



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102659762 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 12

(21) 申请号 201210162532. 6

(22) 申请日 2012. 05. 24

(71) 申请人 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司

地址 050035 河北省石家庄市高新技术产业
开发区黄河大道 226 号

(72) 发明人 张彦巧 吴立红 孙文涛 李晓芳
王宝玮 张璇

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006. 01)

C07C 309/04 (2006. 01)

C07C 303/32 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种甲磺酸伊马替尼晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种甲磺酸伊马替尼的新晶型 L 晶型,该晶型在 XRPD 图谱上 2θ 角为 10.575 的位置有最强特征峰, 2θ 角为 18.732 的位置上具有其次强特征峰,次强特征峰相对强度不超过 75%。本发明还涉及所述 L 晶型的制备方法:①将伊马替尼溶于或悬浮于反应溶剂中,加入反应器中,将反应体系升温至反应温度;②滴加甲磺酸,滴加完毕保温反应;③保温搅拌析晶;④过滤,淋洗滤饼;⑤真空干燥,得类白色固体甲磺酸伊马替尼 L 晶型。本发明 L 晶型易于制备,具有较好的稳定性和制剂成型性,操作简单、重现性强、适于工业化生产高纯度 L 型甲磺酸伊马替尼。

1. 一种甲磺酸伊马替尼 L 晶型, 其特征在于在 XRPD 图谱上 2θ 角为 10.575 的位置有最强特征峰, 2θ 角为 18.732 的位置上具有其次强特征峰, 次强特征峰相对强度不超过 75%。

2. 如权利要求 1 所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型, 其特征在于进一步在 XRPD 图谱上 2θ 角为 19.184 的位置上具有第三强特征峰, 第三强特征峰相对强度大于 50%。

3. 如权利要求 2 所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型, 其特征在于进一步在 XRPD 图谱上 2θ 角为 15.026、17.842、21.408 的位置上具有主要特征峰, 所述的主要特征峰相对强度大于 40%。

4. 如权利要求 3 所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型, 其特征在于进一步在 XRPD 图谱上 2θ 角为 5.003、11.363、11.995、12.308、13.003、13.966、16.605、18.18、21.647、22.752、23.282、23.834、25.091、26.468、27.531、28.126、28.619、28.991、32.125、32.714 的位置上具有特征峰, 特征峰相对强度大于 3%。

5. 如权利要求 4 所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型, 其特征在于具有如附图 1 所示的 XRPD 图谱。

6. 一种制备如权利要求 1~5 任一项所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型的方法, 其特征在于包含如下步骤:

①将伊马替尼溶于或悬浮于反应溶剂中, 加入反应器中, 将反应体系升温至反应温度;

②滴加甲磺酸, 滴加完毕保温完成反应;

③保温搅拌析晶;

④过滤, 淋洗滤饼;

⑤真空干燥, 得类白色固体甲磺酸伊马替尼 L 晶型。

7. 如权利要求 6 所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型制备方法, 其特征在于, 伊马替尼与甲磺酸的投料摩尔比例为 1:1.1 ~ 1:1.5。

8. 如权利要求 7 所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型制备方法, 其特征在于, 伊马替尼与甲磺酸的投料摩尔比例为 1:1.3。

9. 如权利要求 6 所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型制备方法, 其特征在于, 步骤①~③中升温后维持的温度为 50°C ~ 80°C。

10. 如权利要求 9 所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型制备方法, 其特征在于, 步骤①~③中升温后维持的温度为 60°C ~ 70°C。

11. 如权利要求 6 所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型制备方法, 其特征在于, 所用反应溶剂及淋洗滤饼溶剂为同一溶剂, 选自 C₂-C₄ 脂肪醇。

12. 如权利要求 11 所述的甲磺酸伊马替尼 L 晶型制备方法, 其特征在于, 所用反应溶剂及淋洗滤饼溶剂为无水乙醇。

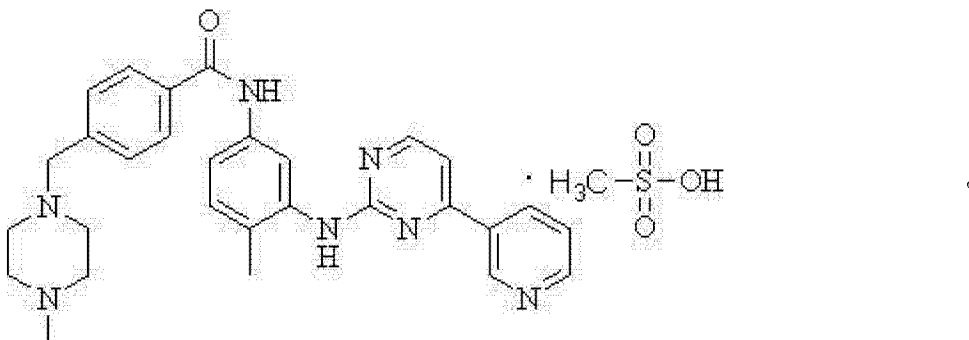
一种甲磺酸伊马替尼晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗癌药物的新晶型及其制备方法,具体涉及一种甲磺酸伊马替尼新晶型 L 晶型及其制备方法。

背景技术

[0002] 甲磺酸伊马替尼是瑞士诺华公司开发的一种选择性酪氨酸激酶抑制剂,属苯胺喹啉类化合物。FDA 已于 2001 年 5 月批准用于治疗慢性骨髓性白血病,2002 年 2 月 FDA 进一步批准甲磺酸伊马替尼用于胃肠基质肿瘤的治疗,



[0003] 甲磺酸伊马替尼在体内外均可在细胞水平上抑制 Bcr-Abl 酪氨酸激酶,能选择性抑制 Bcr-Abl 阳性细胞系细胞、Ph 染色体阳性的慢性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病人新鲜细胞的增殖和诱导其凋亡。此外,甲磺酸伊马替尼还可抑制血小板衍化生长因子(PDGF)受体、干细胞因子(SCF),c-Kit 受体的酪氨酸激酶,从而抑制由 PDGF 和 SCF 介导的细胞行为。

[0004] 甲磺酸伊马替尼是第一个在明确癌症的病因后合理设计开发,并取得了显著成效的肿瘤治疗药物,它的开发成功不仅是酪氨酸激酶抑制剂发展中的里程碑,更可以说是癌症治疗的一个里程碑。

[0005] 甲磺酸伊马替尼化合物最早由希巴-盖吉股份公司(诺华公司)公开,中国专利号为 CN93103566. X。诺华公司先后公开了该化合物的 α 、 β 、F、G、H、I、K、 δ 、 ϵ 和非晶型形态(CN98807303. X、CN200680044007. 7、CN200880018651. 6、CN201010586080. 5),并且阐述了其他晶型在常温下,尤其在有水、醇、酮存在时易转变为 β 晶型。

[0006] 随后,NATCO PHARMA LTD 先后公开了 $\alpha 2$ 型晶形及 I 和 II 型晶型(US2008255138、W02006054314);HETERO DRUGS LTD 公开了 H1 型晶型(US2005234069);南京卡文迪许生物工程技术有限公司、严荣申请甲磺酸伊马替尼多晶型物 I 和 II (CN201110032923. 1、CN201110141335. 1);江苏豪森药业股份有限公司、江苏豪森医药研究院有限公司公开了晶型 A (CN201010176726. 2);多晶型物 N、多晶型物 Y、多晶型物 Z 分别由 W02011108953、W02011100282、W02011100282 公开。

发明内容

[0007] 本发明的目的之一在于提供一种新的甲磺酸伊马替尼晶型,本发明将其命名为 L

晶型,该晶型易于制备,具有良好的稳定性及制剂成型性,为甲磺酸伊马替尼在医药工业的应用提供了新的选择。

[0008] 本发明提供的甲磺酸伊马替尼 L 晶型,经 X 射线衍射法(XRPD)确证具有新的晶型特征。

[0009] 本发明提供的甲磺酸伊马替尼 L 晶型,其特征在于在 XRPD 图谱上 2θ 角为 10.575 的位置有最强特征峰, 2θ 角为 18.732 的位置上具有其次强特征峰,次强特征峰相对强度不超过 75%。

[0010] 进一步地,本发明提供的甲磺酸伊马替尼 L 晶型在 XRPD 图谱上 2θ 角为 19.184 的位置上具有第三强特征峰,第三强特征峰相对强度大于 50%。

[0011] 进一步地,本发明提供的甲磺酸伊马替尼 L 晶型在 XRPD 图谱上 2θ 角为 15.026、17.842、21.408 的位置上具有主要特征峰,所述的主要特征峰相对强度大于 40%。

[0012] 进一步地,本发明提供的甲磺酸伊马替尼 L 晶型在在 XRPD 图谱上 2θ 角为 5.003、11.363、11.995、12.308、13.003、13.966、16.605、18.18、21.647、22.752、23.282、23.834、25.091、26.468、27.531、28.126、28.619、28.991、32.125、32.714 的位置上具有特征峰,特征峰相对强度大于 3%。

[0013] 进一步地,本发明提供的甲磺酸伊马替尼 L 晶型,具有如附图 1 所示的 XRPD 图谱。

[0014] 本发明 L 晶型的 XRPD 数据见表 1,

表 1 甲磺酸伊马替尼 L 晶型 XRPD 衍射图 2θ 角及相对强度

Angle	Intensity%
2-Theta	%
5.003	19
10.575	100
11.363	9.5
11.995	13.9
12.308	10
13.003	3.5
13.966	8
15.026	45.3
15.483	2.2
16.605	21.4
17.842	41.4
18.18	33.1
18.732	72.8
19.184	53.7
19.949	2.6
21.408	45.3
21.647	30.8
22.752	13.6
23.282	14.5
23.834	15.9
25.091	27.9
26.158	2.3
26.468	3.5
27.531	6.4
28.126	7.1
28.619	25.4

28.991	7.8
32.125	4
32.714	3.4

由于测量条件的不同, XRPD 衍射图上各峰的 2θ 角和相对强度会有所变动, 一般 2θ 角变化在 ± 0.2 以内, 相对强度在 $\pm 0.2\%$ 以内认为是合理误差。

[0015] 本发明提供的甲磺酸伊马替尼 L 晶型, 经差示扫描量热法(DSC)分析, 熔程 $225.45\sim 231.88^\circ\text{C}$ (见附图 2), 纯度 99.5% 以上, 收率 90% 以上。

[0016] 本发明的另一目的在于提供所述甲磺酸伊马替尼 L 晶型的制备方法, 该方法可直接得到本发明所述甲磺酸伊马替尼 L 晶型, 且工艺简单, 条件温和, 整个制备过程在 8 小时以内, 大大提高了生产效率。

[0017] 本发明提供的甲磺酸伊马替尼 L 晶型的制备方法包括如下步骤:

①将伊马替尼溶于或悬浮于反应溶剂中, 加入反应器中, 将反应体系升温至反应温度;

②滴加甲磺酸, 滴加完毕保温完成反应;

③保温搅拌析晶;

④过滤, 淋洗滤饼;

⑤真空干燥, 得类白色固体甲磺酸伊马替尼 L 晶型。

[0018] 其中, 步骤②伊马替尼与甲磺酸的投料摩尔比例为 $1:1.1\sim 1:1.5$ 。

[0019] 进一步地, 步骤②伊马替尼与甲磺酸的投料摩尔比例为 $1:1.3$ 。

[0020] 其中, 步骤①~③中升温后维持的温度为 $50^\circ\text{C}\sim 80^\circ\text{C}$ 。

[0021] 进一步地, 步骤①~③中升温后维持的温度为 $60^\circ\text{C}\sim 70^\circ\text{C}$ 。

[0022] 其中, 所用反应溶剂及淋洗滤饼溶剂为同一溶剂, 选自 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 脂肪醇。

[0023] 进一步地, 所用反应溶剂及淋洗滤饼溶剂为同一溶剂, 为无水乙醇。

[0024] 发明人在甲磺酸伊马替尼晶型研究中发现, 滴加甲磺酸、反应、析晶过程可不需进行反复升温降温, 这样整体反应时间可控制在 8h 内, 避免升温降温耗时耗能, 提高经济效益。

[0025] 本发明提供的制备方法提高了工业生产效率、减小了溶剂用量, 降低了生产成本。其中, 反应温度及析晶温度相同, 无需升温降温过程, 操作简便利于工业化生产; 所用溶剂为无水 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 脂肪醇溶剂, 使用安全, 廉价易得, 反应重现性好, 产率高, 所得甲磺酸伊马替尼 L 晶型纯度高, 与其他晶型的制备方法相比生产效率明显提高, 具有很好的经济价值。

附图说明

[0026] 附图 1 实施例 5 制备的甲磺酸伊马替尼 L 晶型产品的 XRPD 图。

[0027] 附图 2 实施例 5 制备的甲磺酸伊马替尼 L 晶型产品的 DSC 图。

具体实施方式

[0028] 以下实施例是对本发明的具体说明, 不应对本发明的范围构成限制。

[0029] 实施例 1: 甲磺酸伊马替尼 L 晶型的制备

称取伊马替尼 15.5g (31.4mmol, 1.0eq)、93ml 无水乙醇加入反应器中, 将反应体系升温到 60°C ; 搅拌, 滴加 3.4g 甲磺酸 (35.4mmol, 1.1eq), 滴加完毕 60°C 保温反应 5min, 保温

搅拌析晶 3h,有大量晶体析出;过滤,用 15ml 无水乙醇淋洗滤饼两次;30℃真空干燥 7h,得类白色固体 17.6g,纯度 99.8%,收率 95.1%。

[0030] 实施例 2:甲磺酸伊马替尼 L 晶型的制备

称取伊马替尼 15.5g (31.4mmol, 1.0eq)、100ml 无水异丙醇加入反应器中,将反应体系升温到 80℃;搅拌,滴加 4.5g 甲磺酸(47.1mmol, 1.5eq),滴加完毕 80℃保温反应 5min,保温搅拌析晶 3h,有大量晶体析出;过滤,用 15ml 无水异丙醇淋洗滤饼两次;50℃真空干燥 4h,得类白色固体 17.5g,纯度 99.7%,收率 94.6%。

[0031] 实施例 3:甲磺酸伊马替尼 L 晶型的制备

称取伊马替尼 15.5g (31.4mmol, 1.0eq)、115ml 无水叔丁醇加入反应器中,将反应体系升温到 70℃;搅拌,滴加 3.9g 甲磺酸(40.8mmol, 1.3eq),滴加完毕 70℃保温反应 5min,保温搅拌析晶 3h,有大量晶体析出;过滤,用 15ml 无水叔丁醇淋洗滤饼两次;70℃真空干燥 2.5h,得类白色固体 17.8g,纯度 99.7%,收率 96.2%。

[0032] 实施例 4:甲磺酸伊马替尼 L 晶型的制备

称取伊马替尼 15.5g (31.4mmol, 1.0eq)、93ml 无水乙醇加入反应器中,将反应体系升温到 50℃;搅拌,滴加 3.9g 甲磺酸(40.8mmol, 1.3eq),滴加完毕 50℃保温反应 5min,保温搅拌析晶 3h,有大量晶体析出;过滤,用 15ml 无水乙醇淋洗滤饼两次;50℃真空干燥 4h,得类白色固体 17.8g,纯度 99.7%,收率 96.2%。

[0033] 实施例 5:甲磺酸伊马替尼 L 晶型的制备

称取伊马替尼 15.5g (31.4mmol, 1.0eq)、93ml 无水乙醇加入反应器中,将反应体系升温到 60℃;搅拌,滴加 3.9g 甲磺酸(40.8mmol, 1.3eq),滴加完毕 60℃保温反应 5min,保温搅拌析晶 3h,有大量晶体析出;过滤,用 15ml 无水乙醇淋洗滤饼两次;50℃真空干燥 4h,得类白色固体 17.9g,纯度 99.8%,收率 96.8%。

[0034] 实施例 6:甲磺酸伊马替尼 L 晶型的制备

称取伊马替尼 15.5g (31.4mmol, 1.0eq)、93ml 无水乙醇加入反应器中,将反应体系升温到 70℃;搅拌,滴加 3.9g 甲磺酸(40.8mmol, 1.3eq),滴加完毕 70℃保温反应 5min,保温搅拌析晶 3h,有大量晶体析出;过滤,用 15ml 无水乙醇淋洗滤饼两次;50℃真空干燥 4h,得类白色固体 17.7g,纯度 99.7%,收率 95.7%。

[0035] 对比例

按照现有技术 CN98807303.X 实施例 1 制备甲磺酸伊马替尼 α 晶型,按照现有技术 CN98807303.X 实施例 2 制备甲磺酸伊马替尼 β 晶型,按照现有技术 CN98807303.X 实施例 4 将所得的甲磺酸伊马替尼 α 晶型、 β 晶型及本发明中实施例 5 制得的 L 晶型分别制成片剂 1000 片,考察成片相关性质。结果比较见表 2,

表 2 产品成片相关性质比较

晶型	性状	含量均匀度 (A+1.8S)	溶出度	有关物质 (0月)	有关物质 (24月)
L晶型 (实施例5)	白色片剂,外观圆整,色泽均一,次品率0.1%以下。	4	97.5%	0.27%	0.41%
α 晶型	白色片剂,外观圆整,色泽均一,次品率1.8%,主要问题为裂片和麻点。	17	83.8%	0.56%	1.83%
β 晶型	白色片剂,外观圆整,色泽均一,次品率0.4%,主要问题为麻点	8	91.2%	0.38%	0.74%

可见,本发明的L晶型制备的片剂和现有技术公开的 α 晶型、 β 晶型以相同方法制成的片剂相比,L晶型片剂形状均一,外观色泽均较好,裂片等问题较少,次品率低;所得L晶型片剂的含量均匀度明显优于 α 晶型、 β 晶型;L晶型片剂溶出度明显优于 α 晶型、 β 晶型片剂,24个月时有关物质含量也明显低于 α 晶型、 β 晶型片剂,说明L晶型具有较优的稳定性。以上说明本发明提供的L晶型具有良好的制剂成型性能,且有良好的溶出性和稳定性,适宜用于制备口服固体制剂。

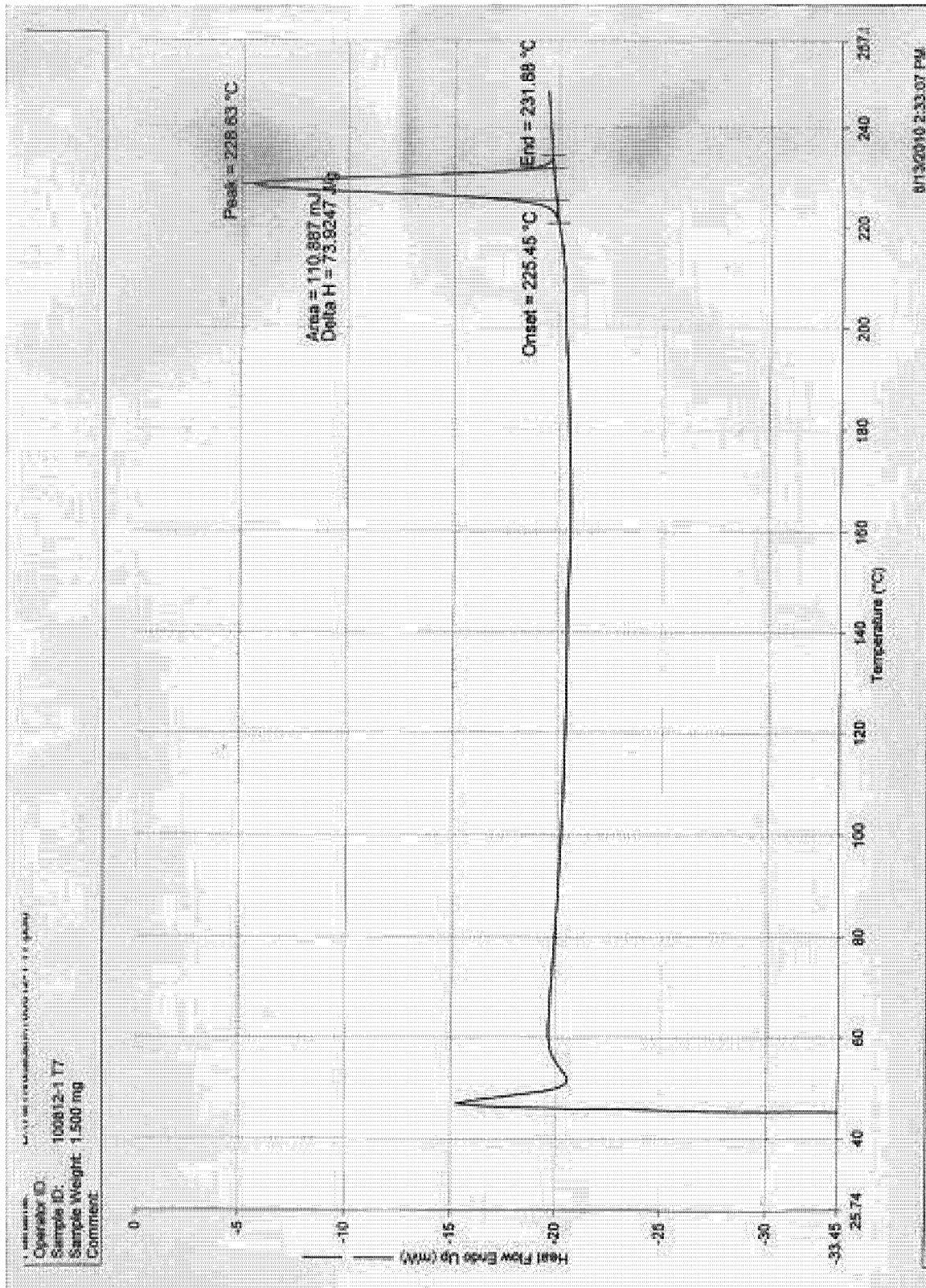


图 2