



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 113207290 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 09

(21) 申请号 201980082044.4

(22) 申请日 2019.12.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113207290 A

(43) 申请公布日 2021.08.03

(30) 优先权数据
18213115.1 2018.12.17 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.06.10

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/085255 2019.12.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/126983 EN 2020.06.25

(73) 专利权人 阿德弗里奥药品有限责任公司
地址 德国勒沃库森

(72) 发明人 P·费伊 M·佐瓦 J·布罗考伯
M·隆格里希 G·贝克 H·纽曼

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 侯婧 董金玲

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2013076168 A1, 2013.05.30
审查员 黄清昌

权利要求书1页 说明书28页 附图6页

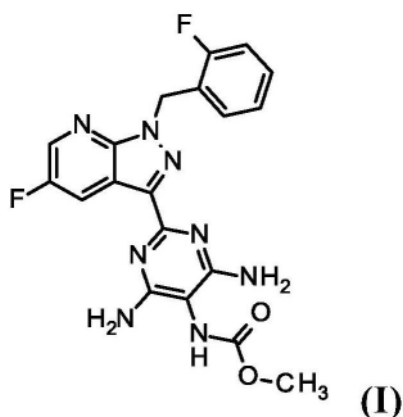
(54) 发明名称

具有改善的特性的活性化合物产品、其制备和制剂

(57) 摘要

本发明涉及新活性化合物产品形式的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯,所述活性化合物产品例如在以下方面具有改善的特性:活性化合物产品的可分离性、活性化合物产品在分离和干燥之后的可排放性以及活性化合物产品的可输送性、可筛分性和可微粉化性,并且涉及其制备方法和制剂。

1. 制备呈变型I的结晶形式的式(I)化合物{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]氨基甲酸甲酯}的活性化合物产品的方法



其中呈变型I的式(I)化合物的x射线衍射图在5.9、6.9、22.7处的 2θ 角表现出峰最大值,

其中

a) 在50-90℃的温度下,将固体形式的式(I)化合物溶解在DMSO中或在DMSO与至少一种润湿剂的组合中,所述润湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇,

b) 随后通过加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合,使所溶解的式(I)化合物从溶液中结晶出来,所述润湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙腈、丙酮、甲乙酮、1,4-二氧六环和甲基-THF,其中水与步骤a)或b)中加入的至少一种润湿剂的比值为1:0-12:1w/w,并且水或水与至少一种润湿剂的组合的加入在50-90℃的温度下和0.1min-360min的持续时间内进行,

或

初始加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合并加入根据步骤a)的溶解的式(I)化合物,其中至少一种润湿剂、水与步骤a)和/或b)中加入的至少一种润湿剂的比值、温度和加入所述溶解的化合物的持续时间如上所述;

c) 随后将所形成的悬浮液以5-45K/h的冷却速率冷却至10-30℃的温度,以及

d) 随后通过加入聚集液体使在步骤b)中形成的晶体聚集以提供活性化合物产品,其中所述的聚集液体选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯和乙酸正丁酯,并且在步骤a)和/或b)中加入润湿剂的情况下,聚集液体的质量与式(I)化合物的质量加上步骤a)和/或b)中加入的至少一种润湿剂的质量之和的比值为0.5至1.5。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中步骤a)采用DMSO作为溶剂与乙醇作为润湿剂的组合,其中DMSO与乙醇的比值为1:0至4:1w/w。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中步骤a)之后进行过滤。

4. 根据权利要求1所述的方法,其还包括步骤e),在所述步骤e)中将在步骤d)中形成的活性化合物产品分离并干燥,其中在分离之后,将活性化合物产品首先用 C_1 - C_4 醇洗涤,随后用选自以下的乙酸酯洗涤:乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯和乙酸异丁酯,并且随后在减压下用氮气流在15-75℃的温度下干燥。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中在分离和干燥之后,在步骤f)中将活性化合物产品粉碎。

具有改善的特性的活性化合物产品、其制备和制剂

[0001] 本发明涉及新的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯活性化合物产品,其例如在以下方面具有改善的特性:活性化合物产品的可分离性、活性化合物产品在分离和干燥之后的可排放性,以及活性化合物产品的可输送性、可筛分性和可微粉化性,并且涉及其剂型的制备和配制。

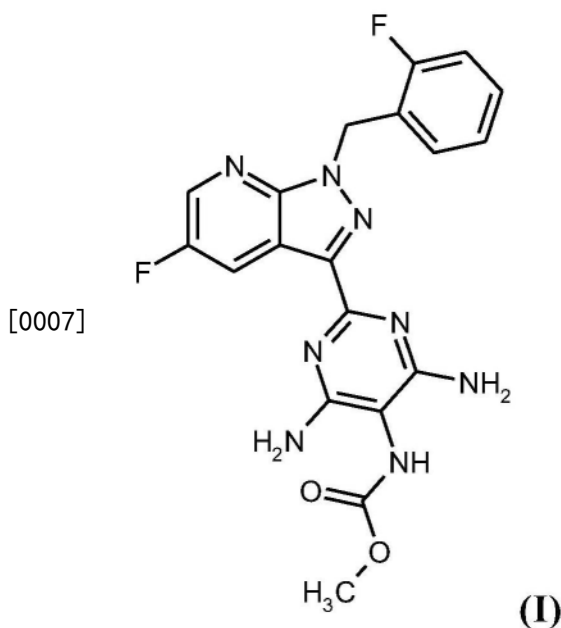
[0002] 许多因素影响活性化合物产品制备药物剂型的适用性。对于以工业规模制备药物剂型而言,特别重要的是例如活性化合物产品的良好的可分离性,活性化合物产品在分离和干燥之后的良好的可排放性以及活性化合物产品的可输送性、可筛分性和可微粉化性。这些可能受到例如活性化合物产品的固态特性如形状和尺寸的影响。用于制备可易于加工的药物活性化合物产品的已知技术是减小粒度的方法,例如使用喷射磨机进行微粉化或湿磨,或增大粒度的方法,例如聚集法。

[0003] 另一种重要的固态特性是存在活性化合物的规定变型。优选存在呈变型I的结晶形式的式(I)化合物。

[0004] 在本发明的上下文中,“呈变型I的结晶形式的式(I)化合物”应理解为意指以W0 2013/076168中的变型I的结晶形式定义的式(I)化合物的变型:例如,参考2 θ 角在5.9、6.9和22.7处或在5.9、6.9、16.2、16.5、24.1、22.7和24.7处具有规定的峰最大值的x射线衍射图;或通过在1707、1633和1475 cm^{-1} 处或在1707、1633、1566、1475、1255和1223 cm^{-1} 处具有规定的谱带最大值的IR光谱;或借助于257 $^{\circ}\text{C}$ 的熔点来定义。

[0005] 药物活性化合物的固态特性对剂型的开发和活性化合物的体内活性具有决定性的影响。

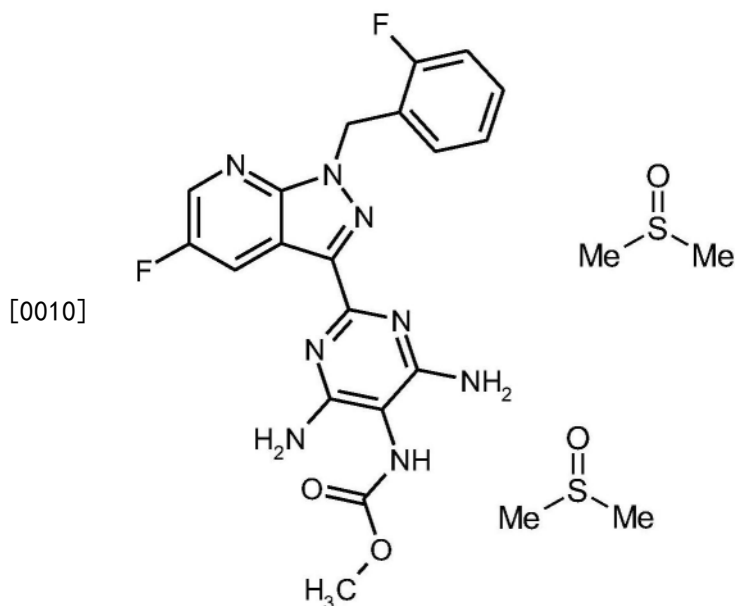
[0006] 式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯



[0008] 为用于治疗和/或预防心血管疾病的药物活性化合物。式(I)化合物的合成记载于W0 2011/147809和W0 2013/076168中。W0 2013/076168尤其描述了呈变型IV-V(多晶型物)

和各种溶剂合物的结晶形式的式(I)化合物的制备。

[0009] WO 2013/076168在实施例13中记载了方法E或F——由式(I)化合物的二二甲基亚砜溶剂合物制备结晶形式的式(I)化合物的方法:



[0011] W02013/076168, 实施例13, 方法E: 将2.0g二二甲基亚砜溶剂合物(根据W0 2013/076168的实施例13方法A制备)在回流温度下在40ml乙酸乙酯和11.1ml乙醇中搅拌17h, 冷却至室温, 再搅拌1h。将固体在减压下滤出, 每次用1.4ml乙酸乙酯洗涤四次, 并在50℃的真空干燥箱中在轻柔的氮气流下干燥。如此得到1.4g以变型I的结晶形式存在的标题化合物(式(I)化合物)。

[0012] W02013/076168, 实施例13, 方法E: 将0.5g二二甲基亚砜溶剂合物(根据W0 2013/076168的实施例13方法A制备)在回流温度下在12.5ml溶剂中搅拌17h, 冷却至室温, 再搅拌1h。将固体在减压下滤出, 用2ml溶剂洗涤并在减压下干燥30min。如此得到0.3g以变型I的结晶形式存在的标题化合物。

[0013] 使用以下溶剂: 1.) 9ml乙酸乙酯/3.5ml乙醇/0.3ml水; 2.) 12.5ml异丙醇; 3.) 12.5ml异丙醇/0.3ml水; 4.) 12.5ml甲醇; 5.) 12.5ml甲醇/0.3ml水; 6.) 12.5ml乙腈; 7.) 12.5ml丙酮; 8.) 12.5ml四氢呋喃; 9.) 12.5ml甲基叔丁基醚。

[0014] 如W0 2013/076168中所述制备呈变型I的结晶形式的式(I)化合物产生非常纤细的、毛发状的晶体外貌(habit), 其在通过压差过滤或在过滤离心机中分离时产生非常致密的、毡状的滤饼, 所述滤饼由于晶体的全向性分层而具有非常高的撕裂强度。可以预期这种效果在离心场中比在差压过滤中更明显, 因为其滤饼的结构更紧密。这导致漫长的分离时间, 并且在从工业分离组件中排放的过程中可能会引起问题, 其中滤饼不会断裂或破裂, 从而阻塞排放路径。可以预期这些毡状的滤饼结构在所有随后的工艺步骤(例如在真空接触式干燥器中干燥、筛分或微粉化)中, 都会导致散装材料性能出现问题。由于频繁的筛堵塞, 在工业筛分机上进行筛分只能以非常低的通过量进行, 因此是有问题的。由于高的静电电荷以及及设备部件(例如输送通道)的相关粘附, 难以在后续的微粉化上游输送固体。

[0015] 因此, 本发明的目的是制备式(I)化合物的活性化合物产品, 与用W0 2013/076168中所述的方法(路线1)制备的活性化合物产品相比, 其特别是在以下方面表现出更好的特

性:活性化合物产品的可分离性,活性化合物产品在分离和干燥之后的可排放性以及可输送性、可筛分性和可微粉化性,因此适于以工业规模制备固体剂型的药物活性化合物。本发明的另一个目的是制备呈规定变型的、特别是呈变型I的结晶形式的式(I)活性化合物。本发明的另一个目的是在本发明的制备方法期间防止式(I)的活性化合物产品的水合物或二水合物的形成。此外,与包含通过W0 2013/076168中所述的方法(路线1)以变型I的结晶形式制备的式(I)化合物的活性化合物产品的固体剂型相比,通过本发明的方法制备的活性化合物产品在由其制备的固体剂型中应表现出至少同等良好的药物性能。

[0016] 在本发明的上下文中,术语“式(I)化合物的活性化合物产品”与术语“活性化合物产品(I)”同义使用,并且同样与术语“活性化合物产品”同义使用。

[0017] 在本发明的上下文中,将“通过路线1制备的式(I)化合物的活性化合物产品”或同义地“通过路线1制备的活性化合物产品(I)/活性化合物产品”定义为通过W0 2013/076168中所述的方法制备的式(I)化合物的活性化合物产品。

[0018] 在本发明的上下文中,“通过路线2制备的式(I)化合物的活性化合物产品”或同义地“通过路线2制备的活性化合物产品(I)/活性化合物产品”或同义地“通过本发明的方法制备的式(I)化合物的活性化合物产品”或同义地“式(I)化合物的本发明活性化合物产品”定义为通过本发明的方法制备的式(I)化合物的活性化合物产品。

[0019] “通过路线1制备的式(I)化合物的活性化合物产品”和“通过路线2制备的式(I)化合物的活性化合物产品”均包含式(I)化合物,优选呈变型I的结晶形式。

[0020] 在本发明的上下文中,例如在活性化合物产品的可分离性、活性化合物产品在分离和干燥之后的可排放性以及可输送性、可筛分性和可微粉化性方面的“改善的特性”,定义为与通过路线1的方法制备的活性化合物产品的特性相比,通过本发明的路线2的方法制备的活性化合物产品的所述特性改善。这些“改善的特性”在本发明中以举例方式进行描述。

[0021] 现有技术记载了制备球形聚集体的各种方法。US5994538涉及10-吩噻嗪基丙酸的球形聚集体及其制备。制备10-吩噻嗪基丙酸的球形聚集体的方法的特征在于,其包括在选自脂族或环脂族酸的酯、脂族或环脂族醇和脂族或环脂族酮的与水不混溶的聚集液体(桥联液体)的存在下,搅拌10-吩噻嗪基丙酸在水中的悬浮液。

[0022] US2016083416涉及一种使用球形聚集体制备微尺寸乙酸阿比特龙(abirateron acetate)的方法,据称该方法提供高产率并且可在据称对工业应用更有利的条件下生产。所记载的是一种制备微尺寸乙酸阿比特龙的方法,其中首先将活性化合物以薄晶体的形式从溶液中沉淀出来,然后使这些晶体聚集以将它们从反应批料中分离,最后通过仔细研磨使晶体聚集体解聚以得到具有所需粒度分布的颗粒。被描述为决定性步骤的是三种溶剂的体系,其中首先将活性化合物溶解在合适的溶剂中,然后在聚集液体的存在下使用抗溶剂结晶和聚集。

[0023] 本发明的目的通过本发明的制备式(I)化合物的本发明活性化合物产品的方法、式(I)化合物的本发明活性化合物产品及其例如在以下方面改善的特性而实现:活性化合物产品的可分离性、活性化合物产品在分离和干燥之后的可排放性以及可输送性、可筛分性和可微粉化性。所述目的进一步在形成式(I)化合物的活性化合物产品的规定变型时实现。优选在形成变型I的结晶形式时实现。所述目的进一步在本发明的方法不会导致式(I)

化合物的活性化合物产品的水合物或二水合物形成时实现。

[0024] 根据本发明,在例如活性化合物产品的可分离性、活性化合物产品在分离和干燥之后的可排放性以及可输送性、可筛分性和可微粉化性方面具有改善的特性的式(I)化合物的本发明活性化合物产品以包括以下步骤的方法制备:

[0025] a) 将固体形式的式(I)化合物在升高的温度下溶解在合适的(极性和/或非质子)溶剂中或合适的(极性和/或非质子)溶剂与至少一种润湿剂的组合中。

[0026] i. 可任选地随后进行澄清过滤。

[0027] b) 通过加入抗溶剂或抗溶剂与至少一种润湿剂的组合,使根据步骤a)溶解的式(I)化合物从溶液中结晶出来

[0028] 或者

[0029] 初始加入抗溶剂或抗溶剂与至少一种润湿剂的组合,并加入根据步骤a)溶解的式(I)化合物。

[0030] c) 将形成的悬浮液冷却到较低的温度。

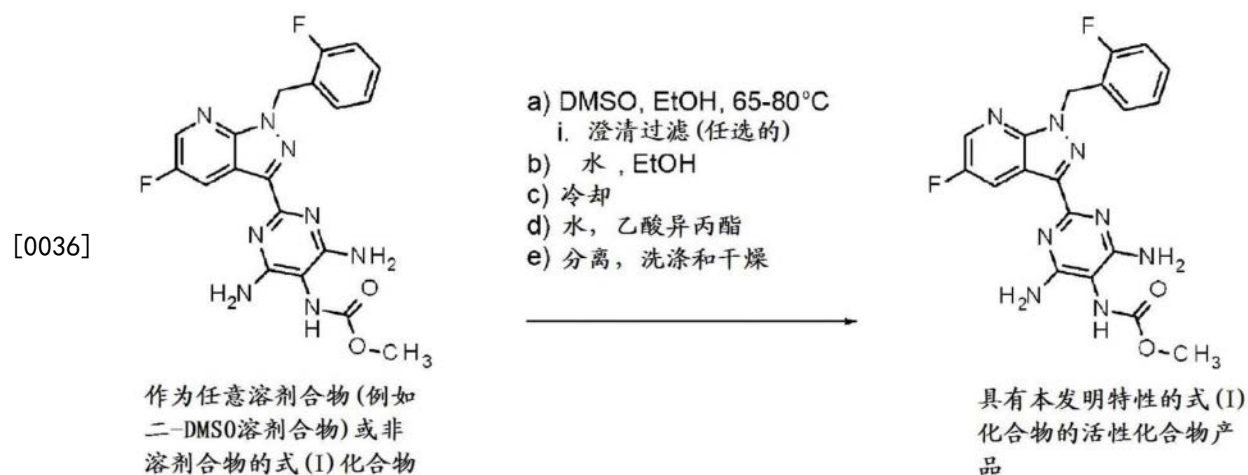
[0031] d) 加入聚集液体以形成活性化合物产品。

[0032] e) 将步骤d)中形成的活性化合物产品分离、洗涤并干燥。

[0033] f) 任选地将步骤e)中分离并干燥的活性化合物产品粉碎。

[0034] 方案1举例描述了制备具有改善的特性的式(I)化合物的本发明活性化合物产品的各个反应步骤。

[0035] 方案1:



[0037] 在本发明的上下文中,式(I)化合物的活性化合物产品的改善的活性化合物产品的可分离性、活性化合物产品在分离和干燥之后的可排放性以及可输送性、可筛分性和可微粉化性应理解为意指以下,例如:

[0038] 改善的可分离性可以以工业规模例如通过翻袋卸料过滤离心机(inverting filter centrifuge)中更高的面积比通过量(area-specific throughput)来测量(实施例15)。

[0039] 改善的从分离装置的可排放性可例如通过从例如翻袋卸料过滤离心机排出的排放路径不会被阻塞的最大滤饼厚度来测量。

[0040] 改善的干燥可例如通过无问题地在例如真空接触式干燥器中进行干燥,以及在从干燥器中排放时避免了倾卸轴(drop shaft)中的堵塞来测量。

[0041] 改进的可筛分性可例如通过由于改善的活性化合物产品的流动性而改善的进入工业筛分机的进料,以及通过更少的筛堵塞,例如通过每单位时间活性化合物产品的通过量来测量(实施例16)。

[0042] 改善的微粉化可例如通过将活性化合物产品更容易地进料到喷射磨机中来测量。

[0043] 在本发明的上下文中,“工业规模”定义为>10kg活性化合物的批量大小。

[0044] 在本发明的上下文中,活性化合物产品的分离使用例如过滤离心机(例如翻袋卸料过滤离心机)进行。

[0045] 在本发明的上下文中,活性化合物产品的干燥使用例如真空接触式干燥器(例如球形干燥器)进行。

[0046] 在本发明的上下文中,活性化合物产品的筛分例如使用Frewitt Coniwitt TC200筛分机(筛孔直径3mm)或Frewitt Oscillowitt MG-800筛分机(筛孔直径2.5至4.0mm)进行。

[0047] 在本发明的上下文中,微粉化例如通过在喷射磨机中粉碎来进行。

[0048] WO 2013/076168被认为是最接近的现有技术。WO 2013/076168记载了一种制备式(I)化合物的方法(路线1),如上文所述,其产生的活性化合物产品在后处理期间中引起问题。后处理期间的这些问题阻碍在工业规模上制备式(I)的药物活性化合物。

[0049] 出人意料地,与通过WO 2013/076168的方法(路线1)制备的式(I)化合物的活性化合物产品相比,通过本发明的方法(路线2)制备的式(I)化合物的活性化合物产品尤其在以下方面表现出改善的特性:活性化合物产品的可分离性、活性化合物产品在分离和干燥之后的可排放性以及可输送性、可筛分性和可微粉化性。

[0050] 本发明的目的,即式(I)化合物的本发明活性化合物产品的改善的活性化合物产品的可分离性、活性化合物产品在分离和干燥之后的可排放性以及可输送性、可筛分性和可微粉化性,如下解决:

[0051] 图1示出了通过WO 2013/076168的方法(路线1)制备的活性化合物产品(I)的扫描电子显微镜图像。图2示出了通过本发明的方法(路线2)制备的活性化合物产品(I)的扫描电子显微镜图像。这些图像示出活性化合物产品结构的显著差异,这表明通过本发明的方法制备的活性化合物产品尤其在以下方面改善的特性:活性化合物产品的可分离性、活性化合物产品在分离和干燥之后的可排放性以及可输送性、可筛分性和可微粉化性。

[0052] 与通过路线1制备的材料相比,通过路线2制备的材料的可分离性得到改善。这例如体现在翻袋卸料过滤离心机中更高的面积比通过量。在工业规模上,路线1的材料分离达到了1.6kg/m²h的平均面积比通过量。路线2的材料平均面积比通过量为3.0kg/m²h,因此几乎是上述的两倍(实施例15)。

[0053] 改善的从分离装置的可排放性:路线2的方法防止了具有高撕裂强度的毡状滤饼的形成。在压力过滤器中分离之后和在过滤离心机中分离之后,滤饼均是柔软且可模塑的。这防止了排放路径的堵塞。例如,在工业规模上,只有通过将滤饼厚度减小到8至9mm,才可避免在路线1的材料分离之后翻袋卸料过滤离心机的排放路径堵塞。相反,在路线2的材料分离时,实现了25mm的平均滤饼高度,而没有观察到排放路径的任何阻塞。

[0054] 改善的干燥:由于来自路线2的方法的滤饼具有软的稠度和良好的可变形性,在真空接触式干燥器(例如球形干燥器)中进行干燥不会出现问题。干燥的材料形成易于流动的

散装材料,其在从干燥器中排放时也不会导致倾卸轴堵塞。

[0055] 改善的可筛分性:来自路线2的方法的材料由于其良好的流动性而易于进料至筛分机。与来自路线1的方法的材料相比,筛分产生显著更少的筛堵塞。例如,在工业规模上,65kg路线2的材料在Frewitt Coniwitt TC200筛分机(筛孔直径3mm)中可在<5min内筛分。这对应于>13kg/min。相比之下,通过Frewitt Oscillowitt MG-800筛分机(筛孔直径2.5至4.0mm)筛分路线1的材料仅达到了<10kg/h的通过量。这对应于<0.17kg/min(实施例16)。在本文观察到,与路线2的活性化合物产品相比,路线1的活性化合物产品的筛通过量有近100倍的非常大的差异。筛通过量的这种非常大的差异主要是由活性化合物产品的材料特征引起,并且不能用不同的机器类型来解释。

[0056] 固体处理和固体输送特性得到显著改善。

[0057] 改善的微粉化:来自路线2的方法的材料由于其良好的流动性而易于进料到喷射磨机中。

[0058] 如实施例10和表2所示,本发明的方法的另一个优点在于用于压片的制粒液体的制备过程中是显而易见的。掺入通过本发明的方法制备的活性化合物产品确实需要略微更多的水,因此在制粒过程中不显著地延长喷雾时间。另一方面,在其均质化之前将活性化合物引入制粒悬浮液所需的掺入时间显著缩短。总而言之,与W0 2013/076168beschriebenen Verfahren中所述的方法(路线1)相比,这产生了一种加速的并且更易于管理的方法。

[0059] 本发明的方法的另一个优点在于,与W0 2013/076168中所述的方法(路线1)相比,它为不同的制粒方法提供了更广泛的适用性。如实施例11中所述,W0 2013/076168中所述的方法(路线1)可采用流化床制粒工艺和湿法分散工艺,而快速混合机制粒工艺仅可在有限程度上采用,干压实工艺不可采用。相比之下,所有上述制粒工艺都可用于通过本发明的方法(路线2)制备的活性化合物产品。

[0060] 本发明的方法的另一个优点在于——与通过W0 2013/076168中所述的方法(路线1)制备的活性化合物产品相比——通过本发明的方法制备的活性化合物产品使得可以通过释放动力学(根据实施例14的释放方法)将不符合规格的粒度与符合规格的粒度区分开。对于表8的批次,其在图6和7中示出。

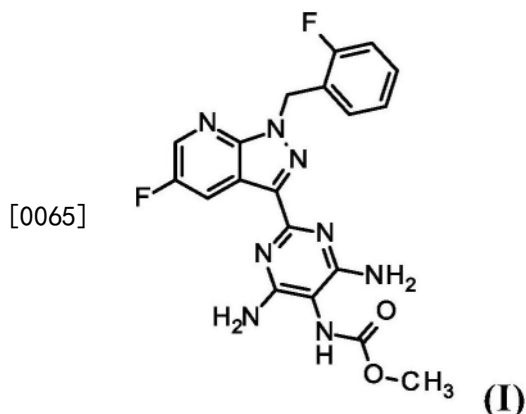
[0061] 基于现有技术,不能预期本发明的方法产生这样的活性化合物产品:与来自现有技术方法的产品相比,其在固体剂型的式(I)的药物活性化合物的工业规模制备中显示出所述显著改善的特性。基于现有技术也不能预期本发明的方法产生式(I)的活性化合物的规定变型,优选变型I的结晶形式。同样出人意料的是在本发明的活性化合物产品的制备过程中未形成式(I)的活性化合物的水合物或二水合物。在某些条件下,活性化合物与水接触时形成水合物。这在本发明的方法中出人意料地被防止了。

[0062] 在现有技术中也没有表明在根据步骤e)的分离和干燥过程中的洗涤期间遵守洗涤步骤的顺序(首先用乙醇,然后用乙酸异丙酯)是至关重要的。从现有技术也不能看出用氮气流干燥使得可以提供不含DMSO的产品。

[0063] US5994538和US2016083416记载了聚集方法。这些方法与本发明的方法在很多方面不同。没有文献记载润湿剂的使用。与本发明相反,在US2016083416中,研磨所制备的聚集体以制备不能以常规方式制备的微粒。没有记载在聚集体的可过滤性、可流动性和可配制性方面的改善。与US2016083416相比,另一个区别在于例如根据US2016083416,聚集体的

干燥导致至少部分解聚。这对于本发明的聚集体并没有观察到。US2016083416仅使用醚作为聚集液体,而本发明的方法优选使用乙酸酯。与本发明相比,US5994538涉及一种中间体而不是药物活性化合物。US5994538中没有记载对本发明而言重要的方面,例如规定多晶型物的制备、干燥之后溶剂残余物的去除或配制。US5994538中所述的制备10-吩噻嗪基丙酸的球形聚集体的方法的特征在于将10-吩噻嗪基丙酸在水中的悬浮液在与水不混溶的聚集液体的存在下直接搅拌。不进行本发明的步骤a)、b)和c)。

[0064] 本发明的一个实施方案包括一种制备式(I)化合物的活性化合物产品的方法



[0066] 其中

[0067] a) 在30-100℃的温度下,将固体形式的式(I)化合物溶解在一种或多种极性和/或非质子溶剂中或在一种或多种极性和/或非质子溶剂与至少一种润湿剂的组合中,所述润湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙腈、丙酮、甲乙酮、1,4-二氧六环和甲基-THF,

[0068] b) 随后通过加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合,使所溶解的式(I)化合物从溶液中结晶出来,所述润湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙腈、丙酮、甲乙酮、1,4-二氧六环和甲基-THF,其中步骤a)或b)中加入的水与至少一种润湿剂的比值为1:0-20:1w/w,并且水或水与至少一种润湿剂的组合的加入在30-100℃的温度下和0.1min-1200min的持续时间内进行,

[0069] 或

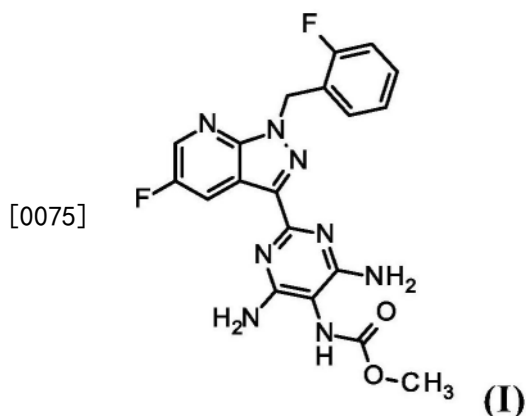
[0070] 初始加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合并加入根据步骤a)溶解的式(I)化合物,其中至少一种润湿剂、步骤a)和

[0071] /或b)中加入的水与至少一种润湿剂的比值、温度和加入所溶解的化合物的持续时间如上所述;

[0072] c) 随后将所形成的悬浮液以1-60K/h的冷却速率冷却至5-50℃的温度,以及

[0073] d) 随后通过加入聚集液体使在步骤b)中结晶出的活性化合物聚集以提供活性化合物产品,其中在步骤a)和/或b)中加入润湿剂的情况下,聚集液体的质量与式(I)化合物的质量加上步骤a)和/或b)中加入的至少一种润湿剂的质量之和的比值为0.3至2.0。

[0074] 本发明的另一个实施方案包括一种制备呈变型I的结晶形式的式(I)化合物的活性化合物产品的方法



[0076] 其中

[0077] a) 在30-100℃的温度下,将固体形式的式(I)化合物溶解在一种或多种极性和/或非质子溶剂中或在一种或多种极性和/或非质子溶剂与至少一种润湿剂的组合中,所述润湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙腈、丙酮、甲乙酮、1,4-二氧六环和甲基-THF,

[0078] b) 随后通过加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合,使所溶解的式(I)化合物从溶液中结晶出来,所述润湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙腈、丙酮、甲乙酮、1,4-二氧六环和甲基-THF,其中步骤a)或b)中加入的水与至少一种润湿剂的比值为1:0-20:1w/w,并且水或水与至少一种润湿剂的组合的加入在30-100℃的温度下和0.1min-1200min的持续时间内进行,

[0079] 或

[0080] 初始加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合并加入根据步骤a)溶解的式(I)化合物,其中至少一种润湿剂、步骤a)和/或b)中加入的水与至少一种润湿剂的比值、温度和加入所溶解的化合物的持续时间如上所述;

[0081] c) 随后将所形成的悬浮液以1-60K/h的冷却速率冷却至5-50℃的温度,以及

[0082] d) 随后通过加入聚集液体使在步骤b)中结晶出的活性化合物聚集以提供活性化合物产品,其中在步骤a)和/或b)中加入润湿剂的情况下,聚集液体的质量与式(I)化合物的质量加上步骤a)和/或b)中加入的至少一种润湿剂的质量之和的比值为0.3至2.0。

[0083] 本发明的另一个实施方案包括一种制备式(I)化合物的活性化合物产品的方法,其中

[0084] a) 在50-90℃的温度下,将固体形式的式(I)化合物溶解在一种或多种极性和/或非质子溶剂中或在一种或多种极性和/或非质子溶剂与至少一种润湿剂的组合中,所述润湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇,

[0085] b) 随后通过加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合,使所溶解的式(I)化合物从溶液中结晶出来,所述润湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇,其中步骤a)或b)中加入的水与润湿剂的比值为1:0至12:1w/w,并且水或水与至少一种润湿剂的组合的加入在50-90℃的温度下和0.1min-360min的时间内进行,

[0086] 或

[0087] 初始加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合并加入根据步骤a)溶解的式(I)化合物,其中至少一种润湿剂、水与至少一种润湿剂的比值、温度和加入所溶解的化

合物的持续时间如上所述；

[0088] c) 随后将所形成的悬浮液以5-45K/h的冷却速率冷却至10-30℃的温度,以及

[0089] d) 随后通过加入聚集液体使在步骤b)中结晶出的活性化合物聚集以提供活性化合物产品,其中在步骤a)和/或b)中加入润湿剂的情况下,聚集液体的质量与式(I)化合物的质量加上步骤a)或b)中加入的润湿剂的质量之和的比值为0.5至1.5w/w。

[0090] 本发明的另一个实施方案包括一种制备呈变型I的结晶形式的式(I)化合物的活性化合物产品的方法,其中

[0091] a) 在50-90℃的温度下,将固体形式的式(I)化合物溶解在一种或多种极性和/或非质子溶剂中或在一种或多种极性和/或非质子溶剂与至少一种润湿剂的组合中,所述润湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇,

[0092] b) 随后通过加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合,使所溶解的式(I)化合物从溶液中结晶出来,所述润湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇,其中步骤a)或b)中加入的水与润湿剂的比值为1:0至12:1w/w,并且水或水与至少一种润湿剂的组合的加入在50-90℃的温度下和0.1min-360min的时间内进行,

[0093] 或

[0094] 初始加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合并加入根据步骤a)溶解的式(I)化合物,其中至少一种润湿剂、水与至少一种润湿剂的比值、温度和加入所溶解的化合物的持续时间如上所述;

[0095] c) 随后将所形成的悬浮液以5-45K/h的冷却速率冷却至10-30℃的温度,以及

[0096] d) 随后通过加入聚集液体使在步骤b)中结晶出的活性化合物聚集以提供活性化合物产品,其中在步骤a)和/或b)中加入润湿剂的情况下,聚集液体的质量与式(I)化合物的质量加上步骤a)或b)中加入的润湿剂的质量之和的比值为0.5至1.5w/w。

[0097] 本发明的另一个实施方案包括一种制备式(I)化合物的活性化合物产品的方法,其中

[0098] a) 在65-80℃的温度下,将固体形式的式(I)化合物溶解在作为溶剂的DMSO和作为润湿剂的乙醇中,

[0099] b) 随后通过加入水作为抗溶剂,使所溶解的式(I)化合物从溶液中结晶出来,其中步骤a)中加入的水与乙醇的比值为1:0w/w至3:1w/w,并且抗溶剂的加入在65-80℃的温度下和0.1-60min的时间内进行,

[0100] 或

[0101] 初始加入水作为抗溶剂并加入根据步骤a)溶解在DMSO和乙醇中的式(I)化合物,其中乙醇、水与乙醇的比值、温度和加入所溶解的化合物的持续时间如上所述;

[0102] c) 随后将所形成的悬浮液以5-35K/h的冷却速率冷却至15-25℃的温度,以及

[0103] d) 随后通过加入聚集液体使在步骤b)中结晶出的活性化合物聚集以提供活性化合物产品,其中在步骤a)和/或b)中加入润湿剂的情况下,聚集液体的质量与式(I)化合物的质量加上步骤a)或b)中加入的润湿剂的质量之和的比值为0.85至1.3w/w。

[0104] 本发明的另一个实施方案包括一种制备呈变型I的结晶形式的式(I)化合物的活性化合物产品的方法,其中

[0105] a) 在65-80℃的温度下,将固体形式的式(I)化合物溶解在作为溶剂的DMSO和作为

润湿剂的乙醇中,

[0106] b) 随后通过加入水作为抗溶剂,使所溶解的式(I)化合物从溶液中结晶出来,其中步骤a)中加入的水与乙醇的比值为1:0w/w至3:1w/w,并且抗溶剂的加入在65-80℃的温度下和0.1-60min的时间内进行,

[0107] 或

[0108] 初始加入水作为抗溶剂并加入根据步骤a)溶解在DMSO和乙醇中的式(I)化合物,其中乙醇、水与乙醇的比值、温度和加入所溶解的化合物的持续时间如上所述;

[0109] c) 随后将所形成的悬浮液以5-35K/h的冷却速率冷却至15-25℃的温度,以及

[0110] d) 随后通过加入聚集液体使在步骤b)中结晶出的活性化合物聚集以提供活性化合物产品,其中在步骤a)和/或b)中加入润湿剂的情况下,聚集液体的质量与式(I)化合物的质量加上步骤a)或b)中加入的润湿剂的质量之和的比值为0.85至1.3w/w。

[0111] a) 在合适的溶剂中溶解

[0112] 将固体形式的式(I)化合物溶解在一种或多种极性和/或非质子溶剂中或在一种或多种极性和/或非质子溶剂与至少一种润湿剂的组合中。

[0113] 固体形式的式(I)化合物的实例为任何所需的溶剂或非溶剂合物(ansolvate),例如WO 2013/076168中所述的变型I至V、无定形形式、二甲基甲酰胺-水溶剂合物、二二甲基亚砷溶剂合物、三乙酸溶剂合物、一水合物和二水合物。在本发明的一个实施方案中,所使用的固体形式的式(I)化合物为二二甲基亚砷溶剂合物。

[0114] 在本发明的一个实施方案中,步骤a)中的至少一种极性和/或非质子溶剂选自DMSO、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基乙酰胺(DMAc)和二甲基甲酰胺(DMF)或其与至少一种选自以下的润湿剂的组合:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙腈、丙酮、甲乙酮、1,4-二氧六环和甲基-THF。

[0115] 在本发明的另一个实施方案中,步骤a)采用DMSO作为溶剂并且不加入润湿剂。

[0116] 在本发明的另一个实施方案中,步骤a)采用DMSO作为溶剂与乙醇作为润湿剂的组合,其中DMSO与乙醇的比值为1:0至5:1w/w。在本发明的另一个实施方案中,步骤a)采用DMSO作为溶剂与乙醇作为润湿剂的组合,其中DMSO与乙醇的比值为1:0至4:1w/w。在本发明的另一个实施方案中,步骤a)采用DMSO作为溶剂与乙醇作为润湿剂的组合,其中DMSO与乙醇的比值为1:0至3.9:1w/w。

[0117] 溶解在30-100℃的温度下进行。在本发明的另一个实施方案中,溶解在50-90℃的温度下进行。在本发明的另一个实施方案中,溶解在65-80℃的温度下进行。

[0118] 式(I)化合物以3-50%的浓度存在于溶剂或溶剂与至少一种润湿剂的组合中。在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物以3-30%的浓度存在于溶剂或溶剂与至少一种润湿剂的组合中。在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物以3-15%的浓度存在于溶剂或溶剂与至少一种润湿剂的组合中。

[0119] a) i. 过滤

[0120] 任选地将根据步骤a)获得的溶液进行澄清过滤。

[0121] b) 用抗溶剂进行结晶

[0122] 本发明的另一实施方案是本发明的方法,其中在步骤b)中,随后通过加入水作为抗溶剂或水与至少一种润湿剂的组合,使所溶解的式(I)化合物从溶液中结晶出来,所述润

湿剂选自甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇,其中步骤a)或b)中加入的水与至少一种润湿剂的比值为1:0-20:1w/w,并且水或水与至少一种润湿剂的组合的加入在30-100℃的温度下和0.1min-1200min的时间内进行,

[0123] 或

[0124] 初始加入水作为抗溶剂或与水至少一种润湿剂的组合,并加入根据步骤a)溶解的式(I)化合物,其中至少一种润湿剂、步骤a)和/或b)中加入的水与至少一种润湿剂的比值、温度和加入所溶解的化合物的持续时间如上所述。

[0125] 在本发明的另一个实施方案中,步骤a)或b)中加入的水与至少一种润湿剂的比值为1:0-12:1w/w。在本发明的另一个实施方案中,步骤a)或b)中加入的水与至少一种润湿剂的比值为1:0-3:1w/w。

[0126] 在本发明的另一个实施方案中,步骤b)包括在50-90℃的温度下进行抗溶剂或抗溶剂与至少一种润湿剂的组合的加入。在本发明的另一个实施方案中,在65-80℃的温度下进行抗溶剂或抗溶剂与至少一种润湿剂组合的加入。

[0127] 在本发明的另一个实施方案中,步骤b)包括在0.1min-360min的持续时间内进行抗溶剂或抗溶剂与至少一种润湿剂的组合的加入。在本发明的另一个实施方案中,抗溶剂或抗溶剂与至少一种润湿剂的组合的加入在0.1min-60min的持续时间内进行。

[0128] 在本发明的一个实施方案中,步骤b)采用水作为抗溶剂与乙醇作为润湿剂的组合。

[0129] 在本发明的方法的一个实施方案中,在步骤a)中加入至少一种润湿剂并且在步骤b)中不加入润湿剂。

[0130] 在本发明的方法的另一个实施方案中,在步骤a)中不加入润湿剂并且在步骤b)中加入至少一种润湿剂。

[0131] 在本发明的方法的另一个实施方案中,在步骤a)和步骤b)中加入至少一种润湿剂。

[0132] 在本发明的方法的另一个实施方案中,在步骤a)和步骤b)中均不加入润湿剂。

[0133] 所述方法可以在有或没有通过加入呈变型I的结晶形式的式(I)化合物而接入晶种的情况下进行。式(I)化合物的晶种的制备例如类似于W0 2013/076168实施例13方法E和F进行。

[0134] c) 冷却

[0135] 在本发明的一个实施方案中,将所形成的悬浮液以1-60K/h或5-45K/h或5-35K/h的冷却速率冷却至5-50℃的温度。在本发明的另一个实施方案中,将所形成的悬浮液以1-60K/h或5-45K/h或5-35K/h的冷却速率冷却至10-30℃的温度。在本发明的另一个实施方案中,将所形成的悬浮液以1-60K/h或5-45K/h或5-35K/h的冷却速率冷却至15-25℃的温度。

[0136] 在本发明的一个实施方案中,将所形成的悬浮液以1-60K/h的冷却速率冷却至5-50℃或10-30℃或15-25℃的温度。在本发明的另一个实施方案中,将所形成的悬浮液以5-45K/h的冷却速率冷却至5-50℃或10-30℃或15-25℃的温度。在本发明的另一个实施方案中,将所形成的悬浮液以5-35K/h的冷却速率冷却至5-50℃或10-30℃或15-25℃的温度。

[0137] d) 用聚集液体进行聚集

[0138] 用作聚集液体的是仅与水微混的酯,例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸

异丙酯、乙酸正丁酯、乙酸异丁酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丙酸正丙酯、丙酸异丙酯、丙酸正丁酯、丙酸异丁酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯、丁酸正丙酯、丁酸异丙酯、丁酸正丁酯或丁酸异丁酯；仅与水微混的醚，例如二甲醚、二乙醚、乙基甲基醚、二正丙基醚、乙基正丙基醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃；仅与水微混的酮，例如甲乙酮或2-戊酮；或仅与水微混的有机氯化物，例如 CCl_4 、 CHCl_3 、 CH_2Cl_2 、 CH_3Cl 或 $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ ；或甲苯。

[0139] 在本发明的一个实施方案中，聚集液体选自酯，其选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、乙酸异丁酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丙酸正丙酯、丙酸异丙酯、丙酸正丁酯、丙酸异丁酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯、丁酸正丙酯、丁酸异丙酯、丁酸正丁酯和丁酸异丁酯；醚，其选自二甲醚、二乙醚、乙基甲基醚、二正丙基醚、乙基正丙基醚、甲基叔丁基醚和四氢呋喃；酮，其选自甲乙酮和2-戊酮；有机氯化物，其选自 CCl_4 、 CHCl_3 、 CH_2Cl_2 、 CH_3Cl 或 $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ ；和甲苯。在本发明的另一个实施方案中，所使用的聚集液体为酯；在本发明的另一个实施方案中，所使用的聚集液体为乙酸酯；在本发明的另一个实施方案中，所使用的聚集液体为乙酸异丙酯。

[0140] 形成聚集体的先决条件在于溶剂体系由两个液相组成。聚集液体的质量与式(I)化合物的质量加上步骤a)或b)中加入的至少一种润湿剂的质量之和的比值为0.3至2.0w/w。所述比值可通过以下公式计算：

[0141] 聚集液体w/w/(式(I)化合物w/w+润湿剂w/w)=0.3-2.0w/w

[0142] 在另一个实施方案中，聚集液体的质量与式(I)化合物的质量加上步骤a)或b)中加入的至少一种润湿剂的质量之和的比值为0.5至1.5w/w。在另一个实施方案中，聚集液体的质量与式(I)化合物的质量加上步骤a)或b)中加入的至少一种润湿剂的质量之和的比值为0.85至1.3w/w。

[0143] 在5-50℃或10-30℃或15-25℃的温度下，在0.1至1200min或0.1至360min或0.1至60min的持续时间内进行聚集液体的加入。

[0144] 随后通过在0.1min至5天、0.1min-1200min或0.1min-360min或0.1min-60min的持续时间内搅拌进行老化。

[0145] e) 分离、洗涤和干燥

[0146] 分离并洗涤活性化合物产品。在一个实施方案中，将活性化合物产品首先用 C_1 - C_4 醇洗涤，随后用选自以下的乙酸酯洗涤：乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯和乙酸异丁酯。在另一个实施方案中，将活性化合物产品首先用乙醇洗涤，随后用乙酸异丙酯洗涤。

[0147] 在本发明的一个实施方案中，干燥在减压下用氮气流在15-75℃的温度下进行。在本发明的另一个实施方案中，干燥在25-70℃的温度下进行。在本发明的另一个实施方案中，干燥在25-65℃的温度下进行。

[0148] 产率在理论值的72%和96%之间。得到不含DMSO的产品。

[0149] f) 任选的粉碎

[0150] 在分离和干燥之后，将本发明的活性化合物产品筛分并任选通过微粉化(例如使用喷射磨机粉碎)或使用湿磨进行粉碎。

[0151] 本发明的一个实施方案包括通过本发明的方法制备的式(I)化合物的活性化合物产品，其中所述活性化合物产品具有以下特性中的一种或多种：改善的活性化合物产品的

可分离性、改善的活性化合物产品在分离和干燥之后的可排发性、以及改善的可输送性、可筛分性和可微粉化性,其中改善的特性如上所定义。

[0152] 本发明的另一个实施方案包括通过本发明的方法制备的活性化合物产品,其中活性化合物产品至少表现出以下特性:改善的可分离性,以使用离心机进行分离的提高了的平均面积比通过量而测量,以及可筛分性,以提高的筛通过量下而测量。

[0153] 本发明的另一个实施方案包括通过本发明的方法制备的活性化合物产品,其中在步骤e)中的分离、洗涤和干燥之后,活性化合物产品不含DMSO。

[0154] 本发明的另一个实施方案包括含有通过路线2制备的活性化合物产品的固体剂型。

[0155] 固体剂型的制备可以直接混合/干压实的形式或通过湿法制粒工艺(快速混合机制粒或流化床制粒)进行。压片优选最初制备的颗粒进行。随后可对固体剂型进行包衣。

[0156] 在湿法制粒中,可首先将活性化合物产品作为固体加入预混物(初始进料)中,或者将其悬浮在制粒液体中。所使用的制粒液体含有溶剂和亲水性粘合剂。亲水性粘合剂分散在制粒流体中或优选溶解在其中。可用于制粒液体的溶剂包括有机溶剂,例如乙醇或丙酮或水或其混合物。优选使用水作为溶剂。所使用的亲水性粘合剂是药学上可接受的亲水性添加剂,优选溶解在制粒流体的溶剂中的那些。本文优选使用亲水性聚合物,例如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)、羟丙基纤维素LF、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(例如**Kollidon®** VA64, BASF)、明胶、瓜尔胶、部分水解淀粉、藻酸盐或黄原胶。特别优选使用羟丙基甲基纤维素(HPMC)作为亲水性粘合剂。亲水性粘合剂的存在浓度为1%至12%(基于药物剂型的总质量计),优选1%至6%。

[0157] 湿法制粒的预混物(初始进料)包含其他药学上可接受的添加剂,例如填料、干粘合剂和崩解促进剂(崩解剂)。填料和干粘合剂例如纤维素粉、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、甘露糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇和木糖醇,优选微晶纤维素或甘露糖醇或微晶纤维素和甘露糖醇/乳糖一水合物的混合物。崩解促进剂(崩解剂)例如羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素(croscarmellose)(交联的羧甲基纤维素)、交联聚维酮(crospovidone)(交联的聚乙烯吡咯烷酮)、低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)、羧甲基淀粉钠、马铃薯羟基乙酸淀粉钠、部分水解淀粉、小麦淀粉、玉米淀粉、大米淀粉和马铃薯淀粉。

[0158] 随后将得到的颗粒转化为固体剂型。所加入的药学上可接受的添加剂例如润滑剂、助流剂、流动调节剂和崩解促进剂(崩解剂)。润滑剂、助流剂、流动调节剂例如富马酸、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸镁、高分子量脂肪醇、淀粉(小麦、大米、玉米或马铃薯淀粉)、滑石、高分散性(胶体)二氧化硅和甘油二硬脂酸酯。崩解促进剂(崩解剂)例如羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素(交联的羧甲基纤维素)、交联聚维酮(交联的聚乙烯吡咯烷酮)、低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)、羧甲基淀粉钠、部分水解淀粉、小麦淀粉、玉米淀粉、大米淀粉和马铃薯淀粉。

[0159] 在进一步的步骤中,任选地在本领域技术人员熟悉的常规条件下对固体剂型进行包衣。包衣通过加入以下物质而实现:包衣和成膜剂,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(例如羟丙基甲基纤维素5cP或15cP)、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(例如**Kollidon®** VA64, BASF)、虫胶、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯,作为抗粘剂的滑

石,和/或着色剂/颜料,例如二氧化钛、铁氧化物、靛蓝或合适的有色涂料。

[0160] 本发明的一个实施方案包括固体剂型,其含有通过本发明的方法制备的式(I)化合物的活性化合物产品并且还含有微晶纤维素、乳糖一水合物、羟丙基甲基纤维素3cP和/或5cP、十二烷基硫酸钠或聚山梨醇酯20、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、滑石、铁氧化物和二氧化钛。

[0161] 本发明的另一个实施方案包括含有通过本发明的方法制备的式(I)化合物的活性化合物产品的固体剂型,其中所述固体剂型含有1.25至20mg式(I)化合物的活性化合物产品每个固体剂型。其他实施方案包括每个固体剂型含有1.25mg、2.5mg、5.0mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg或20mg通过本发明的方法制备的式(I)化合物的活性化合物产品的固体剂型。

[0162] 下文参考非限制性优选实施例和比较实施例更详细地说明本发明。除非另有说明,所有所述的量均指重量百分比。

[0163] 实施例1至3、5和6的目的是开发本发明的制备本发明的活性化合物产品的方法。实施例4描述了实现式(I)活性化合物的规格的本发明方法。实施例4还包括洗涤步骤和干燥过程,这些步骤与实现规格有关并产生不含DMSO的产品。实施例4中包括的洗涤步骤和干燥过程类似于实施例5和6根据本发明的方法进行。

[0164] A. 实施例

[0165] 缩写

[0166]

DMAc	二甲基乙酰胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
o. t.	理论值的 (以化学产率计)
Et	乙基
EtOH	乙醇
h	小时(s)
HPMC 5cP	羟丙基甲基纤维素 5 cP。2%的 HPMC 5cP 的水溶液在 20 °C下的粘度为 5 mPas
HPMC 3cP	羟丙基甲基纤维素 3 cP。2%的 HPMC 3cP 的水溶液在 20 °C下的粘度为 2.4-3.6 mPas
HPC SSL	羟丙基纤维素 SSL。2%的 HPC SSL 的水溶液在 20°C下的粘度为 2-2.9 mPas
Me	甲基
micron.	微粉化的
min	分钟(s)
MS	质谱法
AV	平均值
N	牛顿
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮

[0167]

NMR	核磁共振波谱法
o.	椭圆的
r.	圆的
路线 1	根据 WO 2013/076168 的方法
路线 2	根据本发明的方法
r.H.	相对湿度
RT	室温
THF	四氢呋喃
CR	曲率半径
w/w	重量与重量之比
X_{10%}, X_{50%}, X_{90%}	分析样品中分别有 10%、50%和 90%的颗粒位于其以下的直径

[0168] 实施例1

[0169] 将8.85g根据W0 2013/076168的实施例13方法E制备的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯在35.8g DMSO中加热至75℃。在360min内将125.7g水-乙醇混合物(4:1w/w,室温)加入到所得澄清溶液中。一旦加入最初的0.5g乙醇-水混合物,就向溶液中加入59mg根据W0 2013/076168的实施例13方法E制备的呈变型I的结晶形式的晶体{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯作为晶种。加入剩余量的乙醇-水混合物之后,将所形成的悬浮液缓慢冷却至20℃(以10K/h的速率)。在20℃下在60分钟内向该悬浮液中加入34.0g乙酸异丙酯。将混合物在20℃下再搅拌60min,然后将固体分离出,洗涤并在减压下干燥。得到本发明的活性化合物产品形式的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯。

[0170] 产量:7.66g(86.6%o.t.)

[0171] 实施例2

[0172] 将8.85g根据W0 2013/076168的实施例13方法E制备的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯在35.9g DMSO中加热至75℃。在360min内将125.7g水-乙醇混合物(9:1w/w,室温)加入到所得澄清溶液中。一旦加入最初的0.5g水-甲醇混合物,就向溶液中加入59mg根据W0 2013/076168的实施例13方法E制备的呈变型I的结晶形式的晶体{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯作为晶种。加入剩余的水-乙醇混合物之后,将所形成的悬浮液缓慢冷却至20℃(以10K/h的速率)。在20℃下在60分钟内向该悬浮液中加入21.56g乙酸异丙酯。将混合物在20℃下再搅拌60min,然后将固体分离出,洗涤并在减压下干燥。得到本发明的活性化合物产品形式的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯。

[0173] 产量:6.98克(78.9%o.t.)

[0174] 实施例3

[0175] 将8.86g根据W0 2013/076168的实施例13方法E制备的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯在35.8g DMSO中加热至75℃。在360min内将125.6g水(室温)加入到所得澄清溶液中。一旦加入最初的0.5g水,就向溶液中加入59mg根据W0 2013/076168的实施例13方法E制备的呈变型I的结晶形式的晶体{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯作为晶种。加入125.6g水之后,将所形成的悬浮液缓慢冷却至20℃(以10K/h的速率)。在20℃下在60分钟内向该悬浮液中加入8.91g乙酸异丙酯。将混合物在20℃下再搅拌60min,然后将固体分离出,洗涤并在减压下干燥。得到本发明的活性化合物产品形式的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯。

[0176] 产量:6.36克(71.8%o.t.)

[0177] 实施例4

[0178] 将10.0g式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-

3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯作为二-DMSO溶剂合物(71.4%w/w的式(I)化合物,28.6%w/w的DMSO,按照WO 2013/076168的实施例13方法A直到步骤“热过滤悬浮液并用乙酸乙酯洗涤”制备)悬浮在59.4g DMSO中并加热至75℃。将25.0g乙醇加入到所得澄清溶液中并将混合物在75℃下搅拌15min。将溶液过滤并用35.6g DMSO洗涤。将滤液加热至75℃并在5min内滴加84.9g水。将悬浮液以28K/h的速率冷却至20℃,并在60min内加入41.0g乙酸异丙酯。将混合物在20℃下再搅拌30分钟并分离固体。然后将其首先用39.7g乙醇洗涤,随后用39.6g乙酸异丙酯洗涤。将湿产品用氮气流在50℃下减压干燥过夜。得到本发明的活性化合物产品形式的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯。

[0179] 产量:6.85g(95.9%o.t.)

[0180] MS(ESIpos):m/z=427(M+H)+

[0181] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=3.62(br s,3H),5.79(s,2H),6.22(br s,4H),7.10-7.19(m,2H),7.19-7.26(m,1H),7.32-7.40(m,1H),7.67和7.99(2br s,1H),8.66(m,1H),8.89(dd,1H)ppm.

[0182] 实施例5

[0183] 将20.0g式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯作为二-DMSO溶剂合物(71.4%w/w的式(I)化合物,28.6%w/w的DMSO,按照WO 2013/076168的实施例13方法A直到步骤“热过滤悬浮液并用乙酸乙酯洗涤”制备)悬浮在100g DMSO中并加热至72℃。将所得澄清溶液在50min内加入到温度控制到65℃的64.8g乙醇和259.3g水的溶液中。将悬浮液以45K/h的速率冷却至20℃,并在50min内加入75.0g乙酸异丙酯。将混合物在20℃下再搅拌19小时并分离固体。然后将其用120.0g乙醇洗涤。将湿产品用氮气流在50℃下减压干燥过夜。得到本发明的活性化合物产品形式的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯。

[0184] 产量:13.6g(93.2%o.t.)

[0185] 实施例6

[0186] 将70.0g式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯作为二-DMSO溶剂合物(71.4%w/w的式(I)化合物,28.6%w/w的DMSO,按照WO 2013/076168的实施例13方法A直到步骤“热过滤悬浮液并用乙酸乙酯洗涤”制备)悬浮在250g DMSO中并加热至72℃。将所得澄清溶液在50min内加入到温度控制到65℃的251.8g乙醇和982.6g水的溶液中。将悬浮液以45K/h的速率冷却至20℃,并在60min内加入262.5g乙酸异丙酯。将混合物在20℃下再搅拌19小时并分离固体。然后将其用120.0g乙醇洗涤。将湿产品用氮气流在50℃下减压干燥过夜。得到本发明的活性化合物产品形式的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯。

[0187] 产量:48.1g(96.2%o.t.)

[0188] 实施例7

[0189] 通过扫描电子显微镜法进行分析:用于通过扫描电子显微镜法进行分析的粉末样品在通风橱中制备。为此,应将样品装入5mL(或更小)卷边小瓶中,填充量应约为50mg(约一

个刮刀尖)。为了制备粉末,SEM样品板配有导电的双面粘合碳垫,并粘合到小瓶的卷边。将装有粉末的小瓶倒置,小瓶内部的粉末散落到样品架的粘合表面上。粉末现在粘合在导电粘附表面上。将小瓶再次直立,取出未粘附的材料。该方法在不使用刮刀的情况下并且在封闭系统中有效地进行。加载的样品板溅涂有厚度为15-20nm的金层,以产生足够的导电性。使用FEI ESEM Quanta 400扫描电子显微镜在形貌对比模式下使用与样品表面原子相互作用而发射的二次电子进行成像。图像以30x、100x、500x、2000x和5000x的放大倍率拍摄。对于每种制备路线的活性化合物产品,示出了30x放大倍率下样品(图1:路线1,图2:路线2)。

[0190] 实施例8

[0191] 通过偏光显微镜法分析根据实施例2、3或4制备的式(I)化合物的活性化合物产品。使用具有电子图像捕捉装置(DHS MicroCam 2022)的Zeiss Axiolab仪器进行偏光显微镜分析。使用BHS Bilddatenbank软件(dhs Dietermann&Heuser Solution GmbH)进行数据处理。对于样品制备,将少量待分析的最终悬浮液涂在载玻片上并小心地盖上薄盖玻片。图3、4和5分别示出了根据实施例2、3和4制备的活性化合物产品的偏光显微镜图像。

[0192] 实施例9

[0193] 粒度分布的测定。粒度分布的测定使用装有湿法分散装置的Sympatec Helos仪器进行。为了制备分散介质,在小容器中用10ml水/1滴Tween 20预分散10-25mg式(I)化合物的活性化合物产品(微粉化或未微粉化的)。搅拌分散体但不摇晃以避免形成泡沫。随后将分散的材料加入湿法分散装置中的去离子水(约0.5l)中,用超声波处理5分钟并测量(10秒)。声音暴露时间为5分钟,采用50mm孔径(R2,如果超出测量范围,则为R3),悬浮液的光密度为10-25%,搅拌/泵速设置为50%(40-60%)并在超声5分钟后进行评估。

[0194] 测量结果示于表1中。X10%、X50%和X90%这三列表示这样的直径:所分析的活性化合物产品分别有10%、50%和90%的颗粒在所述直径之下。使用来自两种路线的活性化合物可得到可比较的粒度谱。

[0195] 表1:通过路线1和路线2制备的各批次的粒度分布

路线	批次	X _{10%}	X _{50%}	X _{90%}	处理	来自表3的制剂实施例
1	2-1	1.0 μm	11.1 μm	43.0 μm	未微粉化	4-1 (a)
	2-2	0.9 μm	4.2 μm	31.9 μm	未微粉化	4-1 (b)
	2-3	1.0 μm	4.3 μm	27.4 μm	筛分	4-1 (c)
	2-4	0.5 μm	1.8 μm	9.5 μm	微粉化	4-1 (d)
2	2-5	1.4 μm	18.7 μm	50.6 μm	未微粉化	4-1 (e)
	2-6	1.0 μm	9.0 μm	34.4 μm	筛分	4-1 (f)
	2-7	0.6 μm	4.1 μm	23.6 μm	混合物筛分/微粉化	4-1 (g)
	2-8	0.6 μm	2.6 μm	13.6 μm	微粉化	4-1 (h)

[0197] 实施例10

[0198] 使用微粉化活性化合物制备制粒悬浮液。制粒悬浮液用于通过存在于其中的粘合剂增加所用初始进料的粒度,并用于将活性化合物均匀分布在所得颗粒中。固体剂型的组成与使用来自路线1的微粉化活性化合物还是来自路线2的微粉化活性化合物无关。然而,

制粒悬浮液的制备不同。通过路线2制备的活性化合物的掺入确实需要略微更多的水,因此在制粒过程中不显著地延长喷雾时间。另一方面,在其均质化之前将活性化合物引入制粒悬浮液所需的掺入时间显著缩短。总而言之,与路线1的方法相比,这会产生加速的且更易于管理的方法。

[0199] 表2:使用通过路线1和路线2制备的微粉化活性化合物制备制粒悬浮液

	实施例: 实验室规模	来自路线 1 的活性化合物	来自路线 2 的活性化合物
[0200]	将活性化合物掺入制粒悬浮液中 [min]	12 - 15	5 - 8
	制粒悬浮液的均质化 [min]	10 - 15	10 - 15

[0201] 实施例11

[0202] 使用各种制粒工艺制备固体剂型。

[0203] 实施例11.1:流化床制粒

[0204] 实施例4-1(a)至4-1(h)

[0205] 初始进料工艺。根据实施例12表3的组成。将粘合剂和润湿剂溶解在水中。在流化床制粒过程中,将该粘合剂溶液作为制粒液体喷洒到由活性化合物、填料和50%的崩解促进剂(崩解剂)组成的初始进料上。在所得颗粒干燥和筛分(筛目尺寸0.8mm)之后,加入另外50%的崩解促进剂和润滑剂并混合。将所得可压制混合物压制以提供固体剂型。

[0206] 实施例4-1(i)至4-1(q)

[0207] 悬浮液工艺:根据实施例12表4的组成。将粘合剂和润湿剂溶解在水中,并将活性化合物悬浮在该溶液中。在流化床制粒过程中,将该悬浮液作为制粒液体喷洒到由填料和50%的崩解促进剂(崩解剂)组成的初始进料上。在所得颗粒干燥和筛分(筛目尺寸0.8mm)之后,加入另外50%的崩解促进剂和润滑剂并混合。将所得可压制混合物压制以提供固体剂型。随后的片剂包衣用悬浮在由包衣和成膜剂和抗粘剂组成的水溶液中的颜料进行。

[0208] 实施例11.2:快速混合机制粒

[0209] 实施例4-2(a)至4-2(f)

[0210] 根据实施例12表5的组成。在快速混合机中,将活性化合物、填料和50%的崩解促进剂(崩解剂)混合(颗粒初始进料)。制备由水、粘合剂和润湿剂组成的约7.5%的粘合剂溶液,并将其作为制粒液体加入到颗粒初始进料中。使用快速旋转的搅拌装置将整个混合物均匀混合。一旦混合完成,就将湿颗粒筛分(筛目尺寸2mm)并干燥。将干燥的颗粒筛分(筛目尺寸0.8mm)之后,然后将所述颗粒与50%的崩解促进剂和润滑剂混合,这在两个单独的混合步骤中进行。将所得可压制混合物压制以提供固体剂型。

[0211] 实施例11.3:干压实

[0212] 实施例4-3(a)至4-3(f)

[0213] 根据实施例12表6的组成。将活性化合物、填料、50%的崩解剂(崩解剂)和干粘合剂在自落式混合器中混合。将粉末混合物筛分(筛目尺寸0.8mm)并在偏心压机中使用26mm圆锤压块。随后用手将团块粉碎并且将所得混合物再次通过0.8mm筛。加入过筛的高分散性二氧化硅和另外50%的过筛的崩解剂(每种情况下筛目尺寸为0.5mm)并通过混合均匀分

布。在最后的混合步骤之前加入过筛的润滑剂。然后将所得可压制混合物压制以提供固体剂型。

[0214] 实施例11.4:湿法分散

[0215] 实施例5-1;5-2;5-3;5-4;5-5;5-6;5-7

[0216] 根据实施例12表7的组成。通过搅拌将HPM-纤维素5cP掺入水中。随后通过搅拌加入并掺入十二烷基硫酸钠和活性化合物。随后的分散使用了两种不同的分散方法:

[0217] a) 实施例5-1和5-6:使用配有S25 N分散工具的Ultra-Turrax IKA T25:在夹套冷却式容器中,将上述混合物使用浸入式Ultra-Turrax仪器以最大速度(24 000rpm)分散40至45min。

[0218] b) 实施例5-2;5-3;5-4;5-5;5-7:使用配有MK分散工具的IKA magicLAB实验室胶体磨:在夹套冷却式容器中,将上述混合物以循环模式以最小齿缝宽度和14 600至23 000rpm的速度分散25至40min。

[0219] 在流化床制粒过程中,将由此制备的活性化合物悬浮液作为制粒液体喷洒到由填料和50%的崩解促进剂(崩解剂)组成的初始进料上。在所得颗粒干燥和筛分(筛目尺寸0.8mm)之后,加入另外50%的崩解促进剂和润滑剂并混合。将所得可压制混合物压制以提供固体剂型。

[0220] 结果:

[0221] 通过路线1制备的活性化合物产品(I):使用流化床工艺、快速混合机制粒或湿法分散产生满足释放标准(根据第6种释放方法定义)的快速释放固体剂型,而使用干压实产生不符合释放标准的固体剂型。

[0222] 通过路线2制备的活性化合物产品(I):获得满足释放标准的快速释放固体剂型,而与所采用的制粒工艺无关。

[0223] 因此,通过路线2制备的活性化合物产品(I)为所有上述制粒工艺提供了更广泛的适用性。

[0224] 实施例12

[0225] 表3:固体剂型的组成(mg/片)

[0226]

实施例	4-1(a)至 4-1(d)	4-1(e)至 4-1(h)
活性化合物产品(I), 路线 1, 未微粉化或筛分或微粉化*	10.0	---
活性化合物产品(I), 路线 2, 未微粉化或筛分或微粉化*	---	10.0
粘合剂		
HPMC 5cP	8.4	
十二烷基硫酸钠	1.2	
填料		
微晶纤维素	84.0	
乳糖一水合物	117.0	
崩解剂		
交联羧甲基纤维素钠	17.0	
滑润剂		
硬脂酸镁	2.4	
总计	240.0	
样式 (mm)	r., 9WR15	

[0227] *使用具有给定粒度分布的实施例9表1中所述的活性化合物批次进行制造。

[0228] 表4: 以mg/固体剂型计的组成

[0229]

实施例	4-1(i)	4-1(j)	4-1(k)	4-1(l)	4-1(m)	4-1(n)	4-1(o)	4-1(p)	4-1(q)
活性化合物 产品(I), 路线 1, 微粉化	1.25	2.5	5.0	10.0	---	---	---	---	---
活性化合物 产品(I), 路线 2, 微粉化	---	---	---	---	2.5	5.0	10.0	15.0	15.0
粘合剂									
HPMC 5cP	4.24	4.20	4.24	8.40	4.20	4.24	8.40	---	12.60
HPMC 3cP	---	---	---	---	---	---	---	8.50	---
润湿剂									
十二烷基硫酸钠	0.28	0.40	0.56	1.20	0.40	0.56	1.20	---	1.80
聚山梨醇酯 20	---	---	---	---	---	---	---	3.35	---
填料									
微晶纤维素	42.0	42.0	42.0	84.0	42.0	42.0	84.0	80.0	126.0
乳糖一水合物	62.55	61.20	58.52	117.0	61.20	58.52	117.0	110.6 5	175.5
崩解剂									
交联羧甲基纤维素钠	8.48	8.50	8.48	17.00	8.50	8.48	17.00	20.0	25.50
润滑剂									
硬脂酸镁	1.20	1.20	1.20	2.40	1.20	1.20	2.40	2.50	3.60
薄膜包衣									
HPMC 5cP	2.022 4	2.022 4	2.022 4	3.0336	2.00	2.00	3.00	3.033 6	4.5504
滑石	0.404 8	0.404 8	0.404 8	0.6072	0.40	0.40	0.60	0.607 2	0.9108
氧化铁红	0.006 4	0.006 4	0.006 4	0.0096	---	0.35	---	0.009 6	0.0144
氧化铁黄	---	---	---	---	---	---	0.825	---	---
二氧化钛	1.566 4	1.566 4	1.566 4	2.3496	1.60	1.25	1.575	2.349 6	3.5244
总计	124.0	124.0	124.0	246.0	124.0	124.0	246.0	246.0	369.0
样式 (mm)	r., 7WR10			r., 9WR15	r., 7WR10		r., 9WR15		o., 14x7 WR6+2

[0230] 表5:以mg/固体剂型计的组成

[0231]

实施例	4-2(a)	4-2(b)	4-2(c)	4-2(d)	4-2(e)	4-2(f)
活性化合物产品(I), 路线 1, 微粉化	15.0	15.0	15.0	---	---	---
活性化合物产品(I), 路线 2, 微粉化	---	---	---	15.0	15.0	15.0
粘合剂						
HPMC 5cP	8.5	4.25	12.75	8.5	4.25	12.75
润湿剂						
十二烷基硫酸钠	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
填料						
微晶纤维素	80.0	40.0	120.0	80.0	40.0	120.0
乳糖一水合物	112.0	47.5	176.5	112.0	47.5	176.5
崩解剂						
交联羧甲基纤维素钠	20.00	10.00	30.00	20.00	10.00	30.00
润滑剂						
硬脂酸镁	2.5	1.25	3.75	2.5	1.25	3.75
合计	240.0	120.0	360.0	240.0	120.0	360.0
样式 (mm)	r., 9WR15	r., 7WR10	r., 11WR18	r., 9WR15	r., 7WR10	r., 11WR18

[0232] 表6:以mg/固体剂型计的组成

[0233]

	4-3(a)	4-3(b)	4-3(c)	4-3(d)	4-3(e)	4-3(f)
活性化合物产品(I), 路线 1, 微粉化	15.0	15.0	15.0	---	---	---
活性化合物产品(I), 路线 2, 微粉化	---	---	---	15.0	15.0	15.0
填料						
微晶纤维素	199.25	91.125	187.25	199.25	91.125	187.25
干粘合剂						
HPMC 5cP	---	---	12.0	---	---	---
HPMC SSL	---	---	---	---	---	12.0
润湿剂						
十二烷基硫酸钠	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
崩解剂						
交联羧甲基纤维素钠	20.0	10.0	20.0	20.0	10.0	20.0
流动调节剂						
高分散性二氧化硅	1.25	0.625	1.25	1.25	0.625	1.25
润滑剂						
硬脂酸镁	2.5	1.25	2.5	2.5	1.25	2.5
合计	240.0	120.0	240.0	240.0	120.0	240.0
样式 (mm)	r., 9WR15	r., 7WR10	r., 9WR15	r., 9WR15	r., 7WR10	r., 9WR15

[0234] 表7:以mg/固体剂型计的组成

[0235]

实施例	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
活性化合物产品(I), 路线1, 未微粉化	10.0						---
活性化合物产品(I), 路线2, 未微粉化	---						10.0
粘合剂							
HPMC 5cP	8.4						
润湿剂							
十二烷基硫酸钠	1.2						
填料							
微晶纤维素	84.0						
乳糖一水合物	117.0						
崩解剂							
交联羧甲基纤维素钠	17.0						
润滑剂							
硬脂酸镁	2.4						
合计	240.0						
样式 (mm)	r., 9WR15						

[0236] 实施例13

[0237] 破碎强度。无论活性化合物的制备工艺如何,随各种样式变化的破碎强度是可比較的。其根据欧洲药典,第6版,主卷,2008年测量。

[0238] 实施例14

[0239] 释放方法。根据欧洲药典,第6版,主卷,2008年,使用设备2 (桨) 测试药物形式。搅拌器的转速在900ml 0.01N的盐酸中为75rpm(每分钟转数)。如果在30分钟的测试持续时间之后所有6个测试样品都已释放至少80%的活性化合物到释放介质中,则满足释放标准。如果测试了12个测试样品,则该标准类似地适用于所有12个测试样品。

[0240] 表8: 释放结果*和固体剂型制备之后的含量 (%)

[0241]

实施例 的固体 剂型	15 Min [%]	30 Min [%]	45 Min [%]	60 Min [%]	含量 [%]
4-1(a)	61/72/66 ^{*)}	74/84/77	80/88/84	86/90/88	94.8
4-1(b)	64/65/64	75/76/75	80/81/80	83/85/84	99.6
4-1(c)	71/80/75	82/85/84	84/88/86	86/90/88	95.0
4-1(d)	88/95/92	97/98/98	98/98/98	98/99/98	98.7
4-1(e)	41/44/42	54/56/55	61/63/62	66/68/67	113.1
4-1(f)	38/40/39	53/58/55	62/68/65	68/75/71	98.3
4-1(g)	76/80/78	84/85/85	87/87/87	88/89/89	96.5
4-1(h)	83/89/86	90/93/91	92/93/93	93/93/93	93.1
4-1(i)	98/103/101	100/104/102	102/104/103	102/105/103	100.1
4-1(j)	93/98/95	95/99/97	96/99/97	96/99/97	97.9
4-1(k)	94/99/97	98/100/99	98/100/99	98/100/99	99.8
4-1(l)	84/94/91	97/101/98	98/102/100	98/102/100	100.0
4-1(m)	99/102/100	99/102/100	99/102/101	99/102/101	100.1
4-1(n)	87/97/91	97/98/98	97/99/98	97/99/98	98.6
4-1(o)	83/97/92	98/100/99	99/101/99	99/101/100	99.4
4-1(p)	96/99/98	97/100/98	99/101/100	99/101/100	100.6
4-1(q)	93/103/98	101/106/104	102/106/104	102/106/104	104.5
4-2(a)	87/89/88	95/97/96	97/99/98	98/100/99	103.1
4-2(b)	72/73/73	86/87/87	91/93/92	93/95/95	98.3
4-2(c)	80/85/83	86/91/90	89/93/92	90/94/93	97.5
4-2(d)	82/93/90	97/101/99	98/104/102	99/106/103	103.6
4-2(e)	70/79/73	86/93/88	92/98/94	95/101/97	100.6
4-2(f)	91/97/94	100/101/101	101/103/102	101/103/102	101.7
4-3(a)	63/68/66	71/76/74	75/80/78	77/83/80	99.2
4-3(b)	59/63/61	69/71/70	74/76/75	76/79/78	99.1
4-3(c)	55/60/57	62/68/66	67/72/70	70/76/73	96.9
4-3(d)	89/91/90	93/94/93	94/96/95	95/97/95	98.4
4-3(e)	84/85/85	91/92/92	93/94/93	94/95/94	98.0
4-3(f)	87/89/88	92/94/93	93/95/95	94/96/96	98.8
5-1	76/84/80	92/93/92	95/96/96	97/98/97	100.2
5-2	75/87/83	91/93/92	93/94/93	93/95/94	95.3
5-3	79/92/87	96/98/97	97/99/98	98/99/98	100.5
5-4	82/86/84	92/94/94	95/96/95	96/97/97	98.4
5-5	76/90/84	93/95/94	95/96/96	95/96/96	97.4
5-6	82/89/86	94/96/95	95/97/96	96/97/97	96.6
5-7	78/82/80	89/90/89	91/93/92	93/94/93	96.2

[0242] ^{*)}所有值:最小值/最大值/平均值 (n=6或n=12)

[0243] 在实施例4-1 (a) 至4-1 (h) 中,研究了活性化合物粒度对活性化合物从未包衣固体剂型中释放的影响。将实施例9中给定的活性化合物产品掺入固体剂型中。固体剂型通过流化床制粒(实施例11.1)制备,所有实施例中均使用初始进料工艺。采用通过路线1或路线2制备的式(I)化合物的活性化合物产品。释放的差异示于图6(路线1)和图7(路线2)。

[0244] 当考虑通过路线1制备的式(I)化合物的活性化合物产品时,包含具有 $X_{90\%} \geq 30\mu\text{m}$ 至 $X_{90\%} = 43\mu\text{m}$ 的粒度分布的活性化合物产品(I)的固体剂型不满足释放标准(实施例14的方法)。接近地错过了标准。在该粒度范围内,几乎不可能区分释放曲线。相比之下,通过路线1

制备并具有 $X_{90\%} < 10\mu\text{m}$ 或 $X_{90\%} = 27\mu\text{m}$ 的更细批次的式(I)化合物的活性化合物产品确实满足释放标准。

[0245] 当在固体剂型中使用通过路线2制备的式(I)化合物的活性化合物产品时, $X_{90\%} < 14\mu\text{m}$ 的批次满足释放标准。具有由 $14\mu\text{m} < X_{\mu} \leq 24\mu\text{m}$ 的 $X_{90\%}$ 代表的粒度分布的活性化合物产品(I)同样满足释放标准,但释放活性化合物更慢,类似于通过路线1制备的式(I)化合物的活性化合物产品的结果。以 $X_{90\%} > 34\mu\text{m}$ 的粒度分布通过路线2制备的式(I)化合物的活性化合物产品的释放行为明显不同。与之前考虑的批次相比并且尤其与给定的粒度分布相比,固体剂型均显示出明显更慢的释放($X_{90\%} = 34\mu\text{m}$ 对比 $X_{90\%} = 51\mu\text{m}$)。

[0246] 因此,对于通过路线2制备的式(I)化合物的活性化合物产品,更容易通过释放动力学区分不符合规格的粒度和符合规格的粒度。该规格如下: $X_{10\%} \geq 0.3\mu\text{m}$, $X_{50\%} = 1-8\mu\text{m}$ 以及 $X_{90\%} \leq 20\mu\text{m}$ 。

[0247] 实施例4-1(i)至4-1(q)考虑了同样采用利用悬浮方法的流化床制粒制备的包衣固体剂型。所施加的包衣在彩色颜料的选择上有所不同。实施例4-1(i)至4-1(l)采用以微粉化形式通过路线1制备的活性化合物产品(I),而实施例4-1(m)至4-1(q)掺入以微粉化形式通过路线2制备的活性化合物产品(I)。所示的所有实施例均符合根据实施例14所定义的释放标准。

[0248] 实施例4-2(a)至4-2(f)证明了快速混合机制粒作为另一种制备含有通过路线1或路线2制备的活性化合物产品(I)的颗粒/固体剂型的制粒工艺的适用性。制备之后,固体剂型的所有组成均符合释放标准。

[0249] 实施例4-3(a)至4-3(f)示出了干压实作为另一种制备含有通过路线1或路线2制备的活性化合物产品(I)的颗粒/片剂的制粒工艺在适用性上的差异。虽然使用通过路线1制备的活性化合物产品(I)产生不符合释放标准的固体剂型,但是使用通过路线2制备的活性化合物产品(I)提供确实符合释放标准的固体剂型。

[0250] 实施例5-1至5-7证明了当使用通过路线1或路线2制备的未微粉化活性化合物产品(I)时湿法分散工艺的适用性,以及因此可以省去在掺入固体剂型之前将活性化合物(I)微粉化而满足从固体剂型中释放的释放标准的可能性。

[0251] 实施例15

[0252] 翻袋卸料过滤离心机中的更高的面积比通过量。工业规模。

[0253]		平均面积比通过量 [kg/m ² h]
	路线 1	1.6
	路线 2	3.0

[0254] 这些数据表明,与来自路线1的材料相比,来自路线2的材料的可分离性有所改善。

[0255] 实施例16

[0256] 改善的筛通过量。工业规模。

	活性化合物产品的筛通过量[kg/min]	筛分机
[0257] 路线 1	1 h 内 < 10 kg 活性化合物产品 即 < 0.17 kg/min	Frewitt Oscillowitt MG-800 (筛孔直径 2.5 至 4.0 mm)
路线 2	在 < 5min 内 65 kg 活性化合物产品 即 > 13 kg/min	Frewitt Coniwitt TC200 (筛孔直径 3 mm)

[0258] 在本文观察到,与路线2的活性化合物产品相比,路线1的活性化合物产品的筛通过量有近100倍的非常大的差异。筛通过量的这种非常大的差异主要是由活性化合物产品的材料特征引起,并且不能用不同的机器类型来解释。

[0259] 实施例17

[0260] 将16.1kg根据W0 2013/076168的实施例13方法E制备的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯微粉化以提供15.2kg。收率为94.4%。

[0261] 图8在上半部分示出了呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯的比较批次的ATR IR图,在下半部分示出了微粉化化合物的ATR IR。显然,式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯即使在微粉化之后,仍保持呈变型I。ATR IR图对应于根据W0 2013/076168的图1的呈变型I的式(I)化合物的IR光谱。

[0262] 实施例18

[0263] 将39.0kg通过实施例4的本发明方法制备的呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯微粉化以提供36.9kg。收率为94.6%。

[0264] 图9在上半部分示出了呈变型I的结晶形式的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯的对比批次的ATR IR图,在下半部分示出了微粉化化合物的ATR IR。显然,通过实施例4的本发明方法制备的式(I)的{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯即使在微粉化之后仍保持呈变型I。ATR IR图对应于根据W0 2013/076168的图1的呈变型I的式(I)化合物的IR光谱。

[0265] 附图

[0266] 图1:式(I)化合物的活性化合物产品,实施例2-1,通过W0 2013/076168的方法(路线1)制备,通过扫描电子显微镜法进行分析。

[0267] 图2:式(I)化合物的活性化合物产品,实施例2-2,按照实施例4(路线2)制备,通过扫描电子显微镜法进行分析。

[0268] 图3:式(I)化合物的活性化合物产品,按照实施例2(路线2)制备,通过偏光显微镜法进行分析

[0269] 图4:式(I)化合物的活性化合物产品,按照实施例3(路线2)制备,通过偏光显微镜法进行分析

[0270] 图5:式(I)化合物的活性化合物产品,按照实施例4(路线2)制备,通过偏光显微镜法进行分析

[0271] 图6:通过W0 2013/076168的方法(路线1)制备的不同粒度的活性化合物产品的释放动力学

[0272] 图7:根据实施例4(路线2)制备的不同粒度的活性化合物产品的释放动力学

[0273] 图8:按照W0 2013/076168的实施例13方法E制备的、微粉化的呈变型I的结晶形式的式(I)化合物的ATR IR图

[0274] 图9:通过根据实施例4的本发明方法制备的、微粉化的呈变型I的结晶形式的式(I)化合物的ATR IR图。

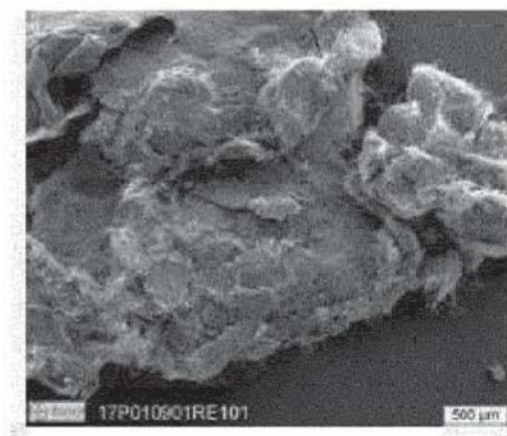


图1



图2

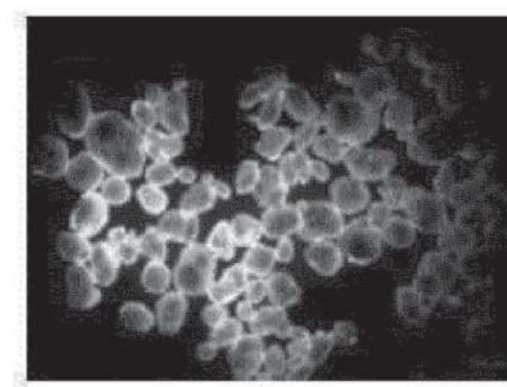


图3

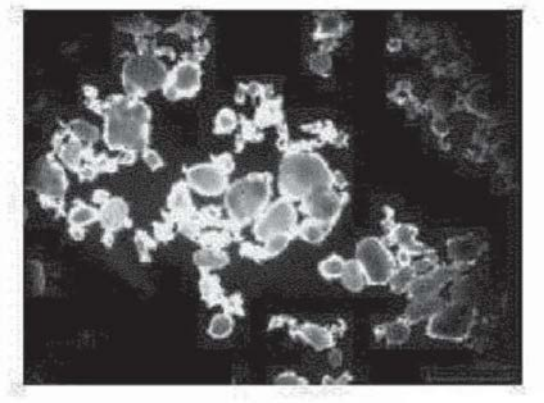


图4

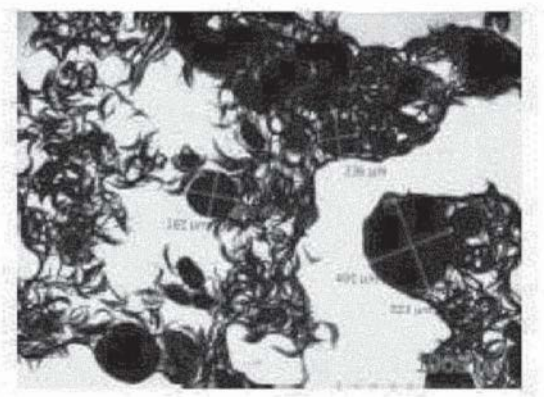


图5

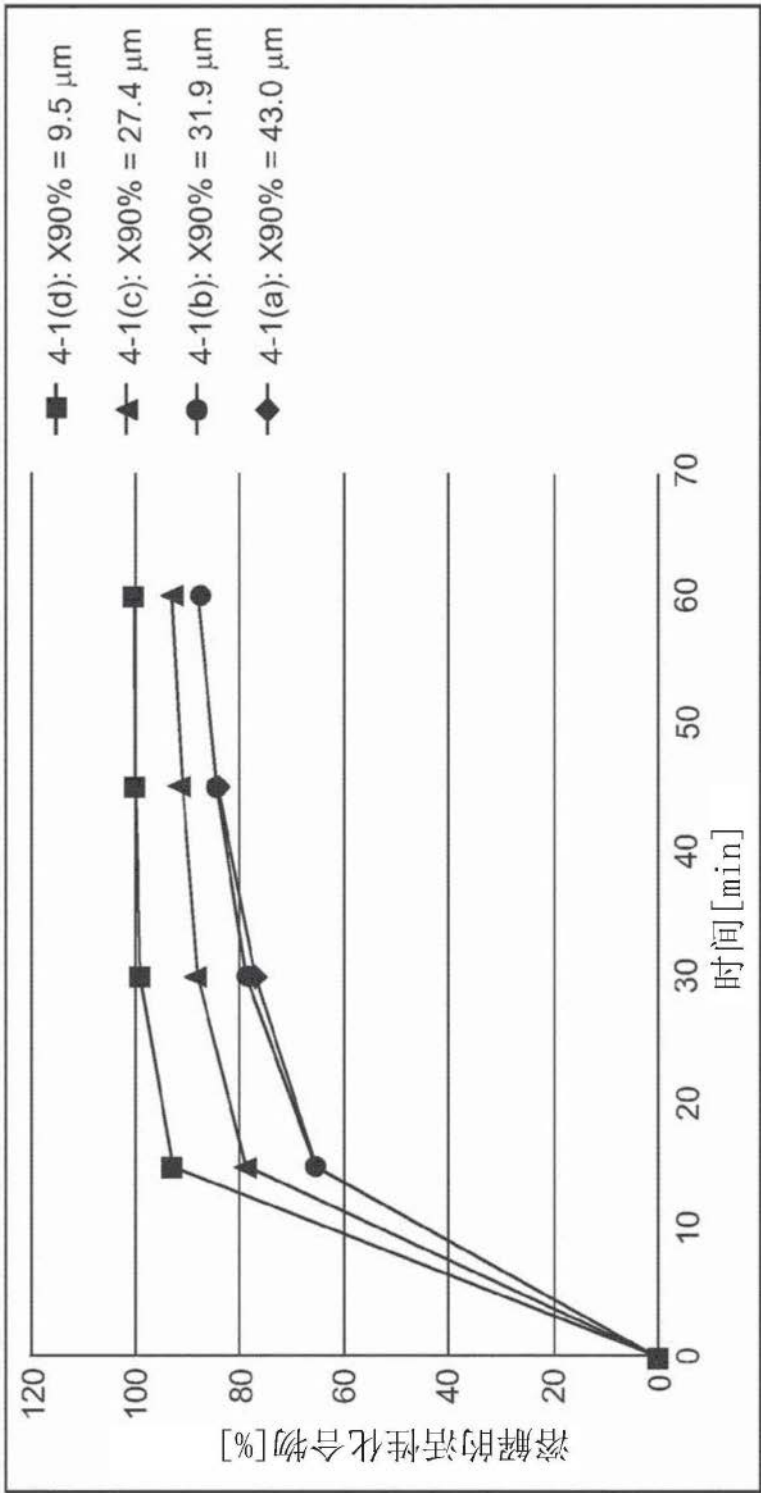


图6

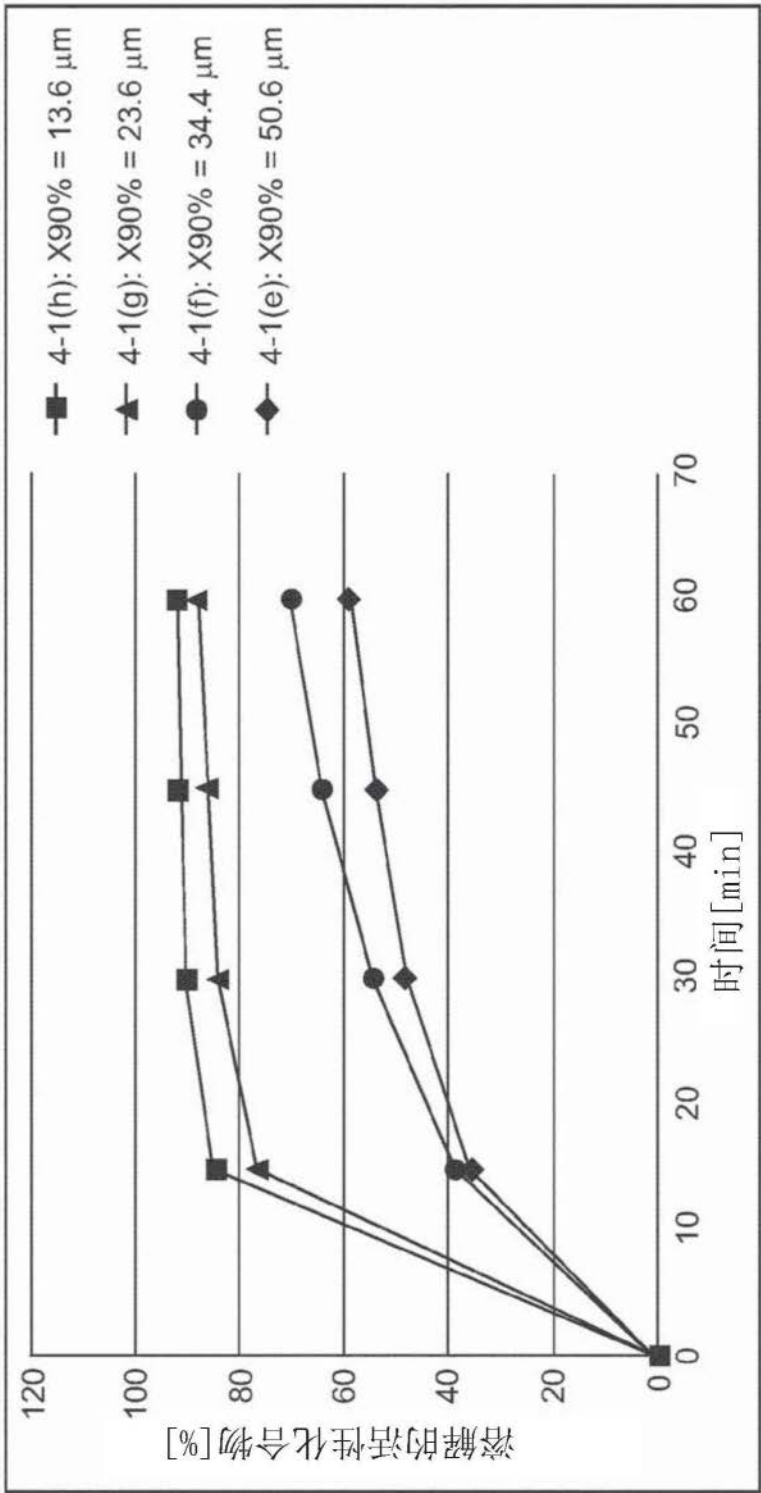


图7

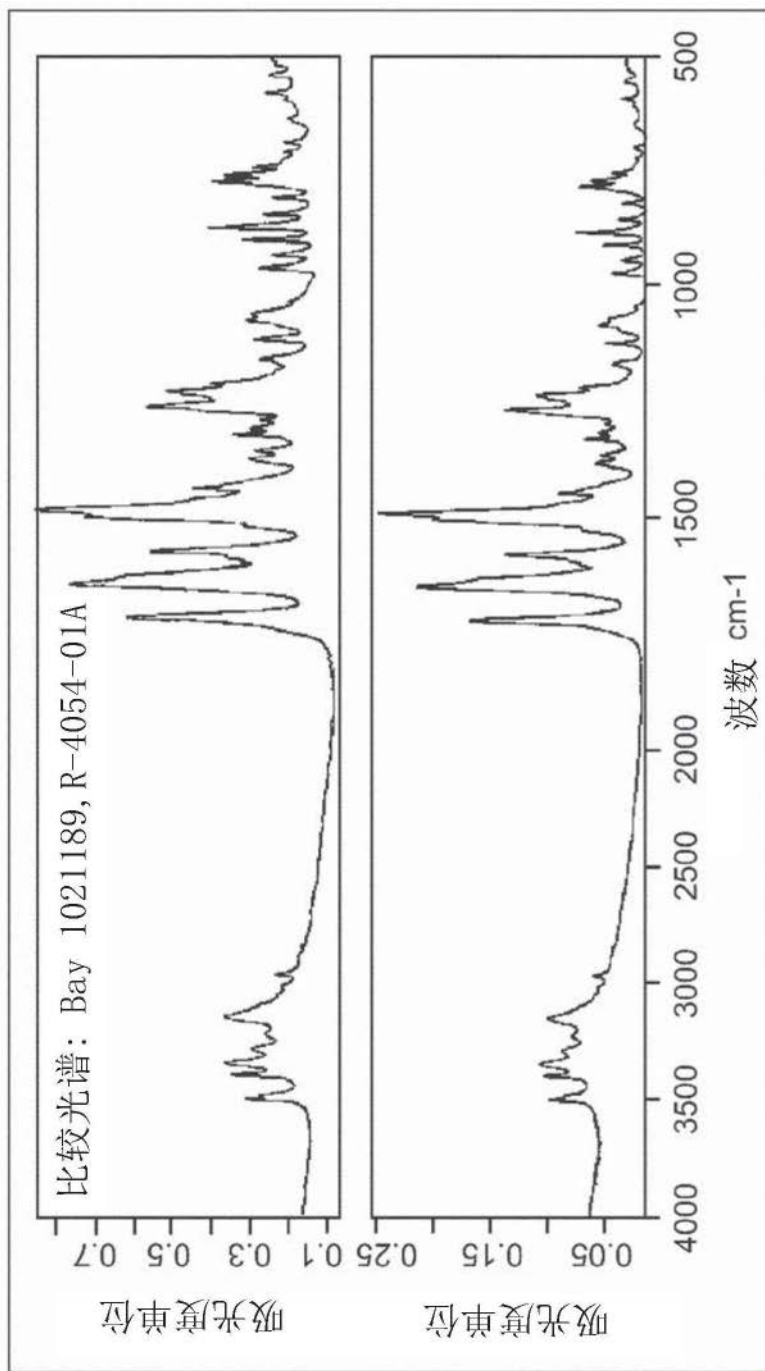


图8

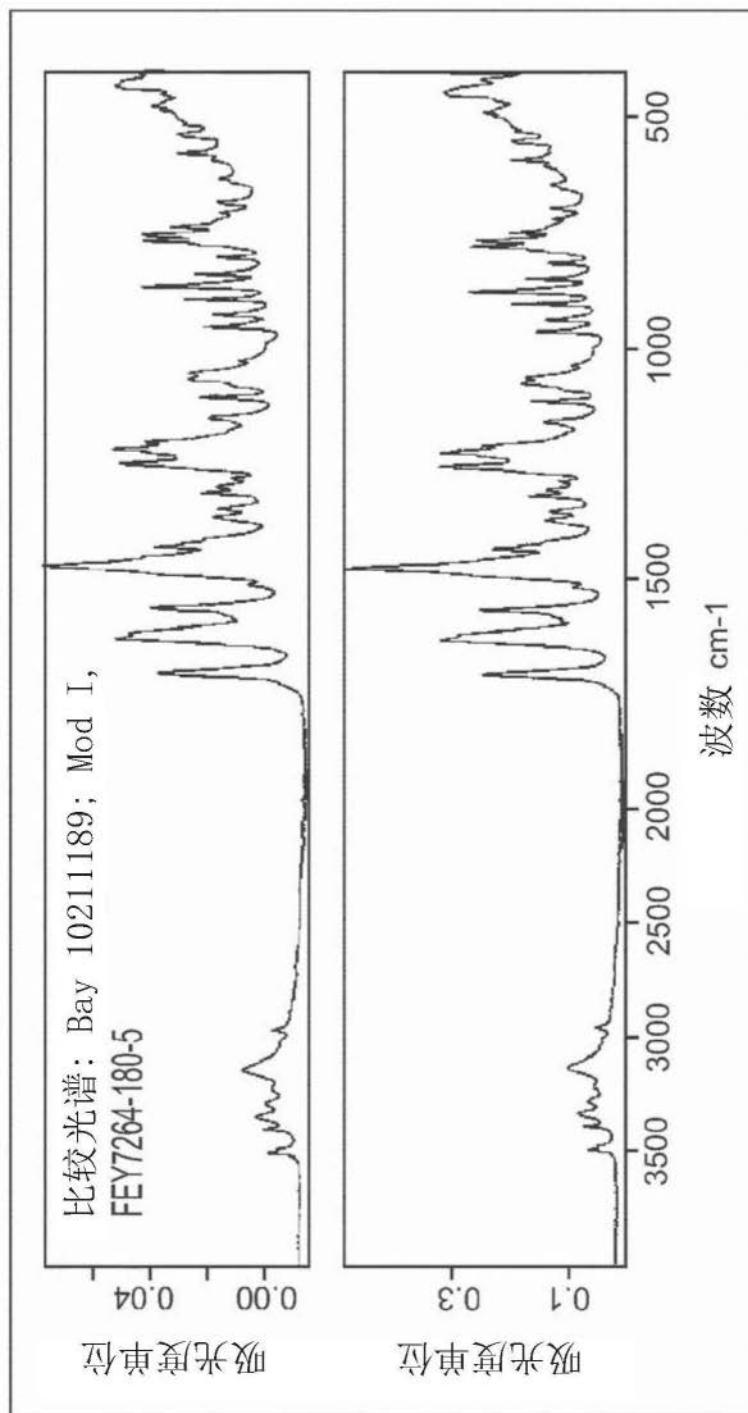


图9