

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013年10月3日 (03.10.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/143499 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07K 7/56 (2006.01) A61K 38/12 (2006.01)
C07K 1/14 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/073512
- (22) 国际申请日: 2013年3月29日 (29.03.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210090352.1 2012年3月30日 (30.03.2012) CN
- (71) 申请人: 上海天伟生物制药有限公司 (SHANGHAI TECHWELL BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。
- (72) 发明人: 刘石东 (LIU, Shidong); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 张兆利 (ZHANG, Zhaoli); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 王修胜 (WANG, Xiusheng); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 张晓 (ZHANG, Xiao); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 唐志军 (TANG, Zhijun); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。 季晓铭 (JI, Xiaoming); 中国上海市闵行区金都路 4258 号, Shanghai 201108 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: HIGH-PURITY CYCLOPEPTIDE CRYSTAL AS WELL AS PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种高纯度环肽类物质的晶体及其制备方法和用途

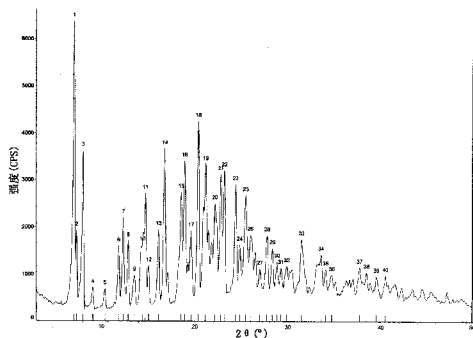
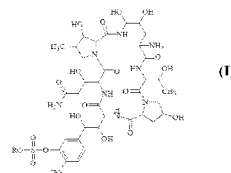


图 1 / FIG. 1



(57) Abstract: A high-purity cyclopeptide crystal has a structure shown by Formula I. R represents H or a cation forming a pharmaceutically acceptable salt. Also disclosed are a preparation method and a use of the high-purity cyclopeptide crystal.

(57) 摘要: 一种高纯度结晶型环肽类物质, 其结构如式 I 所示, 其中, R 表示 H 或者能形成药物上可接受的盐的阳离子。并且公开了它们的制备方法和用途。

WO 2013/143499 A1

一种高纯度环肽类物质的晶体及其制备方法和用途

技术领域

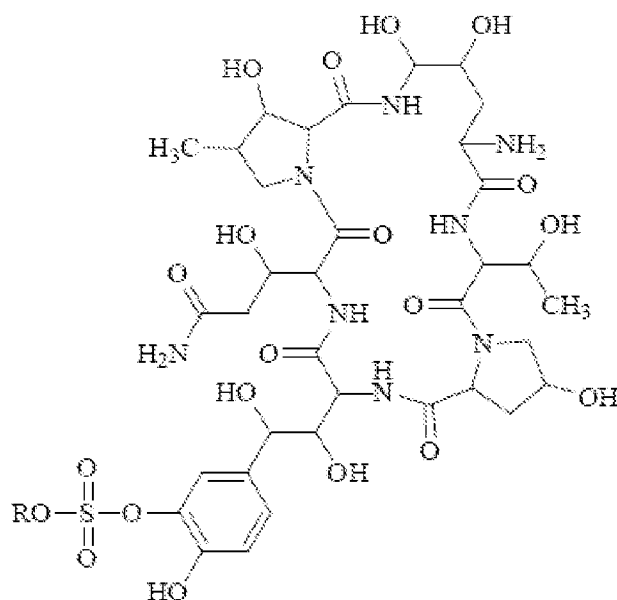
5 本发明涉及化合物晶体，更具体地涉及一种高纯度环肽类物质的晶体及其制备方法

背景技术

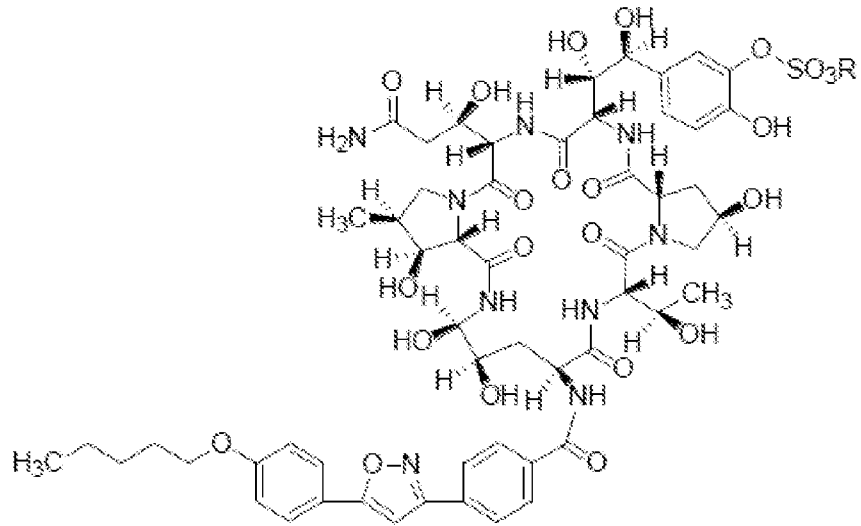
10 真菌感染已经成为免疫缺陷病人发病率和死亡率居高不下的主要原因。在过去的 20 年里，霉菌感染的发病率显著增加。真菌感染的高危人群包括重症病人，外科病人以及那些患有 HIV 感染，血癌和其它肿瘤疾病的病人。那些经过器官移植的病人同样是真菌感染的高危人群。

15 棘球白素作为一类新的抗真菌药物，在治疗由念珠菌或曲霉引起的感染方面效果良好。这类药物又以卡泊芬净和米卡芬净为代表。棘球白素类药物通过抑制 1, 3- β 糖苷键的形成来抑制真菌，从而更好地减小了对人体的伤害，在高效的同时尽可能的降低了副作用，因此它们在使用过程中比传统抗真菌药更安全。

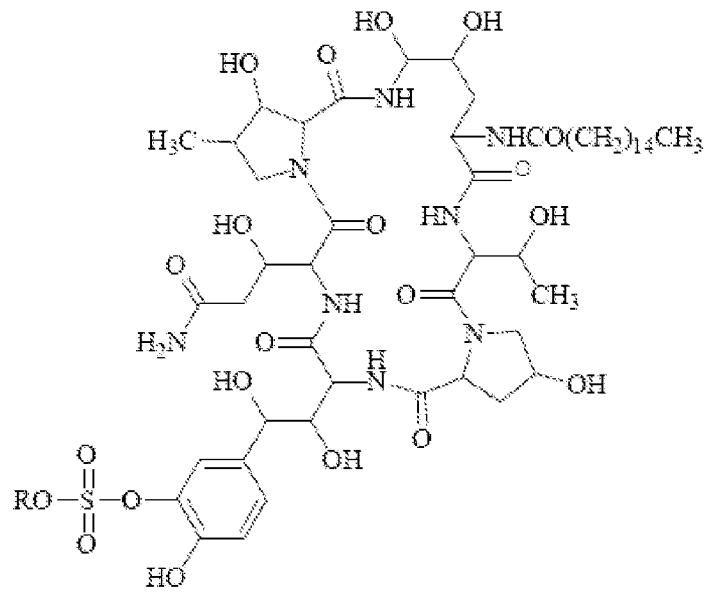
20 FK463，又名米卡芬净钠，为如式 II 所示的化合物（R 为钠离子），由日本藤泽公司（Japan Fujisawa Toyama Co., Ltd, Takaoka Plant）开发，其商品名为米开民（Mycamine），目前作为静脉给药的抗真菌药在多个国家销售。它是以 FR901379，如式 III 所示化合物（R 为钠离子或氢离子）为前体通过酶解除掉侧链后得到 FR179642，如式 I 所示化合物，（R 为氢离子或钠离子），（具体方法参见美国专利 US5376634，EP0431350 及中国专利 CN1161462C，）然后经过化学修饰得到的，具体制备及纯化方法参见专利公开 W09611210、W09857923、W02004014879。



I

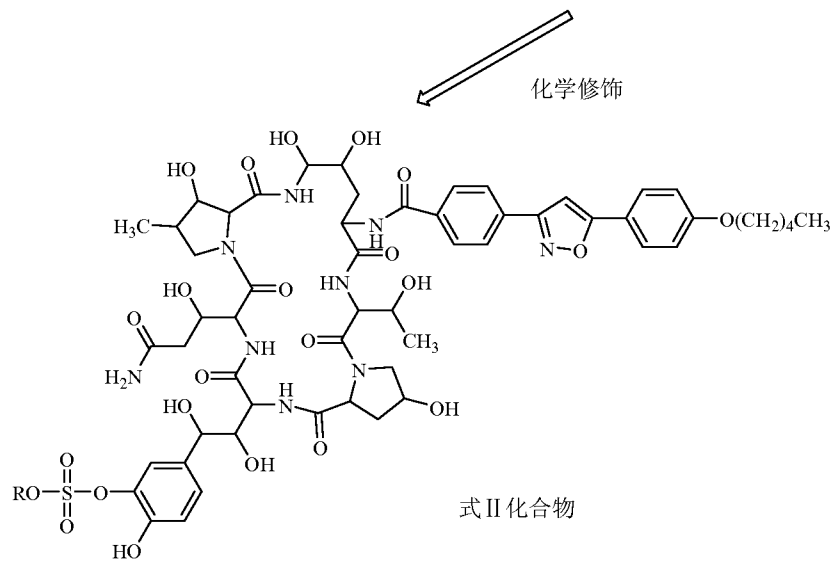
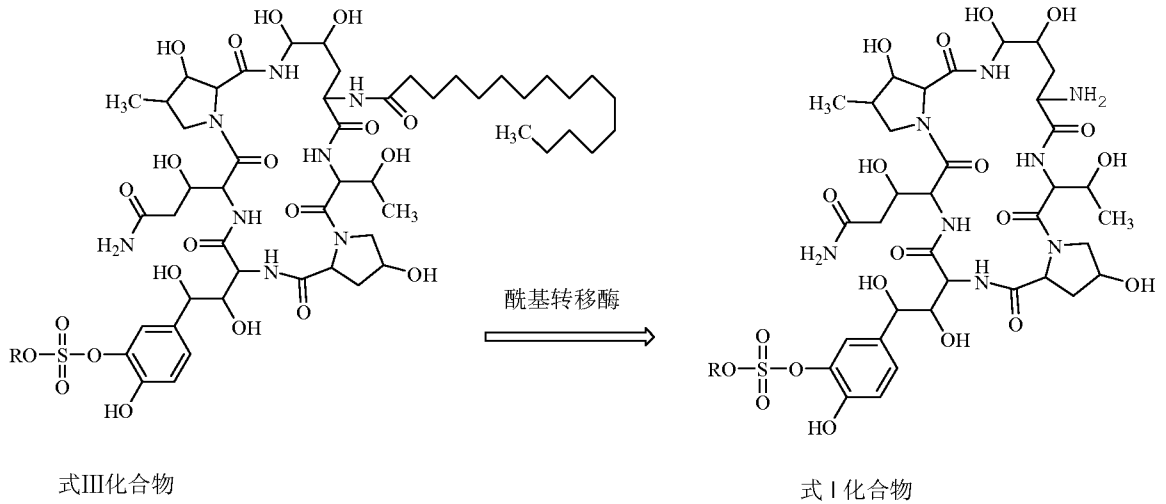


II



III

具体路线如下：



本领域众所周知，晶体物质一般较其无定形状态更加稳定。因此，本发明人希望在式 I 化合物中间体阶段找到式 I 化合物合适的晶体，使得式 I 化合物在存储的过程中更加的稳定。

5 式 I 化合物难于被结晶，通常情况下为无定形状态。对于该化合物作为治疗的最终用途或者作为式 II 化合物的中间体而言，希望得到稳定性好且纯度高的晶体。

通过本发明方法，得到的几种稳定性好的晶体，更加适合运输保藏，并且制备过程中收率高。

10

发明内容

本发明的一个目的旨在提供式 I 化合物的几种晶体。
 本发明的另一个目的是提供所述新晶体的制备方法。
 本发明的又一个目的是提供所述几种晶体的用途。

15

式 I 化合物晶体的制备

在本发明中，术语“晶体”是指分子或原子复合物呈特定排列形式的固体。本发明提供了一种式 I 所示化合物晶体的制备方法。例如，利用不同的溶剂体系以及干燥方法，可以制备出多种不同晶型的晶体。

5 发明人经过研究惊奇地发现，式 I 化合物溶解在水或与水相互溶解的低级醇的混合溶液中，且含式 I 化合物的溶解液维持在饱和溶解度附近。这时将溶解液的 pH 控制在规定的范围内，式 I 化合物形成形态优异的晶体。式 I 化合物所形成的晶体，含有结晶水。式 I 化合物的晶体在真空干燥的过程中，晶体会失去结晶水，式 I 化合物的晶体会发生转晶现象。因此，本发明介绍了式 I 化合物转晶前
10 以及转晶后的多种晶型以及这些晶型的制备方法。

另一方面，本发明人在研究式 I 化合物结晶的溶剂体系以及晶体结晶水对晶型的影响时发现。低级醇和水作为结晶的溶剂体系时，可以将晶型分为三大类。具体地讲，正丙醇，乙醇，异丙醇和水作为结晶溶剂，获得的晶体 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱基本一致，可以归为一种晶型。另外，甲醇和水作为结晶的溶剂
15 体系，获得另外一种晶型。水作为唯一的结晶溶剂，通过降温的方式获得的又是另一种晶体形式。当然，本制备方法在结晶溶剂的筛选方面做了大量细致的工作，除上述介绍的适合式 I 化合物结晶的溶剂体系，像丙酮，乙腈，异丁醇，正丁醇，乙酸乙酯，二氯甲烷等溶剂都不适合作为式 I 化合物结晶的溶剂。在这些溶剂体系下得到的固体，都是无定形的固体形式且稳定性很差。

20 另一方面，上述在不同溶剂中结晶的晶体，晶型与结晶水的含量有着密切的关系。研究者发现，上述所有晶体在真空干燥，也就是晶体在失去水分的过程中都会发生转晶现象。例如，晶体 A 水分含量在 30%-12% 时保持同一种晶型。利用真空干燥结合除湿剂（五氧化二磷）去除晶体 A 的水分，当水分在含量（12%-6%）时，晶体 A 转化为晶体 B。继续将晶体 B 除水，当水分含量小于 6%，晶体 B 转化
25 为晶体 C。同样地，甲醇和水作为结晶的溶剂体系，水分含量大于 10% 得到晶体 D。利用真空干燥结合除湿剂（五氧化二磷）去除晶体 D 的水分，小于 10% 时，晶体 D 转化为晶体 E。水作为唯一的结晶溶剂，水分含量大于 10% 得到晶体 F。利用真空干燥结合除湿剂（五氧化二磷）去除晶体 F 的水分，小于 10% 时，晶体 F 转化为晶体 G。

30 另外说明：在晶体 A 干燥转晶的过程中可能存在晶体 A 和晶体 B 同时存在的状态，我们称之为式 I 化合物的混晶。同样的，晶体 B 和晶体 C 也有同时存在的状态，我们称之为式 I 化合物的混晶。同样的，晶体 D 和晶体 E，晶体 F 和晶体 G 也存在这样的混晶形态。

具体关系归纳如下：

结晶溶剂	正丙醇和水	异丙醇和水	乙醇和水	甲醇和水	水
	晶体 A，水分含量在 30%-12%			晶体 D，水	晶体 F，水

		分含量不 小于 10%	分含量不小 于 10%
干燥除水	晶体 B, 水分在含量 12%-6%	晶体 E, 水 分含量小 于 10%	晶体 G, 水 分含量小于 10%
干燥除水	晶体 C, 水分含量小于 6%		

本发明一方面提供了化合物 I 的新晶型。

一种环肽类物质的晶体 A, 其结构如式 I 所示, 其中 R 表示 H 或者能形成药
5 学上可接受的盐的阳离子, 所述晶体 A 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下述 2θ
角有峰: 7.1 ± 0.2 , 8.0 ± 0.2 , 14.7 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 ,
 21.1 ± 0.2 。

在本发明的另一优选例中, 所述晶体 A 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下
10 述 2θ 角还有峰: 7.3 ± 0.2 , 11.9 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 ,
 19.6 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 24.3 ± 0.2 , 25.4 ± 0.2 , 28.3
 ± 0.2 , 33.5 ± 0.2 。

在本发明的另一优选例中, 所述晶体 A 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下
15 述 2θ 角还有峰: 9.1 ± 0.2 , 10.4 ± 0.2 , 15.6 ± 0.2 , 24.9 ± 0.2 , 26.0 ± 0.2 , 28.8
 ± 0.2 。

在本发明的另一优选例中, 所述晶体 A 有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射
15 (XRPD) 图谱。

在本发明的另一优选例中, 所述晶体 A 有如图 2 所示的红外光谱。

一种环肽类物质的晶体 B, 其结构如式 I 所示, 其中 R 表示 H 或者能形成药
20 学上可接受的盐的阳离子, 所述晶体 B 的 X-射线粉末射 (XRPD) 图上在下述 2θ
角有峰: $7.3\pm 0.2^\circ$, $11.9\pm 0.2^\circ$, $12.8\pm 0.2^\circ$, $16.8\pm 0.2^\circ$, $19.6\pm 0.2^\circ$,
 $21.1\pm 0.2^\circ$, $22.1\pm 0.2^\circ$, $22.8\pm 0.2^\circ$, $24.3\pm 0.2^\circ$, $25.4\pm 0.2^\circ$ 。

在本发明的另一优选例中, 所述晶体 B 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下
25 述 2θ 角还有峰: $8.3\pm 0.2^\circ$, $13.4\pm 0.2^\circ$, $14.0\pm 0.2^\circ$, $15.3\pm 0.2^\circ$, 15.9
 $\pm 0.2^\circ$, $18.5\pm 0.2^\circ$, $26.9\pm 0.2^\circ$, $30.5\pm 0.2^\circ$ 。

在本发明的另一优选例中, 所述的环肽类物质的晶体 B 有如图 3 所示的 X-射
线粉末射 (XRPD) 图谱。

一种环肽类物质的晶体 C, 其结构如式 I 所示, 其中 R 表示 H 或者能形成药
30 学上可接受的盐的阳离子, 所述晶体 C 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下述 2θ
角有峰: $8.6\pm 0.2^\circ$, $11.9\pm 0.2^\circ$ 。

在本发明的另一优选例中, 所述晶体 C 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下

述 2θ 角还有峰： $20.7\pm 0.2^\circ$ 。

在本发明的另一优选例中，所述的环肽类物质的晶体 C 有如图 4 所示的 X-射线粉末射（XRPD）图谱。

5 在本发明的另一优选例中，所述的环肽类物质的晶体 C 如图 5 所示的红外光谱。

一种环肽类物质的晶体 D，其结构如式 I 所示，其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子，所述晶体 D 的 X-射线粉末衍射（XRPD）图上在下述 2θ 角有峰： 5.6 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 22.7 ± 0.2 , 23.0 ± 0.2 , 23.9 ± 0.2 。

10 在本发明的另一优选例中，所述晶体 D 的 X-射线粉末衍射（XRPD）图上在下述 2θ 角还有峰： 7.4 ± 0.2 , 8.2 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 12.2 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 22.3 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 。

在本发明的另一优选例中，所述晶体 D 的 X-射线粉末衍射（XRPD）图上在下述 2θ 角还有峰： 6.0 ± 0.2 , 6.4 ± 0.2 , 6.8 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 15.5
15 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 。

在本发明的另一优选例中，所述晶体 D 有如图 6 所示的 X-射线粉末射（XRPD）图谱。

在本发明的另一优选例中，所述晶体 D 有如图 7 所示的红外光谱。

20 一种环肽类物质的晶体 E，其结构如式 I 所示，其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子，所述晶体 E 的 X-射线粉末衍射（XRPD）图上在下述 2θ 角有峰： $9.7\pm 0.2^\circ$, $19.8\pm 0.2^\circ$, $23.0\pm 0.2^\circ$ 。

在本发明的另一优选例中，所述晶体 E 的 X-射线粉末衍射（XRPD）图上在下述 2θ 角还有峰： $6.9\pm 0.2^\circ$, $13.0\pm 0.2^\circ$, $17.5\pm 0.2^\circ$, $24.5\pm 0.2^\circ$ 。

25 在本发明的另一优选例中，所述的环肽类物质的晶体 E 如图 8 所示的 X-射线粉末射（XRPD）图谱。

在本发明的另一优选例中，所述的环肽类物质的晶体 E 有如图 9 所示的红外光谱。

30 一种环肽类物质的晶体 F，其结构如式 I 所示，其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子，所述晶体 F 的 X-射线粉末衍射（XRPD）图上在下述 2θ 角有峰： 7.0 ± 0.2 , 7.9 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 14.1 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 , 21.6 ± 0.2 , 35.6 ± 0.2 。

在本发明的另一优选例中，所述晶体 F 的 X-射线粉末射（XRPD）图上在下述
35 2θ 角还有峰： 7.3 ± 0.2 , 12.1 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.6 ± 0.2 , 24.9 ± 0.2 , 30.7 ± 0.2 。

在本发明的另一优选例中，所述晶体 F 的 X-射线粉末射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角还有峰： 15.8 ± 0.2 , 18.0 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 25.4 ± 0.2 。

在本发明的另一优选例中，所述晶体 F 有如图 10 所示的 X-射线粉末射 (XRPD) 图谱。

5 在本发明的另一优选例中，所述晶体 F 有如图 11 所示的红外光谱。

一种环肽类物质的晶体 G，其结构如式 I 所示，其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子，所述晶体 G 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角有峰： $7.3\pm 0.2^\circ$, $19.8\pm 0.2^\circ$, $21.1\pm 0.2^\circ$ 。

10 在本发明的另一优选例中，所述晶体 G 的 X-射线粉末射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角还有峰： $8.3\pm 0.2^\circ$, $12.0\pm 0.2^\circ$, $12.9\pm 0.2^\circ$, $13.3\pm 0.2^\circ$, $14.1\pm 0.2^\circ$, $15.3\pm 0.2^\circ$, $16.8\pm 0.2^\circ$, $18.6\pm 0.2^\circ$, $22.7\pm 0.2^\circ$, $25.8\pm 0.2^\circ$, $26.9\pm 0.2^\circ$ 。

15 在本发明的另一优选例中，所述的环肽类物质的晶体 G 有如图 12 所示的 X-射线粉末射 (XRPD) 图谱。

在本发明的另一优选例中，所述的环肽类物质的晶体 G 有如图 13 所示的红外光谱。

本发明另一方面提供了所述环肽类物质晶体 A-G 的制备方法。

20

环肽类物质晶体 A-G 的制备方法，所述制备方法包含以下步骤：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水或有机溶剂 (i) 的水性溶液中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

(b) 通过降温和/或添加有机溶剂 (i) 得到所述环肽类物质晶体。

25 其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50°C ，优选 20 至 40°C 。

其中，步骤 (a) 中所述有机溶剂 (i) 的水性溶液中，有机溶剂 (i) 与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

其中，步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80—450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

30 其中，步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0—5.0，优选 3.5—4.5。

其中，步骤 (b) 中所述的降温的温度为 -40 至 35°C ，优选 -10 至 35°C ，更优选 -5 至 30°C ，最优的 5 至 10°C 。

其中，步骤 (b) 中所述有机溶剂 (i) 与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

35 其中，步骤 (a) 和/或 (b) 中所述的有机溶剂 (i) 为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

在本发明的一个实施方式中，步骤（b）之后还可以包含步骤（c）通过离心或过滤获得环肽类物质晶体。

- 5 在本发明的一个实施方式中，步骤（c）之后还可以包含步骤（d）真空干燥，控制水分含量，得到所述晶体。

环肽类物质晶体 A 的制备方法，所述制备方法包含以下步骤：

- 10 (a) 将如式 I 所示化合物溶解在有机溶剂(i)的水性溶液中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

(b) 通过降温和/或添加有机溶剂(i)得到所述环肽类物质晶体 A。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤（a）中所述有机溶剂(i)的水性溶液中，有机溶剂(i)与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

- 15 其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80—450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤（b）中所述的降温的温度为 -40 至 35℃，优选 -10 至 35℃，更优选 -5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

- 20 其中，步骤（b）中所述有机溶剂(i)与步骤（a）所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

其中，步骤（a）和/或（b）中所述的有机溶剂(i)为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

- 25 环肽类物质晶体 A 还可以采用以下步骤来获得：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

(b) 降低溶液温度，加入有机溶剂(i)，使得式 I 化合物晶体 A 完全析出；或者加入有机溶剂(i)，使得式 I 化合物晶体 A 完全析出。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

- 30 其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80—450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

其中，步骤（b）中所述的降温的温度为 -40 至 35℃，优选 -10 至 35℃，更优选 -5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

- 35 其中，步骤（b）中所述有机溶剂(i)与步骤（a）所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

其中，步骤（b）中所述的有机溶剂（i）为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

在本发明的一个实施方式中，采用以下步骤来获得式 I 化合物的晶体 A：

5 (a) 将如式 I 所示化合物溶解在有机溶剂（i）的水性溶液中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

(b) 降低溶解液温度，加入有机溶剂（i），使得式 I 化合物晶体 A 完全析出；

(c) 离心或过滤，得到晶体 A。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

10 其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤（a）中所述有机溶剂（i）的水性溶液中，有机溶剂（i）与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

15 其中，步骤（b）中所述的降温的温度为-40 至 35℃，优选-10 至 35℃，更优选-5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

其中，步骤（b）中所述有机溶剂（i）与步骤（a）所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

20 其中，步骤（a）和（b）中所述的有机溶剂（i）为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

在本发明的另一个实施方式中，采用以下步骤来获得式 I 化合物的晶体 A：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在有机溶剂（i）的水性溶液中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

25 (b) 降低溶解液温度，使得式 I 化合物晶体 A 完全析出；

(c) 离心或过滤，得到晶体 A。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

30 其中，步骤（a）中所述有机溶剂（i）的水性溶液中，有机溶剂（i）与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

其中，步骤（a）所述的有机溶剂（i）为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

35 其中，步骤（b）中所述的降温的温度为-40 至 35℃，优选-10 至 35℃，更优选-5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

在本发明的一个实施方式中，采用以下步骤来获得式 I 化合物的晶体 A：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在有机溶剂(i)的水性溶液中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

5 (b) 加入有机溶剂(i)，使得式 I 化合物晶体 A 完全析出；

(c) 离心或过滤，得到晶体 A。

其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

10 其中，步骤 (a) 中所述有机溶剂(i)的水性溶液中，有机溶剂(i)与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

其中，步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

其中，步骤 (b) 中所述有机溶剂(i)与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

15 其中，步骤 (a) 和 (b) 中所述的有机溶剂(i)为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

在本发明的另一个实施方式中，采用以下步骤来获得式 I 化合物的晶体 A：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

20 (b) 降低溶液温度，加入有机溶剂(i)，使得式 I 化合物晶体 A 完全析出；

(c) 离心或过滤，得到晶体 A。

其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

25 其中，步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

其中，步骤 (b) 中所述的降温的温度为-40 至 35℃，优选-10 至 35℃，更优选-5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

其中，步骤 (b) 中所述有机溶剂(i)与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

30 其中，步骤 (b) 中所述的有机溶剂(i)为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

在本发明的另一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的晶体 A：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

35 (b) 加入有机溶剂(i)，使得式 I 化合物晶体 A 完全析出；

(c) 离心或过滤，得到晶体 A。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

5 其中，步骤（b）中所述有机溶剂（i）与步骤（a）所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

其中，步骤（b）中所述的有机溶剂（i）为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

10 环肽类物质晶体 B 和 C 的制备方法，所述制备方法包含以下步骤：

（a）将如式 I 所示化合物溶解在有机溶剂（i）的水性溶液中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

（b）通过降温和/或添加有机溶剂（i）得到如权利要求 1 或 2 所述环肽类物质晶体 A；

15 （c）真空干燥步骤（b）所得的晶体 A，控制水分含量，得到所述晶体。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤（a）中所述有机溶剂（i）的水性溶液中，有机溶剂（i）与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

20 其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤（b）中所述的降温的温度为-40 至 35℃，优选-10 至 35℃，更优选-5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

25 其中，步骤（b）中所述有机溶剂（i）与步骤（a）所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

其中，步骤（a）和/或（b）中所述的有机溶剂（i）为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

其中，步骤（c）真空干燥时，所述控制水分含量低于 6%，得到式 I 化合物晶体 C；控制水分含量范围为 6%-12%，得到式 I 化合物晶体 B。

30

环肽类物质晶体 B 和 C 还可以采用以下步骤获得：

（a）将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

（b）通过降温和，添加有机溶剂（i），得到如权利要求 1 或 2 所述环肽类物质晶体 A；或者添加有机溶剂（i），得到如权利要求 1 或 2 所述环肽类物质晶体 A；

35 （c）真空干燥步骤（b）所得的晶体 A，控制水分含量，得到所述晶体。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤（a）中所述有机溶剂（i）与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80—450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

5 其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0—5.0，优选 3.5—4.5。

其中，步骤（b）中所述的降温的温度为-40 至 35 °C，优选-10 至 35°C，更优选-5 至 30 °C，最优的 5 至 10°C。

其中，步骤（b）中所述有机溶剂（i）与步骤（a）所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

10 其中，步骤（a）和/或（b）中所述的有机溶剂（i）为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

其中，步骤（c）真空干燥时，所述控制水分含量低于 6%，得到式 I 化合物晶体 C；控制水分含量范围为 6%—12%，得到式 I 化合物晶体 B。

15 在本发明的一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的晶体 B 或 C：将式 I 化合物晶体 A 进行真空干燥，控制水分含量，得到晶体 B 或 C，或其组合物。

真空干燥时，控制水分含量低于 6%，得到式 I 化合物晶体 C；控制水分含量范围为 6%—12%，得到式 I 化合物晶体 B。

20 在本发明的另一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的晶体 B：

（a）将如式 I 所示化合物溶解在有机溶剂（i）的水性溶液中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

25 （b）通过降温和/或添加有机溶剂（i）使所述环肽类物质晶体 A 完全析出；

（c）离心或过滤，得到晶体 A；

（d）真空干燥步骤（c）所得的晶体 A，控制水分含量为 6%—12%，得到晶体 B。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50°C，优选 20 至 40 °C。

30 其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0—5.0，优选 3.5—4.5。

其中，步骤（a）中所述有机溶剂（i）的水性溶液中，有机溶剂（i）与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80—450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

35 其中，步骤（b）中所述的降温的温度为-40 至 35 °C，优选-10 至 35°C，更优选-5 至 30 °C，最优的 5 至 10°C。

其中，步骤（b）中所述有机溶剂（i）与步骤（a）所述溶解液的体积比为0.1至50，优选0.1至10，最优选为1至5。

其中，步骤（a）和/或（b）中所述的有机溶剂（i）为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

5

在本发明的另一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的晶体 B：

（a）将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

（b）通过降温和添加有机溶剂（i）使所述环肽类物质晶体 A 完全析出；或者添加有机溶剂（i）使所述环肽类物质晶体 A 完全析出；

（c）离心或过滤，得到晶体 A；

（d）真空干燥步骤（c）所得的晶体 A，控制水分含量为 6%–12%，得到晶体 B。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0–5.0，优选 3.5–4.5。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80–450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

其中，步骤（b）中所述的降温的温度为–40 至 35℃，优选–10 至 35℃，更优选–5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

其中，步骤（b）中所述有机溶剂（i）与步骤（a）所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

其中，步骤（a）和/或（b）中所述的有机溶剂（i）为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

在本发明的另一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的晶体 C：

（a）将如式 I 所示化合物溶解在有机溶剂（i）的水性溶液中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

（b）通过降温和/或添加有机溶剂（i）使环肽类物质晶体 A 完全析出；

（c）离心或过滤，得到晶体 A；

（d）真空干燥步骤（c）所得的晶体 A，控制水分含量为小于 6%，得到晶体 C。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0–5.0，优选 3.5–4.5。

其中，步骤（a）中所述有机溶剂（i）的水性溶液中，有机溶剂（i）与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物

50 至 500mg/ml, 优选 80—450mg/ml, 更优选 100 至 300mg/ml。

其中, 步骤 (b) 中所述的降温的温度为-40 至 35 °C, 优选-10 至 35°C, 更优选-5 至 30 °C, 最优的 5 至 10°C。

其中, 步骤 (b) 中所述有机溶剂 (i) 与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为
5 0.1 至 50, 优选 0.1 至 10, 最优选为 1 至 5。

其中, 步骤 (a) 和/或 (b) 中所述的有机溶剂 (i) 为乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

在本发明的另一个实施方式中, 采用下述步骤来获得式 I 化合物的晶体 C:

- 10 (a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;
(b) 通过降温和添加有机溶剂 (i) 使环肽类物质晶体 A 完全析出; 或者添加有机溶剂 (i) 使晶体 A 完全析出;
(c) 离心或过滤, 得到晶体 A;
(d) 真空干燥步骤 (c) 所得的晶体 A, 控制水分含量为小于 6%, 得到晶体
15 C。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50°C, 优选 20 至 40 °C。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0, 优选 3.5-4.5。

其中, 步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计, 其中含有如式 I 所示化合物
50 至 500mg/ml, 优选 80—450mg/ml, 更优选 100 至 300mg/ml。

20 其中, 步骤 (b) 中所述的降温的温度为-40 至 35 °C, 优选-10 至 35°C, 更优选-5 至 30 °C, 最优的 5 至 10°C。

其中, 步骤 (b) 中所述有机溶剂 (i) 与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为
0.1 至 50, 优选 0.1 至 10, 最优选为 1 至 5。

其中, 步骤 (a) 和/或 (b) 中所述的有机溶剂 (i) 为乙醇、正丙醇、异丙醇
25 中的一种或一种以上。

环肽类物质晶体 D 的制备方法, 所述制备方法包含以下步骤:

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在含有甲醇的水性溶液中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;

30 (b) 通过降温和/或添加甲醇得到所述环肽类物质晶体 D。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50°C, 优选 20 至 40 °C。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0, 优选 3.5-4.5。

其中, 步骤 (a) 中所述甲醇的水性溶液中, 甲醇与水的体积比 0.01 至 100,
优选 0.1 至 10, 更优选 0.5 至 3.0。

35 其中, 步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计, 其中含有如式 I 所示化合物
50 至 500mg/ml, 优选 80—450mg/ml, 更优选 100 至 300mg/ml。

其中，步骤（b）中所述的降温的温度为-40至35℃，优选-10至35℃，更优选-5至30℃，最优的5至10℃。

其中，步骤（b）中所述甲醇与步骤（a）所述溶解液的体积比为0.1至50，优选0.1至10，最优选为1至5。

5

环肽类物质晶体D还可以采用以下步骤来获得：

（a）将如式I所示化合物溶解在水中，控制含式I化合物的溶解液的pH；

（b）降低溶液温度，加入甲醇，使得式I化合物晶体D完全析出；或者加入甲醇，使得式I化合物晶体D完全析出。

10 其中，步骤（a）中所述溶解的温度为10至50℃，优选20至40℃。

其中，步骤（a）中所述溶解液pH控制在2.0-5.0，优选3.5-4.5。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式I所示化合物50至500mg/ml，优选80-450mg/ml，更优选100至300mg/ml。

15 其中，步骤（b）中所述的温度为-40至35℃，优选-5至30℃，最优的5至10℃。

其中，步骤（b）中所述甲醇与步骤（a）所述溶解液的体积比为0.1至50，优选0.1至10，最优选为1至5。

20 在本发明的一个实施方式中，步骤（b）之后还可以包含步骤（c）通过离心或过滤获得环肽类物质晶体D。

在本发明的一个实施方式中，采用以下步骤来获得式I化合物的晶体D：

（a）将如式I所示化合物溶解在含甲醇的水性溶液中，控制含式I化合物的溶解液的pH；

25 （b）降低溶解液温度，加入甲醇，使得式I化合物晶体D完全析出；

（c）离心或过滤，得到晶体D。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为10至50℃，优选20至40℃。

其中，步骤（a）中所述溶解液pH控制在2.0-5.0，优选3.5-4.5。

30 其中，步骤（a）中所述甲醇的水性溶液中，甲醇与水的体积比0.01至100，优选0.1至10，更优选0.5至3.0。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式I所示化合物50至500mg/ml，优选80-450mg/ml，更优选100至300mg/ml。

其中，步骤（b）中所述的降温的温度为-40至35℃，优选-10至35℃，更优选-5至30℃，最优的5至10℃。

35 其中，步骤（b）中所述甲醇与步骤（a）所述溶解液的体积比为0.1至50，优选0.1至10，最优选为1至5。

在本发明的另一个实施方式中，采用以下步骤来获得式 I 化合物的晶体 D：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在含甲醇的水性溶液中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

5 (b) 降低溶解液温度，使得式 I 化合物晶体 D 完全析出；

(c) 离心或过滤，得到晶体 D。

其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

10 其中，步骤 (a) 中所述甲醇的水性溶液中，甲醇与水的体积比 0.01 至 100，
优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

其中，步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

其中，步骤 (b) 中所述的降温的温度为 -40 至 35℃，优选 -10 至 35℃，更
优选 -5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

15

在本发明的另一个实施方式中，采用以下步骤来获得式 I 化合物的晶体 D：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在含甲醇的水性溶液中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

(b) 加入甲醇，使得式 I 化合物晶体 D 完全析出；

20 (c) 离心或过滤，得到晶体 D。

其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤 (a) 中所述甲醇的水性溶液中，甲醇与水的体积比 0.01 至 100，
优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。

25 其中，步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物
50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

其中，步骤 (b) 中所述甲醇与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，
优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

30 在本发明的另一个实施方式中，采用以下步骤来获得式 I 化合物的晶体 D：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

(b) 降低溶液温度，加入甲醇，使得式 I 化合物晶体 D 完全析出；

(c) 离心或过滤，得到晶体 D。

其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

35 其中，步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物

50 至 500mg/ml, 优选 80—450mg/ml, 更优选 100 至 300mg/ml。

其中, 步骤 (b) 中所述的温度为-40 至 35 °C, 优选-5 至 30 °C, 最优的 5 至 10°C。

其中, 步骤 (b) 中所述甲醇与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为 0.1 至 50, 5 优选 0.1 至 10, 最优选为 1 至 5。

在本发明的另一个实施方式中, 采用下述步骤来获得式 I 化合物的晶体 D:

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;

(b) 加入甲醇, 使得式 I 化合物晶体 D 完全析出;

10 (c) 离心或过滤, 得到晶体 D。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50°C, 优选 20 至 40 °C。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0, 优选 3.5-4.5。

其中, 步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计, 其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml, 优选 80—450mg/ml, 更优选 100 至 300mg/ml。

15 其中, 步骤 (b) 中所述甲醇与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为 0.1 至 50, 优选 0.1 至 10, 最优选为 1 至 5。

环肽类物质晶体 E 的制备方法, 所述制备方法包含以下步骤:

20 (a) 将如式 I 所示化合物溶解在含甲醇的水性溶液中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温和/或添加甲醇使式 I 化合物晶体 D 完全析出;

(c) 离心或过滤, 得到晶体 D;

(d) 真空干燥步骤 (c) 所得的晶体 D, 控制水分含量小于 10%, 得到晶体 E。

其中, 步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50°C, 优选 20 至 40 °C。

25 其中, 步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0, 优选 3.5-4.5。

其中, 步骤 (a) 中所述甲醇的水性溶液中, 甲醇与水的体积比 0.01 至 100, 优选 0.1 至 10, 更优选 0.5 至 3.0。

其中, 步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计, 其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml, 优选 80—450mg/ml, 更优选 100 至 300mg/ml。

30 其中, 步骤 (b) 中所述的降温的温度为-40 至 35 °C, 优选-10 至 35°C, 更优选-5 至 30 °C, 最优的 5 至 10°C。

其中, 步骤 (b) 中所述甲醇与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为 0.1 至 50, 优选 0.1 至 10, 最优选为 1 至 5。

35 环肽类物质晶体 E 还可以通过以下步骤获得:

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温和添加甲醇使所述环肽类物质晶体 D 完全析出；或者添加甲醇使晶体 D 完全析出；

(c) 离心或过滤，得到晶体 D；

(d) 真空干燥步骤 (c) 所得的晶体 D，控制水分含量小于 10%，得到晶体 E。

5 其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

10 其中，步骤 (b) 中所述的降温的温度为 -40 至 35℃，优选 -10 至 35℃，更优选 -5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

其中，步骤 (b) 中所述甲醇与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为 0.1 至 50，优选 0.1 至 10，最优选为 1 至 5。

在本发明的另一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的晶体 E：

15 将式 I 化合物晶体 D 进行真空干燥，控制水分含量，得到晶体 E 或晶体 D 和 E 的组合物。

真空干燥时，控制水分含量小于 10%，得到式 I 化合物晶体 E。

环肽类物质晶体 F 的制备方法，所述制备方法包含以下步骤：

20 (a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

(b) 通过降温得到环肽类物质式 I 化合物晶体 F。

其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

25 其中，步骤 (a) 中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

其中，步骤 (b) 中所述的降温的温度为 -10℃ 至 35℃，优选 -5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

30 在本发明的一个实施方式中，步骤 (b) 之后还可以包含步骤 (c) 通过离心或过滤获得环肽类物质晶体 F。

环肽类物质晶体 G 的制备方法，所述制备方法包含以下步骤：

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制含式 I 化合物的溶解液的 pH；

(b) 通过降温使式 I 化合物晶体 F 完全析出；

35 (c) 离心或过滤，得到晶体 F；

(d) 真空干燥步骤 (c) 所得的晶体 F，控制水分含量小于 10%，得到晶体 G。

其中，步骤（a）中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

其中，步骤（a）中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。

其中，步骤（a）中以所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500mg/ml，优选 80-450mg/ml，更优选 100 至 300mg/ml。

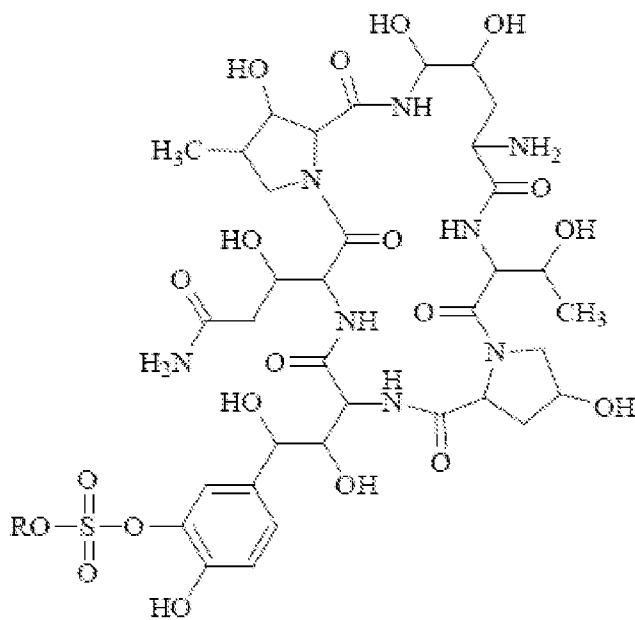
5 其中，步骤（b）中所述的降温的温度为-10 至 35℃，优选-5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。

在本发明的另一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的晶体 G：

10 将式 I 化合物晶体 F 进行真空干燥，控制水分含量，得到晶体 G 或晶体 F 和 G 的组合物。

真空干燥时，控制水分含量小于 10%，得到式 I 化合物晶体 G。

如本文所用，“化合物 I”，“式 I 化合物”和“如式 I 所示的化合物”可以
 15 互换使用，都是指一种化学结构如式 I 的无定形物或者本发明所述式 I 化合物晶体 A-G 以外的其他晶型的物质，都是指具有以下结构式的化合物或其药学上可接受的盐：



I

其中，R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子。

20 药学上可接受的盐优选：包括金属盐例如碱金属盐（如钠盐、钾盐）、碱土金属盐（如钙盐、镁盐等）、铵盐、与有机碱形成的盐（如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、二异丙基乙胺盐等）等、有机酸加成盐（如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等）、无机酸加成盐（如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐等）、与氨基酸（如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等）形成的盐等。

式 I 化合物可以使用本领域常规的方法获得，例如但不限于，专利 W09611210

报道的该化合物的制备方法；也可以通过商业渠道获得，例如但不限于，如日本藤泽公司。

式 I 化合物晶体的鉴定和性质

5 本发明人在获得式 I 化合物晶体后进一步采用多种方式和仪器对其性质进行了研究。

“X 射线粉末衍射”又称“X 射线多晶衍射 (XRD 或 XRPD)”是目前用于测定晶体构造 (即晶型) 的常用试验方法。采用 X 射线粉末衍射仪，在 X 射线透过晶体时产生一系列衍射图谱，该图谱中不同的衍射线及其强度有一定结构的原子团所决定，由此确定晶体结构。

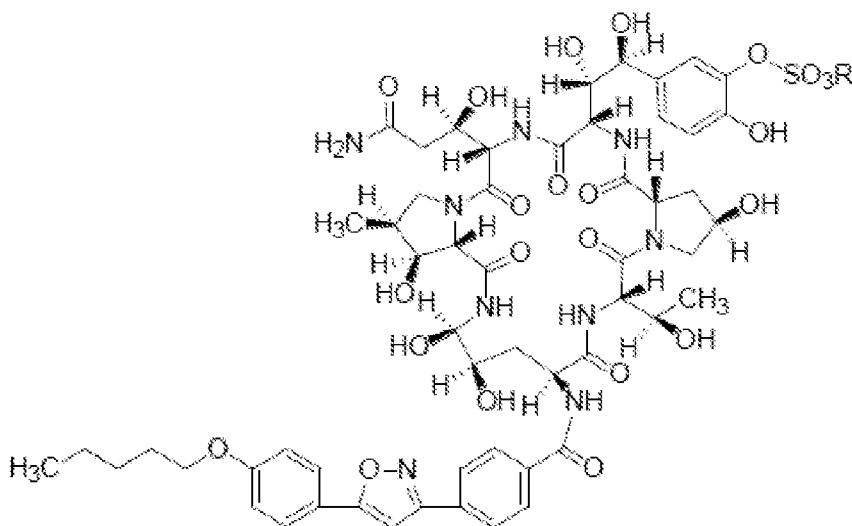
测定晶体的 X 射线粉末衍射的方法在本领域是已知的。例如使用 Bruker D8 Advanced 型号的 X 射线粉末衍射仪，以 2° 每分钟的扫描速度，采用铜辐射靶获取图谱。

也可以采用红外图谱法 (IR) 来确定晶体结构，其测定方法在本领域是已知的。例如可采用 PE Spectrum One B，以 KBr: 样品=200: 1 压片，并在 $400-4000\text{cm}^{-1}$ 范围扫描。

测定晶体的水分含量采用本领域通用的检测方法。例如使用 Karl Fischer (KF) 测定水分含量。

20 式 I 化合物晶体的用途及其组合物

在本发明中，提供式 I 化合物晶体的用途。一方面可以用于制备如式 II 所示的化合物；



II

合成路线在多个专利，例如 WO9611210,9857923,2004014879 等中均有报道。

25 另一方面，本发明提供的式 I 化合物的晶体也可以直接用于制备治疗真菌感染的

药物。可以提供一种含有式 I 化合物的晶体, 和药学上可接受的载体的药物组合物。

如本文所用, 术语“药学上可接受的载体”指用于治疗剂给药的载体, 包括各种赋形剂和稀释剂。该术语指这样一些药剂载体: 它们本身并不是必要的活性成分, 且施用后没有过分的毒性。合适的载体是本领域普通技术人员所熟知的。在 Remington's
5 Pharmaceutical Sciences(Mack Pub. Co., N.J. 1991)中可找到关于药学上可接受的赋形剂的充分讨论。在组合物中药学上可接受的载体可包括液体, 如水、盐水、甘油和乙醇。另外, 这些载体中还可能存在辅助性的物质, 如崩解剂、润湿剂、乳化剂、pH 缓冲物质等。

10 本发明的主要优点在于:

1. 本发明极大地提高了式 I 化合物晶体的纯度, 极大地减少了其中的杂质, 获得了非常高纯度的式 I 化合物晶体, 晶型稳定性好, 解决了现有技术中亟待解决的技术问题。

15 2. 本发明通过对制备条件的反复多次实验, 选择了特定的制备条件, 产生了意想不到的技术效果, 提供了制备纯度高的式 I 化合物晶体的方法, 且所述方法非常适合规模化生产, 收率高。

3. 本发明提供了一种制备稳定性好的高纯度式 II 化合物的方法, 利用前体式 I 化合物晶体制备式 II 化合物, 极大程度地减轻式 II 化合物纯化步骤的工艺压力, 利用简便的纯化工艺得到高纯度的最终药物产品——式 II 化合物, 同时收率也获得了大幅
20 度地提高, 产生了预料不到的技术效果。

附图说明

图 1 所示为式 I 化合物晶体 A 的 X 射线粉末衍射图谱; 其中

峰号	2-θ	d(A)	I%(相对强度)	峰号	2-θ	d(A)	I%(相对强度)
1	7.080	12.4748	100	21	22.780	3.9005	48.7
2	7.339	12.0352	30.0	22	23.160	3.8372	50.0
3	8.040	10.9882	56.7	23	24.360	3.6509	45.4
4	9.080	9.7318	11.0	24	24.819	3.5844	25.2
5	10.379	8.5160	10.6	25	25.440	3.4983	41.7
6	11.840	7.4681	24.8	26	25.961	3.4293	28.6
7	12.319	7.1789	34.3	27	26.961	3.3043	17.3
8	12.861	6.8777	26.6	28	27.740	3.2132	28.4
9	13.540	6.5343	15.1	29	28.319	3.1488	24.2
10	14.381	6.1537	25.2	30	28.800	3.0974	19.8
11	14.720	6.0131	42.4	31	29.221	3.0537	17.7
12	15.079	5.8705	18.3	32	29.861	2.9897	18.2
13	16.139	5.4873	30.3	33	31.440	2.8430	27.2
14	16.799	5.2732	57.3	34	33.540	2.6697	22.1
15	18.540	4.7817	42.7	35	34.040	2.6316	17.2
16	18.920	4.6866	53.3	36	34.700	2.5830	15.3
17	19.600	4.5255	29.9	37	37.680	2.3853	17.9
18	20.360	4.3582	66.5	38	38.420	2.3411	16.2
19	21.141	4.1990	52.1	39	39.480	2.2806	14.9

20	22.141	4.0115	39.0	40	40.480	2.2265	15.1
----	--------	--------	------	----	--------	--------	------

。

图 2 所示为式 I 化合物晶体 A 的红外 (IR) 图谱。

图 3 所示为式 I 化合物晶体 B 的 X 射线粉末衍射图谱；其中

峰号	2- θ	d(A)	I%(相对强度)	峰号	2- θ	d(A)	I%(相对强度)
1	5.772	15.2981	14.0	18	22.140	3.9903	62.5
2	7.342	11.9359	78.6	19	22.773	3.9186	80.0
3	8.301	10.6432	53.6	20	23.640	3.7605	56.6
4	10.560	8.3707	23.0	21	24.341	3.6419	57.2
5	11.188	7.9022	24.2	22	25.440	3.4715	58.0
6	11.945	7.3808	30.9	23	26.879	3.3141	51.5
7	12.820	6.8676	38.0	24	27.499	3.2408	42.3
8	13.359	6.6224	34.5	25	29.142	3.0618	35.9
9	13.981	6.3293	38.0	26	30.482	2.9302	38.3
10	14.881	5.9484	49.7	27	32.700	2.7363	39.3
11	15.278	5.7945	65.2	28	34.340	2.6093	34.0
12	15.821	5.5970	46.3	29	36.520	2.4584	34.2
13	16.799	5.2731	77.6	30	37.761	2.3804	28.4
14	18.520	4.7868	65.7	31	38.061	2.3623	28.1
15	19.650	4.4893	94.6	32	39.007	2.3072	26.0
16	21.060	4.2149	100.0	33	40.463	2.2274	24.8
17	21.761	4.0807	55.7	34	41.380	2.1802	24.4

。

5 图 4 所示为式 I 化合物晶体 C 的 X 射线粉末衍射图谱；其中

峰号	2- θ	d(A)	I%(相对强度)	峰号	2- θ	d(A)	I%(相对强度)
1	8.640	10.2027	50.8	3	20.720	4.2833	100.0
2	11.917	7.4200	49.1				

。

图 5 所示为式 I 化合物晶体 C 的红外 (IR) 图谱。

图 6 所示为式 I 化合物晶体 D 的 X 射线粉末衍射图谱；其中

峰号	2- θ	d(A)	I%(相对强度)	峰号	2- θ	d(A)	I%(相对强度)
1	5.579	15.8267	100.0	19	19.101	4.6425	46.1
2	6.019	14.6712	42.6	20	19.819	4.4760	49.3
3	6.339	13.9319	48.0	21	20.280	4.3753	35.8
4	6.739	13.1065	23.2	22	21.539	4.1222	35.3
5	7.380	11.9690	23.9	23	22.241	3.9937	44.8
6	8.199	10.7744	36.5	24	22.661	3.9207	87.7
7	9.679	9.1304	16.0	25	22.978	3.8673	60.8
8	11.161	7.9214	21.3	26	23.920	3.7170	62.6
9	12.160	7.2724	36.8	27	24.300	3.6598	44.1
10	12.879	6.8680	21.6	28	25.200	3.5311	38.7
11	14.379	6.1548	72.7	29	27.421	3.2499	32.6
12	14.839	5.9649	18.9	30	28.219	3.1597	45.0
13	15.500	5.7120	17.1	31	29.899	2.9859	35.1
14	16.480	5.3745	37.4	32	34.219	2.6182	29.8
15	17.280	5.1274	34.6	33	34.778	2.5774	29.0
16	18.159	4.8811	36.8	34	35.740	2.5102	24.6
17	18.342	4.8328	37.3	35	40.620	2.2192	23.3
18	18.663	4.7505	32.9				

。

图 7 所示为式 I 化合物晶体 D 的红外 (IR) 图谱。

图 8 所示为式 I 化合物晶体 E 的 X 射线粉末衍射图谱；其中

峰号	2-θ	d(A)	I%(相对强度)	峰号	2-θ	d(A)	I%(相对强度)
1	6.881	12.8362	35.5	5	19.801	4.4800	100.0
2	9.769	9.0184	39.6	6	22.979	3.8671	91.1
3	12.939	6.8361	46.6	7	24.462	3.6359	80.5
4	17.478	5.0697	84.1				

。

5 图 9 所示为式 I 化合物晶体 E 的红外 (IR) 图谱。

图 10 所示为式 I 化合物晶体 F 的 X 射线粉末衍射图谱；其中

峰号	2-θ	d(A)	I%(相对强度)	峰号	2-θ	d(A)	I%(相对强度)
1	6.999	12.6187	100.0	22	21.620	4.1069	34.5
2	7.240	12.1995	25.9	23	22.261	3.9902	19.1
3	7.881	11.2088	60.7	24	22.578	3.9348	19.6
4	9.021	9.7950	4.7	25	22.940	3.8736	32.2
5	10.101	8.7498	8.4	26	23.639	3.7606	22.1
6	11.520	7.6750	11.7	27	24.280	3.6628	15.1
7	12.081	7.3200	21.0	28	24.862	3.5784	21.8
8	12.620	7.0087	36.8	29	25.401	3.5037	34.0
9	13.299	6.6519	9.3	30	25.958	3.4297	19.2
10	14.099	6.2765	37.4	31	26.721	3.3335	17.7
11	14.439	6.1292	26.7	32	27.660	3.2224	16.6
12	15.140	5.8471	10.0	33	28.380	3.1422	17.3
13	15.781	5.6111	17.2	34	29.438	3.0317	13.9
14	16.320	5.4269	13.4	35	30.399	2.9379	20.1
15	16.718	5.2985	27.3	36	30.699	2.9100	23.0
16	17.901	4.9510	22.4	37	32.099	2.7861	18.8
17	18.520	4.7869	38.3	38	32.520	2.7510	14.4
18	19.300	4.5952	28.3	39	33.760	2.6527	17.4
19	19.900	4.4580	26.4	40	34.200	2.6196	13.5
20	20.641	4.2995	38.5	41	34.960	2.5644	14.9
21	21.280	4.1718	38.2	42	35.622	2.5183	27.5

。

图 11 所示为式 I 化合物晶体 F 的红外 (IR) 图谱。

图 12 所示为式 I 化合物晶体 G 的 X 射线粉末衍射图谱；其中

峰号	2-θ	d(A)	I%(相对强度)	峰号	2-θ	d(A)	I%(相对强度)
1	7.320	11.9038	100.0	15	20.420	4.3456	75.1
2	8.320	10.6180	49.8	16	21.059	4.2151	90.4
3	9.360	9.4412	21.4	17	22.201	4.0009	75.6
4	10.620	8.3237	21.5	18	22.679	3.9175	82.6
5	11.982	7.3804	33.9	19	24.577	3.6191	60.1
6	12.860	6.8779	39.8	20	25.780	3.4529	63.3
7	13.301	6.6511	38.7	21	26.823	3.3210	58.0
8	14.080	6.2848	39.9	22	29.085	3.0677	43.2
9	14.881	5.9482	50.0	23	30.585	2.9205	42.0
10	15.260	5.8015	55.5	24	31.500	2.8378	39.2
11	15.881	5.5758	40.8	25	32.740	2.7330	44.2
12	16.820	5.2666	65.2	26	34.280	2.6137	39.9
13	18.579	4.7718	62.8	27	36.579	2.4545	35.6
14	19.820	4.4982	68.0				

。

图 13 所示为式 I 化合物晶体 G 的红外 (IR) 图谱。

图 14 所示为式 I 化合物无定型粉末的 X 射线粉末衍射图谱。

具体实施方式

5 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。

10 本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的，例如是指在 100 毫升的溶液中溶质的重量。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

15 实施例 1

制备化合物 I

参照美国专利 5376634 实施例 1 的方法，制备制得化合物 I 的固体无定形粉末 76g，其 XRPD 图谱参见附图 14。

20 实施例 2

制备式 I 化合物晶体 A

50°C 下，将 3.5g 由实施例 1 制得的化合物 I 固体粉末，溶于 5ml 水和 3ml 正丙醇的混合溶液中，搅拌，使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 2.0，将溶液冷却至 30°C，化合物 I 的晶体析出，在 30°C 继续搅拌 5 小时，使得化合物 I 的晶
25 体逐渐长大。抽滤，得到式 I 化合物晶体 A。其 XRPD、IR 图谱参见附图 1-2。

实施例 3

制备式 I 化合物晶体 A

10°C 下，将 1.5g 由实施例 1 制得的化合物 I 固体粉末，溶于 20ml 水和 10ml
30 正丙醇的混合溶液中，搅拌，使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 5.0。然后慢慢滴加 40ml 正丙醇，再将溶液冷却至 -5°C，-5°C 下搅拌 2 小时。抽滤，得到式 I 化合物晶体 A。其 XRPD、IR 图谱参见附图 1-2。

实施例 4

35 制备式 I 化合物晶体 A

30°C 下，将 1.6g 由实施例 1 制得的化合物 I，溶于 9ml 水中，搅拌，使化

合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 2.8, 将溶液冷却至 11°C, 化合物 I 的晶体析出, 然后慢慢滴加 61ml 乙醇, 11°C 下继续搅拌 2 小时。抽滤, 得到式 I 化合物晶体 A。其 XRPD、IR 图谱参见附图 1-2。

5 实施例 5

制备式 I 化合物晶体 A

28°C 下, 将 1.8g 由实施例 1 制得的化合物 I, 溶于 5ml 水中, 搅拌, 使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.6, 28°C 下缓慢滴加正丙醇 30ml, 化合物 I 的晶体析出。抽滤, 得到式 I 化合物晶体 A。其 XRPD、IR 图谱参见附图 1-2。

10

实施例 6

制备式 I 化合物晶体 A

30°C 下, 将 2.8g 由实施例 1 制得的化合物 I 固体粉末, 溶于 7ml 含有 0.02mol/L, pH4.0 醋酸钠缓冲液的水溶液中, 搅拌, 使化合物 I 完全溶解。冰乙
15 酸调 pH 至 4.0, 缓慢滴加正丙醇 14ml, 化合物 I 的晶体析出。在 30°C 继续搅拌
10 小时, 使得化合物 I 的晶体逐渐长大。布式漏斗过滤, 得到式 I 化合物晶体 A。
其 XRPD、IR 图谱参见附图 1-2。

实施例 7

20 制备式 I 化合物晶体 B

30°C 下, 将 2.5g 由实施例 1 制得的化合物 I, 溶于 9ml 水和 7ml 正丙醇的
混合溶液中, 搅拌, 使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 4.0, 将溶液冷却至 10°C,
化合物 I 的晶体析出。然后慢慢滴加 16ml 正丙醇, 10°C 下搅拌 2 小时。抽滤,
真空干燥并在真空干燥箱内放入五氧化二磷, 当测得水分含量为 6.2%时, 得到式
25 I 化合物晶体 B。其 XRPD 图谱参见附图 3。

实施例 8

制备式 I 化合物晶体 B

45°C 下, 将 1.6g 由实施例 1 制得的化合物 I, 溶于 3ml 水和 2ml 乙醇的混
30 合溶液中, 搅拌, 使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.2, 将溶液冷却至 30°C,
化合物 I 的晶体析出, 慢慢降温至 10°C。然后慢慢滴加 25ml 乙醇, 10°C 下继续
搅拌 2 小时。抽滤, 真空干燥, 并在真空干燥箱内放入五氧化二磷, 当测得水分
含量为 9.0%时, 得到式 I 化合物晶体 B。其 XRPD 图谱参见附图 3。

35 实施例 9

制备式 I 化合物晶体 B

28°C 下，将 1.8g 由实施例 1 制得的化合物 I，溶于 5ml 水和 5ml 异丙醇的混合溶液中，搅拌，使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.6，将溶液冷却至 17°C，化合物 I 的晶体析出，17°C 下继续搅拌 2 小时。抽滤，真空干燥，并在真空干燥箱内放入五氧化二磷，当测得水分含量为 10.1% 时，得到式 I 化合物晶体 B。其 XRPD 图谱参见附图 3。

实施例 10

制备式 I 化合物晶体 B

10 将实施例 2 所得到的晶型 A，真空干燥，去除水分，并在真空干燥箱内放入五氧化二磷，当测得水分含量为 11.9% 时，得到式 I 化合物晶体 B。其 XRPD 图谱参见附图 3。

实施例 11

制备式 I 化合物晶体 C

15 将实施例 7 所得到的晶型 B，继续真空干燥，去除水分，并在真空干燥箱内放入五氧化二磷，当测得水分含量为 5.1% 时，得到式 I 化合物晶体 C。其 XRPD、IR 图谱参见附图 4-5。

实施例 12

制备式 I 化合物晶体 C

20 将实施例 8 所得到的晶型 B，继续真空干燥，去除水分，并在真空干燥箱内放入五氧化二磷，当测得水分含量为 5.9% 时，得到式 I 化合物晶体 C。其 XRPD、IR 图谱参见附图 4-5。

25

实施例 13

制备式 I 化合物晶体 C

30 将实施例 9 所得到的晶型 B，继续真空干燥，去除水分，并在真空干燥箱内放入五氧化二磷，当测得水分含量为 4.1% 时，得到式 I 化合物晶体 C。其 XRPD、IR 图谱参见附图 4-5。

实施例 14

制备式 I 化合物晶体 C

35 30°C 下，将 2.8g 由实施例 1 制得的化合物 I 固体粉末，溶于 7ml 含有 0.02mol/L，pH4.0 醋酸钠缓冲液的水溶液中，搅拌，使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 4.0，缓慢滴加正丙醇 14ml，化合物 I 的晶体析出。在 30°C 继续搅拌

10 小时，使得化合物 I 的晶体逐渐长大。然后溶液冷却至 10°C，搅拌 3 小时，布式漏斗过滤，得到式 I 化合物晶体，真空干燥，去除水分，并在真空干燥箱内放入五氧化二磷，当测得水分含量为 4.5%时，得到式 I 化合物晶体 C。其 XRPD、IR 图谱参见附图 4-5。

5

实施例 15

制备式 I 化合物晶体 D

25°C 下，将 2.0g 由实施例 1 制得的化合物 I，溶于 5ml 水和 15ml 甲醇的混合溶液中，搅拌，使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.5，将溶液冷却至 10°C，
10 化合物 I 的晶体析出，然后慢慢降温至 -40°C，-40°C 下继续搅拌 2 小时。抽滤，得到式 I 化合物晶体 D。其 XRPD、IR 图谱参见附图 6-7。

实施例 16

制备式 I 化合物晶体 E

15 40°C 下，将 2.1g 由实施例 1 制得的化合物 I，溶于 5ml 水和 16ml 甲醇的混合溶液中，搅拌，使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.5，将溶液冷却至 12°C，化合物 I 的晶体析出，然后慢慢加 60ml 甲醇，12°C 下继续搅拌 2 小时。抽滤，真空干燥，并在真空干燥箱内放入五氧化二磷，当测得水分含量为 9.5%时，得到式 I 化合物晶体 E。其 XRPD、IR 图谱参见附图 8-9。

20

实施例 17

制备式 I 化合物晶体 F

40°C 下，将 2.5g 由实施例 1 制得的化合物 I，溶于 5ml 水，搅拌，使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.9，将溶液冷却至 35°C，化合物 I 的晶体析出，
25 35°C 下继续搅拌 10 小时。抽滤，得到式 I 化合物晶体 F。其 XRPD、IR 图谱参见附图 10-11。

实施例 18

制备式 I 化合物晶体 G

30 20°C 下，将 0.23g 由实施例 1 制得的化合物 I，溶于 5ml 水，搅拌，使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.9，将溶液冷却至 5°C，化合物 I 的晶体析出，5°C 下继续搅拌 10 小时。抽滤，真空干燥，并在真空干燥箱内放入五氧化二磷，当测得水分含量为 9.8%时，得到式 I 化合物晶体 G。其 XRPD、IR 图谱参见附图 12-13。

35

实施例 19

用式 I 化合物晶体 A 制备式 II 化合物

参照 W02004014879 中的米卡芬净合成工艺,由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

将本申请实施例 2 所得到的式 I 化合物晶体 A, (1.07mmol, 1.00g,) 溶解于 DMF12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol), 保持温度在 0℃, 缓慢加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基)异噁唑-3-基]苯甲酰氧基]-1H-1, 2, 3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol), 反应升温至 2-6℃, 反应 4 小时, 反应结束后直接将 60ml 乙酸乙酯加入反应液中, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 得米卡芬净二异丙基乙胺盐。将该盐溶于丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml, 浆洗, 过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂, HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度为 99.15%, 收率 91.6%。

实施例 20

分别用式 I 化合物晶体 B、C、D、E、F、G 制备式 II 化合物

参照 W02004014879 中的米卡芬净合成工艺,由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

将本申请实施例 7、实施例 14、实施例 15、实施例 16、实施例 17、实施例 18 所得到的式 I 化合物晶体 B、C、D、E、F、G, (1.07mmol, 1.00g)。溶解于 DMF12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 各加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol), 保持温度在 0℃, 缓慢各加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基)异噁唑-3-基]苯甲酰氧基]-1H-1, 2, 3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol), 反应升温至 2-6℃, 反应 4 小时, 反应结束后, 每反应液中分别加入 60ml 乙酸乙酯, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 得米卡芬净二异丙基乙胺盐。分别上述所得到盐用丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml, 浆洗, 过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂, HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度

结果和合成收率结果见表 1。

表 1

晶体	B	C	D	E	F	G
HPLC 纯度%	99.22%	99.34%	99.15%	99.42%	99.02%	99.18%
合成收率%	97.2%	93.1%	94.5%	98.0%	91.0%	96.5%

比较例 1

用式 I 化合物无定形固体制备式 II 化合物

参照 W02004014879 中的米卡芬净合成工艺,由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

将本申请实施例 1 所得到的式 I 化合物固体无定形粉末, (1.07mmol,

1.00g,)。溶解于 DMF12ml,冰浴冷却至 0°C 以下,加入二异丙基乙胺

(0.22g, 1.67mmol),保持温度在 0°C,缓慢加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基)异噁唑-3-基]苯甲酰氧基]-1H-1,2,3-苯并三氮唑)(0.53g, 1.14mmol),反应升温至 2-6°C,反应 4 小时,反应结束后直接将 60ml 乙酸乙酯加入反应液中,继续
5 搅拌 1 小时,过滤,得米卡芬净二异丙基乙胺盐。将该盐溶于丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml,浆洗,过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂,HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度为 95.75%,收率 75.2%。

通过上述比较例可以得出,具有良好晶型的式 I 化合物与无定形固体的 I 化合物相比较,在制备式 II 化合物时,式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率都有显著
10 的提高。

比较例 2

pH 对制备式 I 化合物晶体的影响

15 30°C 下,将 1.2 g 由实施例 1 制得的化合物 I,溶于 6ml 水,搅拌溶解。用冰乙酸调 pH 至 1.8,慢慢加入 20ml 乙醇,化合物 I 的固体析出。继续搅拌 1 小时,抽滤,真空干燥,得到式 I 化合物的固体 1.0g。显微镜下观察固定的微观结构,为无定形固体,其 XRPD 图谱参见附图 14。

比较例 3

pH 对制备式 I 化合物晶体的影响

20 30°C 下,将 1.2 g 由实施例 1 制得的化合物 I,溶于 6ml 水,搅拌溶解。用冰乙酸调 pH 至 5.4,慢慢加入 20ml 乙醇,化合物 I 的固体析出。继续搅拌 1 小时,抽滤,真空干燥,得到式 I 化合物的固体 0.90g。显微镜下观察固定的微观
25 结构,为无定形固体,其 XRPD 图谱参见附图 14。

比较例 4

pH 对制备式 I 化合物晶体的影响

30 30°C 下,将 1.2 g 由实施例 1 制得的化合物 I,溶于 6ml 水,搅拌溶解。用冰乙酸调 pH 至 6.5,慢慢加入 20ml 乙醇,化合物 I 的固体析出。继续搅拌 1 小时,抽滤,真空干燥,得到式 I 化合物的固体 0.86g。显微镜下观察固定的微观结构,为无定形固体,其 XRPD 图谱参见附图 14。

比较例 5

不同溶剂对制备式 I 化合物晶体的影响

35 20°C 下,将 2.4g 由实施例 1 制得的化合物 I,溶于 7ml 水,冰乙酸调 pH 至

4.0, 搅拌, 使化合物 I 完全溶解。慢慢加入乙腈 15ml 搅拌两小时有固体析出, 显微镜下观察固定的微观结构, 为无定形固体。抽滤, 得到的化合物 I。其 XRPD 图谱参见附图 14。

5 比较例 6

不同溶剂对对制备式 I 化合物晶体的影响

8°C 下, 将 2.1g 由实施例 1 制得的化合物 I, 溶于 7ml 水, 冰乙酸调 pH 至 3.8, 搅拌, 使化合物 I 完全溶解。慢慢加入丙酮 20ml 搅拌两小时有固体析出, 显微镜下观察固定的微观结构, 为无定形固体。抽滤, 将得到的化合物 I, 进行
10 真空干燥。其 XRPD 图谱参见附图 14。

比较例 7

不同浓度溶解液对对制备式 I 化合物晶体的影响

10°C 下, 将 1.0g 由实施例 1 制得的化合物 I 固体粉末, 溶于 25ml 水溶液中,
15 搅拌, 使化合物 I 完全溶解。冰乙酸调 pH 至 4.5。然后慢慢滴加 150ml 正丙醇, 再将溶液冷却至 -5°C, -5°C 下搅拌 2 小时。抽滤, 真空干燥, 得到式 I 化合物的晶体 A 0.41g。主要因为溶解液的浓度过低, 导致式 I 化合物结晶过程中收率偏低, 即使再加入 150ml 正丙醇, -5°C 下搅拌 2 小时。抽滤, 真空干燥, 得到式 I 化合物的晶体 A 只得到 0.52g。因此, 化合物 I 溶解液小于 50mg/ml 的结晶制备
20 工艺, 不适合工业化生产。

通过上述比较试验可以得出, 结晶过程中 pH 的选择对于获得式 I 化合物是非常重要的。pH 控制在 2.0-5.0 以外, 则很难获得式 I 化合物优异的晶体。显微镜观察为无定形固体, XRPD 图谱也不具备晶体特征峰。

25 溶剂的选择对于获得式 I 化合物是非常关键的。除上述实施例中提到的溶剂外, 其他的溶剂则很难获得式 I 化合物优异的晶体。显微镜观察为无定形固体, XRPD 图谱也不具备晶体特征峰。

实施例 21

30 纯度与稳定性测试

在本实施例中, 将比较例与实施例所得样品的纯度与稳定性进行比较。方法如下:

分别取比较例 2、比较例 3、比较例 4、比较例 5、比较例 6、比较例 7、实施例 1、实施例 2、实施例 3、实施例 4 和实施例 5、实施例 6、实施例 7、实施例 8、
35 实施例 9、实施例 10、实施例 11、实施例 12、实施例 13、实施例 14、实施例 15、实施例 16、实施例 17、实施例 18 的样品, 密闭置于 0-8°C 保温放置 7 天, 然后

分析样品的杂质含量。

结果见下表 2:

样品	试验条件	
	起始样品杂质含量	0-8℃, 7 天样品杂质含量
比较例 2	1.9%	3.4%
比较例 3	1.9%	3.2%
比较例 4	1.8%	2.9%
比较例 5	2.1%	3.6%
比较例 6	2.4%	4.1%
比较例 7	2.4%	4.7%
实施例 1	2.5%	4.8%
实施例 2	0.5%	0.5%
实施例 3	0.5%	0.5%
实施例 4	0.5%	0.7%
实施例 5	0.4%	0.4%
实施例 6	0.5%	0.5%
实施例 7	0.4%	0.5%
实施例 8	0.5%	0.5%
实施例 9	0.5%	0.6%
实施例 10	0.4%	0.4%
实施例 11	0.4%	0.5%
实施例 12	0.3%	0.4%
实施例 13	0.3%	0.4%
实施例 14	0.4%	0.5%
实施例 15	0.3%	0.4%
实施例 16	0.3%	0.4%
实施例 17	0.3%	0.4%
实施例 18	0.4%	0.5%

由上述数据可见, 式 I 化合物的晶体具有更高的纯度, 而且在长时间放置的情况下, 具有更加优异的稳定性。

实施例 22

药物组合物的制备

式 I 化合物晶体	乳糖	无水柠檬酸	氢氧化钠
2.5g	20g	适量	适量

将 20g 乳糖在低于 50℃ 加热下溶于纯水 (200ml)。冷却至 20℃ 一下后, 向乳糖溶液中加入按实施例 7 的方法获得的式 I 化合物晶体 B 2.5g, 在温和搅拌下避免产生气泡。在加入 2% 柠檬酸水溶液 (0.95ml) 后, 向溶液中加入 0.4% 氢氧化

钠水溶液(约 24ml),以调节 pH5.5,然后用纯水稀释,产生给定的体积(250ml)。将所得的溶液分装到 100 个 10ml 体积的管形瓶中,每个管形瓶 2.5ml。用常规方法,用冻干机将各个管形瓶中的溶液冻干,以获得各含 25mg 式 I 化合物晶体的冻干组合物。

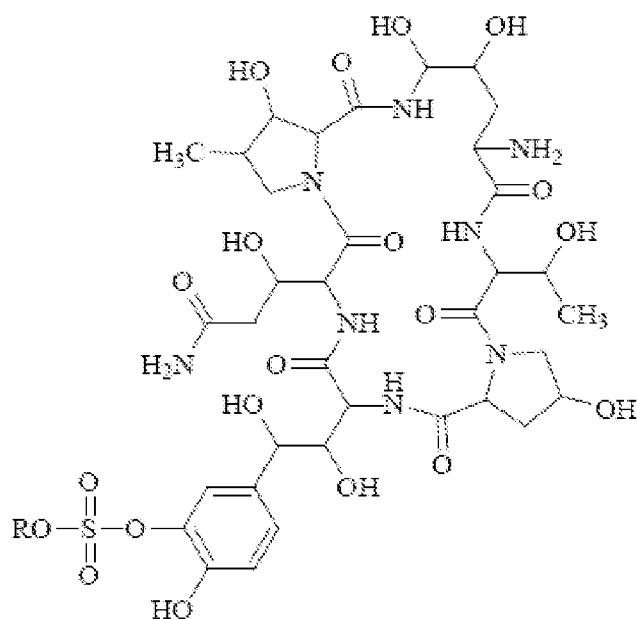
5

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并非用以限定本发明的实质技术内容范围,本发明的实质技术内容是广义地定义于申请的权利要求范围中,任何他人完成的技术实体或方法,若是与申请的权利要求范围所定义的完全相同,也或是一种等效的变更,均将被视为涵盖于该权利要求范围之中。

10

权 利 要 求

1. 一种环肽类物质的晶体 A，其结构如式 I 所示，其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子，所述晶体 A 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角有峰： $7.1 \pm 0.2^\circ$ ， $8.0 \pm 0.2^\circ$ ， $14.7 \pm 0.2^\circ$ ， $16.8 \pm 0.2^\circ$ ， $18.9 \pm 0.2^\circ$ ， $20.3 \pm 0.2^\circ$ ， $21.1 \pm 0.2^\circ$ ；



式 I

2. 如权利要求 1 所述的环肽类物质的晶体 A，其特征在于，所述晶体 A 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角还有峰： $7.3 \pm 0.2^\circ$ ， $11.9 \pm 0.2^\circ$ ， $12.3 \pm 0.2^\circ$ ， $16.1 \pm 0.2^\circ$ ， $18.5 \pm 0.2^\circ$ ， $19.6 \pm 0.2^\circ$ ， $22.1 \pm 0.2^\circ$ ， $22.8 \pm 0.2^\circ$ ， $23.1 \pm 0.2^\circ$ ， $24.3 \pm 0.2^\circ$ ， $25.4 \pm 0.2^\circ$ ， $28.3 \pm 0.2^\circ$ ， $33.5 \pm 0.2^\circ$ 。

3. 一种环肽类物质的晶体 B，其结构如式 I 所示，其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子，所述晶体 B 的 X-射线粉末射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角有峰： $7.3 \pm 0.2^\circ$ ， $11.9 \pm 0.2^\circ$ ， $12.8 \pm 0.2^\circ$ ， $16.8 \pm 0.2^\circ$ ， $19.6 \pm 0.2^\circ$ ， $21.1 \pm 0.2^\circ$ ， $22.1 \pm 0.2^\circ$ ， $22.8 \pm 0.2^\circ$ ， $24.3 \pm 0.2^\circ$ ， $25.4 \pm 0.2^\circ$ 。

4. 一种环肽类物质的晶体 C，其结构如式 I 所示，其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子，所述晶体 C 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角有峰： $8.6 \pm 0.2^\circ$ ， $11.9 \pm 0.2^\circ$ 。

5. 一种环肽类物质的晶体 D，其结构如式 I 所示，其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子，所述晶体 D 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角有峰： $5.6 \pm 0.2^\circ$ ， $14.4 \pm 0.2^\circ$ ， $19.8 \pm 0.2^\circ$ ， $22.7 \pm 0.2^\circ$ ， $23.0 \pm 0.2^\circ$ ， $23.9 \pm 0.2^\circ$ 。

6. 如权利要求 5 所述的环肽类物质的晶体 D，其特征在于，所述晶体 D 的

X-射线粉末射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角还有峰: $7.4\pm 0.2^\circ$, $8.2\pm 0.2^\circ$, $9.7\pm 0.2^\circ$, $12.2\pm 0.2^\circ$, $16.5\pm 0.2^\circ$, $18.6\pm 0.2^\circ$, $22.3\pm 0.2^\circ$, $28.2\pm 0.2^\circ$ 。

7. 一种环肽类物质的晶体 E, 其结构如式 I 所示, 其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子, 所述晶体 E 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角有峰: $9.7\pm 0.2^\circ$, $19.8\pm 0.2^\circ$, $23.0\pm 0.2^\circ$ 。

8. 一种环肽类物质的晶体 F, 其结构如式 I 所示, 其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子, 所述晶体 F 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角有峰: $7.0\pm 0.2^\circ$, $7.9\pm 0.2^\circ$, $12.6\pm 0.2^\circ$, $14.1\pm 0.2^\circ$, $18.5\pm 0.2^\circ$, $20.6\pm 0.2^\circ$, $21.6\pm 0.2^\circ$, $35.6\pm 0.2^\circ$ 。

9. 如权利要求 8 所述的环肽类物质的晶体 F, 其特征在于, 所述晶体 F 的 X-射线粉末射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角还有峰: $7.3\pm 0.2^\circ$, $12.1\pm 0.2^\circ$, $14.4\pm 0.2^\circ$, $16.7\pm 0.2^\circ$, $19.8\pm 0.2^\circ$, $21.1\pm 0.2^\circ$, $22.9\pm 0.2^\circ$, $23.6\pm 0.2^\circ$, $24.9\pm 0.2^\circ$, $30.7\pm 0.2^\circ$ 。

10. 一种环肽类物质的晶体 G, 其结构如式 I 所示, 其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子, 所述晶体 G 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图上在下述 2θ 角有峰: $7.3\pm 0.2^\circ$, $19.8\pm 0.2^\circ$, $21.1\pm 0.2^\circ$ 。

11. 一种制备如权利要求 1 或 2 所述的环肽类物质晶体 A 的方法, 其特征在于, 所述的方法包括步骤:

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水或有机溶剂(i)的水性溶液中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温和/或添加有机溶剂(i)得到如权利要求 1 或 2 所述环肽类物质晶体 A;

其中, 所述有机溶剂(i)选自: 乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

12. 如权利要求 11 所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(a)的溶解液控制 pH 在 2.0 至 5.0。

13. 如权利要求 11 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(a)中所述溶解液的总体积计, 其中含有如式 I 所示化合物 50 至 500 mg/ml。

14. 一种制备如权利要求 3 或 4 所述的环肽类物质晶体的方法, 其特征在于, 所述的方法包含以下步骤:

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水或有机溶剂(i)的水性溶液中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温和/或添加有机溶剂(i)得到如权利要求 1 或 2 所述环肽类物质晶体 A;

(c) 真空干燥步骤(b)所得的晶体 A, 控制水分含量, 得到如权利要求 3 或 4 所述晶体;

其中, 所述有机溶剂(i)选自: 乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或一种以上。

15. 如权利要求 14 所述的制备方法, 其特征在于, 所述控制水分含量小于 6%, 得到如权利要求 4 所述的晶体 C; 控制水分含量范围为 6%-12%, 得到如权利要求 3 所述的晶体 B。

16. 一种制备如权利要求 5 或 6 所述的环肽类物质晶体 D 的方法, 其特征在于, 所述的方法包括步骤:

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水或含甲醇的水性溶液中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温和/或添加甲醇得到如权利要求 5 或 6 所述环肽类物质晶体 D。

17. 一种制备如权利要求 7 所述的环肽类物质晶体 E 的方法, 其特征在于, 所述的方法包含以下步骤:

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水或含有甲醇的水性溶液中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温和/或添加甲醇得到如权利要求 5 或 6 所述环肽类物质晶体 D;

(c) 真空干燥步骤 (b) 所得的晶体 D, 控制水分含量, 得到所述晶体 E。

18. 一种制备如权利要求 8 或 9 所述的环肽类物质晶体 F 的方法, 其特征在于, 所述的方法包括步骤:

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温得到如权利要求 8 或 9 所述环肽类物质晶体 F。

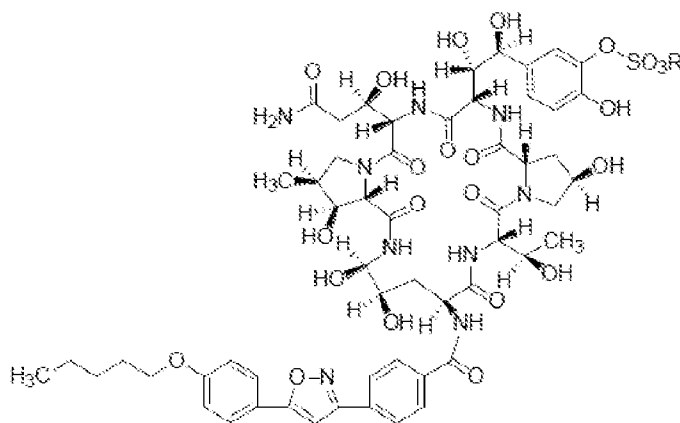
19. 一种制备如权利要求 10 所述的环肽类物质晶体 G 的方法, 其特征在于, 所述的方法包含以下步骤:

(a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中, 控制含式 I 化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温得到如权利要求 8 或 9 所述环肽类物质晶体 F;

(c) 真空干燥步骤 (b) 所得的晶体 F, 控制水分含量, 得到所述晶体 G。

20. 一种如权利要求 1-10 任一所述的环肽类物质晶体的用途, 其特征在于, 用于制备如式 II 所示的化合物, 其中 R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子:



II

21. 一种如权利要求 1-10 任一所述的环肽类物质晶体的用途，其特征在于，用于制备治疗真菌感染的药物。

22. 一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物中含有如权利要求 1-10 任一所述的环肽类物质晶体和药学上可接受的载体。

5 23. 一种如权利要求 22 所述的药物组合物的制备方法，其特征在于，所述的方法包括步骤：

将如权利要求 1-10 任一所述的环肽类物质晶体和药学上可接受的载体混合，得到如权利要求 22 所述的药物组合物。

10 24. 一种环肽类物质的组合物，其特征在于，所述的组合物中含有权利要求 1 或 2 所述的环肽类物质晶体 A、权利要求 3 所述的环肽类物质晶体 B 和权利要求 4 所述的环肽类物质晶体 C 中的一种或多种混合物。

25. 一种环肽类物质的组合物，其特征在于，所述的组合物中含有权利要求 5 或 6 所述的环肽类物质晶体 D 和权利要求 7 所述的环肽类物质晶体 E。

15 26. 一种环肽类物质的组合物，其特征在于，所述的组合物中含有权利要求 8 或 9 所述的环肽类物质晶体 F 和权利要求 10 所述的环肽类物质晶体 G。

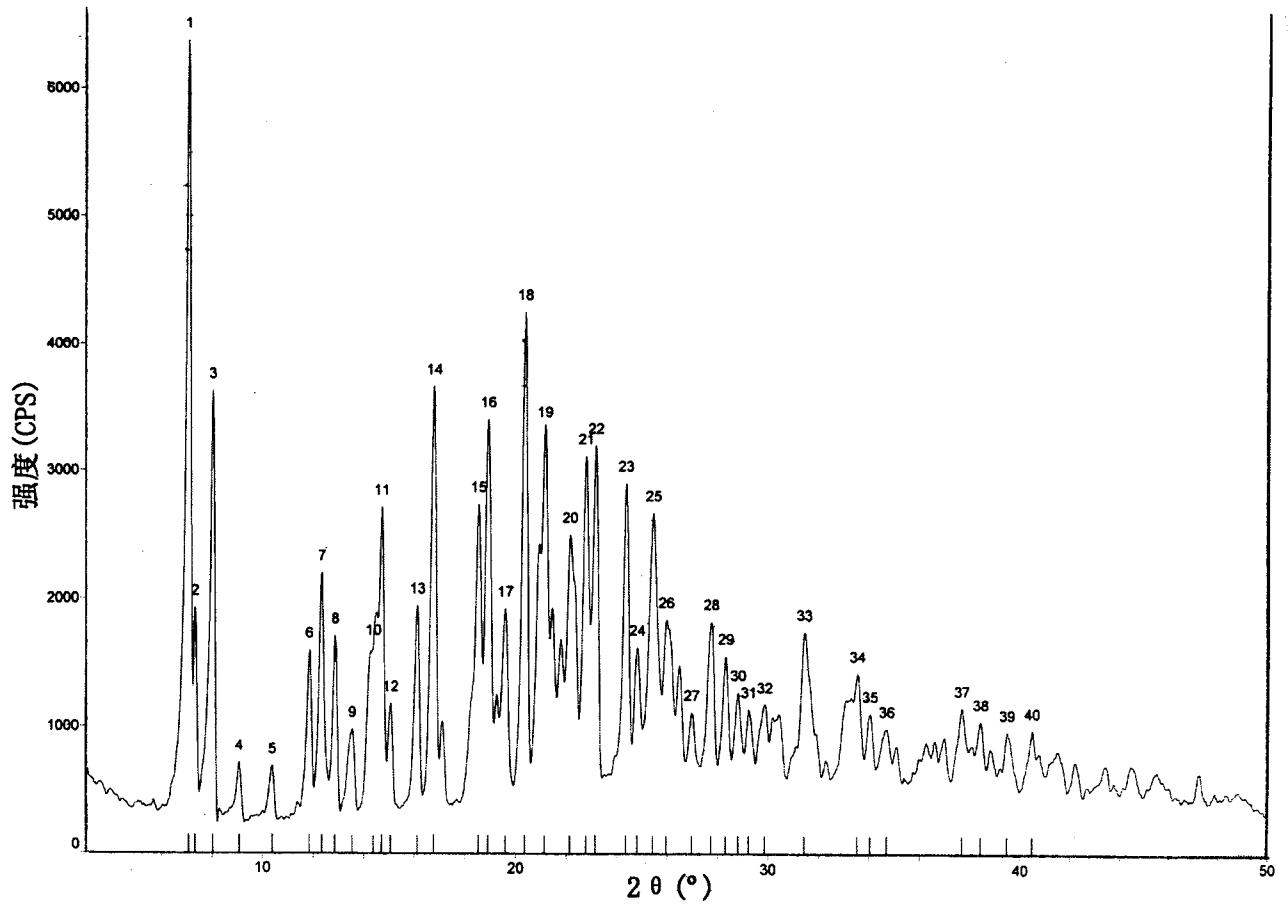


图 1

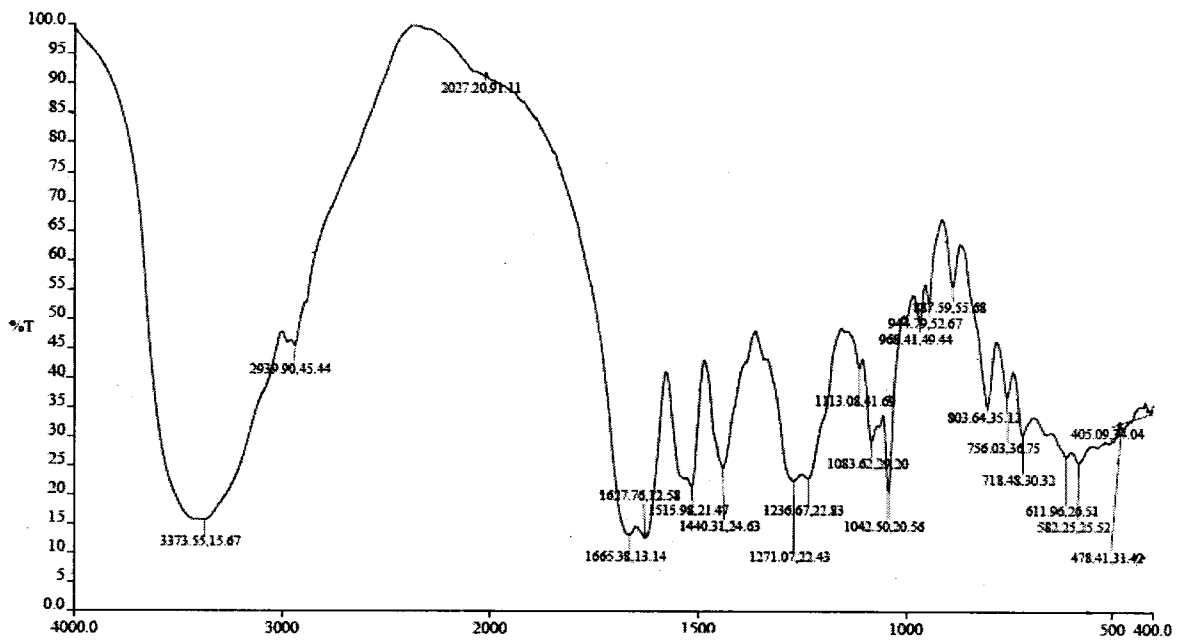


图 2

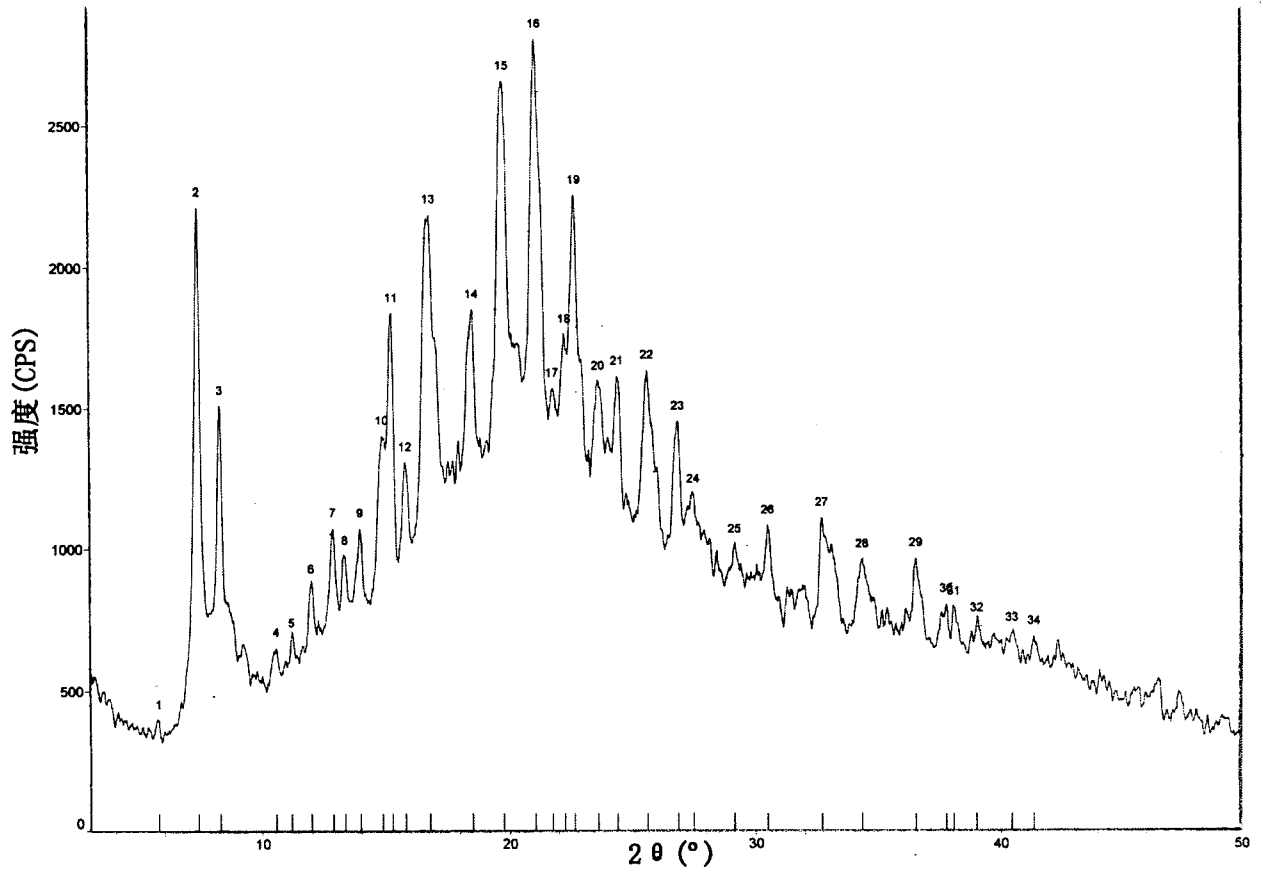


图 3

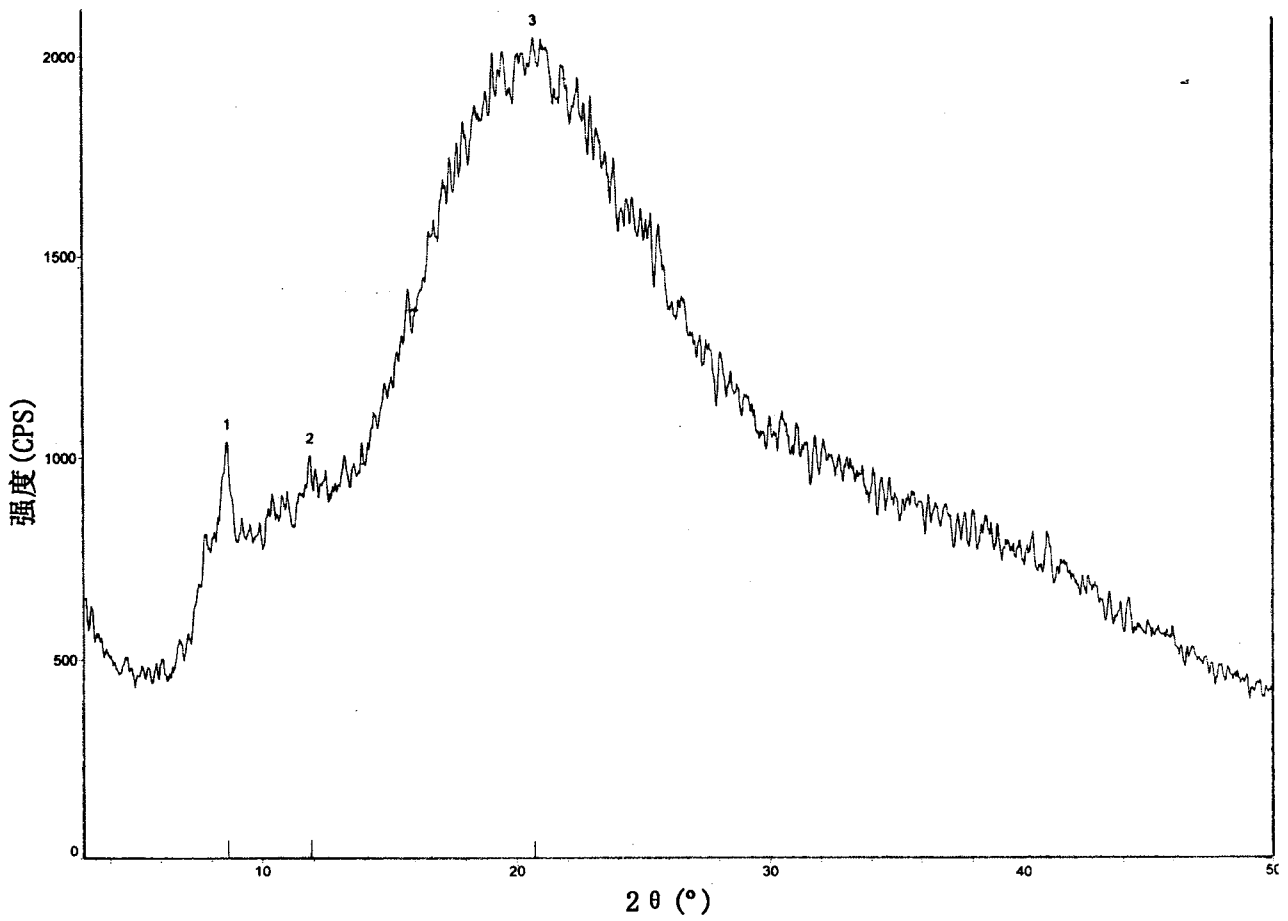


图 4

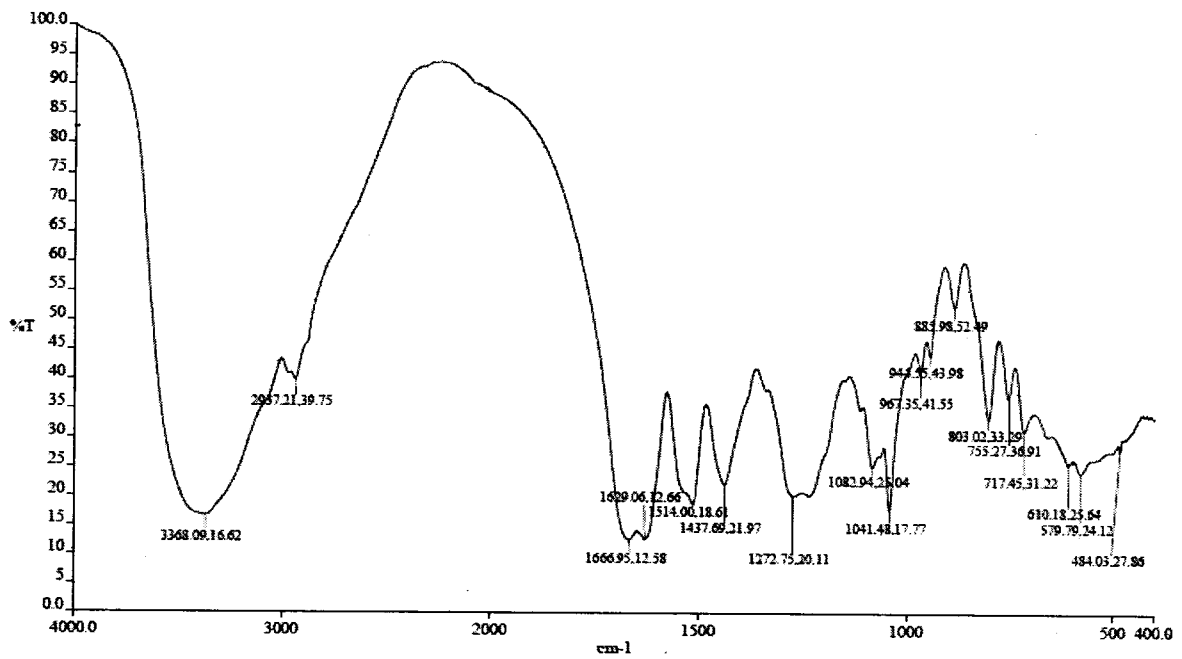


图 5

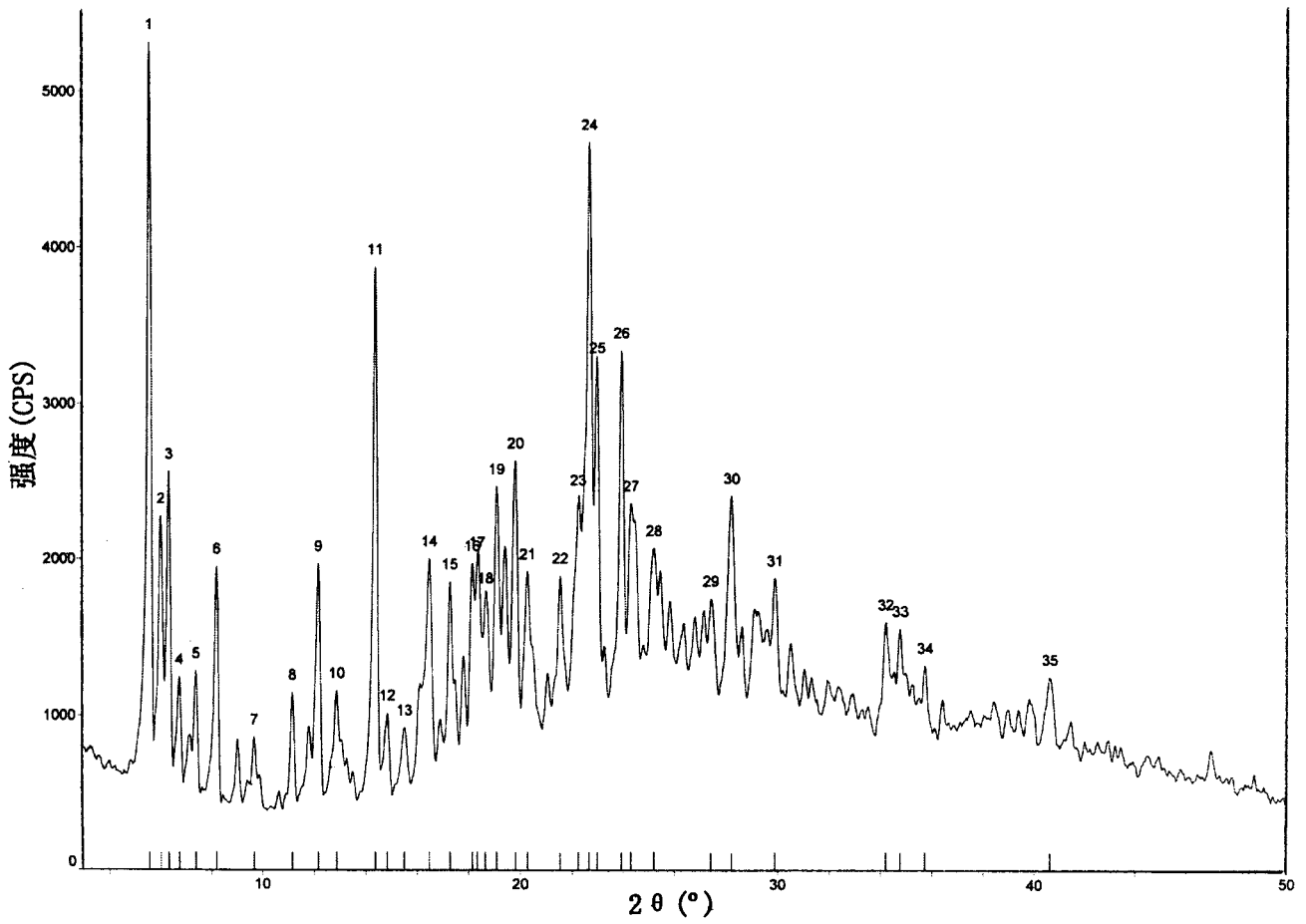


图 6

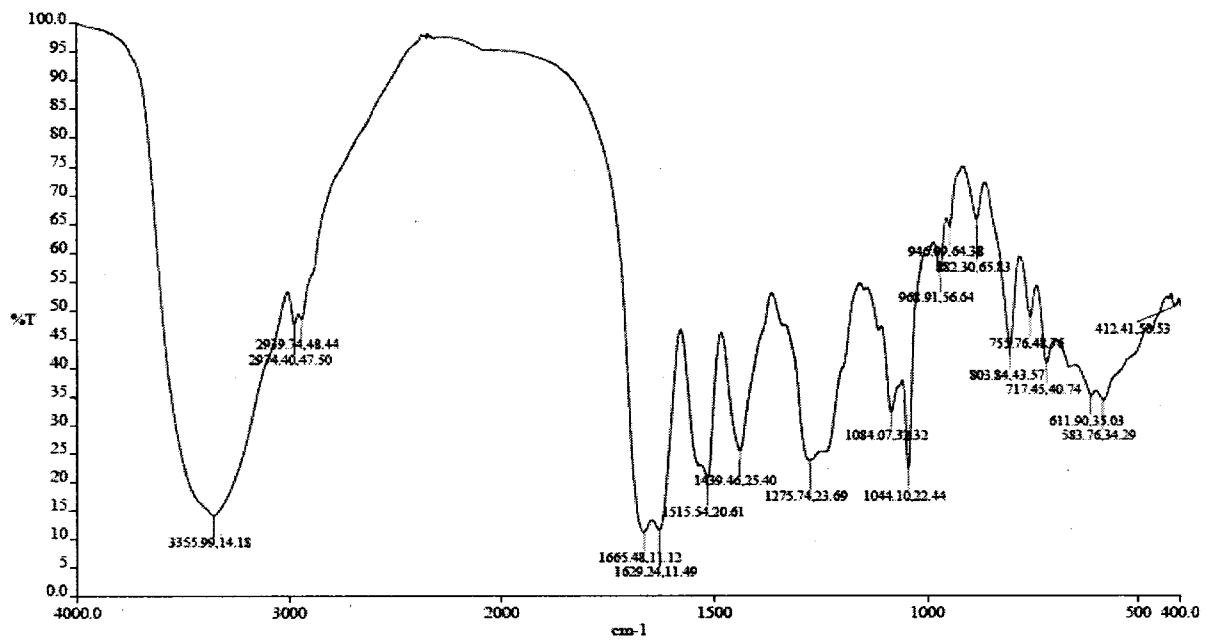


图 7

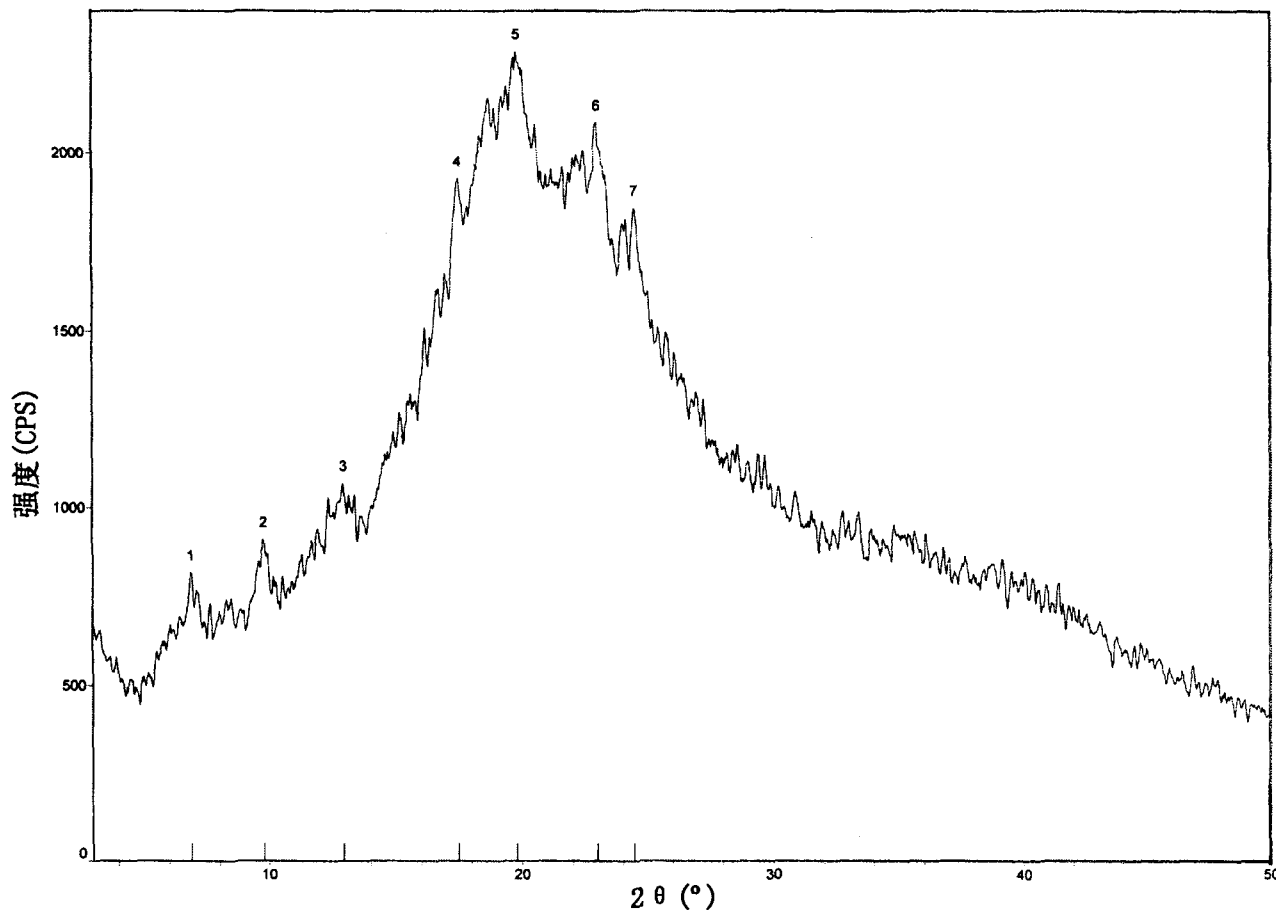


图 8

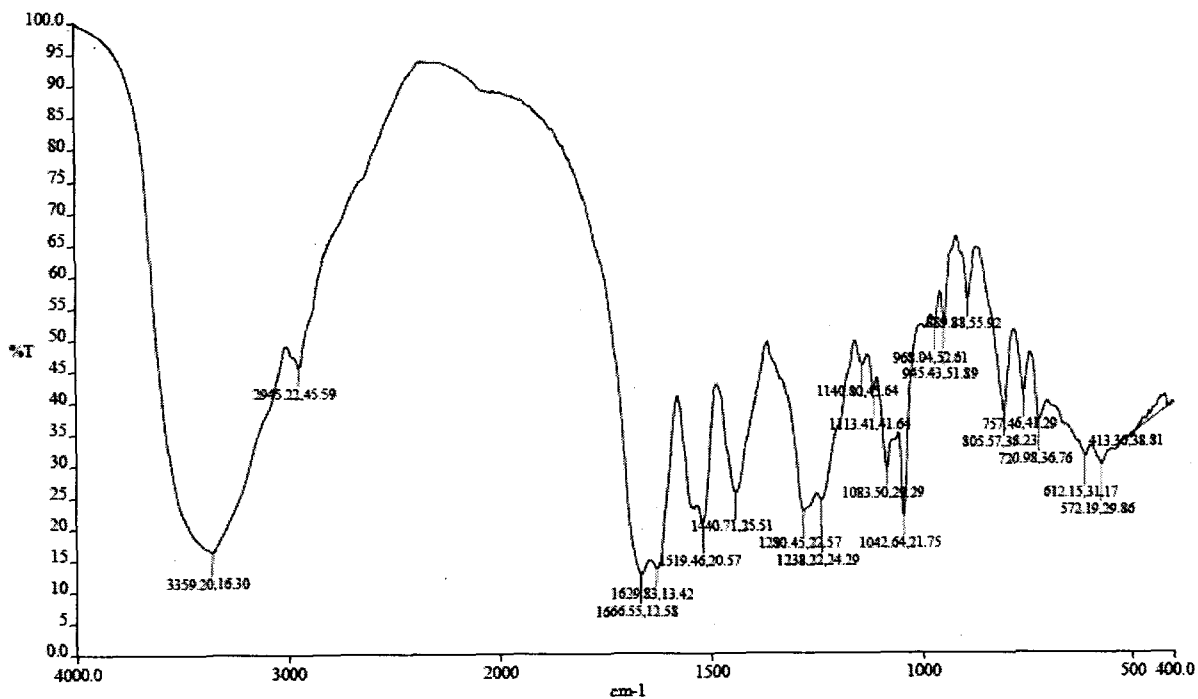


图 9

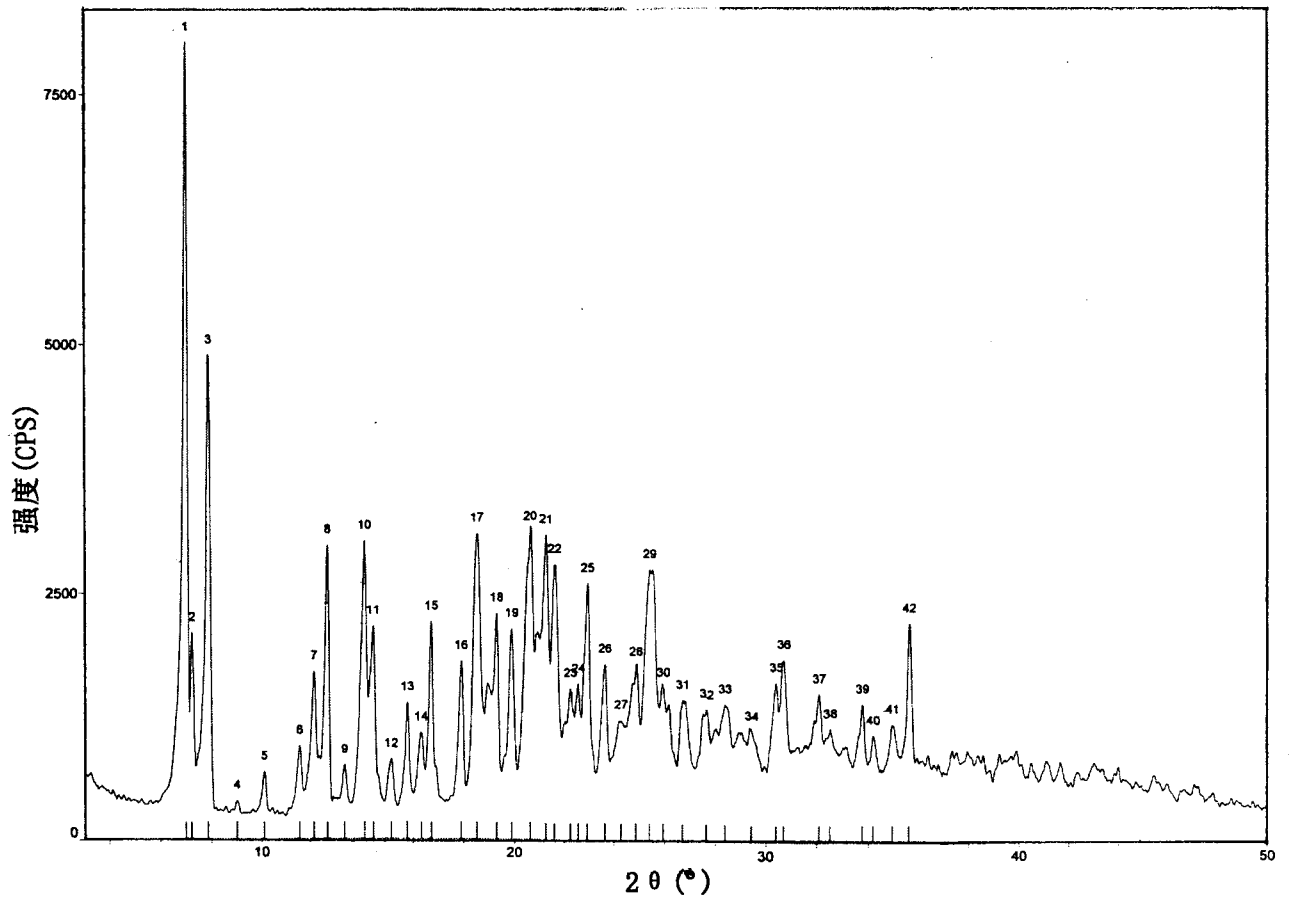


图 10

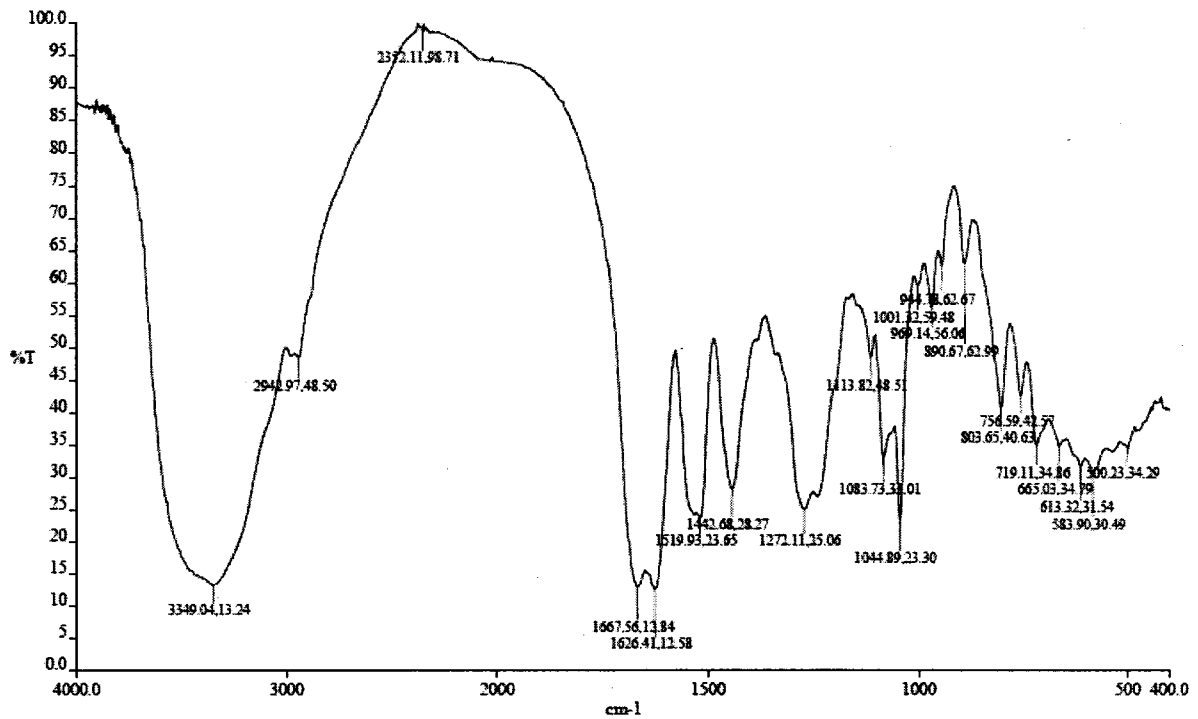


图 11

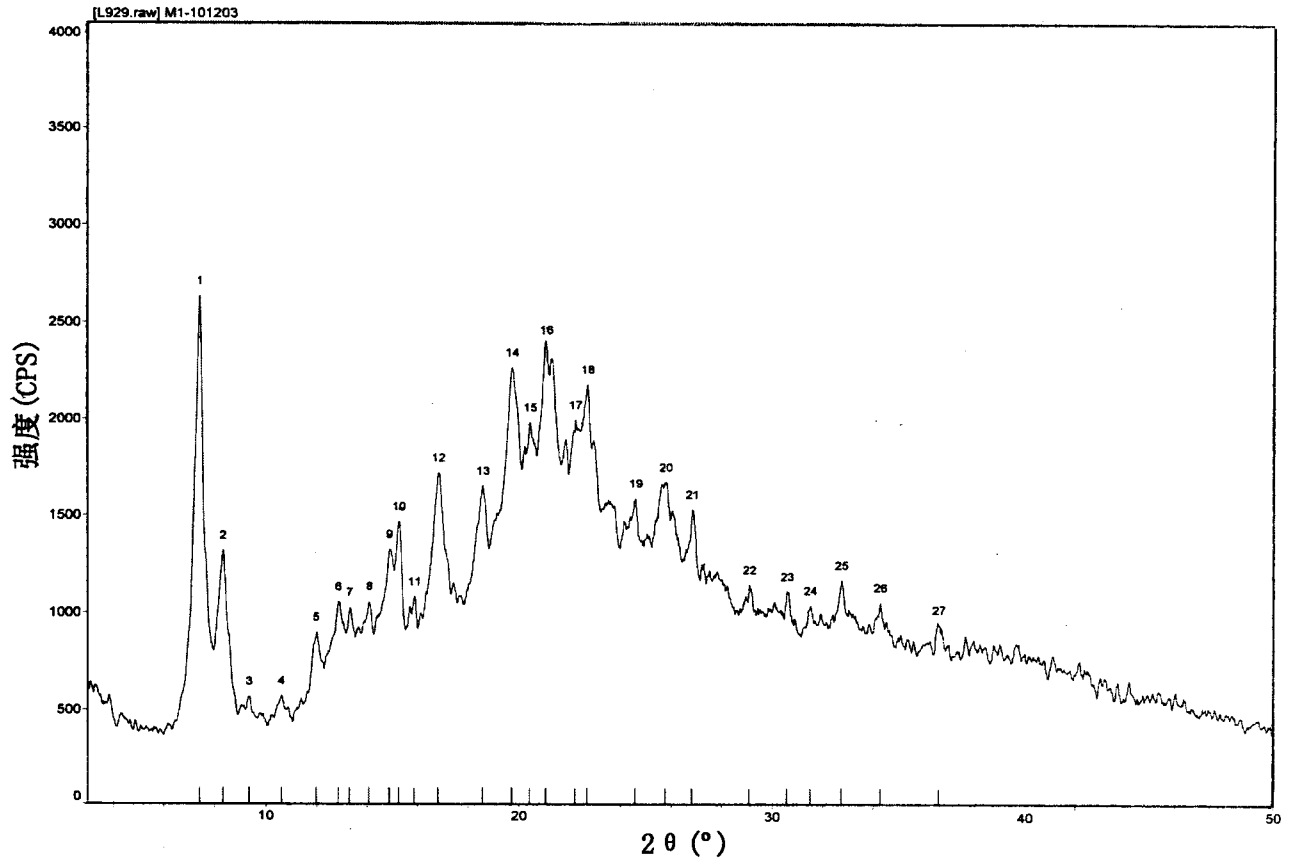


图 12

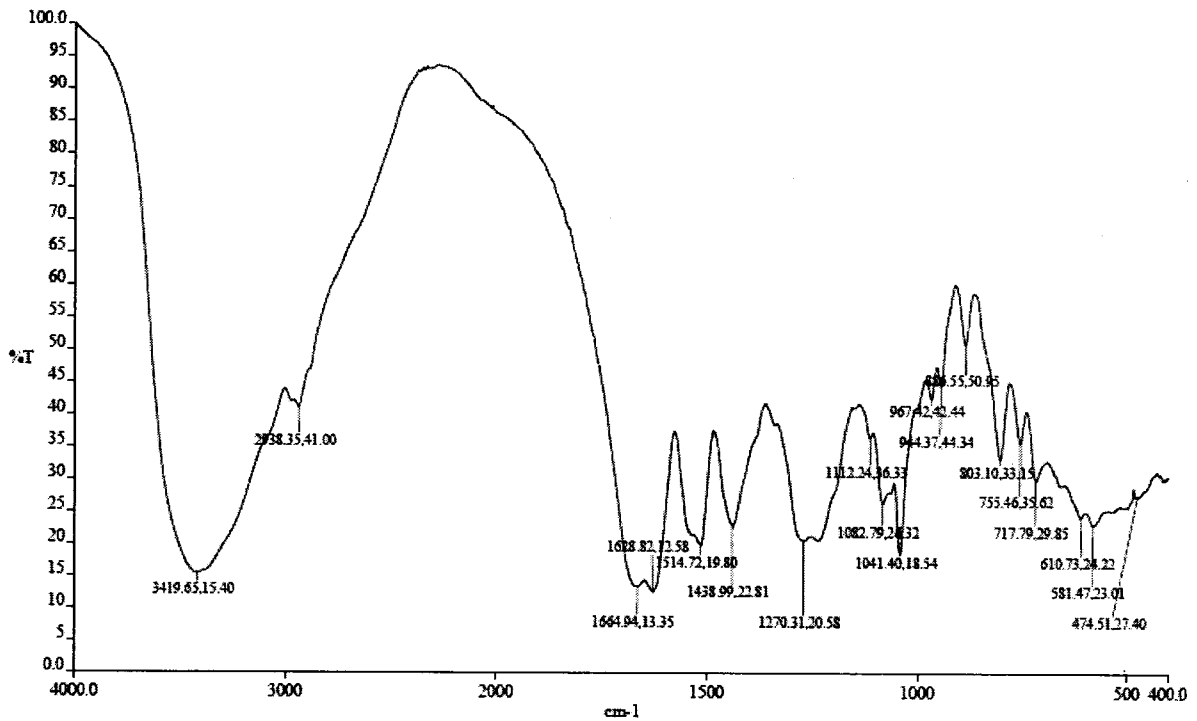


图 13

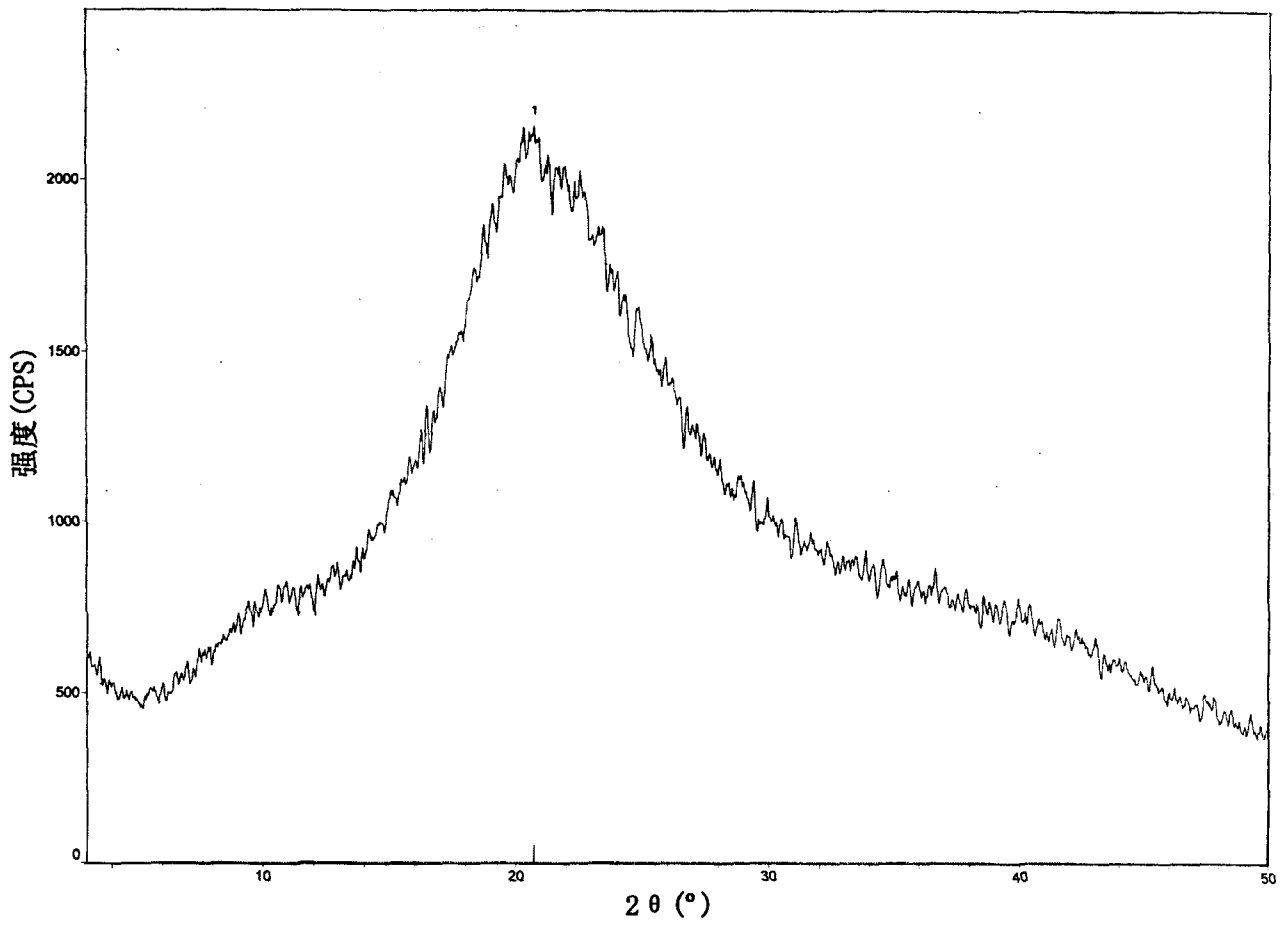


图 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/073512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07K 7/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNABS, CNTXT, VEN, CA: SHANGHAI TIANWEI BIOLOGICAL PHARM. CORP., Micafungin sodium, FR901379, FR179642, cyclopeptide, peptide, crystal+, fugal, infection, RN: 235114-33-7, 235114-32-6, 235112-66-0

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1059729 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 March 1992 (25.03.1992)	1-10, 21-26
Y	see the embodiment 1, description, page 1, line 2	20
Y	WO 2004/014879 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 February 2004 (19.02.2004) see description, page 17 to page 18	20
A	WO 2012/047762 A2 (AMPLYX PHARMACEUTICALS, INC.) 12 April 2012 (12.04.2012) see the embodiments	1-26
A	CN 1168675 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 December 1997 (24.12.1997) see the embodiments	1-26
A	CN 1051757 A ((FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 May 1991 (29.05.1991) see the embodiments	1-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 April 2013 (22.04.2013)

Date of mailing of the international search report
11 July 2013 (11.07.2013)

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer
WU, Hongxia
Telephone No. (86-10) 82247688

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/073512

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1059729 A	25.03.1992	EP 0462531 A	27.12.1991
		NO 912347 A	19.12.1991
		HUT 58108 A	28.01.1992
		CA 2044746 A	19.12.1991
		AU 7843591 A	16.01.1992
		FI 912873 A	19.12.1991
		PT 98023 A	31.03.1992
		ZA 9104677 A	29.04.1992
		JP 4352799 A	07.12.1992
		EP 0462531 A3	04.11.1992
		AU 651347 B	21.07.1994
		US 5376634 A	27.12.1994
		EP 0462531 B1	02.10.1996
		IL 98506 A	12.09.1996
		DE 69122432 E	07.11.1996
		ES 2093658 T3	01.01.1997
		RU 2108342 C1	10.04.1998
		KR 100199535 B1	15.06.1999
		CA 2044746 C	07.08.2001
		JP 3307410 B2	24.07.2002
		IE 82545 B	16.10.2002
		CN 1040541 C	04.11.1998
		EP 0462531 A	27.12.1991
NO 912347 A	19.12.1991		
HUT 58108 A	28.01.1992		
CA 2044746 A	19.12.1991		
WO 2004/014879 A1	19.02.2004	US 2005227914 A1	13.10.2005
		JP 2005535701 A	24.11.2005
		US 7199248 B2	03.04.2007
		JP 4784093 B2	28.09.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/073512

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012/047762 A2	12.04.2012	WO 2012047762 A3	05.07.2012
CN 1168675 A	24.12.1997	WO 9611210 A1	18.04.1996
		AU 3578095 A	02.05.1996
		ZA 9508458 A	31.07.1996
		BR 9504791 A	22.10.1996
		FI 971397 A	27.05.1997
		NO 971544 A	04.06.1997
		EP0788511 A1	13.08.1997
		MX 9702531 A1	01.06.1997
		JPH 10507174 A	14.07.1998
		HUT 77736 A	28.07.1998
		KR 977007150 A	01.12.1997
		AU 696949 B	24.09.1998
		JP 10324695 A	08.12.1998
		JP 2897427 B2	31.05.1999
		US 6107458 A	22.08.2000
		IL 115484 A	16.07.2000
		RU 2165423 C2	20.04.2001
		US 6265536 B1	24.07.2001
		EP0788511 B1	11.12.2002
		DE 69529172 E	23.01.2003
		KR 100353303 B	15.01.2003
		ES 2187575 T3	16.06.2003
		JP 3518665 B2	12.04.2004
		TW 562808 A	21.11.2003
		MX 220854 B	10.06.2004
		INCHE 9501286 A	25.02.2005
		PH11 99551383 B1	05.05.2005
		CN 1203089 C	25.05.2005
		CA 2202058 C	06.11.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/073512

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1051757 A	29.05.1991	FI 119988 B1	29.05.2009
		IN 210631 B	14.12.2007
		NO 328483 B1	01.03.2010
		BR 9504791 B1	05.10.2010
		EP 0431350 A	12.06.1991
		AU 6655790 A	16.05.1991
		NO 904904 A	14.05.1991
		CA 2029766 A	14.05.1991
		FI 905575 A	14.05.1991
		JP 3184921 A	12.08.1991
		PT 95876 A	13.09.1991
		ZA 9008892 A	25.09.1991
		HUT 58820 A	30.03.1992
		EP 0431350 B1	26.07.1995
		DE 69021176 E	31.08.1995
		ES 2075115 T3	01.10.1995
US 5502033 A	26.03.1996		
JP 3111470 B2	20.11.2000		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073512

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 7/56 (2006.01) i

C07K 1/14 (2006.01) i

A61K 38/12 (2006.01) i

A61P 31/10 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/073512

A. 主题的分类

见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07K 7/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNABS, CNTXT, VEN, CA: 上海天伟生物制药有限公司, 环 4w 肽, 晶体, 米卡芬净钠, FR901379, FR179642, cyclopeptide, peptide, crystal+, fugal, infection, RN: 235114-33-7, 235114-32-6, 235112-66-0

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1059729 A (藤泽药品工业株式会社) 25.3 月 1992 (25.03.1992) 参见实	1-10, 21-26
Y	施例 1, 说明书第 1 页第 2 段	20
Y	WO 2004/014879 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19.2 月 2004 (19.02.2004) 参见说明书第 17-18 页	20
A	WO 2012/047762 A2 (AMPLYX PHARMACEUTICALS, INC.) 12.4 月 2012 (12.04.2012) 参见实施例	1-26
A	CN 1168675 A (藤泽药品工业株式会社) 24.12 月 1997 (24.12.1997) 参见实施例	1-26
A	CN 1051757 A (藤泽药品工业株式会社) 29.5 月 1991 (29.05.1991) 参见实	1-26
	施例	

其余文件在 C 栏的续页中列出。

见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
22.4 月 2013 (22.04.2013)

国际检索报告邮寄日期
11.7 月 2013 (11.07.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

授权官员
吴宏霞
电话号码: (86-10) 82246788

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/073512

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1059729 A	25.03.1992	EP 0462531 A	27.12.1991
		NO 912347 A	19.12.1991
		HUT 58108 A	28.01.1992
		CA 2044746 A	19.12.1991
		AU 7843591 A	16.01.1992
		FI 912873 A	19.12.1991
		PT 98023 A	31.03.1992
		ZA 9104677 A	29.04.1992
		JP 4352799 A	07.12.1992
		EP 0462531 A3	04.11.1992
		AU 651347 B	21.07.1994
		US 5376634 A	27.12.1994
		EP 0462531 B1	02.10.1996
		IL 98506 A	12.09.1996
		DE 69122432 E	07.11.1996
		ES 2093658 T3	01.01.1997
		RU 2108342 C1	10.04.1998
		KR 100199535 B1	15.06.1999
		CA 2044746 C	07.08.2001
		JP 3307410 B2	24.07.2002
		IE 82545 B	16.10.2002
		CN 1040541 C	04.11.1998
		EP 0462531 A	27.12.1991
NO 912347 A	19.12.1991		
HUT 58108 A	28.01.1992		
CA 2044746 A	19.12.1991		
WO 2004/014879 A1	19.02.2004	US 2005227914 A1	13.10.2005
		JP 2005535701 A	24.11.2005
		US 7199248 B2	03.04.2007
		JP 4784093 B2	28.09.2011
WO 2012/047762 A2	12.04.2012	WO 2012047762 A3	05.07.2012
CN 1168675 A	24.12.1997	WO 9611210 A1	18.04.1996
		AU 3578095 A	02.05.1996
		ZA 9508458 A	31.07.1996
		BR 9504791 A	22.10.1996
		FI 971397 A	27.05.1997
		NO 971544 A	04.06.1997

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/073512

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		EP 0788511 A1	13.08.1997
		MX 9702531 A1	01.06.1997
		JPH 10507174 A	14.07.1998
		HUT 77736 A	28.07.1998
		KR 977007150 A	01.12.1997
		AU 696949 B	24.09.1998
		JP 10324695 A	08.12.1998
		JP 2897427 B2	31.05.1999
		US 6107458 A	22.08.2000
		IL 115484 A	16.07.2000
		RU 2165423 C2	20.04.2001
		US 6265536 B1	24.07.2001
		EP 0788511 B1	11.12.2002
		DE 69529172 E	23.01.2003
		KR 100353303 B	15.01.2003
		ES 2187575 T3	16.06.2003
		JP 3518665 B2	12.04.2004
		TW 562808 A	21.11.2003
		MX 220854 B	10.06.2004
		INCHE 9501286 A	25.02.2005
		PH11 99551383 B1	05.05.2005
		CN 1203089 C	25.05.2005
		CA 2202058 C	06.11.2007
		FI 119988 B1	29.05.2009
		IN 210631 B	14.12.2007
		NO 328483 B1	01.03.2010
CN 1051757 A	29.05.1991	BR 9504791 B1	05.10.2010
		EP 0431350 A	12.06.1991
		AU 6655790 A	16.05.1991
		NO 904904 A	14.05.1991
		CA 2029766 A	14.05.1991
		FI 905575 A	14.05.1991
		JP 3184921 A	12.08.1991
		PT 95876 A	13.09.1991
		ZA 9008892 A	25.09.1991
		HUT 58820 A	30.03.1992
		EP 0431350 B1	26.07.1995
		DE 69021176 E	31.08.1995

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/073512

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		ES 2075115 T3	01.10.1995
		US 5502033 A	26.03.1996
		JP 3111470 B2	20.11.2000

续: A. 主题的分类

C07K 7/56 (2006.01) i

C07K 1/14 (2006.01) i

A61K 38/12 (2006.01) i

A61P 31/10 (2006.01) i