



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I672305 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：104134655

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2014/11/05

中國大陸

201410617808.4

(71)申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司(中國大陸)JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：孫飄揚 SUN, PIAOYANG (CN)；武乖利 WU, GUAILI (CN)；張全良 ZHANG, QUANLIANG (CN)；陳永江 CHEN, YONGJIANG (CN)；沈靈佳 SHEN, LINGJIA (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 2013091539A1

審查人員：詹季蓁

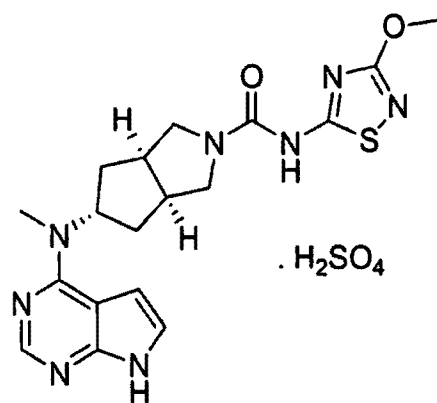
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：4 共 23 頁

(54)名稱

一種 JAK 激酶抑制劑的硫酸氫鹽的結晶形式及其製備方法

(57)摘要

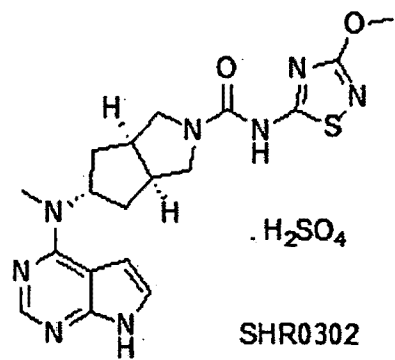
本發明涉及一種 JAK 激酶抑制劑的硫酸氫鹽的結晶形式及其製備方法。具體地，本發明涉及 (3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲鹽胺硫酸氫鹽的 II 型結晶及其製備方法。所述製備方法包括將任何晶型或無定型的式(I)化合物固體在單一的有機溶劑或者它們的混合有機溶劑中結晶得到式(I)化合物的 II 型結晶。本發明所得式(I)化合物的 II 型結晶具備良好的晶型安定性和化學安定性，並且所用結晶溶劑低毒低殘留，可更好地用於臨床治療。



式 (I)

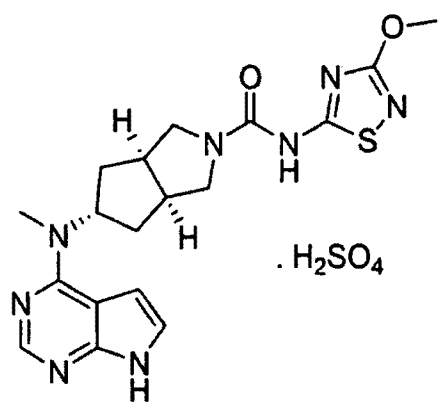
The present invention relates to Form crystal of bisulfate of janus kinase (JAK) inhibitor and preparation method thereof. Specifically, The present invention relates to Form II crystal of (3aR,5s,6aS)-N-(3-

methoxyl-1,2,4-thiadiazole-5-group)-5-(methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-group)amino) hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-formamide bisulfate and a preparation method thereof. The said method comprises crystallizing any crystalline or amorphous of compound solid of formula (I) in the single or mixture of organic solvent to obtain Form II crystal. The Form II crystal of compound of formula (I) has good chemical stability and crystal stability, low toxicity and low residue of crystallization solvent, can be better used for clinical treatment.



(I)

特徵化學式：



式 (I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

一種 JAK 激酶抑制劑的硫酸氫鹽的結晶形式及其製備方法

FORM CRYSTAL OF BISULFATE OF JANUS KINASE (JAK) INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREOF

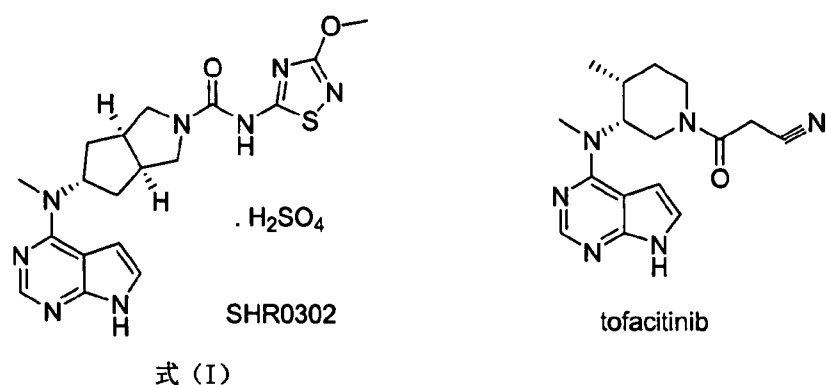
【技術領域】

【0001】本發明涉及(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽的 II 型結晶及其製備方法和用途。根據本發明的方法製備獲得的式(I)化合物可用於關節炎的治療。

【先前技術】

【0002】關節炎是全世界最常見的慢性疾病，導致關節炎的原因很多，引起關節損傷的原因也各有不同。目前，Tofacitinib(CP-690550)是輝瑞公司研發的一種新型口服 JAK 通路抑制劑，Tofacitinib 是開發用於類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)治療的首創藥物(first-in-class drug)。基於 tofacitinib 的結構，已開發出一系列具有體內、外活性，高吸收的 JAK 激酶抑制劑化合物，參見 WO2013091539。根據 WO2013091539 中化合物篩選後並製備成鹽得到了式(I)示的(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-

甲醯胺硫酸氫鹽，其製備方法參見申請人在先提交的 PCT 專利申請 PCT/CN2014/076794。



【0003】眾所周知，藥用活性成分的晶型結構往往影響到該藥物的化學安定性，結晶及儲存條件的不同有可能導致化合物的晶型結構的變化，有時還會伴隨著產生其他形態的晶型。將式(I)化合物在甲醇中溶清後，蒸除部分溶劑，析晶可得到一種結晶，我們稱之為 I 晶型，參見中國專利申請 201410529863.8。在後續的研究中，我們驚喜的發現，該化合物還存在另外一種晶型，該鹽在多種溶劑體系中回流轉晶，或者用多種溶劑成鹽沖析均能得到這種晶型。在此將這種晶型定義為 II 晶型，經過晶型的影響因素及特殊安定性試驗，發現該 II 晶型晶型安定性良好，該晶型是最易得到並且晶型穩定，其製備程序可控制且可重複，更加適合於工業化生產。

【發明內容】

【0004】本發明的目的是提供一種 JAK 激酶抑制劑的硫酸氫鹽(式(I)化合物)的穩定晶型以及製備和晶型的方法。

【0005】我們考察了式(I)化合物在不同結晶條件下得

到的一系列結晶產物，對所得結晶產物進行了 X-繞射及 DSC 檢測，發現式(I)化合物在本發明提供的結晶條件下，可以得到一種安定性良好的晶型，我們稱其為 II 型結晶。本申請中的 II 型結晶的 DSC 圖譜顯示在 218℃ 附近有熔融吸熱峰，X-射線粉末繞射圖譜如第 1 圖所示，使用 Cu-K α 輻射，以 2θ 角度和晶面間距(d 值)表示的 X-射線粉末繞射圖譜，其中在 8.96(9.87)，11.80(7.50)，13.12(6.74)，13.53(6.54)，13.89(6.37)，14.42(6.14)，14.98(5.91)，16.52(5.36)，18.20(4.87)，18.75(4.73)，19.15(4.63)，19.72(4.50)，20.82(4.26)，22.05(4.03)，22.52(3.95)，22.92(3.88)，23.58(3.77) 和 27.04(3.30)有特徵峰。

【0006】 本發明製備 II 型結晶的方法中，可作為原料使用的式(I)化合物的存在形態沒有特別限定，可以使用任何晶型或無定型固體，本發明的式(I)化合物 II 型結晶的製備方法為：

【0007】 使用某些低級有機溶劑，較佳為含碳原子數小、同時能夠揮發並可用作結晶溶劑的醇類、酮類、酯類、鹵代烴等極性有機溶劑，或它們的混合溶液；更佳為甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、丙酮、二氯甲烷或它們的混合溶液作為重結晶溶劑。析晶時可以用單一溶劑，也可以用選自以上有機溶劑的混合溶劑。

【0008】 具體的，本發明提供的製備式(I)化合物的 II 型結晶的方法包括以下步驟：

(1)將 (3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-

(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺加入有機溶劑，滴加濃硫酸，過濾，析晶；或者將式(I)化合物固體加熱溶解於適量的有機溶劑中，冷卻析晶；

(2)過濾、洗滌、乾燥。

【0009】 在本發明較佳的實施方案中，步驟(1)中，有機溶劑選自碳原子數小於等於3的醇類、酮類、酯類的任何一種；或者其中的一種或幾種與碳原子小於等於3的鹵代烴的混合溶劑。進一步較佳的有機溶劑選自甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、乙酸乙酯；或二氯甲烷/甲醇、二氯甲烷/甲醇/乙醇、二氯甲烷/甲醇/異丙醇、二氯甲烷/甲醇/乙酸乙酯、二氯甲烷/甲醇/丙酮等混合溶劑體系。

【0010】 進一步地，最佳的單一溶劑為甲醇。

【0011】 在本發明的一個實施方案中，較佳的混合有機溶劑為二氯甲烷/甲醇/乙醇的混合溶劑，三者比例沒有特別限制，在本發明較佳的實施方案中，三者體積比為12:3:10。

【0012】 重結晶的方法沒有特別限定，可以用通常的重結晶操作方法進行。例如，可以用任何形態的式(I)化合物在有機溶劑加熱溶解後慢慢冷卻攪拌析晶，結晶完成後，經過濾乾燥，即可得到所需要的結晶。所濾取的結晶體通常在減壓下，在30℃至100℃左右，較佳40℃至60℃的加熱條件下進行真空乾燥，就能達到去除重結晶溶劑的效果。

【0013】 通過差示掃描熱分析(DSC)、X-繞射圖譜測定，對得到的式(I)化合物的結晶體進行了晶型研究，同時對所得結晶的溶劑殘留進行了檢測。

【0014】 按照本發明的方法製備的式(I)化合物 II 型結晶不含有或僅含有較低含量的殘留溶劑，符合中國國家藥典規定的有關醫藥產品殘留溶劑的限量要求，因而本發明的結晶可以較好地作為醫藥活性成分使用。

【0015】 經研究表明，本發明製備的式(I)化合物的 II 型結晶在高溫、高濕的條件下安定性顯著好於無定型樣品，且在研磨、壓力和受熱等條件下，晶型安定性良好，能夠滿足生產運輸儲存的藥用要求，生產程序穩定可重複且可控制，能夠適應於工業化生產。

【0016】 另一方面，本發明還提供了一種含有式(I)化合物 II 型結晶的藥用組合物，所述組合物還包含至少一種藥學上可接受的載體，所述藥學上可接受的載體可以選自乳糖、甘露醇、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、羥丙基甲基纖維素、聚維酮和硬脂酸鎂中的至少一種。本發明提供的藥物組合物中 II 型結晶的含量為 0.5mg 至 200mg。

【0017】 本發明另一方面涉及本發明的式(I)化合物 II 型結晶或本發明的藥物組合物在製備治療與 JAK 激酶有關的疾病的藥物中的用途。所述疾病較佳為風濕及類風濕性關節炎。

【圖式簡單說明】

【0018】

第 1 圖 是式(I)化合物(圖中以代號 SHR0302 表示)II 型結晶的 X-射線粉末繞射圖譜。

第 2 圖 是式(I)化合物 II 型結晶的 DSC 譜圖。

第 3 圖 是式(I)化合物無定型固體的 X-射線粉末繞射圖譜。

第 4 圖 是式(I)化合物無定型固體的 DSC 譜圖。

【實施方式】

【0019】 以下將結合實施例更詳細地解釋本發明，本發明的實施例僅用於說明本發明的技術方案，並非限定本發明的實質和範圍。

【0020】

實驗所用的測試儀器

1、DSC 譜

儀器型號：Mettler Toledo DSC 1 Stare[®] System

吹掃氣：氮氣

升溫速率：10.0℃ /分鐘

溫度範圍：40-300℃

【0021】

2、X-射線繞射譜

儀器型號：D/Max-RA 日本 Rigaku X-射線粉末繞射儀

射線：單色 Cu-K α 射線 ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)

掃描方式： $\theta / 2\theta$ ，掃描範圍：2-40°

電壓：40KV 電流：40mA

【0022】

實施例 1

取(1.0g, 2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺加入到 50ml 錐形瓶中，加入 12ml 二氯甲烷，3ml 無水甲醇，室溫下攪拌，然後滴加(0.25g, 2.5mmol)濃硫酸，懸濁液溶清後，過濾除去不溶物，攪拌 6 小時，無固體析出，加 10ml 異丙醇沖析，有大量白色固體析出，繼續攪拌 18 小時，抽濾，乾燥得白色固體 1.138g，回收率為 92.1%。該結晶樣品的 X-射線繞射譜圖見第 1 圖。該結晶在約 8.96(9.87)，11.80(7.50)，13.12(6.74)，13.53(6.54)，13.89(6.37)，14.42(6.14)，14.98(5.91)，16.52(5.36)，18.20(4.87)，18.75(4.73)，19.15(4.63)，19.72(4.50)，20.82(4.26)，22.05(4.03)，22.52(3.95)，22.92(3.88)，23.58(3.77)和 27.04(3.30)處有特徵峰。DSC 譜圖見第 2 圖，有尖銳熔融吸熱峰 217.24 °C，將此晶型定義為 II 晶型。

【0023】

實施例 2

取(1.0g, 2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺加入到 50ml 錐形瓶中，加入 12ml 二氯甲烷，3ml 無水甲醇，室溫下攪拌，然後滴加(0.25g, 2.5mmol)濃硫酸，懸濁液溶清後，過濾除去不溶物，濾液濃縮至乾，得無定形式(I)化合物。該固體樣品的 X-射線繞

射譜圖見第 3 圖，顯示無晶型特徵吸收峰，DSC 譜圖見第 4 圖。

【0024】

實施例 3

取(1.0g，2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺加入到 50ml 錐形瓶中，加入 12ml 二氯甲烷，3ml 無水甲醇，室溫下攪拌，然後滴加(0.25g，2.5mmol)濃硫酸，懸濁液溶清後，過濾除去不溶物，攪拌析晶 24h，抽濾，乾燥得白色固體 1.15g，回收率為 93.2%。其 X-繞射和 DSC 圖譜經研究比對，確定產物為 II 晶型。

【0025】

實施例 4

取(1.0g，2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺加入到 50ml 錐形瓶中，加入 12ml 二氯甲烷，3ml 無水甲醇，室溫下攪拌，然後滴加(0.25g，2.5mmol)濃硫酸，懸濁液溶清後，過濾除去不溶物，攪拌 6 小時，無固體析出，加 10ml 乙醇沖析，有大量白色固體析出，繼續攪拌 18 小時，抽濾，乾燥得白色固體 1.17g，回收率為 94.9%。該結晶樣品的 X-射線繞射和 DSC 譜圖經研究比對，確定產物為 II 晶型。

【0026】

實施例 5

取(1.0g, 2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺加入到 50ml 錐形瓶中,加入 12ml 二氯甲烷, 3ml 無水甲醇, 室溫下攪拌, 然後滴加(0.25g, 2.5mmol)濃硫酸, 懸濁液溶清後, 過濾除去不溶物, 攪拌 6 小時, 無固體析出, 加 5ml 乙酸乙酯沖析, 有大量白色固體析出, 繼續攪拌 18 小時, 抽濾, 乾燥得白色固體 1.16g, 回收率為 94.2%。該結晶樣品的 X-射線繞射和 DSC 譜圖經研究比對, 確定產物為 II 晶型。

【0027】

實施例 6

取(1.0g, 2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺加入到 50ml 錐形瓶中,加入 12ml 二氯甲烷, 3ml 無水甲醇, 室溫下攪拌, 然後滴加(0.25g, 2.5mmol)濃硫酸, 懸濁液溶清後, 過濾除去不溶物, 攪拌 6 小時, 無固體析出, 加 5ml 丙酮沖析, 有大量白色固體析出, 繼續攪拌 18 小時, 抽濾, 乾燥得白色固體 1.14g, 回收率為 92.3%。其 X-繞射和 DSC 圖譜經研究比對, 確定產物為 II 晶型。

【0028】

實施例 7

取(1.0g, 2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環

戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺加入到 50ml 錐形瓶中，加入 12ml 二氯甲烷，3ml 無水甲醇，室溫下攪拌，然後滴加(0.25g，2.5mmol)濃硫酸，懸濁液溶清後，過濾除去不溶物，濾液濃縮至乾，得無定形式(I)化合物。將所得樣品加入 5ml 甲醇中，加熱回流 20 分鐘，冷卻，攪拌轉晶 2h，抽濾，乾燥得白色固體 942mg，回收率為 76.2%，其 X-繞射和 DSC 圖譜經研究比對，確定產物為 II 晶型。

【0029】

實施例 8

取(1.0g，2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺，按實施例 2 實驗方法製備得到無定形式(I)化合物。將所得樣品加入 5ml 乙醇，加熱回流溶清繼續回流 20 分鐘，冷卻，攪拌析晶 2 小時，抽濾，乾燥得白色固體 1.08g，回收率為 82.3%。其 X-繞射和 DSC 圖譜經研究比對，確定產物為 II 晶型。

【0030】

實施例 9

取(1.0g，2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺，按實施例 2 實驗方法製備得到無定形式(I)化合物。將所得樣品加入 5ml 異丙醇，加熱回流溶清繼續回流 20 分鐘，冷卻，攪拌析晶 2 小時，抽濾，乾燥得白色固體 1.05g，回收率為 85.0%。其 X-繞射和 DSC

圖譜經研究比對，確定產物為 II 晶型。

【0031】

實施例 10

取(1.0g, 2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺，按實施例 2 實驗方法製備得到無定形式(I)化合物。將所得樣品加入 5ml 乙酸乙酯，加熱回流溶清繼續回流 20 分鐘，冷卻，攪拌析晶 2 小時，抽濾，乾燥得白色固體 1.11g，回收率為 90.1%。其 X-繞射和 DSC 圖譜經研究比對，確定產物為 II 晶型。

【0032】

實施例 11

取(1.0g, 2.4mmol)(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺，按實施例 2 實驗方法製備得到無定形式(I)化合物。將所得樣品加入 5ml 丙酮，加熱回流溶清繼續回流 20 分鐘，冷卻，攪拌析晶 2 小時，抽濾，乾燥得白色固體 1.13g，回收率為 91.5%。其 X-繞射和 DSC 圖譜經研究比對，確定產物為 II 晶型。

【0033】

實施例 12

取(1.0g, 2.4mmol)式(I)化合物(I 晶型)，按中國專利申請 201410529863.8 中的方法所得，加入到 250ml 單口瓶中，加入 100ml 甲醇，加熱回流溶清，繼續回流 10 分鐘，冷卻，

減壓濃縮掉約 90ml 甲醇，後繼續室溫攪拌 4 小時，抽濾，乾燥得白色固體 842mg，回收率為 84.2%。該結晶樣品的 X-射線繞射和 DSC 譜圖經研究比對，確定產物為 II 晶型。

【0034】

實施例 13

將實施例 1 所得的 II 型結晶產物和實施例 2 製得的無定型的樣品分別敞口平攤放置，考察在光照(4500Lux)，加熱(40℃，60℃)，高濕(RH75%，RH90%)條件下樣品的安定性。考察取樣時間為 5 天和 10 天，HPLC 檢測純度見表 1。

表 1、式(I)化合物 II 型結晶和無定型樣品的安定性比較

批號	時間(天)	光照	40℃	60℃	RH75%	RH90%
II 型結晶 20130107	0	99.30%	99.30%	99.30%	99.30%	99.30%
	5	99.29%	99.30%	99.20%	99.31%	99.31%
	10	99.30%	99.28%	99.15%	99.28%	99.31%
無定型 20120918	0	98.33%	98.33%	98.33%	98.33%	98.33%
	5	98.04%	97.65%	94.53%	98.32%	99.14%
	10	97.51%	96.61%	92.12%	98.16%	99.12%

【0035】 安定性考察結果表明，式(I)化合物 II 型結晶和無定型樣品在敞口放置的條件下，經光照、高溫和高濕條件下的安定性比較發現，高濕對兩者的影響不大，但是在光照、高溫的條件下，II 型結晶的安定性顯著好於無定型樣品。

【0036】

實施例 14

將按實施例 1 方法製得的式(I)化合物 II 型結晶進行研磨、加熱及壓片處理，研究結果表明晶型穩定，詳細的實驗資料參見下表 2。

表 2. 式(I)化合物 II 晶型特殊安定性研究

批號	處理方法	實驗過程	晶型	DSC 峰值
實驗 14.1 S011113120822G	研磨處理 10 分鐘	取式(I)化合物 II 晶型樣品 1g，在氮氣保護下，在研鉢 中研磨 10 分鐘。	II 晶型	DSC 峰值 217.98℃
實驗 14.2 S011113120822H	80℃ 加熱 處理 3 小 時	取式(I)化合物 II 晶型樣品 1g，平鋪，在 80℃ 加熱 3 小 時。	II 晶型	DSC 峰值 218.45℃
實驗 14.3 S011113120822P	壓片處理	用式(I)化合物 II 晶型樣品 壓製成片。	II 晶型	DSC 峰值 217.85℃

【符號說明】

無

I672305

發明摘要

※ 申請案號：104134655

※ 申請日：104年10月22日

※IPC 分類：

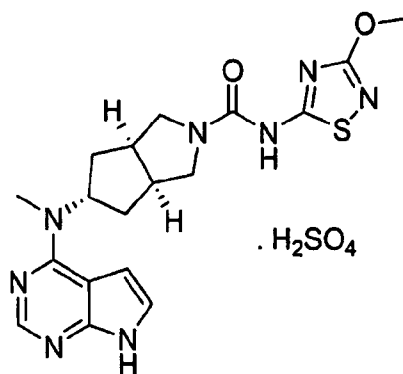
【發明名稱】(中文/英文)

一種 JAK 激酶抑制劑的硫酸氫鹽的結晶形式及其製備方法

FORM CRYSTAL OF BISULFATE OF JANUS KINASE (JAK) INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREOF

【中文】

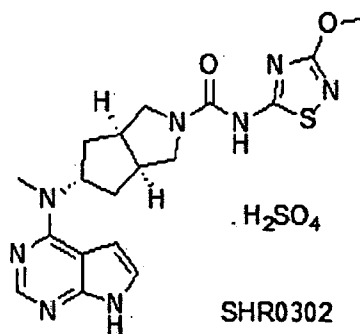
本發明涉及一種 JAK 激酶抑制劑的硫酸氫鹽的結晶形式及其製備方法。具體地，本發明涉及(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽的 II 型結晶及其製備方法。所述製備方法包括將任何晶型或無定型的式(I)化合物固體在單一的有機溶劑或者它們的混合有機溶劑中結晶得到式(I)化合物的 II 型結晶。本發明所得到式(I)化合物的 II 型結晶具備良好的晶型安定性和化學安定性，並且所用結晶溶劑低毒低殘留，可更好地用於臨床治療。



式 (I)

【英文】

The present invention relates to Form crystal of bisulfate of janus kinase (JAK) inhibitor and preparation method thereof. Specifically, The present invention relates to Form II crystal of (3aR,5s,6aS)-N-(3-methoxyl-1,2,4-thiadiazole-5-group)-5-(methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-group)amino)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-formamide bisulfate and a preparation method thereof. The said method comprises crystallizing any crystalline or amorphous of compound solid of formula (I) in the single or mixture of organic solvent to obtain Form II crystal. The Form II crystal of compound of formula (I) has good chemical stability and crystal stability, low toxicity and low residue of crystallization solvent, can be better used for clinical treatment.



(I)

【代表圖】

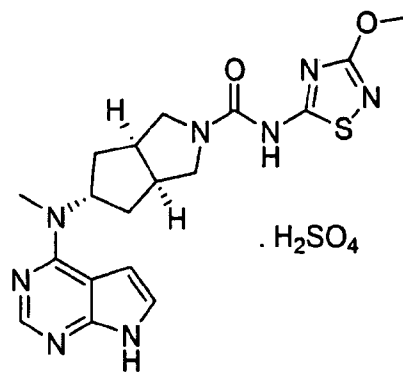
【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為試驗數據，並非本案的代表圖。

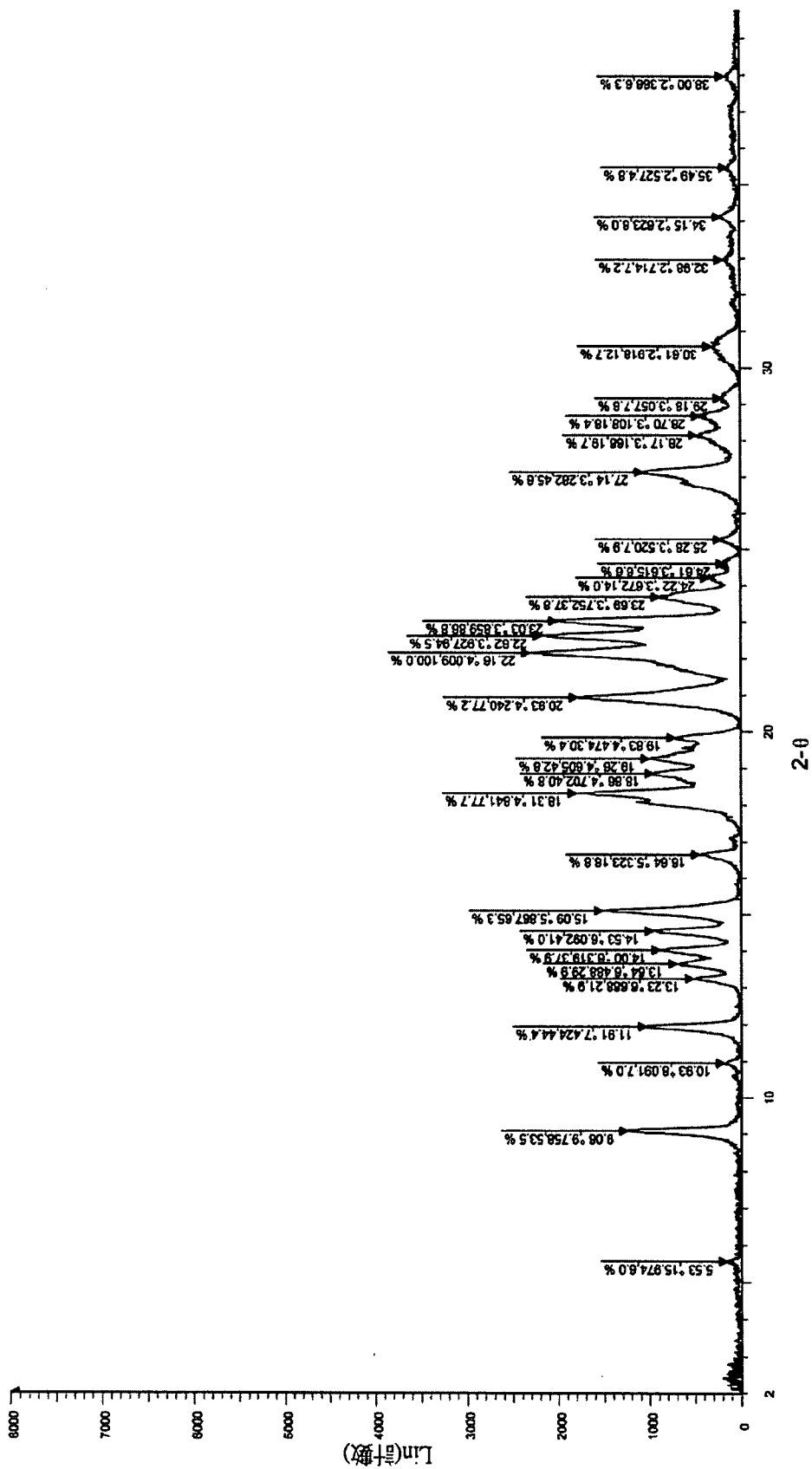
故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

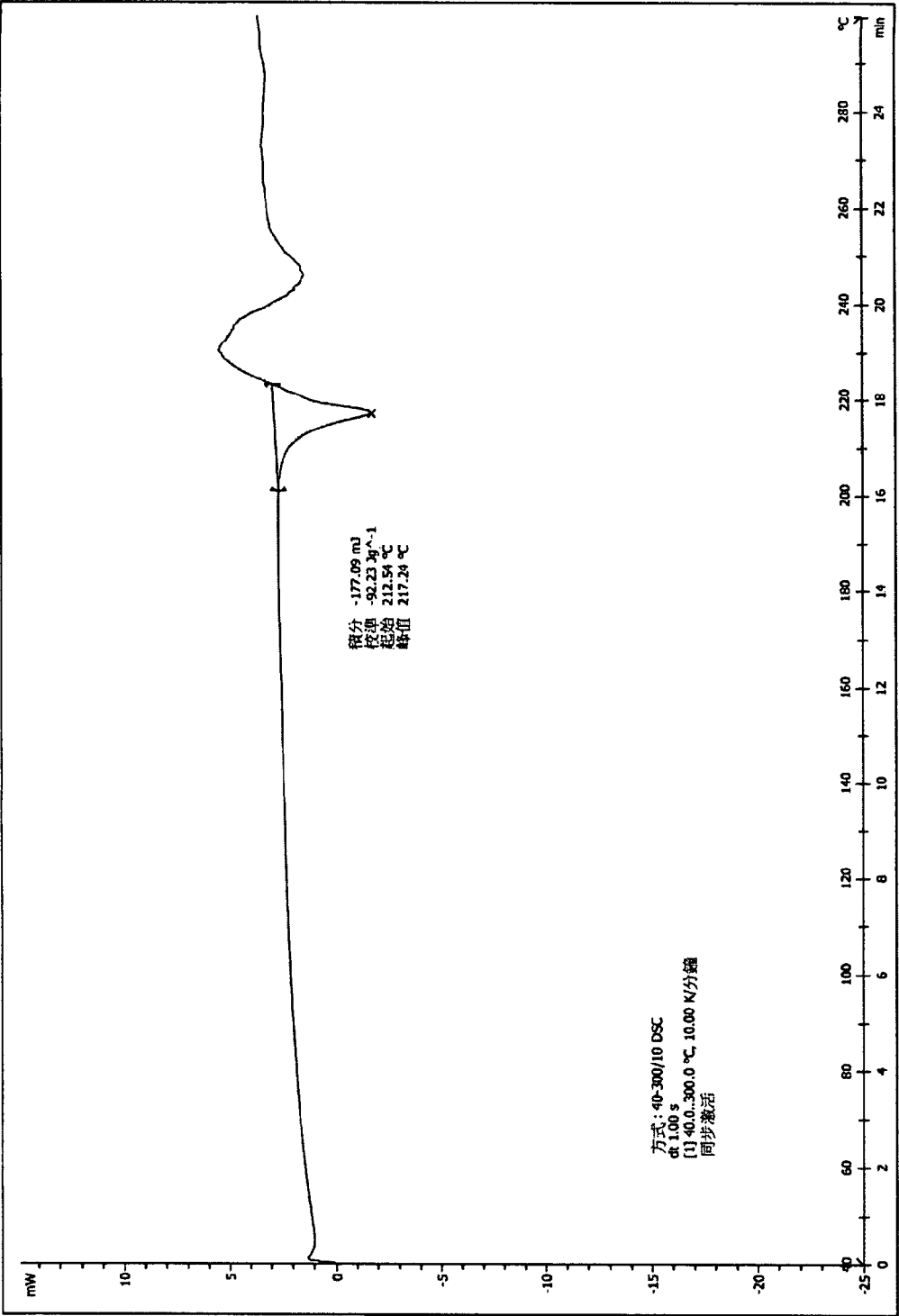


式 (I)

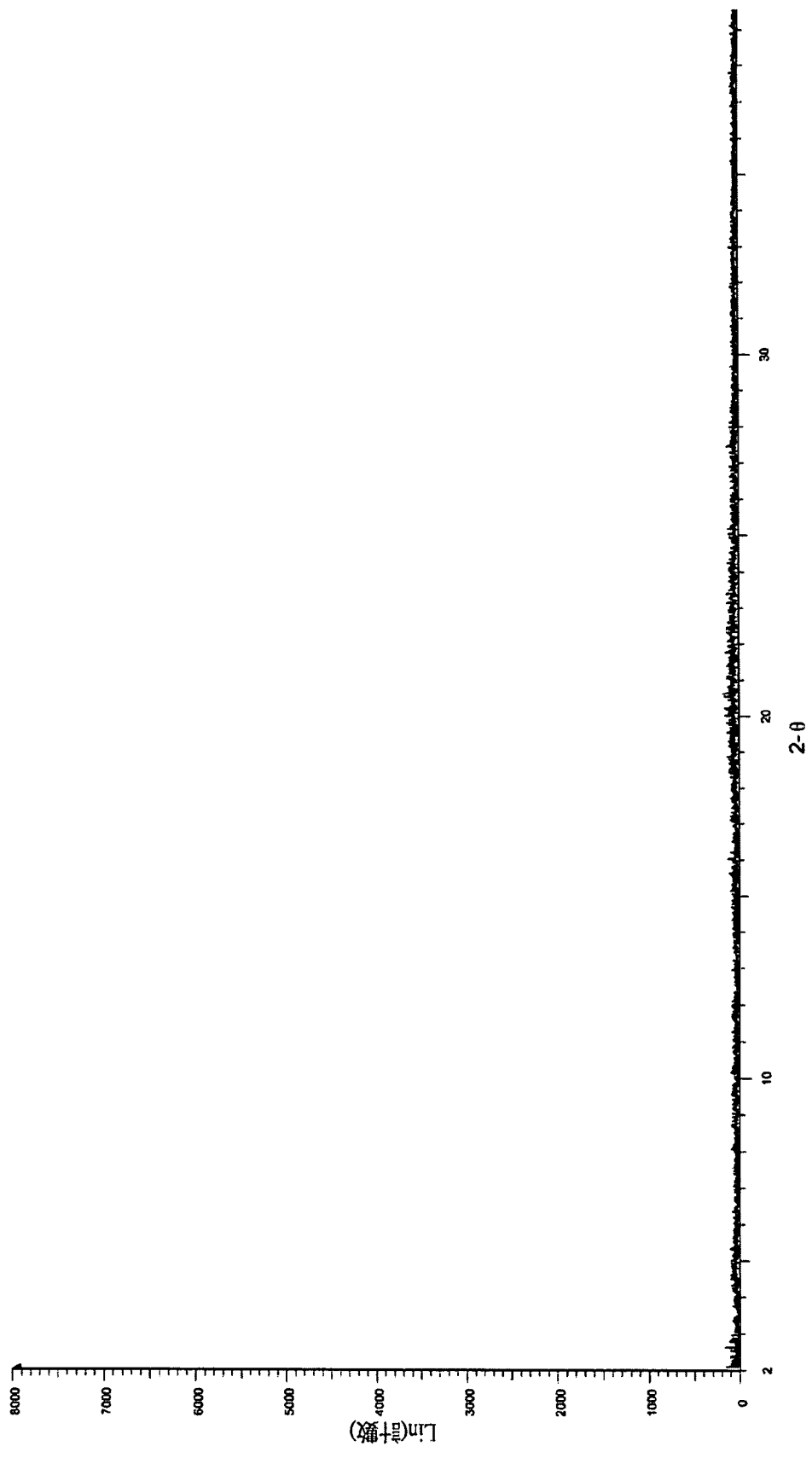
第1圖



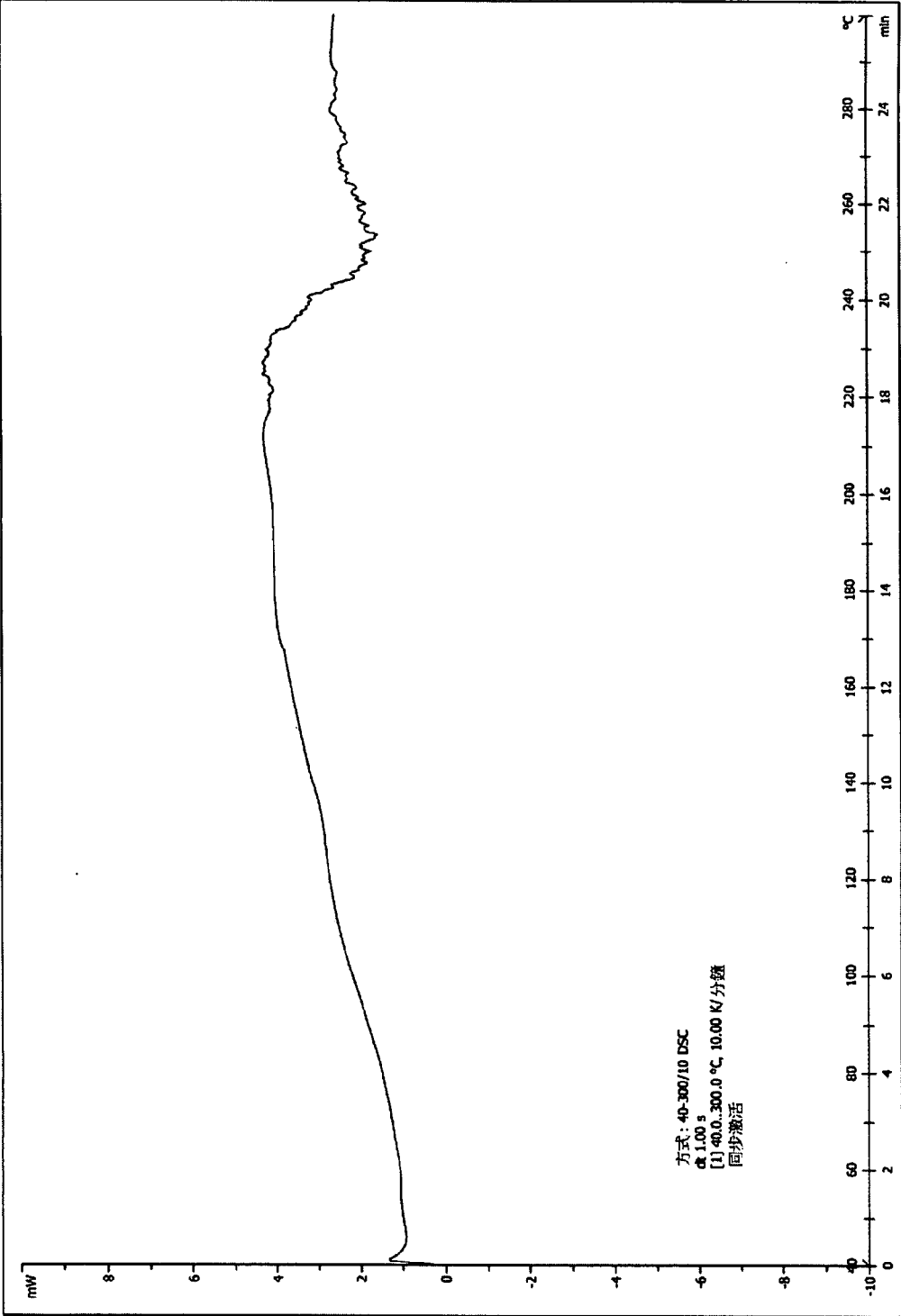
圖式



第2圖



第3圖



第4圖

申請專利範圍

1. 一種(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽的 II 型結晶，其特徵在於使用 Cu-K α 輻射，得到以 2θ 角度和晶面間距表示的 X-射線粉末繞射圖譜其中在約 8.96(9.87)，11.80(7.50)，13.12(6.74)，13.53(6.54)，13.89(6.37)，14.42(6.14)，14.98(5.91)，16.52(5.36)，18.20(4.87)，18.75(4.73)，19.15(4.63)，19.72(4.50)，20.82(4.26)，22.05(4.03)，22.52(3.95)，22.92(3.88)，23.58(3.77)和 27.04(3.30)有特徵峰。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的 II 型結晶，所述結晶具有如第 1 圖所示的 X-射線粉末繞射圖譜。
3. 一種製備如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽的 II 型結晶的方法，所述方法包括下述步驟：

1)將任何晶型或無定型的(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺加入適量的有機溶劑中，滴加濃硫酸，析晶，或加入反溶劑，析晶；或者任何晶型或無定型的(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽固體

加熱溶解於適量的有機溶劑中，冷卻、析晶；所述有機溶劑選自碳原子數小於等於 3 的醇類、酮類、酯類的任何一種，或者其中的一種或幾種與碳原子小於等於 3 的鹵代烴的混合溶劑；所述反溶劑選自異丙醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮；

2) 過濾結晶並洗滌，乾燥。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述的製備方法，其特徵在於在步驟 1) 中所述的有機溶劑為甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、乙酸乙酯；或二氯甲烷/甲醇、二氯甲烷/甲醇/乙醇、二氯甲烷/甲醇/異丙醇、二氯甲烷/甲醇/乙酸乙酯、二氯甲烷/甲醇/丙酮。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的製備方法，其中單一溶劑為甲醇；混合溶劑為二氯甲烷/甲醇/乙醇。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述的製備方法，混合溶劑的三者體積比為 12 : 3 : 10。
7. 一種藥物組合物，其含有如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的 (3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽的 II 型結晶和至少一種藥學上可接受的載體。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述的藥物組合物，其特徵在於其 (3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽的 II 型結晶的含量為 0.5mg 至

200mg。

9. 如申請專利範圍第 7 項所述的藥物組合物，其特徵在於，所述藥學上可接受的載體選自乳糖、甘露醇、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、羥丙基甲基纖維素、聚維酮和硬脂酸鎂中的至少一種。
10. 一種申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽的 II 型結晶或申請專利範圍第 7 至 9 項中任何一項所述的藥物組合物在製備治療與 JAK 激酶有關的疾病的藥物中的用途。
11. 一種申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的(3aR,5s,6aS)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺硫酸氫鹽的 II 型結晶或申請專利範圍第 7 至 9 項中任何一項所述的藥物組合物在製備治療風濕及類風濕性關節炎藥物中的用途。