



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113683537 A

(43)申请公布日 2021. 11. 23

(21)申请号 202010418023.X

(22)申请日 2020.05.18

(71)申请人 天津药物研究院有限公司

地址 300451 天津市滨海新区惠仁道306号

申请人 天津泰普制药有限公司

(72)发明人 穆帅 李树军 雷永胜 陈蔚

闫少杰 王浩 张慕军 周学福

潘毅 陈华 刘福景 孙靖

汤立达

(74)专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280

代理人 郭广迅 赵岩

(51)Int.Cl.

C07C 309/04(2006.01)

C07C 303/32(2006.01)

C07C 279/18(2006.01)

C07C 277/08(2006.01)

A61K 31/245(2006.01)

A61P 1/18(2006.01)

A61P 1/04(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

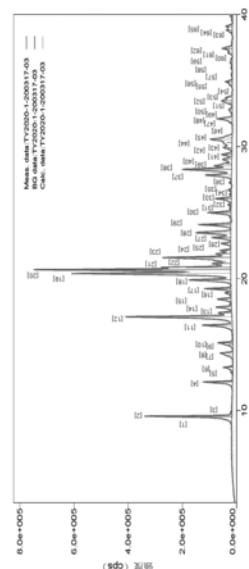
权利要求书4页 说明书10页 附图13页

(54)发明名称

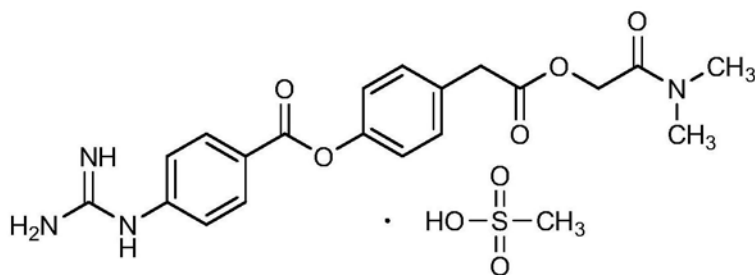
甲磺酸卡莫司他及其溶剂化物的晶型和它们的制备方法和用途

(57)摘要

本发明提供一种甲磺酸卡莫司他的晶型、其水合物晶型、其丙酮溶剂化物晶型和其N,N-二甲基甲酰胺溶剂化晶型,以及它们的制备方法和应用。其中,所述甲磺酸卡莫司他的晶型及其水合物晶型具有良好的药用价值。因此,本发明还提供了所述晶型或所述水合物晶型在制备治疗胰腺炎、反流性食管炎和由冠状病毒感染引发的疾病的药物中的应用。



1. 一种4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型,其化学结构式如式(I)所示:



(I)

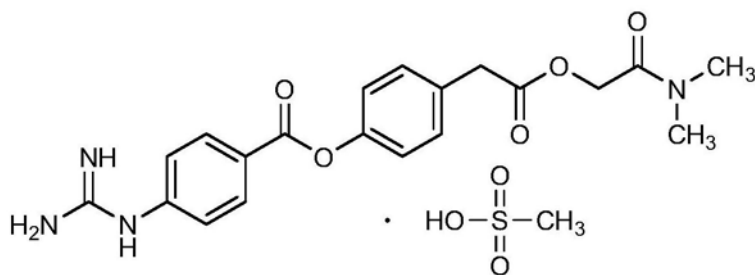
其特征在于,使用Cu-K α 辐射,以 $2\theta \pm 0.2$ 角度表示的X-射线粉末衍射在9.52、12.16、16.43、17.10、19.91、20.40、20.68和21.60处具有衍射峰,所述衍射峰的误差为 ± 0.2 。

2. 根据权利要求1所述的晶型,其X-射线粉末衍射图谱具有如下特征衍射角 2θ 、晶面间距d和相对强度,其中 2θ 的误差为0.2:

2θ 角($^\circ$)实测值	d($\text{\AA}$)实测值	相对强度 (%)
9.52	9.286	25.42
12.16	7.275	16.54
13.27	6.666	5.68
14.19	6.236	6.63
15.11	5.857	7.17
16.43	5.393	19.01
17.10	5.182	65.81
17.83	4.972	8.78
18.42	4.812	7.90
19.23	4.612	12.28
19.91	4.457	24.49
20.40	4.350	95.53
20.68	4.292	100.00
21.60	4.111	46.60

优选地,所述晶型的X-射线粉末衍射图谱如图3所示。

3. 一种式(I)所示的4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的水合物晶型,



(I)

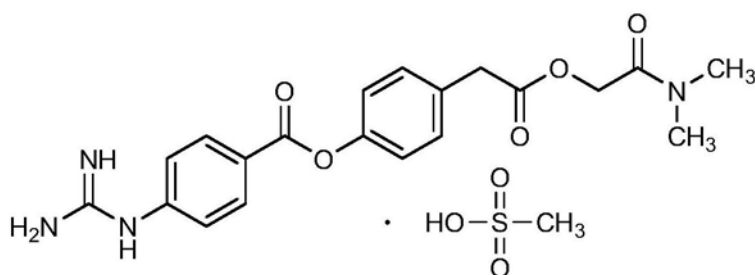
其特征在于,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在9.56、12.14、16.44、17.10、19.92、20.39、20.67和21.60处具有衍射峰,所述衍射峰的误差为 ± 0.2 。

4. 根据权利要求3所述的水合物晶型,其X-射线粉末衍射图谱具有如下特征衍射角 2θ 、晶面间距 d 和相对强度,其中 2θ 的误差为0.2:

2θ 角($^\circ$)实测值	$d(\text{\AA})$ 实测值	相对强度 (%)
9.56	9.246	39.84
12.14	7.284	23.73
13.26	6.670	8.33
14.34	6.173	9.65
15.14	5.849	13.51
16.44	5.387	22.93
17.10	5.182	68.25
17.41	5.090	12.24
17.83	4.970	11.22
18.45	4.806	11.97
19.23	4.612	10.45
19.92	4.454	27.13
20.39	4.352	100.00
20.67	4.294	92.14
20.85	4.257	45.62
21.60	4.112	48.22
23.12	3.844	12.64
23.50	3.783	24.36
24.10	3.689	22.06
28.29	3.152	44.68

优选地,所述水合物晶型的X-射线粉末衍射图谱如图6所示。

5. 一种式(I)所示的4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的丙酮溶剂化物晶型,



(I)

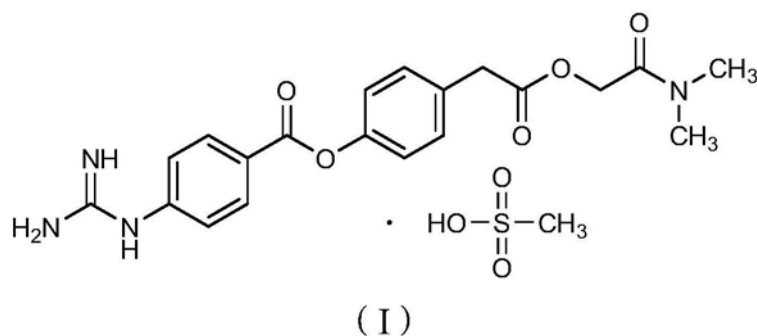
其特征在于,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.46、8.89、13.33、15.33、17.80和19.14处具有衍射峰,所述衍射峰的误差为 ± 0.2 。

6. 根据权利要求5所述的丙酮溶剂化物晶型,其X-射线粉末衍射图谱具有如下特征衍射角 2θ 、晶面间距 d 和相对强度,其中 2θ 的误差为0.2:

2 θ 角(°)实测值	d(Å)实测值	相对强度 (%)
4.46	19.788	9.08
8.89	9.940	33.42
13.33	6.636	58.65
15.33	5.776	11.69
17.80	4.980	100.00
19.14	4.634	14.52

优选地,所述丙酮溶剂化物晶型的X-射线粉末衍射图谱如图9所示。

7. 一种式(I)所示的4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型,



其特征在于,使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在14.92、17.17、18.17、19.23、20.04和20.33处具有衍射峰,所述衍射峰的误差为 ± 0.2 。

8. 根据权利要求7所述的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型,其X-射线粉末衍射图谱具有如下特征衍射角2 θ 、晶面间距d和相对强度,其中2 θ 的误差为0.2:

2 θ 角(°)实测值	d(Å)实测值	相对强度 (%)
14.92	5.931	18.32
15.38	5.756	11.69
17.17	5.160	48.45
18.17	4.879	64.11
19.23	4.612	35.57
20.04	4.428	32.58
20.33	4.364	100.00
20.84	4.260	26.18
21.40	4.149	32.08

优选地,所述N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型的X-射线粉末衍射图谱如图12所示。

9. 权利要求1或2所述的4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型的制备方法,所述制备方法包括:

(1) 将式(I)化合物的游离碱4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯在反应溶剂中搅拌,滴加甲磺酸水溶液;

(2) 降温析晶,过滤得到晶体;

(3) 将步骤(2)得到的晶体在水或有机溶剂中加热搅拌,然后冷却析晶,将晶体过滤后干燥即得。

10. 根据权利要求9所述的制备方法,其中,步骤(1)中所述的反应溶剂为水、含水甲醇、含水乙醇、丙酮、含水丙酮和N,N-二甲基甲酰胺中的一种;优选地,步骤(1)中的滴加温度为0~40℃,优选为5~25℃,更优选为15~25℃;

优选地,步骤(2)中的析晶温度为-10~5℃;

优选地,步骤(3)中所述的有机溶剂为丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、含水丙酮和含水乙醇中的一种,优选为含水丙酮或含水乙醇;优选地,步骤(3)中的加热温度为40~80℃,优选为50~60℃。

11. 权利要求3或4所述的水合物晶型、权利要求5或6所述的丙酮溶剂化物晶型或权利要求7或8所述的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型的制备方法,所述制备方法包括:

(1) 将式(I)化合物的游离碱4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯在反应溶剂中搅拌,滴加甲磺酸水溶液;

(2) 降温析晶,过滤并干燥即得。

12. 根据权利要求11所述的制备方法,其中,步骤(1)中的滴加温度为0~40℃,优选为5~25℃,更优选为15~25℃;

优选地,步骤(2)中的析晶温度为-10~5℃;

其中,当制备权利要求3或4所述的水合物晶型时,步骤(1)所述的反应溶剂为水、含水甲醇或含水乙醇;

当制备权利要求5或6所述的丙酮溶剂化物晶型时,步骤(1)所述的反应溶剂为丙酮或含水丙酮;

当制备权利要求7或8所述的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型时,步骤(1)所述的反应溶剂为N,N-二甲基甲酰胺。

13. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1或2所述的4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型和至少一种药用赋形剂;优选地,所述药物组合物为口服片剂或胶囊剂;或者

所述药物组合物包含权利要求3或4所述的4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的水合物晶型和至少一种药用赋形剂和/或稀释剂;优选地,所述药物组合物为口服片剂、胶囊剂或注射剂。

14. 权利要求1或2所述的4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型或者权利要求3或4所述的4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的水合物晶型在制备治疗胰腺炎、反流性食管炎和由冠状病毒感染引发的疾病的药物中的应用,其中所述由冠状病毒感染引发的疾病包括中东呼吸综合征、重症急性呼吸综合征和新型冠状病毒肺炎。

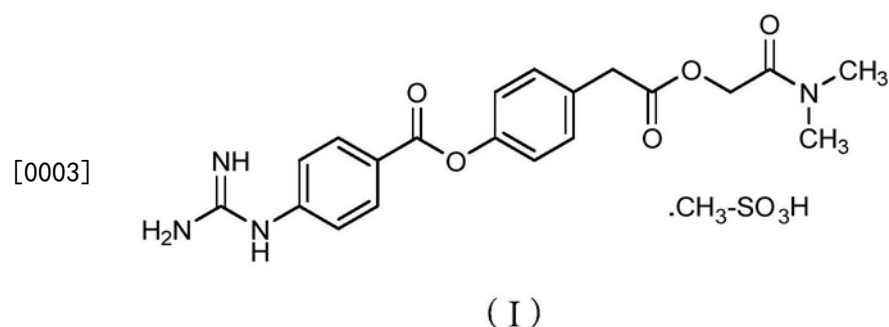
甲磺酸卡莫司他及其溶剂化物的晶型和它们的制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及甲磺酸卡莫司他及其溶剂化物的晶型和它们的制备方法,其药物制剂以及在急性胰腺炎治疗中的用途。

背景技术

[0002] 甲磺酸卡莫司他 (Camostat Mesilate) 化学名:4-(4-胍基苯甲酰氧基) 苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐,结构式如下:



[0004] 分子式: $C_{20}H_{22}N_4O_5 \cdot CH_4O_3S$,分子量:494.52,CAS登录号:57921-29-8。

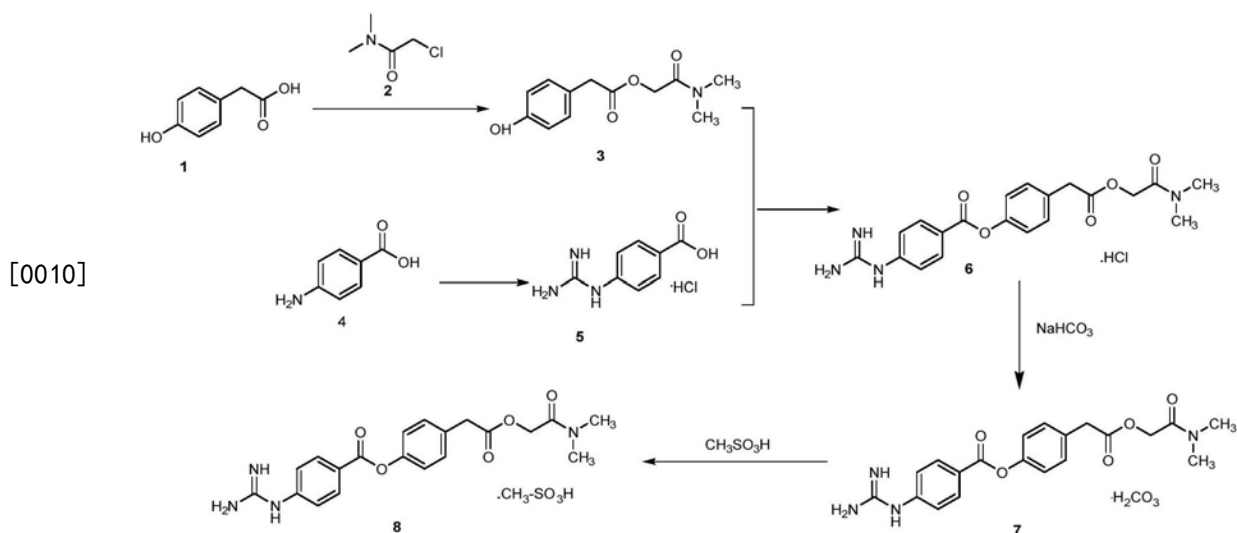
[0005] 甲磺酸卡莫司他是口服给药的非肽蛋白分解酶抑制剂,可有效抑制胰蛋白酶、血浆激肽释放酶、纤溶酶、凝血酶、C1r和C1酯酶等的活性,而该化合物对 α -糜蛋白酶、胃蛋白酶和胰酶等没有显著的抑制作用,因此在临床上可以应用于慢性胰腺炎的急性症状缓解,改善血中、尿中淀粉酶值以及治疗胃切除手术后因胰腺液和胆汁的反流而发生的碱性反流性食管炎。

[0006] 文献(Cell.2020Apr 16;181(2):271-280.)报道指出,包含式(I)所示 4-(4-胍基苯甲酰氧基) 苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的药物组合物对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)具有一定的治疗效果。还有文献(Virology,2020,543,43-53等)报道其在其它由冠状病毒感染引发的疾病中有潜在的治疗效果,如中东呼吸综合征(MERS)、重症急性呼吸综合征(SARS)等。

[0007] 甲磺酸卡莫司他片为日本小野药品工业研究所开发的合成蛋白酶抑制剂,于1986年获得日本厚生劳动省批准在日本上市,商品名为FOIPAN,规格为100mg,白色薄膜包衣片。

[0008] 甲磺酸卡莫司他产品的制备方法国内外已有报道,如DE2548886; JP1976-5062; JP1977-116655;JP1996-149786;JP2002114755;精细化工,2004,(08),597-599;药学与临床研究,2016,24(04),321-323;化工进展,2010,29(07),1334-1337等。

[0009] 通用的合成方法如下所示:



[0011] 文献报道的该化合物熔点有两种：150-155℃ (DE2548886；JP1976-5062；US4021472；精细化工, 2004, (08), 597-599；化工进展, 2010, 29 (07), 1334-1337等) 和194-198℃ (JP1977-116655:195-196℃；JP1996-149786:195℃；化学研究与应用, 2004, (06), 859-860；药学与临床研究, 2016, 24 (04), 321-323等)。

[0012] 上述众多专利文献如JP1976-5062、JP1977-116655、US4021472等记载了甲磺酸卡莫司他的制备方法、含有它们的药物组合物以及制备治疗胰腺炎药物的用途, 但均未涉及甲磺酸卡莫司他的晶型。对日本小野公司生产的制剂进行热分析, 图谱见图1。从DSC图谱中可见, 其在150℃和190℃有两个吸热峰。这与小野公司的专利DE2548886报道的熔点150~155℃和JP1977-116655:195-196℃相符。由此可见, 按照现有文献制备的甲磺酸卡莫司他是混合晶型, 不利于药物的稳定性。

[0013] 甲磺酸卡莫司他的不同晶型的水溶性差别较大, 鉴于该化合物的药学价值, 获得纯度高、具有确定晶型且重现性好的该化合物具有重要的意义。

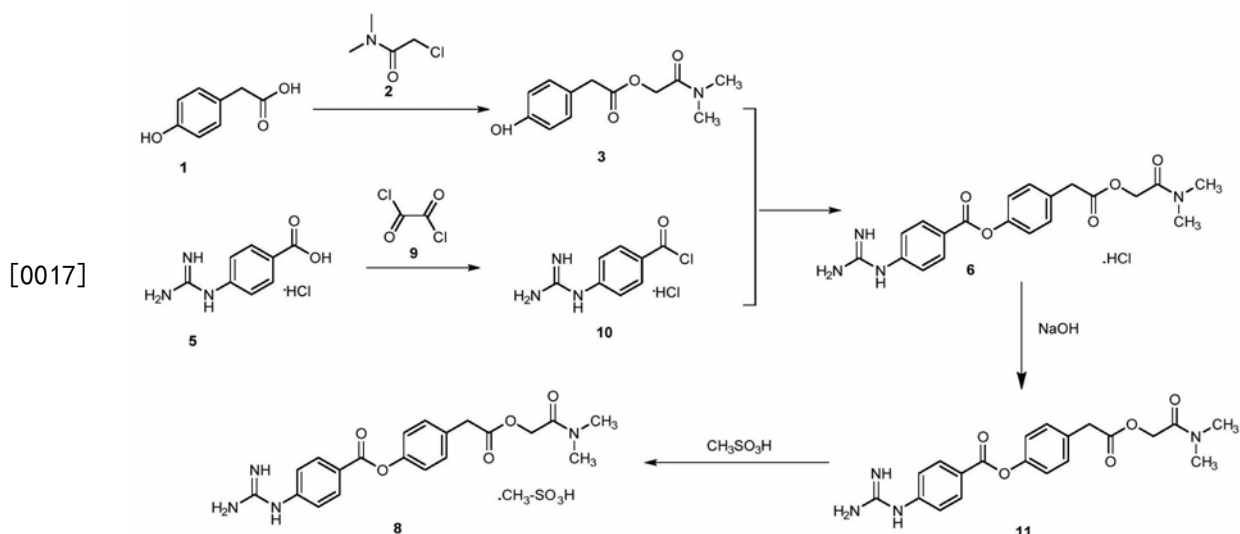
发明内容

[0014] 本发明的发明人发现了甲磺酸卡莫司他的一种晶型和若干种溶剂化晶型。通过溶剂化晶型, 获得了稳定的单一晶型。与混合晶型相比, 单一的晶型和水合晶型均具有良好的稳定性, 其理化性质在制剂过程中表现比混合晶型更为稳定, 更加具有实用价值。另外, 文献制备甲磺酸卡莫司他时, 通常需要加入晶种。本发明制备的甲磺酸卡莫司他的不同晶型不需要晶种即可获得。

[0015] 通过对文献的分析比较和实验研究, 甲磺酸卡莫司他主要是由中间体对羟基苯乙酸-N,N-二甲基甲酰氨基甲酰甲酯 (3) 和对胍基苯甲酸盐 (5) 缩合反应得到。中间体3可以通过对羟基苯乙酸 (1) 和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (2) 或者2-溴-N,N-二甲基乙酰胺得到。而缩合反应的合成方法主要有两种：(一) 将3与5在缩合反应催化剂二环己基碳二亚胺 (DCC) 或者1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸盐 (EDCI) 参与下反应得到卡莫司他盐酸盐 (6)；(二) 通过将5通过氯化亚砷、草酰氯 (9) 等酰化试剂转化为对胍基苯甲酰氯盐酸盐 (10), 再与中间体3缩合得到卡莫司他盐酸盐 (6)。用上述方法得到的卡莫司他盐酸盐 (6) 进而通过游离碱 (11) 的中间状态, 经甲磺酸化制备得到目标产物甲磺酸卡莫司他 (8),

即式I化合物)。卡莫司他盐酸盐(6)可以通过加入氢氧化钠溶液析出固体,过滤水洗即可得到卡莫司他游离碱(11)。

[0016] 本发明参考药学与临床研究,2016,24(04),321-323等文献,采用的合成路线如下所示:



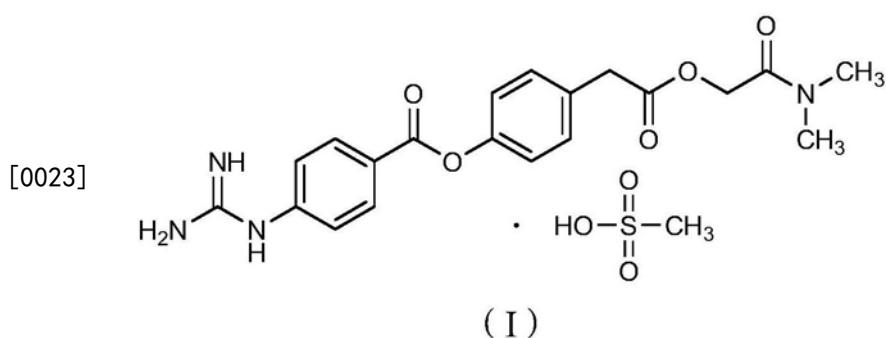
[0018] 本本发明的发明人经过深入研究,意外地发现,在成盐和精制的过程中,甲磺酸卡莫司他具有多晶型现象。

[0019] 因此,本发明的一个目的是提供式(I)化合物甲磺酸卡莫司他晶型A、C、E和F及其制备方法和不同晶型之间互相转化的方法。

[0020] 本发明另一个目的是提供式(I)化合物甲磺酸卡莫司他晶型A、C作为有效成分,以及含有一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药用组合物,及其在治疗胰腺炎方面的应用。

[0021] 现结合本发明目的对本发明内容进行具体描述。

[0022] 一方面,本发明提供了一种4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型(A),其化学结构式如下:



[0024] 其中,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在9.52、12.16、16.43、17.10、19.91、20.40、20.68和21.60处具有衍射峰,所述衍射峰的误差为 ± 0.2 。

[0025] 根据本发明提供的晶型(A),其X-射线粉末衍射图谱具有如下特征衍射角 2θ 、晶面间距d和相对强度(以最强射线的百分数表示),其中 2θ 的误差为0.2:

[0026]	2 θ 角(°)实测值	d(Å)实测值	相对强度 (%)
	9.52	9.286	25.42
	12.16	7.275	16.54
	13.27	6.666	5.68
	14.19	6.236	6.63
	15.11	5.857	7.17
	16.43	5.393	19.01
	17.10	5.182	65.81
	17.83	4.972	8.78
	18.42	4.812	7.90
	19.23	4.612	12.28
[0027]	19.91	4.457	24.49
	20.40	4.350	95.53
	20.68	4.292	100.00
	21.60	4.111	46.60

[0028] 根据本发明提供的晶型(A),其具有如图2所示的 ^1H NMR图谱。

[0029] 本发明提供的晶型(A)的X-射线粉末衍射图谱如图3所示。本发明提供的晶型(A)具有如图4所示的DSC-TGA图谱。

[0030] 本发明还提供了一种式(I)所示的4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的水合物晶型(C),其中,使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在9.56、12.14、16.44、17.10、19.92、20.39、20.67和21.60处具有衍射峰,所述衍射峰的误差为 ± 0.2 。

[0031] 根据本发明提供的水合物晶型(C),其X-射线粉末衍射图谱具有如下特征衍射角2 θ 、晶面间距d和相对强度(以最强射线的百分数表示),其中2 θ 的误差为0.2:

[0032]

2 θ 角(°)实测值	d(Å)实测值	相对强度 (%)
9.56	9.246	39.84
12.14	7.284	23.73
13.26	6.670	8.33
14.34	6.173	9.65
15.14	5.849	13.51
16.44	5.387	22.93
17.10	5.182	68.25
17.41	5.090	12.24
17.83	4.970	11.22
18.45	4.806	11.97
19.23	4.612	10.45
19.92	4.454	27.13
20.39	4.352	100.00
20.67	4.294	92.14
20.85	4.257	45.62
21.60	4.112	48.22
23.12	3.844	12.64
23.50	3.783	24.36
24.10	3.689	22.06
28.29	3.152	44.68

[0033] 根据本发明提供的水合物晶型(C), 其具有如图5所示的 ^1H NMR图谱。本发明提供的水合物晶型(C)的X-射线粉末衍射图谱如图6所示。本发明提供的水合物晶型(C)具有如图7所示的DSC-TGA图谱。

[0034] 本发明还提供了一种式(I)所示的4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的丙酮溶剂化物晶型(E), 其中, 使用 Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.46、8.89、13.33、15.33、17.80和19.14处具有衍射峰, 所述衍射峰的误差为 ± 0.2 。

[0035] 根据本发明提供的丙酮溶剂化物晶型(E), 其X-射线粉末衍射图谱具有如下特征衍射角2 θ 、晶面间距d和相对强度(以最强射线的百分数表示), 其中2 θ 的误差为0.2:

[0036]

2 θ 角(°)实测值	d(Å)实测值	相对强度 (%)
4.46	19.788	9.08
8.89	9.940	33.42
13.33	6.636	58.65
15.33	5.776	11.69
17.80	4.980	100.00
19.14	4.634	14.52

[0037] 根据本发明提供的丙酮溶剂化物晶型(E), 其具有如图8所示的 ^1H NMR图谱。本发明提供的丙酮溶剂化物晶型(E)的X-射线粉末衍射图谱如图9所示。本发明提供的丙酮溶剂

化物晶型 (E) 具有如图10所示的 DSC-TGA图谱。

[0038] 本发明还提供了一种4-(4-胍基苯甲酰氧基) 苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2- 氧代乙基]酯甲磺酸盐的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型 (F), 其中, 使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在14.92、17.17、18.17、19.23、20.04和20.33处具有衍射峰, 所述衍射峰的误差为 ± 0.2 。

[0039] 根据本发明提供的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型 (F), 其X-射线粉末衍射图谱具有如下特征衍射角2 θ 、晶面间距d和相对强度 (以最强射线的百分数表示), 其中2 θ 的误差为0.2:

[0040]	2 θ 角(°)实测值	d(Å)实测值	相对强度 (%)
	14.92	5.931	18.32
	15.38	5.756	11.69
	17.17	5.160	48.45
	18.17	4.879	64.11
	19.23	4.612	35.57
[0041]	20.04	4.428	32.58
	20.33	4.364	100.00
	20.84	4.260	26.18
	21.40	4.149	32.08

[0042] 根据本发明提供的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型 (F), 其具有如图 11所示的¹H NMR图谱。本发明提供的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型 (F) 的X-射线粉末衍射图谱如图 12所示。本发明提供的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型 (F) 具有如图13所示的DSC-TGA图谱。

[0043] 另一方面, 本发明还提供了式 (I) 化合物甲磺酸卡莫司他晶型A、C、E和F的制备方法和不同晶型之间互相转化的方法。

[0044] 本发明还提供了上述4-(4-胍基苯甲酰氧基) 苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2- 氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型 (A) 的制备方法, 所述制备方法包括:

[0045] (1) 将式 (I) 化合物的游离碱4-(4-胍基苯甲酰氧基) 苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2- 氧代乙基]酯在反应溶剂中搅拌, 滴加甲磺酸水溶液;

[0046] (2) 降温析晶, 过滤并干燥得到晶体;

[0047] (3) 将步骤 (2) 得到的晶体在水或有机溶剂中加热搅拌, 然后冷却析晶, 将晶体过滤并干燥即得。

[0048] 根据本发明提供的晶型 (A) 的制备方法, 其中, 步骤 (1) 中所述的反应溶剂可以为水或含水亲水性有机溶剂, 优选为水、含水甲醇 (甲醇浓度0~50wt%)、含水乙醇 (乙醇浓度0~50wt%)、丙酮、含水丙酮 (丙酮浓度90~100wt%) 和N,N-二甲基甲酰胺中的一种。其中, 步骤 (1) 中的滴加温度为0~40℃, 优选为5~25℃, 更优选为15~25℃。

[0049] 根据本发明提供的晶型 (A) 的制备方法, 其中, 步骤 (2) 中的析晶温度为-10~5℃。

[0050] 根据本发明提供的晶型 (A) 的制备方法, 其中, 步骤 (3) 中所述的有机溶剂为亲水性有机溶剂或亲水性有机溶剂与水的混合物, 优选地, 所述有机溶剂选自丙酮、甲醇、乙醇、

异丙醇、叔丁醇、正丁醇、含水丙酮（丙酮浓度90~100wt%）和含水乙醇（乙醇浓度90~100wt%）中的一种，更优选含水丙酮（丙酮浓度90~100wt%）或含水乙醇（乙醇浓度90~100wt%）。

[0051] 根据本发明提供的晶型(A)的制备方法，其中，步骤(3)中的加热温度为40~80℃，优选为50~60℃。

[0052] 本发明还提供了上述4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的水合物晶型(C)、丙酮溶剂化物晶型(E)或N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型(F)的制备方法，所述制备方法包括：

[0053] (1) 将式(I)化合物的游离碱4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯在反应溶剂中搅拌，滴加甲磺酸水溶液；

[0054] (2) 降温析晶，过滤并干燥即得。

[0055] 根据上述制备方法，其中，步骤(1)中的滴加温度为0~40℃，优选为5~25℃，更优选为15~25℃；

[0056] 优选地，步骤(2)中的析晶温度为-10~5℃。

[0057] 其中，当制备所述的水合物晶型时，步骤(1)所述的反应溶剂为水、含水甲醇或含水乙醇；

[0058] 当制备所述的丙酮溶剂化物晶型时，步骤(1)所述的反应溶剂为丙酮或含水丙酮；

[0059] 当制备所述的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型时，步骤(1)所述的反应溶剂为N,N-二甲基甲酰胺。

[0060] 也就是说，本发明的晶型A可以通过以相应的溶剂化物晶型C、E、F为原料制备得到。

[0061] 再一方面，本发明还提供了以所述晶型(A)和水合物晶型(C)作为有效成分，并含有一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物，及其在制备治疗胰腺炎、反流性食管炎和由冠状病毒感染引发的疾病的药物中的应用。

[0062] 本发明提供了一种药物组合物，其包含本发明提供的式(I)所示4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型(A)和至少一种药用赋形剂；优选地，所述药物组合物为口服片剂和/或胶囊剂；

[0063] 或者，所述药物组合物包含式(I)所示4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的水合物晶型C和至少一种药用赋形剂和/或稀释剂等；优选地，所述药物组合物为口服片剂、胶囊剂或注射剂。

[0064] 本发明提供的晶型和溶剂化物晶型不但可用于制备用于治疗急性胰腺炎和反流性食管炎的药物，另外有文献报道指出，包含式(I)所示4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的药物组合物对新型冠状病毒引发的肺炎(COVID-19)具有一定的治疗效果。

[0065] 本发明还提供了所述4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型(A)或所述水合物晶型(C)在制备治疗胰腺炎、反流性食管炎和由冠状病毒感染引发的疾病的药物中的应用。

[0066] 其中，所述由冠状病毒感染引发的疾病包括中东呼吸综合征、重症急性呼吸综合征和新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。

附图说明

[0067] 以下,结合附图来详细说明本发明的实施方案,其中:

[0068] 图1为日本小野公司生产的批次为989TC的甲磺酸卡莫司他产品的热分析图谱;

[0069] 图2为本发明提供的甲磺酸卡莫司他晶型的¹H NMR图谱;

[0070] 图3为本发明提供的甲磺酸卡莫司他晶型的X-射线粉末衍射图;

[0071] 图4为本发明提供的甲磺酸卡莫司他晶型的DSC-TGA图谱;

[0072] 图5为本发明提供的甲磺酸卡莫司他的水合物晶型的¹H NMR图谱;

[0073] 图6为本发明提供的甲磺酸卡莫司他的水合物晶型的X-射线粉末衍射图;

[0074] 图7为本发明提供的甲磺酸卡莫司他的水合物晶型的DSC-TGA图谱;

[0075] 图8为本发明提供的甲磺酸卡莫司他的丙酮溶剂化物晶型的¹H NMR 图谱;

[0076] 图9为本发明提供的甲磺酸卡莫司他的丙酮溶剂化物晶型的X-射线粉末衍射图;

[0077] 图10为本发明提供的甲磺酸卡莫司他的丙酮溶剂化物晶型的 DSC-TGA图谱;

[0078] 图11为本发明提供的甲磺酸卡莫司他的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型的¹H NMR图谱;

[0079] 图12为本发明提供的甲磺酸卡莫司他的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型的X-射线粉末衍射图;

[0080] 图13为本发明提供的甲磺酸卡莫司他的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型的DSC-TGA图谱。

具体实施方式

[0081] 下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述,给出的实施例仅为了阐明本发明,而不是为了限制本发明的范围。

[0082] 参考文献(药学与临床研究,2016,24(04),321-323)的方法,制备得到式(I)所示4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯的盐酸盐。用1.05倍摩尔量的氢氧化钠配置成0.5mol/L的溶液,滴入上述盐酸盐的水溶液中,得到白色固体,过滤,滤饼用水洗涤,至滴下液滴呈中性,即得到式(I)所示4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯的游离碱(以下简称“游离碱”)。将上述游离碱室温下晾晒过夜,即得到干燥的游离碱,作为以下实施例中的原料。游离碱的稳定性相对较差,不宜长期存放。

[0083] 实施例1水合物晶型C的制备

[0084] 将5g所述游离碱加入到25ml去离子水中,降温至10~15℃,滴加1.2g 甲磺酸和1.5g水配制成的甲磺酸溶液,滴加过程保持温度不超过20℃。滴毕,体系溶清,降温至0~5℃搅拌2h,析出固体。过滤,滤饼用冷水淋洗,50℃鼓风干燥6h,得到3.1g式(I)化合物4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的水合物晶型C。

[0085] 实施例2丙酮溶剂化物晶型E的制备

[0086] 将5g所述游离碱加入到45ml丙酮和5ml去离子水的混合液中,搅拌下得到悬浊液。在15~25℃,滴加1.2g甲磺酸和2.4g水配制成的甲磺酸溶液,滴加过程保持温度不超过25℃。滴毕,体系溶清。降温至-10~0℃,析出固体。保温搅拌2h,过滤,滤饼用丙酮淋洗,50℃鼓风干燥4h,得到3.8g式(I)化合物4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧

代乙基]酯甲磺酸盐的丙酮化物晶型E。

[0087] 实施例3 N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型F的制备

[0088] 将5g所述游离碱加入到15ml N,N-二甲基甲酰胺中,搅拌下得到悬浊液。在15~25℃,滴加1.2g甲磺酸,滴加过程保持温度不超过25℃。滴毕,体系溶清。降温至0~5℃,析出固体。保温搅拌2h,过滤,滤饼用冷冻的N,N-二甲基甲酰胺淋洗,90℃鼓风干燥5h,得到3.3g式(I)化合物4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型F。

[0089] 实施例4用水合物晶型C制备晶型A

[0090] 将5g实施例1制备的水合物晶型C加入到25ml的95%乙醇中,搅拌下加热升温至50~60℃,水合物晶型C逐渐溶解。待体系溶清后停止加热,降温析晶。当温度降至30~40℃时析出固体。进一步降温至0~5℃,保温析晶3h,析出固体进一步增多。过滤,滤饼用95%乙醇淋洗,得到白色结晶性固体。60℃鼓风干燥6h,得到3.9g式(I)所示4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型A。

[0091] 实施例5用丙酮合物晶型E制备晶型A

[0092] 将5g实施例2制备的丙酮溶剂化物晶型E加入到50ml的97%的含水丙酮中(含48.5ml丙酮和1.5ml水),搅拌下加热升温至70~80℃,上述晶型E逐渐溶解。待体系溶清后停止加热,降温0~5℃,保温析晶2h。过滤,滤饼用丙酮淋洗,得到白色结晶性固体。80℃鼓风干燥6h,得到4.1g式(I)所示4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型A。

[0093] 实施例6用N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型F制备晶型A

[0094] 将5g实施例3制备的N,N-二甲基甲酰胺溶剂化物晶型F加入到15ml的去离子水中,搅拌下加热升温至40~50℃,上述晶型F逐渐溶解。待体系溶清后停止加热,降温0~5℃,保温析晶2h。过滤,滤饼用冷水淋洗,得到白色结晶性固体。80℃真空干燥8h,得到3.5g式(I)所示4-(4-胍基苯甲酰氧基)苯乙酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基]酯甲磺酸盐的晶型A。

[0095] 实施例7制备甲磺酸卡莫司他晶型A的药物组合物

[0096] 制备1000片规模的片剂,每片含A晶型的甲磺酸卡莫司他100mg,加入羟丙基纤维素10mg,羧甲基纤维素钙5mg,硬脂酸镁1mg,聚氧乙烯5mg、聚氧丙烯3mg、乙二醇3mg,乳糖水合物10mg,直接压片、包衣,制备得到甲磺酸卡莫司他晶型A片剂。

[0097] 实施例8制备水合物晶型C的药物组合物

[0098] 制备1000粒规模的胶囊剂,每片含C晶型的甲磺酸卡莫司他100mg,加入羟丙基纤维素10mg,羧甲基纤维素钙5mg,硬脂酸镁1mg,聚氧乙烯5mg、聚氧丙烯3mg、乙二醇3mg,乳糖水合物10mg,干法制粒,制备得到甲磺酸卡莫司他水合物晶型C的胶囊剂。

[0099] 实施例9制备水合物晶型C的药物组合物

[0100] 制备规模为1000瓶。处方组成:

[0101]

甲磺酸卡莫司他	10g
甘露醇	10g
枸橼酸盐溶液	适量
注射用水	2L

[0102] 制备过程:

[0103] 配制溶液:将活性成分甲磺酸卡莫司他水合物晶型C加注射用水 (25~30℃) 溶解,浓度为10mg/ml,加入10g甘露醇搅拌使溶解,加枸橼酸盐缓冲液适量调节pH值至3.0~5.0范围内。再加注射用水至规定体积 2L,使甲磺酸卡莫司他含量为5mg/ml,甘露醇含量为5mg/ml,冻干制备得到粉针剂。

[0104] 对比实施例

[0105] 按照实施例7的方法制备甲磺酸卡莫司他晶型A和甲磺酸卡莫司他水合物晶型C的片剂,将其与日本小野公司生产的甲磺酸卡莫司他片剂(批号:989TC)同样放置70℃、93% RH条件下1个月,检测三者的主要杂质和纯度的变化情况,结果如表1所示。

[0106] 表1

主要杂质 RT(min)		晶型 A 制剂杂质增加量 (%)	晶型 C 制剂杂质增加量 (%)	小野公司制剂杂质增加量 (%)
[0107] 主要杂质含量变化情况	2.8	0.00	0.00	0.00
	4.5	0.00	0.02	0.03
	10.6	0.02	0.02	0.04
	14.2	0.01	0.01	0.03
纯度下降		0.03	0.05	0.10

[0108] 通过表1中的数据可见,与甲磺酸卡莫司他的混合晶型相比,单一的晶型A和水合物晶型C具有良好的稳定性,其理化性质在制剂过程中表现比现有晶型更为稳定。

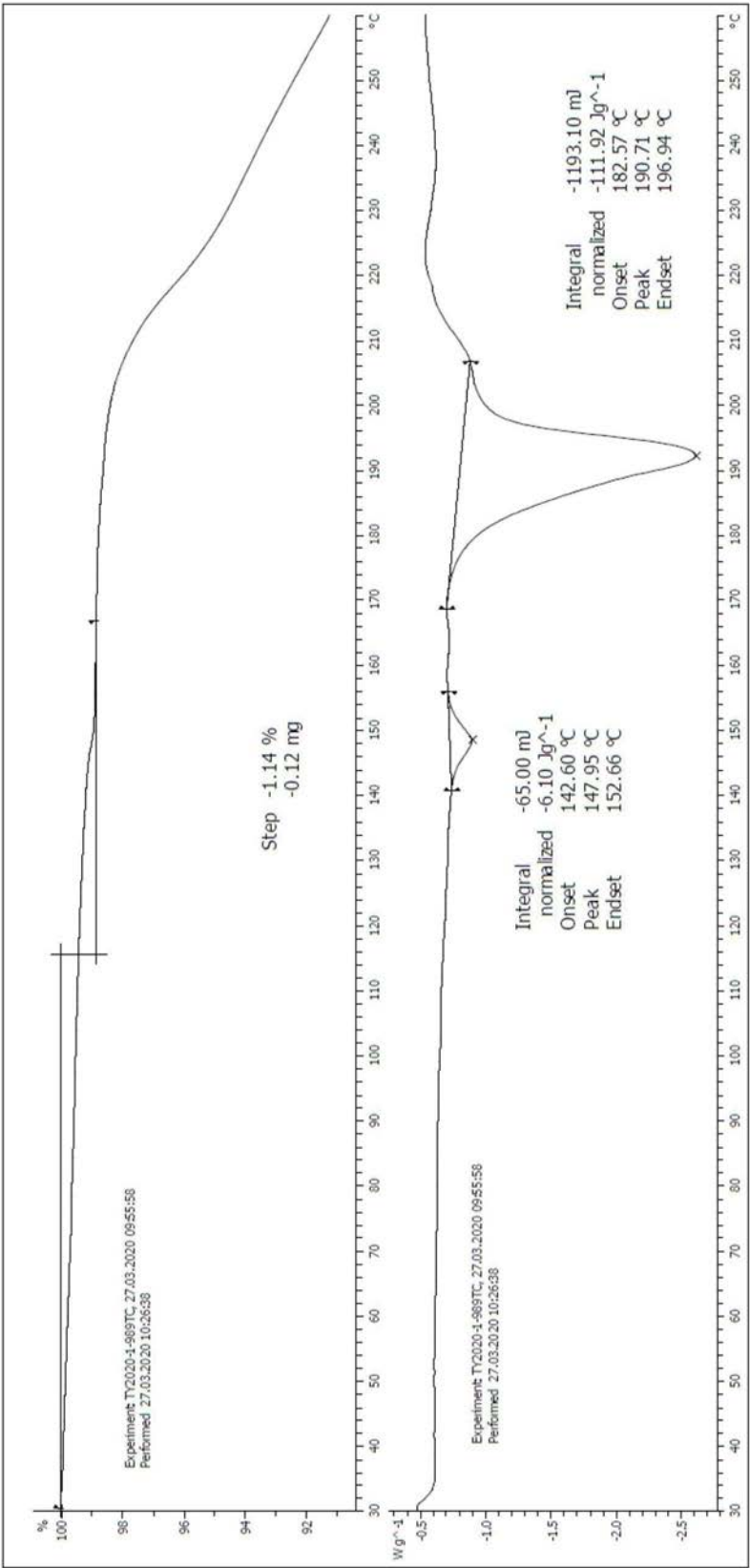


图1

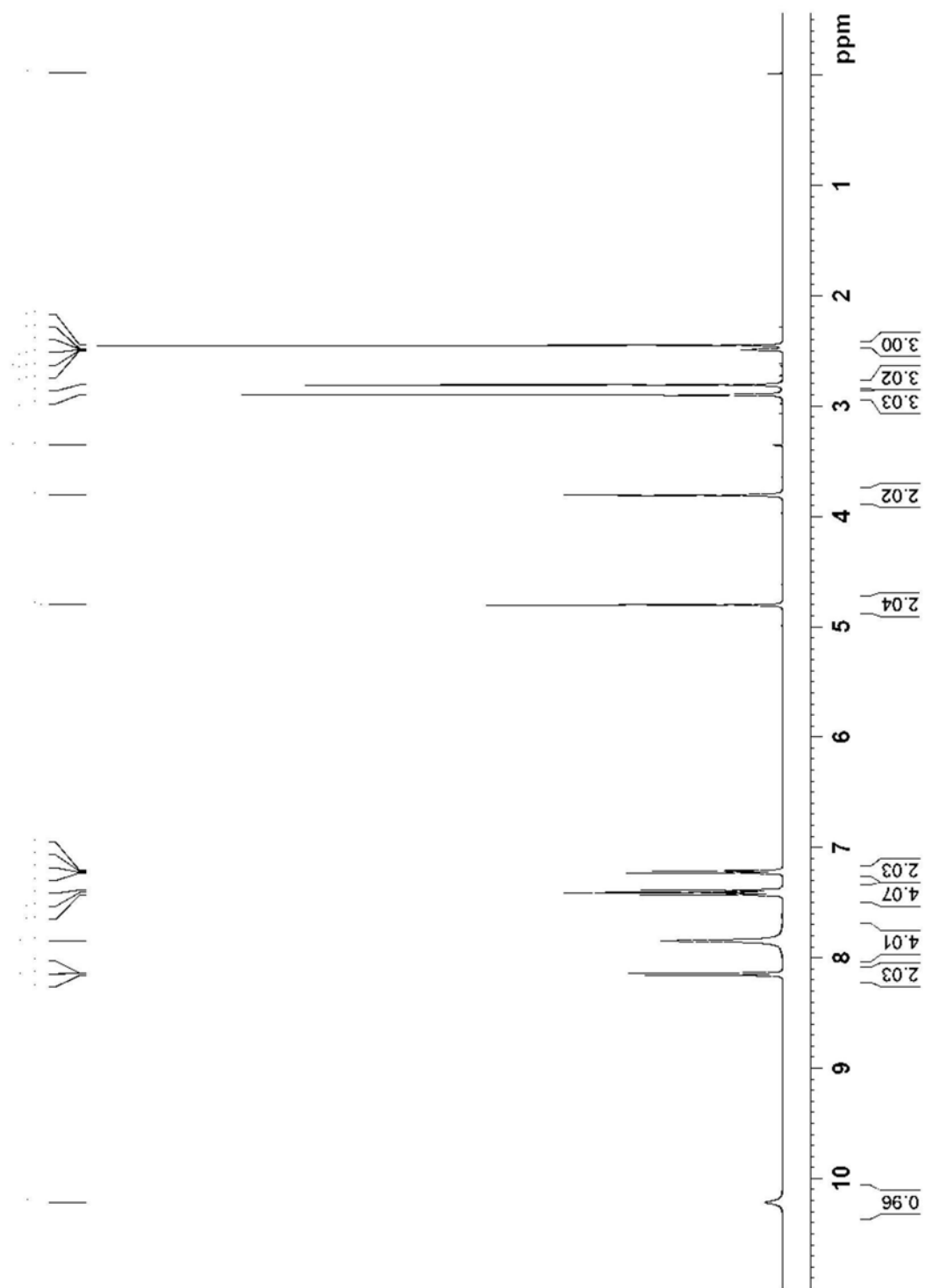


图2

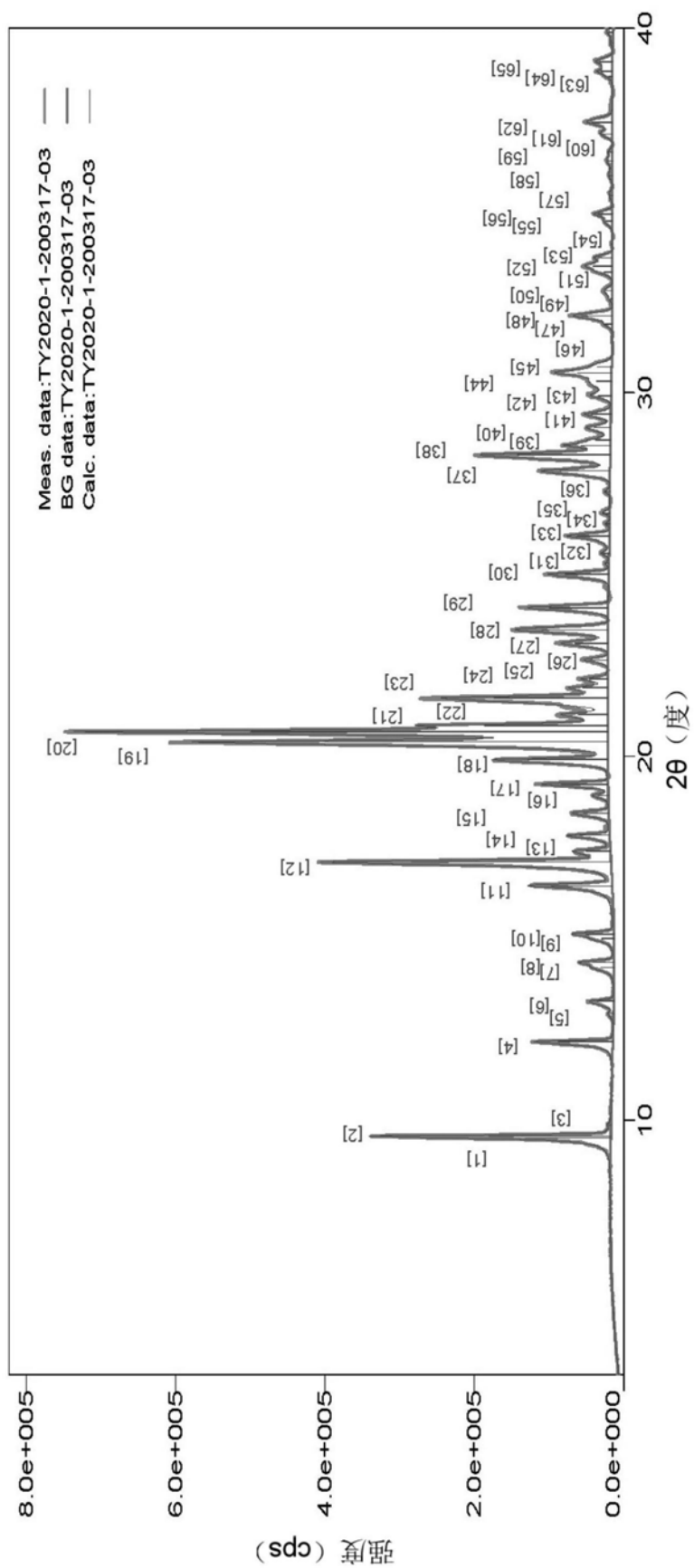


图3

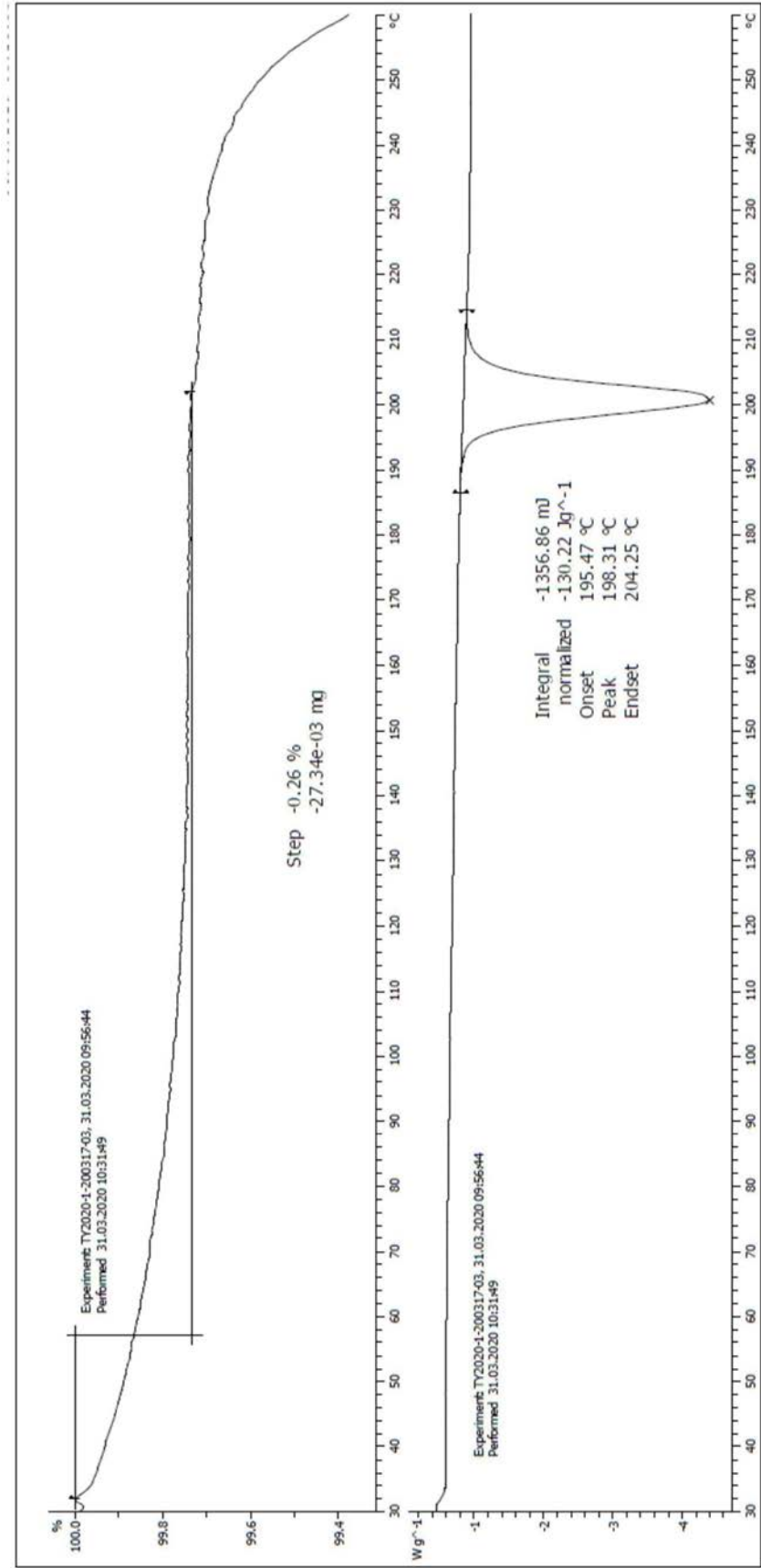


图4

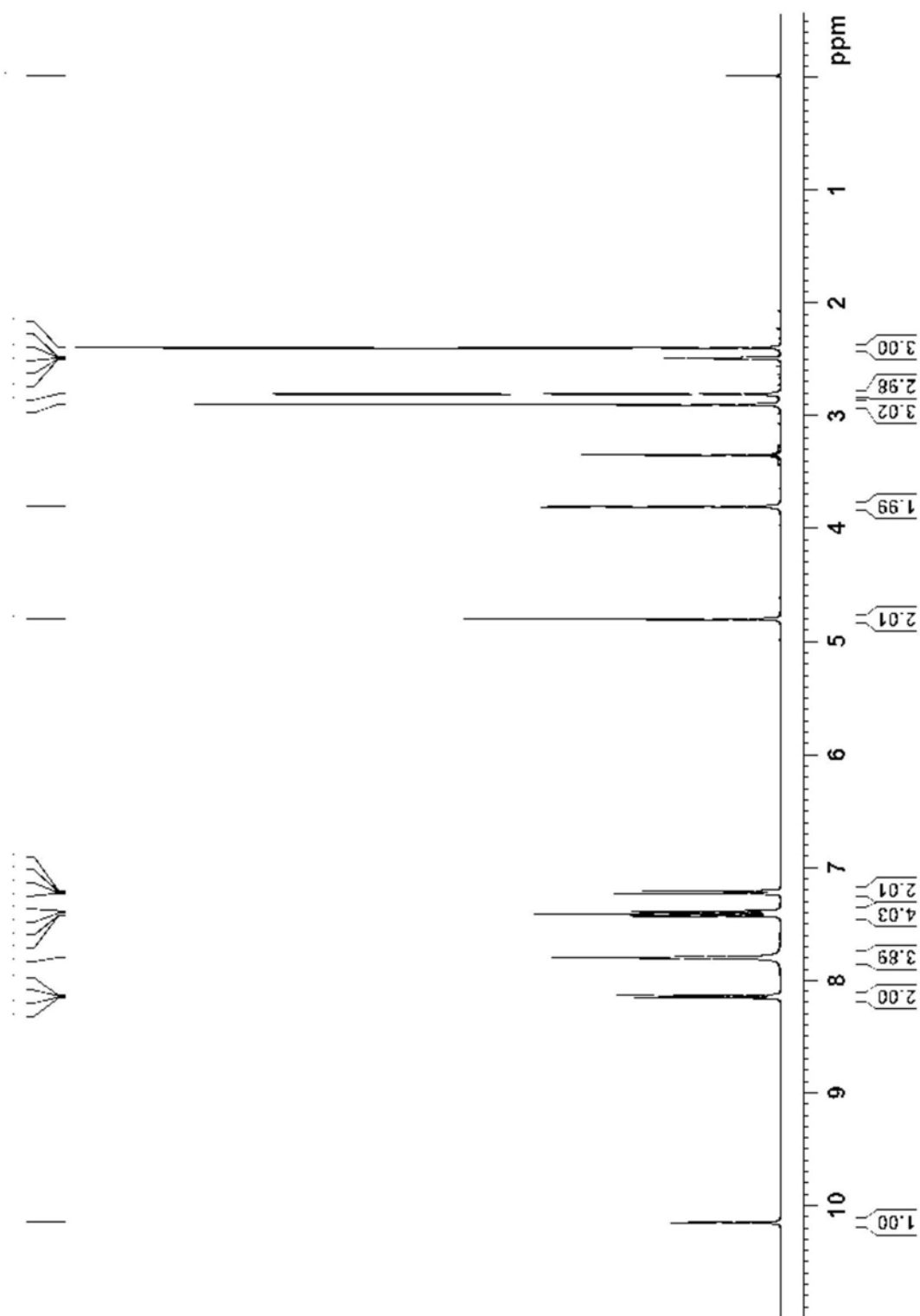


图5

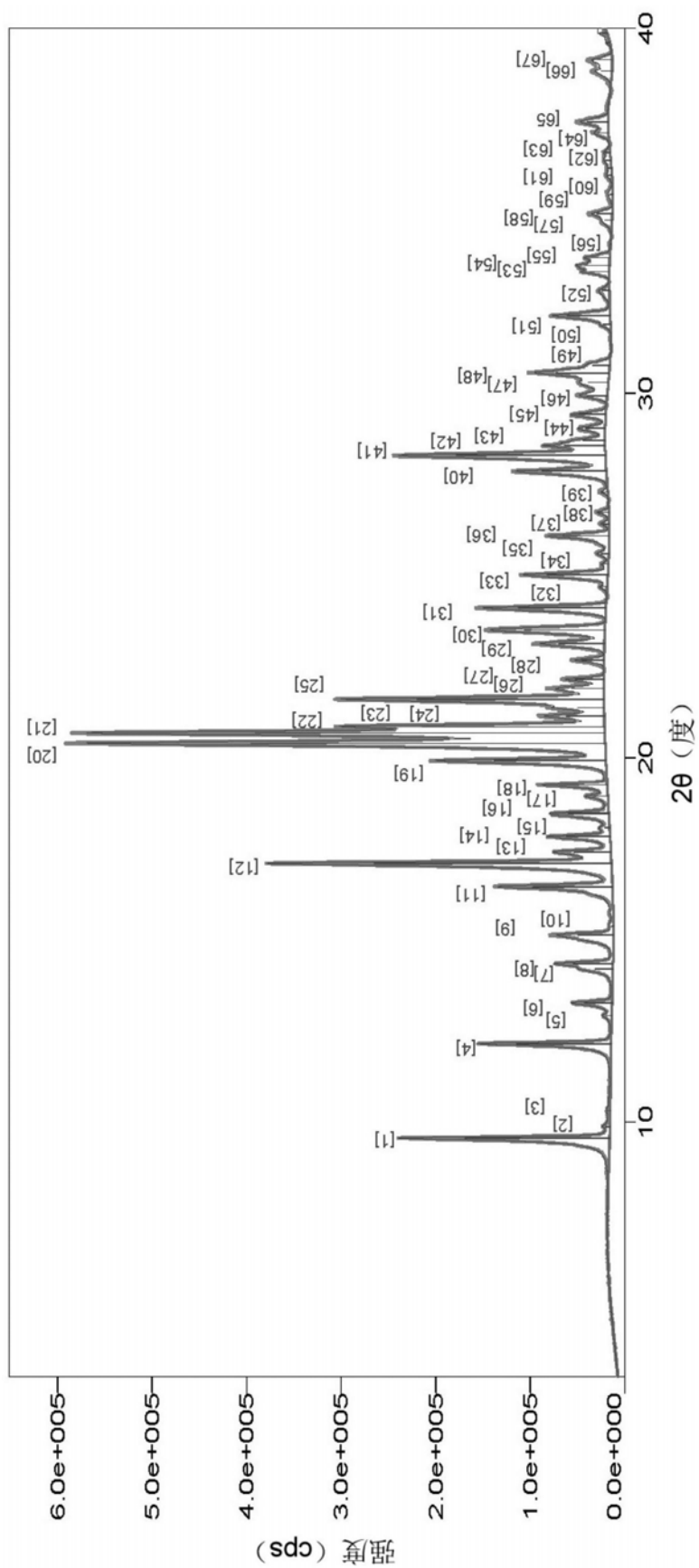


图9

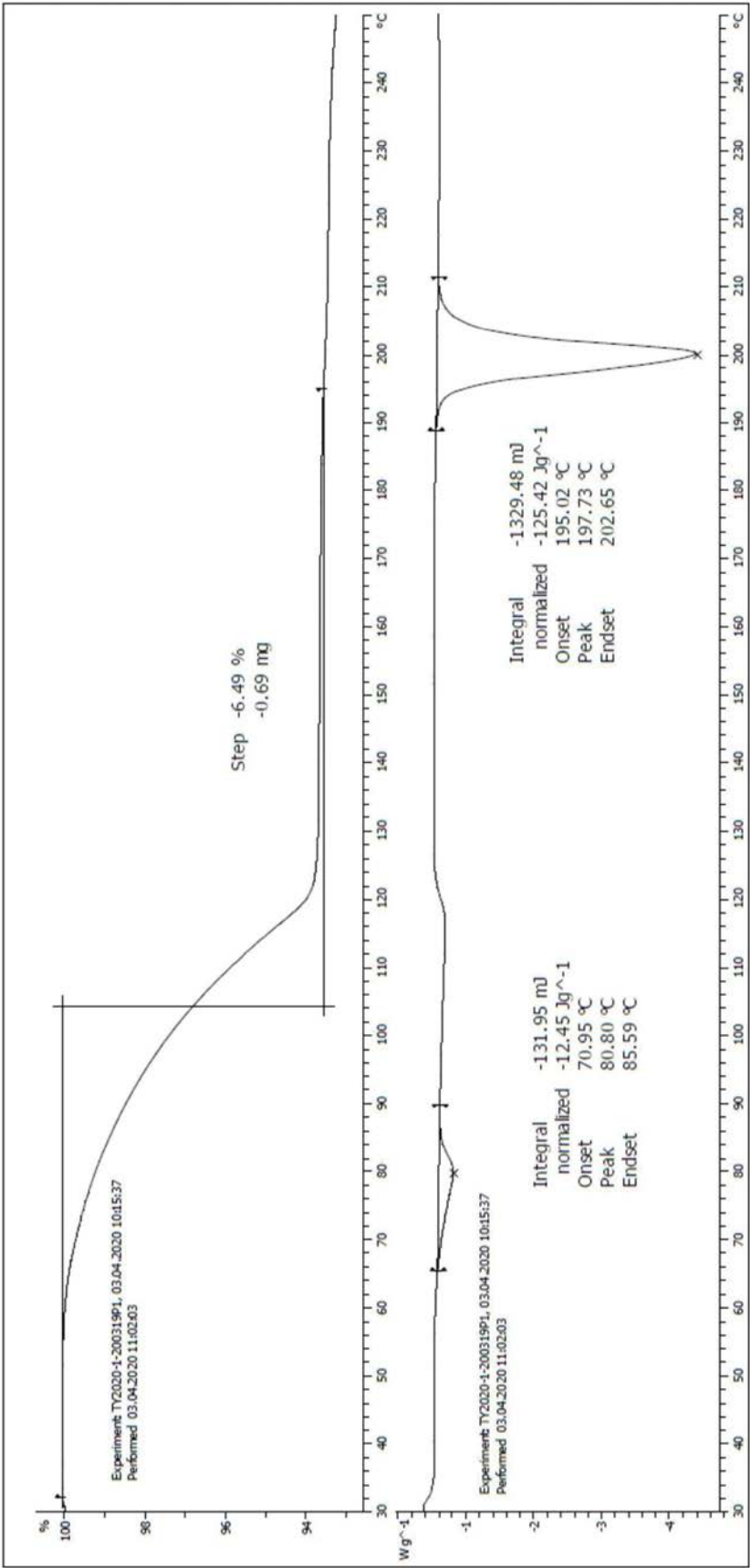


图7

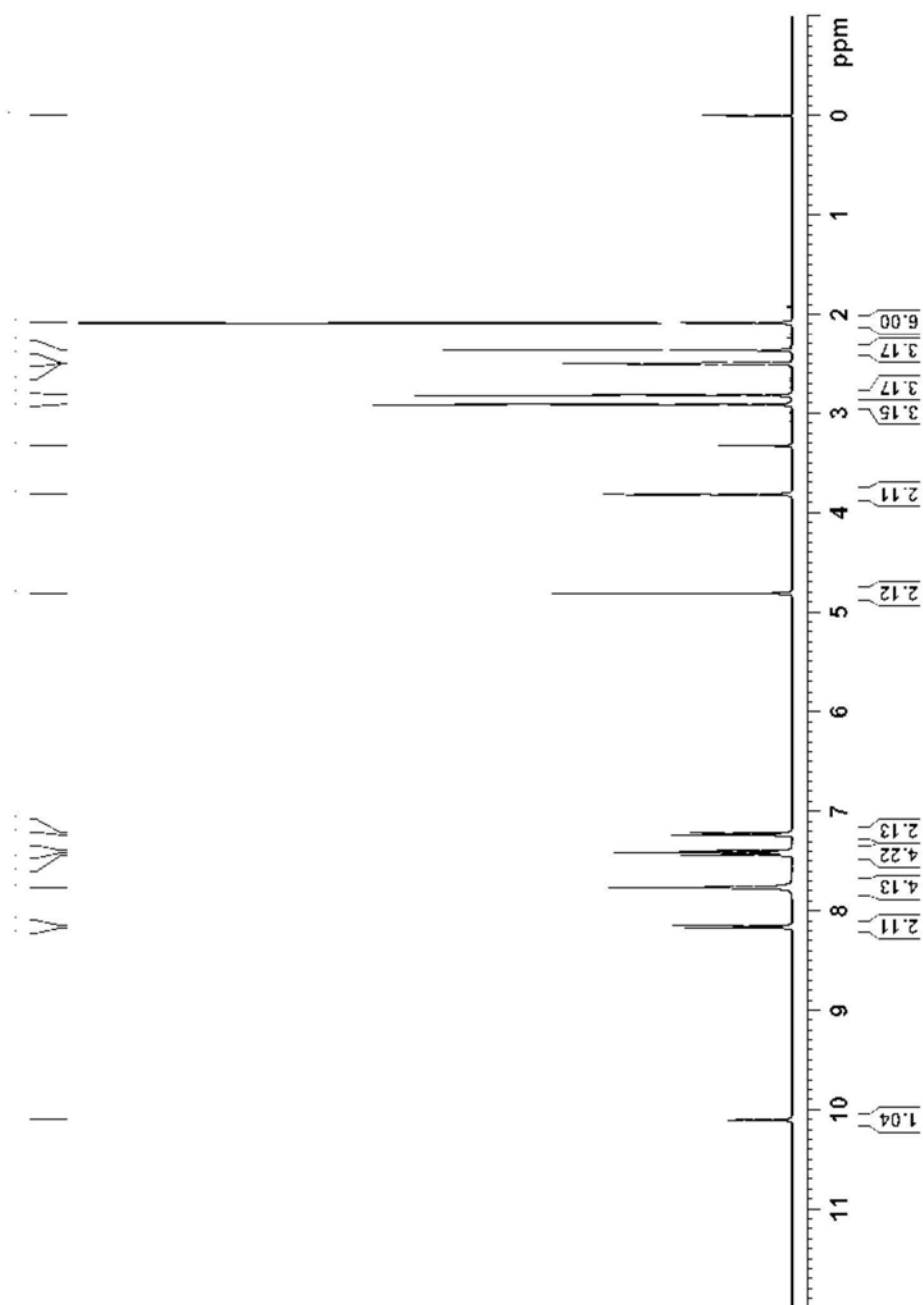


图8

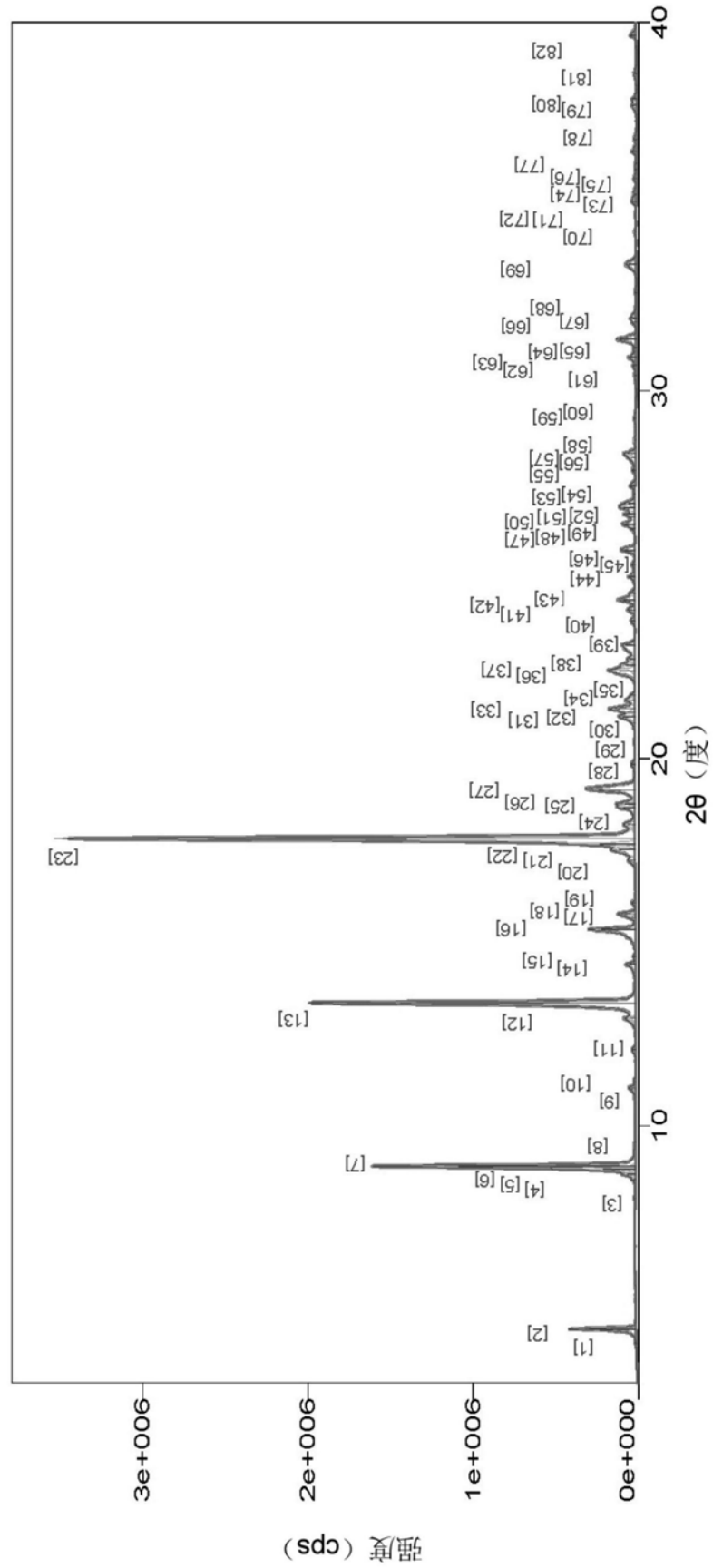


图6

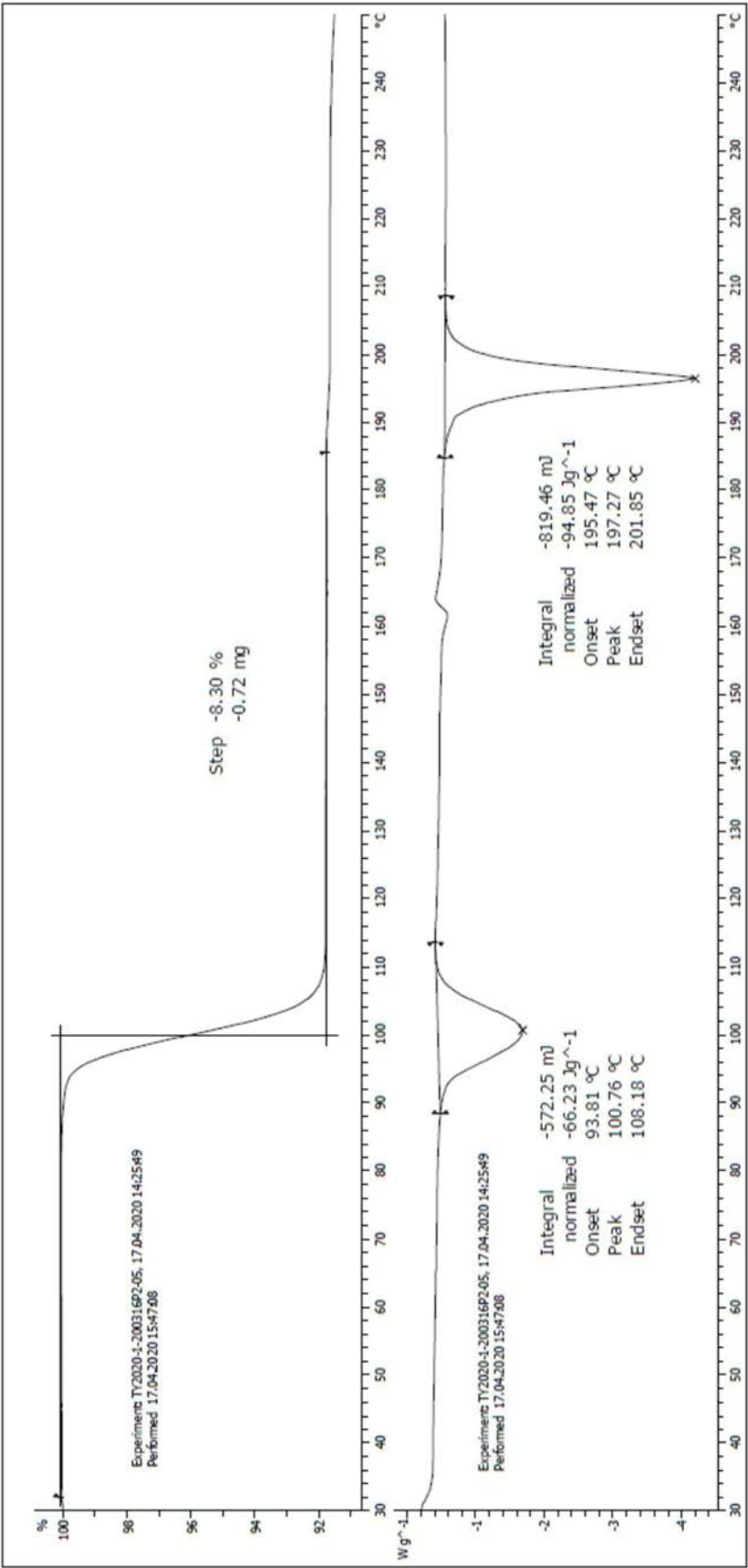


图10

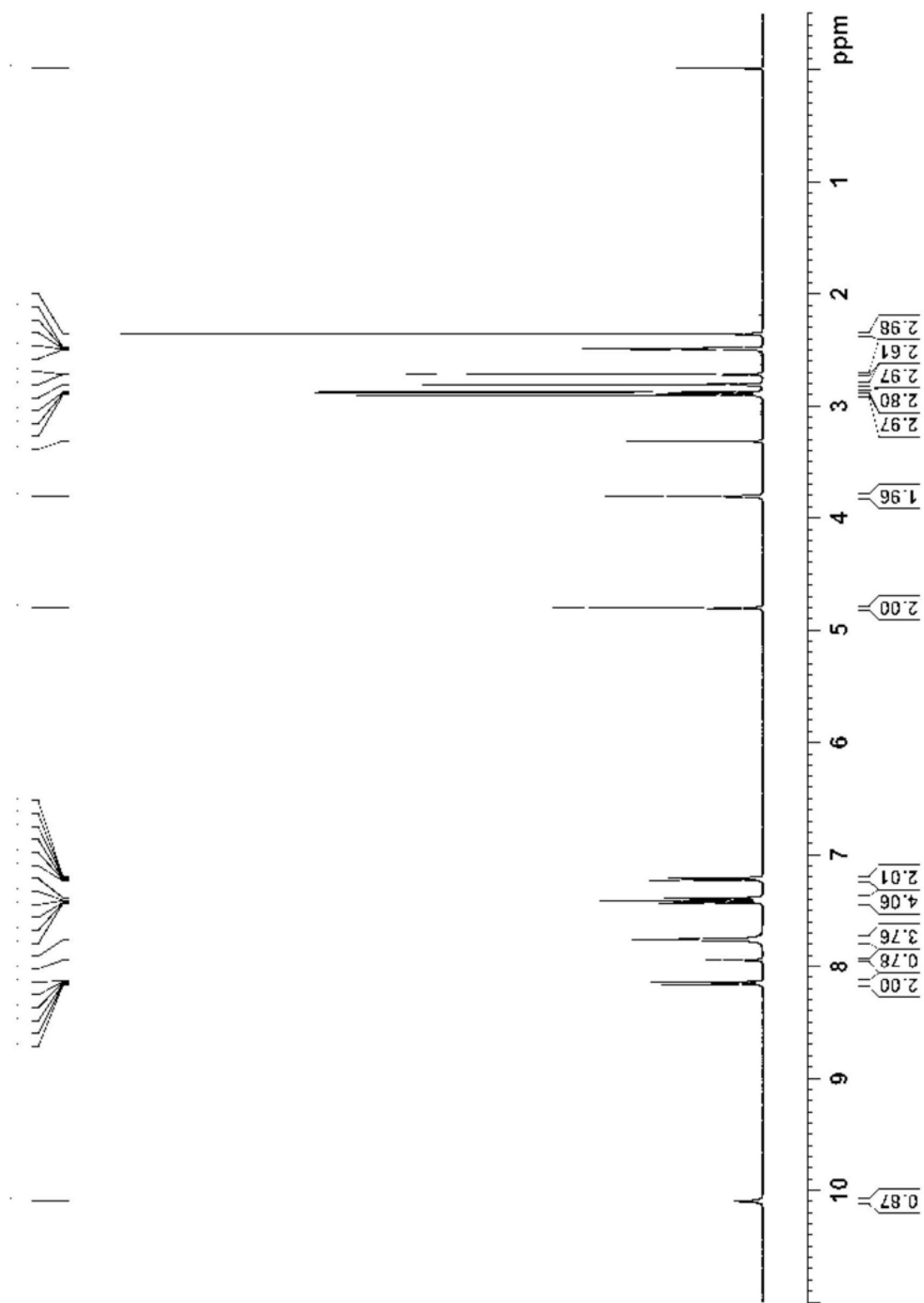


图11

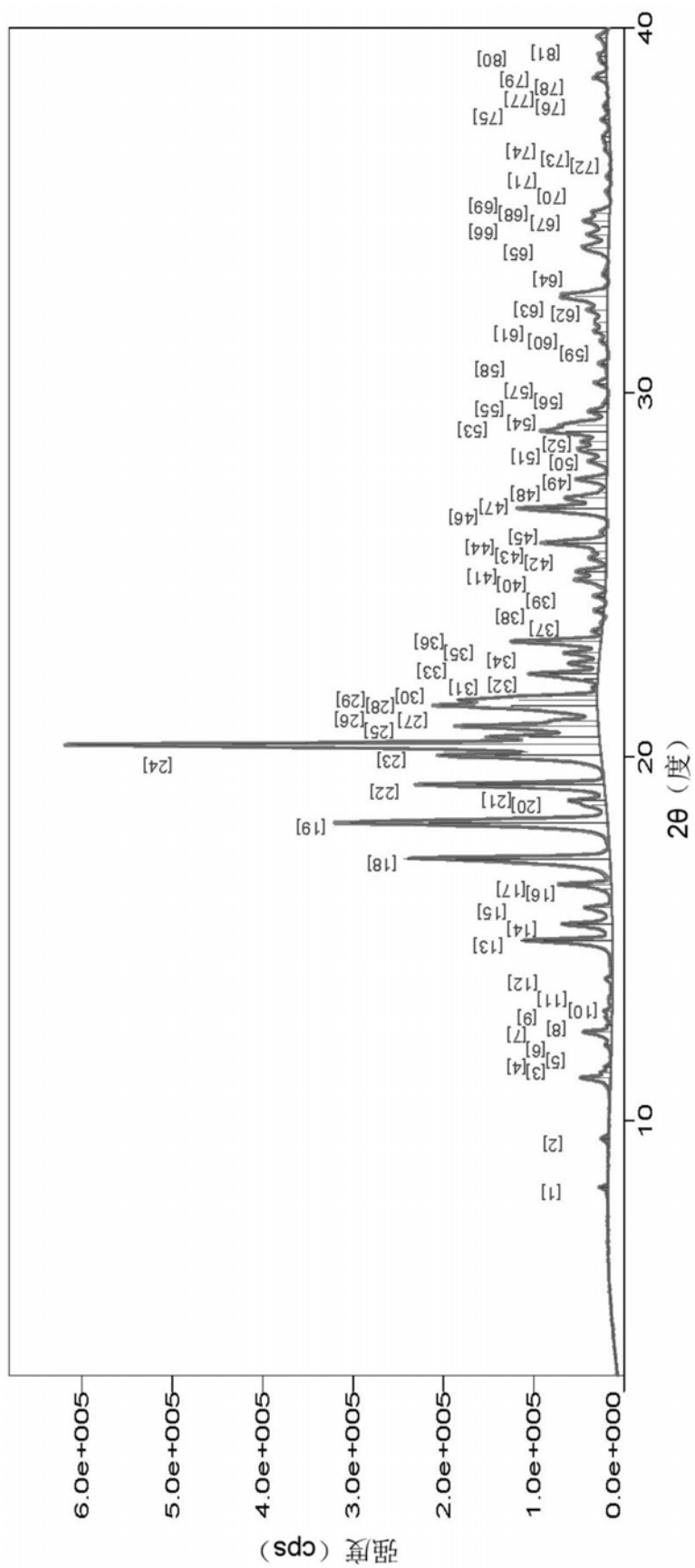


图12

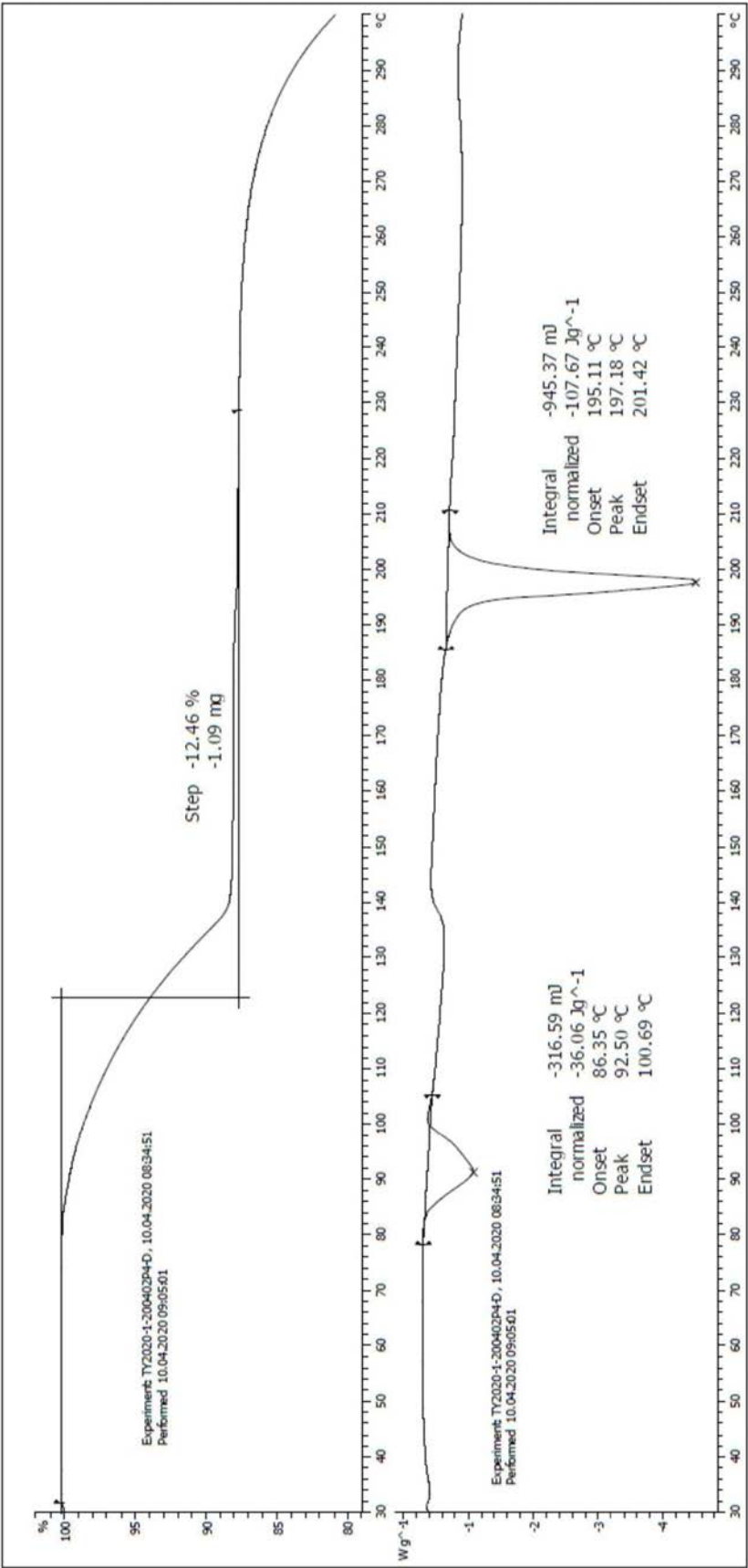


图13