(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107001327 B
(45)授权公告日 2022.09.02

(21)申请号 201580047664.6
(22)申请日 2015.08.28
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107001327 A
(43)申请公布日 2017.08.01
(66)本国优先权数据
PCT/CN2014/085925 2014.09.04 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.03.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/047415 2015.08.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/036596 EN 2016.03.10
(73)专利权人 伊莱利利公司
地址 美国印第安纳州
(72)发明人 黄平 S·D·里布
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 郭慧 李炳爱
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 13/10(2006.01)
A61P 7/12(2006.01)
(56)对比文件
CN 1434813 A,2003.08.06
CN 101166737 A,2008.04.23
审查员 韩雅婷

权利要求书1页 说明书16页

(54)发明名称

一种晶体及其药物组合物和用途

(57)摘要

本发明提供晶体(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇及其药物组合物。本发明还提供使用该化合物来治疗膀胱过动症的方法。

CN 107001327 B

1.晶体(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇,其特征在于使用CuKα辐射的X射线粉末衍射图具有在18.5°的衍射角2-θ处的衍射峰和一个或多个选自16.2°、20.2°和14.4°的峰;衍射角的容差为0.2度。

2.药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1所述的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

3.药物组合物,所述药物组合物包含第一组分和第二组分以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂,其中所述第一组分是根据权利要求1所述的化合物,所述第二组分是他达拉非。

4.有效量的根据权利要求1所述的化合物在制备用于治疗膀胱过动症的药物中的用途。

5.有效量的根据权利要求1所述的化合物与有效量的他达拉非的组合在制备用于治疗膀胱过动症的药物中的用途。

一种晶体及其药物组合物和用途

[0001] 本发明提供晶体(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇、其药物组合物、其使用方法和其制备方法。

[0002] 膀胱过动症(OAB)是根据症状定义的医学病况,是指有或没有急迫性尿失禁的尿频和尿急的症状。OAB是不利地影响约17%的成人组群的生活质量和社会功能的病况。尽管针对OAB治疗取得进步,但许多患者患有OAB多年而并未解决。OAB的一线治疗是抗蕈毒碱药物,该药物具有良好的初始反应,但长期使用由于副作用和效力降低而使患者依从性降低。对于安全和有效的OAB治疗仍存在显著未被满足的需求。

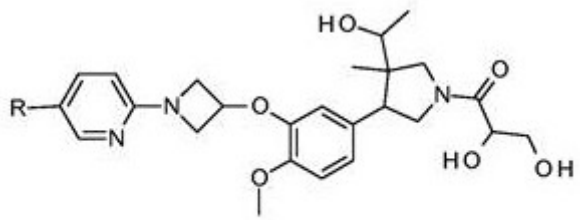
[0003] 环核苷酸(cAMP和cGMP)是调节平滑肌的收缩力的重要第二信使。环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)水解环核苷酸且在调节细胞内的环核苷酸的水平和作用持续时间方面是重要的。抑制PDE的化合物提高环核苷酸的细胞水平且由此松弛多种类型的平滑肌。先前研究已显示膀胱平滑肌的松弛主要由提高cAMP的药剂来介导。磷酸二酯酶4(PDE4)是cAMP特异性的并且在膀胱中大量表达。因此,PDE4已涉及在体外和在膀胱过动症的动物模型中控制膀胱平滑肌张力(Kaiho, Y.等人. *BJU International* 2008, 101(5), 615-620)。

[0004] 本发明化合物是磷酸二酯酶4(PDE4)的抑制剂且显示对PDE4的选择性。因此,本发明化合物据信可用于治疗PDE4在其中发挥作用的病况(诸如膀胱过动症),包括相关症状诸如尿频和尿急的缓解。进一步地,本发明(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇的晶形据信在加工、处理或可生产性方面提供优势。

[0005] 国际申请公开WO 01/47905公开了作为磷酸二酯酶(特别是PDE4)的抑制剂的某些吡咯烷(pyrrolindine)衍生物化合物,且记载所述化合物可用于治疗许多疾病,包括哮喘。

[0006] 本发明提供新型化合物,所述化合物为PDE4的抑制剂,且因此可用于治疗膀胱过动症和其它病症。所提供的化合物解决了安全和有效治疗与PDE4相关的病况(诸如膀胱过动症)的需求。

[0007] 本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0008] 

I

[0009] 其中R是氢或甲基。

[0010] 式I的一种具体化合物是其中R是甲基的化合物或其药学上可接受的盐。

[0011] 式I的一种具体化合物是(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇或其药学上可接受的盐。

[0012] 进一步地，本发明提供晶体(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇。

[0013] 进一步地，本发明提供晶体(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇，其特征在于使用CuKα辐射的X射线粉末衍射图具有在18.5°的衍射角2θ处的衍射峰和一个或多个选自16.2°、20.2°和14.4°的峰；衍射角的容差为0.2度。

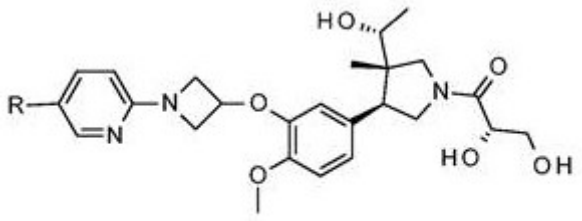
[0014] 进一步地，本发明提供包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在一个具体实施方案中，药物组合物进一步包含一种或多种其它治疗药剂，诸如他达拉非(tadalafil)。因此，本发明提供包含第一组分和第二组分以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物，其中所述第一组分为式I化合物或其药学上可接受的盐，所述第二组分为他达拉非。

[0015] 进一步地，本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗。

[0016] 进一步地，本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗膀胱过动症。

[0017] 进一步地，本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗膀胱过动症的药物的用途。

[0018] 式I的一种具体化合物是式Ia的化合物或其药学上可接受的盐

[0019] 

Ia

[0020] 其中R是氢或甲基。

[0021] 式Ia的一种具体化合物是其中R是甲基的化合物或其药学上可接受的盐。

[0022] 式Ia的一种具体化合物是(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇或其药学上可接受的盐。

[0023] 进一步地，本发明提供治疗膀胱过动症的方法，所述方法包括向有需要的患者给予有效量的式Ia化合物或其药学上可接受的盐。在一个具体实施方案中，本发明提供治疗膀胱过动症的方法，所述方法包括向有需要的患者给予有效量的第一组分与有效量的第二组分的组合，其中所述第一组分为式Ia化合物或其药学上可接受的盐，所述第二组分为他达拉非。

[0024] 进一步地，本发明提供本发明化合物，所述化合物用于在膀胱过动症的治疗中与他达拉非同时、分开或依次组合使用。

[0025] 进一步地，本发明提供治疗膀胱过动症的方法，所述方法包括向有需要的患者给予有效量的(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-

基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇或其药学上可接受的盐与有效量的他达拉非的组合。

[0026] 应理解本发明化合物可以以立体异构体形式存在。本发明的实施方案包括所有对映异构体、非对映异构体及其混合物。优选的实施方案是单一的非对映异构体,且更优选的实施方案是单一的对映异构体。

[0027] 术语“药学上可接受的盐”包括与式I化合物的碱性部分结合存在的酸加成盐。此类盐包括药学上可接受的盐,例如列于本领域技术人员已知的Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl和C. G. Wermuth (编), Wiley-VCH, New York, 2002中的那些盐。

[0028] 除了药学上可接受的盐外,本发明还考虑其它盐。所述盐可用作纯化化合物或制备其它药学上可接受的盐中的中间体,或可用于鉴定、表征或纯化本发明化合物。

[0029] 如本文所用,术语“患者”是指温血动物诸如哺乳动物且包括人类。人类是优选的患者。

[0030] 还认识到,本领域技术人员可通过向目前显示症状的患者给予有效量的式I化合物来治疗膀胱过动症。因此,术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”意指其中可能存在减缓、中断、遏止、控制或终止现有病症和/或其症状的进展、但不一定指示完全消除所有症状的所有过程。

[0031] 还认识到,本领域技术人员可通过向有风险显示未来症状的患者给予有效量的式I化合物来治疗膀胱过动症且意欲包括此类的预防性治疗。

[0032] 如本文所用,式I化合物的术语“有效量”是指可有效治疗病症诸如本文所述的膀胱过动症的量,即剂量。作为本领域技术人员的主治诊断医生可通过使用常规技术且通过观察在类似情况下所获得的结果而容易地确定有效量。在确定式I化合物的有效量或剂量时,考虑许多因素,包括但不限于:待给予的式I化合物;其它药剂的共同给药(如果使用的话);哺乳动物的物种;其体型、年龄和总体健康状况;病症诸如膀胱过动症的涉及程度或严重程度;个体患者的反应;给药方式;经给予制剂的生物利用度特征;所选择的剂量方案;其它伴随药物的使用;和其它相关情况。

[0033] 式I的化合物可与用于治疗/预防/抑制或改善式I化合物对其有用的疾病或病况(包括膀胱过动症)的其它药物组合使用。此类其它药物因此可通过常用途径和用量给予,包括与式I化合物同时或依次给予。当式I化合物与一种或多种其它药物同时使用时,除式I化合物外还含有此类其它药物的药物单位剂型是优选的。因此,本发明的药物组合物包括除式I化合物外还含有一种或多种其它活性成分的那些组合物。可与式I化合物组合(分开给药或在相同药剂中)的可有效治疗膀胱过动症的其它活性成分包括PDE5抑制剂,诸如他达拉非。

[0034] 本发明化合物可单独给药或以与药学上可接受的载体或赋形剂结合的药物组合物的形式给药,所述载体或赋形剂的比例和性质由所选化合物的溶解度和化学性质(包括稳定性)、所选择的给药途径和标准药物实践来确定。本发明化合物,虽然本身有效,但也可以以其药学上可接受的盐的形式配制或给药以便于结晶、提高溶解度等。

[0035] 制备制剂领域的技术人员可根据所选化合物的特定特征、待治疗的病症或病况、病症或病况的阶段和其它相关情况容易地选择给药的适当形式和方式(参见,例如,

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy编辑,第21版, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)。

[0036] PDE4抑制体外测定

[0037] 磷酸二酯酶测定基本上根据描述于Loughney, K.,等人, *J. Biol. Chem.*, 271, 第796-806页 (1996)中的方法来进行。PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D和PDE5人类重组型蛋白从缺乏内源性PDE的酿酒酵母表达和纯化。将磷酸二酯酶在冰上用酶稀释缓冲液(25 mM Tris, pH 7.5, 0.1 mM DTT, 5.0 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 5 μM $ZnSO_4$, 100 μg/mL BSA)稀释,以便在不存在抑制剂的情况下得到环核苷酸单磷酸酯(cNMP)的约20%-40%水解。

[0038] 将测试化合物的储备溶液于Beckman BioMek™ 1000工作站上稀释来以0.5 log增量跨越4.5 log单位的浓度范围。对于所有PDE酶,最终测试系统中的DMSO浓度为2.5%。最终测试化合物的测试浓度范围为0.03nM至1μM。

[0039] 该测定法在Beckman BioMek™ 1000机器人站上以96孔微量滴定板形式进行。滴定板的每一行代表含有空白(无酶)、非抑制对照和以0.5 log增量跨越4.5 log浓度单位的抑制剂稀释液的10点剂量反应曲线。将测定储备溶液装载至Biomek储存器(水、抑制剂稀释液[2.5%或10% DMSO]、5X PDE测定缓冲液、底物、抑制剂溶液、酶溶液、蛇毒核苷酸酶和炭悬浮液)中。用酶起始该反应,且在30℃下孵育15分钟。然后添加过量的西部菱背响尾蛇(*Crotalus atrox*)蛇毒核苷酸酶(5 μL /孔)并将混合物再孵育3分钟。通过添加200μL活性炭悬浮液来终止反应,其后将板以750 x g离心5分钟。运行转移程序,其中取出200μL上清液,并置入新板中。在Wallac MicroBeta Plate™计数器中测定作为磷酸盐释放的放射性的量。

[0040] 使用四、三或二参数逻辑斯谛剂量反应模型分析在各抑制剂浓度下的简化数据以提供IC_{50}值。对于在最大抑制剂浓度处显示>95%抑制的那些数据组,使用四参数逻辑斯谛剂量反应模型。

[0041] 在以上测定法中,化合物实施例1和2对PDE4B呈现小于10nM的IC_{50}。更具体而言,实施例2的化合物具有在以上测定法中针对PDE4B测量的0.58nM的IC_{50}。这些数据证实实施例1和2的化合物是PDE4B的抑制剂。

[0042] 膀胱过动症体内模型

[0043] 用从Boudes等人, *Neurourol. Urodynam.* 2011修改的慢性环磷酰胺(CYP)诱导的膀胱过动症小鼠模型研究PDE4抑制剂对OAB的体内效应。在典型研究中,使用体重约20克的雌性C57/B16小鼠(Harlan Laboratories, Inc., Indianapolis, Indiana)。研究开始前一天通过体重将小鼠随机分组。将小鼠单独圈养并维持于22℃下的12小时明/暗循环,并可随意摄取食物(含有0.72% Ca和0.61%P的TD 2014,990 IU/g D3,Teklad™, Madison, WI)和水。动物在第1、3、5和7天接受100 mg/kg的环磷酰胺(溶解于生理盐水中)腹膜内(i.p.)给药以慢性引发OAB。媒介物对照组每天接受口服给予的媒介物(HEC 1%/Tween 80 0.25%/消泡剂0.05%)。所有其它组每天以200 μl/小鼠的体积口服给予10mg/kg的他达拉非与0.1、1.0或10.0mg/kg的测试化合物的组合。在第8天,将小鼠圈养于具有放置于室下方的滤纸的尿液收集室中。在尿液收集之前,向每只小鼠管饲1ml水。从6pm至10pm(即,持续4小时)收集尿液。在4小时期间提供凝胶杯(DietGel™ 76A)作为水源。每小时更换滤纸。使用Image J软件(NIH)来计算排尿频率和体积/排尿。使用JMP8®软件(Cary, N. C.)统计分析

数据。

[0044] 如通过增加的排尿频率(假手术对照组:6.66 ± 0.91 vs. 媒介物:16.5±1.65排尿次数/4小时期间)和减少的体积/排尿(假手术对照组:173.36 ± 38.39 mL vs. 媒介物:31.93±4.16 mL)所证实,动物在按照CYP处理8天后发展OAB。所有治疗组都接受10mg/kg的固定剂量的他达拉非。在该剂量下,他达拉非对排尿频率或每次排尿的体积无显著活性。按照基本上如上所述的方案,与他达拉非一起给予的实施例2的化合物以剂量依赖性方式显著减少排尿频率(表1)。此外,也以剂量依赖性方式观察到体积/排尿的增加(表2)。这证明实施例2的化合物与他达拉非的组合在膀胱过动症的动物模型中具有活性。

[0045] 表1

[0046]

治疗	平均排尿频率 (no./4小时)	标准误差	p值 vs. 媒介物*
媒介物	16.5	1.6583	
实施例2 0.1 mg/kg + 他达拉非 10 mg/kg	10	0.9587	0.0057
实施例2 1.0 mg/kg + 他达拉非 10 mg/kg	8.61	0.7633	0.0003
实施例2 10.0 mg/kg + 他达拉非 10 mg/kg	8.38	1.2049	0.0000

[0047] *p<0.05是统计学显著的;p<0.001是统计学高度显著的;基于ANOVA模型针对4小时内的尿斑数的平方根转换计算p值;使用Dunnett氏校正针对与媒介物的多重比较调整p值。

[0048] 表2

[0049]

治疗	平均体积/排尿(mL)	标准误差	p值 vs. 媒介物*
媒介物	31.93	4.1635	
实施例2 0.1 mg/kg + 他达拉非10 mg/kg	47.30	6.3428	0.29619
实施例2 1.0 mg/kg + 他达拉非10 mg/kg	77.15	5.6815	0.00003
实施例2 10.0 mg/kg + 他达拉非 10 mg/kg	81.93	10.0205	0.00007

[0050] *p<0.05是统计学显著的;p<0.001是统计学高度显著的;基于ANOVA模型针对尿斑

体积的对数计算p值;使用Dunnett氏校正针对与媒介物的多重比较调整p值。

[0051] 式I的化合物可通过化学领域中已知的方法或通过本文所述的新型方法来制备。式I化合物或其药学上可接受的盐和用于制备式I化合物的新型中间体的制备方法提供本发明的进一步特征且通过以下程序来说明,其中除非另外指出,否则取代基R的含义如上所定义。

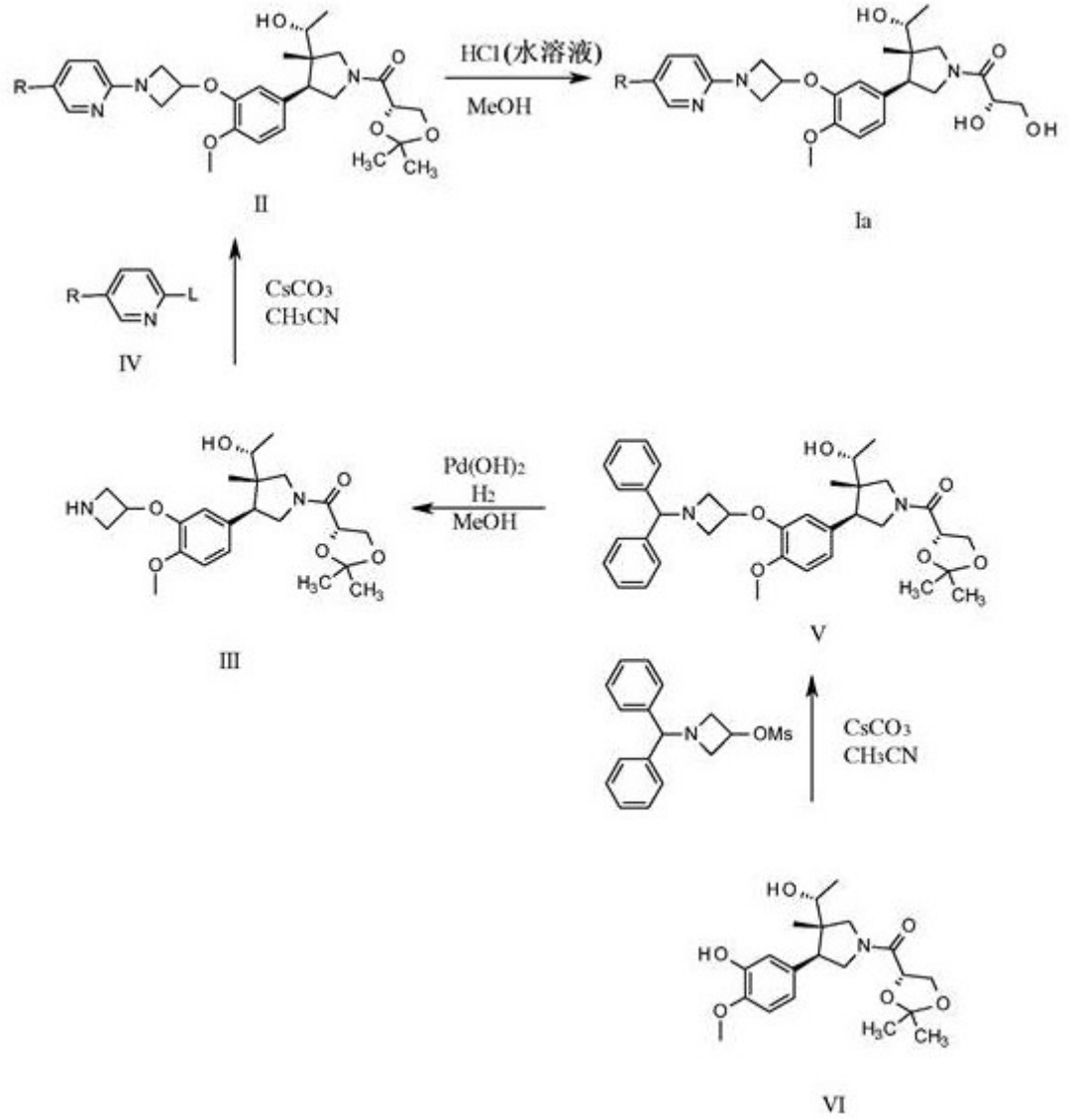
[0052] 通常,式Ia化合物(其中R是氢或甲基)可从式II化合物制备,其中1,2-二醇基团用合适的基团诸如丙酮化合物保护(方案1)。更具体地,使式II化合物与酸诸如盐酸或乙酸水溶液在合适的溶剂中反应以提供式Ia化合物。合适的溶剂包括水、甲醇和乙腈。式II化合物(其中R是氢或甲基)可通过使式III化合物与式IV化合物(其中L代表合适的离去基团诸如氟或氯)在合适的碱存在的情况下反应来制备。合适的碱包括碳酸钾和碳酸铯。该反应在溶剂诸如N-甲基-2-吡咯烷酮或乙腈中便利地进行。

[0053] 式III化合物可从式V化合物制备,其中氮杂环丁烷胺用合适的基团(诸如二苯基甲基)保护。更具体地,在合适的催化剂(诸如碳载钯)存在的情况下,使式V化合物与氢气反应以提供式III化合物。该反应在溶剂诸如甲醇或乙醇中便利地进行。

[0054] 式V化合物可通过使式VI化合物与甲磺酸1-(二苯基甲基)氮杂环丁-3-基酯在合适的碱存在的情况下反应来制备。合适的碱包括碳酸钾和碳酸铯。该反应在适当溶剂诸如乙腈中便利地进行。

[0055] 方案1

[0056]

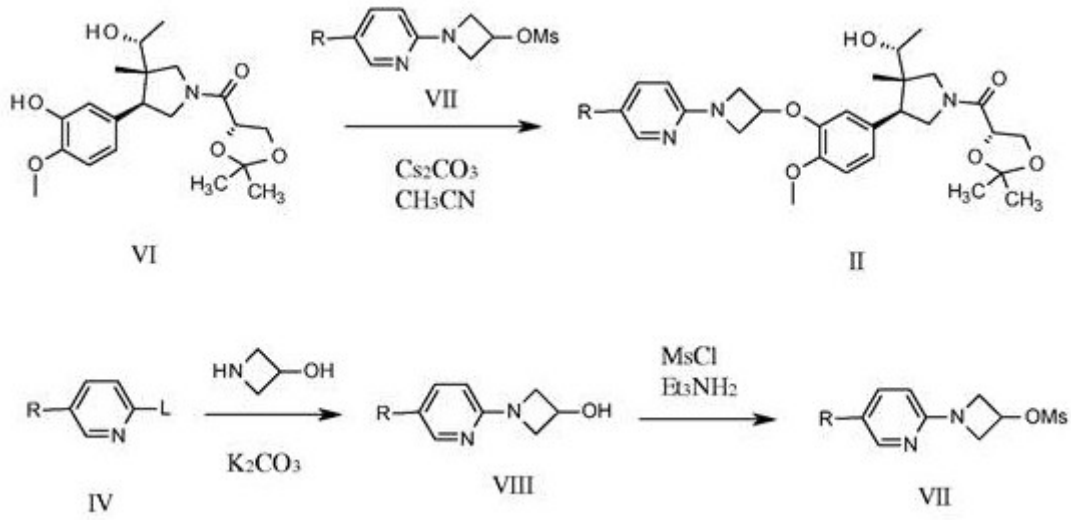


[0057] 或者,式II化合物可从式VI化合物直接制备(方案2)。更具体地,使式VI化合物与式VII化合物(其中R是氢或甲基且OMs代表离去基团甲磺酰基)在合适的碱诸如碳酸铯存在的情况下反应。该反应在适当溶剂诸如乙腈中便利地进行。

[0058] 式VII化合物可通过使式VIII化合物与甲磺酰氯在碱诸如三乙胺存在的情况下反应来制备。该反应在合适的溶剂诸如二氯甲烷中便利地进行。式VIII化合物(其中R是氢或甲基)可通过使式IV化合物(其中L代表合适的离去基团诸如氟或氯)与3-羟基氮杂环丁烷在合适的碱存在的情况下反应来制备。合适的碱包括碳酸钾。该反应在合适的溶剂中便利地进行。

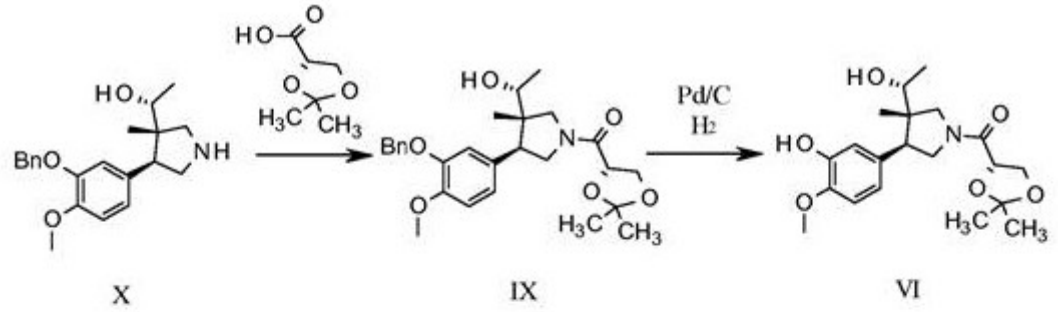
[0059] 方案2

[0060]

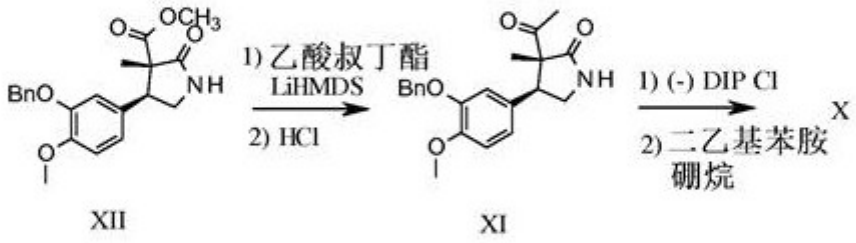


[0061] 式VI化合物可通过本领域普通技术人员理解的程序来制备，包括公开于国际申请公开号WO 01/47905中的那些以及鉴于Nichols, P. J.; DeMattei, J. A.; Barnett, B. R.; LeFur, N. A.; Chuang, T.; Piscopio, A. D.; Kock, K. *Org. Lett.* 2006, 8, 1495-1498公开于方案3中的那些。

[0062] 方案3



[0063]

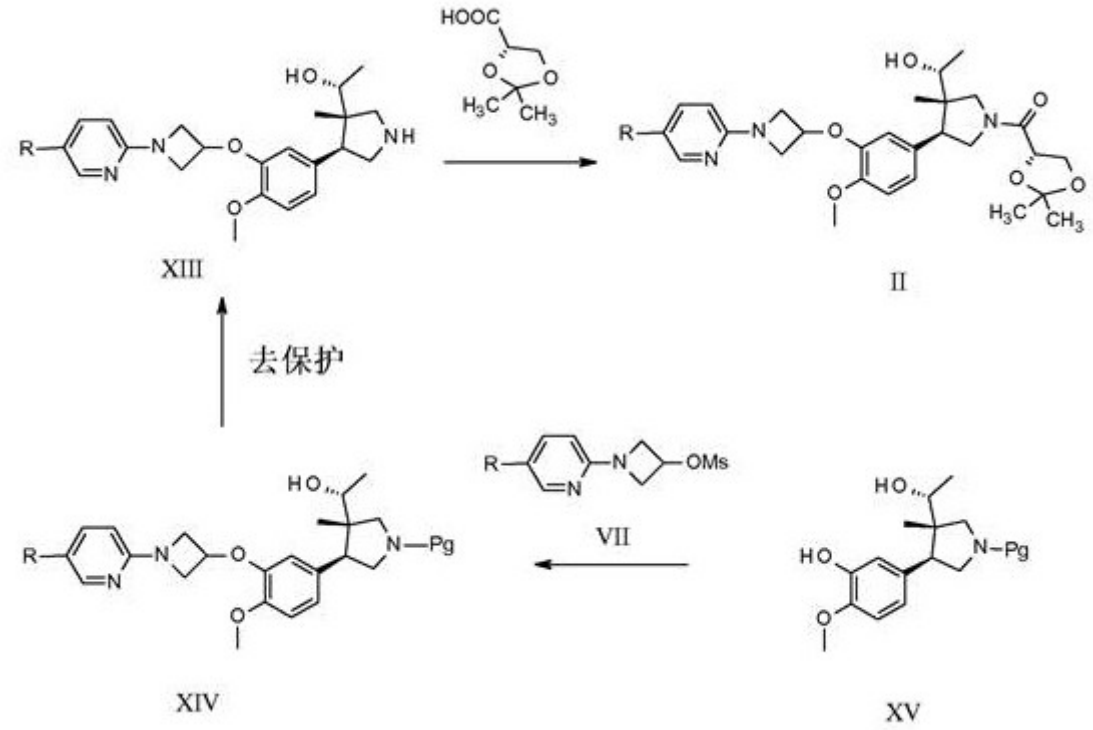




[0064] 或者，式II化合物可从式XIII化合物制备(方案4)。更具体地，使式XIII化合物在

酰化条件下与(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-甲酸反应以提供式II化合物。式XIII化合物可通过将式XIV化合物(其中Pg代表合适的胺保护基)去保护来制备。合适的胺保护基包括叔丁氧基羰基 (t-BOC)。式XIV化合物(其中Pg代表合适的胺保护基)可从式XV化合物制备。更具体地,使式XV化合物与式VII化合物(其中R是氢或甲基且OMs代表离去基团甲磺酰基)在合适的碱诸如磷酸三钾水合物存在的情况下反应。该反应在合适的溶剂诸如二甲基甲酰胺中便利地进行。式XV化合物可如制备例和实施例中所述从式X化合物制备。

[0065] 方案4

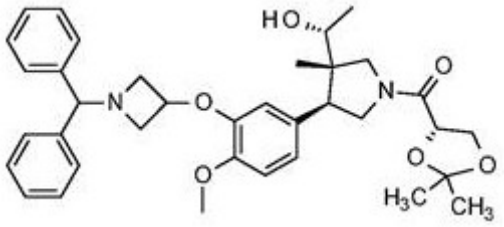
[0066] 

[0067] 如本文所用,“DMSO”是指二甲亚砜;“Tris”是指三羟甲基氨基甲烷;“DTT”是指二硫苏糖醇;“HEC”是指羟乙基纤维素;且“IC_{50}”是指产生该药剂可能的最大抑制反应的50%的药剂的浓度。

[0068] 在有机化学领域中认识到,可针对化学结构衍生出一种或多种化学名称。替代名称可呈现于实施例和制备例中。

[0069] 制备例1

[0070] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(3-{[1-(二苯基甲基)氮杂环丁-3-基]氧基}-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇的合成。

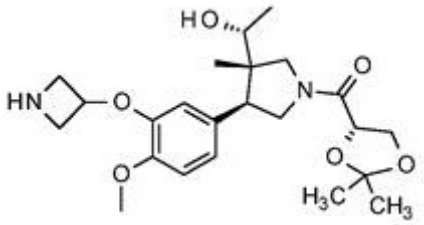
[0071] 

[0072] 向(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-羟基苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇(2.0 g)和碳酸钾(1.46 g)于乙腈 (30

mL)中的悬浮液中添加甲磺酸1-(二苯基甲基)氮杂环丁-3-基酯(2.51 g)。将混合物在80℃下加热过夜。将反应混合物冷却并倒入乙酸乙酯(100mL)中，用水(40mL)和盐水(40mL)洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并蒸发滤液至干。纯化所得残余物(硅胶，60%乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯)以提供0.6g标题化合物。MS (ES+) = 601 (M+1)。

[0073] 制备例2

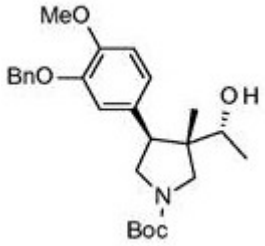
[0074] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-(氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇的合成。

[0075] 

[0076] 向含有(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(3-{[1-(二苯基甲基)氮杂环丁-3-基]氧基}-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇(0.6 g)于甲醇(20 mL)中的溶液的Parr™容器中添加碳载氢氧化钯(60mg，20wt% Pd，基于C干重)。将悬浮液于30 psig氢气中氢化，直到停止摄取氢气。将反应混合物通过Celite™过滤并将滤液蒸发以提供标题化合物(0.4g)。MS (ES+) = 435 (M+1)。

[0077] 制备例3

[0078] (3S,4S)-4-(3-(苄基氧基)-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成。

[0079] 

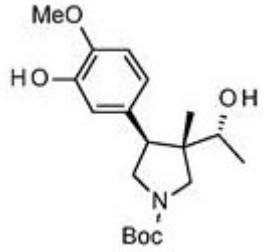
[0080] 将三乙胺(0.6 g, 5.93 mmol)添加至(R)-1-((3S,4S)-4-(3-(苄基氧基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基)乙-1-醇(20.0 g, 58.57 mmol)/乙酸乙酯(200 mL)中。将反应物冷却至0-5℃。将二碳酸二叔丁酯(13.45 g, 61.63 mmol)/甲醇(60 mL)添加至反应物中，同时维持反应温度在0至5℃之间。将反应物温热至15-20℃并搅拌2小时。添加水(200mL)并分离各层。用乙酸乙酯(100mL)反萃取水层。合并有机层并用水(100mL)洗涤。浓缩有机层至2个体积。添加正庚烷(200mL)并在15-20℃下搅拌16小时。过滤浆液并用正庚烷洗涤滤饼。在低于50℃下真空干燥滤饼以得到标题化合物(22.0 g, 49.92 mmol)：

[0081] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.58 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.02 (m, 3H), 1.06 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 3.16(m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 5.24(m, 2H), 6.78 (m, 3H), 7.36 (m, 5H); 和 ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 17.5, 17.6, 19.7, 19.8, 28.8, 45.7, 46.3, 48.4, 48.7, 49.1, 52.4, 52.9, 56.2, 69.1, 71.1, 71.2, 79.5, 111.6, 116.1, 116.3, 121.4, 127.4, 128.0, 128.8, 129.8, 137.8, 147.4, 148.8, 155.2, 155.3.

[0082] 在^{1}H和^{13}C光谱中观察到旋转异构化，其引起相关峰倍增。

[0083] 制备例4

[0084] (3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成。

[0085] 

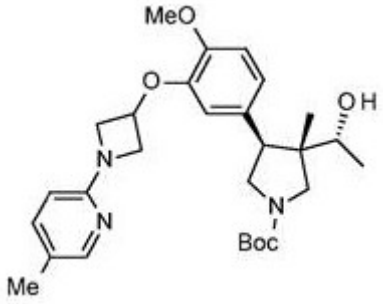
[0086] 将氢氧化钯(0.26 g, 1.85 mmol)添加至含有(3S,4S)-4-(3-(苄基氧基)-4-甲氧基苯基)-3-((R)-1-羟乙基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.0 g, 11.32)/甲醇(50 mL)的反应溶液中并将反应物抽真空以获得于15-20℃下138-207kPa的氢气气氛。两小时后，通过硅藻土过滤反应物。用甲醇(10mL)洗涤滤饼，并浓缩有机层至1至2个体积。添加MTBE(25mL)，并浓缩有机层至1至2个体积。添加另外的MTBE (25mL)，并浓缩有机层到1至2个体积。将正庚烷(50mL)添加至溶液中，并在5-10℃下搅拌16小时。过滤浆液并用正庚烷洗涤滤饼。在真空中在低于50℃下干燥滤饼以得到标题化合物(3.9 g, 11.10 mmol)：

[0087] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.76 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 3.24 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 5.62 (brs, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.86 (s, 1H); 和 ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 17.6, 17.7, 19.6, 19.7, 28.8, 45.9, 46.1, 46.5, 48.5, 49.1, 49.2, 49.6, 52.7, 53.2, 56.2, 69.3, 79.5, 110.6, 110.7, 115.5, 115.7, 120.6, 120.8, 130.7, 145.5, 145.8, 155.3, 155.4.

[0088] 在^{1}H和^{13}C光谱中观察到旋转异构化，其引起相关峰倍增。

[0089] 制备例5

[0090] (3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成。

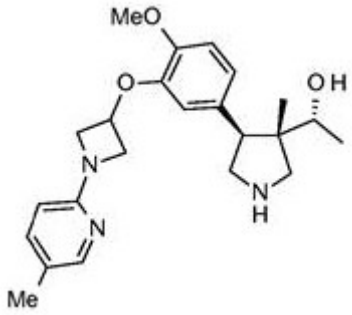
[0091] 

[0092] 将磷酸三钾水合物(238.1 g, 1.12 mol)添加至(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100 g, 274.3 mmol)于二甲基甲酰胺(700 mL)中的溶液中。将所得混合物加热至90-95℃。将甲磺酸1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基酯(73.3 g, 289.81 mmol)于二甲基甲酰胺(30 mL)中的溶液逐滴添加至反

应混合物中。添加完成后，在90-100℃下搅拌混合物。16小时后，将反应物冷却至15-25℃并添加乙酸乙酯(2500mL)和水(2500mL)。分离各层并用乙酸乙酯(2500mL)反萃取水层。合并有机层并用12%盐水(2500mL，2x)洗涤并在真空下在50℃下浓缩有机层至2-3个体积。添加四氢呋喃(300mL)并在真空下在50℃下浓缩至2-3个体积。添加四氢呋喃(300mL)并在真空下在50℃下浓缩至2个体积。添加四氢呋喃(600mL)以得到为四氢呋喃中的溶液的标题化合物(765.7 g，264.65 mmol)，其未经进一步纯化即用于随后反应中。

[0093] 制备例6

[0094] (R)-1-((3S,4S)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基)乙-1-醇的合成。

[0095] 

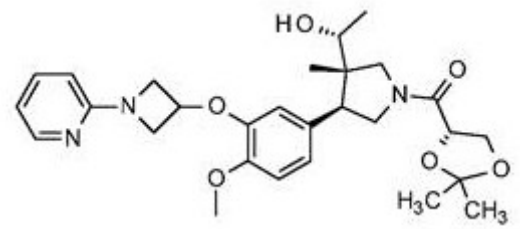
[0096] 将浓HCl (44 mL，535.92 mmol，12.18 M)添加至(3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(22.0 g，44.21 mmol)于四氢呋喃(88 mL)中的15-20℃溶液中。添加完成后，将溶液温热至30-35℃。4小时后，添加10%碳酸钠水溶液以调整pH至8-9。浓缩反应物，直到去除所有四氢呋喃。添加二氯甲烷(440mL)并分离各层。用水(220mL)洗涤有机层。浓缩有机层以获得标题化合物(17.0 g，42.77 mmol)：

[0097] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.75(s, 3H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.79 (m, 6H), 4.07 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.88 (s, 1H)；和 ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 17.3, 17.8, 19.3, 46.8, 48.0, 49.6, 50.3, 51.1, 55.7, 58.0, 67.5, 68.8, 106.3, 111.5, 114.3, 121.5, 122.0, 128.0, 138.5, 145.9, 146.8,

[0098] 148.5, 158.6 。

[0099] 制备例7

[0100] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-吡啶-2-基氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇的合成。

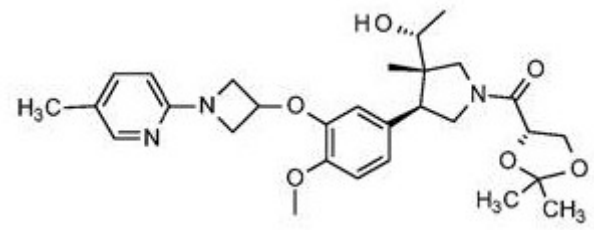
[0101] 

[0102] 将(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(4-

甲氧基-3-{[1-(氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇(50 mg)、2-氟吡啶(11.8 mg)和碳酸钾(31.8 mg)于N-甲基-2-吡咯烷酮(3 mL)中的混合物在120℃下加热过夜。将反应物冷却,倒入二氯甲烷(40mL)中,并用水(10mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发至3mL。添加乙腈并通过反相色谱法(5%至95%乙腈/水)来纯化粗产物溶液。收集适当级分并蒸发以提供标题化合物(22.1mg)。MS (ES+) = 512 (M+1)。

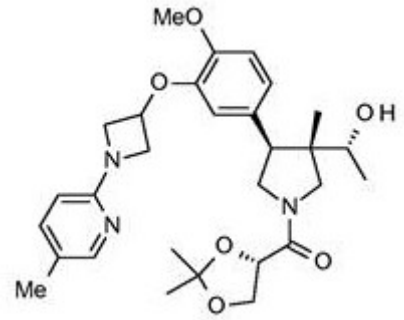
[0103] 制备例8

[0104] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇的合成。

[0105] 

[0106] 基本上通过制备例7的方法使用2-氯-5-甲基吡啶来制备标题化合物。MS(ES+) = 526 (M+1)。

[0107] (1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇的替代合成。

[0108] 

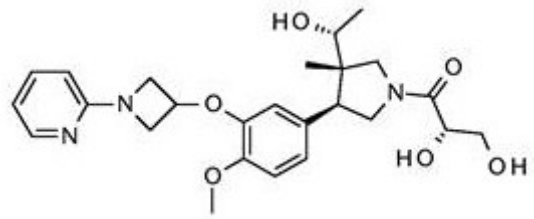
[0109] 将(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-甲酸钾(165 g, 891.13 mmol)添加至(R)-1-((3S,4S)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基)乙-1-醇(300 g, 754.68 mmol)、二甲基甲酰胺(3000 mL)、乙酸乙酯(1500 mL)和N-甲基吗啉(375 g, 3.71 mol)的溶液中。将混合物冷却至0-10℃并搅拌30分钟。在维持内部温度在0至10℃之间的添加速率下添加1-丙烷膦酸环酐(675 g, 1.06摩尔, 551.92 mL)于乙酸乙酯中的50 wt%溶液。在0-10℃下搅拌30分钟后,将混合物温热至10-20℃。1小时后,添加水(6.0L)和乙酸乙酯(4.5L)。分离各层并用乙酸乙酯(3.0L)反萃取水层。用水(3.0L)洗涤合并的有机层并浓缩至3个体积。添加乙酸异丙酯(1.5L)并浓缩有机层至3个体积。添加乙酸异丙酯(1.5L)并在15-20℃下搅拌20小时。过滤浆液并在真空下干燥固体以得到标题化合物(290.0 g, 551.7 mmol):

[0110] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.76 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 3.75 (m, 3H), 3.85 (m, 6H), 4.20 (m, 4H), 4.42 (m, 3H), 4.68 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98(s, 1H); 和 ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 16.9, 17.4, 17.5, 19.6, 21.7, 25.5, 25.6, 25.8, 44.6, 46.3, 47.0, 48.8, 49.3, 49.6, 52.6, 53.0, 55.8, 58.0, 66.4, 67.8, 68.5, 74.1, 74.2, 106.0, 110.6, 111.5, 114.7, 115.0, 121.6, 121.7, 122.1, 122.2, 129.0, 129.6, 138.2, 145.8, 147.5, 147.6, 148.3, 148.4, 158.9, 168.2, 168.4.

[0111] 在^{1}H和^{13}C光谱中观察到旋转异构化,其引起相关峰倍增。

[0112] 实施例1

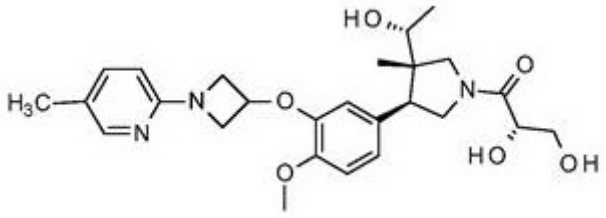
[0113] (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-{4-甲氧基-3-[(1-吡啶-2-基氮杂环丁-3-基)氧基]苯基}-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇的合成。

[0114] 

[0115] 向(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-吡啶-2-基氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇(22.1 mg)于四氢呋喃(2 mL)中的溶液中添加1.0M HCl水溶液(1mL)。在室温下搅拌过夜。添加1.0M HCl水溶液(1mL)并再搅拌8小时。用1.0M NaOH水溶液中和,用乙酸乙酯萃取,干燥并蒸发以提供标题化合物(18.2mg)。MS(ES+) = 472 (M+1)。

[0116] 实施例2

[0117] (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇的合成。

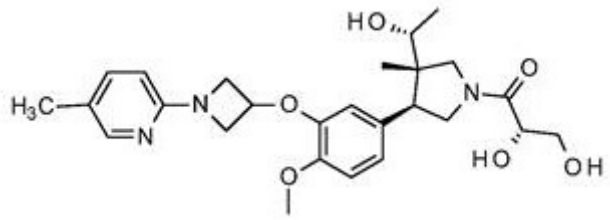
[0118] 

[0119] 基本上通过实施例1的方法来制备标题化合物。MS(ES+) = 486 (M+1)。

[0120] 实施例3

[0121] 晶体(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇的制备。

[0122] (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇的替代名称是(S)-2,3-二羟基-1-((3S,4S)-3-((R)-1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-3-((1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙-1-酮。

[0123] 

[0124] 将(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇(20 g, 38.05 mmol)添加至1N盐酸的5-10℃溶液(120 mL, 120.0 mmol)中。将溶液温热至20-25℃并搅拌3小时。添加二氯甲烷(400mL)并分离所得层。将二氯甲烷(400mL)添加至水层并用7%碳酸氢钠水溶液调整pH至7-8。分离各层并用二氯甲烷(200mL)反萃取水层。用水(100mL)洗涤合并的有机层。将有机层浓缩至干。将乙醇(8mL)添加至标题化合物(4.0g)。将混合物在15-20℃下搅拌20小时。过滤浆液并在真空下干燥湿滤饼以得到为结晶固体的标题化合物(3.5g)。

[0125] 晶体(2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇的替代制备。

[0126] 在20-25℃下将1N 盐酸(1800 mL, 1.8 mol)添加至(1R)-1-[(3S,4S)-1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基]羰基}-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-3-基]乙醇(290 g, 551.7 mmol)中。搅拌3小时后,添加二氯甲烷(5800mL)和10%碳酸钠水溶液以调整pH至7-8。添加乙醇(1450mL)并将混合物搅拌30分钟。分离各层并用水(2900mL)洗涤有机层。将有机物浓缩至2-3个体积。添加乙醇(1450mL)并将有机物浓缩至2-3个体积。添加乙醇(580mL)并将反应物冷却至15-20℃。添加标题化合物的晶种(0.1g)并将混合物搅拌24小时。过滤浆液并用乙醇(290mL)洗涤滤饼。在真空下在55-60℃下干燥滤饼40小时以得到标题化合物(240.0 g, 494.25 mmol):

[0127] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.73 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.8(brs, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.85 (m, 9H), 4.38 (m, 2H), 4.42 (m, 3H), 5.07 (m, 1H), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 8.02 (m, 1H); 和 ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 17.0, 17.5, 17.6, 19.6, 44.5, 47.4, 48.8, 49.3, 52.7, 55.9, 57.7, 58.2, 64.0, 64.1, 67.5, 67.6, 67.7, 70.5, 71.3, 106.2, 111.3, 111.4, 115.1, 120.7, 122.1, 128.7, 138.5, 138.7, 145.7, 147.3, 148.1, 158.5, 170.9.

[0128] 在^{1}H和^{13}C光谱中观察到旋转异构化,其引起相关峰倍增。

[0129] X射线粉末衍射

[0130] 在配备有CuKa源(λ = 1.54060 Å)和Vantec检测器、在35 kV和50 mA下操作的的Bruker D4 Endeavor X-射线粉末衍射仪上获得结晶固体的XRD图。在4和40°2θ之间,以0.009°2θ的步长和0.5秒/步的扫描速率,以0.6mm发散狭缝、5.28固定的防散射狭缝和9.5mm检测器狭缝扫描该样品。将干燥粉末填装在石英样品架上,且使用载玻片获得平滑的表面。在环境温度和相对湿度下收集晶形衍射图。在结晶学领域中众所周知的是,对于任何

给定晶形，衍射峰的相对强度可能由于多种因素诸如晶体形态和习性导致的优选取向而不同。当存在优选取向的效应时，峰强度改变，但多晶形物的特征峰位置不变。参见，例如，美国药典#23，国家处方集#18，第1843-1844页，1995。此外，在结晶学领域中也众所周知的是，对于任何给定晶形，角峰位置可能稍微改变。例如，由于分析样品时的温度或湿度的变化、样品移位或内标的存在或不存在，峰位置可能移动。在此情况下，± 0.2 2θ的峰位置变化性将考虑这些潜在变化而不妨碍明确鉴定指定的晶形。可以基于特征峰(以°2θ为单位，通常为较显著的峰)的任何独特的组合进行晶形的确认。在环境温度和相对湿度下收集的晶形衍射图基于在8.853和26.774°2-θ的NIST 675标准峰进行调整。

[0131] (2S)-3-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-羟乙基]-4-(4-甲氧基-3-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)氮杂环丁-3-基]氧基}苯基)-3-甲基吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-1,2-二醇的样品的特征在于使用CuKa辐射的XRD图具有下表3中所述的衍射峰(2θ值)，特别是具有在18.5°处的峰和一个或多个选自16.2°、20.2°和14.4°的峰；衍射角的容差为0.2度。

表3

[0132]

	实施例3峰位置	
峰	角度° (°2θ) +/- 0.2°	相对强度(最强峰的%)
1	13.1	21.9
2	24.1	22.0
3	25.0	27.0
4	22.3	30.3
5	20.7	32.0
6	19.0	45.2
7	14.4	46.3
8	20.2	50.0
9	16.2	86.5
10	18.5	100.0