



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102858330 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 22

(21) 申请号 201180020748. 2

(22) 申请日 2011. 04. 06

(30) 优先权数据

10161207. 5 2010. 04. 27 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 10. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/055309 2011. 04. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/134763 EN 2011. 11. 03

(73) 专利权人 纽朗制药有限公司

地址 意大利米兰

(72) 发明人 C · 乔达诺 E · 瓦尔德沃杰尔

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 刘晓东

(51) Int. Cl.

A61K 31/165(2006. 01)

C07C 231/24(2006. 01)

C07C 237/06(2006. 01)

C07C 309/04(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2008/0096965 A1, 2008. 04. 24,

W0 2007/147491 A1, 2007. 12. 27,

审查员 崔义文

权利要求书5页 说明书55页 附图14页

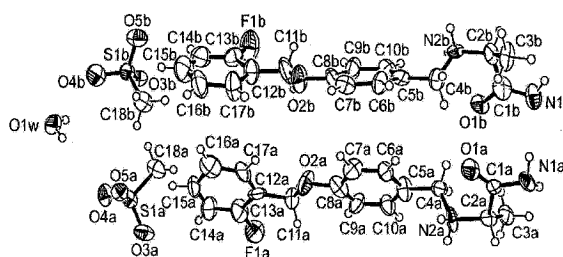
(54) 发明名称

用于制备拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的方法

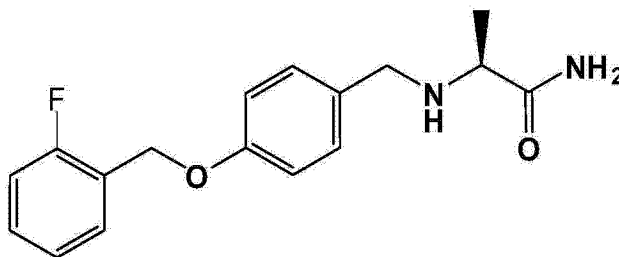
(57) 摘要

本发明涉及一种以高产率和非常高对映体纯度和化学纯度制备和 / 或纯化鉴定为 A 型结晶无水多晶型物形式的化合物 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺, 即拉非酰胺或相应的 R- 对映异构体与甲磺酸的盐的新方法, 其中所述根基团本上不含具有基因毒性作用的杂质比如 (C₁-C₅) 烷基甲磺酸酯, 和已知为其潜在的前体的残留溶剂比如 (C₁-C₅) 链烷醇或其与低级链烷酸形成的酯。所述方法预见 (i) 从水、丙酮、4-5 个碳原子的脂肪族酮或其与水的混合物制备和 / 或结晶所述盐, 或 (ii) 用 (a) 水, (b) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物, (c) 丙酮、4-5 个碳原子的脂肪族酮, 或其混合物将所述固体盐淤浆化, 或 (iii) 将所述固体盐暴露于具有高相对湿度的空气流中, 并且当得到的产物全部或部分由结晶半水合物假多晶型 H 型结晶组成时, 通过使其进行除水将所述产物转化成无水 A 型结晶。拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶半水合物假多晶型 H 型是用于获得不含上述具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其前体的残留溶剂的结晶无水多晶型物 A 的有用中间体, 并且显

示出具有在设计和发展固体剂型特别是改性释放制剂方面赋予显著优点的物理化学特性。



1. 一种用于制备和 / 或纯化鉴定为 A 型的结晶无水多晶型物形式的化合物拉非酰胺 (Ia)



拉非酰胺(Ia)

或相应的 R- 对映异构体 (I'a) 与甲磺酸的盐的方法, 该化合物显示出具有以 2θ 度表示的如下主要特征峰的 X 射线粉末衍射图案 (PXRD) :

6.93 ; 7.80 ; 9.66 ; 11.38 ; 12.04 ; 13.02 ; 13.82 ; 15.60 ; 16.36 ; 16.62 ; 17.52 ; 17.83 ;
18.75 ; 19.35 ; 19.70 ; 20.34 ; 20.69 ; 21.20 ; 22.69 ; 22.95 ; 23.23 ; 23.50 ; 24.80 ;
25.24 ;

25.8056 ; 26.01 ; 27.84 ; 28.07 ; 28.55 ; 29.16 ; 29.82 ; 30.77 ; 31.50 ; 31.95 ; 32.38 ;
33.37 ; 33.96 ; 34.61 ; 34.95 ; 36.02 ; 36.46 ; 37.38 ; 38.04 ; 39.66,

其中由一种或多种 C_1 - C_5 烷基甲磺酸酯组成的具有基因毒性作用的每种杂质的含量低于 0.05ppm, 并且由一种或多种 C_1 - C_5 链烷醇或其与低级链烷酸形成的酯组成的已知为其潜在的前体的每种残留溶剂的含量低于 6ppm, 所述方法特征在于:

(i) 该盐是通过从选自下述的溶剂的溶液中结晶进行制备或纯化的:

a) 水, 和

b) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物; 或

(ii) 采用选自下述的溶剂将包含非期望量的具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂的固体盐淤浆化:

(a) 水, 和

(b) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物; 或

(iii) 将包含非期望量的具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂的固体盐在一定温度下暴露于具有高相对湿度的空气流中一段时间, 该时间足够允许除去上面所述具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂;

和,

(iv) 如此得到的盐的所得的结晶形式为鉴定为 H 型的结晶半水合物假多晶型或与其与结晶无水多晶型 A 型的混合物, 所述鉴定为 H 型的结晶半水合物假多晶型显示出具有以 2θ 度表示的主要特征峰的 X 射线粉末衍射图案, 所述峰位于:

4.09 ; 7.09 ; 10.06 ; 11.64 ; 12.34 ; 16.38 ; 17.00 ; 17.47 ; 19.26 ; 20.11 ; 20.63 ; 21.34 ;
21.97 ; 23.35 ; 23.86 ; 24.12 ; 25.29 ; 27.15 ; 27.61 ; 28.02 ; 28.74 ; 29.62 ; 30.02 ;
30.51 ; 31.29 ; 31.81 ; 32.89 ; 33.35 ; 33.93 ; 35.10 ; 35.39 ; 35.62 ; 36.22 ; 38.91 ;
39.50 ;

和

(v) 通过在加热时除去结晶水,将所述半水合物假多晶型 H 型或其上面所述混合物完全转变成结晶无水多晶型 A 型。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:

(i) 所述盐是通过从选自下述的溶剂的溶液中结晶进行制备或纯化的:

a) 水,

b) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物;或

(ii) 用选自下述的溶剂将包含非期望量的具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂的固体盐淤浆化:

a) 水,

b) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物;或

(iii) 将包含非期望量的具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂的固体盐在一定温度下暴露于具有高相对湿度的空气流中一段时间,该时间足够允许除去上面所述具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂;

(iv) 其中如此得到的盐的所得的结晶形式为鉴定为 H 型结晶半水合物假多晶型或所述结晶半水合物假多晶型 H 型与结晶无水多晶型 A 型的混合物,所述鉴定为 H 型结晶半水合物假多晶型显示出具有以 2θ 度表示的主要特征峰的 X 射线粉末衍射图案,所述峰位于:

4.09 ;7.09 ;10.06 ;11.64 ;12.34 ;16.38 ;17.00 ;17.47 ;19.26 ;20.11 ;20.63 ;21.34 ;
21.97 ;23.35 ;23.86 ;24.12 ;25.29 ;27.15 ;27.61 ;28.02 ;28.74 ;29.62 ;30.02 ;
30.51 ;

31.29 ;31.81 ;32.89 ;33.35 ;33.93 ;35.10 ;35.39 ;35.62 ;36.22 ;38.91 ;39.50 ;

和

(v) 通过在减压下,在 95°C - 120°C 加热至恒重除去结晶水,将所述半水合物假多晶型 H 型或其上面所述混合物完全转变成结晶无水多晶型 A 型。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 C_1 - C_5 烷基甲磺酸酯选自甲磺酸甲酯、甲磺酸乙酯和甲磺酸异丙酯。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 C_1 - C_5 链烷醇选自甲醇、乙醇和异丙醇。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中与低级链烷酸形成的酯为乙酸酯。

6. 如权利要求 2 所述的方法,步骤 (i) a) 中,通过从水中结晶相应的盐或通过相应的游离碱与甲磺酸在水中反应接着结晶而获得为结晶半水合物假多晶型 H 型形式的拉非酰胺的甲磺酸盐或其 R- 对映异构体,并且通过加热时除去结晶水将得到的所述 H 型盐完全转化成结晶无水多晶型 A 型。

7. 如权利要求 2 所述的方法,步骤 (i) b) 中,通过从水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物中结晶相应的盐或通过相应的游离碱与甲磺酸在水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物中反应而获得为结晶半水合物假多晶型 H 型或其与结晶无水多晶型 A 型的混合物形式的拉非酰胺的甲磺酸盐或其 R- 对映异构体,并且通过加热时除去结晶水将所述结晶半水合物假多晶型 H 型或其上面所述混合物完全转化成结晶无水多晶型 A 型。

8. 权利要求 6 所述的方法,其中所述结晶是在 H 型晶种的存在下进行的。

9. 如权利要求 2 所述的方法,步骤 (ii) 中,采用选自 (a) 水,和 (b) 水与丙酮或 4-5 个

碳原子的脂肪族酮的混合物的溶剂,将包含非期望量的具有基因毒性作用的杂质和/或已知为其潜在的前体的残留溶剂的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶无水多晶型 A 型固体盐批料淤浆化,其中得到的产物由结晶半水合物假多晶型 H 型或其与结晶无水多晶型 A 型的混合物组成,并且通过加热时除去结晶水将所述结晶半水合物假多晶型 H 型或其混合物完全转化成结晶无水多晶型 A 型。

10. 如权利要求 2 所述的方法,步骤 (iii) 中,将包含非期望量的具有基因毒性作用的杂质和/或已知为其潜在的前体的残留溶剂的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的固体盐批料,在一定温度下暴露于具有高相对湿度的空气流中一段时间,该时间足够允许除去上面所述具有基因毒性作用的杂质和/或已知为其潜在的前体的残留溶剂,其中得到的产物由结晶半水合物假多晶型 H 型或其与结晶无水多晶型 A 型的混合物组成,并且通过加热时除去结晶水将所述结晶半水合物假多晶型 H 型或其混合物完全转化成结晶无水多晶型 A 型。

11. 如权利要求 8 所述的方法,其中通过结晶纯化拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体,其包括将比例为 3:1 至 10:1 (w/w) 的水和所述盐的混合物加热至至多 65°C,向溶液中加入半水合物假多晶型 H 型晶种,将该混合物保持在 55°C -65°C 至多一小时,然后在 2-6 小时内将该混合物逐渐冷却至 5°C -15°C,得到所述盐的结晶半水合物假多晶型 H 型的沉淀物。

12. 如权利要求 8 所述的方法,其中通过下述反应制备拉非酰胺的甲磺酸盐或其 R- 对映异构体,其包括在 70°C -90°C 下,将相当于化学计量所需量 50-70% 的量的甲磺酸加入到相应的游离碱在足够形成水和盐的比例为 3:1 至 10:1 (w/w) 的最终混合物的量的水中的悬浮液或乳液中,形成溶液,和接着,通过将温度保持在 60°C -70°C 下加入化学计量补充量或小量过量或欠量至多 3 摩尔%的甲磺酸,在 55°C -65°C 下,将半水合物假多晶型 H 型晶种加入到该溶液中,然后,逐渐降低温度至 5°C -15°C,以完成该盐的结晶半水合物假多晶型 H 型的结晶。

13. 如权利要求 8 所述的方法,其中通过下述反应制备拉非酰胺的甲磺酸盐或其 R- 对映异构体,其包括在室温下,将拉非酰胺游离碱或其 R- 对映异构体,加入到包含等分子量或小量过量或欠量至多 3 摩尔%的甲磺酸的水溶液中,其中水和所述酸的比例足够形成水和盐的比例为 3:1 至 10:1 (w/w) 的最终混合物,将该混合物加热至 65°C -70°C,在 60°C -65°C 下,将半水合物假多晶型 H 型晶种加入到得到的溶液中,然后,逐渐冷却该混合物至 5°C -15°C,以得到为结晶半水合物假多晶型 H 型的盐。

14. 如权利要求 7 所述的方法,其中用于结晶或制备所述甲磺酸盐的溶剂选自比例为 5:95 至 30:70 (w/w) 的水与丙酮的混合物,和比例为 5:95 至 25:75 (w/w) 的水与甲基乙基酮的混合物。

15. 如权利要求 9 所述的方法,其包括在 10°C 至 40°C 的温度下,将拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶无水多晶型 A 型的固体盐批料,与选自 (a) 水和 (b) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物的溶剂搅拌一段时间,所述一段时间取决于使用的水的量和选择的操作温度,所述溶剂的量足够使所述固体结晶形成在所述溶剂中的悬浮液,但在操作温度下不能将所述固体结晶溶解至可见的程度。

16. 如权利要求 10 所述的方法,其包括将拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体结晶无水多晶型 A 型的固体盐批料保持在 5°C 至 30°C 的温度下具有相对湿度高于 65% 的空气流

下。

17. 如权利要求 1 所述的方法,其包括通过在减压下,在 95℃-120℃下加热所述盐至恒重,从拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶半水合物假多晶型 H 型除去结晶水,将所述结晶半水合物假多晶型 H 型盐转化成结晶无水多晶型 A 型盐。

18. 如权利要求 17 所述的方法,其中在 98℃-102℃下加热所述盐。

19. 拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶半水合物假多晶型 H 型,其显示出具有以 2θ 度表示的如下主要特征峰的 X 射线粉末衍射图案 (PXRD) :

4.09 ;7.09 ;10.06 ;11.64 ;12.34 ;16.38 ;17.00 ;17.47 ;19.26 ;20.11 ;20.63 ;21.34 ;
21.97 ;23.35 ;23.86 ;24.12 ;25.29 ;27.15 ;27.61 ;28.02 ;28.74 ;29.62 ;30.02 ;
30.51 ;31.29 ;31.81 ;32.89 ;33.35 ;33.93 ;35.10 ;35.39 ;35.62 ;36.22 ;38.91 ;
39.50。

20. 权利要求 19 的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶半水合物假多晶型 H 型,其进一步的特征在于其显示出主要具有下述特征 :

(a) 下述单晶 X 射线结晶学分析晶体参数 :

晶胞参数 :	a=5.844(4) Å
Å=埃	b=15.221(10) Å
°=度	c=21.670(15) Å
	$\alpha=90^\circ$
	$\beta=96.361(10)^\circ$
	$\gamma=90^\circ$
	V=1916(2) Å³
空间群	P2₁, 单斜晶
Z(多重性)	2
计算密度, g/cm³	1.413

其中 a、b 和 c 定义晶胞的边长 ; α 、 β 和 γ 定义晶胞边的相对角 ;V 定义晶胞体积 ;
(b) Karl Fisher 分析显示 2.2 重量百分比的水含量,其与两摩尔的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体存在一摩尔的水相一致 ;

c) TGA 图案显示在 95℃下重量损失 2.14%,其与两摩尔的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体存在一摩尔的水相一致 ;

d) DSC 图案显示两个吸热峰 : 第一个在 $95.1 \pm 2^\circ\text{C}$, 第二个在 $241.3 \pm 0.3^\circ\text{C}$;

e) 固态 ¹³C-CPMAS/NMR 图案显示下述化学位移 (ppm) :

13.5 ;39.05 ;40.02 ;44.6 ;49.3 ;51.9 ;54.0 ;56.7 ;57.4 ;61.2 ;83.0 ;84.0 ;85.0 ;
97.0 ;111.3 ;
113.2 ;116.6 ;121.6 ;124.1 ;126.9 ;129.0 ;129.7 ;133.1 ;156.7 ;169.1 ;182.0 ;
185.5 ;189.0 ;

193.9 ;196.45 ;199.2 ;201.0 ;202.0 ;205.0。

21. 权利要求 19 和 20 中任一项所述的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶半水合物假多晶型 H 型, 用作药物。

22. 药物制剂, 其包含作为活性成分的权利要求 19 和 20 中任一项所述的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶半水合物假多晶型 H 型。

23. 根据权利要求 22 的药物制剂, 其为改性释放制剂。

24. 根据权利要求 23 的药物制剂, 其为片剂。

25. 根据权利要求 24 的药物制剂, 其为包衣片。

26. 权利要求 22 的药物制剂, 其包含作为活性成分的含量分别对应 40、80、160 和 320mg 的游离碱的呈为结晶半水合物假多晶型 H 型形式的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体。

27. 权利要求 19 至 20 中任一项所述的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶半水合物假多晶型 H 型作为中间体用于制备拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶无水多晶型 A 型的用途, 其中由一种或多种 C₁-C₅烷基甲磺酸酯组成的具有基因毒性作用的每种杂质的含量低于 0.05ppm, 并且已知为其潜在的前体的每种残留溶剂的含量低于 6ppm, 所述残留溶剂由一种或多种 C₁-C₅链烷醇或其与低级链烷酸形成的酯组成。

28. 如权利要求 27 所述的用途, 其中通过在加热时除去结晶水, 将权利要求 19 和 20 中任一项所述的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶半水合物假多晶型 H 型转化成结晶无水多晶型 A 型盐。

29. 如权利要求 28 所述的用途, 其中将所述半水合物假多晶型 H 型盐在 95-120°C 和减压下进行加热直至恒重。

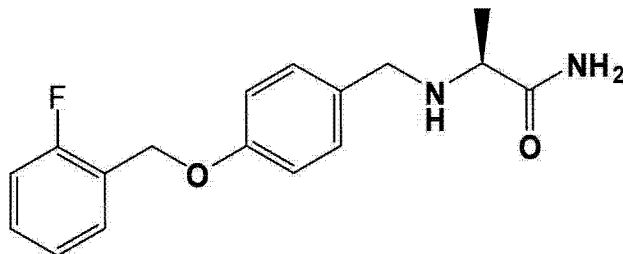
30. 根据权利要求 29 所述的用途, 其中将所述 H 型盐在 98°C -102°C 下进行加热。

31. 如权利要求 30 所述的用途, 其中所述操作减压为 20mmHg。

用于制备拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的方法

[0001] 本发明涉及一种用于制备和 / 或纯化 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺, 即拉非酰胺 (ralfinamide) (Ia)) 或

[0002]



[0003] 拉非酰胺 (Ia)

[0004] 相应的 R- 对映异构体 (I' a) 的甲磺酸盐的新方法。本发明的方法允许如工业规模制备所需要的, 以高产率和非常高对映体纯度和化学纯度制备上述盐, 其中所述根基团基本上不含具有基因毒性作用的杂质和已知为其潜在的前体的残留溶剂。

现有技术

[0005] 现有技术公开了一些拉非酰胺的盐 (WO 90/14334 ;P.Pevarello et al., J. Med. Chem., 1998, 41:579)。拉非酰胺的甲磺酸盐及其 R 对映异构体特别地用于制备治疗以下多种病症的药物: 包括帕金森病、发作、疼痛 (包括混合型疼痛和组合型疼痛)、偏头痛、双相性精神障碍、抑郁、心血管病症、炎症、泌尿生殖系疾病、代谢性病症、胃肠病症、认知病症和精神病学病症 (WO 90/14334、WO 99/35125、WO 03/020273、WO2004/089353、WO 2005/102300、WO 2004/062655、WO 2005/018627、WO 2005/070405、WO 2006/027052、WO 2007/144153、WO2009/080470 和 WO 2009/109334 ;Stummann T. C. et al., Eur J Pharmacol 2005, 510:197-208 ;Shi-Hong Zhang et al., Pain2008, 139:293-305 ;Yamane H. et al., Exp. Neurol. 2007, 208(1):63-72)。

[0006] 高纯度拉非酰胺甲磺酸盐及其相应 R- 对映异构体的工业规模制备已经描述在 WO 2007/147491 和 WO 2009/074478 中。

[0007] 一般而言, 拉非酰胺盐及其 R- 对映异构体的制备涉及在该方法的最后步骤用可药用酸盐化相应的碱。

[0008] 特别地, 适于药物应用的与有机酸形成的盐通常是将化学计算量的选择的酸加入到相应碱在有机溶剂中的溶液中合成的。

[0009] 根据现有技术中描述的拉非酰胺甲磺酸盐及其 R- 对映异构体的制备和结晶, 采用异丙醇或乙酸乙酯作为溶剂。

[0010] 特别地, WO 2007/147491 和 WO 2009/074478 中均公开了从异丙醇 (2- 丙醇) 中结晶拉非酰胺甲磺酸盐。

[0011] 从乙酸乙酯中制备和结晶拉非酰胺的 3- 氟类似物 (即, 沙非胺 (safinamide)) 的甲磺酸盐公开在 WO 2007/147491 和 WO 2009/074478 中。后述文件还公开了从异丙醇或乙酸乙酯中制备和结晶拉非酰胺甲磺酸盐的 R- 对映异构体 (也参见 WO 2006/027052)。

[0012] WO 2007/147491(实施例 13,表 15) 和 WO 2009/074478(实施例 21,表 6) 均描述了从丙酮 / 水的混合物中结晶沙非胺甲磺酸盐。两种情况报道的产率 (18-20%) 都远远低于使用异丙醇或乙酸乙酯得到的产率 (通常高于 90%), 因此, 并没有提示将任何所述溶剂混合物用于其 2- 氟代类似物的工业规模制备和纯化方法。

[0013] 而且, WO 2007/147491 和 WO 2009/074478 都没有提示有关通过使用丙酮 / 水的混合物作为结晶溶剂获得的沙非胺甲磺酸盐产品的多晶型和基因毒性杂质或已知为其潜在的前体的残余含量。

[0014] 迄今为止, 为了测定 HPLC 纯度、对映异构体纯度和相应的双 - 苄化副产物 (S) 或 (R)-2-[3-(2- 氟苄基)-4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺(作为具有对 CYP 450 酶抑制作用和 HERG 通道阻断性质的杂质 (WO2007/147491 和 WO 2009/074478)) 的含量, 已经分析了通过现有技术方法获得的拉非酰胺甲磺酸盐及其 R- 对映异构体。除了在上述引用的现有技术中报道的熔点之外, 对这些固态形式的盐没有进行物理性质表征。

[0015] 发明背景

[0016] 一般而言, 市售可获得的或接受医学研究活性的包含氨基的活性药物成分 (API) 的盐, 除了季铵盐之外, 通常都是通过用相应胺与有机酸或无机酸接触且从溶剂中结晶制备的; 参见, 例如下述甲磺酸盐 (甲磺酸盐) 的制备: 甲磺酸阿米福林 (RN 1421-68-7)、甲磺酸倍他司汀、单甲磺酸溴隐亭 (25614-03-3)、甲磺酸去铁胺、双氢麦角汀、甲磺酸双氢麦角胺、甲磺酸 doxazin、单甲磺酸培氟沙星脱水物 (RN 70458-95-6)、甲磺酸奈非那韦 (RN 159989-65-8)、甲磺酸培高利特 (RN 66104-23-2)、甲磺酸酚妥拉明、和单甲磺酸沙奎那韦 (RN 149845-06-7), 和 API 的其它盐的制备, 比如硫酸昂地那韦 (RN 157810-81-6)、硝酸奥莫康唑 (RN83621-06-1)、硫酸奎宁 (RN 549-56-4)、富马酸氢消旋非明 (RN1590-35-8)、盐酸雷莫司琼 (RN 132907-72-3) 和盐酸罗哌卡因 (RN98717-15-8)。

[0017] 盐的结晶目的在于通过除去杂质而提高盐纯度, 所述杂质可以基于降低风险可能性而分类 (Duane A. Pierson et al., Organic Process Research and Development, 2009, 13(2):285-291) 为:

[0018] 第 1 类 - 已知具有基因毒性和致癌性的杂质

[0019] 第 2 类 - 已知具有基因毒性的杂质

[0020] 第 3 类 - 与 API 无关且具有未知基因毒性可能性的警示结构 (alerting structure)

[0021] 第 4 类 - 涉及 API 的警示结构

[0022] 第 5 类 - 非警示结构

[0023] 在 API 制备方法的最后步骤所使用的溶剂, 特别是用于制备期望的 API 盐、其结晶和任何其它类型的 API 纯化的溶剂必须考虑溶剂和底物的性质来选择。所使用的溶剂应当是惰性的。对于惰性溶剂, 通常指不会与 API 的盐、与 API 和 / 或与形成盐的酸或碱反应的溶剂。

[0024] 尽管从溶剂中结晶是从 API 的盐除去杂质的一种重要手段, 但是当使用不合适的溶剂时, 结晶的盐可能被新杂质所污染。

[0025] 欧洲药品管理局 (EMA) 已经基于毒理学性质将通常应用在 API 制备方法中的有机溶剂分成三类 (EMA: Notice for Guidance on Impurities: Residual Solvents, CPMP/

ICH/283/95, March 1998)。

[0026] EMEA 的第三类溶剂（丙酮、2-丙醇、乙酸乙酯等）是用于制备和纯化碱性 API 与酸类形成的盐的优选溶剂，因为它们不会与活性碱性底物、酸和 / 或盐反应。实际上，当碱性 API 和 / 或酸包含可以与溶剂反应的化学基团时，必须进行某些预防。

[0027] 通常，当 API 是伯胺或仲胺时，应当避免使用烷基酯作为溶剂，因为氨基相对于羧基烷基部分是反应性的，会产生酰胺。这将导致 API 部分损失，且产生 API 结构相关的杂质 (March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure 6th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, 2007, 1434-1436)。

[0028] 而且，烷基酯，比如乙酸乙酯，可以与用于盐化活性物质游离碱的烷基和芳基磺酸反应，形成所选磺酸的烷基酯，例如乙酯。

[0029] 当 API 包含伯和 / 或仲氨基时，使用酮作为溶剂通常是不合理的，因为它们可以与伯胺（形成席夫碱）和仲胺（形成烯胺）缩合，产生 API 结构相关杂质 (March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure Sixt Edition, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, 2007, 1281-1284)。

[0030] 另外，在强酸和强碱的存在下，由于自缩合作用，酮可以促进杂质的形成。

[0031] 应当避免使用链烷醇作为溶剂，因为伯醇、仲醇和叔醇可以与所选的酸反应，产生相应的烷基酯，其可能显示出烷基化能力，因此，可能具有基因毒性作用 (L. Miller et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology 44(2006), 198-211)。

[0032] 当所选的酸为强酸时，并且其用量超出化学计算量和 / 或向酸中加入碱时，该所述作用变得更显著。低级 (C_1-C_5) 链烷醇，特别是 (C_1-C_3) 链烷醇的甲磺酸酯是反应性的直接作用物质，其显示出其 DNA 烷化作用可以诱导突变、致癌和致畸作用。

[0033] 因为其诱导遗传突变和 / 或染色体重排的能力，近年来药物物质中基因毒性和致癌杂质的控制变得有价值。

[0034] 最近公开的管理机构的指导方案描述了试验和控制可能的基因毒性杂质 (GTIs) 的限制。例如，欧洲药品管理局 (EMA) 人用药品委员会 (CHMP) 定义了毒理学相关临界值 (TTC)，据此，摄入 $1.5 \mu\text{g}/\text{天}$ 的基因毒性被视为可接受的风险。由此临界值，可以基于活性成分的预期日剂量 [浓度限度 (ppm) = $\text{TTC} [\mu\text{g}/\text{天}] / \text{剂量} (\text{g}/\text{天})$] 计算活性药物成分 (API) 的允许水平。对于按 $100\text{mg}/\text{天}$ 剂量服用的药物，这等于每种可能的基因毒性杂质的 15ppm 浓度限度。这表示显著地低于常规 ICH (International Conference on Harmonization) (ICH Harmonized Tripartite Guidelines, "Impurities in new drug substances" Q3A(R2), 25 October 2006) 鉴定的杂质临界值的水平，其对分析科学家提供了开发用于监测和定量 GTI 的敏感分析方法。

[0035] 对于在 API 的磺酸盐 (Elder D. P. et al., J. Pharmacy and Pharmacology, 2009, 61:269-278) 的制备期间，通过向溶于低级链烷醇溶剂中的游离碱中加入烷基或芳基磺酸（例如甲烷磺酸等），可能形成磺酸低级烷基酯的担心，导致主管管理机构需要上市许可的申请人证实该药物具有的烷基和芳基磺酸酯的含量没有超出主管机关指示的范围 (Lutz Muller et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology

2006, 44:198-211)。因此,变成强制性要求的是,证实在制备 API 盐期间没有发生烷基-或芳基-磺酸酯的形成,并确保用作酸起始原料的市售烷基或芳基磺酸,特别是甲磺酸没有被相应低级烷基酯污染。

[0036] 用于基因毒性杂质的 EMEA 指导方案设定了用于甲基、乙基、异丙基甲磺酸酯 (MMS、EMS、IMS)、苯磺酸酯和甲苯磺酸酯的限制 (EMEA/CHMP/CVMP/QWP/66297/2008 of January 24, 2008 and EMEA/CHMP/QWP/251334/2006)。

[0037] 在此框架下,主管当局 (FDA, EMEA) 继续要求发展用于获得具有较高纯度和最低环境影响的活性物质的方法。

[0038] 活性药物成分 (API) 中基因毒性杂质的测试涉及大量对痕量分析常见的挑战。

[0039] 最显著的分析挑战涉及三个主要问题:第一个是关于基因毒性杂质和主要化合物之间的结构差异,因此需要不同的分析方法;第二个涉及相应的反应性或不稳定性,因此需要特殊处理技术;第三个是由样品基质引入的,其中“基质”指全部成分,除了分析物,即由于主要组分引起样品溶解度和/或色谱干涉。

[0040] 即使在最相关文献中描述了最常见基因毒性杂质的分析方法,但是需要研究每个新的样品基质来获得最优化分析的选择性和灵敏性。

[0041] 发展用于定量基因毒性杂质的分析方法的第一步是选择分析技术:该选择是基于分析物的化学结构和测定限制。通常使用的技术为用于挥发性基因毒性杂质的气相色谱,和用于非挥发性杂质的 HPLC。在单离子监测 (SIM) 中使用质量检测器被认为是用于痕量分析最具多样性的、灵敏的和选择性的技术,但是可获得的仪器类型,特别是离子源,和分析员的专业知识也是关键问题。如果 API 峰与分析物峰充分地分离,也可以使用火焰离子化检测器 (FID)、电子俘获检测器 (ECD) 和紫外线 UV 检测;然而,这些方法的选择性较低。

[0042] 对于高反应性且不稳定的化合物,可以考虑衍生方法:然而,如果衍生试剂可以与 API 本身反应,则不可以使用该方法。在此情况下,基质失活或消除或直接分析必须最佳化。

[0043] 最后,应当考虑证实问题。用于控制基因毒性杂质的方法可以是基于限度试验 (limit tests) 或定量试验。在第一种情况下,将该试验样品中的分析物与含有已知浓度的其标准溶液相比较,并基于测定而进行分析物反应是否低于或高于标准反应而进行,在第二种情况下,用数值定义分析物的浓度。证实的延伸取决于选择的评价方法,用于定量方法的验证要求比用于限度方法的更严格:通过使用限度试验方法,必须证实如非干扰评价的特异性和如证实检测限 (LOD) 低于需要限度的灵敏性,而通过使用定量方法,线性度和定量限度 (LOQ)、精度、准确性和稳定性 (robustness) 也是必需的。

[0044] 根据上述 2006 年 10 月 25 日的指导方案 Q3A (R2),应当鉴定以低于 2g/ 天的日剂量给药的新药物物质 (API) 中包含的含量 0.10% 以上的杂质 (即,必须获得它们的结构表征);而且,应当定性包含的含量 0.15% 以上的杂质 (即,应当获得在指定水平下建立安全性的生物学数据)。

[0045] 为了减少由于在 API 的合成阶段中使用溶剂的风险,进行了致力于发展在没有有机溶剂下进行反应的努力。然而,通常,不含溶剂的液相反应的优点被在最后的纯化步骤中可以要求使用有机溶剂的事实所消减 (Koichi Tanaka, Solvent-free Organic

Synthesis, 2009 Wiley-VCH)。

[0046] 在另一方面,尽管在固态 API 盐形成或结晶中使用有机溶剂是在药物实践中相当常见的,但除了可能导致最终药物被残留溶剂污染引起的问题之外,还可能涉及环境问题,比如火灾和爆炸的危险,及对工作人员的毒性风险。在活性成分和 / 或最终药物中的溶剂残余量仅仅可以通过延长干燥时间或长期加热 API 固态盐和 / 或最终药物形式来降低,但会导致整个制造方法的产率不利地降低。

[0047] 事实上,当对于 API 盐比如拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的制备和 / 或结晶使用有机溶剂时,这些盐被残余量的有机溶剂沾染。在由低级链烷醇或烷基酯形成或结晶所述甲磺酸盐的情况下,甲磺酸的低级烷基酯的形成可能出现在最终产物中,而所述杂质可能作为基因毒性污染物存在。而且,当残留溶剂为低级链烷醇或烷基酯时,可以形成甲磺酸的低级烷基酯。

发明内容

[0048] 在现有技术中,已经报道了关于拉非酰胺甲磺酸盐及其 R- 对映异构体的固体形式,在残留溶剂和基因毒性杂质的含量和结晶特性方面没有任何具体揭示或信息 (Polymorphism in Pharmaceutical Solids-edited by Harry G.Brittain 1999 - Marcel Dekker, Inc. NY)。

[0049] 为了测定残留溶剂和基因毒性污染物的水平和结晶性质,现在分析如现有技术规定的,通过使用异丙醇或乙酸乙酯作为溶剂制备的固体无水拉非酰胺甲磺酸盐和相应的 R- 对映异构体的样品 (WO 2007/147491、WO 2006/027052 和 WO 2009/074478)。现在,已经测定拉非酰胺甲磺酸盐的晶体结构。图 1 表示根据在 WO 2007/147491 和 WO 2009/074478 中描述的方法获得的拉非酰胺甲磺酸盐的 X 射线粉末衍射 (PXRD) 图案,并且如随后更详细地讨论的,显示所述盐总是由相同的无水多晶型物(下文鉴定为 A 型)组成。采用根据在 WO 2006/027052 和 WO2009/074478 中描述的方法获得的拉非酰胺甲磺酸盐的 R- 对映异构体获得类似的结果。对根据上述现有技术方法制备的拉非酰胺及其 R- 对映异构体的甲磺酸盐进行的分析试验表明这些盐被一定量残留溶剂和痕量的基因毒性烷基甲磺酸酯所沾染(参见实施例 18 和 19)。发现残留溶剂(异丙醇或乙酸乙酯)和基因毒性污染物比如甲磺酸甲酯(MMS)、甲磺酸乙酯(EMS)和甲磺酸异丙酯(IMS)的含量低于主管当局规定的限度(例如 EMEA Guidelines on the Limits of Genotoxic Impurities, EMEA/CHMP/QWP/251334/2006 ; EMEA “Note for Guidance on Impurities:Residual Solvents” CPMP/ICH/283/95)。

[0050] 除了上述,值得注意的是,用于商业生产的已知方法的按比例放大可由于不同的实验性反应条件、盐的分离和干燥而导致基因毒性杂质的含量增加。而且,基因毒性杂质水平可能在所述时间期间内变化,取决于残留溶剂和局部游离甲磺酸的含量。而且,这些基因毒性杂质的可能存在迫使该盐制造商在所述制备方法和贮存产品的不同阶段,检查这样的杂质的含量。这是非常昂贵和麻烦的控制,因为也由于多方法的掺杂而需要大量的分析。

[0051] 鉴于上述和主管当局做出的建议日渐严格,主要感兴趣地是提供一种用于制备拉非酰胺甲磺酸盐和相应的 R- 对映异构体的新方法,其允许进一步改善这些药物制备的毒理学特性和经济方面,由此获得固体形式的拉非酰胺甲磺酸盐 (Ia) 和相应的 R- 对映异构

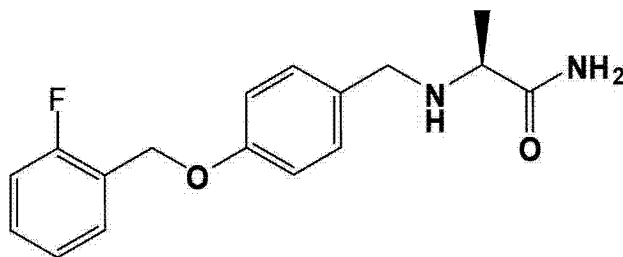
体 (I' a), 其基本上不含具有基因毒性作用的杂质和已知为其潜在的前体的残留溶剂, 比如低级链烷醇和低级烷基乙酸酯。

[0052] 根据本发明, 提供一种允许以高产率(基本上不含具有基因毒性作用的杂质比如 MMS、EMS 和 IMS, 及已知为其潜在的前体的残留溶剂(由于它们对于甲磺酸的反应形成相应酯的反应性))大规模制备和 / 或纯化拉非酰胺 (Ia) 或相应的 R- 对映异构体 (I' a) 的甲磺酸盐的新方法。

[0053] 本发明的盐形成和 / 或纯化方法当应用于根据在 WO 2007/147491 和 WO 2009/074478 中描述的方法制备的拉非酰胺及其 R- 对映异构体的批料时, 允许获得上述物质的甲磺酸盐, 其除了相对于与 CYP 450 系统的细胞色素相互作用的双苄化副产物而言, 具有预期高纯度之外, 基本上不含具有基因毒性作用的杂质和已知为其潜在的前体的残留溶剂。

[0054] 本发明涉及一种以非常高产率和非常高对映异构体和化学纯度制备和 / 或纯化鉴定为 A 型的结晶无水多晶型物形式的化合物 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺, 即拉非酰胺 (Ia),

[0055]



[0056] 拉非酰胺 (Ia)

[0057] 或相应的 R- 对映异构体 (I' a) 与甲磺酸形成的盐的方法, 该盐显示出具有以 2θ 度表示的主要特征峰的 X 射线粉末衍射图案 (PXRD), 所述峰位于:

[0058] 6.93 ; 7.80 ; 9.66 ; 11.38 ; 12.04 ; 13.02 ; 13.82 ; 15.60 ; 16.36 ; 16.62 ; 17.52 ; 17.83 ; 18.75 ; 19.35 ; 19.70 ; 20.34 ; 20.69 ; 21.20 ; 22.69 ; 22.95 ; 23.23 ; 23.50 ; 24.80 ; 25.24 ; 25.8056 ; 26.01 ; 27.84 ; 28.07 ; 28.55 ; 29.16 ; 29.82 ; 30.77 ; 31.50 ; 31.95 ; 32.38 ; 33.37 ; 33.96 ; 34.61 ; 34.95 ; 36.02 ; 36.46 ; 37.38 ; 38.04 ; 39.66

[0059] 其中所述根基团本上不含具有基因毒性作用的杂质和已知为其潜在的前体的残留溶剂, 特征在于:

[0060] (i) 该盐是通过从选自下述的溶剂的溶液中结晶进行制备或纯化的:

[0061] d) 水,

[0062] e) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物, 和

[0063] f) 丙酮、4-5 个碳原子的脂肪族酮, 或其混合物 ; 或

[0064] (ii) 采用选自下述的溶剂将包含非期望量的具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂的固体盐淤浆化:

[0065] (a) 水,

[0066] (b) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物, 和

[0067] (c) 丙酮、4-5 个碳原子的脂肪族酮, 或其混合物 ; 或

[0068] (iii) 将包含非期望量的具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的

残留溶剂的固体盐在一定温度下暴露于具有高相对湿度的空气流中一段时间,该时间足够允许除去上面所述具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂;

[0069] 和,

[0070] (iv) 当如此得到的盐的所得的结晶形式为鉴定为 H 型的结晶半水合物假多晶型时,其显示出具有以 2θ 度表示的主要特征峰的 X 射线粉末衍射图案,所述峰位于:

[0071] 4.09 ;7.09 ;10.06 ;11.64 ;12.34 ;16.38 ;17.00 ;17.47 ;19.26 ;20.11 ;20.63 ;21.34 ;21.97 ;23.35 ;23.86 ;24.12 ;25.29 ;27.15 ;27.61 ;28.02 ;28.74 ;29.62 ;30.02 ;30.51 ;31.29 ;31.81 ;32.89 ;33.35 ;33.93 ;35.10 ;35.39 ;35.62 ;36.22 ;38.91 ;39.50 ;

[0072] 或其与无水多晶型 A 型的混合物,

[0073] (v) 通过在加热时除去结晶水,将所述半水合物假多晶型 H 型或其上面所述混合物完全转变成结晶无水多晶型 A 型。

[0074] 根据本发明的一个优选的实施方案,一种以非常高产率和非常高对映异构体和化学纯度大规模制备或 / 纯化结晶无水多晶型 A 型的拉非酰胺或其 R- 对映异构体甲磺酸盐的方法,其中所述根基团本上不含具有基因毒性作用的杂质和已知为其潜在的前体的残留溶剂,特征在于:(i) 所述盐是通过从选自下述的溶剂中结晶进行制备或纯化的:

[0075] a) 水,

[0076] b) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物 ;或

[0077] (ii) 采用选自下述的溶剂将包含非期望量的具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂的固体盐淤浆化:

[0078] a) 水,

[0079] b) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物 ;或

[0080] (iii) 将包含非期望量的具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂的固体盐在一定温度下暴露于具有高相对湿度的空气流中一段时间,该时间足够允许除去上面所述具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂;

[0081] (iv) 其中如此得到的盐的所得结晶形式为鉴定为 H 型的结晶半水合物假多晶型或其与结晶无水多晶型 A 型的混合物,所述鉴定为 H 型的结晶半水合物假多晶型显示出具有以 2θ 度表示的主要特征峰的 X 射线粉末衍射图案,所述峰位于:

[0082] 4.09 ;7.09 ;10.06 ;11.64 ;12.34 ;16.38 ;17.00 ;17.47 ;19.26 ;20.11 ;20.63 ;21.34 ;21.97 ;23.35 ;23.86 ;24.12 ;25.29 ;27.15 ;27.61 ;28.02 ;28.74 ;29.62 ;30.02 ;30.51 ;31.29 ;31.81 ;32.89 ;33.35 ;33.93 ;35.10 ;35.39 ;35.62 ;36.22 ;38.91 ;39.50 ;和

[0083] (v) 通过在加热时除去结晶水,将所述半水合物假多晶型 H 型或其上面所述混合物完全转变成结晶无水多晶型 A 型。

[0084] 在本说明书和权利要求书中,表述“具有基因毒性作用的杂质”鉴定为 (C_1-C_5) 烷基甲磺酸酯,优选甲磺酸甲酯 (MMS)、甲磺酸乙酯 (EMS) 和甲磺酸异丙酯 (IMS)。一种或多种 (C_1-C_5) 烷基甲磺酸酯可以作为杂质存在于活性物质的甲磺酸盐中。

[0085] 表述“已知为其潜在的前体的残留溶剂”鉴定为 (C_1-C_5) 链烷醇,或其与低级链烷酸形成的酯,优选甲醇、乙醇和异丙醇或它们的乙酸酯。一种或多种 (C_1-C_5) 链烷醇可以作为残留溶剂存在于活性物质的活性甲磺酸盐中。

[0086] 在本说明书和权利要求书中的表述“基本上不含具有基因毒性作用的杂质”指经

由本文描述的分析方法测定的每种 (C_1-C_5) 烷基甲磺酸酯, 优选 MMS、EMS 和 IMS 各自的含量为相对于活性物质的甲磺酸盐低于 0.05ppm (LOD)。

[0087] 类似地, 表述“基本上不含已知为其潜在的前体的残留溶剂”(即基因毒性杂质的前体) 指如根据本文描述的分析方法测定的, 每种 (C_1-C_5) 链烷醇残留溶剂, 特别是 (C_1-C_3) 链烷醇, 比如甲醇、乙醇和异丙醇和 / 或其与低级链烷酸形成的酯 (例如乙酸乙酯) 的含量为相对于活性物质的甲磺酸盐低于 6ppm (LOD)。表述“从溶剂的溶液中结晶进行制备或纯化”指呈结晶固体产物的盐从选择溶剂的溶液中获得, 其中成盐试剂或所述盐本身之前已经完全溶解。

[0088] 表述“用溶剂淤浆化”、“淤浆化方法”指固体盐悬浮在选择溶剂中作为非均匀混合物, 并且接受搅拌或振摇或其它相当的处理。

[0089] 盐的形成或结晶 (i)

[0090] a) 水的使用

[0091] 出人意外地, 发现具有上述定义特征的结晶 A 型的无水拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体, 当在室温下蒸发慢慢地浓缩拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的水溶液时, 可以从水中结晶直接地获得。

[0092] 在这些条件下, 晶体以无色针晶形式生长。粉末 X 射线衍射 (PXRD) 分析获得与图 1 完全相容的图案, 证实得到的晶体具有 A 型结构。对所述生长晶体进行的热重量分析 (TGA) 显示没有重量损失。单晶 X 射线衍射 (SCXRD) 分析允许对生长批料中选择的晶体进行定义化合物晶态的所有晶体学参数 (即, 晶胞大小、空间群和所有原子相对于晶胞原点的位置) 的直接试验性测定。所测定的晶胞、空间群和计算的晶体密度报道在表 1 中。SCXRD 分析证实盐的晶体结构是由质子化拉非酰胺部分 (质子化发生在氨基氮原子上) 和甲磺酸根阴离子的堆积 (而不含其它分子) 组成的。图 2 显示分子结构, 证实拉非酰胺部分的 S 绝对构型。图 3 显示晶体堆积, 其主要是由涉及氨基和酰胺的氢原子和磺酸根基团的氧原子的氢键测定。每个拉非酰胺部分都键合四个不同的磺酸根基团, 两个磺酸根基团分别是由氨基键合, 且两个分别是由酰胺基键合, 而每个磺酸根基团的氧原子键合四个拉非酰胺部分, 其中两个经由氨基键合, 且其余两个经由酰胺基键合。用这种方式, 阴离子和阳离子沿着 b 轴插入, 形成其中拉非酰胺部分获得人字形排列的链。然后, 该链进一步沿着 c 轴连接, 形成垂直于 a 方向的分子平面。相邻的平面被颠倒, 以便使其通过范德华相互作用确定的堆积效率最大化。发现拉非酰胺部分的端基芳香环以不同的概率水平 (分别为 65 和 35%) 在两个可能的定向 (彼此倾斜约 39 度) 无序。对于每个方向, 氟原子是在两个位置于相同的概率水平 (50%) 无序, 这两个位置对应于围绕 $C_{11}-C_{12}$ 键旋转 180 度整个环。

[0093] 由于 SCXRD 分析的结果顾名思义限于放在 X 射线束中的一个晶体, 其转变成 PXRD 图, 提供了将其与对大量晶体所的结果 (例如由其中已经选择晶体的批料) 进行比较的方式。该转化是通过使用在 SCXRD 试验中通常测定的晶体学参数, 可能经不同的计算机程序获得的。这可以通过软件 POWDER CELL (W. Kraus 和 G. Nolze, J. Appl. Cryst. (1996) 29:301) 进行, 结果以图表显示在图 4 中, 与典型的 A 型样品 (粉末) 记录的试验图案进行比较。理论的和试验的峰值位置完全一致, 这表明 SCXRD 分析的结果代表 A 型的特征。

[0094] 如上所述获得的 A 型晶体的 Karl Fischer (KF) 分析显示水的含量为 0.1% (w/w), 与没有 TGA 的重量损失一致 (图 11), 因而具有晶体的无水性质。差示扫描量热法 (DSC)

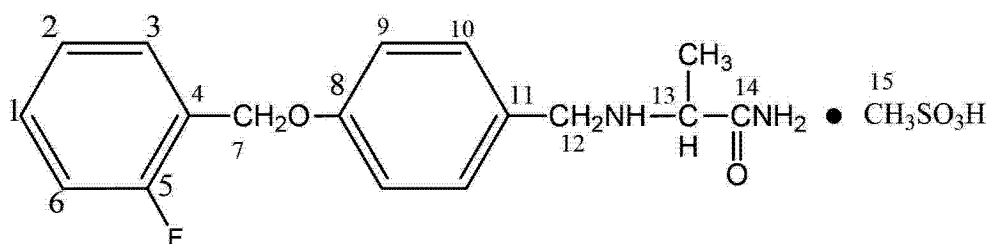
(图 11) 显示吸热峰在 $243.1 \pm 0.2^\circ \text{C}$ ($\Delta H = 132.1 \pm 4.5 \text{J/g}$)。

[0095] 晶体的特征在于固态交叉极化魔角自旋核磁共振 (CP/MAS NMR) 光谱 (M. R. M. Palermo de Aguiar, A. L. Gemal and R. Aguiar da Silva San Gil. *Quimica nova*, 22(4) (1999))。

[0096] 质子局部场的各向异性加宽了这种 A 型的 ^1H CP/MAS NMR 光谱, 使得没有任何谱线可以被拆分且变得有意义。

[0097] 相反, ^{13}C CP/MAS NMR 光谱明确地定义在脂肪族部分中, 其中 MeC-13 (16.6ppm)、C-15 (39.0ppm)、C-12 (50.8ppm)、C-13 (57.0ppm) 和 C-7 (63.5ppm) 的共振信号变窄, 而芳香碳信号相当宽, 具有高达 800Hz 的线宽。此外, 发现芳香族四价碳 C-11、C-4 和 C-8 的共振分别在 158.1、158.2 和 170.0ppm, 酰胺碳显示出在 193.0、197.0 和 203.0ppm 的三个宽信号。

[0098]



[0099] 通过缓慢蒸发浓缩该盐的水溶液获得拉非酰胺甲磺酸盐的晶体结构已经按常规鉴定为 A 型多晶型物。

[0100] 根据如上所述相同方法获得的拉非酰胺的 R- 对映异构体甲磺酸盐的 PXRD 与对拉非酰胺甲磺酸盐 A 型多晶型物测定的一致。

[0101] 根据现有技术的方法 (WO 2006/027052、WO 2007/147491 和 WO2009/074478) 制备的拉非酰胺甲磺酸盐及相应 R- 对映异构体的样品进行的 PXRD 分析, 证实这些样品显示出与根据如上所述方法获得的甲磺酸盐相同的特性参数, 因此, 其可以被归属为 A 型多晶型物结构。

[0102] 根据本发明的一个进一步的方面, 已经发现拉非酰胺甲磺酸盐以及相应的 R- 对映异构体的新的结晶假多晶型形式 (鉴定为 H 型半水合物) 可以通过下述方式大量获得, 通过在 H 型晶种的存在下从水中结晶盐, 或者通过相应的游离碱与甲磺酸在水中反应 (“盐形成”), 接着通过加入 H 型晶种促进从盐化介质中进行盐结晶。

[0103] 不包含低级链烷醇残留溶剂以及基因毒性低级烷基磺酸酯杂质的半水合物假多晶型 H 型本身有用, 因为其典型的药物性质和因为其可以通过加热时除去水而定量地转化成相应 A 型, 而 A 型又不含溶剂和基因毒性杂质。通过除去结晶水而将半水合物假多型 H 型转化成无水多晶型 A 型可以通过在减压下, 在 95°C - 120°C , 优选 98°C - 102°C 下加热至恒重来进行。例如, 通过在 20mmHg 的压力和 110°C 的温度下操作, H 型向 A 型晶体的转化在约四小时内完成。

[0104] H 型晶体也可以用作晶, 以诱发拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体从饱和水溶液中形成 H 型晶体。

[0105] 在水中形成和结晶过程可以根据本领域技术人员已知的常见的方法进行, 其中在碱性 API 与药理学可接受的酸形成盐的形成或结晶中用作溶剂。

[0106] 鉴于拉非酰胺及其 R- 对映异构体的酰胺性质, 预防的条件是包含盐的水溶液不能暴露在超过 70°C 的温度长时间 (例如, 水和盐之间的 w/w 比例从 3:1 到 10:1 的溶液超过 2 小时), 以免酰胺官能团水解。

[0107] 通过在上述甲磺酸盐的纯化中使用水作为唯一溶剂的结晶技术的使用, 得到高产率的半水合物晶体 H 型, 不含基因毒性杂质和已知为其潜在的前体的残留溶剂。根据进行结晶方法的一个优选的方法, 在机械搅拌和氮气下, 将水和 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的混合物 (w/w 比例为 3:1 到 10:1) 加热至 65°C。过滤该溶液。

[0108] 将 H 型晶种加入到溶液中, 并在 55°C -65°C 下保持搅拌长达 1 小时。将该混合物在 2-6 小时内于搅拌下逐渐冷却至 5°C -15°C, 过滤, 用冷冻的纯净水洗涤, 得到湿产物, 将其在 20°C -40°C 下干燥, 得到标题产物, 产率 70 至 90%, 相对于起始盐而言具有较高的 HPLC 纯度。残留溶剂: 低于 6ppm (LOD)。烷基甲磺酸酯的含量 MMS、EMS 和 IMS 各自低于 0.05ppm (LOD)。

[0109] 根据进行上述定义的“盐形成”的过程的优选的方法, 通过使用水为唯一溶剂进行拉非酰胺甲磺酸盐 H 型或其 R- 对映异构体的形成, 其中游离碱和甲磺酸以基本上等分子比例接触。根据一种更优选的方法, 将甲磺酸加入到游离碱在水中的悬浮液或乳液中。一般地, 最初加入 50-70% 化学计算量的酸。出人意外地, 在这些条件下, 尽管游离碱几乎不溶于水, 仍获得溶液。接着, 将完成盐化所需化学计算量的剩余部分 的甲磺酸或小量过量或欠量 (在两种情况下至多 3 摩尔 %) 加入到所得溶液中。拉非酰胺游离碱及其 R- 对映异构体实际上不溶于在 100°C 的水中, (例如, 当拉非酰胺在一定量水中的悬浮液, 该量足够形成水和盐以 3:1 至 10:1 w/w 比的最终混合物, 在 80°C -95°C 加热时油相分离)。因此, 不可能在加入酸之前施用任何纯化方法, 意味着用活性炭或惰性粉末处理游离碱的溶液, 接着过滤以除去小颗粒和 / 或杂质。然而, 根据本发明的方法, 出人意外地发现将显著地低于化学计算量的甲磺酸加入到拉非酰胺游离碱或其 R- 对映异构体在水中的加热悬浮液中, 产生具有高稳定性的完全溶液, 其允许所得溶液透过滤或过滤与固体吸收介质接触而纯化。在处理所述溶液之后, 优选地在降低该混合物的温度低于 70°C 之后, 立即加入补充量的酸。

[0110] 然后, 将例如使用淤浆技术 (参见实施例 3) 制备的 H 型晶种加入到所述溶液中, 以便控制结晶的开始, 和促进半水合物假多晶型 H 型的沉淀和防止无水多晶型 A 型的结晶。在将晶种加入到盐溶液之后, 以控制的预定方式将温度进一步降低。

[0111] 根据一个更具体的代表性实施例, 通过在约 70°C -90°C 下, 向拉非酰胺碱的悬浮液中加入所需化学计算量的约 50-70% 数量的甲磺酸制备拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的半水合物假多晶型 H 型。用活性炭处理如此获得的溶液, 并过滤。然后, 通过保持温度在约 60°C -70°C, 加入补充量 (30-50%) 的甲磺酸。将半水合物假多晶型 H 型晶种加入到保持在 50-65°C 的溶液中激发结晶开始, 其通过逐渐地降低温度至约 5°C -15°C 而完成所述盐的结晶半水合物假多晶型 H 型的结晶。

[0112] 通过过滤收集固体, 在约 40°C -50°C 下干燥, 得到如通过 K.F. 分析测定的包含 2.2% (重量) 水的固体粉末, 其相当于 2 摩尔的拉非酰胺甲磺酸盐 (或其 R- 对映异构体) 对应 1 摩尔的水。

[0113] 一个进一步优选的可选方法 (反向加入法) 包括在室温下, 将拉非酰胺或其 R- 对

映异构体加入到包含等摩尔（或小量过量或欠量至多 3 摩尔 %）量的甲磺酸在足够形成水和盐以 3:1 至 10:1 的 w/w 比例的混合物的量的纯净水中的水溶液中，接着，将如此得到的非均匀混合物加热至 65°C -70°C，得到溶液。将如实施例 3 制备的 H 型晶种加入到如此得到的溶液中，并在 60°C -65°C 下保持搅拌。在 3-6 小时内，将该混合物在搅拌下逐渐冷却至 5°C -15°C，然后过滤结晶的产物，用冷冻的纯净水洗涤，得到湿产物，将其在环境压力下于 40°C -50°C 干燥，得到拉非酰胺甲磺酸盐 H 型，产率 80-90%。残留溶剂含量：低于 6ppm (LOD)。烷基甲磺酸酯的含量：MMS、EMS 和 IMS 低于 0.05ppm (LOD)（参见实施例 19）。

[0114] 对通过淤浆化、结晶或形成技术制备的半水合物假多晶型 H 型晶体进行的 PXRD 分析（图 5）显示相同的图案，证实其具有相同晶体结构。

[0115] 对于在加入少量 H 型晶种之后，通过从饱和的拉非酰胺甲磺酸盐水溶液结晶获得的单一 H 型晶体的结构，对其利用 SCXRD 研究。晶胞值、晶架群和晶体密度参数理论值报告在表 2 中，与 A 型的参数进行比较（参见实施例 7）。

[0116] SCXRD 分析证实 H 型晶体结构包含与拉非酰胺甲磺酸盐 1:2 比例的结晶水，且不含其它杂质或残留溶剂。水分子和对应于质子化拉非酰胺部分（质子化发生在氨基氮原子）和甲磺酸根部分二者的两个对称非依赖性晶胞的分子结构显示在图 6 中。结构证实拉非酰胺部分的 S 绝对构型。晶体结构是由 2:2:1 比例的质子化的拉非酰胺部分、甲磺酸根阴离子和水堆积组成。晶体堆积（图 7）主要是由涉及水分子的四面体氢键系统键合至两个拉非酰胺部分和两个甲磺酸根基团所决定的。在该系统中，每个水分子起双重供体（相对于阴离子的两个氧原子）和双重受体（相对于拉非酰胺分子的酰胺基的两个氢原子）。每个拉非酰胺部分键合至三个不同的磺酸根基团（分别为两个键合氨基和一个键合酰胺基），及键合水分子（通过酰胺基）。同时，每个磺酸根基团的氧原子键合三个拉非酰胺部分（在两个情况下，经由氨基，在另一个情况下，经由酰胺基）和水分子。该复杂的氢键系统导致形成与 ab 平面平行的 2D 分子薄片，其中沿 a 轴观察，拉非酰胺部分采取指状交叉的双梳排列。图 7 证实在测定水在半水合物假多晶型 H 型的高堆积效率中具有重要作用，意味着无序不存在，及相对于无水 A 型，晶体密度（4%）显著增加。基于 SCXRD 试验中测定的晶体学参数，H 型的典型试验性 PXRD 图案与粉末光试管 (POWDER CELL) 的计算所得图案的比较显示在图 8 中。计算的和试验的峰值位置完全一致，这表明 SCXRD 分析的结果代表 H 型。

[0117] 如此得到的晶体进一步通过 DSC、在 CD₃CN 中的 TGA ¹H-NMR、及 ¹H 和 ¹³C、交叉偏振魔角自旋、核磁共振 (CP-MAS NMR) 来表征（参见实施例 10）。

[0118] TGA 分析（图 12）显示在 95°C 下重量损失 2.14%，与两分子的拉非酰胺甲磺酸盐存在一分子的水完全一致。水的损失与 K.F. 分析一致。

[0119] DSC（图 12）显示两个吸热峰：产物显示第一个吸热峰在 95.1±2.0°C（ΔH=91.4±3.3J/g），第二个吸热峰在 241.3±0.3°C（ΔH=116.7±5.1J/g）。（参见实施例 20）

[0120] 晶体的特征在于固态 CP/MAS NMR 光谱（参见图 10）。H 型的 ¹HCP/MAS NMR 光谱在信号的宽线方面并不显著，但是在 1.76ppm 存在可归属于水的锐共振。

[0121] ¹³C CP/MAS NMR 光谱显示在脂肪族区域，在 13.5 和 61.2ppm 之间存在一些锐信号；此外，在 111.3 至 133.1ppm 的芳香碳共振显示良好的分辨率（宽线为约 200-250Hz）。光谱显示芳香族四价碳信号在 156.8 和 166.05ppm，归属于酰胺碳的一系列共振在 182.0 和

207.0ppm 之间。

[0122] A 型和 H 型的 ^{13}C CP/MAS NMR 谱的主要区别在于线数量和大部分碳原子的化学位移。在脂肪族区域 (10–70ppm) 中, A 型光谱显示较少数的共振, 具有类似的振幅, 而 H 型显示明显的不同结构共振; C-15 分裂成两个线 (39.05 和 40.2ppm), 根据其相对于外部磁场的不同方向, C-12 相对于 A 型 (50.8ppm) 移位至高磁场 (44.6ppm)。实际上, 化学屏蔽各向异性产生具有方向依赖性的频率移位。

[0123] 此外, 在芳香族区域中, 对于质子化的芳香碳, A 型显示较少数的共振, 但具有相对于 H 型四倍宽线 (高达 800Hz), H 型具有锐共振 (宽线在约 200–250Hz)。H 型的酰胺碳的信号也在数量和尖锐程度方面增加。

[0124] 拉非酰胺甲磺酸盐 A 型和 H 型的数据比较显示它们具有两种不同的晶体结构, 其中 H 型似乎相对于 A 型更为有序。

[0125] 为了证实由拉非酰胺甲磺酸盐及其 R- 对映异构体呈现的半水合物假多晶型结晶 H 型是否也可以采用不同于甲磺酸的酸形成盐获得, 通过使用水作为溶剂制备与盐酸形成的拉非酰胺盐。

[0126] 通过将盐酸加入到拉非酰胺游离碱在水中的悬浮液、通过过滤分离盐及在室温下干燥至恒重而制备的拉非酰胺盐酸盐 (实施例 13) 没有显示在晶体结构中存在任何水。该结果是通过 K. F. 分析及 DSC 和 TGA 分析证实。湿样品和干样品的 PXRD 图案相同 (图 14)。现有技术中从来没有公开的盐酸盐与甲磺酸盐不同在于, 即使在有助于形成甲磺酸盐的半水合物形式的情况下, 也不形成水合形式。

[0127] b) 水与丙酮或 4–5 个碳原子的脂肪族酮的混合物的使用

[0128] 半水合物假多晶型 H 型晶体也可以如下制备: 通过从水与丙酮或 4–5 个碳原子的脂肪族酮的混合物中结晶拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体来形成或纯化。该方法特别适合于纯化包含不期望量的基因毒性杂质比如低级烷基甲磺酸盐和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂 (如 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_5)$ 链烷醇, 特别是 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_3)$ 链烷醇) 的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体制剂。水与丙酮或 4–5 个碳原子的脂肪族酮的有用的混合物可以由任何比例的两种或多种所述溶剂的混合物组成, 但是两种溶剂系统是优选的。

[0129] 水与丙酮溶剂的比例可以在宽范围内变化, 在操作温度下与水与丙酮之间的相互溶解度相容。适用于如上所述段落 (a) 对使用水的相同预防条件也可有利地采用在此。

[0130] 例如: 有利地采用 5:95 至 30:70 (w/w) 的水 / 丙酮混合物, 5:95 (w/w) 至 25:75 (w/w) 的水 / 甲基乙基酮。

[0131] 在结晶操作中, 操作温度通常由该混合物的沸点确定。

[0132] 水与丙酮或 $(\text{C}_4\text{--}\text{C}_5)$ 脂肪族酮的上述混合物也可以用作溶剂, 该溶剂用于如上所述使用水作溶剂的方法, 通过拉非酰胺游离碱或其 R- 对映异构体与甲磺酸反应形成盐。

[0133] 使用含水混合物作为形成或纯化甲磺酸盐的溶剂得到的结晶形式可以是 H 型或 A 型或其混合物, 取决于溶剂混合物组分比例和形成期间应用的条件或结晶操作。在任何情况下, 当获得 H 型或 H 型和 A 型晶体的混合物 (其基本上不含上述定义的具有基因毒性作用的杂质和为其潜在的前体的残留溶剂) 时, 可以使其接受如上所述的除水过程, 将所述混合物完全转化成无水结晶 A 型。

[0134] c) 丙酮或 4–5 个碳原子的脂肪族酮的使用

[0135] 作为本发明的一个进一步的方面,发现在结晶拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体进行形成或纯化中,使用酮溶剂,比如丙酮、4-5 个碳原子的脂肪族酮,或其混合物,所得到的根基团本上不仅不含基因毒性杂质和已知为其前体的残留溶剂,而且不含活性物质与酮溶剂相互作用衍生的杂质。这些结果是出乎意外的,因为众所周知脂肪族酮对包含仲氨基的物质如拉非酰胺具有反应性。

[0136] 当使用丙酮、4-5 个碳原子的脂肪族酮,或其混合物作为溶剂,且在 50-80°C (取决于溶剂) 下,将甲磺酸慢慢地加入到通过将游离碱溶解在溶剂(优选地,比例为 1:3 至 1:10 (w/w)) 中形成的溶液中时,无色晶体与混合物分离。在冷却后,过滤该混合物,且干燥晶体,以高产率得到盐。

[0137] 例如,以 50-100kg 先导批料(pilot batch)在丙酮中制备的拉非酰胺甲磺酸盐晶体,在干燥之后,显示出残余丙酮含量为 800 至 1500ppm,而发现不存在(低于 LOD) 低级链烷醇(甲醇、乙醇和异丙醇),以及低级烷基酯(乙酸乙酯),即使当在该方法的之前步骤中使用过任何这样的低级链烷醇溶剂。此外,GC/MS 分析指出低级烷基甲磺酸酯(ROSO_2CH_3 , 其中 $\text{R}=\text{CH}_3$ 、 C_2H_5 、 C_3H_7 等) 低于 LOD(参见实施例 19)。

[0138] 根据该方法获得的固态盐的特征在于 PXRD、DSC 和 TGA 及 ^1H 和 ^{13}C CP-MAS 证实所得到的形式为无水 A 型。此外, PXRD 和 DSC 比较分析显示当在丙酮、(C_4 - C_5) 脂肪族酮或其混合物中形成时,拉非酰胺与甲磺酸的盐具有与按照现有技术方法制备的盐相同的无水结晶形式(A 型)。

[0139] 当这些盐包含非期望量的上述基因毒性杂质和/或为其潜在的前体的残留溶剂时,可以使用上文提及的相同溶剂用于通过结晶纯化拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的批料。

[0140] 固体盐的将液化(ii)

[0141] 根据典型的淤浆化方法(ii),将包含非期望量的上述定义具有基因毒性作用的杂质和/或已知为其潜在的前体的残留溶剂的呈固体形式的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶无水多晶型 A 型批料,在 10°C 至 40°C 的温度下,用一定量的水或水和丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物搅拌一段时间,所述量足够使固体晶体在所述溶剂中形成悬浮液,但在操作温度下不能够将其溶解至可见的程度,所述时间取决于使用的水量和选择的操作温度,通常为 4 小时至 48 小时。在搅拌操作结束时,允许结晶悬浮液放置在室温下,将固体过滤并在室温下真空干燥,得到半水合物假多晶型 H 型晶体的批料,如通过 PXRD 分析证实(图 5)。

[0142] 水与酮溶剂的比例可以与如上所述对于形成和结晶操作相同的方式,在宽范围内变化,在操作温度下与水与酮的相互溶解度相容。

[0143] 相同的淤浆化方法可以施用于通过使用丙酮、(C_4 - C_5) 脂肪族酮或其混合物代替水或水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮,来纯化固体拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体。条件基本上与上述那些相同。纯化的盐呈结晶的无水多晶型 A 型存在。

[0144] 暴露于具有高相对湿度的空气流(iii)

[0145] 作为对于用水淤浆化以将包含非期望量的基因毒性杂质和/或已知为其潜在的前体的残留溶剂的无水 A 型晶体转化成基本上不含基因毒性杂质和/或已知为其潜在的前体的残留溶剂的相应半水合物假多晶型 H 型的一个可替代方法,可以探索无水 A 型晶体从

具有高相对湿度的空气中摄取水的能力。例如,通过将拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体 A 型晶体的批料在具有相对湿度高于 65% 的空气流下保持在 5℃ 至 30℃ 下一段时间,该时间可以为数天到数周或数月,取决于相对湿度和温度,可以将 A 型晶体完全转化成相应半水合物假多晶型 H 型晶体。

[0146] 如果由淤浆化固体盐或将固体盐暴露于如上所述湿空气气流中得到的晶体由 A 型和 H 型晶体的混合物组成,则可以通过使所述混合物接受如上所述除水而将其完全转化成 A 型晶体批料。

[0147] 鉴于上述说明,本发明的一个方面在于提供一种用于制备或纯化拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的新方法。所述方法预见 (i) 从水、丙酮、4-5 个碳原子的脂肪族酮或与其与水的混合物中形成和 / 或结晶, (ii) 用 (a) 水, (b) 水与丙酮或 4-5 个碳原子的脂肪族酮的混合物, (c) 丙酮、4-5 个碳原子的脂肪族酮,或其混合物淤浆化,或 (iii) 暴露于具有高相对湿度的空气流中,并且当得到的产物全部或部分由半水合物假多晶型 H 型结晶组成时,通过使其进行除水将所述产物转化成无水 A 型结晶,所述方法的特征在于获得基本上不含具有基因毒性作用的杂质和 / 或已知为其潜在的前体的残留溶剂的形式的盐。

[0148] 根据本发明的一个进一步的方面,使用水作为唯一反应溶剂具体描述了用于从相应游离碱和甲磺酸制备拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的一种优选的方法,因为该方法提供了具有高化学纯度和对映异构体纯度、基本上不含基因毒性杂质和已知为其潜在的前体的残留溶剂的拉非酰胺或其 R- 对映异构体与甲磺酸形成的盐。根据本发明的一个更优选的方面,所述新方法包括第一步,其中获得半水合物假多晶型 (H 型) 形式的盐,和第二步,其中从所述半水合物除去水,同时转化成结晶多晶型物 A 型。

[0149] 多晶型物 A 型是根据现有技术描述的方法获得的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的结晶形式,其已经合适地用于所有药理学和临床应用,如在 WO 2009/109334 中报道的。

[0150] 新的拉非酰胺甲磺酸盐及其 R- 对映异构体的半水合物假多晶型 H 型是一种用于获得基本上不含基因毒性杂质和已知为其潜在的前体的残留溶剂的结晶多晶型物 A 型的有用的中间体。从大规模制备临床应用的多晶型物 A 型的经济学和药学观点来看,使用通过利用水作为溶剂获得的半水合物假多晶型 H 型是特别有利的。

[0151] 基于使用水作为溶剂的新方法的优点涉及纯度、安全性和成本降低。

[0152] 实际上,通过拉非酰胺或其 R- 对映异构体游离碱与甲磺酸在水中反应不会形成副产物和基因毒性杂质。由于不存在有机溶剂,固体形式的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体不会被所述杂质污染。

[0153] 安全性的主要潜在问题一般与有机溶剂的使用有关,因为当有机溶剂的蒸汽接触空气时,其具有易燃性和爆炸性,根据本发明的方法使用水作为溶剂用于制备和 / 或纯化甲磺酸盐,从而避免了该问题。值得注意没有显示出上述性质的有机溶剂,比如卤化溶剂由于其毒性是不期望的。

[0154] 纯净水是价格比较低廉的溶剂,降低成本是显然的。因为不存在烷基甲烷磺酸酯杂质,减少了分析问题。

[0155] 因为如果在水中进行该方法不会形成基因毒性杂质,不必给予 ppm 水平的基因毒性杂质剂量,所以降低了分析成本。

[0156] 另外的优点与下述事实有关,即使在盐形成之前的合成步骤中,使用低级链烷醇作为溶剂,使用水作为盐形成和 / 或纯化的溶剂允许完全消除由低级烷基甲磺酸酯杂质造成的最终产物污染的任何实质风险或潜在风险。

[0157] 拉非酰胺 (及其 R- 对映异构体) 甲磺酸盐 H 型药物物质和药物产品的药用特征

[0158] 认识到固体的不同多晶型可以在许多物理化学性质方面彼此不同,比如溶解度和溶出度、表观密度和实际密度、晶形、压缩行为、流动性和固态稳定性 (Florence A. T. et al. *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 1994 The MacMillan Press London)。

[0159] 与无水化合物 (A 型) 相比,假多晶型拉非酰胺甲磺酸盐半水合物 (H 型) 的物理化学性质显示出在设计和开发固体剂型方面的显著优势。其概述如下:

[0160] - 在潮湿或湿条件下的稳定性较高,

[0161] - 在压片期间具有可压缩性和固化性 (consolidation),

[0162] - 微粒内孔隙率较小,和

[0163] - 溶出速率较慢。

[0164] 当暴露于潮湿或湿条件下时拉非酰胺 A 型的吸水性清楚地指出,如果无水药物物质必须保持在最终药物产品中,则应当避免或小心限制使用湿方法比如潮湿制粒和水性膜包衣或单纯暴露于高湿度。使用水合的药物物质能够避免吸水性和重结晶的问题。特别地,水合物 H 型允许使用湿制粒法,其是一种稳定的 (robust) 方法,具有如下优点: (i) 赋予制剂流动性, (ii) 减少弹性问题, (iii) 当用亲水性聚合物包衣片剂表面时,改善湿润性,和 (iv) 减少药物结合赋形剂可能的分离 (Dilip M. Parikh (ed.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Marcel Dekker, New York 1997)。

[0165] 存在于水合化合物中的水也对于最终剂型比如片剂的制备中的技术操作有用。结合水分子改变了自由表面能,且决定微粒内空隙的填充,降低了微粒的孔隙率。在压片期间由于压力增加,对接触点产生相当大的摩擦热,水的存在充当促进片剂在微粒接触点固化的试剂。最终效果为更容易进行压制过程。

[0166] 膜包衣涉及将聚合物膜应用到片剂表面,片剂大小具有可忽略的增加。片剂包衣可以设计成使剂型更容易吞服,以及遮蔽药物物质的不愉快的气味。因为涉及健康、安全性和环境保护的法规压力已增加,被迫使用水性溶液。在水性膜包衣过程的初期,含水液滴碰撞未涂层的表面,同时穿透到片剂中。水穿透内部不会与活性物质相互作用,因为半水合物形式为定义明确的假多晶型形式 (James W. McGinity (ed.) - *Aqueous Polymeric Coating for Pharmaceutical Dosage Forms* - Marcel Dekker, New York 1997)。

[0167] 另外,包含半水合物药物包装在泡罩或瓶子且贮存在温暖潮湿条件下的制成品在整个贮存期间不会改变含水量。

[0168] 另一个重要因素是当微粒接受强力摩擦如研磨或混合操作时,微粒上存在的水通过提供电荷逸散的传导路径而减少了任何复杂的静电效应概率。

[0169] 得到的拉非酰胺 (及其 R- 对映异构体) 甲磺酸盐半水合物假多晶型 H 型的优点是更容易开发口服固体制剂。

[0170] 内在溶出速率是在固定流体动力条件下,每种固体化合物在给定溶剂中的特性。知晓该值有助于预测吸收性是否是溶出速率 - 限制的。拉非酰胺甲磺酸盐 A 型和 H 型的内在溶出速率 (IDR) 测量是根据美国药典通用章节 (USP General Chapter) <1087> 进行的。

[0171] IDR 测量的结果显示如下：

[0172]

拉非酰胺甲磺酸盐	内在溶解速率 (mg.cm ⁻² .min ⁻¹)
无水 A 型	1.527 ±0.265
半水合物 H 型	0.857±0.012

[0173] 考虑到半水合物 H 型的 IDR 比 A 型的更低,该特性用于设计改性药物递送系统,比如长期或延长药物释放 (Michael J. Rathbone, Jonathan Hadgraft and Michael S. Roberts(ed.), Modified Release Drug Delivery Technology, Mercel Dekker, New York 2003)。

[0174] 一般而言,用于缓释释放制剂的基本方法为：

[0175] (a) 不溶性、缓慢浸蚀或溶胀基质 (Robert S. Langer and Donald L. Wise(ed.), Medical Applications of Controlled Release, Volume I, CRC Press Boca Raton Florida 1984), 和

[0176] (b) 聚合物-包衣的多微粒 (Ghebre-Sellassie I. (ed.), Multiparticulate Oral Dose Delivery, Mercel Dekker, New York 1994)。

[0177] 整体基质(monolithic matrices)由于使用常规加工装置在制备上简单容易而被广泛使用。基质系统由在溶胀或缓慢侵蚀的聚合基质之内的溶解或分散的药物所组成。从这些系统释放的药物受到水渗透到基质内、接着药物扩散到周围介质、基质侵蚀或二者的组合的控制。当水合时形成粘性释放阻滞凝胶层的亲水性树胶用于形成速率控制基质系统。

[0178] 聚合物包衣的多微粒剂型比如丸粒(pellets)和颗粒在其分散性质、通过胃肠道的时间和减少胃刺激的可能性方面,提供了优于整体制剂的大量可能的优点。挤压-滚圆、分层和微压片方法用于获得丸粒或微球或迷你片(minitabets) (Ghebre-Sellassie I. (ed.), Pharmaceutical Pelletization Technology, Mercel Dekker, New York 1989)。然后,将其用不溶性膜包衣,该不溶性膜充当允许胃肠液流入和溶解药物向外扩散的膜。通常用于形成控制-释放膜的聚合物为纤维素和丙烯酸衍生物,比如乙基纤维素和丙烯酸树脂。

[0179] 另外,如果从最后结晶步骤(粒径没有微粉化)得到的产物直接用于进一步减慢药物溶出速率,则可以改善这些控制递送系统。溶出速率和粒径是用于设计和最佳化药物释放延长的两项非常有用的参数。

[0180] 基于上述考虑事项,显现出拉非酰胺(及其 R- 对映异构体)甲磺酸盐 H 型相对于 A 型用于制备改性释放剂型的优点。

附图说明

[0181] 图 1 代表拉非酰胺甲磺酸盐 A 型的特征 X 射线粉末衍射图案 (PXRD) – 表 12 ;横轴 (2θ) 以度表示 ;纵轴 : 强度 (cps)。

[0182] 图 2 描述如单晶 X 射线衍射衍生的 A 型对称非依赖性分子结构 (原子坐标基于表 13-17)。为了清楚,只显示端基芳香环 (在两个可能的方向无序) 和氟原子 (在芳香环的每个方向的两个位置无序) 的可能构型。

[0183] 图 3 描述 A 型投射到结构 ab 平面的分子堆积 (基于表 4 的晶胞尺寸和对称性,及基于表 13-17 的原子坐标)。为了清楚,只显示端基芳香环 (在两个可能的方向无序) 和氟原子 (在芳香环的每个方向的两个位置无序) 的可能构型。浅色线指出氢键系统。

[0184] 图 4 为 A 型的计算的对试验性 X 射线粉末衍射图案 (PXRD) 的图 ;横轴 (2θ) 以度表示 ;纵轴 : 强度 (a. u.) ;上图为计算的粉末图案 ;下图为试验性粉末图案。

[0185] 图 5 为拉非酰胺甲磺酸盐 H 型的特征 X 射线粉末衍射图案 (PXRD) ;横轴 (2θ) 以度表示 ;纵轴 : 强度 (cps)。

[0186] 图 6 为如单晶 X 射线衍射衍生的拉非酰胺甲磺酸盐 H 型的对称非依赖性分子结构 (原子坐标基于表 5-9)。

[0187] 图 7 描述 H 型投射到结构 bc 平面的分子堆积 (基于表 4 的晶胞尺寸和对称性,及基于图 5-9 的原子坐标)。浅色线指出氢键系统。

[0188] 图 8 为 H 型的计算的对试验性 X 射线粉末衍射图案 (PXRD) 的图 ;横轴 (2θ) 以度表示 ;纵轴 : 强度 (a. u.) ;上图为计算的粉末图案 ;下图为试验性粉末图案。

[0189] 图 9- 拉非酰胺甲磺酸盐 A 型的 ^{13}C CP/MAS NMR。横轴 : 化学位移, ppm ;纵轴相对强度。

[0190] 图 10- 拉非酰胺甲磺酸盐 H 型的 ^{13}C CP/MAS NMR。横轴 : 化学位移, ppm ;纵轴相对强度。

[0191] 图 11 - 拉非酰胺甲磺酸盐 A 型的 DSC (下图) 和 TGA (上图)。

[0192] 图 12- 拉非酰胺甲磺酸盐 H 型的 DSC (下图) 和 TGA (上图)。

[0193] 图 13- 由于水分损失而从 H 型得到的拉非酰胺甲磺酸盐 A 型的 DSC (下图) 和 TGA (上图)。

[0194] 图 14 (比较实施例) 为拉非酰胺盐酸盐无水形式的特征 X 射线粉末衍射图案 ;横轴 (2θ) 以度表示 ;纵轴 : 强度 (a. u.) ;上图为干燥粉末 ;下图为湿粉末。

实施例

[0195] 实施例 1

[0196] 通过用甲磺酸水溶液盐化 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺的 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型的合成 (直接加入和反向加入)

[0197] 1a) 直接加入

[0198] 将纯净水 (300ml) 和 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺 (60.0g, 0.198mol ;HPLC 纯度 99.4 (面积 %), WO 2009/074478 的实施例 25A ;对映异构体比例 S:R=99.8:0.2, WO 2009/074478 的实施例 26A ;残留溶剂 : 甲苯 300ppm 和甲醇 50ppm, (实施例 18) ;烷基甲磺酸酯 : MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm (LOD), (实施例 19), 如在 WO

2009/074478 的实施例 2a 中制备的) 的混合物在机械搅拌和氮气下加热至 70℃。

[0199] 在 70℃ 下, 在 15 分钟内, 将甲磺酸 (14.4g, 9.7ml, 0.149mol) 加入到搅拌混合物中。将如此得到的溶液过滤, 并慢慢地冷却至 65℃。在搅拌下, 向保持在 65℃ 下的溶液中加入甲磺酸 (5.3g, 0.055mol)。

[0200] 在搅拌下, 将如在实施例 3a 中制备的晶种加入到保持在 55℃ -60℃ 的溶液中。在 3 小时内, 将该混合物逐渐地冷却至 5℃, 然后, 通过用冷冻的纯净水 (30ml) 过滤分离悬浮的结晶产物, 得到湿产物 (83.2g), 将其在 50℃ 的环境压力下干燥, 得到 68.9g (0.169mol, 产率 85.5%) 的标题产物。

[0201] HPLC 纯度: 99.9% (面积%) (WO 2009/074478 的实施例 25A);

[0202] HPLC 对映异构体纯度: 100% (WO 2009/074478 的实施例 26A);

[0203] K.F.: 水含量 2.3% 重量 (实施例 17);

[0204] 残留溶剂: 甲苯和甲醇, 低于 6ppm (LOD) (实施例 18)。

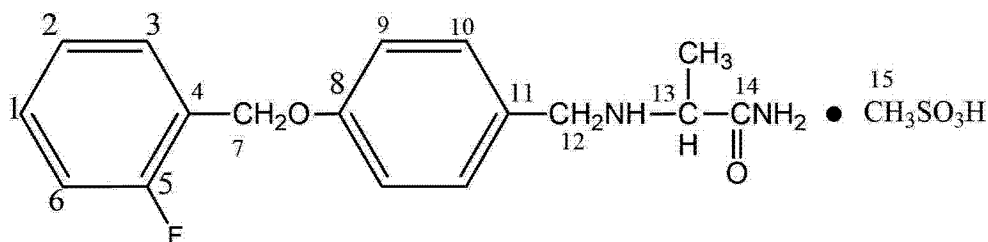
[0205] 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm (LOD) (实施例 19);

[0206] DSC: 第一吸热峰在 $95.1 \pm 2.0^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 91.4 \pm 3.3\text{J/g}$), 第二吸热峰在 $241.3 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 116.7 \pm 5.1\text{J/g}$) (实施例 20 和图 12);

[0207] TGA: 在约 95℃ 下吸热, 伴随 2.14% 的重量损失 (实施例 20 和图 12);

[0208] 高分辨率 NMR (实施例 21): 如此得到的 H 型 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐在 CD_3CN 中的 ^1H NMR 光谱与给定结构完全一致, 其与 A 型相同。所有质子的 NMR 数据报告在下表 1 中。

[0209]



[0210] 表 1- ^1H -NMR 光谱: 化学位移 (ppm) 和耦合常数 (Hz)

[0211]

H	化学位移	多重性	耦合常数
---	------	-----	------

[0212]

	(ppm)		(Hz)
1	7.43	多重峰	
2	7.25	三重峰	7.0
3	7.57	dt	7.0, 1.1
6	7.19	dd	7.0 ; 6.0
7	5.21	单峰	
9	7.08	AB 系统的 A 部分	8.7
10	7.48	AB 系统的 B 部分	8.7
12	4.04 ; 4.16	AB 系统	12.0
13	3.88	四重峰	7.0
15	2.51	单峰	
$\text{CH}_3\text{-CH}$	1.55	双峰	7.0
CONH_2	6.15 ; 6.70	单峰	

[0213] 固态 CP/MAS NMR(实施例 21) : (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型的固态 ^1H CP/MAS NMR 光谱显示在 2.00 和 7.50ppm 之间的一个宽信号和在 1.76ppm 的一个尖锐信号。

[0214] (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型 ^{13}C CP/MAS NMR 光谱显示描述在下表 2 中的下述共振, 以 ppm 表示化学位移。完整光谱报道在图 10 中。

[0215] 表 2- ^{13}C CP/MAS, 化学位移 (ppm)

[0216]

C- 1;C-2;C-3;C-5;C-6	C-4	C-7	C-8	没有归属的 C 信号
121.6;124.1;126.9;129.0;129.7	156.7	61.2	169.1	83.0;84.0;85.0

[0217]

C-9	C-10	C- 11	C-12	C-13	C-14	C-15	Me-C-13
111.3	133.1	97.0	44.6	49.3	182.0	39.05	13.5
113.2				51.9	185.5	40.2	
116.6				54.0	189.0		
				56.7	193.9		
				57.4	196.45		
					199.2		
					201.0		
	202.0						
				205.0			

[0218] PXRD 分析: 下表 3 报道了使用实施例 22 中描述的仪器和条件测定的半水合物假多晶型 H 型观察到的 PXRD 图案 (图 5)。2 θ 值与使用 SCXRD 分析的数据计算的晶体学参数一致。

[0219] 表 3-H 型的观察的 (obs) 和理论的 (calc) PXRD 图案

[0220]

h	k	l	2 θ		相对强度
			(obs)	(calc)	
0	0	1	4.09	4.103	6.9
0	1	1	7.09	7.111	2.1
0	1	2	10.06	10.062	0.4
0	2	0	11.64	11.627	16.0
0	0	3	12.34	12.329	8.0
1	1	0		16.334	
1	1	-1	16.38	16.427	48.0
0	0	4		16.464	
0	2	3	17.00	16.978	10.4
1	1	1		17.260	
0	1	4	17.47	17.471	29.7
1	1	-2		17.523	
1	2	0		19.223	
1	2	-1	19.26	19.302	44.3

[0221]

1	1	-3		19.457	
1	2	1	20.11	20.019	8.6
0	2	4		20.202	
0	0	5	20.63	20.620	4.7
1	0	3		20.709	
1	0	-4	21.34	21.221	5.2
0	1	5		21.439	
1	2	-3	21.97	21.952	16.4
1	1	-4		22.019	
1	3	0		23.278	
1	3	-1	23.35	23.345	100.0
0	4	0		23.376	
1	0	4		23.745	
1	2	3	23.86	23.813	15.5
1	3	1		23.946	
0	3	4	24.12	24.101	21.5
1	3	-2		24.139	
1	3	2	25.29	25.293	6.2
0	3	5	27.15	27.156	11.9
1	3	3		27.225	
1	3	-4	27.61	27.623	4.8
1	4	0	28.02	28.032	26.8
1	4	1		28.596	
0	4	4	28.74	28.727	8.2
1	4	-2		28.760	
0	1	7		29.622	
0	5	1	29.62	29.636	7.3
1	3	4		29.637	
1	4	-3	30.02	30.010	2.2
0	3	6	30.51	30.506	1.6
1	1	6	31.29	31.267	1.0
1	4	-4	31.81	31.777	7.7
2	0	2	32.89	32.818	3.8
1	3	-6		32.968	
1	5	0		33.226	
1	5	-1		33.274	
0	0	8	33.35	33.280	16.5
2	1	2		33.357	
2	0	-4		33.394	
1	5	-2		33.853	
2	1	-4	33.93	33.924	4.4
1	5	-3		34.939	
2	1	3	35.10	35.091	2.1
0	2	8	35.39	35.365	3.5
2	3	-1		35.458	
2	3	0	35.62	35.620	2.5
0	6	1		35.634	
1	5	3	36.22	36.183	2.3
1	3	7	38.91	38.895	2.2
1	3	-8	39.50	39.517	1.7

[0222] h, k, l 反射率

[0223] 1b) 反向加入

[0224] 将(S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺(60.0g, 0.199mol; HPLC 纯度 99.4(面积 %), WO 2009/074478 的实施例 25A; HPLC 对映异构体比例 S:R=99.8:0.2, WO 2009/074478 的实施例 26A; 残留溶剂: 甲苯, 300ppm, 和甲醇 50ppm, (实施例 18); 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm(LOD), (实施例 19), 如在 WO 2009/074478 的实施例 2a 中制备的,) 在 15 分钟内分批加入到甲磺酸(0.198mol) 在水(400ml) 中的搅拌溶液中, 得到由所述盐和水溶液组成的非均匀混合物。将该混合物在机械搅拌和氮气下加热至 65℃, 得到溶液。将如在实施例 3a 中制备的晶种加入到在 60℃ -65℃ 的溶液中。将该混合物在 3 小时内, 在搅拌下逐渐冷却至 5℃, 然后, 过滤收集不溶性结晶产物, 用冷冻的纯净水(30ml) 洗涤, 得到湿产物(80.2g), 将其在环境压力和 50℃ 下干燥, 得到 65g(0.160mol, 产率 80.2%) 的标题产物。

[0225] HPLC 纯度: 99.9(面积 %)(WO 2009/074478 的实施例 25A);

[0226] HPLC 对映异构体纯度: 100(WO 2009/074478 的实施例 26A);

[0227] K.F. : 水含量 2.3% 重量(实施例 17);

[0228] 残留溶剂: 甲苯和甲醇, 低于 6ppm(LOD)(实施例 18);

[0229] 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm(LOD)(实施例 19);

[0230] DSC : 第一吸热峰在 $95.1 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H=91.4 \pm 3.3\text{J/g}$), 第二吸热峰在 $241.3 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H=116.7 \pm 5.1\text{J/g}$)(实施例 20 和图 12);

[0231] TGA : 在约 95℃ 下吸热, 伴随 2.14% 的重量损失(实施例 20 和图 12)。

[0232] 实施例 2

[0233] 通过用甲磺酸水溶液盐化(R)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺的(R)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 H 型的合成。

[0234] 将纯净水(300ml) 和(R)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺(60.0g, 0.198mol; HPLC 纯度 99.4(面积 %)), WO 2009/074478 的实施例 25A; 对映异构体比例 R:S=99.6:0.4, WO 2009/074478 的实施例 26B; 残留溶剂: 甲苯 300ppm 和甲醇 50ppm, (实施例 18); 烷基甲磺酸酯 MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm(LOD), (实施例 19), 如在 WO 2009/074478 的实施例 5a 中制备的) 的混合物在机械搅拌和氮气下加热至 100℃, 得到两个液相混合物。

[0235] 将该混合物冷却至 90℃。在 15 分钟内, 将甲磺酸(14.4g, 9.7ml, 0.149mol) 加入到搅拌混合物中。该混合物的温度升高至 93℃, 然后过滤如此得到的溶液, 并慢慢地冷却至 65℃。在搅拌下, 将甲磺酸(5.3g, 0.055mol) 加入到保持在 65℃ 的溶液中。

[0236] 将根据实施例 3b 制备的晶种加入到在搅拌下保持在 55℃ -60℃ 的溶液中。在 3 小时内, 将结晶混合物在搅拌下逐渐冷却至 5℃, 然后过滤分离结晶产物, 用冷冻的水(30ml) 洗涤, 得到湿产物(84g), 将其在 50℃ 和环境压力下干燥, 得到 68.0g(0.167mol, 产率 84.3%) 的标题产物。

[0237] HPLC 纯度: 99.8(面积 %)(WO 2009/074478 的实施例 25A);

[0238] HPLC 对映异构体纯度: 100%(WO 2009/074478 的实施例 26B);

[0239] K.F. : 水含量 2.3% 重量(实施例 17);

[0240] 残留溶剂: 甲苯和甲醇, 低于 6ppm(LOD)(实施例 18);

[0241] 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm(LOD)(实施例 19);

[0242] DSC 和 TGA(实施例 20)、在 CD_3CN 中的 ^1H -NMR 光谱、 ^{13}C CP/MAS NMR(实施例 21) 和 PXRD 分析(实施例 22) 与如在实施例 1a 中报道的 (S)- 对映异构体 H 型的完全一致。

[0243] 实施例 3

[0244] 分别通过在水溶液中使 (S) 和 (R)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 A 型淤浆化得到品种 (S) 和 (R)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型

[0245] a) 将纯净水 (2.5 l) 和 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 (125g, 0.314mol; HPLC 纯度 99.4(面积 %), WO 2009/074478 的实施例 25A; 对映异构体比例 S:R=99.8:0.2, WO 2009/074478 的实施例 26A; 残留溶剂: 2- 丙醇 1300ppm, (实施例 18); 烷基甲磺酸酯: MMS 和 EMS, 低于 0.05ppm(LOD), IMS 0.14ppm(实施例 19), 如在 WO2009/074478 的实施例 3a 中制备的) 的混合物在室温下搅拌 24 小时。将不溶物过滤分离, 并且在室温下干燥, 得到 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型 (63.9g, 产率 50%)。

[0246] HPLC 纯度: 99.8(面积 %) (WO 2009/074478 的实施例 25A);

[0247] HPLC 对映异构体纯度: 100%(WO 2009/074478 的实施例 26A);

[0248] K. F. : 水含量 2.3% 重量 (实施例 17);

[0249] 残留溶剂: 2- 丙醇, 低于 6ppm(LOD) (实施例 18);

[0250] 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm(LOD) (实施例 19);

[0251] DSC 和 TGA(实施例 20)、在 CD_3CN 中的 ^1H -NMR 光谱、 ^{13}C CP/MAS NMR(实施例 21) 和 PXRD 分析(实施例 22) 与如在实施例 1a 中报道的 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型的完全一致。

[0252] b) 根据如上所述的相同方法, 由 (R)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 A 型 (HPLC 纯度 99.4(面积 %); 对映异构体比例 R:S=99.8:0.2, WO 2009/074478 的实施例 26B; 残留溶剂: 2- 丙醇 1300ppm, (实施例 18); 烷基甲磺酸酯: MMS 和 EMS, 低于 0.05ppm(LOD), IMS 0.14ppm(实施例 19), 如在 WO 2009/074478 的实施例 5b 中制备的) 开始制备 (R)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型 (65g, 产率 51%)。所得到的盐 H 型的特征如下:

[0253] HPLC 纯度: 100.0(面积 %) (WO 2009/074478 的实施例 25A);

[0254] HPLC 对映异构体纯度: 100%(WO 2009/074478 的实施例 26B);

[0255] K. F. : 水含量 2.3% 重量 (实施例 17);

[0256] 残留溶剂: 2- 丙醇, 低于 6ppm(LOD) (实施例 18);

[0257] 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm(LOD) (实施例 19);

[0258] DSC 和 TGA(实施例 20)、在 CD_3CN 中的 ^1H -NMR 光谱、 ^{13}C CP/MAS NMR(实施例 21) 和 PXRD 分析(实施例 22) 与如在实施例 2 中报道的 (R)- 对映异构体 H 型的完全一致。

[0259] 实施例 4

[0260] (S) 和 (R)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型的制备: 反向加入

[0261] a) 将 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺 (60.0g, 0.198mol; HPLC 纯度 99.4(面积 %); HPLC 对映异构体比例 S:R=99.8:0.2, WO2009/074478 的实施例 26A; 残留

溶剂：甲苯, 300ppm, 和甲醇 50ppm, (实施例 18) ; 烷基甲磺酸酯 : 低于 0.05ppm (LOD), (实施例 19), 如在 WO 2009/074478 的实施例 2a 中制备的) 在 5 分钟内在搅拌下在 10℃ 加入到甲磺酸 (19.3g, 0.201mol) 在纯净水 (400ml) 中的溶液中。将得到的由所述盐和水溶液组成的非均匀混合物在室温下搅拌 24 小时。将不溶物过滤, 用水 (40ml) 洗涤, 并在室温下干燥, 得到 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型, 产率 90%。

[0262] HPLC 纯度 : 99.8 (面积 %) (WO 2009/074478 的实施例 25A) ;

[0263] HPLC 对映异构体纯度 : 100% (WO 2009/074478 的实施例 26A) ;

[0264] K. F. : 水含量 2.3% 重量 (实施例 17) ;

[0265] 残留溶剂 : 甲苯和甲醇, 低于 6ppm (LOD) (实施例 18) ;

[0266] 烷基甲磺酸酯 : MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm (LOD) (实施例 19) ;

[0267] DSC 和 TGA (实施例 20)、在 CD₃CN 中的 ¹H-NMR 光谱、¹³CCP/MAS NMR (实施例 21) 和 PXRD 分析 (实施例 22) 与如在实施例 1 中报道的 (S)- 对映异构体 H 型的完全一致。

[0268] b) 根据如上所述的相同方法, 由 (R)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺 (60.0g, 0.198mol ; HPLC 纯度 99.4 (面积 %) ; HPLC 对映异构体比例 R:S=99.8:0.2, WO 2009/074478 的实施例 26B ; 残留溶剂 : 甲苯 320ppm 和甲醇 40ppm, (实施例 18) ; 烷基甲磺酸酯 : 低于 0.05ppm (LOD), 如在 WO 2009/074478 的实施例 2a 中制备的) 制备 (R)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型 (产率 91%)。所得到的盐 H 型的特征如下 :

[0269] HPLC 纯度 : 99.8 (面积 %) (WO 2009/074478 的实施例 25A) ;

[0270] HPLC 对映异构体纯度 : 100% (WO 2009/074478 的实施例 26B) ;

[0271] K. F. : 水含量 2.3% 重量 (实施例 17) ;

[0272] 残留溶剂 : 甲苯和甲醇, 低于 6ppm (LOD) (实施例 18) ;

[0273] 烷基甲磺酸酯 : MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm (LOD) (实施例 19) ;

[0274] DSC 和 TGA (实施例 20)、在 CD₃CN 中的 NMR 光谱、¹³C CP/MAS NMR (实施例 21) 和 PXRD 分析 (实施例 22) 与如在实施例 2 中报道的 (R)- 对映异构体 H 型的完全一致。

[0275] 实施例 5

[0276] 通过从水中结晶制备 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型

[0277] 将纯净水 (500ml) 和 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 (78.9g, 0.198mol ; HPLC 纯度 99.4 (面积 %) ; HPLC 对映异构体比例 S:R=99.8:0.2 ; 残留溶剂 : 2- 丙醇 1300ppm, (实施例 18) ; 烷基甲磺酸酯的含量 : MMS 和 EMS, 低于 0.05ppm (LOD), IMS 0.14ppm (实施例 19), 如在 WO 2009/074478 的实施例 3a 中制备的) 的混合物在机械搅拌和氮气下加热至 65℃, 然后过滤。

[0278] 将如实施例 3a 中制备的晶种加入到所述溶液中, 并且在搅拌下保持在 55-60℃。将该混合物于 3 小时内在搅拌下逐渐冷却至 5℃, 然后将结晶产物过滤, 用冷冻的纯净水 (30ml) 洗涤, 得到湿产物, 将其在 40℃ 于环境压力下干燥, 得到标题产物 (64.8g, 0.159mol ; 产率 80.6%)。

[0279] HPLC 纯度 : 99.9 (面积 %) (WO 2009/074478 的实施例 25A) ;

[0280] HPLC 对映异构体纯度 : 100% (WO 2009/074478 的实施例 26A) ;

- [0281] K. F. : 水含量 2.3% 重量 (实施例 17) ;
- [0282] 残留溶剂 : 2- 丙醇, 低于 6ppm(LOD) (实施例 18) ;
- [0283] 烷基甲磺酸酯 : MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm(LOD) (实施例 19) ;
- [0284] DSC 和 TGA (实施例 20)、在 CD₃CN 中的 NMR 光谱、¹³C CP/MAS NMR (实施例 21) 和 PXRD 分析 (实施例 22) 与如在实施例 1a 中报道的 (S)- 对映异构体 H 型的完全一致。
- [0285] 实施例 6
- [0286] 通过从 95:5(w/w) 的丙酮 / 水混合物中结晶制备 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型
- [0287] 将 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 丙酰胺甲磺酸盐 A 型 (1.5g ;HPLC 纯度 99.4(面积 %) ;HPLC 对映异构体比例 S:R=99.8:0.2 ;残留溶剂 : 2- 丙醇 1, 300ppm, 实施例 18 ;烷基甲磺酸酯含量 : MMS 和 EMS 低于 0.05ppm(LOD) 和 IMS 0.14ppm, 实施例 19), 如在 WO 2009/074478 的实施例 3a 中制备的) 和 95:5(w/w) 的丙酮 / 水混合物 (20ml) 置于装有回流冷凝器的 50ml 圆底烧瓶中。将该悬浮液加热至低于溶剂沸点约 5℃, 并在磁力搅拌下保持在该温度 12 小时。然后, 将悬浮液自然冷却至室温, 并过滤, 在室温下真空干燥之后, 得到 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型, 产率 87%。
- [0288] HPLC 纯度 : 99.9(面积 %) (WO 2009/074478 的实施例 25A) ;
- [0289] HPLC 对映异构体纯度 : 100%(WO 2009/074478 的实施例 26A) ;
- [0290] K. F. : 水含量 2.3% 重量 (实施例 17) ;
- [0291] 残留溶剂 : 2- 丙醇, 低于 6ppm(LOD), 和丙酮, 低于 200ppm (实施例 18) ;
- [0292] 烷基甲磺酸酯 : MMS、EMS 和 IMS ;低于 0.05ppm(LOD) (实施例 19) ;
- [0293] DSC 和 TGA (实施例 20)、在 CD₃CN 中的 NMR 光谱、¹³C CP/MAS NMR (实施例 21) 和 PXRD 分析 (实施例 22) 与如在实施例 1a 中制备的 (S)- 对映异构体 H 型的完全一致。
- [0294] 实施例 7
- [0295] 通过从潮湿的空气中吸收水而从 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺 A 型甲磺酸盐制备 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型
- [0296] 将 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 A 型 (3g. ;HPLC 纯度 99.8(面积 %), WO 2009/074478 的实施例 25A ;HPLC 的对映异构体比例 S:R=99.5:0.5, WO 2009/074478 的实施例 26A ;残留溶剂 : 丙酮 1, 023ppm, (实施例 18);烷基甲磺酸酯 : MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm(LOD), (实施例 19), 如在实施例 9a 中制备的, 保持在 25℃ 下的 97%RH 空气流中两个月, 其完全转化成 H 型。
- [0297] HPLC 纯度 : 99.9(面积 %) (WO 2009/074478 的实施例 25A) ;
- [0298] HPLC 对映异构体纯度 : 100%(WO 2009/074478 的实施例 26A) ;
- [0299] K. F. : 水含量 2.3% 重量 (实施例 17) ;
- [0300] 残留溶剂 : 丙酮 100ppm (实施例 18) ;
- [0301] 烷基甲磺酸酯 : MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm(LOD) (实施例 19) ;
- [0302] DSC 和 TGA (实施例 20)、在 CD₃CN 中的 NMR 光谱、¹³C CP/MAS NMR (实施例 21) 和 PXRD 分析 (实施例 22) 与如在实施例 1a 中报道的 (S)- 对映异构体 H 型的完全一致。
- [0303] 实施例 8
- [0304] 通过从水中结晶 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 A 型的

(S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型的单晶制备

[0305] 向保持在室温下的(S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 (6g) 在水 (100ml) 中的饱和溶液中加入晶种 (1-2mg, 实施例 3a)。

[0306] 一旦加入晶种, 则成核相当快。选择非常小的针晶 ($0.63 \times 0.02 \times 0.02$ mm), 固定在玻璃纤维上, 并用于衍射试验。用在装有石墨单色器和很敏感的 CCD 面积检测器 Bruker (2008). APEX-II (Version 2008.1-0), SAINT (Version 7.51A) 和 SADABS (Version 2007/4). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA) 的 Bruker APEX II 衍射计上, 使用 Mo K α 辐射 ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) 收集数据。结构采用 SIR97 (Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Cascarano G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori G. & Spagna, R. J. Appl. Cryst. 1999, 32, 115-119) 解析, 和采用 SHELX97L (Sheldrick G. M., Acta Cryst. A 2008, 64, 112-122) 精细化 (refined)。通过差示傅里叶图 (Fourier map) 定位氢原子, 然后在限定位置精细化, 除了水分子的氢原子, 对该氢原子仅仅采用键长限制。对于所有非氢原子, 采用各向异性位移参数进行精细化。苯基环精细化为刚性体。(绝对构型是由无水形式推定的且未精细化)。将在 SCXRD 试验中确定的晶体学参数报道在表 4 (其中晶体学参数与结晶 A 型的进行比较) 和表 5-9 (其中原子编号符合图 6)。将拉非酰胺甲磺酸盐 H 型的分子结构和晶体堆积分别报道在图 6 和 7 中。两个图都是用 Oak Ridge 热量-椭圆体绘图程序 (Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program) (ORTEP) (L. J. Farrugia, J. Appl. Cryst. 1997, 30, 565) 得到的。在图 6 中, a. d. p. 椭圆体是在 50% 概率水平显示。

[0307] 表 4

[0308]

拉非酰胺甲磺酸盐晶体参数的单晶 X 射线结晶学分析		
	A 型	H 型
晶胞参数:	$a=22.689(3) \text{ \AA}$	$a=5.844(4) \text{ \AA}$
$\text{\AA}$ =埃	$b=15.5107(11) \text{ \AA}$	$b=15.221(10) \text{ \AA}$
$^\circ$ =度	$c=5.5366(2) \text{ \AA}$	$c=21.670(15) \text{ \AA}$
	$\alpha=90^\circ$	$\alpha=90^\circ$
	$\beta=90^\circ$	$\beta=96.361(10)^\circ$
	$\gamma=90^\circ$	$\gamma=90^\circ$
	$V=1948.5(3) \text{ \AA}^3$	$V=1916(2) \text{ \AA}^3$
空间群	$P2_12_12_1$, 正交晶的	$P2_1$, 单斜晶的
Z(多重性)	4	2
计算密度, g/cm^3	1.358	1.413

[0309]

a、b 和 c 定义晶胞的边长；
 α 、 β 和 γ 定义晶胞边的相对角；
V 定义晶胞体积。

表 5-(参考图 6)

[0310]

 对 H 型的分数原子坐标和当量各向同性原子位移参数($U_{eq}, \text{\AA}^2$)

原子	x	y	z	U_{eq}^*
S1A	0.0470(5)	0.2715(2)	0.84056(12)	0.0478(8)
F1A	-0.1314(12)	0.2035(5)	0.5752(3)	0.078(2)
O1A	0.4792(14)	0.3412(5)	0.1126(3)	0.058(2)
O2A	0.2486(13)	0.3129(5)	0.4474(3)	0.062(2)
O3A	-0.0335(15)	0.1887(5)	0.8130(4)	0.074(3)
O4A	-0.0203(12)	0.2835(6)	0.9035(3)	0.070(2)
O5A	0.2945(12)	0.2805(5)	0.8416(3)	0.052(2)
N1A	0.3626(15)	0.3224(5)	0.0107(4)	0.055(3)
N2A	0.1672(14)	0.2364(5)	0.1559(3)	0.042(2)
C1A	0.342(2)	0.3075(8)	0.0715(5)	0.050(3)
C2A	0.1590(18)	0.2441(6)	0.0864(5)	0.042(3)
C3A	-0.0767(18)	0.2616(8)	0.0555(5)	0.061(4)
C4A	0.065(2)	0.3132(7)	0.1863(4)	0.048(3)
C5A	0.1108(14)	0.3081(5)	0.2566(2)	0.051(3)
C6A	0.3184(13)	0.3406(5)	0.2852(3)	0.063(4)
C7A	0.3607(12)	0.3415(5)	0.3496(3)	0.061(4)
C8A	0.1954(14)	0.3099(6)	0.3854(2)	0.055(3)
C9A	-0.0121(12)	0.2775(5)	0.3568(3)	0.053(3)
C10A	-0.0544(11)	0.2766(5)	0.2924(3)	0.064(4)
C11A	0.0794(18)	0.2810(8)	0.4844(4)	0.053(3)
C12A	0.1761(14)	0.2876(5)	0.5503(2)	0.051(3)
C13A	0.0588(12)	0.2455(5)	0.5943(4)	0.066(4)
C14A	0.1413(14)	0.2504(5)	0.6569(3)	0.070(4)
C15A	0.3411(15)	0.2973(5)	0.6755(2)	0.069(4)
C16A	0.4584(12)	0.3394(5)	0.6315(4)	0.065(4)
C17A	0.3759(14)	0.3346(5)	0.5690(3)	0.065(4)
C18A	-0.085(2)	0.3566(9)	0.7950(5)	0.077(4)
S1B	0.3244(5)	0.5815(2)	0.83652(12)	0.0443(8)
F1B	0.3600(12)	0.6426(6)	0.5705(3)	0.090(3)
O1B	0.1081(13)	0.5127(5)	0.1090(3)	0.054(2)
O2B	0.7411(14)	0.5331(6)	0.4406(3)	0.071(3)
O3B	0.0739(12)	0.5777(5)	0.8306(3)	0.054(2)
O4B	0.4423(14)	0.5655(5)	0.8959(3)	0.069(3)
O5B	0.3986(13)	0.6613(5)	0.8090(4)	0.061(2)
N1B	0.1412(15)	0.5293(7)	0.0067(4)	0.062(3)

[0311]

N2B	0.4589(15)	0.6175(6)	0.1498(3)	0.054(3)
C1B	0.2059(19)	0.5488(8)	0.0683(5)	0.053(3)
C2B	0.396(2)	0.6172(7)	0.0816(5)	0.053(3)
C3B	0.6108(18)	0.5973(9)	0.0475(4)	0.065(4)
C4B	0.589(2)	0.5408(8)	0.1799(5)	0.059(4)
C5B	0.6164(13)	0.5453(5)	0.2497(2)	0.052(3)
C6B	0.8232(11)	0.5140(5)	0.2795(3)	0.047(3)
C7B	0.8592(11)	0.5125(5)	0.3439(3)	0.063(4)
C8B	0.6885(14)	0.5423(6)	0.3786(2)	0.050(3)
C9B	0.4817(12)	0.5736(5)	0.3488(3)	0.060(4)
C10B	0.4457(10)	0.5751(5)	0.2843(3)	0.049(3)
C11B	0.563(2)	0.5695(9)	0.4768(4)	0.070(4)
C12B	0.6629(14)	0.5579(5)	0.5434(2)	0.049(3)
C13B	0.5449(12)	0.6002(5)	0.5871(4)	0.053(3)
C14B	0.6295(15)	0.5975(5)	0.6496(3)	0.072(4)
C15B	0.8321(15)	0.5524(6)	0.6684(3)	0.073(5)
C16B	0.9501(12)	0.5101(6)	0.6247(4)	0.077(4)
C17B	0.8655(14)	0.5128(5)	0.5622(3)	0.070(4)
C18B	0.414(2)	0.4981(7)	0.7871(5)	0.059(4)
O1W	0.7261(14)	0.4263(6)	0.9536(3)	0.058(2)

* 当量各向同性的 U_{eq} 定义为正交化 U_{ij} 张量的痕量三分之一

[0312]

表 6-参考图 6

对于 H 型的各向异性原子位移参数 $*(U_{ij}, \text{\AA}^2)$

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S1A	0.060(2)	0.045(2)	0.0429(18)	0.0078(16)	0.0263(16)	0.0079(19)
F1A	0.085(6)	0.093(6)	0.057(4)	0.004(4)	0.016(4)	-0.036(5)
O1A	0.060(6)	0.065(6)	0.052(5)	0.005(5)	0.024(5)	-0.004(5)
O2A	0.080(6)	0.077(6)	0.028(4)	0.000(4)	-0.002(4)	-0.015(5)
O3A	0.105(7)	0.043(5)	0.083(6)	-0.020(5)	0.047(5)	-0.006(5)
O4A	0.065(5)	0.098(7)	0.049(4)	-0.009(5)	0.017(4)	0.021(5)
O5A	0.053(5)	0.054(5)	0.049(4)	-0.013(4)	0.008(4)	0.013(5)
N1A	0.073(7)	0.038(6)	0.057(6)	0.022(5)	0.020(5)	0.000(5)
N2A	0.057(6)	0.033(6)	0.040(5)	0.007(4)	0.026(5)	0.002(5)
C1A	0.059(9)	0.048(8)	0.042(7)	0.007(6)	0.006(7)	0.007(7)
C2A	0.045(8)	0.032(7)	0.053(7)	-0.012(5)	0.030(6)	-0.011(6)
C3A	0.055(9)	0.080(10)	0.052(7)	-0.002(8)	0.023(7)	-0.017(8)
C4A	0.085(9)	0.019(6)	0.044(7)	0.015(6)	0.028(6)	0.003(6)
C5A	0.081(9)	0.033(7)	0.044(7)	0.000(6)	0.031(7)	-0.001(7)
C6A	0.102(11)	0.046(8)	0.047(8)	0.011(6)	0.036(8)	-0.004(8)
C7A	0.078(10)	0.046(8)	0.058(8)	-0.007(6)	0.001(8)	-0.016(7)
C8A	0.050(8)	0.077(10)	0.040(7)	0.022(7)	0.011(7)	-0.008(7)
C9A	0.057(8)	0.085(10)	0.018(6)	0.024(7)	0.012(6)	-0.004(8)
C10A	0.051(8)	0.071(9)	0.070(9)	0.015(8)	0.011(7)	0.000(8)
C11A	0.074(9)	0.057(8)	0.031(6)	-0.001(6)	0.012(6)	-0.008(8)
C12A	0.063(8)	0.045(8)	0.044(7)	-0.002(6)	0.010(7)	-0.005(7)
C13A	0.065(10)	0.109(13)	0.024(7)	0.009(7)	0.008(7)	0.003(9)

[0313]

C14A	0.109(12)	0.056(10)	0.055(9)	-0.018(7)	0.047(9)	0.001(8)
C15A	0.125(13)	0.046(9)	0.035(7)	-0.009(7)	0.010(8)	0.024(9)
C16A	0.086(11)	0.060(9)	0.049(8)	0.009(7)	0.009(8)	0.006(8)
C17A	0.116(12)	0.057(9)	0.025(7)	0.006(6)	0.019(7)	-0.008(8)
C18A	0.079(10)	0.085(11)	0.066(9)	0.028(8)	-0.007(8)	0.007(9)
S1B	0.057(2)	0.0415(19)	0.0369(17)	-0.0030(16)	0.0156(16)	0.0057(18)
F1B	0.060(5)	0.142(8)	0.067(5)	0.003(5)	0.002(4)	0.027(5)
O1B	0.057(5)	0.046(5)	0.062(5)	0.011(4)	0.027(4)	-0.002(4)
O2B	0.095(7)	0.094(7)	0.026(4)	0.003(4)	0.011(5)	0.020(6)
O3B	0.064(5)	0.030(4)	0.070(5)	-0.013(4)	0.020(4)	-0.005(4)
O4B	0.119(7)	0.048(6)	0.041(5)	-0.010(4)	0.012(5)	0.021(5)
O5B	0.068(6)	0.042(5)	0.071(6)	0.001(5)	0.003(4)	-0.009(4)
N1B	0.068(7)	0.069(7)	0.053(6)	0.015(5)	0.027(6)	0.018(6)
N2B	0.079(8)	0.060(7)	0.031(5)	-0.012(5)	0.037(5)	-0.010(6)
C1B	0.049(8)	0.063(10)	0.049(8)	-0.002(7)	0.012(7)	0.004(7)
C2B	0.086(9)	0.035(7)	0.040(7)	-0.001(6)	0.023(7)	0.004(7)
C3B	0.078(9)	0.094(10)	0.026(6)	-0.006(6)	0.020(6)	-0.028(8)
C4B	0.075(9)	0.046(8)	0.059(8)	0.011(7)	0.023(7)	0.019(7)
C5B	0.069(9)	0.050(8)	0.042(7)	-0.005(6)	0.026(7)	-0.011(7)
C6B	0.016(6)	0.061(8)	0.065(8)	-0.007(7)	0.004(6)	0.008(6)
C7B	0.080(10)	0.072(10)	0.035(7)	0.001(7)	-0.004(7)	0.006(8)
C8B	0.053(8)	0.049(8)	0.049(8)	0.017(6)	0.012(7)	0.016(7)
C9B	0.099(10)	0.061(9)	0.024(6)	-0.007(7)	0.025(7)	0.008(9)
C10B	0.054(8)	0.035(7)	0.062(8)	0.008(7)	0.020(6)	0.004(7)
C11B	0.093(10)	0.092(11)	0.026(6)	0.000(8)	0.011(7)	-0.018(9)
C12B	0.038(7)	0.053(9)	0.053(8)	0.003(6)	-0.008(6)	0.009(6)
C13B	0.072(10)	0.047(9)	0.040(7)	-0.001(6)	0.010(7)	-0.004(7)
C14B	0.101(12)	0.053(10)	0.064(10)	-0.012(7)	0.023(9)	0.012(8)
C15B	0.066(9)	0.128(14)	0.024(7)	0.014(8)	0.006(7)	0.002(9)
C16B	0.076(10)	0.078(11)	0.079(10)	0.014(9)	0.012(9)	-0.020(8)
C17B	0.104(12)	0.077(10)	0.030(7)	0.007(7)	0.014(7)	0.002(9)
C18B	0.075(9)	0.037(7)	0.070(8)	-0.013(6)	0.036(7)	0.027(6)
O1W	0.083(6)	0.052(5)	0.041(4)	-0.012(4)	0.020(4)	0.001(5)

[0314] * 各向异性位移参数指数采取下述形式：

[0315] $-2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + k^2 b^{*2} U_{22} + \dots + 2hka^* b^* U_{12})$

[0316] 表 7- 参考图 6

[0317] H 型的键长($\text{\AA}$)

[0318]

S1A-O3A	1.450(8)	S1B-O4B	1.412(7)
S1A-O5A	1.451(7)	S1B-O5B	1.442(7)
S1A-O4A	1.472(7)	S1B-O3B	1.456(7)
S1A-C18A	1.755(12)	S1B-C18B	1.777(10)
F1A-C13A	1.309(8)	F1B-C13B	1.276(8)
O1A-C1A	1.242(12)	O1B-C1B	1.232(12)
O2A-C8A	1.345(7)	O2B-C8B	1.351(8)
O2A-C11A	1.427(10)	O2B-C11B	1.478(12)
N1A-C1A	1.358(12)	N1B-C1B	1.378(13)
N2A-C4A	1.498(11)	N2B-C2B	1.483(12)
N2A-C2A	1.506(12)	N2B-C4B	1.502(13)
C1A-C2A	1.500(14)	C1B-C2B	1.525(15)
C2A-C3A	1.487(13)	C2B-C3B	1.557(13)
C4A-C5A	1.520(10)	C4B-C5B	1.503(11)
C5A-C6A	1.3900*	C5B-C6B	1.3900*
C5A-C10A	1.3900*	C5B-C10B	1.3900*
C6A-C7A	1.3900*	C6B-C7B	1.3900*
C7A-C8A	1.3900*	C7B-C8B	1.3900*
C8A-C9A	1.3900	C8B-C9B	1.3900*
C9A-C10A	1.3900*	C9B-C10B	1.3900*
C11A-C12A	1.480(10)	C11B-C12B	1.505(11)
C12A-C13A	1.3900*	C12B-C13B	1.3900*
C12A-C17A	1.3900*	C12B-C17B	1.3900*
C13A-C14A	1.3900*	C13B-C14B	1.3900*
C14A-C15A	1.3900*	C14B-C15B	1.3900*
C15A-C16A	1.3900*	C15B-C16B	1.3900*
C16A-C17A	1.3900*	C16B-C17B	1.3900*

[0319] * 衍生自芳香环的刚性体精细化

[0320] 表 8- 参考图 6

[0321] H 型的键角 (°)

[0322]

O3A-S1A-O5A	111.5(5)	O4B-S1B-O5B	112.6(5)
O3A-S1A-O4A	112.4(5)	O4B-S1B-O3B	117.3(5)
O5A-S1A-O4A	110.0(4)	O5B-S1B-O3B	110.0(5)
O3A-S1A-C18A	108.0(6)	O4B-S1B-C18B	106.3(5)
O5A-S1A-C18A	108.3(5)	O5B-S1B-C18B	103.3(5)
O4A-S1A-C18A	106.5(5)	O3B-S1B-C18B	106.2(5)
C8A-O2A-C11A	116.9(7)	C8B-O2B-C11B	113.2(8)
C4A-N2A-C2A	114.1(7)	C2B-N2B-C4B	119.2(8)
O1A-C1A-N1A	120.4(11)	O1B-C1B-N1B	119.8(11)
O1A-C1A-C2A	122.1(10)	O1B-C1B-C2B	123.6(10)
N1A-C1A-C2A	117.3(10)	N1B-C1B-C2B	116.5(10)
C3A-C2A-C1A	115.7(9)	N2B-C2B-C1B	106.7(9)
C3A-C2A-N2A	112.9(7)	N2B-C2B-C3B	110.4(9)
C1A-C2A-N2A	108.7(9)	C1B-C2B-C3B	112.7(9)
N2A-C4A-C5A	111.5(8)	N2B-C4B-C5B	113.1(9)
C6A-C5A-C10A	120.0	C6B-C5B-C10B	120.0
C6A-C5A-C4A	118.5(7)	C6B-C5B-C4B	116.2(6)
C10A-C5A-C4A	121.4(7)	C10B-C5B-C4B	123.7(6)
C7A-C6A-C5A	120.0*	C7B-C6B-C5B	120.0*
C6A-C7A-C8A	120.0*	C6B-C7B-C8B	120.0*
O2A-C8A-C9A	123.4(6)	O2B-C8B-C7B	114.0(7)
O2A-C8A-C7A	116.6(6)	O2B-C8B-C9B	126.0(7)
C9A-C8A-C7A	120.0*	C7B-C8B-C9B	120.0*
C10A-C9A-C8A	120.0*	C10B-C9B-C8B	120.0*
C9A-C10A-C5A	120.0*	C9B-C10B-C5B	120.0*
O2A-C11A-C12A	107.8(8)	O2B-C11B-C12B	104.2(9)
C13A-C12A-C17A	120.0*	C13B-C12B-C17B	120.0*
C13A-C12A-C11A	117.7(7)	C13B-C12B-C11B	115.5(8)
C17A-C12A-C11A	122.3(7)	C17B-C12B-C11B	124.4(8)
F1A-C13A-C14A	121.6(6)	F1B-C13B-C12B	120.7(7)
F1A-C13A-C12A	118.4(6)	F1B-C13B-C14B	119.3(7)
C14A-C13A-C12A	120.0*	C12B-C13B-C14B	120.0*
C13A-C14A-C15A	120.0*	C13B-C14B-C15B	120.0*
C14A-C15A-C16A	120.0*	C16B-C15B-C14B	120.0*
C17A-C16A-C15A	120.0*	C17B-C16B-C15B	120.0*
C16A-C17A-C12A	120.0*	C16B-C17B-C12B	120.0*

[0323] * 衍生自芳香环的刚性体精细化

[0324] 表 9- 参考图 6

[0325]

对 H 型的 H-原子分数原子坐标和各向同性原子位移参数(U_{iso} , $\text{\AA}^2$)

原子	x	y	z	U_{iso}
H21	0.0915	0.1874	0.1650	0.050
H22	0.3149	0.2303	0.1721	0.050
H2A	0.2040	0.1865	0.0715	0.050
H3A1	-0.1809	0.2181	0.0682	0.092
H3A2	-0.0755	0.2592	0.0113	0.092
H3A3	-0.1258	0.3188	0.0672	0.092
H4A1	-0.0999	0.3145	0.1742	0.057
H4A2	0.1299	0.3671	0.1720	0.057
H6A	0.4289	0.3617	0.2612	0.075
H7A	0.4995	0.3632	0.3687	0.073
H9A	-0.1227	0.2564	0.3808	0.063
H10A	-0.1933	0.2548	0.2733	0.076
H11A	0.0419	0.2203	0.4739	0.064
H11B	-0.0601	0.3157	0.4771	0.064
H14A	0.0628	0.2222	0.6863	0.084
H15A	0.3962	0.3006	0.7174	0.083
H16A	0.5920	0.3708	0.6440	0.078
H17A	0.4544	0.3627	0.5396	0.078
H18A	-0.0426	0.3523	0.7536	0.116

[0326]

H18B	-0.0349	0.4123	0.8126	0.116
H18C	-0.2490	0.3520	0.7940	0.116
H23	0.3280	0.6232	0.1678	0.065
H24	0.5434	0.6660	0.1593	0.065
H2B	0.3346	0.6751	0.0687	0.063
H3B1	0.7229	0.6430	0.0564	0.098
H3B2	0.5661	0.5947	0.0036	0.098
H3B3	0.6762	0.5420	0.0616	0.098
H4B1	0.7401	0.5384	0.1655	0.070
H4B2	0.5084	0.4870	0.1670	0.070
H6B	0.9374	0.4941	0.2563	0.057
H7B	0.9976	0.4915	0.3639	0.076
H9B	0.3675	0.5935	0.3720	0.072
H10B	0.3073	0.5961	0.2644	0.059
H11C	0.4196	0.5376	0.4684	0.084
H11D	0.5359	0.6311	0.4672	0.084
H14B	0.5506	0.6259	0.6788	0.086
H15B	0.8888	0.5506	0.7102	0.087
H16B	1.0857	0.4799	0.6373	0.093
H17B	0.9445	0.4845	0.5330	0.084
H18D	0.3710	0.4416	0.8019	0.088
H18E	0.5779	0.5006	0.7870	0.088
H18F	0.3408	0.5070	0.7456	0.088
H1W	0.594(8)	0.434(6)	0.933(4)	0.087
H2W	0.806(13)	0.391(6)	0.935(4)	0.087
H1A2	0.2212	0.3166	-0.0108	0.087
H1A3	0.4130	0.3759	0.0059	0.087
H1B1	-0.0063	0.5452	-0.0021	0.087
H1B2	0.2266	0.5630	-0.0163	0.087

[0327] 实施例 9

[0328] 通过用在丙酮中的甲磺酸盐化 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺合成 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 A 型, 与根据现有技术及其在丙酮中淤浆化纯化获得的产物进行比较

[0329] a) 在丙酮中合成

[0330] 将 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺 (127.6kg, 422.03mol; HPLC 纯度 99.4 (面积%); 对映异构体比例 S:R=99.8:0.2, W02009/074478 的实施例 26A; 残留溶剂: 甲苯 300ppm 和甲醇 50ppm, (实施例 18); 烷基甲磺酸酯低于 0.05ppm (LOD), (实施例 19), 如在 W02009/074478 的实施例 2a 中制备的) 在丙酮 (800kg) 中的悬浮液在氮气和机械搅拌下, 于 $58 \pm 3^\circ\text{C}$ 下加热回流, 并保持在这些条件下直到溶液澄清。将溶液经由 GAF 过滤器过滤, 并用 20kg 的丙酮洗涤过滤器。经不少于 30 分钟, 将甲磺酸 (40.8kg, 424.5mol) 加入到温 ($58 \pm 3^\circ\text{C}$) 的溶液中, 引起固体化合物立即沉淀。用 30kg 丙酮洗涤滴液漏斗, 并将悬浮液在 $56 \pm 3^\circ\text{C}$ 下搅拌 60 分钟。经 2 小时, 将反应混合物冷却至 $20 \pm 3^\circ\text{C}$, 然后在相同温度下搅拌 2 小时。通过过滤分离不溶性产物, 并用丙酮 (85kg) 洗涤。将湿产物在真空 (约

20mbar) 下于 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 下干燥 16 小时, 得到 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 (A 型, 165.8kg ; 产率 98.6%)。

[0331] HPLC 纯度: 99.8 (面积 %) (WO 2009/074478 的实施例 25A) ;

[0332] HPLC 对映异构体比例: S:R=99.5:0.5 (WO 2009/074478 的实施例 26A) ;

[0333] K.F. : 水含量 0.1% 重量 (实施例 17) ;

[0334] 残留溶剂: 甲苯和甲醇, 低于 6ppm (LOD), 丙酮 1,023ppm (实施例 18) ;

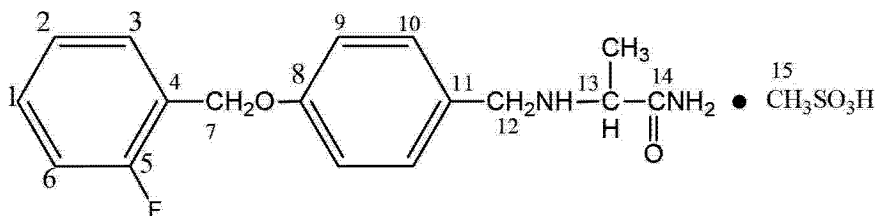
[0335] 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS, 低于 0.05ppm (LOD) (实施例 19) ;

[0336] DSC : 吸热熔融峰在 $243.1 \pm 0.2^\circ\text{C}$ ($\Delta H=132.1 \pm 4.5\text{J/g}$), (实施例 20) ;

[0337] TGA : 高达 240°C 产物没有失重。高于该温度的重量损失是由于物质分解 (实施例 20) ;

[0338] 高分辨率 NMR (实施例 21) : (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸 A 型在 CD_3CN 中的 ^1H NMR 光谱与给定结构完全一致, 发现其与 H 型 (实施例 1a) 的相同。在下表 10 中, 报道了所有质子的 NMR 数据。

[0339]



[0340] 表 10- ^1H -NMR 光谱: 化学位移 (ppm) 和耦合常数 (Hz)

[0341]

H	化学位移 (ppm)	多重性	耦合常数(Hz)
1	7.43	多重峰	
2	7.25	三重峰	7.0
3	7.57	dt	7.0, 1.1
6	7.19	dd	7.0; 6.0
7	5.21	单峰	
9	7.08	AB 系统的 A 部分	8.7
10	7.48	AB 系统的 B 部分	8.7
12	4.04; 4.16	AB 系统	12
13	3.88	四重峰	7.0
15	2.51	单峰	
CH ₃ -CH	1.55	双重峰	7.0
CONH ₂	6.15; 6.70	单峰	

[0342] 固态 CP/MAS NMR (实施例 21) : (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 A 型的固态 ^1H CP/MAS NMR 光谱显示两个宽信号, 第一个在 1.00-1.50ppm, 第二个在 2.00 至 6.00ppm。

[0343] (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐的 ^{13}C CP/MAS 光谱显示

下表 11 描述的化学位移 (ppm) 共振。完整光谱报道在图 9 中。

[0344] 表 11 - ^{13}C CP/MAS 化学位移 (ppm)

[0345]

C- 1;C-2;C-3;C-5;C-6				C-4	C-7	C-8	Not attributed C signal
115.0;121.9;124.5				159.2 158.1	63.35	170.3	85.0
C-9	C-10	C- 11	C-12	C-13	C-14	C-15	<u>Me-C-13</u>
112.0	130.9	98.0	50.8 52.1	57.0	185.0 190.8 205.0	39.0	16.6

[0346] PXRD 分析：下表 12 报道通过使用在实施例 22 中描述的仪器和条件测定的无水多晶型 A 型（粉末）的观察的 PXRD 图案。

[0347] 试验结果与使用 SCXRD 分析的数据计算的晶体学参数一致。

[0348] 表 12A 型的观察的和计算的 PXRD 图案

[0349]

h	k	l	2 θ		Rel.Int.
			(obs)	(calc)	
1	1	0	6.93	6.903	1.7
2	0	0	7.80	7.793	23.0
2	1	0	9.66	9.659	3.0
0	2	0	11.38	11.409	2.9
1	2	0	12.04	12.060	10.4
3	1	0	13.02	13.023	10.4
2	2	0	13.82	13.831	7.0
4	0	0	15.60	15.622	21.0
3	2	0	16.36	16.370	8.8
4	1	0	16.62	16.641	3.8
1	1	1	17.52	17.450	6.7
2	0	1	17.83	17.826	7.2
2	1	1	18.75	18.728	16.6
4	2	0	19.35	19.387	28.5
0	2	1	19.70	19.701	9.9
5	1	0	20.34	20.390	100.0
3	1	1	20.69	20.690	20.2
2	2	1	21.20	21.215	13.0
5	2	0	22.69	22.703	22.5
0	4	0	22.95	22.934	26.2
3	2	1		22.973	
4	1	1		23.169	
1	4	0	23.23	23.271	15.8
4	3	0		23.278	
6	0	0	23.50	23.525	5.1
0	3	1		23.542	
2	3	1	24.80	24.834	5.1
4	2	1	25.24	25.241	2.0
3	4	0	25.8056	25.819	10.1
5	1	1	26.01	26.03	3.6
5	2	1	27.84	27.902	4.7
7	1	0	28.07	28.124	3.1
6	0	1	28.55	28.585	4.8
6	1	1	29.16	29.171	10.3
6	3	0		29.259	
2	5	0	29.82	29.858	1.9
7	2	0		29.876	

[0350]

5	3	1	30.77	30.79	11.0
8	0	0	31.50	31.544	4.7
7	0	1	31.95	31.995	2.0
4	4	1		32.302	
0	0	2	32.38	32.338	1.0
7	1	1		32.525	
2	0	2	33.37	33.314	1.5
1	5	1		33.341	
2	1	2	33.96	33.826	0.8
2	5	1		34.057	
1	2	2	34.61	34.63	0.9
5	5	0	34.95	35.038	1.2
8	1	1	36.02	36.048	1.3
7	3	1	36.46	36.521	3.1
8	2	1	37.38	37.467	2.0
5	0	2	38.04	38.076	0.7
9	1	1	39.66	39.711	3.3

[0351] h, k, l 反射率

[0352] b) 在 2- 丙醇中合成

[0353] 如 WO 2009/074478 的实施例 3a) 描述的, 由 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺 [HPLC 纯度 99.4(面积 %), WO 2009/074478 的实施例 25A ; 对映异构体比例 S:R=99.8:0.2, WO 2009/074478 的实施例 26A ; 残留溶剂 : 甲苯 300ppm, 和甲醇 50ppm, 实施例 18 ; 烷基甲磺酸酯 : 低于 0.05ppm(LOD), 和 IMS 0.15ppm, (实施例 19), 如在 WO2009/074478 的实施例 2a 中制备的] 和甲磺酸在 2- 丙醇中制备的 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐显示出与上述实施例 9a) 相同的物理性质 (PXRD, DSC, TGA, ¹³C-CP/MAS NMR), 和如下另外的特征 :

[0354] HPLC 纯度 : 99.8(面积 %) (WO 2009/074478 的实施例 25A) ;

[0355] HPLC 对映异构体比例 :S:R=99.5:0.5(WO 2009/074478 的实施例 26A) ;

[0356] K. F. : 水含量 0.1% 重量 (实施例 17) ;

[0357] 残留溶剂 : 甲苯和甲醇低于 6ppm(LOD), 2- 丙醇 1, 300ppm(实施例 18) ;

[0358] 烷基甲磺酸酯 :MMS、EMS 低于 0.05ppm(LOD), 和 IMS 0.15ppm(实施例 19)。

[0359] c) 在丙酮中淤浆化

[0360] 在室温搅拌下, 将如在实施例 9b 中制备的 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 A 型 (168.2g, 0.422mol ; HPLC 纯度 :99.8 面积 %), WO 2009/074478 的实施例 25A ; 对映异构体比例 :S : R = 99.5 : 0.5, WO 2009/074478 的实施例 26A ; K. F. : 水含量 0.1%, 实施例 17 ; 残留溶剂 :2- 丙醇 1, 300ppm, 实施例 18 ; 烷基甲磺酸酯 :MMS、EMS, 低于 0.05ppm(LOD) 和 IMS 0.15ppm, 实施例 19) 加入到丙酮 (820g) 中。将该非均匀混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后过滤, 且用丙酮 (80ml) 洗涤晶体。将湿产物在 40±2℃ 的真空 (约 20mbar) 下干燥 16 小时, 得到 (S)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺

酸盐, A 型, (161.5g, 产率 96%), 具有下述特征:

[0361] HPLC 纯度: 100.0 (面积%) (WO 2009/074478 的实施例 25A);

[0362] HPLC 对映异构体纯度: 100% (WO 2009/074478 的实施例 26A);

[0363] K. F.: 水含量 0.05% 重量 (实施例 17);

[0364] 残留溶剂: 丙酮 1015ppm, 2-丙醇低于 6ppm (LOD) (实施例 18);

[0365] 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS 低于 0.05ppm (LOD) (实施例 19)。

[0366] 产物显示出与根据实施例 9a 制备的 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐相同的物理性质 (PXRD、DSC、TGA、 ^{13}C -CP-MAS NMR)。

[0367] 实施例 10

[0368] 从水中结晶 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 A 型制备 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 A 型的单晶

[0369] 将根据实施例 9a 获得的 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 A 型溶于在 20°C 的水中, 晶体由于缓慢蒸发水分而以无色针晶形式生长, 将其过滤回收, 并在 20°C 下干燥 12 小时。

[0370] 将具有近似尺寸 $0.55 \times 0.09 \times 0.08\text{mm}$ 的晶体固定在玻璃纤维上, 以便进行单晶 X 射线衍射分析。在装有石墨单色器 (Belletti, D., Cantoni, A. & Pasquinelli, G. (1993). AED. Report 1/93 Centro di Studio per la Strutturistica Diffraattometrica del CNR, Parma, Italy) 的改性西门子 AED 衍射计上, 用 $\text{Cu K}\alpha$ 射线 ($\lambda = 1.54178\text{\AA}$) 收集数据。采用 SIR97 解析结构, 并用 SHELX97L 精细化。通过差示傅里叶图定位氢原子, 然后在限定位置精细化, 除了氨基和酰胺基的氢原子, 对该氢原子仅仅采用键长限制。对于所有非氢原子, 采用各向异性位移参数进行精细化。发现 C12-C17 (参考图 2) 端基芳香环 (精细化为刚性体) 在两个位置无序, 分别具有占用 (occupancies) 0.65 和 0.35。对于每个环, F1 氟原子在两个位置以相同概率水平 (50%) 无序, 暗示围绕 C12-C17 环的 C11-C12 键旋转 180° 。对于四个无序氟位置, 这会分别导致 0.325、0.325、0.175 和 0.175 的占用。绝对构型的精细化证实拉非酰胺部分的 S 特性。将在 SCXRD 试验中确定的晶体学参数报道在表 2 中 (其中结晶参数与结晶 H 型的结晶参数进行比较) 和 9-13 (其中原子编号与图 2 一致)。将拉非酰胺甲磺酸盐 A 型的分子结构和晶体堆积分别报道在图 2 和 3 中。两个图均使用 ORTEP 获得。为了清楚, 在两个图中, 只显示无序的 (C12-C17) 芳香环的可能构型; 在图 2 中, a. d. p. 椭圆体以 50% 概率水平显示。

[0371] 表 13- 参考图 2

[0372] 对 A 型的分数原子坐标、当量各向同性原子位移参数 ($U_{eq}, \text{\AA}^2$) 和结构占有因数 (Occupancy Factor)

[0373]

原子	x	y	z	U_{eq} *	占有**
S1	-0.05377(4)	0.41447(6)	0.39167(17)	0.0579(3)	
F1A	0.2296(13)	0.7631(18)	0.238(5)	0.156(4)	0.175
F2A	0.2793(13)	0.746(2)	1.067(5)	0.156(4)	0.175
F1B	0.1620(6)	0.7616(9)	0.400(3)	0.156(4)	0.325
F2B	0.3138(7)	0.7351(11)	0.891(4)	0.156(4)	0.325
O1	0.0507(3)	0.2117(2)	0.4828(6)	0.1070(15)	
O2	0.18230(14)	0.6416(2)	0.8342(7)	0.0830(10)	
O3	-0.0708(2)	0.5021(2)	0.3684(7)	0.0994(12)	
O4	-0.00133(18)	0.4097(4)	0.5407(8)	0.1133(15)	

[0374]

O5	-0.0487(2)	0.3741(3)	0.1618(8)	0.1063(13)	
N1	0.0457(3)	0.0764(2)	0.6177(7)	0.0906(15)	
N2	0.03697(14)	0.28588(18)	0.9077(6)	0.0523(7)	
C1	0.0424(2)	0.1599(2)	0.6460(7)	0.0610(9)	
C2	0.02414(17)	0.1907(2)	0.8948(7)	0.0545(8)	
C3	-0.0400(2)	0.1729(3)	0.9485(11)	0.0852(15)	
C4	0.0977(2)	0.3033(3)	0.9877(9)	0.0695(11)	
C5	0.11829(17)	0.3946(2)	0.9424(7)	0.0580(9)	
C6	0.1057(2)	0.4603(3)	1.0943(10)	0.0780(13)	
C7	0.1275(2)	0.5432(3)	1.0505(10)	0.0780(13)	
C8	0.16302(18)	0.5583(3)	0.8592(9)	0.0640(9)	
C9	0.1775(3)	0.4931(3)	0.7050(10)	0.0881(16)	
C10	0.1538(3)	0.4103(3)	0.7499(11)	0.0920(16)	
C11	0.2216(3)	0.6582(4)	0.6385(14)	0.107(2)	
C12A	0.2441(6)	0.7433(6)	0.637(3)	0.0900(19)	0.35
C13A	0.2639(7)	0.7721(10)	0.861(3)	0.127(4)	0.35
C14A	0.2919(7)	0.8516(10)	0.880(3)	0.159(6)	0.35
C15A	0.3002(7)	0.9021(7)	0.675(3)	0.120(4)	0.35
C16A	0.2804(6)	0.8733(7)	0.452(3)	0.111(3)	0.35
C17A	0.2524(6)	0.7939(7)	0.433(2)	0.115(3)	0.35
C12B	0.2371(3)	0.7537(3)	0.6472(17)	0.0900(19)	0.65
C13B	0.2045(3)	0.8041(5)	0.4882(16)	0.127(4)	0.65
C14B	0.2185(4)	0.8906(4)	0.4570(16)	0.159(6)	0.65
C15B	0.2651(4)	0.9267(3)	0.5848(17)	0.120(4)	0.65
C16B	0.2977(3)	0.8763(4)	0.7438(15)	0.111(3)	0.65
C17B	0.2837(3)	0.7898(4)	0.7750(16)	0.115(3)	0.65
C18	-0.1092(3)	0.3651(5)	0.5651(15)	0.114(2)	

[0375] * 当量各向同性 U_{eq} 定义为正交化 U_{ij} 张量的痕量的三分之一

[0376] * * 如果没有指示, 表示完全占有 (1.00)

[0377] 表 14- 参考图 2

[0378] A 型的各向异性原子位移参数(U_{ij}^* , Å²)

[0379]

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S1	0.0743(5)	0.0518(5)	0.0475(5)	0.0049(4)	0.0021(4)	0.0025(4)
F1A	0.143(7)	0.150(7)	0.175(10)	0.054(9)	-0.023(6)	0.035(6)
F2A	0.143(7)	0.150(7)	0.175(10)	0.054(9)	-0.023(6)	0.035(6)
F1B	0.143(7)	0.150(7)	0.175(10)	0.054(9)	-0.023(6)	0.035(6)
F2B	0.143(7)	0.150(7)	0.175(10)	0.054(9)	-0.023(6)	0.035(6)
O1	0.208(5)	0.0650(19)	0.0476(16)	0.0043(13)	0.031(2)	-0.011(2)
O2	0.0845(19)	0.0652(16)	0.099(3)	0.0057(18)	0.0272(19)	-0.0162(14)
O3	0.158(3)	0.0547(17)	0.085(2)	0.0041(17)	0.026(3)	0.0130(18)
O4	0.100(3)	0.156(4)	0.084(3)	0.040(3)	-0.020(2)	-0.011(3)
O5	0.134(3)	0.104(3)	0.080(2)	-0.036(2)	-0.004(2)	0.025(2)
N1	0.170(5)	0.0518(18)	0.050(2)	-0.0028(18)	0.022(3)	0.012(2)
N2	0.0672(17)	0.0488(15)	0.0409(15)	0.0029(13)	-0.0022(15)	-0.0046(12)
C1	0.092(3)	0.0490(17)	0.0421(18)	0.0034(14)	0.0034(18)	-0.0029(16)
C2	0.075(2)	0.0439(16)	0.0449(17)	0.0056(16)	0.0038(18)	-0.0014(14)
C3	0.095(3)	0.060(2)	0.100(4)	-0.007(2)	0.031(3)	-0.021(2)
C4	0.078(2)	0.060(2)	0.070(3)	0.017(2)	-0.019(2)	-0.0106(18)
C5	0.0620(18)	0.058(2)	0.054(2)	0.0039(16)	-0.0106(16)	-0.0064(15)
C6	0.081(3)	0.077(3)	0.076(3)	-0.003(3)	0.030(3)	-0.023(2)
C7	0.093(3)	0.064(2)	0.077(3)	-0.014(2)	0.029(2)	-0.015(2)
C8	0.0644(19)	0.0606(19)	0.067(2)	0.0041(19)	0.003(2)	-0.0107(16)
C9	0.116(4)	0.072(3)	0.076(3)	0.000(2)	0.045(3)	-0.019(3)

[0380]

C10	0.130(4)	0.064(3)	0.082(3)	-0.006(3)	0.037(3)	-0.017(3)
C11	0.124(4)	0.089(3)	0.107(5)	0.003(4)	0.040(4)	-0.029(3)
C12A	0.072(3)	0.071(3)	0.127(5)	0.006(4)	0.035(3)	-0.011(3)
C13A	0.105(6)	0.095(5)	0.181(12)	0.011(7)	-0.009(7)	-0.033(5)
C14A	0.163(10)	0.097(6)	0.216(17)	0.041(9)	-0.041(11)	-0.042(6)
C15A	0.160(10)	0.097(6)	0.103(7)	0.030(6)	-0.024(6)	-0.055(6)
C16A	0.093(5)	0.087(5)	0.153(9)	0.035(6)	0.037(6)	-0.001(4)
C17A	0.092(5)	0.072(4)	0.181(10)	0.026(6)	0.020(6)	0.000(4)
C12B	0.072(3)	0.071(3)	0.127(5)	0.006(4)	0.035(3)	-0.011(3)
C13B	0.105(6)	0.095(5)	0.181(12)	0.011(7)	-0.009(7)	-0.033(5)
C14B	0.163(10)	0.097(6)	0.216(17)	0.041(9)	-0.041(11)	-0.042(6)
C15B	0.160(10)	0.097(6)	0.103(7)	0.030(6)	-0.024(6)	-0.055(6)
C16B	0.093(5)	0.087(5)	0.153(9)	0.035(6)	0.037(6)	-0.001(4)
C17B	0.092(5)	0.072(4)	0.181(10)	0.026(6)	0.020(6)	0.000(4)
C18	0.101(4)	0.131(5)	0.111(5)	0.033(5)	0.004(4)	-0.020(4)

[0381] * 各向异性位移参数指数采取下述形

[0382] 式： $-2\pi^2(h^2a^{*2}U_{11}+k^2b^{*2}U_{22}+\dots+2hka^*b^*U_{12})$

[0383] 表 15- 参考图 2

[0384]

A 型的键长(Å)

S1-O3	1.419(3)	C6-C7	1.398(6)
S1-O5	1.423(4)	C7-C8	1.352(6)
S1-O4	1.450(4)	C8-C9	1.364(7)
S1-C18	1.758(6)	C9-C10	1.415(6)
F1A-C17A	1.29(3)	C11-C12A	1.415(10)
F2A-C13A	1.26(3)	C11-C12B	1.522(7)
F1B-C13B	1.27(2)	C12A-C13A	1.3900*
F2B-C17B	1.26(2)	C12A-C17A	1.3900*
O1-C1	1.223(5)	C13A-C14A	1.3900*
O2-C8	1.371(5)	C14A-C15A	1.3900*
O2-C11	1.427(7)	C15A-C16A	1.3900*
N1-C1	1.306(5)	C16A-C17A	1.3900*
N2-C4	1.473(5)	C12B-C13B	1.3900*
N2-C2	1.507(4)	C12B-C17B	1.3900*
C1-C2	1.516(5)	C13B-C14B	1.3900*
C2-C3	1.511(6)	C14B-C15B	1.3900*
C4-C5	1.512(5)	C15B-C16B	1.3900*
C5-C6	1.352(6)	C16B-C17B	1.3900*
C5-C10	1.358(7)		

[0385] * 从 C12-C17 无序的芳香环的刚性体精细化而引起的

[0386] 表 16- 参考图 2

[0387]

A 型的键角(°)

—

O3-S1-O5	111.2(2)	F2A-C13A-C12A	142(2)
O3-S1-O4	109.0(3)	F2A-C13A-C14A	95(2)
O5-S1-O4	114.9(3)	C14A-C13A-C12A	120.0*
O3-S1-C18	105.7(3)	C13A-C14A-C15A	120.0*
O5-S1-C18	110.8(3)	C16A-C15A-C14A	120.0*

[0388]

O4-S1-C18	104.7(3)	C15A-C16A-C17A	120.0*
C8-O2-C11	116.5(4)	F1A-C17A-C12A	115(2)
C4-N2-C2	112.0(3)	F1A-C17A-C16A	125(2)
O1-C1-N1	123.6(4)	C16A-C17A-C12A	120.0*
O1-C1-C2	120.4(3)	C13B-C12B-C17B	120.0*
N1-C1-C2	115.9(3)	C13B-C12B-C11	113.9(6)
N2-C2-C3	110.9(3)	C17B-C12B-C11	125.7(5)
N2-C2-C1	107.4(3)	F1B-C13B-C12B	110.9(9)
C3-C2-C1	112.6(4)	F1B-C13B-C14B	129.0(9)
N2-C4-C5	114.2(3)	C14B-C13B-C12B	120.0*
C6-C5-C10	118.6(4)	C13B-C14B-C15B	120.0*
C6-C5-C4	122.5(4)	C16B-C15B-C14B	120.0*
C10-C5-C4	118.8(4)	C17B-C16B-C15B	120.0*
C5-C6-C7	120.7(4)	F2B-C17B-C12B	114(1)
C8-C7-C6	120.4(4)	F2B-C17B-C16B	126(1)
C7-C8-C9	120.4(4)	C16B-C17B-C12B	120.0
C7-C8-O2	115.7(4)	F2A-C13A-C12A	142(2)
C9-C8-O2	124.0(4)	F2A-C13A-C14A	95(2)
C8-C9-C10	118.2(4)	C14A-C13A-C12A	120.0*
C5-C10-C9	121.7(5)	C13A-C14A-C15A	120.0*
C12A-C11-O2	113.5(9)	C16A-C15A-C14A	120.0*
O2-C11-C12B	107.2(5)	C15A-C16A-C17A	120.0*
C13A-C12A-C17A	120.0*	F1A-C17A-C12A	115(2)
C13A-C12A-C11	114.3(11)	F1A-C17A-C16A	125(2)
C17A-C12A-C11	125.4(11)	C16A-C17A-C12A	120.0*

[0389] * 从 C12-C17 无序的芳香环的刚性体精细化而引起的

[0390] 表 17- 参考图 2

[0391]

对 A 型的 H-原子分数原子坐标、各向同性原子位移参数(U_{iso} , Å²) 和结构占有因数

原子	x	y	z	U_{iso}	占有 [*]
H11N	0.071(3)	0.067(4)	0.731(10)	0.12(3)	
H12N	0.052(3)	0.061(4)	0.471(4)	0.11(2)	
H21N	0.042(2)	0.299(3)	0.756(10)	0.070(13)	
H22N	0.0093(16)	0.310(3)	1.012(8)	0.049(10)	
H2	0.0483	0.1610	1.0156	0.065	
H3A	-0.0495	0.1939	1.1069	0.128	
H3B	-0.0471	0.1119	0.9416	0.128	
H3C	-0.0642	0.2015	0.8311	0.128	
H4A	0.1241	0.2639	0.9050	0.083	
H4B	0.1005	0.2914	1.1594	0.083	
H6	0.0824	0.4503	1.2294	0.094	
H7	0.1174	0.5882	1.1535	0.094	
H9	0.2023	0.5028	0.5740	0.106	
H10	0.1628	0.3654	0.6449	0.110	
H11A	0.2543	0.6181	0.6472	0.128	
H11B	0.2011	0.6479	0.4876	0.128	
H13A	0.2584	0.7383	0.9975	0.152	0.175
H14A	0.3051	0.8709	1.0293	0.191	0.35
H15A	0.3189	0.9553	0.6880	0.144	0.35
H16A	0.2859	0.9071	0.3150	0.133	0.35
H17A	0.2392	0.7746	0.2832	0.138	0.175
H13B	0.1733	0.7799	0.4027	0.152	0.325

[0392]

H14B	0.1968	0.9243	0.3507	0.191	0.65
H15B	0.2745	0.9846	0.5640	0.144	0.65
H16B	0.3289	0.9004	0.8293	0.133	0.65
H17B	0.3055	0.7560	0.8813	0.000(15)	0.325
H18A	-0.0999	0.3053	0.5876	0.172	
H18B	-0.1463	0.3701	0.4828	0.172	
H18C	-0.1118	0.3930	0.7195	0.172	

[0393] * 如果没有指示,表示完全占有 (1.00)

[0394] 实施例 11

[0395] (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 H 型转化成 A 型

[0396] 将 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 H 型 (40.7g, 0.10mol; HPLC 纯度: 99.8(面积%), 2009/074478 的实施例 25A; HPLC 对映异构体纯度: 100%, WO 2009/074478 的实施例 26A; K.F. 水含量 2.3%(实施例 17); 残留溶剂: 甲苯和甲醇低于 6ppm(LOD), (实施例 18); 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS 低于 0.05ppm(LOD), (实施例 19), 如实施例 1a 制备的) 保持在 100℃、真空 (20mmHg) 下 4 小时, 以定量产率得到 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 A 型 (39.8g, 0.100mol), 具有下述特征:

[0397] HPLC 纯度: 99.8(面积%) (WO 2009/074478 的实施例 25A);

[0398] HPLC 对映异构体纯度: 100%(WO 2009/074478 的实施例 26A);

[0399] K.F.: 水含量 0.12% 重量 (实施例 17);

[0400] 残留溶剂: 甲苯和甲醇低于 6ppm(LOD) (实施例 18);

[0401] 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS 低于 0.05ppm, (LOD) (实施例 19);

[0402] DSC 和 TGA (实施例 20)、在 CD₃CN 中的 ¹H-NMR 光谱、¹³C CP/MAS NMR (实施例 21) 和 PXRD 分析 (实施例 22) 与如在实施例 9a) 中报道的 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 A 型的那些完全一致。

[0403] 实施例 12

[0404] (R)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 H 型转化成 A 型

[0405] 将 (R)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 H 型 (40.7g, 0.10mol; HPLC 纯度: 99.8(面积%), 2009/074478 的实施例 25A; HPLC 对映异构体纯度: 100%, WO 2009/074478 的实施例 26B; K.F. 水含量 2.3%(实施例 17); 残留溶剂: 甲苯和甲醇低于 6ppm(LOD), (实施例 18); 烷基甲磺酸酯: MMS、EMS 和 IMS 低于 0.05ppm(LOD), (实施例 19), 如实施例 2 制备的) 保持在 100℃、真空 (20mmHg) 下 4 小时, 以定量产率得到 (R)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 A 型 (39.8g, 0.100mol), 具有下述特征:

[0406] HPLC 纯度: 99.8(面积%) (WO 2009/074478 的实施例 25A);

[0407] HPLC 对映异构体纯度: 100%(WO 2009/074478 的实施例 26B);

[0408] K.F.: 水含量 0.12% 重量 (实施例 17);

- [0409] 残留溶剂：甲苯和甲醇低于 6ppm(LOD) (实施例 18)；
- [0410] 烷基甲磺酸酯：MMS、EMS 和 IMS 低于 0.05ppm(LOD) (实施例 19)；
- [0411] DSC 和 TGA (实施例 20)、在 CD₃CN 中的 ¹H-NMR 光谱、¹³CCP/MAS NMR (实施例 21) 和 PXRD 分析 (实施例 22) 与如在实施例 9a) 中报道的 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 A 型的完全一致。
- [0412] 实施例 13 (比较实施例)
- [0413] 用盐酸水溶液盐化 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺合成 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺盐酸盐
- [0414] 在 20 °C 下，于 10 分钟之内，将 HCl 1N(50ml) 加入到水 (140ml 和 如 WO 2009/074478 的实施例 2a 中制备的 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺 (5.0g, 165mmol)；[HPLC 纯度 99.4 (面积 %)，WO 2009/074478 的实施例 25A；对映异构体比例 S:R=99.8:0.2, WO 2009/074478 的实施例 26A；残留溶剂：甲苯 300ppm 和甲醇 50ppm, (实施例 18)；烷基甲磺酸酯 0.05ppm(LOD) (实施例 19)] 的搅拌非均匀混合物中。
- [0415] 在加入期间，非均匀混合物变成溶液，从其中开始分离晶体。然后，在 20 °C 下，将非均匀混合物搅拌 24 小时，接着过滤。将湿固体物质在环境条件下干燥，得到 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺盐酸盐，产率 68.2%。
- [0416] KF：水含量：0.14% 重量 (实施例 17)，氯阴离子：100%
- [0417] HPLC 纯度：100.0%(WO 2009/074478 的实施例 25A)；
- [0418] HPLC 对映异构体纯度：100%(WO 2009/074478 的实施例 26A)；
- [0419] 残留溶剂：甲苯和甲醇低于 6ppm(LOD) (实施例 18)；
- [0420] 烷基甲磺酸酯：MMS、EMS 和 IMS 低于 0.05ppm(LOD) (实施例 19)；
- [0421] DSC：吸热峰在 241 °C (实施例 20)；TGA：0.2% (实施例 20)；
- [0422] ¹H-NMR 光谱与 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺 HCl 的结构完全一致。将湿样品和干样品的 PXRD 图案报道在图 14 中。
- [0423] 实施例 14
- [0424] 使用湿制粒法制备包含 40 和 80mg 的 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 H 型的片剂
- [0425] 通过湿制粒法加工按照实施例 1a 制备的拉非酰胺甲磺酸盐 H 型与功能性赋形剂，并压片，得到均匀的药物产品，包括 (每片)：
- [0426] 分别为：拉非酰胺甲磺酸盐 H 型，53.9mg (相当于 40mg 游离碱) 和 107.8mg (相当于 80mg 游离碱)、微晶纤维素 95.3mg 和 190.6mg、甘露醇 42.0mg 和 84.0mg、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 6.3mg 和 12.6mg、交聚维酮 10.5 和 21.0mg、硬脂酸镁 2.1mg 和 4.2mg、及二氧化硅 1.1mg 和 2.2mg。
- [0427] 对于 1kg 批料，用拉非酰胺甲磺酸盐 H 型、微晶纤维素、甘露醇和交聚维酮填充实验室高剪切搅拌器或另外的合适装置。在混合 1-3 分钟之后，将 PVP 的水性制粒溶液 (10%w/v) 定量加入到所述粉末物质中。将湿混合物使用混合叶片和切碎机同时作用 2-5 分钟进行制粒。使得到的湿物质通过 2.0mm 筛，并在盘架干燥炉或流化床干燥器中于 40° -60°C 下干燥 0.5-1 小时。在干燥和使用合适的装置 (例如振荡制粒器) 穿过 710 μm 筛过筛之后，向颗粒中加入胶态二氧化硅和硬脂酸镁，并混合 5 分钟。使用装有合适的圆冲头的旋转

压制机将润滑的颗粒压制成片。另外,用羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 代替粘合剂 PVP 进行制粒。

[0428] 实施例 15

[0429] 使用水性膜-包衣溶液的包含 40 和 80mg 的 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 H 型的包衣片剂的制备

[0430] 通过使用合适的锅或流化床,采用常规水性膜包衣液体给根据实施例 14 制备的片剂包衣。该膜包衣具有下述组成(每 40mg 和 80mg 片):分别为,羟丙基甲基纤维素 6cps (HPMC) 6.0mg 和 12.0mg,聚乙二醇 6000 (PEG 6000) 0.6mg 和 1.2mg,二氧化钛 0.9mg 和 1.8mg。对于 1kg 的未包衣片剂,根据下述步骤制备包衣溶液:在约 150g 的热纯净水中搅拌羟丙基甲基纤维素 6cps, 28g。加入冷纯净水 290g,同时搅拌。当羟丙基甲基纤维素完全溶出时,将该溶液冷却至环境条件。将 PEG 6000 2.8g 加入到溶液中,并且分散。然后,加入氧化钛 4.3g,并分散在 HPMC/PEG 6000 溶液中。

[0431] 将未包衣的片芯置于穿孔包衣锅中。使用空气雾化喷嘴施用包衣溶液;每 40 和 80mg 片分别施用 7.5 和 15.0 毫克的膜包衣固体。

[0432] 实施例 16

[0433] 包含 80、160mg 和 320mg 的 (S)-2-[4-(2-氟苄基氧基)苄基氨基]丙酰胺甲磺酸盐 H 型的长期药物递送系统的制备

[0434] a) 通过溶胀基质制备长期药物递送系统

[0435] 整体基质系统包含拉非酰胺甲磺酸盐 H 型、不同量的聚合物(羟丙基甲基纤维素和聚丙烯酸)、及另外的成分比如助流剂、润滑剂和稀释剂。药物递送目标是在 12 或 24 小时之内获得高达约 80% 的长期药物释放。

[0436] 片剂的长期释放配方如下:分别为拉非酰胺甲磺酸盐 H 型 107.8mg(相当于 80mg 游离碱), 215.6mg(相当于 160mg 游离碱)和 431.2mg(相当于 320mg 游离碱), Methocel K4M 或 K15M 或 K 100M 64mg、128mg 和 256mg, Carbopol 971 PNF 48mg、96mg 和 192mg, 硬脂酸镁 14mg、28mg 和 56mg, 和二氧化硅 6mg、12mg 和 24mg。将该粉末混合物混合 10 分钟。将硬脂酸镁过筛,加入到预混粉末中,并再混合 5 分钟。此后,使用合适的压片机将最终混合物压制成片。

[0437] b) 通过包衣丸粒制备长期药物递送系统:

[0438] 包衣的多微粒系统由用控制药物递送的膜包衣的丸粒组成。其填充到胶囊或小药囊中。

[0439] 如下进行包衣丸粒的制备:

[0440] - 通过下述步骤制备丸粒:

[0441] (i) 挤压和滚圆技术:拉非酰胺甲磺酸盐 H 型 107.8mg(相当于 80mg 游离碱)、215.6mg(相当于 160mg 游离碱)和 431.2mg(相当于 320mg 游离碱)、相对于药物剂量 1:1 至 1:9 比例的微晶纤维素,或

[0442] (ii) 在糖球上层压溶液(或分散液),该溶液包含拉非酰胺甲磺酸盐 H 型、粘合剂(PVP 或 HPMC 3-7%)和助流剂/抗粘剂(胶态二氧化硅/滑石粉,0.1-0.5%/3-7%)。层压在惰性品种上的材料重量增加为 20 至 90%w/w。

[0443] - 通过使用水性聚合物分散液比如乙基纤维素 (Aquacoat) 或丙烯酸树脂

(Eudragit RS 和 RL) 10、20 和 80mg, 枸橼酸三乙酯 2、4 和 8mg 和二氧化钛 0.9、1.8 和 3.6mg 将丸粒膜包衣。

[0444] - 将包衣的丸粒填充到硬胶囊或小药囊中。

[0445] 另外地, 使用微晶纤维素作为抗压制压力的保护剂而将包衣的丸粒压制成片剂。

[0446] 实施例 17

[0447] 通过 Karl Fischer 测定水含量

[0448] 水含量是根据 USP<921> 方法 Ic Ph. Eur. 2. 5. 32 经由比色费歇尔 (Karl Fischer) 滴定测定。

[0449] 实施例 18

[0450] 通过顶空气相色谱 (HS-GC) 测定残留溶剂

[0451] 使用对于参考溶液和测试溶液的浓度修正的 6.0 欧洲药典方法测定拉非酰胺及其 R- 对映异构体的固体甲磺酸盐中甲苯、甲醇、丙酮和 2- 丙醇的含量。

[0452] 根据下述条件进行测定:

[0453] 参考溶液:

[0454] 精确称重约 100mg 的每种溶剂, 置于 100ml 容量瓶中, 使用稀释剂溶解和稀释至定量体积; 用稀释剂将 1.0ml 的该溶液稀释至 100ml, 得到包含约 0.01mg/ml 每种溶剂的溶液 (约 250ppm)。

[0455] 试验溶液:

[0456] 在 20mL 小瓶中, 对顶部空间精确称重约 200mg 的待测试的拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体, 并用 5ml 的稀释剂将其溶解 (浓度 40mg/mL)。

[0457] 色谱条件:

[0458] 使用下述条件进行层析程序:

[0459] - 柱: 熔融二氧化硅毛细管柱 OVG43 (6% 聚氰基丙基苯基硅氧烷 -94% 聚二甲基硅氧烷), 长 30m, 0.53mm I. D., 膜厚度 3.00 μ m, 或相当厚度;

[0460] - 载气 (氦气), 35cm/秒;

[0461] - 注入: 分流方式, 分流比 1:5;

[0462] - 注入器温度 140°C;

[0463] - 温度程序: 在 40°C 恒温 0-20 分钟, 按照 10°C / 分钟的速率经 20-40 分钟从 40°C 线性升至 240°C, 在 240°C 恒温 40-60 分钟;

[0464] - 检测器: 在 250°C 的 FID

[0465] - 顶部空间平衡温度: 105°C;

[0466] - 平衡时间: 45 分钟;

[0467] - 传输线温度: 110°C;

[0468] - 加压时间: 30 秒;

[0469] - 注入体积 1ml;

[0470] - 稀释剂: N, N- 二甲基甲酰胺。

[0471] 程序:

[0472] 注入空白组 (稀释剂), 3 次参考溶液和一次试验溶液, 并记录层析谱。

[0473] 在参考层析谱中证实:

[0474] 参考溶液的三次重复测试中溶剂峰面积的相对标准偏差必须不超过 20%。

[0475] 通过外部标准计算来计算拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的试验样品中每种溶剂的含量。

[0476] 下表报道了检测和定量限 ::

[0477]

溶剂	检出限 (LOD)	定量限(LOQ)
甲醇	6 ppm	13 ppm
丙酮	6 ppm	25 ppm
异丙醇	6 ppm	25 ppm
甲苯	6 ppm	50 ppm

[0478] 实施例 19

[0479] 在 (S) 或 (R)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 苄基氨基] 丙酰胺甲磺酸盐 H 型和 A 型中通过 GC/MS 测定烷基甲磺酸酯 (MMS/EMS/IMS)

[0480] 使用该方法测定拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体样品中甲磺酸甲酯 (MMS)、甲磺酸乙酯 (EMS) 和甲磺酸异丙酯 (IMS) 的含量。

[0481] 残余醇类溶剂的存在可以影响在拉非酰胺甲磺酸盐 (及其 R- 对映异构体) 样品中检测的相应烷基甲磺酸酯的数量。

[0482] 根据下述条件进行测定:

[0483] 储备参考溶液:

[0484] 在 50ml 容量瓶中精确地称重约 50mg 的 MMS、EMS 和 IMS 参考化合物, 将其溶解, 并用稀释剂稀释至定量体积; 用稀释剂 (储备溶液 1) 将 1ml 该溶液稀释至 50ml, 获得包含约 20 μ g/ml 的 MMS、EMS 和 IMS 的溶液 (约 500ppm); 用稀释剂 (储备溶液 2) 将 1.0ml 的储备溶液 1 稀释至 10ml, 获得包含约 2 μ g/ml (约 50ppm) 的 MMS、EMS 和 IMS 的溶液。

[0485] 参考溶液:

[0486] 在 5ml 容量瓶中, 用稀释剂将 50 μ l 的储备溶液 2 稀释至定量体积。

[0487] 试验溶液:

[0488] 在 5ml 容量瓶中精确地称重约 195-205mg 的试验产品, 将其溶解, 并用稀释剂稀释至定量体积。

[0489] 色谱条件:

[0490] 使用下述条件进行层析程序:

[0491] - 柱: 熔融二氧化硅毛细管柱 DB-35-MS (35% 苯基 - 甲基聚硅氧烷), 长 60m, 0.25mm I.D., 膜厚度 0.25 μ m, 或相当厚度;

[0492] - 载气 (氦气), 1.0ml/分钟;

[0493] - 注入: 分流方式, 分流比 5:1;

[0494] - 注入器温度 160° C;

- [0495] - 注入体积 : $2\ \mu\text{l}$;
- [0496] - 稀释剂 : N, N- 二甲基甲酰胺。
- [0497] 温度程序 : 在 50°C 恒温 0-4 分钟, 按照 5°C / 分钟的速率经 4-28 分钟从 50°C 线性升至 170°C , 在 170°C 恒温 28-30 分钟 ; 按照 40°C / 分钟的速率经 30-32.75 分钟从 170°C 线性升至 280°C , 在 280°C 恒温 32.75-34.75 分钟 ; 检测器 : 四极质谱仪
- [0498] - 温度离子源 : 230°C
- [0499] - 温度 MS 传送线 : 280°C
- [0500] - 选择性质量 : 79、80、109、123
- [0501] 程序
- [0502] 注入一次空白溶液, 五次 0.5ppm 的参考溶液和最后一次试验溶液, 并记录层析谱。
- [0503] 在参考层析谱中证实 :
- [0504] 在 0.5ppm 参考溶液 5 次重复测定中, MMS、EMS 和 IMS 的峰面积的相对标准偏差必须为 NMT 10%。
- [0505] 通过外部标准计算来计算拉非酰胺甲磺酸盐或其 R- 对映异构体的试验样品中 MMS、EMS 和 IMS 的含量。
- [0506] MMS、EMS 和 IMS 的定量限 (LOQ) 的值为 0.1ppm 重量。检测限 (LOD) 的值为 0.05ppm 重量。
- [0507] 实施例 20
- [0508] 差示扫描量热法 (DSC)
- [0509] 利用 DSC2010 热量计 (TA Instruments, New Castle, DE, USA), 在环境温度至 280°C 之间, 在 70ml/min 的氮气吹扫下, 以 10°C / 分钟的扫描速率, 收集数据 ; 在非密封铝锅中对 2-3mg 样品进行操作。
- [0510] 热重量分析 (TGA)
- [0511] 利用 TG2050 热天平 (TA Instruments, New Castle, DE, USA), 在环境温度至 280°C 之间, 在 100ml/min 的氮气吹扫下, 以 10°C / 分钟的扫描速率, 收集数据 ; 对 15-20mg 的样品进行操作。
- [0512] 在 A 型中, 至 240°C 没有观察到任何重量变化。高于该温度的显著重量减轻是由于药物分解。从水中结晶的 H 型显示出脱水吸热在 $95 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$ (参见上述 DSC 数据), 伴随 2.14% 的重量减轻。K. F. 滴定证实水含量值为 2.2% 重量, 约相当于水 : (S) 或 (R)-2-[4-(2- 氟苄基氧基) 丙酰胺甲磺酸盐摩尔比为 1 : 2。
- [0513] 实施例 21
- [0514] 高分辨率和固态交叉极化 (CP) 魔角旋转技术 (MAS) 核磁共振 (NMR) 光谱
- [0515] 高分辨率 NMR 光谱
- [0516] ^1H NMR 光谱是在 Bruker Avance 500 光谱仪上, CD_3CN 作为溶剂, 以 500.15MHz (^1H) 操作获得的。该实验是在室温下 (27°C) 及使用 TMS 作为参考进行的。
- [0517] 固态 CP MAS NMR 光谱
- [0518] 固态 NMR 光谱是在装有 4mm 魔角自旋 (MAS) 宽带探针 (转速 ν_r 高达 15kHz) 的 Bruker Avance 500 光谱仪上, 以 500.15(^1H) 和 125.62(^{13}C)MHz 获得。MAS 光谱记录在固

体样品上, (通常 0.15g); 将每种样品填充到以高达 9kHz 旋转 (在更高转速下, 没有显示任何光谱特征差异) 和 300° K 温度下的 4-mm MAS 转筒 (50 μ l 样品体积) 中。对于 ^{13}C NMR 光谱, 使用可变振幅交叉极化 (CP) 方法, 10000 扫描和延迟 2.0s 进行检测。零记忆 go(zg) 和交叉极化 (cp) avance(av) 为 Bruker 软件的特征性脉冲顺序。

[0519] 实施例 22

[0520] PXRD 分析

[0521] 通过使用以 40KV 和 30mA 产生的 Cu K α 射线 ($\lambda=1.54178\text{\AA}$), 利用装有 Peltier 冷却 Si(Li) 固态检测器, 以 $\theta-\theta$ Bragg-Brentano 几何学操作的 Thermo ARL X'tra 衍射计记录 PXRD 图案。通过使用 0.02° 阶段和 2 秒 / 阶段计数时间, 于 3-40° 2θ 范围收集数字化图案。

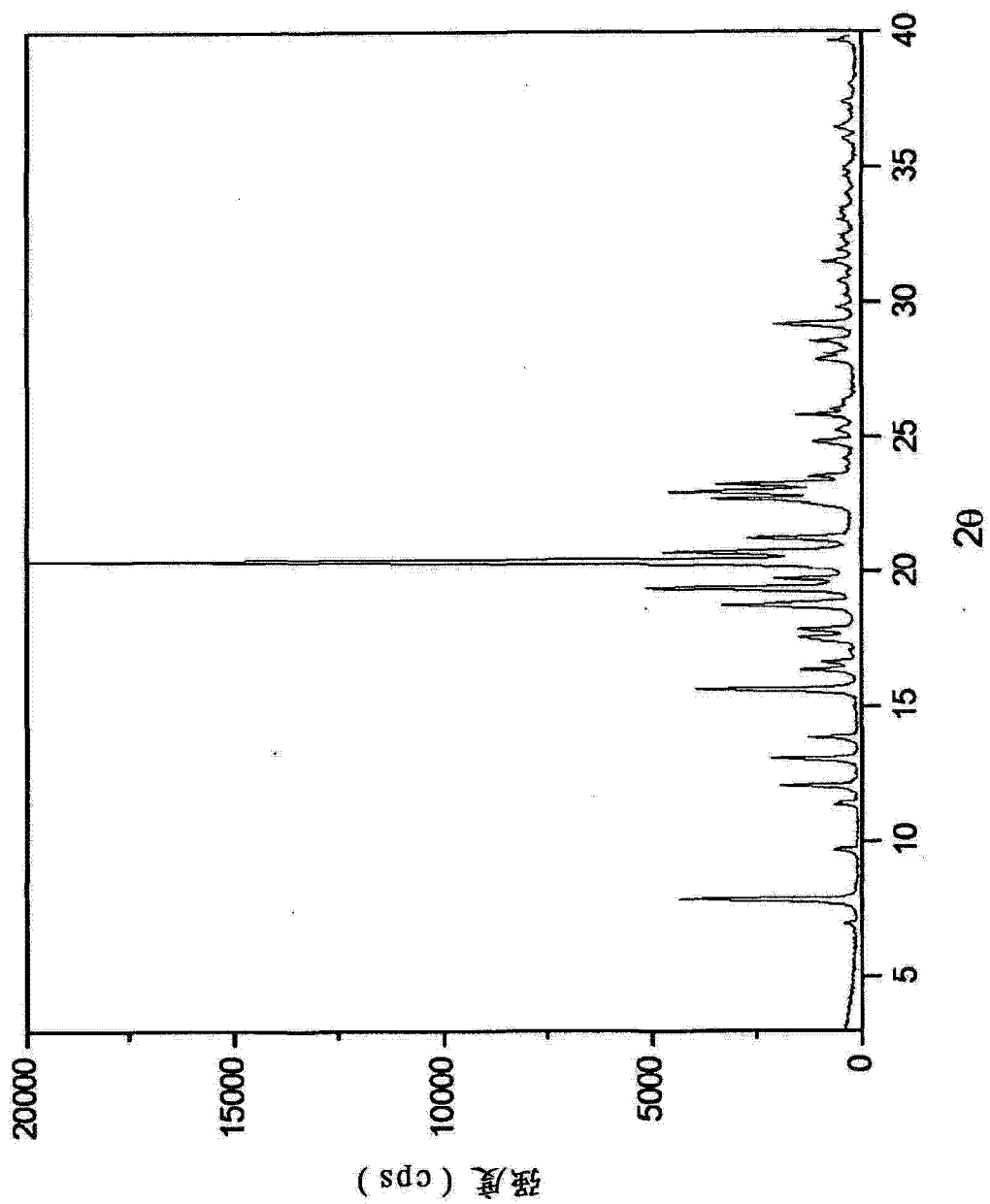


图 1

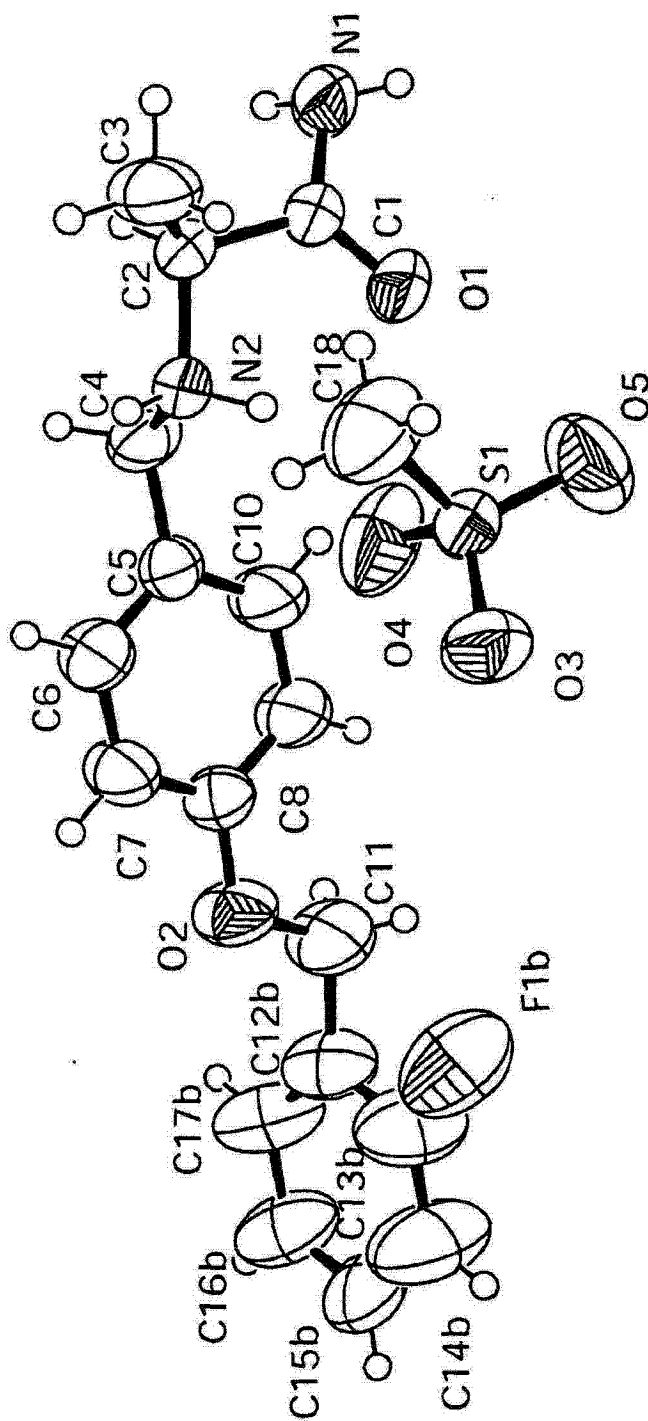


图 2

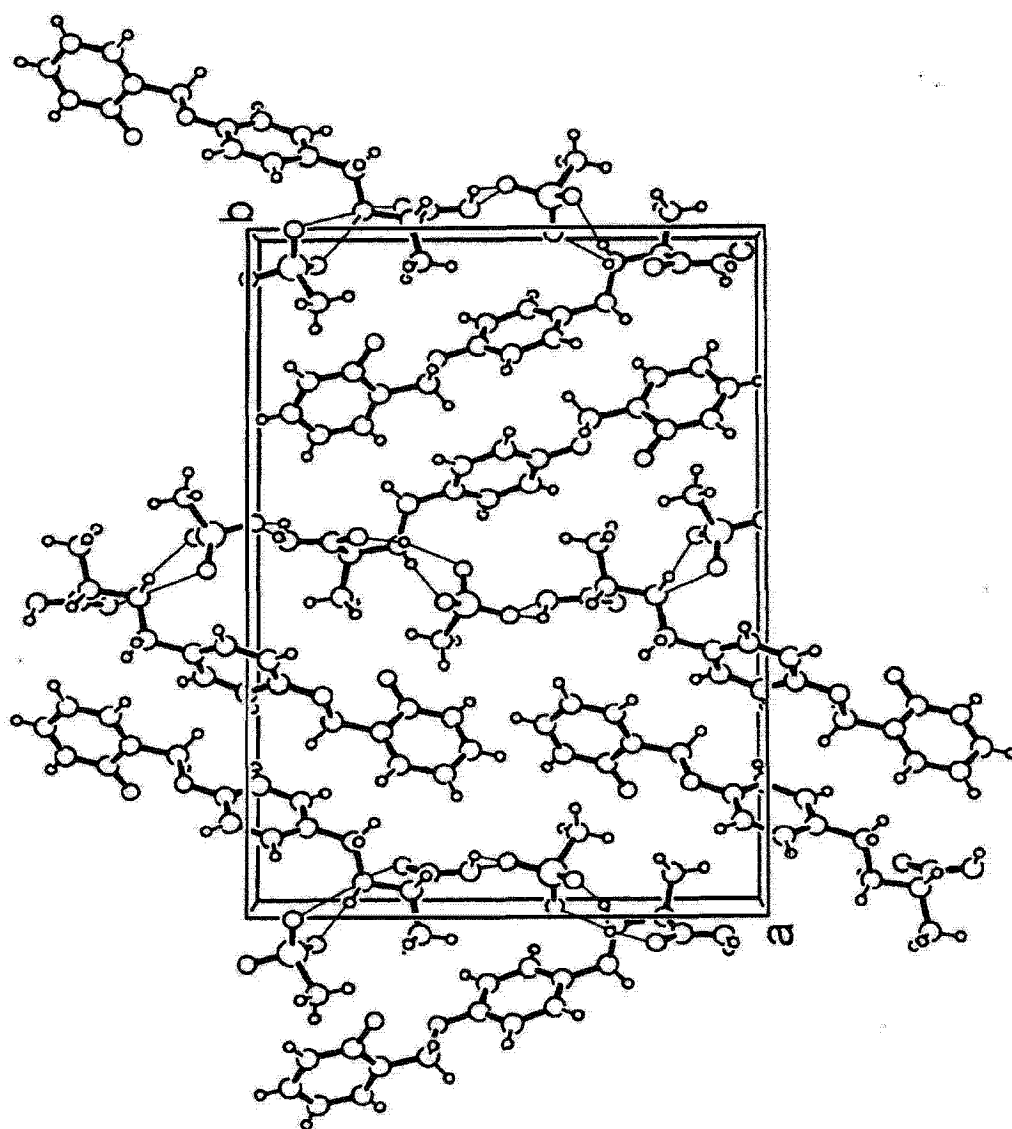


图 3

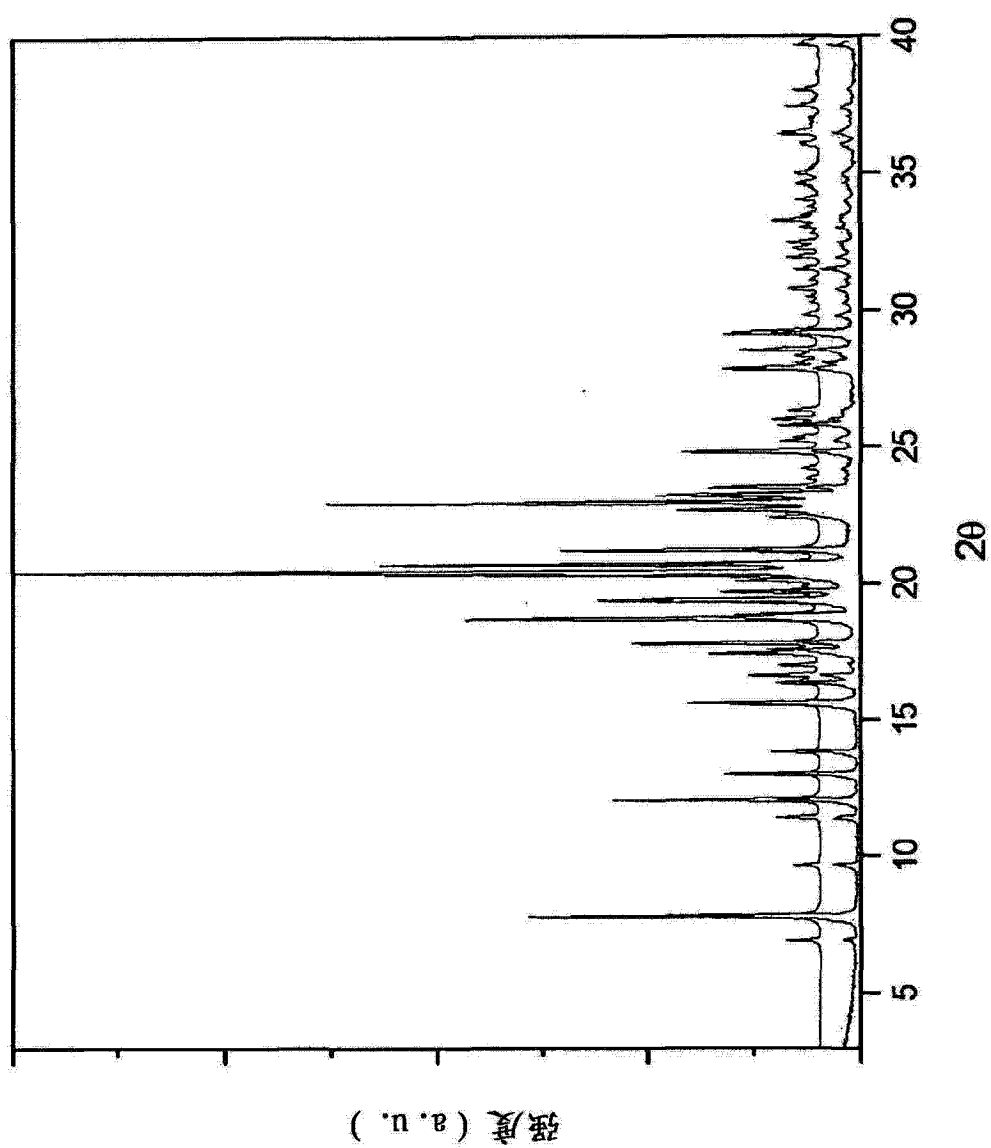


图 4

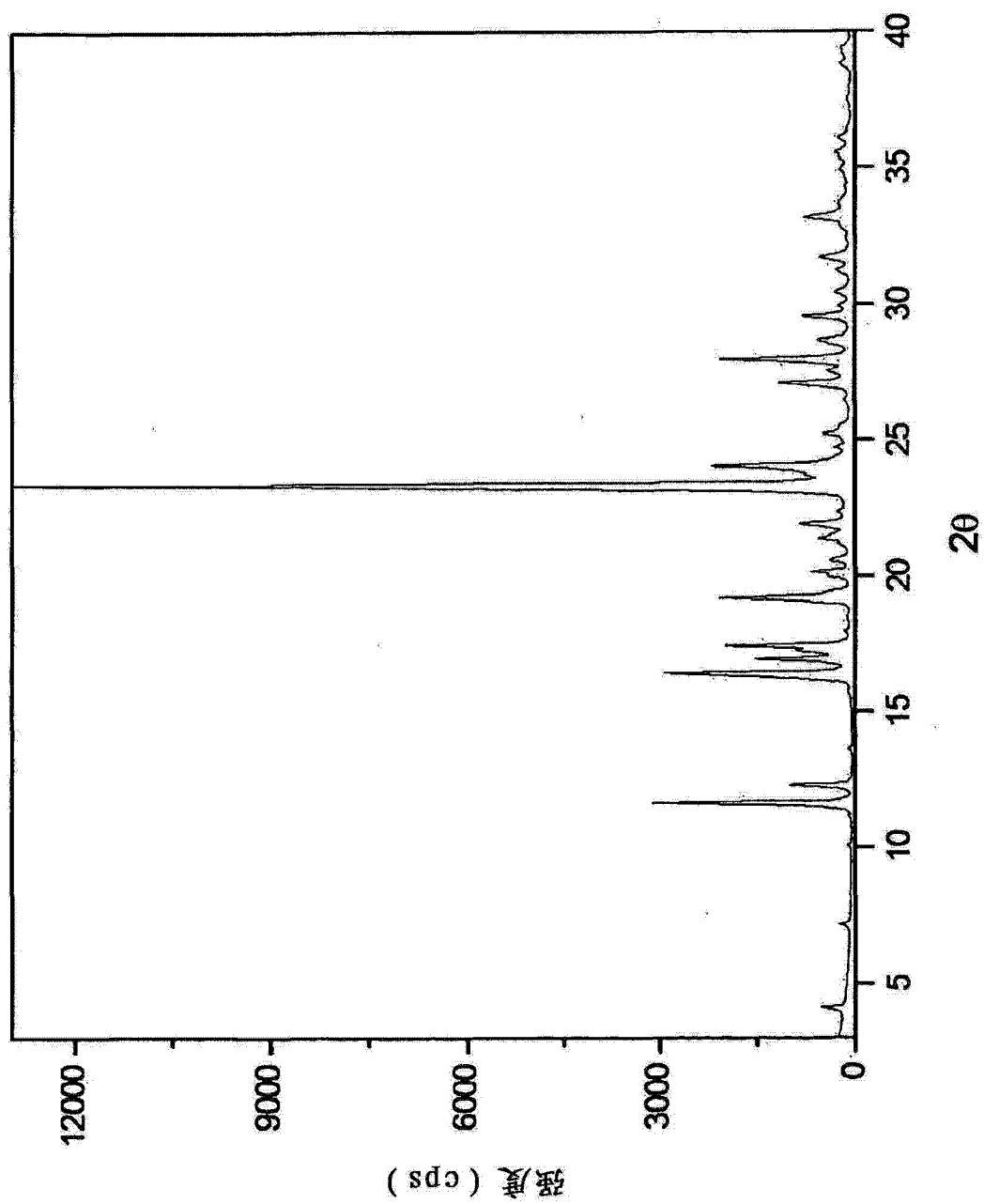


图 5

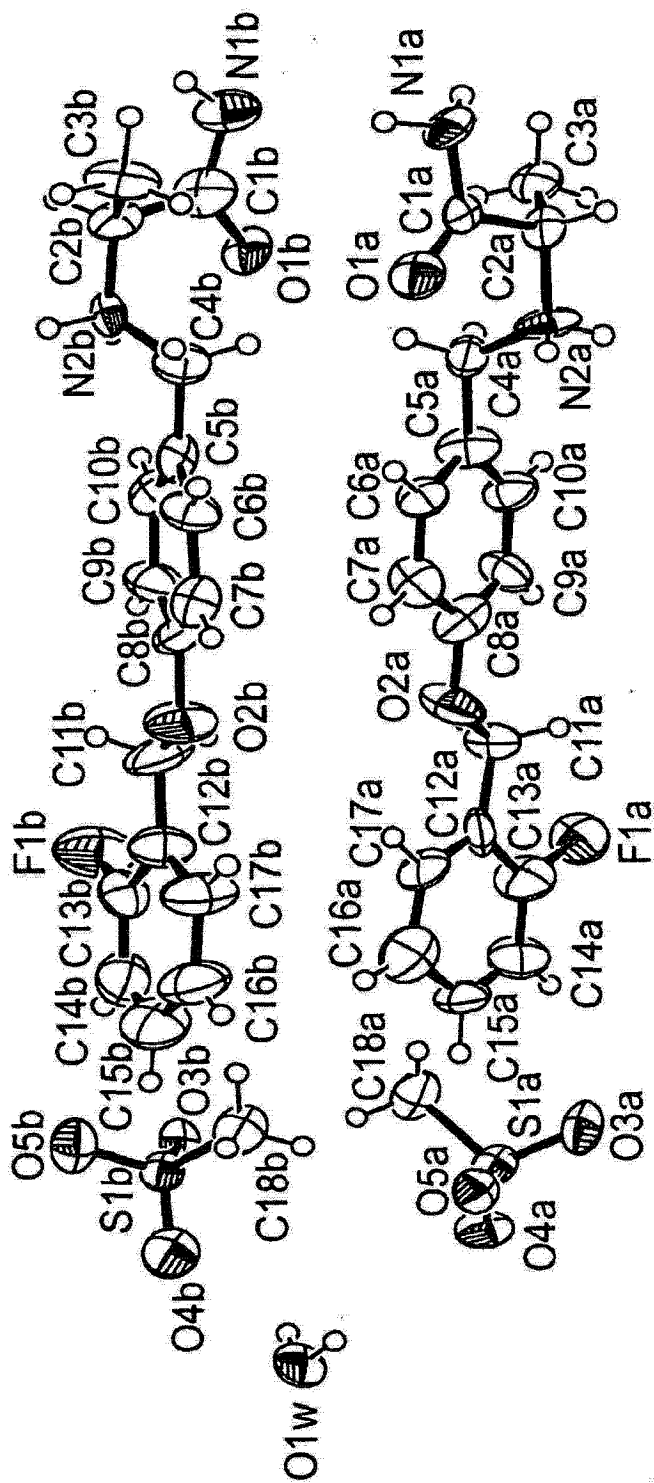


图 6

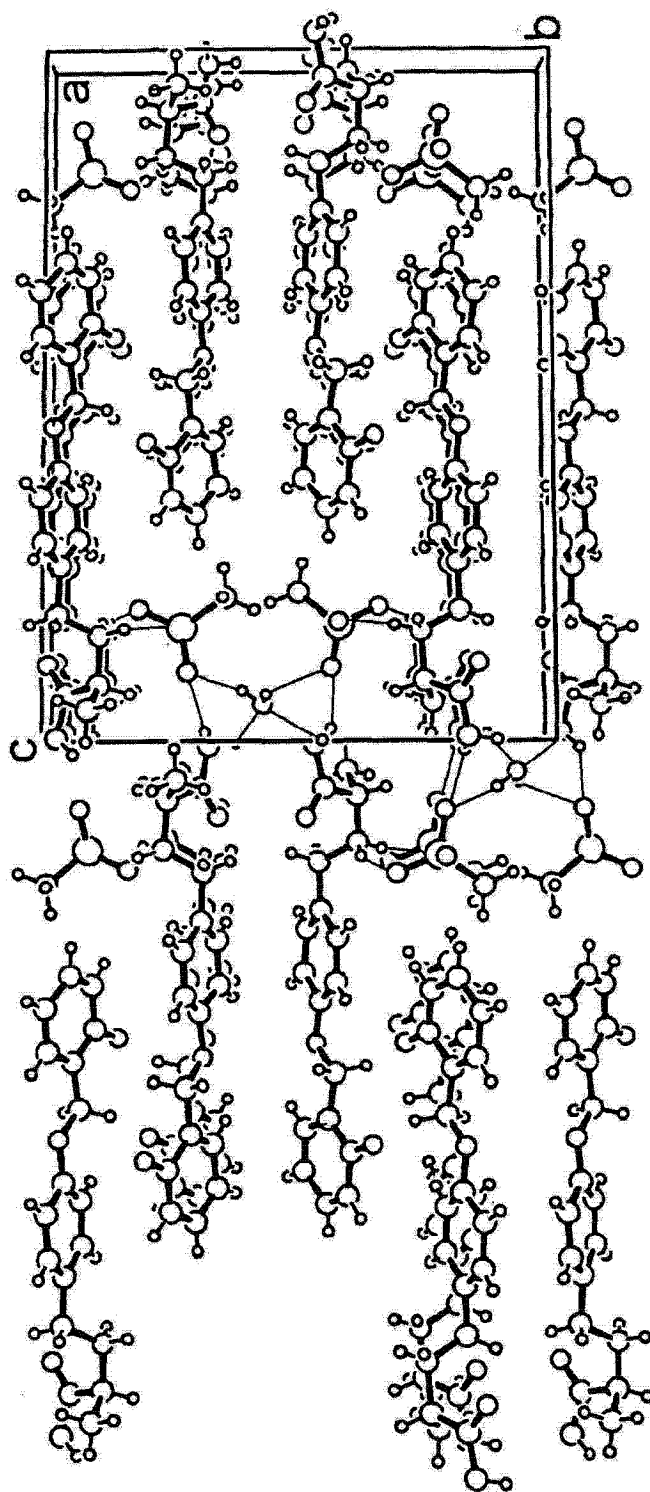


图 7

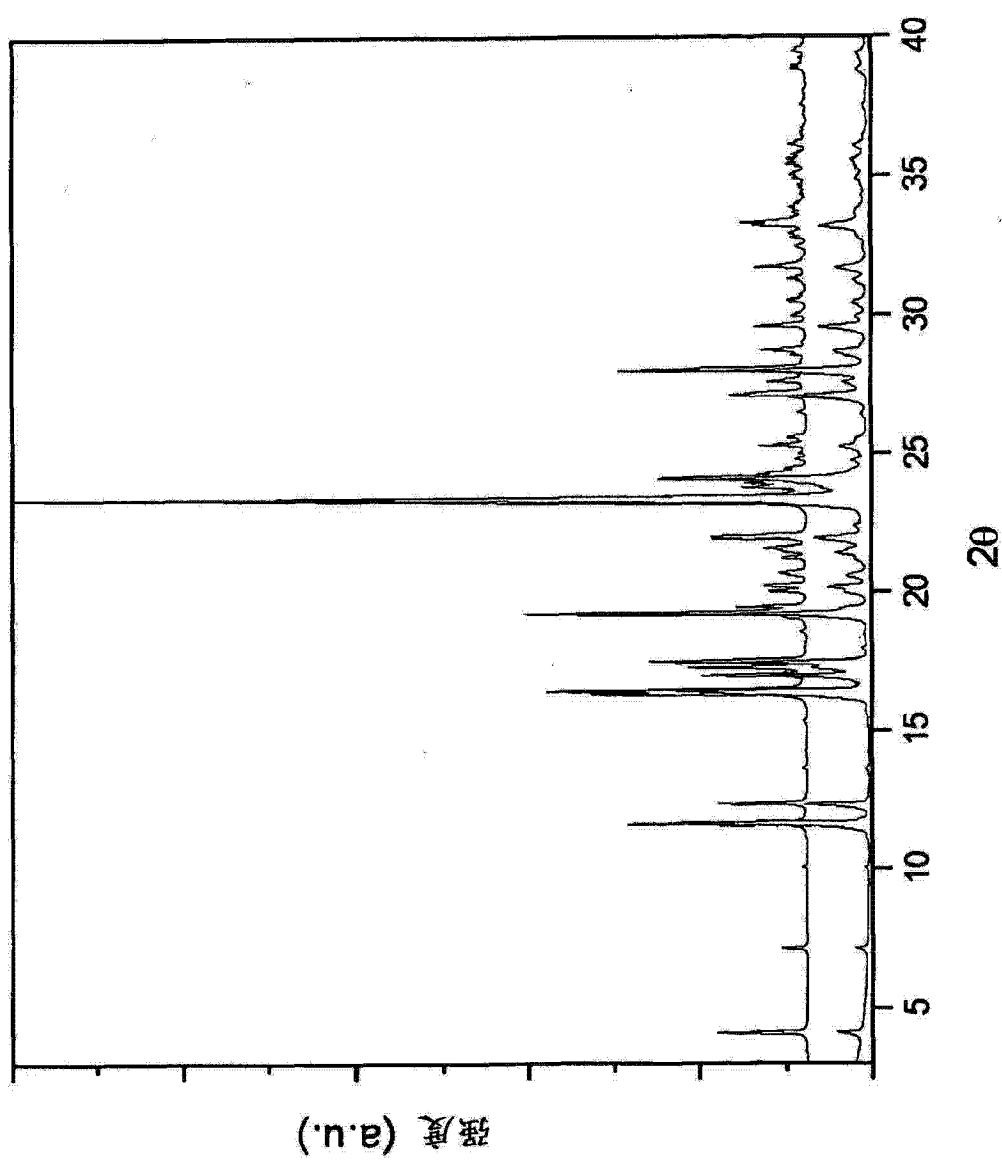


图 8

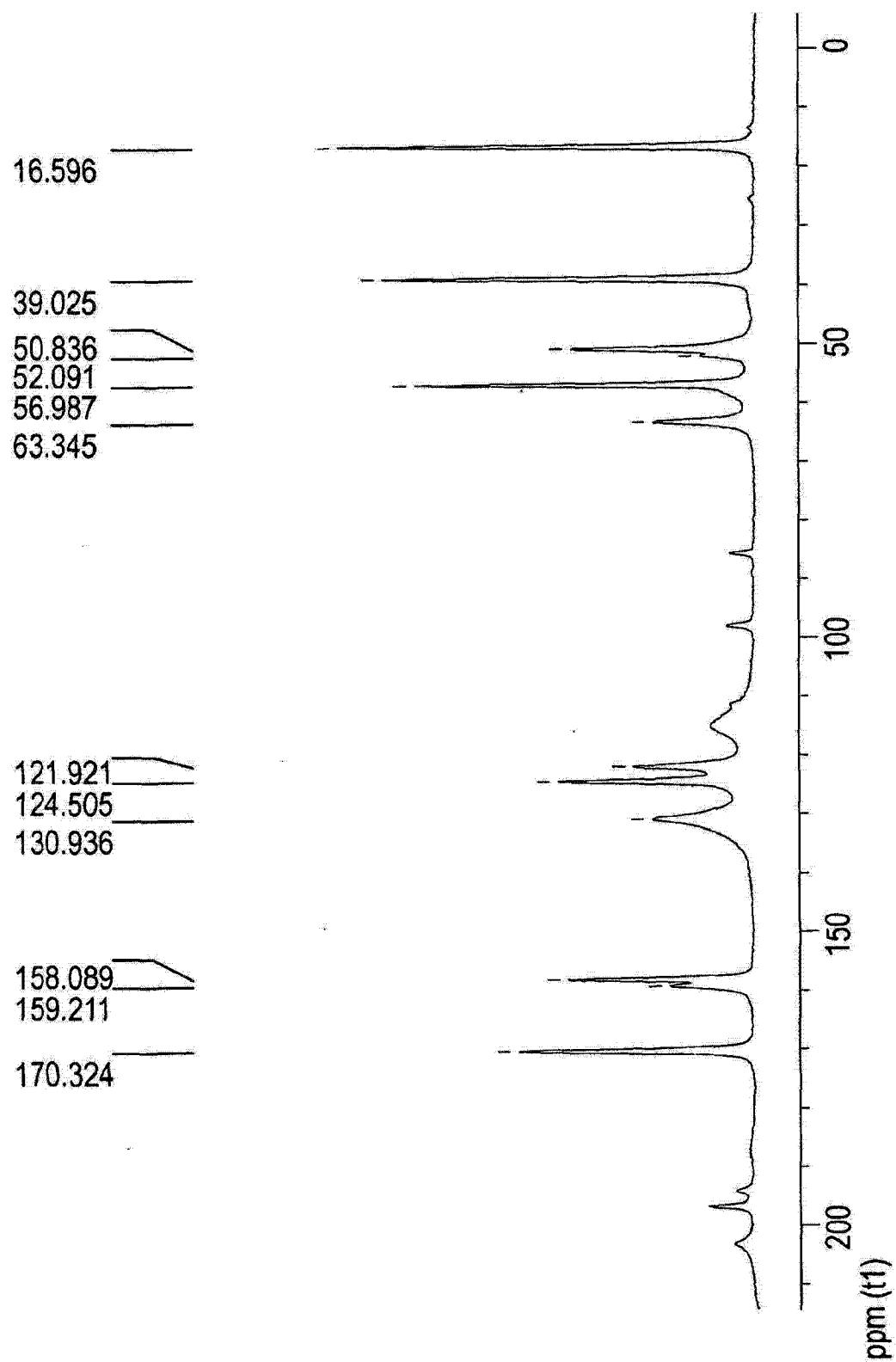


图 9

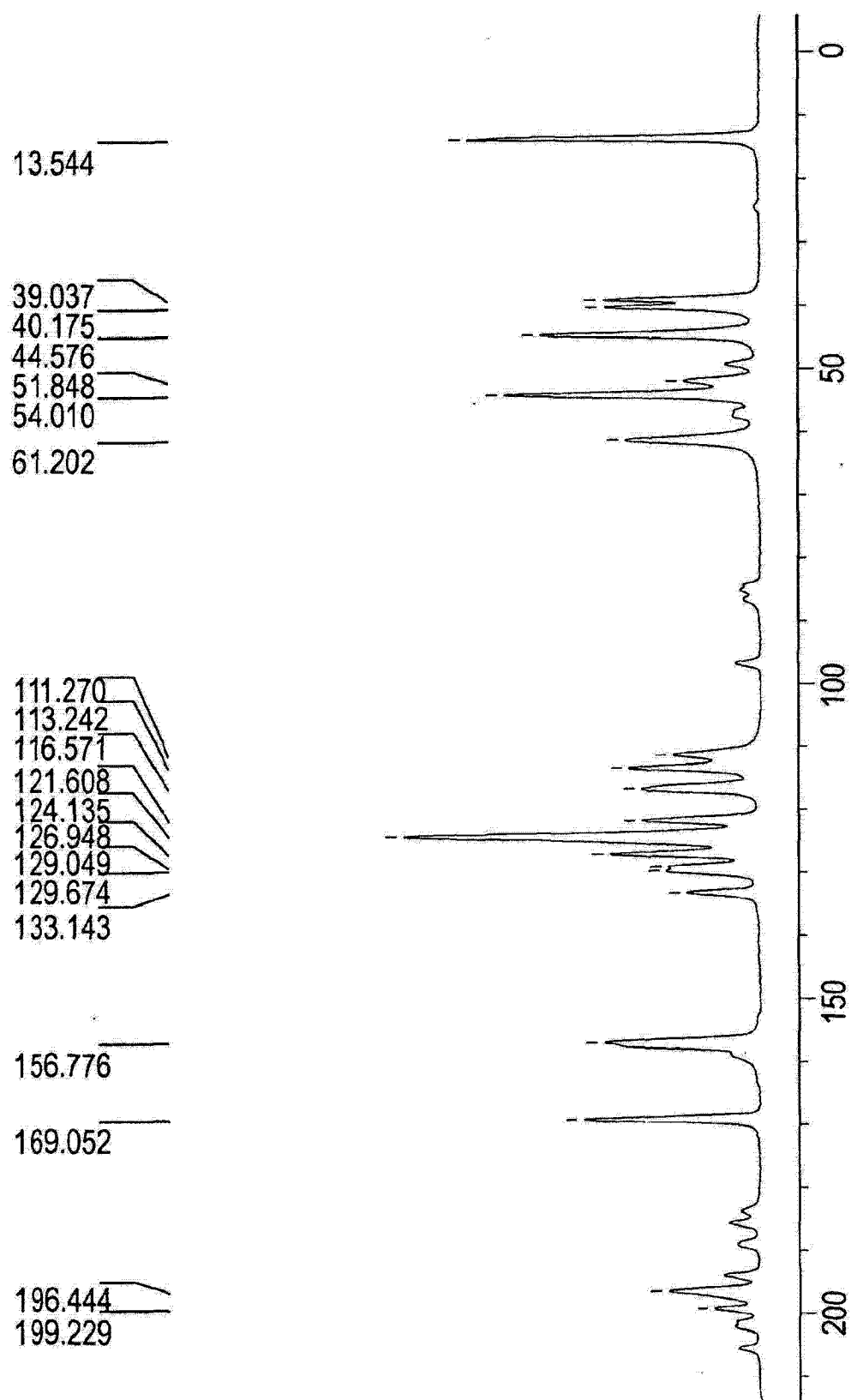


图 9

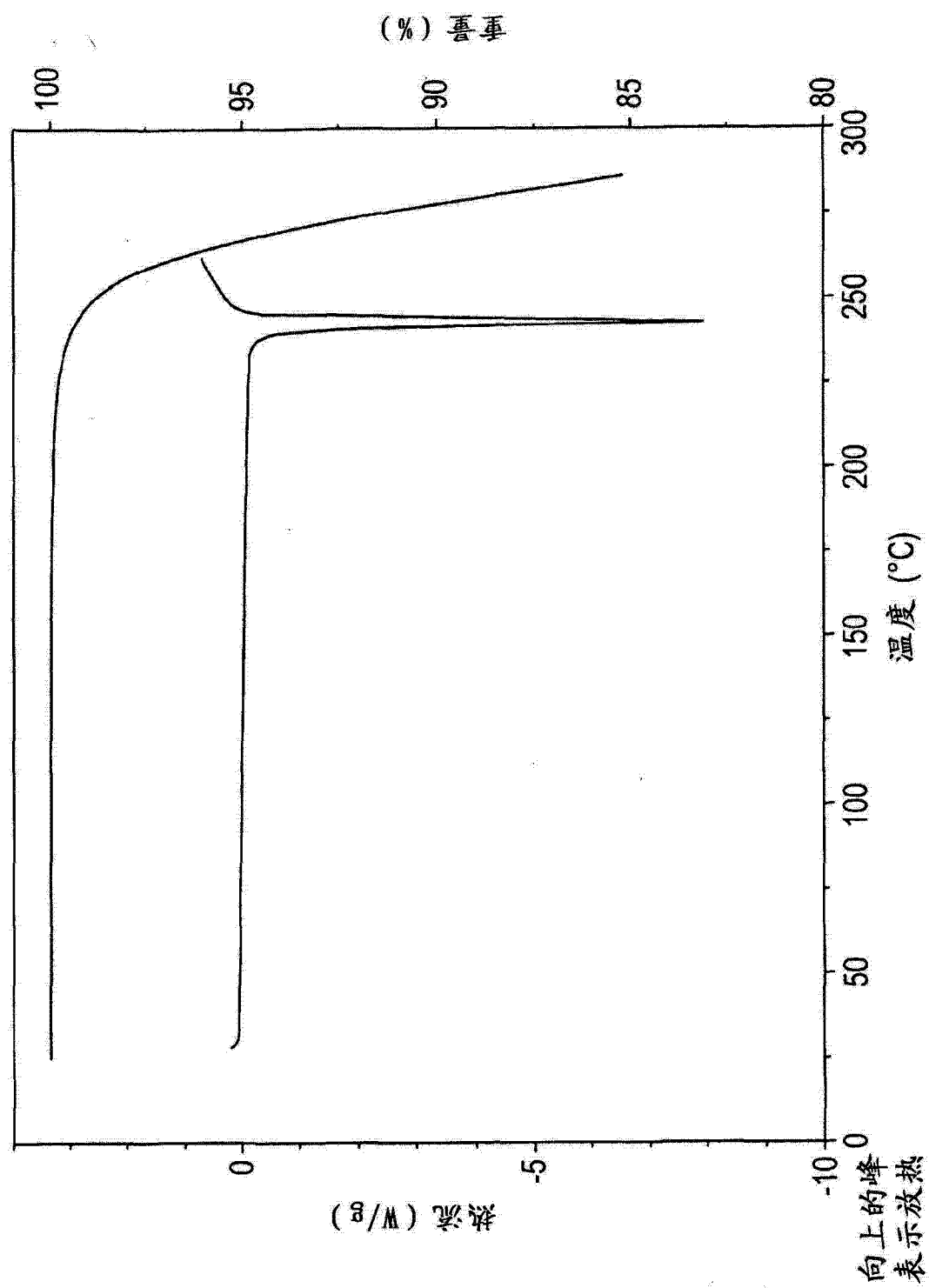


图 11

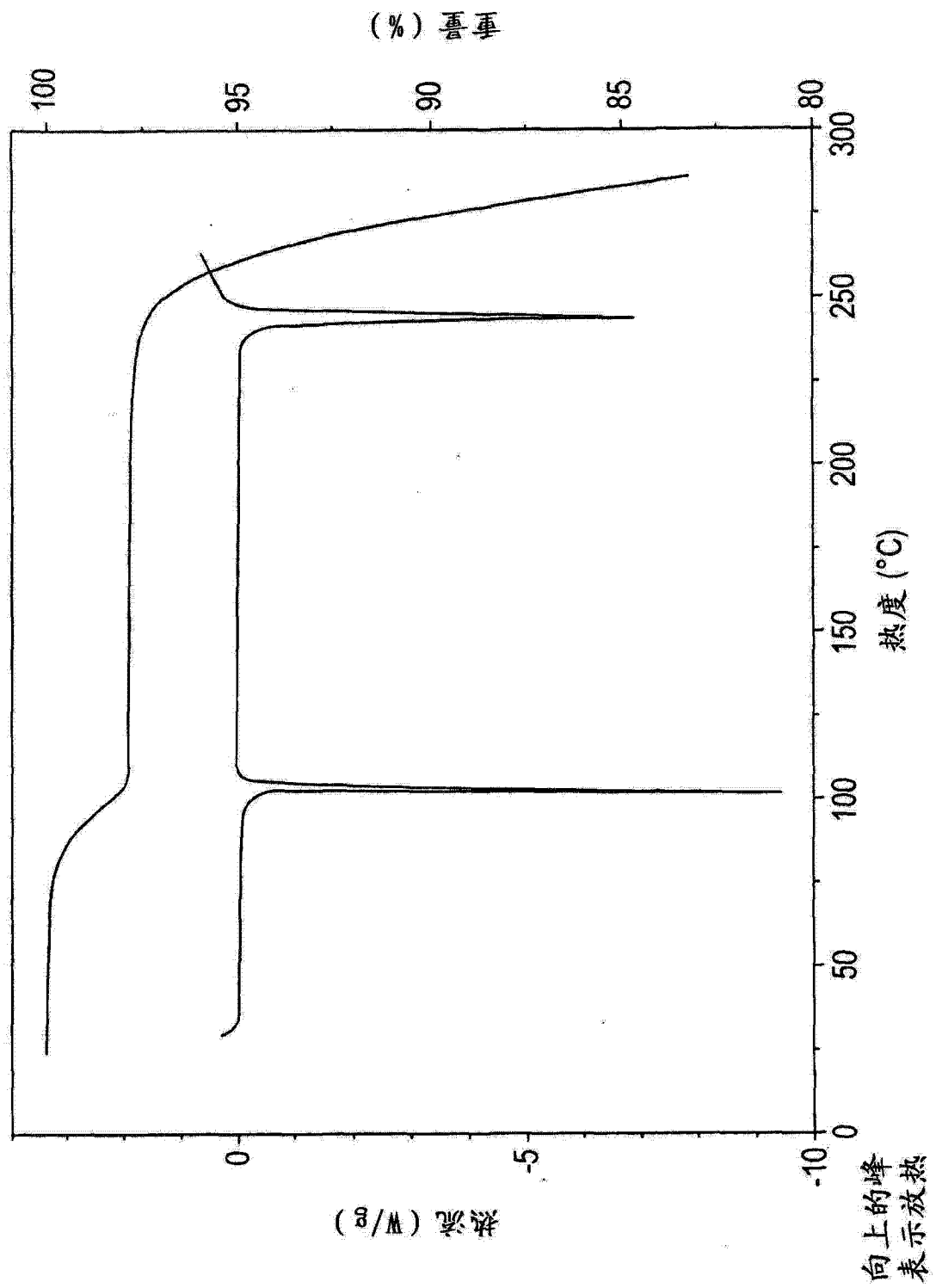


图 12

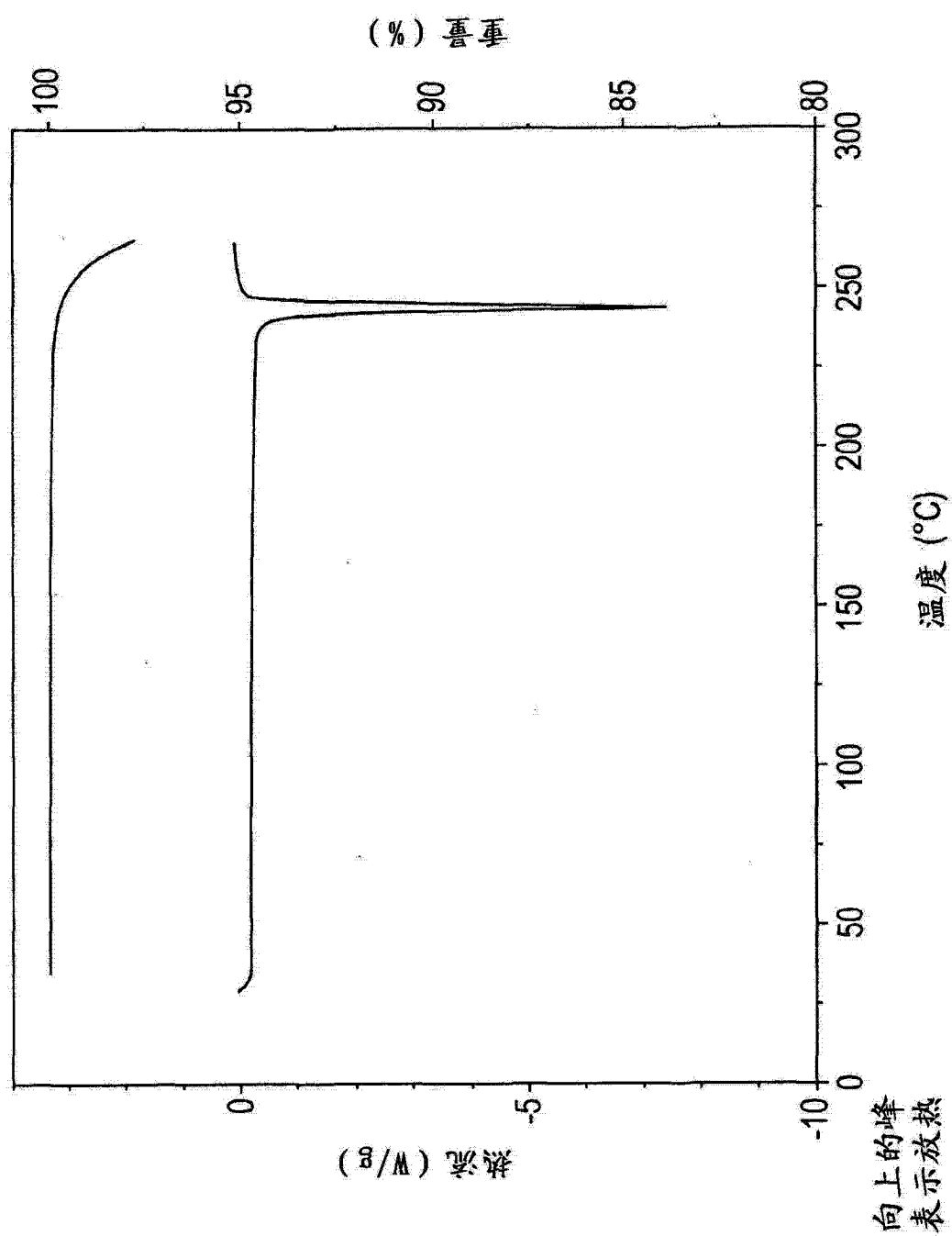


图 13

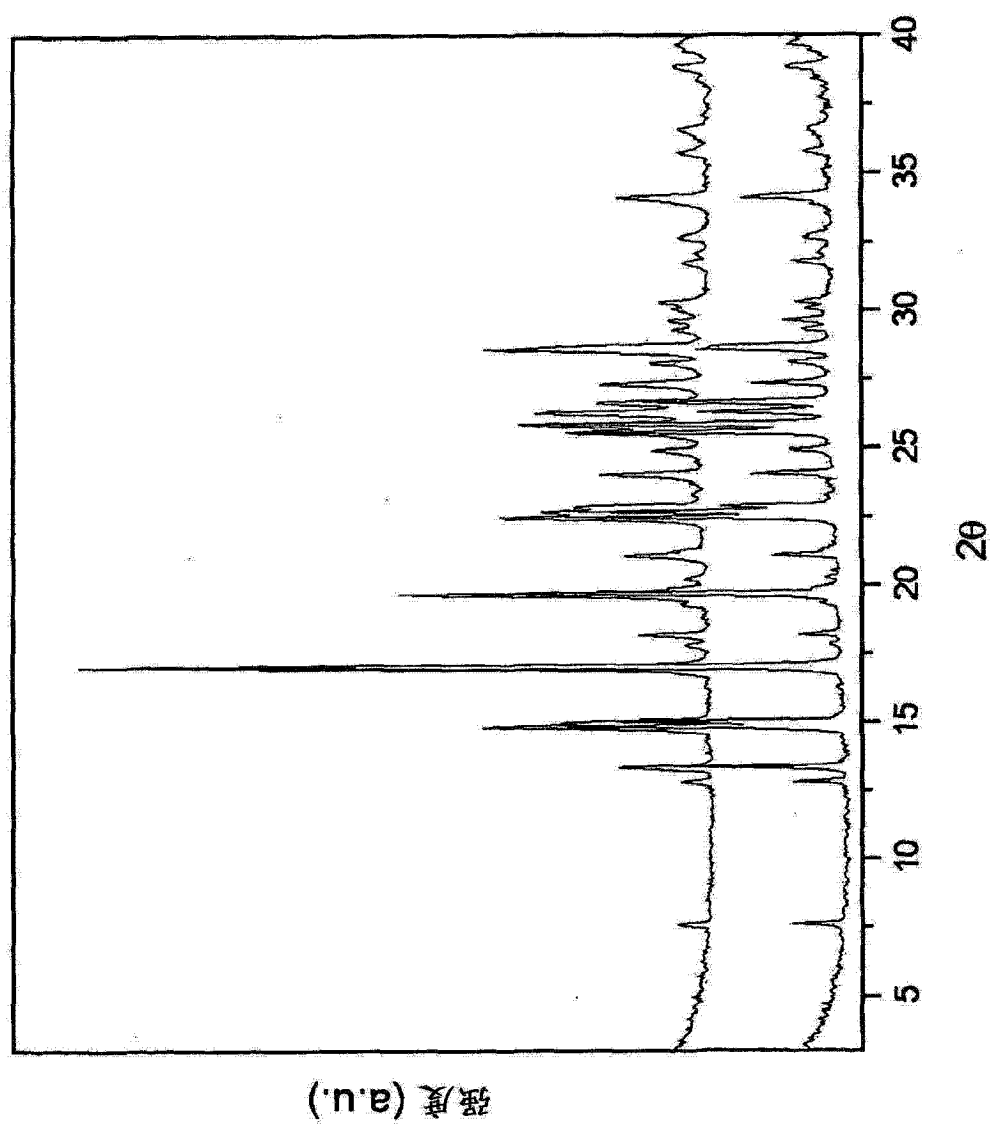


图 14