

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07F 9/6561

A61K 31/675

A61K 9/20

A61P 31/12



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 98803744.0

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1216062C

[22] 申请日 1998.7.23 [21] 申请号 98803744.0

[30] 优先权

[32] 1997. 7. 25 [33] US [31] 08/900,745

[32] 1997. 7. 25 [33] US [31] 60/053,771

[86] 国际申请 PCT/US1998/015304 1998.7.23

[87] 国际公布 WO1999/004774 英 1999.2.4

[85] 进入国家阶段日期 1999.9.27

[71] 专利权人 吉尔利德科学股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 M·N·阿里米利 T·T·K·李

L·V·马内斯 J·D·小芒格

E·J·普里斯博 L·M·舒尔茨

D·E·凯利

审查员 张轶东

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南 张平元

权利要求书 1 页 说明书 44 页 附图 29 页

[54] 发明名称 核苷酸类似物组合物

[57] 摘要

本发明提供结晶形态的 9 - (2 - ((双 (新戊酰氧基) 甲氧基) 氧磷基) 甲氧基) 乙基) 腺嘌呤 (“ 阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil) ” , 简称 “ AD ”) 和制备这些结晶的方法。本发明的组合物和方法具有大规模合成结晶 AD 或配制 AD 治疗剂所需的性能。本发明的组合物包含无水结晶型的 AD。

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

1. 结晶阿德福韦酯, 包含基本上由以下条件确定的 C-中央单斜晶胞:
 $a = 12.85\text{\AA}$, $b = 24.50\text{\AA}$, $c = 8.28\text{\AA}$, $\beta = 100.2^\circ$, $Z = 4$, 空间群 Cc 。
- 5 2. 如权利要求 1 所述的结晶阿德福韦酯, 含有少于 1% 重量的水。
3. 如权利要求 1 所述的结晶阿德福韦酯, 含有少于 0.2% 重量的水。
4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的结晶阿德福韦酯, DSC 吸热转变在 102°C 。
5. 阿德福韦酯, 其中超过 60% 的阿德福韦酯为权利要求 1-4 中任一项所述的结晶阿德福韦酯, 其余为非结晶的阿德福韦酯。
- 10 6. 阿德福韦酯, 其中至少 80% 的阿德福韦酯是权利要求 1-4 中任一项所述的结晶阿德福韦酯, 其余为非结晶的阿德福韦酯。
7. 阿德福韦酯, 其中至少 90% 的阿德福韦酯是权利要求 1-4 中任一项所述的结晶阿德福韦酯, 其余为非结晶的阿德福韦酯。
- 15 8. 一种药物组合物, 包含权利要求 1-4 中任一项所述的结晶阿德福韦酯或权利要求 5-7 中任一项所述的阿德福韦酯和药用赋形剂。
9. 如权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述组合物是片剂形式。
10. 如权利要求 9 所述的药物组合物, 其中所述片剂包含 5 - 250mg 阿德福韦酯。
- 20 11. 如权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述组合物是湿颗粒形式。
12. 如权利要求 11 所述的药物组合物, 其中所述组合物是含水湿颗粒形式。
13. 如权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述组合物为干燥权利要求 11 的湿颗粒而得到的干燥形式的颗粒。
- 25

核苷酸类似物组合物

5

发明背景

本发明涉及核苷酸类似物 9 - [2 - [[双 (新戊酰氧基) 甲氧基] 氧磷基] 甲氧基] 乙基] 腺嘌呤 (“阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil) ” 或简称 “AD”) 及其应用。本发明还涉及合成 AD 的方法。

AD 是母化合物 9 - [2 - (磷羧基甲氧基) 乙基] 腺嘌呤 (“PMEA”) 的
10 双新戊酰氧基甲酯, 其对动物和人具有抗病毒活性。AD 和 PMEA 例如在下述文献中有叙述: 美国专利 No. 4,724,233 和 4,808,716, EP481 214, Benzaria 等, *Nucleosides and Nucleotides* (1995) 14 (3-5): 563-565, Holy 等, *Collect. Czech. Chem. Commun.* (1989) 54: 2190-2201 和 52: 2801-2809, Rosenberg 等, *Collect. Czech. Chem. Commun.* (1988) 53: 2753-2777, Starrett 等, *Antiviral Res.* (1992) 19:
15 267-273 和 *J. Med. Chem.* (1994) 37: 1857-1864。迄今, AD 仅以非结晶 (亦即无定形) 的形式提供的。尚未有将其制成晶体物质的报道。

使有机化合物结晶化的方法本身在以下文献中有描述: J.A.Landgrebe, *Theory and Practice in the Organic Laboratory* 第2版第43 - 51页, 麻萨诸塞州 D.C.Heath and Co.,Lexington 公司 1977 年出版; A.S.Myerson, *Handbook of Industrial*
20 *Crystallization* 第1 - 101页, 麻萨诸塞州 Butterworth-Heinemann, Stoneham 公司 1993 年出版。

发明目的

本发明提供一种或多种符合下述一种或多种目的的组合物或方法。

25 本发明的主要目的是, 提供含新形态的 AD 结晶的组合物, 这种新形态的 AD 结晶具有大规模合成或配制成治疗用制剂所需的性能。

本发明的另一个目的是, 提供具有良好的熔点和/或流动性能或堆积密度性能的 AD, 该 AD 能使含 AD 的组合物的制造和配制变得容易。

本发明的又一个目的是, 提供耐贮型 AD。

30 本发明的再一个目的是, 提供可容易地过滤和干燥的 AD。

本发明的还有一个目的是, 提供纯度至少约为 97 % (w/w) (较好的是, 至少约为 98 %) 的高纯 AD。

本发明的另一个目的是, 将 AD 合成过程中产生的副产物消除或减少到最低程度。

本发明的又一个目的是, 提供一种可避免昂贵且费时的柱色谱的 AD 纯化方法。

5

发明概要

本发明是通过提供以下化合物而达到其主要目的: 结晶 AD, 尤其是无水结晶形(以下称“形态 1”)、水合形($C_{20}H_{32}N_5O_8P_1 \cdot 2H_2O$, 以下称“形态 2”)、
10 甲醇溶剂化形($C_{20}H_{32}N_5O_8P_1 \cdot CH_3OH$, 以下称“形态 3”), 富马酸盐或复合物($C_{20}H_{32}N_5O_8P_1 \cdot C_4H_4O_4$, 以下称“形态 4”), 半硫酸盐或复合物, 氢溴酸盐或复合物, 盐酸盐或复合物, 硝酸盐或复合物, 甲磺酸(CH_3SO_3H)盐或复合物, 乙磺酸($C_2H_5SO_3H$)盐或复合物, β -萘磺酸盐或复合物, α -萘磺酸盐或复合物, (S)-樟脑磺酸盐或复合物, 琥珀酸盐或复合物, 马来酸盐或复合物, 抗坏血酸盐或复合物, 烟酸盐或复合物。

15 本发明的实例包括(1)结晶形态 1 的 AD, 其以度 2θ 表示的、使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射(“XRD”)光谱基本上在约 6.9、约 11.8、约 12.7、约 15.7、约 17.2、约 20.7、约 21.5、约 22.5 和约 23.3 有一个或多个(以任何组合)峰;
20 (2)结晶形态 2 的 AD, 其以度 2θ 表示的、使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射(“XRD”)光谱基本上在约 8.7 - 8.9、约 9.6、约 16.3、约 18.3、约 18.9、约 19.7、约 21.0、约 21.4、约 22.0、约 24.3、约 27.9、约 30.8 和约 32.8 有一个或多个(以任何组合)峰;
(3)结晶形态 3 的 AD, 其以度 2θ 表示的、使用 Cu-K α 辐射的 XRD 光谱基本上在约 8.1、约 8.7、约 14.1、约 16.5、约 17.0、约 19.4、约 21.1、约 22.6、约 23.4、约 24.2、约 25.4 和约 30.9 有一个或多个(以任何组合)峰;
25 和结晶形态 4 的 AD, 其以度 2θ 表示的、使用 Cu-K α 辐射的 XRD 光谱基本上在约 9.8、约 15.2、约 15.7、约 18.1、约 18.3、约 21.0、约 26.3 和约 31.7 有一个或多个(以任何组合)峰。

本发明的实例包括具有图 4 - 10 中的任一个或多个所示的结晶形态的 AD 结晶。

在其它实例中, 本发明提供由含约 6 - 45 % AD 和约 55 - 94 % 结晶化溶剂的结晶化溶液形成结晶从而制备 AD 结晶的方法, 其中, 所述混合溶剂选自(1)
30 约 1:10v/v 至约 1:3v/v 的丙酮:二正丁基醚的混合液、(2)约 1:10v/v 至约 1:3v/v 的乙酸乙酯:二正丙基醚的混合液、(3)约 1:10v/v 至约 10:1v/v 的叔丁醇:二正

丁基醚的混合液、(4)约1:10v/v至约1:3v/v的二氯甲烷:二正丁基醚的混合液、(5)约1:10v/v至约10:1v/v的乙醚:二正丙基醚的混合液、(6)约1:10v/v至约1:3v/v的四氢呋喃:二正丁基醚的混合液、(7)约1:10v/v至约1:3v/v的乙酸乙酯:二正丁基醚的混合液、(8)约1:10v/v至约1:3v/v的四氢吡喃:二正丁基醚的混合液、(9)约1:10v/v至约1:3v/v的乙酸乙酯:乙醚的混合液、(10)叔丁基·甲基醚、(11)乙醚、(12)二正丁基醚、(13)叔丁醇、(14)甲苯、(15)乙酸异丙酯、(16)乙酸乙酯、(17)基本上由以下(A)和(B)组成的混合液:(A)第一结晶化溶剂,由式 R^1-O-R^2 的第一二烷基醚组成,其中, R^1 是1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基, R^2 是2、3、4、5或6个碳原子的烷基,或者 R^1 和 R^2 两者连接在一起,形成5、6、7或8元环,其条件是,二烷基醚不是甲基·乙基醚,(B)第二结晶化溶剂,选自(a)式 R^1-O-R^2 的第二二烷基醚,其中,第二二烷基醚不同于第一二烷基醚,但不是甲基·乙基醚,(b)甲苯、(c)四氢呋喃、(d)叔丁醇、(e)乙酸乙酯、(f)二氯甲烷、(g)乙酸丙酯和(h)异丙醇。

15 本发明的实例包括纯结晶AD(例如,形态1和/或形态2)。本发明的实例还包括含结晶AD(例如,形态1和/或形态2)和一种或多种化合物(如药用赋形剂或含结晶AD的反应混合物中存在的化合物)的组合物。

本发明的实例包括一种制备AD的方法,在该方法中,将AD溶解在甲醇中使其形成结晶。

20 另一个实例是这样一种结晶AD:它适合含例如形态1、形态2、形态3和/或形态4的AD中的一种或多种及药用载体的、用于治疗人或动物中已知PMEA对此有效的病毒症状[反转录病毒感染(HIV、SIV、FIV)或乙型肝炎病毒或其它肝炎病毒(hepadnavirus)感染、或DNA病毒感染(人细胞巨化病毒或疱疹病毒,如HSV1或HSV2)]的药学组合物或药学用途。

25 本发明提供一种制备结晶形态2的AD的方法,在该方法中,在水的存在下形成AD结晶。

在另一个实例中,制备AD的方法包括在N-甲基吡咯烷酮(NMP,1-甲基-2-吡咯烷酮)和三烷基胺[如三乙胺(TEA)]中使PMEA与新戊酸氯甲酯接触,并将AD回收。

30 在又一实例中,提供含小于约2%的盐的PMEA组合物,该组合物可用于包含以下步骤的方法:与含小于约2%的盐的PMEA接触。

在再一个实例中,用包含以下步骤的方法得到AD产物:由含液体的、形态1

的 AD 和合乎要求的赋形剂的混合物制备湿颗粒，并可视需要将湿颗粒干燥。

图面简述

图 1 是形态 1 的结晶的 XRD 图。图 2 是对形态 1 的结晶进行差示扫描量热测定而得到的差示热分析图。图 3 是形态 1 的结晶的傅里叶变换红外吸收光谱。图 4 - 10 是形态 1 的结晶放大 100 倍的照片。图 4 - 10 是放大 128 % 而得到的照片的副本。图 11 是形态 2 的结晶的 XRD 图。图 12 是对形态 2 的结晶进行差示扫描量热测定而得到的差示热分析图。图 13 是形态 2 的结晶的傅里叶变换红外吸收光谱。图 14 是形态 3 的结晶的 XRD 图。图 15 是对形态 3 的结晶进行差示扫描量热测定而得到的差示热分析图。图 16 是形态 4 的结晶的 XRD 图。图 17 是对形态 4 的结晶进行差示扫描量热测定而得到的差示热分析图。图 18 是 AD 半硫酸盐结晶的 XRD 图。图 19 是 AD 氢溴酸盐结晶的 XRD 图。图 20 是 AD 硝酸盐结晶的 XRD 图。图 21 是 AD 甲磺酸盐结晶的 XRD 图。图 22 是 AD 乙磺酸盐结晶的 XRD 图。图 23 是 AD β - 萘磺酸盐结晶的 XRD 图。图 24 是 AD α - 萘磺酸盐结晶的 XRD 图。图 25 是 AD (S) - 樟脑磺酸盐结晶的 XRD 图。图 26 是 AD 琥珀酸盐结晶的 XRD 图。

发明详述

除非另有说明，在本文中，温度是指摄氏温度 ($^{\circ}\text{C}$)。室温是指约 18 - 23 $^{\circ}\text{C}$ 。

在本文中，烷基是指线形的、分支的和环状的饱和烃。除非另有相反的说明，在本文中，“烷基”或“烷基部分”是指含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个正、仲、叔或环状的烃。“ C_{1-10} 烷基”一词是指含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的烷基。其例子有 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环戊基、环丁基甲基、1 - 环丙基 - 1 - 乙基、2 - 环丙基 -

1-乙基、环己基、环戊基甲基、1-环丁基-1-乙基、2-环丁基-1-乙基、1-环丙基-1-丙基、2-环丙基-1-丙基、3-环丙基-1-丙基、2-环丙基-2-丙基和1-环丙基-2-丙基。

在本文中，除非有相反的说明，“烷氧化物”是指与氧原子连接的烃，所述
 5 烃是本文中就烷基所定义的含1、2、3、4、5或6个碳原子的烃。其例子有
 -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH₂CH₃、
 -OCH₂CH(CH₃)₂、-OCH(CH₃)CH₂CH₃、-OC(CH₃)₃、-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、
 -OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₂CH₃)₂、-OC(CH₃)₂CH₂CH₃、
 -OCH(CH₃)CH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH(CH₃)₂、-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃、
 10 -OCH₂C(CH₃)₃、-OCH(CH₃)(CH₂)₃CH₃、-OC(CH₃)₂(CH₂)₂CH₃、
 -OCH(C₂H₅)(CH₂)₂CH₃、-OC(CH₂)₃CH(CH₃)₂、-O(CH₂)₂C(CH₃)₃、
 -OCH₂CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃和-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃。

“三烷基胺”是指被三个C₁₋₆烷基部分取代的氮原子，这些烷基部分是独立
 选定的。其例子有被下述1、2或3个烷基部分取代的氮：-CH₃、-CH₂CH₃、
 15 -CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃、
 -C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₂CH₃)₂、
 -C(CH₃)₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、
 -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、
 -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)、-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃、
 20 -CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂、
 -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂、或-CH(CH₃)C(CH₃)₃。

在本文中，“杂芳基”例如包括（但不限于）Leo A. Paquette在*Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*（纽约州W.A. Benjamin公司1968年出版），尤其是第1、3、4、6、7和9章；*The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs*（纽约州John Wiley & Sons公司出版，1950年至现在），尤其是第13、14、16、19和28卷；和*J. Am. Chem. Soc.*, (1960) 82: 5566中所述的那些杂环。

杂环的例子例如包括（但不限于）吡啶基、噻唑基、四氢噻吩基、硫氧化四氢噻吩基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并咪唑基、硫茛基、吲哚基、亚吲哚基（indolenyl）、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢咪唑基、四氢噻啉基、四氢异噻啉基、十氢噻啉基、八氢异噻啉基、呋辛因基、三

噻基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻蒾基、噻蒾基、吡喃基、异苯并呋喃基、色烯基、咕吨基、吩噻噻噻基(phenoxathinyl)、2H-吡咯基、异噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、中氮茛基、异氮杂茛基、3H-吡啶基、1H-吡啶基、嘌呤基、4H-喹啉基、2,3-二氮杂茛基、1,5-二氮杂茛基、喹啉基、喹啉基、1,2-二氮杂茛基、蝶啶基、4aH-卡唑基、卡唑基、 β -吡啶基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋喃基、吩噻嗪基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、咪唑烷基、咪唑基、吡唑烷基、吡唑基、哌嗪基、二氢吡啶基、异二氢氮杂茛基、奎宁环基、吗啉基、噻唑烷基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、羟吡啶基、苯并噻唑基和靛红酰基(isatinoyl)。

下面是举例说明而不是对本发明进行限定，碳结合的杂环在以下位置结合：吡啶的2、3、4、5或6位，哒嗪的3、4、5或6位，嘧啶的2、4、5或6位，吡嗪的2、3、5或6位，呋喃、四氢呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位，噻唑、咪唑或噻唑的2、4或5位，异噻唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位，氮丙啶的2、3位，氮杂环丁烷的2、3或4位，喹啉的2、3、4、5、6、7或8位或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。更典型的是，碳结合的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

下面是举例说明而不是对本发明进行限定，氮结合的杂环在以下位置结合：氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯基、3-吡咯基、咪唑、咪唑烷、2-咪唑基、3-咪唑基、吡唑、吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、哌啶、哌嗪、吡啶、二氢吡啶、1H-吡啶的1位，异氮杂茛或异二氢氮杂茛的2位，吗啉的4位，吡唑或 β -吡啶的9位。更典型的是，氮结合的杂环包括1-氮丙啶基、1-氮杂环丁烷基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。

在本文中，为“结晶物质”、“结晶”或“晶体”的AD是指基本上所有的成分分子以一定的三维立体型式(亦即晶格)有序排列的固体AD。结晶或晶体的AD可包含一种或多种类型的组成，如AD·富马酸或AD·2H₂O。结晶物质(亦即晶体)可以一种或多种结晶习性(如片晶、棒晶、板晶或针晶)出现。

除非明确说明或可根据上下文内容确定，在本文中，百分比(%)是指重量(w/w)百分比。因此，含至少约40% AD的溶液是指含至少约40%(w/w)

AD 的溶液。含 0.1 % 水的固体 AD 是指固体中缔合有 0.1 % (w/w) 的水。

基本上没有非结晶 AD 的结晶 AD 是指这样一种固体组合物，在该组合物中，约 60 % 以上的 AD 是以结晶物质的形式存在的。这样的组合物一般至少含约 80 % (通常至少约 90 %) 的一种或多种 AD 结晶形态，其余 AD 是非结晶 AD。

- 5 本发明的组合物可视需要，含本文所述的化合物的盐，这些盐包括含例如非电荷部分或单价阴离子的药用盐。这些盐还包括由合适阴离子（如无机酸或有机酸）的组合衍生出来的那些盐。合适的酸包括具有足以形成稳定盐的酸度的那些酸，较好的是那些低毒性的酸。例如，可通过某些有机酸和无机酸（如 HF、HCl、HBr、HI、H₂SO₄、H₃PO₄）或有机磺酸、有机羧酸与碱性中心（通常是胺）
- 10 的酸加成而形成本发明的盐。有机磺酸的例子包括 C₆-16 芳基磺酸、C₆-16 杂芳基磺酸和 C₁-16 烷基磺酸，如苯磺酸、 α -萘磺酸、 β -萘磺酸、(S)-樟脑磺酸、甲磺酸、乙磺酸、正丙磺酸、异丙磺酸、正丁磺酸、仲丁磺酸、异丁磺酸、叔丁磺酸、戊磺酸和己磺酸。有机羧酸的例子包括 C₁-16 烷基、C₆-16 芳基羧酸和 C₄-16 杂芳基羧酸，如乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、戊二酸、酒石
- 15 酸、柠檬酸、富马酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸和 2-苯氧基苯甲酸。上述盐还包括本发明化合物与一个或多个氨基酸的盐。合适的氨基酸有许多，尤其是作为蛋白质组分而发现的天然氨基酸，虽然氨基酸通常具有含碱性或酸性基团（如赖氨酸、精氨酸或谷氨酸）、中性基团（如甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸或亮氨酸）
- 20 的侧链。盐通常是生物相容的或药学上可接受的或非毒性的，尤其是对哺乳动物细胞无毒。具有生物毒性的盐一般与本发明化合物的合成中间体一起使用。AD 的盐通常是结晶，如本文所述的形态 4。

实例包括在实施本发明的方法或操作时瞬时出现的组合物。例如，在使醇钠与 9-(2-羟乙基)腺嘌呤溶液接触时，混合开始时的组合物会含可忽略量的

25 醇钠。该组合物在进行足够的搅拌以使溶液混合之前一般是以非均相混合物的形式存在的。这样的组合物通常含可忽略量的反应产物并主要含反应物。同样地，随着反应进行，反应物、产物和副产物之间的比例会发生变化。这些瞬时组合物是处理过程中产生的中间体，它们作为本发明的实例而明确地包括在内。

本发明包括含二种或多种不同结晶类型（亦即形态）的混合物（如形态 1 和

30 形态 2 的结晶，形态 1、形态 2 和形态 4 的结晶，或者形态 2 和形态 4 的结晶）的组合物。形态 1 和形态 2 的 AD 结晶的混合物可以在药学配制或制造中存在，通常，这样的混合物中，形态 1 的 AD 占至少约 70 %，通常至少占约 90 %，但

在有些情况下，这样的混合物中形态 2 和/或无定形的 AD 可高达约 70 %。

AD 的结晶形态

按 Starrett 等在 J. Med. Chem., (1994) 19: 1857-1864 中所述的方法制备和回收
5 的 AD 及用甲醇（约 4 %）与二氯甲烷（约 96 %）的混合液从硅胶柱上洗脱下来
并在减压下于约 35 °C 旋转蒸发而回收得到的 AD 以非结晶（亦即无定形）形式沉
淀出来。

本发明者已鉴别出几种不同的结晶 AD 形态。本发明者已用几种方法（通常是
用 XRD 和 DSC 差示热分析图）对它们的特性进行表征。操作者一般使用 XRD
10 来表征晶体的组成或对其进行鉴定（例如参见《美国药典》第 23 卷，1995 年，
方法 941，第 1843 至 1845 页，马里兰州 Rockville 市 U.S. Pharmacopeial Convention
公司出版；Stout 等，*X-Ray Structure Determination; A Practical Guide*，纽约州纽
约市 MacMillan 公司 1968 年出版）。由结晶化合物得到的衍射图对于一给定的结
晶形态往往是特征性的，虽然弱的或很弱的衍射峰在由连续批号的结晶得到的同
15 样的衍射图中可能并不总是出现。尤其是在试样中有显著量的其它结晶形态（如
形态 1 的结晶已部分地水合为形态 2 的结晶）的情况下。谱带〔尤其是在低角度
X 射线入射值（低 2θ ）〕的相对强度可能会因为由例如结晶习性、粒径和其它
测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此，衍射峰的相对强度并非最
后对所针对的结晶形态是特征性的。相反，更应该注意的是峰的相对位置而不是
20 它们的幅度，以决定是否 AD 结晶是本文中所述的形态中的一种。不同试样中的
各 XRD 峰一般在为宽峰的约 0.3 - 1 2θ 度内。较宽的 XRD 峰可由紧靠在一起的
二个或多个峰组成。对于孤立的尖峰，在连续的 XRD 分析中，通常在约 0.1 2θ
度内发现峰。假定在连续的 XRD 分析中用相同的仪器测定一种化合物的 XRD 光
谱，则 XRD 峰位置的差异主要地是由于试样制备过程中或试样自身纯度的差异
25 所致。当我们在 一给定的位置（例如约 6.9）鉴定出一独立的 XRD 尖峰时，这
意味着该峰为 6.9 ± 0.1 。当我们在位于一给定的 2θ 值的给定位置鉴定出一 XRD
宽峰时，这意味着该峰在该 2θ 值 ± 0.3 。

应指出的是，在本发明中，无需依赖在高度纯化的对照试样中观察到的全部
谱带；甚至一条谱带也可能对给定的 AD 结晶形态是特征性的，如 6.9 对于形态 1
30 而言。鉴定应集中在谱带的位置和总体图谱，尤其是选择各种结晶形态所独特的
谱带。

另外的可视需要用来鉴定结晶 AD 的诊断技术包括差示扫描量热测定

(DSC)、熔点测定和红外吸收光谱测定 (IR)。DSC 测定当结晶由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的热转变温度。在连续的分析中, 热转变温度和熔点典型地是在约 2 °C 之内, 通常在约 1 °C 之内。当我们说一个化合物具有一给定值的 DSC 峰或熔点时, 这是指该 DSC 峰或 熔点在 ± 2 °C 之内。DSC 提供了一种辨别不同 AD 结晶形态的替代方法。不同的结晶形态可 (至少是部分地) 根据其不同的转变温度特性而加以识别。IR 测定由与分子中对应于光而振动的基团相关的特定化学键引起的红外光吸收。DSC 和/或 IR 可由此而提供能用来描述 AD 结晶的理化信息。

10

形态 1

用单晶 X 射线结晶学来表征形态 1 的 AD 的特性。用在 $3.00 < 2\theta < 45.00^\circ$ 的范围内 $I > 10\sigma$ 的 3242 次反射的测定位置进行最小二乘法精化而得到的晶胞常数和取向矩阵具体如下: $a = 12.85\text{\AA}$, $b = 24.50\text{\AA}$, $c = 8.28\text{\AA}$, $\beta = 100.2^\circ$, $Z = 4$, 空间群 Cc 。

15

形态 1 的 XRD 图通常在约 6.9 (典型地是在约 6.9 和约 20.7, 或者更典型地是在约 6.9、约 15.7 和约 20.7, 一般, 至少在约 6.9、约 11.8、约 15.7 和约 20.7) 有峰。典型地, 在约 6.9 的 XRD 峰或者通常 (1) 该峰加上一个或二个另外的峰或者 (2) 在约 6.9 的峰加上一个或二个其它的峰加上差示扫描量热测定数据或熔点数据足以将形态 1 的结晶与其它形态区分开来或者对形态 1 自身进行鉴定。

20

形态 1 的光谱通常在约 6.9、约 11.8、约 12.7、约 15.7、约 17.2、约 20.7、约 21.5、约 22.5 和约 23.3 有峰。形态 1 的 XRD 图通常在约 6.9 和/或 11.8 和/或 15.7 和/或 17.2 和/或 20.7 和/或 23.3 中的任一个 (或它们的组合) 有峰。图 1 是典型的形态 1 的结晶 X 射线衍射图。但应理解, 图 1 - 26 仅是举例说明, 其它结晶 AD 制剂的特征性表示法可与上述描述不同。

25

形态 1 的 AD 是无水的, 含很少或测不出的水。一般地, 形态 1 的结晶一般含小于约 1 % (典型地小于约 0.5 %, 通常小于约 0.2 %) 的水。而且, 形态 1 的结晶一般含小于约 20 % (典型地小于约 10 %, 往往小于约 1 %, 通常小于约 0.1 %) 的非结晶 AD。经常地, 形态 1 的结晶不含非结晶 AD, 这可由 DSC、XRD 或放大 100 倍的偏振光显微术测定出来。如果是从结晶化浴中适宜地回收出来的话, 形态 1 的 AD 典型地基本上无结晶化溶剂, 即, 所含结晶化溶剂典型地小于约 1 %, 通常小于约 0.6 %, 并不含束缚于晶格的溶剂分子。

30

形态 1 结晶一般具有由光散射测得的约为 25 - 150 μm (通常约为 30 - 80 μm)

的中值体积。形态 1 的制剂通常均含长度在约 1 - 200 μm 之间的结晶，制剂中各结晶的典型的最大尺寸约为 60 - 200 μm 。在一些形态 1 的制剂中，制剂中的约 1 - 10 % 的结晶的最大尺寸在 250 μm 以上。图 4 - 10 所示的形态 1 的结晶典型地具有片晶、板晶、针晶或不规则习性。也出现形态 1 结晶的集合体，其典型的直径范围约为 25 - 150 μm 。

形态 1 的结晶在约 102 $^{\circ}\text{C}$ 有 DSC 吸热转变（参见图 2），并具有基本上如图 3 所示的 IR 光谱。不同的形态 1 结晶的制剂的堆积密度约为 0.15 - 0.60g/mL，通常约为 0.25 - 0.50g/mL，表面积约为 0.10 - 2.20m²/g，通常约为 0.20 - 0.60m²/g。由此，通过使用 Cu-K α 辐射的、以在约 6.9 和/或约 11.8 和/或约 15.7 和/或约 20.7 中的任一个（或它们的组合）的度 2 θ 表示的 XRD 光谱峰和由在 102 $^{\circ}\text{C}$ 的差示扫描量热测定测得的吸热转变对形态 1 的 AD 的特性进行表征。形态 1 的 AD 的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在约 6.9 $\pm$ 0.1、约 11.8 $\pm$ 0.1、约 15.7 $\pm$ 0.1、17.2 $\pm$ 0.1、约 20.7 $\pm$ 0.1 的度 2 θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和由在 102.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}\text{C}$ 的差示扫描量热测定测得的吸热转变峰和/或在 99.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}\text{C}$ 的吸热开始温度进行表征。

形态 2

形态 2 的 XRD 图（其实实施例示于图 11）通常在约 22.0（典型地是在约 18.3 和约 22.0，或者更典型地是在约 9.6、约 18.3 和约 22.0，一般，至少在约 9.6、约 18.3、约 22.0 和约 32.8）有峰。这 4 个 XRD 特征峰中的任何 3 个或 4 个，或者通常（1）4 个峰或（2）这些峰中的 2 个或 3 个加上差示扫描量热测定数据或熔点数据足以将形态 2 的结晶与其它形态区分开来或者对形态 2 自身进行鉴定。形态 2 的 XRD 图通常在约 8.7-8.9、约 9.6、约 16.3、约 18.3、约 18.9、约 19.7、约 21.0-21.3、约 21.4、约 22.0、约 24.3、约 27.9、约 30.8 和约 32.8 有峰。

形态 2 的结晶是 AD 二水合物，除了水之外，它们通常基本上不含可检测出的结晶化溶剂。形态 2 的结晶一般含小于约 30 %（典型地小于约 10 %，往往小于约 1 %，通常小于约 0.1 %）的非结晶 AD。结晶一般不含非结晶 AD，这可由 DSC、XRD 或放大 100 倍的偏振光显微术测定出来。形态 2 的结晶通常具有由光散射测得的约为 15 - 85 μm （一般约为 25 - 80 μm ）的中值体积。形态 2 的制剂通常均含长度在约 1 - 300 μm 之间的结晶。形态 2 的结晶在约 73 $^{\circ}\text{C}$ 有 DSC 吸热转变（参见图 12）和并具有基本上如图 13 所示的 IR 光谱。

由此, 通过使用 Cu-K α 辐射的、以在约 9.6 和/或约 18.3 和/或约 22.0 和/或约 32.8 中的任一个 (或它们的组合) 的度 2θ 表示的 XRD 光谱峰和由在 73 °C 的差示扫描量热测定测得的吸热转变对形态 2 的 AD 的特性进行表征。形态 2 的 AD 的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 9.6 ± 0.1 、 18.3 ± 0.1 、 22.0 ± 0.1 、
5 24.3 ± 0.1 和 32.8 ± 0.1 的度 2θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和由在 72.7 ± 2 °C 的差示扫描量热测定测得的吸热转变峰和/或在 69.5 ± 2 °C 的吸热开始温度进行表征。

形态 3

形态 3 的 XRD 图 (例如如图 14 所示的) 通常在约 8.1 (典型地是在约 8.1 和约
10 25.4, 或者更典型地是在约 8.1、约 19.4 和约 25.4) 有峰。典型地, 这 3 个 XRD 特征峰中的任何 1 个或 2 个, 或者通常 (1) 这些峰中的 3 个或 4 个或 (2) 这些峰中的 2 个或 3 个加上差示扫描量热测定数据或熔点数据足以将形态 3 的结晶与其它形态区分开来或者对形态 3 自身进行鉴定。形态 3 的 AD 在约 85 °C 具有由差示扫描量热测定测得的吸热转变 (图 15)。形态 3 的光谱通常在约 8.1、约
15 8.7、约 14.1、约 16.5、约 17.0、约 19.4、约 21.1、约 22.6、约 23.4、约 24.2、约 25.4 和约 30.9 有峰。

与形态 1 和 2 不同, 形态 3 的结晶在晶格中约含 1 个当量的甲醇。甲醇通常来自结晶化溶剂。但形态 3 基本上不含其它检测出的溶剂或水。形态 3 的结晶一般含小于约 20 % (典型地小于约 10 %, 往往小于约 1 %, 通常小于约 0.1 %) 的非结晶 AD。结晶不含非结晶 AD, 这可由 DSC、XRD 或放大 100 倍的偏振光显微术测定出来。形态 3 的结晶通常具有由光散射测得的约为 20 - 150 μm (一般约为 30 - 120 μm) 的中值体积。形态 3 的制剂通常均含长度在约 1 - 300 μm 之间的结晶。

25 形态 4

形态 4 的 XRD 图 (例如如图 16 所示的) 通常在约 26.3 (典型地是在约 26.3 和约 31.7, 或者典型地是在约 26.3、约 31.7 和约 15.2, 或者通常在约 26.3、约 31.7、约 15.2 和约 21.0) 有峰。通常, 这 4 个 XRD 特征峰, 或者通常 (1) 这些峰中的 3 个或 (2) 这些峰中的 2 个或 3 个加上差示扫描量热测定数据或熔点
30 数据足以将形态 4 的结晶与其它形态区分开来或者对形态 4 自身进行鉴定。形态 4 的 AD 在约 121 °C 和约 148 °C 具有由差示扫描量热测定测得的吸热转变 (图 17)。形态 4 的光谱通常在约 9.8、约 15.2、约 15.7、约 18.1、约 18.3、约 21.0、

约 26.3 和约 31.7 中的任何一个（或它们的组合）有峰。由此，通过使用 Cu-K α 辐射的、以在约 15.2 和/或约 21.0 和/或约 26.3 和/或约 31.7 中的任一个（或它们的组合）的度 2 θ 表示的 XRD 光谱峰和由在约 121.3 °C 和约 148.4 °C 的差示扫描量热测定测得的吸热转变对形态 4 的 AD 的特性进行表征。形态 4 的 AD 的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 9.8 $\pm$ 0.1、18.1 $\pm$ 0.1、21.0 $\pm$ 0.1、26.3 $\pm$ 0.1 和 31.7 $\pm$ 0.1 的度 2 θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和由在 121.3 $\pm$ 2 °C 和 148.4 $\pm$ 2 °C 的差示扫描量热测定测得的吸热转变峰进行表征。

有机酸和无机酸的结晶盐

图 18 - 26 是由结晶盐或 AD 与有机酸和无机酸的复合物得到的 XRD 谱。这些盐是半硫酸盐或复合物（图 18）、氢溴酸盐或复合物（图 19）、硝酸盐或复合物（图 20）、甲磺酸（CH₃SO₃H）盐或复合物（图 21）、乙磺酸（C₂H₅SO₃H）盐或复合物（图 22）、 β -萘磺酸盐或复合物（图 23）、 α -萘磺酸盐或复合物（图 24）、（S）-樟脑磺酸盐或复合物（图 25）和琥珀酸盐或复合物（图 26）。这些 XRS 谱显示了许多表征化合物特性的峰并使本领域的技术人员可将各化合物与其它结晶形态区分开来。

图 18 是在约 8.0、约 9.5、约 12.0、约 14.6、约 16.4、约 17.0、约 17.5-17.7、约 18.3、约 19.0、约 20.2、约 22.7、约 24.1 和约 28.2 中的任一个（或它们的组合）的度 2 θ 具有特有的 XRD 峰的半硫酸盐或复合物。该盐或复合物有约 131 - 134 °C 的熔点。它可由在约 12.0、约 14.6、约 16.4、约 17.5-17.7 有 4 个特征峰得到表征。由此，其特性可进一步表征为具有这些 XRD 峰中的 3 个或 4 个并具有约 131 - 134 °C 的熔点。该 AD 半硫酸盐的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 8.0 $\pm$ 0.1、12.0 $\pm$ 0.1、14.6 $\pm$ 0.1、16.4 $\pm$ 0.1 和 17.5-17.7 $\pm$ 0.3 的度 2 θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和 131-134 $\pm$ 2 °C 的熔点进行表征。

图 19 是在约 13.2、约 14.3、约 15.9、约 17.8、约 20.7、约 21.8、约 27.2 和约 28.1 中的任一个（或它们的组合）的度 2 θ 具有特有的 XRD 峰的氢溴酸盐或复合物。该盐或复合物在约 196-199 °C 加热后分解。由此，其特性可表征为在约 13.2、约 14.3、约 17.8 和约 28.1 具有 4 个特有的 XRD 峰。本领域的技术人员可进一步地将该化合物表征为具有这些 XRD 峰中的 3 个或 4 个并在约 196 - 199 °C 加热后分解。该 AD 氢溴化物也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 13.2 $\pm$ 0.1、14.3 $\pm$ 0.1、17.8 $\pm$ 0.1、20.7 $\pm$ 0.1 和 27.2 $\pm$ 0.1 的度 2 θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和 196-199 $\pm$ 2.0 °C 的分解点进行表征。

图 20 是在约 8.0、约 9.7、约 14.1、约 15.2、约 16.7、约 17.1、约 18.3、约 18.9、约 19.4、约 20.0、约 21.2、约 22.3、约 23.2、约 24.9、约 27.6、约 28.2、约 29.4 和约 32.6 中的任一个（或它们的组合）的度 2θ 具有特有的 XRD 峰的硝酸盐或复合物。该盐或复合物在约 135-136 °C 加热后分解。由此，其特性可表征为在约 14.1、约 23.2、约 29.4 和约 32.6 具有 4 个特有的 XRD 峰。本领域的技术人员可进一步地将该化合物表征为具有这些 XRD 峰中的 3 个或 4 个并具有约 131 - 134 °C 的熔点。该 AD 硝酸盐的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 8.0 ± 0.1 、 14.1 ± 0.1 、 23.2 ± 0.1 、 29.4 ± 0.1 和 32.6 ± 0.1 的度 2θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和 $135-136\pm2$ °C 的分解点进行表征。

10 图 21 是在约 4.8、约 15.5、约 16.2、约 17.5、约 18.5、约 20.2、约 24.8、约 25.4 和约 29.5 中的任一个（或它们的组合）的度 2θ 具有特有的 XRD 峰的甲磺酸盐或复合物。该盐或复合物的熔点约为 138-139 °C。由此，其特性可表征为在约 4.8、约 15.5、约 20.2 和约 24.8 具有 4 个特有的 XRD 峰。本领域的技术人员可进一步地将该化合物表征为具有这些 XRD 峰中的 3 个或 4 个并具有约 138 - 139 °C 的熔点。该 AD 甲磺酸盐的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 4.8 ± 0.1 、 15.5 ± 0.1 、 16.2 ± 0.1 、 20.2 ± 0.1 和 24.8 ± 0.1 的度 2θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和 $138-139\pm2$ °C 的熔点进行表征。

图 22 是在约 4.4、约 8.8、约 18.8、约 23.0-23.3 和约 27.3 中的任一个（或它们的组合）的度 2θ 具有特有的 XRD 峰的乙磺酸盐或复合物。该盐或复合物的熔点约为 132-133 °C。由此，其特性可表征为在约 4.4、约 8.8、约 18.8 和约 27.3 具有 4 个特有的 XRD 峰。本领域的技术人员可进一步地将该化合物表征为具有这些 XRD 峰中的 3 个或 4 个并具有约 132 - 133 °C 的熔点。该 AD 乙磺酸盐的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 4.4 ± 0.1 、 8.8 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 、 $23.0-23.3\pm0.3$ 和 27.3 ± 0.1 的度 2θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和 $132-133\pm2$ °C 的熔点进行表征。

25 图 23 是在约 9.8、约 13.1、约 16.3、约 17.4、约 19.6、约 21.6-22.3、约 23.4、约 24.1-24.5 和约 26.6 中的任一个（或它们的组合）的度 2θ 具有特有的 XRD 峰的 β - 萘磺酸盐或复合物。该盐或复合物的熔点约为 156-157 °C。由此，其特性可表征为在约 13.1、约 17.4、约 23.4 和约 26.2 具有 4 个特有的 XRD 峰。本领域的技术人员可进一步地将该化合物表征为具有这些 XRD 峰中的 3 个或 4 个并具有约 156 - 157 °C 的熔点。该 AD 的 β - 萘磺酸盐的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 9.8 ± 0.1 、 13.1 ± 0.1 、 17.4 ± 0.1 、 23.4 ± 0.1 和 26.2 ± 0.1 的度 2θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和 $156-157\pm2$ °C 的熔点进行表征。

图 24 是在约 8.3、约 9.8、约 11.5、约 15.6、约 16.3、约 16.7-17.4、约 19.6、约 21.0、约 22.9、约 23.7、约 25.0 和约 26.1 中的任一个（或它们的组合）的度 2 θ 具有特有的 XRD 峰的 α -萘磺酸盐或复合物。该盐或复合物的熔点约为 122-128 $^{\circ}\text{C}$ 。由此，其特性可表征为在约 9.8、约 15.6、约 19.6 和约 26.1 具有 4 个特
5 有的 XRD 峰。本领域的技术人员可进一步地将该化合物表征为具有这些 XRD 峰中的 3 个或 4 个并具有约 122 - 128 $^{\circ}\text{C}$ 的熔点。该 AD 的 α -萘磺酸盐的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 9.8 ± 0.1 、 15.6 ± 0.1 、 19.6 ± 0.1 、 21.0 ± 0.1 和 26.1 ± 0.1 的度 2 θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和 122-128 ±2 $^{\circ}\text{C}$ 的熔点进行表征。

图 25 是在约 5.4、约 6.5、约 13.7、约 15.5、约 16.8-17.2、约 19.6、约 20.4-20.7、
10 约 21.2、约 23.1、约 26.1、约 27.5、约 28.4、约 31.3 和约 32.2 中的任一个（或它们的组合）的度 2 θ 具有特有的 XRD 峰的（S）-樟脑磺酸盐或复合物。该盐或复合物的熔点约为 160-161 $^{\circ}\text{C}$ 。由此，其特性可表征为在约 5.4、约 6.5、约 13.7 和约 16.8-17.2 具有 4 个特有的 XRD 峰。本领域的技术人员可进一步地将该化合物表征为具有这些 XRD 峰中的 3 个或 4 个并具有约 160 - 161 $^{\circ}\text{C}$ 的熔点。
15 该 AD 的（S）-樟脑磺酸盐的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 5.4 ± 0.1 、 6.5 ± 0.1 、 13.7 ± 0.1 、 $16.8-17.2\pm0.3$ 和 19.6 ± 0.1 的度 2 θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和 160-161 ±2 $^{\circ}\text{C}$ 的熔点进行表征。

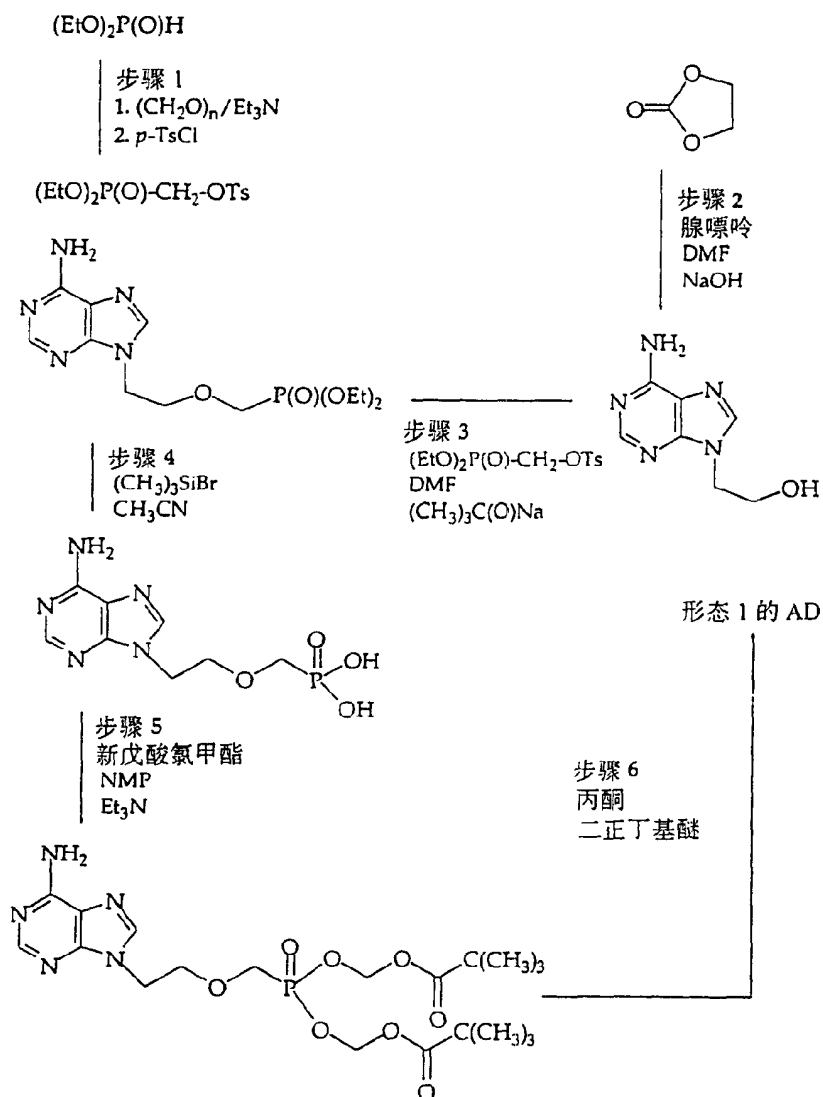
图 26 是在约 4.7、约 9.5、约 10.6、约 14.9、约 16.3、约 17.4、约 17.9、约 19.9、约 20.8、约 22.1、约 23.9-24.2、约 26.5、约 27.6 和约 28.2 中的任一
20 个（或它们的组合）的度 2 θ 具有特有的 XRD 峰的琥珀酸盐或复合物。该盐或复合物的熔点约为 122-124 $^{\circ}\text{C}$ 。由此，其特性可表征为在约 4.7、约 9.5、约 14.9 和约 17.4 具有 4 个特有的 XRD 峰。本领域的技术人员可进一步地将该化合物表征为具有这些 XRD 峰中的 3 个或 4 个并具有约 122-124 $^{\circ}\text{C}$ 的熔点。该 AD 琥珀酸盐的特性也可通过使用 Cu-K α 辐射的、以在 9.5 ± 0.1 、 14.9 ± 0.1 、 16.3 ± 0.1 、
25 17.4 ± 0.1 和 $23.9-24.2\pm0.3$ 的度 2 θ 表示的明显的 XRD 光谱峰和 122-124 ±2 $^{\circ}\text{C}$ 的熔点进行表征。

本发明的实例包括含结晶盐（如 AD 的上面表征的盐）和药用赋形剂的组合物。其它实例包括通过将结晶盐（如 AD 的上面表征的盐）与药用赋形剂接触来制备药用组合物的方法。其它实例包括由将结晶盐（如 AD 的上面表征的盐）与
30 药用赋形剂接触的方法而产生的产物。

合成 AD 的方法

下面的简图 A 是制备 AD 和形态 1 的 AD 结晶的代表性的工艺流程图。

简图 A



5

视需要，本领域技术人员可增大或减小简图 A 中所示且在下面描述的工艺步骤的规模。

合成对甲苯磺酰氧基甲磷酸二乙酯的方法

- 10 在一个实例中，描述了按以下方法进行的简图 A 的步骤 1 所示的对甲苯磺酰氧基甲磷酸二乙酯的合成。在具有惰性气氛（如氮气）的反应器中将亚磷酸二乙

- 酯 (0.8kg)、仲甲醛 (0.22kg) 与三乙胺 (0.006kg) 在甲苯 (2.69kg) 中的混合液加热至 87 °C (84 - 110 °C) 并在搅拌下持续 2 小时, 然后加热至回流并维持回流 1 小时, 直至反应完毕。用 TLC (可检测是否有痕量的亚磷酸二乙酯) 监测反应是否完毕并通过 ¹H-NMR 谱中在 δ 8.4 - 8.6ppm 处是否有大于 1 % 的亚磷酸二乙酯峰来加以确认。将上述溶液冷却至约 1 °C (-2 °C 至 4 °C) 并加入对甲苯磺酰氯 (1.0kg), 然后在 10 °C 以下徐徐加入三乙胺 (0.82kg) (在发热反应中用约 3 - 6 小时)。将所得混合液温热至 22 °C (19 - 25 °C) 并搅拌至少 5 小时 (典型地约为 16 - 24 小时), 直至反应完毕。用 TLC (可检测是否有痕量的对甲苯磺酰氯) 监测反应是否完毕并通过 ¹H-NMR (不再检测出在 δ 7.9ppm 的对甲苯磺酰氯双峰) 加以确认。滤去固体并用甲苯 (0.34kg) 进行冲洗。将洗液和滤液合并并用水 (每次 1.15kg) 洗涤 2 次, 或者视需要用水 (1.15kg)、5 % 碳酸钠水溶液 (3.38kg) 依次洗涤并用水 (每次 1.15kg) 洗涤 2 次。若出现乳化, 可往该第一有机/水混合液中加入盐水。将有机相在 50 °C 以下真空蒸馏 [干燥损失 (LOD) 不超过 10 %, 用卡尔-费歇尔滴定测得的水含量不超过 0.5 %], 得到约 85 - 95 % 纯的不含甲苯的油状标题化合物。冷却后, 该油状化合物变得粘稠。

合成 9 - (2 - 羟乙基) 腺嘌呤的方法

- 在一个实例中, 描述了按以下方法进行的简图 A 的步骤 2 所示的 9 - (2 - 羟乙基) 腺嘌呤的合成。在具有惰性气氛 (如氮气) 的反应器中将氢氧化钠 (6g) 加入到腺嘌呤 (1.0kg) 与熔融的碳酸亚乙酯 (0.72kg, m.p. 37 - 39 °C) 在 DMF (2.5kg) 中的料浆中, 搅拌下将混合物加热至 125 °C (95 °C 至回流), 直至反应完毕 (若混合液温度在 110 °C 至回流, 则约为 3 - 9 小时, 若混合物温度在 95 - 110 °C, 则约为 15 - 48 小时)。用 HPLC 监测反应是否完毕 (残留的腺嘌呤不超过 0.5 %)。将混合物冷却至 50 °C 以下并用甲苯 (3.2kg) 稀释。将得到的浆料冷却至 3 °C (0 - 6 °C), 并搅拌至少 2 小时。将料浆进行过滤, 并将滤饼用冷 (0 - 5 °C) 甲苯 (每次 0.6kg) 洗涤 2 次。将滤饼在 35 - 70 °C 真空干燥 (由 ¹H-NMR 或 LOD 测得的甲苯不超过 2 %), 视需要, 可磨碎, 由此得到为白色至灰白色粉末状固体的标题化合物。

30

合成 9 - [2 - (二乙基膦羧基甲氧基) 乙基] 腺嘌呤的方法

本化合物是用含醇钠 (C₁₋₆ 烷基) 和 9 - (2 - 羟乙基) 腺嘌呤的组合物制

备的。将醇钠（典型地是叔丁醇钠或异丙醇钠）与 9 - （2 - 羟乙基）腺嘌呤在溶剂（如 DMF）中于约 20 - 30 °C 接触约 1 - 4 小时。用 1 摩尔当量的 9 - （2 - 羟乙基）腺嘌呤与约 1.2 - 2.2 摩尔当量的醇钠进行的合成通常产生良好的结果。

- 5 在一个实例中，描述了按以下方法进行的简图 A 的步骤 3 所示的 9 - [2 - （二乙基膦羧基甲氧基）乙基] 腺嘌呤的合成。在具有惰性气氛（如氮气）的反应器中将 9 - （2 - 羟乙基）腺嘌呤（1.0kg）和 DMF（4.79kg）的料浆加热至约 130 °C（125 - 135 °C）并持续 30 - 60 分钟。剧烈搅拌下将反应器内容物迅速地冷却至约 25 °C（20 - 30 °C），用约 1 - 3 小时分批加入叔丁醇钠
- 10 （0.939kg），同时保持剧烈搅拌并将内容物温度保持在约 25 °C（20 - 30 °C）。当已加入了所有的叔丁醇钠之后，进行搅拌并将该温度维持约 15 - 45 分钟。然后将反应器冷却至约 -10 °C（-13 °C 至 0 °C），用约 5 - 10 小时加入对甲苯磺酰氧基甲基膦酸二乙酯（根据纯度计算，为 2.25kg）在 DMF（1.22kg）中的溶液。将混合物保持在约 -5 °C（-10 °C 至 0 °C），直至反应完毕，反应完毕通常是在加
- 15 入了最后一份的对甲苯磺酰氧基甲基膦酸二乙酯之后约 0.5 - 2 小时，用 HPLC [残留的 9 - （2 - 羟乙基）腺嘌呤不超过 3 %] 监测反应是否完毕。加入冰乙酸（0.67kg），使反应锅温度控制在 20 °C 以下。将混合物在约 22 °C（15 - 25 °C）搅拌约 15 - 45 分钟。将冷却的混合物真空浓缩，直至蒸馏结束，然后将内容物冷却至低于 40 °C。加入二氯甲烷（16.0kg），将内容物在 20 °C（15 - 25
- 20 °C）搅拌至少 1 小时。如 DMF 含量相对于总固体 [NaOTs（甲苯磺酸钠）、NaOAc、Et₂PMEA] 大于 20 %（用 ¹H-NMR 测得），则将混合物真空浓缩，直至蒸馏结束，将内容物冷却至低于 40 °C，加入二氯甲烷（16kg），将反应器内容物在约 20 °C（15 - 25 °C）搅拌至少 1 小时。加入硅藻土（0.5kg）并将约 20 °C（15 - 25 °C）的内容物搅拌至少 1 小时。滤去固体，用二氯甲烷（每次 1kg）
- 25 冲洗 3 次。将不超过 80 °C 的滤液和冲洗液真空浓缩，直至蒸馏结束，将反应器内容物冷却至 40 °C，往残余物中加入二氯甲烷（5.0kg），将约 25 °C（20 - 40 °C）的内容物搅拌至使固体溶解。将所得的不超过 80 °C 的溶液真空浓缩，直至蒸馏结束。加入二氯甲烷（7.0kg），将约 25 °C（20 - 40 °C）的内容物搅拌至使固体溶解。如 DMF 含量与二乙基 PMEAs 相比大于 12 %，则将不超过 80 °C 的
- 30 混合物真空浓缩，将内容物冷却至低于 40 °C，加入二氯甲烷（7.0kg），将约 25 °C（20 - 40 °C）的内容物搅拌至使固体溶解。往混合物中加水（0.8kg），并在约 25 °C（22 - 30 °C）搅拌约 15 - 45 分钟，由此对混合物进行洗涤。将混合

- 物静置 4 小时，使混合物分相，分出水相和有机相。按以下方法用二氯甲烷（每次 1.5kg）反萃取水相 2 次：搅拌 15 - 45 分钟，使溶液保持在约 25 °C（22 - 30 °C），然后使相分离至少 2 小时。接着将不超过 80 °C 的合并的有机相真空浓缩，直至蒸馏结束。加入甲苯（3.0kg），在约 25 °C（22 - 30 °C）搅拌约 15 - 45 分钟，将所得的不超过 80 °C 的混合液真空共沸。加入甲苯（3.0kg），将混合液加热至约 80 °C（75 - 85 °C），搅拌约 15 - 45 分钟，用约 60 - 90 分钟冷却至低于 30 °C，然后冷却至约 0 °C（-3 °C 至 6 °C）。在约 0 °C 缓缓搅拌至少 12 小时之后，将所得料浆过滤，用冷（约 0 - 6 °C）甲苯（每次约 0.2kg）漂洗滤饼 3 次。将湿滤饼在约 50 °C（35 - 65 °C）真空干燥，并将干燥后的产物磨碎。
- 10 根据除水情况（由卡尔-费歇尔滴定测得的水含量不超过 0.3 %）监测产物的干燥。在步骤 3 的整个过程中保持惰性气氛。

合成 PMEa 的方法

- 在一个实例中，描述了按以下方法进行的简图 A 的步骤 4 所示的 PMEa 的合成。在具有惰性气氛（如氮气）的反应器中将二乙基 PMEa（1.00kg）、乙腈（2.00kg）和三甲基溴硅烷（1.63kg）的混合液加热至回流温度并在搅拌下维持约 1 - 3 小时，直至反应完毕。用 ^{31}P -NMR 或 HPLC（未检测到二乙基 PMEa 且检测出的一乙基 PMEa 不超过 2 %）监测反应是否完毕。将溶液在 ≤ 80 °C 真空蒸馏至半固体，然后将其放入水（2.00kg）中，温热至约 55 °C（52 - 58 °C）并搅拌约 30 - 60 分钟使所有的固体溶解。将所得混合液冷却至约 22 °C（19 - 25 °C），用氢氧化钠水溶液调节至 pH3.2，将内容物加热至约 75 °C（72 - 78 °C），直至稠度变小（约 15 - 120 分钟），冷却至约 3 °C（0 - 6 °C），搅拌至少 3 小时（3 - 6 小时）。将料浆进行过滤，用水（1.00kg）漂洗滤饼。将湿饼悬浮在水（3.75kg）中，并在剧烈搅拌下将悬浮液加热至约 75 °C（72 - 78 °C）。搅拌约 2 小时之后，将料浆冷却至约 3 °C（0 - 6 °C），并再搅拌至少 2 小时。将料浆进行过滤，将滤饼用水（每次 0.50kg）和丙酮（每次 1.00kg）依次分别漂洗 2 次。将分离出来的固体在不超过约 90 °C 的温度下真空干燥至低含水量（由卡尔-费歇尔滴定测得的水含量不超过 0.5 %），得到白色晶状의 PMEa。将产物磨至细颗粒大小。

30

合成 AD 的方法

制备 AD 的代表性的方法包括将 1 摩尔当量的 PMEa 以约 1: 5.68 - 56.8 的

体积之比悬浮在 NMP 中，然后在温和至适度的搅拌下往溶液中加入约 2 - 5 摩尔当量（往往约 2.5 - 3.5，通常约 3 摩尔当量）的三乙胺（“TEA”）。接着加入约 3 - 6 摩尔当量（往往约 4.5 - 5.5 摩尔当量，通常约 5 摩尔当量）的新戊酸氯甲酯，得到反应混合物。反应混合物的制备通常是在室温下进行的。加热反应混合物并维持在 66 °C 以下的温度（典型地约为 28 - 65 °C，通常是在约 55 - 65 °C）使反应进行约 2 - 4 小时。将反应混合物加热至约 28 - 65 °C 所需的时间不是严格的，可根据反应混合物的体积和用来加热混合物的装置的容量而变化。温和至适度的搅拌使固体在反应过程中保持于悬浮液中，并使反应物在反应容器中的四处飞溅降低到最小程度。由本方法得到的产物含由使所列反应物（通常在给定的条件下）反应的方法产生的 AD。

在一个实例中，描述了按以下方法进行的简图 A 的步骤 5 所示的 PME A 向 AD 的转化。在具有惰性气氛（如氮气）的反应器中将 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮（3.15kg）、PME A（1.00kg）、三乙胺（1.11kg）和新戊酸氯甲酯（2.76kg）的混合液加热至约 60±3 °C（不超过 66 °C）并适度搅拌 ≤4 小时（1 - 4 小时），直至 ³¹P-NMR 或 HPLC（单(POM)PME A 不超过 15 %）显示反应完毕。用乙酸异丙酯（12.00kg）稀释混合物并冷却至 25±3 °C，搅拌约 30 分钟。滤去固体，用乙酸异丙酯（5.0kg）洗涤。将有机相合并，用水（每次 3.70kg）洗涤，其方法是，在 25±3 °C 适度搅拌约 15 - 45 分钟，重复 2 次，将水洗液合并，用乙酸异丙酯（每次 4.00kg）进行反萃取，其方法是，在 25±3 °C 搅拌 15 - 45 分钟，重复 2 次。将合并的有机相在 25±3 °C 用水（1.80kg）洗涤，其方法是，搅拌 15 - 45 分钟，然后将有机相在约 35±5 °C（不超过 40 °C）真空浓缩至原体积的约 40 %。精炼过滤（1μm 滤器）和用 1.5kg 乙酸异丙酯漂洗之后，将有机相在真空下于 35±5 °C（不超过 50 °C）继续浓缩，直至得到苍色油。该苍色油通常含约 6 - 45 %（一般约为 30 - 42 %）的 AD。

25

使 AD 结晶化的方法

使 AD 从有机油中结晶出来通常采用以下方法进行的：（1）在 AD 合成反应中使用与作为反应物的 PME A 的量相比相对地小体积的 NMP（即，小于约 10mL/g PME A）和/或（2）真空蒸馏进行足够长时间（即，至少约 4 - 6 小时），使真空蒸馏之后仍被束缚于有机油中的乙酸异丙酯的量减小到最低程度。反应起始物质（例如 NMP 或 PME A）在油中的聚集物可占结晶化溶液的约 2 - 20 %，但一般小于约 1 - 2 %。当从有机油中制备结晶时，在加入结晶化溶剂之前，在油中

有约 20 - 45 % (往往约 30 - 42 % , 通常约 35 - 42 %) 的 AD。

可视需要, 从例如超饱和的溶液中使 AD 结晶出来。在这样的超饱和溶液中会有晶核形成, 并容易地导致结晶形成。晶核形成的速率通常会随着超饱和度和温度增大而增大。超饱和溶液通常通过改变温度 (通常使之降低)、溶剂蒸发或改变溶剂组成 (如通过加入可混溶非溶剂或劣溶剂) 来制备。将这些方法组合 (如减压蒸发, 在增大溶质浓度的同时使溶液冷却) 也会产生超饱和 AD 溶液。

结晶 AD 的制备方法是, 在 AD 组合物中形成 AD 结晶, 通常是由在含至少约 6 % (典型地至少约 30 % , 通常至少约 35 %) 的 AD 的结晶化混合物中的 AD 溶液形成 AD 结晶。一般是通过制备含约 6 - 45 % AD 和约 55 - 94 % 结晶化溶剂的 AD 溶液进行结晶的。室温下 AD 在大多数结晶化溶剂中的溶解度上限约为 10 - 41 %。AD 不能自由地溶解在某些结晶化溶剂中, 如 AD 在二正丁基醚中的溶解度小于约 0.3mg/mL, 在 AD 溶液中加入这些溶剂可增加溶液的饱和度或超饱和度。通常使用含一定量的 AD 的有机溶液, 所述一定量接近 AD 在结晶化溶剂中的溶解度上限。下限量 (约 6 %) 是连续产生结晶的溶液中所需的 AD 的最小量。某些溶剂 (如甲醇或二氯甲烷) 可含约 50 % 以上的 AD。

结晶化温度不是严格的, 可随着结晶化过程通常在一温度范围内自发地进行而变化。在约 35 °C (尤其是约 45 - 50 °C) 以上结晶可能会导致产率下降和/或与结晶相关的杂质增多。结晶化通常在约 -5 °C 至约 50 °C (往往约 0 - 35 °C , 通常约 4 - 23 °C) 进行。可视需要在低于约 -5 °C 下进行以提高结晶产率或提高结晶形成速率, 但结晶化温度低可能会使副产物增加。因此, 一般地, 较方便和经济的方法是, 使用接近环境温度 (约 15 - 23 °C) 的溶剂或大多数冷却装置或方法可容易地达到的典型的冷却温度 (0 - 4 °C) 的溶剂。当溶液含较低浓度 (即, 约 10 - 20 %) 的 AD 时, 在较低温度 (即, 约 0 - 15 °C) 的结晶往往会提高结晶产率。

25 将含 AD 和结晶化溶剂的溶液加热至室温以上 (较好的是约 35 °C) 似乎有助于结晶, 可能是提高了晶核形成速率所致。将结晶化混合物加热至约 35 °C 的时间不是严格的, 可根据所用装置的容量而变化, 一般在约 20 - 45 分钟之间。然后停止加热, 通过冷却或让温度回落约 10 - 120 分钟而使温度降低。在此期间, 结晶形成并在至少约 4 - 36 小时里继续形成。结晶化通常在结晶化混合物达到 30 35 °C 后立即或不久即开始。在溶液达到 35 °C 之后让温度下降至 0 - 23 °C 进行结晶。结晶化是在温和至适度的搅拌下或无搅拌下进行的, 典型地是在适度搅拌下进行的, 一般会给出良好的结果。

不论所用的溶剂是什么，通常在约 5 分钟至约 72 小时可发现有结晶生成，一般在约 10 - 16 小时会给出良好的结果。结晶化时间不是严格的，可进行变化，虽然结晶化时间较短（约 30 - 90 分钟）会导致 AD 回收率下降。当往含其它有机溶剂（如 NMP）的反应混合液中加入结晶化溶剂时，结晶通常在温度达到约 5 35 °C 或更低时立刻开始，且溶液变得混浊。

结晶在常用的实验室或制造车间用的装置（如圆底烧瓶、锥瓶、不锈钢反应器或搪玻璃反应器）中进行。结晶时通常使用标准的实验室规模或商业制造规模的机械搅拌和温度控制装置。

当使用含二个不同溶剂的结晶化体系时，一般先将极性最大的溶剂加入到 AD 10 中，然后加入极性最小的溶剂。如有不溶解的组分，可视需要在已加入了第一结晶化溶剂之后例如通过过滤或离心的方法将其从溶液中除去。例如，当使用丙酮和二正丁基醚由含 AD 和来自 AD 合成反应的其它组分的有机溶液中制备形态 1 的结晶时，通常先加入丙酮。同样地，可在加入二正丁基醚之前加入正丁醇或者在二正丁基醚之前加入乙酸乙酯。含第一极性溶剂的溶液会由于可能存在的单 15 (POM)PMEA 的沉淀而变得混浊。接着，可通过标准的物理方法（如过滤或离心）将单(POM)PMEA 从溶液中除去，然后加入第二溶剂，如二正丁基醚。

用来制备形态 1 的结晶的结晶化溶剂一般含小于约 0.2 % 的水。当结晶化溶剂中有显著量（即，约 1 - 2 %）的水时，结晶过程中会产生不同量的形态 2 的结晶，这些形态 2 的结晶也与形态 1 的结晶一起被回收。视需要，可用传统的方法 20 （包括使用无水试剂或用分子筛或其它已知的干燥剂将溶剂干燥）降低结晶化反应中的水的量。视需要，可降低含 AD（如得自含副产物和上述有机油等溶剂的 AD 合成反应）的有机溶液中可能存在的水的量，其方法可以是在加入结晶化溶剂之前使用共沸助溶剂（如乙酸异丙酯）来减少水。

在一个实例中，描述了按以下方法进行的简图 A 的步骤 6 所示的形态 1 的 AD 25 的结晶。将含上述 AD 的苍色油溶解在丙酮（1.0kg）中并加热至 35 ± 3 °C，用二正丁基醚（5.00kg）分约 4 份进行稀释，并同时维持约 32 - 38 °C 的温度和适度搅拌。用约 30 - 60 分钟（不超过 90 分钟）将透明的溶液冷却至约 25 - 30 °C，用小量形态 1 的 AD 结晶（约 5g）作为晶种加入到溶液中，然后用 30 - 60 分钟（不超过 90 分钟）将溶液冷却至 22 ± 3 °C 并同时保持适度搅拌。在 22 ± 3 °C 继续 30 适度搅拌至少约 15 小时。将所得料浆过滤，用丙酮（0.27kg）在二正丁基醚（2.4kg）（1: 9v/v）中的预混合液洗涤滤饼。视需要，可加入预混合的丙酮（0.57kg）和二正丁基醚（4.92kg）并在搅拌下将湿固体的温度在 22 ± 3 °C 维持

约 15 - 24 小时, 使湿固体进一步纯化。然后将固体滤出, 用预混合的丙酮 (0.27kg) 和二正丁基醚 (2.4kg) 洗涤滤饼。将维持在 $\leq 35^{\circ}\text{C}$ (约 $25 - 35^{\circ}\text{C}$) 的滤饼真空干燥约 1 - 3 日 (LOD 不超过 0.5 %), 得到白色至灰白色粉末状固体的形态 1 的 AD。将干燥过的产物磨碎。

- 5 本发明包括制备形态 2 的结晶的方法。形态 2 的结晶可方便地通过将形态 1 的结晶水合而制得, 虽然水合物可通过使 AD 从含一定量的水的结晶化溶剂中结晶出来而得到。所述一定量是指不干扰结晶化但能提供水合所需的水的量。水可以以冰、液体水或水汽的形式存在。通常, 将水在形成形态 2 的结晶的条件下与形态 1 的结晶物理接触。视需要, 可将形态 1 的结晶与相对湿度至少约为 75 % 的气体 (如空气、二氧化碳或氮气) 中的水汽接触, 使形态 1 的结晶完全转化成形态 2 的结晶。将形态 1 的结晶通常与相对湿度至少约为 75 % 的空气在约 $18 - 30^{\circ}\text{C}$ (或典型地在室温) 接触约 1 - 10 日, 使其完全转化成形态 2。然而, 室温下, 形态 1 的结晶在相对湿度为 54 % 的空气中基本上是非吸湿性的, 放置 13 日后, 其水含量未见增大。

- 15 将形态 1 的结晶水合成形态 2 的结晶的过程会产生含形态 1 与形态 2 的 AD 结晶的混合物的组合物, 其中, 形态 1 的 AD 结晶的比例为约 100 % 至 0 %, 其余的 AD 是形态 2 的结晶。因此, 在转化过程中, 形态 2 的结晶的比例从 0 % 增加到 100 %。这些组合物可包括各种制剂 (如片剂)。

- 20 如上面所指出的, 形态 2 的结晶也可用以下方法制备: 在水的存在下 (如在可用来制备形态 1 的结晶的结晶化溶剂中有约 2 - 5 % 的水) 使 AD 结晶。与前面的形态 1 的结晶相同, 结晶的形成基本上在例如约 $0 - 23^{\circ}\text{C}$ 需约 4 - 36 小时。这样的制剂可含一些形态 1 的结晶, 但视需要, 如上面所述的, 可通过暴露于水汽中或通过往结晶化溶剂中再加入足够的水而将任何残余的形态 1 的结晶转化成形态 2 的结晶。

- 25 制备形态 3 的结晶的方法通常是让结晶在 AD 的无水甲醇溶液中生长。得到在甲醇中的 AD 的方法可以是, 室温下将足够的非结晶或结晶 AD 在甲醇中混合约 10 - 15 分钟或视需要将固体 AD 溶解, 得到至少约为 100 - 150mgAD/mL 甲醇的溶液。室温下 AD 在甲醇中的溶解度大于 600mg/mL。然后, 在约 -5°C 至约 25°C (通常在约 $0 - 23^{\circ}\text{C}$) 结晶化进行约 4 - 48 小时。

- 30 用乙酸异丙酯作为唯一的结晶化溶剂而得到的结晶通常主要是棒晶并有少许针晶, 这些棒晶可较长, 即, 长度可达约 $500\mu\text{m}$ 。图 8 是通过在约 15°C 于乙酸异丙酯中结晶而得到的长度约为 20 - $500\mu\text{m}$ 的棒晶。

- 视需要,可通过往溶液中加入 AD 种晶(但添加种晶不是强制性的)来促进或加快由超饱和及饱和或某些不饱和 AD 溶液进行的结晶化。例如,形态 1 的 AD 可通过往上述有机溶液(例如,有机油,其中,已往该油中加入了结晶化溶剂)中添加小量的结晶形态 1 的 AD 但不加热至 35 °C 而得到。作为种晶而加入的结晶
- 5 可促进形态 1 的结晶的形成。类似地,形态 2 和形态 3 的结晶可通过往具有各种结晶形态的合适的溶液中加入种晶而得到,例如,可由含乙酸乙酯和约 2 % 水的有机溶液得到形态 2 的结晶,或者,可由 AD 在无水甲醇中的饱和溶液得到形态 3 的结晶。用作种晶的结晶量可视需要进行变化,以得到最佳结果。一般地,往每升 AD 重结晶溶液中加入约 0.1 - 1.0g 结晶就足够了。
- 10 视需要(例如为了提高结晶的纯度),可将结晶 AD 重结晶。
- 例如,用与上述用来制备形态 1 的结晶的方法基本相同的方法将形态 1 的 AD 重结晶。例如,用丙酮和二正丁基醚进行重结晶的方法是,在约 20 - 35 °C 以约 0.2 - 0.4g/mL 的比率将结晶 AD 溶解在丙酮中,然后视需要,例如通过将溶液(它通常是混浊的)过滤或离心的方法除去不溶解的组分。不溶解的组分通常是单
- 15 (POM)PMEA。接着,将溶液温热至约 35 - 40 °C 并相对于每 0.2 - 0.4g 结晶(这些结晶最初是用于重结晶的)加入约 5.2 - 6.2mL (通常约为 5.7mL) 的温(约 35 - 40 °C)二正丁基醚。然后,用约 4 - 4.5 小时让重结晶混合物冷却至室温。若所用体积较小(例如约为 1 - 3L),重结晶混合液将迅速地冷却至室温。冷却混合液的时间不是严格的,可变化。
- 20 重结晶一般在加入二正丁基醚并完成混合后即立刻开始,接着,可让重结晶进行约 4 - 36 小时(通常约 6 - 24 小时)。在室温重结晶约 4 - 36 小时之后再将重结晶混合液冷却至约 4 - 10 °C 并让混合物在该降低的温度下放置约 1 - 6 小时通常可再得到一些结晶。通常,重结晶中使用的 AD 量将足以形成饱和的或接近饱和的溶液,即,溶剂为丙酮时约为 0.4g/mL。在适度搅拌下,AD 在约 2
- 25 - 8 分钟内即完全溶解在丙酮中。将在该最初的混合期之后仍不溶解的物质除去和舍弃,然后往含第一结晶化溶剂的混合液中加入溶剂对中的第二个极性较小的溶剂。
- 视需要,可用单一溶剂(如丙酮)将形态 1 的结晶重结晶。在该实例中,将足够的结晶在室温下溶解在溶剂中,得到饱和的或接近饱和的溶液,然后除去不
- 30 溶解组分。接着,与前面使用丙酮和二正丁基醚溶剂进行的重结晶相同,将混合液温热至 35 °C 并让其冷却。

形态 2 的结晶的重结晶将按与形态 1 的结晶的重结晶相同的方式进行,但将使

用溶解在重结晶溶剂中的形态 2 的结晶。视需要, 与本文所述的将形态 1 的结晶转化形成态 2 的结晶一样, 可将由重结晶而得到的形态 1 的结晶转化形成态 2 的结晶。也可将形态 2 的结晶重结晶成形态 1 的结晶。在这种情况下, 视需要, 可使用分子筛或其它溶剂干燥方式以限制形态 2 的结晶溶解在第一溶剂中之后和重结晶过程中存在的水的量。也可用含约 1 - 2 % 水的溶剂将形态 2 的结晶重结晶, 以直接得到形态 2 的结晶。

按与本文中所述的形态 3 的结晶的制备方法相同的方法将形态 3 的结晶在甲醇中重结晶。用 AD 的饱和的或接近饱和的 (即, 至少约为 0.6g/ml) 甲醇溶液制备结晶。

10 视需要, 可通过某些有机酸和无机酸与 AD 的腺嘌呤中的碱性中心进行酸加成而制备盐。酸加成盐的制备一般采用标准方法, 包括将 AD 游离碱溶解在含选定的酸或酸的抗衡离子的水溶液、水-醇溶液或水-有机溶液中, 视需要, 可将其结晶, 且视需要, 可同时将溶液蒸发、搅拌或冷却。通常使游离碱在含酸或抗衡离子的有机溶液中反应, 在这种情况下, 盐通常直接分离出来, 或者可用结晶作为
15 种晶加入到溶液中或浓缩溶液, 以促进盐沉淀。实例包括含 AD、溶剂 (通常是结晶化溶剂) 和磺酸 (如 C₆-16 芳基磺酸、C₄-16 杂芳基磺酸或 C₁-16 烷基磺酸) 的溶液。实例还包括含 AD、溶剂 (通常是结晶化溶剂) 和羧酸 (如三元羧酸、二元羧酸、一元羧酸, 含约 1 - 12 个碳原子的这些羧酸中的任一个) 的溶液。

20 药制剂和给药途径

含结晶 AD (通常是形态 1 的结晶, 以下称活性成分) 的本发明的组合物是通过任何适合所治疗的疾病的途径给药的, 合适的途径包括经口、直肠、经鼻、局部 (包括眼睛、口腔和舌下)、阴道和胃肠外 (包括皮下、肌肉、静脉内、皮内、鞘内和硬脑膜外) 给药。一般地, 本发明的组合物经口给药, 但含结晶 AD 的组
25 合物可通过上述其它方法中的任一种进行给药。

虽然 AD 可以纯化合物的形式给药, 但以药制剂的形式为佳。本发明的制剂包含 AD 及一种或多种药用赋形剂或载体 (“合乎要求的赋形剂”), 视需要, 还可含其它治疗成分。赋形剂必须与制剂的其它成分相容和对患者无害方面 “合乎要求”。

30 制剂可以是那些适合局部或全身给药的制剂, 例如那些适合经口、直肠、经鼻、口腔、舌下、阴道或胃肠外 (包括皮下、肌肉、静脉内、皮内、鞘内和硬脑膜外) 给药的制剂。制剂是单元剂量形式的, 由制药领域周知的方法中的任一种

制得。这些方法包括将活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体或赋形剂混合的步骤。一般地，制备制剂的方法是，将活性成分均匀和紧密地与液体载体或磨细的固体载体或它们的两者混合，接着，视需要，将所得产物干燥或成形。

本发明的适合口服的制剂可以以下形式提供：分散的单元，如各含预定量的
5 活性成分的香囊、偏囊剂或片剂；粉剂或颗粒剂；在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液；或水包油型液体乳液或油包水型液体乳液。活性成分也可以大丸剂、砥剂或糊剂的形式提供。

本发明的制剂包括含 AD 和合乎要求的赋形剂的组合物。这些赋形剂包括粘合剂、稀释剂、崩解剂、防腐剂、分散剂、助流剂（抗粘附剂）和润滑剂。视需要，
10 这些组合物还可含单元药剂，它包括片剂和胶囊。视需要，这些组合物可以是含约 5 - 250mg（通常约为 5 - 150mg）AD 的片剂，包括每片含约 60 或 120mgAD 的片剂。视需要，这些片剂可含约 1 - 10 % 粘合剂、约 0.5 - 10 % 崩解剂、约 50 - 60 % 稀释剂或约 0.25 - 5 % 润滑剂。这些组合物还可以是含液体（例如水）、AD 和一种或多种合乎要求的赋形剂的湿颗粒，所述合乎要求的赋形剂选自
15 自粘合剂、稀释剂、分散剂和崩解剂。

片剂可通过任选地与一种或多种辅助成分或赋形剂一起压缩或模压而成。片剂一般每片含约 5 - 250mg（通常约 30 - 120mg）AD（通常主要是形态 1 的 AD），例如每片含约 60mg 或 120mg 形态 1 的 AD，其中，仅有限量（通常小于约 20 %）的形态 2 的结晶、其它结晶类型或非结晶的 AD 存在。压缩片剂可通过
20 通过将自由流动形态（如粉末或颗粒）的 AD（视需要，可与粘合剂、崩解剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合）在合适的机器上压缩而成。模压片剂可通过将通常用液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物在合适的机器上模压而成。视需要，可以对片剂进行包衣和印涂、压花或刻痕，并可配制成能使所含的活性成分缓释或控释。实例包括用以下方法制得的产物：将含结晶
25 AD（通常是形态 1 或形态 2 的结晶）和合乎要求的赋形剂（例如干燥过的湿颗粒，这些干燥过的湿颗粒含例如乳糖、预糊化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、滑石粉和硬脂酸镁）的混合物压缩。

含结晶 AD 和赋形剂的组合物还可含 L - 肉碱或 L - 肉碱的盐（例如 L - 肉碱 - L - 酒石酸盐(2:1)）。新戊酸在体内从 AD 的新戊酰氧基甲基部分的释放似乎使 L - 肉碱在患者体内的浓度下降。含 L - 肉碱 - L - 酒石酸盐和 AD 的片剂
30 可降低新戊酸在减少服用 AD 患者体内的 L - 肉碱方面的作用。临床医生在考虑了患者体内 L - 肉碱的耗减程度之后会明白需添加的 L - 肉碱的量。

用于片剂或相关剂型的典型的制剂成分包括一种或多种粘合剂、稀释剂、崩解剂或润滑剂。这些赋形剂可增加制剂的稳定性、有助于制造过程中的片剂压缩或有助于制剂在被摄取之后的崩解。片剂通常是用以下方法制备的：将一种或多种赋形剂与 AD 混合并湿法制粒，然后将所得颗粒湿磨并进行干燥，使干燥失重在约 3 % 以下。视需要，可以有约 1 - 10 % 的粘合剂（如能提高片剂的加工性能5 的预糊化淀粉或聚乙烯吡咯酮）。视需要，可以有约 0.5 - 5 % 的崩解剂（如微晶纤维素或交联羧甲基纤维素钠等交联纤维素）以促进片剂溶解。视需要，可以有约 40 - 60 % 的稀释剂（如单糖或二糖）以掩饰 AD 的物理性能或促进片剂溶解。视需要，可以有约 0.25 - 10 % 的润滑剂（如硬脂酸镁、滑石粉或二氧化10 硅）以促进片剂在制造过程中吐出。视需要，片剂可含清除剂（如赖氨酸或明胶）以捕捉 AD 贮存过程中可能释放的甲醛。赋形剂在例如美国药学会所编的 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*（1994 年第 2 版）中的以下章节中已有描述：“预糊化淀粉”篇（第 491 - 493 页）、“交联羧甲基纤维素钠”篇（第 141 - 142 页）、“乳糖一水合物”篇（第 252 - 261 页）、“滑石粉”篇（第 519 - 521 页）、“硬脂酸镁”篇（第 280 - 282 页）。

贮存形态 1 的 AD 制剂的典型的容器会限制容器中的水的量。典型的单元制剂或药剂中包装有干燥剂（如硅胶或活性炭或它们两者）。容器通常是感应密封的。仅封入硅胶即足以使含 AD 的片剂在环境温度下贮存时保持干燥。一个分子的 AD 中有二个新戊酰氧基甲基部分。因此，硅胶适合作为含一个或多个新戊酰氧基甲20 基部分的治疗剂等化合物的单一干燥剂。容器的透水性在例如马里兰州 Rockville 市美国药典公约公司的美国药典第 23 章“容器 - 渗透”中已有描述。

对于眼或其它外部组织（如口和皮肤）的感染，较好的是，将制剂以局部用药膏或霜剂的形式给药，所述药膏或霜剂含例如 0.01 - 10 重量% 的活性成分（包括活性成分的量在 0.1 - 5 % 之间，以 0.1 重量%，如 0.6 重量%、0.7 重量%等25 增量），较好的是，所含活性成分为 0.2 - 3 重量%，最好为 0.5 - 2 重量%。当配制成药膏时，可将活性成分与石蜡或可与水混溶的药膏基一起使用。或者，可将活性成分与水包油型霜剂基一起配制成霜剂。

视需要，霜剂基的水相可包括例如至少 30 重量% 的多元醇〔即，具有二个或多个羟基的醇，如丙二醇、1,3 - 丁二醇、甘露醇、山梨糖醇、丙三醇和聚乙二30 醇（包括 PEG400）和它们的混合物〕。局部用制剂可适宜地含能促进活性成分吸收或透过皮肤或其它作用部位的化合物。这些透皮促进剂的例子包括二甲亚砷和相关的类似物。

本发明的乳剂的油相可以已知方式由已知成分构成。虽然油相可仅由乳化剂构成，但宜由至少一种乳化剂与脂肪或油或它们的两者的混合物构成。较好的是，油相含亲水性乳化剂和作为稳定剂的亲脂性乳化剂。含油和脂肪两者也是较佳的。同时，有或没有稳定剂的乳化剂构成乳化的蜡，同时具有油和脂肪的蜡构成乳化的药膏基，而乳化的药膏基形成霜剂的油性分散相。

适用于本发明的制剂的乳化剂和乳液稳定剂包括 Tween®60、Span®80、十八醇十六醇混合物、苜醇、十四醇、单硬脂酸甘油酯和月桂基硫酸钠。

适用于制剂的油或脂肪是根据是否能得到所需化妆性能而进行选择的。因此，较好的是，霜剂应是非油脂的、不污染的和可洗产品，并具有合适的稠度，以避免从药管或其它容器中渗漏。可使用直链或支链的、一元或二元烷基酯，如 di-isoadipate、异鲸蜡醇硬脂酸酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯，肉豆蔻酸异丙酯、油酸壬酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸 2-乙基己酯或称为 Crodamol CAP 的支链酯的掺合物，优选最后的三个酯。它们可单独使用或合用，取决于所需的性能。或者，可使用高熔点的油脂，如白软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油。

适用于向眼睛局部给药的制剂还包括滴眼剂，其中，活性成分溶解或悬浮在合适的载体（尤其是适合活性成分的水性溶剂）中。活性成分在这些制剂中的浓度宜为 0.01 - 20%，在一些实例中，为 0.1 - 10%，在另一些实例中，约为 1.0 重量%。

适合在口中局部给药的制剂包括含在调味过的基料（通常是蔗糖和阿拉伯树胶或黄蓍胶）中的活性成分的糖锭；含在惰性基料（如明胶与甘油，或蔗糖与阿拉伯树胶）中的活性成分的锭剂；和含在合适的液体载体中的活性成分的漱口剂。

用于直肠给药的制剂可用合适的含例如可可脂或水杨酸酯的基料制成栓剂。

载体是固体的、适合经鼻或吸入给药的制剂包括粒径例如在 1 - 500 μm 之间（包括粒径在 20 - 500 μm 之间，以 5 μm ，如 30 μm 、35 μm 等增量）的粉剂。载体是液体的、适合以例如喷鼻剂或滴鼻剂的形式给药的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适合气雾剂给药的制剂可用传统的方法制备，可与其它治疗剂一起给药。吸入型治疗剂可容易地通过定量剂量吸入器进行给药。

适合阴道给药的制剂可以是含活性成分和本领域已知的合适载体的阴道栓剂、塞子、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式。

适合胃肠外给药的制剂是无菌的，包括水性的和非水性的注射液，注射液可含抗氧化剂、缓冲液、制菌剂和使制剂与拟用的接受者的血液等渗的溶质；水性

的和非水性的无菌悬浮液，这些悬浮液可含悬浮剂和增稠剂。制剂可以是单元剂量或多元剂量容器的形式，例如密封的安瓿和有弹性塞子的小瓶，可贮存在冻干条件下，仅需在临用之前添加无菌液体载体（例如注射用水）。临时的注射液和悬浮液可用先前所述种类的无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备。较佳的单元剂量制剂是那些含活性成分的日剂量或单元日分剂量（前面已描述过）或者含其合适的一部分的制剂。

除前面具体述及的成分之外，本发明的制剂可包含其它本领域常用的与正讨论的制剂的类型相关的药剂，例如，适合口服的制剂可包含调味剂。

本发明还提供含至少一种上面定义过的活性成分和兽药用载体的兽药组合物。

兽药用载体是可用于向猫、狗、马、兔和其它动物施用组合物目的的物质，它们可以是惰性或合乎兽药领域要求的且与活性成分相容的固体、液体或气体。这些兽药组合物可经口、胃肠外或任何其它所希望的途径给药。

本发明的化合物可用来提供含基质或吸收剂材料和作为活性成分的一种或多种本发明的化合物的控释药制剂，其中，活性成分的释放是可控制和调节的，以减少用药频率或为了改善化合物的药理动力学或毒性特性。适合口服的控释制剂（其中，分散的单元含一种或多种本发明的化合物）可用传统方法制备。

本文中引用的所有文献其内容在本文中引作参考。

20

实施例

下面的实施例是对本发明的进一步的举例说明而不是限定。

实施例 1：形态 1 的结晶的制备

往装有磁力搅拌棒的 500mL 单颈圆底烧瓶中加入 PMEAA (27.3g, 100mmol)。在氮气氛下再加入 N - 甲基吡咯烷酮 (109.3mL) 和三乙胺 (50.6g, 69.8mL, 500mmol)，将所得悬浮液剧烈搅拌。加入新戊酸氯甲酯 (75.2g, 72.0mL, 500mmol) 并将搅拌着的悬浮液在 45 °C 油浴中放置 18.5 小时。将所得的稠厚的、淡黄色悬浮液用乙酸异丙酯 (1.0L) 进行稀释并搅拌 1 小时。通过过滤 (“ C ” 号 Kimax 烧结玻板漏斗) 滤去固体，再用乙酸异丙酯 (250mL) 洗涤。合并洗液与滤液，将所得有机相用水 (200mL × 2) 萃取。将水萃取液合并，用乙酸异丙酯 (250mL × 2) 反萃取。将所有的有机相合并，得到 1975mL。加入乙酸异丙酯，使有机相的总体积达到 2.0L。为对本实验进行内部对照，将有机相分成二

个 1.0L 等份。在对其中的一份进行处理时，用盐水洗涤并用硫酸钠进行处理，而对另一份的处理则没有这些步骤（见下面）。

- 直接使用标准（Büchi）旋转蒸发器将用于该新处理方法的 1.0L 有机相试样浓缩成油状物，在整个处理过程中，浴温为 45 °C，真空度为 50 - 70mmHg。油状物的重量为 32.4g，它完全透明，看不到有盐存在。将该油状物用丙酮（25mL）进行稀释，得到完全透明的溶液而看不到沉淀的盐出现。在室温下放置约 3 小时之后，该溶液仍是完全透明的。将该溶液置于设为 45 °C 的油浴中，徐徐加入二正丁基醚（140mL），将内部温度保持在 40 °C 附近。然后将烧瓶从油浴中移出，让其冷却至室温并在室温搅拌约 16 小时，结果，沉淀出形态 1 的 AD。将该固体产物通过过滤（“M”号 Kimax 烧结玻璃板漏斗）收集起来。并将该固体用 10 % 丙酮在 90 % 二正丁基醚中的溶液（v/v，40mL）洗涤并在真空干燥箱（环境温度，氮气吹扫，28”真空）中干燥，得到 12.2g（以 50mmol 反应规模计，为理论得率的 48.8 %）白色固体，以外标物为基准，用 HPLC 确定所得 AD 的纯度为 99.8 %。
- 15 将剩余的 1.0L 有机相用作上述结果的对照，并用下述方法进行处理。将该有机相用盐水（25mL）洗涤，用硫酸钠（25g，干燥时间为 12 小时）干燥，并按前述方法进行浓缩。得到 27.4g 油状物，将该油状物按前述方法用丙酮（25mL）和丁醚（135mL）进行结晶。通过过滤收集所得固体，并按前述方法进行干燥，得到 12.3g（为理论得率的 48.9 %）白色固体，以外标物为基准，用 HPLC 确定
- 20 所得 AD 的纯度为 98.7 %。

实施例 2：形态 1 的结晶的制备

- 室温下，往 30 加仑的搪瓷钢反应容器（纽约州 Rochester 市 Pfaudler 公司产品，型号：No.P20-30-150-115）中的 3kgPMEA 中加入 9.7kg NMP，然后适度搅拌混合物。所用的适度搅拌足以使固体 PMEA 保持于悬浮液中并防止反应器内容物在飞溅在器壁上。接着加入 5.6kg TEA，并再加入 8.3kg 新戊酸氯甲酯。然后，再加入 2.7kg NMP，对来自向反应器送料的传输线的残留物质进行洗涤。将温度调节至约 48 °C，并在适度搅拌下将温度在 38 - 48 °C 维持 18 小时。待反应完毕之后，室温下往反应器中加入 48kg 乙酸异丙酯并在通过过滤（Tyvek™滤器，直径
- 25 15.5”，纽约州 Wall 市 Kavon Filter Products 公司产品，型号：No.1058-D）除去固体之前将所得混合物在适度搅拌下在 43 - 48 °C 维持 1 小时。再用 12kg 乙酸异丙酯将反应器中的内容物洗出并过滤。将滤液移至 50 加仑搪瓷钢反应容器
- 30

(Pfaudler 公司产品, 型号: No.P24-50-150-115) 中并同时将反应容器的温度维持在 43 - 48 °C。在其后的步骤中, 让温度回落至环境温度。

- 然后用 22kg 水洗涤混合物并剧烈搅拌约 1.5 - 2 分钟。停止搅拌, 让相完全分离 (约 10 分钟)。将下层的水相 (约 26L) 移至 30 加仑的搪瓷钢反应容器中。
- 5 再往留在 50 加仑的反应器中的有机相中加入 22kg 水, 将反应器内容物剧烈搅拌约 1.5 - 2 分钟。停止搅拌, 让相完全分离 (约 1 小时 40 分钟)。将下层的水相移至 30 加仑的搪瓷钢反应容器中, 这样, 该容器中有二份水洗液。往 30 加仑的反应器中的水洗液中加入 24kg 乙酸异丙酯, 并将反应器内容物剧烈搅拌约 1.5 - 2 分钟, 然后停止搅拌足够的时间以使相完全分离 (约 10 分钟)。保留上层的有机相并将其与先前保留在 50 加仑反应器中的有机相混合。往 30 加仑反应器中的水洗液中加入 24kg 乙酸异丙酯, 并将反应器内容物剧烈搅拌约 1.5 - 2 分钟, 然后停止搅拌足够的时间以使相完全分离 (约 20 分钟)。保留上层的有机相并将其与先前保留在 50 加仑反应器中的有机相混合。将有机相合并, 然后用盐水溶液 (7kg 水, 3.9kg NaCl) 洗涤并剧烈搅拌约 1.5 - 2 分钟, 接着停止搅拌以使
- 10 相完全分离 (约 5 分钟)。将盐水相舍弃。往反应器中加入 18kg 硫酸钠并将混合物剧烈搅拌约 1.5 - 2 分钟, 然后让其静置约 1 小时。此时, 有机相的重量为 98.5kg。

- 轻轻地搅拌反应器内容物并用袋式滤器 (American Felt and Filter 公司产品, 型号: No. RM C S/S 122) 过滤。将含 AD 的有机相移至干净的 50 加仑反应器中并通过在 33 - 41 °C 和 26 - 30" Hg 的真空进行真空蒸馏, 以除去挥发性有机物直至收集到 50 - 55L 冷凝物。通过用具有棉纱缠绕的滤筒的筒式滤器 (Memtec America 公司产品, 型号: No. 910044) 进行真空过滤, 将有机相从 50 加仑反应器移至干净的 30 加仑反应器中并再用 8.6kg 乙酸异丙酯洗涤。将溶液在 5 °C 保持过夜, 然后在 26 - 41 °C 真空浓缩 3 小时, 得到约 7 - 9L 油状物。
- 25 往油状物中加入 5.4kg 丙酮, 得到透明溶液。接着搅拌该溶液, 并温热至 43 °C, 用约 4 分钟加入 27kg 室温的二正丁基醚, 接着, 将溶液重新温热至 43 °C。再用约 4 分钟加入 15kg 二正丁基醚并使溶液温度回到 43 - 44 °C, 然后让温度用约 7 小时 15 分钟回落至 20 °C。在此过程中, 在反应器中有 AD 结晶形成。通过过滤 (Nutche 滤器) 回收结晶并干燥, 得到 2.40kg AD (45.1 %)。

30

实施例 3: 形态 1 的结晶的制备

室温下, 往 12L 的三颈圆底烧瓶中加入 546.3g PMEA (2 摩尔), 然后加入

2.18L 的 NMP，开始缓慢的机械搅拌（足以使固体 PME A 悬浮但不会使烧瓶内容物飞溅），使 PME A 悬浮，然后往烧瓶中加入 1.39L 的 TEA，接着加入 1.44L 的新戊酰氧基甲基氯。用氮气吹扫烧瓶并将反应物在 30 - 45 分钟内加热至 60 °C。将反应物保持在 60 °C 并轻轻搅拌 2 - 2.5 小时。用 HPLC 确定反应是否完毕。

- 5 当通过面积归一法确定 AD 的产率达到 65 - 68 % 时，往烧瓶中加入 7.48L 冷（0 - 3 °C）乙酸异丙酯，使反应终止。将搅拌提升至适度搅拌（有适中的旋涡但内容物不飞溅），并在适度搅拌下将混合物在室温维持 30 分钟，此时，有固体（例如 TEA·HCl、单(POM)PME A）从溶液中沉淀出来。

- 接着，用玻璃烧结漏斗（40 - 60 μ m）过滤反应混合物并在室温下用 2.51L
10 乙酸异丙酯洗涤滤饼。

接着，室温下用 2.0L 饮用水萃取滤液 2 次。将水相合并并用 2.51L 乙酸异丙酯反萃取 2 次（室温）。将所有的有机相合并并用 985mL 饮用水萃取 1 次。分离出有机相，在 35 - 39 °C 的温度和约 30mmHg 的真空下进行浓缩，得到 1.24kg 黄色油状物。

- 15 将油状物移至 12L 的三颈烧瓶中，用约 30 分钟冷却至室温。往烧瓶中加入 628mL 的室温的丙酮，接着加入 3.14L 二正丁基醚。开始缓慢的搅拌并用约 5 - 20 分钟将溶液加热至 35 °C。当温度达到 35 °C 时，停止加热，温度未继续升高。用约 30 分钟将溶液冷却至 30 °C 以下（20 - 29 °C）。在冷却过程中，形态 1 的结晶在结晶化混合液中形成，与此同时，维持缓慢的搅拌，并在室温继续缓慢地
20 搅拌 14 - 20 小时。接着将结晶滤出（Tyvek™滤器），用 2L 的 10 % 丙酮/90 % 二正丁基醚（v/v）溶液洗涤滤饼。室温下将滤饼在氮气吹扫着的干燥箱中干燥，直至其重量达到恒定（约 2 日）。

所得形态 1 的 AD 的得率为由 PME A 算得的理论值的 50 - 54 %，根据面积归一法用 HPLC 测得的纯度为 97 - 98.5 %。

25

实施例 4：形态 1 的结晶的制备

- 室温下，往 3L 的三颈圆底烧瓶中加入 273.14g PME A（1 摩尔），然后加入 1.09L 的 NMP。开始缓慢的机械搅拌（足以使固体 PME A 悬浮但不会使烧瓶内容物飞溅），使 PME A 悬浮，然后往烧瓶中加入 0.418L 的 TEA（3 当量），接着加入 0.72L 的新戊酰氧基甲基氯（5 当量）。用氮气吹扫烧瓶并在 30 - 45 分钟
30 钟内将反应物加热至 60 °C。将反应物保持在 60 °C 并轻轻搅拌 2 - 2.5 小时。用 HPLC 确定反应是否完毕。当通过面积归一法确定 AD 的产率达到 68 - 70 % 时，

- 往烧瓶中加入 3.74L 冷 (0 - 3 °C) 乙酸异丙酯, 使反应终止。将搅拌提升至适度搅拌 (有适中的旋涡但内容物不飞溅), 并在适度搅拌下让混合物在室温静置 30 分钟, 此时, 有固体 (例如 TEA·HCl、单(POM)PMEA) 从溶液中沉淀出来。用玻璃烧结漏斗 (40 - 60µm) 过滤反应混合物并在室温下用 1.26L 乙酸异丙酯洗涤滤饼。接着, 室温下用 1.01L 饮用水萃取滤液, 进行 2 次。将水相合并并用 1.26L 乙酸异丙酯反萃取 2 次 (室温)。将所有的有机相合并并用 492mL 饮用水萃取 1 次。分离出有机相, 在 35 - 39 °C 的温度和约 30mmHg 的真空下进行浓缩, 得到 0.6kg 黄色油状物。将油状物移至 3L 的三颈烧瓶中, 用约 30 分钟冷却至室温。往烧瓶中加入 314mL 的丙酮 (室温), 接着加入 1.57L 二正丁基醚。开始缓慢的搅拌并用约 5 - 20 分钟将溶液加热至 35 °C。当温度达到 35 °C 时, 停止加热, 温度未继续升高。用约 30 分钟将溶液冷却至 30 °C 以下 (20 - 29 °C)。在冷却过程中, 形态 1 的结晶于结晶化混合液中形成, 与此同时, 维持缓慢的搅拌。再往结晶化混合液中加入 1.15L 二正丁基醚 (室温)。在室温继续缓慢地搅拌约 16 小时, 将结晶滤出 (Tyvek™ 滤器), 用 1L 的 10 % 丙酮/90 % 二正丁基醚 (v/v) 溶液洗涤滤饼, 然后滤去溶液。室温下将滤饼在氮气吹扫着的干燥箱中干燥, 直至其重量达到恒定 (约 2 日)。

所得形态 1 的 AD 的得率为由 PMEA 算得的理论值的 55 - 58 %, 根据面积归一法用 HPLC 测得的纯度为 99 - 100 %。

20 实施例 5: 用乙酸异丙酯作为结晶化溶剂制备 AD 结晶

- 室温下, 在氮气氛中往装有搅拌装置的 500mL 的三颈圆底烧瓶中的 PMEA (10.93g) 中加入 43.7mL NMP。搅拌混合物以使 PMEA 悬浮。接着, 室温下加入 TEA (27.9mL), 然后在室温下加入新戊酰氧基甲基氯 (28.9mL)。将温度升至 45 °C 并将悬浮液在 45 °C 搅拌 12 小时。将所得稠厚的黄色悬浮液用乙酸异丙酯 (150mL) 在室温进行稀释并在室温剧烈搅拌 75 分钟。用 “C” 号烧结玻板漏斗滤取固体并在室温用 50mL 乙酸异丙酯洗涤固体。将滤液合并, 用去离子水洗涤 2 次, 每次使用 40mL 去离子水。将合并的水洗液用 40mL 乙酸异丙酯反萃取, 进行 2 次。将所有的有机相合并, 用 20mL 去离子水洗涤 1 次, 让水相和有机相分离和在 17 °C 接触 2 小时。在此期间, 在水相-有机相界面观察到有长棒晶形成。用 “M” 烧结玻板漏斗滤集结晶并干燥, 得到 512mg 长棒晶。

实施例 6: 用 HPLC 分析 AD

用 HPLC 分析结晶形态 1 的 AD 以测定其纯度、分离或鉴定副产物以及举例说明副产物作为 AD 参比标准物的应用。用面积归一法分析所存在的化合物的水平。HPLC 分析在标准品或试样制备的 12 小时内进行。

使用装有定容试样注射器、可变波长吸收检测器和电子积分器的液相色谱仪，所用的色谱柱是伊利诺伊斯州 Deerfield 市 Alltech 公司生产的 Alltech Mixed Anion Exchange™C8 (7 μ m, 孔径 100Å, 250mm × 内径 4.6mm)，所用的保护柱也是 Alltech 公司产品 (20mm × 内径 4.6mm, 用 Pellicular C8 粒子干装)。使用的水是色谱级的。使用的化学品是色谱级的乙腈 (密执安州 Muskegon 市 Burdick & Jackson 公司产品)、无水分析级磷酸一钾 (KH₂PO₄, 肯塔基州 Paris 市 Mallinckrodt 公司产品)、无水分析级磷酸二钾 (K₂HPO₄, 肯塔基州 Paris 市 Mallinckrodt 公司产品) 和 A.C.S. 试剂级磷酸 (肯塔基州 Paris 市 Mallinckrodt 公司产品)。在使用之前, 将磷酸钾水溶液过滤 (0.45 μ m 尼龙 66 膜滤器, 麻萨诸塞州 Woburn 市 Rainin 公司产品) 和脱气。也可使用这些成分和化合物的等价物。还可使用等价的装置和/或试剂以得到类似的结果。

移动相 A 由 pH6.0 的磷酸钾缓冲液:乙腈 70:30v/v 组成, 通过将 1400mL 的 200mM 磷酸钾缓冲液 (pH6.0) 与 600mL 乙腈混合而制得。移动相 B 由 pH6.0 的磷酸钾缓冲液:乙腈 50:50v/v 组成, 通过将 1000mL 的 200mM 磷酸钾缓冲液 (pH6.0) 与 1000mL 乙腈混合而制得。

在进行试样分析之前, 用移动相 A 以 1.2mL/min 的流速在室温下使 HPLC 柱平衡 1 小时。以 25 分钟为一个流程, 对 5 μ L 含副产物的 AD 试样 (约 1mg/mL 溶液) 进行分析, 流速为 1.2mL/min, 在最初的 1 分钟, 使用移动相 A, 接着通过线性梯度, 在 19 分钟后转换成 100 % 移动相 B。然后以 100 % 移动相 B 将色谱柱保持 5 分钟。

含 AD 的试样通过准确地称取约 25mgAD 试样或制剂并将 AD 溶解在最终体积为 25.0mL 的试样溶剂中而制得。试样溶剂通过将 200mL 磷酸钾缓冲液 (3.40g 磷酸一钾/L 水, 用磷酸调节至 pH3.0) 与 800mL 乙腈混合并平衡至室温而制得。化合物是根据其洗脱时间和/或保留时间加以鉴定的。在这样的梯度溶剂体系中, AD 通常在约 9.8 分钟洗脱。单(POM)PMEA 在约 6.7 分钟洗脱, PMEA 在约 3.5 分钟洗脱。

30

实施例 7: 形态 1 的结晶的物理特性表征

通过 XRD 分析形态 1 的结晶, 其方法是, 将约 100 - 150mg 结晶加载到铝架

上,然后将该铝架放置到在衍射计(GE 型 XRD-5, 通过 Nicolet 自动单元实现自动化操作)中。以 $0.05^{\circ}/1.5$ 秒的扫描速率在 $4 - 35$ 度 2θ 之间对形态 1 的结晶进行扫描,其方法是,将结晶暴露于 X 射线发生器,该 X 射线发生器在 40KV 和 -20mA 运作,使用带石墨单色仪(ES Industries 公司产品)和闪烁检测器的标准聚焦铜 X 射线管(Varican CA-8)。计算所用的 X 射线波长的加权平均值为 $\text{CuK}\alpha$ $1.541838\text{\AA}$ 。形态 1 的 AD 结晶在约 6.9、11.8、12.7、15.7、17.2、20.7、21.5、22.5 和 23.3 有特征性 XRD 峰(以度 2θ 表示)。形态 1 的代表性的 XRD 图见图 1。

还用差示扫描热量计对形态 1 的结晶进行了分析,所得差示热分析图见图 2,其特征性吸热转变在约 102.0°C , 开始温度约为 99.8°C 。差示热分析图是在氮气气氛下以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的扫描速率得到的。试样不密封于 DSC 装置中的容器中,而是在环境压力下在 DSC 装置中进行分析。用差示扫描热量计(TA Instruments 公司产品,带 2200 型控制器的 2910 型 DSC)得到热量测定扫描。用约 5mg 的 AD 得到差示热量分析图。差示扫描热量测定法已有描述(例如可参见马里兰州 Rockville 市 U.S.Pharmacopeial Convention 公司出版的《美国药典》1995 年第 23 卷方法 891)。

用传统的熔点分析法测得形态 1 的结晶的熔点。分析是用装有 FP81 型测定池的 Mettler FP90 型中央处理器按照厂商的使用说明书进行的。试样在初始温度 63°C 平衡 30 秒钟,然后温度以 $1.0^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率上升。形态 1 的结晶在 $99.1 - 100.7^{\circ}\text{C}$ 之间熔化。

用 Perkin-Elmer 1650 型 FT-IR 分光光度计按照厂商的使用说明书得到形态 1 的结晶的红外吸收(IR)光谱。含约 10 重量%(5mg) 的形态 1 的结晶和约 90 重量%(50mg) 的干燥(真空下在 60°C 干燥过夜)过的溴化钾(Aldrich 公司产品, IR 级)的半透明的丸片通过将二种粉末在一起研磨以得到细粉而得到。IR 光谱学已有描述(例如可参见马里兰州 Rockville 市 U.S.Pharmacopeial Convention 公司出版的《美国药典》1995 年第 23 卷方法 197; R.T.Morrison 等, *Organic Chemistry* 第 3 版第 405 - 412 页, Boston 市 Allyn and Bacon 公司 1973 年出版)。在对试样进行扫描之前,将分光光度计试样室用高纯度的约 6 磅/英寸² 的氮气吹扫至少 5 分钟,以使二氧化碳在本底扫描中的吸收干扰降低至 $\leq 3\%$ 。形态 1 的结晶的红外吸收光谱(KBr, cm^{-1})在约 3325 - 3275、3050、2800 - 1750、1700、1625、1575 - 1525、1200 - 1150、1075 和 875 有特征性谱带。形态 1 的代表性的红外吸收光谱见图 3。

形态 1 的结晶通常在干燥时呈不透明的白色或灰白色粉末。由给定的制剂得到的结晶通常是多分散性的且具有包括片晶、针晶、板晶以及片晶、针晶和板晶的集合体在内的结晶习性。形态 1 的结晶通常长约 1 - 300 μm ，为不规则的片形，有破边或角边。在低温（通常约 2 - 4 $^{\circ}\text{C}$ ）用丙酮和二正丁基醚作为结晶化溶剂由制剂得到的形态 1 的结晶通常是含大部分针晶和一些板晶的集合体。图 4 - 7 是通过在 15 $^{\circ}\text{C}$ 以上的温度于丙酮和二正丁基醚中结晶而得到的形态 1 的结晶的照片。这些照片显示，片晶或板形和针形结晶的长度在约 10 - 250 μm 之间。图 9 是在约 2 - 4 $^{\circ}\text{C}$ 于丙酮和二正丁基醚中结晶而得到的形态 1 的结晶。照片显示，板形和针形结晶集合体的直径在约 30 - 120 μm 之间。集合体中的各结晶具有角边。

由卡尔-费歇尔滴定发现形态 1 的结晶的含水量小于 1%。本发明者基本上按现有技术所描述的方法（例如可参见马里兰州 Rockville 市 U.S. Pharmacopeial Convention 公司 1990 年出版的《美国药典》第 1619 至 1621 页）进行了含水量分析。

15

实施例 8：形态 2 的结晶的制备

室温下，通过在相对湿度为 94% 的大气中培养 3 日，将形态 1 的结晶转化成形态 2 的二水合物。在从形态 1 转化成形态 2 的过程中，得到形态 1 和形态 2 结晶的混合物。而在最初的形态 1 的制剂中没有可检测出的形态 2。形态 2 的结晶随着时间而增加。3 日培养结束时，最终的形态 2 的制剂不含可检测出的形态 1 的结晶。

20

实施例 9：形态 2 的结晶的物理特性表征

用与形态 1 的相同的方法通过 XRD 分析形态 2 的结晶。形态 2 的 AD 结晶在约 8.7-8.9、9.6、16.3、18.3、18.9、19.7、21.0、21.4、22.0、24.3、27.9、30.8 和 32.8 有特征性 XRD 峰（以度 2θ 表示）。形态 2 的代表性的 XRD 图见图 11。

25

还用与形态 1 的相同的方法通过差示扫描量热测定对形态 2 的结晶进行了分析，所得差示热分析图见图 12，其特征性吸热转变在约 72.2 $^{\circ}\text{C}$ ，开始温度约为 69.5 $^{\circ}\text{C}$ 。

30

用传统的熔点分析法测得形态 2 的结晶的熔点。分析是用与形态 1 的相同的方法进行的。形态 2 的结晶在 70.9 - 71.8 $^{\circ}\text{C}$ 之间融化。

用与形态1的相同的方法得到形态2的IR光谱(见图13)。该IR光谱(KBr, cm^{-1})在约3300 - 3350、3050、2800 - 1750、1700、1625、1575 - 1525、1200 - 1150、1075和875有特征性谱带。这些谱带与形态1的结晶的谱带类似,但形态2在约3500另有一条与水相关的O-H键拉伸带。

- 5 由卡尔-费歇尔滴定发现形态2的结晶的含水量为6.7%。本发明者基本上按现有技术所描述的方法(例如可参见马里兰州Rockville市U.S.Pharmacopeial Convention公司1990年出版的《美国药典》第1619至1621页)进行了含水量分析。

10 实施例10: 形态3的结晶的制备

室温下,将足量的形态1的结晶(约250mg)溶解在无水甲醇(约2mL)中,得到溶液。该溶液通过混合约10 - 15分钟直至结晶溶解而得到。让溶液不加搅拌地静置约10 - 48小时,然后从溶液中回收形态3的结晶。

15 实施例11: 形态3的结晶的物理特性表征

用与形态1的相同的方法通过XRD分析形态3的结晶。将形态3的AD结晶表征为基本上在约8.1、8.7、14.1、16.5、17.0、19.4、21.1、22.6、23.4、24.2、25.4和30.9具有以度 2θ 表示的XRD峰。形态3的代表性的XRD图见图14。

20

实施例12: PME A的合成和纯化

- 将用于AD合成和结晶的PME A进行纯化,以提高产物产率和纯度。室温下,往含548.8g二乙基PME A的12L三颈圆底烧瓶中加入637.5mL乙腈。通过适度搅拌将(有适中的旋涡但烧瓶内容物不飞溅或基本不飞溅)使二乙基PME A溶
- 25 解。用氮气吹扫烧瓶并徐徐(约2 - 5分钟)加入803.8g三甲基溴硅烷。将烧瓶内容物在回流温度(65℃)加热2小时,直至根据面积归一法用HPLC测得残余的单乙基PME A $\leq 1\%$ 。在 $\leq 80^\circ\text{C}$ 和 $\sim 20\text{mmHg}$ 馏去挥发物质。然后往烧瓶中加入1500mL水(室温)。接着,用25% w/v氢氧化钠将溶液的pH调节至3.2。再将烧瓶内容物在75℃加热2小时,然后用15 - 20分钟将内容物冷却至3 - 4
- 30 ℃并在3 - 4℃保持3 - 3.5小时。接着用烧结玻板滤器将烧瓶内容物进行过滤,用150mL冷(3 - 4℃)水洗涤滤饼。将洗涤过的滤饼移至干净的12L三颈烧瓶中,往烧瓶中加入2025mL水并将烧瓶加热至75℃并在该温度保持2小时。停止

加热，将烧瓶冷却并在 3 - 4 °C 保持 3 - 3.5 小时。然后用烧结玻璃板滤器将烧瓶内容物过滤并用 150mL 冷 (3 - 4 °C) 水洗涤滤饼，接着用 1050mL 丙酮 (室温) 洗涤。在 ~ 20mmHg 的条件下，将滤饼在 65 - 70 °C 加热，使其重量达到恒定。用面积归一法或外标标准 HPLC 分析测得 PMEA 产率为 85.4 %，纯度为 99 %。

5

实施例 13：形态 1 的单晶 X 射线结晶分析

将约 200mg 批号为 840-D-1 的 AD 药物溶解在 200mg 丙酮中。将溶液加热至约 60 °C。在 60 °C 往溶液中徐徐加入二正丁基醚 (环境温度)，直至出现最初的痕量的沉淀。然后振荡混合物并将其重新加热至约 60 °C，形成透明和均一的溶液。让该溶液静置过夜，使其冷却至环境温度，并在环境温度保持约 2 日。所得结晶是高度多分散性的，一些结晶长达 1mm。滗出上清液，用总量约为 1mL 的二正丁基醚将残留的结晶循环洗涤 4 次，以除去残留的上清液。通过单晶 X 射线衍射法对大小约为 150 × 200 × 320μm 的结晶进行分析。

所有的测定是用带石墨单色 Mo-Kα 辐射 ($\lambda = 0.71069\text{\AA}$) 的 Siemens SMART 衍射仪进行的。用 Paratone N™ 烃油将结晶固定在玻璃纤维上。在 -135±1 °C 采集数据。用 ω 扫描 (0.3°/帧，每帧 10 秒钟) 收集倒晶格空间的任意半球的画面。

将 5967 次积分反射 (量出最大 2θ 为 51.6°) 进行平均，得到 3205 次 Friedel 唯一反射 ($R_{\text{int}} = 0.044$)。用各向异性地精化过的非氢原子对结构进行解析。在理想位置导入氢原子。根据 2438 次观察到的反射 (具有 $I > 3\sigma$ 和 306 个可变参数) 的全矩阵最小二乘法精化会聚在 $R = 0.048$ ($R_w = 0.054$)。

由最小二乘法精化 (该最小二乘法精化使用在与 C-中央单斜晶胞对应的 $3.00 < 2\theta < 45.00^\circ$ 的范围内的 $I > 10\sigma$ 的 3242 次反射的测定位置) 得到的晶胞常数和取向矩阵具体如下： $a = 12.85\text{\AA}$ ， $b = 24.50\text{\AA}$ ， $c = 8.28\text{\AA}$ ， $\beta = 100.2^\circ$ ， $Z = 4$ ，空间群 Cc 。

下面的表显示由研究得到的数据。AD 的图象见图 27 和 28。

形态 1 的 AD 的部分原子坐标^a

原子	x	y	z
P1	1.0808	0.22760(05)	0.6554
O1	0.8826(03)	0.23934(12)	0.6880(04)
O2	1.1005(04)	0.26242(16)	0.5213(05)
O3	1.0440(03)	0.16716(14)	0.6037(05)
O4	1.0034(04)	0.12075(16)	0.3651(05)
O5	0.9271(05)	0.16940(19)	0.1501(06)
O6	1.1768(03)	0.21530(12)	0.7951(04)
O7	1.3179(03)	0.17817(13)	0.6942(04)
O8	1.3518(04)	0.13595(19)	0.9392(06)
N1	0.6976(04)	0.09182(15)	0.7806(05)
N2	0.6997(04)	0.06321(14)	0.3428(05)
N3	0.6929(04)	0.15993(15)	0.3987(05)
N4	0.6929(04)	0.17777(13)	0.6860(05)
N5	0.7041(04)	-0.00364(15)	0.5388(05)
C1	0.6935(05)	0.14417(19)	0.8165(06)
C2	0.7000(04)	0.09175(17)	0.6147(06)
C3	0.7008(04)	0.04924(19)	0.4999(06)
C4	0.6945(05)	0.11621(19)	0.3029(06)
C5	0.6962(04)	0.14452(17)	0.5538(05)
C6	0.6968(05)	0.23782(18)	0.6890(06)
C7	0.8026(04)	0.25795(18)	0.7733(06)
C8	0.9855(05)	0.25344(20)	0.7701(07)
C9	0.9597(06)	0.1557(03)	0.4715(08)

^a 括号中的数字表示末位有效数字的标准偏差

形态 1 的 AD 的部分原子坐标^a (续)

原子	x	y	z
C10	0.9798(05)	0.1318(02)	0.2018(07)
C11	1.0283(04)	0.08975(19)	0.1036(06)
C12	1.1460(06)	0.1018(03)	0.1244(10)
C13	1.0105(06)	0.0329(02)	0.1618(08)
C14	0.9783(07)	0.0959(03)	-0.0773(08)
C15	1.2825(05)	0.22414(20)	0.7731(06)
C16	1.3473(05)	0.1340(02)	0.7942(09)
C17	1.3650(05)	0.0841(02)	0.6937(09)
C18	1.4337(07)	0.0440(03)	0.8045(12)
C19	1.4160(05)	0.1000(02)	0.5486(09)
C20	1.2561(06)	0.0599(03)	0.6340(11)
H1	0.6911	0.1572	0.9239
H2	0.6915	0.1239	0.1897
H3	0.7060	-0.0145	0.6494
H4	0.7044	-0.0304	0.4560
H5	0.6836	0.2511	0.5796
H6	0.6439	0.2511	0.7458
H7	0.8166	0.2445	0.8826
H8	0.8025	0.2967	0.7751

^a 括号中的数字表示末位有效数字的标准偏差

形态 1 的 AD 的部分原子坐标^a (续)

原子	x	y	z
H9	0.9977	0.2379	0.8768
H10	0.9916	0.2920	0.7786
H11	0.9032	0.1380	0.5107
H12	0.9346	0.1884	0.4165
H13	1.1770	0.0992	0.2371
H14	1.1785	0.0762	0.0630
H15	1.1561	0.1377	0.0861
H16	0.9367	0.0263	0.1513
H17	1.0404	0.0072	0.0974
H18	1.0430	0.0293	0.2736
H19	0.9919	0.1315	-0.1138
H20	1.0079	0.0696	-0.1405
H21	0.9041	0.0903	-0.0902
H22	1.2855	0.2557	0.7074
H23	1.3266	0.2293	0.8768
H24	1.3999	0.0345	0.8938
H25	1.4441	0.0122	0.7442
H26	1.5002	0.0604	0.8454
H27	1.4811	0.1181	0.5869
H28	1.4288	0.0681	0.4897
H29	1.3701	0.1237	0.4784
H30	1.2125	0.0863	0.5708
H31	1.2623	0.0287	0.5684
H32	1.2254	0.0497	0.7257

^a 括号中的数字表示末位有效数字的标准偏差

5 图 29 是形态 1 的 AD 的粉末 X 射线衍射图: (a) 观察值, (b) 计算值。

实施例 14: 形态 4 的结晶的制备

将形态 1 的 AD (10.05g) 溶解在温热 (约 35℃) 的异丙醇 (50mL) 中, 然后用烧结玻璃板漏斗 (M 烧结玻璃板, ASTM 10 - 15μm) 过滤。将滤液加入到
10 搅拌中的含溶解的富马酸 (2.33g) 的异丙醇溶液 (35℃) 中, 让所得混合液自

然地冷却至室温。当AD溶液被加入到异丙醇溶液中之后不久,形态4的结晶[即, AD·富马酸(1:1)]即自然地形成于混合液中。让结晶在室温形成2日,通过过滤加以回收,并在室温于氮气气氛中真空干燥。

5 实施例 15: 形态 4 的结晶的制备

将形态 1 的 AD (1005.1g) 溶解在温热 (约 45 °C) 的异丙醇 (3.0L) 中。在适度搅拌下, 用约 20 分钟将温热的 AD 溶液加入到含溶解的富马酸 (233.0g) 的 12L 烧瓶中的搅拌中的异丙醇 (6.0L) 溶液 (约 45 °C) 中。将混合液在 40 - 45 °C 保持 10 分钟, 当有稠厚的沉淀物形成时停止温热。将 AD 溶液全部加入之后数分钟, 混合液变得混浊, 几分钟之后, 沉淀物变得稠厚, 此时, 停止搅拌 (混合液温度为 42 °C)。让沉淀形成 1 小时。开始缓慢的搅拌并继续约 2 小时, 接着将 12L 烧瓶浸没在室温的水中, 并缓慢搅拌过夜, 以利于混合物冷却。通过第一次过滤 (Tyvek™滤器) 和第二次过滤 (M 烧结玻板漏斗) 回收沉淀物, 将沉淀物在室温于氮气气氛中真空干燥。

15

实施例 16: 由有机酸和无机酸制备结晶 AD

将形态 1 的 AD (500mg, 1.0mmol) 溶解在温热 (<40 °C) 的异丙醇 (5mL) 中。将溶解在 2mL (或使酸溶解所需的更大体积的) 异丙醇中的酸 (1.0mmol) 加入到 AD 溶液中。将溶液在室温下贮存于盖紧的闪烁管中。在有些情况下, 将溶液封盖后不久 (约 1 分钟) 即可观察到沉淀的盐。对于其它盐, 在将溶液封盖后达数个月, 才开始有沉淀形成。所有 13 种盐的熔点见下表。下表中还显示了 9 种盐的 XRD 数据 (度 2θ)。XRD 数据显示了这些盐的最强峰的大部分。

20

酸	熔点	XRS 光谱峰
半硫酸盐	131-134	8.0, 9.5, 12.0, 14.6, 16.4, 17.0, 17.5-17.7*, 18.3, 19.0, 20.2, 22.7, 24.1, 28.2
HBr	196-199 (分解)	13.2, 14.3, 15.9, 17.8, 20.7, 21.8, 27.2, 28.1
HCl	204-205 (分解)	未测
HNO ₃	135-136 (分解)	8.0, 9.7, 14.1, 15.2, 16.7, 17.1, 18.3, 18.9, 19.4, 20.0, 21.2, 22.3, 23.2, 24.9, 27.6, 28.2, 29.4, 32.6
CH ₃ SO ₃ H	138-139	4.8, 15.5, 16.2, 17.5, 18.5, 20.2, 24.8, 25.4, 29.5
C ₂ H ₅ SO ₃ H	132-133	4.8, 8.8, 18.8, 23.0-23.3*, 27.3
β - 萘磺酸	156-157	9.8, 13.1, 16.3, 17.4, 19.6, 21.6-22.3*, 23.4, 24.1-24.5**, 26.6
α - 萘磺酸	122-128	8.3, 9.8, 11.5, 15.6, 16.3, 16.7-17.4**, 19.6, 21.0, 22.9, 23.7, 25.0, 26.1
(S) - 樟脑磺酸	160-161	5.4, 6.5, 13.7, 15.5, 16.8-17.2*, 19.6, 20.4-20.7*, 21.2, 23.1, 26.1, 27.5, 28.4, 31.3, 32.2
富马酸	144-145	未测
琥珀酸	122-124	4.7, 9.5, 10.6, 14.9, 16.3, 17.4, 17.9, 19.9, 20.8, 22.1, 23.9-24.2*, 26.5, 27.6, 28.2
马来酸	72-75	未测
抗坏血酸	210-212	未测
烟酸	192-193	未测

* 双峰或肩峰

** 宽峰中有 3 - 4 个峰

实施例 17：AD 制剂

按下述方法用几种赋形剂将形态 1 的 AD 配制成每片含 30、60 或 120mg AD 的片剂。

成 分	30mg 片剂		60mg 片剂		120mg 片剂	
	% w/w	mg/片	% w/w	mg/片	% w/w	mg/片
AD	7.5	30.0	15.0	60.0	30.0	120.0
预糊化淀粉, NF	5.0	20.0	5.0	20.0	5.0	20.0
交联羧甲基纤维素钠, NF ¹	6.0	24.0	6.0	24.0	6.0	24.0
乳糖一水合物, NF ¹	74.5	298.0	67.0	268.0	52.0	208.0
纯水, USP ²	--		--		--	
滑石粉, USP	6.0	24.0	6.0	24.0	6.0	24.0
硬脂酸镁, NF	1.0	4.0	1.0	4.0	1.0	4.0
总计	100.0	400.0	100.0	400.0	100.0	400.0

5 ¹ 在制造过程中分 2 部分（颗粒内和颗粒外）掺入到剂型中。

² 添加的水的量足以制造合适的湿颗粒。除去水，使之达到干燥损失（LOD）不超过 3 % 的水平。

含形态 1 的 AD 的片剂的制造方法是将交联羧甲基纤维素钠、预糊化淀粉和乳糖一水合物在制粒机中掺合。加入水，将内容物在制粒机中混合直至形成合适的湿颗粒。将湿颗粒磨碎，在干燥器中干燥，使水分含量为干燥损失不超过 3 %，使干颗粒通过磨机。将磨细的颗粒与颗粒外赋形剂、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠和滑石粉混合，在掺合机中掺合，得到粉末掺合物。加入硬脂酸镁，在掺合机中掺合，压成片剂。将片剂与聚酯纤维包装材料一起装入高密度聚乙烯或玻璃瓶中（视需要，还可放入硅胶干燥剂）。

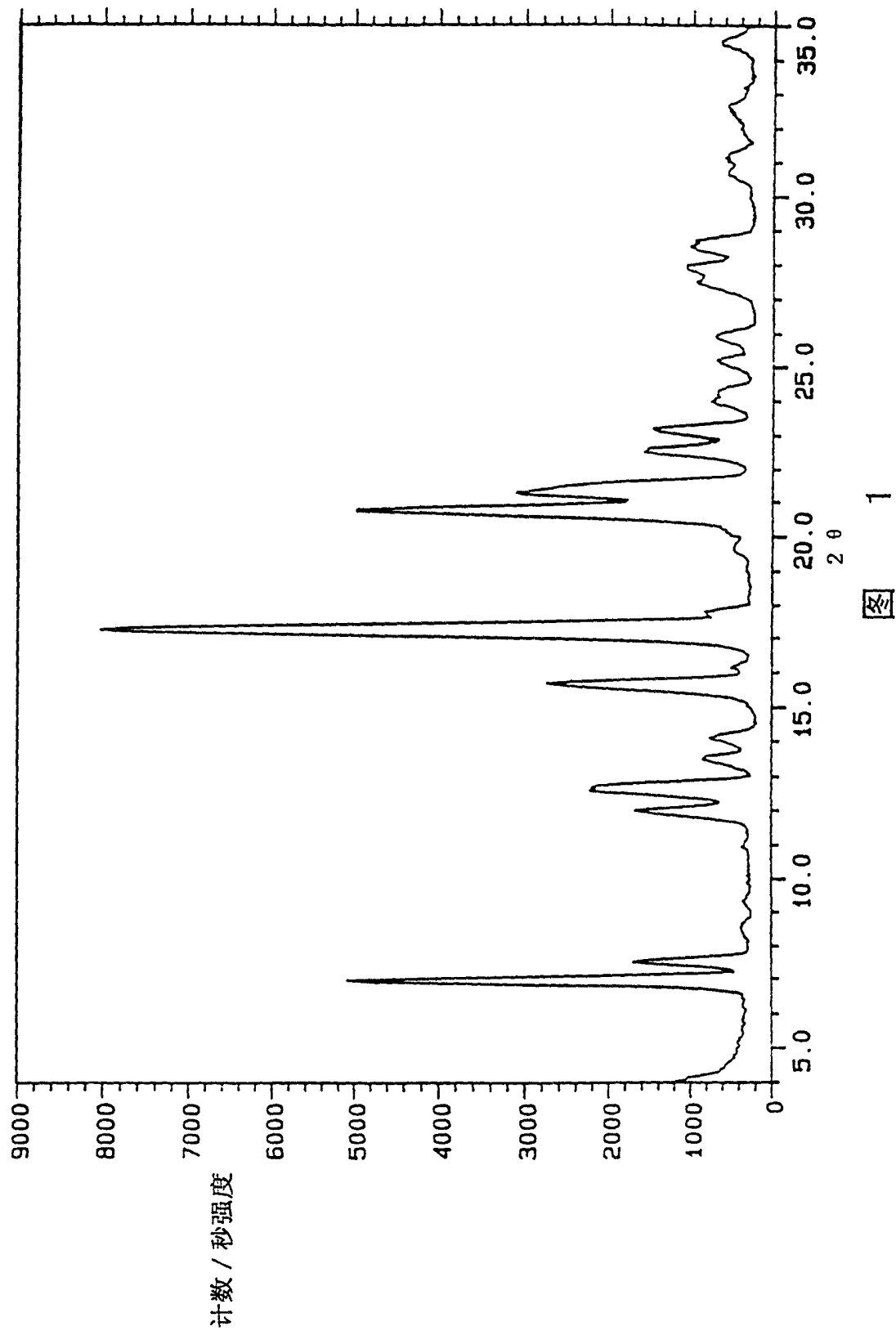
10

15

实施例 18： AD 制剂

按下述方法将 AD 与几种赋形剂一起配制成各片重 100mg 和含 25mg 或 50mg AD 的片剂。按与前述类似方式通过湿法制粒制造片剂。

<u>成 分</u>	<u>每 单 位 含 量</u>	
	<u>% w/w</u>	<u>% w/w</u>
形态 1 的 AD	25.0	50.0
乳糖一水合物, NF	40.5	26.5
微晶纤维素, NF	31.0	20.0
交联羧甲基纤维素钠, NF	2.0	2.0
二氧化硅, NF	0.5	0.5
硬脂酸镁, NF	1.0	1.0



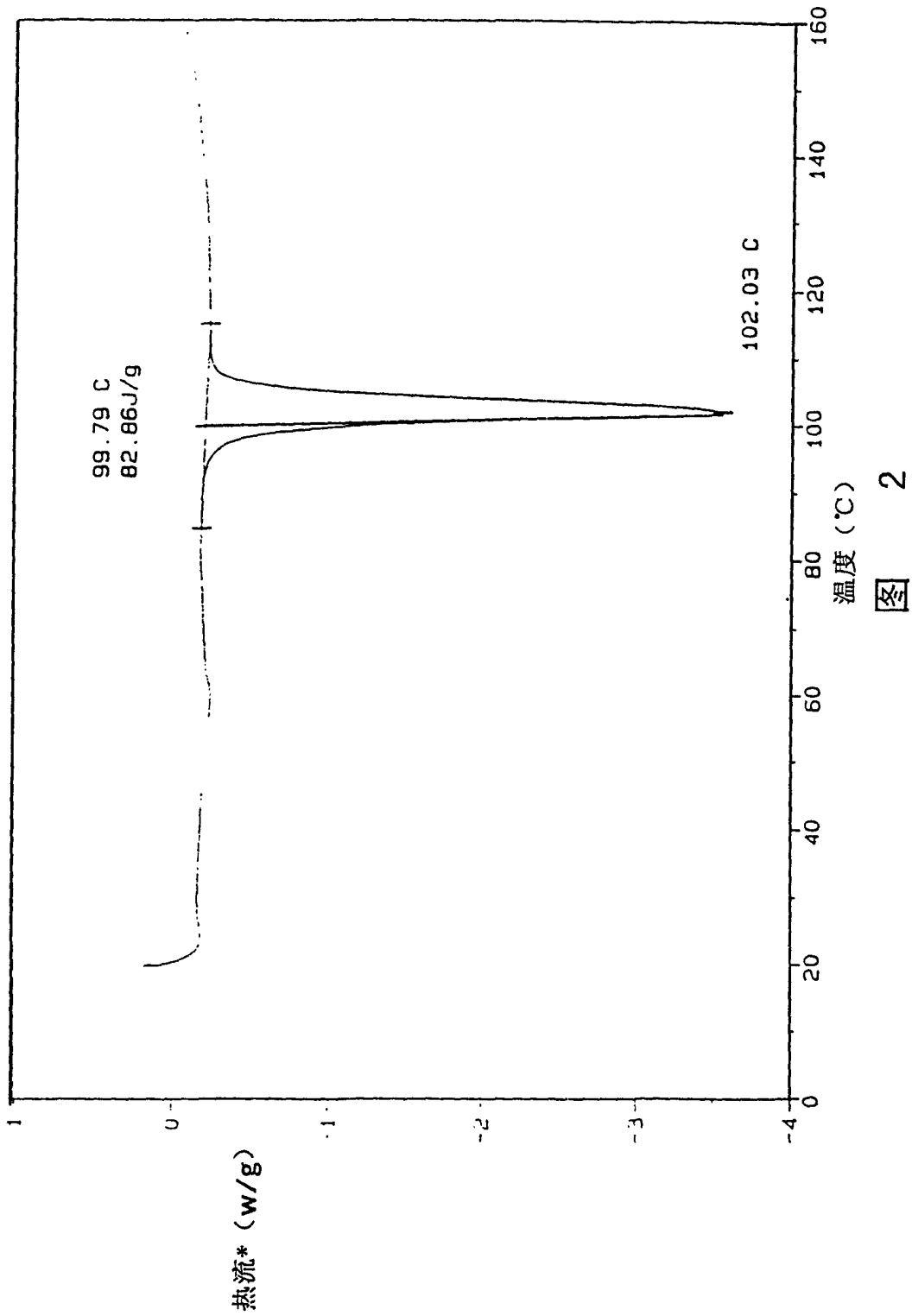
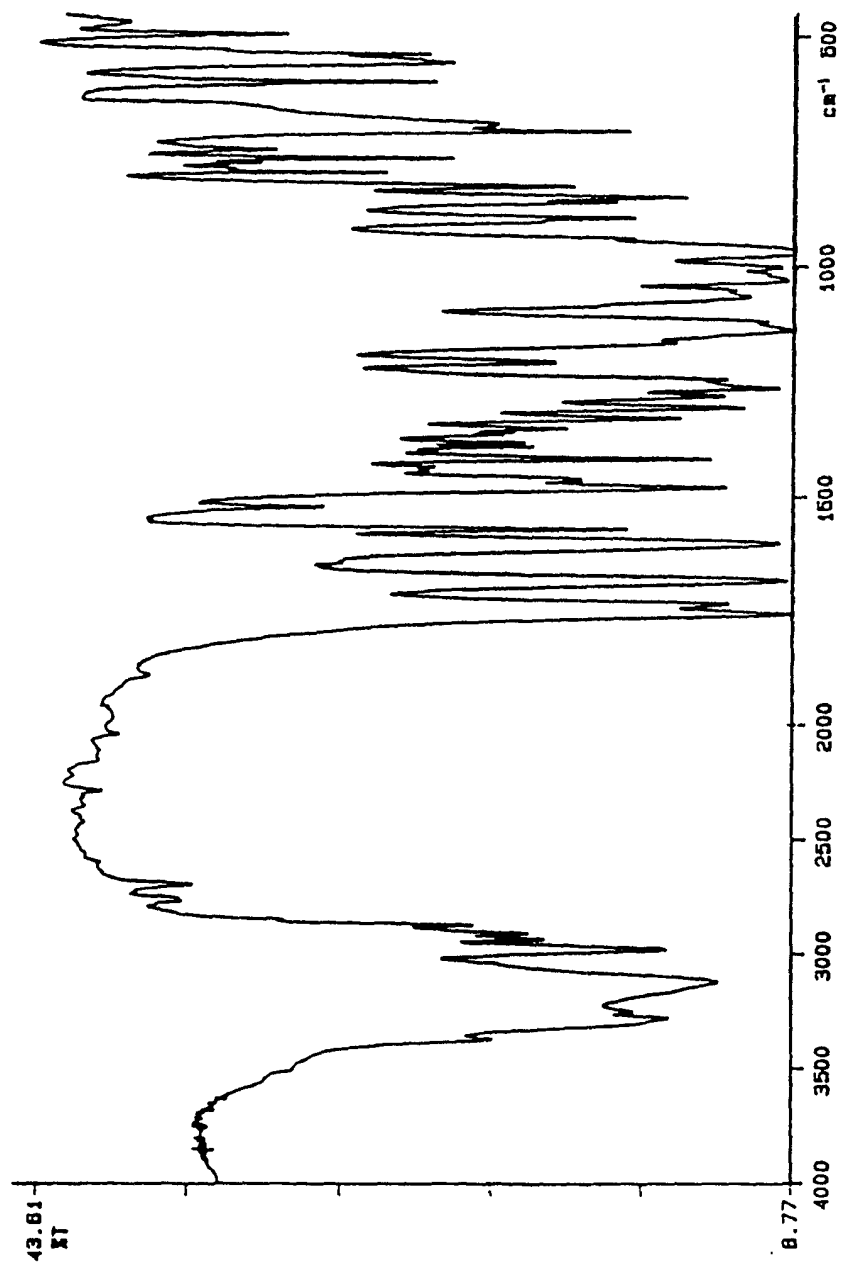


图 2



3





图 4

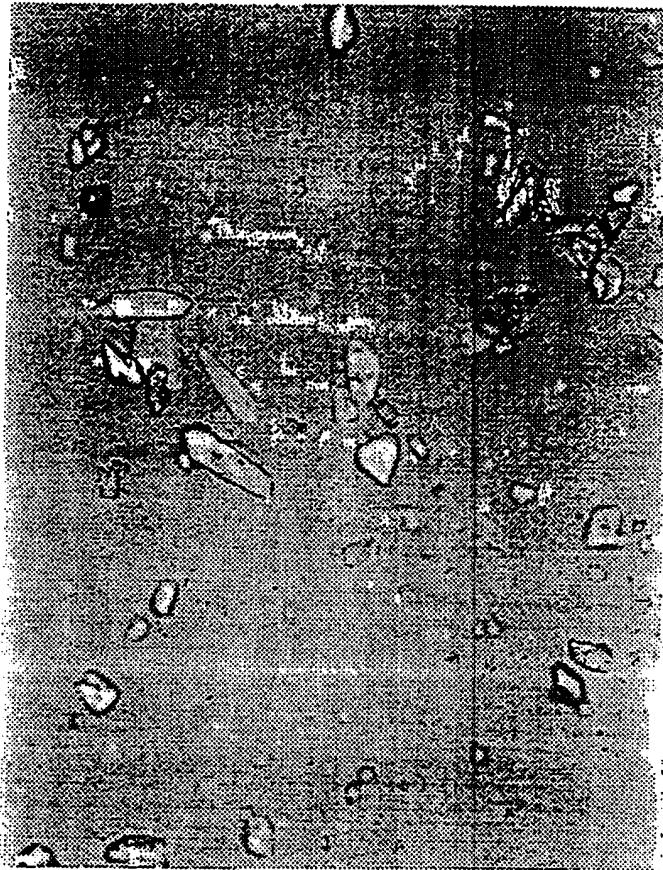


图 5

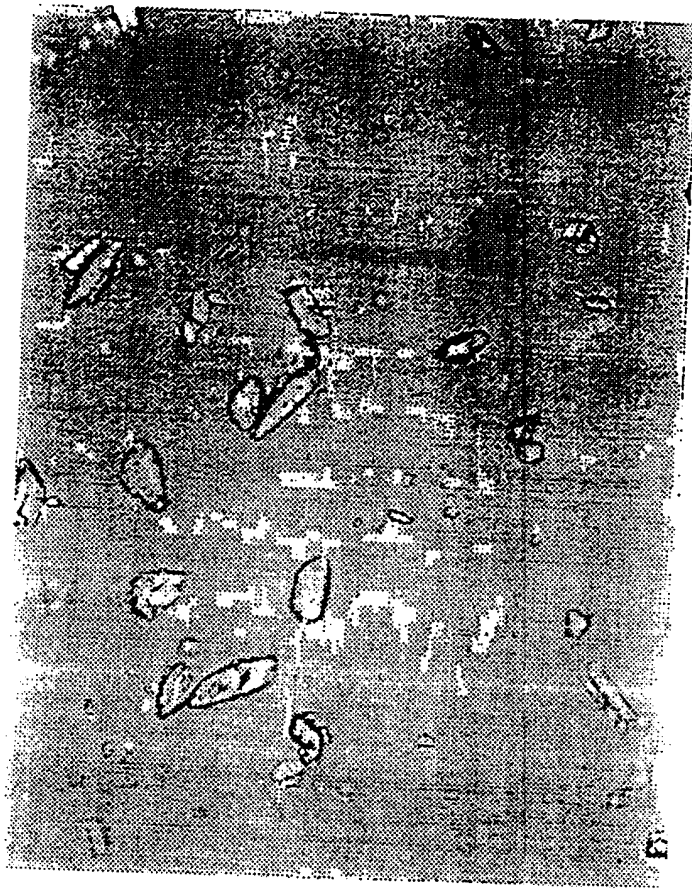


图 6



图 7



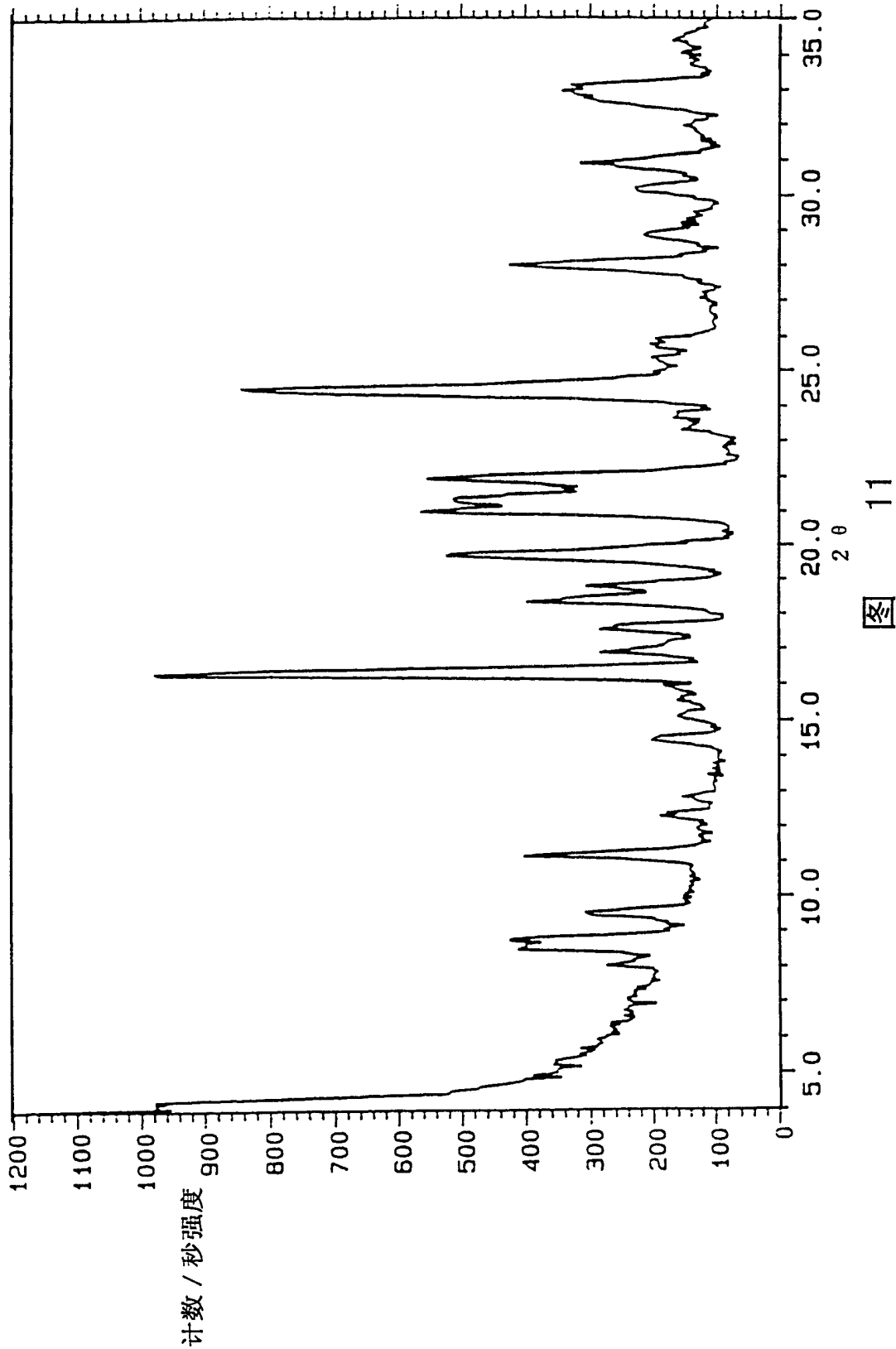
图 8



图 9



图 10



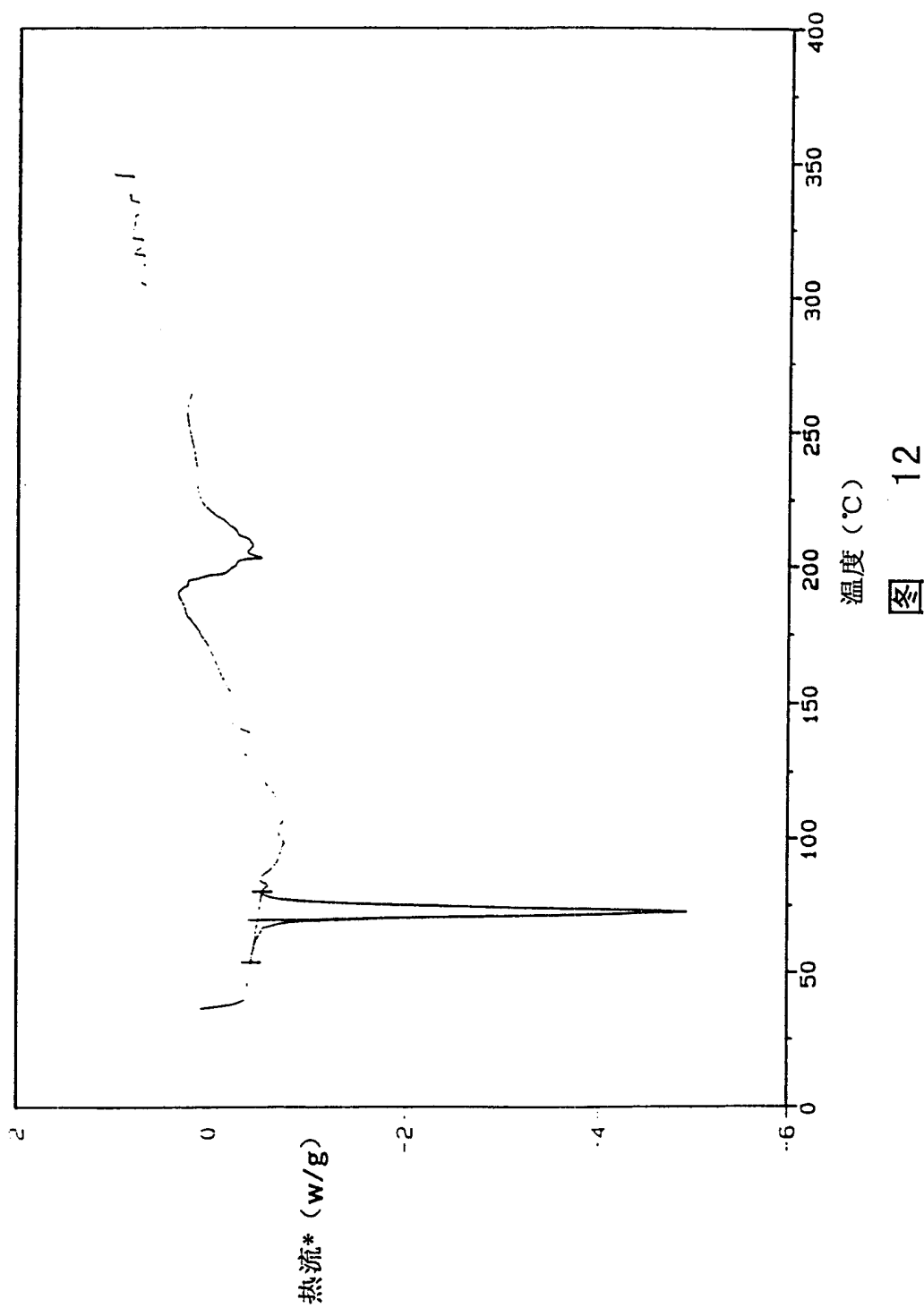


图 12

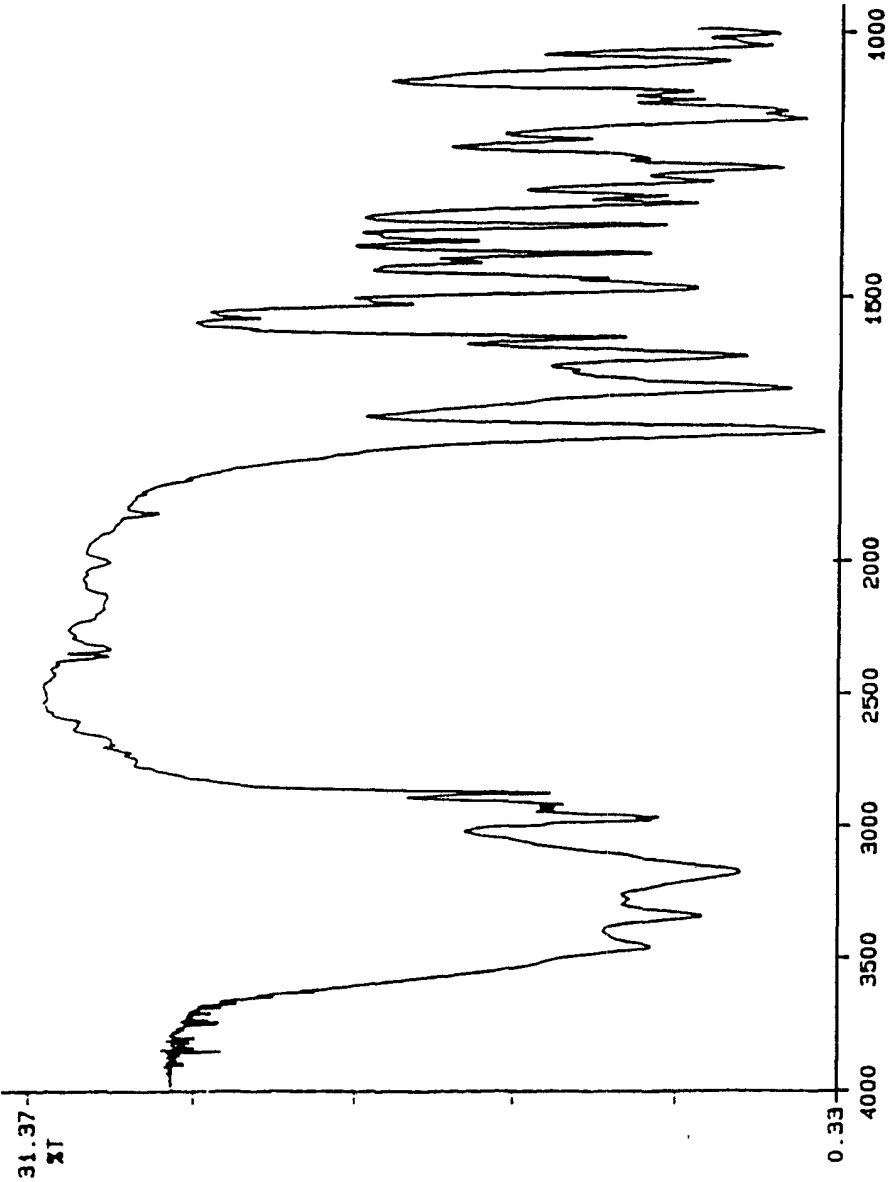


图 13

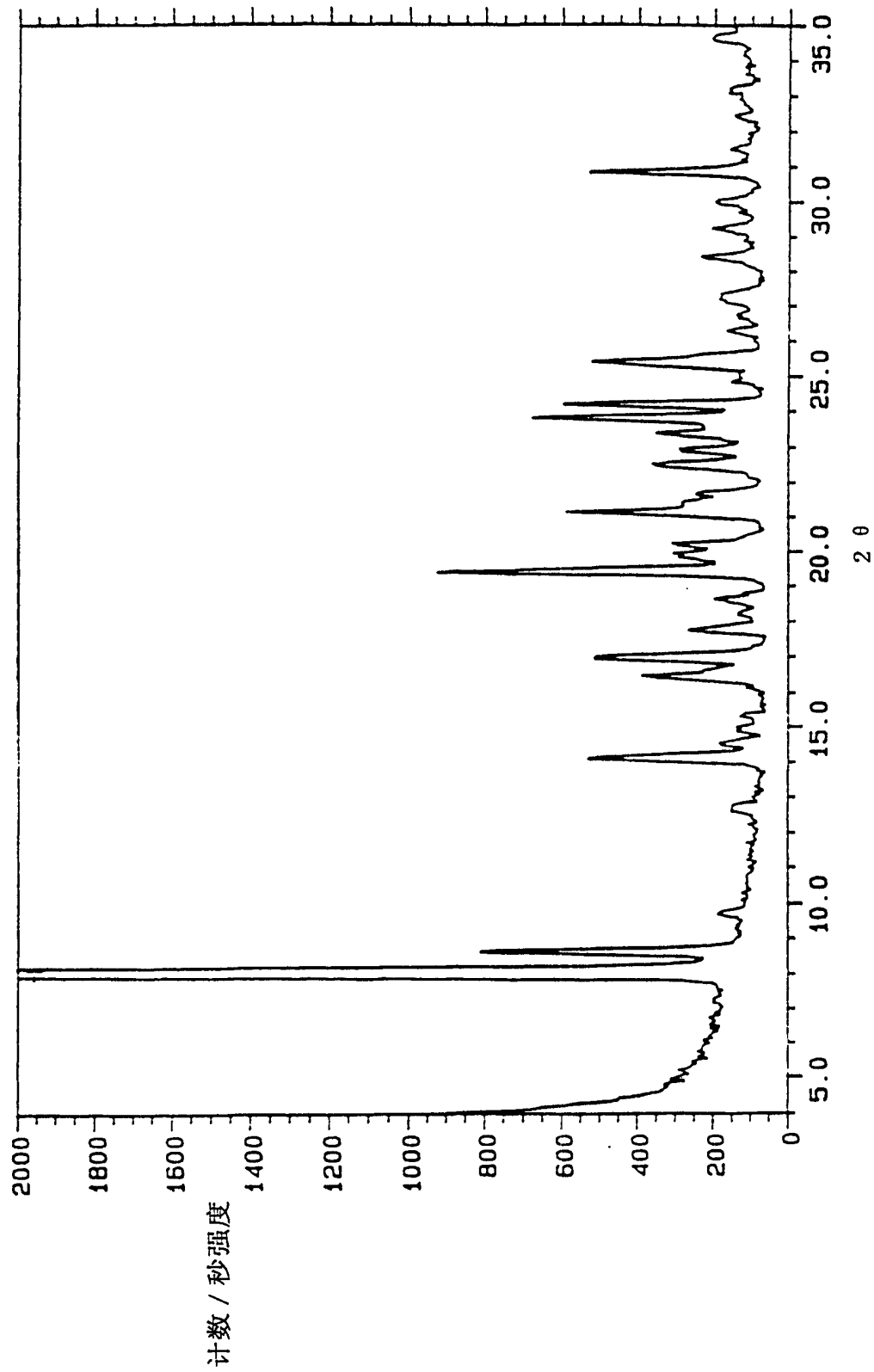


图 14

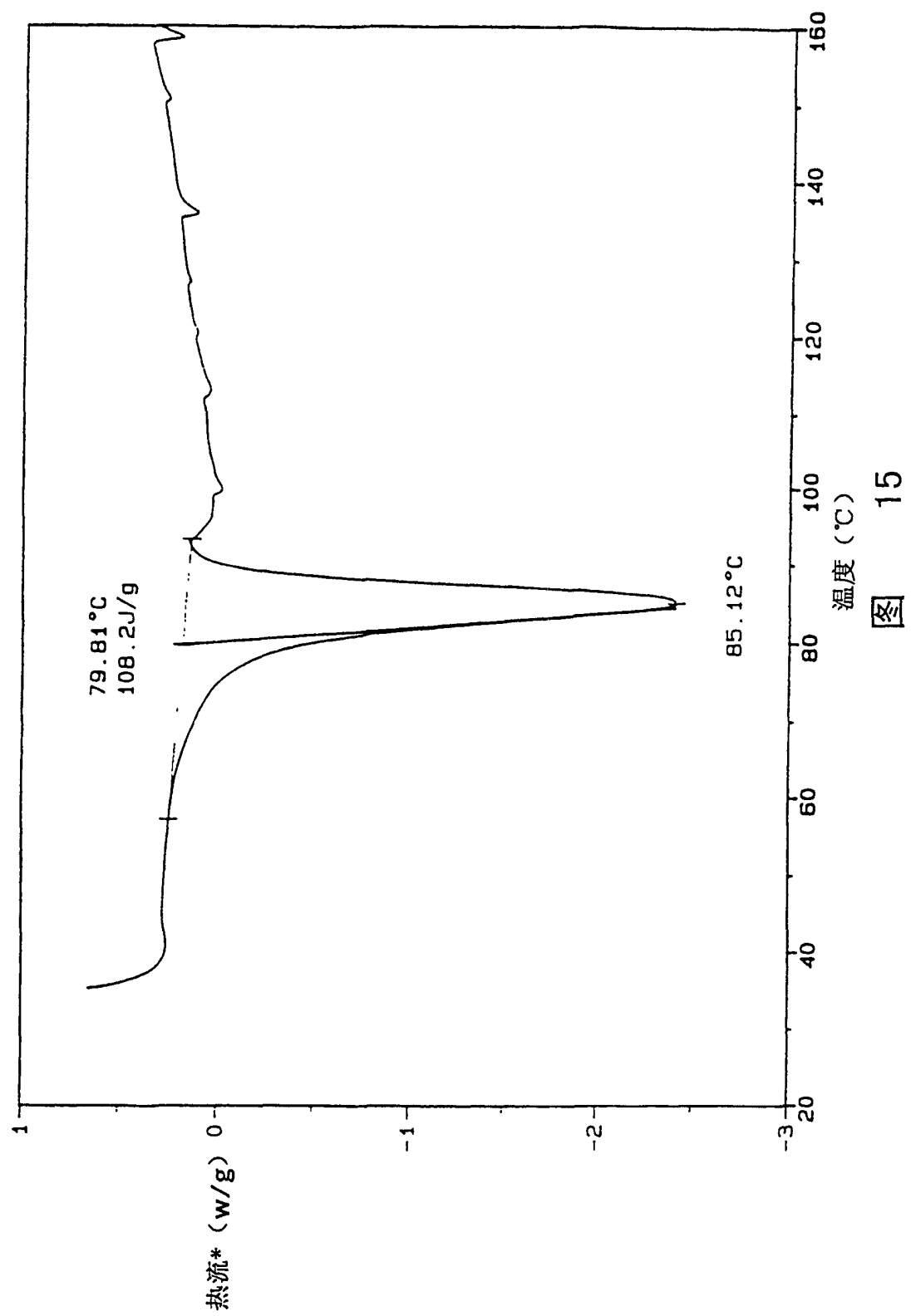


图 15

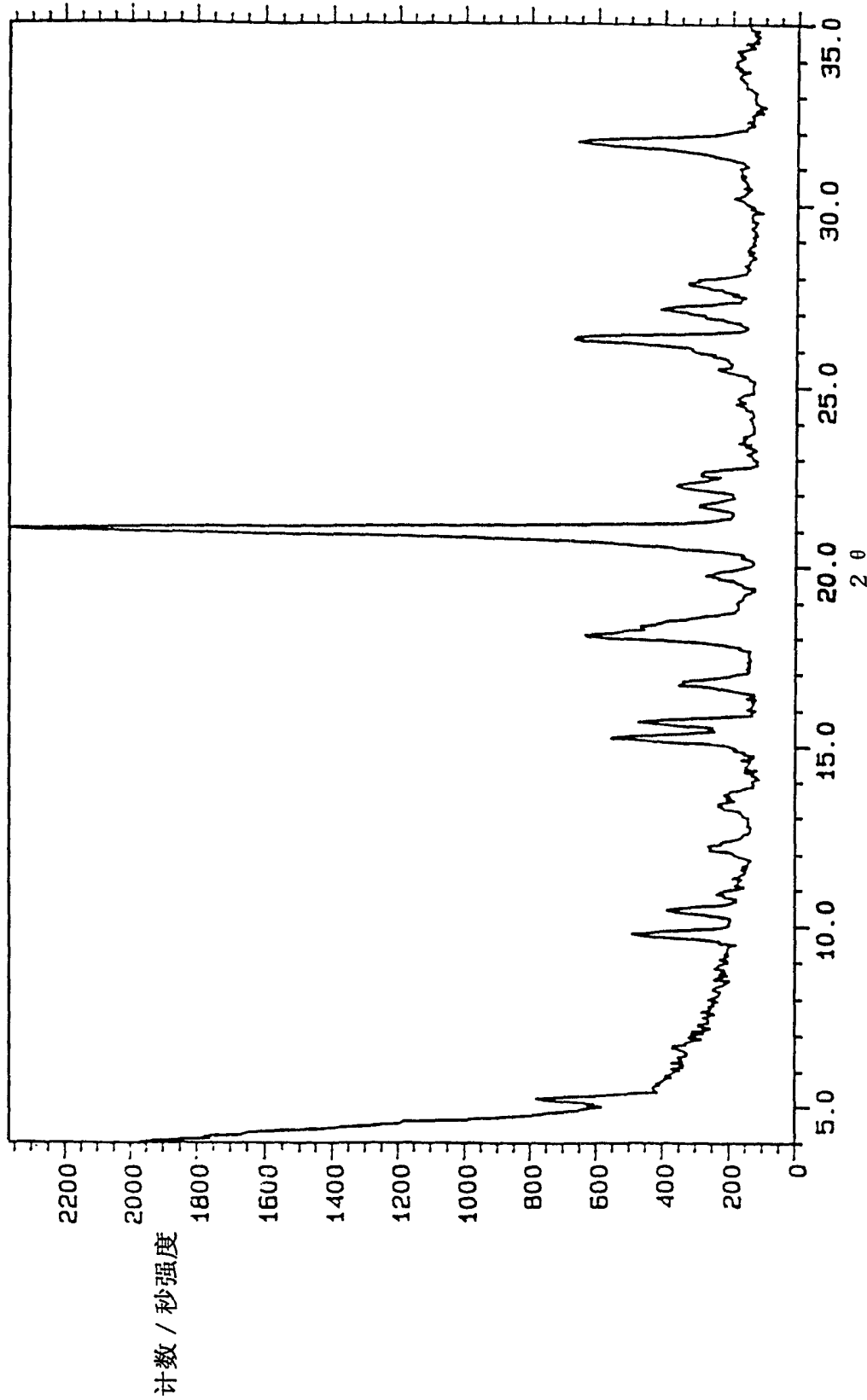


图 16

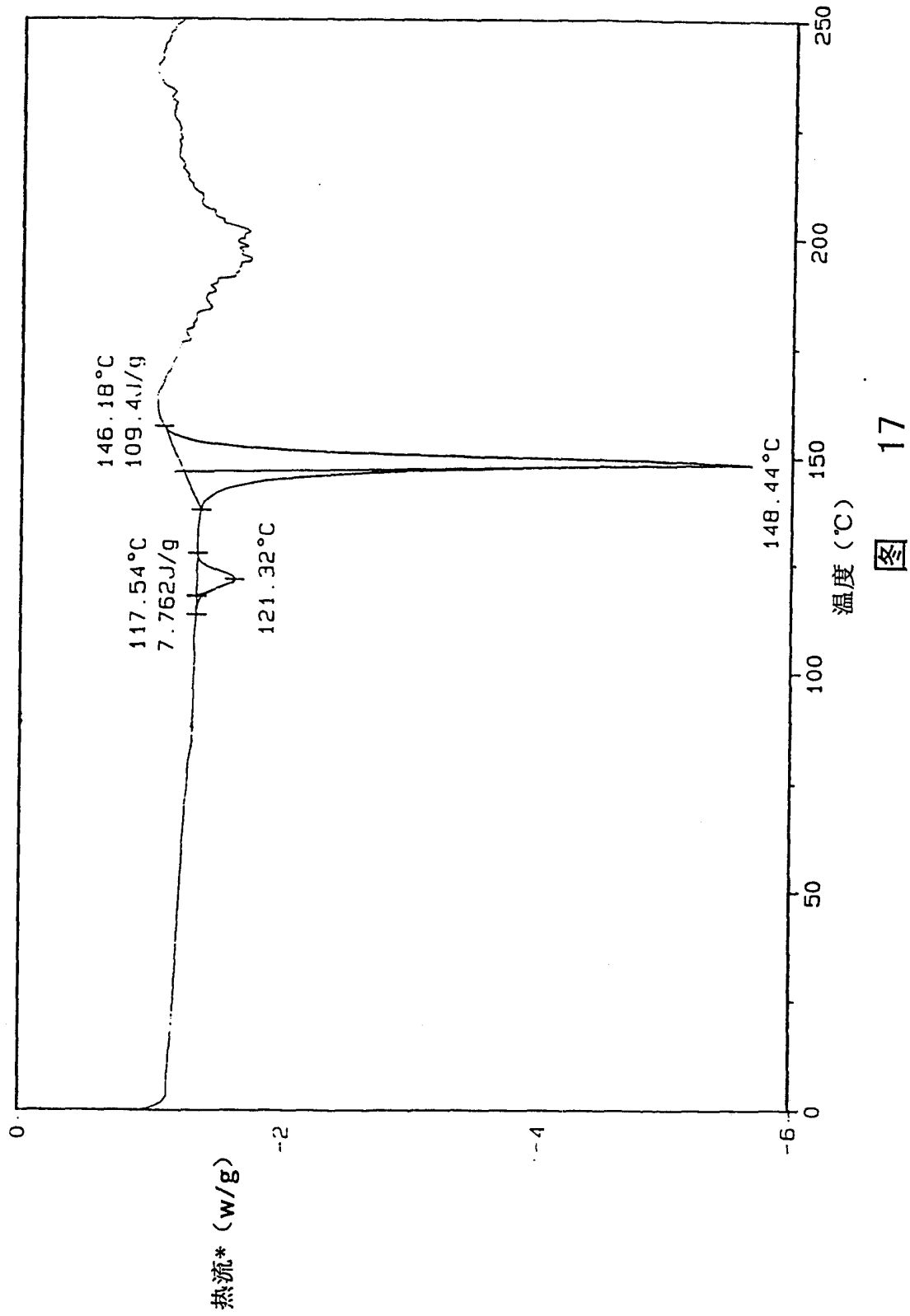
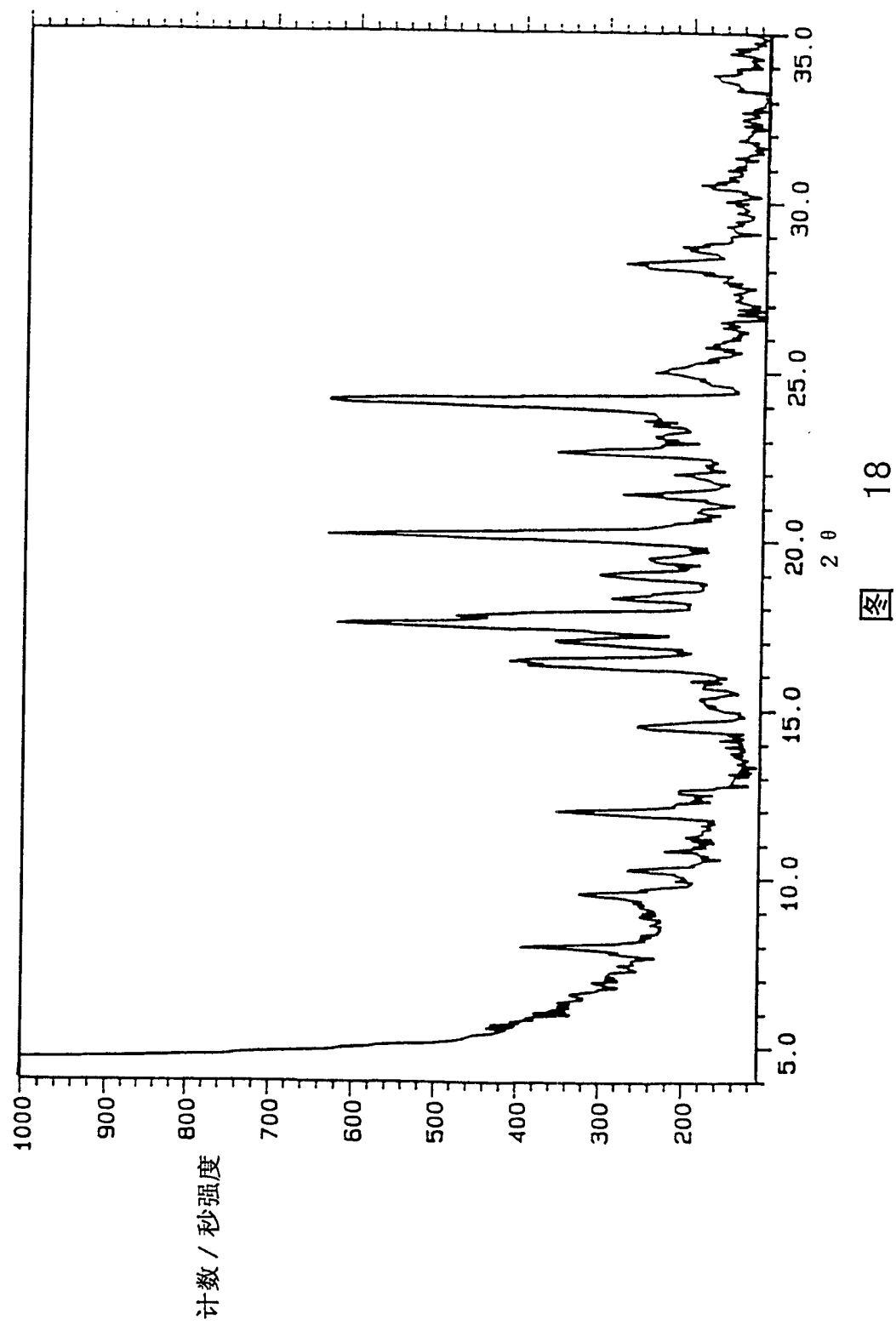


图 17



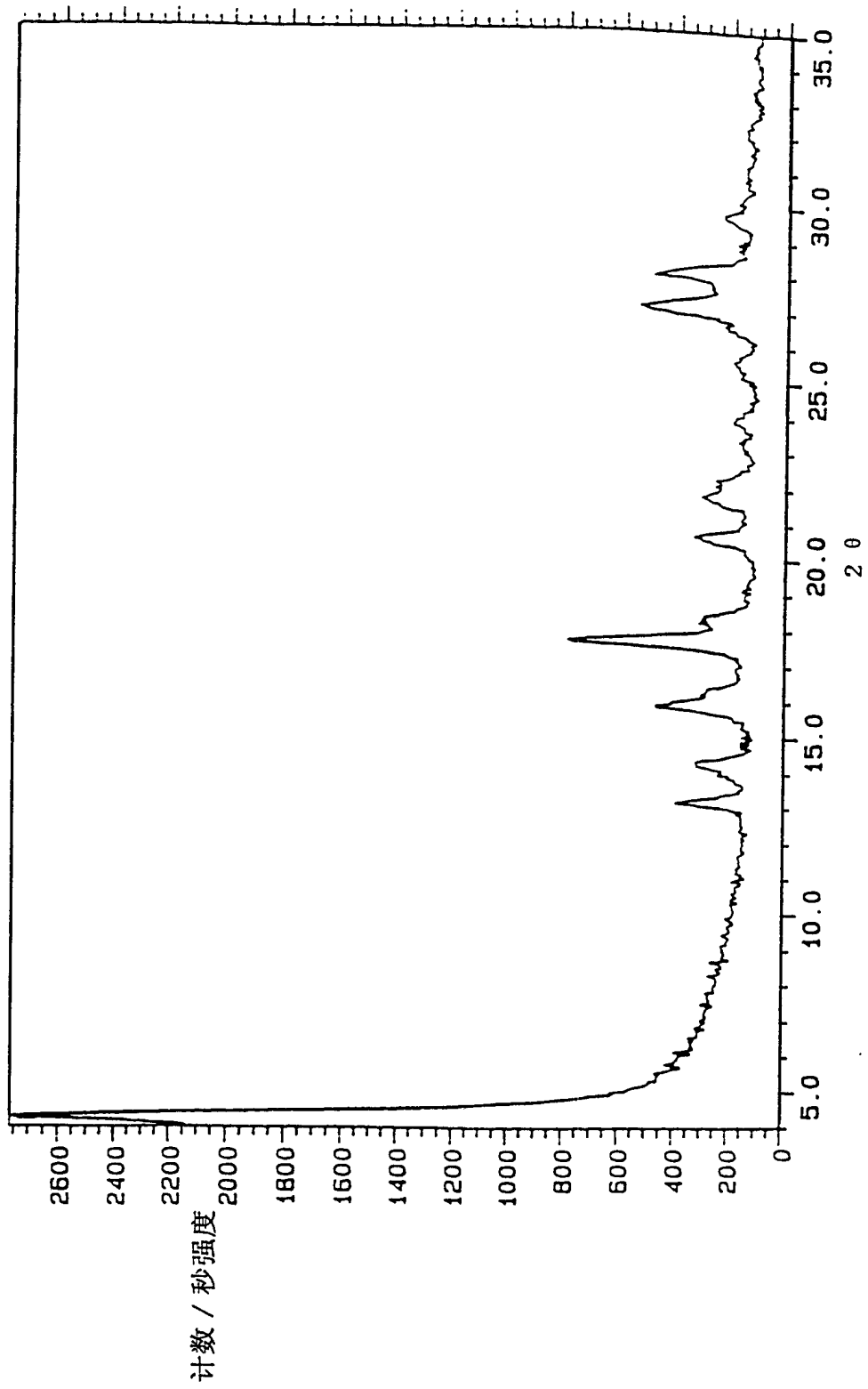


图 19

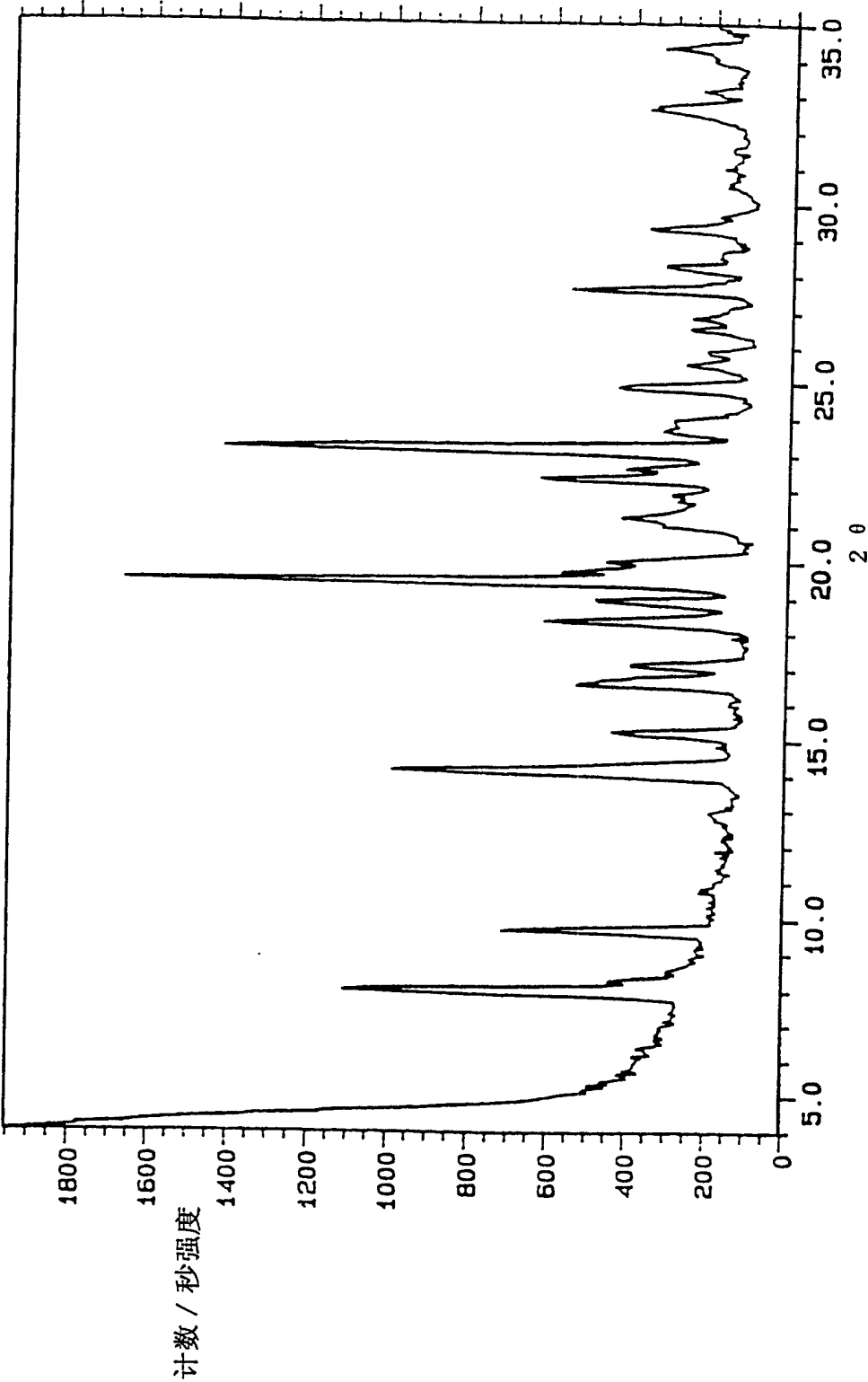


图 20

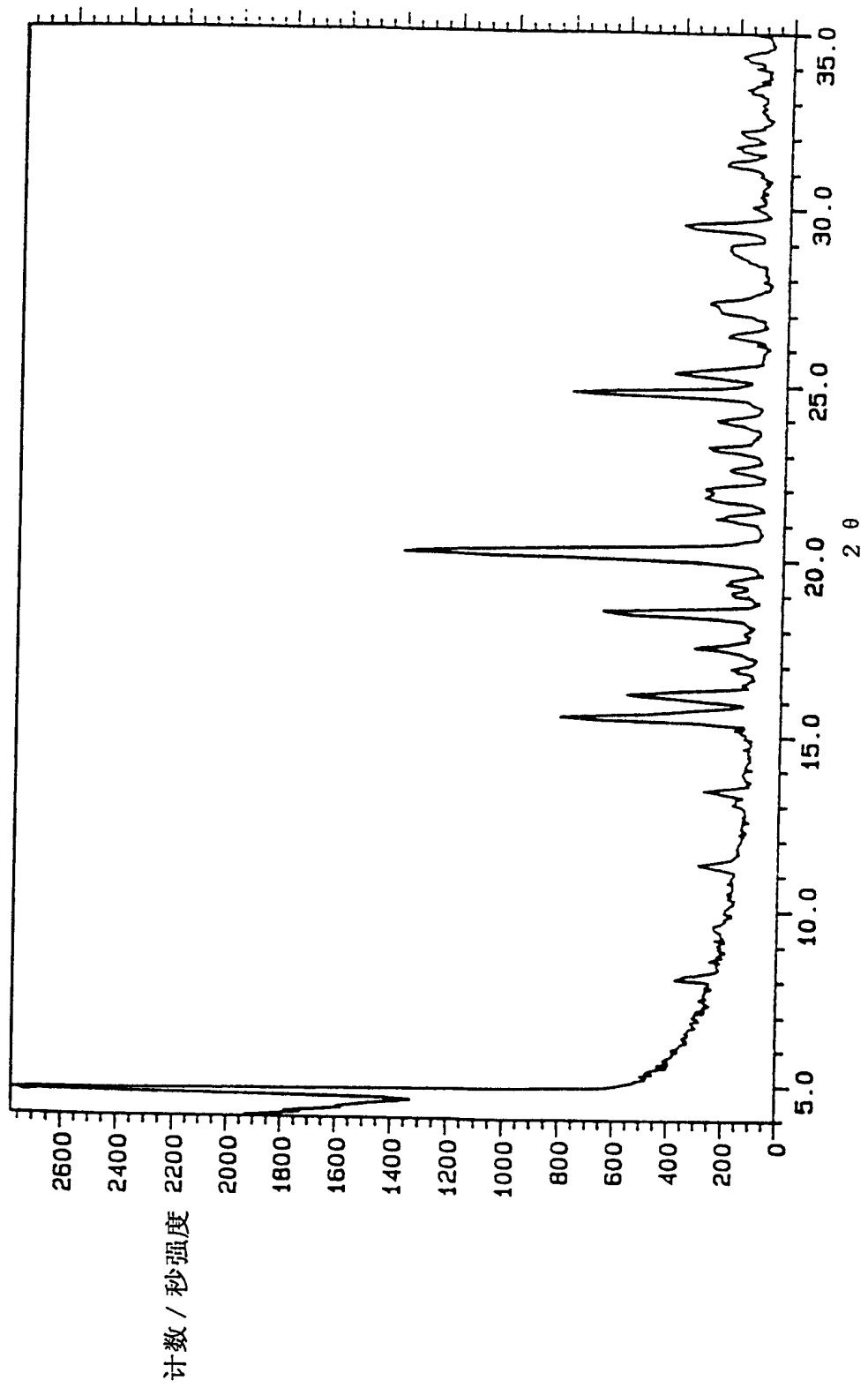


图 21

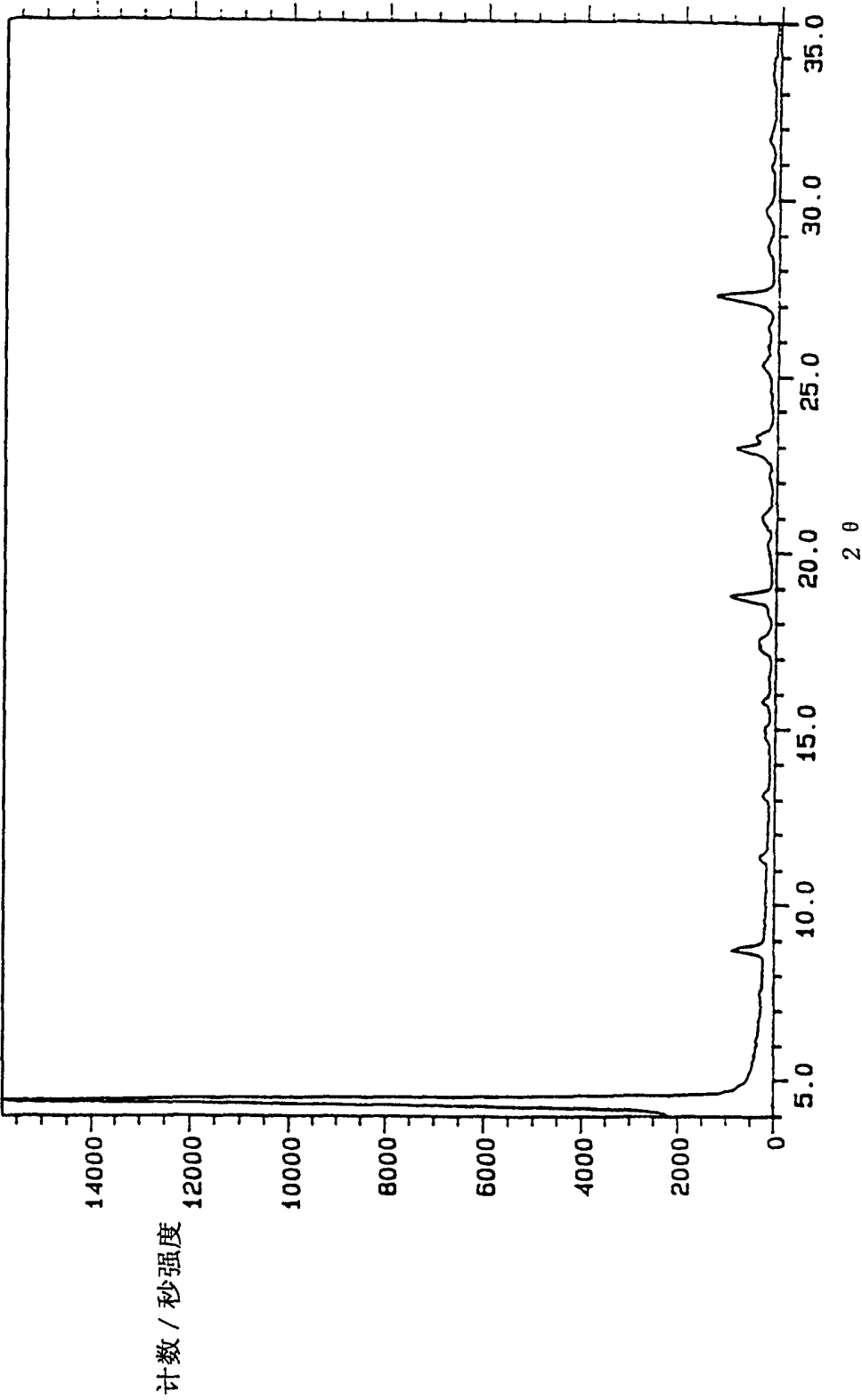
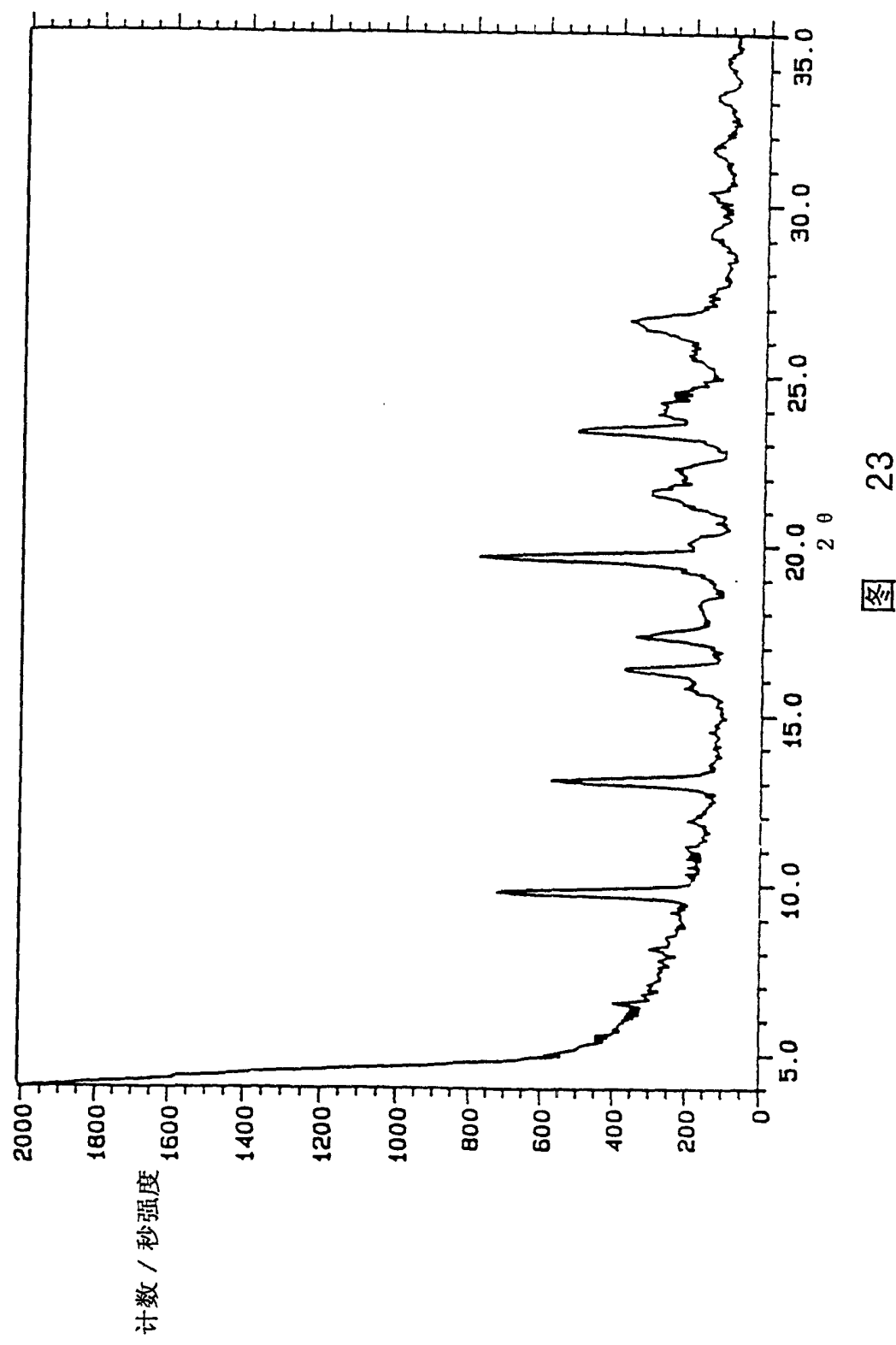


图 22



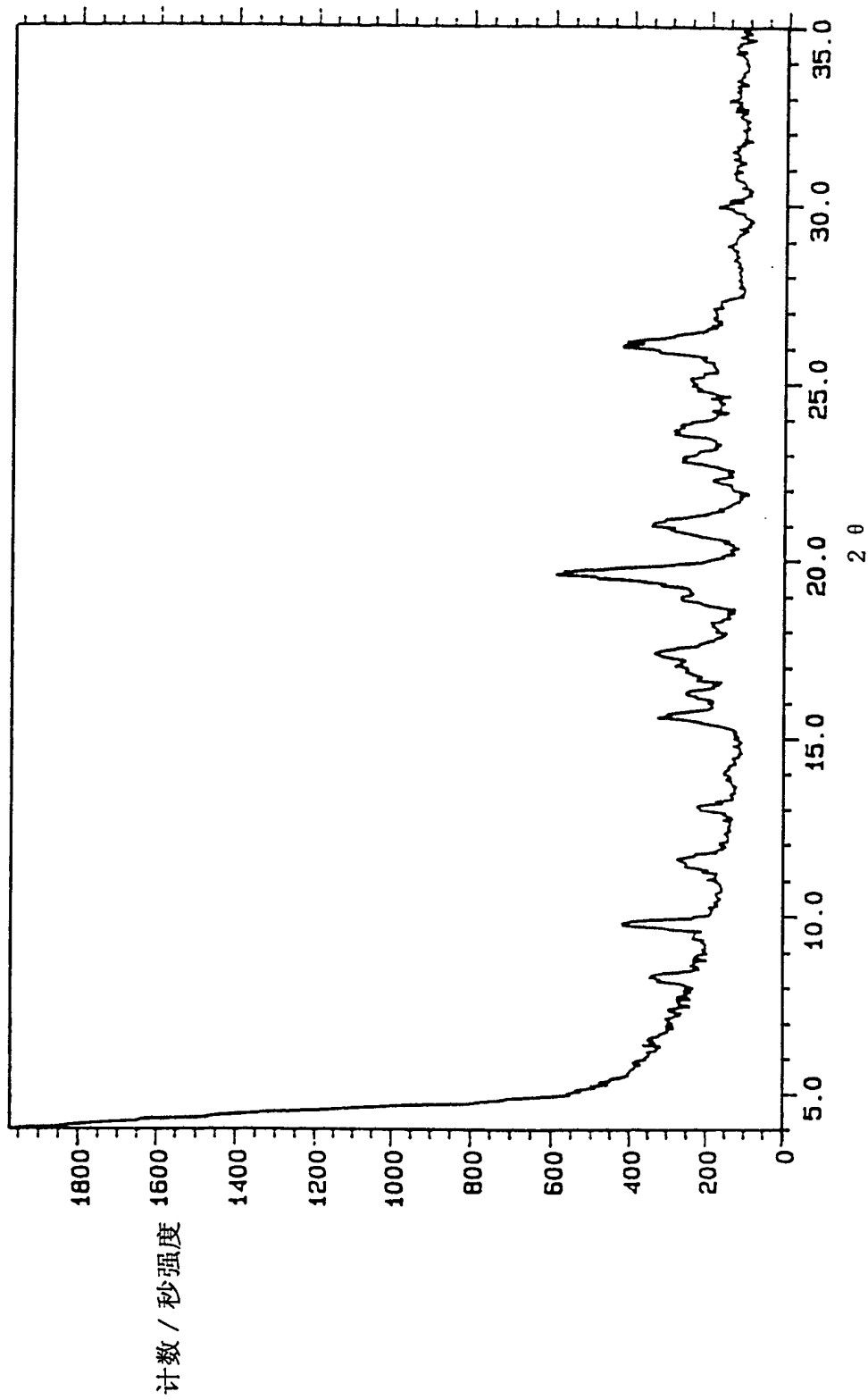


图 24

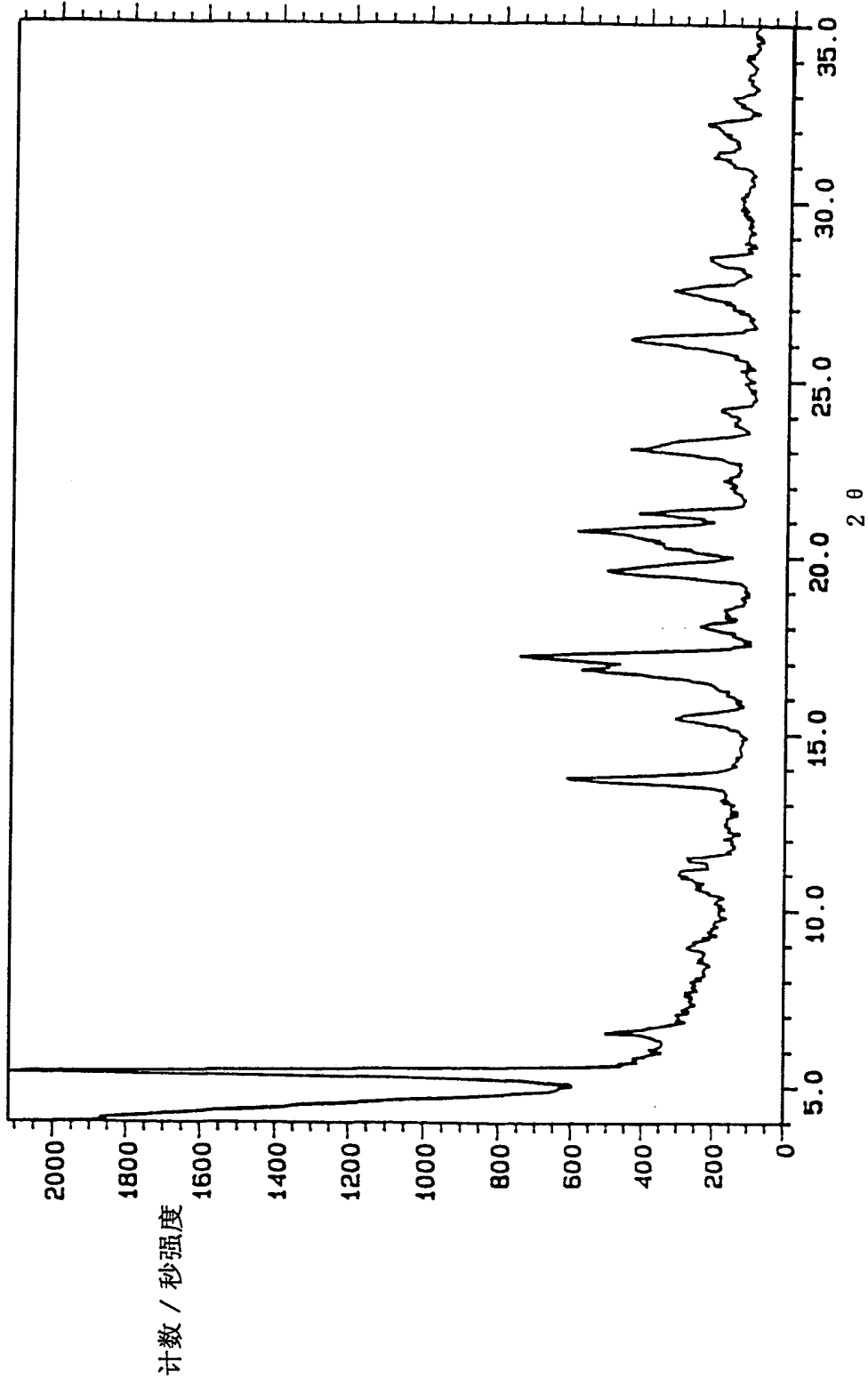


图 25

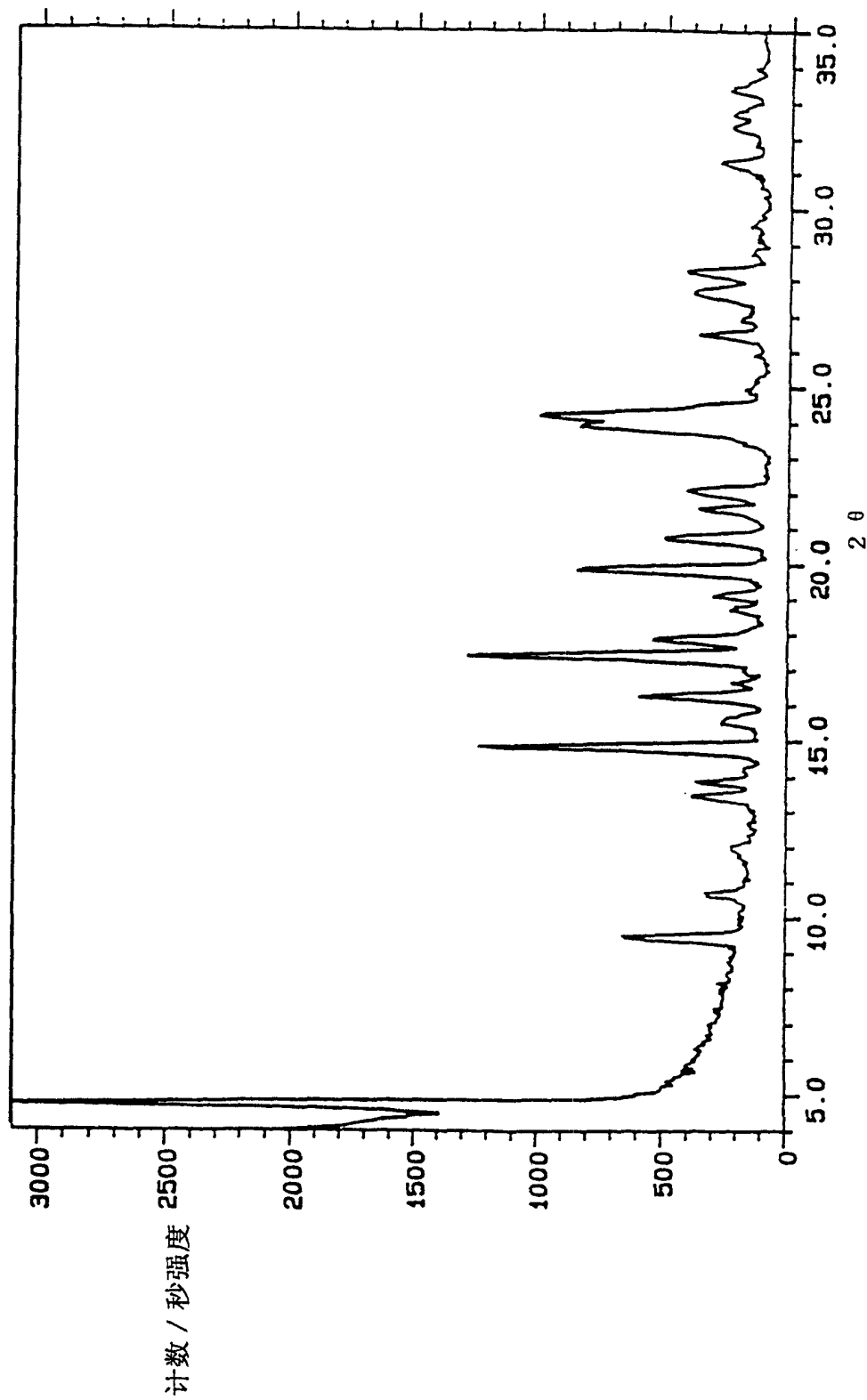


图 26

形态1的AD的单位晶胞的堆积图

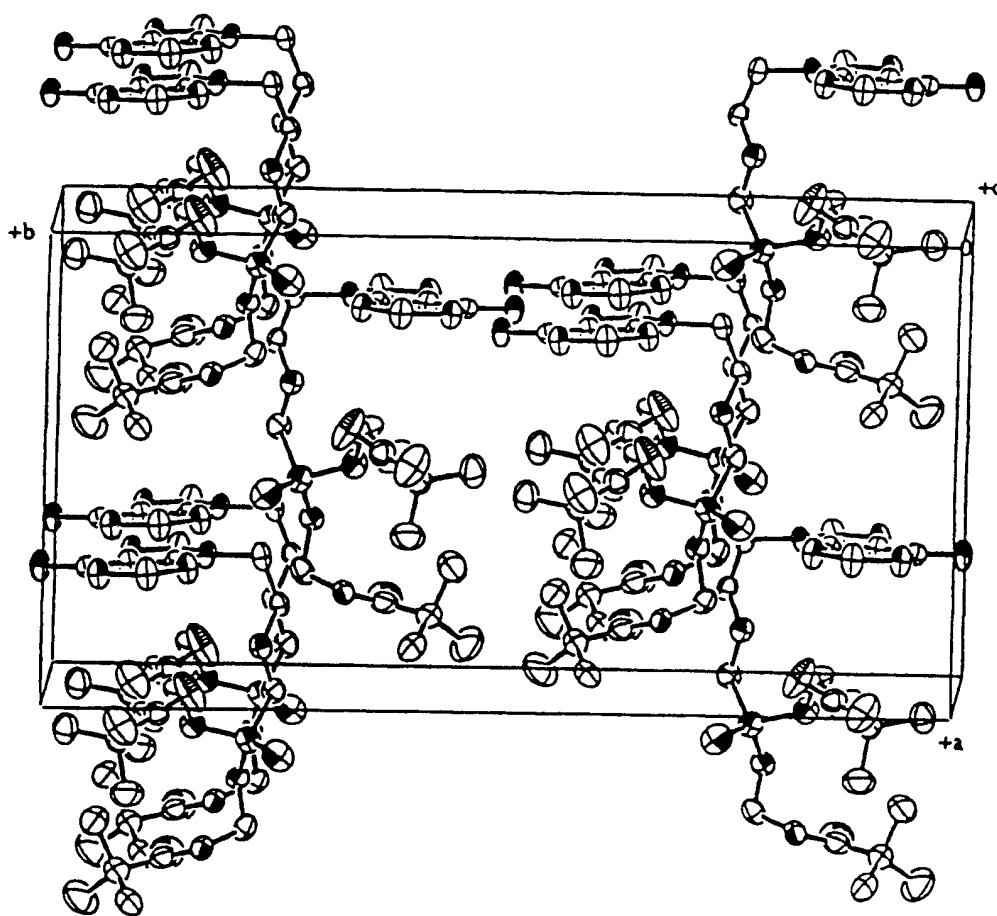


图 27

形态 1 的 A D 的原子编号图

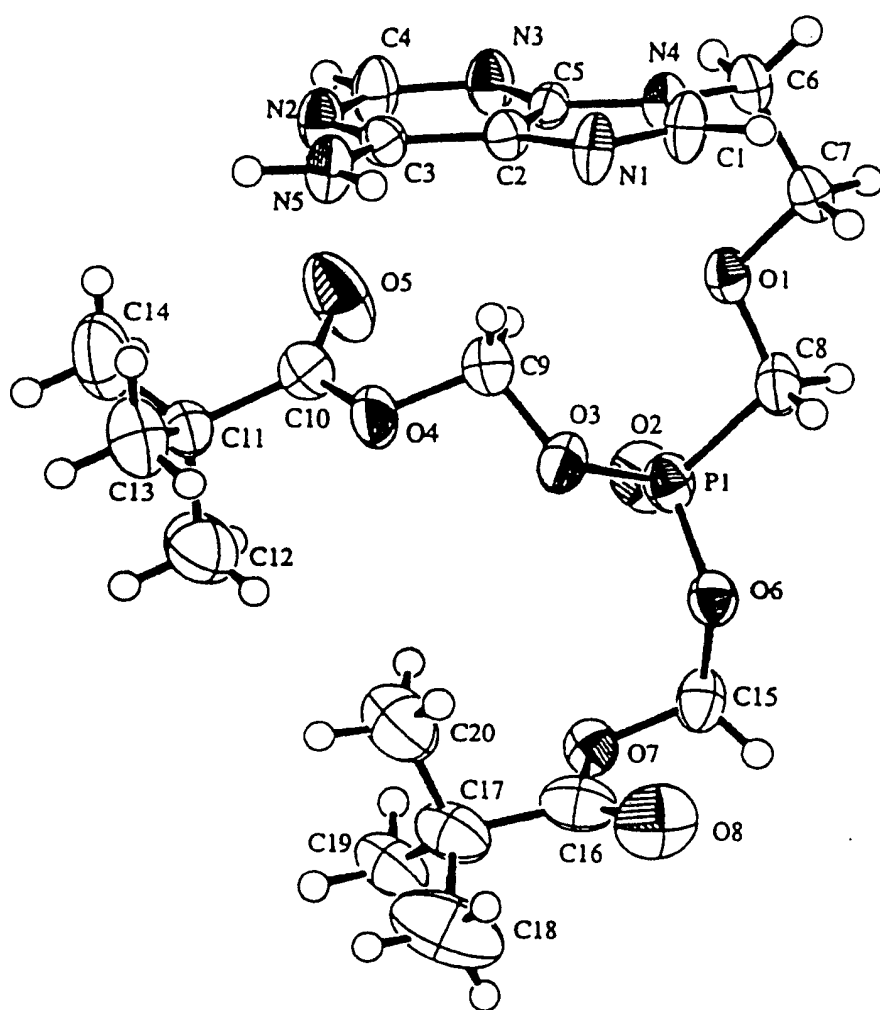


图 28

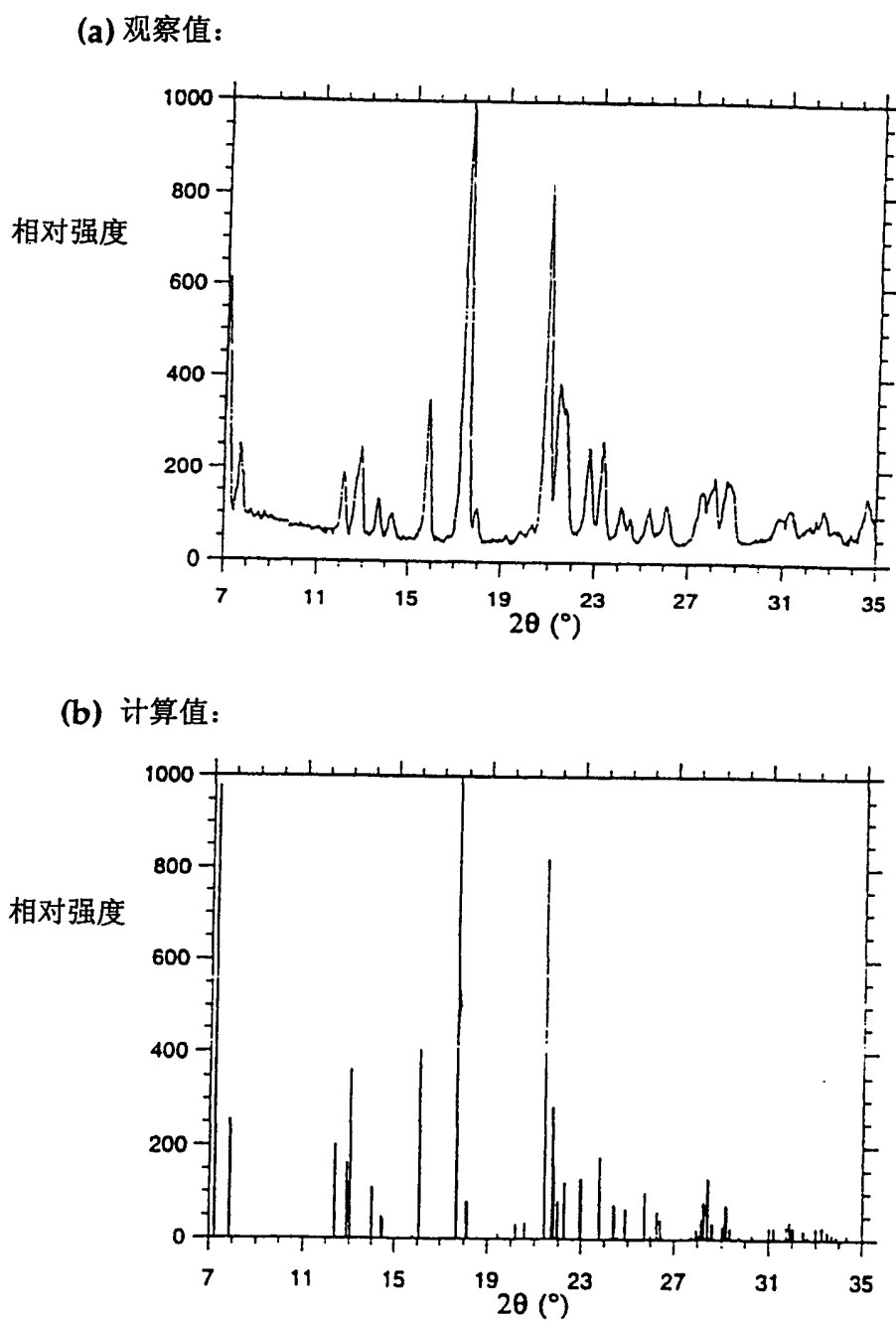


图 29