(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109862890 A
(43)申请公布日 2019.06.07

(21)申请号 201780047477.7

(22)申请日 2017.06.21

(30)优先权数据
62/352,885 2016.06.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.01.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/038460 2017.06.21

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/223155 EN 2017.12.28

(71)申请人 妥必徕疗治公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 N·莫拉 P·菲亚辛萨

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 31/395(2006.01)
A61K 31/403(2006.01)

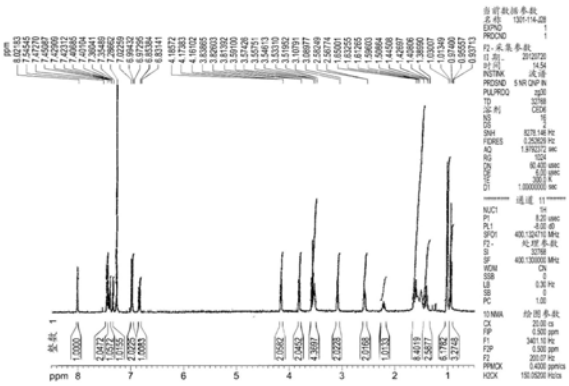
权利要求书7页 说明书44页 附图3页

(54)发明名称

纯化CENICRIVIROC和用于制备CENICRIVIROC的纯化中间体

(57)摘要

本公开包括具有CCR5和/或CCR2拮抗作用的高纯度化合物、或其盐、其高纯度中间体以及其合成方法。



CN 109862890 A

1.一种化合物8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH),所述化合物包含下列中的一种或多种:

(a)约≤0.50%至约≥0.30%或约≤0.01%的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A);

(b)约≤0.50%至约≥0.30%或约≤0.01%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B);

(c)约≤0.50%至约≥0.30%的4,4'-双(2-丁氧基乙氧基)联苯(化合物VII);以及

(d)约≤0.50%至约≥0.30%或约≤0.01%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII);并且任选地还包含下列中的一种或两种

约≤0.50%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C);以及

约≤0.50%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。

2.根据权利要求1所述的化合物,包含下列中的一种或两种:

(a)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物II-OH-A;以及

(b)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物II-OH-B;并且任选地还包含约≤0.50%的化合物II-OH-C。

3.根据权利要求1所述的化合物,包含:

(a)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物II-OH-A;

(b)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物II-OH-B;以及

(c)约≤0.50%的化合物II-OH-C。

4.根据权利要求1所述的化合物,包含下列中的一种或两种:

(a)约≤0.01%的化合物II-OH-A;以及

(b)约≤0.01%的化合物II-OH-B;并且任选地还包含约≤0.10%的化合物II-OH-C。

5.根据权利要求1所述的化合物,包含:

(a)约≤0.01%的化合物II-OH-A;

(b)约≤0.01%的化合物II-OH-B;以及

(c)约≤0.10%的化合物II-OH-C。

6.根据权利要求1所述的化合物,包含下列中的一种或两种:

(a)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VII;以及

(b)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VIII;并且任选地还包含约≤0.50%的化合物IX。

7.根据权利要求1所述的化合物,包含:

(a)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VII;

(b)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VIII;以及

(c)约≤0.50%的化合物IX。

8.根据权利要求1所述的化合物,包含约≤0.01%的化合物VIII,并且任选地还包含下列中的一种或两种

约≤0.05%的化合物VII,以及

约≤0.15%的化合物IX。

9.根据权利要求1所述的化合物,包含:

(a)约≤0.05%的化合物VII;

(b)约≤0.01%的化合物VIII;以及

(c)约≤0.15%的化合物IX。

10.根据权利要求1所述的化合物,包含约≤0.50%至约≥0.30%的化合物II-OH-A。

11.根据权利要求1所述的化合物,包含≤0.01%的化合物II-OH-A。

12.根据权利要求1所述的化合物,包含约≤0.50%至约≥0.30%的化合物II-OH-B。

13.根据权利要求1所述的化合物,包含≤0.01%的化合物II-OH-B。

14.根据权利要求1所述的化合物,包含约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VII。

15.根据权利要求1所述的化合物,包含约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VIII。

16.根据权利要求1所述的化合物,包含≤0.01%的化合物VIII。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中所述化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度。

18.根据权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中所述化合物II-OH具有约>97.0%的纯度。

19.一种化合物8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH),所述化合物具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度。

20.根据权利要求19所述的化合物,其中4,4'-双(2-丁氧基乙氧基)联苯(化合物VII)以0.20%或更少的量存在。

21.根据权利要求19或20所述的化合物,其中8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)以0.50%或更少的量存在。

22.根据权利要求19至21中任一项所述的化合物,其中8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)以0.50%或更少的量存在。

23.根据权利要求19至22中任一项所述的化合物,其中4,4'-双(2-丁氧基乙氧基)联苯(化合物VII)以0.10%或更少的量存在;或者8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)以0.10%或更少的量存在;或者8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)以0.15%或更少的量存在。

24.根据权利要求19至23中任一项所述的化合物,其中所述化合物包含下列中的一种或多种:

(a)0.50%或更少的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A);

(b)0.50%或更少的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B);

(c)0.50%或更少的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四

烯-5-羧酸(化合物II-OH-C)；

(d)0.50％或更少的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)；和/或

(e)0.50％或更少的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。

25.根据权利要求19至24中任一项所述的化合物，其中8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A)以0.10％或更少的量存在。

26.根据权利要求19至25中任一项所述的化合物，其中1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B)以0.10％或更少的量存在。

27.根据权利要求19至26中任一项所述的化合物，其中8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C)以0.10％或更少的量存在。

28.根据权利要求19至27中任一项所述的化合物，其中8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)以0.10％或更少的量存在。

29.根据权利要求19至28中任一项所述的化合物，其中8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)以0.20％或更少的量存在。

30.根据权利要求19至29中任一项所述的化合物，其中所述化合物包含下列中的一种或多种：

(a)0.05％或更少的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A)；

(b)0.05％或更少的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B)；

(c)0.05％或更少的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C)；

(d)0.05％或更少的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)；和/或

(e)0.15％或更少的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。

31.一种纯度为≥96.0％或≥98.5％或更高的化合物8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(2-(1-丙基-1H-咪唑-5-基)乙酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH)、或对映异构体、立体异构体或它们的组合，其中所述化合物包含下列中的一种或多种：

(a)约≤0.50％至约≥0.30％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)；

(b)约≤0.50％至约≥0.30％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)；

(c)约≤0.50%至约≥0.30%的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-A)；

(d)约≤0.50%至约≥0.30%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B)；

(e)约≤0.50%至约≥0.45%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C)；

(f)约≤0.50%至约≥0.45%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E)；

(g)约≤0.50%至约≥0.45%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F)；以及

(h)约≤0.50%至约≥0.45%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)。

32.根据权利要求31所述的化合物，还包含≤1.0%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)。

33.根据权利要求32所述的化合物，其中存在≤0.50%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)。

34.根据权利要求31所述的化合物，还包含2000ppm或更少的4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)。

35.根据权利要求34所述的化合物，其中4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)以1500ppm或更少的量存在。

36.根据权利要求31所述的化合物，还包含≤2.0%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-D)。

37.根据权利要求36所述的化合物，其中存在≤1.0%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-D)。

38.根据权利要求31所述的化合物，其中存在≤0.10%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)，前提条件是存在化合物(b)-(h)中的一种或多种。

39.根据权利要求31所述的化合物，其中存在≤0.10%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)，前提条件是存在化合物(a)和(c)-(h)中的一种或多种。

40.根据权利要求31所述的化合物，其中存在≤0.15%的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯

基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-A),前提条件是存在化合物(a)-(b)和(d)-(h)中的一种或多种。

41.根据权利要求31所述的化合物,其中存在≤0.15%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B),前提条件是存在化合物(a)-(c)和(e)-(h)中的一种或多种。

42.根据权利要求31所述的化合物,其中存在≤0.30%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C),前提条件是存在化合物(a)-(d)和(f)-(h)中的一种或多种。

43.根据权利要求31所述的化合物,其中存在≤0.30%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E),前提条件是存在化合物(a)-(e)和(g)-(h)中的一种或多种。

44.根据权利要求31所述的化合物,其中存在≤0.20%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F),前提条件是存在化合物(a)-(f)和(h)中的一种或多种。

45.根据权利要求31所述的化合物,其中存在≤0.15%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G),前提条件是存在化合物(a)-(g)中的一种或多种。

46.根据权利要求31所述的化合物,所述化合物包含下列中的一种或多种:

(i)≤0.30%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH);

(ii)≤0.05%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII);以及

(iii)≤0.05%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX),前提条件是存在化合物(c)-(h)中的一种或多种。

47.根据权利要求31所述的化合物,所述化合物包含下列中的一种或多种:

(i)1300ppm或更少的其中4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III);

(ii)≤0.10%的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-A);

(iii)≤0.10%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B);

(iv)≤0.20%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-IH-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C)；

(v)≤0.80%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-D)；

(vi)≤0.20%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E)；

(vii)≤0.15%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F)；以及

(viii)≤0.10%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)，前提条件是存在化合物(a)-(b)中的一种或多种。

48.根据权利要求31至47中任一项所述的化合物，其中由MsOH得到的甲磺酸酯以0.001%或更少或者10ppm或更少的量存在。

49.根据权利要求31至48中任一项所述的化合物，其中所述化合物是(S)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐((S)-化合物I-MsOH)。

50.根据权利要求49所述的化合物，其中存在≤0.5%的(R)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐((R)-化合物I-MsOH)。

51.根据权利要求50中任一项所述的化合物，其中存在≤0.2%的(R)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐((R)-化合物I-MsOH)。

52.根据权利要求51所述的化合物，包含5.0%w/w或更少或者2.0%w/w或更少的水含量。

53.根据权利要求1所述的化合物，其中8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)通过使(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)硼酸(化合物V-OH)与8-溴-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸反应而制备。

54.根据权利要求1所述的化合物，其中8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)通过使2,4,6-三(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(化合物V-3)与8-溴-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸反应而制备。

55.根据权利要求1所述的化合物，其中8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)通过使(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)硼酸(化合物V-OH)和2,4,6-三(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷

(化合物V-3)的混合物与8-溴-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸反应而制备。

56.根据权利要求53或55所述的化合物,其中(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)硼酸(化合物V-OH)是化合物V-OH的结晶形式。

57.根据权利要求54或55所述的化合物,其中2,4,6-三(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(化合物V-3)是化合物V-3的结晶形式。

58.根据权利要求53至57中任一项所述的化合物,包含下列中的一种或两种:

(a)约≤0.01%的化合物II-OH-A;以及

(b)约≤0.01%的化合物II-OH-B;并且任选地还包含约≤0.10%的化合物II-OH-C。

59.根据权利要求53至57中任一项所述的化合物,包含:

(a)约≤0.01%的化合物II-OH-A;

(b)约≤0.01%的化合物II-OH-B;以及

(c)约≤0.10%的化合物II-OH-C。

纯化CENICRIVIROC和用于制备CENICRIVIROC的纯化中间体

[0001] 相关申请的交叉引用

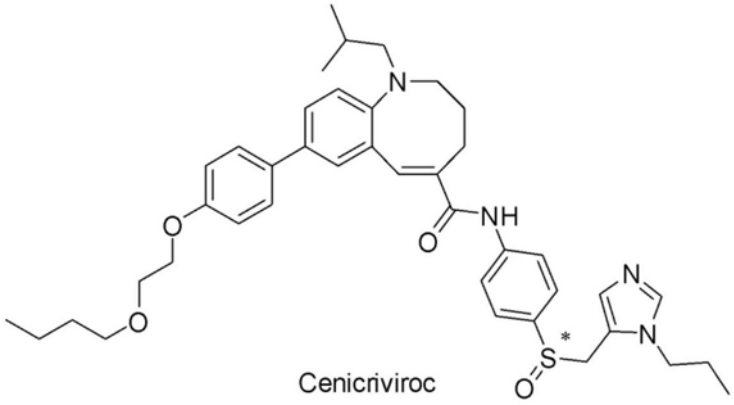
[0002] 本申请要求2016年6月21日提交的美国临时专利申请No.62/352,885的优先权权益,该专利申请的公开内容据此以引用方式整体并入以用于所有目的。

技术领域

[0003] 本公开涉及具有CCR5和/或CCR2拮抗作用的纯化化合物或其盐,以及用于制备所述化合物的纯化中间体。

背景技术

[0004] 已知cenicriviroc(CVC)抑制CCR5和CCR2受体,并防止病毒诸如HIV病毒进入人细胞(美国专利No.8,183,273)。CVC的合成先前在美国专利申请No.10/506,955和国际专利公布No.WO 2001017947中也有所公开。

[0005] 

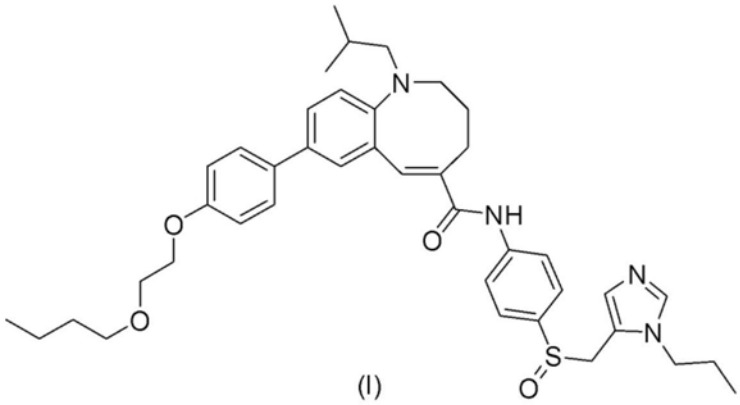
Cenicriviroc

[0006] 本公开提供了纯化CVC、CVC盐(包括CVC甲磺酸盐)或相关类似物,以及用于制备前述物质的纯化中间体。

[0007] 合成CVC、CVC盐和相关类似物的常规方法会导致存在不期望的杂质。因此,需要高度纯CVC、其纯化中间体及其制备方法。

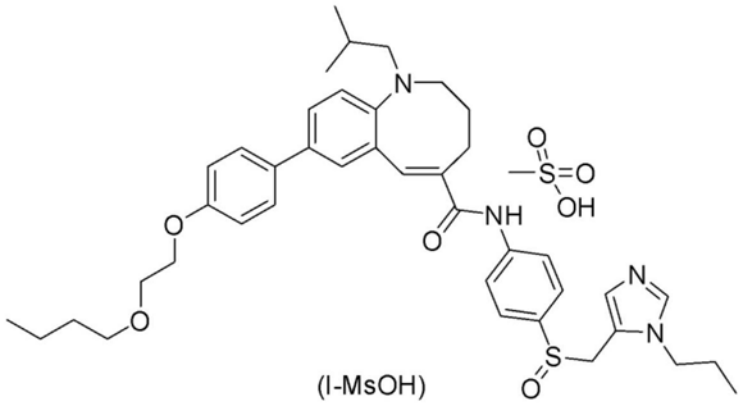
发明内容

[0008] 本公开涉及高度纯化的化合物I、外消旋或光学纯形式的CVC,以及其甲磺酸盐(化合物I-MsOH)和用于制备化合物I的高度纯化的中间体化合物II的形成,以及它们的制备方法。在一些实施方案中,化合物I和化合物I-MsOH是外消旋的。在其他实施方案中,化合物I和化合物I-MsOH包含光学活性的亚砜,例如表示为(S)-化合物I-MsOH的(S)-异构体。



(I)

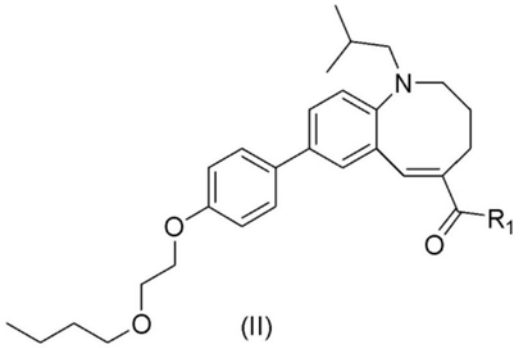
[0009]



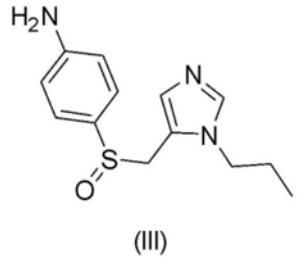
(I-MsOH)

[0010] 化合物I通过化合物II与化合物III之间的反应合成：

[0011]



(II)



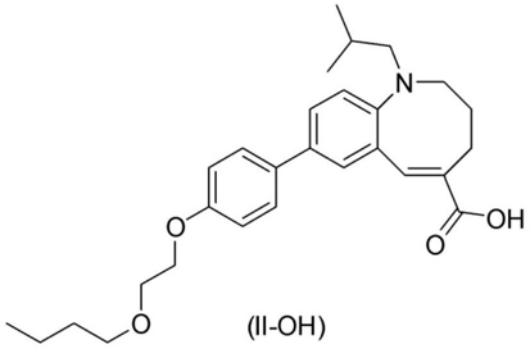
(III)

[0012] 其中R_1选自H、OH、Cl、Br、OR_2、$OCOR_2$和NHR_2;并且

[0013] 其中R_2选自H、烷基、取代的烷基、芳基和取代的芳基。

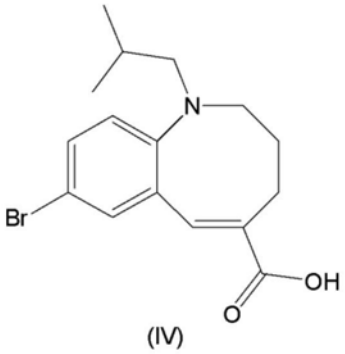
[0014] 化合物I通过化合物II(其中R_1＝OH(化合物II-OH))与化合物III之间的反应合成。

[0015]

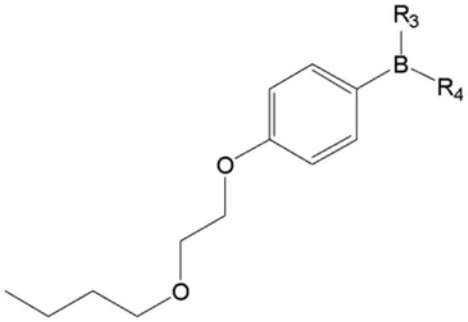


(II-OH)

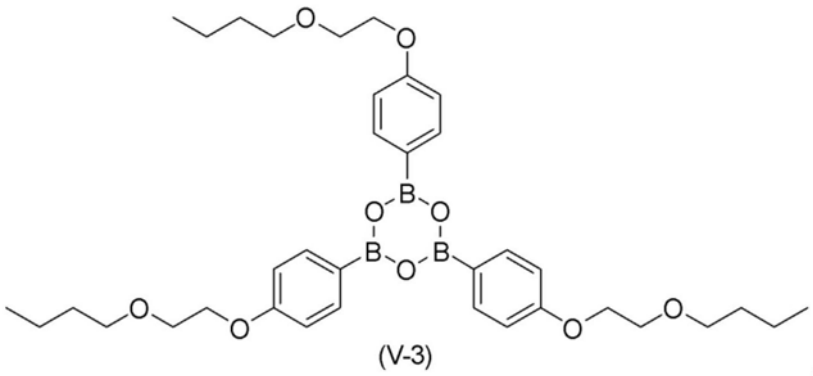
[0016] 化合物II-OH通过化合物IV与化合物V和/或化合物V-3之间的反应合成：

[0017] 

(IV)



(V)

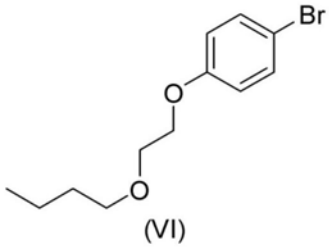
[0018] 

(V-3)，

[0019] 其中R_3为Ar_1或OR_5；R_4为Ar_2或OR_6；并且R_5和R_6独立地选自H、烷基和取代的烷基；或者R_5和R_6一起形成任选取代的烷基或任选取代的芳基；Ar_1和Ar_2独立地为芳基或取代的芳基。

[0020] 在一些实施方案中，R_3和R_4均为化合物V的OMe或OH，分别表示为化合物V-OMe或化合物V-OH。

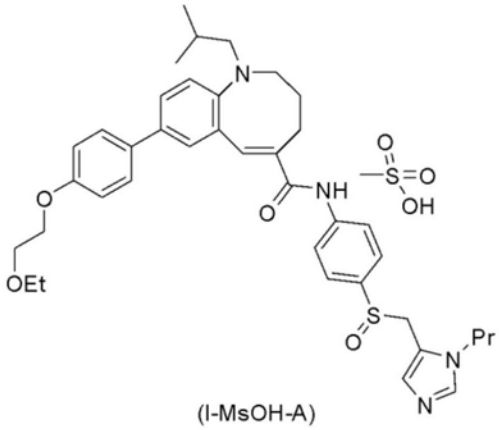
[0021] 在一些实施方案中，化合物V由化合物VI合成。

[0022] 

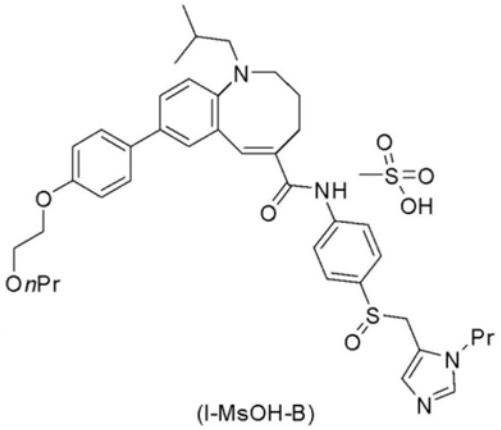
(VI)

[0023] 本公开涉及使通过化合物I-MsOH-A、I-MsOH-B、I-MsOH-C、I-MsOH-D、I-MsOH-E、(R)-I-MsOH、VII、VIII、IX和由MsOH得到的甲磺酸酯表示的杂质最小化的工艺路线。

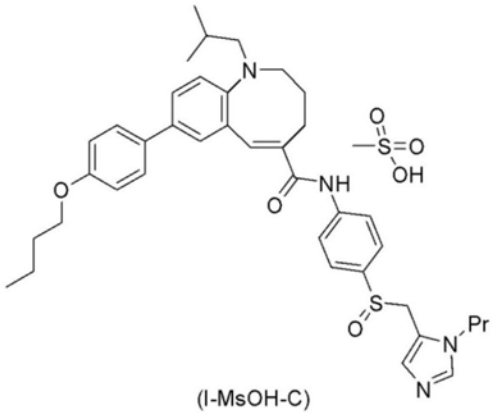
[0024]



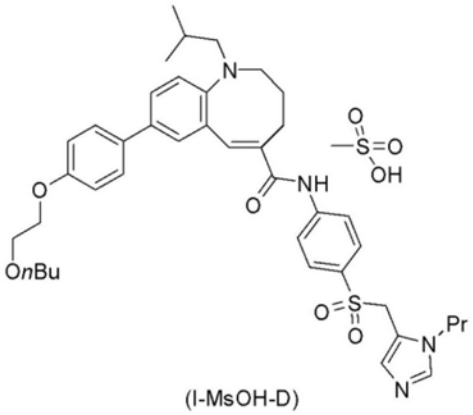
(I-MsOH-A)



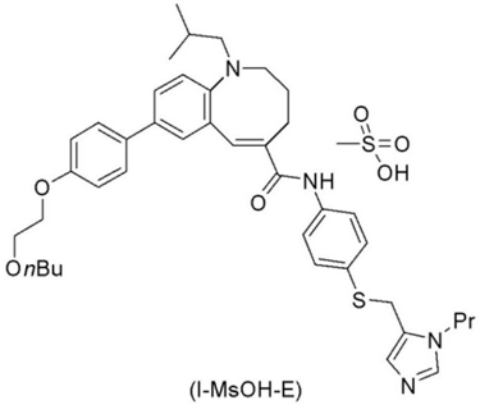
(I-MsOH-B)



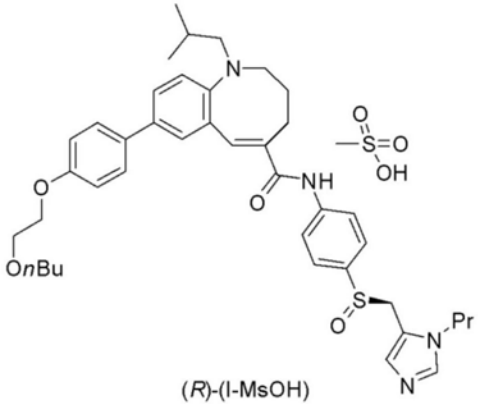
(I-MsOH-C)



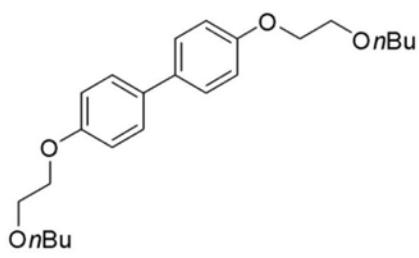
(I-MsOH-D)



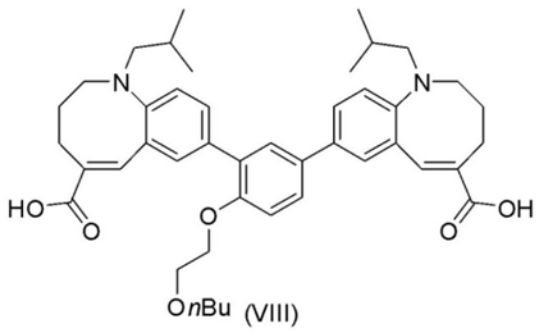
(I-MsOH-E)



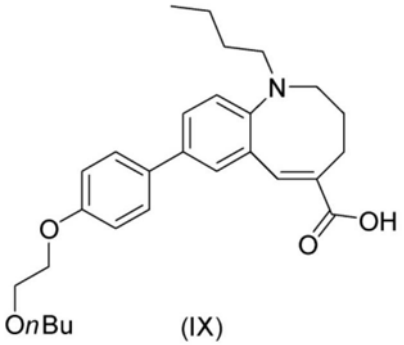
(*R*)-(I-MsOH)



(VII)



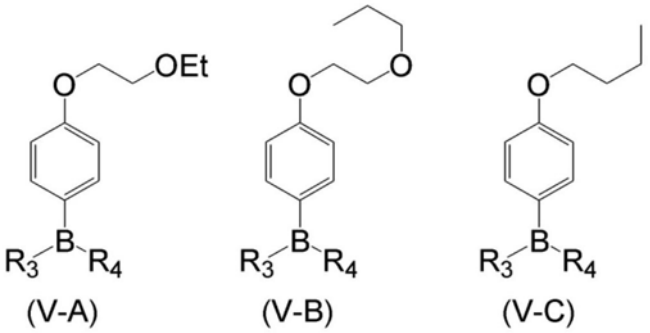
(VIII)

[0025] 

(IX)

[0026] 本公开包括用于制备高度纯化的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH)的方法。例如,化合物I-MsOH的合成包括形成二甲基(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)硼酸酯(化合物V-OMe),其随后用于形成高度纯的8-(4-(2-丁氧基乙氧基))苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)。

[0027] 化合物I-MsOH由(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)硼酸酯(化合物V-OMe)和/或(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)硼酸(化合物V-OH)和/或2,4,6-三(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(化合物V-3)制备。化合物I-MsOH由化合物V-OH和/或化合物V-3制备。化合物I-MsOH由基本上不含化合物V-A、V-B和/或V-C的化合物V-OH和/或化合物V-3制备:

[0028] 

(V-A) (V-B) (V-C)

[0029] 其中R_3和R_4均为OMe或OH。

[0030] 在一些实施方案中,化合物V通过以下步骤制备:a)在加热条件下,在四氢呋喃(THF)中活化镁,b)在加热条件下,通过向步骤a)的混合物中添加一部分1-溴-4-(2-丁氧基乙氧基)苯(化合物VI),引发格氏试剂(Grignard)形成,c)在加热条件下,继续缓慢添加剩余的化合物VI,d)将步骤c)的混合物冷却至约-25℃,并缓慢添加三甲氧基硼烷,以及e)在约-25℃下将步骤d的混合物搅拌约1小时,然后将反应升温至约20℃并持续约1小时。

[0031] 在一些实施方案中,化合物VI与三甲氧基硼烷的摩尔比为约1:1。

[0032] 在一些实施方案中,将纯化合物VI用于步骤b)和/或c)中。在其他实施方案中,步骤c)需要将反应在约55℃下搅拌约3小时至约5小时。

[0033] 在一个实施方案中,如本文所述合成的化合物V之后用于合成化合物II-OH。在一些实施方案中,化合物II-OH通过以下步骤制备:a)通过向化合物V的溶液中添加碱性水溶液,形成双相混合物,b)向步骤a)的混合物中添加催化剂和配体,c)向步骤b)的混合物中添加8-溴-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IV),并加热反应混合物,以及d)酸化步骤c)的混合物。在一些实施方案中,步骤a)中使用的碱选自磷酸钾、碳

酸钾、乙酸钾、氟化钾、氢氧化钾、叔丁醇钾、碳酸钠、磷酸钠、氢氧化钠、叔丁醇钠、碳酸氢钠、碳酸铯、氟化铯以及它们的组合。在一些实施方案中，步骤b)中使用的催化剂选自乙酸钯、四(三苯基膦)钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、氯化钯、乙酰丙酮钯以及它们的组合。在一些实施方案中，步骤b)中使用的配体选自三(邻甲苯基)膦、三苯基膦、三(叔丁基)膦、三环己基膦、吡啶、联吡啶、2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘以及它们的组合。在另一个实施方案中，步骤b)的催化剂体系包含乙酸钯和三(邻甲苯基)膦。

[0034] 在一些实施方案中，催化剂与配体的比率为约1:2。在其他实施方案中，相对于化合物IV，步骤b)中使用的催化剂的量为约0.001当量至约2.500当量。在另一个实施方案中，相对于化合物IV，使用的催化剂的量为约0.001当量至约0.005当量。在一些实施方案中，在步骤a)直至步骤d)之后或者在任何步骤a)至d)期间将氮气鼓泡通入反应中。

[0035] 在一些实施方案中，化合物V在化合物II-OH的形成中相对于化合物IV以约1.5当量至约2.2当量的量使用。在另一个实施方案中，步骤c)的加热在≤65℃下保持约2小时至约6小时，并确保向化合物II-OH的高转化率。

[0036] 在其他实施方案中，在步骤d)之后的纯化步骤期间，将含有或不含有Celite®的炭添加到含有化合物II-OH的反应混合物中。在另一个实施方案中，将含有炭和/或Celite®和化合物II-OH的混合物进行搅拌，然后过滤。在一个实施方案中，炭与Celite®的比率为约1:2。

[0037] 在另一个实施方案中，在步骤d)之后的纯化步骤期间，将Celite®添加到含有化合物II-OH的反应混合物中，搅拌，然后过滤。在一个实施方案中，在步骤d)之后的纯化步骤期间，过滤反应混合物以去除任何固体颗粒。

[0038] 在一些实施方案中，化合物II-OH的纯化包括反溶剂重结晶和/或热重结晶。在一些实施方案中，反溶剂重结晶中使用的反溶剂是庚烷，以获得粗料。在其他实施方案中，热重结晶包括以下步骤：i)在约70℃下，用非质子极性溶剂和短链醇溶解由反溶剂重结晶获得的粗料，ii)在约3小时至约7小时的时间段内，将步骤i)的混合物的温度降低至约20℃，以及iii)在约20℃下，将步骤ii)的混合物搅拌约2小时至约6小时。在一个实施方案中，非质子溶剂是乙酸乙酯。在另一个实施方案中，短链醇是异丙醇。

[0039] 本公开进一步描述了制备8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH)的方法。本发明所公开的用于合成化合物I-MsOH的方法包括a)使化合物II与4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)在存在碱的情况下反应，以形成8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺(化合物I)，b)用水溶液淬灭步骤a)，c)添加甲磺酸，以及d)将化合物I-MsOH进行结晶。在一些实施方案中，化合物II的R_1选自H、OH、Cl、Br、OR_2、$OCOR_2$和NHR_2，化合物II的R_2选自H、烷基、取代的烷基、芳基和取代的芳基。

[0040] 在一些实施方案中，化合物II的R_1为Cl。在一个实施方案中，化合物II的合成包括以下步骤：i)将化合物II-OH溶解于溶剂中，以及ii)向步骤i)的混合物中添加氯化试剂。在一些实施方案中，氯化试剂选自亚硫酰氯、三氯化磷、五氯化磷、三氯氧化磷、草酰氯、光气

以及它们的组合。在一个实施方案中，氯化试剂是亚硫酰氯。在一些实施方案中，氯化试剂相对于化合物II-OH以约1.0当量至约1.2当量使用。

[0041] 在一些实施方案中，化合物I-MsOH的合成的步骤a)使用二氯甲烷作为溶剂。在其他实施方案中，化合物I-MsOH的合成步骤a)使用吡啶作为碱。在另一个实施方案中，化合物I-MsOH的合成步骤a)使用光学纯的(S)-化合物III作为化合物III。

[0042] 在一些实施方案中，相对于化合物II-OH，使用的化合物III的量为约1.0当量至约1.2当量。在一些实施方案中，相对于化合物II-OH，使用的甲磺酸的量为约0.97当量至约1.02当量。在其他实施方案中，甲磺酸与化合物II-OH的比率为约1:1。

[0043] 在一些实施方案中，合成化合物I-MsOH的步骤b)使用柠檬酸作为水溶液。在其他实施方案中，合成化合物I-MsOH的步骤b)还包括萃取化合物I并用3Å分子筛干燥所萃取的溶液。

[0044] 在一些实施方案中，化合物I-MsOH的纯样品用于在合成化合物I-MsOH的结晶步骤d)中接种。在一些实施方案中，步骤d)的接种的结晶溶液包括在约0℃下搅拌以允许结晶，收集所形成的晶体，并用冷却的乙酸乙酯洗涤所收集的晶体的其他步骤。在一个实施方案中，通过过滤收集所形成的晶体。

[0045] 在其他实施方案中，需要通过在步骤d)之后采用热重结晶来进一步纯化。化合物I-MsOH的热重结晶包括i)在约70℃下，将步骤d)中获得的化合物I-MsOH的粗晶体溶解于乙腈中，ii)在约1小时内，将步骤i)的混合物的温度降低到约50℃至约55℃，iii)用化合物I-MsOH为步骤ii)接种，iv)在约50℃至约55℃下搅拌约6小时，v)将步骤iii的混合物的温度降低至约20℃，vi)在约20℃下搅拌约8小时，vii)通过过滤收集化合物I-MsOH的晶体，以及viii)用冷乙腈洗涤晶体。

[0046] 本公开描述了8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)，其通过其纯度和杂质的量来表征。在一个实施方案中，化合物II-OH包含下列中的一种或多种：(a)约≤0.50％至约≥0.30％或约≤0.01％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A)；(b)约≤0.50％至约≥0.30％或约≤0.01％的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B)；(c)约≤0.50％至约≥0.30％的4,4'-双(2-丁氧基乙氧基)联苯(化合物VII)；以及(d)约≤0.50％至约≥0.30％或约≤0.01％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)；并且任选地还包含下列中的一种或两种：约≤0.50％的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C)；以及约≤0.50％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。

[0047] 在一个实施方案中，化合物II-OH包含下列中的一种或两种：(a)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物II-OH-A；以及(b)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物II-OH-B；并且任选地还包含约≤0.50％的化合物II-OH-C。在其他实施方案中，化合物II-OH包含：(a)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物II-OH-A；(b)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物II-OH-B；以及(c)约≤0.50％的化合物II-OH-C。

[0048] 在一个实施方案中，化合物II-OH包含下列中的一种或两种：(a)约≤0.01％的化

合物II-OH-A;以及(b)约≤0.01%的化合物II-OH-B;并且任选地还包含约≤0.10%的化合物II-OH-C。在一些实施方案中,化合物II-OH包含:(a)约≤0.01%的化合物II-OH-A;(b)约≤0.01%的化合物II-OH-B;以及(c)约≤0.10%的化合物II-OH-C。

[0049] 在一个实施方案中,化合物II-OH包含下列中的一种或两种:(a)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VII;以及(b)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VIII;并且任选地还包含约≤0.50%的化合物IX。在其他实施方案中,化合物II-OH包含(a)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VII;(b)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VIII;以及(c)约≤0.50%的化合物IX。在一些实施方案中,化合物II-OH包含约≤0.01%的化合物VIII,并且任选地还包含下列中的一种或两种:(i)约≤0.05%的化合物VII,以及(ii)约≤0.15%的化合物IX。在另一个实施方案中,化合物II-OH包含:(a)约≤0.05%的化合物VII;(b)约≤0.01%的化合物VIII;以及(c)约≤0.15%的化合物IX。

[0050] 在一个实施方案中,化合物II-OH包含约≤0.50%至约≥0.30%的化合物II-OH-A。在一些实施方案中,化合物II-OH包含≤0.01%的化合物II-OH-A。

[0051] 在一个实施方案中,化合物II-OH包含约≤0.50%至约≥0.30%的化合物II-OH-B。在一些实施方案中,化合物II-OH包含≤0.01%的化合物II-OH-B。

[0052] 在一个实施方案中,化合物II-OH包含约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VII。在一个实施方案中,化合物II-OH包含约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VIII。在一些实施方案中,化合物II-OH包含≤0.01%的化合物VIII。

[0053] 在一些实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度。在另一个实施方案中,化合物II-OH具有约>97.0%的纯度。

[0054] 在一些实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度,并且包含0.20%或更少的4,4'-双(2-丁氧基乙氧基)联苯(化合物VII)。在一些实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度,并且包含0.50%或更少的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在一个实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度,并且包含0.50%或更少的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。

[0055] 在一些实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度,并且包含0.10%或更少的4,4'-双(2-丁氧基乙氧基)联苯(化合物VII)t;或者0.10%或更少的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII);或者0.15%或更少的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在其他实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度,并且包含下列中的一种或多种:(a)0.50%或更少的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A);(b)0.50%或更少的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B);(c)0.50%或更少的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C);(d)0.50%或更少的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII);和/或(e)0.50%或更少的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-

丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。

[0056] 在一个实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度,并且包含0.10%或更少的化合物II-OH-A。在其他实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度,并且包含0.10%或更少的化合物II-OH-C。在一些实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度,并且包含0.10%或更少的化合物VIII。在另一个实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度,并且包含0.20%或更少的化合物IX。

[0057] 在其他实施方案中,化合物II-OH具有约≥95.0%至约≤96.0%的纯度,并且包含下列中的一种或多种:(a)0.05%或更少的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A);(b)0.05%或更少的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B);(c)0.05%或更少的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C);(d)0.05%或更少的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII);和/或(e)0.15%或更少的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。

[0058] 本公开描述了8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(2-(1-丙基-1H-咪唑-5-基)乙酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH),其通过其纯度和杂质的量来表征。在一个实施方案中,化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合的纯度为≥96.0%或≥98.5%或更高,其中所述化合物包含下列中的一种或多种:(a)约≤0.50%至约≥0.30%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII);(b)约≤0.50%至约≥0.30%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX);(c)约≤0.50%至约≥0.30%的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-A);(d)约≤0.50%至约≥0.30%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B);(e)约≤0.50%至约≥0.45%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C);(f)约≤0.50%至约≥0.45%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E);(g)约≤0.50%至约≥0.45%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F);以及(h)约≤0.50%至约≥0.45%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)。

[0059] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0%或≥98.5%或更高的化合物I-MsOH、或对映

异构体、立体异构体或它们的组合包含≤1.0％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)。在另一个实施方案中,纯度为≥96.0％或≥98.5％或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含2000ppm或更少的4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)。在一些实施方案中,化合物III以1500ppm或更少的量存在。

[0060] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0％或≥98.5％或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含≤2.0％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-D)。在一些实施方案中,化合物I-MsOH-D以≤1.0％的量存在。

[0061] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0％或≥98.5％或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含≤0.10％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII),前提条件是存在下列中的一种或多种:(b)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物IX;(c)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物I-MsOH-A;(d)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物I-MsOH-B;(e)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-C;(f)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-E;(g)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-F;以及(h)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-G。

[0062] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0％或≥98.5％或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含≤0.10％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX),前提条件是存在下列中的一种或多种:(a)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物VIII;(c)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物I-MsOH-A;(d)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物I-MsOH-B;(e)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-C;(f)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-E;(g)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-F;以及(h)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-G。

[0063] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0％或≥98.5％或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含≤0.10％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX),前提条件是存在下列中的一种或多种:(a)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物VIII;(b)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物IX;(d)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物I-MsOH-B;(e)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-C;(f)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-E;(g)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-F;以及(h)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-G。

[0064] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0％或≥98.5％或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含≤0.15％的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B),前提条件是存在下列中的一种或多种:(a)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物VIII;(b)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物IX;(d)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物I-MsOH-B;(c)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物I-MsOH-A;(e)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-C;(f)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物

I-MsOH-E;(g)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-F;以及(h)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-G。

[0065] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0%或≥98.5%或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含≤0.30%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C),前提条件是存在下列中的一种或多种:(a)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VIII;(b)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物IX;(d)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-B;(c)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-A;(d)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-B;(f)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-E;(g)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-F;以及(h)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-G。

[0066] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0%或≥98.5%或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含≤0.30%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E),前提条件是存在下列中的一种或多种:(a)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VIII;(b)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物IX;(d)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-B;(c)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-A;(d)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-B;(e)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-C;(g)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-F;以及(h)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-G。

[0067] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0%或≥98.5%或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含≤0.20%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F),前提条件是存在下列中的一种或多种:(a)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VIII;(b)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物IX;(d)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-B;(c)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-A;(d)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-B;(e)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-C;(f)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-E;以及(h)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-G。

[0068] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0%或≥98.5%或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含≤0.15%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G),前提条件是存在下列中的一种或多种:(a)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物VIII;(b)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物IX;(d)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-B;(c)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-A;(d)约≤0.50%至约≥0.30%的化合物I-MsOH-B;(e)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-C;(f)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-E;以及(g)约≤0.50%至约≥0.45%的化合物I-MsOH-F。

[0069] 在一个实施方案中,纯度为≥96.0%或≥98.5%或更高的化合物I-MsOH、或对映

异构体、立体异构体或它们的组合包含下列中的一种或多种：(i)≤0.30％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)；(ii)≤0.05％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)；且(iii)≤0.05％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)，前提条件是存在下列化合物中的一种或多种：(c)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物I-MsOH-A；(d)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物I-MsOH-B；(e)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-C；(f)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-E；(g)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-F；以及(h)约≤0.50％至约≥0.45％的化合物I-MsOH-G。

[0070] 在一个实施方案中，纯度为≥96.0％或≥98.5％或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含下列中的一种或多种：(i)1300ppm或更少的其中4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)；(ii)≤0.10％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-A)；(iii)≤0.10％的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B)；(iv)≤0.20％的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C)；(v)≤0.80％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-D)；(vi)≤0.20％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E)；(vii)≤0.15％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F)；以及(viii)≤0.10％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)，前提条件是存在下列化合物中的一种或多种：(a)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物VIII，以及(b)约≤0.50％至约≥0.30％的化合物IX。

[0071] 在一个实施方案中，纯度为≥96.0％或≥98.5％或更高的化合物I-MsOH、或对映异构体、立体异构体或它们的组合包含0.001％或更少或者10ppm或更少的由MsOH得到的甲磺酸酯。

[0072] 在一个实施方案中，如本文所公开的化合物I-MsOH是(S)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐((S)-化合物I-MsOH)。在一些实施方案中，(S)-化合物I-MsOH包含≤0.5％的(R)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐((R)-化合物I-MsOH)。在一些实施方案中，(S)-化合物I-MsOH包含≤0.2％的(R)-化合物I-MsOH。

[0073] 在一些实施方案中，(S)-化合物I-MsOH包含5.0％w/w或更少或者2.0％w/w或更少的水含量。

附图说明

[0074] 图1示出(S)-化合物II-OH的质子NMR(核磁共振波谱)谱图。

[0075] 图2示出化合物V-3(上图)、化合物V-3与D_2O(中间)和化合物II-OH(下图)的质子NMR谱图。

[0076] 图3示出图2的NMR谱图的芳族区域的扩展。

具体实施方式

[0077] 定义

[0078] 尽管认为本领域的普通技术人员能够充分理解以下术语，但阐述了以下定义以便于解释本发明所公开的主题。

[0079] 术语“一个”或“一种”是指该实体中的一个或多个；例如，“卤素”是指一种或多种卤素或至少一种卤素。因此，术语“一个”(或“一种”)、“一个或多个”和“至少一个”在本文中可互换使用。此外，通过不定冠词“一个”或“一种”提及“烷基基团”并不排除存在多于一个烷基基团的可能性，除非上下文明确要求存在一个且仅一个烷基基团。

[0080] 如本文所用，如在本说明书和权利要求中使用的动词“包括”及其变形以其非限制性含义使用，意味着包括该字词后面的项目，但不排除未具体提及的项目。

[0081] 如本文所用，短语“烷基基团”是指或具有1至约10个碳原子的直链、支链环状烃。烷基基团的非限制性实例包括C1-C10烷基基团，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。

[0082] 如本文所用，短语“芳基基团”是指具有6至14个碳原子的芳族基团。芳基基团的非限制性实例包括苯基、萘基、蒽基、芴基等。

[0083] 如本文所用，任选取代的烷基基团和任选取代的芳基基团中的短语“取代基”包括卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、硝基基团、氰基基团、任选取代的羟基基团(例如，羟基基团、C1-C4烷氧基等)、任选取代的硫醇基团(例如，硫醇、C1-C4烷硫基等)、任选取代的氨基基团(例如，氨基、单-C1-C4烷基氨基、二-C1-C4烷基氨基、5或6元环氨基如吡咯烷、哌嗪、哌啶、吗啉、硫代吗啉、吡咯和咪唑等)、任选酯化或酰胺化的羧基基团(例如，羧基、C1-C4烷氧基羰基、氨基甲酰基、单-C1-C4烷基氨基甲酰基、二-C1-C4烷基氨基甲酰基等)、任选卤化的C1-C4烷氧基基团(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基等)、任选卤化的C1-C4烷氧基-C1-C4烷氧基基团(例如，甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、三氟甲氧基乙氧基、三氟乙氧基乙氧基等)、甲酰基基团、C2-C4烷酰基基团(例如，乙酰基、丙酰基等)以及C1-C4烷基磺酰基基团(例如，甲磺酰基、乙磺酰基等)。

[0084] 如本文所用，短语“短链醇”是指包含1-8个碳原子的醇。短链醇的非限制性实例包括甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、戊醇、己醇、庚醇、辛醇等。

[0085] 如本文所用，短语“非质子溶剂”或“非质子的溶剂”是指在存在强碱性反应物的情况下不易去质子化的有机溶剂或有机溶剂的混合物。非质子溶剂的非限制性实例包括醚、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮

(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮(DMI)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、甲酰胺、N-甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、乙腈、二甲基亚砜、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、丙酮、甲基乙基酮、乙酸乙酯、环丁砜、N,N-二甲基丙酰胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯或六甲基磷酰胺、二乙氧基甲烷、四氢呋喃、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、呋喃、二乙醚、四氢吡喃、二异丙醚、二丁醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二甘醇二甲醚、二甘醇二乙醚、三甘醇二甲醚、苯甲醚、叔丁基甲醚等。

[0086] 如本文所用,短语“质子溶剂”是指能够用作酸以使任何未反应的强碱性反应中间体质子化的溶剂或溶剂混合物。质子溶剂的非限制性实例包括水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、叔丁醇、2-乙氧基乙醇、二甘醇、1-、2-或3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二甘醇单甲醚、二甘醇单乙醚、环己醇、苄醇、苯酚、甘油等。

[0087] 如本文所用,短语“部分”在用于描述液体体积时是指对其所指或先前所述的化合物、物质或液体的体积乘数的近似估计。例如,相对于化合物A,50份水是指使用化合物A体积的约50倍的水。

[0088] 如本文所用,符号“≤”表示“不大于”或“等于或小于”;“<”表示“小于”;“≥”表示“不小于”或“等于或大于”;并且“>”表示“大于”。此外,当在本文中与纯度或杂质含量结合使用时,数字不仅包括确切的数字,还包括数字周围的近似范围。例如,短语“99.0%的纯度”表示纯度为约99.0%。

[0089] 化合物和纯度/杂质

[0090] 本公开的化合物或其药用盐可含有一个或多个不对称中心,因此可以产生就绝对立体化学而言可定义为(R)-或(S)-的对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式。本公开旨在包括所有这些可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式,无论它们是否在本文中具体描述。光学活性(+)和(-)或者(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或者使用常规技术分解,例如色谱法和分馏结晶。

[0091] “立体异构体”是指由通过相同键键合的相同原子构成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本发明设想了各种立体异构体以及它们的混合物,并且包括“对映异构体”,其是指其分子是彼此不可重叠的镜像的两种立体异构体。在一个实施方案中,本文所公开的化合物包括外消旋混合物、对映异构体、非对映异构体或者对映富集或非对映富集的混合物。

[0092] 在一些实施方案中,本发明所公开的合成化合物II-OH的方法提供纯度为约≥95.0%至约≤96.0%的化合物II-OH。在另一个实施方案中,本发明所公开的合成化合物II-OH的方法提供纯度为约>97.0%的化合物II-OH。在一个实施方案中,本发明所公开的合成化合物II-OH的方法提供纯度为约>97.5%的化合物II-OH。在另一个实施方案中,本发明所公开的合成化合物II-OH的方法提供纯度为约>98.0%的化合物II-OH。在一些实施方案中,本发明所公开的合成化合物II-OH的方法提供纯度为约>99.0%的化合物II-OH。

[0093] 在其他实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50%至约≥0.30%的4,4'-双(2-丁氧基乙氧基)联苯(化合物VII)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.20%的化合物VII。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.10%的化合物VII。在一些实施方案中,本发

明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.05％的化合物VII。

[0094] 在其他实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50％至约>0.20％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.25％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.30％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.20％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.10％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.05％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.01％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。

[0095] 在其他实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在另一个实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.25％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.15％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.10％的化合物IX。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.05％的化合物IX。

[0096] 在一些实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50％至约>0.20％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A)。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.25％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A)。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.30％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.20％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A)。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.10％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.05％的8-(4-(2-乙氧

基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A)。在另一个实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.01%的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A)。

[0097] 在一些实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50%至约>0.20%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B)。在一些实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50%至约≥0.25%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B)。在一些实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50%至约≥0.30%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.20%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.10%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.05%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B)。在另一个实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.01%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B)。

[0098] 在一个实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.50%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C)。在一些实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.25%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.15%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C)。在其他实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.10%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C)。在其他实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.05%的化合物II-OH-C。在其他实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在约≤0.01%的化合物II-OH-C。

[0099] 在一个实施方案中,本发明所公开的化合物II-OH的合成导致存在下列中的一种或多种:

[0100] (a)约≤0.50%至约≥0.30%或约≤0.01%的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-A);

[0101] (b)约≤0.50%至约≥0.30%或约≤0.01%的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-B);

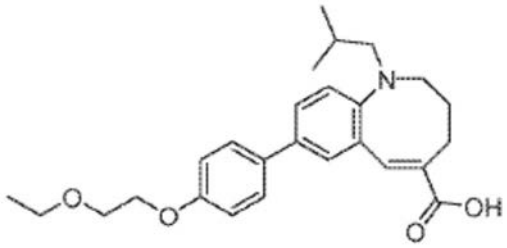
[0102] (c)约≤0.50%至约≥0.30%的4,4'-双(2-丁氧基乙氧基)联苯(化合物VII);以及

[0103] (d)约≤0.50%至约≥0.30%或约≤0.01%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-

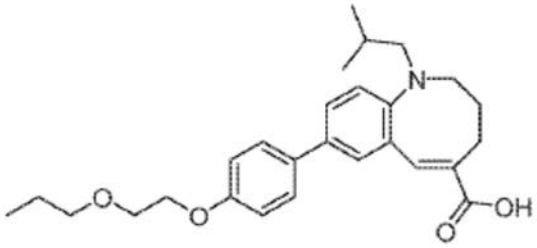
亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII);并且任选地还包含下列中的一种或两种

[0104] (i)约≤0.50%的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH-C);以及

[0105] (ii)约≤0.50%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。

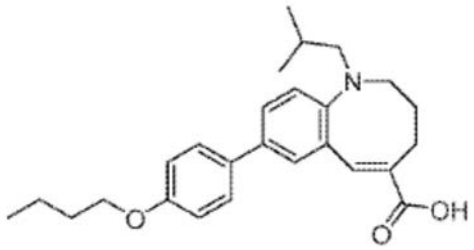


化合物II-OH-A



化合物II-OH-B

[0106]



化合物II-OH-C

[0107] 在一些实施方案中,本发明所公开的合成化合物I-MsOH的方法提供纯度为约≥95.0%至约≤95.5%的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合。在一个实施方案中,本发明所公开的合成化合物I-MsOH的方法提供纯度为约>96.0%的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合。在另一个实施方案中,本发明所公开的合成化合物I-MsOH的方法提供纯度为约>97.0%的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合。在一个实施方案中,本发明所公开的合成化合物I-MsOH的方法提供纯度为约>98.0%的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合。在一些实施方案中,本发明所公开的合成化合物I-MsOH的方法提供纯度为约>98.5%的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合。

[0108] 在其他实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤1.0%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.80%或约≤0.50%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)。在一些实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.25%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物II-OH)。

[0109] 在其他实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50%至约≥0.20%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在其他

实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.25％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.30％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.20％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.10％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.05％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。在另一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.01％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸)(化合物VIII)。

[0110] 在其他实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约>0.20％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.25％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.30％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.25％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.20％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.15％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.10％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.05％的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-羧酸(化合物IX)。

[0111] 在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或

它们组合的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.35％的4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)或对映异构体、立体异构体或它们的组合。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们组合的合成导致存在约≤0.25％的4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)或对映异构体、立体异构体或它们的组合。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们组合的合成导致存在约≤0.15％的4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)或对映异构体、立体异构体或它们的组合。在另一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们组合的合成导致存在约≤0.10％的4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)或对映异构体、立体异构体或它们的组合。

[0112] 在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤2000ppm的4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)或对映异构体、立体异构体或它们的组合。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤1750ppm的4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)或对映异构体、立体异构体或它们的组合。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤1500ppm的4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)或对映异构体、立体异构体或它们的组合。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤1250ppm的4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺(化合物III)或对映异构体、立体异构体或它们的组合。

[0113] 在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤1500ppm的(S)-4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯胺((S)-化合物III)。

[0114] 在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约>0.25％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-A)。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.30％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-A)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.25％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-A)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.15％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-A)。在另一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤

0.10％的8-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-A)。

[0115] 在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约>0.25％的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B)。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.30％的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.25％的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B)。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.15％的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.10％的1-异丁基-8-(4-(2-丙氧基乙氧基)苯基)-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-B)。

[0116] 在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约>0.40％的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C)。在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50％至约≥0.45％的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.40％的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C)。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.30％的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.20％的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C)。在另一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.10％的8-(4-丁氧基苯基)-1-异丁基-N-4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并

[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-C)。

[0117] 在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤2.0%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-D)。在其他实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤1.0%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-D)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-D)。在另一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.10%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-D)。

[0118] 在一些实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50%至约>0.40%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E)。在一些实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50%至约≥0.45%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.40%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E)。在其他实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.30%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.20%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E)。在另一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.10%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)硫基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-E)。

[0119] 在一些实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50%至约>0.40%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂

环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F)。在一些实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50%至约≥0.45%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.40%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F)。在其他实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.30%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.20%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.15%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.10%的8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐(化合物I-MsOH-F)。

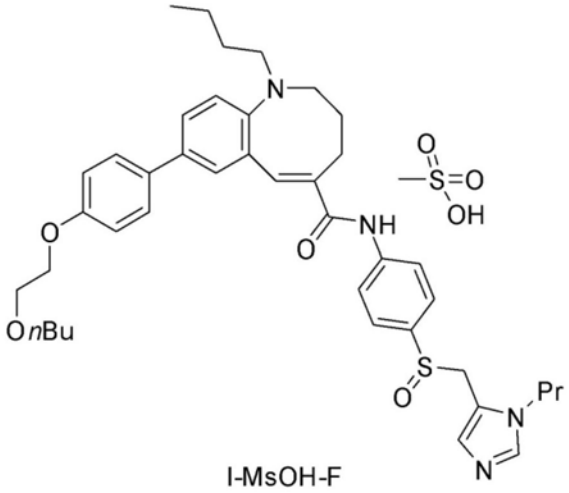
[0120] 在一些实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50%至约>0.40%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)。在一些实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50%至约≥0.45%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)。在一些实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.50%至约≥0.30%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.40%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)。在一个实施方案中,本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.30%的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合

物I-MsOH-G)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.20％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.15％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)。本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.10％的8,8'-(4-(2-丁氧基乙氧基)-1,3-亚苯基)双(1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺)二甲磺酸盐(化合物I-MsOH-G)。

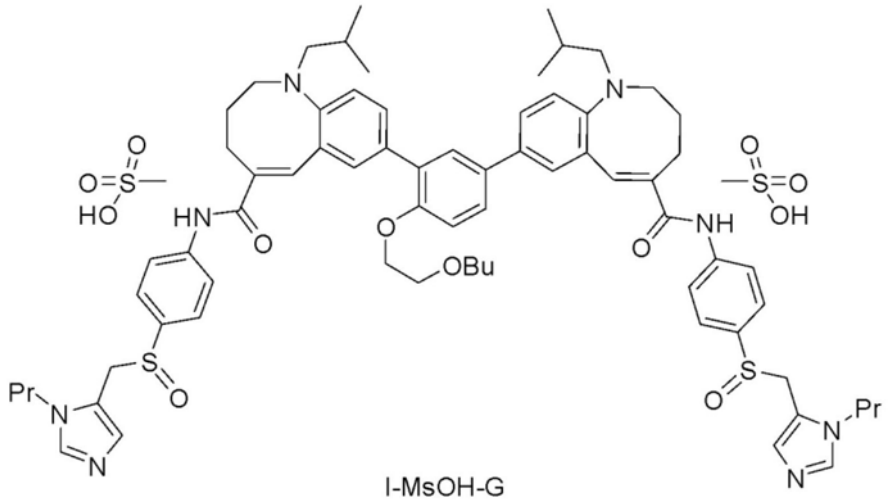
[0121] 在另一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤1.0％的由MsOH得到的甲磺酸酯。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH的合成导致存在约≤0.50％的由MsOH得到的甲磺酸酯。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤0.25％的由MsOH得到的甲磺酸酯。

[0122] 在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤20ppm的由MsOH得到的甲磺酸酯。在其他实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH的合成导致存在约≤10ppm的由MsOH得到的甲磺酸酯。在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在约≤5ppm的由MsOH得到的甲磺酸酯。在一些实施方案中，对于150mg剂量，化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合含有10ppm甲磺酸酯。

[0123]



I-MsOH-F

[0124] 

I-MsOH-G

[0125] 在一个实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH的合成得到(S)-化合物I-MsOH。在一些实施方案中，本发明所公开的合成提供纯度大于96％或大于98.5％的(S)-化合物I-MsOH。

[0126] 在一些实施方案中，本发明所公开的(S)-化合物I-MsOH的合成导致存在约≤1.00％的(R)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐((R)-化合物I-MsOH)。在另一个实施方案中，本发明所公开的(S)-化合物I-MsOH的合成导致存在约≤0.50％的(R)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐((R)-化合物I-MsOH)。在一个实施方案中，本发明所公开的(S)-化合物I-MsOH的合成导致存在约≤0.25％的(R)-8-(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)-1-异丁基-N-(4-(((1-丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[b]氮杂环辛四烯-5-甲酰胺甲磺酸盐((R)-化合物I-MsOH)。

[0127] 在一些实施方案中，本发明所公开的化合物I-MsOH或对映异构体、立体异构体或它们的组合的合成导致存在5.0％w/w或更少或者2.0％w/w或更少的水含量。

[0128] 在一些实施方案中，本发明所公开的(S)-化合物I-MsOH的合成导致存在≤3.0％的杂质，该杂质包含(R)-化合物I-MsOH但不含(S)-化合物III。在一个实施方案中，本发明所公开的(S)-化合物I-MsOH的合成导致存在≤2.5％的杂质，该杂质包含(R)-化合物I-MsOH但不含(S)-化合物III。在另一个实施方案中，本发明所公开的(S)-化合物I-MsOH的合成导致存在≤2.3％的杂质，该杂质包含(R)-化合物I-MsOH但不含(S)-化合物III。在一些实施方案中，本发明所公开的(S)-化合物I-MsOH的合成导致存在≤2.0％的杂质，该杂质包含(R)-化合物I-MsOH但不含(S)-化合物III。

[0129] 合成化合物V的方法

[0130] 在一些实施方案中，化合物V表示硼酸、硼酸酯、频哪醇硼烷、硼酸二聚体、硼酸三聚体、它们的混合物等。本领域通常已知化合物V可以硼酸的各种衍生物的形式存在。

[0131] 在一些实施方案中，(4-(2-丁氧基乙氧基)苯基)硼酸二甲酯(化合物V-OMe)通过1-溴-4-(2-丁氧基乙氧基)苯(化合物VI)的格氏反应以及与三甲氧基硼烷的后续反应而制备。

[0132] 已发现，在大规模批次中格氏反应的引发很困难。前述方法使用化合物VI的稀释溶液，即，相对于化合物VI的约50-70份四氢呋喃(THF)。在化合物VI与异丙基氯化镁(iPrMgCl)的稀释溶液中引发非常缓慢，其仅在长时间回流和添加增加量的化合物VI后发生，使得浓度相对于化合物VI为约25份THF。除了引发格氏反应很困难之外，还发现使用iPrMgCl在后续步骤中具有不利影响(Suzuki偶联步骤的转化率较低；参见合成化合物II-OH的方法部分)。

[0133] 为了克服格氏反应引发问题，需要在格氏反应之前通过加热和搅拌进行镁屑的活化步骤。在一些实施方案中，将镁屑在约9份醚溶剂(例如，THF)中搅拌约1小时。随后，可通过蒸馏将溶剂减少至约3份。

[0134] 在一些实施方案中，通过使用纯化合物VI来解决格氏反应引发问题，以提供比先前方法更浓缩的溶液。在一些实施方案中，在至少15分钟的时间段内，将化合物VI总量的约20％以纯净的形式添加到活化镁屑溶液中，同时控制放热，使得反应温度保持低于溶剂的沸点。将所得溶液在溶剂的沸点或其附近加热约1小时至约4小时。然后，将反应混合物冷却约10℃并用与先前所用相同的溶剂(5份)稀释。在一些实施方案中，所公开的该格氏反应引发步骤使得完全省略iPrMgCl。

[0135] 在约30分钟至约1小时的时间段内，向进一步稀释的热引发格氏试剂溶液中缓慢添加剩余的纯化合物VI。化合物VI的添加是放热的，并且在添加过程中将反应混合物小心地保持为远低于沸点。搅拌所得混合物，并且加热至低于溶剂沸点的温度(例如，对于THF，约55℃)并保持约3小时至约4小时。加热时间可以延长，直到高效液相色谱(HPLC)分析表明剩余少于约1％的化合物VI。需注意，延长加热时间对后续步骤的收率或防止关键杂质形成没有有益影响。

[0136] 用于合成化合物V-OMe的先前工艺路线包括将格氏试剂混合物冷却至约-15℃并添加三甲氧基硼烷的THF溶液。发明人发现该温度范围不是最佳的并且会导致较低的收率和较高的杂质。而且，据发现，该反应对三甲氧基硼烷的添加速率很敏感。

[0137] 考虑到上述发现结果，在一些实施方案中，将格氏试剂混合物(一旦完成反应)冷却至约-25℃并在约2小时内分批添加纯三甲氧基硼烷。完成三甲氧基硼烷添加后，将反应混合物在约-25℃下搅拌约1小时至约2小时，然后升温至约20℃并搅拌约1小时至约2小时，得到化合物V-OMe。在一些实施方案中，在添加格氏试剂混合物之前冷却纯三甲氧基硼烷。

[0138] 在一些实施方案中，镁屑、化合物VI和三甲氧基硼烷的比率为约1.08:1:1。

[0139] 在一些实施方案中，使用无水溶剂合成化合物V。在其他实施方案中，在氮气或氩气的大气压下保持用于合成化合物V的反应，并且将反应容器和设备在使用前去除水分。

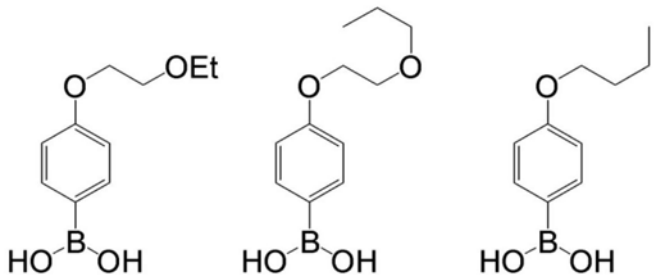
[0140] 在一些实施方案中，化合物VI和三甲氧基硼烷均以纯溶液形式用于使反应器用量最小化。

[0141] 需注意，过滤粗化合物V-OMe以去除过量的镁和镁盐是不必要的，因为这在防止关键杂质形成方面对后续步骤没有影响。

[0142] 化合物V-OH的制备

[0143] 在一些实施方案中，化合物V是化合物V-OH。在一个实施方案中，化合物V-OH通过本领域技术人员已知的方法合成。在一个实施方案中，纯化市售化合物V-OH(CAS编号279262-28-1)，以获得基本上不含化合物V-A、V-B和V-C的结晶化合物V-OH。

[0144] 在一个实施方案中，化合物V是化合物V-OH，其含有≤0.10％的化合物V-OH-A、化合物V-OH-B和/或化合物V-OH-C。

[0145] 

(V-OH-A) (V-OH-B) (V-OH-C)

[0146] 在一些实施方案中，干燥化合物V-OH，使得干燥失重(LOD)低于约20％、约19％、约18％、约17％、约16％、约15％、约14％、约13％、约12％、约11％、约10％、约9％、约8％、约7％、约6％或约5％。在一个实施方案中，干燥化合物V-OH，使得干燥失重(LOD)为约15％、约14％、约13％、约12％、约11％或约10％。在一些实施方案中，化合物V-OH的延长干燥导致形成化合物V-3。

[0147] 在一个实施方案中，化合物V-OH的纯度为约≥85％、约≥90％、约≥95％、约≥96％、约≥97％、约≥98％或约≥99％。

[0148] 在其他实施方案中，化合物V-OH的干燥样品可含有约30％、约29％、约28％、约27％、约26％、约25％、约24％、约23％、约22％、约21％、约20％、约19％、约18％、约17％、约16％、约15％、约14％、约13％、约12％、约11％、约10％、约9％、约8％、约7％、约6％、约5％、约4％、约3％、约2％或约1％的化合物V-3。在一个实施方案中，分离的结晶化合物V-OH包含小于约5％、约4％、约3％、约2％、约1％或约0.5％的化合物V-3。

[0149] 在一个实施方案中，化合物V-3的纯度为约≥85％、约≥90％、约≥95％、约≥96％、约≥97％、约≥98％或约≥99％。

[0150] 在一个实施方案中，干燥的化合物V-OH和化合物V-3的混合物可用于与化合物IV的反应。在一些实施方案中，化合物V-OH和化合物V-3的混合物可为约1:99至约99:1的比率。在其他实施方案中，化合物V-OH和化合物V-3的比率可为约5:95至约95:5。在一个实施方案中，干燥的化合物V-OH和化合物V-3的混合物基本上不含化合物V-A、V-B和V-C。在其他实施方案中，干燥的化合物V-OH和化合物V-3的混合物包含≤0.10％的化合物V-OH-A、化合物V-OH-B和/或化合物V-OH-C。

[0151] 在一个实施方案中，化合物V-OH和化合物V-3的混合物的纯度为约≥85％、约≥90％、约≥95％、约≥96％、约≥97％、约≥98％或约≥99％。

[0152] 合成化合物II-OH的方法

[0153] 在一些实施方案中，化合物II-OH通过化合物IV与化合物V之间的反应制备。在其他实施方案中，化合物II-OH通过化合物IV与化合物V之间的过渡金属催化过程(例如，Suzuki偶联反应)制备。在一个实施方案中，相对于化合物IV，使用的化合物V的量为约1当量至约3当量。在其他实施方案中，相对于化合物IV，使用的化合物V的量为约2当量。

[0154] 合成化合物II-OH的先前方法还涉及Suzuki偶联反应，其中在添加碱水溶液(水和固体碱)之前，向含有化合物V的反应混合物中装入乙酸钯($Pd(OAc)_2$)催化剂和三苯基膦配体(PPh_3)。该合成路线产生化合物II-OH，收率为约55％至约64％的中等收率，纯度在约

92％至约99％的范围内。

[0155] 据发现，在一些实施方案中，在添加钯(Pd)催化剂和配体之前添加碱水溶液以形成双相混合物有利于减少由化合物V的自偶联产生的化合物VII杂质。在一些实施方案中，将碱在约6.5份水中的溶液添加到含有如前所述制备的化合物V的反应混合物中。在其他实施方案中，碱可选自碱金属碳酸盐(碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等)、碱金属碳酸氢盐(碳酸氢钾、碳酸氢钠等)、碱金属乙酸盐(乙酸钾、乙酸钠等)、碱金属磷酸盐(磷酸钾、磷酸钠等)、碱金属氟化物(氟化钾、氟化铯等)、碱金属醇盐(叔丁醇钾、叔丁醇钠等)、碱金属氢氧化物(氢氧化钾、氢氧化钠等)，以及有机碱如烷基胺(三乙胺、二异丙胺、二异丙基乙胺等)、吡啶类(吡啶、二甲氨基吡啶等)、环胺(吗啉、4-甲基吗啉等)，以及它们的组合。在一个实施方案中，碱是碳酸钾(K_2CO_3)。在一些实施方案中，相对于化合物IV，碱的当量为约1当量至约8当量。

[0156] 在一些实施方案中，碱水溶液的添加在至少30分钟至至少1小时的时间段内进行。据发现，缓慢添加碱溶液对于Suzuki偶联反应的收率很关键。不受任何理论束缚，这可能是由于能够在双相混合物形成期间防止形成盐。

[0157] Suzuki偶联反应的先前合成路线在大规模进行时引起了关于反应转化率的问题。据发现，通过将N_2直接鼓泡通入反应混合物中，用氮气(N_2)吹扫双相反应混合物约1小时以去除空气含量诸如氧气，提供所需的反应转化率。该过程称为脱气。还发现，对反应混合物进行脱气有利于减少来自Suzuki偶联步骤的化合物VII杂质。

[0158] 在一些实施方案中，向含有化合物V的脱气双相反应混合物中添加Pd催化剂和配体。先前的合成路线利用通过添加$Pd(OAc)_2$和PPh_3实现的四(三苯基膦)钯($Pd(PPh_3)_4$)催化剂体系。如化合物II-OH的中等收率(约55％至约64％收率)所示，使用$Pd(PPh_3)_4$催化剂体系进行的Suzuki反应的收率不是最佳的。

[0159] 进一步进行催化剂体系优化以提高收率并减少化合物VIII杂质。如实施例1和表1中所述，$Pd(PPh_3)_4$催化剂体系的优化表明，仅当催化剂负载量显著增加(从约2mol％至约10mol％，表1第6项)或者当将反应物回流显著更长时间时(约27小时，第5项)时实现了良好的转化率。还注意到，当采用高催化剂负载量时，化合物VIII杂质的量显著减少(0.04％，第6项)；然而，高催化剂负载量干扰产物的结晶。而且，降低Suzuki偶联反应的温度显示出不能成功地防止化合物VIII杂质。

[0160] 接下来，考虑如实施例2和表2中所示的不同的催化剂体系。去除膦配体(表2，第1项)显示出不利于反应转化率。本发明人发现，与先前的$Pd(PPh_3)_4$催化剂体系相比，$Pd(OAc)_2$/P(o-tol)$_3$的催化剂体系提高了反应收率(约80％-85％)和产物纯度(>99％)。此外，利用新发现的$Pd(OAc)_2$/P(o-tol)$_3$催化剂体系，催化剂负载量可以从约2mol％至约0.25mol％显著减小化。还注意到，用本发明所公开的催化剂体系，对反应进行脱气不会影响转化率、产物纯度或化合物VIII的量。实施例1-2的催化剂优化研究均表明，化合物VIII杂质的量与Suzuki偶联反应条件具有很少关联至没有关联。

[0161] 在一些实施方案中，将Pd催化剂和配体添加到含有化合物V的反应双相反应混合物中。在一些实施方案中，Pd催化剂可以是Pd(0)物质或Pd(II)物质。Pd催化剂的非限制性实例包括四(三苯基膦)钯($Pd(PPh_3)_4$)、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(三叔丁基膦)钯、双[1,2-双(二苯基膦))乙烷]钯、双(三环己基膦)钯、乙酸钯($Pd(OAc)_2$)、氯化钯($PdCl_2$)、二氯双

(三苯基膦)钯、乙酰丙酮钯、溴化钯、碘化钯、氰化钯、氢氧化钯、硝酸钯、四胺氯化钯(II)水合物、二硝基二胺钯、二-μ-氯双(η-烯丙基)钯、二氯双(苯甲腈)钯、二氯双(乙腈)钯、丙酸钯、[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)、四(三邻甲苯基膦)钯、四(三叔丁基膦)钯、双(1,2-双(二苯基膦)乙烷)钯、双(1,1′-双(二苯基膦)二茂铁)钯、四(三乙基亚磷酸酯)钯以及它们的组合。

[0162] 在一些实施方案中,配体选自膦配体(三甲苯基膦、三苯基膦、三甲基膦、三乙基膦、三甲基亚磷酸酯、三乙基亚磷酸酯、三正丁基亚磷酸酯、三叔丁基膦、二叔丁基甲基膦等)、氮基配体(吡啶、联吡啶等)、NHC配体(N,N'-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基等),以及它们的组合。

[0163] 在一些实施方案中,Pd催化剂/配体系统是$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$。在其他实施方案中,添加Pd催化剂和配体,且对反应混合物连续脱气。

[0164] 在一些实施方案中,相对于化合物IV,使用的Pd催化剂的量为约0.001mol%至约10.0mol%。在一个实施方案中,相对于化合物IV,使用的Pd催化剂的量为约0.05mol%至约0.25mol%。

[0165] 在一些实施方案中,配体与Pd催化剂的比率为约1:1至约3:1。在一些实施方案中,配体与Pd催化剂的比率为约2:1。

[0166] 在一些实施方案中,将化合物IV添加到含有化合物V和Pd催化剂/配体体系的双相混合物中。在一个实施方案中,添加化合物IV,且对反应混合物连续脱气。

[0167] 在一些实施方案中,在添加化合物IV后,将反应混合物加热约2小时至约5小时,然后冷却至环境温度。在一些实施方案中,将反应混合物加热至不高于65℃。注意到,当温度升高到超过65℃时,Pd催化剂变得失活。例如,设定在90℃的温度下的Suzuki反应没有完成。在一个实施方案中,加热反应,直到HPLC分析表明剩余≤2%化合物IV并表明化合物II-OH的形成。

[0168] 一旦通过HPLC认为反应完成,在一些实施方案中,就将反应冷却至环境温度,并使用水性酸溶液将反应混合物的pH调节到约2.0至约3.0。在一些实施方案中,使用盐酸(HCl)。

[0169] 在一些实施方案中,化合物V是化合物V-OMe。

[0170] 在一些实施方案中,化合物V是化合物V-OH。在一个实施方案中,纯化市售化合物V-OH(CAS编号279262-28-1),以获得基本上不含化合物V-A、V-B和V-C的结晶化合物V-OH。

[0171] 在一个实施方案中,化合物V是化合物V-OH,其含有≤0.10%的化合物V-OH-A、化合物V-OH-B和/或化合物V-OH-C。在一个实施方案中,化合物V-OH包含下列中的一种或两种:(a)约≤0.01%的化合物II-OH-A;以及(b)约≤0.01%的化合物II-OH-B;并且任选地还包含约≤0.10%的化合物II-OH-C。在另一个实施方案中,化合物V-OH包含:(a)约≤0.01%的化合物II-OH-A;(b)约≤0.01%的化合物II-OH-B;以及(c)约≤0.10%的化合物II-OH-C。

[0172] 在一个实施方案中,分离的化合物V-OH是结晶的。

[0173] 在一个实施方案中,化合物V-OH包含小于约15%、小于约10%或小于约5%的化合物V-3。

[0174] 在一个实施方案中,使用化合物V-3代替化合物V-OMe或化合物V-OH。在另一个实

施方案中，化合物V-3以化合物V-OH的混合物的形式使用。在一个实施方案中，化合物V-3基本上不含化合物V-A、V-B和V-C。在其他实施方案中，化合物V-3包含≤0.10％的化合物V-OH-A、化合物V-OH-B和/或化合物V-OH-C。在一个实施方案中，化合物V-3包含下列中的一种或两种：(a)约≤0.01％的化合物II-OH-A；以及(b)约≤0.01％的化合物II-OH-B；并且任选地还包含约≤0.10％的化合物II-OH-C。在另一个实施方案中，化合物V-3包含：(a)约≤0.01％的化合物II-OH-A；(b)约≤0.01％的化合物II-OH-B；以及(c)约≤0.10％的化合物II-OH-C。

[0175] 在一个实施方案中，干燥的化合物V-3包含小于约25％、小于约20％、小于约15％、小于约10％或小于约5％的化合物V-OH。

[0176] 在一个实施方案中，分离的化合物V-3是结晶的。

[0177] 化合物II-OH的纯化

[0178] 化合物II-OH的先前纯化方法需要两次热重结晶和两次炭处理。在一些实施方案中，本发明所公开的纯化方法需要一次炭处理、一次反溶剂重结晶和/或一次热重结晶。

[0179] 在一个实施方案中，来自先前合成方法的化合物II-OH纯度的提高使得化合物II-OH的纯化步骤数减少，这归因于在与化合物IV的反应中分离的化合物V-OH和/或化合物V-3的使用。在一个实施方案中，来自先前合成方法的化合物II-OH纯度的提高使得化合物II-OH的纯化步骤数减少，这归因于在与化合物IV的反应中结晶的分离的化合物V-OH和/或化合物V-3的使用。在另一个实施方案中，分离的化合物V-OH和/或化合物V-3或者结晶的分离的化合物V-OH和/或化合物V-3基本上不含化合物V-A、V-B和V-C。

[0180] 在一个实施方案中，来自先前合成方法的化合物II-OH纯度的提高使得化合物II-OH的纯化步骤数减少，这归因于在与化合物IV的反应中分离的化合物V-OH的使用。

[0181] 在一些实施方案中，将含有粗化合物II-OH的酸化双相反应混合物分离成水层和有机层。在一些实施方案中，用有机溶剂萃取所得水层。在一个实施方案中，用甲苯(约10份)萃取水层。

[0182] 在一些实施方案中，合并的有机层的体积减少至约6.5份。在一些实施方案中，通过蒸馏减少合并的有机层的体积。在一些实施方案中，用炭处理所得的减少的有机层。在其他实施方案中，用炭和Celite®处理所得的减少的有机层。在一个实施方案中，炭与Celite®的重量比约为1:2。在一些实施方案中，在环境温度下将含有炭的反应混合物搅拌约1小时至约5小时。然后，在其他实施方案中，过滤炭，使反应体积减少至约3份。在一个实施方案中，通过蒸馏减少体积。

[0183] 在一些实施方案中，使用反溶剂重结晶纯化化合物II-OH。向减少的粗混合物中添加极性溶剂诸如异丙醇和乙酸乙酯，并浓缩成油状物。在一个实施方案中，在约1小时的时间段内，将非极性反溶剂分批添加到粗油混合物中。将所得的悬浮液在环境温度下搅拌约1小时至约8小时。在一些实施方案中，然后通过过滤收集沉淀的晶体。在一些实施方案中，不再循环母液以从反应容器中去除任何剩余的晶体；而是可以增加使用新鲜溶剂进行的多次溶剂洗涤。

[0184] 在一些实施方案中，反溶剂是庚烷。在其他实施方案中，极性溶剂是异丙醇或异丙醇和乙酸乙酯的混合物。在一些实施方案中，产物在不添加反溶剂的情况下沉淀。

[0185] 在一些实施方案中，使用热重结晶纯化化合物II-OH。将含有化合物II-OH的粗料

或化合物II-OH的粗晶体在升高的温度下溶解于极性溶剂如异丙醇和乙酸乙酯中。将溶液的温度缓慢降低至环境温度并搅拌直至重结晶完成，然后通过过滤收集晶体。

[0186] 在一些实施方案中，所用的极性溶剂是异丙醇或异丙醇和乙酸乙酯混合物。在一些实施方案中，在约70℃下，将粗化合物II-OH以约9:1的比率溶于异丙醇和乙酸乙酯的混合物中。在其他实施方案中，热溶液的温度每约1小时降低约10℃，直至其达到环境温度。在一些实施方案中，一旦将溶剂冷却至环境温度，就将溶液搅拌约2小时至约6小时。在一些实施方案中，通过过滤收集所得晶体。在一些实施方案中，不再循环母液以从反应容器中去除任何剩余的晶体；而是可以增加使用新鲜溶剂进行的多次溶剂洗涤。

[0187] 重结晶溶剂研究表明，当在单独的异丙醇中进行热重结晶时，化合物II-OH的回收率很高(90％-93％)并且杂质化合物VIII减少约50％-60％。当在单独的乙酸乙酯中进行热重结晶时，化合物II-OH的回收率低(70％-75％)于异丙醇体系，但杂质化合物VIII的减少较多(80％-83％)。当在异丙醇和乙酸乙酯的混合物中进行热重结晶时，获得化合物II-OH的高回收率(90％-92％)和杂质化合物VIII的有效减少(75％-80％)。

[0188] 在一些实施方案中，使用反溶剂重结晶和热重结晶两者。在一些实施方案中，反溶剂重结晶和热重结晶的组合显著减少了杂质化合物VIII和IX。在一些实施方案中，可以重复重结晶步骤以达到所需的纯度。在一个实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％或>97.0％，其含有约≤0.50％至约≥0.30％的化合物VII和约≤0.50％至约≥0.30％的化合物VIII中的一种或两种，并且任选地还包含约≤0.50％的化合物IX。在一个实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％或>97.0％，其含有约≤0.50％至约≥0.30％的化合物VII、约≤0.50％至约≥0.30％的化合物VIII以及约≤0.50％的化合物IX。在其他实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％，其含有约≤0.20％的化合物VII、约≤0.20％的化合物VIII以及约≤0.50％的化合物IX。在一些实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％，其含有约≤0.10％的化合物VII、约≤0.10％的化合物VIII以及约≤0.25％的化合物IX。在一个实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％，其含有约≤0.05％的化合物VII、约≤0.05％的化合物VIII以及约≤0.15％的化合物IX。在一个实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％或>97.0％，其含有约≤0.01％的化合物VIII，并且任选地还包含约≤0.05％的化合物VII和约≤0.15％的化合物IX中的一种或两种。在一个实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％或>97.0％，其含有约≤0.05％的化合物VII、约≤0.01％的化合物VIII以及约≤0.15％的化合物IX。

[0189] 在一个实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％或>97.0％，其含有约≤0.50％至约≥0.30％的化合物II-OH-A和约≤0.50％至约≥0.30％的化合物II-OH-B中的一种或两种，并且任选地还包含约≤0.50％的化合物II-OH-C。在一个实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％或>97.0％，其含有约≤

0.50％至约≥0.30％的化合物II-OH-A、约≤0.50％至约≥0.30％的化合物II-OH-B以及约≤0.50％的化合物II-OH-C。在一个实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％，其含有约≤0.20％的化合物II-OH-A、约≤0.20％的化合物II-OH-B以及约≤0.50％的化合物II-OH-C。在另一个实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％，其含有约≤0.10％的化合物II-OH-A、约≤0.10％的化合物II-OH-B以及约≤0.25％的化合物II-OH-C。在一些实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％，其含有约≤0.05％的化合物II-OH-A、约≤0.05％的化合物II-OH-B以及约≤0.15％的化合物II-OH-C。在一些实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％或>97.0％，其含有约≤0.01％的化合物II-OH-A和约≤0.01％的化合物II-OH-B中的一种或两种，并且任选地还包含约≤0.10％的化合物II-OH-C。在一些实施方案中，在所公开的如本文所述合成化合物II-OH的方法之后，化合物II-OH的纯度为约≥95.0％至约≤96.0％或>97.0％，其含有约≤0.01％的化合物II-OH-A、约≤0.01％的化合物II-OH-B以及约≤0.10％的化合物II-OH-C。

[0190] 化合物I的制备

[0191] 用于制备化合物I和随后化合物I-MsOH的先前方法对最终产物中化合物II-OH(原料)的存在提出了挑战。据发现，化合物II-OH的形成取决于反应的若干步骤或特征。首先，形成酰氯化合物II-Cl(化合物II，其中R_1＝Cl)。其次，反应的溶剂选择影响所产生的化合物II-OH的量。第三，关于盐形成步骤。本文所述的所公开方法解决了这些挑战，并描述了显著减少化合物II-OH形成的方案。

[0192] 在一些实施方案中，化合物I通过化合物II与化合物III之间的反应合成。在一些实施方案中，化合物II-OH与氯化试剂反应以形成化合物II-Cl。在一些实施方案中，化合物II-Cl与化合物III反应以产生化合物I。

[0193] 在一些实施方案中，将化合物II-OH溶解于溶剂中，并添加氯化试剂以得到化合物II-Cl。在一些实施方案中，所用的溶剂包括但不限于四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)、二乙醚和二氯甲烷(DCM)。在一个实施方案中，溶剂是二氯甲烷。

[0194] 先前的方法使用THF作为用于酰氯形成的溶剂并添加DMF。据发现，当DCM用作酰氯形成的溶剂时，化合物II-OH的形成可以最小化。

[0195] 在添加氯化试剂之前，将含有化合物II-OH的溶液冷却至低于环境温度。在一些实施方案中，将含有化合物II-OH的溶液冷却至约10℃至约15℃。在一些实施方案中，在约10分钟至约30分钟内添加氯化试剂，同时将溶液的温度保持低于环境温度。在一些实施方案中，将混合物保持在约10℃至约15℃并搅拌约2小时至约4小时，然后冷却至约0℃或更低。在一个实施方案中，搅拌反应，直至HPLC分析表明存在≤3.0％的化合物II-OH。

[0196] 氯化试剂的非限制性实例包括亚硫酰氯、三氯化磷、五氯化磷、三氯氧化磷、草酰氯、光气等或它们的组合。在一个实施方案中，氯化试剂是亚硫酰氯。在另一个实施方案中，氯化试剂相对于化合物II-OH以约1.0当量至约2.0当量使用。在一个实施方案中，氯化试剂相对于化合物II-OH以约1.0当量至约1.1当量使用。在另一个实施方案中，氯化试剂与化合物II-OH的比率为约1:1。

[0197] 在单独的反应容器中，将化合物III溶解于含有碱的溶剂中。向化合物III和碱的溶液中，缓慢添加化合物II-Cl的溶液。在一些实施方案中，用于溶解化合物III的溶剂可以是四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二乙醚、二氯甲烷以及它们的混合物。在一个实施方案中，溶剂是二氯甲烷。在一些实施方案中，在添加化合物III之前，将反应冷却至约0℃。在一个实施方案中，在添加化合物III之后，将反应在约0℃下保持约3小时至约7小时，直至HPLC分析表明存在≤0.5％的化合物II-Cl。在另一个实施方案中，化合物III相对于化合物II-OH以约1.0当量至约1.2当量使用。

[0198] 在一些实施方案中，碱以约1当量至约4当量使用。碱的非限制性实例包括碱金属碳酸盐(碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等)、碱金属碳酸氢盐(碳酸氢钾、碳酸氢钠等)、碱金属乙酸盐(乙酸钾、乙酸钠等)、碱金属磷酸盐(磷酸钾、磷酸钠等)、碱金属氟化物(氟化钾、氟化铯等)、碱金属醇盐(叔丁醇钾、叔丁醇钠等)、碱金属氢氧化物(氢氧化钾、氢氧化钠等)，以及有机碱如烷基胺(三乙胺、二异丙胺、二异丙基乙胺等)、吡啶类(吡啶、二甲氨基吡啶等)、环胺(吗啉、4-甲基吗啉等)，以及它们的组合。在一个实施方案中，碱是吡啶。在一些实施方案中，吡啶与化合物II-Cl反应以形成吡啶-HCl盐，并且可能需要充分搅拌以防止盐的聚集。

[0199] 在一个实施方案中，在表明化合物II-Cl转化为化合物I后，酸化反应混合物。在一些实施方案中，使用柠檬酸溶液酸化含有粗化合物I的反应混合物。在一个实施方案中，柠檬酸相对于化合物II-OH以约10份水中的约1.5当量至约2.0当量使用，并且在约30分钟至约1小时内添加。在一个实施方案中，将冷却的柠檬酸水溶液添加到冷却的反应混合物中，同时将内部温度保持在约0℃。

[0200] 在一些实施方案中，去除挥发性溶剂，从而得到约13份的总体积。在其他实施方案中，向减少体积的反应混合物中添加不同的溶剂(约5份)，并再次减少，从而得到约13份的总体积。在一些实施方案中，使用极性溶剂如乙酸乙酯。在其他实施方案中，在减压下去除溶剂。

[0201] 在一些实施方案中，将由大部分酸性水层组成的减少体积的反应混合物用约10份的极性溶剂如乙酸乙酯萃取。在一些实施方案中，将含有所需产物(化合物I)的有机层用水溶液洗涤数次，例如用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。

[0202] 研究了后处理程序期间化合物I的稳定性。已证实，化合物I在后处理期间对光不是特别敏感，并且透明反应容器或琥珀色反应容器的使用未显示出化合物I向化合物II-OH水解增加。另外，在后处理程序期间，在各种pH和温度下研究化合物I；然而，未发现与化合物I向化合物II-OH的水解增加的相关性。虽然化合物I在后处理期间仍可能水解成化合物II-OH，但酰胺键在后处理条件下相当稳定。

[0203] 据发现，由萃取后处理产生的有机层中的水含量对化合物I(化合物I-MsOH)的盐形成的总收率具有影响。在一些实施方案中，在盐形成期间水的存在增加了化合物I向化合物II-OH的水解，因此严格的干燥过程是理想的。在一些实施方案中，将含有化合物I的有机层用3Å粉末分子筛干燥。在一些实施方案中，将所得浆液在环境温度下搅拌约15小时至约30小时，再通过过滤去除分子筛。将所过滤的分子筛用极性溶剂如乙酸乙酯洗涤。在一些实施方案中，通过滴定测定残余水含量。在一些实施方案中，可以重复使用分子筛的干燥步骤，直至残余水≤2.5％。

[0204] 在一些实施方案中，一旦干燥含有化合物I的有机层并确定基本上不含水，就去除

溶剂，得到约3份的总体积。在一些实施方案中，通过蒸馏去除溶剂。在其他实施方案中，在溶剂减少之前或之后通过HPLC测定溶液，以计算化合物I的存在量。

[0205] 另选地，在一个实施方案中，使用本领域公知的偶联反应条件由化合物II和化合物III合成化合物I，使用的试剂包括但不限于碳化二亚胺、1-羟基苯并三唑、羟基-3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪、N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基-7-氮杂-1H-苯并三唑、2-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铵四氟硼酸盐/六氟磷酸盐、2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铵六氟磷酸盐和/或2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铵六氟磷酸盐、2-丙烷膦酸酐和1,1'-羰基二咪唑。

[0206] 化合物I-MsOH的制备

[0207] 在一些实施方案中，向化合物I的浓缩粗溶液中添加约4份溶剂。在一个实施方案中，所用的溶剂是乙腈。向含有化合物I的溶液中添加甲磺酸(MsOH)。在一些实施方案中，MsOH以单份添加。在其他实施方案中，如通过HPLC测定所测得，MsOH相对于化合物I以约0.9当量至约1.5当量使用。在一个实施方案中，MsOH以约0.97当量至约1.02当量使用。

[0208] 在一些实施方案中，用另外的溶剂如乙腈或乙酸乙酯将MsOH洗涤到含有化合物I和MsOH的溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌约30分钟至约1小时。据发现，过量的MsOH通过水解化合物I的酰胺键而对化合物II-OH的形成具有不利影响，因此化合物I的准确测定对于确定存在的化合物I的确切量和在盐形成期间实现1:1的化学计量比所需的MsOH的确切量非常关键。在一个实施方案中，化合物I和MsOH以1:1的比率使用以使酰胺键水解最小化。

[0209] 在一个实施方案中，在将化合物I转化为化合物I-MsOH的步骤中使用的溶剂不含醇溶剂。据发现，反应中残余水平的醇溶剂(例如，甲醇、乙醇等)导致化合物I-MsOH被甲磺酸酯污染。所得的这些甲磺酸酯是已知的诱变剂。

[0210] 在一些实施方案中，在结晶之前，将反应混合物用盐水洗涤并使用3Å分子筛干燥。在一些情况下，确定反应混合物中存在的少量水可以防止发生结晶和/或导致化合物I-MsOH的收率较低。不希望受任何理论的束缚，导致具有较高水含量的体系的较低收率是由于较高的水解速率而得到化合物II-OH，其在研究中在较高浓度的母液中以较高的水含量存在。

[0211] 在一些实施方案中，为了从反应混合物中结晶化合物I-MsOH，使用化合物I-MsOH的纯样品作为晶种。在一些实施方案中，在有或没有接种的情况下，将溶液在环境温度下搅拌约6小时至约10小时。另外，在一些实施方案中，将溶液在约0℃下搅拌约6小时至约10小时。在一些实施方案中，通过过滤收集沉淀的晶体。在一些实施方案中，用冷溶剂如乙酸乙酯洗涤晶体，获得粗化合物I-MsOH。

[0212] 在一些实施方案中，使用热重结晶技术进一步纯化化合物I-MsOH的粗晶体。在一些实施方案中，将化合物I-MsOH的晶体在升高的温度下溶解于溶剂(约10份)中。在其他实施方案中，将化合物I-MsOH的晶体在约70℃下溶解于乙腈中。在约1小时的时间段内，将化合物I-MsOH的热溶液缓慢冷却至约50℃至约55℃。在一些实施方案中，在约50℃至约55℃下，用化合物I-MsOH的纯样品对化合物I-MsOH的溶液接种。在一些实施方案中，在有或没有接种的情况下，将溶液在约50℃至约55℃下搅拌约4小时至约8小时。在一些实施方案中，将热溶液在约1小时内冷却至环境温度，并在环境温度下搅拌约6小时至约10小时。在一个实

施方案中，化合物I-MsOH从乙腈的热重结晶减少了污染，包括甲磺酸酯。

[0213] 在一些实施方案中，通过过滤收集沉淀的化合物I-MsOH晶体。在其他实施方案中，用乙腈洗涤过滤的化合物I-MsOH晶体。在一个实施方案中，用冷乙腈洗涤过滤的化合物I-MsOH晶体。通过滴定和HPLC测定晶体的纯度。如果需要，可以重复热重结晶，直至获得所需的纯度。在一些实施方案中，将化合物I-MsOH的过滤晶体在减压下干燥。在其他实施方案中，通过粉末研磨机和喷射研磨机等将干燥的晶体进一步磨成粉。

[0214] 在显微镜下对化合物I-MsOH晶体的研究表明，晶体表面随时间推移变得油腻，这被认为是晶体表面水解的结果。据发现，乙腈是使化合物II-OH比化合物I-MsOH更易溶的溶剂。因此，在重结晶后，用乙腈洗涤过滤的晶体是有益的。由于化合物I-MsOH在一定程度上也可溶于乙腈，在一些实施方案中，应使用冷乙腈洗涤晶体，并且洗涤的体积和频率应限制为约2份体积至约3份体积，约两次。

[0215] 化合物I或化合物I-MsOH的水解在存在水或酸的情况下易受影响。在一些实施方案中，在化合物I-MsOH的纯化步骤之前和期间，反应混合物应基本上不含水。在其他实施方案中，在化合物I-MsOH的纯化步骤之前和期间，反应混合物应基本上不含水性酸溶液。在一些实施方案中，应在化合物I-MsOH的盐形成和纯化步骤中保持温和搅拌。

[0216] 在一些实施方案中，在反应中用于获得化合物I或化合物I-MsOH的化合物III是光学纯的。在这种情况下，将产生光学纯的化合物I或光学纯的化合物I-MsOH。在一个实施方案中，化合物III是(S)-化合物III。在另一个实施方案中，化合物I-MsOH是(S)-化合物I-MsOH。

[0217] 在一些实施方案中，本发明所公开的合成化合物II-OH的方法及其随后在本发明所公开的合成化合物I-MsOH的方法中的使用产生高度纯的化合物I-MsOH，其基本上不含化合物I-MsOH-A、I-MsOH-B、I-MsOH-C、I-MsOH-D、I-MsOH-E、I-MsOH-F、I-MsOH-G、II-OH、III、VI、VII、VIII、IX和由MsOH得到的甲磺酸酯。在一些实施方案中，本文公开的例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将得到>96％的纯度。在其他实施方案中，本文公开的例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将得到>97％的纯度。在一个实施方案中，本文公开的例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将得到>98％的纯度。在另一个实施方案中，本文公开的例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将得到>99％的纯度。

[0218] 在一些实施方案中，本发明所公开的合成化合物II-OH的合成方法及其随后在本发明所公开的合成化合物I-MsOH的方法中的使用产生高度纯的(S)-化合物I-MsOH，其基本上不含(R)-化合物I-MsOH、(I-MsOH-A、I-MsOH-B、I-MsOH-C、I-MsOH-D、I-MsOH-E、I-MsOH-F、I-MsOH-G)的R或S型式、II-OH、III、VI、VII、VIII、IX和由MsOH得到的甲磺酸酯。在一些实施方案中，本文公开的例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将得到>96％的纯度。在其他实施方案中，本文公开的例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将得到>97％的纯度。在一个实施方案中，本文公开的例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将得到>98％的纯度。在另一个实施方案中，本文公开的例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将得到>99％的纯度。

[0219] 在其他实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.2％的每种杂质，所述杂质包括化合物I-MsOH-A、I-MsOH-B、I-MsOH-C、I-MsOH-F、I-MsOH-G、VII、VIII和IX。在其他实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤

1.0%、≤0.8%、≤0.6%或≤0.4%的每种杂质，所述杂质包括I-MsOH-D和化合物II-OH。在其他实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤1,500ppm的化合物III。在另一个实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.3%的每种杂质，所述杂质包括化合物I-MsOH-C、I-MsOH-E和I-MsOH-F。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.002%(20ppm)的由MsOH得到的甲磺酸酯。在一些实施方案中，对于150mg剂量，化合物I-MsOH含有≤0.002%(20ppm)甲磺酸酯。在一些实施方案中，对于150mg剂量，化合物I-MsOH含有≤15ppm甲磺酸酯。在一个实施方案中，对于150mg剂量，化合物I-MsOH含有≤0.001%(10ppm)甲磺酸酯。

[0220] 在其他实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.3%的每种杂质，所述杂质包括化合物I-MsOH-A、I-MsOH-B、I-MsOH-C、I-MsOH-F、I-MsOH-G、VII、VIII和IX。在其他实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.5%的每种杂质，所述杂质包括I-MsOH-D和化合物II-OH。在其他实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤1,000ppm的化合物III。在另一个实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.15%的每种杂质，所述杂质包括化合物I-MsOH-C、I-MsOH-E、I-MsOH-F、VII、VIII和IX。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.001%(10ppm)的由MsOH得到的甲磺酸酯。

[0221] 在其他实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.05%的每种杂质，所述杂质包括化合物I-MsOH-A、I-MsOH-B、I-MsOH-C、I-MsOH-F、I-MsOH-G、VII、VIII和IX。在其他实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.30%的每种杂质，所述杂质包括化合物I-MsOH-D和化合物II-OH。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.1%的每种杂质，所述杂质包括I-MsOH-A、I-MsOH-B、I-MsOH-C、I-MsOH-F、I-MsOH-G、VII、VIII和IX。在其他实施方案中，例如通过所公开的方法合成的化合物I-MsOH将含有≤0.15%的每种杂质，所述杂质包括化合物I-MsOH-D和化合物II-OH。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤1.0%的(R)-化合物I-MsOH。在另一个实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤0.5%的(R)-化合物I-MsOH。在一个实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤0.25%的(R)-化合物I-MsOH。在一个实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤0.20%的(R)-化合物I-MsOH。

[0222] 在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过美国药典(USP)<921>方法1C测得的≤5.0%w/w的水含量。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<921>方法1C测得的≤2.5%w/w的水含量。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<921>方法1C测得的≤2.0%w/w的水含量。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<921>方法1C测得的≤1.0%w/w的水含量。

[0223] 在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤20%w/w的甲磺酸。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤15%w/w的甲磺酸。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤13%w/w的甲磺酸。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化

合物I-MsOH将含有介于约5％w/w至约15％w/w之间的甲磺酸。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有介于约11％w/w至约13％w/w之间的甲磺酸。

[0224] 在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤500ppm乙腈作为残余溶剂。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤425ppm乙腈作为残余溶剂。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤410ppm乙腈作为残余溶剂。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤350ppm乙腈作为残余溶剂。

[0225] 在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤7500ppm乙酸乙酯作为残余溶剂。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤5000ppm乙酸乙酯作为残余溶剂。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤4000ppm乙酸乙酯作为残余溶剂。

[0226] 在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤300ppm吡啶作为残余溶剂。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤200ppm吡啶作为残余溶剂。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤100ppm吡啶作为残余溶剂。

[0227] 在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤750ppm二氯甲烷作为残余溶剂。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤600ppm二氯甲烷作为残余溶剂。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有≤500ppm二氯甲烷作为残余溶剂。

[0228] 在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤1.0ppm的镉元素杂质和/或≤1.0ppm的铅。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤0.5ppm的镉元素杂质和/或≤0.5ppm的铅。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤0.25ppm的镉元素杂质和/或≤0.25ppm的铅。

[0229] 在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤2.0ppm的砷元素杂质。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤1.5ppm的砷元素杂质。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤1.0ppm的砷元素杂质。

[0230] 在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤10.0ppm的汞元素杂质和/或≤10.0ppm的钴。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤5.0ppm的汞元素杂质和/或≤5.0ppm的钴。在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤3.0ppm的汞元素杂质和/或≤2.5ppm的钴。在一个实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤2.0ppm的汞元素杂质。在一个实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤2.0ppm的钴元素杂质。

[0231] 在一些实施方案中，例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤20.0ppm的钒元素杂质和/或≤20.0ppm的钯。在一些实施方案中，例如

通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤10.0ppm的钒元素杂质和/或≤10.0ppm的钯。在一些实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤5.0ppm的钒元素杂质和/或≤5.0ppm的钯。

[0232] 在一些实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤30.0ppm的镍元素杂质。在一些实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤20.0ppm的镍元素杂质。在一些实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤10.0ppm的镍元素杂质。

[0233] 在一些实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤1500ppm的铬元素杂质。在一些实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤1250ppm的铬元素杂质。在一些实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤1100ppm的铬元素杂质。在一个实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤1000ppm的铬元素杂质。

[0234] 在一些实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤500ppm的钼元素杂质。在一些实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤300ppm的钼元素杂质。在一个实施方案中,例如通过所公开的方法合成的(S)-化合物I-MsOH将含有如通过USP<232>测得的≤250ppm的钼元素杂质。

[0235] 实施例

[0236] 除非另有说明,否则使用标准HPLC分析评估化合物的纯度。例如,将尺寸为4.6cm×150cm,5微米的CAPCELL PAK® C18柱(Shisedo)与PDA 290nm检测器结合使用。柱温设定为40℃,两个流动相为A:100%0.05M NH_4OAc水溶液和B:100%乙腈。流速设定为1.0mL/min,每个样品的运行时间为约45-60分钟。注射体积为10μL。在另一个系统中,Clark仪器与PDA 293nm检测器结合使用。注射体积为20μL,每个样品的运行时间为120分钟。

[0237] 实施例1:用$Pd(PPh_3)_4$体系优化Suzuki偶联

[0238] 表1描述了在化合物IV和化合物V-OMe之间使用$Pd(PPh_3)_4$催化剂体系进行的Suzuki偶联反应的优化结果。表1中所示的反应使用溶剂中的化合物IV(5g,1当量)、化合物V-OMe(2当量)和碱(6.3当量)(相对于化合物IV的体积/重量比)并加热回流。该系列实验表明,改变反应条件不会导致在使用$Pd(PPh_3)_4$体系时杂质化合物VIII的一些减少,但在大多数条件下观察到停止或不能重结晶产物。

[0239] 表1

[0240]

实施例#	催化剂	碱 溶剂(比率)	注释
1	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0/8.0mol%	K_3PO_4 THF:水 (25:8)	3h：50%转化率 6h：75%转化率 **化合物 VIII**：0.25%
2	$Pd(PPh_3)_4$ 2.0mol%	K_3PO_4 THF:水 (25:8)	4h：65%转化率 **化合物 VIII**：0.135%
3	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0/8.0mol%	K_3PO_4 THF:水 (25:8)	格氏反应回流 27h 4h：64%转化率 **化合物 VIII**：0.22%
4	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0/8.0mol%	K_3PO_4 THF:水 (25:8)	使用 1 当量硼酸酯 8h：50%转化率 **化合物 VIII**：0.11%
5	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0/8.0mol%	K_3PO_4 THF:水 (25:8)	在 45℃下代替回流 27h： 100%转化率 **化合物 VIII**：0.15%
6	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 10.0/40.0mol%	K_3PO_4 THF:水 (25:8)	4h：100%转化率 **化合物 VIII**：0.04% 研磨不能产生晶体

[0241] 实施例2:用Pd催化剂体系优化Suzuki偶联

[0242] 表2概述了在化合物IV和化合物V-OMe之间使用$Pd(PPh_3)_4$催化剂体系进行的Suzuki偶联反应的优化结果。表2中所示的反应使用溶剂中的化合物IV(5g,1当量)、化合物V-OMe(2当量)和碱(6.3当量)(相对于化合物IV的体积/重量比)并加热回流。根据表2的结果,$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$体系使用明显较少的催化剂、明显较少的膦配体,并且通常总是在2小时内完成,未观察到停止,即使没有脱气。当与初始$Pd(PPh_3)_4$催化剂体系相比时,$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$催化剂体系以增加的收率和增加的纯度(>99%)产生化合物II-OH。另外,这一系列实验还表明,与$Pd(PPh_3)_4$体系相比,改变反应条件不会导致杂质化合物VIII的显著减少。

[0243] 表2

[0244]

实施例#	催化剂	碱 溶剂(比率)	注释
1	$Pd(OAc)_2$ 10.0mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	27h：17%转化率 **化合物 VIII**：0.15%
2	$Pd(dba)_2/PtBu_3$ 2.0/8.0mol%	K_3PO_4 THF:水 (25:8)	4h：100%转化率 **化合物 VIII**：0.15% 研磨不能产生晶体
3	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ 2.0/8.0mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	2h：100%转化率 **化合物 VIII**：0.08% **化合物 II-OH**[2]>99%纯度
4	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ 2.0/8.0mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	1h：100%转化率 **化合物 VIII**：0.06% **化合物 II-OH**[2]>99%纯度
5	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ 1.0/2.0mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	100%转化率 **化合物 VIII**：0.15% **化合物 II-OH**[2]>99%纯度
6	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ 0.5/1.0mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	1.5h：100%转化率 **化合物 VIII**：0.13% **化合物 II-OH**[2]>99%纯度
7	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ 0.25/0.5mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	2h：100%转化率 **化合物 VIII**：0.17%，0.38%[1] **化合物 II-OH**[2]>99%纯度
8	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ 0.25/0.5mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	*反应脱气 4h* 2h：100%转化率 **化合物 VIII**：0.28% **化合物 II-OH**[2]>99%纯度
9	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ 0.25/0.5mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	*反应未脱气* 2h：100%转化率 **化合物 VIII**：0.29% **化合物 II-OH**[2]>99%纯度

[0245]

[0246] [1]显示两个不同试验的结果。[2]化合物II-OH经过研磨。

[0247] 实施例3:化合物II-OH的合成,采用重结晶

[0248] 将无水四氢呋喃(THF,9份)添加到镁(0.185kg,2.15当量)中并将溶液搅拌1小时。通过蒸馏去除THF,直至溶液的总体积为约3份。为此,添加纯化合物VI(0.775kg,0.4当量),

将溶液加热至约66℃并保持2小时。将反应冷却至约55℃并添加另外的无水THF(5份)。在1小时内向热溶液中添加纯化合物VI(1.163kg,1.6当量),并将混合物在约55℃下搅拌约4小时以形成格氏试剂。HPLC分析表明剩余少于约1％的化合物VI后,将反应混合物冷却至约-25℃。在2小时内向冷却的反应混合物中分批添加纯三甲氧基硼烷(0.739kg,2.0当量)。将所得混合物在-25℃下搅拌1小时,然后升温至约20℃并搅拌1小时,得到化合物V-OMe。

[0249] 在1小时内向含有化合物V-OMe的反应混合物中分批添加碳酸钾(3.06kg,6.25当量)的水(5.5份)溶液。将双相溶液用氮气脱气1小时,然后添加乙酸钯(0.002kg,0.0025当量)和三邻甲苯基膦(0.0054kg,0.0050当量),同时继续脱气。随后,添加化合物IV(1.200kg,1.0当量),同时继续脱气。将所得反应混合物在65℃或65℃以下搅拌4小时或直至HPLC分析表明剩余≤2％化合物IV。一旦认为反应完成,将其冷却至环境温度。

[0250] 用盐酸水溶液酸化反应混合物,直至pH调节至约2.0-3.0。酸化后,分离各层,用甲苯(10份)萃取水层。将合并的有机层蒸馏至约6.5份体积,然后添加Celite®(0.6w/w,0.720kg)和Draco KBG(0.3w/w,0.360kg,炭)并在约20℃下搅拌3小时。通过过滤去除炭和Celite®,减压浓缩滤液,得到约3份体积。

[0251] 向减少的溶液中添加异丙醇(5份),并将混合物再次浓缩至3份体积。在1小时内向所得油状物中分批添加庚烷(12份)。将所得悬浮液在约20℃下搅拌6小时,通过过滤收集晶体。

[0252] 然后在70℃下,将通过过滤收集的粗晶体溶解于乙酸乙酯(0.4份)和异丙醇(3.6份)中。每1小时将溶液的温度降低10℃,直至温度达到20℃。将溶液在20℃下搅拌4小时,通过过滤收集晶体并用庚烷洗涤。干燥化合物II-OH,得到0.938kg黄色固体(58.5％收率,99.42％纯度)。

[0253] HPLC纯度法:

[0254] 柱:CAPCELL PAK®C18,Shisedo,4.6x150cm,5微米

[0255] 检测器波长:PDA 290nm

[0256] 柱温:40℃

[0257] 流动相:A:100％0.05M NH_4OAc水溶液

[0258] B:100％ACN

[0259] 流速:1.0mL/min

[0260] 运行时间:45分钟

[0261] 注射体积:10μL

[0262] 梯度表:

[0263]

时间(min)	A％	B％
0	90	10
5	90	10
8	10	90
10	10	90
11.01	90	10
20	90	10

[0264] 化合物VI＝8.3分钟

[0265] 化合物V＝2.3-2.6分钟(混合物中的三种物质:化合物V-(OMe)2、化合物V-(OMe)(Ar_1)和化合物V-(Ar_1)(Ar_2))

[0266] 化合物IV＝3.0分钟

[0267] 化合物II-OH＝8.3分钟;纯度＝99.42％。

[0268] 实施例4:化合物II-OH的合成,采用原位生成的化合物V对比结晶的分离的化合物V-OH

[0269] 在1小时内,向含有下列物质的反应混合物中分批添加碳酸钾(3.03g,6.25当量)的水(5.5份)溶液:a)2.0当量化合物V-OMe的原位溶液,或b)2.0当量化合物V-OH在水/THF中的溶液,其通过将分离的结晶化合物V-OH溶解于水/THF中而制备。将双相溶液用氮气脱气1小时,然后添加乙酸钯(0.002g,0.0025当量)和三邻甲苯基膦(0.0045g,0.0050当量),同时继续脱气。随后,添加化合物IV(1.00g,1.0当量),同时继续脱气。将所得反应混合物在65℃或65℃以下搅拌4小时或直至HPLC分析表明剩余≤2％化合物IV。一旦认为反应完成,将其冷却至环境温度。

[0270] 用盐酸水溶液酸化反应混合物,直至pH调节至约2.0-3.0。酸化后,分离各层,用甲苯(10份)萃取水层。将合并的有机层蒸馏至约6.5份体积,然后添加Celite®(0.6w/w,0.600kg)和Draco KBG(0.3w/w,0.300g,炭)并在约20℃下搅拌3小时。过滤去除炭和Celite®,减压浓缩滤液,得到约3份体积。

[0271] 向体积减少的溶液中添加异丙醇(5份),并将混合物再次浓缩至3份体积。在1小时内向所得油状物中分批添加庚烷(12份)。将所得悬浮液在约20℃下搅拌6小时,过滤收集晶体。干燥化合物II-OH,得到黄色固体(表3示出收率、纯度和相关物质)。使用实施例3中的HPLC条件评估表3所示的纯度。

[0272] 表3

[0273]

条件	原位生成化合物 V-OMe	结晶的、分离的化合物 V-OH
化合物 II-OH 收率(%)	70	67
通过 HPLC 分析产物		
化合物 IV-OH (面积%)	0.01	0.00
化合物 II-OH-A (面积%)	0.07	0.00
化合物 II-OH-B (面积%)	0.05	0.00
化合物 II-OH (面积%)	99.21	99.71
化合物 II-OH-C (面积%)	0.16	0.06
化合物 VIII (面积%)	0.10	0.00

[0274] 表3表明,使用结晶的、分离的化合物V-OH与化合物IV反应减少了杂质,即化合物IV-OH、化合物II-OH-A、化合物II-OH-B、化合物II-OH-C和化合物VIII。具体地讲,化合物

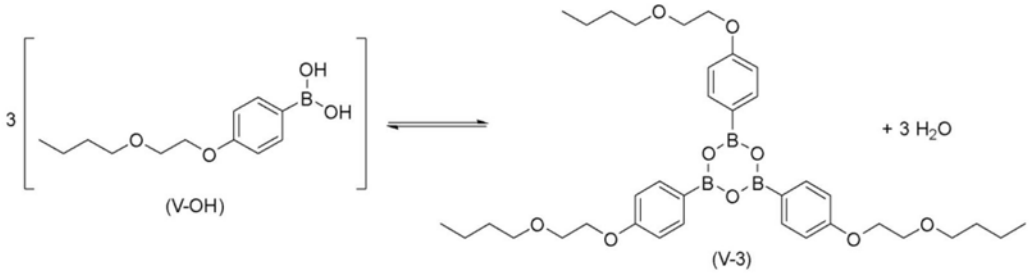
IV-OH、化合物II-OH、化合物OH-B和化合物VIII的存在降低到可检测范围以下。此外，化合物II-OH-C的存在也从0.16％显著降低至0.06％。

[0275] 先前的合成利用化合物V-OMe的原位溶液与化合物IV反应以制备化合物II-OH。该反应产生化合物IV-OH、化合物II-OH-A、化合物II-OH-B、化合物II-OH-C和/或化合物VIII的杂质，这些杂质非常难以消除并且需要多次重结晶纯化，才能得到满足杂质标准的化合物II-OH。参见例如WO 2016/105527，该出版物的内容以引用方式整体并入本文以用于所有预期目的。

[0276] 因此，通过用由结晶和分离的化合物V-OH制备的溶液代替化合物V-OMe的原位溶液，显著减少了化合物V-OH的纯化过程。在一些实施方案中，当使用结晶和分离的化合物V-OH与化合物IV反应时，仅需要一个纯化步骤。在一个实施方案中，当由结晶和分离的化合物V-OH与化合物IV反应制备时，化合物II-OH的纯度当与由化合物V-OMe的原位溶液与化合物IV反应制备的化合物II-OH的纯度相比时更高。

[0277] 在一个实施方案中，由结晶的分离的化合物V-OH制备的化合物II-OH具有约≤0.01％的化合物II-OH-A、约≤0.01％的化合物II-OH-B和/或约≤0.10％的化合物II-OH-C。在另一个实施方案中，由结晶的分离的化合物V-OH制备的化合物II-OH具有约≤0.01％的化合物II-OH-A、约≤0.01％的化合物II-OH-B和约≤0.10％的化合物II-OH-C。

[0278] 实施例5：化合物V-OH和化合物V-3

[0279] 

[0280] 在较高温度下长时间干燥化合物V-OH期间形成化合物V-3，导致水分丧失。当对化合物V-OH进行干燥以实现低于约0.5％的干燥失重(LOD)时，观察到化合物V-3形成。如图2所示，化合物V-3(上方谱图)的特征在于8.1-8.2ppm区域的^{1}H NMR双峰，而化合物V-OH(下方谱图)的特征在于7.8-7.6ppm区域的^{1}H NMR双峰。图3示出图2的^{1}H NMR谱图的芳族区域。当将D_2O添加化合物V-3的^{1}H NMR样品中时，观察到在存在水的情况下化合物V-3向化合物V-OH的转化(图2，中间谱图)。

[0281] 如上所述，化合物V-3在水性条件下容易转化为化合物V-OH，因此，在一个实施方案中，化合物V-3和化合物V-OH可以互换使用或作为与化合物IV的反应中的混合物以制备化合物II-OH。在一个实施方案中，当化合物V-3用于与化合物IV反应时，需要约三分之一摩尔当量(与化合物V-OH相比)。

[0282] 实施例6：化合物I-MsOH的合成

[0283] 将化合物II-OH(34.7kg，1.0当量)溶解于二氯甲烷(5份)中并冷却至约10-15℃。在10分钟内分批添加纯亚硫酰氯(10.1kg，1.10当量)，并将混合物在约10-15℃下搅拌3小时。HPLC分析表明剩余≤3％的化合物II-OH后，将反应混合物冷却至0℃。分别制备(S)-化合物III(21.2kg，1.05当量)和吡啶(21.3kg，3.5当量)在二氯甲烷(6份)中的溶液并冷却至0℃。在0℃下，向(S)-化合物III的溶液中缓慢添加酰氯溶液，并搅拌5小时。

[0284] 在HPLC分析显示反应完成后，显示化合物II-Cl为≤0.5％，在30分钟内添加柠檬酸(27.7kg，1.7当量)在水(10份)中的冷却溶液，同时将内部温度保持在0℃。减压去除二氯甲烷至总体积为约13份，然后添加乙酸乙酯(5份)，并在压力下再次将体积减少至约13份。用乙酸乙酯(10份)萃取所得残余物，用碳酸氢钠(41.7kg，6.45当量)的水(10份)溶液洗涤有机层，并重复洗涤。进一步用盐水(10份)洗涤有机层。

[0285] 向所得的有机层中添加3Å粉末分子筛(100％w/w，34.8kg)，将浆液搅拌20小时，然后过滤。用乙酸乙酯(2份)洗涤滤饼。通过HPLC分析含有化合物I的干燥有机层以确定存在量。向该溶液中添加乙腈(4份)，然后一次性添加甲磺酸(6.9kg，1.01当量)。使用乙酸乙酯(1份)转移所有甲磺酸。将混合物在20℃下搅拌约30分钟。

[0286] 然后用(S)-化合物I-MsOH对反应混合物接种，并将混合物在20℃下搅拌8小时。通过过滤收集沉淀的晶体，用冷却的乙酸乙酯(1份)洗涤。在70℃下将粗晶体溶解于乙腈(10份)中，并在1小时内将溶液冷却至50-55℃，并用(S)-化合物I-MsOH接种。将溶液在50-55℃下搅拌6小时，然后在1小时内冷却至20℃，然后搅拌8小时。通过过滤收集沉淀的晶体，用冷却的乙腈(各2.5份)洗涤两次。干燥晶体，得到呈亮黄色固体状的47.72kg(S)-化合物I-MsOH(78％收率，99.10％纯度)。然后通过粉末研磨机和喷射研磨机将干燥的晶体磨成粉，得到最终产物组合物。

[0287] HPLC纯度法：

[0288] 柱:CAPCELL PAK®C18，Shisedo，4.6x150cm，5微米

[0289] 检测器波长:PDA 290nm

[0290] 柱温:40℃

[0291] 流动相:A:100％0.05M NH_4OAc水溶液

[0292] B:100％ACN

[0293] 流速:1.0mL/min

[0294] 运行时间:60分钟

[0295] 注射体积:10μL

[0296] 梯度表：

[0297]

时间(min)	A％	B％
0	55	45
20	55	45
25	95	5
48	95	5
50	55	45
60	55	45
61	55	45
62	55	45

[0298] 化合物II-OH＝18.54min

[0299] 化合物I/化合物I-MsOH＝26.05

[0300] 应当理解，以上描述仅代表例示性实施方案和实施例。为了方便读者，以上描述集

中于所有可能的实施方案的有限数量的代表性实例，这些实例是教导本公开的原理的实例。本说明书并未试图详尽地列举所有可能的变型或甚至所描述的这些变型的组合。可能尚未针对本公开的特定部分提供替代实施方案，或者其他未描述的替代实施方案可能可用于某一部分，不应被视为那些替代实施方案的免责声明。普通技术人员将会知道，许多这些未描述的实施例涉及技术和材料的差异，而不是本公开的原理的应用中的差异。因此，本公开不旨在限于小于所附权利要求中阐述的范围。

[0301] 援引并入

[0302] 本文引用的所有参考文献、文章、出版物、专利、专利公布和专利申请均以引用方式整体并入以用于所有目的。然而，提及本文引用的任何参考文献、文章、出版物、专利、专利公布和专利申请并非也不应被视为承认或任何形式的暗示它们构成有效的现有技术或构成世界上任一国家公知的常识的一部分。

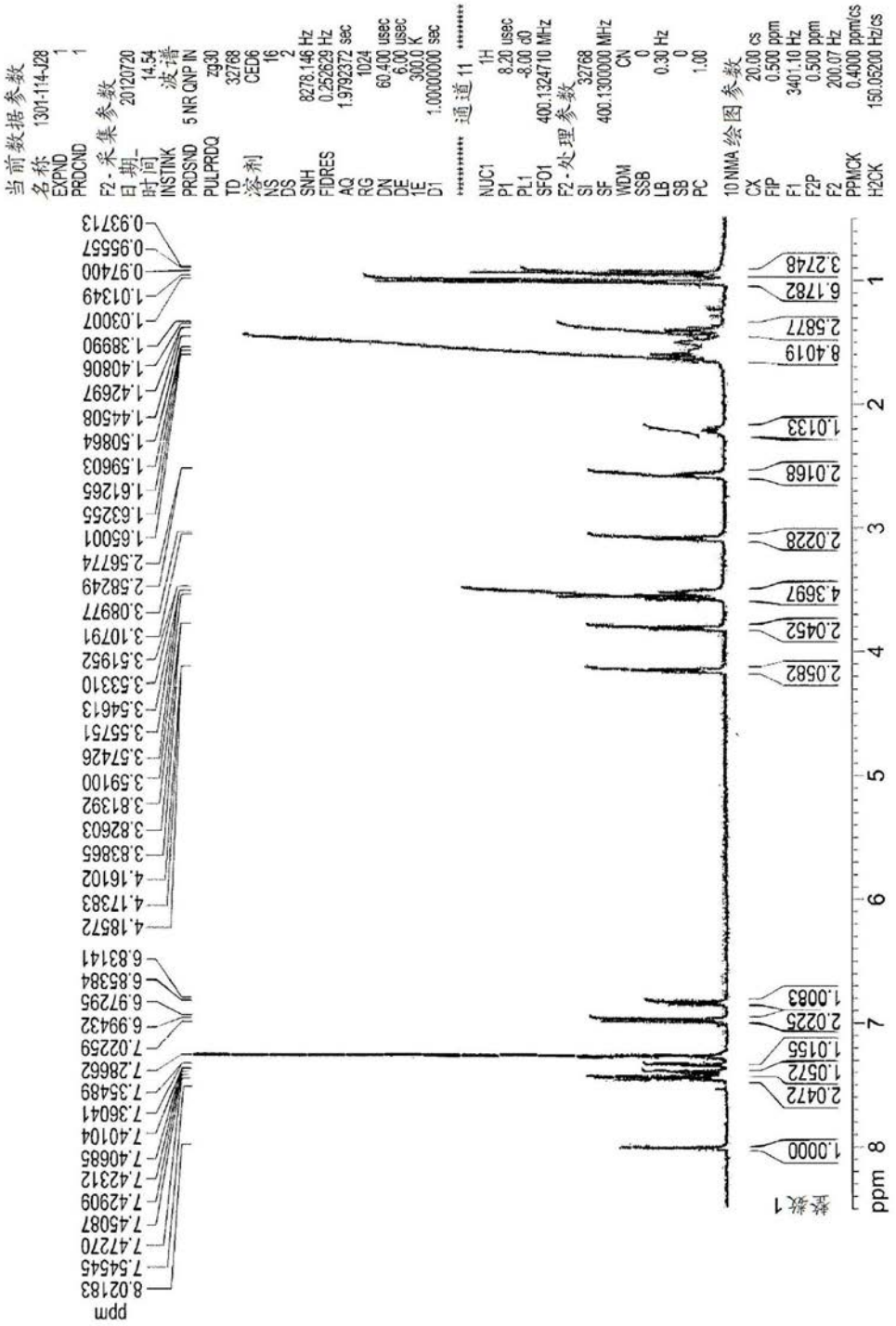

当前数据参数
名称 1301-114-J28
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - 采集参数
日期_ 20120720
时间 14.54
INSTRM 波谱
PRODND 5 NR QNP IN
PULPRDQ zg30
TD 32768
溶剂 CED6
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.97932372 sec
RG 1024
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
通道 11
NUC1 1H
P1 8.20 usec
PL1 -8.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz
F2 - 处理参数
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW CN
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
10 NMA 绘图参数
CX 20.00 cm
FIP 0.500 ppm
F1 3401.10 Hz
F2P 0.500 ppm
F2 200.07 Hz
PPMCM 0.4000 ppm/cm
HZCM 150.05200 Hz/cm
积分 1
1.0000
2.0472
1.0572
1.0155
2.0225
1.0083
6.8314
6.8538
6.9729
6.9943
7.0225
7.2866
7.3548
7.3604
7.4010
7.4068
7.4231
7.4290
7.4508
7.4727
7.5454
8.0218
4.1857
4.1738
4.1610
3.8386
3.8260
3.8139
3.5910
3.5575
3.5461
3.5331
3.5195
3.1079
3.0897
2.5824
2.5674
1.6500
1.6325
1.6126
1.5960
1.5086
1.4450
1.4269
1.4080
1.3899
1.0300
1.0134
0.9740
0.9555
0.9371
3.2748
6.1782
2.5877
8.4019
1.0133
2.0168
2.0228
4.3697
2.0452
2.0582
ppm

图1

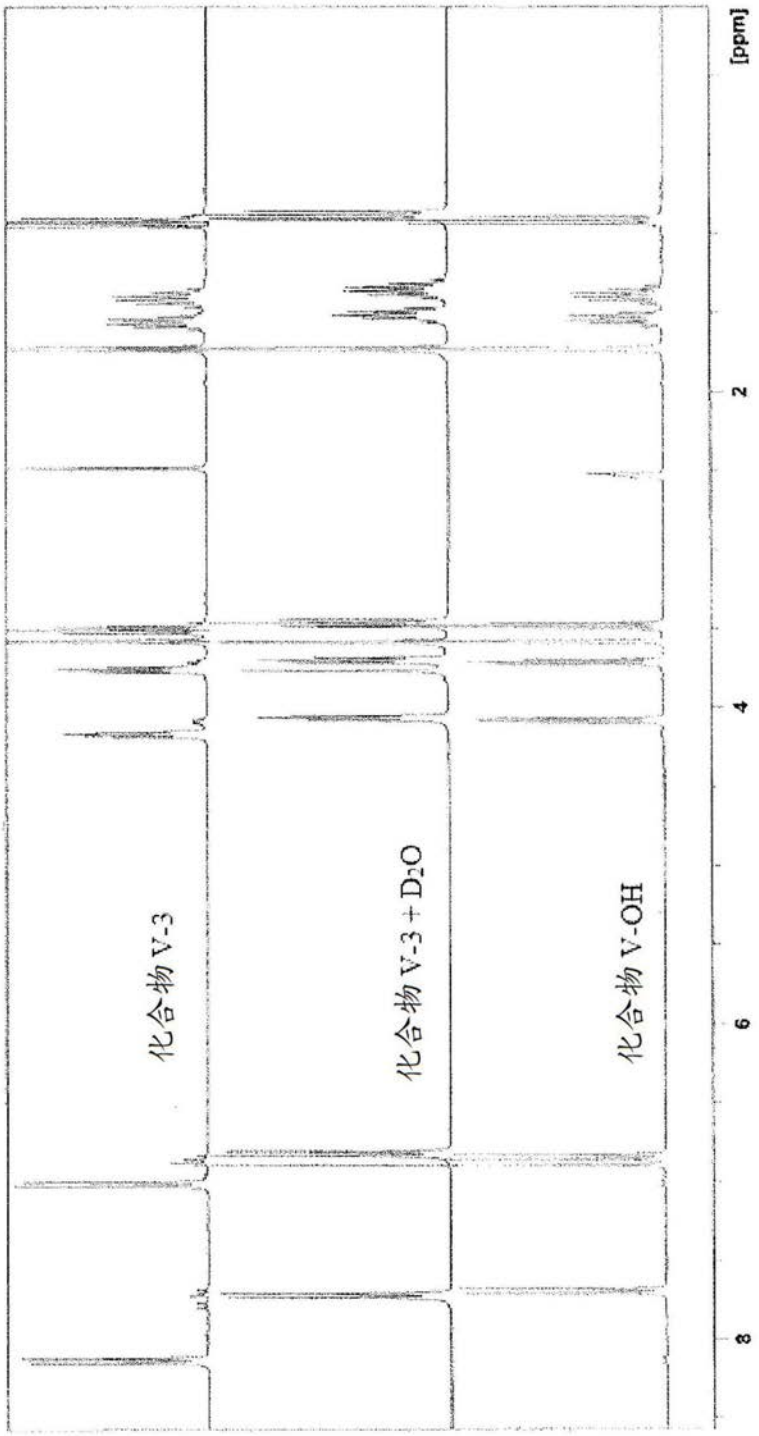


图2

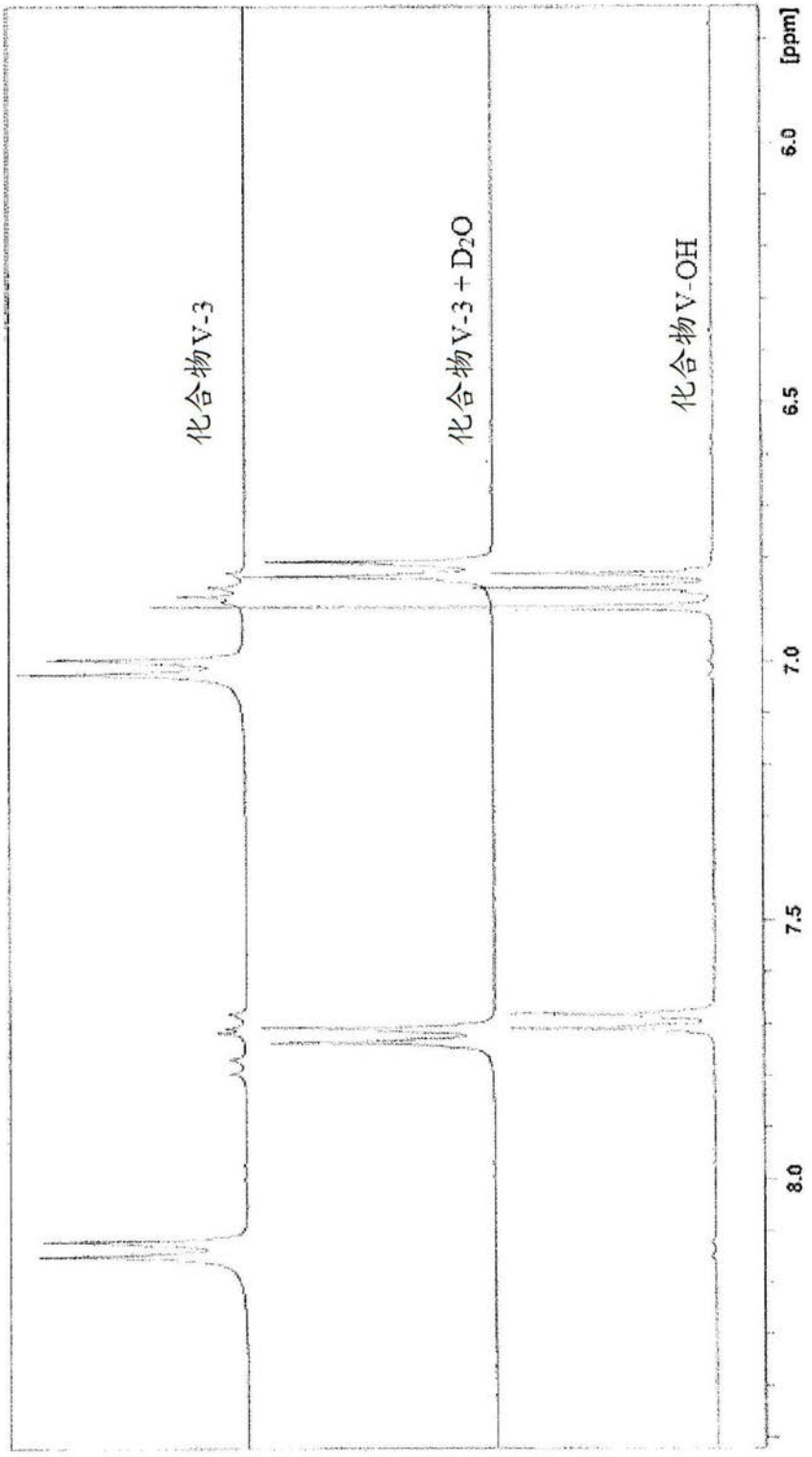


图3