



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102627689 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 06

(21) 申请号 201210090377. 1

WO 98/57923 A1, 1998. 12. 23, 权利要求

(22) 申请日 2012. 03. 30

1-10.

(73) 专利权人 上海天伟生物制药有限公司

WO 2004/014879 A1, 2004. 02. 19, 权利要求

地址 201108 上海市闵行区金都路 4258 号

1-17.

(72) 发明人 刘石东 张兆利 王修胜 张晓

审查员 于莉

唐志军 季晓铭

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理

有限公司 11250

代理人 李红团

(51) Int. Cl.

C07K 7/56(2006. 01)

A61K 38/12(2006. 01)

A61P 31/10(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1168675 A, 1997. 12. 24, 权利要求 1-19.

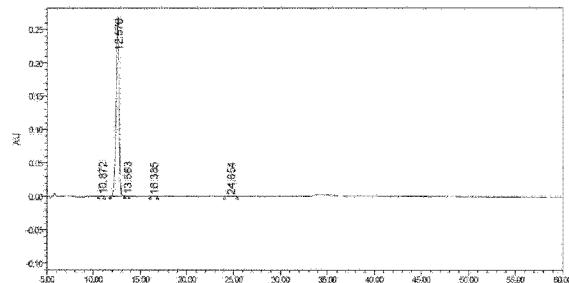
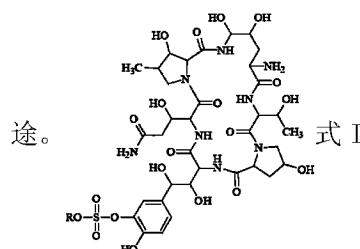
权利要求书2页 说明书25页 附图4页

(54) 发明名称

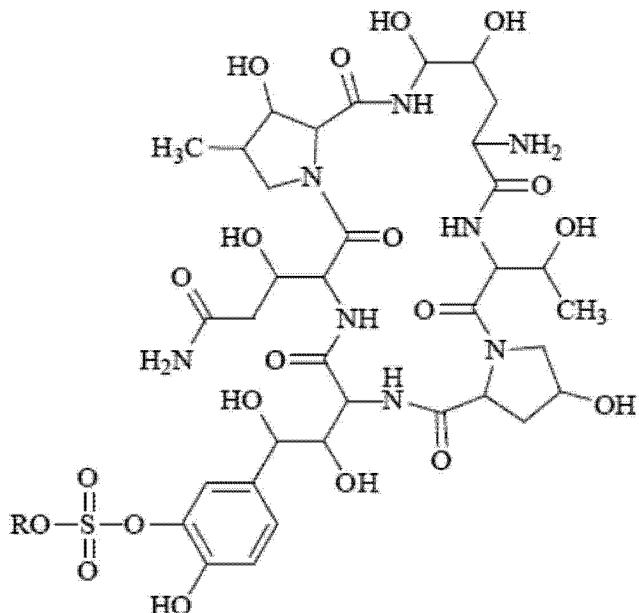
一种环肽类化合物的水合物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明公开了式 I 所示化合物的水合物，其中，R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子，该水合物中水的质量百分含量大于 8%，其具有良好稳定性。并且公开了它们的制备方法和用



1. 一种式 I 所示化合物的水合物, R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子, 其特征在于, 所述水合物为固体; 所述水合物中水的质量百分含量为 8% 至 30%;



式 I。

2. 如权利要求 1 所述的水合物, 其特征在于, 所述水的质量百分含量为 9.5% 至 28.0%。

3. 如权利要求 1-2 任一所述的水合物, 其特征在于, 所述水合物通过以下步骤制得:

(a) 将式 I 所示化合物溶解在水或与水互溶的有机溶剂 (i) 的水性溶液中, 控制含式 I 所示化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温和 / 或添加与水互溶的有机溶剂 (i) 得到上述含有式 I 所示化合物的水合物;

(c) 离心或过滤得到该水合物;

(d) 真空干燥步骤 (c) 所得水合物, 将固体中水的质量百分含量控制在所述范围。

4. 如权利要求 3 所述的水合物, 其特征在于, 所述有机溶剂 (i) 选自 C1-C4 的低级醇。

5. 如权利要求 4 所述的水合物, 其特征在于, 所述低级醇选自: 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种。

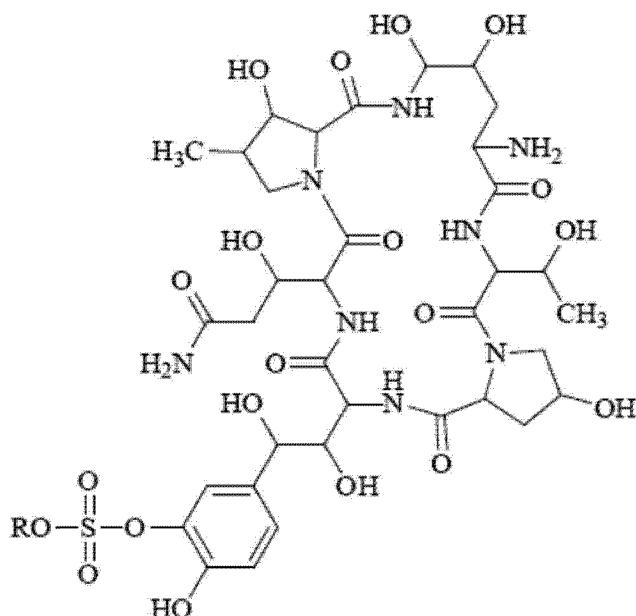
6. 一种制备式 I 所示化合物的水合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

(a) 将式 I 所示化合物溶解在水或与水互溶的有机溶剂 (i) 的水性溶液中, 控制含式 I 所示化合物的溶解液的 pH;

(b) 通过降温和 / 或添加与水互溶的有机溶剂 (i) 得到上述含有式 I 所示化合物的水合物;

(c) 离心或过滤得到该水合物;

(d) 真空干燥步骤 (c) 所得水合物, 将水合物中水的质量百分含量控制在 8% 至 30%;

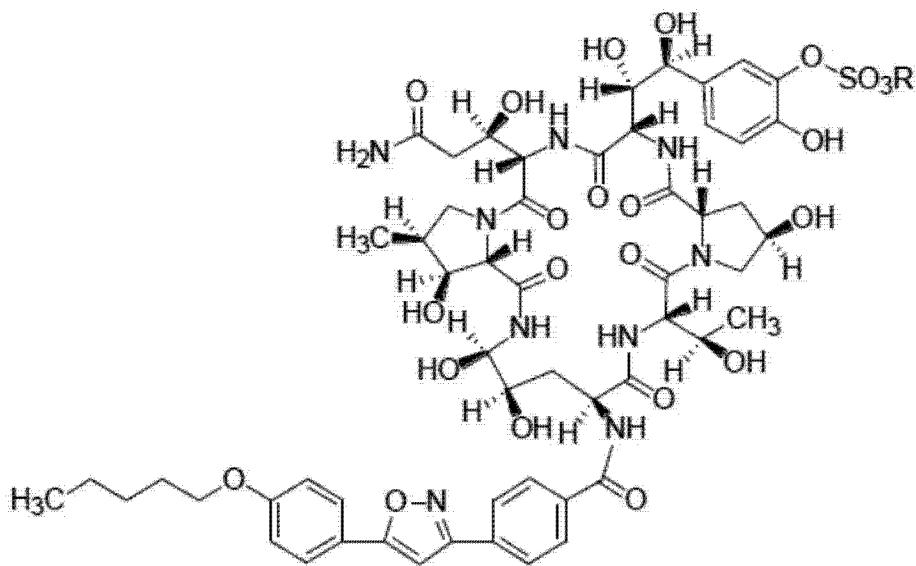


式 I。

7. 如权利要求 6 所述的方法, 其特征在于, 所述有机溶剂 (i) 选自 C1-C4 低级醇。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 所述低级醇选自: 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种。

9. 如权利要求 1-5 中任一项所述水合物在制备式 II 所示化合物中的用途



II。

10. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物中含有如权利要求 1-5 中任一项所述的水合物和药学上可接受的载体。

11. 一种制备如权利要求 10 所述药物组合物的方法, 其特征在于, 所述的方法包括: 将权利要求 1-5 中任一项所述的水合物和药学上可接受的载体混合, 得到如权利要求 10 所述的药物组合物。

一种环肽类化合物的水合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物组合物,更具体地涉及一种具有良好稳定性的环肽类化合物的水合物的药物组合物及其制备方法和用途。

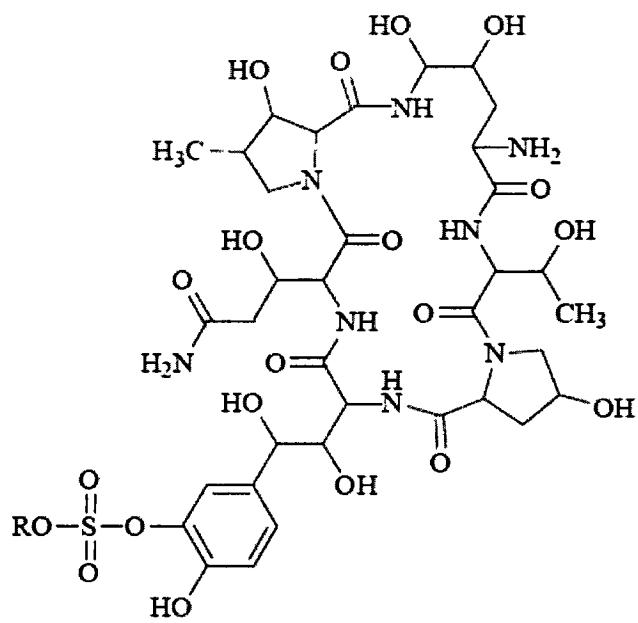
背景技术

[0002] 真菌感染已经成为免疫缺陷病人发病率和死亡率居高不下的主要原因。在过去的20年里,霉菌感染的发病率显著增加。真菌感染的高危人群包括重症病人,外科病人以及那些患有HIV感染,血癌和其它肿瘤疾病的病人。那些经过器官移植的病人同样是真菌感染的高危人群。

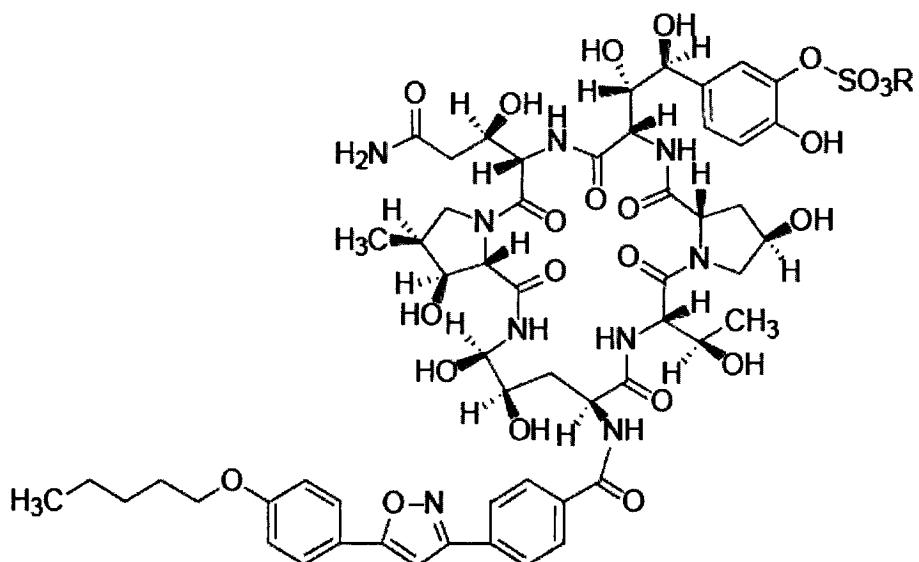
[0003] 棘球白素作为一类新的抗真菌药物,在治疗由念珠菌或曲霉引起的感染方面效果良好。这类药物又以卡泊芬净和米卡芬净为代表。棘球白素类药物通过抑制1,3- β 糖苷键的形成来抑制真菌,从而更好地减小了对人体的伤害,在高效的同时尽可能的降低了副作用,因此它们在使用过程中比传统抗真菌药更安全。

[0004] FK463,又名米卡芬净钠,为如式II所示的化合物(R为钠离子),由日本藤泽公司(Japan Fujisawa Toyama Co.,Ltd,Takaoka Plant)开发,其商品名为米开民(Mycamine),目前作为静脉给药的抗真菌药在多个国家销售。它是以FR901379,如式III所示化合物(R为钠离子或氢离子)为前体通过酶解除掉侧链后得到FR179642,如式I所示化合物,(R为氢离子或钠离子),(具体方法参见美国专利US5376634,EP0431350及中国专利CN1161462C,)然后经过化学修饰得到的,具体制备及纯化方法参见专利公开W09611210,W09857923,W02004014879。

[0005]

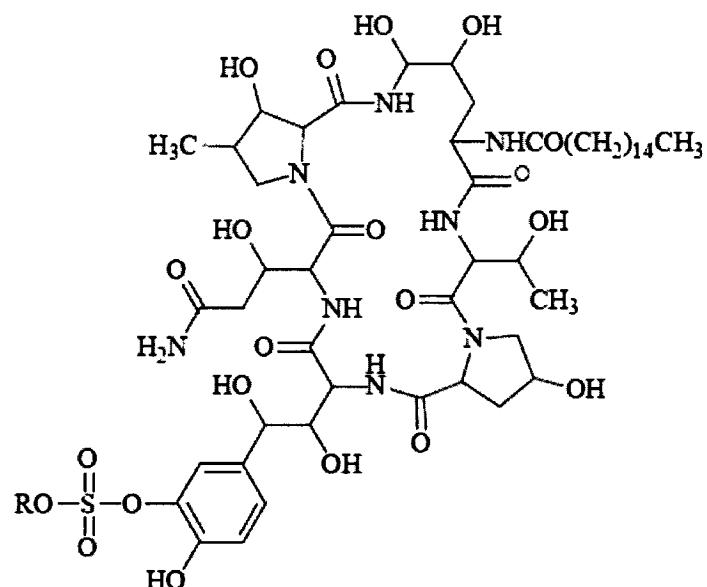


I



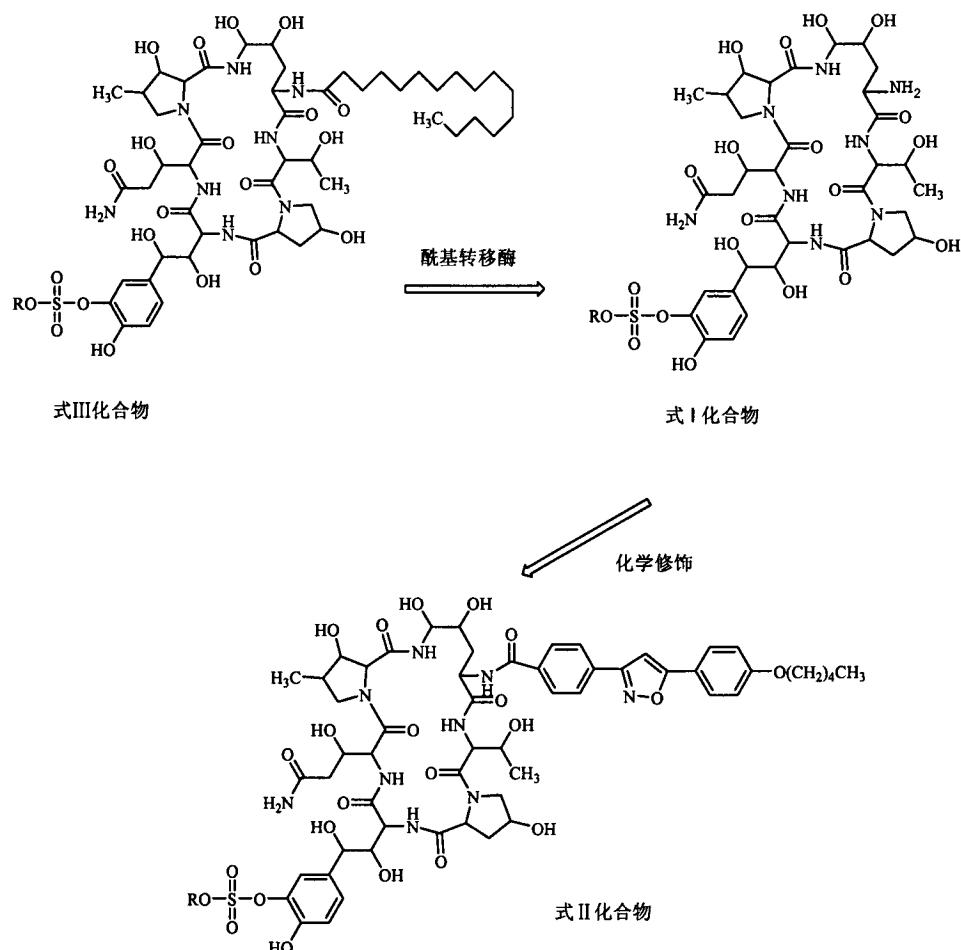
II

[0006]



[0007] 具体路线如下：

[0008]



[0009] 本领域众所周知，药物的稳定性与水分含量有着密切的关系。在有关药物稳定性的文献和书籍（例如《药剂学》）中均有报道，水是化学反应的媒介，固体药物吸附了水分以后，在表面形成一层液膜，水解或氧化分解反应就在膜中进行。微量的水均能加速不稳定药物的分解。原料药物如氨苄青霉素的水分含量要控制比较低的水平，一般在1%左右。水分

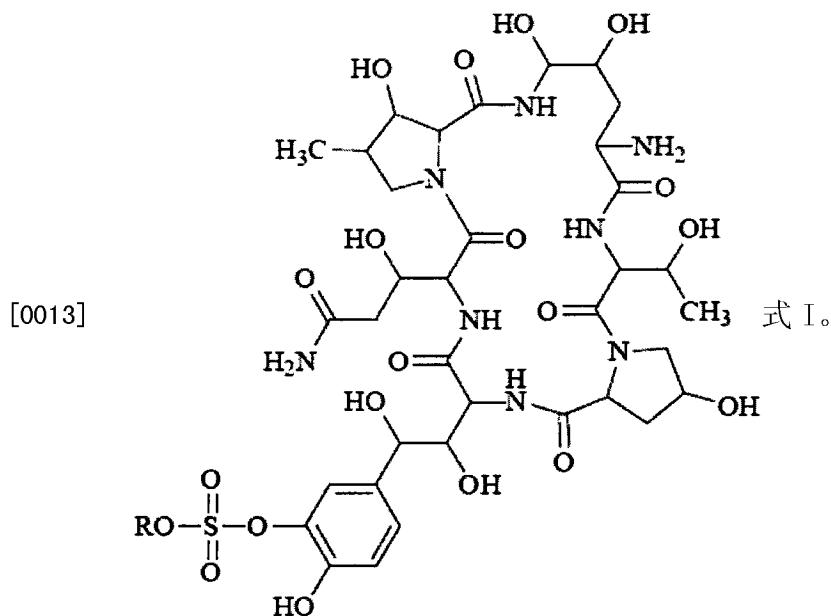
含量越高分解速度越快。

[0010] 而发明人经过大量研究发现，式 I 所示化合物的水合物中水含量对式 I 化合物的稳定性有重要影响。更令人意外的是，对于式 I 化合物高水分含量不仅没有加速式 I 化合物的分解，使式 I 化合物的稳定性变差，反而有效提高了式 I 化合物的稳定性。如上所述，式 I 化合物的水分含量低于 8% 时，式 I 化合物稳定性明显变差。同时发明人还发现，式 I 化合物稳定性与其晶型的种类关系不大，水分含量是决定式 I 化合物稳定性至关重要的因素。这是出乎很多人的意料的，也是发明人经过大量的实验研究得出的结论。

[0011] 因此，本领域迫切需要提供一种具有优异稳定性的式 I 所示化合物的水合物，其更加适合运输保藏。

发明内容

[0012] 一方面，本发明提供一种式 I 所示化合物的水合物，R 表示 H 或者药学上可接受的能形成加成盐的阳离子，其特征在于，所述水合物中水的质量百分含量大于 8.0%；R 优选 H、钠离子或二异丙基乙胺离子；



[0014] 在一个具体实施方式中，所述水的质量百分含量为 8% 至 30%。

[0015] 在进一步的实施方式中，所述水的质量百分含量为 9.5% 至 28.0%。

[0016] 在另一实施方式中，所述水合物通过以下步骤制得：

[0017] (a) 将式 I 所示化合物溶解在水或与水互溶的有机溶剂 (i) 的水性溶液中，控制含式 I 所示化合物的溶解液的 pH；

[0018] (b) 通过降温和 / 或添加与水互溶的有机溶剂 (i) 得到上述含有式 I 所示化合物的水合物；

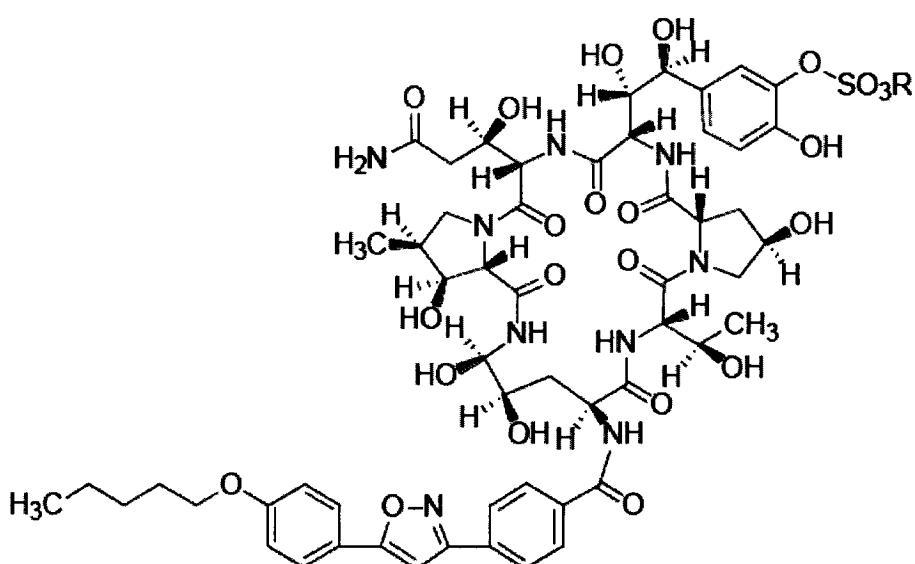
[0019] (c) 离心或过滤得到该水合物；

[0020] (d) 真空干燥步骤 (c) 所得水合物，控制固体中水的质量百分含量。

[0021] 在进一步的实施方式中，所述有机溶剂 (i) 选自 C1-C4 的低级醇。

[0022] 在还要进一步的实施方式中，所述低级醇选自：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种。

- [0023] 在进一步的实施方式中，所述含式 I 化合物的溶液 pH 控制在 2.0–5.0，
 [0024] 在还要进一步的实施方式中，所述含式 I 化合物的溶液 pH 控制在 3.5–4.5。
 [0025] 在进一步的实施方式中，所述控制固体中水的质量百分含量大于 8%。
 [0026] 在还要进一步的实施方式中，所述控制固体中水的质量百分含量为 8% 至 30%。
 [0027] 在还要进一步的实施方式中，所述控制固体中水的质量百分含量为 9.5% 至 28.0%。
 [0028] 在另一方面，本发明提供制备式 I 所示化合物的水合物的方法，所述方法包括以下步骤：
 [0029] (a) 将式 I 所示化合物溶解在水或与水互溶的有机溶剂 (i) 的水性溶液中，控制含式 I 所示化合物的溶解液的 pH；
 [0030] (b) 通过降温和 / 或添加与水互溶的有机溶剂 (i) 得到上述含有式 I 所示化合物的水合物；
 [0031] (c) 离心或过滤得到该水合物；
 [0032] (d) 真空干燥步骤 (c) 所得水合物，控制水合物中水的质量百分含量。
 [0033] 在进一步的实施方式中，所述有机溶剂 (i) 选自 C1–C4 的低级醇。
 [0034] 在还要进一步的实施方式中，所述低级醇选自：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种。
 [0035] 在进一步的实施方式中，所述含式 I 化合物的溶液 pH 控制在 2.0–5.0，
 [0036] 在还要进一步的实施方式中，所述含式 I 化合物的溶液 pH 控制在 3.5–4.5。
 [0037] 在进一步的实施方式中，所述控制固体中水的质量百分含量大于 8%。
 [0038] 在还要进一步的实施方式中，所述控制固体中水的质量百分含量为 8% 至 30%。
 [0039] 在还要进一步的实施方式中，所述控制固体中水的质量百分含量为 9.5% 至 28.0%。
 [0040] 在另一方面，本发明提供上述水合物在制备式 II 所示化合物中的用途
 [0041]



II。

- [0042] 在另一方面，本发明提供上述水合物在制备治疗真菌感染的药物中的用途。
 [0043] 在另一方面，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物中含有上述水合物和

药学上可接受的载体。

[0044] 在另一方面，本发明提供一种制备上述药物组合物的方法，包括：将上述水合物和药学上可接受的载体混合，得到上述药物组合物。

[0045] 在另一方面，本发明提供上述方法制备得到的水合物。

附图说明

[0046] 图 1 为实施例 2 中的水合物 D 在 25℃ 放置 6 个月后的 HPLC 图谱。

[0047] 图 2 为实施例 6 中的水合物 Y 在 25℃ 放置 6 个月后的 HPLC 图谱。

[0048] 图 3 为水合物 A、B、C、D 和 E 在 25℃ 放置 6 个月后的样品杂质含量。

[0049] 图 4 为水合物 F、G、H、I 和 J 在 25℃ 放置 6 个月后的样品杂质含量。

[0050] 图 5 为水合物 K、L、M、N 和 O 在 25℃ 放置 6 个月后的样品杂质含量。

[0051] 图 6 为水合物 P、Q、R、S 和 T 在 25℃ 放置 6 个月后的样品杂质含量。

[0052] 图 7 为水合物 U、V、W、X 和 Y 在 25℃ 放置 6 个月后的样品杂质含量。

具体实施方式

[0053] 发明人经过大量实验研究，发现将式 I 所示化合物溶解在水或与水互溶的有机溶剂的混合溶液中，含式 I 所示化合物的溶液维持在饱和溶解度附近，这时将溶液的 pH 控制在规定的范围内，可以得到式 I 所示化合物的水合物。更加重要的是，式 I 所示化合物所形成的水合物含有水，而发明人经过大量研究发现，式 I 所示化合物的水合物中水含量对所形成的水合物的稳定性有重要影响。同时，本制备方法在结晶溶剂的筛选方面做了大量细致的工作，其中在甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中或混合溶液中结晶，式 I 化合物形成形态优异的晶体，控制其含水量在一定范围内可得到稳定性极佳的式 I 化合物。而在像丙酮、乙腈、乙酸乙酯等溶剂中结晶，式 I 化合物形成无定形沉淀，稳定性也会变差，这也是无定形固体物质与晶体物质在物质稳定性的差异所在。但即使是这种无定形固体，当含水量控制在一定的范围内，其稳定性也明显优于其他水分含量时的稳定性。pH 控制范围是式 I 化合物是否能成为晶体形式提高稳定性的另一个关键参数，超过 pH 规定的范围，物质的形态向无定形方向转化。

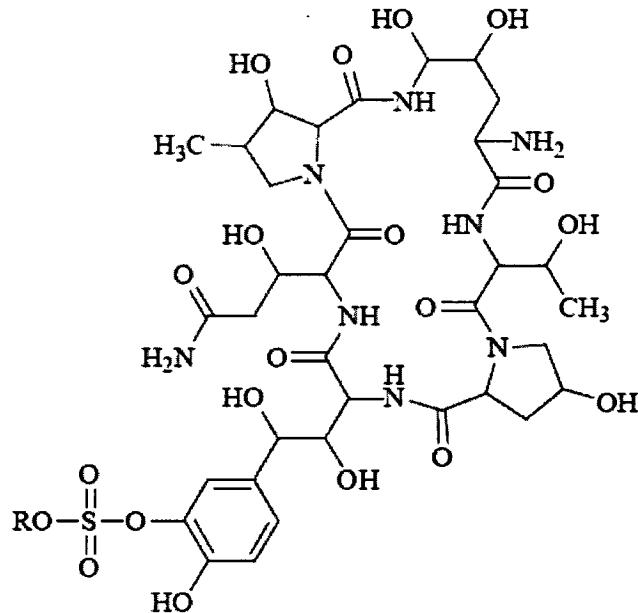
[0054] 定义

[0055] 如本文所用，术语“有效量”是指用于治疗剂给药的载体，包括各种赋形剂和稀释剂。该术语指这样一些药剂载体：它们本身并不是必要的活性成分，且施用没有过分的毒性。合适的载体是本领域普通技术人员所熟知的。在《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences) (Mack Pub. Co., N. J. 1991) 中可找到关于药学上可接受的赋形剂的充分讨论。在组合物中药学上可接受的载体可包括液体，如水、盐水、甘油和乙醇。另外，这些载体中还可能存在辅助性的物质，如崩解剂、润湿剂、乳化剂、pH 缓冲物质等。

[0056] 所述药物组合物可以根据不同给药途径儿制备成各种剂型。这些剂型以下面方式施用：口服、喷雾吸入、直肠用药、鼻腔用药、颊部用药、局部用药、非肠道用药，如皮下、静脉、肌肉、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内和颅内注射或输入，或借助一种外植储器用药。

[0057] 本文所用的“式 I 化合物”，“式 I 所示化合物”和“如式 I 所示的化合物”可互换使用，都是指具有以下结构式的化合物或其药学上可接受的盐：

[0058]



I

[0059] 其中, R 表示 H 或者能形成药学上可接受的盐的阳离子。

[0060] 药学上可接受的盐优选:包括金属盐例如碱金属盐(如钠盐、钾盐)、碱土金属盐(如钙盐、镁盐等)、铵盐、与有机碱形成的盐(如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己铵盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、二异丙基乙胺盐等)等、有机酸加成盐(如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等)、无机酸加成盐(如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐等)、与氨基酸(如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等)形成的盐等;R 最优选 H、钠离子或二异丙基乙胺离子。

[0061] 式 I 所示化合物可以使用本领域常规的方法获得,例如但不限于,专利 W09611210 报道的该化合物的制备方法;也可以通过商业渠道获得,例如但不限于,如日本藤泽公司。

[0062] 如本文所用,“C1-C4 的低级醇”是指碳原子数量在 1-4 个的醇类物质。

[0063] 本发明提到的上述特征,或是实施例提到的特征可以任意组合。本案例说明书的所有特征可与任何组合物形式并用,说明书中所揭示的各个特征,可以任何可提供相同、或等或相似目的替代性特征取代。因此除有特别说明,所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

[0064] 制备式 I 所示化合物的水合物

[0065] 发明人通过深入研究发现,将式 I 所示化合物溶解在水或与水互溶的有机溶剂的混合溶液中,含有式 I 所示化合物的溶液维持在饱和溶解度附近,这时将溶液的 pH 控制在规定的范围内,并通过变换结晶温度、摩尔浓度、冷却速率或搅拌情况、结晶时间等因素,再通过真空干燥的方式均得到一种稳定的式 I 所示化合物的水合物。

[0066] 由此,发明人完成了此项发明。

[0067] 本发明提供了一种稳定的式 I 所示化合物的水合物,其中水的质量百分含量大于 8.0%;更佳的为 8.0% -30%;最佳的为 9.5% -28%。

[0068] 本发明提供了一种制备所述的式 I 所示化合物的水合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0069] (a) 将如式 I 所示化合物溶解在水或有机溶剂(i)的水性溶液中,控制溶解液 pH;

- [0070] (b) 通过降温和 / 或添加有机溶剂 (i) 得到式 I 化合物的水合物；
[0071] (c) 离心或过滤该水合物；
[0072] (d) 真空干燥步骤 (c) 所得固体，控制该水合物中水的质量百分含量。
[0073] 其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。
[0074] 其中，步骤 (a) 中所述有机溶剂 (i) 的水性溶液中，有机溶剂 (i) 与水的体积比 0.01 至 100，优选 0.1 至 10，更优选 0.5 至 3.0。
[0075] 其中，步骤 (a) 中所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 10 至 500mg/ml，优选 100 至 400mg/ml。
[0076] 其中，步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。
[0077] 其中，步骤 (b) 中所述的降温的温度为 -40 至 35℃，优选 -10 至 35℃，更优选 -5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。
[0078] 其中，步骤 (b) 中所述有机溶剂 (i) 与步骤 (a) 所述溶解液的体积比为 0.1 至 10，优选为 1 至 5。
[0079] 其中，步骤 (a) 和 / 或 (b) 中所述的有机溶剂 (i) 为 C1-C4 的低级醇；优选自：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。
[0080] 其中，步骤 (d) 中固体中水的质量百分含量控制在大于 8.0%，更优地控制在 8.0% -30%，最优地控制在 9.5% -28%。
[0081] 一旦结晶完全，即可以通过过滤、倾出溶剂、或其他方法，优选通过过滤来分离水合物。然后可任选洗涤该水合物，最后在真空的条件下，将该水合物干燥得到式 I 所示化合物的水合物。
[0082] 在本发明的一个实施方式中，采用以下步骤来获得式 I 化合物的水合物：
[0083] (a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制溶解液 pH；
[0084] (b) 通过降温得到式 I 化合物的水合物；
[0085] (c) 离心或过滤该水合物；
[0086] (d) 真空干燥步骤 (c) 所得固体，控制该水合物中水的质量百分含量；
[0087] 其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。
[0088] 其中，步骤 (a) 中所述溶解液的总体积计，其中含有如式 I 所示化合物 10 至 500mg/ml，优选 100 至 400mg/ml。
[0089] 其中，步骤 (a) 中所述溶解液 pH 控制在 2.0-5.0，优选 3.5-4.5。
[0090] 其中，步骤 (b) 中所述的降温的温度为 -40 至 35℃，优选 -10 至 35℃，更优选 -5 至 30℃，最优的 5 至 10℃。
[0091] 其中，步骤 (d) 中固体中水的质量百分含量控制在大于 8.0%，更优地控制在 8.0% -30%，最优地控制在 9.5% -28%。
[0092] 在本发明的另一个实施方式中，采用下述步骤来获得式 I 化合物的水合物：
[0093] (a) 将如式 I 所示化合物溶解在水中，控制溶解液 pH。
[0094] (b) 添加有机溶剂 (i) 得到式 I 化合物的水合物；
[0095] (c) 离心或过滤该水合物；
[0096] (d) 真空干燥步骤 (c) 所得固体，控制该水合物中水的质量百分含量；
[0097] 其中，步骤 (a) 中所述溶解的温度为 10 至 50℃，优选 20 至 40℃。

[0098] 其中,步骤(a)中所述溶解液的总体积计,其中含有如式I所示化合物10至500mg/ml,优选50至300mg/ml。

[0099] 其中,步骤(a)中所述溶解液pH控制在2.0-5.0,优选3.5-4.5。

[0100] 其中,步骤(b)中所述的有机溶剂(i)为C1-C4的低级醇;优选自:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

[0101] 其中,步骤(b)中所述有机溶剂(i)与步骤(a)所述溶解液的体积比为0.1至10,优选为1至5。

[0102] 其中,步骤(d)中固体中水的质量百分含量控制在大于8.0%,更优地控制在8.0% -30%,最优地控制在9.5% -28%。

[0103] 在本发明的另一个实施方式中,采用下述步骤来获得式I化合物的水合物:

[0104] (a) 将如式I所示化合物溶解在水中,控制溶解液pH。

[0105] (b) 通过降温,并添加有机溶剂(i)得到式I化合物的水合物;

[0106] (c) 离心或过滤该水合物;

[0107] (d) 真空干燥步骤(c)所得固体,控制该水合物中水的质量百分含量;其中,步骤(a)中所述溶解的温度为10至50°C,优选20至40°C。

[0108] 其中,步骤(a)中所述溶解液的总体积计,其中含有如式I所示化合物10至500mg/ml,优选50至300mg/ml。

[0109] 其中,步骤(a)中所述溶解液pH控制在2.0-5.0,优选3.5-4.5。

[0110] 其中,步骤(b)中所述的有机溶剂(i)为C1-C4的低级醇;优选自:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

[0111] 其中,步骤(b)中所述的降温的温度为-40至35°C,优选-10至35°C,更优选-5至30°C,最优的5至10°C。

[0112] 其中,步骤(b)中所述有机溶剂(i)与步骤(a)所述溶解液的体积比为0.1至10,优选为1至5。

[0113] 其中,步骤(d)中固体中水的质量百分含量控制在大于8.0%,更优地控制在8.0% -30%,最优地控制在9.5% -28%。

[0114] 在本发明的另一个实施方式中,采用下述步骤来获得式I化合物的水合物:

[0115] (a) 将如式I所示化合物溶解在有机溶剂(i)的水性溶液中,控制溶解液pH。

[0116] (b) 通过降温得到式I化合物的水合物;

[0117] (c) 离心或过滤该水合物;

[0118] (d) 真空干燥步骤(c)所得固体,控制该水合物中水的质量百分含量;

[0119] 其中,步骤(a)中所述溶解的温度为10至50°C,优选20至40°C。

[0120] 其中,步骤(a)中所述有机溶剂(i)的水性溶液中,有机溶剂(i)与水的体积比0.01至100,优选0.1至10,更优选0.5至3.0。

[0121] 其中,步骤(a)中所述溶解液的总体积计,其中含有如式I所示化合物10至500mg/ml,优选100至400mg/ml。

[0122] 其中,步骤(a)中所述溶解液pH控制在2.0-5.0,优选3.5-4.5。

[0123] 其中,步骤(a)中所述的有机溶剂(i)为C1-C4的低级醇;优选自:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

[0124] 其中,步骤(b)中所述的降温的温度为-40至35℃,优选-10至35℃,更优选-5至30℃,最优的5至10℃。

[0125] 其中,步骤(d)中固体中水的质量百分含量控制在大于8.0%,更优地控制在8.0% -30%,最优地控制在9.5% -28%。

[0126] 在本发明的另一个实施方式中,采用下述步骤来获得式I化合物的水合物:

[0127] (a) 将如式I所示化合物溶解在有机溶剂(i)的水性溶液中,控制溶解液pH。

[0128] (b) 添加有机溶剂(i)得到式I化合物的水合物;

[0129] (c) 离心或过滤该水合物;

[0130] (d) 真空干燥步骤(c)所得固体,控制该水合物中水的质量百分含量;

[0131] 其中,步骤(a)中所述溶解的温度为10至50℃,优选20至40℃。

[0132] 其中,步骤(a)中所述有机溶剂(i)的水性溶液中,有机溶剂(i)与水的体积比0.01至100,优选0.1至10,更优选0.5至3.0。

[0133] 其中,步骤(a)中所述溶解液的总体积计,其中含有如式I所示化合物10至500mg/ml,优选100至400mg/ml。

[0134] 其中,步骤(a)中所述溶解液pH控制在2.0-5.0,优选3.5-4.5。

[0135] 其中,步骤(b)中所述有机溶剂(i)与步骤(a)所述溶解液的体积比为0.1至10,优选为1至5。

[0136] 其中,步骤(a)和(b)中所述的有机溶剂(i)为C1-C4的低级醇;优选自:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

[0137] 其中,步骤(d)中固体中水的质量百分含量控制在大于8.0%,更优地控制在8.0% -30%,最优地控制在9.5% -28%。

[0138] 在本发明的另一个实施方式中,采用下述步骤来获得式I化合物的水合物:

[0139] (a) 将如式I所示化合物溶解在有机溶剂(i)的水性溶液中,控制溶解液pH。

[0140] (b) 通过降温,并添加有机溶剂(i)得到式I化合物的水合物;

[0141] (c) 离心或过滤该水合物;

[0142] (d) 真空干燥步骤(c)所得固体,控制该水合物中水的质量百分含量;

[0143] 其中,步骤(a)中所述溶解的温度为10至50℃,优选20至40℃。

[0144] 其中,步骤(a)中所述有机溶剂(i)的水性溶液中,有机溶剂(i)与水的体积比0.01至100,优选0.1至10,更优选0.5至3.0。

[0145] 其中,步骤(a)中所述溶解液的总体积计,其中含有如式I所示化合物10至500mg/ml,优选100至400mg/ml。

[0146] 其中,步骤(a)中所述溶解液pH控制在2.0-5.0,优选3.5-4.5。

[0147] 其中,步骤(b)中所述的降温的温度为-40至35℃,优选-10至35℃,更优选-5至30℃,最优的5至10℃。

[0148] 其中,步骤(b)中所述有机溶剂(i)与步骤(a)所述溶解液的体积比为0.1至10,优选为1至5。

[0149] 其中,步骤(a)和(b)中所述的有机溶剂(i)为C1-C4的低级醇;优选自:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或多种的混合物。

[0150] 其中,步骤(d)中固体中水的质量百分含量控制在大于8.0%,更优地控制在

8.0% -30%，最优地控制在 9.5% -28%。

[0151] 鉴定和性质

[0152] 本发明人在获得式 I 所示化合物的水合物后进一步采用多种方式和仪器对其性质进行了研究。

[0153] 在本发明的一个实施方式中，测定组合物中水的质量百分比，采用本领域通用的检测方法。例如使用 Karl Fischer (KF) 测定水分含量。

[0154] 在本发明的另一个实施方式中，采用 HPLC 测得用本发明方法制备的样品的纯度，以及用于样品的稳定性研究，所述的 HPLC 检测方法如下：

[0155] 高效液相色谱仪 :Waters 1525-717-2498

[0156] 色谱柱 :ACE 3AQ, 150×4.6mm, 3 μ m

[0157] 流动相 :A :1000ml 水, 10ml 甲醇, 1001 三氟乙酸

[0158] B :600ml 水, 400ml 甲醇, 1001 三氟乙酸 (所用试剂为 HPLC 级，供应商为 TEDIA company, inc.)

[0159] 流速： 0.55ml/min

[0160] 柱温： 50℃

[0161] 梯度：

[0162]

时间	流动相 A	流动相 B
分钟	%	%
0	100	0
25	100	0
55	55	45
56	0	100
61	0	100
62	100	0
70	100	0

[0163] 进样温度 :5℃

[0164] 检测波长 :225nm

[0165] 式 I 所示化合物的水合物的稳定性研究

[0166] 本发明的式 I 所示化合物的水合物稳定，便于工业化生产，有利于长期保藏。发明人通过稳定性试验确定了本发明方法制备的式 I 所示化合物的水合物具有良好的稳定性。可在 25℃下长期保存，同时也很好地解决了原料药的运输难题。

[0167] 发明人进一步深入研究发现式 I 所示化合物的水合物的稳定性与水分的含量有

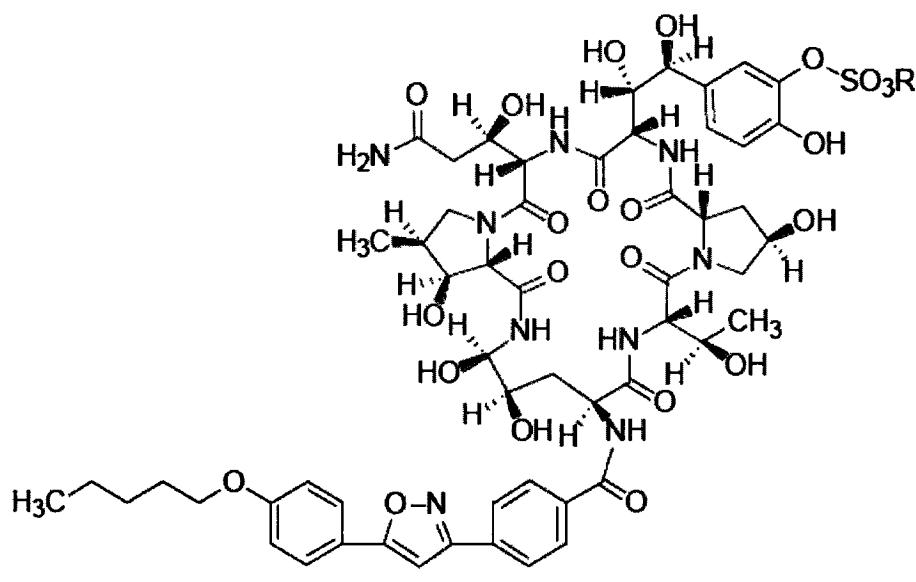
着密切的关系。当水分高于 8.0% 时,具有良好的稳定性,可以长期在 25℃下的条件下保存;

[0168] 当水分含量低于 8.0% 时,产品在 0–8℃的条件下长期保存,仅发生轻微降解;但产品在 25℃的条件下长期保存,产品的稳定性明显降低,产品发生显著降解。

[0169] 用途

[0170] 在本发明中,提供式 I 所示化合物的水合物的用途。一方面,其可用于制备式 II 所示化合物;合成路线在多个专利,例如 WO9611210、US6291680、WO2004014879 等中均有报道。

[0171]



[0172] 鉴于此,本发明还可以提供一种药物组合物,它包含式 I 所示化合物的水合物和药学上可接受的载体。

[0173] 本发明的主要优点在于:

[0174] 1. 本发明通过对制备条件的反复多次实验,选择了特定的制备条件,产生了预想不到的技术效果,提供了制备稳定性极高的式 I 化合物水合物的方法,且所述方法非常适合规模化生产。

[0175] 2. 本发明的式 I 所示化合物的水合物的稳定性优异,显著优于水的质量百分含量小于 8.0% 的式 I 所示化合物及现有技术制备的式 I 所示化合物。

[0176] 3. 本发明的工艺操作简单,得到的稳定性高的水合物便于运输和保藏,降低了生产成本,产生了预料不到的技术效果。

[0177] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不用以限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。

[0178] 本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的,例如是指在 100 毫升的溶液中溶质的重量。

[0179] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的含义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文

中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0180] 实施例 1

[0181] 制备化合物 I

[0182] 参照美国专利 5376634, 实施例 1 的方法制备得式 I 所示化合物的固体粉末 153g。其使用 Karl Fischer 方法测定式 I 化合物水分含量为 3.4%。取上述所得 2.0g 样品进行稳定性研究。方法如下: 密闭置于 0-8°C 保温放置 6 个月, 以及密闭置于 25°C 下保温放置 6 个月, 然后分析样品的杂质含量。式 I 化合物起始杂质含量为 2.4%, 0-8°C 6 个月样品的杂质含量为 3.0%, 25°C 6 个月样品的杂质含量为 4.9%。

[0183] 实施例 2

[0184] 制备含有式 I 所示化合物的水合物 A、B、C、D、E

[0185] 50°C 下, 将 7.0g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物固体粉末, 溶于 10ml 水和 8ml 正丙醇的混合溶液中, 搅拌 30 分钟, 使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.5, 将溶液冷却至 25°C, 式 I 所示化合物的水合物析出, 在 25°C 继续搅拌 5 小时, 使得式 I 所示化合物的水合物逐渐长大。然后慢慢滴加 36ml 正丙醇, 在 25°C 继续搅拌 2 小时, 过滤, 得到式 I 所示化合物的水合物。在 20°C 至 25°C 下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 A, 测得 A 中水的质量百分比含量为 29.5%。剩下样品继续干燥 0.5 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 B, 测得 B 中水的质量百分比含量为 27.1%。剩下样品继续干燥 3 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 C, 测得 C 中水的质量百分比含量为 12.5%。剩下样品继续干燥 1.5 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 D, 测得 D 中水的质量百分比含量为 9.5%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下的样品继续干燥 2 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 E, 测得 E 中水的质量百分比含量为 6.1%。

[0186] 上述所得样品进行稳定性研究。方法如下: 分别取水合物 A、水合物 B、水合物 C、水合物 D、水合物 E, 密闭置于 0-8°C 保温放置 6 个月, 以及密闭置于 25°C 下保温放置 6 个月, 然后分析样品的杂质含量。

[0187] 水合物 D 在 25°C 放置 6 个月后的 HPLC 图谱 (附图 1) 的具体数据如下:

[0188]

	名称	保留时间(分钟)	相对保留时间	峰面积%
1	杂质	10.87	0.87	0.17
2	化合物 I	12.58	1.00	99.60
3	杂质	13.56	1.08	0.08
4	杂质	16.39	1.30	0.07
5	杂质	24.65	1.97	0.08

[0189] 稳定性结果如下:

[0190]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8℃, 6 个月样 品杂质含量	25℃, 6 个月样 品杂质含量 (附图 3)
水合物 A	29.5%	0.4%	0.4%	0.6%
水合物 B	27.1%	0.4%	0.4%	0.5%
水合物 C	12.5%	0.4%	0.4%	0.4%
水合物 D	9.5%	0.4%	0.4%	0.4%
水合物 E	6.1%	0.5%	0.9%	1.9%

[0191] 实施例 3

[0192] 制备含有式 I 所示化合物的水合物 F、G、H、I、J

[0193] 30℃下, 将 16g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物, 溶于 90ml 水溶液中, 搅拌 2 小时, 使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 2.0, 然后慢慢滴加 610ml 乙醇, 式 I 所示化合物的水合物析出, 将溶液冷却至 11℃, 11℃下继续搅拌 2 小时。过滤, 得到式 I 所示化合物的水合物。在 20℃至 25℃下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 0.5 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 F, 测得 F 中水的质量百分比含量为 31.2%。剩下样品继续干燥 0.5 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 G, 测得 G 中水的质量百分比含量为 26.2%。剩下样品继续干燥 2 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 H, 测得 H 中水的质量百分比含量为 14.6%。剩下样品继续干燥 2 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 I, 测得 I 中水的质量百分比含量为 8.6%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 1 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 J, 测得 J 中水的质量百分比含量为 7.2%。

[0194] 稳定性结果如下:

[0195]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样 品杂质含量	25°C, 6 个月样 品杂质含量 (附图 4)
水合物 F	31.2%	0.4%	0.7%	1.2%
水合物 G	26.2%	0.4%	0.4%	0.4%
水合物 H	14.6%	0.4%	0.4%	0.5%
水合物 I	8.6%	0.4%	0.5%	0.6%
水合物 J	7.2%	0.5%	0.8%	2.1%

[0196] 实施例 4

[0197] 制备含有式 I 所示化合物的水合物 K、L、M、N、O

[0198] 28°C 下, 将 18g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物, 溶于 50ml 水和 50ml 异丙醇的混合溶液中, 搅拌 1 小时, 使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.6, 将溶液冷却至 17°C, 式 I 所示化合物的水合物析出, 继续降温至 -10°C, 搅拌 2 小时以上。过滤, 得到式 I 所示化合物的水合物。在 20°C 至 25°C 下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 0.5 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 K, 测得 K 中水的质量百分比含量为 29.5%。剩下样品继续干燥 0.5 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 L, 测得 L 中水的质量百分比含量为 27.5%。剩下样品继续干燥 3 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 M, 测得 M 中水的质量百分比含量为 19.8%。剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 N, 测得 N 中水的质量百分比含量为 9.6%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 O, 测得 O 中水的质量百分比含量为 4.9%。

[0199] 稳定性结果如下:

[0200]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8℃, 6 个月样 品杂质含量	25℃, 6 个月样 品杂质含量 (附图 5)
水合物 K	29.5%	0.4%	0.4%	0.6%
水合物 L	27.5%	0.4%	0.4%	0.4%
水合物 M	19.8%	0.4%	0.4%	0.4%
水合物 N	9.6%	0.4%	0.5%	0.5%
水合物 O	4.9%	0.6%	0.9%	2.4%

[0201] 实施例 5

[0202] 制备含有式 I 所示化合物的水合物 P、Q、R、S、T

[0203] 25℃下, 将 10.0g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物, 溶于 40ml 水和 64ml 甲醇的混合溶液中, 搅拌 2 小时, 使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 3.5, 慢慢加甲醇 300ml, 式 I 所示化合物的水合物析出,。过滤, 得到式 I 所示化合物的水合物。在 20℃至 25℃下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物, 搅拌 2 小时。干燥 0.5 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 P, 测得 P 中水的质量百分比含量为 31.3%。剩下样品继续干燥 0.5 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 Q, 测得 Q 中水的质量百分比含量为 27.3%。剩下样品继续干燥 3 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 R, 测得 R 中水的质量百分比含量为 19.0%。剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 S, 测得 S 中水的质量百分比含量为 9.0%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 1 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 T, 测得 T 中水的质量百分比含量为 8%。

[0204] 稳定性结果如下:

[0205]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8℃, 6 个月样 品杂质含量	25℃, 6 个月样 品杂质含量 (附图 6)
水合物 P	31.3%	0.3%	0.4%	0.9%
水合物 Q	27.3%	0.3%	0.3%	0.4%
水合物 R	19.0%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 S	9.0%	0.4%	0.4%	0.5%
水合物 T	8.0%	0.4%	0.5%	0.6%

[0206] 实施例 6

[0207] 制备式含有 I 所示化合物的水合物 U、V、W、X、Y

[0208] 40℃下, 将 15g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物, 溶于 50ml 水, 搅拌使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 4.0, 将溶液冷却至 22℃, 式 I 所示化合物的水合物析出, 再慢慢降温至 5℃, 5℃下继续搅拌 10 小时。过滤, 得到式 I 所示化合物的水合物。在 20℃至 25℃下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 U, 测得 U 中水的质量百分比含量为 42.0%。剩下样品继续干燥 2 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 V, 测得 V 中水的质量百分比含量为 30.0%。剩下样品继续干燥 2 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 W, 测得 W 中水的质量百分比含量为 19.5%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 2 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 X, 测得 X 中水的质量百分比含量为 9.6%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 2 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 Y, 测得 Y 中水的质量百分比含量为 1.9%。

[0209] 稳定性结果如下:

[0210]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8℃, 6 个月样 品杂质含量	25℃, 6 个月样 品杂质含量 (附图 7)
水合物 U	42.0%	0.3%	0.7%	1.5%
水合物 V	30.0%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 W	19.5%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 X	9.6%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 Y	1.9%	0.4%	1.0%	2.3%

[0211] 水合物 Y 在 25℃ 放置 6 个月后的 HPLC 图谱（附图 2）的具体数据如下：

[0212]

	名称	保留时间 (分钟)	相对保留时间	峰面积 %
1	杂质	10.86	0.87	0.17
2	化合物 I	12.56	1.00	97.69
3	杂质	13.52	1.08	0.08
4	杂质	16.35	1.30	0.07
5	杂质	18.01	1.43	0.02
6	杂质	21.29	1.69	0.04
7	杂质	21.95	1.74	0.13
8	杂质	22.59	1.80	0.15
9	杂质	24.68	1.97	1.65

[0213] 实施例 7

[0214] 制备式含有 I 所示化合物的水合物 a、b、c

[0215] 40℃下, 将 15g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物, 溶于 50ml 水, 搅拌使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 5.0, 将溶液冷却至 22℃, 式 I 所示化合物的水合物析出, 慢慢加入乙醇 150ml, 搅拌 2 小时。过滤, 得到式 I 所示化合物的水合物。在 20℃至 25℃下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合

物的水合物 a, 测得 a 中水的质量百分比含量为 42.0%。剩下样品继续干燥 3.5 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 b, 测得 b 中水的质量百分比含量为 17.5%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 3 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 c, 测得 c 中水的质量百分比含量为 6.3%。

[0216] 稳定性结果如下:

[0217]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8℃, 6 个月样 品杂质含量	25℃, 6 个月样 品杂质含量
水合物 a	42.0%	0.3%	0.6%	1.0%
水合物 b	17.5%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 c	6.3%	0.3%	0.6%	1.3%

[0218] 实施例 8

[0219] 制备式含有 I 所示化合物的水合物 d、e、f

[0220] 20℃下, 将 12g 由实施例 1 制得的式 I 所示化合物, 溶于 40ml 水, 搅拌使式 I 所示化合物完全溶解。冰乙酸调 pH 至 4.5, 慢慢加入正丙醇 180ml, 搅拌 2 小时, 式 I 所示化合物的水合物析出, 继续搅拌 2 小时以上。过滤, 得到式 I 所示化合物的水合物。在 20℃至 25℃下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 d, 测得 d 中水的质量百分比含量为 31.0%。剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 e, 测得 e 中水的质量百分比含量为 9.2%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 f, 测得 f 中水的质量百分比含量为 1.3%。

[0221] 稳定性结果如下:

[0222]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8℃, 6 个月样 品杂质含量	25℃, 6 个月样 品杂质含量
水合物 d	31.0%	0.3%	0.5%	0.7%
水合物 e	9.2%	0.3%	0.3%	0.3%
水合物 f	1.3%	0.3%	0.7%	2.2%

[0223] 通过上述实施例可以得出, 式 I 化合物的水合物在水分含量在 8.0% -30%, 具有优异的稳定性。式 I 化合物的水合物水分含量高于 30% 或者低于 8.0%, 式 I 化合物的水

合物稳定性显著下降。

[0224] 实施例 9

[0225] 制备式含有 I 所示化合物的水合物 g、h、i (pH 影响)

[0226] 30℃下, 将 12g 由实施例 1 制得的化合物 I, 溶于 60ml 水, 搅拌溶解。用冰乙酸调 pH 至 1.8, 慢慢加入 200ml 乙醇, 化合物 I 的固体析出。继续搅拌 1 小时, 抽滤。在 20℃至 25℃下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 g, 测得 g 中水的质量百分比含量为 36.0%。剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 h, 测得 h 中水的质量百分比含量为 14.5%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 i, 测得 i 中水的质量百分比含量为 6.3%。

[0227] 稳定性结果如下:

[0228]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8℃, 6 个月样 品杂质含量	25℃, 6 个月样 品杂质含量
水合物 g	36.0%	1.7%	2.9%	3.9%
水合物 h	14.5%	1.7%	1.9%	2.6%
水合物 i	6.3%	1.8%	2.9%	4.1%

[0229] 实施例 10

[0230] 制备式含有 I 所示化合物的水合物 j、k、l (pH 影响)

[0231] 30℃下, 将 12g 由实施例 1 制得的化合物 I, 溶于 60ml 水, 搅拌溶解。用冰乙酸调 pH 至 5.4, 慢慢加入 200ml 乙醇, 化合物 I 的固体析出。继续搅拌 1 小时, 抽滤, 在 2℃至 25℃下, 真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 j, 测得 j 中水的质量百分比含量为 35.0%。剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 k, 测得 k 中水的质量百分比含量为 14.1%。真空干燥箱中放入五氧化二磷, 剩下样品继续干燥 4 小时, 取水合物 1.0g, 命名为式 I 所示化合物的水合物 l, 测得 l 中水的质量百分比含量为 6.6%。

[0232] 稳定性结果如下:

[0233]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样 品杂质含量	25°C, 6 个月样 品杂质含量
水合物 j	35.0%	1.9%	3.1%	5.6%
水合物 k	14.1%	2.0 %	2.4%	3.0%
水合物 l	6.6%	2.1%	3.2%	5.7%

[0234] 实施例 11

[0235] 制备式含有 I 所示化合物的水合物 m、n、o(溶剂影响)

[0236] 20°C下,将 4.8g 由实施例 1 制得的化合物 I,溶于 14ml 水,冰乙酸调 pH 至 4.0,搅拌 1 小时,使化合物 I 完全溶解。慢慢加入乙腈 35ml 搅拌两小时有固体析出,继续搅拌 2 小时。抽滤,在 20°C 至 25°C 下,真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时,取水合物 1.0g,命名为式 I 所示化合物的水合物 m,测得 m 中水的质量百分比含量为 25.0%。剩下样品继续干燥 4 小时,取水合物 1.0g,命名为式 I 所示化合物的水合物 n,测得 n 中水的质量百分比含量为 18.1%。真空干燥箱中放入五氧化二磷,剩下样品继续干燥 4 小时,取水合物 1.0g,命名为式 I 所示化合物的水合物 o,测得 o 中水的质量百分比含量为 10.2%。

[0237] 稳定性结果如下:

[0238]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8°C, 6 个月样 品杂质含量	25°C, 6 个月样 品杂质含量
水合物 m	25.0%	2.1%	2.5%	3.2%
水合物 n	18.1%	2.2%	2.5%	3.3%
水合物 o	10.2%	2.2%	2.5%	3.3%

[0239] 实施例 12

[0240] 制备式含有 I 所示化合物的水合物 p、q、r(溶剂影响)

[0241] 18°C下,将 4.2g 由实施例 1 制得的化合物 I,溶于 14ml 水,冰乙酸调 pH 至 4.0,搅拌 1 小时,使化合物 I 完全溶解。慢慢加入丙酮 40ml 搅拌两小时有固体析出,继续搅拌 2 小时。抽滤,在 20°C 至 25°C 下,真空干燥式 I 所示化合物的水合物。干燥 1 小时,取水合物 1.0g,命名为式 I 所示化合物的水合物 p,测得 p 中水的质量百分比含量为 23.8%。剩下样品继续干燥 4 小时,取水合物 1.0g,命名为式 I 所示化合物的水合物 q,测得 q 中水的质量百分比含量为 15.6%。真空干燥箱中放入五氧化二磷,剩下样品继续干燥 4 小时,取水合物 1.0g,命名为式 I 所示化合物的水合物 r,测得 r 中水的质量百分比含量为 7.6%。

[0242] 稳定性结果如下：

[0243]

样品	样品水 分含量	样品起始 杂质含量	试验条件	
			0-8℃, 6 个月样 品杂质含量	25℃, 6 个月样 品杂质含量
水合物 p	23.8%	2.1%	3.1%	5.2%
水合物 q	15.6%	2.2%	3.1%	5.3%
水合物 r	7.6%	2.2%	4.2%	7.6%

[0244] 通过上述实施例可以得出, pH 和溶剂的选择对于获得具有高稳定性的水合物具有显著的影响, pH 控制在 2.0–5.0 范围之外或选择本发明以外的溶剂所制备的式 I 化合物的水合物, 其稳定性会显著的下降。但即便如此, 式 I 化合物的水合物在水分含量 8.0%–30% 时稳定性也明显优于水分含量高于 30% 或者低于 8.0% 的水合物。

[0245] 实施例 13

[0246] 制备式 II 所示化合物

[0247] 参照 WO2004014879 中的米卡芬净合成工艺, 由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

[0248] 将本申请实施例 2 获得的含有式 I 所示化合物的水合物 A(1.07mmol, 1.00g) 溶解于 DMF12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol), 保持温度在 0℃, 缓慢加入 MKC-8(1-[4-[5-(4-戊氧基苯基) 异噁唑-3-基] 苯甲酰氧基]-1H-1,2,3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol), 反应升温至 2–6℃, 反应 4 小时, 反应结束后直接将 60ml 乙酸乙酯加入反应液中, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 得米卡芬净二异丙基乙胺盐。将该盐溶于丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml, 浆洗, 过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂, HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度为 99.35%, 收率 91.9%。

[0249] 实施例 14

[0250] 用式 I 所示化合物的水合物 B、C、D、H、N、S 制备式 II 所示化合物

[0251] 参照 WO2004014879 中的米卡芬净合成工艺, 由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

[0252] 分别将本申请实施例 2、实施例 3、实施例 4、实施例 5 所得到的式 I 化合物的水合物 B、C、D、H、N、S 各 (1.07mmol, 1.00g) 溶解于 DMF12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 各加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol), 保持温度在 0℃, 缓慢各加入 MKC-8(1-[4-[5-(4-戊氧基苯基) 异噁唑-3-基] 苯甲酰氧基]-1H-1,2,3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol), 反应升温至 2–6℃, 反应 4 小时, 反应结束后, 每反应液中分别加入 60ml 乙酸乙酯, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 得米卡芬净二异丙基乙胺盐。分别上述所得到盐用丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml, 浆洗, 过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂, HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度结果和合成收率结果见下表。

[0253]

水合物	B	C	D	H	N	S
HPLC 纯度%	99.42%	99.44%	99.45%	99.42%	99.32%	99.38%
合成收率%	93.2%	95.1%	94.5%	98.0%	93.9%	96.5%

[0254] 比较例 1

[0255] 用式 I 所示化合物水分含量小于 8% 的水合物制备式 II 所示化合物

[0256] 参照 WO2004014879 中的米卡芬净合成工艺,由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

[0257] 分别将实施例 2、实施例 3、实施例 4、实施例 6、实施例 7、实施例 8 所得到的式 I 化合物的水合物 E、J、O、Y、c、f 各 (1.07mmol, 1.00g)。溶解于 DMF12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 各加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol), 保持温度在 0℃, 缓慢各加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基) 异噁唑-3-基] 苯甲酰氧基]-1H-1,2,3- 苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol), 反应升温至 2-6℃, 反应 4 小时, 反应结束后, 每反应液中分别加入 60ml 乙酸乙酯, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 得米卡芬净二异丙基乙胺盐。分别上述所得到盐用丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml, 浆洗, 过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂, HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度结果和合成收率结果见下表。

[0258]

水合物	E	J	O	Y	c	f
HPLC 纯度%	99.10%	99.04%	99.00%	98.82%	99.12%	98.78%
合成收率%	87.9%	85.1%	84.5%	88.0%	83.2%	86.7%

[0259] 通过上述比较例可以得出,式 I 化合物水分含量小于 8% 的水合物在制备式 II 化合物时,式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率都有所降低。

[0260] 比较例 2

[0261] 用式 I 所示化合物水分含量大于 30% 的水合物制备式 II 所示化合物

[0262] 参照 WO2004014879 中的米卡芬净合成工艺,由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

[0263] 分别将实施例 3、实施例 5、实施例 6、实施例 7、实施例 8、实施例 9 所得到的式 I 化合物的水合物 F、P、U、a、d、g 各 (1.07mmol, 1.00g)。溶解于 DMF12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 各加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol), 保持温度在 0℃, 缓慢各加入 MKC-8 (1-[4-[5-(4-戊氧基苯基) 异噁唑-3-基] 苯甲酰氧基]-1H-1,2,3- 苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol), 反应升温至 2-6℃, 反应 4 小时, 反应结束后, 每反应液中分别加入 60ml 乙酸乙酯, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 得米卡芬净二异丙基乙胺盐。分别上述所得到盐用丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml, 浆洗, 过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂, HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度结果和合成收率结果见下表。

[0264]

水合物	F	P	U	a	d	g
HPLC 纯度%	99.19%	98.99%	99.13%	98.87%	99.06%	98.88%
合成收率%	83.1%	85.6%	80.5%	81.8%	83.2%	76.7%

[0265] 通过上述比较例可以得出,式 I 化合物水分含量大于 30% 的水合物在制备式 II 化合物时,式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率都有所降低。

[0266] 比较例 3

[0267] 用实施例 1 中的式 I 所示化合物水合物制备式 II 所示化合物

[0268] 参照 WO2004014879 中的米卡芬净合成工艺,由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

[0269] 将实施例 1 获得的含有式 I 所示化合物的水合物 (1.07mmol, 1.00g)。溶解于 DMF12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol), 保持温度在 0℃, 缓慢加入 MKC-8(1-[4-[5-(4-戊氧基苯基) 异噁唑-3-基] 苯甲酰氧基]-1H-1,2,3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol), 反应升温至 2-6℃, 反应 4 小时, 反应结束后直接将 60ml 乙酸乙酯加入反应液中, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 得米卡芬净二异丙基乙胺盐。将该盐溶于丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml, 浆洗, 过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂, HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度为 95.7%, 收率 75.2%。

[0270] 通过上述比较例可以得出,用实施例 1 中的式 I 所示化合物水合物在制备式 II 化合物时,式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率都显著降低。

[0271] 实施例 15

[0272] 用式 I 所示化合物水合物制备式 II 所示化合物

[0273] 参照 WO2004014879 中的米卡芬净合成工艺,由式 I 化合物进行式 II 化合物的合成

[0274] 分别将实施例 9、实施例 10、实施例 12 所得到的式 I 化合物的水合物 h、i、j、k、q、r 各 (1.07mmol, 1.00g)。溶解于 DMF12ml, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 各加入二异丙基乙胺 (0.22g, 1.67mmol), 保持温度在 0℃, 缓慢各加入 MKC-8(1-[4-[5-(4-戊氧基苯基) 异噁唑-3-基] 苯甲酰氧基]-1H-1,2,3-苯并三氮唑) (0.53g, 1.14mmol), 反应升温至 2-6℃, 反应 4 小时, 反应结束后, 每反应液中分别加入 60ml 乙酸乙酯, 继续搅拌 1 小时, 过滤, 得米卡芬净二异丙基乙胺盐。分别上述所得到盐用丙酮 30ml 和乙酸乙酯 30ml, 浆洗, 过滤。真空干燥米卡芬净二异丙基乙胺盐去除残留的有机溶剂, HPLC 分析米卡芬净二异丙基乙胺盐纯度结果和合成收率结果见下表。

[0275]

水合物	h	i	j	k	q	r
HPLC 纯度%	97.49%	97.02%	97.03%	97.57%	97.46%	96.88%
合成收率%	80.1%	76.6%	77.5%	80.0%	80.2%	73.7%

[0276] 通过上述比较例可以得出,用比较例中的式 I 所示化合物水合物在制备式 II 化合物时,式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率都显著降低。但式 I 所示化合物水合物水分含量控制在 8.0% -30% 时,制备式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率,略好于水分含量控制在 8.0% -30% 之外时式 II 化合物的 HPLC 纯度和合成收率。

[0277] 实施例 16

[0278] 药物组合物的制备

[0279]

实施例 2 获得的含有式 I 所述化合物的 水合物 B	乳糖	无水柠檬酸	氢氧化钠
2.5 g	20 g	适量	适量

[0280] 将 20g 乳糖在低于 50°C 加热下溶于纯水 (200ml)。冷却至 20°C 以下后,向乳糖溶液中加入实施例 2 获得的含有式 I 所述化合物的水合物 B 2.5g,在温和搅拌下避免产生气泡。在加入 2% 柠檬酸水溶液 (0.95ml) 后,向溶液中加入 0.4% 氢氧化钠水溶液 (约 24ml),以调节 pH5.5,然后用纯水稀释,产生给定的体积 (250ml)。将所得的溶液分装到 100 个 10ml 体积的管形瓶中,每个管形瓶 2.5ml。用常规方法,用冻干机将各个管形瓶中的溶液冻干,以获得各含 25mg 含有式 I 化合物的水合物的冻干组合物。

[0281] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并非用以限定本发明的实质技术内容范围,本发明的实质技术内容是广义地定义于申请的权利要求范围中,任何他人完成的技术实体或方法,若是与申请的权利要求范围所定义的完全相同,也或是一种等效的变更,均将被视为涵盖于该权利要求范围之中。

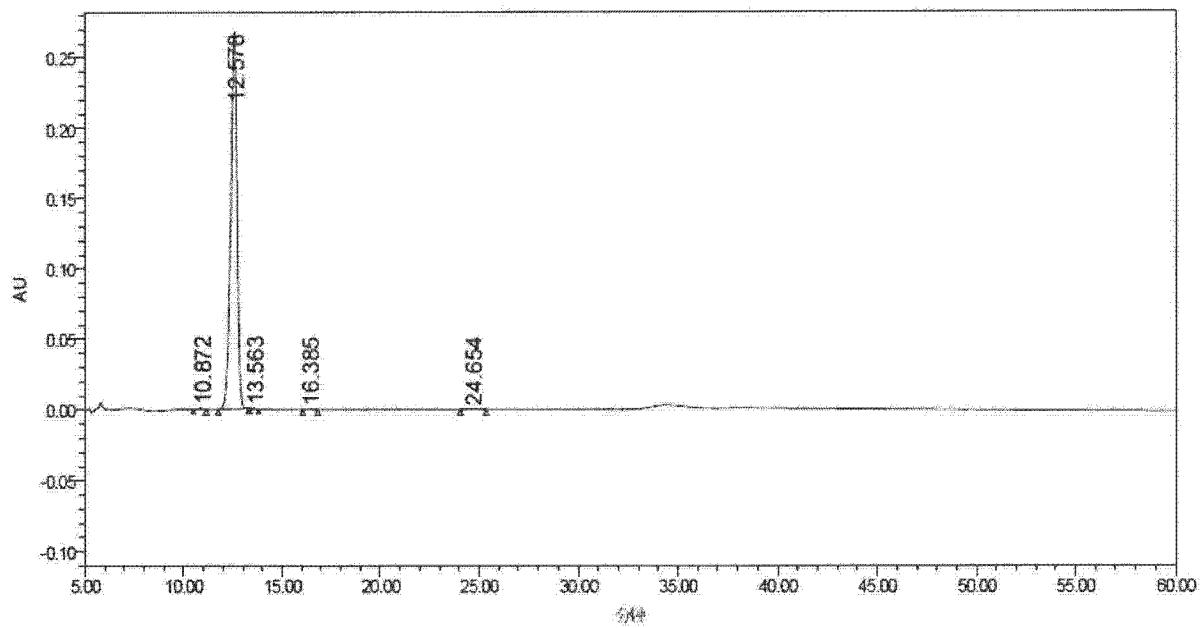


图 1

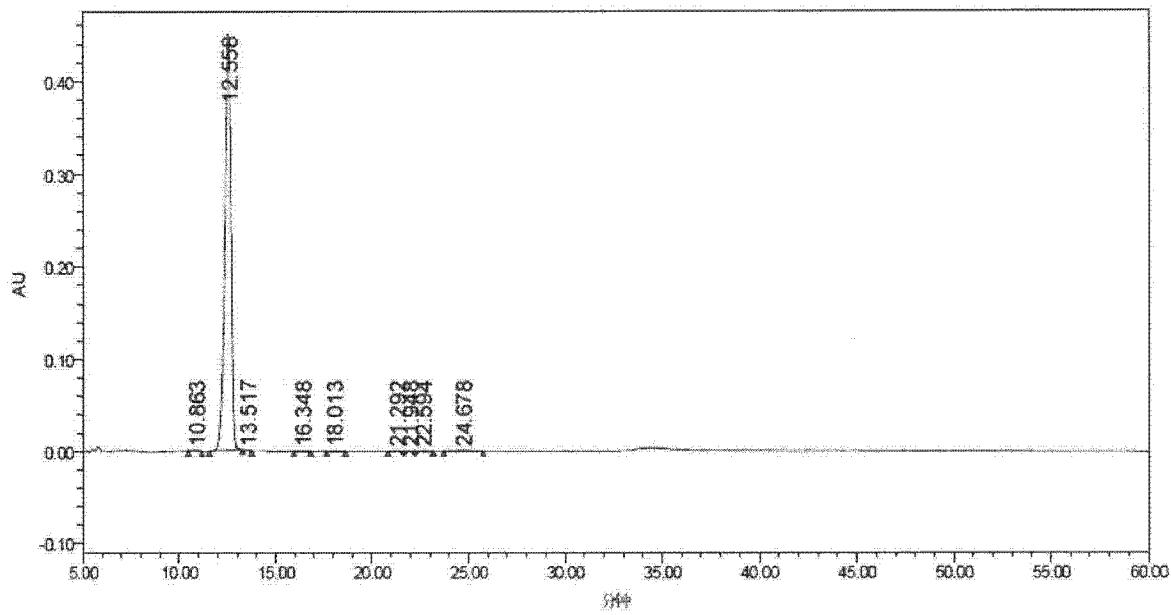


图 2

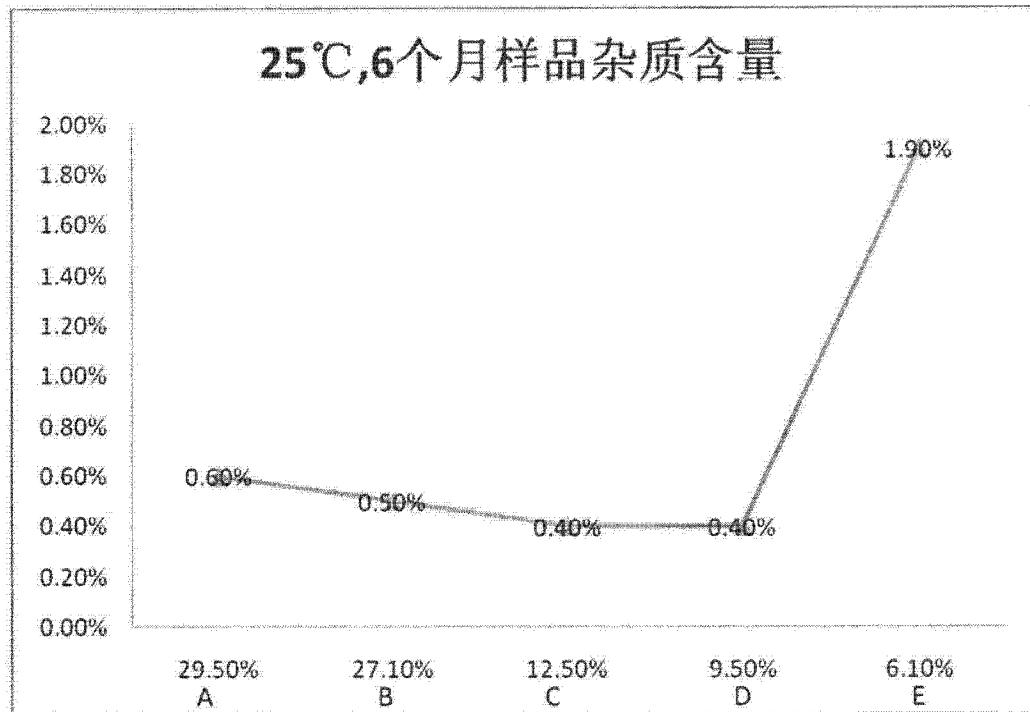


图 3

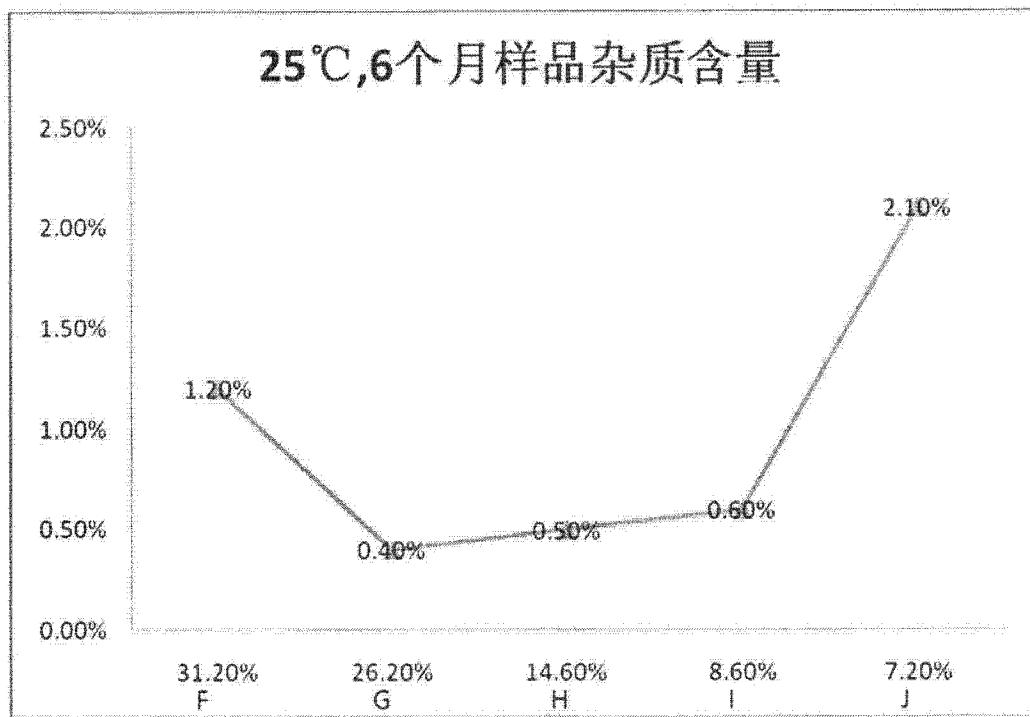


图 4

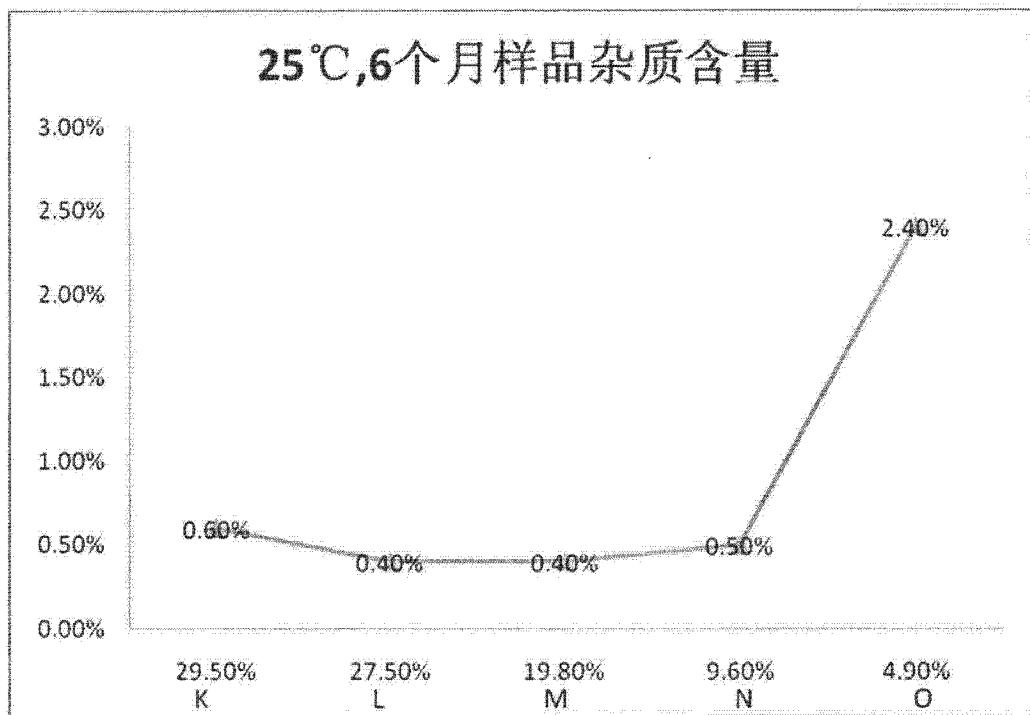


图 5

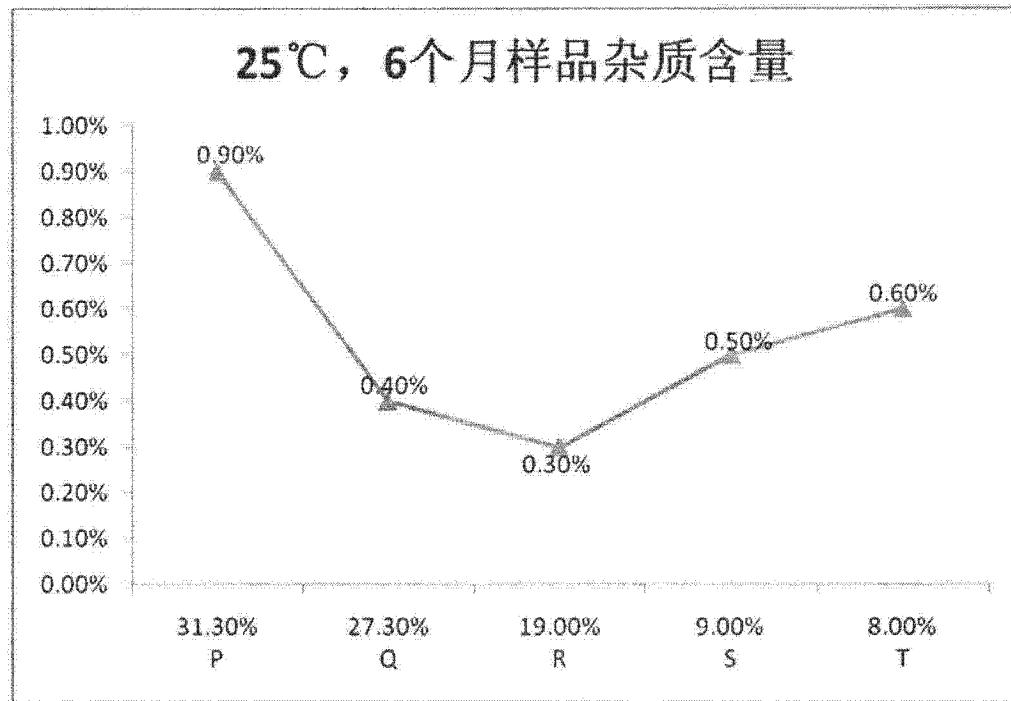


图 6

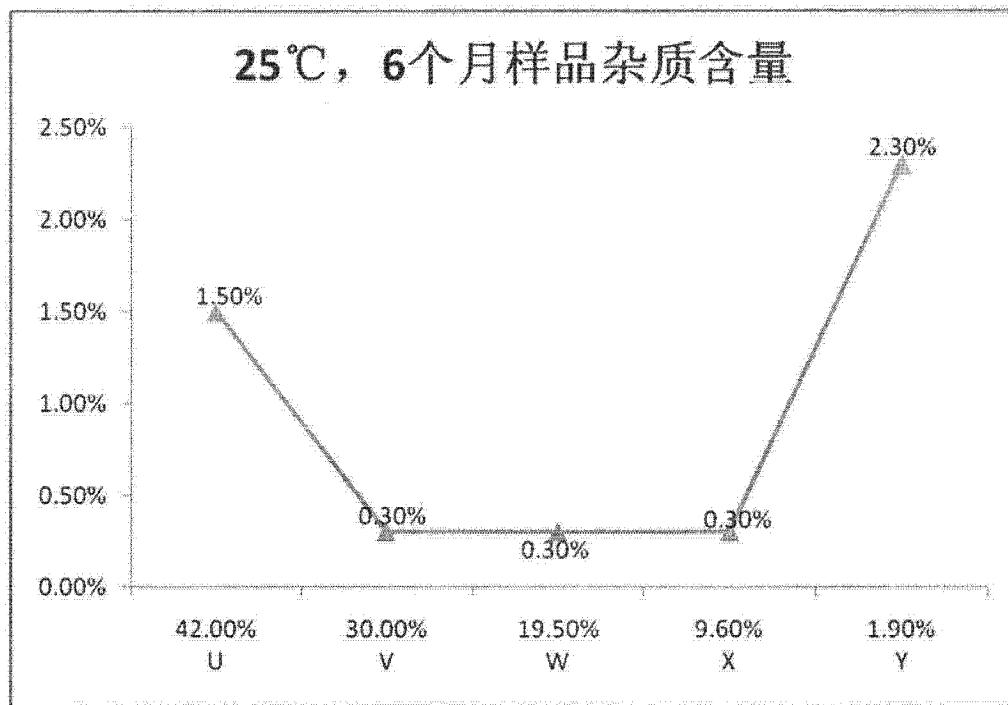


图 7