



(10) 授权公告号 CN 109134409 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 29

(21) 申请号 201710449281.2

A61P 19/02 (2006.01)

(22) 申请日 2017.06.14

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109134409 A

(43) 申请公布日 2019.01.04

(73) 专利权人 中国科学院上海药物研究所

地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之
路555号(72) 发明人 杨春皓 缪泽鸿 谭村 宦霞娟
丁健 陈奕

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

专利代理师 崔佳佳 陆凤

(51) Int. Cl.

C07D 307/81 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2013117120 A1, 2013.08.15

CN 102627620 A, 2012.08.08

CN 104003940 A, 2014.08.27

CN 104003979 A, 2014.08.27

WO 2015032328 A1, 2015.03.12

吕扬 等. 晶型药物. 《晶型药物》. 人民卫生出版社, 2009, (第1版),

刘新泳 等. 实验室有机化合物制备与分离纯化技术. 《实验室有机化合物制备与分离纯化技术》. 人民卫生出版社, 2011, (第1版),

Mino R. Caira. Crystalline

Polymorphism of Organic Compounds. 《Topics in Current Chemistry》. 1998, 第198卷

金秋 等. 苯并呋喃类聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂的设计、合成及活性研究. 《有机化学》. 2012, 第33卷

审查员 郭美超

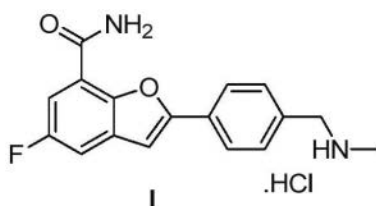
权利要求书4页 说明书12页 附图10页

(54) 发明名称

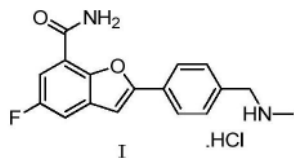
盐酸美呋哌瑞多晶型物及其制备方法与应
用

(57) 摘要

本发明涉及盐酸美呋哌瑞多晶型物及其制备方法与应用。具体地, 本发明公开了2-[4-(甲氨基甲基)苯基]-5-氟-苯并呋喃-7-甲酰胺盐酸盐(式I)的A、B、C三种晶型、三种晶型的制备方法及其这三种晶型在制备药物中的用途。



1. 一种如式I所示的盐酸美呋哌瑞的多晶型物,其特征在于,



所述多晶型物选自下组:盐酸美呋哌瑞晶型A、盐酸美呋哌瑞晶型B、盐酸美呋哌瑞晶型C;

所述晶型A的粉末衍射图谱具有下组的 2θ 值: $6.49 \pm 0.1^\circ$ 、 $12.625 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.271 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.727 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.933 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.913 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.139 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.618 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.082 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.084 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.406 \pm 0.1^\circ$ 和 $28.828 \pm 0.1^\circ$;

所述晶型B的粉末衍射图谱具有下组的 2θ 值: $6.145 \pm 0.1^\circ$ 、 $10.318 \pm 0.1^\circ$ 、 $12.459 \pm 0.1^\circ$ 、 $14.914 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.806 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.832 \pm 0.1^\circ$ 、 $23.295 \pm 0.1^\circ$ 、 $24.996 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.198 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.481 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.787 \pm 0.1^\circ$ 、 $27.285 \pm 0.1^\circ$ 、 $28.003 \pm 0.1^\circ$ 和 $29.59 \pm 0.1^\circ$;

所述晶型C的粉末衍射图谱具有下组的 2θ 值: $10.306 \pm 0.1^\circ$ 、 $12.666 \pm 0.1^\circ$ 、 $15.312 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.436 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.918 \pm 0.1^\circ$ 、 $20.748 \pm 0.1^\circ$ 、 $22.974 \pm 0.1^\circ$ 、 $24.553 \pm 0.1^\circ$ 、 $25.238 \pm 0.1^\circ$ 、 $26.241 \pm 0.1^\circ$ 、 $29.336 \pm 0.1^\circ$ 、 $32.739 \pm 0.1^\circ$ 、 $33.738 \pm 0.1^\circ$ 、 $34.118 \pm 0.1^\circ$ 、 35.204 。

2. 如权利要求1所述的盐酸美呋哌瑞的多晶型物,其特征在于,所述晶型A具有如下所示的粉末衍射图谱:

2 θ 角/ $^\circ$	强度%
6.49	15.8
10.339	9.4
12.625	11
15.271	100
17.395	2.8
18.121	7.8
18.844	6.5
19.482	8
20.727	34.8
21.448	6.6
22.933	11.4
23.133	8.7
23.913	21.3
24.5	4.2
25.139	24.3
25.618	11.6
26.082	26.2
27.084	12.1
27.406	20.8

28.828	11.3
29.31	3.5
29.891	9.2
30.591	3.3
30.789	3.8
32.717	5
33.681	5.1
35.163	3
35.441	2.1
35.964	2.9
36.688	3.5
37.048	5
38.132	1.3
39.375	3.6
40.075	1.8
40.68	2.7
43.606	1.4
43.926	1.4

°

3.如权利要求1所述的盐酸美呋哌瑞的多晶型物,其特征在于,所述晶型B具有如下所示的粉末衍射图谱:

2 θ 角/°	强度%
6.145	18.6
10.318	16.5
12.459	12.8
14.914	100
15.154	8.5
17.204	3.5
17.6	5.4
18.643	6.3
19.082	6.6
19.965	3.6
20.806	51.1
22.832	10.7
23.295	10.9
23.933	4.6
24.996	30.1
25.198	42.1
25.481	11
25.778	2.5
26.787	10.8
27.285	10.4
28.003	19.8
29.59	18.2

31.374	2.7
32.012	2.1
32.536	2.4
32.9	6.3
33.519	3.2
33.722	3.6
35.065	2.6
35.724	9.8
36.046	5.4
36.767	3.5
39.012	6
39.426	1.7

。

4. 如权利要求1所述的盐酸美呋哌瑞的多晶型物,其特征在于,所述晶型C具有如下所示的粉末衍射图谱:

2 θ 角/ $^{\circ}$	强度%
10.306	19.2
12.666	17.9
15.312	100.0
17.436	23.3
18.918	33.8
20.748	90.0
22.974	37.1
24.553	27.1
25.238	16.7
26.241	52.1
29.336	27.1
32.739	45.0
33.738	20.4
34.118	18.8
35.204	26.7

。

5. 如权利要求1所述的盐酸美呋哌瑞的多晶型物,其特征在于,所述晶型A还具有选自下组的一个或多个特征:

- (1) 所述晶型A具有基本上如图1b所示的DSC图谱;
- (2) 所述晶型A具有基本上如图1c所示的红外谱图;
- (3) 所述晶型A具有基本上如图1d所示的TG图谱;和
- (4) 所述晶型A具有基本上如图1e所示的拉曼图谱。

6. 如权利要求1所述的盐酸美伐哌瑞的多晶型物,其特征在于,所述晶型B还具有选自下组的一个或多个特征:

- (1) 所述晶型B具有基本上如图2b所示的DSC图谱;
- (2) 所述晶型B具有基本上如图2c所示的红外谱图;
- (3) 所述晶型B具有基本上如图2d所示的TG图谱;和
- (4) 所述晶型B具有基本上如图2e所示的拉曼图谱。

7. 如权利要求1所述的盐酸美伐哌瑞的多晶型物,其特征在于,所述晶型C还具有选自下组的一个或多个特征:

- (1) 所述晶型C具有基本上如图3b所示的DSC图谱;
- (2) 所述晶型C具有基本上如图3c所示的红外谱图;
- (3) 所述晶型C具有基本上如图3d所示的TG图谱;和
- (4) 所述晶型C具有基本上如图3e所示的拉曼图谱。

8. 如权利要求1所述的盐酸美伐哌瑞的多晶型物,其特征在于,所述晶型A具有基本如图1a所示的XRPD图。

9. 如权利要求1所述的盐酸美伐哌瑞的多晶型物,其特征在于,所述晶型B具有基本如图2a所示的XRD图。

10. 如权利要求1所述的盐酸美伐哌瑞的多晶型物,其特征在于,所述晶型C具有基本如图3a所示的XRPD图。

11. 一种如权利要求1中所述的盐酸美伐哌瑞的多晶型物的制备方法,其特征在于,包括步骤:

(i) 在0℃~80℃下,将盐酸美伐哌瑞晶型A溶于醇,从而形成含盐酸美伐哌瑞的醇溶液;

(ii) 向步骤i)的醇溶液中滴加有机溶剂,搅拌,静置,析出晶体;和

(iii) 分离并干燥析出的晶体,从而得到盐酸美伐哌瑞晶型B;

其中,所述的醇选自下组:甲醇、乙醇、丙醇、叔丁醇、丁醇、辛醇、戊醇、己醇、庚醇、葵醇、或其组合;所述的有机溶剂选自下组:丁酮、甲基叔丁基醚、乙酸异丙酯、或其组合;

或所述的制备方法包括步骤:

(a) 在0℃~80℃下,将盐酸美伐哌瑞晶型A溶于醇或醇水体系中,从而形成含盐酸美伐哌瑞的醇或醇水溶液;

(b) 用盐酸将步骤a)的醇或醇水溶液调pH到酸性,室温搅拌,静置,析出晶体;和

(c) 分离并干燥析出的晶体,从而得到盐酸美伐哌瑞晶型C;

其中,所述的醇-水体系选自下组:甲醇-水、乙醇-水、丙醇-水、叔丁醇-水、丁醇-水、辛醇-水、戊醇-水、己醇-水、庚醇-水或葵醇-水。

12. 一种药物组合物,其特征在于,所述组合物包含药物有效剂量的如权利要求1~10中任意一项所述的盐酸美伐哌瑞的多晶型物,及其药学上可接受的赋形剂或载体。

13. 一种如权利要求1~10中任一项所述的盐酸美伐哌瑞的多晶型物或如权利要求12中所述的组合物的用途,其特征在于,用于制备治疗和/或预防与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶PARP相关疾病的药物。

盐酸美呋哌瑞多晶型物及其制备方法与应用

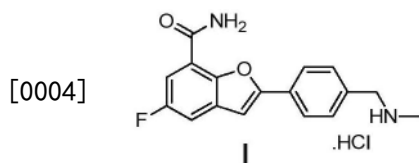
技术领域

[0001] 本发明具体地涉及盐酸美呋哌瑞即2-[4-(甲胺基甲基)苯基]-5-氟-苯并呋喃-7-甲酰胺盐酸盐的多晶型体、及多晶型体盐酸美呋哌瑞的制备方法及其在制备药物中的用途,属于药物化学范畴。

背景技术

[0002] 一种化合物的不同的晶型可能具有不同的性能,例如溶解度、溶解速率、悬浮稳定性、研磨期间的稳定性、蒸汽压力、光学和机械性能、吸湿性、晶型尺寸、过滤性能、干燥、密度、熔点、降解稳定性、防止相变为其它晶型的稳定性、颜色甚至化学反应性等等。更为重要的是,小分子化合物药物的晶型不同,可能导致它的溶解、溶出性能、药物动力学和生物利用度发生改变,进而影响药物的疗效和安全性能,所以在小分子药物研发过程中应全面考虑它的多晶型问题。因此晶型研究和控制成为小分子药物研发过程中的一项重要研究内容之一。

[0003] 在W02013117120中公开了具有药学价值的PARP选择性抑制剂,其中具体描述该系列抑制剂的一个实例(参见第37页实施例21)为2-[4-(甲胺基甲基)苯基]-5-氟-苯并呋喃-7-甲酰胺盐酸盐(以下称为盐酸美呋哌瑞),其结构如式I:

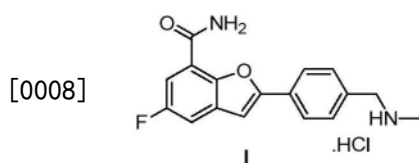


[0005] 通过W02013117120中所述公开方法获得该化合物的表征是通过¹HMR分析和/或测量熔点来进行。在现有技术中,不同结晶形式的盐酸美呋哌瑞的观察还未描述,至于特定晶型的任何表征以及用于获得特定晶型的制备方法也没有描述。不同盐酸美呋哌瑞的晶型,可能导致它的溶解、溶出性能、药物动力学和生物利用度发生改变,进而影响药物的疗效和安全性能。因此,对于大规模制备盐酸美呋哌瑞,了解是否存在此化合物的不同晶型(也经常称为多晶型物,或在溶剂包夹的情况下为假多晶型物),如何获得它们,及其特征性能如何至关重要。

发明内容

[0006] 针对以上背景,本发明公开了盐酸美呋哌瑞多种晶型、表征及制备方法及其用途。所以本发明所要解决的技术问题是提供盐酸美呋哌瑞的多晶型,为盐酸美呋哌瑞进一步深入开发提供技术保障。

[0007] 本发明的第一方面提供了一种如式I所示的盐酸美呋哌瑞的多晶型物。



[0009] 在另一优选例中,所述的多晶型物为盐酸美呋哌瑞晶型A,其粉末衍射图谱包括3个或3个以上选自下组的 2θ 值: $6.49\pm 0.1^\circ$ 、 $12.625\pm 0.1^\circ$ 、 $15.271\pm 0.1^\circ$ 、 $20.727\pm 0.1^\circ$ 、 $22.933\pm 0.1^\circ$ 、 $23.913\pm 0.1^\circ$ 、 $25.139\pm 0.1^\circ$ 、 $25.618\pm 0.1^\circ$ 、 $26.082\pm 0.1^\circ$ 、 $27.084\pm 0.1^\circ$ 、 $27.406\pm 0.1^\circ$ 和 $28.828\pm 0.1^\circ$ 。

[0010] 在另一优选例中,所述晶型A还具有选自下组的一个或多个特征:

[0011] (1)所述晶型A具有基本上如图1b所示的DSC图谱;

[0012] (2)所述晶型A具有基本上如图1c所示的红外谱图;

[0013] (3)所述晶型A具有基本上如图1d所示的TG图谱;和

[0014] (4)所述晶型A具有基本上如图1e所示的拉曼图谱。

[0015] 在另一优选例中,所述的多晶型物为盐酸美呋哌瑞晶型B,其粉末衍射图谱包括3个或3个以上选自下组的 2θ 值: $6.145\pm 0.1^\circ$ 、 $10.318\pm 0.1^\circ$ 、 $12.459\pm 0.1^\circ$ 、 $14.914\pm 0.1^\circ$ 、 $20.806\pm 0.1^\circ$ 、 $22.832\pm 0.1^\circ$ 、 $23.295\pm 0.1^\circ$ 、 $24.996\pm 0.1^\circ$ 、 $25.198\pm 0.1^\circ$ 、 $25.481\pm 0.1^\circ$ 、 $26.787\pm 0.1^\circ$ 、 $27.285\pm 0.1^\circ$ 、 $28.003\pm 0.1^\circ$ 和 $29.59\pm 0.1^\circ$ 。

[0016] 在另一优选例中,所述晶型B还具有选自下组的一个或多个特征:

[0017] (1)所述晶型B具有基本上如图2b所示的DSC图谱;

[0018] (2)所述晶型B具有基本上如图2c所示的红外谱图;

[0019] (3)所述晶型B具有基本上如图2d所示的TG图谱;和

[0020] (4)所述晶型B具有基本上如图2e所示的拉曼图谱。

[0021] 在另一优选例中,所述的多晶型物为盐酸美呋哌瑞晶型C,其粉末衍射图谱包括3个或3个以上选自下组的 2θ 值: $10.306\pm 0.1^\circ$ 、 $12.666\pm 0.1^\circ$ 、 $15.312\pm 0.1^\circ$ 、 $17.436\pm 0.1^\circ$ 、 $18.918\pm 0.1^\circ$ 、 $20.748\pm 0.1^\circ$ 、 $22.974\pm 0.1^\circ$ 、 $24.553\pm 0.1^\circ$ 、 $25.238\pm 0.1^\circ$ 、 $26.241\pm 0.1^\circ$ 、 $29.336\pm 0.1^\circ$ 、 $32.739\pm 0.1^\circ$ 、 $33.738\pm 0.1^\circ$ 、 $34.118\pm 0.1^\circ$ 、 35.204 。

[0022] 在另一优选例中,所述晶型C还具有选自下组的一个或多个特征:

[0023] (1)所述晶型C具有基本上如图3b所示的DSC图谱;

[0024] (2)所述晶型C具有基本上如图3c所示的红外谱图;

[0025] (3)所述晶型C具有基本上如图3d所示的TG图谱;和

[0026] (4)所述晶型C具有基本上如图3e所示的拉曼图谱。

[0027] 本发明的第二方面提供了一种如本发明第一方面所述的盐酸美呋哌瑞的多晶型物的制备方法,包括步骤:

[0028] (i) 在 $0^\circ\text{C}\sim 80^\circ\text{C}$ 下,将盐酸美呋哌瑞晶型A溶于醇,从而形成含盐酸美呋哌瑞的醇溶液;

[0029] (ii) 向步骤i)的醇溶液中滴加有机溶剂,搅拌,静置,析出晶体;和

[0030] (iii) 分离并干燥析出的晶体,从而得到盐酸美呋哌瑞晶型B;

[0031] 其中,所述的醇选自下组:甲醇、乙醇、丙醇、叔丁醇、丁醇、辛醇、戊醇、己醇、庚醇、葵醇、或其组合;所述的有机溶剂选自下组:丁酮、甲基叔丁基醚、乙酸异丙酯、或其组合;

[0032] 或所述的制备方法包括步骤:

[0033] (a) 在 $0^\circ\text{C}\sim 80^\circ\text{C}$ 下,将盐酸美呋哌瑞晶型A溶于醇或醇水体系中,从而形成含盐酸美呋哌瑞的醇或醇水溶液;

[0034] (b) 用盐酸将步骤a)的醇或醇水溶液调pH到酸性,室温搅拌,静置,析出晶体;和

- [0035] (c)分离并干燥析出的晶体,从而得到盐酸美呋哌瑞晶型C;
- [0036] 其中,所述的醇-水体系选自下组:甲醇-水、乙醇-水、丙醇-水、叔丁醇-水、丁醇-水、辛醇-水、戊醇-水、己醇-水、庚醇-水或葵醇-水。
- [0037] 在另一优选例中,所述的醇为甲醇或乙醇,较佳地,为乙醇。
- [0038] 在另一优选例中,所述的有机溶剂为丁酮或甲基叔丁基醚,较佳地,为丁酮。
- [0039] 在另一优选例中,所述的醇水体系为甲醇-水或乙醇-水,较佳地,为乙醇-水。
- [0040] 在另一优选例中,用盐酸将步骤a)的醇或醇水溶液到酸性的区间为1~5,较佳地,pH为2~4,更佳地,pH为2。
- [0041] 在另一优选例中,在25℃~100℃下干燥析出的晶体。
- [0042] 本发明的第三方面提供了一种药物组合物,所述组合物包含药物有效剂量的如本发明第一方面所述的盐酸美呋哌瑞的多晶型物,及其药学上可接受的赋形剂或载体。
- [0043] 本发明的第四方面提供了一种如本发明第一方面所述的盐酸美呋哌瑞的多晶型物或如本发明第三方面所述的组合物的用途,用于制备治疗和/或预防与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶PARP相关疾病的药物。
- [0044] 在另一优选例中,所述的疾病包括:肿瘤、炎症、心血管疾病、糖尿病、风湿性关节炎、内毒素性休克和中风。
- [0045] 在另一优选例中,所述的肿瘤包括:BRCA1或BRCA2缺失或突变的肿瘤。
- [0046] 在另一优选例中,所述的肿瘤包括:卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、宫颈癌、神经胶质瘤和尤文氏肉瘤。
- [0047] 在另一优选例中,所述的药物包括抗肿瘤药物和/或抗炎药物。
- [0048] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

附图说明

- [0049] 附图1a为盐酸美呋哌瑞Form A的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0050] 附图1b为盐酸美呋哌瑞Form A的DSC谱图;
- [0051] 附图1c为盐酸美呋哌瑞Form A的红外(IR)光谱图;
- [0052] 附图1d为盐酸美呋哌瑞Form A的TG谱图;
- [0053] 附图1e为盐酸美呋哌瑞Form A的拉曼光(Raman)谱图;
- [0054] 附图2a为盐酸美呋哌瑞Form B的X射线粉末衍射(XRD)图;
- [0055] 附图2b为盐酸美呋哌瑞Form B的DSC谱图;
- [0056] 附图2c为盐酸美呋哌瑞Form B的红外(IR)光谱图;
- [0057] 附图2d为盐酸美呋哌瑞Form B的TG谱图;
- [0058] 附图2e为盐酸美呋哌瑞Form B的拉曼光(Raman)谱图;
- [0059] 附图3a为盐酸美呋哌瑞Form C的X射线粉末衍射(XRPD)图;
- [0060] 附图3b为盐酸美呋哌瑞Form C的DSC谱图;
- [0061] 附图3c为盐酸美呋哌瑞Form C的红外(IR)光谱图;
- [0062] 附图3d为盐酸美呋哌瑞Form C的TG谱图;

[0063] 附图3e为盐酸美呋哌瑞Form C的拉曼光(Raman)谱图。

具体实施方式

[0064] 本发明人经过广泛而深入的研究,意外地发现了盐酸美呋哌瑞的三种新型多晶型物,且制备工艺简单高效,重复性好,可实现规模化工业生产。在此基础上,完成了本发明。

[0065] 术语说明

[0066] 除非另外定义,否则本文中所用的全部技术与科学术语均具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0067] 如本文所用,在提到具体列举的数值中使用术语“约”意指该值可以从列举的值变动不多于1%。例如,如本文所用,表述“约100”包括99和101之间的全部值(例如,99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0068] 对于用 2θ 角表示的特征衍射峰,术语“约”表示列举的值变动不多于 0.2° ,例如约为 X° ,则表示 $X \pm 0.2^\circ$,较佳地 $X \pm 0.1^\circ$ 。

[0069] 如本文所用,术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之,所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”。

[0070] 如本文所用,术语“室温”一般指 $4-30^\circ\text{C}$,较佳地指 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。

[0071] 如本文所用,术语“药学上可接受的”成分是指适用于人和/或动物而无过度不良反应(如毒性、刺激和变态反应),即有合理的效益/风险比的物质。

[0072] 如本文所用,术语“有效量”指治疗剂治疗、缓解或预防目标疾病或状况的量,或是表现出可检测的治疗或预防效果的量。对于某一对象的精确有效量取决于该对象的体型和健康状况、病症的性质和程度、以及选择给予的治疗剂和/或治疗剂的组合。因此,预先指定准确的有效量是没用的。然而,对于某给定的状况而言,可以用常规实验来确定该有效量,临床医师是能够判断的。

[0073] 结晶

[0074] 可以通过操作溶液,使得感兴趣化合物的溶解度极限被超过,从而完成生产规模的结晶。这可以通过多种方法来完成,例如,在相对高的温度下溶解化合物,然后冷却溶液至饱和极限以下。或者通过沸腾、常压蒸发、真空干燥或通过其它的一些方法来减小液体体积。可通过加入抗溶剂或化合物在其中具有低的溶解度的溶剂或这样的溶剂的混合物,来降低感兴趣化合物的溶解度。另一种可选方法是调节pH值以降低溶解度。有关结晶方面的详细描述请参见Crystallization,第三版,J W Mullens, Butterworth-Heinemann Ltd., 1993, ISBN 0750611294。

[0075] 假如期望盐的形成与结晶同时发生,如果盐在反应介质中比原料溶解度小,那么加入适当的酸或碱可导致所需盐的直接结晶。同样,在最终想要的形式比反应物溶解度小的介质中,合成反应的完成可使最终产物直接结晶。

[0076] 结晶的优化可包括用所需形式的晶体作为晶种接种于结晶介质中。另外,许多结晶方法使用上述策略的组合。一个实施例是在高温下将感兴趣的化合物溶解在溶剂中,随后通过受控方式加入适当体积的抗溶剂,以使体系正好在饱和水平之下。此时,可加入所需形式的晶种(并保持晶种的完整性),将体系冷却以完成结晶。

[0077] 本发明的多晶型物

[0078] 本发明的盐酸美呋哌瑞多晶型物包括三种晶型：即A晶型、B晶型和C晶型。

[0079] A晶型

[0080] 本发明的盐酸美呋哌瑞A晶型的粉末X射线衍射图谱在衍射角(2θ)约为6.49, 12.625, 15.271, 20.727, 22.933, 23.913, 25.139, 25.618, 26.082, 27.084, 27.406, 28.828处有明显特征吸收峰。

[0081] 所述A晶型盐酸美呋哌瑞的X射线粉末衍射图基本上与图1a一致；所述DSC图谱、红外图谱、TG图谱和拉曼图谱基本上与图1b、1c、1d和1e一致。

[0082] 从图1b中可以看出，所述晶型A在约280-300℃区间内有特征吸热峰。

[0083] 从图1c中可以看出，所述晶型A的红外光谱至少在 3486cm^{-1} 、 3172cm^{-1} 、 2923cm^{-1} 、 2709cm^{-1} 、 2476cm^{-1} 、 1666cm^{-1} 、 1608cm^{-1} 、 1592cm^{-1} 、 1469cm^{-1} 、 1428cm^{-1} 、 1378cm^{-1} 、 1338cm^{-1} 、 1189cm^{-1} 、 1114cm^{-1} 、 946cm^{-1} 、 779cm^{-1} 和 470cm^{-1} 处具有特征峰，误差范围为 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

[0084] 从图1d中可以分析得出：所述晶型A的热失重分析在 $250 \pm 20^\circ\text{C}$ 开始分解。

[0085] B晶型

[0086] 本发明的盐酸美呋哌瑞B晶型的粉末X射线衍射图谱在衍射角(2θ)约为6.145, 10.318, 12.459, 14.914, 20.806, 22.832, 23.295, 24.996, 25.198, 25.481, 26.787, 27.285, 28.003, 29.59处有明显特征吸收峰。

[0087] 所述B晶型盐酸美呋哌瑞的X射线粉末衍射图基本上与图2a一致；所述DSC图谱、红外图谱、TG图谱和拉曼图谱基本上与图2b、2c、2d和2e一致。

[0088] 从图2b中可以看出，所述晶型B在约280-300℃区间内有特征吸热峰。

[0089] 从图2c中可以看出，所述晶型B的红外光谱至少在 3469cm^{-1} 、 3164cm^{-1} 、 2923cm^{-1} 、 2701cm^{-1} 、 2470cm^{-1} 、 1654cm^{-1} 、 1606cm^{-1} 、 1589cm^{-1} 、 1428cm^{-1} 、 1469cm^{-1} 、 1428cm^{-1} 、 1378cm^{-1} 、 1338cm^{-1} 、 1189cm^{-1} 、 1172cm^{-1} 、 1103cm^{-1} 和 779cm^{-1} 等处具有特征峰，误差范围为 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

[0090] 从图2d中可以分析得出：所述晶型B的热失重分析在 $250 \pm 20^\circ\text{C}$ 开始分解。

[0091] C晶型

[0092] 本发明的盐酸美呋哌瑞C晶型的粉末X射线衍射图谱在衍射角(2θ)约为10.306, 12.666, 15.312, 17.436, 18.918, 20.748, 22.974, 24.553, 25.238, 26.241, 29.336, 32.739, 33.738, 34.118, 35.204处有明显特征吸收峰。

[0093] 所述C晶型盐酸美呋哌瑞的X射线粉末衍射图基本上与图3a一致；所述DSC图谱、红外图谱、TG图谱和拉曼图谱基本上与图3b、3c、3d和3e一致。

[0094] 从图3b中可以看出，所述晶型C在约270-300℃区间内有特征吸热峰。

[0095] 从图3c中可以看出，所述晶型C的红外光谱至少在 3485cm^{-1} 、 3227cm^{-1} 、 3170cm^{-1} 、 3047cm^{-1} 、 2747cm^{-1} 、 2709cm^{-1} 、 2475cm^{-1} 、 1665cm^{-1} 、 1609cm^{-1} 、 1468cm^{-1} 、 1428cm^{-1} 、 1377cm^{-1} 、 1338cm^{-1} 、 1190cm^{-1} 、 1173cm^{-1} 、 1114cm^{-1} 、 947cm^{-1} 、 838cm^{-1} 和 779cm^{-1} 等处具有特征峰，误差范围为 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

[0096] 从图3d中可以分析得出：所述晶型C的热失重分析在 $250 \pm 20^\circ\text{C}$ 开始分解。

[0097] 从上述实验结果可以看出，本发明的A晶型、B晶型和C晶型结晶度高且具备良好的热稳定性。

[0098] 多晶型物的制备方法

[0099] 本发明还提供了上述盐酸美呋哌瑞A、B和C三种晶体的制备方法，具体步骤如下。

[0100] 盐酸美呋哌瑞A晶型的制备

[0101] 将美呋哌瑞游离态溶于有机溶剂中,缓慢滴加当量比的HCl/有机溶剂,搅拌析出固体,固体过滤,干燥,得到A晶型盐酸美呋哌瑞;其中所述的有机溶剂可以为甲醇、乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、丙酮中一种或多种的组合。

[0102] 盐酸美呋哌瑞B晶型的制备

[0103] 将A晶型盐酸美呋哌瑞溶于甲醇或乙醇中,缓慢滴加对原料高度不溶的有机溶剂,搅拌,静置,过滤溶液,固体部分在25度下干燥,得到B晶型的盐酸美呋哌瑞。

[0104] 其中所述的对原料高度不溶的有机溶剂为丁酮、甲基叔丁基醚、乙酸异丙酯中的任意一种或两种以上的组合,较佳地,为丁酮或甲基叔丁基醚,更佳地,为丁酮。

[0105] 盐酸美呋哌瑞C晶型的制备

[0106] 将A晶型盐酸美呋哌瑞完全溶于醇或醇水体系中,用盐酸调PH到酸性,室温搅拌,过滤得白色固体为C晶型的盐酸美呋哌瑞,其中所述醇为甲醇、乙醇、丙醇、叔丁醇、丁醇、辛醇、戊醇、己醇、庚醇、葵醇等,较佳地,为甲醇或乙醇,更佳地,为乙醇。

[0107] 所述醇-水体系为甲醇-水、乙醇-水、丙醇-水、叔丁醇-水、丁醇-水、辛醇-水、戊醇-水、己醇-水、庚醇-水或葵醇-水等,优选甲醇-水或乙醇-水体系,更优选乙醇-水体系;

[0108] 所述调pH到酸性的区间为1~5,优选pH为2~4.更优选pH为2。

[0109] 药物组合物

[0110] 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的盐酸美呋哌瑞多晶型物,即晶型A、晶型B和晶型C、以及其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是:化合物的量足以明显改善病情,而不至于产生严重的副作用。

[0111] “药学上可以接受的载体”指的是:一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,它们适合于人使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的多晶型物以及它们之间相互掺和,而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

[0112] 本发明的多晶型物通常与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a) 填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e) 缓溶剂,例如石蜡;(f) 吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,例如,高岭土;和(i) 润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

[0113] 优选地,所述的赋形剂包括填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂在内的其中一种或几种。

[0114] 优选地,所述的填充剂为包括淀粉、乳糖、微晶纤维素、糊精、甘露醇、氧化酶、硫酸钙在内的任意一种或几种的混合物。

[0115] 优选地,所述的崩解剂包括羧甲基纤维素及其盐、交联羧甲基纤维素及其盐、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素在内的任意一种或几种。

[0116] 优选地,所述的粘合剂包括聚维酮、羟丙基甲基纤维素、淀粉浆、预胶化淀粉在内的任意一种或几种。

[0117] 优选地,所述润滑剂包括硬脂富马酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸钙在内的任意一种或几种。

[0118] 应用

[0119] 本发明的盐酸美伐哌瑞的多晶型物用于制备预防和/或治疗与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶PARP相关疾病的药物;也可以用于制备预防和/或治疗肿瘤的药物;还可以用于制备抗炎药物。

[0120] 与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶PARP相关疾病包括肿瘤、炎症以及局部缺血-再灌注并发的疾病如心血管疾病,糖尿病,风湿性关节炎,内毒素性休克,中风等。所述肿瘤为同源重组修复缺陷的肿瘤,即BRCA1或BRCA2缺失或突变的肿瘤,如卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、宫颈癌、神经胶质瘤、尤文氏肉瘤等。

[0121] 本发明的主要优点包括:

[0122] 与现有技术相比,本发明的主要优点在于:

[0123] 1. 本发明提供了不同晶型盐酸美伐哌瑞,在不同溶剂配比结晶形式下可以分别转为A、B、C三种晶型。这三种多晶型物的制法简便,产品晶型纯度高、稳定性好、便于储存。

[0124] 2. 本发明的三种多晶型物的制备方法,制备工艺简单,易于操作,工艺重复性很好,得到的产品晶型纯度高。

[0125] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合附图及实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

[0126] 以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

[0127] 实验条件:

[0128] 1) XRPD方法

[0129] 仪器型号:Bruker D8advance,靶:Cu K α (40kV, 40mA), 样品到检测器距离为30cm, 扫描范围为3°-40° (2 θ 值), 扫描步径:0.1。需要说明的是,在粉末样品X射线衍射图谱中,由晶型化合物得到的衍射谱图特定的晶型往往是特征性的,其中谱带(尤其是在低角度)的相对强度可能会因为结晶条件、粒径、混合物的相对含量和其它测试条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此,衍射峰的相对强度对所针对的晶体并非是特征性的,判断是否与已知的晶型相同时,更应该注意的是峰的位置而不是它们的相对强度。另外判断晶型是否一样是应注意保持整体观念,因为并不是一条衍射线代表一个物相,而是一套特定的“d-1/11”数据才代表某一物相。还应指出的是,在混合物的鉴定中,由于含量下降等因素会造成部分衍射线的缺失,此时,无需依赖高纯试样中观察到的安全谱带,甚至一条谱带也可能对给定的晶体是特征性的

[0130] 2) DSC方法仪器型号:Perkin Elmer DSC 8500,温度范围为50-280℃,扫描速率为10℃/min,氮气流速为50ml/min。

[0131] 3) IR方法采用美国尼高力公司的Nicolot-Magna FT-IR750红外光谱仪于室温检测,检测范围为4000-350厘米⁻¹的波数。

[0132] 4) TGA方法仪器型号:Netzsch TG 209F3,温度范围为30-400℃,扫描速率为10K/min,吹扫气流速为25mL/min,保护气流速为15mL/min。

[0133] 5) Raman方法仪器型号:Thermo Scientific,DXR Raman Microscope;Laser power level:150.0mW,Filter:780nm,Spectrograph aperture:25slit-25,Exposure time:1.00sec,Number of exposures:10,Number of background exposures:32。

[0134] 6) DVS方法仪器型号:SMS DVS Intrinsic,0~95%RH,温度:25℃

[0135] 实施例1

[0136] Form A的制备方法:

[0137] 将游离的盐酸美呋哌瑞(59.6g,199.9mmol,纯度大于97%)加入到甲醇/二氯甲烷(v/v=1:1,2000mL)中剧烈搅拌,固体不完全溶解使体系成悬浮系统,冷却到0℃,开始缓慢滴加8N盐酸的乙酸乙酯体系(250mL),体系完全溶解。滴加完毕,反应系统在0℃~10℃下继续搅拌12小时,析出大量固体,过滤得到滤饼。滤饼在50℃~55℃真空干燥到恒重得到Form A。

[0138] 经X-射线粉末衍射测定,显示得到的晶型为A的盐酸美呋哌瑞--具体峰位如表1,参见附图1a:

[0139] 表1:A晶型盐酸美呋哌瑞的X-射线粉末衍射(XRPD)数据

[0140]

2 θ 角/°	d/Å	强度%
6.49	13.6084	15.8
10.339	8.5491	9.4
12.625	7.0059	11
15.271	5.7972	100
17.395	5.094	2.8
18.121	4.8914	7.8
18.844	4.7053	6.5
19.482	4.5526	8
20.727	4.2819	34.8
21.448	4.1396	6.6
22.933	3.8748	11.4
23.133	3.8418	8.7
23.913	3.7181	21.3
24.5	3.6304	4.2
25.139	3.5395	24.3
25.618	3.4743	11.6

[0141]

26.082	3.4137	26.2
27.084	3.2896	12.1
27.406	3.2517	20.8
28.828	3.0944	11.3
29.31	3.0446	3.5
29.891	2.9867	9.2
30.591	2.9199	3.3
30.789	2.9016	3.8
32.717	2.7349	5
33.681	2.6588	5.1
35.163	2.5501	3
35.441	2.5307	2.1
35.964	2.4951	2.9
36.688	2.4475	3.5
37.048	2.4245	5
38.132	2.3581	1.3
39.375	2.2865	3.6
40.075	2.2481	1.8
40.68	2.216	2.7
43.606	2.0739	1.4
43.926	2.0596	1.4

[0142] 对得到的样品进行其它测试,得到的DSC图谱、红外谱图、TG图谱和拉曼图谱基本上与附图1b、1c、1d和1e一致。

[0143] 实施例2

[0144] Form A的制备方法:

[0145] 取大约25mg实施例1中的盐酸美呋哌瑞,在25℃与1ml甲醇搅拌平衡至少24h,随后,分别过滤溶液,固体部分在空气中干燥10min,随后做XRPD检测,其X-射线粉末衍射数据结果如表1所示。

[0146] 实施例3

[0147] Form A的制备方法:

[0148] 与实施例2不同之处在于将溶剂置换成为乙醇,其X-射线粉末衍射数据结果如表1所示。

[0149] 实施例4

[0150] Form A的制备方法:

[0151] 与实施例2不同之处在于将溶剂置换成为异丙醇,其X-射线粉末衍射数据结果如表1所示。

[0152] 实施例5

[0153] Form A的制备方法:

[0154] 与实施例2不同之处在于将溶剂置换成为乙酸乙酯,其X-射线粉末衍射数据结果如表1所示。

[0155] 实施例6

[0156] Form A的制备方法:

[0157] 与实施例2不同之处在于将溶剂置换成为体积比为1:1的甲醇与水体系,其X-射线粉末衍射数据结果如表1所示。

[0158] 实施例7

[0159] Form A的制备方法

[0160] 与实施例2不同之处在于将温度调整到50℃,其X-射线粉末衍射数据结果如表1所示。

[0161] 实施例9

[0162] Form B的制备方法:

[0163] 取大约25mg实施例1中的盐酸美呋哌瑞,在25℃加入甲醇(3mL)直至原料完全溶解,随后缓慢滴加丁酮(12mL)。滴加完毕,在该温度下搅拌12h,过滤,滤饼在50℃~55℃真空干燥到恒重得到Form B。

[0164] 经X-射线粉末衍射测定,显示得到的晶型为B的盐酸美呋哌瑞--具体峰位如表2,参见附图2a。

[0165] 表2:B晶型盐酸美呋哌瑞的X-射线粉末衍射(XRPD)数据

[0166]	2 θ 角/°	d/Å	强度%
	6.145	14.37	18.6
	10.318	8.566	16.5
	12.459	7.0985	12.8

[0167]

14.914	5.9353	100
15.154	5.8418	8.5
17.204	5.15	3.5
17.6	5.0349	5.4
18.643	4.7557	6.3
19.082	4.6472	6.6
19.965	4.4436	3.6
20.806	4.2659	51.1
22.832	3.8917	10.7
23.295	3.8153	10.9
23.933	3.7151	4.6
24.996	3.5595	30.1
25.198	3.5313	42.1
25.481	3.4928	11
25.778	3.4532	2.5
26.787	3.3254	10.8
27.285	3.2658	10.4
28.003	3.1836	19.8
29.59	3.0165	18.2
31.374	2.8488	2.7
32.012	2.7935	2.1
32.536	2.7497	2.4
32.9	2.7202	6.3
33.519	2.6713	3.2
33.722	2.6556	3.6
35.065	2.557	2.6
35.724	2.5113	9.8
36.046	2.4896	5.4
36.767	2.4424	3.5
39.012	2.3069	6
39.426	2.2836	1.7

[0168] 对得到的样品进行其它测试,得到的DSC图谱、红外图谱、TG图谱和拉曼图谱基本上与附图2b、2c、2d和2e一致。

[0169] 实施例10

[0170] Form B的制备方法:

[0171] 取大约25mg实施例1中的盐酸美呋哌瑞,在50℃加入甲醇(1.8mL)直至原料完全溶解,随后缓慢滴加丁酮(6mL)。滴加完毕,在该温度下搅拌12h,过滤,滤饼在50℃~55℃真空干燥到恒重得到Form B。其X-射线粉末衍射数据结果如表2所示。

[0172] 实施例11

[0173] Form C的制备方法:

[0174] 取大约100mg实施例1中的盐酸美呋哌瑞加入到4ml无水乙醇中,搅拌下升温到50℃,随后滴加纯净水搅拌直到原料完全溶解。在此温度下搅拌30min,随后滴加浓盐酸调pH

到2左右,自然冷却到室温,搅拌12小时左右,过滤,滤出白色固体,滤饼用无水乙醇淋洗,抽干,在50℃~55℃真空干燥到恒重得到Form C。

[0175] 经X-射线粉末衍射测定,显示得到的晶型为C的盐酸美呋哌瑞--具体峰位如表3,参见附图3a。

[0176] 表3:C晶型盐酸美呋哌瑞的X-射线粉末衍射(XRPD)数据

[0177]	2θ角/°	d/Å	强度%
	10.306	8.5765	19.2
	12.666	6.9831	17.9
	15.312	5.7817	100.0
	17.436	5.0820	23.3
	18.918	4.6870	33.8
	20.748	4.2776	90.0
	22.974	3.8679	37.1
	24.553	3.6226	27.1
	25.238	3.5259	16.7
	26.241	3.3934	52.1
	29.336	3.0419	27.1
	32.739	2.7331	45.0
	33.738	2.6544	20.4
	34.118	2.6257	18.8
	35.204	2.5472	26.7

[0178] 对得到的样品进行其它测试,得到的DSC图谱、红外谱图、TG图谱和拉曼图谱基本上与附图3b、3c、3d和3e一致。

[0179] 实施例12

[0180] Form C的制备方法:

[0181] 与实施例10不同之处在于有机溶剂采用甲醇,其X-射线粉末衍射数据如表3所示。

[0182] 实施例13

[0183] Form C的制备方法:

[0184] 与实施例10不同之处在于其反应温度为78℃,其X-射线粉末衍射数据如表3所示。

[0185] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

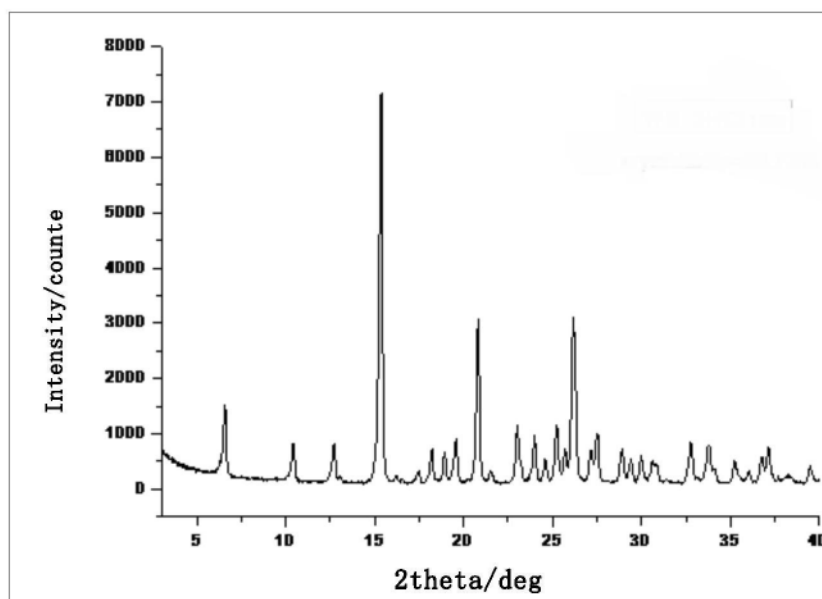


图1a

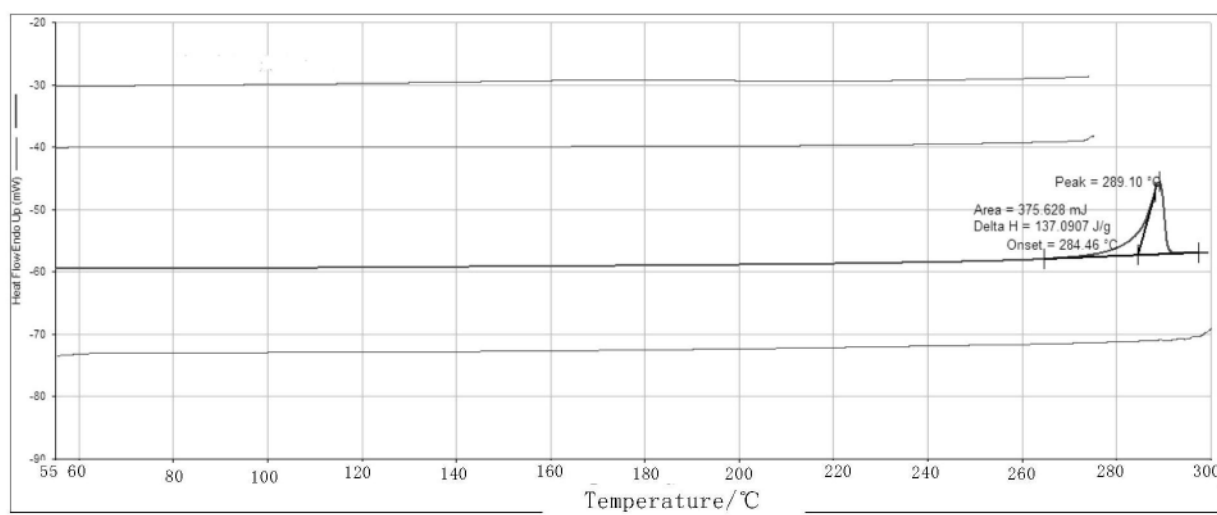


图1b

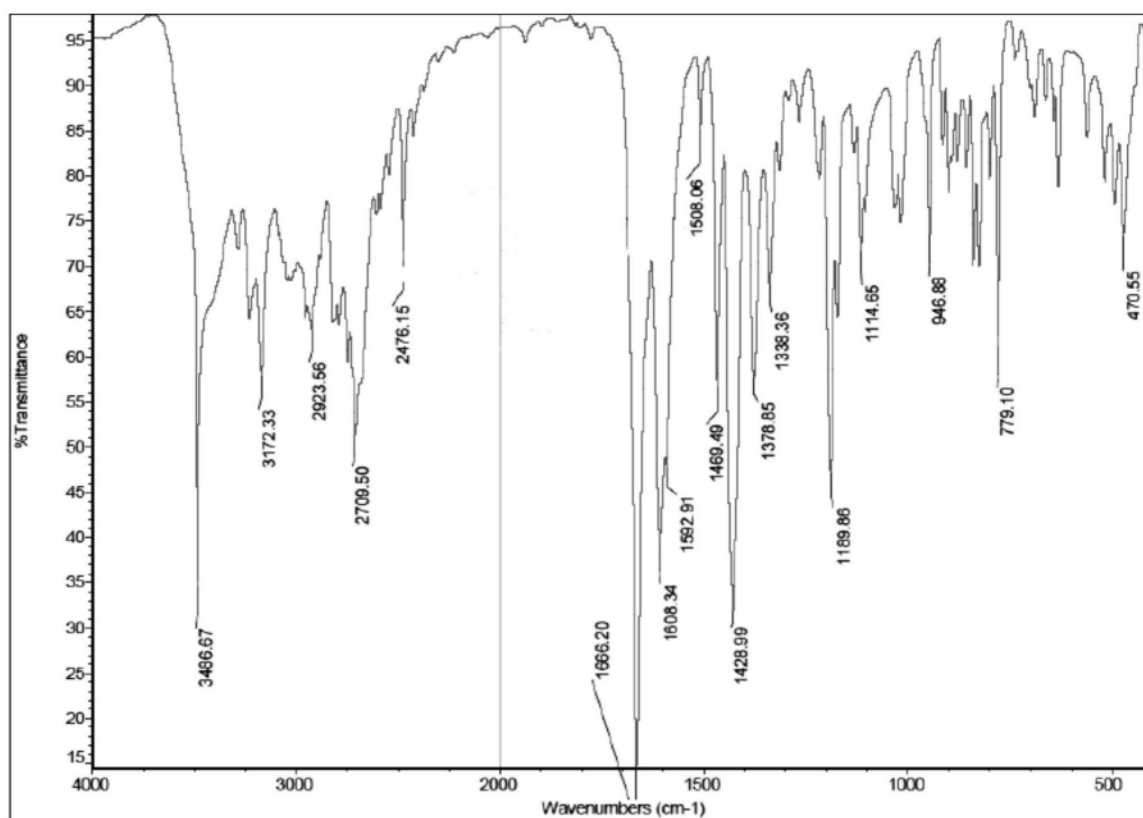


图1c

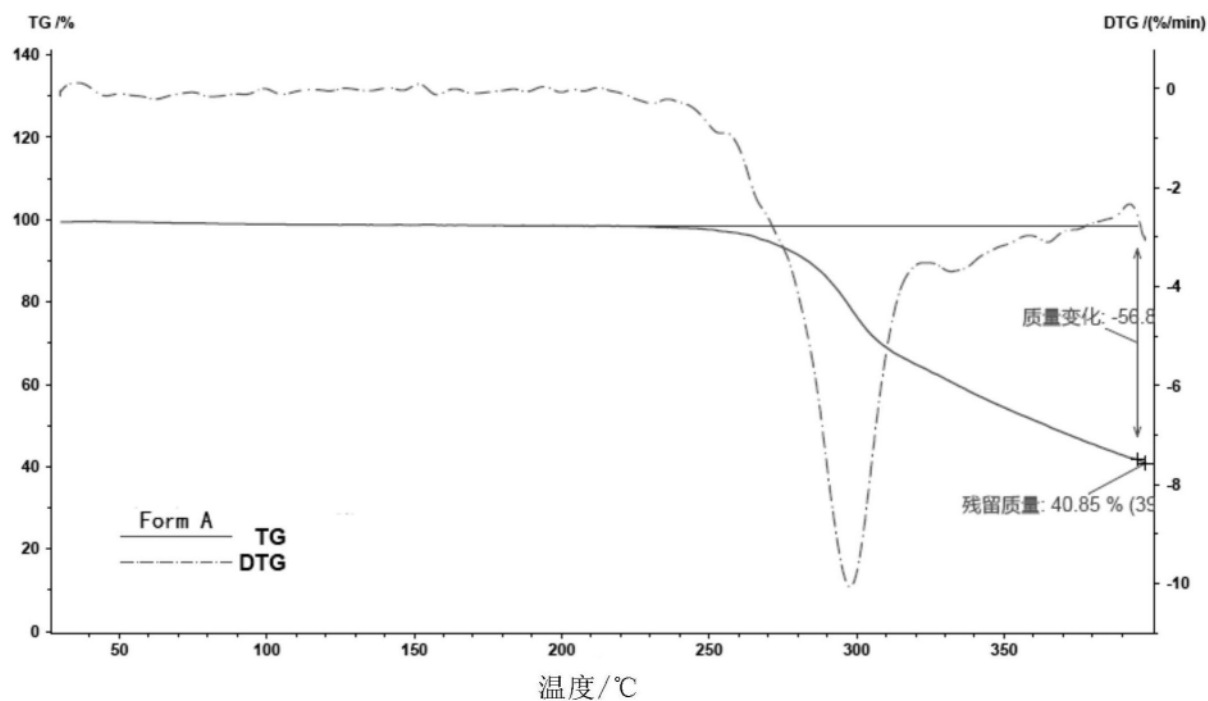


图1d

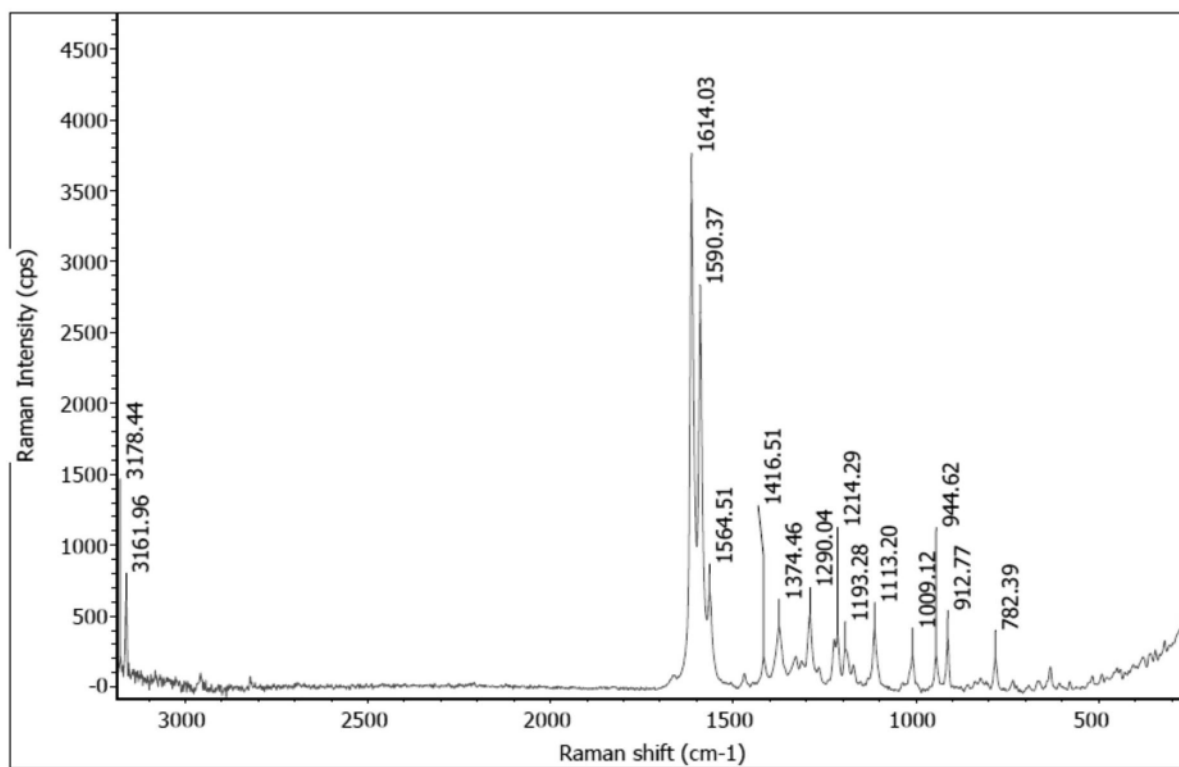


图1e

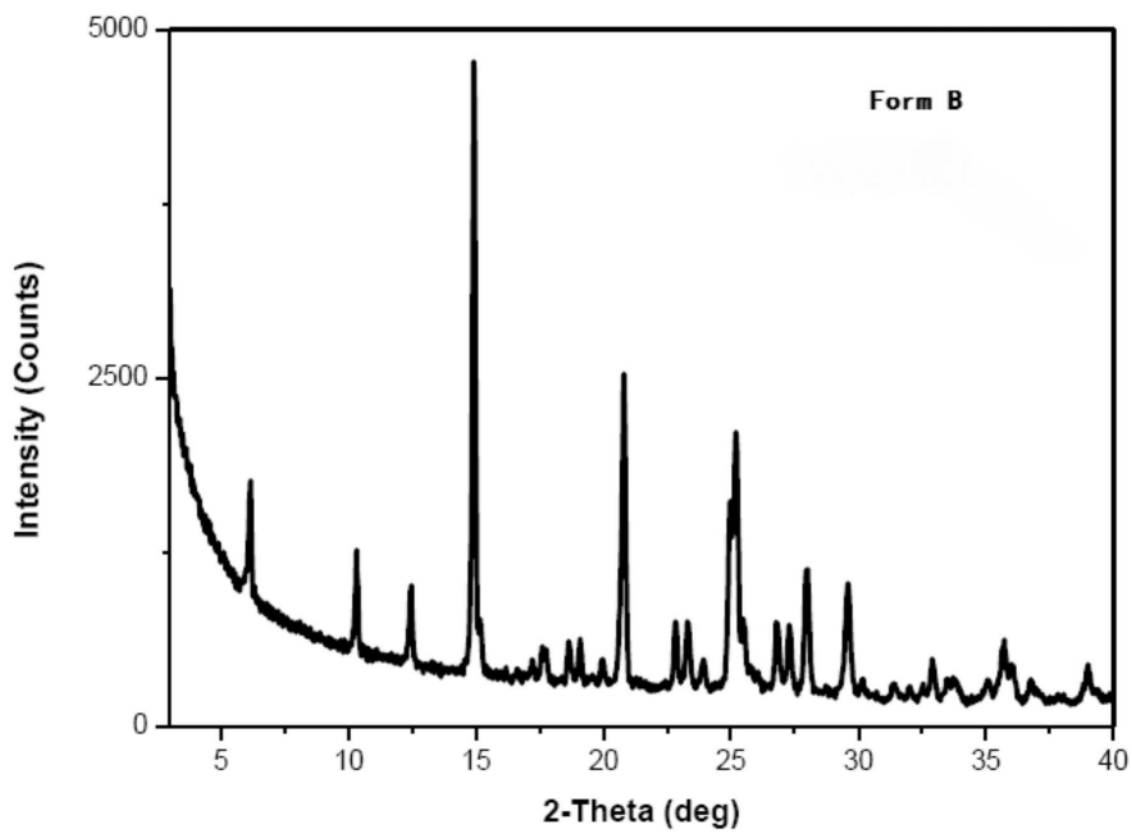


图2a

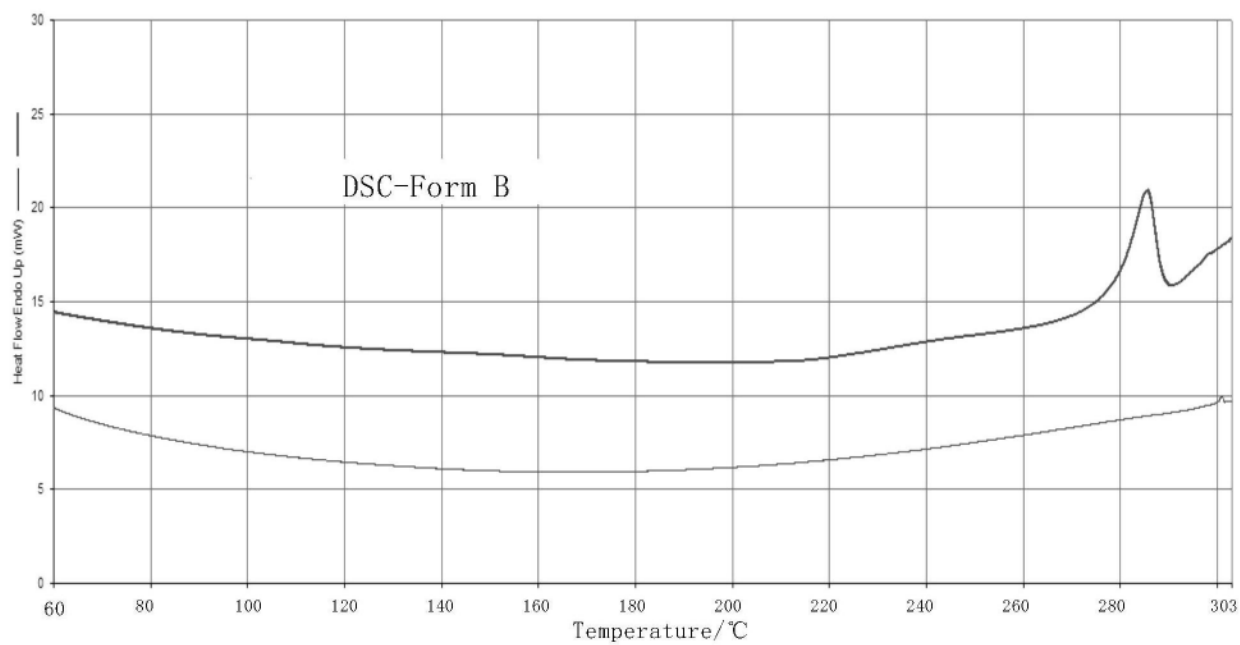


图2b

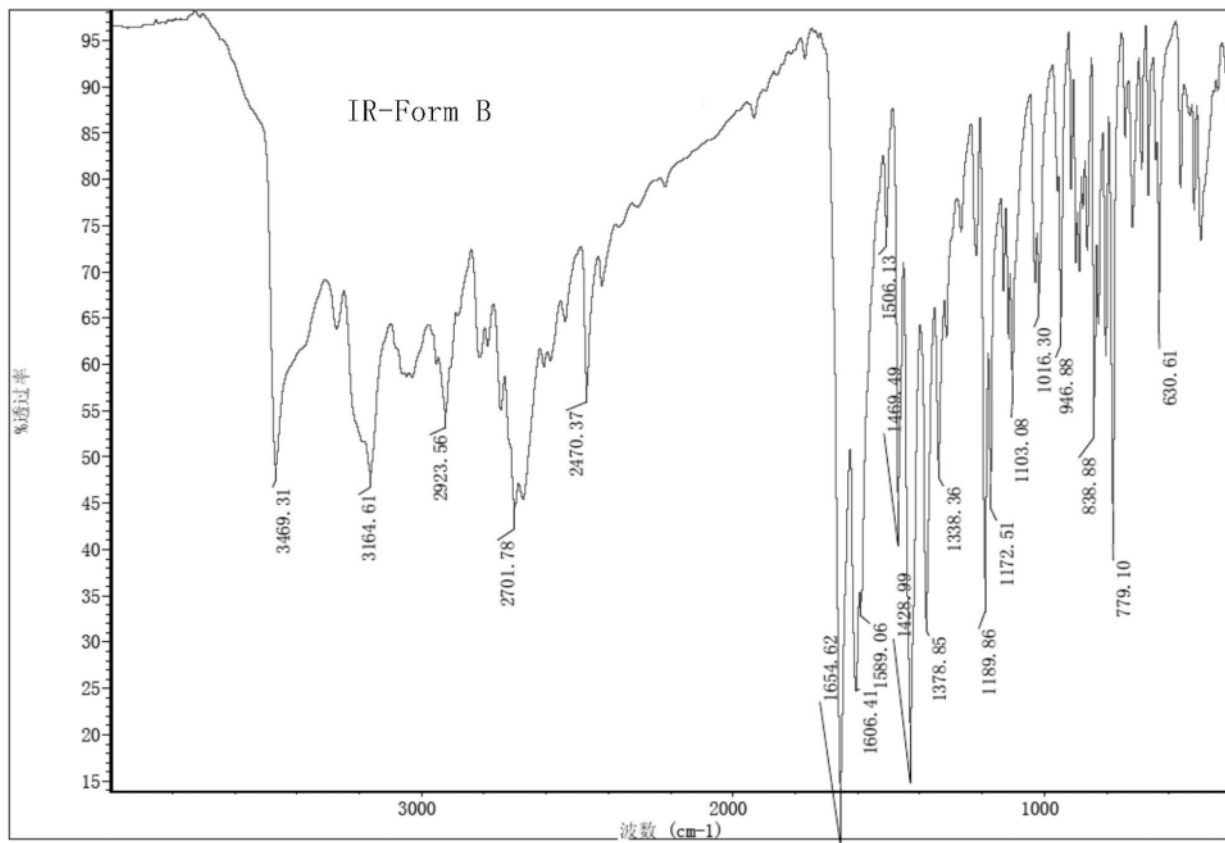


图2c

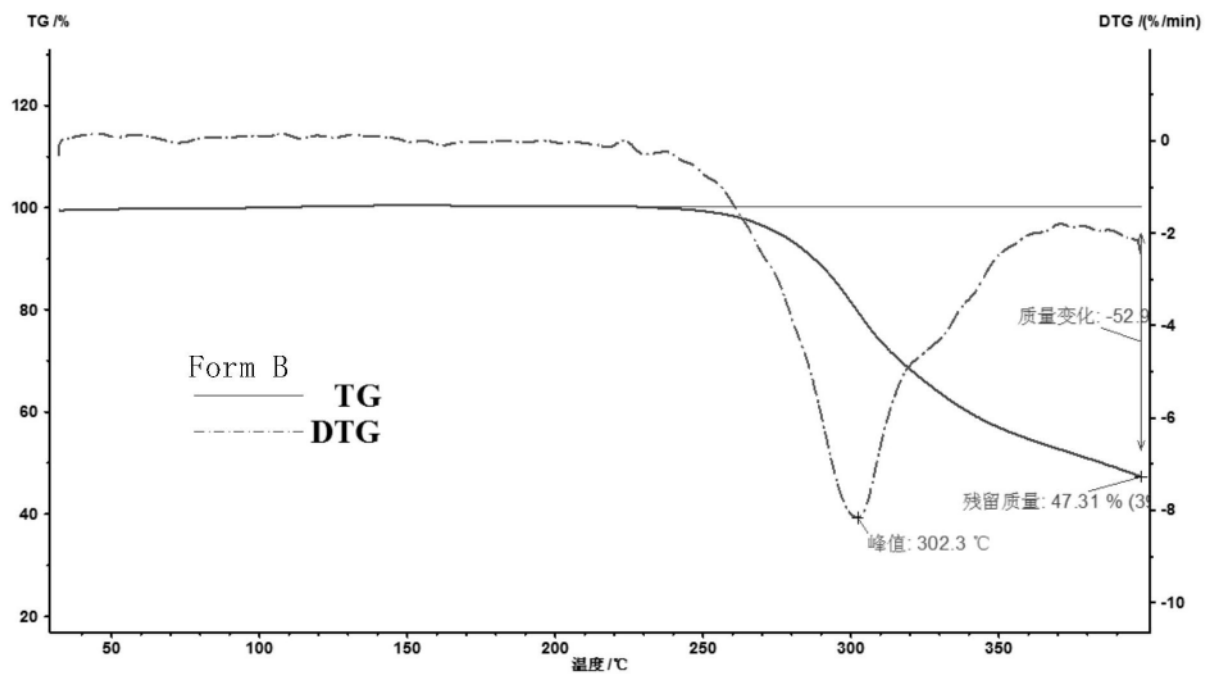


图2d

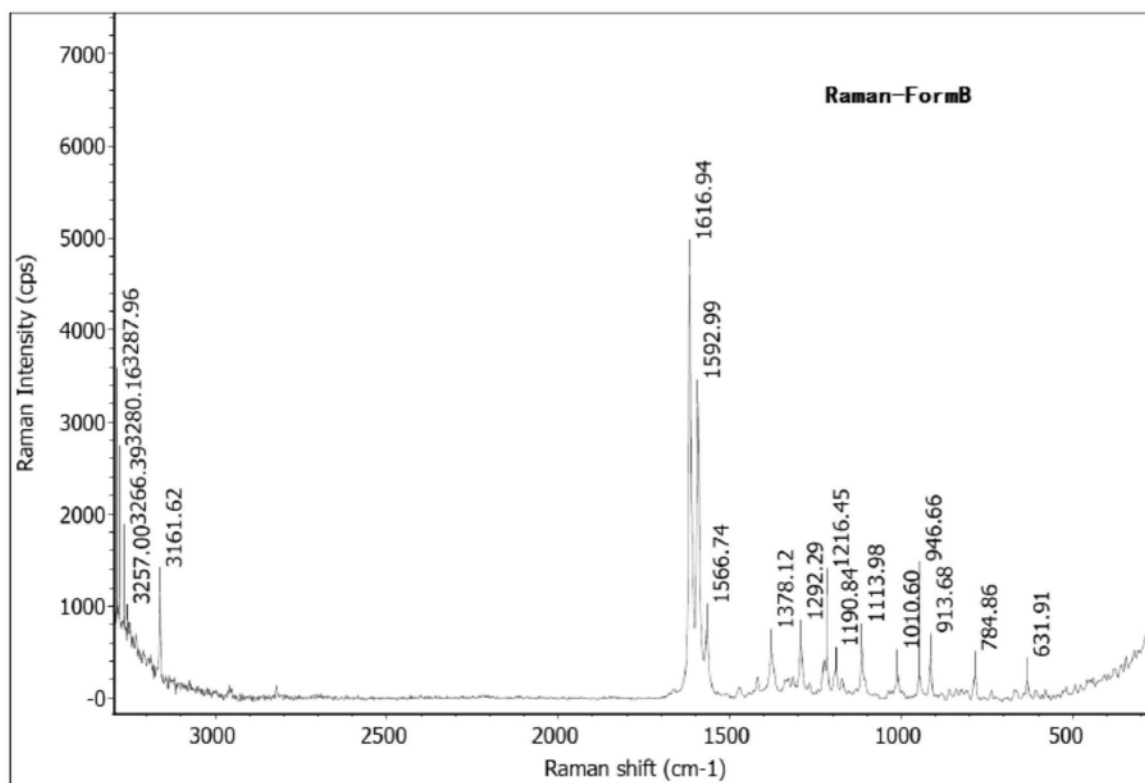


图2e

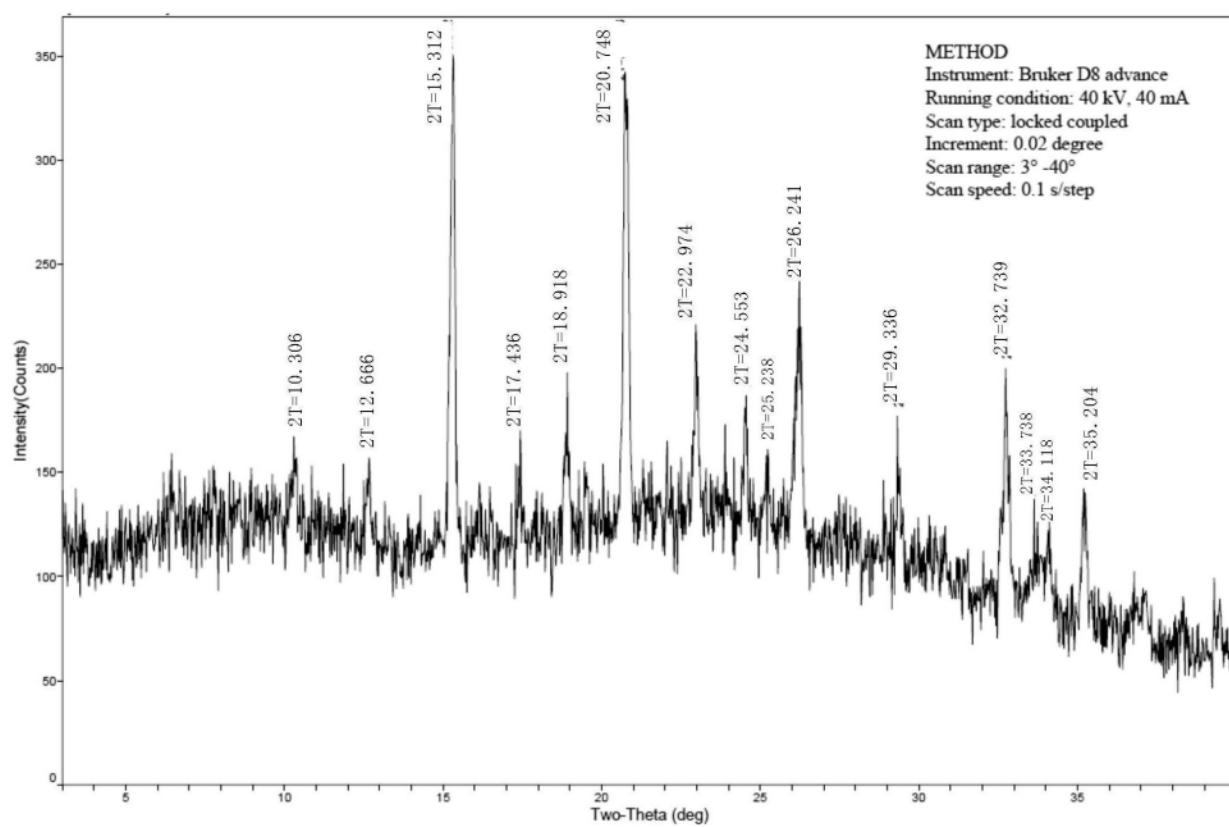


图3a

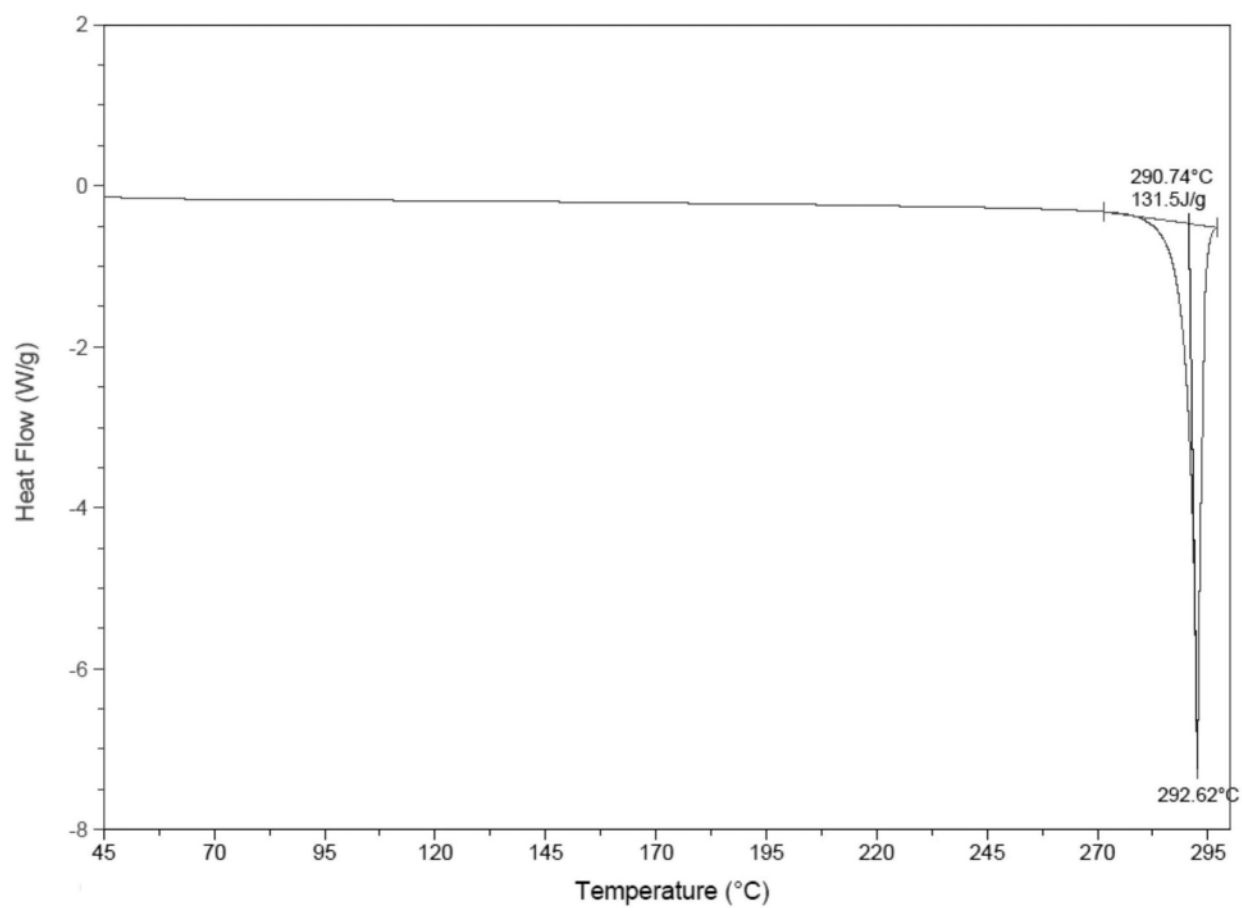


图3b

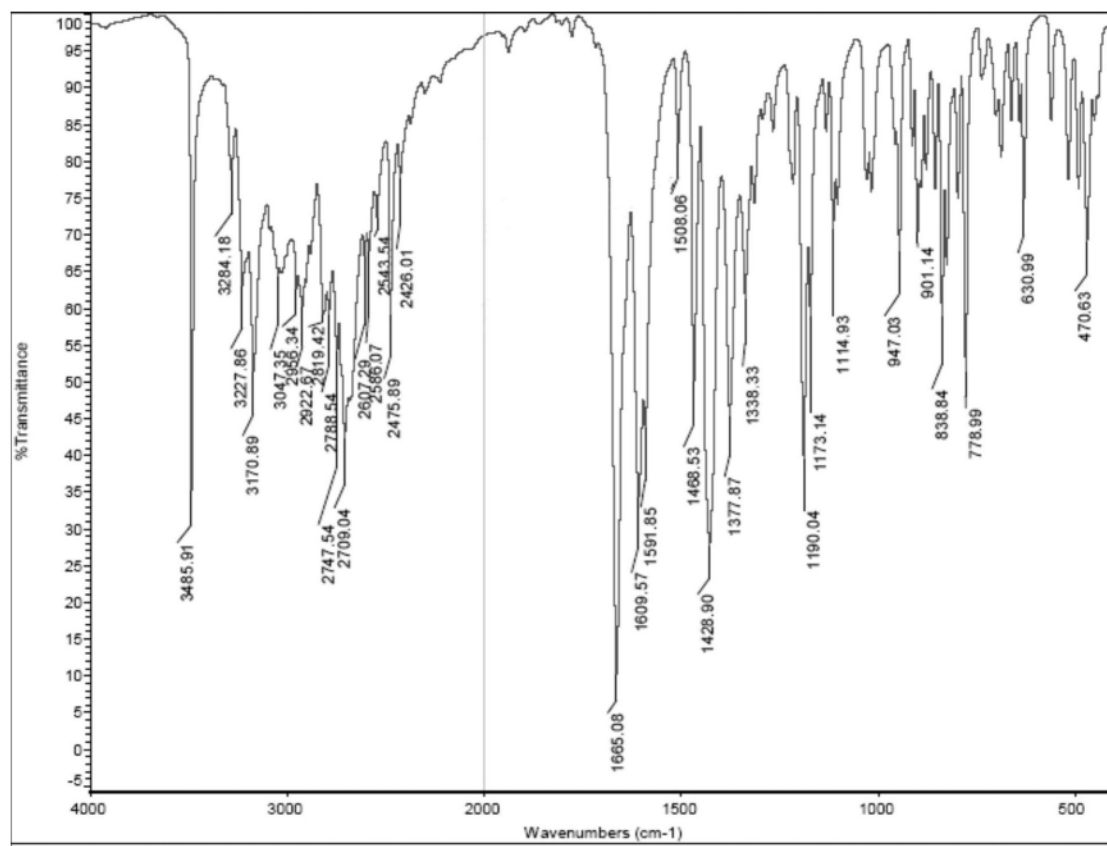


图3c

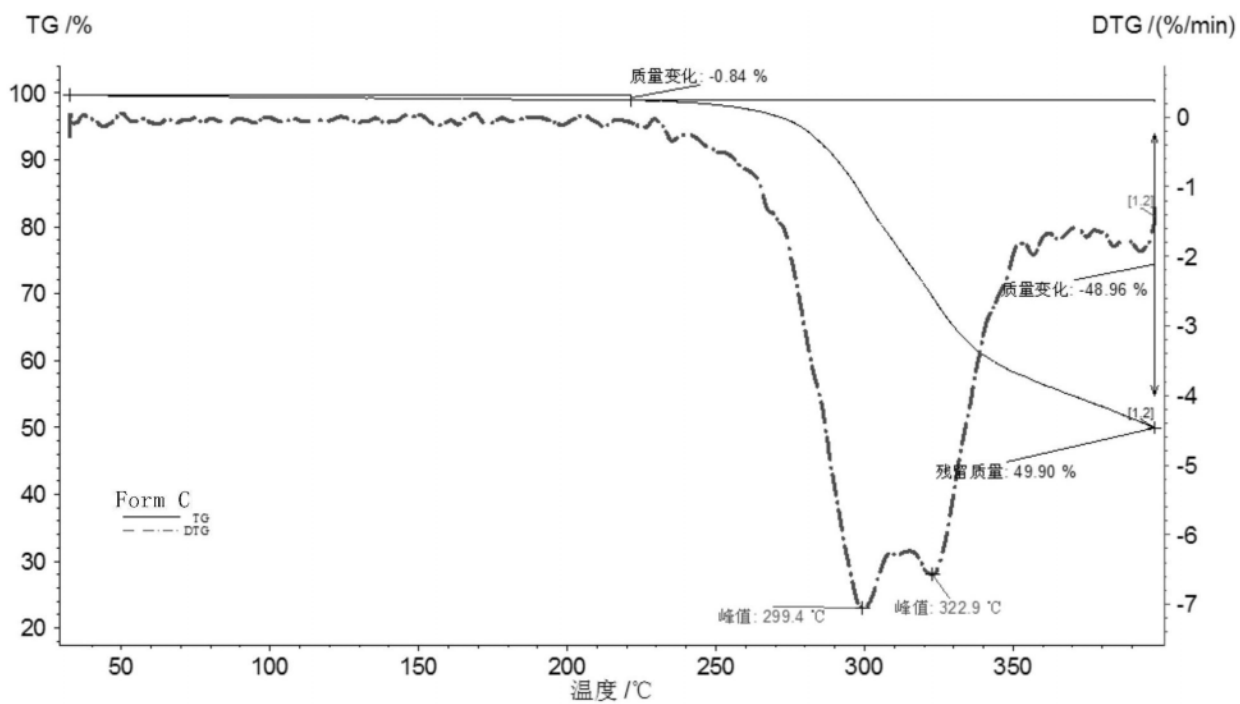


图3d

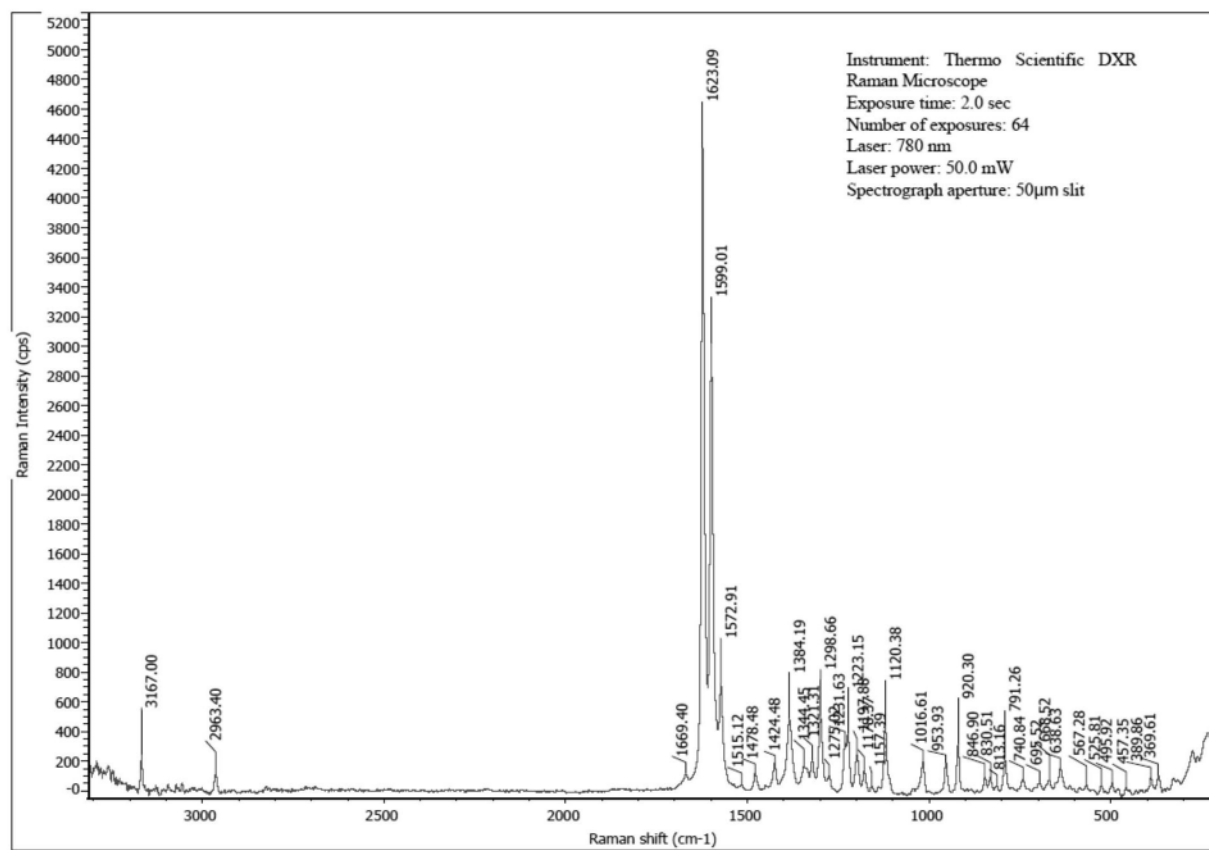


图3e