

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 213/69 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810062545.X

[43] 公开日 2009年12月23日

[11] 公开号 CN 101607936A

[22] 申请日 2008.6.17

[21] 申请号 200810062545.X

[71] 申请人 杭州民生药业集团有限公司

地址 310011 浙江省杭州市余杭塘路108号  
(高新区)

[72] 发明人 王树龙 蔡 剑 颜子富

权利要求书2页 说明书10页 附图11页

### [54] 发明名称

一种吉莫斯特晶型及其制备方法

### [57] 摘要

本发明涉及一种新的吉莫斯特针状晶体(A晶型)及其制备方法,以及针状晶体(A晶型)和颗粒状晶体(P晶型)间相互转化的方法。A晶型的制备或A与P晶型间的转化或A与P晶型的纯化采用乙醇、甲醇、丙酮、四氢呋喃任选一种的水溶液或任选一种以上的混合溶液或纯水,优选为乙醇水溶液或纯水,最优选为纯水。采用本发明溶剂结晶不仅能够很好的完成不同晶型的转化,同时能够纯化,且能够以低含量甚至是纯水为结晶溶剂,具有成本低、无毒、环保、有机残留少等优点。尤其用纯水,不仅纯化效果好,而且收率更高,比用无水乙醇收率高出35%。

- 1、一种吉莫斯特 A 晶型，其特征是：白色、针状，熔点：177.11-177.64℃，粉末 X 射线衍射的特征峰为  $2\theta \pm 0.2^\circ$ ， $2\theta$  数值如下：

2 $\theta$ 度	14.122	14.901	18.519	19.382	20.660	24.480	25.679	26.059	27.465
d Å	6.2664	5.9406	4.7872	4.5760	4.2957	3.6334	6.4663	3.4166	3.2448
相对强度 I/I <sub>0</sub>	5.9	9.2	8.8	10.2	3.6	5.8	31.8	43.7	100
2 $\theta$ 度	28.482	30.065	31.079	32.281	33.565	36.520	36.867	37.900	38.464
d Å	3.1313	2.9699	2.8752	2.7709	2.6678	2.4584	2.4361	2.3720	2.3385
相对强度 I/I <sub>0</sub>	16.1	8.2	14.9	14.2	6.2	2.6	2.8	16.4	3.9
2 $\theta$ 度	40.664	43.460	46.501	48.463					
d Å	2.2170	2.0806	1.9513	1.8768					
相对强度 I/I <sub>0</sub>	3.7	19.4	3.23	7.7					

- 2、根据权利要求 1 所述的吉莫斯特 A 晶型的制备方法，其特征是：将吉莫斯特加热溶解于溶剂中，加入适量活性炭回流，趁热过滤，冷却，即得到 A 晶型。
- 3、根据权利要求 1 所述的吉莫斯特 A 晶型的制备方法，其特征是：将吉莫斯特加热溶解于溶剂中，静置溶液，快速冷却，即得到 A 晶型。
- 4、根据权利要求 2、3 所述的吉莫斯特 A 晶型的任一制备方法，所述的溶剂选自下列之一：
- 一、乙醇水溶液，乙醇：水（质量比）=94-0%（不等于 0）：6-100%（不等于 100%）；吉莫斯特：乙醇水溶液（质量比）=1：20-100；
- 二、除乙醇外的 1-4 个碳的醇类水溶液，醇类：水（质量比）=99-0%（不等于 0）：1-100%（不等于 100%）；吉莫斯特：醇类水溶液（质量比）=1：20-100；
- 三、丙酮水溶液，丙酮：水（质量比）=90-0%（不等于 0）：10-100%（不等于 100%）；吉莫斯特：丙酮水溶液（质量比）=1：20-100；
- 四、四氢呋喃水溶液，四氢呋喃：水（质量比）=90-0%（不等于 0）：10-100%（不等于 100%）；吉莫斯特：四氢呋喃水溶液（质量比）=1：5-30；
- 五、混合的极性有机溶剂的水溶液，为乙醇、除乙醇外的 1-4 个碳的醇类、丙酮和四氢呋喃中任选一种以上的水溶液；
- 六、纯水。
- 5、根据权利要求 4 所述的吉莫斯特 A 晶型的制备方法，所述溶剂为乙醇水溶液，乙醇：水（质量比）=40-70%：60-30%（不等于 0）；吉莫斯特：乙醇水溶液（质量比）=1：20-60。
- 6、根据权利要求 4 所述的吉莫斯特 A 晶型的制备方法，所述溶剂为水，吉莫斯特：水（质

量比) =1: 45-100。

- 7、根据权利要求 6 所述的吉莫斯特 A 晶型的制备方法，所述溶剂为水，吉莫斯特：水（质量比）=1：50-60。
- 8、一种吉莫斯特晶型转化的方法，将吉莫斯特 P 或 A 晶型加热溶解于权利要求 4、5、6 和 7 所述任一的溶剂中，加入吉莫斯特 A 或 P 晶型的晶种，既可得到吉莫斯特 A 或 P 晶型。

## 一种吉莫斯特晶型及其制备方法

## 技术领域

本发明属于医药化工技术领域，具体涉及一种吉莫斯特 A 晶型及其制备方法。

## 背景技术

氟特嗪胶囊是日本大鹏药品工业株式会社研制的一种复方抗癌药，由替加氟（Tegafur）、吉莫斯特（Gimeracil）和氧嗪酸钾（Potassium Oxonate）三种成分按照摩尔比 1: 0.4: 1 的比例组成。氟特嗪胶囊按每粒所含替加氟计，有 20mg 和 25mg 两种规格。该药在日本被获准用于胃癌、头颈部癌的治疗。

氟特嗪胶囊的三种成分中，替加氟为 5-氟脲嘧啶（5-FU）的前体药物，服用后在体内转化为 5-FU 而发挥抗肿瘤作用。5-FU 的临床应用已有 40 多年的历史，至今仍为胃肠道等多种肿瘤的首选药物，但该药仍有一些不足之处，限制了其临床应用，主要表现为：（1）体内半衰期短，呈非线性消除，难以取得客观稳定疗效；（2）毒副反应大，主要为胃肠道和骨髓毒性反应。

其中氧嗪酸钾可以降低毒副作用，其胃肠道选择性地作用于乳清酸磷酸核糖基转移酶，阻断氟脲嘧啶磷酸化，减少由此产生的胃肠道等毒副反应。

吉莫斯特可以提高疗效，它为二氢还原酶（DPD）抑制剂，可竞争性地抑制氟脲嘧啶的分解，使氟脲嘧啶在血浆和肿瘤组织中更长时间的保持稳定的血药浓度。狗经口给药替加氟 7.5mg/kg，5-FU 的 AUC 为 36.6ng.hr/ml；与吉莫斯特合用时，5-FU 的 AUC 为 5330.6ng.hr/ml，证明吉莫斯特可提高 5-FU 的血药浓度 150 倍左右。

吉莫斯特（Gimeracil），又名吉美嘧啶，吉美拉西，学名 5-氯-2, 4-二羟基吡啶或 5-氯-4-羟基-2(1H)-吡啶酮，结构式：



报道制备吉莫斯特的方法有很多，例如：

1、Shin-go Yano Tomoyasu Ohno, and Kazuo Ogawa Convenient and practical synthesis of 5-chloro-4-hydroxy-2-(1H)-pyridinone [J]. Heterocycles, 1993, 36 (1): 145-148;

2、Kolder C R, den Hertog H J. Synthesis and reactivity of 5-chloro-4, 2-dihydropyridine [J]. Rec Trav Chim, 1953, 72: 285-295;

3、Den Hertog HJ ,Kolder C R. Migration of halogen atoms in halogeno2derivatives of 2, 4-dihydroxypyridine [J]. Rec Trav Chim ,1953 ,72 :853 –858;

4、Den Hertog H J ,Combe W P ,Kolder C R. The reactivity of halogen atoms occupying positions 3 and 5 in 2, 4-dihydroxypyridine [J]. Rec Trav Chim ,1953 ,73 :704-708,

5、郝玲花等.《吉莫斯特的合成》,沈阳药科大学学报, 22(6), 2005年11月, 420-421。

上述文献合成吉莫斯特都没有涉及到晶体的研究。

王浦海等著的文献《吉美拉西多晶型的制备及其鉴定》(中国药物化学杂志, 81[18-1], 2008年2月, 44-47)以及发明专利申请(申请号200710020907.4, 发明名称: 5-氯-4-羟基-2(1H)-吡啶酮晶型及其制备方法和应用, 申请日2007.04.03, 公开号CN101033211, 公开日2007.09.12)发现并得到了吉莫斯特的两种晶型: 颗粒状P 晶型晶体和短针状L 晶型晶体。

而药理研究表明, 不同的晶型其溶解度、溶解速率、保存的稳定性会有差异, 有的甚至会产生显著的改变。氟特嗪是口服胶囊制剂, 也许会产生显著的影响; 即使采用非口服片剂或胶囊的给药方式, 有时不同的晶型也会对制药的工艺产生影响, 所以在药物的生产过程中对原料药晶型的要求是比较严格的, 因此方便而又稳定的获得原料药需要的晶型显得十分重要。

而利用上述文献合成得到的吉莫斯特原料药含量一般都只有99%左右, 尤其是单个杂质的含量不能稳定地达到药物的标准, 上述文献没有研究利用晶体的制备来获得高纯度的产品的方法, 而且没有研究晶型之间的转化。另外晶型的制备需先在碱性溶液中溶解, 且需对溶液进行严格的温度控制、小心调节PH以及长达12小时的放置, 因此操作十分不便, 且耗时耗力。

## 发明内容

本发明的目的之一是提供一种吉莫斯特新的晶型, 即吉莫斯特 A 晶型(针状, acicular)。其特征是: 白色、针状, 熔点: 177.11-177.64℃, 粉末 X 射线衍射的特征峰为  $2\theta \pm 0.2^\circ$ ,  $2\theta$  数值如下:

2 $\theta$ 度	14.122	14.901	18.519	19.382	20.660	24.480	25.679	26.059	27.465
d Å	6.2664	5.9406	4.7872	4.5760	4.2957	3.6334	6.4663	3.4166	3.2448
相对强度 I/I <sub>0</sub>	5.9	9.2	8.8	10.2	3.6	5.8	31.8	43.7	100
2 $\theta$ 度	28.482	30.065	31.079	32.281	33.565	36.520	36.867	37.900	38.464
d Å	3.1313	2.9699	2.8752	2.7709	2.6678	2.4584	2.4361	2.3720	2.3385
相对强度 I/I <sub>0</sub>	16.1	8.2	14.9	14.2	6.2	2.6	2.8	16.4	3.9

2 $\theta$ 度	40.664	43.460	46.501	48.463					
d Å	2.2170	2.0806	1.9513	1.8768					
相对强度 I/I <sub>0</sub>	3.7	19.4	3.23	7.7					

通过红外、粉末 X 射线衍射、熔点等晶体参数与文献《吉美拉西多晶型的制备及其鉴定》及发明专利申请（申请号200710020907.4，发明名称：5-氯-4-羟基-2(1H)-吡啶酮晶型及其制备方法和应用，申请日 2007.04.03，公开号 CN101033211，公开日 2007.09.12）提到的短针状 L 晶型比较，发现两种针状晶体是完全不同的晶体。参数对比如下：

### 1、粉末 X 射线衍射的 2 $\theta$ 角

L 晶型（图 1）：

2 $\theta$	10.26	10.70	15.72	16.48	18.08	18.88	31.08	32.5
d Å	8.62	8.26	5.63	5.38	4.90	4.75	2.88	2.75

A 晶型（图 2）：

2 $\theta$ 度	14.122	14.901	18.519	19.382	20.660	24.480	25.679	26.059	27.465
d Å	6.2664	5.9406	4.7872	4.5760	4.2957	3.6334	6.4663	3.4166	3.2448
相对强度 I/I <sub>0</sub>	5.9	9.2	8.8	10.2	3.6	5.8	31.8	43.7	100
2 $\theta$ 度	28.482	30.065	31.079	32.281	33.565	36.520	36.867	37.900	38.464
d Å	3.1313	2.9699	2.8752	2.7709	2.6678	2.4584	2.4361	2.3720	2.3385
相对强度 I/I <sub>0</sub>	16.1	8.2	14.9	14.2	6.2	2.6	2.8	16.4	3.9
2 $\theta$ 度	40.664	43.460	46.501	48.463					
d Å	2.2170	2.0806	1.9513	1.8768					
相对强度 I/I <sub>0</sub>	3.7	19.4	3.23	7.7					

### 2、熔点 DSC

L 晶型：280.570°C（图 9）

A 晶型：277.61°C（图 6）

### 3、红外(KBr):

L 晶型：（图 10）

$\sigma$  : 3095、2990、2826、2537、1676、1618、1494、1449、1421、1342、1317、1277、1219、1199、1094、857、823、813、786、681、534、436/cm;

A 晶型：(图 11)

$\sigma$  : 1676.97、1618.99、1494.38、1449.38、1345.17、1277.59、1199.87、815.32、681.66;

经过对粉末 X 射线衍射(图 3)(图 4)、红外(图 7)(图 8)等图谱的分析与比对发现：文献《吉美拉西多晶型的制备及其鉴定》及发明专利申请(申请号 200710020907.4, 发明名称：5-氯-4-羟基-2(1H)-吡啶酮晶型及其制备方法和应用, 申请日 2007.04.03, 公开号 CN101033211, 公开日 2007.09.12) 报道的颗粒状晶型 P 晶型与我们提到的颗粒状 P 晶型是同一种晶型。

本发明的另一目的是提供一种操作简便、高收率且环保的制备 A 晶型的方法。

一种是将吉莫斯特(吉莫斯特为晶体或非晶体)加热溶解于溶剂中, 加入适量活性炭回流, 趁热过滤, 冷却, 即可得到 A 晶型。

另一种是将吉莫斯特(吉莫斯特为晶体或非晶体)加热溶解于溶剂中, 静置溶液, 快速冷却, 即可得到 A 晶型。

上述两种制备方法中, 所述的溶剂选自下列之一:

- 一、乙醇水溶液, 乙醇: 水(质量比)=94-0%(不等于 0): 6-100%(不等于 100%); 吉莫斯特: 乙醇水溶液(质量比)=1: 20-100;
- 二、除乙醇外的 1-4 个碳的醇类水溶液, 醇类: 水(质量比)=99-0%(不等于 0): 1-100%(不等于 100%); 吉莫斯特: 醇类水溶液(质量比)=1: 20-100;
- 三、丙酮水溶液, 丙酮: 水(质量比)=90-0%(不等于 0): 10-100%(不等于 100%); 吉莫斯特: 丙酮水溶液(质量比)=1: 20-100;
- 四、四氢呋喃水溶液, 四氢呋喃: 水(质量比)=90-0%(不等于 0): 10-100%(不等于 100%); 吉莫斯特: 四氢呋喃水溶液(质量比)=1: 5-30;
- 五、混合的极性有机溶剂的水溶液, 为乙醇、除乙醇外的 1-4 个碳的醇类、丙酮和四氢呋喃中任选一种以上的水溶液;
- 六、纯水。

上述制备方法中, 所述溶剂优选为: 乙醇水溶液, 乙醇: 水(质量比)=40-70%: 60-30%(不等于 0); 吉莫斯特: 乙醇水溶液(质量比)=1: 20-60。最优选的溶剂是水, 吉莫斯特: 水(质量比)=1: 45-100; 其更优选比例为吉莫斯特: 水(质量比)=1: 50-60。

本发明的另一目的是提供一种能够方便、稳定的实现不同晶型之间的转化--获得吉莫斯特的两种不同的 P 与 A 晶型的方法。具体来讲, 将吉莫斯特 P 晶型或 A 晶型加热溶解于上述制备 A 晶型所用的溶剂中, 加入吉莫斯特 A 晶型或 P 晶型的晶种, 既可得到吉莫斯特 A 晶型或 P 晶型。

该转化方法尤其适用于制备 A 晶型, 容易得到纯度比较高的吉莫斯特原料药—达到产品

纯化的要求，一般含量大于 99.5%。而实际高效液相分析的结果常常大于 99.8%，单个杂质含量小于 0.2%。

吉莫斯特 P 与 A 晶型的外观差别显著：P 晶型为米黄色或淡黄色有光泽颗粒状晶体，A 晶型为白色针状晶体；晶体堆密度：P 晶型为  $0.908\text{g/cm}^3$ ；A 晶型为  $0.284\text{g/cm}^3$ ；晶体 X 衍射：P 晶型的最高的特征  $2\theta$  角是 25.662 度等（图 4），而 A 晶型特征的  $2\theta$  是 27.485 度等（图 2）；DSC 测其熔点：P 晶型在 205--240℃之间是先升华为针状晶体，再于 269.57—273.92℃时融化（图 5），而 A 型晶体在 277.11—277.61℃直接融化（图 6）。

P 晶型是大密度、颗粒状晶体，制作胶囊前，容易粉碎，混料均匀，容易达到制剂的要求，而且，P 晶型溶解速率大于 A 晶型，10 克 P 晶体加入 250 毫升 90%的乙醇水溶液中加热回流，10 分钟内完全溶解，而 10 克 A 晶型加入 250 毫升 90%的乙醇水溶液中平行地加热回流，1 小时后，才能完全溶解。所以利用 P 晶型制作胶囊，不仅工艺简单、稳定。如果利用 P 晶型来制作液体制剂，可以显著地缩短溶解时间。

本专利的 P 晶型的溶解速率比 A 晶型的要大很多，从而对口服药物的生物利用度、药效产生影响。但利用 A 晶型的结晶来提纯吉莫斯特，能够达到意想不到的效果，高效液相含量达到 98%以上的吉莫斯特，经过制备成 A 晶型，其高效液相含量可以达到 99.5%以上，更多的含量大于 99.8%。更重要的是利用 A 晶型的结晶来提纯吉莫斯特，能够除去利用 P 晶型结晶方法无法除去的杂质。同时，A 晶型的稳定性比 P 晶型更好，A 晶型在 277.11℃之前，基本是稳定的，而 P 晶型在 205--240℃之间会升华。

所以，利用 A 晶型的结晶来制备高纯度的原料，也有利存放。通过转化成 P 晶型给制剂使用。

本发明的最后一个目的是找到一种结晶用的最恰当的溶剂，应用此溶剂结晶不仅能够很好的完成晶型的转化，同时能够达到纯化的目的。

通过选用合适的溶剂和优化的结晶条件来达到晶型制备、转化和提纯的目的。

采用乙醇水溶液为结晶溶剂，乙醇与水的质量比为 94-0%（不等于 0）比 6-100%（不等于 100%）；溶剂的使用量为吉莫斯特比乙醇水溶液（质量比）为 1：20-100；优选乙醇与水的质量比为 40-70%比 60-30%；溶剂的使用量为吉莫斯特比乙醇水溶液（质量比）为 1：20-60；更优选的乙醇与水的质量比为 50-60%比 50-40%；溶剂的使用量为吉莫斯特比乙醇水溶液（质量比）为 1：25-50。

随着溶剂中乙醇含量的降低，产品的收率会提高，结晶有利于 P 晶型的生成，反之，有利形成 A 晶型。

不论溶剂比例如何，只要吉莫斯特溶解时加入适量的活性炭一起回流脱色，趁热真空抽



滤，就能得到吉莫斯特 A 晶型。

加大搅拌速度有利于吉莫斯特 P 晶型的生成，反之，有利吉莫斯特 A 晶型的形成。

在晶体析出前加入 A（或者 P）晶种，有利得到 A（或者 P）晶型。

吉莫斯特 P 晶型的制备，A（或者 P）晶型经过加热溶解于所述溶剂中，加入 P 晶型的晶种，搅拌溶液，即可得到 P 晶型。

吉莫斯特 A 晶型的制备，P（或者 A）晶型经过加热溶解于所述溶剂中，加入适量活性炭回流，趁热过滤，冷却，即可得到 A 晶型；P（或者 A）晶型经过加热溶解于所选溶剂中，静置溶液，快速冷却，即可得到 A 晶型，高效液相分析晶体含量大于 99.5%，一般大于 99.8%。

用于晶型转化的溶剂还有：

甲醇水溶液，甲醇与水的质量比为 99-0%（不等于 0）比 1-100%（不等于 100%）；投料比：吉莫斯特比甲醇水溶液（质量比）为 1 比 20-100；一般吉莫斯特比甲醇水溶液（质量比）为 1 比 20-40。

丙酮水溶液，丙酮与水的质量比为 90-0%（不等于 0）比 10-100%（不等于 100%）；投料比为：吉莫斯特比丙酮水溶液（质量比）为 1 比 20-100；一般为 1 比 20-40。

四氢呋喃水溶液，四氢呋喃与水的质量比为 90-0%（不等于 0）比 10-100%（不等于 100%）；吉莫斯特四氢呋喃水溶液（质量比）=1 比 5-30；但是收率比较低，50%--70%左右。

混合的极性有机溶剂的水溶液，为乙醇、除乙醇外的 1-4 个碳的醇类（优选为甲醇）、丙酮和四氢呋喃中任选一种以上的水溶液。

在本专利之前吉莫斯特结晶纯化所用的溶剂都为无水乙醇或 95%的乙醇，收率较低。

我们发现利用较低浓度的乙醇水溶液作为吉莫斯特结晶纯化所用的溶剂，不仅收率高，而且产品纯度也得到提高，一般乙醇含量小于 70%，乙醇含量越小收率越高。

发现使用纯水作为结晶溶剂，不仅纯化效果好，利用无水乙醇作为结晶溶剂时，收率为 70%左右，而使用纯水作为结晶溶剂时，收率为 95%左右，收率提高了近 35%。吉莫斯特：水（质量比）=1：45-100，优选 1：50-60。

众所周知，能够以水为结晶溶剂具有无以类比的优点：成本低、无毒、环保、原料药无有机残留等。

## 附图说明

图1： L晶型的粉末X射线衍射图

图2： A晶型的粉末X射线衍射图

图3: P晶型(文献的)粉末X射线衍射图

图4: P晶型(本专利的)粉末X射线衍射图

图5: P晶型(本专利的)DSC图

图6: A晶型的DSC图

图7: P晶型(文献的)红外图

图8: P晶型(本专利的)红外图

图9: L晶型(文献的)DSC图

图10: L晶型(文献的)红外图

图11: A晶型的红外图

### 具体实施方式

#### 实施例1 A型晶体晶种的制备

以《吉莫斯特的合成》(中国药物化学杂志, 81[18-1], 2008年2月, 44-47)文献提供的方法合成的吉莫斯特10克加热溶于500毫升水中, 加入1克活性炭, 加热回流, 趁热真空抽滤, 不搅拌静置, 冰水冷却析出白色的针状晶体, 冷却到10°C后抽滤, 滤饼用少量水洗涤, 抽干后, 滤饼置烘箱60°C干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特白色针状晶体--A型晶体9.4克, HPLC 99.82%, 收率99.4%。粉末X射线衍射见图2, 熔点277.11—277.61°C (图6), 红外图谱见图11。

#### 实施例2 乙醇溶液中制备吉莫斯特 A型晶体

将P型晶体吉莫斯特10克加热溶于350毫升94%的乙醇-水溶液中, 不搅拌静置, 冰水冷却析出晶体, 析出晶体冷却到10°C后抽滤, 用少量同比例的乙醇水溶液洗涤, 滤饼置烘箱60°C干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特A型晶体, 含量以及收率见下表。吉莫斯特分别用90%, 80%, 70%, 60%, 50%、30%、20%的乙醇-水溶液和水, 按照上述工艺条件分别制备吉莫斯特A型晶体, 含量以及收率见下表。晶体粉末X射线衍射见图(图2)。

乙醇- 结果	无水 乙醇	95%	94%	90%	80%	70%	60%	50%	30%	20%	水
溶剂(毫 升)	300	300	300	250	250	250	250	250	350	350	500
重量(克)	7.3	7.13	7.0	7.0	7.1	7.3	7.6	8.1	8.8	8.9	9.5
收率(%)	73	71.3	70.0	70.0	71.0	73	76	81	88%	89%	95
HPLC	99.2	99.4	99.5	99.81	99.8	99.89	99.84	99.87	99.81	99.80	99.90

(%)											
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

### 实施例3 乙醇溶液中制备吉莫斯特P型晶体

将A晶型的吉莫斯特10克加热溶于350毫升94%的乙醇-水溶液中，加入P型晶体晶种强烈搅拌，析出晶体冷却10℃后抽滤，用少量同比例的乙醇水溶液洗涤，滤饼置烘箱60℃干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特P型晶体，含量以及收率见下表。吉莫斯特分别用90%，80%，70%，60%，50%、40%、30%的乙醇-水溶液和水，按照上述工艺条件分别制备吉莫斯特P型晶体，含量以及收率见下表。晶体粉末X射线衍射见图4。

乙醇 结果	无水 乙醇	95%	94%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	水
溶剂(毫升)	300	300	250	250	250	250	250	250	300	350	500
重量(克)	6.9	7.2	7.0	7.0	7.3	7.5	7.9	8.5	8.7	9.0	9.3
收率(%)	69	72.0	70	70.0	73.0	75	79	85	87%	90%	93
HPLC(%)	99.5	99.4	99.5	99.4	99.6	99.7	99.6	99.75	99.61	99.58	99.82

### 实施例4 纯水中制备吉莫斯特P型晶体

将A型晶体吉莫斯特10克加热溶于500毫升去离子水中，加入P型晶体晶种强烈搅拌，析出晶体冷却到10℃后抽滤，用少量去离子水洗涤，滤饼置烘箱60℃干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特P型晶体9.5克，收率95%，含量99.63%。用本实施例同样的方法，只是改变所用的溶剂-水的量，实验结果如下表：

溶剂(毫升)	450	500	600	700	800
重量(克)	9.4	9.5	9.2	9.3	9.1
收率(%)	94%	94%	92%	93%	91%
HPLC(%)	99.62	99.81	99.85	99.90	99.87

### 实施例5 正丁醇中制备A型晶体

将P(或A)型晶体或非晶体的吉莫斯特10克加热溶于400毫升正丁醇中，加热回流溶解，静置或加入A晶种冷却到10℃析出晶体后抽滤，用少量去正丁醇洗涤，滤饼置烘箱60℃干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特A型晶体7.52克，收率75.2%，含量99.87%。

#### 实施例6 正丁醇中制备P型晶体

将P（或A）型晶体或非晶体的吉莫斯特10克加热溶于400毫升正丁醇中，加热回流溶解，加入P晶种，搅拌下自然冷却，冷却到10℃析出晶体后抽滤，用少量去正丁醇洗涤，滤饼置烘箱60℃干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特P型晶体7.42克，收率74.2%，含量99.60%。

#### 实施例7 正丁醇水溶液中制备A型晶体

将P（或A）型晶体或非晶体的吉莫斯特10克加热溶于250毫升正丁醇和20毫升水的溶液中，加热回流溶解，加入A晶种，下冷却（或静置冰水冷却），析出晶体冷却到10℃后抽滤，用少量去正丁醇洗涤，滤饼置烘箱60℃干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特A型晶体7.00克，收率70%，含量99.82%。

#### 实施例8 正丁醇水溶液中制备P型晶体

将P（或A）型晶体或非晶体的吉莫斯特10克加热溶于250毫升正丁醇和20毫升水的溶液中，加热回流溶解，加入P晶种，搅拌下自然冷却，析出晶体冷却到10℃后抽滤，用少量去正丁醇洗涤，滤饼置烘箱60℃干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特A型晶体7.12克，收率71.2%，含量99.61%。

#### 实施例9 四氢呋喃中制备吉莫斯特A型晶体

将P（或A）型晶体的吉莫斯特10克加热溶于120毫升1：1的四氢呋喃水溶液中，不搅拌静置，冰水冷却析出晶体到10℃后抽滤，用少量同比例的四氢呋喃水溶液洗涤，滤饼置烘箱60℃干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特A型晶体7.25克，收率72.5%，含量99.8%。

#### 实施例10 丙酮水溶液中制备吉莫斯特P型晶体

将A（或P）型晶体的吉莫斯特10克加热溶于300毫升（体积比1：1）丙酮水溶液中，加入P型晶体晶种强烈搅拌，析出晶体冷却到10℃后抽滤，用少量同比例的丙酮水溶液洗涤，滤饼置烘箱60℃干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特P型晶体8.6克，收率86%，含量99.66%。

#### 实施例11 在乙醇溶液中利用制备A型晶体来提纯

10克含量为97.8%（HPLC）的吉莫斯特加热溶于350毫升80%的乙醇-水溶液中，加入1克活性炭，加热回流，趁热真空抽滤，不搅拌静置，冰水冷却析出白色的针状晶体，析出晶体冷却到10℃后抽滤，滤饼用80%的乙醇-水溶液洗涤两次，抽干后，滤饼置烘箱60℃干燥5小

时。得到干燥的吉莫斯特白色针状晶体--A型晶体9.2克，HPLC 99.82% ，收率94%。

实施例12 在乙醇溶液中利用制备P型晶体来提纯

10克含量为97.8% (HPLC) 的吉莫斯特加热溶于350毫升80%的乙醇-水溶液中，加入P晶种，搅拌冷却析出淡黄色的颗粒晶体，析出晶体冷却到10℃后抽滤，滤饼用80%的乙醇-水溶液洗涤两次，抽干后，滤饼置烘箱60℃干燥5小时。得到干燥的吉莫斯特淡黄色颗粒状晶体--P型晶体9.0克，HPLC 98.0% ，收率90%。

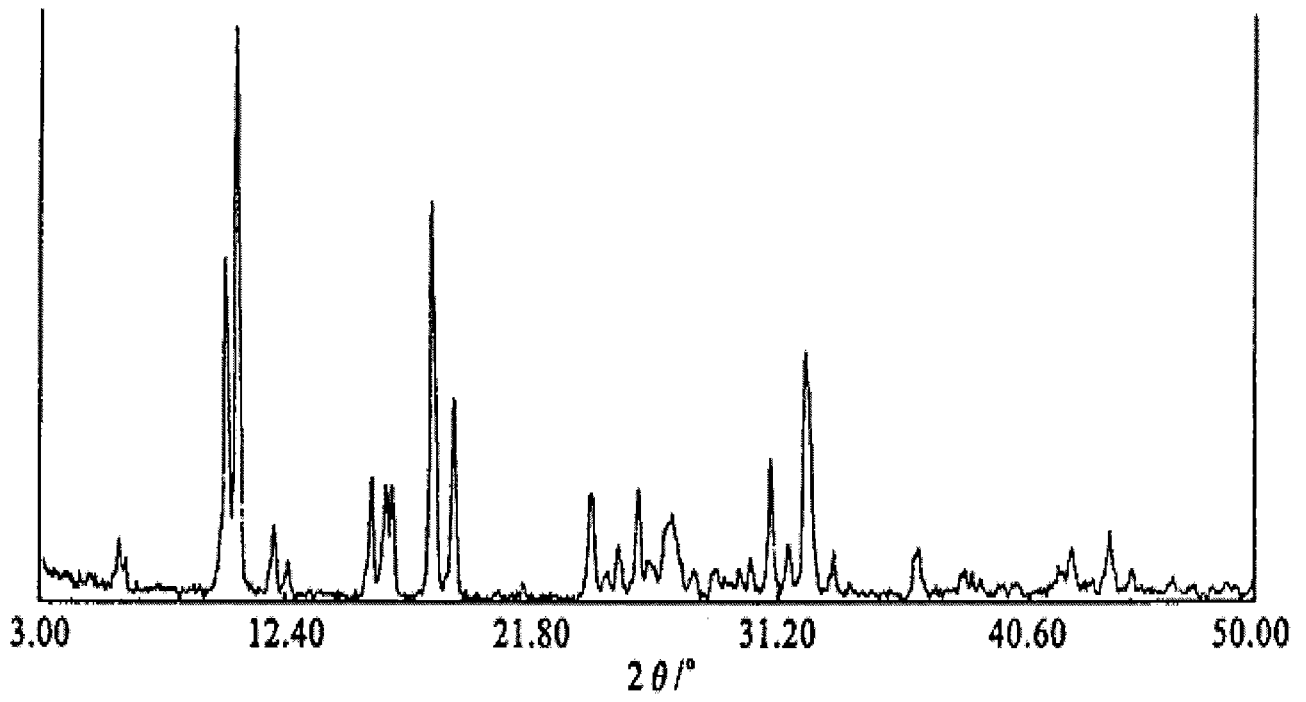


图 1

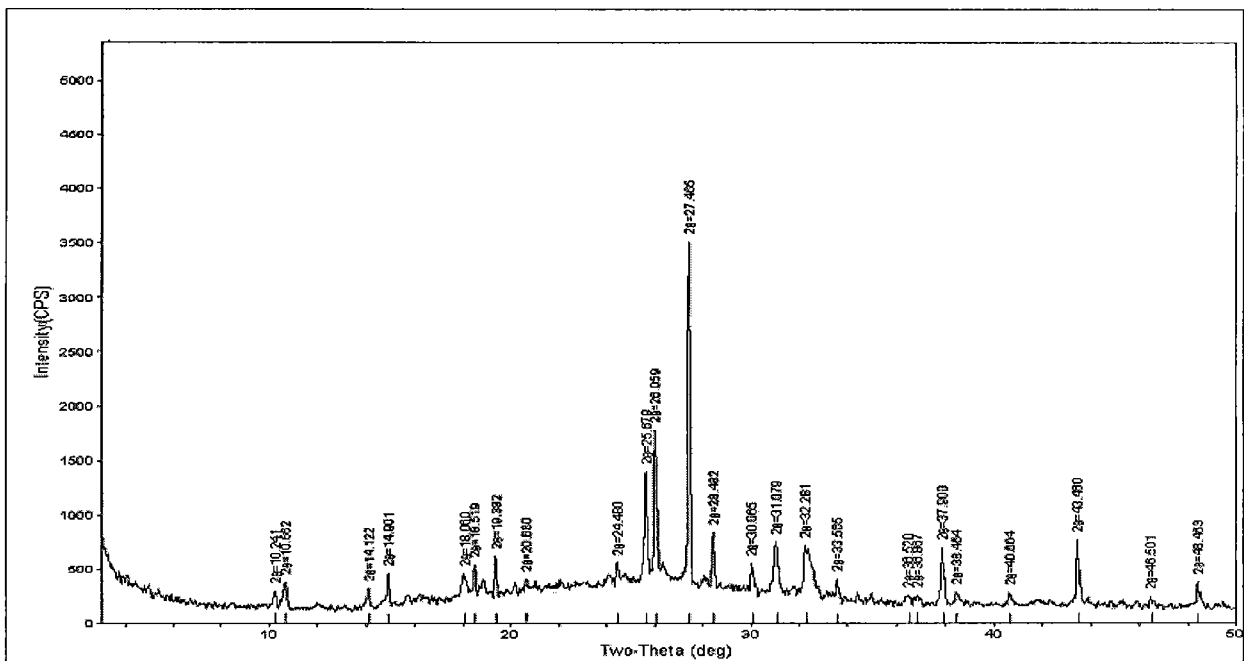


图 2

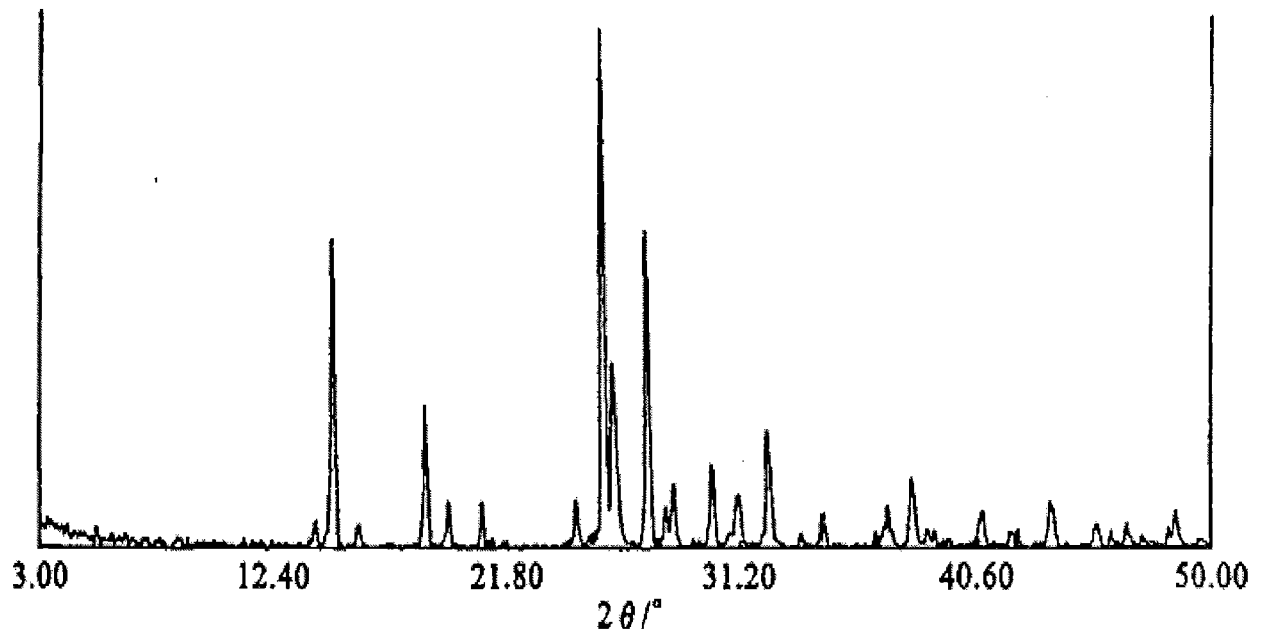


图 3



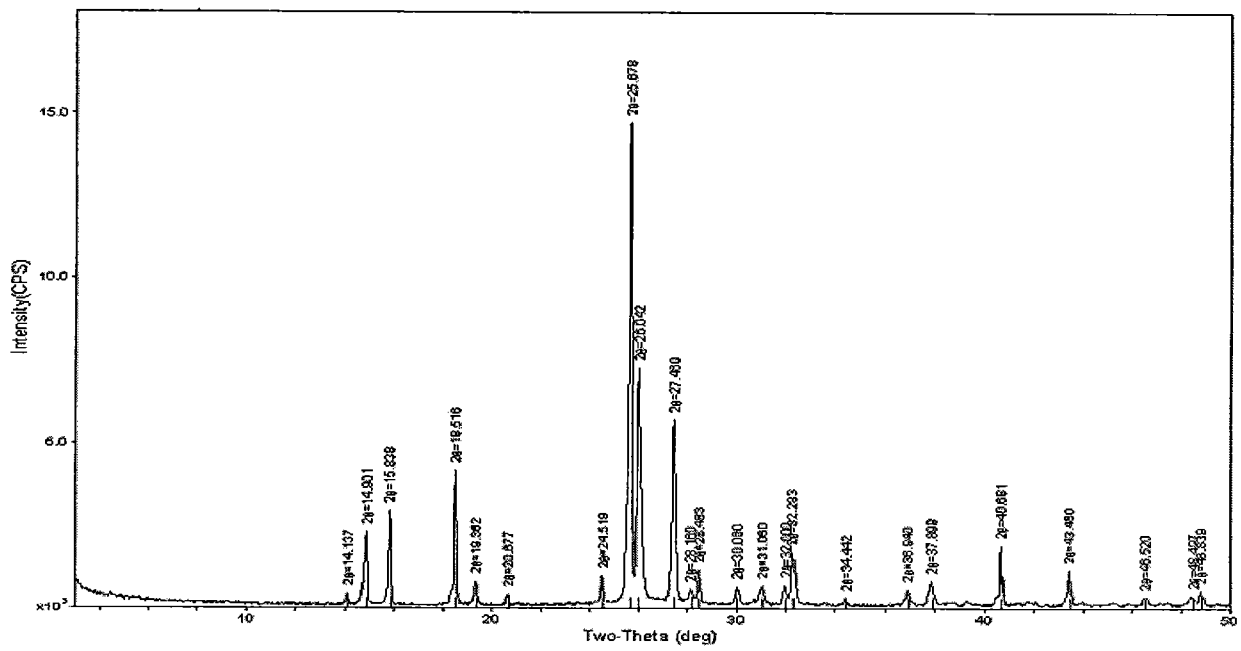


图 4

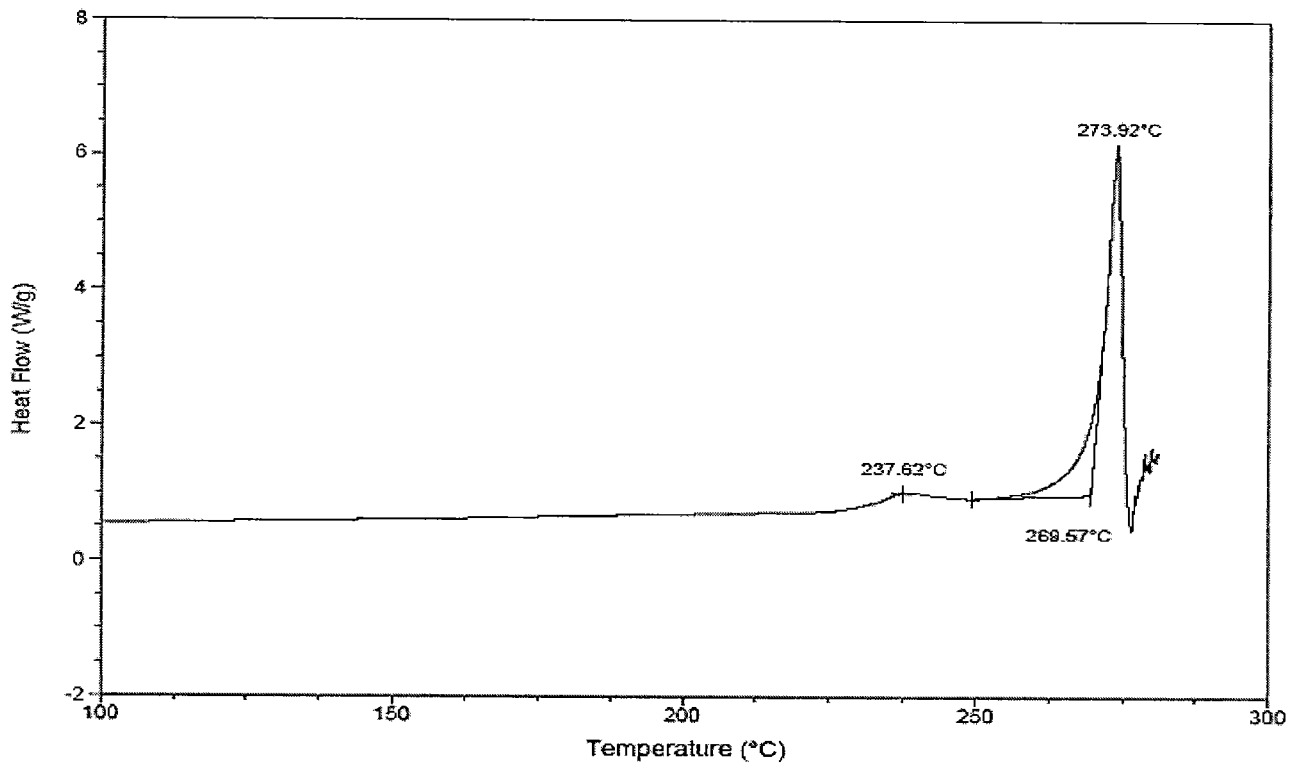


图 5

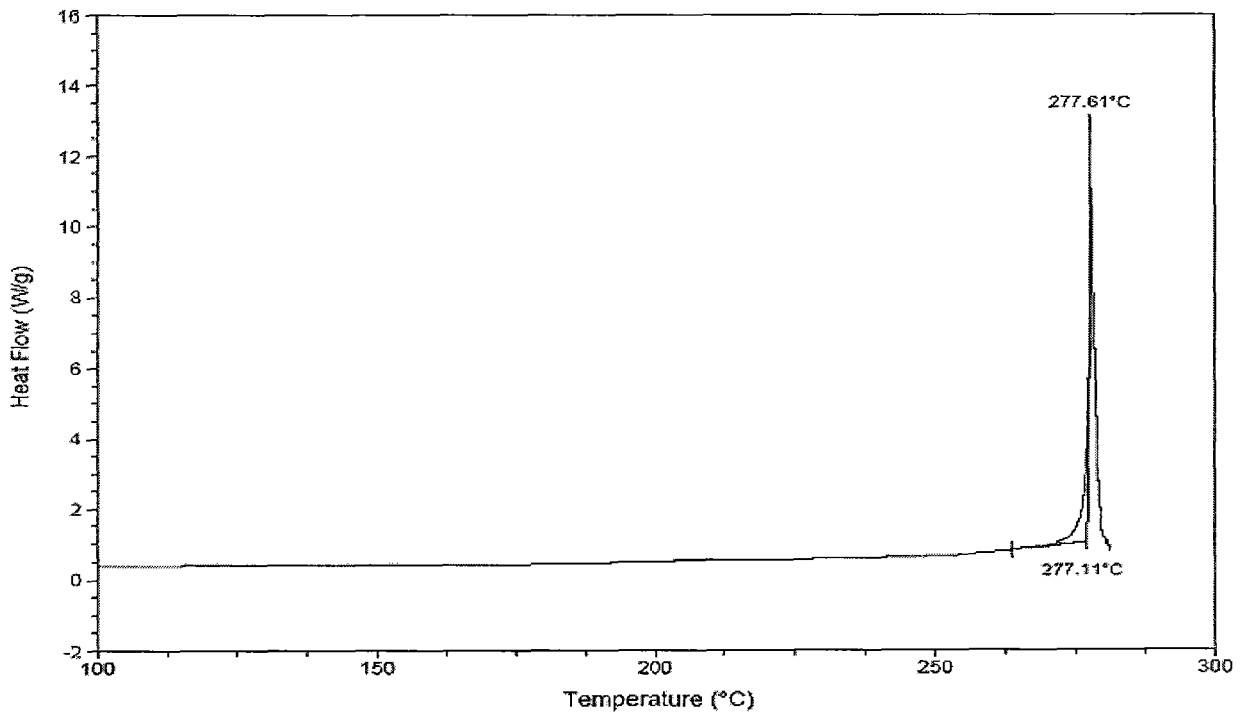


图 6

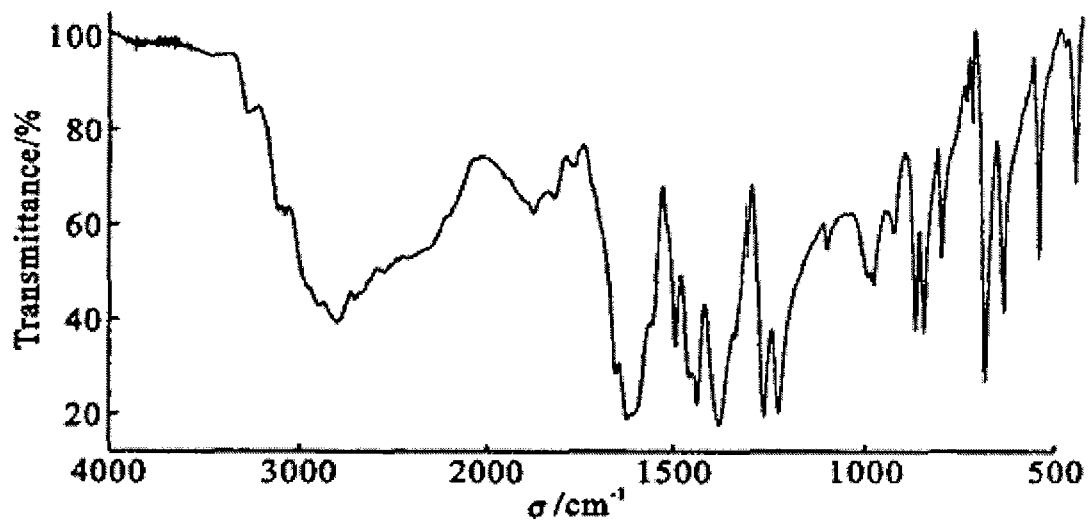


图 7

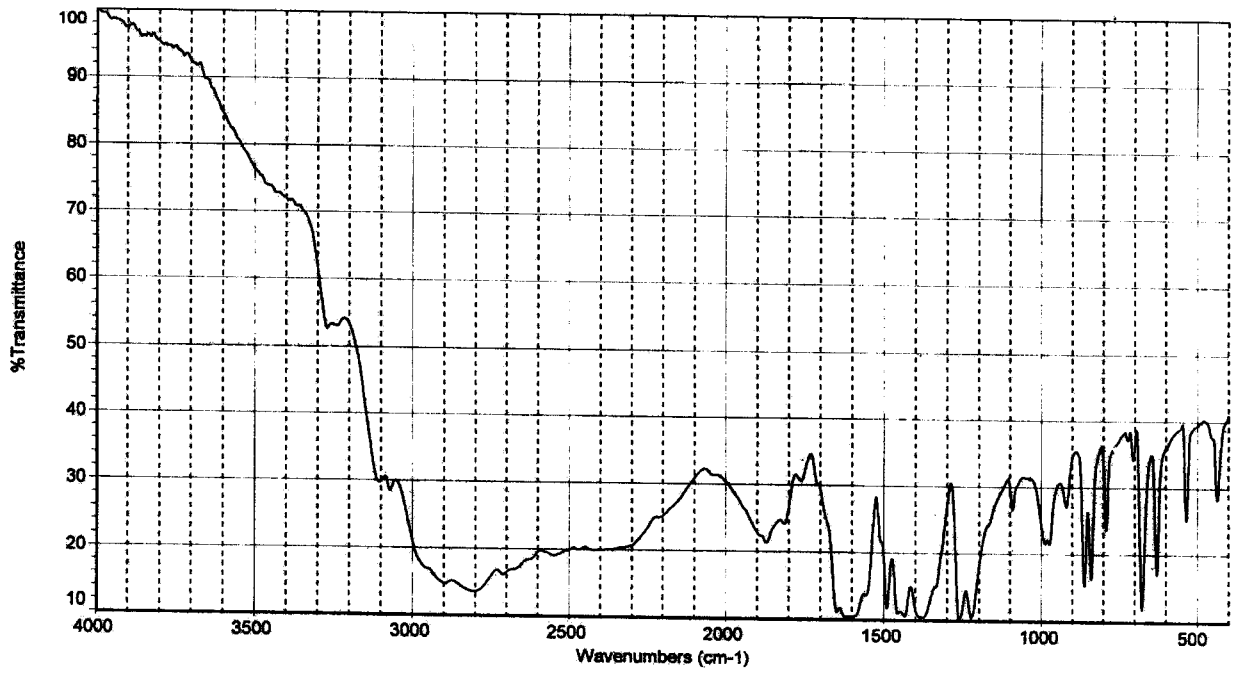


图 8

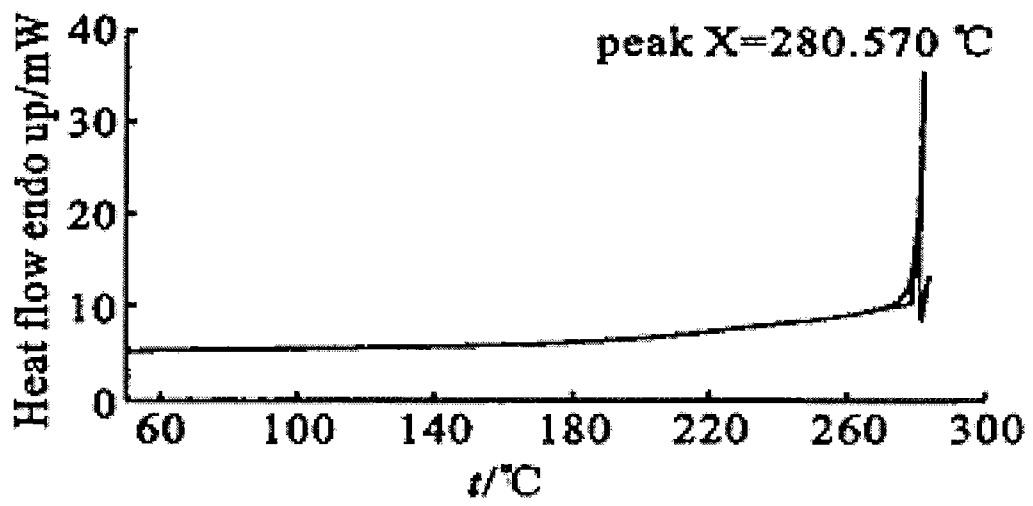


图 9

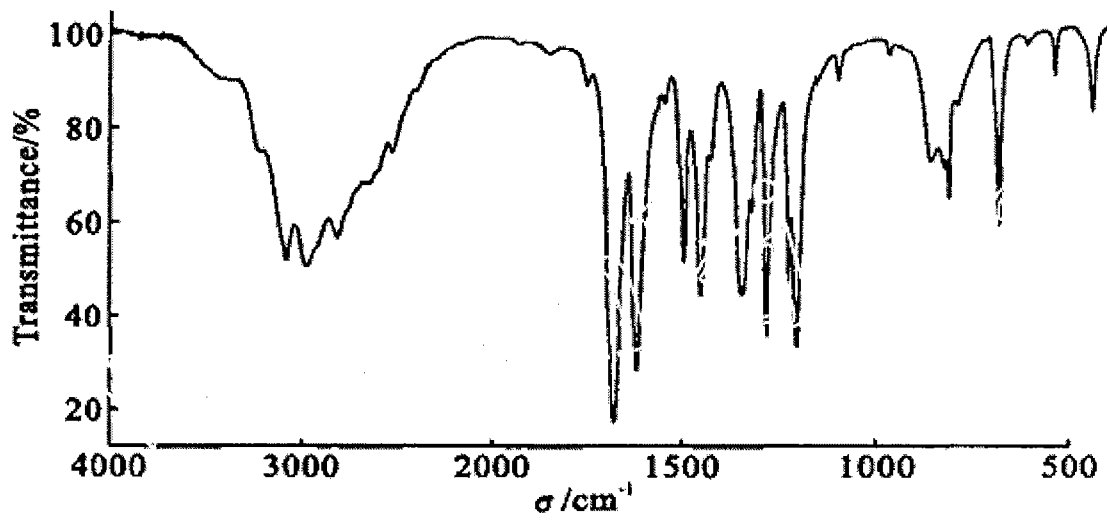


图 10

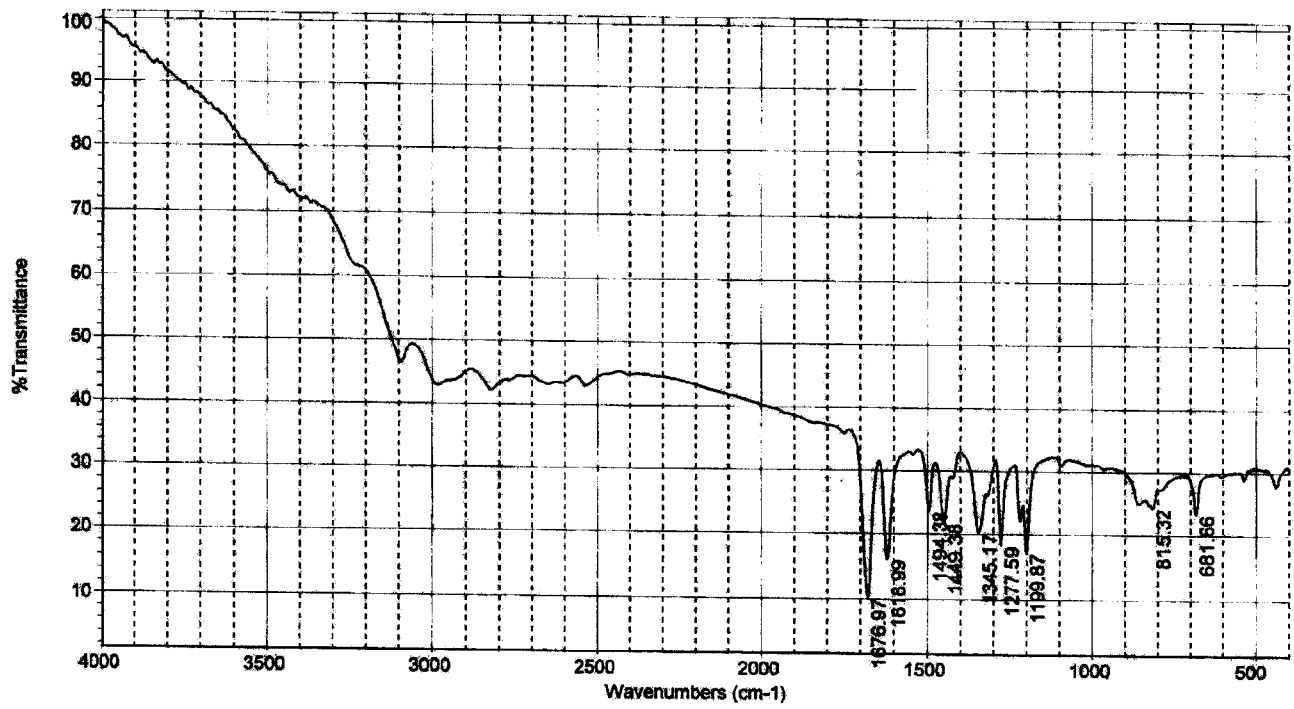


图 11