



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101218246 B

(45) 授权公告日 2011.06.15

(21) 申请号 200680025210.X

(22) 申请日 2006.07.12

(30) 优先权数据

0514302.9 2005.07.12 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.01.10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/006811 2006.07.12

(87) PCT申请的公布数据

W02007/006561 EN 2007.01.18

(73) 专利权人 卡罗生物股份公司

地址 瑞典胡丁厄

(72) 发明人 拉塞尔·德鲁·钦克 邹道忠

马文·罗伯特·莱亚纳

帕斯卡尔·H·托玛

米歇尔·安德烈·朗格

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 顾晋伟 刘晓东

(51) Int. Cl.

C07J 41/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2004000869 A1, 2003.12.31,

Thomas W. von Geldern et al.,

Liver-Selective Glucocorticoid

Antagonists: A Novel Treatment

for Type 2 Diabetes. J. Med.

Chem. 2004, 47 (17), 4213-4230.

审查员 金英

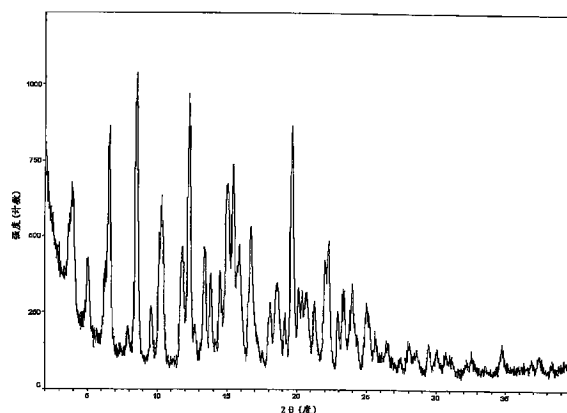
权利要求书 3 页 说明书 7 页 附图 6 页

(54) 发明名称

化合物 A-348441 的改进晶形

(57) 摘要

提供了一种 $(3\beta, 5\beta, 7\alpha, 12\alpha)-7, 12-$ 二羟基 $-3-\{2-[4-[17\beta-$ 羟基 $-3-$ 氧 $-17\alpha-$ 丙 $-1-$ 炔基雌 $-4,9-$ 二烯 $-11\beta-$ 基]苯基}(甲基)氨基]乙氧基}胆烷 $-24-$ 酸的结晶形式的半水合物, 其特征在于 X 射线衍射图谱在 $2\theta = 6.58 \pm 0.2, 8.54 \pm 0.2, 12.28 \pm 0.2$ 和 19.68 ± 0.2 处具有主峰。该结晶材料用于治疗与肝糖皮质激素应答过度有关的病症。



1. 一种 $(3\beta, 5\beta, 7\alpha, 12\alpha)-7, 12-$ 二羟基-3-{2-[4-[17 β -羟基-3-氧-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)氨基]乙氧基}胆烷-24-酸的半水合物结晶材料, 其特征在于 X 射线衍射图谱基本在 $2\theta = 3.92$ 、 5.06 、 6.20 、 6.58 、 8.54 、 10.34 、 11.84 、 12.28 、 13.40 、 13.86 、 15.10 、 15.46 、 15.92 、 16.76 、 18.64 、 19.68 、 20.16 、 22.32 、 23.34 、 24.04 和 25.02 处具有主峰。

2. 如权利要求 1 所述的半水合物结晶材料, 其特征在于 X 射线衍射图谱包含基本上如下的主峰:

2θ	I%
3.92	40.6
5.06	25.1
6.20	24.1
6.58	77.0
8.54	100.0
10.34	58.0
11.84	38.2
12.28	93.8
13.40	35.4
13.86	25.8
15.10	52.4
15.46	67.1
15.92	38.5
16.76	46.0
18.64	25.8
19.68	76.7
20.16	21.2
22.32	42.4

23.34	21.1
24.04	24.2
25.02	21.4

。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的半水合物结晶材料,其具有显示出两个吸热峰的差示扫描量热曲线,一个在 $71\pm 6^{\circ}\text{C}$ 处具有最大值,一个在 $204\pm 6^{\circ}\text{C}$ 处具有最大值。

4. 如权利要求 1~3 中任一项所述的半水合物结晶材料,其纯度水平为所存在的 $(3\beta, 5\beta, 7\alpha, 12\alpha)-7,12\text{-二羟基-3-[2-[4-[17}\beta\text{-羟基-3-氧-17}\alpha\text{-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11}\beta\text{-基]苯基}](\text{甲基})\text{氨基}]乙氧基}胆烷-24\text{-酸}$ 中至少 90% 为所需的晶形。

5. 如权利要求 1~3 中任一项所述的半水合物结晶材料,其纯度水平为所存在的 $(3\beta, 5\beta, 7\alpha, 12\alpha)-7,12\text{-二羟基-3-[2-[4-[17}\beta\text{-羟基-3-氧-17}\alpha\text{-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11}\beta\text{-基]苯基}](\text{甲基})\text{氨基}]乙氧基}胆烷-24\text{-酸}$ 中至少 95% 为所需的晶形。

6. 如权利要求 1~3 中任一项所述的半水合物结晶材料,其纯度水平为所存在的 $(3\beta, 5\beta, 7\alpha, 12\alpha)-7,12\text{-二羟基-3-[2-[4-[17}\beta\text{-羟基-3-氧-17}\alpha\text{-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11}\beta\text{-基]苯基}](\text{甲基})\text{氨基}]乙氧基}胆烷-24\text{-酸}$ 中基本上全部为所需的晶形。

7. 一种用于制备如权利要求 1~6 中任一项所述的半水合物结晶材料的方法,所述方法包括将 $(3\beta, 5\beta, 7\alpha, 12\alpha)-7,12\text{-二羟基-3-[2-[4-[17}\beta\text{-羟基-3-氧-17}\alpha\text{-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11}\beta\text{-基]苯基}](\text{甲基})\text{氨基}]乙氧基}胆烷-24\text{-酸}$ 溶于包含硝基甲烷的溶剂中、蒸发所述溶剂并收集所得的晶体。

8. 一种用于制备如权利要求 1~6 中任一项所述的半水合物结晶材料的方法,所述方法包括在合适的溶剂中制备 $(3\beta, 5\beta, 7\alpha, 12\alpha)-7,12\text{-二羟基-3-[2-[4-[17}\beta\text{-羟基-3-氧-17}\alpha\text{-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11}\beta\text{-基]苯基}](\text{甲基})\text{氨基}]乙氧基}胆烷-24\text{-酸}$ 的溶液,用如权利要求 1~3 中任一项所述的半水合物结晶材料作为所得溶液的晶种,然后加入另外的溶剂以实现重结晶,条件是使得引入晶种后得到所需的结晶材料。

9. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述溶剂是醇或者酮或者一种或多种醇和 / 或酮的混合物,并且通过加入水来重结晶所需的结晶材料。

10. 一种药物组合物,其包含如权利要求 1~6 中任一项所述的半水合物结晶材料和药物可接受的载体。

11. 如权利要求 1~6 中任一项所述的半水合物结晶材料或如权利要求 10 所述的组合物的用途,用于制备治疗与哺乳动物中的肝糖皮质激素应答过度有关的病症的药物。

12. 如权利要求 11 所述的用途,其中所述病症是糖尿病、高血糖、高胰岛素血症、葡萄糖清除不充分、肥胖症、X 综合征、高脂血症、糖尿病高血压或肝糖皮质激素水平升高。

13. 如权利要求 12 所述的用途,其中所述病症是糖尿病、肥胖症或 X 综合征。

14. 如权利要求 1~6 中任一项所述的半水合物结晶材料或如权利要求 10 所述的组合

物的用途,用于制备选择性拮抗哺乳动物中糖皮质激素受体效应的药物。

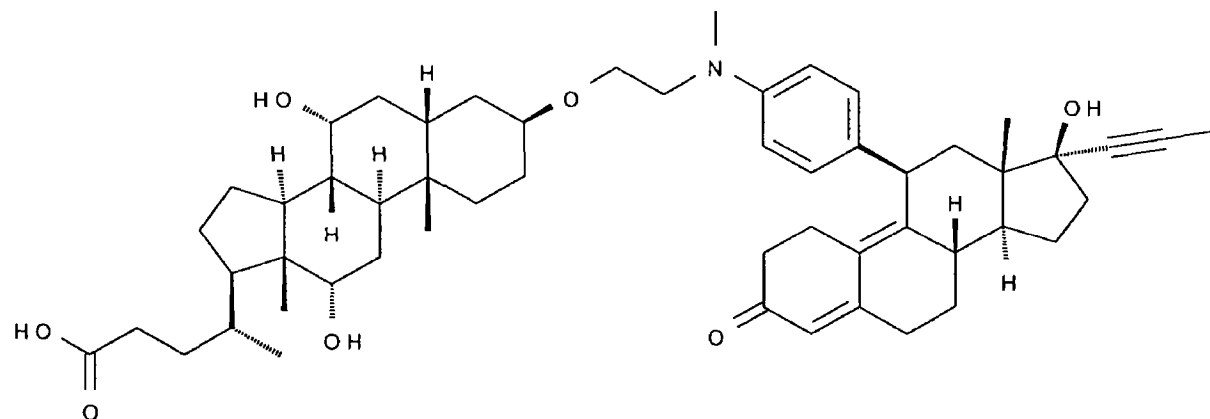
化合物 A-348441 的改进晶形

技术领域

[0001] 本发明涉及一种改进的结晶材料及其在治疗与肝糖皮质激素应答过度有关的病症中的用途。

背景技术

[0002] WO 2004/000869 涉及新型化合物, 其是肝选择性糖皮质激素受体拮抗剂。实施例 1 描述了 $(3\beta, 5\beta, 7\alpha, 12\alpha)$ -7,12-二羟基-3-{2-[4-[17 β -羟基-3-氧-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)氨基]乙氧基}胆烷-24-酸 (在该实施例中称为 $(3\beta, 5\beta, 7\alpha, 12\alpha)$ -7,12-二羟基-3-{2-[4-[11 β , 17 α ,)-17-羟基-3-氧-17-丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11-基]苯基}(甲基)氨基]乙氧基}胆烷-24-酸) 的合成。该化合物在下文中称为化合物 I 并具有下式:



[0004] 遗憾地, 化合物 I 的合成是相当困难的。WO 2004/000869 的实施例 1J 的方法得到非晶材料, 而实施例 1S 的方法得到吸湿的且不太稳定的晶形。

[0005] 现在已发现化合物 I 可以合成为具有新晶形的半水合物的形式, 其与其它形式的同一化合物相比具有不寻常的改进性质。

发明内容

[0006] 因此, 本发明提供 $(3\beta, 5\beta, 7\alpha, 12\alpha)$ -7,12-二羟基-3-{2-[4-[17 β -羟基-3-氧-17 α -丙-1-炔基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯基}(甲基)氨基]乙氧基}胆烷-24-酸 (化合物 I) 的结晶形式的半水合物, 其特征在于 X 射线衍射图谱在 $2\theta = 6.58 \pm 0.2, 8.54 \pm 0.2, 12.28 \pm 0.2$ 和 19.68 ± 0.2 处具有主峰。可在 $10.34 \pm 0.2, 15.10 \pm 0.2$ 和 15.46 ± 0.2 处发现其它明显但较不突出的峰。图 1 示出典型的完整的 X 射线衍射图谱。表 1 给出强度大于 20% 的那些峰。

[0007] 表 1

[0008]

2.0	1%
3.92	40.6
5.06	25.1
6.20	24.1
6.58	77.0
8.54	100.0
10.34	58.0
11.84	38.2
12.28	93.8
13.40	35.4
13.86	25.8
15.10	52.4
15.46	67.1
15.92	38.5
16.76	46.0
18.64	25.8
19.68	76.7
20.16	21.2
22.32	42.4
23.34	21.1
24.04	24.2
25.02	21.4

[0009] 表征本发明的新型结晶材料的另外的方法是利用其差示扫描量热法 (DSC) 热分析图。典型地, 该材料具有显示出两个吸热峰的 DSC 热分析图, 一个在 $71 \pm 6^\circ\text{C}$ 处 (并且外推起点为 $51 \pm 6^\circ\text{C}$) 具有最大值, 更明显的一个在 $204 \pm 6^\circ\text{C}$ 处 (并且外推起点为 $195 \pm 6^\circ\text{C}$)

具有最大值。两个典型的 DSC 曲线如图 2 和 3 所示。

[0010] 当然,任何 XRD 或 DSC 图谱的精确细节将取决于许多因素,例如所用的仪器和材料的纯度。

[0011] 贯穿本说明书的始终,本发明的新型结晶材料将被称为形式 1。

[0012] 优选地,根据本发明,以所存在的化合物 I 的至少 90%、尤其是至少 95%、最优选基本上全部为形式 1 的纯度水平提供形式 1。

[0013] 化合物 I 本身可以如 WO 2004/000869 的实施例 1 所述或通过下文所述的方法合成。然后可通过下述方法将所得的物理结构不同于形式 1 的化合物 I 转化为形式 1,所述方法包括将化合物 I (不是形式 1) 溶于合适的溶剂例如硝基甲烷中。因此,本发明还提供一种用于制备化合物 I 的形式 1 的方法,该方法包括将化合物 I 溶于包含硝基甲烷的溶剂中、蒸发溶剂和收集所得的形式 1 的晶体。当缓慢蒸发硝基甲烷时得到最佳产率。一旦得到形式 1 的晶体,就可通过如下步骤得到更多的形式 1:在合适的溶剂中制备化合物 I 的溶液,用形式 1 的晶体作为所得溶液的晶种,然后加入另外的溶剂以实现重结晶,条件是使得在引入晶种后得到形式 1。在本文中合适的溶剂包括极性溶剂,例如醇如甲醇、乙醇或异丙醇,或其混合物例如甲醇 / 乙醇混合物,以及酮如丙酮,通过加入水可从所述溶剂中重结晶出形式 1。

[0014] 与形式 1 相比,称为形式 2 的另一种晶形,即 WO 2004/000869 的实施例 1S 中制备的非水合物,在 $2\theta = 12.00 \pm 0.2$ 、 13.60 ± 0.2 和 15.34 ± 0.2 处具有主要的 X 射线衍射峰,在 6.28 ± 0.2 、 12.60 ± 0.2 、 14.90 ± 0.2 、 16.08 ± 0.2 和 17.72 ± 0.2 处具有另外的明显但强度较低的峰。典型的形式 2 的完整的 X 射线衍射图谱如图 3 所示。表 2 列出强度大于 20% 的那些峰。

[0015] 表 2

[0016]

2θ	I%
6.28	61.2
8.34	25.0
10.12	22.4
11.22	26.0
12.00	100.0
12.60	68.0
13.60	91.4
14.90	86.0
15.34	99.5

16.08	62.1
16.72	30.1
17.20	45.5
17.72	54.7
18.92	46.1
20.86	45.4
22.10	33.0

[0017] 典型地,形式2具有显示出单一放热峰的DSC热分析图,在 $166\pm 6^{\circ}\text{C}$ 处(并且外推起点为 $157\pm 6^{\circ}\text{C}$)具有最大值。典型的形式2的DSC曲线如图5所示。非晶化合物I具有显示出单一放热峰的DSC热分析图,在 $157\pm 6^{\circ}\text{C}$ 处(并且外推起点为 $149\pm 6^{\circ}\text{C}$)具有最大值。典型的非晶化合物I的DSC曲线如图6所示。

[0018] 已发现形式1具有许多有利的性质,尤其是其具有相对高的熔点和低的溶解度,由此避免在溶液配制物中产生不希望的沉淀。重要的是,与已知的WO 2004/000869的实施例1S的晶形以及非晶形相比,所述形式1具有改进的稳定性和较低的吸湿性。

[0019] 本发明还提供一种药物组合物,其包含形式1和药物可接受的载体。所述药物组合物可以例如配制并经口、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如粉末、软膏或滴剂)、经颊(bucally)、或作为口或鼻喷雾施用于人或其他哺乳动物。其优选配制用于固体或液体形式的口服、用于肠胃外注射或用于直肠施用。合适的药物组合物的形式以及施用方法包括WO 2004/000869中描述的那些。

[0020] 根据本发明的药物组合物还可以包含一种或多种其它的治疗剂。合适的用于联合治疗的化合物列于WO 2004/000869中。

[0021] 本发明的结晶材料可通过拮抗肝脏糖皮质激素受体的效应而用于治疗与哺乳动物中的肝糖皮质激素应答过度有关的病症。这些病症包括糖尿病(尤其是II型糖尿病)、高血糖、高胰岛素血症、葡萄糖清除不充分、肥胖症、X综合征、高脂血症、糖尿病高血压或肝糖皮质激素水平升高。其尤其可用于治疗糖尿病、肥胖症或X综合征。因此,本发明还提供用于治疗的本发明结晶材料或含有所述结晶材料的药物组合物;所述结晶材料或组合物在制备用于治疗与哺乳动物中的肝糖皮质激素应答过度有关的病症的药物中的用途;以及选择性拮抗哺乳动物中的糖皮质激素受体的效应的方法,包括将治疗有效量的根据本发明的结晶材料或含有所述结晶材料的药物组合物施用于所述哺乳动物。

[0022] 在任意个别情况下所需的剂量水平取决于各种因素,包括施用途径和所治疗的病情的严重程度。通常,以每天每kg体重约0.1至50mg化合物I、更优选约1至约10mg化合物I的剂量水平施用给患者,优选经口施用。如果需要的话,有效日剂量可以分成多剂进行施用,如每天2-4次单独剂量。

附图说明

- [0023] 参照附图说明本发明,其中:
- [0024] 图 1 是形式 1 的 XRD。
- [0025] 图 2 和 3 是形式 1 的差示扫描量热曲线。
- [0026] 图 4 是形式 2 的 XRD。
- [0027] 图 5 是形式 2 的差示扫描量热曲线。
- [0028] 图 6 是非晶化合物 I 的差示扫描量热曲线。

具体实施方式

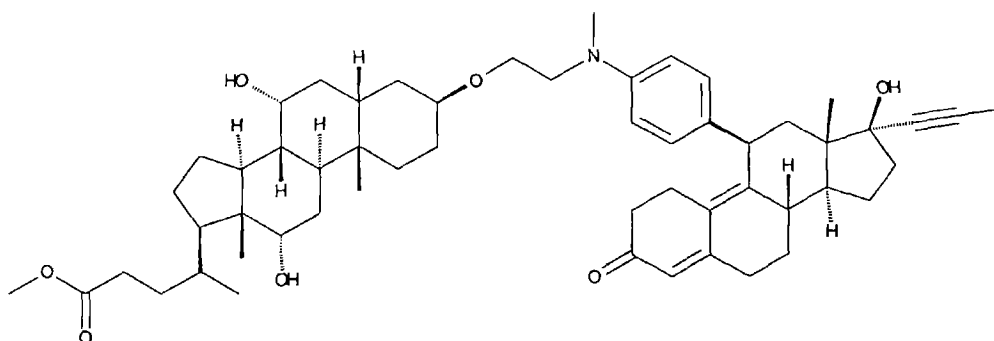
[0029] 下面的实施例举例说明本发明。使用配备有 2kW 标准焦点 X 射线管和 Peltier 冷却固态锗检测器的 θ/θ 衍射仪 (XDS 2000 型, Scintag Inc., Sunnyvale, CA) 进行 X 射线粉末衍射, 其中在 X 射线管和检测器上均具有中分辨度的索勒 (Soller) 狭缝。源辐射是在 40 ~ 45kV 和 30 ~ 40mA 下操作的铜丝 X 射线管。分析刚玉标准物以校准仪器。采用 DMSNT 软件 (Scintag Inc., Sunnyvale, CA) 电脑控制该仪器。使用 MDI Jade 7 XRD 谱图处理软件 (7.0.8 版, Materials Data Inc., Livermore, CA) 分析数据。形式 1 和 2 的典型的 XRD 如图 1 和 4 所示, 而形式 1 和 2 以及非晶材料的典型的 DSC 曲线如图 3、5 和 6 所示。

[0030] 实施例 1 (比较): 晶形 2 和非晶形的化合物 I 的制备

[0031] A. 晶形 2

[0032] A.1 方法 1

[0033]



[0034] 化合物 10

[0035] 将如上所示的化合物 10, 即根据 WO 2004/000869 所述制备的化合物 I 的甲酯 (17.28g, 20.0mmol, 91% 的化学效能 (chemical potency), 因此是 15.72g, 18.2mmol), 加到配备有顶部机械搅拌器、热电偶和 N_2 静态鼓泡器的 500mL 三颈圆底烧瓶中。用 N_2 缓慢地真空吹扫该反应容器 3 次。然后通过加入 EtOH (173mL) 溶解倒数第二种物质。用 N_2 真空吹扫该溶液 3 次, 并在整个反应过程中保持在静态 N_2 鼓泡器下。将所得的溶液冷却到 +5°C 并用 3N 的 KOH (33.3mL) 以将内部温度保持在 < 7°C 的速率处理。在 +5°C 下搅拌反应, 直到如通过 HPLC 判断的化合物 10 及其乙酯类似物的总和的残余物 < 0.6%。通过 3N 的 HCl (33.3mL, 100mmol) 中和反应混合物, 同时保持内部温度 < 10°C (用 0.2mL 的 3N 的 KOH 将最终 pH 从 4.63 调节到 4.87)。在加入 3N 的 HCl 后的几分钟后反应混合物结晶。使反应混合物温热到环境温度。

[0036] 偏振光显微术显示盘状晶体, 其通过 XRD 显示为形式 2。

[0037] A. 2 方法 2

[0038] 在 20℃ 下将如上所示的化合物 10 (1.85kg) 溶于乙醇 (14.8L)。通过筒式过滤器过滤溶液并用乙醇 (3.7L) 洗涤。将溶液冷却到 5℃ 并加入通过将氢氧化钾 (0.69kg) 溶于软化水 (3.4L) 而制备的氢氧化钾水溶液。在 5℃ 下搅拌所得的混合物 24h。

[0039] 加入通过用软化水 (2.6L) 稀释 33% 盐酸水溶液 (1.20kg) 制备的盐酸水溶液以将 pH 调节到 4.7。搅拌混合物 30 分钟, 检测 pH, 将混合物加热到 20℃ 并加入化合物 I 的晶体 (2g)。将悬浮液加热到 40℃ 并在该温度下搅拌 3h。将悬浮液冷却到 20℃ 并搅拌 17h。过滤产物, 用软化水 (1.2L) 和乙醇 (1.2L) 的混合物、用水 (7×2.2L) 并用软化水 (0.6L) 和乙醇 (0.6L) 的混合物洗涤。在 $T_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 下干燥湿滤饼 20h。形式 2 的产率为约 64% (1.17kg)。

[0040] B. 非晶形

[0041] 将上述所示的化合物 10 溶于 THF (5.2g/g 10) 中。将溶液冷却到 10℃ 并用 1N 的 LiOH (3 当量) 处理。用 1h 的时间将所得的浆温热到 25℃ 并搅拌, 直到通过 HPLC 分析观察到小于 0.5% 的 10 (6h)。用 MTBE (9.3g/g 10) 稀释反应混合物并用 1M 的 H_3PO_4 (1 当量 / 当量 LiOH) 中和。将混合物倒入分液漏斗中并除去底部水层。用 10% 的 NaCl (12.2g/g 10) 洗顶部有机层两次。然后用 0.5N 的 NaOH (5.23g/g 10, 然后 0.6g/g 10) 萃取顶部有机层。合并含有含水产物的层, 用水 (17g/g 10) 稀释并施加真空, 搅拌, 以除去残留的有机溶剂的总量, 直到混合物的重量为约 26g/g 10 (1h)。通过缓慢地加入 1.00M 的 HCl 伴随强搅拌将所得的稠悬浮液的 pH 调节到 5。通过滤纸 (Whatman 1) 过滤所得的凝胶状固体并用水 (1.2g/g 10) 洗两次。将产物转移到干燥盘并在 65℃ 下在具有 N_2 排气 (bleed) 的真空烘箱中干燥, 直到如在 Karl Fischer 仪器上所测量的含水量 $< 5\text{wt}\%$ (72h)。最终产物, 即非晶化合物 I, 称重 149.65g, 效能为 100.6%, 效能调整的产率为 89%。

[0042] 实施例 2 : 形式 1 的制备

[0043] 将 100mg 的非晶化合物 I 置入 4mL 的小瓶中并加入 1.0mL 的硝基甲烷。将小瓶片刻加热到 60℃ 并用约 5 分钟冷却到室温。滤出固体并用 1mL 的硝基甲烷洗 4 次。使滤液静置并在环境温度下缓慢地蒸发 7 天 (失去约 2.5mL (浓缩约 2 倍))。在烧瓶的侧面观察到细针状物。刮掉一些针状物并通过 XRD 和 DSC 表征为形式 1。

[0044] 实施例 3 : 通过放入晶种来制备形式 1

[0045] 将如上述实施例 1A 中所制备的形式 2 的结晶材料 (1.14kg) 加到用异丙醇变性的乙醇 (5.7L) 中。在 20℃ 下搅拌悬浮液并加入少量如在上述实施例 2 中制备的形式 1 (1g)。搅拌悬浮液 1h, 用 1h 加入软化水并搅拌悬浮液 2h。黄色的悬浮液变为奶油色的悬浮液。过滤产物并用软化水 (1.0L) 和用异丙醇变性的乙醇 (1.5L) 的混合物洗。在 $T_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 下干燥湿滤饼 63h。产率为约 92.1% (1.05kg)。以通过 HPLC 测量的纯度为 98.1% 的半水合物的形式得到形式 1。

[0046] 实施例 4 : 作为替代方案的通过放入晶种来制备形式 1

[0047] 在配备有热电偶、顶部机械搅拌装置和 N_2 静态鼓泡器的 250mL 三颈圆底烧瓶中, 在乙醇 (60mL) 中将如上述实施例 1A 中所制备的形式 2 的化合物 I 的晶体 (12.0g) 调成浆状。将形式 1 的晶体 (10mg) 加到该烧瓶中并搅拌 1h。用 1h 缓慢地加入水 (40mL), 然后在环境温度下搅拌烧瓶 2h。通过偏振光显微术和 NMR 显示所得的浆为形式 1 的化合物 I 的微晶。

[0048] 过滤所述浆并用 60/40 的乙醇 / 水洗 3 次 (每次 15mL), 在 50℃ 下伴随 N₂ 吹扫干燥所得的湿滤饼 10 天。分离出的近白色结晶固体的重量是 10.92g (回收率为 91%, 相对标准样品调整的纯度为 98.3%, 具有 100% 的指定化学效能。

[0049] 实施例 5 : 作为替代方案的通过放入晶种来制备形式 1

[0050] A. 形式 1 的制备。将形式 2 的化合物 I 的晶体 (3.00kg) 加到用异丙醇改性的乙醇 (15.0L) 中, 并将混合物加热到 78℃ 直到溶解。将溶液冷却到 40℃ 并将形式 I (3g) 作为晶种来结晶。在 1h 内将悬浮液冷却到 20℃ 并在 20℃ 下搅拌 1h。在 1h 内加入软化水 (10.0L) 并搅拌悬浮液 2h。离心分离产物并用软化水 (2.6L) 和用异丙醇改性的乙醇 (3.9L) 的混合物洗。在 T_{夹套} = 50℃ 下干燥湿滤饼 16h。形式 1 的产率为约 87% (2.63kg)。

[0051] B. 形式 1 的重结晶。将如上所述制备的形式 1 的晶体 (2.62kg) 加到用异丙醇改性的乙醇 (11.8L) 中, 并将混合物加热到 78℃ 直到溶解。在筒式过滤器上过滤溶液并用异丙醇改性的乙醇 (1.3L) 冲洗过滤器。将溶液冷却到 40℃ 并将形式 I 的晶体 (2g) 作为晶种来结晶。在 1h 内将悬浮液冷却到 20℃ 并在 20℃ 下搅拌 1h。用 1h 加入软化水 (8.7L) 并搅拌悬浮液 17h。离心分离产物并用软化水 (2.3L) 和用异丙醇改性的乙醇 (3.4L) 的混合物洗。在 T_{夹套} = 50℃ 下干燥湿滤饼 24h。产率为约 95% (2.48kg)。

[0052] 实施例 6 : 稳定性研究

[0053] 将三种化合物 I 的样品分别包装到在小纸板盒中的双层聚乙烯袋中, 其存储于在加速条件 (40℃ / 75% 残余湿度) 下的稳定室中。样品 1 是 10g 晶形 1; 样品 2 是 2g 如上述实施例 1B 所述制备的非晶产物; 以及样品 3 是 2g 如上述实施例 1A 所述制备的晶形 2。

[0054] 测量样品的杂质分布、水含量和晶形, 然后在约 3 个月后再次测量样品 1 并在 2 个月后再次测量样品 2 和 3 的杂质分布、水含量和晶形。

[0055] 杂质分布通过 HPLC 测量。3 个月后样品 1 的总纯度没有改变, 但是杂质分布略有变化。样品 2 的总纯度略微降低 (从 97.3% 变为 96.7%)。对于样品 3, 这种现象更加明显, 因为纯度从 93.2% 显著地降低到 90.7%。

[0056] 用 Karl Fischer 分析来测量水含量。样品 1 表现为几乎不吸水, 而样品 2 表现出显著的增加 (从初始的无水产物到 5% 的水)。样品 3 表现出中间行为。

[0057] 根据所得的差示扫描量热法热分析图, 在 3 个月的测试期中样品 1 没有表现出晶形变化。

[0058] 这些试验表明在加速条件下形式 1 的化合物 I 比其它形式的化合物 I 更稳定。

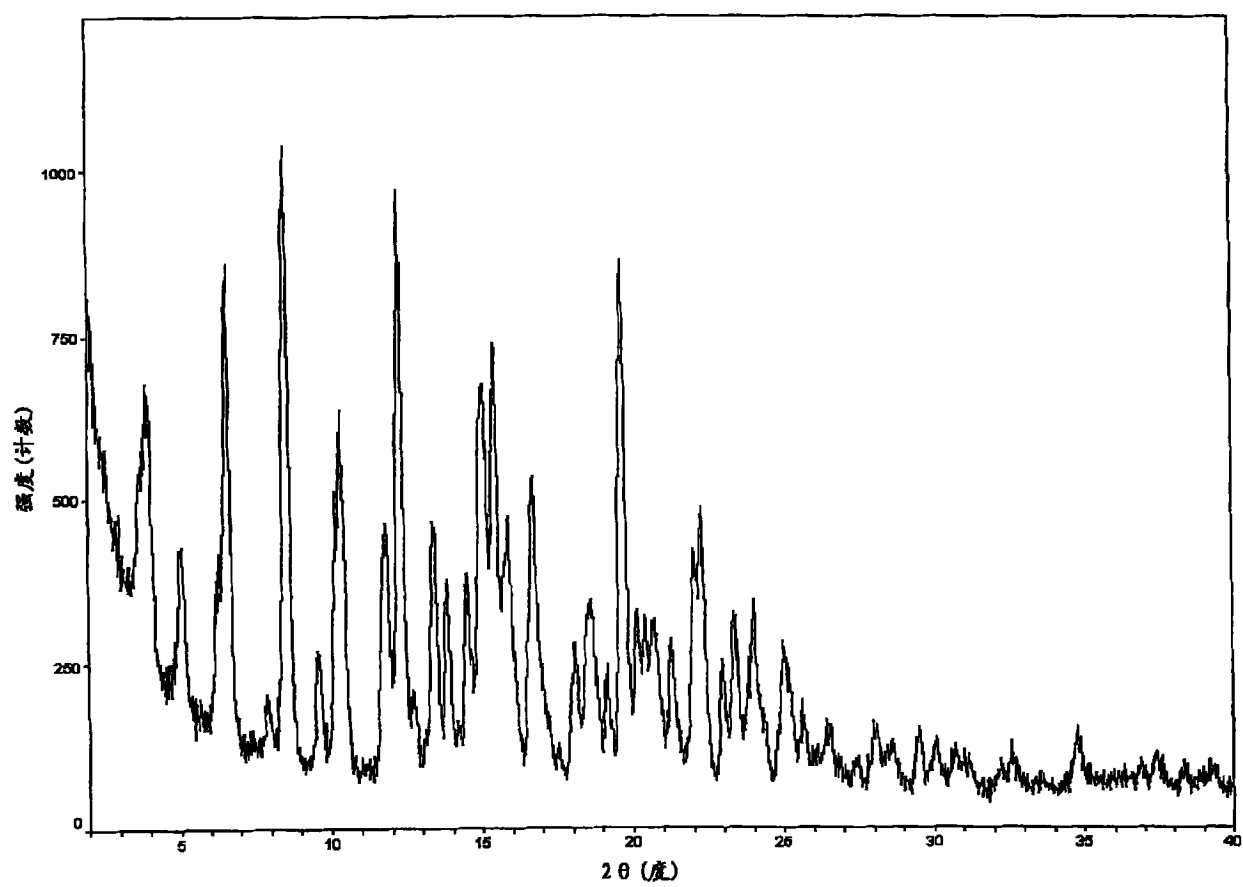


图1

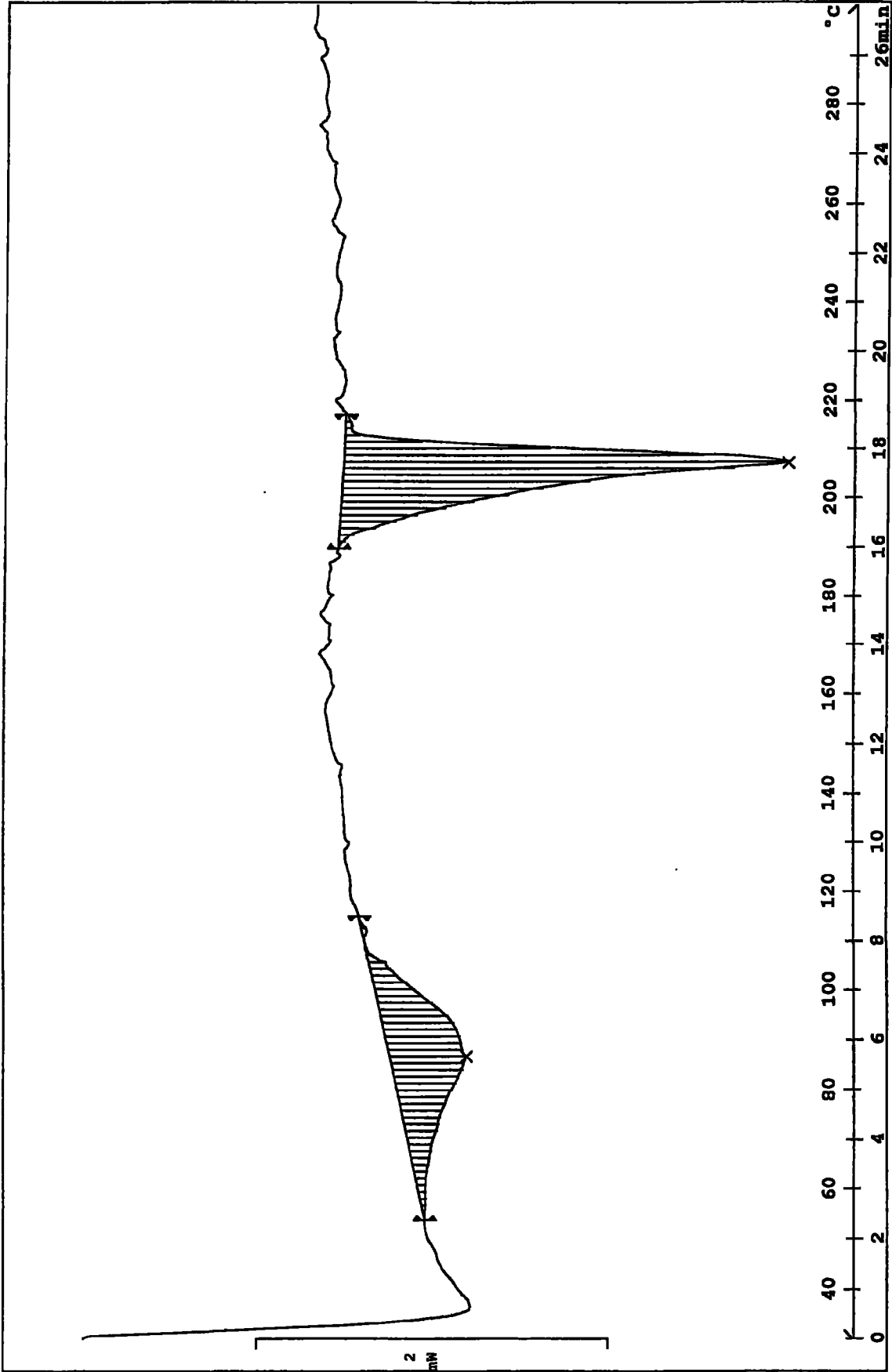


图 2

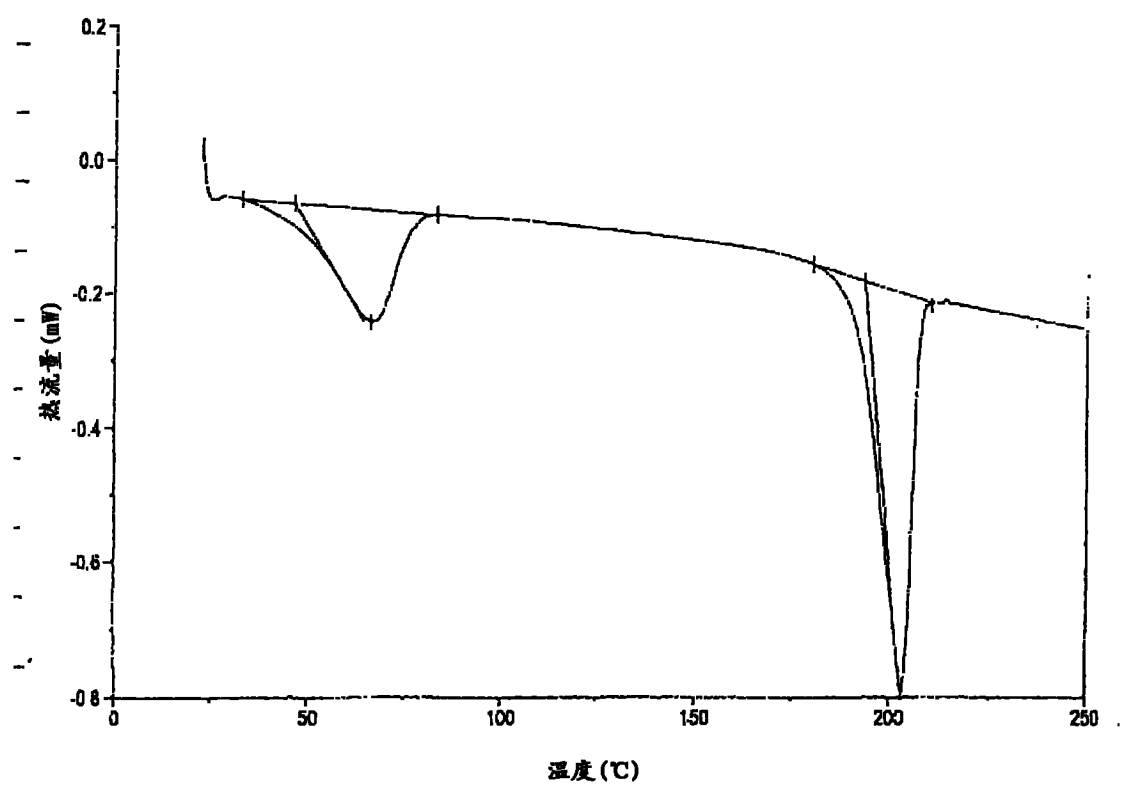


图3

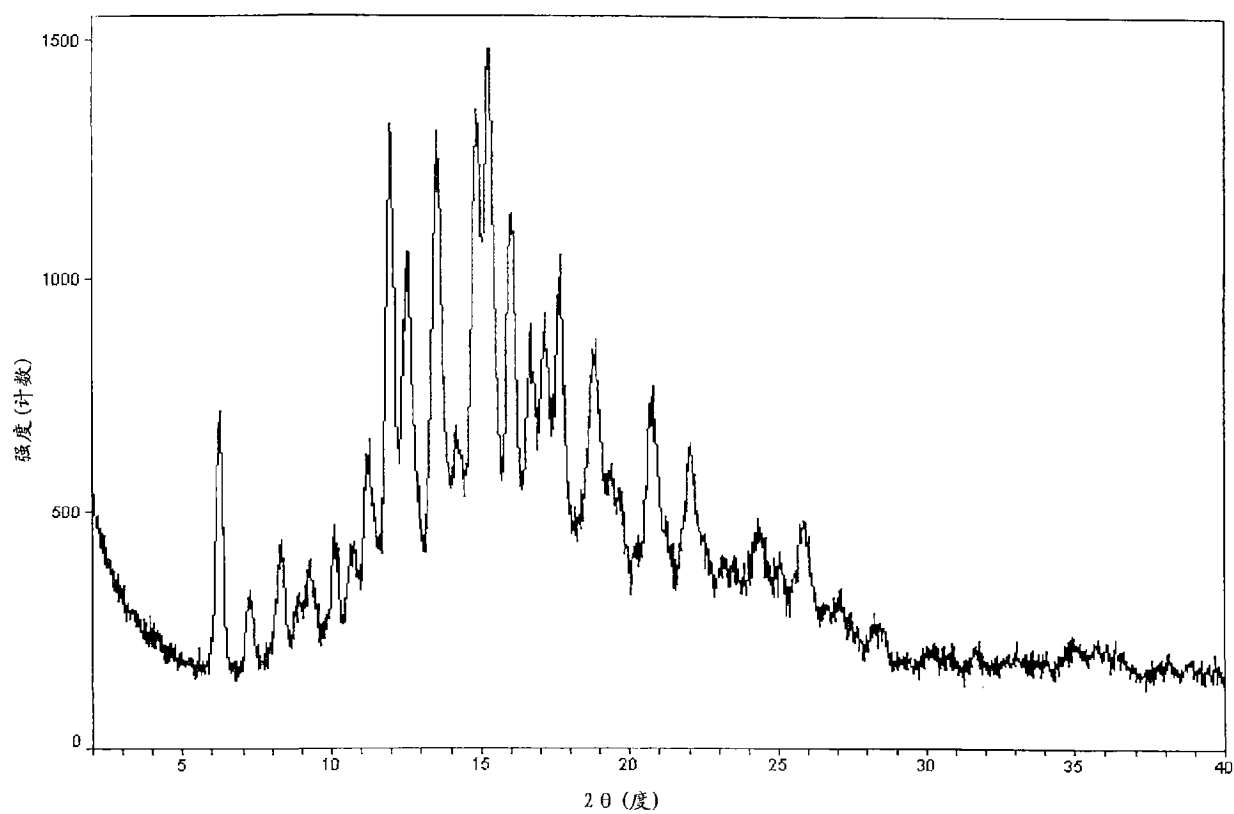


图 4

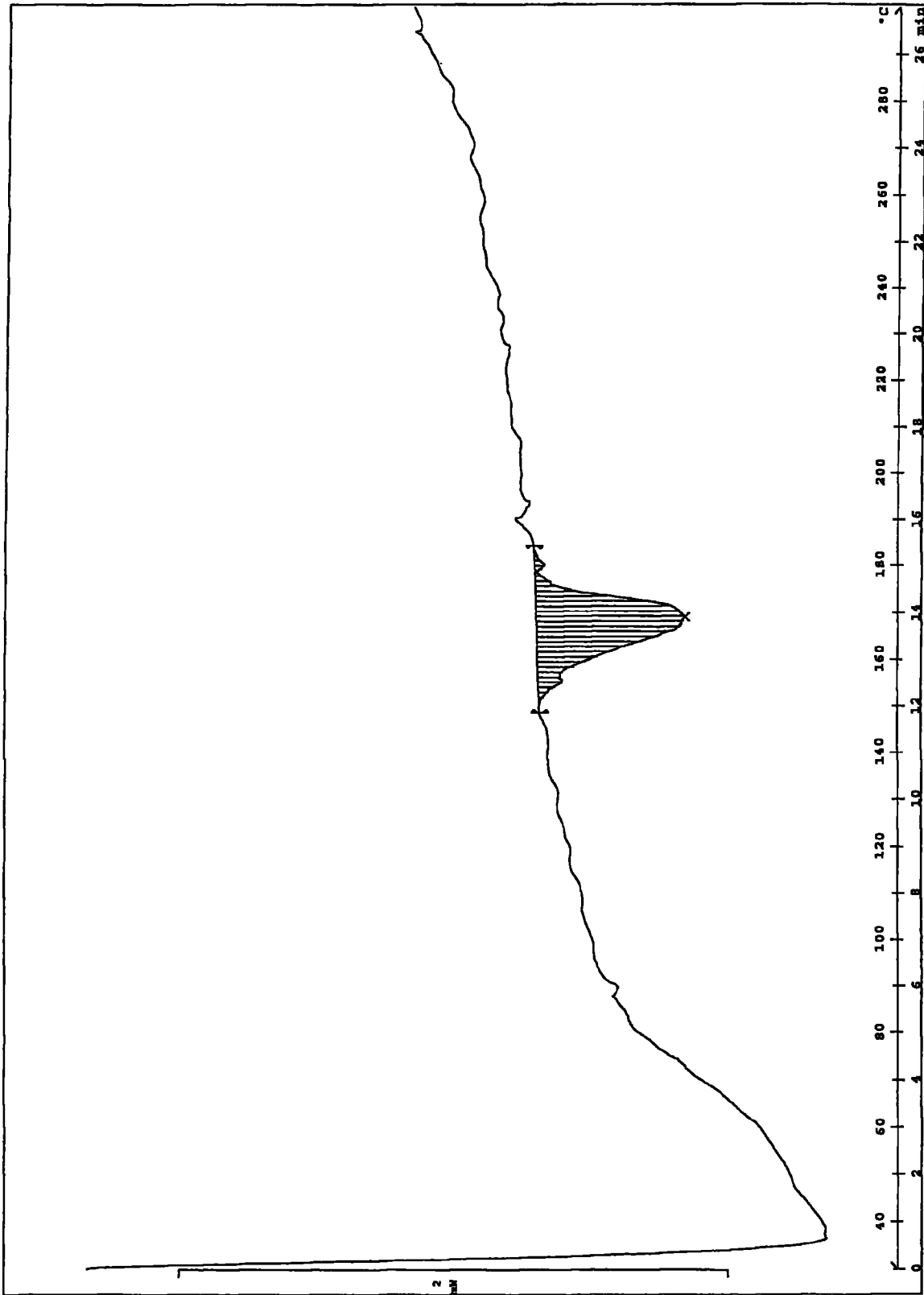


图 5

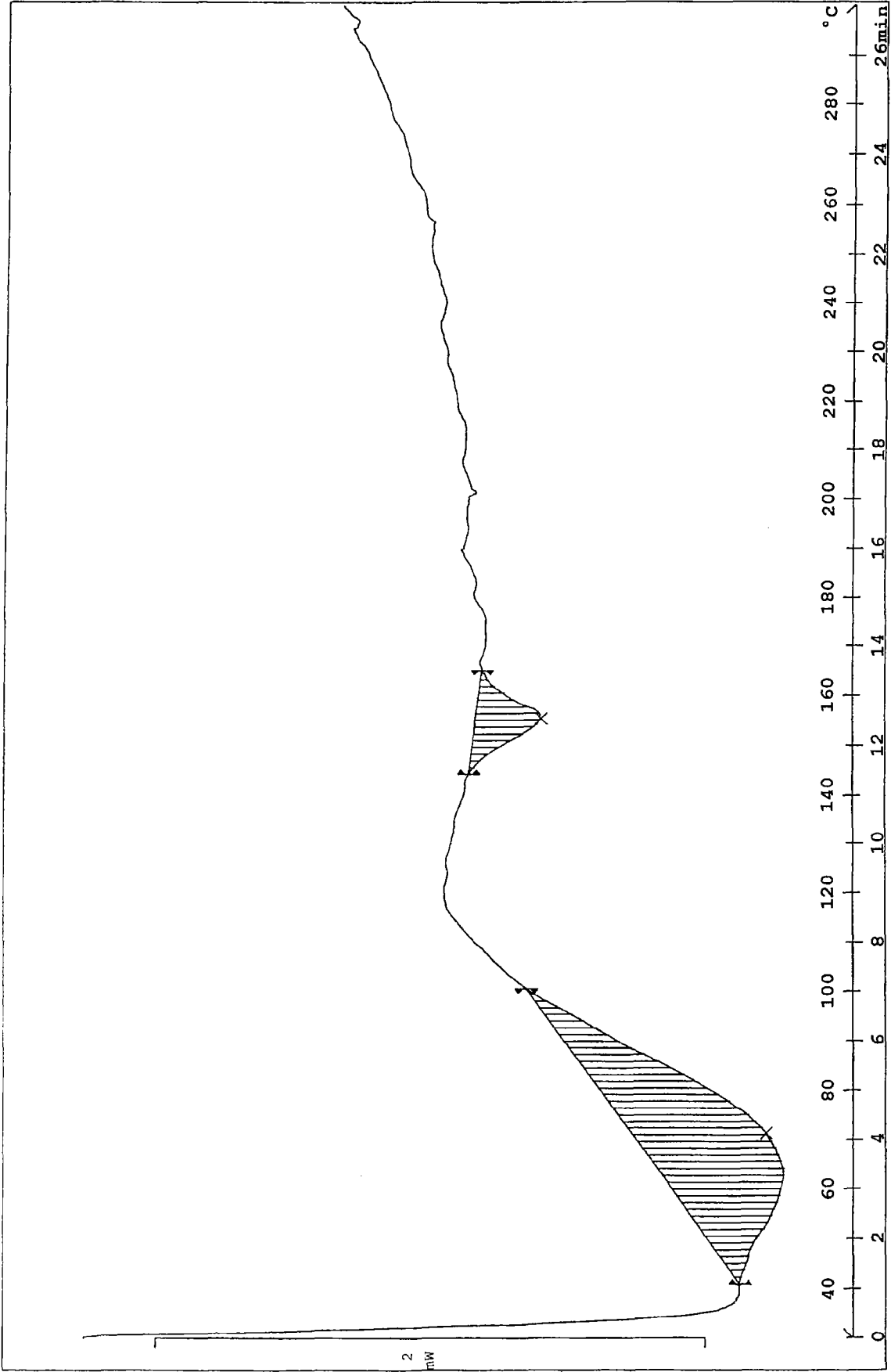


图 6