



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104370902 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 25

(21) 申请号 201310349409. X

(22) 申请日 2013. 08. 12

(71) 申请人 药源药物化学(上海)有限公司
地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园
区李冰路 67 弄 12 号

(72) 发明人 王元 何训贵 张兴忠 丁旭锦
周岩锋

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限
公司 11225
代理人 刘锋 黄小栋

(51) Int. Cl.
C07D 471/04(2006. 01)

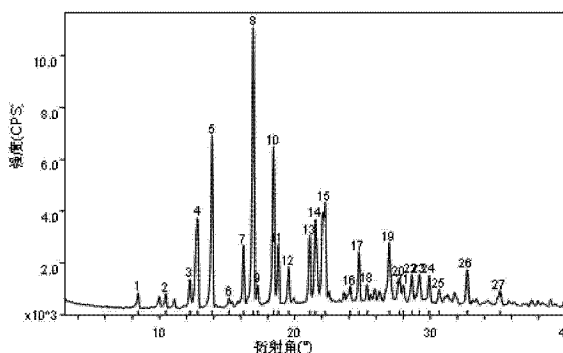
权利要求书1页 说明书6页 附图5页

(54) 发明名称

一种阿哌沙班新晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及阿哌沙班的一种新晶型,命名为A型,以及其制备方法。本发明公开的阿哌沙班晶型A有X-射线粉末衍射特征吸收峰和差示扫描量热仪(DSC)特征吸收峰。该晶型稳定不吸潮,制备方法简单,重复性好。



1. 一种阿哌沙班晶型 A, 其特征在于: 其 X 射线粉末衍射图谱在 2θ 为 $12.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.96 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.56 \pm 0.2^\circ$ 和 $32.74 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

2. 如权利要求 1 所述的阿哌沙班晶型 A, 其特征在于: 具有基本上如附图 1 所示的 XRPD 图谱。

3. 如权利要求 1 所述的阿哌沙班晶型 A, 其特征在于: 其 DSC 图谱具有 $235 \sim 242^\circ\text{C}$ 熔化吸热峰。

4. 如权利要求 3 所述的阿哌沙班晶型 A, 其特征在于: 具有基本上如附图 2 所示的 DSC 图谱。

5. 如权利要求 1 所述的阿哌沙班晶型 A, 其特征在于: 具有基本上如附图 3 所示的 IR 图谱。

6. 权利要求 1-5 中任一项所述阿哌沙班晶型 A 的制备方法, 其包括如下步骤:

(1) 在室温至溶剂沸点温度条件下, 将阿哌沙班固体加入到 $5 \sim 200$ 倍体积 / 重量比的有机溶剂中溶解;

(2) 在 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ 下向步骤(1) 所得溶液中加入阿哌沙班晶型 A 的晶种, 冷却至 $0 \sim 30^\circ\text{C}$, 搅拌 $0 \sim 48\text{h}$, 得到悬浊液;

(3) 将固体从悬浊液中分离;

(4) 将分离的固体干燥, 得到阿哌沙班晶型 A;

其中, 步骤(2) 所述阿哌沙班晶型 A 的晶种由下述方法制备:

(2.1) 在室温至溶剂沸点温度条件下, 将阿哌沙班固体加入到 $5 \sim 400$ 倍体积 / 重量比的有机溶剂中溶解;

(2.2) 在溶剂沸点保温 0.5 小时 ~ 10 小时后, 将溶液缓慢冷却至 $0 \sim 30^\circ\text{C}$, 得到一种悬浊液;

(2.3) 将固体从悬浊液中分离;

(2.4) 将分离的固体在 $30 \sim 60^\circ\text{C}$ 干燥, 得到阿哌沙班晶型 A 的晶种。

7. 如权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于: 所述步骤(1) 和步骤(2.1) 中所述的有机溶剂分别独立的选自甲基叔丁基醚、乙醚、异丙醚、甲酸甲酯、甲酸丁酯、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丁酯、丙酮、丁酮、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇中的一种或者其混合物, 优选为甲基叔丁基醚、乙醚、丙酮、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或者几种的混合物。

8. 如权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于: 所述步骤(2) 中加入阿哌沙班晶型 A 的晶种的重量为步骤(1) 所述的阿哌沙班的重量的 $1 \sim 50\%$, 阿哌沙班晶型 A 的晶种不被完全溶解。

9. 如权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于: 所述步骤(3) 中所述的分离的方法包括过滤, 以及用步骤(1) 所述有机溶剂进行洗涤。

10. 如权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于: 所述步骤(2.3) 中所述的分离的方法包括过滤, 以及用步骤(2.1) 所述有机溶剂进行洗涤。

一种阿哌沙班新晶型及其制备方法

技术领域

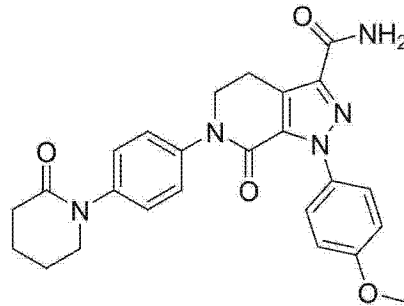
[0001] 本发明属于药物化学技术领域。具体涉及通常被称为阿哌沙班(Apixaban),即1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺的新晶型及其制备方法。

背景技术

[0002] 阿哌沙班(Apixaban)的中文名为:1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺,英文名称为:

[0003] 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide。商品名:ELIQUIS。结构式如下:

[0004]



[0005] 阿哌沙班(Apixaban)由Bristol-MyersSquibb(百时美施贵宝)公司发现,后有辉瑞(Pfizer)与百时美施贵宝公司共同开发。2011年,欧盟批准其在欧盟27个成员国使用,用于预防接受择期髋关节或膝关节置换术的成年患者出现静脉血栓栓塞症(VTE)事件。2012年12月FDA批准了该药在美国上市。

[0006] 阿哌沙班(Apixaban)有多种晶型,W003026652第一次公开了阿哌沙班及其制备方法。US20060069258中第一次公开报道了多晶型formH2-2(hydrate)和N-1(neat)两种晶型。通过反应直接得到的为晶型H2-2,也给出了从晶型H2-2到晶型N-1的转化方法。在US20060069258(W02007001385)同族专利CN200580040778.4实施例9中报道了将多晶型H2-2转化为N-1晶型的方法,需要先将小批H2-2反应液放到过渡罐剪切设备中进行剪切和搅拌,将H2-2转化成小颗粒的N-1稳定晶型,然后将大批反应液加入一起剪切诱导析晶。因此需要安装特殊的剪切设备。

[0007] US20070203178专利保护了晶型DMF-5和FA-2,这两种晶型可用于制备水合物(H2-2)和N-1(neat)晶型。W02012168364中公开了晶型 α 。晶型DMF-5、FA-2和 α 都能在一定条件下转化为晶型N-1,但未给出其转化方法。

[0008] 在现已报道晶型中,晶型H2-2颗粒较大使用时需转化为晶型N-1;晶型DMF-5和晶型FA-2分别为DMF和FA溶剂化的晶型,含有DMF和FA,高温不稳定;晶型 α 带有静电,易转晶,不适合用于制剂;晶型N-1稳定,但其制备工艺根据文献报道需要特殊的剪切设

备,才能得到这种晶型,这种剪切设备目前还没有在制药领域广泛使用。

[0009] 其中,结晶领域常用的手法是诱导析晶。诱导析晶一般需要晶种诱导析晶是指将一种溶质完全溶清,得到一个全部澄清的溶液。然后在合适的温度加入所需晶种,缓慢降温析晶,得到所需要的晶型。因此晶种的制备至关重要,是能否得到想要的晶型的关键。在没有得到某种新晶型的晶种之前,某种溶剂体系往往可能析出另外一种晶型,而当加入另外一种晶型进行诱导的情况下,可以转变为想要的晶型。

发明内容

[0010] 本发明所要解决的技术问题在于,通过大量实验,研究出一种稳定的新型的阿哌沙班晶型,所述晶型制备方法可供产业化。

[0011] 本发明提供了一种阿哌沙班的新晶型及其制备方法,该晶型命名为 A 型。

[0012] 本发明的技术问题是通过如下技术方案实现的:

[0013] 一种阿哌沙班晶型 A,其 X 射线粉末衍射图谱在 2θ 为 $12.84\pm 0.2^\circ$ 、 $13.90\pm 0.2^\circ$ 、 $16.96\pm 0.2^\circ$ 、 $18.44\pm 0.2^\circ$ 、 $19.56\pm 0.2^\circ$ 和 $32.74\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0014] 所述阿哌沙班晶型 A 具有基本上如附图 1 所示的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

[0015] 所述阿哌沙班晶型 A 具有基本上如附图 2 所示差示扫描量热仪 (DSC) 图谱。

[0016] DSC 图谱显示:所述阿哌沙班晶型 A 具有 $235\sim 242^\circ\text{C}$ 熔化吸热峰,最大吸热熔融温度为 238°C 左右。

[0017] DSC 的测试条件为: $30\sim 300^\circ\text{C}$, $10.0\text{K}/\text{min}$,开盖,氮气环境。

[0018] 所述阿哌沙班晶型 A 具有基本上如附图 3 所示红外 (IR) 图谱。

[0019] 本发明还提供了所述阿哌沙班晶型 A 的制备方法,其包括如下步骤:

[0020] (1)在室温至溶剂沸点温度条件下,将阿哌沙班固体加入到 $5\sim 200$ 倍体积/重量比的有机溶剂(即 1g 阿哌沙班溶于 $5\sim 200\text{mL}$ 有机溶剂)中溶解;

[0021] (2)在 $0\sim 150^\circ\text{C}$ 下,优选为 $40\sim 150^\circ\text{C}$,向步骤(1)所得溶液中加入阿哌沙班晶型 A 的晶种,冷却至 $0\sim 30^\circ\text{C}$,搅拌 $0\sim 48\text{h}$,优选 $0.5\sim 48\text{h}$,得到悬浊液;

[0022] (3)将固体从悬浊液中分离;

[0023] (4)将分离的固体干燥,得到阿哌沙班晶型 A;

[0024] 其中,步骤(2)所述阿哌沙班晶型 A 的晶种由下述方法制备:

[0025] (2.1)在室温至溶剂沸点温度条件下,将阿哌沙班固体加入到 $5\sim 400$ 倍体积/重量比的有机溶剂(即 1g 阿哌沙班溶于 $5\sim 400\text{mL}$ 有机溶剂)中溶解;

[0026] (2.2)在溶剂沸点保温 0.5 小时 ~ 10 小时后,将溶液缓慢冷却至 $0\sim 30^\circ\text{C}$,得到一种悬浊液;

[0027] (2.3)将固体从悬浊液中分离;

[0028] (2.4)将分离的固体在 $30\sim 60^\circ\text{C}$ 干燥,得到阿哌沙班晶型 A 的晶种。

[0029] 优选的,

[0030] 步骤(1)和步骤(2.1)所述有机溶剂分别独立的选自醚、酯、酮、醇类溶剂或者其组合;其中的醚类溶剂选自甲基叔丁基醚(MTBE)、乙醚、异丙醚或其组合;酯类溶剂选自甲酸甲酯、甲酸丁酯、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丁酯或其组合;酮类溶剂选自丙酮、丁酮或其

组合；醇类溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇或其组合，该醇也包含含水的醇。

[0031] 所述有机溶剂进一步优选为甲基叔丁基醚、乙醚、丙酮、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或者几种的混合物。

[0032] 步骤(1)和步骤(2.1)中的有机溶剂为混合溶剂时可以一次性加入，也可以先加一种有机溶剂与阿哌沙班固体混合后再加另一种有机溶剂。

[0033] 步骤(2)中加入阿哌沙班晶型 A 的晶种的重量为步骤(1)所述的阿哌沙班重量的 1 ~ 50%，保证阿哌沙班晶型 A 的晶种不被完全溶解。

[0034] 加入阿哌沙班晶型 A 的晶种的时机，需要在基本饱和浓度时加入，以免晶种溶解，起不到诱导作用。基本饱和是指澄清的饱和溶液，或者有少量部分未溶解的阿哌沙班固体。

[0035] 步骤(3)中所述分离的方法可以包括过滤，以及用步骤(1)所述有机溶剂进行洗涤。

[0036] 步骤(2.3)中所述分离的方法可以包括过滤，以及用步骤(2.1)所述有机溶剂进行洗涤。

[0037] 步骤(4)所述的干燥，可以使用常规干燥，例如干燥箱等，温度范围不限，优选为 30-80℃。

[0038] 本发明所述室温为 25℃左右。所述溶剂沸点温度为所加入的有机溶剂的沸点温度。

[0039] 本发明的制备阿哌沙班多晶型 A 重复性好、操作简便、产物利用率高、纯度高，适合工业化生产。

[0040] 本发明的阿哌沙班晶型 A 不含结晶水和溶剂，不带静电，稳定性良好，不吸潮，其性质明显优于现有技术中的晶型 H2-2、晶型 DMF-5、晶型 FA-2、晶型 α 等晶型。根据现有文献报道，晶型 DMF-5、晶型 FA-2 会残留相应的 DMF (N,N-二甲基甲酰胺) 和甲酰胺；而晶型 H2-2 为水合物，结晶粒度大，不适合制剂；晶型 α 带静电等，不适合制剂工艺要求。

[0041] 而且本发明涉及的阿哌沙班晶型 A，其制备方法简单，通过结晶和晶种诱导结晶即可得，工艺不需要特殊设备。而 CN200580040778.4 实施例 9 中公开了阿哌沙班晶型 N-1 的制备方法，其需要将阿哌沙班 H2-2 的浆体转移到过渡罐内，加热至 55-60℃后剪切后转化成小颗粒的 N-1 晶体，需要经过特殊的剪切工艺和相应设备。与晶型 N-1 相比，本发明的阿哌沙班晶型 A 的制备方法明显简单，不需要特殊设备，不需要经由其他晶型转化，降低成本，可操作性强。

附图说明

[0042] 图 1 实施例 3 阿哌沙班 A 晶型的 XRPD 图谱；

[0043] 图 2 实施例 3 阿哌沙班 A 晶型的 DSC 图谱；

[0044] 图 3 实施例 3 阿哌沙班 A 晶型的 IR 图谱；

[0045] 图 4 实施例 3 阿哌沙班晶型 A 光照放置 6 天的 DSC 图谱；

[0046] 图 5 实施例 3 阿哌沙班晶型 A 高温放置 6 天的 DSC 图谱；

[0047] 图 6 实施例 3 阿哌沙班晶型 A 高湿放置 6 天的 DSC 图谱；

[0048] 图 7 对比例 4 阿哌沙班晶型 α 的 DSC 图谱；

[0049] 图 8 对比例 3 阿哌沙班晶型 H2-2 的 DSC 图谱；

[0050] 图 9 对比例 1 阿哌沙班晶型 DMF-5 的 DSC 图谱；

[0051] 图 10 对比例 2 阿哌沙班晶型 FA-2 的 DSC 图谱。

具体实施方式

[0052] 下面以具体实施例来说明本发明的技术方案,但本发明的保护范围不限于此。

[0053] 本发明的分析检测条件如下:

[0054] 1、X-射线粉末衍射是由 RigakuD/max2550VB-pc 衍射仪测得,采用 Cu/K-alpha($\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$) 辐射,功率:40kV \times 100mA 在 2θ $3^\circ - 40^\circ$ (或 $2^\circ - 40^\circ$) 范围采集相关衍射数据,步宽 0.02° ,扫描速度 $6^\circ/\text{min}$ 。

[0055] 2、DSC 是由德国耐驰 DSC200F3 检测,温度范围 $30-300^\circ\text{C}$,升温速度 $10.0\text{K}/\text{min}$,密封扎孔,氮气环境。

[0056] 3、红外光谱(IR)是由 PEspectrumRXI 检测,温度为 23°C ,湿度为 54%。

[0057] 本发明实施例中使用的阿哌沙班参考专利 CN1639147 中实施例 56 制备。

[0058] 实施例 1 阿哌沙班晶型 A 的晶种的制备

[0059] 将 0.5g 阿哌沙班加入到 150mL 乙酸乙酯中,将温度升至 78°C ,搅拌至得到澄清溶液,保温搅拌 1 小时,冷却至 25°C ,搅拌 48h,过滤,用 1mL 乙酸乙酯洗涤,在 30°C 鼓风烘干得阿哌沙班晶型 A 的晶种。

[0060] 实施例 2 阿哌沙班晶型 A 的晶种的制备

[0061] 将 0.5g 阿哌沙班加入到 13mL 乙醇和乙酸乙酯的混合溶剂(乙醇与乙酸乙酯的体积比为 4:1)中,将温度升至 78°C ,搅拌至得到澄清溶液,保温搅拌 1 小时,冷却至 25°C ,搅拌 3h,过滤,用 0.5mL 乙醇和乙酸乙酯的混合溶剂(乙醇与乙酸乙酯的体积比为 4:1)洗涤,在 30°C 鼓风烘干得阿哌沙班晶型 A 的晶种。

[0062] 实施例 3 阿哌沙班晶型 A 的晶种的制备

[0063] 将 0.5g 阿哌沙班加入到 22.5mL 甲醇和甲基叔丁基醚的混合溶剂(甲醇与 MTBE 的体积比为 1:2)中,将温度升至 60°C ,保温搅拌 1 小时,冷却至 25°C ,搅拌 3h,过滤,用 1mL 甲醇和 MTBE 的混合溶剂(甲醇与 MTBE 体积比为 1:2)洗涤,在 30°C 鼓风烘干得阿哌沙班晶型 A 的晶种。

[0064] 实施例 4 阿哌沙班晶型 A 的晶种的制备

[0065] 将 0.5g 阿哌沙班加入到 7.5mL 甲醇中,将温度升至 60°C ,保温搅拌 1 小时,加入 15mL 甲基叔丁基醚,保温搅拌 1.5 小时,冷却至 25°C ,搅拌 3h,过滤,用 1mL 甲醇和 MTBE 的混合溶剂(甲醇与 MTBE 体积比为 1:2)洗涤,在 30°C 鼓风烘干得阿哌沙班晶型 A 的晶种。

[0066] 实施例 5 阿哌沙班晶型 A 的晶种的制备

[0067] 将 0.5g 阿哌沙班加入到 7.5mL 甲醇和甲基叔丁基醚的混合溶剂(甲醇与 MTBE 的体积比为 1:2)中,将温度升至 60°C ,保温搅拌 1 小时,冷却至 25°C ,搅拌 3h,过滤,用 1mL 甲醇和 MTBE 的混合溶剂(甲醇与 MTBE 体积比为 1:2)洗涤,在 30°C 鼓风烘干得阿哌沙班晶型 A 的晶种。

[0068] 实施例 6 阿哌沙班晶型 A 的制备

[0069] 将 0.2g 阿哌沙班加入到 12mL 丙酮和乙醇的混合溶剂(丙酮与乙醇的体积比为 1:2)中,将温度升至 70°C ,搅拌,并加入实施例 3 所得的阿哌沙班晶型 A 的晶种,自然冷却,

冷却至 25℃, 搅拌 3h, 过滤, 用 1mL 丙酮和乙醇的混合溶剂(丙酮与乙醇的体积比为 1:2)洗涤, 在 30℃ 鼓风烘干得阿哌沙班晶型 A。

[0070] 实施例 7 阿哌沙班晶型 A 的制备

[0071] 将 0.2g 阿哌沙班加入到 20mL 异丙醇中, 将温度升至 82℃, 搅拌, 并加入实施例 3 所得的阿哌沙班晶型 A 的晶种, 自然冷却, 冷却至 25℃, 搅拌 3h, 过滤, 用 0.5mL 异丙醇洗涤, 在 30℃ 鼓风烘干得阿哌沙班晶型 A。

[0072] 实施例 8 阿哌沙班晶型 A 的制备

[0073] 将 0.4g 阿哌沙班加入到 8mL95% 的乙醇中, 将温度升至 78℃, 搅拌, 并加入实施例 3 所得的阿哌沙班晶型 A 的晶种, 自然冷却, 冷却至 25℃, 搅拌 16h, 过滤, 用 0.5mL95% 的乙醇洗涤, 在 30℃ 鼓风烘干得阿哌沙班晶型 A。

[0074] 对比例 1 晶型 DMF-5 的制备

[0075] 本发明中使用的阿哌沙班晶型 DMF-5 参考专利 US2007/0203178 中实施例 1 制备。

[0076] 对比例 2 晶型 FA-2 的制备

[0077] 本发明中使用的阿哌沙班晶型 FA-2 参考专利 US2007/0203178 中实施例 1 制备。

[0078] 对比例 3 晶型 H2-2 的制备

[0079] 本发明中使用的阿哌沙班晶型 H2-2 参考专利 CN200580040778.4 中实施例 9 制备。

[0080] 对比例 4 晶型 α 的制备

[0081] 本发明中使用的阿哌沙班晶型 α 参考专利 W02012168364 中实施例 7 制备。

[0082] 测试例 1 静电检测

[0083] 用摩擦后的玻璃棒分别接触各种实施例 3 及对比例 1-4 获得的阿哌沙班晶型, 观察是否带静电, 结果见表 1。

[0084] 表 1 阿哌沙班各晶型的静电检测结果

[0085]

晶型类型	实施例 3	对比例 1	对比例 2	对比例 3	对比例 4
静电	无	无	无	无	有

[0086] 测试例 2 DSC 图谱

[0087] 分别测定实施例 3 及对比例 1-4 获得的阿哌沙班晶型的 DSC 图谱, 结果见图 2 和图 9、10、8、7。

[0088] 对比例 1 阿哌沙班晶型 DMF-5 和对比例 2 的阿哌沙班晶型 FA-2 的 DSC 图谱显示, 对比例 1 的阿哌沙班晶型 DMF-5 和对比例 2 的阿哌沙班晶型 FA-2 分别在 DMF (N, N- 二甲基甲酰胺) 和 FA (甲酰胺) 沸点附近有一宽峰, 见图 9-10, 证明其含有溶剂 DMF 和 FA, 而 DMF (沸点 153℃) 和甲酰胺 (沸点 210℃) 沸点高, 不容易通过干燥去除。

[0089] 对比例 3 阿哌沙班晶型 H2-2 的 DSC 图谱显示, 除了在 235 ~ 242℃ 具有吸热峰外, 分别在 200℃ 前有不同的吸热和放热峰, 见图 8, 证明其不够稳定。

[0090] 而本发明实施例 3 所得的阿哌沙班晶型 A 的 DSC 图谱显示, 其仅具有 235 ~ 242℃ 熔化吸热峰, 最大吸热熔融温度为 238℃ 左右, 其他位置未发现任何吸热和放热峰, 证明其稳定, 不粘溶剂和水, 不发生转晶, 见图 2。

[0091] 测试例 3 稳定性检测

[0092] 将实施例 3 所得的阿哌沙班晶型分别置于光照、高温或高湿环境中,分别在放置后 6 天做 DSC 检测。

[0093] 测试条件为:

[0094] 光照条件:照射强度 5000Lux;

[0095] 高温条件:温度 60℃;

[0096] 高湿条件:湿度 95% (饱和硝酸钾溶液),温度 25℃。

[0097] 结果显示:

[0098] 实施例 3 的阿哌沙班晶型 A 放置 0 天和放置 6 天的 DSC 谱图一致,如图 4-6,没有吸潮,未发生任何变化,证明在此条件其晶型稳定。

[0099] 以上所述,仅为本发明的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本领域的技术人员在本发明所揭示的技术范围内,可不经创造性劳动想到的变化或替换,都应涵盖在本发明的保护范围之内。

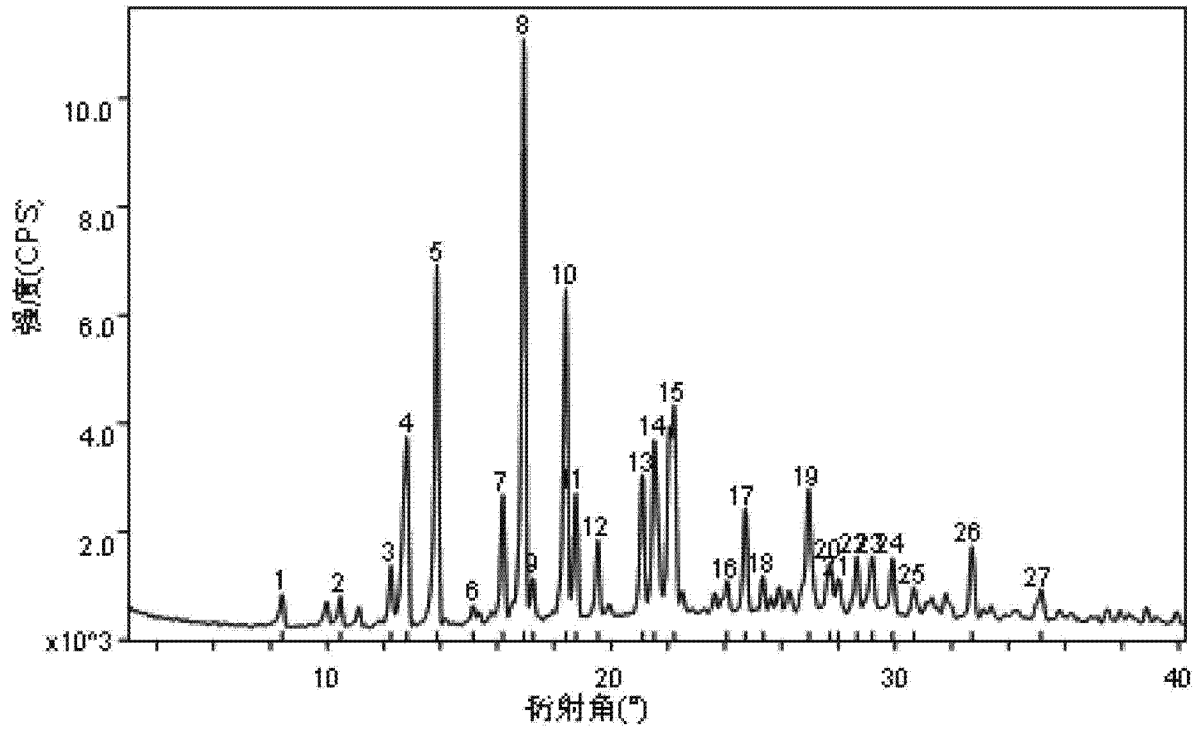


图 1

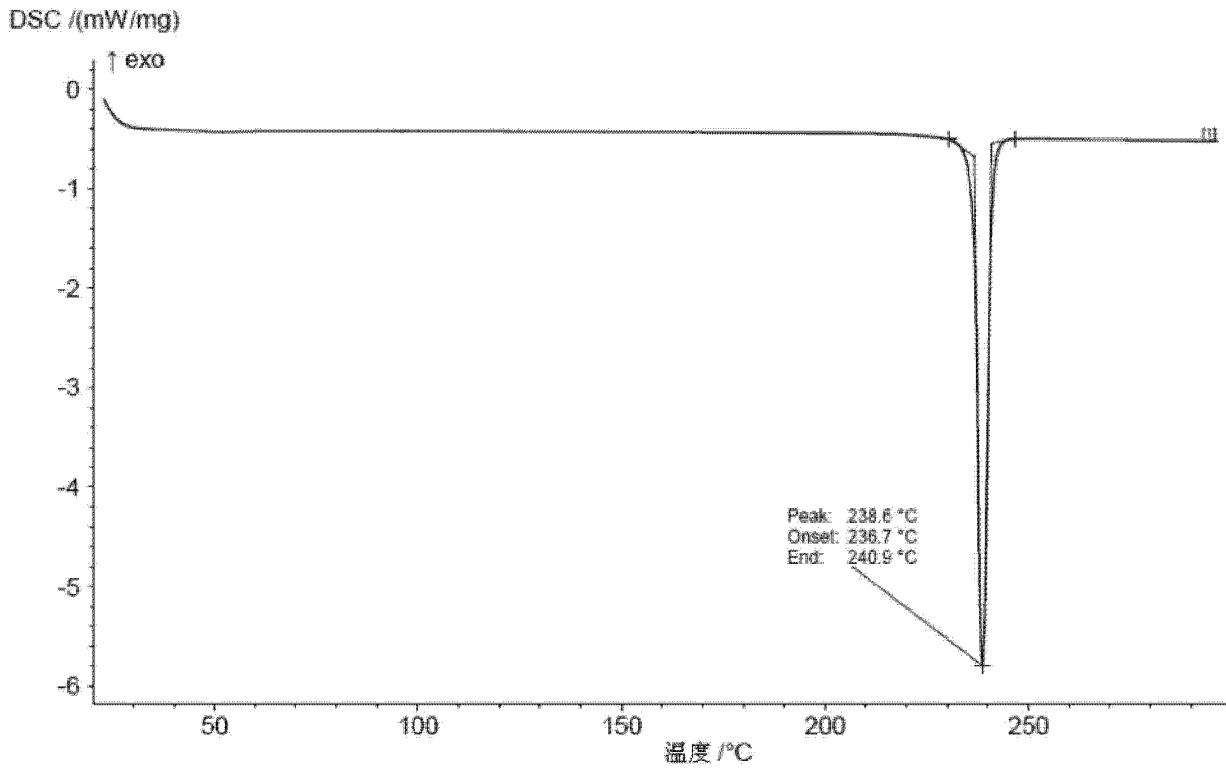


图 2

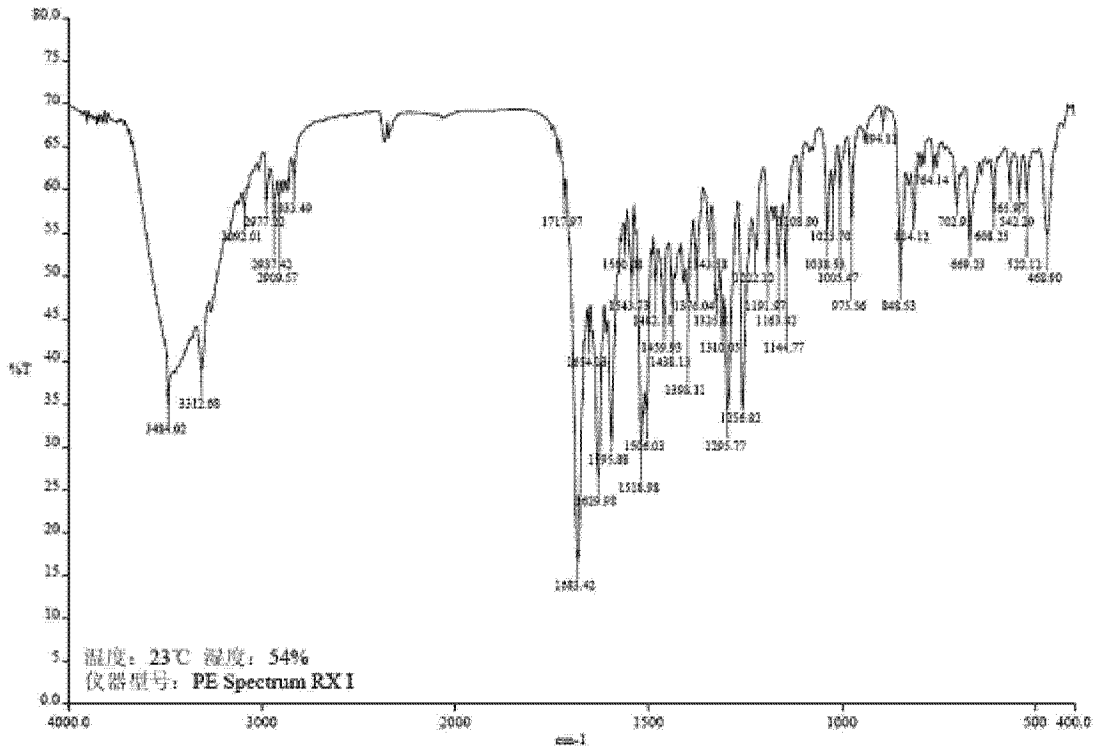


图 3

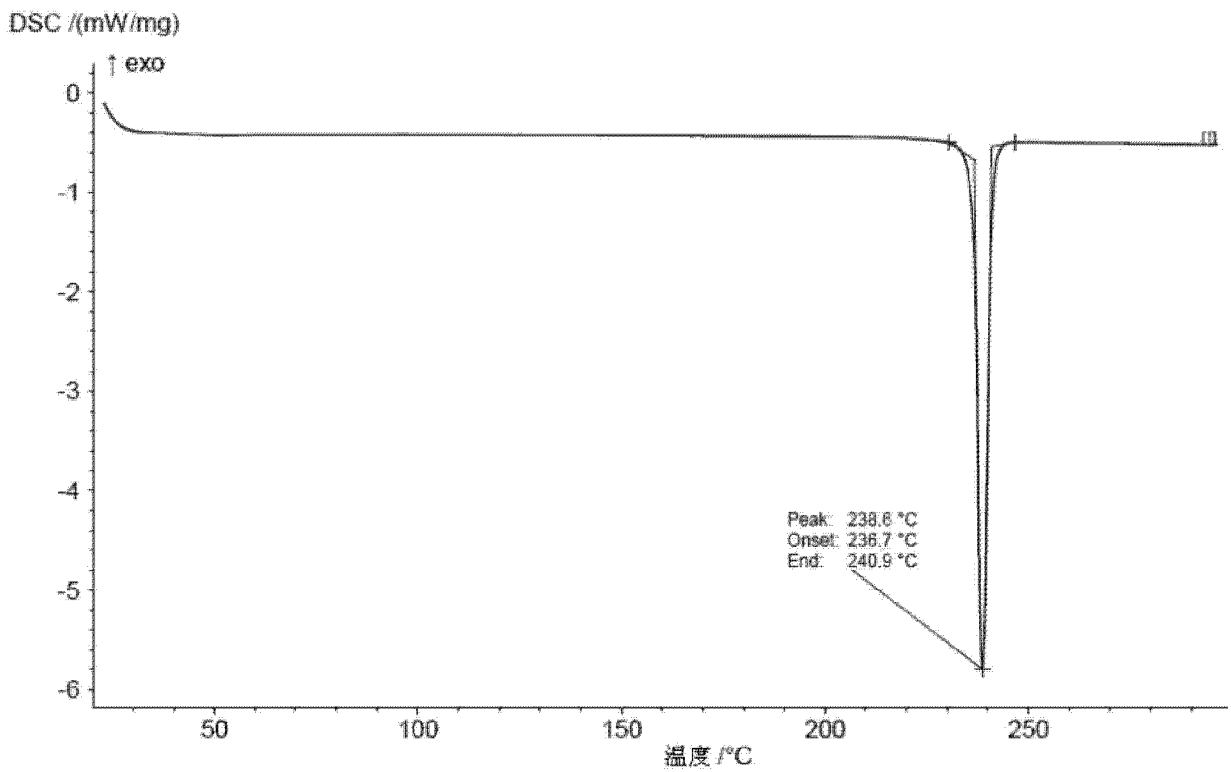


图 4

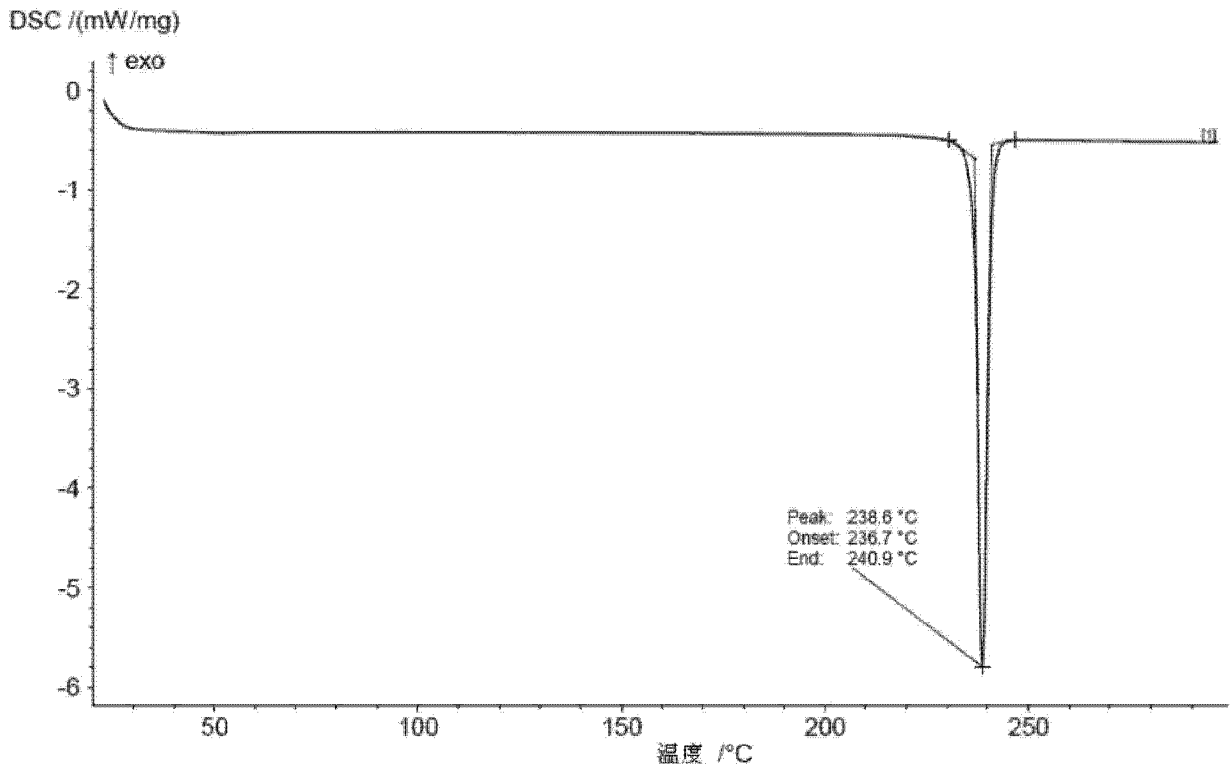


图 5

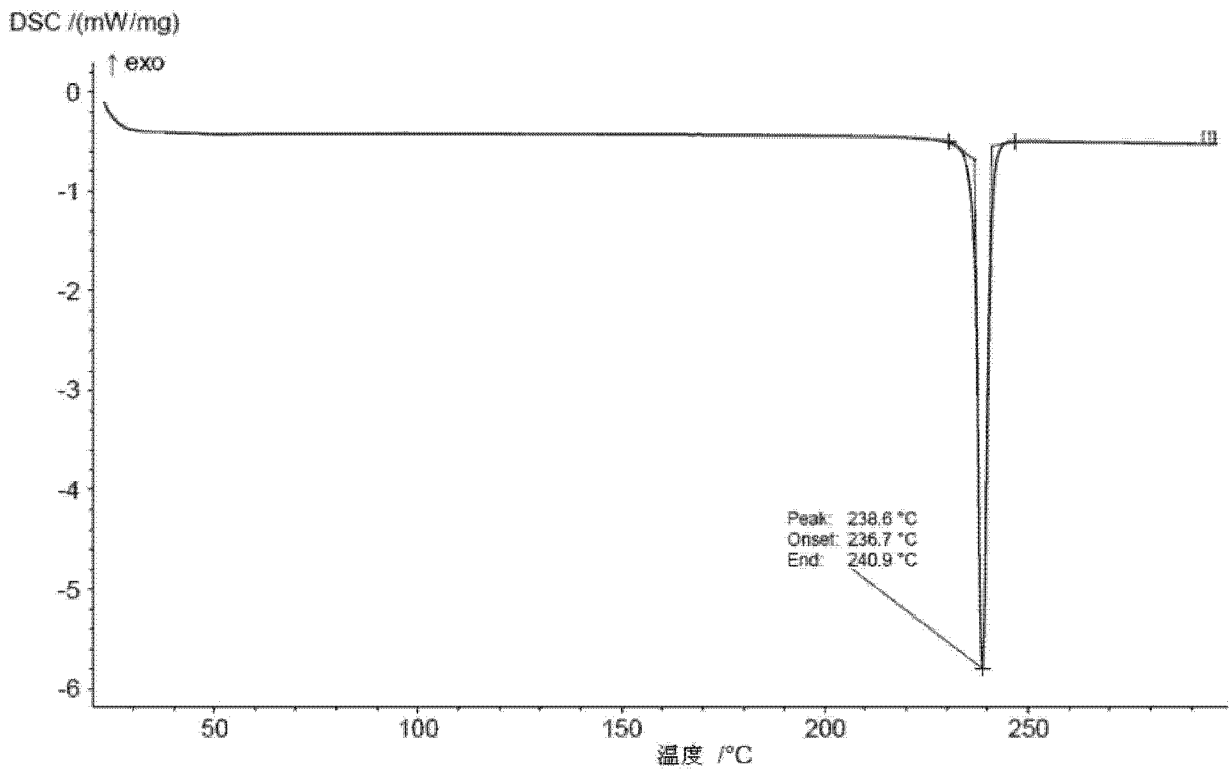


图 6

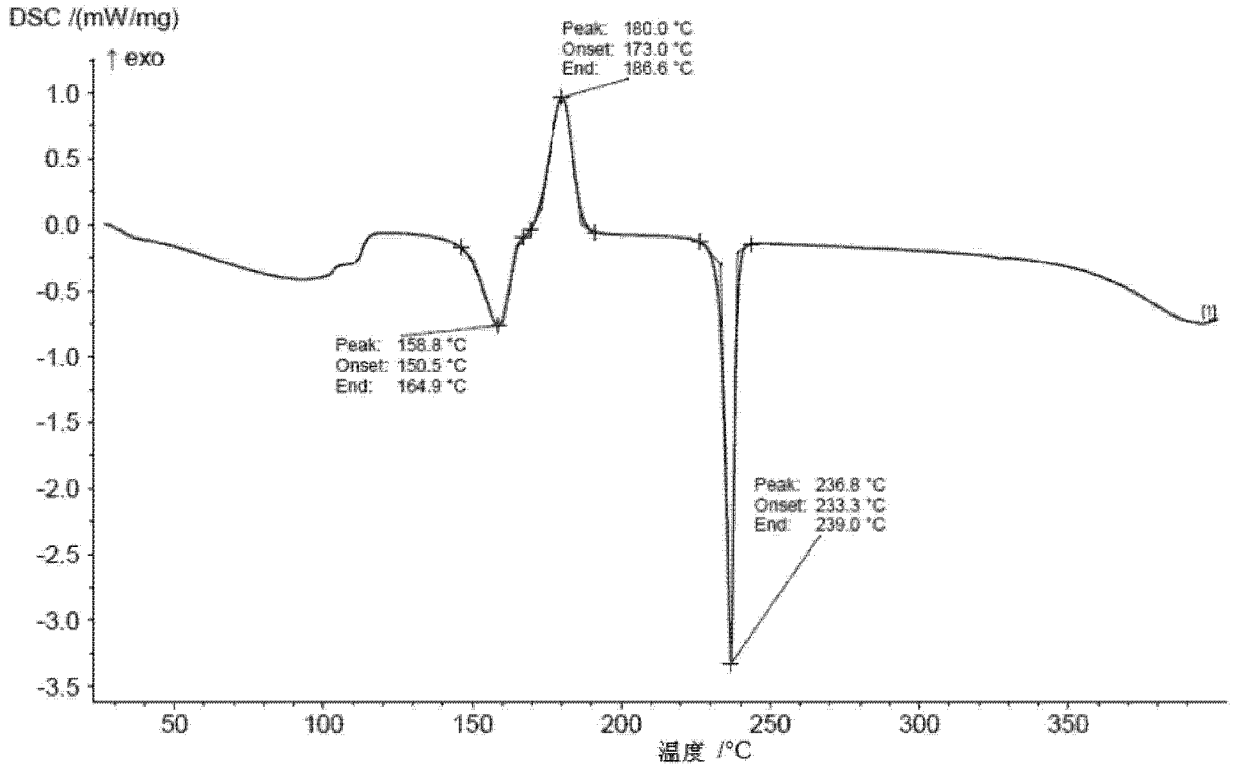


图 7

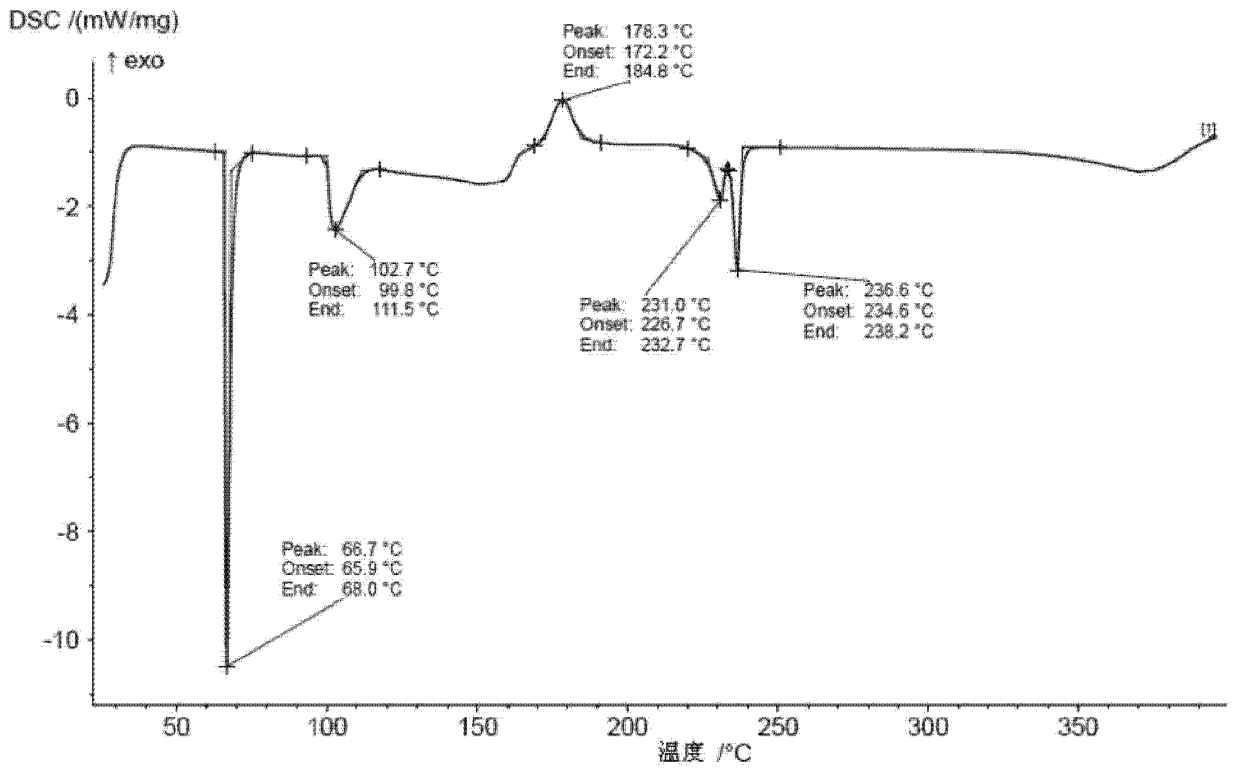


图 8

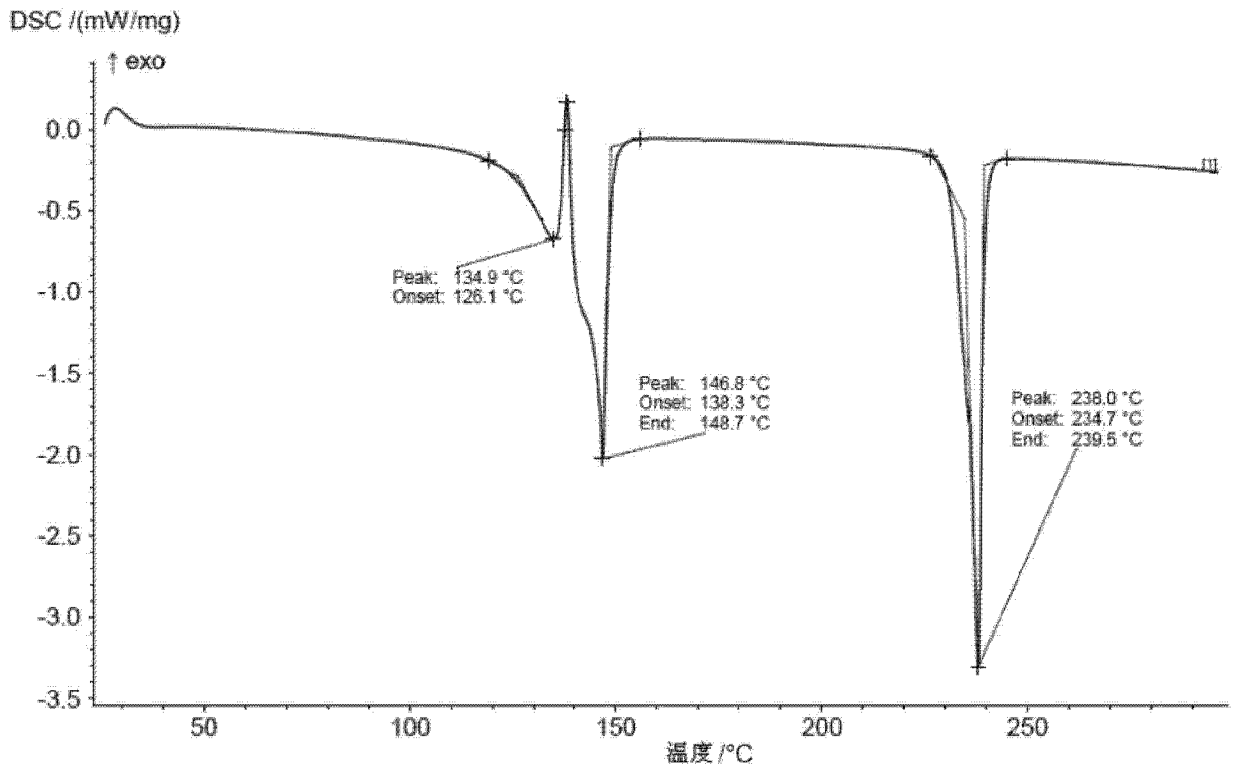


图 9

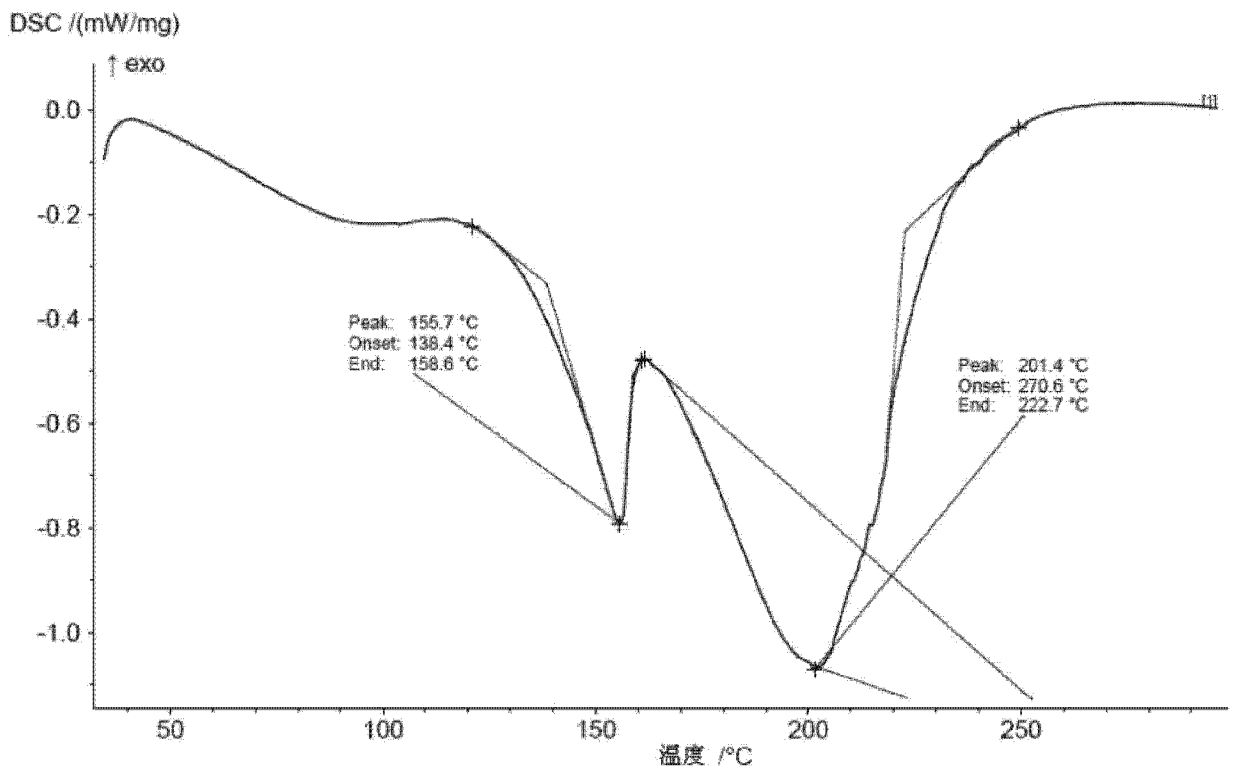


图 10