

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D403/10
A61K 31/415



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99807707.0

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 12 日 [11] 授权公告号 CN 1127499C

[22] 申请日 1999. 6. 10 [21] 申请号 99807707.0
[30] 优先权
[32] 1998. 6. 24 [33] FR [31] 98/08037
[86] 国际申请 PCT/FR99/01372 1999. 6. 10
[87] 国际公布 WO99/67236 法 1999. 12. 29
[85] 进入国家阶段日期 2000. 12. 22
[71] 专利权人 圣诺菲－合成实验室公司
地址 法国巴黎
[72] 发明人 B·弗兰克 C·霍夫 S·基昂
M·D·林德鲁德 O·蒙尼尔
C·魏
审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德 钟守期

权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 1 页

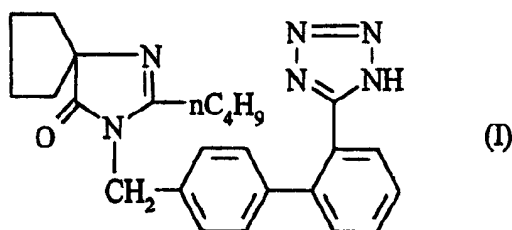
[54] 发明名称 新型伊愈沙丹,制备所述晶型的方法和含有它的药物组合物

[57] 摘要

具有改善了晶型,使其晶体的长宽比为 1:1~10:1,优选为 1:1~5:1 的 A 型伊愈沙丹,和制备此种晶型的方法,其特征在于,让针状的 A 型伊愈沙丹晶体悬浮液经受至少一次温度震荡处理,或者是让针状的 A 型伊愈沙丹晶体悬浮液经受至少一次机械剪切。含有所述晶型伊愈沙丹的药物组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 如下通式的晶体化合物:



- 5 它具有晶体长宽比为 1:1~10:1 的晶型, 其用摩擦生电法测量的荷电率在 0~-10 纳库仑/克之间。
2. 如权利要求 1 的结晶化合物, 其中晶体的长宽比为 1:1~5:1。
3. A 型伊急沙丹的新型晶型, 其特征不在于晶体的长宽比为 1:1~5:1, 其用摩擦生电法测量的荷电率在 0~-10 纳库仑/克之间。
- 10 4. 如权利要求 1 的化合物的制备方法, 其特征在于, 让通式 (I) 化合物的晶体悬浮液经受至少一次声波处理和至少一次温度震荡处理。
5. 如权利要求 2 的化合物的制备方法, 其特征在于, 让通式 (I) 化合物的晶体悬浮液经受至少一次声波处理和至少一次温度震荡处理。
- 15 6. 如权利要求 3 的化合物的制备方法, 其特征在于, 让通式 (I) 化合物的晶体悬浮液经受至少一次声波处理和至少一次温度震荡处理。
7. 如权利要求 1 的化合物的制备方法, 其特征在于, 让针状 A 型伊急沙丹的晶体悬浮液经受至少一次声波处理和至少一次温度震荡处理。
- 20 8. 如权利要求 2 的化合物的制备方法, 其特征在于, 让针状 A 型伊急沙丹的晶体悬浮液经受至少一次声波处理和至少一次温度震荡处理。
9. 如权利要求 3 的化合物的制备方法, 其特征在于, 让针状 A 型伊急沙丹的晶体悬浮液经受至少一次声波处理和至少一次温度震荡处理。
- 25

10. 如权利要求 4-9 中任何一项的方法, 其中的温度震荡处理包括一个加热期和一个相应的冷却期。
11. 如权利要求 10 的方法, 其中的加热期在冷却期之前。
12. 如权利要求 11 的方法, 其中的声波处理的后面接着温度震荡处理。
13. 如权利要求 4-9 中任何一项的方法, 其中的声波处理在温度震荡处理之前。
14. 如权利要求 4-9 中任何一项的方法, 其中温度震荡处理的同时进行声波处理。
15. 如权利要求 4-9 中任何一项的方法, 其中在两次温度震荡之间进行声波处理。
16. 如权利要求 4-9 中任何一项的方法, 其中各自独立地重复进行声波处理和/或温度震荡处理。
17. 如权利要求 4-9 中任何一项的方法, 其中以间歇、半连续或连续的方式进行声波处理。
18. 如权利要求 11 的方法, 其中温度震荡处理的加热期是在 20 ~ 100℃ 的温度下进行的。
19. 如权利要求 11 的方法, 其中温度震荡处理的加热期是在 60 分钟内能够溶解 15 ~ 25 % 晶体的温度下进行的。
20. 如权利要求 11 的方法, 其中温度震荡处理的冷却期是在 100 ~ -20℃ 的温度下进行的。
21. 如权利要求 11 的方法, 其中温度震荡处理的冷却期是在 -5 ~ 20℃ 的温度下进行的。
22. 如权利要求 11 的方法, 其中为温度震荡处理的冷却期选择的温度低于为温度震荡处理相应的加热期选择的温度。
23. 如权利要求 11 的方法, 其中用长宽比为 1:1 ~ 10:1 的伊急沙丹晶体给晶体悬浮液接晶种。
24. 如权利要求 1-3 中任何一项的化合物的制备方法, 其特征在于该方法包括下面各个步骤:
- a) 在浓度和温度可以使所有伊急沙丹都溶解的条件下制备针状 A 型伊急沙丹溶液;
- b) 将所述溶液冷却到根据使该溶液处于亚稳定区域的溶液浓度所

选择的温度;

- c) 用砖型伊急沙丹晶体接晶种;
- d) 将伊急沙丹溶液冷却到 20~5℃ 的温度;
- e) 用剪切机将如此形成的晶体悬浮液进行机械剪切;
- 5 f) 将此晶体悬浮液重新加热到 40~60℃ 的温度, 使细颗粒溶解;
- g) 将此晶体悬浮液冷却到 20~5℃ 的温度;
- h) 过滤如此形成的砖型晶体。

25. 如权利要求 24 的方法, 其中在步骤 a) 将伊急沙丹溶解于异丙醇中。

- 10 26. 如权利要求 24 的方法, 其中在步骤 b) 将在异丙醇中含有 50~70g/L 伊急沙丹的溶液冷却到 45~80℃ 的温度。

27. 如权利要求 24 的方法, 其中在步骤 c) 用其长宽比为 1:1~10:1 的伊急沙丹晶体为该溶液接晶种。

- 15 28. 如权利要求 27 的方法, 其中在冷却前几分钟至 2 小时于 80~22℃ 的温度下保持接种了晶种的溶液。

29. 如权利要求 25 的方法, 其中在步骤 b) 和步骤 d) 冷却速度为每小时 5~20℃。

30. 如权利要求 24 的方法, 其中在步骤 e), 用转速 10,000~15,000 转/分的机器进行机械剪切。

- 20 31. 如权利要求 30 的方法, 其中将剪切机直接放入反应器中, 或者是让晶体悬浮液通过剪切机来进行步骤 e) 的机械剪切。

32. 含有如权利要求 1~3 中任何一项的化合物和常规药物赋形剂的药物组合物。

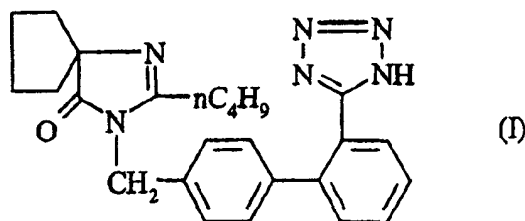
- 25 33. 如权利要求 32 的药物组合物, 含有与权利要求 1-3 任何一项化合物结合的利尿剂。

34. 如权利要求 33 的药物组合物, 其中的利尿剂是双氢氯噻嗪。

新型伊鲁沙丹，制备所述晶型的方法
和含有它的药物组合物

技术领域

- 5 本发明的目的是如下通式的 2-正丁基-4-螺环戊烷-1-[(2'-(四唑-5-基)联苯-4-基)甲基]-2-咪唑啉-5-酮的新晶型。



背景技术

- 此化合物及其制备方法曾在欧洲专利 EP 454, 511 中首次叙述。通式 (I) 的化合物是血管紧张素 II 的拮抗剂，用于治疗心血管疾病，如高血压、心功能不全、心律不齐，用于治疗中枢神经系统疾病，用于治疗青光眼、糖尿病性视网膜病和用于治疗肾功能不全和糖尿病性肾病。

- 15 通式 (I) 化合物的俗名是伊鲁沙丹 (irbesartan)，在本文的叙述和权利要求中就使用伊鲁沙丹这个词来指通式 (I) 的化合物。

欧洲专利申请 EP 708, 103 叙述存在着两种晶型的伊鲁沙丹：

——一种称作 A 型的是通过在含有少于大约 10% (体积) 水的溶剂中结晶得到的晶型，

- 20 ——另一种称作 B 型的是在含有多于大约 10% 水的与水可混溶的溶剂中结晶得到的晶型。

这两种晶型中的每一种的特征在于特定的 X 射线衍射花样。

在专利申请 EP 708, 103 中叙述了 B 晶型是一种互变异构体。

- 25 在专利申请 EP 708, 103 中指出，处于 A 晶型的伊鲁沙丹呈现不吸湿的稳定针状，且具有高的静电性能。在以下说明书中，术语“针状晶型”就指的是 A 型伊鲁沙丹的结晶形态。

我们还知道，这种针型结晶难于过滤和干燥，它们具有不良的流动性。

发明内容

我们现在已找到了新型的 A 型晶型，其特征在于，此晶体的长度与宽度之比为 1:1 ~ 10:1，优选 1:1 ~ 5:1。此新型 A 晶型的伊急沙丹在以下说明书中将用术语“砖型”伊急沙丹来称呼。

- 5 本发明的另一个目的是制备具有新晶型的 A 型伊急沙丹晶体的方法，按照此晶型，该晶体的长度与宽度之比为 1:1 ~ 10:1，优选 1:1 ~ 5:1。

此比值越高，针相对于其宽度就越长，因此，此比值的改善意味着所述比值的减小。优选使此比值减小到这样的程度，即比值为 1:1 ~ 10:1，优选 1:1 ~ 5:1。

此比值的改善意味着，晶体具有更小的破碎倾向，或更小在潮湿时粘合的倾向，它们可以更快地过滤和干燥，当其干燥时就更容易操作。

本发明的方法对（同质）多晶型（现象）没有影响。

- 15 砖型的伊急沙丹晶体具有如下所述的物理-化学性能。

用西门子 D 500 TT 型衍射仪测定粉末的 X 光衍射花样（衍射角），在下面的表 1 中记载了重要（谱）线：

表 I

d	I/I ₀
11.22	100.00
7.90	12.02
7.52	13.79
7.23	18.60
6.27	20.14
6.09	6.47
5.86	7.42
5.60	98.76
5.41	19.45
5.05	24.67
4.97	20.36
4.91	12.92
4.80	27.33

4.61	15.90
4.49	14.73
4.36	9.86
4.17	62.84
4.07	15.39
3.97	30.34
3.88	14.32
3.83	13.56
3.75	37.28
3.53	26.48
3.46	12.42
3.40	27.88
3.27	11.03
3.18	10.42
3.15	7.28
3.12	6.11
3.05	15.50
3.01	9.49
2.81	7.11
2.78	9.40

此衍射花样是在 EP 708, 103 中叙述的 A 型伊愈沙丹的衍射花样。

5 用摩擦生电法来测量该粉末的荷电率：让该粉末经受强振动，在此过程中让其自身带电，然后将其倒入一个与很灵敏的静电计相连的法拉第笼上。测量的荷电率为 $0 \sim -10$ 纳库仑/克。作为比较，用同样方法测定的针状 A 型伊愈沙丹晶体的荷电率为 $-30 \sim -40$ 纳库仑/克。

10 用 Hosolawa 仪器测量的新晶型（敲击 180 次）伊愈沙丹晶体的堆积密度为大约 $0.5\text{kg}/\text{m}^3$ ，而针状 A 晶型晶体的堆积密度是大约 $0.35\text{kg}/\text{m}^3$ 。

按照 Carr 的方法（参见 R. Carr: 《化学工程》（Chemical

Engineering) 1965 年 1 月 18 日, 第 163 ~ 168 页) 计算流动性指数, 并考虑 4 个实验值的结果: 可压缩性、安息角、刮平角和内聚力。对于砖型晶体该指数为大约 30, 而针状晶体是大约 10。

还证实, 对于 A 型伊愈沙丹的两种晶型, 电阻率、最低燃烧能、
5 最低燃烧温度、摩擦测试结果和在 20L 的球中测试的爆炸性都是很接近的。

砖型伊愈沙丹晶体具有降低的荷电率这一事实, 即降低储存静电电荷的倾向, 意味着此晶体可以更容易、更安全地操作。

与针状晶型相比, 砖型晶型的堆积密度和流动性指数增大 50%,
10 这表示产品在化学可操纵性和将其用来制备药物剂型的水平方面同时得到改善。

按照本发明, 可以使用一种方法来制备砖型伊愈沙丹, 此方法的特征在于, 让针状 A 型伊愈沙丹晶体悬浮液经受至少一次声波处理和至少一次温度震荡处理。

15 这种声波处理可以在温度震荡处理之后或之前进行。

也可以设想, 声波处理和温度震荡处理同时进行。按照本发明, 也可以在两次温度震荡之间进行声波处理。

另外, 声波处理和/或温度震荡处理可以彼此独立地重复进行。

声波处理优选在温度震荡之前进行, 更特别的是, 声波处理在两次
20 次温度震荡之间进行。

在本说明书中使用的术语“晶体悬浮液”指的是按照本领域专业人员已知的方法制备的伊愈沙丹悬浮液。比如, 可以通过在有机溶剂如异丙醇的醇类中让伊愈沙丹晶体生长, 以制备伊愈沙丹的饱和溶液, 以及将其冷却到 0 ~ 50% 过饱和的温度来制备此晶体悬浮液。这
25 时在过饱和溶液中植入 1 ~ 10% 的砖型伊愈沙丹晶种, 此晶种来自前一批次。但是, 也可以让晶体悬浮液反复经受温度震荡和声波处理, 直至得到砖型晶体为止而形成晶种。将放入晶种的溶液冷却到环境温度, 形成晶体悬浮液。所述晶体悬浮液就是按照本发明所使用的。

按照本发明, 声波处理包括让此晶体悬浮液接受频率大约为
30 16kHz ~ 10MHz 的声能处理。看来声波处理通过使针状晶体破碎而限制了其在长度上的增长, 减小了能够聚集静电电荷的区域, 从而改善了晶体的表面特性。可以以间歇、半连续或连续的方式采用声波处理的

方法。

为了进行间歇法的声波处理，在放置于结晶器中的晶体悬浮液中插入一个超声波探头。

5 声波处理也可以以连续或半连续的方式进行，即以大约 10~20 升/分/千瓦 (L/min/KW) 的流量将伊愈沙丹的晶体悬浮液用泵送经过声波处理室，压力大约为 0~100 磅/平方英寸 (psig)，声能大约为 10,000~30,000 焦耳/升 (J/L)，频率大约为 16kHz~10MHz。优选的流量是 16~18L/min/KW，压力是 0~20psig，声能是 16,000~25,000J/L，而频率是大约 20kHz。

10 上述声波处理的各参数，如流量、压力和频率随着希望所制备晶体的长宽比结果不同而发生变化。

温度震荡的处理包括加热期和冷却期。按照本发明，包括无论按照什么顺序的至少一个加热期和至少一个冷却期。优选加热期与冷却期相连，甚至所述加热期在所述冷却期之前。很可能温度震荡有助于控制颗粒度的良好分布，特别是这倾向于使最细的颗粒溶解，使其增

15 长为最粗大的颗粒。

通过在预定的温度下加热和冷却晶体悬浮液来进行温度震荡。加热直至大约 20~100℃ 就完成了加热期。按照优选的方式，在加热期的温度下使大约 15~25% 在 60 分钟 (min) 内溶解，更具体说，使大约 20% 的晶体在 60min 内溶解。温度震荡处理的冷却期一般在 100~20℃ 的温度下进行。优选冷却期在 -5~20℃ 的温度下，进行大约 0~60min，更特定在 0~5℃ 的温度下，进行 0~60min。

20

应该注意到，为温度震荡处理的冷却期所选择的温度低于相应的加热期所选择的温度。在必要时，加热期和冷却期可以彼此独立地重复进行，可以改变特定的参数以得到所希望的产品。

25

比如，可以延长加热期，缩短冷却期，以产生更短小的晶体，或者可以缩短加热期并延长冷却期，以产生宽大的晶体。加热期和冷却期的次数还取决于所希望的结果。一般说来，如果增加加热期和冷却期的次数，晶体的外形就得到改善，其长宽比就趋向于 1:1。

30 控制声波处理和温度震荡处理的参数就能够控制最终晶体颗粒度和长宽比的分布。

上述使用声波处理改变伊愈沙丹晶体晶型的方法在工业范围实

施具有难度。实际上，声波发射器在距离所述发射器几厘米处的效率就降低了，而且，当连续工作时，如果增加所处理晶体悬浮液的通过速度，此效率还要下降。

因此，为了进行大量的处理，应用的时间就很长。此外，高能超声波促使金属和使用设备焊缝的过早磨损。

用来改变 A 型伊急沙丹晶型的另一种方法使用了湿法研磨，即机械剪切针型晶体，将其转化为砖型晶体。此方法的优点是易于处理工业规模的产品。

因此，按照本发明的另一个方面，它涉及制备砖型伊急沙丹的方法，其特征在于，它包括如下一些步骤：

a) 在浓度和温度可使所有伊急沙丹都溶解的条件下，在醇中制备 A 型伊急沙丹溶液；

b) 将所述溶液冷却到根据使该溶液处于亚稳定区域的溶液浓度所选择的温度；

c) 用砖型伊急沙丹晶体接晶种；

d) 将伊急沙丹溶液冷却到大约 20~5℃ 的温度；

e) 用剪切机将如此形成的晶体悬浮液进行机械剪切；

f) 将此晶体悬浮液重新加热到大约 40~60℃ 的温度，使细颗粒溶解；

g) 将此悬浮液冷却到大约 20~5℃ 的温度；

h) 过滤如此形成的砖型晶体。

按照本发明，使用了伊急沙丹在醇类，如乙醇，或者优选在异丙醇中的溶液。

对于在异丙醇中的 A 型伊急沙丹溶液，图 1 表示出了完全溶解的条件，浓度是以 g/L 表示，温度以℃表示。该图还表示出对含有 25g/L 至 70g/L 的伊急沙丹溶液的亚稳定区域的界限。

比如对于含大约 50g/L 至 70g/L 的伊急沙丹异丙醇溶液，为了使溶液停留在亚稳区，接晶种温度为 45~80℃。

可以在处于其亚稳区的溶液冷却的任何时候用砖型伊急沙丹晶体接种伊急沙丹溶液。根据溶液浓度不同，接种温度为 80~22℃。加入晶种的比例为 1%~25%，优选为 10%~20%。在接晶种以后，可以在几分钟至 2 小时的时间内，优选在半小时至 1 小时的时间内保持

恒温。

在步骤 b) 和 d) 中, 最好按照大约 5~20℃/hr, 优选接近 10℃/hr 的固定冷却速度进行冷却。

在步骤 e) 中, 优选用转速大约 10,000~15,000 转/分的机器进行机械剪切。

具有这样性能的机器是比如 IKA-Werke 公司 (德国) 出品的 Turrax® 型机器。某些这种类型的机器适合于处理工业规模的量, 可以使流量达 100m³/hr。对于工业规模的本发明方法, 在 2m³ 的反应器中, 流量优选为大约 500L/hr~4m³/hr。

10 步骤 e) 的机械剪切可以将剪切机放入装有晶体悬浮液的反应器中进行, 也可以将晶体悬浮液连续地通过剪切机来进行。在此情况下, 根据所希望得到的砖型晶体的长宽比来调节机器的流量。

为了改善砖型晶体的产率, 可以在形成的砖型晶体过滤及干燥之前任选地重复步骤 e)、f) 和 g)。

15 本发明的再一个目的是含有具有新型晶型的砖型, 即 A 型伊急沙丹作为活性成分的药物组合物。这些药物组合物可以按照在专利申请 EP 747,050 中的说明书来制备。

用砖型晶型制备的配方可以含有直至大约 80% (重量) 的伊急沙丹或大约 85% (重量) 的与利尿剂比如双氢氯噻嗪一起使用的伊急沙丹。这些配方可以以工业规模制备, 比如按照已知的方法, 如湿法造粒、干法造粒或直接压片制成片剂或胶囊。

通过压片可以得到重量和含量都均匀的片剂, 其物理性能适合于工业开发。

具体实施方式

25 实施例 1

A. 制备 A 型伊急沙丹

按照在欧洲专利 EP 454,511 中叙述的操作模式制备伊急沙丹。

1) 2-正丁基-4-螺环戊烷-2-咪唑啉-5-酮

按照 Adkins 和 Billica (见《美国化学学会志》(J. Am. Chem. Soc.), 1948, 70, 3121) 的方法制备 1-氨基环戊烷羧酸乙酯。

按照 Mac Elvain (见《美国化学学会志》, 1942, 64, 1825~1827) 的方法制备戊酰亚胺乙酸酯, 然后与碳酸钾反应释放其盐酸根, 用二氯甲烷萃取。

将 1-氨基环戊烷羧酸乙酯 (1.57g) 和戊酰亚胺乙酸酯 (1.56g) 溶解于 12mL 含有 6 滴醋酸的二甲苯中。6.5 小时以后, 回流加热, 真空浓缩反应介质, 然后在二氧化硅凝胶上, 用氯仿/甲醇/醋酸 (94/4/2, v/v/v) 混合物洗脱, 经色谱提纯该残渣。在二甲苯存在下, 然后在苯存在下将含有所需产物的馏分蒸发几次, 以除去醋酸。得到 1.91g 粘稠的油状产物。

IR (CHCl₃): 1720cm⁻¹: C=O; 1635cm⁻¹: C=N.

请注意: 在 1500~1600cm⁻¹ 之间看不到吸收带这一事实表明, 在氯仿溶液中, 产物是咪唑啉-5-酮。

10 RMN 波谱: 0.92ppm: t: 3H: CH₃ (正丁基); 1.35ppm: 第六 t: 2H: CH₃CH₂-.

1.50~1.93ppm: m: 10H: CH₃-CH₂-CH₂ 和环戊烷;

2.33ppm: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-; 10.7ppm: m: NH.

质谱: MH⁺: 195.

15 在步骤 A 中制备的 2-正丁基-4-螺环戊烷-2-咪唑啉-5-酮还可以按照在下面叙述的其他操作模式得到, 使用环戊酮作为原料。

i) 1-氨基环戊腈

根据 A. Strecker (见《有机合成》(Org. Synth.), 1955, 3) 的方法实施此步骤。

20 在一个烧瓶中将 1.97g 氰化钠溶解于 3.9mL 水中, 加入在 5.9mL 水中含 2.33g 氯化铵的溶液, 并加入 3.5mL 的 20% 氨水, 最后在烧瓶中加入 3g 环戊酮在 3.8mL 甲醇中的溶液。搅拌 1.5 小时以后, 在 45 分钟内加热到 60℃, 然后停止加热, 保持搅拌 45 分钟, 然后冷却到 25℃。用二氯甲烷萃取几次, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。得到 4g 油状所需产物。

25 将如此得到的 1-氨基环戊腈溶解于 300mL 丙酮中, 在搅拌下加入 2.25g 二水合草酸在 200mL 丙酮中的溶液。沥干形成的沉淀, 用丙酮洗涤, 然后干燥。

m=4.71g

30 熔点=220℃。

此化合物是 1-氨基环戊腈的半草酸盐。

ii) 1-氨基环戊烷乙酰胺

按照 J. Zabicky (见《酰胺化学》(The Chemistry of Amides), 国际科学出版社(Intersciences), 纽约, 1970, 119) 的方法实施此步骤。

将 5.1g 在前一步中得到的草酸盐在 45 分钟内, 在搅拌下用 7.65mL 浓硫酸 ($d=1.84$) 处理。观察到气体释放, 升温至 100°C 。将其冷却到 35°C , 倒入到冰-浓氨水混合物 (10g/2.8mL) 中。连续用含有 5% 甲醇的氯仿将形成的悬浮液萃取 6 次。在水相中加入 3mL 的氨水 ($d=0.92$), 重新用含有甲醇的氯仿 (1/0.5; v/v) 萃取。合并有机相, 用硫酸钠干燥、过滤和浓缩。得到白色固体状的所需产物。

10 $m=3.79\text{g}$

熔点= 95°C

分析和红外光谱的结果使结构得以确认。

iii) 2-正丁基-4-螺环戊烷-2-咪唑啉-5-酮

按照 H. Takenaka 等人的方法 (见《杂环》(Heterocycles), 1989, 29 (6) 1185~89) 实施此步骤。

将 3g 在前面步骤中制备的化合物放入 70mL 无水四氢呋喃和 3.3mL 三乙胺中, 在搅拌下加入 3mL 戊酰氯在 10mL 无水四氢呋喃中的溶液, 形成白色的悬浮液。此中间形成但未加分离的化合物是 (N-戊酰基)-1-氨基环戊烷羧酸酰胺。加入 6g 氢氧化钾铵剂、7mL 水和 16mL 甲醇。加热回流 2.5 小时, 然后加入 9g 氯化铵。搅拌 15 分钟以后, 真空浓缩。将得到的残渣重新溶解于 40mL 水中, 用 10mL 乙酸乙酯萃取, 然后用 5mL 乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相, 用硫酸钠干燥并过滤。将滤液浓缩至干。如此得到 4.85g 所希望的产物。RMN 波谱与前面叙述的化合物相似。可以添加浓盐酸来制备此化合物的盐酸盐。盐酸盐在 240°C 升华时熔化。

2) 1-[(2'-氟基联苯-4-基)甲基]-2-正丁基-4-螺环戊烷-2-咪唑啉-5-酮

在氮气气氛下制备含 250mg 氯化钠 (以 80% 的浓度分散在矿物油中) 和 5mL 二甲基甲酰胺 (DMF) 的混合物, 滴加在 10mL DMF 中含 0.97g 2-正丁基-4-螺环戊烷-2-咪唑啉-5-酮的溶液。在环境温度下搅拌 30 分钟, 然后加入在 10mL DMF 中的 1.5g 4-溴甲基-2-氟基联苯的溶液。在环境温度下搅拌 1 小时以后, 减压蒸发 DMF, 然后将残

渣溶解于乙酸乙酯中，用水洗涤有机相，然后用硫酸钠干燥，过滤及蒸发。在二氧化硅凝胶上用二氯甲烷/乙酸乙酯混合物（9/1，v/v）洗脱，将残渣进行色谱提纯。回收 1.68g 所需产物。熔点=92~93℃。

3) 2-正丁基-4-螺环戊烷-1-[2'-(三苯基甲基四唑-5-基)联苯-4-基甲基]-2-咪唑啉-5-酮

将 1.56g 前面的产物、2.6g 三丁基锡迭氮化物和 30mL 二甲苯回流加热 66 小时。然后蒸发二甲苯，将残渣溶解于 20mL 二氯甲烷和 5mL 四氢呋喃中，加入 0.8mL 的 10N 苏打，在搅拌 30min 后，加入 2.5g 三苯甲基氯，在搅拌下放置 26 小时。蒸发掉溶剂后，将残渣溶解于乙酸乙酯中，水洗，然后用 3% 的硫酸氢钾溶液和水洗涤，干燥并蒸发。在氧化铝上用己烷/乙酸乙酯（9/1，v/v）混合物洗脱，将残渣进行色谱提纯。得到 1.97g 所需化合物。熔点=150~152℃。

4) 2-正丁基-4-螺环戊烷-1-[(2'-(四唑-5-基)联苯-4-基)甲基]-2-咪唑啉-5-酮

将 1.96g 在前一步制备的产物溶解于 10mL 甲醇和 10mL 四氢呋喃中。将反应介质冷却到 5℃ 后，加入 1.5mL 4N 的盐酸，在环境温度下搅拌 3 小时，并在 30℃ 下搅拌 1 小时。在蒸发掉溶剂以后，将残渣溶解于水，加入 10N 的苏打将 pH 值调到 12。用乙醚、甲苯，再用乙醚萃取水相。加入 1N 的盐酸将水相酸化至 pH2，然后用乙酸乙酯萃取，用硫酸钠干燥并蒸发。在 50℃ 和 0.05 毫米汞柱（mmHg）下干燥得到的白色固体。得到 840mg 所需的产物。熔点=180~181℃。

RMN 波谱：0.75ppm: t: 3H: CH₃（正丁基）；

1.10ppm: 第六 t: 2H: CH₃CH₂-；1.20 ppm: 第五 t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-；

1.5~2ppm: m: 8H: -C₅H₈；2.2ppm: t: 2H: CH₃-CH₂-CH₂-CH₂；

4.6ppm: s: 2H: CH₂-C₆H₄-；7ppm: s: 4H: CH₂-C₆H₄-；

7.35~7.7ppm: m: 4H: 芳香族 H_{3'}, 4', 5', 6'

N.O.E 研究证实咪唑上取代 5-酮的位置。

形成的晶体可以用 X 射线衍射光谱来表征（表 1），与 A 型伊鲁沙丹符合。

d	I/I ₀
11.22	100.00
7.90	12.02

7.52	13.79
7.23	18.60
6.27	20.14
6.09	6.47
5.86	7.42
5.60	98.76
5.41	19.45
5.05	24.67
4.97	20.36
4.91	12.92
4.80	27.33
4.61	15.90
4.49	14.73
4.36	9.86
4.17	62.84
4.07	15.39
3.97	30.34
3.88	14.32
3.83	13.56
3.75	37.28
3.53	26.48
3.46	12.42
3.40	27.88
3.27	11.03
3.18	10.42
3.15	7.28
3.12	6.11
3.05	15.50
3.01	9.49
2.81	7.11
2.78	9.40

如此得到的晶体可以按照如下的方式进行重结晶。

- 在 840mg 得到的产物中加入 15mL 异丙醇，将该混合物加热直至完全溶解。让其恢复到环境温度，然后过滤形成的晶体，用水洗涤并干燥。得到 805mg A 型伊愈沙丹。

B. 制备晶种

按照如下的操作程序制备以后用作晶种的晶体。

周期 I

- 在一个装有机械搅拌的三颈瓶中加入 200mL 异丙醇和 9.4g 在步骤 A 得到的化合物。在搅拌下（大约 100 转/分）将晶体悬浮液加热到 77.0℃，使其完全溶解。将此溶液冷却到 73.0℃，补充加入 0.09mg 在步骤 A 的化合物，以引发结晶。在 20 分钟内将晶体悬浮液冷却到 20.0℃。用外径 0.63cm 的声波探头，以 10~15W 的声强将此悬浮液进行声波处理 600 秒。

15 周期 II

将该晶体悬浮液加热到 74.0℃，这将溶解大约 93% 的晶体，仅仅剩下最大的晶体，进行下一次结晶。

将该混合物在 180 分钟内冷却到 20.0℃，然后按照如下的降温梯度降温：

时间 (min)	温度 (℃)
0	74.0
30	73.8
60	72.0
90	67.3
120	58.0
150	42.8
180	20.0

20

当到达 20.0℃ 的温度时，用声强 10~15W 将反应介质进行声波处理 600 秒。

周期 III

将晶体悬浮液加热到 74.0℃。像在周期 II 一样，再次按照上面

叙述的降温梯度, 在 180min 内将其冷却到 20.0℃, 当温度达到 20.0℃ 时, 用声强 10~15W 将该晶体悬浮液进行声波处理 600 秒。

周期 IV

5 将晶体悬浮液加热到 74.0℃。像在周期 II 一样, 再次按照上面叙述的降温梯度, 在 180min 内将其冷却到 20.0℃, 当温度达到 20.0℃ 时, 用声强 10~15W 将该晶体悬浮液进行声波处理 600 秒。

周期 V

10 将晶体悬浮液加热到 74.0℃。像在周期 II 一样, 再次按照上面叙述的降温梯度, 在 180min 内将其冷却到 20.0℃, 当温度达到 20.0℃ 时, 用声强 10~15W 将该晶体悬浮液进行声波处理 600 秒。

周期 VI

15 将晶体悬浮液加热到 74.0℃。像在周期 II 一样, 再次按照上面叙述的降温梯度, 在 180min 内将其冷却到 20.0℃。将此晶体悬浮液冷却到 5.0℃, 在布氏漏斗上过滤出产品, 并在真空和 70℃ 下干燥一夜, 就得到晶种。

C. 结晶操作程序

20 将 515g 在步骤 A 中的化合物与 10.95L 异丙醇混合, 形成晶体悬浮液。将其加热到 80℃, 使固体完全溶解。这时, 按照上面叙述的降温梯度, 在 4 小时内将此晶体悬浮液冷却到 20℃, 在 73℃ 时加入 5.13g 在步骤 B 中得到的晶种。插入外径 1.27cm 的声波处理探头以声强 125W 处理 10 分钟。将该溶液重新加热到 73℃, 使小晶体溶解, 然后按照上面叙述的降温梯度, 在 4 小时内将其冷却到 20℃。

25 这时, 用 125W 的声强将该溶液进行声波处理 10 分钟。将溶液重新加热到 73℃, 使小晶体溶解。采用在前面叙述的降温梯度, 在 6 小时内将该溶液冷却到 2℃, 然后在 2℃ 下保持溶液 1 小时。过滤反应介质, 形成湿的过滤液。在真空和 50℃ 下将其干燥一夜。得到 513.4g 干燥产物, 其宽度: 长度为 1:2~1:5。

实施例 2

A) 制备 A 型伊愈沙丹的溶液

30 按照在实施例 1 步骤 A 中叙述的操作模式进行。在一个 2000L 的反应器中装入 116kg 伊愈沙丹和 1585L 异丙醇, 然后回流加热 30 分钟, 使其完全溶解。通过一个 0.6μm 截流值 (seuil de coupure)

的过滤元件趁热过滤，除去不溶的颗粒并放到另一个反应器中。将过滤的溶液重新回流加热，使可能存在的晶种溶解，然后在 50 转/分的搅拌下将其冷却到 80℃。

B) 制备晶种

- 5 在实验室中，将 A 型伊愈沙丹的异丙醇溶液相继加热和冷却，在每次冷却后让该溶液通过剪切机 (Turrax®)，从而得到晶种。

C) 结晶的操作程序

- 10 a) 制备在 33L 异丙醇中含有 17.4kg 晶种的悬浮液，一次性将其加入到在步骤 A 中制备的溶液中，并在 80℃ 保持 1 小时。按照每小时 10℃ 的均匀降温速度，将反应器的温度降至 20℃。在结晶结束时得到的晶体，其长度为 300~500 μm，宽度为 20~50 μm，比值为 25:1~6:1。

- 15 b) 在 35 分钟内 (流量为 4m³/hr) 让晶体悬浮液通过转速 12,000 转/分的 Turrax® 剪切机，参照 IKA/DISPAX 反应器 DRS 2/10。得到的晶体，其长度为 40~110 μm，宽度为 5~40 μm，其比值为 8:1~1:1。同时还显现许多细颗粒。

c) 将反应器的温度重新加热到 50℃，在此温度下保持 1 小时，使细颗粒溶解。

- 20 d) 按照 10℃/hr 的均匀降温速度，将反应器温度冷却到 5℃，然后在此温度下保持 1 小时。

e) 过滤得到砖型晶体 (平均长度 30 μm，平均宽度 5 μm，比值 6:1)。干燥后，得到 121kg 砖型晶体，其中异丙醇含量低于 1000ppm。

实施例 3. 片剂: 100 份的配方

砖型伊愈沙丹	70
微晶纤维素	24.75
Croscarmellose 钠	3.75
二氧化硅水合胶体	0.75
硬脂酸镁	0.75

实施例 4. 片剂: 100 份的配方

砖型伊愈沙丹	70
微晶纤维素	12.375
Croscarmellose 钠	3.75

聚乙二醇	12.375
二氧化硅水合胶体	0.75
硬脂酸镁	0.75
实施例 5. 片剂. 每片	
砖型伊急沙丹	75mg
双氢氯噻嗪	12.50mg
微晶纤维素	7.75mg
Croscarmellose 钠	3.25mg
二氧化硅水合胶体	0.75mg
硬脂酸镁	0.75mg
实施例 6. 片剂. 每片	
砖型伊急沙丹	150mg
双氢氯噻嗪	12.50mg
微晶纤维素	15.50mg
Croscarmellose 钠	6.50mg
二氧化硅水合胶体	1.50mg
硬脂酸镁	1.50mg

A型伊愈沙丹在异丙醇中的
溶解度和亚稳区限

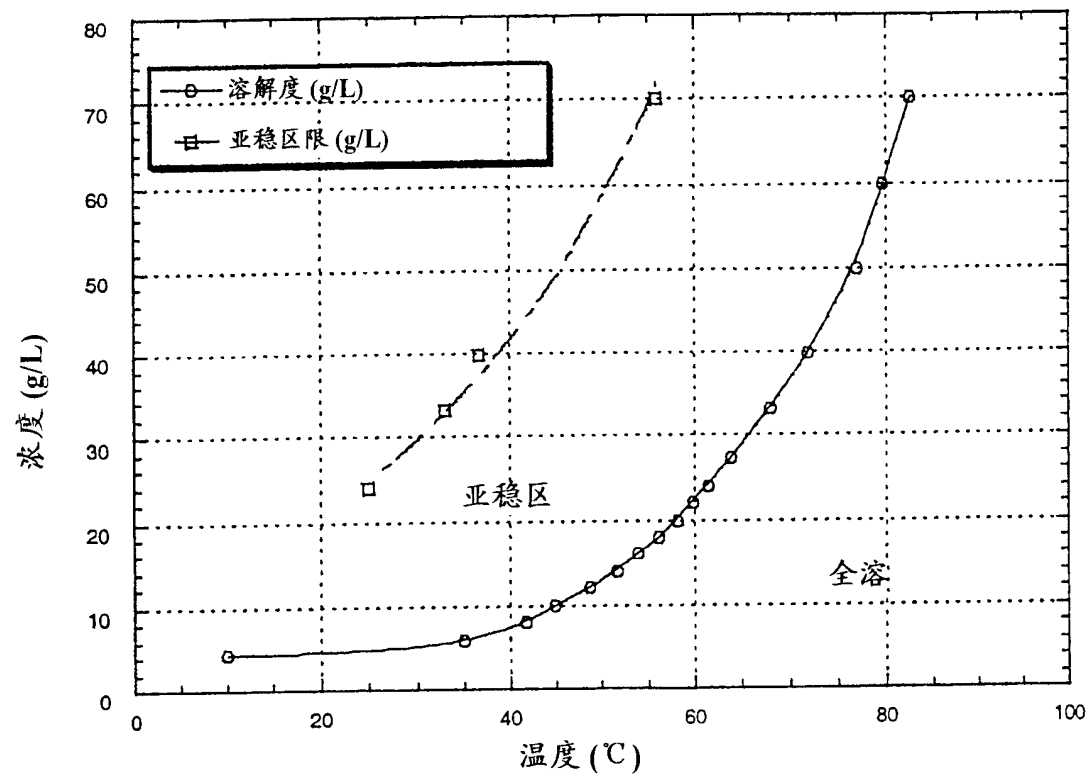


图 1