



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109384765 A

(43)申请公布日 2019.02.26

(21)申请号 201811295039.5

(22)申请日 2013.09.20

(30)优先权数据

61/705780 2012.09.26 US

(62)分案原申请数据

201380050220.9 2013.09.20

(71)申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 C.K. 马圭尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 王媛媛 万雪松

(51)Int.Cl.

C07D 401/06(2006.01)

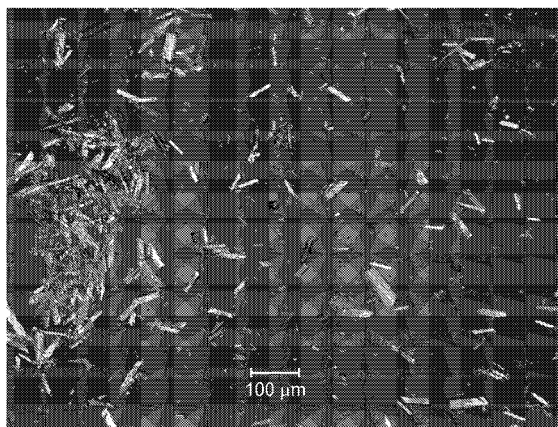
权利要求书1页 说明书8页 附图9页

(54)发明名称

逆转录酶抑制剂的晶型

(57)摘要

逆转录酶抑制剂的晶型。命名为人免疫缺陷病毒(HIV)的逆转录病毒,特别地称为HIV类型-1(HIV-1)和类型-2(HIV-2)的菌株,病因学上与称为获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的免疫抑制疾病有关。HIV血清反应阳性个体最初无症状但通常形成AIDS相关综合征(ARC)随后是AIDS。受感染的个体表现严重的免疫抑制,其使他们非常易感衰弱并且最后致命机会性感染。本发明涉及用于治疗HIV感染和AIDS的RT抑制剂3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基}氧基)苯甲腈的新晶型。



1. 3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基} 氧基) 苯甲腈的无水晶型II:

(a) 特征在于:29.1,40.8,101.1,102.6,113.0,117.5,121.0,125.1,128.4,132.0,137.9,143.5,145.0和158.6 ppm的碳-13 CPMAS固态NMR峰;或

(b) 特征在于相应于:9.8、4.9和4.1埃的晶面间距的x射线粉末衍射Cu K α 峰;或

(c) 具有通过DSC测定的下列吸热:

(1) 与3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基} 氧基) 苯甲腈无水晶型II多晶型转变为无水形式I有关的吸热,外推得出的起始温度为130至260°C,峰值温度为245至265°C和焓变为4至8 J/g;和

(2) 外推得出的起始熔化温度为283至284°C,峰值熔化温度为285至287°C和焓变为127至137 J/g的吸热;和

(d) 在5°C至70°C下是热力学稳定的。

2. 如权利要求1所述的3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基} 氧基) 苯甲腈的无水晶型II,特征在于相应于:9.8、4.9和4.1埃的晶面间距的x射线粉末衍射Cu K α 峰,其还特征在于相应于:5.5、4.4和3.8埃的晶面间距的x射线粉末衍射Cu K α 峰。

3. 如权利要求2所述的3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基} 氧基) 苯甲腈的无水晶型II,特征在于相应于:9.8、5.5、4.9、4.4、4.1和3.8埃的晶面间距的x射线粉末衍射Cu K α 峰,其还特征在于相应于:7.8、6.7和2.7埃的晶面间距的x射线粉末衍射Cu K α 峰。

4. 基本上纯形式的权利要求1至3中任一项所述的3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基} 氧基) 苯甲腈的无水晶型II。

逆转录酶抑制剂的晶型

[0001] 本申请是国际申请日为2013年9月20日的发明名称为“逆转录酶抑制剂的晶型”的PCT/US2013/060787号发明专利申请的分案申请,原申请进入中国国家阶段获得的国家申请号为201380050220.9。

[0002] 发明背景

命名为人免疫缺陷病毒(HIV)的逆转录病毒,特别地称为HIV 类型-1 (HIV-1)和类型-2 (HIV-2)的菌株,病因学上与称为获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的免疫抑制疾病有关。HIV血清反应阳性个体最初无症状但通常形成AIDS相关综合征(ARC)随后是AIDS。受感染的个体表现严重的免疫抑制,其使他们非常易感衰弱并且最后致命机会性感染。通过宿主细胞复制HIV需要病毒基因组整合入宿主细胞的DNA。由于HIV是逆转录病毒,HIV复制周期需要通过称为逆转录酶(RT)的酶将病毒RNA基因组转录为DNA。

[0003] 逆转录酶具有三种已知酶功能:酶充当RNA-依赖性DNA聚合酶,核糖核酸酶和DNA-依赖性DNA聚合酶。在它作为RNA-依赖性DNA聚合酶的作用中,RT转录病毒RNA的单链DNA拷贝。作为核糖核酸酶,RT破坏原始病毒RNA并且释放刚从原始RNA制备的DNA。此外,作为DNA-依赖性DNA聚合酶,RT使用第一DNA链作为模板制备第二互补DNA链。两个链形成双链DNA,其通过整合酶整合入宿主细胞基因组。

[0004] 已知抑制HIV RT酶功能的化合物抑制被感染细胞中的HIV复制。这些化合物可用于预防或治疗人类中的HIV感染。在批准用于治疗HIV感染和AIDS的化合物之中的是RT抑制剂3'-叠氮基-3'-脱氧胸苷(AZT)、2',3'-双脱氧肌苷(ddI)、2',3'-双脱氧胞苷(ddC)、d4T、3TC、奈韦拉平、地拉韦啉、依法韦仑、阿巴卡韦、恩曲他滨和替诺福韦。

[0005] RT抑制剂3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基}氧基)苯甲腈及其制备方法在2011年10月6日公开的WO 2011/120133 A1和2011年10月6日公开的US 2011/0245296 A1中例示,二者以它们的整体通过引用并入本文。本发明涉及无水3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基}氧基)苯甲腈(“化合物A”)的新晶型。

[0006] 发明概述

本发明涉及无水3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基}氧基)苯甲腈的新晶型。

[0007] 附图简述

联系附图描述本发明,其中:

图1是化合物A的无水晶型I的X射线衍射图(XRPD);

图2是化合物A的无水晶型I的差示扫描量热法(DSC)曲线;

图3是化合物A的无水晶型I的C-13交叉极化和魔角样品旋转(CPMAS)固态NMR光谱;

图4是化合物A的无水晶型II的XRPD;

图5是化合物A的无水晶型II的DSC曲线;

图6是化合物A的无水晶型II的C-13 CPMAS固态NMR光谱;

图7是化合物A的无定形形式的C-13 CPMAS固态NMR光谱；

图8显示在DMAc/水中的化合物A 无水形式II晶体；且

图9显示在NMP/EtOH中的化合物A 无水形式I晶体。

[0008] 发明详述

如本文使用的“化合物A”是指具有化学名称3-氯-5-({1-[(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基]-2-氧代-4-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基} 氧基) 苯甲腈和下列化学结构的化合物。



[0009] 化合物A抑制HIV逆转录酶的产生和能力在2011年10月6日公开的WO 2011/120133 A1和2011年10月6日公开的US 2011/0245296 A1中例示，二者以它们整体通过引用并入本文。化合物A可用于治疗人类中的人免疫缺陷病毒感染。本文描述了化合物A的无水晶型，命名为形式I和形式II，以及无定形形式。

[0010] 本发明的实施方案涉及具有一种或多种下面定义的特征的式A化合物的无水形式II。在另一实施方案中，式A化合物的无水形式II为基本上纯形式。术语“基本上纯”是指基本上不含其它形式的特定形式。在一个实施方案中，本发明包括至少95%纯的式A化合物的无水形式II。在另一实施方案中，本发明包括90至95%纯的式A化合物的无水形式II。在另一实施方案中，本发明包括80至95%纯的式A化合物的无水形式II。在另一实施方案中，本发明包括70至95%纯的式A化合物的无水形式II。

[0011] 物理特征方法的描述

化合物A的无水晶型I和II和无定形形式通过X射线粉末衍射 (XRPD)、碳-13固态NMR (ssNMR) 和差示扫描量热法 (DSC) 的一种或多种表征。

[0012] X射线粉末衍射 (XRPD)

X射线粉末衍射研究广泛用于表征分子结构、结晶度和多晶现象。化合物A的形式I、形式II和无定形形式的X射线粉末衍射图在具有PW3040/60控制台的Philips Analytical X'Pert PRO X射线衍射系统上生成。PW3373/00陶瓷Cu LEF X射线管K- α 辐射用作源。为了晶面间距 (d-spacing) 的目的，术语“约”是指 ± 0.1 埃。

[0013] 固态NMR

使用Bruker 4 mm HXY三共振CPMAS探针在Bruker AV400 400 MHz仪器上记录碳-13交叉极化和魔角样品旋转 (CPMAS) 光谱。使用质子/碳-13变幅交叉偏振 (VACP) 收集碳-13光谱，接触时间为3 ms，MAS速率为13 kHz和脉冲延迟为64 s。100 kHz和83 kHz的质子功率分别用于 $\pi/2$ 脉冲和CP Bruker ramp.100斜坡 (CP Bruker ramp.100 ramps)。校正碳-13 CP脉冲功率用于最大信号。在100 kHz下的SPINAL64去耦在数据采集期间应用，使用4.6 μ s的

π 脉冲。在傅里叶变换和相位校正之前将30 Hz的谱线增宽应用于碳-13光谱。使用甘氨酸的羰基碳 (176.7 ppm.) 作为二级参照在TMS标度上报道碳-13化学位移。为了固态NMR的目的,术语“约”是指 ± 0.1 ppm。

[0014] 差示扫描量热法 (DSC)

使用TA仪器DSC 2910或等效仪器获得DSC数据。将具有2 mg至6 mg重量的样品称重至开口盘中。将该盘放入量热计单元中的样品位置。空盘放置在参照位置。将量热计单元关闭并使氮气流通过该单元。设置加热程序以在10°C/min的加热速率下将样品加热至约350°C的温度。当完成运行时,使用系统软件中的DSC分析程序分析数据。整合位于观察到吸热的温度范围以上和以下的基线温度点之间的观察到的吸热和放热。报道的数据为起始温度、峰值温度和焓。

[0015] 化合物A 无水晶型I的物理特征

X射线粉末衍射

图1显示化合物A的无水晶型I的特征X射线衍射图。无水晶型I的特征反射和相应晶面间距在表1中提供。化合物A的无水形式I显示相应于约9.1、5.3和5.0埃的晶面间距的特征衍射峰。化合物A的无水形式I进一步特征在于约8.3、7.1和3.5埃的晶面间距。化合物A的无水形式I甚至进一步特征在于约4.8和3.0埃的晶面间距。

[0016] 表1:无水晶型I的特征反射和相应晶面间距

编号	Pos. [$^{\circ}$ 2Th.]	晶面间距 [$\text{\AA}$]
1	2.1	41.6
2	5.3	16.6
3	8.7	10.1
4	9.7	9.1
5	10.7	8.3
6	12.4	7.1
7	15.1	5.9
8	16.6	5.3
9	17.6	5.0
10	18.6	4.8
11	19.6	4.5
12	21.1	4.2
13	22.0	4.0
14	22.8	3.9
15	23.6	3.8
16	24.1	3.7
17	25.2	3.5
18	27.4	3.3
19	29.5	3.0
20	30.5	2.9
21	31.0	2.9
22	34.3	2.6
23	38.8	2.3

[0017] 差示扫描量热法

图2显示化合物A的无水晶体I的特征差示扫描量热法 (DSC) 曲线。样品的DSC图显示在280.8 $^{\circ}\text{C}$ 开始, 283.5 $^{\circ}\text{C}$ 的峰最大值和124.0 J/g的焓变的吸热。

[0018] 固态NMR

图3显示化合物A的无水晶体I的碳-13 CPMAS ssNMR光谱。观察到在约27.5、38.6、99.8、114.2、119.9、129.7、131.3、135.5、138.9、141.1、144.4、156.4和157.6 ppm的特征峰。

[0019] 化合物A 无水晶体II的物理特征

X射线粉末衍射

图4显示显示化合物A的无水晶体II的特征X射线衍射图。化合物A的无水晶体II的特征反射和相应晶面间距在表2中提供。化合物A的无水形式II显示相应于约9.8、4.9和4.1埃的晶面间距的特征衍射峰。化合物A的无水形式II进一步特征在于5.5、4.4和3.8埃的晶面间

距。化合物A的无水形式II甚至进一步特征在于7.8、6.7和2.7埃的晶面间距。

[0020] 本发明的实施方案包括具有表2中定义的任何三个或更多个峰的化合物A的无水晶型II。本发明的另一实施方案包括具有表2中定义的任何六个或更多个峰的化合物A的无水晶型II。本发明的另一实施方案包括具有表2中定义的所有峰的化合物A的无水晶型II。

[0021] 表2:无水晶型II的特征反射和相应晶面间距

编号	Pos. [$^{\circ}$ 2Th.]	晶面间距 [Å]
1	2.2	40.9
2	5.5	16.2
3	9.1	9.8
4	11.4	7.8
5	13.2	6.7
6	15.2	5.8
7	16.1	5.5
8	18.2	4.9
9	19.6	4.5
10	20.2	4.4
11	21.6	4.1
12	23.0	3.9
13	23.3	3.8
14	24.1	3.7
15	24.7	3.6
16	25.9	3.4
17	26.6	3.4
18	27.3	3.3
19	30.6	2.9
20	31.7	2.8
21	33.5	2.7
22	34.6	2.6
23	36.3	2.5
24	37.7	2.4

[0022] 差示扫描量热法

图5显示化合物A的无水晶型II的特征差示扫描量热法 (DSC) 曲线。化合物A的无水晶型II的DSC曲线显示在230.8°C开始, 245.2°C的峰最大值和3.7 J/g的焓变的吸热, 其由于无水形式II多晶型转化为无水形式I, 和在283.1°C开始, 284.8°C的峰最大值和135.9 J/g的焓变的第二熔化吸热, 由于无水形式I的熔化。

[0023] 固态NMR

图6显示化合物A的无水晶体II的碳-13 CPMAS ssNMR光谱。观察到在约29.1、40.8、101.1、102.6、113.0、117.5、121.0、125.1、128.4、132.0、137.9、143.5、145.0和158.6 ppm的特征峰。

[0024] 无水晶体I和II的相对热力学稳定性

进行竞争性浆液实验 (Competitive slurry experiment) 以测定无水形式I和II的相对稳定性。发现在5℃至70℃无水形式II比无水形式I热力学更稳定。70℃至80℃, 相对稳定性相反并且在80℃下无水形式I变得比无水形式II热力学更稳定。

[0025] 通常期望药物API的热力学最稳定晶型以避免可能改变药物的体内性能和功效的储存和/或保质期过程中的转化。

[0026] 化合物A 无定形形式的物理特征

固态NMR

图7显示无定形形式的碳-13 CPMAS ssNMR光谱。光谱显示在约27.6、44.0、101.4、118.1、126.1、134.6、141.7和157.4 ppm处的宽峰, 物质的无定形性质的特征。

[0027] 制备方法

化合物A的无水形式I (“AHI”) 和无水形式II (“AHII”) 为互变多晶型物, 转变温度为约60-70℃。在室温下, AHII热力学更稳定, 但AHI动力学有利并且在溶液中AHI至AHII的转变速率在一般加工条件下非常慢。

[0028] 两种形式在极性质子惰性溶剂如二甲基乙酰胺 (DMAc)、N-甲基-吡咯烷酮 (NMP) 和二甲基甲酰胺 (DMF) 中具有良好的溶解度(在20-25℃, > 100 mg/ml), 在75 mg/ml。化合物A在较小程度上溶于四氢呋喃 (THF) 和水的混合物, 并且溶解度是温度依赖性的, 使THF/水成为产生无定形相的喷雾干燥方法的理想候选。化合物A少量溶于其他有机溶剂如醇类和酯类, 并且难溶于水(在20-25℃, < 10 ug/ml) 和烃类。因此, 这些溶剂可充当“抗溶剂”以降低溶解度帮助推动API离开溶液。

[0029] 因此, 化合物A在溶剂/抗溶剂组合例如DMAc/水、NMP/乙醇 (EtOH) 和NMP/水中容易结晶。EtOH由于提高的杂质排斥能力是优选的, 而水由于低的API溶解度对于改善生产力和产率是优选的。晶型主要通过选择合适的晶种和批料温度控制, 并且其次通过控制溶解度/过饱和(通过调整溶剂组成) 和过饱和缓解率(通过调整溶剂装载速率或批料冷却速率) 控制。可通过操纵晶种尺寸和晶种量, 并且还通过干磨或湿磨过程控制物理性质如粒度。

[0030] AHI可通过在NMP/EtOH中的接种半间歇(提前添加) 结晶方法 (seeded semibatch (forward addition) crystallization process) 产生。在高温下将API溶于NMP, 冷却至> 70℃, 并保持等温同时装入EtOH以达到合适的接种组成。以晶种形式装入AHI固体, 并在> 70℃下老化后, 在将该批料冷却至环境温度之前等温装入更多的EtOH。对于该结晶的实例参考实施例5。

[0031] AHI还可通过在NMP/水中的接种半间歇方法产生, 其中将水装入至在NMP中溶解的API以达到合适的接种点。在以晶种形式引入AHI固体之后, 随时间装入更多的水以完成结晶。

[0032] AHII可通过许多方法在许多溶剂混合物中产生。在半间歇方法中, 在< 60℃下将化合物A溶于NMP, 并加入EtOH以达到合适的接种点。装入AHII晶种固体并将该批料老化, 随

后进一步装入EtOH。

[0033] AHII还可通过在溶剂混合物如NMP/EtOH和DMAc/水中的半连续结晶产生。在一个实例中,将AHII晶种固体装入至DMAc/水的混合物以形成晶种浆液。然后,将溶于DMAc的API和水同时装入至晶种浆液,同时保持合适的溶剂组成。可装入更多的水以推动化合物A离开溶液从而提高产率。在本方法的另一实例中,NMP和EtOH分别代替DMAc和水作为溶剂和抗溶剂。对于该结晶的实例参考DMAc/水的实施例5。

[0034] 为了粒度控制,可通过(干)喷射磨碾磨AHII。可通过加热/冷却退火循环将在干磨过程中产生的无定形内容物转化回至结晶相。AHI也可可是喷射碾磨的。

[0035] AHII晶体还可通过介质(球)磨机湿磨。

[0036] 实施例1:AHI

根据在2011年10月6日公开的W0 2011/120133 A1和2011年10月6日公开的US 2011/0245296 A1中描述的步骤获得式A化合物的无水形式I。

[0037] 实施例2:AHII的首次观察

将1 mL的3:1 (v:v) 乙醇:甲苯加入至10 mg的化合物A 无水形式I。将混合物在40℃下搅拌6小时。然后,将混合物在55℃下过滤。将滤液在环境条件下蒸发3天,随后在氮气下蒸发直至去除所有溶剂。观察到在蒸发后分离的固体在交叉偏振光下为双折射的。通过X射线粉末衍射分析分离的固体并且观察到具有独特的XRPD图。式A化合物的该新晶体形式命名为无水形式II。

[0038] 实施例3:AHI结晶的过程描述

在约80-95℃的高温下,在约350 mg/ml浓度下在结晶器容器中将350 g的化合物A固体溶于1 L的NMP。将该批料溶液冷却至75℃,并在30分钟内装入0.125 L的EtOH以达到接种点溶剂组成8:1 v:v NMP:EtOH。装入3.5-17.5 g (1-5 wt%固体基)的AHI固体至结晶器作为晶种,并在75℃下老化1小时。在8-12小时内将约2.875-3.875 L的EtOH装入至容器以达到3:1 v:v至4:1 v:v EtOH: NMP的溶剂组成,同时至始至终保持该批料在70-75℃下。然后,在5小时内将该批料冷却至20-25℃,过滤并使用至少3.5 L (10 L/kg) EtOH洗涤以从固体表面去除剩余NMP。伴随氮气吹扫在40-60℃真空下干燥湿滤饼,并使用XRD以确定AHI形式。

[0039] 实施例4:AHII结晶的过程描述

所有操作在约20-25℃的室温下进行。在约150 g/ml浓度下将150 g的化合物A固体溶于1 L的DMAc以形成批料浓缩溶液。单独地,以3:1 v:v比例合并DMAc和水以形成底溶液(heel solution)。将0.2 L的3:1 v:v DMAc:水溶液连同3.75 - 7.5 g (2.5 - 5 wt%固体基)的化合物A AHII固体作为晶种装入至结晶器容器以形成“底浆(heel slurry)”。将批料浓缩溶液和0.33 L的DI 水的单独流同时缓慢装入(装入时间超过12 hrs)至容器中的跟浆以保持3:1 v:v DMAc:水溶剂比例。在完成同时装入后,在约5小时内装入另外0.77 L的DI 水以达到1:1 v:v DMAc:水的最终批料:溶剂比例。将批料老化约1小时然后过滤。使用至少1.5 L (10 L/kg)的DI 水洗涤湿滤饼以从晶体表面去除剩余的DMAc,然后伴随氮气吹扫在约55℃真空下干燥。XRD用于确定AHII晶体形式。

[0040] 实施例5:AHII形式的半连续结晶

制备60 mL的3:1 v:v DMAc:水溶液并装入足够的化合物A固体以形成稀浆液。在室温下老化过夜后,将浆液过滤以产生具有约7 mg/ml的溶解化合物A的饱和溶液。将3:1 v:v

DMAc:水溶液装入至500 ml烧瓶并使用顶置搅拌器在250 rpm下搅拌。将2 g (5 wt%)的化合物A AHII固体装入至3:1 v:v DMAc:水溶液并在室温下老化30分钟以形成底晶种浆液(heel seed slurry)。

[0041] 在室温下将40 g的化合物A固体溶于267 ml的DMAc以形成批料浓缩液。在室温下,在20小时内容器中批料浓缩液装入至底浆液,同时装入单独的89 ml DI 水。控制装入速率以在整个同时装入期间保持3:1 v:v DMAc:水比例。

[0042] 在5小时内将另外178 ml的DI 水装入至批料以达到1:1 v:v DMAc:水的结晶终点组成。在室温下老化并通过XRD确定AHII晶体形式后,将批料过滤并使用10 L/kg DI 水洗涤。在使用氮气吹扫的45°C-真空下将固体干燥。

[0043] 图8显示通过本实施例中描述的方法获得的化合物A AHII晶体。

[0044] 实施例6:AHII形式的半间歇结晶

使用顶置搅拌在615 rpm搅拌速率下,在125 ml烧瓶中在70°C下将4 g的化合物A AHI粗固体溶于13.6 ml NMP (约300 mg/ml浓度)。在15分钟内将1.7 ml的EtOH装入至该批料,保持温度在70°C。使用40 mg (1 wt%固体基)的化合物A AHI固体将该批料溶液接种并老化30分钟。在70°C下在15小时内将另外56.3 ml EtOH装入至该批料以达到4:1 v:v EtOH:NMP终点组成。在5 hrs内将该批料冷却至20°C并在20°C下老化2 hrs。将固体过滤并使用约10 L/kg的EtOH洗涤,并在45°C真空下干燥。

[0045] 图9显示通过本实施例中描述的步骤获得的化合物A AHI晶体。

[0046] 实施例7:AHII在NMP/EtOH体系中的半间歇结晶

在50°C下,在约250 mg/ml浓度下在N-甲基吡咯烷酮(NMP)中溶解化合物A粗固体。在约15分钟内装入乙醇(EtOH)至该批料以达到8:1 v:v NMP:EtOH的接种点。装入5% AHII晶种固体至该批料并老化接种的批料45分钟。在10 hrs内装入EtOH以达到1:2 v:v NMP:EtOH。在5 hrs内装入EtOH至各个1:2 v:v NMP:EtOH结晶终点。冷却批料至20°C。过滤固体,使用EtOH洗涤,伴随氮气吹扫在55°C真空下干燥。

[0047] 实施例8:制备无定形形式的过程描述

将250 mg的化合物A AHII固体连同同一个20 mm直径ZrO₂珠装入至ZrO₂研磨室。在Retsch 类型 MM301球磨机上在15 Hz频率下将研磨室摇动60分钟。通过ssNMR确定无定形。

[0048] 实施例9:制备无定形形式的过程描述

将300 mg的化合物A AHII固体连同同一个20 mm直径ZrO₂珠装入至ZrO₂研磨室。在Retsch 类型 MM301球磨机上在15 Hz频率下将研磨室摇动60分钟。通过ssNMR确定无定形。

[0049] 实施例10:制备无定形形式的过程描述

将1 g的化合物A AHI固体连同同一个20 mm直径ZrO₂珠装入至ZrO₂研磨室。在Retsch 类型 MM301球磨机上在15 Hz频率下将研磨室摇动120分钟。通过ssNMR确定无定形。

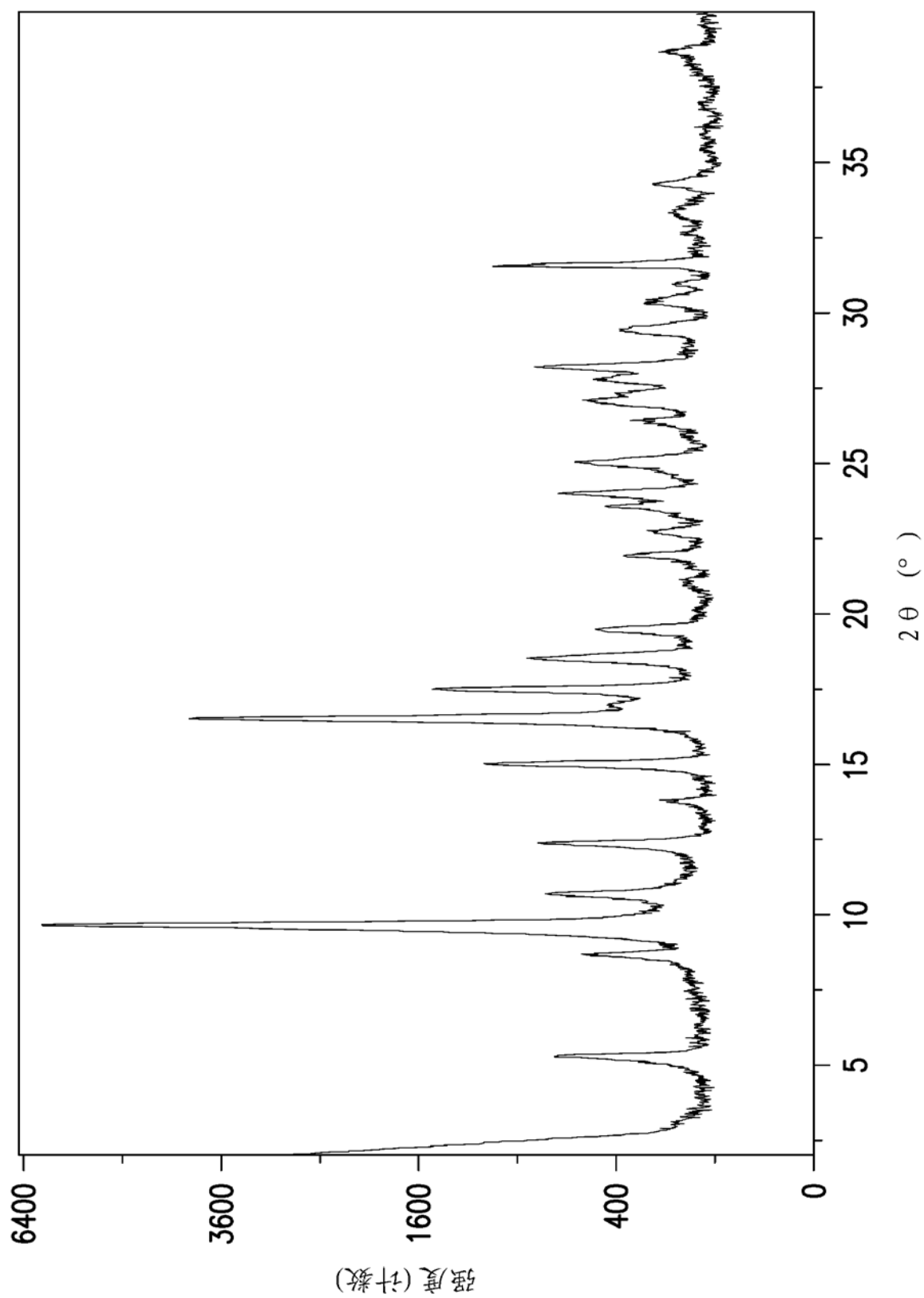


图 1

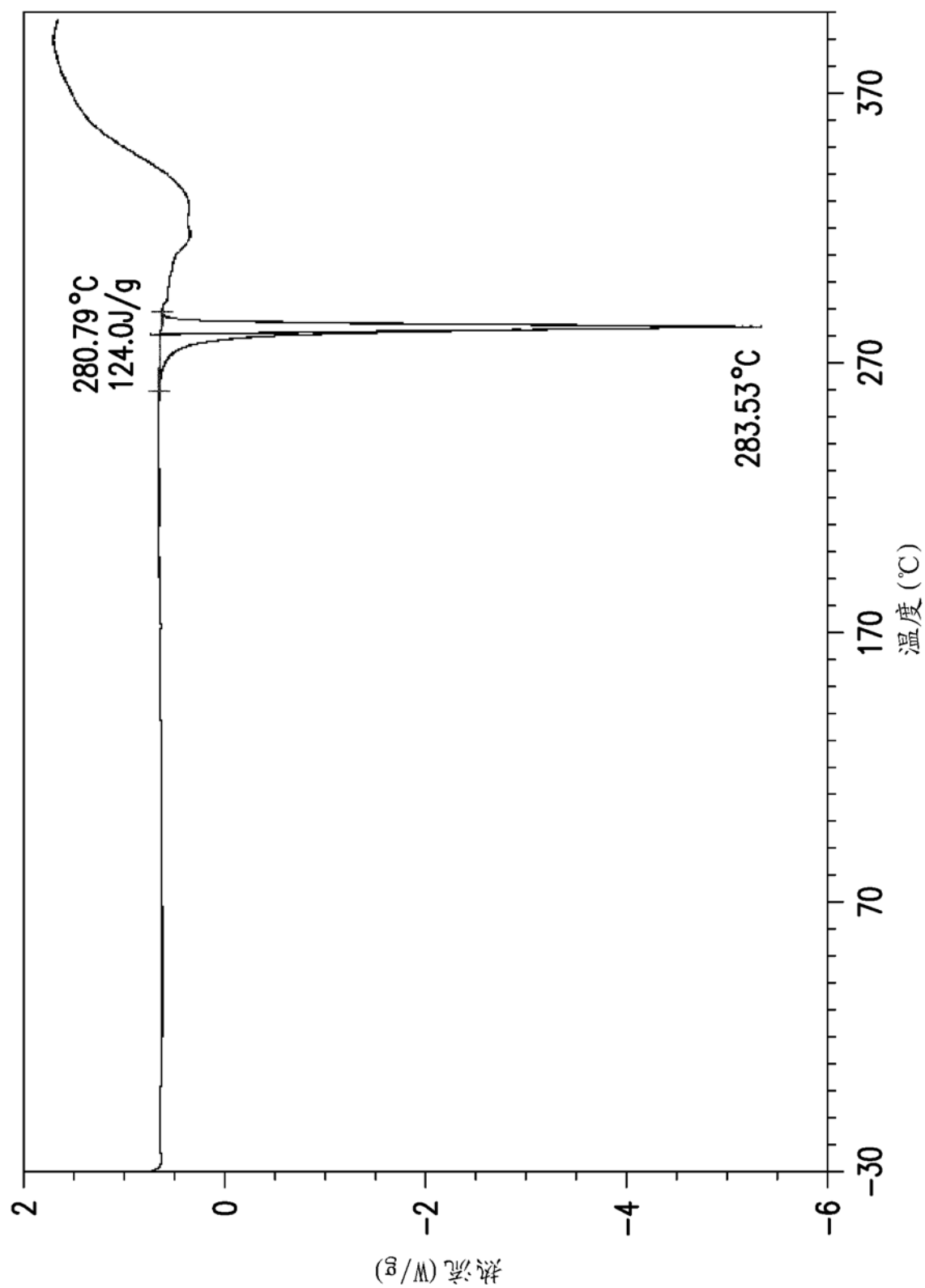


图 2

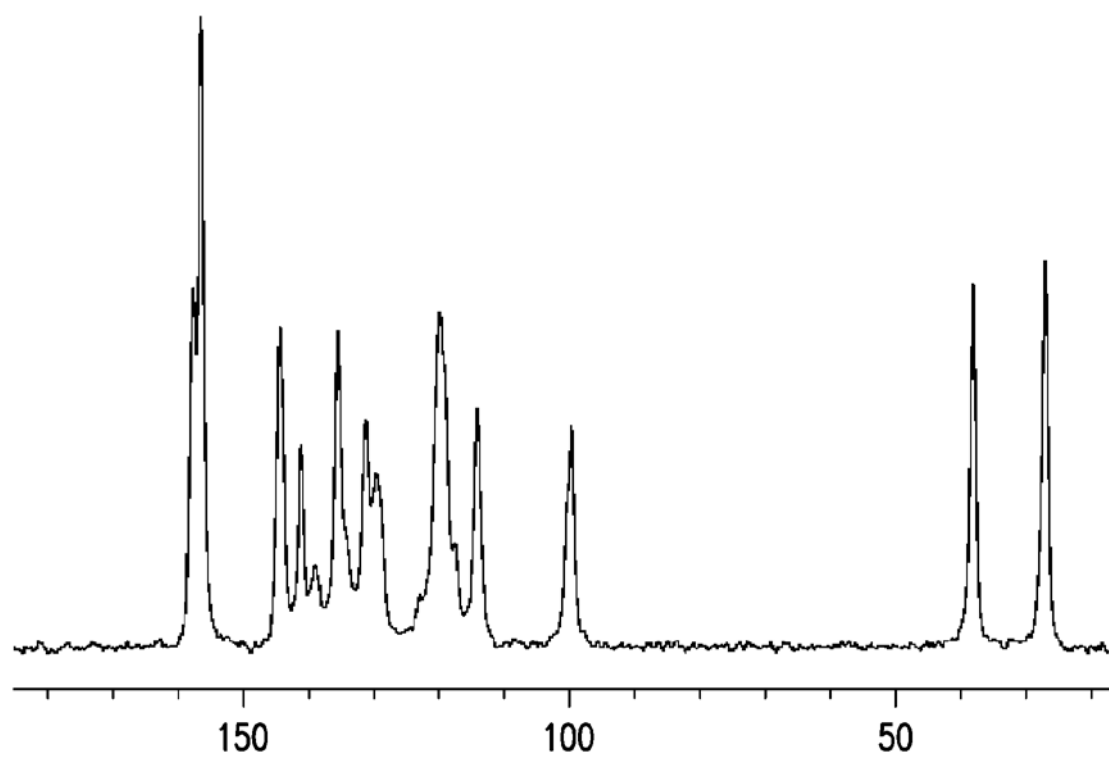


图 3

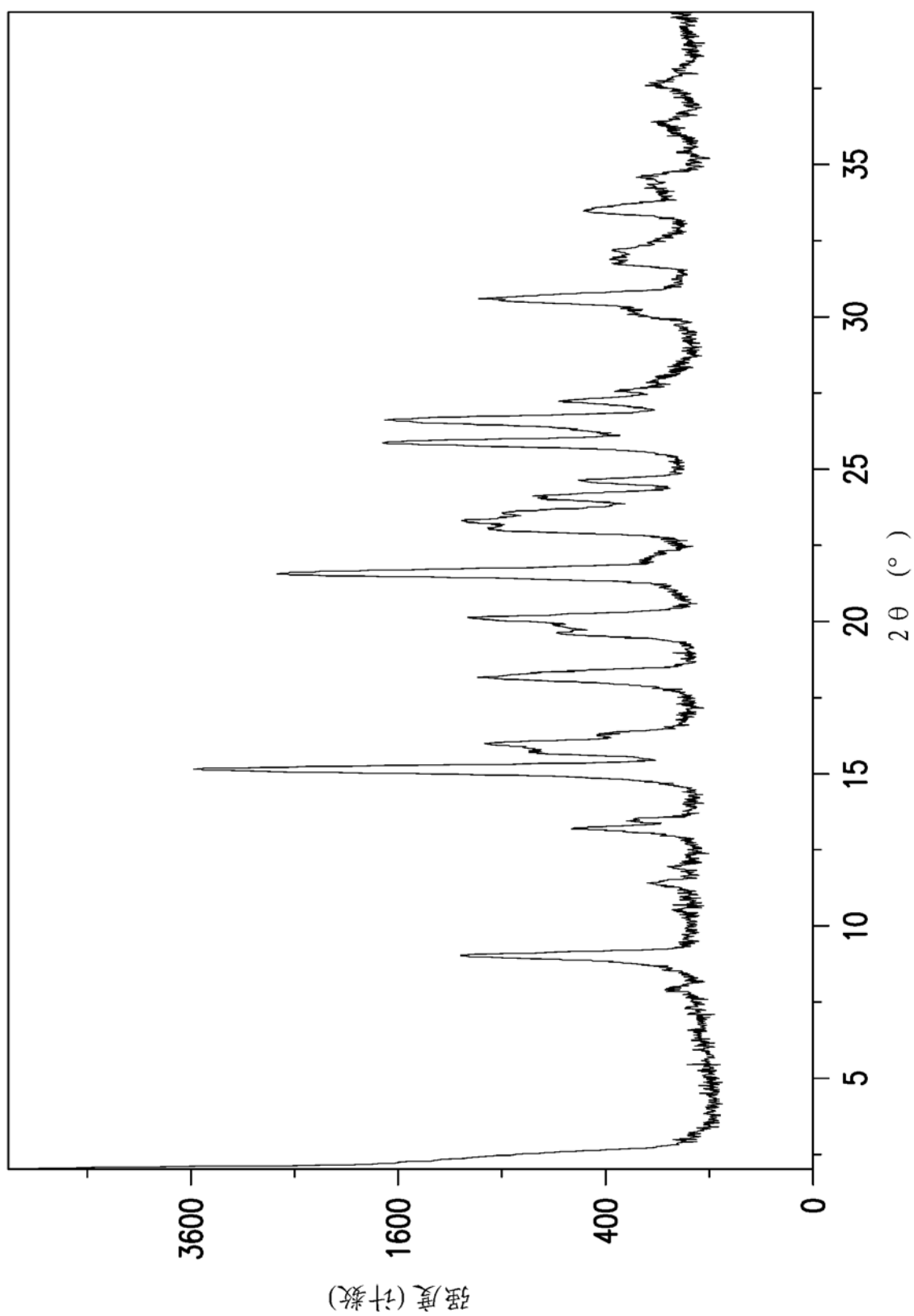


图 4

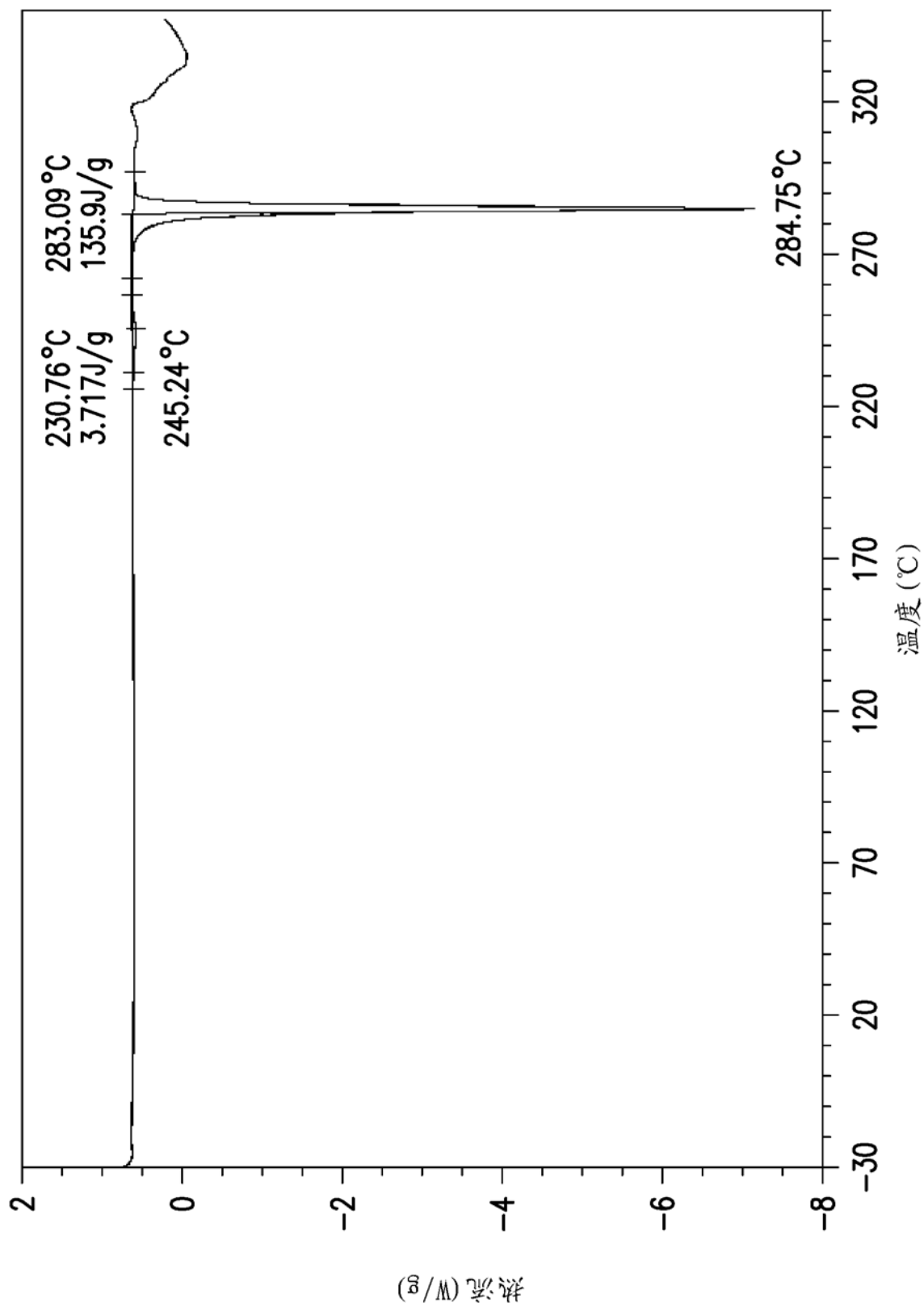


图 5

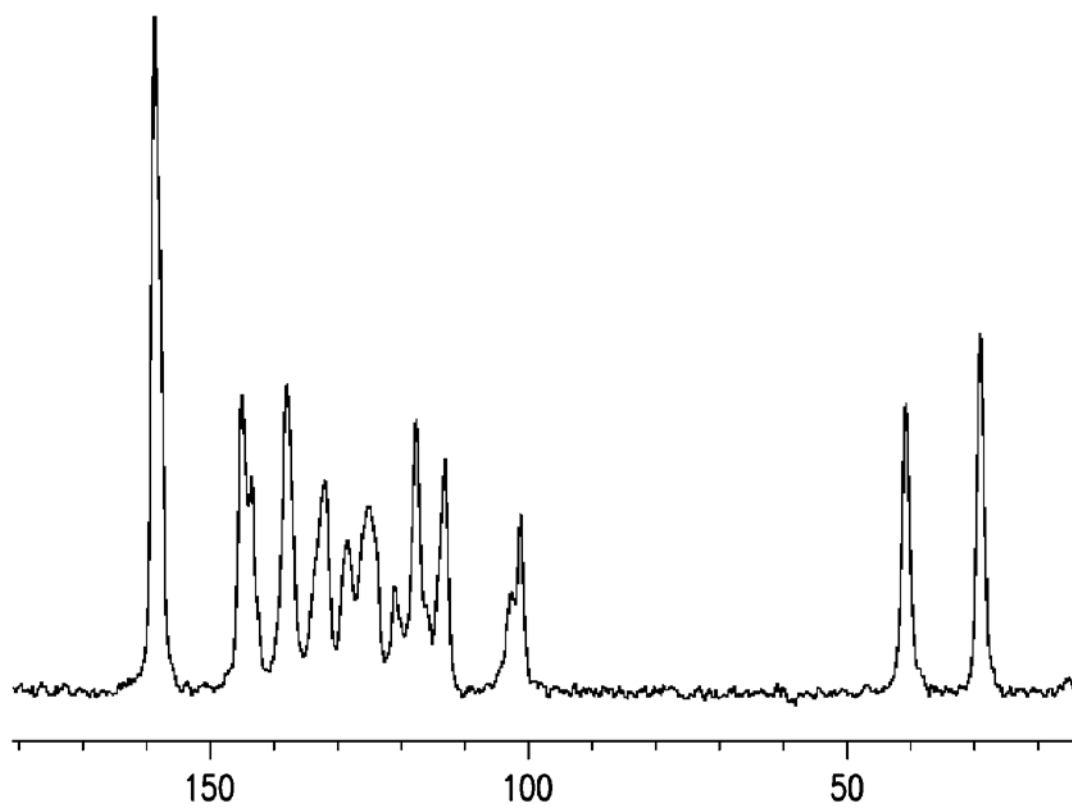


图 6

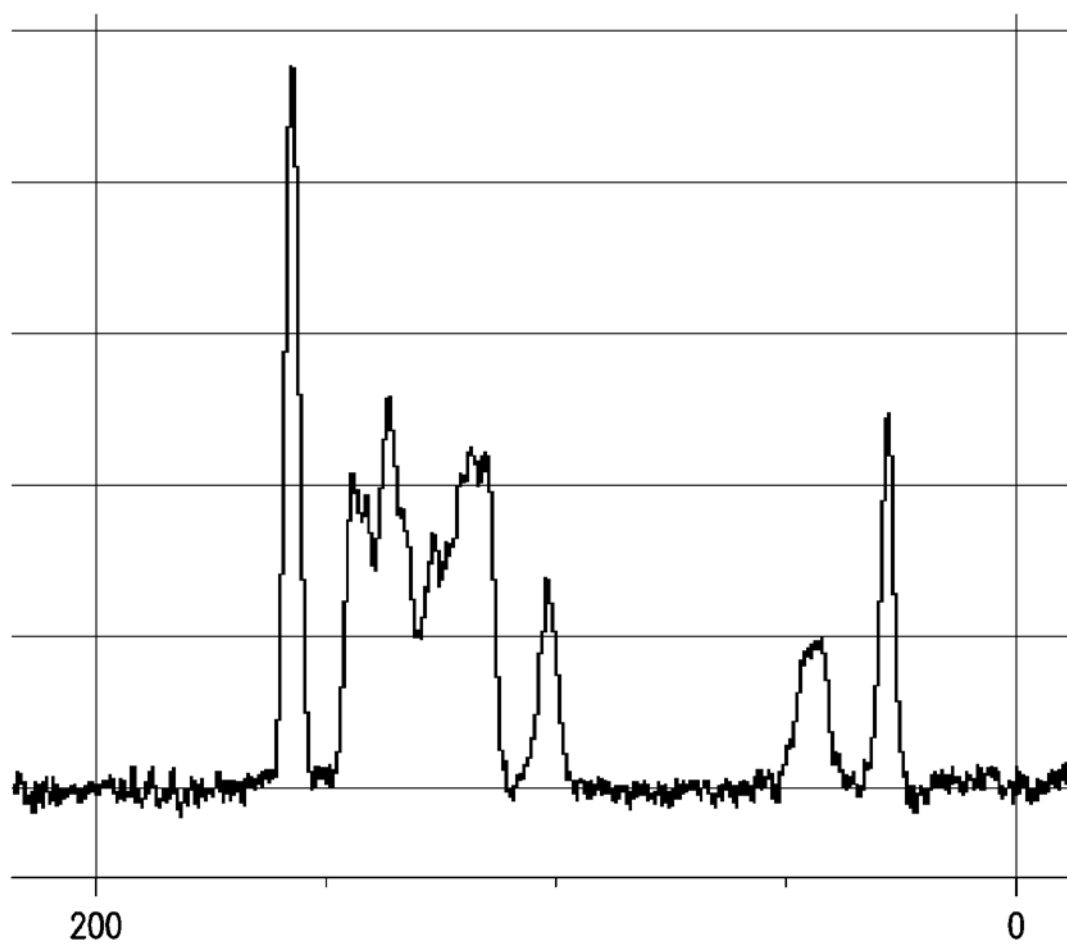


图 7

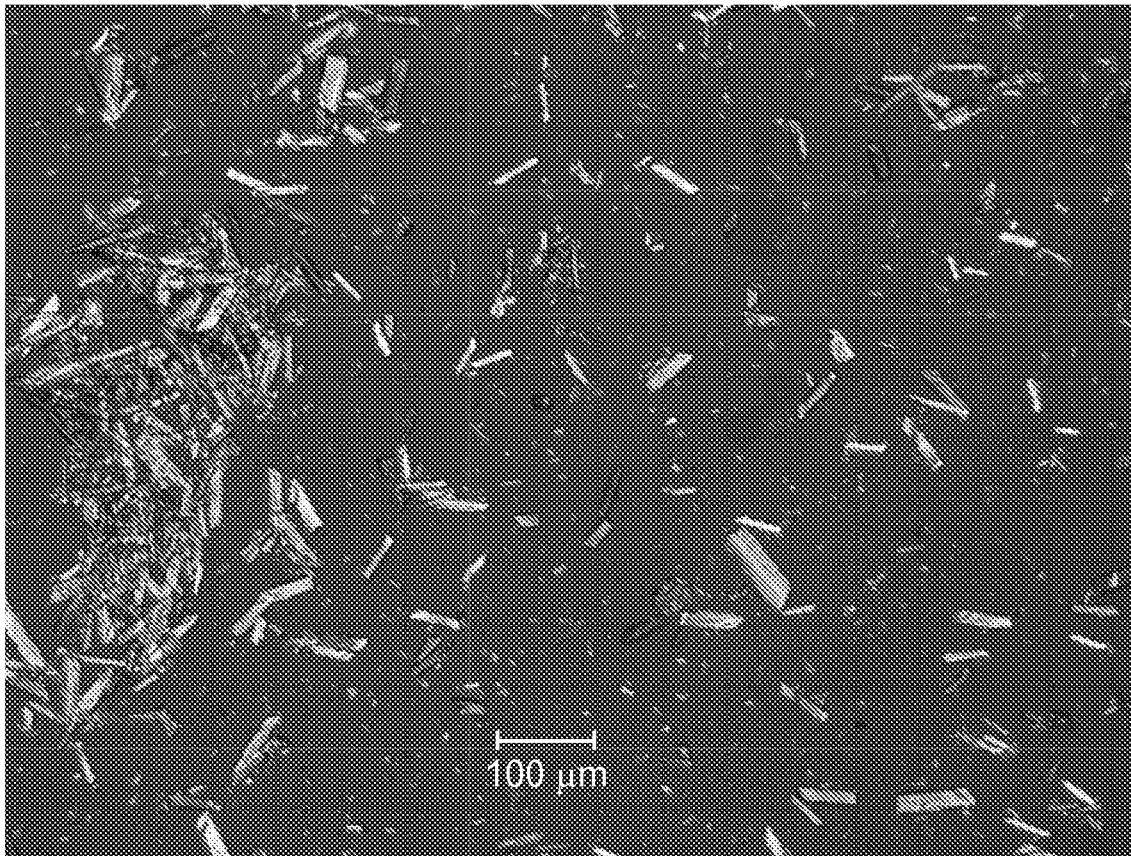


图 8

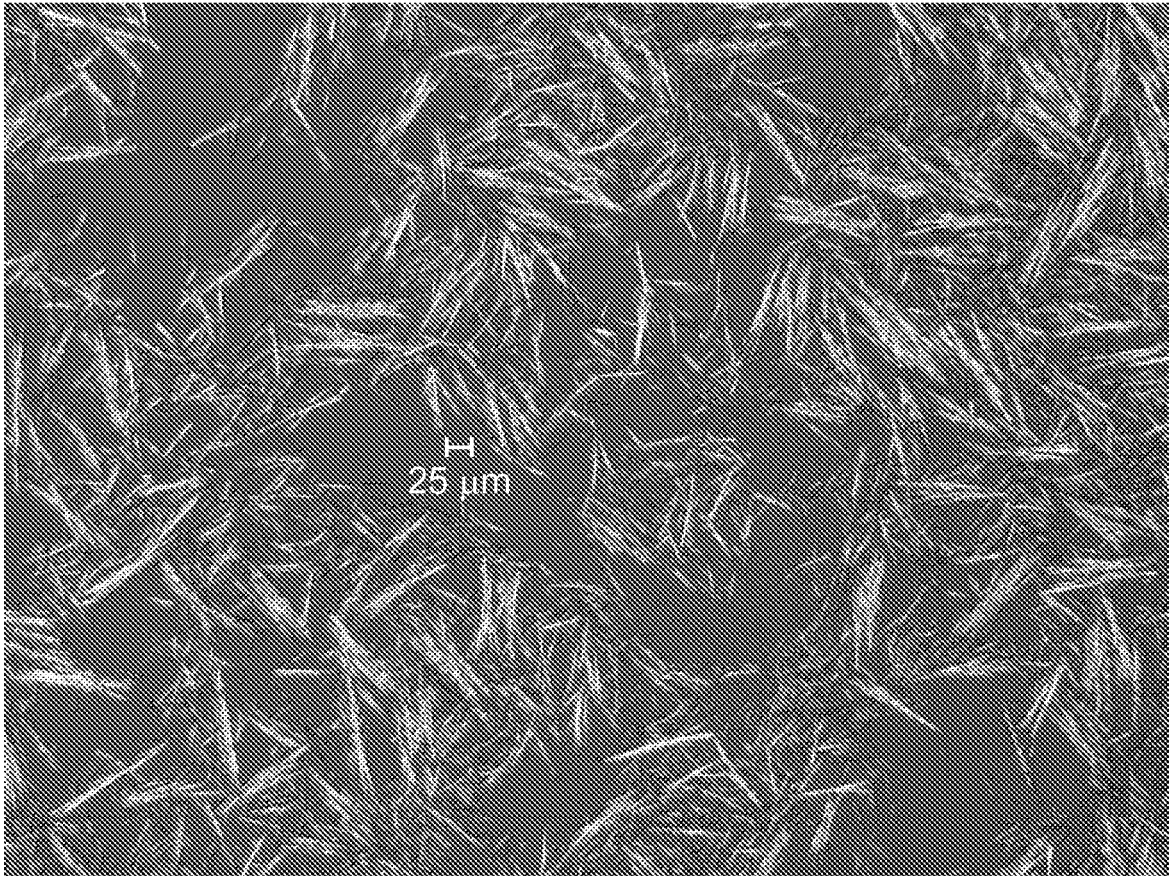


图 9