

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03811988.9

[51] Int. Cl.

B01D 9/00 (2006.01)
C07C 317/46 (2006.01)
A01N 41/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年1月9日

[11] 授权公告号 CN 100360208C

[22] 申请日 2003.5.23 [21] 申请号 03811988.9

[30] 优先权

[32] 2002.5.29 [33] DE [31] 10223913.4

[86] 国际申请 PCT/EP2003/005395 2003.5.23

[87] 国际公布 WO2003/099409 德 2003.12.4

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.25

[73] 专利权人 拜尔农作物科学股份公司

地址 德国蒙海姆

[72] 发明人 A·埃布勒 W·西尔格斯

U·施维多普 A·海恩

[56] 参考文献

WO0164672A 2002.9.7

CN1239946A 1999.12.29

WO0110830A 2001.2.15

审查员 王东升

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 王景朝

权利要求书1页 说明书10页 附图2页

[54] 发明名称

生产多晶型物质的特定晶体变体的方法

[57] 摘要

本发明涉及生产多晶型有机物质的特定晶体变体的方法。按照所述方法,该特定结晶变体通过以普通水溶性有机溶剂作为添加剂并利用酸或碱,从存在于水溶液中的该多晶型物质的盐中沉淀而获得。

1. 一种制备 2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮的特定晶体变体的方法,其特征在于,该特定晶体变体是用酸或碱并以选自酮和醇的水溶性有机溶剂从 2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮的盐的水溶液沉淀出来的。
2. 权利要求 1 的方法,其特征在于,所述的酮是丙酮或 2-丁酮。
3. 权利要求 1 的方法,其特征在于,所述的醇是甲醇、乙醇或 2-丙醇。
4. 权利要求 1 的方法,其特征在于,方法进行期间所述水溶液的 pH 值保持为 2.7。
5. 权利要求 1~4 之一的方法,其特征在于,水溶性有机溶剂的用量(w/w)小于沉淀的物质数量的 10%。

生产多晶型物质的特定晶体变体的方法

技术领域

本发明涉及采用普通水溶性有机溶剂作为添加剂以及酸或碱，从多晶型物质的盐的水溶液中沉淀特定晶体变体来生产多晶型、有机物质的特定晶体变体的方法。

背景技术

活性物质的多晶现象对于化学研究、工艺开发和配方研发都非常重要。已知，某些有机物质仅以一种晶体结构存在，而另一些(被称作多晶型物)则以二或更多种结构存在(称作变体(Modifikationen)或晶体变体)。要预测晶体变体的数目，包括其物理化学性质，特别是其热力学稳定性，及其被活的有机体服用后的不同行为是不可能的。

已知，对某些多晶型物来说，某种特定变体代表一种在直至熔点的整个温度范围内的热力学稳定相，而在另一些材料体系中，存在着一个或多个稳定性关系出现逆转的转变点。在除了该转变点以外的范围，一种特定变体在热力学上永远是稳定的。这一范围内存在的其它变体则处于亚稳(态)，而它们迟早将转变为热力学稳定的变体。此种转变所需要的时间则是该材料特有的并且依赖于材料体系的动力学。此种材料-特异性动力学也决定了结晶或沉淀加工期间形成何种变体。要预测共存晶体变体的稳定性关系，特别是上述转变点是否存在以及位于何处是不可能的。再有，要预测亚稳变体到稳定变体转变的动力学也是不可能的，而且要预测在结晶或沉淀过程中将形成何种变体也是不可能的。一篇关于当前对这些基础热力学和动力学关系的认识的综述可见诸于 J. Bernstein, R. J. Davey, J. O. Henck, 《Angew. Chem. Int. Ed.》1999, 38, 3440 ~ 3461。

已知，亚稳变体可能较优先形成，尽管结晶或沉淀过程中形成热力学稳定相的推动力最大。鉴于共存晶体变体的转变所需要的时间通常比结晶或沉淀过程中“相形成”的时间长几个数量级，因此这些形成亚稳结构的产物通常在进一步生产和加工步骤期间的时间内仍将维持在此种状态。此种行为的一些已知的例子在 J. Bernstein 等人的文

献(参见上面)中给出。使用或加工亚稳晶体变体可能引起许多问题,特别是对活性物质来说。主要由不可心和失控的晶体生长(重结晶)引起的这些问题可发生在制造、配制、贮存、运输或应用期间,并能造成生物有效性、结块等方面显著的改变(J. Halebian, W. McCrone, 《J. Pharm. Sci.》58(1969)911)。

此类问题的一个例子是 2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮,以下称 sulcotrione, 具有除草剂性质被用于生产除草剂。例如 sulcotrione, 以两种变体存在(关于这一点,参见德国专利 10152459.5, 在此全文收作本专利申请的一部分)。该亚稳变体,以下称作变体(I),是按照 EP-A2-0 186 117 中的描述的一种制造方法的产物。鉴于此种变体是亚稳的,它不如稳定变体那样适合此种活性物质的生产、配制、贮存和应用。

某种物质的稳定变体的可重现制造已知的方法是蒸发或冷却结晶,以及在小心选择的溶剂中重结晶(参见 WO 97/49681 A1)。选择恰当溶剂,以便影响晶体与周围溶液之间表面能和/或多分子在结晶过程中络合物的形成,以此促进要求晶体结构的形成(N. Bladgen. 《Powder Technology》, 121(2001)46-52; R. J. Davey 等人, 《晶体生长与设计》, 1(1), (2001)59-65; US 5,959,108; US 5,939,555)。例如,在 WO 01/64672 A1 中描述了一种制取特定变体的方法。它依靠,将同晶型体溶解在丁酮/水(10:1)中,随后加入酸。此种路线的缺点是,此种方式结晶所使用的溶剂仅在极少情况下适用于此前的加工和反应步骤的需要。其后果是要求采取成本高昂的措施,例如,需要改换溶剂或已形成亚稳态晶体结构的重结晶。特别是,此类程序通常还与显著的收率损失相联系。

另一种旨在影响多晶型物质的特定晶体结构形成的已知方法是,使用所谓“定制”添加剂(E. Staab 等人,《Adv. Mater.》2(1990)40)。此种“定制”添加剂的目的也是影响晶体与周围溶液之间的表面能和/或多分子在结晶过程中络合物的形成以促进要求晶体结构的形成(例如参见, US 5,716,445 A)。“定制”添加剂的特征是其分子结构与多晶型物质分子结构的部分共形(conformance)或类似。采用此种“定制”添加剂与上述策略相比的优点在于,可以使用不同的溶剂,从而使此种方法实施起来更简单。然而,通常为对多晶现象施加特定影响

必须专门合成特殊设计的添加剂，这使得其开发变得费时并使采用它的加工成本变得太高。

发明内容

因此，本发明的任务是提供一种制备特定变体的方法，可用于高效和低成本地回收特定变体。具体地说，本发明的任务是提供一种制取变体的方法，它不要求改换溶剂和/或重结晶。

在本发明中，这一难题是通过采用低廉和易于使用的添加剂来实现特定晶体变体的形成的。这些添加剂也能在以前的反应和加工步骤使用的溶剂中发挥其作用，因此可省略溶剂变更和/或附加的加工步骤。

现已发现，典型有机溶剂分子是特别适合在酸/碱沉淀结晶中促使有机多晶型物质的特定晶体结构形成的添加剂。令人惊奇的是，从水溶液形式多晶型物质的盐中沉淀出特定晶体变体后直接生成多晶型有机物质的特定变体，按下列反应式进行，

多晶型物质的盐+酸或碱 \rightarrow 具有特定晶体结构的物质+相应盐

其中要求晶体结构的物质的沉淀因加入作为添加剂的通常有机水溶性溶剂而加速。

术语“添加剂”在本文中指的是加入到现有物质溶液中的化合物或物质，其中所加添加剂的数量(w/w)优选小于在溶液中存在的物质数量。优选的是，添加剂的用量介于0.1~20%，相对于待沉淀物质的量而言；特别优选1~10%的用量，尤其是1~5%。这里，不论添加剂加入到现有溶液中或者所述溶液加入到现有添加剂或含该添加剂的溶液中均可。

因此，本发明的目的是一种生产多晶型物质的特定晶体变体的方法，包括在酸或碱和水溶性有机溶剂存在下从以水溶液形式存在的多晶型物质的盐中沉淀出特定晶体变体。

可用于本发明方法的酸和碱是有机化学常用的强酸或碱。可使用的酸包括，例如，盐酸、硫酸、硝酸或氢氟酸。可使用的碱包括，例如，氢氧化钠、氢氧化钡、氢氧化钙或氢氧化钾。

可在本发明方法中用于所要求变体的特效生成的添加剂的有机水溶性溶剂尤其是，短链醇，例如，甲醇、乙醇或 2-丙醇，短链酮，例如，丙酮或 2-丁酮，1~4 个碳原子的羧酸，例如，乙酸，醚，例如，二乙基醚、四氢呋喃或甲基叔丁基醚，酯如乙酸甲酯、乙酸乙酯或甲酸甲酯，杂环胺如吡啶，甲酰胺，例如，二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮或二甲基亚砷。术语低级或短链醇在这里用来指具有 1~10 个碳原子，优选 1~5 个碳原子的那些醇。术语低级或短链酮在这里用来指具有 3~10 个碳原子，优选 3~5 个碳原子的那些酮。

这些添加剂的作用机理，即，怎样促进动力学上处于不利的变体的生成，在于，它们建立了一种过饱和范围，在此范围可生成要求的变体。如果过饱和过大因此超过了该范围，动力学优选的变体将再次出现。因此，在以水溶性有机溶剂以外另加或与之组合，在受控过饱和时的沉淀结晶也是本发明的一部分。于是，本发明的目的是一种生产多晶型物质的特定晶体变体的方法，包括在酸或碱和水溶性有机溶剂存在下在低过饱和下从水溶液中存在的多晶型物质的盐沉淀出特定晶体变体。

该沉淀结晶是这样实施的：将相应（等当量）数量酸/碱加入到搅拌的反应容器中，其中存在着活性物质的盐的水溶液连同添加剂。将加入稍微过量的酸或碱来达到目标 pH 值。当溶液稍微过饱和时，根据需要加入要求变体的晶种。

因此，本发明的目的尤其是一种如上所述生产多晶型物质的特定晶体变体的方法，包括向多晶型物质的盐的水溶液和适当添加剂以及，需要的话，晶种的混合物中加入酸或碱。

沉淀结晶也可这样实施：在搅拌下向相应数量酸或碱和适当添加剂以及，需要的话，所需变体的晶种的混合物中加入多晶型物质的盐的水溶液。

优选这样实施沉淀结晶：在搅拌下向添加剂和需要的话，要求变体的晶种的水溶液中，平行地加入多晶型物质的盐的水溶液和对应数量酸/碱，同时均匀地搅拌。每种要加入组分的加入应在反应混合物的 pH 值总是保持恒定的条件下进行。

本发明方法中使用的 pH 值取决于各种多晶型物质或与之相联系的特定变体，可在较宽范围内变化。沉淀用的最佳 pH 值可这样简单地确

定:测定在各种不同 pH 值下本发明方法的收率并选择具有最大可能收率的 pH 值。

本发明添加剂在本发明方法中的用量可在宽范围内变化。优选使用少于相对于沉淀物质产量的 10% (w/w) 添加剂, 特别优选少于 1%。然而, 添加剂也可按照大于 10% 的数量加入。

在本发明方法中根据需要使用的晶种的数量同样也可在宽范围内变化。优选使用少于相对于沉淀物质产量的 10% (w/w), 特别优选少于 1%。然而, 也可加入大于 10%。该方法也可在不加入晶种的情况下实施, 如果添加剂效力足够的话。

优选在常压和低于 100℃ 的温度下实施该方法。各个要求的晶体变体能构成稳定形式的温度已证明尤其适合。合适的温度或该要求、特定晶体变体与每一种其它存在的变体之间的转变点可采用本领域技术人员已知的方式确定。转变点是, 一种物质的两个结晶相在给定压力处于平衡的温度。为确定两种已知变体之间的转变点, 例如, 两种变体的溶解度, 可彼此分别地作为在某种适当溶剂中的温度的函数先测定出来。在给定压力下, 两种变体在一种溶剂中的溶解度曲线的交点指出, 两种处于稳定关系的变体将出现转变点的温度。在本发明方法中, 特别合适的是采用距离要求的晶体变体与每个其它存在的变体之间的转变点 10℃ 以上的温度, 据此, 距离要求的晶体变体与每个其它存在的变体之间的所有转变点最远的温度是特别优选的。该方法也可在偏离常压的压力和高于 100℃ 的温度下实施。

酸/碱或多晶型物质的盐的水溶液或者二者在搅拌下加入到反应混合物中的加入速率可以取决于材料体系的动力学、诸试剂溶液的浓度、晶种的数量和所用添加剂的效力。然而, 加入速率可在较宽范围内变化, 且有利的加入速率可采用简单方式确定。这里, 重要的是应选择加入速率, 以便, 尤其在加入的开头, 例如, 开始加入多晶型物质的盐的水溶液到现有酸或碱时, 不要出现失控的过饱和(过饱和峰)。对沉淀的控制可利用对混合物的搅拌来促进。

该方法可用于任何以一种或多种解离或缔合质子为特征的多晶型有机化合物, 例如, 弱酸或弱碱。因此, 合适的化合物的特征是, 它们在水溶液中的溶解度随着溶液的 pH 值改变。

某种化合物与其盐之间的溶解度差值在理想情况下将超过 2 个数

量级。因此，多晶型起始化合物的盐的溶解度优选应大于 10 wt%，更优选大于 20 wt%，最优选大于 30 wt%，同时所要求的特定晶体变体的溶解度在最佳 pH 值下如上所述优选将小于 5 wt%，更优选小于 1 wt%，最优选小于 0.1 wt%。

该方法特别适合以在 $0 < \text{pH} < 14$ ，特别优选在 $1 < \text{pH} < 13$ 范围在水溶液中的某种溶解度改变为特征的物质。此类有机物质可以是任何形式的活性物质，例如，在制药领域或在虫害管理中使用的那些。

因此，在上面已经提到的 sulcotrione 的实例中，可采用本发明方法例如从 sulcotrione 的烯醇钠沉淀出变体 II，通过加入盐酸来实现。

本发明方法的目的因而也是按照如上所述实施生产 sulcotrione 的变体 II 的方法。

如上所述，除了钠离子以外，任何其它相应碱也可在这里按照本发明方法用于本发明烯醇化物阴离子。同样，该方法，除了所指定的盐酸以外，也可采用任何其它相应酸来实施。该方法也可依靠通过加入强碱从其盐中沉淀出碱来实施。因此，所选择的通过加入强酸从其盐中沉淀出酸的 sulcotrione 的例子，不构成对本发明范围的限制。

在例如 sulcotrione 的所选例子的情况下， 12°C 的温度适合用于变体 II 的沉淀，因为该温度距离转变点足够远并且变体 II 在此温度范围代表一种稳定的变体。杂环胺，像短链醇和酮一样，也证明对于促进变体 II 的形成极其有效。与不加添加剂的方法相比，就连长链醇如十二烷醇也适合用于促进变体 II 的形成，然而，它们的效力较低。类似地，上述酯和醚，特别是乙酸乙酯、四氢呋喃和甲基叔丁基醚以及 N-甲基吡咯烷酮都表现出对变体 II 的形成的正性促进作用，然而这里，它们的活性却比短链醇和酮以及杂环胺低一些。

在例如 sulcotrione 的变体 II 的生产中，烯醇钠水溶液和盐酸在恒定 pH 值条件下的平行加入能得出最佳效果。如果溶液变得过饱和，则优选采取加入晶种的可能选择。对于平行加入可选择的恒定 pH 值为 2.7，因为在该 pH 值下产率是最佳的。鉴于，如上所述，混合作用在沉淀结晶中的影响非常重要，故必须小心保持搅拌器输入功率恒定，即便在选择反应容器中出现注入体积陡增的情况下。约 0.15 W/kg 的适中高速搅拌器功率输入，结合着在表面的相对两侧加入这两种试

剂，将提供避免局部过饱和峰的理想条件。

具体实施方式

实例

实例 1

2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮(sulcotrione)的稳定晶体结构(变体II)通过直接沉淀(添加剂:杂环胺)的制备

一种 2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮的三乙胺盐的甲苯悬浮体，借助对应烯醇酯 3-氧代-环己-1-烯基-(2-氯-4-甲磺酰基苯甲酸酯)的重排而制成(参见 EP-A2-186 117)。该烯醇酯在这里是通过 0.2 mol 2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰氯与等摩尔数量环己烷-1,3-二酮在甲苯中在过量作为碱的三乙胺存在下的偶联而合成的。该甲苯悬浮体与 500 g 稀氢氧化钠(4 wt%)在 45℃接触 30 min，以便获得，作为产物，溶解在水相中的钠盐并不含副产物。相分离以后，该烯醇钠水溶液保持在 45℃。由此种烯醇钠水溶液利用盐酸来生成三酮的稳定晶体结构(变体II)本身，要求适当添加剂。鉴于在该含水体系中在动力学上有利于生成亚稳相(变体I)。因此，在反应容器中放入 5 g 吡啶连同 90 g 蒸馏水和 15 g 变体II的晶种(比表面面积 $>0.75 \text{ m}^2/\text{g}$)，反应容器中高速搅拌器以约 0.15 W/kg 的比功率输入进行搅拌并在 12℃达到平衡。该样品用盐酸将 pH 值调节到 pH=2.7 以后，向该悬浮体中以 1 g/min 的速率小心滴加烯醇钠水溶液，在此期间通过控制下加入 37 wt%盐酸将 pH 值维持恒定在 pH=2.7，温度维持恒定在 12℃并且搅拌器功率输入维持恒定在 0.15 W/kg。这两种试剂溶液从相对的两侧滴加到表面上。如此获得的产物经过过滤，并在 50℃、真空下进行干燥。产物的拉曼光谱术结果显示下列峰值 [cm^{-1}]:

3175, 3096, 3083, 3067, 3002, 2965, 2948, 2918, 2900, 2874, 1660, 1589, 1543, 1458, 1422, 1397, 1358, 1337, 1322, 1310, 1283, 1266, 1247, 1228, 1152, 1117, 1050, 992, 958, 935, 845, 779, 752, 718, 676, 660, 613, 594, 578, 560, 513, 503, 476, 460, 447, 429, 415, 371, 346, 328, 280, 236, 227,

这与稳定变体II的数据相匹配(参见德国专利申请 10152459.5)。

实例 22-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮(sulcotrione)的稳定晶体结构(变体II)通过直接沉淀(添加剂:酮)的制备

按类似方式实施实例 1 中描述的程序但以酮作为添加剂以便直接通过沉淀结晶由对应烯醇钠水溶液获得 2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮的稳定晶体结构(变体II)。测定出如此获得的晶体结构以实例 1 中给出的特征拉曼光谱为特征。所用酮、用量和方法的结果载于表I。

表I

实例	添加剂	添加剂数量(g)	晶体结构
2(A)	丙酮	5	变体II
2(B)	2-丁酮	5	变体II

实例 32-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮(sulcotrione)的稳定晶体结构(变体II)通过直接沉淀(添加剂:醇)的制备

按类似方式实施实例 1 中描述的程序但以各种不同醇作为添加剂以便直接通过沉淀结晶对应烯醇钠水溶液获得 2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮的稳定晶体结构(变体II)。测定出如此获得的晶体结构以实例 1 中给出的特征拉曼光谱为特征。所用醇、用量和方法的结果载于表II。

表II

实例	添加剂	添加剂数量(g)	晶体结构
3(A)	甲醇	5	变体II
3(B)	乙醇	5	变体II
3(C)	2-丙醇	5	变体II

实例 42-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮(sulcotrione)的稳

定晶体结构(变体II)以低用量添加剂直接沉淀的制备

按类似方式实施实例3中描述的方法(添加剂:乙醇)以便直接通过沉淀结晶对应烯醇钠水溶液获得2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮的稳定晶体结构(变体II),其中乙醇用量载于表III。测定出如此获得的晶体结构以实例1中给出的特征拉曼光谱为特征。用量和实验结果载于表III。

表III

实例	添加剂	添加剂数量(g)	晶体结构
4(A)	乙醇	2.2	变体II
4(B)	乙醇	0.5	变体II

实例5

通过提高添加剂用量(250 g 甲醇)缩短加入时间

按照实例1中描述的方式制备2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮的烯醇钠水溶液。为了以最短加入时间获得该三酮的稳定晶体结构(变体II),在反应容器中放入250 g 甲醇和22 g 变体II的晶种(比表面积 $>0.75 \text{ m}^2/\text{g}$),反应容器中高速搅拌器以约0.15 W/kg的比功率输入进行搅拌并调节温度在 12°C 。该样品用盐酸将pH值调节到pH=2.7以后,向该悬浮体中以4 g/min的加入速率小心滴加烯醇钠水溶液,在此期间通过控制下加入37 wt%盐酸将pH值维持恒定在pH=2.7,温度维持恒定在 12°C 并且搅拌器功率输入维持恒定在0.15 W/kg。这两种试剂溶液从相对的两侧滴加到表面上。如此获得的产物经过过滤,并在 50°C 的温度、真空下进行干燥。实例1所载拉曼光谱数据指出如此获得的产物是变体II。

实例6

利用分散设备缩短以低用量添加剂沉淀稳定晶体变体所需要的加入时间

按照类似于实例1中描述的方式制备2-(2-氯-4-甲磺酰基-苯甲酰)环己烷-1,3-二酮的烯醇钠水溶液。为了以较短加入时间获得该三酮的稳定晶体结构(变体II),在反应容器中放入5 g 吡啶、90 g 蒸馏

水和 15 g 变体II的晶种并用盐酸将 pH 值调节到 pH=2.7。随后，该悬浮体以分散机处理 2 min。这样处理以后，悬浮体以约 0.15 W/kg 比功率输入的高速搅拌器搅拌并将温度调节在 12℃，随后，烯醇钠水溶液以 2.5 g/min 的加入速率小心滴加到该悬浮体中，在此期间通过控制下加入 37 wt%盐酸将 pH 值维持恒定在 pH=2.7，温度维持恒定在 12℃并且搅拌器功率输入维持恒定在 0.15 W/kg。这两种试剂溶液从相对的两侧滴加到表面上。在加入了 320 g 烯醇钠水溶液以后，悬浮体以分散机再处理 5 min。随后，以 2.5 g/min 的速率在恒温 and 恒定 pH 值下完成烯醇钠水溶液的加入。如此获得的产物经过过滤，并在 50℃、真空下进行干燥。实例 1 所载拉曼光谱数据指出如此获得的产物是变体II。

附图简述

图 1 显示 sulcotrione 的晶体变体I的拉曼光谱。特征最大峰值由箭头指出。

图 2 显示 sulcotrione 的晶体变体II的拉曼光谱。特征最大峰值由箭头指出。

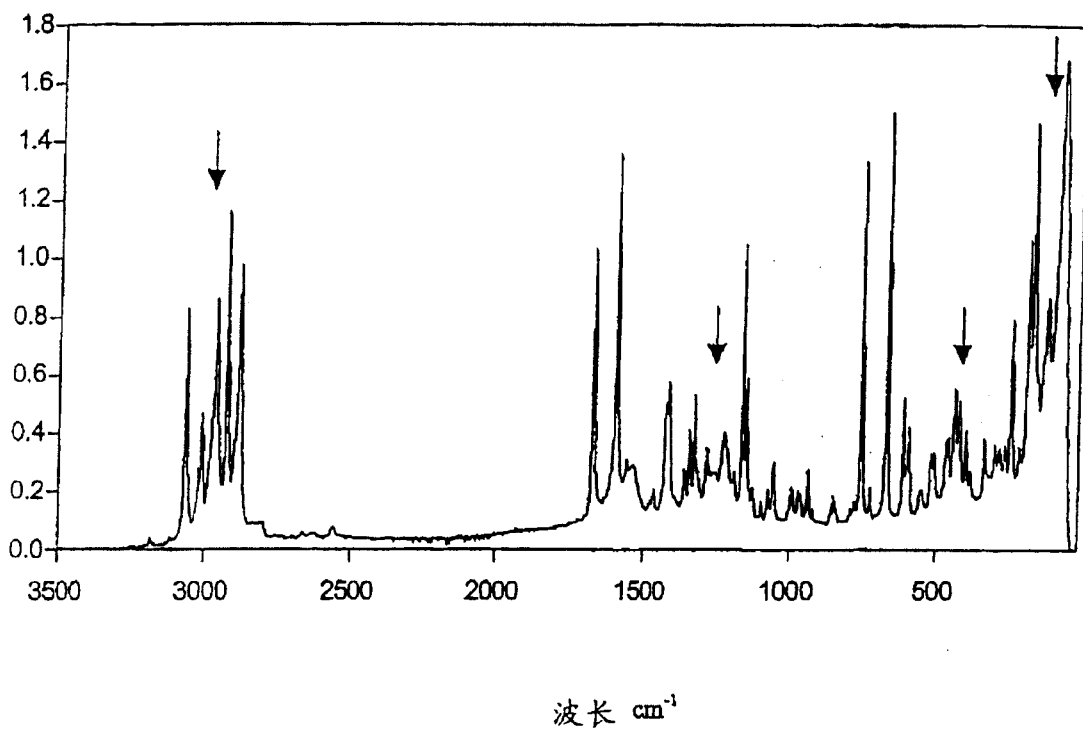


图 1

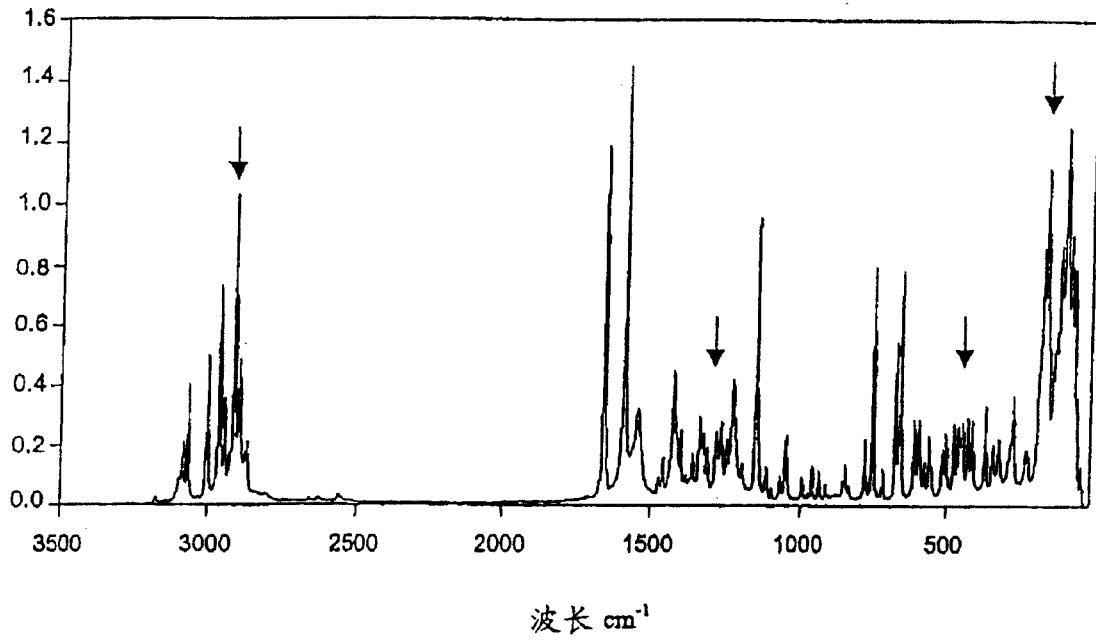


图 2