

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 417/12 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480008391.6

[43] 公开日 2006年5月3日

[11] 公开号 CN 1768057A

[22] 申请日 2004.3.25

[21] 申请号 200480008391.6

[30] 优先权

[32] 2003.3.28 [33] GB [31] 0307259.2

[86] 国际申请 PCT/GB2004/001306 2004.3.25

[87] 国际公布 WO2004/085435 英 2004.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.27

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 安德鲁·S·克雷格

罗伯特·G·吉勒斯 何鑑庭

迈克尔·J·萨斯

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 2 页

[54] 发明名称

罗格列酮马来酸盐多晶型物的制备方法

[57] 摘要

一种制备罗格列酮马来酸盐多晶型物(化合物1)的方法,以及一种在制备化合物1的结晶方法中制备化合物1的方法,其中所制得的化合物1的多晶型纯度适合于作为晶种材料使用。

1. 一种制备大体上不含任何其它多晶型的罗格列酮马来酸盐多晶型物(化合物 1)的方法, 所述方法包括将罗格列酮马来酸盐在具有合适介电常数的溶剂或溶剂混合物中结晶, 从而提供大体上不含任何其它多晶型的化合物 1。
2. 一种制备大体上不含其它多晶型物的罗格列酮马来酸盐多晶型物(化合物 1)的方法, 所述方法包括将罗格列酮马来酸盐从介电常数小于 21 的溶剂中或其中至少一种溶剂的介电常数小于 21 的溶剂混合物中进行结晶。
3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 所述的方法, 其中所述的溶剂选自苯甲醚、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯乙烷、甲基异丁基酮、正丁醇、丙-2-醇、甲苯、碳酸二甲酯, 或四氢呋喃或其混合物。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 其中所述的结晶溶剂是选自乙酸乙酯和 IMS, 甲苯和 IMS 或碳酸二甲酯和 IMS 的混合物。
5. 一种制备基本上不含任何其它多晶型的罗格列酮马来酸盐多晶型物(化合物 1)的方法, 所述方法包括将罗格列酮马来酸盐在具有合适介电常数的溶剂或溶剂混合物中结晶, 从而提供基本上不含任何其它多晶型的化合物 1。
6. 一种制备基本上不含罗格列酮马来酸盐的任何其它多晶型的化合物 1 的方法, 所述方法包括将罗格列酮马来酸盐从溶剂或溶剂混合物中进行结晶, 其中所述的溶剂或至少一种溶剂的介电常数小于 14。
7. 根据权利要求 6 所述的制备基本上不含罗格列酮马来酸盐的任何其它多晶型的化合物 1 的方法, 所述方法包括将罗格列酮马来酸盐从介电常数小于 14 的溶剂或溶剂混合物中进行结晶。
8. 根据权利要求 6 或权利要求 7 所述的方法, 其中所述溶剂的介电常数大于 2.8 并小于 14。
9. 根据权利要求 5-8 中任一项所述的方法, 其中所述的溶剂是四氢呋喃。
10. 一种制备化合物 1 的方法, 所述方法包括将罗格列酮马来酸盐在介电常数 >21 的合适溶剂中的溶液用根据权利要求 5-9 中任一项所述的方法制得的基本上不含其它多晶型的化合物 1 进行引晶。
11. 根据权利要求 10 所述的方法, 其中所述的溶剂是变性乙醇。

12. 通过权利要求 5-9 中任一项的方法制备的基本上不含其它多晶型物的化合物 1 的用途, 其在制备基本上不含罗格列酮马来酸盐的其它多晶型物的化合物 1 的结晶方法中作为晶种材料。

13. 一种制备基本上不含罗格列酮马来酸盐的任何其它多晶型的化合物 1 的方法, 所述方法包括从选自苯甲醚、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯乙烷、碳酸二甲酯、甲基异丁基酮、四氢呋喃, 或乙酸乙酯和变性乙醇(IMS)的混合物的溶剂或溶剂混合物中对罗格列酮马来酸盐结晶。

罗格列酮马来酸盐多晶型物的制备方法

5 本发明涉及抗糖尿病药 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苄基]噻唑烷-2,4-二酮的马来酸盐，其批准名称为罗格列酮，更特别地，本发明涉及它的制备和分离。

在 EPA 0306228 中描述并要求保护的罗格列酮，其表现出良好的降血糖活性并且可用于治疗和/或预防高血糖，特别是用于治疗 II 型糖尿病、高血
10 脂症(hyperlipidaemia)、高血压、心血管疾病以及某些进食障碍。

EPA 121 9620A1 描述并要求保护一种改进的罗格列酮的制备方法。

EP0658161B1 描述了罗格列酮马来酸盐的制备和分离，罗格列酮的马来酸盐在下文中称为化合物 1。更具体地说，EP0558161B1 教导了可以通过如下方法制备罗格列酮的马来酸盐(化合物 1)：将罗格列酮和马来酸溶解在热
15 乙醇中，过滤该热溶液，将其冷却，然后滤出所需的从该溶液中结晶出来的盐。

后来发现了罗格列酮马来酸盐的另外三种多晶型物，这些多晶型物描述在 WO 00/64892、WO 00/64896 和 WO 00/64893 中。这些申请教导了化合物 1 可以通过如下制备：将三种多晶型物中的每一种溶解在热变性乙醇中，然后
20 后用化合物 1 引晶(seeding)。因此，WO 00/64893 教导了可以如下制备化合物 1：将在其中描述的新的多晶型物(下文称为 4 型多晶型物)溶解在热变性乙醇中，将该热溶液过滤到预热的容器(56°C)中，将滤液加热至 60°C，搅拌下冷却，在 55°C 下用化合物 1 引晶，然后继续冷却过程。WO 00/64896 进一步教导了可以如下制备化合物 1：将其中描述的新的多晶型物溶解在热丙酮
25 中，冷却至 50°C，用化合物 1 引晶，然后继续冷却过程。对于用在治疗中的所需的罗格列酮的药物制剂，其可以方便地使用化合物 1 进行制备，因此有必要让制备它的方法稳固和一致地提供以适合药物使用质量的所需产物。

在罗格列酮马来酸盐的三种其它多晶型物的制备和分离之前，EP0658161B1 中所述方法在生产规模上始终满足生产所需化合物 1 的要求，
30 这种方法生产出来的化合物 1 的质量适合于药学上使用。

在制备和分离三种其它的多晶型物之后，人们发现所述方法不再能够提供可靠的制备化合物 1 的方法，必须开发一种更稳固的方法以在工业规模上制备所需的化合物 1。(更具体地说，发现所述方法有时生成 4 型多晶型物)。

5 我们现已发现，通过将罗格列酮马来酸盐，在不需要引晶的情况下，在具有适合介电常数的溶剂中进行结晶，可以一致地制备所需的化合物 1，其中所述化合物 1 具有适于药学上使用的质量。

因此，本发明提供一种制备大体上不含(substantially free)任何其它多晶型物的罗格列酮马来酸盐多晶型物(化合物 1)的方法，其包括将罗格列酮马来酸盐在具有合适介电常数的溶剂或溶剂混合物中结晶，这样提供大体上不含任何其它多晶型形式的化合物 1。

在此所使用的术语大体上不含是指化合物 1 优选含有小于 10% 的罗格列酮马来酸盐的其它多晶型物，更特别是含有约 5% 或更少的罗格列酮马来酸盐的其它多晶型物。化合物 1 中其它多晶型物的数量可以使用标准的固态分析方法例如 X-射线粉末衍射和红外光谱包括二阶导数处理(second derivative processing)的红外光谱进行测定。

本发明的一种实施方案是提供一种制备大体上不含其它多晶型物的化合物 1 的方法，其包括将罗格列酮马来酸盐从介电常数小于 21 的溶剂或其中至少一种溶剂的介电常数小于 21 的溶剂混合物中进行结晶。

在结晶过程中使用的介电常数小于 21 的适合的溶剂包括苯甲醚、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯乙烷、甲基异丁基酮、正丁醇、丙-2-醇、甲苯、碳酸二甲酯、甲基乙基酮、丙酮或四氢呋喃或其混合物。其它适合的溶剂包括上述溶剂(介电常数<21)与其它溶剂的混合物，尤其是具有良好溶解度特性的溶剂，例如乙醇或变性乙醇(工业用甲醇变性酒精[IMS])。例如，适合的混合物是乙酸乙酯和 IMS，或甲苯和 IMS，或碳酸二甲酯和 IMS。

25 在这种方法中使用的特别有用的溶剂是四氢呋喃。在这种方法中使用的所需罗格列酮马来酸盐溶液可以通过在所选择溶剂中加热罗格列酮马来酸盐来获得，方便地在小于 70°C 的温度下进行。或者，罗格列酮马来酸盐的所需溶液可以通过将罗格列酮和马来酸在所选择的溶剂中混合来获得，方便地在小于 70°C 的温度下进行。

当在本发明的方法中使用的罗格列酮马来酸盐的所需溶液是通过在所选择溶剂中加热罗格列酮马来酸盐来获得时,在冷却滤液然后分离所需化合物 1 之前,优选将该热溶液通过一预热的过滤器。

因此,根据本发明的方法制得的、大体上不含罗格列酮马来酸盐的任何其它多晶型物的化合物 1 适合于药学上使用。

另一方面,本发明提供一种制备基本上不含(essentially free)任何其它多晶型的罗格列酮马来酸盐多晶型物(化合物 1)的方法,其包括将罗格列酮马来酸盐在具有合适介电常数的溶剂或溶剂混合物中结晶,这样提供基本上不含任何其它多晶型的化合物 1。

10 在此所使用的术语基本上不含是指:当用固态分析已知的常规技术,方便地用 X 射线衍射技术和/或红外光谱包括二阶导数处理的红外光谱进行分析时,化合物 1 不含有任何罗格列酮马来酸盐的可检测出含量的其它已知多晶型(即小于 2%)。更优选地,术语'基本上不含'是指当该方法的产物在罗格列酮马来酸盐结晶(其在不引晶的情况下将不会得到多晶型纯的化合物 1)中
15 被用作晶种材料时,当用常规固态分析方法分析时,所得化合物 1 同样不含有任何可检测出含量的任何其它多晶型物。适合的固态分析过程和技术包括红外光谱、X 射线衍射技术、拉曼光谱和固态核磁共振。特别地,X-射线粉末衍射和红外光谱包括二阶导数处理的红外光谱是合适的技术。

在本发明另一方面的一种实施方案中,本发明提供了一种制备基本上不含罗格列酮马来酸盐的任何其它多晶型的化合物 1 的方法,其包括将罗格列酮马来酸盐从溶剂或溶剂混合物中进行结晶,其中所述的溶剂或至少一种溶剂的介电常数小于 14。方便地,在结晶过程中使用的溶剂的介电常数大于 2.0 并且小于 14。

25 在结晶过程中使用的适合的溶剂包括苯甲醚、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯乙烷、甲基异丁基酮、碳酸二甲酯或四氢呋喃或其混合物或与介电常数大于 14 的溶剂例如 IMS 的混合物。这样的适合的混合物的实例是乙酸乙酯和 IMS。

在这种方法中使用的特别有用的溶剂是四氢呋喃。

30 在该方法中使用的罗格列酮马来酸盐的所需溶液可以通过在所选择的溶剂中加热罗格列酮马来酸盐来获得,方便地在小于 70°C 的温度下进行。或

者，罗格列酮马来酸盐的所需溶液可以通过在所选择溶剂中混合罗格列酮和马来酸来获得，方便地在小于 70°C 的温度下。

当在本发明的方法中使用的罗格列酮马来酸盐的所需溶液是通过在所选择溶剂中加热罗格列酮马来酸盐来获得时，在冷却滤液然后分离所需的化合物 1 之前，优选将该热溶液通过一预热的过滤器。当在本发明的方法中使用的罗格列酮马来酸盐的所需溶液是通过在所选择溶剂中加热罗格列酮游离碱和马来酸来获得时，在冷却滤液然后分离所需的化合物 1 之前，优选将所得热溶液方便地通过一预热的过滤器。方便地，收集滤液的容器不被任何其它多晶型物所污染，这可以通过洗涤方法来实现。

10 我们现已发现，在将罗格列酮马来酸盐从介电常数 >21 的溶剂例如乙醇如变性乙醇的溶液中结晶出来的过程中，当基本上不含其它多晶型物的化合物 1 被用作晶种材料时，这种方法的产物是质量适合于药学上使用的化合物 1。

15 在此所使用的术语'质量适合于药学上使用的'优选是指化合物 1 其大体上不含其它多晶型物，更优选地基本上不含其它多晶型物。

此外，这种方法不仅是稳固的，而且在工业规模上提供了一种制备具有所需质量的化合物 1 的特别有利的方法。

因此，本发明另一方面进一步提供一种制备化合物 1 的方法，其包括将罗格列酮马来酸盐在介电常数 >21 的合适溶剂中的溶液用根据本发明制得的基本上不含其它多晶型的化合物 1 进行引晶(seeding)。

20 在此方法中使用的合适溶剂包括乙醇或变性乙醇。在本发明的一种优选实施方案中，制备化合物 1 的方法包括用根据本发明制得的化合物 1 晶种材料对罗格列酮马来酸盐在变性乙醇(IMS)中的溶液进行引晶。方便地，这种方法按照如下进行：将罗格列酮马来酸盐在变性乙醇中的溶液加热至小于 25 70°C 的温度，例如 68-69°C，搅拌下冷却，将滤液温度调节至约 60°C，然后当溶液温度为约 50°C 时，加入晶种材料，然后继续冷却至小于 25°C 的温度，接着通过过滤分离化合物 1。这种方法的一个优选方面是所述的晶种材料从四氢呋喃中通过结晶制备。

30 本发明进一步提供一种化合物 1 的制备方法，其中所述的化合物 1 基本上不含罗格列酮马来酸盐的任何其它多晶型物，其包括从选自苯甲醚、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯乙烷、碳酸二甲酯、甲基异丁基酮或四氢呋喃或其

混合物或乙酸乙酯和变性乙醇(IMS)的混合物的溶剂中对罗格列酮马来酸盐结晶。

在这种方法中使用的罗格列酮马来酸盐的所需溶液可以通过在所选择溶剂中加热罗格列酮马来酸盐来获得，方便地在小于 70°C 的温度下进行。

- 5 本发明的方法优选通过使热溶液通过预热过滤器过滤，冷却滤液，然后通过过滤收集所需的化合物 1 来进行。方便地，收集滤液的容器不被罗格列酮马来酸盐的任何其它多晶型物所污染，这可以用常规清洗方法来实现。

或者，罗格列酮马来酸盐的溶液可以通过如下制备：将罗格列酮游离碱与马来酸在所选择溶剂中进行混合，如果需要的话进行加热，随后冷却该热溶液。

10 在这种方法中使用的特别有用的溶剂是四氢呋喃。

在此称为化合物 1 的罗格列酮马来酸盐的多晶型物的表征数据如下给出：

使用 Nicolet 710 FT-IR 光谱仪在 2 cm^{-1} 分辨率下获得产品在矿物油分散液中的红外吸收光谱(图 1)。数据以 1 cm^{-1} 间隔数字化。在 4327, 3420, 3131, 15 3099, 2950, 2924, 2853, 2732, 1889, 1744, 1705, 1640, 1617, 1586, 1538, 1513, 1482, 1463, 1449, 1414, 1384, 1377, 1353, 1335, 1303, 1274, 1262, 1245, 1227, 1179, 1164, 1109, 1083, 1070, 1030, 997, 952, 933, 924, 902, 882, 861, 823, 801, 778, 742, 723, 718, 657, 647, 617, 605, 590, 560, 541, 525, 508, 467, 445, 396, 20 384, 373, 367, 360, 357 cm^{-1} 下观察到谱带。

罗格列酮马来酸盐(化合物 1)的 XRPD

使用下列采集条件记录产品的 XRPD 图(图 2)：管式阳极(tube anode)：Cu，发生器电压：40 kV，发生器电流：30 mA，起始角： $3.5^\circ 2\theta$ ，终止角： $35.0^\circ 2\theta$ ，步长： $0.02^\circ 2\theta$ ，每步时间：4.55 秒。特征 XRPD 角和相对强度记录在表 1 中。

表 1

角度 2- θ °	相对强度%
4.6	14.0
7.4	8.5
8.4	10.7
9.2	10.8
9.9	9.1
13.9	9.0
15.0	43.7
15.9	100.0
17.0	13.5
17.8	9.2
18.6	32.8
19.9	11.2
20.6	13.2
20.9	17.3
21.8	36.3
22.7	17.5
23.4	36.9
24.9	75.5
26.0	20.7
26.3	25.9
26.7	18.6
27.2	17.9
27.7	14.5
28.3	23.5
28.7	17.3
29.8	14.3
30.3	19.2
31.1	16.9
31.4	16.3
32.0	22.0
32.7	14.1
33.2	14.4
33.9	24.3

罗格列酮马来酸盐的其它已知的多晶型物的表征数据描述在 WO 00/64892、WO 00/64896 和 WO 00/64893 中。

以下实施例用来说明本发明，但不是以任何方式对本发明构成限制。

5 在实施例中使用的溶剂的介电常数值(在 20℃下测得)如下所示： -

甲苯(2.4)、苯甲醚(4.3)、乙醚(4.3)、乙酸乙酯(6.0)、四氢呋喃(7.6)、二

氯乙烷(10.4)、甲基异丁基酮(13.1)、正丁醇(17.5)、丙-2-醇(18.3)、甲基乙基酮(18.5)、丙酮(20.6)和乙醇(22.4)、 [Ian M Smallwood (1996) Handbook of Organic Solvent Properties, Arnold, London] 碳酸二甲酯 (3.2) [H.D. Goodfellow and W.F. Graydon, Chemical Engineering Science, 1968, Vol 23, pp. 5 1267-12810 Pergamon Press, GB]、乙酸异丙酯 (4.7) [C Mialkowski, A Chagnes, B Carré, D Lemordant and P Willmann, J Chem. Thermodynamics, 2002, 34, 1847-1856]。

除非另有说明,在实施例中获得的'化合物 1'的多晶型纯度使用红外吸收光谱测定,使用 Nicolet 710 FT-IR 光谱仪在 2 cm^{-1} 的分辨率下从化合物的矿物油分散液中获得,或使用装有通用 ATR 附件(universal ATR accessory)的 Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR 光谱仪从固体产品中获得。

除非另有说明,在实施例中,用作原料的罗格列酮马来酸盐是在此之前被确定为化合物 1 的多晶型物。

15 A 部分:

基本上不含其它多晶型物的化合物 1 (罗格列酮马来酸盐)的制备。

实施例 1:

将罗格列酮马来酸盐(1.0 g)加入到苯甲醚(200ml)中,混合物加热至 70°C ,然后过滤除去不溶解的物质。滤液再加热至 65°C ,然后将其冷却。混合物在 $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时,然后过滤,滤饼用乙醚(10 ml)洗涤,接着将所述固体在真空烘箱中干燥,得到化合物 1 (0.25g)。

实施例 2:

将罗格列酮马来酸盐(2.0 g)加入到乙酸异丙酯(400 ml)中,混合物加热至 75°C ,然后过滤除去不溶解的物质。滤液再加热至 65°C ,然后将其冷却。混合物在 $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时,然后过滤。滤饼用乙酸异丙酯(10 ml)洗涤,所述的固体在真空烘箱中干燥,得到化合物 1 (1.32g)。

实施例 3:

将罗格列酮马来酸盐(2.0 g)加入到乙酸乙酯(200 ml)中,混合物加热至回流,然后过滤所得溶液。滤液再加热至回流,然后将其冷却。所得悬浮液在 $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时,然后过滤。滤饼用乙酸乙酯(10 ml)洗涤,接着在真空烘箱中干燥,得到化合物 1 (1.58g)。

实施例 4A:

将罗格列酮马来酸盐(5.0 g)加入到四氢呋喃(35 ml)中，混合物加热至回流，然后过滤。滤液再加热至回流，然后将其冷却。混合物在 20-25℃下搅拌 1.5 小时，然后过滤。滤饼用四氢呋喃(8 ml)洗涤，接着将所述的固体在真空烘箱中干燥，得到化合物 1 (3.56g)。

实施例 4B:

将罗格列酮马来酸盐(5.0 g)加入到四氢呋喃(100 ml)中，混合物加热至回流，得到一种溶液，然后过滤。在氮气压下，通过串联(inline)过滤器将所述滤液转入到一个预热容器中。蒸出四氢呋喃，直到剩余体积为 35-40 ml 为止。溶液冷却至 20℃，析出晶体。混合物在 20℃下搅拌 2 小时，然后过滤产物，用四氢呋喃(5 ml)洗涤，接着在 50℃下干燥，得到化合物 1 (3.55g)。

实施例 5:

将罗格列酮马来酸盐(2.0 g)加入到二氯乙烷(85 ml)中，混合物加热至回流，然后过滤。滤液再加热至 70℃，然后将其冷却。起初生成一种油，将该油进一步冷却后析出晶体。混合物在 20-25℃下搅拌 2 小时，然后过滤。将滤饼在真空烘箱中干燥，得到化合物 1 (1.67g)。

实施例 6:

将罗格列酮马来酸盐(2.0 g)加入到甲基异丁基酮(240 ml)中，混合物加热至 70℃，然后过滤。滤液再加热至 65℃，然后将其冷却。在 20-25℃下 0.5 小时后，开始结晶，混合物在 20-25℃下再搅拌 1.5 小时，然后过滤。滤饼用甲基异丁基酮(15 ml)洗涤，接着在真空烘箱中干燥，得到化合物 1 (1.33g)。

实施例 7:

将罗格列酮游离碱(6.0 g)和四氢呋喃(30 ml)的混合物加热至 35℃，接着加入马来酸(2.10 g)。将所得溶液加热至 60℃，在此温度下保持 20 分钟，然后过滤。滤液再加热至 60℃，然后将其冷却。混合物在 20-25℃下搅拌 2 小时，然后过滤。滤饼用四氢呋喃(10 ml)洗涤，接着在真空烘箱中干燥，得到化合物 1 (5.22g)。

实施例 8:

将马来酸(3.3 g)加入到罗格列酮(10.0 g)在四氢呋喃(100 ml)中的搅拌下的悬浮液中。将该反应混合物在 21℃下搅拌 45 分钟。过滤所述的透明溶液，将体积减少为 50 ml，然后在 21℃下搅拌 17 小时。过滤收集白色固体，用

四氢呋喃(20 ml)洗涤,然后在过滤器上干燥 15 分钟,得到白色固体形式的产物(11.65g)。

实施例 9:

5 在 21°C,将马来酸(0.33 g)加入到罗格列酮(1.0 g)在乙醚(200 ml)中的搅拌下的悬浮液中。反应混合物在回流下搅拌 30 分钟,然后冷却至 21°C。(没有观察到透明溶液)。所述的反应混合物在 21°C 下搅拌 24 小时,过滤收集白色固体,用乙醚(20 ml)洗涤,然后在过滤器上干燥 15 分钟,得到白色固体形式的产物(1.1g)。

实施例 10:

10 在 21°C 下,在氩气下,将马来酸(0.33 g)加入到在 IMS:乙酸乙酯(3 ml:7ml)预混合的溶剂混合物中的罗格列酮(1.0 g)的搅拌下的悬浮液中。反应混合物在 55°C 的油浴温度下加热 30 分钟,然后冷却至 21°C,并在 21°C 下搅拌 17 小时。过滤收集白色固体,用 IMS(20 ml)洗涤,然后在过滤器上干燥 15 分钟,得到白色固体形式的产物(0.97g)。

15 **实施例 11:**

在 21°C 下,将马来酸(0.33 g)加入到罗格列酮(1.0 g)的二氯乙烷(50 ml)的搅拌悬浮液中。反应混合物在 76°C 的油浴温度下加热 30 分钟。将所述的透明溶液冷却至 21°C 并搅拌 150 分钟。过滤收集白色固体,用二氯乙烷(10 ml)洗涤,然后在过滤器上干燥 20 分钟,得到白色固体形式的产物(1.14g)。

20 **实施例 12:**

将罗格列酮马来酸盐(4型多晶型物 1.0 g)的四氢呋喃(15 ml)溶液在回流(79°C 的油浴温度)下加热 24 分钟。搅拌下将热透明溶液冷却至 21°C。在 21°C 下再继续搅拌 17.5 小时。过滤收集白色固体,用四氢呋喃(5 ml)洗涤,然后在 21°C 下在真空中在五氧化二磷上干燥 2 小时,得到白色固体形式的产物
25 (0.44g)。

实施例 13:

在搅拌下将罗格列酮马来酸盐(4型多晶型物 1.0 g)和 1,2-二氯乙烷(50 ml)在 79°C 的油浴温度下加热。20 分钟和 30 分钟后,分别加入 25 ml 的 1,2-二氯乙烷。搅拌下将所得悬浮液在 79°C 的油浴温度下加热 30 分钟,然后过滤。澄清
30 滤液在 21°C 下搅拌 16 小时。过滤收集白色固体,用 1,2-二氯乙烷(5 ml)洗涤,然后在过滤器上干燥 20 分钟,得到白色固体形式的产物(0.55g)。

实施例 14:

搅拌下将罗格列酮马来酸盐(4型多晶型物(1.0 g))和乙酸乙酯(100 ml)在79°C的油浴温度下加热。20分钟和30分钟后,分别加入50 ml的乙酸乙酯。搅拌下将所得悬浮液在79°C的油浴温度下加热25分钟,然后过滤。澄清滤液在21°C下搅拌16小时。过滤收集白色固体,用乙酸乙酯(5 ml)洗涤,在过滤器上干燥20分钟,得到白色固体形式的产物(0.52g)。

实施例1-14以及22-24的产物的固态红外光谱和/或XRPD分析没有发现罗格列酮马来酸盐的任何可检测出含量的其它多晶型物。

10 **B 部分**

大体上不含其它多晶型物的化合物1(罗格列酮马来酸盐)的制备

实施例 15

将在正丁醇(100 ml)中的罗格列酮(3.33 g)于70°C加热15分钟,然后过滤。溶液再加热至70°C,然后冷却至20-25°C,并在20-25°C下搅拌2小时。过滤收集白色固体,用IMS(8 ml)洗涤,然后在50°C下在真空中干燥24小时,得到白色固体形式的产物(2.74g)。

多晶型纯度约95%。

实施例 16:

将在甲基乙基酮(120 ml)中的罗格列酮(4.0 g)于65-70°C加热20分钟,然后过滤。滤液再加热至65°C,冷却至20-25°C并在20-25°C下搅拌2.5小时。过滤收集固体,用甲基乙基酮(15 ml)洗涤,然后在50°C下在真空中干燥18小时,得到白色固体形式的产物(2.42 g)。

多晶型纯度约95%。

实施例 17:

在21°C下,将马来酸(0.33 g)加入到罗格列酮(1.0 g)在丙-2-醇(20 ml)中的悬浮液中。混合物在60°C的油浴温度下搅拌25分钟,然后冷却至21°C并在21°C搅拌2小时。过滤收集白色固体,用IPA(10 ml)洗涤,然后在过滤器上干燥10分钟,得到白色固体形式的产物(1.24g)。

多晶型纯度 > 95%。

30 **实施例 18:**

在21°C下,在氩气下,将马来酸(0.35 g)加入到搅拌下的罗格列酮(1.0 g)

在 IMS (10 ml)和甲苯(25 ml)混合物中的悬浮液中。反应混合物在 55°C 的油浴温度下加热 30 分钟, 然后冷却至 21°C 并在 21°C 搅拌 17 小时。过滤收集白色固体, 用甲苯(10 ml)洗涤, 然后在过滤器上干燥 10 分钟, 得到白色固体形式的产物(0.91g)。

5 多晶型纯度 > 95%。

实施例 19:

在 21°C 下, 在氩气中, 将马来酸(0.33 g)加入到搅拌下的罗格列酮(1.0 g)在 IMS:碳酸二甲酯(5ml:5ml)的预混合溶剂中的悬浮液中。反应混合物在 55°C 的油浴温度下加热 20 分钟, 然后冷却至 21°C 并在 21°C 搅拌 3 小时。过
10 滤收集白色固体, 用 IMS(20 ml)洗涤, 然后在过滤器上干燥 20 分钟, 得到白色固体形式的产物(0.69g)。

多晶型纯度约 95%。

实施例 20:

在 21°C 下, 将马来酸(0.32 g)加入到搅拌下的罗格列酮(1.0 g)在丙酮(20
15 ml)中的悬浮液中。反应混合物在回流下搅拌 30 分钟, 然后搅拌下冷却至 21°C。30 分钟后观察到结晶。反应在 21°C 下再搅拌 16 小时。过滤收集白色固体, 用丙酮(10 ml)洗涤, 然后在过滤器上干燥 30 分钟, 得到白色固体形式的产物(0.9 g)。

多晶型纯度 > 95%。

20 **实施例 21:**

将在丙酮(30 ml)中的罗格列酮马来酸盐(4 型多晶型物 1.0 g)在回流下加热 20 分钟。过滤该热澄清溶液, 然后搅拌下冷却至 21°C。1 小时 55 分钟后观察到结晶, 再继续搅拌 19 小时。过滤收集白色固体, 然后在真空中在五
氧化二磷上在 21°C 干燥 2 小时, 得到白色固体形式的白色产物(0.51 g)。

25 多晶型纯度 > 95%。

C 部分:

使用合适的晶种材料制备基本上不含其它多晶型物的化合物 1 的方法

实施例 22:

30 将马来酸(0.33 g)加入到搅拌下的罗格列酮(1.0 g)在 IMS (30 ml)中的悬浮液中。反应混合物在 60°C 的油浴温度下 22 分钟。过滤热溶液, 然后用实

施例 8 的产物(40 mg)引晶,接着在 21℃下搅拌 2 小时。过滤收集白色固体,用 IMS(10 ml)洗涤,接着在过滤器上干燥 15 分钟,得到白色固体形式的所需产物(0.79g)。

实施例 23:

- 5 在工业用甲醇变性酒精(75 mL)中,在氮气中,将罗格列酮(7.5 g)和马来酸(2.55 g)的混合物加热至 70℃。30 分钟后,在氮气压下,通过串联过滤器将所述透明溶液转入到一个预热容器中。搅拌下将所述溶液再加热至 70℃,然后冷却至 55℃,接着用化合物 1 (0.3 g,如实施例 4B 中所制备)引晶。混合物冷却至 20℃并搅拌 1 小时。过滤产物,用工业用甲醇变性酒精洗涤,干燥,得到化合物 1 (8.66 g, 85%)。

实施例 24:

- 15 将马来酸(0.33 g)加入到搅拌下的罗格列酮(1.0 g)在 IMS (30 ml)中的悬浮液中。反应混合物在 60℃的油浴温度下搅拌 30 分钟。过滤热溶液,然后用实施例 10 的产物(40 mg)引晶,并在 21℃下搅拌 2 小时。过滤收集白色固体,用 IMS(10 ml)洗涤,接着在过滤器上干燥 15 分钟,得到白色固体形式的产物(0.84g)。

罗格列酮马来酸盐（化合物1）的红外光谱

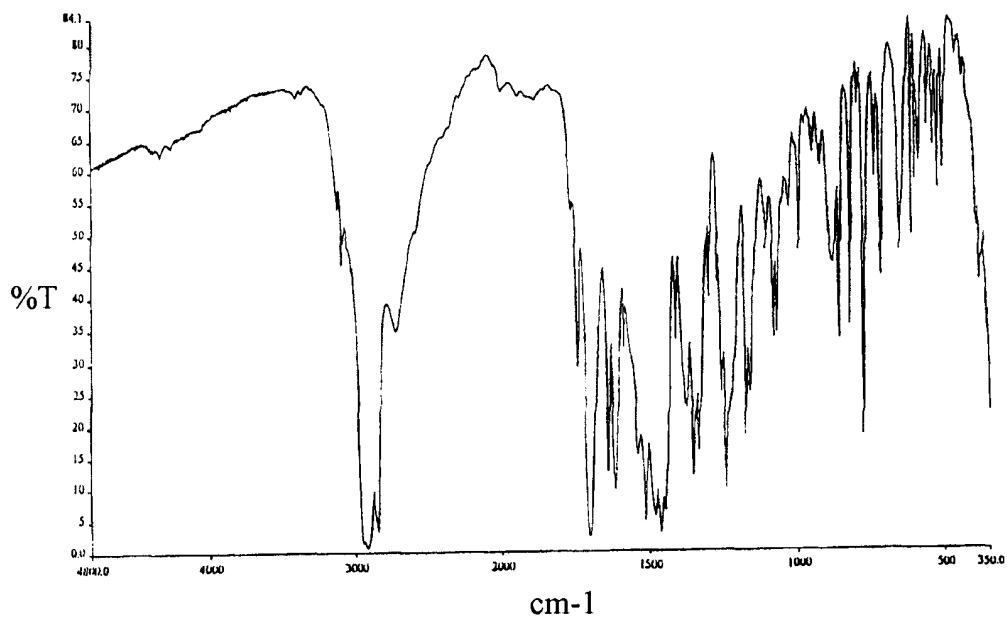


图 1

罗格列酮马来酸盐 (化合物 1) 的 XRPD

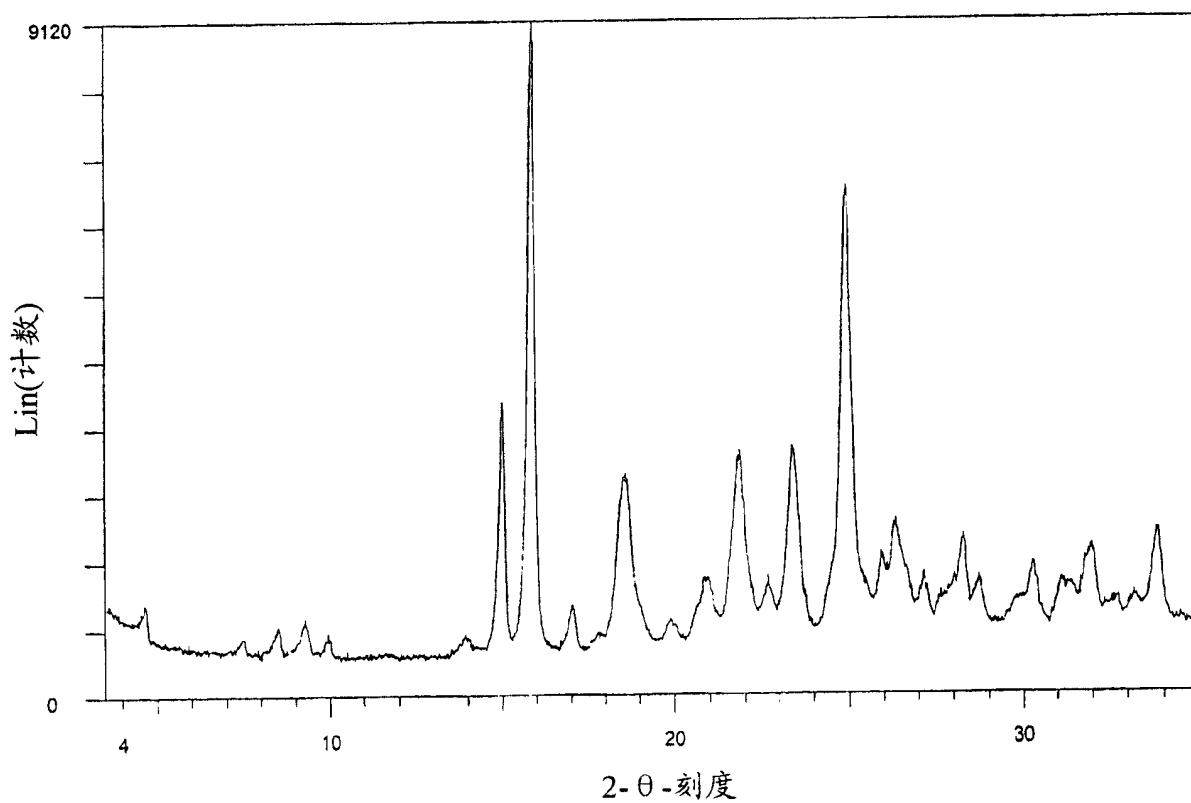


图 2