

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580020874.2

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 30 日

[11] 公开号 CN 1972928A

[22] 申请日 2005.6.20

[21] 申请号 200580020874.2

[30] 优先权

[32] 2004.6.24 [33] US [31] 60/582,617

[86] 国际申请 PCT/SE2005/000954 2005.6.20

[87] 国际公布 WO2006/001753 英 2006.1.5

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.22

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 M·博哈林 U·诺雷兰德

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李波 黄可峻

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 5 页

[54] 发明名称

制备用于制备依美拉唑钠盐的结晶修饰物的
新方法

[57] 摘要

本发明涉及制备用于制备依美拉唑钠盐的结晶修饰物的新方法。此外,本发明也涉及用新的结晶修饰物治疗胃肠道病症,含有它们的药物组合物以及结晶修饰物,等等。

1. 制备依美拉唑钠盐的方法，基本包括以下步骤：
 - i)在甲苯中溶解依美拉唑中性形式；
 - ii)加入额外的合适溶剂，所述溶剂选自甲醇、乙醇和异丙醇；
 - iii)加入约1摩尔当量的合适的碱B的钠盐；
 - iv)使依美拉唑钠盐结晶，并且分离形成的盐。
2. 权利要求1的方法，其中B是氢氧化物。
3. 权利要求1的方法，其中B是作为水溶液添加的。
4. 可以通过基本包括以下步骤的方法获得的依美拉唑钠盐：
 - i)在甲苯中溶解依美拉唑中性形式；
 - ii)加入额外的合适溶剂，所述溶剂选自甲醇、乙醇和异丙醇；
 - iii)加入约1摩尔当量的合适的碱B的钠盐；
 - iv)使依美拉唑钠盐结晶，并且分离形成的盐。
5. 权利要求4的盐，其中B是氢氧化物。
6. 权利要求4的盐，其中B是作为水溶液添加的。
7. 依美拉唑钠盐修饰物C，其特征在于具有d-值为15.7、7.9、6.1、5.3、4.56、3.59、3.49、3.17Å的峰的X线粉末衍射图和/或基本如图1所定义的X线粉末衍射图。
8. 依美拉唑钠盐修饰物E，其特征在于具有d-值为15.5、11.8、10.1、6.4、6.2、5.4、5.2、4.28、3.46、3.40、3.12Å的峰的X线粉末衍射图和/或基本如图2所定义的X线粉末衍射图。
9. 依美拉唑钠盐修饰物H，其特征在于具有d-值为22.0、18.1、11.1、6.3、5.7、5.3、4.92、4.56、3.73Å的峰的X线粉末衍射图和/或基本如图3所定义的X线粉末衍射图。
10. 一种药物制剂，包含与至少一种药学可接受的赋形剂混合的权利要求4-9的任意一项所定义的依美拉唑钠盐。
11. 一种治疗方法，包括给有需要的患者施用治疗有效量的权利要求4-9的任意一项所定义的依美拉唑钠盐。

制备用于制备依美拉唑钠盐的结晶修饰物的新方法

发明领域

本发明涉及制备用于制备依美拉唑钠盐的结晶修饰物的新方法。进一步,本发明也涉及用新的结晶修饰物(crystal modifications)治疗胃肠病症、含有它们的药物组合物,和结晶修饰物等。

发明背景和现有技术

奥美拉唑,即,化合物 5-甲氧基-2-[[[4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰]-1H-苯并咪唑及其治疗可接受的盐描述于 EP 5129。奥美拉唑的一些特定碱性盐公开于 EP 124 495。

奥美拉唑是一种亚砷,并且是一种手性化合物,其中硫原子是立体发生中心。因此,奥美拉唑是其两种单对映异构体,即奥美拉唑的 R-和 S-对映异构体的外消旋混合物, S-对映异构体具有通用名依美拉唑。依美拉唑最近作为新一代的质子泵抑制剂而投放市场,其中活性药物成分是依美拉唑镁盐。与以前的药物相比,依美拉唑在 GERD 的治疗中表现出了改进。

通过非盐形式的(+)-对映异构体的 N-烷基化衍生物的 X-线研究确定了奥美拉唑的对映异构体的绝对构型。发现非盐形式的(+)-对映异构体和非盐形式的(-)-对映异构体分别具有 R 和 S 构型,也发现镁盐的(+)-对映异构体和镁盐的(-)-对映异构体分别具有 R 和 S 构型。对这些对映异构体的每一种进行旋光度测量的条件描述于 WO 94/27988。

奥美拉唑的单对映异构体的盐及其制备公开于 WO 94/27988。这些化合物具有改进的药代动力学和代谢特性,将得到改进的治疗谱,如低度的个体间变异。

WO 96/02535 公开了制备奥美拉唑的单对映异构体及其盐,包括钠盐的方法。

WO 98/54171 公开了制备三水合奥美拉唑的 S-对映异构体的镁盐的方法,其中 S-奥美拉唑的钾盐用作中间体。

WO 00/44744 公开了不含甲醇的 S-奥美拉唑的钾盐。

WO 03/089408(Sun Pharmaceutical Industries Limited) 公开了依

美拉唑的碱金属或碱土金属盐，包括钠盐。

附图简述

图 1 是依美拉唑钠盐修饰物 C 的 X-线粉末衍射图。

图 2 是图 1 的放大版。

图 3 是依美拉唑钠盐修饰物 E 的 X-线粉末衍射图。

图 4 是图 1 的放大版。

图 5 是依美拉唑钠盐修饰物 H 的 X-线粉末衍射图。

发明描述

已经出乎意料地发现，在制备依美拉唑钠盐的过程中，形成了许多新的结晶修饰物。这些新的中间体中的一些是稳定的，因此可以分离和表征。其它的寿命太短，以至于不能表征，还有其它一些是晶体，但是处于潮湿状态，但是在干燥后立即转化为多种无水形式，因此难以表征。在干燥过程中，这些修饰物可以经过许多具有较少晶体含量的其它形式。可以通过本发明的方法获得所有结晶修饰物。

本发明的方法通过使新的结晶修饰物能够以更有效和生效的途径制备依美拉唑钠，最佳利用了新的结晶修饰物和它们的特性。

本方法是有利的，因为它使得能够采用具有良好过滤特性的结晶修饰物以高产率和良好质量直接从相应钾盐制备依美拉唑钠盐。其它优点是高度可再现性，良好的加工能力，包括安全性，和在整个过程中使用一种主要的溶剂体系，所述过程优选包括氧化步骤和随后的步骤和操作。更优选地，在本发明中采用与制备依美拉唑钾盐中使用的相同溶剂体系。

本发明的方法基本包括以下步骤：

- i) 在合适的溶剂 S_1 中溶解依美拉唑中性形式；
- ii) 加入额外的合适溶剂 S_2 ；
- iii) 加入约 1 摩尔当量的合适的碱 B 的钠盐；
- iv) 使依美拉唑钠盐结晶，并且分离形成的盐。

在本发明的一种实施方案中，依美拉唑中性形式是从相应的依美拉唑钾盐制备的，并且或多或少地立即用于上文定义的后续步骤。如果如此，可以通过现有技术描述的任何方法制备依美拉唑钾盐，然后

悬浮于溶剂 S_1 中。此后应该调节 pH，以制备中性形式的依美拉唑。可以通过添加大约 1 摩尔当量的合适酸 HA，优选 HA 水溶液而进行该 pH 调节。所述酸 HA 的实例包括但不限于所有形成水溶性钾盐的矿物酸，如盐酸和乙酸。此后弃去水相，任选用水或盐水洗涤有机相。于是依美拉唑中性形式可以或多或少地立即用于上文定义的步骤 ii) - iv)。

在本发明的另一种实施方案中，依美拉唑中性形式是从相应的依美拉唑镁盐制备的，并且或多或少地立即用于上文定义的后续步骤。

在本发明的一种实施方案中，溶剂 S_1 是甲苯。

在本发明的一种实施方案中，溶剂 S_2 是甲醇。

在本发明的一种实施方案中，溶剂 S_2 是乙醇。

在本发明的一种实施方案中，溶剂 S_2 是异丙醇 (isopropylalkohol)。

在本发明的一种实施方案中，碱 B 是氢氧化物。

在本发明的一种实施方案中，碱 B 是作为水溶液添加的。

在本发明的一种实施方案中，步骤 iv) 的结晶是通过加入晶种而起始的。

在本发明的一种实施方案中，上述步骤 iii) 是在步骤 ii) 之前进行的。

在步骤 iv) 中分离的依美拉唑钠盐将依赖于使用哪一种溶剂 S_2 。此后干燥分离的依美拉唑钠盐，并且在干燥过程中将大多数溶剂 S_2 和一些额外的水一起除去。根据实施例的分离的依美拉唑钠盐是晶体，同时处于潮湿和湿润状态，但在干燥后立即转化为各种无水形式。在干燥过程中，分离的结晶修饰物可以经过许多晶体含量较低的其它形式。

可以适当地用常规干燥方法干燥可以通过本发明的方法获得的所有依美拉唑钠盐，以便将它们转化为各种无水形式。干燥过程将略微影响依美拉唑钠修饰物 C、E 和 H 的 X 线衍射图中峰的位置和强度。为了完全重现图 1-3 的衍射图，重要的是仔细遵照实施例中的程序。对其的微小偏离都可能会影响 X 线衍射图中峰的位置和强度。

因此，由于本发明的结晶修饰物的良好过滤特性，它们最适于用作中间体。但是，它们都可以完全干燥，并且配制为药物组合物，用于需要其的患者中。

当将甲醇用作溶剂 S_2 时，则依美拉唑钠盐修饰物 C 是分离的结晶

修饰物。

当将乙醇用作溶剂 S2 时，则依美拉唑钠盐修饰物 E 是分离的结晶修饰物。

当将异丙醇用作溶剂 S2 时，则依美拉唑钠盐修饰物 H 是分离的结晶修饰物。

为了避免疑问，应该理解，在本说明书中，当用“上文定义的”来定义加工步骤或相似活动时，该步骤包括第一次出现的和最宽的定义，以及该步骤的每一个和全部其它定义。

应该理解，用于本说明书中的短语“或多或少地立即”表示后续步骤或活动应该在一定时间进行，以避免活性化合物的降解。因此，该后续步骤可以在相当晚的时间进行，前提是必须小心避免活性化合物的降解。

合适的溶剂 S₁ 包括但不限于甲苯。

合适的溶剂 S₂ 包括但不限于甲醇、乙醇和异丙醇。

合适的碱 B 包括但不限于氢氧化物、甲氧基金属和乙氧基金属，优选是作为水溶液添加的。

本发明的另一目的是提供依美拉唑钠盐的新的稳定的结晶修饰物。依美拉唑钠盐可以以一种以上的结晶修饰物的形式存在。结晶修饰物或形式在下文中称作依美拉唑钠盐修饰物 C、E 和 H。符号 C、E 和 H 与产生结晶修饰物的时间相关，而与它们的相对热力学稳定性无关。

本发明的一方面是提供依美拉唑钠盐修饰物 C。

依美拉唑钠盐修饰物 C 的特征在于提供图 1 所示的 X 线粉末衍射图，基本表现出具有以下 d-值和强度的主峰；

修饰物 C	
d-值 (Å)	相对强度
15.7	vs
7.9	s
6.1	m
5.3	m
4.56	w
3.59	w
3.49	w
3.17	w

用从布拉格公式和强度计算出的 d-值鉴定的峰是从依美拉唑钠盐修饰物 C 的衍射图提炼的。仅仅对最特征性的、显著的、独特的和/或可再现的主峰进行了制表，但也可用常规方法从衍射图提炼其它峰。在大多数情况下，这些可再现和处于误差限内的主峰的存在足够确定所述结晶修饰物的存在。相对强度的可靠性较低，采用了以下定义代替数字值；

vs (非常强):	>15% 相对强度
s (强):	7-15% 相对强度
m (中等):	3-7% 相对强度
w (弱):	1-3% 相对强度
vw (非常弱):	<1% 相对强度

* 相对强度是从用可调节的狭缝测量的衍射图得到的。

本发明的另一方面是提供依美拉唑钠盐修饰物 E。

依美拉唑钠盐修饰物 E 的特征在于提供图 1 所示的 X 线粉末衍射图，基本表现出具有以下 d-值和强度的主峰；

修饰物 E	
d-值 (Å)	相对强度
15.5	vs
11.8	w
10.1	w
6.4	w
6.2	m
5.4	w
5.2	m
4.28	w
3.46	w
3.40	w
3.12	w

用从布拉格公式和强度计算出的 d-值鉴定的峰是从依美拉唑钠盐修饰物 E 的衍射图提炼的。仅仅对最特征性的、显著的、独特的和/或可再现的主峰进行了制表，但也可用常规方法从衍射图提炼其它峰。在大多数情况下，这些可再现和处于误差限内的主峰的存在足够确定所述结晶修饰物的存在。相对强度的可靠性较低，采用了以下定义代替数字值；

vs (非常强):	>15% 相对强度
s (强):	8-15% 相对强度
m (中等):	5-8% 相对强度
w (弱):	1-5% 相对强度
vw (非常弱):	<1% 相对强度

* 相对强度是从用可调节的狭缝测量的衍射图得到的。

本发明的另一方面是提供依美拉唑钠盐修饰物 H。

依美拉唑钠盐修饰物 H 的特征在于提供图 1 所示的 X 线粉末

衍射图，基本表现出具有以下 d-值和强度的主峰；

修饰物 H	
d-值 (Å)	相对强度
22.0	vs
18.1	w
11.1	m
6.3	w
5.7	m
5.3	m
4.92	s
4.56	m
3.73	m

用从布拉格公式和强度计算出的 d-值鉴定的峰是从依美拉唑钠盐修饰物 H 的衍射图提炼的。仅仅对最特征性的、显著的、独特的和/或可再现的主峰进行了制表，但也可用常规方法从衍射图提炼其它峰。在大多数情况下，这些可再现和处于误差限内的主峰的存在足够确定所述结晶修饰物的存在。相对强度的可靠性较低，采用了以下定义代替数字值；

vs (非常强):	>50% 相对强度
s (强):	27-50% 相对强度
m (中等):	11-27% 相对强度
w (弱):	3-11% 相对强度
vw (非常弱):	<3% 相对强度

* 相对强度是从用可调节的狭缝测量的衍射图得到的。

可以通过溶剂蒸发、降温和/或添加反溶剂（即晶体修饰物在其中难溶的溶剂）而在溶剂体系中达到超饱和，从而可以实现从包含多种

溶剂的合适溶剂体系结晶本发明的结晶修饰物。

脱水物还是溶剂合物结晶与特定条件下各个结晶修饰物的动力学和平衡条件相关。因此，如本领域技术人员可以理解的，获得的结晶修饰物依赖于结晶过程的动力学和热力学。在某些热力学条件下（溶剂体系、温度、压力和本发明化合物的浓度），一种结晶修饰物可能比另一种（或实际上其它任何一种）更稳定。但是，具有相对低的热力学稳定性的结晶修饰物可能是动力学有利的。因此，此外，动力学因素，如时间、杂质谱、搅拌、晶种的存在与否等，也可能影响哪一种结晶修饰物将结晶。

为了确保在基本不含其它结晶修饰物的条件下制备特定结晶修饰物，优选通过加入需要的结晶修饰物的晶种而进行结晶。这特别适用于实施例中描述的每一种特定结晶修饰物。

可以根据本发明获得的依美拉唑钠盐修饰物 C、E 和 H 基本不含其它晶体和非晶体形式的依美拉唑钠盐。应该理解，术语“基本不含其它晶体和非晶体形式的依美拉唑钠盐形式”表示需要的依美拉唑晶体形式含有少于 15%，优选少于 10%，更优选少于 5% 的任何其它形式的依美拉唑钠盐形式。

本发明的结晶修饰物可有效用作胃酸分泌抑制剂，因此可以用作抗溃疡剂。更广义地，它们可以用于预防和治疗哺乳动物，特别是人的胃酸相关状况，包括，例如，返流性食管炎、胃炎、十二指肠炎、胃溃疡和十二指肠溃疡。此外，它们可以用于治疗需要胃酸抑制作用的其它胃肠道病症，如进行 NSAID 治疗的患者、患有非溃疡性消化不良的患者，患有有症状的胃-食管返流疾病的患者，和患有胃泌素瘤的患者。它们也可以用于加强监护的患者、患有急性上消化道出血的患者、用于手术前和手术后的患者以预防胃酸吸入、预防和治疗应激性溃疡和哮喘，以及用于改进睡眠。此外，本发明的结晶修饰物可以用于治疗牛皮癣和用于治疗幽门螺杆菌感染和相关疾病。本发明的结晶修饰物也可以用于治疗包括人的哺乳动物的炎性状况。

可以用任何合适的施用途径给患者提供有效剂量的结晶修饰物。例如，可以使用口服或肠胃外制剂，包括静脉内注射等。剂型包括胶囊、片剂、分散体、悬浮液、溶液等。

进一步提供了包含作为活性成分的本发明的结晶修饰物的药物组

合物，所述结晶修饰物与药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合，并任选与其它活性药物成分组合。包含其它治疗成分的组合物在治疗上文列出的状况中是感兴趣的。本发明也提供了结晶修饰物在制备用于所述状况的药物中的用途，以及治疗胃酸相关状况的方法，该方法包括给患有所述状况的受试者施用药学有效量的结晶修饰物。

本发明的组合物包括适于口服、静脉内或肠胃外施用的组合物。最优选的途径是静脉内途径。组合物可以方便地以单位剂型存在，并且可以通过盖伦药学领域的任何方法制备。

在本发明的实施中，最合适的施用途径和治疗剂量强度将依赖于要治疗的疾病的性质和严重程度。剂量和给药频率也根据各个患者的年龄、体重和反应而改变。对于具有卓-艾综合征的患者，可能需要特别的要求，如比通常的患者需要更高的剂量。儿童和肝脏疾病患者通常将从在某种程度上低于平均值的剂量受益。因此，在某些状况中，可能必须使用在下文指出的范围之外的剂量，例如，长期治疗可能要求较低的剂量。所述较高和较低剂量在本发明的范围内。所述每日剂量将在 5 mg - 300 mg 之间改变。

通常，本发明的化合物的合适口服剂型可以覆盖每日总剂量为 5 mg - 300 mg 的剂量范围，以单一剂量或等分剂量施用。优选的剂量范围是 10 mg - 80 mg。

可以根据常规技术，将本发明的化合物作为活性成分与药物载体紧密混合，如 WO 96/01623 和 EP 0 247 983 中描述的口服剂型，在此全文引入所述文献作为参考。

也可以使用包含本发明的化合物和其它活性成分的组合制剂。所述活性成分的实例包括但不限于抗菌化合物、非甾体类抗炎剂、抗酸剂、藻酸盐和促动力剂。

可以在配制为合适的药物制剂前进一步加工本发明的化合物。例如，可以将结晶修饰物碾碎或研磨成更小的颗粒。

为了避免疑问，“治疗”包括对状况进行的治疗性处理和预防。

样品中其它物质，如药物赋形剂的存在，在通过 X 线粉末衍射表征时当然会掩盖上述任意表征的结晶修饰物中的一些小峰。单独的这一事实当然不能证明样品中不存在结晶修饰物。在所述情况下，必须采用应有的注意，并且 X 线粉末衍射图中基本所有主峰的存在可能足

够表征结晶修饰物。因此，优选在不存在其它物质的条件下分析本发明的结晶修饰物。

通过以下实施例说明本发明，但不以任何方式限制。

实施例

通用程序

在根据标准方法制备的样品上进行X线粉末衍射分析(XRPD)，所述方法例如以下文献描述的那些：Giacovazzo, C. et al (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London;或 Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York。用 Philips X'Pert MPD 进行X线衍射分析16分钟，从 $1 - 40^\circ 2\theta$ 。在没有内部参照的条件下分析样品，因为加样可能影响制备样品所花费的时间，因此影响X线衍射图中的位置和强度。基于以前的经验 ($-0.05^\circ 2\theta$)调节测量的峰值。此后进行d值的计算。

XRPD距离值可能在最后一位小数位上以 ± 2 的范围改变。

实施例 1.1

制备依美拉唑钠盐修饰物 C

将依美拉唑-K (11.89 g)溶解于水(50 ml)，加入甲苯 (80 ml)。然后，通过加入乙酸(5.89 ml, 25% v/v)将pH调节为大约7。将两相混合10分钟，然后使其分离。除去水相，用NaCl水溶液(50 ml, 10%)洗涤剩余的有机相。相分离后，将甲醇(4.24 ml)加入甲苯相，然后加入1 eq NaOH (1.52 ml, aq, 45%)。在溶液中加入25 mg Eso-Na晶种。搅拌下结晶过夜，真空过滤晶体，用甲苯(2x10 ml)迅速洗涤两次。在空气中短暂干燥得到的湿滤饼，如干燥2-5分钟，然后进行分析。

实施例 1.2

制备依美拉唑钠盐修饰物 E

将依美拉唑-K (11.89 g)溶解于水(50 ml)，加入甲苯 (80 ml)。然后，

通过加入乙酸(5.89 ml, 25% v/v)将 pH 调节为大约 7。将两相混合 10 分钟, 然后使其分离。除去水相, 用 NaCl 水溶液(50 ml, 10%)洗涤剩余的有机相。相分离后, 将乙醇(11.1 ml)加入甲苯相, 然后加入 1 eq NaOH (1.52 ml, aq, 45%)。在溶液中加入 55 mg Eso-Na 晶种。搅拌下结晶过夜, 真空过滤晶体, 用甲苯(2x10 ml)迅速洗涤两次。在空气中短暂干燥得到的湿滤饼, 如干燥 2-5 分钟, 然后进行分析。

实施例 1.3

制备依美拉唑钠盐修饰物 H

将依美拉唑-K (11.89 g)溶解于水(50 ml), 加入甲苯 (80 ml)。然后, 通过加入乙酸(5.89 ml, 25% v/v)将 pH 调节为大约 7。将两相混合 10 分钟, 然后使其分离。除去水相, 用 NaCl 水溶液(50 ml, 10%)洗涤剩余的有机相。相分离后, 将 2-丙醇(3.6 ml)加入甲苯相, 然后加入 1 eq NaOH (1.52 ml, aq, 45%)。在溶液中加入 53 mg Eso-Na 晶种。搅拌下结晶过夜, 真空过滤晶体, 用甲苯(2x10 ml)迅速洗涤两次。在空气中短暂干燥得到的湿滤饼, 如干燥 2-5 分钟, 然后进行分析。

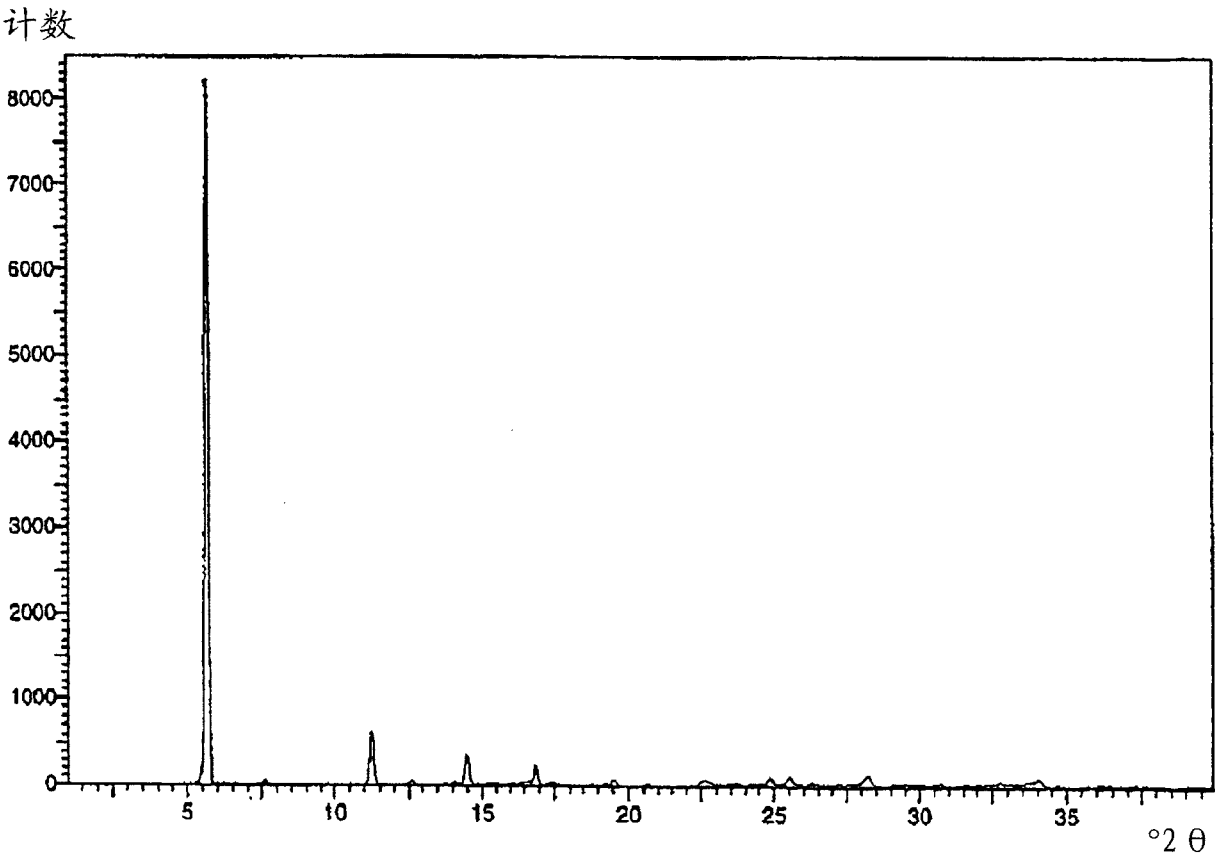


图1 用可调节的狭缝测量的依美拉唑钠盐修饰物C的X线粉末衍射图

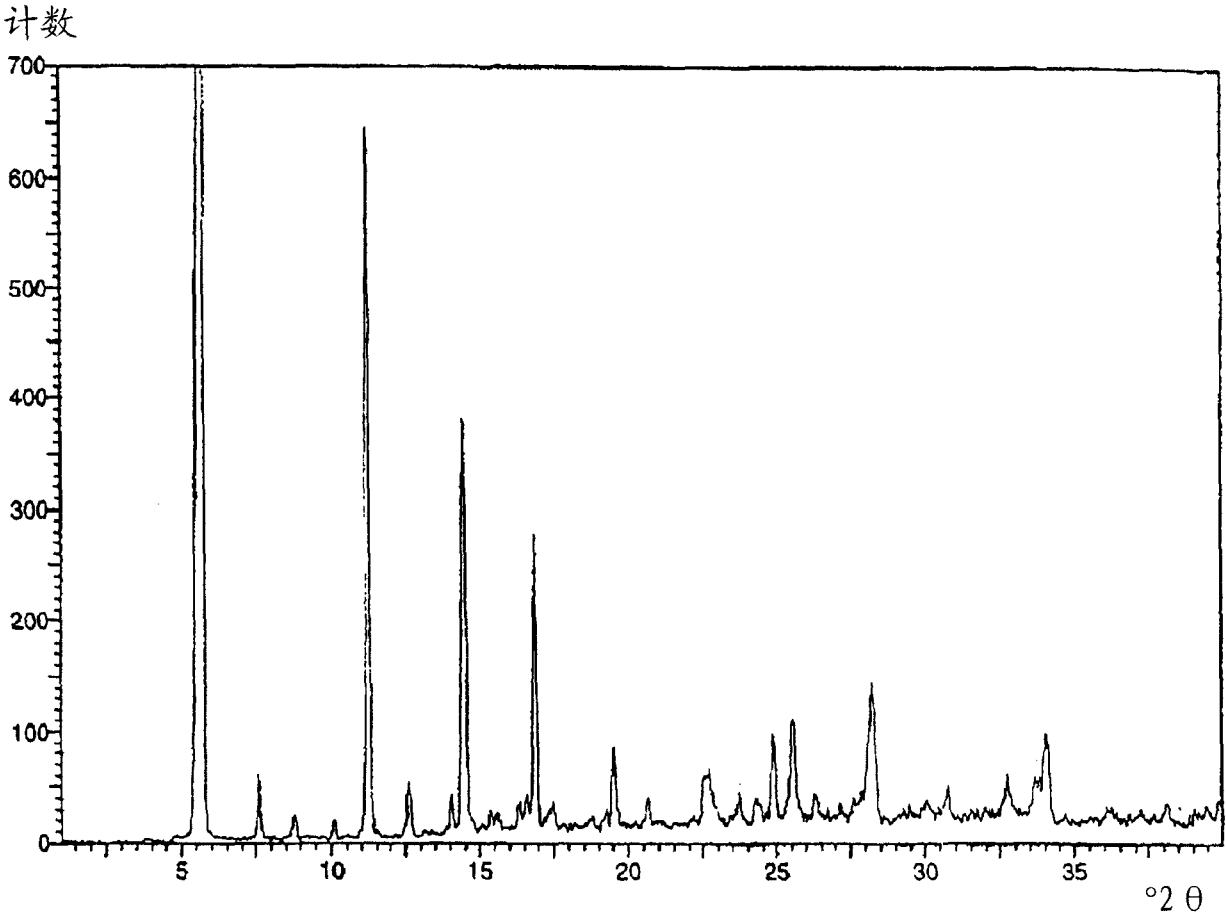


图2 用可调节的狭缝测量的依美拉唑钠盐修饰物C的X线粉末衍射图, 图1的放大版

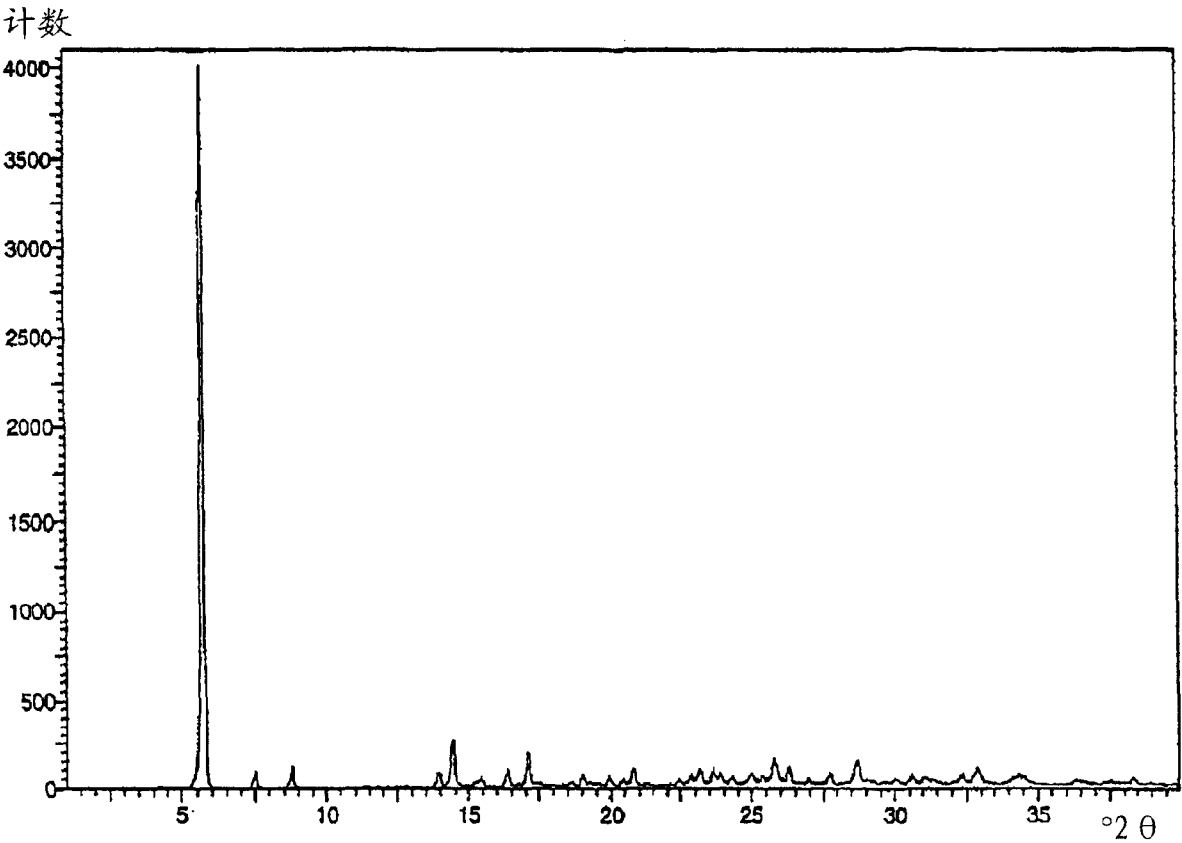


图3 用可调节的狭缝测量的依美拉唑钠盐修饰物E的X线粉末衍射图

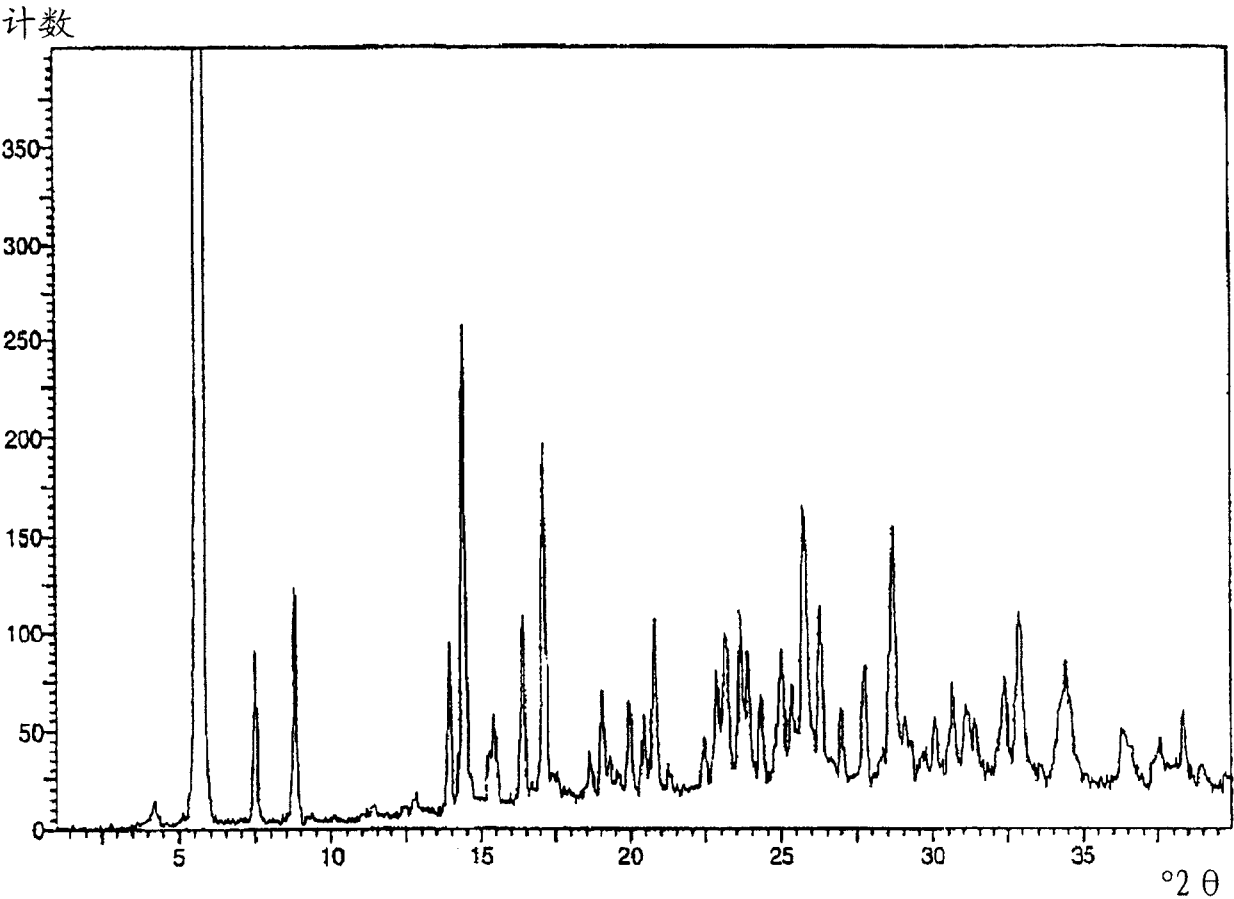


图4 用可调节的狭缝测量的依美拉唑钠盐修饰物C的
X线粉末衍射图, 图3的放大版

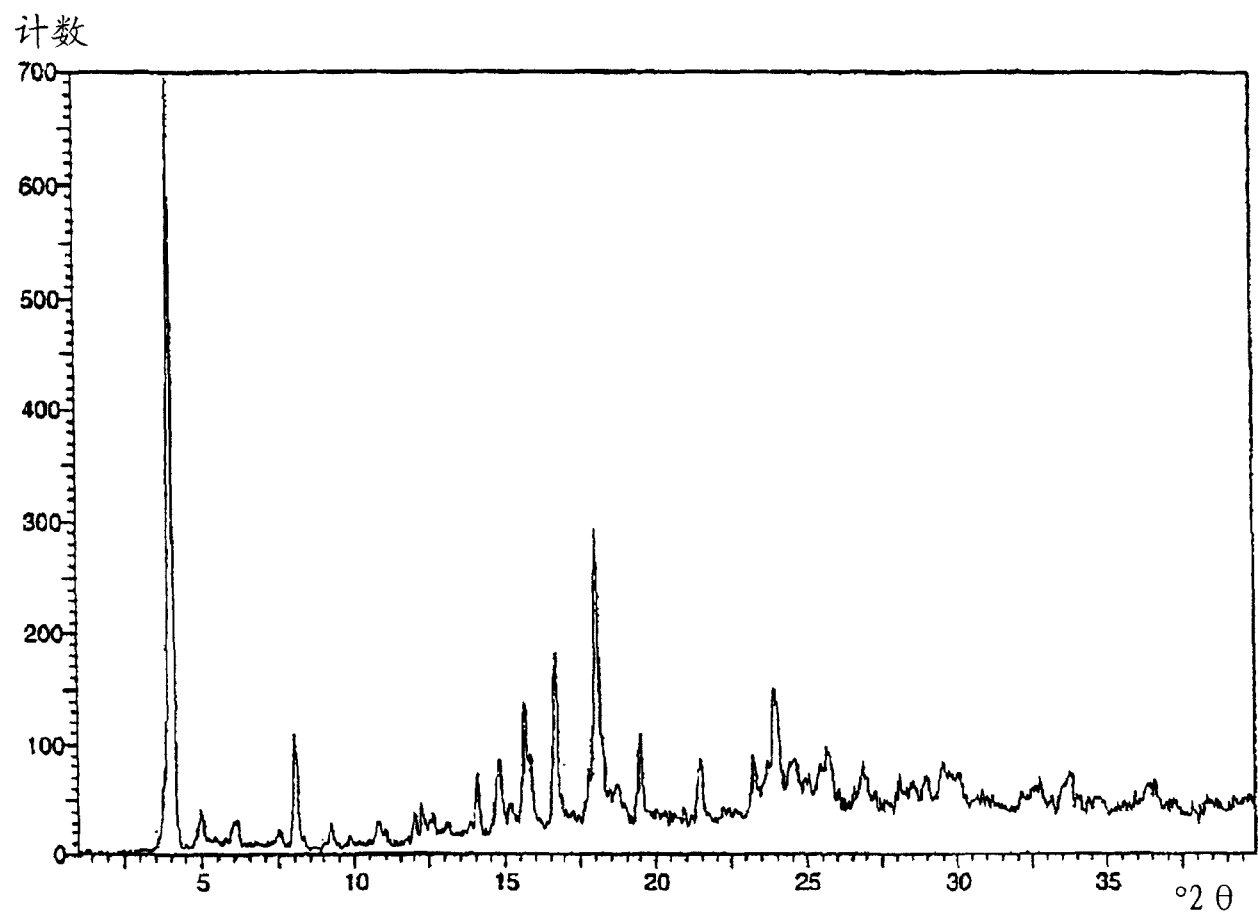


图5 用可调节的狭缝测量的依美拉唑钠盐修饰物H的X线粉末衍射图