

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A01N 43/02 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780047613.9

[43] 公开日 2009 年 11 月 18 日

[11] 公开号 CN 101583272A

[22] 申请日 2007. 10. 19

[21] 申请号 200780047613.9

[30] 优先权

[32] 2006. 10. 20 [33] US [31] 60/853,407

[86] 国际申请 PCT/US2007/022370 2007. 10. 19

[87] 国际公布 WO2008/051489 英 2008. 5. 2

[85] 进入国家阶段日期 2009. 6. 22

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 L·安扎朗 F·J·维拉尼

P·菲布什

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 健 付 磊

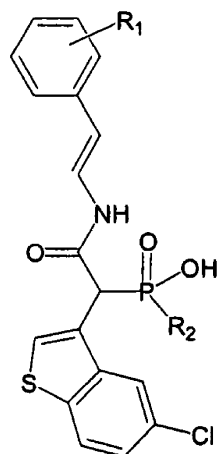
权利要求书 5 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

取代的苯并噻吩化合物的盐形式

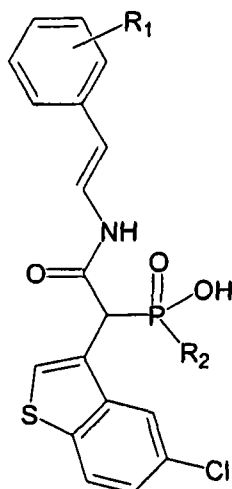
[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物的新的盐形式以及它们的制备方法。



(I)

1. 式(1)化合物的盐形式:



其中

R_1 是一个或两个卤素取代基; 且,

R_2 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、新戊酰氧基- C_{1-4} 烷氧基或羟基。

2. 权利要求 1 的盐形式, 其中

R_1 是两个卤素取代基, 其中卤素选自氟或氯; 且,

R_2 是 C_{1-4} 烷基、新戊酰氧基- C_{1-4} 烷氧基或羟基。

3. 权利要求 1 的盐形式, 其中权利要求 1 的化合物选自:

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-膦酸,

2,2-二甲基-丙酸 {(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-膦酸, 和

2,2-二甲基-丙酸 {(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯。

4. 权利要求 1 的盐形式, 其中所述盐形式选自苺星、叔丁胺、镁、钙、胆碱、环己胺、二乙醇胺、乙二胺、L-赖氨酸、 NH_3 、 NH_4OH 、N-甲基-D-葡萄糖胺、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、钠、三乙醇胺、咪唑或三(羟甲基)甲胺的盐。

5. 权利要求 4 的盐形式, 其中所述盐形式选自镁、钙、胆碱、N-甲基-D-葡萄糖胺、钾、钠或三(羟甲基)甲胺的盐。

6. 权利要求 4 的盐形式, 其中所述盐形式选自胆碱、N-甲基-D-葡萄糖胺或三(羟甲基)甲胺的盐。

7. 权利要求 4 的盐形式, 其中所述盐形式选自胆碱或三(羟甲基)甲胺的盐。

8. 权利要求 4 的盐形式, 其中所述盐形式是胆碱盐。

9. 权利要求 4 的盐形式, 其中所述盐形式是一盐。

10. 权利要求 4 的盐形式, 其中所述盐是结晶形式。

11. 权利要求 1 的盐形式, 其中所述盐形式是以无水或二水合物形式存在。

12. 权利要求 1 的盐形式, 其中所述盐形式是以非溶剂化形式、溶剂化形式或无定形形式存在。

13. 选自下组的化合物的一胆碱盐:

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-膦酸,

2,2-二甲基-丙酸{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯,

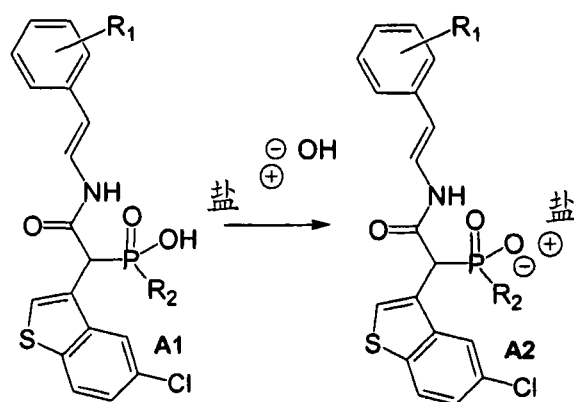
{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-膦酸, 和

2,2-二甲基-丙酸{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯。

14. 权利要求 13 的盐, 其中所述化合物是{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸。

15. 制备权利要求 1 的盐形式的方法，所述方法包括以下步骤：



a. 将一当量游离酸形式的化合物 A1 的溶液与一当量盐的溶液反应以得到反应混合物；

b. 从反应混合物中蒸馏溶剂以得到残余物；

c. 通过加入第二溶剂来溶剂化步骤 b 得到的残余物以得到溶液；

和

d. 从溶液中沉淀化合物 A2 的盐形式。

16. 权利要求 15 的方法，其中所述游离酸形式的化合物 A1 处于选自甲醇、乙醇或其混合物的溶剂中。

17. 权利要求 15 的方法，其中所述盐处于选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、异丙醇或其混合物的极性有机溶剂中。

18. 权利要求 15 的方法，其中所述第二溶剂是乙酸乙酯。

19. 权利要求 15 的方法，其中步骤 a 中所用的盐的当量为大约 0.96 到大约 1.16 摩尔当量，大约 0.99 到大约 1.13 摩尔当量，大约 1.02 到大约 1.1 摩尔当量或大约 1.04 到大约 1.08 摩尔当量。

20. 权利要求 15 的方法，其中步骤 a 中所用的盐是固体或气体形式。

21. 权利要求 15 的方法，其中所述溶剂是无水的。

22. 权利要求 15 的方法，其中所述沉淀盐形式的方法选自使用盐形式的结晶作为晶种加入溶剂中的盐混合物、通过冷却沉淀盐、使用抗溶剂或通过使用抗溶剂的蒸汽扩散结晶法、通过从盐混合物中快速蒸发溶剂或从盐混合物中缓慢蒸发溶剂形成盐。

23. 权利要求 22 的方法, 其中适合通过使用抗溶剂的结晶法回收盐的溶剂: 抗溶剂对选自甲醇: 丙酮、水: 丙酮、乙醇: 乙酸乙酯和甲醇: 乙酸乙酯。

24. 权利要求 22 的方法, 其中适合通过使用抗溶剂的蒸汽扩散结晶法回收盐的溶剂: 抗溶剂对选自二氯甲烷: 丙酮、二氯甲烷: 乙醚、二氯甲烷: 己烷、二氯甲烷: 四氢呋喃和 N,N-二甲基酰胺: 甲苯。

25. 权利要求 15 的方法, 其中所述沉淀的盐形式选自:

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸胆碱,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-膦酸胆碱,

2,2-二甲基-丙酸{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯胆碱,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸胆碱,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-膦酸胆碱, 和

2,2-二甲基-丙酸{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯胆碱。

26. {(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸的结晶胆碱盐, 其包含下列 X-射线衍射峰:

2θ	$\text{\AA}$	%
8.328	10.6177	71.32;
10.069	8.7850	13.18;
12.064	7.3367	12.10;
14.202	6.2364	77.83;
16.382	5.4110	34.77;
18.599	4.7708	10.95;
19.206	4.6213	100.00;
19.845	4.4740	53.54;
19.955	4.4496	57.38;
20.181	4.4002	60.89;

°2θ	Å	%
20.584	4.3151	40.36;
21.101	4.2104	11.74;
21.300	4.1715	13.23;
22.089	4.0243	83.79;
22.833	3.8949	50.10;
24.049	3.7006	26.09;
25.257	3.5262	14.17;
25.894	3.4409	11.04;
26.713	3.3373	30.15;
28.522	3.1296	36.20;
29.733	3.0048	18.27;
30.521	2.9266	19.90; 和
31.579	2.8333	14.15。

取代的苯并噻吩化合物的盐形式

相关申请的交叉参考

本申请要求 2006 年 10 月 20 日提交的美国临时专利申请序列号 60/853407 的权益，其整体通过参考引入本文并且用于所有目的。

发明领域

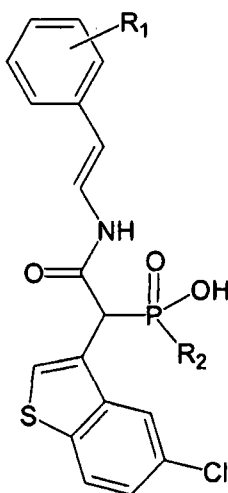
本发明涉及一系列取代的苯并噻吩化合物的新的盐形式以及它们的制备方法。

发明背景

美国专利申请公开号 2005/0176769（公开于 2005 年 8 月 11 日）披露了一类化合物及其新的盐形式，其选择性抑制与糜蛋白酶受体的结合。

发明概述

本申请涉及式 (I) 取代的苯并噻吩化合物：



及其新的盐形式，其中 R₁ 和 R₂ 如本文定义。

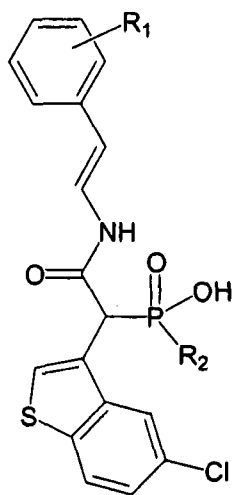
希望使式 (I) 化合物以盐形式存在。盐形式通常在水中更易溶解、生物利用度更高并且在片剂或其它剂型的生产中更容易处理。

本发明还涉及式(I)化合物的盐形式,例如苺星、叔丁胺、镁、钙、胆碱、环己胺、二乙醇胺、乙二胺、L-赖氨酸、 NH_3 、 NH_4OH 、N-甲基-D-葡萄糖胺、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、钠、三乙醇胺、咪唑或三(羟甲基)甲胺(氨基丁三醇)的盐。

本发明还涉及制备所述式(I)化合物的盐形式的方法。

发明详述

本申请涉及式(I)取代的苯并噻吩化合物的盐形式:



其中

R_1 是一个或两个卤素取代基; 和,

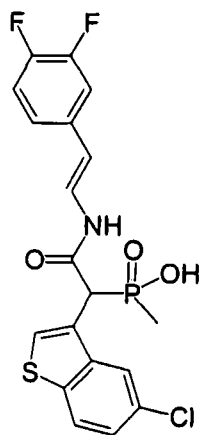
R_2 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、新戊酰氧基- C_{1-4} 烷氧基或羟基。

本发明的实例包括式(I)化合物的盐形式, 其中

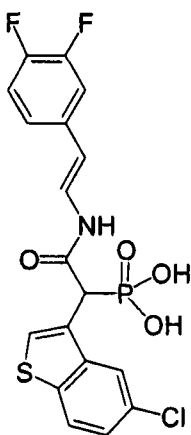
R_1 是两个卤素取代基, 其中卤素选自氟或氯; 和,

R_2 是 C_{1-4} 烷基、新戊酰氧基- C_{1-4} 烷氧基或羟基。

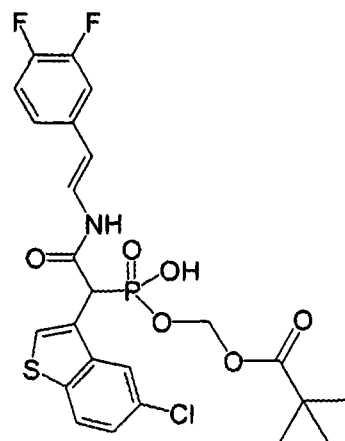
本发明的实例包括选自下列式(I)化合物的盐:



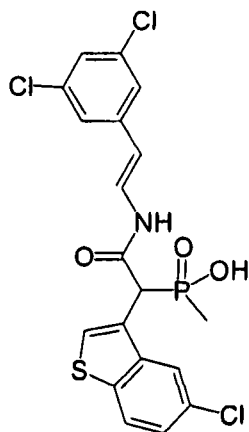
化合物 1



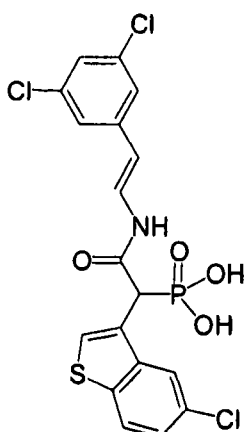
化合物 2



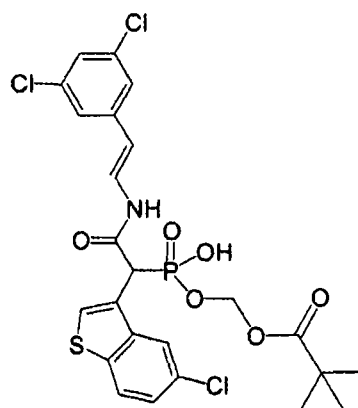
化合物 3



化合物 4



化合物 5



化合物 6

在美国专利申请公开 2005/0176769 中：{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸（上文化合物 1）以化合物 17 公开，游离酸和氨基丁三醇盐的制备描述于实施例 6 中；{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-膦酸（上文化合物 2）以化合物 2 公开，游离酸的制备描述于实施例 11 中；2,2-二甲基-丙酸{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯（上文化合物 3）以化合物 187 公开，游离酸的制备描述于实施例 51 中；{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸（上文化合物 4）以化合物 170 公开，使用实施例 6 的步骤制备游离酸；{(5-

氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-膦酸(上文化合物5)以化合物207公开,可以使用实施例11的步骤制备游离酸;以及,2,2-二甲基-丙酸{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯(上文化合物6)以化合物261公开,可以使用实施例51和实施例11的步骤制备游离酸。

本发明还涉及式(I)化合物的盐形式,例如,苺星、叔丁胺、镁、钙、胆碱、环己胺、二乙醇胺、乙二胺、L-赖氨酸、 NH_3 、 NH_4OH 、N-甲基-D-葡萄糖胺、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、钠、三乙醇胺、咪唑或三(羟甲基)甲胺盐。

本发明的实施方案包括盐,例如式(I)化合物的一苺星、一叔丁胺、一镁、一钙、一胆碱、一环己胺、一二乙醇胺、一乙二胺、一L-赖氨酸、一 NH_3 、一 NH_4OH 、一N-甲基-D-葡萄糖胺、一哌啶、一钾、一普鲁卡因、一奎宁、一钠、一三乙醇胺、一咪唑或一三(羟甲基)甲胺盐。

本发明的实施方案包括盐,例如式(I)化合物的一镁、一钙、一胆碱、一N-甲基-D-葡萄糖胺、一钾、一钠或一三(羟甲基)甲胺的盐。

本发明的实施方案包括式(I)化合物的一苺星、一叔丁胺、一镁、一钙、一胆碱、一环己胺、一二乙醇胺、一乙二胺、一L-赖氨酸、一 NH_3 、一 NH_4OH 、一N-甲基-D-葡萄糖胺、一哌啶、一钾、一普鲁卡因、一奎宁、一钠、一三乙醇胺、一咪唑或一三(羟甲基)甲胺盐的结晶形式。

本发明的实例包括式(I)化合物的一镁、一钙、一胆碱、一N-甲基-D-葡萄糖胺、一钾、一钠或一三(羟甲基)甲胺盐的结晶形式。

本发明的实施方案包括无水或二水合物形式的一胆碱盐。

本发明的实施方案包括非溶剂化形式、溶剂化形式或无定形形式的一胆碱或一N-甲基-D-葡萄糖胺盐。

本发明的实施方案包括非溶剂化形式、溶剂化形式或无定形形式的一胆碱盐。

本发明的实施方案包括选自下列化合物的一胆碱盐:

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-膦酸,

2,2-二甲基-丙酸{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙
烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-
甲基}-甲基-次膦酸,

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-
甲基}-膦酸, 和

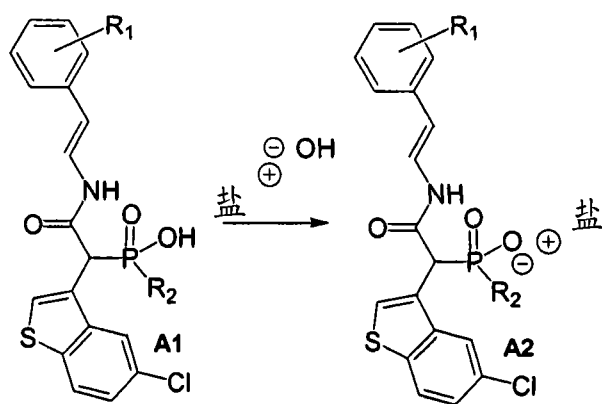
2,2-二甲基-丙酸{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙
烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯。

本发明的一个实施方案是{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯
基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸的一胆碱盐。

本发明还涉及制备所述的式(I)化合物的盐形式的方法。

式(I)化合物的盐形式的制备一般描述于方案A中。

方案 A



在装有机械搅拌器、加料漏斗和蒸馏冷凝器的圆底烧瓶中在惰性气体(使用例如氮气的气体)下制备在合适的另外量的第一溶剂(例如甲醇、乙醇等)中的一当量的溶剂化的游离酸形式的化合物 A1(在例如甲醇、乙醇等溶剂中)。得到的混合物与一当量的溶剂化盐(在例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、异丙醇等及其混合物的极性有机溶剂中)反应,然后陈化并过滤反应产物。通过蒸馏除去第一溶剂,加入第二溶剂(例如乙酸乙酯)。使用盐的结晶作为晶种加入混合物,然后处理得到化合物 A2 的盐形式。

方案 A 中与化合物 A1 反应所用的盐的当量为大约 0.96 到大约 1.16

摩尔当量, 大约 0.99 到大约 1.13 摩尔当量, 大约 1.02 到大约 1.1 摩尔当量或大约 1.04 到大约 1.08 摩尔当量。

可以使用固体或气体形式的盐进行方案 A 所述的一定当量的溶剂化盐与游离酸混合物溶液的反应, 所述盐包括, 不限于, 本文所述可使用的本领域技术人员已知形式的盐。

所述用于方案 A 的溶剂仅是为了举例说明, 其包括, 不限于本文所述可使用的本领域技术人员已知的那些, 但优选是无水的。

获得方案 A 中所述化合物 A2 的盐形式的处理方法包括, 不限于, 使用盐形式的结晶作为晶种加入溶剂中的盐混合物沉淀盐、通过冷却沉淀盐、使用抗溶剂或通过使用抗溶剂的蒸汽扩散结晶法、通过从盐混合物中快速蒸发溶剂形成盐、制备并骤冷盐形式的熔化物(例如通过将熔化物倒在冷却板上)、加热盐形式至合适的温度并使样品在室温下冷却、从盐混合物中缓慢蒸发溶剂(例如, 在室温下使溶剂蒸发)。

当通过使用抗溶剂的结晶法回收盐时, 合适的溶剂: 抗溶剂对包括甲醇: 丙酮、水: 丙酮、乙醇: 乙酸乙酯和甲醇: 乙酸乙酯。

当通过使用抗溶剂的蒸发扩散结晶法回收盐时, 合适的溶剂: 抗溶剂对包括二氯甲烷: 丙酮、二氯甲烷: 乙醚、二氯甲烷: 己烷、二氯甲烷: 四氢呋喃和 N,N-二甲基酰胺: 甲苯。

定义

术语式 (I) 化合物的“一”盐是指式 (I) 化合物的盐形式, 其中式 (I) 化合物与盐离子的摩尔比是 1:1。

缩写“KF”是指产物中水的重量百分比, 通过 Karl-Fischer 试验测定。

术语“抗溶剂”是指不溶解特定物质的溶剂, 其加入到所述物质的溶液中直接或通过蒸汽扩散引起所述物质的沉淀。

不管单独或作为取代基的部分使用, 术语“C₁₋₄烷基”是指具有 1-4 个碳原子或在该范围内任意数目碳原子的直链或支链碳链。实例包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、叔丁基等。

术语“C₁₋₄烷氧基”是指该分子式的取代基: -O-烷基取代基。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

术语“新戊酰氧基-C₁₋₄烷氧基”是指该分子式的取代基: -O-C₁₋₄

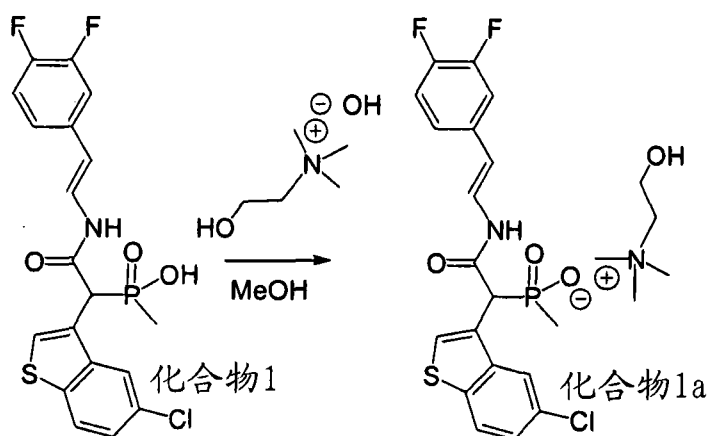
烷基-O-C(CH₃)₃。

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

下列实施例更详细地描述本发明并用于举例说明本发明，但不限制它。

实施例 1

{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-
甲基-次膦酸胆碱 (化合物 1a)



在 N₂ 下向 5.0L 装有机机械搅拌器、加料漏斗和蒸馏冷凝器的 4 颈圆底烧瓶中加入游离酸 (甲醇溶剂化) 的化合物 1 (393g, 0.83mol, 1 当量) 和 3.4L 的甲醇。得到的浆状物使用一次性加入的在甲醇中 (237g, 0.88mol, 1.06 当量) 的 45wt% 的氢氧化胆碱处理 (轻度放热, 从 16°C 到 20°C)。在加入后不久得到均匀的溶液。溶液在室温下陈化大约 1 小时, 然后通过烧结玻璃 (介质) 过滤澄清。

通过蒸馏 (大约 63°C) 除去 2.0L 的甲醇并使用 2.0L 的乙酸乙酯置换, 在大约 15 分钟到大约 30 分钟的时间内缓慢加入以保持温度。使用胆碱盐的结晶作为晶种加入澄清的溶液, 然后在中度搅拌下缓慢冷却至室温。在此期间开始沉淀。得到的浆状物在室温下过夜陈化, 然后过滤。使用 80ml 的冷 EtOAc 洗涤固体, 在 60°C 真空干燥箱 (O/N) 干燥得到化合物 1a (18.2g, 79.1%) 的白色固体。KF: 0.18%; DSC 熔点起点/峰最大值: 249.1°C/252.0°C。

使用实施例 1 的步骤, 以及本领域技术人员已知的不同的其它起始

原料、试剂、溶剂和条件，制备下列盐形式：

化合物	名称
2	{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-磷酸胆碱
3	2,2-二甲基-丙酸{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯胆碱
4	{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-甲基-次膦酸胆碱
5	{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-磷酸胆碱
6	2,2-二甲基-丙酸{(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基氨基甲酰基]-甲基}-羟基-膦酰基氧基甲基酯胆碱

化合物 1 的盐形式可以通过 X-射线衍射图（pXRD）表征。

化合物 1 的 pXRD 图列于表 1 中，装回到常规的 x-射线支架中并分析使用 X-Celerator 检测器接收的。以 $0.0165^{\circ}2\theta$ 的步长和每步 10.16 秒的时间从 3 到 $35^{\circ}2\theta$ 扫描样品。有效扫描速度为 $0.2067^{\circ}/s$ 。使用 45Kv 和 40mA 的仪器电压和电流设定值。

化合物 1 的结晶胆碱盐通过 pXRD 表征，其中位置以 $^{\circ}2\theta$ 表示，d-间隔以 Å 表示，相对强度百分比以 % 表示，包含峰：

表 1

$^{\circ}2\theta$	$\text{\AA}$	%
8.328	10.6177	71.32
10.069	8.7850	13.18
12.064	7.3367	12.10
14.202	6.2364	77.83
16.382	5.4110	34.77
18.599	4.7708	10.95
19.206	4.6213	100.00
19.845	4.4740	53.54
19.955	4.4496	57.38
20.181	4.4002	60.89
20.584	4.3151	40.36
21.101	4.2104	11.74
21.300	4.1715	13.23
22.089	4.0243	83.79
22.833	3.8949	50.10
24.049	3.7006	26.09
25.257	3.5262	14.17
25.894	3.4409	11.04
26.713	3.3373	30.15
28.522	3.1296	36.20
29.733	3.0048	18.27
30.521	2.9266	19.90
31.579	2.8333	14.15

实施例 2

使用实施例 1 的步骤, 从 EtOH/MTBE 中重结晶化合物 1b 第二胆碱盐形式。痕量溶剂: 2.50%EtOH, 1.7%MTBE; DSC 熔点起点/峰最大值: 244.5 $^{\circ}\text{C}$ /248.3 $^{\circ}\text{C}$ 。

化合物 1a pXRD 和化合物 1b pXRD 的比较显示在相同的 pXRD 条

件下化合物 1a 相对于化合物 1b 分辨率提高的特征。这支持了痕量溶剂性质对于化合物 1a 比对于化合物 1b 更低的发现。

实施例 3

使用实施例 1 的步骤以及本领域技术人员已知的其它常规方法，制备本发明代表性的其它盐形式，并且如表 2 所示进行表征。差示扫描量热法熔点 (M.P.) 在起点和峰最大值以起点/峰最大值表示。

表 2

形式	KF	痕量溶剂	M.P. (°C)	形式
A 游离酸	0.34%	6.33% MeOH	102.3/117.8	结晶 甲醇化物
B1 氨基丁三醇盐	0.17%	0.24% EtOH, 0.82% MTBE		结晶
B2 氨基丁三醇盐			185/188	结晶
C1 N-甲基葡糖胺盐	2.19%	2.50% EtOH, 2.0% MTBE		部分结晶
C2 重结晶形式 D			115/120	部分结晶
D 钙盐	5.25%	无		部分结晶
E 钠盐				无定形
F1 钾盐				结晶
F2 钾盐				无定形
F3 钾盐				部分结晶
H 镁盐				无定形

实施例 4

对一些盐形式进行动态湿气吸附 (DVS) 测试，在不同相对湿度 (RH) 条件下的吸附和解吸附结果如表 3 所示。结果显示胆碱盐是吸湿性最小的结晶形式。

表 3

形式	吸附	解吸附
A	0-30 %RH: 0.34% 30-90 %RH: 2.60% 0-90 %RH: 2.94%	90-30 %RH: 1.48% 30-0 %RH: 7.14%
化合物 1b	0-90 %RH: 1.308%	90-0 %RH: 1.101%
B2	0-90 %RH: 2.085%	90-0 %RH: 2.231%
C2	0-80 %RH: 3.68% 80-90 %RH: 1.84% 0-90 %RH: 5.52%	90-10 %RH: 3.91% 10-0 %RH: 2.75% 90-0 %RH: 6.66%
D	0-90 %RH: 4.62%	90-0 %RH: 6.18%
F1, F2, F3	0-60 %RH: 0.00% 60-70 %RH: 0.30% 70-80 %RH: 2.46% 80-90 %RH: 8.59% 0-90 %RH: 11.35%	90-0 %RH: 16.81%

实施例 5

对一些盐形式进行溶解度测试，游离化合物 (mg) 在介质 (ml) 中在平衡溶解度下的结果如表 4 所示。SIF 是指模拟肠液。

不能测定 N-甲基-D-葡萄糖胺形式 C2 的平衡溶解度，其在溶液中保持 232mg/ml。

表 4			
形式	介质	pH	mg/ml
A	0.1N HCL	1.50	5.7
	SIF	4.78	18.7
	0.1N NaOH	4.47	46.5
化合物 1b	0.1N HCL	1.40	6.0
	SIF	7.85	21.5
	0.1N NaOH	11.78	45.2
B1	0.1N HCL	1.51	1.7
	SIF	7.65	14.6
	0.1N NaOH	8.88	42.2

虽然为了说明上述说明书通过实施例教导了本发明的原理，但应当理解本发明的实施包括落入以下权利要求及其等价物的范围内的所有常用的变化、改变和/或修改。