



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118955352 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 15

(21) 申请号 202410616311.4

(22) 申请日 2018.12.04

(30) 优先权数据

62/594,851 2017.12.05 US

62/650,542 2018.03.30 US

(62) 分案原申请数据

201880087855.9 2018.12.04

(71) 申请人 赛诺维信制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J·R·斯诺尼安 H·S·威尔金森

张海涛

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 207/09 (2006.01)

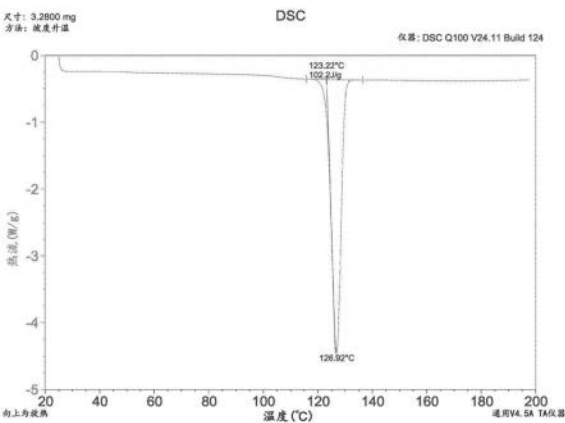
权利要求书1页 说明书100页 附图40页

(54) 发明名称

晶体形式及其制备方法

(57) 摘要

本发明各个方面提供各种(S)-(-)-氨磺必利、(R)-(+)-氨磺必利及其溶剂合物的结晶,以及制备其的方法。在各个方面中,本发明还提供外消旋的氨磺必利的拆分方法。



1. (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式, 其特征在于, 粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

2. 根据权利要求1所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

3. 根据权利要求1所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

4. (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式, 其特征在于, 粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

5. 根据权利要求4所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

6. 根据权利要求4所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

7. 根据权利要求4所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

8. 根据权利要求1所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图3B一致。

9. 根据权利要求1所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 其熔点为约 $102 \pm 3^\circ\text{C}$ 。

10. 根据权利要求1所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其具有包含在 $101 \pm 3^\circ\text{C}$ 处的峰的差示扫描量热法热分析图。

晶体形式及其制备方法

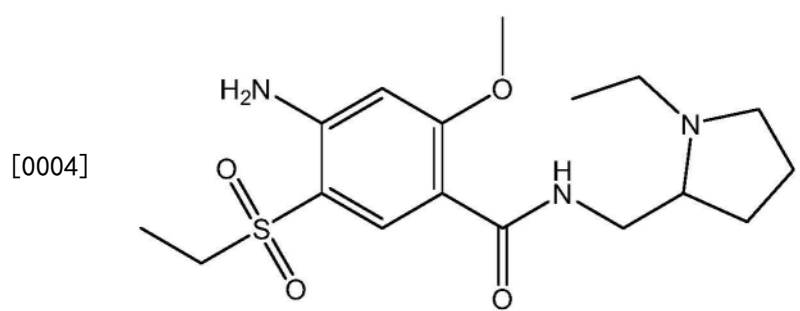
[0001] 本申请是申请号为201880087855.9的中国专利申请(申请日:2018年12月4日,发明名称:晶体形式及其制备方法)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及对映异构体的氨磺必利的晶体形式以及制备其的方法。

背景技术

[0003] 氨磺必利为苯甲酰胺化学类别的一员,并具有化学名称4-氨基-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-5-乙基磺酰基-2-甲氧基-苯甲酰胺。氨磺必利的化学结构如下:

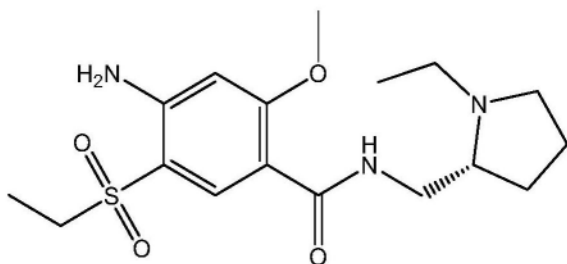


[0005] 药物最常通过固体剂型例如片剂口服给药。由于对于制造商(例如,制备的简单性和经济性,包装、运输和分配的稳定性和便利性)和患者(例如,剂量的准确性、紧凑性、便携性和易于给药)所具有的优势,片剂仍然很受欢迎。片剂的制备通常需要活性药物成分(API)为固体。在固体API的生产中,必须获得具有可重现特性(包括化学纯度和组成)的产品。对于结晶的固体对映异构体的API,重要的是产生具有高化学和对映异构体纯度的所需多晶型。迫切需要一种可靠的、可重现的制备纯的结晶氨磺必利对映异构体的方法。

发明内容

[0006] 本发明涉及基本上纯的氨磺必利对映异构体的结晶形式和制备其的方法。氨磺必利具有单一的不对称中心,因此以两种对映异构体形式存在:R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(也称为:(R)-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺,其IUPAC命名为4-氨基-5-(乙烷磺酰基)-N-[(2R)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺),本文中缩写为(R)-(+)-氨磺必利或(R)-氨磺必利;以及S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(也称为:(S)-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺,其IUPAC命名为4-氨基-5-(乙烷磺酰基)-N-[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺),本文中缩写为(S)-(-)-氨磺必利或(S)-氨磺必利。这两种对映异构体的形式具有以下化学结构:

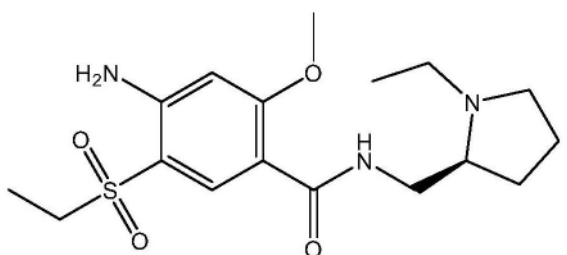
[0007]



[0008] R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[0009] (R)-氨磺必利

[0010]



[0011] S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[0012] (S)-氨磺必利

[0013] 在各个方面中,本发明涉及氨磺必利对映异构体的晶体形式,并在各个方面中,本发明涉及氨磺必利对映异构体的溶剂合物的晶体形式。在各个方面中,本发明提供制备氨磺必利对映异构体的晶体形式的方法,并在各个方面中,本发明涉及从外消旋的或非对映异构纯的氨磺必利中拆分氨磺必利对映异构体的方法。

[0014] 在几次实验过程中,发明人意料不到地发现(R)-氨磺必利和(S)-氨磺必利可以独立地制备为新的和有利的游离碱结晶形式,为了在本文中进行标识,将(R)-氨磺必利的游离碱结晶形式称为型A,并将(S)-氨磺必利的游离碱结晶形式称为型A'。此外,现在意料不到地发现(R)-氨磺必利和(S)-氨磺必利可以独立地制备为新的和有利的乙酸乙酯溶剂合物结晶形式,为了在本文中进行标识,将(R)-氨磺必利的乙酸乙酯溶剂合物结晶形式称为型B,并将(S)-氨磺必利的乙酸乙酯溶剂合物结晶形式称为型B'。

[0015] 在各个实施方案中,本发明的结晶形式具有一些有利的物理性质。例如,与结晶形式的(S)-氨磺必利D-酒石酸盐相比,(R)-氨磺必利型A和(S)-氨磺必利型A'结晶形式基本上无吸湿性,其在25°C由0至95%相对湿度扫描的水吸附等温线中显示出小于0.5%的最大质量变化,如动态蒸汽吸附(DVS)所测,而发现结晶的(S)-氨磺必利D-酒石酸盐为高度吸水的,其在25°C由0至95%相对湿度扫描的水吸附等温线中显示出 $52 \pm 9\%$ ($n=4, \sigma=18.25$)的最大质量变化,如DVS所测。在各个实施方案中,型A和型A'为无水的,例如基本上无水和无溶剂。

[0016] 此外,发现型A和A'为热力学稳定的,在25°C和60%相对湿度(RH)放置4个月后,基本上没有转变成其它多晶型或无定形形式。发现型B和B'在干燥和加热至约30°C时会脱溶剂化,分别转变为型A或型A'和无定形,这表明型A和型A'在热力学上优于型B和B'以及(R)-氨磺必利游离碱和(S)-氨磺必利游离碱的其它潜在的多晶型。

[0017] 应理解的是,本发明的各个实施方案提供结晶的型A和型A'的对映异构体的氨磺必利以及结晶的型B和型B'的对映异构体的氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其具有高的手性

纯度以及高的化学纯度。

[0018] 在各个实施方案中,本发明提供型A的(R)-氨磺必利的基本上对映异构纯的结晶形式。例如,在各个实施方案中,本发明提供氨磺必利的结晶形式,其含有大于约90%的(R)-氨磺必利和小于约10%的(S)-氨磺必利,大于约95%的(R)-氨磺必利和小于约5%的(S)-氨磺必利,大于约97%的(R)-氨磺必利和小于约3%的(S)-氨磺必利,大于约99%的(R)-氨磺必利和小于约1%的(S)-氨磺必利,大于约99.5%的(R)-氨磺必利和小于约0.5%的(S)-氨磺必利,大于约99.7%的(R)-氨磺必利和小于约0.3%的(S)-氨磺必利或大于约99.9%的(R)-氨磺必利和小于约0.1%的(S)-氨磺必利。

[0019] 在各个实施方案中,本发明提供型A的(R)-氨磺必利的基本上化学纯的结晶形式。例如,在各个实施方案中,本发明提供结晶的型A的(R)-氨磺必利,其具有大于约80%的化学纯度,大于约90%的化学纯度,大于约95%的化学纯度,大于约97%的化学纯度,大于约99%的化学纯度,大于约99.5%的化学纯度,大于约99.7%的化学纯度或大于约99.9%的化学纯度。在各个实施方案中,提供结晶的型A的(R)-氨磺必利,其具有小于约8000ppm的残余溶剂,小于约6000ppm的残余溶剂,小于约4000ppm的残余溶剂,小于约2000ppm的残余溶剂,小于约1000ppm的残余溶剂,小于约800ppm的残余溶剂或小于约500ppm的残余溶剂。

[0020] 在各个实施方案中,本发明提供型A'的(S)-氨磺必利的基本上对映异构纯的结晶形式。例如,在各个实施方案中,本发明提供氨磺必利的结晶形式,其含有大于约90%的(S)-氨磺必利和小于约10%的(R)-氨磺必利,大于约95%的(S)-氨磺必利和小于约5%的(R)-氨磺必利,大于约97%的(S)-氨磺必利和小于约3%的(R)-氨磺必利,大于约99%的(S)-氨磺必利和小于约1%的(R)-氨磺必利,大于约99.5%的(S)-氨磺必利和小于约0.5%的(R)-氨磺必利,大于约99.7%的(S)-氨磺必利和小于约0.3%的(R)-氨磺必利或大于约99.9%的(S)-氨磺必利和小于约0.1%的(R)-氨磺必利。

[0021] 在各个实施方案中,本发明提供型A'的(S)-氨磺必利的基本上化学纯的结晶形式。例如,在各个实施方案中,本发明提供结晶的型A'的(S)-氨磺必利,其具有大于约80%的化学纯度,大于约90%的化学纯度,大于约95%的化学纯度,大于约97%的化学纯度,大于约99%的化学纯度,大于约99.5%的化学纯度,大于约99.7%的化学纯度或大于约99.9%的化学纯度。在各个实施方案中,提供结晶的型A'的(S)-氨磺必利,其具有小于约8000ppm的残余溶剂,小于约6000ppm的残余溶剂,小于约4000ppm的残余溶剂,小于约2000ppm的残余溶剂,小于约1000ppm的残余溶剂,小于约800ppm的残余溶剂或小于约500ppm的残余溶剂。

[0022] 在各个实施方案中,本发明提供型B的(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的基本上对映异构纯的结晶形式。例如,在各个实施方案中,本发明提供型B的(R)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其具有大于约90%的手性纯度,大于约95%的手性纯度,大于约97%的手性纯度,大于约99%的手性纯度,大于约99.5%的手性纯度,大于约99.7%的手性纯度或大于约99.9%的手性纯度。

[0023] 在各个实施方案中,本发明提供型B的(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的基本上化学纯的结晶形式。例如,在各个实施方案中,本发明提供结晶的型B的(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其具有大于约95%的化学纯度,大于约97%的化学纯度,大于约99%的化学纯度,大于约99.5%的化学纯度,大于约99.7%的化学纯度或大于约99.9%的化学纯度。

[0024] 在各个实施方案中,本发明提供型B'的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的基本上对映异构纯的结晶形式。例如,在各个实施方案中,本发明提供型B'的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的结晶形式,其具有大于约90%的手性纯度,大于约95%的手性纯度,大于约97%的手性纯度,大于约99%的手性纯度,大于约99.5%的手性纯度,大于约99.7%的手性纯度或大于约99.9%的手性纯度。

[0025] 在各个实施方案中,本发明提供型B'的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的基本上化学纯的结晶形式。例如,在各个实施方案中,本发明提供结晶的型B'的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其具有大于约95%的化学纯度,大于约97%的化学纯度,大于约99%的化学纯度,大于约99.5%的化学纯度,大于约99.7%的化学纯度或大于约99.9%的化学纯度。

[0026] 在各个方面中,本发明提供制备氨磺必利对映异构体的晶体形式的方法,所述晶体形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰,所述方法包括以下步骤:(a)提供起始材料,其包含R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺或S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺;(b)用第一溶剂将起始材料溶剂化,以形成起始材料和第一溶剂的溶剂合物,其中第一溶剂为具有5个或以下碳的、含羰基的化合物;(c)通过添加除水以外的第二溶剂,从第一溶剂中释放出经溶剂化的起始材料,以形成其中起始材料溶解度小于约20wt/wt%的混合物;和(d)从包含起始材料的游离碱的混合物中分离出起始材料的结晶形式,起始材料的结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0027] 在各个方面中,本发明提供制备具有高度晶体形式、对映异构体和化学纯度的型A和型A'的氨磺必利对映异构体的晶体形式的方法。在各个实施方案中,这些方法提供对映异构纯的型A的(R)-氨磺必利的结晶形式,其具有大于约90%的手性纯度,大于约95%的手性纯度,大于约97%的手性纯度,大于约99%的手性纯度,大于约99.5%的手性纯度,大于约99.7%的手性纯度或大于约99.9%的手性纯度。在各个实施方案中,这些方法提供型A的(R)-氨磺必利的结晶形式,其具有大于约95%的化学纯度,大于约97%的化学纯度,大于约99%的化学纯度,大于约99.5%的化学纯度,大于约99.7%的化学纯度或大于约99.9%的化学纯度。在各个实施方案中,这些方法提供结晶的型A的(R)-氨磺必利,其具有小于约8000ppm的残余溶剂,小于约6000ppm的残余溶剂,小于约4000ppm的残余溶剂,小于约2000ppm的残余溶剂,小于约1000ppm的残余溶剂,小于约800ppm的残余溶剂或小于约500ppm的残余溶剂。

[0028] 在各个实施方案中,制备型A'的氨磺必利对映异构体的晶体形式的方法提供对映异构纯的型A'的(S)-氨磺必利的结晶形式,其具有大于约90%的手性纯度,大于约95%的手性纯度,大于约97%的手性纯度,大于约99%的手性纯度,大于约99.5%的手性纯度,大于约99.7%的手性纯度或大于约99.9%的手性纯度。在各个实施方案中,这些方法提供型A'的(S)-氨磺必利的结晶形式,其具有大于约95%的化学纯度,大于约97%的化学纯度,大于约99%的化学纯度,大于约99.5%的化学纯度,大于约99.7%的化学纯度或大于约99.9%的化学纯度。在各个实施方案中,这些方法提供结晶的型A'的(S)-氨磺必利,其具有小于约8000ppm的残余溶剂,小于约6000ppm的残余溶剂,小于约4000ppm的残余溶剂,小于约2000ppm的残余溶剂,小于约1000ppm的残余溶剂,小于约800ppm的残余溶剂或小于约

500ppm的残余溶剂。

[0029] 在各个方面中,本发明提供制备乙酸乙酯溶剂化的氨磺必利对映异构体的晶体形式的方法,氨磺必利溶剂化的结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰,所述方法包括以下步骤:(a)提供起始材料,其包含R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺或S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺;(b)用乙酸乙酯将所述起始材料溶剂化,以形成所述起始材料和第一溶剂的乙酸乙酯溶剂合物;和(c)从步骤(b)的混合物中分离出起始材料的乙酸乙酯溶剂化的结晶形式,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0030] 在各个方面中,本发明提供制备型B和型B'的氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的晶体形式的方法。在各个实施方案中,这些方法提供结晶的型B的(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其具有大于约90%的手性纯度,大于约95%的手性纯度,大于约97%的手性纯度,大于约99%的手性纯度,大于约99.5%的手性纯度,大于约99.7%的手性纯度或大于约99.9%的手性纯度。在各个实施方案中,这些方法提供型B的(R)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其具有大于约95%的化学纯度,大于约97%的化学纯度,大于约99%的化学纯度,大于约99.5%的化学纯度,大于约99.7%的化学纯度或大于约99.9%的化学纯度。

[0031] 在各个实施方案中,制备型B'的氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的晶体形式的方法提供结晶的型B'的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其具有大于约90%的手性纯度,大于约95%的手性纯度,大于约97%的手性纯度,大于约99%的手性纯度,大于约99.5%的手性纯度,大于约99.7%的手性纯度或大于约99.9%的手性纯度。在各个实施方案中,这些方法提供型B'的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的结晶形式,其具有大于约95%的化学纯度,大于约97%的化学纯度,大于约99%的化学纯度,大于约99.5%的化学纯度,大于约99.7%的化学纯度或大于约99.9%的化学纯度。

[0032] 在各个方面中,本发明提供从外消旋的或非对映异构纯的氨磺必利中拆分氨磺必利对映异构体的方法。在各个实施方案中,这些方法可将R和S对映异构体分别拆分成大于约90%的手性纯度,大于约95%的手性纯度,大于约97%的手性纯度,大于约99%的手性纯度,大于约99.5%的手性纯度,大于约99.7%的手性纯度或大于约99.9%的手性纯度。

[0033] 通过以下结合所附表格和附图对本发明的各个方面和实施方案的详细描述,本发明的这些和其它目的、特征和优点将变得明显。

附图说明

[0034] 在附图中,各个附图中相同的附图标记表示相同的元素和特征。为了清楚起见,并非在每个图中都标记了各个元素。此外,在不参考文本的情况下,附图不一定是完整的,而应将重点放在说明本发明的原理上。

[0035] 本文使用以下缩写。缩写“DSC”是指差示扫描量热法;缩写XRPD是指X射线粉末衍射,缩写NMR是指核磁共振,缩写DVS是指“动态蒸汽吸附,缩写HPLC是指高效液相色谱,以及缩写GC是指气相色谱。缩写(R)-(+)-氨磺必利和(R)-氨磺必利是指R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。缩写(S)-(-)-氨磺必利和(S)-氨磺必利是指S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

胺。本文中未明确描述的其它缩写在本领域中具有其正常含义。

[0036] 图1A、1B和1C示出了结晶外消旋氨磺必利的各种分析数据和图像,其中图1A示出了DSC热分析图;图1B示出了XRPD谱图;以及图1C示出了显微图像。

[0037] 图2A、2B、2C、2D和2E示出了型A的(R)-氨磺必利的晶体的各种分析数据和图像,其中图2A示出了DSC热分析图;图2B示出了XRPD谱图;以及图2C示出了显微图像;以及图2D和2E示出了DVS水吸附等温线。

[0038] 图3A、3B、3C、3D、3E和3F示出了型A'的(S)-氨磺必利的晶体的各种分析数据和图像,其中图3A示出了DSC热分析图;图3B示出了XRPD谱图;图3C示出了显微图像;以及图3D、3E和3F示出了DVS水吸附等温线。

[0039] 图4A和4B为(R)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物的NMR谱。

[0040] 图5示出了结晶的型B的(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的XRPD。

[0041] 图6为晶体型A的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺游离碱的NMR谱。

[0042] 图7为S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物的NMR谱。

[0043] 图8示出了结晶的型B'的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的XRPD。

[0044] 图9为晶体型A'的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺游离碱的NMR谱。

[0045] 图10为(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的NMR谱。

[0046] 图11A和11B示出了(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的各种分析数据,其中图11A示出了DSC热分析图;以及图11B示出了XRPD谱图。

[0047] 图12A为晶体型A的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺游离碱的NMR谱,且图12B示出了图12A中用于分配峰的编号序列。

[0048] 图13A为晶体型A的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺游离碱的¹³C NMR谱,且图13B示出了图13A中用于分配峰的编号方案。

[0049] 图14A为晶体型A'的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺游离碱的NMR谱,且图14B示出了图14A中用于分配峰的编号序列。

[0050] 图15A为晶体型A'的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺游离碱的¹³C NMR谱,且图15B示出了图15A中用于分配峰的编号方案。

[0051] 图16示出了基于(R)-氨磺必利型A的单晶结构确定的计算的XRPD谱图。

[0052] 图17示出了基于(S)-氨磺必利型A'的单晶结构确定的计算的XRPD谱图。

[0053] 图18示出了(R)-氨磺必利2-丁酮溶剂合物的XRPD谱图。

[0054] 图19示出了结晶的(R)-氨磺必利2-丁酮溶剂合物的DSC热分析图。

[0055] 图20示出了S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的D-酒石酸盐的XRPD谱图。

[0056] 图21示出了S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-

甲氧基苯甲酰胺的D-酒石酸盐的DSC热分析图。

[0057] 图22示出了R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的L-酒石酸盐的XRPD谱图。

[0058] 图23示出了R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的L-酒石酸盐的DSC热分析图。

具体实施方式

[0059] 本文引用的所有公开文献均通过引用全文并入本文。

[0060] 说明书中对“一个实施方案”、“实施方案”、“一个方面”或“方面”的引用是指结合实施方案或方面描述的特定、特征、结构或特性涵盖在教导的至少一个实施方案或方面中。

[0061] 多晶型是元素或化合物结晶为不同晶相的能力。尽管术语多晶型暗示不止一种形态,但是该术语仍在本领域和本文中用来指,即使当前仅已知一种晶相,也将化合物的晶体结构称为多晶型。因此,多晶型是具有与其它多晶型和无定形(非结晶)相相同的分子式的独特固体,然而,由于任何固体的性质都取决于其结构,因此,多晶型通常表现出与彼此和无定形相不同的物理性质,例如不同的溶解度曲线、不同的熔点、不同的溶出曲线、不同的热稳定性、不同的光稳定性、不同的吸湿性、不同的保质期、不同的悬浮特性和不同的生理吸收率。在结晶固体中包含溶剂会形成溶剂合物,在以水为溶剂的情况下为水合物,这通常会获得独特的结晶形式,其具有与非溶剂化和非水合的(例如,游离碱)结晶形式明显不同的一种或多种物理性质。

[0062] 如本文所用,术语“多晶型”是指通过特定化学实体获得的不同晶体结构。如本文所用,术语“溶剂合物”是指其中化学计量或非化学计量的溶剂或溶剂混合物嵌入晶体结构中的晶体形式。类似地,术语“水合物”是指其中化学计量或非化学计量的水嵌入晶体结构中的晶体形式。

[0063] 在本发明的各个实施方案中,各自独立地提供游离碱晶体形式的(R)-氨磺必利和(S)-氨磺必利,并且因此没有任何嵌入晶体结构的水或溶剂。已发现(R)-氨磺必利和(S)-氨磺必利可以以至少一种此类游离碱晶体形式或多晶型的形式存在,在本文中将结晶的(R)-氨磺必利称为型A,并将结晶的(S)-氨磺必利称为型A'。

[0064] 在本发明的各个实施方案中,各自独立地提供嵌入乙酸乙酯的晶体形式的(R)-氨磺必利和(S)-氨磺必利,因此其为结晶的(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物和结晶的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物形式。已发现,乙酸乙酯溶剂合物可以以至少一种此类形式或多晶型的形式存在,在本文中将结晶的(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物称为型B,并将结晶的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物称为型B'。

[0065] 如本文所用,术语“多晶型纯度”是指指定的多晶型形式的重量%。例如,当结晶的型A的(R)-氨磺必利表征为具有大于95%多晶型纯度时,这意味着大于95%(按重量计)的物质为结晶的型A的(R)-氨磺必利,以及小于5%(按重量计)的(R)-氨磺必利的任何其它多晶型或无定形式。

[0066] 如本文所用,术语“手性纯度”和“对映异构体纯度”可互换使用,且是指指定的对映异构体的重量%。例如,当含(R)-氨磺必利的物质(诸如化合物或晶体)被表征为具有大于90%手性纯度,这意味着该物质中大于90%(按重量计)的氨磺必利为(R)-氨磺必利,以

及小于10% (按重量计) 的为任何其它对映异构体形式的氨磺必利。

[0067] 如本文所用, 术语“化学纯度”是指指定的化学实体的重量%, 包括指定的多晶型形式。例如, 当结晶的氨磺必利型A' 被表征为具有大于95%的化学纯度, 这意味着大于95% (按重量计) 的物质为结晶的氨磺必利型A', 以及小于5% (按重量计) 的其它化合物, 包括其它多晶型。

[0068] 例如, 当结晶的(R)-氨磺必利型A表征为具有大于99%的化学纯度和大于97%手性纯度时, 这意味着大于97% (按重量计) 的物质具有对映异构体形式(R)-氨磺必利型A, 以及小于3% (按重量计) 的任何其它氨磺必利对映异构体, 且意味着大于99% (按重量计) 的物质为氨磺必利, 以及小于1% (按重量计) 的其它化合物。例如, 当结晶的(R)-氨磺必利型A被表征为具有大于99%的化学纯度、大于97%手性纯度以及大于95%多晶型纯度时, 这意味着大于95% (按重量计) 的物质为结晶的型A的(R)-氨磺必利, 以及小于5% (按重量计) 的(R)-氨磺必利的任何其它多晶型或无定型形式, 大于97% (按重量计) 的物质具有对映异构体形式(R)-氨磺必利, 以及小于3% (按重量计) 的任何其它氨磺必利对映异构体, 且意味着大于99% (按重量计) 的物质为氨磺必利, 以及小于1% (按重量计) 的其它化合物。

[0069] 氨磺必利、对映异构体的氨磺必利的晶体形式以及其盐、水合物和溶剂合物的结晶形式, 包括本发明的那些, 可使用许多常规分析技术进行表征和区分, 所述分析技术包括但不限于X射线粉末衍射(XRPD) 谱图、核磁共振(NMR) 谱、拉曼光谱、红外(IR) 吸收光谱、动态蒸汽吸附(DVS)、差示扫描量热法(DSC) 和熔点。化学纯度可使用许多常规分析技术来表征, 其包括但不限于高效液相色谱(HPLC) 和气相色谱(GC)。例如, 本领域技术人员可使用反相梯度HPLC方法或反相等度HPLC法测定有机杂质, 顶部空间GC方法测定残留溶剂, 库仑滴定法(Karl Fischer) 测定水含量, 以及反相等度HPLC方法或极性有机相等度HPLC方法测定样本中的药品含量。手性纯度(也称为对映异构体纯度) 可使用许多常规分析技术来表征, 其包括但不限于手性高效液相色谱(HPLC)。可使用许多常规分析技术来表征水含量, 其包括但不限于库伦滴定。

[0070] 在各个实施方案中, 外消旋的氨磺必利、对映异构体的氨磺必利和对映异构体的氨磺必利溶剂合物的晶体形式可经X射线粉末衍射(XRPD) 表征。XRPD是一种通过测量材料的X射线衍射来表征材料粉末状样品的技术。XRPD实验的结果是衍射谱图。每种结晶固体都会产生独特的衍射谱图, 其中包含随散射角 2θ (2-theta) 变化的尖峰。衍射谱图中峰的位置(对应于晶格间距) 和相对强度均指示特定的相和材料。这为与其它材料进行比较提供了“指纹”。与包括一系列尖峰的晶体谱图相反, 无定形材料(液体、玻璃等) 在衍射谱图中产生较宽的背景信号。

[0071] 应理解的是, 在所使用的设备中, 湿度、温度、粉末晶体的取向以及获得XRPD谱图所涉及的其它参数可能会导致衍射谱图中线条的外观、强度和位置发生变化。与本文提供的图(例如, 图2B) “基本一致”的XRPD谱图是本领域技术人员认为的表示具有与提供该图的XRPD谱图的化合物相同的晶体形式的化合物。即, XRPD谱图可以与该图的XRPD谱图相同, 或者更有可能地有些不同, XRPD谱图可能未必显示本文中呈现的衍射谱图的每条线, 和/或可显示由于获取数据所涉及的条件的不同而导致的所述线的外观、强度或位置的微小变化。本领域技术人员能够通过比较XRPD谱图来确定结晶化合物样品的形式是否与本文公开的形式相同或不同。

[0072] 例如,本领域技术人员可以使用手性HPLC方法(例如极性有机模式等度HPLC)来确定氨磺必利样品的对映异构体身份,且若例如该样品被标识为(R)-氨磺必利,则本领域技术人员可以将氨磺必利样品的XRPD谱图与图2B和/或图3B重叠,并利用本领域的专业技术和知识,可轻松地确定样品的XRPD谱图是否实质上与图2B所示的结晶的型A的(R)-氨磺必利的XRPD谱图一致。例如,若HPLC将样品鉴定为(R)-氨磺必利,且样品XRPD谱图基本上与图2B一致,则可以轻松准确地将样品鉴定为型A的(R)-氨磺必利。

[0073] 在各个实施方案中,外消旋的氨磺必利、对映异构体的氨磺必利和对映异构体的氨磺必利溶剂合物的晶体形式经熔点表征。熔点是通过常规方法(例如毛细管)确定的,并可显示出发生完全熔融的范围,或者在单个数目的情况下,则表示熔点为该温度 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在一些实施方案中,熔点为该温度 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。

[0074] 在各个实施方案中,外消旋的氨磺必利、对映异构体的氨磺必利和对映异构体的氨磺必利溶剂合物的晶体形式经差示扫描量热法(DSC)表征。DSC是一种热分析技术,其中按温度测量增加样品和参比样品温度所需的热量之差。在整个实验过程中,样品和参比样品均保持基本相同的温度。DSC实验的结果是热流与温度的关系曲线,称为DSC热分析图。与DSC有关的温度读数(例如,吸热事件或放热事件)可根据仪器、特定设置、样品制备等而变化约 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在一些实施方案中,温度读数可变化约 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。

[0075] 在各个实施方案中,外消旋的氨磺必利、对映异构体的氨磺必利和对映异构体的氨磺必利溶剂合物的晶体形式的吸湿性经动态蒸汽吸附(DVS)表征。DVS是一种重量分析技术,其通过改变样品周围的蒸汽浓度(例如,相对湿度)并测量质量变化,来测量样品吸收了多少溶剂。在本申请中,DVS用于产生水吸附等温线,其表示在恒定温度作为稳态相对蒸汽压的函数而吸附的蒸汽的平衡量。

[0076] 如本文所用,术语“基本上无吸湿性”是指在 25°C 由0至95%相对湿度扫描的水吸附等温线中显示出小于1%最大质量变化的化合物,如动态蒸汽吸附(DVS)所测。

[0077] 本文公开的化合物可包括同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。例如,氢的同位素包括氕和氘。在一些实施方案中,该化合物的一个或多个原子可被天然或非天然丰度的原子同位素替代或取代。在一些实施方案中,本公开化合物中的一个或多个氢原子可被氘替代或取代。

[0078] 如本文所用,并且除非另有说明,否则当与数值或数值范围结合使用时,术语“约”可变化所列举的值或值的范围的5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在一些实施方案中,数值或值的范围变化5%。

[0079] 在各个实施方案中,本发明涉及对映异构体的氨磺必利的新型结晶形式,型A和型A'。已发现型A和A'为独特的多晶型,其与外消旋的氨磺必利的结晶形式不同,型A和A'具有特别不同的结构和XRPD谱图以及物理性质。在各个实施方案中,型A和A'为无水的,例如,基本上不含水和溶剂。表1比较了关于结晶外消旋氨磺必利、型A(R)-氨磺必利的晶体和型A'的(S)-氨磺必利的晶体的各种性质和数据,其中附图标记指向本申请的附图。通过旋光法获得比旋光度数据,使用589nm(钠线)以标称浓度 $c=1$ 将目标化合物溶解在甲醇中。应当理解的是,在化合物溶解后,其不再是结晶形式,因此本领域普通技术人员将理解,表1中的比旋光度是指非结晶化合物的比旋光度。

[0080] 表1

[0081]	物理性质	化合物		
		结晶外消旋氨磺必利	(R)-氨磺必利型 A	(S)-氨磺必利型 A'
[0082]	固相编号	1	1	1
	熔点, °C	126	102	102
	DSC 热分析图	图 1A	图 2A	图 3A
	XRPD 谱图	图 1B	图 2B	图 3B
	显微图像	图 1C	图 2C	图 3C
	比旋光度	-	$[\alpha]^{20}_D = 5.1 \cdot 10^1$ (MeOH, c=1)	$[\alpha]^{20}_D = -5.0 \cdot 10^1$ (MeOH, c=1)
	溶解度(mg/mL):			
	水(溶液 pH)	<1	2 (10.2)	2 (10.3)
	0.05 M 乙酸盐缓冲液(溶液 pH)		> 100 (4.5)	> 100 (4.5)
	乙酸乙酯	0.5	3.9	3.9
	丙酮/MtBE 1:4	0.4	8	8
	丙酮/MtBE 1:9	0.2	2	2
	模拟胃液(无酶)		> 100 (pH 调节至 1.1)	> 100 (pH 调节至 1.2)
	模拟肠液(无酶)		> 100 (pH 调节至 6.7)	> 100 (pH 调节至 6.9)

[0083] 本发明人发现,结晶的型A和A'的对映异构体的氨磺必利不能由结晶外消旋氨磺必利形成。据信,不依赖于理论,相对于结晶的型A和A'的对映异构体的氨磺必利,结晶外消旋氨磺必利的较高的熔点表明结晶外消旋氨磺必利具有更高的热力学稳定性。此外,本发明人已观察到,溶解(R)-氨磺必利型A:(S)-氨磺必利型A'的95:5混合物,随后重结晶,不会导致由重结晶形成型A或型A',而是形成(R)-氨磺必利型A:结晶外消旋氨磺必利的90:10混合物。

[0084] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于,在其XRPD谱图中3个或以上的峰选自位于按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 处的那些峰。在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于XRPD谱图基本上与图2B一致。

[0085] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。熔点为 $102 \pm 3^\circ\text{C}$ 。大于约99%的手性纯度。化学纯度大于约99%。残余溶剂含量小于约1000ppm,且基本上无吸湿性。

[0086] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰以及以下的一项或多项:

- [0087] (a) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 和
- [0088] $29.3 \pm 0.2^\circ$ 处的峰;
- [0089] (b) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、
- [0090] $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰;
- [0091] (c) 熔点为 $102 \pm 3^\circ\text{C}$;
- [0092] (d) 差示扫描量热法热分析图包含于 $101 \pm 3^\circ\text{C}$ 的峰;
- [0093] (e) 差示扫描量热法热分析图基本上与图2A一致;
- [0094] (f) 手性纯度大于约(i)90%, (ii)95%, (iii)97%, (iv)99%, (v)99.5%,
- [0095] (vi)99.7%或(vii)99.9%;
- [0096] (g) 化学纯度大于约:(i)80%, (ii)90%, (iii)95%, (iv)97%, (v)99%,
- [0097] (vi)99.5%, (vii)99.7%或(viii)99.9%;
- [0098] (h) 残余溶剂存在的量小于约:(i)8000ppm, (ii)6000ppm, (iii)4000
- [0099] ppm, (iv)2000ppm, (v)1000ppm, (vi)800ppm或500ppm;
- [0100] 和
- [0101] (i) 如动态蒸汽吸附(DVS)所测,在 25°C 由0至95%相对湿度扫描的水吸附等温线中,最大质量变化小于约(i)2%, (ii)1%, (iii)
- [0102] 0.5%或(iv)0.4%。
- [0103] 在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于,在其XRPD谱图中3个或以上的峰选自位于按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 处的那些峰。在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于XRPD谱图基本上与图3B一致。
- [0104] 在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰,熔点为 $102 \pm 3^\circ\text{C}$,大于约99%的手性纯度,化学纯度大于约99%,残余溶剂含量小于约1000ppm,且基本上无吸湿性。
- [0105] 在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰以及以下的2项或以上:
- [0106] (a) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 处的峰;
- [0107] (b) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、
- [0108] $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰;
- [0109] (c) 熔点为 $102 \pm 3^\circ\text{C}$;
- [0110] (d) 差示扫描量热法热分析图包含于 $101 \pm 3^\circ\text{C}$ 的峰;
- [0111] (e) 差示扫描量热法热分析图基本上与图3A一致;
- [0112] (f) 手性纯度大于约(i)90%, (ii)95%, (iii)97%, (iv)99%, (v)99.5%,
- [0113] (vi)99.7%或(vii)99.9%;
- [0114] (g) 化学纯度大于约:(i)80%, (ii)90%, (iii)95%, (iv)97%, (v)99%,

[0115] (vi)99.5%, (vii)99.7%或(viii)99.9%;

[0116] (h) 残余溶剂存在的量小于约: (i)8000ppm, (ii)6000ppm, (iii)4000

[0117] ppm, (iv)2000ppm, (v)1000ppm, (vi)800ppm或500ppm;

[0118] 和

[0119] (i) 如动态蒸汽吸附 (DVS) 所测, 在25°C由0至95%相对湿度扫描的水吸附等温线中, 最大质量变化小于约 (i)2%, (ii)1%, (iii)

[0120] 0.5%或(iv)0.4%。

[0121] 在各个实施方案中, 本文提供(R) - (+) - 氨磺必利的结晶形式, 其特征在于, 粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施方案中, (R) - (+) - 氨磺必利的结晶形式的特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施方案中, (R) - (+) - 氨磺必利的结晶形式的特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施方案中, (R) - (+) - 氨磺必利的结晶形式的特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0122] 在各个实施方案中, 本文提供(S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式, 其特征在于, 粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施方案中, (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式的特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施方案中, (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式的特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施方案中, (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式的特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0123] 图1A、2A、3A和11A的DSC热分析图是使用TA Instruments Q100差示扫描量热仪获得的。每个样品在密封盘中以50mL/min的氮气吹扫, 以10°C/min的加热速率、从25°C的起始温度至150°C或200°C的最终温度加热。

[0124] 图1C、2C和3C的显微图像是使用Nikon Microphot偏振光显微镜获得的。在Isopar G/3%卵磷脂中制备样品, 并使用具有四分之一波片的交叉偏振光成像。

[0125] 已发现外消旋的氨磺必利具有与单一对映异构体的晶体型A和型A' 完全不同的结构。例如, 图1B的结晶外消旋氨磺必利的XRPD谱图在按 2θ 计的约 6.7° 处包含突出的峰, 其在(R) - 氨磺必利对映异构体的型A (图2B) 或(S) - 氨磺必利对映异构体的型A' (图3B) 的XRPD谱图中明显不存在, 也就是说, 在 6.7° 处可辨别信号的程度, 其峰高小于图2B或3B中最高峰的5%, 甚至小于1%。

[0126] 因此, 在各个实施方案中, 提供结晶的对映异构体的氨磺必利, 其特征至少部分在于, 其XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰, 且其谱图不包含在按 2θ 计的 $6.6 \pm 0.3^\circ$ 处高度大于在 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的最高峰的约5%的峰。

[0127] 在各个实施方案中, 使用XRPD信息和谱图来表征型A和型A'。图2B和3B的XRPD谱图分别关于(R) - 氨磺必利型A和(S) - 氨磺必利型A'。表2-5示出了为型A和型A' 所得的XRPD谱图的进一步信息和详情。

[0128] (R) - 氨磺必利型A (图2B) 和(S) - 氨磺必利型A' (图3B) 的XRPD谱图均显示出在按 2θ

计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 处的突出的峰。

[0129] 使用Cu辐射,使用Rigaku MiniFlex IIDesktop X射线衍射仪进行图1B、2B、3B、5、8和11B的XRPD谱图。管电压和安培数分别设置为30kV和15mA。将散射狭缝固定为 1.25° ,并将接收狭缝固定为0.3mm。通过NaI闪烁检测器检测经衍射的辐射。从3至 $45^\circ 2\theta$,使用步长为 0.02 - 0.05° 的以 $1.0^\circ/\text{min}$ 的 θ - 2θ 连续扫描。用Jade 8.5.4收集和分析数据。通过将每个样品放在低背景、圆形、0.1mm凹陷的样品架中进行分析准备。在图1B,2B,3B,5,8和11B中,基于以度为单位的 2θ 角(x轴)对每秒计数率所示的峰值强度(y轴)进行绘图。

[0130] (R)-氨磺必利型A的晶体

[0131] 为了确定单晶结构,将具有约 $0.25 \times 0.04 \times 0.02 \text{ mm}^3$ 的尺寸的无色针状物以随机方向安装在聚合物环上。在Rigaku SuperNova衍射仪上进行了初步检查和数据收集,该衍射仪配备了铜阳极微聚焦密封X射线管($\text{Cu K}\alpha \lambda = 1.54184 \text{ \AA}$)和Dectris Pilatus3 R 200K混合像素阵列检测器。使用16528反射的设置角度在 $3.5080^\circ < \theta < 77.2950^\circ$ 的范围内进行最小二乘法细化,得到用于数据收集的晶胞常数和取向矩阵。在100K的温度,数据收集达到的最大衍射角(2θ)为 155.296° 。收集总共35826次反射,其中12849次为唯一的。对数据应用洛伦兹和极化校正。 $\text{Cu K}\alpha$ 辐射的线性吸收系数为 1.728 mm^{-1} 。使用CRYALISPRO进行经验吸收校正(CrysAlisPro 1.171.38.41r(Rigaku Oxford Diffraction, 2015))。透射系数的范围为0.659至1.000。等效反射强度取平均值。基于强度的平均值的一致性因子为5.72%。

[0132] 使用MERCURY以及单晶结构的原子坐标、空间群和晶胞参数生成了针对Cu辐射的计算的XRPD谱图(Macrae, C.F.等人, J. J. Appl. Cryst., 2006, 39, 453-457)。应理解的是,由于单晶数据是在低温(100K)收集的,所以从低温数据计算出的图谱与室温实验粉末衍射图谱之间可能会出现峰的位移,尤其是在高衍射角处。图16示出了型A的计算的XRPD谱图,其与图2B中的型A的实验XRPD谱图一致。

[0133] 在各个实施方案中,(R)-氨磺必利型A结晶的晶系为三斜晶系且空间群为P1。参照图2C,通过显微镜观察,固体由长针的双折射球晶组成。晶体数据和晶体学数据收集参数的更多详细信息汇总在表2中,且图2B的实验XRPD的峰列表列于表3中。型A的计算的XRPD谱图示于图16中。

[0134] 在一些实施方案中,(R)-(+)-氨磺必利的结晶形式的特征在于具有P1空间群和为4的晶胞式单元(Z)的单晶X射线衍射。在一些实施方案中,(R)-(+)-氨磺必利的结晶形式具有以下晶胞参数:a为约 $12.3 \text{ \AA}$,b为约 $12.8 \text{ \AA}$,c为约 $14.1 \text{ \AA}$, α 为约 64.0° , β 为约 73.4° ,以及 γ 为约 75.9° 。

[0135] 表2(R)-氨磺必利型A单晶数据和数据收集参数

[0136]

经验式	$C_{17}H_{27}N_3O_4S$
分子量($g\ mol^{-1}$)	369.47
温度(K)	100
波长($\text{\AA}$)	1.54184
晶系	三斜晶系
空间群	$P1$
晶胞参数	
$a = 12.3348(4)\ \text{\AA}$	$\alpha = 64.033(4)^\circ$
$b = 12.8343(6)\ \text{\AA}$	$\beta = 73.431(3)^\circ$
$c = 14.1403(6)\ \text{\AA}$	$\gamma = 75.881(3)^\circ$
晶胞体积($\text{\AA}^3$)	1910.47(15)
晶胞式单元, Z	4
计算密度($g\ cm^{-3}$)	1.285
吸收系数(mm^{-1})	1.728
$F(000)$	792
晶体尺寸(mm^3)	$0.25 \times 0.04 \times 0.02$
用于晶胞测量的反射	16528
用于晶胞测量的 θ 范围	$3.5080^\circ - 77.2950^\circ$
总收集反射	35826
指数范围	$-15 \leq h \leq 15; -16 \leq k \leq 16; -17 \leq l \leq 17$
用于数据收集的 θ 范围	$\theta_{\min} = 3.552^\circ, \theta_{\max} = 77.648^\circ$
至 $\theta_{\max}$ 的完整性	97.6%
至 $\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ 的完整性	99.8%
吸收修正	多次扫描
透射系数范围	0.659–1.000

[0137]

细化方法	对 F^2 的全矩阵最小二乘法
独立反射	12849 [$R_{\text{int}} = 0.0572$, $R_{\sigma} = 0.0533$]
反射[$I > 2\sigma(I)$]	11460
反射/限制/参数	12849 / 3 / 954
F^2 的拟合优度	$S = 1.02$
最终残差[$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0.0607$, $R_w = 0.1675$
最终残差[全部反射]	$R = 0.0658$, $R_w = 0.1739$
最大差异峰和孔($\text{e \AA}^{-3}$)	0.640, -0.670
最大/平均偏移/标准不确定度	0.000 / 0.000
绝对结构确定	Flack 参数: 0.009(18) Hooft 参数: 0.007(12) Friedel 覆盖度: 60.2%

[0138] 表3(R) - 氨磺必利型A的XRPD (图2B) 峰列表

[0139]

2 θ	相对峰高
7.00	75
7.42	1.6
9.34	26.9
9.72	68.3
9.95	1.5

[0140]

11.00	6.7
11.66	1.2
12.72	2.3
13.26	11.3
13.90	5.2
14.41	4.8
14.72	13.5
14.90	31
15.40	100
15.94	4
16.64	7.9
16.92	28
17.44	14.8
17.70	4
18.66	7.5
19.04	29.3
19.42	87
20.12	63.7
20.98	34.8
21.62	3.5
21.88	7.8
22.32	3.8
22.61	2.5
23.22	89.3
24.34	8.1

[0141]

24.80	8.7
25.26	3
25.56	17
25.78	4.3
26.20	3.2
26.68	15.8
27.10	11.3
28.12	3.5
28.28	2.6
28.82	5.2
29.26	42.2
29.56	5.9
29.76	3.7
30.32	1.9
30.92	1.7
31.02	2.6
31.70	4.3
31.94	3.8
32.26	2.2
32.84	8.9
33.22	2.7
34.16	2.7
34.55	2.2
34.97	1.7
35.24	1.1

[0142]	35.48	0.9
	35.76	2.9
	37.00	1.9
	37.44	1.3
	38.58	3.2
	38.88	3.4
	39.50	1.6
	39.76	2.1
	40.38	2.5
	40.80	3.7
	41.39	1.4
	41.68	1.5
	42.68	3.7
	43.28	2.8
	43.52	4.7

[0143] (S)-氨磺必利型A'的晶体

[0144] 为了确定单晶结构,将具有约 $0.20 \times 0.04 \times 0.02 \text{ mm}^3$ 的尺寸的无色针状以随机方向安装在聚合物环上。在Rigaku SuperNova衍射仪上进行了初步检查和数据收集,该衍射仪配备了铜阳极微聚焦密封X射线管($\text{Cu K}\alpha \lambda = 1.54184 \text{ \AA}$)和Dectris Pilatus3R 200K混合像素阵列检测器。使用14943反射的设置角度在 $3.5170^\circ < \theta < 77.9740^\circ$ 的范围内进行最小二乘法细化,得到用于数据收集的晶胞常数和取向矩阵。在100K的温度,数据收集达到的最大衍射角(2θ)为 156.71° 。收集总共36278次反射,其中12840次为唯一的。对数据应用洛伦兹和极化校正。 $\text{Cu K}\alpha$ 辐射的线性吸收系数为 1.728 mm^{-1} 。使用CRYALISPRO进行经验吸收校正(CrysAlisPro 1.171.38.41r(Rigaku Oxford Diffraction, 2015))。透射系数的范围为0.791至1.000。等效反射强度取平均值。基于强度的平均值的一致性因子为5.83%。

[0145] 使用MERCURY以及单晶结构的原子坐标、空间群和晶胞参数生成了针对Cu辐射的计算的XRPD谱图(Macrae, C.F.等人, J.J. Appl. Cryst., 2006, 39, 453-457)。应理解的是,由于单晶数据是在低温(100K)收集的,所以从低温数据计算出的图谱与室温实验粉末衍射图谱之间可能会出现峰的位移,尤其是在高衍射角处。图17示出了型A'的计算的XRPD谱图,其与图3B中的型A'的实验XRPD谱图一致。

[0146] 在各个实施方案中,(S)-氨磺必利型A'结晶的晶系为三斜晶系且空间群为P1。参照图3C,通过显微镜观察,固体由长针的双折射球晶组成。晶体数据和晶体学数据收集参数的更多详细信息汇总在表4中,且图3B的实验XRPD的峰列表列于表5中。型A'的计算的XRPD谱图示于图17中。

[0147] 在一些实施方案中,(S)-(-)-氨磺必利的结晶形式的特征在于具有P1空间群和为

4的晶胞式单元(Z)的单晶X射线衍射。在一些实施方案中,(S)-(-)-氨磺必利的结晶形式具有以下晶胞参数:a为约12.4 Å,b为约12.8 Å,c为约14.1 Å, α 为约64.2°, β 为约73.6°,以及 γ 为约75.8°。

[0148] 表4(S)-氨磺必利型A' 单晶数据和数据收集参数

[0149]

经验式	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₄ S
式重量(g mol ⁻¹)	369.47
温度(K)	100
波长(Å)	1.54184
晶系	三斜晶系
空间群	P1
晶胞参数	
$a = 12.3795(4) \text{ Å}$	$\alpha = 64.246(3)^\circ$
$b = 12.7526(4) \text{ Å}$	$\beta = 73.598(3)^\circ$
$c = 14.1438(4) \text{ Å}$	$\gamma = 75.797(3)^\circ$
晶胞体积(Å ³)	1909.71(11)
晶胞式单元, Z	4
计算密度(g cm ⁻³)	1.285
吸收系数(mm ⁻¹)	1.728
F(000)	792
晶体尺寸(mm ³)	0.2 × 0.04 × 0.02
用于晶胞测量的反射	14943
用于晶胞测量的 θ 范围	3.5170°–77.9740°
总收集反射	36278

[0150]

指数范围	$-15 \leq h \leq 14; -16 \leq k \leq 16; -17 \leq l \leq 17$
用于数据收集的 θ 范围	$\theta_{\min} = 3.542^\circ, \theta_{\max} = 78.355^\circ$
至 $\theta_{\max}$ 的完整性	97.6%
至 $\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ 的完整性	99.9%
吸收修正	多次扫描
透射系数范围	0.791–1.000
细化方法	对 F^2 的全矩阵最小二乘法
独立反射	12840 [$R_{\text{int}} = 0.0583, R_{\sigma} = 0.0539$]
反射[$I > 2\sigma(I)$]	11066
反射/限制/参数	12840 / 3 / 956
F^2 的拟合优度	$S = 1.08$
最终残差[$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0.0613, R_w = 0.1732$
最终残差[全部反射]	$R = 0.0694, R_w = 0.1817$
最大差异峰和孔($\text{e } \text{\AA}^{-3}$)	0.470, -0.468
最大/平均偏移/标准不确定度	0.000 / 0.000
绝对结构确定	Flack 参数: 0.008(18) Hoofst 参数: 0.019(12) Friedel 覆盖度: 58.8%

[0151] 表5(S)-氨磺必利型A' 的XRPD(图3B)峰列表

[0152]

2θ	相对峰高
7.02	100
9.34	28
9.74	62
11.05	5.6
13.28	15.2
13.94	7.8
14.92	20
15.42	66.2
16.90	23.9
17.44	8.9
18.68	7.4
19.08	34.2
19.44	74.4
20.16	70
21.00	41.2

[0153]

21.90	12
22.36	3.1
23.20	72.1
24.34	5.7
24.87	7
25.60	16.9
25.84	6.2
26.17	2.3
26.70	14.8
27.12	12.1
28.12	5.2
29.28	40.4
30.36	2.2
31.84	3.8
32.30	2.4
32.84	9
33.26	3.7
34.17	2.5
34.64	2
35.10	1.8
35.84	2.8
36.14	1.6
37.00	1.6
37.48	2.1
38.60	4.8

[0154]	38.94	5.2
	39.52	1.6
	39.75	2.1
	40.38	4.1
	40.76	4.2
	41.48	1.8
	42.76	3.6
	43.50	5.7
	44.12	1.1

[0155] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 中的2处或以上的峰,且DSC热分析图在 $101\pm 3^\circ\text{C}$ 处具有峰。在各种优选的实施方案中,DSC热分析图在 $101\pm 3^\circ\text{C}$ 处具有单峰。

[0156] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 中的2处或以上的峰,且差示扫描量热法热分析图基本上与图2A一致。

[0157] 在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 中的2处或以上的峰,且DSC热分析图在 $101\pm 3^\circ\text{C}$ 处具有峰。在各种优选的实施方案中,DSC热分析图在 $101\pm 3^\circ\text{C}$ 处具有单峰。

[0158] 在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利的结晶形式,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 中的2处或以上的峰,且差示扫描量热法热分析图基本上与图3A一致。

[0159] 在各个实施方案中,本发明提供对映异构体的氨磺必利的结晶形式,其为基本上无吸湿性。在各个实施方案中,本发明提供结晶的型A的(R)-氨磺必利,如动态蒸汽吸附(DVS)所测,其在 25°C 由0至95%相对湿度扫描的水吸附等温线中的最大质量变化小于约2%、小于约1%或小于约0.5%。在各个实施方案中,本发明提供结晶的型A'的(S)-氨磺必利,如动态蒸汽吸附(DVS)所测,其在 25°C 由0至95%相对湿度扫描的水吸附等温线中的最大质量变化小于约2%、小于约1%或小于约0.5%。

[0160] 表6A-6E示出了结晶的型A和型A'的对映异构体的氨磺必利的DVS水吸附。表6A-6C提供关于结晶的型A'(S)-氨磺必利的数据,且表6D和6E提供关于结晶的型A(R)-氨磺必利的数据。

[0161] 图3D示出了19.077mg的(S)-氨磺必利晶体型A'的DVS水吸附等温线,且表6A列出了图3D中所绘的数据;图3E示出了24.2193mg的(S)-氨磺必利晶体型A'的DVS水吸附等温线,且表6B列出了图3E中所绘的数据;且图3F示出了27.6204mg的(S)-氨磺必利晶体型A'的DVS水吸附等温线,且表6C列出了图3F中所绘的数据。由此可见,结晶的(S)-氨磺必利型A'基本上无吸湿性,基于表6B和6C的数据,其显示出最大质量变化仅为0.35%,以及平均最大

质量变化仅为约0.22%，且平均为约0.16%。

[0162] 表6A图3D的(S)-氨磺必利型A'的DVS水吸附等温线

[0163]

相对湿度%	质量变化 (wt%)	运行时间 (分钟)
0	0.00	60.72
10	0.03	33.25
20	0.05	31.89
30	0.07	32.20

[0164]

40	0.09	31.53
50	0.11	31.95
60	0.13	31.87
70	0.16	31.10
75	0.18	31.28
80	0.19	31.43
90	0.25	31.97
95	0.34	32.77
95	0.35	36.47
90	0.28	31.35
80	0.17	32.11
75	0.16	31.01
70	0.14	31.50
60	0.11	32.10
50	0.08	32.12
40	0.07	31.41
30	0.05	62.67
20	0.03	32.05
10	0.01	31.00
1	-0.01	32.02

[0165] 表6B图3E的(S)-氨磺必利型A'的DVS水吸附等温线

[0166]

相对湿度%	质量变化 (wt%)	运行时间 (分钟)
1.33	0.000	60.4
5.15	-0.010	243.7
9.91	-0.006	260.3
14.99	0.000	270.3
19.74	0.006	278.3
24.92	0.013	287.8
29.82	0.019	296.8
34.80	0.026	305.8
39.84	0.033	314.8
45.02	0.040	325.8
49.78	0.047	334.8
54.90	0.055	345.8
59.94	0.062	356.8
65.00	0.071	365.8
69.95	0.081	376.8
74.60	0.089	385.8
79.61	0.098	394.8
84.52	0.109	403.8
89.49	0.123	412.8
94.51	0.142	421.8
90.18	0.129	430.8
85.43	0.117	439.8
80.44	0.105	448.8
75.19	0.096	457.9
70.05	0.088	468.9

[0167]

65.14	0.081	479.9
60.08	0.075	490.9
55.12	0.067	501.9
50.10	0.060	512.9
45.04	0.053	523.9
39.92	0.045	533.9
34.95	0.038	543.9
30.09	0.031	551.4
24.95	0.024	558.9
20.10	0.017	566.9
15.08	0.010	574.9
10.06	0.003	582.9
5.09	-0.004	590.9
9.94	0.000	598.9
14.90	0.004	606.9
19.88	0.009	614.9
24.83	0.014	623.9
29.84	0.019	632.9
34.87	0.024	641.9
39.94	0.028	650.9
44.92	0.034	659.9
49.88	0.040	668.9
54.96	0.046	679.9
59.95	0.053	688.9
64.92	0.060	699.9

[0168]

69.90	0.067	710.9
74.67	0.074	719.9
79.52	0.081	728.9
84.80	0.090	737.9
89.52	0.103	746.9
94.81	0.122	756.0
90.24	0.109	765.0
85.39	0.096	774.0
80.43	0.084	783.0
75.43	0.073	792.0
70.16	0.062	803.0
65.13	0.053	814.0
60.19	0.044	823.0
55.14	0.035	834.0
50.07	0.026	845.0
45.07	0.018	856.1
39.90	0.011	865.6
34.94	0.005	875.6
30.10	-0.001	884.1
24.90	-0.007	891.6
20.12	-0.012	899.6
15.12	-0.017	907.6
10.08	-0.023	915.6
5.06	-0.028	923.6

[0169] 表6C图3F的(S)-氨磺必利型A'的DVS水吸附等温线

[0170]

相对湿度%	质量变化 (wt%)	运行时间 (分钟)
1.31	0.000	104.3
5.02	0.018	292.6
10.14	0.023	301.1
15.17	0.029	309.1
19.77	0.035	317.2
24.90	0.042	326.2
29.81	0.049	335.2
34.95	0.055	344.2
40.00	0.061	353.2
44.81	0.068	362.2
49.95	0.074	373.2
54.94	0.081	382.2
59.92	0.089	393.2
64.98	0.097	404.2
69.97	0.105	413.2
74.69	0.114	422.2
79.58	0.124	431.2
84.53	0.137	440.2
89.83	0.151	449.2
94.52	0.170	458.3
90.05	0.160	467.3

[0171]

85.35	0.151	476.3
80.40	0.134	485.3
75.42	0.123	494.3
70.13	0.115	505.3
65.10	0.108	516.3
60.09	0.101	527.3
55.07	0.094	538.3
50.14	0.087	547.3
45.01	0.080	558.3
39.84	0.073	567.8
34.89	0.066	577.8
30.11	0.060	586.3
24.90	0.053	593.8
20.12	0.046	601.8
15.12	0.040	609.8
10.09	0.034	617.8
5.07	0.028	625.8
9.91	0.031	633.8
14.86	0.036	641.9
19.87	0.041	649.9
24.86	0.047	658.9
29.83	0.053	667.9
34.85	0.059	676.9
39.80	0.065	685.9
45.01	0.071	696.9

[0172]

49.96	0.078	707.9
54.92	0.084	718.9
59.85	0.091	729.9
64.90	0.098	740.9
69.85	0.105	751.9
74.64	0.111	760.9
79.56	0.119	769.9
84.91	0.131	778.9
89.53	0.143	787.9
94.71	0.159	797.0
90.15	0.149	806.0
85.40	0.139	815.0
80.44	0.121	824.0
75.16	0.109	833.0
70.15	0.101	844.0
65.18	0.093	855.0
60.09	0.085	866.0
55.07	0.078	877.0
50.08	0.072	888.0
45.07	0.065	899.0
39.84	0.059	908.5
34.97	0.052	918.5
30.15	0.047	927.0
24.92	0.042	934.5
20.09	0.035	942.5
15.11	0.029	950.5
10.15	0.026	958.5
5.10	0.022	966.5

[0173] 图2D示出了30.1733mg的(R)-氨磺必利晶体型A的DVS水吸附等温线,且表6D列出了图2D中所绘的数据;且图2E示出了26.5614mg的(R)-氨磺必利晶体型A的DVS水吸附等温

线,且表6E列出了图2E中所绘的数据。由此可见,结晶的(R)-氨磺必利型A基本上无吸湿性,其显示出最大质量变化仅为0.183%,以及平均最大质量变化仅为约0.17%。

[0174] 表6D图2D的(R)-氨磺必利型A的DVS水吸附等温线

[0175]

相对湿度%	质量变化 (wt%)	运行时间 (分钟)
1.28	0.000	173.0
5.19	0.004	181.6
10.07	0.010	189.1
14.91	0.017	196.6
19.83	0.024	204.6
24.98	0.031	213.7
29.88	0.039	222.7
34.97	0.046	231.7
39.80	0.054	240.7
44.82	0.061	249.7
49.98	0.068	258.7
55.01	0.076	269.7
59.95	0.084	278.7

[0176]

64.92	0.091	289.7
69.88	0.099	300.7
74.64	0.108	309.7
79.56	0.119	318.7
84.52	0.134	327.8
89.51	0.152	336.8
94.80	0.183	347.8
90.09	0.168	356.8
85.47	0.155	365.8
80.45	0.124	374.8
75.39	0.109	383.8
70.09	0.099	394.8
65.16	0.090	405.8
60.08	0.081	416.8
55.07	0.073	427.8
50.07	0.065	438.8
45.17	0.058	447.9
39.88	0.050	457.4
34.93	0.043	467.4
30.13	0.036	475.9
24.89	0.029	483.4
20.10	0.023	491.4
15.10	0.017	499.4
10.08	0.010	507.4
5.03	0.004	515.4

[0177]

9.87	0.008	523.4
14.89	0.014	531.4
19.90	0.020	539.4
24.87	0.027	548.4
29.89	0.034	557.4
34.83	0.042	566.4
39.99	0.049	577.4
44.93	0.056	586.4
49.96	0.063	597.5
54.98	0.070	606.5
59.95	0.078	617.5
64.91	0.086	628.5
69.98	0.094	639.5
74.63	0.103	648.5
79.66	0.113	657.5
84.45	0.128	666.5
89.63	0.147	675.5
94.89	0.175	684.5
90.20	0.164	693.5
85.43	0.152	702.5
80.45	0.123	711.5
75.48	0.109	720.5
70.18	0.098	731.5
65.11	0.090	742.5
60.16	0.082	753.5

[0178]

55.14	0.074	764.5
50.04	0.067	775.5
45.05	0.060	786.5
39.95	0.053	796.5
34.94	0.046	806.5
30.15	0.040	815.0
24.93	0.033	822.5
20.13	0.028	830.5
15.15	0.021	838.6
10.10	0.014	846.6
5.05	0.008	854.6

[0179] 表6E图2E的(R)-氨磺必利型A的DVS水吸附等温线

[0180]

相对湿度%	质量变化 (wt%)	运行时间 (分钟)
1.32	0.000	170.4
4.91	-0.005	352.8
10.10	-0.001	363.3
15.14	0.006	375.8
19.69	0.012	383.8
24.95	0.018	392.9
29.81	0.024	401.9
34.97	0.032	412.9
39.81	0.038	421.9

[0181]

44.97	0.044	432.9
49.81	0.051	441.9
54.81	0.059	450.9
59.91	0.066	461.9
64.88	0.074	472.9
69.81	0.082	483.9
74.59	0.090	492.9
79.63	0.100	501.9
84.55	0.112	510.9
89.85	0.127	519.9
94.52	0.149	528.9
90.10	0.137	537.9
85.39	0.126	546.9
80.52	0.105	555.9
75.44	0.092	564.9
70.16	0.083	575.9
65.19	0.075	586.9
60.10	0.067	598.0
55.04	0.059	609.0
50.10	0.052	618.0
45.03	0.046	627.0
39.88	0.038	636.5
34.91	0.033	646.5
30.14	0.026	655.0
24.91	0.020	662.6

[0182]

20.10	0.014	670.6
15.11	0.007	678.6
10.17	0.002	686.6
5.10	-0.004	694.6
9.91	-0.001	702.6
14.90	0.005	710.6
19.91	0.012	718.6
24.87	0.017	727.6
29.85	0.024	736.6
34.86	0.029	745.6
39.96	0.036	756.6
44.93	0.043	767.6
49.83	0.049	776.6
54.99	0.057	787.6
59.98	0.064	798.7
64.95	0.072	807.7
69.88	0.079	818.7
74.62	0.086	827.7
79.72	0.097	836.7
84.65	0.113	845.7
89.55	0.131	854.7
94.65	0.156	865.7
90.11	0.143	874.7
85.33	0.131	883.7
80.48	0.109	892.7

[0183]

75.08	0.098	901.7
70.14	0.087	912.7
65.08	0.078	923.7
60.15	0.069	934.7
55.04	0.062	945.7
50.05	0.055	954.7
45.04	0.049	965.8
39.84	0.043	975.3
34.96	0.038	985.3
30.14	0.032	993.8
24.91	0.027	1001.3
20.09	0.021	1009.3
15.12	0.016	1017.3
10.10	0.011	1025.3
5.05	0.006	1033.3

[0184] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰。在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于在其XRPD谱图中3个或以上的峰选自位于 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$ 和 $25.3\pm 0.2^\circ$ 处的那些峰。在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于XRPD谱图基本上与图5一致。

[0185] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰,大于约99%的手性纯度,以及化学纯度大于约99%。

[0186] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰以及以下的一项或多项:

[0187] (a) 粉末X射线衍射谱图进一步包含于按 2θ 计 $14.1\pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0188] (b) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $25.3\pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0189] (c) 手性纯度大于约(i)90%,(ii)95%,(iii)97%,(iv)99%,(v)99.5%,

[0190] (vi)99.7%或(vii)99.9%;和

[0191] (d) 化学纯度大于约: (i) 80%, (ii) 90%, (iii) 95%, (iv) 97%, (v) 99%,

[0192] (vi) 99.5%, (vii) 99.7% 或 (viii) 99.9%。

[0193] 在各个实施方案中, 本发明提供 (S) - 氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物, 其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在各个实施方案中, 本发明提供 (S) - 氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物, 其特征在于在其XRPD谱图中3个或以上的峰选自位于 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.3 \pm 0.2^\circ$ 处的那些峰。在各个实施方案中, 本发明提供 (S) - 氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物, 其特征在于XRPD谱图基本上与图8一致。

[0194] 在各个实施方案中, 本发明提供 (S) - 氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物, 其特征在于以下性质, XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰, 手性纯度大于约99%, 以及化学纯度大于约99%。

[0195] 在各个实施方案中, 本发明提供 (R) - 氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物, 其特征在于以下性质, XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰以及以下的一项或多项:

[0196] (a) 粉末X射线衍射谱图进一步包含于按 2θ 计 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0197] (b) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $25.3 \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0198] (c) 手性纯度大于约 (i) 90%, (ii) 95%, (iii) 97%, (iv) 99%, (v) 99.5%,

[0199] (vi) 99.7% 或 (vii) 99.9%; 和

[0200] (d) 化学纯度大于约: (i) 80%, (ii) 90%, (iii) 95%, (iv) 97%, (v) 99%,

[0201] (vi) 99.5%, (vii) 99.7% 或 (viii) 99.9%。

[0202] 在各个实施方案中, 使用XRPD信息和谱图来表征型B和型B'。图5和8分别示出了 (R) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物型B以及 (S) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物型B' 的XRPD谱图。表7-8示出了为型B和B' 所得的XRPD谱图的进一步信息和详情。

[0203] (R) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物型B (图5) 和 (S) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物型B' (图8) 的XRPD谱图均显示出在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.3 \pm 0.2^\circ$ 处的突出的峰。

[0204] 使用Cu辐射($\text{Cu K}\alpha \lambda = 1.54184 \text{ \AA}$), 通过Rigaku MiniFlex IIDesktop X射线衍射仪获得图5和8的XRPD谱图。管电压和安培数分别设置为30kV和15mA。将散射狭缝固定为 1.25° , 并将接收狭缝固定为0.3mm。通过NaI闪烁检测器检测经衍射的辐射。从3至 $45^\circ 2\theta$, 使用步长为 0.02 - 0.05° 的以 $1.0^\circ/\text{min}$ 的 θ - 2θ 连续扫描。用Jade 8.5.4收集和分析数据。通过将每个样品放在低背景、圆形、0.1mm凹陷的样品架中进行分析准备。在图5中8, 基于以度为单位的 2θ 角(x轴)对每秒计数率所示的峰值强度(y轴)进行绘图。

[0205] (R) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物型B的晶体

[0206] 图5示出了型B的 (R) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的XRPD, 以及图5的XRPD的峰列表列于表7中。

[0207] 表7 (R) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物型B的晶体XRPD (图5) 峰列表

[0208]

2θ	相对峰高
6.48	100

[0209]

6.69	2.7
6.96	3.2
8.36	17.7
8.96	5.7
11.72	0.9
12.92	2.7
13.30	1
14.08	16.6
14.84	14.8
16.80	9.1
16.98	11.7
17.3	5.7
18.17	2.1
19.41	5.9
20.04	9.9
20.40	15.7
20.76	51.3
21.10	11.8
21.58	2.2
22.06	2.4
23.24	3.7
23.68	3.3
23.86	4.3
24.23	3
25.32	56.7

[0210]

25.52	21.7
25.94	5.8
26.98	10.8
28.13	0.7
29.64	0.6
29.92	1.8
30.20	4.3
31.83	1.1
32.32	1.6
32.88	0.8
33.68	1.9
34.31	2.9
35.44	0.9
35.68	0.8
36.60	1
38.60	1.6
38.96	2.1
39.28	2.3
41.09	1.5
42.22	0.8
43.14	1.8
44.16	1.1
44.32	1.1

[0211] (S) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物型B' 的晶体

[0212] 图8示出了型B' 的 (S) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的XRPD, 图8的XRPD的峰列表列于表8。

[0213] 表8 (S) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物型B' 晶体XRPD (图8) 峰列表

[0214]

2θ	相对峰高
6.50	41.7
8.36	36.8
8.70	2.8
8.98	14.9
10.59	1.8
11.87	0.6
12.92	1.7
13.76	5.1
14.06	11.4
14.86	11.8
15.10	2.5
15.40	4.1
16.48	3.3
16.8	7.4
17.00	18.7
17.38	2.4
18.22	2.4
19.36	4.8
19.77	0.8

[0215]

20.01	3.3
20.80	32.4
21.12	12
21.38	2.7
23.30	4.8
23.68	2.4
23.88	1.7
24.22	2.6
25.34	100
25.60	3.3
25.96	8.7
26.98	12
27.34	1.3
28.40	0.7
28.81	0.6
29.04	0.5
29.98	3.1
30.24	5.4
30.68	1.2
31.89	1.2
32.28	1.9
33.37	0.8
33.70	2.7
34.30	1.9
35.44	0.7

[0216]

36.20	1.1
36.71	1
37.88	0.6
38.13	1.1
38.60	1.5
39.10	0.9
39.30	0.8
39.60	0.8
41.11	1
43.14	1
43.66	0.7
44.40	0.6

[0217] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 的两处或以上的峰。

[0218] 在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 的两处或以上的峰。

[0219] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利2-丁酮溶剂合物的结晶形式,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.5\pm 0.2^\circ$ 和 $15.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利2-丁酮溶剂合物的结晶形式,其特征在于在其XRPD谱图中3个或以上的峰选自位于 $6.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.1\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 和 $25.4\pm 0.2^\circ$ 处的那些峰。在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利2-丁酮溶剂合物的结晶形式,其特征在于XRPD谱图基本上与图18一致。

[0220] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利2-丁酮溶剂合物的结晶形式,其特征在于以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.5\pm 0.2^\circ$ 和 $15.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰,其手性纯度大于约99%,和化学纯度大于约99%。

[0221] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利2-丁酮溶剂合物的结晶形式,其特征在于以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $6.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.5\pm 0.2^\circ$ 和 $15.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰,以及以下的一项或多项:

[0222] (e) 粉末X射线衍射谱图进一步包含于按 2θ 计 $13.9\pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0223] (f) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $15.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0224] (g) 手性纯度大于约(i)90%,(ii)95%,(iii)97%,(iv)99%,(v)99.5%,

[0225] (vi)99.7%或(vii)99.9%;和

[0226] (h) 化学纯度大于约:(i)80%,(ii)90%,(iii)95%,(iv)97%,(v)99%,

[0227] (vi) 99.5%, (vii) 99.7% 或 (viii) 99.9%。

[0228] 使用Cu辐射($\text{Cu K}\alpha \lambda = 1.54184 \text{ \AA}$),通过Rigaku MiniFlex IIDesktop X射线衍射仪获得图18的XRPD谱图。管电压和安培数分别设置为30kV和15mA。将散射狭缝固定为 1.25° ,并将接收狭缝固定为0.3mm。通过NaI闪烁检测器检测经衍射的辐射。从3至 $45^\circ 2\theta$,使用步长为 $0.02\text{--}0.05^\circ$ 的以 $1.0^\circ/\text{min}$ 的 θ - 2θ 连续扫描。用Jade 8.5.4收集和分析数据。通过将每个样品放在低背景、圆形、0.1mm凹陷的样品架中进行分析准备。在图18中,基于以度为单位的 2θ 角(x轴)对每秒计数率所示的峰值强度(y轴)进行绘图。

[0229] 图18示出了(R)-氨磺必利2-丁酮溶剂合物的XRPD,以及图18的XRPD的峰列表列于表14中。

[0230] 表14(R)-氨磺必利2-丁酮溶剂合物晶体XRPD(图18)的峰列表

[0231]

2 θ (度)	相对峰高 (%)
6.56	50.5
8.48	42.9
9.06	27.2
11.91	2.7
13.86	26.9
15.36	73.8
16.62	38.1
17.14	31.2
18.32	3.5
19.46	16.2
20.06	34
20.98	86
22.8	4
23.5	5.2
23.94	16
25.44	100
26.08	13.3
27.12	10
28.82	2.7
29.3	2.7
30.1	8
30.52	5
30.85	3.4
32.32	5.2
33.55	2.1

[0232]

33.85	5.4
34.42	4.1
35.04	2.8
37.76	3.1
38.68	4.6
39.39	3.7
40.14	1.4
42.78	3.1

[0233] 在各个实施方案中, (R)-氨磺必利2-丁酮溶剂合物可转化为结晶的(R)-氨磺必利型A, 例如, 将溶剂合物在35°C高真空处理过夜。

[0234] 在各个实施方案中, 本发明提供(R)-氨磺必利L-酒石酸盐的结晶形式, 其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $9.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在各个实施方案中, 本发明提供(R)-氨磺必利L-酒石酸盐的结晶形式, 其特征在于, 在其XRPD谱图中3个或以上的峰选自位于 $9.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 处的那些峰。在各个实施方案中, 本发明提供(R)-氨磺必利L-酒石酸盐的结晶形式, 其特征在于XRPD谱图基本上与图22一致。

[0235] 在各个实施方案中, 本发明提供(R)-氨磺必利L-酒石酸盐的结晶形式, 其特征在于DSC基本上与图23一致。在各个实施方案中, 本发明提供(R)-氨磺必利L-酒石酸盐的结晶形式, 其特征在于, 在约78°C处的吸热事件。

[0236] 在各个实施方案中, 本发明提供(R)-氨磺必利L-酒石酸盐的结晶形式, 其特征在于以下性质, XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $9.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰, 其手性纯度大于约99%, 和化学纯度大于约99%。

[0237] 在各个实施方案中, 本发明提供(R)-氨磺必利L-酒石酸盐的结晶形式, 其特征在于以下性质, XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $9.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰, 以及以下的一项或多项:

[0238] (i) 粉末X射线衍射谱图进一步包含于按 2θ 计 $15.9 \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0239] (j) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0240] (k) 手性纯度大于约(i)90%, (ii)95%, (iii)97%, (iv)99%, (v)99.5%,

[0241] (vi)99.7%或(vii)99.9%;和

[0242] (l) 化学纯度大于约: (i)80%, (ii)90%, (iii)95%, (iv)97%, (v)99%,

[0243] (vi)99.5%, (vii)99.7%或(viii)99.9%。

[0244] 在各个实施方案中, 本发明提供(S)-氨磺必利D-酒石酸盐的结晶形式, 其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $9.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在各个实施方案中, 本发明提供(S)-氨磺必利D-酒石酸盐的结晶形式, 其特征在于, 在其XRPD谱图中3个或以上的峰选自位于 $9.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9 \pm$

0.2° 、 $17.2 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.3 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.5 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.4 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.5 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.4 \pm 0.2^{\circ}$ 和 $24.8 \pm 0.2^{\circ}$ 处的那些峰。在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利D-酒石酸盐的结晶形式,其特征在于XRPD谱图基本上与图20一致。

[0245] 在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利D-酒石酸盐的结晶形式,其特征在于,其DSC基本上与图21一致。在各个实施方案中,本发明提供(S)-氨磺必利D-酒石酸盐的结晶形式,其特征在于,于 82°C 处的吸热事件。

[0246] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利L-酒石酸盐的结晶形式,其特征在于以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $9.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.4 \pm 0.2^{\circ}$ 和 $12.8 \pm 0.2^{\circ}$ 处的峰,其手性纯度大于约99%,和化学纯度大于约99%。

[0247] 在各个实施方案中,本发明提供(R)-氨磺必利L-酒石酸盐的结晶形式,其特征在于以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $9.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.4 \pm 0.2^{\circ}$ 和 $12.8 \pm 0.2^{\circ}$ 处的峰,以及以下的一项或多项:

[0248] (m) 粉末X射线衍射谱图进一步包含于按 2θ 计 $15.9 \pm 0.2^{\circ}$ 处的峰;

[0249] (n) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $19.5 \pm 0.2^{\circ}$ 处的峰;

[0250] (o) 手性纯度大于约(i)90%,(ii)95%,(iii)97%,(iv)99%,(v)99.5%,

[0251] (vi)99.7%或(vii)99.9%;和

[0252] (p) 化学纯度大于约:(i)80%,(ii)90%,(iii)95%,(iv)97%,(v)99%,

[0253] (vi)99.5%,(vii)99.7%或(viii)99.9%。

[0254] 在各个方面中,提供了制型A和型A'的对映异构体的氨磺必利结晶多晶型的方法,以及制备型B和型B'的对映异构体的氨磺必利结晶多晶型的溶剂合物的方法。以下描述的方法的各个实施方案产生了新颖的晶体形式,且这些方法的各个实施方案本身就是新颖的。

[0255] 此外,在各个方面中,提供新颖的从氨磺必利的非对映异构纯的混合物中拆分对映异构体的氨磺必利的方法,例如基本上外消旋的氨磺必利。在一些实施方案中,一种拆分氨磺必利非对映异构纯的混合物的方法包括以下步骤:(a) 提供包含氨磺必利非对映异构纯的混合物的起始材料;(b) 在包含对映异构体的酒石酸的溶剂中形成起始材料的溶液;(c) 从步骤(b)的混合物中分离出起始材料的一种对映异构体的酒石酸盐;(d) 从酒石酸盐中释放出起始材料的一种对映异构体;和(e) 从步骤(d)的混合物中分离出起始材料的一种对映异构体的游离碱。在一些实施方案中,酒石酸为酒石酸,二苯甲酰基酒石酸和二-对甲苯酰基酒石酸中的一项或以上。在一些实施方案中,酒石酸为酒石酸的衍生物。在一些实施方案中,一种对映异构体为(S)-氨磺必利且酒石酸为左旋的。在一些实施方案中,一种对映异构体为(R)-氨磺必利且酒石酸为右旋的。在一些实施方案中,溶剂为乙腈、甲醇和水中的项或以上。在一些实施方案中,从酒石酸中释放出起始材料的一种对映异构体的步骤包括:(a) 在第二溶剂中将起始材料的一种对映异构体的酒石酸盐溶剂化,其中第二溶剂为具有5个碳或以下的、含羰基的化合物;和(b) 通过添加不为水的第三溶剂来从第二溶剂中释放经溶剂化的起始材料,以形成其中起始材料溶解度小于约20wt/wt%的混合物。在一些实施方案中,从步骤(d)的混合物中分离出起始材料的一种对映异构体的游离碱的步骤包括:从包含起始材料的一种对映异构体的游离碱的混合物中分离出起始材料的一种对映异构体的结晶形式,其粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.7 \pm 0.2^{\circ}$ 和 $19.4 \pm$

0.2°处的峰。

[0256] 如在本发明的方法的上下文中所用,术语“型A”或“型A'”是指制备对映异构体的氨磺必利的结晶形式的方法,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按2 θ 计的7.0 $\pm$ 0.2°、9.7 $\pm$ 0.2°和19.4 $\pm$ 0.2°处的峰;以及优选地在以下按2 θ 计的两处或以上具有额外的峰:15.4 $\pm$ 0.2°、20.1 $\pm$ 0.2°、21.0 $\pm$ 0.2°、23.2 $\pm$ 0.2°和29.3 $\pm$ 0.2°;且在各种优选的实施方案中,粉末X射线晶体谱图在(R)-氨磺必利的情况下基本上与图2B一致,并在(S)-氨磺必利的情况下基本上与图3B一致。

[0257] 如在本发明的方法的上下文中所用,术语“型B”或“型B'”是指制备乙酸乙酯溶剂合物对映异构体的氨磺必利的结晶形式的方法,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按2 θ 计的6.4 $\pm$ 0.2°、8.3 $\pm$ 0.2°和20.8 $\pm$ 0.2°处的峰;以及优选地在以下按2 θ 计的一处或以上具有额外的峰:14.1 $\pm$ 0.2°、14.9 $\pm$ 0.2°、20.8 $\pm$ 0.2°和25.3 $\pm$ 0.2°;且在各种优选的实施方案中,粉末X射线晶体谱图在(R)-氨磺必利的情况下基本上与图5一致,并在(S)-氨磺必利的情况下基本上与图8一致。

[0258] 产生高产率的特定的结晶形式,从而获得高纯度的结晶形式,通常受到无定形产物和其它可能在动力学上占优的结晶形式的限制。通过实验发现,制备结晶的对映异构体的氨磺必利非常复杂,因为传统方法,包括产生结晶外消旋氨磺必利的方法,会产生非结晶的(无定形)对映异构体的氨磺必利。

[0259] 已发现形成某种对映异构体的氨磺必利溶剂合物作为中间体,然后转化为游离碱,这可使对映异构体的氨磺必利的结晶形式(其粉末X射线晶体谱图至少包含在按2 θ 计的7.0 $\pm$ 0.2°、9.7 $\pm$ 0.2°和19.4 $\pm$ 0.2°处的峰)分离,该结晶形式为对映异构体的氨磺必利起始材料的大于90%(按重量计)、大于95%(按重量计)、大于97%(按重量计)、大于99%(按重量计);或大于99.5%(按重量计)。

[0260] 在各个实施方案中提供制备结晶的对映异构体的氨磺必利的方法,其特征在于,XRPD谱图至少包含在按2 θ 计的7.0 $\pm$ 0.2°、9.7 $\pm$ 0.2°和19.4 $\pm$ 0.2°处的峰,所述方法包括:(a)提供(R)-氨磺必利或(S)-氨磺必利作为起始材料,其中,当结晶的(R)-氨磺必利为所需产物时,提供(R)-氨磺必利为起始材料,且当结晶的(S)-氨磺必利为所需产物时,提供(S)-氨磺必利为起始材料;(b)用第一溶剂将起始材料溶剂化,其中第一溶剂为具有5个或以下碳的、含羰基的化合物;(c)通过添加除水以外的第二溶剂,从第一溶剂中释放出经溶剂化的起始材料,以形成其中起始材料溶解度小于约20wt/wt%的混合物;然后(d)分离出起始材料的结晶形式,其粉末X射线晶体谱图至少包含在按2 θ 计的7.0 $\pm$ 0.2°、9.7 $\pm$ 0.2°和19.4 $\pm$ 0.2°处的峰。

[0261] 在各个实施方案中,所述方法从提供(R)-氨磺必利或(S)-氨磺必利开始,分别制备结晶的(R)-氨磺必利或结晶的(S)-氨磺必利。应理解的是,为了提供用于本发明的方法的对映异构体的起始材料,有多种可接受的途径来分离氨磺必利的对映异构体。例如,本文的实施例1提供一种途径,其中可获得对映异构体的氨磺必利起始材料,且实施例2和3提供用于进一步提纯氨磺必利对映异构体的方法。此外,例如,实施例5和8提供用于制备对映异构体富集的氨磺必利起始材料的原位方法。

[0262] 此外,在各个方面中,本发明包括用于从对映异构体混合物(例如,外消旋混合物)中拆分对映异构体的氨磺必利的新颖的方法,。在各个实施方案中,这些新颖的拆分方法提

供具有大于约90%的手性纯度、大于约91%、大于约92%、大于约93%、大于约94%、大于约95%、大于约96%、大于约97%、大于约98%、大于约99%或大于约99.2%的对映异构体的氨磺必利。实施例10和11提供分别用于从外消旋的氨磺必利中拆分(R)-氨磺必利和(S)-氨磺必利的这些新颖的方法的非限制性实施例。

[0263] 应理解的是,本发明的对映异构体的氨磺必利起始材料不一定为结晶的,且可为无定形或无定形和结晶形式的混合物。此外,为了从外消旋的起始材料中分离对映异构体,可直接合成适当的、用于本发明的方法的对映异构体的起始材料。

[0264] 应理解的是,最终的手性纯度被起始材料的手性纯度所限制。然而,在各个实施方案中,已发现,所述方法产生的起始材料的结晶形式的手性纯度不小于起始材料的手性纯度。因此,在各个实施方案中,本申请制备结晶的对映异构体的氨磺必利(其特征在於,XRPD谱图至少包含在按2 θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰)的方法提供所述结晶的对映异构体的氨磺必利,其具有以下一项或多项:大于约90%手性纯度,其中起始材料具有大于约90%手性纯度;大于约95%手性纯度,其中起始材料具有大于约95%手性纯度;大于约97%手性纯度,其中起始材料具有大于约97%手性纯度;大于约99%手性纯度,其中起始材料具有大于约99%手性纯度。

[0265] 出乎意料地发现,通过适当选择第一溶剂,可以形成中间体溶剂合物,从而在随后转化为游离碱时可以提供氨磺必利产物,其中大于90%(按重量计)、大于95%(按重量计)、大于97%(按重量计)、大于99%(按重量计);或大于99.5%(按重量计)的氨磺必利产物为起始材料的结晶的对映异构体的氨磺必利的形式,其特征在於,XRPD谱图至少包含在按2 θ 计 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0266] 第一溶剂为具有5个或以下碳的、含羰基的化合物。发明人出乎意料地发现,较大的含羰基的溶剂会干扰甚至可能阻止型B和B'的适当结晶。这种较大的含羰基溶剂的实例包括环己酮。优选地,第一溶剂的水含量小于3%(按重量计),更优选地小于1%(按重量计),且更优选地小于0.5%(按重量计)。已发现,第一溶剂中过量的水会干扰甚至阻止适当的结晶。在各个实施方案中,第一溶剂为醛、酮或酯。在各个实施方案中,第一溶剂为乙酸乙酯、乙酸丙酯或甲基乙基酮;且在各种优选的实施方案中,第一溶剂为乙酸乙酯。

[0267] 在各个实施方案中,在型B中乙酸乙酯与氨磺必利的比率为1:3。在各个实施方案中,在型B'中乙酸乙酯与氨磺必利的比率为1:3。

[0268] 在各个实施方案中,溶剂化的步骤包括碱化;例如,通过添加碱性水溶液。在各个实施方案中,添加足以将pH升至大于9.5,优选至约10,且在各个实施方案中介于约9.5和约11之间的碱性溶液。在各个实施方案中,采用碳酸钾的水溶液。应理解的是,可使用多种碱性溶液来碱化,包括但不限于,碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0269] 在各个实施方案中,溶剂化步骤包括例如来自碱化的溶剂化步骤的溶剂体系的任何水相和有机相之间的多次分离;所需产物优选地分配进有机相。在各个实施方案中,水性/有机溶剂体系被加热至30-40°C以促进分离。

[0270] 在各个实施方案中,在碱化以后,浓缩有机相,并一次或多次添加过量的第一溶剂以促进完成向溶剂合物的转化。此外,在各个实施方案中,重复浓缩和添加第一溶剂促进产生浓缩的溶剂合物溶液,其具有小于约1wt%的水、小于约0.7wt%的水或小于约0.4wt%的水,如Karl Fischer滴定所测。

[0271] 例如,在各个实施方案中,第一溶剂与水形成共沸物。添加第一溶剂并除去水,然后重复该过程,使得每次添加第一溶剂并除去水(例如通过蒸馏)时,水的浓度降低,并且重复该过程直至达到所需的水含量。在各种优选的实施方案中,第一溶剂为乙酸乙酯。

[0272] 在各个实施方案中,在添加第二溶剂之前对反应混合物进行种晶。在各个实施方案中,溶剂化的步骤包括通过例如对反应混合物进行种晶并将反应混合物冷却至低于约40°C、在各个实施方案中低于约30°C并优选地低于约20°C,来形成浆液。

[0273] 应当理解,在本发明的所有各个方面和实施方案中,晶种的结晶形式不是关键性的,并且可以使用任一种对映异构体的对映异构体结晶氨磺必利(即,型A和/或型A'),以及任何一种对映异构体的对映异构体结晶氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物(即,型B和/或型B')。发明人已发现,在重结晶期间,在各个实施方案中,型B或型B'的晶种可以分别转化成型A或型A'的结晶的氨磺必利。应当理解,优选的是,晶种具有与所需产物相同的对映异构体确认,以使引入所需产物中的手性杂质最少。在各个实施方案中,成核中心足以作为诱导适当结晶的晶种,尽管本领域普通技术人员将理解,尽可能以最小的量使用这种成核中心,以使最终所需产物中引入的杂质最少。

[0274] 在形成对映异构体的起始材料溶剂合物(即,(R)-氨磺必利与第一溶剂的溶剂合物或(S)-氨磺必利与第一溶剂的溶剂合物)以后,在允许分离结晶的对映异构体的氨磺必利(其特征在于XRPD谱图至少包含在按2 θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰)的条件下,溶剂合物从对映异构体的起始材料中释放,以形成对映异构体的起始材料的游离碱。在各个实施方案中,在添加第二溶剂之前对反应混合物进行种晶。在各个实施方案中,释放的步骤包括冷却反应混合物至低于约40°C。

[0275] 如本文所用,术语“溶剂化”是指(R)-氨磺必利或(S)-氨磺必利与溶剂的组合。

[0276] 如本文所用,术语“分离”和“释放”是指从所需产物形成或检测的环境中将其分离出来。例如,分离可包括含至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%或至少约99%(按重量计)的所需产物的组分。

[0277] 在各个实施方案中,添加第二溶剂(不为水),以形成其中起始材料溶解度小于约20wt/wt%;小于约10wt/wt%;或小于约5wt/wt%的混合物。本领域技术人员将理解的是,在各个实施方案中,可认为第二溶剂为反溶剂,因为,相对于所需产物,它降低了混合物的溶解度。应理解的是,可使用多种化合物作为第二溶剂,包括但不限于,甲基叔丁基醚、甲苯、庚烷、异丙醇等。在各个实施方案中,第二溶剂为甲基叔丁基醚(MtBE)。在各个实施方案中,添加过量的第二溶剂以增加产率。

[0278] 可使用多种程序来分离所需的对映异构体的起始材料的结晶形式。在各个实施方案中,分离的步骤包括以下的一种或多种:(a)添加反溶剂;(b)将混合物冷却至低于约30°C,且在各个实施方案中介于约10°C和约20°C之间;和(c)添加型A或型B的R-对映异构体或型A'或型B'的S-对映异构体的晶种晶体。在各个实施方案中,分离的步骤包括添加反溶剂和/或冷却反应混合物。在各个实施方案中,使用所需的结晶形式的晶种,并且本领域技术人员可以使用本文提供的教导来获得晶种。

[0279] 例如,实施例4A和4B教导了制备结晶的型B的(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的方法。在将这些实施例的产物在约30°C以上干燥后,去溶剂化并转化为型A的结晶的(R)-氨磺必利游离碱的晶体和无定形。类似地,例如,实施例7教导了制备结晶的型B'的(S)-氨磺

必利乙酸乙酯溶剂合物的方法。在将这些实施例的产物在约30°C以上干燥后,去溶剂化并转化为型A'的结晶的(S)-氨磺必利游离碱的晶体和无定形。尽管在上述实施例中溶剂合物转化为型A或型A'的比例很小,但足以获得晶种。

[0280] 在各个实施方案中,分离结晶形式的步骤包括在添加第二溶剂之前对反应混合物进行种晶,且在各个实施方案中,通过将反应混合物冷却至低于约40°C,在各个实施方案中低于约30°C以及优选地低于约20°C随后形成浆液。

[0281] 不被理论束缚,据信,在添加第二溶剂之前种晶可形成对映异构体的氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物晶体形式(例如,型B或B'),其向游离碱的转化(例如,溶剂合物溶剂的置换)转化为相应的游离碱结晶形式,例如,型B转化为型A,且型B'转化为型A'。

[0282] 在各个实施方案中,分离的步骤包括过滤包含所需对映异构体的氨磺必利游离碱的结晶形式的浆液,用包含第二溶剂和第一溶剂的溶剂体系洗涤固体残余物,然后干燥残余物。在各个实施方案中,第二溶剂与第一溶剂(第二溶剂:第一溶剂)的比率为大于约1:9,且在各个实施方案中介于约1:9至约4:1。在各个实施方案中,其中第二溶剂为MtBE且第一溶剂为乙酸乙酯,MtBE:乙酸乙酯比率优选为约3:1。

[0283] 在各个实施方案中,本发明中用于制备结晶的对映异构体的氨磺必利的方法包括重结晶,所述氨磺必利的特征在于,XRPD谱图至少包含在按2 θ 计7.0 $\pm$ 0.2°、9.7 $\pm$ 0.2°和19.4 $\pm$ 0.2°处的峰。在实施例中,未显示重结晶步骤的实施例方法被称为形成“粗制游离碱”,但是应理解的是,该命名法仅用于区分实施例。

[0284] 重结晶可以通过多种技术进行。在各个实施方案中,重结晶的步骤包括(a)在溶剂/反溶剂溶液中溶解结晶的对映异构体的氨磺必利材料;(b)将含起始材料的溶液和溶剂/反溶剂溶液冷却;(c)添加R或S结晶的型A、型A'、型B、型B'的对映异构体的氨磺必利的晶种晶体。在各个实施方案中,溶解的步骤包括加热溶液至大于40°C且低于约70°C、且优选地介于约50°C和约65°C、以及优选地约60°C的温度。

[0285] 可以使用各种溶剂/反溶剂体系。例如,在各个实施方案中,溶剂为丙酮且反溶剂为甲基叔丁基醚。在各个实施方案中,溶剂为异丙醇(IPA)且反溶剂为庚烷。如本领域技术人员所理解的,在选择溶剂/反溶剂体系时必须小心。例如,发明人发现在IPA/庚烷体系中,若庚烷与IPA的比率大于1:1,可以在晶种之前形成第二液相,若添加的IPA过多,则晶种会溶解,然后在加入庚烷反溶剂并冷却后会结晶,而IPA:庚烷:产物的最佳比率为36:32:32。在各个实施方案中,IPA:庚烷:产物的比率范围为约28:19:53至约44:34:22,其中在各种优选的实施方案中,IPA与庚烷的比率大于1:1。

[0286] 制备结晶的型A和型A'的对映异构体的氨磺必利的各个实施方案的非限制性的实施例或其特征为XRPD谱图至少包含在按2 θ 计7.0 $\pm$ 0.2°、9.7 $\pm$ 0.2°和19.4 $\pm$ 0.2°处的峰的非限制性的实施例进一步示于并描述于实施例5、6、8和9中。

[0287] 在各个方面中,提供新颖的制备乙酸乙酯溶剂化的氨磺必利对映异构体的晶体形式的方法,溶剂化的氨磺必利的结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按2 θ 计的6.4 $\pm$ 0.2°、8.3 $\pm$ 0.2°和20.8 $\pm$ 0.2°处的峰。在各个实施方案中,这些方法提供分离结晶的对映异构体的乙酸乙酯溶剂合物结晶形式(其粉末X射线晶体谱图至少包含在按2 θ 计的6.4 $\pm$ 0.2°、8.3 $\pm$ 0.2°和20.8 $\pm$ 0.2°处的峰)的方法,所述结晶形式为大于90%(按重量计)、大于95%(按重量计)、大于97%(按重量计)、大于99%(按重量计);或大于99.5%(按重量计)的

对映异构体的氨磺必利起始材料。

[0288] 在各个实施方案中,制备乙酸乙酯溶剂化的氨磺必利对映异构体的晶体形式的方法,所述结晶形式的特征在于,粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰,所述方法包括:(a)提供起始材料,其包含R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺或S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺;(b)用乙酸乙酯将所述起始材料溶剂化,以形成所述起始材料和第一溶剂的乙酸乙酯溶剂合物;和(c)从步骤(b)的混合物中分离出起始材料的乙酸乙酯溶剂化的结晶形式,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0289] 在各个实施方案中,所述方法以提供(R)-氨磺必利或(S)-氨磺必利开始,以分别制备结晶的(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物或结晶的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。存在许多可接受的(R)-氨磺必利或(S)-氨磺必利起始材料的提供方式,包括但不限于在本文中其它地方讨论的那些。此外,例如,实施例4A、4B和7提供制备对映异构体富集的氨磺必利起始材料的方法。

[0290] 应理解的是,溶剂化的起始材料的结晶形式的最终的手性纯度被起始材料的手性纯度所限制。因此,在各个实施方案中,本申请制备结晶的对映异构体的氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物(其特征在於,XRPD谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰)的方法提供所述结晶的对映异构体的氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其具有以下一项或多项:大于约90%手性纯度,其中起始材料具有大于约90%手性纯度;大于约95%手性纯度,其中起始材料具有大于约95%手性纯度;大于约97%手性纯度,其中起始材料具有大于约97%手性纯度;大于约99%手性纯度,其中起始材料具有大于约99%手性纯度。

[0291] 意料不到地发现,乙酸乙酯与对映异构体的氨磺必利形成结晶的溶剂合物。优选地,乙酸乙酯的水含量为小于3%(按重量计),更优选地小于1%(按重量计),且更优选地小于0.5%(按重量计)。已发现,第一溶剂中过量的水会干扰甚至阻止适当的结晶。

[0292] 在各个实施方案中,溶剂化的步骤包括碱化;例如,通过添加碱性水溶液。在各个实施方案中,添加足以将pH升至大于9.5的碱性溶液,优选至约10,且在各个实施方案中介于约9.5和约11。在各个实施方案中,采用碳酸钾的水溶液。应理解的是,可使用多种碱性溶液来碱化,包括但不限于,碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0293] 在各个实施方案中,溶剂化步骤包括例如来自碱化的溶剂化步骤的溶剂体系的任何水相和有机相之间的多次分离;所需产物优选地分配进有机相。优选地,在分离过程中不加热水性/有机溶剂体系。

[0294] 在各个实施方案中,在碱化以后,浓缩有机相并添加一次或多次添加过量的乙酸乙酯,以促进完成向溶剂合物的转化。乙酸乙酯与水形成恒沸物。重复该过程,使得在每次添加乙酸乙酯和除去水时(例如通过蒸馏)降低水的浓度,并且该过程重复进行直至达到期望的水的水平。

[0295] 从起始材料的乙酸乙酯溶剂化的结晶形式(其具有粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰)的混合物中分离可以多种方式进行。在各个实施方案中,分离的步骤包括以下一种或多种:(a)使用溶剂/反溶剂溶液体系;(b)冷却溶液;和(c)添加种晶。

[0296] 在各种优选的实施方案中,通过将反应混合物冷却至低于约 10°C ,和优选地冷却至约 -10°C ,直至形成浆液,来分离对映异构体的氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的结晶。将浆液缓慢温热并在小于约 10°C 的温度搅拌至少1小时,然后过滤并在室温用乙酸乙酯洗涤,并将所得残余物干燥,以分离所需结晶的对映异构体的氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.3\pm 0.2^{\circ}$ 和 $20.8\pm 0.2^{\circ}$ 处的峰。已发现,保持温度低于 30°C 在过滤和干燥过程中非常重要,因为在约 30°C 以上的温度干燥后,型B可去溶剂化为型A和无定形(型B'可去溶剂化为型A'和无定形)。

[0297] 制备结晶的型B和型B'的对映异构体的氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的各个实施方案的非限制性的实施例或其特征为XRPD谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.3\pm 0.2^{\circ}$ 和 $20.8\pm 0.2^{\circ}$ 处的峰的非限制性的实施例,进一步示于并描述于实施例4A、4B和7中。

[0298] 此外,在各个方面中,提供新颖的从氨磺必利的非对映异构纯的混合物(例如基本上外消旋的氨磺必利)中拆分对映异构体的氨磺必利的方法。

[0299] 从非对映异构纯的混合物中拆分对映异构体的氨磺必利的方法的各个实施方案的非限制性的实施例示于并描述于实施例10-12中。

[0300] 在一些实施方案中,本文提供(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐。在各个实施方案中,本发明提供(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的结晶形式,其特征在XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $5.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.0\pm 0.2^{\circ}$ 和 $8.4\pm 0.2^{\circ}$ 处的峰。在各个实施方案中,本发明提供(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的结晶形式,其特征在,在其XRPD谱图中3个或以上的峰选自位于 $5.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.4\pm 0.2^{\circ}$ 和 $12.9\pm 0.2^{\circ}$ 处的那些峰。在各个实施方案中,本发明提供(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的结晶形式,其特征在,在其XRPD谱图中3个或以上的峰选自位于 $5.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.9\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.2\pm 0.2^{\circ}$ 和 $19.7\pm 0.2^{\circ}$ 处的那些峰。在各个实施方案中,本发明提供(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的结晶形式,其特征在XRPD谱图基本上与图11B一致。

[0301] 在各个实施方案中,本发明提供(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的结晶形式,其特征在以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $5.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.0\pm 0.2^{\circ}$ 和 $8.4\pm 0.2^{\circ}$ 处的峰,大于约99%的手性纯度,和化学纯度大于约99%。

[0302] 在各个实施方案中,本发明提供(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的结晶形式,其特征在以下性质,XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $5.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.0\pm 0.2^{\circ}$ 和 $8.4\pm 0.2^{\circ}$ 处的峰以及以下的一项或多项:

[0303] (a) 粉末X射线衍射谱图进一步包含于按 2θ 计的 $10.6\pm 0.2^{\circ}$ 处的峰;

[0304] (b) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $12.4\pm 0.2^{\circ}$ 处的峰;

- [0305] (c) 粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 处的峰;
- [0306] (d) 手性纯度大于约(i)90%, (ii)95%, (iii)97%, (iv)99%, (v)99.5%,
- [0307] (vi)99.7%或(vii)99.9%;和
- [0308] (e) 化学纯度大于约:(i)80%, (ii)90%, (iii)95%, (iv)97%, (v)99%,
- [0309] (vi)99.5%, (vii)99.7%或(viii)99.9%。
- [0310] 在各个实施方案中,本发明提供(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的结晶形式,其特征在于XRPD谱图包含在按 2θ 计的 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $8.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在各个实施方案中,本发明提供(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的结晶形式,其特征在于,在其XRPD谱图中3个或以上的峰选自位于 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 处的那些峰。
- [0311] 在一些实施方案中,本文提供的结晶化合物,例如,型A、型A'、型B和型B',具有约1 μm 至约500 μm 的粒度。在一些实施方案中,粒度为约5 μm 至200 μm 。在一些实施方案中,粒度为约10 μm 至约100 μm 。在一些实施方案中,粒度为约20 μm 至约80 μm 。
- [0312] 本公开还提供以下实施方案:
- [0313] 实施方案1A.(R)-(+) -氨磺必利的结晶形式,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。
- [0314] 实施方案2A.根据实施方案1A所述的结晶的(R)-(+) -氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。
- [0315] 实施方案3A.根据实施方案1A或2A所述的结晶的(R)-(+) -氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。
- [0316] 实施方案4A.(R)-(+) -氨磺必利的结晶形式,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。
- [0317] 实施方案5A.根据实施方案4A所述的结晶的(R)-(+) -氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。
- [0318] 实施方案6A.根据实施方案5A或6A所述的结晶的(R)-(+) -氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。
- [0319] 实施方案7A.根据实施方案4A-6A中任一项所述的结晶的(R)-(+) -氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。
- [0320] 实施方案8A.根据实施方案1A-7A中任一项所述的结晶的(R)-(+) -氨磺必利,其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图2B一致。
- [0321] 实施方案9A.根据实施方案1A-8A中任一项所述的结晶的(R)-(+) -氨磺必利,其特征进一步在于,其熔点为约 $102 \pm 3^\circ\text{C}$ 。
- [0322] 实施方案10A.根据实施方案1A-8A中任一项所述的结晶的(R)-(+) -氨磺必利,其具有包含在 $101 \pm 3^\circ\text{C}$ 处的峰的差示扫描量热法热分析图。

[0323] 实施方案11A.根据实施方案1A-10A中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其具有基本上与图2A一致的差示扫描量热法热分析图。

[0324] 实施方案12A. (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式,其特征在於,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0325] 实施方案13A.根据实施方案12A所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在於,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $15.4\pm 0.2^\circ$ 和 $29.3\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0326] 实施方案14A.根据实施方案12A或13A所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在於,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 和 $23.2\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0327] 实施方案15A. (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式,其特征在於,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $15.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0328] 实施方案16A.根据实施方案15A所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在於,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $9.3\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0329] 实施方案17A.根据实施方案15A或16A所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在於,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 和 $20.2\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0330] 实施方案18A.根据实施方案15A-17A中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在於,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 和 $23.2\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0331] 实施方案19A.根据实施方案12A-18A中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征在於粉末X射线衍射谱图基本上与图3B一致。

[0332] 实施方案20A.根据实施方案12A-19A中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在於,其熔点为约 $102\pm 3^\circ\text{C}$ 。

[0333] 实施方案21A.根据实施方案12A-19A中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其具有包含在 $101\pm 3^\circ\text{C}$ 处的峰的差示扫描量热法热分析图。

[0334] 实施方案22A.根据实施方案12A-21A中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其具有基本上与图3A一致的差示扫描量热法热分析图。

[0335] 实施方案23A.结晶的(R) - (+) - 氨磺必利或(S) - (-) - 氨磺必利,其特征在於具有P1空间群和为4的晶胞式单元(Z)的单晶X射线衍射。

[0336] 实施方案24A.根据实施方案23A所述的(R) - (+) - 氨磺必利的结晶形式,其中所述P1空间群具有以下晶胞参数:a为约 $12.3\text{ \AA}$,b为约 $12.8\text{ \AA}$,c为约 $14.1\text{ \AA}$, α 为约 64.0° , β 为约 73.4° ,以及 γ 为约 75.9° 。

[0337] 实施方案25A.根据实施方案23A所述的(S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式,其中所述P1空间群具有以下晶胞参数:a为约 $12.4\text{ \AA}$,b为约 $12.8\text{ \AA}$,c为约 $14.1\text{ \AA}$, α 为约 64.2° , β 为约 73.6° ,以及 γ 为约 75.8° 。

[0338] 实施方案26A.一种组合物,其包含根据实施方案1A-11A、23A和24A中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其中所述(R) - (+) - 氨磺必利的手性纯度大于约90%且(R) - (+) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A。

[0339] 实施方案27A.一种组合物,其包含根据实施方案1A-11A、23A、24A和26A中任一项所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利,其中所述组合物的化学纯度为大于约99%的(R)-(+)-氨磺必利。

[0340] 实施方案28A.一种组合物,其包含根据实施方案12A-23A和25A中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其中所述(S)-(-)-氨磺必利的手性纯度大于约90%且(S)-(-)-氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A'。

[0341] 实施方案29A.一种组合物,其包含根据实施方案12A-23A、25A和28A中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其中所述组合物的化学纯度为大于约99%的(S)-(-)-氨磺必利。

[0342] 实施方案30A.(R)-(+)-氨磺必利的乙酸乙酯溶剂合物的结晶形式,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0343] 实施方案31A.根据实施方案30A所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.1\pm 0.2^\circ$ 和 $25.3\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0344] 实施方案32A.根据实施方案30A或31A所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.1\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0345] 实施方案33A.根据实施方案30A-32A中任一项所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图5一致。

[0346] 实施方案34A.一种组合物,其包含根据实施方案30A-33A中任一项所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约90%且(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B。

[0347] 实施方案35A.一种组合物,其包含根据实施方案30A-34A中任一项所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述组合物的化学纯度大于约95%的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0348] 实施方案36A.(S)-(-)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0349] 实施方案37A.根据实施方案36A所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.1\pm 0.2^\circ$ 和 $25.3\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0350] 实施方案38A.根据实施方案36A和37A所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.1\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0351] 实施方案39A.根据实施方案36A-38A中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图8一致。

[0352] 实施方案40A.一种组合物,其包含根据实施方案36A-39A中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约90%且(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结

晶形式B'。

[0353] 实施方案41A.一种组合物,其包含根据实施方案36A-40A中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述组合物的化学纯度大于约95%的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0354] 实施方案42A.一种制备氨磺必利的对映异构纯的结晶形式的方法,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰,所述方法包括以下步骤:

[0355] (a) 提供起始材料,其包含R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺或S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺;

[0356] (b) 用第一溶剂将起始材料溶剂化,以形成起始材料和第一溶剂的溶剂合物,其中第一溶剂为具有5个或以下碳的、含羰基的化合物;

[0357] (c) 通过添加除水以外的第二溶剂,从第一溶剂中释放出经溶剂化的起始材料,以形成其中起始材料溶解度小于约20wt/wt%的混合物;和

[0358] (d) 从包含起始材料的游离碱的混合物中分离出起始材料的结晶形式,起始材料的结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0359] 实施方案43A.根据实施方案42A所述的方法,其进一步包括将步骤(d)的起始材料的结晶形式重结晶的步骤。

[0360] 实施方案44A.根据实施方案43A所述的方法,其中所述重结晶步骤包括以下一种或多种:

[0361] (a) 将步骤(d)中的材料溶解并添加反溶剂;

[0362] (b) 将混合物冷却至 $-10\pm 2^\circ\text{C}$;和

[0363] (c) 对混合物进行种晶。

[0364] 实施方案45A.一种制备氨磺必利的对映异构纯的乙酸乙酯溶剂合物结晶形式的方法,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰,所述方法包括以下步骤:

[0365] (a) 提供起始材料,其包含R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺或S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺;

[0366] (b) 用乙酸乙酯将所述起始材料溶剂化,以形成所述起始材料和第一溶剂的乙酸乙酯溶剂合物;和

[0367] (c) 从步骤(b)的混合物中分离出起始材料的乙酸乙酯溶剂化的结晶形式,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0368] 实施方案46A.根据实施方案45A所述的方法,其中分离的步骤包括以下的一种或多种:

[0369] (a) 添加反溶剂;

[0370] (b) 将混合物冷却至 $-10\pm 2^\circ\text{C}$;和

[0371] (c) 对混合物进行种晶。

[0372] 实施方案47A. 一种拆分氨磺必利非对映异构纯的混合物的方法, 其包括以下步骤:

[0373] (a) 提供包含氨磺必利非对映异构纯的混合物的起始材料;

[0374] (b) 在包含对映异构体的酒石酸的溶剂中形成起始材料的溶液;

[0375] (c) 从步骤(b)的混合物中分离出起始材料的一种对映异构体的酒石酸盐;

[0376] (d) 从酒石酸盐中释放出起始材料的一种对映异构体; 和

[0377] (e) 从步骤(d)的混合物中分离出起始材料的一种对映异构体的游离碱。

[0378] 实施方案48A. 一种药物组合物, 其包含(R) - (+) - 氨磺必利, 其中大于约90%的所述(R) - (+) - 氨磺必利为型A。

[0379] 实施方案49A. 一种药物组合物, 其包含(S) - (-) - 氨磺必利, 其中大于约90%的所述(S) - (-) - 氨磺必利为型A'。

[0380] 本公开还提供以下实施方案:

[0381] 实施方案1. (R) - (+) - 氨磺必利的结晶形式, 其特征在于, 粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0382] 实施方案2. 根据实施方案1所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0383] 实施方案3. 根据实施方案2所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0384] 实施方案4. (R) - (+) - 氨磺必利的结晶形式, 其特征在于, 粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0385] 实施方案5. 根据实施方案4所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0386] 实施方案6. 根据实施方案5所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0387] 实施方案7. 根据实施方案6所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0388] 实施方案8. 根据实施方案1-7中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图2B一致。

[0389] 实施方案9. 结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其特征在于具有P1空间群和为4的晶胞式单元(Z)的单晶X射线衍射。

[0390] 实施方案10. 根据实施方案9所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中所述P1空间群具有以下晶胞参数: a为约 $12.3 \text{ \AA}$, b为约 $12.8 \text{ \AA}$, c为约 $14.1 \text{ \AA}$, α 为约 64.0° , β 为约 73.4° , 以及 γ 为约 75.9° 。

[0391] 实施方案11. 根据实施方案1-10中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 其熔点为约 $102 \pm 3^\circ\text{C}$ 。

[0392] 实施方案12. 结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其特征在于, 其差示扫描量热法热分析图包含于 $101 \pm 3^\circ\text{C}$ 处的吸热事件。

[0393] 实施方案13. 根据实施方案1-12中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其具有基本上与图2A一致的差示扫描量热法热分析图。

[0394] 实施方案14. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-13中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中所述(R) - (+) - 氨磺必利的手性纯度大于约90%且(R) - (+) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A。

[0395] 实施方案15. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-13中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中所述(R) - (+) - 氨磺必利的手性纯度大于约92%且(R) - (+) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A。

[0396] 实施方案16. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-13中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中所述(R) - (+) - 氨磺必利的手性纯度大于约95%且(R) - (+) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A。

[0397] 实施方案17. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-13中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中所述(R) - (+) - 氨磺必利的手性纯度大于约99%且(R) - (+) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A。

[0398] 实施方案18. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-13中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中所述(R) - (+) - 氨磺必利的手性纯度大于约99.5%且(R) - (+) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A。

[0399] 实施方案19. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-13中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中所述(R) - (+) - 氨磺必利的手性纯度大于约99.7%且(R) - (+) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A。

[0400] 实施方案20. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-13中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中所述(R) - (+) - 氨磺必利的手性纯度大于约99.9%且(R) - (+) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A。

[0401] 实施方案21. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-20中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中所述组合物的化学纯度为大于约99%的(R) - (+) - 氨磺必利。

[0402] 实施方案22. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-20中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中组合物的化学纯度为大于约99.5%的(R) - (+) - 氨磺必利。

[0403] 实施方案23. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-20中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中组合物的化学纯度为大于约99.7%的(R) - (+) - 氨磺必利。

[0404] 实施方案24. 一种组合物, 其包含根据实施方案1-20中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利, 其中组合物的化学纯度为大于约99.9%的(R) - (+) - 氨磺必利。

[0405] 实施方案25. (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式, 其特征在于, 粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0406] 实施方案26. 根据实施方案25所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 和 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0407] 实施方案27. 根据实施方案26所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$

处的峰。

[0408] 实施方案28. (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式, 其特征在于, 粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0409] 实施方案29. 根据实施方案28所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $9.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0410] 实施方案30. 根据实施方案29所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0411] 实施方案31. 根据实施方案30所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0412] 实施方案32. 根据实施方案25-31中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图3B一致。

[0413] 实施方案33. 结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征在于具有P1空间群和为4的晶胞式单元(Z)的单晶X射线衍射。

[0414] 实施方案34. 根据实施方案33所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其中所述P1空间群具有以下晶胞参数: a为约 $12.4 \text{ \AA}$, b为约 $12.8 \text{ \AA}$, c为约 $14.1 \text{ \AA}$, α 为约 64.2° , β 为约 73.6° , 以及 γ 为约 75.8° 。

[0415] 实施方案35. 根据实施方案25-34中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征进一步在于, 其熔点为约 $102 \pm 3^\circ\text{C}$ 。

[0416] 实施方案36. 结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其特征在于, 其差示扫描量热法热分析图包含于 $101 \pm 3^\circ\text{C}$ 处的吸热事件。

[0417] 实施方案37. 根据实施方案25-36中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其具有基本上与图3A一致的差示扫描量热法热分析图。

[0418] 实施方案38. 一种组合物, 其包含根据实施方案25-37中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其中所述(S) - (-) - 氨磺必利的手性纯度大于约90%且(S) - (-) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A'。

[0419] 实施方案39. 一种组合物, 其包含根据实施方案25-37中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其中所述(S) - (-) - 氨磺必利的手性纯度大于约92%且(S) - (-) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A'。

[0420] 实施方案40. 一种组合物, 其包含根据实施方案25-37中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其中所述(S) - (-) - 氨磺必利的手性纯度大于约95%且(S) - (-) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A'。

[0421] 实施方案41. 一种组合物, 其包含根据实施方案25-37中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其中所述(S) - (-) - 氨磺必利的手性纯度大于约99%且(S) - (-) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A'。

[0422] 实施方案42. 一种组合物, 其包含根据实施方案25-37中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利, 其中所述(S) - (-) - 氨磺必利的手性纯度大于约99.5%且(S) - (-) - 氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A'。

[0423] 实施方案43.一种组合物,其包含根据实施方案25-37中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其中所述(S)-(-)-氨磺必利的手性纯度大于约99.7%且(S)-(-)-氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A'。

[0424] 实施方案44.一种组合物,其包含根据实施方案25-37中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其中所述(S)-(-)-氨磺必利的手性纯度大于约99.9%且(S)-(-)-氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A'。

[0425] 实施方案45.一种组合物,其包含根据实施方案25-44中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其中所述组合物的化学纯度为大于约99%的(S)-(-)-氨磺必利。

[0426] 实施方案46.一种组合物,其包含根据实施方案25-44中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其中组合物的化学纯度为大于约99.5%的(S)-(-)-氨磺必利。

[0427] 实施方案47.一种组合物,其包含根据实施方案25-44中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其中组合物的化学纯度为大于约99.7%的(S)-(-)-氨磺必利。

[0428] 实施方案48.一种组合物,其包含根据实施方案24-44中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其中组合物的化学纯度为大于约99.9%的(S)-(-)-氨磺必利。

[0429] 实施方案49.(R)-(+)-氨磺必利的乙酸乙酯溶剂合物的结晶形式,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。实施方案50.根据实施方案49所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.3 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0430] 实施方案51.根据实施方案49所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0431] 实施方案52.根据实施方案49-51中任一项所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图5一致。

[0432] 实施方案53.一种组合物,其包含根据实施方案49-52中任一项所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约90%且(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B。

[0433] 实施方案54.一种组合物,其包含根据实施方案49-52中任一项所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约92%且(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B。

[0434] 实施方案55.一种组合物,其包含根据实施方案49-52中任一项所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约95%且(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B。

[0435] 实施方案56.一种组合物,其包含根据实施方案49-52中任一项所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约99%且(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B。

[0436] 实施方案57.一种组合物,其包含根据实施方案49-52中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约99.5%且(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B。

[0437] 实施方案58.一种组合物,其包含根据实施方案49-52中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约99.7%且(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B。

[0438] 实施方案59.一种组合物,其包含根据实施方案49-52中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约99.9%且(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B。

[0439] 实施方案60.一种组合物,其包含根据实施方案49-60中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述组合物的化学纯度大于约95%的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0440] 实施方案61.一种组合物,其包含根据实施方案49-60中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述组合物的化学纯度为大于约99%的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0441] 实施方案62.一种组合物,其包含根据实施方案49-60中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中组合物的化学纯度为大于约99.5%的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0442] 实施方案63.一种组合物,其包含根据实施方案49-60中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中组合物的化学纯度为大于约99.7%的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0443] 实施方案64.一种组合物,其包含根据实施方案49-60中任一项所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中组合物的化学纯度为大于约99.9%的(R) - (+) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0444] 实施方案65.(S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0445] 实施方案66.根据实施方案65所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.3 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0446] 实施方案67.根据实施方案65所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0447] 实施方案68.根据实施方案65-67中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图8一致。

[0448] 实施方案69.一种组合物,其包含根据实施方案65-68中任一项所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(S) - (-) - 氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯

度大于约90%且(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B'。

[0449] 实施方案70.一种组合物,其包含根据实施方案65-68中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度为大于约92%的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物且(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B'。实施方案71.一种组合物,其包含根据实施方案65-68中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度为大于约95%,且(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B'。

[0450] 实施方案72.一种组合物,其包含根据实施方案65-68中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度为大于约99%,且(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B'。

[0451] 实施方案73.一种组合物,其包含根据实施方案65-68中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度为大于约99.5%,且(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B'。

[0452] 实施方案74.一种组合物,其包含根据实施方案65-68中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度为大于约99.7%,且(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B'。

[0453] 实施方案75.一种组合物,其包含根据实施方案65-68中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度为大于约99.9%的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物且(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B'。实施方案76.一种组合物,其包含根据实施方案65-76中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述组合物的化学纯度大于约95%的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0454] 实施方案77.一种组合物,其包含根据实施方案65-76中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述组合物的化学纯度为大于约99%的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0455] 实施方案78.一种组合物,其包含根据实施方案65-76中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中组合物的化学纯度为大于约99.5%的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0456] 实施方案79.一种组合物,其包含根据实施方案65-76中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中组合物的化学纯度为大于约99.7%的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0457] 实施方案80.一种组合物,其包含根据实施方案65-76中任一项所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中组合物的化学纯度为大于约99.9%的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0458] 实施方案81.一种制备氨磺必利的对映异构纯的结晶形式的方法,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按2 θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰,所述方法包括以下步骤:

[0459] (a)提供起始材料,其包含R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺或S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲

[0460] 基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺;

[0461] (b)用第一溶剂将起始材料溶剂化,以形成起始材料和第一溶剂的溶剂

[0462] 合物,其中第一溶剂为具有5个或以下碳的、含羰基的化合物;

[0463] (c)通过添加除水以外的第二溶剂,从第一溶剂中释放出经溶剂化的起始材料,以形成其中起始材料溶解度小于约20wt/wt%的混合物;和

[0464] (d)从包含起始材料的游离碱的混合物中分离出起始材料的结晶形式,起始材料的结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按2 θ 计的

[0465] $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0466] 实施方案82.根据实施方案81所述的方法,其中起始材料为R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0467] 实施方案83.根据实施方案81所述的方法,其中起始材料为S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0468] 实施方案84.根据实施方案81所述的方法,其中起始材料具有大于约95%手性纯度,且步骤(d)的起始材料的结晶形式具有大于约95%手性纯度。

[0469] 实施方案85.根据实施方案81所述的方法,其中起始材料具有大于约99%手性纯度,且步骤(d)的起始材料的结晶形式具有大于约99%手性纯度。

[0470] 实施方案86.根据实施方案81所述的方法,其中第一溶剂为醛、酮或酯。

[0471] 实施方案87.根据实施方案81所述的方法,其中第一溶剂的水含量小于约3%(按重量计)。

[0472] 实施方案88.根据实施方案81所述的方法,其中第一溶剂的水含量小于约1%(按重量计)。

[0473] 实施方案89.根据实施方案81所述的方法,其中第一溶剂的水含量小于约0.5%(按重量计)。

[0474] 实施方案90.根据实施方案81所述的方法,其中第一溶剂为乙酸乙酯。

[0475] 实施方案91.根据实施方案81所述的方法,其中第一溶剂为乙酸丙酯。

[0476] 实施方案92.根据实施方案81所述的方法,其中第一溶剂为甲基乙基酮。实施方案93.根据实施方案81所述的方法,其中第一溶剂为乙酸乙酯,其水含量小于约1%(按重量计)。

[0477] 实施方案94.根据实施方案81所述的方法,其中溶剂化的步骤包括碱化第一溶剂起始材料混合物以将pH升至大于约9.5。

[0478] 实施方案95.根据实施方案94所述的方法,其中碱化的步骤包括添加碳酸钾水溶液。

[0479] 实施方案96.根据实施方案95所述的方法,其中碳酸钾水溶液为约40%(按重量计)的碳酸钾。

[0480] 实施方案97.根据实施方案81所述的方法,其中第二溶剂为甲基叔丁基醚。实施方案98.根据实施方案81所述的方法,其中释放经溶剂化的起始材料的步骤包括形成起始材料溶解度小于约10wt/wt%的混合物。

[0481] 实施方案99.根据实施方案81所述的方法,其中释放经溶剂化的起始材料的步骤包括形成起始材料溶解度小于约5wt/wt%的混合物。

[0482] 实施方案100.根据实施方案81所述的方法,其中步骤(d)的起始材料的结晶形式具有大于约90%的化学纯度。

[0483] 实施方案101.根据实施方案81所述的方法,其中步骤(d)的起始材料的结晶形式具有大于约95%的化学纯度。

[0484] 实施方案102.根据实施方案81所述的方法,其中步骤(d)的起始材料的结晶形式具有大于约99%的化学纯度。

[0485] 实施方案103.根据实施方案81所述的方法,其中在步骤(d)之后,大于95%(按重量计)的起始材料为结晶形式,其粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0486] 实施方案104.根据实施方案81所述的方法,其中在步骤(d)之后,大于99%(按重量计)的起始材料为结晶形式,其粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0487] 实施方案105.根据实施方案81所述的方法,其中分离的步骤包括以下的一种或多种:

[0488] (a) 添加反溶剂;

[0489] (b) 将混合物冷却至 $-10 \pm 2^\circ\text{C}$;和

[0490] (c) 对混合物进行种晶。

[0491] 实施方案106.根据实施方案105所述的方法,其中反溶剂为甲基叔丁基醚。实施方案107.根据实施方案81所述的方法,其进一步包括将步骤(d)的起始材料的结晶形式重结晶的步骤。

[0492] 实施方案108.根据实施方案107所述的方法,其中所述重结晶步骤包括以下一种或多种:

[0493] (a) 将步骤(d)中的材料溶解并添加反溶剂;

[0494] (b) 将混合物冷却至 $-10 \pm 2^\circ\text{C}$;和

[0495] (c) 对混合物进行种晶。

[0496] 实施方案109.根据实施方案107所述的方法,其中重结晶的步骤包括:

[0497] (a) 将步骤(d)中的材料溶解于溶剂/反溶剂溶液中;

[0498] (b) 冷却包含起始材料的溶液以及溶剂/反溶剂溶液;和

[0499] (c) 添加晶种。

[0500] 实施方案110.根据实施方案109所述的方法,其中溶剂/反溶剂溶液的溶剂为丙酮,且反溶剂为甲基叔丁基醚,且溶解的步骤包括加热。

[0501] 实施方案111.根据实施方案109所述的方法,其中溶剂/反溶剂溶液的溶剂为异丙醇,且反溶剂为庚烷,且溶解的步骤包括加热。

[0502] 实施方案112.根据实施方案111所述的方法,其中异丙醇:庚烷:步骤(d)的材料的

比率为 $36 \pm 10:32 \pm 10:32 \pm 10$ 。

[0503] 实施方案113.根据实施方案107所述的方法,其中步骤(d)的起始材料的结晶形式具有大于约99%的化学纯度。

[0504] 实施方案114.根据实施方案107所述的方法,其中步骤(d)的起始材料的结晶形式具有大于约99.5%的化学纯度。

[0505] 实施方案115.根据实施方案107所述的方法,其中步骤(d)的起始材料的结晶形式具有大于约99.7%的化学纯度。

[0506] 实施方案116.根据实施方案107所述的方法,其中步骤(d)的起始材料的结晶形式具有大于约99.9%的化学纯度。

[0507] 实施方案117.根据实施方案107所述的方法,其中在重结晶后,大于99% (按重量计)的分离步骤(d)的起始材料为结晶形式,其粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0508] 实施方案118.根据实施方案107所述的方法,其中在重结晶后,大于99.5% (按重量计)的分离步骤(d)的起始材料为结晶形式,其粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0509] 实施方案119.一种制备氨磺必利的对映异构纯的乙酸乙酯溶剂合物结晶形式的方法,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰,所述方法包括以下步骤:

[0510] (a)提供起始材料,其包含R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺或S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲

[0511] 基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺;

[0512] (b)用乙酸乙酯将所述起始材料溶剂化,以形成所述起始材料和第一溶

[0513] 剂的乙酸乙酯溶剂合物;和

[0514] (c)从步骤(b)的混合物中分离出起始材料的乙酸乙酯溶剂化的结晶形式,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、

[0515] $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0516] 实施方案120.根据实施方案119所述的方法,其中起始材料为R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0517] 实施方案121.根据实施方案119所述的方法,其中起始材料为S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0518] 实施方案122.根据实施方案119所述的方法,其中起始材料具有大于约95%手性纯度,且步骤(c)的起始材料的结晶形式具有大于约95%手性纯度。

[0519] 实施方案123.根据实施方案119所述的方法,其中起始材料具有大于约99%手性纯度,且步骤(c)的起始材料的结晶形式具有大于约99%手性纯度。

[0520] 实施方案124.根据实施方案119所述的方法,其中乙酸乙酯的水含量为小于约3% (按重量计)。

[0521] 实施方案125.根据实施方案119所述的方法,其中乙酸乙酯的水含量为小于约1% (按重量计)。

[0522] 实施方案126.根据实施方案119所述的方法,其中乙酸乙酯的水含量为小于约

0.5% (按重量计)。

[0523] 实施方案127.根据实施方案119所述的方法,其中溶剂化的步骤包括碱化乙酸乙酯起始材料混合物以将pH升至大于约9.5。

[0524] 实施方案128.根据实施方案127所述的方法,其中碱化的步骤包括添加碳酸钾水溶液。

[0525] 实施方案129.根据实施方案128所述的方法,其中碳酸钾水溶液为约40% (按重量计)的碳酸钾。

[0526] 实施方案130.根据实施方案119所述的方法,其中经乙酸乙酯溶剂化的步骤(c)的起始材料的结晶形式具有大于约90%的化学纯度。

[0527] 实施方案131.根据实施方案119所述的方法,其中经乙酸乙酯溶剂化的步骤(c)的起始材料的结晶形式具有大于约95%的化学纯度。

[0528] 实施方案132.根据实施方案119所述的方法,其中经乙酸乙酯溶剂化的步骤(c)的起始材料的结晶形式具有大于约99%的化学纯度。

[0529] 实施方案133.根据实施方案119所述的方法,其中在步骤(c)之后,大于90% (按重量计)的起始材料为结晶形式,其粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0530] 实施方案134.根据实施方案119所述的方法,其中在步骤(c)之后,大于95% (按重量计)的起始材料为结晶形式,其粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0531] 实施方案135.根据实施方案119所述的方法,其中分离的步骤包括以下的一种或多种:

[0532] (a) 添加反溶剂;

[0533] (b) 将混合物冷却至 $-10 \pm 2^\circ\text{C}$;和

[0534] (c) 对混合物进行种晶。

[0535] 实施方案136.一种拆分氨磺必利非对映异构纯的混合物的方法,其包括以下步骤:

[0536] (a) 提供包含氨磺必利非对映异构纯的混合物的起始材料;

[0537] (b) 在包含对映异构体的酒石酸的溶剂中形成起始材料的溶液;

[0538] (c) 从步骤(b)的混合物中分离出起始材料的一种对映异构体的酒石酸盐;

[0539] (d) 从酒石酸盐中释放出起始材料的一种对映异构体;和

[0540] (e) 从步骤(d)的混合物中分离出起始材料的一种对映异构体的游离碱。

[0541] 实施方案137.根据实施方案136所述的方法,其中酒石酸为酒石酸、二苯甲酰基酒石酸和二-对甲苯酰基酒石酸中的一项或以上。

[0542] 实施方案138.根据实施方案136所述的方法,其中一种对映异构体为(S)-氨磺必利且酒石酸为左旋的。

[0543] 实施方案139.根据实施方案136所述的方法,其中一种对映异构体为(R)-氨磺必利且酒石酸为右旋的。

[0544] 实施方案140.根据实施方案136所述的方法,其中溶剂为乙腈、甲醇和水中的一项或以上。

[0545] 实施方案141.根据实施方案136所述的方法,其中从酒石酸中释放出起始材料的一种对映异构体的步骤包括:

[0546] (a) 在第二溶剂中将起始材料的一种对映异构体的酒石酸盐溶剂化,其

[0547] 中第二溶剂为具有5个碳或以下的、含羰基的化合物;和

[0548] (b) 通过添加不为水的第三溶剂来从第二溶剂中释放经溶剂化的起始材料,以形成其中起始材料溶解度小于约20wt/wt%的混合物。

[0549] 实施方案142.根据实施方案136所述的方法,其中从步骤(d)的混合物中分离出起始材料的一种对映异构体的游离碱的步骤包括:

[0550] (a) 从包含起始材料的一种对映异构体的游离碱的混合物中分离起始材料的一种对映异构体的结晶形式,其粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0551] 实施方案143.一种药物组合物,其包含(R) - (+) -氨磺必利,其中大于约90%的所述(R) - (+) -氨磺必利为型A。

[0552] 实施方案144.根据实施方案143所述的药物组合物,其中(R) - (+) -氨磺必利的手性纯度为大于约95%。

[0553] 实施方案145.一种药物组合物,其包含(S) - (-) -氨磺必利,其中大于约90%的所述(S) - (-) -氨磺必利为型A'。

[0554] 实施方案146.根据实施方案145所述的药物组合物,其中(S) - (-) -氨磺必利的手性纯度为大于约95%。

[0555] 从以下实施例可以进一步理解本发明的各个方面、实施方案和特征,这些实施例不应被解释为限制本发明的范围。

[0556] 实施例1:分离氨磺必利对映异构体:将903g的外消旋的4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺溶于含乙腈的0.1%v/v二乙胺。将溶液在填充有Chiralcel 0Z、以模拟移动床配置布置的8x 110g柱上分离,用含乙腈的0.1%v/v二乙胺在35bar和30°C的温度洗脱。这得到3752.2g的15wt%乙腈中的(S)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺,如手性HPLC所测,其产率为88%以及纯度为99.7%;以及2346g的25wt%乙腈中的(R)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0557] 应理解的是,实施例1为分离氨磺必利的对映异构体以提供用于本发明的方法的对映异构体的起始材料的多种途径中的一种。应理解的是,本发明的对映异构体的氨磺必利起始材料不一定为结晶的,且可为无定形或无定形和结晶形式的混合物。此外,为了从外消旋的起始材料中分离对映异构体,可直接合成适当的、用于本发明的方法的对映异构体的起始材料。实施例2和3进一步描述了对于基本上根据实施例1的程序分离的对映异构体的提纯方法。

[0558] 实施例2:提纯获自实施例1的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺:将2308g的25wt%(R)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙腈溶液(基本上获自实施例1)添加至带有氮气吹扫、温度计和搅拌器的反应器。将溶液蒸馏至600mL,保持温度低于40°C。将624g的丙酮添加至反应器中。随后将2401g的甲基叔丁基醚(MtBE)添加至反应器中。将溶液冷却至0°C,搅

拌并种晶,并蒸馏至1.8L。随后将溶液用4810g的甲基叔丁基醚稀释,搅拌并蒸馏至1.8L的体积。将溶液用4866g的甲基叔丁基醚稀释并蒸馏至1.8L的体积。添加4796g甲基叔丁基醚,并随后将反应器回流以从容器壁上移除残余物,并将浆液随后缓慢冷却至-10°C。在-10°C搅拌后,将浆液过滤并干燥。获得453g的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺,其为型A和无定形R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的混合物,其化学纯度大于99.8%。

[0559] 实施例3:提纯获自实施例1的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺:将3863g的15wt % S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的乙腈溶液(基本上获自实施例1)添加至带有氮气吹扫、温度计和搅拌器的反应器。将溶液蒸馏至800mL,保持温度低于40°C。将600g的丙酮添加至反应器中。随后将2396g的甲基叔丁基醚(MtBE)添加至反应器中,并将溶液冷却至0°C,搅拌并种晶。进一步搅拌混合物,然后蒸馏至1.8L。随后将溶液用4820g的甲基叔丁基醚稀释,搅拌并蒸馏至1.8L的体积。随后将溶液用4846g的甲基叔丁基醚稀释,并蒸馏至1.8L的体积。添加4780g甲基叔丁基醚,并随后将反应器回流以从容器壁上移除残余物,并将浆液随后缓慢冷却至-10°C。在-10°C搅拌后,将浆液过滤并干燥。获得528g的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺,其为型A和无定形S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的混合物。

[0560] 实施例4A:合成R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(乙酸乙酯溶剂合物型B):将10g的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸、100mL的丙酮和5.3mL的4-甲基吗啉置于装有搅拌子、热电偶和氮气管线的烧瓶中。将溶液冷却至0°C,然后将4.4mL的氯甲酸乙基酯添加至反应器中。在-10°C搅拌混合物,然后逐滴添加5.42g的(R)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺。在-10°C搅拌混合物1小时,然后温热至环境温度。浓缩反应,并添加100mL的水以及100mL的乙酸乙酯。搅拌混合物并除去有机层。然后添加100mL的乙酸乙酯和40mL的10wt % 水性碳酸钾。搅拌混合物,并分离各相,移除水层。随后,将乙酸乙酯层用50mL的水洗涤两次。将有机层转移至带有机械搅拌器、热电偶和蒸馏头的烧瓶中。将有机层浓缩至干,并添加10g的乙酸乙酯。然后,将混合物搅拌冷却至-10°C,并搅拌直至形成浆液。将混合物温热至0°C并在0°C搅拌2小时。随后将浆液过滤,用乙酸乙酯洗涤并在环境温度干燥。得到7g的(R)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物,其具有大于99%手性纯度以及大于99%的化学纯度。

[0561] 在实施例4A中获得的(R)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物的NMR谱绘于图4A中,其具有以下特征:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.11 (t, J=7.24Hz, 3H) 1.23-1.27 (m, 3H), 1.25 (t, J=7.17Hz, 0.91H) 1.55-1.77 (m, 3H) 1.82-1.92 (m,

[0562] 1H), 2.04 (s, 0.93H), 2.14-2.27 (m, 2H) 2.58-2.64 (m, 1H) 2.84 (dd, J=12.13, 7.43Hz, 1H) 3.07-3.28 (m, 4H) 3.69 (ddd, J=13.50, 7.24, 2.74Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 4.11 (q, J=7.17Hz, 0.64H) 5.52 (s, 2H) 6.21 (s, 1H) 7.26 (s, 1H) 8.04 (br d, J=5.09Hz, 1H) 8.52 (s, 1H)。

[0563] 实施例4B:合成R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲

氧基苯甲酰胺(乙酸乙酯溶剂合物,型B):将50g的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸、300g的丙酮置于装有搅拌子、热电偶和氮气管线的烧瓶中。将溶液冷却至-10°C,然后将24g的氯甲酸乙基酯添加至反应器中。缓慢添加27mL的4-甲基吗啉,并将混合物在-10°C搅拌1小时,然后逐滴添加25g的(R)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺。将混合物随后在-10°C搅拌,然后温热至环境温度。浓缩反应,并添加300mL的水以及200mL的乙酸乙酯。搅拌混合物并除去有机层。然后将300mL的乙酸乙酯和100mL的20wt%水性碳酸钾添加至有机层。搅拌混合物,分离各相并除去水层。将乙酸乙酯层用200mL的水洗涤两次。随后将有机层转移至带有机械搅拌器、热电偶和蒸馏头的烧瓶中。将有机层浓缩至干,并添加120g的乙酸乙酯。然后,将混合物搅拌冷却至-10°C,并搅拌直至形成浆液。将混合物温热至10°C并在10°C搅拌1小时。随后将浆液过滤,用120g的乙酸乙酯洗涤并在环境温度干燥。得到16g的结晶的(R)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯合物。XRPD分析显示与型B和图5的谱图一致的谱图。

[0564] 获自实施例4B的(R)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物的NMR谱绘于图4B,其具有以下特征:1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.10(t, J=7.24Hz, 3H) 1.21-1.26(m, 4H) 1.54-1.73(m, 3H) 1.81-1.92(m, 1H) 2.01-2.03(m, 1H) 2.11-2.26(m, 2H) 2.60(tt, J=8.75, 2.59Hz, 1H) 2.82(dq, J=12.13, 7.43Hz, 1H) 3.06-3.27(m, 4H) 3.67(ddd, J=13.60, 7.14, 2.74Hz, 1H) 3.92(s, 3H) 4.10(q, J=7.04Hz, 1H) 5.57(s, 2H) 6.23(s, 1H) 7.25(s, 1H) 8.05(br d, J=4.70Hz,

[0565] 1H) 8.50(s, 1H)。

[0566] 图5示出了关于获自实施例4A的结晶的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物、(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的数据。图5为获自实施例4A的结晶的(R)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的XRPD谱图。

[0567] 实施例5:合成R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗制游离碱):将150g的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸和2000g的丙酮置于烧瓶。将溶液冷却至-9°C,并将74.3mL的氯甲酸乙基酯添加至烧瓶中。然后,在1小时内,添加88.9mL的4-甲基吗啉。添加81.4g的(R)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺,并将混合物搅拌16小时。随后将反应浓缩并添加800g的水以及300g的乙酸乙酯。搅拌混合物并除去有机层,其含有R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺起始材料。将含起始材料的溶液通过添加水性20wt%碳酸钾碱化并添加2.5L的乙酸乙酯。移除水层。将有机层用水洗涤两次并浓缩至干。然后添加800g的乙酸乙酯,并将混合物浓缩。重复此步骤1次。。将所得油状物溶于800g的乙酸乙酯,并浓缩至600mL。将溶液在30°C搅拌并形成浆液。将所得浆液冷却至20°C,并搅拌。添加600g的甲基叔丁基醚,并将混合物搅拌。随后将浆液过滤,用3:1wt/wt甲基叔丁基醚:乙酸乙酯洗涤并干燥。得到为结晶固体的165g的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0568] 实施例6:重结晶R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(游离碱晶体型A):将603.05g的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(基本上根据实施例5制备)和500.3g的异丙醇添加至带有搅拌子和塞子的烧瓶中。将烧瓶加热至40°C以形成溶液。随后将溶液增液过滤并转移至40°C的带有搅拌器、氮气管线、热电偶和冷却水的反应器中,使用122.81g的异丙醇

来冲洗烧瓶和增殖过滤器。添加603.2g的庚烷并将溶液搅拌。将反应器冷却至加热套温度为35℃,并将6.91g的异丙醇逐滴添加至反应器中以获得澄清溶液。将溶液搅拌,然后用972mg的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(型A)种晶,然后搅拌。随后将反应器冷却至20℃然后搅拌。使用外部泵添加1889.24g的庚烷。搅拌过后,将浆液过滤,用15:85wt/wt异丙醇:庚烷洗涤并干燥。获得531.7g的晶型A的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺,其具有大于97%手性纯度以及大于99%的化学纯度,表明产率约为88%。

[0569] 在实施例6中获得的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的NMR谱绘于图6,其具有以下特征:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.12 (t, J=7.24Hz, 3H) 1.26 (t, J=7.43Hz, 3H) 1.56-1.76 (m, 3H) 1.84-1.94 (m, 1H) 2.15-2.29 (m, 2H) 2.59-2.66 (m, 1H) 2.81-2.90 (m, 1H) 3.08-3.29 (m, 4H) 3.70 (ddd, J=13.69, 7.24, 2.93Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 5.53 (s, 2H) 6.22 (s, 1H) 8.06 (br d, J=4.70Hz, 1H) 8.53 (s, 1H)。

[0570] 参照图2A、2B和2C,图2A、2B和2C示出了关于在实施例6中获得的晶型A的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺即(R)-氨磺必利的数据。图2A为在实施例6中获得的晶型A的(R)-氨磺必利的DSC热分析图;图2B为在实施例6中获得的(R)-氨磺必利的晶型A的XRPD谱图;且图2C为在实施例6中获得的(R)-氨磺必利的晶型A的显微图像。

[0571] 实施例7:合成S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(乙酸乙酯溶剂合物):将50g的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸和280g的丙酮置于装有搅拌子、热电偶和氮气管线的烧瓶中。然后将24g的氯甲酸乙基酯添加至反应器中。将溶液冷却至-10℃,然后缓慢添加28g的4-甲基吗啉。在-10℃搅拌混合物1小时,然后逐滴添加27g的(S)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺。在-10℃搅拌混合物,然后温热至环境温度。浓缩反应,并添加300mL的水以及200mL的乙酸乙酯。搅拌混合物并除去有机层。添加300mL的乙酸乙酯和100mL的20wt%水性碳酸钾。搅拌混合物,分离各相并除去水层。随后将乙酸乙酯层用200mL的水洗涤两次。将有机层转移至带有机械搅拌器、热电偶和蒸馏头的烧瓶中。将有机层浓缩至干,并添加120g的乙酸乙酯。然后,将混合物搅拌冷却至-10℃,并搅拌直至形成浆液。将混合物温热至10℃并在10℃搅拌1小时。随后将浆液过滤,用30g的乙酸乙酯洗涤并在环境温度干燥。得到49g的(R)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯合物。XRPD分析显示与型B'和图8的谱图一致的谱图。

[0572] 在实施例7中获得的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物的NMR谱绘于图7中,其具有以下特征:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 0.02-0.00 (m, 1H) 1.11 (t, J=7.24Hz, 3H) 1.22-1.28 (m, 4H) 1.55-1.74 (m, 4H) 1.82-1.92 (m, 1H) 2.03 (s, 1H) 2.13-2.27 (m, 2H) 2.58-2.64 (m, 1H) 2.84 (dq, J=12.08, 7.32Hz, 1H) 3.07-3.28 (m, 4H) 3.66-3.74 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 5.48 (s, 2H) 6.19 (s, 1H) 8.03 (br d, J=4.30Hz, 1H) 8.52 (s, 1H)。

[0573] 参照图8,图8示出了关于在实施例7中获得的结晶的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物,(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物数据。图8为在实施例7中获得的结晶的(S)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的

XRPD谱图。

[0574] 实施例8:合成S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗制游离碱):将153g的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸和789g的丙酮置于配有搅拌子、热电偶和氮气管线的烧瓶中。将溶液冷却至-8℃,然后将70.4g的氯甲酸乙基酯添加至烧瓶中。将加液漏斗装至烧瓶上,并逐滴添加79.3g的4-甲基吗啉,保持温度低于0℃。在-8℃搅拌混合物,然后逐滴添加55g的(S)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺。在0℃搅拌混合物1小时,温热至环境温度然后进一步在环境温度搅拌,得到S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺起始材料。随后将反应浓缩至最小体积并依次添加822g的水和311g的乙酸乙酯。搅拌混合物并除去有机层。将溶液加热至35℃并添加755g的乙酸乙酯和326g的40wt%碳酸钾(aq)。搅拌混合物,分离各相并除去水层。然后添加296g的水,搅拌混合物,分离各相并除去水层。添加302g的水,搅拌混合物,分离各相并除去水层。将有机层转移至带有机械搅拌器、热电偶和氮气管线的烧瓶中。将有机层浓缩至干并添加531g的乙酸乙酯。搅拌后,将溶液浓缩至400mL。然后添加305g的乙酸乙酯并将溶液浓缩至400mL,通过Karl Fischer滴定,其具有0.35wt%的水。随后将溶液冷却至30℃,并用300mg的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺种晶并形成浆液。随后将溶液冷却至20℃,并搅拌,添加495g的甲基叔丁基醚。随后将浆液过滤,用3:1wt/wt甲基叔丁基醚:乙酸乙酯洗涤并干燥。得到为结晶固体的160.7g的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺,表明产率约为74%。

[0575] 实施例9:重结晶:S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(游离碱晶体型A'):将300.19g的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(基本上根据实施例8制备)和240.2g的异丙醇添加至带有搅拌子和塞子的烧瓶中。将烧瓶加热至40℃以形成溶液。随后将溶液增液过滤并转移至40℃的带有搅拌器、氮气管线、热电偶和冷却水的反应器中,使用59.8g的异丙醇来冲洗烧瓶和增液过滤器。添加300.4g的庚烷,并将溶液搅拌。将反应器冷却至加热套温度为35℃,并将6.91g的异丙醇逐滴添加至反应器中以获得澄清溶液。将溶液搅拌然后用602mg的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(型A')种晶,然后搅拌30分钟。随后将反应器冷却至20℃,并搅拌30分钟。使用外部泵添加1399.86g的庚烷。搅拌过后,将浆液过滤,用15:85异丙醇:庚烷洗涤并干燥。获得281.03g的晶体型A'的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺,其具有大于97%手性纯度以及大于98%的化学纯度,表明产率约为91%。

[0576] 在实施例9中获得的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的NMR谱绘于图9中,其具有以下特征:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 1.12-1.23(m,6H) 1.57-1.66(m,1H) 1.68-1.80(m,2H) 1.95(dq,J=12.18,8.33Hz,1H) 2.20-2.36(m,2H) 2.68(dtd,J=8.61,6.26,6.26,3.91Hz,1H) 2.91(dq,J=12.08,7.32Hz,1H) 3.12-3.27(m,3H) 3.32-3.48(m,1H) 3.60(dd,J=13.30,3.91Hz,1H) 3.97(s,3H) 6.49(s,1H) 8.28(s,1H)。

[0577] 参照图3A、3B和3C,图3A、3B和3C示出了关于在实施例9中获得的晶体型A'的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺即(S)-氨磺必

利的数据。图3A为在实施例9中获得的(S)-氨磺必利的晶型A'的DSC热分析图;图3B为在实施例9中获得的(S)-氨磺必利的晶型A'的XRPD谱图;且图3C为示出了在实施例9中获得的(S)-氨磺必利的晶型A'的晶体的显微图像。

[0578] 实施例10A:拆分(R)-氨磺必利:将60g的外消旋的4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺和62.53g的二-对甲苯酰基-D-酒石酸添加至2000mL装有回流冷凝器、氮气吹扫、热电偶和机械搅拌器的夹套烧瓶中。将1615mL的乙腈添加至烧瓶中并将反应加热至70℃。将混合物在70℃保持2小时并以1℃每分钟的速率冷却至室温。将混合物保持在室温(r.t.)1小时,然后过滤。滤饼经200mL的乙腈冲洗。手性HPLC测得固体(在此实施例中称为第一阶段固体)含91.75:8.25比率的(R):(S)对映异构体。将固体随后转移回装有回流冷凝器、氮气吹扫、热电偶和机械搅拌器的2000mL烧瓶中,并添加1200mL的乙腈。随后将混合物加热至70℃,并将水逐滴添加以获得澄清溶液。将溶液冷却至室温,搅拌1小时,并将所得浆液过滤,并用200mL的乙腈冲洗,然后干燥。获得45.17g的4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的右旋的二-对甲苯酰基酒石酸盐,其占第一阶段固体的约73%产率。经手性HPLC测定,固体含99.25:0.75比率的(R):(S)对映异构体。

[0579] 实施例10B:(R)-氨磺必利的替代拆分:将30.00kg的4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺和32.00kg的二-对甲苯酰基-D-酒石酸添加至装有回流冷凝器、氮气吹扫、热电偶和后弯叶轮的1000L玻璃衬里反应器中。将630.2kg的乙腈添加至反应器中并搅拌。将40.80kg的水随后添加至反应浆液中并加热至75℃。将混合物保持在75℃30分钟并以0.25℃每分钟的速率冷却至15℃。然后将混合物保持在15℃17小时,然后过滤。将所得滤饼用90.00kg的乙腈洗涤两次,然后用氮气流干燥。获得29.78kg的粗制的(R)-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的二-对甲苯酰基-D-酒石酸盐,经手性HPLC测定,固体含有R:S=95.83:4.17比率的对映异构体。(产率=49%)

[0580] 将29.68kg的粗制的(R)-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的二-对甲苯酰基-D-酒石酸盐和341.3kg的甲醇装入1000L的装有回流冷凝器、氮气吹扫、热电偶和后弯叶轮的玻璃衬里反应器中。将混合物加热至64℃,并形成澄清溶液。将溶液冷却至58℃,并添加0.58kg的晶种。种晶后形成浆液。将浆液搅拌1小时,然后以0.3℃每分钟的速率冷却至0℃。将浆液保持在0℃15小时,然后过滤。将滤饼用103.9kg的甲醇洗涤,然后用氮气流干燥。得到26.73kg的(R)-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的二-对甲苯酰基-D-酒石酸盐。固体含有手性HPLC所测的比率为R:S=99.24:0.76对映异构体。(产率=90%)。所得固体的DSC示于图19中,其指示在147℃处的吸热事件。

[0581] (R)-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的二-对甲苯酰基-D-酒石酸盐的NMR谱获自实施例10B,其具有以下特征:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.07-1.15 (m, 6H) 1.59-1.67 (m, 1H) 1.73-1.87 (m, 2H) 1.97-2.07 (m, 1H) 2.35 (s, 6H) 2.81-2.96 (m, 2H) 3.09-3.21 (m, 3H) 3.37-3.59 (m, 4H) 5.67 (s, 2H) 6.46 (s, 1H) 6.54 (s, 2H) 7.29 (d, J=7.93Hz, 4H) 7.82 (d, J=8.54Hz, 4H) 8.08 (s, 1H) 8.36 (br s, 1H)。

[0582] 将26.23kg的(R) - (+) - 4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基) 甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的二-对甲苯酰基-D-酒石酸盐装入500L的装有回流冷凝器、氮气吹扫、热电偶和后弯叶轮的玻璃衬里反应器中。将128.8kg的甲基叔丁基醚和63.3kg的1N HCl添加至反应器中,并搅拌15分钟。分离各相,然后移除有机层。将156.70kg的乙酸乙酯和35.84kg的40wt % 水性碳酸钾装入500L的装有回流冷凝器、氮气吹扫、热电偶和后弯叶轮的玻璃衬里反应器中。将先前所得的水层添加至反应器中,并搅拌15分钟。分离各相,然后移除水层。随后将5.25kg的水添加至反应器中,并搅拌15分钟。分离各相,然后移除水层。将有机层浓缩至26kg,并添加76.80kg的2-丙醇。随后将溶液过滤,并用4.51kg的2-丙醇冲洗,然后转移至200L的装有回流冷凝器、氮气吹扫、热电偶和后弯叶轮的玻璃衬里反应器中。将溶液浓缩至21.91kg,然后添加2.56kg的2-丙醇。随后添加2.38kg的正庚烷,并在20℃添加64.2g的晶种,然后将稀薄的浆液搅拌1小时,并在80分钟内缓慢添加9.51kg的正庚烷。将浆液搅拌1小时并在60分钟内缓慢添加91.60kg的正庚烷。在20℃将浆液搅拌19小时并过滤。将所得滤饼用25.6kg的4:1体积比率的正庚烷/2-丙醇洗涤,并用氮气流干燥。获得12.13kg的(R) - (+) - 4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基) 甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。固体含有手性HPLC所测的比率为R:S=99.72:0.28的对映异构体。经HPLC测定,化学纯度为99.5%。

[0583] 实施例11:拆分(S)-氨磺必利:将45.17g的外消旋的4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基) 甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的右旋的二-对甲苯酰基酒石酸盐添加至带有机械搅拌器和氮气吹扫以及264mL乙酸乙酯、53.84g的40wt % 碳酸钾和100mL的水的500mL烧瓶中,并搅拌30分钟。分离各相,移除水层并添加60mL的水。分离各相,移除水层,添加60mL的水并再次移除水层。将有机层浓缩至60mL,并添加145g的乙酸乙酯,然后将溶液浓缩至60mL。所得溶液含有0.0012wt % 的水。将溶液冷却至30℃,种晶,冷却至室温(r.t.),并在20分钟内缓慢添加98mL的甲基叔丁基醚。种晶后形成浆液。将浆液在室温搅拌2小时并过滤。将滤饼用24.26g的3:1甲基叔丁基醚/乙酸乙酯洗涤并干燥,得到10.85g的4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基) 甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺,其占外消旋的起始材料的约50%产率。经手性HPLC测定,固定含98.90:1.10比率的(S):(R)对映异构体。

[0584] 实施例12:拆分(S)-氨磺必利:将60.0g的外消旋的氨磺必利、60.52g的(-)-二-对甲苯酰基-L-酒石酸以及1604mL(1260.7g)乙腈添加至2000mL夹套烧瓶中。将浆液加热至70℃,并将水添加至混合物直至其在70℃变为溶液(总共添加115.6g的水)。将溶液继续保持在70℃15分钟,然后以℃/min的速率冷却回室温。(将溶液在47℃变为浆液)。将混合物在环境温度搅拌1小时然后过滤,用200mL的乙腈洗涤,并真空干燥,得到52.7g的固体。将50.0g的固体和800mL的8.5%乙腈中的水添加至2000mL夹套烧瓶中。将浆液加热至70℃。在70℃混合物为浆液,并添加更多的8.5%乙腈中的水直至所有固体溶解(添加311mL[245.9g]的额外的8.5% CH₃CN中的H₂O)。将溶液保持在70℃15分钟并以1℃/min的速率冷却至室温。将混合物在室温搅拌1小时然后过滤,用乙腈洗涤,并真空干燥,得到39.7g的(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基) 甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基) 氧基)琥珀酸盐(79.4%产率,>99%对映异构体纯度,如手性HPLC所测)。

[0585] 在实施例12中获得的(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基) 甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基) 氧基)琥珀酸盐的NMR谱绘于图10

中,其具有以下特征: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15-1.22 (m, 6H) 1.69 (br dd, $J=12.52, 6.26\text{Hz}$, 1H) 1.80-1.95 (m, 2H) 2.07-2.17 (m, 2H) 2.44 (s, 6H) 2.99 (dt, $J=13.30, 6.65\text{Hz}$, 2H) 3.14-3.32 (m, 3H) 3.47 (br dd, $J=13.69, 6.26\text{Hz}$, 2H) 3.52-3.59 (m, 1H) 3.59-3.76 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 5.77 (s, 2H) 6.54 (s, 1H) 6.63 (br s, 2H) 7.36-7.41 (m, 4H) 7.92 (br d, $J=7.04\text{Hz}$, 4H) 8.16 (s, 1H) 8.49 (br s, 1H)。

[0586] 参照图11A-11B,这些图示出了关于在实施例12中获得的(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的数据。图11A为在实施例12中获得的(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的DSC热分析图。图11B为在实施例12中获得的(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐的结晶形式的XRPD谱图,且图11B的XRPD的峰列表列于表9中。

[0587] 将30g的产物((S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐)、200g乙酸乙酯、15g 40wt % K_2CO_3 和15g水添加至1000mL夹套烧瓶中。将其搅拌30分钟,并使用1000mL分液漏斗将底部水相分离。将有机层放在一边,再将水层添加回1000mL夹套烧瓶中,再加另外50mL乙酸乙酯。将溶液在烧瓶中搅拌15分钟,然后再次分离水层。将有机层用30mL水洗涤,并将水层再次分离。将该有机层和先前分离的有机层通过旋转蒸发干燥,得到14.5g油状物。将该油状物以及56mL乙酸乙酯添加至250mL夹套烧瓶中。将溶液在环境温度搅拌1小时,添加60g甲基叔丁基醚,并将其搅拌另外的2小时。随后将其过滤,用33g 3:1甲基叔丁基醚:乙酸乙酯洗涤,并真空干燥。获得3.70g的(S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(型A') (25.2%产率, >99%对映异构体纯度,如手性HPLC所测)。

[0588] 表9

[0589] (S)-4-氨基-N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(2R,3R)-双((4-甲基苯甲酰基)氧基)琥珀酸盐晶体XRPD(图11B)峰列表

[0590]

2 θ	相对峰高
5.32	36.9
5.51	0.7
7.02	42.3
7.20	0.7
8.18	7.8
8.36	33.1
10.28	7.4
10.64	71.6
10.96	3.2
11.08	6.1
12.00	8.4
12.44	56.5
12.92	71
14.04	23.1
14.42	3.2

[0591]

15.96	81.5
16.24	6.8
16.76	79.4
17.20	42.3
17.70	40.2
18.06	2.3
18.58	6.8
19.00	2.1
19.72	100
20.60	22.2
21.06	74.7
21.28	13.2
21.98	79.7
22.28	48.2
22.48	24.7
22.78	21.7
23.30	5.2
23.62	18
24.30	52.4
24.78	35.1
24.94	19.9
26.24	37.9
26.76	11.4
27.07	3.8
27.48	24.1

[0592]

27.92	16.4
28.40	20.8
29.02	11.9
29.35	4.1
29.88	21.2
30.12	7.2
30.7	4.1
31.00	6.4
31.35	4.1
31.72	7.4
32.22	6.9
32.66	1.9
32.84	3.3
33.16	13.5
33.80	3.3
34.52	7.4
34.70	11.2
35.12	2.5
35.54	7.8
36.16	2.6
36.64	2.8
36.92	5.6
37.34	4.6
37.88	4.1
38.54	8.5

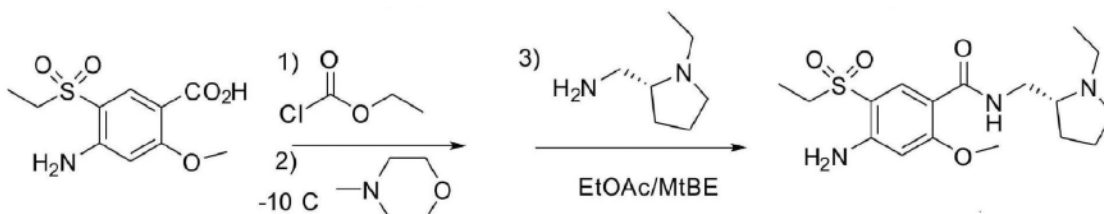
[0593]

38.94	2.8
39.58	7.9
40.18	3
40.88	7
41.20	8.3
41.80	2.2
42.30	4.1
42.51	3.9
43.36	34.6
43.86	2.7
44.50	6.2

[0594] 实施例13:概述制备R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺:

[0595] 总的来说,型A的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺可以由2个步骤制备:步骤1制备粗制的(R)-氨磺必利;以及步骤2重结晶粗制的(R)-氨磺必利得到结晶的型A的(R)-氨磺必利。

[0596]



[0597] 步骤1,实施例13和14

[0598] 步骤1通常包括4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸和氯甲酸乙基酯混合物,然后与(R)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺反应以形成R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐。其他偶联剂如氯甲酸甲基酯、氯甲酸异丙基酯和氯甲酸异丁基酯和二甲氧基三嗪氯化物也适用于进行偶联反应。将所得产物萃取进水中并用乙酸乙酯洗涤。R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐被转化为游离碱,溶于乙酸乙酯并用碱和水洗涤。随后将乙酸乙酯溶液干燥并浓缩。R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物结晶,并通过添加甲基-叔丁基醚被转化为R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗制游离碱)。随后通过过滤分离R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗制游离碱)。可大规模进行反应。例如,96kg的2-甲氧基4-氨基5-乙基磺酰基苯甲酸被转化为102kg的(R)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。



[0600] 步骤2, 实施例13和14

[0601] 步骤2通常包括溶解步骤1的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗制游离碱)至异丙醇中以及抛光过滤。浓缩异丙醇溶液, 用正庚烷稀释并用型A种晶, 得到R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺游离碱晶体。将混合物随后冷却并过滤, 得到基本上为型A的结晶的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0602] 应理解的是, 在R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗品)乙酸乙酯溶剂合物的结晶期间, 乙酸乙酯中的水含量影响结晶且优选地为小于0.5%。因此优选在乙酸乙酯溶液蒸馏期间监测水含量, 例如库仑滴定法(Karl Fischer)。例如, 在各个实施方案中, 库仑滴定法(Karl Fischer)是通过非水高氯酸滴定法进行的, 其中准确称重约300mg的样品, 溶于约50mL冰醋酸, 并用0.1N高氯酸滴定, 并通过电位滴定法确定终点。在计算分析之前, 校正样品重量的水分和残留溶剂含量。还优选监测分离的固体的干燥。在各个实施方案中, 当反应混合物中的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸的量小于或等于10A%时(其中A%是指HPLC的面积%)和/或当反应混合物中的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸的量小于或等于10mol%时, 将步骤1的反应考虑为完成。

[0603] 实施例14: 制备型A的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的详细概述:

[0604] 步骤1: 向4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸在丙酮和氯甲酸乙基酯中的-10°C的混合物中以保护内部温度低于-5°C的速率(放热)添加4-甲基吗啉。将反应在-10°C搅拌1小时, 然后添加(R)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺。搅拌2小时后, 将反应混合物浓缩并用水以及乙酸乙酯稀释。除去乙酸乙酯层并将水层用碳酸钾碱化。添加乙酸乙酯并除去水层。将有机层用水洗涤两次并浓缩。将混合物用乙酸乙酯稀释并浓缩直至乙酸乙酯溶液的水含量低于0.5%。将溶液在31°C用1wt%型A种晶, 并在成核温度搅拌2小时。将混合物冷却至20°C并搅拌1小时。将浆液用甲基叔丁基醚(MtBE)稀释并在20°C搅拌2小时。将悬浮液过滤并将产物滤饼用MtBE/乙酸乙酯洗涤。将湿滤饼在40°C±5°C真空干燥至恒定重量, 得到R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗品)。

[0605] 步骤2: 将异丙醇和R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗品)混合在一起。将混合物加热至50°C以溶解, 然后通过过滤器。将滤液浓缩并冷却至40°C。添加正庚烷并将所得溶液冷却至28°C, 并用型A种晶。将所得浆液冷却至23°C并在该温度搅拌1.5小时。添加更多的正庚烷并将浆液在22°C搅拌13小时。将悬浮液过滤并将产物滤饼用异丙醇/正庚烷洗涤。将湿滤饼在40°C±5°C真空干燥至恒定重量, 得到型A的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0606] 由实施例13和14的方法获得的型A的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的NMR谱绘于图12A中,且图12B提供用于表10的分配的编号方案,其基于图12A的NMR谱,其中在表10中使用以下标记:s:单峰,d:双峰,br s:宽的单峰,br d:宽的双峰,ddd:双重的双峰,t:三重峰,q:四重峰;m:多重峰,tt:三重的三重峰;dq:双重的四重峰。

[0607] 表10图12A的¹H NMR谱的分配

碳 (参见图 11B)	化学位移	详情
1	1.19-1.20	t, J=7.24 Hz, 3 H
2	3.02-3.08	q, J=7.43 Hz, 2 H
5	6.28	s, 1 H
8	8.45	s, 1 H
10a,b	3.18-3.23 3.60-3.66	ddd, J=13.50, 4.89, 2.74 Hz, 1 H

碳 (参见图 11B)	化学位移	详情
		ddd, J=13.69, 7.04, 2.74 Hz, 1 H
11	2.53-2.64	m, 1 H
12a,b	1.52-1.59 1.79-1.85	m, 1 H m, 1 H
13	1.64-1.69	m, 2 H
14a,b	2.09-2.15 3.12-3.17	m, 1 H m, 1 H
15a,b	2.18-2.21 2.74-2.81	m, 1 H dq, J=11.93, 7.37 Hz, 1 H
16	1.04-1.06	t, J=7.04 Hz, 3 H
17	3.88	s, 3 H
18	5.71	s, 2 H
19	8.05-8.07	br dd, J=7.04, 2.35 Hz, 1 H

[0610] 由实施例13和14的方法获得的型A的R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的¹³C NMR谱绘于图13A中,且图13B提供用于表11的分配的编号方案,其基于图13A的¹³C NMR谱。

[0611] 表11图13A的¹³C NMR谱的分配

[0612]

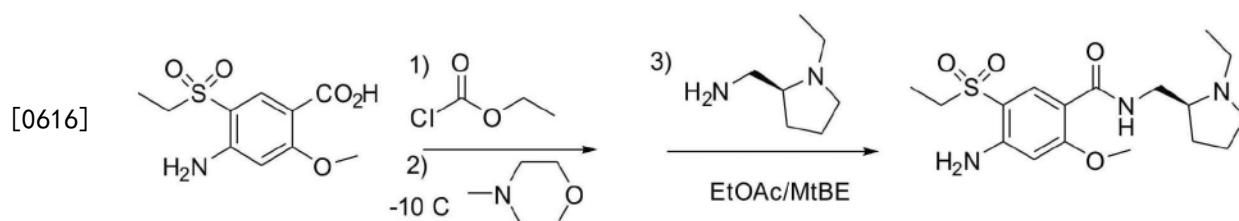
化学位移 (ppm)	分配(参见图 12B)
7.15	1
49.45	2
112.24	3
111.83	4
98.53	5
162.44	6
150.84	7
136.04	8
164.17	9
41.29	10
62.14	11

[0613]

化学位移 (ppm)	分配(参见图 12B)
28.39	12
22.82	13
53.54	14
47.82	15
14.14	16
56.03	17

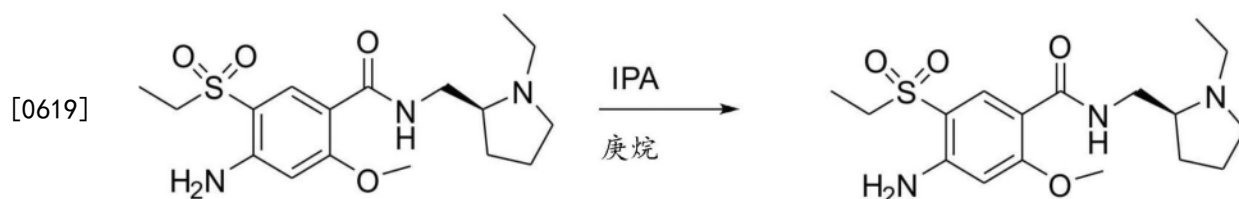
[0614] 实施例15:概述制备S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺:

[0615] 总的来说,型A'的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺可以由2个步骤制备:步骤1制备粗制的(S)-氨磺必利;以及步骤2重结晶粗制的(S)-氨磺必利得到结晶的型A'的(S)-氨磺必利。



[0617] 步骤1, 实施例15和16

[0618] 步骤1通常包括将4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸与氯甲酸乙基酯反应, 然后添加(S)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺以形成S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐。将所得产物萃取进水中并用乙酸乙酯洗涤。通过添加水性碳酸钾, S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺盐酸盐被转化为游离碱, 溶于乙酸乙酯并用水洗涤。将乙酸乙酯溶液干燥并浓缩。S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物结晶, 并通过添加甲基-叔丁基醚来去溶剂化。通过过滤分离S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗制游离碱)。可大规模进行反应。例如, 96kg的2-甲氧基4-氨基5-乙基磺酰基苯甲酸被转化为101kg的(S)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。



[0620] 步骤2, 实施例15和16

[0621] 步骤2通常包括溶解S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗制游离碱)至异丙醇中以及抛光过滤。浓缩异丙醇溶液, 用正庚烷稀释并用晶型A' 种晶, 得到S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的浆液。将混合物冷却并过滤, 得到结晶的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺, 其基本上为型A'。

[0622] 应理解的是, 在S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗制游离碱)的结晶期间, 乙酸乙酯中的水含量影响结晶且优选地为小于0.5%。因此优选在乙酸乙酯溶液蒸馏期间监测水含量, 例如库仑滴定法(Karl Fischer)。例如, 在各个实施方案中, 库仑滴定法(Karl Fischer)是通过非水高氯酸滴定法进行的, 其中准确称重约300mg的样品, 溶于约50mL冰醋酸, 并用0.1N高氯酸滴定, 并通过电位滴定法确定终点。在计算分析之前, 校正样品重量的水分和残留溶剂含量。还优选监测分离的固体的干燥。在各个实施方案中, 当反应混合物中的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸的量小于或等于10A%时(其中A%是指HPLC的面积%)和/或当反应混合物中的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸的量小于或等于10mol%时, 将步骤1的反应考虑为完成。

[0623] 实施例16: 制备型A' 的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的详细概述:

[0624] 步骤1: 在-10°C, 向4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸的丙酮溶液中添加氯甲酸乙基酯。以保护内部温度低于-5°C的速率(放热)添加4-甲基吗啉。将反应在-10°C搅

拌1小时,然后添加(S)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲胺。搅拌2小时后,将反应混合物浓缩并用水以及乙酸乙酯稀释。除去乙酸乙酯层并将水层用碳酸钾碱化。随后添加乙酸乙酯,并除去水层。将有机层用水洗涤两次并浓缩。将混合物用乙酸乙酯稀释并浓缩直至乙酸乙酯溶液的水含量低于0.5%。将溶液在31°C用1wt %型A'的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺种晶,并在成核温度搅拌2小时。将混合物冷却至20°C并搅拌1小时。将浆液随后用甲基叔丁基醚(MtBE)稀释并在20°C搅拌2小时。随后过滤悬浮液,并将产物滤饼用MtBE/乙酸乙酯洗涤。将湿滤饼在40°C±5°C真空干燥至恒定重量,得到S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗品)。

[0625] 步骤2:将异丙醇添加至S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺(粗品)中,并将混合物加热至50°C以溶解。随后将所得溶液通过过滤器。将滤液浓缩并冷却至40°C。随后添加正庚烷并将所得溶液冷却至28°C并用晶型A'种晶。将所得浆液冷却至23°C并在该温度搅拌1.5小时。添加更多的正庚烷并将浆液在22°C搅拌13小时。随后过滤悬浮液,并将产物滤饼用异丙醇/正庚烷洗涤。将湿滤饼在40°C±5°C真空干燥至恒定重量,得到S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺,其基本上为型A'。

[0626] 由实施例15和16的方法获得的型A'的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的NMR谱绘于图14A中,且图14B提供用于表12的分配的编号方案,其基于图14A的NMR谱,其中在表12中使用以下标记:s:单峰,d:双峰,br s:宽的单峰,br d:宽的双峰,ddd:双重的双峰,t:三重峰,q:四重峰;m:多重峰,tt:三重的三重峰;dq:双重的四重峰。

[0627] 表12图14A的¹H NMR谱的分配

碳 (参见图 13B)	化学位移	详情
1	1.21-1.25	t, $J=7.43$ Hz, 3 H
2	3.05-3.11	q, $J=7.30$ Hz, 2 H
5	6.20	s, 1 H
8	8.50	s, 1 H
[0628] 10a,b	3.22-3.26 3.64-3.70	ddd, $J=13.69, 4.89, 2.93$ Hz, 1 H ddd, $J=13.69, 7.04, 2.74$ Hz, 1 H
11	2.57-2.61	m, 1 H
12a,b	1.57-1.64 1.83-1.88	m, 1 H m, 1 H

[0629]	碳 (参见图 13B)	化学位移	详情
	13	1.66-1.72	m, 2 H
	14a,b	2.12-2.16 3.13-3.18	m, 1 H m, 1 H
	15a,b	2.19-2.23 2.79-2.84	m, 1 H dq, $J=12.13$, 7.43 Hz, 1 H
	16	1.07-1.11	t, $J=7.24$ Hz, 3 H
	17	3.91	s, 3 H
	18	5.51	br s, 2 H
	19	8.02-8.03	br d, $J=5.1$ Hz, 1 H

[0630] 由实施例15和16的方法获得的型A'的S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的 ^{13}C NMR谱绘于图15A,且图15B提供用于表13的分配的编号方案,其基于图15A的 ^{13}C NMR谱。

[0631] 表13图15A的 ^{13}C NMR谱的分配

[0632]

化学位移 (ppm)	分配(参见图 14B)
7.23	1
49.67	2
112.81	3
112.30	4
98.44	5
162.41	6
150.54	7
136.35	8
164.05	9
41.31	10
62.23	11
28.43	12
22.90	13
53.63	14
47.89	15
14.23	16
56.00	17

[0633] 实施例17:尝试制备结晶的S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺D-酒石酸盐

[0634] 本发明人发现,先前描述的制备结晶的S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺D-酒石酸盐方法,如美国专利号6,187,807(“专利 ‘807”)和美国专利号4,294,828(“专利 ‘828”)所述,得到与中专利 ‘807和专利 ‘828所报道的不同的结晶固体。本发明人还发现,先前专利 ‘807和专利 ‘828所描述的制备S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的方法得不到结晶固体。基本上根据专利 ‘828的实施例V和专利 ‘807的实施例1,尝试制备S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺和结晶的S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的D-酒石酸盐。

[0635] 在37g的三乙胺的存在下,将95g的2-甲氧基-4-氨基-5-乙基磺酰基苯甲酸溶于370ml的丙酮,用40g的氯甲酸乙基酯处理,然后用57g的(S)-(-)-1-乙基-2-氨基甲基吡咯烷处理。得到(S)-(-)-N-(1-乙基-2-吡咯烷基甲基)-2-甲氧基-4-氨基-5-乙基磺酰基苯甲酰胺,为油状物。

[0636] 更具体地,将95.4g的2-甲氧基-4-氨基-5-乙基磺酰基苯甲酸和291.7g丙酮置于配有热电偶和加液漏斗的夹套烧瓶中。添加37.7g三乙胺并将混合物冷却至0°C。通过加液漏斗滴加39.69g的氯甲酸乙基酯。搅拌混合物30分钟,然后逐滴添加57.1g的(S)-1-乙基-2-氨基甲基吡咯烷,同时保持温度介于5和10°C之间。将混合物温热至10°C,并搅拌5分钟,然后温热至22°C,并搅拌18小时。将浆液过滤以移除三乙胺盐酸盐然后在旋蒸仪上移除丙酮。将残余物溶于500mL的水,并添加200mL的2N NaOH。将混合物含2层(水性和油性层)。30分钟后,倾析出水,并将额外的283.9g水添加至油状物中,将混合物搅拌,然后分离30分钟。再次倾析出水并添加157.1g的水,并将混合物搅拌然后静置30分钟。再次倾析出水,且所得产物为油状物。

[0637] 将所得的133g的(S)-(-)-N-(1-乙基-2-吡咯烷基甲基)-2-甲氧基-4-氨基-5-乙基磺酰基苯甲酰胺溶于500ml的甲醇,然后添加溶于80ml的甲醇的54g的D-(-)-酒石酸。

[0638] 例如,将(S)-(-)-N-(1-乙基-2-吡咯烷基甲基)-2-甲氧基-4-氨基-5-乙基磺酰基苯甲酰胺的油状物溶于500mL的甲醇。添加80mL的甲醇中的54.01g的D-(-)-酒石酸。添加额外的70.4g甲醇以确保添加了所有的D-(-)-酒石酸。形成了浓稠的浆液并在22°C搅拌45分钟。将浆液随后真空过滤并依次用156.1g甲醇、164.3g甲醇以及最后149.7g的甲醇洗涤。将199.3g湿滤饼在40°C的真空炉中干燥过夜18小时。干燥后,得到111.01g的白色固体。

[0639] 将111.01g的固体和367.25g的甲醇置于1000mL反应器中。将溶液加热,且混合物在56°C变为溶液。将溶液保持在70°C 20分钟,然后冷却回22°C。溶液在25°C变为浆液。将浆液搅拌1.5小时,真空过滤,并用34.7g的甲醇洗涤。将湿滤饼在40°C的真空炉干燥20小时。得到109.48g的产物。

[0640] (S)-(-)-N-(1-乙基-2-吡咯烷基甲基)-2-甲氧基-4-氨基-5-乙基磺酰基苯甲酰胺D-酒石酸盐的NMR谱获自实施例17,其具有以下特征:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 1.21(t, J=7.43Hz, 3H) 1.37(t, J=7.43Hz, 3H) 1.91-2.12(m, 3H) 2.20-2.27(m, 1H) 3.10-3.19(m, 4H) 3.33(m, 3H) 3.46-3.53(m, 1H) 3.65-3.74(m, 3H) 3.82-3.88(m, 1H) 3.99(s, 3H) 4.40(s, 2H) 6.51(s, 1H) 8.29(s, 1H)。

[0641] 通过手性HPLC确认所得固体为S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的D-酒石酸盐,与专利'828和'807所报道的熔点100°C相比,其熔点为80°C。

[0642] 图21示出了S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的D-酒石酸盐的DSC热分析图,其在82°C具有起始为77°C的吸热事件。

[0643] 图20示出了S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的D-酒石酸盐的XRPD谱。下表15示出了XRPD峰。使用Cu辐射(Cu Kα λ = 1.54184 Å),通过Rigaku MiniFlex IIDesktop X射线衍射仪获得图20的XRPD谱图。管电压和安培数分别设置为30kV和15mA。将散射狭缝固定为1.25°,并将接收狭缝固定为0.3mm。通过NaI闪烁检测器检测经衍射的辐射。从3至45°2θ,使用步长为0.02-0.05°的以1.0°/min的θ-2θ连续扫描。用Jade 8.5.4收集和分析数据。通过将每个样品放在低背景、圆形、0.1mm凹陷的样品架中进行分析准备。在图20中,基于以度为单位的2θ角(x轴)对每秒计数率所示的峰值强度(y轴)进行绘图。

[0644] 表15

[0645]

2 θ (度)	相对峰高%
6.44	4
7.5	6.4
9.1	30.8
10.36	98.2
12.34	16.5
12.76	100
13.34	4.9
13.76	25.5
15.06	12.5
15.3	24
15.88	69
16.38	25.7
17.24	42.7
17.64	18.4
17.96	17.6
18.26	26.7
19.46	71.4
20.44	3.7
21.44	87.3
22.12	66.7
22.52	71.1

[0646]

23.08	22.4
23.46	6.4
24.44	65.2
24.8	23.8
25.26	24.2
25.68	34.5
26.18	8.6
27.08	31.7
27.72	9.6
28.28	25.8
28.84	14.1
29.54	5.6
30.66	17.8
31.1	9.2
31.59	6.6
32.28	5.6
32.75	5.5
33.36	21.6
34.08	35.6
34.52	27.3
35.58	7.2
36.92	9.6
37.56	11.2
38.01	3.4
38.36	6.1

[0647]

39.07	5
39.44	9.8
40.16	11.3
41.32	4
41.88	7.5
42.62	4.9
42.88	3.9
43.7	23.5
44.19	5.4

[0648] 实施例18:尝试制备结晶的R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺L-酒石酸盐

[0649] 本发明人发现,先前描述的制备结晶的R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺L-酒石酸盐方法,如美国专利号4,294,828(“专利‘828”)中所述,得到与专利‘828中不同的结晶固体。基本上根据专利‘828的实施例IV,尝试制备R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺和R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的L-酒石酸盐。

[0650] 将104g的2-甲氧基4-氨基5-乙基磺酰基苯甲酸和380g的丙酮置于配有热电偶和加液漏斗的夹套烧瓶中。添加55g三乙胺并将混合物冷却至0°C。通过加液漏斗滴加41g的氯甲酸乙基酯。搅拌混合物1小时,然后逐滴添加57g(R)-1-乙基2-氨基甲基吡咯烷,同时保持温度介于5°C和10°C直接。将混合物温热至22°C,并在22°C搅拌18小时。将浆液过滤以移除三乙胺盐酸盐,然后在旋蒸仪上移除丙酮。将残余物溶于500mL的水,并添加100mL的2N NaOH(pH>12)。混合物含2层(水性和油性层)。添加250mg的(R)-(+)-N-(1-乙基-2-吡咯烷基甲基)-2-甲氧基-4-氨基-5-乙基磺酰基苯甲酰胺,并将混合物搅拌1天。将(R)-(+)-N-(1-乙基-2-吡咯烷基甲基)-2-甲氧基-4-氨基-5-乙基磺酰基苯甲酰胺溶于油状物中。所得混合物含2层(水性和油性层)。倾析出水且所得产物即使在用0.5g的(R)-(+)-N-(1-乙基-2-吡咯烷基甲基)-2-甲氧基-4-氨基-5-乙基磺酰基苯甲酰胺种晶后仍为油状物。

[0651] 将油状物R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺溶于500g的甲醇。添加120g的甲醇中的L-(+)-酒石酸。将混合物在22°C搅拌,并添加100mg的R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺L-酒石酸盐。将所得非常粘稠的浆液在22°C搅拌2小时,过滤并用150g的甲醇洗涤。干燥后,得到110g的白色固体。将110g的固体和500g的甲醇置于配有机机械搅拌器和热电偶的1L夹套烧瓶中。加热烧瓶,并将混合物在60°C变为溶液。将溶液增浓过滤,并返回烧瓶中。将溶液冷却至22°C,并在38°C变为浆液。将浆液搅拌16小时,过滤并用150g的甲醇洗涤。将固体在35°C真空干燥20小时。由此获得92.5g的白色固体。

[0652] 与专利‘828和‘807中所报道的98-108°C的熔点相比,所得固体具有78°C的熔点。

[0653] R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺L-酒石酸盐的NMR谱获自实施例18,其具有以下特征:¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.21 (t, J=7.43Hz, 3H) 1.37 (t, J=7.24Hz, 3H) 1.90-2.05 (m, 2H) 2.05-2.15 (m, 1H) 2.17-2.33 (m, 1H) 3.05-3.29 (m, 4H) 3.34 (s, 2H) 3.39-3.58 (m, 2H) 3.60-3.78 (m, 3H) 3.79-3.93 (m, 1H) 3.99 (s, 3H) 4.39 (s, 2H) 6.51 (s, 1H) 8.30 (s, 1H)。

[0654] 图23示出了R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的L-酒石酸盐的DSC热分析图,其在78°C具有起点为75°C的吸热事件。

[0655] 图22示出了R-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的L-酒石酸盐的XRPD谱图。下表16示出了XRPD峰。使用Cu辐射(Cu Kα λ = 1.54184 Å),通过Rigaku MiniFlex IIDesktop X射线衍射仪获得图22的XRPD谱图。管电压和安培数分别设置为30kV和15mA。将散射狭缝固定为1.25°,并将接收狭缝固定为0.3mm。通过NaI闪烁检测器检测经衍射的辐射。从3至45°2θ,使用步长为0.02-0.05°的以1.0°/min的θ-2θ连续扫描。用Jade 8.5.4收集和分析数据。通过将每个样品放在低背景、圆形、0.1mm凹陷的样品架中进行分析准备。在图22中,基于以度为单位的2θ角(x轴)对每秒计数率所示的峰值强度(y轴)进行绘图。

[0656] 表16

[0657]

2 θ (度)	相对峰高%
6.41	3
7.5	6.4
9.12	32.4
10.38	86.1
12.42	21.9
12.8	100
13.8	15.8
15.32	30
15.9	78.4
16.4	17
17.26	34.4
17.6	12.4
18.26	33.3
19.48	87.8
21.48	95.1
22.12	79.8
22.6	68.6
23.14	24.8

[0658]

23.49	5.9
24.44	79.8
24.86	28.4
25.34	13.7
25.7	35.8
26.96	30.8
27.48	11
27.74	6.2
28.34	26.9
28.86	10.6
30.84	24.6
31.58	7.9
32.43	2.9
32.86	7
33.42	23.5
34.16	47.7
34.54	30.2
35.66	6.2
36.96	12.9
37.72	9.3
38.44	6.3
39.5	8.3
40.24	11.9
41.92	7.2
42.64	4.6
43.74	27.8

[0659] 实施例19:尝试制备结晶的S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[0660] 本发明人发现,先前描述的、如CN公开号CN 10189899(“专利‘899”)所述的、用于

制备所谓的结晶的S-(-)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺的方法并不产生结晶固体。基本上根据‘899专利的实施例1-4,尝试制备结晶的S-(+)-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺。

[0661] 专利‘899的实施例1

[0662] 在夹套250mL的圆底烧瓶中装有60g的甘油、54g的(S)(-)-1-乙基-2-氨基-甲基吡咯烷和90g的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲基酯。将浆液在87°C搅拌12小时。HPLC分析指示混合物中18:82比率的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲基酯和4-氨基-5-(乙基磺酰基)-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺。将混合物冷却至0°C并在0°C搅拌3小时。所得混合物为浓稠的油状物。即使将混合物在0°C搅拌总共48小时,所得混合物仍然为浓稠的油状物。

[0663] 专利‘899的实施例2

[0664] 在夹套250mL的圆底烧瓶中装有60g的甘油、54g的(S)(-)-1-乙基-2-氨基-甲基吡咯烷和90g的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲基酯。将浆液在93°C搅拌9小时。HPLC分析指示混合物中18:82比率的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲基酯和4-氨基-5-(乙基磺酰基)-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺。将混合物冷却至0°C并在0°C搅拌3小时。所得混合物为浓稠的油状物。即使将混合物在0°C搅拌总共4小时,所得混合物为浓稠的油状物。

[0665] 专利‘899的实施例3

[0666] 在夹套250mL的圆底烧瓶中装有60g的甘油、54g的(S)(-)-1-乙基-2-氨基-甲基吡咯烷和90g的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲基酯。将浆液在74°C搅拌12小时。HPLC分析指示混合物中37:63比率的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲基酯和4-氨基-5-(乙基磺酰基)-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺。将混合物冷却至0°C并在0°C搅拌3小时。所得混合物为浓稠的油状物中的浆液。即使将混合物在0°C搅拌总共48小时,其未显示出变化,所得混合物为浓稠的油状物中的浆液尝试对浆液进行过滤:将浆液过滤,历经2天,并将固体用乙醇洗涤。分析固体,并发现为起始材料4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲基酯。

[0667] ‘899专利的实施例4

[0668] 在夹套250mL的圆底烧瓶中装有60g的甘油、54g的(S)(-)-1-乙基-2-氨基-甲基吡咯烷和90g的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲基酯。将浆液在102°C搅拌16小时。HPLC分析指示混合物中3:97比率的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲基酯和4-氨基-5-(乙基磺酰基)-N-[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]-2-甲氧基苯甲酰胺。将混合物冷却至0°C并在0°C搅拌3小时。所得混合物为浓稠的油状物。将浓稠的油状物置于4°C的冰箱中2天(仍为油状物)。

[0669] 未尝试专利‘899的实施例5,因为其条件与实施例2和4相同。

[0670] 尽管已经参考特定实施方案描述了本发明,但是该描述并不意味着以限制的意义来解释。本发明经如此描述,很明显可以以许多方式改变本发明。这种改变不被认为是脱离本发明的精神和范围,并且对于本领域技术人员而言明显的所有此类修改、替代和等效物都意图包括在以下权利要求的范围之内。

[0671] 具体地,本发明包括但不限于以下各项:

[0672] 1. (R) - (+) - 氨磺必利的结晶形式,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0673] 2.根据项1所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $15.4\pm 0.2^\circ$ 和 $29.3\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0674] 3.根据项1所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 和 $23.2\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0675] 4. (R) - (+) - 氨磺必利的结晶形式,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $15.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0676] 5.根据项4所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $9.3\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0677] 6.根据项4所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 和 $20.1\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0678] 7.根据项4所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $19.0\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 和 $23.2\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0679] 8.根据项4所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图2B一致。

[0680] 9.根据项1所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其特征进一步在于,其熔点为约 $102\pm 3^\circ\text{C}$ 。

[0681] 10.根据项1所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其具有包含在 $101\pm 3^\circ\text{C}$ 处的峰的差示扫描量热法热分析图。

[0682] 11.根据项1所述的结晶的(R) - (+) - 氨磺必利,其具有基本上与图2A一致的差示扫描量热法热分析图。

[0683] 12. (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0684] 13.根据项12所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $15.4\pm 0.2^\circ$ 和 $29.3\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0685] 14.根据项12所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 和 $23.2\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0686] 15. (S) - (-) - 氨磺必利的结晶形式,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $15.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0687] 16.根据项15所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $9.3\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0688] 17.根据项15所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 和 $20.2\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0689] 18.根据项15所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.0\pm 0.2^\circ$ 和 $23.2\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0690] 19.根据项12所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图3B一致。

[0691] 20.根据项12所述的结晶的(S) - (-) - 氨磺必利,其特征进一步在于,其熔点为约

102±3℃。

[0692] 21. 根据项12所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其具有包含在101±3℃处的峰的差示扫描量热法热分析图。

[0693] 22. 根据项12所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其具有基本上与图3A一致的差示扫描量热法热分析图。

[0694] 23. 结晶的(R)-(+)-氨磺必利或(S)-(-)-氨磺必利,其特征在于具有P1空间群和为4的晶胞式单元(Z)的单晶X射线衍射。

[0695] 24. 根据项23所述的(R)-(+)-氨磺必利的结晶形式,其中所述P1空间群具有以下晶胞参数:a为约12.3 Å、b为约12.8 Å、c为约14.1 Å、α为约64.0°、β为约73.4°,以及γ为约75.9°。

[0696] 25. 根据项23所述的(S)-(-)-氨磺必利的结晶形式,其中所述P1空间群具有以下晶胞参数:a为约12.4 Å、b为约12.8 Å、c为约14.1 Å、α为约64.2°、β为约73.6°,以及γ为约75.8°。

[0697] 26. 一种组合物,其包含根据项1所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利,其中所述(R)-(+)-氨磺必利的手性纯度大于约90%且(R)-(+)-氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A。

[0698] 27. 一种组合物,其包含根据项1所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利,其中所述组合物的化学纯度为大于约99%的(R)-(+)-氨磺必利。

[0699] 28. 一种组合物,其包含根据项12和25所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其中所述(S)-(-)-氨磺必利的手性纯度大于约90%且(S)-(-)-氨磺必利为多晶型纯度大于约90%的结晶形式A'。

[0700] 29. 一种组合物,其包含根据项12所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利,其中所述组合物的化学纯度为大于约99%的(S)-(-)-氨磺必利。

[0701] 30. (R)-(+)-氨磺必利的乙酸乙酯溶剂合物的结晶形式,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按2θ计的6.4±0.2°、8.3±0.2°和20.8±0.2°处的峰。

[0702] 31. 根据项30所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利的乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按2θ计的14.1±0.2°和25.3±0.2°处的峰。

[0703] 32. 根据项30所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利的乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按2θ计的14.1±0.2°处的峰。

[0704] 33. 根据项30所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利的乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图5一致。

[0705] 34. 一种组合物,其包含根据项30所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利的乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约90%且(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B。

[0706] 35. 一种组合物,其包含根据项30所述的结晶的(R)-(+)-氨磺必利的乙酸乙酯溶剂合物,其中所述组合物的化学纯度大于约95%的(R)-(+)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0707] 36. (S)-(-)-氨磺必利的结晶形式乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于,粉末X射线衍射谱图包含在按2θ计的6.4±0.2°、8.3±0.2°和20.8±0.2°处的峰。

[0708] 37. 根据项36所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步

在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.1\pm 0.2^\circ$ 和 $25.3\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0709] 38.根据项36所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征进一步在于,所述粉末X射线衍射谱图进一步包含在按 2θ 计的 $14.1\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0710] 39.根据项36所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其特征在于粉末X射线衍射谱图基本上与图8一致。

[0711] 40.一种组合物,其包含根据项36所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物的手性纯度大于约90%且(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物为多晶型纯度大于约80%的结晶形式B'。

[0712] 41.一种组合物,其包含根据项36所述的结晶的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物,其中所述组合物的化学纯度大于约95%的(S)-(-)-氨磺必利乙酸乙酯溶剂合物。

[0713] 42.一种制备氨磺必利的对映异构纯的结晶形式的方法,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰,所述方法包括以下步骤:

[0714] (a)提供起始材料,其包含R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺或S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺;

[0715] (b)用第一溶剂将所述起始材料溶剂化,以形成所述起始材料和第一溶剂的溶剂合物,其中所述第一溶剂为具有5个或以下碳的、含羰基的化合物;

[0716] (c)通过添加除水以外的第二溶剂,从所述第一溶剂中释放出经溶剂化的所述起始材料,以形成其中起始材料溶解度小于约20wt/wt%的混合物;和

[0717] (d)从包含所述起始材料的游离碱的混合物中分离出所述起始材料的结晶形式,所述起始材料的结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 和 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0718] 43.根据项42所述的方法,其进一步包括将步骤(d)的所述起始材料的结晶形式重结晶的步骤。

[0719] 44.根据项43所述的方法,其中所述重结晶步骤包括以下一种或多种:

[0720] (a)将步骤(d)中的所述材料溶解并添加反溶剂;

[0721] (b)将所述混合物冷却至 $-10\pm 2^\circ\text{C}$;和

[0722] (c)对所述混合物进行种晶。

[0723] 45.一种制备氨磺必利的对映异构纯的乙酸乙酯溶剂合物结晶形式的方法,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 $20.8\pm 0.2^\circ$ 处的峰,所述方法包括以下步骤:

[0724] (a)提供起始材料,其包含R-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺或S-4-氨基-N-[(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰胺;

[0725] (b)用乙酸乙酯将所述起始材料溶剂化,以形成所述起始材料和第一溶剂的乙酸乙酯溶剂合物;和

[0726] (c)从步骤(b)的所述混合物中分离出所述起始材料的乙酸乙酯溶剂化的结晶形式,所述结晶形式的粉末X射线晶体谱图至少包含在按 2θ 计的 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 和 20.8

±0.2°处的峰。

[0727] 46. 根据项45所述的方法,其中所述分离的步骤包括以下的一种或多种:

[0728] (a) 添加反溶剂;

[0729] (b) 将所述混合物冷却至 $-10 \pm 2^{\circ}\text{C}$; 和

[0730] (c) 对所述混合物进行种晶。

[0731] 47. 一种拆分氨磺必利非对映异构纯的混合物的方法,其包括以下步骤:

[0732] (a) 提供包含氨磺必利非对映异构纯的混合物的起始材料;

[0733] (b) 在包含对映异构体的酒石酸的溶剂中形成所述起始材料的溶液;

[0734] (c) 从步骤 (b) 的所述混合物中分离出所述起始材料的一种对映异构体的酒石酸盐;

[0735] (d) 从所述酒石酸盐中释放出所述起始材料的一种对映异构体; 和

[0736] (e) 从步骤 (d) 的所述混合物中分离出所述起始材料的一种对映异构体的所述游离碱。

[0737] 48. 一种药物组合物,其包含 (R) - (+) - 氨磺必利,其中大于约90%的所述 (R) - (+) - 氨磺必利为型A。

[0738] 49. 一种药物组合物,其包含 (S) - (-) - 氨磺必利,其中大于约90%的所述 (S) - (-) - 氨磺必利为型A'。

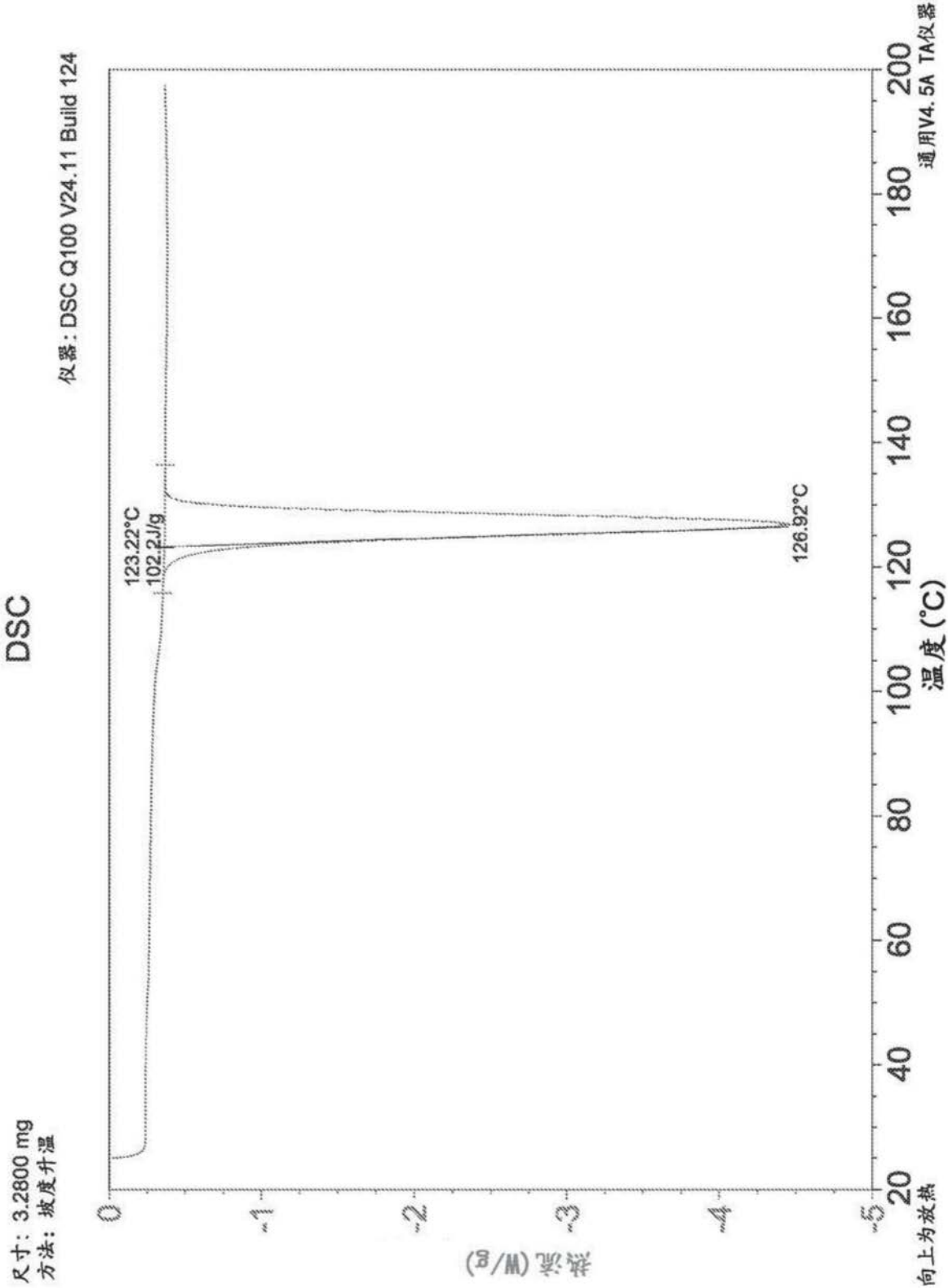


图1A

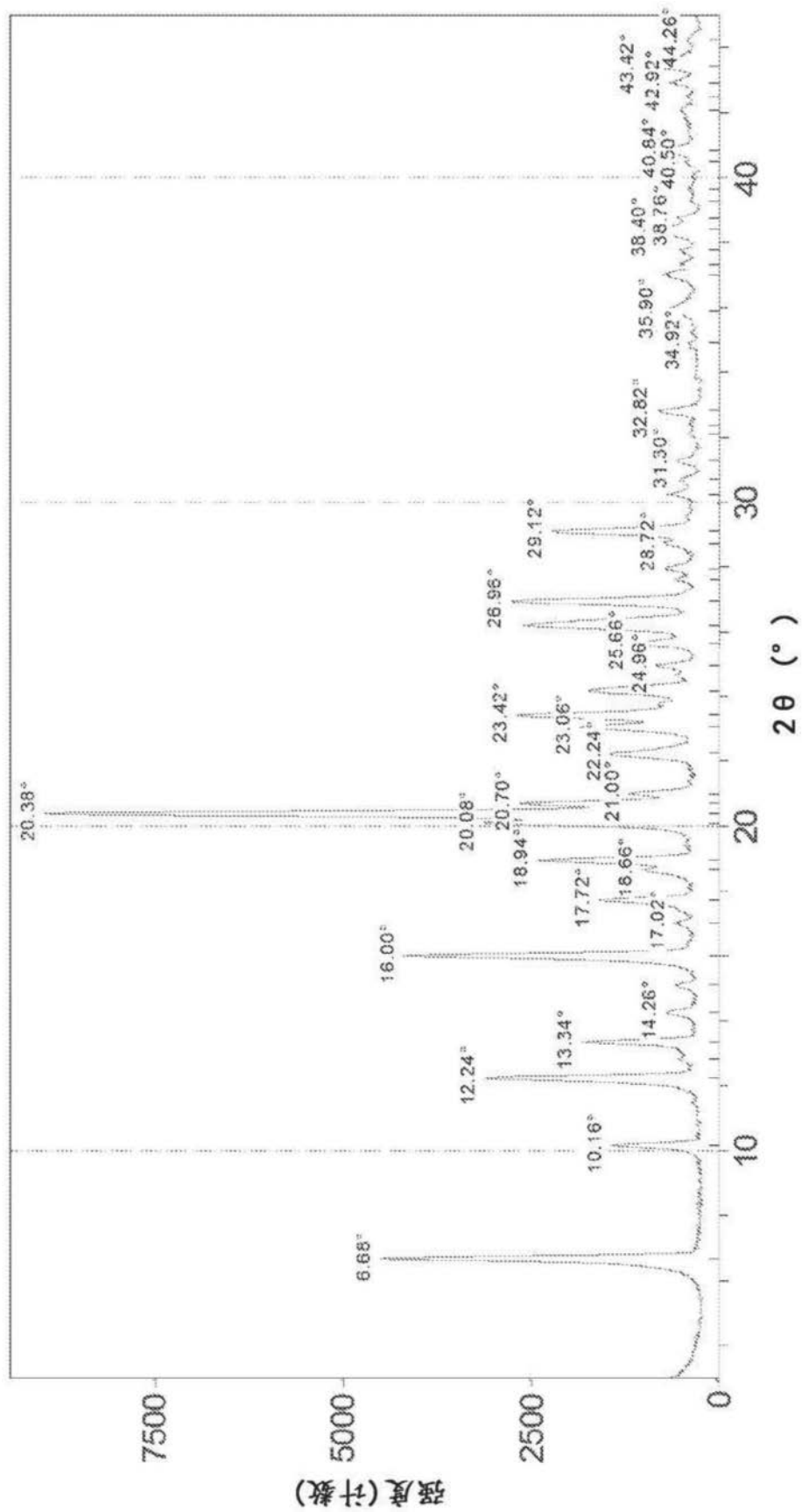


图1B

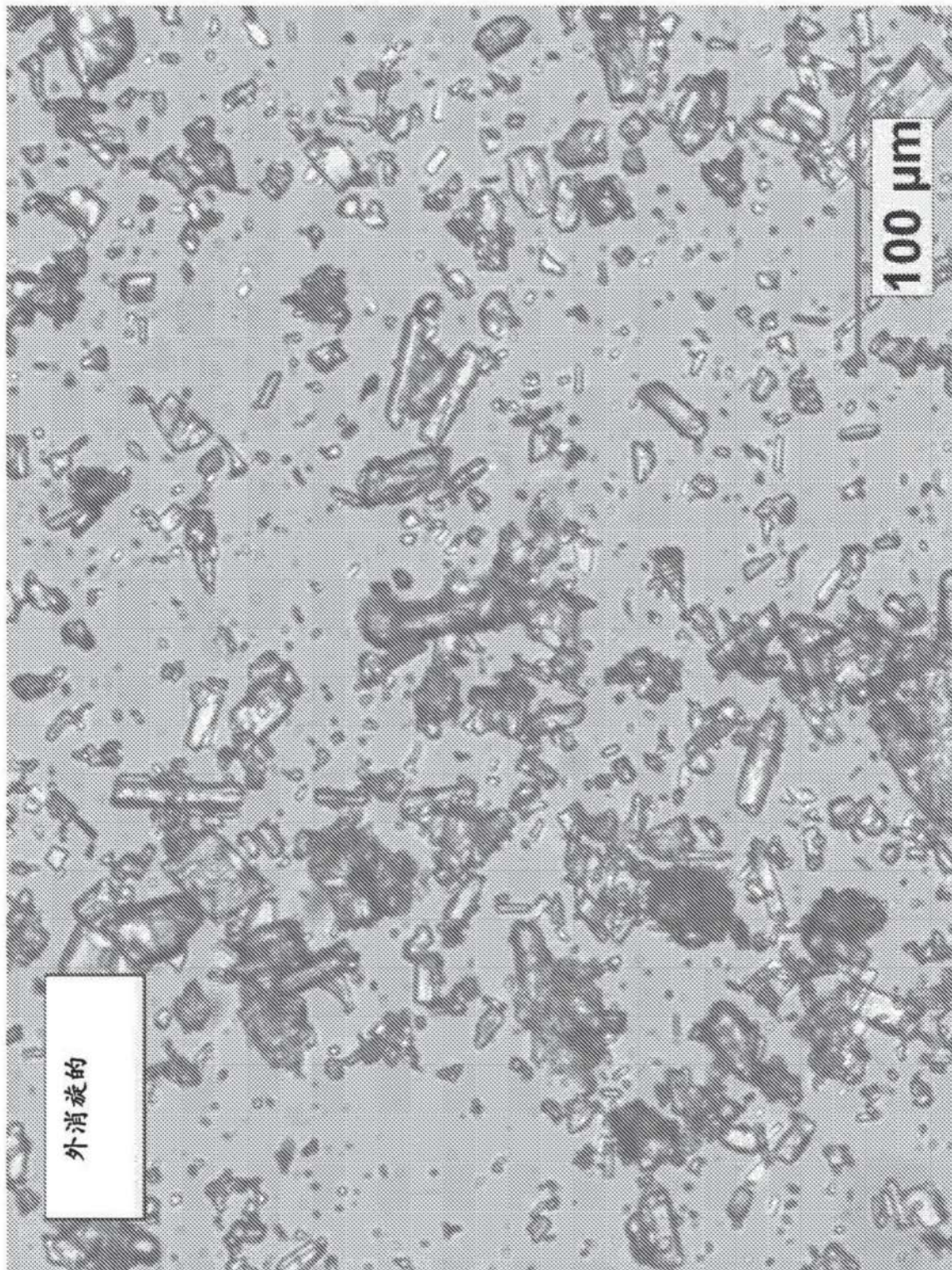


图1C

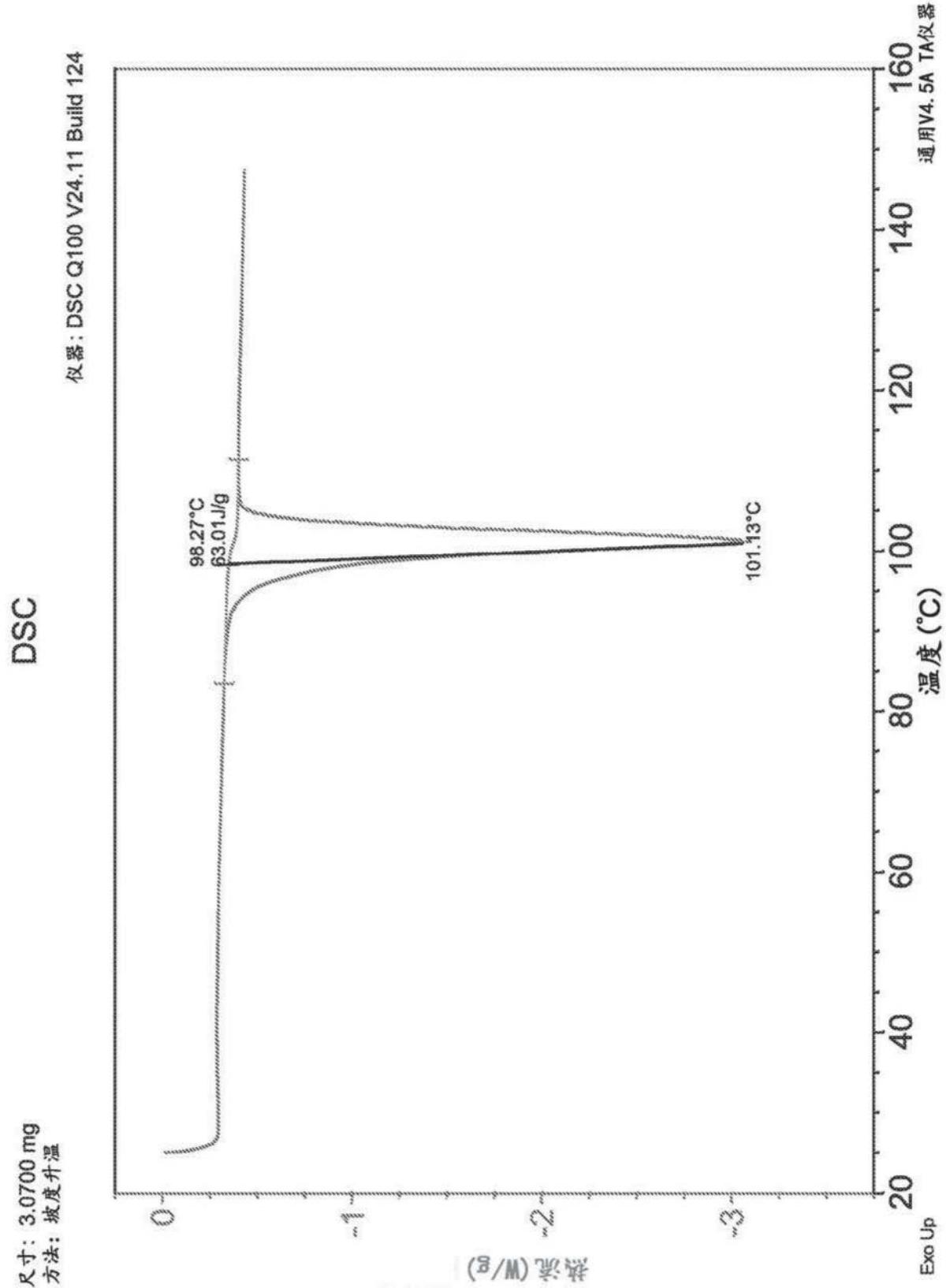


图2A

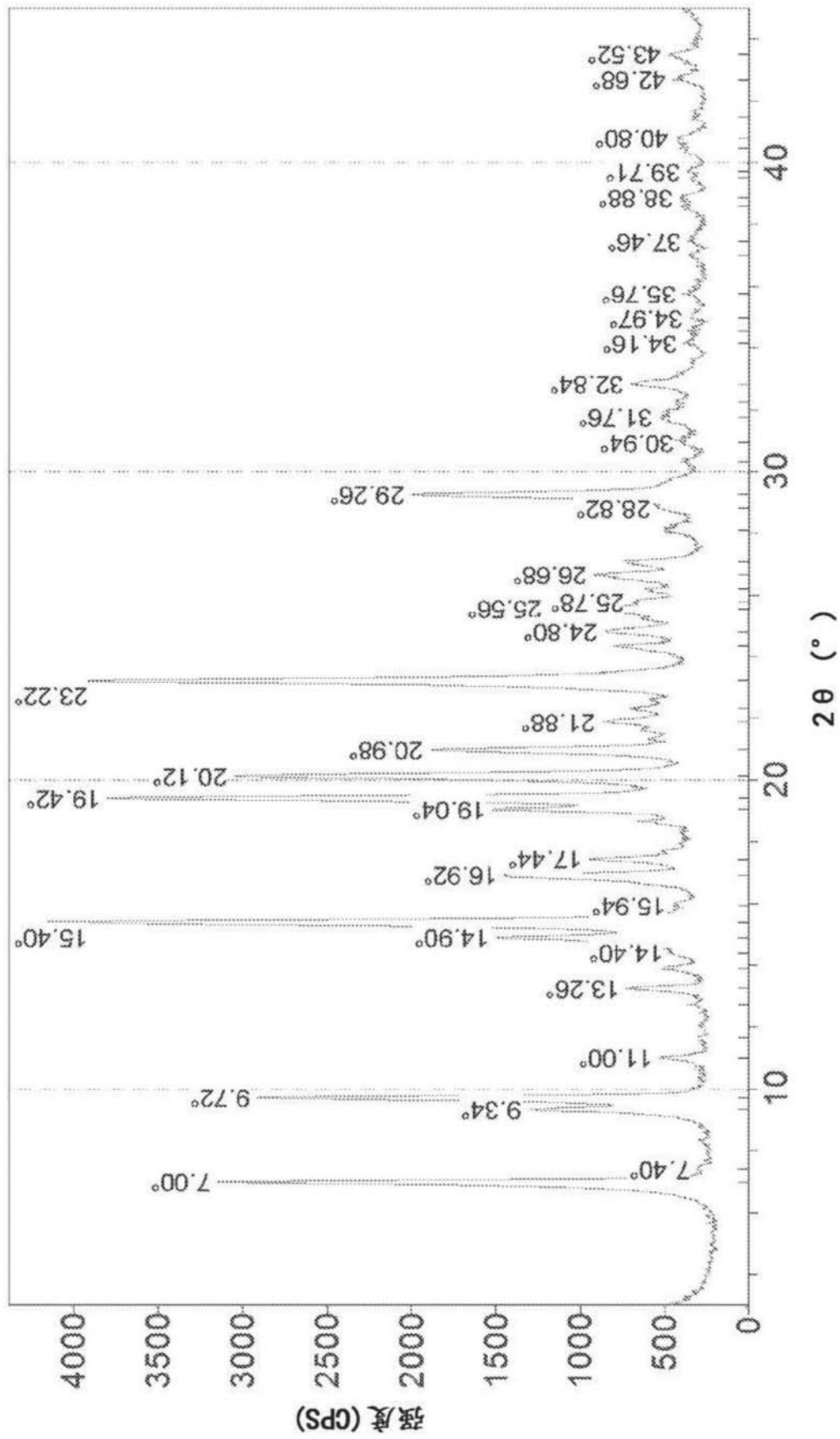


图2B



图2C

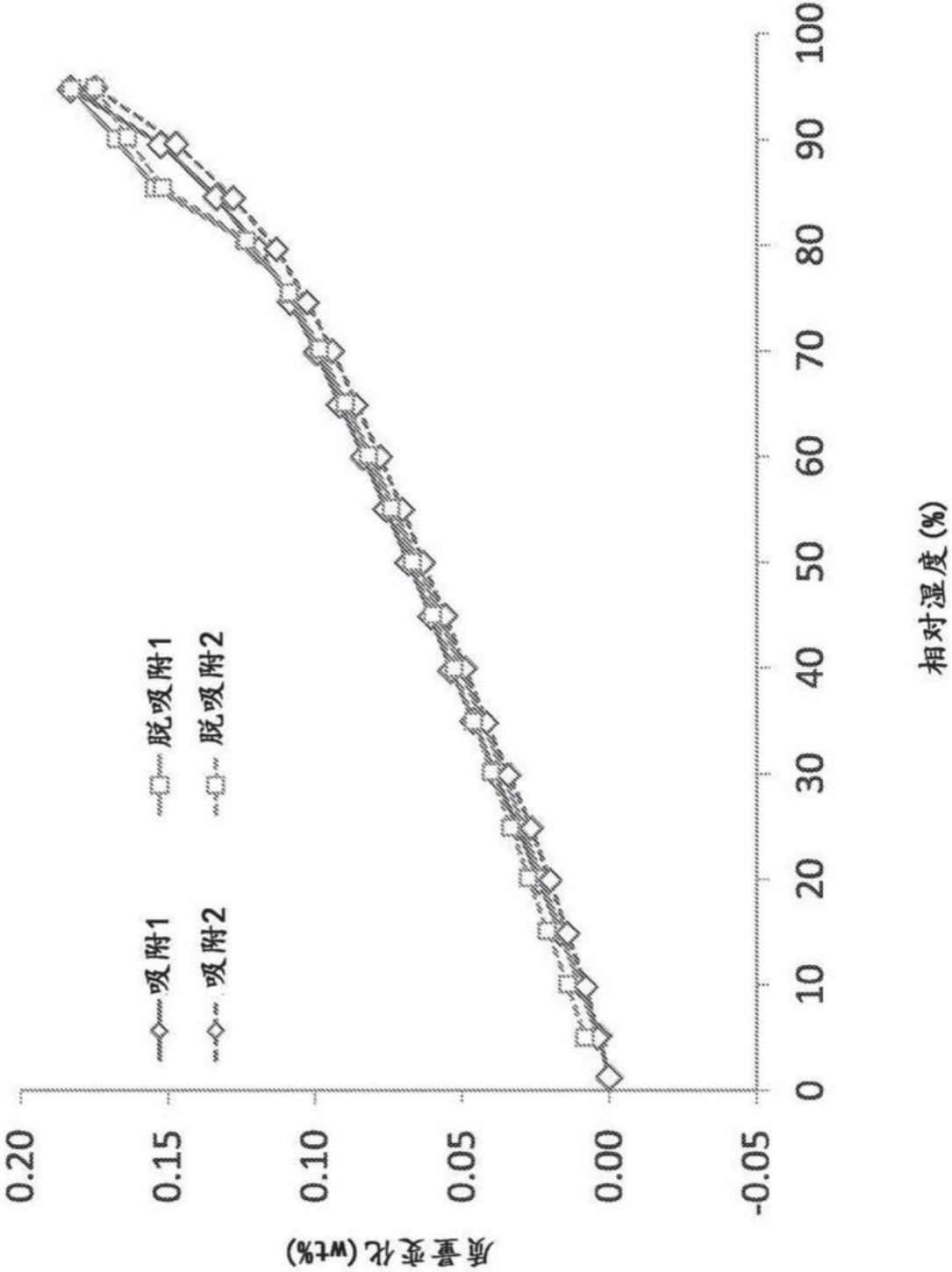


图2D

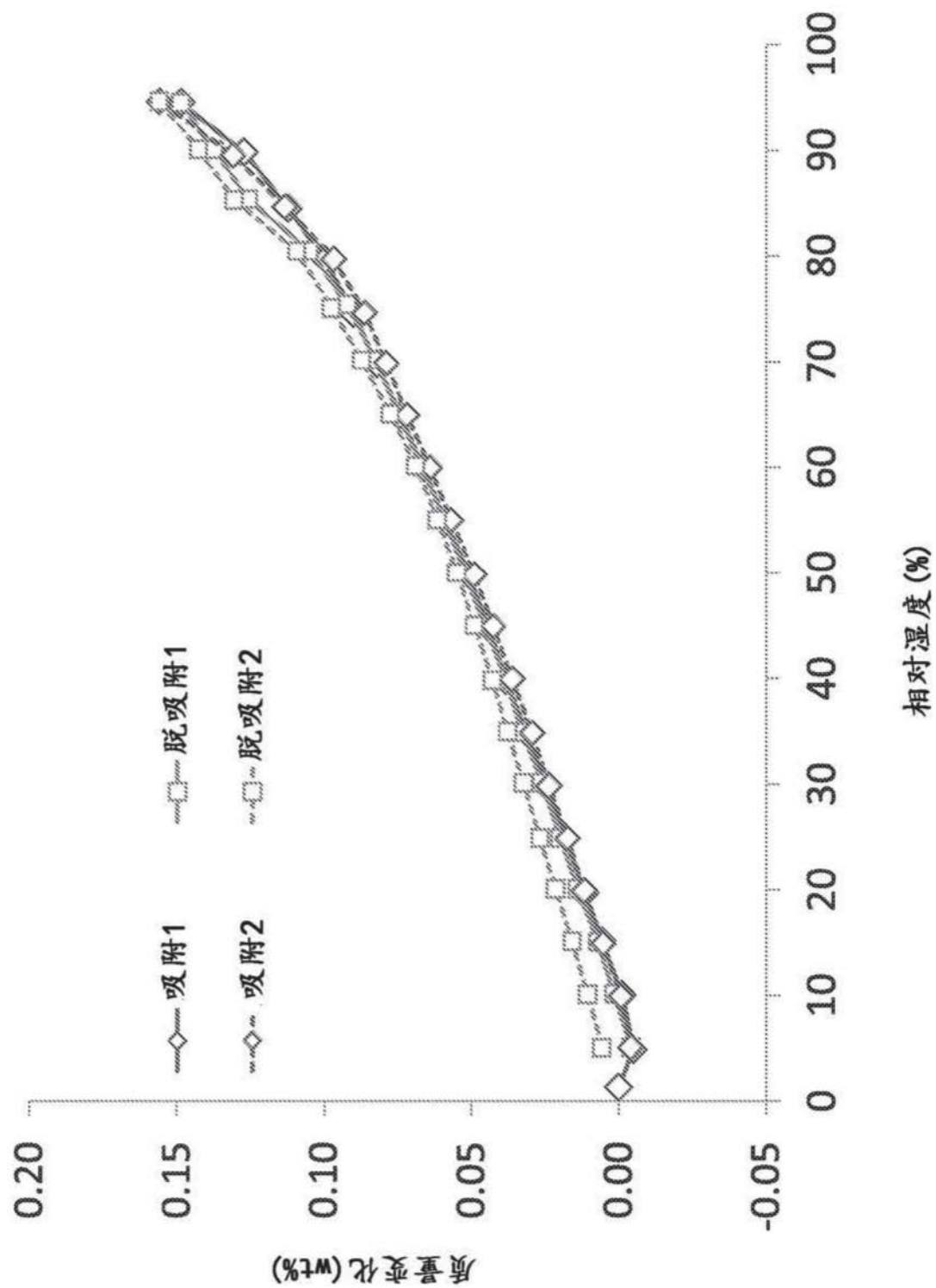


图2E

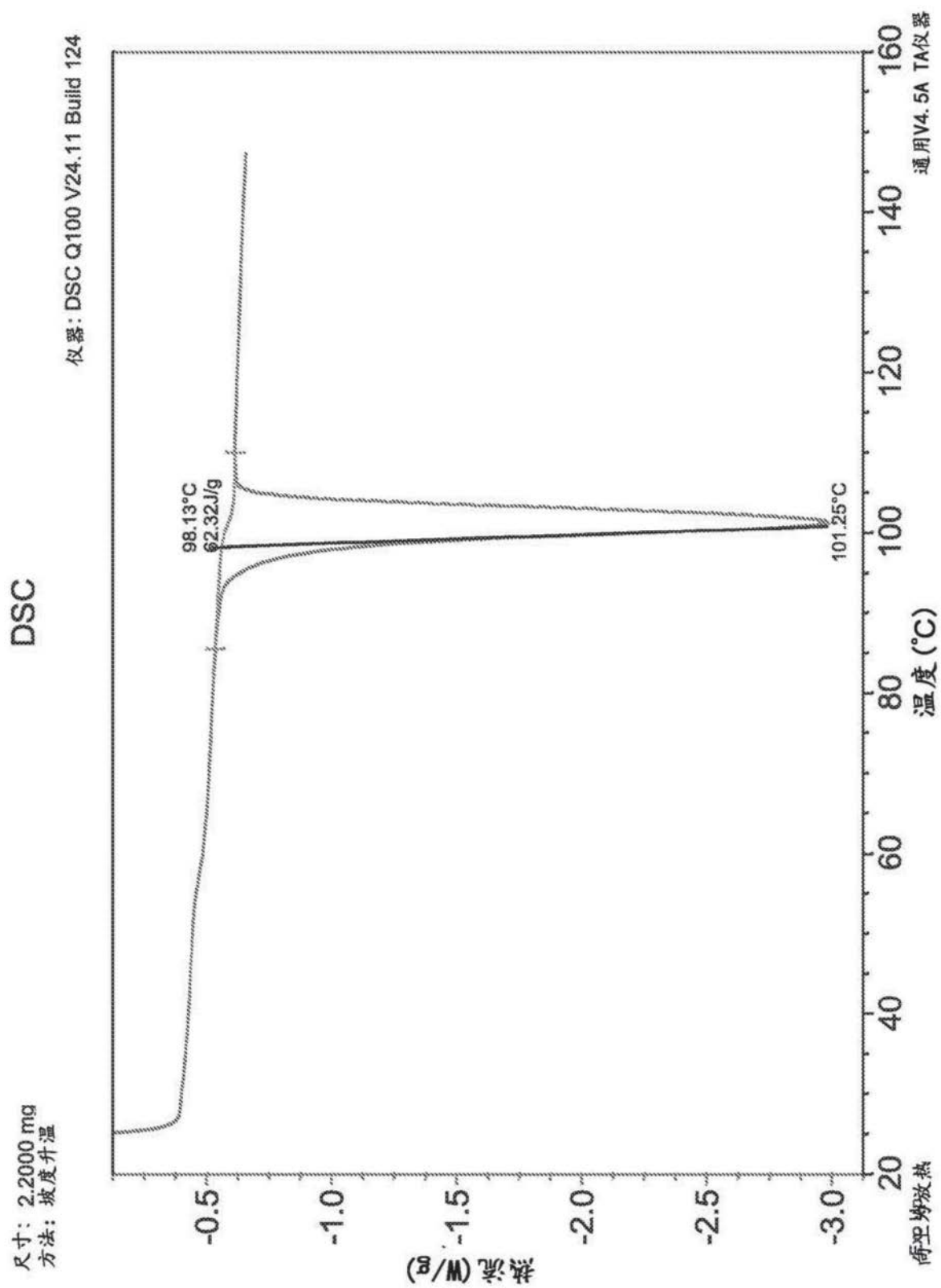


图3A

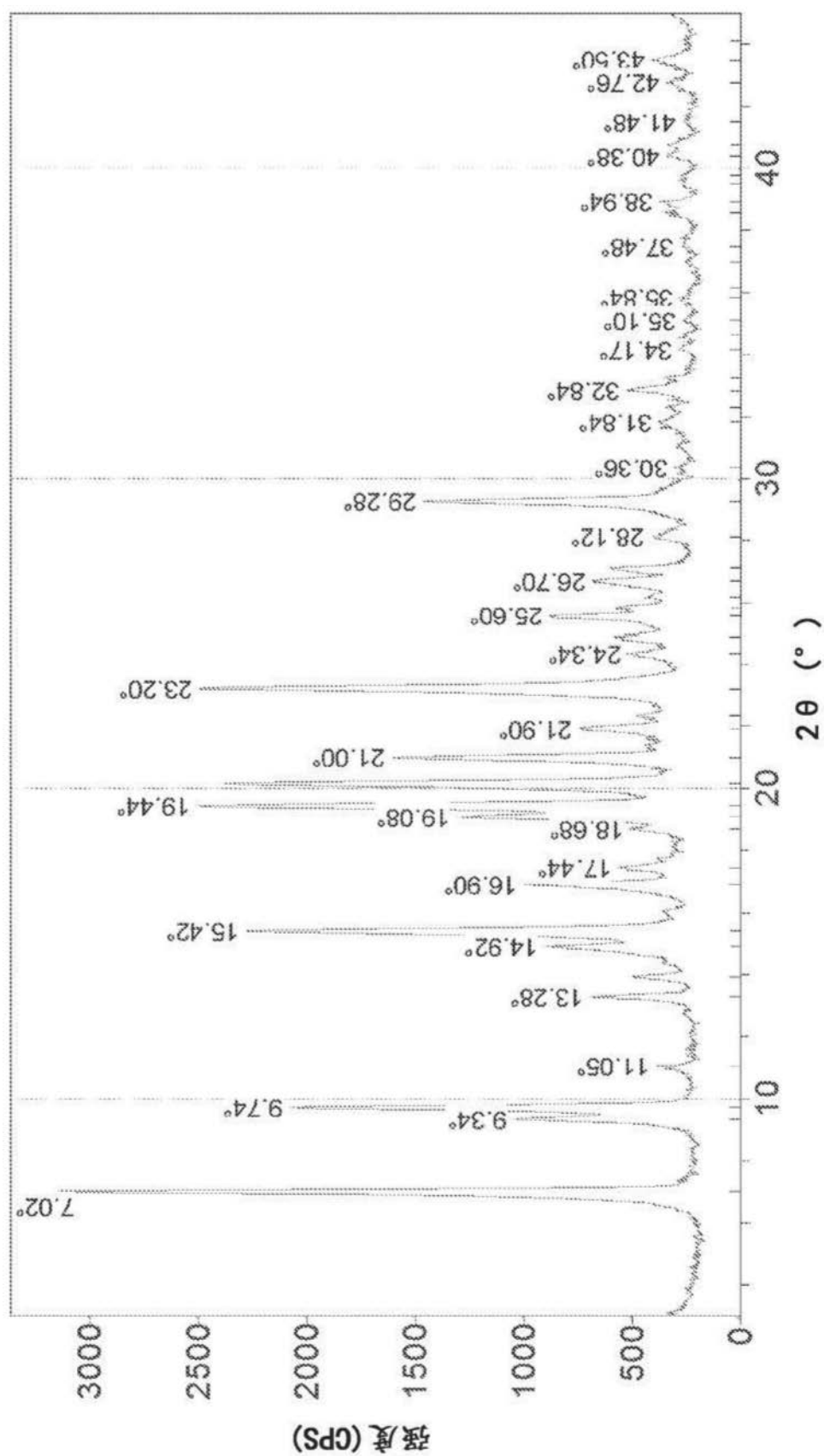


图3B

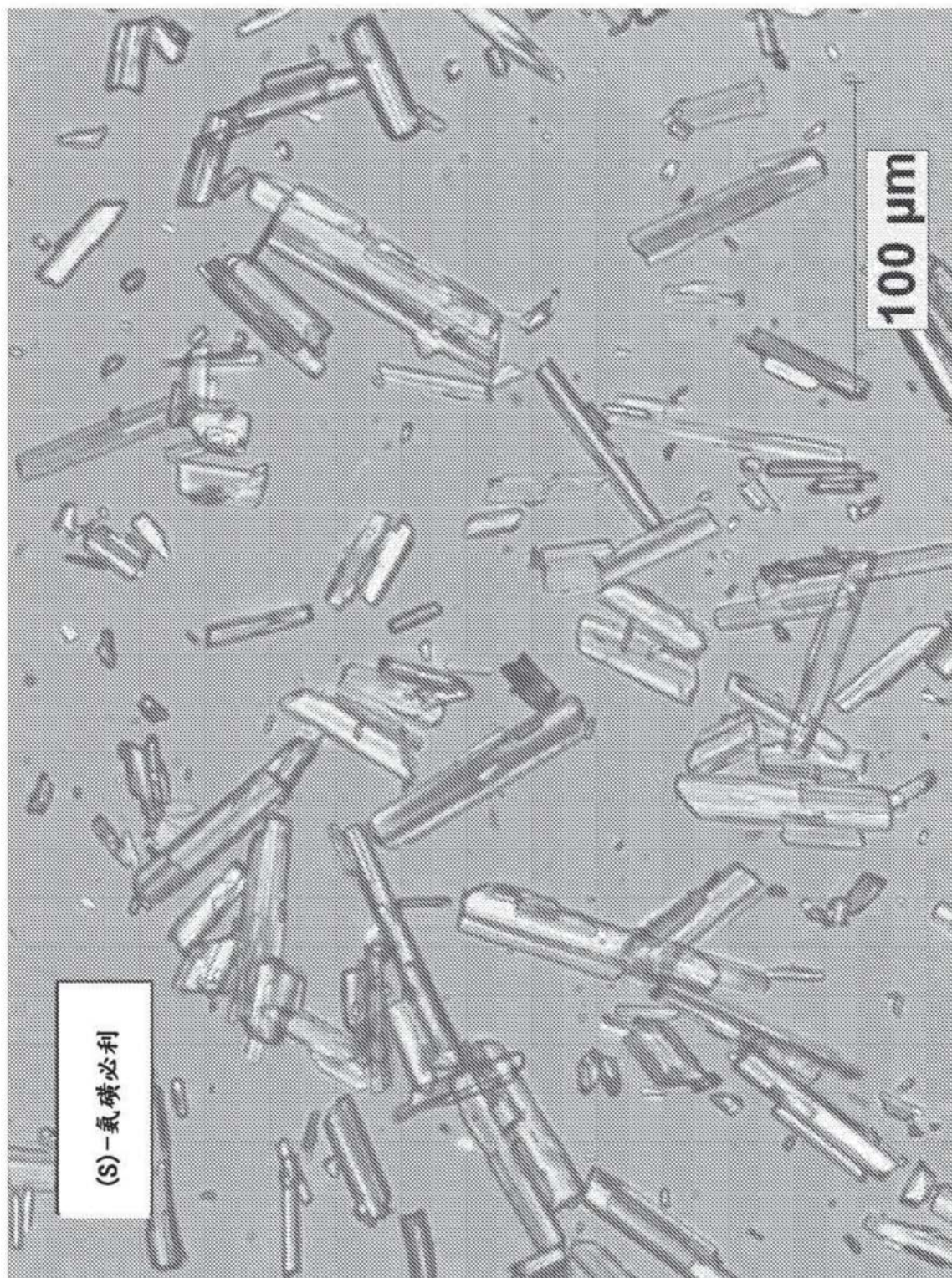


图3C

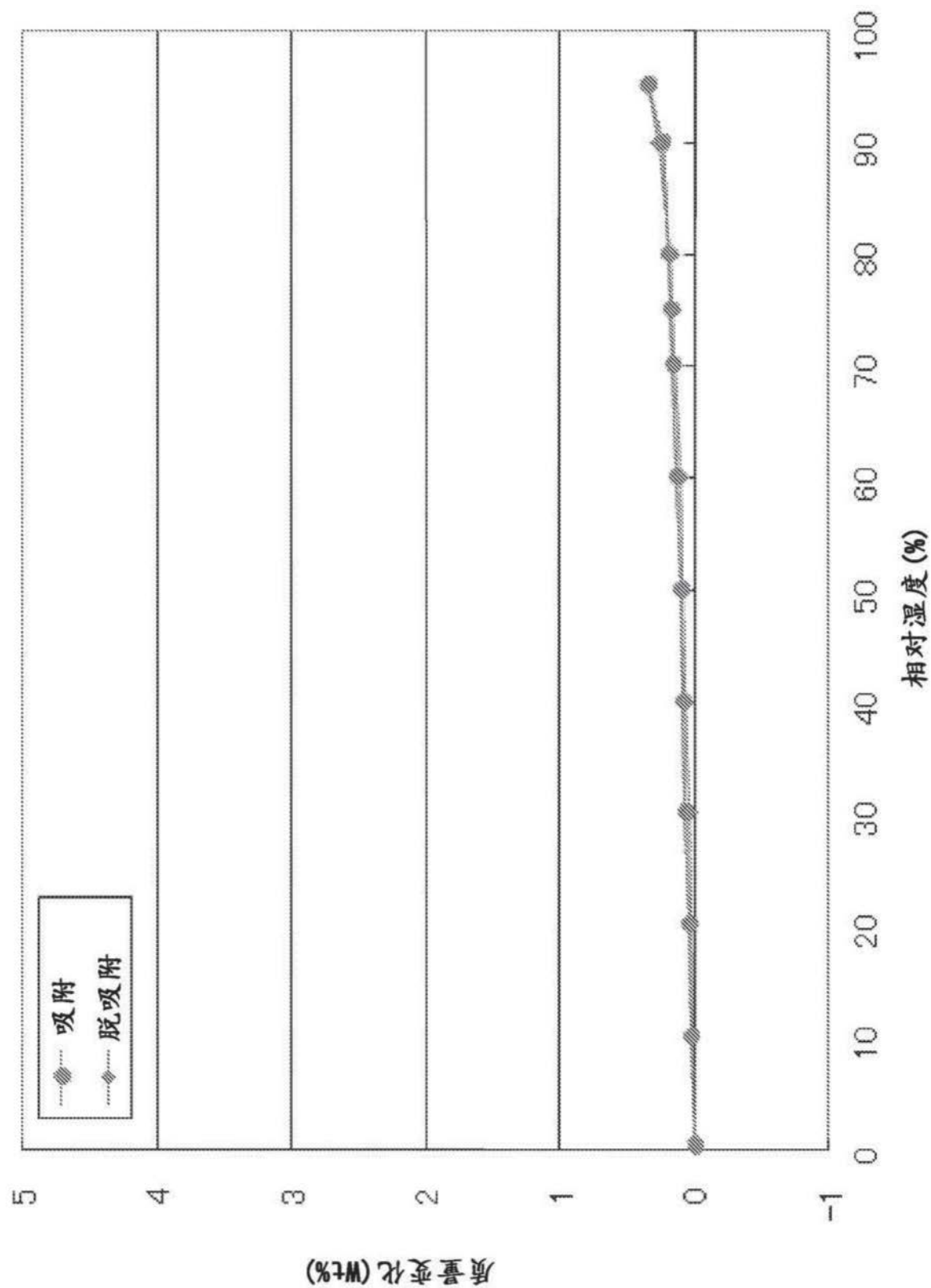


图3D

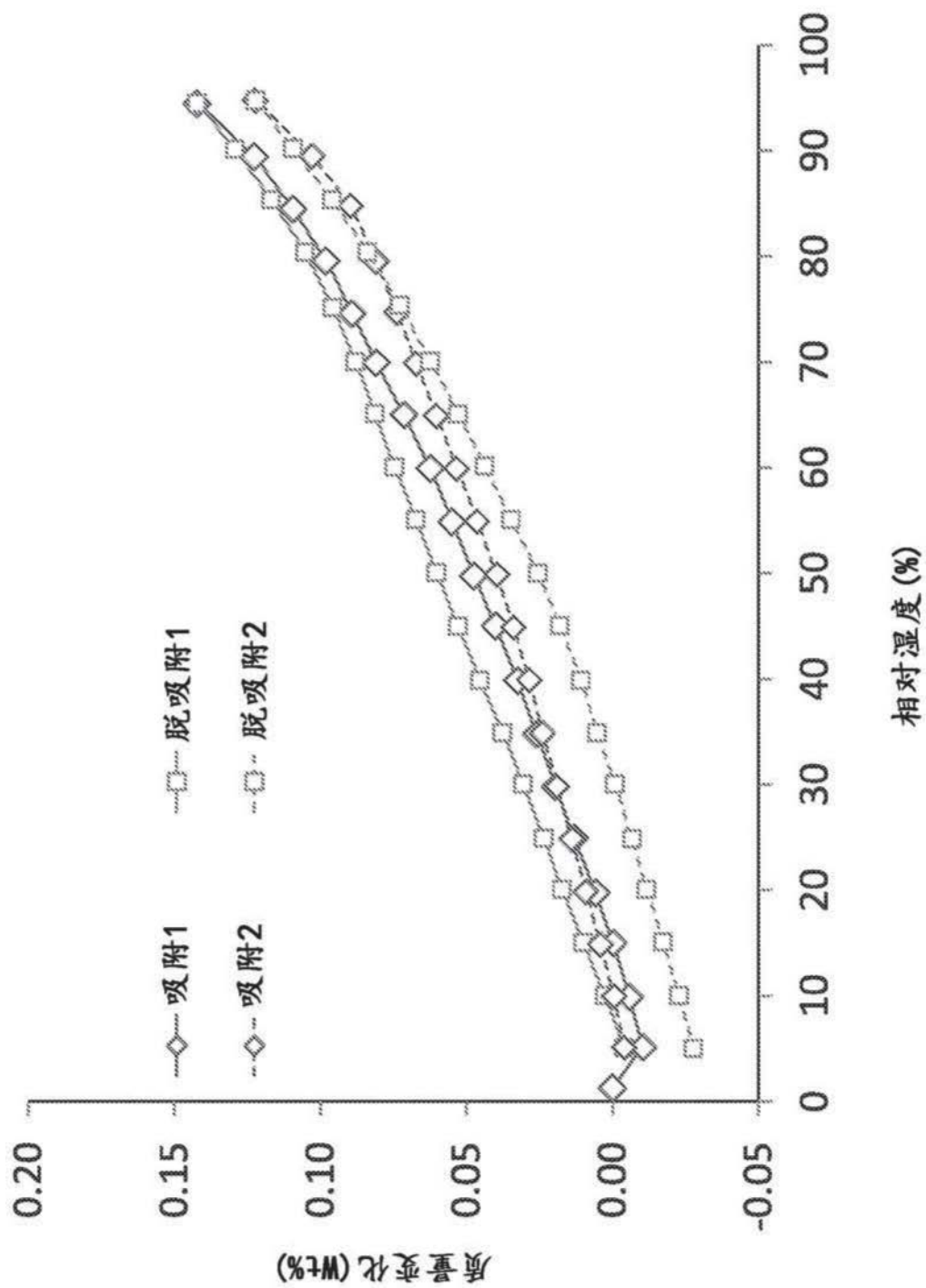


图3E

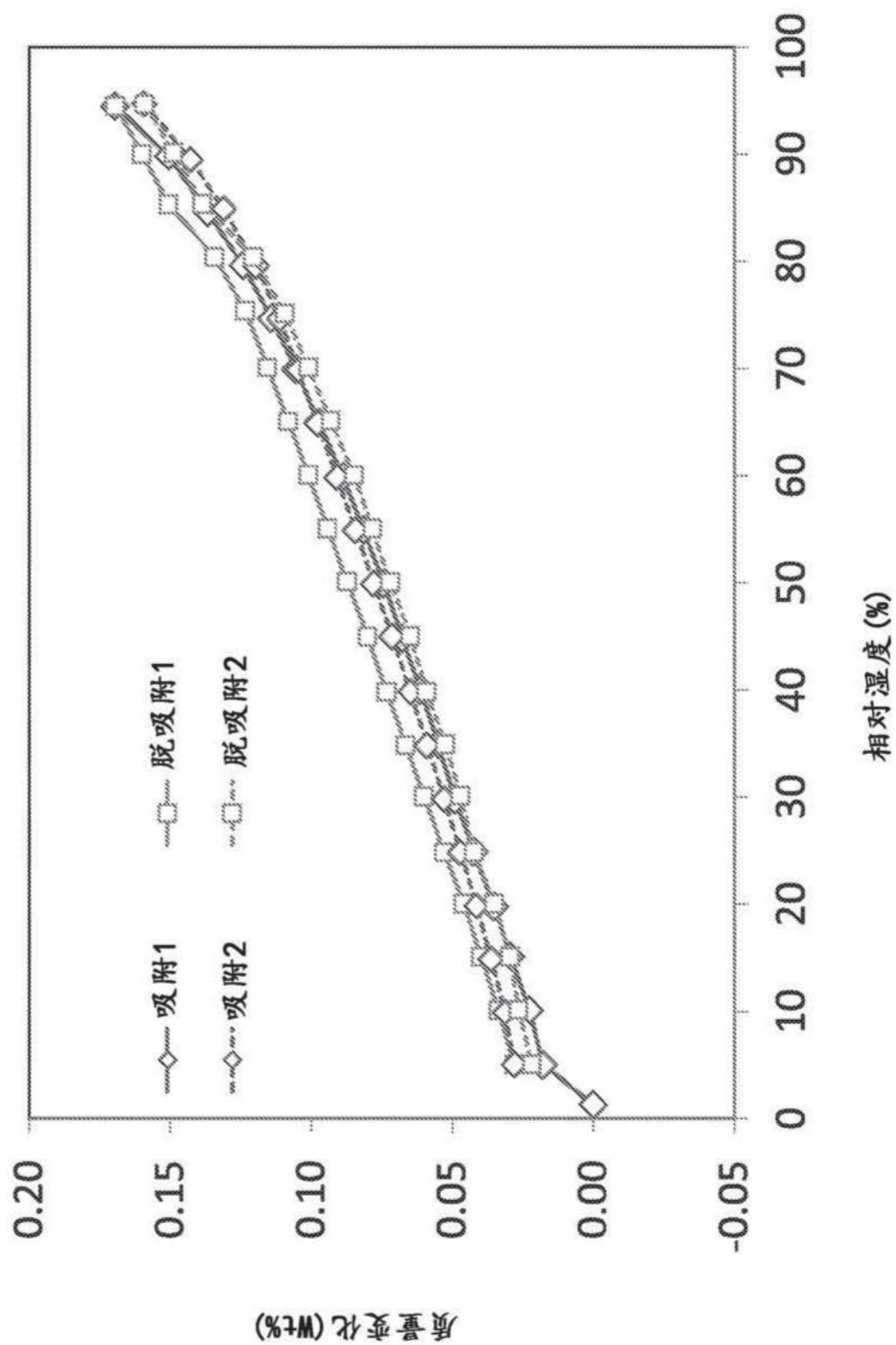


图3F

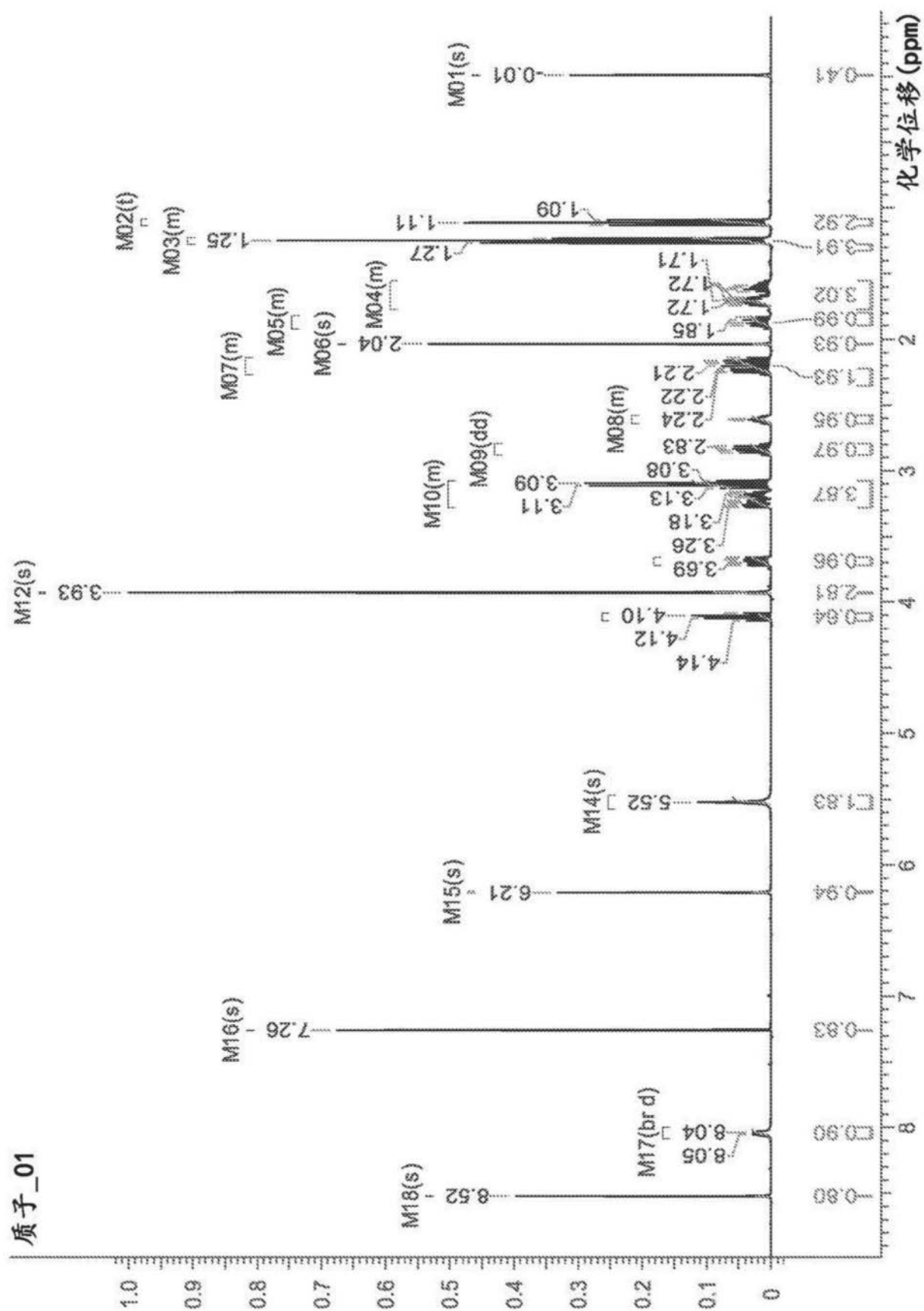


图4A

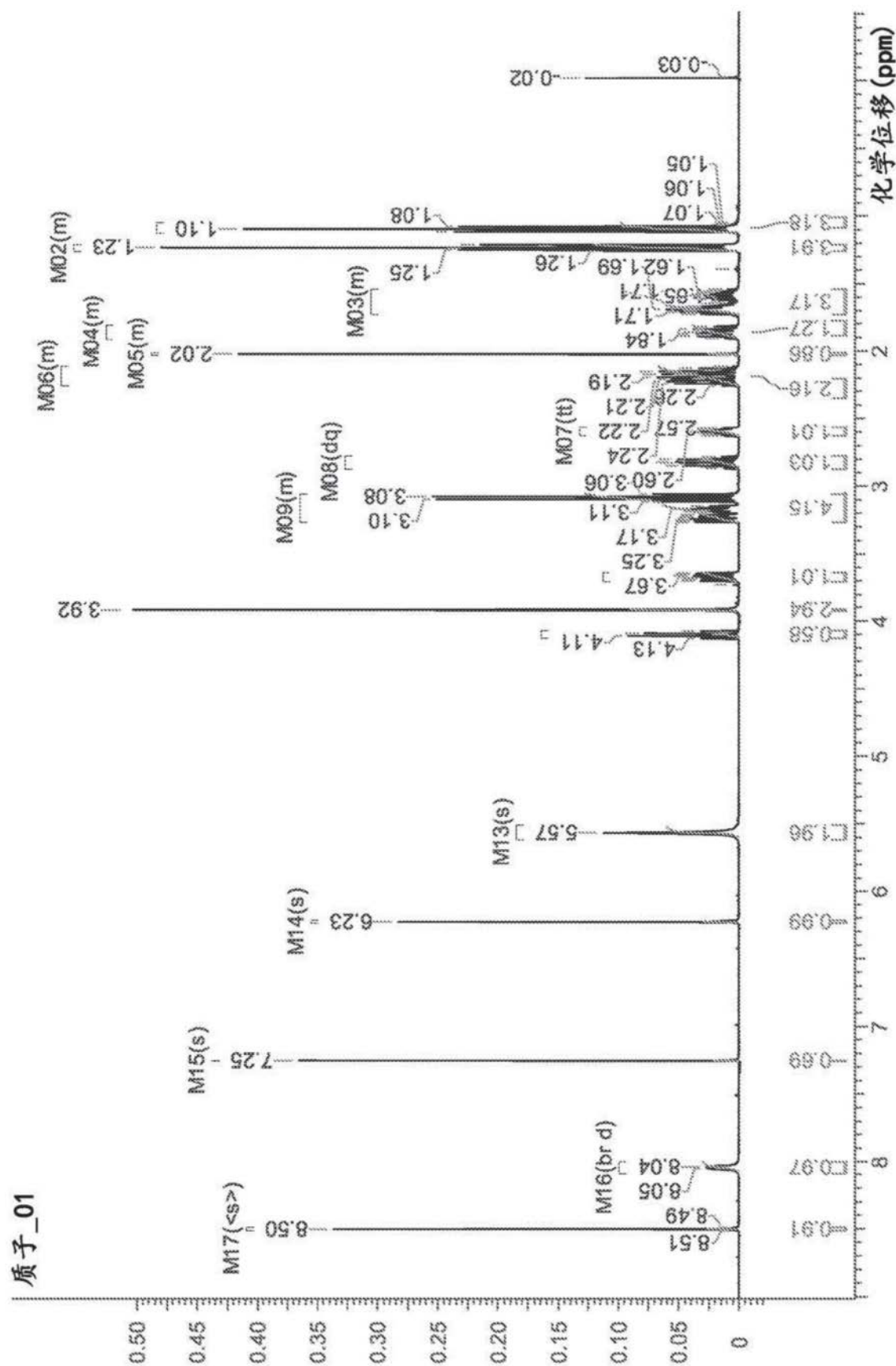


图4B

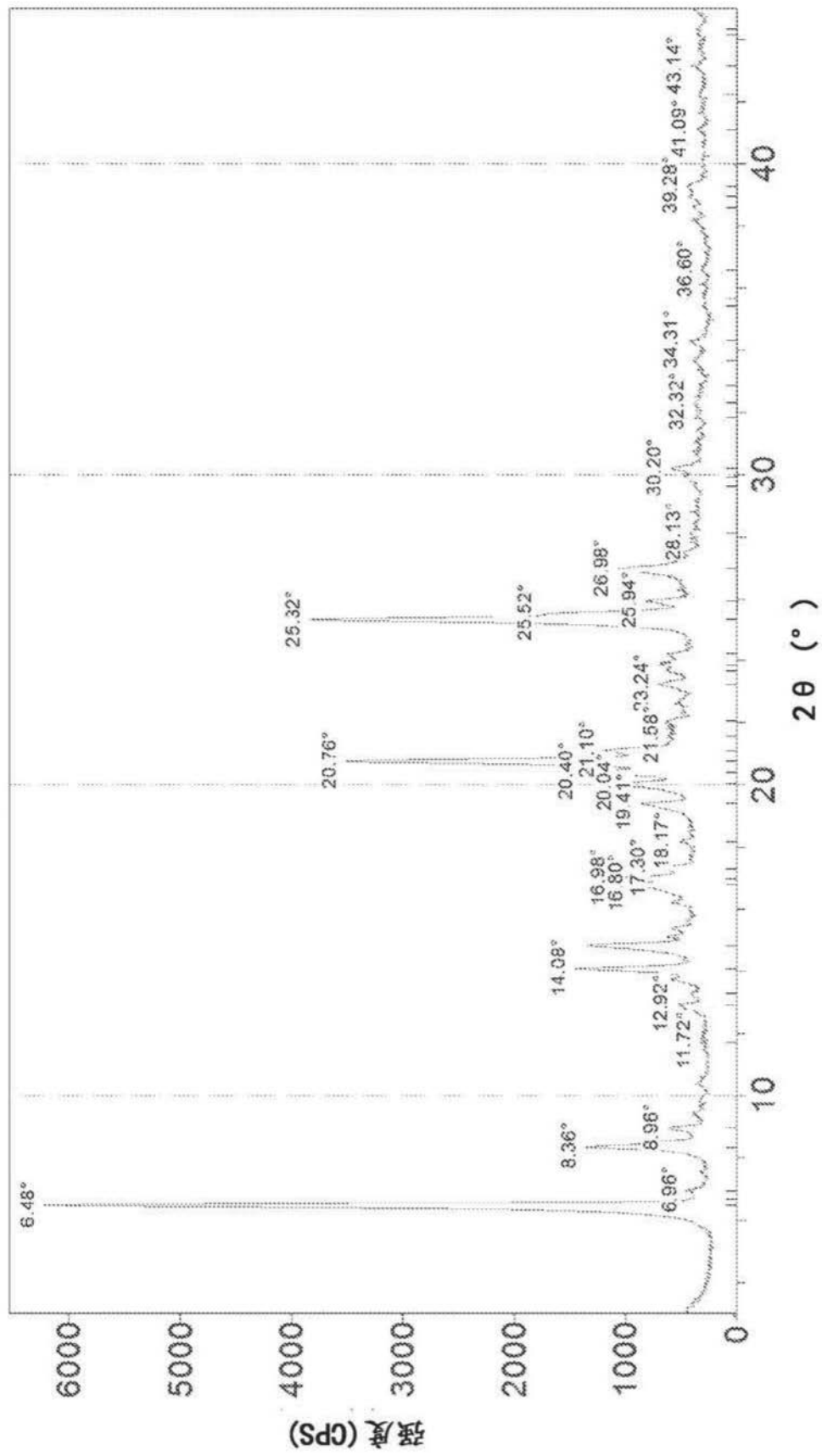


图5

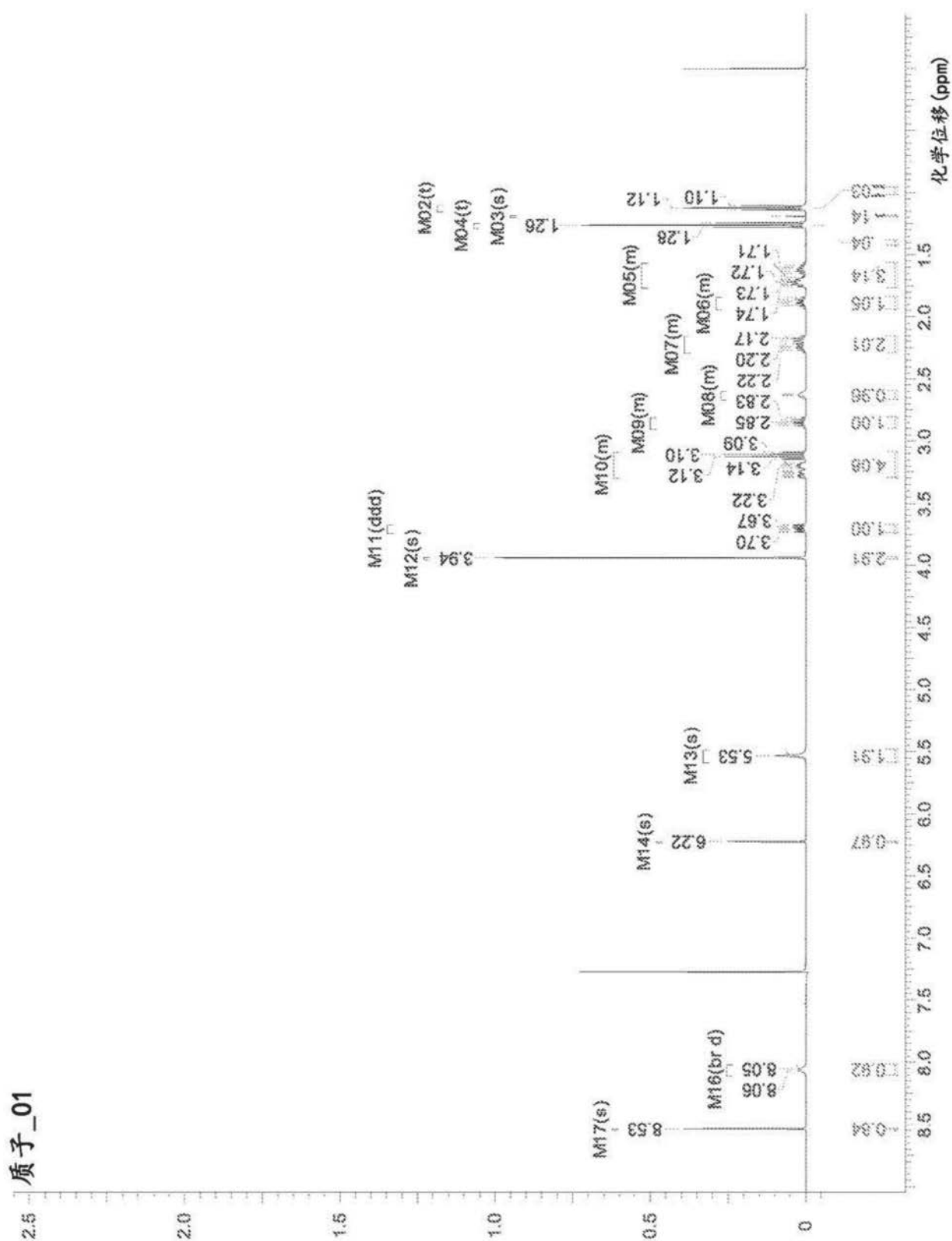


图6

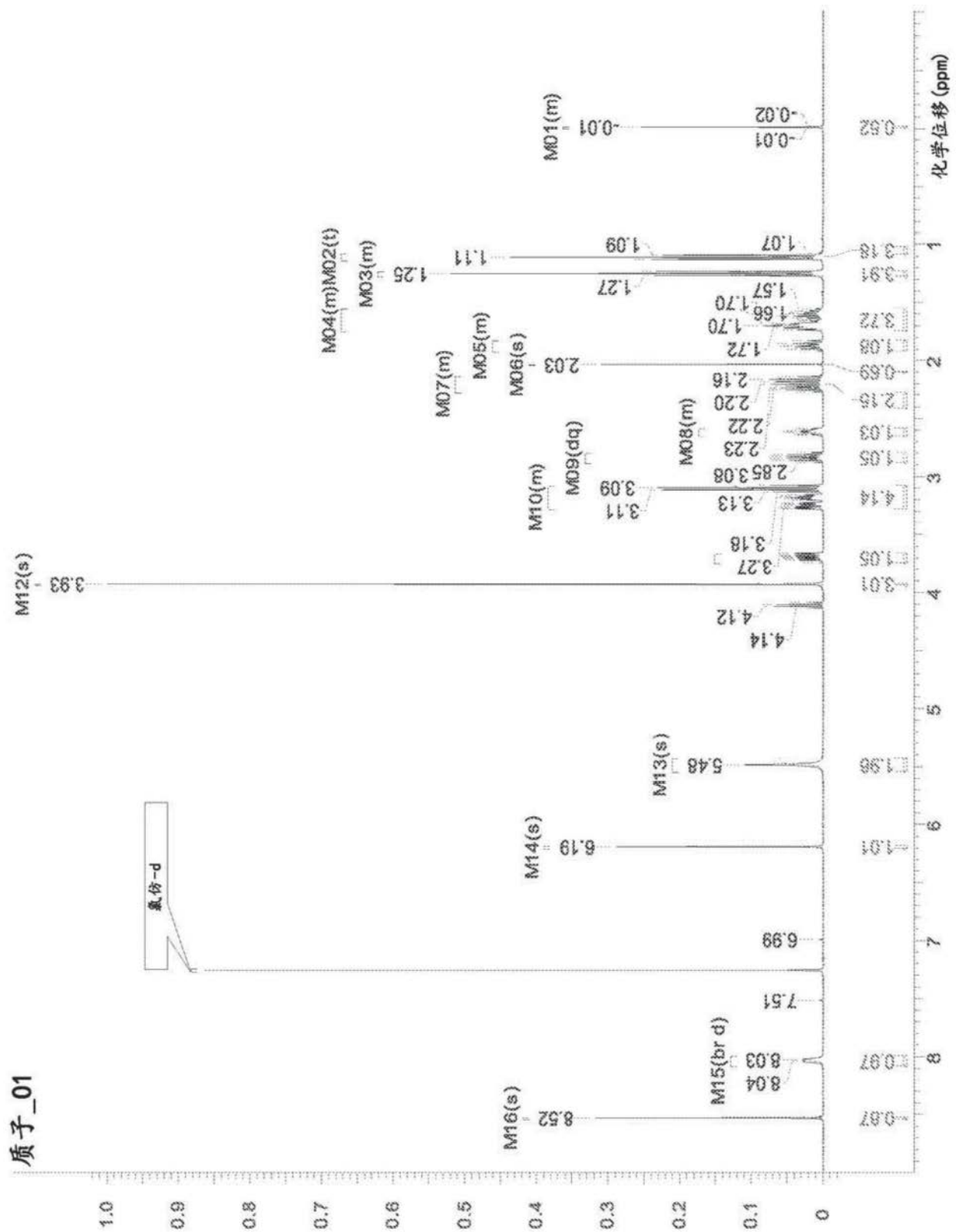


图7

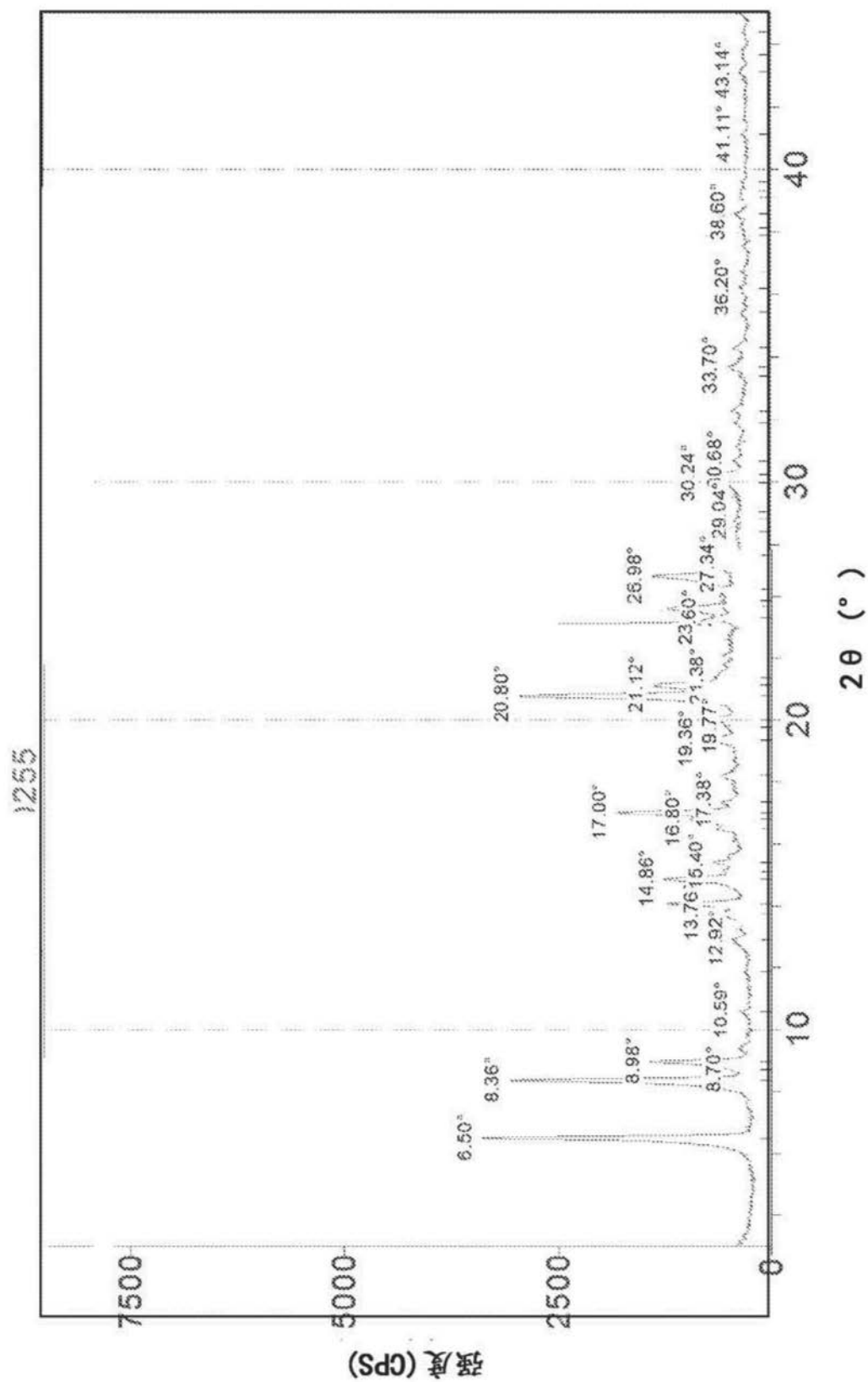


图8

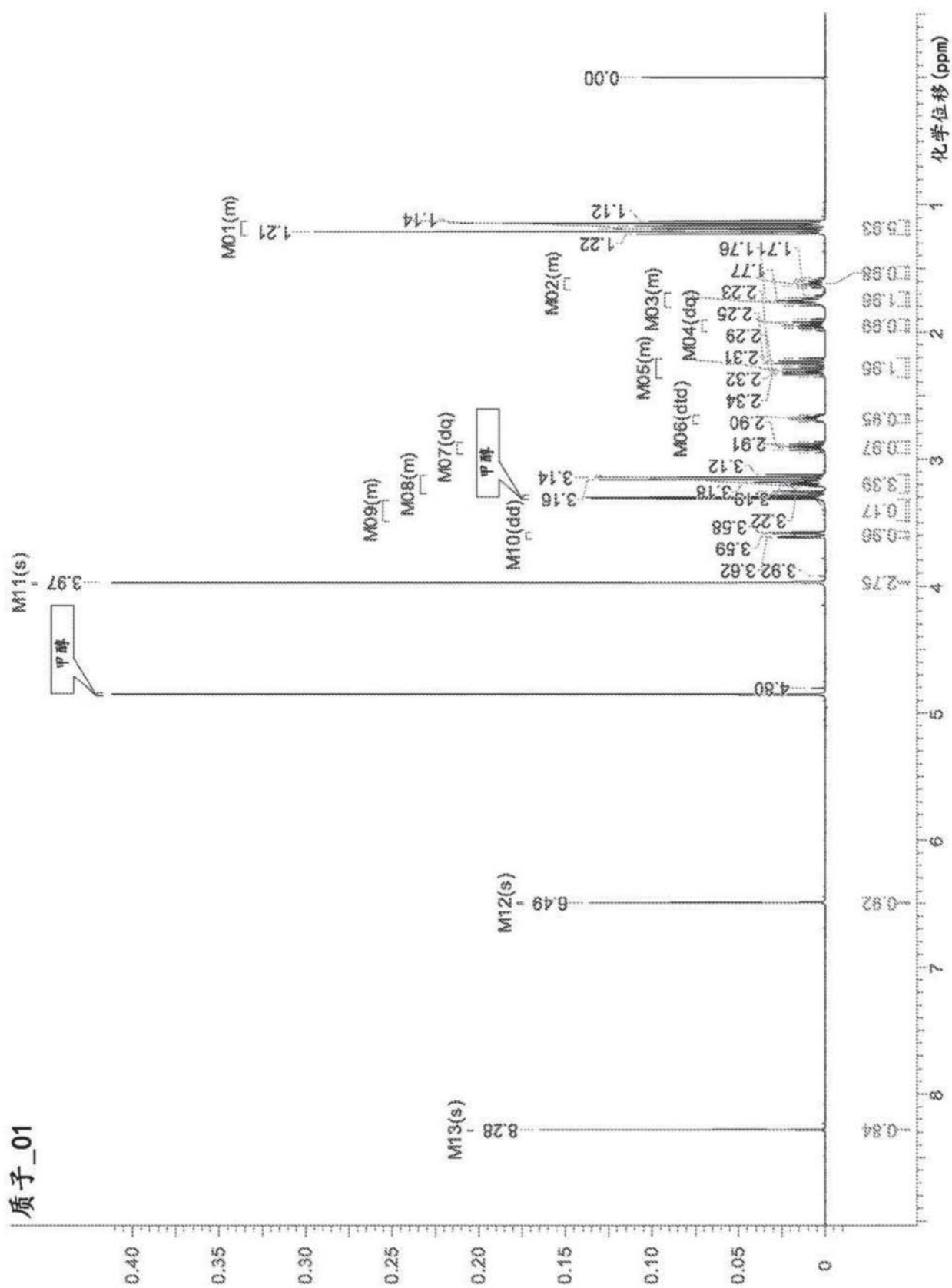


图9

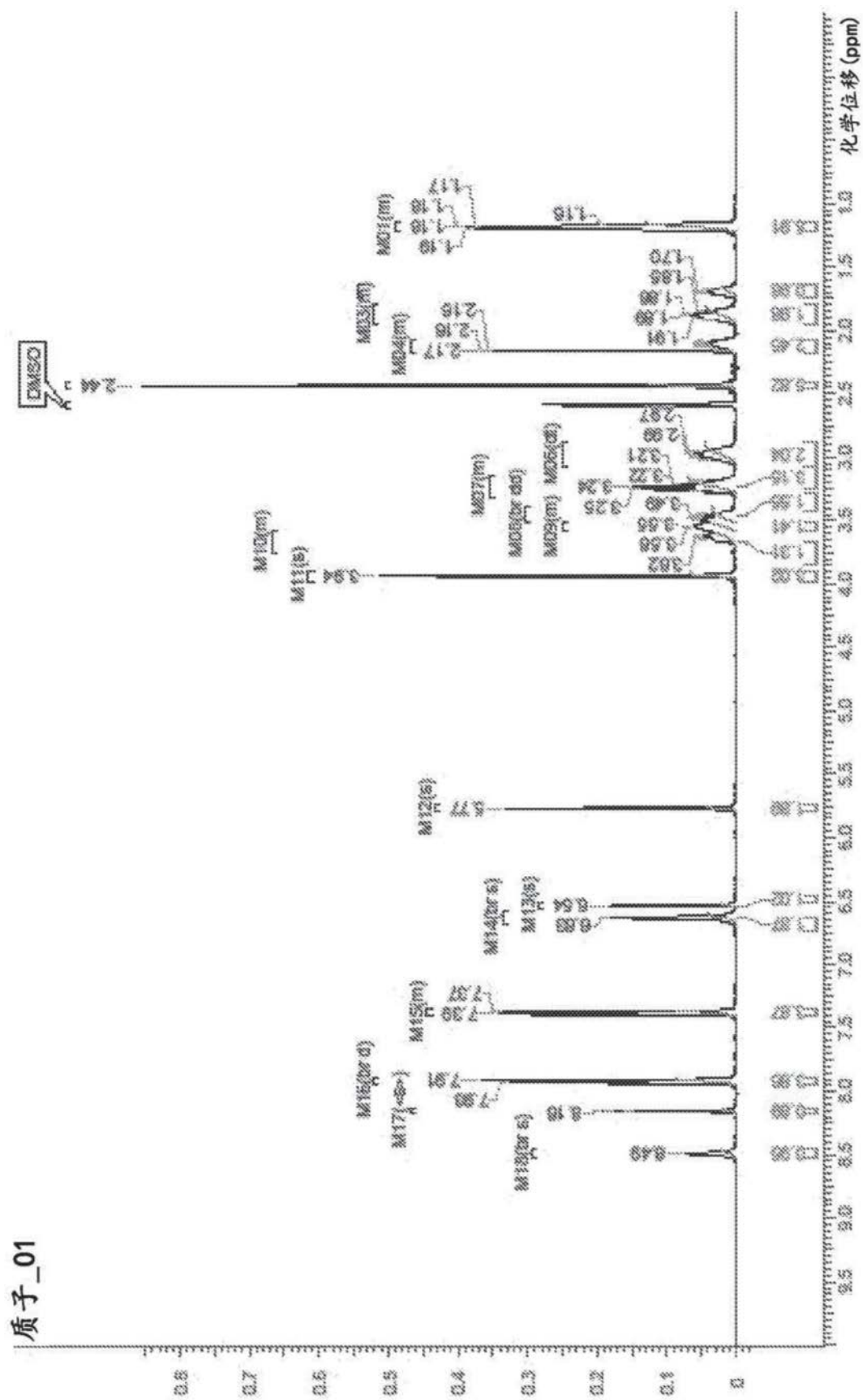


图10

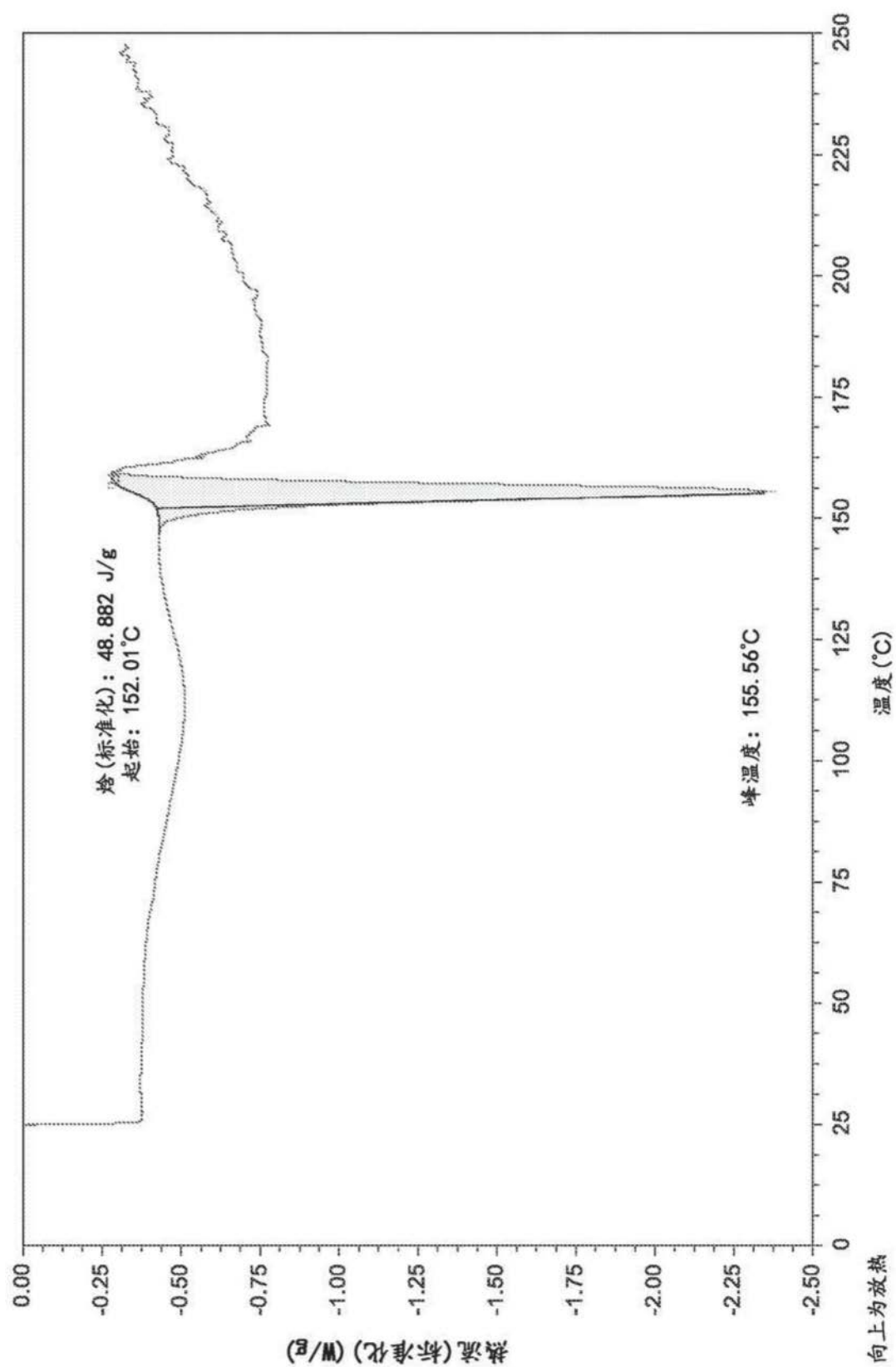


图11A

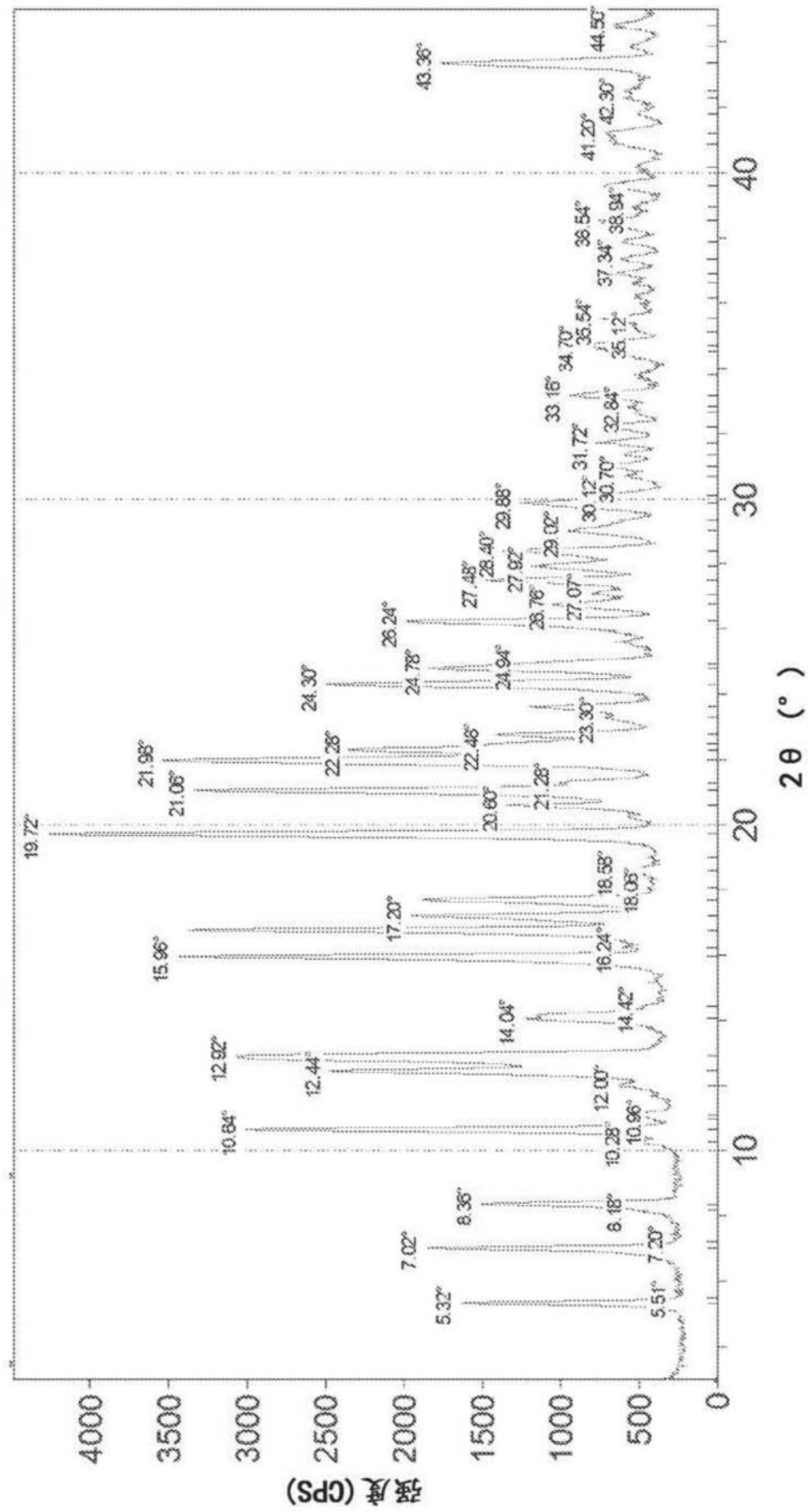


图11B

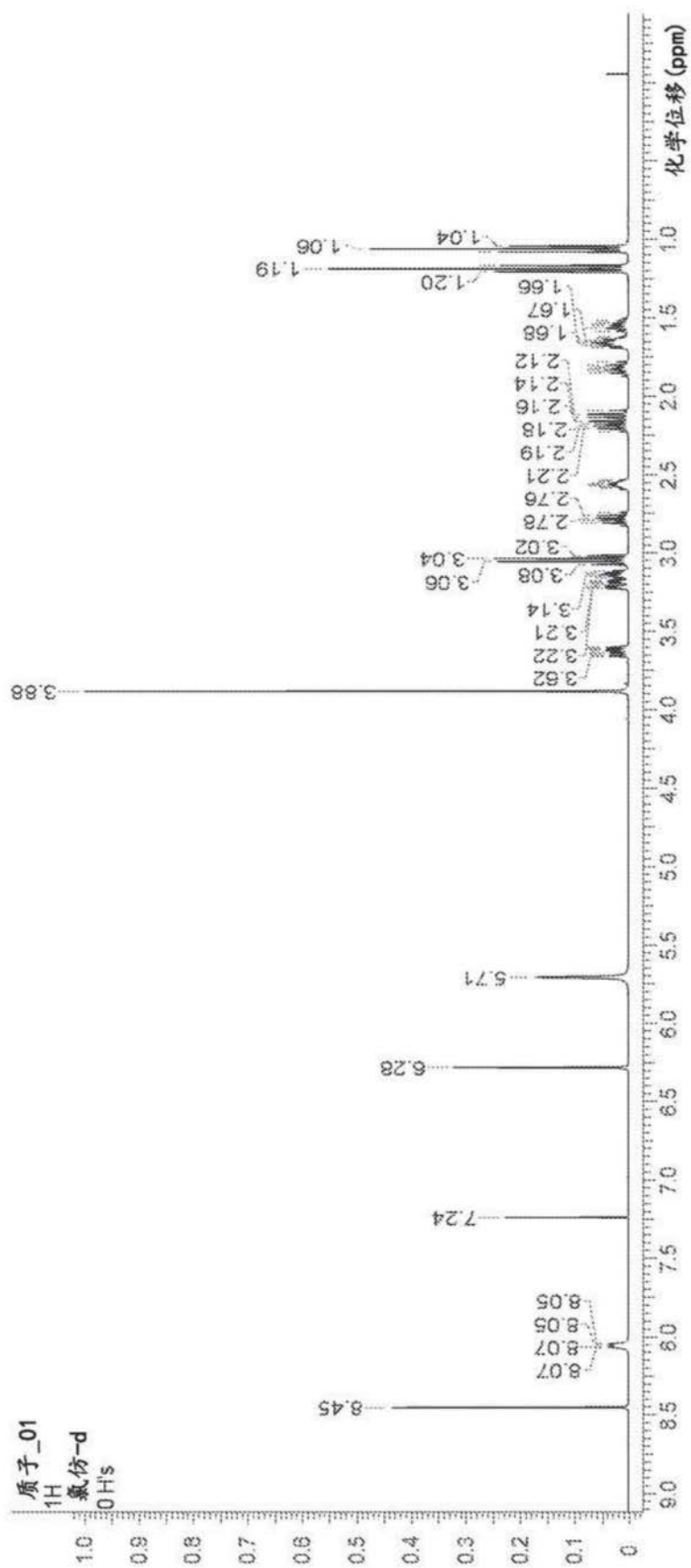


图12A

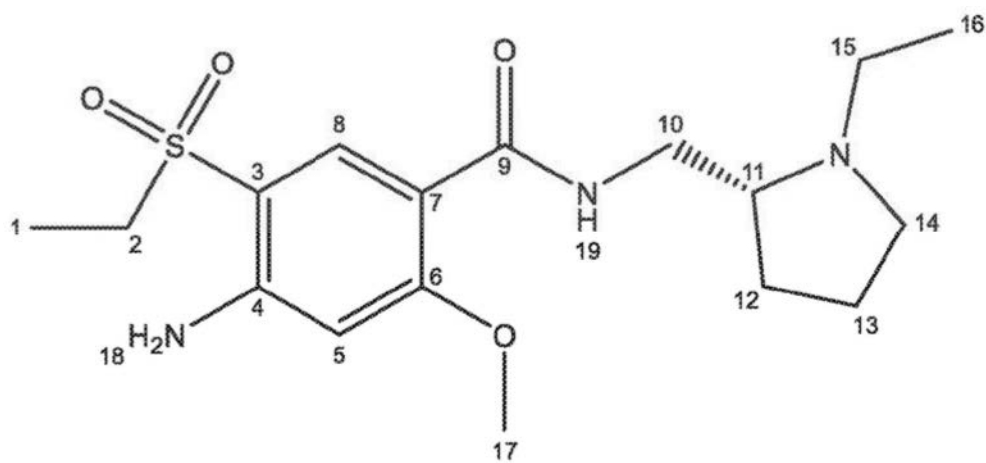


图12B

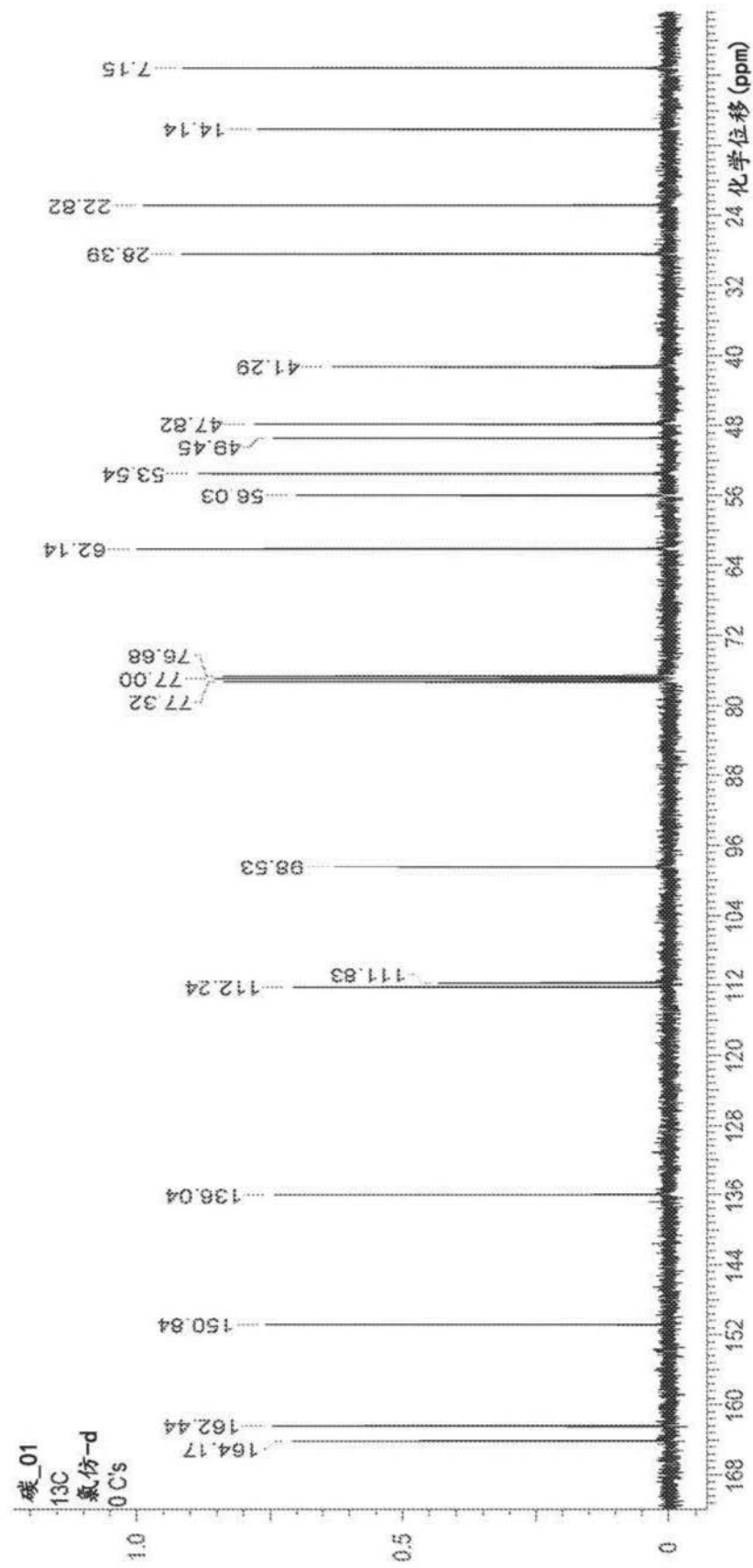


图13A

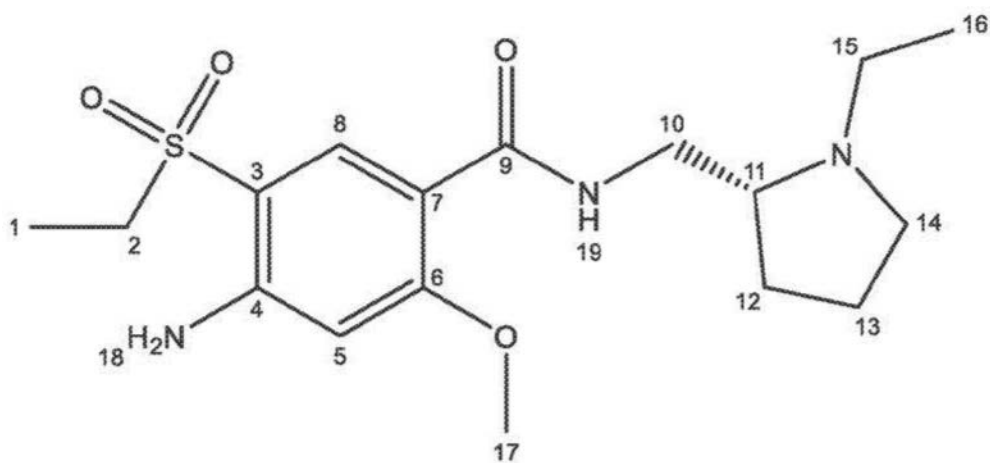


图13B

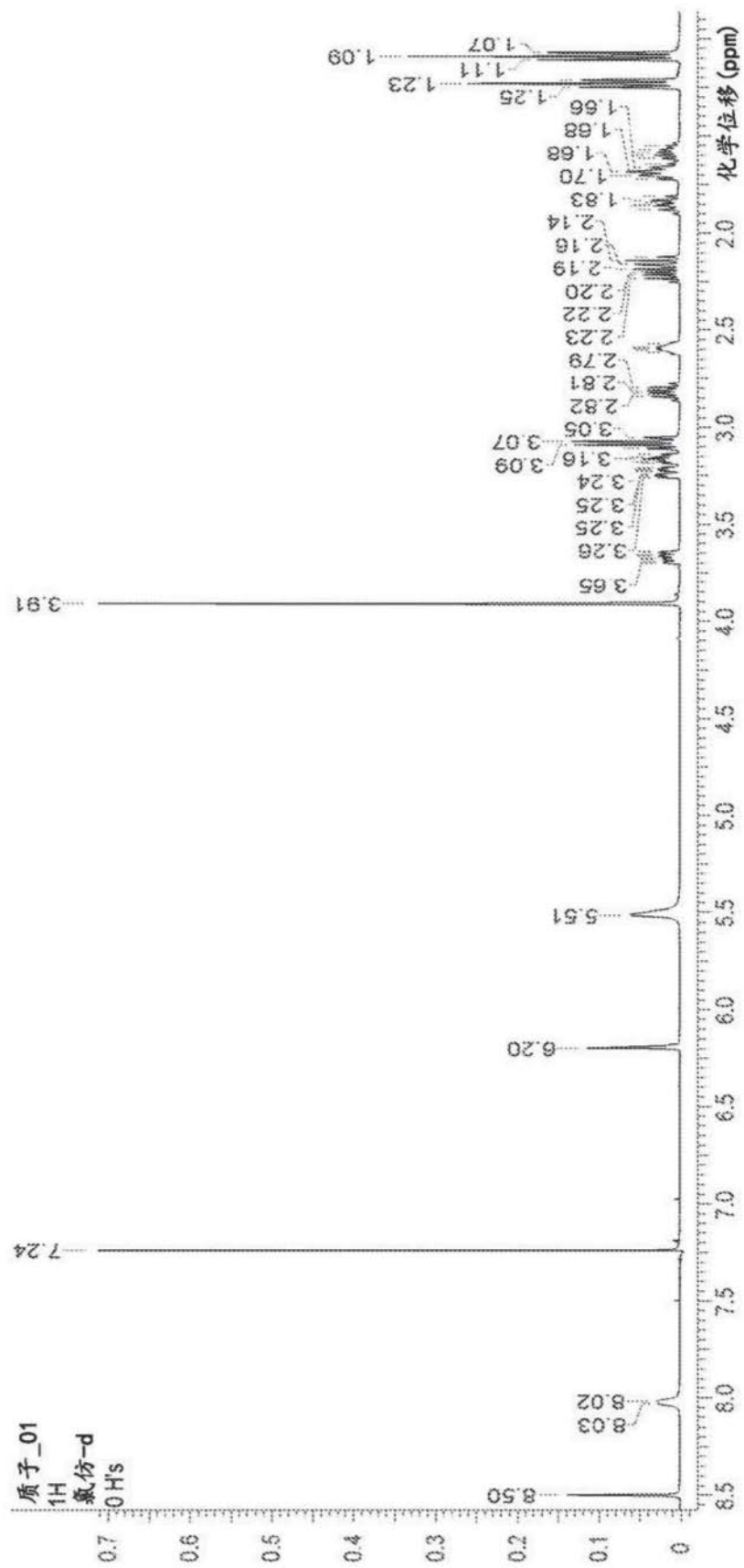


图14A

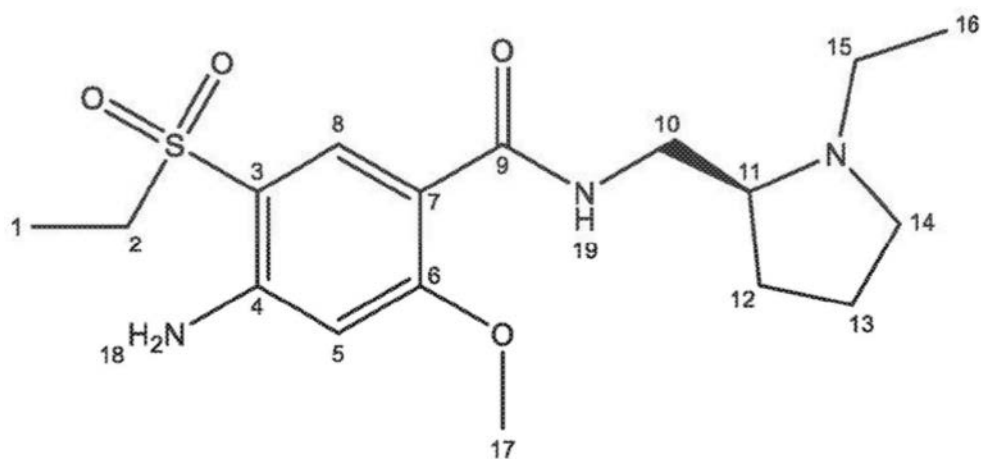


图14B

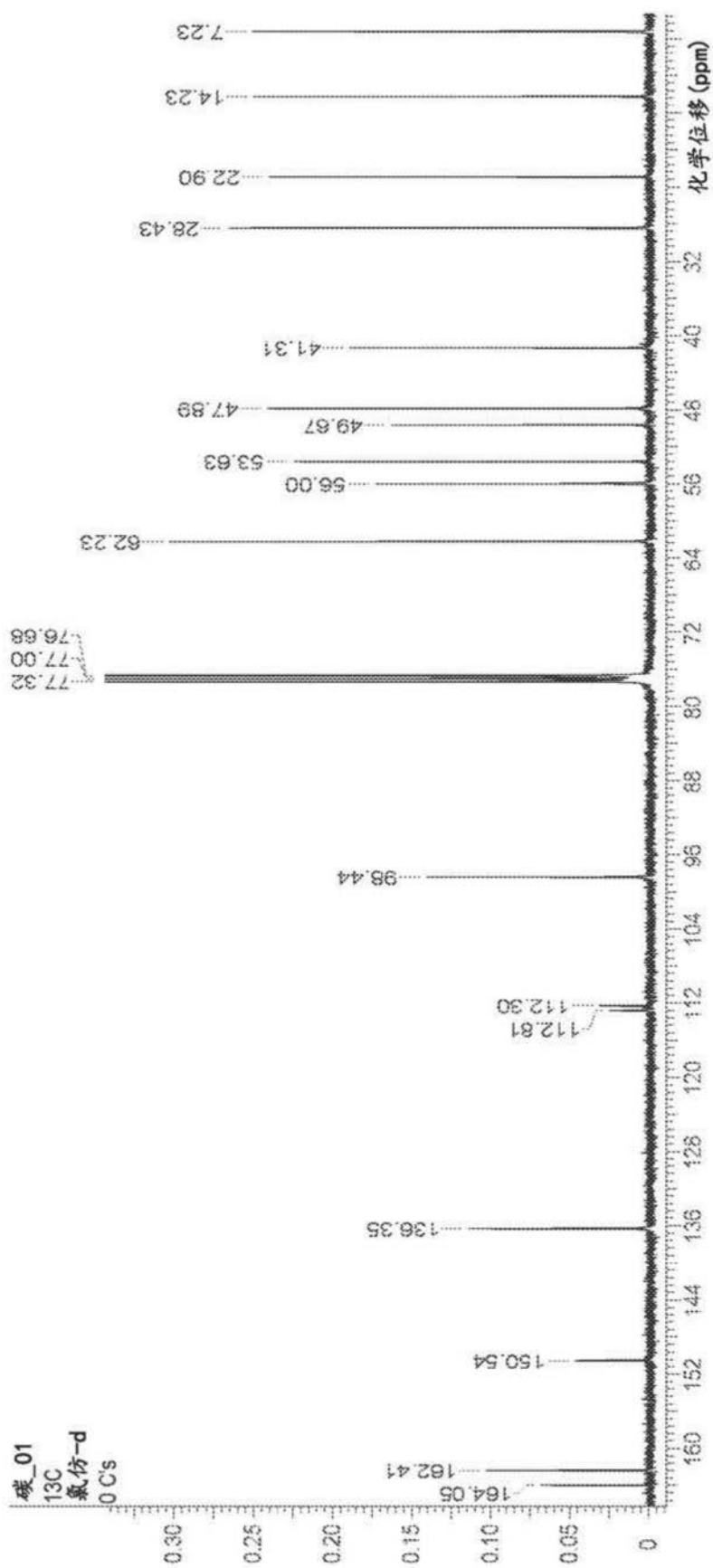


图15A

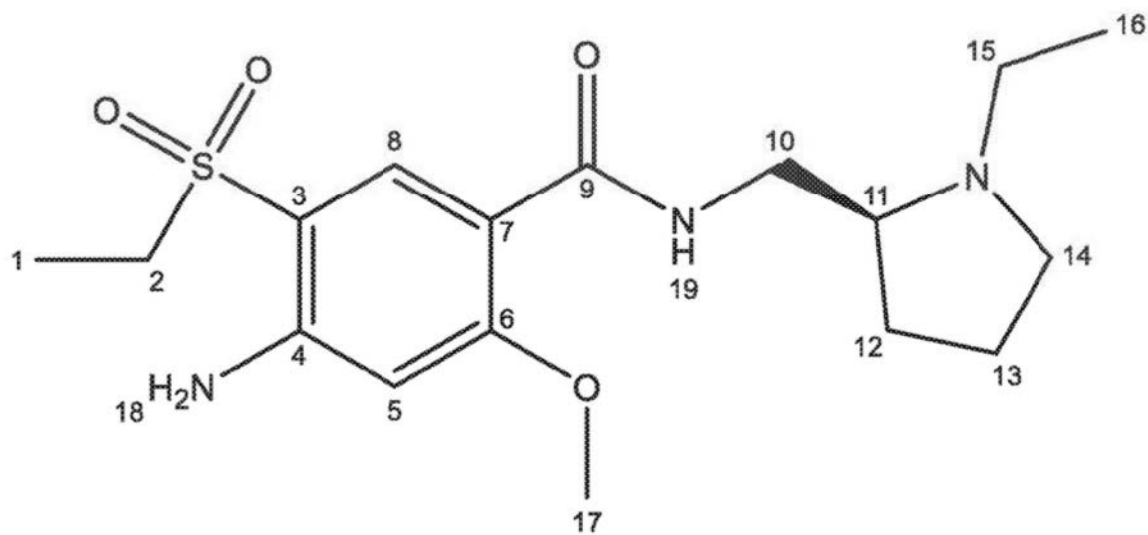


图15B

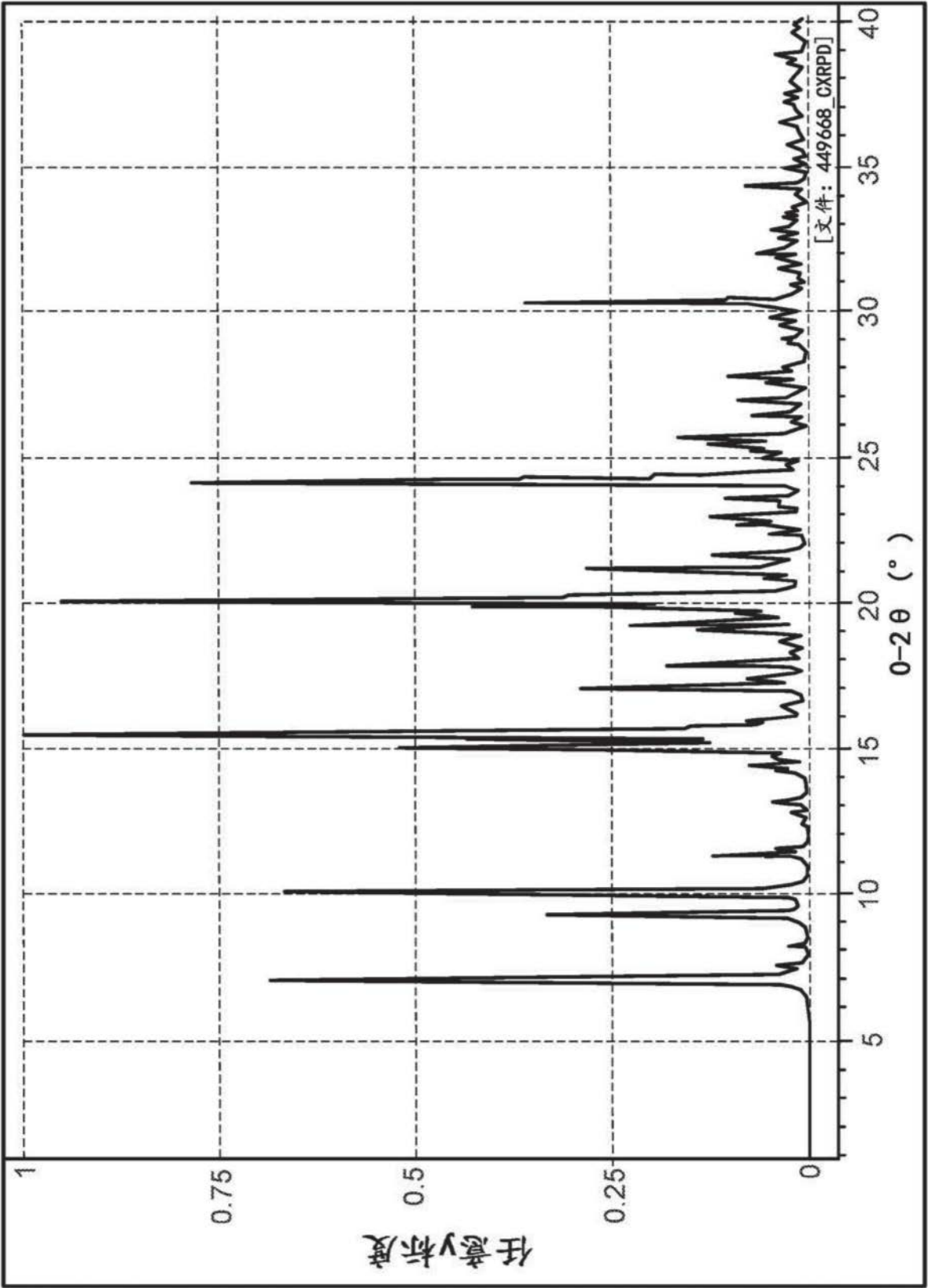


图16

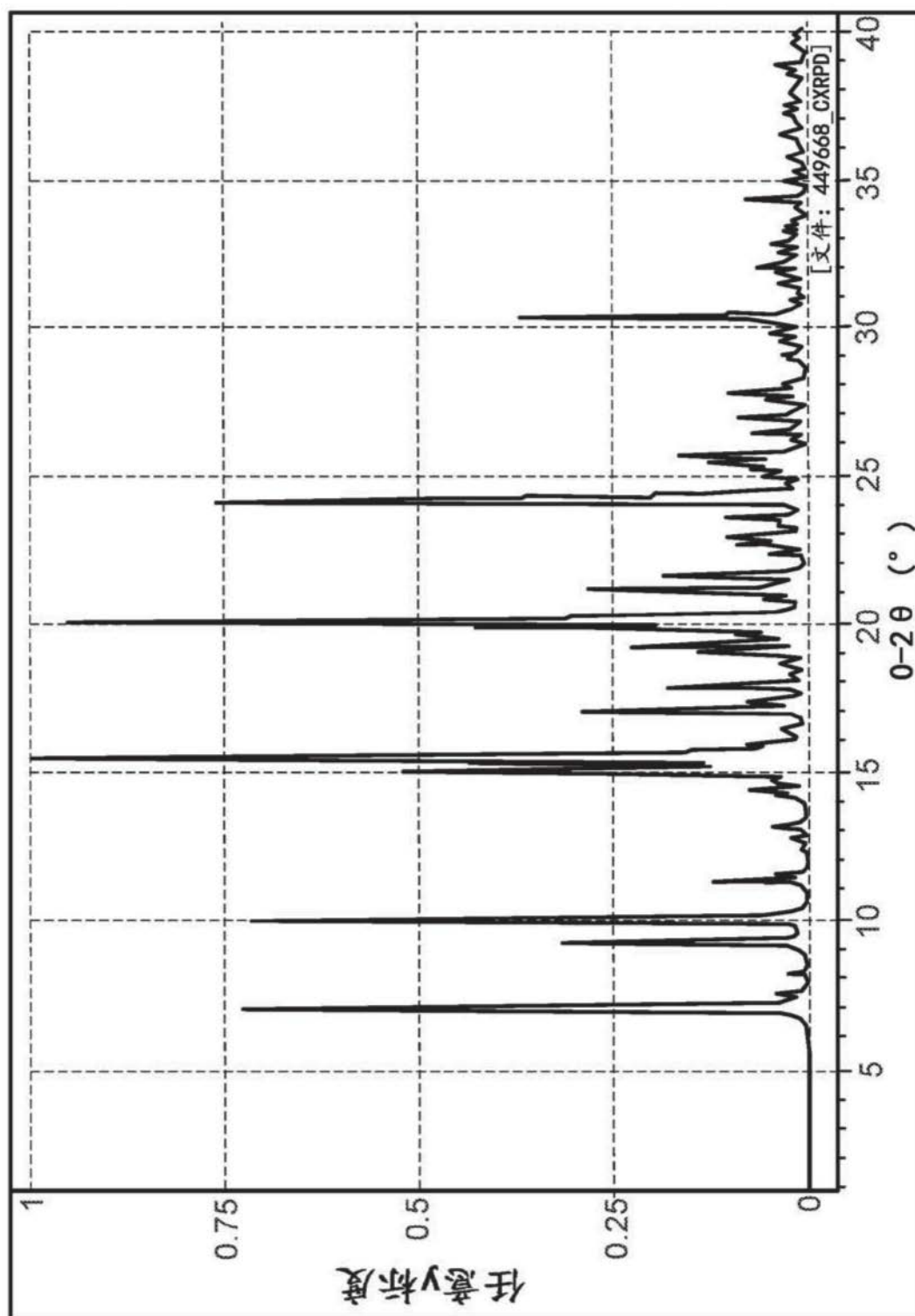


图17

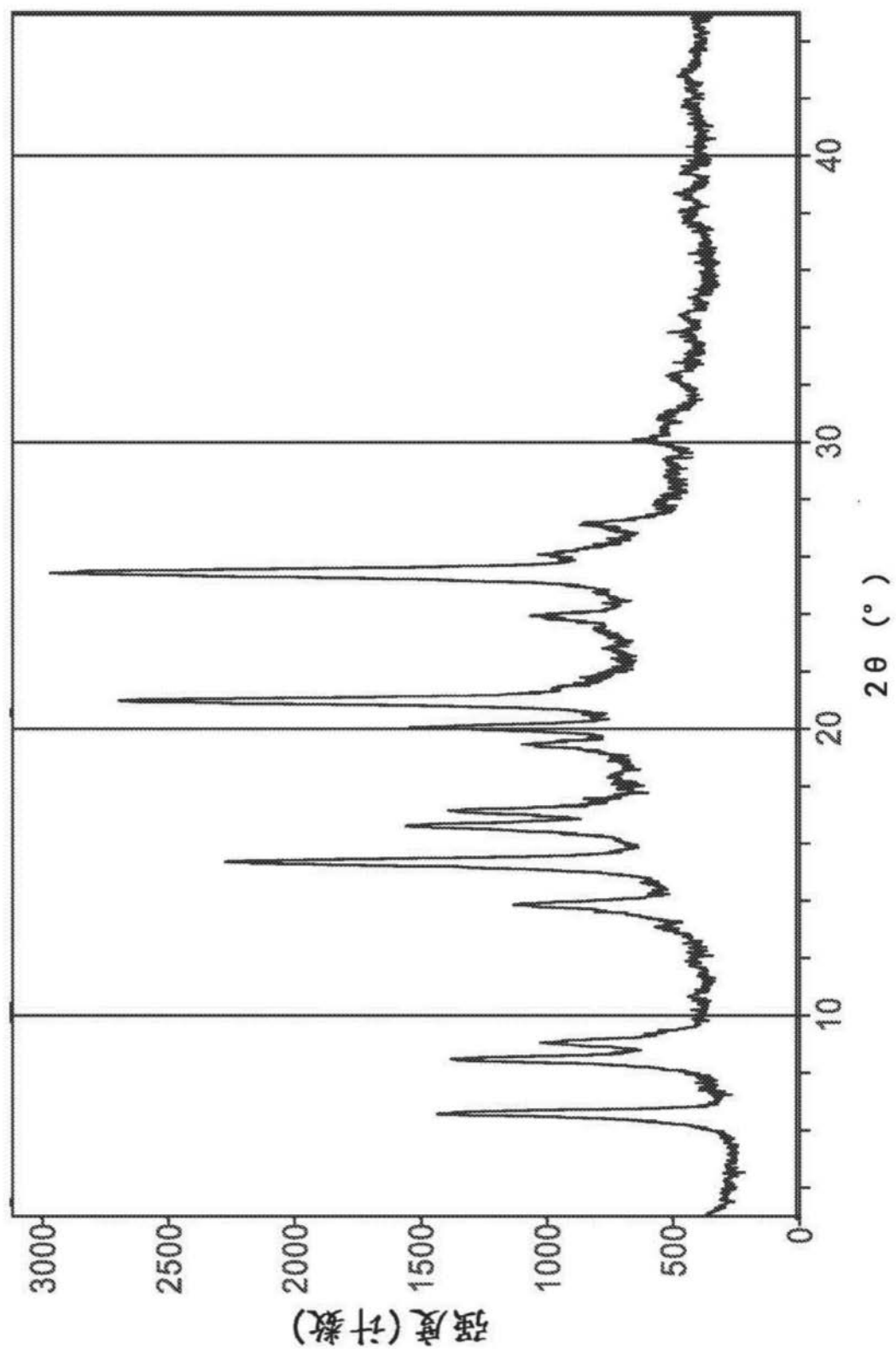


图18

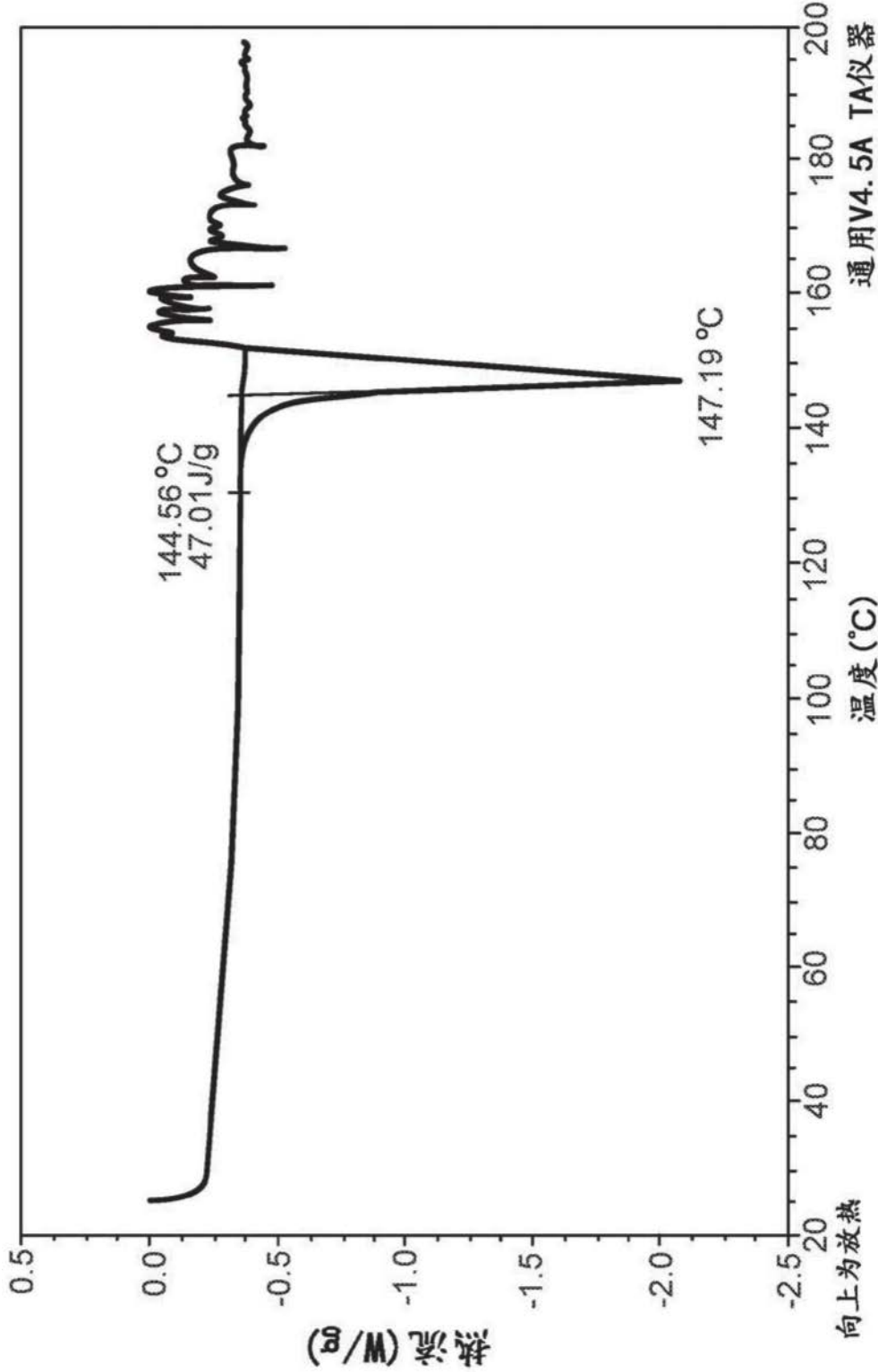


图19

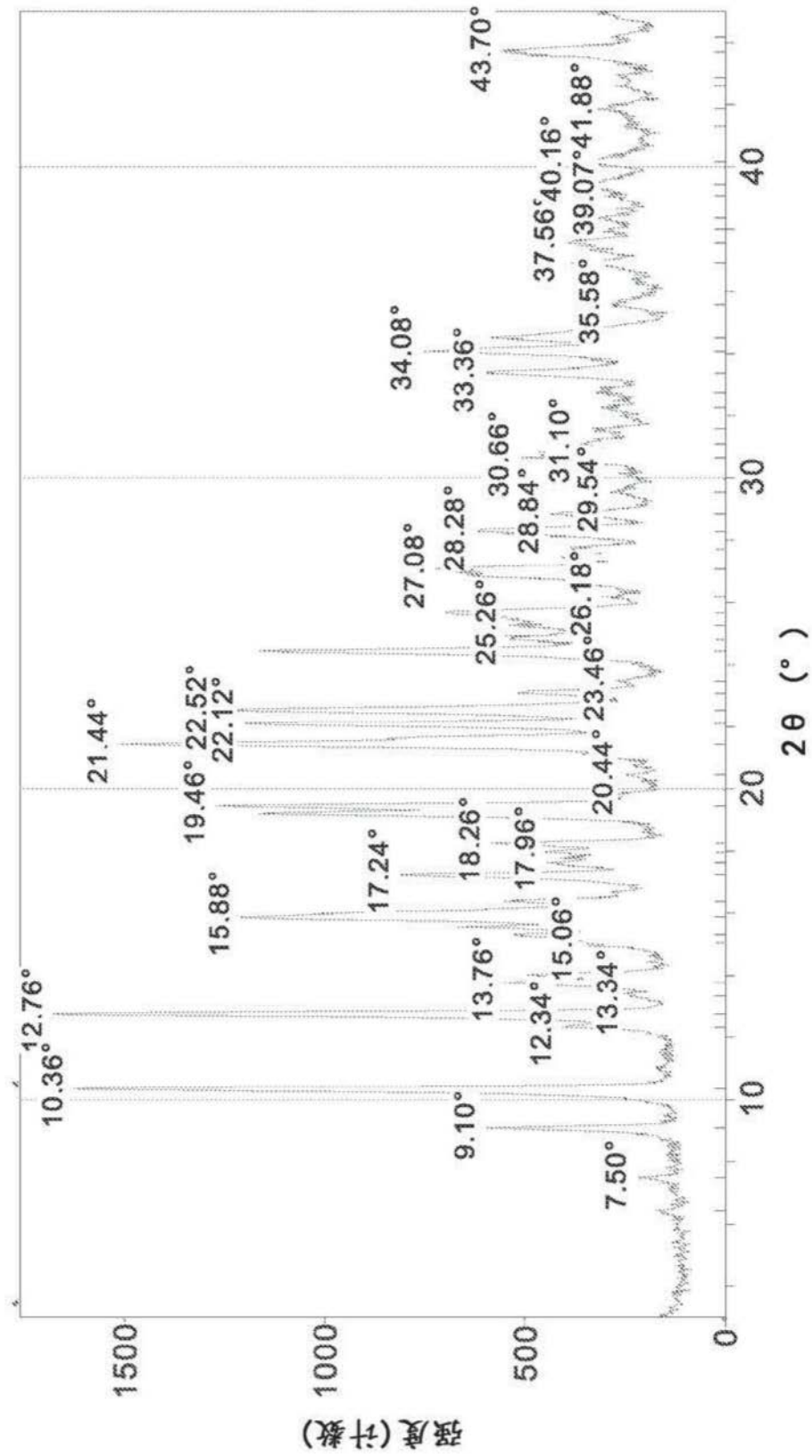


图20

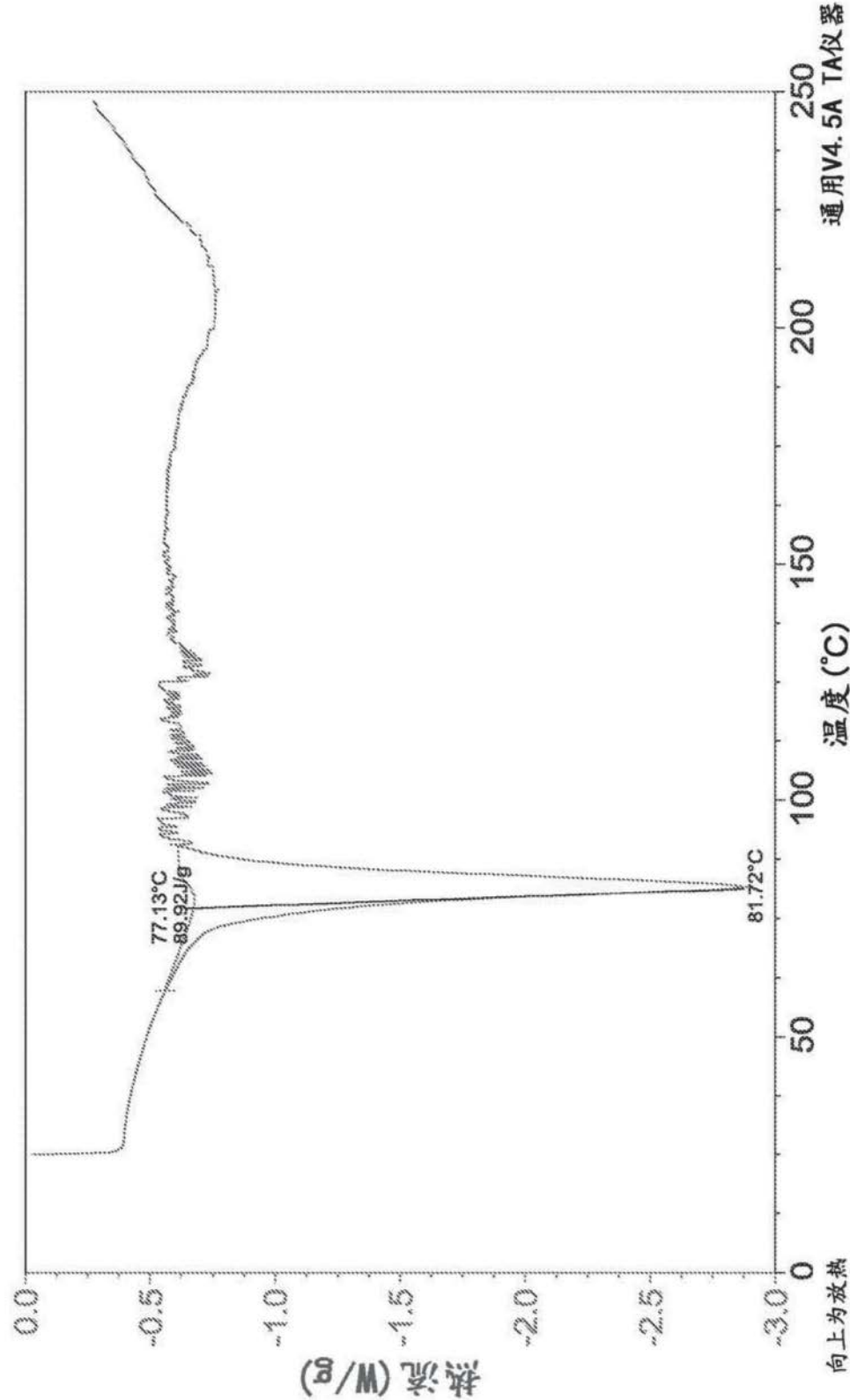


图21

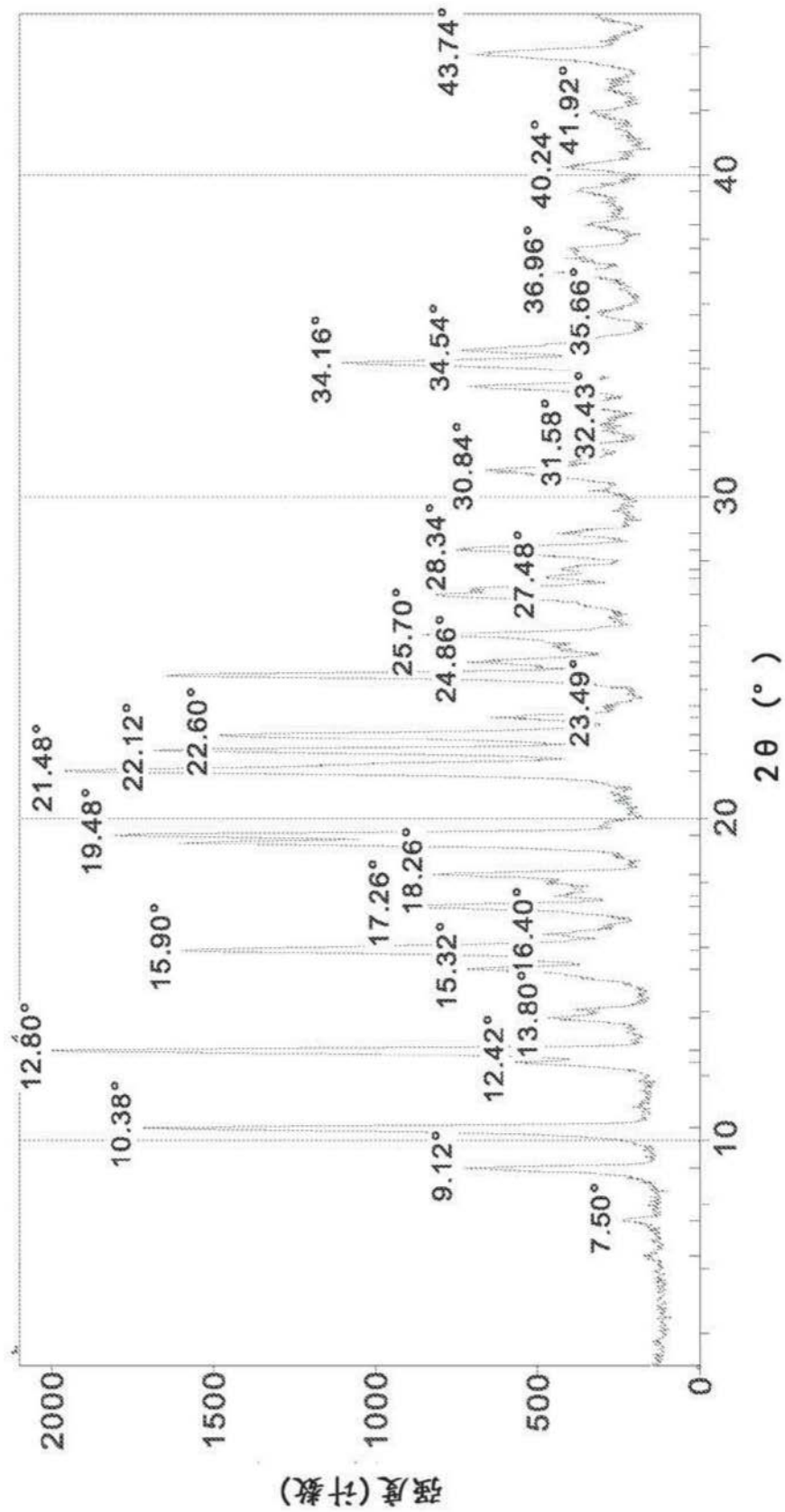


图22

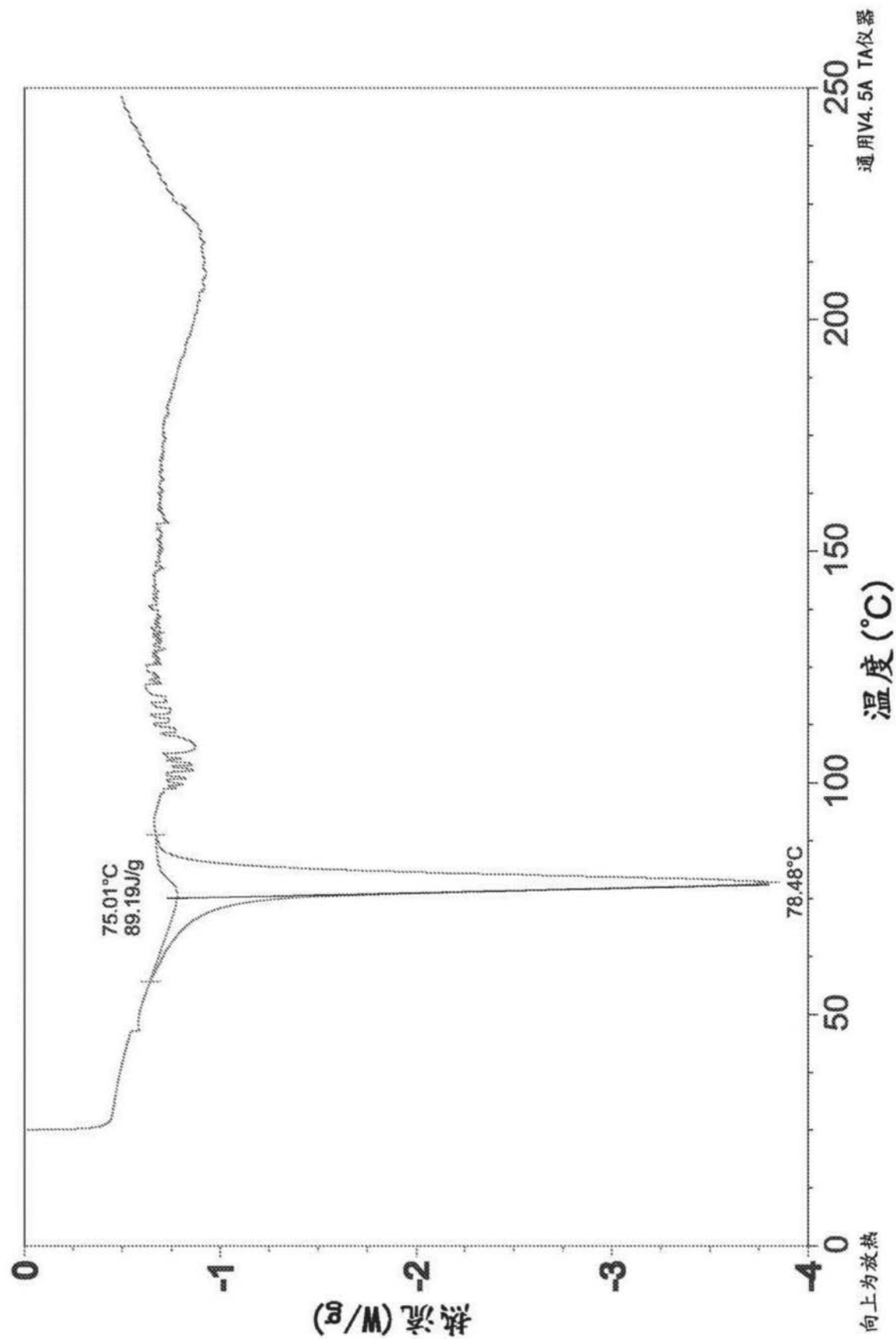


图23