[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07C229/28
C07C227/40

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02820056.X

[43] 公开日 2005 年 1 月 19 日

[11] 公开号 CN 1568305A

[22] 申请日 2002.10.3 [21] 申请号 02820056.X
[30] 优先权
[32] 2001.10. 9 [33] US [31] 60/328,375
[32] 2002. 9.25 [33] US [31] 10/256,155
[86] 国际申请 PCT/US2002/031706 2002.10.3
[87] 国际公布 WO2003/031391 英 2003.4.17
[85] 进入国家阶段日期 2004.4.9
[71] 申请人 沃尼尔·朗伯有限责任公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 陈 蓉 S·R·巴布
C·J·凯尔威特 B·托拜尔斯

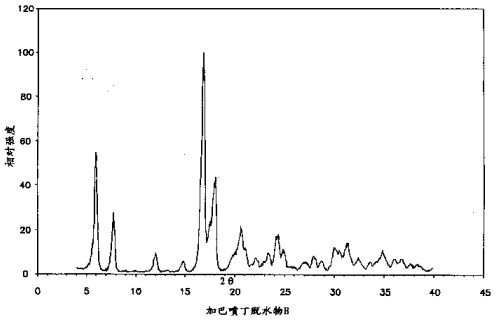
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 5 页

[54] 发明名称 新的无水结晶形式的加巴喷丁

[57] 摘要

本发明描述了新的无水结晶形式的加巴喷丁，它是由加巴喷丁一水合物形成的。 所述新的结晶形式在加工治疗剂方面提供了优势。



ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1、一种结晶加巴喷丁脱水形式 B 的制备方法，包括:

(a) 使加巴喷丁一水合物脱水形成结晶加巴喷丁脱水形式 A，和

(b) 将脱水物 A 在室温下静置形成结晶加巴喷丁脱水形式 B。

2、如权利要求 1 的方法，其中所述脱水步骤(a)是通过采用真空、干燥剂或加热进行的。

3、如权利要求 1 的方法，其中所述加巴喷丁一水合物是在水活度保持低于约 0.8 和约 0.9 的环境中进行脱水的。

4、如权利要求 2 的方法，其中在约 50-约 175℃的温度下进行加热。

5、如权利要求 1 的方法，其中将脱水形式 A 静置于惰性环境或密封容器中。

6、如权利要求 2 的方法，其中加巴喷丁一水合物是由如下步骤制得的，其包括:

(a) 将加巴喷丁悬浮于一水活度值大于约 0.8-约 0.9 的溶剂或溶剂混合物中;

(b) 结晶并在过滤器上收集加巴喷丁一水合物。

7、如权利要求 6 的方法，其中所述溶剂是水。

8、一种结晶加巴喷丁脱水形式 A，其 X-射线粉末衍射含有使用 CuKα射线测定的下列 2-θ值中的至少一个：18.8 或 25.1。

9、一种结晶加巴喷丁脱水形式 A，其 X-射线粉末衍射含有使用 CuKα射线测定的下列 2-θ值：18.8、25.1 和 26.1。

10、一种结晶加巴喷丁脱水形式 A，其 X-射线粉末衍射含有使用 CuKα射线测定的下列 2-θ值：6.2、12.5、16.1、18.8、19.2、25.1 和 26.1。

11、一种结晶加巴喷丁脱水形式 A，特征在于以六甲基苯的 17.3 ppm 处的外部甲基信号为参照，固态 ^{13}C 核磁共振具有以百万分之表示的以下化学位移：22.1、27.0、33.7、36.2、37.6、41.0、51.0 和 177.4。

12、一种结晶加巴喷丁脱水形式 B，其 X-射线粉末衍射含有使用 CuKα射线测定的下列 2-θ值中的至少一个：6.0 或 16.8。

13、一种结晶加巴喷丁脱水形式 B，其 X-射线粉末衍射含有使用 CuKα射线测定的下列 2-θ值：6.0、16.8 和 18.0。

14、一种结晶加巴喷丁脱水形式 B，其 X-射线粉末衍射含有使用 CuKα射线测定的下列 2-θ值：6.0、7.7、16.8、18.0、20.6 和 24.3。

15、一种结晶加巴喷丁脱水形式 B，特征在于以六甲基苯的 17.3 ppm 处的外部甲基信号为参照，固态 ^{13}C 核磁共振具有以百万分之表示的以下化学位移：23.3、28.5、35.0、36.2、37.1、42.3、48.2 和 178.3。

新的无水结晶形式的加巴喷丁

相关申请的交叉引用

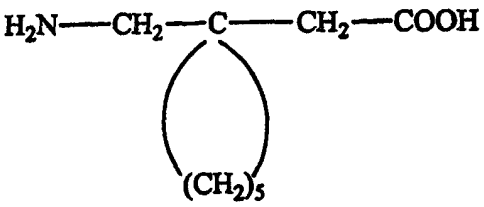
本申请要求 2001 年 10 月 9 日的申请序列号 60/328,375 的权益，将该申请引入本文作为参考。

发明领域

本发明涉及新的无水结晶形式的加巴喷丁，它是由加巴喷丁一水合物制得的。

发明背景

加巴喷丁是一种用来识别化合物(1-氨基甲基)-1-环己烷乙酸的通用名称



它可用于治疗某些大脑功能障碍如某些形式的癫痫症、衰弱攻击(faintness attacks)、运动功能减退和颅创伤。美国专利号 4,024,175 和 4,087, 544 涵盖了该化合物及其用途。它们还公开了一种酸式盐，即，比例为 4:4:1 的加巴喷丁盐酸盐水合物和比例为 2:1 的加巴喷丁钠盐水合物。美国专利号 4,894,476 描述了加巴喷丁一水合物及其制备方法。将这些专利引入本文作为参考。

发明概述

本发明提供了新的结晶形式的加巴喷丁，脱水形式 A 和脱水形式

B。这些新的结晶形式是由加巴喷丁一水合物制备的。使所述加巴喷丁一水合物在水活度（water activity）保持在低于约 0.8-约 0.9 的环境中脱水，或者在约 50-175℃的温度下加热形成所述结晶加巴喷丁脱水形式 A。然后静置在室温下将该结晶形式转化成更稳定结晶形式的加巴喷丁，脱水形式 B。

本发明还提供了一种制备纯结晶形式的治疗剂加巴喷丁的改进方法。本方法不需要使用早先在制备加巴喷丁及其一水合物的方法中所述的有机溶剂如甲醇。本方法加工制备快，更安全，处理的溶剂少，并且重结晶时产率损失较小。

附图简述

图 1 显示了 4 种结晶形式的加巴喷丁的 ^{13}C-ssNMR 谱。

图 2 显示了结晶加巴喷丁无水物的 X-射线粉末衍射图。

图 3 显示了结晶加巴喷丁一水合物的 X-射线粉末衍射图。

图 4 显示了结晶加巴喷丁脱水物 A 的 X-射线粉末衍射图。

图 5 显示了结晶加巴喷丁脱水物 B 的 X-射线粉末衍射图。

优选实施方案的详细描述

本发明提供了新的结晶形式的加巴喷丁，脱水形式 A 和脱水形式 B。本发明还包括改进了加巴喷丁一水合物(本发明的新的结晶脱水物的前体)的制备。最初，在美国专利 4,894,476 中报道了加巴喷丁一水合物作为一种新的结晶形式用于治疗目的，并且还报道了一种通过将所述一水合物再转化为加巴喷丁来提纯商业加巴喷丁(一种无水形式)的方法。

本发明基于如下发现：已知无水形式的加巴喷丁仅能从水活度低于约 0.8-约 0.9 的溶剂或溶剂混合物中结晶，并且加巴喷丁一水合物仅能由水活度大于约 0.8-约 0.9 的水或溶剂混合物结晶。加巴喷丁一水合物可以通过如下制得：将加巴喷丁悬浮于水活度为至少约 0.8-约 0.9 的溶剂或溶剂混合物中，将所得一水合物结晶并在吸滤器上收集所述产物。溶剂混合物包括能够与水混溶的溶剂如醇类，优选低级链烷醇如甲醇或乙醇。

当围绕加巴喷丁一水合物的紧邻的环境的水活度低于约 0.85、即低于约 0.8-约 0.9 时，加巴喷丁脱水物 A 可以由该一水合物制得。(在蒸汽相中这意味着其相对湿度小于 85%)。这可以通过采用真空、干燥剂，和/或采用加热来实现。

例如，脱水物 A 由所述一水合物在低温（subambient）下制得，条件是其相对湿度小于约 85% (水活度小于 0.85)。

通常，一旦形成所述一水合物，在约 50-175℃的温度下或者在低于加巴喷丁的熔点温度下干燥所述一水合物将形成脱水形式 A。所述加热过程可以进行直到获得恒定重量的脱水形式 A。通常，可以在约 70-100℃之间、例如在约 80℃下加热约 3 小时。

当静置在室温下时，发现加巴喷丁脱水形式 A 转化成更稳定的结晶形式，即脱水形式 B。所述物料例如可以静置在惰性环境中或者静置在一密封容器中。脱水物 A 转化为 B 的比率与原料加巴喷丁脱水物 A 的纯度直接相关。

所报道形式的水分含量小于 0.5%重量，而加巴喷丁一水合物含有约 9%重量的水。

这些新的结晶形式的特征在于它们独特的 X-射线粉末衍射图以及在其各自固态 ^{13}C NMR 谱中的特征化学位移。

下表 1-4 将两种新的结晶形式的加巴喷丁脱水物 A 和脱水物 B，与已知无水结晶形式的加巴喷丁和加巴喷丁一水合物进行了比较。

表 1. 加巴喷丁的 PXRD 数据

2-θ	dÅ	强度
7.9	11.1	100
15.0	5.9	33
16.9	5.2	22
20.4	4.4	18
23.6	3.8	15
25.7	3.5	13
27.0	3.3	23

表 2. 加巴喷丁一水合物的 PXRD 数据

2-θ	dÅ	强度
6.1	14.5	100
12.2	7.3	50
18.3	4.8	23
24.4	3.6	10

表 3. 加巴喷丁脱水物 A 的 PXRD 数据

2-θ	dÅ	强度
6.2	14.2	100
12.5	7.1	18
16.1	5.5	18
18.8	4.7	21
19.2	4.6	22
25.1	3.5	21
26.1	3.4	11

表 4. 加巴喷丁脱水物 B 的 PXRD 数据

2-θ	d(Å)	强度
6.0	14.8	53
7.7	11.4	27
16.8	5.3	100
18.0	4.9	40
20.6	4.3	17
24.3	3.65	13

用一配备有铜靶的 Rigaku Ultima+ X-射线粉末衍射图仪在 40kV/40mA 下操作产生波长为 1.542 埃的 X-射线来获得 X-射线(PXRD)数据。该偏斜狭缝和散射狭缝都设定为 1°。接收狭缝设定为 0.3 mm。该衍射仪配备有一 Rigaku ASC-6A 换样器。样本的制备包括:倾入足量的样品以将样品平皿填满，并将其表面刮平滑，样品不压实。在环境条件下，将样品以 5°/分钟的速度从 4°到 40° 2-θ连续扫描。将这 4 种形式的 PXRD 数据示于上表 1-4。这些数据是强度为最强峰强度的至少 10%的峰的数据，该数据对原始数据进行了舍入，考虑到常规实验误差，该数据对于 2-θ和 d(Å)的精度为约±0.2。

表 5-8 将包括本发明的新的结晶形式(脱水形式 A 和脱水形式 B)的各种结晶形式的加巴喷丁的化学位移(以百万分之(ppm)计)进行了比较。

表 5. 加巴喷丁的化学位移(ppm)	表 6. 加巴喷丁一水合物的化学位移(ppm)	表 7. 加巴喷丁脱水物 A 的化学位移(ppm)	表 8. 加巴喷丁脱水物 B 的化学位移(ppm)
22.4	22.7	22.1	23.3
28.2	27.4	27.0	28.5
29.8	35.7	33.7	35.0
34.8	36.4	36.2	36.2
35.5	44.1	37.6	37.1
36.3	47.3	41.0	42.3
39.6	178.5	51.0	48.2
40.1		177.4	178.3
47.7			
179.6			

所有 ^{13}C-ssNMR 谱都是用 Varian 400MHz NMR 波谱仪利用高能质子去偶合交叉极化在约 6 kHz 下幻角旋转获得的。化学位移以外部六甲基苯作为参照(在 17.3ppm 处有甲基信号)。每一样本是通过用一包装工具将样品包装到一 7mm 罐状氮化硅转子中并用盖将该转子密封制得的。这些图谱是在环境条件下获得的。这 4 种形式的 ^{13}C-ssNMR 谱示于图 1。

实施例

实施例 1-加巴喷丁一水合物的制备

将 100 g 加巴喷丁脱水物悬浮于 480 mL 水中并搅拌 1 小时，同时加入籽晶一水合物。结晶之后，通过抽滤分离该加巴喷丁一水合物。

实施例 2-结晶加巴喷丁脱水形式 A 和 B

形式 A：将两批加巴喷丁一水合物(200 mg 和 100 g)在 70-80℃下

加热 3 小时，得到加巴喷丁脱水形式 A。

通过己烷置换法测定新的脱水形式 A 的密度是 1.156 g/mL。通过 Karl Fischer 分析加巴喷丁脱水形式 A 样品的水分并通过 HPLC 分析加巴喷丁。

所述脱水物结晶形式A和B满足水的规定(≤0.5% w/w)和试验的规定(98.5%-101.5% w/w，以无水计)。

元素分析和 ^{1}H NMR 证实了加巴喷丁脱水形式 A 的化学组成。

蒸汽吸着分析显示加巴喷丁脱水形式 A 在 25℃、相对湿度<85%下不吸收大量水分(<0.5%)。

形式 B: 将上面获得的两批脱水形式 A 静置。在 1 个月内发现形式 A 有 20%转化成加巴喷丁脱水形式 B。在 1 年内发现完全转化成脱水形式 B。通过 ^{13}C-ssNMR 监测这两个批次的样品直到转化结束，以脱水形式 A 消失来证实。

这两种结晶形式的特征在于它们各自的固态 NMR 谱和 X-射线粉末衍射图。

上面的说明书、实施例和数据提供了本发明组合物的加工和用途的完整说明。由于在不背离本发明的精神和范围的情况下可以进行本发明的许多实施方案，因此本发明的权利在于后面所附的权利要求书。

图 1

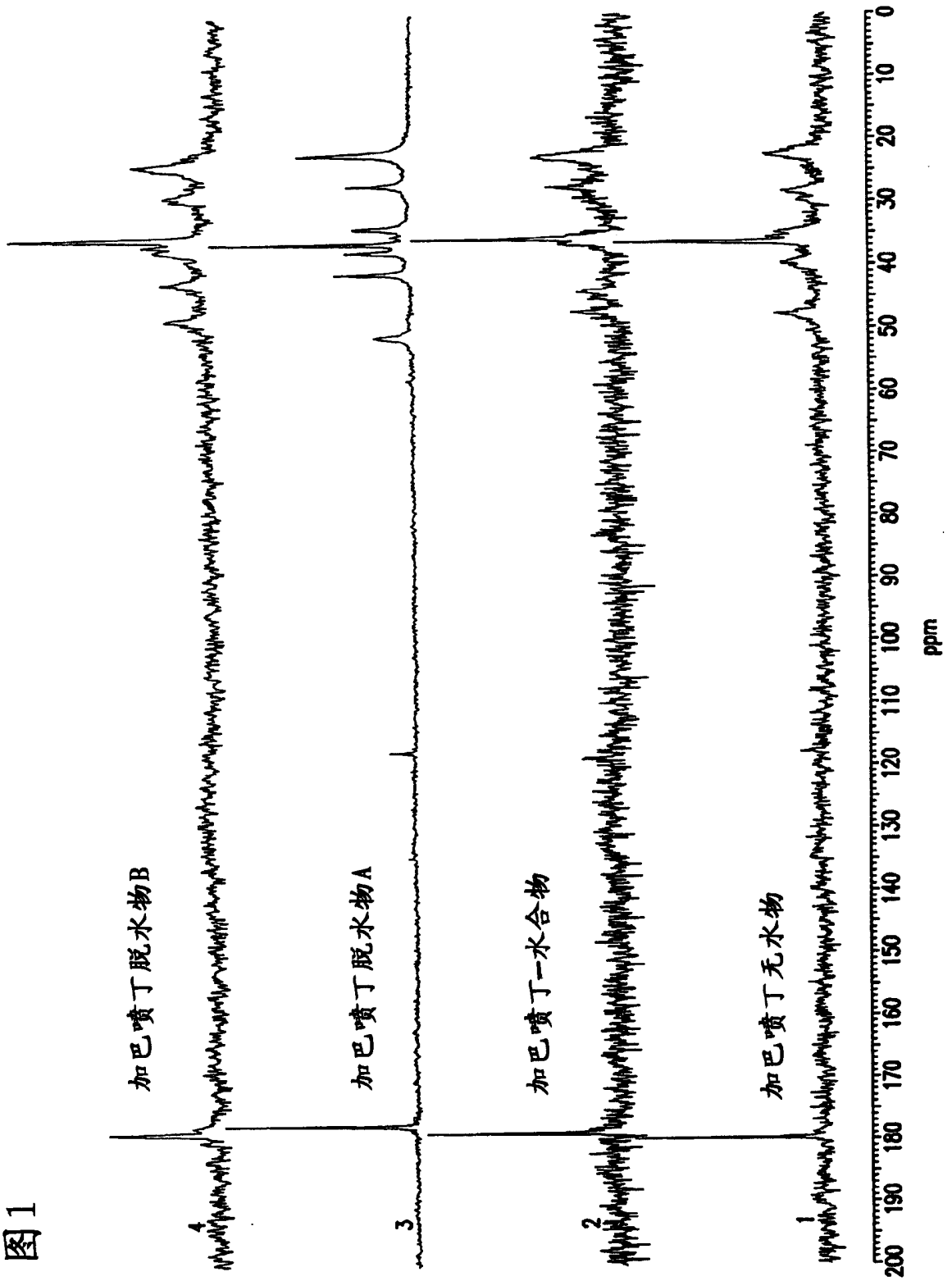

加巴喷丁脱水物B
加巴喷丁脱水物A
加巴喷丁一水合物
加巴喷丁无水物
4
3
2
1
200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
ppm

图2

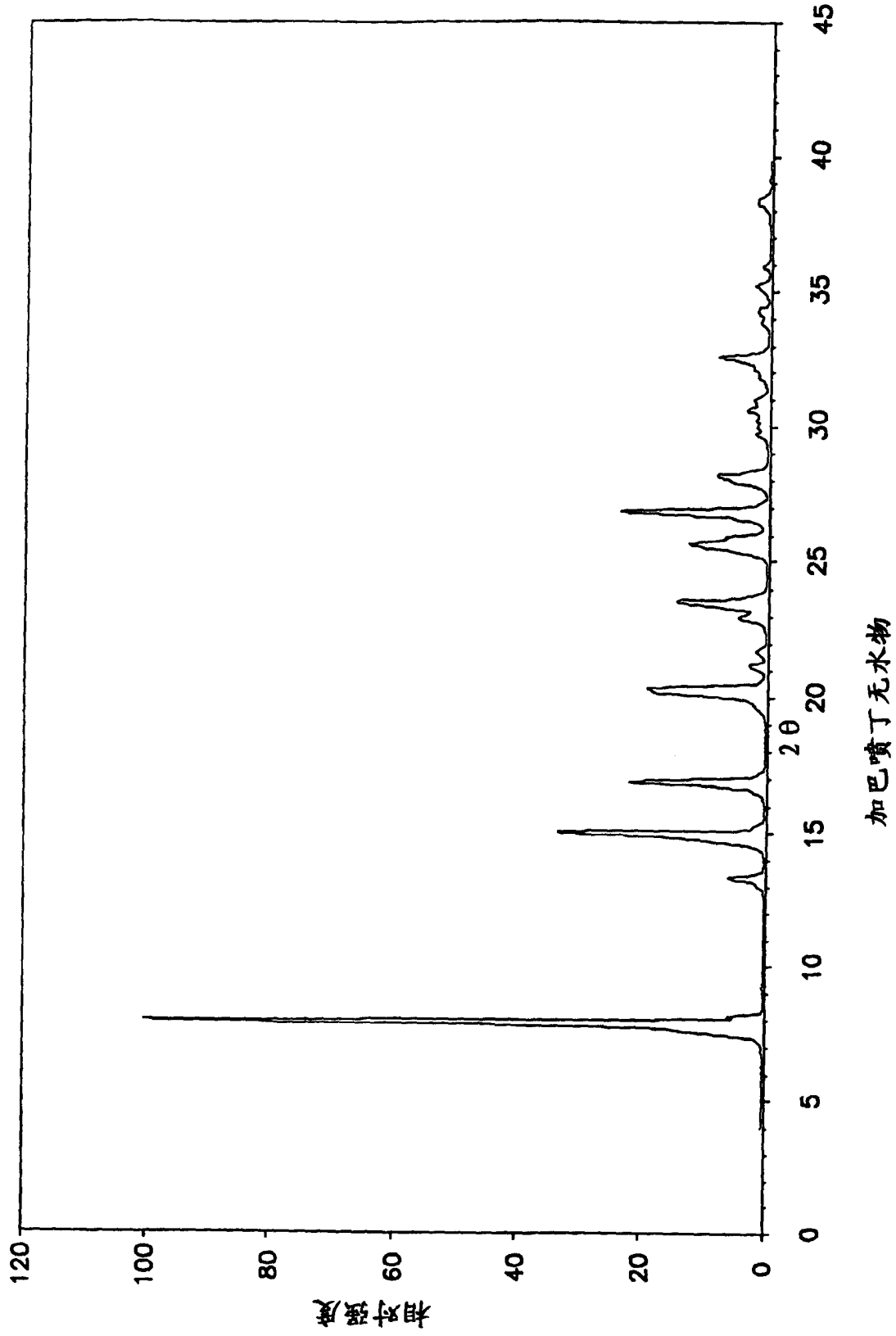


图3

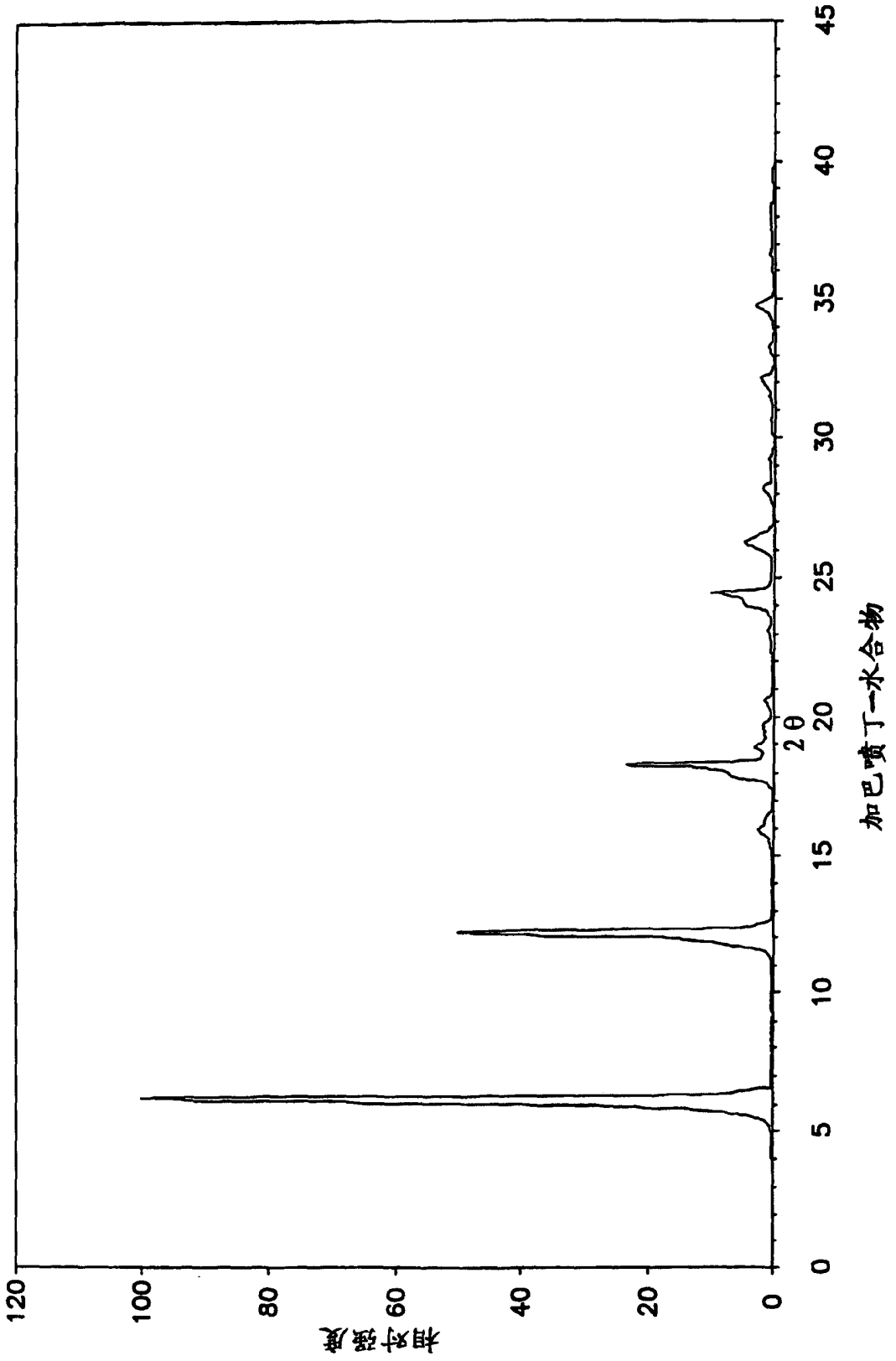


图4

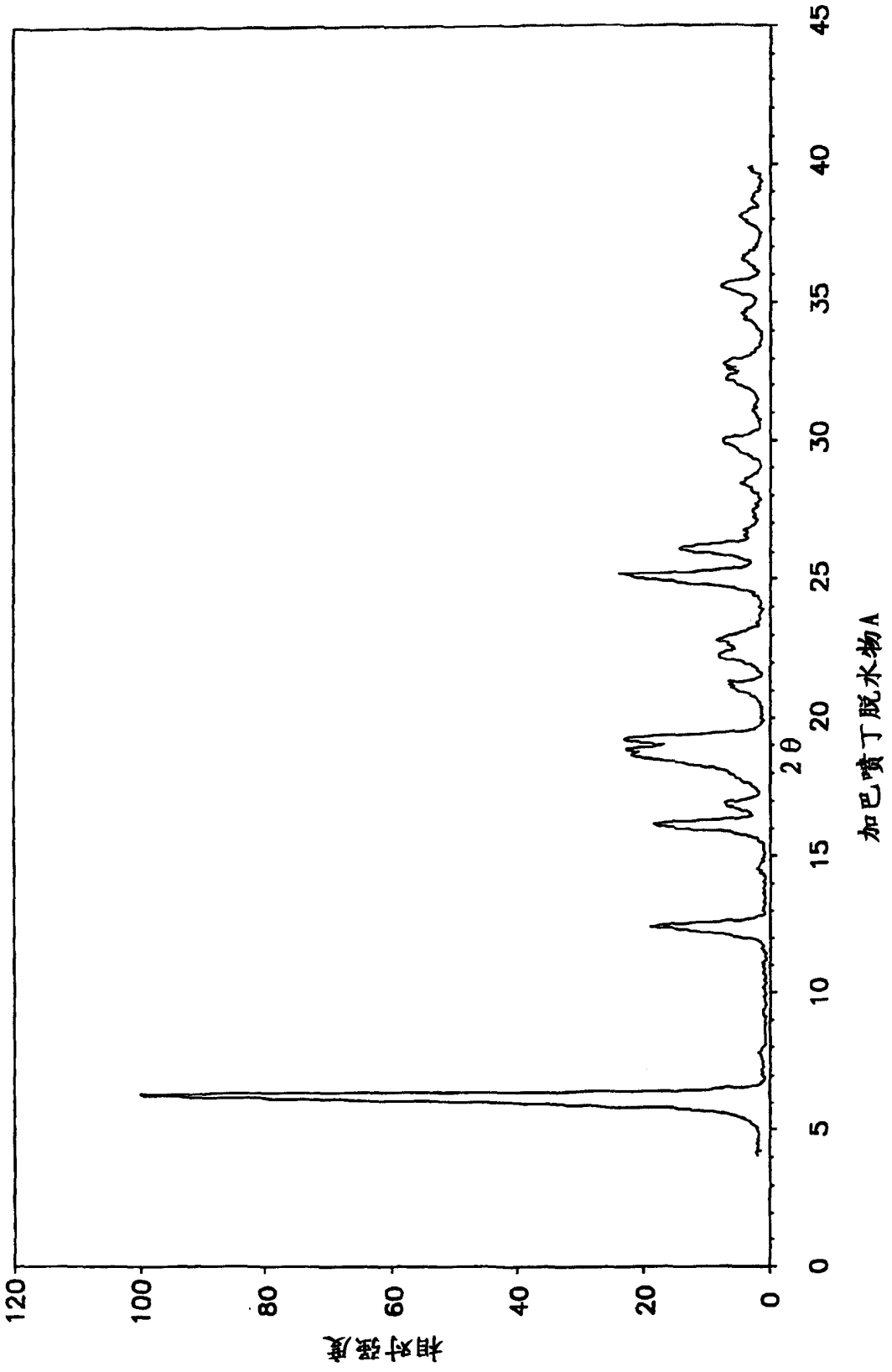


图 5

