



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105777774 A

(43)申请公布日 2016.07.20

(21)申请号 201610118735.3

(22)申请日 2016.03.02

(71)申请人 天津药物研究院有限公司

地址 300193 天津市南开区鞍山西道308号

(72)发明人 刘登科 刘颖 刘冰妮 樊梦林

(51)Int.Cl.

C07D 495/04(2006.01)

A61K 31/4365(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

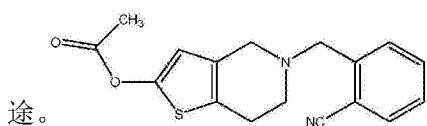
权利要求书1页 说明书11页 附图4页

(54)发明名称

替比格雷游离碱的晶型X及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,更确切地说,本发明提供了一种(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的晶型X。本发明还提供了上述晶型的制备方法,以及晶型在制备用于抗血小板聚集的药物组合物中的用



(I)

1. 一种(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的晶型X，其特征在于，所述晶型的X-射线粉末衍射图谱如说明书附图4所示。

2. 根据权利要求1所述的晶型X，其特征在于，该晶型的熔点为89.8-90.4℃。

3. 根据权利要求1或2所述的晶型X的制备方法，其特征在于，该方法包括以下步骤：

(1)按照1:2-8的重量体积比将(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯加入石油醚—乙腈混合液中，其中乙腈占混合液总体积的10%~40%，在搅拌下30℃~65℃加热溶解，过滤；

(2)将步骤(1)过滤所得的滤液在室温下放置2-10h析晶，过滤收集结晶，干燥，得到所述晶型X。

4. 根据权利要求3所述的制备方法，其特征在于，在步骤(1)中，所述重量体积比为1:5；石油醚—乙腈的混合液中，乙腈占混合液总体积的20%；优选地，在搅拌下加热至45℃，析晶6h。

5. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含有效量的权利要求1或2中所述的晶型X和一种或多种药学上可接受的辅料。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为固体口服制剂、液体口服制剂或注射剂。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物，其特征在于，所述固体口服制剂包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口崩片、胶囊或颗粒剂；所述液体口服制剂包括口服溶液剂；所述注射剂包括注射用水针、注射用冻干粉针、大输液或小输液。

8. 权利要求1或2中所述的晶型X或按照权利要求3或4所述的方法制备的晶型X在制备用于抗血小板聚集的药物组合物中的用途。

9. 权利要求1或2所述的晶型X或按照权利要求3或4所述的方法制备的晶型X在制备用于治疗因抗血小板聚集而引起的冠状动脉综合征、心肌梗死、心肌缺血、心脑血管疾病的药物组合物中的用途。

## 替比格雷游离碱的晶型X及其制备方法和用途

### 技术领域

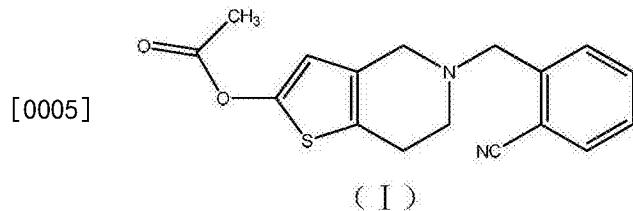
[0001] 本发明属于医药技术领域,更确切地说,是涉及一种具有抗血小板聚集作用的(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的晶型X及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 血栓的形成可导致急性心肌梗塞、中风、肺栓塞等心、脑、肺循环疾患,严重威胁人类的健康和生命,也是外科手术中常见的并发症以及介入性血管成形术后再闭塞的因素之一。

[0003] 导致血栓形成的因素有很多,例如血小板在损伤的血管壁表面上的粘附和聚集、血流瘀滞、凝血因子的激活促使凝血酶的形成、溶酶活性低下等。在上述因素中,血小板是血栓形成的必需物质,因此抑制血小板的聚集是预防和治疗血栓疾病的重要手段之一。

[0004] 本发明人曾就“一类含腈基的噻吩并吡啶酯类衍生物、其制备方法和用途”提交了中国发明专利申请(公开号:CN102241690)。该发明公开了一种化学结构式如式I所示的化合物:(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯(以下简称为式I化合物)。



[0006] 上述发明公开了化合物(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯对于治疗人类因血小板聚集而引起的疾病是有效的,例如血栓性疾病。

[0007] 同时上述专利“一类含腈基的噻吩并吡啶酯类衍生物、其制备方法和用途”还公开了(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的制备方法:

[0008] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入2.7g中间体<sub>1</sub>,用10mL二氯甲烷将其溶解,搅拌下加入氢氧化钠1.2g。将反应体系冷却至-20℃,将1.02g乙酸酐分批加入反应体系。加完,于室温下继续搅拌反应1h(板层显示反应完全)。用3×15mL水洗涤反应液,分取二氯甲烷层,用无水硫酸钠充分干燥,过滤,减压蒸尽二氯甲烷,柱分离,即得白色固体产物(HPLC:99.6%)。Rf=0.58[单点,展开剂:v(石油醚):v(乙酸乙酯)=4:1]。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ:2.253(s,3H),2.700(s,2H),2.767~2.780(d,2H),3.402(s,2H),3.816(s,2H),6.421(s,1H),7.452~7.489(t,1H),7.606~7.625(d,1H),7.660~7.697(t,1H),7.803~7.822(d,1H)。MS,m/Z:312.0(M)。

[0009] 在以后的研究中,重复上述制备方法,得到的产物熔点均为85℃~85.5℃,其用X-粉末衍射表征,如附图1(以下简称为专利CN102241690晶型)。

[0010] 发明人在研究过程中发现,用甲醇精制得到了一种不同于上述白色固体产物的新晶型。该晶型体现出了优于现有技术CN102241690晶型的技术优势,因此也申请了新晶型专

利。

[0011] 专利“(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3\_2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的晶型”(CN104098586)中公开了(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的一种晶型：

[0012] 单斜晶系,P21/n空间群,晶胞中的分子数为4,

[0013]  $a=14.174(3)\text{A}$ , $\alpha=90\text{deg.}$ ,

[0014]  $b=5.9321(12)\text{A}$ , $\beta=99.06(3)\text{deg.}$ ,

[0015]  $c=18.796(4)\text{A}$ , $\gamma=90\text{deg.}$ ,

[0016] 晶胞体积 $1560.7(5)\text{\AA}^3$ 。

[0017] 晶胞中的分子堆积见附图2。

[0018] 其用X-粉末衍射表征,如附图3。

[0019] 晶体的制备方法,其特征在于:将式I化合物加入8倍(重量一体积比)的甲醇中,搅拌加热到60℃,完全溶解后,过滤,滤液室温放置20-24小时,析出结晶。滤出该结晶,经室内干燥得到。纯度(HPLC:99.0%),熔点:91.1-91.8℃。

[0020] 以不同晶型化合物结构存在的能力被称为同质多晶现象,已知其存在于许多有机化合物中。这些不同的晶型被称作“多晶型物”,并在其结晶固态的堆积方式、几何排列和其他描述性质方面而不同。不同的多晶型物具有不同的晶格能,由此其在固态时展示出了不同的物理性质,例如形状、颜色密度、硬度、可变形性、稳定性和溶解性等。

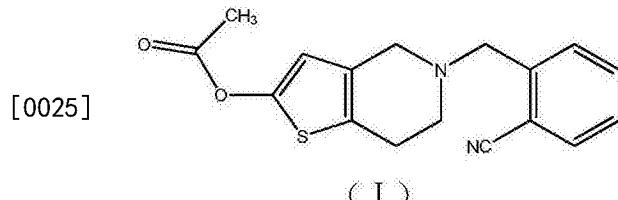
[0021] 为此,本发明人研究了5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的多晶现象,并希望寻找具有优良理化性质的结晶形态,从而为药品制造提供更多的原料选择。

## 发明内容

[0022] 本发明的目的在于克服以上两种已知晶型存在的缺陷,提供了式(I)化合物的一种新晶型,该晶型具有稳定的外观状态和良好的长期保存稳定性,可以稳定地供给制备原料药。本发明还提供了该晶型的制备方法和应用。

[0023] 本发明还有一个目的在于,提供了式(I)化合物作为抗血小板药物方面的应用,特别是在用于制备预防或治疗因血小板聚集而引起的冠状动脉综合征,心肌梗死,心肌缺血等心脑血管疾病药物方面的用途。

[0024] 本发明具体涉及式I结构的化合物的晶型:



[0026] 即(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的晶型X,其特征在于:

[0027] 用D/Max-2500型X-射线衍射仪测定,测定条件:CuKa,40KV,100mA,其图谱具有的衍射角( $2\theta$ ),晶面间距(d值)和强度(%)如附图4所示, $2\theta$ 的误差为 $\pm 0.2$ 。

[0028] 根据本发明的晶型，其中，该晶型的熔点可以为89.8–90.4℃。另外，该晶型的纯度可以为99.0%或以上。

[0029] 根据本发明的晶型，其中，该晶型的X粉末衍射可以如图4所示。

[0030] 本发明还提供了用于制备上述晶型的方法，该方法包括以下步骤：

[0031] 式I化合物的晶型X是在石油醚—乙腈的混合液中结晶得到。混合液的使用量为式I化合物质量的2~8倍(体积-质量比,mL/g)，其中优选5倍。

[0032] 乙腈占混合液总体积的10%~40%；优选20%。

[0033] 溶解时的温度为30℃~65℃，优选45℃。然后自然降温至室温，放置2~10小时，优选放置6小时；即得到式I化合物的新晶型X型。

[0034] 具体操作过程为：

[0035] 取一定量的式I化合物，加入石油醚—乙腈混合液，加热搅拌，溶解后，自然冷却至室温。析出固体，过滤，即得式I化合物晶型X。

[0036] 纯度(HPLC:99.8%)，熔点:89.8–90.4℃。

[0037] 本发明还提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含有效量的上述晶型和一种或多种药学上可接受的辅料。所述药学上可接受的辅料可以是保持药物剂型的基质或辅料，通过根据不同的药剂来选用或组合使用，可选择性地包括载体、赋形剂、稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、泡腾剂、矫味剂、防腐剂、包衣材料等。赋形剂包括例如微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、淀粉、糊精、磷酸钙、蔗糖、右旋糖酐、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、果糖、水、聚乙二醇、丙二醇、甘油、环糊精、环糊精衍生物中的一种或几种的组合物。填充剂包括例如乳糖、蔗糖、糊精、淀粉、预胶化淀粉、甘露醇、山梨醇、磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙、微晶纤维素的一种或几种的组合物。粘合剂包括例如蔗糖、淀粉、聚维酮、羧甲基纤维素钠、羧丙甲纤维素、羧丙纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、药用乙醇、水的一种或几种的组合物。崩解剂包括例如淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲纤维素钠、泡腾崩解剂的一种或几种的组合物。

[0038] 根据本发明的药物组合物，其中，所述的药物组合物可以为固体口服制剂、液体口服制剂或注射剂。优选地，所述固体口服制剂包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口崩片、胶囊或颗粒剂；所述液体口服制剂包括口服溶液剂；所述注射剂包括注射用水针、注射用冻干粉针、大输液或小输液。

[0039] 本发明还提供了上述晶型或按照本发明的上述方法制备的晶型在制备用于抗血小板聚集的药物组合物中的用途。另外，本发明还提供了上述晶型或按照本发明的上述方法制备的晶型在制备用于治疗因抗血小板聚集而引起的冠状动脉综合征、心肌梗死、心肌缺血、心脑血管疾病的药物组合物中的用途。本发明人已通过对小鼠血小板聚集抑制作用实验证实，本发明的式(I)化合物的晶型有明显的抗ADP诱导的血小板聚集作用，因此其可以用来预防或治疗因血小板聚集而引起的冠状动脉综合征、心肌梗死、心肌缺血等心脑血管疾病。

[0040] 本发明的晶型在相当宽的剂量范围内是有效的。例如每天服用的剂量约在10mg–500mg范围内，分为一次或数次给药。实际服用本发明晶型的剂量可由医生根据有关的情况来决定。这些情况包括：被治疗者的身体状态、给药途径、年龄、体重、对药物的个体反应，症状的严重程度等。

[0041] 与通过直接蒸干溶剂(如二氯甲烷)方式得到的式(I)化合物的白色固体产物相比,本发明所制备的晶型在批次间具有良好的外观稳定性和重现性。例如,本发明人通过实验发现,该晶型在连续制备7批的批次范围内,其外观是稳定的,均是正常的白色固体,且经测定每批均是稳定的晶型(测试结果如表1所示)。

[0042] 表1晶型稳定性试验

	批次	外观	熔点/℃	纯度/%
[0043]	1	白色粒状结晶	90.0-90.3	99.8
	2	白色粒状结晶	89.9-90.2	99.9
	3	白色粒状结晶	90.1-90.4	99.9
	4	白色粒状结晶	89.9-90.2	99.8
[0044]	5	白色粒状结晶	89.8-90.0	99.8
	6	白色粒状结晶	90.2-90.4	99.8
	7	白色粒状结晶	89.9-90.1	99.9

[0045] 此外,本发明的晶型还具有良好的长期保存稳定性。例如,本发明人通过实验验证,该晶型为期三个月的对光、热、湿的稳定性实验中,其杂质没有明显增加,因而具有更为良好的长期贮存稳定性。

[0046] 基于上述特征,本发明的晶型可以作为式(I)化合物原料药的稳定供给源,更适于工业化生产。

[0047] 同时,鉴于本发明的晶型具有较好的长期稳定性,可以肯定,以其为原料制得的制剂应该具有更长的有限期限,同时对保存条件的要求也更低。

### 附图说明

[0048] 以下,结合附图来详细说明本发明的实施方案,其中:

[0049] 图1示出了通过专利CN102241690方法制得晶型的X射线粉末衍射图谱;

[0050] 图2示出了通过专利CN104098586方法制得晶型的晶胞分子堆积图;

[0051] 图3示出了通过专利CN104098586方法制得晶型的X射线粉末衍射图谱;

[0052] 图4示出了晶型X的X射线粉末衍射图谱。

### 具体实施方式

[0053] 下面通过具体的实施例进一步说明本发明,但是,应当理解为,这些实施例仅仅是用于更详细具体地说明之用,而不应理解为用于以任何形式限制本发明。

[0054] 本部分对本发明试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。本领域技术人员清楚,在上下文中,如果未特别说明,本发明所用材料和操作方法是本领域公知的。

[0055] 结合以下实施例,本发明对晶型的测定条件如下:

[0056] 用D/Max-2500型X-射线衍射仪测定,测定条件:CuKa,40KV,100mA,其图谱具有的衍射角(2θ),晶面间距(d值)和强度(%)如附图3所示,2θ的误差为0.2。

[0057] 熔点测定:

[0058] 仪器:YTR-3型熔点仪(购自天津大学精密仪器厂)

[0059] 高效液相色谱(HPLC)条件:

[0060] 色谱柱:C<sub>18</sub>,150mm×4.6mm,5μm

[0061] 流动相:甲醇:水:乙酸=70:30:0.25

[0062] 波长:230nm

[0063] 流速:0.8ml/min

[0064] 进样量:10uL

[0065] 柱温:35℃

[0066] 仪器:

[0067] 普析通用L6液相色谱仪

[0068] 日立L-7250自动进样器

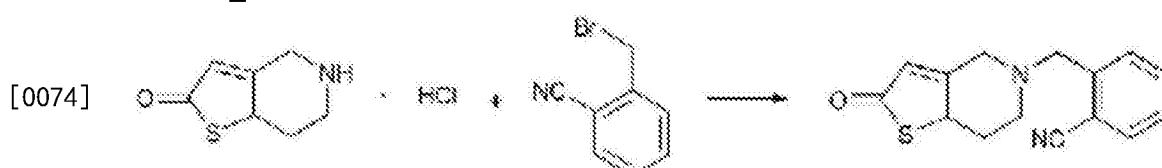
[0069] 普析通用LC Win色谱工作站

#### [0070] 实施例1

[0071] 本实施例用于说明本发明的(5-(2-腈基苯基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的晶型及其制备过程。

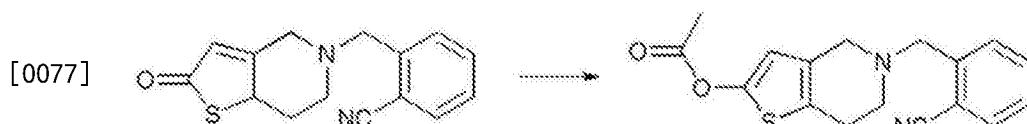
[0072] 制备(5-(2-腈基苯基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯作为原料。其制备过程可以参照中国发明专利公开CN102241690中记载的反应流程。例如,其反应流程可以为:

[0073] 中间体1的制备:



[0075] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入5,6,7,7a-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2(4H)-酮19.2g,用70mL乙腈将其溶解,搅拌下冷却至-10℃,加入无水碳酸钾41.5g。将2-氨基溴苯19.6g分批加入反应体系中,加毕升温至45℃继续反应4h(板层显示反应完全)。过滤,滤液蒸干溶剂乙腈,加入50mL二氯甲烷,用3×50mL水洗涤反应液,分取二氯甲烷层,用无水硫酸钠充分干燥,过滤,减压蒸尽二氯甲烷,即得黄色油状产物22.6g(HPLC:97.2%)。Rf=0.47[单点,展开剂:v(石油醚):v(乙酸乙酯)=1:2]。MS,m/Z:270.0(M)。

[0076] 式(I)化合物((5-(2-腈基苯基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯)的制备:



[0078] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入2.7g上述制得的中间体1,用10mL二

氯甲烷将其溶解,搅拌下加入氢氧化钠1.2g。将反应体系冷却至-20℃,将1.02g乙酸酐分批加入反应体系。加完,于室温下继续搅拌反应1h(板层显示反应完全)。用3×15mL水洗涤反应液,分取二氯甲烷层,用无水硫酸钠充分干燥,过滤,减压蒸尽二氯甲烷,柱分离,即得白色固体产物(HPLC:99.6%)。R<sub>f</sub>=0.58[单点,展开剂:v(石油醚):v(乙酸乙酯)=4:1]。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ:2.253(s,3H),2.700(s,2H),2.767~2.780(d,2H),3.402(s,2H),3.816(s,2H),6.421(s,1H),7.452~7.489(t,1H),7.606~7.625(d,1H),7.660~7.697(t,1H),7.803~7.822(d,1H)。MS,m/Z:312.0(M)。

[0079] 对上述所得的白色固体产物(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯进行X射线粉末衍射(PXRD)表征,其PXRD图谱如图1所示。重复上述制备方法,测定所得的白色固体产物的熔点均为85-85.5℃。

[0080] 本发明晶型的制备:

[0081] 取3g上述方法制得的白色固体(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯,加入6ml的石油醚-乙腈的混合液(乙腈占混合液总体积的40%),在搅拌下加热至65℃,使其全部溶解,过滤,取滤液;将所得滤液在室温下放置2h析晶,过滤收集结晶,干燥,得到本发明的晶体2.96g。

[0082] 测得该晶型的熔点为90.0-90.3℃,使用HPLC测得该晶型的纯度为99.8%。

[0083] 实施例2

[0084] 本实施例用于说明本发明的(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的晶型及其制备过程。

[0085] 按照与实施例1中相同的方法制备式(I)化合物作为原料。

[0086] 取3g上述方法制得的白色固体(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯,加入15ml的石油醚-乙腈的混合液(乙腈占混合液总体积的20%),在搅拌下加热至45℃,使其全部溶解,过滤,取滤液;将所得滤液在室温下放置6h析晶,过滤收集结晶,干燥,得到本发明的晶体2.89g。

[0087] 测得该晶型的熔点为89.9-90.2℃,使用HPLC测得该晶型的纯度为99.9%。

[0088] 实施例3

[0089] 本实施例用于说明本发明的(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯的晶型及其制备过程。

[0090] 按照与实施例1中相同的方法制备式(I)化合物作为原料。

[0091] 取3g上述方法制得的白色固体(5-(2-腈基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酸酯,加入24ml的石油醚-乙腈的混合液(乙腈占混合液总体积的40%),在搅拌下加热至30℃,使其全部溶解,过滤,取滤液;将所得滤液在室温下放置10h析晶,过滤收集结晶,干燥,得到本发明的晶体2.85g。

[0092] 测得该晶型的熔点为90.1-90.4℃,使用HPLC测得该晶型的纯度为99.9%。

[0093] 实施例4

[0094] 本实施例用于说明含有本发明晶型的片剂的制备。

处方	用量/片
实施例1制得的晶型	5 mg
微晶纤维素	80 mg
预胶化淀粉	70 mg
[0095] 聚乙烯吡咯烷酮	6 mg
羧甲基淀粉钠盐	5 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	2 mg

[0096] 将实施例1制得的样品晶型、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛,以处方量充分混合,加入含有处方量聚乙烯吡咯烷酮的溶液,混合,制软材,过筛,制湿颗粒,于50–60℃干燥;然后将羧甲基淀粉钠盐、硬脂酸镁和滑石粉预先过筛,以处方量加入到上述干燥后的颗粒中,压片,即得含有本发明的晶型的片剂。

[0097] 实施例5

[0098] 本试验例用于说明本发明的晶型对大鼠血小板聚集的抑制作用。

[0099] 1、实验药物与试剂:

[0100] 实施例1制备的晶型;

[0101] ADP:SIGMA公司产品;

[0102] 羧甲基纤维素钠800–1200:国药集团化学试剂有限公司,批号:F20051103。

[0103] 2、实验动物:

[0104] Wistar大鼠:SPF级,雄性,中国医学科学院实验动物研究所提供,许可证号SCXK(京)2005–0013。

[0105] 3、实验仪器:

[0106] PAM-3型双通道血小板聚集仪:江苏省丹阳无线电厂产品。

[0107] 4、实验方法与结果:

[0108] 选用健康雄性Wistar大鼠,体重210–250g,随机分组。每批均设正常对照组和晶型给药组。晶型给药组的剂量为30mg/kg。采用灌胃给药,给药容积均为10mL/kg • bw,正常对照组给予等量0.5%CMC-Na,给药后2h,腹腔注射40mg/kg戊巴比妥钠(1mL/kg)麻醉,腹主动脉采血,用3.8%枸橼酸钠抗凝,分别制备富血小板血浆(PRP)和贫血小板血浆(PPP),在PAM-3型双通道血小板聚集仪测定ADP(终浓度:1.08μM)诱导的血小板最大聚集百分率。结果见表2。

[0109] 表2对ADP诱导的血小板聚集的影响( $\bar{X} \pm SD$ )

[0110]

组别	剂量	动物数	最大聚集百分率
	(mg/kg)	(只)	(%)
正常对照组	-	6	50.3±2.0
晶型给药组	30	6	8.4±4.5

[0111] 由表2可见,与正常对照组相比,本发明的晶型(30mg/kg)有明显的抗ADP诱导的血小板聚集作用。因此其可以用于预防或治疗因血小板聚集而引起的冠状动脉综合征、心肌梗死、心肌缺血等心脑血管疾病。

[0112] 实施例6

[0113] 将实施例1制得的本发明的晶型与专利CN102241690晶型和专利CN104098586晶型进行影响因素试验,分别在光照( $4500\pm500\text{Lx}$ )、高温( $60^\circ\text{C}$ )和高湿(92.5%相对湿度)的条件下放置三个月,与第0天比较外观、杂质个数及杂质量(以HPLC测定)。试验结果分别见表3-5。

[0114] 表3光照稳定性试验数据

[0115]

时间	考察项目				
	样品	外观	杂质个数	总杂质量(%)	晶型
0天	发明晶型	白色固体	1	0.02	未改变

[0116]

	CN102241690 晶型	白色固体	15	0.62	未改变
	CN104098586 晶型	白色固体	4	0.08	未改变
14 天	发明晶型	白色固体	1	0.10	未改变
	CN102241690 晶型	淡黄色固体	23	1.36	改变
	CN104098586 晶型	白色固体	4	0.21	未改变
1 个月	发明晶型	白色固体	1	0.20	未改变
	CN102241690 晶型	浅黄色固体	27	1.59	改变
	CN104098586 晶型	白色固体	5	0.29	未改变
3 个月	发明晶型	白色固体	3	0.38	改变
	CN102241690 晶型	土黄色固体	39	3.06	改变
	CN104098586 晶型	浅黄色固体	10	0.62	改变

[0117] 表4高温稳定性试验数据

[0118]

时间	考察项目				
	样品	外观	杂质个数	总杂质量 (%)	晶型
0 天	发明晶型	白色固体	1	0.02	未改变
	CN102241690 晶型	白色固体	15	0.62	未改变
	CN104098586 晶型	白色固体	4	0.08	未改变
14 天	发明晶型	白色固体	1	0.09	未改变

[0119]

	CN102241690 晶型	浅黄色固体	19	1.05	改变
	CN104098586 晶型	白色固体	4	0.19	未改变
	发明晶型	白色固体	2	0.15	未改变
1 个月	CN102241690 晶型	黄色固体	23	1.78	改变
	CN104098586 晶型	白色固体	6	0.26	未改变
	发明晶型	浅黄色固体	9	1.91	改变
3 个月	CN102241690 晶型	褐色固体	43	7.32	改变
	CN104098586 晶型	黄色固体	16	3.21	改变

[0120] 表5高湿稳定性试验数据

[0121]

时间	考察项目				
	样品	外观	杂质个数	总杂质量 (%)	晶型
0 天	发明晶型	白色固体	1	0.02	未改变
	CN102241690 晶型	白色固体	15	0.62	未改变
	CN104098586 晶型	白色固体	4	0.08	未改变
14 天	发明晶型	白色固体	3	0.20	未改变
	CN102241690 晶型	浅黄色固体	27	3.31	改变
	CN104098586 晶型	浅黄色固体	7	0.56	未改变
1 个月	发明晶型	白色固体	9	0.38	未改变

[0122]

	CN102241690 晶型	黄色固体	38	5.87	改变
	CN104098586 晶型	浅黄色固体	24	2.24	改变
3 个月	发明晶型	浅黄色固体	23	2.23	改变
	CN102241690 晶型	褐色固体	58	10.63	改变
	CN104098586 晶型	土黄色固体	39	4.81	改变

[0123] 由表3-5可知,在为期3个月的光照、高温、高湿条件下的稳定性试验中,本发明晶型的长期稳定性较好,特别优于CN102241690晶型和CN104098586晶型,同时通过HPLC测定,其杂质数和杂质总量的增加速度也明显慢于CN102241690晶型和CN104098586晶型,可见本发明的晶型具有较好的长期贮存稳定性,可以作为式(I)化合物原料药的稳定来源。

[0124] 尽管本发明已进行了一定程度的描述,明显地,在不脱离本发明的精神和范围的条件下,可进行各个条件的适当变化。可以理解,本发明不限于所述实施方案,而归于权利要求的范围,其包括所述每个因素的等同替换。

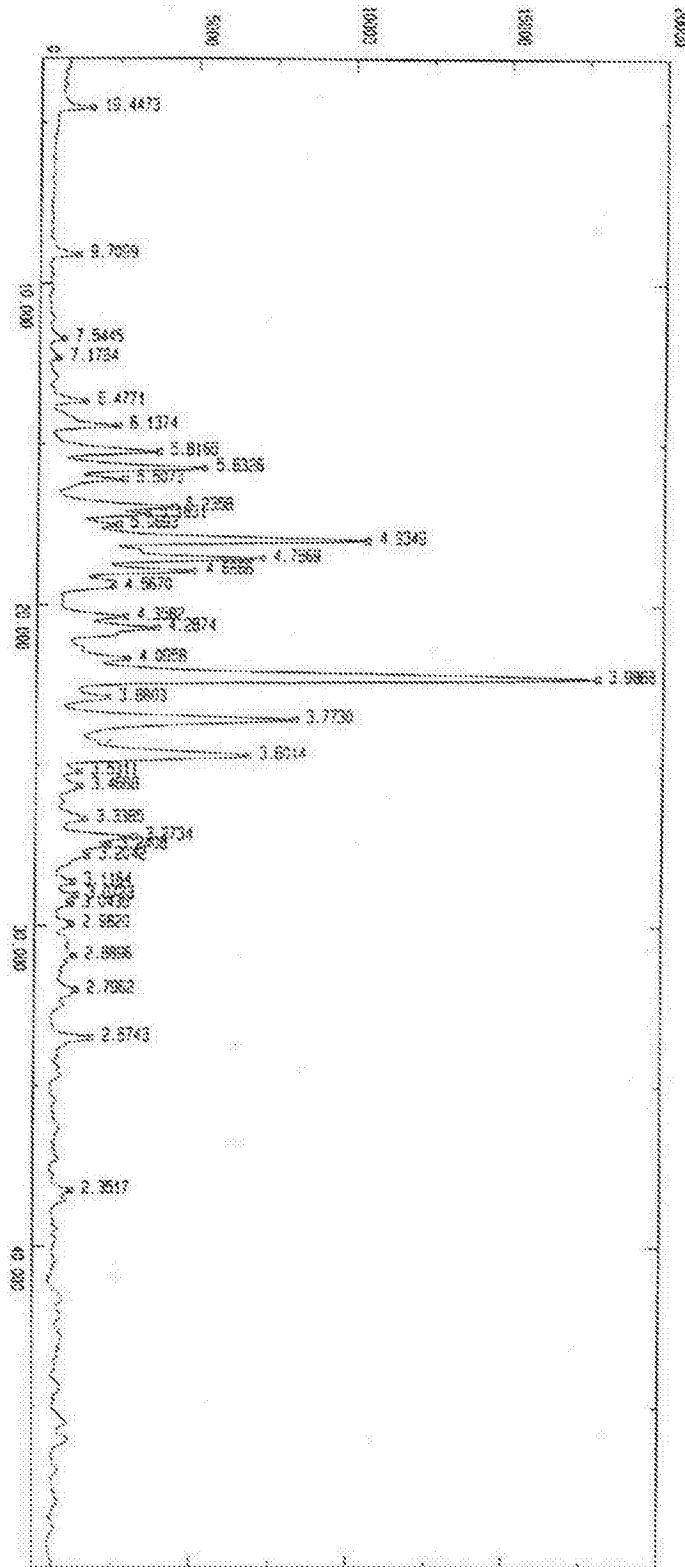


图1

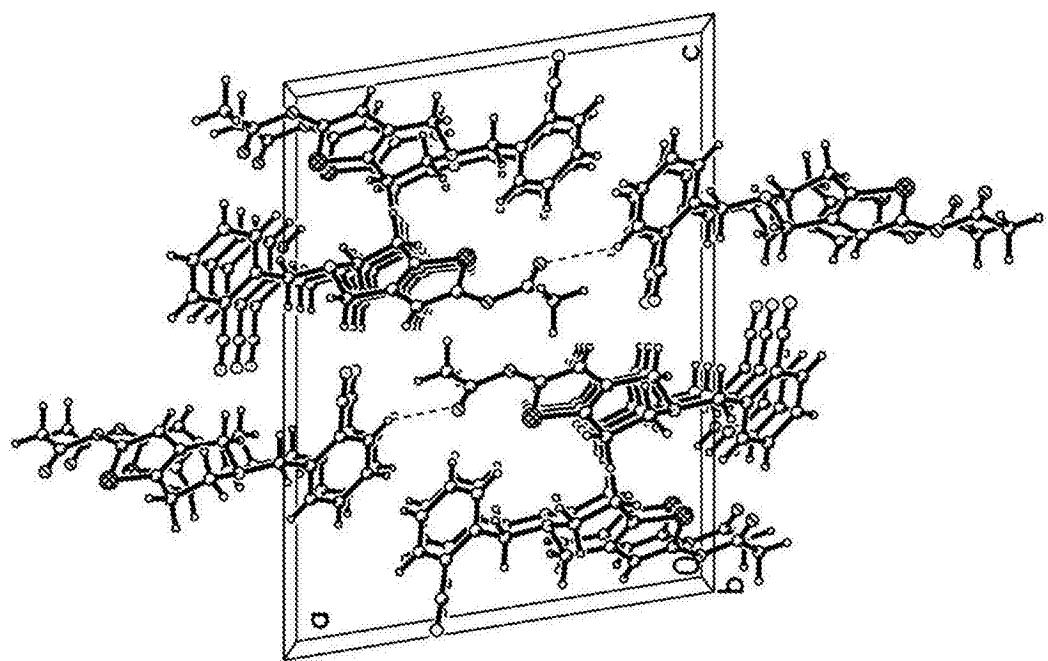


图2

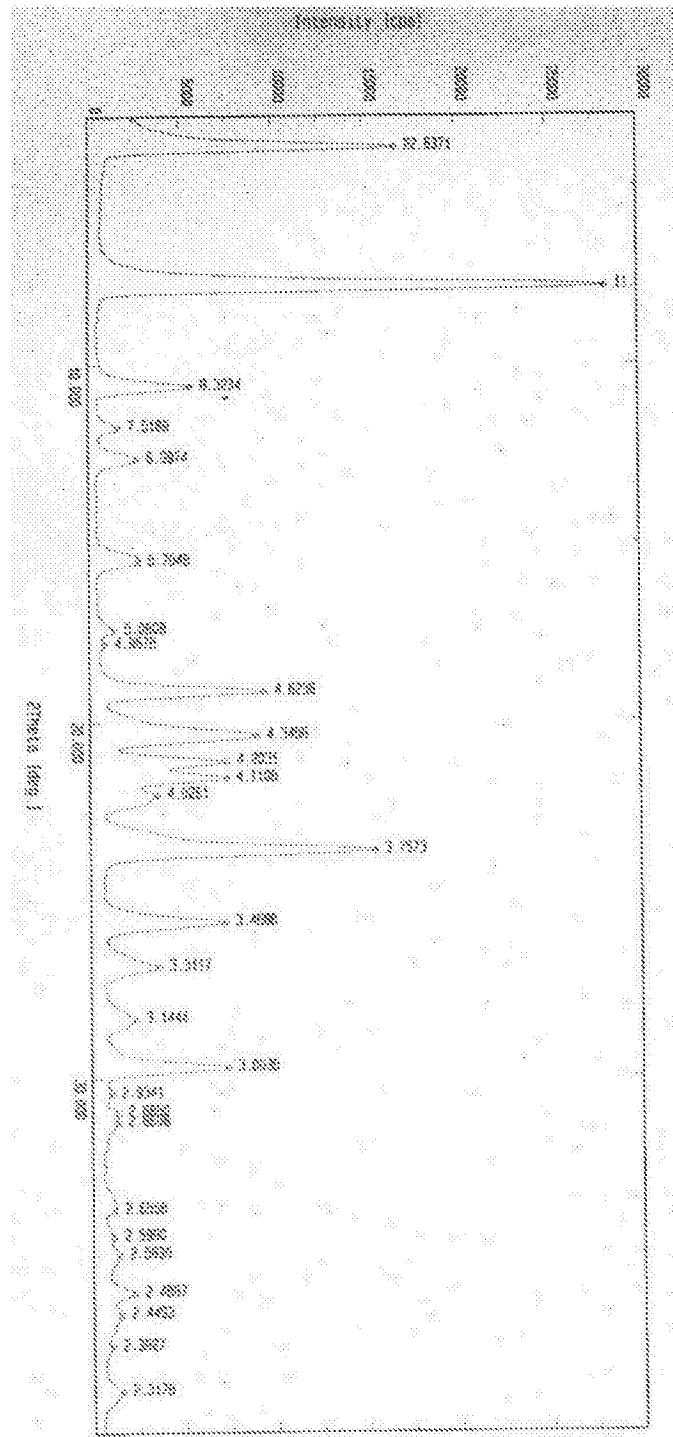


图3

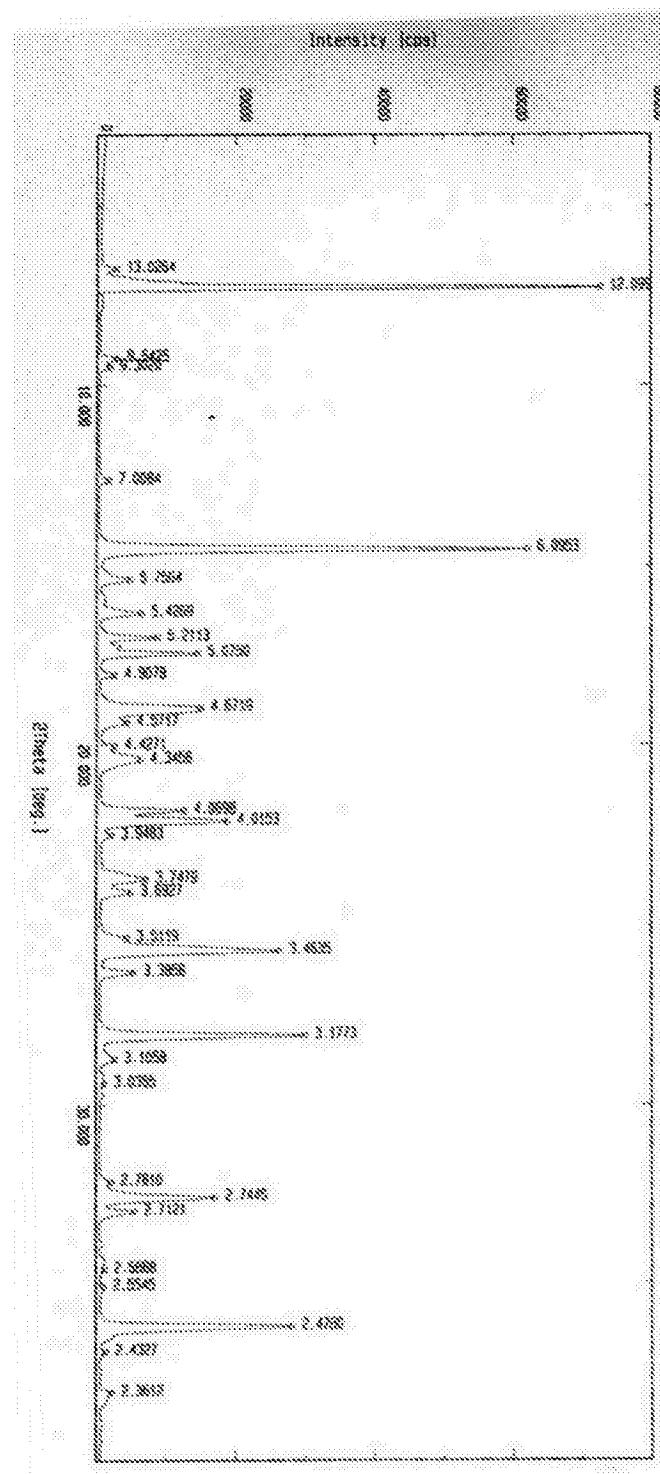


图4