



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102153505 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201110039289. 4

A61K 31/4468 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 09. 26

A61P 7/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/00 (2006. 01)

60/614, 014 2004. 09. 27 US

A61P 25/28 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 21/00 (2006. 01)

200580032650. 3 2005. 09. 26

A61P 9/10 (2006. 01)

A61P 9/14 (2006. 01)

(73) 专利权人 阿卡蒂亚药品公司

(56) 对比文件

地址 美国加利福尼亚州

W0 2004064738 A2, 2004. 08. 05,

(72) 发明人 米克尔·蒂格森 纳塔利·施林格

W0 2004064753 A2, 2004. 08. 05,

博-拉格纳·托尔夫

卡尔-马格努斯·A·安德森

弗里茨·布拉特尔

约尔格·贝格豪森

审查员 陈文瑞

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 武晶晶 郑霞

(51) Int. Cl.

C07D 211/58 (2006. 01)

C07C 59/255 (2006. 01)

C07C 51/41 (2006. 01)

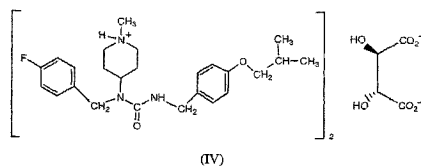
权利要求书1页 说明书41页 附图4页

(54) 发明名称

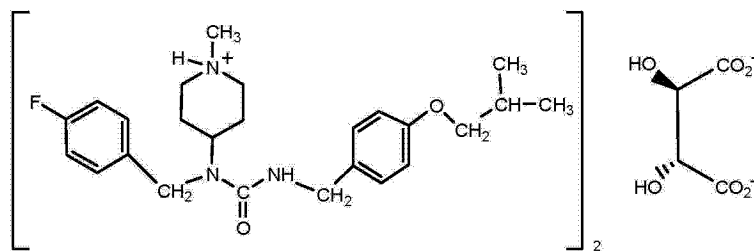
N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基)脲及其酒石酸盐的合成和晶形

(57) 摘要

本发明公开了式 IV 的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲酒石酸盐的晶型, 包含该晶型的组合物及其用途。



1. 制备式 IV 的 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲半酒石酸盐的晶型的方法, 该晶型通过差示扫描量热法测定显示在 177℃ 有吸热信号, 且熔化焓约为 129J/g,



(IV)

该方法包括：

将式 IV 的化合物悬浮于升高温度下的非质子溶剂中, 其中所述非质子溶剂选自如下的一种或多种: 脂族醚或环醚、羧酸酯、内酯、烷烃和脂族 C₃-C₈ 酮;

搅拌所得的悬浮液, 添加具有上述差示扫描量热法信号的晶型的晶种, 并从所述悬浮液分离所述晶型。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中该非质子溶剂是甲基乙基酮。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中在所述悬浮步骤中该溶剂的温度是 30-100℃。
4. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中接种是在 40-80℃ 的温度下进行的。
5. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中该方法进一步包括以 0.1-1℃ /min 的速率冷却该悬浮液。
6. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中该非质子溶剂是甲基乙基酮, 在所述悬浮步骤中该溶剂的温度是 30-100℃, 接种是在 40-80℃ 的温度下进行的, 且该方法进一步包括以 0.1-1℃ /min 的速率冷却该悬浮液。

N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基)脲及其酒石酸盐的合成和晶形

[0001] 本申请是2005年9月26日提交的题为“N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基)脲及其酒石酸盐的合成和晶形”的中国专利申请号200580032650.3的分案申请。

[0002] 发明背景

发明领域

[0003] 本发明涉及药物和化学领域。更具体地,本发明涉及N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲、其酒石酸盐和多晶型物以及它们的合成与用途。

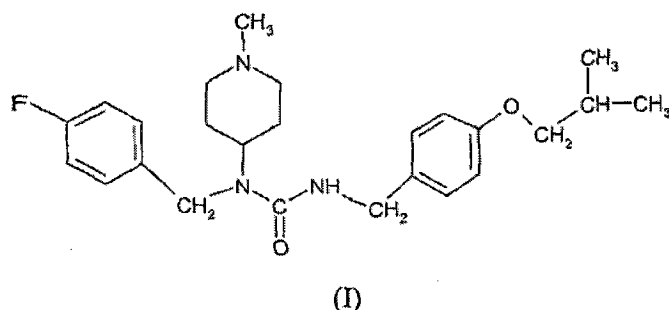
[0004] 相关技术说明

[0005] WO 01/66521 描述了N-氮杂环烷基-N-芳烷基脲和羧酸酰胺,其组成了一类能有效抑制包括5-HT_{2A}亚类的5-羟色胺受体在内的单胺受体活性的新化合物。WO 01/66521。可应用这类化合物的疾病状态的实例包括,但不限于神经精神疾病,如精神分裂症和相关的特发性精神病,抑郁,焦虑,睡眠障碍,食欲障碍,情感障碍,如重症抑郁、双相性精神障碍、具有精神病特征的抑郁以及图雷特氏综合征。其它有益的治疗可以是治疗药物诱导的精神病和帕金森氏病的副作用以及神经退行性病症继发的精神病,该神经退行性病症例如阿耳茨海默病或亨廷顿舞蹈病,高血压,偏头痛,血管痉挛,局部缺血以及对多种血栓形成性疾病状态的初始治疗(primary treatment)和二级预防(secondary prevention),该血栓形成疾病状态包括心肌梗塞、血栓性卒中或缺血性卒中、特发性和血栓性血小板减少性紫癜和外周血管疾病。

[0006] 发明概述

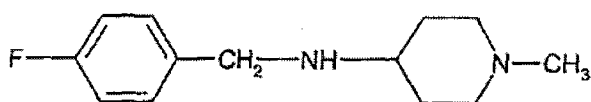
[0007] 本文公开的一实施方案包括制备式I化合物的方法:

[0008]



[0009] 该方法包括将式II的(4-氟苄基)-(1-甲基哌啶-4-基)胺

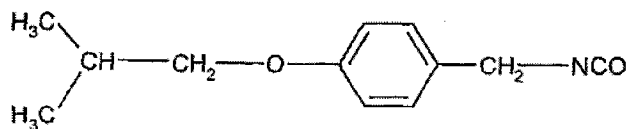
[0010]



(II)

[0011] 与式 III 的 4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基异氰酸酯反应

[0012]



(III)

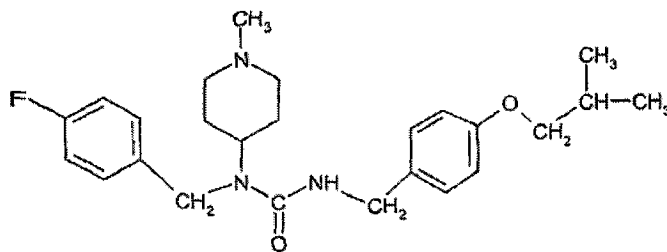
[0013] 在某些实施方案中,对于每当量的 4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基异氰酸酯,使用约 0.9 至约 1.1 当量的 (4-氟苄基)-(1-甲基哌啶-4-基)胺。某些实施方案还包括反应后分离式 I 化合物。在某些实施方案中,所述分离包括反应后加入成盐酸,采用去除溶剂、沉淀、或即去除溶剂又进行沉淀来分离所形成的盐,将所分离的盐加入含有有机溶剂相和碱性水相的两相体系中,以及从该有机溶剂相中得到式 I 化合物。在某些实施方案中,该成盐酸选自如下的一种或多种酸:无机酸、单羧酸或二羧酸和磺酸。在某些实施方案中,该水相的 pH 大于 8.5。在一实施方案中,通过加入碱金属氢氧化物的水溶液得到该 pH。在某些实施方案中,在惰性有机溶剂存在下进行该反应。在某些实施方案中,所述溶剂选自如下的一种或多种:脂族醚、脂族羧酸的酯、醇、内酯、卤代烃和脂族 C₃-C₈ 酮。在某些实施方案中,该反应在约 -30℃ 至约 -60℃ 下进行。

[0014] 本文公开的另一实施方案包括 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脒的晶形,采用差示扫描量热法 (DSC) 以 10℃/min 的加热速率测定的该晶形的熔点约为 124℃。

[0015] 本文公开的另一实施方案包括 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脒的晶形,该晶形显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰:约 13.0Å、约 10.9Å、约 6.5Å、约 4.7Å、约 4.3Å、约 4.22Å 和约 4.00Å。在一实施方案中,该晶形显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰:约 13.0Å、约 10.9Å、约 6.8Å、约 6.5Å、约 6.2Å、约 5.2Å、约 4.7Å、约 4.5Å、约 4.3Å、约 4.22Å、约 4.00Å、约 3.53Å、约 3.40Å、约 3.28Å、约 3.24Å、约 3.19Å、约 3.08Å、约 2.91Å 和约 2.72Å。

[0016] 本文公开的另一实施方案包括制备上述晶形的方法,该方法包括将式 I 化合物的盐溶于水:

[0017]



(I)

[0018] 向该盐的水溶液中加入一定量的足以溶解式 I 化合物的有机非质子溶剂；

[0019] 通过加入碱将该盐的水溶液的 pH 值调到至少约 8.5；

[0020] 除去部分有机非质子溶剂；

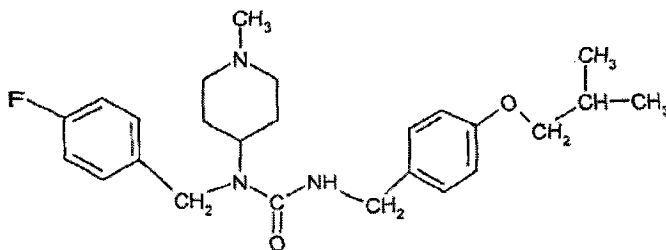
[0021] 将剩余的有机非质子溶剂冷却到低于 15°C；以及

[0022] 分离所形成的任何沉淀。

[0023] 在某些实施方案中，式 I 化合物的盐是半酒石酸盐。某些实施方案还包括用有机溶剂萃取所述水溶液并在除去部分该有机溶剂之前收集所有的有机相。在一实施方案中，该有机溶剂选自如下的一种或多种：烃、卤代烃、脂族羧酸的酯、醇、内酯、醚和脂族 C₄-C₈ 酮。

[0024] 本文公开的另一实施方案包括由下述方法产生的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的晶形，该方法包括将式 I 化合物的半酒石酸盐溶于水：

[0025]

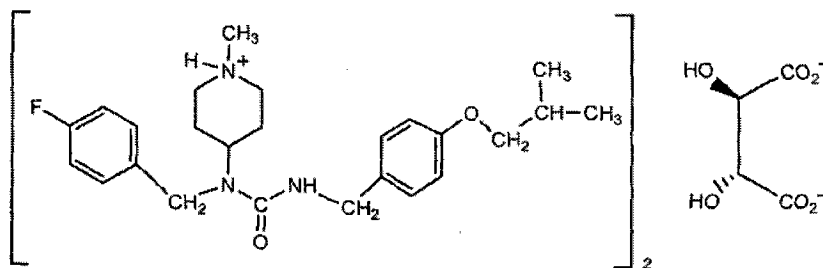


(I)

[0026] 向该盐的水溶液中加入一定量的足以溶解式 I 化合物的有机非质子溶剂，通过加入碱将该盐的水溶液的 pH 值调到至少约 8.5，用有机溶剂萃取该水溶液并收集所有的有机相，除去部分该有机非质子溶剂，将剩余的有机非质子溶液冷却到低于 15°C，以及分离所形成的任何沉淀。

[0027] 本文公开的另一实施方案为式 IV 的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲半酒石酸盐，

[0028]

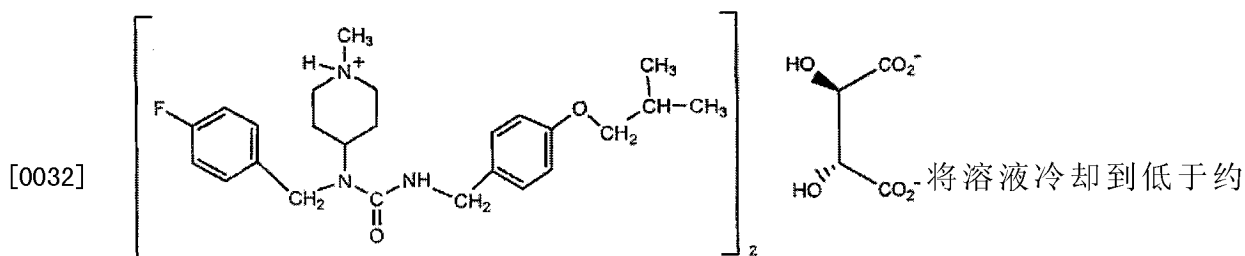


(IV)

[0029] 本文公开的另一实施方案包括制备 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲半酒石酸盐的方法,该方法包括进行合成上述的式 I 化合物的反应,反应后加入酒石酸并分离所形成的半酒石酸盐。在一实施方案中,所述分离包括从加入酒石酸后形成的悬浮液中得到该半酒石酸盐。在一实施方案中,所述分离包括通过冷却、去除溶剂、加入非溶剂或这些方法的组合来沉淀该半酒石酸盐。

[0030] 本文公开的另一实施方案包括 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲半酒石酸盐的晶形,该晶形显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰:约 18.6Å、约 16.7Å、约 10.2Å、约 6.2Å、约 6.1Å、约 4.63Å、约 4.49Å、约 4.44Å、和约 3.96Å。在一实施方案中, X 射线粉末衍射图包括具有如下间距值的峰:约 18.6Å、约 16.7Å、约 10.2Å、约 8.2Å、约 7.7Å、约 7.4Å、约 6.5Å、约 6.2Å、约 6.1Å、约 5.86Å、约 5.14Å、约 5.03Å、约 4.78Å、约 4.69Å、约 4.63Å、约 4.49Å、约 4.44Å、约 4.35Å、约 4.10Å、约 3.96Å 和约 3.66Å。

[0031] 在一实施方案中,通过如下操作制备上述晶形:将式 IV 化合物溶于乙醇或乙醇与异丙醇的混合物中:

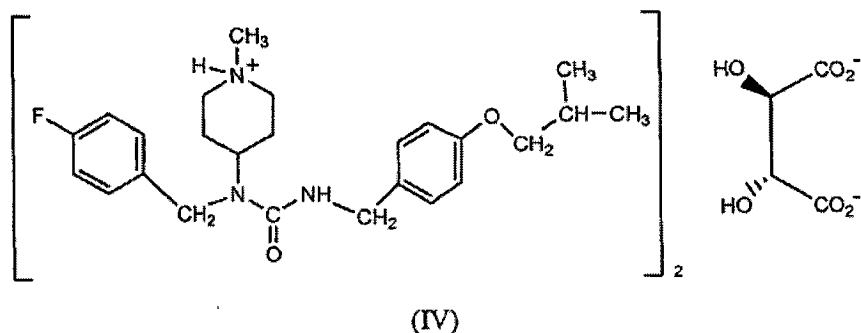


(IV)

20℃,然后分离所得到的任何沉淀固体。在一实施方案中,该溶解步骤中的温度为约 55℃ 至约 90℃。在一实施方案中,该冷却步骤中的冷却速率为约 0.1℃/min 至约 3℃/min。

[0033] 本文公开的另一实施方案包括通过如下方法产生的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲酒石酸盐的晶形,该方法包括在约 55℃ 至约 90℃ 的温度下,将式 IV 化合物溶于乙醇或乙醇与异丙醇的混合物中:

[0034]

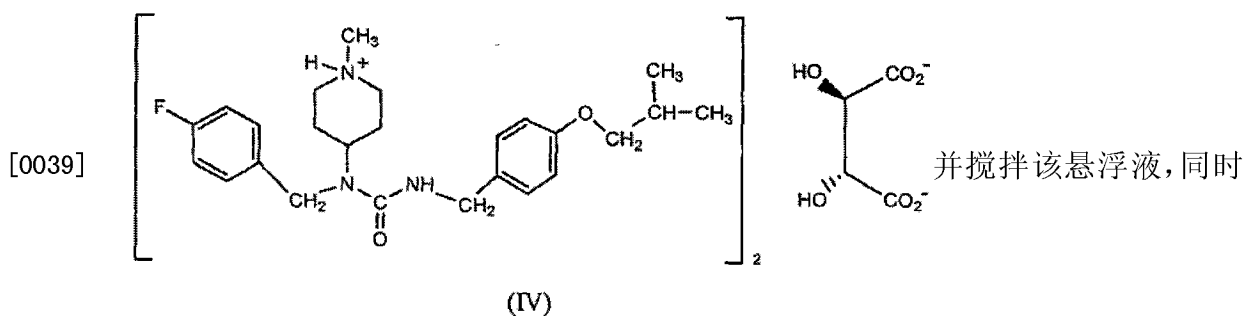


[0035] 以约 $0.1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 至约 $3^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率将溶液冷却到低于约 20°C ，并分离所得到的任何沉淀固体。

[0036] 本文公开的另一实施方案中包括 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲酒石酸盐的晶形，该晶形显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰：约 $17.4\text{\AA}$ 、约 $10.2\text{\AA}$ 、约 $5.91\text{\AA}$ 、约 $4.50\text{\AA}$ 、约 $4.37\text{\AA}$ 和约 $3.87\text{\AA}$ 。一实施方案显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰：约 $17.4\text{\AA}$ 、约 $10.2\text{\AA}$ 、约 $8.8\text{\AA}$ 、约 $6.4\text{\AA}$ 、约 $5.91\text{\AA}$ 、约 $5.46\text{\AA}$ 、约 $4.99\text{\AA}$ 、约 $4.90\text{\AA}$ 、约 $4.62\text{\AA}$ 、约 $4.50\text{\AA}$ 、约 $4.37\text{\AA}$ 、约 $4.20\text{\AA}$ 、约 $3.87\text{\AA}$ 、约 $3.73\text{\AA}$ 、约 $3.58\text{\AA}$ 、约 $3.42\text{\AA}$ 和约 $2.90\text{\AA}$ 。

[0037] 本文公开的另一实施方案包括 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲酒石酸盐的晶形，该晶形显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰：约 $12.0\text{\AA}$ 、约 $10.7\text{\AA}$ 、约 $5.86\text{\AA}$ 、约 $4.84\text{\AA}$ 、约 $4.70\text{\AA}$ 、约 $4.57\text{\AA}$ 和约 $3.77\text{\AA}$ ，下文称为 C 型。一实施方案显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰：约 $12.0\text{\AA}$ 、约 $10.7\text{\AA}$ 、约 $7.4\text{\AA}$ 、约 $6.9\text{\AA}$ 、约 $6.6\text{\AA}$ 、约 $6.2\text{\AA}$ 、约 $5.86\text{\AA}$ 、约 $5.53\text{\AA}$ 、约 $5.28\text{\AA}$ 、约 $5.16\text{\AA}$ 、约 $4.84\text{\AA}$ 、约 $4.70\text{\AA}$ 、约 $4.57\text{\AA}$ 、约 $4.38\text{\AA}$ 、约 $4.09\text{\AA}$ 、约 $3.94\text{\AA}$ 、约 $3.77\text{\AA}$ 、约 $3.71\text{\AA}$ 、约 $3.49\text{\AA}$ 、约 $3.46\text{\AA}$ 、约 $3.25\text{\AA}$ 、约 $3.08\text{\AA}$ 和约 $2.93\text{\AA}$ 。

[0038] 本文公开的另一实施方案包括制备上述晶形的方法，该方法包括将固体形式的式 IV 化合物悬浮于非质子溶剂中：



加入本文所述的 C 晶形的晶种。在一实施方案中，该悬浮步骤中溶剂的温度为约 30°C 至约 100°C 。在一实施方案中，该非质子溶剂选自如下的一种或多种：脂族醚或环醚、羧酸酯、内酯、烷烃和脂族 $\text{C}_3\text{--}\text{C}_8$ 酮。在一实施方案中，在约 40°C 至约 80°C 下进行接种 (seeding)。一实施方案还包括以约 $0.1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 至约 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率冷却该悬浮液。在一实施方案中，将悬浮液冷却至约室温。

[0040] 本文公开的另一实施方案包括制备上述晶形的方法，该方法包括在约 30°C 至约 70°C 下，将 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)

脲酒石酸盐的晶形或 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲酒石酸盐的不同晶形的混合物悬浮于极性非质子溶剂中, 搅拌该悬浮液同时加入本文所述的 C 晶形的晶种, 并从该悬浮液中分离结晶固体。

[0041] 本文公开的另一实施方案包括制备上述晶形的方法, 该方法包括在约 0°C 至约 70°C 下, 将 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲的酒石酸盐溶于溶剂中, 在约 50°C 至约 70°C 下搅拌所得溶液, 同时加入 C 晶形的晶种, 以每小时约 5°C 至约 15°C 的冷却速率将所得到的悬浮液冷却至约 -20°C 至约室温, 并从该悬浮液中分离结晶固体。在一实施方案中, 所述溶剂是四氢呋喃。在其它实施方案中, 所述溶剂选自如下的一种或多种: 丙酮、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、1, 4- 二噁烷和乙腈。

[0042] 本文公开的另一实施方案包括通过如下方法产生的 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲酒石酸盐的晶形, 该方法包括在约 30°C 至约 70°C 下, 将 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲酒石酸盐的晶形或 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲酒石酸盐的不同晶形的混合物悬浮于极性非质子溶剂中, 搅拌该悬浮液同时加入 C 晶形的晶种, 并从该悬浮液中分离结晶固体。

[0043] 本文公开的另一实施方案包括通过如下方法产生的 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲酒石酸盐的晶形, 该方法包括在约 0°C 至约 70°C 下, 将 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲的酒石酸盐溶于四氢呋喃或丙酮中, 在约 50°C 至约 70°C 下搅拌所得溶液, 同时加入 C 晶形的晶种, 以每小时约 5°C 至约 15°C 的冷却速率将所得到的悬浮液冷却至约 -20°C 至约室温, 并从该悬浮液中分离结晶固体。

[0044] 本文公开的另一实施方案包括含有约 0% 至约 6% 异丙醇或乙醇的 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲酒石酸盐的晶形, 该晶形显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰: 约 17.2Å、约 16.0Å、约 6.1Å、约 4.64Å、约 4.54Å 和约 4.37Å。一实施方案显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰: 约 17.2Å、约 16.0Å、约 10.7Å、约 9.8Å、约 6.6Å、约 6.1Å、约 6.00Å、约 5.73Å、约 5.33Å、约 5.17Å、约 4.91Å、约 4.64Å、约 4.54Å、约 4.37Å、约 4.10Å、约 3.91Å、约 3.84Å、约 3.67Å、约 3.55Å、约 3.42Å、约 3.32Å、约 3.13Å 和约 3.06Å。

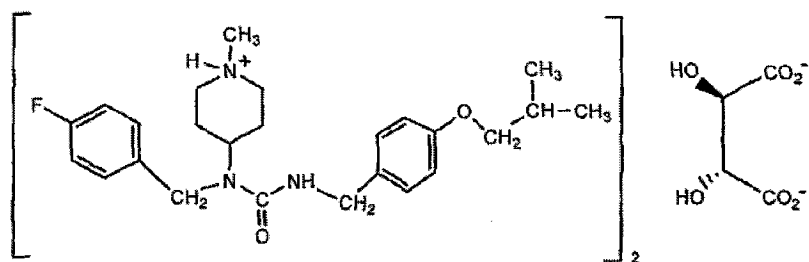
[0045] 本文公开的另一实施方案包括含有约 5% 的叔丁基甲醚的 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲酒石酸盐的晶形, 该晶形显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰: 约 17.3Å、约 16.2Å、约 10.6Å、约 9.8Å、约 8.1Å、约 7.5Å、约 6.6Å、约 6.0Å、约 5.28Å、约 5.09Å、约 4.90Å、约 4.72Å、约 4.51Å、约 4.39Å、约 4.26Å、约 4.04Å、约 3.86Å、约 3.70Å、约 3.54Å、约 3.48Å 和约 3.02Å。

[0046] 本文公开的另一实施方案包括含有约 3% 四氢呋喃的 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲酒石酸盐的晶形, 该晶形显示出的 X 射线粉末衍射图包含具有如下间距值的峰: 约 19.0Å、约 16.0Å、约 13.0Å、约 7.8Å、约 6.4Å、约 6.2Å、约 5.74Å、约 5.29Å、约 5.04Å、约 4.83Å、约 4.62Å、约 4.50Å、约 4.34Å、约 4.24Å、约 4.05Å、约 3.89Å、约 3.76Å、约 3.58Å 和约 3.27Å。

[0047] 本文公开的另一实施方案包括含有式 IV 化合物和药物可接受的载体或稀释剂的

药物组合物：

[0048]

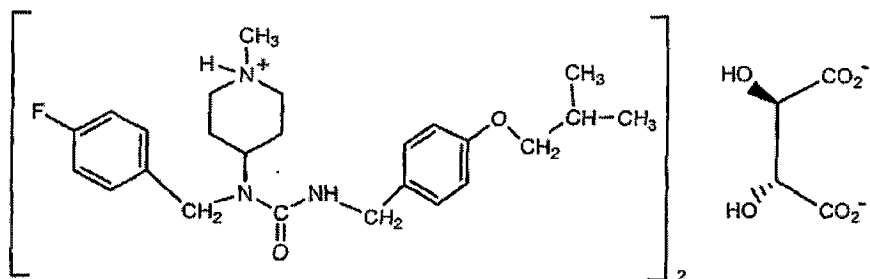


(IV)

[0049] 本文公开的其它实施方案包括包含上述任意晶形和药物可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

[0050] 本文公开的另一实施方案包括将式 I 化合物向宿主输送的方法,该方法包括将式 IV 化合物对个体给药：

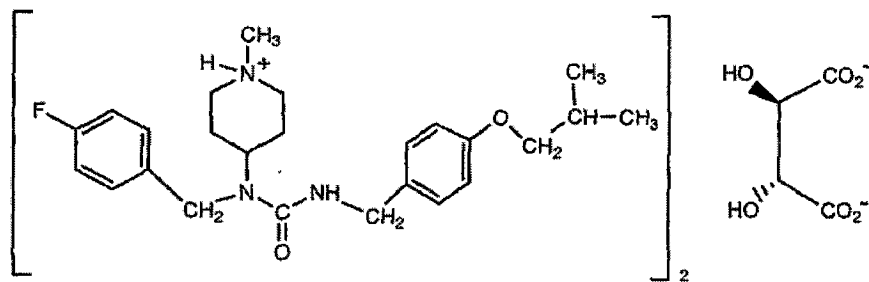
[0051]



(IV)

[0052] 本文公开的其它实施方案包括抑制单胺受体活性的方法,该方法包括将式 IV 化合物对个体给药：

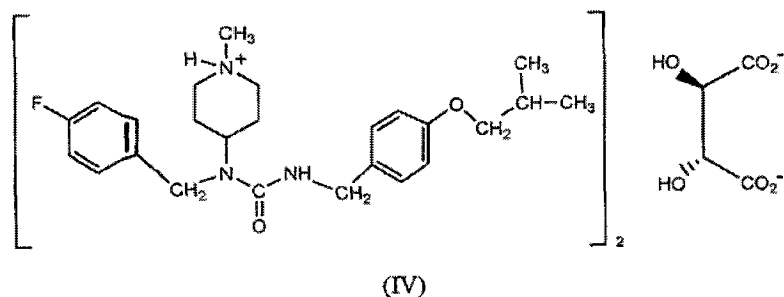
[0053]



(IV)

[0054] 本文公开的其它实施方案包括治疗神经精神疾病的方法,该方法包括将式 IV 化合物对个体给药：

[0055]



[0056] 在某些实施方案中,所述神经精神疾病选自精神病、精神分裂症、分裂情感性精神障碍、躁狂症、精神病性抑郁症、情感障碍、痴呆、焦虑症、睡眠障碍、食欲障碍、双相性精神障碍、高血压继发的精神病、偏头痛、血管痉挛和局部缺血、运动性抽搐、震颤、精神运动性迟缓、运动徐缓以及神经性疼痛。

[0057] 本文公开的另一实施方案包括治疗神经退行性疾病的方法,该方法包括将式 IV 化合物对个体给药。在某些实施方案中,所述神经退行性疾病选自帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、阿耳茨海默病、脊髓小脑萎缩症、图雷特氏综合征、弗里德赖希共济失调、马查多-约瑟夫病、路易体痴呆、肌张力障碍、进行性核上性麻痹和额颞叶痴呆症。

[0058] 本文公开的另一实施方案包括治疗与多巴胺能疗法有关的运动障碍的方法,该方法包括将式 IV 化合物对个体给药。

[0059] 本文公开的另一实施方案包括治疗与多巴胺能疗法有关的肌张力障碍、肌阵挛或震颤的方法,该方法包括将式 IV 化合物对个体给药。

[0060] 本文公开的另一实施方案包括治疗血栓形成性疾病状态的方法,该方法包括将式 IV 化合物对个体给药。在某些实施方案中,该血栓形成性疾病状态选自心肌梗塞、血栓形成性或缺血性卒中、特发性和血栓性血小板减少性紫癜、外周血管疾病和雷诺氏病。

[0061] 附图的简要说明

[0062] 图 1 是式 I 的游离碱化合物的 Y 晶形的 X 射线粉末衍射图。

[0063] 图 2 是式 IV 化合物的 A 晶形的 X 射线粉末衍射图。

[0064] 图 3 是式 IV 化合物的 B 晶形的 X 射线粉末衍射图。

[0065] 图 4 是式 IV 化合物的 C 晶形的 X 射线粉末衍射图。

[0066] 图 5 是式 IV 化合物的 D 晶形的 X 射线粉末衍射图。

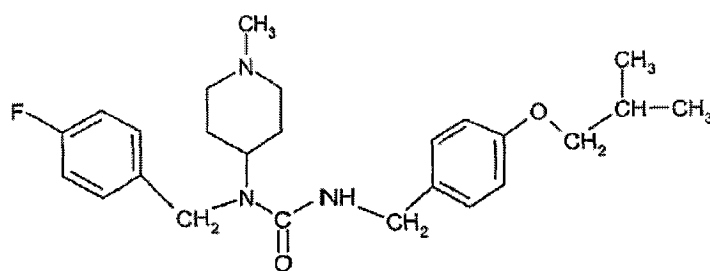
[0067] 图 6 是式 IV 化合物的 E 晶形的 X 射线粉末衍射图。

[0068] 图 7 是式 IV 化合物的 F 晶形的 X 射线粉末衍射图。

[0069] 优选实施方案的详细说明

[0070] 一种有用的 N-氮杂环烷基-N-芳烷基脲是式 I 的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲:

[0071]

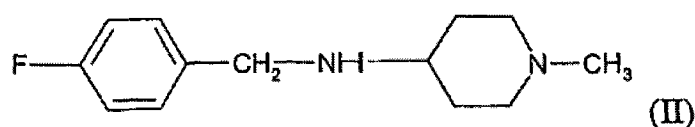


(I)

[0072] N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的合成

[0073] 一实施方案是合成式 (I) 化合物的方法, 该方法包括将式 II 化合物 ((4-氟苄基)-(1-甲基哌啶-4-基)胺)

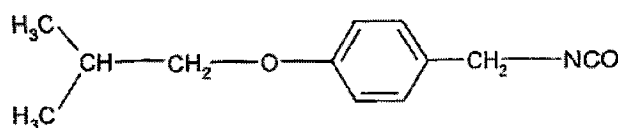
[0074]



(II)

[0075] 与式 III 化合物 (4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基异氰酸酯) 反应

[0076]



(III)

[0077] 在一实施方案中, 对于每当量 (4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基异氰酸酯), 使用约 0.9 至约 1.1 当量的 (4-氟苄基)-(1-甲基哌啶-4-基)胺。在某些实施方案中, 从所述反应混合物中分离出所得到的式 I 化合物。在一实施方案中, 在反应后加入成盐酸。可通过去除溶剂、沉淀、或即去除溶剂又进行沉淀来分离出所形成的盐, 随后在碱性含水条件下, 通过溶于两相体系中的有机溶剂中, 释放式 I 化合物, 并从该有机溶液中分离出式 I 化合物。在优选实施方案中, 对于每当量 (4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基异氰酸酯), 使用 1.0 当量的 (4-氟苄基)-(1-甲基哌啶-4-基)胺。该反应可在作为催化剂的路易酸的存在下进行, 该路易酸例如金属盐或更优选金属烷氧基化物。某些实例是 MgCl_2 、 FeCl_2 、 FeCl_3 、 FeBr_2 、 $\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ 、 NiCl_2 、 BCl_3 、 AlCl_3 、 BBr_3 、 TiCl_4 、 TiBr_4 、 ZrCl_4 、 BCl_3 、 $\text{Al}(\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基})_3$ 和 $\text{Ti}(\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基})_3$ 。相对于式 II 化合物, 催化剂的量可以是约 0.0001% 至约 5% 重量比, 优选约 0.01% 至约 3% 重量比。

[0078] 所述反应优选在惰性有机溶剂存在下进行, 该有机溶剂例如脂族醚 (如二乙醚、甲基丙醚、二丁基醚、乙二醇二甲醚、四氢呋喃或二噁烷)、脂族羧酸和醇形成的酯 (如乙酸的 C_2-C_4 烷基酯)、内酯 (如戊内酯)、卤代烃 (如二氯甲烷或三氯甲烷、四氯乙烷)、或脂族 C_3-C_8 酮 (如丙酮、甲基丙基酮、二乙酮或甲基异丁基酮或甲基叔丁基酮)。

[0079] 所述反应温度优选约 -30°C 至约 60°C , 且更优选约 5°C 至约 30°C 。通过监测式 II 化合物或式 III 化合物的消耗来控制所述反应时间, 所述监测通过在线分析或通过回收并离线分析样品来实现。

[0080] 可通过任何合适的方法实施式 I 化合物的分离,该方法包括通过减压和较低温度下蒸馏所述反应残余物来去除溶剂,该温度例如最高约 100℃,优选最高约 80℃。还可通过以下方法来实现分离:部分去除溶剂以增加浓度,过滤杂质、通过进一步浓缩或加入非溶剂来沉淀式 I 的固体化合物,该非溶剂例如脂肪族烃(例如戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环己烷、甲基环己烷或水),过滤该固体并干燥。可通过诸如蒸馏或色谱法等公知的方法纯化所分离的式 I 化合物。

[0081] 发现在所述分离前除去诸如形成的副产物等杂质是产生高纯度的所述式 I 化合物的便利途径。还发现通过形成脲的盐可有效改进所述纯化,该盐可作为结晶化合物被沉淀并从溶剂中重结晶以除去杂质。然后通过将该盐溶于水中,加入碱并用有机溶剂萃取该脲来释放出式 I 的游离的脲。可在蒸馏除去该溶剂之前,任选在减压蒸馏之前,用水和氯化钠水溶液洗涤该有机溶液。可通过沉淀或溶于随后使用的两相体系中的水中,在此方法中除去杂质。当希望所述盐的沉淀易于通过过滤或离心来分离时,可进行部分除去有机溶剂并加入新鲜的溶剂。具有低的盐溶解性的合适溶剂是非质子有机溶剂,如烃、卤代烃、醚、酮、羧酸酯和内酯、乙腈、以及具有至少 3 个碳原子的醇。

[0082] 成盐酸可选自无机或有机酸,如无机酸(HCl、HBr、HI、H₂SO₄)、单羧酸或二羧酸(甲酸、醋酸、草酸、丙二酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸)或磺酸(甲磺酸)。可将所述酸以水溶液形式加入,该酸的量足以形成固体或结晶沉淀。相对于式 I 化合物,该量可为约 0.5 至约 2 个当量,这主要依赖于所述酸的官能度以及为了完全并快速形成盐而需要的过量。

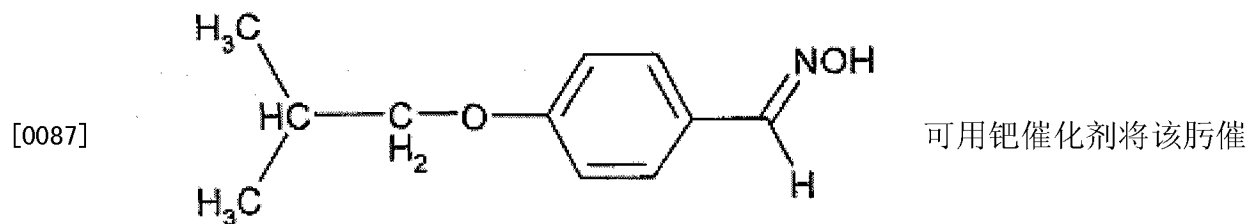
[0083] 可将所述盐溶于水中中和适于所加入的式 I 化合物的非水溶性有机溶剂中,以便当加入碱时溶解所释放出的式 I 化合物。合适的碱包括但不限于碱土金属氢氧化物,如 LiOH、NaOH 或 KOH。在一实施方案中,所述水相的 pH 大于约 8.5。在数分钟至 1 小时将所述反应终止。所述反应优选在 5 至 30 分钟后停止。然后将所述有机相分离,任选地用水和盐水洗涤和/或过滤。可通过去除溶剂并干燥,或通过用非溶剂沉淀、过滤并干燥固体残余物来得到所需产物。得到高纯度和高收率的式 I 化合物。

[0084] 可通过公知的和类似的方法获得用于上述反应的起始材料。具体地,可通过在金属氢化物存在下,N-甲基哌啶-4-酮与 4-氟苄胺的反应获得式 II 化合物,例如根据如下方案:

[0085]



[0086] 通过如下方法制备式 III 化合物,将 4-羟基苯甲醛与异丁基卤化物(例如,异丁基溴)反应以形成 4-异丁氧基苯甲醛,可用羟胺将该 4-异丁氧基苯甲醛转化为醛肟形式:



化氢化为相应的 4-异丁氧基苄胺,可通过与光气的反应,由该 4-异丁氧基苄胺得到式 III

的异氰酸酯。

[0088] N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲的晶形(Y 型)

[0089] 采用上述方法,可通常获得为基本上无定形固体的式 I 化合物,该化合物可能与少量的晶形混合。令人惊讶地发现当在一定条件下释放出所述碱时,可由诸如半酒石酸盐等盐形式中得到纯的晶形。该结晶作用甚至可用于通过盐的重结晶或通过所述碱自身的重结晶来纯化该碱。

[0090] 因此,在一实施方案中,提供了 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲的晶形,该晶形显示出约 124°C 的特征性熔点(峰值温度),下文中定为 Y 型,该熔点是用差示扫描量热法(DSC)以 10°C/min 的加热速率测定的。Y 型的熔化焓为约 99J/g。

[0091] 图 1 中描述了 Y 型的 X 射线粉末衍射图。具体地,该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值($\text{\AA}$)表示的特征峰:13.0(vs)、10.9(vs)、6.8(vw)、6.5(s)、6.2(w)、5.2(w)、4.7(m)、4.5(w)、4.3(s)、4.22(vs)、4.00(m)、3.53(vw)、3.40(vw)、3.28(w)、3.24(w)、3.19(w)、3.08(w)、2.91(w) 和 2.72(w)。本文所用的括号内的缩写具有如下含义:(vs) = 非常高强度、(s) = 高强度、(m) = 中强度、(w) = 弱强度和 (vw) = 非常弱强度。在多种实施方案中,Y 型以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量以式 I 化合物的固体形式存在,剩余物是其它晶形(包括水合物和溶剂化物)和 / 或无定形式。

[0092] Y 型是式 I 化合物的热力学非常稳定形式。粉末 X 射线衍射和 DSC 表明 Y 型的结晶特征,且元素组成分析符合式 I 化合物。式 I 的晶形 Y 以白色粉末形式得到。

[0093] 式 I 化合物可溶于多种有机溶剂中并在水中显示出低溶解性。相反,式 I 化合物的盐易溶于水中。这些特性可用于制备式 I 化合物的 Y 型。例如,形成 Y 型的一种方法包括:

[0094] a) 在搅拌下将式 I 的盐形式溶于水中,优选半酒石酸盐;

[0095] b) 加入足够量的有机非质子溶剂以便溶解所形成的式 I 化合物;

[0096] c) 通过加入碱将该盐的水溶液的 pH 值调节到至少 8.5;

[0097] d) 任选地用有机溶剂萃取该水相并收集所有的有机相;

[0098] e) 除去部分溶剂并将剩余的有机溶液冷却至低于 15°C;

[0099] f) 保持在此温度下,同时任意搅拌;以及

[0100] g) 滤出沉淀,洗涤固体残余物并将其干燥。

[0101] 可将母液再次浓缩并冷却以提高收率。成盐酸可选自无机或有机酸,如无机酸(HCl、HBr、HI、 H_2SO_4 、 H_3PO_4)、单羧酸或二羧酸(甲酸、醋酸、草酸、丙二酸、酒石酸、马来酸、富马酸、琥珀酸)、磺酸(例如,甲磺酸)、柠檬酸、葡萄糖醛酸、苹果酸、双羟萘酸或乙烷-1,2-二磺酸。

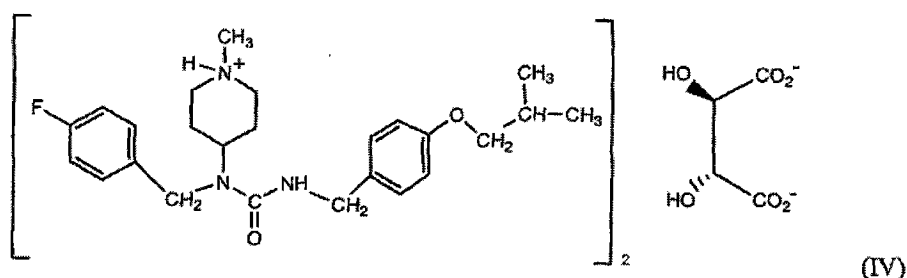
[0102] 合适溶剂为烃,如甲苯,卤代烃,如二氯甲烷或三氯甲烷、四氯乙烷,脂族羧酸和醇形成的酯(乙酸的 C_2 - C_4 烷基酯)、内酯(戊内酯)、醚(二乙醚、甲基丙基醚、叔丁基甲基醚、二丁基醚、二甲醚)、脂族 C_4 - C_8 酮(甲基丙基酮、二乙酮或甲基异丁基酮或甲基叔丁基酮)。在步骤 c) 中的 pH 值可优选被调节到至少 9.5。合适的碱包括但不限于碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物的水溶液,如 LiOH、NaOH、KOH 或 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 。

[0103] 除去部分溶剂主要有助于浓缩所述有机溶液以便其含有至少约 5% 至约 30% 重量比的式 I 化合物。所述冷却温度优选约 -10°C 至约 10°C ，且最优选约 0°C 至约 10°C 。任意搅拌下，在此温度下的存储时间优选约 30 分钟至约 12 小时。可在真空、在惰性气流或两者的条件下以常规方式除去残余的溶剂。

[0104] N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲半酒石酸盐的形成

[0105] 式 I 化合物在水中具有低溶解度。因此，在某些实施方案中，提供水溶性形式的所述化合物，且因此该化合物具有增强的生物利用度和适于药物组合物的制备和组方的改进的加工特征。发现 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的半酒石酸盐是特别适合的。因此，一实施方案提供了式 IV 的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲半酒石酸盐：

[0106]

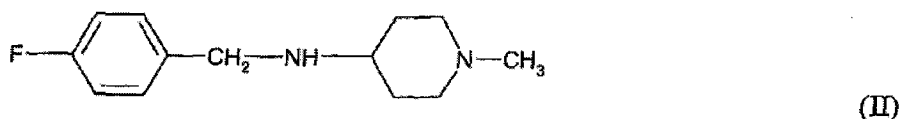


[0107] 可通过使用酒石酸为所述成盐酸，作为用于合成上述式 I 化合物的方法的整合部分制备式 IV 化合物。或者，可通过将分离的式 I 化合物与酒石酸反应形成该酒石酸盐。

[0108] 在一实施方案中，根据如下方法形成 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲半酒石酸盐：

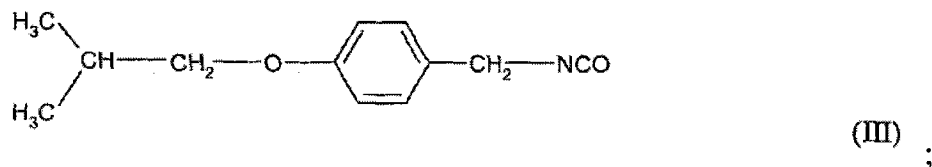
[0109] a) 将约 0.9 至约 1.1 当量的式 II 的 (4-氟苄基)-(1-甲基哌啶-4-基)胺

[0110]



[0111] 与 1 当量的式 III 的 4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基异氰酸酯反应

[0112]



[0113] b) 加入酒石酸，以及

[0114] c) 从所得到的悬浮液中分离所述式 I 化合物的半酒石酸盐。

[0115] 还可通过冷却、去除溶剂、加入非溶剂或这些方法的组合通过沉淀得到该半酒石酸盐。在一实施方案中，在步骤 b) 中加入对该半酒石酸盐具有低溶解性的一种或多种溶剂，该溶剂例如乙酸异丙酯、酮（如丙酮或 2-丁酮）、和 / 或四氢呋喃。步骤 b) 的温度优选约 15°C 至约 30°C 。该半酒石酸盐沉淀并形成悬浮液，可在从所述反应混合物中滤出固体之前，将该悬浮液搅拌最多 3 天，优选在环境条件下进行上述反应。可将该固体残余物洗涤，

然后在最多 50℃下干燥,如果需要,真空下干燥。

[0116] 获得高收率和高纯度的式 IV 的半酒石酸盐。可使用常规方法将母液用于分离更多的式 IV 的半酒石酸盐。还可通过转化为所述式 I 的游离碱并分离该碱的溶液,然后通过加入酒石酸将所述的碱的溶液用于再沉淀半酒石酸盐来进一步纯化该半酒石酸盐。

[0117] N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲半酒石酸盐的晶形 (A-C 型)

[0118] 令人惊讶地发现可得到多种晶形形式的式 IV 化合物。由上述方法产生的一种这样的结晶固体形式下文称为 A 晶形。A 晶形通常含有一些水,当在与 FT 红外光谱学相结合的热重量分析中进行加热或通过 Karl Fischer 滴定证实了这一点。含水量最高可为约 2% 至约 3% 重量比,这通常对应半水合物。然而,该水只是微弱地结合,因为仅在室温以上就开始失重并在约 150℃ 时失重完全。还可通过用干燥氮气的长时间(约最多 20 小时)处理来容易除去水,并且 A 型还可在无水状态下存在。DSC 表明脱水的 A 型的熔点约为 133-135℃ (峰值温度),以及熔化焓约为 70J/g。当暴露于湿气中,尤其是超过 75% 相对湿度时, A 型表现出相当大的吸水性。当相对湿度降低至 50% 并更低时,释放出该水。此行为对于易潮解的固体是典型的。A 晶形形式的式 IV 化合物易溶于甲醇、水或与水混合的有机溶剂中。该式 IV 化合物在其它有机溶剂中表现出低溶解性。当根据上述方法制备时, A 晶形可含有较小量的(下述的)C 晶形。

[0119] 图 2 中描述了 A 型的 X 射线粉末衍射图。具体地,该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值($\text{\AA}$)表示的特征峰:18.6(s)、16.7(vs)、10.2(s)、8.2(m)、7.7(w)、7.4(w)、6.5(w)、6.2(m)、6.1(vs)、5.86(w)、5.14(m)、5.03(m)、4.78(m)、4.69(m)、4.63(s)、4.49(s)、4.44(vs)、4.35(m)、4.10(m)、3.96(s) 和 3.66(m)。在多种实施方案中, A 型以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量以式 IV 化合物的固体形式存在,剩余物是其它晶形(包括水合物和溶剂化物)和/或无定形形式。

[0120] 可通过从乙醇中,或者与异丙醇混合的乙醇中结晶以受控方式制备 A 晶形。因此,一实施方案是制备 A 晶形的方法,该方法包括:

[0121] a) 在升高的温度下,将式 IV 化合物溶于乙醇或乙醇与异丙醇的混合物中;

[0122] b) 将溶液缓慢冷却至低于 20℃;以及

[0123] c) 滤出沉淀的固体并将其干燥。

[0124] 在某些实施方案中,乙醇和异丙醇的混合物可含有最多约 15 体积百分比的异丙醇,且更优选最多 10 体积百分比。乙醇是优选的溶剂,还优选使用干燥的乙醇,或者干燥的乙醇与干燥的异丙醇的混合物。在某些实施方案中,升高的温度为约 55℃ 至约 90℃,且优选约 55℃ 至约 65℃。在升高的温度下搅拌混合物直到式 IV 化合物完全溶解。缓慢冷却可指冷却速率为约 0.1℃/min 至约 3℃/min,优选约 0.2℃/min 至约 2℃/min,且特别约 0.2℃/min 至约 1℃/min。在约 50℃ 以下开始结晶并观察到在此温度下搅拌约 1 小时时可形成浓稠的糊状物。再加热至更高的温度然后再冷却通常会形成悬浮液,可将该悬浮液在约 40℃ 至约 50℃ 下搅拌,且当进一步冷却至低于约 20℃ 时,优选约 5℃ 至约 15℃ 时,还搅拌该悬浮液。搅拌后的冷却速率可为约 0.1℃/min 至约 3℃/min 且优选约 0.3℃/min 至约 1℃/min。然后将所得结晶固体滤出,并在约 25℃ 至小于约 40℃ 下,优选在约 30℃ 下,通过吸收经过该滤饼的干燥气体来干燥。可通过将预干燥的固体在室温或升高的温度下在真空

中放置一定时间来完成干燥。

[0125] 通过将式 IV 化合物溶于诸如水等溶剂中并冻干该溶液,可将该化合物转化为完全的无定形形式。然后该无定形形式可用于制备其它多晶型物或拟多晶型物。

[0126] 在一实施方案中,以乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮或乙腈作为溶剂,利用相平衡以可再现的方式制备式 IV 化合物的另一晶形。该结晶固体下文称为 B 晶形。B 晶形可含有一些水,当在与 FT 红外光谱学相结合的热重量分析中进行加热或通过 Karl Fischer 滴定证实了这一点。含水量最高可为约 3.4% 重量比。该量通常表明在环境条件下为一水合物(理论含量为 3.5%)。但是,该水只是微弱地结合,因为在室温和约小于 20% 的低相对湿度下就观察到失重,且 B 型还可以无水状态存在。脱水的 B 型的熔点约 135°C (峰值温度),以及熔化焓约 71J/g。当暴露于高湿度中,尤其是超过 80% 的相对湿度时,B 型表现出相当大的吸水性。但是,与 A 型中所观察到的相比,该吸湿性较不显著,且在约 90% 的高相对湿度中未发现潮解。

[0127] 图 3 中描述了 B 型的 X 射线粉末衍射图。具体地,该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值($\text{\AA}$)表示的特征峰:17.4(vs)、10.2(s)、8.8(w)、6.4(w)、5.91(vs)、5.46(w)、4.99(m)、4.90(m)、4.62(m)、4.50(vs)、4.37(vs)、4.20(w)、3.87(vs)、3.73(w)、3.58(m)、3.42(w) 和 2.90(w)。在多种实施方案中,B 型以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量以式 IV 化合物的固体形式存在,剩余物是其它晶形(包括水合物和溶剂化物)和/或无定形形式。

[0128] 可通过多种方法以受控方式制备 B 晶形。在一实施方案中,在 0-40°C 下,采用诸如甲基乙基酮、庚烷、甲苯、乙腈或乙酸乙酯等非溶剂,以及随后的基本上在室温下的相平衡,在诸如水或二氯甲烷等极性溶剂中从溶液中沉淀出 B 晶形。另一方法是在室温至约 40°C 下,任选地采用温度循环,利用诸如 A 或 C 晶形或其混合物的其它晶形的溶剂悬浮液的平衡来制备 B 晶形,该溶剂例如乙腈、乙酸乙酯、乙醇/甲基乙基酮、乙醇/丙酮、用水饱和的乙酸乙酯、乙腈或含有约 1 体积百分比水的乙酸乙酯。在 0°C 至约 45°C 下,任选地在应用温度循环条件下,悬浮液与所述式 I 化合物的无定形物质的平衡是制备 B 型的另一方法。合适溶剂是庚烷、乙酸乙酯、乙腈、甲基乙基酮、用水饱和的乙酸乙酯或用水饱和的叔丁基甲基醚、或含有 1 体积百分比水的乙酸乙酯/乙醇。

[0129] 观察到来自所述半酒石酸盐产生中的 A 晶形可含有某种程度上的另一多晶型物且进一步研究显示该多晶型物不是水合物也不是溶剂化物。该结晶固体下文称为 C 晶形。可通过 A 或 B 晶形的悬浮平衡,优选加入 C 型的晶种来制备 C 晶形。与 A 型或 B 型相比,C 晶形更加热力学稳定和化学稳定。C 晶形比 A 型吸收更少的水。在约 95% 的相对湿度中吸水率仅约 1%,且未观察到潮解和吸湿。C 晶形在敞口容器中在 75% 的相对湿度下是稳定的,且在高达约 60°C 下不吸水。热重量分析导致在 150°C 下失重约 0.9%,这可归因于所吸收的水。以 20°C 的加热速率,采用 DSC 的研究显示在 177°C 有吸热信号,熔化焓约为 129J/g。该信号归因于熔化(峰值)温度,从而观察到在 170°C 以上该物质首先分解。C 晶形在水中的溶解度是非常高的。C 晶形非常适合作为在药物制造和组方中的活性化合物。

[0130] 图 4 中描述了 C 型的 X 射线粉末衍射图。具体地,该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值($\text{\AA}$)表示的特征峰:12.0(w)、10.7(vs)、7.4(vw)、6.9(vw)、6.6(vw)、6.2(w)、5.86(m)、5.53(w)、5.28(m)、5.16(m)、4.84(vs)、4.70(m)、4.57(s)、4.38(m)、4.09(w)、

3.94(w)、3.77(s)、3.71(m)、3.49(w)、3.46(w)、3.25(w)、3.08(w) 和 2.93(w)。在多种实施方案中, C 型以至少约 50%、70%、80%、90%、95% 或 98% 的量以式 IV 化合物的固体形式存在, 剩余物是其它晶形(包括水合物和溶剂化物)和/或无定形形式。

[0131] 在一实施方案中, 提供了适于工业生产药物活性化合物的大规模制备纯的 C 晶形的方法。发现将晶形加热然后冷却溶液不易产生 C 型。还发现当极性非质子溶剂存在下, 将 A 或 B 晶形在悬浮液中平衡并加入 C 型晶种时, 可以控制方式制备 C 型。在替代使用晶种的方法中, 可以在式 IV 化合物沉淀后使用含有一些 C 晶形的起始材料。该悬浮液中的固体可具有结晶, 该结晶具有 1 至约 200 μm 的粒度, 且优选 2 至 100 μm , 可将该固体滤出, 洗涤并在温和条件下干燥, 例如在 60°C 时真空干燥。所得到的粒度依赖于制造规模、所使用的溶剂或溶剂混合物、冷却速率和加入的晶种量。

[0132] 制备 C 晶形的一种方法包括在升高的温度下, 在非质子溶剂中形成式 IV 固体化合物的悬浮液, 并搅拌该悬浮液, 任选地加入 C 型晶种, 直到基本上完全转化为纯的 C 型为止。

[0133] 所述方法的温度可以是 20–100°C, 且优选 40–80°C。适于向 C 型转化的合适溶剂可选自脂族醚或环醚、羧酸酯、内酯、烷烃和脂族 $\text{C}_3\text{--}\text{C}_8$ 酮。当所述固体形式部分溶解且形成饱和溶液时, 该固体形式悬浮于该饱和溶液中, 优选实施采用 C 型结晶的接种。优选在 40–80°C 下进行接种, 且更优选在 55–65°C 下进行接种。该悬浮液的搅拌时间可为 30 分钟至数天, 且最优选 30 分钟至 6 小时。在通过过滤或离心将所述固体分离之前, 将该悬浮液缓慢冷却, 冷却速率可为 0.1°C/min–1°C/min。可冷却至最后温度为接近室温或低于室温。

[0134] 一实施方案是制备式 IV 的 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基) 脲酒石酸盐的 C 晶形, 该方法包括:

[0135] a) 在 30–70°C 下, 在搅拌下, 将无定形形式或 A、B、D、E 或 F 晶形或其混合物悬浮于极性非质子溶剂中;

[0136] b) 在 30–70°C 下连续搅拌, 并且当所述起始材料中不存在 C 晶形时, 加入 C 晶形的晶种;

[0137] c) 在 30–70°C 下连续搅拌直到形成 C 晶形为止;

[0138] d) 冷却至所述方法的最后温度;

[0139] e) 从该悬浮液中分离结晶固体; 以及

[0140] f) 任选地洗涤并干燥该结晶固体。

[0141] A 晶形可用作所述起始材料, 但是该方法还可用 B、D、E 和 F 型或用无定形形式实施。优选在使用前将所述起始材料干燥。在 40°C 下真空干燥通常足以除去不想要的残留溶剂(例如, 醇、水、或其混合物), 该残留溶剂不利于 C 型的形成。适于结晶为 C 型的合适溶剂可选自醚、羧酸酯、内酯和脂族酮。某些特定的实例并优选的溶剂是二乙醚、丙基甲基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、乙酸乙酯、叔丁基甲基酮、丙酮和甲基乙基酮。最优选的溶剂是酮且尤其优选甲基乙基酮和四氢呋喃。当用作起始材料时, 在该悬浮液中 A 或 B 晶形的量不是关键的, 所选择的量只要使该悬浮液可在所应用的温度下搅拌就可以。步骤 a) 中的温度优选室温。

[0142] 步骤 b) 和 c) 的温度可为 10–60°C。优选使用较高和较低温度之间的温度循环。相对于 A 和/或 B 晶形的量, 加入的晶种量为约 0.01%–10% 重量比, 且优选 0.1%–5% 重量比。通常优选加入晶种以便加速所述晶形的转化。

[0143] 步骤 c) 中的搅拌可持续数小时至数天,例如 0.5 小时至 3 天,且优选 2 小时至约 2 天。所述转化 / 转变时间基本上依赖于规模、温度、所使用的溶剂、搅拌强度和加入到所述悬浮液中的晶种的量。可通过监测所消失的晶形与所产生的 C 型的比来控制该转变时间,通过在线分析或通过回收并离线分析样品来实现该监测。

[0144] 可通过离心或过滤来进行所述结晶固体的分离。例如可用溶剂洗涤所述产物,然后在干燥的惰性气体中,任选在真空下或应用一定时间的足以除去所述溶剂的真空来进行干燥,可将该干燥的惰性气体通过所述滤饼。可应用进一步的干燥,或在真空下和 / 或在最高约 80°C 的温和温度下干燥。应注意的是 C 型在过滤和干燥方面表现出优良的特性,且得到了基本上无残留溶剂的固体物质,即该残留溶剂小于 1000ppm,优选小于 200ppm。

[0145] 令人惊讶地发现还可通过由式 IV 化合物在选定溶剂中溶液的结晶并在升高的温度下用 C 晶形晶种进行接种来制备 C 晶形。因此,在一实施方案中,提供了制备 C 晶形的方法,该方法包括:

[0146] a) 在 0-70°C 下,在搅拌下,将无定形式或 A、B、D、E 或 F 晶形或其混合物溶于合适溶剂中;

[0147] b) 在升高的温度下连续搅拌并向该溶液中加入 C 晶形的晶种;该升高的温度优选约 50-70°C 且最优选 55-65°C;

[0148] c) 在同一温度下,连续搅拌所形成的悬浮液,搅拌的时间足以转化为 C 晶形形式的式 IV 化合物;

[0149] d) 以每小时 5-15°C 的冷却速率将所得到的悬浮液冷却到 -20°C 至室温,且优选冷却到 0-25°C;

[0150] e) 从该悬浮液中分离所述结晶固体;以及

[0151] f) 任选地洗涤,然后干燥该结晶固体。

[0152] 选择步骤 a) 中的式 IV 化合物的量以便得到浓溶液。可达到的浓度依赖于使用的溶剂或溶剂混合物以及所述起始材料的溶解度。四氢呋喃和含有四氢呋喃的溶剂为优选的溶剂,因为在回流温度下,通常可溶解约 200mg/ml 的 A 型。但是,可使用适于溶解所述起始材料的任何溶剂。非限制性的实例包括四氢呋喃、丙酮、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、1,4-二噁烷和乙腈。步骤 a) 中的温度优选 40-70°C。相对于所溶解的式 IV 化合物的量,步骤 b) 中加入的晶种的量可为 0.1-15% 重量比,且优选 2-10% 重量比。步骤 c) 中的搅拌时间依赖于所述规模且可为约 20 分钟至约 24 小时,更优选 25 分钟至 12 小时,且最优选 30 分钟至 6 小时。步骤 d) 中的冷却速率优选每小时 8-12°C。在冷却温度范围内,冷却后可继续搅拌最多 24 小时,优选 18 小时且更优选 14 小时。

[0153] 可以获得高多晶型纯度的 C 晶形。用上述方法得到的该物质可含有残留的起始材料,例如相对于 C 晶形,该起始材料的量最多 20% 至最多 10% 重量比。这些混合物还非常适于药物制剂。

[0154] N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲半酒石酸盐的溶剂化物 (D-F 型)

[0155] 在某些实施方案中,所述式 IV 化合物可与某些溶剂形成多种溶剂化物。这些拟多晶型物可用于药物制剂或用于其它多晶型物的产生。在某些实施方案中,这些溶剂化物可以以溶剂化的形式存在,即含有显著量的各自的溶剂,或者以相应的非溶剂化的形式存在,

即以无溶剂形式存在,其中基本上保持晶体结构。

[0156] 通过在异丙醇中 A 晶形或所述式 IV 化合物的无定形形式的悬浮平衡形成一种这样的溶剂化物。在氮气中干燥约 30 分钟后,所形成的溶剂化物含有约 6.0-6.6%重量比的异丙醇。该半异丙醇化物的理论值是 5.6%含量的异丙醇并推断出已形成该半溶剂化物。当在敞口容器中暴露于 53%的相对湿度时,含有异丙醇的该半溶剂化物是稳定的。这种型被本文称为 D 晶形。

[0157] 图 5 中描述了 D 型的 X 射线粉末衍射图。具体地,该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值($\text{\AA}$)表示的特征峰:17.2(s)、16.0(m)、10.7(vw)、9.8(w)、6.6(m)、6.1(s)、6.00(m)、5.73(w)、5.33(w)、5.17(m)、4.91(m)、4.64(s)、4.54(vs)、4.37(vs)、4.10(m)、3.91(m)、3.84(m)、3.67, (w)、3.55(m)、3.42(m)、3.32(w)、3.13(w) 和 3.06(m)。在多种实施方案中, D 型以至少约 50%、70%、80%、90%、95%或 98%的量以式 IV 化合物的固体形式存在,剩余物是其它晶形(包括水合物和溶剂化物)和/或无定形形式。

[0158] 还发现当将所述式 IV 化合物的无定形形式在室温下在叔丁基甲基醚(TBME)中进行相平衡时,可形成 TBME 溶剂化物。通过热重量分析法以 10℃加热速率测定出,相对于式 IV 化合物, TBME 的含量约 5%重量比。此型被本文称为 E 晶形。

[0159] 图 6 中描述了 E 型的 X 射线粉末衍射图。具体地,该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值($\text{\AA}$)表示的特征峰:17.3(vs)、16.2(m)、10.6(m)、9.8(m)、8.1(w)、7.5(w)、6.6(m)、6.0(vs)、5.28(m)、5.09(s)、4.90(m)、4.72(vs)、4.51(m)、4.39(s)、4.26(s)、4.04(m)、3.86(w)、3.70(w)、3.54(m)、3.48(m)、3.02(w)。在多种实施方案中, E 型以至少约 50%、70%、80%、90%、95%或 98%的量以式 IV 化合物的固体形式存在,剩余物是其它晶形(包括水合物和溶剂化物)和/或无定形形式。

[0160] 还发现所述式 IV 化合物从四氢呋喃(THF)溶液中结晶产生非化学计量的 THF 溶剂化物,通过热重量分析法以 10℃加热速率测定出该溶剂化物含有相对于式 IV 化合物的 0%至约 3%的 THF。在高于室温时,开始释放该溶剂并在接近 130℃时完全释放。此型被本文称为 F 晶形。

[0161] 图 7 中描述了 F 型的 X 射线粉末衍射图。具体地,该 X 射线粉末衍射图显示出如下以间距值($\text{\AA}$)表示的特征峰:19.0(w)、16.0(m)、13.0(m)、7.8(w)、6.4(m)、6.2(m)、5.74(w)、5.29(w)、5.04(m)、4.83(m)、4.62(m)、4.50(m)、4.34(m)、4.24(vs)、4.05(m)、3.89(m)、3.76(m)、3.58(w) 和 3.27(m)。在多种实施方案中, F 型以至少约 50%、70%、80%、90%、95%或 98%的量以式 IV 化合物的固体形式存在,剩余物是其它晶形(包括水合物和溶剂化物)和/或无定形形式。

[0162] 稳定性和药物制剂

[0163] 如上所述,所述式 IV 化合物尤其适合作为药物制剂中的活性化合物或前药,以抑制单胺受体的活性,优选抑制 5-HT_{2A} 亚类的 5-羟色胺受体的活性。该式 IV 化合物在水性体系中具有非常好的溶解性且该游离碱在生理 pH 范围内被释放,提供了高生物利用度。该式 IV 化合物还具有高的贮存稳定性。

[0164] 发现了 C 晶形是所有发现的晶形中最稳定的形式。还发现 A 和 B 晶形在室温下稳定,在存在 C 型时稳定,并能够与 C 晶形共存。A、B 晶形且尤其 C 晶形适合多种类型和广泛的制剂,甚至在湿组分存在的情况也适合。这些新的 A、B 晶形且尤其 C 晶形存在适于制造

的某些优点,由于合宜的晶体大小和形态具有良好的加工性,在多种类型制剂的生产条件下具有非常良好的稳定性、贮存稳定性、高溶解性和高生物利用度。D、E 和 F 晶形也可用于药物制剂。

[0165] C 型是化学非常稳定的且可容易被组方为片剂或任何其它药物可接受的剂型。尽管其具有高的热稳定性,但是其仍然表现出良好的溶解性,因为其水溶性高于约 50-100mg/ml。A、B、D、E 和 F 型具有高于 200mg/ml 的高水溶性。所有型的溶解度依赖于水性环境中的 pH。

[0166] A 型和 B 型在环境的水分压下(即在 20%至 75%的相对湿度下)具有足够稳定性。此外, A 型和 B 型非常适合在水性环境中进行药物加工,例如,适于用水或用溶剂-水混合物进行制粒。

[0167] 因此,某些实施方案包括含有所述式 IV 化合物和药物可接受载体或稀释剂的药物组合物。在某些实施方案中,该式 IV 化合物选自 A、B 和 C 晶形。

[0168] 所需要的式 IV 化合物的量主要依赖于制剂的类型和在给药期间需要的剂量。在口服制剂中的量可为 0.1-500mg,优选 0.5-300mg,且更优选 1-100mg。口服制剂可以是固体制剂,如胶囊剂、片剂、丸剂和锭剂,或液体制剂,如水性混悬剂、酏剂和糖浆剂。固体和液体制剂还包含将所述式 IV 化合物加入到液体或固体食物中。液体剂还包含用于诸如输注或注射等肠胃外应用的式 IV 化合物的溶液。

[0169] 可将上述晶形直接用作散剂(例如微粉化的颗粒)、颗粒剂、混悬剂或溶液剂,或其可与其它药物可接受成分一起联合应用,将所述组分混和,并任选地将其充分分散,然后填充胶囊,该胶囊由诸如硬明胶或软明胶组成;压制成片剂、丸剂或锭剂,或将其悬浮或溶解于载体中制备为混悬剂、酏剂及糖浆剂。压制后可应用包衣以形成丸剂。

[0170] 对于不同类型制剂,药物可接受的成分是公知的,并且该药物可接受的成分例如可以是诸如天然的或合成的聚合物等粘合剂、赋形剂、润滑剂、表面活性剂、甜味剂和矫味剂、包衣材料、防腐剂、染料、增稠剂、佐剂、抗菌剂、抗氧化剂及不同制剂类型的载体。

[0171] 粘合剂的实例为黄芪胶、阿拉伯胶、淀粉、明胶及生物可降解聚合物,如二羧酸的均聚酯或共聚酯、亚烷基二醇、聚亚烷基二醇和/或脂族羟基羧酸;二羧酸的均聚酰胺或共聚酰胺,亚烷基二胺和/或脂族氨基羧酸;相应的聚酯-聚酰胺共聚物、聚酐、聚原酸酯、聚磷腈及聚碳酸酯。所述的生物可降解聚合物可以是线形的、支链形或交联形的。具体的实例为聚乙醇酸、聚乳酸和聚-D,L-丙交酯/乙交酯。聚合物的其它实例为水溶性聚合物,如聚氧亚烷基(polyoxaalkylenes)(聚氧乙烯、聚氧丙烯及其混合聚合物,聚丙烯酰胺及羟烷基化的聚丙烯酰胺、聚马来酸及其聚酯或其聚酰胺,聚丙烯酸及其聚酯或其聚酰胺,聚乙烯醇及其聚酯或其聚醚,聚乙烯基咪唑、聚乙烯基吡咯烷酮及诸如壳聚糖等天然聚合物。

[0172] 赋形剂的实例为磷酸盐,如磷酸二钙。

[0173] 润滑剂的实例为天然的或合成的油、脂肪、蜡或诸如硬脂酸镁等脂肪酸盐。

[0174] 表面活性剂可以是阴离子的、阴离子的、两性的或中性的。表面活性剂的实例为卵磷脂,磷脂,硫酸辛酯,硫酸癸酯,十二烷基硫酸盐,十四烷基硫酸盐,十六烷基硫酸盐,十八烷基硫酸盐,油酸钠或癸酸钠,1-酰基氨基乙烷-2-磺酸,如 1-辛酰基氨基乙烷-2-磺酸、1-癸酰基氨基乙烷-2-磺酸、1-十二酰基氨基乙烷-2-磺酸、1-十四酰基氨基乙烷-2-磺酸、1-十六酰基氨基乙烷-2-磺酸、1-十八酰基氨基乙烷-2-磺酸,牛磺胆

酸及牛磺脱氧胆酸、胆汁酸及其盐,如胆酸、脱氧胆酸及甘胆酸钠、癸酸钠或月桂酸钠、油酸钠、月桂基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、硫酸化蓖麻油和琥珀酸二辛酯磺酸钠、椰油氨基丙基甜菜碱(cocamidopropylbetaine)和月桂基甜菜碱、脂肪醇、胆固醇、单或二硬脂酸甘油酯、单或二油酸甘油酯、单或二棕榈酸甘油酯及聚氧乙烯硬脂酸酯。

[0175] 甜味剂的实例为蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜。

[0176] 矫味剂的实例为薄荷、冬青油或诸如樱桃味或橙味香料等水果味香料。

[0177] 包衣材料的实例为明胶、蜡、虫胶、糖或生物可降解的聚合物。

[0178] 防腐剂的实例为羟苯甲酸甲酯或羟苯甲酸丙酯、山梨酸、氯丁醇、苯酚及乙基汞硫代水杨酸钠。

[0179] 佐剂的实例为香料。

[0180] 增稠剂的实例为合成的聚合物、脂肪酸和脂肪酸盐、脂肪酸酯、及脂肪醇。

[0181] 抗氧化剂的实例为维生素,如维生素A、维生素C、维生素D或维生素E,植物提取物或鱼油。

[0182] 液体载体的实例为水,醇,如乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇、甘油三乙酸酯及油。固体载体的实例为滑石、粘土、微晶纤维素、硅石、氧化铝等等。

[0183] 本发明所述药物制剂还可包含等渗剂,如糖、缓冲液或氯化钠。

[0184] 还可将本发明的式IV化合物组方为泡腾片或泡腾散剂,其在水性环境中崩解以提供饮用溶液。

[0185] 糖浆剂或酏剂可包含所述式IV化合物、作为甜味剂的蔗糖或果糖、诸如羟苯甲酸甲酯的防腐剂、染料及矫味剂。

[0186] 也可由本发明的式IV化合物制备缓慢释放制剂,以便与胃肠道中的体液接触时完成活性成分的控制释放,并提供该活性成分在血浆中的基本恒定并有效的水平。为此目的,可将所述式IV化合物包埋在生物可降解的聚合物、水溶性聚合物或两者的混合物的聚合物基质中,且任选含有合适的表面活性剂。在本文中包埋可指将微粒引入聚合物的基质中。还通过公知的分散或乳剂包衣技术将分散的微粒或乳化的微滴进行包囊来获得控释制剂。

[0187] 本发明的式IV化合物还用于与治疗有效剂联合对动物给药。可使用至少一种另外的治疗剂来进行这种联合治疗,该治疗剂可另外分散或溶解在制剂中。本发明的式IV化合物及其制剂也可分别与其它治疗剂联合给药,所述治疗剂可有效治疗特定的疾病状态以提供联合治疗。

[0188] 本文所述的晶形及药物组合物非常适于有效治疗神经精神疾病,包括精神病、情感障碍、痴呆、神经性疼痛及高血压。

[0189] 一实施方案是将所述式I化合物向宿主输送的方法,该方法包括将有效量的所述式IV化合物对宿主给药,该式IV化合物例如A型、B型和C型。另一实施方案是式IV化合物在制备用于抑制单胺受体活性的药物中的用途,该单胺受体优选5-HT_{2A}亚类的5-羟色胺受体。

[0190] 一实施方案是治疗神经精神疾病的方法,该方法包括通过将式IV化合物给药来治疗神经精神疾病,该神经精神疾病选自精神病、精神分裂症、分裂情感性精神障碍、躁狂症、精神病性抑郁症、情感障碍、痴呆、焦虑症、睡眠障碍、食欲障碍、双相性精神障碍、高血

压继发的精神病、偏头痛、血管痉挛和局部缺血、运动性抽搐、震颤、精神运动性迟缓、运动徐缓以及神经性疼痛。

[0191] 另一实施方案是通过将式 IV 化合物给药来治疗神经退行性疾病的方法,该神经退行性疾病包括帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、阿耳茨海默病、脊髓小脑萎缩症、图雷特氏综合征、弗里德赖希共济失调、马查多-约瑟夫病、路易体痴呆、肌张力障碍、进行性核上性麻痹和额颞叶痴呆症。

[0192] 另一实施方案是通过将式 IV 化合物给药来治疗与多巴胺能疗法有关的运动障碍的方法。

[0193] 另一实施方案是通过将式 IV 化合物给药来治疗与多巴胺能疗法有关的肌张力障碍、肌阵挛或震颤的方法。

[0194] 另一实施方案是通过将式 IV 化合物给药治疗血栓形成性疾病状态的方法,该血栓形成性疾病状态选自心肌梗塞、血栓形成性或缺血性卒中、特发性和血栓性血小板减少性紫癜、外周血管疾病和雷诺氏病。

[0195] 另一实施方案是通过将式 IV 化合物给药来治疗成瘾的方法,该成瘾包括酒精成瘾、类鸦片成瘾和尼古丁成瘾。

[0196] 另一实施方案是通过将式 IV 化合物给药来治疗性欲下降或射精问题的方法。

实施例

[0197] 实验操作

[0198] 粉末 X 射线衍射 (PXRD):采用 $\text{CuK}\alpha$ 照射,在 Philips 1710 粉末 X 射线衍射仪上实施 PXRD。采用 $1.54060\text{\AA}$ 波长由 2θ 值计算出间距。通常, 2θ 值在 $\pm 0.1-0.2^\circ$ 的误差内。因此,间距值的实验误差取决于峰位置。

[0199] 差示扫描量热法 (DSC):Perkin Elmer DSC 7,在使用氮气密封的金样品盘中表征 A 型,以及在约 50% 相对湿度密封的金样品盘中表征 B 型。加热速率为 10K/min 。由 DSC 测量的峰值温度得到所有的熔点,而不是由起始温度得到。

[0200] FT-Raman 光谱:Bruker RFS100. Nd:YAG 1064nm 激发, 100mW 激光功率, Ge- 检测器, 64 次扫描, 范围 $25-3500\text{cm}^{-1}$, 分辨率 2cm^{-1} 。

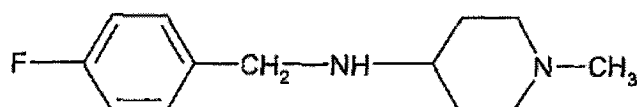
[0201] TG-FTIR:用 Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 和 Bruker FTIR Spectrometer Vector 22 联合进行热重量测量(带有小孔的样品盘、氮气气氛、加热速率 10K/min)。

[0202] HPLC:用 HP LC1090M 进行 HPLC 测量, Column Symmetry C18, $3.0\times 150\text{mm}$ 。

[0203] 实施例 1:N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲的制备

[0204] a) 制备

[0205]

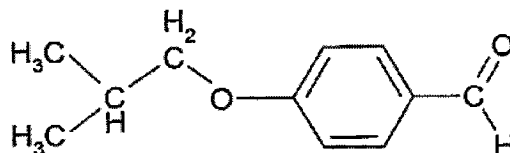


[0206] 1.5 小时内向 N-甲基哌啶-4-酮 (3.17kg) 和 4-氟苄胺 (3.50kg) 的甲醇 (30L) 溶液中加入三乙酰氧基硼氢化物 (6.5kg), 并将温度保持在 27°C 以下。在 22°C 下搅拌反应混合物 15 小时。通过硅胶色谱法检测剩余的胺 (4-氟苄胺: $< 5\%$)。75 分钟 (min) 内加

入 30% 氢氧化钠 (12.1kg) 水 (13.6kg) 溶液, 并将温度保持在 20℃ 以下。将甲醇蒸馏出至剩余溶剂为 26L。加入乙酸乙酯 (26L), 将溶液搅拌 15 分钟, 将相倾析 15 分钟, 并弃去下层的水相。在 73-127℃ 下从有机相中减压蒸馏乙酸乙酯。在此阶段, 将残余物与根据此方法制备的第二批粗品混合。然后以 139℃ / 20mbar-104℃ / 20mbar 将该合并的产物蒸馏, 产生 11.2kg 的产物 (> 82%)。

[0207] b) 制备

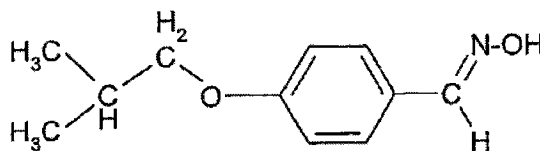
[0208]



[0209] 向异丁基溴 (9.0kg) 的乙醇 (15L) 溶液中加入 4-羟基苯甲醛 (4.0kg) 和乙醇 (20L)。加入碳酸钾 (13.6kg) 并将悬浮液回流 (74-78℃) 5 天。由 HPLC 检测剩余 4-羟基苯甲醛 (< 10%)。将该悬浮液冷却至 20℃ 并用于下一步中。

[0210] c) 制备

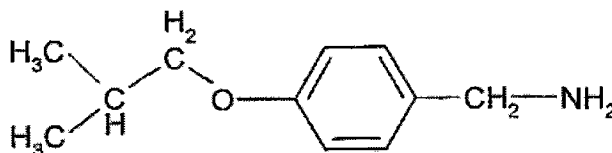
[0211]



[0212] 向来自先前步骤 b) 的产物 (174L, 176kg) 和乙醇 (54L) 中加入羟胺 (50% 羟胺的水溶液, 8.7kg)。将悬浮液回流 (77℃) 3 小时。由 HPLC (< 5%) 检测未反应的剩余物。将该悬浮液冷却至 30℃, 过滤并用乙醇 (54L) 洗涤过滤器。在 30℃ 下通过减压蒸馏将溶液浓缩至剩余体积为 67L。将该溶液冷却至 25℃ 并加入水 (110L)。在 30℃ 下通过减压蒸馏将悬浮液浓缩至剩余体积为 102L。加入石油醚 (60-90 馏分, 96L) 并将混合物加热回流 (70℃)。将溶液冷却至 40℃ 并通过放入晶种来引发结晶。将悬浮液冷却至 5℃ 并搅拌 4 小时。将产物离心并用石油醚 (60-90 馏分, 32L) 洗涤滤饼。将该湿滤饼在约 40℃ 下干燥, 产生 16kg 产物 (63%)。

[0213] d) 制备

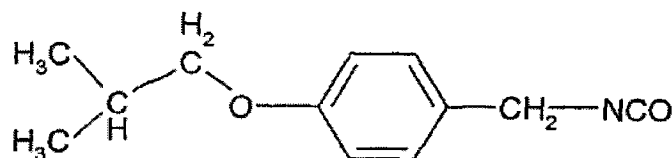
[0214]



[0215] 将来自先前步骤 c) 的产物 (15.7kg) 溶于乙醇 (123L) 中。加入乙酸 (8.2kg) 和负载在含 5% 水分的活性炭上的钯 (1.1kg)。在 22℃ 和 1.5bar 下将氢化 4 小时。由 HPLC 检测钯的消耗。将催化剂过滤并在 36℃ 下将溶剂减压蒸馏至终容积为 31L。加入乙酸乙酯 (63L) 并将混合物加热回流 (75℃) 直到溶解。将溶液冷却至 45℃ 并通过放入晶种来引发结晶。将悬浮液冷却至 6-10℃ 并搅拌 2.5 小时。将产物离心并用 2 份的乙酸乙酯 (2×0.8L) 洗涤滤饼。将该湿滤饼在约 40℃ 的温度下干燥, 产生 8kg (41%)。

[0216] e) 制备

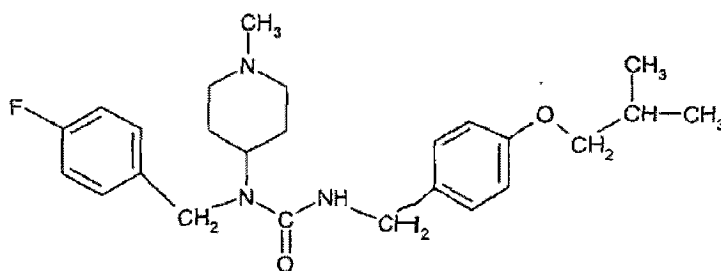
[0217]



[0218] 向来自先前步骤 d) 的产物 (7.9kg) 的庚烷 (41L) 悬浮液中加入氢氧化钠水溶液 (30%, 5.0kg)。将溶液加热至 47℃, 搅拌 15 分钟并倾析 15 分钟。检测 pH (pH > 12) 并分离水相。在 47-65℃ 下通过减压蒸馏去除溶剂。加入庚烷 (15L), 然后通过减压蒸馏在 58-65℃ 时除去。加入庚烷 (7L), 过滤溶液并用庚烷 (7L) 洗涤滤饼。在 28-60℃ 下通过减压蒸馏去除溶剂。加入四氢呋喃 (THF, 107L) 和三乙胺 (TEA, 6.8kg) 并将温度保持在 22℃。在另一反应器中, 将光气 (5.0kg) 引入至先前已冷却至 -3℃ 的四氢呋喃 (88L) 中。将温度保持在 -3℃ 下, 在 3 小时 50 分钟内向该光气的溶液中加入 THF 和 TEA 溶液。用四氢呋喃 (22L) 洗涤反应器。将混合物在 20℃ 搅拌 45 分钟, 然后回流 (65℃) 搅拌 90 分钟。在 25-30℃ 下将溶剂减压蒸馏至剩余体积为 149L。控制光气的消失。在此阶段, 光气依然存在, 并通过鼓入氮气来使悬浮液脱气。在此操作后, 在该溶液上方的光气水平低于 0.075ppm。将该悬浮液过滤并用四氢呋喃洗涤 (30L)。在 20-25℃ 下将溶剂减压蒸馏至剩余体积为 40L。加入四氢呋喃 (51L) 并在 20-25℃ 下将溶剂减压蒸馏至剩余体积为 40L。通过加入四氢呋喃 (11L) 将终容积调至约 52L。分析该溶液并用于下一步中。

[0219] f) 制备式 I 的标题化合物

[0220]



[0221] 在 17℃ 下, 1 小时内向来自步骤 a) 的产物 (7.3kg) 的四氢呋喃 (132L) 溶液中加入来自先前步骤 e) 的产物 (51L)。用四氢呋喃 (12L) 洗涤该管线 (line), 并搅拌混合物 15 小时。由 HPLC 检测来自第一步骤的剩余产物。在 20-38℃ 下通过减压蒸馏去除溶剂至剩余体积为 165L。加入活性炭 (charcoal) (Norit SX1-G, 0.7kg), 并将混合物搅拌 15 分钟并过滤。用四氢呋喃洗涤 (7L) 管线, 并在 20-25℃ 下通过减压蒸馏将溶剂除去至剩余体积为 30L。加入乙酸异丙酯 (96L), 得到所述式 I 的标题化合物的溶液, 该溶液含有少量的杂质 (主要是来自以前反应的副产物)。从样品中除去溶剂, 产生基本上为无定形的固体。

[0222] 含有粗产物的溶液用于直接制备所述半酒石酸盐, 并同时通过从合适溶剂中结晶, 经半酒石酸盐来进行游离碱的纯化。

[0223] 实施例 2: 制备式 I 化合物的纯 Y 晶形

[0224] 将根据下述的实施例 10 制备的 15.78g 酒石酸盐溶于 130ml 水中, 加入 500ml TBME, 并通过加入 2N NaOH 溶液将 pH 调节至 9.8。在沉淀出白色固体后, 用 500ml TBME 萃取水相 5 次。浓缩有机相, 直到剩余约 400ml 的体积为止。在 6℃ 下贮存溶液。将沉淀过滤, 并用 TBME 洗涤, 最后真空干燥 5 小时。收率: 8.24g 白色粉末。将母液浓缩至四分之一

并贮存在 6℃下。将沉淀过滤并真空干燥 18 小时。收率:1.6g 白色粉末。

[0225] PXRD 显示是结晶样品。图 1 显示了该粉末 X 射线衍射图,以及表 1 中提供了在 2 θ 处相应间距值(Å)的特征峰。Raman 光谱也表明是结晶样品。未发现来自酒石酸的 Raman 峰。TG-FTIR 表明在 60-150℃时质量损失约为 0.4%,这被认为是由 TBME 的释出引起的。在高于约 190℃时,该样品开始分解。DSC(-50℃至 210℃,10℃ /min) 显示在 124℃时熔化吸热。

[0226] 表 1:Y 晶形的间距 (游离碱)

[0227]

角 [°2 θ]	间距 [Å]	强度 (定性)
6.8	13.0	vs
8.1	10.9	vs
13.0	6.8	vw
13.7	6.5	s
14.4	6.2	w
17.0	5.2	w
19.1	4.7	m
19.7	4.5	w
20.8	4.3	s
21.0	4.22	vs
22.2	4.00	m
25.2	3.53	vw
26.2	3.40	vw
27.1	3.28	w
27.5	3.24	w
27.9	3.19	w
29.0	3.08	w
30.7	2.91	w
33.0	2.72	w

[0228] 在室温下,测定了该游离碱对 11 种溶剂的近似溶解度,并列于表 2 中。

[0229] 表 2:式 I 的结晶游离碱在不同溶剂中的近似溶解度

[0230]

溶剂	溶解度 (mg/ml)
丙酮	100

乙醇	260
乙酸乙酯	< 30
异丙醇	100
四氢呋喃	> 250
乙腈	< 50
二氯甲烷	> 500
1,4- 二噁烷	140
甲醇	170
甲苯	< 70
水	< 4

[0231] 实施例 3 :由实施例 1(f) 中获得的溶液制备式 IV 的半酒石酸盐

[0232] a) 形成粗产物盐

[0233] 在 23℃下,向实施例 1(f) 的式 I 化合物的乙酸异丙酯 (96L) 溶液中加入先前制备的酒石酸 (1.7kg) 的水 (1.7L) 溶液和四氢呋喃 (23L)。在 22℃下将剩余的悬浮液搅拌 2.5 天。将酒石酸盐粗产物离心,并用 4 份的乙酸异丙酯 (4×23L) 洗涤滤饼。将总共为 107kg 的母液保留以随后用于获得该酒石酸盐。将该湿滤饼在约 40℃下干燥,产生 8.3kg (50%) 产物。

[0234] b) 纯化

[0235] 在 22℃下,将先前步骤 a) 的酒石酸盐粗产物 (8.1kg) 溶于软化水 (41L) 中。加入乙酸异丙酯 (40L)、30%氢氧化钠水溶液 (4.3kg) 和氯化钠 (2kg)。检测 pH (> 12) 并将溶液搅拌 15 分钟。将该溶液倾析 15 分钟,并分离水相。用乙酸异丙酯 (12L) 反萃取水相。向合并的有机相中加入软化水 (20L) 和氯化钠 (2.0kg),将溶液搅拌 15 分钟,倾析 15 分钟并弃去水相。加入活性炭 (0.4kg),搅拌混合物 20 分钟并过滤。在用乙酸异丙酯 (12L) 洗涤管线后,在 20-25℃下减压去除溶剂。加入庚烷 (49L) 并在 40℃下搅拌悬浮液 15 分钟。然后,在 38-41℃下,通过减压蒸馏除去 8L 溶剂。将浆液冷却至 20℃并搅拌 1 小时。将产物离心分离,并用庚烷 (5L) 洗涤滤饼。在 45℃下将式 I 的湿化合物 (5.5.kg) 溶于乙醇 (28L) 中。在 45℃下,加入酒石酸 (0.72kg) 的乙醇 (11L) 溶液并用乙醇 (9L) 洗涤管线。将溶液冷却至 43℃,用式 I 化合物的酒石酸盐进行接种,然后将浆液在 30 分钟内冷却至 35℃,在此温度下搅拌 1 小时并冷却至 -5℃。在此温度保持 14 小时后,将产物离心分离,并用两份的乙醇 (2×6L) 洗涤。将总共 42kg 的母液保留以便随后用于得到该酒石酸盐。在 45℃下将湿滤饼干燥 76 小时,产生 4kg 产物。

[0236] c) 从母液中实施另外的分离

[0237] 从所保留的母液中如下得到另外的产物。在 24-26℃ 下,通过减压蒸馏将来自步骤 a) 的粗酒石酸盐母液 (107kg) 溶液中的溶剂和来自步骤 b) 的式 I- 酒石酸盐母液 (42kg) 中的溶剂除去,使剩余体积为 27L。加入软化水 (25L) 并在 24-26℃ 下,通过减压蒸馏将混合物浓缩至剩余体积为 32L。加入乙酸异丙酯 (30L) 和 30% 氢氧化钠水溶液 (2.7kg)。检测 pH (> 12) 并将溶液搅拌 15 分钟。将该溶液倾析 15 分钟,并分离水相。用乙酸异丙酯 (6L) 反萃取水相。向合并的有机相中加入软化水 (9L) 和氯化钠 (0.9kg),将溶液搅拌 15 分钟,倾析 15 分钟并弃去水相。加入活性炭 (0.3kg),搅拌混合物 20 分钟并过滤。在用乙酸异丙酯 (8L) 洗涤管线后,在 20-25℃ 下减压蒸馏去除溶剂至剩余体积为 12L,但不蒸干。在 30℃ 下加入庚烷 (25L),将浆液冷却至 20℃,并搅拌 1.5 小时。将产物离心分离,并用庚烷 (2×5L) 洗涤滤饼。在 45℃ 下将该湿滤饼 (4.3kg) 溶于乙醇 (23L) 中。在 45℃ 下加入酒石酸 (0.58kg) 的乙醇 (7.5L) 溶液并用乙醇 (6L) 洗涤管线。将溶液搅拌 20 分钟 (所述产物结晶) 并将浆液 30 分钟内冷却至 35℃,在此温度下搅拌 1 小时并冷却至 -5℃。在 -5℃ 下 14 小时后,将产物离心分离,并用 2 份的乙醇洗涤 (2×4L)。在约 45℃ 下将该湿滤饼干燥 80 小时,得到 3.3kg 产物。

[0238] 两次产物的 PXRD 显示是结晶样品且高基线表明存在无定形部分并且可能存在少量的 C 晶形。PXRD 显示该固体产物基本上含有式 IV 的 N-(4- 氟苄基)-N-(1- 甲基哌啶-4- 基)-N'-(4-(2- 甲基丙氧基)- 苯基甲基) 脲半酒石酸盐的 A 晶形。A 晶形含有一些水,当在热重量分析中进行加热时证实了这一点 (TG-FTIR, 损失 2.2%, 这归因于水和少量的溶剂)。该量表明 A 晶形是半水合物 (含水量的理论值为 1.8%)。但是,水只是微弱地结合,因为仅在室温以上时开始失重,并在约 150℃ 时完全失重。还可通过用干燥氮气处理较长时间 (大约最多 20 小时) 来容易地除去水。脱水的 A 型的熔点约为 133-135℃ (峰值温度,由 DSC 测定),以及熔化焓约为 70J/g。当暴露于超过 75% 相对湿度的湿气中时,A 型表现出相当大的吸水性。当相对湿度降低至 50% 并更低时,释放出水。此行为对于易潮解的固体是典型的。

[0239] 通过在不同溶剂中制备饱和溶液并在去除溶剂后重量测定溶解的物质来测量近似溶解度。该结果列于表 3 中。

[0240] 表 3: 式 IV 化合物的 A 晶形的近似溶解度

[0241]

溶剂	溶解度 (mg/ml)
1,4- 二噁烷	~ 2
2- 丙醇	~ 1
丙酮	~ 2
丙酮 / 水 (1 : 1)	> 200
乙腈	~ 2
二氯甲烷	> 30

二甲基亚砷	> 200
乙醇	> 10
乙酸乙酯	< 1
2- 丙醇 / 水 (9 : 1)	< 1
甲醇	> 100
甲基乙基酮	< 1
叔丁基甲基醚	< 1
四氢呋喃	> 5
甲苯	< 1
水	> 300

[0242] 实施例 4 : 由式 I 的粗游离碱制备式 IV 的半酒石酸盐

[0243] 在 45℃ 下, 将来自实施例 1(f) 的粗产物 (5.5kg) 溶于乙醇 (28L) 中。在 45℃ 下加入 (+)-L- 酒石酸 (0.72kg) 的乙醇溶液并用 9L 乙醇洗涤管线。将溶液冷却至 43℃, 并用式 IV 的半酒石酸盐进行接种。将浆液 30 分钟内冷却至 35℃, 在此温度下搅拌 1 小时并冷却至 -5℃。在 -5℃ 下搅拌 14 小时后, 将产物离心分离, 并用 2 份的乙醇洗涤 (2×4L)。在约 45℃ 下将该湿滤饼干燥 76 小时, 得到 4.0kg 产物 (83%, 基于酒石酸)。该产物的 PXRD 显示形成 A 型多晶型物。

[0244] 实施例 5 : 由式 I 的粗游离碱制备式 IV 的半酒石酸盐

[0245] 在 45℃ 下, 将实施例 1(f) 的粗产物 (4.3kg) 溶于乙醇 (23L) 中。在 45℃ 下加入 (+)-L- 酒石酸 (0.58kg) 的乙醇溶液并用 6L 乙醇洗涤管线。将溶液搅拌 20 分钟 (形成固体沉淀), 将浆液在 30 分钟内冷却至 35℃。在此温度下搅拌该浆液 1 小时, 然后冷却至 -5℃。在 -5℃ 下搅拌 14 小时后, 将产物离心分离, 并用 2 份的乙醇洗涤 (2×4L)。在约 45℃ 下将该湿滤饼干燥 80 小时, 得到 3.3kg 产物 (85%, 基于酒石酸)。该产物的 PXRD 显示形成 A 型多晶型物。

[0246] 实施例 6 : 通过水溶液的冻干制备式 IV 化合物的无定形形式

[0247] 在室温下, 将 2.02g 式 I 的粗游离碱溶于 23±2℃ 的 8.0ml 水 (Flukano. 95306) 中。将所得溶液经 0.22 μm 的微孔过滤单元过滤, 并将过滤的溶液转移至 100ml 圆底烧瓶中。将澄清溶液在 -78℃ 的干冰 (固体 CO₂) 床上冷冻, 然后将带有被冷冻溶液的圆底烧瓶与冷冻干燥器连接, 冷冻干燥器类型: CHRIST, BETA 2-8LD-2。初始压力约 0.10mbar, 冷阱的温度为 -82℃, 以及最后压力为 0.007mbar。在约 15 小时后, 完成冻干并将该烧瓶分离。由差示扫描量热法和粉末 X 射线衍射表征所得到的白色固体粉末。所得到的产物的 PXRD 显示为完全的无定形态, 且同样 DSC 测量显示为完全的无定形化合物, 玻璃转化温度接近 54℃ 以及 ΔC_p 约为 0.5J/g/℃。

[0248] 实施例 7 :由重结晶制备纯的 A 型结晶

[0249] 将 142.5g 来自实施例 5 的产物悬浮于无水乙醇 (750ml)。30 分钟内将该白色悬浮液搅拌加热至 70℃。从 60℃起,溶液为澄清的淡黄色。将该溶液缓慢冷却,在约 48℃时产物开始结晶。在 4 小时内从 48℃冷却至 15℃。在 15℃下搅拌悬浮液 1.5 小时。然后,形成浓悬浮液。将沉淀真空过滤,用 70ml 无水乙醇洗涤 2 次,然后在 40℃下真空干燥。干重为 135.2g (收率 95%)。

[0250] 在搅拌下,将该产物再次悬浮与 850ml 无水乙醇中,并 30 分钟内加热至 75℃。从 58-60℃起完全溶解,且该溶液基本无色。在 75℃时将该溶液过滤,用 50ml 无水乙醇洗涤管线,然后将该溶液搅拌冷却。在 48℃时开始结晶。在约 42-44℃时产物结晶,并形成大部分的沉淀。将该悬浮液冷却过夜至室温。在 20-22℃下将悬浮液过滤,并用 50ml 无水乙醇洗涤两次。将白色固体产物在 42℃下真空干燥 48 小时。干重为 123.6g (收率 92%)。

[0251] 图 2 显示了该粉末 X 射线衍射图,并且表 4 中提供了在 2θ 处相应间距值(Å)的特征峰。

[0252] 表 4 :式 IV 化合物的 A 晶形的间距

[0253]

角 [$^{\circ}2\theta$]	间距 [$\text{\AA}$]	强度 (定性)
4.7	18.6	s
5.3	16.7	vs
8.7	10.2	s
10.8	8.2	m
11.5	7.7	w
12.0	7.4	w
13.6	6.5	w
14.3	6.2	m
14.6	6.1	vs
15.1	5.86	w
17.2	5.14	m
17.6	5.03	m
18.6	4.78	m
18.9	4.69	m
19.1	4.63	s
19.8	4.49	s
20.0	4.44	vs
20.4	4.35	m
21.6	4.10	m
22.4	3.96	s
24.3	3.66	m
25.7	3.47	w
26.6	3.35	w
29.3	3.05	w

[0254] 实施例 8 : 由重结晶制备纯的 A 型结晶

[0255] 在 65°C 下, 将实施例 5 中得到的 105.0g 式 IV 化合物搅拌溶于 560ml 无水乙醇中, 然后以 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的冷却速率搅拌冷却至 48°C 。在此温度下几分钟后开始结晶, 并在 1 小时内悬浮液变成浓稠的糊状物。再将该悬浮液加热至 60°C , 然后以 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率冷却至 48°C 。将所得到的悬浮液搅拌并以 $3^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 的冷却速率冷却至 15°C 。通过过滤分离出晶形沉淀并用 50ml 冷却至 5°C 的无水乙醇洗涤瓶子。将晶形残余物在 30°C 下空气中干燥 18 小时, 然后在室温下真空干燥 40 小时, 产生 98.1g 结晶产物。PXRD 显示该产物是 A 型多晶型物。TG-FTIR 显示失重约 2.5%, 这归因于水和少量的乙醇。

[0256] 实施例 9 : 由重结晶制备纯的 A 型结晶

[0257] 在 65°C 下, 将实施例 3(b) 中得到的 21.0g 式 IV 化合物搅拌溶于 112ml 无水乙醇中, 然后以 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的冷却速率搅拌冷却至 48°C 。在此温度下几分钟后开始结晶, 并在 1

小时内悬浮液变成浓稠的糊状物。再将该悬浮液加热至 60℃,然后以 1/ 分钟的速率冷却至 48℃。将所得到的悬浮液搅拌并以 3℃ /h 的冷却速率冷却至 15℃。通过过滤分离出晶形沉淀并用 10ml 冷却至 5℃的无水乙醇洗涤瓶子。首先将晶形残余物在 25℃下氮气中干燥 18 小时,然后在室温下真空干燥 20 小时,产生 19.9g 结晶产物。PXRD 显示该产物是与 D 型相似的 A 型多晶型物。TG-FTIR 显示失重约 7.7%,这归因于水和少量的乙醇。再将该产物在 30℃下空气中干燥 20 小时,产生具有约 5%异丙醇和水失重的产物。

[0258] 实施例 10 :由重结晶制备纯的 A 型结晶

[0259] 在 65℃下,将实施例 3(b) 中得到的 150.0g 式 IV 化合物搅拌溶于 112ml 无水乙醇中,然后以 1℃ /min 的冷却速率搅拌冷却至 48℃。在此温度下几分钟后开始结晶,并在 1 小时内悬浮液变成浓稠的糊。再将该悬浮液加热至 60℃,然后以 1/min 的速率冷却至 48℃。将所得到的悬浮液搅拌并以 3℃ /h 的冷却速率冷却至 15℃。通过过滤分离出晶形沉淀并用 10ml 冷却至 5℃的无水乙醇洗涤瓶子。首先将晶形残余物在 40℃下真空中干燥 50 小时,产生 146g 结晶产物,根据 PXRD 该结晶产物为纯的 A 型多晶型物。

[0260] 实施例 11 :由悬浮平衡制备纯的 A 型结晶

[0261] 将来自实施例 3(b) 的 20mg 式 IV 化合物悬浮于溶剂中,并在 18-40℃之间循环的可变温度下搅拌 4 天。当使用如下溶剂时:乙醇、异丙醇、庚烷、甲基乙基醚、叔丁基甲基醚(TBME)、乙醇和 TBME、乙醇 / 庚烷、用水饱和的 TBME,通过 PXRD 或 Raman 光谱鉴定该产物为 A 晶形。

[0262] 实施例 12 :通过悬浮平衡由无定形制备纯的 A 晶形

[0263] 将来自实施例 6 的 64mg 无定形化合物悬浮于 1.0ml 的四氢呋喃中,并在 5℃下搅拌 18 小时。将固体过滤并在室温下氮气中干燥 2 小时。通过 PXRD 或 Raman 光谱鉴定为 A 晶形。

[0264] 实施例 13 :通过悬浮平衡由无定形制备纯的 A 晶形

[0265] 将来自实施例 6 的 20mg 无定形化合物悬浮于 500 μ l 乙醇 / 丙酮 (1 : 1) 中,并从室温到 40℃循环的温度下搅拌 3 天。由 Raman 光谱鉴定为 A 晶形。

[0266] 实施例 14 :通过悬浮平衡由无定形制备纯的 A 晶形

[0267] 将来自实施例 6 的 20mg 无定形化合物悬浮于 500 μ l 四氢呋喃中,并从室温到 40℃循环的温度下搅拌 3 天。由 Raman 光谱鉴定为 A 晶形。

[0268] 实施例 15 :通过用反溶剂甲基乙基酮进行沉淀来制备 B 晶形

[0269] 在 5℃下,向 10ml 甲基乙基酮 (MEK) 中加入含有来自实施例 3(b) 的约 160mg 式 IV 化合物的 600 μ l 水溶液。将悬浮液搅拌 3 天。加入 5ml MEK,并继续搅拌 5 小时。将固体滤出,并在室温下空气中干燥 12 小时。由 PXRD 或 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。TG-FTIR 显示约 2.5%的失重,这归因于水。图 3 显示了 X 射线粉末衍射图,并且表 5 中提供了在 2 θ 处相应间距值($\text{\AA}$)的特征峰。

[0270] 表 5 :式 IV 化合物的 B 晶形的间距

	角[°2 θ]	间距[Å]	强度(定性)
	5.1	17.4	vs
	8.7	10.2	s
	10.0	8.8	w
	13.7	6.4	w
	15.0	5.91	vs
	16.2	5.46	w
	17.8	4.99	m
[0271]	18.1	4.90	m
	19.2	4.62	m
	19.7	4.50	vs
	20.3	4.37	vs
	21.1	4.20	w
	23.0	3.87	vs
	23.8	3.73	w
	24.8	3.58	m
	26.1	3.42	w
	30.8	2.90	w

[0272] 实施例 16 :通过用反溶剂庚烷进行沉淀来制备 B 晶形

[0273] 在室温下,向 3.0ml 庚烷中加入含有实施例 3(b) 的 135mg 式 IV 化合物的 2.0ml 溶液。将所形成的悬浮液搅拌 24 小时,然后滤出,并在室温下空气中干燥 8 小时。由 PXRD 或 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。DSC 测量显示熔点约为 131°C,熔化焓约为 63J/g。

[0274] 实施例 17 :通过用反溶剂甲苯进行沉淀来制备 B 晶形

[0275] 在室温下,向 3.0ml 甲苯中加入含有来自实施例 3(b) 的 135mg 式 IV 化合物的 2.0ml 溶液。将所形成的悬浮液搅拌 24 小时,然后滤出,并在室温下空气中干燥 14 小时。由 PXRD 或 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。DSC 测量显示熔点约为 129°C,熔化焓约为 71J/g。

[0276] 实施例 18 :通过用反溶剂乙腈进行沉淀来制备 B 晶形

[0277] 在室温下,向 3.0ml 乙腈中加入含有来自实施例 3(b) 的 135mg 式 IV 化合物的 2.0ml 二氯甲烷溶液。将所形成的悬浮液搅拌 24 小时,然后滤出,并在室温下空气中干燥 18 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0278] 实施例 19 :通过用反溶剂乙酸乙酯进行沉淀来制备 B 晶形

[0279] 在室温下,向 10ml 乙酸乙酯中加入含有实施例 3(b) 的 210mg 式 IV 化合物的 1.5ml 甲醇溶液。无产物形成沉淀直到在室温下蒸发约 50% 的乙酸乙酯 / 甲醇溶剂混合物。将所形成的悬浮液在 15°C 下搅拌 18 小时,然后滤出,并在室温下在空气中干燥 12 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0280] 实施例 20 :用 A 型多晶型物在乙腈中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0281] 将来自实施例 3(b) 的 20mg 式 IV 化合物悬浮于乙腈中,并在从 18℃至 40℃循环的温度下搅拌 4 天,然后滤出并在室温下空气中干燥 18 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0282] 实施例 21 :用 A 型多晶型物在乙酸乙酯中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0283] 将来自实施例 3(b) 的 20mg 式 IV 化合物悬浮于 6ml 乙酸乙酯中,并在从 18℃至 40℃循环的温度下搅拌 4 天,然后滤出并在室温下空气中干燥 18 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0284] 实施例 22 :用 A 型多晶型物在乙醇 /MEK 中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0285] 将来自实施例 3(b) 的 20mg 式 IV 化合物悬浮于 5ml 乙醇 /MEK(1 : 1) 中,并在从 18℃至 40℃循环的温度下搅拌 4 天,然后滤出并在室温下空气中干燥 18 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0286] 实施例 23 :用 A 型多晶型物在水饱和的乙酸乙酯中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0287] 将来自实施例 6 的 20mg 物质悬浮于 500 μ l 的用水饱和的乙酸乙酯中,并在从室温至 40℃循环的温度下搅拌 3 天,然后过滤并在室温下空气中干燥 8 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0288] 实施例 24 :用 A 型多晶型物在含 1%水的乙腈中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0289] 将来自实施例 6 的 20mg 物质悬浮于 500 μ l 的含 1%水的乙腈中,并在从室温至 40℃循环的温度下搅拌 3 天,然后过滤并在室温下空气中干燥 16 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0290] 实施例 25 :用 A 型多晶型物在乙酸乙酯 / 水中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0291] 将来自实施例 6 的 1.0g 物质悬浮于 10ml 乙酸乙酯和 100 μ l 水中,并在室温下搅拌 100 小时,然后滤出并在室温下空气中干燥 18 小时。得到 750mg 产物,由 Raman 光谱和粉末 X 射线衍射鉴定该产物为 B 晶形。

[0292] 实施例 26 :用 A 型多晶型物在乙醇 /MEK 中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0293] 将来自实施例 3(b) 的 20mg 式 I 化合物悬浮于 7ml 的乙醇 /MEK(1 : 1) 中,并在从室温至 40℃循环的温度下搅拌 4 天,然后过滤并在室温下空气中干燥 18 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0294] 实施例 27 :用无定形在庚烷中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0295] 将来自实施例 6 的 60mg 物质悬浮于 1.0ml 庚烷中,并在 40℃下搅拌 18 小时。将固体过滤并在 40℃下空气中干燥 1 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0296] 实施例 28 :用无定形在乙酸乙酯中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0297] 将来自实施例 6 的 62mg 物质悬浮于 1.0ml 乙酸乙酯中,并在 40℃下搅拌 18 小时。将固体滤出并在 40℃下空气中干燥 1 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0298] 实施例 29 :用无定形在乙腈中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0299] 将来自实施例 6 的 62mg 物质悬浮于 1.0ml 的乙腈中,并在 5℃下搅拌 18 小时。将固体滤出并在 22℃下氮气中干燥 2 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0300] 实施例 30 :用无定形在 MEK 中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0301] 将来自实施例 6 的 149mg 物质悬浮于 3.0ml 的 MEK 中,并在室温下搅拌 16 小时。将固体滤出并在 22℃下空气中干燥 30 分钟。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0302] 实施例 31 :用无定形在水饱和的乙酸乙酯中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0303] 将来自实施例 6 的 20mg 物质悬浮于 500 μ l 的用水饱和的乙酸乙酯中,并在从室温至 40℃循环的温度下搅拌 3 天,然后过滤并在室温下空气中干燥 6 小时。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0304] 实施例 32 :用无定形在含水的溶剂混合物中通过悬浮平衡制备 B 晶形

[0305] 将来自实施例 6 的 70mg 物质悬浮于 2.0ml 的含 1% 水的乙酸乙酯 / 乙醇中,并在从 5℃至室温循环的温度下搅拌 1 天。然后在 10℃下继续搅拌 5 天。将固体滤出并在室温下空气中干燥 15 分钟。由 Raman 光谱鉴定为 B 晶形。

[0306] 实施例 33 :用 A 型多晶型物在丙酮中通过悬浮平衡制备 C 晶形

[0307] 将来自实施例 3(b) 的 20mg 式 IV 化合物悬浮于 1ml 丙酮中,并加入 2mg 的 C 型晶种,将悬浮液在从 18℃至 40℃循环的温度下搅拌 4 天,然后过滤并在室温下空气中干燥 1 小时。由 Raman 光谱鉴定为 C 晶形。

[0308] 实施例 34 :用 A 型多晶型物在四氢呋喃 (THF) 中通过悬浮平衡制备 C 晶形

[0309] 将来自实施例 3(b) 的 20mg 式 IV 化合物悬浮于 500 μ l THF 中,并加入 2mg 的 C 型晶种,将悬浮液在从 18℃至 40℃循环的温度下搅拌 3 天,滤出并在室温下空气中干燥 3 小时。由 Raman 光谱鉴定为 C 晶形。

[0310] 实施例 35 :用 A 型多晶型物在四氢呋喃 (THF) 中通过悬浮平衡制备 C 晶形

[0311] 将来自实施例 3(b) 的 255mg 式 I 化合物悬浮于 5.0ml THF 中,并加入 25mg C 型作为晶种,将悬浮液在 40℃的温度下搅拌 40 小时,过滤并在室温下氮气中干燥 15 分钟。由 PXRD 和 Raman 光谱鉴定为 C 晶形。

[0312] 实施例 36 :用 A 型多晶型物在四氢呋喃 (THF) 中通过悬浮平衡制备 C 晶形

[0313] 将来自实施例 3(b) 的 1.0g 式 I 化合物悬浮于 6.0ml THF 中,并加入 50mg C 型作为晶种,将所得到的悬浮液在室温度下搅拌 50 小时,过滤并在室温下空气中干燥 45 分钟。由 PXRD 和 Raman 光谱鉴定为 C 晶形。TG-FTIR 显示在 150℃以下失重小于 0.9%,这归因于水。动态倾注吸附 (Dynamic pour absorption) 实验显示多晶型物 C 不吸收水,形成水合物,不表现吸湿性。DSC 实验显示熔点接近 177℃,熔化焓约为 129J/g。

[0314] 图 4 显示了 X 射线粉末衍射图,并且表 6 中提供了在 2θ 处相应间距值(Å)的特征峰。

[0315] 表 6 :式 IV 化合物的 C 晶形的间距

	角[°2 θ]	间距[Å]	强度(定性)
	7.3	12.0	w
	8.2	10.7	vs
	11.9	7.4	vw
	12.8	6.9	vw
	13.5	6.6	vw
	14.3	6.2	w
	15.1	5.86	m
	16.0	5.53	w
	16.8	5.28	m
	17.2	5.16	m
	18.3	4.84	vs
[0316]	18.9	4.70	m
	19.4	4.57	s
	20.3	4.38	m
	21.7	4.09	w
	22.5	3.94	w
	23.6	3.77	s
	24.0	3.71	m
	25.5	3.49	w
	25.7	3.46	w
	26.1	3.41	w
	27.5	3.25	vw
	29.0	3.08	w
	30.5	2.93	w

[0317] 实施例 37 :制备多晶型物 C 的晶种材料

[0318] 将来自实施例 3(b) 的 25g 式 IV 化合物悬浮于 100ml THF 中,并将悬浮液在 30℃ 下搅拌 3 天。将固体滤出并在 40℃ 下减压干燥 2 小时。得到了 23.3g 由 PXRD 和 Raman 光谱证实的纯的多晶型物 C。该物质用作以后实验的晶种材料。

[0319] 实施例 38 :制备多晶型物 C

[0320] 将来自实施例 9 的 6.0g 结晶材料悬浮于 30ml MEK 中并在 50℃ 下搅拌。2 小时后加入来自实施例 37 的 100mg 晶种,并在室温下继续搅拌 80 小时。将结晶固体滤出并在 45℃ 下干燥 18 小时。获得了 4.7g 由 PXRD 证实的含有少量多晶型物 A 的多晶型物 C。TG-FTIR 表明在 170℃ 以下无失重。

[0321] 实施例 39 :制备多晶型物 C

[0322] 将实施例 9 的 6.0g 结晶材料悬浮于 30ml THF 中并在 50℃下搅拌。2 小时后加入来自实施例 37 的 100mg 晶种,并在室温下继续搅拌 80 小时。将结晶固体滤出并在 45℃下干燥 18 小时。获得了 4.7g 由 PXRD 证实的含有少量多晶型物 A 的多晶型物 C。TG-FTIR 表明在 170℃以下有约 0.5%的失重,这归因于 THF。

[0323] 实施例 40 :制备多晶型物 C

[0324] 将实施例 8 的 6.0g 结晶材料悬浮于 40ml THF 中并在 50℃下搅拌。2 小时后加入来自实施例 37 的 150mg 晶种,并在 40℃下继续搅拌 104 小时。在 30 小时后加入第二份来自实施例 37 的 200mg 晶种。将结晶固体滤出并在 45℃下干燥 18 小时。获得了 5.0g 由 PXRD 证实的含有少量多晶型物 A 的多晶型物 C。TG-FTIR 表明在 170℃以下有约 0.5-0.8%的失重,这归因于 THF。

[0325] 实施例 41 :制备多晶型物 C

[0326] 将实施例 8 的 6.0g 结晶材料悬浮于 40ml MEK 中并在 50℃下搅拌。2 小时后加入来自实施例 37 的 150mg 晶种,并在 40℃下继续搅拌 104 小时。在 30 小时后加入第二份来自实施例 37 的 200mg 晶种。将结晶固体滤出并在 45℃下干燥 18 小时。获得了 5.4g 由 PXRD 证实的含有少量多晶型物 A 的多晶型物 C。TG-FTIR 表明在 170℃以下无失重。

[0327] 实施例 42 :制备多晶型物 C

[0328] 将实施例 8 的 7.0g 结晶材料悬浮于 50ml 丙酮中并在 50℃下搅拌。2 小时后加入来自实施例 37 的 200mg 晶种。形成浓稠的糊状物并加入 10ml 丙酮。在 50℃下继续搅拌 29 小时。然后将悬浮液冷却至 10℃并在此温度下搅拌 14 小时。将结晶固体滤出并在 45℃下空气中干燥 4.5 小时,产生了 6.3g 的由 PXRD 证实的纯的多晶型物 C。

[0329] 实施例 42 :制备多晶型物 C

[0330] 将实施例 8 的 7.0g 结晶材料悬浮于 50ml MEK 中并在 60℃下搅拌。2 小时后加入来自实施例 37 的 200mg 晶种并在 60℃下继续搅拌 29 小时。然后将悬浮液冷却至 10℃并在此温度下搅拌 14 小时。将结晶固体滤出并在 45℃下空气中干燥 4.5 小时,产生了 6.0g 由 PXRD 证实的纯的多晶型物 C。

[0331] 实施例 43 :制备多晶型物 C

[0332] 将实施例 10 的 50.0g 结晶材料悬浮于 310ml MEK 中并在 50℃下搅拌 (600rpm)。2 小时后加入来自实施例 37 的 1.5g 晶种 (悬浮于 10ml MEK 中),并在 50℃下继续搅拌 52 小时。然后将悬浮液冷却至 15℃并在此温度下搅拌 2 小时。将结晶固体滤出并在 50℃下真空干燥 16 小时。产生了 44.2g 由 PXRD 证实的纯的多晶型物 C。TG-FTIR 表明在 170℃以下无失重 (不含溶剂的产物)。

[0333] 实施例 44 :制备纯的多晶型物 C

[0334] 将实施例 10 的 50.0g 结晶材料悬浮于 360ml MEK 中并在 50℃下搅拌 (600rpm)。2 小时后加入来自实施例 37 的 1.5g 晶种 (悬浮于 10ml MEK 中),并在 50℃下继续搅拌 35.5 小时。然后将悬浮液冷却至 15℃并在此温度下搅拌 2 小时。将结晶固体滤出并在 50℃下真空干燥 16 小时。产生了 41.5g 由 PXRD 证实的纯的多晶型物 C。TG-FTIR 表明在 170℃以下无失重 (不含溶剂的产物)。

[0335] 实施例 45 :在 THF 中由溶液制备纯的多晶型物 C

[0336] 将实施例 10 的 7.0g 结晶材料悬浮于 35ml THF 中并加热至 65℃。A 晶形完全溶解,并将溶液冷却至 60℃。然后加入来自实施例 37 的 0.35g 晶种(悬浮于 1.0ml THF 中),并在 60℃下继续搅拌约 30 分钟。然后将悬浮液以每分钟 0.15℃的冷却速率冷却至 10℃,并在此温度下搅拌 2 小时。将结晶固体滤出并在 50℃下真空干燥 16 小时。获得了 4.5g 由 PXRD 和 Raman 光谱证实的纯的多晶型物 C。

[0337] 实施例 46:直接由溶液制备纯的多晶型物 C

[0338] 在室温下,将实施例 10 的 2.0g 结晶材料悬浮于 10ml THF 中。将悬浮液加热至 65℃,使溶液澄清。将溶液冷却至 60℃并向该溶液中加入来自实施例 37 的 100mg 的 C 型晶种。在此温度下,该悬浮液缓慢地变得更浓缩,并在 60℃下搅拌该悬浮液 1 小时后,将悬浮液以每小时 10℃的速率冷却至 10℃。5 小时后,达到 10℃,并继续搅拌过夜约 14 小时,然后将所得到的固体滤出并在 50℃下真空干燥约 2 小时,获得纯的多晶型物 C。

[0339] 实施例 47:多晶型物 C 的稳定性试验

[0340] a) 热处理

[0341] 将实施例 3(b)(多晶型物 A)、实施例 25(多晶型物 B)和实施例 36(多晶型物 C)的化合物置于密封的安瓿内并暴露在 100℃下 1 周。多晶型物 A 和 B 形成潮解的紧密的物质,而多晶型物 C 基本上无变化并保持无结晶的流动粉末。由 HPLC 分析该产品,并检测纯度以便通过分解来表明化学稳定性。多晶型物 A 显示纯度为 25.9%、多晶型物 B 为 28.3%以及多晶型物 C 为 99.7%,表明多晶型物 C 具有高稳定性。

[0342] 实施例 48:暴露于湿气中

[0343] 将实施例 3(b)(多晶型物 A)、实施例 25(多晶型物 B)和实施例 36(多晶型物 C)的化合物置于敞口容器中,并在 60℃和 75%的相对湿度下,暴露 1 周和 2 周。对于多晶型物 A,检测到 2.8%的含水量且 HPLC 纯度为 80%。多晶型物 B 转化为多晶型物 C,检测到 1.9%的含水量,且 HPLC 纯度为 94.6%。多晶型物 C 保持不变且 HPLC 纯度为 99.7%。

[0344] 实施例 49:使用多晶型物 A 为起始材料制备 E 晶形

[0345] 在 5℃下,向 10ml 异丙醇中加入含有实施例 3(b)的 160mg 式 IV 化合物的 600 μ l 水溶液。结晶固体形成沉淀并在 5℃下将悬浮液搅拌 5 小时。将该结晶固体滤出并在室温下氮气中干燥 1 小时。获得了 164mg 的由 PXRD 和 Raman 光谱证实的 D 晶形。TG-FTIR 表明在 170℃以下有约 8%的失重,这归因于异丙醇和水。

[0346] 实施例 50:使用无定形式作为起始材料制备 E 晶形

[0347] 将 200mg 来自实施例 6 的材料悬浮于 16.0ml 异丙醇中。将悬浮液在 40℃下搅拌 18 小时并在 20℃下搅拌 14 小时。将结晶固体滤出并在室温下氮气中干燥 1 小时。获得了 178mg 的由 PXRD 和 Raman 光谱证实的 D 晶形。TG-FTIR 表明在 170℃以下有约 6.6%的失重,这归因于异丙醇。异丙醇的量表明存在异丙醇的半溶剂化物(异丙醇的理论含量为 5.6%;干燥时难以去除溶剂)。

[0348] 图 5 显示了 X 射线粉末衍射图,并且表 7 中提供了在 2θ 处相应间距值($\text{\AA}$)的特征峰。

[0349] 表 7:式 IV 化合物的 D 晶形的间距

	角 [2θ]	间距 [$\text{\AA}$]	强度(定性)
[0350]	5.1	17.2	s

[0351]	5.5	16.0	m
	8.3	10.7	vw
	9.0	9.8	w
	13.4	6.6	m
	14.5	6.1	s
	14.8	6.00	m
	15.5	5.73	w
	16.6	5.33	w
	17.1	5.17	m
	18.1	4.91	m
	19.1	4.64	s
	19.5	4.54	vs
	20.3	4.37	vs
	21.7	4.10	m
	22.7	3.91	m
	23.2	3.84	m
	24.2	3.67	w
	25.1	3.55	m
	26.0	3.42	m
	26.9	3.32	w
	28.5	3.13	w
	29.2	3.06	m

[0352] 实施例 51:使用无定形形式作为起始材料制备 E 晶形

[0353] 将 70mg 来自实施例 6 的材料悬浮于 1.0ml 叔丁基甲基醚 (TBME) 中。将悬浮液在 40℃ 下搅拌 18 小时。将结晶固体滤出并在室温下空气中干燥 1 小时。获得了 58mg 的由 PXRD 和 Raman 光谱证实的 E 晶形。

[0354] 实施例 52:使用无定形形式作为起始材料制备结晶

[0355] 将 150mg 来自实施例 6 的材料悬浮于 4.0ml TBME 中。将悬浮液在 4 室温下搅拌 26 小时。将结晶固体滤出并在室温下空气中干燥 5 小时。获得了 121mg 由 PXRD 和 Raman 光谱证实的 E 晶形。TG-FTIR(10℃ /min) 表明在室温以上时开始有 5.1% 的失重,并在 150℃ 以下时失重完全,这归因于 TBME。TBME 的量表明存在 TBME 溶剂化物。

[0356] 图 6 显示了 X 射线粉末衍射图,并且表 8 中提供了在 2θ 处相应间距值(Å)的特征峰。

[0357] 表 8:式 IV 化合物的 E 晶形的间距

[0358]

角 [$^{\circ}2\theta$]	间距 [$\text{\AA}$]	强度(定性)
5.1	17.3	vs
5.5	16.2	m
8.4	10.6	m
9.0	9.8	m
10.9	8.1	w
11.8	7.5	w
13.5	6.6	m
14.7	6.0	vs
16.8	5.28	m
17.4	5.09	s
18.1	4.90	m
18.8	4.72	vs
19.7	4.51	m
20.2	4.39	s
20.8	4.26	s
22.0	4.04	m
23.0	3.86	w
24.0	3.70	w
25.2	3.54	m
25.6	3.48	m
29.6	3.02	w

[0359] 实施例 53 : 由无定形形式作为起始材料制备 F 晶形

[0360] 在 65°C 下, 将来自实施例 6 的 250mg 材料搅拌溶于 5.5ml 四氢呋喃 (THF) 中。将溶液冷却至 20°C , 从而形成浓稠的糊状物。加入 3ml THF 并在 40°C 下继续搅拌 1 小时。然后将悬浮液冷却至 20°C 并继续搅拌 3 小时。将结晶固体滤出并在室温下空气中干燥 30 分钟。获得了 214mg 由 PXRD 和 Raman 光谱证实的 F 晶形。TG-FTIR ($10^{\circ}\text{C}/\text{min}$) 表明在室温以上时开始有 3.0% 的失重, 并在 130°C 以下时失重完全, 这归因于 THF。THF 的量表明存在非化学计量的 THF 溶剂化物 (单 THF 溶剂化物的理论含量为 12.5% THF)。

[0361] 图 7 显示了 X 射线粉末衍射图, 并且表 9 中提供了在 2θ 处相应间距值 ($\text{\AA}$) 的特征峰。

[0362] 表 9 : 式 IV 化合物的 F 晶形的间距

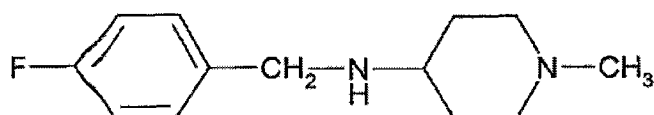
[0363]

角 [°2 θ]	间距 [Å]	强度(定性)
4.6	19.0	w
5.5	16.0	m
6.8	13.0	m
11.3	7.8	w
13.7	6.4	m
14.2	6.2	m
14.6	6.1	w
15.4	5.74	w
16.7	5.29	w
17.6	5.04	m
18.3	4.83	m
19.2	4.62	m
19.7	4.50	m
20.5	4.34	m
20.9	4.24	vs
21.9	4.05	m
22.8	3.89	m
23.7	3.76	m
24.9	3.58	w
27.2	3.27	m

[0364] 实施例 54: 制备 N-(4-氟苄基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)-苯基甲基)脲半酒石酸盐

[0365] a) 制备

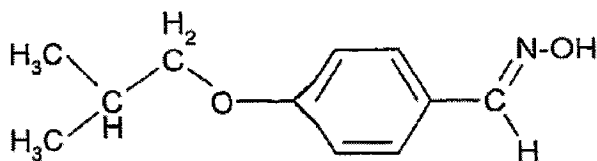
[0366]



[0367] 在 $T = 15-19^{\circ}\text{C}$ 下, 将 N-甲基-4-哌啶酮 (SM, 16.0kg) 和 4-氟苄胺 (17.7kg, 1.00 当量) 溶于甲醇 (110.2kg, 8.70-v/w SM) 中, 然后在氮气下加入 5% 钨 /C (0.59kg, 3.68% -w/w SM)。将反应液 (bulk) 加热到至 $T = 23-27^{\circ}\text{C}$, 并在此温度和 P 约为 5bar 下进行氢化, 直到停止氢吸附 (约 11 小时)。由 GC 检测剩余的 SM (亚胺 < 5%), 然后将该反应液澄清 (1575+GF92 滤纸), 并用甲醇 (5.1kg, 0.40-v/w SM) 洗涤管线。减压蒸馏 ($P = 265-60\text{mbar}$, $T = 35-40^{\circ}\text{C}$) 溶剂, 并在 $T = 135-140^{\circ}\text{C}$, $P = 8-0.5\text{mbar}$ 下, 通过真空分馏纯化油状残余物, 得到 22.15kg (70%) 产物。

[0368] b) 制备

[0369]

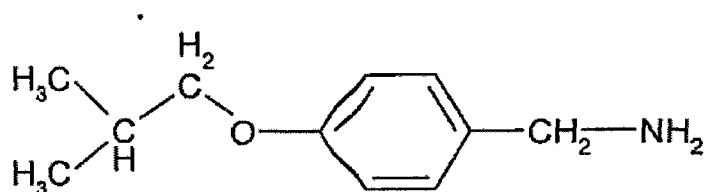


[0370] 在 $T = 15-25^{\circ}\text{C}$ 下, 将 4-羟基苯甲醛 (SM, 60.0kg) 溶于二甲基甲酰胺 (142.5kg,

2.50-v/w SM) 中,然后在 $T < 30^{\circ}\text{C}$ 下,分份加入固体碳酸钾 (137.2kg, 2.02 当量) 和碘化钾 (8.1kg, 0.10 当量),并将悬浮液加热至 $T = 78-82^{\circ}\text{C}$ 。使冷凝器的温度保持在 15°C ,并在 $T = 78-82^{\circ}\text{C}$ 时,4-5 小时内向该悬浮液加入异丁基溴 (134.8kg, 2.00 当量)。加入结束时,在 $T = 78-82^{\circ}\text{C}$ 下搅拌混合物约 3 小时,并由 HPLC 检测剩余的 SM ($\text{SM} < 5\%$)。将该悬浮液冷却至 $T = 20-30^{\circ}\text{C}$,用 100% 乙醇 (213.1kg, 4.50-v/wSM) 稀释。在 $T = 20-30^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 15 分钟,并最后离心分离以除去过量的碳酸盐和溴化钾。将管线和滤饼用 100% 乙醇 (82.4kg, 1.74-v/wSM) 洗涤,然后室温下向滤液中加入 50% 的羟胺水溶液 (48.8kg, 1.5 当量),再将反应液加热至 $T = 73-77^{\circ}\text{C}$ 并在此温度下搅拌 2 小时。采集样品用于 IPC (Aca-11-醛 $< 5\%$),然后将反应液减压 (270-150mbar, $45-55^{\circ}\text{C}$) 浓缩至约 6Vol,在 $T = 45-55^{\circ}\text{C}$ 下,用水 (404.5kg, 6.74-v/wSM) 和真空蒸馏的残余乙醇 (270-150mbar, $45-55^{\circ}\text{C}$, 剩余容积约为 10.4) 猝灭残余物。将反应液用苯 60-90 (236.9kg, 5.64-v/w SM) 稀释,并回流加热 (T 约为 60°C) 以实现完全溶解 (约 15 分钟,目测)。将溶液冷却至 $8-12^{\circ}\text{C}$ (在 T 约为 17°C 开始结晶,如果需要在约 12°C 时放入晶种),然后冷却到 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。在 $T = 0-5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时后,将反应液离心分离,并用 2 份的苯 60-90 (59.4kg, 1.41-v/w SM) 洗涤滤饼,然后在 $T = 40^{\circ}\text{C}$ 下减压干燥,得到 86.7kg (91.3%) 产物。

[0371] c) 制备

[0372]



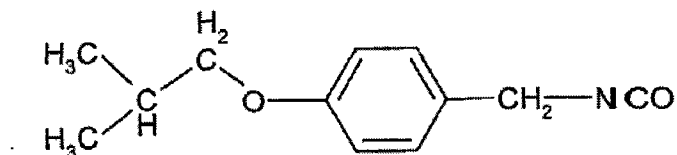
[0373] 在 $T = 20-25^{\circ}\text{C}$ 下,将步骤 b 的产物 (SM, 40.0kg) 溶于 100% 乙醇 (229.5kg, 7.26-v/w SM) 中,然后在氮气中加入无定形 Raney 镍 (5.8kg, 14.6% -w/w SM) (用 100% 乙醇洗涤该催化剂直到 $\text{KF} < 300\text{ppm}$),将悬浮液冷却至 $T = -8^{\circ}\text{C}$ 至 -12°C 。真空下,使用套管在约 8 小时内加入氨气 (45.8kg, 13 当量),然后将该悬浮液加热至 $T = 48-50^{\circ}\text{C}$ (内压力升至约 2.5bar)。在 $T = 48-50^{\circ}\text{C}$ 和 $P = 4\text{bar}$ 下,将反应液氢化,直到停止氢吸附 (约 9 小时) 为止,且由 HPLC 检测剩余的 SM ($\text{SM} < 0.5\%$)。将该悬浮液冷却至 $T = 10-15^{\circ}\text{C}$,除去过量的氨,将该反应液澄清 (1575+GF92 滤纸 + 过滤器上的 celtroxe 层),并用 100% 乙醇洗涤管线 (63.4kg, 2.00-v/w SM)。减压 ($P = 870-13\text{mbar}$, $T = 42-50^{\circ}\text{C}$) 蒸馏溶剂,并用 100% 乙醇 (50.7kg, 1.60-v/w SM) 和乙酸乙酯 (150.1kg, 4.17-v/wSM) 稀释油状的绿色参无语,并最后冷却至 $T = 20-25^{\circ}\text{C}$ 。缓慢加入 100% 醋酸 (19.9kg, 1.60 当量),允许温度在添加过程中升高 (升高约 14°C),然后将反应液加热回流 (T 约为 70°C),以实现完全溶解。将溶液冷却至 $40-42^{\circ}\text{C}$ 并放入晶种,随后在结晶温度 (T 约为 41°C) 下搅拌悬浮液 30 分钟,冷却至 $T = 0-5^{\circ}\text{C}$,并在此温度下搅拌 5 小时。将反应液离心分离,用冷乙酸乙酯 ($2 \times 9.4\text{kg}$, $2 \times 0.26\text{-v/w SM}$) 洗涤滤饼,最后在 $T = 50^{\circ}\text{C}$ 时真空干燥,提供 33.6kg (67.9%) 的氨基乙酸盐形式

[0374] 在 $T = 10-25^{\circ}\text{C}$ 下,将该氨基乙酸盐形式 (26.4kg) 的饮用水 (42.2kg, 1.60Vol) 溶液用 30% 氢氧化钠 (35.4kg, 约 2.41 当量) 碱化至 $\text{pH} = 14$,然后在 $T = 43-47^{\circ}\text{C}$ 下,在甲苯 (91.4kg, 4.00Vol) 中萃取产物。在 $T = 43-47^{\circ}\text{C}$ 时,将反应液倾析,如果需要,通过加入

30%氢氧化钠将 pH 调至 14, 然后相分离。用饮用水 (35.1kg, 1.33Vol) 洗涤有机相, 然后在 $T = 48-50^{\circ}\text{C}$ 下将该有机相真空 ($P = 170-20\text{mbar}$, 指示的) 浓缩至干燥, 以提供油状残余物的产物。

[0375] d) 制备

[0376]



[0377] 将步骤 c 的产物溶于无水甲苯 (68.5kg, KF < 300ppm, 3.00Vol), 将溶液转移至配备有涤气器的光气化反应器中, 并用无水甲苯 (10.3kg, 0.45Vol) 洗涤管线。将甲苯溶液冷却至 $T = 0-5^{\circ}\text{C}$, 并在 $T_{\text{max}} = 10^{\circ}\text{C}$ 下, 约 3 小时内使用套管缓慢地加入氯化氢 (气体, 4.0kg, 1.00 当量)。添加结束时, 将反应液加热至 $97-103^{\circ}\text{C}$, 并使用套管缓慢地 (约 3 小时) 加入光气 (16.6kg, 1.5 当量)。添加结束后, 在 $T = 97-103^{\circ}\text{C}$ 时将混合物再搅拌 30 分钟, 由 IPC 检测 (TLC, 起始材料 < 1%) 该反应, 将反应液冷却至 $T = 80-85^{\circ}\text{C}$ 。在同一温度下将溶剂真空 ($P = 500\text{mbar}$, 指示的) 浓缩至约 2.1Vol, 检测反应液以证实不存在剩余的光气, 将粗的异氰酸酯溶液冷却至 $T = 20-25^{\circ}\text{C}$, 排放入桶中并分析。

[0378] e) 制备式 IV 的标题化合物:

[0379] 在 $T = 38-42^{\circ}\text{C}$ 下, 约 40 分钟内向步骤 a 的产物 (SM, 21.8kg) 的 THF (189.5kg, 9.80-v/w SM) 溶液中加入步骤 d 的产物 (约 30% 甲苯溶液, 1 当量)。添加结束时, 用 THF (9.7kg, 0.50-v/w SM) 洗涤管线, 在 $T = 38-42^{\circ}\text{C}$ 时搅拌反应也直到得到澄清溶液为止 (约 3 小时), 采集样品用于 IPC (Aca-11-醛 < 5%) 以检测脲形成的完成程度。将溶剂减压 ($P = 170-70\text{mbar}$, $T = 22-25^{\circ}\text{C}$) 蒸馏, 并在 $T = 40-45^{\circ}\text{C}$ 下将固体残余物溶于 100% 乙醇 (132.5kg, 7.69-v/w SM) 中。在 $T = 40-45^{\circ}\text{C}$ 下加入先前制备的 L-(+)-酒石酸 (8.1kg, 1.10 当量) 的 100% 乙醇 (96.0kg, 5.57-v/w SM) 溶液, 并用 100% 乙醇 (3.3kg, 0.19-v/w SM) 洗涤管线。将溶液冷却至 $35-38^{\circ}\text{C}$, 并放入晶种, 将悬浮液在结晶温度 (T 约为 37°C) 下搅拌 30 分钟, 在约 2 小时内冷却至 $T = 0-5^{\circ}\text{C}$, 最后在此温度下再搅拌 2 小时。将反应液离心分离, 用冷 100% 乙醇 ($2 \times 18.9\text{kg}$, $2 \times 0.65\text{-v/w SM}$) 洗涤滤饼, 并基于 LOD 计算粗产物的干重 (约 46%)。

[0380] 在回流温度下, 将粗的酒石酸盐产物 (36.7kg, SM, 基于测定的 LOD 计算的干重) 溶于 100% 乙醇 (205.4kg, 7.08-v/w SM, 在包括的湿产物中所含的醇) 中, 然后在回流温度下, 通过绝对的 0.3μ 柱体将溶液过滤, 并用热的 100% 乙醇 (5.9kg, 0.21-v/w SM) 洗涤管线。将溶液冷却至 $48-50^{\circ}\text{C}$, 放入晶种, 将悬浮液在结晶温度 (T 约为 49°C) 下搅拌 30 分钟, 在约 2 小时内冷却至 $T = 20-22^{\circ}\text{C}$, 最后在此温度下再搅拌 2 小时。将反应液离心分离, 用预过滤的冷 100% 乙醇 ($2 \times 18.9\text{kg}$, $2 \times 0.65\text{-v/w SM}$) 洗涤滤饼, 并将产物在 $T = 45^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥至少 60 小时。

[0381] 将式 IV 化合物 (SM, 26.5kg) 的预过滤并脱气的甲基乙基酮 (149.3kg, 7.00Vol) 溶液加热至 $T = 58-63^{\circ}\text{C}$, 并在此温度下在氮气气氛中搅拌 8 小时。每搅拌 2 小时采集用于 IPC (粉末 X 射线, DSC, IR) 的样品。在约 4.5 小时内将混合物冷却至 $T = 12-17^{\circ}\text{C}$, 并在此温度下搅拌约 2 小时, 然后将产物离心分离, 用冷 (15°C) 的预过滤并脱气的甲基乙基酮

($2 \times 10.7\text{kg}$, $2 \times 0.50\text{VoI}$) 洗涤滤饼。将湿产物在 $T = 45^\circ\text{C}$ 下真空干燥约 15 小时, 在氮气中卸料并包装, 提供了 25.2kg (51.1%) 的 C 型式 IV 的标题化合物。

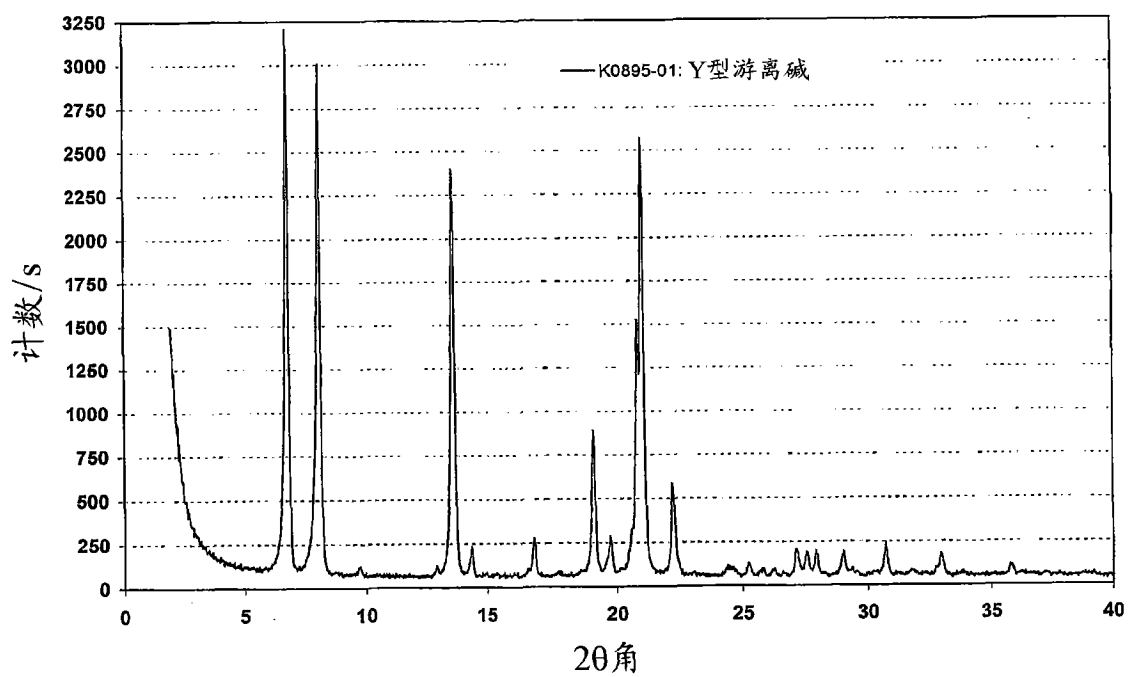


图 1

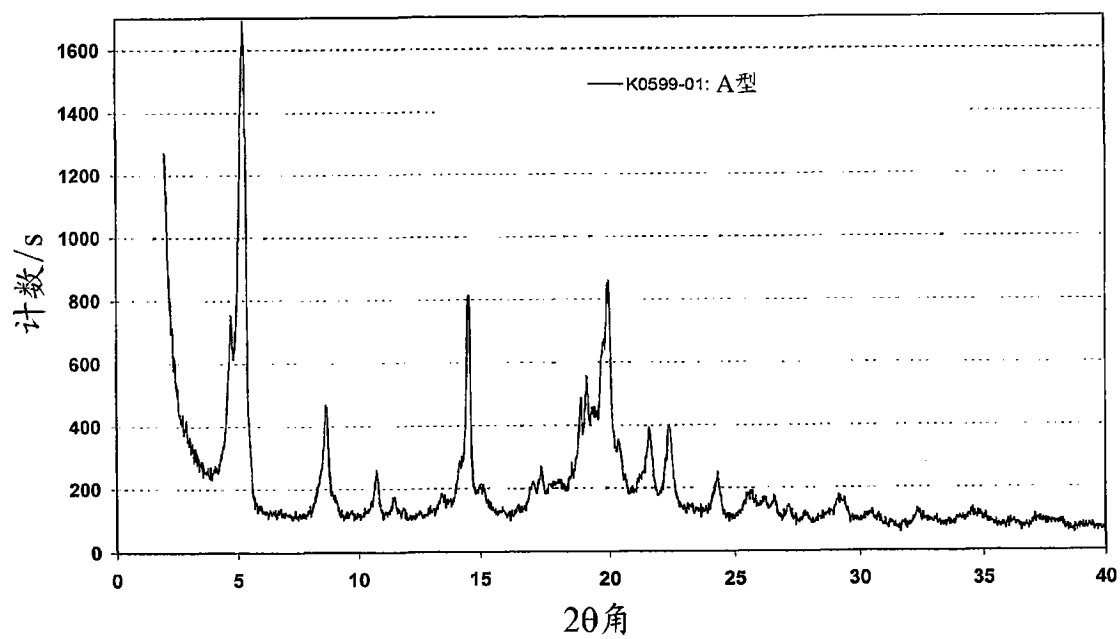


图 2

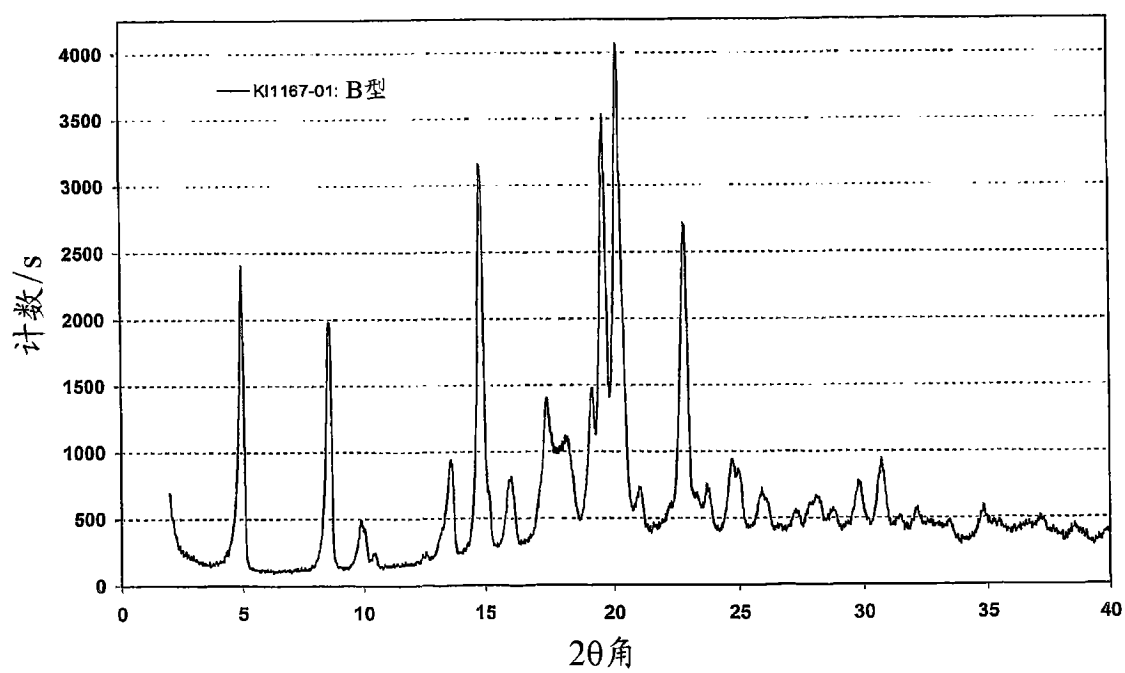


图 3

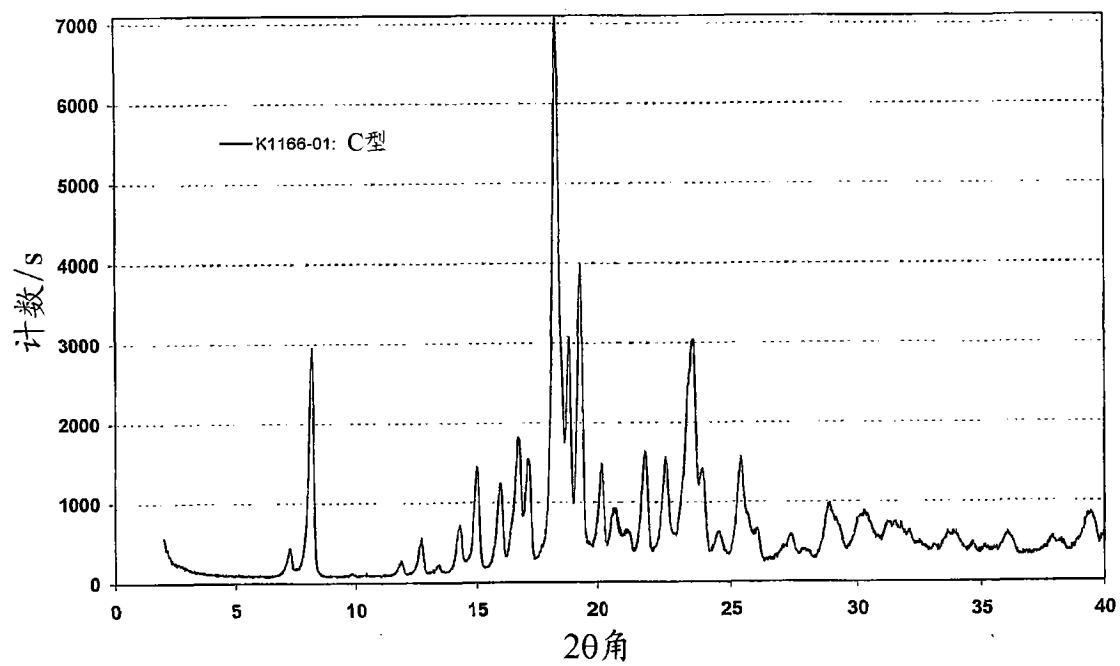


图 4

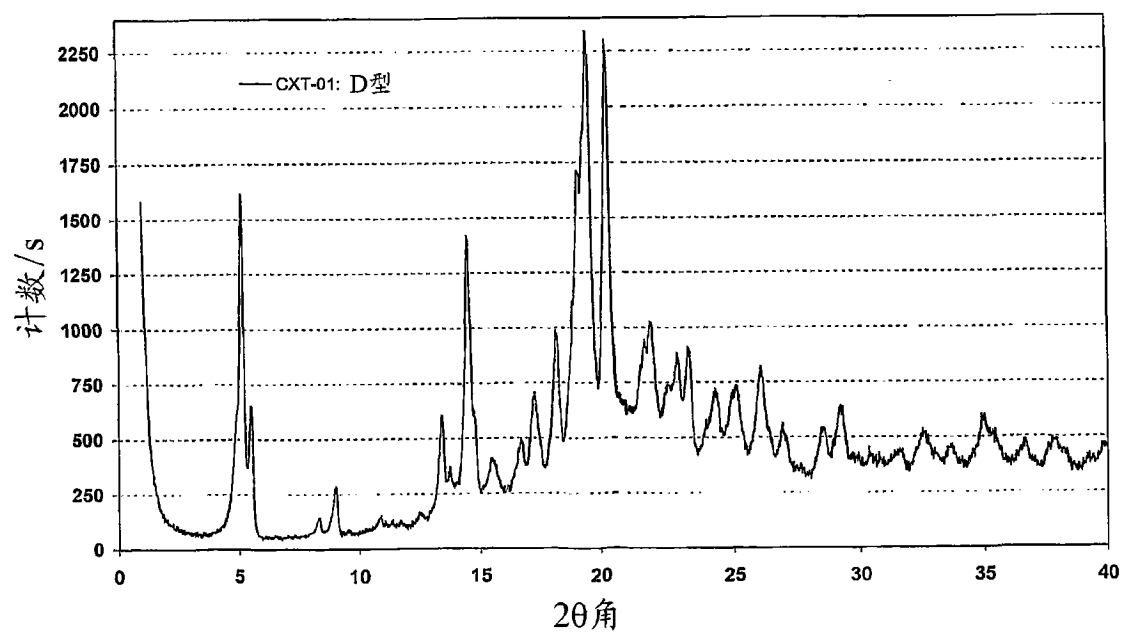


图 5

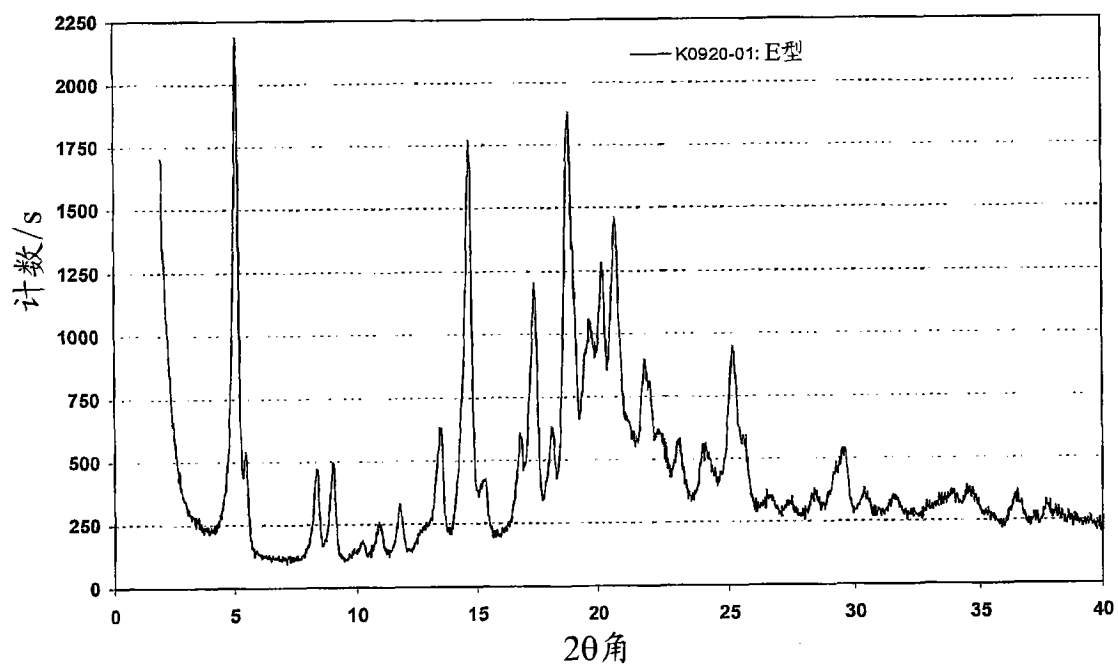


图 6

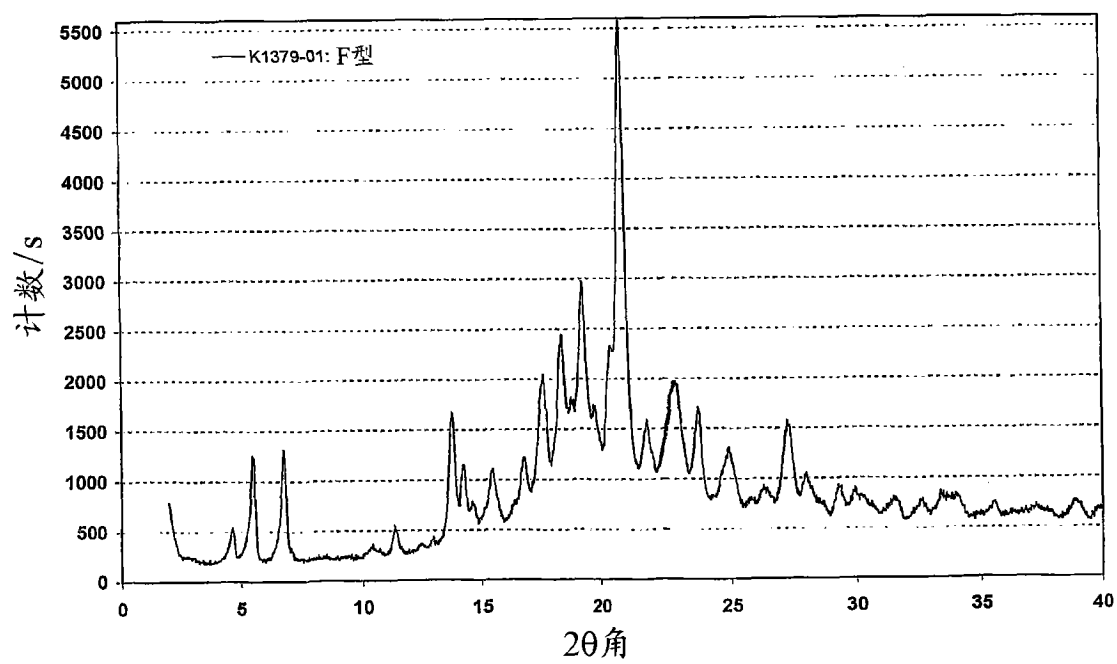


图 7