



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104114545 B

(45)授权公告日 2018.06.01

(21)申请号 201280066457.1

(22)申请日 2012.11.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104114545 A

(43)申请公布日 2014.10.22

(30)优先权数据

3909/CHE/2011 2011.11.15 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.07.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2012/000748 2012.11.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/076738 EN 2013.05.30

(73)专利权人 迈兰实验室有限公司

地址 印度海得拉巴

(72)发明人 拉马科特斯瓦拉·劳·耶蒂

巴拉克里希纳·雷迪·博加拉

萨蒂什·贝拉韦利

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 张英

(51)Int.Cl.

C07D 277/56(2006.01)

(56)对比文件

WO 2011/101867 A2,2011.08.25,

US 5614520 A,1997.03.25,

CN 101085761 A,2007.12.12,

CN 101768150 A,2010.07.07,

审查员 王楠

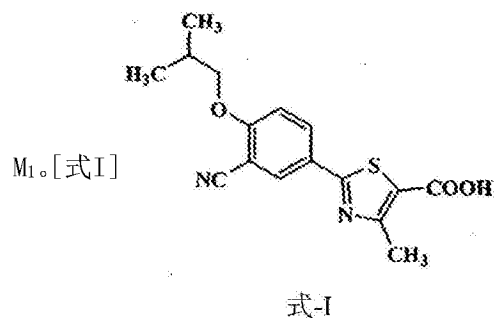
权利要求书2页 说明书11页 附图7页

(54)发明名称

用于制备非布索坦多晶型物的方法

(57)摘要

本发明涉及用于制备非布索坦形式-K的改进方法。本发明还涉及新的非布索坦的结晶形式



1. 一种用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:
 - a) 在酯溶剂中溶解非布索坦,
 - b) 在减压下通过搅拌薄膜干燥器蒸发所述溶剂,
 - c) 分离非布索坦结晶形式-K,以及其中,所述酯溶剂为乙酸乙酯。
2. 一种用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:
 - a) 在50-80℃,在酯溶剂中溶解非布索坦,
 - b) 在50-80℃在减压下蒸馏除去所述溶剂,
 - c) 分离非布索坦结晶形式-K,以及其中,所述酯溶剂为乙酸乙酯。
3. 一种用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:
 - a) 在一种或多种有机溶剂中溶解非布索坦,
 - b) 向反应混合物中加入碱,
 - c) 除去所述溶剂,
 - d) 加入水并用酸中和,
 - e) 加入一种或多种酯溶剂,
 - f) 通过在减压下在75-80℃蒸馏而除去所述酯溶剂,
 - g) 可选地加入烃溶剂,
 - h) 分离非布索坦结晶形式-K,以及其中所述酯溶剂为乙酸乙酯,且其中,所述烃溶剂选自环己烷或甲苯。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中,所述有机溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃或它们的混合物。
5. 根据权利要求3或4所述的方法,其中,所述碱选自碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物。
6. 根据权利要求3或4所述的方法,其中,用于所述中和的所述酸选自乙酸、甲酸、盐酸、硫酸或磷酸。
7. 一种用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:
 - a) 在一种或多种有机溶剂中溶解非布索坦的烷基酯,
 - b) 向反应混合物中加入碱,
 - c) 除去所述溶剂,
 - d) 加入水并用酸中和,
 - e) 加入一种或多种酯溶剂,
 - f) 通过在减压下在75-80℃蒸馏而除去所述酯溶剂,
 - g) 可选地加入烃溶剂,
 - h) 分离非布索坦结晶形式-K,以及其中所述酯溶剂为乙酸乙酯,且其中,所述烃溶剂选自环己烷或甲苯。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中,非布索坦的所述烷基酯选自甲酯或乙酯。
9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中,所述有机溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃或它们的混合物。

10. 根据权利要求7或8所述的方法, 其中, 所述碱选自碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物。

11. 根据权利要求7或8所述的方法, 其中, 用于所述中和的所述酸选自乙酸、甲酸、盐酸、硫酸或磷酸。

用于制备非布索坦多晶型物的方法

[0001] 本发明申请要求2011年11月15日的印度专利申请号3909/CHE/2011的优先权。

技术领域

[0002] 本发明涉及命名为形式M₁的非布索坦,即2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基噻唑-5-甲酸的新型结晶形式。本发明还涉及用于制备非布索坦形式K的方法。

背景技术

[0003] 非布索坦,即式-I的2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸,经USFDA批准用于治疗痛风患者中的高尿酸血症,其商标名为ULORIC。ULORIC推荐以40mg或80mg每天一次。

[0004] 式-I

[0005] 在美国专利公开US5,614,520中首次公开了非布索坦及其药物可用的盐。该专利还公开了制备非布索坦的方法。

[0006] US6225474公开了非布索坦的结晶形式A、B、C、D、G和无定形形式。该专利还公开了制备非布索坦的结晶形式A、B、C、D、G和无定形形式的方法。

[0007] US20100317702、W02011107911和W02011080651中公开了非布索坦的结晶形式F1、F2、F10、R、R1、R2、R3、R4和R5。

[0008] CN101817801公开了结晶形式-K,其特征为粉末X射线衍射图在5.65、7.91、11.52、12.77、14.29、15.42、16.75、17.44、18.14、18.39、20.47、20.98、22.23、23.31、23.81、24.45、25.89、26.08、28.92、31.26和34.41±0.22°处具有峰。

[0009] 本发明提供了非布索坦的稳定和可工业级的结晶形式以及用于制备非布索坦结晶形式-K的改善方法。

[0010] 发明目的和内容

[0011] 本发明的主要目的是提供非布索坦,即2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸的新型结晶形式-M₁。本发明的另一个目的还提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法。

[0012] 本发明的一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-M₁的方法,包括以下步骤:

[0013] a) 在酯溶剂中溶解非布索坦,

[0014] b) 将溶液喷雾干燥,以及

[0015] c) 分离结晶形式-M₁。

[0016] 本发明的另一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:

[0017] a) 在酯溶剂中溶解非布索坦,

[0018] b) 通过搅拌薄膜干燥器(ATFD)蒸发溶剂,以及

[0019] c) 分离非布索坦结晶形式-K。

[0020] 本发明的另一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下

步骤:

[0021] a) 在50-80℃,在酯溶剂中溶解非布索坦,

[0022] b) 在相同的温度下除去溶剂,以及

[0023] c) 分离非布索坦结晶形式-K。

[0024] 本发明的另一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:

[0025] a) 在50-80℃,在酯溶剂中溶解非布索坦,

[0026] b) 在相同的温度下除去溶剂,

[0027] c) 加入烃溶剂,以及

[0028] d) 分离非布索坦结晶形式-K。

附图说明

[0029] 通过附图中所示的本发明优选实施方式的下列说明,本发明的其它目的以及对其有帮助的其它特征和从中产生的优势将是显而易见的,其中:

[0030] 图1显示了非布索坦形式-M_I的粉末X-射线衍射图。

[0031] 图2显示了非布索坦形式-M_I的DSC热分析图。

[0032] 图3显示了非布索坦形式-K的粉末X-射线衍射图。

[0033] 图4显示了非布索坦形式-K的DSC热分析图。

[0034] 图5显示了非布索坦形式-K的TGA热分析图。

[0035] 图6显示了使用原子编号方案的非布索坦形式-K的热椭圆体图。

[0036] 图7显示了非布索坦形式-K的粉末X-射线衍射图(实验和模拟图)。

具体实施方式

[0037] 本发明涉及非布索坦,即2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸的新型结晶形式-M_I。

[0038] 仪器

[0039] 粉末X射线衍射(PXRD)

[0040] 本发明所述的多晶型物通过它们的X射线粉末衍射谱图表征。因此,在1) 配备有 θ/θ 构形测角器和X'Celerator检测器的PANalytical, X'Pert PRO粉末衍射仪上以及在2) 配备有 $\theta/2\theta$ 构形测角器、Variol单色器和Lynx-Eye检测器的Bruker AXS D8Discover粉末X-射线衍射仪上测量了本发明所述的多晶型物的X-射线衍射图。Cu-阳极X-射线管以40kV和30mA运行。以2.0°-50.0°的 2θ 范围,0.030°的步长和50秒的步进时间进行实验。

[0041] 差示扫描量热法(DSC)

[0042] 在TA Q1000型TA仪上进行DSC测量。用流速为50mL/min的氮吹扫,在30-300℃的温度范围内,以10.0℃/min的加热速率进行实验。使用了由具有三个针孔的盖子覆盖的标准铝坩埚。

[0043] 热重分析(TGA)

[0044] 使用TA Q5000型TA仪记录TGA/DTA。用流速为25mL/min的氮吹扫,在30-300℃的温度范围内,以10.0℃/min的加热速率进行实验。

[0045] 本发明的主要方面是提供非布索坦的新型结晶形式-M₁。

[0046] 在一个实施方式中,结晶非布索坦形式M₁通过在6.13、9.06、12.29、17.44和25.81 ± 0.2° 2θ处具有特征峰的粉末X-射线衍射表征。

[0047] 在另一个实施方式中,非布索坦的结晶形式-M₁的进一步通过如图1中所示的粉末X射线衍射表征。

[0048] 在另一个实施方式中,非布索坦的结晶形式-M₁进一步通过如图2中所示的DSC热分析图表征。

[0049] 本发明的另一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-M₁的方法,包括以下步骤:

[0050] a) 在酯溶剂中溶解非布索坦,

[0051] b) 将澄清溶液喷雾干燥,以及

[0052] c) 分离结晶形式-M₁。

[0053] 在一个实施方式中,本文所使用的酯溶剂为乙酸乙酯。

[0054] 在另一个实施方式中,本文所使用的进料非布索坦选自但不限于由结晶形式或无定形式或任何溶剂化物所组成的组中。

[0055] 根据本发明,在50-60℃,将非布索坦晶体溶于酯溶剂如乙酸乙酯中,并冷却至室温。可选地,将得到的溶液过滤以除去任何未溶解的颗粒,并在Buchi微型喷雾干燥器(B-290型)中对澄清溶液进行喷雾干燥以获得结晶非布索坦形式-M₁。

[0056] 本发明的另一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:

[0057] a) 在酯溶剂中溶解非布索坦,

[0058] b) 通过搅拌薄膜干燥器(ATFD)蒸发溶剂,以及

[0059] c) 分离非布索坦结晶形式-K。

[0060] 在一个实施方式中,本文所使用的酯溶剂为乙酸乙酯。

[0061] 在另一个实施方式中,本文所使用的进料非布索坦选自但不限于由结晶形式或无定形式或任何溶剂化物组成的组中。

[0062] 根据本发明,在50-60℃,将非布索坦溶于酯溶剂如乙酸乙酯中,并冷却至室温。可选地,将得到的溶液过滤以除去任何未溶解的颗粒,并在50℃,在减压(120mm-Hg)下于搅拌薄膜干燥器(ATFD)中对澄清溶液进行蒸发以获得非布索坦形式-K。

[0063] 本发明的另一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:

[0064] a) 在50-80℃,在酯溶剂中溶解非布索坦,

[0065] b) 在相同的温度下除去溶剂,以及

[0066] c) 分离非布索坦结晶形式-K。

[0067] 在一个实施方式中,本文所使用的酯溶剂为乙酸乙酯。

[0068] 在另一个实施方式中,在步骤b中除去的溶剂为70-80℃的温度。

[0069] 在另一个实施方式中,本文所使用的进料非布索坦选自但不限于由结晶形式或无定形式或任何溶剂化物组成的组中。

[0070] 根据本发明,在50-60℃,将非布索坦溶于酯溶剂如乙酸乙酯中,并冷却至室温

(25-30℃)。通过硅藻土 (hyflow) 过滤得到的溶液以除去任何未溶解的颗粒并将溶液加热至70-80℃。在相同的温度下减压蒸馏出溶剂以获得非布索坦形式-K。

[0071] 本发明的又一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:

[0072] a) 在酯溶剂中溶解非布索坦,

[0073] b) 除去溶剂,

[0074] c) 加入烃溶剂,以及

[0075] d) 分离非布索坦结晶形式-K。

[0076] 在一个实施方式中,本文所使用的酯溶剂为乙酸乙酯。

[0077] 在另一个实施方式中,在步骤b中除去的溶剂为70-80℃的温度。

[0078] 在另一个实施方式中,本文所使用的烃溶剂选自环己烷和甲苯。

[0079] 在另一个实施方式中,本文所使用的进料非布索坦选自但不限于由结晶形式或无定形式或任何溶剂化物组成的组中。

[0080] 根据本发明,在50-60℃,将非布索坦溶于酯溶剂如乙酸乙酯中,并冷却至室温(25-30℃)。通过硅藻土 (hyflow) 过滤得到的溶液以除去任何未溶解的颗粒并将溶液加热至70-80℃。在相同的温度下减压蒸馏出溶剂并将烃溶剂如甲苯或环己烷加入至残余物中。将所得物混合(制浆,slurred)、过滤并干燥以获得非布索坦形式-K。

[0081] 本发明的又一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:

[0082] a) 在50-80℃,在酯溶剂中溶解非布索坦,

[0083] b) 过滤反应物质,

[0084] c) 在相同的温度将滤液保持30-120分钟,

[0085] d) 除去溶剂,

[0086] e) 加入烃溶剂,以及

[0087] f) 分离非布索坦结晶形式-K。

[0088] 在一个实施方式中,本文所使用的酯溶剂为乙酸乙酯。

[0089] 在另一个实施方式中,过滤反应物质以分离任何未溶解的颗粒。

[0090] 在另一个实施方式中,将滤液在50-80℃保持30-120分钟,优选60-90分钟。

[0091] 在另一个实施方式中,在步骤d中,在30-70℃的温度下在减压下除去溶剂。

[0092] 在另一个实施方式中,本文所使用的烃溶剂选自环己烷和甲苯。

[0093] 在另一个实施方式中,本文所使用的进料非布索坦选自但不限于由结晶形式或无定形式或任何溶剂化物组成的组中。

[0094] 本发明的又一个方面提供了制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:

[0095] a) 在一种或多种有机溶剂中溶解非布索坦,

[0096] b) 向反应混合物中加入碱,

[0097] c) 除去溶剂,

[0098] d) 加入水并用酸中和,

[0099] e) 加入一种或多种酯溶剂,

[0100] f) 可选地加入烃溶剂,以及

[0101] g) 分离非布索坦结晶形式-K。

[0102] 在一个实施方式中,有机溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃或它们的混合物。

[0103] 在另一个实施方式中,碱选自碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物,如氢氧化钠或氢氧化钾,优选氢氧化钠。

[0104] 在另一个实施方式中,在本发明中使用的用于中和的酸选自乙酸、甲酸、盐酸、硫酸或磷酸。

[0105] 在另一个实施方式中,本文所使用的酯溶剂为乙酸乙酯。

[0106] 在另一个实施方式中,本文所使用的烃溶剂选自环己烷或甲苯。

[0107] 在另一个实施方式中,本文所使用的进料非布索坦选自但不限于由结晶形式或无定形式或任何溶剂化物组成的组中。

[0108] 根据本发明,将非布索坦在25-30℃溶解于有机溶剂如乙醇和四氢呋喃中。向其中加入碱如氢氧化钠,并在60-70℃蒸馏出溶剂。将反应物质冷却至25-30℃,并加入水。用盐酸中和,并加入酯溶剂,如乙酸乙酯。在75-80℃,在减压下完全蒸馏出反应物质并冷却至25-30℃。向固体物质中加入环己烷并过滤。将所得固体干燥以获得非布索坦结晶形式-K。

[0109] 本发明的另一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:

[0110] a) 在一种或多种有机溶剂中溶解非布索坦的烷基酯,

[0111] b) 向反应混合物中加入碱,

[0112] c) 除去溶剂,

[0113] d) 加入水并用酸中和,

[0114] e) 加入一种或多种酯溶剂,

[0115] f) 可选地加入烃溶剂,以及

[0116] g) 分离非布索坦结晶形式-K。

[0117] 在一个实施方式中,非布索坦的烷基酯选自甲酯或乙酯,优选乙酯。

[0118] 在另一个实施方式中,有机溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃或它们的混合物。

[0119] 在另一个实施方式中,碱选自碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物,如氢氧化钠或氢氧化钾,优选氢氧化钠。

[0120] 在另一个实施方式中,在本发明中使用的用于中和的酸选自乙酸、甲酸、盐酸、硫酸和磷酸。

[0121] 在另一个实施方式中,本文所使用的酯溶剂为乙酸乙酯。

[0122] 在另一个实施方式中,本文所使用的烃溶剂选自环己烷和甲苯。

[0123] 根据本发明,在25-30℃,将非布索坦的乙酯溶于有机溶剂,如乙醇和四氢呋喃中。向其中加入碱如氢氧化钠,并在60-70℃蒸馏出溶剂。将反应物质冷却至25-30℃,并加入水。用盐酸中和,并加入酯溶剂,如乙酸乙酯。在75-80℃,在减压下完全蒸馏出反应物质并冷却至25-30℃。向固体物质中加入环己烷并过滤。将所得固体干燥以获得非布索坦结晶形式-K。

[0124] 本发明的又一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下

步骤:

[0125] a) 在酯溶剂中溶解非布索坦,

[0126] b) 部分除去溶剂,

[0127] c) 加入烃溶剂,以及

[0128] d) 分离非布索坦结晶形式-K。

[0129] 在一个实施方式中,本文所使用的酯溶剂为乙酸乙酯。

[0130] 在另一个实施方式中,本文所使用的烃溶剂选自环己烷和甲苯。

[0131] 在另一个实施方式中,本文所使用的进料非布索坦选自但不限于由结晶形式或无定形式或任何溶剂化物组成的组中。

[0132] 本发明的又一个方面提供了用于制备非布索坦结晶形式-K的改进方法,包括以下步骤:

[0133] a) 在酯和烃溶剂的混合物中溶解非布索坦,

[0134] b) 部分除去溶剂,以及

[0135] c) 分离非布索坦结晶形式-K。

[0136] 在一个实施方式中,本文所使用的酯溶剂为乙酸乙酯并且本文所使用的烃溶剂选自环己烷和甲苯。优选的溶剂混合物为乙酸乙酯和甲苯的混合物。

[0137] 在另一个实施方式中,在步骤b中,在50-100℃的温度下,优选地在大气压下除去30-70%,优选40-55%的溶剂。

[0138] 在另一个实施方式中,通过将反应温度冷却至10-40℃,优选20-35℃,然后过滤来分离非布索坦结晶形式K。

[0139] 在另一个实施方式中,本文所使用的进料非布索坦选自但不限于由结晶形式或无定形式或任何溶剂化物组成的组中。

[0140] 非布索坦形式K通过如图6所示的单晶X-射线衍射表征。分别在表1和表2中引入了晶体学数据和原子坐标。

[0141] 表1:根据单晶X射线衍射的非布索坦形式K的晶体学数据。

[0142]

晶系	三斜晶系
晶格类型	简单
空间群	<i>P</i> -1
晶格参数	$a = 7.3660(15) \text{ \AA}$
	$b = 15.403(3) \text{ \AA}$
	$c = 15.721(3) \text{ \AA}$
	$\alpha = 90.85(3)^\circ$
	$\beta = 96.38(3)^\circ$
	$\gamma = 98.75(3)^\circ$
	$V = 1751.1(6) \text{ \AA}^3$
反射 ($I > 2 \sigma$)	4048
R-值: R, Rw	0.0777, 0.1626

[0143] 表2:得自单晶衍射的非布索坦形式K的原子坐标。

[0144]

原子	坐标			
	x	y	z	Ueq
S1	0.37859(14)	0.06001(6)	0.76398(6)	0.0599
S2	0.11124(14)	0.87630(7)	0.25622(7)	0.0672
O1	0.0449(5)	0.9901(2)	0.3948(2)	0.0961
O2	0.0308(5)	0.8924(2)	0.4972(2)	0.0993
O3	0.4619(4)	0.1019(2)	0.52581(18)	0.0779
O4	0.4517(5)	-0.0160(2)	0.60628(19)	0.0804
O5	0.2721(4)	0.20255(17)	1.15913(17)	0.0769
O6	0.2427(4)	0.65396(16)	-0.09539(19)	0.0729
N1	0.1411(5)	0.7189(2)	0.2993(2)	0.0708
N2	0.3579(4)	0.2249(2)	0.76064(19)	0.0549
N3	0.2567(6)	0.4085(2)	1.0843(3)	0.0868
N4	0.2208(7)	0.8748(3)	-0.1236(3)	0.1091
C1	0.4420(5)	0.0666(3)	0.5940(3)	0.0588
C2	0.4022(5)	0.1134(2)	0.6696(2)	0.0537
C3	0.3871(5)	0.2005(3)	0.6801(2)	0.0554
C4	0.3986(6)	0.2695(3)	0.6138(3)	0.0728
C5	0.3504(5)	0.1573(2)	0.8113(2)	0.0549
C6	0.3215(5)	0.1651(2)	0.9021(2)	0.0539
C7	0.3092(5)	0.2466(2)	0.9363(2)	0.052
C8	0.2890(5)	0.2566(2)	1.0228(2)	0.0519
C9	0.2837(6)	0.1845(2)	1.0765(2)	0.0602
C10	0.2909(7)	0.1027(3)	1.0403(3)	0.0818
C11	0.3104(6)	0.0934(3)	0.9550(3)	0.0749

[0145]

原子	坐标			
	x	y	z	Ueq
C12	0.2721(6)	0.3410(3)	1.0582(2)	0.0606
C13	0.2752(7)	0.1332(3)	1.2197(3)	0.0868
C14	0.2871(8)	0.1747(4)	1.3081(3)	0.0975
C15	0.1266(12)	0.2194(5)	1.3184(4)	0.1854
C17	0.4701(12)	0.2329(5)	1.3304(4)	0.1826
C18	0.1187(10)	0.5774(4)	-0.2664(4)	0.1467
C19	0.3108(10)	0.4601(4)	-0.2265(4)	0.1361
C20	0.2784(9)	0.5544(3)	-0.2078(4)	0.0916
C21	0.2471(7)	0.5621(3)	-0.1152(3)	0.0797
C22	0.2208(5)	0.6774(2)	-0.0149(3)	0.0618
C23	0.2120(7)	0.8251(3)	-0.0708(3)	0.0735
C24	0.2042(5)	0.7658(2)	-0.0014(3)	0.0572
C25	0.2138(6)	0.6218(3)	0.0537(3)	0.0692
C26	0.1907(6)	0.6537(3)	0.1328(3)	0.0692
C27	0.1792(5)	0.7959(3)	0.0797(3)	0.0617
C28	0.1718(5)	0.7409(3)	0.1480(3)	0.059
C29	0.1449(5)	0.7708(3)	0.2339(3)	0.0613
C30	0.1120(6)	0.7622(3)	0.3716(3)	0.0748
C31	0.1088(7)	0.7132(4)	0.4537(3)	0.1013
C32	0.0904(5)	0.8488(3)	0.3604(3)	0.0699
C33	0.0547(6)	0.9132(4)	0.4225(3)	0.0736
H1	0.023(8)	1.0218(11)	0.4336(11)	0.1443
H4	0.493(7)	-0.0369(9)	0.5654(16)	0.1208
H4a	0.386(4)	0.2419(3)	0.5579(3)	0.1092
H4b	0.301(2)	0.3039(12)	0.6172(12)	0.1092
H4c	0.5160(17)	0.3070(12)	0.6239(11)	0.1092
H7	0.3144(5)	0.2950(2)	0.9016(2)	0.0624
H10	0.2826(7)	0.0536(3)	1.0742(3)	0.0978
H11	0.3162(6)	0.0380(3)	0.9322(3)	0.0897
H13a	0.166(3)	0.0890(15)	1.2083(4)	0.104
H13b	0.379(3)	0.1022(19)	1.2145(5)	0.104
H14	0.2827(8)	0.1267(4)	1.3485(3)	0.117
H15a	0.137(5)	0.243(4)	1.3759(15)	0.278
H15b	0.124(6)	0.266(3)	1.279(4)	0.278
H15c	0.0147(13)	0.1780(13)	1.307(5)	0.278
H17a	0.468(4)	0.2881(18)	1.303(4)	0.274
H17b	0.493(5)	0.243(4)	1.3913(6)	0.274
H17c	0.5666(17)	0.205(2)	1.311(4)	0.274
H18a	0.0075(16)	0.540(2)	-0.256(2)	0.22
H18b	0.105(5)	0.6374(12)	-0.256(2)	0.22
H18c	0.141(4)	0.570(3)	-0.3249(4)	0.22
H19a	0.411(5)	0.4463(13)	-0.187(2)	0.204
H19b	0.200(2)	0.4198(5)	-0.220(3)	0.204

[0146]

原子	坐标			
	x	y	z	Ueq
H19c	0.341(7)	0.4552(10)	-0.2839(12)	0.204
H20	0.394(8)	0.599(4)	-0.226(4)	0.15
H21a	0.347(3)	0.5419(15)	-0.0791(7)	0.096
H21b	0.131(2)	0.5269(11)	-0.1059(14)	0.096
H25	0.2248(6)	0.5629(3)	0.0460(3)	0.0827
H26	0.1874(6)	0.6157(3)	0.1782(3)	0.0831
H27	0.1673(5)	0.8545(3)	0.0880(3)	0.0739
H31a	-0.0126(16)	0.708(2)	0.4718(13)	0.151
H31b	0.140(5)	0.6557(9)	0.4445(7)	0.151
H31c	0.197(4)	0.7448(13)	0.4971(7)	0.151

[0147] 如图7所示,得自单晶X-射线衍射的实验PXRD图与模拟PXRD图匹配,其显示了形式K的相纯度。

[0148] 本发明的其它方面是以达到多晶型稳定性,借此提高产品储存期的方式提供用于非布索坦的稳定结晶形式-K的包装条件。根据本发明,用于包装结晶非布索坦形式-K的方法,包括在氮气氛下将非布索坦形式-K放置到LDPE(低密度聚乙烯)袋中,将密封袋放置在抽真空的氮密封的三层层合铝内衬袋中,并将上述三层层合铝袋放置到三层层合铝袋的外袋中并抽真空氮密封,并且将三层层合袋包封在封闭的HDPE(高密度聚乙烯)筒中。

[0149] 将通过以下实施例描述本发明,这些实施例仅通过举例说明提供并不应将它们视为是对本发明范围的限制。

[0150] 实验程序:

[0151] 实施例-1:用于制备结晶非布索坦形式-M₁的方法

[0152] 在50-60℃,将5g非布索坦晶体A溶于乙酸乙酯(200mL)并冷却至室温(25-30℃)。通过硅藻土(hyflow)过滤得到的溶液以除去任何未溶解的颗粒。在Buchi微型喷雾干燥器(B-290型)中对澄清溶液进行喷雾干燥。收集产物,并在50℃真空干燥15h。所得固体鉴别为结晶非布索坦形式-M₁。

[0153] 实施例-2:用于制备结晶非布索坦形式-M₁的方法

[0154] 在50-60℃,将5g非布索坦晶体G溶于乙酸乙酯(200mL)并冷却至室温(25-30℃)。通过硅藻土(hyflow)过滤得到的溶液以除去任何未溶解的颗粒。在Buchi微型喷雾干燥器(B-290)中对澄清溶液进行喷雾干燥。收集产物,并在50℃真空干燥15h。所得固体鉴别为结晶非布索坦形式M₁。

[0155] 实施例-3:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0156] 在50-60℃,将5g非布索坦晶体A溶于乙酸乙酯(200mL)并冷却至室温(25-30℃)。通过硅藻土(hyflow)过滤得到的溶液以除去任何未溶解的颗粒。在50℃,在减压下(120mm-Hg),于搅拌薄膜干燥器(ATFD)上蒸发澄清溶液。将所得固体收集并鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0157] 实施例-4:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0158] 在50-60℃,将5g非布索坦晶体G溶于乙酸乙酯(200mL)并冷却至室温(25-30℃)。通过硅藻土(hyflow)过滤得到的溶液以除去任何未溶解的颗粒。在65℃,在减压下(120mm-Hg),在ATFD上蒸发澄清溶液。将所得固体收集并鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0159] 实施例-5:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0160] 在70-80℃,将5g非布索坦溶于乙酸乙酯(200mL),并在相同的温度下,在旋转蒸发仪上减压除去溶剂。将所得固体收集并鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0161] 实施例-6:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0162] 在70-80℃,将10g非布索坦溶于乙酸乙酯(150mL),并在相同的温度下,在旋转蒸发仪上减压除去溶剂。将所得固体收集并鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0163] 实施例-7:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0164] 在50-60℃,将5g非布索坦溶于乙酸乙酯(200mL)并冷却至室温(25-30℃)。通过硅藻土(hyflow)过滤得到的溶液以除去任何未溶解的颗粒。将溶液加热至70-80℃,并在相同的温度减压蒸馏出溶剂。将所得固体收集并鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0165] 实施例-8:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0166] 在50-60℃,将10g非布索坦溶于乙酸乙酯(250mL)并冷却至室温(25-30℃)。通过硅藻土(hyflow)过滤得到的溶液以除去任何未溶解的颗粒。将溶液加热至70-80℃,并在相同的温度减压蒸馏出溶剂。向所得的固体物质中加入100mL甲苯,混合(制浆,slurred)2小时,过滤并在50℃减压干燥过夜。干燥固体鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0167] 实施例-9:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0168] 在50-60℃,将10g非布索坦溶于乙酸乙酯(250mL),冷却至室温(25-30℃)。通过硅藻土(hyflow)过滤得到的溶液以除去任何未溶解的颗粒。将溶液加热至70-80℃,并在相同的温度减压蒸馏出溶剂。向所得的固体物质中加入100mL环己烷,混合2小时,过滤并在50℃减压干燥过夜。将干燥固体鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0169] 实施例-10:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0170] 在50-80℃,将10g非布索坦溶于乙酸乙酯(250mL)。将得到的溶液过滤并在50-80℃保持60-90分钟。在40-60℃,减压蒸馏出溶剂。向所得的固体物质中加入100mL环己烷并保持2小时。将反应物质离心并将湿物质在60℃减压干燥。干燥固体鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0171] 实施例-11:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0172] 在25-30℃,将5g非布索坦悬浮在乙酸乙酯(80mL)中并加热至75-80℃以获得澄清溶液。在75-80℃,减压蒸馏澄清溶液以除去60mL溶剂。在75-80℃,向所得的混悬液中加入环己烷(50mL)并在75-80℃搅拌10-15分钟。在70-80℃,将反应物质进一步减压蒸馏至其体积的一半并在75-80℃过滤。分离产物,并在60℃真空下干燥12-15小时。所得固体鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0173] 实施例-12:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0174] 在25-30℃,将20g非布索坦悬浮在EtOH(160mL)和THF(220mL)中并搅拌10-15分钟以获得澄清溶液。在25-30℃,向该澄清溶液中缓慢加入NaOH水溶液(1N,108mL),将温度升高至60℃并在60℃将反应物质搅拌1小时。在60-70℃,在减压下完全蒸馏出溶剂。将反应物质冷却至25-30℃,加入水(100mL)并用1N HCl中和。然后,将乙酸乙酯(400mL)加入至反应物质并在25-30℃搅拌10-15分钟。使用乙酸乙酯(100mL)萃取水层并用无水Na₂SO₄干燥。在75-80℃,在减压下完全蒸馏出反应物质。所得固体鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0175] 实施例-13:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0176] 在25-30℃,将20g非布索坦悬浮在EtOH(160mL)和THF(220mL)中并搅拌10-15分钟

以获得澄清溶液。在25-30℃,向该澄清溶液中缓慢加入NaOH水溶液(1N,108mL),将温度升高至60℃并在60℃将反应物质搅拌1小时。在60-70℃,在减压下完全蒸馏出溶剂。将反应物质冷却至25-30℃,加入水(100mL)并用1N HCl中和。然后,将乙酸乙酯(400mL)加入至反应物质并在25-30℃搅拌10-15分钟。使用乙酸乙酯(100mL)萃取水层并用无水Na₂SO₄干燥。在75-80℃,在减压下完全蒸馏出反应物质并冷却至25-30℃。向所得的固体物质中加入环己烷(100mL),在25-30℃混合2小时并过滤。将分离的固体在60℃在真空下干燥12-15小时。所得产物鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0177] 实施例-14:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0178] 在25-30℃,将20g非布索坦的乙酯[2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯]悬浮在EtOH(160mL)和THF(220mL)中并搅拌10-15分钟以获得澄清溶液。在25-30℃,向该澄清溶液中缓慢加入NaOH水溶液(1N,108mL),将温度升高至60℃并在60℃将反应物质搅拌1小时。在60-70℃,在减压下完全蒸馏出溶剂。将反应物质冷却至25-30℃,加入水(100mL)并用1N HCl中和。然后,将乙酸乙酯(400mL)加入至反应物质并在25-30℃搅拌10-15分钟。使用乙酸乙酯(100mL)萃取水层并用无水Na₂SO₄干燥。在75-80℃,在减压下完全蒸馏出反应物质并冷却至25-30℃。向所得的固体物质中加入环己烷(100mL),在25-30℃混合2小时并过滤。将分离的固体在60℃真空干燥12-15小时。所得产物鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0179] 实施例-15:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0180] 在25-30℃,将50g非布索坦悬浮在乙酸乙酯(1250mL)中并加热至75-80℃以获得澄清溶液。将所得溶液回流1小时,然后冷却至60℃。在60-35℃,减压蒸馏溶剂以剩下约400-500mL溶剂。在35℃向所得的混悬液中加入环己烷(500mL),在25-30℃搅拌1小时并过滤。分离产物,在60℃真空干燥,并在40±10%RH的控制湿度下取出(unloaded)并包装。所得固体鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0181] 实施例-16:用于制备非布索坦晶体形式-K的方法

[0182] 在25-30℃,将50g非布索坦悬浮在乙酸乙酯(1000mL)和甲苯(500mL)中并加热至75-80℃以获得澄清溶液。将所得溶液回流1小时。在80-90℃,蒸馏溶剂以剩下约700mL溶液。在30分钟内,将澄清溶液冷却至70℃并在70℃另外保持30分钟。在约1小时内,将混浊溶液进一步冷却至25-30℃并在25-30℃保持30分钟。过滤浆液,在60℃真空干燥,并在40±10%RH的控制湿度下取出(unloaded)并包装。所得固体鉴别为结晶非布索坦形式K。

[0183] 包装:

[0184] 在氮气氛下,将非布索坦形式-K包装在LDPE袋中,扭转并用塑料紧固件系紧。将其插入到抽真空的氮密封的三层层合铝内衬袋中。然后,将这两个袋放入三层层合铝袋的外袋中并抽真空氮密封。将这些多个袋进一步包装在HDPE筒中,用带有橡胶垫的塑料盖封闭,然后用锁环和金属密封件密封并贴标签。

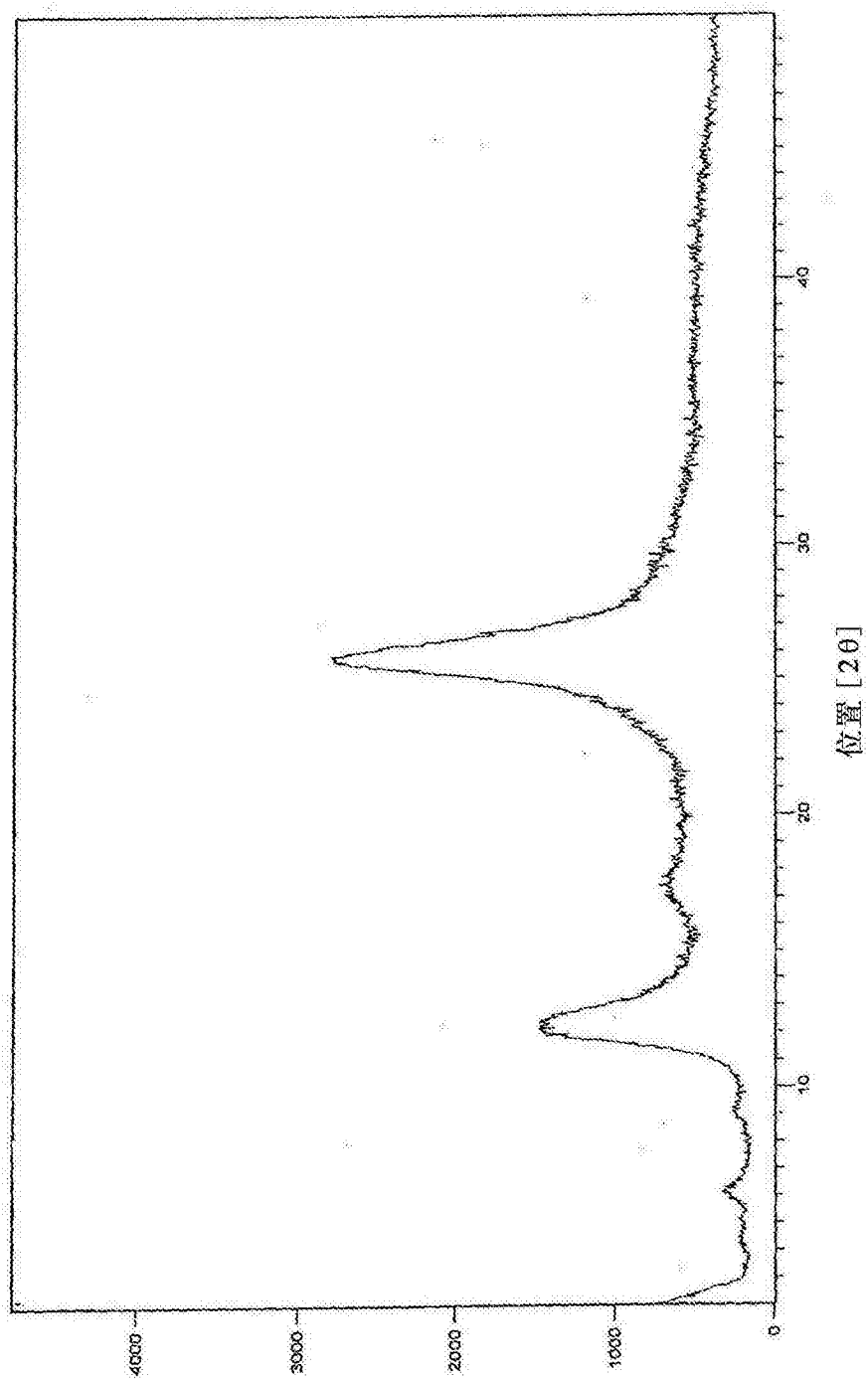


图1

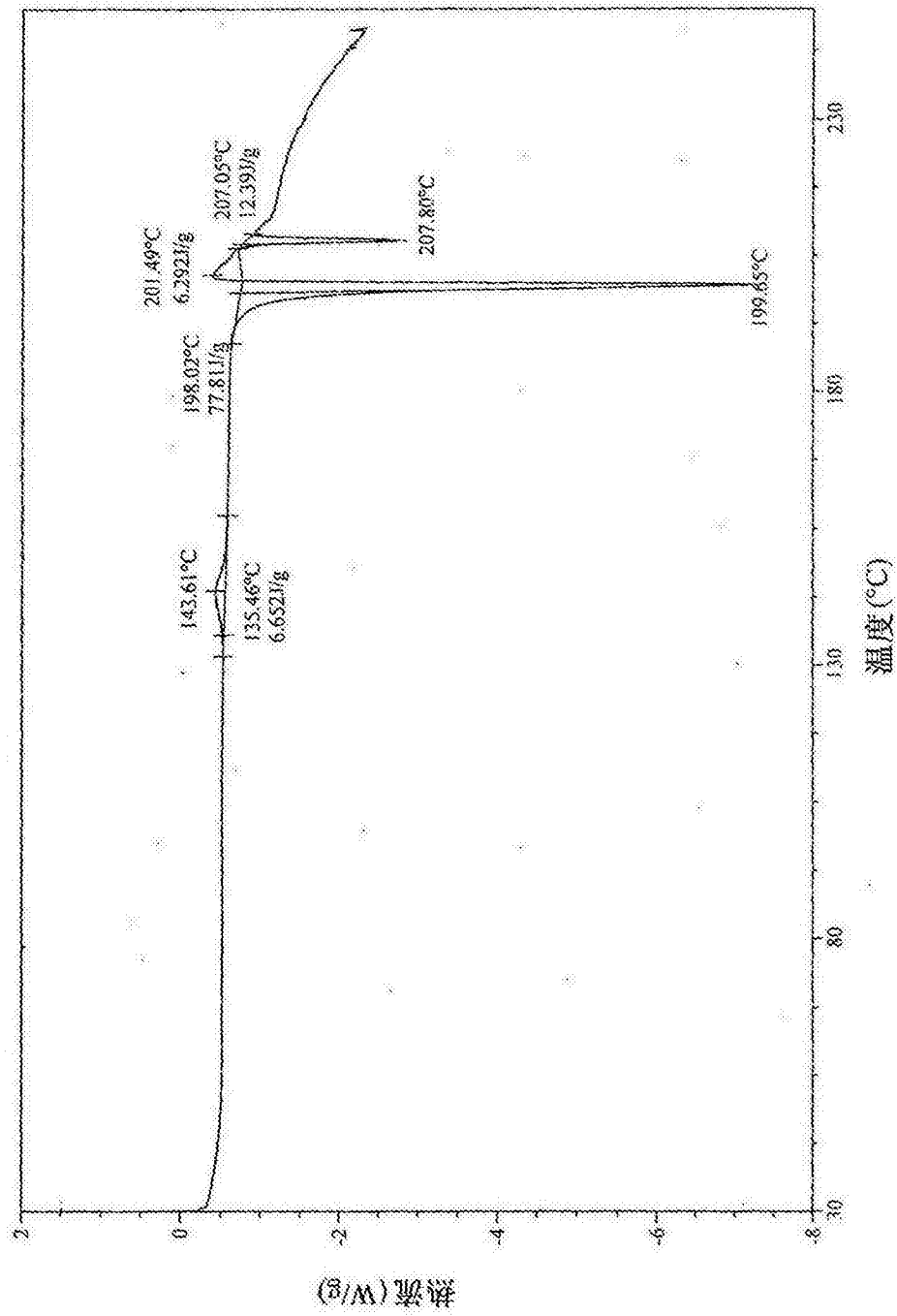


图2

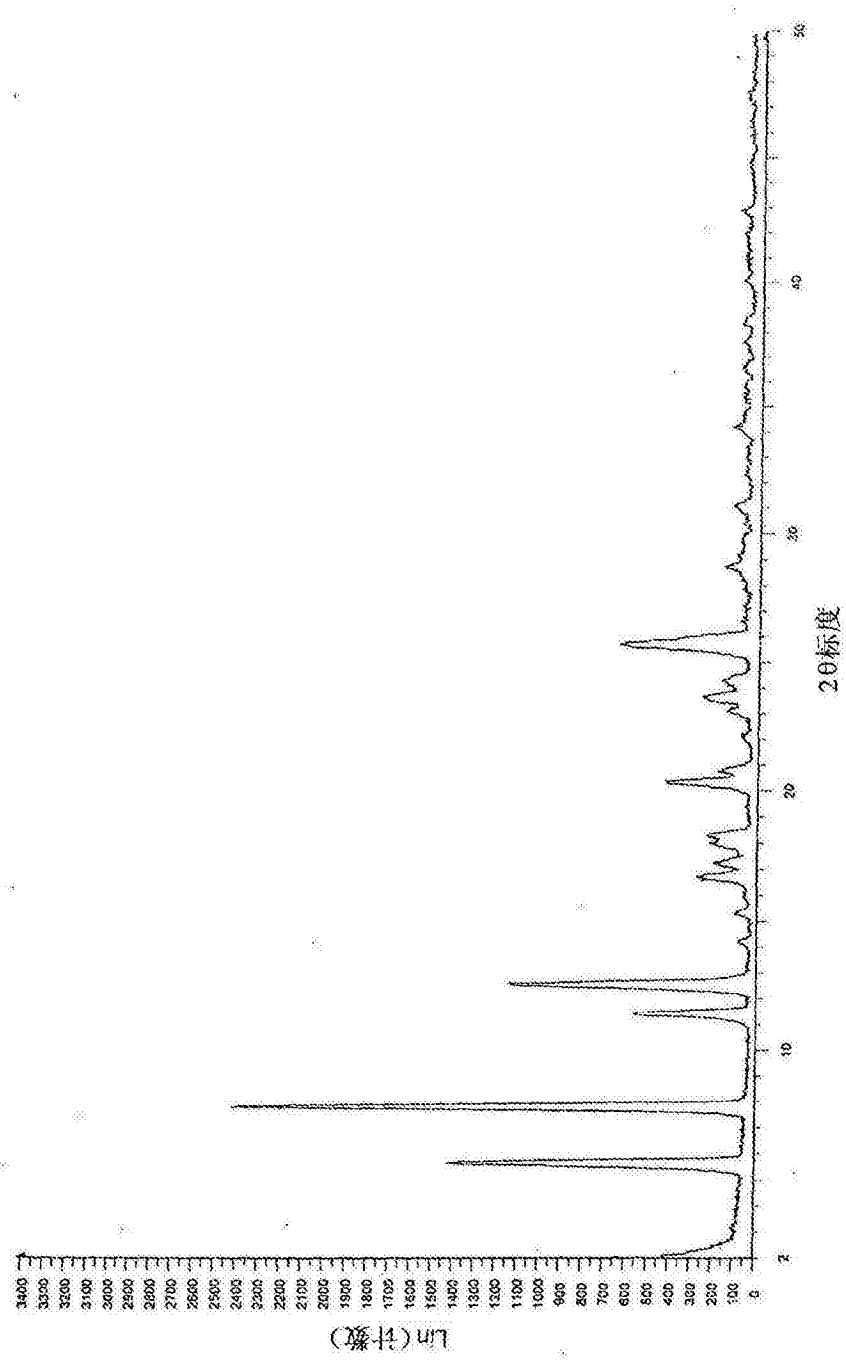


图3

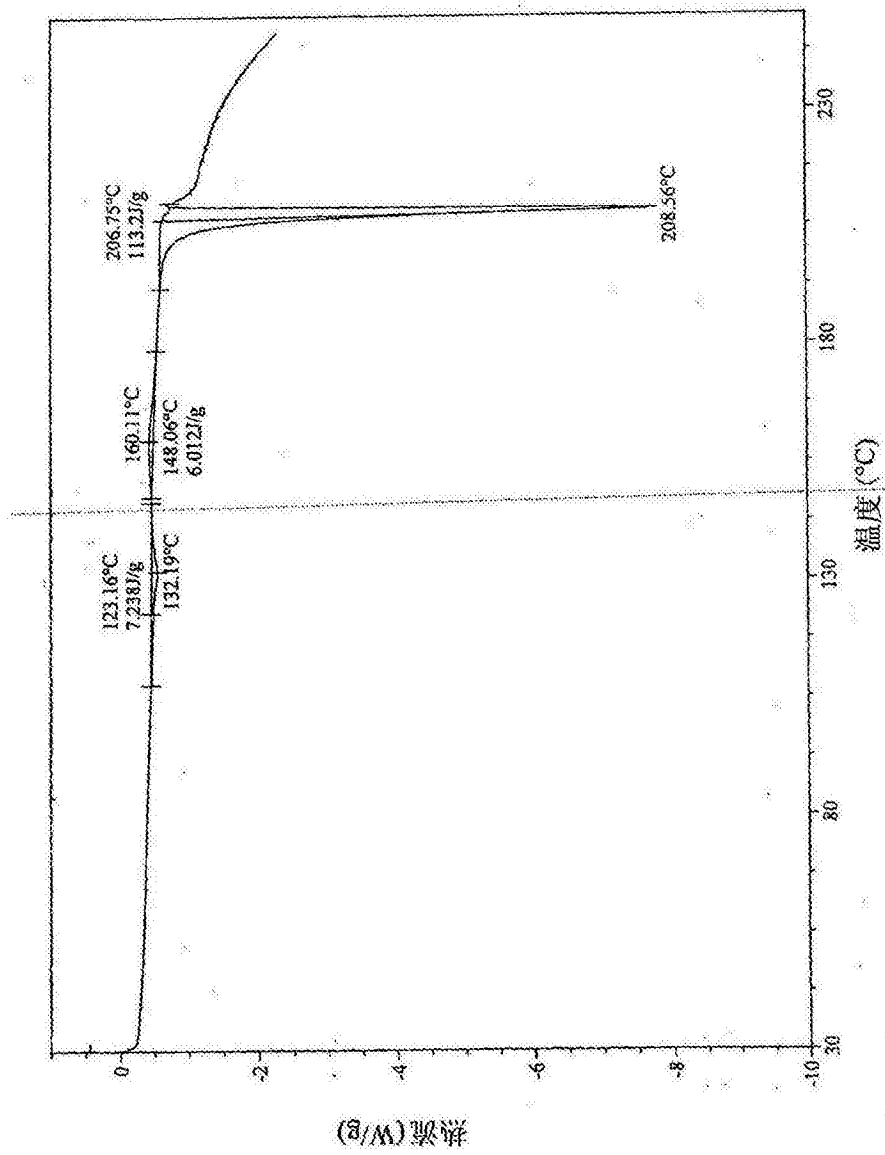


图4

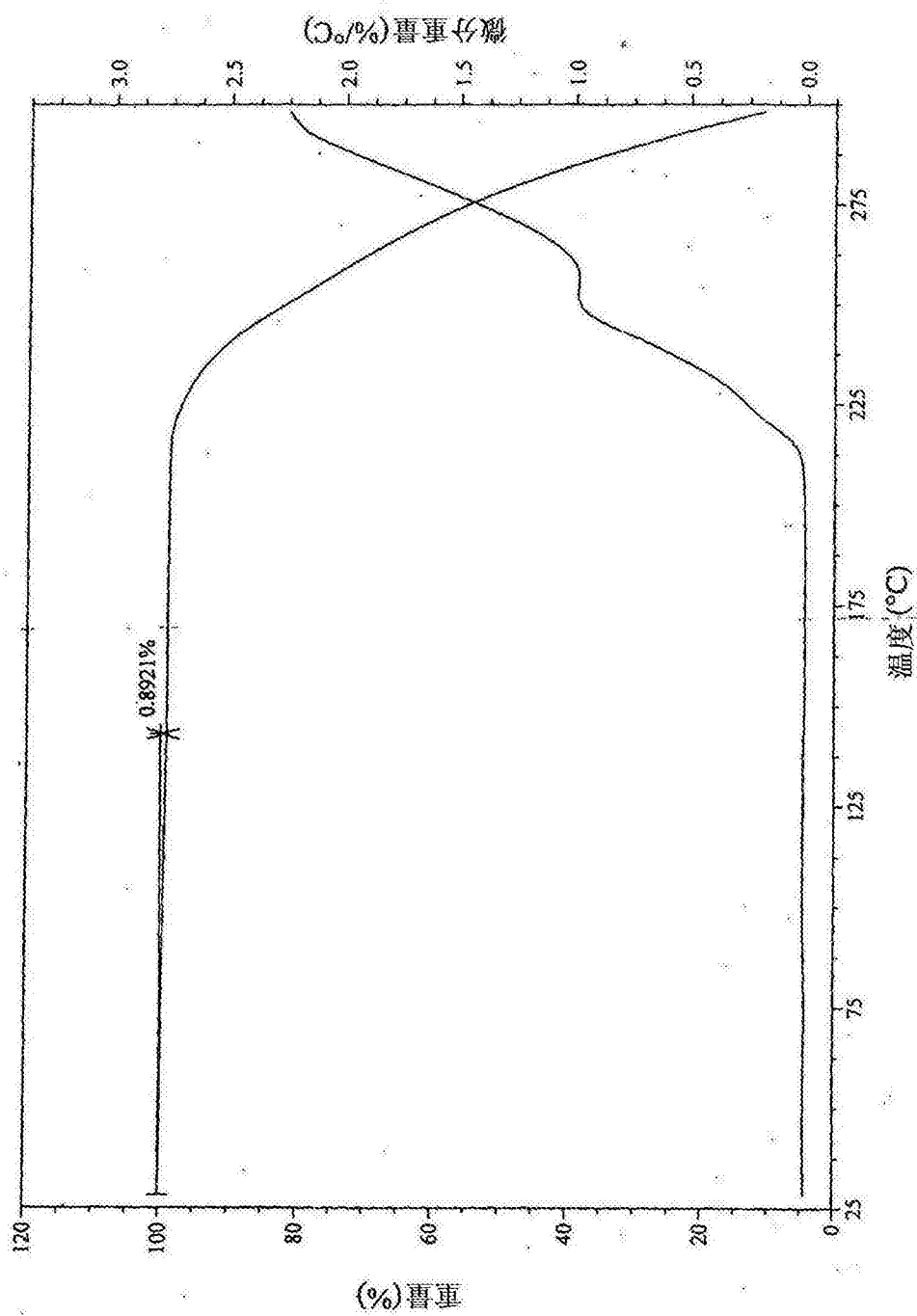


图5

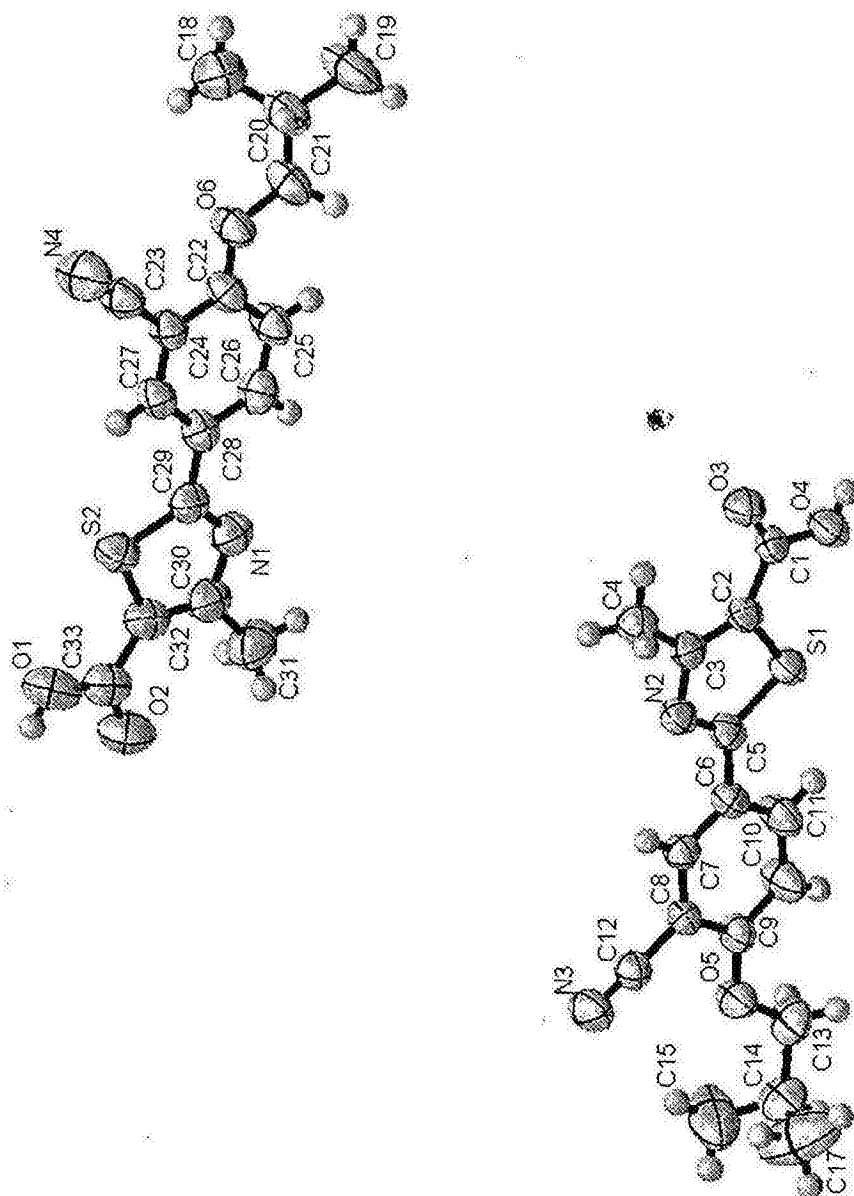


图6

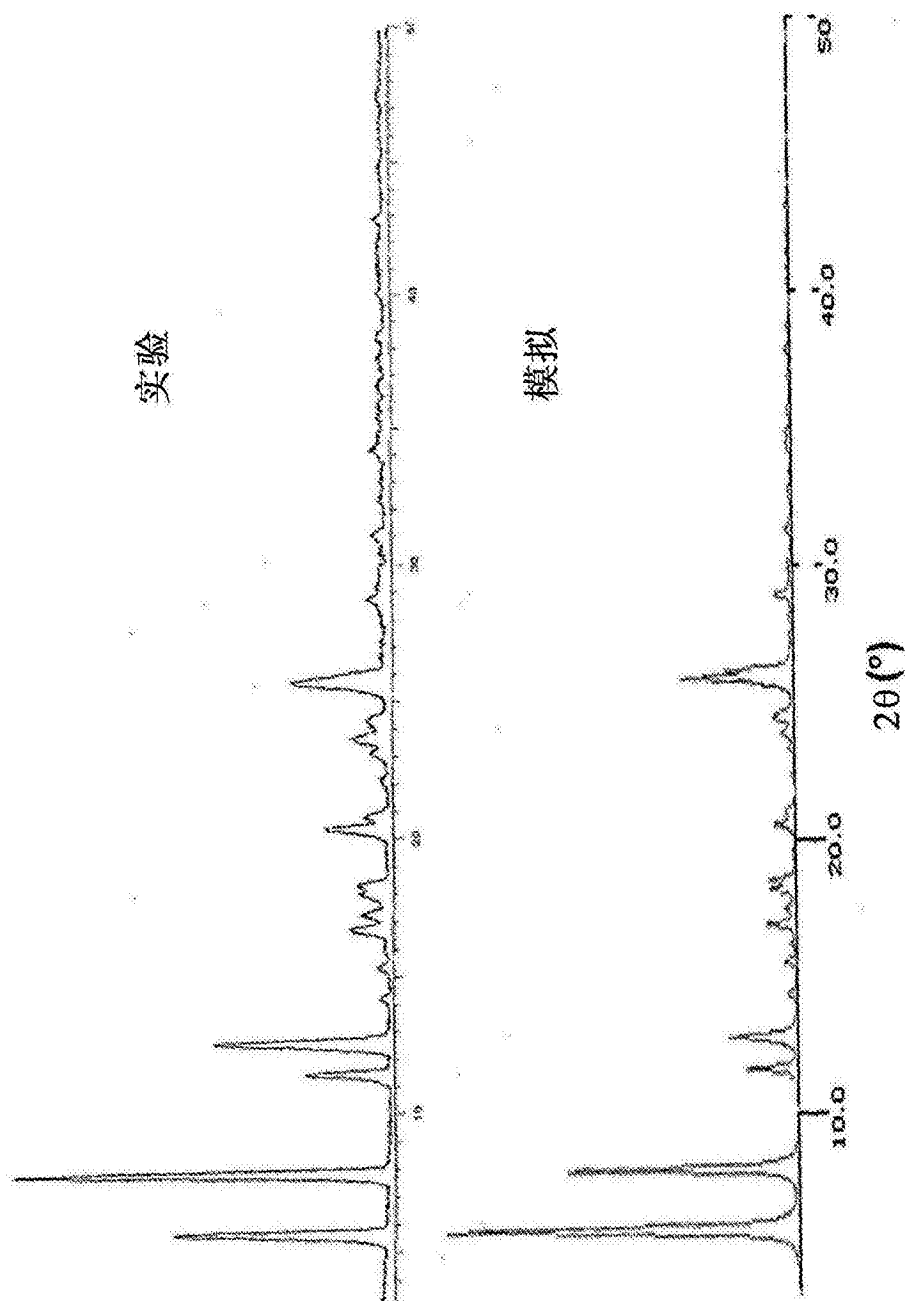


图7