



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109563035 B

(45) 授权公告日 2021.07.20

(21) 申请号 201780026902.4
 (22) 申请日 2017.06.22
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 109563035 A
 (43) 申请公布日 2019.04.02
 (66) 本国优先权数据
 201610457261.5 2016.06.22 CN
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2018.10.30
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/CN2017/089470 2017.06.22
 (87) PCT国际申请的公布数据
 WO2017/219994 ZH 2017.12.28
 (73) 专利权人 山东亨利医药科技有限责任公司
 地址 山东省济南市高新区港兴三路北段济
 南药谷2号楼401室

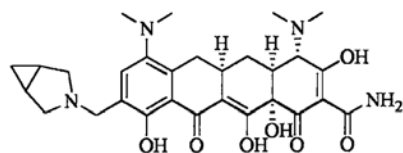
(72) 发明人 黄振华 洪梅 姜辰
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
 司 72001
 代理人 郭煜 周齐宏
 (51) Int.Cl.
 C07D 209/54 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01)
 A61P 31/04 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 A61K 31/65 (2006.01)
 A61P 31/00 (2006.01)
 (56) 对比文件
 WO 2013013505 A1, 2013.01.31
 WO 2004064728 A2, 2004.08.05
 CN 102417465 A, 2012.04.18
 CN 101248038 A, 2008.08.20
 审查员 张建宏
 权利要求书2页 说明书16页 附图7页

(54) 发明名称

9-氨基甲基取代的四环素类化合物的晶型及其制备方法

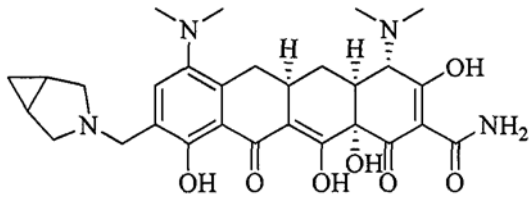
(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,涉及9-氨基甲基取代的四环素类化合物的晶型及其制备方法,具体涉及式(1)所示的化合物晶型、式(1)所示的化合物晶型的制备方法及其晶型在制备治疗和/或预防四环素敏感菌和/或耐药菌引起的感染疾病药物中的应用。



式(1)

1. 式(1)所示化合物(4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺的晶型,



式(1)

其特征在于,使用Cu-Ka辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射,分别在以下位置有特征峰:

晶型I: $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;

晶型II: $10.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;

晶型VII: $11.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

2. 如权利要求1所述的式(1)所示化合物的晶型,其特征在于,使用Cu-Ka辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射,分别在以下位置有特征峰:

晶型I: $9.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;

晶型II: $9.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;

晶型VII: $11.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

3. 如权利要求1或2所述的式(1)所示化合物的晶型,其特征在于,使用Cu-Ka辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射,分别在以下位置有特征峰:

晶型I: $9.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;

晶型II: $9.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;

晶型VII: $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

4. 如权利要求1所述的式(1)所示化合物的晶型,其特征分别在于,

晶型I其X-射线粉末衍射图谱基本上如图1所示;

晶型II其X-射线粉末衍射图谱基本上如图3所示;

晶型VII其X-射线粉末衍射图谱基本上如图10所示。

5. 如权利要求1所述的式(1)所示化合物的晶型,其特征分别在于,

晶型I其差示扫描量热分析图在 $180-220^{\circ}\text{C}$ 范围内吸热;

晶型II其差示扫描量热分析图在 $195-215^{\circ}\text{C}$ 范围内吸热;

晶型VII其差示扫描量热分析图在 $165-205^{\circ}\text{C}$ 范围内吸热。

6. 如权利要求1所述的式(1)所示化合物的晶型I、II、VII的制备方法,其特征分别在于,

将式(1)所示化合物置于无水乙腈中浆洗或四氢呋喃中搅拌析出固体,过滤得到晶型I;

将式(1)所示化合物置于低级醇或乙酸乙酯或丙酮或甲醇与水比例为1:1-9:1(v/v)混合溶液中浆洗,或者溶于四氢呋喃中置于异丙醇或正庚烷氛围中析出固体后,过滤得到晶型II;

将式(1)所示化合物置于乙腈与水比例为1:1-9:1(v/v)的混合溶液中浆洗、过滤,在真空下干燥得晶型VII。

7. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物含有式(1)所示化合物的晶型I、II、VII或其组合,和药用可接受的载体。

8. 如权利要求7所述的药物组合物,其中所述的晶型的含量不低于94.5%。

9. 一种药物制剂,包含权利要求1-6任一项所述的式(1)所示化合物的晶型I、II、VII或其组合和一种或多种药用载体和/或稀释剂,为药学上可接受的任一剂型。

10. 权利要求1-6任一项所述的式(1)所示化合物的晶型在制备治疗和/或预防四环素类药物敏感菌和/或耐药菌引起的疾病的药物中的应用,其所述四环素类药物敏感菌和/或耐药菌引起的疾病选自感染、癌症、糖尿病和已经发现的可以用其他四环素类化合物治疗和/或预防的其他疾病,其中所述晶型选自晶型I、II、VII或其组合。

9-氨基甲基取代的四环素类化合物的晶型及其制备方法

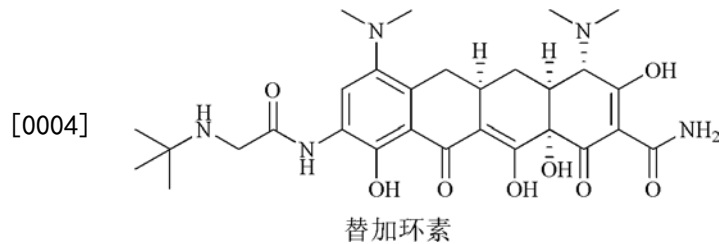
技术领域

[0001] 本发明涉及9-氨基甲基取代的四环素类化合物的晶型及其制备方法,以及该化合物的晶型在制备治疗和/或预防四环素类药物敏感菌和/或耐药菌引起的疾病的药物中的应用。

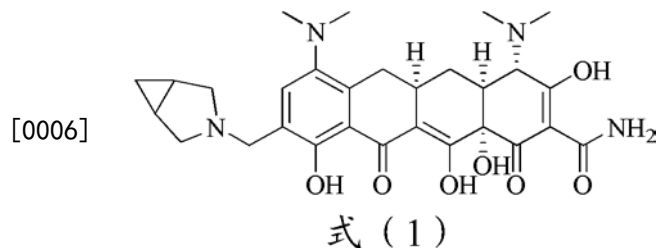
背景技术

[0002] 四环素类抗生素是由放线菌链霉菌属发酵产生的一类口服广谱抗生素,对立克次氏体、许多革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌、性病淋巴肉芽肿病原体、包涵体结膜炎病原体和鹦鹉热病原体有很好的药理学效应。

[0003] 20世纪90年代初研发了新一类四环素类药物——甘氨酰环素类药物(glycyclines),代表药物为替加环素(tigecycline,GAR-936)。替加环素抗菌谱广,不但具有早期四环素类的抗菌活性,而且对因外排机制和核糖体保护机制而对四环素类耐药的病原菌也具抗菌活性。目前还没有可以口服的替加环素类药物上市。



[0005] 另外,W02013013505 A1中还公开了下述式(1)所示化合物,



[0007] 其化学名称为(4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺,该化合物的抗菌谱广,抗菌活性强。

[0008] W02013013505 A1中还记载了式(1)所示化合物的制备方法,由此方法可以得到式(1)所示化合物的无定形(图13),而无法得到的式(1)化合物的晶型。

发明内容

[0009] 在式(1)所示的化合物的研究开发过程中,发现式(1)所示的化合物极易生成不稳定的溶剂化物,导致其纯度、含量以及稳定性不能令人满意。为了得到高纯度、高含量、稳定性好的晶型,本发明人对(1)所示化合物的晶型进行了悉心的研究,最终发现了式(1)所示化合物的晶型。

[0010] 本发明目的在于提供式(1)所示化合物的晶型。

[0011] 本发明目的还在于提供式(1)所示化合物的可药用的晶型。

[0012] 本发明目的另外在于提供式(1)所示化合物的晶型的制备方法及其相互转化方法。

[0013] 本发明的再一目的在于提供式(1)所示化合物的晶型在预防和/或治疗四环素类药物敏感菌和/或耐药菌引起的疾病的药物中的应用,其中所述四环素类药物敏感菌和/或耐药菌引起的疾病例如是感染、癌症、糖尿病和已经发现的可以用其他四环素类化合物治疗和/或预防的其他疾病。

[0014] 本发明人对(1)所示化合物的晶型进行了悉心研究,结果发现:

[0015] (1) 无定形

[0016] 根据W02013013505 A1记载的方法制备得到式(1)所示化合物的无定形,其XRPD图谱如图13所示。

[0017] 式(1)所示的化合物的无定形含量低,不易纯化。如实施例1所述的工艺中,粗品经过柱层析的纯化,含量为84.8%,再次纯化后为87.7%,多次纯化后含量仍达不到制备药物的要求。

[0018] 研究还发现,式(1)所示的化合物的无定形稳定性极差,如表1所示,高温60℃下14天含量下降了6.6%,高湿条件40℃/75%±5%RH下14天含量下降7.5%,而光照条件4500lx±500lx下,14天含量下降了12.1%。式(1)所示的化合物的无定形其制备中的含量本身不高,在高温、高湿、光照条件下稳定性差,因此,式(1)所示的化合物的无定形不适合用于制备药物。

[0019] 综上所述,式(1)所示的化合物的无定形不能满足用于制备药物的要求,亟需找到纯度、含量以及稳定性更好的药物用晶型。

[0020] (2) 晶型

[0021] 本发明人进一步对式(1)所示的化合物的晶型进行了大量研究,发现了式(1)所示的化合物的晶型I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII。特别需要指出的是,这8种不同的晶型无法根据式(1)所示的化合物的化学式进行预测,也不可能预测到任何一种晶型的结构或者性质。

[0022] 式(1)所示化合物的晶型,使用Cu-Kα辐射,以2θ角度表示的X-射线粉末衍射,分别在以下位置有特征峰:

[0023] 晶型I:10.6°±0.2°、13.3°±0.2°、15.9°±0.2°、24.0°±0.2°;

[0024] 晶型II:10.2°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°、24.1°±0.2°;

[0025] 晶型III:11.7°±0.2°、16.6°±0.2°、20.5°±0.2°、27.3°±0.2°;

[0026] 晶型IV:6.8°±0.2°、10.0°±0.2°、11.1°±0.2°、21.5°±0.2°;

[0027] 晶型V:9.7°±0.2°、17.9°±0.2°、19.2°±0.2°、23.8°±0.2°;

[0028] 晶型VI:7.7°±0.2°、15.5°±0.2°、15.9°±0.2°、19.5°±0.2°;

[0029] 晶型VII:11.7°±0.2°、15.1°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°;

[0030] 晶型VIII:4.8°±0.2°、9.7°±0.2°、19.6°±0.2°。

[0031] 所述的式(1)所示化合物的晶型,使用Cu-Kα辐射,以2θ角度表示的X-射线粉末衍射,分别在以下位置有特征峰:

[0032] 晶型I:9.0°±0.2°、10.6°±0.2°、13.3°±0.2°、15.9°±0.2°、23.6°±0.2°、

24.0°±0.2°;

[0033] 晶型II:9.3°±0.2°、10.2°±0.2°、14.0°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°、24.1°±0.2°;

[0034] 晶型III:9.5°±0.2°、11.7°±0.2°、16.6°±0.2°、20.5°±0.2°、22.1°±0.2°、27.3°±0.2°;

[0035] 晶型IV:6.8°±0.2°、10.0°±0.2°、11.1°±0.2°、20.1°±0.2°、20.5°±0.2°、21.5°±0.2°;

[0036] 晶型V:9.7°±0.2°、11.8°±0.2°、17.9°±0.2°、19.2°±0.2°、22.1°±0.2°、23.8°±0.2°;

[0037] 晶型VI:7.7°±0.2°、15.5°±0.2°、15.9°±0.2°、17.2°±0.2°、19.5°±0.2°、21.2°±0.2°;

[0038] 晶型VII:11.7°±0.2°、15.1°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°、20.1°±0.2°、21.8°±0.2°;

[0039] 晶型VIII:4.8°±0.2°、9.7°±0.2°、14.6°±0.2°、19.6°±0.2°、22.0°±0.2°、24.5°±0.2°。

[0040] 所述的式(1)所示化合物的晶型,使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射,分别在以下位置有特征峰:

[0041] 晶型I:9.0°±0.2°、10.6°±0.2°、13.3°±0.2°、14.3°±0.2°、15.9°±0.2°、18.0°±0.2°、20.0°±0.2°、21.3°±0.2°、23.6°±0.2°、24.0°±0.2°;

[0042] 晶型II:9.3°±0.2°、10.2°±0.2°、14.0°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°、20.8°±0.2°、23.0°±0.2°、24.1°±0.2°、24.8°±0.2°、27.7°±0.2°;

[0043] 晶型III:9.5°±0.2°、11.7°±0.2°、12.7°±0.2°、13.5°±0.2°、16.6°±0.2°、19.8°±0.2°、20.5°±0.2°、22.1°±0.2°、23.5°±0.2°、27.3°±0.2°、27.7°±0.2°;

[0044] 晶型IV:6.8°±0.2°、10.0°±0.2°、11.1°±0.2°、11.8°±0.2°、13.9°±0.2°、14.9°±0.2°、15.5°±0.2°、20.1°±0.2°、20.5°±0.2°、21.5°±0.2°;

[0045] 晶型V:7.1°±0.2°、9.7°±0.2°、11.8°±0.2°、16.5°±0.2°、17.9°±0.2°、19.2°±0.2°、22.1°±0.2°、23.1°±0.2°、23.8°±0.2°、24.9°±0.2°;

[0046] 晶型VI:7.7°±0.2°、15.5°±0.2°、15.9°±0.2°、17.2°±0.2°、18.0°±0.2°、19.5°±0.2°、20.6°±0.2°、21.2°±0.2°、22.0°±0.2°、29.5°±0.2°;

[0047] 晶型VII:11.0°±0.2°、11.7°±0.2°、13.8°±0.2°、14.3°±0.2°、15.1°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°、20.1°±0.2°、21.8°±0.2°、25.6°±0.2°;

[0048] 晶型VIII:4.8°±0.2°、9.7°±0.2°、14.6°±0.2°、19.6°±0.2°、22.0°±0.2°、24.5°±0.2°。

[0049] 所述的式(1)所示化合物的各晶型中,

[0050] 晶型I其差示扫描量热分析图在180-220℃范围内吸热;

[0051] 晶型II其差示扫描量热分析图在195-215℃范围内吸热;

[0052] 晶型III其差示扫描量热分析图在150-190℃范围内吸热;

[0053] 晶型VII其差示扫描量热分析图在165-205℃范围内吸热。

[0054] 式(1)所示化合物的晶型,其特征分别在于,

[0055] 晶型I其X-射线粉末衍射图谱如图1所示;

[0056] 晶型II其X-射线粉末衍射图谱如图3所示;

[0057] 晶型III其X-射线粉末衍射图谱如图5所示;

[0058] 晶型IV其X-射线粉末衍射图谱如图7所示;

[0059] 晶型V其X-射线粉末衍射图谱如图8所示;

[0060] 晶型VI其X-射线粉末衍射图谱如图9所示;

[0061] 晶型VII其X-射线粉末衍射图谱如图10所示;

[0062] 晶型VIII其X-射线粉末衍射图谱如图12所示。

[0063] 式(1)所示化合物的晶型I的制备方法:将式(1)所示化合物置于无水乙腈中浆洗或四氢呋喃中搅拌析出固体,过滤得到晶型I。

[0064] 式(1)所示化合物的晶型II的制备方法:将式(1)所示化合物置于低级醇或乙酸乙酯或丙酮或甲醇与水(1:1-9:1,v/v)混合溶液中浆洗,或者溶于四氢呋喃中置于异丙醇或正庚烷氛围中析出固体后,过滤得到晶型II。

[0065] 式(1)所示化合物的晶型III的制备方法:将式(1)所示的化合物置于乙腈与水比例为1:1-4:1的混合溶液中于0-70℃下浆洗,过滤得到晶型III,为乙腈溶剂化合物。

[0066] 式(1)所示化合物的晶型IV的制备方法:将式(1)所示的化合物置于乙腈与水比例为9:1的混合溶液中于70-90℃下浆洗得晶型IV。

[0067] 式(1)所示化合物的晶型V的制备方法:将式(1)所示的化合物置于四氢呋喃与乙酸异丙酯混合溶液中缓慢挥发;或将式(1)所示的化合物溶于四氢呋喃中,然后滴加乙酸异丙酯,析出固体,过滤得到晶型V,为乙酸异丙酯溶剂化合物。

[0068] 式(1)所示化合物的晶型VI的制备方法:将式(1)所示的化合物置于氯仿溶液中缓慢挥发;或将式(1)所示的化合物溶于氯仿中,置于异丙醇或正庚烷氛围中析出固体;或将式(1)所示的化合物溶于氯仿中,通过聚醋酸乙烯酯、聚苯硫醚、1,3-二甲基咪唑啉甲烷磺酸盐或1,3-二甲基咪唑啉高氯酸盐诱导,挥发氯仿析出固体得到晶型VI,为氯仿溶剂化合物。

[0069] 式(1)所示化合物的晶型VII的制备方法:将式(1)所示的化合物置于乙腈与水比例为1:1-9:1(v/v)的混合溶液中浆洗、过滤,在真空下干燥得晶型VII。或者将式(1)所示的化合物的晶型III在真空下干燥得晶型VII。

[0070] 式(1)所示化合物的晶型VIII的制备方法:将式(1)所示的化合物置于乙酸异丙酯中浆洗,过滤得到晶型VIII,为乙酸异丙酯溶剂化合物。

[0071] 进一步研究发现,上述晶型III、V、VI、VIII属于溶剂化合物,分别含有非药用的有机溶剂乙腈(二类溶剂,限度为410ppm)、氯仿(二类溶剂,限度为60ppm)、乙酸异丙酯(三类溶剂,残留溶剂的量不超过0.5%)。经过测定,晶型III、V、VI、VIII的残留溶剂均超过药用限度,不符合药用要求。

[0072] 为进一步测定符合药用含量的无定形的稳定性,需要制备含量高的无定形。本发明以含量高的式(1)所示的化合物晶型为原料制得药用含量高的无定形(含量为97.1%),发现在转化过程中,无定形的含量下降(如实施例1所示)。

[0073] 研究还发现,式(1)所示化合物的晶型I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII相比于无定形的稳定性,并非都更好。具体而言,在晶型III的稳定性考察中,于高湿条件40℃/75%±5%RH下放置14天后,化合物含量下降了10%左右。由此可以看出:高湿条件下,晶型III的

稳定性比无定形差。另外,在晶型IV的稳定性考察中,于光照条件4500Lx±500Lx下放置15天,其含量下降了23.1%,另外,于高温60℃下放置15天,其含量下降近10%。上述实验结果说明晶型IV在光照、高温条件下的稳定性比无定形的差。

[0074] 因此,式(1)所示化合物的晶型I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII并非都能满足药用要求。

[0075] (3) 可药用的晶型

[0076] 基于上述的研究,本发明提供了式(1)所示化合物的稳定的晶型I、晶型II和晶型VII。

[0077] 本发明的优选的技术方案概述如下:

[0078] 式(1)所示化合物(4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺的晶型

[0079] 使用Cu-Ka辐射,以2θ角度表示的X-射线粉末衍射,分别在以下位置有特征峰:

[0080] 晶型I:10.6°±0.2°、13.3°±0.2°、15.9°±0.2°、24.0°±0.2°;

[0081] 晶型II:10.2°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°、24.1°±0.2°;

[0082] 晶型VII:11.7°±0.2°、15.1°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°。

[0083] 式(1)所示化合物的晶型,使用Cu-Ka辐射,以2θ角度表示的X-射线粉末衍射,分别在以下位置有特征峰:

[0084] 晶型I:9.0°±0.2°、10.6°±0.2°、13.3°±0.2°、15.9°±0.2°、23.6°±0.2°、24.0°±0.2°;

[0085] 晶型II:9.3°±0.2°、10.2°±0.2°、14.0°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°、24.1°±0.2°;

[0086] 晶型VII:11.7°±0.2°、15.1°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°、20.1°±0.2°、21.8°±0.2°。

[0087] 式(1)所示化合物的晶型,使用Cu-Ka辐射,以2θ角度表示的X-射线粉末衍射,分别在以下位置有特征峰:

[0088] 晶型I:9.0°±0.2°、10.6°±0.2°、13.3°±0.2°、14.3°±0.2°、15.9°±0.2°、18.0°±0.2°、20.0°±0.2°、21.3°±0.2°、23.6°±0.2°、24.0°±0.2°;

[0089] 晶型II:9.3°±0.2°、10.2°±0.2°、14.0°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°、20.8°±0.2°、23.0°±0.2°、24.1°±0.2°、24.8°±0.2°、27.7°±0.2°;

[0090] 晶型VII:11.0°±0.2°、11.7°±0.2°、13.8°±0.2°、14.3°±0.2°、15.1°±0.2°、15.9°±0.2°、17.9°±0.2°、20.1°±0.2°、21.8°±0.2°、25.6°±0.2°。

[0091] 式(1)所示化合物的各晶型中,

[0092] 晶型I其差示扫描量热热分析图在180-220℃范围内吸热;

[0093] 晶型II其差示扫描量热热分析图在195-215℃范围内吸热;

[0094] 晶型VII其差示扫描量热热分析图在165-205℃范围内吸热。

[0095] 式(1)所示化合物的晶型,其特征分别在于,

[0096] 晶型I其X-射线粉末衍射图谱如图1所示;

[0097] 晶型II其X-射线粉末衍射图谱如图3所示;

[0098] 晶型VII其X-射线粉末衍射图谱如图10所示。

[0099] 本发明还提供一种药物组合物,所述药物组合物含有所述的式(1)所示化合物的晶型或无定型,和药用可接受的载体,其中所述晶型包括晶型I、II、VII或其组合。

[0100] 本发明所述的药物组合物,其中所述的晶型以纯的形式存在。包括但不限于,晶型I、II、VII或其组合的含量不低于94.5%或者95%或者96%或者98%或者99%,例如存在少于约5.5%、约5%、少于约4%、少于约2%或少于约1%的杂质。这样的杂质包括但不限于降解产物、氧化产物、差向异构体、溶剂和/或其它不合需要的杂质。

[0101] 本发明还提供式(1)所示化合物的晶型和一种或多种药用载体和/或稀释剂的药用制剂,其为药学上可接受的任一剂型。本发明还提供式(1)所示化合物的晶型可以与一种或者多种药用载体制成药物制剂。所述的药物制剂指临床上使用的常规制剂,可以口服或肠胃外给药等方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服给药时,可制成常规的固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等;也可制成口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。用于肠胃外给药时,可制成注射剂,包括注射液、注射无菌粉末、注射用浓溶液、注射用混悬剂等。用于直肠给药时,可制成栓剂等。用于经肺给药时,可制成吸入剂或者喷雾剂等。用于局部或经皮给药时,可制成软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液或透皮贴剂等。这些制剂可以通过常规方法,添加药用载体如赋形剂、黏合剂、增湿剂、崩解剂、增稠剂等制备而成。其中所述晶型包括晶型I、II、VII或其组合。

[0102] 本发明还提供式(1)所示化合物的晶型在制备治疗和/或预防对四环素类药物敏感菌和/或耐药菌引起的疾病的药物中的应用,其中所述“对四环素类药物敏感菌和/或耐药菌引起的疾病”例如是感染、癌症、糖尿病和已经发现的可以用其他四环素类化合物治疗和/或预防的其他疾病,其中所述晶型包括晶型I、II、VII或其组合。

[0103] 本发明式(1)所示化合物的晶型能够用于治疗和/或预防对四环素类药物敏感的疾病,对四环素类药物敏感的疾病包括感染(例如立克次体感染,性病淋巴肉芽肿,包涵体结膜炎,鹦鹉热病原体感染及其它四环素化合物耐药性感染)、癌症、糖尿病和已经发现可以用四环素类化合物治疗和/或预防的其它疾病。本发明式(1)所示化合物的晶型抗菌谱广,抗菌活性强,对革兰氏阳性、阴性菌包括需氧菌和厌氧菌均具有良好的抗菌活性;且具有较好的药代动力学特征。

[0104] 本发明式(1)所示化合物的晶型与最接近的现有技术相比,具有以下优点:

[0105] (1) 本发明式(1)所示化合物的晶型I、II、VII或其组合稳定性好,其中晶型I、II的稳定性好于晶型VII,晶型I的热稳定性好于晶型II;

[0106] (2) 本发明式(1)所示化合物的晶型I、II、VII或其组合,残留溶剂少,毒性和副作用低;

[0107] (3) 本发明化合物式(1)所示化合物的晶型I、II、VII或其组合,理化性质好,质量稳定,含量和纯度高,粒径稳定,易于进行大规模工业生产。

[0108] 本发明涉及的式(1)所示化合物的晶型I、II、VII或其组合为其特征在于物理性质如稳定性、溶解性、吸湿性和溶出率适合于临床和治疗剂型;其特征还在于物理性质例如结晶形态学、可压缩性、粒度和硬度适合于制备固体剂型。上述性质可采用本领域已知的技术例如X-射线衍射、显微镜学、IR光谱学、热分析和吸湿性分析测定。

[0109] 化合物的晶型影响化合物的溶解性、溶出率、生物利用度、化学和物理稳定性、流

动性、破碎性和可压缩性以及基于化合物的药物产品的安全性和效力 (Knapman, Modern Drug Discovery, 2000, 3 (2) :53)。因此, 制备和上市以其热力学最稳定的晶型存在的、基本上不含其它晶型的纯的药物变得非常重要。

[0110] 具有最佳物理和化学性质的化合物的晶型将促进活性化合物做为药物的开发。最有用的物理和化学性质包括: 容易和可再生式制备、结晶性、非吸湿性、水溶性、对可见和紫外光的稳定性、在温度和湿度的加速稳定性条件下低得降解速率、同分异构体形式之间的低异构化速率和长期给予人体的安全性等。所以需要在实例里展示各个晶型的优势。

[0111] 本发明涉及的式 (1) 所示化合物的晶型 I、II、VII 或其组合, 其储存稳定性、合适的晶体形状 (crystal morphology)、可压缩性、流动性、不容易粘冲、密度、粒径稳定性、溶出性质等对式 (1) 所示化合物的制备、配制、制剂中的使用和生物利用度是有益的。

[0112] 本发明所述的式 (1) 所示化合物的晶型 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII 及无定形在一定条件下可以相互转化, 本发明还提供了晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V、晶型 VI、晶型 VII、晶型 VIII 与无定形之间的转化关系。

[0113] 无定形在无水乙腈中浆洗或在四氢呋喃重结晶制得晶型 I;

[0114] 无定形在甲醇中浆洗制得晶型 II;

[0115] 无定形在乙腈与水比例为 1:1-4:1 的混合溶液中 0-70℃ 浆洗制得晶型 III;

[0116] 无定形在乙腈与水比例为 9:1 的混合溶液中 70-90℃ 浆洗制得晶型 IV;

[0117] 无定形在乙酸异丙酯中浆洗制得晶型 VIII;

[0118] 晶型 II 在无水乙腈中浆洗制得晶型 I;

[0119] 晶型 III 真空干燥制得晶型 VII;

[0120] 晶型 VII 在甲醇中重结晶制得晶型 II;

[0121] 晶型 V、VI 和 VIII 干燥后制得无定形。

附图说明

[0122] 图 1: 式 (1) 所示化合物晶型 I 的 XRPD 图谱;

[0123] 图 2: 式 (1) 所示化合物晶型 I 的 DSC 图谱;

[0124] 图 3: 式 (1) 所示化合物晶型 II 的 XRPD 图谱;

[0125] 图 4: 式 (1) 所示化合物晶型 II 的 DSC 图谱;

[0126] 图 5: 式 (1) 所示化合物晶型 III 的 XRPD 图谱;

[0127] 图 6: 式 (1) 所示化合物晶型 III 的 DSC 图谱;

[0128] 图 7: 式 (1) 所示化合物晶型 IV 的 XRPD 图谱;

[0129] 图 8: 式 (1) 所示化合物晶型 V 的 XRPD 图谱;

[0130] 图 9: 式 (1) 所示化合物晶型 VI 的 XRPD 图谱;

[0131] 图 10: 式 (1) 所示化合物晶型 VII 的 XRPD 图谱;

[0132] 图 11: 式 (1) 所示化合物晶型 VII 的 DSC 图谱;

[0133] 图 12: 式 (1) 所示化合物晶型 VIII 的 XRPD 图谱;

[0134] 图 13: 式 (1) 所示化合物无定型的 XRPD 图谱;

[0135] 图 14: 式 (1) 所示化合物晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V、晶型 VI、晶型 VII、晶型 VIII 与无定形之间的转化关系图, 其中:

- [0136] 1. 甲醇中浆洗或甲醇与水(1:1-9:1,v/v)的混合溶液中浆洗;
- [0137] 2. 乙腈或四氢呋喃中浆洗;
- [0138] 3. 乙腈与水比例为1:1-4:1的混合溶液中浆洗;
- [0139] 4. 乙腈与水比例为9:1的的混合溶液中浆洗;
- [0140] 5. 乙酸异丙酯中浆洗;
- [0141] 6. 氯仿溶液缓慢挥发或在氯仿溶液中聚醋酸乙烯酯、聚苯硫醚、1,3-二甲基咪唑啉甲烷磺酸盐或1,3-二甲基咪唑啉高氯酸盐诱导结晶;
- [0142] 7. 四氢呋喃与乙酸异丙酯(1:1,v/v)混合溶液中缓慢挥发;
- [0143] 8. 加热干燥。
- [0144] 本发明所述浆洗是指大量固体用少量溶剂搅拌洗涤。
- [0145] 本发明所述低级醇是指含有1-6个碳原子的醇,包括甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、正丁醇、戊醇、己醇等。

4、具体实施方式

[0146] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

[0147] 实施例1 (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化代-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺无定形的制备

[0148] 参照专利W02013013505A1记载的方法合成(4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化代-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺8g。粗品含量为84.8%。

[0149] 将8g粗品溶于1.5L水中,加入三氟乙酸调pH=2-4溶解后加入氨水调pH=6.5-7.5,上样后用(1%TFA/水)/乙腈(6%)体系制备分离,收集含产物流分。水相用氢氧化钠水溶液调pH=7.5~8.5,保持水相温度25-30℃,用二氯甲烷萃取三次,二氯甲烷相合并。二氯甲烷相浓缩,滴入正庚烷中降温至0~5℃搅拌10-30min,抽滤,得到化合物3.17g,含量为87.7%,纯度为96.2%。

[0150] 分子式: $C_{29}H_{36}N_4O_7$

[0151] ^1H-NMR ($CD_3OD, 400MHz$) δ : 8.48 (s, 1H), 4.54 (brs, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.65 (brs, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.35 (s, 6H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.78 (m, 1H) .

[0152] 为了制备含量高的(4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化代-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺的无定形,本发明还尝试下列工艺:

[0153] 将式(1)所示化合物的晶型II(含量为95.6%)溶于适量二氯甲烷中,在0-5℃下滴入正庚烷体系中,搅拌30min,抽滤,固体真空干燥得式(1)所示化合物无定形(含量为93.3%)。

[0154] 将式(1)所示化合物的晶型II(含量为97.0%)溶于适量二氯甲烷中,在0-5℃下滴

入正庚烷体系中,搅拌30min,抽滤,固体真空干燥得式(1)所示化合物无定形(含量为93.9%)。

[0155] 将式(1)所示化合物的晶型II(含量为98.4%)溶于适量二氯甲烷中,在0-5℃下滴入正庚烷体系中,搅拌30min,抽滤,固体真空干燥得式(1)所示化合物无定形(含量为97.1%)。

[0156] 固体用XRPD表征为无定形,如图13所示。

[0157] 实施例2(4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺晶型I的制备

[0158] 将实施例1制备所得式(1)所示化合物无定形0.5g(含量87.7%,纯度为96.2%),置于5mL乙腈或2mL THF中,加热至55℃搅拌0.5h,过滤,得到的固体放置于真空干燥箱中50℃真空干燥12h,获得晶型I。含量为97.0%,纯度为98.2%。

[0159] 晶型I的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图1中所示,其中主要参数如下:

	2θ角(°)	d值(埃)	强度(%)
	9.025765	9.79798	38.74
	10.586120	8.35704	100.00
	13.306510	6.65401	43.61
	14.277980	6.20339	31.16
	15.716330	5.63875	55.34
	15.935210	5.56179	53.43
	17.646390	5.02613	19.96
	18.039520	4.91747	31.42
	19.985140	4.44292	30.34
[0160]	21.261890	4.17892	28.80
	22.452190	3.96000	28.54
	23.618520	3.76702	35.07
	23.966900	3.71305	58.77
	24.727390	3.60055	24.17
	26.599820	3.35120	4.21
	27.485250	3.24522	6.23
	28.370430	3.14595	4.91
	31.601690	2.83126	2.64
	32.827100	2.72832	6.25
	35.731580	2.51293	8.09
	36.550010	2.45852	4.56
	39.294720	2.29288	6.57

[0161] 式(1)所示化合物晶型I的DSC图谱如图2所示。

[0162] 实施例3(4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺晶型II的制备

[0163] 方法1:将实施例1制备所得式(1)所示化合物的无定形1.0g(含量87.7%,纯度为96.2%),溶于10mL甲醇中,55℃下搅拌1-2h,过滤,得到的固体放置于真空干燥箱中50℃真空干燥12h,得晶型II,含量为94.5%,纯度为96.4%。

[0164] 方法2:将实施例1制备所得式(1)所示化合物的无定形1.0g(含量87.7%,纯度为96.2%),多次纯化后,溶于10mL甲醇中,55℃下搅拌1-2h,过滤,得到的固体放置于真空干

燥箱中50℃真空干燥12h,得晶型II,含量为98.4%。

[0165] 方法3:将所得式(1)所示化合物15mg置于3mL小玻璃瓶中,将该小瓶置于20mL大玻璃瓶内,大玻璃瓶含4mL甲醇。室温下放置10天后,固体为晶型II。

[0166] 方法4:将所得式(1)所示化合物15mg置于3mL小玻璃瓶中,溶于0.6mL THF中,将该小瓶置于20mL大玻璃瓶内,大玻璃瓶含4mL正庚烷。室温下放置4天,析出固体,过滤得晶型II。

[0167] 晶型II的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图3中所示,其中主要参数如下:

	2θ 角 (°)	d 值 (埃)	强度 (%)
	9.260124	9.55053	32.36
	10.219830	8.65573	100.00
	13.957680	6.34502	30.22
	15.906220	5.57186	67.00
	17.867450	4.96444	33.45
[0168]	20.822590	4.26608	21.68
	23.047770	3.85900	22.73
	24.083840	3.69528	40.93
	24.817680	3.58766	14.67
	27.666960	3.22432	4.69
	34.791430	2.57865	4.46
	36.987580	2.43043	2.36

[0169] 实施例4 (4S,4aS,5aR,12aS) -9- (3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基) -4,7-双(二甲氨基) -3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺晶型III (乙腈溶剂化物) 的制备

[0170] 方法1:将实施例1制备所得式(1)所示无定型化合物500mg (含量87.7%,纯度为96.2%),置于乙腈和水(1:1)的混合溶液中,5℃下搅拌2h,过滤得晶型III,含量为90.1%,纯度为97.7%。稳定性考察的数据如前述。

[0171] 方法2:将实施例1制备所得式(1)所示无定型化合物16.1mg (含量97.1%),置于0.15mL乙腈和0.15mL水的混合溶液中,5℃下搅拌2h,过滤得晶型III。

[0172] 晶型III的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图5中所示,DSC图谱如图6所示,其中主要参数如下:

	2θ 角 (°)	d 值 (埃)	强度 (%)
	8.687313	10.17893	27.52
	9.534775	9.27603	57.43
	10.907640	8.11142	39.04
	11.659660	7.58989	100.00
	12.693860	6.97375	48.44
	13.549430	6.53526	43.82
	14.368000	6.16473	17.17
	15.326080	5.78144	21.57
	16.603930	5.33926	64.78
	18.088170	4.90436	18.77
	19.776820	4.48924	44.02
	20.496670	4.33318	76.31
[0173]	22.142080	4.01475	53.89
	23.105800	3.84944	27.66
	23.494860	3.78657	41.85
	23.965170	3.71331	21.43
	24.828240	3.58615	5.35
	25.543780	3.48730	27.49
	26.341220	3.38351	24.53
	27.295890	3.26730	51.68
	27.651590	3.22607	47.77
	30.106550	2.96837	11.96
	32.005070	2.79649	17.76
	33.610130	2.66653	8.05
	35.313900	2.54169	18.90
	36.611660	2.45452	14.25
	37.342910	2.40812	15.87

[0174] 实施例5 (4S,4aS,5aR,12aS) -9- (3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基) -4,7-双(二甲氨基) -3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺晶型IV的制备

[0175] 将实施例1制备所得式(1)所示无定型化合物15mg,置于0.9mL乙腈和0.1mL水的混合溶液中,80℃下搅拌2h,过滤得晶型IV。晶型IV不稳定,重现性差。

[0176] 晶型IV的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图7中所示,其中主要参数如下:

	2θ 角 (°)	d 值 (埃)	强度 (%)
	6.822	12.94699	100.0
	7.168	12.32169	6.5
	9.013	9.80423	8.3
	9.995	8.84303	31.0
	11.112	7.95586	39.2
	11.779	7.50736	16.7
	12.338	7.16824	9.3
	13.037	6.78547	5.3
	13.887	6.37191	16.8
	14.859	5.95719	13.8
	15.143	5.84613	7.1
	15.535	5.69940	14.6
	16.580	5.34236	7.8
	17.601	5.03492	3.9
	18.177	4.87656	12.4
	18.867	4.69985	7.8
	19.100	4.64303	6.7
	19.843	4.47079	13.6
	20.082	4.41808	20.8
	20.453	4.33877	18.9
	20.862	4.25457	4.9
	21.472	4.13512	25.6
[0177]	22.332	3.97776	7.1
	22.592	3.93260	9.6
	22.887	3.88253	8.9
	23.369	3.80350	7.3
	23.770	3.74034	8.1
	24.069	3.69447	7.8
	24.488	3.63213	7.0
	25.576	3.48007	4.4
	26.576	3.35140	7.0
	27.561	3.23374	5.7
	28.205	3.16138	4.6
	28.526	3.12656	5.2
	29.936	2.98239	7.5
	30.269	2.95039	5.8
	30.752	2.90511	4.9
	31.668	2.82316	4.5
	32.258	2.77281	4.7
	32.645	2.74087	4.2
	33.946	2.63876	4.7
	35.371	2.53563	4.4
	38.014	2.36515	4.7
	39.120	2.30080	4.3
	40.111	2.24622	4.6
	43.500	2.07876	4.9
	44.106	2.05161	4.1

[0178] 实施例6 (4S,4aS,5aR,12aS) -9- (3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基) -4,7-双(二甲氨基) -3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺晶型V (乙酸异丙酯的溶剂化物) 的制备

[0179] 方法1: 将实施例1制备所得式(1)所示化合物14.8mg, 溶于0.7mL THF和0.7mL乙酸异丙酯中, 5°C或室温下溶剂缓慢挥发后析出固体, 过滤得晶型V。

[0180] 方法2: 将实施例1制备所得式(1)所示化合物15mg, 溶于1.0mL THF中, 然后滴加4mL乙酸异丙酯, 析出固体, 过滤得晶型。

[0181] 晶型V的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图8中所示,其中主要参数如下:

	2θ 角 (°)	d 值 (埃)	强度 (%)
	4.727485	18.69238	4.86
	7.095715	12.45813	16.14
	9.727849	9.09236	100.00
	11.846180	7.47080	17.17
	16.491390	5.37545	14.44
[0182]	17.883960	4.95989	56.77
	19.183180	4.62681	53.32
	22.061500	4.02924	39.42
	23.092320	3.85166	15.52
	23.754860	3.74571	45.79
	24.895740	3.57658	11.30
	37.480630	2.39958	4.29

[0183] 实施例7(4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺晶型VI(氯仿的溶剂化物)的制备

[0184] 方法1:将实施例1制备所得式(1)所示化合物15mg溶于0.5mL氯仿中,室温下缓慢挥发析出为晶型VI。

[0185] 方法2:将实施例1制备所得式(1)所示化合物16.1mg,置于3mL小玻璃瓶中,溶于0.8mL氯仿中,将该小瓶置于20mL大玻璃瓶内,大玻璃瓶含4mL异丙醇或正庚烷。室温下放置4天,析出固体为晶型VI。

[0186] 方法3:将实施例制备所得式(1)所示化合物15mg(晶型II),置于3mL小玻璃瓶中,将该小瓶置于20mL大玻璃瓶内,大玻璃瓶含4mL氯仿。室温下放置10天后,固体为晶型VI。

[0187] 方法4:将式(1)所示化合物15mg置于3mL小玻璃瓶中,加入0.5mL氯仿溶解,然后加入2.98mg聚苯硫醚,室温下缓慢挥发析出固体为晶型VI。

[0188] 方法5:将式(1)所示化合物15mg置于3mL小玻璃瓶中,加入0.5mL氯仿溶解,然后加入3mg 1,3-二甲基咪唑啉甲烷磺酸盐,室温下缓慢挥发析出固体为晶型VI。

[0189] 晶型VI的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图9中所示,其中主要参数如下:

	2θ 角 (°)	d 值 (埃)	强度 (%)
	7.692313	11.49320	58.12
	15.457590	5.73255	100.00
	15.909050	5.57087	43.32
	17.196630	5.15655	34.40
[0190]	17.976590	4.93454	29.91
	19.542360	4.54257	56.79
	20.646680	4.30203	32.34
	21.224630	4.18618	40.47
	21.974070	4.04507	28.99
	29.474920	3.03053	13.31

[0191] 实施例8(4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺晶型VII的制备

[0192] 方法1:将实施例1制备所得式(1)所示无定型化合物16.1mg,置于0.15mL乙腈和

0.15mL水的混合溶液中,5℃下搅拌2h,过滤后在真空下干燥得晶型VII。

[0193] 方法2:将实施例制备所得式(1)所示化合物15mg(晶型II)置于0.8mL乙腈和0.2mL水(ACN/H₂O,V/V,4:1)混合溶液中,室温反应,过滤后50℃下真空干燥2h后,固体为晶型VII。

[0194] 方法3:将实施例制备所得式(1)所示化合物晶型III在真空下干燥得晶型VII。

[0195] 晶型VII的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图10中所示,其中主要参数如下:

	2θ角(°)	d值(埃)	强度(%)
	11.008970	8.03698	20.09
	11.728880	7.54525	62.33
	13.794880	6.41953	30.30
	14.308280	6.19032	30.51
	15.145890	5.84981	69.50
[0196]	15.873440	5.58329	47.53
	17.911120	4.95243	100.00
	20.133590	4.41049	32.48
	21.828890	4.07164	34.86
	24.512310	3.63165	12.97
	25.622960	3.47670	14.08
	26.747930	3.33298	13.74
	37.385250	2.40549	4.92

[0197] 实施例9(4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基甲基)-4,7-双(二甲氨基)-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧化-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-八氢并四苯-2-甲酰胺晶型VIII(乙酸异丙酯溶剂化物)的制备

[0198] 将实施例1制备所得式(1)所示化合物15mg(无定形)置于1mL乙酸异丙酯中,5℃下搅拌2h后,过滤后固体为晶型VIII。

[0199] 晶型VIII的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱如图12中所示,其中主要参数如下:

	2θ角(°)	d值(埃)	强度(%)
	4.819580	18.33540	11.85
	9.734293	9.08635	100.00
[0200]	14.642940	6.04959	2.19
	19.602850	4.52869	6.36
	21.998290	4.04067	0.70
	24.522330	3.63019	0.51

[0201] 以下通过无定形及各晶型的稳定性实验进一步阐述本发明化合物有益效果,但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

[0202] 实验例1 本发明化合物无定形及各晶型的稳定性

[0203] 供试品:式(1)所示化合物无定形、晶型I、晶型II、晶型VII:通过实施例制得;

[0204] 影响因素试验考察条件:

[0205] 高温试验:将式(1)所示化合物无定形、晶型I、晶型II、晶型VII平铺于干燥洁净表面皿中,在60℃±5℃条件下放置14天,分别于第7、14天取样,测定式(1)所示化合物的含量和纯度,与0天的样品进行比较;

[0206] 高湿试验:将式(1)所示化合物无定形、晶型I、晶型II、晶型VII平铺于干燥洁净表

面皿中,在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\%\pm 5\%$ 、 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\%\pm 5\%$ 条件下放置14天,分别于第7、14天取样,测定式(1)所示化合物的含量和纯度,与0天的样品进行比较。

[0207] 光照试验:将式(1)所示化合物无定形、晶型I、晶型II、晶型VII平铺于干燥洁净表面皿中,置光照箱内,于照度为 $4500\text{Lx}\pm 500\text{Lx}$ 条件下放置14天,分别于第7、14天取样,测定式(1)所示化合物的含量和纯度,与0天的样品进行比较。

[0208] 含量:按照中国药典2010版附录VD高效液相色谱法,采用外标法进行测定。

[0209] 纯度:按照中国药典2010版附录VD高效液相色谱法,采用面积归一化法进行测定。

[0210] 试验结果:见下表1。

[0211] 表1 式(1)所示化合物无定形及晶型的影响因素试验考察结果

试验条件	试验周期	无定形		晶型 I		晶型 II		晶型 VII	
		纯度 (%)	含量 (%)	纯度 (%)	含量 (%)	纯度 (%)	含量 (%)	纯度 (%)	含量 (%)
/	0 天	98.0	97.1	98.2	97.0	96.4	94.5	97.4	95.8
高温 60°C	7 天	95.8	94.5	97.9	97.7	96.1	95.8	96.8	95.2
	14 天	94.3	90.5	97.7	97.3	96.0	96.0	96.2	93.6
25°C $/75\%\pm 5\%\text{RH}$	7 天	97.1	98.7	98.1	97.2	96.3	95.9	97.1	96.1
	14 天	96.7	93.3	98.1	98.2	96.2	96.1	97.2	95.8
40°C $/75\%\pm 5\%\text{RH}$	7 天	94.9	94.7	98.0	97.4	96.2	96.5	96.4	94.6
	14 天	92.9	89.6	97.8	97.5	96.1	96.1	95.7	94.5
光照 $4500\text{lx}\pm 500\text{lx}$	14 天	92.9	85.0	98.1	97.8	96.2	96.1	96.6	95.7

[0212] 由试验结果可知,式(1)所示化合物的无定形在高温、高湿和光照的条件下,含量和纯度变化较大,表明式(1)所示化合物的无定形不稳定,但式(1)所示化合物的晶型I、II、VII在高温、高湿和光照的条件下,含量和纯度变化很小,表明式(1)所示化合物的晶型I、II、VII具有较高的稳定性,便于药品的制备、储存和运输,更利于保证药物使用的有效性和安全性。

[0214] 实验例2 本发明化合物晶型II、晶型IV的稳定性

[0215] 供试品:式(1)所示化合物晶型II、晶型IV:通过实施例制得;

[0216] 影响因素试验考察条件:

[0217] 高温试验:将式(1)所示化合物晶型II、晶型IV平铺于干燥洁净表面皿中,在 $60^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 条件下放置15天,分别于第5、15天取样,测定式(1)所示化合物的含量和纯度,与0天的样品进行比较;

[0218] 高湿试验:将式(1)所示化合物晶型II、晶型IV平铺于干燥洁净表面皿中,在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}92.5\%\pm 5\%$ 、 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\%\pm 5\%$ 、 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}75\%\pm 5\%$ 条件下放置15天,分别于第5、15天取样,测定式(1)所示化合物的含量和纯度,与0天的样品进行比较。

[0219] 光照试验:将式(1)所示化合物晶型II、晶型IV平铺于干燥洁净表面皿中,置光照箱内,于照度为 $4500\text{Lx}\pm 500\text{Lx}$ 条件下放置15天,分别于第5、15天取样,测定式(1)所示化合

物的含量和纯度,与0天的样品进行比较。

[0220] 含量:按照中国药典2010版附录VD高效液相色谱法,采用外标法进行测定。

[0221] 纯度:按照中国药典2010版附录VD高效液相色谱法,采用面积归一化法进行测定。

[0222] 试验结果:见表2。

[0223] 表2 式(1)所示化合物晶型的影响因素试验考察结果

实验条件	天	晶型 II	晶型 IV
		含量%	含量%
/	0	98.4	97.0
[0224] 60℃	15	97.0	88.6
4500Lx±500Lx	15	97.8	74.6
25℃/ RH 75%±5%	15	98.3	93.1
25℃/ RH 92.5%±5%	15	96.7	90.3
40℃/ RH 75%±5%	15	98.0	74.6

[0225] 由试验结果可知,式(1)所示化合物的晶型IV在高温、高湿和光照的条件下,式(1)所示化合物的含量变化较大,而式(1)所示化合物的晶型II在高温、高湿和光照的条件下,式(1)所示化合物的含量变化很小,表明式(1)所示化合物的晶型II与晶型IV相比,具有较高的稳定性,便于药品的制备、储存和运输,更利于保证药物使用的有效性和安全性。

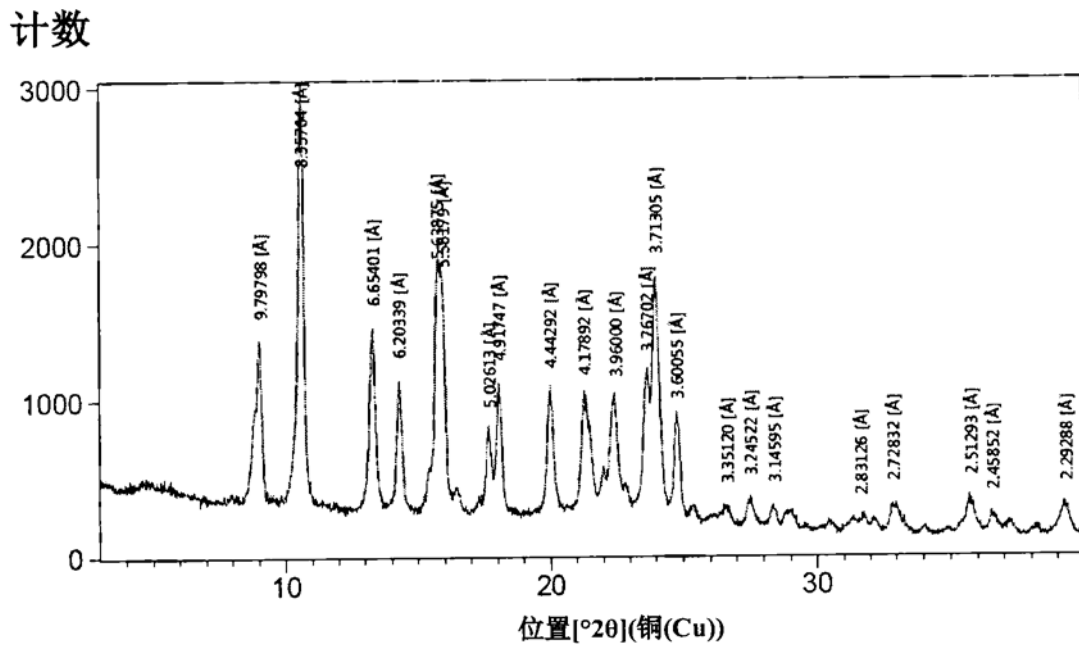


图1

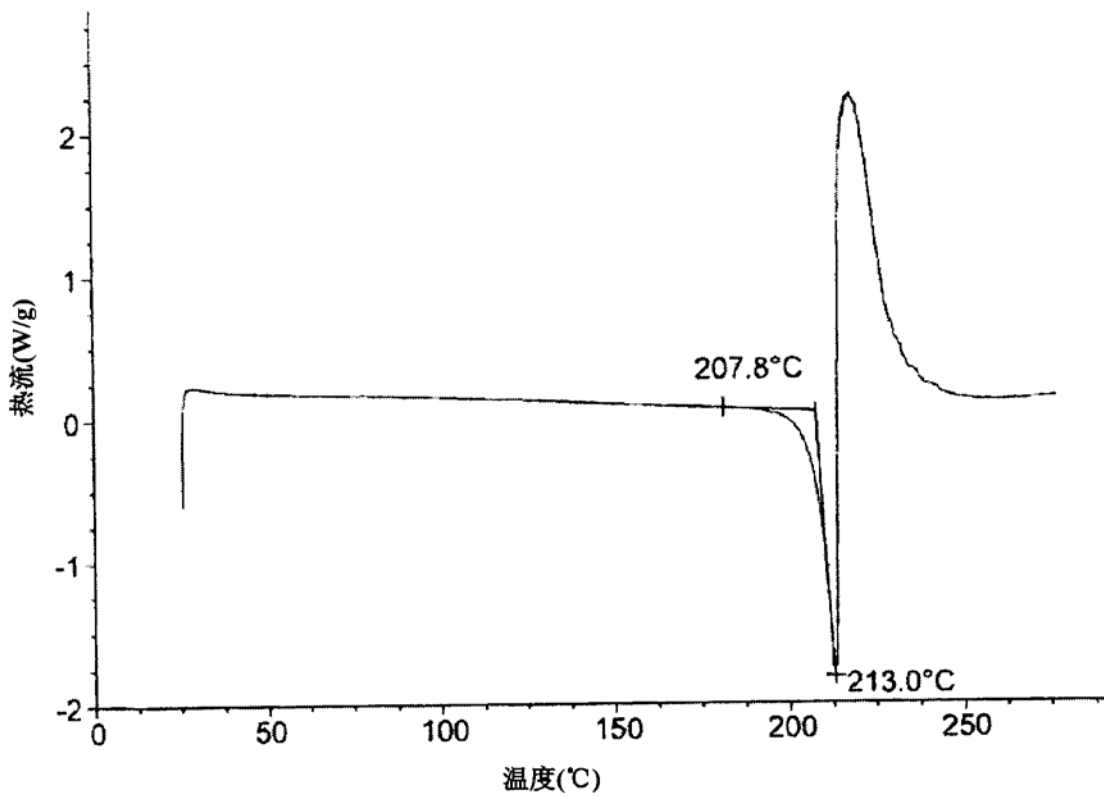


图2

计数

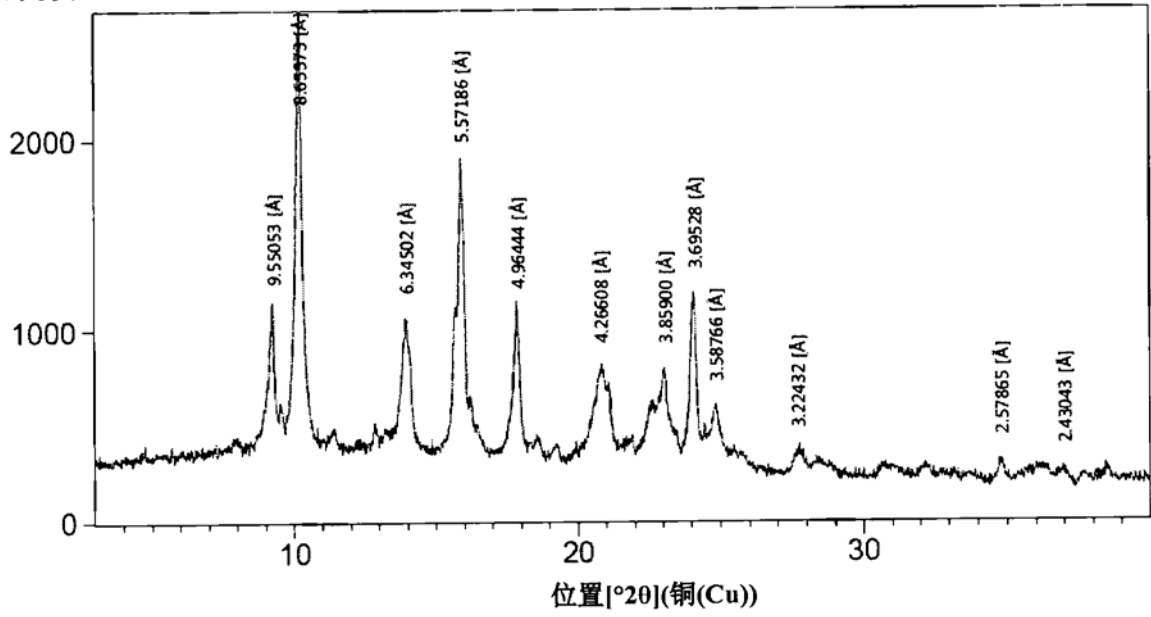


图3

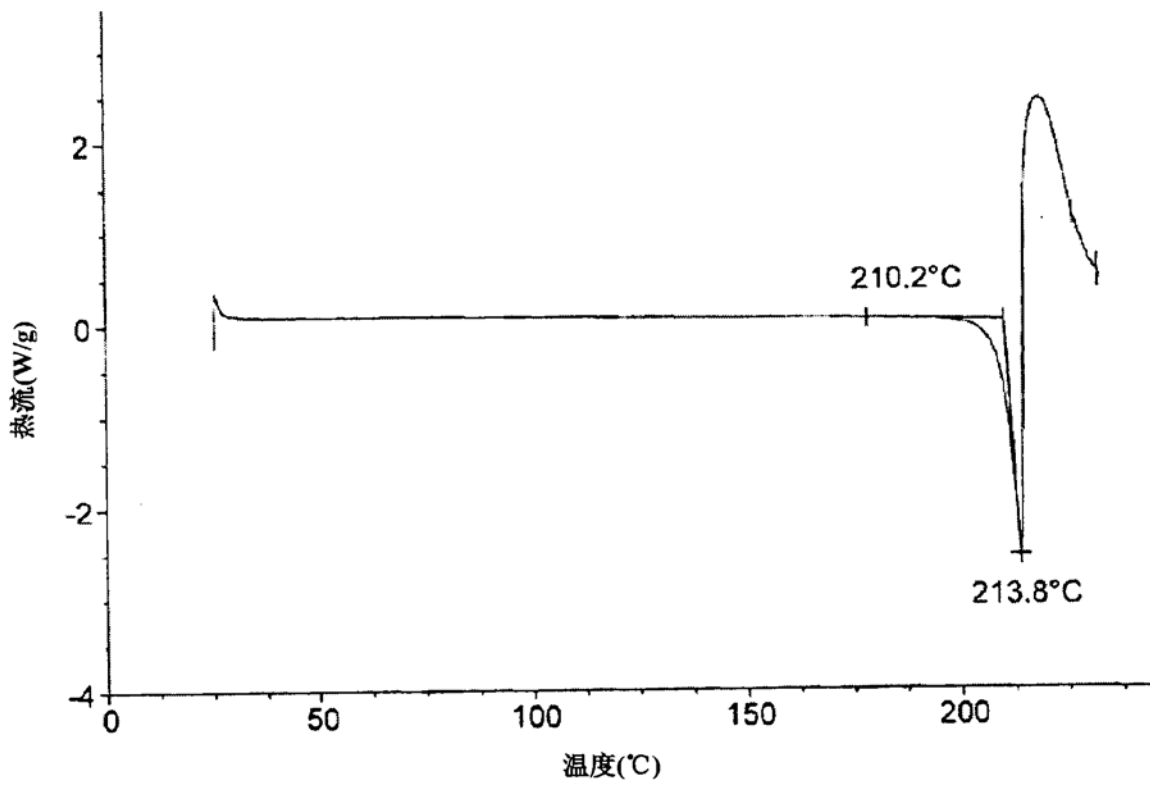


图4

计数

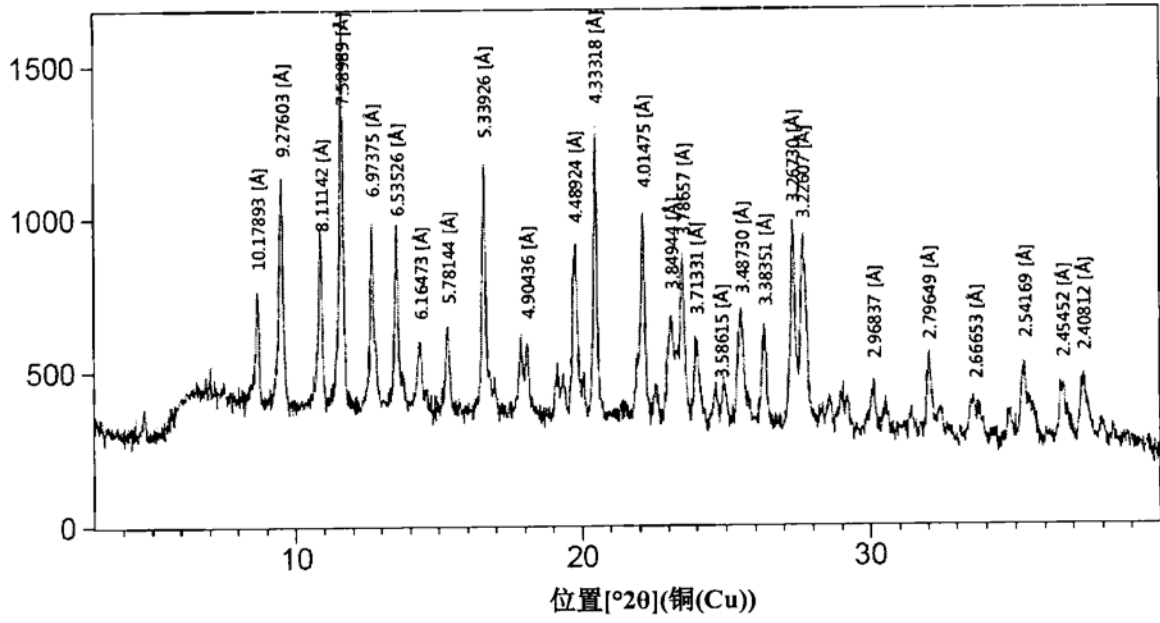


图5

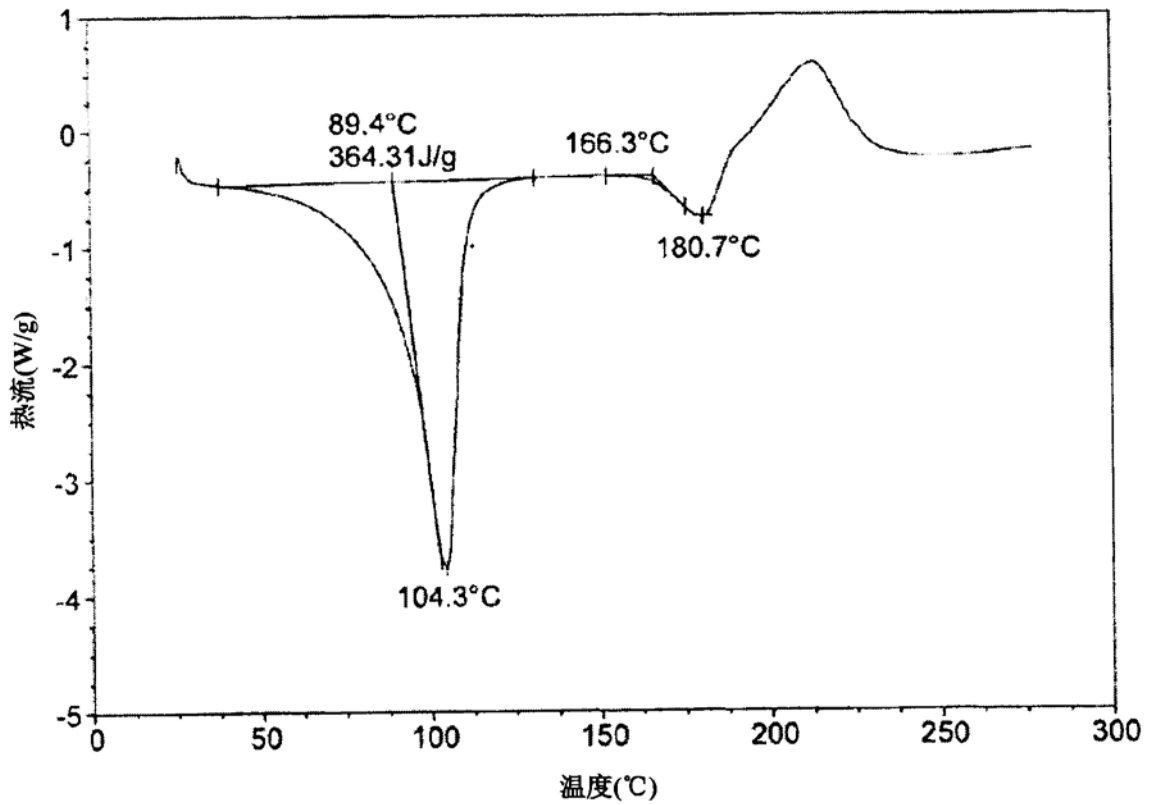


图6

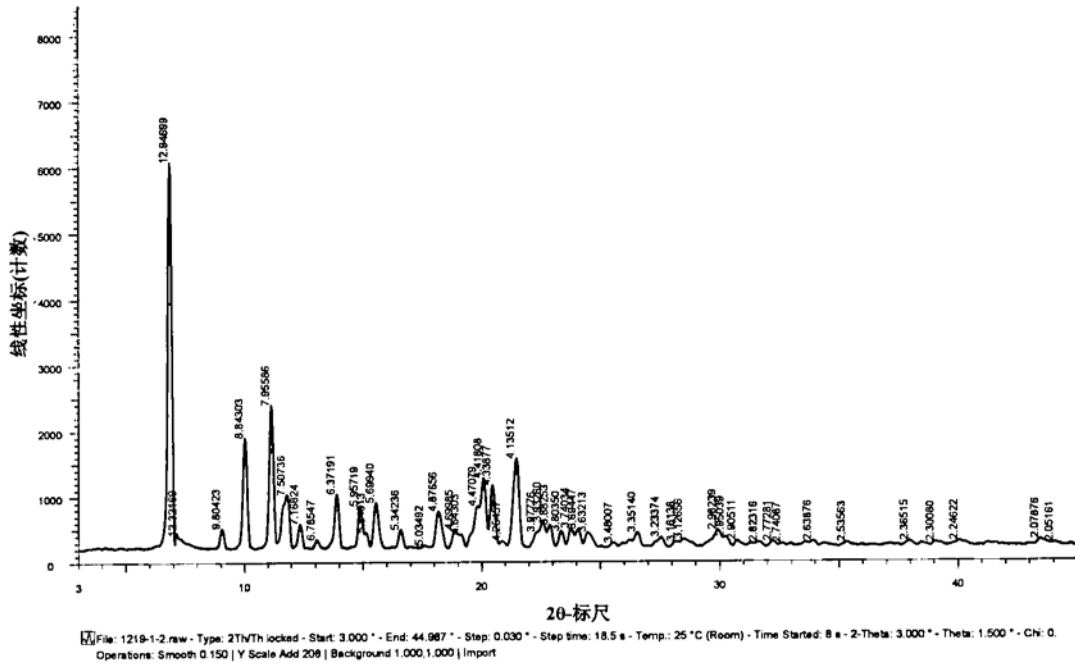


图7

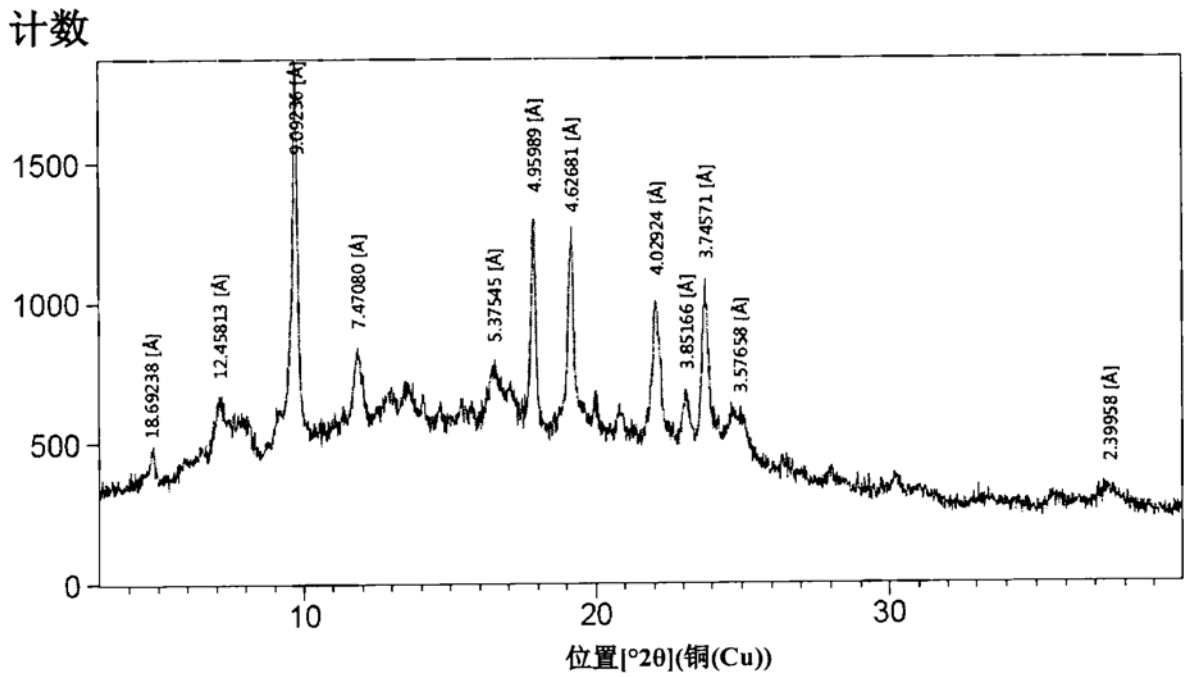


图8

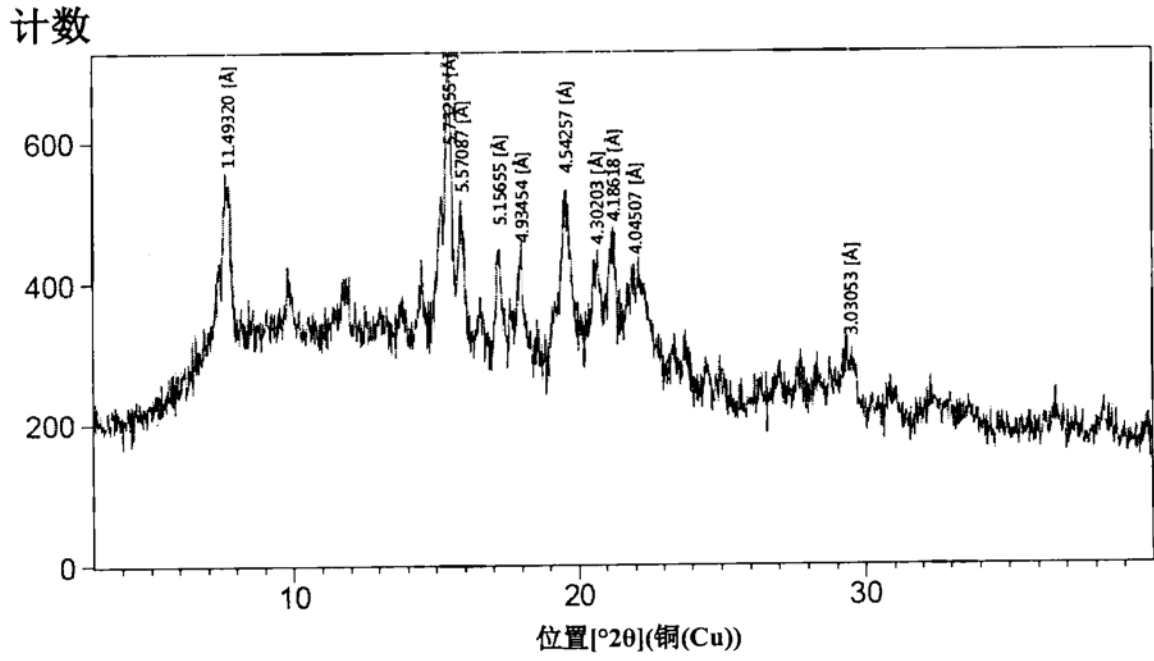


图9

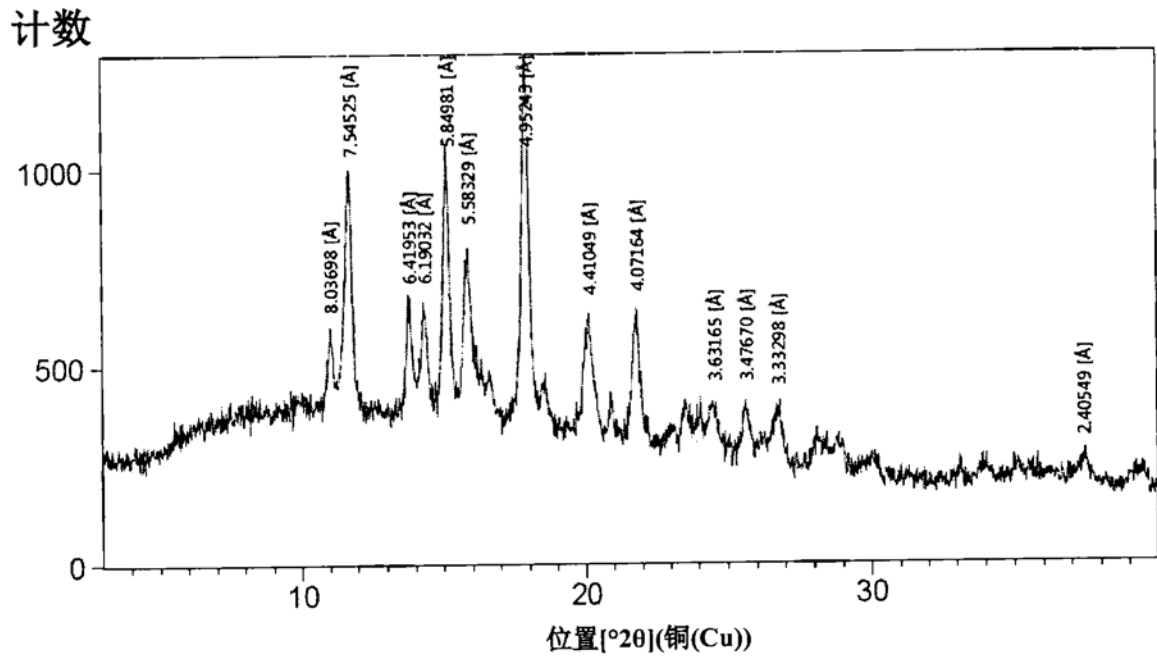


图10

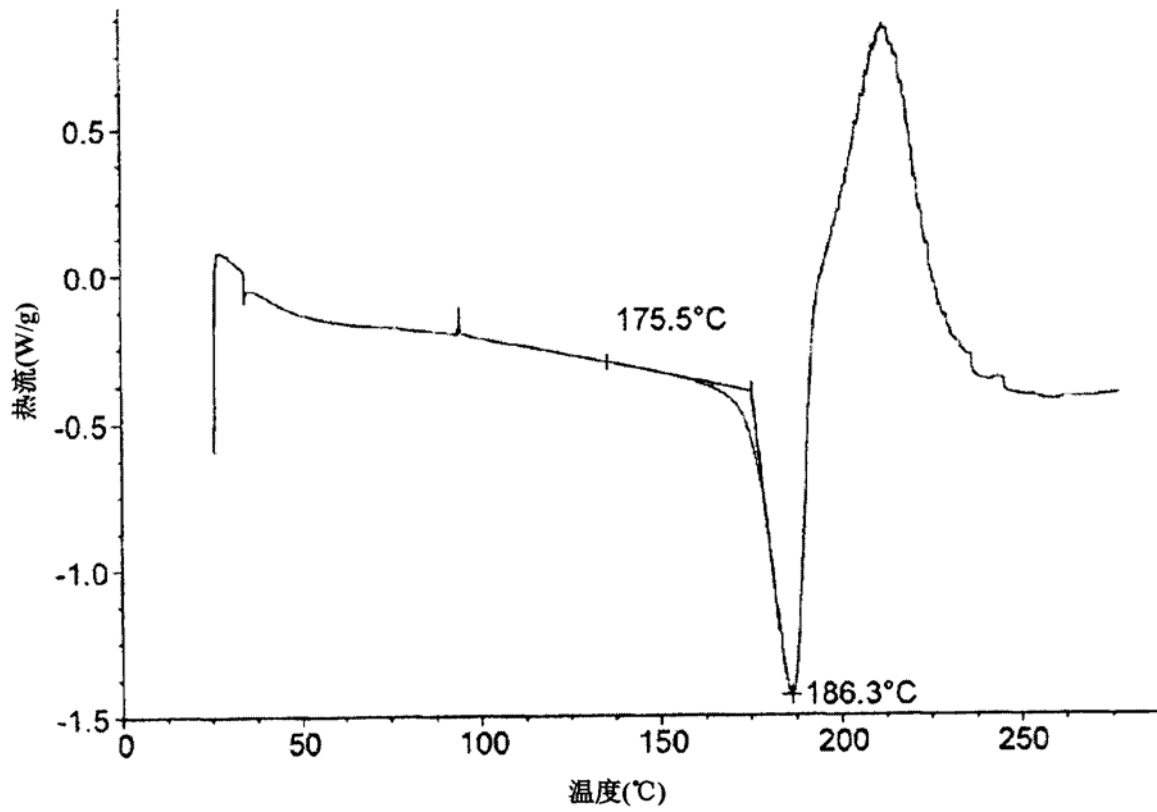


图11

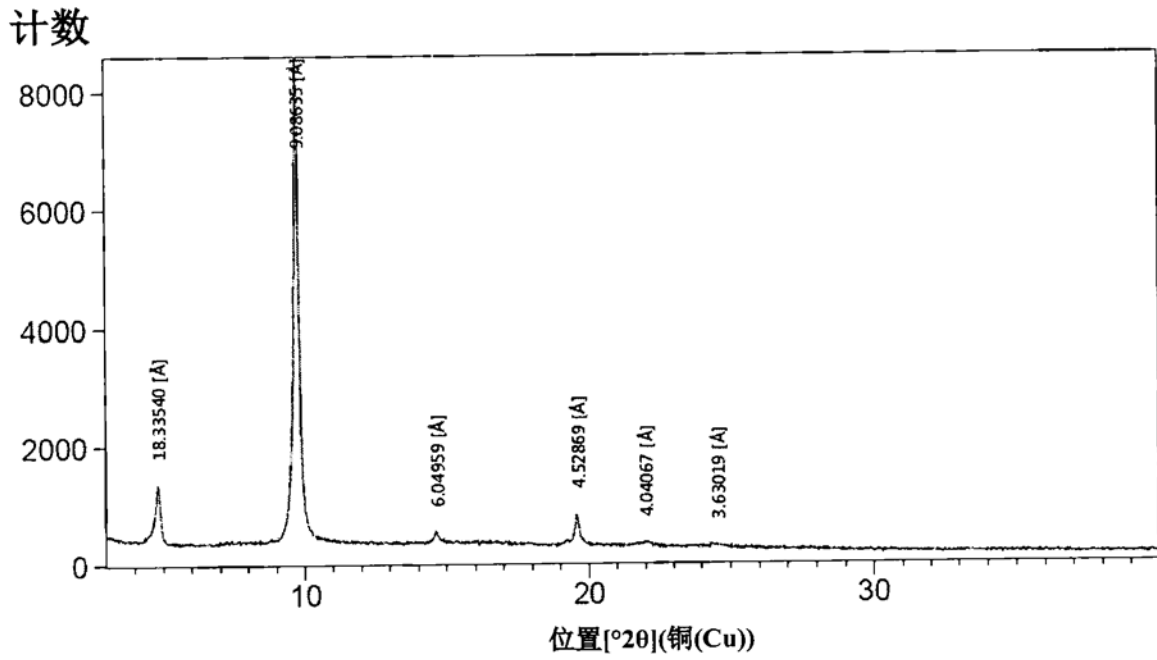


图12

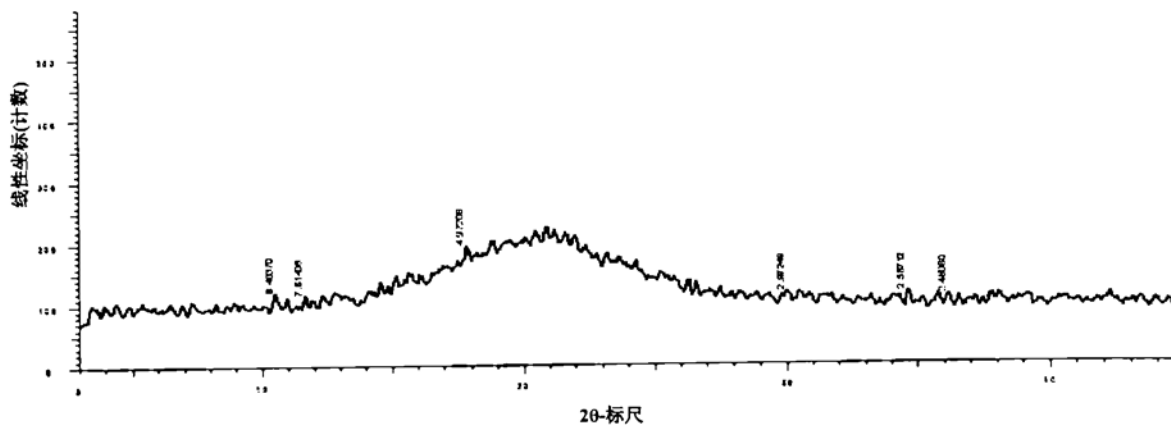


图13

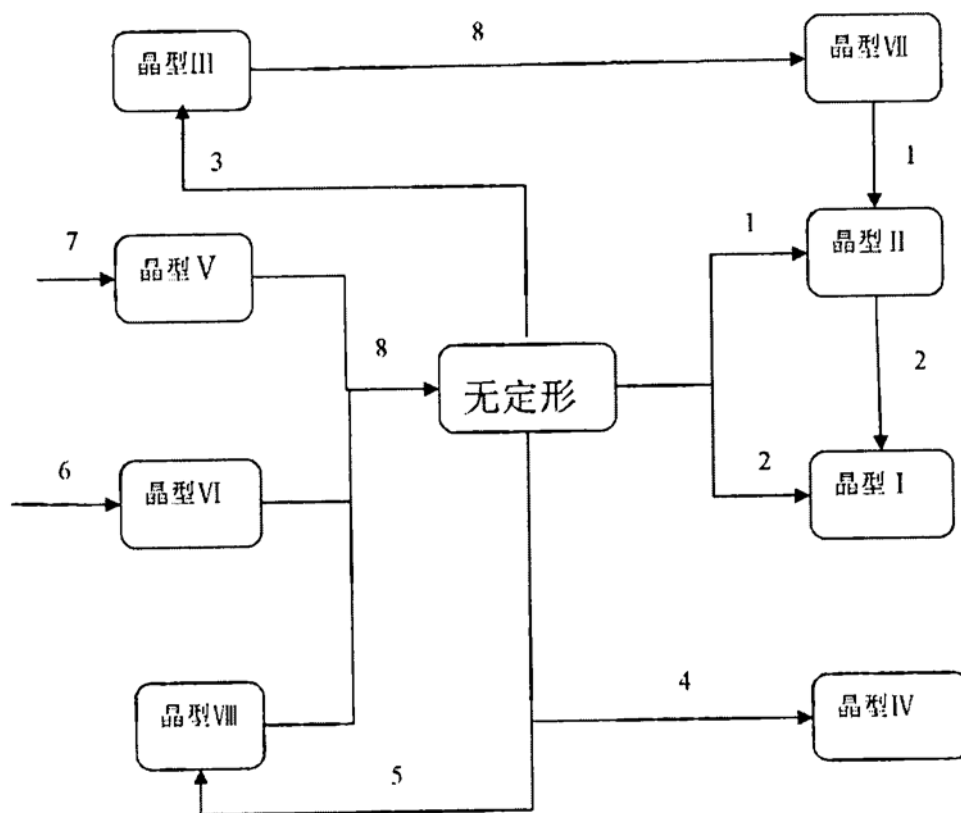


图14