



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105753732 B

(45)授权公告日 2018.05.08

(21)申请号 201610154363.X

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2016.03.18

C07C 233/47(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07C 231/24(2006.01)

申请公布号 CN 105753732 A

A61K 31/216(2006.01)

(43)申请公布日 2016.07.13

A61K 31/41(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

(66)本国优先权数据

审查员 吴姗姗

201510124555.1 2015.03.20 CN

(73)专利权人 苏州晶云药物科技有限公司

地址 215123 江苏省苏州市工业园区星湖

街218号生物纳米园B4-101

(72)发明人 陈敏华 张炎锋 杨朝惠 余姝

张晓宇 张良

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

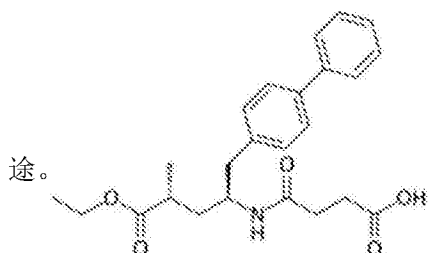
权利要求书1页 说明书11页 附图3页

(54)发明名称

AHU377的晶型及其制备方法与用途

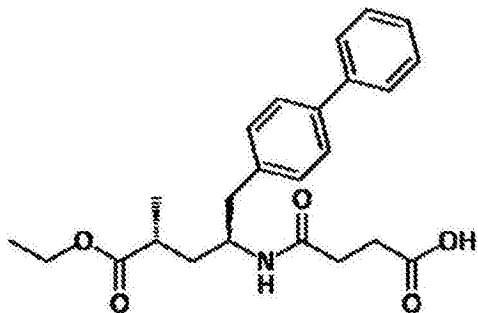
(57)摘要

本发明涉及AHU377的晶型及其制备方法和用途。本发明提供的新晶型稳定性好,引湿性低,工艺提纯效果显著。本发明提供的式(I)化合物(AHU377)的新晶型可用于制备抗心衰药物的用



(I)

1. 式I化合物,



(I)

其特征在于:所述的式I化合物为结晶形式,所述的结晶形式为晶型I,所述的晶型I的X射线粉末衍射图在2theta值为 $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

2. 一种如权利要求1所述的式I化合物结晶形式的制备方法,其特征在于:所述式I化合物的结晶形式为式I化合物的稠状物在芳香烃类与烷烃类溶剂的混合体系中析晶得到。

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于:所述的混合体系为甲苯和正庚烷的混合物。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于:将式I化合物的稠状物先溶于所述的甲苯中,然后再加入所述的正庚烷,进行析晶得到所述的式I化合物的结晶形式。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于:所述的式I化合物的稠状物的添加质量与所述的甲苯的添加体积比为 $0.1 \sim 0.2 \text{g/mL}$ 。

6. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于:所述的析晶方法包括反溶剂添加、挥发、搅拌或降温结晶。

7. 一种如权利要求1所述的式I化合物的结晶形式在制备治疗抗心衰药物中的用途。

8. 一种抗心衰药物,其特征在于:所述的抗心衰药物的活性成分包括缬沙坦和权利要求1所述的式I化合物的结晶形式形成的复合物。

9. 一种如权利要求8所述的抗心衰药物的制备方法,其特征在于:使所述的式I化合物的结晶形式和缬沙坦以及含钠离子的碱性物质在酮类溶剂或酮类溶剂和水的体系中反应得到所述的抗心衰药物。

10. 根据权利要求9所述的抗心衰药物的制备方法,其特征在于:所述的式I化合物的结晶形式与所述的缬沙坦的投料质量比为 $1.1:1 \sim 1:1.1$ 。

11. 根据权利要求9所述的抗心衰药物的制备方法,其特征在于:所述的含钠离子的碱性物质包括氢氧化钠。

12. 根据权利要求9所述的抗心衰药物的制备方法,其特征在于:所述的酮类溶剂包括丙酮。

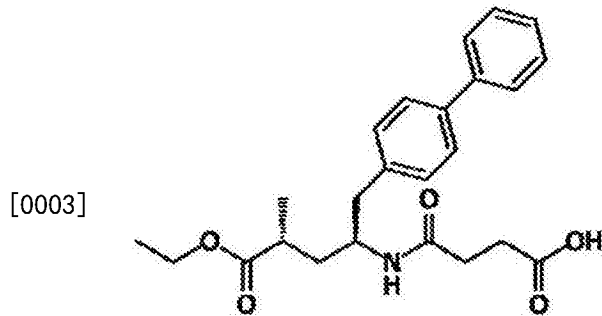
AHU377的晶型及其制备方法与用途

技术领域

[0001] 本发明涉及化学医药领域,特别是涉及AHU377的晶型及其制备方法与用途。

背景技术

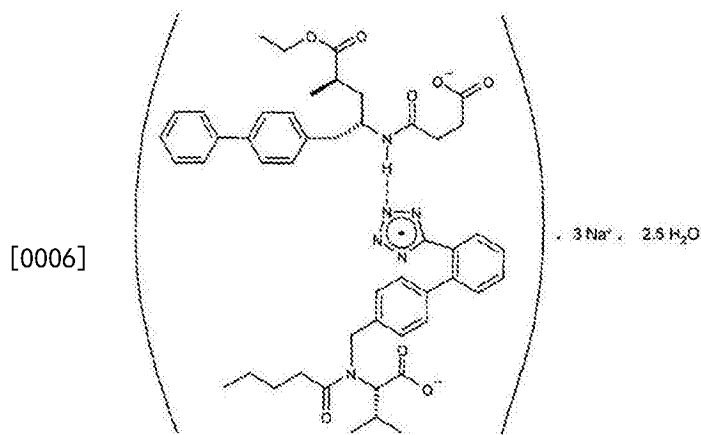
[0002] AHU377,化学名称为(2R,4S)-5-联苯-4-基-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙酯,其结构式如式(I):



(I)

[0004] 专利US5354892A首次公开了AHU377结构及其钠盐的制备方法;但该专利中并未涉及AHU377晶型。

[0005] 专利CN102702119A公开了一种双重作用的复合物LCZ696,结构式如式(II)所示。该复合物以AHU377和缬沙坦为活性成分,两种活性成分之间通过氢键连接。专利也公开了AHU377或其盐用于制备LCZ696的方法。LCZ696临床证实可用于治疗多种心血管和/或肾脏疾病,2015年LCZ696以商品名“ENTRESTO”在美国上市。



(II)

[0007] 发明人总结现有技术,发现室温下AHU377是以稠状物形式存在,在工业化生产LCZ696过程中,稠状物AHU377原料的转移和定量具有难以克服的操作困难。现有技术只能通过先将AHU377制备成固体盐来达成物料转移和精确定量的目的,但后续制备LCZ696仍需破盐成AHU377游离酸。现有工艺不但操作繁琐,也引入了大量杂质离子,不利于工艺质量控制。

[0008] 基于现有技术的问题,寻找到AHU377的固体形式,便于LCZ696制备工艺中精确定量和转移、避免引入杂质离子以及简化工艺过程具有重要意义。

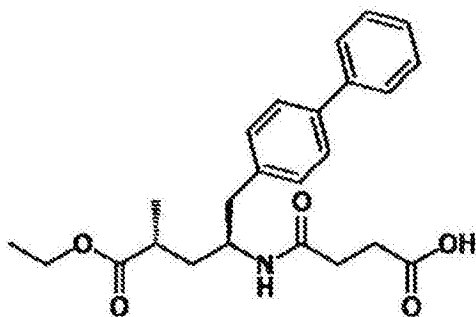
发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题是提供一种AHU377的固体形式,其能够有效解决现有技术存在的问题。

[0010] 为解决上述技术问题,本发明采用如下技术方案:

[0011] 式I化合物,

[0012]



[0013]

(I)

[0014] 所述的式I化合物为固体形式。

[0015] 具体地,所述的式I化合物为结晶形式。

[0016] 具体地,所述的固体形式为无水物形式、水合物形式或溶剂合物形式。

[0017] 本发明提供的固体形式为结晶形式的无水物,命名为晶型I。本发明提供的晶型稳定性良好,引湿性低,适合工业化生产。

[0018] 具体地,所述的固体形式为晶型I,所述的晶型I的X射线粉末衍射图在2theta值为 $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0019] 进一步优选地,所述的晶型I的X射线粉末衍射图还在2theta值为 $12.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0020] 更优选地,所述的晶型I的X射线粉末衍射图还在2theta值为 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0021] 具体地,所述的晶型I的X射线粉末衍射图在2theta值为 $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0022] 本发明提供的晶型I的X射线粉末衍射图基本上与图1一致。

[0023] 本发明提供的晶型I,加热至 72°C 附近开始出现吸热峰,其差示扫描量热分析图基本如图2所示。

[0024] 本发明提供的晶型I,加热至 140°C 时,具有约0.9%的重量损失梯度,其热重分析图基本如图3所示。

[0025] 本发明还提供一种所述的式I化合物固体形式的制备方法,所述式I化合物的固体形式为式I化合物的稠状物在醇类、醚类、酮类、芳香烃类的一种或多种有机溶剂与烷烃类、水的一种或两种溶剂的混合体系中析晶得到。

[0026] 优选地,所述的混合体系为甲苯和正庚烷的混合物。

[0027] 进一步优选地,将式I化合物的稠状物先溶于所述的甲苯中,然后再加入所述的正庚烷,进行析晶得到所述的式I化合物的固体形式。

[0028] 更为优选地,所述的式I化合物的稠状物的添加质量与所述的甲苯的添加体积比为0.1~0.2g/mL。

[0029] 优选地,所述的析晶方法包括反溶剂添加、挥发、搅拌或降温结晶。

[0030] 本发明还提供一种所述的式I化合物的固体形式在制备治疗抗心衰药物中的用途。

[0031] 本发明还提供一种抗心衰药物,所述的抗心衰药物的活性成分包括缬沙坦和所述的式I化合物的固体形式形成的复合物。

[0032] 本发明还提供一种所述的抗心衰药物的制备方法,使所述的式I化合物的固体形式和缬沙坦以及含钠离子的碱性物质在酮类溶剂或酮类溶剂和水的体系反应得到所述的抗心衰药物。

[0033] 优选地,所述的式I化合物的固体形式与所述的缬沙坦的投料质量比为1.1:1~1:1.1。

[0034] 优选地,所述的含钠离子的碱性物质包括氢氧化钠。

[0035] 优选地,所述的酮类溶剂包括丙酮。

[0036] 更进一步的,反应体系含水质量不超过6%。

[0037] 本发明的有益效果为:

[0038] 现有技术制备的AHU377均为稠状物,且尚无专利或文献报道AHU377的晶型,发明人经过研究,找到了适合开发的晶型。本发明制备的AHU377晶型稳定性好,引湿性较低,除杂能力强,提纯效果明显,具有很强的经济价值。

[0039] 本发明制备的AHU377晶型可用于抗心衰药物LCZ696的制备。克服了现有技术中采用AHU377稠状物为起始物导致难以转移和精确定量的困难,也简化了工艺流程,避免了杂质离子引入,对于LCZ696的工业化生产和质量控制具有重大的意义。

附图说明

[0040] 图1为实施例1制得的AHU377晶型I的XRPD图;

[0041] 图2为实施例1制得的AHU377晶型I的DSC图;

[0042] 图3为实施例1制得的AHU377晶型I的TGA图;

[0043] 图4为实施例1制得的AHU377晶型I的DVS图;

[0044] 图5为实施例1制得的AHU377晶型I的PLM图;

[0045] 图6为实施例1制得的AHU377晶型I与稠状物的形态对比图,其中,左侧图为AHU377晶型I,呈白色粉末状;右侧图为AHU377稠状物,为浅黄色,呈浓稠的蜂蜜状;

[0046] 图7为实施例6制备得到的LCZ696的XRPD图。

具体实施方式

[0047] 以下将通过具体实施例进一步阐述本发明,但并不用于限制本发明的保护范围。本领域技术人员可在权利要求范围内对制备方法和使用仪器作出改进,这些改进也应视为本发明的保护范围。因此,本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

[0048] 下述实施例中,所述的试验方法通常按照常规条件或制造厂商建议的条件实施。所述AHU377起始物为按照现有技术制备得到的稠状物,其制备方法可参考US5354892A,其余原料均通过市售得到。

[0049] 本发明中所用到的缩写的解释如下:

[0050] XRPD:X射线粉末衍射

[0051] DSC:差示扫描量热分析

[0052] TGA:热重分析

[0053] DVS:动态水分吸附

[0054] PLM:偏光显微镜

[0055] 本发明所述的X射线粉末衍射图在Panalytical Empyrean X射线粉末衍射仪上采集,检测温度为室温(25℃左右)。本发明所述的X射线粉末衍射的方法参数如下:

[0056] X射线反射参数:Cu, K α

[0057] K α 1(\AA):1.540598;K α 2(\AA):1.544426

[0058] K α 2/K α 1强度比例:0.50

[0059] 电压:45千伏特(kV)

[0060] 电流:40毫安培(mA)

[0061] 扫描范围:自3.0至40.0度

[0062] 本发明所述的差示扫描量热分析(DSC)图在TA Q2000上采集。本发明所述的差示扫描量热分析(DSC)的方法参数如下:

[0063] 扫描速率:10℃/min

[0064] 保护气体:氮气

[0065] 本发明所述的热重分析(TGA)图在TA Q5000上采集。本发明所述的热重分析(TGA)的方法参数如下:

[0066] 扫描速率:10℃/min

[0067] 保护气体:氮气

[0068] 本发明所述动态水分吸附(DVS)图在由SMS公司(Surface Measurement Systems Ltd.)生产的Intrinsic动态水分吸附仪上采集。所述的动态水分吸附仪的方法参数如下:

[0069] 温度:25℃

[0070] 载气,流速:N₂,200毫升/分钟

[0071] 单位时间质量变化:0.002%/分钟

[0072] 相对湿度范围:0%RH-95%RH

[0073] 实施例1

[0074] AHU377晶型I的制备方法:

[0075] 将801.8mg AHU377溶于5mL的甲苯溶液中,再加入5mL的正庚烷,然后放置于4℃条件下搅拌过夜,即可得到。

[0076] 本实施例得到的晶型I的X射线粉末衍射数据如表1所示。其XRPD图如图1,其DSC图如图2,其TGA图如图3。

[0077] 表1

[0078]

2theta	d 间隔	强度 %
4.09	21.63	37.77
4.34	20.38	25.44
5.07	17.44	16.66
5.44	16.26	25.99
6.11	14.46	26.56
6.39	13.82	23.70
6.89	12.83	13.96
8.15	10.84	40.06
8.58	10.30	18.80
9.83	9.00	52.19
10.17	8.70	9.34

[0079]

10.89	8.12	7.89
12.31	7.19	41.81
13.00	6.81	33.85
13.82	6.41	30.86
14.27	6.21	20.37
15.25	5.81	9.01
16.36	5.42	71.29
17.24	5.14	100.00
17.82	4.98	18.96
18.42	4.82	33.68
19.05	4.66	14.82
19.25	4.61	16.49
19.60	4.53	19.15
20.24	4.39	17.56
20.47	4.34	19.84
20.82	4.27	18.95
21.52	4.13	23.00
21.93	4.05	8.30
22.28	3.99	9.61
22.55	3.94	18.26
22.84	3.89	10.60
23.25	3.83	8.86
23.60	3.77	11.13
24.31	3.66	10.10
24.73	3.60	7.97
26.03	3.42	7.84
27.49	3.24	4.04
27.86	3.20	4.20
28.78	3.10	2.65

[0080]	29.81	3.00	3.44
	30.27	2.95	4.40
	30.84	2.90	1.85
	31.99	2.80	3.81
	32.67	2.74	1.72
	33.10	2.71	1.36
	33.65	2.66	2.95
	34.10	2.63	1.06
	34.72	2.58	3.24
	35.66	2.52	1.87

[0081] 实施例2

[0082] AHU377晶型I的制备方法:

[0083] 将510mg AHU377 (起始纯度为98.74%) 溶于3mL甲苯溶液中, 溶清后逐步加入3mL正庚烷, 过程中加入AHU377晶型I作为晶种, 放置室温 (25℃) 下搅拌, 即可得到。最终得到的AHU377晶型纯度为99.64%。AHU377晶型I的制备能起到原料药提纯的作用。通过HPLC纯度测试, 能够发现纯度由98.74%提升至99.64%, 提纯效果显著。

[0084] 本实施例得到的晶型的X射线粉末衍射数据如表2所示。

[0085] 表2

[0086]	2theta	d 间隔	强度 %
	4.09	21.62	32.91
	4.33	20.41	29.77
	5.43	16.28	29.01
	6.11	14.46	19.82
	6.39	13.83	28.42
	6.87	12.87	10.47
	8.18	10.81	26.73

	8.58	10.30	14.88
	9.87	8.97	40.46
	12.32	7.18	37.11
	13.01	6.80	44.62
	13.85	6.40	31.80
	14.21	6.23	20.05
	15.22	5.82	9.19
	16.40	5.40	62.77
	17.27	5.14	100.00
	17.83	4.98	20.31
	18.45	4.81	19.96
	19.24	4.61	17.64
	19.63	4.52	12.80
[0087]	20.26	4.38	10.28
	20.81	4.27	19.68
	21.48	4.14	23.13
	22.58	3.94	12.92
	22.85	3.89	8.70
	23.23	3.83	9.03
	23.63	3.77	8.94
	24.36	3.65	7.34
	24.76	3.60	7.34
	25.92	3.44	5.87
	27.88	3.20	3.90
	29.12	3.07	3.04
	30.28	2.95	5.03
	36.32	2.47	2.19
	37.71	2.39	3.21

[0088] 实施例3

[0089] AHU377晶型I的制备方法:

[0090] 将2.02g AHU377(起始纯度为98.74%)溶于20mL的甲苯溶液中,溶清后逐步加入10mL正庚烷,过程中加入AHU377晶型I作为晶种,放置室温(25℃)下搅拌,即可得到。最终得到的AHU377晶型纯度为99.69%。

[0091] 本实施例得到的晶型的X射线粉末衍射数据如表3所示。

[0092] 表3

[0093]

2theta	d 间隔	强度 %
4.09	21.61	43.10
4.33	20.43	27.42
5.05	17.52	14.43
5.42	16.29	23.58
6.10	14.49	18.20
6.42	13.77	18.18
6.90	12.81	8.81
8.13	10.88	25.69
8.58	10.31	13.18
9.90	8.94	30.22
10.89	8.12	4.92
12.31	7.19	29.62
13.02	6.80	28.37
13.86	6.39	26.57
14.22	6.23	18.20
15.25	5.81	8.51
16.40	5.41	62.51
17.30	5.13	100.00
17.84	4.97	22.96
18.45	4.81	24.70
19.28	4.60	23.11
19.64	4.52	16.76
20.31	4.37	16.22
20.54	4.32	18.27
20.85	4.26	24.69
21.59	4.12	28.98
22.60	3.93	17.07
23.67	3.76	12.55
24.36	3.65	11.74
24.78	3.59	10.78

[0094]	26.02	3.42	11.14
	27.93	3.19	5.64
	29.16	3.06	4.64
	30.34	2.95	5.14
	32.10	2.79	2.71
	33.74	2.66	3.66
	34.77	2.58	2.64
	35.76	2.51	2.66
	36.36	2.47	5.06
	37.75	2.38	6.14

[0095] 实施例4

[0096] AHU377晶型I用于制备LCZ696:

[0097] 将10.1mg的AHU377晶型I与10.2mg的缬沙坦放置于玻璃小瓶中,再加入3.1mg NaOH,然后加1.0mL的丙酮溶液,放置于室温(25℃)下搅拌过夜,分离固体得到LCZ696。

[0098] 实施例5

[0099] AHU377晶型I用于制备LCZ696:

[0100] 将201.0mg的AHU377晶型I和213.4mg的缬沙坦溶于4mL的丙酮中,溶清后加入135μL的氢氧化钠水溶液(氢氧化钠:水的质量比为1:2)放在40℃下搅拌并加入LCZ696作为晶种,搅拌约3小时即可得到。

[0101] 实施例6

[0102] AHU377晶型I用于制备LCZ696:

[0103] 将202.2mg的AHU377晶型I和222.1mg的缬沙坦溶于4mL的丙酮中,室温(25℃)下溶清后逐步加入135μL的氢氧化钠水溶液(氢氧化钠:水的质量比为1:2),过程中加入LCZ696作为晶种,最后加入4mL的丙酮,室温(25℃)搅拌约2.5小时即可得到。最终得到的样品杂质含量仅为0.14%。

[0104] 通过本发明实施例得到的LCZ696的X射线粉末衍射图如图7所示。

[0105] 实施例7

[0106] AHU377晶型I的引湿性实验:

[0107] 取本发明的实施例1制得的AHU377晶型I约10mg采用动态水分吸附(DVS)仪测试其引湿性。实验结果如表4所示。晶型I的引湿性DVS图如图4所示。

[0108] 表4

[0109]

晶型	80%相对湿度的增重
AHU377晶型I	0.35%

[0110] 关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定(中国药典2010年版附录XIX J药物引湿性试验指导原则,实验条件:25℃±1℃,80%相对湿度):

[0111] 潮解:吸收足量水分形成液体

[0112] 极具引湿性:引湿增重不小于15%

[0113] 有引湿性:引湿增重小于15%但不小于2%

[0114] 略有引湿性:引湿增重小于2%但不小于0.2%

[0115] 无或几乎无引湿性:引湿增重小于0.2%

[0116] 结果表明,本发明的AHU377晶型I在80%湿度下平衡后增重0.35%,根据引湿性增重的界定标准,属于略有引湿性。

[0117] 实施例8

[0118] AHU377晶型I与稠状物的形态对比:

[0119] 将本发明实施例1得到的AHU377晶型I进行偏光显微镜拍摄,如图5所示。从偏光显微镜的拍摄结果看,本发明的AHU377晶型I呈针状,分散性好。

[0120] AHU377晶型I与稠状物的形态对比图如图6所示,AHU377晶型I呈白色粉末状(如图6左图),取样及定量方便,而AHU377稠状物为浅黄色,呈浓稠的蜂蜜状(如图6右图),温度较低时表面出现板结,取样和定量困难。

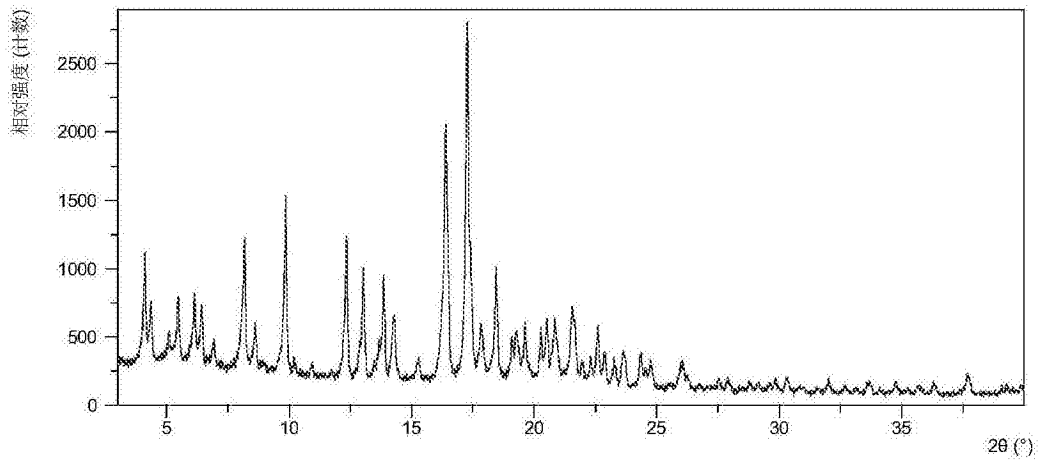


图1

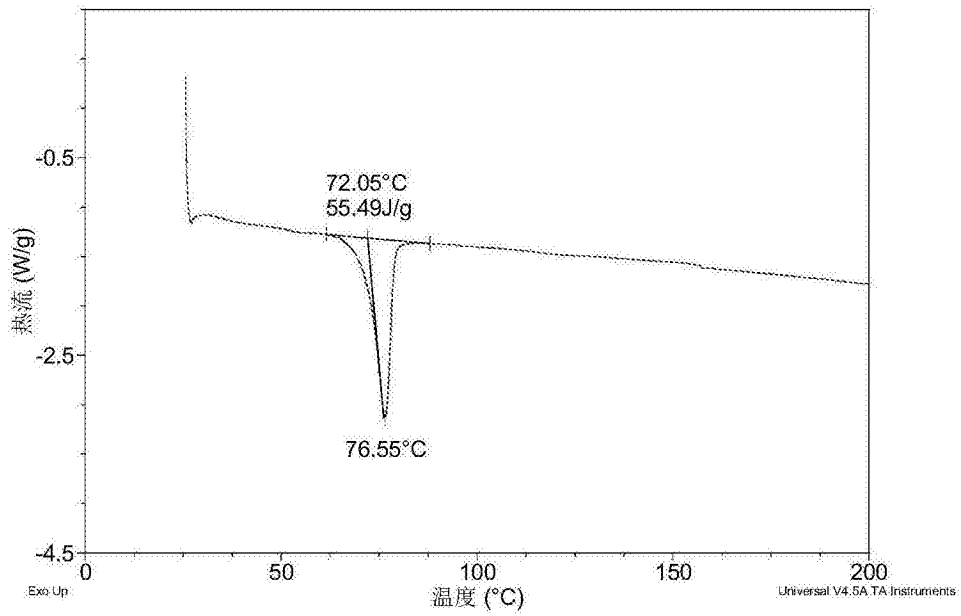


图2

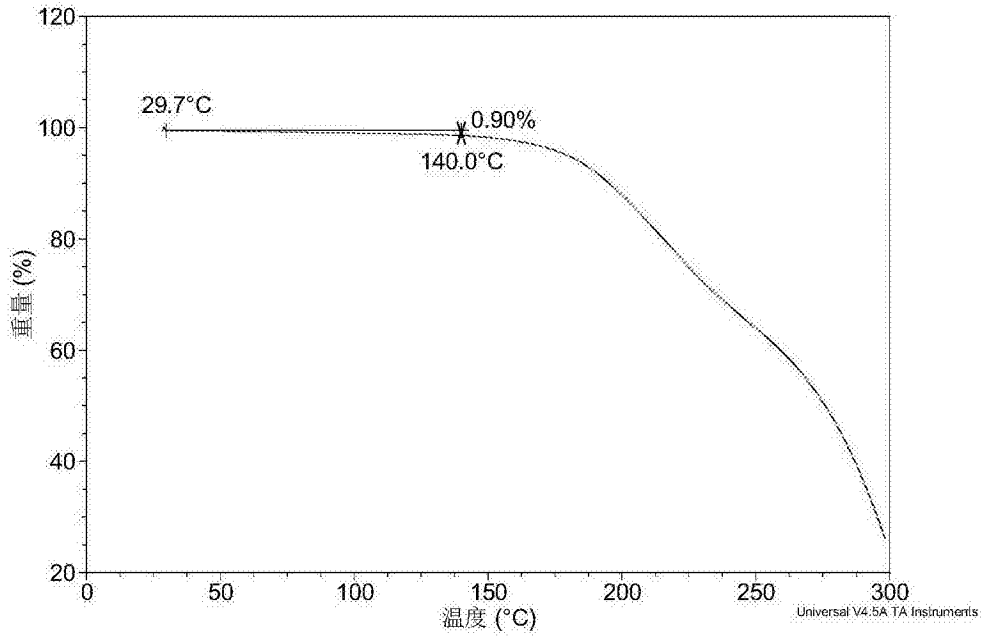


图3

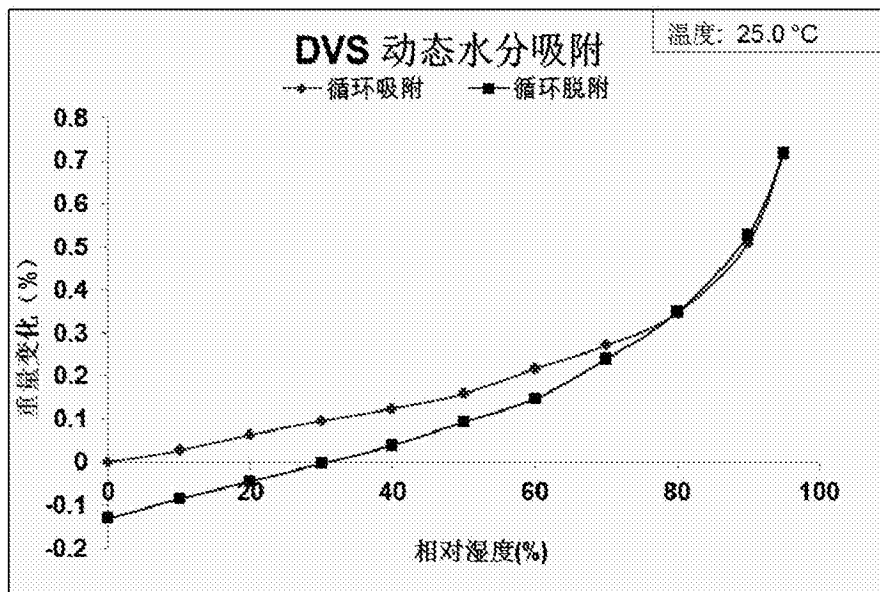


图4

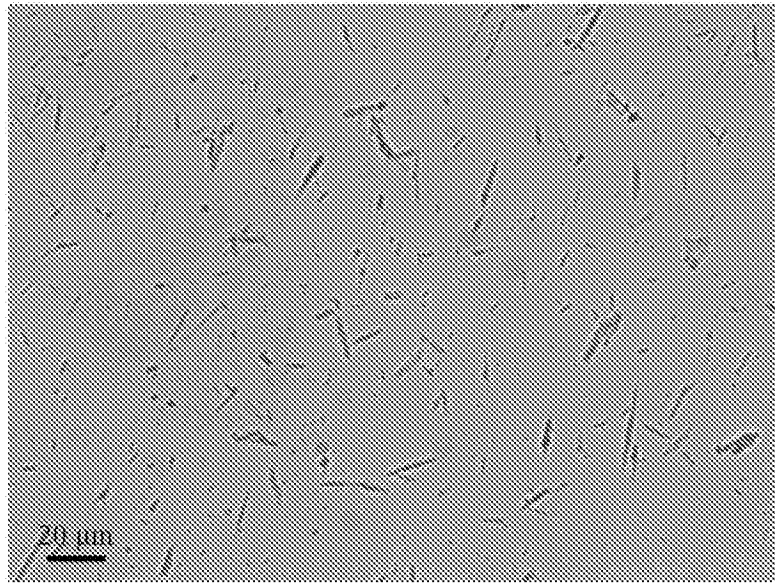


图5

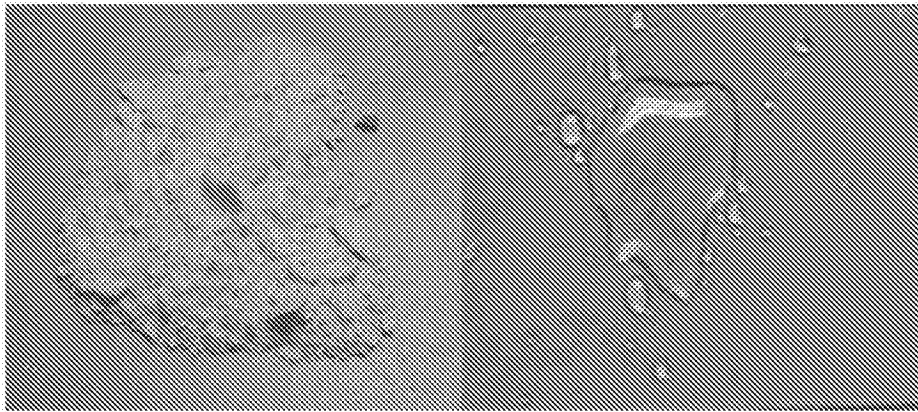


图6

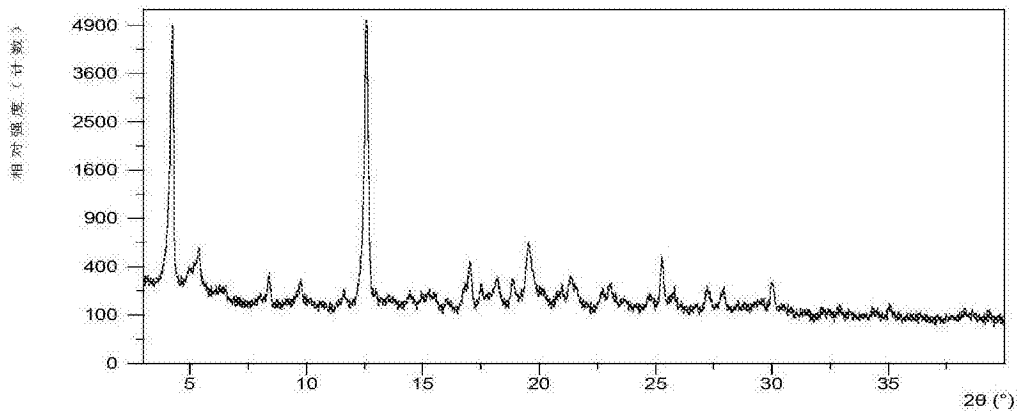


图7