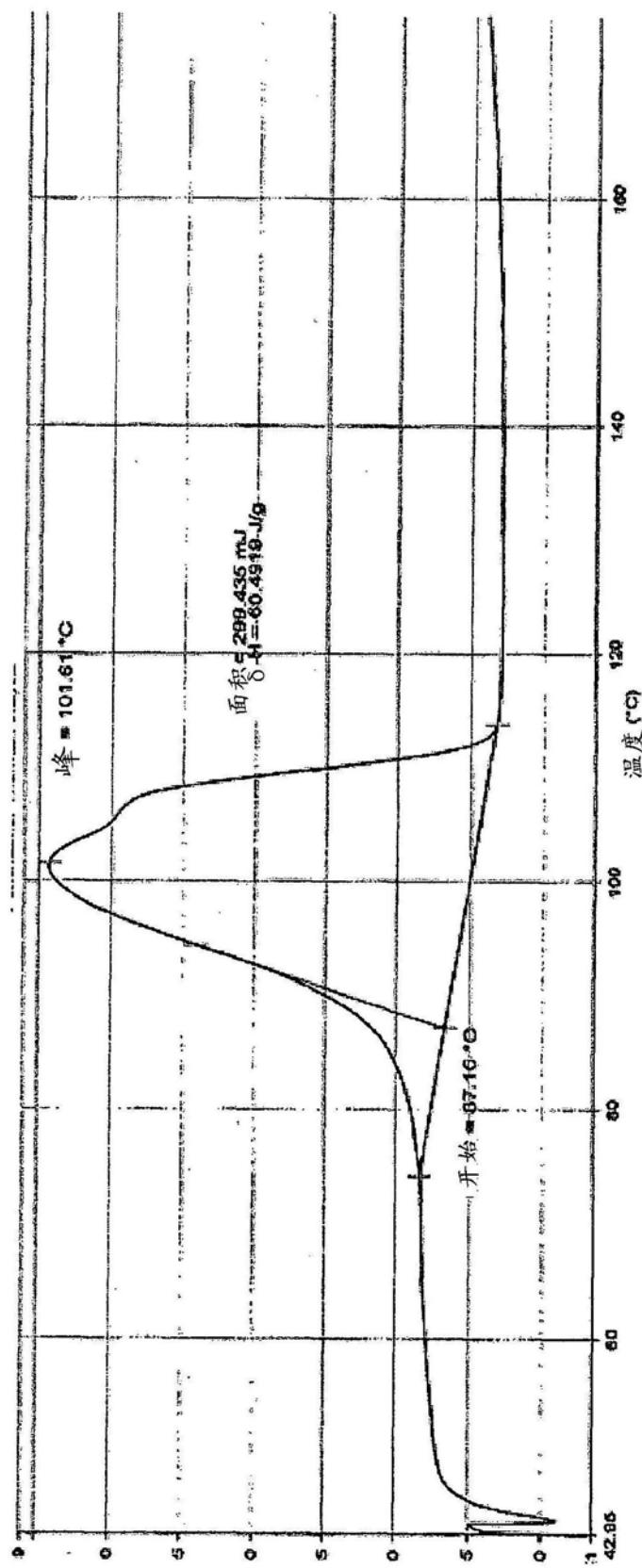


图1

图2-化合物(1) (n=1) EtOH溶剂合物的拉曼光谱

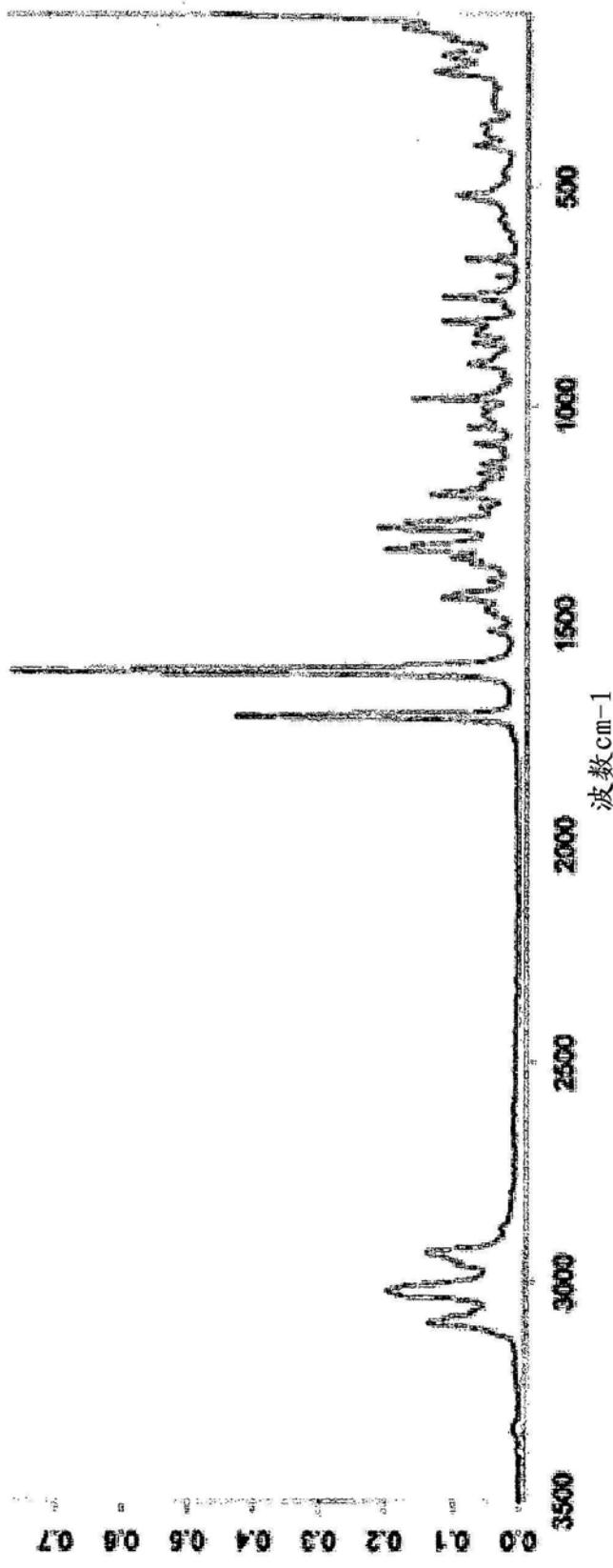


图2

图3-化合物(I) (n=1) EtOH溶剂合物的XRPD图谱

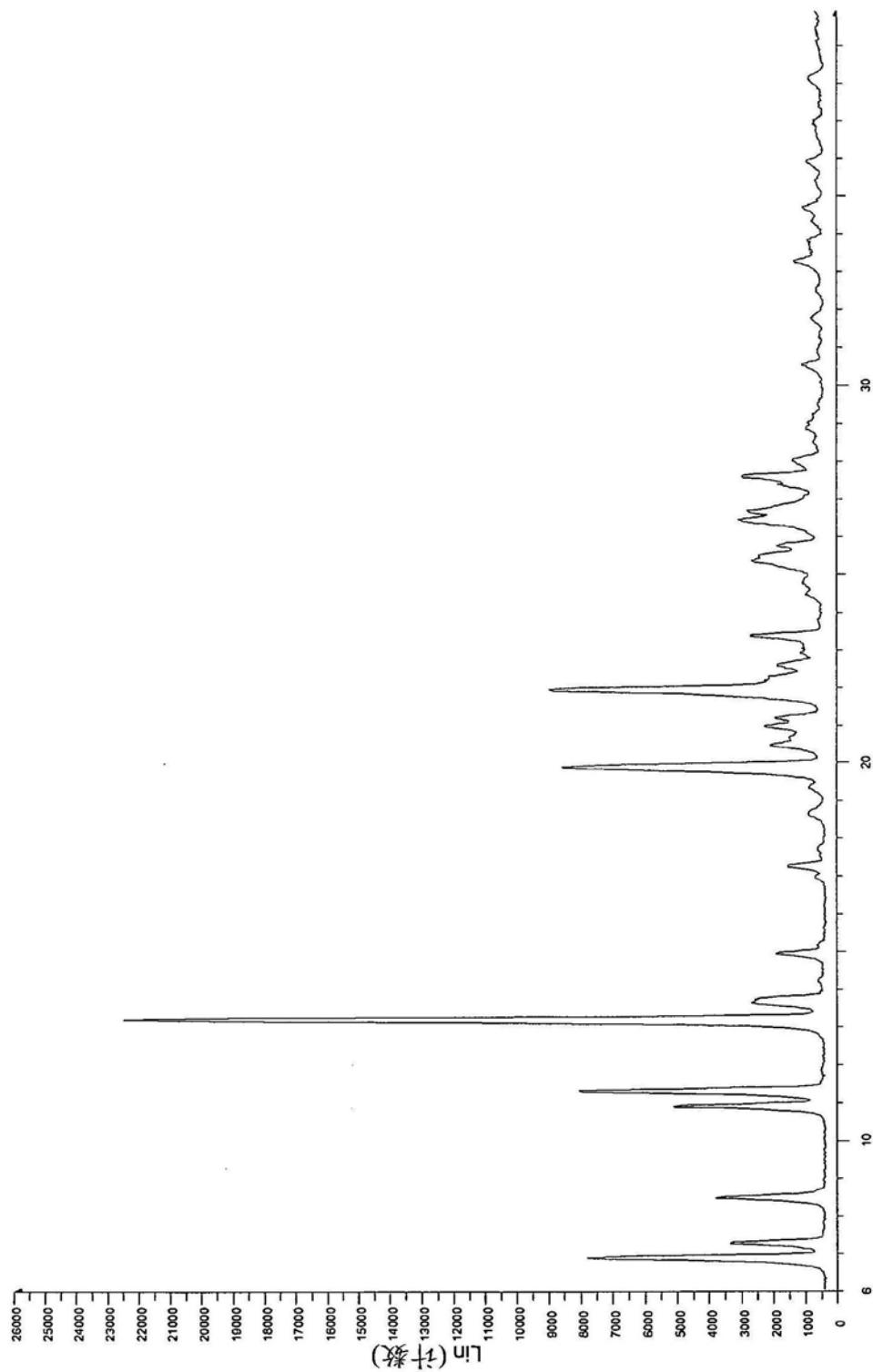


图3

图4-来自乙酸乙酯/正庚烷的化合物(1) (n=1) 形式A的DSC

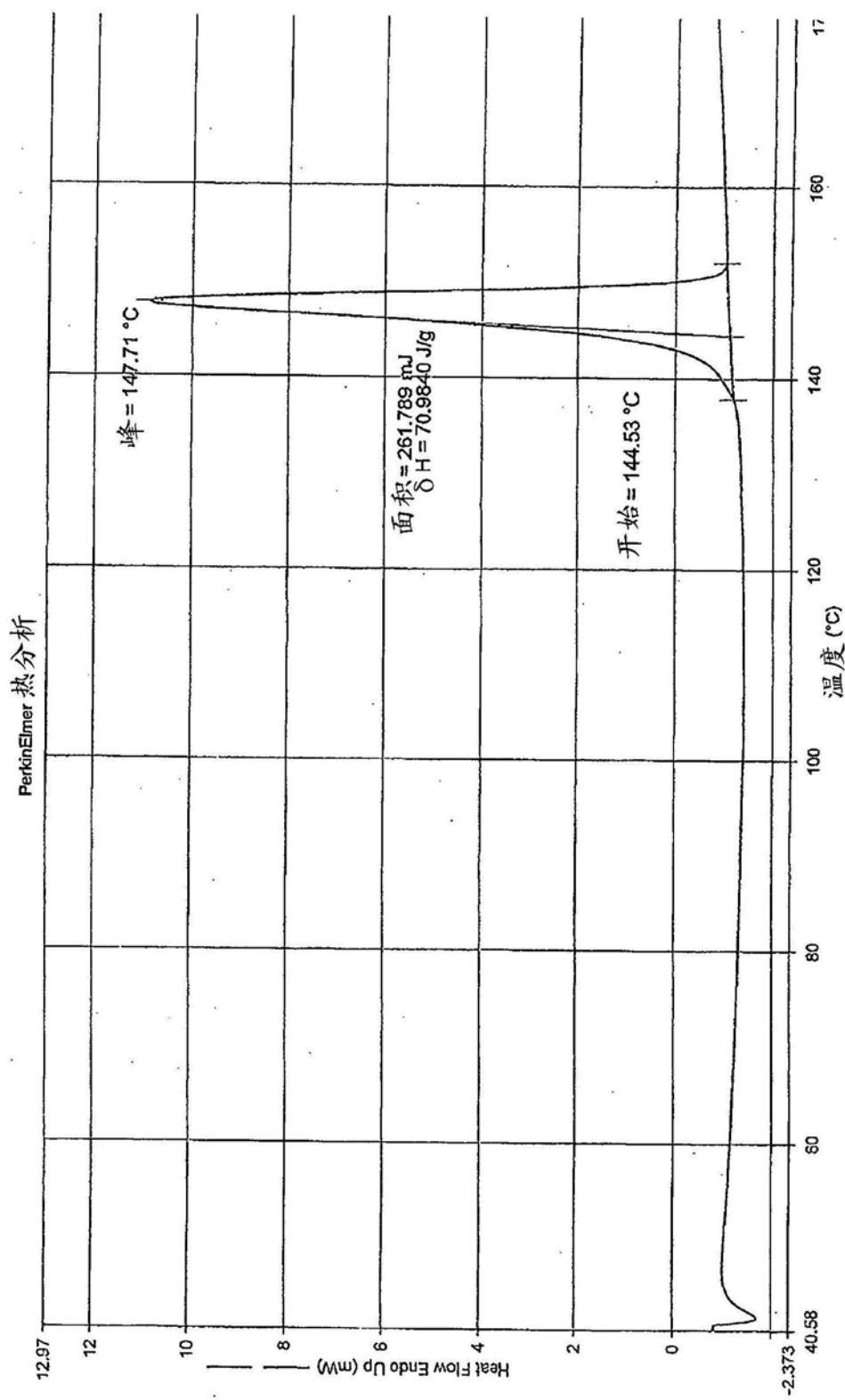


图4

图5-来自乙酸乙酯/正庚烷的化合物(I) (n=1) 形式A的拉曼光谱波数

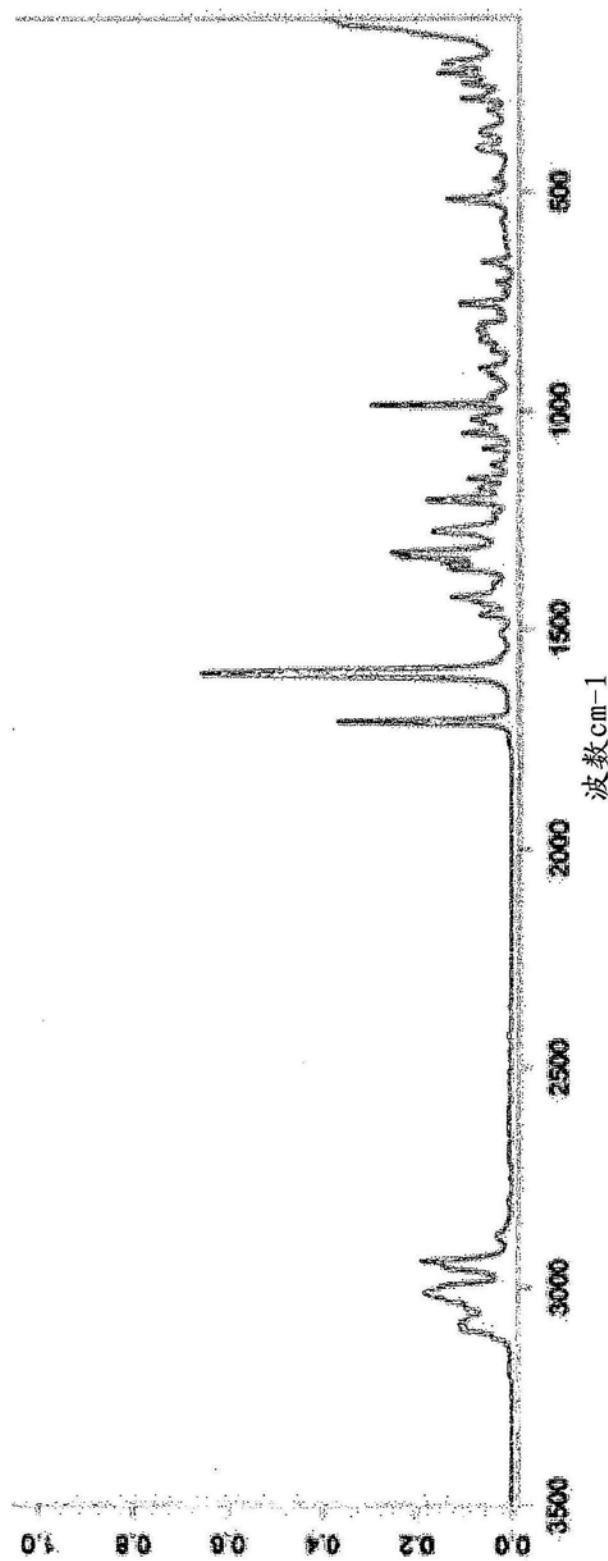


图5

图6-来自乙酸乙酯/正庚烷的化合物(I) (n=1) 形式A的XRPD图谱

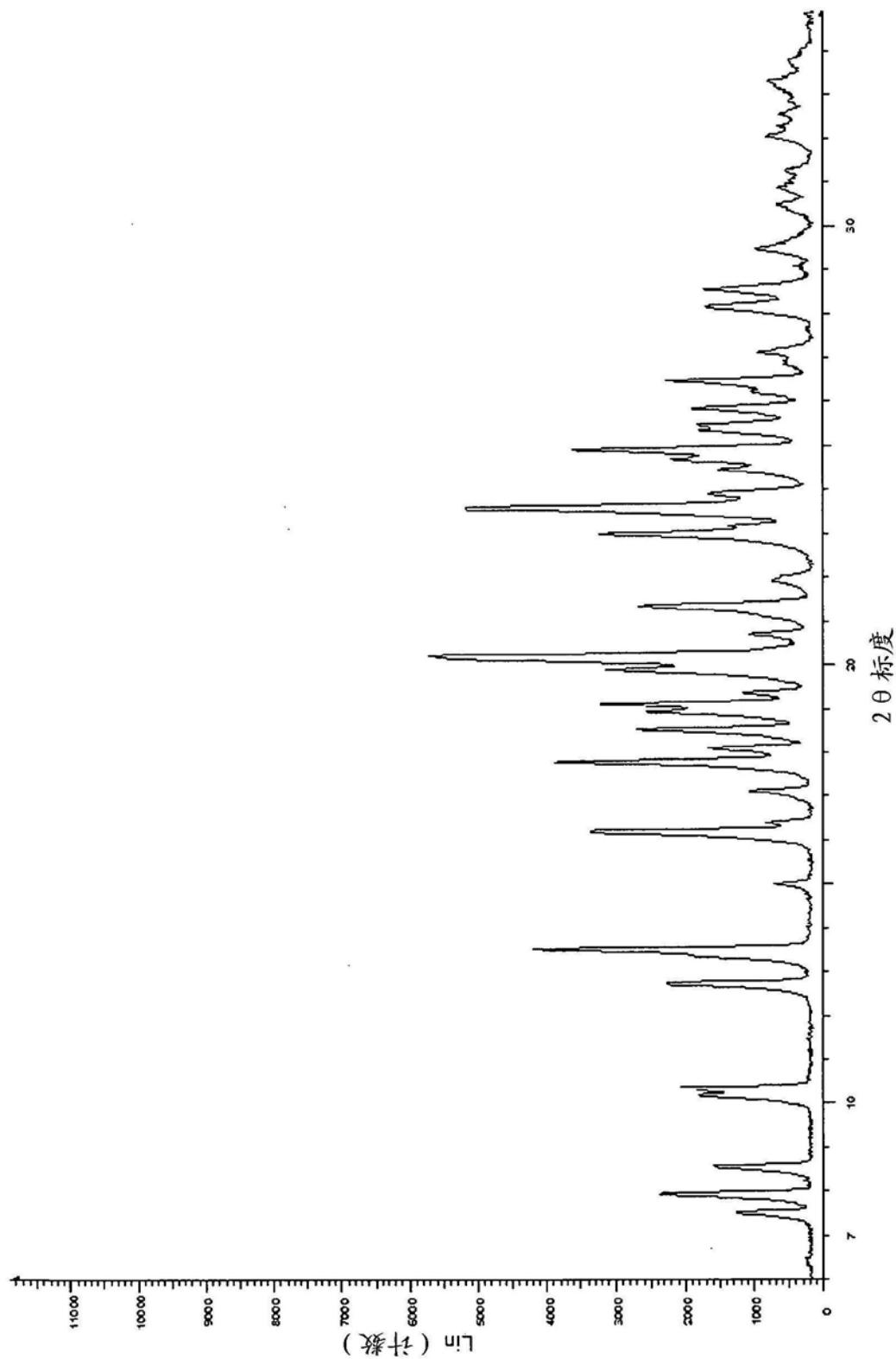


图6

图7-来自乙酸异丙酯的化合物(I) (n=1) 形式A的XRPD图谱

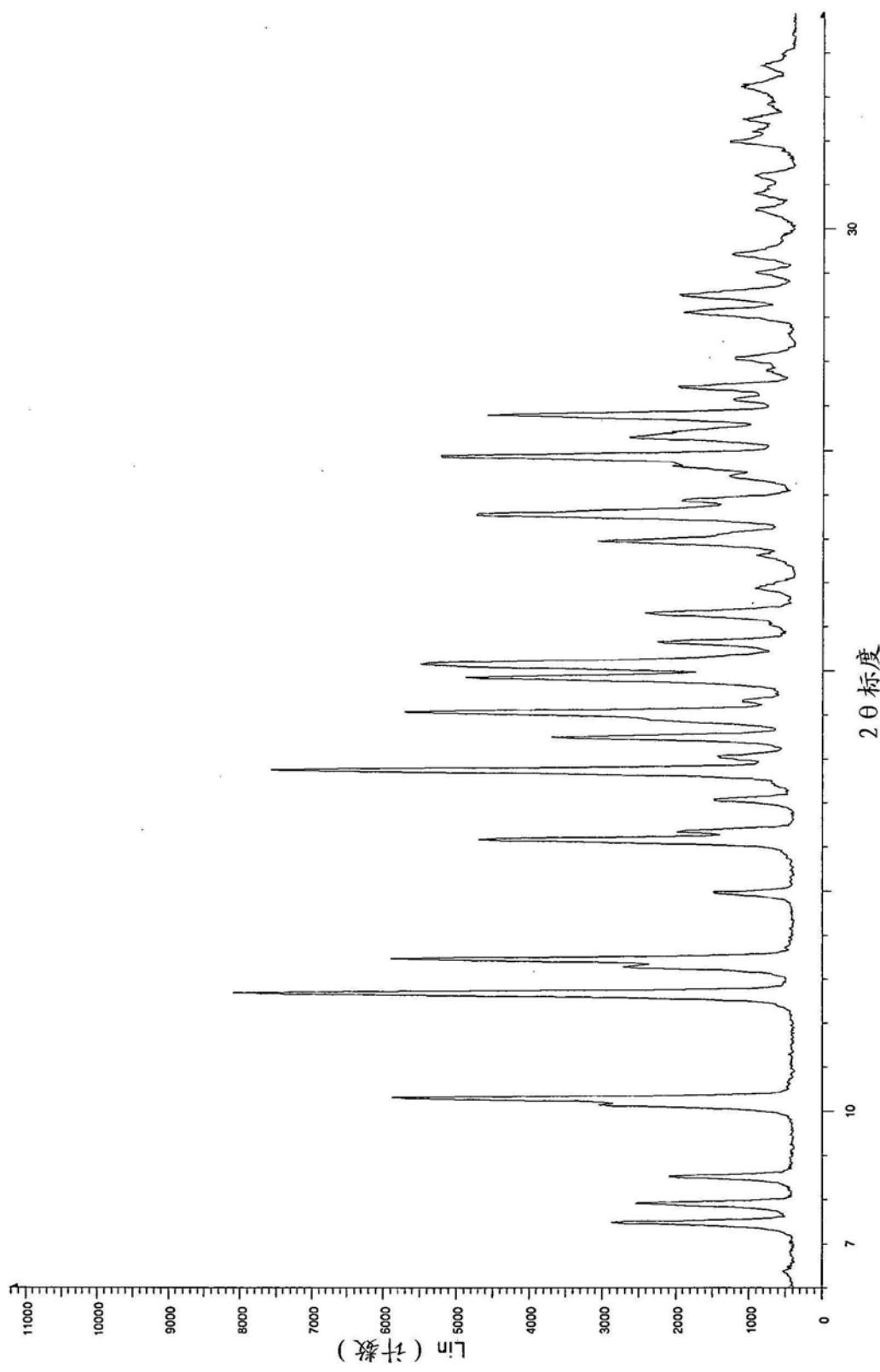


图7