



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102549005 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201080043252. 2

(22) 申请日 2010. 09. 24

(30) 优先权数据

09171847. 8 2009. 09. 30 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 03. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/064117 2010. 09. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/039107 EN 2011. 04. 07

(73) 专利权人 贝林格尔·英格海姆国际有限公
司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 D. 韦伯 S. 伦纳 T. 菲德勒
S. 奥利希

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 张平元

(51) Int. Cl.

C07H 15/203(2006. 01)

A61K 31/7048(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101155794 A, 2008. 04. 02,

WO 02083066 A2, 2002. 10. 24, 全文.

WO 2005092877 A1, 2005. 10. 06, 全文.

CN 1930141 A, 2007. 03. 14,

审查员 贾丹

权利要求书1页 说明书18页 附图1页

(54) 发明名称

1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四
氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯的晶型的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于制备 1-氯-4-(β-D-吡
喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧
基)-苄基]-苯的晶型的方法。此外,本发明涉及
通过该方法获得的晶型、其药物组合物,及其用于
制备药物的用途。

1. 一种用于制备化合物 1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯的晶型的方法,其包括以下步骤:

(a) 将该化合物溶于两种溶剂的混合物中以形成溶液,其中第一溶剂选自甲苯和四氢呋喃,且第二溶剂选自甲醇、乙醇、1-丙醇和 2-丙醇,其中第一溶剂与第二溶剂的重量比为 1:10 至 10:1 的范围;

(b) 储存溶液以使该化合物的该晶型自溶液中沉淀出;

(c) 自溶液中分离该化合物的该晶型。

2. 权利要求 1 的方法,其中第一溶剂为甲苯。

3. 权利要求 2 的方法,其中第二溶剂为乙醇、1-丙醇或 2-丙醇。

4. 权利要求 1 的方法,其中两种溶剂的混合物选自甲苯/乙醇、甲苯/1-丙醇和甲苯/2-丙醇。

5. 权利要求 4 的方法,其中所述两种溶剂的混合物为甲苯/乙醇。

6. 权利要求 4 或 5 的方法,其中第一溶剂与第二溶剂的重量比为 1:5 至 5:1 的范围。

7. 权利要求 6 的方法,其中第一溶剂与第二溶剂的重量比为 1:2 至 2:1 的范围。

8. 权利要求 1 的方法,其中两种溶剂的混合物选自四氢呋喃/乙醇、四氢呋喃/1-丙醇及四氢呋喃/2-丙醇。

9. 权利要求 8 的方法,其中第一溶剂与第二溶剂的重量比为 1:10 至 2:1 的范围。

10. 权利要求 9 的方法,其中第一溶剂与第二溶剂的重量比为 1:5 至 1:1 的范围。

11. 权利要求 9 的方法,其中第一溶剂与第二溶剂的重量比为 1:4 至 1:2 的范围。

12. 权利要求 1-11 中任一项的方法,其中该晶型的特征在于包含在 18.84 ± 0.1 、 20.36 ± 0.1 和 25.21 ± 0.1 度 2θ 的峰的 X-射线粉末衍射图,其中该 X-射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射获得。

13. 权利要求 12 的方法,其中所述 X-射线粉末衍射图还包含在 14.69 ± 0.1 、 19.16 ± 0.1 和 19.50 ± 0.1 度 2θ 的峰,其中该 X-射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射获得。

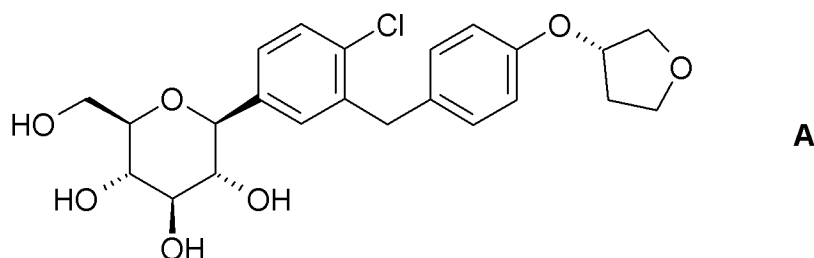
1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯的晶型的制备方法

[0001] 本发明涉及一种用于制备 1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯的晶型的方法。此外,本发明涉及通过该方法获得的晶型,以及该晶型用于制备药物的用途。

现有技术

[0002] 化合物 1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯(以下将其称为“化合物 A”)公开于国际专利申请 WO 2005/092877 中且具有式 A 的化学结构:

[0003]



[0004] 其中所描述的化合物对钠依赖性葡萄糖共转运载体 SGLT(尤其是 SGLT2) 具有有价值的抑制作用。

[0005] 国际专利申请 WO 2006/120208 公开了多种合成 SGLT2 抑制剂(尤其是化合物 A)的方法。

[0006] 化合物 A 的晶型及其制备方法公开于国际申请 WO 2006/117359 中。公开了例如甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙醚、丙酮、水及其混合物为用于结晶方法的优选溶剂。

[0007] 在化合物 A 的合成中,例如,根据 WO 2006/120208,观察到在最终物质中存在一些杂质。此外,发现如 WO2006/117359 中公开的结晶方法减少了杂质含量并增加了化合物纯度,但仍未完全令人满意。

[0008] 本领域技术人员熟知在医药领域中需要高纯度的化合物。极高纯度可改进长期储存的稳定性。另一方面,杂质可能导致不需要的物理化学性质(例如,吸湿性或药理学副作用)。

[0009] 发明目的

[0010] 本发明的目的在于开发一种有利于制备化合物 1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯的晶型的方法;尤其是可获得高纯度该晶型,具有某些杂质含量低,和/或允许在商业规模内以低技术支出和高时空产率(space/time yield)的制备该晶型的稳健的方法。

[0011] 本发明的另一目的在于提供一种 1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯的晶型,尤其是高纯度的该晶型。

[0012] 本发明的另一目的在于提供包含该晶型的药物组合物。

[0013] 本发明的另一目的在于提供该晶型的用途。

[0014] 直接根据上述及以下描述,本发明的其它目的对于本领域技术人员变得明显。

发明内容

[0015] 在第一方面中,本发明涉及一种用于制备化合物 1-氯-4-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯的晶型的方法,其包括以下步骤:

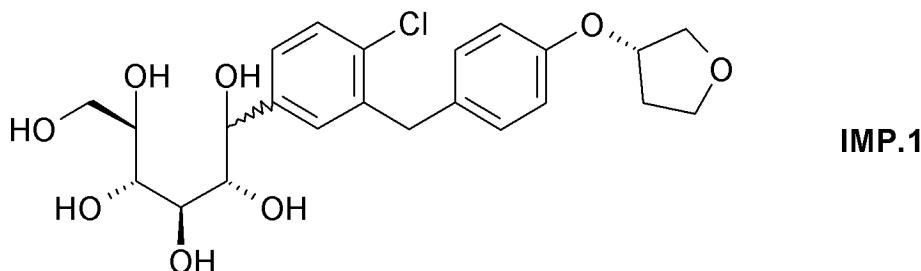
[0016] (a) 将该化合物溶解于至少两种溶剂的混合物中以形成溶液,其中第一溶剂选自甲苯和四氢呋喃,且第二溶剂选自甲醇、乙醇、1-丙醇和 2-丙醇,或第一溶剂为乙醇且第二溶剂选自乙酸乙酯、乙酸正丙酯和甲基乙基酮;

[0017] (b) 储存溶液以使化合物的该晶型自溶液中沉淀出;

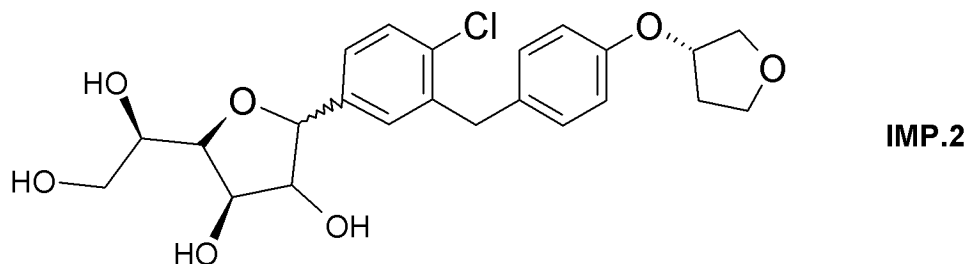
[0018] (c) 自溶液中分离化合物的该晶型。

[0019] 发现利用根据本发明的方法可获得高纯度和高产率的该晶型,尤其是以商业上可行的规模。该方法显示低技术支出和高时空产率。尽管起始原料的纯度可能出现变化,但是该方法仍得到高纯度的该晶型。具体地,可大量减少下式 IMP.1 和 IMP.2 的杂质:

[0020]



[0021]



[0022] 在另一方面中,本发明涉及通过上下文描述的方法获得的化合物 1-氯-4-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯的晶型。

[0023] 在另一方面中,本发明涉及化合物 1-氯-4-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-[4-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯的晶型,其具有包含在 18.84、20.36 和 25.21 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处的峰的 X-射线粉末衍射图,其中该 X-射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射获得,其特征在于通过 HPLC 测定的纯度为 99% 以上。

[0024] 在另一方面中,本发明涉及包含如上下文描述的晶型的药物组合物。

[0025] 在另一方面中,本发明涉及如上下文描述的晶型在制备适用于治疗或预防代谢障碍,特别是选自以下的代谢障碍的药物组合物中的用途:1 型和 2 型糖尿病、糖尿病并发症、代谢性酸中毒或酮症、反应性低血糖症、高胰岛素血症、葡萄糖代谢障碍、胰岛素抵抗、代谢

综合征、不同来源的血脂异常、动脉粥样硬化及相关疾病、肥胖、高血压、慢性心力衰竭、水肿和高尿酸血症。

[0026] 根据本发明的以下详细描述和实施例,本发明的其它方面对于本领域技术人员将变得明显。

附图说明

[0027] 图 1 显示经背景校正的化合物 A 的该晶型的 X- 射线粉末衍射图。

[0028] 图 2 显示经由化合物 A 的该晶型的 DSC 的热分析。

[0029] 发明详述

[0030] 可通过其特征的 X- 射线粉末衍射 (XRPD) 图确定化合物 A 的该晶型,具体地如 WO 2006/117359 中所述。

[0031] 该晶型的特征在于包含在 18.84、20.36 和 25.21 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处的峰的 X- 射线粉末衍射图,其中该 X- 射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射获得。

[0032] 具体地,该 X- 射线粉末衍射图包含 14.69、18.84、19.16、19.50、20.36 和 25.21 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处的峰,其中该 X- 射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射获得。

[0033] 该 X- 射线粉末衍射图的特征还在于 14.69、17.95、18.84、19.16、19.50、20.36、22.71、23.44、24.81 和 25.21 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处的峰,其中该 X- 射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射获得。

[0034] 更具体地,化合物 A 的该晶型的特征在于使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射获得的 X- 射线粉末衍射图,其包含如含于 WO2006/117359 的表 1 中或如含于本申请实验 A 的表 1 中的度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处的峰,或如 WO 2006/117359 的图 1 中所示或如本申请的图 1 中所示的峰。

[0035] 此外,化合物 A 的该晶型的特征在于熔点为约 $151^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (经由 DSC 测定;评估为起始温度;加热速率 10K/ 分钟)。

[0036] 在本发明的范围内,使用装配位置敏感检测器 (OED) 和 Cu- 阳极作为 X- 射线来源的 STOE-STADI P- 衍射仪 ($\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射, $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$, 40kV, 40mA) 以传输模式记录 X- 射线粉末衍射图。

[0037] 为了允许实验误差,认为以上描述的 2θ 值应精确至 ± 0.1 度 2θ ,尤其是 ± 0.05 度 2θ 。换言之,当评估给定的化合物 A 的晶体样品是否为根据本发明的晶型时,若其落入特征值的 ± 0.1 度 2θ 的范围内,尤其落入其 ± 0.05 度 2θ 的范围内,则实验观察到的样品的 2θ 值应视为与以上描述的特征值相同。

[0038] 使用 DSC 821 (Mettler Toledo) 通过 DSC (差示扫描量热法) 确定熔点。

[0039] 本发明涉及一种用于制备化合物 A 的该晶型的方法,其包括以下步骤:

[0040] (a) 将化合物 A 溶解于至少两种溶剂的混合物中以形成溶液,其中第一溶剂选自甲苯和四氢呋喃,且第二溶剂选自甲醇、乙醇、1- 丙醇和 2- 丙醇,或第一溶剂为乙醇且第二溶剂选自乙酸乙酯、乙酸正丙酯和甲基乙基酮;

[0041] (b) 储存溶液以使化合物的该晶型自溶液中沉淀出;

[0042] (c) 自溶液中分离化合物的该晶型。

[0043] 第一溶剂优选选自甲苯和四氢呋喃。

[0044] 第二溶剂优选选自甲醇、乙醇、1- 丙醇和 2- 丙醇;更优选选自乙醇、1- 丙醇和

2- 丙醇。

[0045] 根据优选的另一选择,第一溶剂为乙醇且第二溶剂为乙酸正丙酯或乙酸乙酯。

[0046] 至少两种溶剂的混合物的实例为甲苯 / 甲醇、甲苯 / 乙醇、甲苯 /1- 丙醇、甲苯 /2- 丙醇、四氢呋喃 / 甲醇、四氢呋喃 / 乙醇、四氢呋喃 /1- 丙醇、四氢呋喃 /2- 丙醇、乙醇 / 乙酸正丙酯、乙醇 / 乙酸乙酯、乙醇 / 甲基乙基酮。

[0047] 至少两种溶剂的混合物的实例优选为甲苯 / 乙醇、甲苯 /1- 丙醇、甲苯 /2- 丙醇、四氢呋喃 / 乙醇、四氢呋喃 /1- 丙醇、四氢呋喃 /2- 丙醇、乙醇 / 乙酸正丙酯、乙醇 / 乙酸乙酯。

[0048] 第一溶剂与第二溶剂的重量比优选为约 1 : 10 至 10 : 1 之间,更优选约 1 : 5 至 5 : 1 之间,特别优选约 1 : 2 至 2 : 1 之间,最优选约 1 : 1。

[0049] 对于优选的实例甲苯 / 乙醇、甲苯 /1- 丙醇、甲苯 /2- 丙醇、乙醇 / 乙酸正丙酯、乙醇 / 乙酸乙酯而言,第一溶剂与第二溶剂的重量比优选为约 1 : 5 至 5 : 1 之间,更优选约 1 : 2 至 2 : 1 之间,最优选约 1 : 1。

[0050] 对于优选的实例四氢呋喃 / 乙醇、四氢呋喃 /1- 丙醇、四氢呋喃 /2- 丙醇而言,第一溶剂与第二溶剂的重量比优选为约 1 : 10 至 2 : 1 之间,更优选约 1 : 5 至 1 : 1 之间,特别优选约 1 : 4 至 1 : 2 之间。

[0051] 在步骤 (a) 中,化合物 A 可使用无定形或晶型,或以溶液使用,例如在化合物 A 的合成中所获得。

[0052] 自步骤 (a) 中获得的溶液优选为在给定温度饱和或几乎饱和的溶液。

[0053] 术语“饱和”或“几乎饱和”涉及如步骤 (a) 中所用的化合物 A 的起始原料。例如,对于化合物 A 的起始原料为饱和的溶液可能对于其晶型为过饱和的。

[0054] 化合物 A 相对于溶剂混合物的重量比优选为 1 : 8 至 1 : 2 之间,更优选 1 : 6 至 1 : 3 之间,特别优选 1 : 5 至 1 : 4 之间。

[0055] 在步骤 (a) 中,可将溶液加热至溶液的沸点温度或约 60℃ 至 120℃ 之间的温度,例如约 100℃。可例如经碳过滤步骤 (a) 中获得的溶液。

[0056] 在步骤 (b) 开始时,优选将化合物 A 的晶种加至步骤 (a) 获得的溶液中,任选在过滤步骤之后进行。晶种的量相对于化合物 A 的总量可高达约 5 重量%,更优选约 0.001 至 1 重量%之间。可通过例如 W0 2006/117359 描述的方法获得晶种。优选在约 30℃ 至 80℃ 之间,更优选约 60 至 75℃ 之间的温度添加晶种。或者,可通过本领域中已知的方法(例如,通过刮或摩擦)诱导结晶。

[0057] 在步骤 (b) 中,优选降低温度以获得高产率的化合物 A 的沉淀晶型。可持续或经由预定冷却梯度降低温度。冷却梯度的实例为在约 30 分钟内降至 60±5℃,然后在约 90 分钟内降至 50±5℃,然后在约 60 分钟内降至 40±5℃,然后在约 60 分钟内降至 25±5℃。在步骤 (b) 结束时最终温度优选为约 -10℃ 至 40℃ 之间,更优选约 0℃ 至 35℃ 之间,最优选约 10℃ 至 30℃ 之间。

[0058] 步骤 (b) 的持续时间可为约 30 分钟至 48 小时之间,优选约 3 至 6 小时之间。

[0059] 可伴随或不伴随搅拌进行步骤 (b)。本领域技术人员已知随着步骤 (b) 中的时间和温度差异,所获得晶体的尺寸、形状和质量可能改变。

[0060] 在步骤 (c) 中分离(例如,经由离心或过滤)获得的晶体。优选利用溶剂或溶剂的

混合物清洗所获得的晶体,其中溶剂优选选自甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇或叔丁基甲醚。溶剂最优选为乙醇。优选地在干燥步骤中,优选在约 0℃ 至 100℃ 之间的温度,例如约 50℃ 至 80℃ 之间,将残留的溶剂自晶体中移除。可选择干燥步骤的温度、压力和持续时间以使一种或多种溶剂的含量降至给定值以下。例如,可选择晶型中的甲苯含量等于或低于 890ppm,优选低于 500ppm,特别优选低于 300ppm。可选择晶型中的乙醇含量等于或低于 5000ppm,优选低于 2000ppm,特别优选低于 1000ppm。

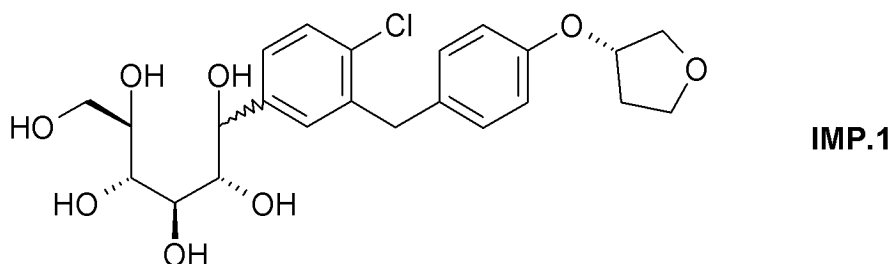
[0061] 可通过国际申请 W0 2005/092877 中具体和 / 或通常公开或引用的方法合成化合物 A。此外,可研究化合物 A 的生物学性质,如同国际申请 W02005/092877 中所述,其全文以引用的方式并入本文中。

[0062] 根据本发明的该晶型优选以呈基本上纯化形式的药物活性物质使用,换言之,基本上不含化合物 A 的其它晶型。然而,本发明还包含呈如本文定义的晶型与其它晶型的混合物。若该药物活性物质为该晶型的混合物,则该物质优选包含至少 50% 本文定义的晶型。

[0063] 根据本发明的另一方面,化合物 A 的该晶型具有包含在 18.84、20.36 和 25.21 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处的峰的 X-射线粉末衍射图,其中该 X-射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 辐射获得,其特征在于通过 HPLC 测定的纯度为 99% 以上。纯度优选为 99.5% 以上,更优选 99.7% 以上,最优选 99.8% 以上。

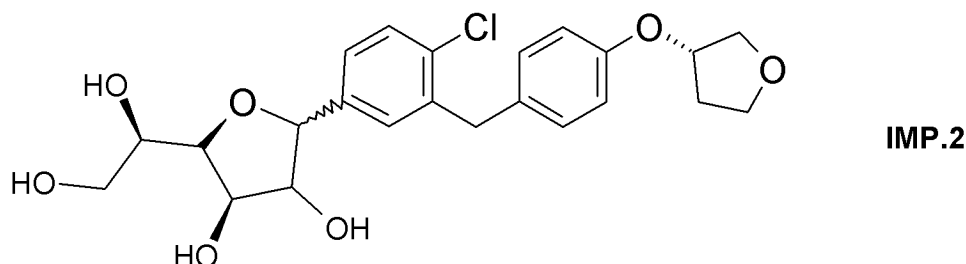
[0064] 在优选的实施方式中,如上文定义的晶型的特征在于通过 HPLC 测定的式 IMP.1 化合物的含量等于或小于 1.00%。通过 HPLC 测定的式 IMP.1 化合物的含量优选等于或小于 0.15%,更优选等于或小于 0.05%:

[0065]



[0066] 在另一优选的实施方式中,如上文定义的晶型的特征在于通过 HPLC 测定的式 IMP.2 化合物的含量等于或小于 0.15%。通过 HPLC 测定的式 IMP.2 化合物的含量优选等于或小于 0.05%:

[0067]



[0068] 根据更优选的实施方式,该晶型的特征在于如上定义的式 IMP.1 和 IMP.2 化合物的含量。

[0069] 可利用本领域技术人员已知的方法测定上下文提及的纯度和杂质。优选经由 HPLC

测定纯度和杂质。纯度优选以 100% 减去所有定量杂质的总量加以测定。

[0070] HPLC 装置优选配备 C18 柱, 尤其是具有用于反相 HPLC 的 C18 微粒填料的柱, 例如通过将经立体保护的 C18 固定相 (例如, 正十八烷基二异丁基硅烷) 化学结合至多孔二氧化硅微球体 (例如, 具有孔径约 80 Å) 而制备。柱和微球体优选的尺寸为 4.6mm (内部尺寸) × 50mm 柱和 1.8 μm。UV- 检测优选在例如在 224nm 处进行。

[0071] 该 HPLC 的典型参数为:

[0072] 装置: 具有 UV- 检测的 HPLC

[0073] 柱: C18, 1.8 μm, 50*4.6mm

[0074] 柱温: 20℃

	时间(分钟)	洗脱剂 A (%)	洗脱剂 B (%)
	0	100	0
[0075] 梯度:	1	70	30
	4	70	30
	8	5	95
	12	5	95

[0076] 流速: 1.5mL/ 分钟

[0077] 分析时间: 12 分钟

[0078] 平衡时间: 4 分钟

[0079] 进样量: 8 μL

[0080] 检测: 224nm

[0081] 洗脱液优选为:

[0082] 洗脱液 A: 水 +0.1% 三氟乙酸

[0083] 洗脱液 B: 乙腈 +0.1% 三氟乙酸

[0084] 对于样品或作为空白溶液的溶剂优选为 50/50 (v/v) 的乙腈 / 水的混合物。包括水的所有溶剂优选为 HPLC 级。

[0085] 由于其抑制 SGLT 活性的能力, 根据本发明的晶型适用于制备用于治疗 and / 或预防性治疗所有可通过抑制 SGLT 活性 (特别是 SGLT-2 活性) 而影响的病症或疾病的药物组合物。因此, 该晶型特别适用于制备用于预防或治疗疾病 (特别是以下代谢障碍或病症) 的药物组合物: 例如 1 型和 2 型糖尿病、糖尿病并发症 (例如视网膜病、肾病或神经病变、糖尿病足、溃疡、大血管病变)、代谢性酸中毒或酮症、反应性低血糖症、高胰岛素血症、葡萄糖代谢障碍、胰岛素抵抗、代谢综合征、不同来源的血脂异常、动脉粥样硬化及相关疾病、肥胖、高血压、慢性心力衰竭、水肿和高尿酸血症。该晶型还适用于制备用于预防 β- 细胞退化 (例如胰腺 β- 细胞的凋亡或坏死) 的药物组合物。该晶型还适用于制备用于提高或恢复胰腺细胞的功能以及增加胰腺 β- 细胞的数量和大小的药物组合物。根据本发明的晶型还可用于制备用作利尿剂或抗高血压药以及适用于预防和治疗急性肾衰竭的药物组合物。

[0086] 通过给予根据本发明的晶型可减少或抑制肝脏中脂肪的异常蓄积。因此, 根据本发明的另一方面, 提供一种用于预防、减缓、延迟或治疗有需要的患者中肝脏脂肪的异常蓄积引起的疾病或病症的方法, 其特征在于给予根据本发明的药物组合物。由肝脏脂肪的异

常蓄积引起的疾病或病症具体选自普通脂肪肝、非酒精性脂肪肝 (NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、过度营养引起的脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精引起的脂肪肝或毒性脂肪肝。

[0087] 根据本发明的晶型特别适用于制备用于预防或治疗糖尿病 (特别是 1 型和 2 型糖尿病) 和 / 或糖尿病并发症的药物组合物。

[0088] 此外,根据本发明的晶型特别适用于预防或治疗超重、肥胖 (包括 I 级、II 级和 / 或 III 级肥胖)、内脏肥胖和 / 或腹部肥胖。

[0089] 需要达到用于治疗或预防的对应活性的剂量通常取决于患者、疾病或病症的性质和严重性和给药的方法和频率,且其由患者的医生决定。适宜通过口服途径的剂量可为 1 至 100mg,各种情况下一天给药 1 至 4 次。对于此目的,根据本发明的药物组合物优选包含该晶型与一种或多种熟知的惰性载体和 / 或稀释剂。可将该药物组合物配方成熟知的盖伦制剂,例如素片或包衣片剂、胶囊、粉剂、悬浮剂或栓剂。

[0090] 以下合成实施例用于例示制备化合物 A 及其所述晶型的方法。仅将其视为举例说明的可能方法,而不将本发明限制在其内容中。

[0091] 经由 HPLC 测定纯度或杂质

[0092] 此方法用于测定化合物 A 中的有机杂质。经由外标溶液进行定量。使用 HPLC 级试剂 (乙腈、水、三氟乙酸 (TFA))。术语“化合物 A_{xx}”是指利用根据本发明的方法获得的化合物 A 的该晶型。

[0093] 流动相

[0094] 洗脱液 A :水 +0.1% TFA

[0095] 洗脱液 B :乙腈 +0.1% TFA

[0096] 溶液

[0097] 溶剂 :乙腈 / 水 (50/50 (v/v))

[0098] 空白溶液 :溶剂

[0099] 溶液 1

[0100] 制备浓度为 0.5mg/ml 化合物 IMP. 2 的溶液 ;例如,称重 25mg 该物质,溶于 2mL 甲醇中且利用溶剂稀释至 50mL 的总体积。

[0101] 系统适用性溶液 (SST)

[0102] 制备浓度为 0.5mg/ml 化合物 A_{xx}的溶液,其含有约 0.5% 的 IMP. 2 ;例如,称重 25mg 该化合物 A_{xx},溶于 2mL 甲醇中 (经由超声) 且在加入 250 μ L 溶液 1 后,利用溶剂稀释至 50mL 的总体积。随后可任选添加约 0.5% 的下列可能杂质 :IMP. 1。

[0103] 报导限度 (0.05%)

[0104] 制备标定浓度为 0.05% 的溶液。因此,利用溶剂将 50 μ L 主体溶液稀释至 100mL 的总体积。

[0105] 样品溶液

[0106] 制备浓度为 0.8mg/mL 的待分析物质的溶液。因此,例如,称重 40mg 该物质,溶于 2mL 甲醇中且利用溶剂稀释至 50mL 的总体积。该溶液制备两次。

[0107] 主体溶液

[0108] 制备浓度为 0.8mg/mL 的化合物 A_{xx}的溶液。因此,例如,称重 40mg 该物质,利用 2mL 甲醇溶解且利用溶剂稀释至 50mL 的总体积。该溶液制备两次。

[0109] 参考溶液 (0.5%)

[0110] 制备与标定重量的样品相比具有浓度为 $4 \mu\text{g/ml}$ 的化合物 A_{xx} 的溶液。因此,例如,将 $250 \mu\text{l}$ 主体溶液稀释至 50mL。该溶液制备两次 (每份主体溶液制备一次)。

[0111] 色谱参数:

[0112] 装置:具有 UV- 检测的 HPLC

[0113] 柱:Zorbax SB-C18, $1.8 \mu\text{m}$, $50 \times 4.6\text{mm}$ (制造商:Agilent)

[0114] 柱温: 20°C

	时间(分钟)	洗脱剂 A (%)	洗脱剂 B (%)
	0	100	0
[0115] 梯度:	1	70	30
	4	70	30
	8	5	95
	12	5	95

[0116] 流速: 1.5mL/分钟

[0117] 分析时间: 12 分钟

[0118] 平衡时间: 4 分钟

[0119] 进样量: $8 \mu\text{l}$

[0120] 检测: 224nm

[0121] 进样:

[0122]

溶液	进样
空白溶液	$n \geq 1$
报道限度	1
参考溶液 1	2
参考溶液 2	2
SST	1
空白溶液 (Blind solution)	$n \geq 1$
样品 1, 溶液 1	2
样品 1, 溶液 2	2
样品 2, 溶液 1	2

样品 2, 溶液 2	2
其它样品	各 2 份
SST	1

[0123] 典型保留时间：

[0124] SST 溶液色谱图中峰的洗脱顺序应符合实施例色谱图。利用实施例色谱图或经由相对保留时间 (RRT) 进行峰的归属。

[0125]	物质	RT (大约分钟)	RRT
	IMP.1	3.35	0.84
	化合物 A _{xx}	3.97	1.00
	IMP.2 异构体 1	4.97	1.25
	IMP.2 异构体 2	5.19	1.31

[0126] 评估：

[0127] 根据下式计算杂质含量：

[0128]

$$\% \text{杂质} = \frac{\overline{\text{PF}}_{\text{样品}} * V_{\text{样品}}}{\text{EW}_{\text{样品}}} * \frac{\overline{\text{EW}}_{\text{主体溶液}} * \text{效力}_{\text{参考物质}}}{\text{PF}_{0.5\% \text{比较}} * V_{\text{主体溶液}} * \text{VF}} * 100$$

[0129] PF_x: 峰面积

[0130] EW_x: 重量

[0131] V_x: 稀释达到的体积

[0132] VF: 稀释因子

[0133] 效力 (potency): 化合物 A_{xx} 参考物质的已知效力 (以 % 计)

[0134] 化合物 A 的样品纯度计算为 100% 减去所有定量的杂质总和

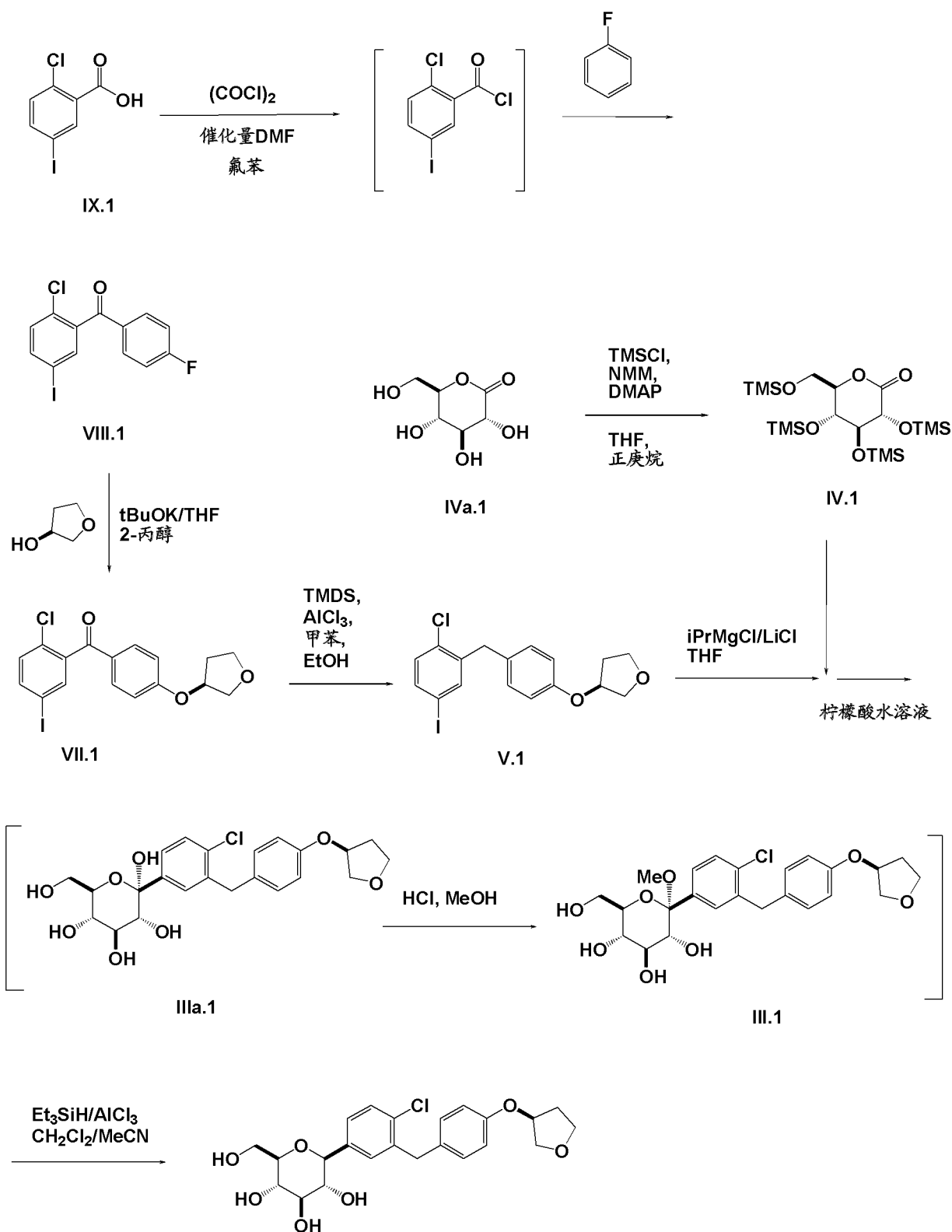
[0135] 化合物 A 的制备：

[0136] 术语“室温”或“环境温度”是指约 20℃ 的温度。

[0137]

GC	气相色谱
hrs	小时
i-Pr	异丙基
Me	甲基
min	分钟
THF	四氢呋喃

[0138]



[0139] 实施例 1 : 氟化物 VIII.1 的合成

[0140] 在 3 小时内于约 25 至 30℃ 之间的温度将草酰氯 (176kg ; 1386mol ; 1.14 当量) 加至 2-氯-5-碘苯甲酸 (343kg ; 1214mol) (化合物 IX.1)、氟苯 (858kg) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2kg) 的混合物中 (生成气体)。添加完成后, 在约 25 至 30℃ 的温度搅拌反应混合物另外 2 小时。在 40 和 45℃ 之间的温度蒸馏 (p = 200mbar) 除去溶剂 (291kg)。然后在 2 小时内

于约 25 和 30℃之间的温度将反应溶液 (911kg) 加至氯化铝 AlCl_3 (181kg) 和氟苯 (192kg) 中。在相同温度搅拌反应混合物约另外 1 小时。然后在约 2 小时内于 20 和 30℃之间的温度将反应混合物加至 570kg 水中并再搅拌 1 小时。相分离后,将有机相 (1200kg) 分为两部分 (各 600kg)。在约 40 至 50℃的温度自第一部分有机相中蒸馏 ($p = 200\text{mbar}$) 除去溶剂 (172kg)。然后加入 2-丙醇 (640kg)。加热溶液至约 50℃,然后通过碳筒过滤 (透明滤液)。过滤期间可更换碳筒,并在过滤后用氟苯 / 2-丙醇混合物 (1 : 4 ; 40kg) 清洗。在约 40 至 50℃的温度和 $p = 200\text{mbar}$ 下蒸馏除去溶剂 (721kg)。然后在约 40 至 50℃之间的温度加入 2-丙醇 (240kg)。若经由 GC 确定氟苯的含量大于 1%,则再蒸馏出 140kg 溶剂并加入 2-丙醇 (140kg)。然后在 1 小时内将溶液自 50℃冷却至 40℃,并加入晶种 (50g)。在 2 小时内进一步将溶液自约 40℃冷却至 20℃。在 1 小时内于 20℃加入水 (450kg) 且于 20℃再搅拌悬浮液 1 小时后,过滤悬浮液。利用 2-丙醇 / 水 (1 : 1 ; 800kg) 清洗滤饼。干燥产物直至获得 $< 0.06\% \text{ w/w}$ 的水含量。对第二部分有机相进行相同处理。获得共 410kg (94% 产率) 具有白色至灰白色结晶外观的产物。经由红外光谱鉴定产物。

[0141] 实施例 2 : 酮 VII. 1 的合成

[0142] 在 3 小时内于 16 至 25℃的温度将叔丁醇钾 (20%) 于四氢呋喃 (388kg) 中的溶液加至氟化物 VIII. 1 (208kg)、四氢呋喃 (407kg) 和 (S)-3-羟基四氢呋喃 (56kg) 的溶液中。添加完成后,在 20℃的温度搅拌混合物 60 分钟。然后经由 HPLC 分析测定转化。在 20 分钟内于 21℃的温度加入水 (355kg) (水性终止)。搅拌反应混合物 30 分钟 (温度 : 20℃)。关闭搅拌器且静置混合物达 60 分钟 (温度 : 20℃)。分离相,并在 19 至 45℃的温度于减压下自有机相中蒸馏除去溶剂。在 40 至 46℃的温度将 2-丙醇 (703kg) 加至残留物中,且在 41 至 50℃的温度于减压下蒸馏除去溶剂。在 47℃的温度将 2-丙醇 (162kg) 加至残留物中并在 40 至 47℃的温度于减压下蒸馏除去溶剂。然后在 1 小时 55 分钟内将混合物冷却至 0℃。离心收集产物,依次用 2-丙醇 (158kg) 然后用叔丁基甲基醚 (88kg) 的混合物清洗,且在 19 至 43℃减压干燥。获得 227kg (91.8%) 无色固体的产物。经由红外光谱鉴定产物。

[0143] 实施例 3 : 碘化物 V. 1 的合成

[0144] 在 1 小时 30 分钟内将 1,1,3,3-四甲基二硅氧烷 (TMDS, 82.5kg) 加至酮 VII. 1 (217.4kg) 和氯化铝 (AlCl_3 , 81.5kg) 于甲苯 (366.8kg) 的溶液中 (温度 : 18 至 26℃)。添加完成后,在 24℃的温度再搅拌混合物 1 小时。然后经由 HPLC 分析测定转化。随后利用丙酮 (15.0kg) 处理反应混合物,在 27℃的温度搅拌 1 小时 5 分钟,并经由 GC 分析残留的 TMDS 含量。然后在 20 至 51℃的温度将水 (573kg) 和浓 HCl (34kg) 的混合物加至反应混合物中 (水性终止)。搅拌反应混合物 30 分钟 (温度 : 51℃)。关闭搅拌器且静置该混合物达 20 分钟 (温度 : 52℃)。分离相,并在 53 至 73℃的温度于减压下自有机相中蒸馏出溶剂。在 61 至 70℃的温度将甲苯 (52.8kg) 和乙醇 (435.7kg) 加至残留物中。冷却反应混合物至 36℃并加入晶种 (0.25kg)。在此温度持续搅拌 35 分钟。然后冷却混合物至 0 至 5℃,并再搅拌 30 分钟。离心收集产物,利用乙醇 (157kg) 清洗,且在 15 至 37℃减压干燥。获得 181kg (82.6%) 无色固体的产物。经由 HPLC 保留时间鉴定产物。

[0145] 实施例 4 : 内酯 IV. 1 的合成

[0146] 在 50 分钟内于 13 至 19℃用三甲基氯硅烷 (TMSCl ; 130.8kg) 处理 D-(+)-葡萄糖酸- δ -内酯 IVa. 1 (42.0kg)、四氢呋喃 (277.2kg)、4-甲基吗啉 (NMM ; 152.4kg) 和 4-二甲

氨基吡啶 (DMAP ;1.44kg) 的悬浮液。添加完成后,在 20 至 22℃持续搅拌 1 小时 30 分钟,并经由 HPLC 分析测定转化。然后加入正庚烷 (216.4kg) 并冷却混合物至 5℃。在 15 分钟内于 3 至 5℃加入水 (143kg)。添加完成后,加热混合物至 15℃且搅拌 15 分钟。关闭搅拌器并静置混合物 15 分钟。然后分离相,且用水 (各 143kg) 连续清洗有机层两次。然后在 38℃于减压下蒸馏除去溶剂,并将正庚烷 (130kg) 加至残留物中。过滤所得溶液且利用正庚烷 (63kg) 冲洗滤器 (混合过滤溶液和产物溶液)。然后在 39 至 40℃于减压下蒸馏除去溶剂。经由 Karl-Fischer 分析测定残留物的水含量 (结果 :0.0%)。获得 112.4kg 油状产物 (含有残留的正庚烷,其解释了产率 > 100%)。经由红外光谱鉴定产物。

[0147] 实施例 5a :葡萄糖苷 II.1 的合成

[0148] 在 1 小时 50 分钟内于 -21 至 -15℃的温度将 Turbogrignard 溶液 (异丙基氯化镁 / 氯化锂溶液,14 重量% iPrMgCl 于 THF 中,摩尔比 LiCl : iPrMgCl = 0.9 至 1.1mol/mol) (472kg) 加至碘化物 V.1 (267kg) 于四氢呋喃 (429kg) 中的溶液中。添加完成时,经由 HPLC 分析测定转化。当对应的碘化物 V.1 的峰面积小于两个峰 (碘化物 V.1 和相应的碘化物 V.1 的去碘化合物) 的总面积的 5.0% 时,认为反应完全。若反应不完全,再添加 Turbogrignard 溶液直至符合标准。在此具体情况中,结果为 3.45%。然后在 1 小时 25 分钟内于 -25 至 -18℃加入内酯 IV.1 (320kg)。所得混合物在 -13 至 -18℃再搅拌 1 小时 30 分钟。添加完成时,经由 HPLC 分析测定转化 (供参考)。完成时,在 1 小时 25 分钟内于 -13 至 19℃将柠檬酸的水溶液 (938L ;浓度 :10 重量%) 加至体积约 2500L 的反应混合物中。在 20 至 30℃于减压下自反应混合物 (残留体积 :1816 至 1905L) 中部分蒸馏除去溶剂,并加入 2- 甲基四氢呋喃 (532kg)。然后关闭搅拌器,在 29℃分离各相。在各相分离后,利用 pH 电极 (Mettler Toledo MT HA 405DPA SC) 或利用 pH 试纸 (例如 pH-Fix 0-14, Macherey and Nagel) 测定有机相的 pH 值。所测定的 pH 值为 2 至 3。然后在 30 至 33℃于减压下自有机相中蒸馏除去溶剂,在 20℃加入甲醇 (1202kg),随后加入 1.25N HCl 的甲醇溶液 (75kg) (pH = 0)。随后在 20 至 32℃减压下蒸馏,且添加甲醇 (409kg) 而达成完全转化为乙酸酯 III.1。

[0149] 当达到以下两种标准时,获得反应完全 :

[0150] 1) 中间体 III.1 的 α -形式 + β -形式的 HPLC 总面积对于中间体 IIIa.1 的 HPLC 面积的比大于或等于 96.0% : 4.0%。

[0151] 2) 中间体 III.1 的 α -形式对 III.1 的 β -形式的 HPLC 面积比大于或等于 97.0% : 3.0%。

[0152] 在此具体情况中,两种标准均符合。加入三乙胺 (14kg) (pH = 7.4) 并在减压下蒸馏除去溶剂,加入乙腈 (835kg) 且在减压下进一步蒸馏。重复此步骤 (添加乙腈 :694kg) 并将二氯甲烷 (640kg) 加至所得混合物中,得到乙酸酯 III.1 于乙腈和二氯甲烷中的混合物。经由 Karl Fischer 滴定法测定混合物的水含量 (结果 :0.27%)。然后在 1 小时 40 分钟内于 10 至 19℃将反应混合物加至 AlCl₃ (176kg)、二氯甲烷 (474kg)、乙腈 (340kg) 和三甲基硅烷 (205kg) 的预形成混合物中。在 18 至 20℃搅拌所得混合物达 70 分钟。反应完成后,在 1 小时 30 分钟内于 20 至 30℃加入水 (1263L) 且在 30 至 53℃于大气压下部分蒸馏混合物,并分离相。将甲苯 (698kg) 加至有机相中,且在 22 至 33℃于减压下蒸馏除去溶剂。然后通过 31℃添加晶种 (0.5kg) 使产物结晶,并在冷却至 20℃后加入水 (267kg)。在 55 分

钟内冷却反应混合物至 5℃,并在 3 至 5℃搅拌 12 小时。最后离心收集呈无色、结晶固体的产物,用甲苯 (348kg) 清洗且在 22 至 58℃干燥。获得 211kg(73%) 产物。经由 HPLC 保留时间鉴定产物。

[0153] 实施例 5b:葡萄糖苷 II.1 的合成

[0154] 在 35 分钟内于 -14 至 -13℃将 Turbogrignard 溶液 (异丙基氯化镁 / 氯化锂溶液、14 重量% iPrMgCl 于 THF 中,摩尔比 LiCl : iPrMgCl = 0.9 至 1.1mol/mol) (53g) 加至碘化物 V.1 (30g) 于四氢呋喃 (55mL) 的溶液中。添加完成时,经由 HPLC 分析测定转化。当对应的碘化物 V.1 的峰面积小于两个峰 (碘化物 V.1 和相应的碘化物 V.1 的去碘化合物) 的总面积的 5.0% 时,认为反应完全。若反应不完全,添加额外的 Turbogrignard 溶液直至符合标准。在此具体的情况中,结果为 0.35%。然后在 15 分钟内于 -15 至 -6℃加入内酯 IV.1 (36g)。在 -6 至 -7℃再搅拌所得混合物 1 小时。完成时,经由 HPLC 分析测定转化 (供参考)。完成时,在 30 分钟内于 -15 至 10℃将柠檬酸水溶液 (105mL;浓度:10 重量%) 加至反应混合物中。

[0155] 在 20 至 35℃于减压下自反应混合物 (残留体积:200mL) 中部分蒸馏除去溶剂,并加入 2-甲基四氢呋喃 (71mL)。然后在 30℃搅拌混合物 25 分钟。然后关闭搅拌器且在 30℃分离相。相分离后,利用 pH 电极 (Mettler Toledo MT HA405DPA SC) 或利用 pH 试纸 (例如 pH-Fix 0-14, Macherey and Nagel) 测定有机相的 pH 值。所测定的 pH 值为 3。然后在 35℃于减压下自有机相中蒸馏除去溶剂,且加入甲醇 (126mL),随后在 25℃加入 1.25N HCl 的甲醇溶液 (10.1mL) (pH = 1 至 2)。通过随后在 35℃减压蒸馏且添加甲醇 (47mL) 而完全转化为乙酸酯 III.1。

[0156] 当满足以下两种标准时,获得完全反应:

[0157] 1) 中间体 III.1 的 α -形式 + β -形式的 HPLC 总面积对于中间体 IIIa.1 的面积比大于或等于 96.0% : 4.0%。在此具体情况中,比率为 99.6% : 0.43%。

[0158] 2) 中间体 III.1 的 α -形式对 III.1 的 β -形式的 HPLC 面积比大于或等于 97.0% : 3.0%。在此具体的情况中,比率为 98.7% : 1.3%。

[0159] 加入三乙胺 (2.1mL) (pH = 9) 并在 35℃减压蒸馏除去溶剂,加入乙腈 (120mL) 且在 30 至 35℃进一步减压蒸馏。重复此步骤 (添加乙腈:102mL) 并将二氯甲烷 (55mL) 加至所得混合物中,得到乙酸酯 III.1 于乙腈和二氯甲烷中的混合物。经由 Karl Fischer 滴定法确定混合物的水含量 (结果:0.04%)。

[0160] 然后在 1 小时 5 分钟内于 20℃将反应混合物加至 AlCl₃ (19.8g)、二氯甲烷 (49mL)、乙腈 (51mL) 和三乙基硅烷 (23g) 的预形成混合物中。在 20 至 30℃搅拌所得混合物达 60 分钟。反应完成后,在 25 分钟内于 20℃加入水 (156mL),且在 55℃于大气压下部分蒸馏混合物,并在 33℃分离相。加热混合物至 43℃并加入甲苯 (90mL),且在 41 至 43℃于减压下蒸馏除去溶剂。然后在 41℃加入乙腈 (10mL),且经由 GC 测定法确定乙腈的百分率。在此具体情况中,乙腈百分率为 27 重量%。然后通过 44℃添加晶种 (0.1g) 使产物结晶,并在 44℃进一步搅拌混合物 15 分钟。然后在 60 分钟内冷却混合物至 20℃,并在 30 分钟内于 20℃加入水 (142mL)。在 60 分钟内冷却混合物至 0 至 5℃,且在 3℃搅拌 16 小时。最后过滤收集呈无色、结晶固体的产物,用甲苯 (80mL) 清洗,且在 20 至 70℃干燥。获得 20.4g(62.6%) 产物。经由 HPLC 保留时间鉴定产物。

[0161] 该晶型的制备

[0162] 实验 A :

[0163] 加热化合物 A (79.0kg) 于甲苯 (186.6kg) 和乙醇 (187.2kg) 的混合物中的溶液至回流,直至完全溶解然后过滤(热过滤)。用甲苯 (19.6kg) 清洗滤器,且将清洗溶液与产物溶液混合。然后冷却产物溶液至 66℃,并加入晶种 (0.1kg)。然后使用预定的冷却梯度冷却产物溶液至 22℃:30 分钟内降至 57℃,然后 90 分钟内降至 50℃,然后 60 分钟内降至 41℃,然后 60 分钟内降至 22℃。然后在 21℃进一步搅拌 1 小时,离心收集且用乙醇 (124.8kg) 清洗,并在约 70℃干燥。获得 65.5kg (82.9%) 的具 99.9% HPLC 纯度的呈白色晶体的产物。

[0164] 经由如上文描述的差示扫描量热法 (DSC) 确定熔点为 151℃ (图 2)。

[0165] 使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射经由如上文描述的 X-射线粉末衍射确定该晶型的特征并获得如图 1 所示的图。图 1 显示的强度以单位 cps (计数 / 秒) 表示,且经背景校正。

[0166] 此外,该晶型的特征在于以下晶格参数:正交晶系对称性、空间群 $P2_12_12_1$,晶胞参数 $a=5.70(1) \text{ \AA}$ 、 $b=9.25(2) \text{ \AA}$ 、 $c=39.83(1) \text{ \AA}$ 和晶胞体积 = $2101(1) \text{ \AA}^3$,其通过对在室温使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射测定的 X-射线粉末图进行指标化 (indexing) 获得,其包含如表 1 包含的度 2θ (± 0.1 度 2θ) 处的峰。在表 1 中,数值上的“ $2\theta [^\circ]$ ”表示衍射角 (以度计) 且数值“ $d[\text{\AA}]$ ”表示晶格平面之间的距离 (以 $\text{\AA}$ 计)。此外,提供 h、k、l 指数和 d-值的实验值与计算值之间的差异 (以 $\text{\AA}$ 计)。

[0167] 表 1:经指标化*的该晶型的 X-射线粉末衍射图 (仅列举至最高 30° (以 2θ 计) 的峰)

[0168]

2 θ [°]	d-值 [Å]	强度 I/I ₀ [%]	指数			d _{实验-计算} [Å]
			h	k	l	
4.43	19.93	10	0	0	2	-0.003
8.86	9.97	3	0	0	4	-0.010
9.82	9.00	3	0	1	1	0.014
11.63	7.60	2	0	1	3	-0.020
13.32	6.64	22	0	0	6	-0.001
14.66	6.04	36	0	1	5	-0.005
15.69	5.64	50	1	0	1	-0.001
16.16	5.48	16	1	0	2	-0.006
17.92	4.95	71	1	0	4	-0.001
18.30	4.84	24	0	1	7	0.011
18.40	4.82	26	1	1	1	-0.002
18.81	4.71	100	1	1	2	0.000
19.13	4.64	67	1	0	5	0.000
19.46	4.56	31	1	1	3	-0.002
20.34	4.36	67	1	1	4	-0.005
20.52	4.33	25	1	0	6	-0.003
21.15	4.20	7	0	2	4	-0.006
21.43	4.14	13	1	1	5	0.003
22.06	4.03	35	1	0	7	0.002
22.68	3.92	30	1	1	6	0.001
23.42	3.80	20	0	2	6	0.006
23.71	3.75	8	1	0	8	0.003
24.08	3.69	5	1	1	7	0.003
24.31	3.66	9	0	1	10	0.007
24.77	3.59	14	1	2	0	0.007
25.18	3.53	30	1	2	2	0.004
25.62	3.47	29	1	1	8	0.007
26.36	3.38	3	1	2	4	0.003
26.84	3.32	16	0	0	12	0.003
27.24	3.27	16	1	1	9	-0.010
27.87	3.20	2	0	2	9	0.001
28.22	3.16	2	1	2	6	-0.002
28.98	3.08	5	1	1	10	0.001
29.39	3.04	15	1	2	7	0.010
29.55	3.02	3	0	2	10	-0.016

[0169] *为了进行指标化,使用来自单晶分析的晶格参数用作起始值。

[0170] 由 XRPD 图精修的晶胞参数:

[0171] 所有峰 (35), 最高至 30° θ (经指标化)

[0172] 对称性: 正交晶系

[0173] 空间群: P2₁2₁2₁

[0174] $a=5.70(1) \text{ \AA}$

[0175] $b=9.25(2) \text{ \AA}$

[0176] $c=39.83(1) \text{ \AA}$

[0177] $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

[0178] $V=2101(1) \text{ \AA}^3$

[0179] 品质因数 :118

[0180] 实验 B :

[0181] 在以下实验中,研究了根据本发明的方法如何减少如上文描述的式 IMP. 1 的杂质。

[0182] 将式 IMP. 1 化合物加至根据实验 A 获得的化合物 A 的该晶型中,获得根据表 2 的数量。例如,为了获得 0.5 重量%的混合物,混合 6.96g 如根据实验 A 获得的化合物 A 的该晶型和 0.04g 化合物 IMP. 1。

[0183] 此后,根据实验 A 的步骤在实验室规模使该化合物的一半混合物进行重结晶。获得呈白色结晶原料的化合物 A 的该晶型。经由 HPLC 分析式 IMP. 1 化合物的含量。

[0184] 根据以下步骤使用甲醇和水的混合物使化合物的另一半混合物重结晶:

[0185] 将约 7g 如根据实验 A 获得的化合物 A 的该晶型和化合物 IMP. 1 的混合物加至甲醇 (7.1g) 和水 (7.3g) 的混合物中,并加热至 60℃直至完全溶解。搅拌该透明溶液 15 分钟。然后将水 (11.9g) 加至溶液中,且在添加完成后冷却溶液至 57℃,并加入晶种。然后在 57℃进一步搅拌溶液 30 分钟。然后在 2 小时 20 分钟内冷却产物溶液至 25℃。然后在 25℃进一步搅拌悬浮液 15 分钟,过滤收集并用甲醇 (1.66g) 和水 (9.5g) 的混合物清洗,且在约 45℃干燥。获得 6.5g (93.1%) 呈白色晶体的产物。

[0186] 获得呈白色结晶原料的化合物 A。经由 HPLC 分析式 IMP. 1 化合物的含量。

[0187] 表 2

[0188]	化合物A中杂质IMP.1的含量		
	重结晶前 (重量-%)	使用甲苯/乙醇重结晶后 (HPLC-%)	使用甲醇/水重结晶后 (HPLC-%)
	0.5 %	0.07 %	0.07 %
	1.0 %	0.06 %	0.12 %
	1.5 %	0.07 %	0.85 %
	2.0 %	0.09 %	0.67 %
	3.0 %	0.14 %	1.68 %
	5.0 %	0.34 %	3.05 %

[0189] 观察到使用甲苯和乙醇的混合物的结晶方法比使用甲醇 / 水混合物的方法更能减少杂质 IMP. 1。

[0190] 实验 C :

[0191] 在以下实验中,研究了根据本发明的方法如何减少如上文描述的式 IMP. 2 的杂质。

[0192] 经由 HPLC 分析化合物 A 的原材料的不同样品 (例如,由根据实施例 5a 或 5b 的非最佳化实验室规模操作获得) 中 IMP. 2 的含量。

[0193] 此后,使用甲苯和乙醇的混合物根据实验 A 的操作在实验室规模使各样品进行重结晶,获得化合物 A 的该晶型。经由 HPLC 分析 IMP. 2 的含量和化合物 A 的该晶型的总纯度。

[0194] 表 3

[0195]

重结晶前IMP.2的含量 (HPLC-%)	重结晶后IMP.2的含量 (HPLC-%)	使用甲苯/乙醇重结晶后 的总纯度 (HPLC-%)	产率
0.89 %	0.05 %	99.95 %	90.1 %
1.26 %	0.14 %	99.86 %	89.3 %
1.75 %	0.13 %	99.82 %	87.1 %
2.75 %	0.17 %	99.72 %	86.1 %
3.94 %	0.29 %	99.61 %	79.1 %
7.30 %	0.51 %	99.21 %	73.3 %

[0196] 实验 D :

[0197] 在以下实验中,研究了根据本发明的方法如何纯化化合物 A 的原材料。

[0198] 经由 HPLC 分析化合物 A 的原材料的不同样品(例如,由根据实施例 5a 或 5b 的非最佳化实验室规模的操作获得)的纯度。

[0199] 此后,使用甲苯和乙醇的混合物根据实验 A 的操作在实验室规模使各样品重结晶,获得化合物 A 的该晶型。经由 HPLC 分析化合物 A 的该晶型的总纯度。

[0200] 使用甲醇和水的混合物根据如实施例 B 中描述的操作使各样品的另一半重结晶。

[0201] 原材料样品和结晶材料的纯度显示于表 4。

[0202] 表 4

	重结晶前的纯度 (HPLC-%)	使用甲苯/乙醇重结晶 后的纯度 (HPLC-%)	使用甲醇/水重结晶后 的纯度 (HPLC-%)
[0203]	96.17 %	99.82 %	98.25 %
	96.74 %	99.84 %	99.64 %
	97.09 %	99.80 %	99.26 %
	97.43 %	99.81 %	99.54 %
	95.60 %	99.75 %	98.63 %

[0204] 观察到与使用甲醇 / 水混合物的方法相比,使用甲苯和乙醇的混合物的结晶方法能够获得纯度更高的化合物 A。

[0205] 实施例 E :

[0206] 在以下实施例中,研究了溶剂混合物和比率对根据实验 A 的结晶操作的纯度和产率的影响。

[0207] 因此,经由 HPLC 分析化合物 A 的原材料的样品(例如,根据实施例 5a 或 5b 获得)的纯度,且发现结果为 95.16%。然后,根据实验 A 的操作在实验室规模使此样品重结晶(化合物 A :35g ;第一和第二溶剂的总量 :162g)(改变处在于乙醇和甲苯两种溶剂被表 5 中提供的溶剂所替代),获得化合物 A 的该晶型。经由 HPLC 分析化合物 A 的该晶型的总纯度。

[0208] 表 5

[0209]

溶剂系统 (重量比)	重结晶后的总纯度 (HPLC-%)	产率
乙醇 / 甲苯 = 1 : 1	99.72%	80.8%
1- 丙醇 / 甲苯 = 1 : 1	99.80%	82.2%
2- 丙醇 / 甲苯 = 1 : 1	99.72%	72.0%
甲醇 / 甲苯 = 1 : 4	99.69%	54.6%
乙醇 / 四氢呋喃 = 4 : 1	99.62%	82.9%
2- 丙醇 / 四氢呋喃 = 2 : 1	99.67%	67.9%
乙醇 / 乙酸正丙酯 = 1 : 1	99.68%	79.1%
乙醇 / 甲基乙基酮 = 1 : 1	99.61%	67.1%
乙醇 / 乙酸乙酯 = 1 : 1	99.70%	78.4%

[0210] 实验 F:

[0211] 在以下实验中,研究了与使用乙醇和水的混合物的操作(参见,例如 W02006/117359 中的实验“方案 2”)相比,根据本发明的方法如何纯化化合物 A 的原材料。

[0212] 经由 HPLC 分析化合物 A 的原材料样品(由根据实施例 5a 或 5b 的非最佳化实验室规模的操作获得)的纯度。

[0213] 此后,使用甲苯和乙醇的混合物根据实验 A 的操作在实验室规模使样品重结晶,获得化合物 A 的该晶型。经由 HPLC 分析化合物 A 的该晶型的总纯度。

[0214] 使用乙醇和水的混合物根据以下操作使另一半样品重结晶:

[0215] 当加热至约 50℃时,使 40g 化合物 A 溶于 200mL 水 / 乙醇混合物(2 : 3 体积比)中。在 45 至 50℃之间的温度加入 320mL 水,并在 1 至 3 小时内使溶液冷却至约 20℃。16 小时后,通过过滤分离呈灰棕色晶体的晶型。在高温(40 至 50℃)下干燥产物约 4 至 6 小时。

[0216] 原材料样品和结晶材料的纯度显示于表 6。

[0217] 表 6

[0218]	重结晶前的纯度 (HPLC-%)	使用甲苯/乙醇重结晶后的纯度 (HPLC-%)	使用乙醇/水重结晶后的纯度 (HPLC-%)
	96.14 %	99.74 %	97.4 %

[0219] 观察到与使用乙醇 / 水混合物的方法相比,使用甲苯和乙醇的混合物的结晶方法能够获得纯度更高的化合物 A。

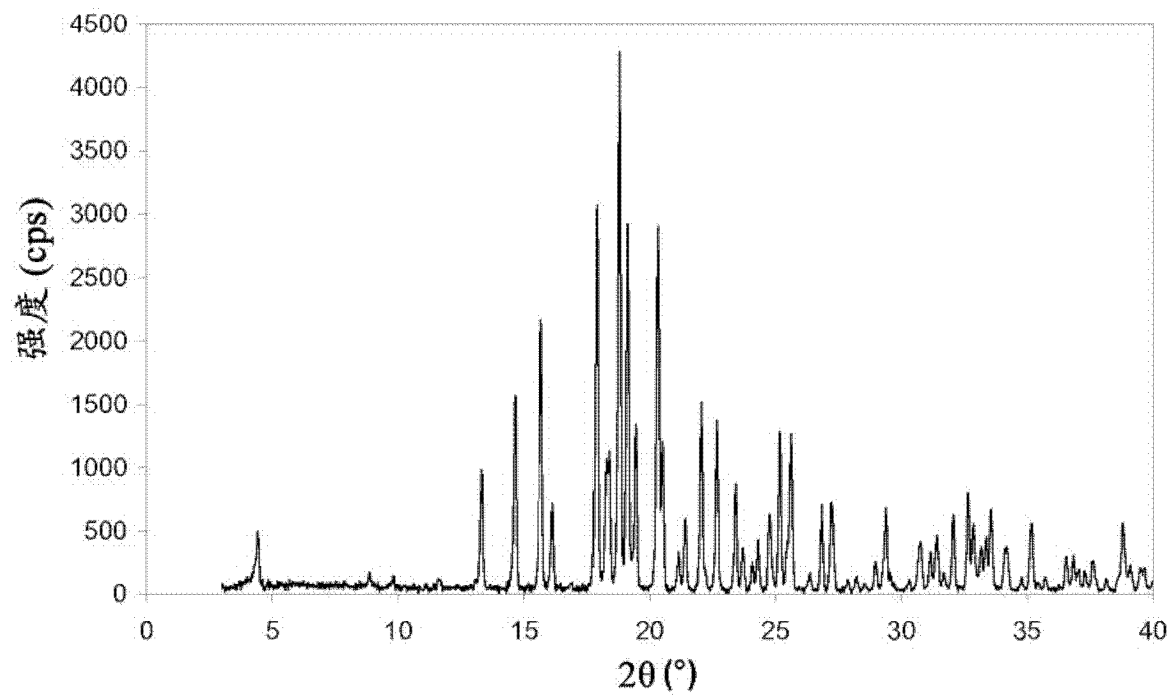


图 1 :该晶型 (经背景校正) 的 X- 射线衍射图

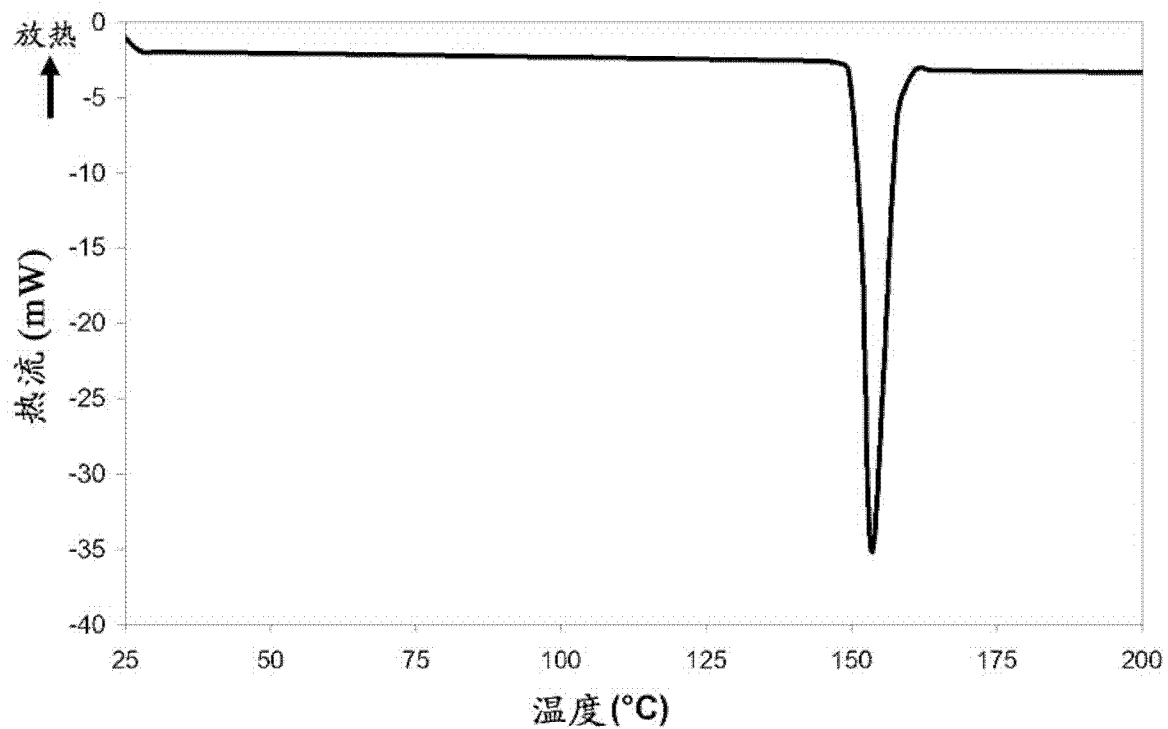


图 2 :该晶型的 DSC 图