



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104903318 B

(45)授权公告日 2017. 11. 03

(21)申请号 201380070021.4

(22)申请日 2013.12.31

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104903318 A

(43)申请公布日 2015.09.09

(30)优先权数据
61/751993 2013.01.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.07.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/078398 2013.12.31

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/109933 EN 2014.07.17

(73)专利权人 纳幕尔杜邦公司
地址 美国特拉华州威尔明顿

(72)发明人 A.埃-阿瓦

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 邹雪梅 李炳爰

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)

审查员 陈瑶

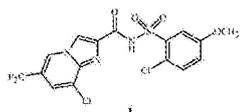
权利要求书2页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

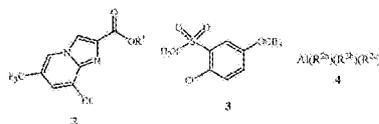
杀线虫磺酰胺的制备

(57)摘要

本发明公开了用于制备式1化合物的方法，所述方法通过在式4

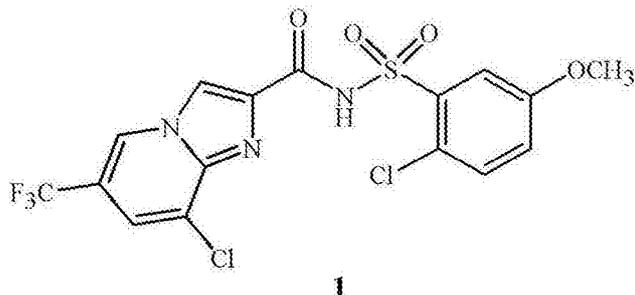


的铝试剂的存在

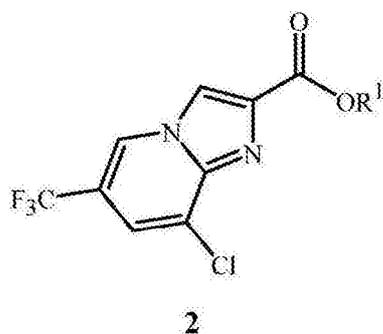


下偶联式2的中间体和式3的中间体，其中R¹、R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}在公开中定义。

1. 用于制备式1的化合物的方法

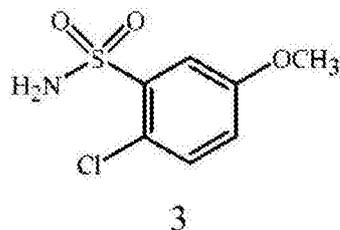


所述方法包括 (A) 在选自由 C_1-C_6 卤代烷、卤代苯和 C_7-C_{10} 芳族烃组成的组中的惰性溶剂的存在下,使式2的化合物与式3的化合物和选自由 $ClAl(CH_2CH_3)_2$ 、 $Cl_2Al(CH_2CH_3)$ 、 $Al(CH_2CH_3)_3$ 、 $Al(CH_3)_3$ 、 $Al[CH_2CH(CH_3)_2]_3$ 和 $HA1[CH_2CH(CH_3)_2]_2$ 组成的组中的铝试剂接触以形成第一反应产物,其中温度在 $20^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 的范围内,



其中

R^1 为 C_1-C_4 烷基



(B) 使所述第一反应产物与 C_1-C_4 烷醇接触以形成第二反应产物,以及 (C) 使所述第二反应产物与水和质子酸接触以提供式1的化合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中 R^1 为 CH_3 或 CH_2CH_3 。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述铝试剂是 $ClAl(CH_2CH_3)_2$ 。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述惰性溶剂选自甲苯、二甲苯、乙苯、异丙基苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,1,1-三氯乙烷、氯苯、1,2-二氯苯和氯代正丁烷。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述惰性溶剂是甲苯。

6. 根据权利要求4所述的方法,其中所述惰性溶剂选自1,2-二氯乙烷、二氯甲烷和氯代正丁烷。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中在步骤(A)中,在惰性溶剂的存在下,式2的所述化合物和式3的所述化合物合并,然后添加所述铝试剂。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中在步骤(B)中,所述 C_1-C_4 烷醇选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇和仲丁醇。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中在步骤(B)中,所述C₁-C₄烷醇是异丙醇。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中在步骤(B)中,所述温度在20℃至80℃的范围内。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中在步骤(C)中,所述质子酸包括选自由乙酸、盐酸、柠檬酸、甲酸和硫酸组成的组中的一种或多种质子酸。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中在步骤(C)中,所述质子酸包括乙酸。

杀线虫磺酰胺的制备

[0001] 本发明涉及用于制备8-氯-N-[(2-氯-5-甲氧基苯基)磺酰基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-酰胺的新型方法。

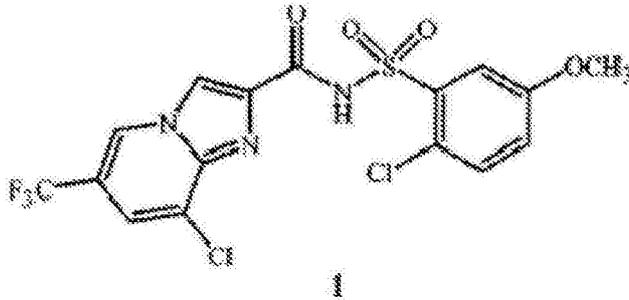
背景技术

[0002] 8-氯-N-[(2-氯-5-甲氧基苯基)磺酰基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-酰胺的制备以及其作为杀线虫剂的用途在PCT专利公布WO 2010/129500中有所描述。然而，持续需要适用于迅速且经济地提供8-氯-N-[(2-氯-5-甲氧基苯基)磺酰基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-酰胺的新型的或改善的方法。

发明内容

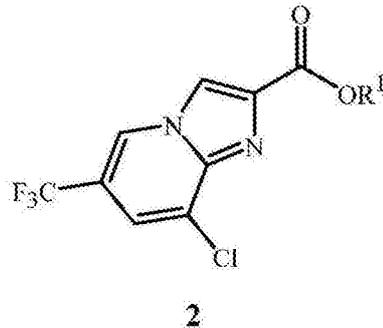
[0003] 本发明提供了用于制备式1的化合物的方法

[0004]



[0005] 该方法包括(A)在惰性溶剂的存在下，使式2的化合物与式3的化合物和至少一种式4的铝试剂接触以形成第一反应产物，

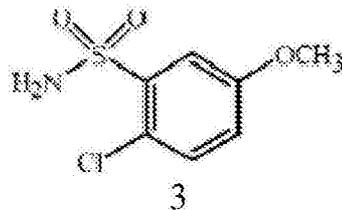
[0006]



[0007] 其中

[0008] R¹为C₁-C₄烷基

[0009]



[0010] Al (R^{2a}) (R^{2b}) (R^{2c})

[0011] 4

[0012] 其中

[0013] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为H、Cl或 C^1 - C^4 烷基，

[0014] (B)使所述第一反应产物与 C_1 - C_4 烷醇接触以形成第二反应产物以及(C)使所述第二反应产物与水 and 质子酸接触以提供式1的化合物。

附图说明

[0015] 图1示出化合物1的多晶型体形式TS、XS和A的Cu(K α 1)-粉末X射线衍射图，该衍射图示出针对 2θ 反射位置(以度计)作图的绝对X射线强度(以数计)。

具体实施方式

[0016] 如本文所用，术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”、“特征在于”或者其任何其它变型旨在涵盖非排他性的包括，以任何明确指示的限定为条件。例如，包含一系列元素的组合物、混合物、工艺、方法、制品、或设备不必仅限于那些元素，而可以包括其它未明确列出的元素，或此类组合物、混合物、工艺、方法、制品、或设备的固有元素。

[0017] 连接短语“由...组成”不包括任何未指定的元素、步骤、或成分。如果是在权利要求中，则除了通常与之相伴随的杂质外，此类短语将权利要求限定为不包括除了所引用的那些物质之外的物质。当短语“由...组成”出现在权利要求主体的条款中，而非紧接前言之后，则其仅限制此条款中示出的元素；其它元素没有被排除在作为整体的权利要求之外。

[0018] 当申请人已经用开放式术语诸如“包含”定义了本发明或其一部分，则应易于理解(除非另外指明)，说明书应被解释为，还使用术语“基本上由...组成”或“由...组成”来描述本发明。

[0019] 此外，除非有相反的确切说明，“或”是指包含性的“或”，而不是指排他性的“或”。例如，以下中任一者均满足条件A或B：A是真的(或存在的)且B是假的(或不存在的)、A是假的(或不存在的)且B是真的(或存在的)、以及A和B都是真的(或存在的)。

[0020] 同样，涉及元素或组分的示例个数(即出现率)的位于本发明元素或组分前的不定冠词“一个”或“一种”旨在是非限制性的。因此，应将“一个”或“一种”理解为包括一个或至少一个，并且元素或组分的词语单数形式也包括复数形式，除非有数字明显意指单数。

[0021] 如本公开中所使用的术语“环境温度”或“室温”是指介于约 18°C 和约 28°C 之间的温度。

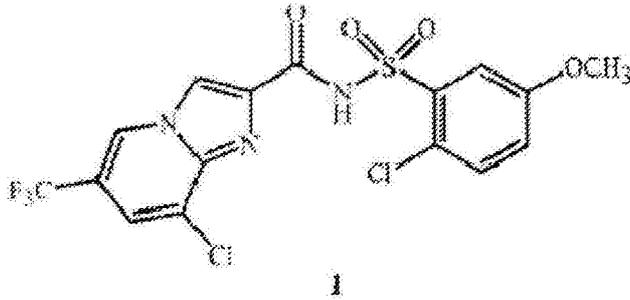
[0022] 术语“多晶型体”是指化合物的特定晶形(即晶格的结构)，其可以固态以多于一种晶形存在。

[0023] 在上述表述中，术语“烷基”包括直链的烷基或支链的烷基，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基或不同的丁基异构体。卤代烷为部分或完全被卤素原子(氟、氯、溴或碘)取代的烷烃。卤代烷的示例包括 CH_2Cl_2 、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 和 CCl_3CH_3 。卤代苯为部分或完全被卤素原子(氟、氯、溴或碘)取代的苯。卤代苯的示例包括氯代苯、1,2-二氯苯和溴代苯。 C_7 - C_{10} 芳香烃为包含一个被烷基基团取代的苯环的化合物。 C_7 - C_{10} 芳香烃的示例为甲苯、二甲苯、乙苯和异丙基苯(异丙苯)。

[0024] 本发明的实施例包括：

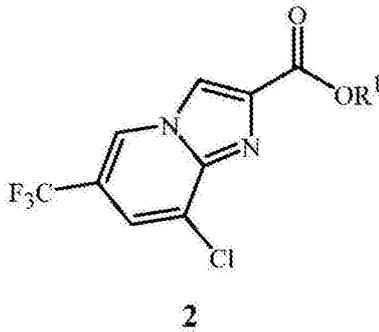
[0025] 实施例P.用于制备式1的化合物的方法

[0026]



[0027] 所述方法包括 (A) 在惰性溶剂的存在下,使式2的化合物与式3的化合物和至少一种式4p的铝试剂接触以形成第一反应产物,

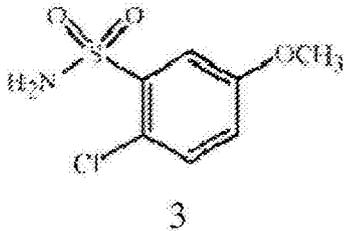
[0028]



[0029] 其中

[0030] R¹为C₁-C₄烷基

[0031]

[0032] Al (R²)₃

[0033] 4p

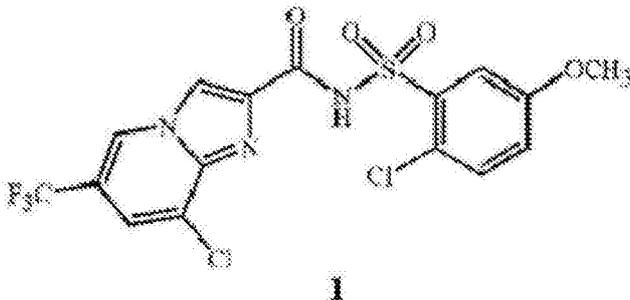
[0034] 其中

[0035] 每个R₂独立地为H、Cl、CH₃、CH₂CH₃、或CH₂CH(CH₃)₂,

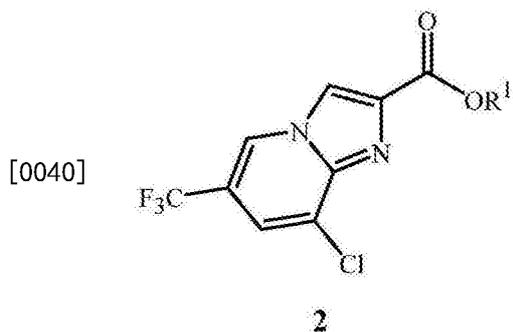
[0036] (B) 使所述第一反应产物与C₁-C₄烷醇接触以形成第二反应产物以及 (C) 使所述第二反应产物与水和质子酸接触以提供式1的化合物。

[0037] 实施例1.用于制备式1的化合物的实施例P的方法或描述于发明内容中的方法

[0038]

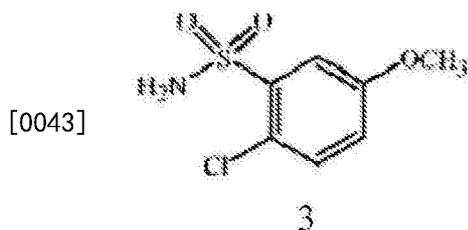


[0039] 所述方法包括 (A) 在惰性溶剂的存在下,使式2的化合物与式3的化合物和至少一种式4的铝试剂接触以形成第一反应产物,



[0041] 其中

[0042] R¹为C₁-C₄烷基



[0044] Al (R^{2a}) (R^{2b}) (R^{2c})

[0045] 4

[0046] 其中

[0047] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自独立地为H、Cl或C₁-C₄烷基，

[0048] (B) 使所述第一反应产物与C₁-C₄烷醇接触以形成第二反应产物以及(C) 使所述第二反应产物与水和质子酸接触以提供式1的化合物。

[0049] 实施例2. 根据实施例1所述的方法, 其中R¹为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH (CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH₂CH (CH₃)₂或CH₂ (CH₃) CH₂CH₃。

[0050] 实施例3. 根据实施例2所述的方法, 其中R¹为CH₃或CH₂CH₃。

[0051] 实施例4. 根据实施例3所述的方法, 其中R¹为CH₂CH₃。

[0052] 实施例5. 根据实施例1至4中任一项所述的方法, 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自独立地为H、Cl、CH₃、CH₂CH₃或CH₂CH (CH₃)₂。

[0053] 实施例5p. 根据实施例1至4中任一项所述的方法, 其中每个R²独立地为Cl、CH₃或CH₂CH₃。

[0054] 实施例6. 根据实施例5p所述的方法, 其中每个R²独立地为Cl或CH₂CH₃。

[0055] 实施例7. 根据实施例1至6中任一项所述的方法, 其中所述至少一种式4的铝试剂包含选自由ClAl (CH₂CH₃)₂、Cl₂Al (CH₂CH₃)、Al (CH₂CH₃)₃、Al (CH₃)₃、Al [CH₂CH (CH₃)₂]₃和HA1 [CH₂CH (CH₃)₂]₂组成的组中的一种或多种化合物。

[0056] 实施例8. 根据实施例7所述的方法, 其中所述至少一种式4的铝试剂包含选自由ClAl (CH₂CH₃)₂、Cl₂Al (CH₂CH₃)和Al (CH₂CH₃)₃组成的组中的一种或多种化合物。

[0057] 实施例9. 根据实施例8所述的方法, 其中所述至少一种式4的铝试剂包含ClAl (CH₂CH₃)₂。

[0058] 实施例10. 根据实施例1至9中任一项所述的方法, 其中所述惰性溶剂包含选自由C₁-C₆卤代烷、卤代苯和C₇-C₁₀芳香烃组成的组中的一种或多种溶剂。

[0059] 实施例11. 根据实施例10所述的方法, 其中所述惰性溶剂包含选自由甲苯、二甲苯、乙苯、异丙基苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,1,1-三氯乙烷、氯苯、1,2-二氯苯和氯代正丁烷组成的组中的一种或多种溶剂。

[0060] 实施例12. 根据实施例11所述的方法, 其中所述惰性溶剂包含甲苯。

[0061] 实施例12a. 根据实施例11所述的方法, 其中所述惰性溶剂包含氯代正丁烷。

[0062] 实施例12b. 根据实施例11所述的方法, 其中所述惰性溶剂包含选自由1,2-二氯乙烷、二氯甲烷和氯代正丁烷组成的组中的一种或多种溶剂。

[0063] 实施例12c. 根据实施例12b所述的方法, 其中所述惰性溶剂包含选自由1,2-二氯乙烷和二氯甲烷组成的组中的一种或多种溶剂。

[0064] 实施例12d. 根据实施例12c所述的方法, 其中所述惰性溶剂包含1,2-二氯乙烷。

[0065] 实施例12e. 根据实施例12c所述的方法, 其中所述惰性溶剂包含二氯甲烷。

[0066] 实施例13. 根据实施例1至12中任一项所述的方法, 其中在步骤(A)中, 温度在20°C至150°C的范围内。

[0067] 实施例14. 根据实施例13所述的方法, 其中在步骤(A)中, 所述温度在50°C至100°C的范围内。

[0068] 实施例15. 根据实施例14所述的方法, 其中在步骤(A)中, 所述温度在60°C至80°C的范围内。

[0069] 实施例16. 根据实施例1至15中任一项所述的方法, 其中在步骤(A)中, 所述温度在50°C至100°C的范围内, 所述惰性溶剂包含二氯甲烷, 并且所述惰性溶剂之上的压力在100kPa至700kPa的范围内。

[0070] 实施例16a. 根据实施例1至16中任一项所述的方法, 其中在步骤(A)中, 在惰性溶剂的存在下式2的所述化合物和式3的所述化合物合并, 然后添加式4的铝试剂。

[0071] 实施例17. 根据实施例1至16a中任一项所述的方法, 其中式2的所述化合物与式3的所述化合物的摩尔比在1.1:1.0至1.0:1.1的范围内。

[0072] 实施例18. 根据实施例17所述的方法, 其中式2的所述化合物与式3的所述化合物的摩尔比为1.0:1.0。

[0073] 实施例19. 根据实施例1至18中任一项所述的方法, 其中式2的所述化合物与所述铝试剂的摩尔比在1.0:1.0至1.0:1.5的范围内。

[0074] 实施例20. 根据实施例19所述的方法, 其中式2的所述化合物与所述铝试剂的摩尔比为1.0:1.1。

[0075] 实施例21. 根据实施例1至20中任一项所述的方法, 其中在步骤(B)中, 所述C₁-C₄烷醇包含选自由甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇和仲丁醇组成的组中的一种或多种烷醇。

[0076] 实施例22. 根据实施例21所述的方法, 其中在步骤(B)中, 所述C₁-C₄烷醇包含选自由甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇组成的组中的一种或多种烷醇。

[0077] 实施例23. 根据实施例22所述的方法, 其中在步骤(B)中, 所述C₁-C₄烷醇包含异丙醇。

[0078] 实施例24. 根据实施例1至23中任一项所述的方法, 其中在步骤(B)中, 所述C₁-C₄烷醇与式2的所述化合物的摩尔比在2.5:1.0至1.8:1.0的范围内。

[0079] 实施例25.根据实施例24所述的方法,其中在步骤(B)中,所述C₁-C₄烷醇与式2的所述化合物的摩尔比为2.0:1.0。

[0080] 实施例26.根据实施例1至25中任一项所述的方法,其中在步骤(B)中,所述温度在20°C至80°C的范围内。

[0081] 实施例27.根据实施例26所述的方法,其中在步骤(B)中,所述温度在50°C至80°C的范围内。

[0082] 实施例28.根据实施例1至27中任一项所述的方法,其中在步骤(C)中,所述质子酸包含选自由乙酸、盐酸、柠檬酸、甲酸和硫酸组成的组中的一种或多种质子酸。

[0083] 实施例29.根据实施例28所述的方法,其中在步骤(C)中,所述质子酸包含乙酸。

[0084] 实施例30.根据实施例1至29中任一项所述的方法,其中在步骤(C)中,所述温度在20°C至30°C的范围内。

[0085] 实施例31.根据实施例1至30中任一项所述的方法,其中在步骤(C)中,所述质子酸与式2的所述化合物的摩尔比在3.0:1.0至2.0:1.0的范围内。

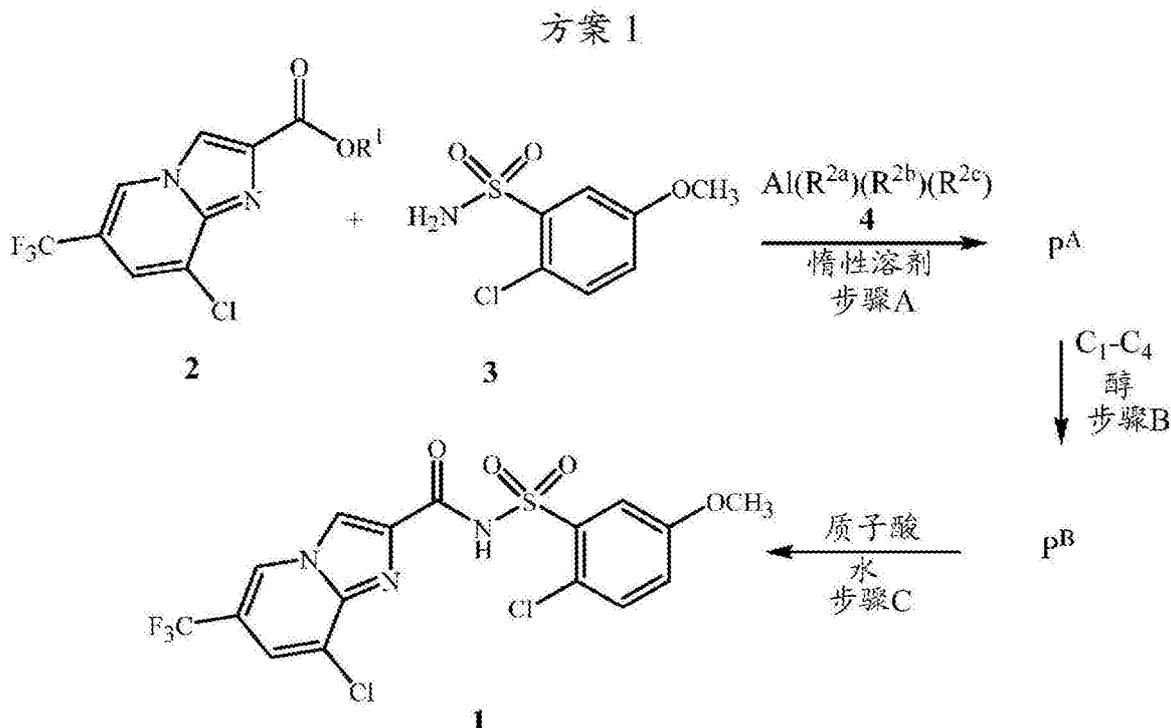
[0086] 实施例32.根据实施例31所述的方法,其中在步骤(C)中,所述质子酸与式2的所述化合物的摩尔比为2.5:1.0。

[0087] 本发明的实施例,包括上文的实施例P和实施例1-32,以及任何其它本文所述的实施例可以任何方式组合,并且实施例中的变量的描述不仅涉及用于制备式1的化合物的上述方法,还涉及通过该方法可用于制备式1的化合物的起始化合物和中间化合物。在本发明的实施例中,引用式4被认为也涉及式4p。

[0088] 除非另外指明,在下列方案1中,在式2的化合物和式4的化合物中的R₁和R₂的定义如上文在发明内容和实施例的描述中所定义。

[0089] 在本发明的方法中,在用醇和含水的酸处理后,在式4的铝试剂的存在下式2的化合物与式3的化合物反应以形成式1的化合物。本发明方法的步骤(A)涉及在至少一种式4的铝试剂的存在下将式2化合物与式3化合物偶联以形成第一反应产物。在步骤(B)中,用C₁-C₄烷醇处理第一反应产物(即PA)以形成第二反应产物。在步骤(C)中,用水中的质子酸处理第二反应产物(即PB)以提供式1的化合物,如方案1所示。

[0090]



[0091] 第一反应产物 P^A 和第二反应产物 P^B 通常为非5分离的,但据信为铝复合物。包含 P^A 的反应混合物直接用于步骤(B),并且包含 P^B 的反应混合物直接用于步骤(C)。

[0092] 化合物4的铝试剂可用于步骤(A)的式2的化合物与式3的化合物的偶联,化合物4的铝试剂的示例包括但不限于 $C1Al(CH_2CH_3)_2$ 、 $C1_2Al(CH_2CH_3)$ 、 $Al(CH_2CH_3)_3$ 、 $Al(CH_3)_3$ 、 $Al[CH_2CH(CH_3)_2]_3$ 和 $HA1[CH_2CH(CH_3)_2]_2$ 。用于偶联步骤(A)的尤其可用的铝试剂为 $C1Al(CH_2CH_3)_2$,即氯化二乙基铝。

[0093] 在方案1的方法中,铝试剂对空气和水两者的存在敏感。许多,诸如氯化二乙基铝是引火的,并且在空气和水存在下自燃。因此,该方法优先在基本上无氧气和无水的溶剂中实施。可使用标准技术来获得无氧的溶剂,包括例如,在惰性气氛(诸如氮或氩)中回流或蒸馏溶剂,或用惰性气体(诸如氮或氩)鼓泡溶剂。可使用标准干燥剂,诸如分子筛、碳酸钾和硫酸镁。

[0094] 在步骤(A)中,式2的化合物与式3的化合物的偶联可在惰性溶剂(诸如 C_1 - C_6 卤代烷、卤代苯和 C_7 - C_{10} 芳香烃)中实现。这些类型的溶剂的示例包括但不限于甲苯、二甲苯、乙苯、异丙基苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,1,1-三氯乙烷、氯苯、1,2-二氯苯和氯代正丁烷。用于该偶联的尤其可用的溶剂为甲苯、氯代正丁烷、1,2-二氯乙烷和二氯甲烷。卤代烷溶剂(例如氯代正丁烷、1,2-二氯乙烷和二氯甲烷)是尤其可用的,因为式1的化合物可以非溶剂化的形式(多晶型体形式A)从它们中分离。

[0095] 在步骤(A)中,式2的化合物与式3的化合物的偶联可在宽泛的温度范围内进行,即在 20°C 至 150°C 的范围内的温度。在 50°C 至 100°C 的范围内的温度是尤其可用的。在 60°C 至 80°C 的范围内的温度是尤其可用的。

[0096] 在大气压下,在二氯甲烷(沸点 40°C)中的反应需要约24小时以达到完全反应。为了减少在二氯甲烷中的反应时间,反应可在沸点之上的反应温度(50°C 至 100°C)下,在

100kPa至700kPa (约15psi至100psi) 的适度压力下进行。在更高的温度下的反应时间短得多(1至3小时)。在工艺化学领域中已知的标准工程技术和设备可用于保持反应容器在该范围的温度和压力下。

[0097] 在步骤(A)中,式2的化合物与式3的化合物的摩尔比在1.1:1.0至1.0:1.1的范围内。式2化合物与式3化合物的尤其可用的摩尔比为1.0:1.0。

[0098] 在步骤(A)中,式2的化合物与式4的铝试剂的摩尔比在1.0:1.0至1.0:1.5的范围内。式2的化合物与式3的化合物的尤其可用的摩尔比为1.0:1.1。

[0099] 方案1的步骤(A)可使用标准工程操作进行。优选地,试剂在不含氧的环境下被注入反应容器中。可使用标准技术获得不含氧的环境,包括例如,排空反应容器并且用惰性气体再加压至大气压。将此方法重复两次或更多次,以进一步降低反应容器中存在的氧。

[0100] 在本发明的步骤(A)中,式2、式3和式4的试剂可以多种顺序合并。尤其可用的方法为在惰性溶剂存在下混合式2的化合物与式3的化合物,之后添加式4的铝试剂。铝试剂的添加速率应足够慢以使温度保持在60°C至80°C的范围内。在添加铝试剂4之后,反应混合物通常为需要有效搅动的稠浆液。

[0101] 在步骤(B)中,用C₁-C₄烷醇处理第一反应产物(即P^A),该C₁-C₄烷醇诸如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或仲丁醇。尤其可用的溶剂为甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇。尤其可用的烷醇为异丙醇。

[0102] 在步骤(B)中,C₁-C₄烷醇与式2的化合物的摩尔比在2.5:1.0至1.8:1.0的范围内。C₁-C₄烷醇与式2的化合物的尤其可用的摩尔比为2.0:1.0。

[0103] 在步骤(B)中,用C₁-C₄烷醇处理第一反应产物P^A可在宽泛的温度范围(即在20°C至80°C的范围内的温度)下进行。在50°C至80°C的范围内的温度是尤其可用的。

[0104] 在步骤(C)中,在水的存在下用质子酸处理第二反应产物(即PB)。质子酸的示例包括但不限于乙酸、盐酸、柠檬酸、甲酸和硫酸。尤其可用的酸为乙酸。

[0105] 在步骤(C)中,质子酸与式2的化合物的摩尔比在3.0:1.0至2.0:1.0的范围内。质子酸与式2的化合物的尤其可用的摩尔比为2.5:1.0。

[0106] 在步骤(C)中,用质子酸处理第二反应产物P^B可在20°C至30°C的温度范围内进行。

[0107] 反应进程可通过常规的方法诸如等分试样的HPLC和¹H NMR分析来监测。

[0108] 在本发明的步骤(A)中,式2的化合物和式3的化合物如PCT专利公布WO 2010/129500中所述制备。许多式4的铝试剂可商购获得。

[0109] 可通过本领域已知的标准技术,包括过滤、萃取、蒸发、和结晶,任选地分离式1的化合物。当式1的化合物在环境温度下为固体时,最容易通过过滤分离,任选地之后用水和/或有机溶剂(二甲苯、甲苯、氯代正丁烷)洗涤。附加的产物可通过在减压下浓缩滤液来分离,在有机溶剂中浆液化所得的残余物,过滤并任选地用水和/或有机溶剂(二甲苯、甲苯、氯代正丁烷)来洗涤。可通过从适宜的有机溶剂中重结晶来进一步纯化固体产物。

[0110] 化合物1的固态以多于一种的固体形式来制备。这些固体形式包括无定形固体形式,其中分子位置无长程有序性(如泡沫和玻璃)。这些固体形式还包括结晶形式,其中组分分子延伸于所有三个空间维度中以有序重复的图案排列。术语“多晶型体”是指化合物的特定结晶形式,其可以固态以多于一种晶体结构(如晶格类型)存在。在本发明中,化合物1的结晶形式涉及单个多晶型(即,单个结晶形式)。多晶型体可在化学、物理和生物特性(如晶

体形状、密度、硬度、颜色、化学稳定性、熔点、吸湿性、可悬浮性、溶解度、溶解速率和生物利用度)方面不同。本领域的技术人员将会知道,相对于化合物1的另一种多晶型体或多晶型体的混合物,化合物1的多晶型体可表现出有益效果(例如适用于制备可用的制剂、稳定性、改善的生物特性)。关于化学稳定性、过滤性、溶解度、吸湿性、熔点、固体密度和流动性的差值,对制造方法和制剂的开发以及线虫防治的功效可具有显著影响。

[0111] 化合物1的一种结晶多晶型体形式被命名为多晶型体形式TS,其为1:1(摩尔比)的甲苯溶剂化物。多晶型体形式TS可通过X-射线粉末衍射来表征。

[0112] 图1中示出化合物1的多晶型体形式TS的粉末X射线衍射图。特征例1的表1中,列出对应的 2θ 值。化合物1的多晶型体形式TS可通过室温粉末Cu(K α 1) X射线衍射图来鉴定,其具有至少 2θ 反射位置(以度计)。

[0113]

| 2θ | 2θ |
|-----------|-----------|
| 28.913 | 22.429 |
| 26.942 | 20.325 |
| 25.672 | 19.053 |
| 24.451 | 18.603 |
| 23.316 | 12.871 |

[0114] 多晶型体形式TS可在化合物1的制备期间,在甲苯溶剂的存在下由其原料直接制备,如制备例1中所述。

[0115] 化合物1的第二结晶多晶型体形式被命名为多晶型体形式A。该固体形式是非溶剂化的。多晶型体形式A可通过其粉末X射线衍射图来表征。

[0116] 图1中示出化合物1的多晶型体形式A的粉末X射线衍射图。特征例2的表2中,列出对应的 2θ 值。化合物1的多晶型体形式A可通过室温粉末Cu(K α 1) X射线衍射图来鉴定,其具有至少 2θ 反射位置(以度计)。

[0117]

| 2θ | 2θ |
|-----------|-----------|
| 30.367 | 25.973 |
| 29.131 | 25.604 |
| 27.995 | 24.285 |
| 27.611 | 23.582 |

[0118]

| 2θ | 2θ |
|-----------|-----------|
| 26.49 | 19.789 |

[0119] 多晶型体形式A可由多晶型体形式TS制备,如制备例2中所述。

[0120] 多晶型体形式A也可在化合物1的制备期间,在氯代正丁烷溶剂的存在下由其原料直接制备,如制备例3中所述。

[0121] 被命名为多晶型体形式XS的化合物1的第三结晶多晶型体形式为二甲苯溶剂化物。多晶型体形式XS可通过其粉末X射线衍射图来表征。

[0122] 图1中示出化合物1的多晶型体形式XS的粉末X射线衍射图。特征例3的表3中,列出

对应的 2θ 值。化合物1的多晶型体形式XS可通过室温粉末Cu (K α 1) X射线衍射图来鉴定,其具有至少 2θ 反射位置(以度计)。

[0123]

| 2θ | 2θ |
|-----------|-----------|
| 30.767 | 24.836 |
| 28.964 | 24.100 |
| 28.045 | 23.499 |
| 26.324 | 22.397 |
| 25.621 | 19.906 |

[0124] 多晶型体形式XS可在化合物1的制备期间,在二甲苯溶剂的存在下由其原料直接制备,如制备例4中所述。

[0125] 无需进一步详尽说明,据信本领域的技术人员使用以上所述内容可将本发明利用至最大限度。因此以下实例应理解为仅是举例说明,而不以任何方式限制本公开。实例中所用的缩写如下:rpm为每分钟转数,pXRD为粉末X射线衍射,wt%为由HPLC测量的重量百分比(使用校准基准),a%为由HPLC在230nm波长处测量的面积百分比。

[0126] 制备例中所用的分析方法描述于下文或特征例中。

[0127] 粉末X射线衍射 (p-XRD)

[0128] 使用粉末X射线衍射来鉴定化合物1的各种样品的结晶相。使用3040型Philips X'PERT自动粉末衍射仪来获得数据。铜阳极X-射线源产生的辐射包括Cu-K (α 1)、Cu-K (α 2) 和Cu-K (β)。衍射仪配备有镍滤光器,在原始数据中其移除Cu-K (β) 辐射,留下Cu-K (α 1) 和Cu-K (α 2)。在Jade软件 (MDI/Jade软件版本9.1) 中,在寻找常规峰值期间去除源自Cu-K (α 2) 的波峰,从而留下得自Cu-K (α 1) 的列出的最大值。列于关于国际X-射线晶体学表中的Cu-K (α 1) 或Cu (K α 1) 辐射的波长为0.154056nm。

[0129] 高效液相色谱法 (HPLC)

[0130] HPLC分析使用带有DAD/UV检测器和反相柱 (Agilent Eclipse XDB1C8 (4.6 \times 150) mm,5 μ m,Part.No.993967-906) 的Hewlett Packard 1100系列HPLC系统进行。流速为1.0mL/min,运行时间为25分钟,注入体积为3.0 μ L,并且柱温度为40 $^{\circ}$ C。流动相A为0.075%正磷酸(aq) 并且流动相B为乙腈 (HPLC等级)。对于重量百分比测定,根据标准样品校准测试样品的浓度,并且a%纯度由样品色谱图报道。出现在空白样品中的峰值不整合,整合所有其它峰值,并且由样品色谱图报道a%纯度。对于重量百分比测定,根据标准样品校准测试样品的浓度。

[0131] 质子-核磁共振 (^1H NMR)

[0132] 在Bruker Advance 300/400仪器上进行质子-NMR分析。操作频率为400MHz,光谱频率范围为0-16ppm,延迟时间为2秒,脉冲宽度为12 μ S,最小扫描数为8。通过称量约0.01g的样品或参考标准物,添加0.6mL的DMSO-d₆以溶解内容物并转移至NMR管中,制备样品。氘代DMSO (DMSO-d₆) 得自Cambridge Isotope Laboratory。以距四甲基硅烷的低场ppm数为单位报道 ^1H HNMR光谱;“s”表示单峰,“d”表示双峰,并且“dd”表示双重双峰。

[0133] 制备例1

[0134] 8-氯-N-[(2-氯-5-甲氧基苯基)磺酰基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-

酰胺的甲苯溶剂化物形式(形式TS)的制备

[0135] 在23℃下,在氮气下,8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,a]吡啶-2-羧酸乙酯(其制备参见PCT专利公布WO 2010/129500)(10g,33.7mmol,基于HPLC的重量%=98.9%) 和2-氯-5-甲氧基苯磺酰胺(其制备参见PCT专利公布WO 2010/129500)(8g,35.9mmol,1.05当量)在甲苯(70mL)中的搅拌的浆液,经60min的时间段被加热至55℃。在氮气下,经约10分钟,向该浆液添加甲苯中1M的氯化二乙基铝(34mL,33.7mmol,1当量)。氯化二乙基铝的添加伴有大约10℃的温度上升和适度的起泡。在完成氯化二乙基铝的添加后,经30min的时间段使反应混合物的温度调节至75℃。在73℃-75℃下,保持反应混合物充分搅拌4h,在这期间,其变成非常稠的浆液。在约4h后,HPLC分析表明<1面积%的8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,a]吡啶-2-羧酸乙酯剩余,添加异丙醇(5.2mL,68.3mmol,2当量)并且混合物随后被冷却至20℃-25℃。然后在20℃-35℃下,经1h的时间段添加含水的10%乙酸(47mL,85.4mmol,2.5当量)。在25℃下另外保持反应1h,然后过滤,相继地用水(80mL)和甲苯(20mL)洗涤,并抽干5h。固体产物在真空炉中在80℃下进一步干燥90h以提供为灰白色固体的标题化合物(13.7g),纯度=98.6a%(通过HPLC);测定=97.9重量%(通过HPLC)。

[0136] ¹H-NMR符合包含甲苯的化合物1[(DMSO-d₆),δ3.86(s,3H),7.30(d,1H),7.57(dd,1H),7.64(d,1H),7.96(d,1H),8.84(s,1H),9.34(d,1H)]。甲苯与化合物1的摩尔比为1,这表明1:1的甲苯溶剂化物。多晶型体形式TS通过其粉末X射线衍射图来表征(参见特征例1)。

[0137] 制备例2

[0138] 化合物1的甲苯溶剂化物形式至形式A的转化

[0139] 在25℃下向配备有顶部搅拌器、油浴、Dean-Stark装置和温度探针的500mL三颈圆底烧瓶中加入25g的化合物1(甲苯含量=17.3重量%)和水(75mL)。将所得反应物料加热至95℃(反应物料温度),并且在以约850rpm搅拌的同时,在95℃-96℃下维持5h的时间。由Dean-Stark装置收集的水再循环以保持约恒定的反应体积,同时从反应混合物去除甲苯。在约3h后,未观察到甲苯的进一步蒸馏。在搅拌下从反应物料中取出浆液样品。通过GC分析,浆液的甲苯和乙酸乙酯含量分别测定为56ppm和17ppm。从反应混合物取出约10mL的样品,冷却至25℃,过滤并且在布氏漏斗上真空干燥15分钟。湿饼显示约429ppm的甲苯和36ppm的乙酸乙酯。湿饼在真空炉中在55℃下(8kPa-15kPa绝对压力)干燥约1小时以提供标题化合物。

[0140] ¹H-NMR符合非溶剂化形式的化合物1[(DMSO-d₆),δ3.86(s,3H),7.30(d,1H),7.57(dd,1H),7.64(d,1H),7.96(d,1H),8.84(s,1H),9.34(d,1H)]。多晶型体形式A通过其粉末X射线衍射图来表征(参见特征例2)。

[0141] 由于样品的部分形成反应物料,表明转化成形式A,过滤整个反应物料,在真空炉(8kPa-15kPa绝对压力)中在55℃下干燥1h以提供另外的标题化合物。

[0142] 制备例3

[0143] 8-氯-N-[(2-氯-5-甲氧基苯基)-磺酰基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-酰胺的多晶型体形式A的直接制备

[0144] 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,a]吡啶-2-羧酸乙酯(3.0g,10.3mmol)和2-氯-5-甲氧基苯磺酰胺(2.39g,10.8mmol,1.05当量)在氯代正丁烷(45mL)中的搅拌的浆液在氮气下被加热至50℃。向该浆液添加纯净的氯化二乙基铝(1.40mL,11.3mmol)。在完成氯化二乙

基铝的添加后,将反应混合物的温度调节至65°C-70°C,并且在该温度下保持4.5h。添加另外的氯代正丁烷的部分(12mL),并持续在70°C下加热另外的1.5h。在70°C下添加异丙醇(1.6mL,20.5mmol,2当量),并且搅拌所得的混合物5min。然后在60°C-65°C下,经10min的时间段添加含水的10%乙酸(15mL,25.6mmol,2.5当量)。然后将反应冷却至室温并搅拌过夜。过滤所得的固体,用水(12mL)、之后氯代正丁烷(12mL)洗涤,并抽干。在真空炉中,在50°C-60°C下进一步干燥固体产物以提供标题化合物(4.09g,85.2%)。粉末X射线衍射数据符合化合物1的形式A,如特征例2中所述。

[0145] 制备例4

[0146] 8-氯-N-[(2-氯-5-甲氧基苯基)磺酰基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-酰胺的二甲苯溶剂化物形式(形式XS)的制备

[0147] 在23°C下,在氮气下,将8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,a]吡啶-2-羧酸乙酯(5.0g,17.1mmol)和2-氯-5-甲氧基苯磺酰胺(3.98g,17.9mmol)在二甲苯(60mL)中的搅拌的浆液加热至60°C。经约5分钟向该浆液添加纯净的氯化二乙基铝(2.4mL,18.8mmol)。氯化二乙基铝的添加伴有大约15°C的温度上升和适度的起泡。持续加热1.5h。然后用二甲苯(5mL)稀释反应混合物,然后在60°C下加热另外的2h。将反应混合物冷却至53°C。添加异丙醇(2.6mL,34.17mmol),并且反应混合物随后被冷却至20°C-25°C。然后经30min的时间段添加盐酸(2N,22mL,42.7mmol)。然后过滤反应,相继用水(20mL)和二甲苯(10mL)洗涤以产生固体。将固体产物(1.5g)的一部分在乙酸(0.75mL)和水(15mL)的混合物中打浆,在充分的搅拌下加热至75°C,并保持在该温度下4h。趁热过滤反应混合物,并且过滤后的固体用水(6mL)洗涤,并且固体在真空炉中在45°C下干燥过夜以提供为灰白色固体的标题化合物(0.91g)。

[0148] ¹H-NMR符合包含二甲苯的化合物1[(DMSO-d₆),δ3.86(s,3H),7.30(d,1H),7.57(dd,1H),7.64(d,1H),7.96(d,1H),8.84(s,1H),9.34(d,1H)]。多晶型体形式XS通过其粉末X射线衍射图来表征(参见特征例3)。

[0149] 制备例5

[0150] 8-氯-N-[(2-氯-5-甲氧基苯基)-磺酰基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-酰胺的多晶型体形式A的直接制备

[0151] 在22°C下,在氮气下,经约5分钟向8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,a]吡啶-2-羧酸乙酯(其制备参见PCT专利公布W0 201 0/129500)(8g,27.3mmol)和2-氯-5-甲氧基苯磺酰胺(其制备参见PCT专利公布W02010/129500)(6.4g,28.7mmol,1.05当量)在1,2-二氯乙烷(41mL)中的搅拌的浆液添加氯化二乙基铝(4mL,31.9mmol,1.18当量)。氯化二乙基铝的添加伴有约23°C的温度上升和适度的起泡。在完成氯化二乙基铝的添加后,将反应混合物的温度调节至75°C。在75°C下,在充分的搅拌下,保持反应混合物约1.5h,这期间,其变成灰白色浆液。在约1.5h后,HPLC分析表明<1面积%的8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,a]吡啶-2-羧酸乙酯剩余。然后添加含水的10%乙酸(41mL,68.3mmol,2.5当量)导致一些起泡,并且反应物料转化成稠浆液,然后转化成澄清的双相溶液。然后使反应物料冷却至45°C,并且分离两相。然后将有机相连同被用于溶解一些沉淀固体的另外的1,2-二氯乙烷(20mL)一起转移至带夹套的反应器中。在大气压下加热有机相以蒸馏1,2-二氯乙烷。在收集约30mL的馏出物后,向带夹套的反应器中添加乙酸(17mL)并继续蒸馏。当反应器的温度达到102°C

时,向其添加水(64mL)并继续蒸馏。在收集另一30mL的馏出物后,向反应器中添加水(约40mL),结束蒸馏,并且将批料降低至室温。然后将批料温热至75℃并保持搅拌约5.5h。然后将批料冷却至室温,然后过滤。用水(20ml)洗涤滤饼。将固体产物分离成两部分,较大的部分在真空炉中在80℃下干燥16小时,并且较小部分空气干燥16小时以提供标题化合物(分别为9.98g和1.48g),总收率为89.6%,并且纯度=96.7a%(通过HPLC)。空气干燥产物和真空干燥产物两者均符合多晶型体形式A。多晶型体形式A通过其粉末X射线衍射图来表征(参见特征例2)。

[0152] 制备例6

[0153] 8-氯-N-[(2-氯-5-甲氧基苯基)-磺酰基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-酰胺的多晶型体形式A的直接制备

[0154] 在17℃下,在氮气下,经约1分钟,向8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,a]吡啶-2-羧酸乙酯(其制备参见PCT专利公布WO 2010/129500)(3g,10.3mmol)和2-氯-5-甲氧基苯磺酰胺(其制备参见PCT专利公布WO2010/129500)(2.4g,10.8mmol,1.05当量)在二氯甲烷(24mL)中的搅拌的浆液添加氯化二乙基铝(1.5mL,12.0mmol,1.16当量)。氯化二乙基铝的添加伴有大约13℃的温度上升和气体逸出。在完成氯化二乙基铝的添加后,将反应混合物的温度调节至40℃,并且批料变成灰白色浆液。在40℃下使反应混合物保持搅拌约24h。HPLC分析(24h后)表明3.6面积%的8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,a]吡啶-2-羧酸乙酯剩余,异丙醇(1.6mL)和庚烷(12mL)被分别添加至反应中导致形成更稠的浆液。然后添加含水的10%乙酸(15mL,25.6mmol,2.5当量)导致强放热。在20℃-25℃下持反应物料达约1.5h,然后过滤,并且用水(12ml)洗涤滤饼。将固体产物分离成两部分,较大的部分在真空炉中在80℃下干燥16小时,并且较小部分空气干燥16小时以提供标题化合物(分别为2.8g和0.95g),总收率为86.8%。真空干燥的产物符合多晶型体形式A,而空气干燥的部分不符合。多晶型体形式A通过其粉末X射线衍射图来表征(参见特征例2)。

[0155] 特征例1

[0156] 化合物1多晶型体形式TS(BA9507)粉末X射线衍射的X-射线粉末衍射图被用于表征化合物1的甲苯溶剂化物多晶型体形式(多晶型体形式TS)。使用3040型Philips X' PERT自动粉末衍射仪来获得数据。衍射仪配备有自动可变防散射器和发散狭缝、X' Celerator RTMS检测器和Ni滤光器。辐射为Cu-K(α)(45kV,40mA)。在室温下,使用在 θ - θ 几何结构中具有0.02度的等步长大小和每步320秒的计数时间的连续扫描,收集3至50度 2θ 的数据。如果需要,用玛瑙研钵和研杵轻微研磨样品,并且在低背景硅样本夹持器上制备成粉末状材料的薄层。使用9.1版MDI/Jade软件与International Committee for Diffraction Data数据库PDF4+2008进行相鉴定。使用MDI/Jade“Find Peaks”程序计算化合物1的形式TS的Cu-K(α 1)X射线衍射最大值,并且列于表1中。

[0157] 表1

[0158] 化合物的多晶型体形式TS的 2θ X-射线最大值(以度计)

[0159]

| 2θ |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 6.889 | 14.508 | 18.603 | 24.451 | 32.222 | 36.906 | 42.015 |
| 8.608 | 14.908 | 19.053 | 25.672 | 32.671 | 37.452 | 43.869 |

| | | | | | | |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 9.997 | 15.728 | 20.325 | 26.942 | 33.561 | 38.323 | 45.173 |
| 11.433 | 16.481 | 21.643 | 27.945 | 33.994 | 39.057 | 46.092 |
| 12.871 | 16.998 | 22.429 | 28.913 | 34.528 | 40.711 | 47.514 |
| 13.606 | 17.433 | 23.316 | 30.951 | 36.114 | 41.548 | 48.148 |

[0160] 特征例2[0161] 化合物1多晶型体形式A的X射线粉末衍射

[0162] 使用粉末X射线衍射来鉴定化合物1的各种样品的结晶相。使用3040型Philips X'PERT自动粉末衍射仪来获得数据。衍射仪配备有自动可变防散射器和发散狭缝、X' Celerator RTMS检测器、和Ni滤光器。辐射为Cu-K (α) (45kV, 40mA)。在室温下, 使用在 θ - θ 几何结构中具有0.02度的等步长大小和每步320秒的计数时间的连续扫描, 收集3至50度 2θ 的数据。如果需要, 用玛瑙研钵和研杵研磨样品, 并且在低背景无定形二氧化硅样本夹持器上制备成粉末状材料的薄层。使用9.1版MDI/Jade软件与International Committee for Diffraction Data数据库PDF4+ 2008进行相鉴定。使用MDI/Jade“Find Peaks”程序计算化合物1的形式A的Cu-K (α) X射线衍射最大值, 并且列于表2中。

[0163] 表2[0164] 化合物1的多晶型体形式A的 2θ X射线最大值 (以度计)

[0165]

| <u>2θ</u> |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 11.651 | 21.026 | 25.973 | 30.652 | 36.967 | 42.451 | 47.813 |
| 12.854 | 21.543 | 26.490 | 31.905 | 37.703 | 42.935 | 48.167 |
| 13.705 | 23.097 | 27.308 | 32.657 | 37.956 | 43.538 | 48.648 |
| 14.056 | 23.582 | 27.611 | 33.042 | 38.607 | 44.089 | 49.118 |
| 15.426 | 24.285 | 27.995 | 34.629 | 38.992 | 44.740 | 49.502 |
| 18.286 | 24.584 | 29.131 | 35.028 | 39.875 | 45.926 | |
| 18.836 | 24.954 | 29.764 | 35.614 | 40.443 | 46.644 | |
| 19.789 | 25.604 | 30.367 | 35.982 | 41.632 | 47.279 | |

[0166] 特征例3[0167] 化合物1多晶型体形式XS的X射线粉末衍射

[0168] 粉末X射线衍射被用于表征化合物1的二甲苯溶剂化物多晶型体形式(多晶型体形式XS)。使用3040型Philips X'PERT自动粉末衍射仪来获得数据。衍射仪配备有自动可变防散射器和发散狭缝、X' Celerator RTMS检测器、和Ni滤光器。辐射为Cu-K (α) (45kV, 40mA)。在室温下, 使用在 θ - θ 几何结构中具有0.02度的等步长大小和每步320秒的计数时间的连续扫描, 收集3至50度 2θ 的数据。如果需要, 用玛瑙研钵和研杵轻微研磨样品, 并且在低背景硅样本夹持器上制备成粉末状材料的薄层。使用9.1版MDI/Jade软件与International Committee for Diffraction Data数据库PDF4+ 2008进行相鉴定。使用MDI/Jade“Find Peaks”程序计算化合物1的形式XS的Cu-K (α) X射线衍射最大值, 并且列于表1中。

[0169] 表3[0170] 化合物1的多晶型体形式XS的 2θ X射线最大值 (以度计)

[0171]

| | | | | | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <u>20</u> |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|

[0172]

| | | | | | | |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 6.786 | 13.273 | 19.306 | 24.1 | 28.964 | 35.293 | 39.853 |
| 8.392 | 14.593 | 19.906 | 24.836 | 29.365 | 35.816 | 40.536 |
| 9.911 | 16.394 | 20.707 | 25.621 | 30.767 | 37.164 | 41.402 |
| 11.283 | 17.233 | 21.045 | 26.324 | 31.415 | 37.472 | 44.356 |
| 12.45 | 17.934 | 22.397 | 27.359 | 33.355 | 38.521 | 44.906 |
| 12.903 | 18.719 | 23.499 | 28.045 | 33.876 | 38.909 | 47.58 |

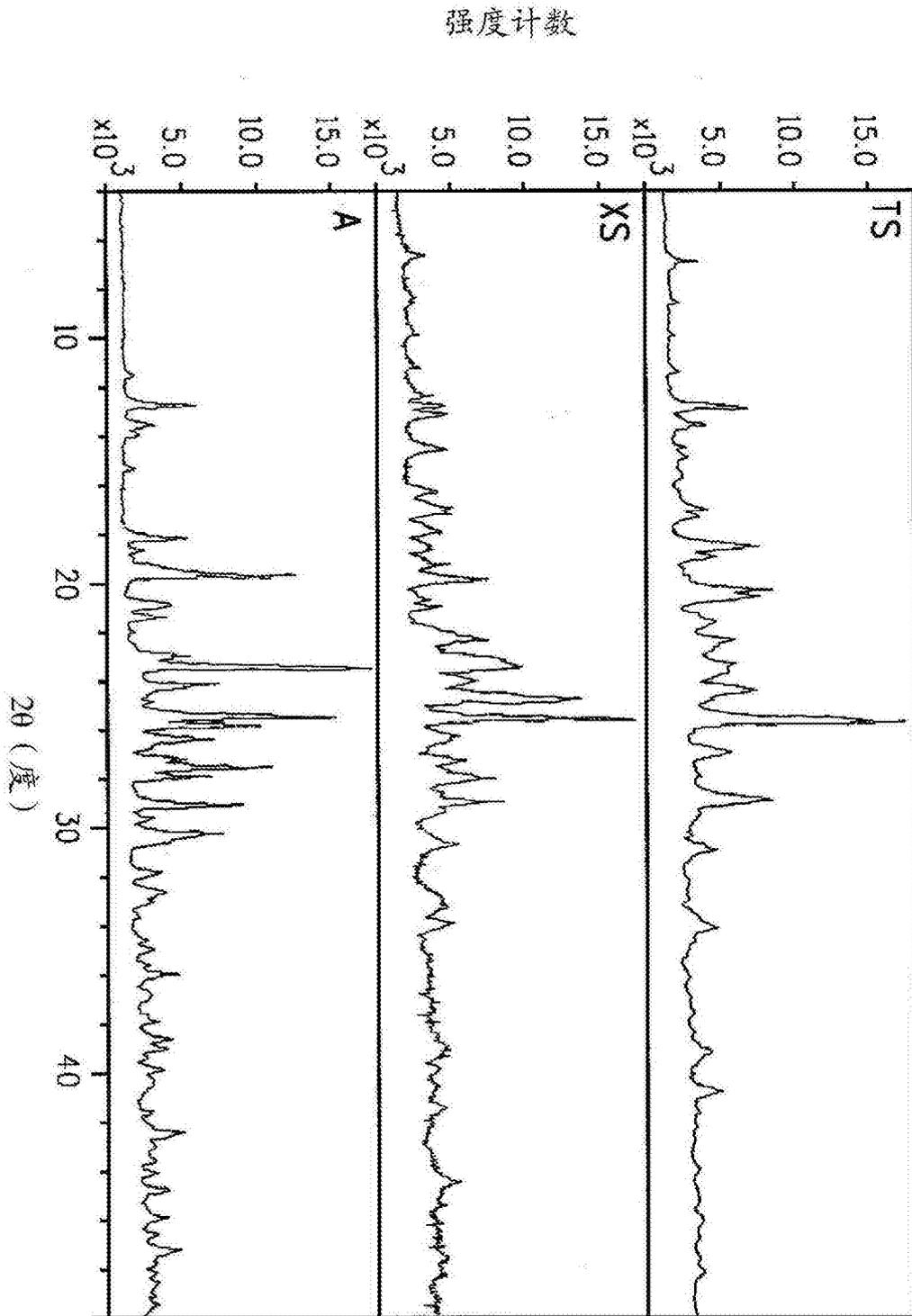


图1