(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118488942 A
(43)申请公布日 2024.08.13

(21)申请号 202280085685.7
(22)申请日 2022.12.23
(30)优先权数据
63/266,021 2021.12.27 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/087828 2022.12.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/126376 EN 2023.07.06
(71)申请人 瑞蔻达蒂化学和制药工业股份有限公司
地址 意大利
(72)发明人 安东内拉·米廖里尼
弗朗切斯科·亚夫特米汗
弗兰卡·塞尼亚利尼
安杰拉·托齐
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张珊珊 陈九洲
(51)Int.Cl.
C07C 319/02(2006.01)
C07C 319/28(2006.01)
C07C 323/25(2006.01)
C07D 277/04(2006.01)

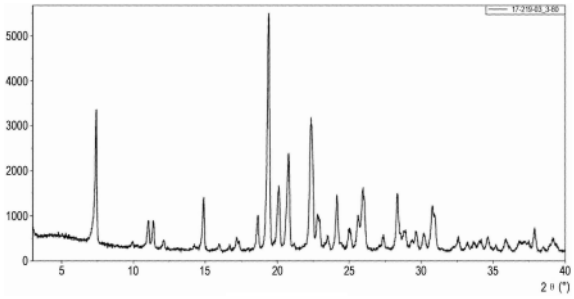
权利要求书6页 说明书42页 附图9页

(54)发明名称

用于制备半胱胺酒石酸氢盐的方法和由此获得的产物

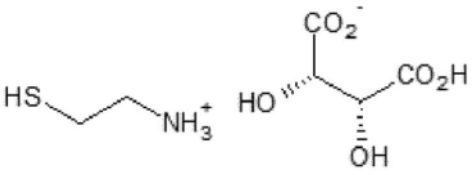
(57)摘要

本发明涉及用于制备半胱胺酒石酸氢盐(I)及其关键中间体噻唑烷(II)的新的、增强的方法。此外,本发明涉及用于制备结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(多晶型物L2)和半胱胺酒石酸氢盐一水合物(多晶型物L1)的新的方法。如此获得的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(多晶型物L2)的特征在于特别细的颗粒尺寸和良好的外观。



CN 118488942 A

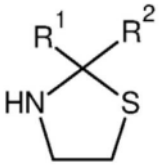
1.用于制备式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐的方法，



(I)

所述方法包括：

a)提供下式的噻唑烷



(II)

其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选经取代的杂芳基，

b)使噻唑烷(II)与L(+)-酒石酸在水性介质中反应，从而提供在水性介质中的粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)，以及

c)从水性介质中分离粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)，

其中式(II)噻唑烷是根据一锅式方法制备的，所述一锅式方法包括：

d)提供半胱胺盐，

e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5的水性介质中接触，从而提供式(I-B)半胱胺游离碱



(I-B)

f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物反应，从而提供粗制噻唑烷(II)

R1-CO-R2(III)

其中R1和R2具有上文报道的含义，以及任选地

g)对式(II)噻唑烷进行纯化。

2.权利要求1所述的方法，其在步骤b)之后还包括步骤h)：通过将来自步骤b)的水性介质倒入2-丙醇中(反向添加)来使粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)沉淀，并随后c)从水性介质中分离沉淀的粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)。

3.权利要求2所述的方法，其在步骤c)之后还包括步骤i)：将沉淀的粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥，从而提供粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)。

4.权利要求1至3中任一项所述的方法，其中步骤e)的水性介质的pH不小于11、优选不小于12、更优选不小于12.5。

5.权利要求1至4中任一项所述的方法，其中

-式(II)噻唑烷具有的R1和R2是相同或不同的，所述R1和R2选自H、C_1-C_3烷基、C_6-C_{10}芳基，优选地R1＝R2＝甲基，或者

-式(II)噻唑烷和L(+)酒石酸在步骤b)中以1:1至1:2、优选1:1至1:1.5、甚至更优选1:

1至1:1.1的摩尔比反应,或者

-式(II)噻唑烷和L(+)酒石酸在步骤b)中在45℃至55℃、优选48℃至52℃的温度下反应,或者

-步骤b)的反应通过除去式(III)化合物R1-CO-R2来达到完全,优选当R1＝R2＝CH3时,通过蒸馏进行,或者

-在完全除去式(III)化合物之后,通过将所述水性反应介质倒入2-丙醇中从而直接使粗制半胱胺酒石酸氢盐沉淀来从步骤b)的水性反应介质中分离粗制半胱胺酒石酸氢盐,除去式(III)化合物优选地通过蒸馏进行,或者

-步骤d)的半胱胺盐是半胱胺盐酸盐,或者

-步骤e)的水性介质的pH为12至14、优选12.5至13.5,或者

-步骤f)中的式R1-CO-R2(III)化合物是丙酮,或者

-步骤f)的反应在不高于25℃的温度下进行,或者

-将从步骤d)至f)获得的粗制噻唑烷(II)原样用于根据步骤a)和b)的粗制半胱胺酒石酸氢盐的制备。

6.权利要求5所述的方法,其中

-式(II)噻唑烷具有R1＝R2＝甲基,

-式(II)噻唑烷和L(+)酒石酸在步骤b)中以1:1至1:1.5、优选1:1至1:1.1的摩尔比反应,

-式(II)噻唑烷和L(+)酒石酸在步骤b)中在45℃至55℃的温度下反应,

-在通过蒸馏完全除去式(III)化合物之后,通过将所述水性反应介质倒入2-丙醇中从而直接使粗制半胱胺酒石酸氢盐沉淀,从来自步骤b)的水性反应介质中分离粗制半胱胺酒石酸氢盐,

-步骤d)的半胱胺盐是半胱胺盐酸盐,

-步骤e)的水性介质的pH为12.5至13.5,

-步骤f)中的式R1-CO-R2(III)化合物是丙酮,

-步骤f)的反应在不高于25℃的温度下进行,以及

-将从步骤d)至f)获得的粗制噻唑烷(II)原样用于根据步骤a)和b)制备粗制半胱胺酒石酸氢盐。

7.用于纯化粗制半胱胺酒石酸氢盐的方法,所述粗制半胱胺酒石酸氢盐优选根据权利要求1至6中任一项所述的方法获得,所述纯化粗制半胱胺酒石酸氢盐的方法包括以下步骤:

h1)提供粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

h2)将所述粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入任选地与水混合的2-丙醇中(反向添加),从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀,

h3)从结晶介质中分离结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及优选地,

i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥,

从而提供纯的半胱胺酒石酸氢盐(I)。

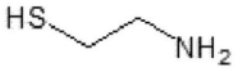
8.权利要求7所述的方法,其中步骤h1)的所述粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液可以是来自任一权利要求1至6中所述方法的步骤b)的水性反应介质,或者是通过分离任

一权利要求1至6中所述方法的步骤c)的粗制半胱胺酒石酸氢盐随后将分离的粗制半胱胺酒石酸氢盐溶解在水中而制备的水溶液。

9.用于制备结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的方法,其包括以下步骤:

d)提供半胱胺盐

e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5、优选不小于11、更优选不小于12、甚至更优选不小于12.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱

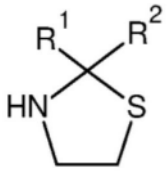


(I-B)

f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物一锅式反应R1-CO-R2 (II)

其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选经取代的杂芳基,从而

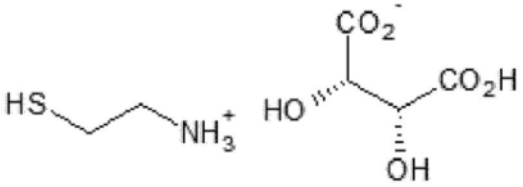
a)提供式(II)粗制噻唑烷



(II)

其中R1和R2具有上文报道的含义,

b)使粗制噻唑烷(II)与L(+)-酒石酸在水性介质中反应,从而提供式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐



(I)

h)通过将来自步骤b)的水性介质倒入任选地与水混合的2-丙醇中(反向添加)使粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)从来自步骤b)的水性介质中沉淀,并随后c)从水性介质中分离沉淀的粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I),

h1)提供所述粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

h2)将所述粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入任选地与水混合的2-丙醇中(反向添加),从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)沉淀,

h3)从结晶介质中分离所述结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%ww,

从而提供结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)。

10.用于制备结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的方法,其包括以下步骤:

h1)提供半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

h2)将所述半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入任选地与水混合的2-丙醇中(反向添加),从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀,所述沉淀优选地通过冷却进行,

h3)从结晶介质中分离结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%ww,

从而提供结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)。

11.权利要求9或10所述的方法,其中

-在步骤h1)中,半胱胺酒石酸氢盐(I)在水溶液中的浓度为1100至500g/l、优选1000至800g/l、或520至330g/Kg、优选500至440g/Kg,或者

-在步骤h1)中,通过在不高于60℃的温度下加热将半胱胺酒石酸氢盐(I)溶解在水中,或者

-在步骤h2)中,混合物中2-丙醇与水的体积比为20:1至2:1、优选15:1至2.5:1、更优选11:1至3.0:1,或者

-在步骤h2)中,在搅拌下将半胱胺酒石酸氢盐在水中的溶液倒入2-丙醇中(反向添加),或者

-在步骤h2)中,使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀是通过用结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的晶体接种混合物来进行的,或者

-在步骤h2)中,使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀是通过冷却至15℃至30℃的温度来进行的。

12.权利要求9至11中任一项所述的方法,其中

-在步骤h1)中,水溶液中的半胱胺酒石酸氢盐(I)的浓度为1100至500g/l或500至440g/Kg,

-在步骤h2)中,混合物中2-丙醇与水的体积比为11:1至3.0:1,

-在步骤h2)中,在搅拌下将半胱胺酒石酸氢盐在水中的溶液倒入2-丙醇中(反向添加),以及

-在步骤h2)中,使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀是通过用结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的晶体接种混合物来进行的。

13.用于制备结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)的方法,其包括以下步骤:

d)提供半胱胺盐

e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱

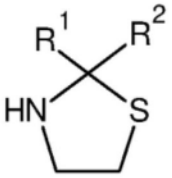


(I-B)

f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物一锅式反应R1-CO-R2 (II)

其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选经取代的杂芳基,从而

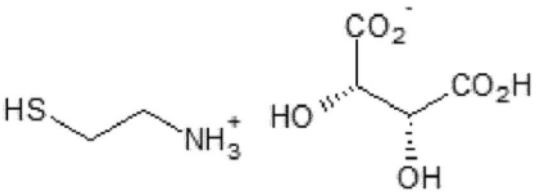
a)提供式(II)粗制噻唑烷



(II)

其中R1和R2具有上文报道的含义，

b)使粗制噻唑烷(II)与L(+)-酒石酸在水性介质中反应，从而提供式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐



(I)

h)通过将来自步骤b)的水性介质倒入2-丙醇中(反向添加)来使粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)从步骤b)的水性介质中沉淀，并随后c)从水性介质中分离沉淀的粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)，

h1)提供所述粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

h2)将所述粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液倒入2-丙醇中(反向添加)，从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)沉淀，

h3)从结晶介质中分离所述结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)，以及

i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量为7.0%ww至8.0%ww，

从而提供结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)。

14.用于制备结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)的方法，其包括以下步骤：

h1)提供半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

h2)将所述半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入任选地与水混合的2-丙醇中(反向添加)，从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀，所述沉淀优选地通过冷却进行，

h3)从结晶介质中分离结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)，以及

i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量为7.0%ww至8.0%ww，

从而提供结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)。

15.用于将结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)转化为结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的方法，其包括：通过在至少45℃的温度下并且优选在低于200毫巴的压力下加热结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)来进行干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%ww、优选低于0.5%ww。

16.根据权利要求9至12中任一项或根据权利要求15所述的方法，其中在干燥步骤i)中，温度为至少50℃，并且压力低于100毫巴、优选低于50毫巴。

17.半胱胺酒石酸氢盐，其可根据前述权利要求中任一项所述的方法获得。

18.结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)粉末，其优选地根据权利要求9至12

中任一项或权利要求15所述的方法获得,所述粉末的特征在于:

通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%,

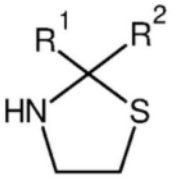
未经微粉化并且用孔为600微米的筛进行预筛分之后的体积颗粒尺寸分布(PSD),其特征在于根据说明书中报道的方法测量的D50不大于150微米并且D90不大于250微米,

根据Ph.Eur.2.9.34测量的堆积密度为0.28g/ml至0.35g/ml、优选约0.30g/ml,

根据Ph.Eur.2.9.34测量的振实密度为0.40g/ml至0.43g/ml、优选约0.42g/ml,和/或

Hausner比率为1.30至1.55、优选约1.40。

19.用于制备权利要求1至6或9或13中任一项所述的式(II)噻唑烷的一锅式方法

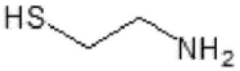


(II)

其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选经取代的杂芳基,所述方法包括:

d)提供半胱胺盐

e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5、优选不小于11、更优选不小于12、甚至更优选不小于12.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱



(I-B)

f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物一锅式反应,从而提供粗制噻唑烷(II)

R1-CO-R2(III)

其中R1和R2具有上文报道的含义,以及任选地

g)对式(II)噻唑烷进行纯化。

20.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中一个或更多个步骤在惰性气氛下和/或在存在至少一种抗氧化剂的情况下进行。

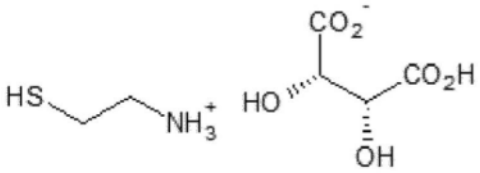
用于制备半胱胺酒石酸氢盐的方法和由此获得的产物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于制备半胱胺酒石酸氢盐(Cysteamine Bitartrate)的改进方法以及涉及由此获得的结晶无水稳定多晶型物粉末。

背景技术

[0002] 式(I)半胱胺酒石酸氢盐(M.W.227.24,$C_6H_{13}NO_6S$)是胱氨酸耗竭剂,其降低患有胱氨酸病(溶酶体运输的遗传性缺陷)患者细胞中的胱氨酸含量,适用于在儿童和成人中管理肾病性胱氨酸病。

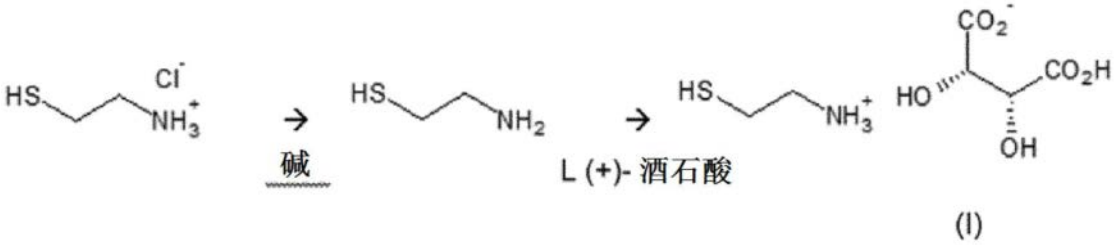
[0003] 

(I)

[0004] 根据文献和申请人的经验,从市场上容易获得的半胱胺盐酸盐开始,通过氯化物-酒石酸氢盐抗衡离子的简单交换来制备半胱胺酒石酸氢盐是不可行的,而是必须通过半胱胺游离碱。

[0005] 因此,半胱胺酒石酸氢盐通常使通过碱处理从半胱胺盐中释放的半胱胺游离碱与L(+)-酒石酸成盐来制备,如以下方案1中所示,从盐酸盐开始:

[0006] 方案1

[0007] 

(I)

[0008] 例如,US10251850描述了从半胱胺游离碱或其盐,特别是从半胱胺盐酸盐开始制备半胱胺酒石酸氢盐。此外,该文件描述了通过分别在-5/-25℃和-25/-30℃下从甲醇中结晶来制备半胱胺酒石酸氢盐结晶形式L1和L2及其分析表征。

[0009] US10221132公开了从半胱胺盐酸盐开始,通过用三丁胺释放半胱胺游离碱,随后与L(+)-酒石酸成盐来制备半胱胺酒石酸氢盐(I)(实施例5)。然后从甲醇/2-丙醇(1:1)的混合物中结晶出半胱胺酒石酸氢盐。

[0010] Acta Cyst.(2013),658-664在实验部分中描述了通过使半胱胺游离碱和L(+)-酒石酸以1:1的比例在乙醇中反应来制备和结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物。

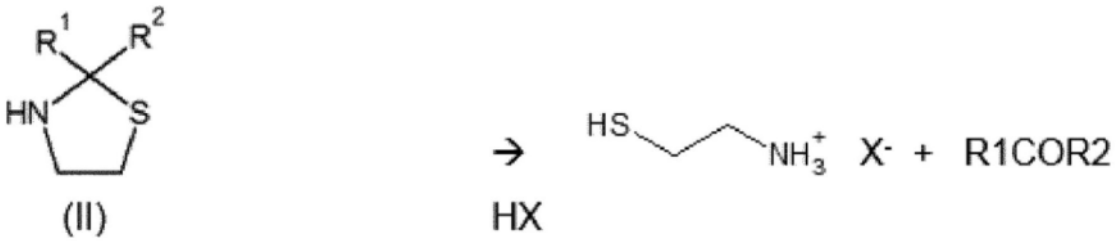
[0011] 半胱胺酒石酸氢盐的上述合成中的一个关键问题是获得并保持高的产物纯度,因为半胱胺盐,特别是在碱性环境中或在存在金属离子的情况下是不稳定的并且容易氧化成二硫化物胱胺(参见例如Journal of Pharmaceutical Analysis 2020,10 499-516,第3

段)。胱胺除了没有药理活性外,还难以通过提取、结晶或蒸馏来消除,因为其分子量和酸碱特性与半胱胺的那些类似。

[0012] 在该方面中,EP3842418A1公开了通过用二硫苏糖醇处理从polisolfurica杂质,特别是从胱胺中纯化半胱胺或其盐的方法。实施例2描述了通过溶解在水中并通过反溶剂(2-丙醇)添加至水溶液进行沉淀来纯化包含2.5%胱胺的粗制半胱胺酒石酸氢盐。所得固体仍包含0.19%胱胺(HPLC)。

[0013] 用于合成半胱胺的其他方法使用2-取代的噻唑烷作为在酸性条件下例如用氢卤酸HX打开的方便、可纯化、稳定的半胱胺前体,如以下方案2中所示:

[0014] 方案2

[0015] 

[0016] 例如,GB2054573A公开了2,2-二取代的噻唑烷与无机酸例如HCl或HBr在存在水的情况下的反应以提供相应的半胱胺盐。

[0017] US5017725描述了中间体2,2-二取代的噻唑烷的酸水解,其通过与铵或金属氢硫化物反应并将介质添加至强酸(优选盐酸),以提供半胱胺盐酸盐。

[0018] EP54409A1涉及2-单取代的-噻唑烷(例如2-苯基噻唑烷)的制备及其在数种制备方法中作为中间体的用途,包括通过用盐酸或用有机酸(例如乙酸或草酸)开环,然后转化为盐酸盐来制备半胱胺盐酸盐。

[0019] 进而,2-取代的噻唑烷可由前体,例如如EP54409A1中所述的例如乙醇胺衍生物、醛和硫供体来制备,或者可由半胱胺盐和酮来制备,如以下文件中所述,在报道的条件下进行:

[0020] -CN106146427A,从半胱胺盐酸盐开始,通过与丙酮在环己烷中在约7的pH(参见实施例1滴加苏打至中性)下反应;

[0021] -Agric.Biol.Chem.(1989),第53卷,8,2273-2274,从半胱胺盐酸盐的水溶液开始,通过添加稀苏打使pH为6.2,并随后与所选醛或酮的甲醇水溶液反应;

[0022] -US4011233从半胱胺游离碱开始,通过与醛或酮反应;

[0023] -J.Het.Chem.(2019),第56卷,1,180-187和Chem.A Eur.J.(2019),第25卷,24,6113-6118,在酸性催化下从在甲醇或甲苯中的半胱胺HCl开始;

[0024] -J.Agric.and food chemistry(1998),第46卷,1,224-227,从优选pH为7.2的磷酸盐缓冲液中的半胱胺和醛开始,由于形成大量噻唑啉副产物,阻碍了碳酸盐缓冲液的更高pH,例如10.3的pH(参见第226页右栏第1段最后5行)。

[0025] 总之,根据上述现有技术,从可行且便宜的原始半胱胺盐开始通过中间体噻唑烷制备半胱胺酒石酸氢盐的过程相当长,并且总产率很低,因为其总共至少包括以下的步骤:

[0026] -从例如原始半胱胺或其盐通过与醛或酮在中性或微酸性条件下反应,随后纯化来制备中间体噻唑烷(II);

[0027] -通过水解噻唑烷(通常用卤化氢酸)进行开环,形成并分离相应的半胱胺盐;

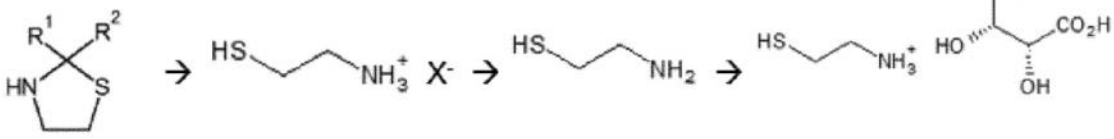
[0028] -通过碱处理从盐中释放半胱胺游离碱,以及

[0029] -半胱胺游离碱与L(+)-酒石酸成盐以提供半胱胺酒石酸氢盐(I),如以下方案3中所概述的:

[0030] 方案3



原始半胱胺

[0031] 

(II) HX 碱 L(+)-酒石酸 (I)

[0032] 最近描述的更直接的制备是基于用L(+)-酒石酸直接打开中间体噻唑烷,以更少的步骤提供半胱胺酒石酸氢盐。

[0033] 在该方面中,标题为“An improved process for the preparation of Cysteamine Bitartrate”(Technical Disclosure Commons,Srinivasan Tirumala Rajang,MSN Laboratories Private Limited,R&D Centre,2021年1月)的技术公开内容和相关专利申请IN202041000697A描述了通过用L(+)-酒石酸直接打开经取代的噻唑烷,特别是2-甲基-2-乙基-噻唑烷(实施例8至9)来制备半胱胺酒石酸氢盐。

[0034] 然而,这些方法显示出一些缺点,特别是对于大规模制备而言。事实上,由乙醇胺通过形成2-氨基乙基硫酸氢盐并随后在酸催化下与酮反应来制备的粗制2,2-二取代的噻唑烷包含干扰制备的不期望的副产物,使得粗制半胱胺酒石酸氢盐的总过程产率和纯度不完全令人满意,如本发明实验部分所确定的。

[0035] 这些文件(参见实施例6和实施例10)也描述了通过将反溶剂2-丙醇添加至粗制半胱胺酒石酸氢盐的水溶液中来制备半胱胺酒石酸氢盐形式M。

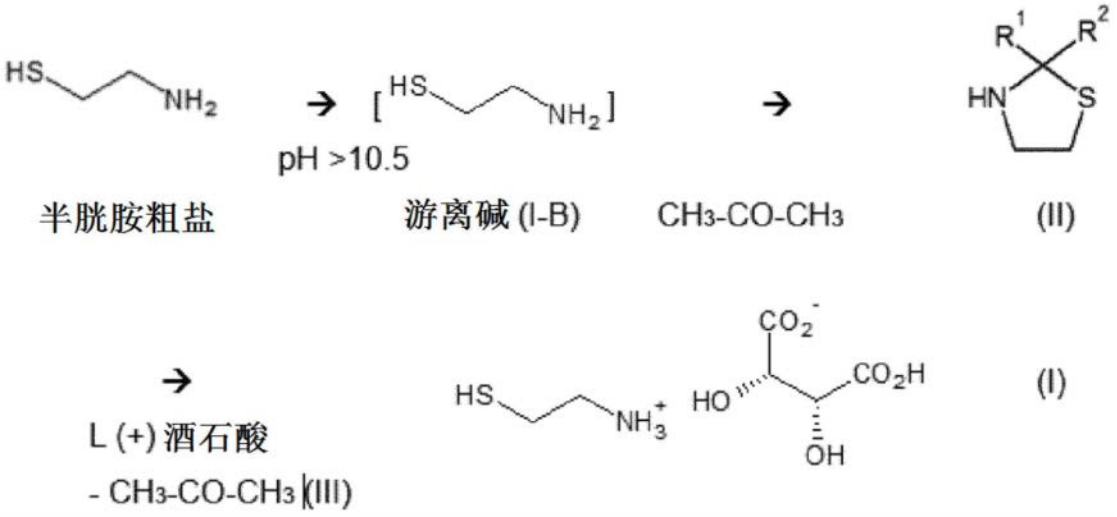
[0036] 将反溶剂添加至半胱胺酒石酸氢盐的水溶液中在本文中称为“直接”添加。根据申请人的评估(参见本发明实验部分、实施例10和以下评论),通过直接添加获得的最终结晶粉末可被赋予非最佳流动性特性。

发明内容

[0037] 为了改进用于制备半胱胺酒石酸氢盐的已知方法,本申请人设想了特别有利的合成路线,该合成路线从均匀的原始半胱胺盐开始,以更少、简单的步骤,在几乎没有中间处理和纯化的情况下,以高产率、纯度和在新条件下结晶之后改善的形态学提供半胱胺酒石酸氢盐。

[0038] 本发明的整体方法汇总于以下方案4中:

[0039] 方案4



[0040]

[0041] 首先,本申请人已经确定了用于制备中间体2,2-二取代-噻唑烷(II)的特别有利的条件,发现半胱胺盐与所需酮的常规反应如果在高碱性pH下一锅式进行的话,可在温和的温度和短时间下向噻唑烷提供平滑(smooth)的闭环。

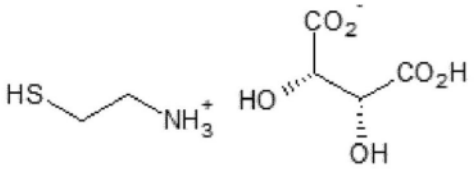
[0042] 在非常碱性的环境下,闭环是快速的,不需要除去水来完成,副产物的存在被最小化,并且所得的噻唑烷是稳定的。此外,如此制备的2,2-二取代-噻唑烷的高纯度和稳定性允许通过液/液分离简单且快速地分离产物,而不是需要更长的纯化过程,这通常意味着高热应力,例如如高温蒸馏。有利地,粗制噻唑烷(II)以高收率和纯度获得并且可直接用于后续反应。

[0043] 此外,本申请人已经发现,使根据本发明方法制备的中间体粗制噻唑烷(II)与L(+)酒石酸在本发明方法条件下反应以直接提供半胱胺酒石酸氢盐,不仅使该方法简单,显著减少了步骤数,而且还提供了高纯度和产率的粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)。因此,如以下实验部分所表明的,本发明的整体方法总体上优于现有技术方法,并且特别是优于上文评论的技术公开内容和印度专利申请IN202041000697A中所示的最接近的已知合成路线。

[0044] 最后,本申请人开发了半胱胺酒石酸氢盐的结晶方法,所述方法提供了有利的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(多晶型物L2)粉末,其特征在于颗粒尺寸(粒度测量)和颗粒形状(形态学)。本发明的半胱胺酒石酸氢盐粉末与市场上可获得的根据不同的合成路线制备的并从其他溶剂中结晶的结晶半胱胺酒石酸氢盐批次相比显示出优异的纯度和稳定性,如实验部分中所示。

[0045] 另外,如果与根据现有技术通过“直接添加”获得的产物相比,由于本发明结晶条件而获得的这种特有的粉末形式提供了具有改善的外观、提高的堆积密度和更细的颗粒的半胱胺酒石酸氢盐粉末,本发明结晶条件的特征在于将半胱胺酒石酸氢盐水溶液添加至反溶剂2-丙醇(本文称为“反向添加(inverse addition)”)。这些粉末特征预期具有更好的流变特性,特别是更好的流动性。

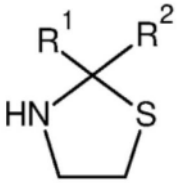
[0046] 因此,本发明的一个目的是用于制备式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐的方法,

[0047] 

(I)

[0048] 所述方法包括:

[0049] a)提供下式的噻唑烷

[0050] 

(II)

[0051] 其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选经取代的杂芳基,

[0052] b)使噻唑烷(II)与L(+)-酒石酸在水性介质中反应,从而提供在水性介质中的粗制半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

[0053] c)从水性介质中分离粗制半胱胺酒石酸氢盐(I),

[0054] 其中式(II)噻唑烷是根据一锅式方法制备的,所述一锅式方法包括:

[0055] d)提供半胱胺盐,

[0056] e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱

[0057] 

(I-B)

[0058] f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物反应,从而提供粗制噻唑烷(II)

[0059] R1-CO-R2 (III)

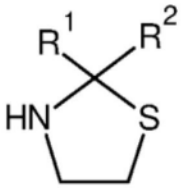
[0060] 其中R1和R2具有上文报道的含义,以及任选地

[0061] g)对式(II)噻唑烷进行纯化。

[0062] 优选地,本发明的用于制备式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐的方法在步骤b)之后还包括步骤h):通过将来自步骤b)的水性介质倒入2-丙醇中(反向添加)来使粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)沉淀,并随后c)从水性介质中分离沉淀的粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0063] 上述方法还可在步骤c)之后包括步骤i):将沉淀的粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥,从而提供粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0064] 本发明的另一个目的是用于制备上述方法的式(II)噻唑烷的一锅式方法

[0065] 

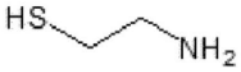
(II)

[0066] 其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选

经取代的杂芳基,所述方法包括:

[0067] d)提供半胱胺盐

[0068] e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱

[0069] 

(I-B)

[0070] f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物一锅式反应,从而提供粗制噻唑烷(II)

[0071] R1-CO-R2 (III)

[0072] 其中R1和R2具有上文报道的含义,以及任选地

[0073] g)对式(II)噻唑烷进行纯化。

[0074] 本发明的另一个目的是用于纯化粗制半胱胺酒石酸氢盐的方法,所述粗制半胱胺酒石酸氢盐优选地根据本发明获得,所述方法包括以下步骤:

[0075] h1)提供粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

[0076] h2)将所述粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入2-丙醇中(反向添加),从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀,

[0077] h3)从结晶介质中分离结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及优选地,

[0078] i)将所分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥,

[0079] 从而提供纯的半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0080] 本发明的另一个目的是用于制备结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的方法,其包括以下步骤:

[0081] d)提供半胱胺盐

[0082] e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱

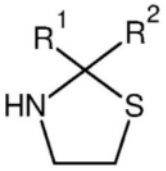
[0083] 

(I-B)

[0084] f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物一锅式反应R1-CO-R2 (III)

[0085] 其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选经取代的杂芳基,从而

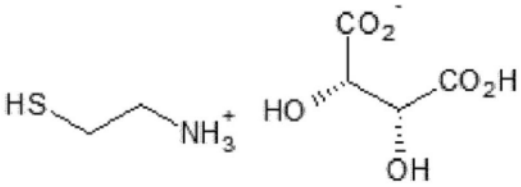
[0086] a)提供式(II)粗制噻唑烷

[0087] 

(II)

[0088] 其中R1和R2具有上文报道的含义,

[0089] b)使粗制噻唑烷(II)与L(+)-酒石酸在水性介质中反应,从而提供式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐

[0090] 

(I)

[0091] h)通过将来自步骤b)的水性介质倒入2-丙醇中(反向添加)使粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)从来自步骤b)的水性介质中沉淀,并随后c)从水性介质中分离沉淀的粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I),

[0092] h1)提供所述粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

[0093] h2)将所述粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入2-丙醇中(反向添加),从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)沉淀,

[0094] h3)从结晶介质中分离所述结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

[0095] i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%ww,

[0096] 从而提供结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)。

[0097] 本发明的另一个目的是用于制备结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)的方法,其包括以下步骤:

[0098] d)提供半胱胺盐

[0099] e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱

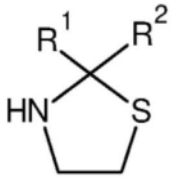
[0100] 

(I-B)

[0101] f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物一锅式反应R1-CO-R2 (III)

[0102] 其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选经取代的杂芳基,从而

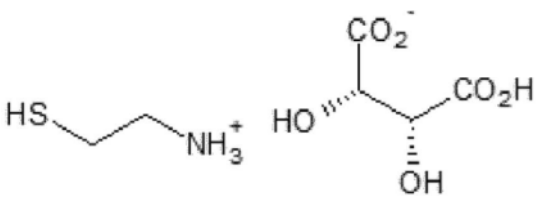
[0103] a)提供式(II)粗制噻唑烷

[0104] 

(II)

[0105] 其中R1和R2具有上文报道的含义,

[0106] b)使粗制噻唑烷(II)与L(+)-酒石酸在水性介质中反应,从而提供式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐

[0107] 

(I)

[0108] h)通过将来自步骤b)的水性介质倒入2-丙醇中(反向添加)来使粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)从步骤b)的水性介质中沉淀,并随后c)从水性介质中分离沉淀的粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I),

[0109] h1)提供所述粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

[0110] h2)将所述粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液倒入2-丙醇中(反向添加),从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)沉淀,

[0111] h3)从结晶介质中分离所述结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

[0112] i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量为7.0%ww至8.0%ww,

[0113] 从而提供结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)

[0114] 本发明的另一个目的是用于制备结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的方法,其包括以下步骤:

[0115] h1)提供半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

[0116] h2)将所述半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入2-丙醇中,从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀,所述沉淀优选地通过冷却进行,

[0117] h3)从结晶介质中分离结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

[0118] i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%ww,

[0119] 从而提供结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)。

[0120] 本发明的另一个目的是用于制备结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)的方法,其包括以下步骤:

[0121] h1)提供半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

[0122] h2)将所述半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入2-丙醇中,从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀,所述沉淀优选地通过冷却进行,

[0123] h3)从结晶介质中分离结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

[0124] i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量为7.0%ww至8.0%ww,

[0125] 从而提供结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)。

[0126] 本发明的另一个目的是用于将结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)转化为结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的方法,其包括:通过在至少45℃的温度下并且优选在低于200毫巴的压力下加热结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)进行干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%ww、优选低于0.5%ww。

[0127] 本发明的另一个目的是可根据本发明所述的任一方法获得的半胱胺酒石酸氢盐。

[0128] 本发明的另一个目的是结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)粉末,其优选地根据本发明的方法获得,所述粉末的特征在于:

[0129] 通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%,

[0130] 未经微粉化并且用孔为600微米的筛进行预筛分之后的体积颗粒尺寸分布(particle size distribution,PSD),其特征在于根据说明书中报道的方法测量的D50不大于150微米并且D90不大于250微米,

[0131] 根据Ph.Eur.2.9.34测量的堆积密度为0.28g/ml至0.35g/ml、优选约0.30g/ml，

[0132] 根据Ph.Eur.2.9.34测量的振实密度为0.40g/ml至0.43g/ml、优选约0.42g/ml，和/或

[0133] Hausner比率为1.30至1.55、优选约1.40。

附图说明

[0134] 图1示出了实施例4的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的衍射图。在室温条件(T＝22.2℃,RH＝28.5%)下打开小瓶之后立即进行分析。

[0135] 图2是实施例4的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的DSC热分析图。

[0136] 图3示出了实施例4的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的DVS图。

[0137] 图4示出了实施例4的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的^{1}H-NMR谱。

[0138] 图5示出了实施例4的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的^{13}C-NMR谱。

[0139] 图6示出了实施例4的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的IR谱。

[0140] 图7示出了实施例4的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的质谱。

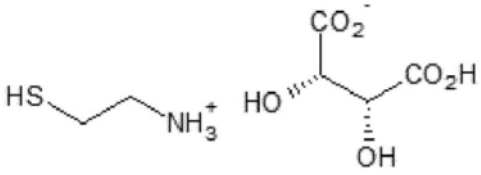
[0141] 图8示出了根据IN202041000697A的实施例10通过直接添加从水/2-丙醇中结晶的半胱胺酒石酸氢盐在30℃下于真空下干燥之后的XRPD衍射图(本实施例10B,形式M,一水合物)。

[0142] 图9公开了以下物质的光学显微术图像:A)根据本发明制备的实施例10A的半胱胺酒石酸氢盐粉末(E44-18-085)和B)根据现有技术制备的实施例10B的半胱胺酒石酸氢盐粉末(E44-18-095)。

具体实施方式

[0143] 本发明的目的以以下单独或组合考虑的特征为特征。在以下描述中表达的对中间体、方法步骤的条件和产物的优选加以必要的修改适用于本发明任何实施方案的中间体、条件和产物。

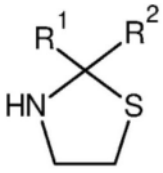
[0144] 本发明的一个目的是用于制备式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐的方法，

[0145] 

(I)

[0146] 所述方法包括：

[0147] a)提供下式的噻唑烷

[0148] 

(II)

[0149] 其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选经取代的杂芳基，

[0150] b)使噻唑烷(II)与L(+)-酒石酸在水性介质中反应，从而提供在水性介质中的粗

制半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

[0151] c)从水性介质中分离粗制半胱胺酒石酸氢盐(I),优选地通过将所述水性介质倒入2-丙醇中(反向添加),并随后分离沉淀的粗制半胱胺酒石酸氢盐(I),其中式(II)噻唑烷是根据一锅式方法制备的,所述一锅式方法包括:

[0152] d)提供半胱胺盐,

[0153] e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱

[0154] 

(I-B)

[0155] f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物反应,从而提供粗制噻唑烷(II)

[0156] R1-CO-R2 (III)

[0157] 其中R1和R2具有上文报道的含义,以及任选地

[0158] g)对式(II)噻唑烷进行纯化。

[0159] 在本发明方法中,式(II)噻唑烷优选地具有相同或不同的R1和R2,所述R1和R2选自H、C_1-C_3烷基,例如甲基、乙基、丙基或异丙基;C_6-C_{10}芳基,例如苯基或苄基。优选地R1和R2中的至少一者不同于H,更优选地R1和R2二者都不同于H,还更优选地R1和R2选自烷基C_1-C_3,最优选地R1和R2二者都是甲基。

[0160] 步骤a)的式(II)噻唑烷根据本发明的方法制备,所述方法包括步骤d)至f)以及任选地g),如下文所述。

[0161] 优选地,根据本发明实验部分中描述的方法通过GC测量的步骤a)的噻唑烷(II)的纯度高于70%、更优选高于80%、甚至更优选高于90%。

[0162] 式(II)噻唑烷和L(+)酒石酸在步骤b)中以优选1:1至1:2、更优选1:1至1:1.5、甚至更优选1:1至1:1.1的摩尔比或者最优选约1:1的化学计量比反应。

[0163] 如本领域技术人员已知的,同一反应可用D(-)酒石酸或用(±)酒石酸进行,但优选用L(+)酒石酸进行,因为该光学异构体是天然产物,容易获得且便宜。

[0164] 噻唑烷(II)与L(+)-酒石酸的反应可在混悬液中或优选在溶液中进行。

[0165] 由噻唑烷(II)制备半胱胺酒石酸氢盐(I)的方法的步骤b)在水性介质中进行。水性介质可包含水和至少一种溶剂的混合物。

[0166] 反应介质中水的量为至少噻唑烷环水解开环所需的化学计量的量,但优选过量使用水,更优选地水性介质由水组成。

[0167] 任选的溶剂可优选地选自有机极性溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丁醇、丙醇;腈,如乙腈、丙腈、丁腈;醚,如四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷;酯,如乙酸乙酯、乙酰乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸丙酯;酮,如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮;其他极性溶剂,如二甲基甲酰胺、二甲基亚砜及其混合物。

[0168] 优选地,步骤b)的反应介质中噻唑烷(II)的浓度相对于反应介质重量为按重量计15%至30%,更优选按重量计20%至25%。

[0169] 优选地,由于半胱胺容易被氧化成胱胺(二硫化物副产物2,2'-二硫代-双-乙胺),

因此本方法在惰性气氛下进行,例如如在氮气或氩气下和/或在存在抗氧化剂的情况下进行,所述抗氧化剂例如如丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、硫代硫酸盐等。

[0170] 申请人发现步骤b)的反应在酸性条件下,优选在2.0至5.0的pH下、更优选在3.5至4.0的pH下进行,并且惰性气氛使胱胺形成最小化。因此,根据本实验部分的方法通过HPLC测量的根据本方法制备的粗制半胱胺酒石酸氢盐中胱胺的含量优选低于1.0%,更优选低于0.5%或0.3%。

[0171] 在本方法中,噻唑烷(II)可作为游离碱或作为盐使用。在盐的情况下,在添加L(+)-酒石酸之前通过添加合适的碱,噻唑烷游离碱可预先或原位释放。

[0172] 优选地,式(II)噻唑烷和L(+)酒石酸在步骤b)中在40℃至55℃、更优选48℃至52℃的温度下反应,优选持续时间为至少3小时,更优选约3小时至5小时。

[0173] 优选地,步骤b)的反应通过蒸馏(优选对于低沸点化合物)除去在水解中形成的式(III)R1-CO-R2化合物来使反应完全。

[0174] 当R1-CO-R2是丙酮(R1=R2=CH_3)时,优选地蒸馏在不高于50℃的温度下进行,以防止起始噻唑烷(II)的蒸馏。

[0175] 优选地,通过蒸馏除去酮(III)重复多于一次,并且每次除去的体积都用等体积的介质(优选水)代替。

[0176] 最后,根据步骤c),粗制半胱胺酒石酸氢盐可通过常规的后处理(work up)方法从反应剩余物中分离,例如如通过蒸发除去水性溶剂,优选与合适的溶剂形成共沸混合物以促进蒸发,如本领域已知的,或者更优选地通过在有机相中提取,然后通过蒸馏溶剂进行脱水并浓缩。

[0177] 在一个实施方案中,粗制半胱胺酒石酸氢盐通过根据步骤h)的直接沉淀从水性反应介质中分离,优选地随后进行一次或更多次结晶,优选地根据本发明的纯化方法目的包括步骤h1至h3),并随后优选地按照步骤i)进行干燥,以首先提供粗制半胱胺酒石酸氢盐,并随后提供更纯的结晶半胱胺酒石酸氢盐。

[0178] 在步骤c)的一个优选实施方案中,将来自步骤b)的水性反应介质在通过蒸馏完全除去式(III)化合物之后倒入2-丙醇中(反向添加),并从该混合物中直接使粗制半胱胺酒石酸氢盐沉淀(步骤h)。

[0179] 优选地,在上述步骤h)的反向添加结束时2-丙醇与水之间的体积比为10:1至2.5:1,更优选为5:1至2.8:1,甚至更优选为约3:1。

[0180] 优选地,在步骤h)中,粗制半胱胺酒石酸氢盐在水溶液中的浓度为520至330g/Kg,更优选500至440g/Kg。

[0181] 在步骤h)的本反向添加中,2-丙醇可包含少量的混合物中的其他溶剂,例如如小于50%、40%、30%、20%、10%或5%的极性溶剂,例如水、腈或其他短链醇(例如乙醇、甲醇等)。

[0182] 在步骤h)的一个实施方案中,2-丙醇不与任何其他溶剂混合使用。

[0183] 沉淀的粗制半胱胺酒石酸氢盐可通过常规技术例如如通过过滤或离心从介质中分离。

[0184] 可将粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)的湿滤饼干燥,从而提供粗制半胱胺酒石酸氢盐(I),或者可通过结晶进行进一步纯化。

[0185] 在一个优选的实施方案中,从噻唑烷(II)到通过在蒸馏上述酮之后从反应介质中直接沉淀而获得的粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)(步骤a)至i)的本方法通常提供至少72%mol、优选至少77%mol的产率。

[0186] 从水和2-丙醇的混合物中直接沉淀的粗制半胱胺酒石酸氢盐根据本实验部分中描述的方法通过HPLC测量的纯度通常为至少97%、优选至少98%、更优选至少99%。

[0187] 根据本发明的用于制备式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐的一个优选方法的特征在于

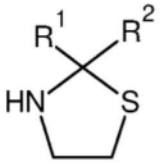
[0188] -式(II)噻唑烷具有R1=R2=甲基,

[0189] -式(II)噻唑烷和L(+)酒石酸在步骤b)中以1:1至1:1.5、优选1:1至1:1.1的摩尔比反应,

[0190] -式(II)噻唑烷和L(+)酒石酸在步骤b)中在45℃至55℃的温度下反应,以及

[0191] -在通过蒸馏完全除去式(III)化合物之后,通过将所述水性反应介质倒入2-丙醇中从而直接使粗制半胱胺酒石酸氢盐沉淀来分离来自步骤b)的水性反应介质中的粗制半胱胺酒石酸氢盐。

[0192] 本发明的另一个目的是用于制备式(II)噻唑烷的方法

[0193] 

(II)

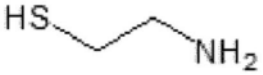
[0194] 其是用于制备根据本发明的半胱胺酒石酸氢盐的有用中间体。

[0195] 在式(II)噻唑烷中,R1和R2优选独立地选自H、C_1-C_3烷基,例如甲基、乙基、丙基或异丙基;C_6-C_{10}芳基,例如苯基或苄基。优选地R1和R2中的至少一者不同于H,更优选地R1和R2二者都不同于H,还更优选地R1和R2选自烷基C_1-C_3,最优选地R1和R2二者都是甲基。

[0196] 用于制备噻唑烷(II)的本方法,其包括:

[0197] d)提供半胱胺盐

[0198] e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱

[0199] 

(I-B)

[0200] f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物一锅式反应,从而提供粗制噻唑烷(II)

[0201] R1-CO-R2 (III)

[0202] 其中R1和R2优选地具有上文报道的含义,以及任选地

[0203] g)对式(II)噻唑烷进行纯化。

[0204] 步骤d)的起始半胱胺盐可选自无机盐或有机盐。无机盐可选自例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等。有机盐可选自例如甲酸盐、乙酸盐、富马酸盐、丙酸盐、丁酸盐、戊酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、戊二酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐等。

[0205] 优选地,半胱胺盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐,更优选半胱胺盐酸盐。

[0206] 优选地,将半胱胺盐混悬或优选地溶解在水性溶剂中,更优选地溶解在水中,所述

水性溶剂优选选自水、甲醇、乙醇、2-丙醇及其混合物。

[0207] 优选地,半胱胺盐以按重量计10%至50%、优选按重量计15%至30%的浓度存在于反应介质中。

[0208] 与先前的方法不同,在本方法中,步骤e)的反应介质的pH不小于10.5、优选不小于11、更优选不小于12、甚至更优选不小于12.5。

[0209] 优选地,反应介质的pH为12至14、更优选12.5至13.5。有利地,不小于10.5的pH提供了对期望噻唑烷(II)的容易且快速的闭环。本申请人观察到较低的pH导致半胱胺游离碱的不完全释放,这除了导致产率损失之外,还可由于副反应而导致期望噻唑烷的较低纯度。事实上,由于半胱胺释放不完全,产生的过量丙酮可自缩合或提供其他杂质,例如硫氮杂䓬(thiazepine)。

[0210] 在本发明方法的pH下,半胱胺游离碱的SH官能团也部分去质子化。此外,在本发明方法的pH值下,噻唑烷作为游离碱存在,其可通过在后处理期间从水相至有机相简单直接提取而容易地纯化。

[0211] 优选地,用于使步骤e)的反应介质的pH值不小于10.5的碱选自有机碱例如NaOMe、NaOEt、NaOi-Pr、Et_3N、(i-Pr)2NEt(DIPEA)或无机碱例如NaOH、Na_2CO_3、$NaHCO_3$,更优选地碱选自NaOEt、Na_2CO_3和NaOH,甚至更优选NaOH。

[0212] 在本发明方法中,关于半胱胺盐,碱以至少足以从盐中完全释放半胱胺游离碱(I-B)的摩尔比使用。优选地,碱过量使用,更优选10%mol过量使用,提供不小于10.5、优选不小于11、更优选不小于12、甚至更优选不小于12.5的介质pH。

[0213] 在本方法中,半胱胺游离碱(I-B)不被分离,而是在步骤f)中在同一水性介质中与期望的式(III)化合物R1-CO-R2原位反应(一锅式反应)。

[0214] 合适的式R1-CO-R2(III)的醛和酮是例如甲醛、乙醛、丙酮、甲基乙基酮、苯甲醛、香草醛,优选丙酮。

[0215] 优选地,R1-CO-R2(III)和半胱胺之间的摩尔比为2:1至1:1,更优选1.2:1至1:1,甚至更优选1.1:1至1:1。

[0216] 优选地,本反应在不高于25℃、更优选不高于18℃、最优选10℃至15℃的温度下进行。本申请人注意到,在高于25℃的温度下,副产物的形成提高。

[0217] 优选地,本反应在惰性气氛下(例如如在氮气下),和/或在存在抗氧化剂(例如如硫代硫酸钠等)的情况下进行。

[0218] 最终的噻唑烷可从反应介质中分离并且可通过常规方法纯化(步骤g)。

[0219] 优选地,水性反应介质用与水不混溶的有机溶剂提取,例如如二氯甲烷或环己烷,优选用环己烷提取,环己烷在提取期望产物方面比其他溶剂更具选择性。

[0220] 优选地,在提取之前,通过添加常规盐例如NaCl使水相盐化,以促进噻唑烷的盐析和将噻唑烷提取到有机相中。

[0221] 优选地,在通过蒸馏除去有机溶剂之前,通过常规技术例如如通过添加硫酸钠等使有机相脱水。本申请人观察到,在开始浓缩和蒸馏操作之前除去水对于使最终产物的降解最小化是可取的。

[0222] 在通过蒸馏除去溶剂之后,有机相提供粗制噻唑烷(II),粗制噻唑烷(II)可有利地在不经进一步纯化的情况下原样用于根据本方法的步骤a)至c)制备半胱胺酒石酸氢盐。

[0223] 优选地,为了使噻唑烷的损失最小化从而获得高产率并再循环有机溶剂,在如技术人员已知的取决于特定反应中使用的溶剂和酮的温度和压力条件下,在多于一个的步骤中进行蒸馏,从溶剂与酮(III)的共沸混合物中单独收集有机溶剂。优选地,在2,2-二甲基噻唑烷的情况下,蒸馏在不高于40℃的温度和不低于80毫巴的压力下进行。

[0224] 有利地,在不小于10.5、优选不小于11、更优选不小于12、甚至更优选不小于12.5的pH下进行的本方法提供了具有出乎意料的纯度的粗制噻唑烷,其中如本实验部分所述通过GC测量的噻唑烷含量为至少98%、优选至少99%。

[0225] 优选地,本方法提供了具有高于70%,更优选高于72%产率的噻唑烷。本方法制备噻唑烷(II)的优点和如此获得的噻唑烷(II)的优点从描述噻唑烷(II)的现有技术制备及其转化为粗制半胱胺酒石酸氢盐的本实验部分中是明显的(参见实施例7A和7C)。

[0226] 在根据本发明的式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐的制备中用于制备噻唑烷(II)和使用噻唑烷(II)的优选方法条件是

[0227] -步骤d)的半胱胺盐是半胱胺盐酸盐,

[0228] -步骤e)的水性介质的pH为12.5至13.5,

[0229] -步骤f)中的式R1-CO-R2(III)的化合物是丙酮,

[0230] -步骤f)的反应在不高于25℃的温度下进行,以及

[0231] -从步骤d)至f)获得的粗制噻唑烷(II)原样用于根据步骤a)至c)制备粗制半胱胺酒石酸氢盐。

[0232] 在一个特别优选实施方案中,用于制备噻唑烷(II)的本方法在以下条件下进行:pH约13,温度10℃至15℃,以及半胱胺盐酸盐与丙酮的摩尔比为约1:1。

[0233] 根据本发明从步骤a)至步骤i)的用于制备式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐的一个优选整体方法的特征在于:

[0234] -步骤d)的半胱胺盐是半胱胺盐酸盐,

[0235] -步骤e)的水性介质的pH为12.5至13.5,

[0236] -步骤f)中的式R1-CO-R2(III)化合物是丙酮,

[0237] -步骤f)的反应在不高于25℃的温度下进行,

[0238] -从步骤d)至f)获得的粗制噻唑烷(II)原样用于根据步骤a)至c)制备粗制半胱胺酒石酸氢盐,

[0239] -式(II)的噻唑烷具有R1=R2=甲基,

[0240] -式(II)的噻唑烷和L(+)酒石酸在步骤b)中以1:1至1:1.5、优选1:1至1:1.1的摩尔比反应,

[0241] -式(II)噻唑烷和L(+)酒石酸在步骤b)中在45℃至55℃的温度下反应,以及

[0242] -在通过蒸馏完全除去式(III)化合物之后通过将所述水性反应介质直接倒入2-丙醇中从而直接使粗制半胱胺酒石酸氢盐沉淀来从来自步骤b)的水性反应介质中分离粗制半胱胺酒石酸氢盐。

[0243] 根据本方法制备的粗制半胱胺酒石酸氢盐可进一步纯化,以提供期望的更纯的结晶半胱胺酒石酸氢盐,纯化优选地通过结晶进行。优选地,纯化根据本发明通过以下进行:将粗制半胱胺酒石酸氢盐溶解在水中并随后将该半胱胺酒石酸氢盐的水溶液倒入2-丙醇中(反向添加,步骤h1和h2)随后分离产物(步骤h3),以及优选地进行干燥(步骤i)。

[0244] 因此,本发明的另一个目的是用于纯化粗制半胱胺酒石酸氢盐的方法,粗制半胱胺酒石酸氢盐优选地根据本发明获得,所述方法包括以下步骤:

[0245] h1)提供粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

[0246] h2)将所述粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入2-丙醇中(反向添加),从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀,

[0247] h3)从结晶介质中分离结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及优选地,

[0248] i)干燥分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),

[0249] 从而提供纯的半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0250] 在本发明的纯化方法中,步骤h1)的粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液可直接是上述步骤b)的水性反应介质,所述水性反应介质是通过将来自上述步骤h)的分离的沉淀的粗制半胱胺酒石酸氢盐溶解在水中而制备的水溶液或任何粗制半胱胺酒石酸氢盐的任何合适的水溶液。

[0251] 优选地,粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)的HPLC纯度为至少90%、优选至少95%、更优选至少97%。优选地,在上述步骤h2)的反向添加结束时,2-丙醇与水之间的体积比为10:1至2.5:1,更优选为5:1至2.8:1,甚至更优选约3:1。

[0252] 优选地,步骤h1)和h2)的粗制半胱胺酒石酸氢盐在水溶液中的浓度为1100至500g/l、优选1000至800g/l或520至330g/Kg、更优选500至440g/Kg。

[0253] 在本步骤h2)的反向添加中,2-丙醇可包含少量的混合物中的其他溶剂,例如如低于50%、40%、30%、20%、10%或5%的极性溶剂,例如水、腈或其他短链醇(例如乙醇、甲醇等)。

[0254] 根据步骤i)的条件,可干燥结晶半胱胺酒石酸氢盐的湿滤饼以提供结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(多晶型物L1)或结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(多晶型物L2)。

[0255] 优选地,结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(L1)通过在低于40℃、优选低于35℃并且优选高于25℃的温度下,在低于200毫巴、优选低于100毫巴、更优选低于50毫巴的压力下并优选持续2至24小时的时间加热来自步骤h3)的湿滤饼来形成。

[0256] 优选地,结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(L1)通过将湿滤饼干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量为7.0%ww至7.5%ww,更优选约7.3%ww来制备。

[0257] 对于未完全干燥的结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(L1),水含量甚至高于8%当然是可能的。

[0258] 优选地,结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(L2)通过在至少40℃、优选至少45℃、更优选至少50℃且不高于70℃、优选不高于60℃的温度下,在低于200毫巴、优选低于100毫巴、更优选低于50毫巴的压力下并且持续优选为2小时至24小时的时间加热来自步骤h3)的湿滤饼或者结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(L1)的部分干燥的滤饼(步骤i)来制备。

[0259] 优选地,结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(L2)通过将湿滤饼干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%ww、更优选低于0.9%ww或0.5%ww来制备。

[0260] 有利地,上述方法可用于纯化根据本发明方法或任何其他方法获得的粗制半胱胺酒石酸氢盐。

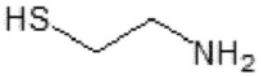
[0261] 结晶的无水半胱胺酒石酸氢盐(I)的HPLC纯度大于98.0%、优选大于99.0%、更优选大于99.7%。

[0262] 在本说明书中,术语“纯的半胱胺酒石酸氢盐”意指根据本实验部分中报道的方法测量的HPLC纯度通常高于98.0%、优选高于99.0%、更优选高于99.7%的半胱胺酒石酸氢盐。

[0263] 本发明的另一个目的是用于制备结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的方法,其包括以下步骤:

[0264] d)提供半胱胺盐

[0265] e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱

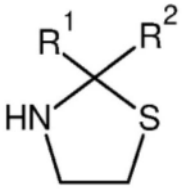
[0266] 

(I-B)

[0267] f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物一锅式反应R1-CO-R2 (II)

[0268] 其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选经取代的杂芳基,从而

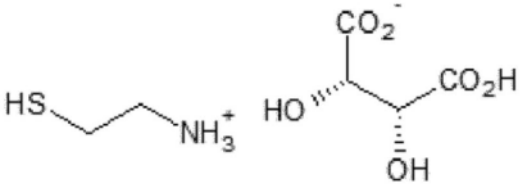
[0269] a)提供式(II)粗制噻唑烷

[0270] 

(II)

[0271] 其中R1和R2具有上文报道的含义,

[0272] b)使粗制噻唑烷(II)与L(+)-酒石酸在水性介质中反应,从而提供式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐

[0273] 

(I)

[0274] h)通过将来自步骤b)的水性介质倒入2-丙醇中(反向添加)使粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)从来自步骤b)的水性介质中沉淀,并随后c)从水性介质中分离沉淀的粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I),

[0275] h1)提供所述粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

[0276] h2)将所述粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液倒入2-丙醇中(反向添加),从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)沉淀,

[0277] h3)从结晶介质中分离所述结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

[0278] i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%ww,

[0279] 从而提供结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)。

[0280] 优选地,在步骤i)中,将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fisher方法测量的水含量低于0.9%ww,或低于0.5%ww。

[0281] 优选地,在干燥步骤i)中,通过在至少40℃、优选至少45℃、更优选至少50℃且不高于70℃、优选不高于60℃的温度下加热来干燥分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0282] 优选地,在干燥步骤i)中,通过在低于200毫巴、优选低于100毫巴、更优选低于50毫巴、甚至更优选低于10毫巴的压力下加热来干燥分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0283] 优选地,在干燥步骤i)中,通过加热2至24小时的时间来干燥分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0284] 先前针对上述部分方法报道的优选方案和条件也单独或组合地应用于本整体方法。

[0285] 根据本方法制备的最终结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的HPLC纯度通常大于98%、优选大于99%。

[0286] 通过重复本结晶过程数次,可进一步提高最终半胱胺酒石酸氢盐的纯度。

[0287] 由于L(+)酒石酸与中间体噻唑烷(II)的直接反应以及中间体后处理和纯化步骤的最小化,用于制备根据本发明的半胱胺酒石酸氢盐的整个方法提供了高产率。

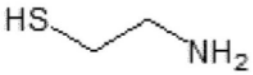
[0288] 从半胱胺盐到结晶的无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的本方法的总产率通常为至少35%mol%ww,优选至少45%mol,甚至更优选至少55%mol。

[0289] 有利地,惰性气体可施加于整个合成过程以及甚至施加于包装操作,以保护中间体和最终产物免受不期望的氧化副反应。

[0290] 本发明的另一个目的是用于制备结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)的方法,其包括以下步骤:

[0291] d)提供半胱胺盐

[0292] e)使半胱胺盐与碱在pH不小于10.5的水性介质中接触,从而提供式(I-B)半胱胺游离碱

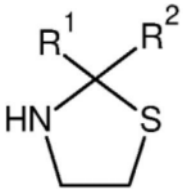
[0293] 

(I-B)

[0294] f)使半胱胺游离碱(I-B)在同一水性介质中与式(III)化合物一锅式反应R1-CO-R2 (III)

[0295] 其中R1和R2独立地选自H、直链或支链C_1-C_{20}烷基、任选经取代的C_6-C_{20}芳基和任选经取代的杂芳基,从而

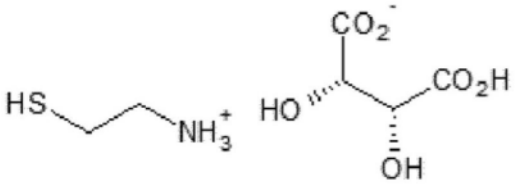
[0296] a)提供式(II)粗制噻唑烷

[0297] 

(II)

[0298] 其中R1和R2具有上文报道的含义,

[0299] b)使粗制噻唑烷(II)与L(+)-酒石酸在水性介质中反应,从而提供式(I)粗制半胱胺酒石酸氢盐

[0300]  (I)

[0301] h)通过将来自步骤b)的水性介质倒入2-丙醇中(反向添加)来从来自步骤b)的水性介质中沉淀粗制半胱胺酒石酸氢盐(I),并随后c)从水性介质中分离沉淀的粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I),

[0302] h1)提供所述粗制湿半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

[0303] h2)将所述粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液倒入2-丙醇中(反向添加),从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)沉淀,

[0304] h3)从结晶介质中分离所述结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

[0305] i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至其通过Karl-Fischer方法测量的水含量为7.0%ww至8.0%ww,

[0306] 从而提供结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)。

[0307] 优选地,在干燥步骤i)中,通过加热将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至水含量为7.0%ww至7.5%ww,更优选约7.3%ww。

[0308] 优选地,在干燥步骤i)中,通过在低于40℃、更优选低于35℃并且优选高于25℃的温度下加热来干燥分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0309] 优选地,在干燥步骤i)中,通过在低于200毫巴、优选低于100毫巴、更优选地低于50毫巴的压力下加热来干燥分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0310] 优选地,在干燥步骤i)中,通过加热2至24小时的时间来干燥分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0311] 上文或下文列举的步骤h1)至i)的条件中的相同优选方案也适用于本文。

[0312] 本发明的另一个目的是用于制备结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)的方法,其包括以下步骤:

[0313] h1)提供半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

[0314] h2)将所述半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入2-丙醇中,从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀,所述沉淀优选地通过冷却进行,

[0315] h3)从结晶介质中分离结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

[0316] i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量为7.0%ww至8.0%ww,

[0317] 从而提供结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)。

[0318] 本发明的另一个目的是用于制备结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的方法,其包括以下步骤:

[0319] h1)提供半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液

[0320] h2)将所述半胱胺酒石酸氢盐(I)的水溶液倒入2-丙醇中,从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)从混合物中沉淀,所述沉淀优选地通过冷却进行,

[0321] h3)从结晶介质中分离结晶半胱胺酒石酸氢盐(I),以及

[0322] i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水

含量低于1.0%ww,

[0323] 从而提供结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)。

[0324] 上文或下文列举的步骤h1)至i)的条件中的相同优选方案也适用于本文。

[0325] 现有技术中描述的半胱胺酒石酸氢盐的结晶方法使用甲醇(US10251850)、甲醇和2-丙醇的混合物(US10221132)、乙醇(Acta Cryst.2013,658-664)或者作为反溶剂添加至水性混合物的2-丙醇(直接添加,IN202041000697A)作为结晶溶剂。

[0326] 本实施例5中提到的商业无水半胱胺酒石酸氢盐是从乙醇中结晶的,而本实施例10B的产物是从2-丙醇/水(直接添加)中结晶的(对比产物)。

[0327] 本申请人在进行实验研究之后已经理解US10251850中描述的半胱胺酒石酸氢盐形式L1对应于半胱胺酒石酸氢盐一水合物形式,其也在Acta Cryst.(2013),C69,658-664和IN202041000697A中表征为形式M,而US10251850中描述的半胱胺酒石酸氢盐形式L2是无水形式。

[0328] 有利地,本结晶方法产生具有优异纯度、稳定性和改善的粉末外观的结晶半胱胺酒石酸氢盐。

[0329] 特别地,通过将半胱胺酒石酸氢盐水溶液与2-丙醇反向添加的本结晶方法非常有效地除去了杂质,并且如果与先前的粉末相比,特别是与根据上述直接添加2-丙醇获得的粉末相比,则提供了具有更好特性的粉末。

[0330] 在本说明书中,术语“结晶多晶型物”和“结晶多晶型物粉末”二者均是指结晶多晶型物固体形式。

[0331] 根据本结晶方法,在步骤h1)中,所述半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液可以是包含在本方法的步骤b)之后获得的粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)的相同水性反应介质,或者是从分离的粗制或部分纯化的半胱胺酒石酸氢盐重新(ex novo)制备的半胱胺酒石酸氢盐的任何其他水溶液。

[0332] 在一个实施方案中,所述水溶液通过在步骤b)和c)之后从所述水性反应介质中分离粗制半胱胺酒石酸氢盐(I),然后将分离的粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)溶解在水中来制备。

[0333] 在本结晶方法的步骤h1)中,在与2-丙醇接触之前,半胱胺酒石酸氢盐(I)在水溶液中的浓度优选为1100至500g/l、更优选1000至800g/l(g产物/升溶剂)或者520至330g/Kg、更优选500至440g/Kg(g产物/Kg混合物)。

[0334] 在一个实施方案中,在本方法的步骤h1)中,优选在不高于60℃的温度下、更优选在45℃至55℃的温度下优选地通过加热将半胱胺酒石酸氢盐(I)溶解在水中。

[0335] 根据本方法,步骤h1)的半胱胺酒石酸氢盐在水中的溶液可通过溶解任何形式的半胱胺酒石酸氢盐或者通过例如由半胱胺和L(+)酒石酸(优选以1:2至1:1的摩尔比,更优选以等摩尔量)原位形成半胱胺酒石酸氢盐来制备。

[0336] 优选地,步骤h1)的半胱胺酒石酸氢盐在水中的溶液可从步骤h3)的分离的半胱胺酒石酸氢盐开始制备,或者更优选地,通过直接使用包含从步骤b)获得的粗制半胱胺酒石酸氢盐的反应水性介质来制备。

[0337] 根据本结晶方法,在步骤h2)中,半胱胺酒石酸氢盐在水中的溶液通过反向添加与任选地与水混合的2-丙醇接触,从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)沉淀,所述沉淀优选地通

过冷却进行。

[0338] 优选地,在步骤h2)的反向添加结束时,步骤h2)的结晶混合物中2-丙醇与水的体积比为10:1至2.5:1、更优选5:1至2.8:1、甚至更优选约3:1。

[0339] 结晶混合物可包含少量的其他溶剂;然而,溶剂混合物优选由2-丙醇和水优选以上文指定的比例组成。

[0340] 在步骤h2)中,将半胱胺酒石酸氢盐在水中的溶液倒入2-丙醇中,该2-丙醇如前所述任选地与水或少量的其他溶剂混合(反向添加),从而在分离和干燥直至水含量低于1重量%之后提供特别细、非黏性且具有改善的外观的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的粉末。

[0341] 优选地,在取决于反应的规模但指示性地可在30分钟至2小时或更长的时间内将水溶液缓慢地反向添加到2-丙醇中。优选地,在添加期间,将混合物保持在剧烈搅拌下。申请人注意到缓慢添加与剧烈搅拌一起有利地提供了具有低颗粒尺寸大小的非黏性粉末。

[0342] 在一个实施方案中,特别是在对结晶相当纯的半胱胺酒石酸氢盐进行重结晶以进一步提高纯度的情况下,将水溶液反向添加至2-丙醇和水的混合物。

[0343] 优选地,通过用该形式的纯晶体例如结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的晶体接种来促进期望的结晶形式的沉淀。

[0344] 结晶半胱胺酒石酸氢盐可优选地通过冷却至15℃至35℃、更优选15℃至25℃、甚至更优选18℃至22℃的温度从步骤h2)的混合物中沉淀。

[0345] 在本方法的步骤h3)中,结晶半胱胺酒石酸氢盐可通过应用本领域已知的一种或更多种常规技术从结晶混合物中分离,所述常规技术例如过滤、浓缩、通过蒸发除去溶剂、蒸馏、离心、倾析、冷却、闪蒸、旋转蒸发干燥等。

[0346] 优选地,在步骤i)中通过常规技术将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐干燥,所述常规技术例如如在真空下的烘箱中,其中剩余压力低于200毫巴、优选低于100毫巴、更优选低于50毫巴,在25℃至60℃下持续2至24小时的时间。

[0347] 根据干燥条件,可获得通过Karl-Fischer方法测量的水含量分别为7.0%ww至8.0%ww或低于1.0%ww的一水合物或无水半胱胺酒石酸氢盐。

[0348] 根据本发明,来自h1)、h2)、h3)和i)的一个或更多个步骤可有利地在惰性气氛下例如氮气下进行。

[0349] 干燥的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐可优选地进行筛分,以除去粗颗粒(例如具有至少一个尺寸等于或高于600微米的颗粒)(如果存在的话),和/或根据常规技术进行微粉化以提供尺寸更适合于特定最终用途的甚至更细的颗粒。

[0350] 用于制备根据本发明的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的特别优选的方法包括以下步骤:

[0351] h1)提供半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液,其中半胱胺酒石酸氢盐(I)的浓度为1100至800g/l或者500至440g/Kg;

[0352] h2)使所述半胱胺酒石酸氢盐(I)在水中的溶液与2-丙醇接触,其中2-丙醇与水的体积比为11:1至3:1,

[0353] 其中所述接触包括:

[0354] -在搅拌下并且在20至35℃的温度下,在优选至少1小时的时间内将所述半胱胺酒

石酸氢盐(I)的水溶液缓慢添加至2-丙醇(反向添加),

[0355] -在优选30至35℃的温度下将物质在搅拌下保持至少30分钟并随后优选在18至22℃下冷却优选约2小时内,

[0356] -在18至22℃下在搅拌下保持优选至少16小时,从而使结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)沉淀;

[0357] h3)从结晶介质中分离结晶半胱胺酒石酸氢盐,以及

[0358] i)将分离的结晶半胱胺酒石酸氢盐(I)干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%ww,

[0359] 从而提供结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)。

[0360] 上述添加水溶液的持续时间、消解和沉淀的温度和时间提供了改善的结晶粉末形式,在目视检查时具有更好的过滤性和流动性。

[0361] 有利地,如果根据本发明的方法通过将半胱胺酒石酸氢盐的水溶液倒入2-丙醇中(反向添加)来制备结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2),则其呈特别细的粉末的形式,比从其他现有溶剂混合物获得的粉末更细。

[0362] 本发明的另一个目的是用于将结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)转化为结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的方法,其包括:通过在至少45℃的温度下,并且优选在低于200毫巴的压力下加热结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)来干燥直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%ww、优选低于0.5%ww。

[0363] 关于转化方法i),加热结晶半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)(多晶型物L1)的温度优选为至少50℃。优选加热温度不高于70℃、更优选不高于60℃。

[0364] 加热在优选低于100毫巴、更优选低于50毫巴、甚至更优选低于10毫巴的压力下进行,并且持续优选为2至24小时的时间。

[0365] 进行加热直至通过Karl-Fischer方法测量的水含量优选低于0.9%ww或0.5%ww时。

[0366] 本发明的另一个目的是可根据本发明的任一方法获得的半胱胺酒石酸氢盐。

[0367] 特别地,本发明的另一个目的是优选根据本发明的方法获得的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)粉末,所述粉末优选特征在于

[0368] 用孔为600微米的筛进行预筛分之后的体积颗粒尺寸分布(PSD),其特征在于根据本实验部分中报道的方法测量的D50不大于100微米并且D90不大于150微米,

[0369] 通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于0.5%,

[0370] 根据Ph.Eur.2.9.34测量的堆积密度为0.29g/ml至0.32g/ml、优选约0.30g/ml,

[0371] 根据Ph.Eur.2.9.34测量的振实密度为0.41g/ml至0.43g/ml、优选约0.42g/ml,

[0372] Hausner比率为1.30至1.45、优选约1.40。

[0373] 本粉末由特征在于以下的颗粒制成:有利地在无需任何微粉化的情况下获得的具有均匀的分布的小颗粒尺寸(粒度测定)和特别适合于药物应用的颗粒形状(形态学)。如本领域已知的,粉末的技术特性(堆积密度、流动性、表面积等)以及其应用领域严格取决于颗粒特性。

[0374] 在一个优选实施方案中,优选根据本发明的反向添加方法(步骤h1至h3和随后的步骤i的干燥)制备的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)在不需要任何微粉化的

情况下并且在用孔为600微米的筛进行预筛分之后,具有以根据本实验部分中报道的方法测量的D50不大于150微米并且D90不大于250微米、优选D50不大于100微米并且D90不大于150微米为特征的体积颗粒尺寸分布(PSD)。

[0375] 优选地,用孔为600微米的筛进行筛分,以除去粗颗粒。

[0376] 通过本反向添加方法获得的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的粉末是非黏性的并且显示出改善的外观。此外,粉末特性e形态学预期具有更好的过滤性、搅拌性、稳定性和流动性,这对于药物开发具有重要价值。

[0377] 粉末的堆积密度是未振实粉末样品的质量与其体积之比。取决于粉末颗粒的密度和粉末床中颗粒的空间排列二者。优选地,本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)粉末的特征在于根据Ph.Eur.2.9.34测量的堆积密度高于0.28g/ml、更优选高于0.29g/ml、甚至更优选高于0.30g/ml。

[0378] 优选地,本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)粉末的特征在于根据Ph.Eur.2.9.34测量的振实密度为0.40g/ml至0.43g/ml、优选约0.42g/ml。

[0379] 优选地,本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)粉末的特征在于Hausner比率为1.30至1.55、优选约1.40。

[0380] 优选地,本发明结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)粉末是根据本制备和结晶方法获得的。

[0381] 本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)已通过XRPD、DSC、DVS、IR、UV、^{1}H-NMR、^{13}C-NMR、质谱和HPLC进行分析。

[0382] 本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的特征在于

[0383] -具有如图1中所公开的特征衍射峰的X射线粉末衍射图;

[0384] -如图2中所示,根据本实验部分中报道的方法和条件测量的约122℃下的特征DSC峰;

[0385] -如图3中所示的特征DVS图;

[0386] -如图4中所示的特征^{1}H-NMR谱;

[0387] -如图5中所示的特征^{13}C-NMR谱;

[0388] -如图6所示的符合标准无水结晶半胱胺酒石酸氢盐的IR光谱的IR光谱;以及

[0389] -如图7中所示的质谱。

[0390] 根据本方法获得的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)是白色结晶粉末,优选地其特征在于以下特性中的一种或更多种:

[0391] -熔点为118至122℃,优选120至122℃

[0392] -通过Karl-Fischer方法测量的水含量低于1.0%,优选至多0.8%

[0393] -通过HPLC在释放时的杂质总含量为至多1.5%、优选至多1.0%、更优选至多0.5%;

[0394] -未经微粉化并且用孔为600微米的筛进行预筛分以除去粗颗粒之后的体积颗粒尺寸分布(PSD),其特征在于根据本实验部分中报道的方法测量的D50不大于150微米并且D90不大于250微米、优选D50不大于100微米并且D90不大于150微米。

[0395] 根据DVS分析(见图3),本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)在25%RH和25℃下开始转化为水合物形式,获得7.5%w/w的水(约1mol的H_2O)。

[0396] 由此可见,本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)是稳定的,并且如果储存在不高于25℃的温度下和RH%不高于25%ww的气氛下,则不会迅速转化为水合物形式。

[0397] 根据本实验部分中报道的稳定性数据,本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)可有利地长期储存,其中杂质含量和谱保持一致。

[0398] 本结晶方法提供了在纯度、稳定性、堆积密度和粒度分布方面具有改善的作为无水结晶多晶型物L2的半胱胺酒石酸氢盐(I)。

[0399] 不受任何特定理论的束缚,本申请人认为本结晶半胱胺酒石酸氢盐的高纯度和本发明方法的结晶条件可能影响固体特性,从而产生非常细的颗粒并且尤其防止颗粒聚集体的形成,保持颗粒尺寸分布随时间恒定。

[0400] 本申请人认识到,根据本方法制备的本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的特征在于粉末特性随时间的显著稳定性。

[0401] 申请人推测,本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)粉末的有利的颗粒尺寸分布稳定性(多晶型物L2)粉末,相对于其他半胱胺酒石酸氢盐多晶型物L2粉末在不存在聚集体方面,可来源于例如本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)的不同形态学或不同杂质谱(例如,如本实验部分实施例5中所示的不同种类和/或量的杂质),其在结晶水平上降低了颗粒聚集的趋势。

[0402] 如技术人员已知的,这些差异可与最终产物中存在或不存在某些副产物或溶剂有关,这可主要取决于特有的合成和/或结晶方法。

[0403] 此外,由于反向添加方法而获得的本结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)粉末的较小颗粒尺寸也以是粉末聚集倾向较小的原因,并且可能与现有技术粉末相比具有更好的溶解谱有关。

[0404] 本发明通过以下仅出于举例说明目的而提供的代表性实施例进一步举例说明。

[0405] 实验部分

[0406] 分析方法

[0407] 半胱胺酒石酸氢盐测定根据Ph.Eur.(European Pharmacopeia)2.2.20的方法,使用以下条件通过用碘酸钾滴定进行:制备碘酸钾0.1N溶液,其包含预先在110℃下干燥至恒重的3.567g碘酸钾和1000ml水。

[0408] 在250ml烧瓶中称重500.0mg的样品。将100ml的水、10ml的3.6N硫酸、1.0g的KI和2.0ml的淀粉溶液添加到烧瓶中。用碘酸钾溶液滴定溶液至终点(浅蓝色持续超过30秒)。平行地,进行空白滴定。

[0409] 1.0ml的0.1N碘酸钾溶液等同于22.72mg的半胱胺酒石酸氢盐。

[0410] 测定%＝{[(Vc-Vb)×22.72xN]/[mg样品x0.1]}x100

[0411] 其中:

[0412] Vc＝用于滴定样品的碘酸钾溶液的体积

[0413] Vb＝用于滴定空白的碘酸钾溶液的体积

[0414] N＝碘酸钾溶液的当量浓度

[0415] 游离酒石酸(TA测定)通过用NaOH和碘化钾滴定来评估。游离酒石酸是根据下式通过体积名称KIO3 t.q.与名称NaOH 0.1N之间的差计算得出的:

[0416] 游离酒石酸＝(测定NaOH%-测定KIO3)/2

[0417] 如果用KIO_3的测定高于用NaOH的测定,则存在游离的半胱胺。

[0418] 通过HPLC的半胱胺、胱胺和杂质含量

[0419] 根据欧洲药典2.2.29的方法,使用以下条件通过HPLC来评价半胱胺和杂质含量:

[0420] 色谱系统

[0421] 柱:Alltima C18 LL、l=250mm、$\varnothing = 4.6\ mm$、5μm或等同物

[0422] 柱温度:25℃,

[0423] 流动相A:380ml水、300ml乙腈、320ml甲醇和1.4ml $H_3PO_4$85%;搅拌直至获得澄清溶液并随后添加11.52g十二烷基硫酸钠;

[0424] 流动相B:乙腈

[0425] 流量:1.4ml/分钟;检测器:210nm下的UV;运行时间:35分钟;注入体积:20μl。

[0426] 梯度如下表1中所示:

[0427] 表1

[0428]

时间(分钟)	流动相A(%V/V)	流动相B(%V/V)
0	100	0
7	100	0
27	60	40
32	60	40
35	100	0
45	100	0

[0429] 以及洗脱时间根据表2所示:

[0430] 表2

[0431]

化合物	RT	RRT
半胱胺酒石酸氢盐	4.6	1.0
2,2-二甲基噻唑烷	5.4	1.2
胱胺	15.3	3.3
二-半胱胺丙酮化合物	18.1	3.9

[0432] 溶液

[0433] a.测试溶液:通过将约100.0mg的样品溶解在5.0ml的水中来制备。

[0434] b.胱胺2HCl参考溶液(0.1%)通过将约150.0mg的胱胺2HCl溶解在200.0ml的水中(胱胺2HCl标准母液)来制备。然后用水将2.0ml的该溶液稀释至50.0ml。

[0435] c.胱胺2HCl参考溶液(0.5%)通过用水将2.0ml的胱胺2HCl标准母液稀释至10.0ml来制备。

[0436] d.通过将约100.0mg的工作标准品溶解在5ml容量瓶中并用水定容来制备半胱胺参考溶液(0.10%)以用于HPLC。用水将1.0ml的该溶液稀释直至100.0ml;然后用水将1ml的该最后的溶液稀释至10.0ml。(浓度0.02mg/ml)。

[0437] 通过气相色谱法的2,2-二甲基噻唑烷测定

[0438] 2,2-二甲基噻唑烷的纯度通过GC根据以下方法和条件进行评价:

[0439] 毛细管柱:Ultra 2或等同物;固定相:5%苯基、95%二甲基聚硅氧烷;柱长度25m;

柱直径0.32mm;膜厚度0.52μm;柱温度:以10℃/分钟从50℃至280℃,在280℃下2分钟;注射器温度200℃;检测器温度290℃;载体P氦＝50KPa;内标溶液:取0.4ml的甲苯用甲醇达到250ml;参考标准溶液:取100mg的2,2-二甲基噻唑烷用内标溶液达到25ml;注入量:0.5μl。

[0440] 水含量

[0441] 根据欧洲药典(2.5.12.)通过Karl Fisher方法使用添加有N-乙基马来酰亚胺的甲醇作为参考对250.0mg的产物确定水含量,其中水含量是预先确定的。

[0442] X射线粉末衍射(X-Ray Powder Diffraction,XRPD):范围3至40°2θ;3至80°2θ

[0443] X射线粉末衍射图是在室温下在X'Pert PRO PANalytical仪器上记录的,具有Cu Kα辐射(λ=1.54060 Å)的应用SW,以45kV和40mA运行,以反射模式进行单次连续扫描。

[0444] 为了避免无水结晶半胱胺酒石酸氢盐形式L2转化为一水合物形式L1,样品制备和分析在不高于25℃的温度和不大于25%的RH%下进行。

[0445] 差示扫描量热法(Differential Scanning Calorimetry,DSC):范围20至350℃,速率:10°K/分钟;仪器:Mettler Toledo DSC1。

[0446] 动态蒸汽吸附(Dynamic Vapor Sorption,DVS):范围0至90% RH,步长:5% RH,仪器类型:SMS-DVS Intrinsic,温度25℃。

[0447] 熔化范围

[0448] 将仪器(Buchi 545-B或等同物)预热至108℃;达到113℃之后,插入包含产物的毛细管,然后继续以1℃/分钟升温直至完全融合(分解)。

[0449] 红外吸收光谱:衰减全反射(Attenuated Total Reflection,ATR)法,仪器Perkin Elmer Spectrum Two,范围650至4000cm^{-1}。

[0450] 干燥损失

[0451] 根据欧洲药典(2.2.32)中描述的方法,通过将1.00g的物质在60℃下于真空下干燥3小时来评估样品的重量损失。

[0452] 颗粒尺寸分布

[0453] 根据欧洲药典2.9.31,用仪器并根据下表3中报道的样品制备和测试条件来评价颗粒尺寸分布:

[0454] 表3

[0455]

仪器	EYE TECH 激光颗粒尺寸分析仪
分散剂	流体硅油“200 流体 20 cs DOW CORNING”折射率 = 1.403
操作参数	采集时间：3 分钟 镜头类型：A（0.5 至 150 μm） 样品类型：常规 比色皿类型：磁力搅拌 搅拌速度：2
样品制备	将约 50 mg 的样品混悬于 5 ml 的硅油（25℃下黏度为 20 CSt ± 2）中，并用涡流混合器混合约 30 秒。用硅油将 1 ml 的该混悬液稀释至 5 ml，并再次用涡旋混合。将该制剂的等分试样转移至具有磁力搅拌器的读出池并进行测量。迅速进行测量以避免粉末沉降。

[0456] ^{1}H NMR谱:在Bruker CAB AV4 400MHZ NMR谱仪上记录DMSO中的半胱胺酒石酸氢盐的核磁共振谱。

[0457] ^{13}C NMR谱:在Bruker CAB AV4 400MHZ NMR谱仪上记录DMSO中的半胱胺酒石酸氢盐的NMR ^{13}C谱。

[0458] MS谱:半胱胺酒石酸氢盐的质谱是通过将样品溶解在甲醇中在thermo Fisher LCQ-Fleet上使用ESI(+)电离技术来进行的。

[0459] 堆积密度和振实密度:根据药典(Ph.Eur.2.9.34)的方法进行测量。称重100g的样品并随后置于试管中,记录未经任何类型处理的样品的表观体积。之后,使用自动体积计(型号:Schleuniger JV2000,设备代码:CE9)进行10、500和1250次轻击,记录这三次测试中获得的表观体积。在500次和1250次轻击所获得的体积之差大于2ml的情况下,则以1250次轻击的增量重复该操作,直至测量值内的差异小于或等于2ml。对于每个批次,测试一式两份进行。

[0460] 根据以下公式计算堆积密度和振实密度:

[0461] 堆积密度:$\delta 0 = m/V_0$ (g/ml)

[0462] 其中m是以克表示的称重样品的量并且V_0是以毫升表示的表观未压实体积。

[0463] 振实密度:$\delta = m/V_{1250}$ (g/ml)或$\delta = m/V_{2500}$ (g/ml)

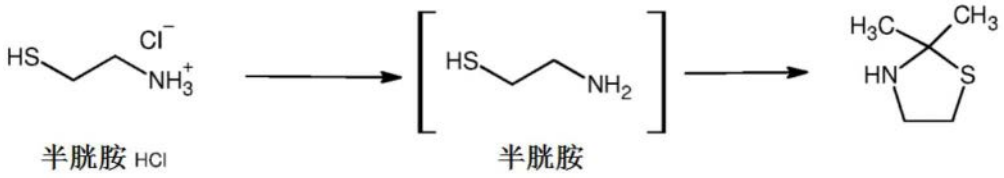
[0464] 其中V_{1250}和V_{2500}是1250和2500次轻击时的压实表观体积。

[0465] 光学显微术:用配备有偏振光的Optech SL双三目立体显微镜观察粉末,所述显微镜具有相机Optech 318CU 3.2M CMOS(图片软件:Micrometrics SE Premium)。样品直接在显微镜下观察,无需进一步制备。

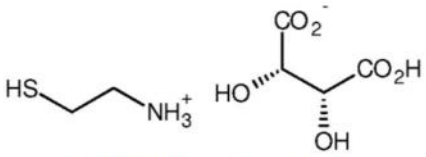
[0466] 半胱胺酒石酸氢盐的制备

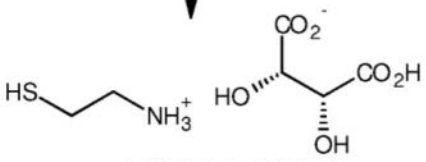
[0467] 根据以下方案5中报道的步骤制备半胱胺酒石酸氢盐:

[0468] 方案5



[0469]





[0470] 实施例1

[0471] 2,2-二甲基噻唑烷(II)的制备和后处理

[0472] 在该实施例中,使半胱胺盐酸盐(I-HCl)与丙酮在存在氢氧化钠和硫代硫酸钠的情况下反应以提供2,2-二甲基噻唑烷(II),如下所述。

[0473] 根据J.Chem.Soc.C,(1967),1373-1376制备了起始物质半胱胺盐酸盐(I-HCl)(HPLC纯度约99.0%)。

[0474] 向配备有搅拌器、回流冷凝器和蒸馏设备的第一反应器(8001)中加入纯化水(1281)和硫代硫酸钠五水合物(606g,2.44mol),并在搅拌下用真空/氮气洗涤三次。

[0475] 在搅拌下添加半胱胺盐酸盐(I-HCl,80kg,0.704Kmol),并将该物质在氮气流下保持在约10℃至15℃下冷却。

[0476] 在第二反应器(5001)中制备包含纯化水(721,0.9体积,相对于I-HCl)、氢氧化钠(31Kg,0.775Kmol)和硫代硫酸钠五水合物(513g,2.07mol)的溶液并在约5至10℃下冷却。然后将该溶液缓慢添加至第一反应器,保持温度在10至23℃。在搅拌至少10分钟之后,检查第一反应器中的pH(通过石蕊试纸的pH为约13)并将溶液在10至15℃下冷却。

[0477] 在至少1小时内添加在10至15℃下预冷却的丙酮(43Kg,0.740Kmol),在14至18℃下保持搅拌另外2小时。

[0478] 然后将氯化钠(3.8Kg,0.065Kmol)和环己烷(237Kg,3.8体积,相对于I-HCl)加入第一反应器中,在14至18℃下保持搅拌15分钟并随后使其静置20分钟。

[0479] 卸载水相并将包含产物的有机环己烷相送入第三反应器,添加无水硫酸钠

(1.6Kg,0.011Kmol),在15至20℃下保持搅拌至少1小时并随后经装有6.4Kg的无水硫酸钠的过滤器过滤。

[0480] 将过滤器用环已烷(13Kg)洗涤。在不超过50℃的情况下,在从250毫巴降低至80毫巴的压力下于真空下蒸馏合并的干燥的有机相,以使通过蒸发的产物损失最小化。向包含环已烷中的2,2-二甲基噻唑烷的蒸馏剩余物中添加丙酮(341)并在相同条件下再次蒸馏。

[0481] 除去丙酮/环已烷混合物,得到作为无色液体的2,2-二甲基噻唑烷(II)剩余物(产率:74%,100%时为60.7kg)。

[0482] 分析:IR光谱与参考标准光谱等同;GC纯度98.5%。

[0483] 实施例2

[0484] 由2,2-二甲基噻唑烷(II)制备粗制半胱胺酒石酸氢盐(I)

[0485] 将85.7Kg的L(+)-酒石酸(0.57Kmol)和1201纯化水装入第一反应器中并在氮气下搅拌直至完全溶解。用真空/氮气洗涤三次之后,将根据实施例1制备的粗制2,2-二甲基噻唑烷(II)(100%时为60.7Kg,0.518Kmol)添加至溶液。将水性物质在48至52℃下加热并在这些条件下保持至少三小时。

[0486] 在接下来的步骤中,通过在不超过50℃的真空下蒸馏除去作为反应副产物形成的丙酮。首先,蒸馏出361的溶剂混合物,然后向反应器中装入纯化水(341)。

[0487] 然后重复该处理直至完全除去丙酮,每次蒸馏约211的溶剂混合物并补充171的水。

[0488] 在第二反应器中,加入2-丙醇(3641)和作为晶种的结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)(10g),然后用真空/氮气循环脱气。

[0489] 然后将先前在第一反应器中制备的半胱胺酒石酸氢盐水溶液在至少1小时内并在搅拌下转移至第二反应器中,保持温度为20至35℃。

[0490] 将第一反应器用8.61水洗涤,并将洗涤液送至第二反应器。

[0491] 将第二反应器中的物质在30至35℃下搅拌至少30分钟并随后在约2小时内在18至22℃下冷却。然后将其在18至22℃下保持搅拌至少16小时。将浆液离心并用151的水和451的2-丙醇的混合物洗涤两次。

[0492] 将滤饼卸载,获得湿的粗制半胱胺酒石酸氢盐,将湿的粗制半胱胺酒石酸氢盐的样品在30℃下于真空(约3毫巴)下干燥过夜,并进行XRPD分析,得到粗制一水合半胱胺酒石酸氢盐(多晶型物L1)。将剩余的滤饼在40至60℃下真空干燥直至最终水含量低于2%ww,从而提供粗制无水半胱胺酒石酸氢盐多晶型物L2(XRPD分析)。在40至60℃下干燥之后获得102Kg的粗制半胱胺酒石酸氢盐,其产率相对于2,2-二甲基噻唑烷100%为约87%mol。

[0493] 分析:如下表4所示对粗制半胱胺酒石酸氢盐进行表征:

[0494] 表4

[0495]

	粗制半胱胺酒石酸氢盐实施例 2
外观	白色粉末
确定 (IR)	符合参考

[0496]

K.F.	0.85%
pH[1]	3.53
HPLC 纯度（面积%）	
半胱胺酒石酸氢盐	99.90%
胱胺	0.04%
2,2-DMT	0.01%
总杂质	0.08%
剩余溶剂	
丙酮 2-丙醇 环己烷	≤18 ppm ≤60 ppm ≤10 ppm
产率（mol%）	86.9%
XRPD （主要结晶形式）	（在30℃下干燥）L1 （在40至60℃下干燥）L2

[0497] 要点:[1]pH是对100mg的样品溶解在10ml的水中的溶液进行电位测定的;HPLC纯度以面积百分比表示(峰面积/总面积×100);DMT:2,2-二甲基噻唑烷。

[0498] 从表4可看出,粗制半胱胺酒石酸氢盐已经具有高HPLC纯度和低含量的胱胺(0.04%)。

[0499] 在40至60℃下干燥之后,在粗制半胱胺酒石酸氢盐的衍射图中观察到的主要结晶形式对应于形式L2。

[0500] 实施例3:结晶测试

[0501] 使用以下溶剂和条件对约100g的产物进行了几次半胱胺酒石酸氢盐结晶测试:

[0502] 实施例3a:将半胱胺酒石酸氢盐溶解在水中并将EtOH作为反溶剂逐滴添加至半胱胺酒石酸氢盐的水溶液。由于产物在水-EtOH结晶混合物中的高溶解度,获得了差的产率。

[0503] 实施例3b-将半胱胺酒石酸氢盐溶解在水中,并将2-丙醇作为反溶剂逐滴添加至半胱胺酒石酸氢盐的水溶液。获得难以处理的黏性固体。

[0504] 实施例3c-将半胱胺酒石酸氢盐在约50℃下溶解于1体积的水中;然后在室温下在剧烈搅拌下在约一小时内将浓缩溶液滴加至2-丙醇和水的溶液中。产物立即开始沉淀。

[0505] 一旦滴加完成,在搅拌下将混悬液温热至30至35℃以改善和均化结晶形式,冷却并在搅拌下进一步保持在20℃,从而提供易于过滤和洗涤的结晶形式。

[0506] 实施例4

[0507] 通过由2-丙醇-水中结晶(反向添加)按比例放大制备结晶无水半胱胺酒石酸氢盐(多晶型物L2)

[0508] 向配备有搅拌器、回流冷凝器和蒸馏设备的玻璃衬里反应器(500l)中加入根据实施例2制备的粗制半胱胺酒石酸氢盐(100kg,0.44Kmol)和纯化水(100l)。将反应器用真空/氮气洗涤三次并随后将物质在搅拌下加热至48至52℃至少30分钟,直至完全溶解。

[0509] 向第二反应器中加入2-丙醇(5251)、纯化水(501)和作为晶种的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐(多晶型物L2)(10g),用真空/氮气洗涤三次并随后将物质加热至20至35℃。

[0510] 将第一反应器的溶液在搅拌下在至少1小时内转移至第二反应器中,保持温度为20至35℃。将第一反应器用101的纯化水洗涤,然后将该纯化水添加至第二反应器中的物质。

[0511] 将第二反应器中的物质在30至35℃下搅拌至少30分钟,在约2小时内在18至22℃下冷却,并随后在18至22℃下保持搅拌至少16小时。

[0512] 将浆液离心并用151的纯化水和451的2-丙醇的混合物洗涤两次。

[0513] 将滤饼卸载,从而获得湿的半胱胺酒石酸氢盐(100kg)。

[0514] 将湿的半胱胺酒石酸氢盐装入干燥器中,并在40至60℃、约25毫巴的真空下干燥直至水含量低于0.5%ww,并且最后用孔为600微米的筛进行筛分,从而提供72.5Kg的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐(从DMT直至无水结晶半胱胺酒石酸氢盐的产率:62%mol;结晶产率:78.9%mol)。

[0515] 产物的最终特性汇总于下表5中:

[0516] 表5

[0517]

	无水结晶半胱胺酒石酸氢盐(实施例 4)
外观	白色粉末
m.p.(℃)	120.3
确定(IR)	符合参考
干燥损失(60℃, 3 小时)	0.20%
K.F.	0.06%

[0518]

HPLC 纯度(面积%)	
半胱胺酒石酸氢盐	99.97%
胱胺	< 0.05%
2,2-DMT	< 0.05%
总杂质	<0.05%
剩余溶剂	
丙酮	<60ppm
2-丙醇	<60ppm
环己烷	n.a.
按体积计的平均颗粒尺寸 D50、D90(3 个批次的介质)	D50: 28.4 μm D90: 102.5 μm

[0519] n.a.:未评估的

[0520] 通过XRPD、DSC、DVS、^{1}H-NMR、^{13}C-NMR、IR和质量分析进一步分析如上文实施例4中所述制备的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐(参见图1至9)。

[0521] 通过DSC的热分析显示出在约56、121、160和190℃下的吸热转变,这归因于小的水

损失、熔化以及在高于140℃的随后分解,如图2中所公开的。

[0522] XRPD分析显示出与US10251850中公布的形式L2的XRPD谱相比,没有显著差异,如图1中的谱所示。

[0523] 在DMSO-d6中400MHz的^{1}H-NMR谱中质子的化学位移和谱分配在下表6中报道:

[0524] 表6

[0525]

分配	化学位移 (ppm)	氢数目
-CH2-SH 半胱胺	2.69 – 2.71	2H (t)
-CH2-NH3+半胱胺	2.94 – 2.96	2H (t)
-CHOH-CHOH-酒石酸	4.00	2H (d)
NH2, SH 半胱胺 2x COOH, 2x OH, 酒石酸	7.10	7H (bs)

[0526] 用本发明的方法获得的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐的^{1}H-NMR谱在图4中示出。

[0527] 在DMSO-d6中于100MHz下^{13}C-NMR谱中碳的化学位移和谱分配在下表7中报道:

[0528] 表7

[0529]

分配	化学位移(ppm)
-CH2-SH半胱胺	21.48
DMSO	37.97至40.14
-CH2-NH3+半胱胺	41.9
2x-CHOH-酒石酸	72.15
2x HOOC-酒石酸	174.83

[0530] 用本发明的方法获得的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐的^{13}C-NMR谱在图5中示出。

[0531] 用本发明的方法获得的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐的红外吸收光谱表现出如图6中示出的最大值。

[0532] 用本发明的方法获得的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐的全扫描质谱(范围50至300m/z)显示出具有78m/z的半胱胺的准分子离子[M+H]+。

[0533] 用本发明的方法获得的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐的质谱在图7中示出。

[0534] DVS分析0%至90%,步长5%

[0535] 对根据实施例4制备的无水半胱胺酒石酸氢盐的样品进行DVS分析,以评价在什么RH%时开始转化为水合物形式。图3示出了水吸附等温线的图。可看出,水合过程在25% RH下开始并且在35% RH下结束,并且在该过程期间,样品得到7.5%w/w的水(与1mol的水相容)。在DVS分析之后对样品进行XRPD分析,确认样品已转化为水合物形式。

[0536] 实施例5:稳定性测试

[0537] 对根据实施例4制备的半胱胺酒石酸氢盐批次(3个批次用于测试)进行如下所述的稳定性测试。

[0538] -长期稳定性:

[0539] 根据目前的ICH稳定性指南,稳定性样品储存在25±2℃和60±5%R.H.的受控条件下,包装在与用于运输的相同类型的容器中。

[0540] 根据先前报道的方法,每隔6个月对3个批次的体积测定(基于无水或基于干燥的)、HPLC相关物质和干燥损失或通过Karl-Fischer的水含量进行评估,并且结果在下表8A至8C中示出:

[0541] 表8A

[0542]

		月					
测试		0	6	12	18	24	36
	接受标准						
体积测定(基于干燥的) %	98.0%至102.0%	99.8	99.6	99.9	99.8	99.8	--
体积测定(基于无水) %	98.0%至102.0%	--	--	--	--	--	100.5
HPLC 相关物质%	胱胺: NMT 1.0%	0.08	0.10	0.11	0.12	0.13	
	2,2-二甲基噻唑烷: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	二-半胱胺丙酮化合物: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	其他杂质: NMT 0.10%	<0.002	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	总杂质: NMT 1.5 %	0.08	0.10	0.11	0.12	0.13	
干燥损失	NMT 1.0 %	0.04	0.07	0.20	0.14	0.30	
水含量(K.F.)%	NMT 1.0 %	--	--	--	--	--	0.81

[0543] NMT:不超过

[0544] 表8B

[0545]

		月					
测试		0	6	12	18	24	36
	接受标准						
体积测定(基于干燥的) %	98.0%至 102.0%	100.2	99.6	99.4	100.0	99.6	---
体积测定(基于无水) %	98.0%至 102.0%	--	--	--	--	--	100.2
HPLC 相关物质%	胱胺: NMT 1.0%	0.05	0.09	0.09	0.11	0.12	
	2,2-二甲基噻唑烷: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	二-半胱胺丙酮化合物: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	
	其他杂质: NMT 0.10%	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	总杂质: NMT 1.5 %	0.05	0.09	0.09	0.11	0.12	
干燥损失	NMT 1.0 %	0.15	0.15	0.25	0.07	0.27	
水含量(K.F.)%	NMT 1.0 %	--	--	--	--	--	0.47

[0546] 表8C

[0547]

		月					
测试		0	6	12	18	24	36
	接受标准						
体积测定(基于干燥	98.0%至 102.0%	99.7	99.9	99.5	99.7	99.7	--

[0548]

的) %							
体积测定(基于无水) %	98.0%至102.0%	--	--	--	--	--	100.4
HPLC 相关物质%	胱胺: NMT 1.0%	0.09	0.10	0.11	0.12	0.12	
	2,2-二甲基噻唑烷: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	二-半胱胺丙酮化合物: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	其他杂质: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	总杂质: NMT 1.5 %	0.09	0.10	0.11	0.12	0.12	
干燥损失	NMT 1.0 %	0.23	0.14	0.19	0.07	0.38	
水含量(K.F.)%	NMT 1.0 %	--	--	--	--	--	0.67

[0549] 上述根据ICH稳定性指南报道的长期稳定性数据表明,在36个月之后没有显著的降解。

[0550] -加速稳定性研究:

[0551] 根据目前ICH稳定性指南,稳定性样品储存在40±2℃和75±5% R.H.的受控条件下,包装在与用于运输的相同类型的容器中。

[0552] 根据先前报道的方法,每隔3个月对3个批次的体积测定、HPLC相关物质和干燥损失进行评估,并且结果在下表9A至9C中示出:

[0553] 表9A

[0554]

		月

[0555]

测试		0	3	6
	接受标准			
体积测定 (基于无水) %	98.0%至 102.0%	99.8	99.5	99.8
HPLC 相关物质%	胱胺: NMT 1.0%	0.08	0.14	0.20
	2,2-二甲基噻唑烷: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	二-半胱胺丙酮化合物: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	其他杂质: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.05	<0.05
	总杂质: NMT 1.5 %	0.08	0.14	0.20
干燥损失	NMT 1.0 %	0.04	0.04	0.13

[0556] 表9B

[0557]

		月		
测试		0	3	6
	接受标准			
体积测定 (基于无水) %	98.0%至 102.0%	100.2	99.4	99.7
HPLC 相关物质%	胱胺: NMT 1.0%	0.05	0.11	0.10
	2,2-二甲基噻唑烷: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	二-半胱胺丙酮化合物: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	其他杂质: NMT 0.10%	< 0.05	< 0.05	<0.02
	总杂质: NMT 1.5 %	0.05	0.11	0.10

[0558]

干燥损失	NMT 1.0 %	0.15	0.03	0.09

[0559] 表9C

[0560]

		月		
测试		0	3	6
	接受标准			
体积测定 (基于无水) %	98.0%至 102.0%	100.2	99.4	99.6
HPLC 相关物质%	胱胺: NMT 1.0%	0.09	0.09	0.13
	2,2-二甲基噻唑烷: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	二-半胱胺丙酮化合物: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	其他杂质: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.05
	总杂质: NMT 1.5 %	0.09	0.09	0.13
干燥损失	NMT 1.0 %	0.23	0.02	0.04

[0561] 上述根据ICH稳定性指南报道的加速稳定性数据表明,在6个月之后没有显著的降解。

[0562] 实施例6:根据本发明制备的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐与商业半胱胺酒石酸氢盐的比较

[0563] 在本研究中,分析了根据实施例4制备的三批无水结晶半胱胺酒石酸氢盐(Recordati R1至R3)与三批次的商业半胱胺酒石酸氢盐(比较C1至C3)的比较。

[0564] 商业半胱胺酒石酸氢盐从乙醇中结晶。

[0565] 根据本发明的批次和比较批次的经批准规格、分析和结果汇总于下表10中:

[0566] 表10

[0567]

测试	规格	C1	C2	C3	R1	R2	R3
外观	白色结晶粉末	OK	OK	OK	OK	OK	OK
确定	IR 谱相对于参考谱	OK	OK	OK	OK	OK	OK
熔化范围	118°C 至 121°C	117.3	117.7	117.1	120.0	120.2	120.1
溶液外观§	澄清	OK	OK	OK	OK	OK	OK
测定 半胱胺 (基于干燥的)	97.0%至 102.0%	95.5%	95.7%	95.9 %	99.7%	99.5%	99.3%
游离酒石酸测定	不多于 1.0%	1.6%	1.3%	1.0%	0.3%	<0. 1 % (N.D.)	<0.1% (N.D.)
胱胺测定	不多于 2.0%	4.2%	3.9%	3.9%	<0.1%	0.1%	0.2%
颗粒尺寸	D50 < 150 微米	~65%	~55%	~53%	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)
颗粒尺寸	D90 < 450 微米	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)

[0568] 要点:OK意指符合;N.D.:未检出;§2％水溶液(500mg的样品在25ml的水中)。

[0569] 从上表10可看出,根据本发明的半胱胺酒石酸氢盐的三个批次R1至R3结果总是符合规格,而比较样品C1至C3在熔点、测定(基于干燥的)、胱胺和游离酒石酸含量方面给出了不符合规范的结果。

[0570] 关于PSD,商业批次仅部分符合D50<150微米的要求,而根据本发明的批次总是符合所有PSD规格。

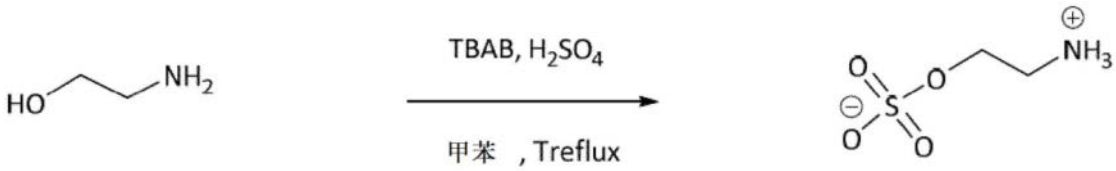
[0571] 总之,与商业比较产品相比,本发明的半胱胺酒石酸氢盐具有更高的HPLC纯度、更长的稳定性(至少长达36个月)以及与商业比较批次不同,具有100％符合规格的颗粒尺寸分布。

[0572] 本发明的无水结晶半胱胺酒石酸氢盐由于高纯度和特别小的颗粒尺寸(可进行不必要的进一步微粉化步骤)是特别稳定,并且如果在惰性气体下储存在封闭的黑暗容器中,可保持表征分析参数不变,并且符合批准的标准监管要求长达36个月甚至更长。

[0573] 实施例7:根据IN202041000697A制备粗制半胱胺酒石酸氢盐(比较例)

[0574] 根据印度专利申请IN202041000697A的实施例7至9中描述的方法制备粗制半胱胺酒石酸氢盐一水合物(I)。

[0575] 实施例7A:2-氨基乙基硫酸氢盐的制备(IN202041000697A的实施例7)

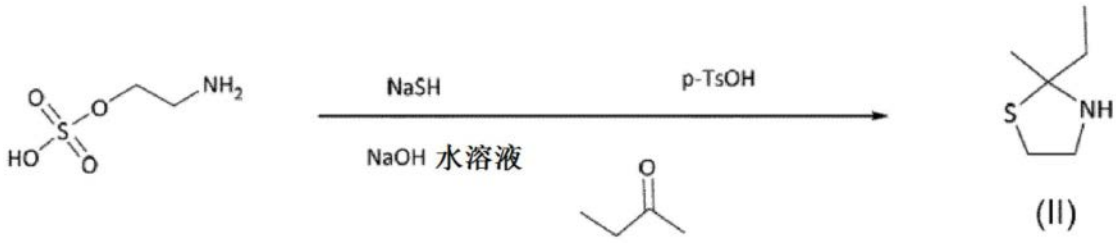
[0576] 

[0577] 方案6

[0578] 将硫酸(1.1当量,96.5ml)在10至15℃下缓慢添加至预先冷却的甲苯(6体积,600ml)、乙醇胺(100g)、四正丁基溴化铵(0.19当量,100g)的混合物,将混合物在25至30℃下搅拌15分钟,然后在回流温度下在搅拌下加热过夜。将反应混合物在25至30℃下冷却,在25至30℃下添加2-丙醇(4体积)并搅拌。过滤沉淀的固体,用2-丙醇(1体积)洗涤,在室温下在2-丙醇(5体积)中浆化持续2小时,并且最后过滤以得到标题化合物(产率92%)。^{1}H-NMR仅检测到标题化合物。

[0579] 实施例7B:2-乙基-2-甲基噻唑烷的制备(IN202041000697A的实施例8)

[0580] 方案7

[0581] 

[0582] 将氢氧化钠(1.0当量,76.0g)在搅拌下在25至30℃下添加至实施例7A中获得的2-氨基乙基硫酸氢盐(268g)、水性硫氢化钠(2.0当量,213g,在4体积的水中)、甲基乙基酮(4当量,680ml)的混合物。将对甲苯磺酸一水合物(0.1当量)在25至30℃下添加,然后将混合物加热至80至85℃并在相同温度下保持在搅拌下过夜。然后将混合物在25至30℃下冷却、搅拌、过滤并用甲基乙基酮洗涤。将有机层分离并用甲基乙基酮提取水相。将合并的有机层用氢氧化钠水溶液洗涤,然后用氯化钠水溶液洗涤。最后,将有机层的溶剂完全蒸馏掉以得到标题化合物(产率60%)。对最终化合物的^{1}H-NMR检测到5%w/w的MEK。

[0583] 通过将这种用于制备2,2-二取代的噻唑烷的方法的结局与根据本发明的实施例1的在非常碱性的条件下进行并且用半胱胺作为起始物质代替2-氨基乙基硫酸氢盐的结局进行比较,显然,本发明的方法在产率和纯度二者方面都是有利的(产率:74%相对于60%;GC纯度:98%相对于93%)。

[0584] 实施例7C:粗制半胱胺酒石酸氢盐一水合物的制备(IN202041000697A的实施例9)

[0585] 将实施例7B中制备的2-甲基2-乙基噻唑烷(1当量,100g)在25至30℃下在30分钟内添加至在25至30℃下在氮气下制备的L-(+)-酒石酸(1.1当量,126g)在2-丙醇(11.2体积,1120ml)和水(2.2体积,220ml)中的溶液,并在相同温度下搅拌。将混合物搅拌过夜,过滤沉淀的固体,用2-丙醇(1体积,100ml)洗涤并在30℃下在真空(约3毫巴)下干燥过夜(HPLC纯度95.5%)(产率:70%)。

[0586] 实施例8:根据IN202041000697A制备粗制半胱胺酒石酸氢盐(实施例9),但是使用2,2-二甲基噻唑烷(DMT)作为起始物质代替2-甲基-2-乙基噻唑烷(MET)。

[0587] 按照与实施例7C相同的步骤制备粗制半胱胺酒石酸氢盐,但是从根据实施例1制备的100g的2,2-二甲基噻唑烷(DMT)开始。最终的粗制半胱胺酒石酸氢盐显示出HPLC纯度

为98.5％(产率:85％)。

[0588] 实施例9:根据本发明制备粗制半胱胺酒石酸氢盐,但使用来自实施例7B的2-甲基-2-乙基噻唑烷(MET)作为起始物质。

[0589] 按照与实施例2相同的操作制备粗制半胱胺酒石酸氢盐,但是从根据实施例7B制备的2-甲基-2-乙基噻唑烷(MET)开始。最终的粗制半胱胺酒石酸氢盐显示出HPLC纯度为95.6％(产率:65％)。

[0590] 根据实施例7C和实施例9获得的两种粗制半胱胺酒石酸氢盐均包含胱胺(RRT 3.3,HPLC％3.9至4.0)。

[0591] 由于胱胺导致难以从水/2-丙醇中通过结晶除去(参见表12),因此重要的是避免或最小化其在粗制半胱胺酒石酸氢盐中的存在,例如通过使用作为噻唑烷的本DMT代替实施例7B的MET。

[0592] 上述实验的结果汇总于下表11中:

[0593] 表11

[0594]

	THIAZ	与TA反应（步骤b）以及粗制CB的沉淀（步骤h1至h2）	THIAZ GC 纯度	粗制 CB HPLC 纯度	粗制 CB 产率 % mol
实施例 2 (INV)	DMT (实施例 1 INV)	参见实施例 2 (INV)	98%	99.9% (胱胺 0.04%) (DMT 0.01%)	87%
实施例7C (COMP)	MET (实施例7B COMP)	参见实施例 7C (COMP)	93%	95.5% (胱胺 3.9%)	70%
实施例 8 (COMP)	DMT (实施例 1 INV)	参见实施例 7C (COMP)	98%	98.6% (DMT 0.45%; 胱胺 0.82%)	85%
实施例 9 (COMP)	MET (实施例7B COMP)	参见实施例 2 (INV)	93%	95.6% (胱胺 4.0%)	65%

[0595] 要点:THIAZ:噻唑烷;TA:酒石酸;DMT:2,2-二甲基噻唑烷;MET:2,2-甲基乙基-噻唑烷;INV:本发明;COMP:比较的;CB半胱胺酒石酸氢盐;胱胺(RRT 3.3分钟);n.d.:未检出。

[0596] 根据以上报道的数据,根据本发明用于制备粗制半胱胺酒石酸氢盐的方法(实施例2)提供了最佳的产率和纯度。

[0597] 特别地,通过比较实施例7C和实施例8的结果,可看出通过使用根据现有技术制备的MET作为起始物质获得的粗制半胱胺酒石酸氢盐的化学纯度(HPLC纯度约95.5％)明显低于用相同方法但从本DMT开始获得的产物的化学纯度(HPLC纯度98.5％)。相对于现有技术的教导,粗制半胱胺酒石酸氢盐的产率也从70％提高至85％。

[0598] 相比之下,通过比较实施例7C和实施例9的结果显示出从相同的现有技术MET开始获得的粗制半胱胺酒石酸氢盐的化学纯度和产率对于这些方法是相当的。

[0599] 通过比较对根据实施例8(比较)的方法获得的产物与来自实施例2(本发明)的方法获得的产物的分析,两种方法都从相同的DMT开始,但是应用不同的反应和分离条件,显

示出本发明的方法提供了更纯的粗制半胱胺酒石酸氢盐(99.90％相对于98.6％),具有更低的胱胺含量(0.04％相对于0.82％),并且产率略有提高(87％相对于85％)。另外,本发明的方法提供了起始DMT的基本上完全的转化(剩余DMT 0.01％相对于0.45％)。

[0600] 最后,通过比较实施例7C(IN202041000697A)和实施例2(本发明)的整个方法(来自各自的噻唑烷,包括与酒石酸的反应和随后的半胱胺酒石酸氢盐粗沉淀)显示出,本发明获得了产率和纯度的显著提高(产率从70％提高至约87％;HPLC纯度从95.5％提高至99.9％)。

[0601] 总之,鉴于上表11中报道的数据显示出与IN202041000697A中描述的方法相比,根据本发明的方法提供了具有更高产率和纯度的粗制半胱胺酒石酸氢盐。

[0602] 实施例10:粗制半胱胺酒石酸氢盐的结晶(本发明相对于IN202041000697A)

[0603] 根据实施例2制备粗制半胱胺酒石酸氢盐。使来自相同批次的样品经受来自水/2-丙醇的不同结晶条件,如以下实施例中详述的。

[0604] 实施例10A:通过反向添加使粗制半胱胺酒石酸氢盐结晶(本发明)

[0605] 如实施例4中所述使粗制半胱胺酒石酸氢盐(100g)结晶(反向添加,即将半胱氨酸酒石酸氢盐水溶液滴入接种有无水半胱胺酒石酸氢盐形式L2的2-丙醇中)。将半胱胺酒石酸氢盐的滤饼在真空(约3毫巴)下于50℃下干燥过夜,提供86g的半胱胺酒石酸氢盐。

[0606] 产率:86％;HPLC纯度:99.6％ XRPD:无水形式L2

[0607] 实施例10B:通过直接添加使粗制半胱胺酒石酸氢盐结晶(比较,IN202041000697A的实施例10)

[0608] 在25至30℃下将L(+)-酒石酸(0.1当量,6.6g)添加至氮气净化的水(2体积,200ml)并在氮气气氛下搅拌。添加半胱胺酒石酸氢盐(0.1当量,100g)并搅拌至溶解。将溶液过滤并随后在室温下在1小时内将2-丙醇(9.5体积,950ml)添加至水溶液。将混合物在7至10℃下冷却,在相同温度下搅拌持续2小时,然后过滤沉淀的固体,用2-丙醇(1体积,100ml)洗涤并在30℃下于真空(约3毫巴)下干燥过夜,然后在50℃下直至稳定重量,得到91g的半胱胺酒石酸氢盐。

[0609] 产率:91％;HPLC纯度:99.4％(在30℃下干燥的固体),99.3％(在50℃下干燥的固体)

[0610] XRPD:一水合物形式L1(在30℃下干燥的固体,称为“形式M”)(参见图8),无水形式L2(在50℃下干燥的固体)。

[0611] 在真空下在所报道的温度下干燥过夜之后,对实施例10A和10B的粗制半胱胺酒石酸氢盐和结晶半胱胺酒石酸氢盐测量的相关分析数据(三个样品的分析平均值)在下表12中示出:

[0612] 表12

[0613]

	粗制 CB	结晶CB 实施例10A (INV) （反向加成）	结晶CB 实施例10B (COMP) （直接加成）
在真空下干燥过夜之后		50°C	30°C 然后 50°C
HPLC纯度	98.8%	99.6%	99.3%
胱胺 (RRT 3.3)	0.58%	0.39%	0.52%
结晶形式	主要为 L1	L2	L1 (在30℃下干燥), L2 (在50℃下干燥)
粉末外观	--	致密的	蓬松的
堆积密度 (g/ml)	--	0.301	0.279
振实密度 (g/ml)	--	0.423	0.442
Hausner 比率	--	1.41	1.58

[0614] 要点:CB半胱胺酒石酸氢盐。

[0615] 从以上报道的数据显示出根据本发明的方法(反向添加)提供了比现有技术的方法(直接添加)稍微更纯的CB,并且在除去胱胺方面更有效。

[0616] 此外,根据本发明通过间接添加获得的固体的堆积密度明显高于根据现有技术通过直接添加制备的固体的堆积密度。由于堆积密度通常是粉末流动性的良好指标—低值表明流动性差,而反之亦然—由此可见本发明粉末的流动性预期高于现有技术粉末的流动性。从药物制剂的角度来看,已知该特性是有利的。

[0617] 通过光学显微术也观察了从实施例10A和10B回收的粉末(图9)。在两种情况下都观察到倾向于针状形态(即针样晶体)的非常细长的棱柱。大的针样晶体在制药工业中可以是不期望的,因为其可表现出较差的流动特性而复杂化操作(例如过滤、干燥和混合)(Crystals 2020,10,925)。细长颗粒彼此互锁,可提高内聚强度并因此抵抗粉末流动。

[0618] 然而,如图9所示,根据本发明的无水半胱胺酒石酸氢盐(I)(多晶型物L2)粉末(实施例10A,图9A)的晶体尺寸比现有技术(实施例10B,图9B)的晶体尺寸小得多。现有技术粉末的大的细长晶体是上述低堆积密度的原因,并且预期具有更差的流动性。

[0619] 与评估粉末流动性相关的另一个参数是Hausner比率,即振实密度和堆积密度之间的比率。通常,高于1.50的Hausner比率表明非常差的流动性(Powder properties in food production systems,Handbook of Food Powders,编辑:Bhesh Bhandari,Nidhi Bansal,Min Zhang,Pierre Schuck,Woodhead Publishing,2013,第12章,第298页)。

[0620] 从上表12中报道的Hausner比率的值显示出根据本发明获得的半胱胺酒石酸氢盐晶体的形式比现有技术粉末具有更好的流动性(Hausner比率1.41相对于1.58)。

[0621] 总之,鉴于以上,如果与根据本方法结晶的半胱胺酒石酸氢盐相比,根据现有技术方法(直接添加)结晶的半胱胺酒石酸氢盐显示出更差的特性,特别是:

[0622] 稍低的化学纯度(99.3%相对于99.6%a/a HPLC)

[0623] 更高含量的胱胺(0.52%相对于0.39%)

[0624] 更低的堆积密度(0.279g/mL相对于0.301g/mL)

[0625] 更高的Hausner比率(1.58相对于1.41),预期具有更差的流动性。

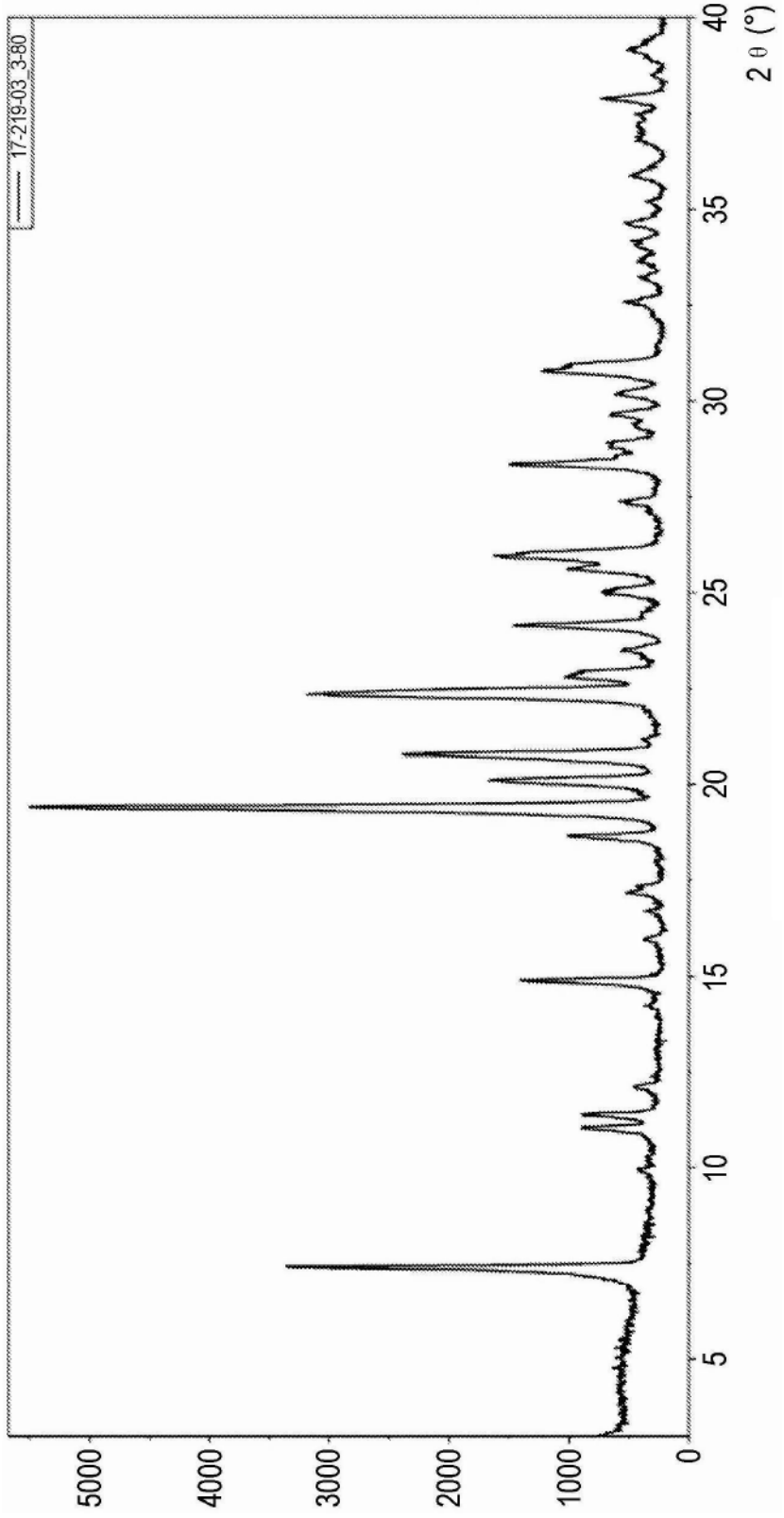


图1

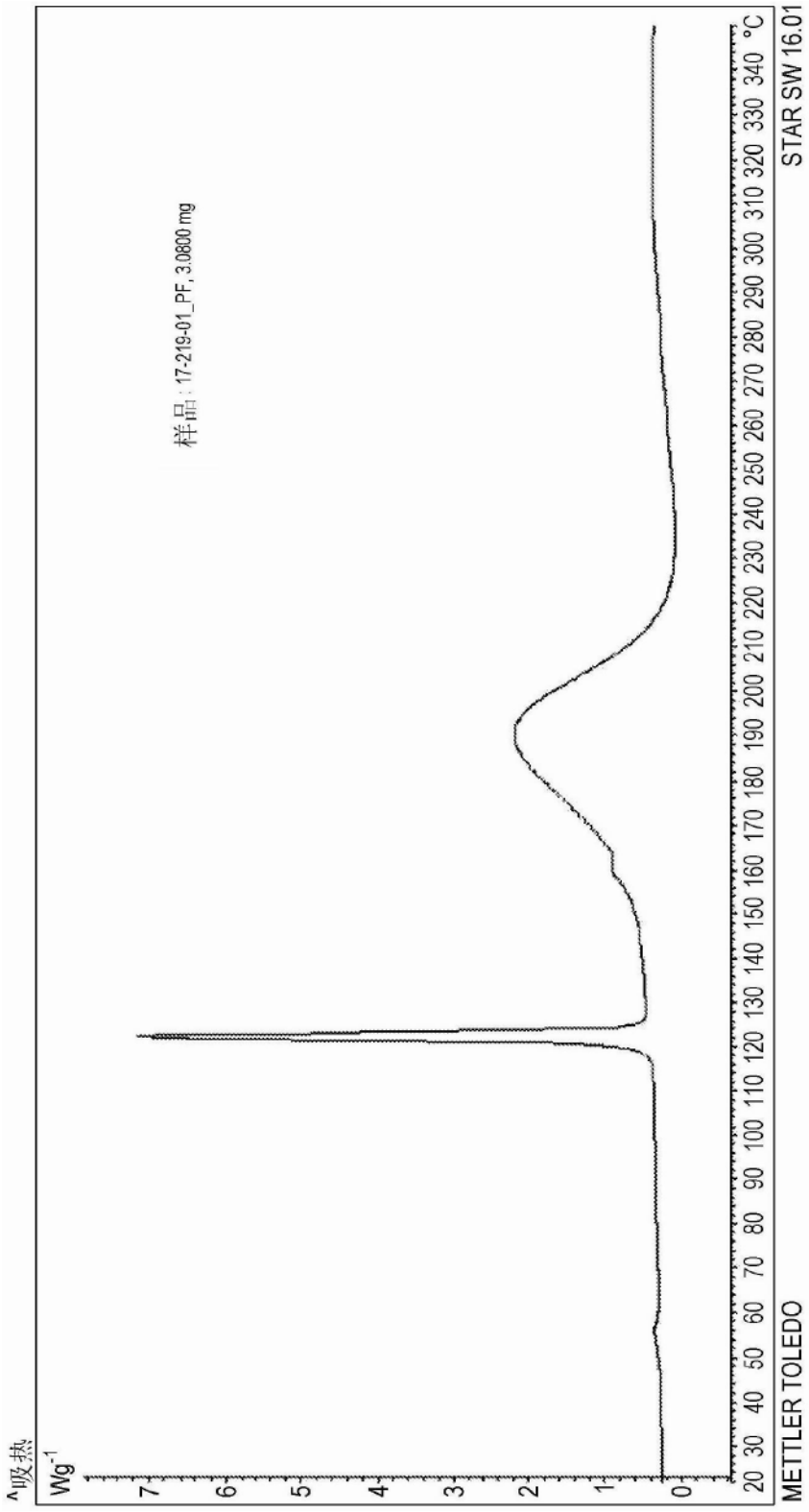

样品：17-219-01_PF, 3.0800 mg
^吸热
Wg-1
7
6
5
4
3
2
1
0
20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 °C
METTLER TOLEDO
STAR SW 16.01

图2

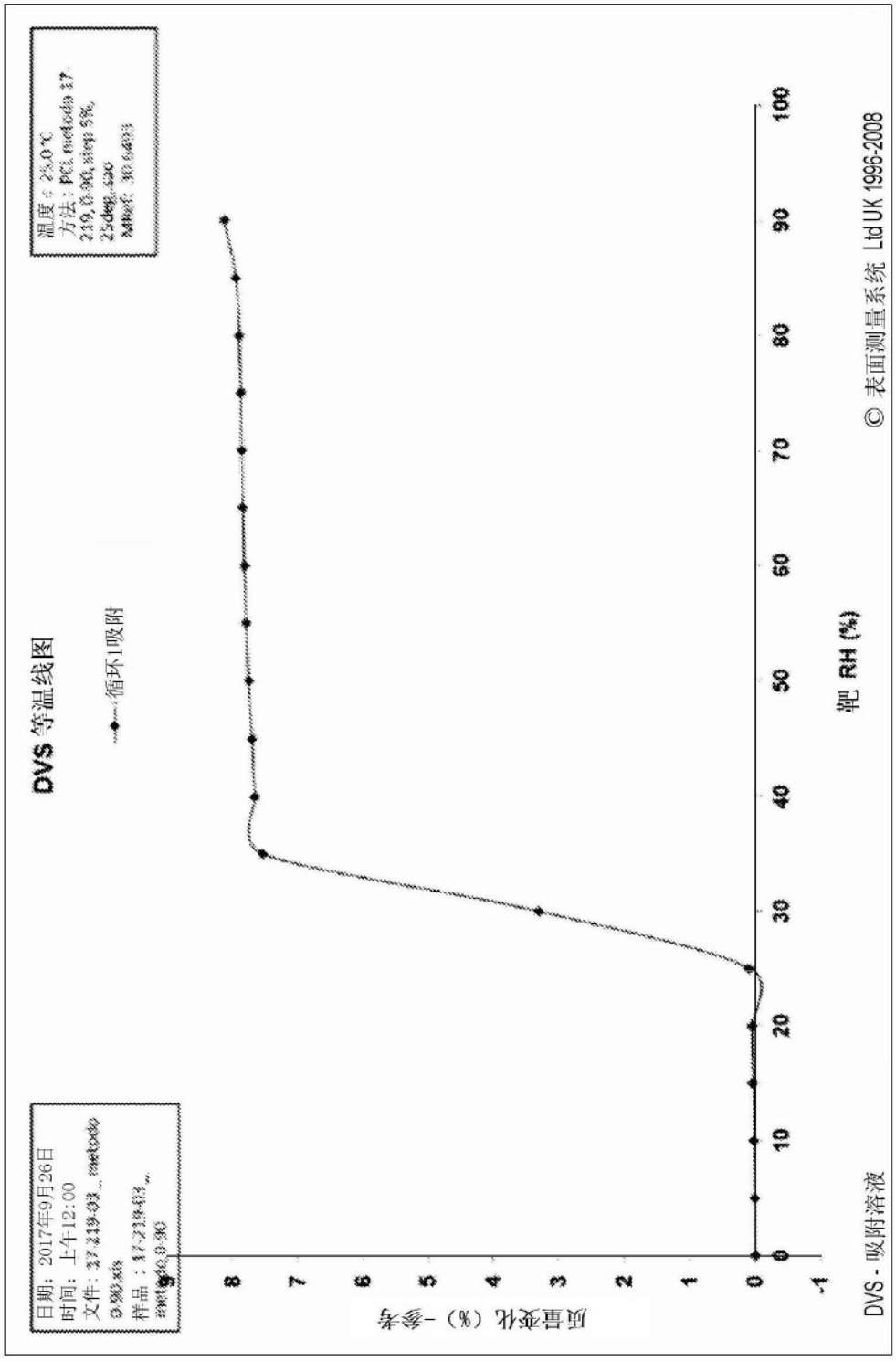


图3

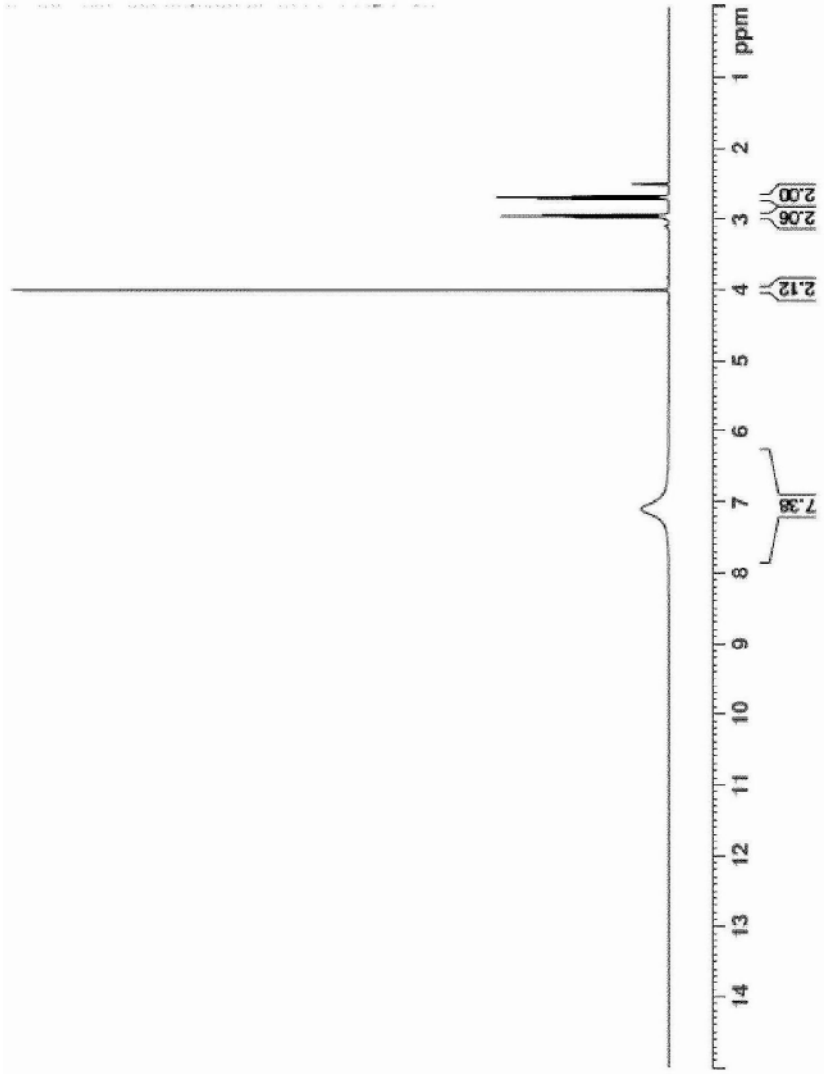


图4

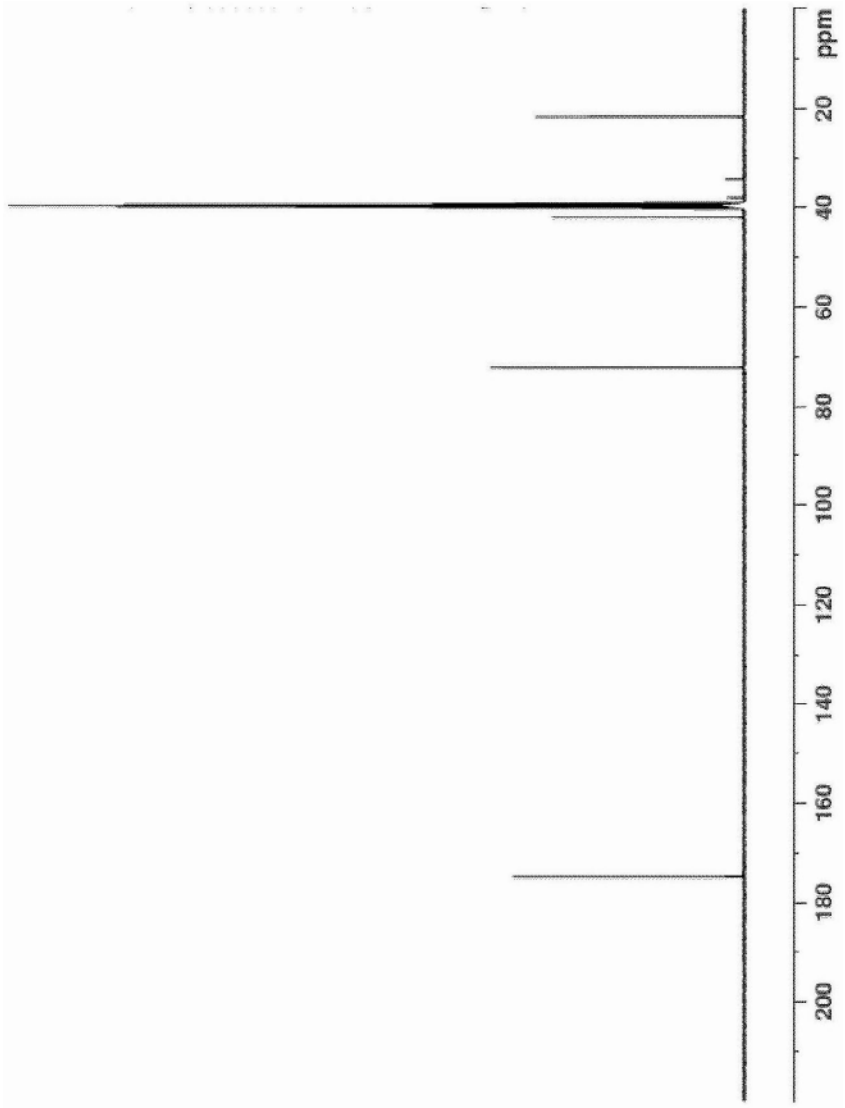


图5

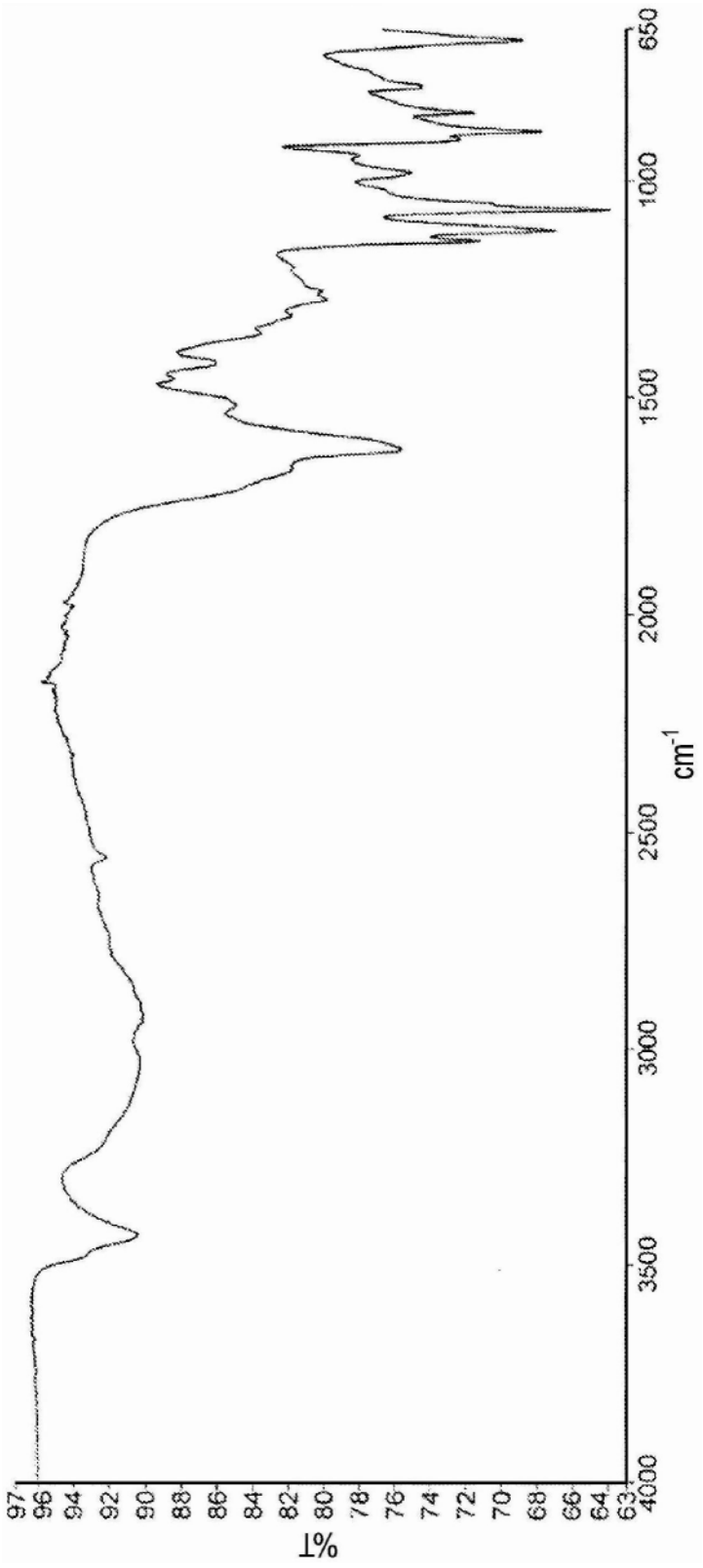

650
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
cm-1
97
96
94
92
90
88
86
84
82
80
78
76
74
72
70
68
66
64
63
T%

图6

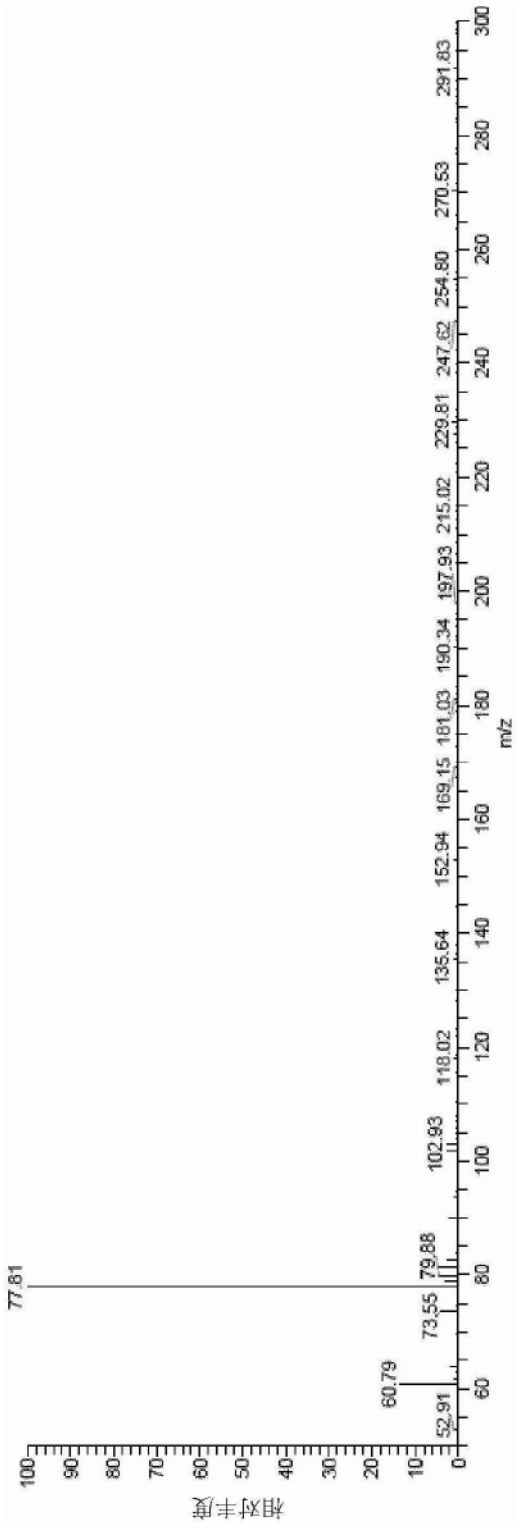

77.81
79.88
73.55
60.79
52.91
102.93
118.02
135.64
152.94
169.15
181.03
190.34
197.93
215.02
229.81
247.62
254.80
270.53
291.83
m/z
相对丰度

图7

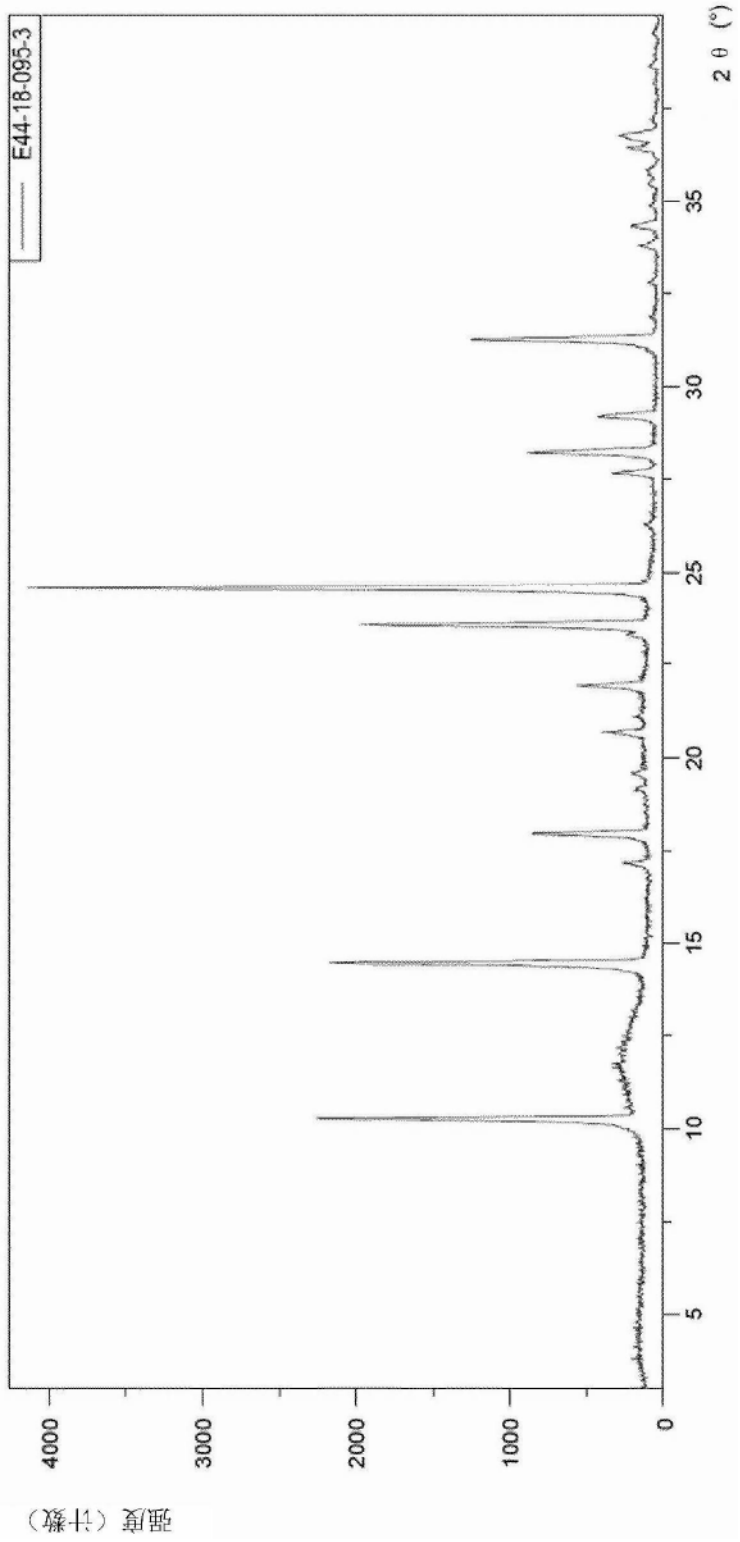


图8

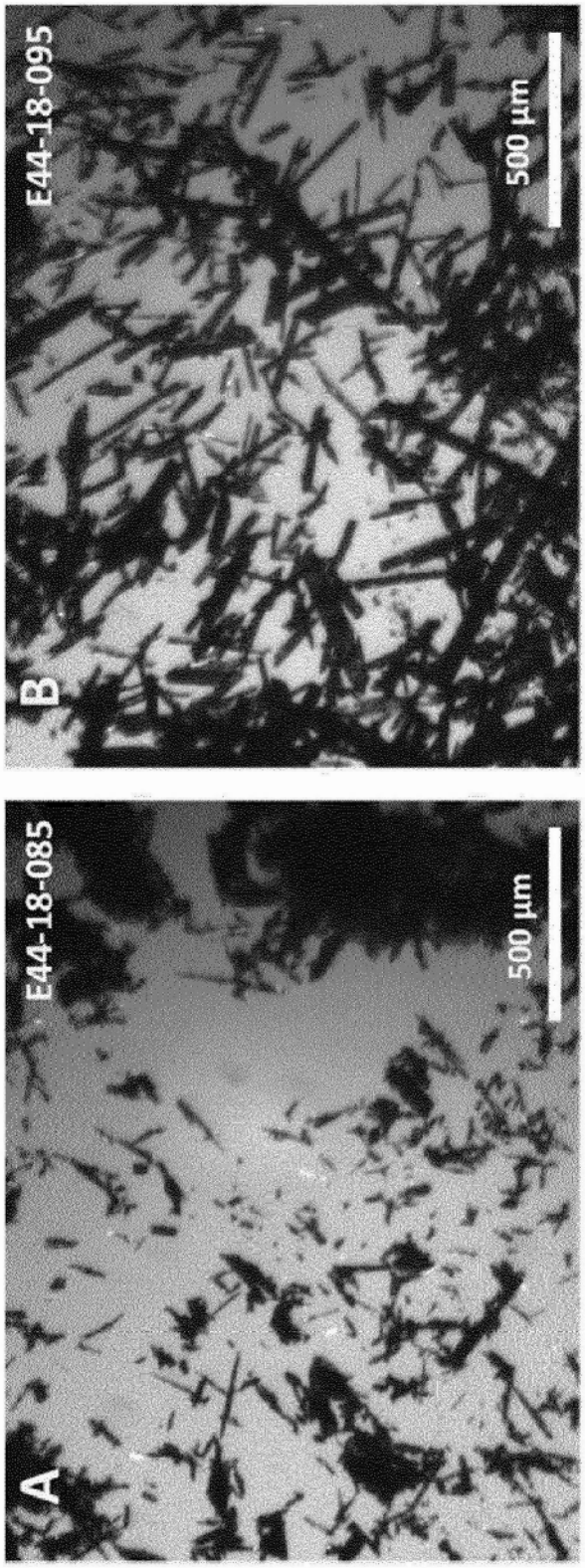


图9