

选择性 CDK9 抑制剂的酒石酸盐及其晶型

技术领域

本发明涉及化学制药技术领域，具体地说涉及 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺的盐形式及其稳定晶型，其为选择性的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)如 CDK9 的抑制剂，可以用于治疗细胞增殖性疾病如癌症。

背景技术

增殖性疾病如癌症的特征是不受控的和失调的细胞增殖。蛋白激酶家族已经成为在此方面的广泛研究的主题的一类重要的酶。蛋白激酶家族是人类基因组中最大的家族之一。大多数激酶含有具有保守核心结构的 250-300 个氨基酸残基的催化结构域。该结构域包含 ATP 的结合袋，所述 ATP 的末端磷酸基以共价方式转移至其大分子底物。蛋白激酶可通过它们进行磷酸化的底物而分类，例如蛋白-丝氨酸/苏氨酸、蛋白-酪氨酸。

蛋白激酶通过使磷酸基从三磷酸核苷转移至牵涉在信号通路中的蛋白质受体而介导细胞内信号发放。这些磷酸化事件响应于多种细胞外刺激和其它刺激而触发，作为可调整或调节靶蛋白质生物学功能的分子开关起作用。细胞外刺激可影响一种或多种与细胞生长、迁移、分化、激素分泌、转录因子活化、肌肉收缩、葡萄糖代谢、蛋白质合成控制和细胞周期调节有关的细胞应答。

多种疾病与由蛋白激酶介导事件触发的异常细胞应答相关。这些疾病包括但不限于变态反应和哮喘、阿尔茨海默病、自身免疫疾病、骨疾病、癌症、心血管疾病、炎症疾病、激素相关性疾病、代谢疾病、神经学疾病和神经变性疾病。因此，在药物化学领域为寻找有效作为治疗剂的蛋白激酶抑制剂已经做出了大量努力。

现有技术中已知众多能够通过对抗 ATP 结合来抑制蛋白激酶功能的分子。细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)是与多种细胞周期蛋白亚单位相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在调节细胞周期过程和转录周期中起关键作用。在真核细胞中的多种重要调节途径、包括细胞周期控制、细胞凋亡、神经元生理学、分化和转录中牵涉 10 种不同的 CDK(CDK1-9 和 11)。

CDK 可被分为两个反映它们功能的主要类别。主要由 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4 和 CDK6 组成的细胞周期调节物 CDK 与它们的细胞周期蛋白伴侣(包括细胞周期蛋白 A、B、D1、D2、D3、E 和 F)一起作用以调节细胞周期的增进。包括 CDK7、CDK8、CDK9 和 CDK11 在内的转录调节物 CDK 与细胞周期蛋白 C、H、K、L1、L2、T1 和 T2 一起工作，倾向于在转录调节中起作用。CDK 已经牵连在细胞增殖性紊乱、特别是癌症中。细胞增殖是细胞分裂周期直接或间接失控的结果，CDK 在该周期的多个阶段的调节中起关键作用。因此，CDK 及其相关细胞周期蛋白的抑制剂是癌症治疗的有用靶标。CDK 还在细胞凋亡和 T-细胞发育中起作用，这主要是由于 CDK 在转录调节中的功能。例如，最近使用 CDK 抑制剂黄酮吡多(flavopiridol)在慢性淋巴细胞白血病(CLL)中已经获得了明确的临床活性。CLL 的特征是对经由抗细胞凋亡蛋白质的增量调节进行的细胞凋亡的细胞抗性。在 CDK9 水平上的转录的抑制(是 mRNA 延伸所需的)在 CLL 细胞中选择性地恢复细胞凋亡。然而，仍然需要有在药理学和药学方面较优的 CDK 抑制剂，它具有界限清楚的激酶选择性和细胞特异性性质以及抗-CLL

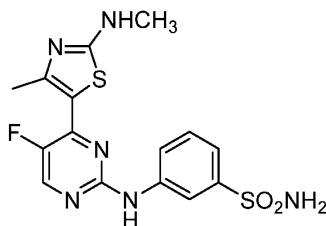
功效以及对抗其它 CDK 介导的疾病的功效。

而且，众多病毒的复制过程需要 CDK、特别是 CDK2、CDK7 和 CDK9。已经报道了限制病毒复制的 CDK 抑制剂，所述病毒包括人免疫缺陷病毒、人巨细胞病毒、疱疹病毒和水痘-带状疱疹病毒。CDK、特别是 CDK9 的抑制是心血管疾病、包括心脏肥大的潜在治疗的新策略。心脏肥大的特征是 mRNA 和蛋白质合成的总体增加。CDK7 和 CDK9 与心脏肥大密切相关，这是因为它们是转录的主要驱动物。因此，CDK9 及其相关细胞周期蛋白的抑制是心血管疾病的相关的药物靶标。

CDK 的抑制还可用于治疗神经变性紊乱如阿尔茨海默病。与阿尔茨海默病有关的双股螺旋形细丝(Paired Helical Filaments)的出现是由于 CDK5/p25 使 Tau 蛋白高度磷酸化而引起的。

公开号为 CN103373994A（整体援引加入本文）的中国发明专利公开了一类具有 CDK-9 抑制功能的化合物及其制备方法，其中提及了该类化合物的可药用盐，但并未制备出具体化合物的盐，也未对成盐的种类、性能做出进一步的评价。

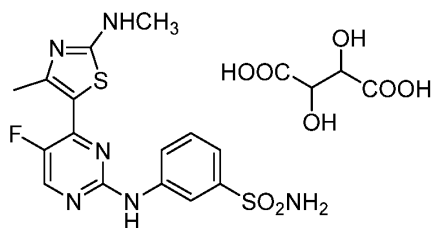
因此，仍然需要识别可用于治疗此类病症的新治疗剂。特别是需要识别作为蛋白激酶(和尤其是 CDK)活性抑制剂起作用并且还具有一个或多个有利的药物性质的其它化合物。所述的一个或多个有利的药物性质可以选自：效能/靶标活性增加(例如抗增殖活性增加)；治疗功效增加(例如对抗某些癌细胞系的活性增加和/或针对癌细胞的选择性改善)；和/或生物利用度(例如口服生物利用度)改善等等。



式 I

发明内容

本发明提供了 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺的酒石酸盐形式，其如式 II 所示：。



式 II

该酒石酸盐可以以一种或多种多晶型形式存在，包括形式 A、形式 B。各多晶型可以通过其粉末 X 射线衍射图样或拉曼光谱或 DSC 热谱图加以区分。

本发明一方面提供了被指定为形式 A 晶体的 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐，其特征在于下述中的一种或多种：具有位于大约为 9.6、18.9、

24.5、26.7 的 2θ 值位置的峰，并且不具有 8.1、10.6、14.9、16.1 的 2θ 值位置的峰的粉末 X 射线衍射图样，或具有位于大约为 1389 cm^{-1} 、 1503 cm^{-1} 、 1571 cm^{-1} 、 1597 cm^{-1} 的拉曼位移值的峰，并且不具有位于大约为 806 cm^{-1} 、 1569 cm^{-1} 的拉曼位移值的峰的拉曼光谱，或者具有位于 $238.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的尖吸热峰的 DSC 热谱图。

本发明另一方面提供了被指定为形式 B 晶体的 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐，其特征在于下述中的一种或多种：具有位于大约为 8.1、10.6、14.9、16.1 的 2θ 值位置的峰的粉末 X 射线衍射图样，或具有位于大约为 297 cm^{-1} 、 325 cm^{-1} 、 806 cm^{-1} 、 1569 cm^{-1} 的拉曼位移值的峰的拉曼光谱，或者具有位于 $239.9\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的尖吸热峰的 DSC 热谱图，或者具有 1641 cm^{-1} 、 3355 cm^{-1} 位移的峰的红外光谱图。对于各种盐形式，粉末 X 射线衍射图样使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射获得，DSC 热谱图使用 $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 的加热速率获得。

本发明还提供了制备 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐 A 晶型的方法。其特征在于：

(1) 将 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺和一定量的溶剂二甲基亚砷混合后加热溶解得到第一混合物；

(2) 向第一混合物中加入一定量酒石酸和水，反应得到第二混合物；

(3) 向第二混合物中加入一定量水混溶性溶剂，反应得到 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐，其为酒石酸盐形式 A；

在上述方法中，第二混合物通过将摩尔比为 1.1~1.3:1 的酒石酸和 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺混合而制备得到，水混溶性溶剂是醇类，其中的醇类是乙醇。

优选的，所述步骤 (2) 中反应时间为 0.1~3 小时；

优选的，所述步骤 (3) 中反应时间为 1~10 小时；

本发明还提供了上述 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐及其 A 晶型在制备用于治疗增殖性紊乱药物中的用途。其中，增殖性紊乱引起的病症是癌症；进一步的，所述癌症包括急性髓细胞白血病。

本发明还提供了上述 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐及其 Form A 晶型在制备用于抑制蛋白激酶的中的应用。

相对于游离碱 (式 I) 以及其他盐形式包括盐酸盐、马来酸盐、磷酸盐等，该酒石酸盐提供了诸多优势。与游离碱相比，该酒石酸盐的水溶性提高了 40 倍。然而与磷酸盐等不同的是，上述溶解性的提高并未同时伴随着吸湿性的显著提高，在初步的稳定性试验中，该酒石酸盐在高温、高湿及光照条件下表现出了更好的稳定性。并且，该酒石酸盐结晶性好，易于进行生产规模的放大。上述以及其他的优势将有助于克服开发含有式 I 的选择性 CDK9 激酶抑制剂药物产品所面临的各种挑战。

附图说明

通过参照下面的描述以及附图，本发明所具有的各种特征、优势以及其他应用将更加明显。

图 1 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶

型的 X-射线粉末衍射图;

图 2 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 B 晶型的 X-射线粉末衍射图;

图 3 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型和形式 B 晶型的 X-射线粉末衍射叠加图, 所具有的 2θ 值 0 至 40;

图 4 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型和形式 B 晶型的 X-射线粉末衍射叠加图, 所具有的 2θ 值 0 至 20;

图 5 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型和形式 B 晶型的 X-射线粉末衍射叠加图, 所具有的 2θ 值 20 至 40;

图 6 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型的拉曼光谱叠加图, 所具有的拉曼位移为 0 cm^{-1} 至 3000 cm^{-1} ;

图 7 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 B 晶型的拉曼光谱叠加图, 所具有的拉曼位移为 0 cm^{-1} 至 3000 cm^{-1} ;

图 8 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型和形式 B 晶型的拉曼光谱叠加图, 所具有的拉曼位移为 0 cm^{-1} 至 3000 cm^{-1} ;

图 9 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型和形式 B 晶型的拉曼光谱叠加图, 所具有的拉曼位移为 750 cm^{-1} 至 1750 cm^{-1} ;

图 10 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型和形式 B 晶型的拉曼光谱叠加图, 所具有的拉曼位移为 100 cm^{-1} 至 800 cm^{-1} ;

图 11 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型的 DSC 热谱图;

图 12 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 B 晶型的 DSC 热谱图;

图 13 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型和形式 B 晶型的红外光谱叠加图, 所具有的红外位移为 500 cm^{-1} 至 3500 cm^{-1} ;

图 14 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型和形式 B 晶型的红外光谱叠加图, 所具有的红外位移为 500 cm^{-1} 至 2000 cm^{-1} ;

图 15 为 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐形式 A 晶型和形式 B 晶型的红外光谱叠加图, 所具有的红外位移为 2500 cm^{-1} 至 3000 cm^{-1} ;

发明详述

定义

术语“癌症”包括但不限于下述癌症: 白血病、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、食道癌、胃癌、皮肤癌、肺癌、骨癌、结肠癌、胰腺癌、甲状腺癌、胆道癌、咽癌、唇癌、舌癌、口腔癌、咽喉癌、小肠癌、结肠-直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌症、恶性胶质瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、淋巴瘤等。

3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐(式 II)可以以一种或多种多晶型形式存在, 包括形式 A 和形式 B。如上所述, 每种多晶型可以通过粉末

X-射线衍射、或拉曼光谱、或红外光谱、或差式扫描量热法、或者这些表征方法的某些组合加以区分。该酒石酸盐（式II）可以是纯度很高的，即含有至少99%重量的特定多晶型物，或者也可以是两种多晶型物的混合物。

图1和图2提供了3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐（式II）的粉末-X射线衍射图，将这些多晶型形式定义为图1中的形式A和图2中的形式B。为了方便比较阅读，图3为晶体形式A和B的粉末X-射线衍射叠加谱图，图4和图5分别是该叠加谱图的局部放大图。通过放大图的比对，多晶型形式B在8.1、10.6、14.9、16.1等与形式A有明显差别，多晶型鉴定领域的普通技术人员，通过粉末-X射线衍射图的叠加比对，选择特征峰的组合，能够将一种晶型与另一种晶型区分开。

如图1-图5所示的各粉末-X射线衍射图是在使用CuK α （40 kV，40 mA）辐射的Bruker D8 advance 粉末X-射线衍射仪上获得的。在操作衍射仪设备时，将管电压和电流分别设置为40 kV和40 mA，样品到检测器距离：30 cm，扫描步径：0.1 s，扫描范围：3°~40°（2 θ ）。

图6-10提供了3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐（式II）的拉曼光谱。图6和图7分别提供了酒石酸盐晶体形式A和晶体形式B的拉曼光谱，其中拉曼位移为0 cm⁻¹至3000 cm⁻¹。为方便比较阅读，图8为晶体形式A和晶体形式B的叠加拉曼光谱图，图9和图10分别是该叠加谱图的局部放大图。通过放大图的比对，多晶型形式B在297 cm⁻¹、325 cm⁻¹、806 cm⁻¹、1569 cm⁻¹等与形式A有明显差别，多晶型领域的普通技术人员可以选择上述特征数据或者其他特征将一种多晶型与另一种多晶型区分开。

图11和图12分别提供了被指定为多晶型形式A和形式B的3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐（式II）的DSC热谱图。DSC数据是使用Perkin Elmer DSC 8500获得的，温度范围50-280 °C，扫描速率10 °C/min，氮气流速：20 mL/min。DSC的谱图显示，晶体形式A和形式B加热熔融并分解，两者的熔点相近，形式A具有位于238.6 °C的尖吸热峰，形式B具有位于239.9 °C的尖吸热峰。

图13-15提供了3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐（式II）的红外光谱。为方便比较阅读，图13-15均为晶体形式A和形式B的叠加比较图，其中图13所具有的红外位移为500 cm⁻¹至3500 cm⁻¹，图14所具有的红外位移为500 cm⁻¹至2000 cm⁻¹，图15所具有的红外位移为2500 cm⁻¹至3000 cm⁻¹。从红外叠加谱图比较可以看出，多晶型形式B在1641.1 cm⁻¹、3355.5 cm⁻¹等处于形式A有明显差别。

具体实施方式

以下结合实施例对本发明作进一步作具体描述，但不局限于此。

实施例1 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺（代号为LS007）成盐性能

1.1 成盐高通量筛选

结合LS007的pKa值以及在不同pH中的溶解度可以确定，pKa值约为3或更小的酸可作为成盐筛选的酸。因此，我们选择了8种酸：盐酸、硫酸、天冬氨酸、马来酸、磷酸、谷氨酸、酒石酸、富马酸。

将药物溶解后加入至 96 孔板中，按照加入药物的摩尔量和反离子官能团的数量来决定加入反离子的体积。加热时间和温度可以视具体情况而定（一般是 40℃，1 个小时）。为了保证瓶内反应时有一定的压力，在混匀、涡旋和加热过程中需保证样品的绝对密封性，在整个过程中至少要由硅树脂的内垫。具体操作步骤如下：

- 1) 配制 0.02 M 酸的 THF 溶液，其中谷氨酸、硫酸和磷酸为水溶液；
- 2) 配制 0.01M 的 LS007 的 THF / MeOH (1:1) 溶液；
- 3) 加入盐酸 1 mL、硫酸 0.25 mL、天冬氨酸 0.5 mL、马来酸 0.5 mL、磷酸 0.5 mL、谷氨酸 0.5 mL、酒石酸 0.5 mL、富马酸 0.5 mL，然后添加 LS007 各 1 mL；
- 4) 涡旋后在 40℃ 油浴中反应 1 小时后，室温挥去有机溶剂，最后在 50℃ 条件下减压干燥。

Raman 光谱比较显示：盐酸、硫酸、磷酸、马来酸、酒石酸和富马酸均与 LS007 成盐，天冬氨酸和谷氨酸没有成盐。

对上述 6 种盐进行放大实验，测定各种盐在不同 pH 缓冲液和去离子水中的溶解度，并与自由碱进行比较。结果如表 1 所示：

表 1

	LS007	盐酸盐	硫酸盐	磷酸盐	马来酸盐	富马酸盐	酒石酸盐
甘氨酸-盐酸缓冲液 (pH 2.0)	134.1	904.4	141.8	1116.6	98.2	48.1	4302.3
Na ₂ HPO ₄ -柠檬酸缓冲液 (pH 4.5)	3.6	7.3	1.9	1.7	4.2	2.9	7.5
Na ₂ HPO ₄ -柠檬酸缓冲液 (pH 6.8)	1.4	3.9	1.9	2.9	9.1	1.8	3.7
去离子水	9.6	405.1	69.7	412.1	75.8	35.7	418.1

选择溶解性较好的盐酸盐、磷酸盐和酒石酸盐，对自由碱LS007、盐酸盐、磷酸盐和酒石酸盐做全面的固态表征，比较结果列于表2：

表 2

性质	LS007	盐酸盐	磷酸盐	酒石酸盐
外观				
熔点				
TGA（分解温度）				

溶解度 (25℃)				
甘氨酸-盐酸缓冲液 (pH 2.0)	134.1	904.4	1116.6	4302.3
Na ₂ HPO ₄ -柠檬酸缓 冲液(pH 4.5)	3.6	7.3	1.7	7.5
Na ₂ HPO ₄ -柠檬酸缓 冲液(pH 6.8)	1.4	3.9	2.9	3.7
去离子水	9.6	405.1	412.1	418.1
pH(饱和水溶液 25 °C)	3.06	2.70	2.50	3.03
吸湿性(DVS, 60% RH)	1.20	2.39	11.71	1.36

HPLC 测试的溶解度结果发现：在 pH 2.0 缓冲液以及去离子水中，盐酸盐、磷酸盐和酒石酸盐溶解度相比原料有显著的增加。溶解度：酒石酸盐>磷酸盐>盐酸盐>自由碱。

通过对原料药的 DVS 实验可以看出，LS007 的吸湿性很小，成盐后吸湿性增加，其中磷酸盐吸湿性最强，60% RH 时吸收水分 11.71%；盐酸盐其次；酒石酸盐吸湿性最小。

发明人惊奇的发现，在溶解度以及吸湿性方面酒石酸盐均具有突出的表现。

实施例 2 3-(5-氟-4-(4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺酒石酸盐晶型

本研究针对 LS007 酒石酸盐的多晶型问题，采用不同的结晶条件和实验手段，系统性筛选了化合物 LS007 酒石酸盐可能的晶型。通过近 300 次的结晶实验发现，LS007 酒石酸盐可以以两种不同的晶体形式存在，分别为晶型 A、B。进一步的表征发现不同晶型之间不存在显著的物化性能方面的差别。在晶型之间的转变实验中，发现 Form A 更为稳定晶型，Form B 在一定条件下可转化为 Form A 晶型。

(1) Form A

柱状晶体，药物熔融分解，分解峰值温度 236.8 °C。不具引湿性（在 80 %湿度条件下，引湿增重 0.22 %），在常规储存湿度范围内，湿度变化幅度小。物化性能较为理想，样品结晶度最好，流动性大于 Form B，成药性优于 Form B，且在各模拟体内条件下（pH = 2.0, 4.6, 6.8）的平衡溶解度大于 Form B。

FormA 晶型的具体制备方法如下：

在四口瓶中，加入 LS007 游离碱、6 倍质量二甲亚砜，升温至溶清(控制温度<60 °C)，趁热过滤；将反应料液转至 10 L 反应瓶中，加入 0.494 倍（游离碱重量，1.3 当量）酒石酸和 0.27 倍（游离碱重量）水，搅拌，升温至 60±2 °C 保温半小时；加入 8.6 倍（游离碱重量）的无水乙醇，60±2 °C 保温 4 小时；体系温度降至 25±5 °C，抽滤(或者离心甩干)，滤饼用适量无水乙醇淋洗。

烧瓶中加入上述固体、2-3 倍质量无水乙醇，80 °C 搅拌 1 小时，趁热过滤，所得滤饼热

风干燥 80 °C，得到产品黄色固体产品即为 LS007 酒石酸盐 FormA 晶型。

(2) Form B

颗粒状晶体，药物熔融分解，分解峰值温度 240.5 °C。不具引湿性（在 80 %湿度条件下，引湿增重 0.11 %），在常规储存湿度范围内，湿度变化幅度小。50 °C混悬实验中以 NM: H₂O (1: 1)为溶剂时可以得到 Form B。

XRPD 叠加图较可以看出：Form B 在 8.08 °、10.63 °、14.85 °、16.12 °、22.30 °、24.33 °、26.50 °等与 Form A 有明显差别。

本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。