



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105693731 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 22

(21) 申请号 201610051264. 9

(22) 申请日 2016. 01. 26

(71) 申请人 上海宣创生物科技有限公司

地址 200072 上海市嘉定区福海路 1011 号 3  
幢 A 区 1309 室

(72) 发明人 任国宾 戈东旭 陈金姚

(74) 专利代理机构 北京奉思知识产权代理有限  
公司 11464

代理人 吴立 邹轶蛟

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 37/00(2006. 01)

A61P 37/06(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

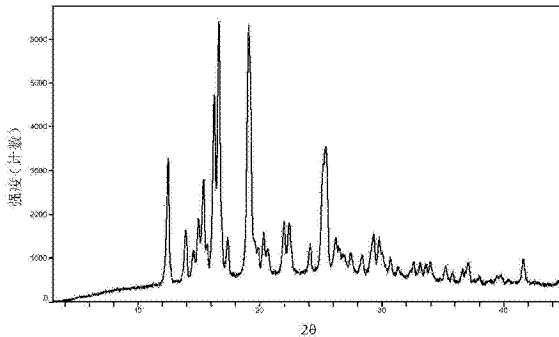
权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54) 发明名称

巴瑞克替尼 A 晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种巴瑞克替尼的 A 晶型，其 XRPD 图谱在  $2\theta = 12.46, 13.921, 14.94, 15.359, 16.26, 16.639, 17.36, 19.08, 20.321, 21.961, 22.381, 24.118, 25.42, 27.441, 28.381, 29.321, 29.799, 32.675, 33.14, 33.563, 33.923, 41.6$  处有衍射峰，其中  $2\theta$  值误差范围为  $\pm 0.2$ 。本发明提供的巴瑞克替尼 A 晶型具有良好的高温稳定性、高湿稳定性和光照稳定性，可以在治疗或预防 JAK 相关的疾病的药物中应用，并且具有较好的生物利用度，同时提供的定性定量信息，对进一步研究此类固体药物的疗效具有重要的意义。



1. 一种巴瑞克替尼的A晶型，其特征在于，

其XRPD图谱在 $2\theta=12.46、13.921、14.94、15.359、16.26、16.639、17.36、19.08、20.321、21.961、22.381、24.118、25.42、27.441、28.381、29.321、29.799、32.675、33.14、33.563、33.923、41.6$ 处有衍射峰，其中 $2\theta$ 值误差范围为 $\pm 0.2$ 。

2. 如权利要求1所述的巴瑞克替尼A晶型，其特征在于，其具有与说明书附图图1基本上相同的XRPD图谱。

3. 制备如权利要求1或2所述的巴瑞克替尼A晶型的方法，其特征在于，包括以下步骤：将巴瑞克替尼以1:1至1:5g/mL的比例溶解于第一种有机溶剂中，向所得溶液中加入水或第二种有机溶剂中使固体析出，静置，然后过滤、真空干燥从而得到类白色粉末的巴瑞克替尼A晶型。

4. 如权利要求3所述的方法，其特征在于，所述第一种有机溶剂为任意一种酰胺类溶剂或者两种以上酰胺类溶剂以任意比例的混合溶剂。

5. 如权利要求4所述的方法，其特征在于，所述酰胺类溶剂为N,N-二甲基甲酰胺。

6. 如权利要求3所述的方法，其特征在于，所述第二种有机溶剂为醇类或醚类中的任意一种溶剂或者两种以上溶剂以任意比例的混合溶剂。

7. 如权利要求6所述的方法，其特征在于，

所述醇类溶剂为甲醇、乙醇或正丙醇；

所述醚类溶剂为乙醚或异丙醚。

8. 制备如权利要求1或2所述的巴瑞克替尼A晶型的方法，其特征在于，包括以下步骤：在巴瑞克替尼中以1:30~1:100g/mL的比例加入溶剂，超声处理，在室温或高于室温的温度下悬浮，然后过滤、真空干燥从而得到类白色粉末的巴瑞克替尼A晶型。

9. 如权利要求8所述的方法，其特征在于，所述溶剂为水、醇类、醚类、酯类、酮类、脂肪烃类、芳香烃类或卤化烃类中的任意一种溶剂或者两种以上溶剂以任意比例的混合溶剂。

10. 如权利要求9所述的方法，其特征在于，

所述醇类溶剂为甲醇、正丙醇、异丙醇或仲丁醇；

所述醚类溶剂为乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃；

所述酯类溶剂为乙酸丁酯；

所述酮类溶剂为丙酮；

所述脂肪烃类溶剂为正庚烷、正己烷或环己烷；

所述芳香烃类溶剂为甲苯或对二甲苯；

所述卤化烃类溶剂为二氯甲烷。

11. 如权利要求1或2所述的巴瑞克替尼A晶型在制备用于治疗或预防JAK相关的疾病的药物中的用途。

12. 一种药物组合物，其包含如权利要求1或2所述的巴瑞克替尼A晶型，以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

## 巴瑞克替尼A晶型及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种作为JAK抑制剂的巴瑞克替尼的多晶型，具体地，涉及一种巴瑞克替尼A晶型及其制备方法。

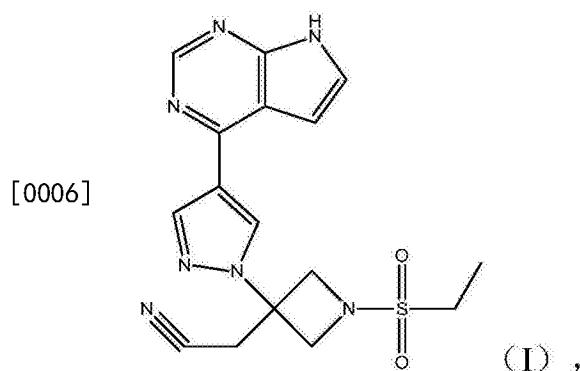
### 背景技术

[0002] JAK即两面神激酶(Janus Kinase)，是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶，也是一类非跨膜型的酪氨酸激酶。这是因为JAK既能磷酸化与其相结合的细胞因子受体，又能磷酸化多个含特定SH2结构域的信号分子。JAK蛋白家族共包括4个成员：JAK1、JAK2、JAK3以及TYK2，它们在结构上有7个JAK同源结构域(JAK homology domain, JH)，其中JH1结构域为激酶区、JH2结构域是“假”激酶区、JH6和JH7是受体结合区域。

[0003] TYK2是免疫炎性疾病疾病的潜在靶点，已经通过人遗传学和小鼠剔除研究确证(Levy D. 和 Loomis C., New England Journal of Medicine 357(2007年)1655–1658页)。

[0004] JAK1是免疫炎性疾病领域的新兴靶点。将JAK1与其他JAK杂二聚化，以转导细胞因子驱动的促炎信号传导。因此，预期抑制JAK1和其他JAK对于一系列炎性病症和其他由JAK介导的信号转导驱动的疾病是有治疗益处的。

[0005] 巴瑞克替尼(Baricitinib)，化学名{1-(乙基磺酰基)-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈，如式(I)所示，



[0007] 是一种JAK类抑制剂化合物，可用于治疗或预防JAK相关的疾病。在中国发明专利CN 102026999(WO 2009/114512)中，公开了该化合物的合成方法和用途；在国际专利申请WO 2015/145286中，公开了巴瑞克替尼的无定形及其制备方法。重复上述专利的制备方法，得到化合物粉末，经检测为无定形态。如本领域技术人员所知，无定形虽然在大多数场合都比晶型有更高的溶解度和溶出速率，但是其不稳定，吸湿性强，容易发生晶型转化。因此，无定形存在加工稳定性和贮存稳定性的问题，并且在生产过程中，无定形粒子的松密度较小，表面自由能高，也容易造成凝聚、流动性差、弹性变形强等一系列制剂问题，严重影响无定形巴瑞克替尼的药物临床使用价值。

[0008] 众所周知，同一种药物，晶型不同，其生物利用度也可能会存在差别，另外其稳定性、流动性、可压缩性也可能会不同，这些理化性质对药物的应用产生一定的影响，从而影响药物的疗效。因此，需要具有优越的生理化学特性的巴瑞克替尼的晶型，其可有利地在药

物加工和药物组合物中使用。

## 发明内容

[0009] 本发明所要解决的问题是解决现有巴瑞克替尼的不稳定性、强吸湿性和易发生晶型转化等不利于其在药物加工和在药物组合物中使用的问题,同时希望能够寻求巴瑞克替尼的新晶型为其固体药物的疗效研究提供更多的定性定量信息。

[0010] 为了解决上述技术问题,本发明提供了一种巴瑞克替尼的新晶型(以下称“巴瑞克替尼A晶型”),其XRPD图谱在 $2\theta=12.46、13.92、14.94、15.36、16.26、16.64、17.36、19.08、20.32、21.96、22.38、24.12、25.42、27.44、28.38、29.32、29.80、32.68、33.14、33.56、33.92、41.60$ 处有衍射峰,其中 $2\theta$ 值误差范围为 $\pm 0.2$ 。

[0011] 根据本发明的巴瑞克替尼A晶型,具有与说明书附图图1基本上相同的XRPD图谱。

[0012] 本发明还提供了制备巴瑞克替尼A晶型的一种方法,包括以下步骤:将巴瑞克替尼以1:1至1:5g/mL的比例溶解于第一种有机溶剂中,向所得溶液中加入水或第二种有机溶剂中使固体析出,静置,然后过滤、真空干燥从而得到类白色粉末的巴瑞克替尼A晶型。

[0013] 在一些实施例中,所述第一种有机溶剂为任意一种酰胺类溶剂或者两种以上酰胺类溶剂以任意比例的混合溶剂。

[0014] 在一些优选的实施例中,所述酰胺类溶剂为N,N-二甲基甲酰胺。

[0015] 在一些实施例中,所述第二种有机溶剂为醇类或醚类中的任意一种溶剂或者两种以上溶剂以任意比例的混合溶剂。

[0016] 在一些优选的实施例中,所述醇类溶剂为甲醇、乙醇或正丙醇;所述醚类溶剂为乙醚或异丙醚。

[0017] 在上述步骤中,巴瑞克替尼与所述第一种有机溶剂的比例优选为约1:2g/mL。

[0018] 在上述步骤中,巴瑞克替尼与水或所述第二种有机溶剂的比例优选为约1:60g/mL。

[0019] 本发明还提供了制备巴瑞克替尼A晶型的另一种方法,包括以下步骤:在巴瑞克替尼中以1:30~1:100g/mL的比例加入溶剂,超声处理,在室温或高于室温的温度下悬浮,然后过滤、真空干燥从而得到类白色粉末的巴瑞克替尼A晶型。

[0020] 在一些实施例中,所述溶剂为水、醇类、醚类、酯类、酮类、脂肪烃类、芳香烃类或卤化烃类中的任意一种溶剂或者两种以上溶剂以任意比例的混合溶剂。

[0021] 在一些优选的实施例中,所述醇类溶剂为甲醇、正丙醇、异丙醇或仲丁醇;所述醚类溶剂为乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃;所述酯类溶剂为乙酸丁酯;所述酮类溶剂为丙酮;所述脂肪烃类溶剂为正庚烷、正己烷或环己烷;所述芳香烃类溶剂为甲苯或对二甲苯;所述卤化烃类溶剂为二氯甲烷。

[0022] 在上述步骤中,巴瑞克替尼与溶剂的比例优选为约1:50g/mL。

[0023] 应该理解,本领域普通技术人员可以根据其知识和经验,对本发明方法所用试剂的用量进行调整,包括按比例放大或缩小原料用量和调整溶剂用量,这些调整的方案也包含在本发明的方法中。

[0024] 具有本发明的巴瑞克替尼A晶型的组合物是用于治疗与自身免疫性疾病的酪氨酸激酶(JAK)抑制剂。JAK是络氨酸激酶的一种,JAK属于参与炎症、自身免疫性疾病、增生性疾

病、移植排斥反应以及先天性软骨畸形,或与IL6分泌过多引起的疾病。本发明的巴瑞克替尼A晶型及其组合物抑制JAK1和JAK2。

[0025] 因此,本发明提供了巴瑞克替尼A晶型在制备用于抑制JAK的药物中的用途;以及在制备用于治疗或预防JAK相关的疾病的药物中的用途。

[0026] 本发明还提供了药物组合物,其包含根据本发明的巴瑞克替尼A晶型以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0027] 在本发明的一些实施例中,上述药物组合物进一步包含另外的治疗剂,所述的治疗剂选自化疗或抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗自身免疫性疾病的活性剂、用于治疗增生性疾病的活性剂、用于治疗移植排斥反应的活性剂、用于先天性软骨畸形的活性剂、或用于治疗与IL6分泌过多引起的疾病的活性剂。

[0028] 根据本发明的巴瑞克替尼A晶型,具有优秀的高温稳定性、高湿度稳定性和光照稳定性有利于其在药物加工和在药物组合物中使用,可以在治疗或预防JAK相关的疾病的药物中应用,并且具有较好的生物利用度,同时其提供的定性定量信息,对进一步研究此类固体药物的疗效具有重要的意义。

## 附图说明

[0029] 图1为本发明提供的巴瑞克替尼A晶型的XRPD图谱。

[0030] 图2为本发明提供的巴瑞克替尼A晶型的五天高温稳定性XRPD图谱。

[0031] 图3为本发明提供的巴瑞克替尼A晶型的五天高湿稳定性XRPD图谱。

[0032] 图4为本发明提供的巴瑞克替尼A晶型的五天光照稳定性XRPD图谱。

[0033] 图5为现有的巴瑞克替尼无定形的XRPD图谱。

## 具体实施方式

[0034] 从下文的详细描述中,本发明的上述方面和本发明的其他方面将是明显的。

[0035] 实施例1至6巴瑞克替尼A晶型的制备

[0036] 称取800mg巴瑞克替尼原料于容器中,加入1.5mL N,N二甲基甲酰胺使其完全溶解。分别向所得溶液中缓慢加入50mL表1中的溶剂(分析纯,水为去离子水),静置过夜,过滤、真空干燥后得类白色固体。称量计算其收率,结果在表1中示出。

[0037] 表1巴瑞克替尼A晶型的制备

[0038]

实施例	溶剂	收率
1	水	65%
2	甲醇	61%
3	乙醇	61%
4	乙醚	60%
5	异丙醚	66%
6	正丙醇	64%

[0039] 实施例7至12巴瑞克替尼A晶型的制备

[0040] 称取1.0g巴瑞克替尼原料于容器中,加入1.0mL N,N二甲基甲酰胺使其完全溶解。

分别向所得溶液中缓慢加入60mL表1中的溶剂(分析纯,水为去离子水),静置过夜,过滤、真空干燥后得类白色固体。

[0041] 实施例13至18巴瑞克替尼A晶型的制备

[0042] 称取100mg巴瑞克替尼原料于容器中,加入0.5mL N,N二甲基甲酰胺使其完全溶解。分别向所得溶液中缓慢加入10mL表1中的溶剂(分析纯,水为去离子水),静置过夜,过滤、真空干燥后得类白色固体。

[0043] 实施例19至35巴瑞克替尼A晶型的制备

[0044] 称取100mg巴瑞克替尼原料于容器中,分别加入表2中的溶剂(分析纯,水为去离子水),超声处理30min,间隔5min后,再超声处理30min,50℃悬浮48小时,过滤、真空干燥后得类白色粉末。称量计算其收率,结果在表2中示出。

[0045] 表2巴瑞克替尼A晶型的制备

[0046]

实施例	溶剂种类	溶剂量	收率
19	水	5mL	85%
20	甲醇	3mL	77%
21	正丙醇	4mL	76%
22	异丙醇	6mL	78%
23	仲丁醇	8mL	79%
24	乙酸丁酯	10mL	66%
25	正庚烷	10mL	86%
26	正己烷	8mL	85%
27	环己烷	5mL	88%
28	丙酮	7mL	73%
29	乙醚	5mL	88%
30	异丙醚	7mL	77%
31	甲基叔丁基醚	10mL	76%
32	甲苯	8mL	86%
33	对二甲苯	10mL	84%
34	四氢呋喃	5mL	76%
35	二氯甲烷	3mL	76%

[0047] 实施例36通过XRPD图来表征巴瑞克替尼A晶型

[0048] X射线粉末衍射(XRPD)图谱的测量,使用Rigaku Ultima IV型号组合式多功能X射线衍射仪进行,具体采集信息如下:Cu阳极(40kV,40mA),扫描速度20°/分钟、扫描范围(2θ范围)3~45°、扫描步长0.02、狭缝宽度0.01。采用载玻片直接在测试板压制对样品进行处理。其后的XRPD图谱均采用类似的测量方法。

[0049] 测定根据实施例1所述方法所制备的巴瑞克替尼A晶型的XRPD图谱,在2θ=12.46、13.921、14.94、15.359、16.26、16.639、17.36、19.08、20.321、21.961、22.381、24.118、25.42、27.441、28.381、29.321、29.799、32.675、33.14、33.563、33.923、41.6处有衍射峰,如图1所示。其中2θ值误差范围为±0.2。经检测,2θ值误差范围也可以为±0.15。根据实施

例2-36所述方法制备的巴瑞克替尼A晶型，其XRPD图谱与附图1所示图谱基本相同。

[0050] 本领域技术人员应理解，这些衍射峰不代表巴瑞克替尼A晶型所显示衍射峰的详尽情况。X射线粉末衍射图的 $2\theta$ 值是可以随着机器以及随着样品制备中的变化和批次间变化而轻微变化，所引用的值不视为绝对值。还应理解的是，峰的相对强度可能随取向效应而变，因此本发明所含的XRPD迹线中所示的强度是示例性的，并不用于绝对比较。

[0051] 实施例37巴瑞克替尼A晶型的高温稳定性考察

[0052] 将巴瑞克替尼A晶型样品置于60℃烘箱内，5天后将样品取出进行XRPD测试(如图2所示)，以考察样品对温度的晶型稳定性。结果表明，高温条件下A晶型样品稳定。

[0053] 实施例38巴瑞克替尼A晶型的高湿稳定性考察

[0054] 将巴瑞克替尼A晶型样品置于92.5%湿度条件下，5天后将样品取出进行XRPD测试(如图3所示)，以考察样品对湿度的晶型稳定性。结果表明，高湿条件下A晶型样品稳定。

[0055] 实施例39巴瑞克替尼A晶型的光照稳定性考察

[0056] 将巴瑞克替尼A晶型样品置于4500lux光照强度下，5天后将样品取出进行XRPD测试(如图4所示)，以考察样品对光照的晶型稳定性。结果表明，光照条件下A晶型样品稳定。

[0057] 比较例1巴瑞克替尼的无定形的制备

[0058] 根据国际专利申请WO 2015/145286中记载的制备方法，制备巴瑞克替尼的无定形。从水中分离沉淀物并干燥，获得巴瑞克替尼的无定形产物。

[0059] 如图5所示，经XRPD测定，所得的产物为无定形样品。

[0060] 综上所述，巴瑞克替尼A晶型在高温、高湿及光照条件下都能够保持稳定，优于无定形产物。如本领域技术人员已知的，无定形化合物物理化性能不稳定，因此稳定的晶型在药物制剂的生产过程中具有优势。由于巴瑞克替尼A晶型具有的稳定性，其在各种固态剂型的药物加工过程中能够保持稳定，能够确定最终获得的药物中的药物活性成分的晶型，能够确保已知的生物利用度，不会发生因为晶型转变而带来的药效差异。

[0061] 本领域的技术人员应当明了，尽管为了举例说明的目的，本文描述了本发明的具体实施方式，但可以对其进行各种修改而不偏离本发明的精神和范围。因此，本发明的具体实施方式和实施例不应当视为限制本发明的范围。本发明仅受所附权利要求的限制。本申请中引用的所有文献均完整地并入本文作为参考。

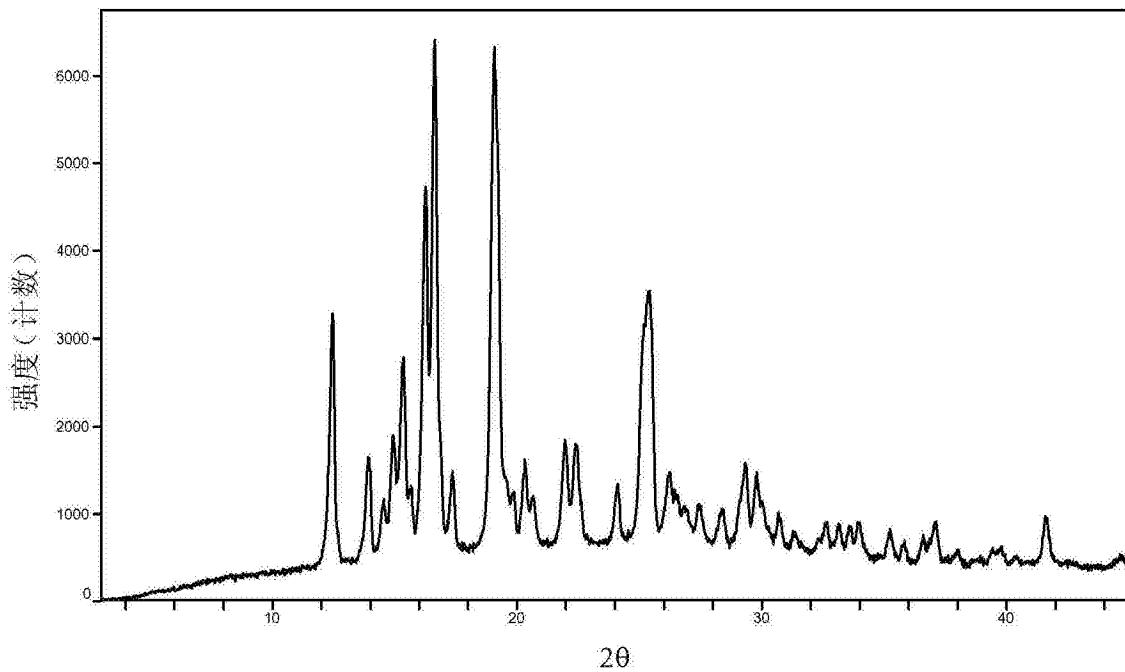


图1

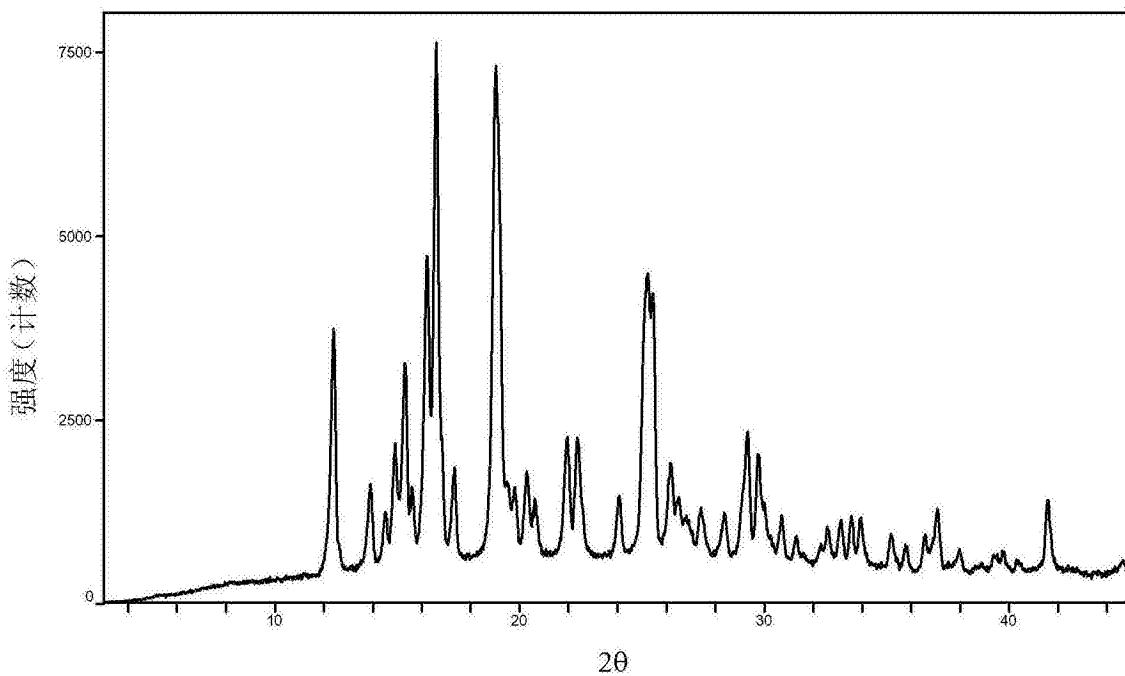


图2

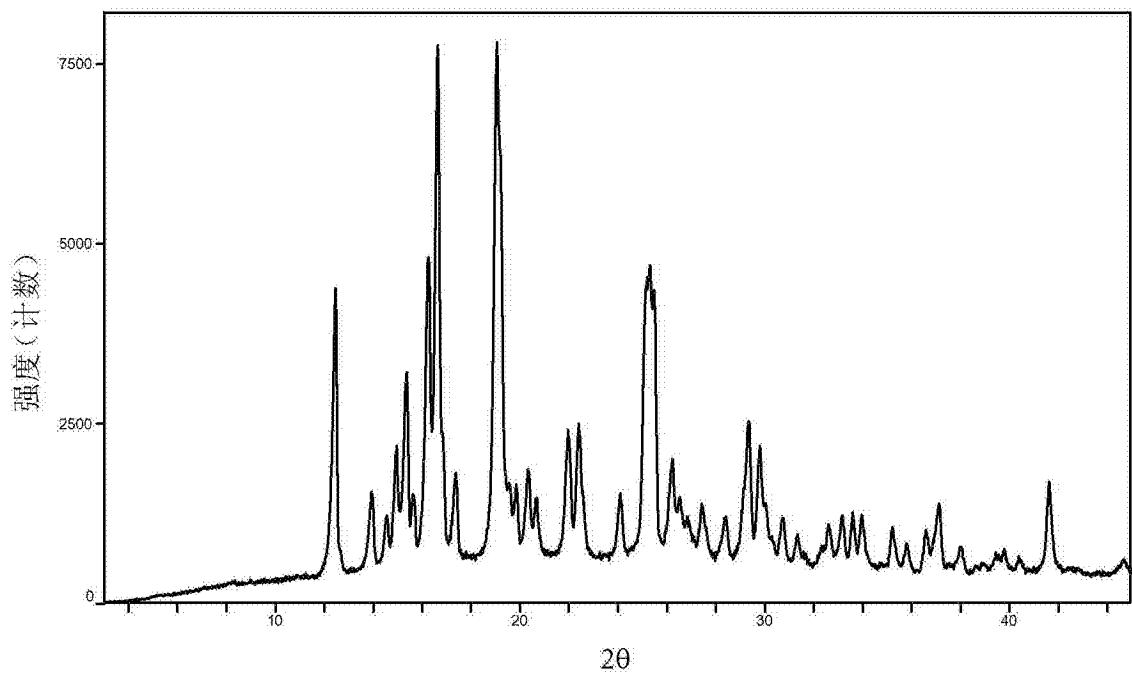


图3

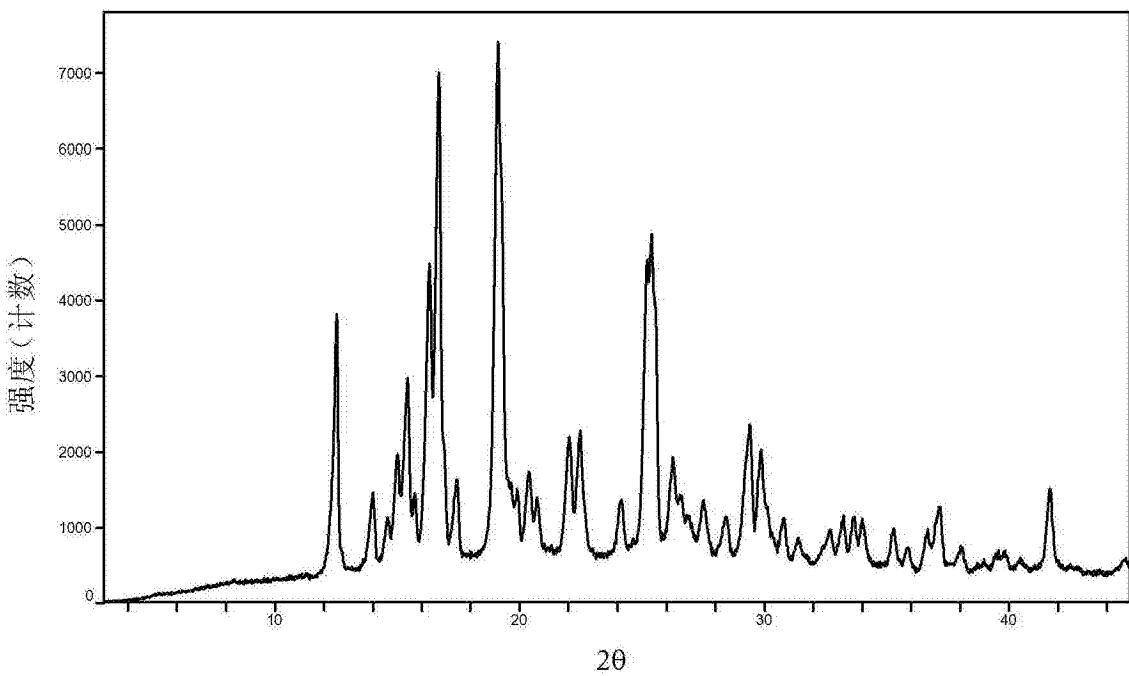


图4

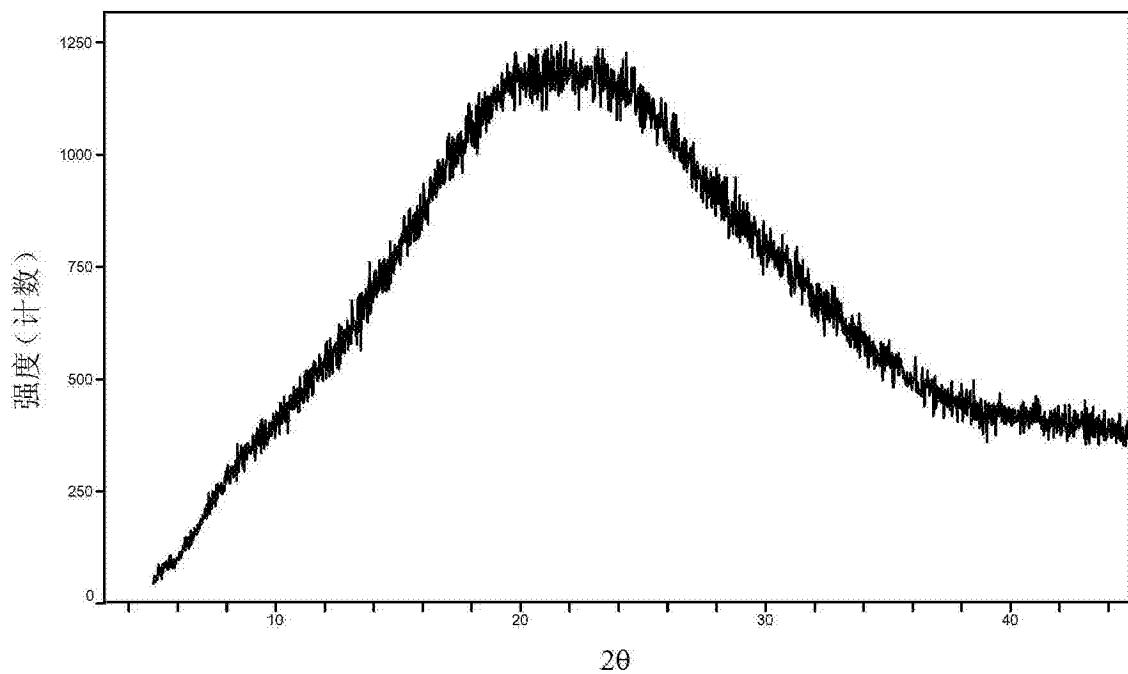


图5