



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101652374 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 19

(21) 申请号 200880008240. 9

(22) 申请日 2008. 02. 13

(30) 优先权数据

0753211 2007. 02. 13 FR

60/894, 127 2007. 03. 09 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 09. 14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/051755 2008. 02. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02008/098970 EN 2008. 08. 21

(73) 专利权人 皮埃尔法布雷医药公司

地址 法国布洛涅 - 比扬古

(72) 发明人 J-L · 莫雷尔 R · 贝纳 J-P · 里贝

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

C07D 519/04 (2006. 01)

A61K 31/475 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 5620985 A, 1997. 04. 15,

US 5620985 A, 1997. 04. 15,

US 6127377 A, 2000. 10. 03,

审查员 孙丽丽

权利要求书1页 说明书8页 附图5页

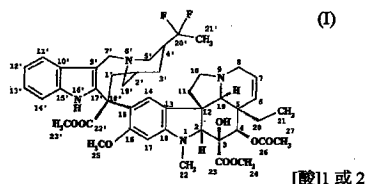
(54) 发明名称

无水晶状的长春氟宁盐、其制备方法和作为药物的用途和长春氟宁纯化的方法

(57) 摘要

本发明涉及具有 1 或 2 当量的药学上可接受的无机酸或有机酸 ([酸] 1 或 2) 的无水晶状的长春氟宁盐, 其中对于水溶性晶状盐, [酸] 1 或 2 代表氢溴酸、硫酸、乳酸和富马酸并且对于不溶解的晶状盐, 其代表对甲苯磺酸、苯甲酸、扁桃酸和对

羟基苯甲酸。



1. 用 1 当量的富马酸得到的无水晶状长春氟宁富马酸盐,其具有图 5 所示的 X 射线粉末衍射图。

2. 根据权利要求 1 所述的无水晶状长春氟宁富马酸盐的制备方法,该方法包括下列步骤:

- 将长春氟宁碱溶解在合适的溶剂或溶剂混合物中;
- 加入富马酸;
- 沉淀所述盐;
- 过滤并回收形成的盐;
- 在溶剂或溶剂 / 非溶剂混合物中陈化并结晶所述的盐;
- 过滤,洗涤并真空干燥所述结晶。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其中所述长春氟宁碱溶解在溶剂或溶剂混合物中,所述溶剂选自丙酮、乙酸乙酯、乙醚、甲苯、二氯甲烷、甲醇、乙醇、1- 丙醇或 2- 丙醇。

4. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其中对 1 摩尔当量的长春氟宁,所述富马酸以 1 摩尔当量的比例使用。

5. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其中将所述富马酸置于水或合适的有机溶剂的溶液中。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法,其中所述有机溶剂是醇。

7. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其中所述盐的沉淀在溶剂或溶剂 / 非溶剂混合物中进行。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其中所述盐的沉淀在丙酮、乙酸乙酯、乙醚、异丙醚、甲苯、己烷、庚烷、环己烷或石油醚中进行。

9. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其中陈化在丙酮、乙酸乙酯、乙醚、异丙醚、甲苯、己烷、庚烷、环己烷或石油醚中进行。

10. 根据权利要求 1 所述的无水晶状长春氟宁富马酸盐作为长春氟宁纯化的方式的用途。

11. 一种药物组合物,其中该药物组合物包括在生理学上可接受介质中有效量的根据权利要求 1 所述的无水晶状长春氟宁富马酸盐。

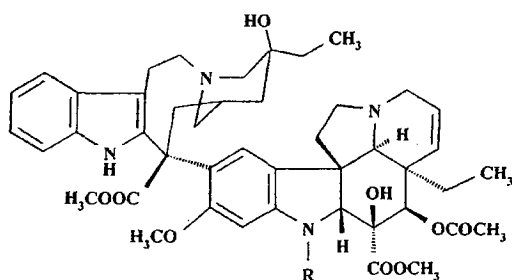
12. 根据权利要求 1 所述的无水晶状长春氟宁富马酸盐在制备用于治疗癌症病理学的药物中的用途。

无水晶状的长春氟宁盐、其制备方法和作为药物的用途和 长春氟宁纯化的方法

[0001] 本发明涉及长春氟宁 (vinflunine) 的新盐化形式和晶型, 制备所述形式的方法, 以及其治疗用途。

[0002] 长春氟宁是长春碱和长春新碱家族的吲哚衍生物。

[0003]

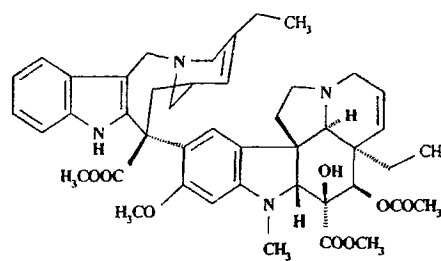
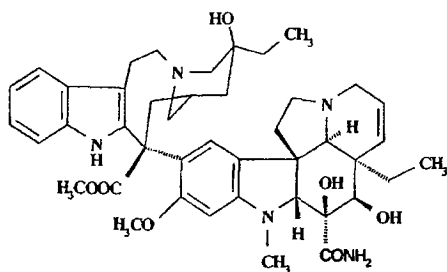


[0004] 长春碱 :R = CH₃

[0005] 长春新碱 :R = CHO

[0006] 这些化合物, 长春花 (Catharanthus roseus) 提取物, 属于抗有丝分裂的生物碱, 并且已经多年用于癌症的化学治疗。由于从植物提取得到这些衍生物很困难, 因此几个研究组鉴定具有相同性质的新型类似物, 并开发了其半合成的方法。因此, 为了治疗癌症, 已经获得长春地辛 (vindesine) 和长春瑞滨 (vinorelbine) (Navelbine) 并将其上市。这些化合物化学结构的主要特征是两个生物碱单体, 即长春花碱和文多林 (vindoline) 的组合。

[0007]



[0008] 长春地辛

长春瑞滨

[0009] 在得到长春瑞滨的新合成路线的研制框架中, 在过酸介质中该化合物的反应性导致新分子的鉴定, 即 20', 20' - 二氟 - 3', 4' - 二氢长春瑞滨或长春氟宁 (W095/03312)。在同一研究中, 所述化合物的治疗优点也被证实。

[0010] 已经通过各种 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 光谱方法研究长春氟宁的确切构象 (Magn. Reson. Chem., 2001, 39, p. 43-48)。所述研究针对溶液中的双酒石酸长春氟宁 (vinflunine ditartrate) 进行。然而, 所述盐具有吸湿性, 限制了它的固态稳定性, 因此在工业生产中构成障碍。迄今为止, 双酒石酸长春氟宁以无定形粉末固体的形式分离, 且必须在零下, 在 -15°C 以下, 且在惰性气体环境下储藏, 例如在氮气或氩气下。今天, 虽然双酒石酸盐的含水晶型已通过含醇溶剂中结晶证实 (专利申请 FR0512942), 但是还不能得到双酒石酸盐的无水晶型。

[0011] 因此,处理和储藏该化合物是精密的,改善固态物理稳定性的任何形式都可以简化生产、储藏和包装过程。

[0012] 惯例的,无定形化合物的结晶是非常困难的,且得到第一晶体 (firstcrystal) 通常是有问题的。然而,该固体形式类型可以克服无定形的许多缺点。事实上,其保留更少的水并且其随时间改善的稳定性方便其在工业生产过程中的处理,特别是更少聚集成块,并更好流动的倾向。这还使得考虑更多变化的盖伦制剂 (galenic form),并方便其生产和处理成为可能。

[0013] 惯例的,结晶混悬液的滤过率与无定形固体混悬液的滤过率相比显著提高。

[0014] 申请人已经证实通过使用其它盐,在合适溶剂系统生成无水结晶的结构而得到晶型是可能的。选自药理学上可接受的无机酸或有机酸的测试酸生成晶状的盐,其用于长春氟宁的酸的摩尔比是 1 : 1 或 2 : 1,依据使用的酸而定。大多数酸能生成盐,依据使用的酸的量,该盐以 1 或 2 摩尔当量不加区别的沉淀。本发明涉及基本上无任何水分子结构的结晶形式的盐、结晶和 / 或溶剂化。在本专利申请中,这些盐被称为“无水晶状的长春氟宁盐”。

[0015] 富马酸生成盐,不管使用酸的量,该盐以富马酸与长春氟宁的摩尔比为 1 : 1 有利地沉淀。

[0016] 得到晶状的盐还能打开通过结晶纯化的技术路线,考虑在非常高质量长春氟宁的生产过程中遇到的困难,其代表相当大的优势。

[0017] 依据本发明得到的无水晶状长春氟宁盐可以分成下面两类:

[0018] - 无机酸盐或脂肪族类型有机酸,构成具有有利的水溶性组以用于医药用途,

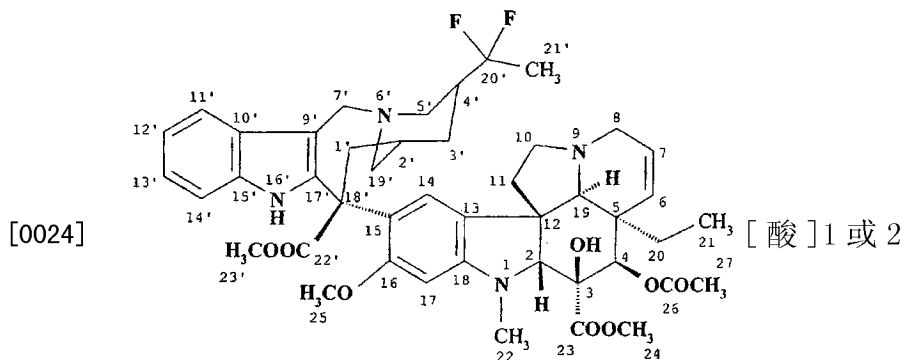
[0019] - 芳香有机酸盐,其具有较低的水溶性,但是在通过结晶纯化长春氟宁的技术开发中它的结晶度是优点。

[0020] 事实上,可以考虑对这些溶解性好或差的盐的其中之一重结晶以提高粗长春氟宁的纯度。然后,该盐可用碱处理,例如碳酸氢钠、叔胺,或优选地是氨,生成更好质量的长春氟宁碱,然后用一种药理学上可接受的酸再盐化,生成能用作药物的水溶性盐。

[0021] 这种通过结晶纯化的方式可以在制备过程中的多个点上实施,例如为了得到高质量批次的最后纯化期间,或批次的预纯化中,另一精制技术例如制备色谱实施前。

[0022] 申请人已经证明这些无水结晶盐随时间具有更好的稳定性,如文中所示的无定形双酒石酸长春氟宁和晶状富马酸长春氟宁的对比研究。

[0023] 因此,本发明涉及用药理学上可接受的无机酸或有机酸得到的无水晶状长春氟宁盐,以非穷举的方式,例如,氢溴酸盐、硫酸盐、乳酸盐和富马酸盐的水溶性晶状盐,和对甲苯磺酸盐、苯甲酸盐、扁桃酸盐和对羟基苯甲酸盐的相对不溶解的晶状盐。所有这些盐可以用通式 (I) 的常规方式代表:



通式 (I)

[0025] 对于水溶性晶状盐,其中[酸]代表氢溴酸、硫酸、乳酸和富马酸,并且对于相对不溶解的晶状盐,其代表对甲苯磺酸、苯甲酸、扁桃酸和对羟基苯甲酸。

[0026] 在有利的方式中,特别选择富马酸盐。得到所述盐相对容易,它以大量的方式结晶,且通常具有摩尔化学计量的特性(1摩尔当量的富马酸对应1摩尔当量的长春氟宁),其代表在重现性、生产和活性产物对总盐的质量比率方面相当大的优点。

[0027] 后一优点对制备口服剂型很重要,例如片剂、凝胶胶囊(gel cap)或胶囊,其组合需要大量的活性成分同时避免增加太大的体积,因此导致该途径应用的不便。相应地,晶状的盐,与无定形盐相比是物质的更浓缩形式,也具有优点。

[0028] 通过本领域技术人员已知的技术证明了依据本发明盐化长春氟宁的无水结晶状态,例如 X 射线粉末衍射和红外光谱,且该无水结晶状态能通过简单的显微镜方法证明。为了比较的目的,无定形双酒石酸长春氟宁的粉末衍射图(没有显示特征的光谱线)显示在图 1 中。

[0029] 因此,本发明还涉及结晶的长春氟宁盐的制备方法,其中所述方法包括下列步骤:

[0030] 一将长春氟宁盐溶解在合适溶剂中；

[0031] - 在合适溶剂的溶液或非溶液中,以 1 或 2 摩尔当量的比例加入酸;

[0032] - 蒸发溶剂混合物；

[0033] - 在液体或液体混合物、非溶剂 (non-solvent) 或微溶剂 (weakly solvent) 中, 于环境温度或低温下搅拌, 持续需要沉淀的时间;

[0034] - 过滤并回收形成的结晶或无定形固体；

[0035] - 在液体或液体混合物、非溶剂或微溶剂中,于环境温度或低温下继续搅拌无定形固体进行陈化 (aging),持续需要结晶的时间,

[0036] - 过滤并回收形成的结晶,

[0037] - 以液体或液体混合物、非溶剂或微溶剂洗涤, 并真空干燥所述结晶。

[0038] 优选地,用于溶解长春氟宁碱的溶剂是丙酮、乙酸乙酯和甲苯。也可以使用二氯甲烷或醇,例如乙醇、甲醇和 1- 和 2- 丙醇。

[0039] 优选地,用于溶解酸的溶剂是水、丙酮、乙酸乙酯和甲苯。也可以使用二氯甲烷或醇,例如乙醇、甲醇或 1- 和 2- 丙醇。

[0040] 优选地,用于沉淀盐的非溶剂或微溶剂液体是乙醚、异丙醚、乙酸乙酯、丙酮和甲

苯。也可以使用叔丁基甲醚、己烷、庚烷或石油醚。

[0041] 优选地,用于陈化无定形盐的非溶剂或微溶剂液体是,以非限制的方式,例如乙醚、异丙醚、乙酸乙酯、丙酮和甲苯。也可以使用叔丁基甲醚、己烷、庚烷或石油醚。

[0042] 优选地,用于洗涤结晶的非溶剂或微溶剂液体是乙醚和异丙醚。也可以使用叔丁基甲醚、己烷、庚烷或石油醚。

[0043] 如上所述,可以控制沉淀或陈化的温度以优化结晶的所需时间和质量。因此,有利地选择温度在 50℃ 以下,更特别是温度在 4℃ 至 25℃。

[0044] 本领域技术人员必须调整溶剂的量,优选地相对于长春氟宁的质量 (g) 以体积计 (ml) 为 1 至 20 份。

[0045] 由于长春氟宁及其衍生物,特别是长春氟宁盐的治疗优点已经得到证明,因此本发明也涉及包含一种依据本发明的晶状长春氟宁盐的药物。在一特定方面,本发明涉及结晶的长春氟宁盐在制备用于治疗癌病理学 (cancer pathology) 的药物中的用途。特别是,以非限制的方式,可以引证乳腺癌、膀胱癌、非小细胞肺癌和前列腺癌。

[0046] 本发明还涉及药物组合物,其中所述组合物包含在生理学上可接受的介质中有效量的根据发明结晶的长春氟宁盐。

[0047] 在所述药物组合物中,可以更特别地引证那些适合于口服、肠胃外、静脉或皮下给药,更特别适合口服给药 (以片剂、胶囊或凝胶胶囊形式) 的组合物。

[0048] 剂量依据患者的性别、年龄和体重和给药途径改变。

[0049] 下面的实施例解释本发明,但并不限制其范围。

[0050] 无定形双酒石酸盐和晶状富马酸盐的对比稳定性:

[0051] 1、原料:

[0052] 批次 OP3.0B:无定形双酒石酸长春氟宁。

[0053] 批次 JLM4008400:晶状富马酸长春氟宁。

[0054] 2、稳定性条件:

[0055] 对粉末形式避光在下列条件下进行稳定性研究:

[0056] - 密封瓶:50℃

[0057] - 敞口瓶:40℃,相对湿度 75%。

[0058] 在 T_0 和 T_0+14 天进行测定。

[0059] 3、分析条件:

[0060] HPLC 系统:

[0061] 柱:Sunfire C18, 5 μ m, 4.6 $\times$ 250mm (Waters) 温度保持在 35℃。

[0062] 洗脱液:CH₃CN/MeOH/H₂O/KH₂PO₄ 400/150/450/6.8 (ml/ml/ml/g) 调整 pH 为 7 (使用 KOH)。

[0063] 流速:1ml/min

[0064] 检测:269nm

[0065] 4、结果

[0066]

批次 长春氟宁盐的性状	分析时间	稳定性条件	HPLC 分析	水含量
OP3.0B 无定形双酒石酸盐	T ₀	—	99.28%	6.27%
	T ₀ +14 天	50℃	97.18%	—
		40℃, 75% RH	98.21%	10.18%
JLM4008400 晶状富马酸盐	T ₀	—	99.52%	1.33%
	T ₀ +14 天	50℃	99.56%	—
		40℃, 75% RH	99.38%	4.18%

[0067] 粉末形式的无定形双酒石酸长春氟宁化合物在 50℃降解了 2.1% (封闭瓶) 且在湿度中 (40℃, 75% RH) 降解了 1.07%, 然而晶状富马酸长春氟宁在相同条件下保持稳定 (降解在 0.2% 以下)。

附图说明：

[0068] 图 1 : 无定形双酒石酸长春氟宁的粉末衍射图。

[0069] 图 2 : 氢溴酸盐的粉末衍射图

[0070] 图 3 : 硫酸盐的粉末衍射图

[0071] 图 4 : 乳酸盐的粉末衍射图

[0072] 图 5 : 富马酸盐的粉末衍射图

[0073] 图 6 : 对甲苯磺酸盐的粉末衍射图

[0074] 图 7 : 苯甲酸盐的粉末衍射图

[0075] 图 8 : 扁桃酸盐的粉末衍射图

[0076] 图 9 : 对羟基苯甲酸盐的粉末衍射图

[0077] 长春氟宁盐的结晶

[0078] 实施例 1 : 氢溴酸盐

[0079] 将 4.56g 长春氟宁碱测试样品放在最少量的丙酮溶液中, 然后加入 2 当量的氢溴酸水溶液 (0.53ml 62% 的溶液)。盐缓慢沉淀; 用少量乙醚稀释并放置过夜。过滤并用醚洗涤。在真空, 70℃, 避光干燥 20 小时。得到 4.43g 晶状盐。

[0080] ¹H NMR (400MHz, MeOH) δ ppm 0.72 (t, J = 7.33Hz, 3H) 1.37-1.46 (m, 1H) 1.47-1.55 (m, 1H) 1.60-1.97 (m, 4H) 1.72 (t, J = 19.00Hz, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.12-2.22 (m, 1H) 2.65-2.77 (m, 2H) 2.75 (s, 3H) 2.81-3.20 (m, 4H) 3.33-3.44 (m, 2H) 3.54-3.65 (m, 3H) 3.64 (s, 1H) 3.77 (s, 7H) 3.87 (s, 3H) 4.87 (s, 2H) 4.93 (d, J = 15.16Hz, 1H) 5.07 (d, J = 15.16Hz, 1H) 5.31 (s, 1H) 5.42 (d, J = 10.11Hz, 1H) 5.87 (dd, J = 10.11, 4.55Hz, 1H) 6.38 (s, 2H) 7.13-7.22 (m, 2H) 7.38 (d, J = 7.07Hz, 1H) 7.72 (d, J = 7.07Hz, 1H) 10.25 (br. s., 1H)

[0081] 实施例 2 : 硫酸盐

[0082] 将 4.29g 长春氟宁碱测试样品放在丙酮和乙醇的混合溶液中, 然后加入 2 当量的 3M 硫酸 (3.5ml)。蒸发并用丙酮吸收残余物, 然后加入乙醚放置过夜; 过滤并用醚洗涤。得

到 4.77g 无定形粉末。

[0083] 室温下在丙酮中搅拌所述粉末 24 小时,然后加入少量异丙醚,过滤并用异丙醚洗涤。在真空,70℃,避光干燥 20 小时。得到 4.53g 晶状产品。

[0084] ^1H NMR (400MHz, MeOH) δ ppm 0.73 (t, J = 7.33Hz, 3H) 1.44-1.56 (m, 2H) 1.63-1.83 (m, 2H) 1.71 (t, J = 19.45Hz, 3H) 1.89 (d, J = 13.00Hz, 1H) 1.99-2.09 (m, 1H) 2.07 (s, 3H) 2.26-2.36 (m, 1H) 2.67 (dd, J = 15.66, 6.06Hz, 1H) 2.79 (s, 3H) 2.97 (dd, J = 14.40, 2.78Hz, 1H) 3.12 (t, J = 14.40Hz, 1H) 3.30-3.35 (m, 3H) 3.34 (s, 1H) 3.40-3.51 (m, 2H) 3.71-3.82 (m, 1H) 3.72 (s, 1H) 3.76 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.85-3.94 (m, 2H) 3.88 (s, 3H) 4.88 (s, 5H) 4.94 (d, J = 15.00Hz, 1H) 5.05 (d, J = 15.00Hz, 1H) 5.31 (s, 1H) 5.64 (d, J = 10.11Hz, 1H) 5.92 (dd, J = 10.11, 4.55Hz, 1H) 6.42 (s, 1H) 6.59 (s, 1H) 7.12 (dd, J = 7.33Hz, 1H) 7.15 (dd, J = 7.33Hz, 1H) 7.37 (d, J = 7.58Hz, 1H) 7.73 (d, J = 7.58Hz, 1H) 10.41 (s, 1H)

[0085] 实施例 3 :乳酸盐

[0086] 将 4.59g 长春氟宁碱测试样品放在最少量丙酮溶液中,然后加入 2 当量 L(+) 乳酸 (1.01g) 的丙酮溶液。蒸发丙酮并在异丙醚中磨碎,然后放置过夜;过滤并用异丙醚洗涤。得到 4.63g 无定形粉末。

[0087] 室温下在甲苯中搅拌所述粉末 24 小时。加入少量异丙醚,过滤并用异丙醚洗涤。在真空,70℃,避光干燥 20 小时。得到 3.81g 晶状产品。

[0088] ^1H NMR (400MHz, MeOH) δ ppm 0.70 (t, J = 7.33Hz, 3H) 1.33 (d, J = 7.07Hz, 3H) 1.36-1.49 (m, 2H) 1.60-1.81 (m, 2H) 1.70 (t, J = 19.00Hz, 3H) 1.84-1.94 (m, 1H) 1.99-2.12 (m, 1H) 2.02 (s, 3H) 2.27-2.40 (m, 1H) 2.61-2.83 (m, 4H) 2.72 (s, 3H) 3.06-3.27 (m, 6H) 3.47-3.56 (m, 1H) 3.59 (s, 1H) 3.66-3.73 (m, 1H) 3.76 (s, 6H) 3.85 (s, 3H) 4.09 (q, J = 7.00Hz, 1H) 4.87 (s, 4H) 4.92-5.03 (m, 2H) 5.25-5.35 (m, 2H) 5.84 (dd, J = 10.11, 4.55Hz, 1H) 6.28 (s, 1H) 6.35 (s, 1H) 7.13-7.23 (m, 2H) 7.36 (d, J = 7.58Hz, 1H) 7.70 (d, J = 7.58Hz, 1H)

[0089] 实施例 4 :富马酸盐

[0090] 将 4.58 长春氟宁碱测试样品放在最少量丙酮溶液中,然后加入 1 当量富马酸 (0.65g) 的甲醇溶液。蒸发溶剂,在丙酮中磨碎,过滤并用醚洗涤。在真空,70℃,避光干燥 20 小时。得到 3.54g 晶状盐。

[0091] ^1H NMR (400MHz, MeOH) δ ppm 0.71 (t, J = 7.33Hz, 3H) 1.31-1.41 (m, 1H) 1.41-1.50 (m, 1H) 1.60-1.84 (m, 3H) 1.70 (t, J = 19.20Hz, 3H) 1.89 (d, J = 14.00Hz, 1H) 1.99-2.12 (m, 1H) 2.02 (s, 3H) 2.37-2.47 (m, 1H) 2.69-2.75 (m, 6H) 2.80 (dd, J = 13.89, 2.27Hz, 1H) 3.11 (t, J = 14.40Hz, 1H) 3.17-3.39 (m, 4H) 3.55 (d, J = 14.65Hz, 1H) 3.59 (s, 1H) 3.71 (d, J = 13.14Hz, 1H) 3.76 (s, 6H) 3.86 (s, 3H) 4.87 (s, 5H) 5.00 (d, J = 13.00Hz, 1H) 5.27-5.35 (m, 2H) 5.84 (dd, J = 10.11, 4.04Hz, 1H) 6.32 (s, 1H) 6.35 (s, 1H) 6.66 (s, 2H) 7.10-7.20 (m, 2H) 7.35 (d, J = 7.58Hz, 1H) 7.70 (d, J = 7.58Hz, 1H)

[0092] 实施例 5 :对甲苯磺酸盐

[0093] 将 1.8g 长春氟宁碱测试样品放在最少量的丙酮溶液中,然后加入 2 当量对甲苯磺酸 (0.76g) 乙酸乙酯溶液。加入异丙醚并放置过夜;过滤并用异丙醚洗涤。得到 2.5g 无定形粉末。

[0094] 室温下在甲苯中搅拌所述粉末 24 小时,过滤并用异丙醚洗涤。在真空,70℃,避光干燥 20 小时。得到 1.5g 晶状产品。

[0095] ^1H NMR (400MHz, MeOH) δ ppm 0.67 (t, J = 7.33Hz, 3H) 1.45-1.55 (m, 2H) 1.58-1.83 (m, 2H) 1.71 (t, J = 19.00Hz, 3H) 1.89 (d, J = 14.00Hz, 1H) 2.02 (s, 1H) 2.05 (s, 3H) 2.19-2.30 (m, 1H) 2.35 (s, 6H) 2.67 (dd, J = 15.66, 6.06Hz, 1H) 2.78 (s, 3H) 2.92 (dd, J = 14.15, 2.53Hz, 1H) 3.03-3.44 (m, 5H) 3.54-3.64 (m, 1H) 3.59 (s, 1H) 3.68 (s, 1H) 3.72-3.82 (m, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.87 (s, 2H) 4.93 (d, J = 15.16Hz, 1H) 5.05 (d, J = 15.16Hz, 1H) 5.29 (s, 1H) 5.55 (d, J = 10.61Hz, 1H) 5.83 (dd, J = 10.11, 4.55Hz, 1H) 6.40 (s, 1H) 6.62 (s, 1H) 7.05 (dd, J = 7.33Hz, 1H) 7.18 (dd, J = 7.33Hz, 1H) 7.18 (d, J = 8.08Hz, 4H) 7.39 (d, J = 8.08Hz, 1H) 7.57 (d, J = 8.08Hz, 4H) 7.63 (d, J = 8.08Hz, 1H) 10.43 (s, 1H)

[0096] 实施例 6 :苯甲酸盐

[0097] 将 1.8g 长春氟宁碱测试样品放在最少量乙酸乙酯溶液中,然后加入 2 当量苯甲酸 (0.54g) 的乙酸乙酯溶液。蒸发乙酸乙酯,并在异丙醚中磨碎残余物,过滤并用异丙醚洗涤沉淀物。在真空,70℃,避光干燥 20 小时。得到 2.1g 晶状盐。

[0098] ^1H NMR (400MHz, MeOH) δ ppm 0.70 (t, J = 7.07Hz, 3H) 1.30-1.40 (m, 2H) 1.54-1.92 (m, 4H) 1.68 (t, J = 20.00Hz, 3H) 2.02 (s, 3H) 2.03-2.11 (m, 1H) 2.28-2.37 (m, 1H) 2.65 (d, J = 16.00Hz, 2H) 2.64 (s, 1H) 2.71 (s, 3H) 3.02-3.29 (m, 6H) 3.50 (d, J = 14.15Hz, 1H) 3.57 (s, 1H) 3.62 (d, J = 12.63Hz, 1H) 3.75 (s, 6H) 3.85 (s, 3H) 4.78 (d, J = 14.00Hz, 1H) 4.88 (d, J = 14.00Hz, 1H) 4.87 (br. s., 2H) 5.28 (d, J = 10.50Hz, 1H) 5.30 (s, 1H) 5.82 (dd, J = 10.11, 4.04Hz, 1H) 6.32 (s, 1H) 6.34 (s, 1H) 7.07 (dd, J = 7.33Hz, 1H) 7.14 (dd, J = 7.33Hz, 1H) 7.31-7.36 (m, 2H) 7.38 (d, J = 7.58Hz, 1H) 7.45-7.47 (m, J = 7.4Hz, 1H) 7.70 (d, J = 7.58Hz, 1H) 7.92 (d, J = 7.4Hz, 2H)

[0099] 实施例 7 :扁桃酸盐

[0100] 将 1.3g 长春氟宁碱测试样品放在最少量丙酮溶液中,然后加入 1 当量 R(-) 扁桃酸 (0.24g) 的丙酮溶液。在真空下蒸发丙酮并在异丙醚中磨碎残余物。在室温放置过夜,过滤并用异丙醚洗涤沉淀物。在真空,70℃,避光干燥 20 小时。得到 1.3g 晶状盐。

[0101] ^1H NMR (400MHz, MeOH) δ ppm 0.70 (t, J = 7.07Hz, 3H) 1.32-1.44 (m, 2H) 1.55-1.92 (m, 3H) 1.68 (t, J = 19.00Hz, 3H) 1.98-2.08 (m, 1H) 2.01 (s, 3H) 2.28-2.42 (m, 1H) 2.55-2.87 (m, 3H) 2.67 (s, 1H) 2.72 (s, 3H) 3.00-3.29 (m, 6H) 3.60 (s, 2H) 3.57 (s, 1H) 3.75 (s, 6H) 3.85 (s, 3H) 4.89 (s, 3H) 4.88 (s, 4H) 5.28 (d, J = 10.00Hz, 1H) 5.29 (s, 1H) 5.82 (dd, J = 9.60, 4.04Hz, 1H) 6.33 (s, 2H) 7.09 (t, J = 7.58Hz, 1H) 7.16 (t, J = 7.58Hz, 1H) 7.20-7.30 (m, 3H) 7.34 (d, J = 8.08Hz, 1H) 7.43 (d, J = 7.07Hz, 2H) 7.67 (d, J = 8.08Hz, 1H)

[0102] 实施例 8 :对羟基苯甲酸盐

[0103] 将 1.3g 长春氟宁碱测试样品放在最少量丙酮溶液中,然后加入 1 当量对羟基苯甲酸 (0.22g) 的丙酮溶液。在真空下蒸发丙酮并在异丙醚中磨碎残余物。在室温放置过夜,过滤并用异丙醚洗涤沉淀物。在真空,70℃,避光干燥 20 小时。得到 1.3g 晶状盐。

[0104] ^1H NMR (400MHz, MeOH) δ ppm 0.71 (t, J = 7.07Hz, 3H) 1.29-1.40 (m,

2H) 1.56-1.92 (m, 3H) 1.67 (t, $J = 19.20\text{Hz}$, 3H) 1.98-2.08 (m, 1H) 2.01 (s, 3H) 2.28-2.38 (m, 1H) 2.53-2.76 (m, 2H) 2.65 (s, 1H) 2.71 (s, 3H) 3.00-3.28 (m, 7H) 3.49 (d, $J = 13.64\text{Hz}$, 1H) 3.58 (d, $J = 10.00\text{Hz}$, 1H) 3.57 (s, 1H) 3.75 (s, 6H) 3.84 (s, 3H) 4.76 (d, $J = 14.00\text{Hz}$, 1H) 4.84 (d, $J = 15.00\text{Hz}$, 1H) 4.89 (s, 4H) 5.28 (d, $J = 14.00\text{Hz}$, 1H) 5.30 (s, 1H) 5.82 (dd, $J = 9.60, 4.04\text{Hz}$, 1H) 6.34 (s, 2H) 6.74 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 7.06 (dd, $J = 7.33\text{Hz}$, 1H) 7.12 (dd, $J = 7.33\text{Hz}$, 1H) 7.31 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 1H) 7.70 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 1H) 7.79 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H)

[0105] - 核磁共振 :

[0106] 在标定频率 400MHz 的装有宽谱带反向探针和 z- 梯度配件的 BrukerAvance DPX 400 光谱仪上记录 ^1H NMR 光谱。在记录 NMR 光谱前, 将产品溶解在氘代甲醇中 (Euriso-top, 项目 D 324-B, 批次 A-3561), 大约浓度为 0.4% (w/v)。相比作为内标的 TMS (四甲基硅烷) 化学位移表示为 ppm。偶合常数表示为赫兹。

[0107] 在结晶研究后, 使用核磁共振确定长春氟宁盐分子结构的完整性以及测定用于长春氟宁的酸的摩尔比例。根据使用的酸, 该比例是 1 : 1 或 2 : 1。

[0108] -X 射线粉末衍射 :

[0109] 用 Bruker AXS D8 Advance 衍射仪分析样品, 该衍射仪装有在 30kV 和 53mA 运转的铜对阴极 ($\lambda=1.54060\text{\AA}$), 可变初级狭缝块 (variable primary slit block) 和 Vantec 检测器。

[0110] 在 2 至 40° 2θ 以 0.007° 2θ 步幅和 40s 计数时间进行分析。将样品置于零反射 (zero-reflection) 样品架中 (C79298-A3158-B188 Bruker AXS)。

无定形双酒石酸盐

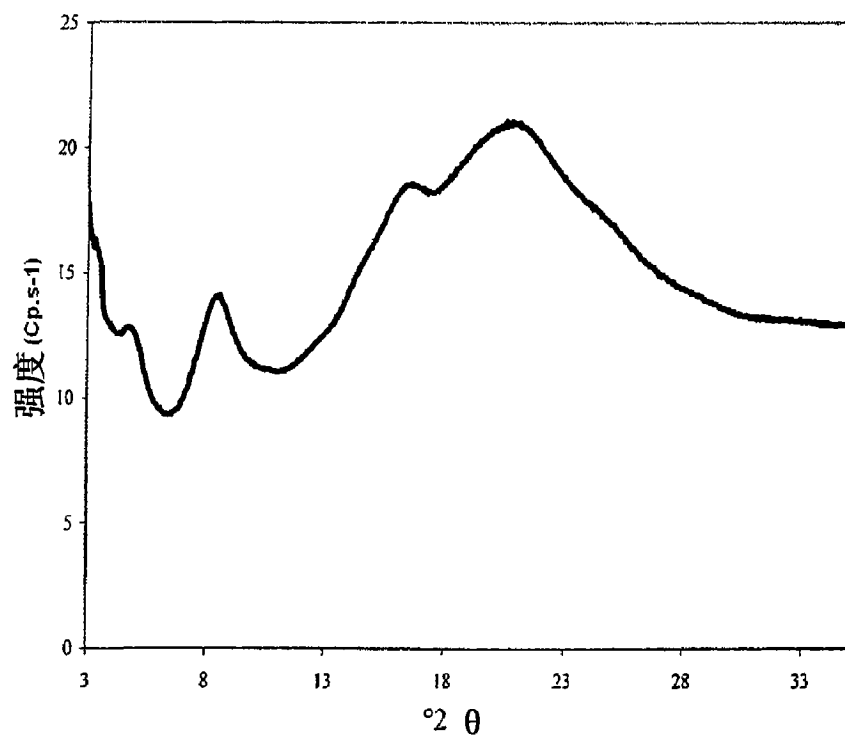


图 1

氢溴酸长春氟宁

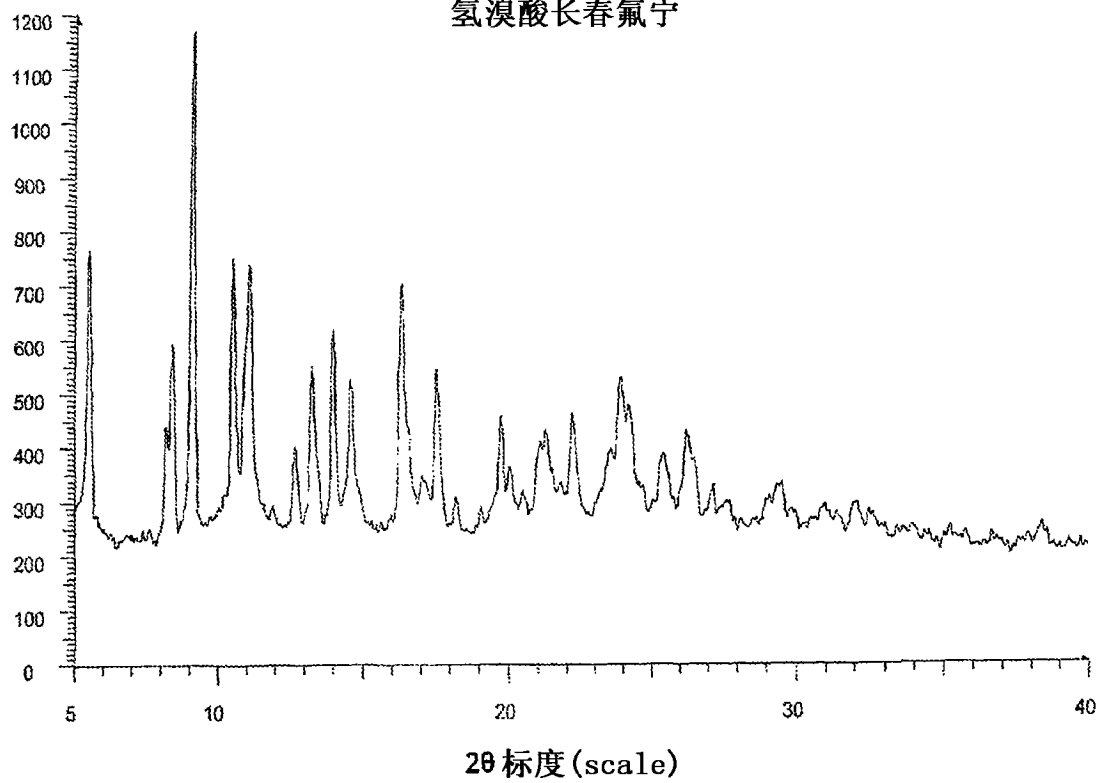


图 2

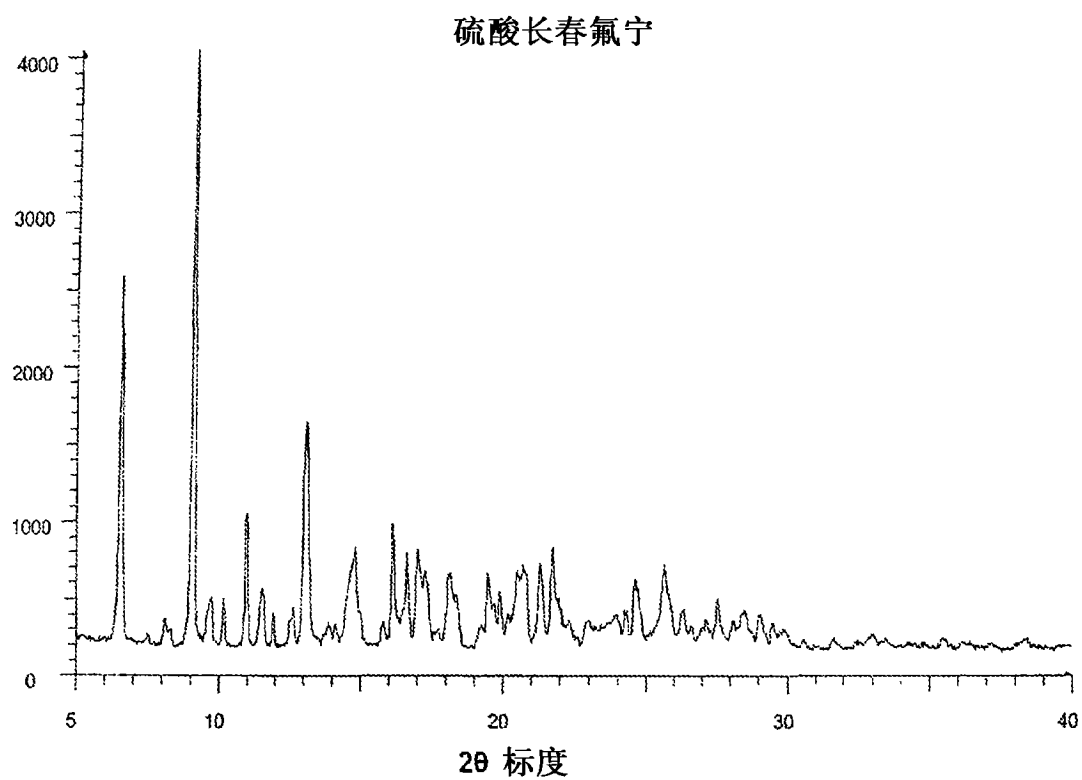


图 3

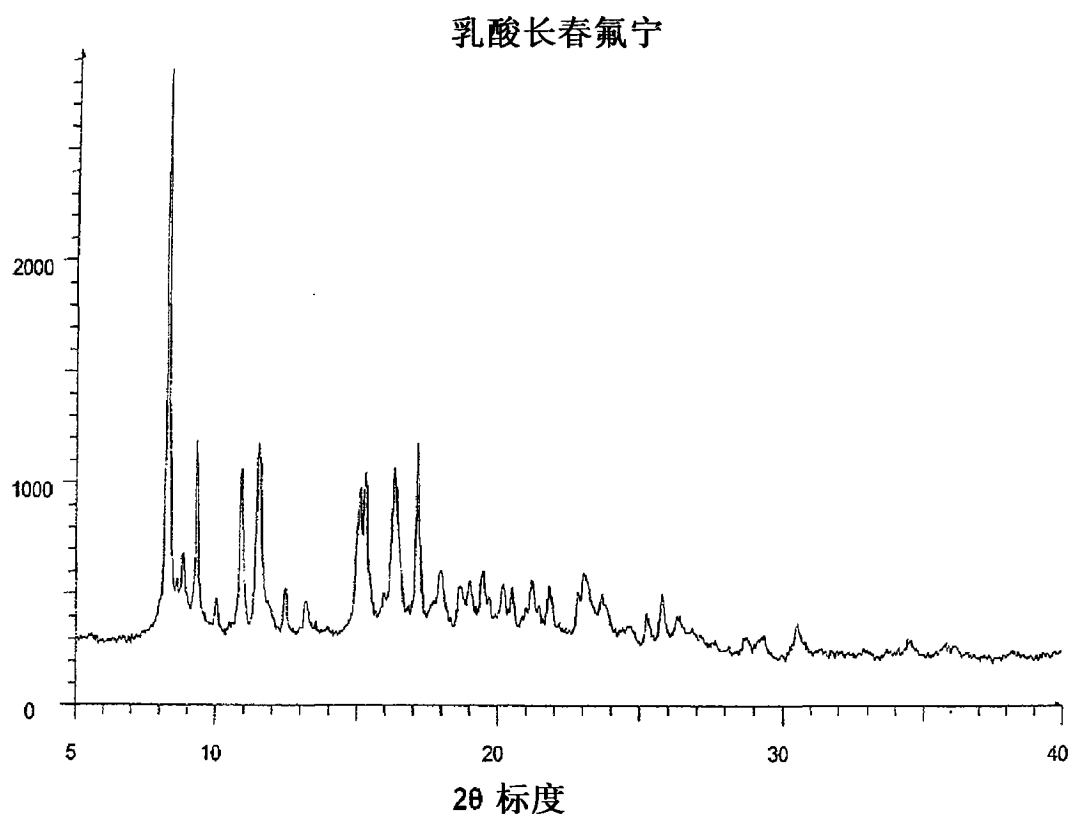


图 4

富马酸长春氟宁

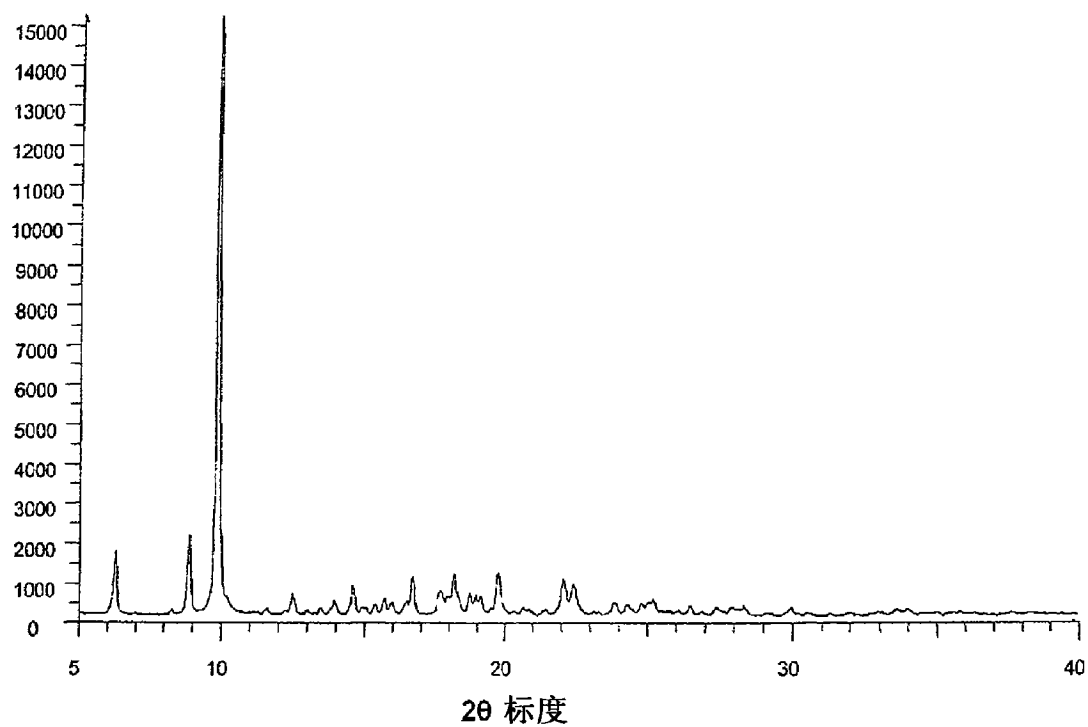


图 5

对甲苯磺酸长春氟宁

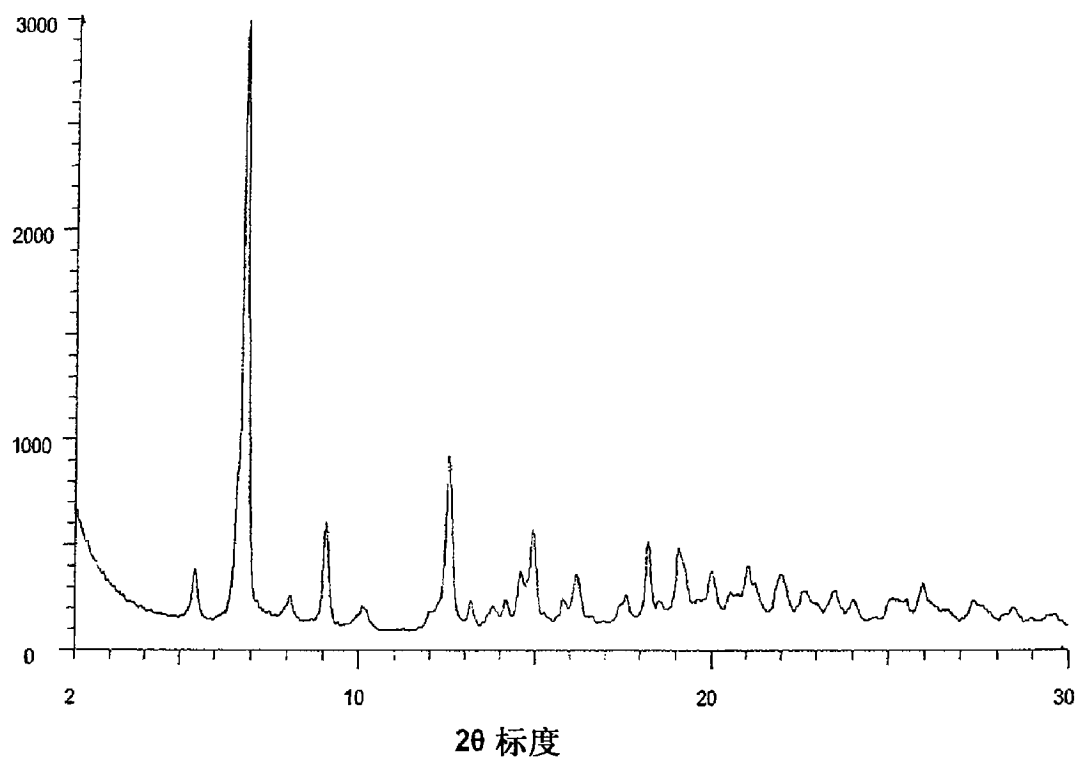


图 6

苯甲酸长春氟宁

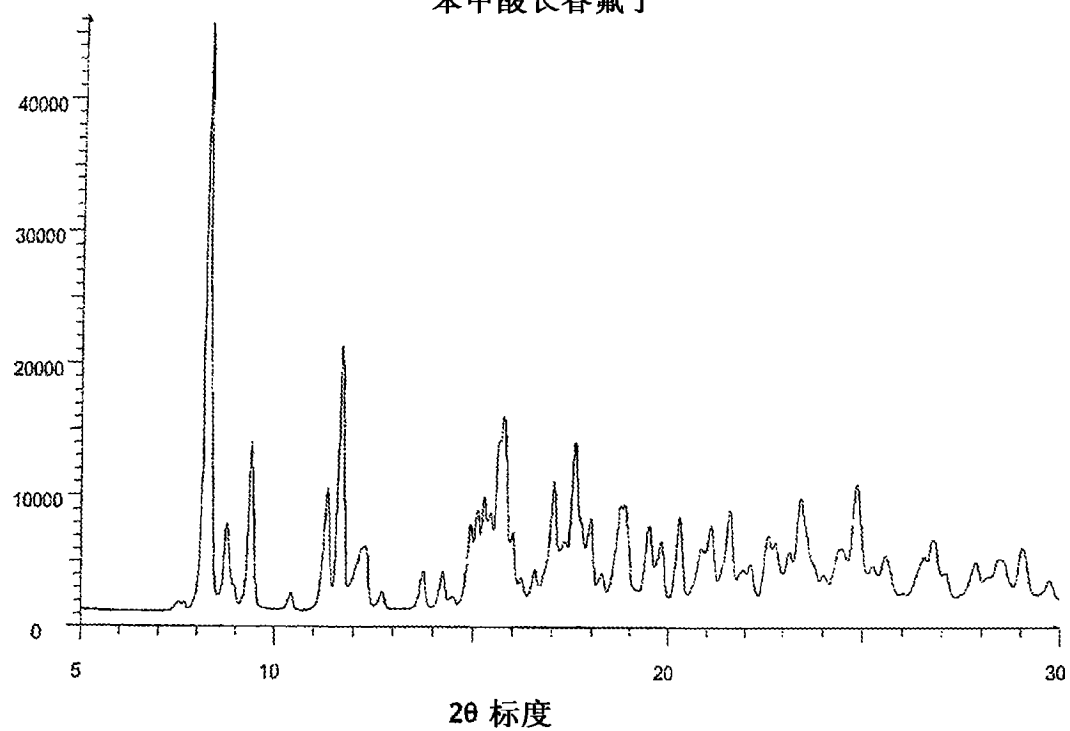


图 7

扁桃酸长春氟宁

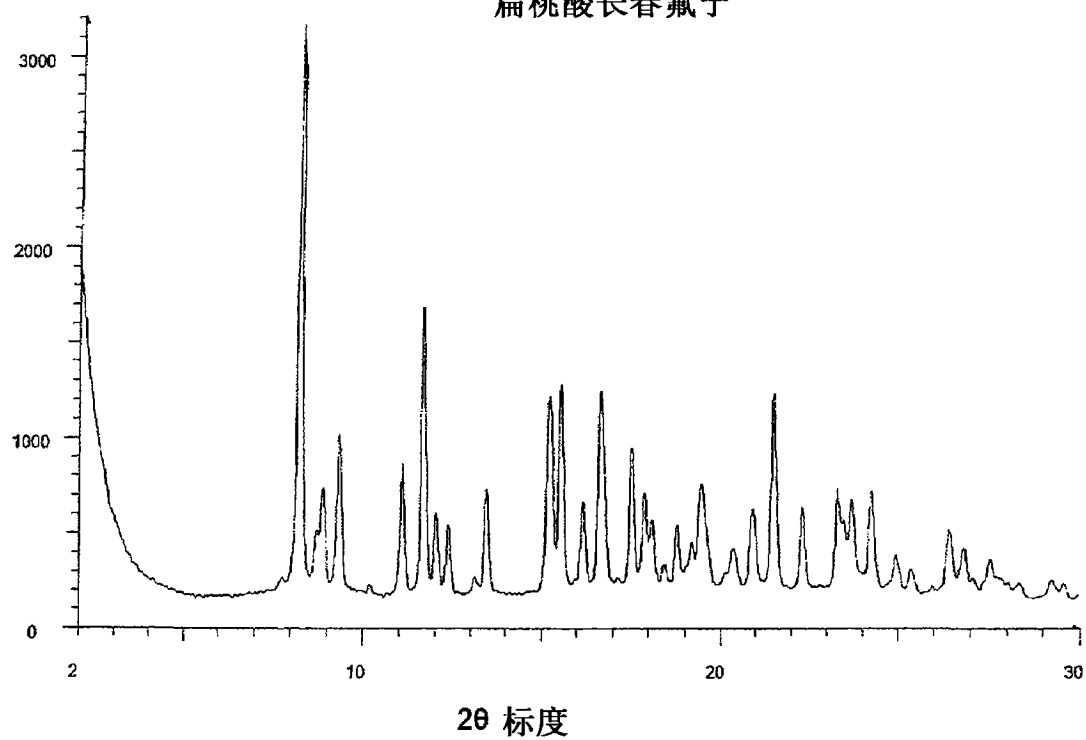


图 8

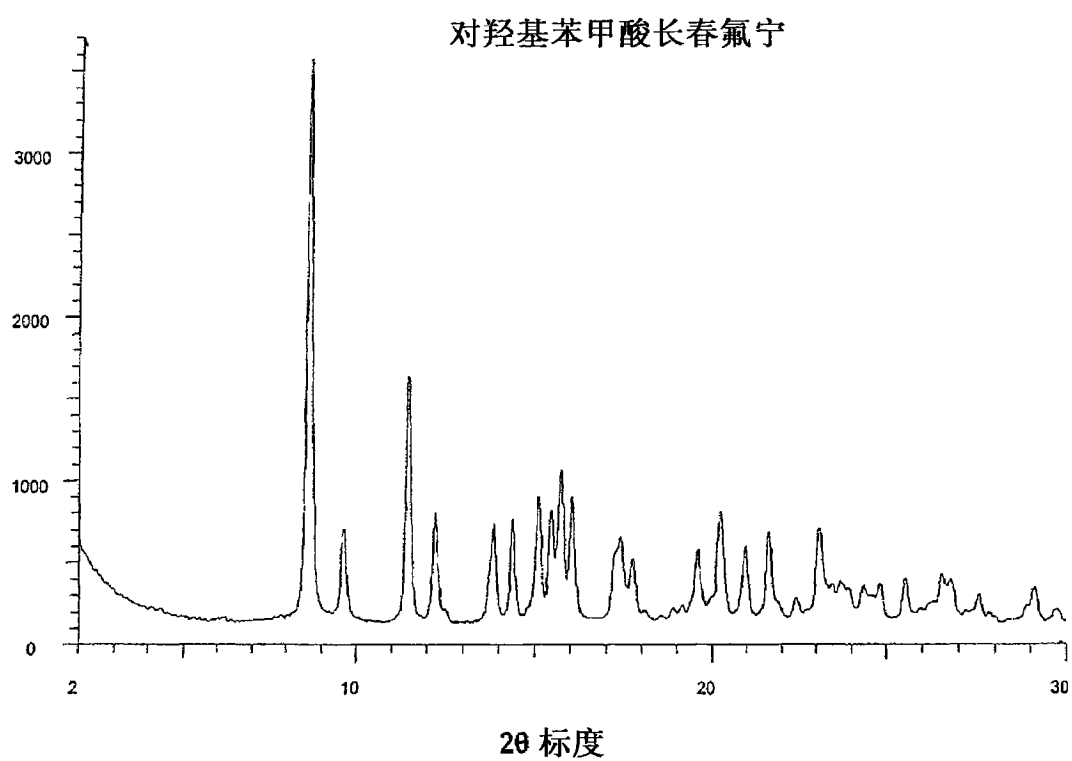


图 9