



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107082746 A

(43)申请公布日 2017.08.22

(21)申请号 201710179881.1

C07C 227/16(2006.01)

(22)申请日 2017.03.23

C07C 229/36(2006.01)

(71)申请人 广州隼沐生物科技有限公司

A61K 31/216(2006.01)

地址 510000 广东省广州市科学城掬泉路3号广州国际企业孵化器A区广州揽月人创客空间办公卡位14号

A61P 9/12(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

(72)发明人 邹小燕 蔡云峰 李秋丽 张荷明 张金凤

(74)专利代理机构 重庆强大凯创专利代理事务所(普通合伙) 50217

代理人 文怡然 王照伟

(51)Int.Cl.

C07C 231/14(2006.01)

C07C 231/02(2006.01)

C07C 235/74(2006.01)

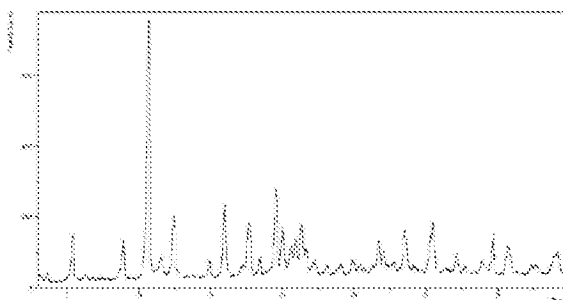
权利要求书2页 说明书8页 附图11页

(54)发明名称

一种AHU钠盐晶型的制备方法

(57)摘要

本发明申请公开了一种AHU钠盐晶型的制备方法,第一阶段:合成AHU1;第二阶段:合成AHU2钙盐;第三阶段:制备AHU钠盐晶型。采用本发明的制备方法制备的AHU钠盐晶型相对于其游离酸,在水中溶解度大大提高,属于易溶物,做成固体制剂,其在水中溶解性的极大地改善,能为其更易被吸收提供更大优势。



1. 一种AHU 钠盐晶型的制备方法,其特征在于,包括以下制备阶段:

第一阶段:合成AHU1,包括以下步骤:

(1) 分别加入18-25mL无水乙醇和8-12g的AHU01,搅拌得白色悬浊液,将体系加热至60-70℃;

(2) 向步骤1的体系内滴加3-4g二氯亚砷,4-6min内滴加完毕,保持60-70℃搅拌反应2.5-3.5h,得浅黄色澄清反应液;

(3) 取样HPLC检测,AHU01基本转化完成,加入190-220mL甲基叔丁基醚,降至室温并减压抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚洗涤,得类白色固体,于60-65℃干燥得AHU1;

第二阶段:合成AHU2钙盐,包括以下步骤:

(1) 13-16g依次加入AHU1,42-48mL乙酸乙酯和4-5g丁二酸酐,搅拌得白色悬浊液,水浴保持温度20-30℃;

(2) 在4-6分钟内滴加完5-6g三乙胺,之后在20-30℃保温并反应1.5-2.5h,取样HPLC检测,至AHU1基本转化完成;

(3) 往反应体系中加入90-120mL水,搅拌30-40min,静置分层;

(4) 分出有机层,水层用酸将pH调至小于5后,用45-55mL乙酸乙酯萃取一次,合并有机相,加入40-50mL水和2-3g氢氧化钠,搅拌并静置分层,分出水层,在搅拌下往水层中加入18-25g质量分数为13%的氯化钙水溶液;

(5) 有固体析出时,搅拌并减压抽滤,滤饼用水洗涤,得类白色固体于40-50℃真空干燥得AHU2钙盐;

第三阶段:制备AHU钠盐晶型,包括以下步骤:

(1) 向18-25g的AHU2钙盐(20 g)加入90-120g水,保温20-30℃;

(2) 用20%盐酸将pH值调至3.8-4.5,用乙酸乙酯萃取,合并有机相并干燥、过滤;

(3) 减压浓缩除去有机溶剂后,加入35-45mL水溶性极性溶剂、4-4.5g水和4-4.5g弱碱性钠盐,在20-30℃搅拌过夜后,加入0.8-1.2L非极性溶剂,20-30℃再搅拌20-24小时,之后离心过滤,得到类白色固体并在30-40℃内干燥得AHU钠盐晶型。

2. 根据权利要求1所述的一种AHU 钠盐晶型的制备方法,其特征在于,所述水溶性极性溶剂为甲醇、乙醇、丙酮或者四氢呋喃中的一种。

3. 根据权利要求2所述的一种AHU 钠盐晶型的制备方法,其特征在于,所述水溶性极性溶剂为丙酮或者乙醇。

4. 根据权利要求1所述的一种AHU 钠盐晶型的制备方法,其特征在于,第三阶段中,非极性溶剂为甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚或者正庚烷中的一种。

5. 根据权利要求4所述的一种AHU 钠盐晶型的制备方法,其特征在于,所述非极性溶剂为甲基叔丁基醚。

6. 根据权利要求1所述的一种AHU 钠盐晶型的制备方法,其特征在于,第三阶段中,弱碱性钠盐为碳酸氢钠,水溶性极性溶剂为丙酮或者丙酮-水的混合溶液,非极性溶剂为甲基叔丁基醚。

7. 根据权利要求6所述的一种AHU 钠盐晶型的制备方法,其特征在于,第三阶段中,还加入醋酸钠,按质量比例,醋酸钠/碳酸氢钠小于0.01。

8. 根据权利要求1所述的一种AHU 钠盐晶型的制备方法,其特征在于,第三阶段中,弱

碱性钠盐为醋酸钠或三水合醋酸钠，水溶性极性溶剂为丙酮或乙醇，非极性溶剂为甲基叔丁基醚。

9. 根据权利要求1-8任一项所述的一种AHU 钠盐晶型的制备方法，其特征在于，第一阶段的步骤(2)中采用恒压滴液漏斗滴加二氯亚砷，第二阶段的步骤(2)中采用恒压滴液漏斗滴加三乙胺。

10. 根据权利要求1-8任一项所述的一种AHU 钠盐晶型的制备方法，其特征在于，第二阶段的步骤(5)以及第三阶段的步骤(3)均在真空条件下进行干燥。

一种AHU钠盐晶型的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于一种杂环化合物领域,具体涉及一种AHU钠盐晶型的制备方法。

背景技术

[0002] 高血压是最常见的心血管疾病之一,也是导致充血性心力衰竭、脑卒中、冠心病、肾功能衰竭、主动脉瘤的发病率和致死率升高的主要危险因素。据国际高血压学会最近发表的新闻公报报道,全球高血压或血压偏高人群已有9.72亿人,约占世界成年人口的26.4%。随着不断加剧的人口老龄化趋势,高血压病人的比例逐步上升。至2025年,估计患病人数将达到15.6亿。随着新一代抗高血压药物的相继问世和广泛应用,各类心血管疾病的死亡率有了较大幅度的下降。但是,全球每年仍有1700万人死于因高血压导致的心脑血管疾病,其中一半以上的病人死于急性心肌梗塞或脑血管栓塞症。2009年,中国治疗高血压药物的销售额已达到113.57亿元人民币,同比增长17.81%。目前我国高血压患者约有两亿人,每年还要新增高血压患者1000万。我国成年人患病的患病率为0.9%,患病人口约有400万。尽管经过多年的努力,我国高血压/心衰治疗率和控制率仍远远低于发达国家。我国此类药物市场发展前景可期。

[0003] LCZ-696是由Novartis公司开发的口服降压药、保心药,是作用于NEP/ARB(血管紧张肽受体)的双抑制剂,目前处于临床三期阶段,目前AHU钠盐还没有找到稳态的晶型适合药用,如果有,其实就可以跟缬沙坦做成复方,没必要研发一个新药LCZ696,其实就是 AHU钠盐和缬沙坦Na的共晶体作为API。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种AHU钠盐晶型的制备方法,本发明的方法所得钠盐晶型相对于其游离酸,在水中溶解度大大提高,属于易溶物,做成固体制剂,其在水中溶解性的极大地改善能为其更易被吸收提供更大优势。

[0005] 为达到上述目的,本发明的基础方案如下:

[0006] 一种AHU钠盐晶型的制备方法,包括以下制备阶段:

[0007] 第一阶段:合成AHU1,包括以下步骤:

[0008] (1) 分别加入18-25mL无水乙醇和8-12g的AHU01,搅拌得白色悬浊液,将体系加热至60-70℃;

[0009] (2) 向步骤1的体系内滴加3-4g二氯亚砷,4-6min内滴加完毕,保持60-70℃搅拌反应2.5-3.5h,得浅黄色澄清反应液;

[0010] (3) 取样HPLC检测,AHU01基本转化完成,加入190-220mL甲基叔丁基醚,降至室温并减压抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚洗涤,得类白色固体,于60-65℃干燥得AHU1;

[0011] 第二阶段:合成AHU2钙盐,包括以下步骤:

[0012] (1) 13-16g依次加入AHU1,42-48mL乙酸乙酯和4-5g丁二酸酐,搅拌得白色悬浊液,水浴保持温度20-30℃;

[0013] (2) 在4-6分钟内滴加完5-6g三乙胺,之后在20-30℃保温并反应1.5-2.5h,取样HPLC检测,至AHU1基本转化完成;

[0014] (3) 往反应体系中加入90-120mL水,搅拌30-40min,静置分层;

[0015] (4) 分出有机层,水层用酸将pH调至小于5后,用45-55mL乙酸乙酯萃取一次,合并有机相,加入40-50mL水和2-3g氢氧化钠,搅拌并静置分层,分出水层,在搅拌下往水层中加入18-25g质量分数为13%的氯化钙水溶液;

[0016] (5) 有固体析出时,搅拌并减压抽滤,滤饼用水洗涤,得类白色固体于40-50℃真空干燥得AHU2钙盐;

[0017] 第三阶段:制备AHU钠盐晶型,包括以下步骤:

[0018] (1) 向18-25g的AHU2钙盐(20g)加入90-120g水,保温20-30℃;

[0019] (2) 用20%盐酸将pH值调至3.8-4.5,用乙酸乙酯萃取,合并有机相并干燥、过滤;

[0020] (3) 减压浓缩除去有机溶剂后,加入35-45mL水溶性极性溶剂、4-4.5g水和4-4.5g弱碱性钠盐,在20-30℃搅拌过夜后,加入0.8-1.2L非极性溶剂,20-30℃再搅拌20-24小时,之后离心过滤,得到类白色固体并在30-40℃内干燥得AHU钠盐晶型。

[0021] 本方案具有如下优点:目前钠盐已经存在,但其容易吸潮,不容易成为固体结晶,采用本发明的制备方法所得钠盐晶型,相对于其游离酸,钠盐晶型在水中溶解度大大提高,属于易溶物,做成固体制剂,其在水中溶解性的极大地改善能为其更易被吸收提供更大优势。另外,本发明制备的钠盐晶型为固体,而游离酸在常温下通常为膏状物,钠盐晶型更易于制作成固体制剂。

[0022] 优化方案1,对基础方案的进一步优化,所述水溶性极性溶剂为甲醇、乙醇、丙酮或者四氢呋喃中的一种。发明人通过实验发现,上述几种水溶性极性溶剂能满足本发明的制备需求。

[0023] 优化方案2,对基础方案的进一步优化,所述水溶性极性溶剂为丙酮或者乙醇。发明人通过实验发现,采用丙酮或者乙醇能提高AHU钠盐晶型的收率。

[0024] 优化方案3,对基础方案的进一步优化,第三阶段中,非极性溶剂为甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚或者正庚烷中的一种。发明人通过实验发现,上述几种非极性溶剂能满足本发明的制备需求。

[0025] 优化方案4,对基础方案的进一步优化,所述非极性溶剂为甲基叔丁基醚。发明人通过实验发现,采用甲基叔丁基醚能有效提高制备的AHU钠盐晶型的收率。

[0026] 优化方案5,对基础方案的进一步优化,第三阶段中,弱碱性钠盐为碳酸氢钠,水溶性极性溶剂为丙酮或者丙酮-水的混合溶液,非极性溶剂为甲基叔丁基醚。发明人通过实验和检测发现,采用上述体系制备得到的产物为的AHU钠盐晶型为晶型A,该种AHU钠盐晶型具有较好的理化性质或生物利用度,如具有稳定、易溶、易分散、可压性好的特点。

[0027] 优化方案6,对基础方案的进一步优化,第三阶段中,还加入醋酸钠,按质量比例,醋酸钠/碳酸氢钠小于0.01。发明人通过实验和检测发现,在上述体系中按照上述质量比例加入微量的醋酸钠,能产生催化效果,能显著提高AHU钠盐晶型的收率。

[0028] 优化方案7,对基础方案的进一步优化,第三阶段中,弱碱性钠盐为醋酸钠或三水合醋酸钠,水溶性极性溶剂为丙酮或乙醇,非极性溶剂为甲基叔丁基醚。发明人通过实验和检测发现,采用上述体系制备得到的产物为的AHU钠盐晶型为晶型B,该种AHU钠盐晶型具有

理化性质稳定,易溶解,生物利用度高的优点。

[0029] 优化方案8,对基础方案、优化方案1-7任一项的进一步优化,第一阶段的步骤(2)中采用恒压滴液漏斗滴加二氯亚砷,第二阶段的步骤(2)中采用恒压滴液漏斗滴加三乙胺。采用上述恒压滴液漏斗滴加的方式能更均匀地放料,可控性好,有利于控制反应。

[0030] 优化方案9,对基础方案、优化方案1-7任一项的进一步优化,第二阶段的步骤(5)以及第三阶段的步骤(3)均在真空条件下进行干燥,防止产品/中间产物吸潮,从而保证产品的稳定性。

附图说明

- [0031] 图1是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例1的XRD谱图;
[0032] 图2是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例1的DSC谱图;
[0033] 图3是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例1的TGA谱图;
[0034] 图4是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例2的XRD谱图;
[0035] 图5是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例2的DSC谱图;
[0036] 图6是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例2的TGA谱图;
[0037] 图7是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例3的XRD谱图;
[0038] 图8是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例3的DSC谱图;
[0039] 图9是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例3的TGA谱图;
[0040] 图10是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例4的XRD谱图;
[0041] 图11是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例4的DSC谱图;
[0042] 图12是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例4的TGA谱图;
[0043] 图13是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例5的XRD谱图;
[0044] 图14是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例5的DSC谱图;
[0045] 图15是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例5的TGA谱图;
[0046] 图16是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例6的XRD谱图;
[0047] 图17是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例6的DSC谱图;
[0048] 图18是本发明一种AHU钠盐晶型的制备方法实施例6的TGA谱图;
[0049] 图19是本发明实施例1中AHU1的¹H-NMR的谱图;
[0050] 图20是本发明实施例1中AHU2钙盐的H-NMR谱图;
[0051] 图21是本发明实施例1中第一、第二阶段的合成线路图;
[0052] 图22是本发明实施例1中第三阶段的合成线路图。

具体实施方式

[0053] 下面通过具体实施方式对本发明作进一步详细的说明:

[0054] 下面以实施例1为例详细说明本发明的制备方法,实施例1、其他实施例以及对比例在表1中体现,在表1中未体现的部分与实施例1相同。

[0055] 实施例1

[0056] 实施例1公开了一种AHU钠盐晶型的制备方法,包括以下制备阶段:

[0057] 第一阶段:合成AHU1,包括以下步骤:

[0058] (1) 向装有温度计和回流冷凝管的三口瓶中,分别加入无水乙醇(20mL)和AHU01(10 g),磁力搅拌,得白色悬浊液,将体系加热至60-70℃;

[0059] (2) 通过恒压滴液漏斗缓慢滴加二氯亚砷3.26g,5分钟内滴加完毕,保持60-70℃搅拌反应3小时,得浅黄色澄清反应液;

[0060] (3) 取样HPLC检测,AHU01基本转化完成,加入甲基叔丁基醚(200mL),缓慢降至室温,减压抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚洗涤数次,得类白色固体,于60℃鼓风干燥得AHU1;

[0061] AHU1的谱图信息:

[0062] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.62 (br s, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.18 (s, 6H).

[0063] AHU1的 $^1\text{H NMR}$ 的谱图如图19所示。

[0064] 第二阶段:合成AHU2钙盐,包括以下步骤:

[0065] (1) 往装有温度计的三口瓶中依次加入AHU1(15.2g),乙酸乙酯(45mL)和丁二酸酐(4.82g),磁力搅拌下得白色悬浊液,水浴保持内温20-30℃;

[0066] (2) 通过恒压滴液漏斗在5分钟内滴加三乙胺(5.30g),加毕保温20-30℃反应2小时,取样HPLC检测,AHU1基本转化完成;

[0067] (3) 往反应体系中加入水(100mL),搅拌30分钟,静置分层;

[0068] (4) 用分液漏斗分出有机层,保留有机层,水层用盐酸将pH调至小于5后,用乙酸乙酯(50mL)萃取一次,合并有机相,加入水(50mL)和氢氧化钠(2.1g),搅拌10分钟,静置分层,用分液漏斗分出水层,磁力搅拌下往水层中加入13%氯化钙的水溶液(20g);

[0069] (5) 有固体析出,搅拌,减压抽滤,滤饼用水洗涤数次,得类白色固体于40℃真空干燥得AHU2钙盐;

[0070] AHU2钙盐的谱图信息:

[0071] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.57 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.52 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.43 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 5.74 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.26 (m, 1H), 4.13 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 2.85 (m, 2H), 2.64 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 2.56 (m, 1H), 2.43 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 1.94 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.24 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.16 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

[0072] AHU2钙盐的 $^1\text{H NMR}$ 的谱图如图20所示。

[0073] 本实施例1中,第一、第二阶段的合成线路图如图21所示。

[0074] 第三阶段:制备AHU钠盐晶型,包括以下步骤:

[0075] (1) 将AHU2钙盐(20g)加入三口瓶中,加入水(100g),保温20-30℃,

[0076] (2) 用20%盐酸将pH值调至4左右,用乙酸乙酯(100mL)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤除去硫酸钠,

[0077] (3) 减压浓缩除去有机溶剂后,加入水溶性极性溶剂(40mL)、水(4.1g)和弱碱性钠盐(4.1g),20-30℃搅拌过夜后,加入非极性溶剂(1L),20-30℃再搅拌24小时,离心过滤,类白色固体于真空30-40℃干燥得AHU钠盐晶型。

[0078] 本实施例1中,第三阶段的合成线路图如图22所示。

[0079] 表1

实验组 指标\参数	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	对比例 1	对比例 2
[0080] 弱碱性钠盐	碳酸氢钠	醋酸钠/ 碳酸氢钠 <0.01(质 量比)	碳酸氢 钠	三水合 醋酸钠	醋酸钠	醋酸钠	碳酸氢钠	碳酸氢钠
水溶性极性溶 剂	水, 丙酮	丙酮	丙酮	丙酮	丙酮	乙醇	水, 丙酮	水, 丙酮
非极性溶剂	甲基叔丁 基醚	甲基叔丁 基醚	甲基叔 丁基醚	甲基叔 丁基醚	甲基叔 丁基醚	甲基叔 丁基醚	甲基叔丁 基醚	甲基叔丁 基醚
第二阶段步骤 (5)干燥方式	真空条件 下干燥	同实施例 1	同实施 例 1	同实施 例 1	同实施 例 1	同实施 例 1	非真空条 件下干燥	真空条件 下干燥
第三阶段步骤 (3)干燥方式	真空条件 下干燥	同实施例 1	同实施 例 1	同实施 例 1	同实施 例 1	同实施 例 1	真空条件 下干燥	非真空条 件下干燥

[0081] 一、对本发明实施例1-6分别进行了XRD、DSC和TGA检测,具体检测设备及条件,以及检测结果如下:

[0082] 1、XRD部分:

[0083] (1)检测设备及条件:

[0084] 设备型号:Panalytical Empyrean X-ray Diffractometer

[0085] 检测条件:电压/电流:45kV/40mA;扫描范围:3°~40°;扫描步长:0.0167°;扫描速率:10s/步

[0086] 检测依据:USP36<941>。

[0087] 检测波长:Cu K α (1.54埃)。

[0088] (2)特征峰:

[0089] 晶型A独有的峰:18.399,19.516,28.515,30.392,32.111,34.591。

[0090] 晶型B独有的峰:29.8。

[0091] 如说明书附图1、4、7、10、13、16,实施例1-6采用XRD检测的特征峰具体如下:

[0092] 实施例1

[0093] 5.385,8.888,12.420,15.964,17.661,18.399,19.516,20.008,20.582,20.913,21.304,21.654,26.673,28.515,30.392,32.111,34.591,35.698,39.006。

[0094] 实施例2

[0095] 5.274,8.767,10.523,10.930,12.357,14.786,15.856,16.995,17.516,18.288,18.698,19.412,19.878,20.362,20.800,21.475,22.113,23.946,24.879,25.255,25.548,26.953,27.306,27.627,30.304,34.474,38.939。

[0096] 实施例3

[0097] 5.265,8.766,10.529,10.942,12.305,14.776,15.849,17.008,17.534,18.293,19.401,19.871,20.424,20.786,21.179,21.525,22.100,23.921,26.568,26.944,28.416,30.164,30.397,32.007,34.463,35.601,38.895。

[0098] 实施例4

[0099] 5.254,8.727,10.534,11.405,12.280,15.842,17.557,19.391,19.849,20.755,21.200,23.935,26.870,28.110,28.402,29.682。

[0100] 实施例5

[0101] 5.260,8.710,10.540,10.935,11.412,14.769,16.939,17.500,19.033,19.851,20.803,21.473,22.089,22.503,23.919,26.916,27.288,27.620,29.748,32.551,33.663,36.521。

[0102] 实施例6

[0103] 5.359,8.844,10.675,11.544,12.467,14.885,16.015,17.060,17.610,19.960,20.902,21.584,22.277,24.028,25.076,27.095,27.860,29.815,31.526,32.632,33.784,35.707,36.607,37.199,37.639,38.87。

[0104] 对比实施例1-6的特征峰与晶型A或者晶型B的特征峰可以看出,实施例1-3制备得到的AHU钠盐晶型为晶型A,实施例4-6制备得到的AHU钠盐晶型为晶型B。

[0105] 2、DSC部分:

[0106] (1) 检测设备及条件:

[0107] 设备型号:TA Q2000

[0108] 检测条件:坩埚类型:铝坩埚(压盖);气体氛围流速: N_2 (50mL/min);升温范围和速率: $25^{\circ}C \sim 300^{\circ}C$, $10^{\circ}C/min$

[0109] 检测依据:USP36<891>

[0110] (2) 吸热峰:

[0111]	实验组	DSC 熔融峰	实验组	DSC 熔融峰
	实施例 1	136.70 $^{\circ}C$	实施例 4	59.34 $^{\circ}C$
[0112]	实施例 2	135.66 $^{\circ}C$	实施例 5	57.71 $^{\circ}C$
	实施例 3	134.58 $^{\circ}C$	实施例 6	57.49 $^{\circ}C$

[0113] 结合说明书附图2、5、8、11、14、17,并对比实施例1-6的DSC熔融峰可以看出,实施例1-3制备的AHU钠盐晶型(晶型A)的熔融温度在 $135^{\circ}C$ 左右,实施例4-6制备的AHU 钠盐晶型(晶型B)的熔融温度在 $57^{\circ}C$ 左右。

[0114] 3、TGA部分:

[0115] (1) 检测设备及条件:

[0116] 设备型号:TA Q500

[0117] 检测条件:样品盘:铂;气体氛围及流速: N_2 (60mL/min);升温范围和速率: $25^{\circ}C \sim 300^{\circ}C$, $10^{\circ}C/min$

[0118] 检测依据:USP36<891>

[0119] (2) 失重情况:

[0120]

实验组	升温范围	失重
实施例1	室温 $\sim 149.49^{\circ}C$	0.5205%

实施例2	室温~150.28℃	0.4180%
实施例3	室温~149.96℃	1.033%
实施例4	室温~149.83℃	2.406%
实施例5	室温~150.28℃	2.000%
实施例6	室温~149.83℃	2.924%

[0121] 结合说明书附图3、6、9、12、15、18,并对比实施例1-6的TGA的失重情况可以看出,实施例1-3制备的AHU钠盐晶型(晶型A)的失重小于实施例4-6制备的AHU钠盐晶型(晶型B)。

[0122] 二、本发明还对各实施例和对比例的收率进行了检测,检测的结果如下:

[0123]	实验组	实 施 例 1	实 施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	对比例 1	对比例 2
--------	-----	------------	------------	-----------	-----------	-----------	-----------	----------	----------

[0124]	收率	83.6%	93.0%	83.4%	91.0%	93.0%	95.0%	78.6%	75.2%
--------	----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

[0125] 从上表可以看出采用本发明实施例1-6制备的AHU钠盐晶型(晶型)的收率总体上较高,但通过对比可以发现:

[0126] (1) 对比实施例2和实施例3,两者的区别仅在于实施例2的弱碱性钠盐中还加入了微量的醋酸钠,而实施例2的收率明显高于实施例3,实施例2中加入的醋酸钠能起到催化效果。

[0127] (2) 将实施例1分别与对比例1、对比例2对比,实施例1与对比例1的区别在于第二阶段步骤(5)干燥方式采用非真空条件下干燥,实施例1与对比例2的区别在于第三阶段步骤(3)干燥方式采用非真空条件下干燥,而对比例1、对比例2的收率明显较低,从而可以看出第二阶段步骤(5)中,以及第三阶段步骤(3)中的干燥方式采用真空条件下干燥能提高产品收率。

[0128] 三、本发明对实施例中的AHU钠盐晶型进行了溶解检测,检测所得AHU钠盐晶型的溶解度数据表如下:

	溶剂类型	溶解度 (mg/mL)	溶解性结论	浓度范围
	正己烷	0.0014	几乎不溶	<0.1 mg/mL
	乙酸乙酯	/	几乎不溶	<0.1 mg/mL
	乙腈	0.51	极微溶解	0.1-1 mg/mL
	异丙醇	2.59	微溶	1-10 mg/mL
	乙醇	30.34	略溶	10-33.33 mg/mL
[0129]	四氢呋喃	134.98	易溶	10-1000 mg/mL
	DMSO	142.71	易溶	
	甲醇	143.91	易溶	
	DMF	161.62	易溶	
	二氯甲烷	336.26	易溶	
	水	>500, <1000	易溶	

[0130] 从上表可以看出本发明制备的AHU钠盐晶型易溶于四氢呋喃、DMSO、甲醇、DMF、二氯甲烷或者水中,属于易溶物,做成固体制剂,其在水中溶解性的极大地改善能为其更易被吸收提供更大优势。

[0131] 以上所述的仅是本发明的实施例,方案中公知的特性等常识在此未作过多描述。应当指出,对于本领域的技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以作出若干变形和改进,这些也应该视为本发明的保护范围,这些都不会影响本发明实施的效果和专利的实用性。本申请要求的保护范围应当以其权利要求的内容为准,说明书中的具体实施方式等记载可以用于解释权利要求的内容。

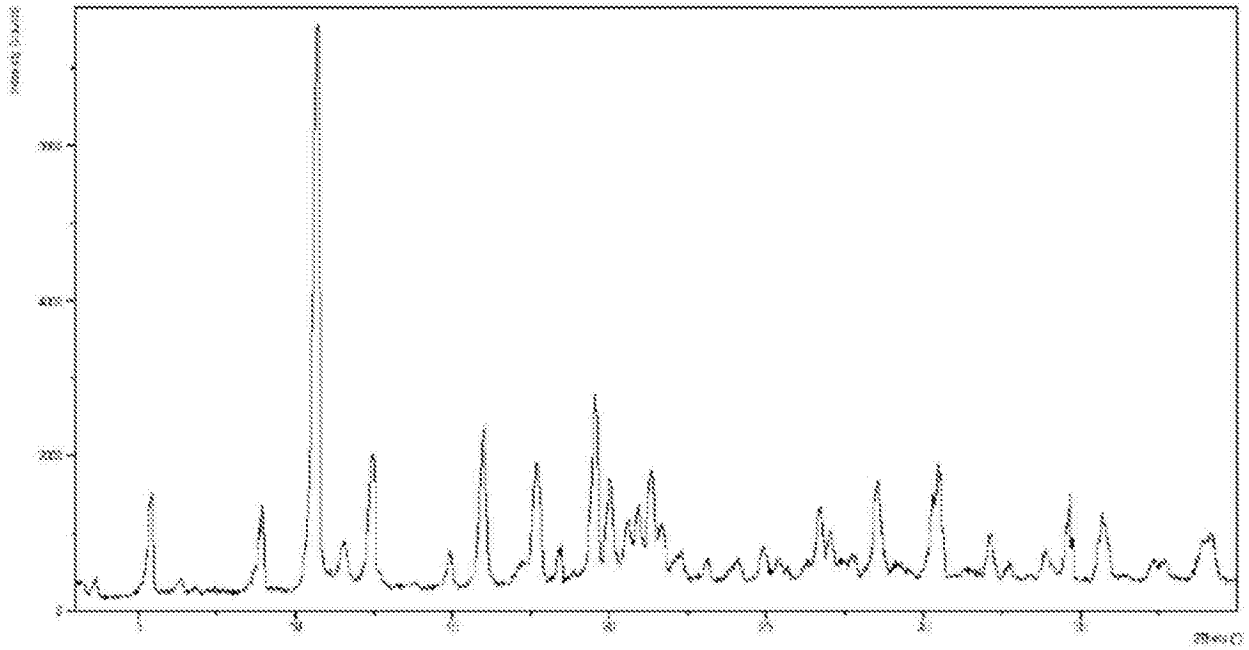


图1

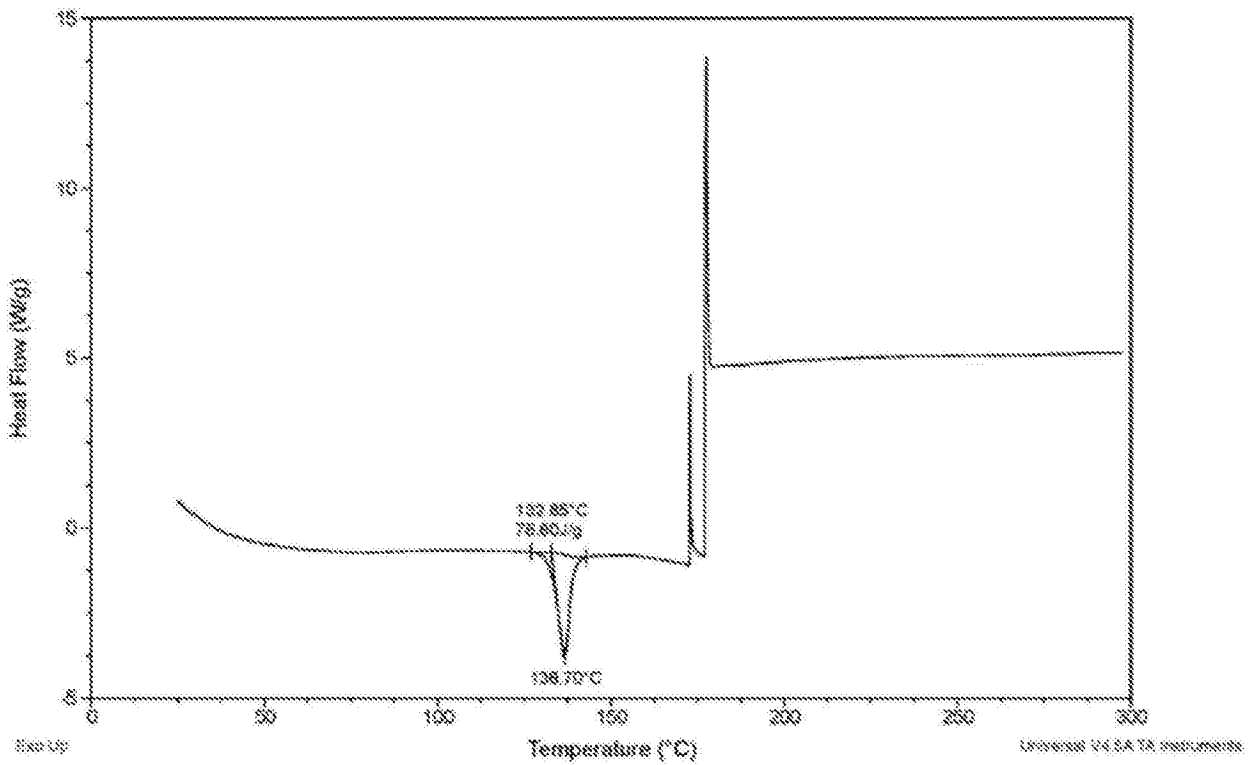


图2

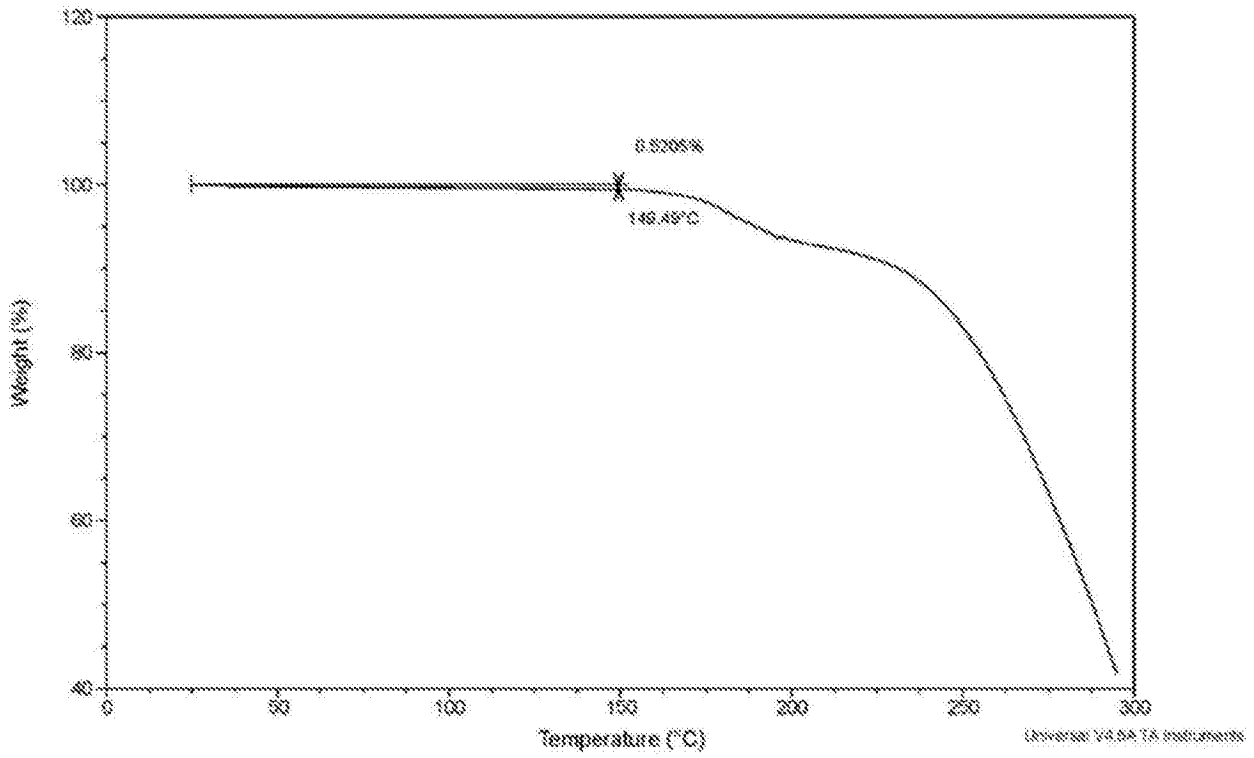


图3

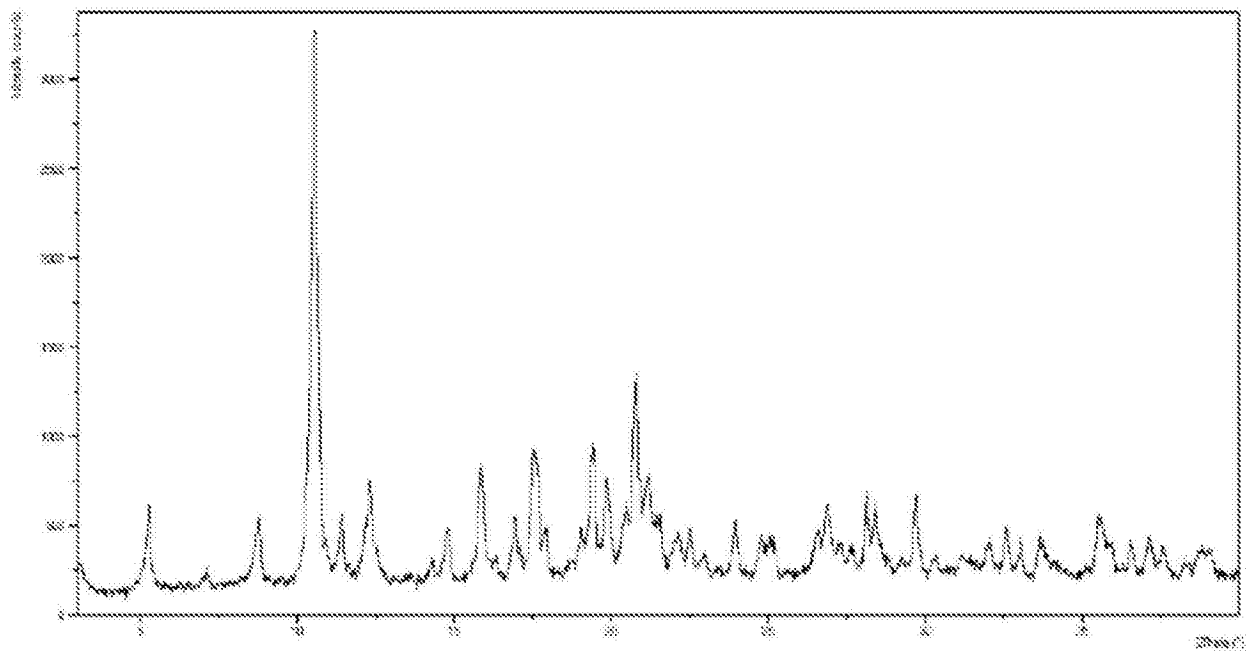


图4

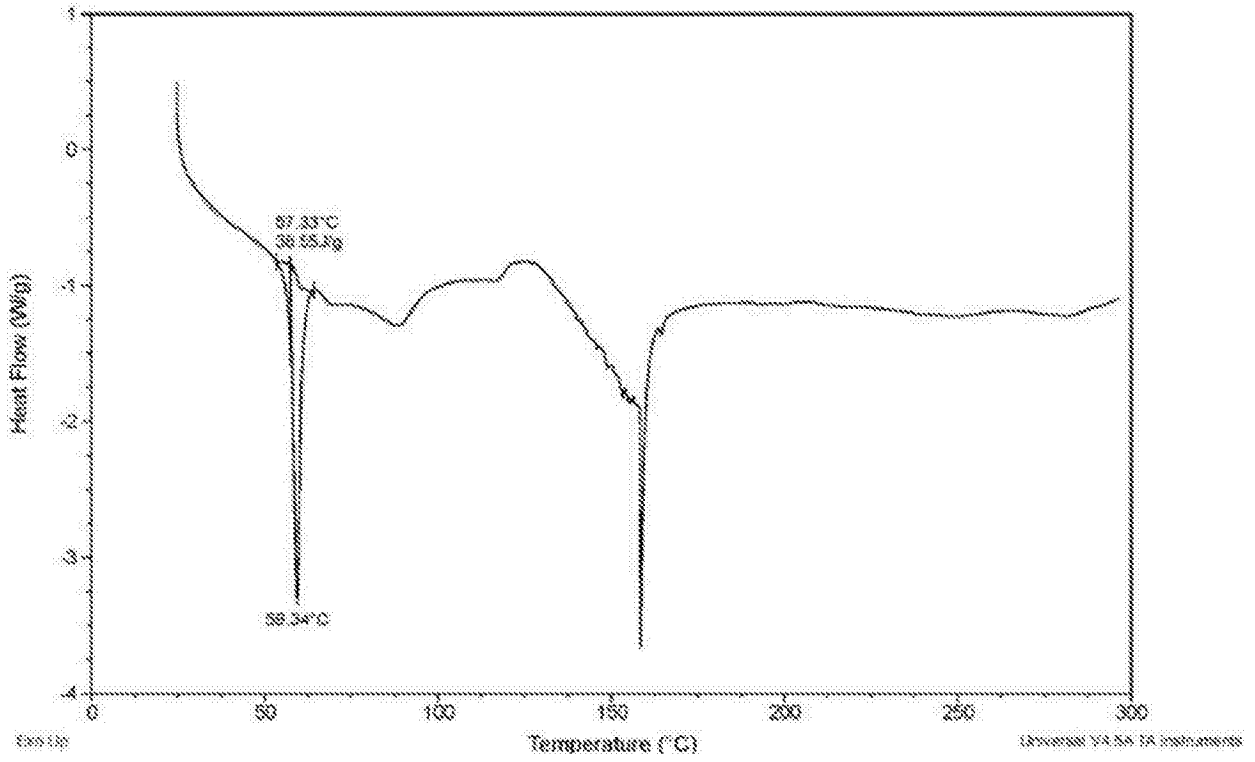


图5

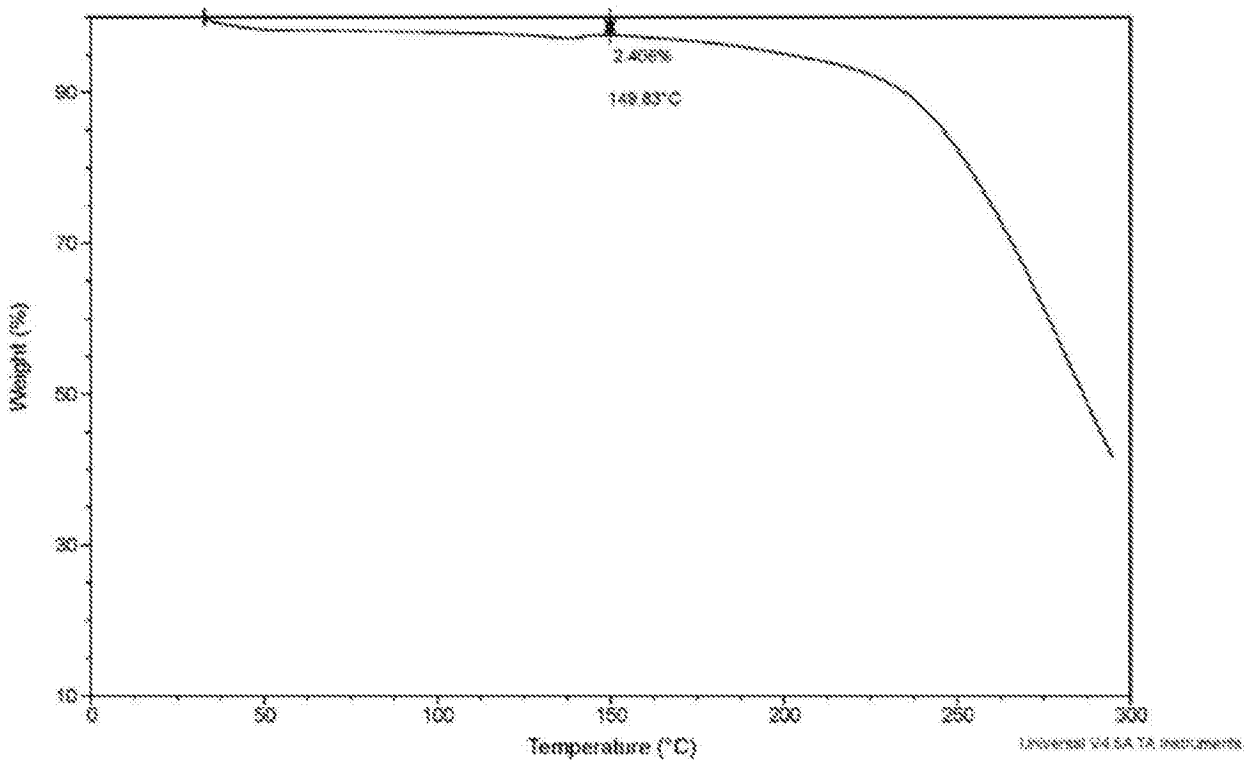


图6

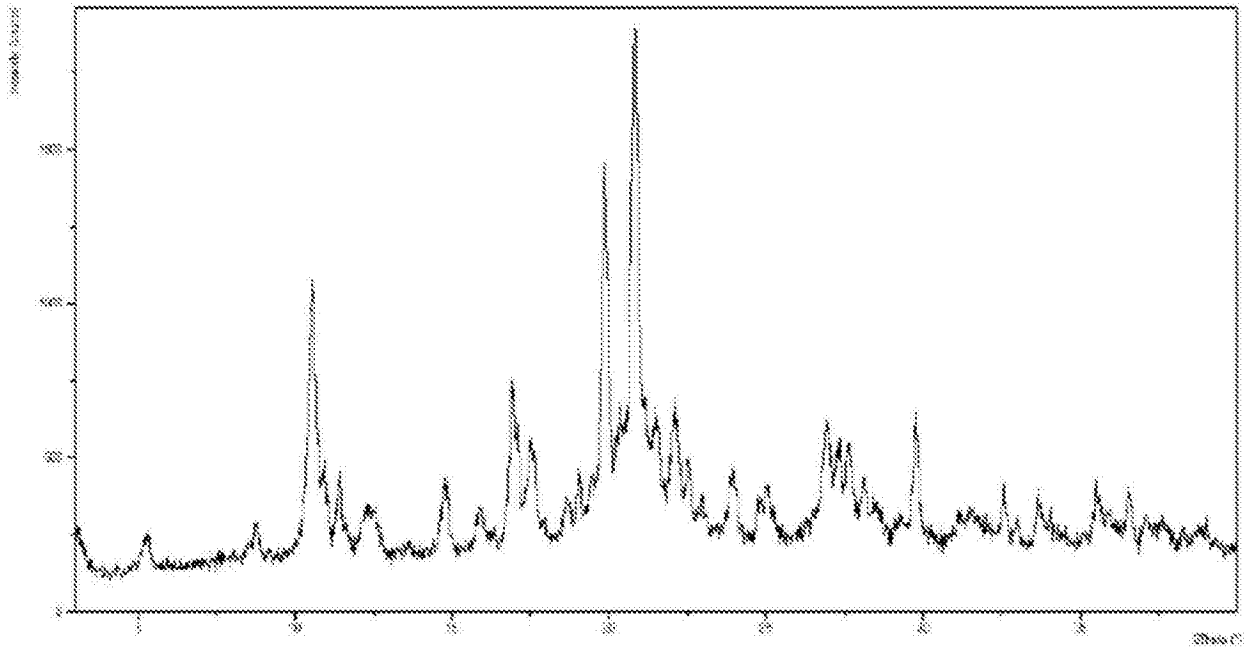


图7

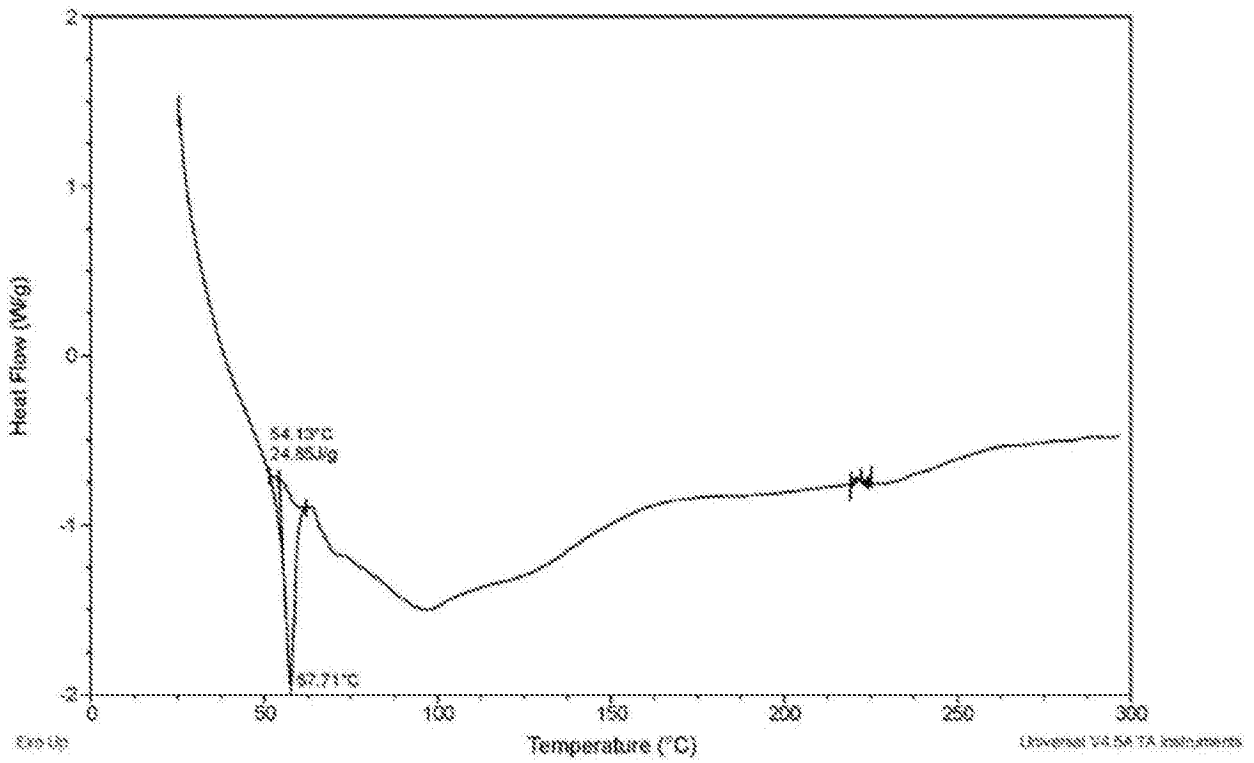


图8

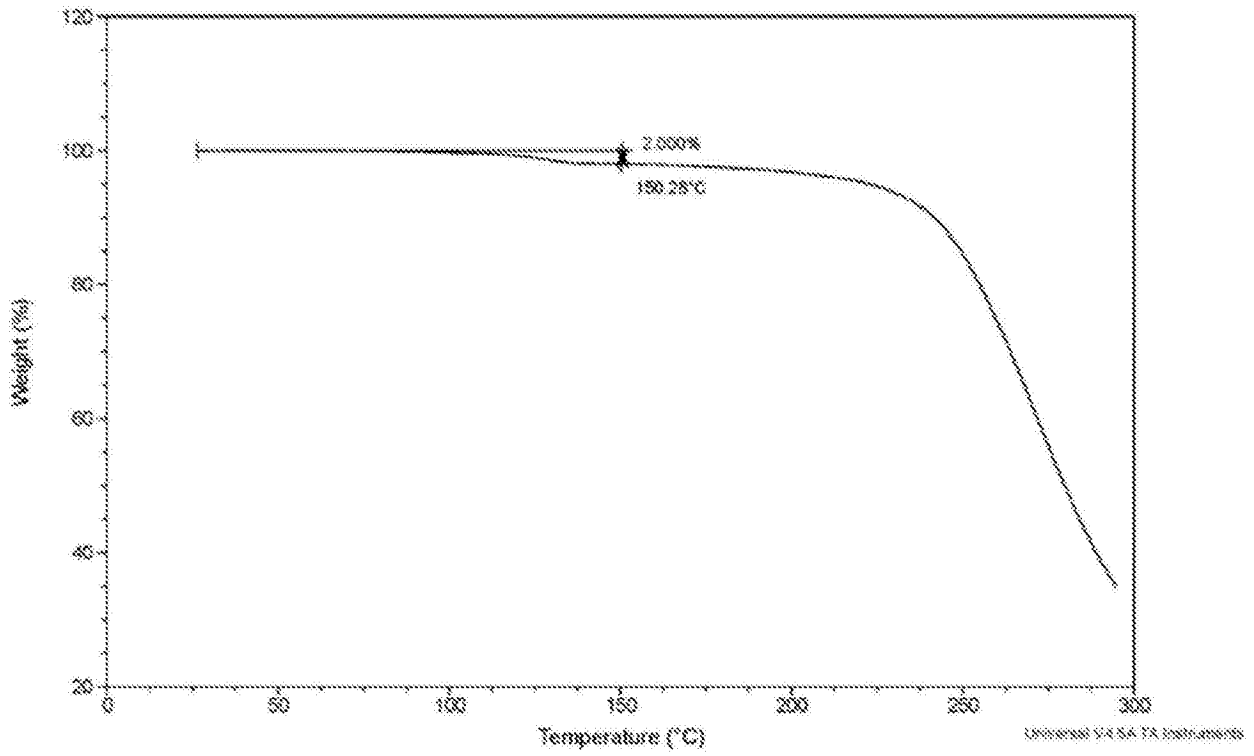


图9

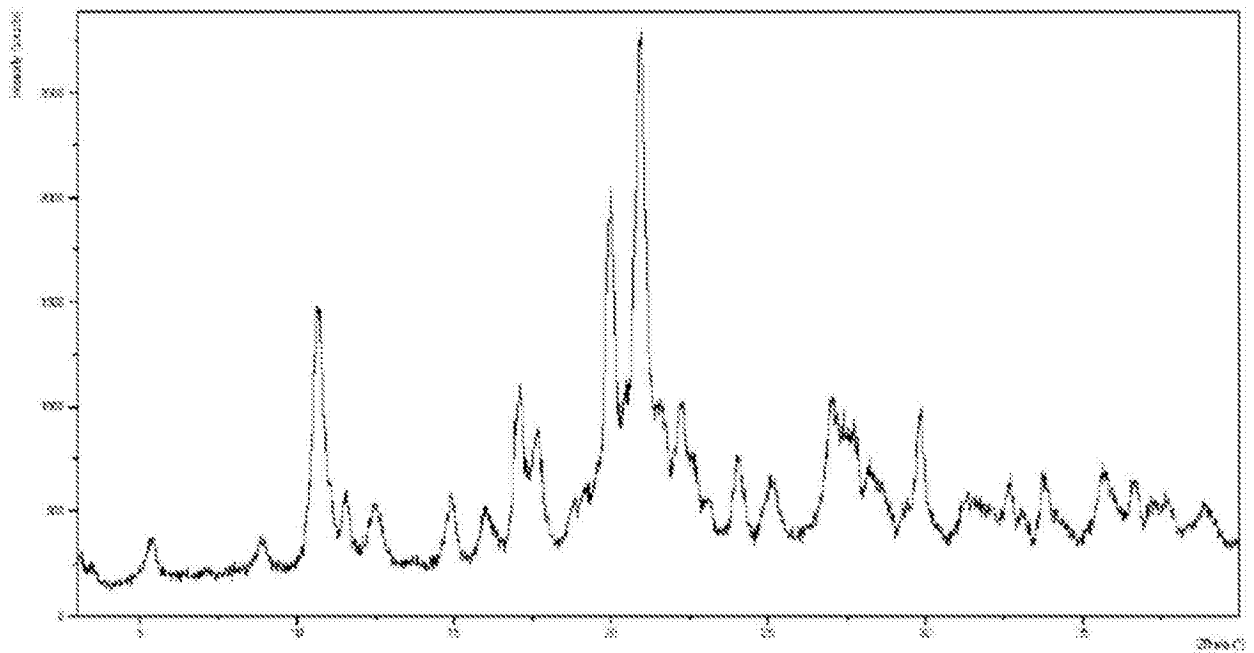


图10

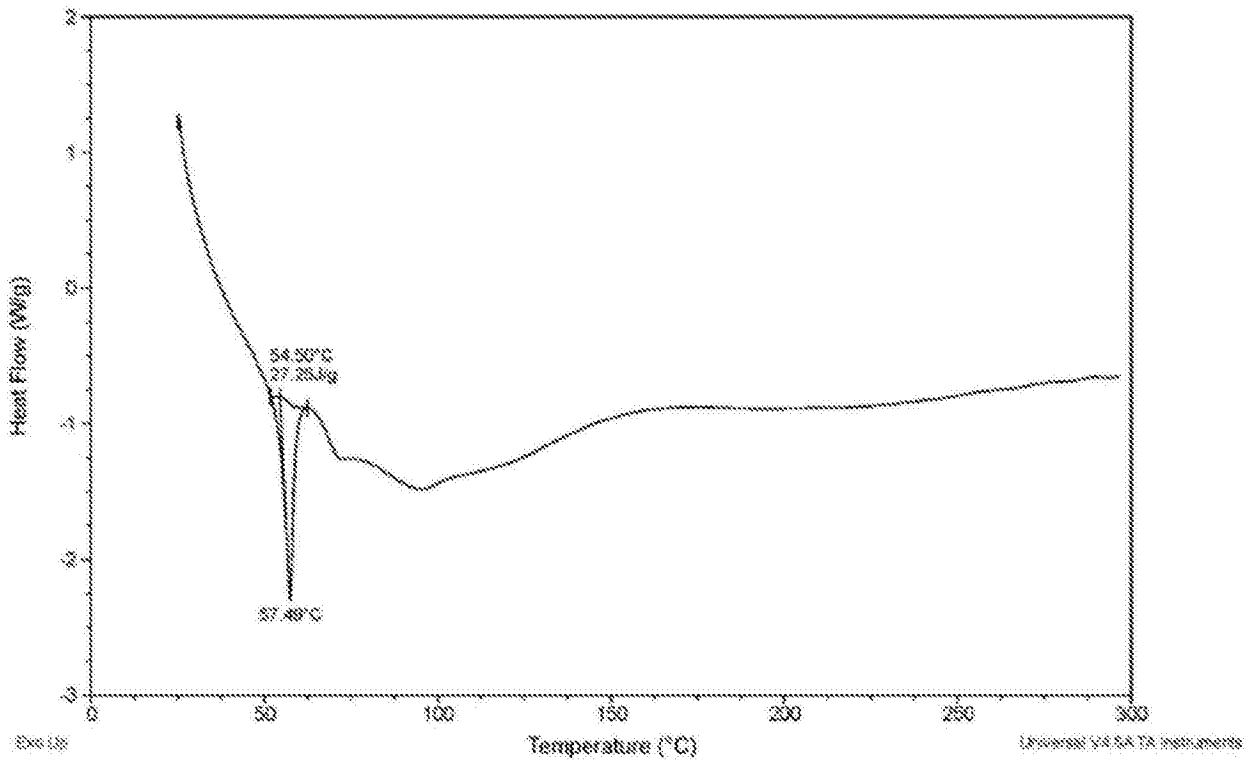


图11

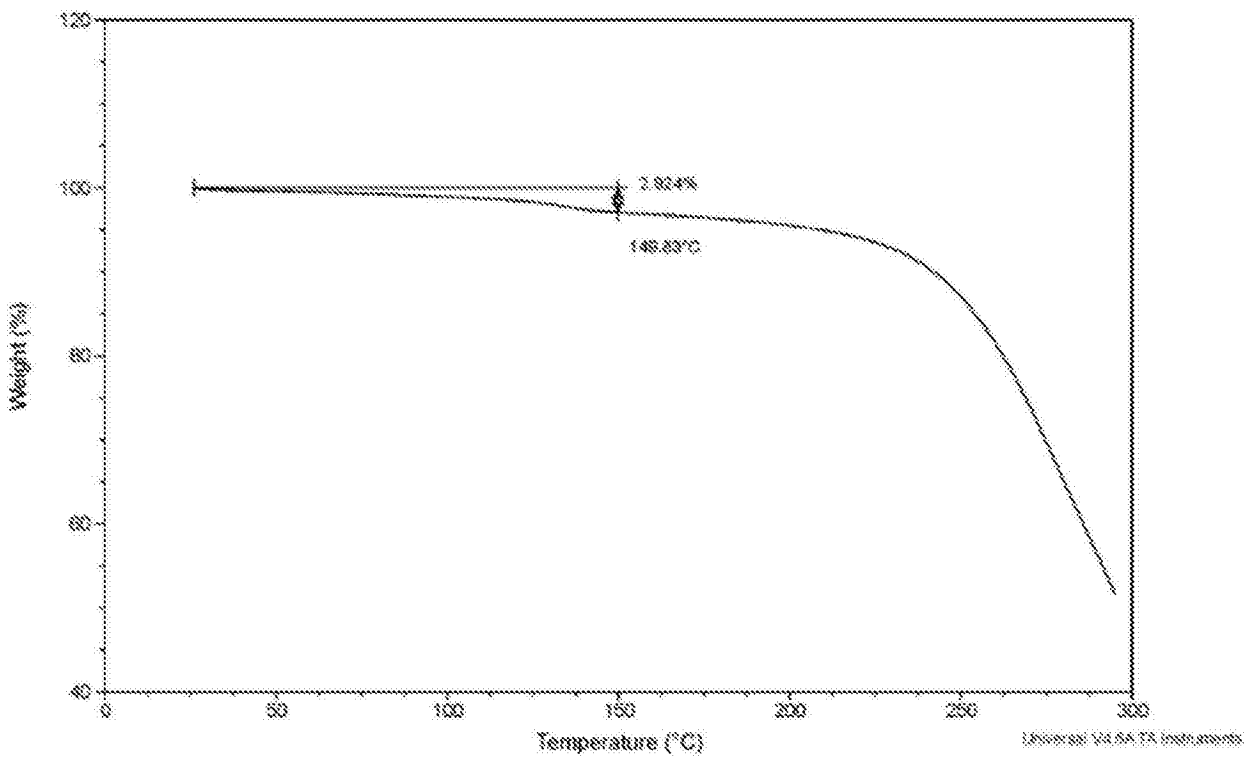


图12

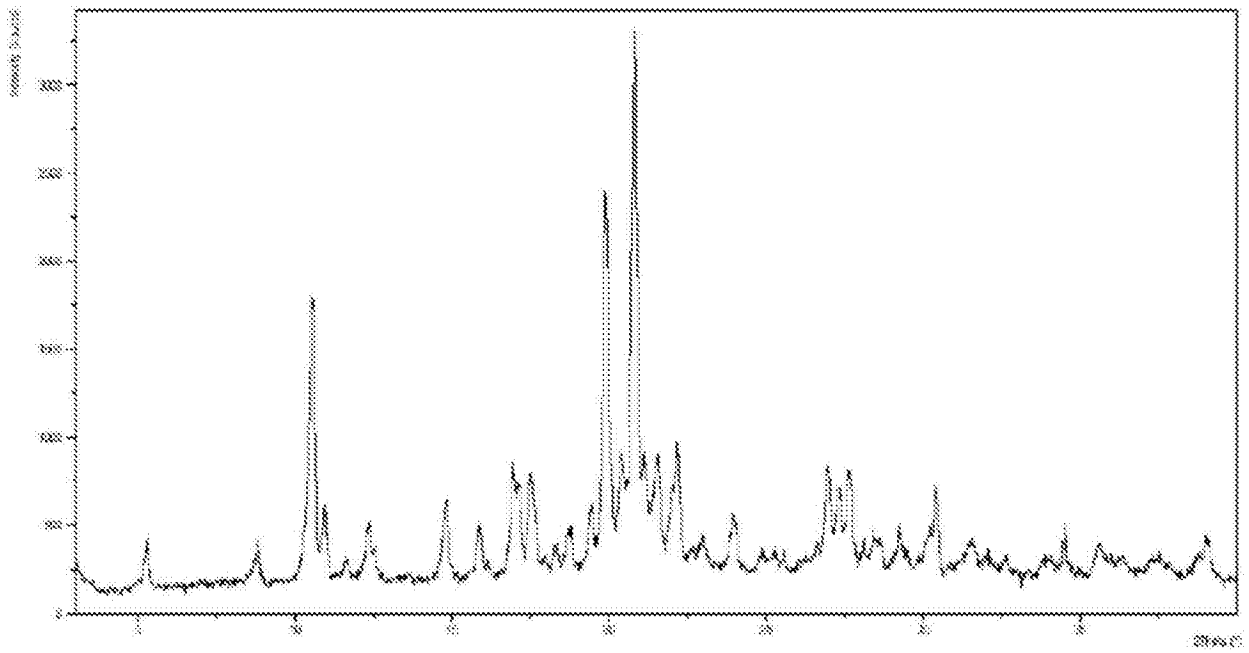


图13

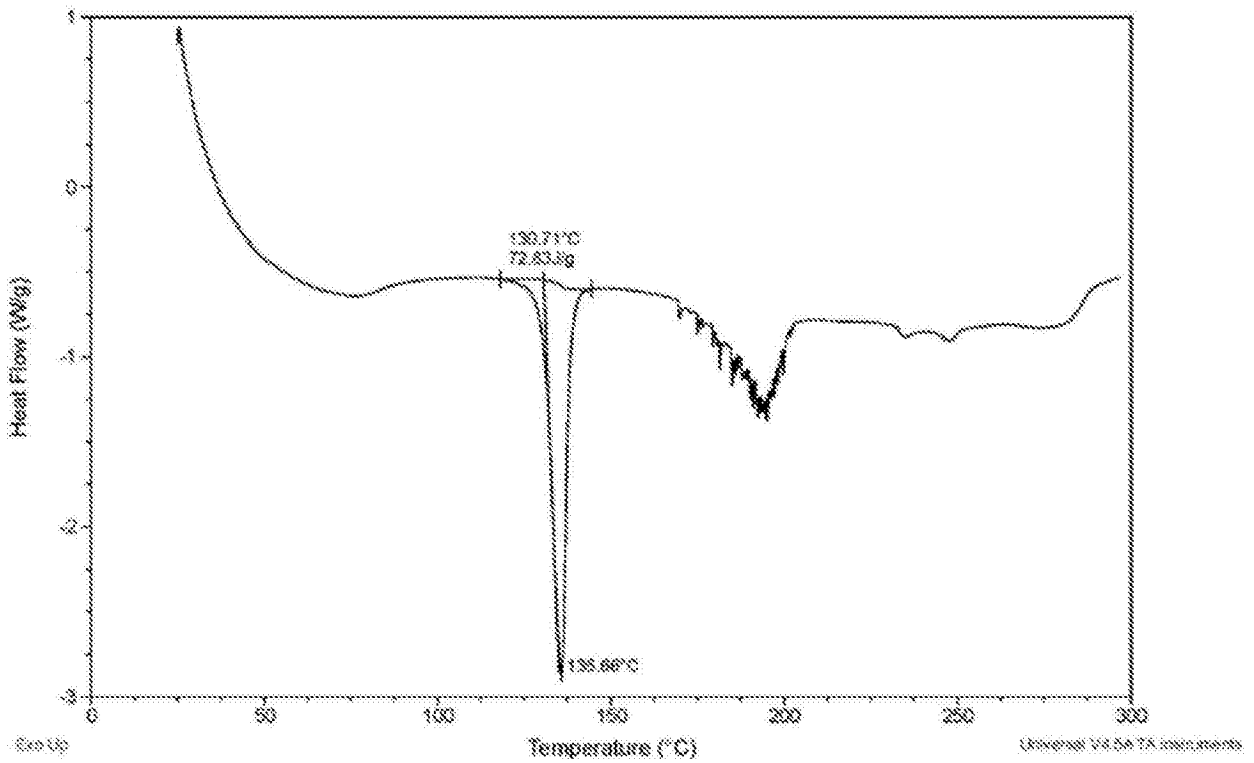


图14

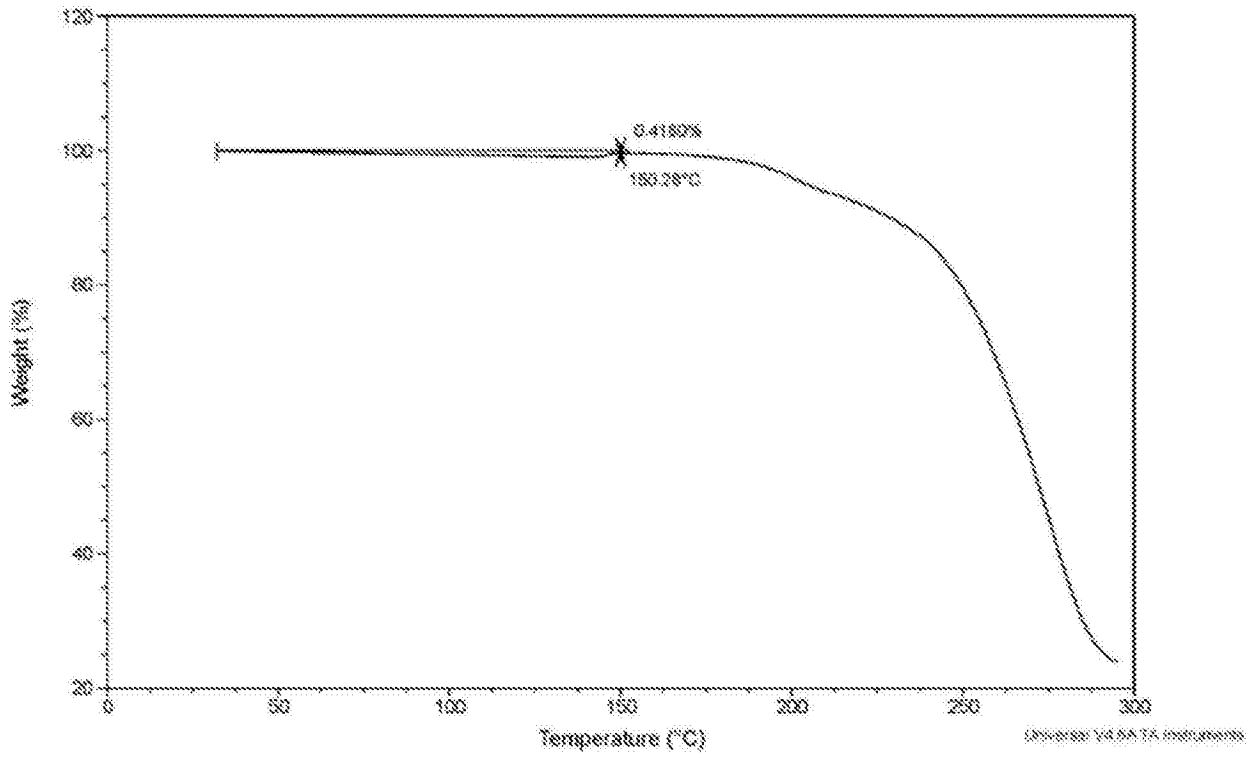


图15

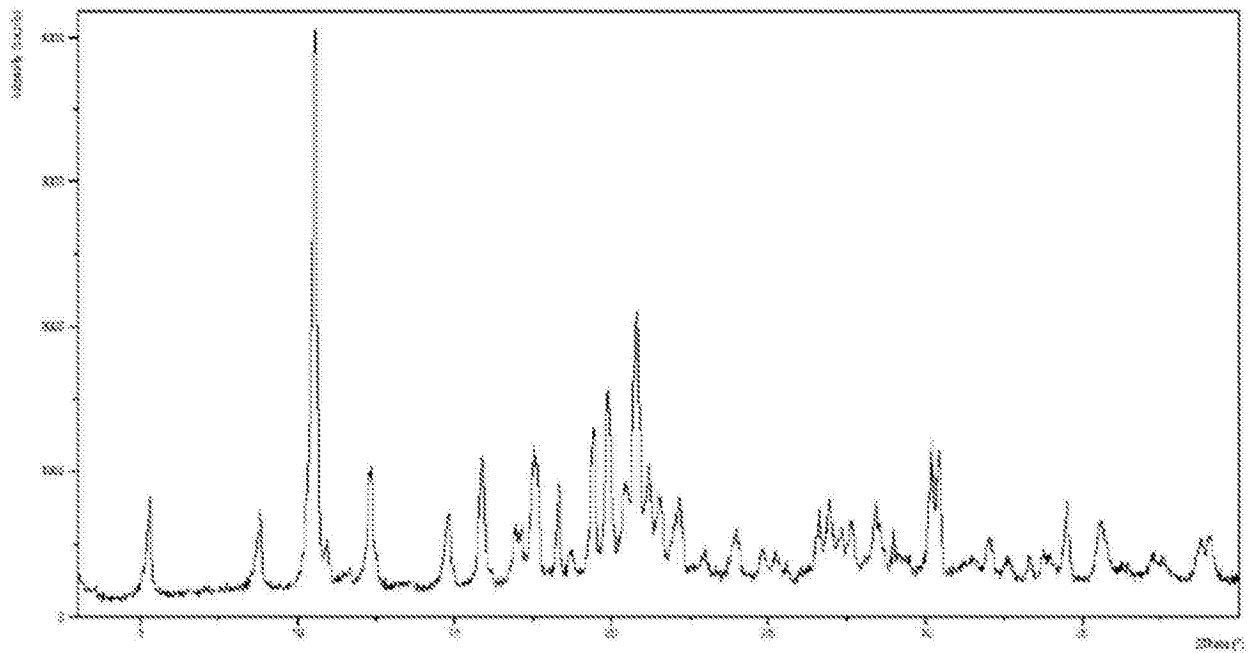


图16

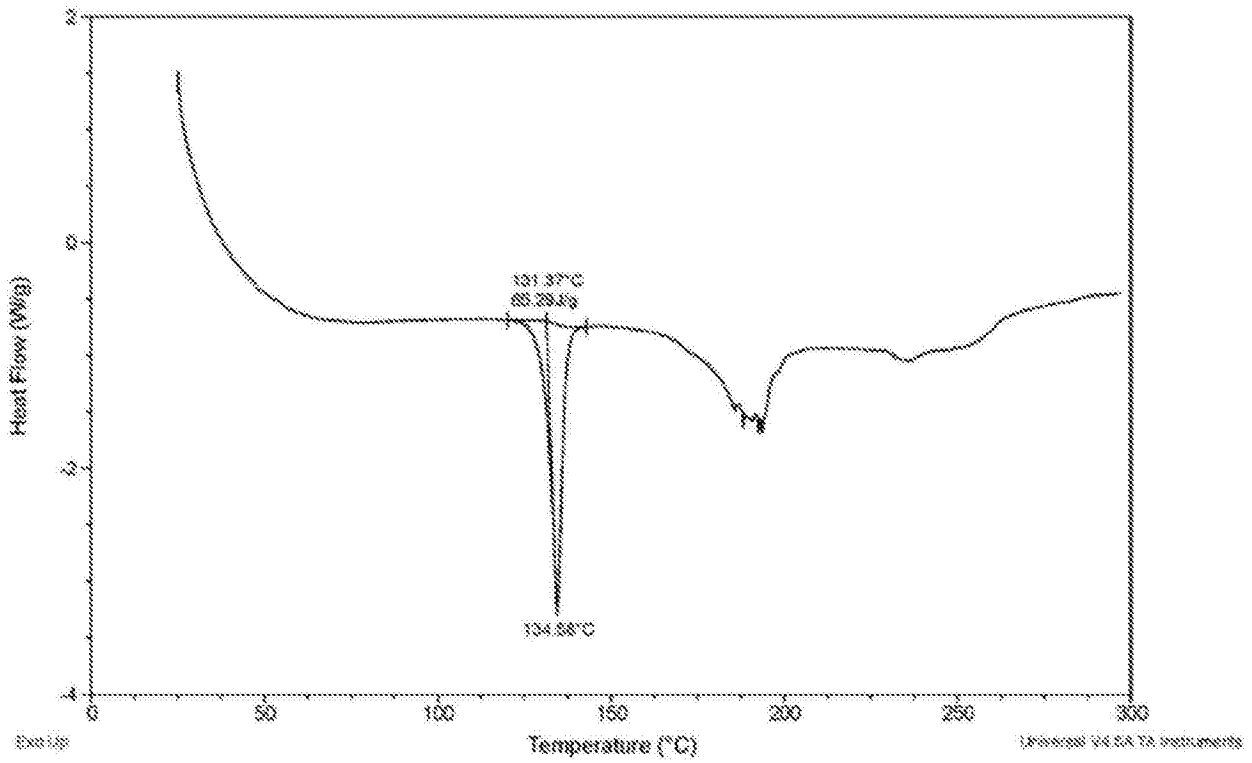


图17

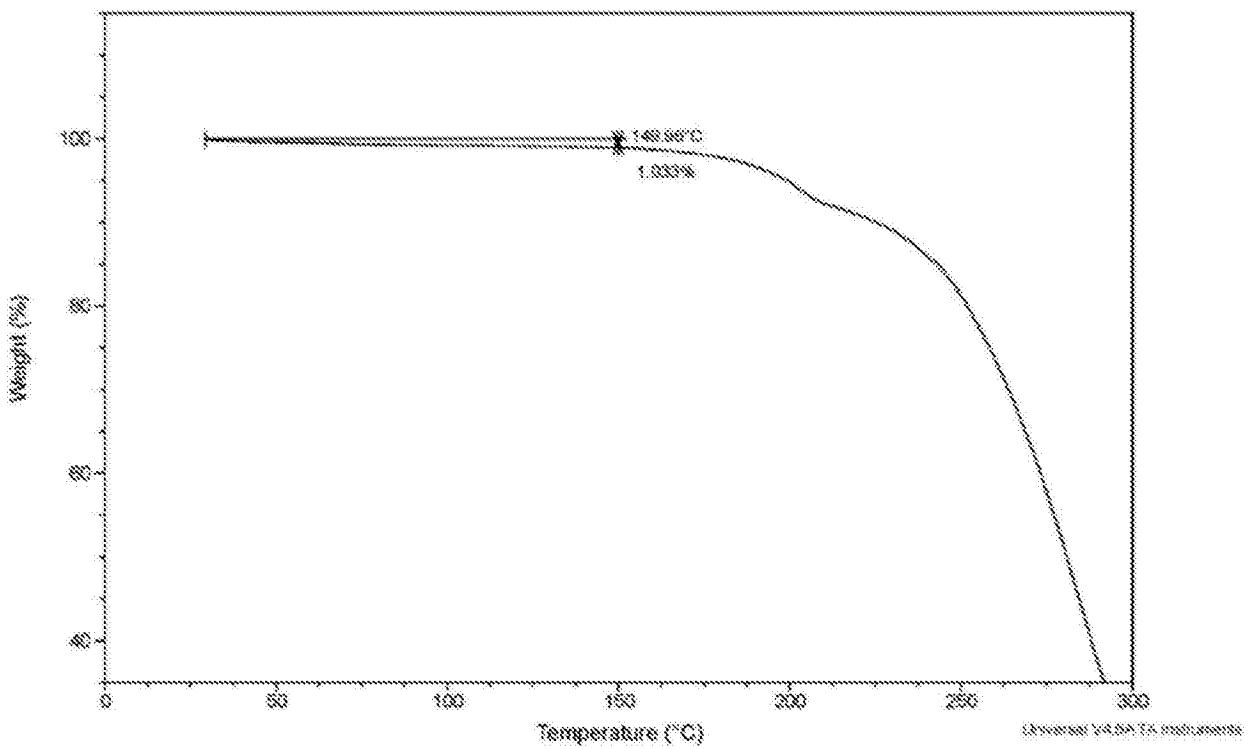


图18

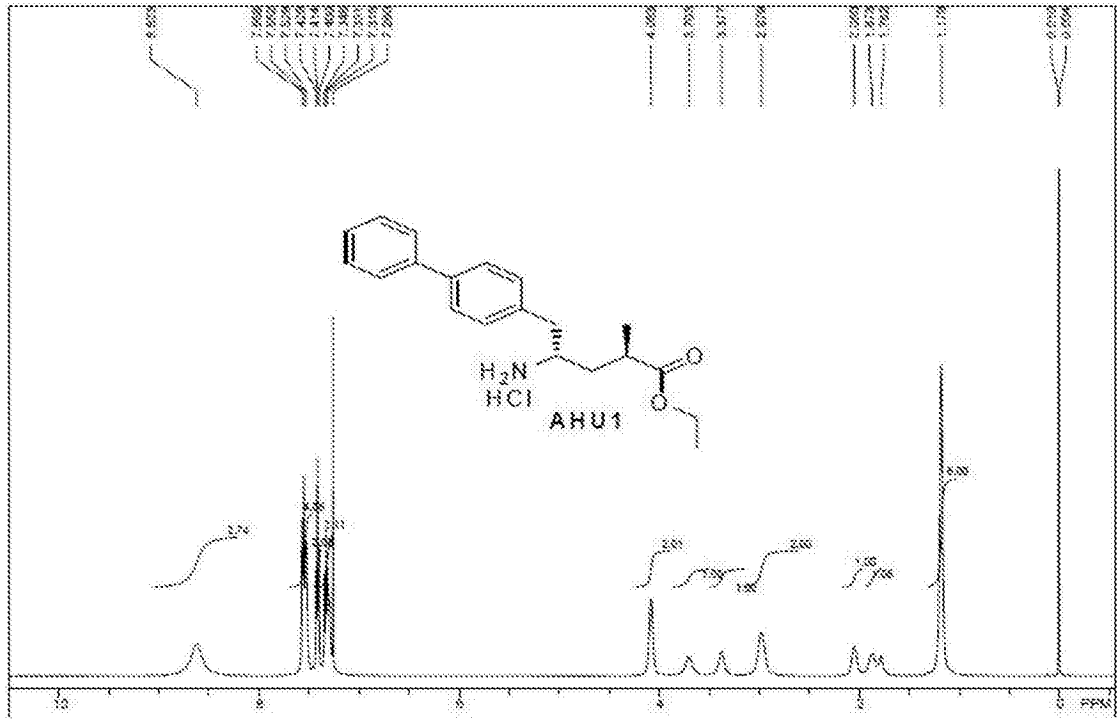


图19

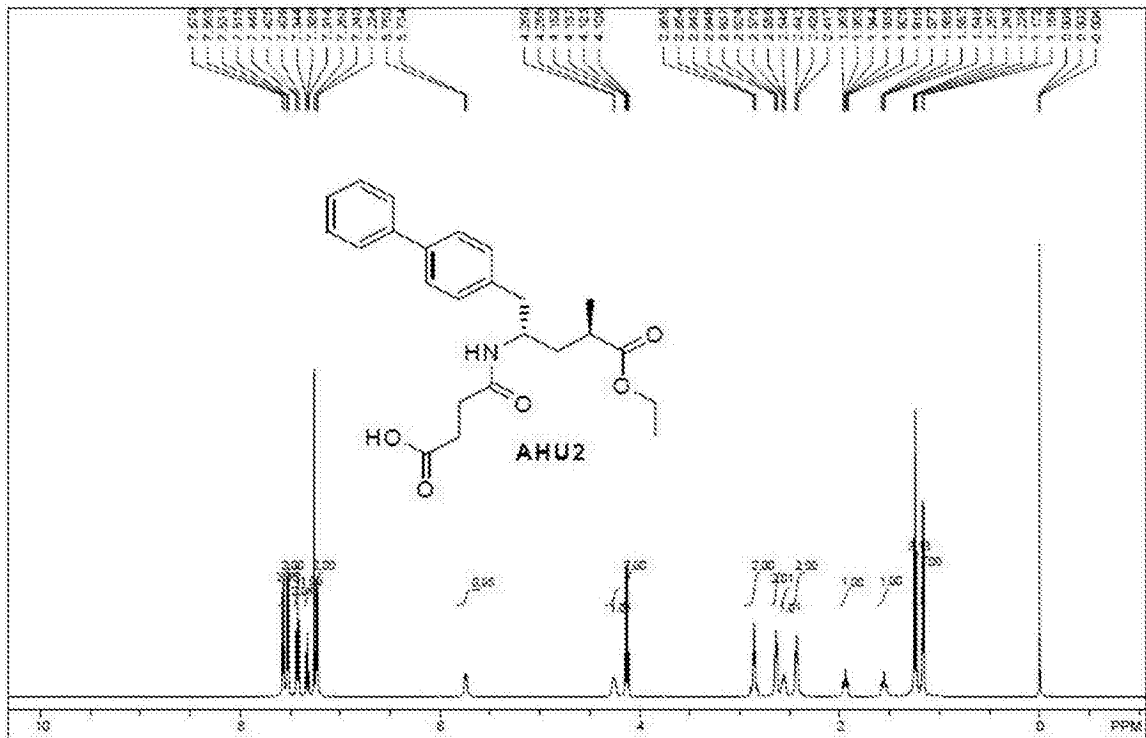


图20

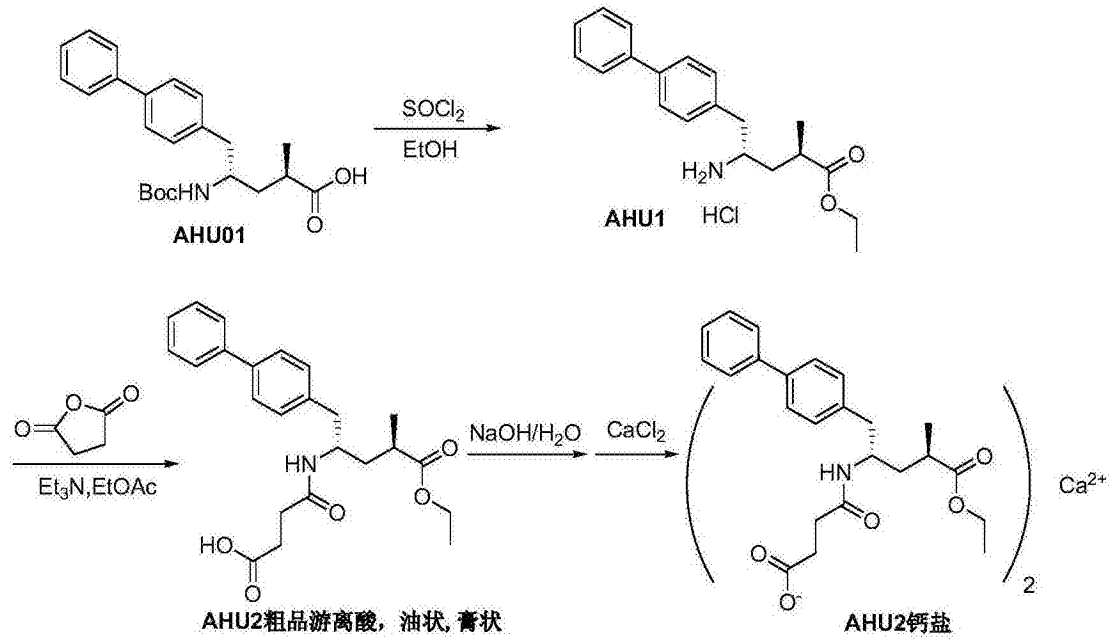


图21

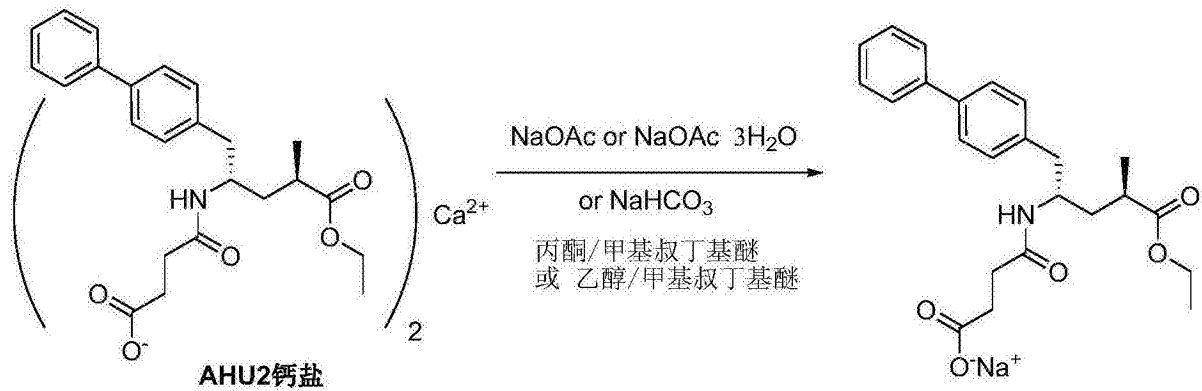


图22