



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101977909 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 16

(21) 申请号 200980109491. 0

(22) 申请日 2009. 03. 18

(30) 优先权数据

- 674/CHE/2008 2008. 03. 18 IN
- 1611/CHE/2008 2008. 07. 02 IN
- 2016/CHE/2008 2008. 08. 19 IN
- 2291/CHE/2008 2008. 09. 18 IN
- 3040/CHE/2008 2008. 12. 03 IN
- 61/061, 882 2008. 06. 16 US
- 61/096, 465 2008. 09. 12 US
- 61/121, 222 2008. 12. 10 US
- 61/122, 109 2008. 12. 12 US
- 61/154, 151 2009. 02. 20 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/037516 2009. 03. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02009/117489 EN 2009. 09. 24

(71) 申请人 雷迪博士实验室有限公司

地址 印度海得拉巴

申请人 雷迪博士实验室公司

(72) 发明人 N·K·科拉 N·曼内 S·甘古拉

- U·尼兰 A·纳雷德拉
- S·R·巴达姆 S·V·帕蒂尔
- A·图马拉 S·佩迪雷迪
- S·G·欣德 A·西加拉
- S·V·穆杜努鲁 M·K·图米迪

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王磊 过晓东

(51) Int. Cl.

- C07D 403/12 (2006. 01)
- C07D 235/28 (2006. 01)
- C07D 235/24 (2006. 01)

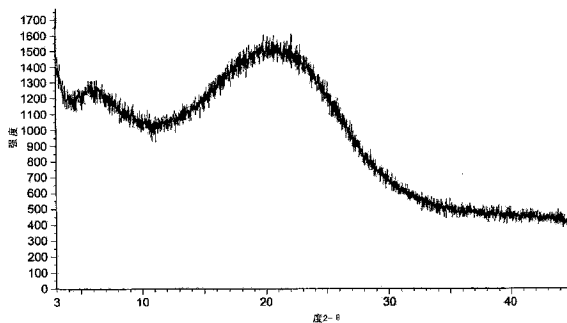
权利要求书 7 页 说明书 44 页 附图 12 页

(54) 发明名称

右兰索拉唑方法和多晶型物

(57) 摘要

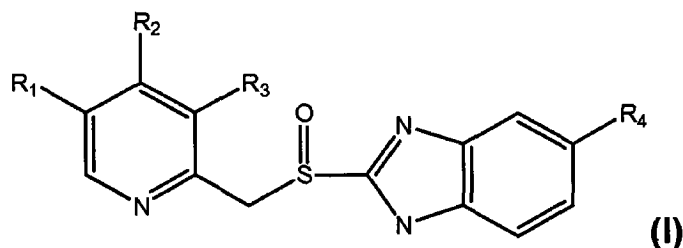
本发明提供制备右兰索拉唑、非晶形右兰索拉唑、非晶形右兰索拉唑和药学可接受的载体的固体分散体的方法, 以及它们的制备方法。本发明还提供结晶的化合物 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基) 甲基] 亚磺酰基]-1H-苯并咪唑和 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基) 甲基] 亚磺酰基]-1H-苯并咪唑, 以及它们的制备方法。



1. 非晶形右兰索拉唑。
2. 如权利要求 1 所述的非晶形右兰索拉唑,其特征在于基本上与图 1 一致的粉末 X-射线衍射图样。
3. 如权利要求 1 所述的非晶形右兰索拉唑,其特征在于基本上与图 2 一致的差示扫描量热曲线。
4. 如权利要求 1 所述的非晶形右兰索拉唑,其特征在于基本上与图 3 一致的红外吸收光谱。
5. 如权利要求 1 所述的非晶形右兰索拉唑,其特征在于基本上与图 4 一致的热重分析曲线。
6. 如权利要求 1 所述的非晶形右兰索拉唑,其含水量低于约 5 重量%。
7. 如权利要求 1 所述的非晶形右兰索拉唑,其基本上不含残余有机溶剂。
8. 制备如权利要求 1 所述的非晶形右兰索拉唑的方法,其包括从包含右兰索拉唑的溶液中除去溶剂。
9. 如权利要求 8 所述的方法,其中溶剂包括甲醇、乙醇、丙酮、甲基乙基酮、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜和水中的任意一种或多种。
10. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述溶剂通过蒸发除去。
11. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述溶剂通过喷雾干燥除去。
12. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述溶剂通过薄膜干燥除去。
13. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述溶剂通过冷冻干燥除去。
14. 制备如权利要求 1 所述的非晶形右兰索拉唑的方法,其包括将包含右兰索拉唑的溶液与抗溶剂组合。
15. 制备结晶的右兰索拉唑的方法,其包括:
 - a) 提供包含右兰索拉唑的盐的溶液;
 - b) 加入酸以形成右兰索拉唑;和
 - c) 自所述溶液中分离结晶的右兰索拉唑。
16. 右兰索拉唑,通过高效液相色谱测定,其化学纯度大于约 99 重量%。
17. 右兰索拉唑,通过高效液相色谱测定,其对映体纯度大于约 99 重量%。
18. 右兰索拉唑,其具有以下粒度分布中的一种或多种: D_{10} 小于约 $5\ \mu\text{m}$; D_{50} 小于约 $15\ \mu\text{m}$;和 D_{90} 小于约 $50\ \mu\text{m}$ 。
19. 右兰索拉唑,其具有大于约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。
20. 右兰索拉唑,其具有小于约 $1\text{g}/\text{mL}$ 的堆密度。
21. 制备基本上不含残余有机溶剂的非晶形右兰索拉唑的方法,其包括:
 - a) 将右兰索拉唑微粉化;和
 - b) 干燥,以得到基本上不含残余有机溶剂的非晶形右兰索拉唑。
22. 包装和贮存非晶形右兰索拉唑的方法,其包括:
 - a) 将右兰索拉唑置于具有惰性气氛的容器中并密封;
 - b) 将所述密封的容器和吸湿剂置于第二容器中并密封;
 - c) 将所述第二密封容器置于三层层压的袋中并密封;以及

d) 将所述三层层压的袋置于高密度聚乙烯容器中,密封,并在约 2-8°C 下贮存于受控的环境中。

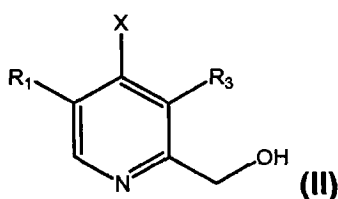
23. 制备单一对映体形式的或者对映体富集形式的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐的方法,



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} - 烷氧基 - C_{1-6} 烷氧基基团,

所述方法包括以下步骤中的一步或多步:

a) 使式 (II) 的化合物,

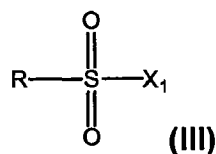


其中 R_1 和 R_3 如上所述,并且 X 是硝基或卤素基团,

与以下物质反应:

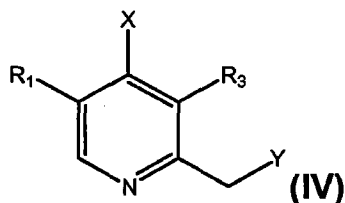
(i) 卤化试剂;或

(ii) 式 (III) 的化合物,



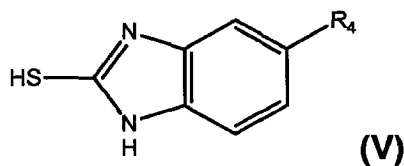
其中 X_1 是卤素基团或 $-OSO_2R$,其中 R 是烷基基团、卤代的烷基基团,或者芳基基团,任选地被烷基基团取代,

以得到式 (IV) 的化合物或其盐,

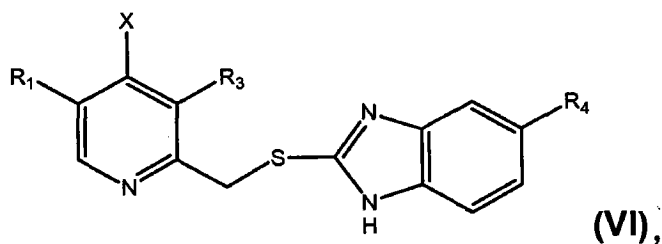


其中 Y 是卤素基团或 $-OSO_2R$,其中 R 如上所述;

b) 使式 (IV) 的化合物与式 (V) 的 2- 巯基苯并咪唑反应,

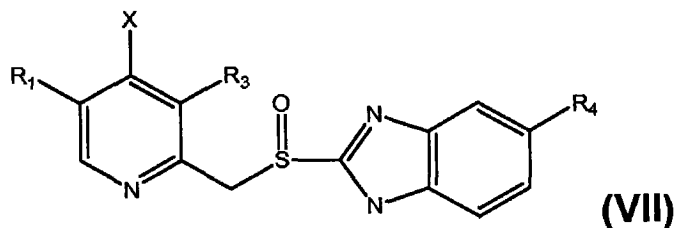


以得到式 (VI) 的化合物,



其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 如上所述；

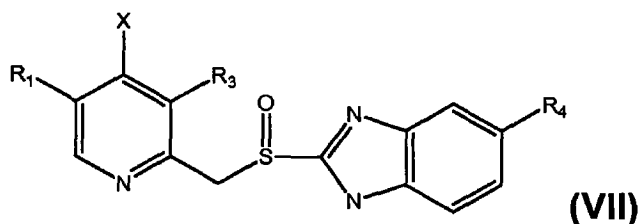
c) 在手性助剂的存在下用氧化剂对映选择性地氧化式 (VI) 的化合物, 以得到单一对映体形式的或者对映体富集形式的式 (VII) 的化合物,



其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 如上所述；和

d) 使单一对映体形式的或对映体富集的形式式 (VII) 的化合物与醇盐 $-OZ$ 反应, 以制备式 (I) 的化合物, 其中 Z 是任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基。

24. 制备基本上纯的式 (VII) 的化合物的方法,

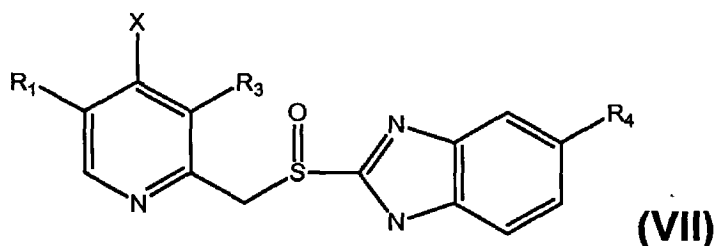


其中 R_1 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷氧基基团, 并且 X 是卤素基团或 $-OSO_2R$, 其中 R 是烷基基团、卤代的烷基基团、或芳基基团, 任选地被烷基基团取代,

所述方法包括:

- a) 提供包含式 (VII) 的化合物和水不混溶性溶剂的溶液;
- b) 用有机碱的水溶液提取所述溶液;
- c) 分离有机相并加入酸。

25. 对映体富集的式 (VII) 的化合物的光学纯化方法,



其中 R_1 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷氧基基团, 并且 X 是卤素基团或 $-OSO_2R$, 其中 R 是烷基基团、卤代的烷基基团、或芳基基团, 任选地被烷基基团取代,

所述方法包括：

- a) 用溶剂处理对映体富集的式 (VII) 的化合物；和
b) 分离光学纯度提高的式 (VII) 的化合物。

26. 结晶的 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。

27. 如权利要求 26 所述的结晶 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于具有位于约 6.6、11.6、12.2、13.4、14.5、15.2、17.2、18.5、19.5、20.2、22.1、22.7、23.6、23.9、24.8、26.2、26.8、27.1、28.4、29.4、30.4、31.1、33.7、36.0、37.5、39.0、40.2 和 41.9 ± 0.2 度 2θ 处的峰的粉末 X-射线衍射图样。

28. 如权利要求 26 所述的结晶的 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于具有基本上与图 9 一致的峰位置的粉末 X-射线衍射图样。

29. 如权利要求 26 所述的结晶的 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于具有基本上与图 10 一致的峰位置的红外吸收光谱。

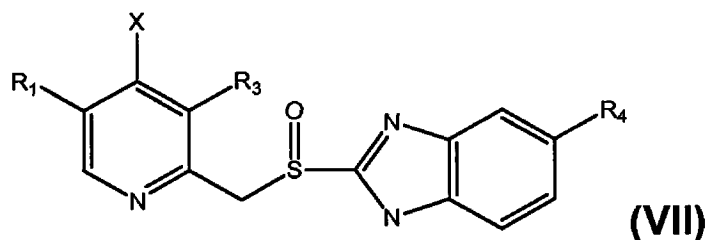
30. 结晶的 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。

31. 如权利要求 30 所述的结晶的 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于具有位于约 3.2、6.5、9.8、16.0、16.5、17.0、17.7、18.3、19.3、19.6、20.0、23.8、23.9、24.1、24.4、24.9、25.4、26.1、26.8、28.5、29.0、29.6、30.4、31.8、32.6、33.1、33.5、34.0、35.0、36.0、36.5、37.0、37.6、38.0、39.0、39.9、40.7、41.4、42.3 和 43.5 ± 0.2 度 2θ 处的峰的粉末 X-射线衍射图样。

32. 如权利要求 30 所述的结晶的 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于具有基本上与图 11 一致的峰位置的粉末 X-射线衍射图样。

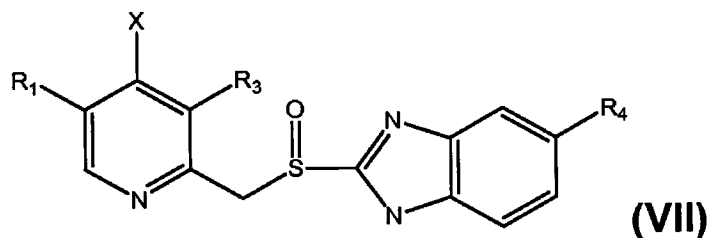
33. 如权利要求 30 所述的结晶的 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于具有基本上与图 12 一致的峰位置的红外吸收光谱。

34. 式 (VII) 的化合物,



其中 R_1 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基基团,并且 X 是卤素基团或 $-OSO_2R$,其中 R 是烷基基团、卤代的烷基基团、或芳基基团,任选地被烷基基团取代,通过高效液相色谱测定,所述化合物具有高于约 95 重量%的化学纯度。

35. 式 (VII) 的化合物,



其中 R_1 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} - 烷氧基 - C_{1-6} 烷氧基基团, 并且 X 是卤素基团或 $-OSO_2R$, 其中 R 是烷基基团、卤代的烷基基团、或芳基基团, 任选地被烷基基团取代, 通过高效液相色谱测定, 所述化合物具有高于约 90 重量%的对映体纯度。

36. 包含非晶形右兰索拉唑和一种或多种药学可接受的载体的固体分散体, 条件是所述载体不是碱。

37. 制备包含非晶形右兰索拉唑和一种或多种药学可接受的载体的固体分散体的方法, 其包括提供右兰索拉唑和一种或多种药学可接受的载体的溶液, 条件是所述载体不是碱, 以及除去溶剂。

38. 包含右兰索拉唑的组合物, 通过高效液相色谱测定, 所述右兰索拉唑基本上不含具有下式的杂质中的任何一种或多种:

43. 药物组合物,其包含如权利要求 36 所述的固体分散体和一种或多种药学可接受的赋形剂。

右兰索拉唑方法和多晶型物

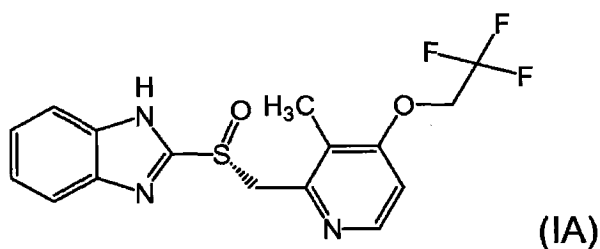
技术领域

[0001] 本申请涉及制备右兰索拉唑的方法、非晶形右兰索拉唑以及制备非晶形右兰索拉唑的方法。本申请还涉及结晶 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (以下称为右兰索拉唑的“4-氯类似物”) 和 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (以下称为右兰索拉唑的“4-硝基类似物”) 及其制备方法。本申请还涉及制备结晶右兰索拉唑的方法。

背景技术

[0002] (R)-(+)-兰索拉唑 (具有官方采纳的名称“右兰索拉唑”) 的公知的化学名称为 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑或 (+)-(2)-[(R)-{3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基}甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑, 并且可由结构式 (IA) 表示。

[0003]



[0004] 右兰索拉唑在美国可以以 Takeda Pharmaceuticals America Inc. 销售的使用商标 KAPIDEX 的产品形式获得, 其用于治疗与胃食管反流病 (GERD) 相关的症状性非糜烂性胃食管反流病 - 胃灼热和糜烂性食管炎。

[0005] 右兰索拉唑公开在 Biochemical Pharmacology (1991), 42(10), 1875-8 中, 并且据称由于抑制 (H⁺-K⁺)-ATP 酶而具有抗分泌的活性。

[0006] 美国专利第 5,948,789 号公开了通过在手性钛复合物和碱的存在下在有机溶剂中用氧化剂氧化前手性硫化物, 从而对映选择性地合成单一对映体形式或对映体富集形式的 2-(2-吡啶基甲基亚磺酰基)-1H-苯并咪唑或其碱性盐的方法。

[0007] 美国专利申请公告第 2005/0288334 A1 号公开了通过在手性锆或手性铈复合物的存在下氧化质子泵抑制剂的相应硫化物来制备对映体纯或对映体富集形式的光学纯的选自由以下组成的组中的具有亚磺酰基结构的质子泵抑制剂 (PPI) 的方法: 5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的 (S)- 或 (R)-对映体、2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、2-[[4-[3-甲氧基丙氧基]-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-甲氧基-2-((4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基)亚磺酰基]-1H-咪唑并 (4,5-b) 吡啶。

[0008] 国际申请公告第 WO 2005/054228 A1 号公开了通过在有机溶剂中用氧化剂和手性钛复合物来不对称地氧化 2-(2-吡啶基甲硫基)-1H-苯并咪唑的相应的前手性 4-氯或 4-硝基类似物, 随后使 2-(2-吡啶基甲硫基)-1H-苯并咪唑的 4-氯或 4-硝基类似物与相应

的碱金属或碱土金属醇盐反应,从而制备单一对映体形式的或对映体富集形式的 2-(2-吡啶基甲基亚磺酰基)-1H-苯并咪唑的方法。在此文件中给出的唯一实施例描述了 5-甲氧基-2-[[[(3,5-二甲基-4-硝基-2-吡啶基)甲基]硫基]-1H-苯并咪唑(奥美拉唑的 4-硝基类似物)经不对称氧化,以产生(S)-5-甲氧基-2-[[[(3,5-二甲基-4-硝基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,以及其随后与甲醇钠反应产生艾司奥美拉唑。

[0009] 美国专利第 6,462,058 号公开了(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(右兰索拉唑)的晶体,其特征在于它的 X-射线粉末衍射图样,其中晶面间的间距(d)为 11.68 埃、6.77 埃、5.84 埃、5.73 埃、4.43 埃、4.09 埃、3.94 埃、3.89 埃、3.69 埃、3.41 埃和 3.11 埃。该专利还公开了右兰索拉唑 1.5-水合物的晶体,其特征在于它的 X-射线粉末衍射图样,其中晶面间间距(d)为 13.22 埃、9.60 埃、8.87 埃、8.05 埃、6.61 埃、5.92 埃、5.65 埃、4.49 埃、3.50 埃和 3.00 埃,并且描述其比非晶形式更稳定且更优选用作药物。该专利还公开了制备结晶右兰索拉唑的方法,其包括例如从溶液中结晶、从蒸汽中结晶和从熔融形式结晶。

[0010] 美国专利申请公告第 2006/0057195 A1 号公开了包含无毒性碱和非晶形右兰索拉唑的稳定的固体剂型。根据此申请,与碱一起贮存的非晶形右兰索拉唑比单独贮存的非晶形右兰索拉唑具有更稳定的颜色。

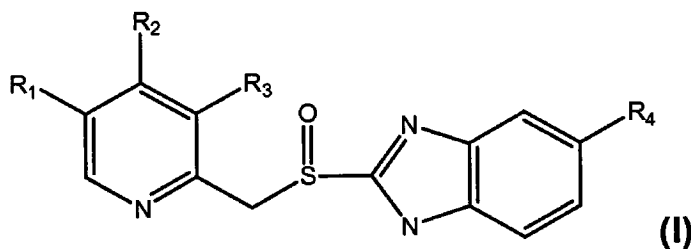
[0011] 用于制备结晶右兰索拉唑的现有方法包括需要大量溶剂的重复性结晶操作,这降低其商业可行性并最终导致收率损失,继而使该方法不经济并且不环保。

[0012] 仍然需要提供简单的、有成本效益的、环保的并且商业上可行的改善的方法来直接从反应混合物中制备高收率和高纯度的右兰索拉唑、结晶右兰索拉唑。仍然需要提供可单独贮存而无需作为稳定剂的任何碱并且适于用于药学应用的各种制剂的稳定的非晶形式的右兰索拉唑,以及其制备方法。

发明内容

[0013] 在一个实施方案中,本申请提供用于制备单一对映体形式的或者对映体富集形式的式(I)的化合物或其药学可接受的盐的方法,

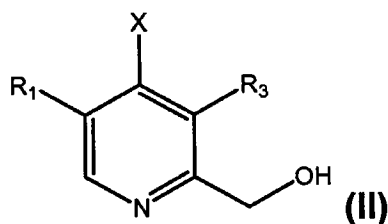
[0014]



[0015] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} 烷氧基基团,所述方法包括以下步骤中的一步或多步:

[0016] a) 使式 (II) 的化合物,

[0017]



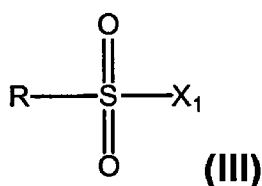
[0018] 其中 R_1 和 R_3 如上所述, 并且 X 是硝基或卤素基团;

[0019] 与以下物质反应:

[0020] (i) 卤化试剂如亚硫酸卤或三卤化磷; 或

[0021] (ii) 式 (III) 的化合物,

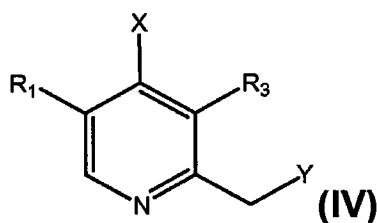
[0022]



[0023] 其中 X_1 是卤素基团或 $-OSO_2R$, 其中 R 是烷基基团、卤代的烷基基团, 或者芳基基团, 任选地被烷基基团取代,

[0024] 以得到式 (IV) 的化合物或其盐,

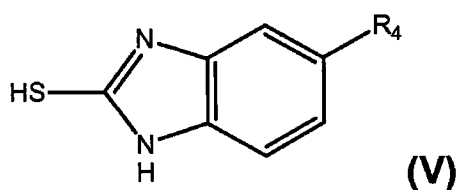
[0025]



[0026] 其中 Y 是卤素基团或 $-OSO_2R$, 其中 R 如上所述;

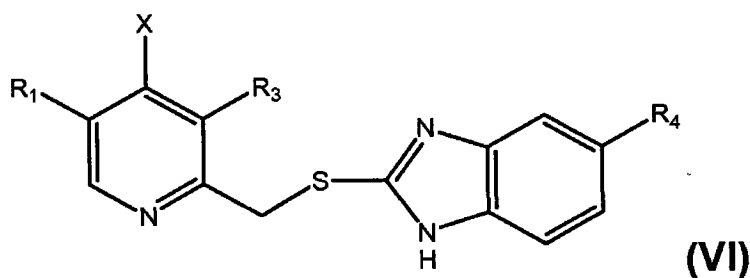
[0027] b) 使式 (IV) 的化合物与式 (V) 的 2-巯基苯并咪唑反应,

[0028]



[0029] 以得到式 (VI) 的化合物,

[0030]

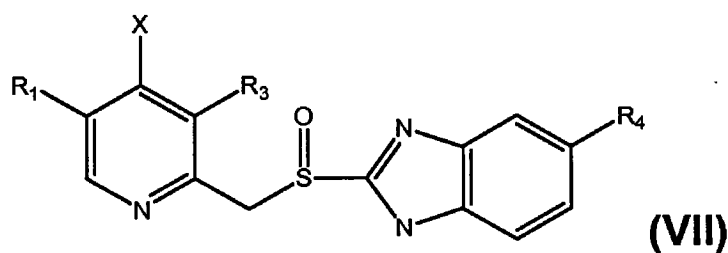


[0031] 其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 如上所述;

[0032] c) 在手性助剂的存在下用氧化剂对映选择性地氧化式 (VI) 的化合物, 以得到单

一对映体形式的或者对映体富集形式的式 (VII) 的化合物,

[0033]



[0034] 其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 如上所述 ; 和

[0035] d) 使单一对映体形式的或对映体富集形式的式 (VII) 的化合物与醇盐 $-OZ$ 反应, 以制备式 (I) 的化合物, 其中 Z 是任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} -烷氧基 $-C_{1-6}$ - 烷基。

[0036] 在一个实施方案中, 本申请提供制备基本上纯的式 (VII) 的化合物的方法, 其包括以下步骤中的一步或多步 :

[0037] a) 提供在水不混溶性的溶剂中的包含式 (VII) 的化合物的混合物 ;

[0038] b) 用有机碱的水溶液提取此混合物 ;

[0039] c) 分离有机相并用酸调节水相的 pH ; 和

[0040] d) 分离基本上纯的式 (VII) 的化合物。

[0041] 在一个实施方案中, 本申请提供对映体富集的式 (VII) 的化合物的旋光纯化方法, 其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 如上所述, 所述方法包括以下步骤中的一步或多步 :

[0042] a) 用溶剂处理对映体富集的式 (VII) 的化合物 ; 和

[0043] b) 分离光学纯度提高的式 (VII) 的化合物。

[0044] 在一个实施方案中, 本申请提供结晶 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。

[0045] 在另一个实施方案中, 本申请提供结晶 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑, 其特征在于具有基本上如表 1 所示的峰位置的粉末 X-射线衍射模式。

[0046] 在另一个实施方案中, 本申请提供结晶 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑, 其特征在于具有基本上如图 9 所示的峰位置的粉末 X-射线衍射图样, 和 / 或具有基本上如图 10 所示的峰位置的红外吸收光谱。

[0047] 在一个实施方案中, 本申请提供结晶 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。

[0048] 在另一个实施方案中, 本申请提供结晶 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑, 其特征在于具有基本上如表 2 所示的峰位置的粉末 X-射线衍射图样。

[0049] 在另一个实施方案中, 本申请提供结晶 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑, 其特征在于具有基本上如图 11 所示的峰位置的粉末 X-射线衍射图样, 和 / 或具有基本上如 12 所示的峰位置的红外吸收光谱。

[0050] 在一个实施方案中, 本申请提供式 (VII) 的化合物, 使用高效液相色谱 (HPLC) 测定, 其具有大于约 95%, 或大于约 97%, 或大于约 98% 的化学纯度。

[0051] 在一个实施方案中,本申请提供式 (VII) 的化合物,通过 HPLC 测定,其具有大于约 90%,或大于约 95%,或大于约 98%,或大于约 99%,或大于约 99.5%,或大于约 99.8%,或大于约 99.9%的对映体纯度。

[0052] 在一个实施方案中,本申请提供非晶形式的右兰索拉唑。

[0053] 在另一个实施方案中,本申请提供制备非晶形式的右兰索拉唑的方法,其包括以下步骤中的一步或多步:

[0054] a) 提供在溶剂或溶剂混合物中的右兰索拉唑的混合物;和

[0055] b) 分离非晶形式的右兰索拉唑。

[0056] 在一个实施方案中,本申请提供非晶形式的右兰索拉唑,其特征在于其分别地可以基本上如图 1、图 2、图 3 和图 4 所示的 X-射线粉末衍射图样、差示扫描量热法 (DSC) 热分析图、红外吸收光谱和 / 或热重分析 (TGA) 曲线。

[0057] 在一个实施方案中,本申请提供非晶形右兰索拉唑,其含水量低于约 5 重量%,或低于约 3 重量%,或低于约 2 重量%,或低于约 1 重量%,或低于约 0.5 重量%。

[0058] 在一个实施方案中,本申请提供基本上不含残余有机溶剂的非晶形右兰索拉唑。

[0059] 在另一个实施方案中,本申请提供用于制备基本上不含残余有机溶剂的非晶形右兰索拉唑的方法,其包括以下步骤中的一步或多步:

[0060] a) 将右兰索拉唑微粉化;和

[0061] b) 干燥从步骤 a) 所得的产物,以得到基本上不含残余有机溶剂的非晶形式的右兰索拉唑。

[0062] 在一个实施方案中,本申请提供在贮存过程中稳定的非晶形式的右兰索拉唑。

[0063] 在一个实施方案中,本申请提供具有增加的稳定性和贮存期限的包装和贮存非晶形右兰索拉唑的方法,所述方法包括以下步骤中的一步或多步:

[0064] a) 在惰性气氛下将右兰索拉唑置于密封的容器中;

[0065] b) 将所述密封的容器和吸湿剂置于第二密封容器中;

[0066] c) 将所述第二密封容器置于三层层压的袋中,随后密封;以及

[0067] d) 将所述三层层压的袋置于 HDPE 容器中并且在约 2-8°C 下贮存于受控的环境室中。

[0068] 在一个实施方案中,本申请提供右兰索拉唑,通过 HPLC 测定,其具有大于约 99 重量%,或大于约 99.4 重量%,或大于约 99.6 重量%,或大于约 99.8 重量%的化学纯度。

[0069] 在一个实施方案中,本申请提供右兰索拉唑,通过 HPLC 测定,其具有大于约 99 重量%,或大于约 99.2 重量%,或大于约 99.4 重量%,或大于约 99.6 重量%,或大于约 99.8 重量%,或大于约 99.9 重量%的对映体纯度。

[0070] 在一个实施方案中,本申请提供右兰索拉唑,其具有以下粒度分布:其中 10th 体积百分比粒度 (D₁₀) 小于约 5 μm, 50th 体积百分比粒度 (D₅₀) 小于约 15 μm, 或者 90th 体积百分比粒度 (D₉₀) 小于约 50 μm, 或者其任何组合。

[0071] 在一个实施方案中,本申请提供右兰索拉唑,其具有大于约 0.5m²/g, 或大于约 1m²/g, 或大于约 2m²/g, 或大于约 3m²/g, 或大于约 5m²/g 的比表面积。

[0072] 在一个实施方案中,本申请提供右兰索拉唑,其具有小于约 1g/ml 的堆密度。

[0073] 在一个实施方案中,本申请提供制备结晶右兰索拉唑的方法,其包括以下步骤中

的一步或多步：

[0074] a) 配制包含右兰索拉唑的盐的反应混合物；

[0075] b) 用酸调节得自步骤 a) 的反应混合物的 pH, 以获得右兰索拉唑；和

[0076] c) 从得自步骤 (b) 的反应混合物中分离结晶右兰索拉唑。

[0077] 在一个实施方案中, 本申请提供非晶形右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的载体的固体分散体, 条件是所述载体不是碱。

[0078] 在另一个实施方案中, 本申请提供制备非晶形右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的载体的固体分散体的方法, 条件是所述载体不是碱, 所述方法包括以下步骤中的一步或多步：

[0079] a) 提供在适合的溶剂或溶剂混合物中的右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的载体的组合的溶液, 条件是所述载体不是碱；

[0080] b) 分离非晶形右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的载体的固体分散体。

[0081] 本申请的一个方面提供包含右兰索拉唑的组合物, 通过 HPLC 测定, 所述右兰索拉唑基本上不含有一种或多种其相应的杂质。

[0082] 本申请的一个方面提供包含右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的赋形剂的药物组合物, 所述右兰索拉唑具有以下粒度分布: 其中 10th 体积百分比粒度 (D_{10}) 小于约 5 μ m, 50th 体积百分比粒度 (D_{50}) 小于约 15 μ m, 或者 90th 体积百分比粒度 (D_{90}) 小于约 50 μ m, 或者其任何组合。

[0083] 本申请的一个方面提供包含右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的赋形剂的药物组合物, 所述右兰索拉唑具有大于约 0.5 m²/g, 或大于约 1 m²/g, 或大于约 2 m²/g, 或大于约 3 m²/g, 或大于约 5 m²/g 的比表面积。

[0084] 本申请的一个方面提供包含右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的赋形剂的药物组合物, 所述右兰索拉唑具有小于约 1 g/ml 的堆密度。

[0085] 本申请的一个方面提供包含稳定的非晶形式的右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的赋形剂的药物组合物。

[0086] 本申请的另一个方面提供包含稳定化的右兰索拉唑的非晶形固体分散体与药学可接受的载体, 任选地包含一种或多种药学可接受的赋形剂的药物组合物, 条件是所述载体不是碱。

附图说明

[0087] 图 1 是按照实施例 16(B) 制备的非晶形式的右兰索拉唑的粉末 X- 射线衍射 (PXRD) 图样。

[0088] 图 2 是按照实施例 16(B) 制备的非晶形式的右兰索拉唑的红外吸收光谱图。

[0089] 图 3 是按照实施例 16(B) 制备的非晶形式的右兰索拉唑的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图。

[0090] 图 4 是按照实施例 16(B) 制备的非晶形式的右兰索拉唑的热重分析 (TGA) 曲线图。

[0091] 图 5 是按照实施例 12 制备的右兰索拉唑与聚维酮的非晶形固体分散体的 PXRD 图样。

[0092] 图 6 是按照实施例 13 制备的右兰索拉唑与羟丙甲基纤维素的非晶形固体分散体的 PXRD 图样。

[0093] 图 7 是按照实施例 14 制备的右兰索拉唑与羟丙基纤维素的非晶形固体分散体的 PXRD 图样。

[0094] 图 8 是按照实施例 15 制备的右兰索拉唑与交联羧甲基纤维素钠的非晶形固体分散体的 PXRD 图样。

[0095] 图 9 是按照实施例 4 制备的结晶的右兰索拉唑的 4- 氯类似物的 PXRD 图样。

[0096] 图 10 是按照实施例 4 制备的结晶的右兰索拉唑的 4- 氯类似物的红外吸收光谱图。

[0097] 图 11 是按照实施例 1 制备的结晶的右兰索拉唑的 4- 硝基类似物的 PXRD 图样。

[0098] 图 12 是按照实施例 1 制备的结晶的右兰索拉唑的 4- 硝基类似物的红外吸收光谱图。

具体实施方式

[0099] 除非另外指出, 本文使用的所有百分比和比例都是按总组合物的重量计算, 并且所有测定均在 25°C 和常压下进行。除非另外说明, 所有温度都以摄氏度表示。本发明可以包括 (开放式) 本发明的组分以及本文所述的其他成分或要素或基本上由本发明的组分以及本文所述的其他成分或要素组成。本文使用的“包括”意指所述的要素, 或其结构或功能上的等同物, 加上未列举的任何其他要素。除非其上下文表明另外的含义, 术语“具有”和“包括”也应解释为开放式的。本文使用的“基本上由...组成”意指, 本发明可以包括除了权利要求中列举的那些成分之外的成分, 但是仅当所述额外的成分不本质上改变所主张的发明的基本的和新颖性特征时。通常, 这样的添加物不存在或者仅以痕量存在。但是, 它可能包含多至约 10 重量%的可能本质上改变本发明的基本的和新颖性特征的物质, 只要仍保持其实用性 (与实用性的程度相对照)。本文使用的所有范围均包括其端点, 包括所使用的在两个值之间的那些范围。术语例如“约”、“大概”、“基本上”等应理解为修饰术语或数值以使其不是绝对的。这样的术语视情形和经它们修饰的术语而定义为本领域技术人员所理解的那些术语。这至少包括用于测量数值的特定技术的预期的实验误差、方法误差和仪器误差的程度。

[0100] 应注意当本说明书可能提及最终产品例如本发明的片剂或其他剂型, 例如包含具有某种粒度或分布的颗粒, 或某类型的填充剂例如特定形式的填充剂时, 由最终剂型可能难以确定所述描述是令人满意的。但是, 例如, 若在最终制备 (例如在片剂的情况下为混合和制片剂) 之前使用的物质满足该描述, 则这样的描述也可以令人满意。实际上, 对于不能从剂型直接确定的最终产品的任何性质或特征, 若恰在最终制备步骤之前所述性质存在于所述组分中就足够了。

[0101] 在本文件引用图样、光谱或其他图形数据提及物质例如右兰索拉唑、及其独特的固体形式、盐、溶剂合物和 / 或光学异构体之处, 可以通过限定它们“基本上”如图中所示或所述, 或通过一个或多个数据点来提及。在这样的上下文中使用的“基本上”应理解为由于本领域技术人员已知的许多因素, 所述图样、光谱及其他图示数据可能在它们的位置、相对强度或其他数值方面有变化。例如, 在晶体和粉末 X- 射线衍射方面, 由于 (但不限于) 使

用的仪器、制备样品的方案、优选的堆积和取向、辐射源、操作者误差、数据采集的方法和长度等,图样的一个或多个峰的峰位置或相对强度可能发生一些变化。但是,本领域技术人员能够将本文的图与例如右兰索拉唑的未知形式产生的图样进行比较,并确认其与本文公开且要求权利的形式之一一致。这同样适用于本文可能报告的其他技术以及用于区分非晶形式的其他技术。

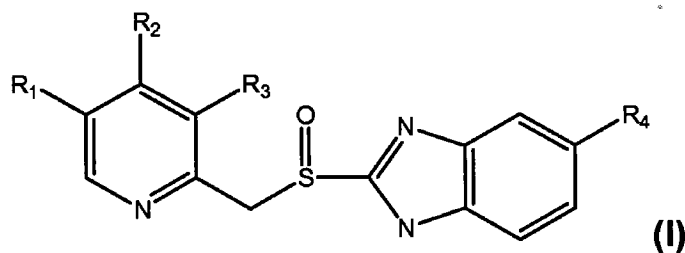
[0102] 此外,当引用图时,出于鉴别的目的,容许(且本文件包括和考虑)选择在任何相关的和所述的允许误差范围内唯一地定义该固体形式、盐、溶剂合物和/或对映体的图中所示的任何数量的数据点。

[0103] 除非另外说明或与整个公开不一致,否则提及分子例如右兰索拉唑时是指其任何盐、非晶形式、对映体和/或溶剂合物形式。

[0104] 除非另外说明,否则当在本文中分子或其他物质被鉴定为“纯”时,它一般是指所述物质的纯度为约 99%或以上。一般这是指就不期望的残余溶剂、反应副产物、杂质和未反应的原料而言的纯度。在固体形式例如非晶形式的情况下,“纯”还意指约 99%的一种非晶形式,不含结晶形式,适当地,或者在结晶固体的情况下,“纯”也意指约 99%的一种结晶形式,不含非晶形式。除了下限为约 98%或以上的纯度之外,“基本上纯”的含义与“纯”相同,相似地,除了下限为约 95%或以上的纯度之外,“本质上纯”的含义与“纯”相同。

[0105] 在一个实施方案中,本申请提供制备单一对映体形式的或对映体富集形式的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐的方法,

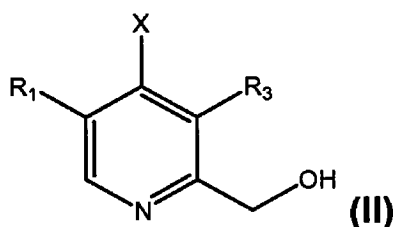
[0106]



[0107] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基基团,所述方法包括以下步骤中的一步或多步:

[0108] a) 使式 (II) 的化合物,

[0109]



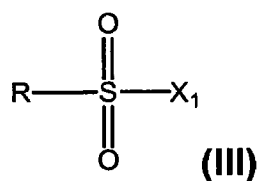
[0110] 其中 R_1 和 R_3 如上所述,并且 X 是硝基或卤素基团;

[0111] 与以下物质反应:

[0112] (i) 卤化试剂如亚硫酸卤或三卤化磷;或

[0113] (ii) 式 (III) 的化合物,

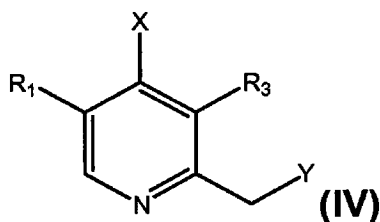
[0114]



[0115] 其中 X_1 是卤素或 $-\text{OSO}_2\text{R}$, 其中 R 可以是烷基基团、卤代的烷基基团, 或者任选地被烷基基团取代的芳基基团,

[0116] 以得到式 (IV) 的化合物或其盐;

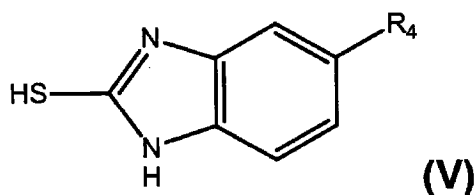
[0117]



[0118] 其中 Y 是卤素或 $-\text{OSO}_2\text{R}$, 并且 R 如上所述;

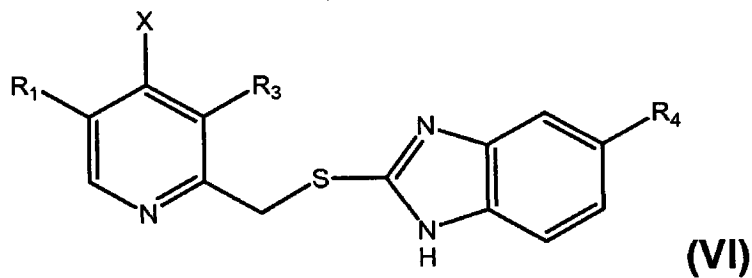
[0119] b) 使式 (IV) 的化合物与式 (V) 的 2-巯基苯并咪唑反应,

[0120]



[0121] 以得到式 (VI) 的化合物,

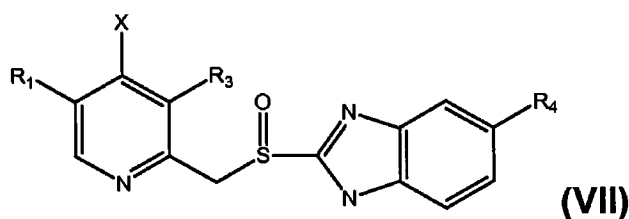
[0122]



[0123] 其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 如上所述;

[0124] c) 在手性助剂的存在下用氧化剂对映选择性地氧化式 (VI) 的化合物, 以得到单一对映体形式的或者对映体富集形式的式 (VII) 的化合物,

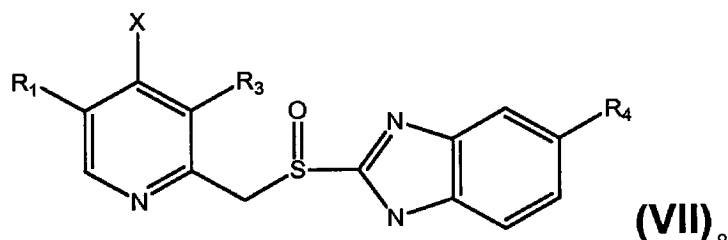
[0125]



[0126] 其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 如上所述; 和

[0127] d) 使单一对映体形式的或对映体富集形式的式 (VII) 的化合物与醇盐 -OZ 反应, 以制备式 (I) 的化合物, 其中 Z 可以是任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基, 或 C_{1-6} - 烷氧基 - C_{1-6} - 烷基。

[0128]



[0129] 步骤 a) 包括使式 (II) 的化合物与卤化试剂例如亚硫酸卤或三卤化磷或式 (III) 的化合物反应, 以得到式 (IV) 的化合物或其盐。

[0130] 步骤 (a) 可以通过本领域已知的任何技术进行。

[0131] 步骤 a) 可以任选地在对预期的反应惰性的适合的溶剂中进行。可用于步骤 a) 中的适合的溶剂包括但不限于: 酯类例如甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁基酯、乙酸异丁基酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯等; 醚类例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲醚、二丁基醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧六环、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、苯甲醚等; 脂肪族或脂环族烃类例如己烷、正庚烷、正戊烷、环己烷、甲基环己烷、硝基甲烷等; 氯代烃类例如二氯甲烷、氯仿、1,1,2-三氯乙烷、1,2-二氯乙烯等; 芳香族烃类例如甲苯、二甲苯、氯苯、四氢化萘等; 腈类例如乙腈、丙腈等; 极性非质子溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、吡啶、二甲亚砜、环丁砜、甲酰胺、乙酰胺、丙酰胺等; 及其混合物。

[0132] 步骤 a) 可以任选地在碱存在下进行。可用于步骤 a) 中的适合的碱包括但不限于: 有机碱, 例如三乙胺、三丁胺、N-甲基吗啉、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、吡啶、4-(N,N-二甲基氨基) 吡啶、吗啉、咪唑、2-甲基咪唑、4-甲基咪唑等; 无机碱, 例如碱金属氢化物如氢氧化钠、氢氧化钾等; 氨基钠; 正丁基锂; 二异丙基氨基锂; 碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铯; 碱土金属氢氧化物例如氢氧化铝、氢氧化镁、氢氧化钙等; 碱金属碳酸盐例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯等; 碱土金属碳酸盐例如碳酸镁、碳酸钙等; 碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等; 离子交换树脂, 包括与离子例如钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、取代的或未取代的铵离子等结合的树脂; 以及其他适合的碱。

[0133] 可用于步骤 a) 的适合的温度可以是低于约 200°C , 或低于约 150°C , 或低于约 100°C , 或低于约 60°C , 或任何其他适合的温度。

[0134] 反应完成后, 可以将式 (IV) 的化合物从反应混合物分离, 或者在步骤 (a) 中所得的包含式 (IV) 的化合物的反应混合物可以直接用于步骤 b)。

[0135] 在一个变体中, 如果步骤 a) 是通过使式 (II) 的化合物 (其中 X 是硝基) 与卤化试剂例如亚硫酸卤或三卤化磷反应而进行, 以得到相应的式 (IV) 的化合物 (其中 X 是硝基并且 Y 是卤素), 则可能在期望的式 (IV) 的化合物 (其中 X 是硝基并且 Y 是卤素) 中存在作为杂质的式 (IV) 的化合物 (其中 X 是卤素并且 Y 是卤素)。在用于步骤 b) 的反应之前, 可以将被式 (IV) 的化合物 (其中 X 是卤素并且 Y 是卤素) 污染的式 (IV) 的化合物 (其中

X 是硝基并且 Y 是卤素) 纯化, 以将式 (IV) 的化合物 (其中 X 是卤素并且 Y 是卤素) 的水平降至期望的水平, 或者可以不经进一步纯化直接将其用于步骤 b) 的反应, 此二者均在本申请的范围之内。

[0136] 步骤 b) 包括使式 (IV) 的化合物与具有式 (V) 的 2- 巯基苯并咪唑反应, 以得到式 (VI) 的化合物。

[0137] 步骤 b) 可以通过本领域已知的任何方法进行。

[0138] 步骤 b) 可以任选地在适合的溶剂中进行。可用于步骤 b) 的适合的溶剂包括但不限于: 水; 醇类例如甲醇、乙醇、1- 丙醇、2- 丙醇、1- 丁醇、2- 丁醇、叔丁醇、1- 戊醇、2- 戊醇、新戊醇、戊醇、2- 甲氧基乙醇、2- 乙氧基乙醇、乙二醇、甘油等; 酮类例如丙酮、丁酮; 2- 戊酮、3- 戊酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮等; 酯类例如甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁基酯、乙酸异丁基酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯等; 醚类例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲醚、二丁基醚、四氢呋喃、1,2- 二甲氧基乙烷、1,4- 二氧六环、2- 甲氧基乙醇、2- 乙氧基乙醇、苯甲醚等; 脂肪族或脂环族烃类例如己烷、正庚烷、正戊烷、环己烷、甲基环己烷、硝基甲烷等; 氯代烃类例如二氯甲烷、氯仿、1,1,2- 三氯乙烷、1,2- 二氯乙烯等; 芳香族烃类例如甲苯、二甲苯、氯苯、四氢化萘等; 腈类例如乙腈、丙腈等; 极性非质子溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、吡啶、二甲亚砜、环丁砜、甲酰胺、乙酰胺、丙酰胺等; 及其混合物。

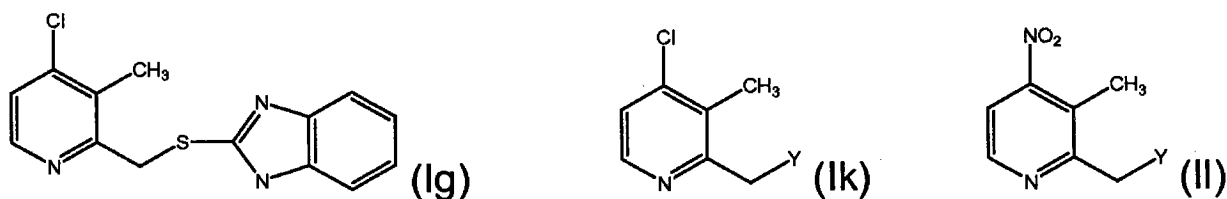
[0139] 步骤 b) 可以任选地在碱存在下进行。可用于步骤 b) 的适合的碱包括但不限于: 有机碱例如三乙胺、三丁胺、N- 甲基吗啉、N, N- 二异丙基乙胺、N- 甲基吡咯烷、吡啶、4- (N, N- 二甲基氨基) 吡啶、N- 甲基吗啉、吗啉、咪唑、2- 甲基咪唑、4- 甲基咪唑等; 无机碱例如碱金属氢化物例如氢氧化钠、氢氧化钾等; 氨基钠; 正丁基锂; 二异丙基氨基锂; 碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯; 碱土金属氢氧化物例如氢氧化铝、氢氧化镁、氢氧化钙等; 碱金属碳酸盐例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯等; 碱土金属碳酸盐例如碳酸镁、碳酸钙等; 碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等; 离子交换树脂, 包括与离子例如钠离子、钾离子、锂离子、钙离子和镁离子、取代的或未取代的铵离子等结合的树脂; 以及其他适合的碱。

[0140] 可用于步骤 b) 的适合的温度可以是低于约 200 °C, 或低于约 150 °C, 或低于约 100 °C, 或低于约 60 °C, 或任何其他适合的温度。

[0141] 任选地, 步骤 b) 可以在相转移催化的条件下, 在相转移催化剂的存在下进行。这样的相转移催化条件可以包括但不限于固-液相转移催化条件或液-液相转移催化条件。

[0142] 所得的式 (VI) 的化合物可具有大于约 95%, 或大于约 98%, 或大于约 99%, 或大于约 99.5% 的纯度。式 (VI) 的化合物基本上不含以下的杂质化合物中的一种或多种。

[0143]



[0144] 其中 Y 如上所述。

[0145] 步骤 c) 包括在手性助剂的存在下用氧化剂对映选择性地氧化式 (VI) 的化合物,

以得到单一对映体形式的或对映体富集形式的式 (VII) 的化合物。

[0146] 可用于步骤 c) 的适合的氧化剂包括但不限于:氢过氧化物试剂例如叔丁基过氧化氢、氢过氧化异丙苯、过氧化氢等;过酸例如过氧乙酸、间氯过氧苯甲酸、过氧邻苯二甲酸、 ϵ -苯二甲酰亚氨基过氧己酸等;过硼酸钠等;以及任何其他适合的氧化剂。

[0147] 对于每摩尔当量的式 (VI) 的化合物,可以使用的氧化剂的量可以为约 0.1-约 3 摩尔当量,或任何其他适合的量。

[0148] 可用于步骤 c) 中的用于对映选择性地氧化式 (VI) 的前手性硫化物的适合的手性助剂包括但不限于:手性过渡金属复合物例如手性钛复合物、手性锆复合物、手性钒复合物、手性铪复合物等,以及任何其他适合的手性金属复合物。

[0149] 所述手性过渡金属复合物可以由手性配体和过渡金属化合物制备。

[0150] 可用于步骤 c) 的手性助剂可以在存在或不存在式 (VI) 的前手性硫化物的情况下制备。

[0151] 用于制备手性过渡金属复合物的过渡金属化合物包括但不限于:异丙氧基钛 (IV)、丙氧基钛 (IV)、乙氧基钛 (IV) 和甲氧基钛 (IV);乙酰丙酮锆 (IV)、丁氧基锆 (IV)、叔丁氧基锆 (IV)、乙氧基锆 (IV)、正丙氧基锆 (IV) 和异丙氧基锆 (IV);三丙氧基氧化钒、异丙氧基氧化钒和乙酰丙酮氧化钒;乙酰丙酮铪 (IV)、丁氧基铪 (IV)、正丙氧基铪 (IV)、异丙氧基铪 (IV)、乙氧基铪 (IV)、叔丁氧基铪 (IV)、基于铁的化合物等;以及任何其他适合的金属化合物。

[0152] 对于每摩尔当量的式 (VI) 的化合物,可用于步骤 c) 的过渡金属化合物的量可以为约 0.1-约 3 摩尔当量,或任何其他适合的量。

[0153] 可用于制备手性过渡金属复合物的手性配体包括但不限于:手性醇类、例如联萘酚;苦杏仁酸;氢化苯偶姻;酒石酸酯类例如 (+)-二烷基-L-酒石酸酯或 (-)-二烷基-D-酒石酸酯,包括 (+)-二甲基-L-酒石酸酯、(-)-二甲基-D-酒石酸酯、(+)-二乙基-L-酒石酸酯、(-)-二乙基-D-酒石酸酯、(+)-二异丙基-L-酒石酸酯、(-)-二异丙基-D-酒石酸酯、(+)-二丁基-L-酒石酸酯、(-)-二丁基-D-酒石酸酯、(+)-二叔丁基-L-酒石酸酯、(-)-二叔丁基-D-酒石酸酯;以及任何其他适合的手性配体。

[0154] 对于每摩尔当量的式 (VI) 的化合物,可以使用的手性配体的量可以为约 0.1-约 6 摩尔当量,或任何其他适合的量。

[0155] 步骤 c) 可以任选地在水的存在下进行,以改善此反应的对映选择性,以提供具有更高的对映体纯度的式 (VII) 的化合物。为此,水可以用于制备手性过渡金属复合物,其可以继而用于步骤 c) 的反应,或者可以将水加至包含手性过渡金属复合物和式 (VI) 的化合物的反应混合物中。对于每摩尔当量的式 (VI) 的化合物,可用于步骤 c) 的水的量可以为约 0.1-约 1 摩尔当量。

[0156] 步骤 c) 可以任选地在适合的溶剂中进行。可用于步骤 c) 的适合的溶剂包括但不限于:酮类例如丙酮、丁酮;2-戊酮、3-戊酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮等;酯类例如甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁基酯、乙酸异丁基酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯等;醚类例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲醚、二丁基醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧六环、苯甲醚等;脂肪族或脂环族烃类例如己烷、正庚烷、正戊烷、环己烷、甲基环己烷、硝基甲烷等;氯代烃类例如二氯甲烷、氯仿、1,1,2-三氯乙烷、1,

2- 二氯乙烯等 ; 芳香族烃类例如甲苯、二甲苯、氯苯、四氢化萘等 ; 腈类例如乙腈、丙腈等 ; 极性非质子溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、吡啶、二甲亚砜、环丁砜、甲酰胺、乙酰胺、丙酰胺等 ; 及其混合物。

[0157] 步骤 c) 可以任选地在碱的存在下进行。可用于步骤 c) 的适合的碱包括但不限于 : 有机碱例如三乙胺、三丁胺、N, N- 二异丙基乙胺、N- 甲基吡咯烷、吡啶、4-(N, N- 二甲基氨基) 吡啶、N- 甲基吗啉、吗啉、咪唑、2- 甲基咪唑、4- 甲基咪唑等 ; 无机碱例如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铯 ; 碱土金属氢氧化物例如氢氧化铝、氢氧化镁、氢氧化钙等 ; 碱金属碳酸盐例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯等 ; 碱土金属碳酸盐例如碳酸镁、碳酸钙等 ; 碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等 ; 和离子交换树脂包括与离子例如钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、取代的或未取代的铵离子等结合的树脂 ; 以及其他适合的碱。

[0158] 对于每摩尔当量的式 (VI) 的化合物, 可用于步骤 c) 中的用于对映选择性地氧化式 (VI) 的前手性硫化物的碱的量可以为约 0.02- 约 3 摩尔当量, 或任何其他适合的量。

[0159] 在步骤 c) 中的式 (VI) 的前手性硫化物的对映选择性氧化可以在低于约 100°C, 或低于约 50°C, 或低于约 30°C, 或低于约 10°C, 或低于约 5°C, 或低于约 0°C, 或低于约 -5°C, 或低于约 -10°C, 或低于约 -20°C 的温度, 或任何其他适合的温度下进行。用于制备手性过渡金属复合物的适合的温度可以为低于约 200°C, 或低于约 150°C, 或低于约 100°C, 或低于约 80°C, 或低于约 60°C, 或低于约 40°C, 或任何其他适合的温度。

[0160] 在步骤 c) 中获得的式 (VII) 的化合物可以是结晶的, 或非晶形的, 或其混合物。

[0161] 步骤 d) 包括使单一对映体形式的或对映体富集形式的式 (VII) 的化合物与醇盐 -OZ 反应, 以得到式 (I) 的化合物。

[0162] 步骤 d) 可以任选地在适合的溶剂中进行。可用于步骤 d) 的适合的溶剂包括但不限于 : 酮类例如丙酮、丁酮 ; 2- 戊酮、3- 戊酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮等 ; 酯类例如甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁基酯、乙酸异丁基酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯等 ; 醚类例如二乙基醚、二异丙基醚、叔丁基甲醚、二丁基醚、四氢呋喃、1,2- 二甲氧基乙烷、1,4- 二氧六环、苯甲醚等 ; 脂肪族或脂环族烃类例如己烷、正庚烷、正戊烷、环己烷、甲基环己烷、硝基甲烷等 ; 氯代烃类例如二氯甲烷、氯仿、1,1,2- 三氯乙烷、1,2- 二氯乙烯等 ; 芳香族烃类例如甲苯、二甲苯、氯苯、四氢化萘等 ; 腈类例如乙腈、丙腈等 ; 极性非质子溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、吡啶、二甲亚砜、环丁砜、甲酰胺、乙酰胺、丙酰胺等 ; 及其混合物。

[0163] 步骤 d) 可以任选地在碱存在下进行。可用于步骤 d) 的适合的碱包括但不限于 : 有机碱例如三乙胺、三丁胺、N, N- 二异丙基乙胺、N- 甲基吡咯烷、吡啶、4-(N, N- 二甲基氨基) 吡啶、N- 甲基吗啉、吗啉、咪唑、2- 甲基咪唑、4- 甲基咪唑等 ; 无机碱例如碱金属氢化物例如氢化钠、氢化钾等 ; 氨基钠、正丁基锂、二异丙基氨基锂等 ; 碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铯 ; 碱土金属氢氧化物例如氢氧化铝、氢氧化镁、氢氧化钙等 ; 碱金属碳酸盐例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯等 ; 碱土金属碳酸盐例如碳酸镁、碳酸钙等 ; 碱金属碳酸氢盐例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等 ; 离子交换树脂, 包括与离子例如钠离子、钾离子、锂离子、钙离子、镁离子、取代的或未取代的铵离子等结合的树脂 ; 以及其他适合的碱。

[0164] 步骤 d) 可以在低于约 250°C, 或低于约 200°C, 或低于约 150°C, 或低于约 120°C, 或低于约 100°C, 或低于约 80°C, 或低于约 60°C, 或低于约 40°C 的温度, 或任何其他适合的温度下进行。

[0165] 在一个实施方案中, 本申请提供制备基本上纯的式 (VII) 的化合物的方法, 所述方法包括以下步骤中的一步或多步:

[0166] a) 提供在水不混溶性的溶剂中的包含式 (VII) 的化合物的混合物;

[0167] b) 用有机碱的水溶液提取此混合物;

[0168] c) 分离有机相并用酸调节水相的 pH; 和

[0169] d) 分离基本上纯的式 (VII) 的化合物。

[0170] 步骤 a) 包括提供在水不混溶性的溶剂中的包含式 (VII) 的化合物的混合物。

[0171] 在步骤 a) 中的在水不混溶性的溶剂中的包含式 (VII) 的化合物的混合物可以直接从包含式 (VII) 的化合物的反应混合物获得, 任选地在加入水不混溶性的溶剂后获得。

[0172] 或者, 在步骤 a) 中的在水不混溶性的溶剂中的包含式 (VII) 的化合物的混合物可以通过将式 (VII) 的化合物加入至水不混溶性的溶剂中获得。

[0173] 可用于步骤 a) 中的适合的水不混溶性的溶剂包括但不限于: 酮类例如甲基异丁基酮等; 酯类例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁基酯、乙酸异丁基酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯等; 醚类例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲醚、二丁基醚、1, 2-二甲氧基乙烷、苯甲醚等; 脂肪族或脂环族烃类例如己烷、正庚烷、正戊烷、环己烷、甲基环己烷、硝基甲烷等; 氯代烃类例如二氯甲烷、氯仿、1, 1, 2-三氯乙烷、1, 2-二氯乙烯等; 芳香族烃类例如甲苯、二甲苯、氯苯、四氢化萘等; 及其混合物。

[0174] 任选地, 上述水不混溶性的溶剂还可以包含水混溶性的溶剂, 其量不影响步骤 b) 中的预期的提取过程。

[0175] 步骤 b) 包括用有机碱的水溶液提取得自步骤 a) 的混合物。

[0176] 可用于步骤 b) 中的适合的有机碱包括但不限于: 氨、甲胺、二甲胺、乙胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、叔丁基胺、三丁胺、N, N-二异丙基乙胺、N-甲基吡咯烷、哌啶、吡咯烷、吡啶、4-(N, N-二甲基氨基) 吡啶、N-甲基吗啉、吗啉、咪唑、2-甲基咪唑、4-甲基咪唑等, 以及任何其他适合的碱。

[0177] 步骤 c) 包括分离有机相并用酸调节水相的 pH。

[0178] 在步骤 c) 中可以使用酸来调节 pH。可用于步骤 c) 的适合的酸包括但不限于: 有机酸例如乙酸、甲酸、三氟乙酸、氯乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、苯甲酸、水杨酸、邻苯二甲酸、对甲苯磺酸、邻甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等; 离子交换树脂, 例如与酸例如对甲苯磺酸、硫酸、磷酸、苯乙烯-二乙烯基苯磺酸等结合的树脂; 螯合的树脂; 中性树脂; 以及可以将步骤 c) 中的 pH 调至期望水平而不影响式 (VII) 的化合物的品质的任何其他试剂。任选地, 在调节 pH 之前, 可以用水不混溶性的溶剂, 例如步骤 a) 中所述的溶剂洗涤水相。可以将 pH 调至约 7- 约 9, 或任何其他适合的 pH, 如此可以使在调节 pH 之前可能存在于水相中的盐离解。任选地, 在调节 pH 之前或之后可以将水混溶性溶剂加入至水相。可加入的水混溶性溶剂包括但不限于: 醇类例如甲醇、乙醇、1-丙醇等; 酮类例如丙酮等; 醚类例如四氢呋喃、1, 4-二氧六环等; 腈类例如乙腈等; 极性非质子溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、吡啶、二甲亚砜、环丁砜、甲酰胺、乙酰胺、丙

酰胺等；及其混合物。

[0179] 步骤 d) 包括分离基本上纯的式 (VII) 的化合物。

[0180] 在步骤 d) 中基本上纯的式 (VII) 的化合物的分离可以包括以下方法：包括除去溶剂、冷却、浓缩反应物、加入抗溶剂 (anti-solvent)、用溶剂提取等。分离过程还可以采用搅拌或其他备选方法例如摇动、震荡等。

[0181] 分离的式 (VII) 的化合物可以通过以下方法来回收：包括倾析、离心、重力过滤、抽吸过滤或用于回收固体的任何其他技术。如此分离的式 (VII) 的化合物可能带有一些量的吸收的母液并且可能含有高于期望水平的杂质。任选地，其可以用溶剂或溶剂混合物洗涤来洗出杂质。

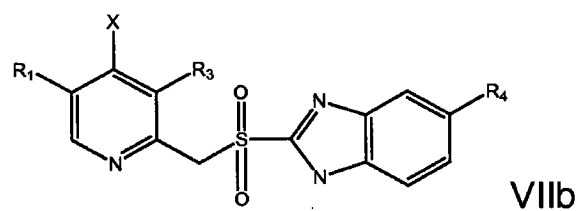
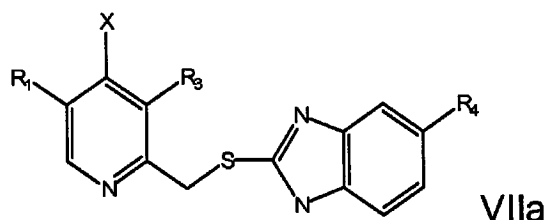
[0182] 所述回收的固体可以任选地进一步干燥。干燥可以在盘式干燥器、真空烘箱、烘箱、流化床干燥器、旋转闪速干燥器、闪速干燥器等中进行。干燥可以在低于约 150°C，或低于约 120°C，或低于约 100°C，或低于约 80°C，或低于约 60°C 的温度，或任何其他适合的温度下进行，只要式 (VII) 的化合物的品质不被降低即可；在大气压下或减压下进行。干燥可以持续进行任何期望的时间直至达到所需的纯度。例如，干燥时间可以从约 1 小时至约 8 小时或更长。

[0183] 在一个实施方案中，本申请提供式 (VII) 的化合物，通过 HPLC 测定，其具有大于约 95 重量%，或大于约 97 重量%，或大于约 98 重量%的化学纯度。

[0184] 在一个实施方案中，本申请提供式 (VII) 的化合物，通过 HPLC 测定，其具有大于约 90 重量%，或大于约 95 重量%，或大于约 98 重量%，或大于约 99 重量%，或大于约 99.5 重量%，或大于约 99.8 重量%，或大于约 99.9 重量%的对映体纯度。

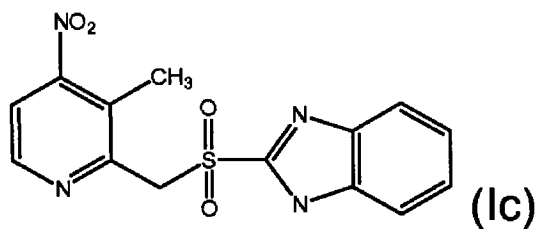
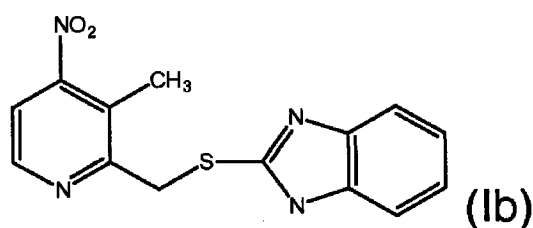
[0185] 除非另外定义，否则本文使用的“基本上纯的式 (VII) 的化合物”意指通过 HPLC 测定，所述化合物包含低于约 5 重量%，或低于约 3 重量%，或低于约 2 重量%，或低于约 1 重量%，或低于约 0.5 重量%，或低于约 0.2 重量%，或低于约 0.1 重量%的一种或多种其相应的杂质，并且含有的杂质总量低于约 2 重量%，或低于约 1 重量%，或低于约 0.5 重量%，或低于约 0.3 重量%，或低于约 0.1 重量%，或低于约 0.05 重量%。除非另外定义，否则本文使用的“杂质”是指式 VIIa 和式 VIIb 的化合物、不期望的对映体或任何其他可能的残余杂质。

[0186]



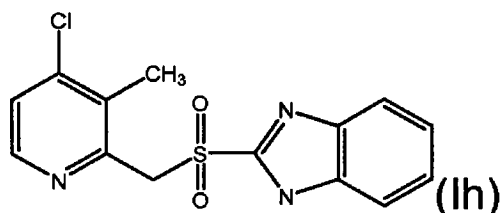
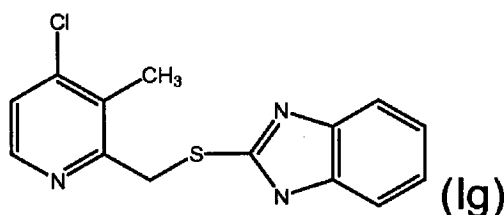
[0187] 在一个变体中，本申请的 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑可能包含以下杂质 (Ib) 和 (Ic) 中的一种或两者。

[0188]



[0189] 在另一个变体中,本申请的 2-[*(R)*]-[4-氯-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1*H*-苯并咪唑可能包含以下杂质 (Ig) 和 (Ih) 中的一种或两者。

[0190]



[0191] 在一个实施方案中,本申请提供对映体富集的式 (VII) 的化合物的光学纯化的方法,其包括以下步骤中的一步或多步:

[0192] a) 用适合的溶剂处理对映体富集的式 (VII) 的化合物;和

[0193] b) 分离光学纯度提高的式 (VII) 的化合物。

[0194] 步骤 a) 包括用适合的溶剂处理对映体富集的式 (VII) 的化合物。

[0195] 可用于步骤 a) 中的适合的溶剂包括但不限于:水;醇类例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、1-戊醇、2-戊醇、新戊醇、戊醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甘油等;酮类例如丙酮、丁酮;2-戊酮、3-戊酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮等;酯类例如甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁基酯、乙酸异丁基酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯等;醚类例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲醚、二丁基醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧六环、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、苯甲醚等;脂肪族或脂环族烃类例如己烷、正庚烷、正戊烷、环己烷、甲基环己烷、硝基甲烷等;氯代烃类例如二氯甲烷、氯仿、1,1,2-三氯乙烷、1,2-二氯乙烯等;芳香族烃类例如甲苯、二甲苯、氯苯、四氢化萘等;腈类例如乙腈、丙腈等;极性非质子溶剂例如 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮、吡啶、二甲亚砜、环丁砜、甲酰胺、乙酰胺、丙酰胺等;酸类例如甲酸、乙酸、丙酸、戊酸等;及其混合物。

[0196] 步骤 a) 中所得的反应混合物可以任选地经过滤,以除去任何不溶的固体,或者颗粒可以通过其他方法例如倾析、离心、重力过滤、抽吸过滤或用于除去固体的任何其他技术来除去。

[0197] 任选地,步骤 a) 可能伴有外消旋的式 (VII) 的化合物的沉淀。此沉淀析出的外消旋体可以通过一些方法例如倾析、离心、重力过滤、抽吸过滤或用于除去固体的任何其他技术来除去。

[0198] 步骤 a) 中可采用的适合的温度可以为低于约 150°C,或低于约 100°C,或低于约 80°C,或低于约 60°C,或低于约 40°C,或低于约 20°C,或低于约 0°C,或低于约 -20°C,或任何其他适合的温度。

[0199] 步骤 b) 包括分离光学纯度提高的式 (VII) 的化合物。

[0200] 在步骤 b) 中的分离过程可以通过包括除去溶剂、冷却、浓缩反应物、加入抗溶剂等在内的方法来实现。用于分离的适合的温度可以为低于约 100°C, 或低于约 60°C, 或低于约 40°C, 或低于约 20°C, 或低于约 5°C, 或低于约 0°C, 或低于约 -10°C, 或低于约 -20°C, 或任何其他适合的温度。用于分离的适合的时间可以是低于约 5 小时, 或低于约 3 小时, 或低于约 2 小时, 或低于约 1 小时, 或使用更长的时间。但是, 完全分离所需的确切温度和时间可以容易地由本领域技术人员来确定, 并且还取决于一些参数例如溶液或浆体的浓度和温度。分离过程中还可采用搅拌或其他备选方法例如摇动、震荡等。

[0201] 可用于除去溶剂的适合的技术包括但不限于: 使用装置例如 Buchi 旋转蒸发器的旋转蒸发、喷雾干燥、搅拌薄膜干燥 ("ATFD")、冷冻干燥 (冻干法) 等, 任选地在减压下进行。

[0202] 分离的式 (VII) 的化合物可以通过包括倾析、离心、重力过滤、抽吸过滤或用于回收固体的任何其他技术在内的方法来回收。如此分离的式 (VII) 的化合物可能带有一定量的被吸收的母液并因此具有高于期望水平的杂质。任选地, 所述固体可以用适合的溶剂或溶剂混合物 (例如步骤 a) 中使用的那些) 洗涤, 以洗出杂质。

[0203] 回收的固体可以任选地进一步干燥。干燥过程可以在盘式干燥器、真空烘箱、烘箱、流化床干燥器、旋转闪速干燥器、闪速干燥器等中进行。所述干燥可以在低于约 150°C, 或低于约 120°C, 或低于约 100°C, 或低于约 80°C, 或低于约 60°C 的温度, 或任何其他适合的温度下进行, 只要式 (VII) 的化合物品质不被降低即可, 在大气压下或在减压下进行。所述干燥过程可以持续进行任何期望的时间, 直至达到所需的纯度。例如, 干燥时间可以为约 1 小时至约 8 小时, 或更长。

[0204] 在一个实施方案中, 本申请提供结晶的 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。

[0205] 在另一个实施方案中, 本申请提供结晶的 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑, 其特征在于其位置基本上如表 1 所示的粉末 X-射线衍射峰。

[0206] 表 1

[0207]

2 θ (度) \pm 0.2	d-间距(\AA) \pm 0.02
6.6	13.21
11.6	7.61
12.2	7.23
13.4	6.55
14.5	6.07
15.2	5.81
17.2	5.14
18.5	4.79
19.5	4.53
20.2	4.37
22.1	4.01
22.7	3.91
23.6	3.75
23.9	3.70
24.8	3.57
26.2	3.39
26.8	3.32
27.1	3.28
28.4	3.13
29.4	3.02
30.4	2.93
31.1	2.86
33.7	2.65
36.0	2.48
37.5	2.39
39.0	2.30
40.2	2.24
41.9	2.15

[0208] 在另一个实施方案中,本申请提供结晶的 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于其峰位置基本上如图 9 所示的粉末 X-射线衍射图样和 / 或峰位置基本上如图 10 所示的红外吸收光谱。

[0209] 在一个实施方案中,本申请提供结晶的 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。

[0210] 在另一个实施方案中,本申请提供结晶的 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于其峰位置基本上如表 2 中所述的粉末 X-射线衍射。

[0211] 表 2

2 θ (度) ± 0.2	d-间距(\AA) ± 0.02
3.2	26.77
6.5	13.47
9.8	8.99
16.0	5.50
16.5	5.33
17.0	5.20
17.7	4.98
18.3	4.82
19.3	4.58
19.6	4.50
20.0	4.41
23.8	3.72
23.9	3.71
24.1	3.67
24.4	3.63
24.9	3.56
25.4	3.49
26.1	3.40
26.8	3.32
28.5	3.12
29.0	3.06
29.6	3.01

[0212]

[0213]

30.4	2.93
31.8	2.81
32.6	2.73
33.1	2.70
33.5	2.67
34.0	2.63
35.0	2.55
36.0	2.48
36.5	2.45
37.0	2.42
37.6	2.38
38.0	2.36
39.0	2.30
39.9	2.25
40.7	2.21
41.4	2.17
42.3	2.13
43.5	2.07

[0214] 在另一个实施方案中,本申请提供结晶的 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于其峰位置基本上如图 11 所示的粉末 X-射线衍射图样和 / 或峰位置基本上如图 12 所示的红外吸收光谱。

[0215] 本申请的结晶的右兰索拉唑的 4-氯类似物或结晶的右兰索拉唑的 4-硝基类似物可在用于制备具有期望品质的纯右兰索拉唑的方法中用作中间体。

[0216] 在一个实施方案中,本申请提供非晶形式的右兰索拉唑。

[0217] 在另一个实施方案中,本申请提供用于制备非晶形式的右兰索拉唑的方法,其包括以下步骤中的一步或多步:

[0218] a) 提供在溶剂或溶剂的混合物中的右兰索拉唑溶液;

[0219] b) 分离非晶形式的右兰索拉唑。

[0220] 步骤 a) 包括提供在溶剂或溶剂混合物中的右兰索拉唑溶液。

[0221] 步骤 a) 中的提供溶液包括:

[0222] i) 直接使用在合成过程中获得的饱和右兰索拉唑的反应混合物;或

[0223] ii) 将右兰索拉唑溶于适合的溶剂或溶剂的混合物中。

[0224] 任何物理形式的右兰索拉唑,例如结晶、非晶形或它们的混合物都可以用于提供步骤 a) 中的右兰索拉唑溶液。

[0225] 可用于步骤 a) 中的适合的溶剂包括但不限于:水;醇类例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、1-戊醇、2-戊醇、新戊醇、戊醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧

基乙醇、乙二醇、甘油等；酮类例如丙酮、丁酮；2-戊酮、3-戊酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮等；酯类例如甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁基酯、乙酸异丁基酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯等；氯代烃类例如二氯甲烷、氯仿、1,1,2-三氯乙烷、1,2-二氯乙烯等；腈类例如乙腈、丙腈等；极性非质子溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、吡啶、二甲亚砜、环丁砜、甲酰胺、乙酰胺、丙酰胺等；及其混合物。

[0226] 取决于用于溶解的溶剂，溶解温度可以为约 -20°C 至大约所述溶剂的回流温度，只要获得右兰索拉唑的澄清溶液而不影响其特征即可。

[0227] 所述溶液可以任选地用碳、热碱处理的硅藻土 (Hyflow) 或任何其他适合的物质处理，以除去颜色和 / 或得到清澈的溶液。

[0228] 任选地，可以过滤如上所得的溶液以除去任何不溶的颗粒。所述不溶颗粒可以适当地通过过滤、离心、倾析或任何其他适合的技术除去。所述溶液可以通过纸、玻璃纤维或其他膜材料，或澄清剂层如硅藻土层或 Hyflow 层来过滤。取决于使用的装置和所述溶液的浓度和温度，过滤器可能需要预热以避免过早结晶。

[0229] 步骤 b) 包括从步骤 a) 的溶液中分离非晶形式的右兰索拉唑。

[0230] 在一个变体中，所述分离可以通过除去溶剂来实现。可用于除去溶剂的适合的技术包括：使用旋转蒸发装置例如 Buchi 旋转蒸发器、喷雾干燥、搅拌薄膜干燥 ("ATFD")、冷冻干燥 (冻干法) 等，或任何其他适合的技术。

[0231] 所述溶剂可以，在低于约 200°C ，或低于约 150°C ，或低于约 100°C ，或低于约 60°C ，或低于约 40°C ，或低于约 20°C ，或低于约 0°C ，或低于约 -20°C ，或低于约 -40°C ，或低于约 -60°C ，或低于约 -80°C 的温度，或任何其他适合的温度下除去，任选地在减压下进行。

[0232] 冷冻干燥 (冻干法) 可以通过在冷冻右兰索拉唑溶液所需的低温下冷冻右兰索拉唑溶液并且将压力降低至从右兰索拉唑的冷冻溶液除去溶剂所需的压力下而进行。取决于制备右兰索拉唑溶液所选的溶剂，冷冻所述溶液所需的温度可以为约 -80°C 至约 0°C ，或者高至约 40°C 。从所述冷冻溶液除去溶剂所需的温度可以为低于约 20°C ，或低于约 0°C ，或低于约 -20°C ，或低于约 -40°C ，或低于约 -60°C ，或低于约 -80°C ，或任何其他适合的温度。

[0233] 或者，分离还可以通过将适合的抗溶剂加入至步骤 a) 中所得的溶液来实现，任选地在浓缩步骤 a) 中获得的溶液之后加入。可使用的适合的抗溶剂包括但不限于：醚类例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲醚、二丁基醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧六环、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、苯甲醚等；脂肪族或脂环族烃类例如己烷、正庚烷、正戊烷、环己烷、甲基环己烷、硝基甲烷等；芳香族烃类例如甲苯、二甲苯、氯苯、四氢化萘等；及其混合物。

[0234] 自步骤 b) 获得的化合物可以使用一些技术例如通过刮削，或通过摇动容器，或者对于所用装置而言特有的其他技术来收集。

[0235] 如此分离的产物可以任选地进一步干燥得到非晶形式的右兰索拉唑。

[0236] 干燥可以适当地在盘式干燥器、真空烘箱、Buchi 旋转蒸发器、烘箱、流化床干燥器、旋转闪速干燥器、闪速干燥器等中进行。所述干燥可以在低于约 200°C ，或低于约 150°C ，或低于约 100°C ，或低于约 60°C ，或低于约 40°C ，或低于约 20°C ，或低于约 0°C ，或低于约 -20°C 的温度，或任何其他适合的温度下，在大气压下或减压下进行。所述干燥可以持

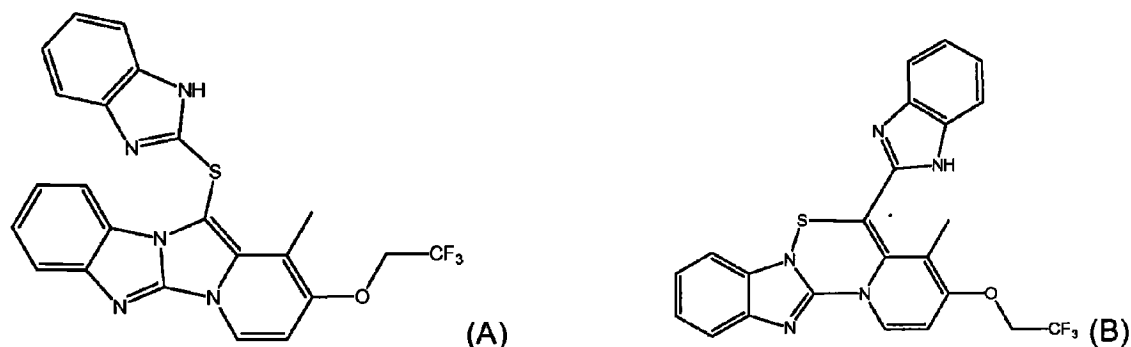
续进行获得期望的品质所需的任何时间段,例如约 15 分钟至若干小时。

[0237] 可以任选地被研磨经干燥的产物以达到期望的粒度。研磨或微粉化可以在产物干燥之前或者在产物干燥完成后进行。可用于降低粒度的技术非限制性地包括球磨、滚磨、锤磨和喷射磨。

[0238] 在一个变体中,在制备本申请的稳定的非晶形式的右兰索拉唑中,在各种操作中可使用的温度在对于药学产品而言不期望水平的通过 HPLC 表征 RRT(相对保留时间)为 1.98 的杂质的形成中起到重要作用。通过 LC-MS(液相色谱-质谱)分析表征,所述通过 HPLC 表征在 RRT 1.98 处的杂质的质量数为 m/z 467。

[0239] 在 RRT 1.98 处的杂质的结构估计是 (A) 或 (B) 之一。

[0240]



[0241] 在制备本申请的非晶形式的右兰索拉唑中,在各种操作中可适当采用的温度可以为低于约 60°C ,或低于约 50°C ,或低于约 40°C ,以将通过 HPLC 表征在 RRT 1.98 处的杂质控制在根据 HPLC 测定低于约 0.2 重量%的浓度。

[0242] 本文使用的“各种操作”包括但不限于溶解、搅拌、蒸馏、蒸发、过滤、干燥、研磨和贮存。

[0243] 在一个实施方案中,本申请提供非晶形式的右兰索拉唑,其特征在于其基本上分别如图 1、2、3 和 4 所示的 X-射线粉末衍射图样、红外吸收光谱、差示扫描量热法 (DSC) 热分析图和 / 或热重分析 (TGA) 曲线。

[0244] 在一个变体中,按照本申请中所述方法制备的非晶形式的右兰索拉唑在如图 3 所示的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图中具有约 31°C 的玻璃化转变温度,这是药用药物的相对高稳定性的标志。

[0245] 本文报告的差示扫描量热法分析按照常规调制的差示扫描量热法在 TA Instruments 的 DSC Q1000V 9.4 Build 287 型上进行,以 $3^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 的增幅升至 150°C ,调制时间为 60 秒,调制温度为 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。起始温度为 -50°C 并且最终温度为 150°C 。

[0246] 本文所述的 X-射线粉末衍射图样使用配置有具有 Lynx-eye 检测器的 Bragg-Brentano $\theta:\theta$ 测角计的 Bruker axs D8 高级衍射仪获得。其放射物是铜 $\text{K}\alpha-1$ 。

[0247] 在一个变体中,如图 4 所示,按照本申请中所述方法制备的非晶形式的右兰索拉唑具有对应于重量损失小于约 3 重量%的特征 TGA 曲线。

[0248] 在一个实施方案中,本申请提供右兰索拉唑,通过 HPLC 测定,其具有大于约 99 重量%,或大于约 99.4 重量%,或大于约 99.6 重量%,或大于约 99.8 重量%的化学纯度。

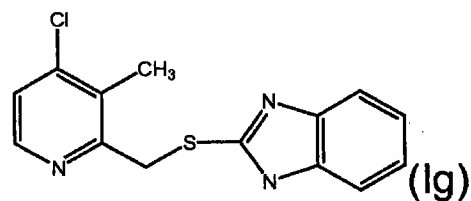
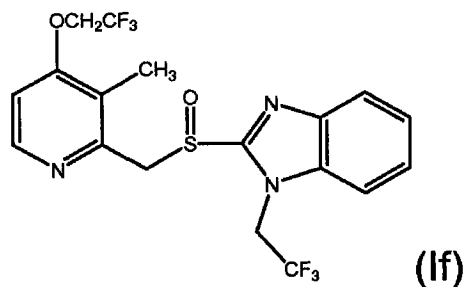
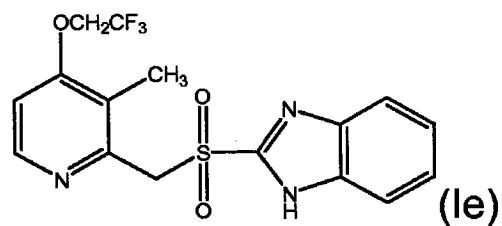
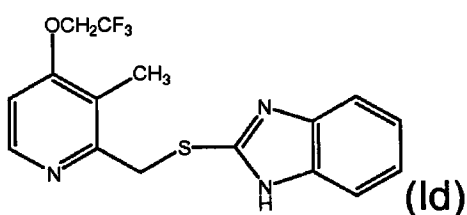
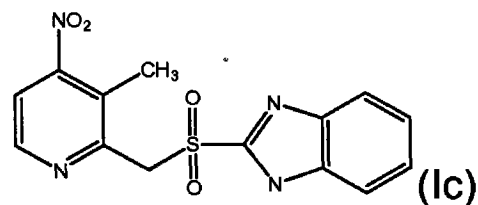
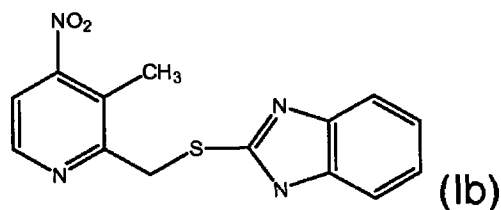
[0249] 在一个实施方案中,本申请提供右兰索拉唑,通过 HPLC 测定,其具有大于约 99 重

量%，或大于约 99.2 重量%，或大于约 99.4 重量%，或大于约 99.6 重量%，或大于约 99.8 重量%，或大于约 99.9 重量%的对映体纯度。

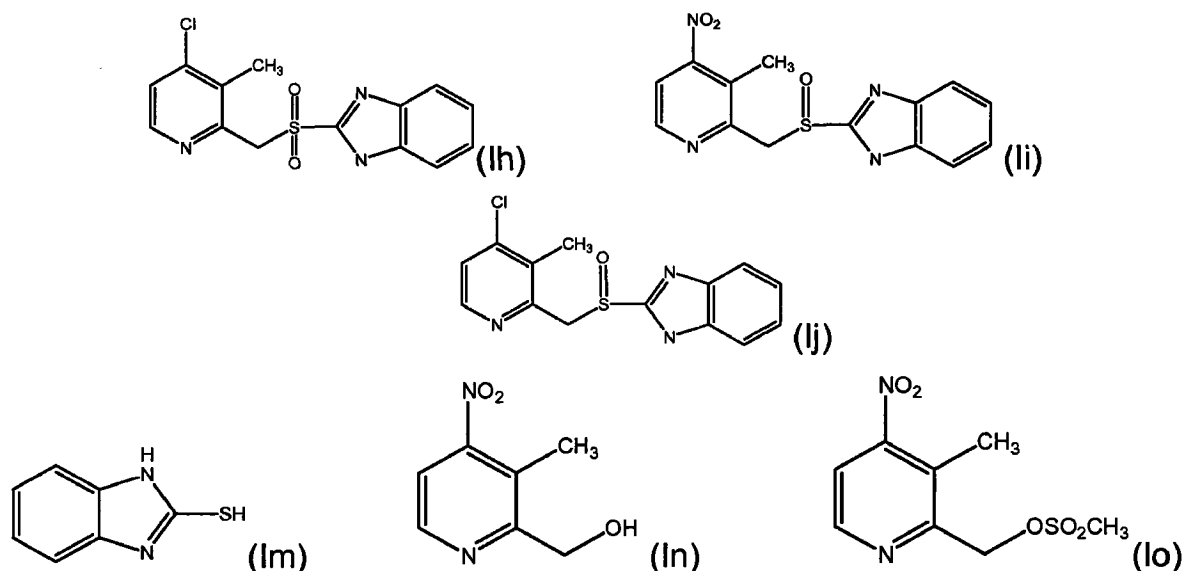
[0250] 通过 HPLC 测定，如本申请所述的右兰索拉唑可以基本上不含一种或多种相应的杂质。

[0251] 除非另外定义，否则本文使用的“基本上不含一种或多种相应的杂质”是指通过 HPLC 测定，所述化合物包含低于约 2 重量%，或低于约 1 重量%，或低于约 0.5 重量%，或低于约 0.3 重量%，或低于约 0.1 重量%，或低于约 0.05 重量%的各单独的杂质，并且其包含的杂质总量低于约 2 重量%，或低于约 1 重量%，或低于约 0.5 重量%，或低于约 0.3 重量%，或低于约 0.1 重量%，或低于约 0.05 重量%；所述杂质非限制性地包括：式 (Ib) 的硝基硫化物杂质、式 (Ic) 的硝基砷杂质、式 (Id) 的兰索拉唑硫化物杂质、式 (Ie) 的兰索拉唑砷杂质、式 (If) 的 N-烷基化的杂质、式 (Ig) 的氯代硫化物杂质、式 (Ih) 的氯代砷杂质、式 (Ii) 的硝基亚砷杂质、式 (Ij) 的氯代亚砷杂质、式 (Im) 的 2-巯基苯并咪唑、式 (In) 的羟甲基杂质、式 (Io) 的磺酰氧基杂质、在 RRT 1.98 处的具有质量数 m/z 467 的杂质、或不期望的对映体、或任何其他可能的残余杂质。

[0252]



[0253]



[0254] 用于测定本申请的右兰索拉唑或式 (VII) 的化合物的化学纯度并且用于测定它们相应杂质的高效液相色谱 (HPLC) 方法包括使用 YMC-PAK ODS-A100x4.6, 3 μ m 或等效柱。所述方法的其他参数如表 3 中所示。

[0255] 表 3

流速	1.0 mL/分钟		
洗脱	梯度		
波长	285 nm		
进样体积	15 μ L		
柱温箱温度	环境温度		
流动相配制物	流动相 A: 水。 流动相 B: 体积比 160:40:1 的乙腈、水和三乙胺的经脱气的混合物, 用正磷酸调节 pH 至 7.0。		
稀释剂	将 1 体积的三乙胺与 60 体积的水混合, 用磷酸调至 pH 10.5, 然后将所得溶液与 40 体积的乙腈混合。		
样品浓度	1.0 mg/mL, 在稀释剂中		
梯度程序	时间(分钟)	% A	% B
	0	75	25
	5	75	25
	30	40	60
	40	20	80
	50	20	80
	52	75	25
	60	75	25

[0257] 可用于测定本申请的右兰索拉唑或式 (VII) 的化合物的对映体纯度的高效液相

色谱方法包括使用 Chiralpak-IC, 250x4.6mm 或等效柱。所述方法的其他参数如表 4 中所示。

[0258] 表 4

[0259]

流速	1.0mL/ 分钟
洗脱	梯度
波长	285nm
进样体积	15 μ L
柱温箱温度	环境温度
流动相配制物	体积比 1000 : 0.5 : 1 的乙腈、三乙胺、和酒石酸二乙酯
稀释剂	流动相
样品浓度	1.0mg/mL, 在稀释剂中
运行时间	25 分钟

[0260] 用于测定本申请的在 RRT 1.98 处并具有质量数 m/z 467 的杂质的高效液相色谱 (HPLC) 方法包括使用 YMC-PRO C-18100x4.6mm, 3 μ m 或等效柱。所述方法的其他参数如表 5 中所示。

[0261] 表 5

流速	0.8 mL/分钟
洗脱	梯度
波长	285 nm
进样体积	15 μ L
柱温箱温度	环境温度
[0262] 流动相配制物	流动相 A: 经脱气的水。 流动相 B: 体积比为 160:40:1 的乙腈、水、和三乙胺的经过滤和脱气的混合物, pH 用正磷酸调节至 6.2。
稀释剂	将 1 体积的三乙胺与 60 体积的水混合, 用磷酸调至 pH 10.5, 然后将所得溶液与 40 体积的乙腈混合。
样品浓度	1.0 mg/mL, 在稀释剂中

[0263] 本申请还提供适用于医药用途的右兰索拉唑的物理特征例如粒度分布、堆密度、

Hausner 比值和比表面积。

[0264] 在一个实施方案中,本申请提供右兰索拉唑,其具有小于约 $5\ \mu\text{m}$ 的 10^{th} 体积百分比粒度 (D_{10}),小于约 $15\ \mu\text{m}$ 的 50^{th} 体积百分比粒度 (D_{50}),小于约 $50\ \mu\text{m}$ 的 90^{th} 体积百分比粒度 (D_{90}),和 / 或其任何组合。

[0265] 除非另外定义,否则本文使用的“ 10^{th} 体积百分比”是指 10% 的测量样品的体积低于该值的粒度值;除非另外定义,否则本文使用的“ 50^{th} 体积百分比”是指 50% 的测量样品的体积低于该值的粒度值;并且除非另外定义,否则本文使用的“ 90^{th} 体积百分比”是指 90% 的测量样品的体积低于该值的粒度值。

[0266] 右兰索拉唑颗粒的粒度分布可以用 Jayant Test Siever(例如,使用目数 60,筛孔(mesh opening) $250\ \mu\text{m}$) 来测定。右兰索拉唑颗粒的粒度分布还可以使用光散射仪器例如 Malvern Master Sizer 2000(氦氛激光源,右兰索拉唑悬浮于轻质液体石蜡中,尺寸范围: $0.02\ \mu\text{m}$ - $2000\ \mu\text{m}$) 来测定。其他技术也是可用的。

[0267] 本申请的非晶形式的右兰索拉唑具有期望的特征,例如对于颜色变化稳定,使其适用于医药用途。

[0268] 除非另外定义,否则本文使用的“对于颜色变化稳定”是指在贮存时无颜色变化的非晶形式的右兰索拉唑。在一个变体中,本申请的稳定的非晶形右兰索拉唑可以表征为其白色至灰白色的颜色,当其在约 2°C - 约 8°C 的温度下贮存时颜色不改变。

[0269] 在一个实施方案中,本申请提供非晶形右兰索拉唑,通过卡尔-费歇尔法测定,其含水量低于约 5 重量%,或低于约 3 重量%,或低于约 2 重量%,或低于约 1 重量%,或低于约 0.5 重量%。当通过卡尔-费歇尔法分析时,含水量表示为重量%,这是指相对于测定样品的总重量的水的百分比重量。据观察,包含所述含水量的非晶形右兰索拉唑较不易吸湿并因此更稳定且合意。此外,若非晶形右兰索拉唑中存在大于约 5 重量%的含水量,则在贮存期间倾向于形成结晶性,因此使非晶形右兰索拉唑不稳定。因此,所述含水量范围可用于提高非晶形右兰索拉唑的稳定性。

[0270] 在一个实施方案中,本申请提供基本上不含残余有机溶剂的非晶形右兰索拉唑。

[0271] 除非另外定义,否则本文使用的“基本上不含残余有机溶剂”是指通过气相色谱(GC)测定,所述化合物包含的残余溶剂含量低于约 2 重量%,或低于约 1 重量%,或低于约 0.5 重量%,或低于约 0.1 重量%,或低于约 0.05 重量%。

[0272] 在一个变体中,本申请的非晶形右兰索拉唑可包含低于约 20,000ppm(百万分之一),或低于约 10,000ppm,或低于约 5,000ppm,或低于约 1,000ppm,或低于约 500ppm,或低于约 300ppm,或低于约 200ppm,或低于约 100ppm,或低于约 50ppm,或低于约 10ppm 的单独的残余有机溶剂。

[0273] 在另一个实施方案中,本申请提供制备基本上不含残余有机溶剂的非晶形右兰索拉唑的方法,其包括以下步骤中的一步或多步:

[0274] a) 将右兰索拉唑微粉化;和

[0275] b) 干燥得自步骤 a) 的产物,以得到基本上不含残余有机溶剂的非晶形式的右兰索拉唑。

[0276] 步骤 a) 包括右兰索拉唑的微粉化。

[0277] 步骤 a) 可以在湿右兰索拉唑的干燥之前或之后进行。可用于微粉化的技术非限

制性地包括球磨、滚磨、锤磨和喷射磨。

[0278] 步骤 b) 包括任选地干燥从步骤 a) 获得的产物。

[0279] 干燥可以适当地在盘式干燥器、真空烘箱、旋转装置例如 Buchi 旋转蒸发器、烘箱、流化床干燥器、旋转闪速干燥器、闪速干燥器等中进行。所述干燥可以在低于约 200°C, 或低于约 150°C, 或低于约 100°C, 或低于约 60°C, 或低于约 40°C, 或低于约 20°C, 或低于约 0°C, 或低于约 -20°C 的温度, 或任何其他适合的温度下, 在大气压下或减压下进行。所述干燥可以持续进行获得期望的品质所需的任何时间段, 例如约 15 分钟至若干小时。

[0280] 在一个实施方案中, 本申请提供具有增加的稳定性和贮存期限的包装和贮存非晶形右兰索拉唑的方法, 所述方法包括以下步骤中的一步或多步:

[0281] a) 在惰性气氛下将右兰索拉唑置于密封的容器中;

[0282] b) 将所述密封的容器和吸湿剂置于第二密封容器中;

[0283] c) 将所述第二密封容器置于三层层压的袋中, 随后密封; 以及

[0284] d) 将所述三层层压的袋置于 HDPE 容器中并且在约 2-8°C 下贮存于受控的环境中。

[0285] 步骤 a) 包括在惰性气氛下将右兰索拉唑置于密封的容器中。

[0286] 所述惰性气氛可以使用任何惰性气体例如氮气、氩气等来提供。所述气体应不与右兰索拉唑反应并且应基本上不含水分。

[0287] 可以将所述惰性气氛提供给保存在聚乙烯袋或已贮存在更具刚性的容器中的所述化合物。用于向右兰索拉唑提供所述惰性气氛的所述袋和容器在提供惰性气氛后是气密的。

[0288] 若用于向右兰索拉唑提供惰性气氛的所述容器是透明的并且使所述产物暴露于光, 则可以利用不透明物质将其覆盖。

[0289] 步骤 b) 包括将所述密封的容器和吸湿剂置于第二密封容器中。

[0290] 将所述吸湿剂包括在内以吸收进入所述包装物中的任何水分。可用于本申请的适合的吸湿剂包括但不限于: 分子筛沸石、具有 25 或以上的高二氧化硅 / 氧化铝比例的高氧化硅沸石例如 ZSM-5 (Mobil Oil Co. 生产, 二氧化硅 / 氧化铝比例为 400)、硅岩、USY (Ultra Stable Y 型沸石, PQ Corp. 生产, 二氧化硅 / 氧化铝比例为 78)、丝光沸石等, 低二氧化硅系统沸石例如 Ca-X 型沸石、Na-X 型沸石、二氧化硅超细粒化的颗粒 (例如, 通过将粒度为 0.1 μm 或以下的二氧化硅超细颗粒粒化来获得的平均粒度为 1.5mm 的颗粒)、硅胶、 γ -氧化铝等。

[0291] 步骤 c) 包括将第二袋或容器置于三层层压的袋中, 随后密封。

[0292] 将含有所述化合物和吸湿剂的包装保存在具有聚对苯二甲酸乙二醇酯膜、铝箔和线型低密度聚乙烯膜的三层层压的袋中。所述三层层压的袋为内容物提供防氧、水蒸汽、光及其他污染物的保护。

[0293] 任选地, 将额外的吸湿剂置于所述三层层压的袋中作为附加防护措施来吸收进入其中的任何水分。

[0294] 可以将所述三层层压的袋热封以防止任何污染物的进入。为了有效密封, 所述热封可以利用真空氮气密封器 (VNS) 进行。

[0295] 步骤 d) 包括将所述三层层压的袋置于 HDPE 容器中并且在约 2-8°C 下贮存于受控的环境中。

[0296] 已发现上述包装和贮存方法提供非晶形右兰索拉唑,其在贮存期间稳定并且不改变颜色,不发生结块,因此产生稳定的非晶形右兰索拉唑。

[0297] 在一个变体中,本申请提供对于贮存稳定的非晶形式的右兰索拉唑。已观察到,用于贮存本申请的非晶形右兰索拉唑的温度在对于药学产品而言不期望水平的在 RRT 1.98 处的杂质的形成中起作用。

[0298] 除非另外指出,否则本文使用的“对于贮存稳定”是指可能对通过 HPLC 测定的杂质水平升高至大于约 0.2 重量%,或大于约 0.15 重量%,或大于约 0.1 重量%,或大于约 0.05 重量%的浓度稳定的化合物,所述杂质非限制性地包括在 RRT 1.98 处的杂质或任何其他相应的杂质。

[0299] 在一个实施方案中,本申请提供右兰索拉唑,其具有大于约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$,或大于约 $1\text{m}^2/\text{g}$,或大于约 $2\text{m}^2/\text{g}$,或大于约 $3\text{m}^2/\text{g}$,或大于约 $5\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。除非另外定义,否则本文使用的“比表面积”是指 1g 特定物质的颗粒的总颗粒表面,以平方米颗粒表面积表示。

[0300] 本申请的右兰索拉唑的比表面积已通过 BET (Brunauer-Emmett-Teller) 比表面积法,使用 Micromeritics Gemini 表面积测定仪 2365 型来测定。分析样品在 40°C 下在减压下脱气,然后测定在 77°K 下在 0.05-0.3 范围内的相对压力下的氮气吸附。

[0301] 在一个实施方案中,本申请提供堆密度低于约 $1\text{g}/\text{ml}$ 的右兰索拉唑。堆密度已使用 United States Pharmacopoeia 29, United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, Maryland, 2005 中的方法 2 中的 Test 616 "Bulk Density and Tapped Density," 来测定。

[0302] 本申请的非晶形式的右兰索拉唑是稳定的并且适用于制备药用的药制剂。

[0303] 本申请的一个方面提供组合物,其包含通过 HPLC 测定基本上不含有一种或多种相应杂质的右兰索拉唑。所述组合物包含右兰索拉唑,通过 HPLC 测定,所述右兰索拉唑含有低于约 2 重量%,或低于约 1 重量%,或低于约 0.5 重量%,或低于约 0.3 重量%,或低于约 0.1 重量%,或低于约 0.05 重量%的各单独的杂质,且所述右兰索拉唑包含的杂质总量低于约 2 重量%,或低于约 1 重量%,或低于约 0.5 重量%,或低于约 0.3 重量%,或低于约 0.1 重量%,或低于约 0.05 重量%;所述杂质非限制性地包括:式 (Ib) 的硝基硫化物杂质、式 (Ic) 的硝基砷杂质、式 (Id) 的兰索拉唑硫化物杂质、式 (Ie) 的兰索拉唑砷杂质、式 (If) 的 N-烷基化的杂质、式 (Ig) 的氯代硫化物杂质、式 (Ih) 的氯代砷杂质、式 (Ii) 的硝基亚砷杂质、式 (Ij) 的氯代亚砷杂质、式 (Im) 的 2-巯基苯并咪唑、式 (In) 的羟甲基杂质、式 (Io) 的磺酰氧基杂质、在 RRT 1.98 处的具有质量数 m/z 467 的杂质、或不期望的对映体、或任何其他可能的残余杂质。

[0304] 本申请的一个方面提供包含右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的赋形剂的药物组合物,所述右兰索拉唑具有以下粒度分布:其中 10^{th} 体积百分比粒度 (D_{10}) 小于约 $5\mu\text{m}$, 50^{th} 体积百分比粒度 (D_{50}) 小于约 $15\mu\text{m}$, 90^{th} 体积百分比粒度 (D_{90}) 小于约 $50\mu\text{m}$, 或者其任何组合。

[0305] 本申请的一个方面提供包含右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的赋形剂的药物组合物,所述右兰索拉唑具有大于约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$,或大于约 $1\text{m}^2/\text{g}$,或大于约 $2\text{m}^2/\text{g}$,或大于约 $3\text{m}^2/\text{g}$,或大于约 $5\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

[0306] 本申请的一个方面提供药物组合物,其包含堆密度低于约 $1\text{g}/\text{ml}$ 的右兰索拉唑与

一种或多种药学可接受的赋形剂。

[0307] 在一个实施方案中,本申请提供药物组合物,其包含非晶形右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的赋形剂。

[0308] 在一个实施方案中,本申请提供制备结晶右兰索拉唑的方法,其包括以下步骤中的一步或多步:

[0309] a) 提供包含右兰索拉唑的盐的混合物;

[0310] b) 用酸调节得自步骤 a) 的反应混合物的 pH,以获得右兰索拉唑;和

[0311] c) 从得自步骤 (b) 的反应混合物分离结晶右兰索拉唑。

[0312] 步骤 a) 包括提供包含右兰索拉唑的盐的反应混合物。

[0313] 步骤 a) 中包含右兰索拉唑的盐的混合物可以直接从其制备过程中获得的反应混合物获得。例如,其可以通过本申请所述的方法来获得。

[0314] 步骤 b) 包括用酸调节获自步骤 a) 的反应混合物的 pH。

[0315] 酸可以用来在步骤 b) 中调节 pH。可用于步骤 b) 的适合的酸包括但不限于:有机酸例如乙酸、甲酸、三氟乙酸、氯乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、苯甲酸、水杨酸、邻苯二甲酸、对甲苯磺酸、邻甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等;离子交换树脂,例如与酸如对甲苯磺酸、硫酸、磷酸、苯乙烯-二乙烯基苯磺酸等结合的树脂;螯合的树脂;中性树脂;以及可以将步骤 b) 中的 pH 调至期望水平而不影响右兰索拉唑的品质的任何其他适合的试剂。

[0316] 在一个变体中,在步骤 b) 中调节 pH 可采用的 pH 和温度条件影响制备右兰索拉唑的预期品质和收率。

[0317] pH 可以调节至约 7- 约 9,或者可使存在于步骤 a) 中的反应混合物中的盐离解的任何其他适合的 pH。

[0318] 调节 pH 可采用的温度为低于约 40°C,或低于约 30°C,或低于约 20°C,或低于约 10°C,或低于约 5°C,或低于约 0°C,或者不影响右兰索拉唑的品质和收率的其他任何适合的物质。

[0319] 任选地,在调节步骤 b) 中的反应混合物的 pH 之前,可以从步骤 a) 中包含右兰索拉唑的盐的混合物中除去任何不溶的固体或颗粒。可用来除去不溶固体或颗粒的适合的技术包括一些方法例如倾析、离心、重力过滤、抽吸过滤或用于除去固体的任何其他适合的技术。

[0320] 任选地,在调节步骤 b) 中的反应混合物的 pH 之前,在步骤 b) 之前除去不溶固体或颗粒后可得到的所得溶液可以任选地经碳、热碱处理的硅藻土 (Hyflow) 或任何其他适合的物质处理,以除去颜色和 / 或改善此溶液的澄清度。

[0321] 任选地,可以在调节 pH 之前或之后将水混溶性溶剂加入此混合物中。可加入的水混溶性溶剂包括但不限于:醇类例如甲醇、乙醇、1- 丙醇等;酮类例如丙酮等;醚类例如四氢呋喃、1,4- 二氧六环等;腈类例如乙腈等;极性非质子溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、吡啶、二甲亚砜、环丁砜、甲酰胺、乙酰胺、丙酰胺等;及其混合物。

[0322] 步骤 c) 包括从步骤 b) 中所得的混合物分离结晶右兰索拉唑。

[0323] 在步骤 c) 中结晶右兰索拉唑的分离可能包括包括除去溶剂、冷却、浓缩反应物、

加入抗溶剂、用溶剂提取等在内的方法。搅拌或其他备选方法如摇动、搅动等也可以用于所述分离。用于分离的适合的温度可以为低于约 100°C, 或低于约 60°C, 或低于约 40°C, 或低于约 20°C, 或低于约 10°C, 或低于约 5°C, 或低于约 0°C, 或低于约 -10°C, 或低于约 -20°C, 或任何其他适合的温度。用于分离的适合的时间可以是低于约 5 小时, 或低于约 3 小时, 或低于约 2 小时, 或低于约 1 小时, 或者可使用更长时间。但是, 完全分离所需的确切温度和时间可以由本领域技术人员容易地确定, 并且还取决于一些参数如所述溶液或浆体的浓度和温度。

[0324] 结晶的右兰索拉唑可以通过包括倾析、离心、重力过滤、抽吸过滤或用于回收固体的任何其他技术在内的方法来回收。如此分离的结晶的右兰索拉唑可能带有一定量的被吸收的母液并且可能具有高于期望水平的杂质。任选地, 这些结晶可以用溶剂或溶剂的混合物洗涤, 以洗出杂质。

[0325] 回收的固体可以任选地进一步干燥。干燥过程可以在盘式干燥器、真空烘箱、烘箱、流化床干燥器、旋转闪速干燥器、闪速干燥器等中进行。所述干燥可以在低于约 150°C, 或低于约 120°C, 或低于约 100°C, 或低于约 80°C, 或低于约 60°C, 或低于约 50°C, 或低于约 30°C 的温度, 或任何其他适合的温度下进行, 只要右兰索拉唑品质不被降低即可, 在大气压下或在减压下进行。所述干燥过程可以持续进行任何期望的时间, 直至达到所需的品质。例如, 干燥时间可以是约 1 小时至约 12 小时, 或更长。

[0326] 在一个实施方案中, 本申请提供固体分散体, 其包含非晶形右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的载体, 条件是所述载体不是碱。

[0327] 包含非晶形右兰索拉唑与药学可接受的载体的固体分散体为产品提供期望特征例如稳定性并且适用于配制药用的药物制剂。

[0328] 在一个方面, 本申请提供制备包含非晶形右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的载体的固体分散体的方法, 条件是所述载体不是碱; 所述方法包括以下步骤中的一步或多步:

[0329] a) 提供右兰索拉唑与至少一种药学可接受的载体的组合在适合的溶剂或溶剂的混合物中的溶液, 条件是所述载体不是碱;

[0330] b) 分离非晶形右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的载体的固体分散体。

[0331] 步骤 a) 包括提供右兰索拉唑与至少一种药学可接受的载体的组合的溶液, 条件是所述载体不是碱。

[0332] 步骤 a) 可以包括形成右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的载体的组合的溶液。在实施方案中, 当除去溶剂时, 载体提高非晶形固体的稳定性。

[0333] 步骤 a) 中的提供溶液包括:

[0334] i) 直接使用在制备过程中获得的含有右兰索拉唑的反应混合物, 任选地, 在加入一种或多种药学可接受的载体之后; 或

[0335] ii) 将右兰索拉唑单独地或与一种或多种药学可接受的载体组合地溶于适合的溶剂中。

[0336] 任何物理形式的右兰索拉唑, 例如结晶、非晶形或它们的混合物都可以用于提供步骤 a) 中的溶液。

[0337] 可用于步骤 a) 的药学可接受的载体包括但不限于; 药学亲水性载体例如聚乙烯

吡咯烷酮 (N- 乙基吡咯烷酮的均聚物或共聚物)、树胶、纤维素衍生物 (包括羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素等)、羧甲基纤维素的聚合物、环糊精、明胶、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、多元醇类、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚氧乙烯衍生物、聚乙烯醇、丙二醇衍生物等;以及有机胺类例如烷基胺 (伯胺、仲胺和叔胺)、芳香族胺类、脂环族胺类、环胺类、芳烷基胺类、羟胺或其衍生物、胍或其衍生物,及胍或其衍生物。使用一种以上的所述载体的混合物以提供期望的释放特征或者用于提高稳定性处于本申请的范围。而且,所有粘度级别、分子量、可商购的产品、它们的共聚物和混合物均无限制地处于本申请的范围。

[0338] 可用于步骤 a) 的适合的溶剂包括但不限于:水;醇类例如甲醇、乙醇、1- 丙醇、2- 丙醇、1- 丁醇、2- 丁醇、叔丁醇、1- 戊醇、2- 戊醇、新戊醇、戊醇、2- 甲氧基乙醇、2- 乙氧基乙醇、乙二醇、甘油等;酮类例如丙酮、丁酮;2- 戊酮、3- 戊酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮等;酯类例如甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁基酯、乙酸异丁基酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯等;氯代烃类例如二氯甲烷、氯仿、1,1,2- 三氯乙烷、1,2- 二氯乙烯等;腈类例如乙腈、丙腈等;极性非质子溶剂例如 N,N- 二甲基甲酰胺、N,N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、吡啶、二甲亚砜、环丁砜、甲酰胺、乙酰胺、丙酰胺等;及其混合物。

[0339] 取决于溶解使用的溶剂,所述溶解温度可以为低于约 150°C,或低于约 100°C,或低于约 60°C,或低于约 40°C,或者任何其他适合的温度。任何其他温度也是可接受的,只要得到澄清的溶液而不影响右兰索拉唑的品质即可。

[0340] 所述溶液可以任选地用一些物质例如碳、Hyflow 或任何其他适合的物质处理以除去颜色或改善溶液的澄清度。

[0341] 任选地,可以过滤如上所得的溶液以除去任何不溶的颗粒。所述不溶颗粒可以适当地通过本领域已知的技术例如通过过滤、离心、倾析或任何其他适合的技术除去。所述溶液可以通过纸、玻璃纤维或其他膜材料,或澄清剂层如硅藻土层或 Hyflow 层来过滤。取决于使用的装置和所述溶液的浓度和温度,过滤器可能需要预热以避免过早结晶。

[0342] 步骤 b) 包括从步骤 a) 的溶液中分离非晶形右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的载体的固体分散体。

[0343] 在一个变体中,所述分离可以通过除去溶剂来实现。

[0344] 可用于除去溶剂的适合的技术包括:使用旋转蒸发装置例如 Buchi 旋转蒸发器、喷雾干燥、搅拌薄膜干燥 ("ATFD")、冷冻干燥 (冻干法) 等,或任何其他适合的技术。

[0345] 所述溶剂可以在低于约 200°C,或低于约 150°C,或低于约 100°C,或低于约 60°C,或低于约 40°C,或低于约 20°C,或低于约 0°C,或低于约 -20°C,或低于约 -40°C,或低于约 -60°C,或低于约 -80°C 的温度,或任何其他适合的温度下除去,任选地在减压下进行。

[0346] 冷冻干燥 (冻干法) 可以通过在冷冻右兰索拉唑溶液所需的低温下冷冻右兰索拉唑溶液,并且将压力降低至从右兰索拉唑的冷冻溶液除去溶剂所需的压力下而进行。取决于制备右兰索拉唑溶液所选的溶剂,冷冻所述溶液所需的温度可以为约 -80°C 至约 0°C,或者约 40°C。从所述冷冻溶液除去溶剂所需的温度可以为低于约 20°C,或低于约 0°C,或低于约 -20°C,或低于约 -40°C,或低于约 -60°C,或低于约 -80°C,或任何其他适合的温度。

[0347] 或者,分离可以通过将适合的抗溶剂加入至步骤 a) 中所得的溶液来实现,任选地在浓缩步骤 a) 中所得溶液后加入。可使用的适合的抗溶剂包括但不限于:醚类例如乙醚、

二异丙基醚、叔丁基甲醚、二丁基醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧六环、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、苯甲醚等；脂肪族或脂环族烃类例如己烷、正庚烷、正戊烷、环己烷、甲基环己烷、硝基甲烷等；芳香族烃类例如甲苯、二甲苯；氯苯；四氢化萘；等；及其混合物。

[0348] 得自步骤 b) 的分散体可以利用一些技术例如通过刮削，或通过摇动容器，或者对于所用装置特有的其他技术来收集。

[0349] 步骤 b) 任选地进一步包括干燥得自步骤 b) 的产物来得到非晶形右兰索拉唑与药学可接受的有机赋形剂的固体分散体。

[0350] 步骤 b) 中所得的产物可以任选地进一步干燥。干燥可以适当地在盘式干燥器、真空烘箱、Buchi 旋转蒸发器、烘箱、流化床干燥器、旋转闪速干燥器、闪速干燥器等中进行。所述干燥可以在低于约 200°C，或低于约 150°C，或低于约 100°C，或低于约 60°C，或低于约 40°C，或低于约 20°C，或低于约 0°C，或低于约 -20°C 的温度，或任何其他适合的温度下，在大气压下或减压下进行。所述干燥可以持续进行获得特定产物品质所需的任何时间段，例如约 15 分钟至若干小时。

[0351] 利用上述方法获得的右兰索拉唑与药学可接受的载体的非晶形固体分散体的实例的特征在于其基本上分别如图 5、6、7 和 8 所示的粉末 X-射线衍射 ("PXRD") 图样。

[0352] 所述固体分散体与非晶形右兰索拉唑和一种或多种药学可接受的载体的物理混合物的不同之处之处在于使用技术例如光学显微术不能够区分所述组分的单独的颗粒。例如，所述固体分散体包含分子水平的所述组分，例如具有固体溶液的性质。

[0353] 在一个方面，本申请还提供包含非晶形右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的赋形剂的固体分散体的药物制剂。

[0354] 本申请的右兰索拉唑与一种或多种药学可接受的赋形剂的固体分散体可以进一步配制成：固体口服剂型，例如，但不限于散剂、颗粒剂、丸剂、片剂和胶囊剂；液体口服剂型，例如，但不限于糖浆剂、混悬剂、分散体和乳剂；以及可注射的制剂，例如，但不限于溶液剂、分散体和冻干的组合物。剂型可以是即释剂型、迟释剂型或修饰释放剂型 (modified release)。此外，即释型组合物可以是常规制剂、可分散的制剂、可咀嚼的制剂、口腔溶解的制剂或快速熔化的制剂，并且修饰释放型组合物可以包含亲水性的或疏水性的、或亲水性和疏水性的组合的控释物质，以形成基质或储库或者基质和储库系统的组合。所述组合物可以使用一些技术例如直接混合、干法制粒、湿法制粒及挤压和滚制来制备。组合物可以采用未包衣的、膜包衣的、糖包衣的、粉末包衣的、肠溶包衣的、和修饰释放型包衣的形式。本申请的组合物可以进一步包含一种或多种药学可接受的赋形剂。

[0355] 可用于本申请的药学可接受的赋形剂包括但不限于：稀释剂例如淀粉、预胶化淀粉、乳糖、粉末纤维素、微晶纤维素、磷酸二钙、磷酸钙、甘露醇、山梨糖醇、糖等；粘合剂例如阿拉伯树胶、瓜尔树胶、黄蓍胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉等；崩解剂例如淀粉、羟乙酸淀粉钠、预胶化淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、胶体二氧化硅等；润滑剂例如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸锌等；助流剂例如胶体二氧化硅等；增溶剂或增湿剂 (wetting enhancers) 例如阴离子表面活性剂或阳离子表面活性剂或中性表面活性剂；形成复合物的试剂例如各种级别的环糊精和树脂；控释剂例如羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、各种级别的甲基丙烯酸

甲酯、蜡等。有用的其他药学可接受的赋形剂包括但不限于：成膜剂、增塑剂、着色剂、调味剂、甜味剂、增粘剂、防腐剂、抗氧化剂等。

[0356] 本申请的某些具体方面和实施方案将参考以下实施例来更详尽地说明，提供以下实施例仅是出于示例性说明目的而不应以任何方式解释为限制本发明的范围。

实施例

[0357] 实施例 1 :2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的制备

[0358] 在氮气氛下，将 2-[[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基) 甲基] 硫基]-1H-苯并咪唑 (10.2g) 和甲苯 (300mL) 加入圆底烧瓶中，并在 25-35°C 下搅拌 5-10 分钟。加入水 (0.09mL) 和 (+)-酒石酸二乙酯 (2.5mL)，并在 25-35°C 下搅拌 5-10 分钟。将此混合物加热至 65-70°C 并保持 30 分钟。在 65-70°C 下，将异丙氧基钛 (11.68mL) 加入此混合物并保持 1-2 小时。将此混合物冷却至 15-20°C，然后加入二异丙基乙胺 (5.73mL) 并搅拌 5-10 分钟。冷却此混合物至 0-5°C，并在 20-30 分钟内加入氢过氧化异丙苯 (8.22mL)。使此反应混合物在 0-5°C 下保持 4-5 小时。用 12.5% 吡啶溶液 (2×100mL) 和 12.5% 氨水溶液 (2×100mL) 提取此混合物，然后用甲苯 (2×25mL) 洗涤合并的水层。将乙腈 (60mL) 加入至此水层，然后使此溶液冷却至 10-15°C。在 10-15°C 下，用乙酸 (30mL) 将此溶液的 pH 调至 8.5-9，然后升温至 25-35°C。使此物料在 25-35°C 下保持 1-2 小时，然后过滤形成的固体，并用水洗涤 (50mL)。在 44°C 下，在减压下干燥此固体得到 5.1g 标题化合物。通过 HPLC 测定手性纯度为 95.78%，通过 HPLC 测定化学纯度为 98.98%；含水量 5.66%。

[0359] 实施例 2 :2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的制备

[0360] 将 2-[[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基) 甲基] 硫基]-1H-苯并咪唑 (10.6g) 和甲苯 (300mL) 加入安装有 Dean-Stark 装置的圆底烧瓶中，并搅拌 5-10 分钟。将此混合物加热至 110°C 并使其共沸回流 1-2 小时以完全除去水。将此混合物冷却至 70°C，然后加入水 (0.36mL)、(+)-酒石酸二乙酯 (12.58mL) 和异丙氧基钛 (11.71mL) 并在 65-70°C 下搅拌 1 小时。将此混合物冷却至 15-25°C，并加入二异丙基乙胺 (5.73mL)，然后将此混合物冷却至 0-5°C。在 0-5°C 下，在 30-45 分钟内加入氢过氧化异丙苯 (10.38mL)，并使此混合物在 0-5°C 下保持 4-5 小时。用 12.5% 吡啶 (200mL) 终止此反应，分离有机层和水层。用 12.5% 吡啶 (200mL) 和 12.5% 氨水 (2×200mL) 提取有机层。合并的水层用甲苯 (2×50mL) 洗涤。将乙腈 (60mL) 加至此水层，并将此溶液冷却至 10-15°C。用乙酸 (55mL) 将溶液的 pH 调至 8.3-8.8。使此混合物在 25-35°C 下保持 2-3 小时。过滤形成的固体，并用水洗涤 (100mL)，然后在 50°C 下干燥得到 6.2g 标题化合物。通过 HPLC 测定化学纯度为 99.15%，通过 HPLC 测定手性纯度为 98.17%。

[0361] 实施例 3 :2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的光学纯化

[0362] 将 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (5.0g) 和丙酮 (125mL) 加入圆底烧瓶中并搅拌 5-10 分钟。将此混合物加热至 50-55°C 并保持以完全溶解 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。将此溶

液冷却至 25-35℃,进一步冷却至 5-10℃,接着在 5-10℃下保持 1-2 小时,然后过滤形成的固体并用丙酮 (10mL) 洗涤。在 40-45℃下,在减压下蒸发滤液,得到 3.2g 标题化合物。投入物质的手性纯度 :86.12%,通过 HPLC 测定产物手性纯度为 99.49%,通过 HPLC 测定产物的化学纯度为 98.14%。

[0363] 实施例 4 :2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的制备

[0364] 在氮气氛下,将 2-[[[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]硫基]-1H-苯并咪唑 (5.0g)、甲苯 (125mL) 和水 (0.132mL) 加入圆底烧瓶中,并搅拌 5-10 分钟。将 (+)-酒石酸二乙酯 (12.18mL) 加入至此混合物中,并加热至 55-60℃,然后保持 15-30 分钟。加入异丙氧基钛 (10.2mL),并使此混合物在 55-60℃下保持 1 小时。将此混合物冷却至 15℃并加入二异丙基乙胺 (3.0mL)。再将此混合物冷却至 0 至 -5℃,接着在 10-15 分钟内加入氢过氧化异丙苯 (5.63mL),然后使此混合物在 0 至 -5℃下保持 4-5 小时,加入异辛烷 (5.0mL) 和 12.5%氨水溶液 (100mL) 并搅拌 10 分钟,然后分离有机层和水层。此有机层用 12.5%氨水溶液 (50mL) 洗涤,然后合并的水层用甲苯 (125mL) 提取。将此溶液冷却至 10-15℃,用乙酸溶液 (60mL) 将 pH 调至 7.5-8,并使此溶液保持在 10-15℃。过滤形成的固体并用水洗涤 (125mL)。此固体在 45℃下经干燥得到 3.6g 标题化合物。通过 HPLC 测定化学纯度为 99.10%,通过 HPLC 测定手性纯度为 97.59%,含水量 :2.3%。

[0365] 实施例 5 :2-[(R)-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的制备

[0366] 将二甲基甲酰胺 (28mL) 和 2,2,2-三氟乙醇 (8.86g) 加入圆底烧瓶中并搅拌 5-10 分钟。将此混合物冷却至 15-20℃,接着加入碳酸钾 (12.2g) 并搅拌 5-10 分钟。将此混合物加热至 50-55℃并在 50-55℃下保持 45 分钟,然后冷却至 15-20℃,接着加入 2-[(R)-[(4-硝基-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (4.0g) 在二甲基甲酰胺 (12mL) 中的溶液,并搅拌 5-10 分钟。将此混合物加热至 90-95℃并保持 5-6 小时。将此混合物冷却至 55-60℃,并加入水 (120mL) 和碳 (1.2g)。使此混合物在 55-60℃下保持 30-40 分钟,然后过滤并用水洗涤 (40mL) 此固体。将乙腈 (20mL) 加入此滤液中,然后将此溶液冷却至 10-15℃。用 10%乙酸 (40mL) 将此溶液的 pH 调节至 8.5-9,并保持 1-2 小时。过滤形成的固体并用水洗涤 (20mL),然后在 44℃下经减压干燥得到 2.9g 标题化合物。通过 HPLC 测定手性纯度为 96.34%,通过 HPLC 测定化学纯度为 99.1%。

[0367] 实施例 6 :2-[(R)-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的制备

[0368] 将 2,2,2-三氟乙醇 (24.5g) 和二甲基乙酰胺 (30mL) 加入圆底烧瓶中并搅拌 5-10 分钟。将此混合物冷却至 10-15℃并在 10-15 分钟内加入叔丁醇钾 (27.5g)。将此混合物加热至 45-50℃并保持 45-60 分钟。将此混合物冷却至 25-35℃,接着加入 2-[(R)-[(4-氯-3-甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑 (15.0g) 在二甲基乙酰胺 (45mL) 中的溶液并搅拌 5-10 分钟。将此混合物加热至 55-60℃并保持 9-10 小时。将此混合物冷却至 5-10℃,接着加入水 (100mL) 并搅拌 5-10 分钟。用 10%乙酸溶液 (70mL) 将 pH 调节至 8-8.5 并在 5-10℃下保持 1-2 小时。过滤形成的固体并用水洗涤 (30mL),然后在 25-35℃下经干燥得到 16.6g 标题化合物。通过 HPLC 测定化学纯度为 86.59%。

[0369] 实施例 7:右兰索拉唑的制备

[0370] 将 2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫基]-1H-苯并咪唑 (50.0g) 和甲苯 (1.25L) 加入容器中,并搅拌约 10 分钟。加入 (+)-酒石酸二乙酯 (62.0mL) 和水 (0.61mL) 并加热至 58℃。使此混合物在 58℃ 下保持 15 分钟。加入异丙氧基钛 (42.0mL) 并在 58℃ 下搅拌 1 小时。将此混合物冷却至 15℃,加入二异丙基乙胺 (25.0mL)。在 -2℃ 下,在 10 分钟内加入氢过氧化异丙苯 (26.9mL),并使此混合物在 -10℃ 下保持 3 小时 30 分。加入 30% 硫代硫酸钠溶液 (180mL),将此混合物升至室温。通过 Hyflow (热碱处理的硅藻土) 层过滤此混合物,接着分出层。在减压下,在低于 60℃ 下,从此有机层中完全蒸出溶剂。将此剩余物冷却至 27℃,加入正庚烷 (500mL),然后搅拌此混合物 4 小时。过滤形成的固体,用正庚烷 (50mL) 洗涤,然后抽吸干燥,得到 50.0g 的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。

[0371] 实施例 8:非晶形右兰索拉唑的制备

[0372] 将右兰索拉唑 (0.5g) 和二氯甲烷 (100mL) 组合并搅拌约 10 分钟,以完全溶解右兰索拉唑。过滤此溶液,接着在减压下在 47℃ 完全蒸发溶剂,以得到 0.5g 非晶形右兰索拉唑。通过 HPLC 测定手性纯度为 99.94%。

[0373] 实施例 9:非晶形右兰索拉唑的制备

[0374] 将右兰索拉唑 (0.7g) 和甲醇 (100mL) 组合并搅拌约 10 分钟,以完全溶解右兰索拉唑。过滤此溶液,接着在减压下,在 55℃ 下完全蒸发溶剂,得到 0.7g 非晶形右兰索拉唑。通过 HPLC 测定手性纯度为 99.8%。

[0375] 实施例 10:非晶形右兰索拉唑的制备

[0376] 将右兰索拉唑 (0.5g)、丙酮 (100mL) 和甲醇 (35mL) 组合并搅拌 35 分钟,以完全溶解右兰索拉唑。过滤此溶液,接着在减压下在 55℃ 下完全蒸发溶剂,得到 0.5g 非晶形右兰索拉唑。通过 HPLC 测定手性纯度为 99.91%。

[0377] 实施例 11:非晶形右兰索拉唑的制备

[0378] 将右兰索拉唑 (1.0g)、乙酸乙酯 (100mL) 和甲醇 (50mL) 组合并搅拌约 30 分钟以完全溶解右兰索拉唑。过滤此溶液,接着在减压下在 55℃ 下完全蒸发溶剂,得到 1.0g 非晶形右兰索拉唑。通过 HPLC 测定手性纯度为 99.57%。

[0379] 实施例 12:非晶形右兰索拉唑与聚维酮的固体分散体的制备

[0380] 将右兰索拉唑 (0.5g)、聚维酮 (0.5g) 和二氯甲烷 (100mL) 组合并搅拌约 15 分钟,以形成澄清的溶液。在 47℃ 下,在减压下完全蒸馏溶剂,得到非晶形右兰索拉唑和聚维酮的固体分散体。

[0381] 实施例 13:非晶形右兰索拉唑与羟丙甲基纤维素的固体分散体的制备

[0382] 将右兰索拉唑 (0.5g)、羟丙甲基纤维素 (0.5g) 和二氯甲烷 (100mL) 组合并搅拌 15 分钟,以产生悬浮液。在 45℃ 下,在减压下完全蒸馏溶剂,得到 1.0g 非晶形右兰索拉唑与羟丙甲基纤维素的固体分散体。

[0383] 实施例 14:非晶形右兰索拉唑与羟丙基纤维素的固体分散体的制备

[0384] 将右兰索拉唑 (0.5g)、羟丙基纤维素 (0.5g) 和二氯甲烷 (100mL) 组合并搅拌约 15 分钟。在 45℃ 下,在减压下完全蒸馏溶剂,得到 1.0g 非晶形右兰索拉唑与羟丙基纤维素的固体分散体。

[0385] 实施例 15 :非晶形右兰索拉唑与交联羧甲基纤维素钠的固体分散体的制备

[0386] 将右兰索拉唑 (0.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (0.5g) 和二氯甲烷 (100mL) 组合并搅拌 15 分钟。在 45°C 下,在减压下完全蒸馏溶剂,得到 1.0g 非晶形右兰索拉唑与交联羧甲基纤维素的固体分散体。

[0387] 实施例 16 :非晶形右兰索拉唑的制备

[0388] (A) 将右兰索拉唑 (10.0g)、二氯甲烷 (170mL) 和硫酸钠 (17.0g) 组合并搅拌此混合物以完全溶解右兰索拉唑。过滤此混合物并用二氯甲烷 (30mL) 洗涤硫酸钠饼。使用配有 BÜCHI Inert Loop B-295 喷雾干燥器的 BÜCHI MINI Spray Dryer B-290 通过喷雾干燥来蒸发此滤液,得到 3.5g 的非晶形右兰索拉唑。通过 HPLC 测定手性纯度为 96.59%。

[0389] 喷雾干燥器的操作参数:抽吸器 70%,进料速率 20% (6mL/分钟),入口温度 45°C, N₂ 压强 5.0Kg/cm²。

[0390] (B) 将右兰索拉唑 (20.0g) 和丙酮 (280mL) 加入圆底烧瓶中并在 25-35°C 下搅拌 5-10 分钟以完全溶解右兰索拉唑。过滤所得溶液并用丙酮 (20mL) 洗涤过滤器。使用配有 BÜCHI Inert Loop B-295 喷雾干燥器的 BÜCHI MINI Spray Dryer B-290 通过喷雾干燥来蒸发此滤液得到 12.5g 非晶形右兰索拉唑。通过 HPLC 测定手性纯度为 96.2%,通过 HPLC 测定化学纯度为 98.13%。

[0391] 喷雾干燥器的操作参数:抽吸器 70%,进料速率 40% (12mL/分钟),入口温度 60°C, N₂ 压强:5.0Kg/cm²。

[0392] 实施例 17 :非晶形右兰索拉唑的制备

[0393] 将右兰索拉唑 (2.0g) 溶于乙腈 (38mL) 中并通过滤纸过滤此溶液。在 28°C 的温度下将滤液置于冷冻干燥器中,并在 -55°C 至 0°C 下将其冷冻干燥约 15-20 小时得到 1.6g 产物。通过 HPLC 测定化学纯度为 98.7%, SOR (比旋光度, c = 1 重量 / 体积%, 在氯仿中) $[\alpha]_D = 166.7$ 。

[0394] 实施例 18 :非晶形右兰索拉唑的制备

[0395] 将右兰索拉唑 (5g) 和丙酮 (5mL) 加入圆底烧瓶中,并加热至 40°C 以完全溶解右兰索拉唑。将此溶液倒在冰块上,混合,然后过滤形成的固体,得到 0.85g 产物。

[0396] 实施例 19 :非晶形右兰索拉唑的制备

[0397] (A) 将右兰索拉唑 (30g) 和二氯甲烷 (450mL) 加入烧杯中并搅拌 5 分钟。将硫酸钠 (10g) 加入此溶液中并搅拌 5-10 分钟。过滤此溶液,然后使用 Technoforce 0.25m² 搅拌薄膜干燥器完全蒸发此滤液,得到 1.5g 产物。

[0398] ATFD 参数:进料速率:1L/小时,温度:30-35°C,压力:1-2 托。

[0399] (B) 将右兰索拉唑 (30g)、甲醇 (15mL) 和二氯甲烷 (100mL) 加入烧杯中并加热以完全溶解右兰索拉唑。将硫酸钠 (10g) 加入此溶液中并搅拌 5-10 分钟。过滤此混合物,然后使用 Technoforce 0.25m² 搅拌薄膜干燥器完全蒸发此滤液,得到 1.0g 产物。

[0400] ATFD 参数:进料速率:2L/小时,温度:60-65°C,压力:10-15 托。

[0401] 实施例 20 :非晶形右兰索拉唑的制备

[0402] 将右兰索拉唑 (5.1Kg) 加入在氮气压下室压 3.0Kg/cm² 的 MIDASMiKroniser-200 系统 -GMP 型微粉磨中,并将其微粉化,得到 4.99Kg 右兰索拉唑。将经微粉化的物质加入干净的真空盘式干燥器中,并在 32.5 ± 2.5°C 下在 650 ± 50mm Hg 的减压下干燥 6-8 小时,得到

4. 90Kg 标题化合物。含水量 :1. 49%。

[0403] 实施例 21 :非晶形右兰索拉唑的制备

[0404] (A) 在 25-35℃下,在氮气氛下,将 2-[[(4- 硝基 -3- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基] 硫基]-1H- 苯并咪唑 (10. 3g) 和甲苯 (325mL) 加入安装有 Dean-Stark 装置的圆底烧瓶中,并搅拌 5-10 分钟。将此混合物加热至 110℃,并使其共沸回流 1-2 小时以完全除去水。将此混合物冷却至 65-70℃,然后加入水 (0. 35mL)、(+)- 酒石酸二乙酯 (12. 58mL) 和异丙氧基钛 (11. 71mL) 并在 65-70℃下搅拌 1 小时。将此混合物冷却至 15-25℃,并加入二异丙基乙胺 (5. 73mL),然后将此混合物冷却至 0-5℃。在 0-5℃下,在 30-45 分钟内加入氢过氧化异丙苯 (10. 38mL),并在氮气氛下使此混合物在 0-5℃下保持 3. 5-4 小时。在低于 5℃的温度下,用 12. 5% 哌啶水溶液 (100mL) 终止此反应,然后使温度升至 25-35℃。在 25-35℃下搅拌此混合物 10-15 分钟,然后分离有机层和水层。在 25-35℃下,用 12. 5% 哌啶水溶液 (100mL) 提取有机层,并搅拌此物料 10-15 分钟。分离有机层和水层,并用 12. 5% 氨水溶液 (2×100mL) 提取此有机层。用甲苯 (2×50mL) 洗涤合并的水层。将乙腈 (60mL) 加入至此水层并将此溶液冷却至 10-15℃。将此溶液的 pH 用乙酸 (56mL) 调节至 8. 1-8. 8。使此物料在 25-35℃下保持 2-3 小时。过滤形成的固体并用水洗涤 (100mL),然后在 45-50℃下干燥得到 6. 0g 的 2-[(R)-[(4- 硝基 -3- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑。通过 HPLC 测定化学纯度为 98. 71%,式 (Ib) 的硝基硫化物杂质为 0. 05%,式 (Ic) 的硝基砷杂质为 1. 18%,通过 HPLC 测定手性纯度为 94. 79%。

[0405] (B) 将 2-[(R)-[(4- 硝基 -3- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑 (50. 0g) 和丙酮 (1100mL) 加入圆底烧瓶中并在 25-35℃下搅拌 5-10 分钟。将此混合物加热至 45-50℃并保持 15-20 分钟,以完全溶解 2-[(R)-[(4- 硝基 -3- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑。将此溶液冷却至 25-35℃,进一步冷却至 -5-0℃,并在 -5-0℃下保持 60-90 分钟,然后过滤形成的固体并用预冷的丙酮 (100mL) 洗涤。在 45℃以下在减压下蒸发此滤液,得到对映体纯的 2-[(R)-[[3- 甲基 -4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑。

[0406] (B) 在 25-35℃下,将二甲基甲酰胺 (240mL) 加入圆底烧瓶中并冷却至 15-20℃。在 15-25℃下加入 2, 2, 2- 三氟乙醇 (88. 6g) 并搅拌 10-15 分钟。在 15-20℃下加入碳酸钾 (122. 1g),然后将此混合物加热至 50-55℃并在 50-55℃下保持 30-45 分钟。将此混合物冷却至 25-35℃,加入 2-[(R)-[(4- 硝基 -3- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑 (40. 0g) 在二甲基甲酰胺 (160mL) 中的溶液并搅拌 5-10 分钟。将此混合物加热至 85-95℃并保持 4-6 小时。将此混合物冷却至 25-35℃,过滤,并用乙腈 (160mL) 洗涤过滤器。将水 (800mL) 和碳 (12g) 加入此滤液中,然后将此混合物加热至 60-70℃并保持 20-30 分钟。在 60-70℃下通过 Hyflow 床层过滤此混合物并用水洗涤 (400mL)。将此滤液加入圆底烧瓶中并冷却至 5-10℃。用 10% 乙酸 (161mL) 将此溶液的 pH 调节至 8-8. 7,并使其在 5-10℃下保持 30 分钟,然后在 5-10℃下再保持 2-3 小时。过滤形成的固体并用水洗涤 (240mL),然后在 45-50℃下在减压下干燥,得到 31. 0g 的 2-[(R)-[[3- 甲基 -4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基)-2- 吡啶基] 甲基] 亚磺酰基]-1H- 苯并咪唑。通过 HPLC 测定手性纯度为 100%,通过 HPLC 测定化学纯度为 99. 49%,式 (Id) 的兰索拉唑硫化物杂质为 0. 07%,式 (Ie) 的兰索拉唑砷杂质为 0. 27%,RRT 1. 98 的杂质为 0. 05%。

[0407] (C) 将右兰索拉唑 (30.0g) 和丙酮 (270mL) 加入圆底烧瓶中并在 25-30℃ 下搅拌 10-15 分钟以完全溶解右兰索拉唑。过滤此溶液,并用丙酮 (30mL) 洗涤过滤器。使用配有 **BÜCHI** Inert Loop B-295 喷雾干燥器的 **BÜCHI** MINISpray Dryer B-290 通过喷雾干燥来蒸发此滤液。在 25-30℃ 下,在减压下干燥所得固体 4-6 小时,得到非晶形右兰索拉唑。收率 54-58.7%,通过 HPLC 测定化学纯度为 99.53%,含水量 2.74%。

[0408] 喷雾干燥器的操作参数:抽吸器 70%,进料速率 40% (12mL/分钟),入口温度 70℃,N₂ 压:6.5Kg/cm²。

[0409] 实施例 22:非晶形右兰索拉唑与环糊精的固体分散体的制备

[0410] 将右兰索拉唑 (60g) 和二氯甲烷 (600mL) 加入圆底烧瓶中并在 27℃ 下搅拌 10-15 分钟。加入碳 (18g) 并在 27℃ 下搅拌 15 分钟。通过 Hyflow 床层过滤此溶液并用二氯甲烷 (100mL) 洗涤,然后在 45℃ 下从此滤液中蒸发溶剂,得到 45g 非晶形右兰索拉唑。将此非晶形右兰索拉唑 (45g) 和二氯甲烷 (300mL) 加入另一个圆底烧瓶中并在 27℃ 下搅拌 15 分钟。将环糊精 (45g) 和甲醇 (250ml) 加入另一个圆底烧瓶中并在 27℃ 下搅拌 10-15 分钟。将之前配制的右兰索拉唑在二氯甲烷中的溶液加入装有环糊精的圆底烧瓶中,并在 27℃ 下搅拌此混合物 15 分钟。从此混合物中蒸发溶剂,得到 80g 的标题分散体。

[0411] 实施例 23:非晶形右兰索拉唑的制备

[0412] 将右兰索拉唑 (25.0g) 和丙酮 (350mL) 加入干净的圆底烧瓶中并在 35℃ 下搅拌 10 分钟以完全溶解右兰索拉唑。通过 Hyflow 床层过滤此溶液并用丙酮 (25mL) 洗涤。使用配有 **BÜCHI** Inert Loop B-295 喷雾干燥器的 **BÜCHI** MINI Spray Dryer B-290 通过喷雾干燥来蒸发此滤液,得到 14.0g 标题化合物。收率 56%,通过 HPLC 测定化学纯度为 98.58%。

[0413] 喷雾干燥器的操作参数:抽吸器 70%,进料速率 40% (12mL/分钟),入口温度 60℃,N₂ 压:5.0Kg/cm²。

[0414] 实施例 24:非晶形右兰索拉唑的制备

[0415] 将丙酮 (10L) 和右兰索拉唑 (2.5Kg) 加入反应器中并在 30±5℃ 下搅拌 15 分钟以完全溶解右兰索拉唑。加入活性炭 (0.25Kg)。将此物料冷却至 7.5±2.5℃ 并搅拌 15 分钟。过滤此物料并用丙酮 (2.5L) 洗涤过滤器。将此物料的温度升至 30±5℃,然后使用配有 **BÜCHI** Inert Loop B-295 喷雾干燥器的 **BÜCHI** MINI Spray Dryer B-290 将其喷雾干燥,接着将此固体在 30±5℃ 下干燥 10 小时得到 1.46Kg 标题化合物。

[0416] 喷雾干燥器的操作参数:进料压 475±25psi (Kg/cm²),氮气入口温度 40±5℃,进料速率:3L/小时,N₂ 压 4.5±0.5Kg/cm²。

[0417] 通过 HPLC 测定产物纯度:99.4%,式 (Im) 的 2-巯基苯并咪唑杂质为 0.005%,未检测到式 (Ii) 的硝基亚砷杂质,式 (Ie) 的砷杂质为 0.10%,式 (Id) 的硫化物杂质为 0.07%,RRT 1.98 的杂质为 0.03%,S-异构体含量:0.02%,通过 KF 法测定含水量为 0.8%。

[0418] 堆密度:轻敲前:0.47g/mL,轻敲后:0.65g/mL。

[0419] 粒度分布:d(0.1)0.896 μm, d(0.5)5.308 μm, d(0.9)12.938。

[0420] 实施例 25:非晶形右兰索拉唑的制备

[0421] 将右兰索拉唑 (17.0g) 和二氯甲烷 (340mL) 组合并在 27℃ 下搅拌约 10 分钟以完

全溶解右兰索拉唑。加入碳 (5.1g) 并在 27°C 下搅拌 10-15 分钟。将此溶液通过 Hyflow 床层过滤并用二氯甲烷 (85mL) 洗涤过滤器。在 45°C 下在减压下完全蒸馏此滤液得到 13.9g 非晶形右兰索拉唑。通过 HPLC 测定化学纯度为 99.13%，通过 HPLC 测定手性纯度为 97.45%，经 BET 法测定比表面积为 1.0608m²/g。

[0422] 实施例 26 :非晶形右兰索拉唑的制备

[0423] 将右兰索拉唑 (10.0g) 和二氯甲烷 (150mL) 加入圆底烧瓶中并在 27°C 下搅拌 10 分钟以完全溶解右兰索拉唑。在 39°C 下在减压下蒸馏约 100ml 的二氯甲烷产生约 50mL 的右兰索拉唑浓缩溶液。将此溶液冷却至 27°C，加入至在另一个烧瓶中的冷却的 (0-10°C) 环己烷 (50mL) 中并在 0-10°C 下搅拌 30-45 分钟。过滤形成的固体并用冷的环己烷 (10mL) 洗涤，然后在 42°C 下在减压下干燥得到 7.2g 标题化合物。

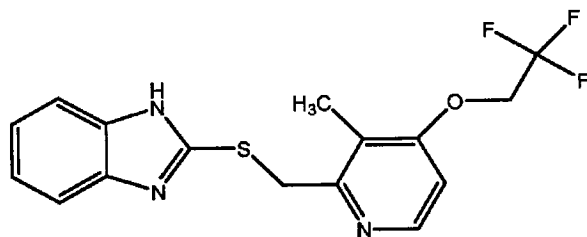
[0424] 实施例 27 :稳定性研究

[0425] 测试某些上述实施例的产物和按照美国专利第 6,462,058 号的实施例 2 制备的结晶右兰索拉唑的贮存稳定性。将样品贮存于系紧的透明聚乙烯袋中，再将其与硅胶干燥剂袋一起置于充有氮气的密封的黑色聚乙烯袋中，最后将此黑色袋与硅胶袋一起置于三层层压的箔袋中，然后密封，并在如以下结果表所述条件下贮存于 HDPE 圆筒包装 (drum packaging) 中。在贮存之前，贮存期间每隔一段时间，以及在贮存后，对样品进行分析。

[0426] 通过 HPLC 分析样品的化学纯度；

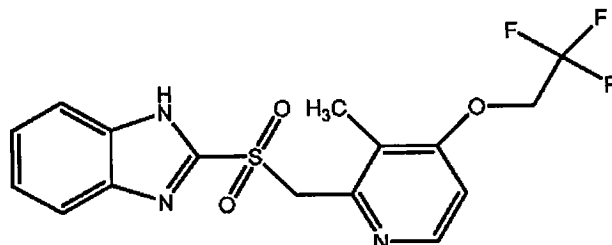
[0427] 分析具有化学名称 2-[[{4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-甲基吡啶-2-基}甲基]硫基]-1H-苯并咪唑和以下结构的“硫化物”杂质；

[0428]



[0429] 分析具有化学名称 2-[[{4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-甲基吡啶-2-基}甲基]磺酰基]-1H-苯并咪唑和以下结构的“磺”杂质；

[0430]



[0431] 以及分析手性纯度。在表中还给出通过 HPLC 测定的最高的未鉴定杂质的浓度和 PXRD 分析结果。以下给出的所有百分比均为重量百分比。

[0432] 初始的分析

[0433]

样品	外观	PXRD	纯度 (%)	砒 (%)	硫化物 (%)	最高杂质 (%)	手性纯度 (%)
结晶药物	乳白色粉末	结晶	95.4	1.66	2.41	0.15	88.13
实施例 8	浅黄色粉末	非晶形	97.14	0.61	1.77	0.24	99.86
实施例 12	乳白色粉末	非晶形	95.45	1.62	2.35	0.15	88.26
实施例 13	乳白色粉末	非晶形	75	0.58	24.05	0.2	98.75
实施例 14	乳白色粉末	非晶形	75.3	0.61	23.67	0.15	99.07
实施例 15	乳白色粉末	非晶形	75.23	0.59	23.83	0.12	98.96
实施例 16(A)	浅褐色粉末	非晶形	84.42	1.45	13.43	0.08	96.59

[0434] 在 2-8°C 下 1 周后

[0435]

样品	外观	PXRD	纯度 (%)	砒 (%)	硫化物 (%)	最高杂质 (%)	手性纯度 (%)
结晶药物	乳白色粉末	结晶	95.39	1.68	2.48	0.14	88.02
实施例 8	浅黄色粉末	非晶形	97.21	0.63	1.83	0.13	99.89
实施例 12	乳白色粉末	非晶形	95.35	1.61	2.35	0.18	88.4
实施例 13	乳白色粉末	非晶形	75.31	0.6	23.43	0.28	98.9
实施例 14	乳白色粉末	非晶形	74.72	0.65	23.59	0.34	99.07
实施例 15	乳白色粉末	非晶形	74.94	0.55	23.59	0.5	98.96
实施例 16(A)	浅褐色粉末	非晶形	83.76	1.48	13.78	0.09	96.57

[0436] 在 25-35°C 下 1 周后

[0437]

样品	外观	PXRD	纯度 (%)	砒 (%)	硫化物 (%)	最高杂质 (%)	手性纯度 (%)
结晶药物	乳白色粉末	结晶	95.28	1.77	2.48	0.14	87.8
实施例 8	浅黄色粉末	非晶形	97.12	0.68	1.84	0.14	99.86
实施例 12	乳白色粉末	非晶形	95.14	1.69	2.35	0.31	88.29
实施例 13	乳白色粉末	非晶形	74.9	0.6	23.73	0.35	98.93
实施例 14	乳白色粉末	非晶形	76.19	0.65	22.17	0.36	99.08
实施例 15	乳白色粉末	非晶形	75.06	0.56	23.53	0.23	98.98
实施例 16(A)	浅褐色粉末	非晶形	83.03	1.55	13.83	0.14	96.56

[0438] 在 2-8°C 下 2 周后

[0439]

样品	外观	PXRD	纯度 (%)	砒 (%)	硫化物 (%)	最高杂质 (%)	手性纯度 (%)
结晶药物	乳白色粉末	结晶	95.19	1.62	2.36	0.13	88.49
实施例 8	浅黄色粉末	非晶形	97.21	0.63	1.79	0.11	99.87
实施例 12	乳白色粉末	非晶形	95.27	1.6	2.28	0.2	88.48
实施例 13	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 14	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 15	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 16(A)	浅褐色粉末	非晶形	83.6	1.45	13.63	0.17	96.86

[0440] 在 25-35°C 下 2 周后

[0441]

样品	外观	PXRD	纯度 (%)	砒 (%)	硫化物 (%)	最高杂质 (%)	手性纯度 (%)
结晶药物	乳白色粉末	结晶	95.19	1.62	2.36	0.13	88.34
实施例 8	浅黄色粉末	非晶形	97.23	1.78	0.63	0.11	99.86
实施例 12	乳白色粉末	非晶形	95.27	1.61	2.3	0.24	88.63
实施例 13	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 14	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 15	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 16(A)	浅褐色粉末	非晶形	80.85	1.49	13.8	1.16	96.49

[0442] 在 2-8°C 下 3 周后

[0443]

样品	外观	PXRD	纯度 (%)	砒 (%)	硫化物 (%)	最高杂质 (%)	手性纯度 (%)
结晶药物	乳白色粉末	结晶	95.65	1.61	2.31	0.14	88.34
实施例 8	浅黄色粉末	非晶形	97.27	0.62	1.77	0.12	99.85
实施例 12	乳白色粉末	非晶形	95.38	1.59	2.28	0.14	88.35
实施例 13	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 14	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 15	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 16(A)	浅褐色粉末	非晶形	83.9	1.5	13.69	0.07	96.73

[0444] 在 25-35°C 下 3 周后

[0445]

样品	外观	PXRD	纯度 (%)	砒 (%)	硫化物 (%)	最高杂质 (%)	手性纯度 (%)
结晶药物	乳白色粉末	结晶	95.4	1.65	2.39	0.13	88.27
实施例 8	浅黄色粉末	非晶形	97	0.63	1.79	0.15	99.84
实施例 12	乳白色粉末	非晶形	94.99	1.61	2.3	0.38	88.21
实施例 13	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 14	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 15	乳白色粉末	非晶形	--	--	--	--	--
实施例 16(A)	浅褐色粉末	非晶形	82.07	1.51	13.69	0.8	96.67

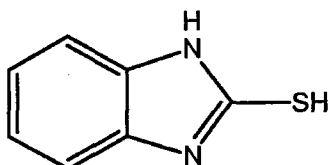
[0446] 实施例 28 :稳定性研究

[0447] 测试获自实施例 23 的右兰索拉唑的贮存稳定性。将所述样品贮存于系紧的透明聚乙烯袋中,再将其与硅胶干燥剂袋一起置于充有 N₂ 的密封的黑色聚乙烯袋中,并将此黑色袋与硅胶袋一起置于三层层压的袋中,然后密封,并在如以下结果表所述条件下贮存于 HDPE 圆筒包装中。在贮存之前,贮存期间每隔一段时间,以及在贮存后,对样品进行分析。在贮存之前和之后通过 HPLC 测定所述样品的化学纯度。

[0448] 在稳定性测试期间,监测以下杂质:

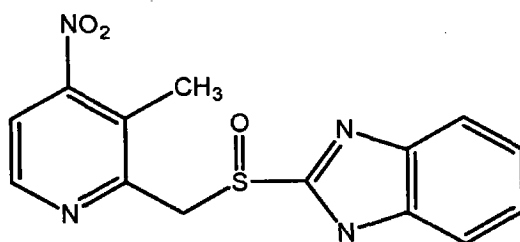
[0449] 具有以下结构的 2- 巯基苯并咪唑 (表示为“2-MB”);

[0450]



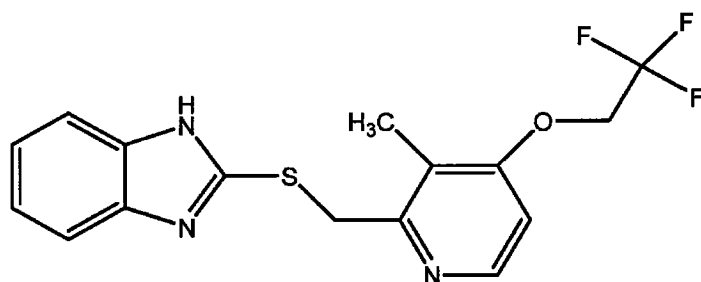
[0451] 具有以下结构的“硝基亚砒”杂质 (表示为“NS”);

[0452]



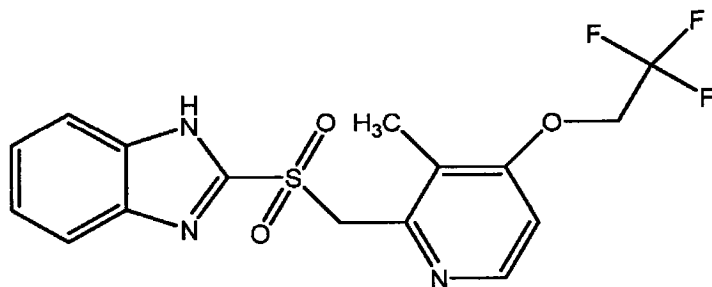
[0453] “硫化物”杂质,其具有化学名称 2-[[{4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-甲基吡啶-2-基}甲基] 硫基]-1H- 苯并咪唑和以下结构;

[0454]



[0455] “砒”杂质,其具有化学名称 2-[[{4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-甲基吡啶-2-基}甲基]磺酰基]-1H-苯并咪唑和以下结构;

[0456]



[0457] 以及在 RRT(相对保留时间)1.98 处的未鉴定的杂质。在下表中还给出通过 HPLC 测定的最高的未鉴定杂质的浓度、总杂质和含水量。下表中给出的所有结果均以重量百分比表示,并且“ND”意指未检测到。在测试期间所述样品仍保持非晶形式,并且保持它们最初的乳白色粉末形式。

[0458] 在 2-8℃下

[0459]

持续时间	水	2-MB	NS	砒	硫化物	RRT1.98	最高杂质	总杂质
初始	2.90	0.02	ND	0.59	0.47	0.03	0.07	1.42
1 个月	3.54	0.04	ND	0.57	0.45	0.06	0.07	1.54
2 个月	2.61	0.03	ND	0.61	0.50	0.06	0.07	1.76
3 个月	2.24	0.02	ND	0.59	0.48	0.06	0.07	1.63

[0460] 在 25±2℃和 60±5%相对湿度下

[0461]

持续时间	水	2-MB	NS	砒	硫化物	RRT1.98	最高杂质	总杂质
初始	2.90	0.02	ND	0.59	0.47	0.03	0.07	1.42
15 天	1.68	0.03	ND	0.61	0.50	0.09	0.08	1.76
1 个月	2.89	0.05	ND	0.55	0.47	0.14	0.09	1.80

45 天	1.29	0.04	ND	0.64	0.52	0.14	0.06	1.93
2 个月	1.54	0.04	ND	0.61	0.50	0.15	0.07	1.99
3 个月	1.50	0.04	ND	0.61	0.50	0.17	0.07	1.89

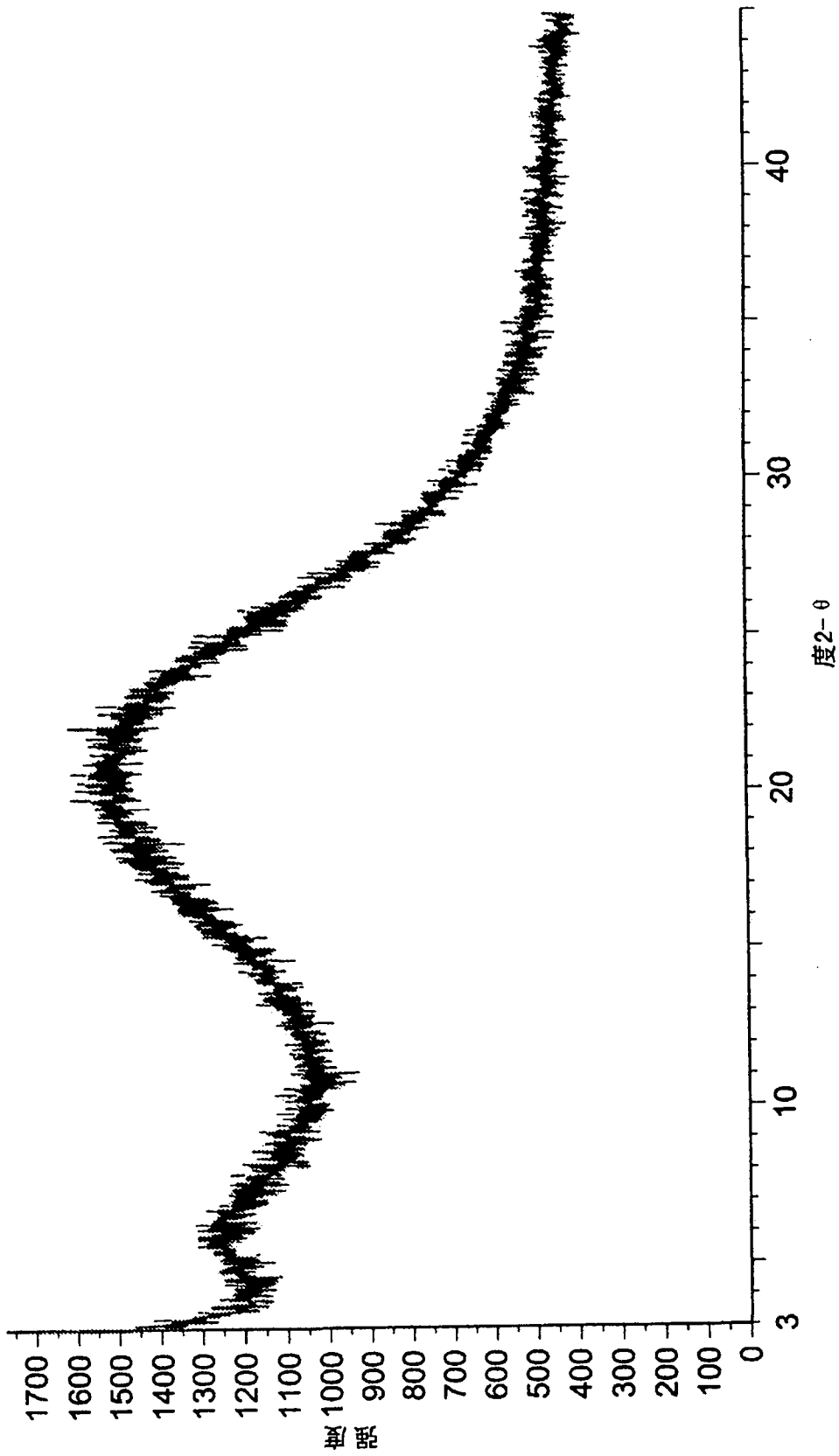


图 1

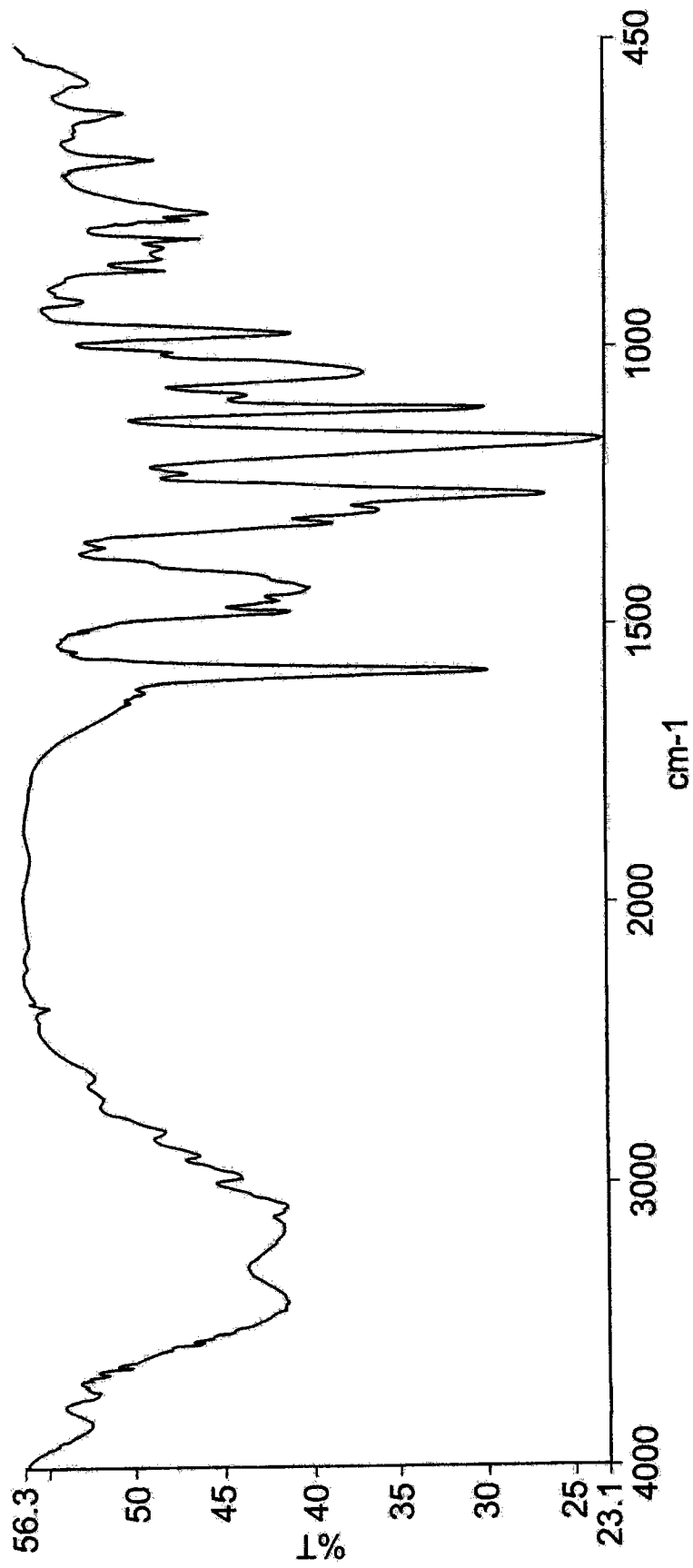


图 2

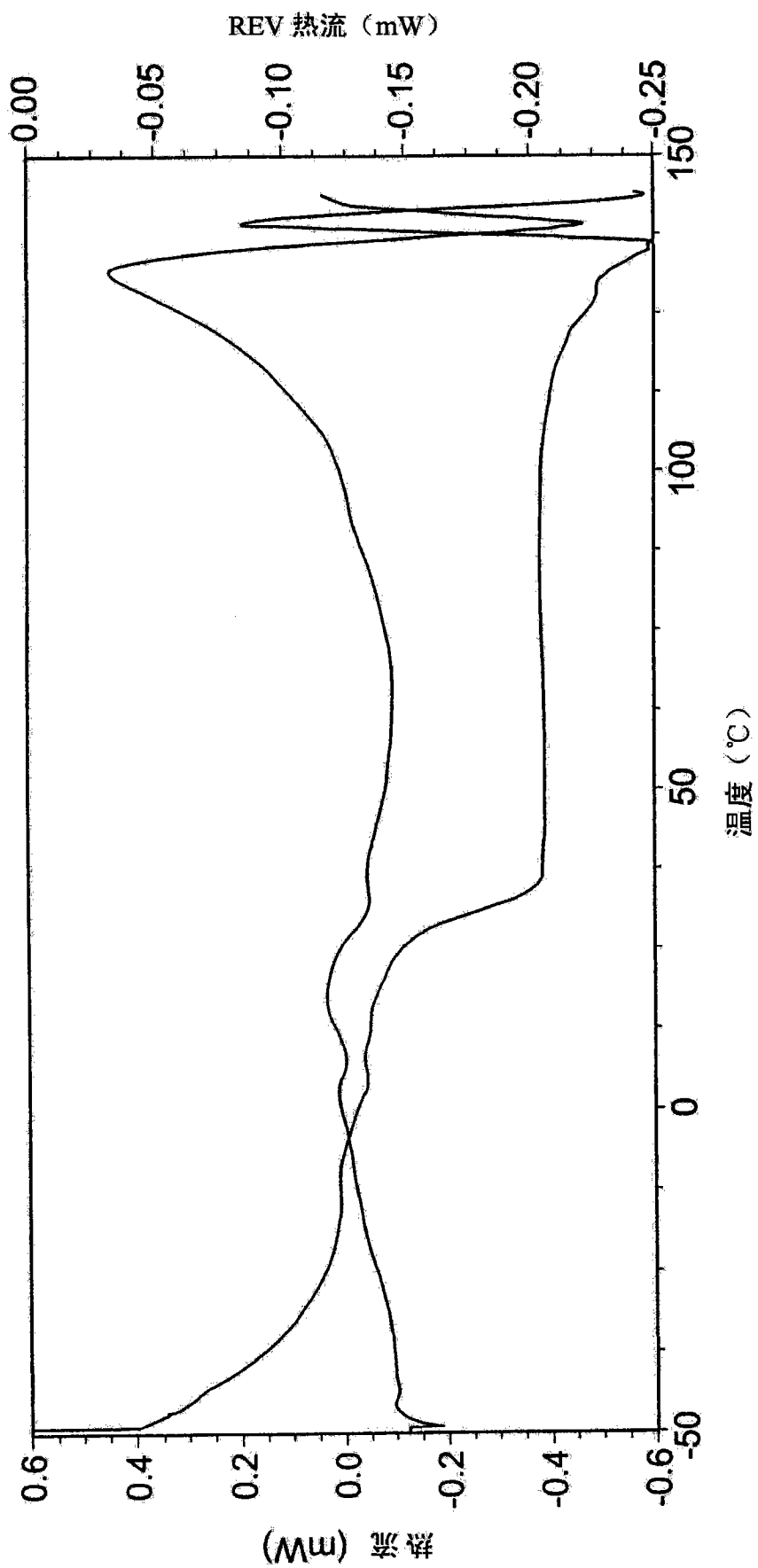


图 3

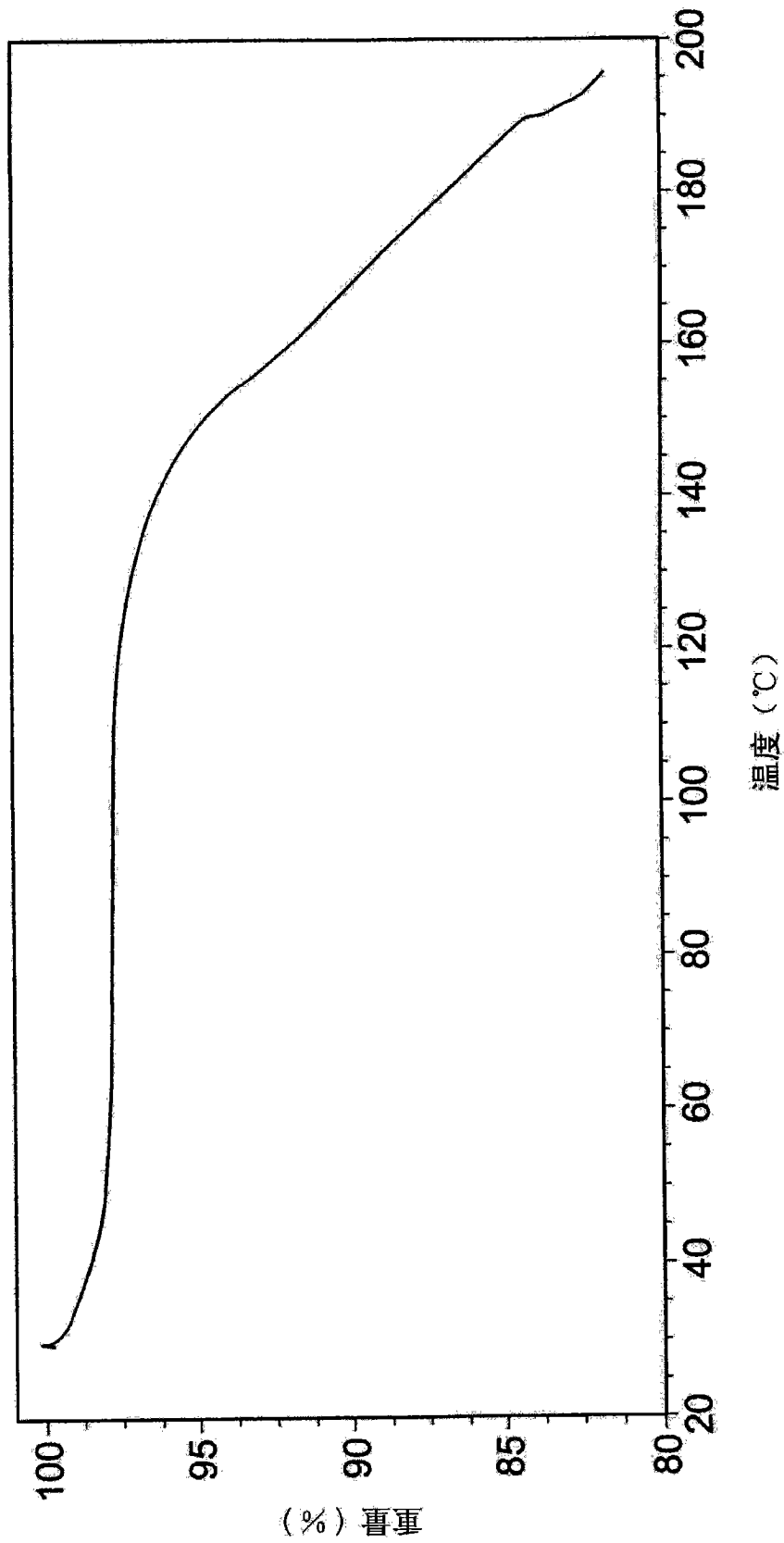


图 4

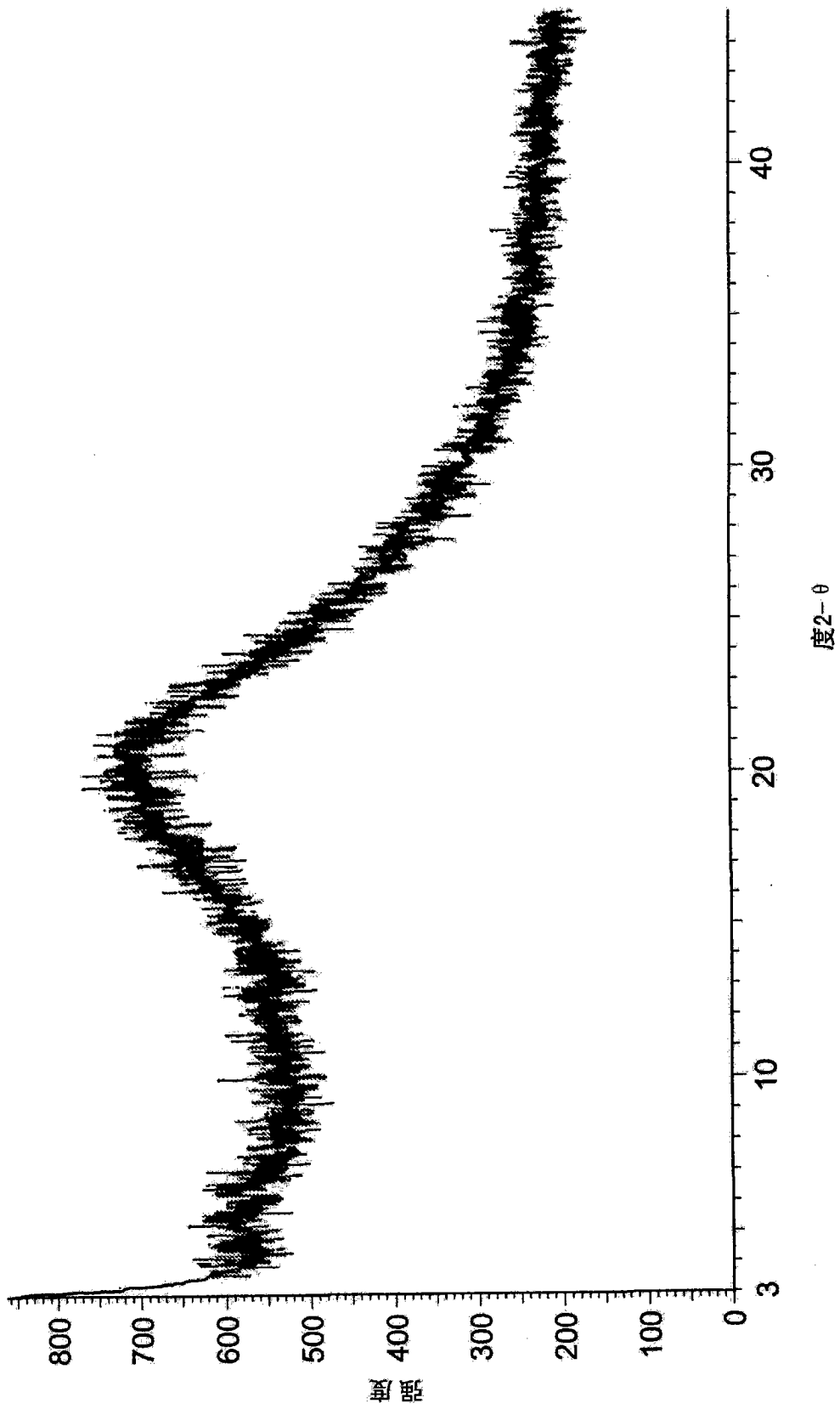


图 5

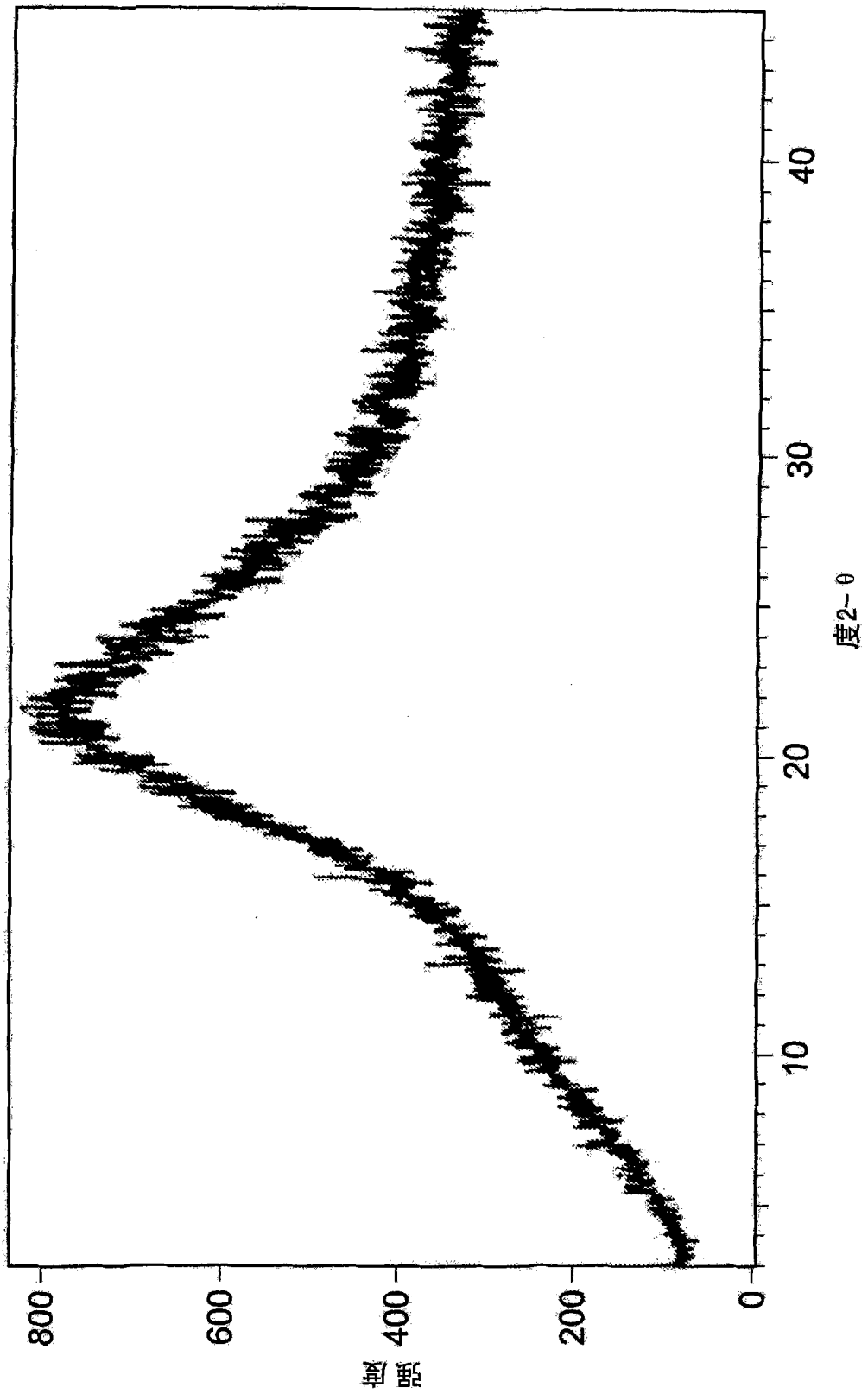


图 6

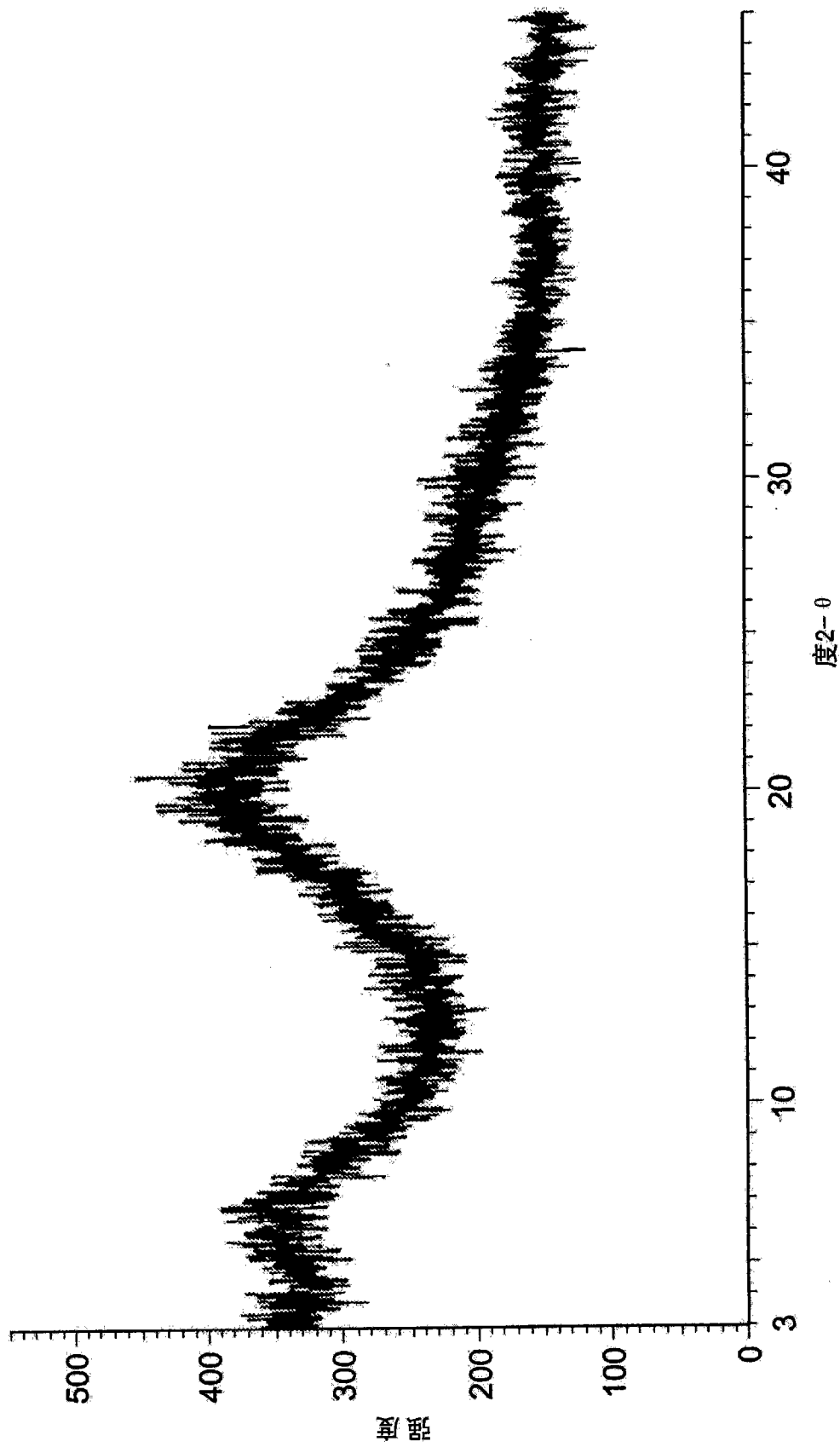


图 7

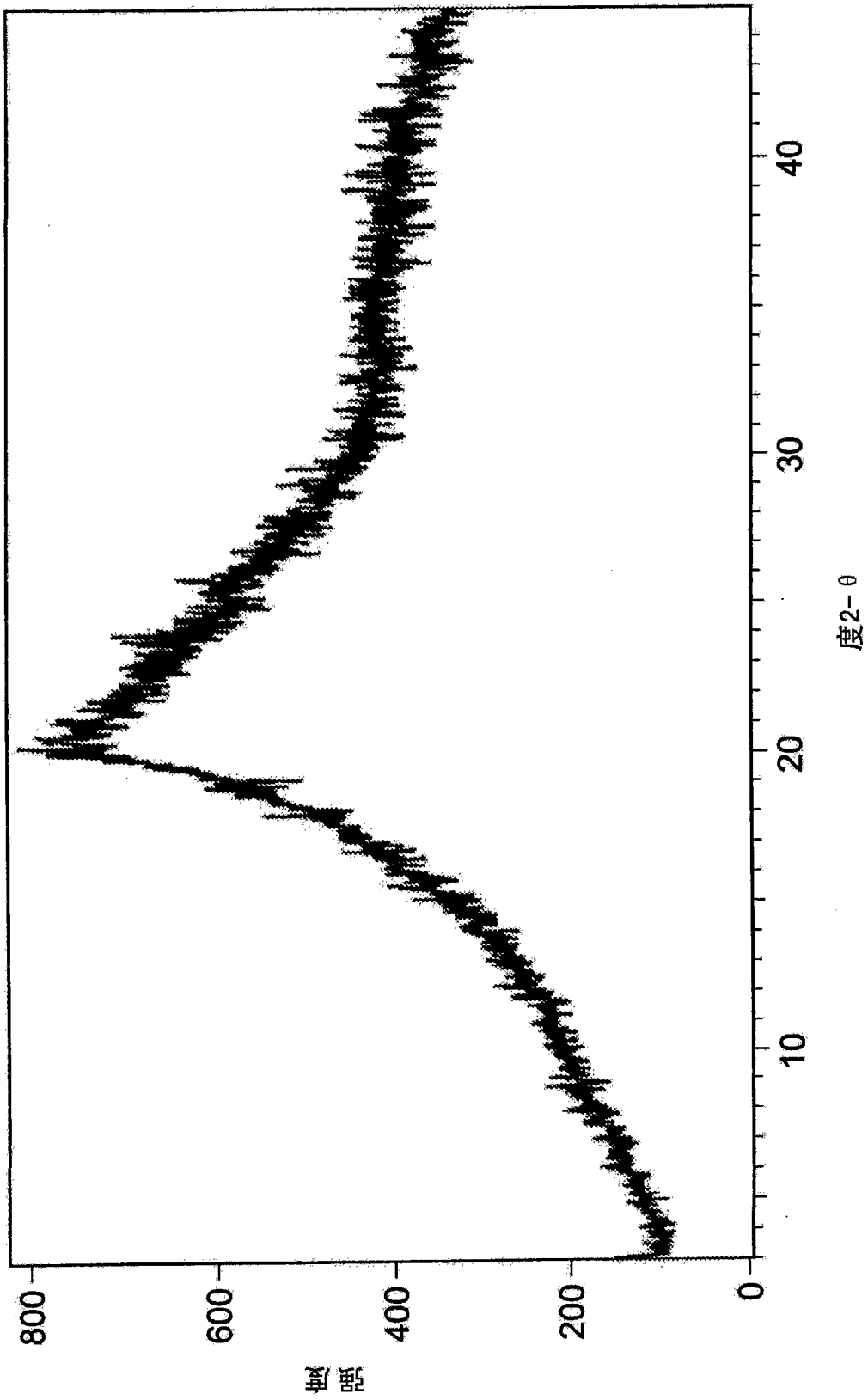


图 8

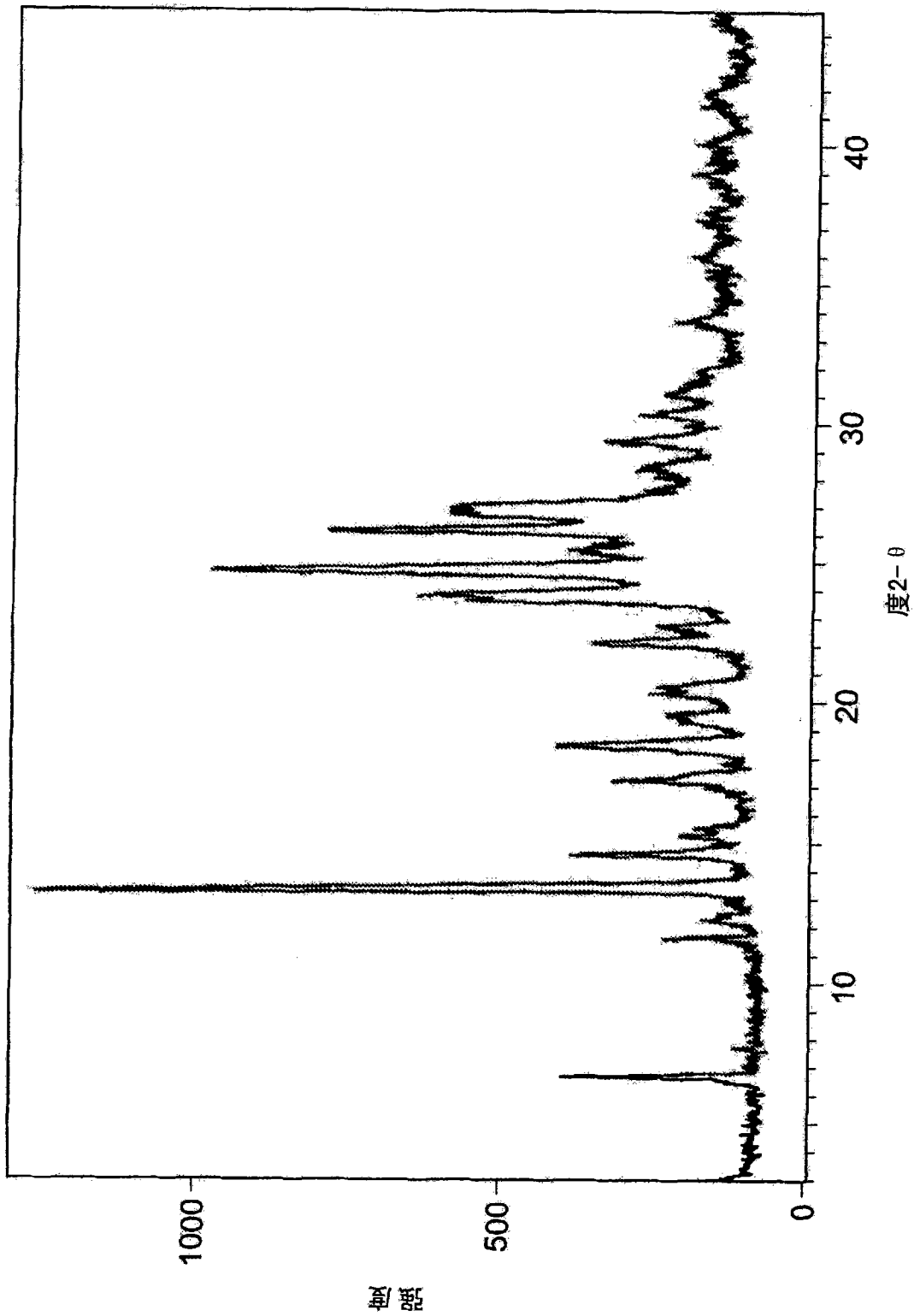


图 9

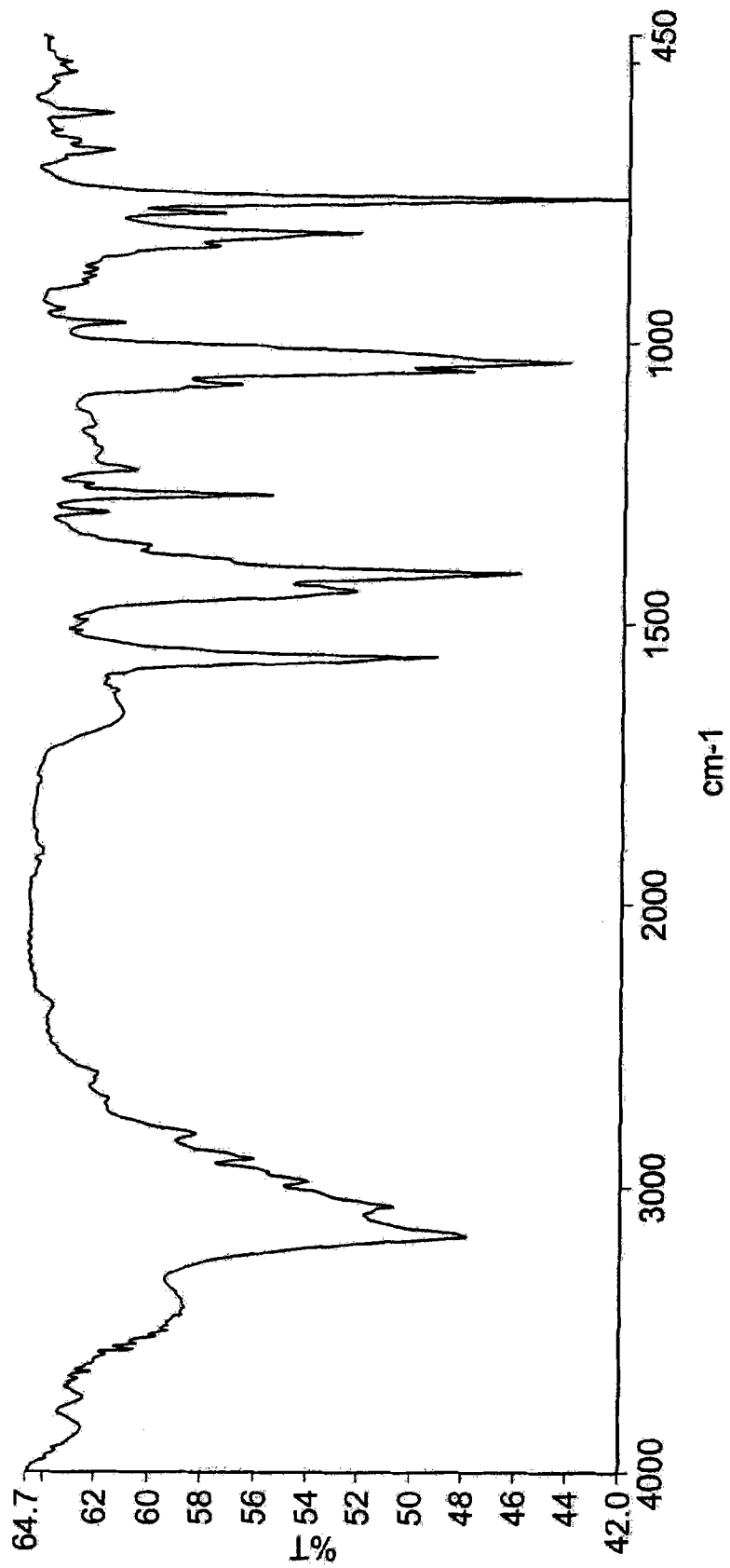


图 10

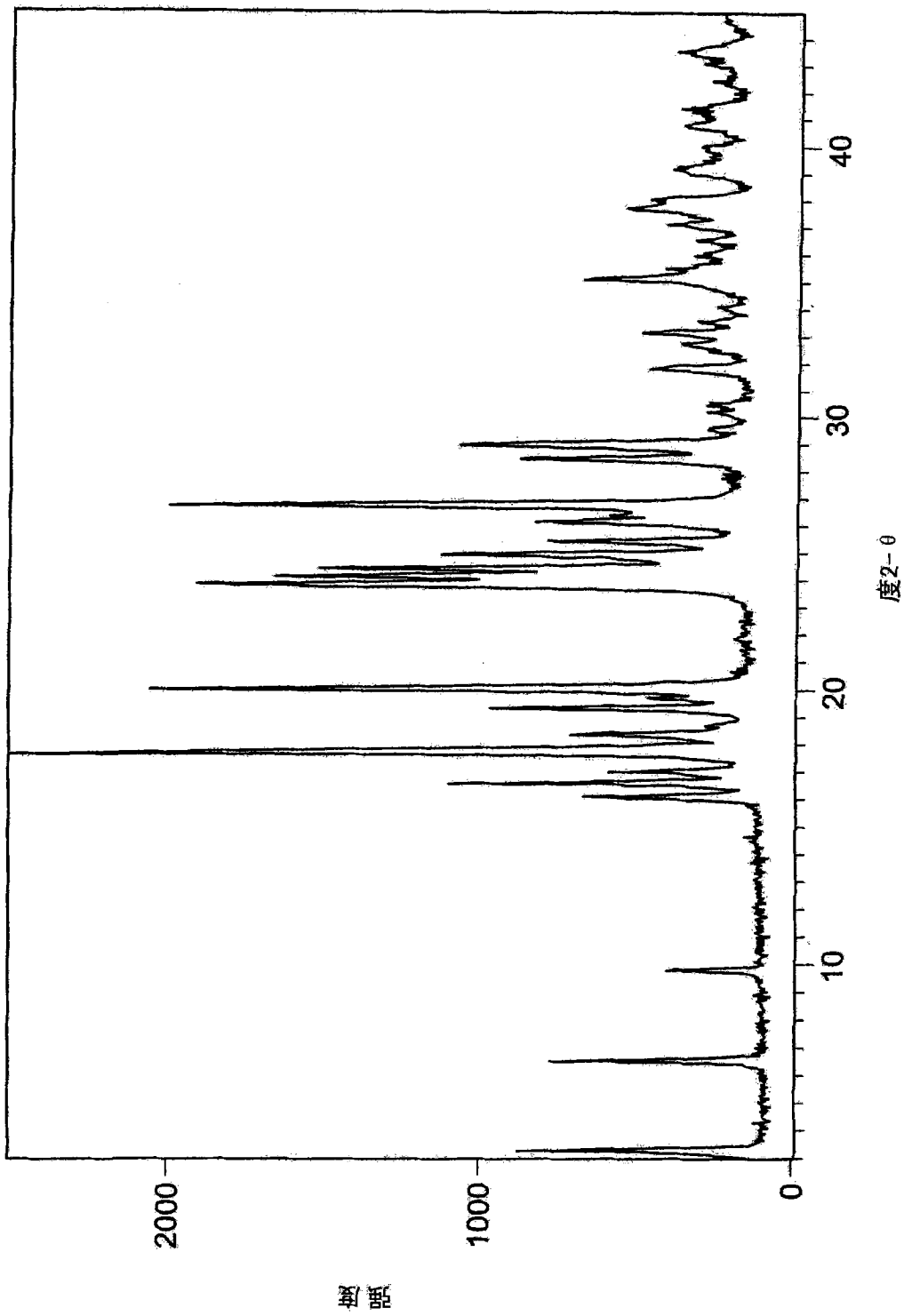


图 11

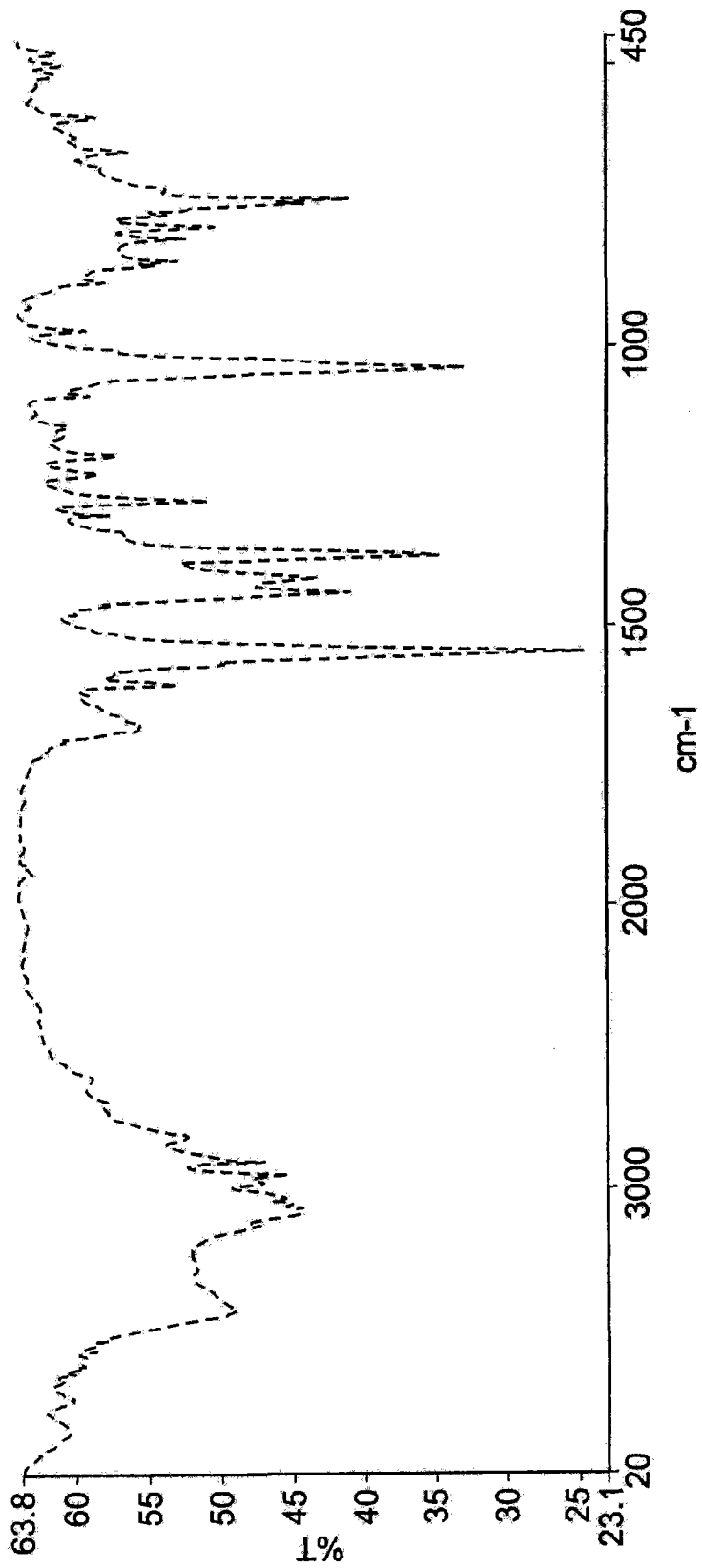


图 12