



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104350058 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 11

(21) 申请号 201380030184. X

(22) 申请日 2013. 06. 08

(30) 优先权数据

1687/MUM/2012 2012. 06. 08 IN

3519/MUM/2012 2012. 12. 13 IN

61/665, 282 2012. 06. 27 US

61/748, 016 2012. 12. 31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 12. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2013/054703 2013. 06. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/183035 EN 2013. 12. 12

(71) 申请人 格兰马克药品股份有限公司

地址 瑞士拉绍德封

(72) 发明人 苏雷什·马哈德维·卡达姆

亚伯拉罕·托马斯 苏库马尔·辛哈

苏克尔斯·库马尔

拜平·帕索坦·坎萨格拉

萨钦·加维哈恩

桑迪普·班杜·坎达盖尔

谢利施·帕瓦斯

贾扬塔·普拉卡什奥·帕蒂尔

谢勒恩卓·巴达恩 巴维纳·米什拉

拉杰什·德维韦迪

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 杨国强 张淑珍

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006. 01)

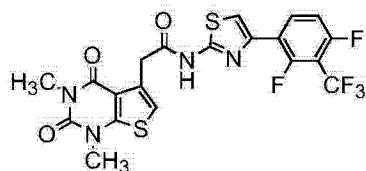
权利要求书4页 说明书54页 附图17页

(54) 发明名称

2-氨基-4-芳基噻唑化合物的酰胺及其盐

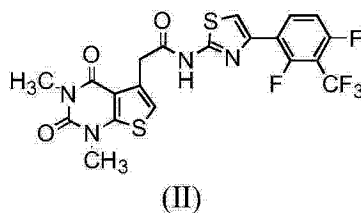
(57) 摘要

本发明涉及N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的盐及其制备方法。

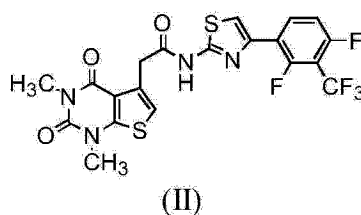


(II)

1. 由式 (II) 表示的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐:



2. 由式 (II) 表示的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐:



所述钾盐处于结晶形式。

3. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐,所述结晶钾盐被指定为由图 1 中提供的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱所表征的形式 I。

4. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐,所述结晶钾盐被指定为由下述 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱所表征的形式 I,上述 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:15.93、20.61、23.63、24.47 以及 25.08 ± 0.2 。

5. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐,所述结晶钾盐被指定为由下述 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱所表征的形式 I,上述 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:23.63 和 24.47 ± 0.2 。

6. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐,所述结晶钾盐被指定为由图 3 中提供的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 所表征的形式 II。

7. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐,所述结晶钾盐被指定为由下述 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱所表征的形式 II,上述 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:12.07、12.39、20.98、24.01 和 25.69 ± 0.2 。

8. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐,所述结晶钾盐被指定为由下述 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱所表征的形式 II,上述 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:24.01 和 25.69 ± 0.2 。

9. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的无定形式钾盐。

10. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的无定形式钾盐,所述钾盐由图5中提供的X射线粉末衍射(XRPD)图谱所表征。

11. 根据权利要求1所述的N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐,所述钾盐具有少于约5%的水含量。

12. 根据权利要求1所述的N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐,其中,10%的颗粒(D_{10})具有约0.3 μm 至约10 μm 的尺寸。

13. 根据权利要求1所述的N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐,其中,10%的颗粒(D_{10})具有0.5 μm 至约5 μm 的尺寸。

14. 根据权利要求1所述的N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐,其中,90%的颗粒(D_{90})具有约4 μm 至约300 μm 的尺寸。

15. 根据权利要求1所述的N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐,其中,90%的颗粒(D_{90})具有约5 μm 至约150 μm 的尺寸。

16. 根据权利要求所述的N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐,所述钾盐具有约1 μm 至约100的平均粒径(D_{50})。

17. 根据权利要求1所述的N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐,所述钾盐具有约1 μm 至约20 μm 的平均粒径(D_{50})。

18. 一种用于制备N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐的方法,所述结晶钾盐被指定为形式I,所述方法包括以下步骤:

(a) 将N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺置入乙醇和正戊烷的混合物中;

(b) 向步骤(a)的溶液或悬浮液中添加乙醇钾或叔丁醇钾的乙醇溶液,或者向乙醇钾或叔丁醇钾的乙醇溶液中添加步骤(a)的溶液或悬浮液;以及

(c) 分离所期望的钾盐。

19. 一种用于制备N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐的方法,所述结晶钾盐被指定为形式II,所述方法包括以下步骤:

(a) 将N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲

基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺置入叔丁醇和正戊烷的混合物中;

(b) 向步骤(a)的溶液或悬浮液中添加处于叔丁醇中的叔丁醇钾,或者向处于叔丁醇中的叔丁醇钾中添加步骤(a)的溶液或悬浮液;以及

(c) 分离所期望的钾盐。

20. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶,所述结晶被指定为由图14中提供的X射线粉末衍射(XRPD)图谱所表征的形式Y。

21. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶,所述结晶被指定为由下述X射线粉末衍射(XRPD)图谱所表征的形式Y,上述X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:4.72、9.40、21.04、25.87和 31.73 ± 0.2 。

22. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶,所述结晶被指定为由下述傅里叶变换红外(FT-IR)光谱图谱所表征的形式Y,在上述傅里叶变换红外(FT-IR)光谱图谱中,波长 1500cm^{-1} 与 1480cm^{-1} 处的吸收带强度之间的比为1:1.7至1:2.4。

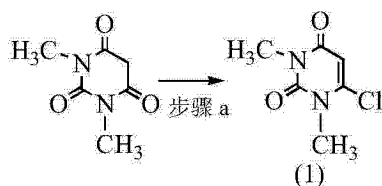
23. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶,所述结晶被指定为由图16中提供的X射线粉末衍射(XRPD)图谱所表征的形式Z。

24. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶,所述结晶被指定为由下述X射线粉末衍射(XRPD)图谱所表征的形式Z,上述X射线粉末衍射(XRPD)图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:10.63、19.25、22.11、22.76和 27.27 ± 0.2 。

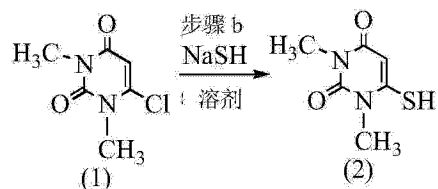
25. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶,所述结晶被指定为由下述傅里叶变换红外(FT-IR)光谱图谱所表征的形式Z,在上述傅里叶变换红外(FT-IR)光谱图谱中,波长 1500cm^{-1} 与 1480cm^{-1} 处的吸收带强度之间的比为1:2.5至1:2.9。

26. 一种用于制备N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括以下步骤:

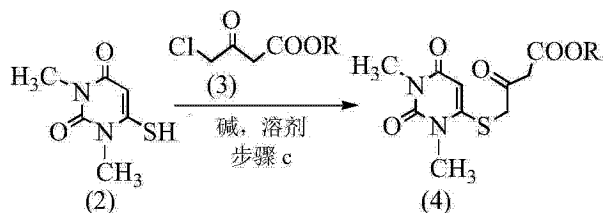
(a) 用合适的氯化剂对二甲基巴比妥酸进行处理,得到式(1)的6-氯代-1,3-二甲基尿嘧啶;以及



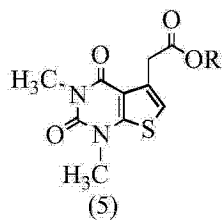
(b) 用硫化钠水合物对所述式(1)的6-氯代-1,3-二甲基尿嘧啶进行处理,产生式(2)的6-巯基-1,3-二甲基尿嘧啶;



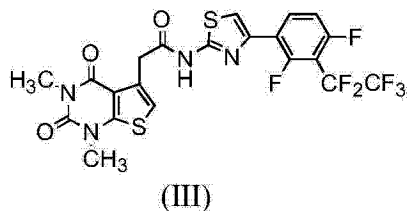
(c) 用式 (3) 化合物对所述式 (2) 的 6-巯基-1,3-二甲基尿嘧啶进行处理,产生式 (4) 的酯化合物,其中, R 为 (C₁-C₄) 烷基;以及



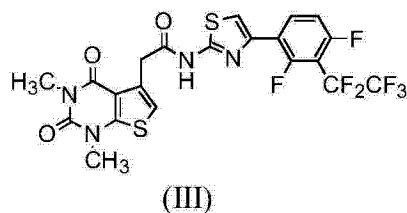
(d) 使所述式 (4) 的酮酸酯环化, 获得式 (5) 的噻吩并嘧啶基酯:



27. N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺,其具有通过 HPLC 测定小于约 0.1% 的式 (III) 化合物:



28. 式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐：



2-氨基-4-芳基噻唑化合物的酰胺及其盐

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求享有下述申请的优先权：2012年6月8日提交的印度临时申请号 1687/MUM/2012 和 2012年12月13日提交的印度临时申请号 3519/MUM/2012；以及，2012年6月27日提交的美国临时申请号 61/665,282 和 2012年12月31日提交的美国临时申请号 61/748,016；在此以引用的方式将上述申请并入本文。

技术领域

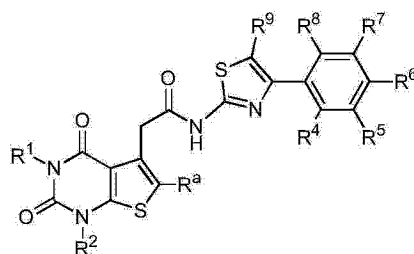
[0003] 本申请涉及 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的盐以其制备方法。

背景技术

[0004] 据认为，瞬时受体电位 (TRPA1) 在伤害感受性神经元中表达。神经系统的伤害感受性神经元感测外周损伤并传输疼痛信号。TRPA1 是膜结合的并且很可能作为异源二聚体电压门控通道。据认为，TRPA1 具有特定的二级结构，其 N-末端排列有大量的锚蛋白重复序列，这些锚蛋白重复序列被认为形成类似弹簧的结构。TRPA1 被各种有害刺激激活，所述有害刺激包括低温（在 17°C 激活）、刺激性天然化合物（例如，芥末、肉桂和大蒜）以及环境刺激物 (MacPherson L. J. 等人, Nature, 2007, 445 :541-545)。有害化合物通过共价修饰半胱氨酸，形成共价连接的加成物而激活 TRPA1 离子通道。在组织炎症 / 损伤期间产生的各种内源性分子已被确定为 TRPA1 受体的病理激活物。这些内源性分子包括由于在炎症期间造成的氧化应激而产生的过氧化氢、烯基醛 4-HNE（一种胞内脂质过氧化产物）以及在炎症 / 过敏性应答中由 PGD2 产生的环戊烯酮前列腺素 15dPGJ2。TRPA1 也以受体依赖性方式由组织损伤期间在外周末梢释放的缓激肽 (BK) 激活。

[0005] 国际 PCT 公开号 WO 2010/109334 公开了式 (I) 的噻吩并嘧啶二酮化合物，该化合物被证明具有 TRPA1 抑制活性。因此，式 (I) 化合物可用于治疗由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍。

[0006]



(I)

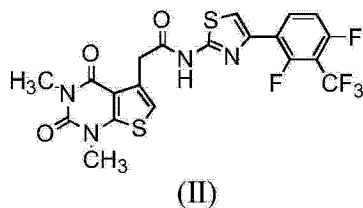
[0007] 其中，

[0008] R^1 、 R^2 和 R^a 可相同或不同，各自独立为氢或 (C_1-C_4) 烷基；

[0009] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 可相同或不同,各自独立地选自由以下基团所组成的组:氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基以及 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷氧基。

[0010] 在国际公开号 WO 2010/109334 中描述了 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺(以下指定为“式(II)化合物”),及其用于对 TRPA1 介导的障碍进行治疗的用途。

[0011]



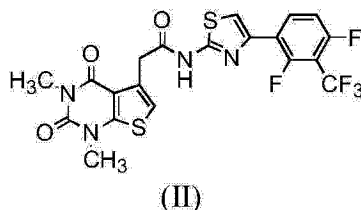
[0012] 在药物组合物的制剂中,活性药物成分处于能被方便处理和加工的形式很重要。不仅从获得商业上可行的制造工艺的角度来看,而且从后续包含活性药物成分的药物制剂的制造角度来看,方便处理均很重要。因此,药物开发包括关于寻找药物合适的药学上可接受的盐形式的研究。还期望探索这些盐的各种多晶型物,所述多晶型物显示较好的处理性能、并且还可能显示出改善的物理化学性能以及药代动力学性能和药效动力学性能。

[0013] 进一步来说,开发商业候选药物包括许多步骤,例如,开发在大规模制造工艺中有效的、具有成本效益的合成方法。

发明内容

[0014] 本申请涉及由式(II)表示的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的盐及其制备方法:

[0015]



[0016] 在下文中将 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺指定为“式(II)化合物”。

[0017] 在一个实施方式中,本发明涉及 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐。

[0018] 在另一实施方式中,本发明涉及处于结晶形式的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]

嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐。

[0019] 在又一实施方式中,提供处于无定形形式的式(II)化合物的钾盐。

[0020] 在又一实施方式中,式(II)化合物的钾盐的固态形式以无水形式和/或无溶剂的形式存在,或者作为水合物形式和/或溶剂合物形式存在。

[0021] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和/或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予固态形式的式(II)化合物的钾盐、或包含固态形式的式(II)化合物的钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0022] 在又一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和/或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予式(II)化合物的结晶钾盐、或包含式(II)化合物的结晶钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0023] 在一个实施方式中,提供水含量小于约 5%的式(II)化合物的钾盐。

[0024] 在另一实施方式中,提供水含量小于约 5%的式(II)化合物的结晶钾盐。

[0025] 在另一实施方式中,提供水含量为约 0.2-2.0%的式(II)化合物的钾盐,上述水含量由卡尔费希尔(Karl Fischer)法测定。

[0026] 在另一实施方式中,提供水含量为 0.2-1.0%的式(II)化合物的钾盐,上述水含量由卡尔费希尔法测定。

[0027] 在另一实施方式中,提供水含量为约 0.2-2.0%的式(II)化合物的结晶钾盐,上述水含量由卡尔费希尔法测定。

[0028] 在另一实施方式中,提供水含量为 0.2-1.0%的式(II)化合物的结晶钾盐,上述水含量由卡尔费希尔法测定。

[0029] 在另一实施方式中,提供式(II)化合物的钾盐,所述式(II)化合物的钾盐在 25°C /90%相对湿度(RH)下 48 小时表现出,水分含量(moisture content)由约 0.80%的初始值逐步增加至约 16.0%。

[0030] 在另一实施方式中,提供式(II)化合物的结晶钾盐,所述式(II)化合物的结晶钾盐在 25°C /90%相对湿度(RH)下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80%的初始值逐步增加至约 16.0%。

[0031] 在另一实施方式中,提供式(II)化合物的钾盐,所述式(II)化合物的钾盐在 25°C /80% RH 下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80%的初始值逐步增加至约 6.6%。

[0032] 在另一实施方式中,提供式(II)化合物的结晶钾盐,所述式(II)化合物的结晶钾盐在 25°C /80% RH 下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80%的初始值逐步增加至约 6.6%。

[0033] 在另一实施方式中,提供式(II)化合物的钾盐,所述式(II)化合物的钾盐在 25°C /60% RH 下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80%的初始值逐步增加至约 3.5%。

[0034] 在另一实施方式中,提供式(II)化合物的结晶钾盐,所述式(II)化合物的结晶钾盐在 25°C /60% RH 下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80%的初始值逐步增加至约 3.5%。

[0035] 在另一实施方式中,提供平均粒径(D_{50})为约 1 μm 至约 100 μm 的式(II)化合物的钾盐。

[0036] 在又一实施方式中,提供平均粒径(D_{50})为约 1 μm 至约 50 μm 的式(II)化合物的钾盐。

[0037] 在又一实施方式中,提供平均粒径(D_{50})为约 1 μm 至约 20 μm 的式(II)化合物的

钾盐。

[0038] 在另一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 为约 $1\ \mu\text{m}$ 至约 $100\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0039] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 为约 $1\ \mu\text{m}$ 至约 $50\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0040] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 为约 $1\ \mu\text{m}$ 至约 $20\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0041] 在另一实施方式中,提供约 10% 的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 $0.3\ \mu\text{m}$ 至约 $10\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0042] 在又一实施方式中,提供约 10% 的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 $0.5\ \mu\text{m}$ 至约 $8\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0043] 在又一实施方式中,提供约 10% 的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 $0.5\ \mu\text{m}$ 至约 $5\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0044] 在另一实施方式中,提供约 10% 的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 $0.3\ \mu\text{m}$ 至约 $10\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0045] 在又一实施方式中,提供约 10% 的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 $0.5\ \mu\text{m}$ 至约 $8\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0046] 在又一实施方式中,提供约 10% 的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 $0.5\ \mu\text{m}$ 至约 $5\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0047] 在另一实施方式中,提供约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 $4\ \mu\text{m}$ 至约 $300\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0048] 在又一实施方式中,提供约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 $5\ \mu\text{m}$ 至约 $250\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0049] 在又一实施方式中,提供约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 $5\ \mu\text{m}$ 至约 $200\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0050] 在又一实施方式中,提供约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 $5\ \mu\text{m}$ 至约 $150\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0051] 在另一实施方式中,提供约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 $4\ \mu\text{m}$ 至约 $300\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0052] 在又一实施方式中,提供约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 $5\ \mu\text{m}$ 至约 $250\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0053] 在又一实施方式中,提供约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 $5\ \mu\text{m}$ 至约 $200\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0054] 在又一实施方式中,提供约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 $5\ \mu\text{m}$ 至约 $150\ \mu\text{m}$ 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0055] 在另一实施方式中,本发明还涉及基本上纯的式 (II) 化合物的钾盐。出于本发明的目的,“基本上纯”为超过约 90% 纯。

[0056] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 95% 的基本上纯的式 (II) 化合物的钾盐。

[0057] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 98%的基本上纯的式 (II) 化合物的钾盐。

[0058] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 99%的基本上纯的式 (II) 化合物的钾盐。

[0059] 在又一实施方式中,本发明还涉及基本上纯的式 (II) 化合物的结晶钾盐。出于本发明的目的,“基本上纯”为超过约 90%纯。

[0060] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 95%的基本上纯的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0061] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 98%的基本上纯的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0062] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 99%的基本上纯的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0063] 在另一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的结晶钾盐及其制备方法。

[0064] 在又一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0065] 在又一实施方式中,本发明涉及制备结晶形式的式 (II) 化合物的钾盐的方法。

[0066] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 I 的结晶形式的式 (II) 化合物的钾盐。

[0067] 在又一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 I 的结晶形式的式 (II) 化合物的钾盐的制备方法。

[0068] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 II 结晶形式的式 (II) 化合物的钾盐。

[0069] 在又一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 II 的结晶形式的式 (II) 化合物的钾盐的制备方法。

[0070] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予形式 I 的式 (II) 化合物的钾盐、或包含形式 I 的式 (II) 化合物的钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0071] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予形式 II 的式 (II) 化合物的钾盐、或包含形式 II 的式 (II) 化合物的钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0072] 在另一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的无定形钾盐及其制备方法。

[0073] 在又一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的无定形钾盐。

[0074] 在又一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的无定形钾盐的制备方法。

[0075] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予式 (II) 化合物的无定形形式钾盐、或包含式 (II) 化合物的无定形形式钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0076] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 A 的式 (II) 化合物的结晶钠盐及其制备方法。

[0077] 在又一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 A 的式 (II) 化合物的结晶钠盐。

[0078] 在又一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 A 的式 (II) 化合物的结晶钠盐的制

备方法。

[0079] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予形式 A 的式 (II) 化合物的结晶钠盐、或包含形式 A 的式 (II) 化合物的结晶钠盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0080] 在另一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的无定形钠盐及其制备方法。

[0081] 在另一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的无定形钠盐。

[0082] 在又一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的无定形钠盐的制备方法。

[0083] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予式 (II) 化合物的无定形钠盐、或包含式 (II) 化合物的无定形钠盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0084] 在另一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的锂盐。

[0085] 在又一实施方式中本发明涉及式 (II) 化合物的锂盐的制备方法。

[0086] 在另一实施方式中,本发明涉及可被指定为形式 α 的式 (II) 化合物的结晶锂盐及其制备方法。

[0087] 在另一实施方式中,本发明涉及可被指定为形式 α 的式 (II) 化合物的结晶锂盐。

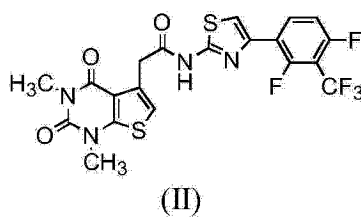
[0088] 在又一实施方式中,本发明涉及可被指定为形式 α 的式 (II) 化合物的结晶锂盐的制备方法。

[0089] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予式 (II) 化合物的锂盐、或包含式 (II) 化合物的锂盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0090] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予式 (II) 化合物的结晶锂盐、或包含式 (II) 化合物的结晶锂盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0091] 本申请还涉及被指定为式 (II) 化合物的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶形式及其制备方法:

[0092]



[0093] 在另一实施方式中,结晶形式的式 (II) 化合物以无水形式和 / 或无溶剂的形式存在,或者作为水合物形式和 / 或溶剂合物形式存在。

[0094] 在又一实施方式中,提供被指定为形式 X 的式 (II) 化合物的结晶形式。

[0095] 在又一实施方式中,提供被指定为形式 X 的式 (II) 化合物的结晶形式的制备方法。

[0096] 在又一实施方式中,提供被指定为形式 Y 的式 (II) 化合物的结晶形式。

[0097] 在又一实施方式中,提供被指定为形式 Y 的式 (II) 化合物的结晶形式的制备方

法。

[0098] 在又一实施方式中,提供被指定为形式 Z 的式 (II) 化合物的结晶形式。

[0099] 在又一实施方式中,提供被指定为形式 Z 的式 (II) 化合物的结晶形式的制备方法。

[0100] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予形式 Y 的式 (II) 化合物、或包含形式 Y 的式 (II) 化合物与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0101] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予形式 Z 的式 (II) 化合物、或包含形式 Z 的式 (II) 化合物与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0102] 在又一实施方式中,提供水含量小于约 5% 的式 (II) 的结晶化合物。

[0103] 在又一实施方式中,提供水含量为约 0.2-2.0% 的式 (II) 的结晶化合物,上述水含量由卡尔费希尔 (Karl Fischer) 法测定。

[0104] 在又一实施方式中,提供水含量为约 0.2-1.0% 的式 (II) 的结晶化合物,上述水含量由卡尔费希尔 (Karl Fischer) 法测定。

[0105] 在另一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 小于 100 μm 、或优选小于 50 μm 、或更优选小于 20 μm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0106] 在另一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 小于 100 μm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0107] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 小于 50 μm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0108] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 小于 20 μm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0109] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 小于 10 μm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0110] 在另一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 10% 的颗粒 (D_{10}) 的尺寸小于 10 μm 、或优选小于 5 μm 。

[0111] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 10% 的颗粒 (D_{10}) 的尺寸小于 10 μm 。

[0112] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 10% 的颗粒 (D_{10}) 的尺寸小于 5 μm 。

[0113] 在另一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸小于 200 μm 、或优选小于 100 μm 、或更优选小于 50 μm 。

[0114] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸小于 200 μm 。

[0115] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸小于 100 μm 。

[0116] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸小于 50 μm 。

[0117] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 90% 的颗粒 (D_{90}) 的尺寸小于 20 μm 。

[0118] 在又一实施方式中,提供比表面积小于约 50 m^2/gm 、优选小于 25 m^2/gm 、或更优选小于 10 m^2/gm 的式 (II) 的结晶化合物。

- [0119] 在又一实施方式中,提供比表面积小于约 $50\text{m}^2/\text{gm}$ 的式 (II) 的结晶化合物。
- [0120] 在又一实施方式中,提供比表面积小于约 $25\text{m}^2/\text{gm}$ 的式 (II) 的结晶化合物。
- [0121] 在又一实施方式中,提供比表面积小于约 $10\text{m}^2/\text{gm}$ 的式 (II) 的结晶化合物。
- [0122] 本发明还涉及制备式 (II) 的噻吩并嘧啶二酮化合物的方法。

附图说明

[0123] 图 1 为被指定为形式 I 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐的粉末 X 射线衍射图谱。

[0124] 图 2 为被指定为形式 I 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐的红外 (IR) 光谱。

[0125] 图 3 为被指定为形式 II 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐的粉末 X 射线衍射图谱。

[0126] 图 4 为被指定为形式 II 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钾盐的红外 (IR) 光谱。

[0127] 图 5 为 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的无定形钾盐的粉末 X 射线衍射图谱。

[0128] 图 6 为被指定为形式 A 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钠盐的粉末 X 射线衍射图谱。

[0129] 图 7 为被指定为形式 A 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶钠盐的红外 (IR) 光谱。

[0130] 图 8 为 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的无定形钠盐的粉末 X 射线衍射图谱。

[0131] 图 9 为 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的无定形钠盐的红外 (IR) 光谱。

[0132] 图 10 为被指定为形式 α 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶锂盐的粉末 X 射线衍射图谱。

[0133] 图 11 为被指定为形式 α 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶锂盐的红外 (IR) 光谱。

[0134] 图 12 为被指定为形式 X 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶的粉末 X 射线衍射图谱。

[0135] 图 13 为被指定为形式 X 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶的红外 (IR) 光谱。

[0136] 图 14 为被指定为形式 Y 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶的粉末 X 射线衍射图谱。

[0137] 图 15 为被指定为形式 Y 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶的红外 (IR) 光谱。

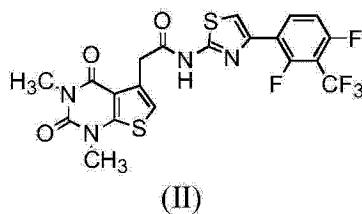
[0138] 图 16 为被指定为形式 Z 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶的粉末 X 射线衍射图谱。

[0139] 图 17 为被指定为形式 Z 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶的红外 (IR) 光谱。

具体实施方式

[0140] 本申请涉及被指定为式 (II) 化合物的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的盐及其制备方法。

[0141]



[0142] 在一个实施方式中,本发明涉及 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐。

[0143] 在另一实施方式中,本发明涉及处于结晶形式的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐。

[0144] 在又一实施方式中,提供处于无定形形式的式 (II) 化合物的钾盐。

[0145] 在又一实施方式中,式 (II) 化合物的钾盐的固态形式以无水形式和 / 或无溶剂的形式存在,或者作为水合物形式和 / 或溶剂合物形式存在。

[0146] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方

法,所述方法包括给予固态形式的式 (II) 化合物的钾盐、或包含固态形式的式 (II) 化合物的钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0147] 在又一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予式 (II) 化合物的结晶钾盐、或包含式 (II) 化合物的结晶钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0148] 在一个实施方式中,提供水含量小于约 5% 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0149] 在另一实施方式中,提供水含量小于约 5% 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0150] 在另一实施方式中,提供水含量为约 0.2-2.0%、更优选 0.2-1.0% 的式 (II) 化合物的钾盐,上述水含量由卡尔费希尔法测定。

[0151] 在另一实施方式中,提供水含量为约 0.2-2.0% 的式 (II) 化合物的钾盐,上述水含量由卡尔费希尔法测定。

[0152] 在另一实施方式中,提供水含量为 0.2-1.0% 的式 (II) 化合物的钾盐,上述水含量由卡尔费希尔法测定。

[0153] 在另一实施方式中,提供水含量为约 0.2-2.0% 的式 (II) 化合物的结晶钾盐,上述水含量由卡尔费希尔法测定。

[0154] 在另一实施方式中,提供水含量为 0.2-1.0% 的式 (II) 化合物的结晶钾盐,上述水含量由卡尔费希尔法测定。

[0155] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的钾盐,所述式 (II) 化合物的钾盐在 25°C /90% 相对湿度 (RH) 下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80% 的初始值逐步增加至约 16.0%。

[0156] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的结晶钾盐,所述式 (II) 化合物的结晶钾盐在 25°C /90% 相对湿度 (RH) 下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80% 的初始值逐步增加至约 16.0%。

[0157] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的钾盐,所述式 (II) 化合物的钾盐在 25°C /80% RH 下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80% 的初始值逐步增加至约 6.6%。

[0158] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的结晶钾盐,所述式 (II) 化合物的结晶钾盐在 25°C /80% RH 下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80% 的初始值逐步增加至约 6.6%。

[0159] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的钾盐,所述式 (II) 化合物的钾盐在 25°C /60% RH 下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80% 的初始值逐步增加至约 3.5%。

[0160] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的结晶钾盐,所述式 (II) 化合物的结晶钾盐在 25°C /60% RH 下 48 小时表现出,水分含量由约 0.80% 的初始值逐步增加至约 3.5%。

[0161] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的钾盐,当将所述式 (II) 化合物的钾盐在 25°C 的温度和 90% 的相对湿度下储存 48 小时,该式 (II) 化合物的钾盐表现出约 15.2% 以下的水分含量增加。

[0162] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的钾盐,当将所述式 (II) 化合物的钾盐在 25°C 的温度和 80% 的相对湿度下储存 48 小时,该式 (II) 化合物的钾盐表现出约 5.8% 以下的水分含量增加。

[0163] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的钾盐,当将所述式 (II) 化合物的钾盐在 25°C 的温度和 60% 的相对湿度下储存 48 小时,该式 (II) 化合物的钾盐表现出约 2.7% 以

下的水分含量增加。

[0164] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的钾盐,所述式 (II) 化合物的钾盐在 25°C /90%相对湿度 (RH) 下 48 小时表现出,水分含量由初始值 0.80%逐步增加至 16.0%。

[0165] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的钾盐,所述式 (II) 化合物的钾盐在 25°C /80% RH 下 48 小时表现出,水分含量由初始值 0.80%逐步增加至 6.6%。

[0166] 在另一实施方式中,提供式 (II) 化合物的钾盐,所述式 (II) 化合物的钾盐在 25°C /60% RH 下 48 小时表现出,水分含量由初始值 0.80%逐步增加至 3.5%。

[0167] 在另一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 为约 1 μm 至约 100 μm 、或约 1 μm 至约 50 μm 、或约 1 μm 至约 20 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0168] 在另一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 为约 1 μm 至约 100 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0169] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 为约 1 μm 至约 50 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0170] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 为约 1 μm 至约 20 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0171] 在另一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 为约 1 μm 至约 100 μm 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0172] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 为约 1 μm 至约 50 μm 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0173] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D_{50}) 为约 1 μm 至约 20 μm 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0174] 在另一实施方式中,提供约 10%的颗粒 (D_{10}) 具有约 0.3 μm 至约 10 μm 、或约 0.5 μm 至约 8 μm 、优选约 0.5 μm 至约 5 μm 的尺寸的式 (II) 化合物的钾盐。

[0175] 在另一实施方式中,提供约 10%的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 0.3 μm 至约 10 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0176] 在又一实施方式中,提供约 10%的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 0.5 μm 至约 8 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0177] 在又一实施方式中,提供约 10%的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 0.5 μm 至约 5 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0178] 在另一实施方式中,提供约 10%的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 0.3 μm 至约 10 μm 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0179] 在又一实施方式中,提供约 10%的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 0.5 μm 至约 8 μm 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0180] 在又一实施方式中,提供约 10%的颗粒 (D_{10}) 的尺寸为约 0.5 μm 至约 5 μm 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0181] 在另一实施方式中,式 (II) 化合物的钾盐中约 90%的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 4 μm 至约 300 μm 、或约 5 μm 至约 250 μm 、优选约 5 μm 至约 200 μm 、更优选 5 μm 至约 150 μm 。

[0182] 在另一实施方式中,提供约 90%的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 4 μm 至约 300 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0183] 在又一实施方式中,提供约 90%的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 5 μm 至约 250 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0184] 在又一实施方式中,提供约 90%的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 5 μm 至约 200 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0185] 在又一实施方式中,提供约 90%的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 5 μm 至约 150 μm 的式 (II) 化合物的钾盐。

[0186] 在另一实施方式中,提供约 90%的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 4 μm 至约 300 μm 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0187] 在又一实施方式中,提供约 90%的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 5 μm 至约 250 μm 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0188] 在又一实施方式中,提供约 90%的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 5 μm 至约 200 μm 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0189] 在又一实施方式中,提供约 90%的颗粒 (D_{90}) 的尺寸为约 5 μm 至约 150 μm 的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0190] 在表 1 中提供一些批次的式 (II) 化合物的钾盐的粒径特征。

[0191] 表 1 :

[0192]

批次号	粒径		
	d (0.1) μm	d (0.5) μm	d (0.9) μm
1	0.73	4.06	26.91
2	0.99	5.42	36.35
3	1.23	6.28	28.8
4	0.74	2.97	26.66
5	0.60	1.75	6.84
6	0.85	3.43	15.47
7	1.56	18.01	145.5
8	0.86	6.4	27.64
9	1.5	17.83	95.17
10	1.0	4.75	30.31
11	1.32	9.58	51.19
12	0.70	3.11	16.63
13	0.61	2.46	13.02
14	0.81	2.38	17.80
15	0.96	4.41	67.03
16	1.32	6.81	60.19
17	1.09	7.18	65.34
18	0.96	8.06	71.45
19	1.47	9.38	51.16
20	1.03	5.17	28.82
21	0.8	2.46	22.56
22	1.19	3.97	46.05
23	0.68	2.02	13.3

[0193] 在另一实施方式中,本发明还涉及基本上纯的式 (II) 化合物的钾盐。出于本发明的目的,“基本上纯”为超过约 90% 纯。

[0194] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 95% 的基本上纯的式 (II) 化合物的钾盐。

[0195] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 98% 的基本上纯的式 (II) 化合物的钾盐。

[0196] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 99% 的基本上纯的式 (II) 化合物的钾盐。

[0197] 在又一实施方式中,本发明还涉及基本上纯的式 (II) 化合物的结晶钾盐。出于本发明的目的,“基本上纯”为超过约 90% 纯。

[0198] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 95% 的基本上纯的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0199] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 98% 的基本上纯的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0200] 在又一实施方式中,本发明涉及纯度超过约 99% 的基本上纯的式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0201] 在另一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的结晶钾盐及其制备方法。

[0202] 在又一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的结晶钾盐。

[0203] 在又一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 I 的结晶形式的式 (II) 化合物的钾盐。

[0204] 在又一实施方式中,形式 I 由图 1 中所示的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱进行表征。

[0205] 在又一实施方式中,形式 I 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:15.93、20.61、23.63、24.47 和 25.08 ± 0.2 。

[0206] 在又一实施方式中,形式 I 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含如下以 2θ 表示的峰:23.63 ±0.2 。

[0207] 在又一实施方式中,形式 I 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含如下以 2θ 表示的峰:24.47 ±0.2 。

[0208] 在又一实施方式中,形式 I 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:23.63 和 24.47 ±0.2 。

[0209] 在又一实施方式中,形式 I 进一步由表 2 中所呈现的以 2θ 表示的特征 X 射线衍射图谱峰进行表征。

[0210] 表 2:形式 I 的 XRPD 的主要的 2θ 位置及相对强度

[0211]

角度 (20 ± 0.2)	相对强度 (%)	角度 (20 ± 0.2)	相对强度 (%)
5.71	13.97	20.61	41.50
11.77	14.06	23.12	17.53
13.44	55.35	23.63	100.00
15.35	17.71	24.47	70.32
15.93	53.98	25.08	28.91
16.97	41.34	25.90	38.19
18.15	24.74	27.01	23.79
18.68	11.12	28.34	10.62

[0212] 在又一实施方式中,形式 I 由图 2 中所示的傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) 图谱进行表征。

[0213] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 II 的式 (II) 化合物的钾盐的另一结晶形式。

[0214] 在又一实施方式中,形式 II 由图 3 中所示的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱进行表征。

[0215] 在又一实施方式中,形式 II 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:12.07、12.39、20.98、24.01 和 25.69 ± 0.2 。

[0216] 在又一实施方式中,形式 II 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:24.01 和 25.69 ± 0.2 。

[0217] 在又一实施方式中,形式 II 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含如下以 2θ 表示的峰:24.01 ±0.2 。

[0218] 在又一实施方式中,形式 II 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图

谱包含如下以 2θ 表示的峰： 25.69 ± 0.2 。

[0219] 在又一实施方式中，形式 II 进一步由表 3 中所呈现的以 2θ 表示的特征 X 射线衍射图谱峰进行表征。

[0220] 表 3：形式 II 的 XRPD 的主要的 2θ 位置及相对强度

[0221]

角度 (20 ± 0.2)	相对强度 (%)	角度 (20 ± 0.2)	相对强度 (%)
5.77	3.22	26.66	6.64
10.21	4.98	27.88	16.62
11.34	4.63	28.78	17.67
12.07	15.68	29.18	27.47
12.39	19.99	30.50	8.88
13.40	42.66	32.95	10.18
13.95	8.63	33.57	10.97
16.17	49.47	34.70	4.11
16.95	20.39	36.24	5.65
17.96	10.03	37.30	9.54
18.89	10.67	38.13	16.24
20.98	45.47	40.05	9.91
21.60	8.33	40.93	8.12
23.05	11.76	42.74	10.60
24.01	73.52	43.67	7.84
24.68	68.88	44.95	5.27
25.69	100	49.11	4.82
26.17	15.22		

[0222] 在又一实施方式中，形式 II 由图 4 中所示的 IR 图谱进行表征。

[0223] 在另一实施方式中，本发明涉及式 (II) 化合物的无定形钾盐。

[0224] 在又一实施方式中，无定形形式的式 (II) 化合物的钾盐由图 5 中所示的 X 射线粉末衍射图谱进行表征。

[0225] 在一个实施方式中，本发明涉及式 (II) 化合物的结晶钠盐。

[0226] 在另一实施方式中，本发明涉及被指定为形式 A 的式 (II) 化合物的结晶钠盐。

[0227] 在又一实施方式中，形式 A 由图 6 中所示的 X 射线粉末衍射图谱进行表征。

[0228] 在又一实施方式中，形式 A 进一步由表 4 中所呈现的以 2θ 表示的特征 X 射线粉末衍射峰进行表征。

[0229] 表 4：形式 A 的 XRPD 的主要的 2θ 位置及相对强度

[0230]

角度 ($2\theta \pm 0.2$)	相对强度 (%)	角度 ($2\theta \pm 0.2$)	相对强度 (%)
5.57	10.73	25.70	28.52
9.43	31.30	26.43	85.40
14.21	100.00	27.20	66.24
16.06	66.36	30.31	22.49
18.02	15.75	31.61	19.27
19.18	15.56	32.37	31.05
20.61	44.62	39.36	25.50
24.19	79.32		

[0231] 在又一实施方式中,形式 A 由图 7 中所示的 IR 图谱进行表征。

[0232] 在另一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的无定形钠盐。

[0233] 在又一实施方式中,无定形形式的式 (II) 化合物的钠盐由图 8 中所示的 X 射线粉末衍射图谱进行表征。

[0234] 在又一实施方式中,无定形形式的 (II) 化合物的钠盐由图 9 中所示的 IR 图谱进行表征。

[0235] 在另一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的锂盐。

[0236] 在又一实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的结晶锂盐。

[0237] 在又一实施方式中,本发明涉及可被指定为形式 α 的式 (II) 化合物的结晶锂盐。

[0238] 在又一实施方式中,形式 α 由图 10 中所示的 X 射线粉末衍射图谱进行表征。

[0239] 在又一实施方式中,形式 α 由图 11 中所示的 IR 图谱进行表征。

[0240] 在又一实施方式中,形式 α 进一步由表 5 中所呈现的以 2θ 表示的特征 X 射线衍射图谱峰进行表征。

[0241] 表 5:形式 α 的 XRPD 的主要的 2θ 位置及相对强度

[0242]

角度 ($2\theta \pm 0.2$)	相对强度 (%)	角度 ($2\theta \pm 0.2$)	相对强度 (%)
7.58	36.20	20.76	9.10
11.83	100.00	22.97	26.90
13.31	16.31	23.92	28.65
15.07	20.05	24.71	21.25
15.27	15.45	25.57	19.43
17.90	8.22	26.20	8.25
20.35	9.88	26.86	8.31

[0243] 在一个实施方式中,本发明涉及式 (II) 化合物的钾盐的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0244] (a) 提供处于合适的溶剂或溶剂混合物中的式 (II) 化合物的溶液或悬浮液;

[0245] (b) 向步骤 (a) 的溶液或悬浮液中添加钾阳离子源,或向钾阳离子源中添加步骤 (a) 的溶液或悬浮液;以及

[0246] (c) 分离所期望的盐。

[0247] 步骤 (a) 包括提供处于合适的溶剂或溶剂混合物中的式 (II) 化合物的溶液或悬浮液。式 (II) 化合物的溶液或悬浮液可通过将式 (II) 化合物溶于或悬浮于溶剂或溶剂混合物中而获得,或可由形成式 (II) 化合物的反应直接原位获得。合适的溶剂可为对所涉及的反应或试剂没有不良作用并且至少在一定程度上可溶解式 (II) 化合物的任何溶剂。优选对溶剂体系进行选择以促进盐形成。可用于溶解或悬浮式 (II) 化合物的溶剂包括但不限于:腈类,例如乙腈和丙腈;醇类,例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇和叔丁醇;酮类,例如丙酮、乙基甲基酮和甲基异丁基酮;酯类,例如乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯和乙酸叔丁酯;醚类,例如乙醚、二甲醚、二异丙醚和 1,4-二氧六环;卤代烃,例如二氯甲烷、二氯乙烷和氯仿;烃类,例如正己烷、庚烷、正戊烷、环戊烷和环己烷;或上述物质的任何混合物。优选的溶剂可包括乙醇、或正戊烷、或它们的组合。

[0248] 在步骤 (b) 中,用钾阳离子源对式 (II) 化合物的溶液或悬浮液进行处理。钾阳离子源可为钾的醇盐,例如叔丁醇钾或乙醇钾。

[0249] 在一个实施方式中,可用置入合适溶剂(例如醇类)中的叔丁醇钾对式 (II) 化合物进行处理。在一个实施方式中,反应可在约 -5°C 至溶剂沸点附近的温度下进行。在一个实施方式中,反应可在约 -5°C 至 0°C 下进行。完成反应所需的时间也可能变化很大,这取决于很多因素,尤其取决于反应温度和所采用的试剂和溶剂的性质。然而,倘若反应在上述概括的条件下发生,约 1 小时至约 24 小时或更长的时间就足够。

[0250] 步骤 (c) 包括所期望的盐的分离。可使用如下技术对在反应中产生的式 (II) 化合物的钾盐进行分离,所述技术包括沉淀和/或倾析、由重力或抽吸进行的过滤、离心或溶剂蒸发等,并任选用溶剂洗涤所获得的固体。在另一实施方式中,使用在上述反应中所用的溶剂进行洗涤。或者,可任选使用合适的溶剂(例如,乙腈或乙醚)洗涤所获得的固体。任选对重新获得的固体进行进一步干燥。干燥可在如下装置中进行:盘式干燥器(tray dryer)、真空烘箱、空气烘箱、流化床干燥器(fluidized bed drier)、旋转闪蒸干燥器(spin flash dryer)、或闪蒸干燥器(flash dryer)等。只要产物的品质不降低,干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行任何所期望的时间,直至获得所需纯度。例如,干燥时间可以由约 1 小时变至约 10 小时或更长。

[0251] 在另一方面,本发明涉及被指定为形式 I 的式 (II) 化合物的结晶钾盐的制备方法。

[0252] 所述方法包括优选在非活性气氛下,将式 (II) 化合物置入乙醇和正戊烷的混合物中。可将反应物料冷却至约 -5°C 至 0°C 并搅拌约 10 分钟。可向反应物料中添加叔丁醇钾或乙醇钾的乙醇溶液。可将反应物料在 -5°C 至 0°C 下进一步搅拌约 1 小时。可向反应混合物中添加正戊烷,并将反应混合物在室温下进一步搅拌合适的时间段,例如 1-2h。可通过如下方法收集固体,所述方法包括:倾析、离心、重力过滤、抽滤、或用于重新回收固体的任何其它方法。可将获得的固体进一步置入乙腈中,并可在室温下将整个物料搅拌合适的时间段,例如 1-2h。可通过如下方法收集固体,所述方法包括:倾析、离心、重力过滤、抽滤、或用于重新回收固体的任何其它方法。在优选的实施方式中,可将固体过滤并用乙腈洗涤。

[0253] 任选对重新获得的固体进行进一步干燥。干燥可在如下装置中进行:盘式干燥器、真空烘箱、空气烘箱、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、或闪蒸干燥器等。只要式 (II) 化合物的钾盐的品质不降低,干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行任

何所期望的时间,直至获得所需纯度。例如,干燥时间可以由约 1 小时变至约 10 小时或更长。

[0254] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 I 的式 (II) 化合物的结晶钾盐的另一制备方法,所述方法涉及将无定形形式的式 (II) 化合物的钾盐置入乙腈中;将反应物料搅拌合适的时间,并分离结晶形式 I。在这一实施方式中,可将无定形形式的式 (II) 化合物的钾盐和乙腈的混合物在合适的温度(例如 25-35℃)搅拌一段时间(例如,1-2 小时)。可通过已知技术、例如过滤来收集固体。可将获得的固体在合适的温度中任选在减压下进一步干燥合适的时间。例如,可将固体在真空下 30-35℃中干燥 3-4 小时。

[0255] 在进一步的实施方式中,本发明涉及被指定为形式 II 的、结晶形式的式 (II) 化合物的钾盐的制备方法,所述方法包括优选在非活性气氛下,将式 (II) 化合物置入叔丁醇和正戊烷的混合物中。可将反应物料冷却至约 -5℃至 0℃并搅拌约 10 分钟。可向反应物料中添加处于叔丁醇中的叔丁醇钾。可在 -5℃至 0℃下进一步搅拌反应物料约一小时。可通过如下方法收集固体,所述方法包括:倾析、离心、重力过滤、抽滤、或用于重新回收固体的任何其它方法。可将固体进一步用正戊烷洗涤。可将获得的固体进一步置入乙腈中,并可在室温下将整个物料搅拌合适的时间段,例如 1-2h。可通过如下方法收集固体,所述方法包括:倾析、离心、重力过滤、抽滤、或用于重新回收固体的任何其它方法。在优选的实施方式中,可将固体过滤并用乙腈洗涤。

[0256] 任选对重新获得的固体进行进一步干燥。干燥可在如下装置中进行:盘式干燥器、真空烘箱、空气烘箱、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、或闪蒸干燥器等。只要式 (II) 化合物的钾盐的品质不降低,干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行任何所期望的时间,直至获得所需纯度。例如,干燥时间可从约 1 小时变至约 10 小时或更长。

[0257] 在一个实施方式中,本申请还提供制备无定形形式的式 (II) 化合物的钾盐的方法,所述方法包括在加热罩 (heating mental) 上在 300-320℃下加热式 (II) 化合物的钾盐。加热可在减压下进行。

[0258] 在一个方面,本发明涉及式 (II) 化合物的钠盐的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0259] (a) 提供处于合适的溶剂或溶剂混合物中的式 (II) 化合物的溶液或悬浮液;

[0260] (b) 向步骤 (a) 的溶液或悬浮液中添加钠阳离子源,或向钠阳离子源中添加步骤 (a) 的溶液或悬浮液;以及

[0261] (c) 分离所期望的盐。

[0262] 步骤 (a) 包括提供处于合适的溶剂或溶剂混合物中的式 (II) 化合物的溶液或悬浮液。式 (II) 化合物的溶液或悬浮液可通过将式 (II) 化合物溶于或悬浮于溶剂或溶剂混合物中而获得,或可由形成式 (II) 化合物的反应直接原位获得。合适的溶剂可为对所涉及的反应或试剂没有不良作用并且至少在一定程度上可溶解式 (II) 化合物的任何溶剂。优选对溶剂体系进行选择以促进盐形成。可用于溶解或悬浮式 (II) 化合物的溶剂包括但不限于:腈类,例如乙腈和丙腈;醇类,例如甲醇、乙醇、异丙醇和正丙醇;酮类,例如丙酮、乙基甲基酮和甲基异丁基酮;酯类,例如乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯和乙酸叔丁酯;醚类,例如乙醚、二甲醚、二异丙醚和 1,4-二氧六环;卤代烃,例如二氯甲烷、二氯乙烷和氯仿;烃类,例如正己烷、庚烷、正戊烷、环戊烷和环己烷;或上述物质的任何混合物。优选的

溶剂为乙醇。

[0263] 在步骤 (b) 中,用钠阳离子源对式 (II) 化合物的溶液或悬浮液进行处理。钠阳离子源可选自甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钠。在一个实施方式中,反应可在约 -5°C 至溶剂沸点附近的温度下进行。在一个实施方式中,反应可在约 -5°C 至 0°C 下进行。完成反应所需的时间也可能变化很大,这取决于很多因素,尤其取决于反应温度和所采用的试剂和溶剂的性质。然而,倘若反应在上述概括的条件下发生,约 1 小时至约 24 小时或更长的时间就足够。

[0264] 步骤 (c) 包括所期望的盐的分离。可使用如下技术对在反应中产生的式 (II) 化合物的钠盐进行分离,例如,倾析、由重力或抽吸进行的过滤、离心、或溶剂蒸发等,并任选使用溶剂或溶剂混合物对所得到的固体进行洗涤。

[0265] 任选对重新获得的固体进行进一步干燥。干燥可在如下装置中进行:盘式干燥器、真空烘箱、空气烘箱、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、或闪蒸干燥器等。只要产物的品质不降低,干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行任何所期望的时间,直至获得所需纯度。例如,干燥时间可从约 1 小时变至约 10 小时或更长。

[0266] 在另一方面,本发明涉及制备被指定为形式 A 的式 (II) 化合物的结晶钠盐的方法。

[0267] 在优选的实施方式中,可将式 (II) 化合物优选在非活性气氛下置入乙醇、优选无水乙醇中。可将反应物料冷却至约 -5°C 至 0°C 的温度。可向反应物料中添加甲醇钠的乙醇溶液。优选地,可在 -5°C 至 0°C 的温度下进行添加,并将反应物料维持在该温度约一小时。可通过各种技术收集固体。固体的分离可通过如下方法实现,所述方法包括:溶剂的移除、浓缩反应物料或任何其它合适的技术。可用于溶剂移除的合适的技术包括并不限于使用设备(例如, **Buchi® Rotavapor®**) 进行的旋转蒸馏。在一个实施方式中,可在减压下移除溶剂。

[0268] 任选对重新获得的固体进行进一步干燥。可将干燥的固体用乙腈进一步搅拌 1-2 小时的时间。可通过已知技术例如过滤、离心或倾析来收集固体。

[0269] 任选对重新获得的固体进行进一步干燥。干燥可在如下装置中进行:盘式干燥器、真空烘箱、空气烘箱、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、或闪蒸干燥器等。只要式 (II) 化合物的钠盐的品质不降低,干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行任何所期望的时间,直至获得所需纯度。例如,干燥时间可从约 1 小时变至约 10 小时或更长。

[0270] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 A 的式 (II) 化合物的结晶钠盐的另一制备方法,所述方法涉及将无定形形式的式 (II) 化合物的钠盐置入乙腈中;将反应物料搅拌合适的时间,并分离结晶形式 A。在这一实施方式中,可将无定形形式的式 (II) 化合物的钠盐和乙腈的混合物在合适的温度(例如 $25-35^{\circ}\text{C}$) 搅拌一段时间(例如,1-2 小时)。可通过已知技术、例如过滤来收集固体。可将获得的固体在合适的温度中任选在减压下进一步干燥合适的时间。例如,可将固体在真空下 $30-35^{\circ}\text{C}$ 干燥 3-4 小时。

[0271] 在一个实施方式中,本申请提供无定形形式的式 (II) 化合物的钠盐的制备方法,所述方法包括:

[0272] (a) 提供处于合适的溶剂或溶剂混合物中的式 (II) 化合物的钠盐的溶液或悬浮液;以及

[0273] (b) 分离无定形形式的式 (II) 化合物的钠盐。

[0274] 在优选的实施方式中,可将式 (II) 化合物置入醇类(例如,乙醇)中,并在合适的温度下添加叔丁醇钠的乙醇溶液。例如,可在 -5°C 至 0°C 的温度下进行添加。可将反应混合物在 -5°C 至 0°C 搅拌约 1hr。

[0275] 步骤 (b) 包括无定形形式的式 (II) 化合物的钠盐的分离。

[0276] 在优选的实施方式中,分离步骤 (b) 可通过移除溶剂进行。可用于溶剂移除的合适的技术包括使用旋转蒸馏设备(例如 **Buchi® Rotavapor®**)、喷雾干燥、搅拌薄层干燥 (agitated thin film drying)、冷冻干燥(冻干)或其它合适的技术。

[0277] 可在温度低于约 60°C 、低于约 40°C 、低于约 20°C 或其它合适的温度下移除溶剂,任选在减压下进行移除。

[0278] 可使用例如通过刮擦 (scraping) 的技术或特定于所用装置的其它技术收集由步骤 (b) 获得的化合物。

[0279] 可任选对由此分离而来的产物进一步干燥,以提供无定形形式的式 (II) 化合物的钠盐。干燥可在如下装置中适当地进行:盘式干燥器、真空烘箱、**Buchi® Rotavapor®**、空气烘箱、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、或闪蒸干燥器等。干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行需要的任何时间,直至获得所期望的品质,例如约 15 分钟至数小时。

[0280] 在一个方面,本发明涉及制备式 (II) 化合物的锂盐的方法,所述方法包括以下步骤:

[0281] (a) 提供处于合适的溶剂或溶剂混合物中的式 (II) 化合物的溶液或悬浮液;

[0282] (b) 向步骤 (a) 的溶液或悬浮液中添加锂阳离子源,或向锂阳离子源中添加 (a) 的溶液或悬浮液;以及

[0283] (c) 分离所期望的盐。

[0284] 步骤 (a) 包括提供处于合适的溶剂或溶剂混合物中的式 (II) 化合物的溶液或悬浮液。式 (II) 化合物的溶液或悬浮液可通过将式 (II) 化合物溶于或悬浮于溶剂或溶剂混合物中而获得,或可由形成式 (II) 化合物的反应直接原位获得。合适的溶剂可为对所涉及的反应或试剂没有不良作用并且至少在一定程度上可溶解式 (II) 化合物的任何溶剂。优选对溶剂体系进行选择以促进盐形成。可用于溶解或悬浮式 (II) 化合物的溶剂包括但不限于:腈类,例如乙腈和丙腈;醇类,例如甲醇、乙醇、异丙醇和正丙醇;酮类,例如丙酮、乙基甲基酮和甲基异丁基酮;酯类,例如乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯和乙酸叔丁酯;醚类,例如乙醚、二甲醚、二异丙醚和 1,4-二氧六环;卤代烃,例如二氯甲烷、二氯乙烷和氯仿;烃类,例如正己烷、庚烷、正戊烷、环戊烷和环己烷;或上述物质的任何混合物。优选的溶剂为乙醇。

[0285] 在步骤 (b) 中,用锂阳离子源对式 (II) 化合物的溶液或悬浮液进行处理。锂阳离子源可为氢氧化锂或氢氧化锂一水合物。在一个实施方式中,用置入合适的溶剂(例如,醇类)中的氢氧化锂一水合物对式 (II) 化合物进行处理。在一个实施方式中,反应可在约 -5°C 至溶剂沸点附近的温度下进行。在一个实施方式中,反应可在约 -5°C 至 0°C 下进行。完成反应所需的时间也可能变化很大,这取决于很多因素,尤其取决于反应温度和所采用的试剂和溶剂的性质。然而,倘若反应在上述概括的条件下发生,约 1 小时至约 24 小时或更长的时间就足够。在步骤 (b) 中,通常可将处于乙醇中的氢氧化锂一水合物溶液添加到

式 (II) 化合物的溶液或悬浮液中。

[0286] 步骤 (c) 包括所期望的盐的分离。可使用如下技术对在反应中产生的式 (II) 化合物的锂盐进行分离,例如,倾析、由重力或抽吸进行的过滤、离心、或溶剂蒸发等,并任选使用溶剂对所获得的固体进行洗涤。

[0287] 在优选的实施方式中,使步骤 (b) 的反应混合物在减压下蒸发。可任选将获得的固体进一步置入合适的溶剂,例如乙腈或乙醚,并搅拌合适的时间。可通过过滤收集固体。可对重新获得的固体进行进一步干燥。干燥可在如下装置中进行:盘式干燥器、真空烘箱、空气烘箱、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、或闪蒸干燥器等。只要产物的品质不降低,干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行任何所期望的时间,直至获得所需纯度。例如,干燥时间可从约 1 小时变至约 10 小时或更长。

[0288] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 α 的式 (II) 化合物的结晶锂盐的制备方法。

[0289] 在优选的实施方式中,可将式 (II) 化合物优选在非活性气氛下置入乙醇中,例如无水乙醇中。可将反应物料冷却至 -5°C 至 0°C 的温度。可向反应物料中添加氢氧化锂一水合物。优选地,可在 -5°C 至 0°C 的温度进行添加,并可将反应物料在该温度维持约一小时。

[0290] 可通过各种技术收集固体。固体的分离可通过如下方法实现,所述方法包括:溶剂移除、浓缩反应物料或任何其它合适的技术。可用于溶剂移除的合适技术包括但不限于使用例如 **Buchi® Rotavapor®** 的设备进行的旋转蒸馏。在优选的实施方式中,溶剂的移除可通过包括在减压下移除溶剂在内的方法进行实施。

[0291] 任选对重新获得的固体进行进一步干燥。可将干燥的固体用合适的溶剂(例如,乙醚)搅拌 1-2 小时的时间。可通过已知技术、例如过滤、离心或倾析来收集固体。

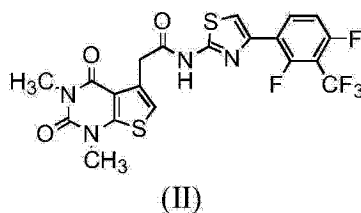
[0292] 任选对重新获得的固体进行进一步干燥。干燥可在如下装置中进行:盘式干燥器、真空烘箱、空气烘箱、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、或闪蒸干燥器等。只要式 (II) 化合物的锂盐的品质不降低,干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行任何所期望的时间,直至获得所需纯度。例如,干燥时间可从约 1 小时变至约 10 小时或更长。

[0293] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 α 的式 (II) 化合物的结晶锂盐的制备方法,所述方法涉及将无定形形式的式 (II) 化合物的锂盐置入乙醚或任何其它合适的溶剂(例如,乙腈)中;将反应物料搅拌合适的时间并分离结晶形式 α 。在这一实施方式中,可将无定形形式的式 (II) 化合物的锂盐和乙醚的混合物搅拌一段时间,例如,1-2 小时。可通过已知技术、例如过滤来收集固体。可将获得的固体在合适的温度中任选在减压下进一步干燥合适的时间。例如,可将固体在真空下 $30-35^{\circ}\text{C}$ 干燥 3-4 小时。

[0294] 在另一实施方式中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含赋形剂、载体、稀释剂或上述物质的混合物,并且包括药学上可接受量的式 (II) 化合物的钾盐。

[0295] 本申请还涉及被指定为式 (II) 化合物的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的结晶形式及其制备方法:

[0296]



[0297] 在另一实施方式中,本发明的式 (II) 化合物的结晶形式以无水形式和 / 或无溶剂的形式存在,或者作为水合物形式和 / 或溶剂合物形式存在。

[0298] 在另一实施方式中,提供水含量小于约 5% 的式 (II) 的结晶化合物。

[0299] 在另一实施方式中,提供水含量为约 0.2-2.0%、更优选 0.2-1.0% 的式 (II) 的结晶化合物,上述水含量由卡尔费希尔法测定。

[0300] 在又一实施方式中,提供比表面积小于约 50m²/gm、优选小于 25m²/gm、或更优选小于 10m²/gm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0301] 在又一实施方式中,提供比表面积小于约 50m²/gm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0302] 在又一实施方式中,提供比表面积小于约 25m²/gm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0303] 在又一实施方式中,提供比表面积小于约 10m²/gm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0304] 在另一实施方式中,提供平均粒径 (D₅₀) 小于 100 μm、或优选小于 50 μm、或更优选小于 20 μm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0305] 在另一实施方式中,提供平均粒径 (D₅₀) 小于 100 μm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0306] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D₅₀) 小于 50 μm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0307] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D₅₀) 小于 20 μm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0308] 在又一实施方式中,提供平均粒径 (D₅₀) 小于 10 μm 的式 (II) 的结晶化合物。

[0309] 在另一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 10% 的颗粒 (D₁₀) 具有小于 10 μm、或优选小于 5 μm 的尺寸。

[0310] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 10% 的颗粒 (D₁₀) 具有小于 10 μm 的尺寸。

[0311] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物的约 10% 的颗粒 (D₁₀) 具有小于 5 μm 的尺寸。

[0312] 在另一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物中约 90% 的颗粒 (D₉₀) 具有小于 200 μm、或优选小于 100 μm、或更优选小于 50 μm 的尺寸。

[0313] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物中约 90% 的颗粒 (D₉₀) 具有小于 200 μm 的尺寸。

[0314] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物中约 90% 的颗粒 (D₉₀) 具有小于 100 μm 的尺寸。

[0315] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物中约 90% 的颗粒 (D₉₀) 具有小于 50 μm 的尺寸。

[0316] 在又一实施方式中,式 (II) 的结晶化合物中约 90% 的颗粒 (D₉₀) 具有小于 20 μm 的尺寸。

[0317] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 X 的式 (II) 化合物的结晶形式。

[0318] 在另一实施方式中,形式 X 由图 12 中所示的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱进行表

征。

[0319] 在另一实施方式中,形式 X 由图 13 中所示的 IR 图谱进行表征。

[0320] 在另一实施方式中,形式 X 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:11.06、12.84 和 13.37 $\pm$ 0.2。

[0321] 在又一实施方式中,形式 X 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:19.93 和 24.94 $\pm$ 0.2。

[0322] 在又一实施方式中,形式 X 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:11.06、12.84、13.34、19.93 和 24.94 $\pm$ 0.2。

[0323] 在另一实施方式中,形式 X 进一步由表 6 中所呈现的以 2θ 表示的特征 X 射线衍射图谱峰进行表征。

[0324] 表 6:形式 X 的 XRPD 的主要的 2θ 位置及相对强度

[0325]

角度 (20 ± 0.2)	相对强度 (%)	角度 (20 ± 0.2)	相对强度 (%)
9.45	32.13	22.58	13.09
11.06	9.43	23.60	9.22
12.84	9.31	24.13	14.08
13.37	10.30	24.58	15.39
14.13	100.00	24.94	9.18
16.24	27.30	25.66	8.65
16.33	33.96	27.14	29.38
18.24	18.75	27.55	14.01
18.81	6.72	31.85	8.52
19.93	4.86	43.25	17.52
21.14	5.72	46.45	6.32
21.84	5.21		

[0326] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式 Y 的另一结晶形式的式 (II) 化合物。

[0327] 在另一实施方式中,形式 Y 由图 14 中所示的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱进行表征。

[0328] 在另一实施方式中,形式 Y 由图 15 中所示的傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) 图谱进行表征。

[0329] 在另一实施方式中,被指定为形式 Y 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶由下述傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) 图谱进行表征,其中,波长 1500cm^{-1} 与 1480cm^{-1} 处的吸收带强度之间的比为 1:1.7 至 1:2.4。

[0330] 在另一实施方式中,形式 Y 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:4.72 和 9.40 $\pm$ 0.2。

[0331] 在又一实施方式中,形式 Y 进一步由下述特征 X 射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:21.04、25.87 和 31.73 $\pm$ 0.2。

[0332] 在又一实施方式中,形式Y进一步由下述特征X射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:4.72、9.40、21.04、25.87和31.73 $\pm$ 0.2。

[0333] 在另一实施方式中,形式Y进一步由表7中所呈现的以 2θ 表示的特征X射线衍射图谱峰进行表征。

[0334] 表7:形式Y的XRPD的主要的 2θ 位置及相对强度

[0335]

角度 (20 ± 0.2)	相对强度 (%)	角度 (20 ± 0.2)	相对强度 (%)
4.72	8.68	24.08	5.56
9.40	50.36	24.52	7.41
14.08	100.00	25.87	0.77
16.29	25.71	27.12	25.95
18.22	16.86	31.73	6.32
18.81	6.22	41.39	8.35
21.04	2.08	43.08	16.38
22.59	12.31	46.31	5.09
23.57	11.20		

[0336] 在另一实施方式中,本发明涉及被指定为形式Z的又一结晶形式的式(II)化合物。

[0337] 在另一实施方式中,形式Z由图16中所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱进行表征。

[0338] 在另一实施方式中,形式Z由图17中所示的傅里叶变换红外(FT-IR)图谱进行表征。

[0339] 在另一实施方式中,被指定为形式Z的N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶由下述傅里叶变换红外(FT-IR)光谱图谱进行表征,其中,波长 1500cm^{-1} 与 1480cm^{-1} 处的吸收带强度之间的比为1:2.5至1:2.9。

[0340] 在另一实施方式中,形式Z进一步由下述特征X射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:10.63和19.25 $\pm$ 0.2。

[0341] 在又一实施方式中,形式Z进一步由下述特征X射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:22.11、22.76和27.27 $\pm$ 0.2。

[0342] 在另一实施方式中,形式Z进一步由下述特征X射线衍射图谱进行表征,上述图谱包含一个或多个如下以 2θ 表示的峰:10.63、19.25、22.11、22.76和27.27 $\pm$ 0.2。

[0343] 在另一实施方式中,形式Z进一步由表8中所呈现的以 2θ 表示的特征X射线衍射图谱峰进行表征。

[0344] 表8:形式Z的XRPD的主要的 2θ 位置及相对强度

[0345]

角度 (20±0.2)	相对强度 (%)	角度 (20±0.2)	相对强度 (%)
9.50	24.43	24.58	77.94
10.63	4.76	27.27	60.58
14.30	86.08	27.63	33.57
15.65	14.53	30.01	20.91
16.28	81.14	31.01	12.12
18.12	16.17	31.84	5.52
19.25	28.21	33.33	10.66
21.06	14.40	36.98	5.94
22.11	10.17	41.53	8.20
22.76	16.87	43.09	14.82
24.26	100.00	46.47	5.62

[0346] 在另一实施方式中,对于结晶形式的 N-[4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基]-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺,形式 X、形式 Y 和形式 Z 可独立地或额外地通过波长 1500cm^{-1} 与 1480cm^{-1} 处的吸收带强度比加以区分,如表 9 中所示,形式 X 最高而形式 Z 最低。

[0347] 表 9:根据式 (II) 化合物的结晶形式,波长 1500cm^{-1} 与 1480cm^{-1} 处的吸收带强度之间的比

[0348]

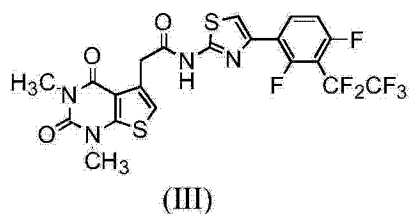
形式	波长 1500cm^{-1} 与 1480cm^{-1} 处的吸收带强度之间的比
形式 X	1:3.0 至 1:4.0
形式 Y	1:1.7 至 1:2.4
形式 Z	1:1.7 至 1:2.4

[0349] 在另一实施方式中,本发明提供纯度超过约 99.0% 的式 (II) 化合物。

[0350] 在另一实施方式中,本发明提供纯度超过约 99.5% 的式 (II) 化合物。

[0351] 在另一实施方式中,本发明提供具有小于约 0.1% (根据 HPLC 测定) 的式 (III) 化合物的式 (II) 化合物:

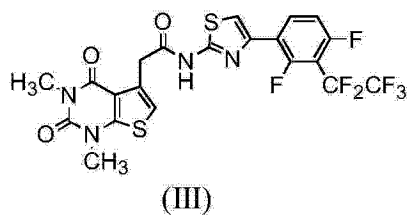
[0352]



[0353] 在另一实施方式中,本发明提供纯度超过约 99.8% 的式 (II) 的结晶化合物。

[0354] 在另一实施方式中,本发明提供式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐:

[0355]



[0356] 在另一方面,本发明涉及被指定为形式 X 的结晶形式的式 (II) 化合物的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0357] I. 将式 (II) 化合物置入醇溶剂中,并搅拌该混合物;以及

[0358] II. 对固体进行分离

[0359] 在步骤 I 中,将式 (II) 化合物置入醇类、优选乙醇或异丙醇中。在优选的实施方式中,溶剂为甲醇。可在合适的温度下搅拌混合物。在优选的实施方式中,可将混合物在 25-30℃ 搅拌合适的时间。合适的时间可为 1 小时至 24 小时。

[0360] 在步骤 II 中,对所期望的形式进行分离。固体的分离可通过本领域已知的技术实施,所述技术包括但不限于倾析、由重力或抽吸进行的过滤、离心、或溶剂蒸发等,并任选用溶剂洗涤所获得的固体。任选对重新获得的固体进行进一步干燥。干燥可在如下装置中进行:盘式干燥器、真空烘箱、空气烘箱、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、或闪蒸干燥器等。只要式 (II) 化合物的品质不降低,干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行任何所期望的时间,直至获得所需纯度。例如,干燥时间可由约 1 小时变至约 10 小时或更长。

[0361] 步骤 I 的式 (II) 化合物可通过在合适的溶剂中在有碱存在的情况下,使用偶联剂将 (1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸与 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺偶联而获得。所使用的偶联剂可以为羟基苯并三唑(HOBT)、或(1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)、或上述物质的混合物。偶联所使用的碱可以为 4-二甲基氨基吡啶。使用的溶剂可为 1,2-二氯乙烷。

[0362] 在另一方面,本发明涉及被指定为形式 Y 的结晶形式的式 (II) 化合物的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0363] (I) 将式 (II) 化合物置入卤化溶剂(halogenated solvent)中;以及

[0364] (II) 对固体进行分离。

[0365] 在步骤 I 中,卤化溶剂可为二氯甲烷。

[0366] 在步骤 II 中,对所期望的形式进行分离。固体的分离可通过本领域已知的技术实施,所述技术包括但不限于:倾析、由重力或抽吸进行的过滤、离心、或溶剂蒸发等,并任选用溶剂对所获得的固体进行洗涤。任选对重新获得的固体进行进一步干燥。干燥可在如下装置中进行:盘式干燥器、真空烘箱、空气烘箱、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、或闪蒸干燥器等。只要式 (II) 化合物的品质不降低,干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行任何所期望的时间,直至获得所需纯度。例如,干燥时间可从约 1 小时变至约 10 小时或更长。

[0367] 步骤 I 的式 (II) 化合物可通过在合适的溶剂中在有碱存在的情况下,使用偶联剂将 (1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸与 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺偶联而获得。使用的偶联剂可为羟

基苯并三唑 (HOBt)、或 (1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺)、或上述物质的混合物。偶联所用的碱可为 N- 甲基吗啉。使用的溶剂可为二氯甲烷。

[0368] 在另一方面,本发明涉及被指定为形式 Z 的式 (II) 化合物的结晶形式的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0369] (I) 将式 (II) 化合物置入极性溶剂,并搅拌该混合物;

[0370] (II) 向混合物中添加水;以及

[0371] (III) 对固体进行分离。

[0372] 在步骤 I 中,将式 (II) 化合物置入极性溶剂中。在优选的实施方式中,溶剂为 DMSO。可将混合物在合适的温度下搅拌。在优选的实施方式中,可将混合物在 50-60℃ 下搅拌一段合适的时间。合适的时间可直至观察到清澈的混合物溶液。可进一步向混合物中添加炭,并可在添加水之前对该混合物进行过滤。

[0373] 在步骤 III 中,对所期望的形式进行分离。固体的分离可通过本领域已知的技术实施,所述技术包括但不限于:倾析、由重力或抽吸进行的过滤、离心、或溶剂蒸发等,并任选用溶剂对所获得的固体进行洗涤。任选对重新获得的固体进行进一步干燥。干燥可在如下装置中进行:盘式干燥器、真空烘箱、空气烘箱、流化床干燥器、旋转闪蒸干燥器、或闪蒸干燥器等。只要式 (II) 化合物的品质不降低,干燥可在合适的温度中在大气压力或减压下进行。干燥可进行任何所期望的时间,直至获得所需纯度。例如,干燥时间可从约 1 小时变至约 10 小时或更长。

[0374] 式 (II) 化合物的结晶形式 Z 还可由式 (II) 化合物的形式 Y 获得。

[0375] 在另一实施方式中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物含有赋形剂、载体、稀释剂或上述物质的组合,并且含有药学上可接受量的被指定为形式 Y 的式 (II) 的结晶化合物。

[0376] 在另一实施方式中,本发明涉及通过向有需要的受试者给予有效量的式 (II) 化合物的钾盐,来对所述受试者的与 TRPA1 功能有关的疾病、病症或障碍进行治疗的方法。

[0377] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予式 (II) 化合物的钾盐,所述式 (II) 化合物的钾盐在 25℃ /90% 相对湿度 (RH) 下 48 小时表现出水分含量由约 0.80% 的初始值逐步增加至约 16.0%;或给予包含所述式 (II) 化合物的钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0378] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予式 (II) 化合物的钾盐,所述式 (II) 化合物的钾盐在 25℃ /80% 相对湿度 (RH) 下 48 小时表现出水分含量由约 0.80% 的初始值逐步增加至约 6.6%;或给予包含所述式 (II) 化合物的钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0379] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予式 (II) 化合物的钾盐,所述式 (II) 化合物的钾盐在 25℃ /60% 相对湿度 (RH) 下 48 小时表现出水分含量由约 0.80% 的初始值逐步增加至约 3.5%;或给予包含所述式 (II) 化合物的钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0380] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予固态形式的式 (II) 化合物的钾盐,或给予包含固态形式的式 (II) 化合物的钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0381] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予形式 I、或形式 II、或无定形形式的式 (II) 化合物的钾盐,或给予包含形式 I、或形式 II、或无定形形式的式 (II) 化合物的钾盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0382] 在另一实施方式中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含赋形剂、载体、稀释剂或上述物质的混合物,并且包含药学上可接受量的式 (II) 化合物的钠盐。

[0383] 在另一实施方式中,本发明涉及通过向有需要的受试者给予有效量的式 (II) 化合物的钠盐,来对所述受试者的与 TRPA1 功能有关的疾病、病症或障碍进行治疗的方法。

[0384] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予固态形式的式 (II) 化合物的钠盐,或给予包含固态形式的式 (II) 化合物的钠盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0385] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予无定形形式的式 (II) 化合物的钠盐,或给予包含无定形形式的式 (II) 化合物的钠盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0386] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予结晶形式 A 的式 (II) 化合物的钠盐,或给予包含结晶形式 A 的式 (II) 化合物的钠盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0387] 在另一实施方式中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含赋形剂、载体、稀释剂或上述物质的混合物,以及药学上可接受量的式 (II) 化合物的锂盐。

[0388] 在另一实施方式中,本发明涉及通过向有需要的受试者给予有效量的式 (II) 化合物的锂盐,来对所述受试者的与 TRPA1 功能有关的疾病、病症或障碍进行治疗的方法。

[0389] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予固态形式的式 (II) 化合物的锂盐,或给予包含固态形式的式 (II) 化合物的锂盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0390] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予结晶形式的式 (II) 化合物的锂盐,或给予包含结晶形式的式 (II) 化合物的锂盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0391] 在另一实施方式中,本发明涉及通过给予 N-{4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-基}-2-(1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并[2, 3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的钾盐、锂盐或钠盐来对与 TRPA1 功能相关的疾病、病症、或障碍进行治疗的方法,所述与 TRPA1 功能相关的疾病、病症、或障碍选自:疼痛、慢性疼痛、复合性区域疼痛综合征、神经性疼痛、术后疼痛、类风湿关节炎疼痛、骨关节炎疼痛、背部疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、感觉过敏、神经痛、偏头痛、神经病变、糖尿病神经病变、坐骨神经痛、HIV 相关的神经病变、疱疹后神经痛、纤维肌痛、神经损伤、缺血症、神经退行性疾病、中风、中风后疼痛、多发性硬化症、呼吸疾病、哮喘、咳嗽、COPD、炎症障碍、食管炎、胃食管反流病 (GERD)、肠易激综合征、炎性肠病、盆腔过敏症、尿失禁、膀胱炎、烧伤、牛皮癣、湿疹、呕吐、胃十二指肠溃疡和瘙痒症。

[0392] 在一个实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予式 (II) 化合物的盐,或给予包含式 (II) 化合物的盐与药学上可接受

的赋形剂的药物组合物,其中,所述式 (II) 化合物的盐为钾盐、钠盐或锂盐。

[0393] 在一个实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予固态形式的式 (II) 化合物的盐,或给予包含固态形式的式 (II) 化合物的盐与药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中,所述式 (II) 化合物的盐为钾盐、钠盐或锂盐。

[0394] 在另一实施方式中,本发明涉及通过向有需要的受试者给予有效量的被指定为形式 Y 的式 (II) 化合物的结晶化合物,来对所述受试者的与 TRPA1 功能有关的疾病、病症或障碍进行治疗的方法。

[0395] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予形式 X 的式 (II) 化合物,或给予包含形式 X 的式 (II) 化合物与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0396] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予形式 Y 的式 (II) 化合物,或给予包含形式 Y 的式 (II) 化合物与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0397] 在另一实施方式中,提供对由 TRPA1 调节的疾病、病症和 / 或障碍进行治疗的方法,所述方法包括给予形式 Z 的式 (II) 化合物,或给予包含形式 Z 的式 (II) 化合物与药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0398] 在另一实施方式中,本发明涉及通过给予形式 X、形式 Y 或形式 Z 的 N-{4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-基}-2-(1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶-5-基) 乙酰胺来对与 TRPA1 功能相关的疾病、病症、或障碍进行治疗的方法,所述与 TRPA1 功能相关的疾病、病症、或障碍选自:疼痛、慢性疼痛、复合性区域疼痛综合征、神经性疼痛、术后疼痛、类风湿关节炎疼痛、骨关节炎疼痛、背部疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、感觉过敏、神经痛、偏头痛、神经病变、糖尿病神经病变、坐骨神经痛、HIV 相关的神经病变、疱疹后神经痛、纤维肌痛、神经损伤、缺血症、神经退行性疾病、中风、中风后疼痛、多发性硬化症、呼吸疾病、哮喘、咳嗽、COPD、炎症障碍、食管炎、胃食管反流病 (GERD)、肠易激综合征、炎性肠病、盆腔过敏症、尿失禁、膀胱炎、烧伤、牛皮癣、湿疹、呕吐、胃十二指肠溃疡和瘙痒症。

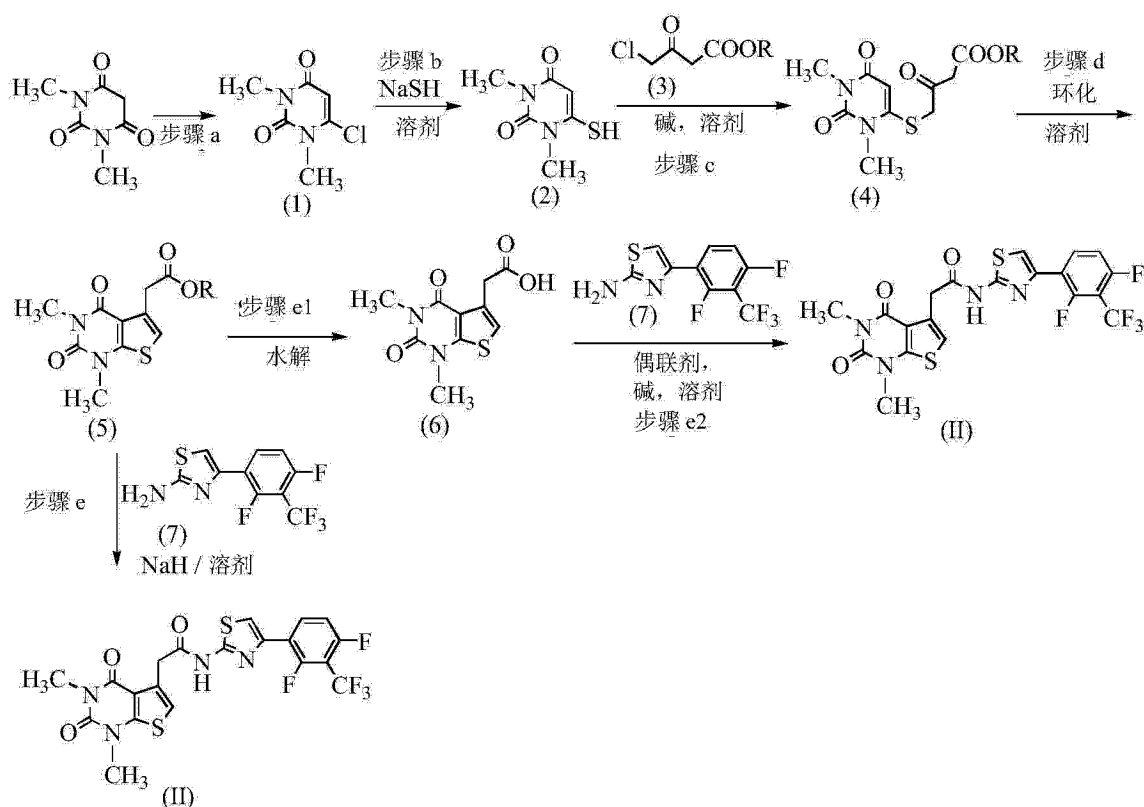
[0399] 制备方法

[0400] 本文所述的化合物和具体实例可使用本领域技术人员已知的技术通过以下方案中描述的反应顺序进行制备,也可通过其它方法制备,所述化合物包括通式 (I) 化合物、或式 (II) 化合物。此外,在以下方案中,当提及具体的酸、碱、试剂、偶联剂、溶剂等时,应理解为可使用其它合适的酸、碱、试剂、偶联剂等,并且上述其它合适的酸、碱、试剂、偶联剂等被包含在本发明的范围中。对反应条件(例如,温度、反应时间或它们的组合)的修改也被认为是本发明的一部分。通过使用常规反应顺序获得的化合物可能纯度不足。可通过使用本领域技术人员已知的任何有机化合物纯化方法对这些化合物进行纯化,例如结晶、或使用适当比例的不同溶剂进行的硅胶层析或氧化铝柱层析。所有可能的几何异构体和立体异构体被认为在本发明的范围内。

[0401] 在一个实施方式中,提供了制备式 (II) 化合物及其药学上可接受的盐的方法,所述方法包括如下方案 1 中所示的步骤。

[0402] 方案 1:

[0403]



[0404] 所述方法包括以下步骤:

[0405] a) 用合适的氯化剂对二甲基巴比妥酸进行处理,以提供式(1)的6-氯代-1,3-二甲基尿嘧啶;

[0406] b) 用硫氢化钠水合物对式(1)的6-氯代-1,3-二甲基尿嘧啶进行处理,得到式(2)的6-巯基-1,3-二甲基尿嘧啶;

[0407] c) 用式(3)化合物对式(2)的6-巯基-1,3-二甲基尿嘧啶进行处理,得到式(4)的酯化合物;

[0408] d) 使式(4)的酮酸酯环化,获得式(5)的噻吩并嘧啶基酯;

[0409] e) 使式(5)的噻吩并嘧啶基酯与式(7)的噻唑胺反应,得到式(II)化合物。或者,水解式(5)化合物,得到式(6)的噻吩并嘧啶基乙酸,然后使式(6)化合物与式(7)的噻唑胺反应。

[0410] 步骤(a)包括使二甲基巴比妥酸与氯化剂反应。氯化剂包括三氯化磷、五氯化磷或三氯氧磷。反应可在合适的温度下在合适的溶剂(例如水)中进行,所述反应包括在回流温度下加热反应混合物。

[0411] 步骤(b)包括用硫氢化钠水合物对式(1)化合物进行处理,得到式(2)化合物。反应可在合适的溶剂中进行。合适的溶剂包括C₁-C₆醇类、氯化溶剂、水和/或上述物质的混合物。优选地,可用于步骤(b)中的合适溶剂为乙醇、氯仿和/或它们的组合。反应优选在0-5℃的温度进行。优选地,可使用乙醇作为溶剂,然后通过室温下过夜搅拌反应混合物来进行反应。在真空下将反应混合物蒸发至干,并将获得的残余物溶于水中,然后用二氯甲烷萃取。分离水层并用1N HCl进行酸化。将析出的固体过滤,用水洗涤并干燥,获得式

(2) 化合物。

[0412] 步骤 (c) 包括使式 (2) 化合物与式 (3) 化合物 (其中, R 为 (C_1-C_4) 烷基, 例如甲基或乙基) 反应, 得到式 (4) 的酯化合物 (其中, R 为 (C_1-C_4) 烷基)。反应可任选在合适的碱和合适的溶剂存在的情况下进行。在该反应中有用的碱包括但不限于有机碱, 例如叔胺, 如三乙胺、N, N-二异丙基乙胺、N, N-二乙基乙胺、N-(1-甲基乙基)-2-丙胺、4-乙基吗啉、1, 4-二氮杂双环 [2. 2. 2]-辛烷、N-甲基吗啉和吡啶等; 或上述物质的任何混合物。

[0413] 反应可在合适的溶剂或溶剂混合物中进行。在实施方式之一中, 反应在氯化溶剂中进行。氯化溶剂包括二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、氯仿和四氯化碳。也可使用其它合适的溶剂。

[0414] 反应可在合适的温度、优选室温 ($\sim 25-30^{\circ}\text{C}$) 下进行。

[0415] 步骤 (d) 包括使式 (4) 化合物环化, 获得式 (5) 的噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶基酯。环化步骤可使用合适的脱水剂进行, 例如多磷酸、五氧化二磷、氯化锌、硫酸、三氟化硼、或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 xantphos。反应可在合适的溶剂中进行, 或者可在没有溶剂的情况下进行。有利地, 反应可在高温 (例如, $60-70^{\circ}\text{C}$) 下进行, 或者可在反应所用溶剂的回流温度下进行。

[0416] 步骤 (e) 包括在合适的碱和合适的溶剂的存在下使式 (5) 化合物与式 (7) 的胺进行反应, 得到式 (II) 化合物。反应可在合适的碱存在的情况下进行。合适的碱包括无机碱和有机碱, 例如氢化钠。合适的溶剂可包括但不限于烃类溶剂, 例如甲苯、二甲苯、正庚烷、环己烷和己烷。反应可在高温下进行, 例如所用溶剂或溶剂混合物的回流温度。优选地, 在步骤 (e) 中使用的碱为氢化钠, 使用的溶剂例如甲苯。

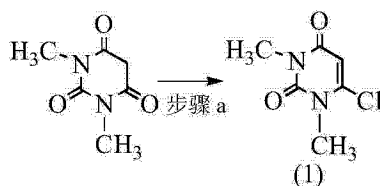
[0417] 在替代途径中, 步骤 (e1) 包括式 (5) 化合物的酯水解, 获得式 (6) 化合物。在这一步骤中, 可在合适的溶剂 (例如, 醇类、水或 1, 4-二氧六环和 / 或上述物质的组合) 存在的情况下, 在合适的条件 (例如, 在回流温度) 下, 使用酸 (例如, H_2SO_4 或 HCl) 或碱 (例如, 氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂) 进行酯的水解。优选地, 可在回流温度下使用处于 1, 4-二氧六环中的 3N 或 6N H_2SO_4 进行酯的水解。

[0418] 在接下来的步骤 (e2) 中, 可将式 (6) 化合物与式 (7) 化合物在偶联试剂存在的情况下进行偶联。合适的偶联试剂包括但不限于 N-羟基苯并三唑 (HOBt)、4, 5-二氰基咪唑、二环己基碳二亚胺 (DCC)、二环戊基碳二亚胺、二异丙基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDCI $\cdot$ HCl)、1, 1'-羰基二咪唑、环己基异丙基碳二亚胺 (CIC)、双 [[4-(2, 2-二甲基-1, 3-二氧杂环戊烯基)]-甲基] 碳二亚胺、N, N'-双 (2-氧代-3-噁唑烷基)-次磷酰氯 (BOP-Cl)。偶联可在合适的碱和合适的溶剂的存在下进行。或者, 可通过在合适的溶剂中用氯化剂 (例如, 草酰氯或亚硫酰氯) 进行处理, 将式 (6) 化合物的酸基团转化成其酰氯, 然后在合适的溶剂中在碱 (例如, 三乙胺、吡啶或二异丙基胺) 存在的情况下, 用式 (7) 化合物对所述酰氯衍生物进行处理, 得到式 (II) 化合物。

[0419] 在另一实施方式中, 提供 N-{4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基) 苯基]-1, 3-噻唑-2-基}-2-(1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶-5-基) 乙酰胺或其药学上可接受的盐的制备方法, 所述方法包括以下步骤:

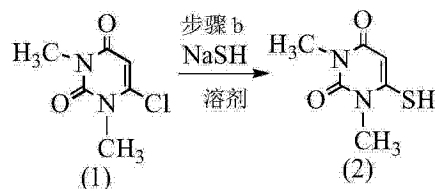
[0420] (a) 用合适的氯化剂对二甲基巴比妥酸进行处理, 得到式 (I) 的 6-氯代-1, 3-二甲基尿嘧啶; 以及

[0421]



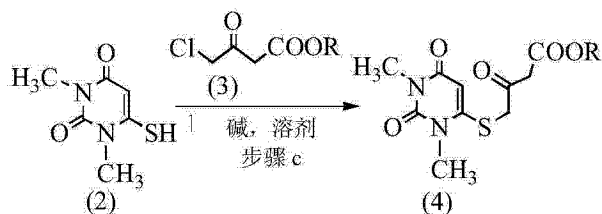
[0422] (b) 用硫化氢钠水合物对式 (1) 的 6-氯代-1,3-二甲基尿嘧啶进行处理,得到式 (2) 的 6-巯基-1,3-二甲基尿嘧啶;

[0423]



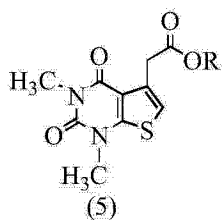
[0424] (c) 用式 (3) 化合物 (其中,R 为 (C₁-C₄) 烷基) 对式 (2) 的 6-巯基-1,3-二甲基尿嘧啶进行处理,得到式 (4) 的酯化合物;以及

[0425]



[0426] (d) 使式 (4) 的酮酸酯环化,获得式 (5) 的噻吩并嘧啶基酯

[0427]



[0428] 步骤 (a) 包括使二甲基巴比妥酸与氯化剂进行反应。氯化剂包括三氯化磷、五氯化磷或三氯氧磷。反应可在合适的温度下在合适的溶剂 (例如,水) 中进行,所述反应包括在回流温度下加热反应混合物。

[0429] 步骤 (b) 包括用硫化氢钠水合物对式 (1) 化合物进行处理,得到式 (2) 化合物。反应可在合适的溶剂中进行。合适的溶剂包括 C₁-C₆ 醇类、氯化溶剂、水和 / 或上述物质的混合物。优选地,可在步骤 (b) 中使用的合适溶剂为乙醇、氯仿和 / 或它们的组合。反应优选在 0-5℃ 的温度下进行。优选地,反应使用乙醇作为溶剂进行,然后在室温下过夜搅拌反应混合物。在真空下将反应混合物蒸发至干,并将获得的残余物溶于水中,然后用二氯甲烷萃取。分离水层,并用 1N HCl 进行酸化。过滤析出的固体,用水洗涤并干燥,获得式 (2) 化合物。

[0430] 步骤 (c) 包括使式 (2) 化合物与式 (3) 化合物 (其中,R 为 (C₁-C₄) 烷基,例如甲基或乙基) 反应,得到式 (4) 化合物 (其中,R 为 (C₁-C₄) 烷基)。反应可任选在合适的碱和合适的溶剂存在的情况下进行。在该反应中有用的碱包括但不限于有机碱,例如叔胺,如三乙

胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二乙基乙胺、N-(1-甲基乙基)-2-丙胺、4-乙基吗啉、1,4-二氮杂双环[2.2.2]-辛烷、N-甲基吗啉和吡啶等；或上述物质的任何混合物。

[0431] 反应可在合适的溶剂或溶剂混合物中进行。在实施方式之一中，反应在氯化溶剂中进行。氯化溶剂包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和四氯化碳。也可使用其它合适的溶剂。

[0432] 反应可在合适的温度、优选室温（ $\sim 25-30^{\circ}\text{C}$ ）下进行。

[0433] 在本发明的另一实施方式中，提供式 (II) 化合物及其药学上可接受的盐的制备方法，所述方法包括以下步骤：

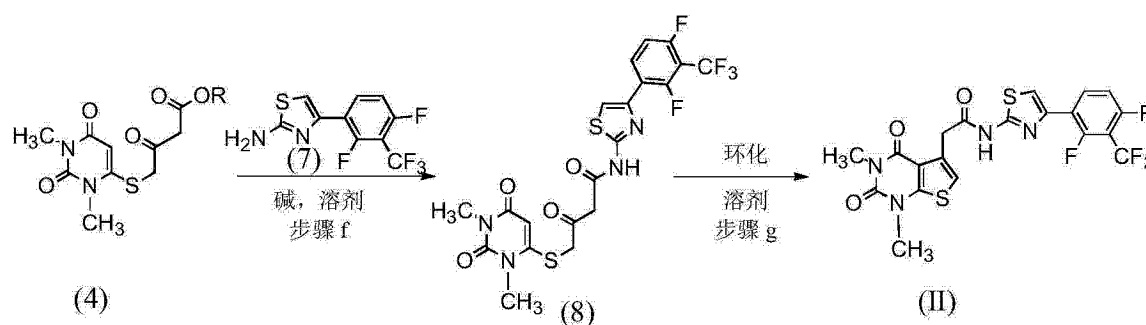
[0434] f) 使式 (4) 的巯基乙酸酯与式 (7) 的胺进行反应，得到式 (8) 的巯基乙酰胺；以及

[0435] g) 使式 (8) 的巯基乙酰胺环化。

[0436] 在方案 2 中对上述步骤 (f) 和步骤 (g) 进行描述。

[0437] 方案 2：

[0438]



[0439] 在步骤 (f) 中，使式 (4) 的巯基乙酸酯（其中，R 为 (C_1-C_4) 烷基，例如甲基或乙基）与式 (7) 的胺在合适的碱和合适的溶剂中进行反应，得到式 (8) 的巯基乙酰胺。合适的碱可包括有机碱和无机碱。在实施方式的一种中，使用的碱为氢氧化钠。合适的溶剂包括但不限于烃类溶剂，例如甲苯、二甲苯、正庚烷、环己烷和正己烷。在随后的步骤 (g) 中，将式 (8) 化合物环化，获得式 (II) 化合物。环化可使用脱水剂进行。合适的脱水剂例如多磷酸、五氧化二磷、氯化锌、硫酸和三氟化硼。反应可在合适的溶剂中进行。合适的溶剂可包括但不限于烃类溶剂，例如甲苯、二甲苯、正庚烷、环己烷和正己烷，或者反应可在没有溶剂的情况下进行。有利地，反应可在高温（例如， $60-70^{\circ}\text{C}$ ）下进行，或者可在反应所用溶剂的回流温度下进行。

[0440] 在另一实施方式中，本发明涉及式 (II) 化合物及其药学上可接受的盐的制备方法，所述方法包括以下步骤：

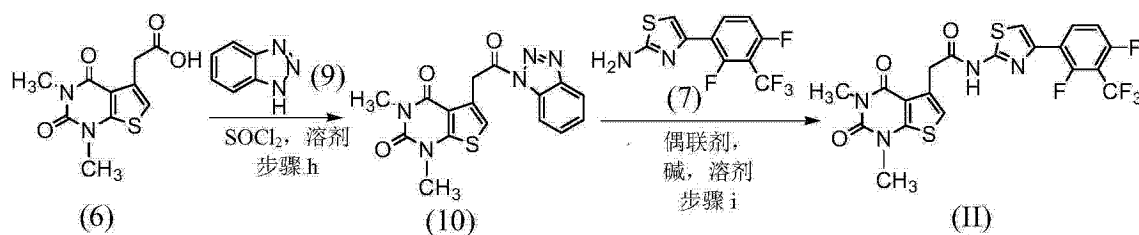
[0441] h) 使式 (6) 的噻吩并[2,3-d]嘧啶基乙酸与 1H-1,2,3-苯并三唑 (9) 进行反应，以得到式 (10) 的 N-酰基苯并三唑衍生物；以及

[0442] i) 使式 (10) 的 N-酰基苯并三唑衍生物与式 (7) 的胺化合物进行反应，获得式 (II) 化合物。

[0443] 在方案 3 中对步骤 (h) 和步骤 (i) 进行描述。

[0444] 方案 3：

[0445]



[0446] 在这一方法中,在步骤(h)中,通过在 SOCl_2 存在下,在合适的溶剂中使式(6)化合物与1H-1,2,3-苯并三唑(9)进行反应,将式(6)的噻吩并[2,3-d]嘧啶基乙酸转化成式(10)的N-酰基苯并三唑衍生物。在实施方式之一中,合适的溶剂为氯化溶剂,例如二氯甲烷。在接下来的步骤(i)中,式(10)的N-酰基苯并三唑衍生物与式(7)的胺化合物的反应可在合适的碱存在的情况下进行,得到式(II)化合物。

[0447] 在另一实施方式中,提供式(II)化合物及其药学上可接受的盐的另一制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0448] j) 使式(4)化合物水解,得到式(11)的相应酸化合物;

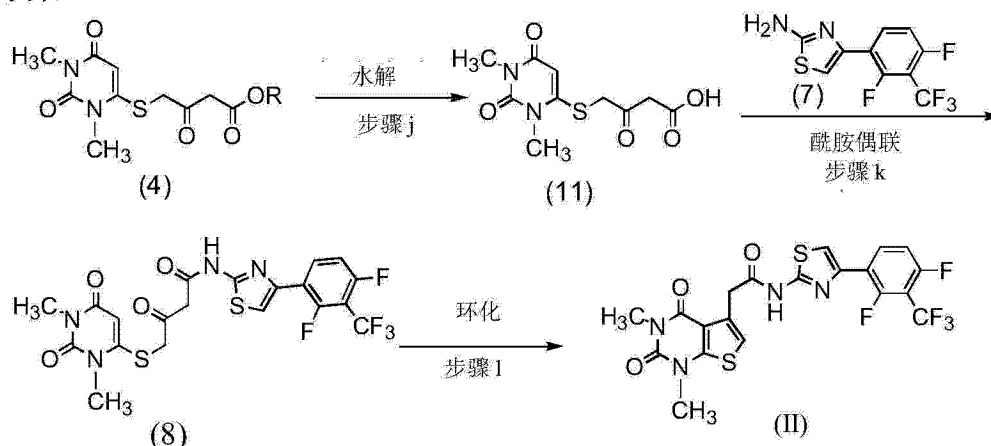
[0449] k) 使式(11)化合物与式(7)化合物进行反应,得到式(8)化合物;以及

[0450] l) 使式(8)化合物环化,得到式(II)化合物。

[0451] 在方案(4)中对上述步骤(j)、步骤(k)和步骤(l)进行描述。

[0452]

方案 4:



[0453] 在这一方法中,在合适的碱或酸存在下,式(4)的巯基乙酸酯(其中,R为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,例如甲基或乙基)水解生成式(11)的巯基乙酸。在合适的偶联剂和合适的溶剂存在下,式(11)化合物与式(7)化合物偶联生成式(8)的巯基乙酰胺化合物。在如方案1中所述的脱水剂存在下,式(8)的巯基乙酰胺化合物发生环化,得到所期望的式(II)化合物。

[0454] 在进一步的实施方式中,提供制备式(5)化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0455] m) 使式(12)化合物与硫化钠水合物和氰乙酸乙酯进行反应,得到式(13)化合物;

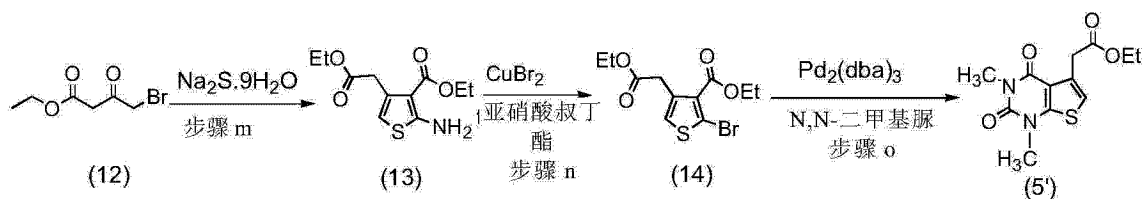
[0456] n) 对式(13)化合物进行溴化,得到式(14)化合物;以及

[0457] o) 将式(14)化合物转化成式(5')化合物。

[0458] 在方案5中对上述步骤(m)、步骤(n)和步骤(o)中进行描述。

[0459] 方案 5:

[0460]

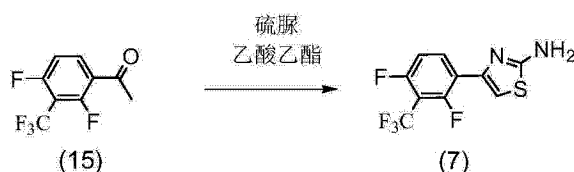


[0461] 在本文中,可在硫化钠水合物存在的情况下将 4-溴乙酰乙酸乙酯与氰乙酸乙酯偶联,得到式 (13) 的氨基化合物。可用亚硝酸叔丁酯对所获得的产物进行处理,然后用溴化铜进行处理,得到式 (14) 的溴化物。在钯试剂 (例如,三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) 存在的情况下使用 N,N-二甲基脲使式 (14) 化合物环化,提供所期望的式 (5') 的酯化合物。

[0462] 在进一步的实施方式中,提供了制备式 (7) 化合物的方法,所述方法包括用液溴对处于冰醋酸中的 1-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮 (16) 的溶液进行处理,从而获得粗制的溴衍生物。在不进行进一步纯化的情况下,用硫脲处理该粗制的溴衍生物,得到 2-氨基-4-芳基-噻唑化合物 (7)。或者,可将处于乙醇中的 1-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮 (16)、碘和硫脲进行回流,得到 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺化合物 (7)。

[0463] 方案 6:

[0464]



[0465] 药物组合物

[0466] 本发明的化合物通常以药物组合物的形式给予。此类组合物可使用药学领域中公知的过程来制备,并且此类组合物包含至少一种本发明的化合物。本专利申请的的药物组合物包含一种或多种本文所述化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。通常,药学上可接受的赋形剂是由监管机构批准的,或通常被认为在人使用或动物使用中是安全的。药学上可接受的赋形剂包括但不限于:载体、稀释剂、助流剂和润滑剂、防腐剂、缓冲剂、螯合剂、聚合物、胶凝剂、稠化剂以及溶剂等。

[0467] 合适的载体的实例包括但不限于:水、盐溶液、醇类、聚乙二醇、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、石膏粉、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖 (sugar)、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、硬脂酸、纤维素的低级烷基醚、硅酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸甘油单酯和脂肪酸甘油二酯、脂肪酸酯和聚氧乙烯。

[0468] 所述药物组合物还可包含一种或多种药学上可接受的助剂、润湿剂、悬浮剂、防腐剂 (preserving agents)、缓冲剂、甜味剂,调味剂、着色剂或上述物质的任意组合。

[0469] 药物组合物可以是常规的形式,例如胶囊、片剂、溶液、悬浮液、注射剂或用于局部涂敷的产品。进一步地,可对本发明的药物组合物进行配制,从而提供所期望的释放曲线。

[0470] 本发明的化合物的给予 (以纯品的形式或以适当的药物组合物) 可使用药物组合物的任何可接受的给药途径进行。给药途径可为将本申请的活性化合物有效地输送至适当

的或所期望的作用位点的任何途径。合适的给药途径包括但不限于：口服、鼻、颊、真皮、皮内、经皮、胃肠外、直肠、皮下、静脉、尿道内、肌内或局部给药。

[0471] 固体口服制剂包括但不限于片剂、胶囊（软明胶或硬明胶）、糖衣丸（包含粉末形式或丸剂形式的活性成分）、含片（troches）和锭剂（lozenges）。

[0472] 液体制剂包括但不限于糖浆剂、乳剂 and 无菌注射液（例如悬浮液或溶液）。

[0473] 化合物的局部剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、粉剂、溶液剂、滴眼剂或滴耳剂、或浸渗过的敷料，并且化合物的局部剂型可含有适当常规添加剂（如防腐剂）和帮助药物渗透的溶剂。

[0474] 本专利申请的药物组合物可通过传统技术进行制备，例如，如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, 2003 (Lippincott Williams & Wilkins) 中所述的传统技术。

[0475] 用于对本文中所述的疾病和障碍进行治疗的化合物的合适剂量可由本领域技术人员确定。治疗剂量通常基于由动物研究得到的初步证据通过在人在中的剂量范围研究而确定。剂量必须在不引起不期望的副作用的情况下，足以产生期望的治疗效果。给药方式、剂型和合适的药物赋形剂也可以由本领域技术人员熟练地使用和调整。所有的改变和修改被认为在本专利申请的范围内。

[0476] 定义

[0477] 本文所用的术语“结晶”意指具有规则重复排列的分子或外表面平面。

[0478] 本文所用的术语“无定形”意指基本上不具有规则重复排列的分子或外表面平面。

[0479] 除非另有阐明，在整个说明书中阐明的百分比为重量 / 重量 (w/w) 百分比。

[0480] 本文所用的术语“混合物”意指至少两种物质的组合，其中，一种物质可为在其它物质中完全可溶、部分可溶或基本上不可溶。

[0481] 术语“治疗 (treating 或 treatment)”状态、障碍或病症包括：(a) 预防或延缓状态、障碍或病症的临床症状的出现，所述状态、障碍或病症在患有或易患有所述状态、障碍或病症的受试者中发展但尚未经历或显示出所述状态、障碍或病症的临床或亚临床症状；(b) 抑制所述状态、障碍或病症，即，阻止或减轻疾病或其至少一种临床或亚临床症状的发展；或 (c) 消除疾病，即，造成所述状态、障碍或病症或其至少一种临床或亚临床症状消退。

[0482] 术语“受试者”包括哺乳动物（尤其是人类）和其它的哺乳动物，其它的哺乳动物例如家畜（例如家庭宠物，包括猫、狗）和非家畜（如野生动物）。

[0483] 所有粉末 X 射线衍射图谱均使用以下模型获得：Panalytical X'PERT-PRO 衍射仪模型，并用波长 1.54060 Å 的 Cu-K α 1 辐射进行测量。所获得的粉末 X 射线衍射曲线使用 X'Pert High Score Plus 软件进行整合。

[0484] 应当理解的是，粉末 X 射线衍射图谱中的峰高可发生变化，并且将取决于以下变量，例如温度、晶体大小、晶体习性 (crystal habit)、样品制备或 Scintag X2 衍射图谱系统的分析孔中的样品高度。

[0485] 在 Perkin-Elmer 仪器（模式：Spectrum One）上使用 KBr 记录所有 FTIR 光谱。使用 Spectrum One 软件对数据进行处理。

[0486] 本文所用的术语“平均粒径”（“average partical size/mean particle size”）是指下述颗粒分布，其中，所有所测量的颗粒中的约 50 体积百分比的尺寸小于所定义的平均

均粒径值,而所有所测量的颗粒中的约 50 体积百分比的尺寸大于所定义的平均粒径值。这可由术语“ D_{50} ”或“ $d(0.5)$ ”进行标识。

[0487] 术语“ D_{10} ”是指下述颗粒分布,其中,所有所测量的颗粒中的约 10 体积百分比的尺寸小于所定义的粒径值。这也可由术语“ $d(0.1)$ ”进行标识。同样地,本文所用的术语“ D_{90} ”是指下述颗粒分布,其中,所有所测量的颗粒中的约 90 体积百分比的尺寸小于所定义的粒径值。这也可由术语“ $d(0.9)$ ”进行标识。

[0488] 平均粒径可使用各种技术进行测量,例如激光衍射、光子关联光谱学或 Coulter 原理。一般而言,通常可使用如下仪器对颗粒的粒径进行测定,例如 ZETASIZER[®] 3000HS(Malvern[®] Instruments Ltd., Malvern, 英国)、NICOMP 388[™] ZLS 系统(PSS-Nicom Particle Sizing Systems, Santa Barbara, CA, USA) 或 Coulter Counter。优选地,使用 Mastersizer2000(Malvern[®] Instruments Ltd., Malvern, 英国) 对颗粒的粒径进行测定。

[0489] 实施例

[0490] 除非另有阐明,处理(work-up)包括括号中说明的反应混合物在有机相和水相之间的分配、层的分离、用硫酸钠干燥有机层、以及过滤并蒸发溶剂。除非另有提及,纯化包括用硅胶柱层析技术进行纯化,通常使用合适极性的乙酸乙酯/石油醚混合物作为流动相。不同洗脱体系的使用在括号中说明。在本文使用了以下简写:DMSO- d_6 :六氘代二甲亚砜;AcOEt:乙酸乙酯;equiv. 或 eq.:当量;h:小时;L:升; $CDCl_3$:氘代氯仿; $CHCl_3$:氯仿;EtOAc 或 EA:乙酸乙酯;DCM:二氯甲烷;DMSO:二甲基亚砜;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;DSC:差示扫描量热法;EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺;HOBt:羟基苯并三唑; Cs_2CO_3 :碳酸铯; K_2CO_3 :碳酸钾;MeOH:甲醇;EtOH:乙醇; $NaHCO_3$:碳酸氢钠; Na_2CO_3 :碳酸钠; $NaOtBu$:叔丁醇钠; $KOtBu$:叔丁醇钾; PCl_5 :五氯化磷; $POCl_3$:三氯氧磷;THF:四氢呋喃;TEA:三乙胺;TBAF:四正丁基氟化铵;J:耦合常数,单位为 Hz;RT 或 rt:室温(22–26 °C);q. s.:足量;aq.:水溶液;equiv. 或 eq.:当量;conc.:浓缩的;min:分钟;i. e.:即;h 或 hrs:小时。

[0491] 通过以下描述的测量技术和方法对说明书中提及的参数进行研究,所述参数表征多晶型的性质、含水量、粒径和稳定性:

[0492] 吸湿性研究:

[0493] 吸湿性研究在以下条件下进行:将材料在 25 °C 的条件下暴露至相对湿度(例如,60%、80%、90%)。将材料摊薄在干燥和预称重的 Petri 板中。将 Petri 板在 25 °C 下暴露至相对湿度条件。定期取出并称量 Petri 板。通过 Karl Fischer 方法对取出的样品的描述和含水量进行检测。

[0494] 粒径分布研究:

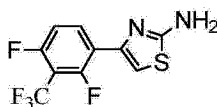
[0495] 使用 Mastersizer 2000(Malvern[®] instruments Ltd., Malvern, 英国),并使用以下测量仪器和设定对粒径分布进行测量:

[0496] 仪器:Malvern Mastersizer 2000

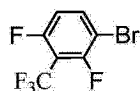
[0497] 样品处理单元:Hydro 2000S(A)

[0498] 分散剂 RI :1.375

- [0499] 分散剂 :溶于正己烷中的 0.1% w/v 二辛基磺基琥珀酸钠盐
- [0500] 样品量 :100mg
- [0501] 测量时间 :5.0 秒
- [0502] 粉末 X 射线衍射研究 :
- [0503] 所有粉末 X 射线衍射图谱使用 Panalytical X' PERT-PRO 衍射仪模型获得,并且用波长为 $1.54060\text{\AA}$ 的 Cu-K α 1 辐射进行测量。将获得的粉末 X 射线衍射曲线用 X' Pert High Score Plus 软件进行整合。
- [0504] 稳定性测试方法 :
- [0505] 在如表 11 中所示的条件下储存式 (II) 化合物的盐,并根据以下方案对在储存期间形成的降解产物(相关物质)的总量和单一最大杂质质量进行计算。
- [0506] HPLC 条件 :
- [0507] 设备 :高效液相色谱,配置有四元梯度泵、以及连接有数据记录仪和积分软件或等同物的可变波长 UV 检测器。
- [0508] 柱 :Phenomenex Prodigy, $250\text{mm} \times 4.6\text{mm}$, $5.0\text{ }\mu$ 或等同物
- [0509] 流动相 :A :缓冲剂 B :乙腈(用于钠盐),乙腈 : 甲醇 (6:4) 用于钾盐
- [0510] 缓冲剂 :溶于水中的 0.1% 甲酸
- [0511] 稀释剂 :乙腈
- [0512] 流速 : 1.0mL/分钟
- [0513] 检测波长 :UV 265nm
- [0514] 柱温 : 40°C
- [0515] 注射体积 : $20\text{ }\mu\text{L}$
- [0516] 运行时间 :60min
- [0517] 测试溶剂 :
- [0518] 称取 10mg 的化合物,并将其转至 20mL 容量瓶中。添加二甲亚砆并将其超声处理至溶。添加稀释液以将溶液补齐至容量瓶的刻度处。
- [0519] 过程 :
- [0520] 将等体积的空白(稀释剂)和测试溶液分别注入液相色谱仪中。记录响应(其中消除由于空白产生的峰),并通过归一化法计算按面积计的色谱纯度。
- [0521] 以下实施例是为了提供被认为是对本发明的过程和概念方面最有利且最容易理解的说明。以下提供的实施例仅为说明本发明,但不旨在将本发明限制为所公开的实施方式。对本领域技术人员而言显而易见的变化和改变旨在处于本发明的范围和性质之内。
- [0522] 中间体 1
- [0523] 4-[2, 4- 二氟 -3-(三氟甲基) 苯基]-1, 3- 噻唑 -2- 胺的制备
- [0524]



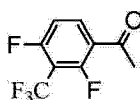
- [0525] 方法 A :
- [0526] 步骤 1 :1- 溴代 -2, 4- 二氟 -3-(三氟甲基) 苯的合成
- [0527]



[0528] 将 2,6-二氟三氟甲苯 (100g, 0.55mol) 和铁粉 (20g, 0.36mol) 的混合物加热至 50–55℃, 并搅拌反应混合物 5min。在 50–55℃ 下向反应混合物中缓慢添加溴 (124g, 0.77mol), 并将反应混合物在 65–70℃ 下进一步搅拌 2.0h。在反应完成后, 将其冷却至室温, 并用二氯甲烷 (800ml) 稀释。将反应混合物通过 hyflo 床进行过滤, 并用二氯甲烷 (200ml) 洗涤。用 10% 硫代硫酸钠溶液 (200ml) 以及水 (200ml) 和饱和盐水溶液 (100ml) 洗涤所获得的滤液。分离、干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩有机萃取物, 获得 130g 的产物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.40 (t, 1H), 8.16 (q, 1H)。

[0529] 步骤 2: 1-(2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酮的合成

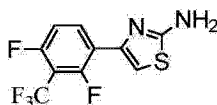
[0530]



[0531] 向 1-溴代-2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯 (10g, 0.038mol) 在无水的四氢呋喃 (325ml) 中的溶液中添加镁金属 (7.8g, 0.33mol), 并将混合物加热至 60–65℃ 以引发反应。再次小心地添加 1-溴代-2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯 (55g, 0.21mol), 并在 60–65℃ 下进一步搅拌混合物 1.0h。将反应混合物冷却至 25–30℃, 添加氯化镉 (6.5g, 0.035mol) 并搅拌 30min。缓慢添加乙酸酐 (32.3g, 0.32mol), 并将混合物在室温下搅拌 1h。用稀盐酸淬灭混合物, 并用乙酸乙酯萃取。用水、盐水洗涤合并后的有机萃取物, 并干燥 (Na_2SO_4)。在减压下蒸发溶剂, 获得 65g 的油状物质产物。通过高真空蒸馏将产物进行纯化, 产生 41g 的标题产物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.14 (q, 1H), 7.11 (t, 1H), 2.66 (d, 3H)。

[0532] 步骤 3: 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺的合成

[0533]

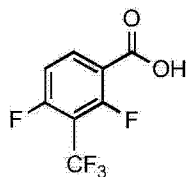


[0534] 在 25–30℃ 下向 1-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮 (20g, 0.089mol) 在乙酸 (80mL) 中的溶液中缓慢添加处于乙酸 (80mL) 中的溴 (18g, 0.11mol)。将反应混合物加热至 55–60℃, 并进一步搅拌 30min。一次性添加硫脲 (15g, 0.19mol), 并将温度提升至 85–90℃。在 85–90℃ 下搅拌反应物料直至反应完成。在减压下蒸去乙酸, 用水 (200ml) 稀释, 并通过添加 30% 氢氧化钠溶液将溶液的 pH 调整至 9–10。在 25–30℃ 下搅拌反应物料 1.0h, 并通过过滤收集析出的产物。用水洗涤产物, 并将湿滤饼溶于乙酸乙酯 (200ml) 中并用无水硫酸钠 (Na_2SO_4) 干燥。向溶液中添加活性炭 (2g) 并搅拌 30min。将反应混合物通过 hyflo 床进行过滤以除去活性炭。在减压下蒸发滤液。向残余物中添加己烷 (40ml)。将反应物料搅拌 1.0h, 并通过过滤收集产物。用己烷 (40ml) 洗涤固体, 并在 45–50℃ 下干燥, 获得 19.5g 的标题产物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.28 (q, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.05 (d, 1H)。

[0535] 方法 B:

[0536] 步骤 1: 2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯甲酸的合成

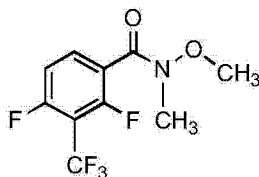
[0537]



[0538] 在 -65°C 至 -70°C 下向 2,6-二氟三氟甲苯 (250g, 1.37mol) 在 THF (1.5L) 和乙醚 (1.5L) 的混合物中搅拌后的溶液中滴加正丁基锂 (1.0L, 1.60mol), 将反应混合物搅拌 1h。将干燥的二氧化碳气体吹入反应物料, 并使温度在 5h 内从 -65°C 升温至 30°C 。将反应混合物在 3N 盐酸中淬灭, 并将 pH 调整至约 2。用乙酸乙酯萃取反应溶液, 并对各层进行分离。用水和盐水依次洗涤有机层。将有机层蒸干, 并用己烷 (500ml) 稀释粘性残余物。将析出的固体通过过滤进行收集并干燥, 获得 225g 的标题产物 (72%)。

[0539] 步骤 2 : 2,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成

[0540]

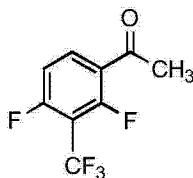


[0541] 向 2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯甲酸 (150g, 0.66mol) 在二氯甲烷 (1.5L) 中搅拌后的溶液中添加 DMF (15ml), 然后在室温下滴加草酰氯 (76.5ml, 0.88mol), 并将反应混合物在相同温度下搅拌 3-7h。在反应完成后, 在真空下将二氯甲烷蒸干。将获得的酰氯溶于二氯甲烷 (750ml) 中, 并将溶液用于下一步骤。

[0542] 向 N,0-二甲基羟基胺盐酸盐 (70.5g, 0.72mol) 在二氯甲烷 (750ml) 中搅拌后的溶液中添加三乙胺 (225ml), 并将反应混合物搅拌 1h 以获得白色浆状物。添加溶于二氯甲烷中的上述酰氯, 并将反应混合物搅拌 2h。将混合物用水 (1.5L) 淬灭, 并用二氯甲烷 (2×350ml) 萃取。用水和盐水依次洗涤合并后的萃取物。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 并在真空下蒸干溶剂, 获得 175g (97%) 的标题化合物。

[0543] 步骤 3 : 1-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮的合成

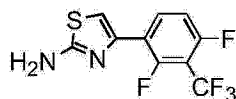
[0544]



[0545] 向甲基溴化镁在无水 THF (561ml, 0.78mol) 中搅拌后的 1.4M 溶液中添加 2,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (165g, 0.61mol) 在无水 THF (825ml) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌 2h。将反应混合物用 10% 的无水氯化铵溶液 (1.65L) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (2×825ml) 萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并后的有机层, 并在真空中蒸干溶液, 得到 105g (76%) 的标题化合物。

[0546] 步骤 4 : 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺的合成

[0547]



[0548] 在室温下向 1-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮 (664g, 2.96mol) 在乙酸 (3.4L) 中搅拌后的溶液中滴添加溴 (193ml, 3.76mol) 在乙酸 (2.6L) 中的溶液, 并将反应混合物在 55-60℃ 下搅拌 30min。添加硫脲 (477g, 6.22mol), 并将混合物在 85-90℃ 下搅拌 3h。在反应完成后, 在真空下蒸发乙酸。将反应混合物冷却至室温, 用水 (6.6L) 稀释。使用 30% 氢氧化钠溶液将混合物的 pH 调整至 9-10, 并搅拌 3h。过滤混合物, 并用水洗涤产物。将湿材料溶于乙酸乙酯 (4.0L) 中, 添加 60g 炭, 并将其搅拌 30min。将混合物通过硅藻土进行过滤, 并用 Na_2SO_4 干燥滤液。蒸去乙酸乙酯, 并将所获得的残余物在己烷 (1.3L) 中搅拌 1h。通过过滤收集分离出的固体产物, 获得 640g (76%) 的标题产物。

[0549] 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺的纯化

[0550] 方法 I:

[0551] 步骤 1: 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺的丙二酸盐的制备:

[0552] 向 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (5.0g, 0.017mol) 在乙酸乙酯 (20ml) 中搅拌后的溶液中添加丙二酸 (2.25g, 0.021mol), 并将反应混合物搅拌 1h。向混合物中添加己烷 (40ml), 通过过滤收集析出的盐并干燥, 产生 6.3g (91%) 的产物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 12.6 (b, 2H), 8.2 (q, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.2 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 3.2 (s, 2H)。

[0553] 步骤 2: 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺的制备

[0554] 向 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺的丙二酸盐在乙酸乙酯或二氯甲烷中搅拌后的溶液中添加氢氧化钠水溶液, 然后处理, 获得 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺。

[0555] 方法 II:

[0556] 步骤 1: 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺的 PTSA 盐的制备

[0557] 向 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (240g, 0.85mol) 在乙酸乙酯 (1.4L) 中搅拌后的溶液中添加对甲苯磺酸 (162g, 0.85mol), 并将反应混合物搅拌 1h。将反应混合物加热至 75-80℃, 并向反应混合物中滴加甲醇 (960ml)。将反应混合物冷却至室温并在相同温度下搅拌 4h。过滤并干燥所获得的固体, 产生 286g (71%) 的白色固体状产物。 ^1H NMR (300MHz): δ 8.1 (q, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 2.2 (s, 3H)。

[0558] 步骤 2: 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺的制备

[0559] 使用氢氧化钠水溶液将 PTSA 盐在乙酸乙酯或二氯甲烷中搅拌后的溶液碱化至 pH 12。对产物进行处理并分离, 提供白色固体状的游离噻唑胺。

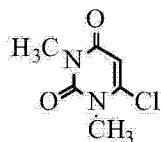
[0560] 方法 C:

[0561] 或者, 可通过 WO 2010/10933 中描述的下述方法制备 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺。

[0562] 中间体 2

[0563] 6-氯代-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮的制备:

[0564]



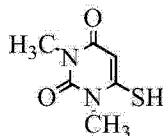
[0565] 方法 A :向 1,3-二甲基巴比妥酸 (50.0g, 320.22mmol) 在水 (20ml) 中的冰冷却溶液中滴加三氯氧磷 (200ml), 并将反应混合物回流 3h。将反应混合物冷却至 0℃。将反应混合物用冰水 (500ml) 进行淬灭, 并用氯仿 (2×500ml) 萃取。将合并后的有机萃取物用水 (2×200ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 获得所期望的产物 (产率: 90%) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 3.33 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.94 (s, 1H). APCI-MS (m/z) 175.26 (M+H)⁺. IR (KBr) : 3074.9, 2961.4, 1704, 1651, 1027, 755, 486cm⁻¹。熔点: 由 DSC 测得为 111-114℃。

[0566] 方法 B :向 1,3-二甲基巴比妥酸 (1Kg) 在水 (300ml) 中的冰冷却溶液中滴加三氯氧磷 (3.3L), 并将反应混合物回流 3h。在反应完成后, 在减压下蒸去过量的三氯氧磷。在冷却条件下, 使用冰水将反应混合物淬灭。用二氯甲烷 (2×2.5L) 对混合物进行萃取。用饱和碳酸氢钠溶液 (2.5L) 洗涤合并后的有机萃取物, 干燥 (无水 Na₂SO₄) 并浓缩获得产物。用乙醇 (0.5L) 洗涤产物并干燥, 获得 0.9Kg 的标题化合物。

[0567] 中间体 3

[0568] 1,3-二甲基-6-巯基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的制备

[0569]



[0570] 方法 A :在 0℃ 下向 6-氯代-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (50.0g, 286.532mmol) 在氯仿 (250ml) 和乙醇 (636ml) 的混合物中搅拌后的溶液中滴加硫化钠水合物 (74.77g, 1335.243mmol) 在水 (125ml) 中的溶液, 并将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空下蒸发至干。将获得的残余物溶于水 (100ml) 中, 并用二氯甲烷 (2×100ml) 萃取。将水层用 1N 盐酸进行酸化。通过过滤收集析出的固体, 用水 (2×100ml) 洗涤并干燥, 获得所期望的产物 (产率: 98%) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 3.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.17 (s, 2H) ; APCI-MS (m/z) 171.33 (M-H)⁻. IR (KBr) : 3093, 2946, 1729, 1681, 1062, 1034, 754cm⁻¹。熔点: 130-134℃ (DSC)。

[0571] 方法 B :在 0-5℃ 下, 于 45min 的时间内向 6-氯代-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (550.0g, 3.16mol) 在无水乙醇 (5.5L) 中搅拌后的溶液中分批添加硫化钠水合物 (550.0g, 9.8mol)。在完成添加后, 将反应混合物在 25-30℃ 下搅拌 1-2h。过滤反应混合物并用无水乙醇 (1.1L) 洗涤。将滤液在真空下浓缩获得残余物, 然后将残余物溶于水 (2.75L) 中。用二氯甲烷 (2×2.2L) 洗涤该水溶液, 然后再用石油醚 (1.1L) 洗涤。使用盐酸 (2.2L) [相等分量的浓盐酸和水 (1:1)] 对水溶液进行酸化。过滤析出的固体, 用水洗涤并干燥, 获得所期望的产物 (产量: 440g, 86.2%)。

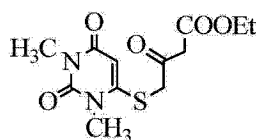
[0572] 方法 C :在 0-5℃ 下, 于 1h 内向 6-氯代-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (1Kg) 在乙醇 (12L) 中搅拌后的溶液中分批添加硫化钠水合物 (1kg)。添加后, 将反应混合物在

25-30℃下搅拌 2h。过滤反应混合物,并用乙醇(2L)洗涤。收集滤液,并在真空下浓缩,获得残余物,然后将残余物溶于水(8L)中。用二氯甲烷(3L)洗涤该水溶液,然后再用石油醚(2L)洗涤。分离水层,并使用盐酸溶液[4L,浓盐酸和水(1:1)]进行酸化。过滤析出的固体,并用水和乙醇依次洗涤并干燥,获得 0.8Kg 的标题化合物。

[0573] 中间体 4

[0574] 4-[(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)硫基]-3-氧代丁酸乙酯的制备

[0575]



[0576] 方法 A:向 1,3-二甲基-6-硫基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(49g,284.883mmol)在无水二氯甲烷(60ml)中搅拌后的溶液中添加三乙胺(43.23g,427.325mmol)和 4-氯乙酰乙酸乙酯(56.26g,341.860mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2h。将反应混合物用水(800ml)稀释,并用氯仿(2×750ml)萃取。将合并后的有机层用水(500ml)洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发,得到产物,从甲醇(180ml)和己烷(360ml)中对该产物进行结晶,获得白色固体状产物(产率:50%);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.31(t, J = 7.5Hz, 3H), 3.32(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.65(s, 2H), 4.06(s, 2H), 4.24(q, J = 7.2Hz, 2H), 5.46(s, 1H); APCI-MS(m/z) 301.03(M+H)⁺. IR(KBr): 2975, 1736, 1703, 1645, 1449, 1325, 1192, 1021cm⁻¹. 熔点:118-122℃(DSC)。

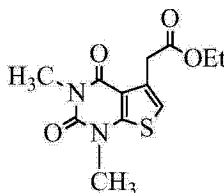
[0577] 方法 B:在 25-30℃下将 1,3-二甲基-6-硫基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(837g, 0.011mol)和 4-氯乙酰乙酸乙酯(1315ml,0.022mol)在乙醇(6.6L)中的混合物搅拌 36h。过滤所获得的固体,并用乙醇(418ml)洗涤,生成米白色固体状产物(产量:962g,66%)。

[0578] 方法 C:在 25-30℃下将 1,3-二甲基-6-硫基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1Kg)和 4-氯乙酰乙酸乙酯(1.58L)在乙醇(6.6L)中的混合物搅拌 36-40h。过滤所获得的固体,并用乙醇(0.5L)和石油醚(1L)依次洗涤,得到 1Kg 米白色固体标题化合物。

[0579] 中间体 5

[0580] (1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸乙酯的制备:

[0581]



[0582] 方法 A:将 4-[(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)硫基]-3-氧代丁酸乙酯(450g)和多磷酸(4Kg)的混合物在 60-70℃下搅拌 2h。将反应混合物冷却至室温,并用水(24L)小心地淬灭。用乙酸乙酯(2×2.25L)萃取混合物,并用水(2×2.25L)洗涤合并后的有机层。用硫酸钠干燥混合物并浓缩,获得残余物,用乙醇

(450ml) 研磨残余物,得到米白色固体状产物(产量:340g,80%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 1.26-1.31(t, 3H), 3.39(s, 3H), 3.55(s, 3H), 3.93(s, 2H), 4.16-4.23(q, 2H), 6.70(s, 1H), APCI-MS(m/z) 283.0 (M+H)⁺. IR(KBr): 3114, 2986, 1722, 1697, 1657, 1495, 1201cm⁻¹。熔点: 159-160°C (DSC)。

[0583] 方法 B: 向 4-[(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)硫基]-3-氧代丁酸乙酯(42.10g,140.802mmol)在无水甲苯(420ml)中搅拌后的溶液中添加五氧化二磷(29.97g,211.204mmol),并将反应混合物加热至回流温度 2h。将反应混合物冷却至室温,并用水(400ml)淬灭。用乙酸乙酯(2×400ml)萃取混合物,并用水(200ml)洗涤合并后的有机层。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将蒸去溶剂后获得的残余物从甲醇中进行结晶,获得米白色固体状产物(产率:68%)。

[0584] 方法 C: 向 4-[(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)硫基]-3-氧代丁酸乙酯(300mg,1.00mmol)在无水甲苯(10ml)中搅拌后的溶液中添加无水氯化锌(163mg,1.20mmol),并将反应混合物加热回流 2h。在减压下蒸去溶剂,并用水(25ml)稀释。通过过滤收集所析出的固体,用水洗涤并干燥,得到所期望的米白色固体产物(产率:78%)。

[0585] 方法 D: 在室温下向 4-[(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)硫基]-3-氧代丁酸乙酯(200mg,0.666mmol)在无水甲苯(5ml)中搅拌后的溶液中添加一滴浓硫酸,并将反应混合物回流 1h。将反应混合物冷却至室温,并蒸去溶剂。用水(25ml)稀释所获得的残余物。过滤析出的固体,用水洗涤并干燥,获得米白色固体状产物(产率:33%)。

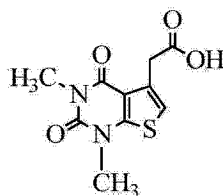
[0586] 方法 E: 向 2-溴代-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)噻吩-3-羧酸乙酯(1.5g,0.0046mol,中间体-10)、N,N'-二甲基脒(0.48g,0.0055mol)、Pd₂(dba)₃(0.2g,4.2mol%)、xantphos(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨)(0.2g,6.5mol%)和 Cs₂CO₃(4.0g,0.012mol)在二氧六环(15ml)中的混合物回流 4-5h。在真空下浓缩反应混合物,并通过柱层析(在己烷中的 20%乙酸乙酯)纯化,获得米白色固体状的标题化合物(0.4g,30%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 1.26-1.31(t, 3H), 3.39(s, 3H), 3.55(s, 3H), 3.93(s, 2H), 4.16-4.23(q, 2H), 6.71(s, 1H), APCI-MS(m/z) 283.0 (M+H)⁺. IR(KBr): 3114, 2986, 1722, 1697, 1657, 1495, 1201cm⁻¹。熔点: 159-161°C。

[0587] 方法 F: 将 4-[(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)硫基]-3-氧代丁酸乙酯(1Kg)和多磷酸(8Kg)在 60-70°C 下搅拌 2h。将反应混合物冷却至室温,并用水(40L)小心地进行淬灭。过滤析出的固体,并用水(2L)洗涤。将析出物溶于二氯甲烷(10L),并用水(2×3L)洗涤混合物。将各层分离,用无水硫酸钠干燥有机层,并用炭(10g)处理并过滤。浓缩滤液,生成残余物,用乙醇(0.5L)研磨该残余物,得到 0.7Kg 标题化合物。

[0588] 中间体 6

[0589] (1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸的制备

[0590]



[0591] 方法A:将(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸乙酯(1.3g,4.850mmol)和 H_2SO_4 (6N,12ml)在1,4-二氧六环(12ml)中的混合物加热回流1h。将反应混合物冷却至室温,用水(50ml)稀释,并用乙酸乙酯($2 \times 50\text{ml}$)萃取。用水(50ml)洗涤合并后的有机层,分离,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。用乙醚研磨所获得的残余物。过滤固体并用乙醚(10ml)洗涤,获得450mg产物(产率:40%); ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.21(s, 3H), 3.45(s, 3H), 3.79(s, 2H), 7.01(s, 1H), 12.22(br s, 1H)。

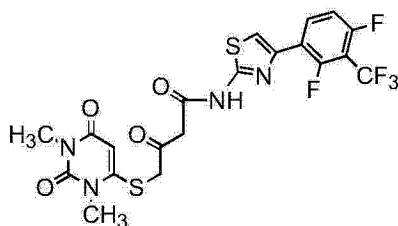
[0592] 方法B:将(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸乙酯(340.0g,1.20mol)在1,4-二氧六环(1700ml)中的溶液在室温下搅拌30min,然后添加硫酸(3N,133ml硫酸溶于1700ml水中)。将反应混合物回流3-4h,并在真空下浓缩,得到油状物质。将其用水(1700ml)稀释,并在25-30℃搅拌30min,获得淡棕色固态产物,进一步用水洗涤该固态产物。将产物充分干燥,并进一步在二氯甲烷(1220ml)中搅拌。过滤固体,用二氯甲烷(680ml)洗涤并干燥,产生标题化合物(产量:244g,80%)。

[0593] 方法C:将(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸乙酯(1Kg)在1,4-二氧六环(5L)中的溶液在室温下搅拌30min,然后添加硫酸(3N,0.4L硫酸溶于5L水中)。将反应混合物加热至80-90℃,保持3-4h。向反应混合物中添加水(10L),并冷却至25-30℃。过滤粗固体产物,并用水($2 \times 1\text{L}$)洗涤。将产物充分干燥,并进一步在二氯甲烷(4L)中进行搅拌。过滤固体,并用二氯甲烷(1L)洗涤并干燥,得到0.6Kg的标题化合物。

[0594] 中间体7

[0595] N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-4-[(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)硫代]-3-氧代丁酰胺的制备

[0596]



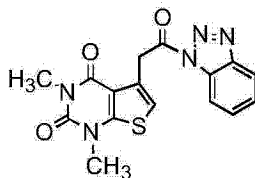
[0597] 向4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺(224mg,0.801mmol)在无水甲苯(6ml)中搅拌后的溶液中添加氢化钠(在矿物油中的60%分散体,48mg,1.214mmol),并将反应混合物在室温下搅拌30min。向反应混合物中添加4-[(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)硫基]-3-氧代丁酸乙酯(200mg,0.607mmol),并将获得的混合物加热回流24h。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用乙酸乙酯($3 \times 50\text{ml}$)萃取。用盐水洗涤合并后的有机层,并用 Na_2SO_4 干燥。将滤液在减压下浓缩。将由此获得的粗残余物用处于氯仿中的2%甲醇通过硅胶柱层析进行纯化,获得白色固体

状产物 (产率:25%) ;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 3.14(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.95(s, 2H), 4.43(s, 2H), 5.60(s, 1H), 7.53(t, J = 9.0Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.25-8.35(m, 1H), 12.51(br s, 1H)。

[0598] 中间体 8

[0599] 5-[2-(1H-苯并三唑-1-基)-2-氧代乙基]-1,3-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的制备:

[0600]

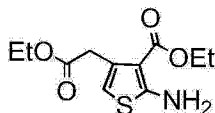


[0601] 向苯并三唑 (563mg, 4.724mmol) 在无水二氯甲烷 (15ml) 中搅拌后的溶液中添加亚硫酸氯 (140mg, 92 μl, 1.181mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 30min。向反应混合物中添加 (1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸 (300mg, 1.181mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 2h。在减压下蒸干溶剂。使用处于氯仿中的 10% 乙酸乙酯通过硅胶柱层析对蒸去溶剂后获得的残余物进行纯化, 获得 520mg 米白色固体状产物; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 3.33(s, 3H), 3.59(s, 3H), 5.04(s, 2H), 6.84(s, 1H), 7.52(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.65(t, J = 7.2Hz, 1H), 8.15(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.24(d, J = 8.1Hz, 1H)。

[0602] 中间体 9

[0603] 2-氨基-4-乙氧羰基甲基-噻吩-3-羧酸乙酯的制备:

[0604]

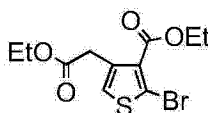


[0605] 向 4-溴代乙酰乙酸乙酯 (275g, 1.31mol) 和氰乙酸乙酯 (150ml, 1.33mol) 在乙醇 (3.5L) 中搅拌后的溶液中添加 Na₂S · 9H₂O (330g, 4.23mol), 然后滴加三乙胺 (210ml, 1.5mmol), 并将反应混合物在 40-45℃ 下搅拌 36h。将反应混合物用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。分离有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并在真空下蒸干溶剂。将残余物通过柱层析 (正己烷: 乙酸乙酯 4:1) 进行纯化, 得到标题化合物。(36g, 12%)。 ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.27(m, 6H), 3.68(s, 2H), 4.19(m, 4H), 6.00(s, 1H), 6.18(br, 2H); APCI-MS(m/z) 257.96 (M+H)⁺. IR(KBr): 3415.8, 3315.7, 2981, 1733, 1657, 1604, 1489, 1479, 1272, 1174, 1071, 1028, 707.8 cm⁻¹。熔点: 71℃。

[0606] 中间体 10

[0607] 2-溴代-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)噻吩-3-羧酸乙酯的制备:

[0608]

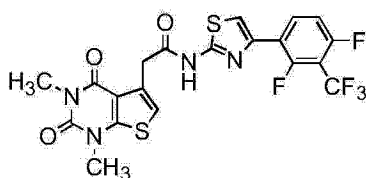


[0609] 在 25-30℃下,向 2-氨基-4-乙氧羰基甲基-噻吩-3-羧酸乙酯 (10g, 0.038mol) 在乙腈中的溶液添加无水溴化铜 (II) (7g, 0.031mol) 和叔丁基亚硝酸酯 (6g, 0.058mol), 并将反应混合物在 60-65℃下搅拌 1-2h。在完成气体逸出后,使反应混合物冷却至室温,并将其倾入 10% 盐酸水溶液。用乙醚萃取反应混合物。将醚层浓缩,并通过柱色谱进行纯化 (处于己烷中的 25% 乙酸乙酯),得到所期望的油状产物 (3.1g, 24%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.15-1.19 (t, 3H), 1.26-1.30 (t, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.04-4.10 (q, 2H), 4.18-4.25 (q, 2H), 7.50 (s, 1H), APCI-MS (m/z) 322.90 (M+H)⁺. IR (KBr): 3434, 2927, 1643, 1537, 1028, 747 cm⁻¹。

[0610] 实施例 1

[0611] N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺的制备:

[0612]



[0613] 方法 A: 在 0℃下向 (1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸 (29.0g, 0.114mol) 在二氯甲烷 (174ml) 中的溶液中添加 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (38.66g, 0.138mol) 在二氯甲烷 (154ml) 中的溶液,并将所获得的混合物搅拌 5min。向上述混合物中添加 1-羟基苯并三唑 (HOBt) (5.80g, 0.0429mol),然后添加 N-甲基吗啉 (13.53g, 0.133moles),并将反应混合物搅拌 30min。向其中添加 (1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺) (25.90g, 0.135mol),并将反应混合物在 0℃下搅拌 3h。将反应混合物升温至 25-30℃并搅拌 22-24h。过滤析出的固体,并用二氯甲烷洗涤。进一步通过在 60-65℃下将析出的固体溶于 DMSO (1000ml) 对该析出的固体进行纯化,并通过硅藻土床进行过滤。向滤液中添加去除矿物质的水 (3.5L)。在 25-30℃下在布氏漏斗上对获得的析出产物进行过滤,并用水洗涤。取下固体并干燥。(产量: 47g, 65%)。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 3.19 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.48-7.54 (t, J = 9.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.30-8.37 (q, J = 7.8Hz, 1H), 12.48 (br s, 1H); ESI-MS (m/z): 517.09 (M+H)⁺. IR (KBr): 3218, 3101, 1699, 1642, 1626, 1561, 1480, 1307, 1128, 1019, 743 cm⁻¹. 熔点: 274℃。

[0614] 方法 B: 向 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (11.9g, 42.553mmol) 在无水甲苯 (350ml) 中搅拌后的溶液中添加氢化钠 (在矿物油中的 60% 分散体, 1.02g, 42.553mmol),并将反应混合物在室温下搅拌 30min。向上述反应混合物中添加 (1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸乙酯 (10.0g, 35.460mmol),并回流 24h。将反应混合物冷却至室温,并添加另一份氢化钠 (在矿物油中的 60% 分散体, 1.02g, 42.553mmol),然后将反应混合物进一步回流 24h。在减压下蒸发溶液,并使用 HCl (1N, 150ml) 淬灭。通过过滤收集析出的固体,并由异丙醇进行重结晶,得到白色固体状产物 (产率: 90%)。

[0615] 方法 C: 在室温下,向 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻

唑-2-基}-4-[(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)硫代]-3-氧代-丁酰胺 (85mg, 0.159mmol) 在无水甲苯 (1.5ml) 中搅拌后的溶液中添加五氧化二磷 (34mg, 0.238mmol), 并将所得的混合物回流 2h。将反应混合物冷却至室温, 并用水 (15ml) 淬灭。用乙酸乙酯 (2×15ml) 对混合物进行萃取, 用水 (10ml) 洗涤合并后的有机萃取物。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 并在减压下浓缩。使用处于氯仿中的 10% 乙酸乙酯通过硅胶柱色谱对溶剂蒸发后所获得的残余物进行纯化, 得到米白色固体状产物 (产率: 65%)。

[0616] 方法 D: 向 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (118mg, 0.422mmol) 在无水 THF (15ml) 中搅拌后的溶液中添加氢化钠 (在矿物油中的 60% 分散体, 12.17mg, 0.507mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 30min。向上述反应混合物中添加 5-[2-(1H-苯并三唑-1-基)-2-氧代乙基]-1,3-二甲基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (150mg, 0.422mmol), 并将反应混合物回流 24h。在减压下移除溶剂, 并用 HCl (1N, 10ml) 淬灭。通过过滤收集析出的固体。将固体从异丙醇中进行重结晶, 得到白色固体状产物 (产率: 15%)。

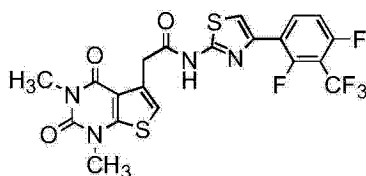
[0617] 方法 E: 向 (1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-5-基) 乙酸 (100mg, 0.393mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (4ml) 中搅拌后的溶液中添加 EDCI (90mg, 0.471mmol)、HOBt (16mg, 0.117mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (5mg, 0.039mmol)。然后将混合物在室温下搅拌 10-15min。然后向反应混合物中添加 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (110mg, 0.393mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 48h。在减压下蒸去溶剂, 并将获得残余物用甲醇 (15ml) 稀释。将混合物在室温下搅拌 30min。通过过滤收集析出的固体。将固体产物进一步通过从异丙醇中重结晶进行纯化, 得到所期望的产物。

[0618] 方法 F: 在 0-5°C 下, 向 (1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-5-基) 乙酸 (1Kg) 在二氯甲烷 (6L) 中搅拌后的溶液中添加 4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (1.33Kg) 在二氯甲烷 (4L) 中的溶液, 并将混合物搅拌 5min。向反应混合物中添加 HOBt (0.2kg) 和 N-甲基吗啉 (0.46kg), 并将反应混合物搅拌 30min。向反应混合物中添加 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺) 盐酸盐 (EDCI·HCl) (0.89Kg), 将混合物在 0-5°C 下搅拌 3h。使反应混合物升温至 25-30°C, 并搅拌 36-40h。过滤所析出的固体并用二氯甲烷洗涤。向粗固体中添加 DMSO (29L), 并在 50-60°C 下搅拌直至观察到清澈的液体。将溶液通过硅藻土床进行过滤, 并向滤液中添加水 (75L)。过滤析出的产物, 用水洗涤并干燥, 获得 1.0Kg 的标题化合物。

[0619] 实施例 2

[0620] 形式 X 的 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-5-基) 乙酰胺的制备:

[0621]



[0622] 向 (1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-5-基) 乙酸 (0.5g, 1.9mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20ml) 中搅拌后的溶液中添加 EDCI (0.43g, 2.2mmol)、

HOBt (0.07g, 0.5mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.02g, 0.1mmol)。将上述反应混合物在室温下搅拌 10-15min。向反应混合物中添加 4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-胺 (0.55g, 1.9mmol), 并在室温下搅拌 48h。在减压下移除溶剂, 并用甲醇 (20ml) 稀释所获得的残余物。将上述反应混合物在室温下搅拌 30min。通过过滤收集析出的固体。用甲醇洗涤该固体并干燥, 获得 0.240g 形式 X 的 N-{4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-基}-2-(1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶-5-基) 乙酰胺。

[0623] 实施例 3

[0624] 形式 Y 的 N-{4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-基}-2-(1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶-5-基) 乙酰胺的制备:

[0625] 在 0-5℃ 下向 (1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶-5-基) 乙酸 (300g, 1.181mol) 在二氯甲烷 (1.8L) 中的溶液中添加 4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-胺 (400.5g, 1.430mol) 在二氯甲烷 (1.2L) 中的溶液。将上述反应混合物搅拌 5min。向反应混合物中添加 HOBt (60gm, 0.44mol) 和 N-甲基吗啉 (139.94g, 1.36mol), 并搅拌 30min。向上述反应混合物中添加 (1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺) 盐酸盐 (EDCI.HCl) (267.91gm, 1.39mol), 并在 0-5℃ 下搅拌 3h。使反应混合物升温至 25-30℃, 并搅拌 36-40h。过滤析出的固体并用二氯甲烷洗涤。将获得的固体干燥后, 获得 385g 形式 Y 的 N-{4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-基}-2-(1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶-5-基) 乙酰胺。

[0626] 实施例 4

[0627] 形式 Z 的 N-{4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-基}-2-(1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶-5-基) 乙酰胺的制备:

[0628] 将实施例 2 中获得的固体在 DMSO (7.3L) 中溶解, 并在 50-60℃ 下搅拌直至获得清澈溶液。向溶液中添加炭 (3.6g) 并搅拌。将溶液通过硅藻土床进行过滤。向滤液中添加水 (15L) 并搅拌。过滤析出的产物, 用水洗涤并干燥, 从而获得 365g 形式 Z 的 N-{4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-基}-2-(1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶-5-基) 乙酰胺。

[0629] 实施例 5

[0630] 被指定为形式 I 的 [N-{4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-基}-2-(1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶-5-基) 乙酰胺] 的结晶钾盐的制备。

[0631] 在 -5.0 至 0℃ 的氮气气氛下, 向 N-{4-[2, 4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1, 3-噻唑-2-基}-2-(1, 3-二甲基-2, 4-二氧代-1, 2, 3, 4-四氢噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶-5-基) 乙酰胺 (1.0g, 1.93mmol) 在无水乙醇 (7.0ml) 和正戊烷 (25ml) 中搅拌后的溶液中滴加新制备的处于乙醇中的叔丁醇钾 (0.228g 叔丁醇钾处于 3.0ml 乙醇中) 的溶液, 将生成的混合物在相同条件下搅拌 1.0h。添加正戊烷 (5.0ml) 后, 将反应混合物在室温下保持 1-2h。过滤获得的固体, 并在 30-35℃、真空下干燥 3-4h。将干燥的固体在乙腈 (10ml) 中搅拌 1-2h。在布氏漏斗上收集固体并用乙腈 (2ml) 洗涤。将固体在 30-35℃、真空下干燥 8-10h。¹H NMR

(300Hz, DMSO- d_6): 8.373-8.452(m, 1H); 7.338-7.403(t, 1H); 7.037-7.048(d, $J = 3.3$, 1H); 6.903(s, 1H); 3.827(s, 2H); 3.465(s, 3H); 3.235(s, 3H). APCI-MS(m/z): 517.02(M+H)⁺. 产率: 89.89%。

[0632] 实施例 6

[0633] 被指定为形式 II 的 [N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺] 的结晶钾盐的制备。

[0634] 在 -5.0℃ 至 0℃ 的氮气气氛下, 向 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺结晶 (1.0g, 1.93mmol) 在正戊烷 (25.0ml) 中搅拌后的溶液中添加叔丁醇 (6.0ml), 并将产生的混合物搅拌 10min。在 -5℃ 至 0℃ 下, 向上述反应混合物中滴加新制备的叔丁醇钾的叔丁醇溶液 (0.239g 叔丁醇钾处于 2.0ml 叔丁醇中), 并在相同的温度下搅拌 1h。将获得的固体过滤, 并用 5.0ml 正戊烷洗涤。将固体在 30-35℃、真空下干燥 3-4h。将干燥的固体移入烧瓶中, 并添加 10ml 乙腈。将上述反应混合物搅拌 1-2h。过滤固体并用 1.0ml 乙腈洗涤后在 30-35℃、真空下干燥 8-10h。产量: 0.9g, 90%。

[0635] 实施例 7

[0636] [N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺] 的无定形钾盐的制备。

[0637] 在减压下, 将 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺钾盐 (1g) 在加热套上加热至 300-320℃ 使化合物熔化。将化合物冷却至室温, 获得 0.8g 的无定形形式。

[0638] 实施例 8

[0639] 被指定为形式 A 的 [N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺] 的结晶钠盐的制备。

[0640] 将 N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺 (1.0g, 1.93mmol) 加至烧瓶中, 然后在氮气气氛下添加无水乙醇 (15.0ml)。将反应物料冷却至 -5.0℃ 至 0℃, 并继续保持 10min。在单独的烧瓶中制备 ~ 3.0% 甲醇钠的乙醇溶液 (0.157g 甲醇钠溶于 5.0ml 乙醇)。在 -5℃ 至 0℃ 下将甲醇钠溶液缓慢加入反应物料中, 并保持 1h。在 30-35℃ 下蒸馏除去溶剂, 获得固体。将固体在 30-35℃、真空下干燥 1-2h。将干燥的固体在乙腈 (10ml) 中室温搅拌 1-2h。用布氏漏斗收集固体, 并在 30-35℃、真空下干燥 3-4h。¹H NMR (300Hz, DMSO- d_6): 8.382(m, 1H); 7.458-7.393(t, 1H); 7.273-7.263(d, $J = 3.0$, 1H); 6.96(s, 1H); 3.937(s, 2H); 3.461(s, 3H); 3.214(s, 3H). APCI-MS(m/z): 517.02(M+H)⁺. 产率: 86.37%。

[0641] 实施例 9

[0642] 无定形形式的 [N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻

唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺]钠盐的制备。

[0643] 将N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺(1g,1.93mmol)加至烧瓶中,随后在氮气氛下添加无水乙醇(20ml)。将反应物料冷却至-5.0至0℃并继续保持10min。在单独的烧瓶中制备~4%叔丁醇钠的乙醇溶液(0.195g叔丁醇钠溶于5ml乙醇)。在-5至0℃,将叔丁醇钠溶液缓慢加入反应物料中并保持1h。在30-35℃、真空下彻底蒸馏除去溶剂直至获得固体。固体在真空下于30-35℃干燥1-2h。¹H NMR(300Hz, DMSO-d₆):8.37-8.45(m, 1H);7.37-7.43(t, 1H);7.09-7.08(d, J=3.0Hz, 1H);6.90(s, 1H);3.83(s, 2H);3.46(s, 3H);3.23(s, 3H). APCI-MS(m/z):517.02(M+H)⁺. Yield:91.40%.

[0644] 实施例 10

[0645] 被指定为形式 α 的[N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺]的结晶锂盐的制备。

[0646] 将N-{4-[2,4-二氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酰胺(1g,1.93mmol)加至烧瓶中,然后在氮气氛下添加无水乙醇(20ml)。将反应物料冷却至-5.0℃至0℃,并继续保持10min。在-5℃至0℃下将一水合氢氧化锂(0.122g,2.90mmol)分批缓慢加入反应混合物中,并继续保持1h。在30-35℃、真空下彻底蒸馏除去溶剂获得固体。将固体在真空、30-35℃下干燥1-2h。将固体在乙醚(15ml)中搅拌1-2h,用布氏漏斗收集并用乙醚(15ml)洗涤。将固体在真空下于30-35℃干燥1-2h。¹H NMR(300Hz, DMSO-d₆):8.42-8.36(m, 1H);7.36-7.43(t, 1H);7.03-7.04(d, J=3.3Hz, 1H);6.89(s, 1H);3.81(s, 2H);3.42(s, 3H);3.23(s, 3H). APCI-MS(m/z):517.02(M+H)⁺. 产率:90%。

[0647] 实施例 11

[0648] 式(II)化合物及其钠盐和钾盐的溶解度研究

[0649] I. 方法学:

[0650] 使用摇瓶法测定化合物在不同pH的各种生物相关培养基中的溶解度,使用HPLC法进行定量。

[0651] II. 实验:

[0652] 选择下列生物相关培养基和水来研究溶解度行为。

[0653] i. pH 6.5的FaSSIF(模拟空腹状态下的肠液)

[0654] ii. pH 5.0的FeSSIF(模拟进食状态下的肠液)

[0655] iii. 水。

[0656] 过程:将测试化合物(1mg)加至试管中,并以1ml的增量加入培养基[FaSSIF(pH 6.5)或FeSSIF(pH 5.0)或水]并震荡。10ml培养基添加完成后,将含有样品溶液的试管置于机械摇床装置上,设定于37℃、200rpm震荡约15min。震荡后,将每个烧瓶中的内容物通过0.45μm过滤器进行过滤。使用HPLC对过滤后的溶液进行分析以定量。将在10ml DMSO中的1mg样品用作参比标准,来对各个培养基中溶解的测试物质进行定量。每种培养基中的溶解度均以μg/ml表示(表10)。

[0657] 表 10 :化合物 (II) 及其钠盐和钾盐的溶解度数据

[0658]

缓冲液	化合物(II) (浓度, 以 μg/ml 计)	化合物(II)的钠盐 (浓度, 以 μg/ml 计)	化合物(II)的钾盐 (浓度, 以 μg/ml 计)
FaSSIF (pH 6.5)	0.16	1.07	5.91
FeSSIF (pH 5.0)	0.06	0.24	5.53
水	0.1	0.13	0.49

[0659] 实施例 12

[0660] 式 II 化合物的盐的稳定性研究：

[0661] 式 II 化合物的盐在如下表所示的条件下进行储存,通过 HPLC 对降解产物(相关物质)的总量以及在储存过程中形成的单一最大杂质进行评价。在氮气下将材料封装入内衬有黑色聚乙烯袋的内层洁净聚乙烯袋中,用置入 HDPE 桶的三层铝袋覆盖,并经受表 11 涉及的条件。

[0662] 表 11：

[0663]

储存条件	条件 1	条件 2	条件 3
温度	25 ± 2 °C	30 ± 2 °C	40 ± 2 °C
湿度 (%RH)	60 ± 5 % RH	65 ± 5 % RH	75 ± 5 % RH
检测间隔	0、1、2、3、6 和 9 个月	0、1、2、3 和 6 个月	0、1、2、3 和 6 个月

[0664] 储存条件 1 下的式 II 化合物的盐的稳定性：

[0665] 表 12：

[0666]

盐	测试项目 (%)	保存周期 (月)					
		0	1	2	3	6	9
钾盐	相关物质	0.44	0.45	0.31	0.43	0.35	0.35
	单一最大杂质	0.26	0.27	0.19	0.26	0.21	0.21
钠盐	相关物质	0.22	0.28	0.36	0.38	0.51	0.75
	单一最大杂质	0.05	0.06	0.10	0.11	0.23	0.39

[0667] 储存条件 2 下的式 II 化合物的盐的稳定性：

[0668] 表 13：

[0669]

盐	测试项目 (%)	储存周期 (月)				
		0	1	2	3	6
钾盐	相关物质	0.44	NT	NT	NT	0.51
	单一最大杂质	0.26	NT	NT	NT	0.31
钠盐	相关物质	0.22	0.30	0.40	0.47	0.71
	单一最大杂质	0.05	0.05	0.14	0.18	0.35

[0670] NT :未检测到

[0671] 储存条件 3 下的式 II 化合物的盐的稳定性 :

[0672] 表 14 :

[0673]

盐	测试项目 (%)	储存周期 (月)				
		0	1	2	3	6
钾	相关物质	0.44	0.44	0.32	0.46	0.52
	单一最大杂质	0.26	0.27	0.20	0.28	0.32
钠	相关物质	0.22	0.54	0.70	0.77	1.0
	单一最大杂质	0.05	0.22	0.36	0.39	0.58

[0674] 实施例 13

[0675] 式 (II) 化合物、式 (II) 化合物的钠盐和式 (II) 化合物的钾盐的溶解研究 :

[0676] 用传统均质化技术制备式 (II) 化合物及其具有相同组成的盐的悬浮液。通过与 10mg 等同悬浮物 (超声后) 进行比较来测定药物释放 %。表 15 :处于悬浮液形式的式 (II) 化合物、其钠盐和钾盐的溶解研究

[0677]

编号	组成	批次号		
		1A 化合物 (II)	2A 式 (II) 化合物的 钠盐	3A 式 (II) 化合物的钾 盐
1	活性成分	10 mg	10 mg	10 mg
2	Kollidon VA 64	40 mg	40 mg	40 mg
3	十二烷基硫酸 钠 (SLS)	20 mg	20 mg	20 mg
4	纯水	q.s.	q.s.	q.s.
15min 后的药物释 放%		0.40	1.2	6.3

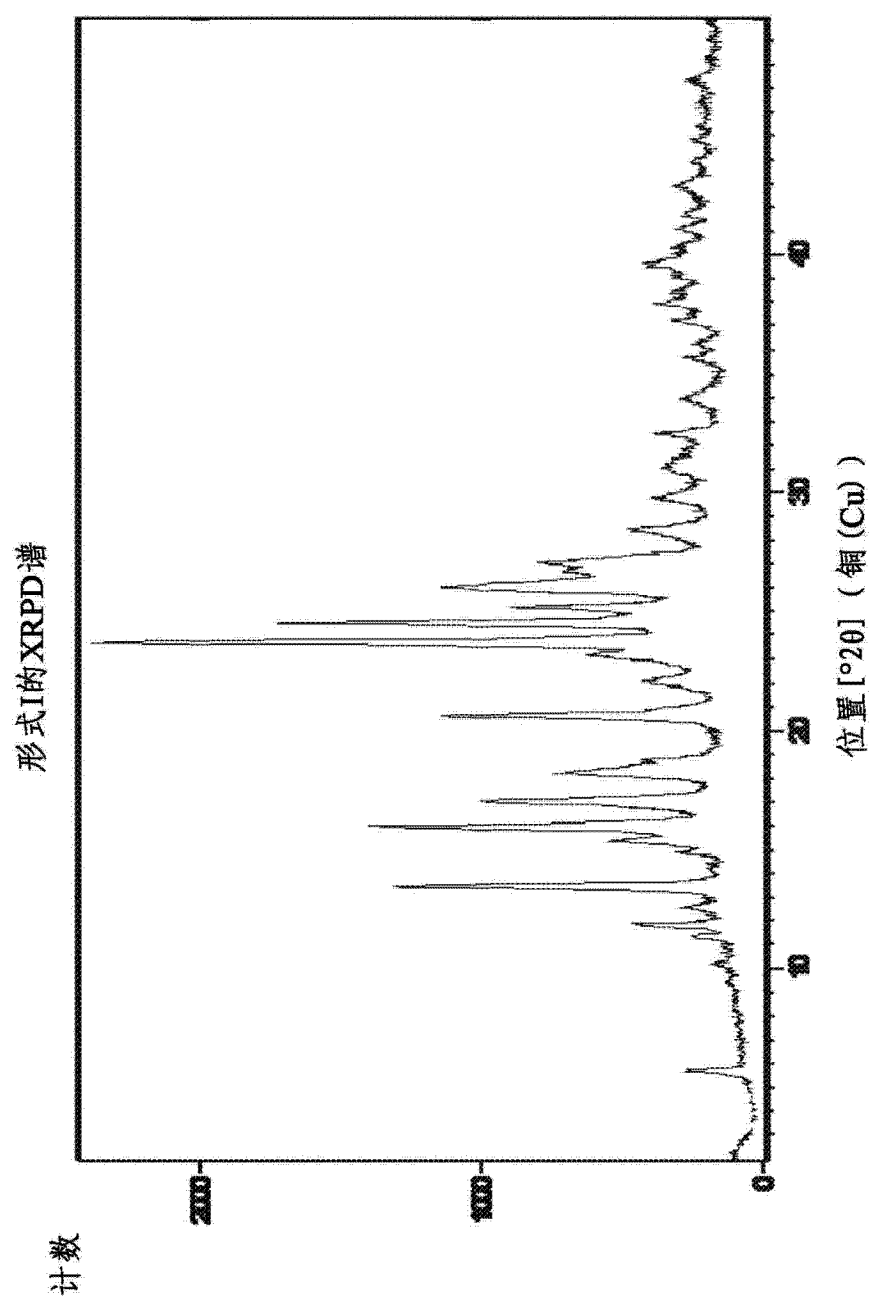


图 1

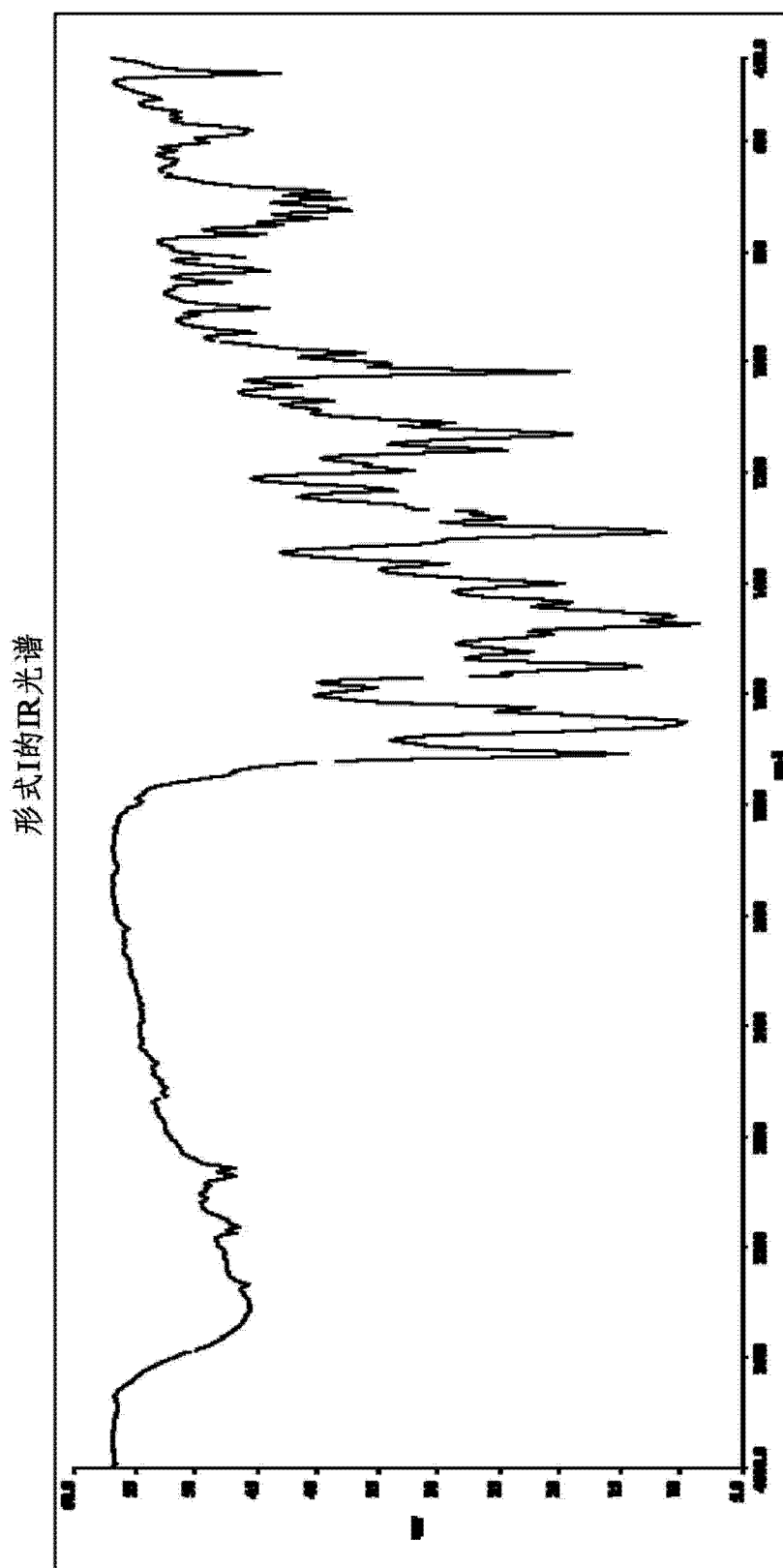


图 2

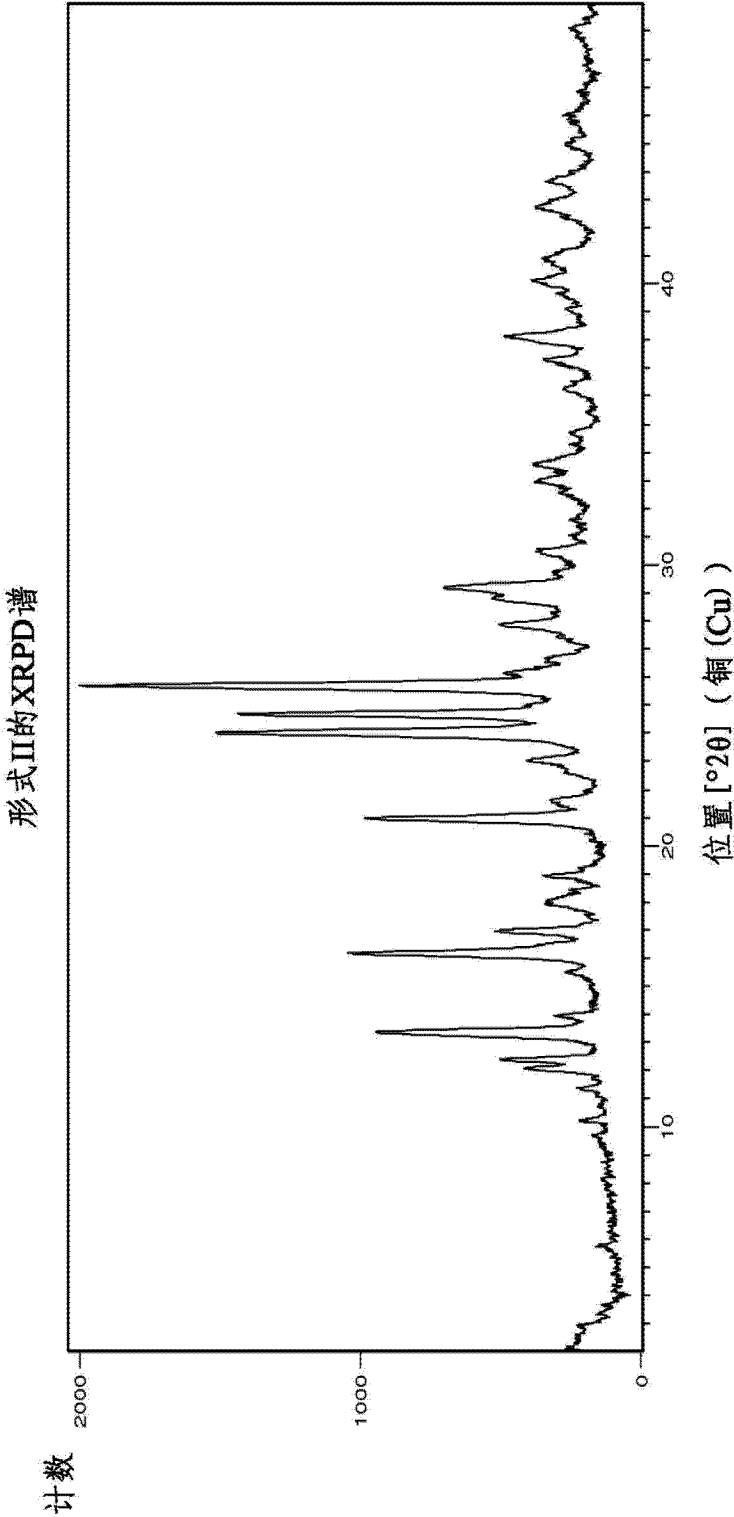


图 3

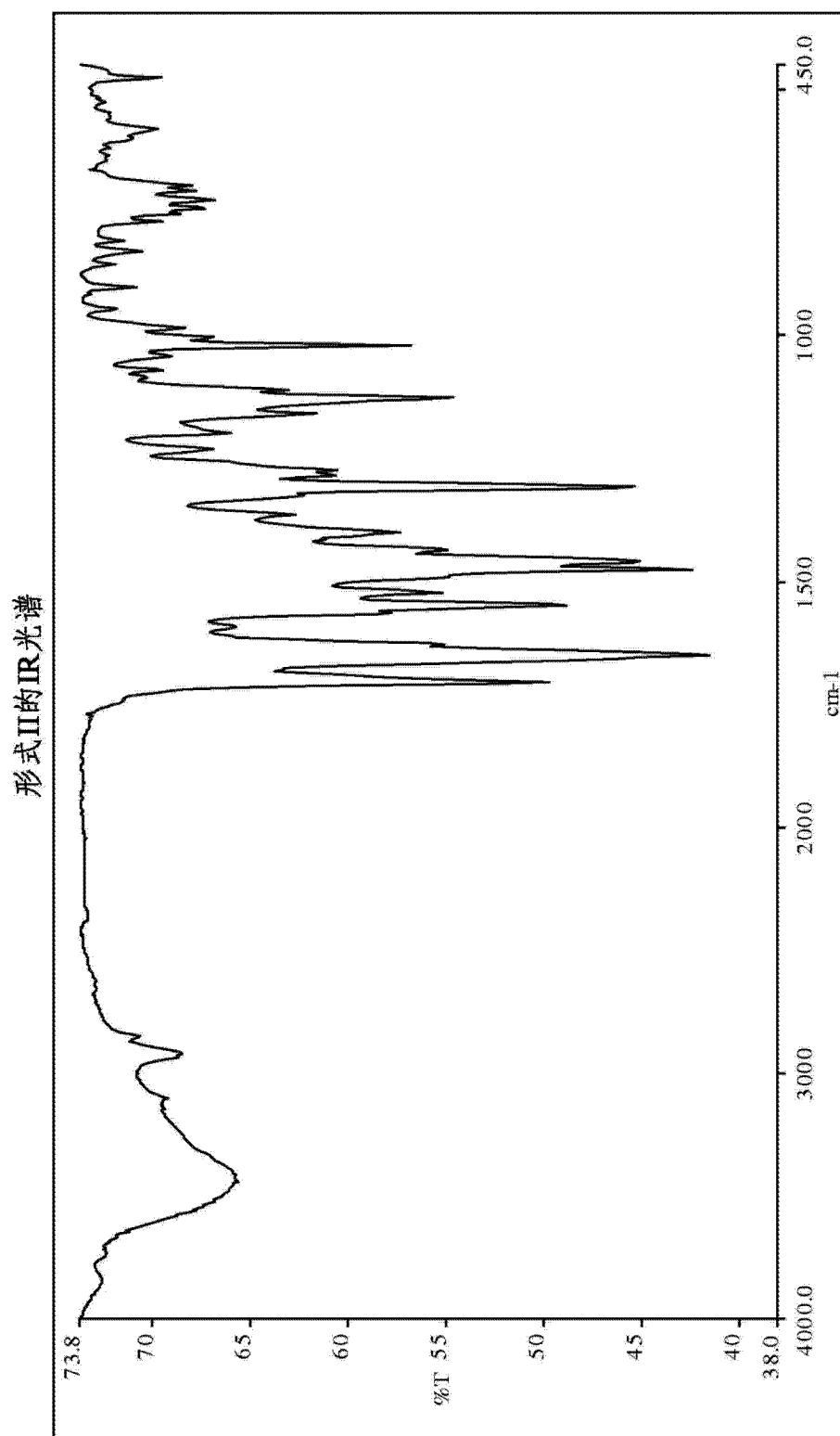


图 4

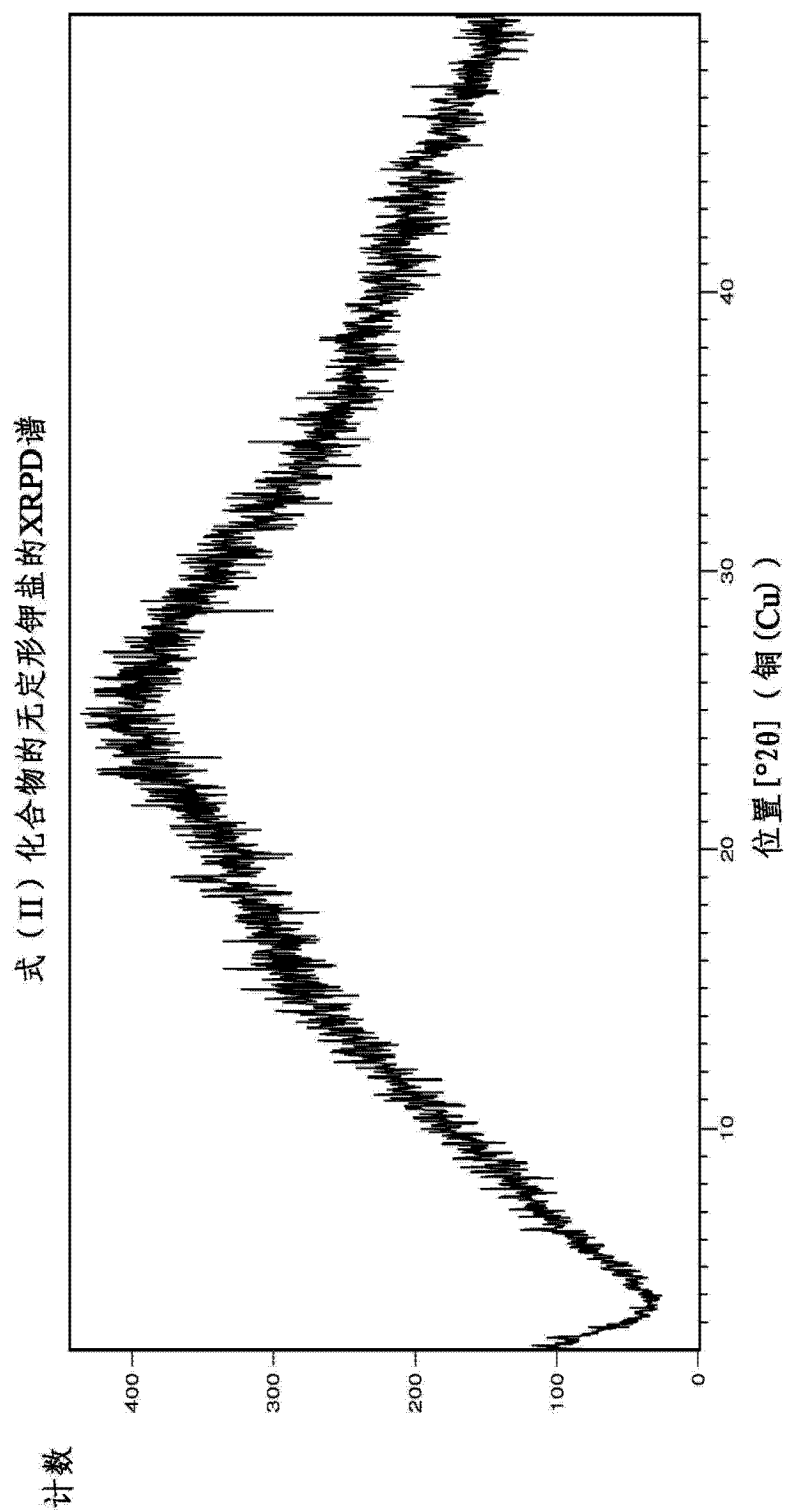


图 5

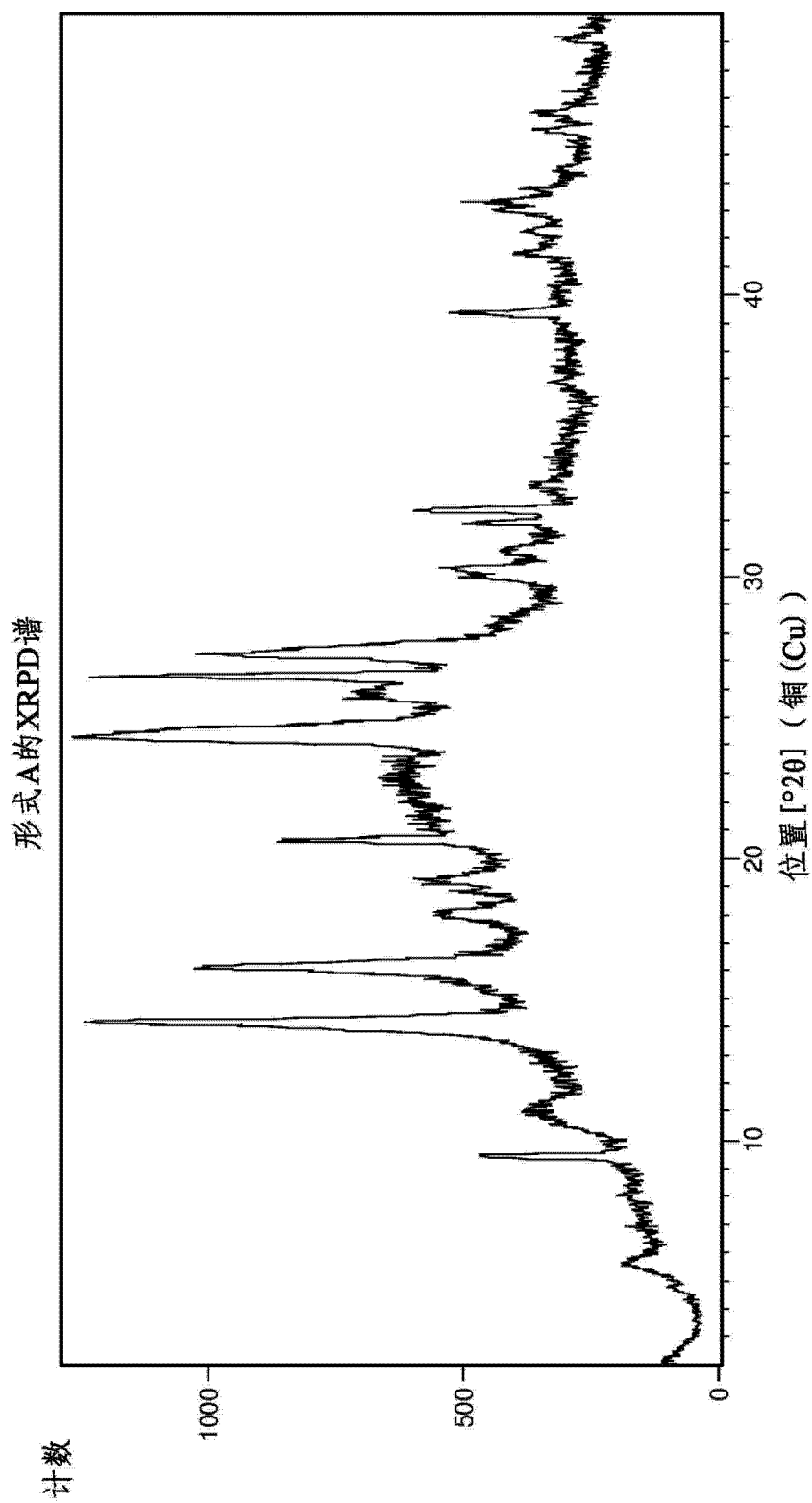


图 6

形式A的IR光谱

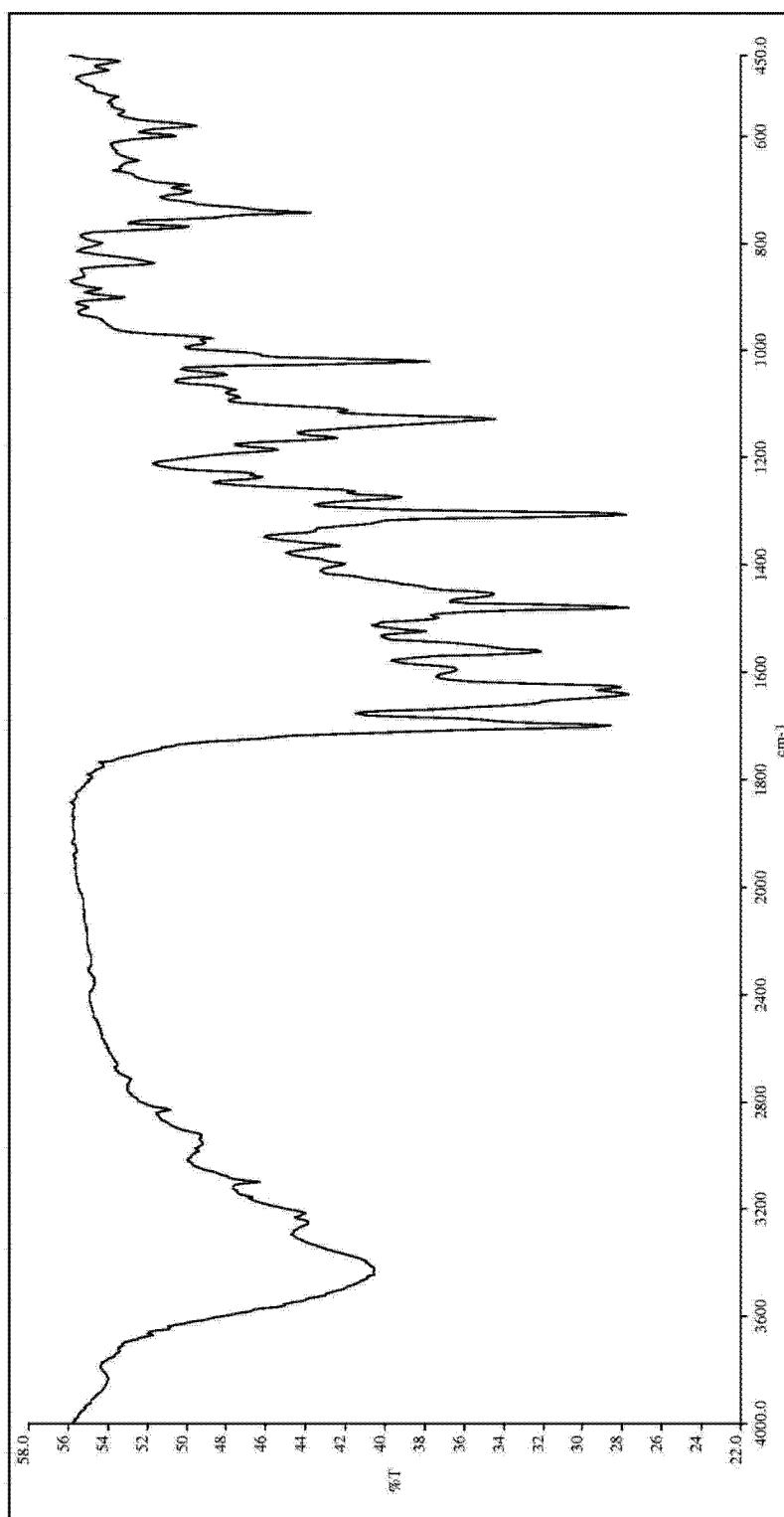


图 7

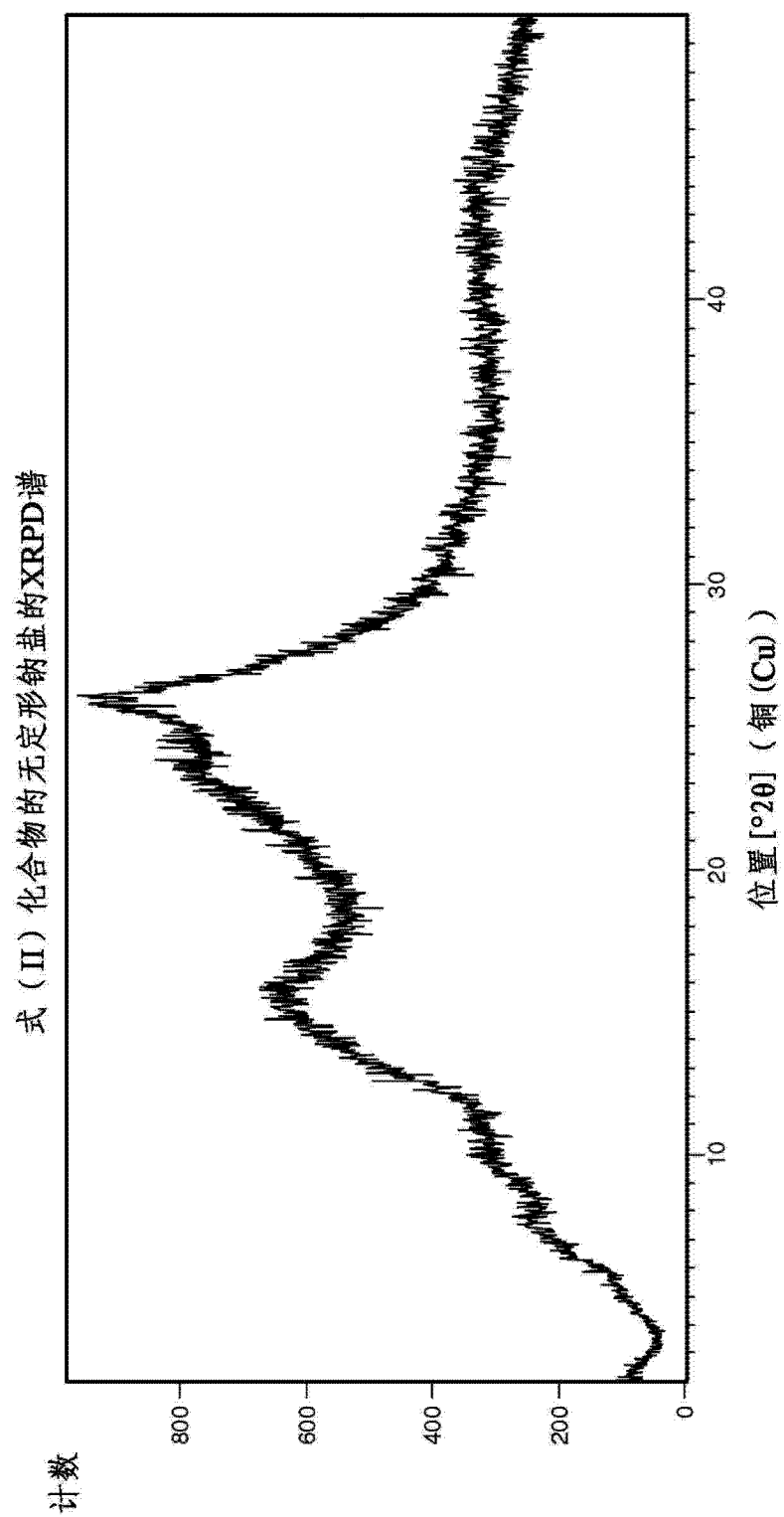


图 8

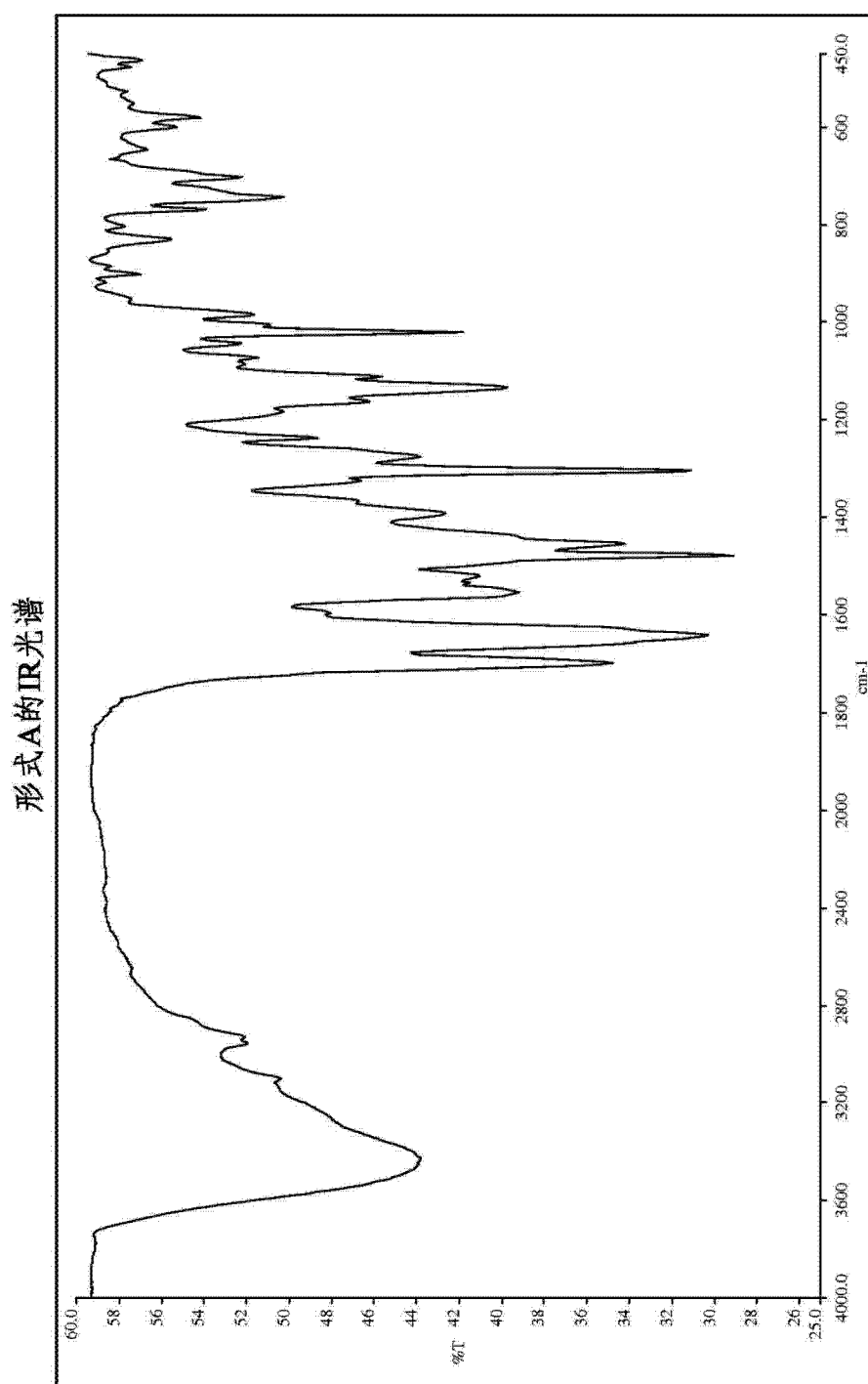


图 9

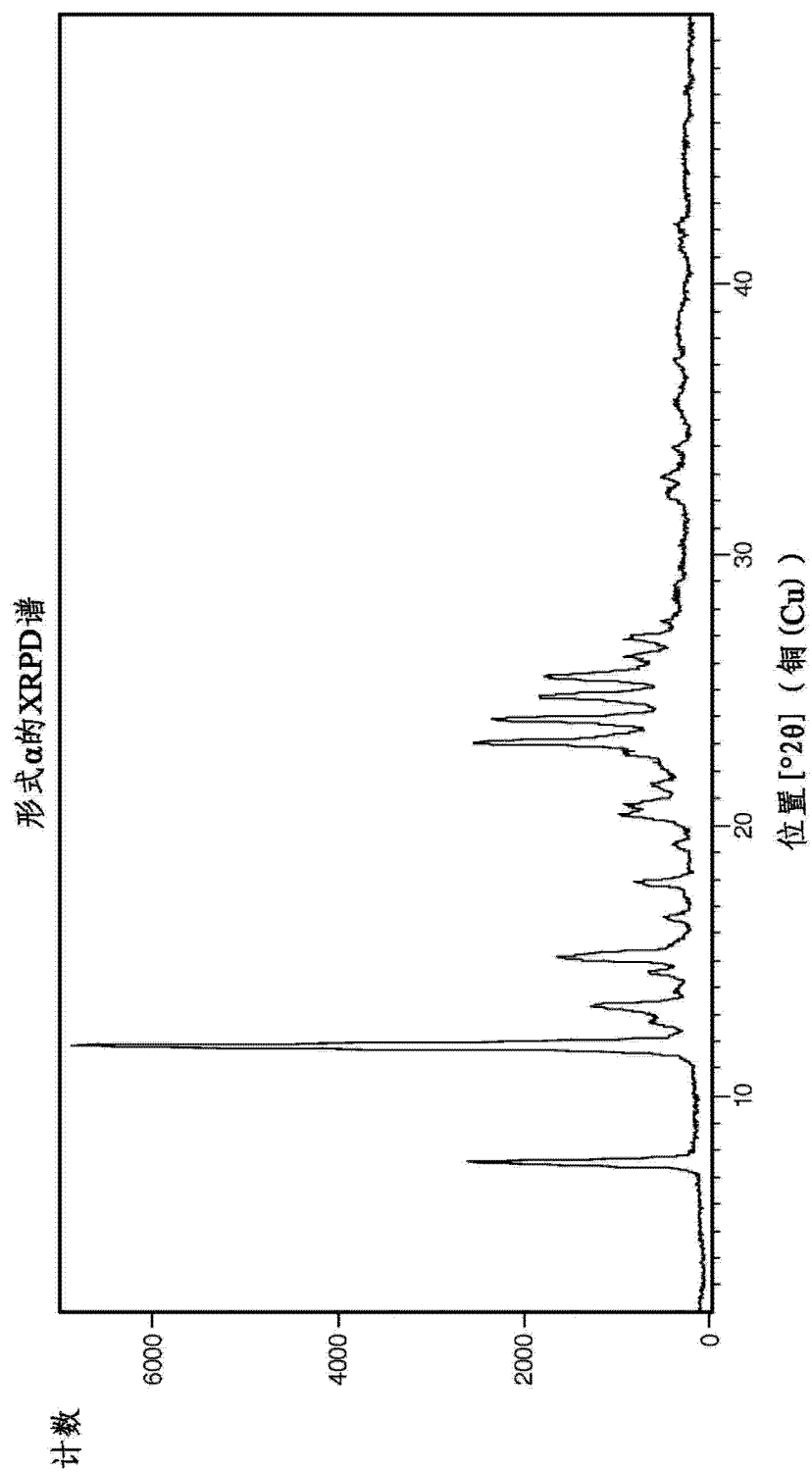


图 10

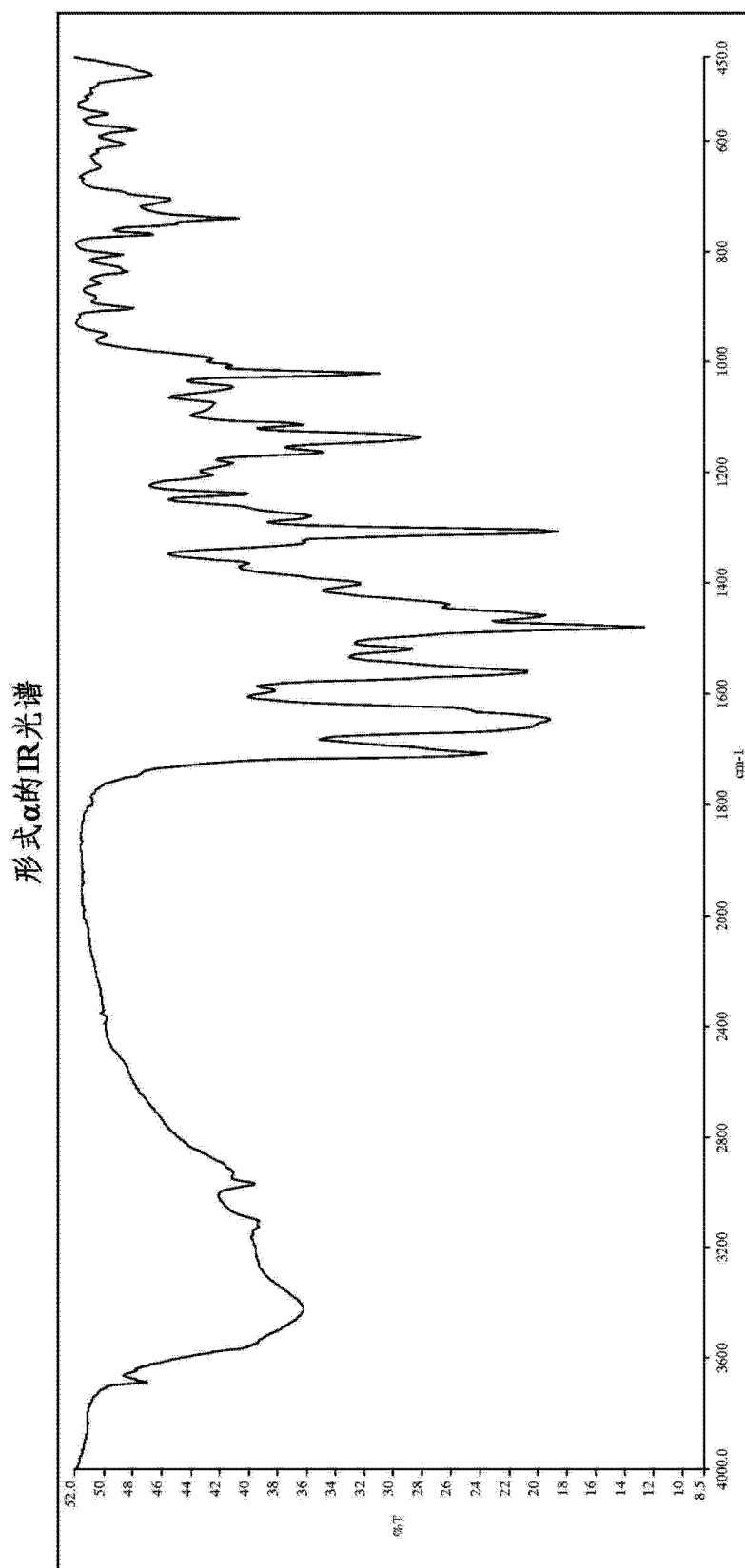


图 11

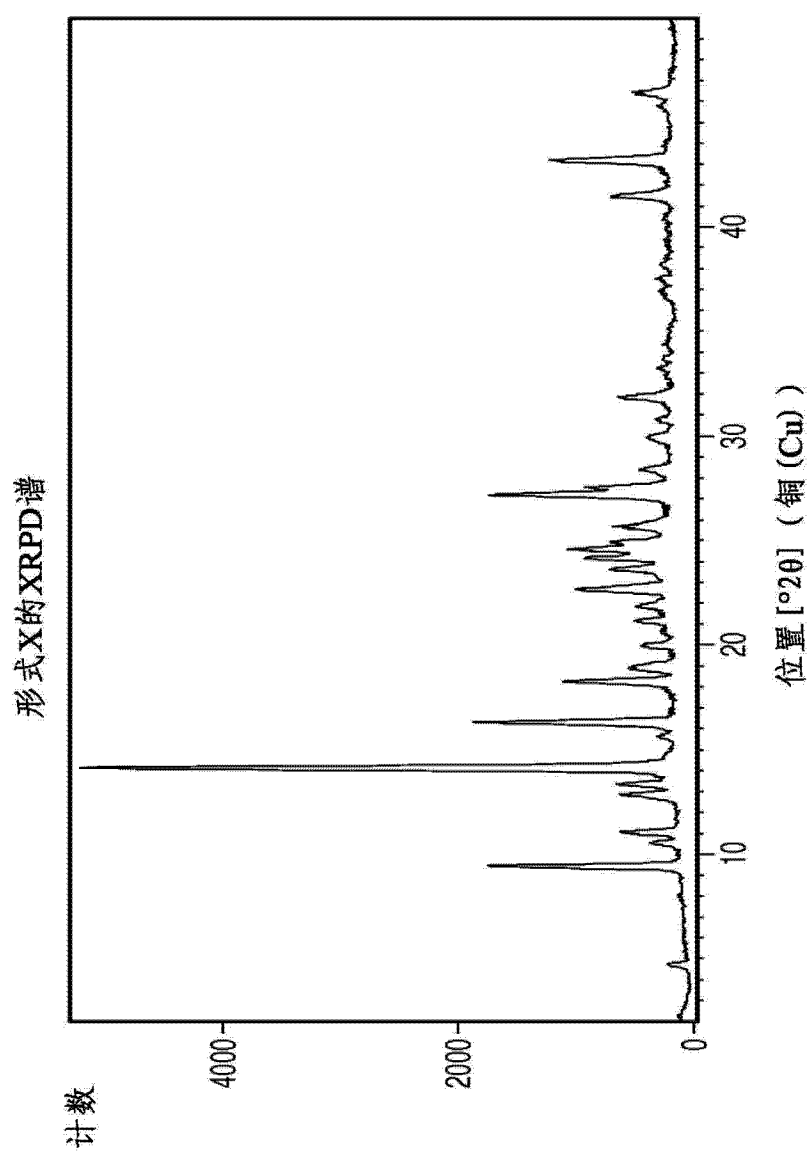


图 12

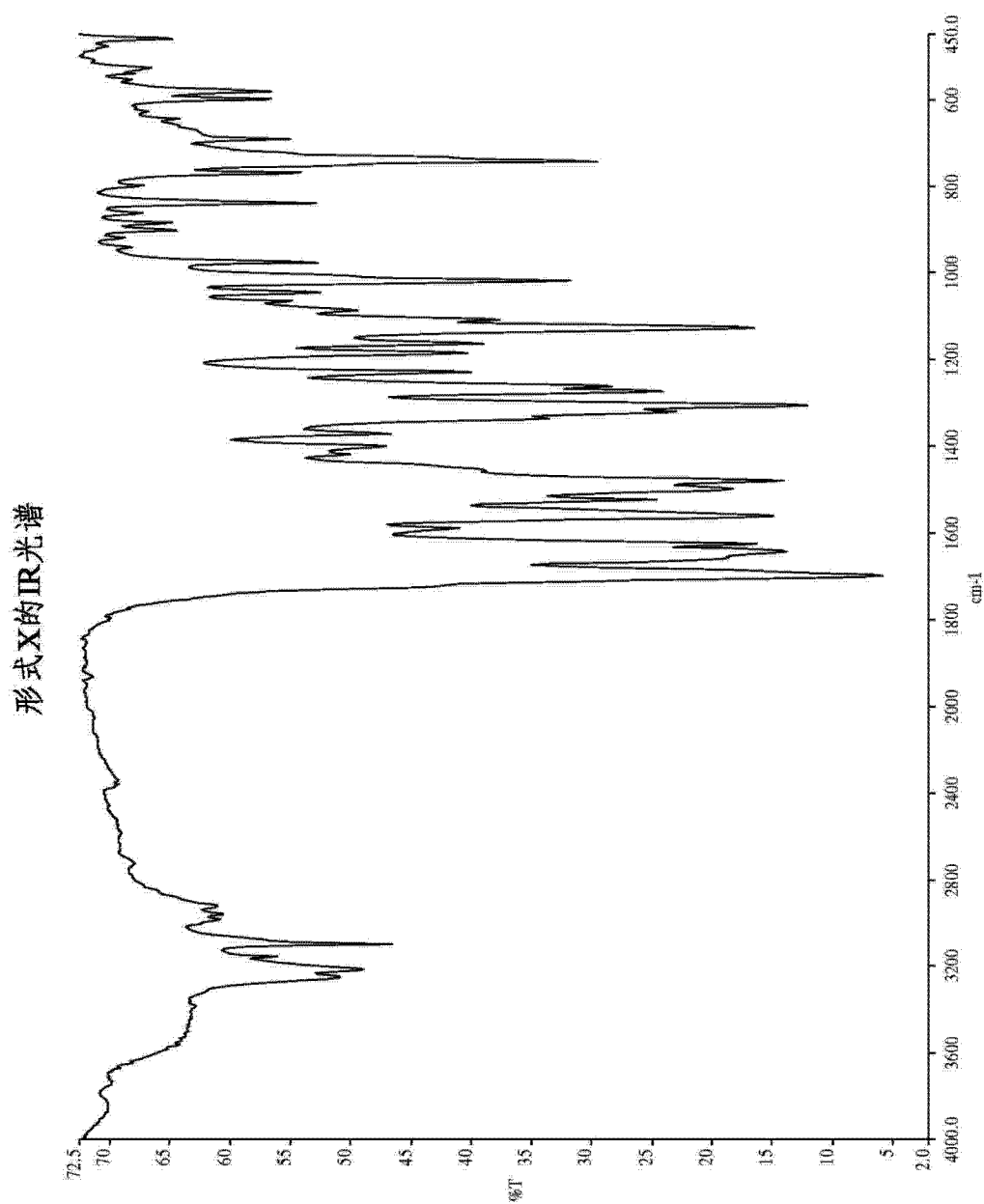


图 13

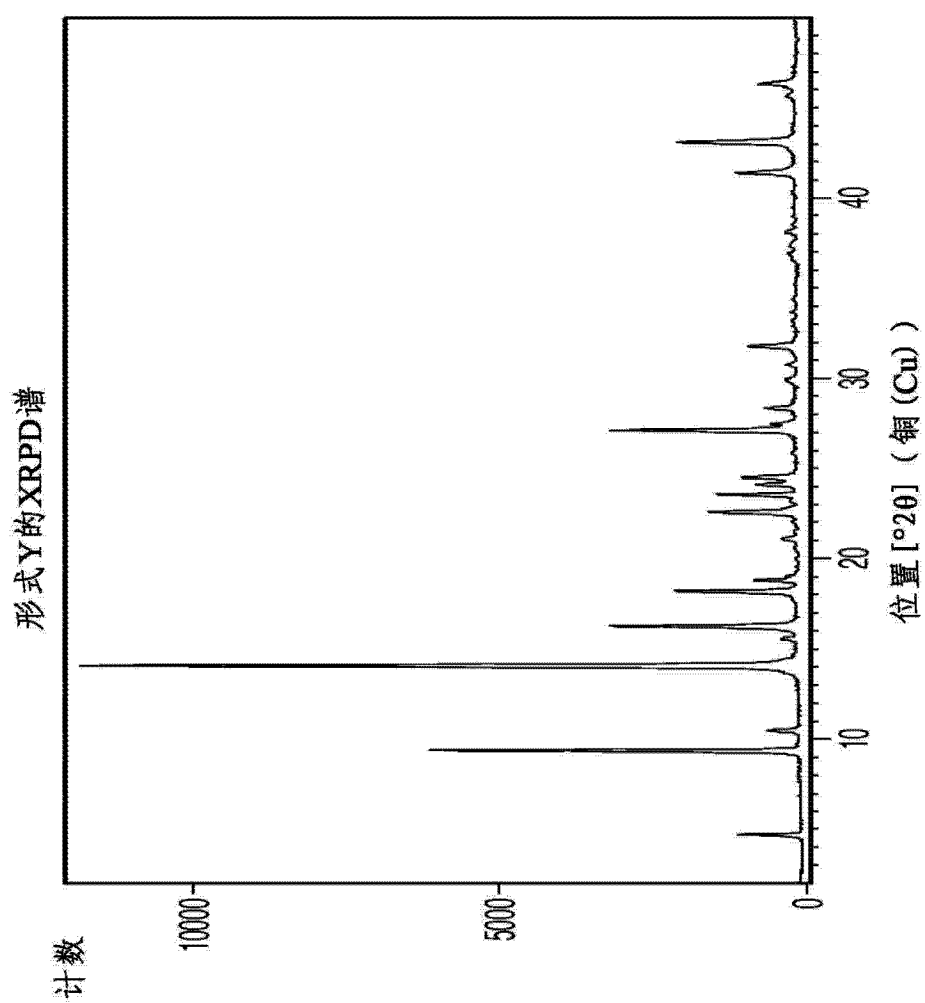


图 14

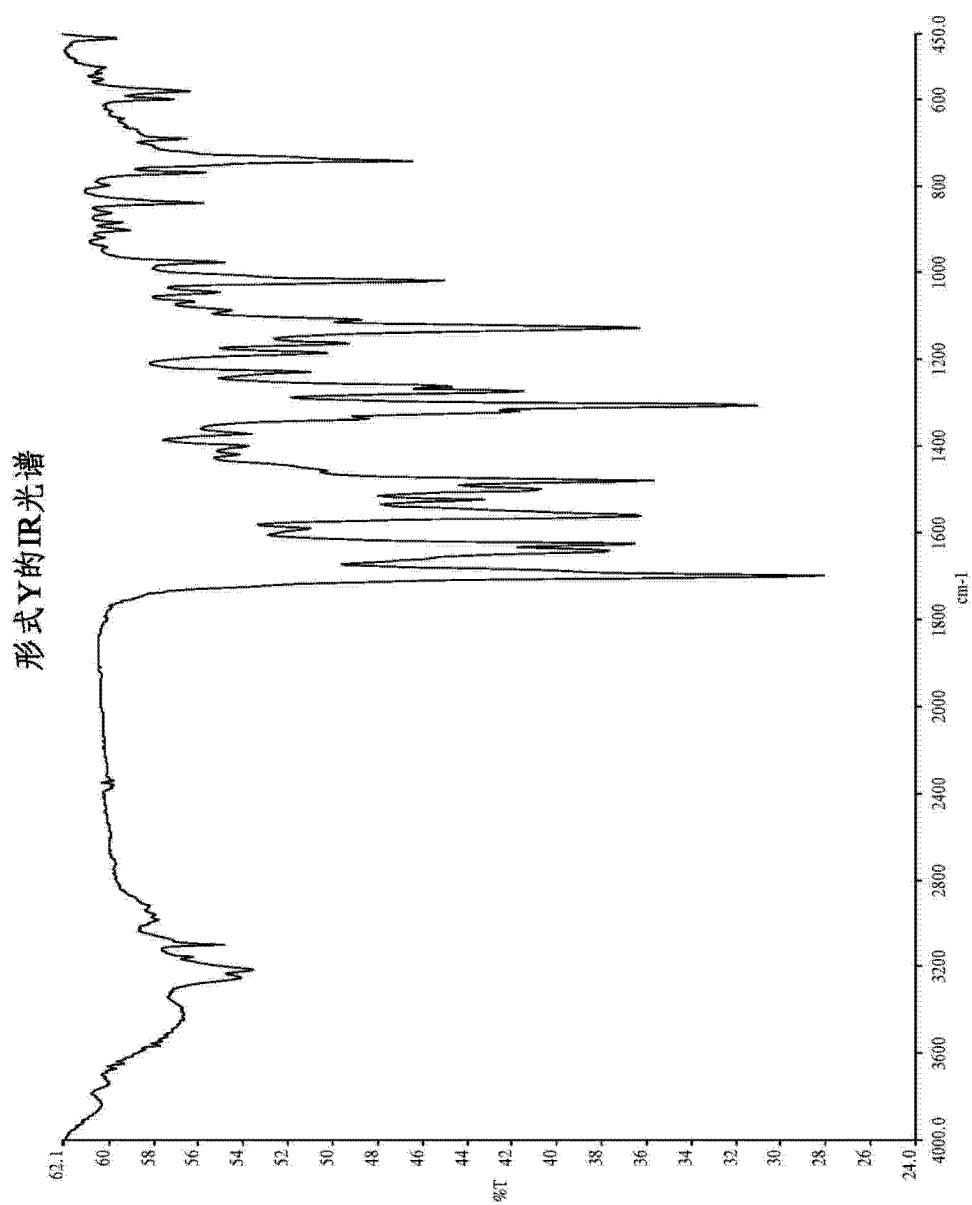


图 15

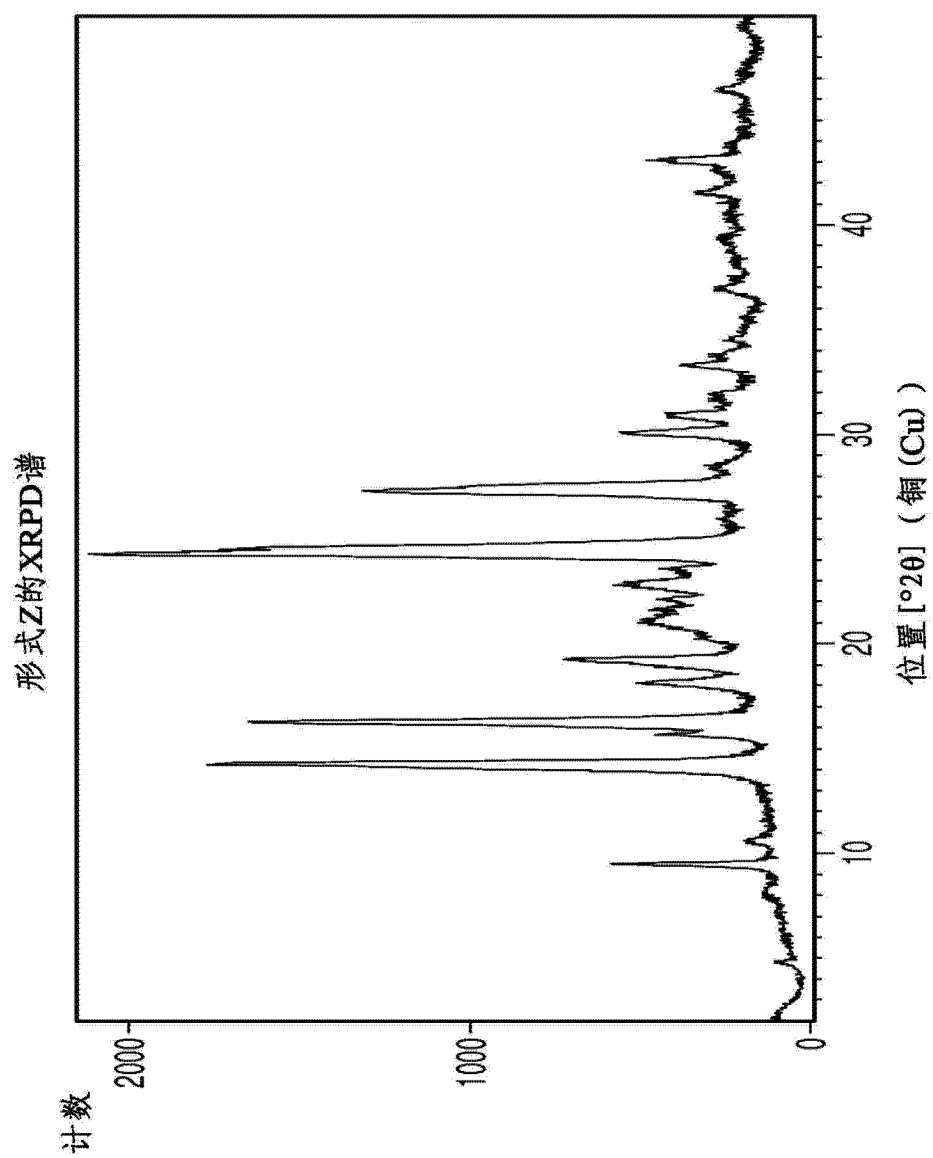


图 16

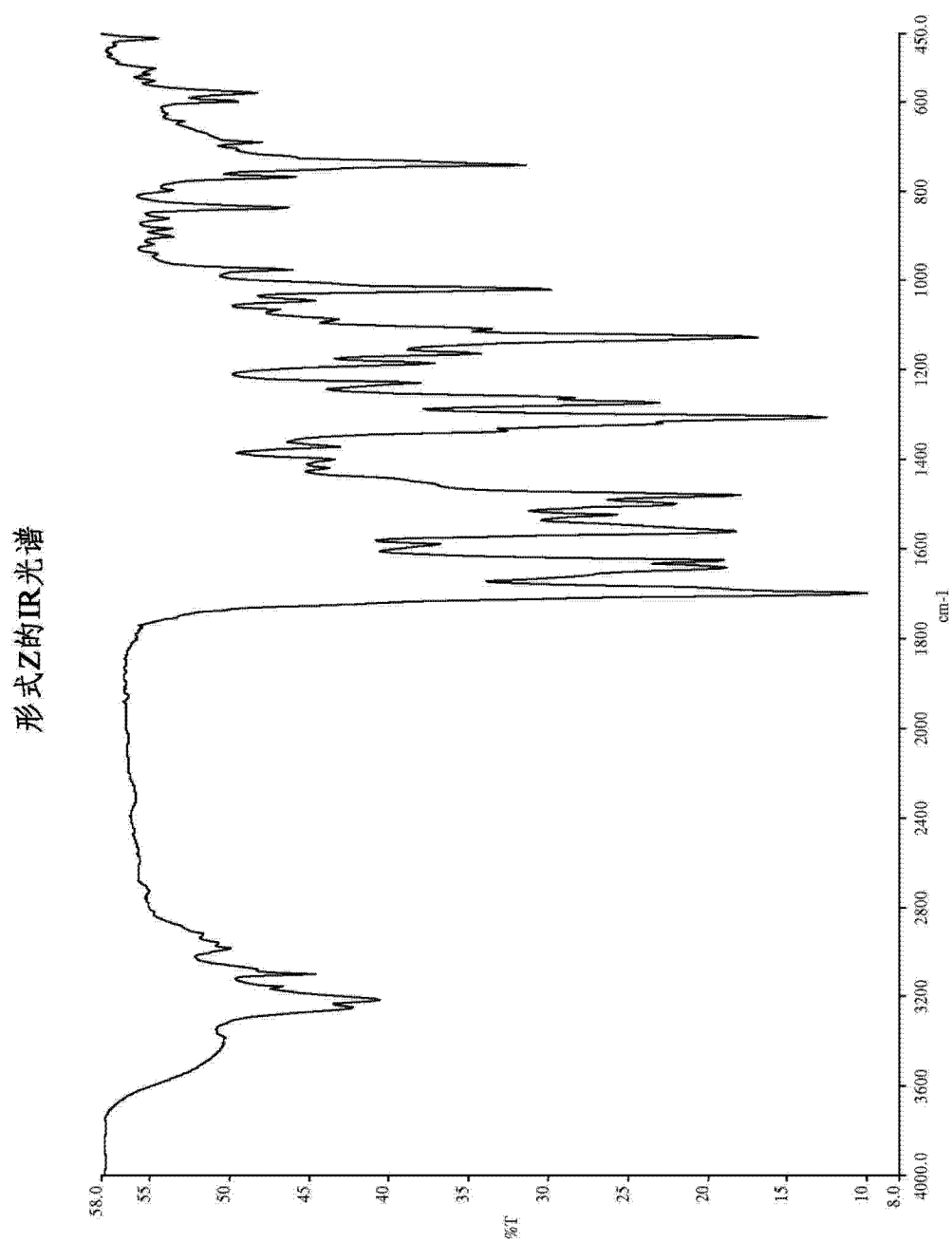


图 17