



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107427585 A

(43)申请公布日 2017. 12. 01

(21)申请号 201580073938.9

(22)申请日 2015.12.02

(30)优先权数据

62/105,390 2015.01.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.07.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2015/051171 2015.12.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/116919 EN 2016.07.28

(71)申请人 百利高API有限公司

地址 以色列贝内贝拉克

(72)发明人 伊太·埃丁

希拉·埃拉扎里-沙洛姆

奥里·罗里尔克 雅纳·塞里

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225

代理人 张皓 李雪芹

(51)Int.Cl.

A61K 47/12(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图7页

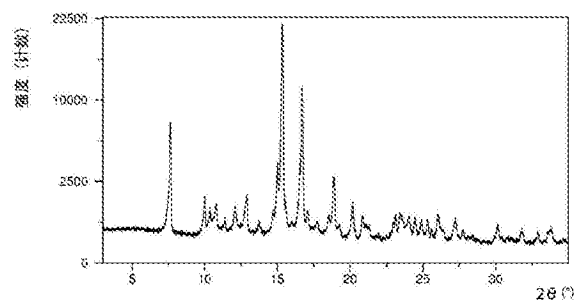
(54)发明名称

艾菲康唑的晶型

(57)摘要

本发明提供艾菲康唑的晶型及其制备方法。本发明提供本文命名为A型、B型和C型的结晶艾菲康唑形式,并进一步提供本文命名为I型的结晶艾菲康唑对甲苯磺酸盐,及其制备方法。

艾菲康唑A型的X射线衍射图



1. 结晶艾菲康唑A型。
2. 如权利要求1所述的结晶艾菲康唑A型,其特征在于X射线粉末衍射图在 2θ 度数为 $7.6 \pm 0.1^\circ$, $10.4 \pm 0.1^\circ$, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 和 $24.0 \pm 0.1^\circ$ 位置处具有峰。
3. 如权利要求1所述的结晶艾菲康唑A型,其特征在于DSC熔融起始温度为 85.75°C 。
4. 结晶艾菲康唑B型。
5. 如权利要求4所述的结晶艾菲康唑B型,其特征在于X射线粉末衍射图在 2θ 度数为 $7.7 \pm 0.1^\circ$, $10.0 \pm 0.1^\circ$, $10.6 \pm 0.1^\circ$, $12.5 \pm 0.1^\circ$, $23.8 \pm 0.1^\circ$ 和 $34.5 \pm 0.1^\circ$ 位置处具有峰。
6. 如权利要求4所述的结晶艾菲康唑B型,其特征在于DSC熔融起始温度为 85.05°C 。
7. 结晶艾菲康唑C型。
8. 如权利要求7所述的结晶艾菲康唑C型,其特征在于X射线粉末衍射图在 2θ 度数为 $7.7 \pm 0.1^\circ$, $10.1 \pm 0.1^\circ$, $11.4 \pm 0.1^\circ$, $13.8 \pm 0.1^\circ$, $13.9 \pm 0.1^\circ$, $17.9 \pm 0.1^\circ$, $22.5 \pm 0.1^\circ$, $26.2 \pm 0.1^\circ$, $26.4 \pm 0.1^\circ$ 和 $29.2 \pm 0.1^\circ$ 位置处具有峰。
9. 如权利要求5所述的结晶艾菲康唑C型,其特征在于DSC熔融起始温度为 86.2°C 。
10. 选自A型、B型和C型,或它们的混合物的艾菲康唑多晶型物在制备药物组合物中的用途。
11. 一种由选自A型、B型和C型,或它们的混合物的艾菲康唑多晶型物制备的药物组合物。

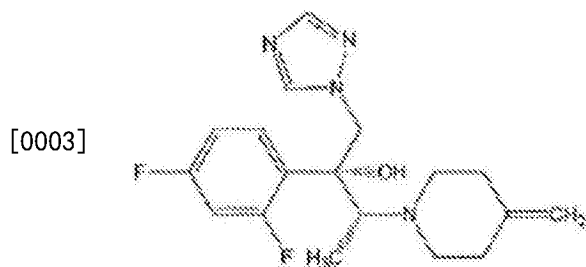
艾菲康唑的晶型

技术领域

[0001] 本发明涉及艾菲康唑的多种晶型及它们的制备方法。

背景技术

[0002] 艾菲康唑, (2R,3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(4-亚甲基哌啶-1-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁烷-2-醇,其具有以下化学结构:



[0004] 其被用作抗真菌剂,并作为用于治疗甲真菌病的局部溶液的活性药物成分销售。

[0005] 在US5620994中描述了艾菲康唑及其制备方法,以及艾菲康唑的对甲苯磺酸盐。之后US8871942中描述了艾菲康唑的制备。并没有描述艾菲康唑或其对甲苯磺酸盐的多晶型物。

[0006] 固体材料的不同晶体结构的出现被称为多态性(polymorphism)。单分子,例如艾菲康唑,可产生具有不同晶体结构和物理性质的各种多晶型物。相同分子的不同晶型,例如,关于它们的X射线粉末衍射图、拉曼指纹图谱和热行为(可通过差示扫描量热法或热重分析法测定)可能不同。

发明内容

[0007] 本发明提供了艾菲康唑的晶型及其制备方法。具体地,本发明提供了本文命名为A型、B型和C型的艾菲康唑晶型。

[0008] 本发明进一步提供了本文命名为I型的结晶艾菲康唑对甲苯磺酸盐及其制备方法。

附图说明

[0009] 图1描绘了艾菲康唑A型的X射线衍射图。

[0010] 图2描绘了艾菲康唑A型的拉曼光谱。

[0011] 图3描绘了艾菲康唑A型的DSC热谱图。

[0012] 图4描绘了艾菲康唑A型的TGA热谱图。

[0013] 图5描绘了艾菲康唑B型的X射线衍射图。

[0014] 图6描绘了艾菲康唑B型的拉曼光谱。

[0015] 图7描绘了艾菲康唑B型的DSC热谱图。

[0016] 图8描绘了艾菲康唑B型的TGA热谱图。

- [0017] 图9描绘了艾菲康唑C型的X射线衍射图。
- [0018] 图10描绘了艾菲康唑C型的拉曼光谱。
- [0019] 图11描绘了艾菲康唑C型的DSC热谱图。
- [0020] 图12描绘了艾菲康唑C型的TGA热谱图。
- [0021] 图13描绘了艾菲康唑对甲苯磺酸盐I型的X射线衍射图。

具体实施方式

[0022] 在第一个实施方式中,本发明提供了本文命名为A型的结晶艾菲康唑。艾菲康唑的晶型A的特征在于X射线粉末衍射图在 2θ 度数为 $7.6\pm 0.1^\circ$, $10.4\pm 0.1^\circ$, $10.8\pm 0.1^\circ$ 和 $24.0\pm 0.1^\circ$ 中的至少两个,优选至少三个,并且更优选所有位置处具有峰。

[0023] 在特定实施方式中,艾菲康唑A型的特征在于具有基本上如图1所描绘的X射线粉末衍射图。如图1所描绘,艾菲康唑A型显示出的X射线粉末衍射峰位置(以 2θ 度数表示)和相对强度(以 I/I_0 表示)如下(每个峰位置的相对强度在括号中示出): 2θ 度数为 $7.6\pm 0.1^\circ$ (0.33), $10.0\pm 0.1^\circ$ (0.05), $10.4\pm 0.1^\circ$ (0.04), $10.8\pm 0.1^\circ$ (0.04), $11.4\pm 0.1^\circ$ (0.02), $12.1\pm 0.1^\circ$ (0.04), $12.9\pm 0.1^\circ$ (0.06), $13.7\pm 0.1^\circ$ (0.02), $15.0\pm 0.1^\circ$ (0.11), $15.3\pm 0.1^\circ$ (1.0), $16.7\pm 0.1^\circ$ (0.53), $17.1\pm 0.1^\circ$ (0.03), $17.7\pm 0.1^\circ$ (0.02), $18.5\pm 0.1^\circ$ (0.02), $18.9\pm 0.1^\circ$ (0.12), $19.3\pm 0.1^\circ$ (0.01), $20.2\pm 0.1^\circ$ (0.05), $20.8\pm 0.1^\circ$ (0.03), $23.1\pm 0.1^\circ$ (0.02), $23.4\pm 0.1^\circ$ (0.03), $24.0\pm 0.1^\circ$ (0.03), $24.5\pm 0.1^\circ$ (0.02), $24.9\pm 0.1^\circ$ (0.02), $25.3\pm 0.1^\circ$ (0.02), $26.0\pm 0.1^\circ$ (0.03), $27.2\pm 0.1^\circ$ (0.02), $27.8\pm 0.1^\circ$ (0.01), $30.1\pm 0.1^\circ$ (0.02), $31.8\pm 0.1^\circ$ (0.01), $32.9\pm 0.1^\circ$ (0.01) 以及 $33.8\pm 0.1^\circ$ (0.01)。优选地,艾菲康唑A型的特征在于X射线粉末衍射图在以上 2θ 度数值中至少两个,优选至少四个,六个或八个,更优选全部位置处具有峰。

[0024] 结晶艾菲康唑A型进一步的特征在于具有基本上如图2中所描绘的拉曼光谱。

[0025] 结晶艾菲康唑A型进一步的特征在于具有基本上如图3中所描绘的DSC热谱图,并且DSC的熔融起始温度在约 $85.75^\circ\text{C}\pm 1.00^\circ\text{C}$ 。

[0026] 结晶艾菲康唑A型进一步的特征在于具有基本上如图4中所描绘的TGA热谱图。

[0027] 此外,本发明提供了一种制备结晶艾菲康唑A型的方法,包括以下步骤:将艾菲康唑溶于合适的溶剂(如乙腈)中;加入合适的反溶剂(例如以2:1的比例的水和乙醇的混合物);将该混合物留置足以形成晶体的时间;并任选分离得到的晶体。

[0028] 例如,可以根据在US5620994或US8871942中描述的步骤制备用作原料的艾菲康唑,两篇专利均通过引用整体并入本文。

[0029] 溶剂和反溶剂之间的体积比例如可以是在约1:10至10:1之间,合适地约1:3。优选地,在加入反溶剂之后,在分离所得晶体之前将混合物留置约2至48小时,通常约24小时的时间。可以通过常规方法(例如过滤)从反应混合物中分离获得的晶体。

[0030] 作为实例,可以通过将艾菲康唑溶于乙腈中,加入2:1的水和乙醇溶液,将混合物在室温下留置过夜并通过过滤收集所得晶体来制备艾菲康唑A型。

[0031] 在另一个实施方式中,本发明提供了本文命名为B型的结晶艾菲康唑。艾菲康唑的晶型B的特征在于X射线粉末衍射图在 2θ 度数为 $7.7\pm 0.1^\circ$, $10.0\pm 0.1^\circ$, $10.6\pm 0.1^\circ$, $12.5\pm 0.1^\circ$, $23.8\pm 0.1^\circ$ 和 $34.5\pm 0.1^\circ$ 中的至少两个,优选至少三个,优选至少四个,并且更优

选所有位置处具有峰。

[0032] 在特定实施方式中,艾菲康唑B型的特征在于具有基本上如图5所描绘的X射线粉末衍射图。如图5所描绘,艾菲康唑B型显示出的X射线粉末衍射峰位置(2θ 度数)和相对强度(I/I_0)如下(每个峰位置的相对强度在括号中示出): 2θ 度数为 $7.7\pm 0.1^\circ$ (0.37), $10.0\pm 0.1^\circ$ (0.05), $10.6\pm 0.1^\circ$ (0.12), $11.4\pm 0.1^\circ$ (0.01), $12.5\pm 0.1^\circ$ (0.14), $12.9\pm 0.1^\circ$ (0.03), $13.8\pm 0.1^\circ$ (0.01), $15.0\pm 0.1^\circ$ (0.18), $15.4\pm 0.1^\circ$ (1.00), $16.7\pm 0.1^\circ$ (0.68), $17.8\pm 0.1^\circ$ (0.01), $18.9\pm 0.1^\circ$ (0.26), $20.2\pm 0.1^\circ$ (0.06), $20.9\pm 0.1^\circ$ (0.02), $21.2\pm 0.1^\circ$ (0.04), $22.8\pm 0.1^\circ$ (0.01), $23.2\pm 0.1^\circ$ (0.02), $23.4\pm 0.1^\circ$ (0.04), $23.8\pm 0.1^\circ$ (0.06), $24.5\pm 0.1^\circ$ (0.05), $24.9\pm 0.1^\circ$ (0.02), $25.3\pm 0.1^\circ$ (0.03), $26.0\pm 0.1^\circ$ (0.06), $27.3\pm 0.1^\circ$ (0.04), $27.8\pm 0.1^\circ$ (0.01), $28.2\pm 0.1^\circ$ (0.02), $28.5\pm 0.1^\circ$ (0.01), $30.1\pm 0.1^\circ$ (0.02), $30.5\pm 0.1^\circ$ (0.01), $30.9\pm 0.1^\circ$ (0.01), $31.4\pm 0.1^\circ$ (0.01), $31.8\pm 0.1^\circ$ (0.01), $32.9\pm 0.1^\circ$ (0.01), $33.2\pm 0.1^\circ$ (0.01), $33.8\pm 0.1^\circ$ (0.02)和 $34.5\pm 0.1^\circ$ (0.01)。优选地,艾菲康唑B型的特征在于X射线粉末衍射图在以上 2θ 度数值中至少两个,优选至少四个,六个或八个,更优选全部位置处具有峰。

[0033] 结晶艾菲康唑B型进一步的特征在于具有基本上如图6中所描绘的拉曼光谱。

[0034] 结晶艾菲康唑B型进一步的特征在于具有基本上如图7中所描绘的DSC热谱图,DSC的熔融起始温度在约 $85.05^\circ\text{C}\pm 1.00^\circ\text{C}$ 。

[0035] 结晶艾菲康唑B型进一步的特征在于具有基本上如图8中所描绘的TGA热谱图。

[0036] 此外,本发明提供了一种制备结晶艾菲康唑B型的方法,包括以下步骤:将艾菲康唑溶于合适的溶剂(如乙醚或二异丙基醚)中;加入合适的反溶剂(如己烷);将该混合物留置足以形成晶体的时间;并任选分离得到的晶体。

[0037] 溶剂和反溶剂之间的体积比例如可以是在约1:10与10:1之间。在使用乙醚作为溶剂和己烷作为反溶剂的情况下,溶剂和反溶剂之间的比例例如可以是在约1:10至10:1之间,优选在约1:2至1:2.5之间,更优选在约1:2.1至1:2.2之间,特别优选为1:2.13。可以通过常规方法(例如过滤)从反应混合物中分离获得的晶体。

[0038] 作为实例,可以通过将艾菲康唑溶于乙醚中,加入己烷,将混合物在室温下留置过夜并通过过滤收集所得晶体来制备艾菲康唑B型。

[0039] 作为另一个实例,可以通过在 50°C 下将艾菲康唑溶于二异丙基醚和己烷的1:1的混合物中,在1.5小时内冷却至 5°C ,在 5°C 下再搅拌0.5小时并通过过滤收集所得晶体来制备艾菲康唑B型。

[0040] 或者,优选在升高的温度(例如约 40°C – 70°C 之间,合适地约 60°C)下,可以通过将艾菲康唑溶于己烷中,之后将溶液冷却至较低的温度(例如室温)来制备结晶艾菲康唑B型。任选地,可加入己烷。可以通过常规方法(例如过滤)从反应混合物中分离获得的晶体。

[0041] 在另一个实施方式中,本发明提供了本文命名为C型的结晶艾菲康唑。艾菲康唑的晶型C的特征在于X射线粉末衍射图在 2θ 度数为 $7.7\pm 0.1^\circ$, $10.1\pm 0.1^\circ$, $11.4\pm 0.1^\circ$, $13.8\pm 0.1^\circ$, $13.9\pm 0.1^\circ$, $17.9\pm 0.1^\circ$, $22.5\pm 0.1^\circ$, $26.2\pm 0.1^\circ$, $26.4\pm 0.1^\circ$ 以及 $29.2\pm 0.1^\circ$ 中的至少两个,优选至少三个,优选至少四个,并且更优选所有位置处具有峰。

[0042] 在特定实施方式中,艾菲康唑C型的特征在于具有基本上如图9所描绘的X射线粉末衍射图。如图9所描绘,艾菲康唑C型显示出的X射线粉末衍射峰位置(2θ 度数)和相对强度

(I/I_0) 如下 (每个峰位置的相对强度在括号中示出): 2θ 度数为 $7.7 \pm 0.1^\circ$ (0.21), $10.1 \pm 0.1^\circ$ (0.04), $11.4 \pm 0.1^\circ$ (0.11), $13.0 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $13.9 \pm 0.1^\circ$ (0.07), $15.4 \pm 0.1^\circ$ (1.00), $16.1 \pm 0.1^\circ$ (0.05), $16.7 \pm 0.1^\circ$ (0.27), $17.9 \pm 0.1^\circ$ (0.08), $19.0 \pm 0.1^\circ$ (0.18), $20.2 \pm 0.1^\circ$ (0.04), $21.0 \pm 0.1^\circ$ (0.02), $22.5 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $23.2 \pm 0.1^\circ$ (0.04), $23.6 \pm 0.1^\circ$ (0.04), $24.5 \pm 0.1^\circ$ (0.05), $24.9 \pm 0.1^\circ$ (0.02), $25.4 \pm 0.1^\circ$ (0.02), $26.2 \pm 0.1^\circ$ (0.03), $26.8 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $27.3 \pm 0.1^\circ$ (0.03), $27.8 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $29.2 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $30.2 \pm 0.1^\circ$ (0.03), $30.6 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $31.8 \pm 0.1^\circ$ (0.02), $32.9 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $33.7 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $33.9 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $34.6 \pm 0.1^\circ$ (0.01)。优选地, 艾菲康唑C型的特征在于X射线粉末衍射图在以上 2θ 度数值中至少两个, 优选至少四个, 六个或八个, 更优选全部位置处具有峰。

[0043] 结晶艾菲康唑C型进一步的特征在于具有基本上如图10中所描绘的拉曼光谱。

[0044] 结晶艾菲康唑C型进一步的特征在于具有基本上如图11中所描绘的DSC热谱图, DSC的熔融起始温度在约 $83.30^\circ\text{C} \pm 1.00^\circ\text{C}$ 。

[0045] 结晶艾菲康唑C型进一步的特征在于具有基本上如图12中所描绘的TGA热谱图。

[0046] 此外, 本发明提供了一种制备结晶艾菲康唑C型的方法, 包括以下步骤: 将艾菲康唑溶于合适的溶剂 (如二异丙基醚和己烷的1:1的混合物) 中; 将该混合物留置足以形成晶体的时间; 并任选分离得到的晶体。

[0047] 艾菲康唑在溶剂中的溶解可以在升高的温度 (例如 40°C) 下进行。在艾菲康唑完全溶解后, 优选将混合物冷却至约 $4-5^\circ\text{C}$ 的温度。然后在分离所得晶体之前, 优选将混合物留置2小时以上的时间, 例如约12至48小时之间, 通常约24小时。可以通过常规方法 (例如过滤) 从反应混合物中分离晶体。

[0048] 作为实例, 可以通过在 40°C 下将艾菲康唑溶于二异丙基醚和己烷的1:1的混合物中, 冷却至 $4-5^\circ\text{C}$, 将混合物留置过夜并通过过滤收集所得晶体来制备艾菲康唑C型。

[0049] 或者, 优选在升高的温度 (例如约 $40^\circ\text{C}-70^\circ\text{C}$ 之间, 合适地约 55°C) 下, 可以通过将艾菲康唑溶解在环己烷中, 之后将溶液冷却至较低的温度 (例如在约 $0^\circ\text{C}-25^\circ\text{C}$ 之间, 合适地约 10°C) 来制备结晶艾菲康唑C型。可以通过常规方法 (例如过滤) 从反应混合物中分离获得的晶体。

[0050] 在另一个实施方式中, 本发明提供了在本文中称为I型的结晶艾菲康唑对甲苯磺酸盐。I型的特征在于X射线粉末衍射图在 2θ 度数为 $7.0 \pm 0.1^\circ$, $9.2 \pm 0.1^\circ$, $18.4 \pm 0.1^\circ$, $20.9 \pm 0.1^\circ$ 和 $22.9 \pm 0.1^\circ$ 中的至少两个, 优选至少三个, 优选至少四个, 并且更优选所有位置处具有峰。

[0051] 在特定实施方式中, I型的特征在于具有基本上如图13所描绘的X射线粉末衍射图。如图13所描绘, 艾菲康唑I型显示出的X射线粉末衍射峰位置 (以 2θ 度数表示) 和相对强度 (表示为 I/I_0) 如下 (每个峰位置的相对强度在括号中示出): 2θ 度数为 $7.0 \pm 0.1^\circ$ (1.00), $9.2 \pm 0.1^\circ$ (0.10), $12.0 \pm 0.1^\circ$ (0.05), $12.5 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $13.5 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $13.9 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $16.0 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $16.7 \pm 0.1^\circ$ (0.03), $17.8 \pm 0.1^\circ$ (0.04), $18.4 \pm 0.1^\circ$ (0.10), $19.1 \pm 0.1^\circ$ (0.05), $20.1 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $20.9 \pm 0.1^\circ$ (0.07), $22.9 \pm 0.1^\circ$ (0.10), $24.2 \pm 0.1^\circ$ (0.02), $24.7 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $25.1 \pm 0.1^\circ$ (0.02), $26.4 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $27.6 \pm 0.1^\circ$ (0.03), $28.0 \pm 0.1^\circ$ (0.01), $28.7 \pm 0.1^\circ$ (0.02), $31.0 \pm 0.1^\circ$ (0.01) 和 $31.6 \pm 0.1^\circ$ (0.01)。

优选地, I型的特征在于X射线粉末衍射图在以上2 θ 度数值中至少两个, 优选至少四个, 六个或八个, 更优选全部位置处具有峰。

[0052] 此外, 本发明提供了一种制备结晶艾菲康唑对甲苯磺酸盐I型的方法, 包括以下步骤: 将艾菲康唑对甲苯磺酸盐溶解在合适的溶剂中, 然后通过本领域已知的方法, 如冷却溶液, 蒸发溶剂或加入反溶剂使艾菲康唑对甲苯磺酸盐沉淀。可以任选地分离所得晶体。

[0053] 例如, 可以根据US5620994中所述的步骤制备用作原料的艾菲康唑对甲苯磺酸盐。用于溶解艾菲康唑对甲苯磺酸盐的合适溶剂包括例如甲基四氢呋喃、四氢呋喃、丙酮、乙腈或它们的混合物。优选地, 在升高的温度例如约40–70℃之间进行艾菲康唑对甲苯磺酸盐的溶解。在优选的实施方式中, 在溶解艾菲康唑对甲苯磺酸盐后, 通过冷却溶液温度使晶体形成。适当地, 将溶液冷却至例如约5–20℃之间的温度。在分离所得晶体之前, 可以将该溶液在该温度下留置约2至48小时, 通常约24小时的时间。可以通过常规方法(例如过滤)从反应混合物中分离获得的晶体。

[0054] 在本发明的实施方式中, 本发明的艾菲康唑的各种晶型是基本上纯的形式。如本文所用, 术语“基本上纯的”是指, 例如通过X射线粉末衍射或通过拉曼光谱所确定的多晶型物的纯度为或大于80%, 优选90%, 更优选95%, 更优选96%, 97%, 98%或99%的晶型。

[0055] 本发明的晶型可用于制备艾菲康唑或艾菲康唑盐的其他固态形式。

[0056] 本发明的艾菲康唑或其对甲苯磺酸盐的晶型可用于制备药物组合物。该组合物可以包括例如用于治疗甲真菌病的局部溶液。可以通过本领域已知的方法, 例如US8039494、US8486978、W02008081940或W02009085314中描述的方法制备该药物组合物, 所有这些文献的全部内容通过引用并入本文。

[0057] 因此, 本发明提供了选自A型、B型和C型, 或它们的混合物的艾菲康唑多晶型物, 或艾菲康唑对甲苯磺酸盐I型在制备药物组合物中的用途。本发明进一步提供了由选自A型、B型和C型, 或它们的混合物的艾菲康唑多晶型物, 或由艾菲康唑对甲苯磺酸盐I型制备的药物组合物。

[0058] 本发明通过以下实施例进一步说明, 这些实施例不被解释为限制性的。

[0059] 实施例

[0060] 除非另有说明, 本文中所有百分数均为重量百分比。

[0061] 在本文中使用的术语“室温”是指在约20℃至30℃范围内的温度, 例如25℃。

[0062] 方法

[0063] X射线衍射使用Panalytical公司型号为X'Pert Pro的X射线衍射仪测量。系统描述: CuK- α 1波长=1.54060, 电压45kV, 电流30mA, 转向狭缝(diversion slit)=0.25°, 防散射狭缝(anti-scattering slit)=0.5°。样品台=反射透射旋转器。样品模式: 反射。检测器-X'Celerator。

[0064] 测量参数:

[0065] 起始位置[°2 θ]: 3; 结束位置[°2 θ]: 35; 步长[°2 θ]: 0.004。步扫描时间[s]: 10。

[0066] 差示扫描量热法(DSC)在型号Q1000的TA仪器上进行测量。吹扫气体: 干燥空气(露点-80℃)。样品盘: 铝制卷边的。

[0067] 加热速度: 10℃/min。

[0068] 热重分析(TGA)在装有STARe软件的Mettler-Toledo TGA1上进行测量。在铝盘中

测量样品。

[0069] 拉曼光谱使用连接到Bruker Vertex 70分光光度计的RAM-II模块获得。

[0070] 熔点使用Buchi B-545测量。在玻璃毛细管内测量样品。本文报道的熔点是测量的熔融范围的温度上限。

[0071] 实施例1

[0072] 结晶艾菲康唑A型的制备

[0073] 在圆底烧瓶中将艾菲康唑 (0.5g) 溶于乙腈 (1.5mL) 中。加入4.5ml比例为2:1的水:乙醇溶液,将混合物在室温下留置过夜。随后,过滤所得到的结晶艾菲康唑A型。

[0074] 分别在图1-4中描绘所得晶体的X射线粉末衍射图、拉曼光谱、DSC热谱图和TGA热谱图。

[0075] 所得晶体的测定熔点为86.6℃。

[0076] 实施例2

[0077] 结晶艾菲康唑B型的制备

[0078] 通过以下实施例2.1-2.3的步骤获得结晶艾菲康唑B型:

[0079] 实施例2.1

[0080] 在圆底烧瓶中将艾菲康唑 (0.5g) 溶于乙醚 (0.75mL) 中。加入己烷 (1.6ml), 将混合物在室温下留置过夜。随后, 过滤所得到的结晶艾菲康唑B型。

[0081] 分别在图5-8中描绘所得晶体的X射线粉末衍射图、拉曼光谱、DSC热谱图和TGA热谱图。

[0082] 所得晶体的测定熔点为87.5℃。

[0083] 实施例2.2

[0084] 在50℃的温度下,在圆底烧瓶中将艾菲康唑 (1.0g) 溶于二异丙基醚和己烷的1:1混合物 (5.0mL) 中。在1.5小时内将溶液冷却至5℃,并在5℃下再搅拌0.5小时。过滤所得到的结晶艾菲康唑B型。

[0085] 实施例2.3

[0086] 将艾菲康唑 (11.8g) 装入反应器中。加入己烷 (24ml), 将混合物加热至60℃, 直至得到溶解。将溶液冷却至室温并搅拌1小时。加入己烷 (24ml)。过滤得到的晶体 (B型, 未知杂质痕量)。

[0087] 实施例3

[0088] 结晶艾菲康唑C型的制备

[0089] 通过以下实施例3.1-3.2的步骤获得结晶艾菲康唑C型:

[0090] 实施例3.1

[0091] 将艾菲康唑 (0.5g) 装入圆底烧瓶中。加入2.5ml比例为1:1的二异丙基醚:己烷,将混合物在40℃下搅拌直到完全溶解。随后,将溶液冷却至4-5℃的温度并留置过夜。然后过滤得到的结晶艾菲康唑C型。

[0092] 分别在图9-12中描绘所得晶体的X射线粉末衍射图、拉曼光谱、DSC热谱图和TGA热谱图。

[0093] 所得晶体的测定熔点为86.2℃。

[0094] 实施例3.2

[0095] 将艾菲康唑 (10g) 装入反应器中。加入环己烷 (40ml), 将混合物加热至 55℃, 直至得到溶解。在 3 小时内将溶液冷却至 10℃, 在 10℃ 下搅拌 0.5 小时。过滤得到的晶体 (C 型, 未知杂质痕量)。

[0096] 实施例 4

[0097] 结晶艾菲康唑对甲苯磺酸盐 I 型的制备

[0098] 通过以下实施例 8.1-8.2 的步骤获得结晶艾菲康唑对甲苯磺酸盐 I 型:

[0099] 实施例 8.1

[0100] 在 70℃ 的温度下, 将艾菲康唑 (约 100g) 溶解在甲基四氢呋喃 (本文简写为 mTHF) (500mL) 中。滴加对甲苯磺酸 (114g) 的 2-mTHF (200mL) 溶液; 然后将混合物在 2 小时内冷却至 20℃, 并在 20℃ 下再搅拌 1 小时。过滤所得到的艾菲康唑对甲苯磺酸盐晶体。在图 13 中描绘所得晶体的 X 射线粉末衍射图。

[0101] 实施例 8.2

[0102] 将艾菲康唑对甲苯磺酸盐 (8g) 悬浮于丙酮 (20mL) 和乙腈 (20.0ml) 中, 将混合物在 50℃ 下搅拌 1 小时。随后, 将混合物在 2 小时内冷却至 20℃。过滤所得到的艾菲康唑对甲苯磺酸盐晶体。

艾菲康唑A型的X射线衍射图

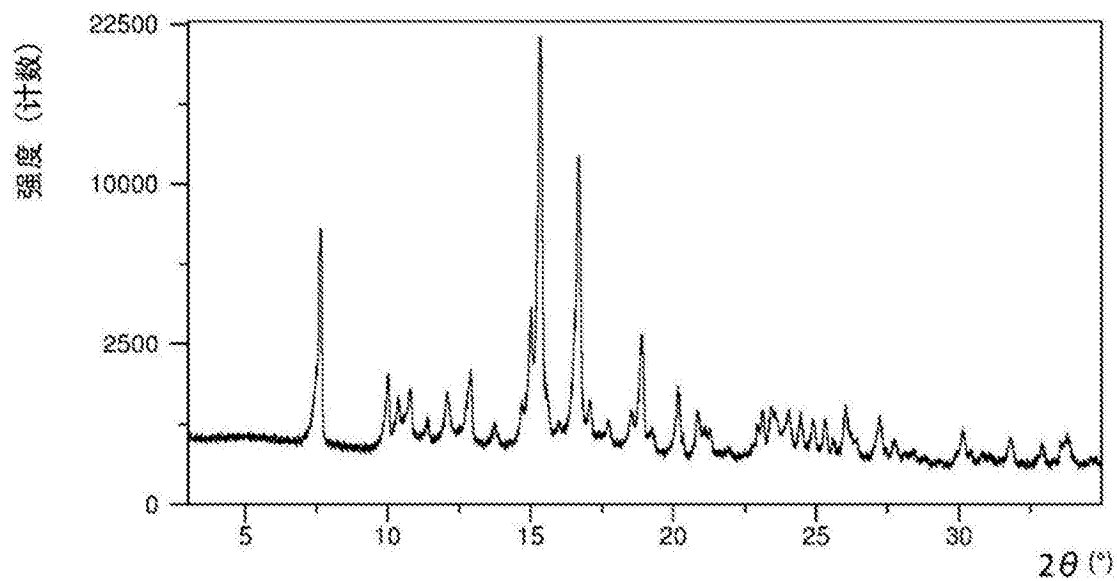


图1

艾菲康唑A型的拉曼光谱

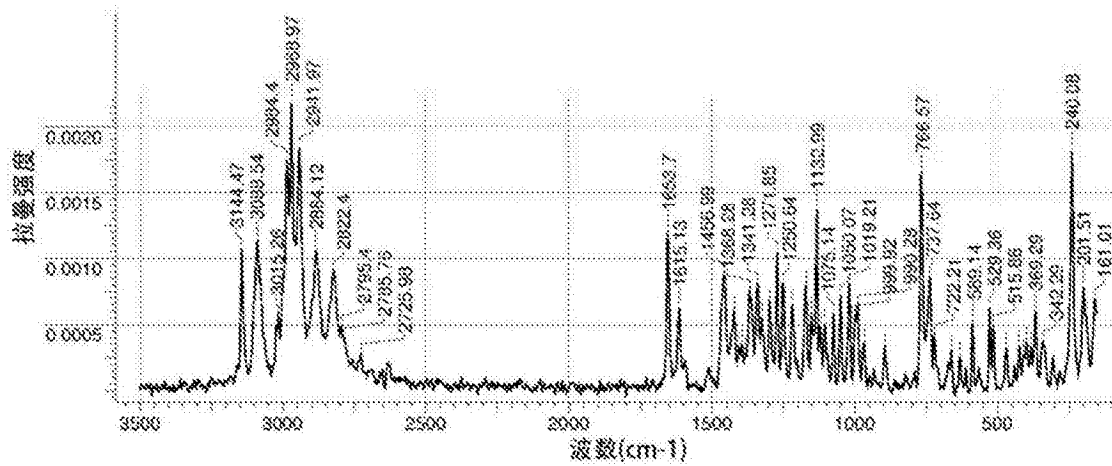


图2

艾菲康唑A型的DSC

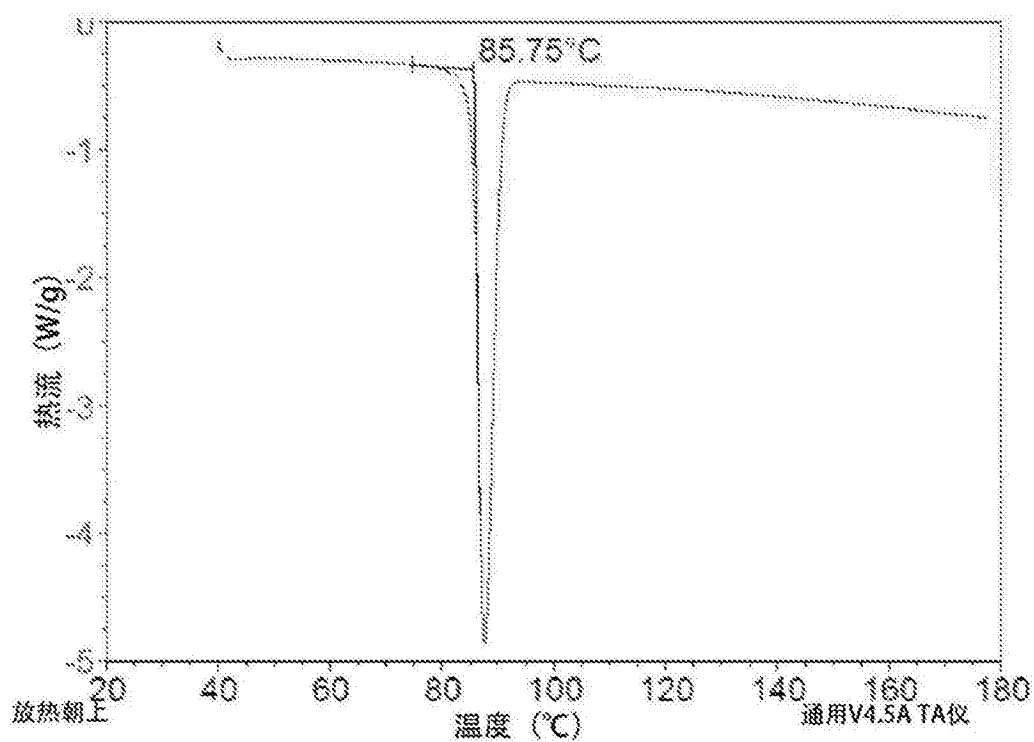


图3

艾菲康唑A型的TGA

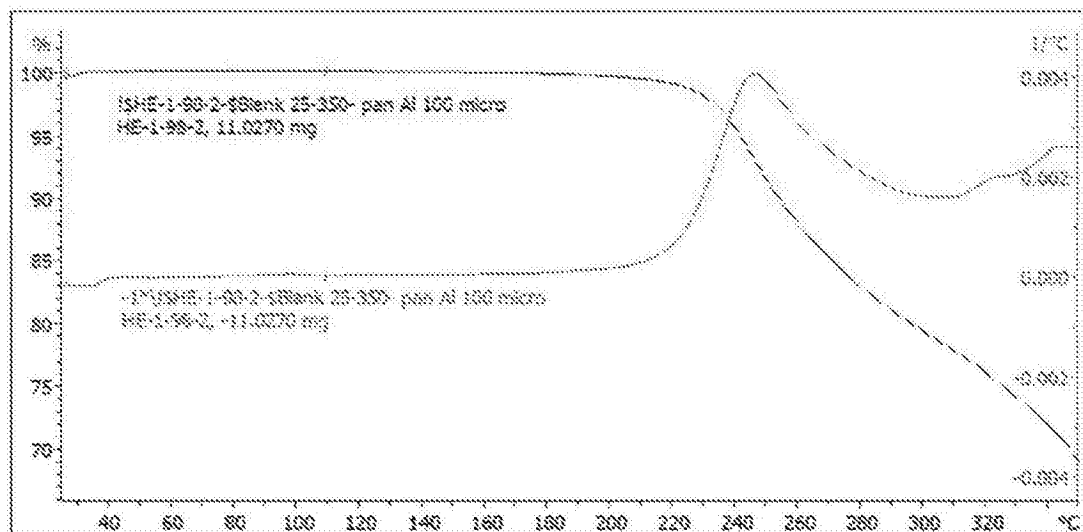


图4

艾菲康唑B型的X射线衍射图

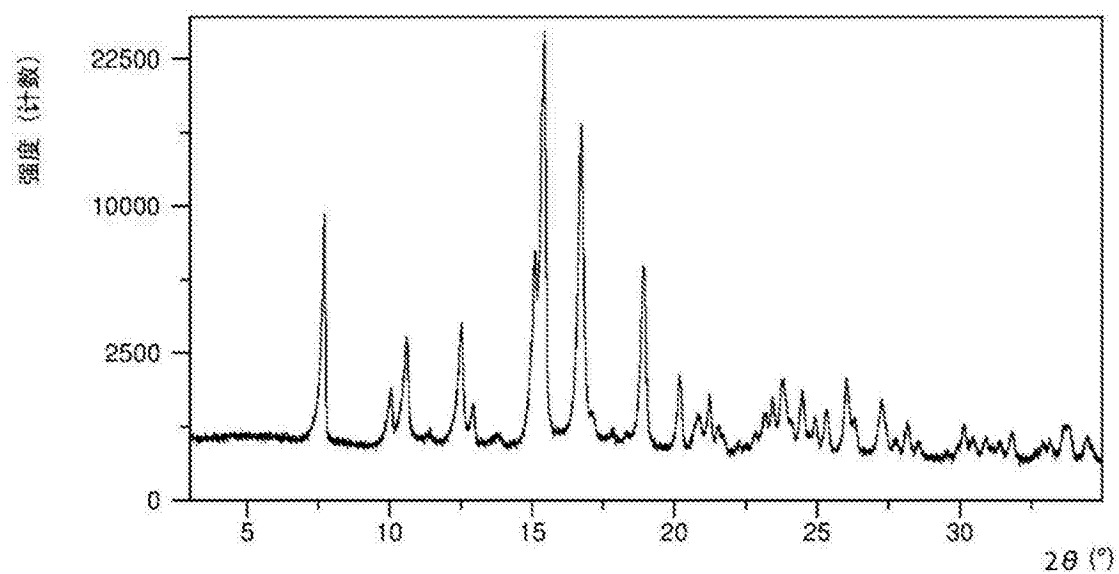


图5

艾菲康唑B型的拉曼光谱

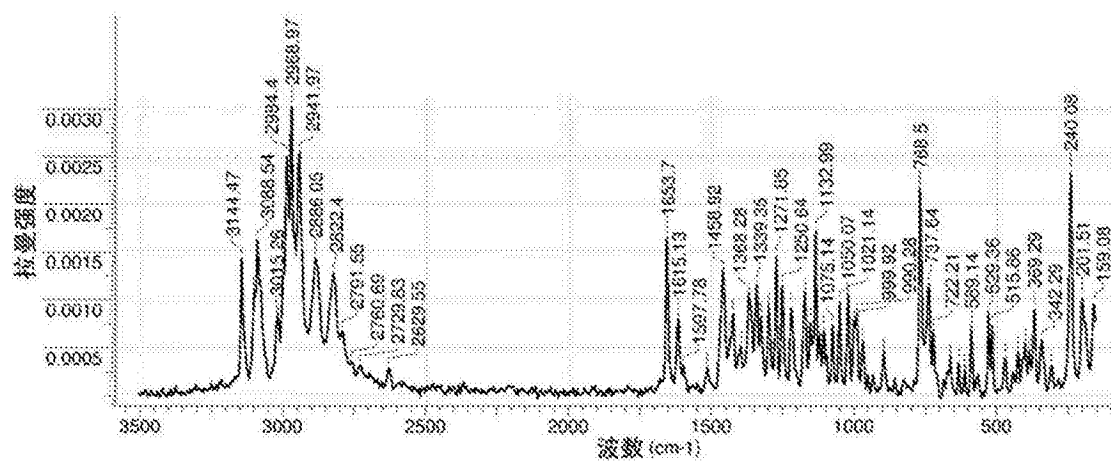


图6

艾菲康唑B型的DSC

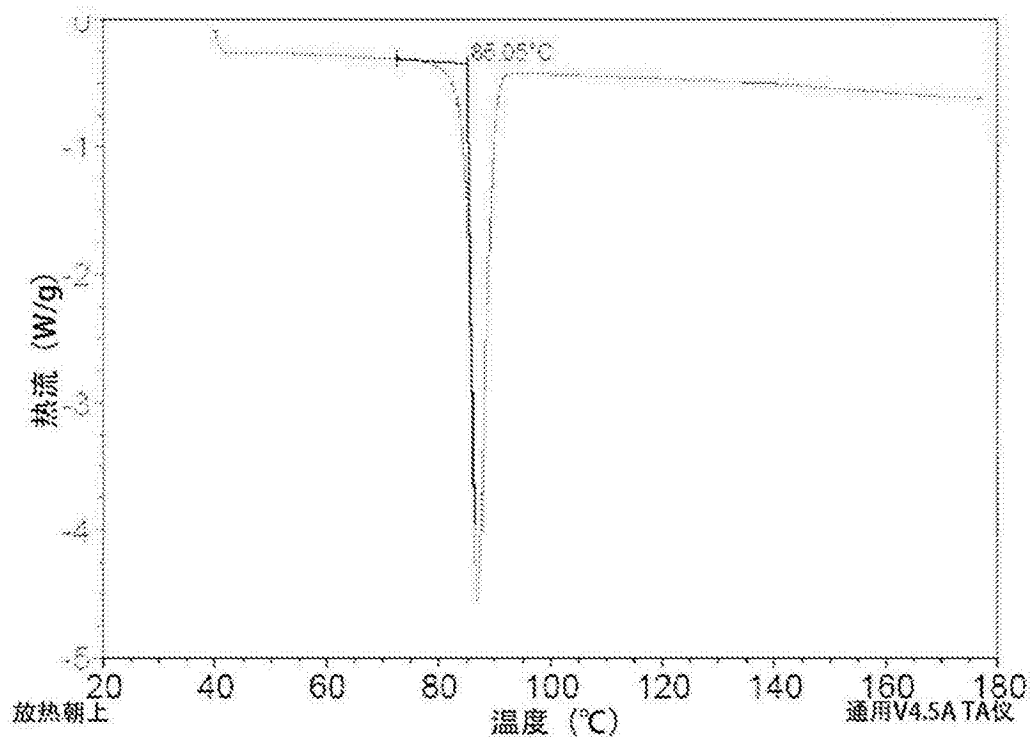


图7

艾菲康唑B型的TGA

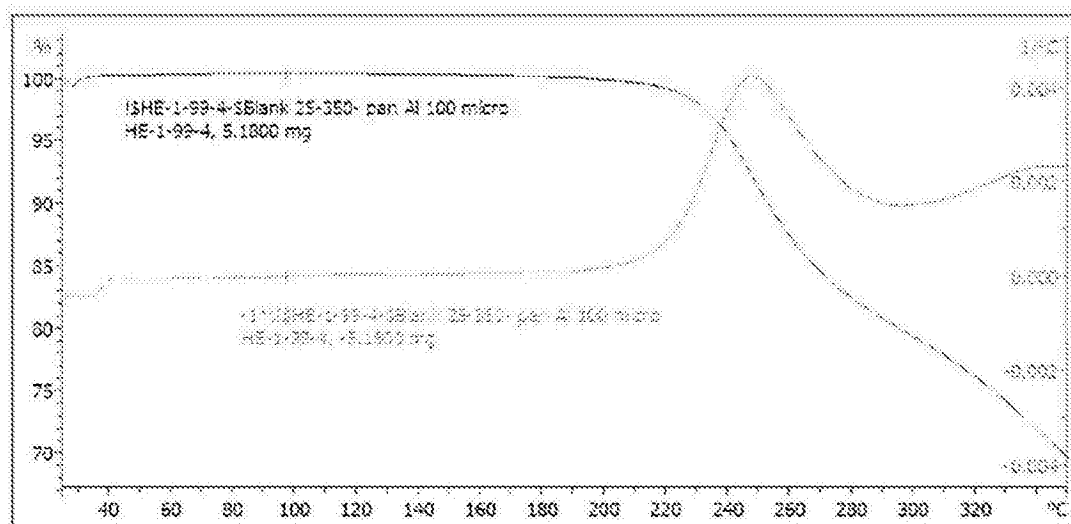


图8

艾菲康唑C型的X射线衍射图

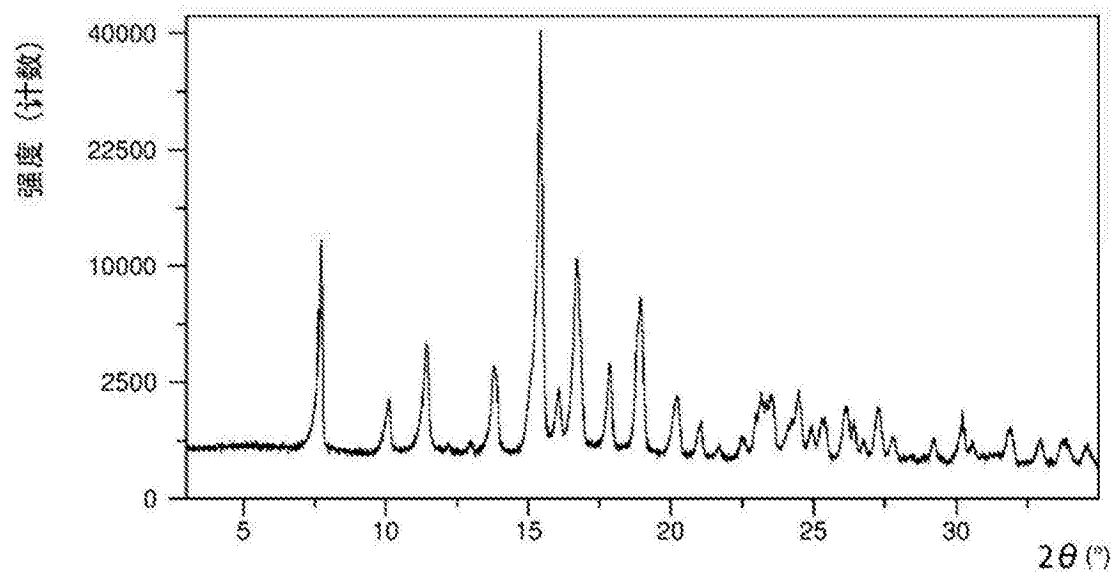


图9

艾菲康唑C型的拉曼光谱

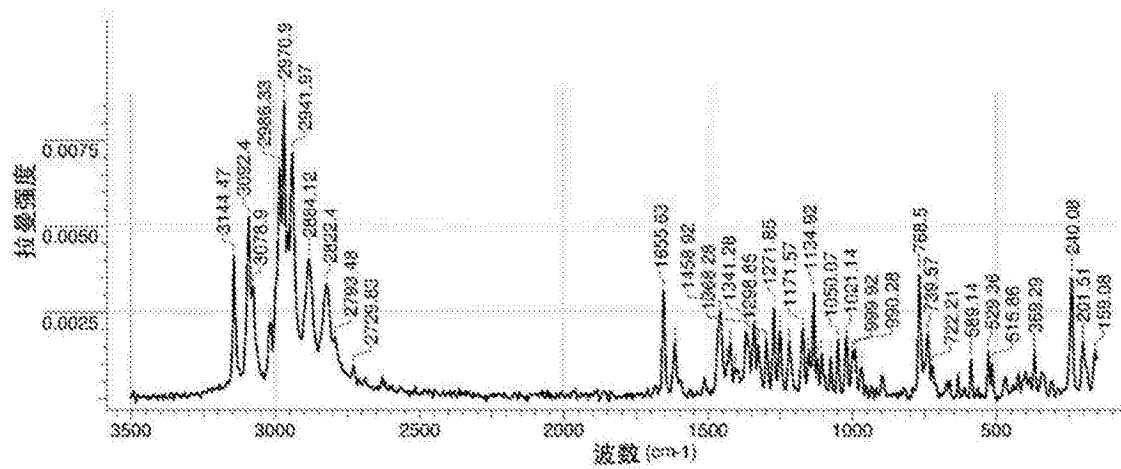


图10

艾菲康唑C型的TGA

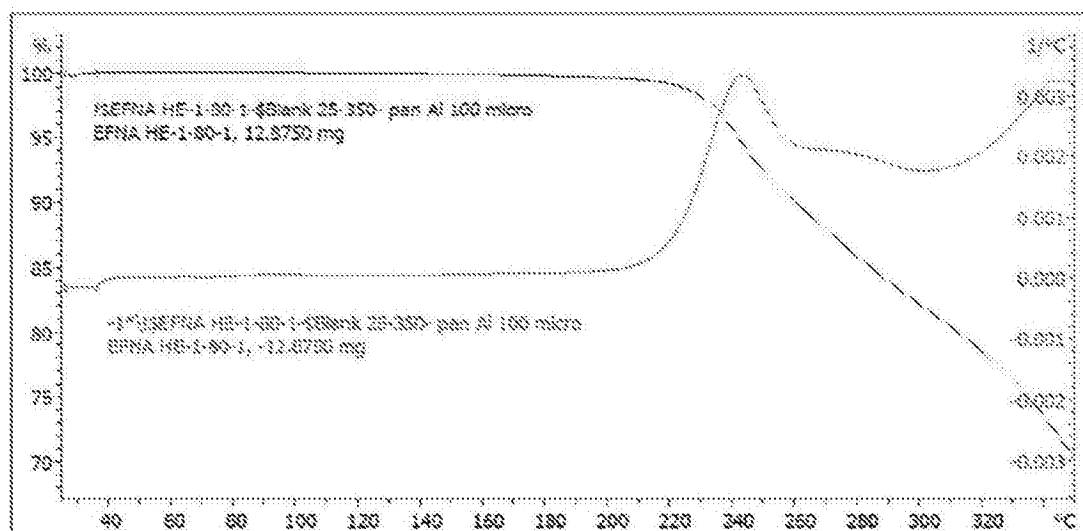


图11

艾菲康唑C型的DSC

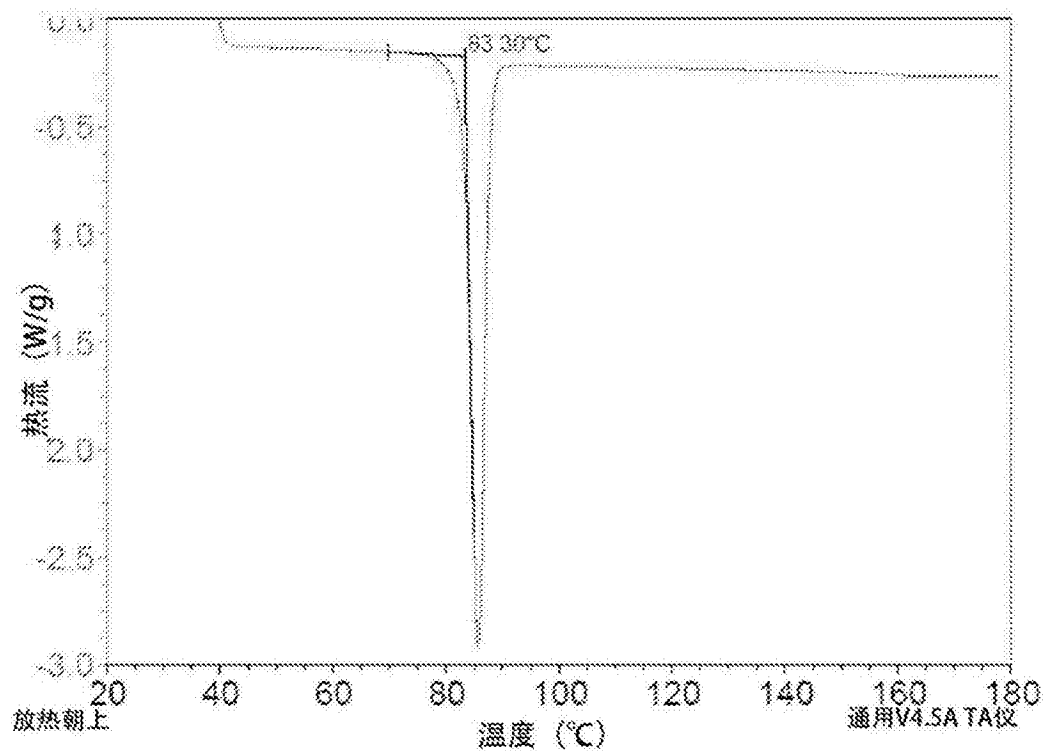


图12

艾菲康唑对甲苯磺酸盐I型的X射线衍射图

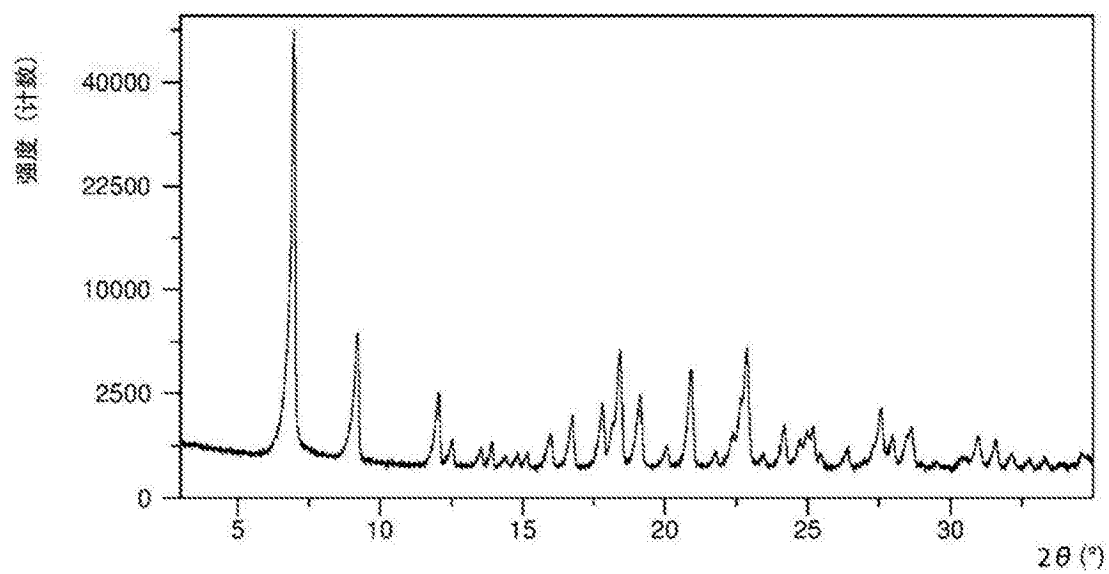


图13