



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119912393 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 02

(21) 申请号 202510114058.7

A61K 31/439 (2006.01)

(22) 申请日 2025.01.24

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(71) 申请人 中国科学院新疆理化技术研究所

A61P 9/06 (2006.01)

地址 830011 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市北京南路40号附1号

申请人 乌兹别克斯坦科学院植物化学研究所

(72) 发明人 王边琳 赵波 赵江瑜 薛文娟

阿吉艾克拜尔·艾萨

夏满苏尔·撒格杜拉耶夫

(74) 专利代理机构 乌鲁木齐中科新兴专利事务所(普通合伙) 65106

专利代理师 张莉

(51) Int. Cl.

C07D 221/22 (2006.01)

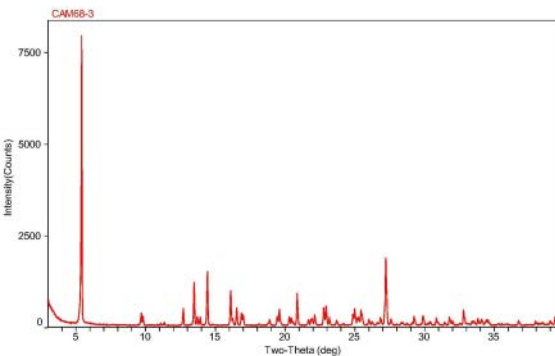
权利要求书3页 说明书15页 附图2页

(54) 发明名称

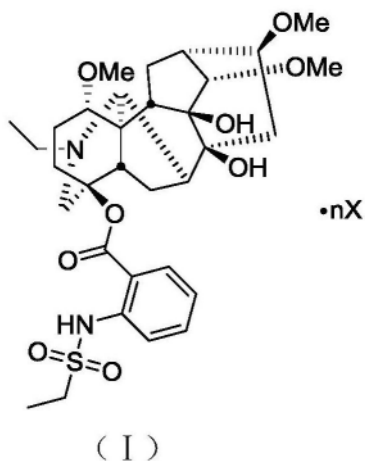
一种高乌甲素衍生物的盐及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及一种高乌甲素衍生物的盐及其制备方法和用途,该衍生物的盐由(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯与酸反应得到,其中酸可以为溴化氢、氯化氢、硝酸、磷酸、对甲苯磺酸或甲磺酸和硫酸。当酸为溴化氢或氯化氢,该类似物的盐以具有晶型A或晶型B的晶体形式存在,具有固体性状好、稳定性高、溶解性好、引湿性小等优点,可用于制备治疗心脑血管中的药物用途。

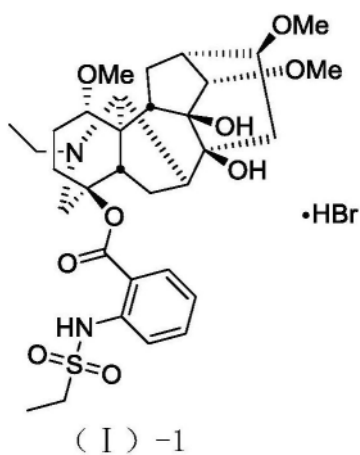


1. 一种高乌甲素衍生物的盐,其特征在于该盐的结构式(I)为:



其中,n为1,X为溴化氢、氯化氢、硝酸、磷酸、对甲苯磺酸、甲磺酸;n为0.5,X为硫酸。

2. 如权利要求1所述的高乌甲素衍生物的盐,其特征在于,该盐的结构式为(I)-1化合物:

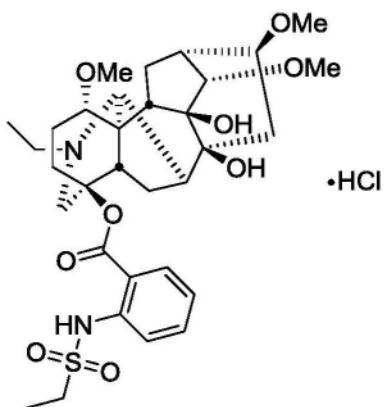


所述式(I)-1化合物为具有晶型A形式的晶体,所述晶型A具有下列特征中的至少一个:

- 1) 其XRPD图谱在下列 2θ 值中的至少3处、5处或6处具有特征峰: $5.41^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $13.48^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $14.43^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.11^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $20.86^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $27.22^\circ \pm 0.20^\circ$;
- 2) 其DSC图谱在 $248 \pm 5^\circ\text{C}$ 处具有吸收峰;
- 3) 将其置于温度 25°C ,相对湿度80%条件下达到平衡后,水分增加总重量的0-0.1%;
- 4) 在温度 37°C 去离子水中的溶解度在3mg/mL-1g/mL;

所述晶型A的XRPD图谱还在下列 2θ 值中的至少3处、5处或7处具有特征峰 $9.68^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $12.70^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.52^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.87^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $19.59^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $22.76^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $22.93^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

3. 如权利要求1所述的高乌甲素衍生物的盐,其特征在于,该盐的结构式(I)-2化合物:



(I) -2

所述式(I) -2化合物为具有晶型B形式的晶体,所述晶型B具有下列特征中的至少一个:

- 1) 其XRPD图谱在下列 2θ 值中的至少3处、5处或7处具有特征峰: $5.39^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $12.80^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $13.48^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $13.87^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $14.65^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.11^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $19.72^\circ \pm 0.20^\circ$;
- 2) 其DSC图谱在 $227 \pm 5^\circ\text{C}$ 处具有吸收峰;
- 3) 将其置于温度 25°C ,相对湿度80%条件下达到平衡后,水分增加总重量的0-0.4%;
- 4) 其在温度 37°C 去离子水中的溶解度在3mg/mL-1g/mL;

所述晶型B的XRPD图谱还在下列 2θ 值中的至少3处、5处或7处具有特征峰: $9.68^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $9.94^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.83^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $20.79^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $22.84^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $24.88^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $27.21^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

4. 一种高乌甲素衍生物的盐的制备方法,其特征在于,按下列步骤进行:

a、按体积比3:1将(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯溶于乙腈和二氯甲烷混合物中,或甲醇和二氯甲烷混合物中,在温度 0°C 分别加入1倍量的氢溴酸溶液、盐酸溶液2mol/L、浓度65%硝酸溶液、一水合对甲苯磺酸、甲磺酸、0.95倍量的浓度85%磷酸或0.45倍量的浓硫酸,室温搅拌1小时后蒸干溶剂,得到混合物;

b、将步骤a得到的混合物用甲醇重结晶,或用乙腈、乙醚或乙酸乙酯在温度 40°C 打浆2小时,或用乙醇、乙酸乙酯或乙醚打浆2小时,过滤得到固体化合物(I) -1(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯氢溴酸盐,或化合物(I) -2((1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯盐酸盐,或化合物(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯硝酸盐;或(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯的对甲苯磺酸盐;或(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯甲磺酸盐;或(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯磷酸盐;或(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯硫酸盐。

5. 根据权利要求1-3所述的具有式结构(I)、(I) -1和(I) -2的高乌甲素衍生物的盐的药物组合物,其特征在于任选的药学上可接受的辅料,制成口服制剂为片剂、胶囊剂、颗粒剂、

散剂或糖浆剂;非口服制剂为自注射剂、粉针剂、喷剂和栓剂。

6.一种如权利要求1-3中任一项所述的化合物或如权利要求5所述的药物组合物在制备用于治疗心脑血管类的药物中的用途。

7.根据权利要求6所述的用途,其中所述的心脑血管类为心律失常、心率衰竭、心绞痛、心肌缺血、心肌损伤或心肌梗塞。

一种高乌甲素衍生物的盐及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种高乌甲素衍生物的酸加成盐、盐型晶体和医药用途。

背景技术

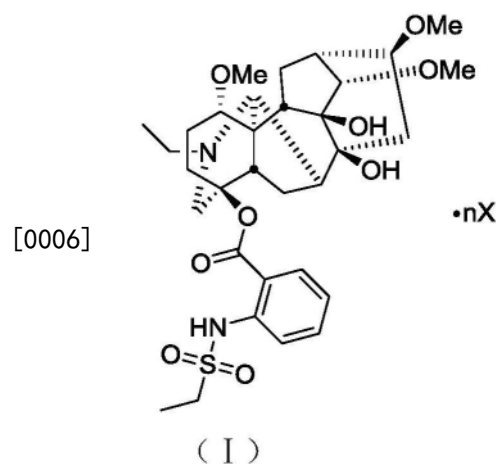
[0002] 高乌甲素是从毛茛科植物高乌头根中提取的一种生物碱。在我国,其是首创的非成瘾性、非阿片类镇痛药,有着较强的镇痛作用,其镇痛作用是解热镇痛药氨基比林镇痛效果的7倍,与哌替叮效果相当,但不及吗啡。在中亚及俄罗斯,高乌甲素还是一种具有抗心律失常作用的化合物。心律失常是指心律不规则的疾病。某些心律失常没有明显的症状,但有些可能会出现心悸,严重时会有头晕、胸痛或呼吸急促的症状。当心律失常发展到一定程度可能会引起中风、心脏衰竭和心脏骤停从而引发死亡。高乌甲素具有较强的抗心律失常作用,其能够通过调节电压依赖性的钠、钾和钙离子通道和通道上相关蛋白基因的表达进而控制不同阶段的动作电位的产生,降低心脏传导系统的兴奋性来发挥抗心律失常作用。

[0003] 目前,高乌甲素作为心律失常药物在俄罗斯已在临床使用,在我国也作为镇痛药物临床上使用多年,但遗憾的是,LA在临床使用中有很强的毒性,且存在发热、过敏等副作用,此外,高乌甲素还存在水溶性差,生物利用度低,镇痛活性起效慢等缺陷,限制了高乌甲素临床的进一步应用。综上所述,本领域迫切需要开发物理性质稳定的、成药性好的高乌甲素类似物用于治疗心脑血管相关疾病。

发明内容

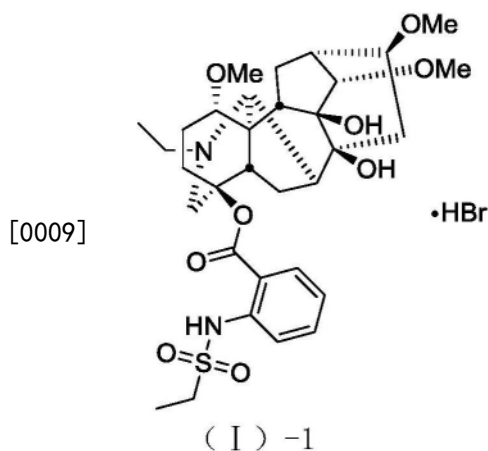
[0004] 本发明的目的是,提供一种高乌甲素衍生物的盐及其制备方法和用途,该衍生物的盐具有如式(I)所示的结构,其中n为1,X为溴化氢、氯化氢、硝酸、磷酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或其组合;n为0.5,X为硫酸。当X为溴化氢或氯化氢时,该衍生物的盐以具有晶型A或晶型B的晶体形式存在,具有固体性状好、稳定性高、溶解性好、引湿性小等优点,可用于制备治疗心脑血管中的药物用途。

[0005] 本发明所述的一种高乌甲素衍生物的盐,该盐的结构式(I)为:



[0007] 其中,n为1,X为溴化氢、氯化氢、硝酸、磷酸、对甲苯磺酸、甲磺酸;n为0.5,X为硫酸。

[0008] 所述高乌甲素衍生的盐,该盐的结构式为(I)-1化合物:



[0010] 所述式(I)-1化合物为具有晶型A形式的晶体,所述晶型A具有下列特征中的至少一个:

[0011] 1) 其XRPD图谱在下列 2θ 值中的至少3处、5处或6处具有特征峰: $5.41^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $13.48^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $14.43^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.11^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $20.86^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $27.22^\circ \pm 0.20^\circ$;

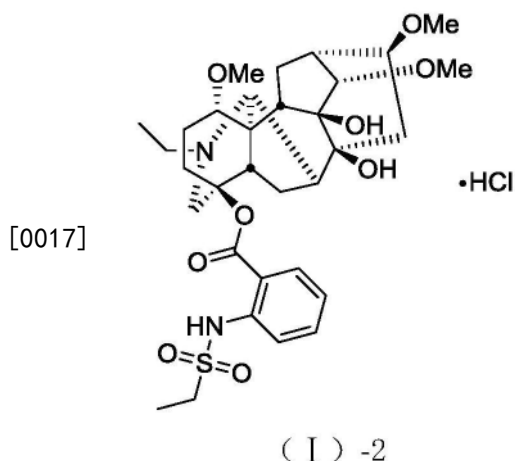
[0012] 2) 其DSC图谱在 $248 \pm 5^\circ\text{C}$ 处具有吸收峰;

[0013] 3) 将其置于温度 25°C ,相对湿度80%条件下达到平衡后,水分增加总重量的0-0.1%;

[0014] 4) 在温度 37°C 去离子水中的溶解度在 3mg/mL - 1g/mL ;

[0015] 所述晶型A的XRPD图谱还在下列 2θ 值中的至少3处、5处或7处具有特征峰 $9.68^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $12.70^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.52^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.87^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $19.59^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $22.76^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $22.93^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

[0016] 所述高乌甲素衍生物的盐,该盐的结构式(I)-2化合物:



[0018] 所述式(I)-2化合物为具有晶型B形式的晶体,所述晶型B具有下列特征中的至少一个:

[0019] 1) 其XRPD图谱在下列 2θ 值中的至少3处、5处或7处具有特征峰: $5.39^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $12.80^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $13.48^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $13.87^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $14.65^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 $16.11^\circ \pm 0.20^\circ$ 、 19.72°

$\pm 0.20^{\circ}$;

[0020] 2) 其DSC图谱在 $227 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 处具有吸收峰;

[0021] 3) 将其置于温度 25°C , RH80%条件下达到平衡后, 水分增加总重量的0-0.4%;

[0022] 4) 其在温度 37°C 去离子水中的溶解度在 3mg/mL - 1g/mL ;

[0023] 所述晶型B的XRPD图谱还在下列 2θ 值中的至少3处、5处或7处具有特征峰: $9.68^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、 $9.94^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、 $16.83^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、 $20.79^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、 $22.84^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 、 $24.88^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $27.21^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

[0024] 一种高乌甲素衍生物的盐的制备方法, 按下列步骤进行:

[0025] a、按体积比3:1将(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯溶于乙腈和二氯甲烷混合物中, 或甲醇和二氯甲烷混合物中, 在温度 0°C 分别加入1倍量的氢溴酸溶液、盐酸溶液 2mol/L 、浓度65%硝酸溶液、一水合对甲苯磺酸、甲磺酸、0.95倍量的浓度85%磷酸或0.45倍量的浓硫酸, 室温搅拌1小时后蒸干溶剂, 得到混合物;

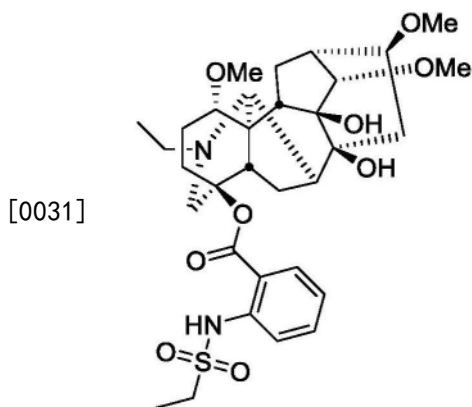
[0026] b、将步骤a得到的混合物用甲醇重结晶, 或用乙腈、乙醚或乙酸乙酯在温度 40°C 打浆2小时, 或用乙醇、乙酸乙酯或乙醚打浆2小时, 过滤得到固体化合物(I)-1(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯氢溴酸盐; 或化合物(I)-2((1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯盐酸盐; 或化合物(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯硝酸盐; 或(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯的对甲苯磺酸盐; 或(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯甲磺酸盐; 或(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯磷酸盐; 或(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯硫酸盐。

[0027] 所述具有式结构(I)、(I)-1和(I)-2的高乌甲素衍生物的盐的药物组合物, 任选的药学上可接受的辅料, 制成口服制剂为片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂或糖浆剂; 非口服制剂为自注射剂、粉针剂、喷剂和栓剂。

[0028] 所述化合物或如权利要求5所述的药物组合物在制备用于治疗心脑血管类的药物中的用途。

[0029] 所述的心脑血管类为心律失常、心率衰竭、心绞痛、心肌缺血、心肌损伤或心肌梗塞。

[0030] 本发明所述的一种高乌甲素衍生物的盐及其制备方法和用途, 其中高乌甲素衍生物的盐的制备方法中的原料(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯的结构式(II)为:



[0032] (II)

[0033] 所述化合物(II)记载于202011276843.6号中国专利申请中,经实验测试,该类化合物具有显著的抗心律失常活性,然而,作为游离碱的化合物(II)在常温下水溶性差,在作为药物制剂应用中对制剂工艺造成了一定的影响。

[0034] 术语药学上可接受的是指:载体、运载体、稀释剂、辅料和/或所形成的盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容,并在生理上与受体相兼容。

[0035] 术语盐和可药用的盐是指:化合物与无机和/或有机酸形成的盐,这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集,或在溶剂蒸发后回收而得到。本发明中所述盐可以是化合物的盐酸盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐或硝酸盐。

[0036] 药物组合物:除非另有说明,本发明中所述的药物组合物包含至少一种本发明中的化合物,以及任选的药学上可接受的辅料。

[0037] 本发明所述的一种高乌甲素类似物的酸加成盐、盐型晶体和医药用途,其有益效果为:经过广泛而深入的研究,本发明对具有抗心率失常活性的高乌甲素类似物的酸加成盐及其晶体进行合成、分离,以及相关的理化性质研究表明,具有固体性状好、稳定性高、溶解性好、引湿性小等优点的酸加成盐及其对应晶型,可被开发为心脑血管的治疗药物。并且,本发明中的制备方法还具有产品纯度高、易贮存、方法简单且易重复等优点。

附图说明

[0038] 图1为本发明以具有晶型A的晶体的形式存在的XRPD图谱;

[0039] 图2为本发明以具有晶型A的晶体的形式存在的DSC图谱;

[0040] 图3为本发明以具有晶型B的晶体的形式存在的XRPD图谱;

[0041] 图4为本发明以具有晶型B的晶体的形式存在的DSC图谱。

具体实施方式

[0042] 实施例1

[0043] 制备(1a,14a,16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯氢溴酸盐:

[0044] 将原料化合物(II)(1a,14a,16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯1.20g,1.89mmol溶于乙腈6mL和二氯甲烷2mL中,在温度0℃加入33%氢溴酸463mg,1.89mmol,室温搅拌1小时后蒸干溶剂,用10mL甲醇重结晶,过滤后

干燥,得到得白色固体形式的化合物(I)-1(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯氢溴酸盐1.15g,收率85%,高效液相色谱(HPLC)纯度99.1%;

[0045] ^1H NMR (400MHz, dms o-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.66 (ddd, $J=8.7, 7.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=8.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.23 (td, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.93 (dd, $J=12.3, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.45 (t, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.37 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 3.23 (s, 4H), 2.82 (dd, $J=15.1, 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.34-2.10 (m, 7H), 2.02 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 1.82 (dd, $J=13.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.73 (dd, $J=15.0, 8.1\text{Hz}$, 1H), 1.30-1.18 (m, 7H).

[0046] ^{13}C NMR (101MHz, dms o-d_6) δ 166.16, 139.66, 134.88, 131.47, 123.29, 119.26, 117.49, 88.66, 82.08, 80.87, 79.69, 76.53, 73.66, 61.15, 57.21, 55.90, 55.70, 55.59, 50.21, 48.95, 46.90, 46.21, 41.88, 41.28, 35.69, 27.99, 26.28, 22.55, 21.26, 10.22, 7.89.

[0047] MS: m/z 635.8 $[\text{M}+1]^+$;

[0048] X射线粉末衍射(XRPD)测试方法:

[0049] 仪器:Bruker D8 advance X射线多晶衍射仪;靶:Cu-K α (40kV, 40mA);样品到检测器距离:30cm;发散狭缝:0.6mm;电压和电流:40Kv, 40mA;扫描类型:两轴联动;扫描步宽:0.02°;扫描范围:3-40°;扫描步径:0.1s;

[0050] X射线粉末衍射(XRPD)中的衍射角度(2 θ 值)可以在 $\pm 0.2^\circ$ 的范围内产生误差,因此本发明中涉及衍射角度的数值应当理解为也包含在约 $\pm 0.2^\circ$ 的范围内的数值;所以,本发明不仅涵盖与具体X射线粉末衍射(XRPD)图谱中的特征信号峰完全吻合的晶型,还涵盖与具体X射线粉末衍射(XRPD)图谱中的特征信号峰存在 $\pm 0.2^\circ$ 左右的误差的晶型;

[0051] X射线粉末衍射(XRPD)结果显示,所得固体为晶体形式,对应于晶型A,如表1及图1所示:

[0052] 表1化合物(I)-1的晶型A的XRPD数据

[CAM68-3.raw] CAM68-3								Peak Search Report
SCAN: 3.0001/39.9937/0.01948/16(sec), Cu, I(max)=7980, 12-23-24 10:34								
PEAK: 15-pts/Parabolic Filter, Threshold=3.0, Cutoff=0.1%, BG=3/1.0, Peak-Top=Summit								
NOTE: Intensity = Counts, 2T(0)=0.0(deg), Wavelength to Compute d-Spacing = 1.54056? (Cu/K-alpha1)								
#	2-Theta	d(?)	BG	Height	Height%	Area	Area%	P/N
1	5.413	16.3132	92	7888	100.0	32697	100.0	44.2
2	9.684	9.1260	42	334	4.2	2455	7.5	8.6
3	9.815	9.0038	42	248	3.1	1572	4.8	7.3
4	11.082	7.9777	38	53	0.7	744	2.3	2.8
5	11.336	7.7993	39	83	1.1	379	1.2	3.8
6	12.699	6.9652	40	459	5.8	2015	6.2	10.3
7	13.479	6.5635	48	1163	14.7	5357	16.4	16.7
8	13.698	6.4592	45	231	2.9	1379	4.2	7.0
9	13.908	6.3623	46	216	2.7	1251	3.8	6.7
10	14.431	6.1326	52	1454	18.4	6632	20.3	18.7
11	16.105	5.4988	48	940	11.9	5165	15.8	15.0
12	16.524	5.3604	42	483	6.1	2490	7.6	10.5
13	16.870	5.2513	42	331	4.2	2757	8.4	8.6
14	16.989	5.2147	59	262	3.3	1067	3.3	7.3
15	18.880	4.6963	39	147	1.9	1062	3.2	5.4
16	19.427	4.5655	43	244	3.1	1884	5.8	7.2
17	19.593	4.5271	43	426	5.4	3168	9.7	9.8
18	20.301	4.3708	44	223	2.8	1299	4.0	6.8
19	20.455	4.3383	44	195	2.5	1899	5.8	6.3
20	20.864	4.2540	44	873	11.1	4330	13.2	14.4
21	21.681	4.0955	45	146	1.9	863	2.6	5.3
22	21.915	4.0525	46	183	2.3	1599	4.9	6.0
23	22.114	4.0163	47	277	3.5	1652	5.1	7.7
24	22.761	3.9037	47	469	5.9	3310	10.1	10.3
25	22.933	3.8748	45	520	6.6	3432	10.5	10.9
26	23.178	3.8343	44	213	2.7	1216	3.7	6.6
27	23.689	3.7527	44	130	1.6	742	2.3	4.9
28	24.182	3.6774	44	44	0.6	256	0.8	2.3
29	24.990	3.5603	45	448	5.7	3314	10.1	10.1
30	25.281	3.5199	47	216	2.7	3205	9.8	6.7
31	25.444	3.4978	48	408	5.2	3643	11.1	9.6
32	26.006	3.4235	48	154	2.0	969	3.0	5.4
33	26.209	3.3974	49	94	1.2	683	2.1	3.9
34	26.827	3.3205	50	201	2.5	1878	5.7	6.3
35	27.215	3.2740	49	1835	23.3	11884	36.3	21.1
36	27.586	3.2308	60	150	1.9	833	2.5	5.2
37	28.403	3.1398	47	83	1.1	736	2.3	3.6
38	28.736	3.1041	46	46	0.6	288	0.9	2.4
39	29.242	3.0515	47	234	3.0	1578	4.8	7.0
40	29.885	2.9874	49	248	3.1	2125	6.5	7.2
41	30.370	2.9407	48	95	1.2	969	3.0	4.0
42	30.838	2.8972	50	187	2.4	1163	3.6	6.1
43	31.437	2.8433	48	80	1.0	412	1.3	3.5
44	31.776	2.8137	48	211	2.7	1440	4.4	6.6
45	31.987	2.7957	48	117	1.5	670	2.0	4.6
46	32.500	2.7527	54	38	0.5	156	0.5	2.0
47	32.790	2.7290	58	398	5.0	2690	8.2	9.3
48	33.510	2.6720	71	80	1.0	768	2.3	3.3
49	33.818	2.6483	59	164	2.1	1246	3.8	5.5
50	34.090	2.6278	57	151	1.9	1352	4.1	5.2

[0053]

[0054] DSC测试方法:

[0055] 仪器:METTLER TOLEDO差示扫描量热仪;温度范围:30-300℃;扫描速率:10℃/min;氮气流速:50mL/min;

[0056] 差示扫描量热分析(DSC)结果显示,所得固体于244.85开始出现吸热峰,并于温度248.07℃时达到峰值,如图2所示。

[0057] 实施例2

[0058] 制备 (1a, 14a, 16 β) -20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯盐酸盐:

[0059] 将原料化合物(II) 1.20g, 1.89mmol溶于乙腈6mL和二氯甲烷2mL中,在温度0℃加入2mmol/L盐酸0.945mL, 1.89mmol,室温搅拌1小时后蒸干溶剂,用乙腈8mL在温度40℃打浆2小时,过滤后干燥,得到得白色固体形式的化合物(I) -2(1a, 14a, 16 β) -20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯盐酸盐1.2g,收率95%,高效液相色谱(HPLC)纯度99.3%;

[0060] ^1H NMR (400MHz, dms o-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.65 (ddd, J=8.7, 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.23 (td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.96 (dd, J=12.5, 4.3Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.38 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.31 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 3.23 (s, 5H), 2.82 (dd, J=15.1, 7.4Hz, 1H), 2.65 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.33-2.10 (m, 7H), 2.03 (d, J=14.9Hz, 1H), 1.82 (dd, J=13.2, 6.8Hz, 1H), 1.73 (dd, J=15.0, 8.0Hz, 1H), 1.23 (dt, J=17.2, 7.4Hz, 7H).

[0061] ^{13}C NMR (101MHz, dms o-d_6) δ 166.15, 139.64, 134.83, 131.44, 123.30, 119.35, 117.64, 88.62, 82.13, 80.93, 79.61, 76.54, 73.64, 61.00, 57.21, 55.87, 55.63, 55.59, 50.22, 48.98, 46.91, 46.21, 41.87, 41.31, 35.71, 27.97, 26.26, 22.58, 21.30, 10.19, 7.89.

[0062] MS:m/z 635.8[M+1] $^+$;

[0063] X射线粉末衍射(XRPD)测试方法与实施例1一致,结果显示,所得固体为晶体形式,对应于晶型B,如表2及图3所示;

[0064] 表2化合物(I) -2的晶型B的XRPD数据

[CAM68-2.raw] CAM68-2								Peak Search Report
SCAN: 3.0001/39.9937/0.01948/16(sec), Cu, I(max)=1324, 12-23-24 10:34								
PEAK: 15-pts/Parabolic Filter, Threshold=3.0, Cutoff=0.1%, BG=3/1.0, Peak-Top=Summit								
NOTE: Intensity = Counts, 2T(0)=0.0(deg), Wavelength to Compute d-Spacing = 1.54056? (Cu/K-alpha1)								
#	2-Theta	d(?)	BG	Height	Height%	Area	Area%	P/N
1	5.393	16.3719	80	790	61.5	4825	74.3	13.4
2	9.680	9.1295	43	485	37.7	2434	37.5	10.6
3	9.938	8.8932	43	529	41.2	2503	38.5	11.1
4	10.806	8.1803	38	241	18.8	1256	19.3	7.2
5	11.279	7.8382	35	189	14.7	1111	17.1	6.3
6	12.799	6.9111	41	1083	84.3	5295	81.5	16.2
7	13.479	6.5635	41	1084	84.4	5575	85.8	16.2
8	13.870	6.3795	43	649	50.5	3835	59.1	12.3
9	14.646	6.0431	40	1057	82.3	5447	83.9	16.0
10	16.113	5.4961	39	1285	100.0	6494	100.0	17.7
11	16.833	5.2627	38	591	46.0	3677	56.6	11.8
12	17.005	5.2097	37	138	10.7	744	11.5	5.2
13	18.140	4.8863	31	45	3.5	174	2.7	2.6
14	18.975	4.6731	39	228	17.7	1216	18.7	7.0
15	19.443	4.5617	33	153	11.9	1197	18.4	5.6
16	19.715	4.4992	33	815	63.4	4514	69.5	14.0
17	20.789	4.2692	34	379	29.5	3207	49.4	9.3
18	21.840	4.0662	37	197	15.3	1959	30.2	6.4
19	22.268	3.9889	39	272	21.2	1750	26.9	7.7
20	22.836	3.8909	38	411	32.0	4210	64.8	9.7
21	23.181	3.8339	35	88	6.8	381	5.9	4.0
22	24.084	3.6921	33	122	9.5	772	11.9	4.9
23	24.882	3.5755	36	454	35.3	2466	38.0	10.3
24	25.133	3.5403	35	169	13.2	2987	46.0	5.9
25	25.348	3.5108	36	105	8.2	1317	20.3	4.4
26	25.753	3.4565	37	160	12.5	1269	19.5	5.7
27	25.950	3.4306	36	41	3.2	517	8.0	2.3
28	26.316	3.3839	36	108	8.4	673	10.4	4.5
29	26.882	3.3138	32	204	15.9	1484	22.9	6.6
30	27.214	3.2742	34	466	36.3	3151	48.5	10.4
31	27.938	3.1910	32	131	10.2	834	12.8	5.1
32	28.499	3.1294	33	35	2.7	148	2.3	2.1
33	29.130	3.0631	27	61	4.7	818	12.6	3.3
34	29.341	3.0415	26	62	4.8	392	6.0	3.3
35	29.804	2.9953	26	31	2.4	137	2.1	2.1
36	30.122	2.9644	30	38	3.0	378	5.8	2.3
37	30.694	2.9104	38	42	3.3	176	2.7	2.3
38	31.000	2.8824	36	44	3.4	302	4.7	2.5
39	31.248	2.8601	32	99	7.7	520	8.0	4.3
40	31.789	2.8126	33	61	4.7	358	5.5	3.1
41	32.164	2.7807	28	100	7.8	1126	17.3	4.4
42	32.557	2.7480	32	42	3.3	277	4.3	2.4
43	32.790	2.7290	37	55	4.3	375	5.8	2.9
44	33.467	2.6753	39	65	5.1	390	6.0	3.2
45	33.831	2.6474	41	51	4.0	280	4.3	2.7
46	34.057	2.6303	41	69	5.4	703	10.8	3.3
47	34.388	2.6057	38	60	4.7	1034	15.9	3.0
48	34.561	2.5931	37	89	6.9	1173	18.1	4.0
49	35.669	2.5151	28	31	2.4	247	3.8	2.0
50	35.885	2.5004	28	45	3.5	552	8.5	2.6

[0065]

[0066] 差示扫描量热分析 (DSC) 测试方法与实施例1一致,结果显示,所得固体于223.25开始出现吸热峰,并于温度227.62℃时达到峰值,如图4所示。

[0067] 实施例3

[0068] 制备 (1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰

氨基)]苯甲酸酯硝酸盐:

[0069] 将原料化合物(II) 1.20g, 1.89mmol溶于乙腈6mL和二氯甲烷2mL中,在温度0℃加入65%硝酸183mg, 1.89mmol,室温搅拌1小时后蒸干溶剂,用乙醇8mL打浆2小时,过滤后干燥,得到白色固体形式的化合物(1a, 14a, 16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯硝酸盐1.18g,收率89%,高效液相色谱(HPLC)纯度99.2%;

[0070] ^1H NMR (400MHz, dms o-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=8.7, 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.5, 1.2Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.90 (dd, J=12.5, 4.2Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.36 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 3.23 (s, 4H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.83 (dd, J=15.2, 7.4Hz, 1H), 2.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.34-2.11 (m, 6H), 2.02 (d, J=15.6Hz, 1H), 1.82 (dd, J=14.0, 6.7Hz, 1H), 1.73 (dd, J=15.1, 8.1Hz, 1H), 1.23 (dt, J=14.8, 7.1Hz, 7H).

[0071] ^{13}C NMR (101MHz, dms o-d_6) δ 166.18, 139.68, 134.90, 131.48, 123.30, 119.28, 117.49, 88.69, 82.09, 80.84, 79.75, 76.54, 73.67, 61.24, 57.22, 55.96, 55.66, 55.60, 50.22, 48.96, 46.88, 46.21, 41.89, 41.29, 35.70, 28.03, 26.30, 22.56, 21.25, 18.55, 10.21, 7.89.

[0072] MS:m/z 635.8[M+1] $^+$.

[0073] 实施例4

[0074] 制备(1a, 14a, 16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯对甲基苯磺酸盐:

[0075] 将原料化合物(II) 1.20g, 1.89mmol溶于乙腈6mL和二氯甲烷2mL中,在温度0℃加入一水合对甲苯磺酸359mg, 1.89mmol,室温搅拌1小时后蒸干溶剂,用乙酸乙酯8mL打浆2小时,过滤后干燥,得到白色固体形式的化合物(1a, 14a, 16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯对甲基苯磺酸盐1.23g,收率83%,高效液相色谱(HPLC)纯度98.8%;

[0076] ^1H NMR (400MHz, dms o-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.66 (td, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.8Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.89 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (t, J=11.5Hz, 1H), 3.36 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 3.23 (s, 4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.83 (dd, J=15.2, 7.3Hz, 1H), 2.64 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.27-2.10 (m, 4H), 2.02 (d, J=14.3Hz, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.73 (dd, J=15.2, 8.2Hz, 1H), 1.30-1.18 (m, 7H).

[0077] ^{13}C NMR (101MHz, dms o-d_6) δ 166.19, 145.71, 139.72, 137.63, 134.93, 131.51, 128.06, 125.51, 123.31, 119.24, 117.44, 88.68, 82.13, 80.88, 79.72, 76.55, 73.68, 61.18, 57.23, 55.97, 55.66, 55.61, 50.24, 48.95, 46.87, 46.23, 41.91, 41.28, 35.74, 28.01, 26.31, 22.58, 21.26, 20.78, 10.20, 7.91.

[0078] MS:m/z 635.8[M+1] $^+$.

[0079] 实施例5

[0080] 制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯甲磺酸盐:

[0081] 将原料化合物(II) 1.20g, 1.89mmol溶于甲醇6mL和二氯甲烷2mL中,在温度0℃加入甲磺酸182mg, 1.89mmol, 室温搅拌1小时后蒸干溶剂,用乙醚10mL在温度40℃打浆2小时,过滤后干燥,得到得白色固体形式的化合物 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯甲磺酸盐1.17g,收率85%,高效液相色谱(HPLC)纯度98.6%;

[0082] ^1H NMR (400MHz, dms o-d_6) δ 9.95(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 1H), 7.66(t, J=7.8Hz, 1H), 7.56(d, J=8.3Hz, 1H), 7.24(t, J=7.6Hz, 1H), 5.09-4.46(m, 2H), 3.90(d, J=11.9Hz, 1H), 3.57(s, 1H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.40-3.32(m, 2H), 3.31(s, 4H), 3.29(s, 4H), 3.23(s, 5H), 2.83(dd, J=15.2, 7.3Hz, 1H), 2.65(d, J=7.2Hz, 1H), 2.50(s, 1H), 2.46-2.36(m, 2H), 2.31(s, 4H), 2.27-2.11(m, 3H), 2.02(d, J=15.0Hz, 1H), 1.81(d, J=6.5Hz, 1H), 1.73(dd, J=15.1, 8.2Hz, 1H), 1.30-1.18(m, 7H).

[0083] ^{13}C NMR (101MHz, dms o-d_6) δ 166.17, 139.67, 134.90, 131.48, 123.31, 119.29, 117.52, 88.68, 82.12, 80.85, 79.72, 76.54, 73.66, 61.18, 57.22, 55.95, 55.66, 55.60, 50.23, 48.95, 46.86, 46.21, 41.89, 41.28, 35.71, 28.01, 26.30, 22.57, 21.25, 10.20, 7.90.

[0084] MS:m/z 635.8[M+1] $^+$.

[0085] 实施例6

[0086] 制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯磷酸盐:

[0087] 将原料化合物(II) 1.20g, 1.89mmol溶于甲醇6mL和二氯甲烷2mL中,在温度0℃加入85%磷酸217mg, 1.89mmol, 室温搅拌1小时后蒸干溶剂,用乙酸乙酯10mL室温打浆2小时,过滤后干燥得到得白色固体形式的化合物 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯磷酸盐1.13g,收率81%,高效液相色谱(HPLC)纯度98.8%;

[0088] ^1H NMR (400MHz, dms o-d_6) δ 10.11(s, 1H), 7.89(dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.64(td, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 7.57(d, J=8.3Hz, 1H), 7.21(t, J=7.6Hz, 1H), 7.02(br s, 5H), 3.53(d, J=11.4Hz, 1H), 3.33-3.27(m, 3H), 3.26(s, 4H), 3.22(s, 4H), 3.20(s, 4H), 2.97(s, 1H), 2.81-2.57(m, 3H), 2.48-2.40(m, 1H), 2.40-2.34(m, 1H), 2.29(s, 1H), 2.20-1.90(m, 8H), 1.47(dd, J=14.8, 8.1Hz, 1H), 1.19(t, J=7.4Hz, 3H), 1.08(t, J=7.1Hz, 3H).

[0089] MS:m/z 635.8[M+1] $^+$.

[0090] 实施例7

[0091] 制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯硫酸盐:

[0092] 将原料化合物(II) 1.20g, 1.89mmol溶于甲醇6mL和二氯甲烷2mL中,在温度0℃加入浓硫酸83mg, 0.45mmol, 室温搅拌1小时后蒸干溶剂,用乙醚10mL室温打浆2小时,过滤后干燥,得到得白色固体形式的化合物 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯硫酸盐1.12g,收率87%,高效液相色谱(HPLC)纯度98.4%;

[0093] ^1H NMR (400MHz, cd_3od) δ 8.02 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.17 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.03 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.70 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.40 (s, 4H), 3.34 (s, 4H), 3.31 (s, 1H), 3.25 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.03 (dd, $J=15.6, 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.60-2.25 (m, 8H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.83 (dd, $J=15.5, 8.1\text{Hz}$, 1H), 1.40 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 4H), 1.29 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, cd_3od) δ 168.39, 142.24, 136.37, 132.98, 124.16, 119.38, 117.00, 90.48, 83.91, 82.35, 82.12, 78.26, 75.63, 63.69, 58.27, 57.95, 56.66, 56.53, 52.14, 50.70, 50.54, 48.49, 47.38, 43.60, 42.95, 37.75, 29.88, 27.92, 24.02, 22.67, 10.88, 8.42.

[0094] MS: m/z 635.8 $[\text{M}+1]^+$.

[0095] 实施例8

[0096] 原料化合物(II)及其的盐的引湿性比较:

[0097] 引湿性测试方法:

[0098] 仪器:英国SMS动态水蒸气吸附仪(DVS);湿度范围:0-90%;方法:梯度增湿,标准为质量增加小于0.002%/min;

[0099] 表3化合物引湿性测试

[0100]	固体形态 (批号)	80%RH 样品重量变化(%)	引湿性*	备注
	化合物 II	0.30	略有引湿性	N/A
	化合物 II 的盐酸 盐	0.35	略有引湿性	N/A
	化合物 II 的氢溴 酸盐	0.06	几乎无引湿性	N/A
	化合物 II 的硝酸 盐	0.40	略有引湿性	N/A
	化合物 II 的对甲 苯磺酸盐	0.63	略有引湿性	N/A
	化合物 II 的甲磺 酸盐	19.7	极具引湿性	吸湿潮解
	化合物 II 的磷盐	18.1	极具引湿性	吸湿潮解
	化合物 II 的硫酸 盐	20.0	极具引湿性	吸湿潮解

[0101] 由上表3可见,原料化合物(II)的氢溴酸盐几乎无引湿性,盐酸盐、硝酸盐、对甲苯磺酸盐略有引湿性,甲磺酸盐、磷酸盐和硫酸盐极具引湿性。

[0102] 实施例9

[0103] 将原料化合物(II)及其的盐的固态稳定性比较:

[0104] 测试方法:称取各化合物约20mg,精密称定,置透明西林瓶中,分别在高温60°C、高湿92.5%RH条件下放置0天、10天,取样后按稳定性考察项目进行检测;

[0105] 说明:HH为高湿代码,HT为高温代码,D代表天;

[0106] 表4原料化合物(II) 固态稳定性含量结果

	样品名称	称样量 (mg)	稀 释 体 积 (ml)	峰面积	含量 (%)	平均含量 (%)	RAD (%)
[0107]	II-0D#1	20.30	20	4271846	100.12	100.4	0.3
	II-0D#2	20.11		4258392	100.75		
	II-HH-10D#1	20.18	20	4294450	101.25	100.6	0.6
[0108]	II-HH-10D#2	20.08	20	4222086	100.04	98.3	0.6
	II-HT-10D#1	20.16		4139661	97.70		
	II-HT-10D#2	20.04		4165807	98.91		

[0109] 表5原料化合物(II) 的盐酸盐固态稳定性含量结果

	样品名称	称样量 (mg)	稀 释 体 积 (ml)	峰面积	含量 (%)	平均含量 (%)	RAD (%)
[0110]	II 的盐酸盐-0D#1	20.41	20	4123607	100.51	99.9	0.6
	II 的盐酸盐-0D#2	20.68		4125128	99.23		
	II 的盐酸盐-HH-10D#1	20.05	20	4156144	103.12	104.4	1.2
	II 的盐酸盐-HH-10D#2	20.00		4247554	105.65		
	II 的盐酸盐-HT-10D#1	20.15	20	4101904	101.27	101.6	0.3
	II 的盐酸盐-HT-10D#2	20.40		4178137	101.89		

[0111] 表6原料化合物(II) 的氢溴酸盐固态稳定性含量结果

	样品名称	称样量 (mg)	稀 释 体 积 (ml)	峰面积	含量 (%)	平均含量 (%)	RAD (%)
[0112]	II 的氢溴酸盐-0D#1	20.08	20	3717676	99.60	99.9	0.3
	II 的氢溴酸盐-0D#2	20.19		3757136	100.11		
	II 的氢溴酸盐-HH-10D#1	20.17	20	3840723	102.44	103.1	0.7
	II 的氢溴酸盐-HH-10D#2	20.25		3906658	103.79		
	II 的氢溴酸盐-HT-10D#1	20.04	20	3846621	103.26	103.8	0.5
	II 的氢溴酸盐-HT-10D#2	20.21		3916468	104.25		

[0113] 表7原料化合物(II) 的硝酸盐固态稳定性含量结果

	样品名称	称样量 (mg)	稀 释 体 积 (ml)	峰面积	含量 (%)	平均含量 (%)	RAD (%)
[0114]	II 的硝酸盐-0D#1	20.43	20	4028767	100.20	99.9	0.3
	II 的硝酸盐-0D#2	20.61		4037277	99.54		
	II 的硝酸盐-HH-10D#1	20.26	20	4026177	100.98	100.7	0.3
	II 的硝酸盐-HH-10D#2	20.42		4034061	100.39		
	II 的硝酸盐-HT-10D#1	20.54	20	4047355	100.13	101.4	1.3
	II 的硝酸盐-HT-10D#2	20.40		4124318	102.73		

[0115] 表8原料化合物(II) 的对甲苯磺酸盐固态稳定性含量结果

[0116]

样品名称	称样量 (mg)	稀 释 体 积 (ml)	峰面积	含 量 (%)	平均含量 (%)	RAD(%)
II 的对甲苯磺酸盐-0D#1	20.33	20	3387473	100.34	99.2	1.2
II 的对甲苯磺酸盐-0D#2	20.63		3358969	98.05		
II 的对甲苯磺酸盐-HH-10D#1	20.33	20	3340185	98.94	98.9	0.0
II 的对甲苯磺酸盐-HH-10D#2	20.43		3356615	98.94		
II 的对甲苯磺酸盐-HT-10D#1	20.63	20	3411873	99.60	99.8	0.2
II 的对甲苯磺酸盐-HT-10D#2	20.26		3366120	100.06		

[0117] 表9原料化合物(II)的甲磺酸盐固态稳定性含量结果

[0118]

样品名称	称样量 (mg)	稀 释 体 积 (ml)	峰面积	含量 (%)	平均含量 (%)	RAD (%)
------	----------	-----------------	-----	--------	-------------	---------

[0119]

II 的甲磺酸盐-0D#1	20.67	20	3540374	100.26	101.0	0.7
II 的甲磺酸盐-0D#2	20.24		3517901	101.74		
II 的甲磺酸盐-HH-10D#1	20.31	20	3535556	101.90	101.7	0.2
II 的甲磺酸盐-HH-10D#2	20.46		3549085	101.54		
II 的甲磺酸盐-HT-10D#1	20.65	20	3558746	100.88	101.3	0.4
II 的甲磺酸盐-HT-10D#2	20.51		3566499	101.79		

[0120] 表10原料化合物(II)的磷酸盐固态稳定性含量结果

[0121]

样品名称	称样量 (mg)	稀 释 体 积 (ml)	峰面积	含量(%)	平均含量 (%)	RAD(%)
II 的磷酸盐-0D#1	20.80	20	3366597	99.35	98.9	0.5
II 的磷酸盐-0D#2	20.73		3322232	98.38		
II 的磷酸盐-HH-10D#1	20.54	20	3340470	99.83	100.3	0.5
II 的磷酸盐-HH-10D#2	20.45		3360424	100.87		
II 的磷酸盐-HT-10D#1	20.11	20	3249984	99.20	99.0	0.2
II 的磷酸盐-HT-10D#2	20.36		3274260	98.72		

[0122] 表11原料化合物(II)的硫酸盐固态稳定性含量结果

[0123]

样品名称	称样量 (mg)	稀 释 体 积 (ml)	峰面积	含量 (%)	平均含量 (%)	RAD (%)
II 的硫酸盐-0D#1	20.40	20	3640066	101.00	99.4	1.6
II 的硫酸盐-0D#2	20.51		3544017	97.81		
II 的硫酸盐-HH-10D#1	20.27	20	3512478	98.09	97.9	0.1
II 的硫酸盐-HH-10D#2	20.16		3483399	97.81		
II 的硫酸盐-HT-10D#1	20.58	20	3498165	96.22	96.5	0.3
II 的硫酸盐-HT-10D#2	20.13		3441894	96.78		

[0124] 由表4-11可见,原料化合物(II)的硫酸盐在高温高湿条件下稳定性相对较低,其余盐均较稳定。

[0125] 实施例10

[0126] 原料化合物(II)及其的盐的溶解性和溶液稳定性比较:

[0127] 溶解度测试方法:

[0128] 称取各化合物50-60mg,准确加入水约15ml,在恒温摇床中振摇温度37℃,120转/分钟,分别于0h、4h、24h取样品约5ml,过滤0.45μm水性滤膜,弃去4ml,取续滤液即得,进行HPLC分析,按外标法计算供试品在水温度37℃中的溶解度;

[0129] 水溶液稳定性考察:取0h的供试品溶液在室温条件下保存,考察其48h内的溶液稳定性;

[0130] 表12化合物溶解度考察结果

[0131]	化合物名称	样品名称	浓度 mg/ml	回收率%
	化合物 II	0h	0.06670	N/A
		4h	0.08347	125.1
		24h	0.1005	150.7
	II 的盐酸盐	0h	4.290	N/A

[0132]	化合物名称	样品名称	浓度 mg/ml	回收率%
		4h	4.291	100.0
		24h	4.278	99.7
	II 的氢溴酸盐	0h	4.068	N/A
		4h	4.059	99.8
		24h	4.046	99.5
	II 的硝酸盐	0h	4.046	N/A
		4h	3.951	97.6
		24h	3.928	97.1
	II 的对甲苯磺酸盐	0h	3.611	N/A
		4h	3.602	99.8
		24h	3.599	99.7
	II 的甲磺酸盐	0h	3.623	N/A
		4h	3.607	99.5
		24h	3.611	99.7
	II 的磷酸盐	0h	3.444	N/A
		4h	3.450	100.2
		24h	3.430	99.6
	II 的硫酸盐	0h	3.641	N/A
		4h	3.646	100.1
		24h	3.628	99.6

[0133] 由表12可见,将原料化合物(II)的溶解度小于等于0.01g/100g水,属于难溶,而其所有的盐型化合物,在实验过程中,观察到全部溶解,计算出的溶解度均大于0.34g/100g水,溶解度增大显著;

[0134] 表13化合物溶液稳定性考察结果

[0135]

化合物名称	样品名称	浓度 mg/ml	回收率%
化合物 II	0h	0.06894	N/A
	48h	0.06869	99.6
II 的盐酸盐	0h	4.290	N/A
	48h	4.272	99.6
II 的氢溴酸盐	0h	4.068	N/A
	48h	4.053	99.6
II 的硝酸盐	0h	4.046	N/A
	48h	4.043	99.9
II 的对甲苯磺酸盐	0h	3.611	N/A
	48h	3.633	100.6
II 的甲磺酸盐	0h	3.700	N/A
	48h	3.678	99.4
II 的磷酸盐	0h	3.444	N/A
	48h	3.426	99.5
II 的硫酸盐	0h	3.641	N/A
	48h	3.620	99.4

[0136] 由表13可见,所有化合物水溶液稳定性均较好。

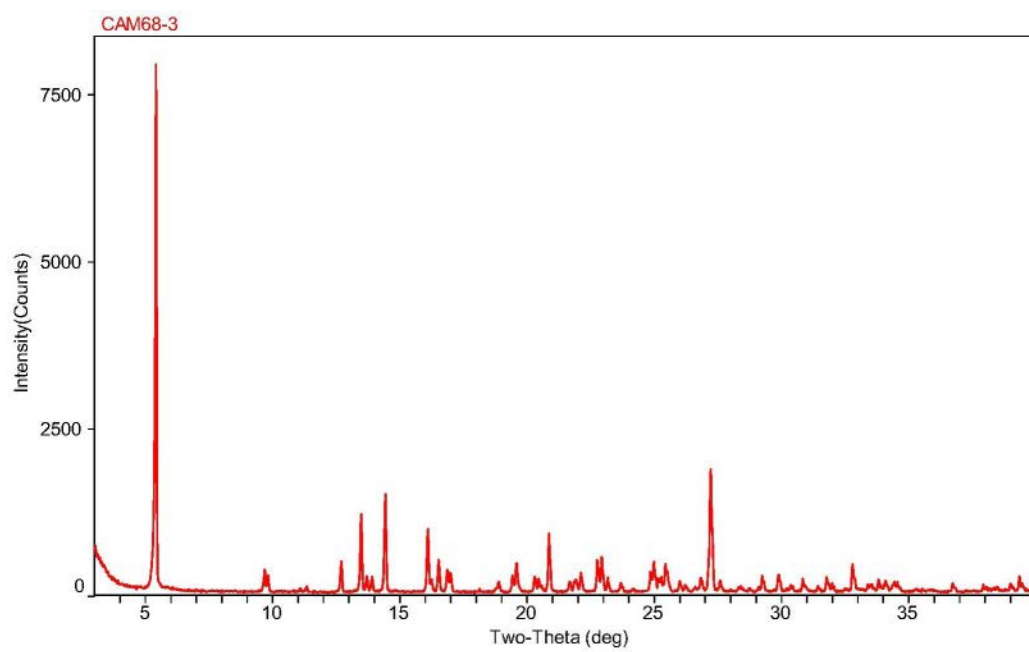


图1

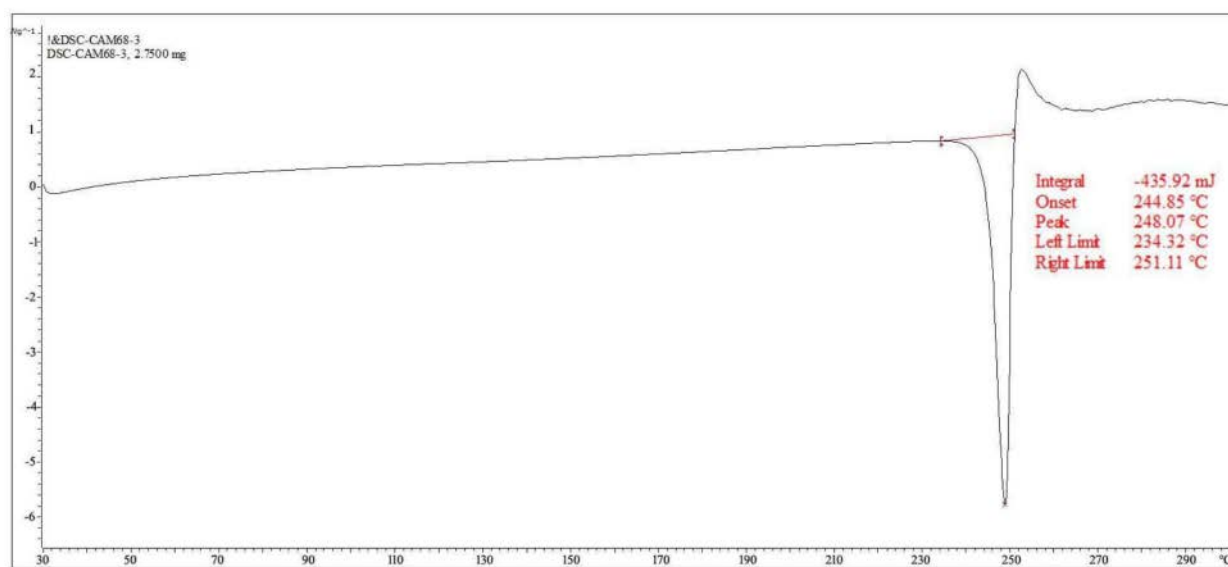


图2

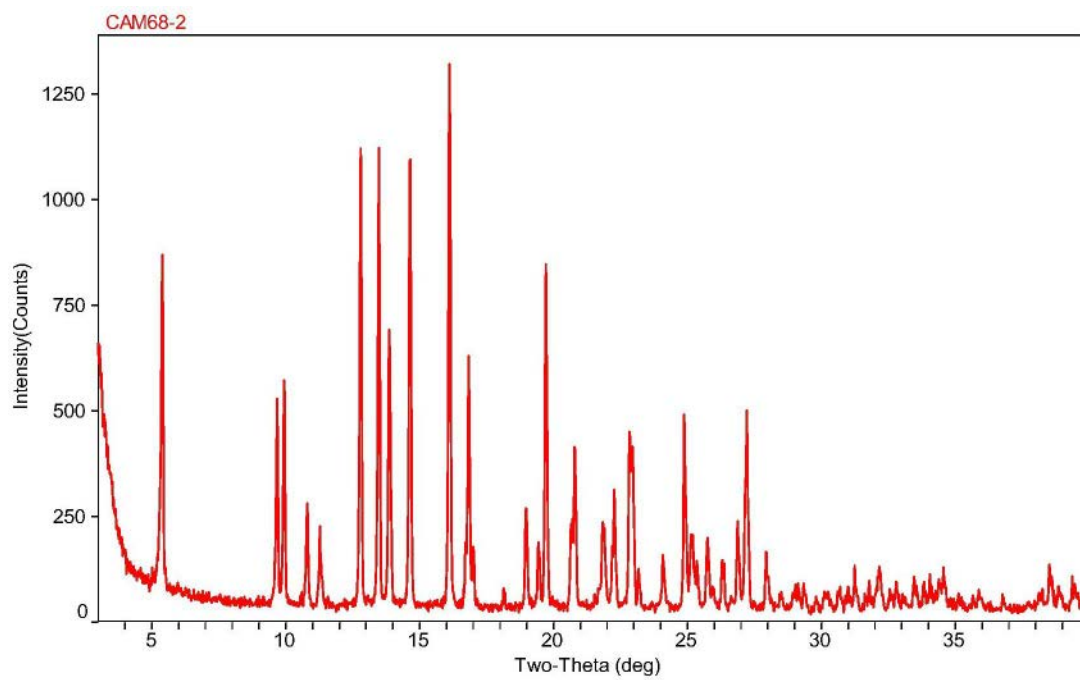


图3

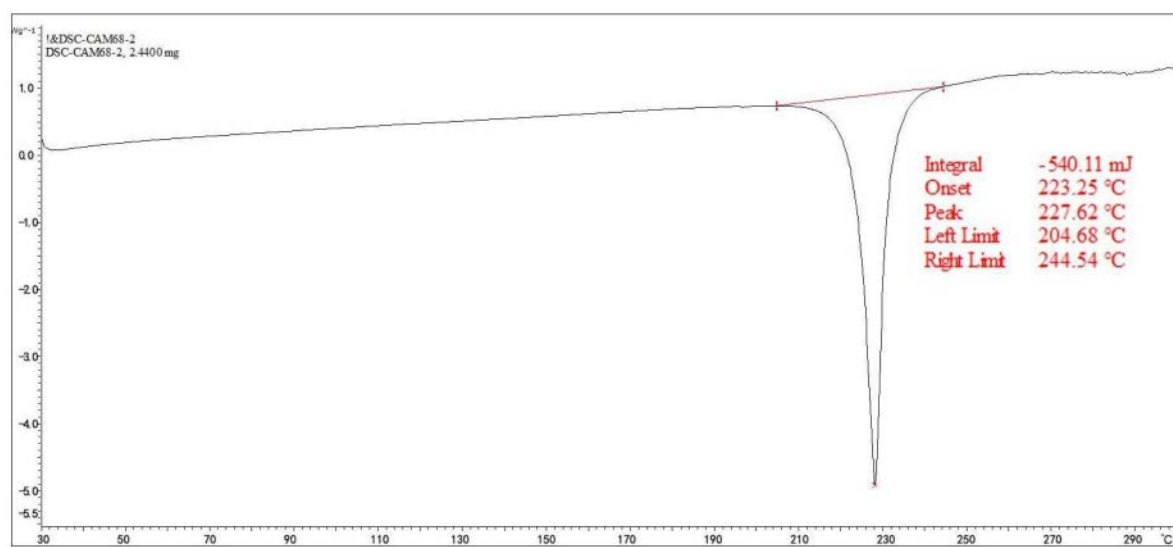


图4