



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116730906 A

(43) 申请公布日 2023.09.12

(21) 申请号 202210203019.0

(22) 申请日 2022.03.02

(71) 申请人 四川弘远药业有限公司

地址 637500 四川省南充市嘉陵区河西镇
精化东路66号

(72) 发明人 柯潇 侯权 兰阳山 于均勇

(51) Int. Cl.

C07D 211/58 (2006.01)

C07C 59/255 (2006.01)

C07C 51/43 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

酒石酸匹莫范色林晶型C制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种酒石酸匹莫范色林晶型C的制备方法,包括如下步骤:含有酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液,保持在一定温度下搅拌至形成C晶型。该方法操作简单,耗时短,特别是无需加入晶种和惰性气体保护,适合工业生产。

1. 一种酒石酸匹莫范色林晶型C的制备方法,包括如下步骤:含有酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液,保持在一定温度下搅拌至形成C晶型。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于所述固液悬浮液中的液体为有机溶剂,所述有机溶剂选自四氢呋喃、乙腈、二氧六环、丁酮、2-甲基四氢呋喃的一种或多种,进一步优选为四氢呋喃或丁酮的一种或多种。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于所述固液悬浮液中酒石酸匹莫范色林与有机溶剂的重量体积比(g/ml)为1:3-1:10,优选1:3.4-1:8.5。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于所述一定温度为60-90℃,优选为60-80℃,进一步优选为60-70℃。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于所述酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液的形成包括如下步骤:将固态的酒石酸匹莫范色林的部分溶解于有机溶剂中,形成酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于所述酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液的形成包括如下步骤:将固态的酒石酸匹莫范色林完全溶解于有机溶剂中,使其析出晶体,形成酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于所述酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液的形成包括如下步骤:将匹莫范色林游离碱与酒石酸于有机溶剂中反应完全后,使其析出晶体,形成酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液。

8. 根据权利要求6或7的制备方法,其特征在于使其析出晶体的步骤包括降温或搅拌。

9. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

将一定量的匹莫范色林游离碱溶于丁酮中,60-80℃下加入酒石酸,搅拌至反应完全,缓慢降温至析出固体,65-75℃下,维持体系为固液悬浮液状态搅拌至晶体C形成,缓慢降温至常温,过滤即得。

10. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于所述匹莫范色林与丁酮的重量体积比(g/ml)为1:3-1:10,优选1:5-1:9。

酒石酸匹莫范色林晶型C制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物领域,具体涉及酒石酸匹莫范色林晶型C的制备方法。

技术背景

[0002] 酒石酸匹莫范色林由阿卡迪亚 (ACADIA) 公司开发,该药物主要适应症为帕金森症并发的精神疾病。

[0003] 匹莫范色林在溶剂中与酒石酸成盐制备得到酒石酸匹莫范色林。酒石酸匹莫范色林存在多晶型现象,CN200580032650.3中公开了6种晶型,即晶型A、B、C、D、E和F。其中晶型C为无水晶形,其余晶型均为溶剂化物或水合物。其中实施例37公开了制备多晶型物C的晶种材料,具体为:将来自实施例3(b)的25g式IV化合物悬浮于100ml THF中,并将悬浮液在30℃下搅拌3天。将固体滤出并在40℃下减压干燥2小时。得到了23.3g由PXRD和Raman光谱证实的纯的多晶型物C。该物质用作以后实验的晶种材料。实施例38-46公开了晶型C的制备方法,均需要加入实施例37制备的晶种。

[0004] CN201680040273.6公开了晶型C的制备方法,其中公开了需加入晶型C作为晶种。具体内容如下:将式(I)的化合物(400g)悬浮在甲基乙基酮(MEK,2368g)中,在约50℃下加热至溶解,并通过用MEK(95g)洗涤的1 μ m过滤器过滤到反应器中。将(L)-酒石酸(70.22g)溶解在MEK(758g)和甲醇(112g)中,加热至约50℃,通过1 μ m过滤器过滤到反应器中。将匹莫范色林酒石酸盐形式C的晶种(15.7g)添加到混合物中,并经大约2h添加(L)-酒石酸溶液,同时将温度维持在约45℃以上。蒸馏掉溶剂,并添加MEK(804g),在真空下在20℃至50℃之间的温度下蒸馏掉额外的溶剂。将混合物加热至约60℃-75℃,并维持1-14h,然后经大约6h冷却至约5℃的温度,然后搅拌约2h,然后用MEK滤洗。在约50℃下干燥产物以得到呈多晶型C的式(I)化合物的酒石酸盐。

[0005] 可见,现有技术制备匹莫范色林晶型C的方法存在制备时间长,或必须要加入晶种制得的缺陷,不利于工业化生产,本申请为了克服上述缺陷,提供一种新的制备酒石酸匹莫范色林晶型C的方法。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种新的酒石酸匹莫范色林晶型C的制备方法,该方法操作简单,耗时短,特别是无需加入晶种,适合工业生产。

[0007] 本发明过程中意外发现,在制备酒石酸匹莫范色林晶型C的过程中,维持体系为固液悬浮液状态于一定温度下搅拌可以得到晶型C。

[0008] 可以通过FBRM对整个结晶过程进行实时在线监测,或通过不同时间点的取样检测结合PXRD,判断是否转晶完全至晶型C。

[0009] 本发明提供一种酒石酸匹莫范色林晶型C的制备方法,包括如下步骤:含有酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液,保持在一定温度下搅拌至形成C晶型。

[0010] 所述固液悬浮液中的液体为有机溶剂,所述有机溶剂选自四氢呋喃、乙腈、二氧六

环、丁酮、2-甲基四氢呋喃的一种或多种,进一步优选为四氢呋喃或丁酮的一种或多种。

[0011] 所述固液悬浮液中酒石酸匹莫范色林与有机溶剂的重量体积比(g/ml)为1:3-1:10,优选1:3.4-1:8.5。

[0012] 所述一定温度为60-90℃,优选为60-80℃,进一步优选为60-70℃。

[0013] 所述酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液的形成包括如下步骤:

[0014] (1)将固态的酒石酸匹莫范色林的部分溶解于有机溶剂中,形成酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液。

[0015] 或者(2)将固态的酒石酸匹莫范色林完全溶解于有机溶剂中,使其析出晶体,形成酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液。

[0016] 或者(3)将匹莫范色林游离碱与酒石酸于有机溶剂中反应完全后,使其析出晶体,形成酒石酸匹莫范色林的固液悬浮液。

[0017] 所述使其析出晶体的步骤包括降温或搅拌。

[0018] 或者,本发明提供一种酒石酸匹莫范色林晶型C的制备方法,其包括如下步骤:

[0019] 将一定量的匹莫范色林游离碱溶于丁酮中,60-80℃下加入酒石酸,搅拌至反应完全,缓慢降温至析出固体,65-75℃下,维持体系为固液悬浮液状态搅拌至晶体C形成,缓慢降温至常温,过滤即得。

[0020] 所述匹莫范色林与丁酮的重量体积比(g/ml)为1:3-1:10,优选1:5-1:9。

[0021] 或者,本发明提供一种酒石酸匹莫范色林酒石酸匹莫范色林晶型C的制备方法,

[0022] 本发明的制备方法操作简便,无需加入晶种,仅需短时间即可完成,且能获得高收率、高纯度以及稳定性高的晶型C,相较于现有技术大幅缩短了操作时间,适合于工业化生产。

附图说明

[0023] 附图1为酒石酸匹莫范色林晶型C型的PXRD图

[0024] 附图2为酒石酸匹莫范色林晶型A型的PXRD图

[0025] 附图3为酒石酸匹莫范色林晶型B型的PXRD图

[0026] 附图4为酒石酸匹莫范色林晶型D型的PXRD图

具体实施方式

[0027] 本发明通过以下实施例对本发明的内容作进一步的详细说明,并不能用于限制本发明的保护范围。

[0028] 匹莫范色林游离碱可以根据CN201680040273.6公开的制备方法自制或购买。

[0029] 本发明所需其它制剂若无特殊说明均可从市售渠道获得。

[0030] PXRD检测仪器及方法:

[0031] X-射线粉末衍射(PXRD)测试仪器:仪器型号:MiniFlex 600和帕纳科Empyrean

[0032] 取待测固体适量,按照粉末X射线衍射法(中国药典2020年四部通则0451项下第二方法)测定,以CuK α 为光源,光管电源和电流分别为40kV和15mA,扫描步长为0.02°,扫描速度为2°/min,在衍射角(2 θ)3°-30°的范围内扫描,记录衍射图谱。

[0033] 实施例1溶解度考察

[0034] 对晶型A、B和C的溶解度进行考察,晶型A、B和C在不同溶剂中的溶解度(25℃)数据如表1。

[0035] 溶解度测试方法:取过量的晶型A、B和C样品,分别加入4ml不同溶剂,使体系保持混悬状态,在25℃下搅拌4小时,过滤,滤液用HPLC测定浓度。

[0036] 高效液相色谱仪(HPLC):安捷伦1260II

[0037] 色谱条件:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(YMC-Triart C18,4.6×150mm,3μm或效能相当的色谱柱);以辛烷磺酸钠溶液(磷酸二氢钾1.36g、辛烷磺酸钠2.0g,加水1000ml使溶解,用磷酸调pH至2.5)-乙腈(55:45)为流动相;流速为每分钟1.0ml;柱温为25℃;检测波长为210nm;进样体积10μl。

[0038] 表1晶型A、B和C在不同溶剂的溶解度(mg/ml)

晶型 \ 溶剂	乙醇	二氯甲烷	四氢呋喃	异丙醇	乙腈	乙酸乙酯	丁酮	丙酮
[0039] A	1.3	9.1	3.0	0.2	1.0	0.2	0.4	0.7
B	11.1	64.7	13.5	2.1	1.7	0.6	1.9	2.8
C	35.2	106.8	10.5	18.8	2.8	0.8	2.4	3.6

[0040] 从表1的数据可知,晶型C的溶解度在四氢呋喃中略低于晶型B,在上述其余溶剂中都高于晶型A和B。在结晶过程中,根据结晶热力学,溶解度低的晶型A或B在大多数结晶体系中易析出,从而导致晶型C制备困难。

[0041] 实施例2溶剂体系考察

[0042] 2.1快速冷却和溶析结晶

[0043] 对快速冷却和溶析结晶两种结晶方式进行考察(结果如表2所示)。

[0044] 快速冷却:称取定量游离碱,加入一定量溶剂,升溶解,加入对应量酒石酸,溶解完全后保温反应至反应完全。在25℃水中降温结晶,过滤,50℃干燥4h,待测。

[0045] 溶析结晶:称取定量游离碱,加入一定量溶剂,升温溶解,加入对应量酒石酸,溶解完全后保温反应至反应完全。一次性加入一定量乙酸乙酯,保温反应30min,降温至25℃,过滤,50℃干燥4h,待测。

[0046] 表2不同溶剂快速冷却和溶析结晶

溶剂	结晶方式	晶型
乙腈	快速冷却	B
乙醇		B
四氢呋喃		A
异丙醇		D
丁酮		B
乙醇-乙酸乙酯	溶析结晶	B
四氢呋喃-乙酸乙酯		B
乙腈-乙酸乙酯		B
二氯甲烷-乙酸乙酯		B

[0048] 由表2可知,在各种溶剂体系中通过快速冷却和溶析结晶实验都未制备得到晶型C,说明通过溶液直接结晶得到晶型C较为困难。

[0049] 实施例3

[0050] (相当于酒石酸匹莫范色林3.54克)

[0051] 3g匹莫范色林游离碱溶于12ml乙醇,75℃下加入0.54g酒石酸,搅拌10分钟,开始缓慢降温,体系析出固体,此时体系为固液悬浮液状态,保温65℃搅拌4小时,逐渐滴加24ml乙酸乙酯,滴加完毕后缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为A型。

[0052] 实施例4(相当于酒石酸匹莫范色林5.9克)

[0053] 5g匹莫范色林游离碱常温溶于90ml异丙醇,过滤,滤液升温至60℃,加入0.91g酒石酸,10分钟后析出固体,降至常温过滤,所得产品经PXRD检测为D型。

[0054] 实施例5(相当于酒石酸匹莫范色林4.72克)

[0055] 4g匹莫范色林游离碱溶于16ml四氢呋喃,回流状态下加入0.72g酒石酸,搅拌30分钟体系析出固体,缓慢降温至常温过滤,经PXRD检测为A型。

[0056] 实施例6(相当于酒石酸匹莫范色林11.8克)

[0057] 10g匹莫范色林游离碱常温溶于150ml丁酮,过滤,滤液升温至72℃,加入1.8g酒石酸,保温搅拌30分钟,缓慢降温至53℃,体系析出固体,升温至60℃,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌4小时。取样,经PXRD检测为B型,继续搅拌5小时,缓慢降温至室温,所得产品经PXRD检测为B型。

[0058] 实施例7(相当于酒石酸匹莫范色林11.8克)

[0059] 10g匹莫范色林游离碱常温溶于200ml丁酮,过滤,滤液升温至72℃,加入1.8g酒石酸,保温搅拌30分钟,缓慢降温至47℃,体系析出固体,升温至56℃,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌4小时,取样,经PXRD检测为B型,继续搅拌5小时,缓慢降温至室温,所得产品经PXRD检测为B型。

[0060] 实施例8

[0061] 5g酒石酸匹莫范色林A晶型和25ml丁酮在60℃下,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌,搅拌1h取样,经PXRD检测,为酒石酸匹莫范色林晶型C。

[0062] 实施例9

[0063] 5g酒石酸匹莫范色林A晶型和25ml丁酮在70℃下,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌,搅拌1h取样,经PXRD检测,为酒石酸匹莫范色林晶型C。

[0064] 实施例10

[0065] 5g酒石酸匹莫范色林B晶型和25ml丁酮在60℃下,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌,搅拌2h取样,经PXRD检测,为酒石酸匹莫范色林晶型C。

[0066] 实施例11

[0067] 5g酒石酸匹莫范色林B晶型和25ml丁酮在70℃下,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌,搅拌1h取样,经PXRD检测,为酒石酸匹莫范色林晶型C。

[0068] 实施例12

[0069] 2g无定形酒石酸匹莫范色林80℃下溶解于20ml丁酮,保温搅拌10min缓慢降温至析出固体,65℃下维持体系为固液悬浮液状态搅拌4小时,缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为76%。

[0070] 实施例13

[0071] 12g酒石酸匹莫范色林晶型B在80℃下溶解于100ml丁酮,75℃保温搅拌30分钟,缓慢降温至析出固体,65℃下维持体系为固液悬浮液状态搅拌4小时,缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为82%。

[0072] 实施例14

[0073] 10g酒石酸匹莫范色林晶型B在80℃下溶解于80ml乙腈,回流下保温搅拌30分钟,缓慢降温至析出固体,70℃下维持体系为固液悬浮液状态搅拌4小时,缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为81%。

[0074] 实施例15(相当于酒石酸匹莫范色林4.72克)

[0075] 4g匹莫范色林游离碱溶于16ml四氢呋喃,回流状态下加入0.72g酒石酸,搅拌30分钟体系析出固体,此时体系为固液悬浮液状态,60℃继续搅拌4小时,缓慢降温至常温过滤,所得产品经PXRD检测为C型,收率为83%。

[0076] 实施例16(相当于酒石酸匹莫范色林2.36克)

[0077] 2g匹莫范色林游离碱在溶于16ml乙腈中,回流状态下加入0.36g酒石酸,搅拌30分钟,缓慢降温,体系温度降至60℃时,析出固体,保温70℃,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌4小时,缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为86%。

[0078] 实施例17(相当于酒石酸匹莫范色林3.54克)

[0079] 3g匹莫范色林游离碱溶于12ml二氧六环,升温至70℃,加入0.54g酒石酸,搅拌60分钟后逐渐析出固体,保温70℃,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌4小时。缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为78%。

[0080] 实施例18(相当于酒石酸匹莫范色林3.54克)

[0081] 3g匹莫范色林游离碱溶于12ml二氧六环,升温至80℃,加入0.54g酒石酸,搅拌20分钟后逐渐析出固体,保温80℃,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌4小时。逐渐滴加24ml乙酸乙酯,滴加完毕缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为87%。

[0082] 实施例19(相当于酒石酸匹莫范色林11.8克)

[0083] 10g匹莫范色林游离碱溶于100ml丁酮,回流下加入1.80g酒石酸,搅拌30分钟,缓慢降温至析出固体,保温75℃,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌4小时。缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为85%。

[0084] 实施例20(相当于酒石酸匹莫范色林5.9克)

[0085] 5g匹莫范色林游离碱溶于50ml 2-甲基四氢呋喃,回流下加入0.90g酒石酸,搅拌30分钟,缓慢降温至析出固体,升温至80℃,维持体系为固液悬浮液状态下搅拌4小时,缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为79%。

[0086] 实施例21(相当于酒石酸匹莫范色林35.4克)

[0087] 30g匹莫范色林游离碱溶于300ml乙腈中,回流下加入5.41g酒石酸,搅拌30分钟,缓慢降温至析出固体,70℃下,维持体系为固液悬浮液状态搅拌4小时,缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为84%。

[0088] 实施例22(相当于酒石酸匹莫范色林47.2克)

[0089] 40g匹莫范色林游离碱溶于140ml二氧六环,升温至70℃下加入7.30g酒石酸,搅拌60分钟后逐渐析出固体,70℃下,维持体系为固液悬浮液状态搅拌4小时,逐渐滴加280ml乙

酸乙酯,滴加完毕后保温搅拌2小时。缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为89%。

[0090] 实施例23(相当于酒石酸匹莫范色林476.72克)

[0091] 404g匹莫范色林游离碱溶于3636ml丁酮,回流下加入72g酒石酸,搅拌30分钟,缓慢降温至析出固体,75℃下,维持体系为固液悬浮液状态搅拌4小时,缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为89%。

[0092] 实施例24(相当于酒石酸匹莫范色林7.08kg)

[0093] 6.00kg匹莫范色林游离碱溶于43.20kg丁酮,回流下加入1.08kg酒石酸,搅拌30分钟,缓慢降温至析出固体,70℃下,维持体系为固液悬浮液状态搅拌4小时,缓慢降温至常温,所得产品经PXRD检测为C型,收率为80.5%。

[0094] 对制得的成品晶型C进行晶型稳定性考察,将制备得到的成品晶型C在不同的条件下储存,并分别于5天、10天和30天取样进行PXRD检测,结果如表3所示。

[0095] 表3晶型C稳定性研究

[0096]

条件		晶型
/	0 天	C
光照 (4500lx±500lx)	5 天	C
	10 天	C
	30 天	C
	5 天	C
高温 (60℃)	10 天	C
	30 天	C
	5 天	C
高湿 (25℃, 75% RH)	10 天	C
	30 天	C
	加速 (40℃±2℃, 75%±5%RH)	1 月

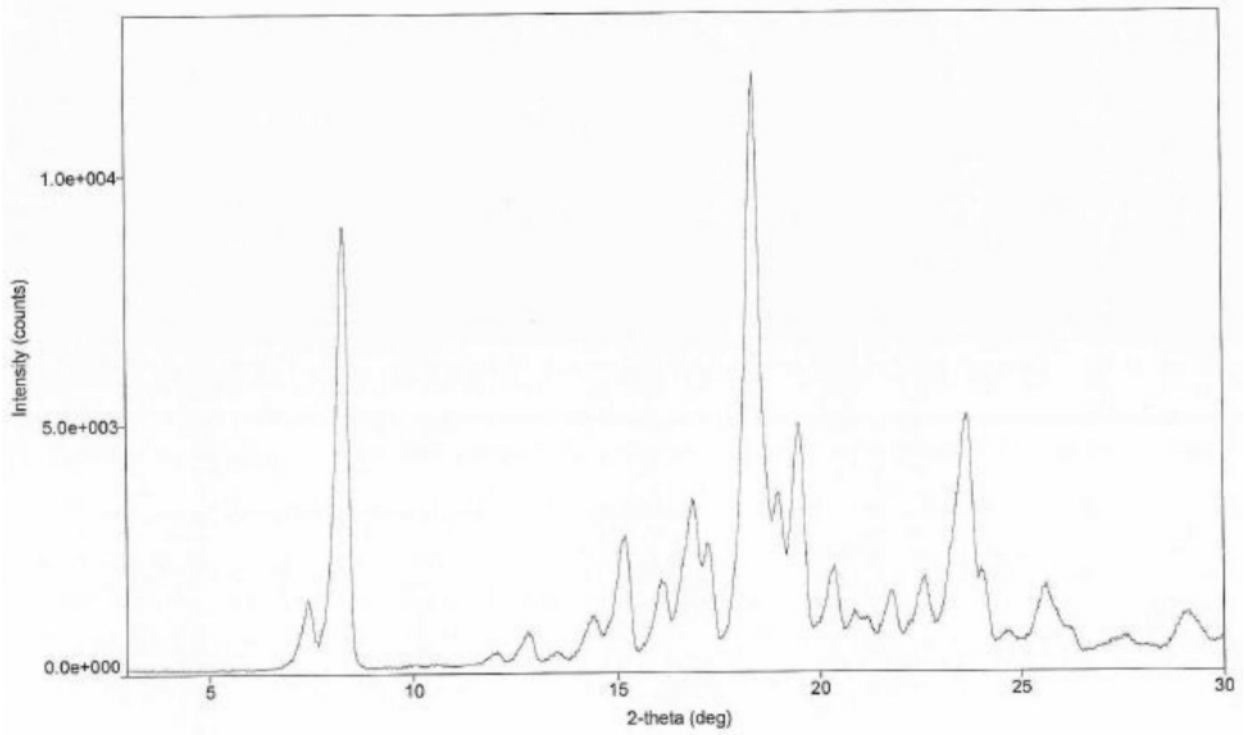


图1

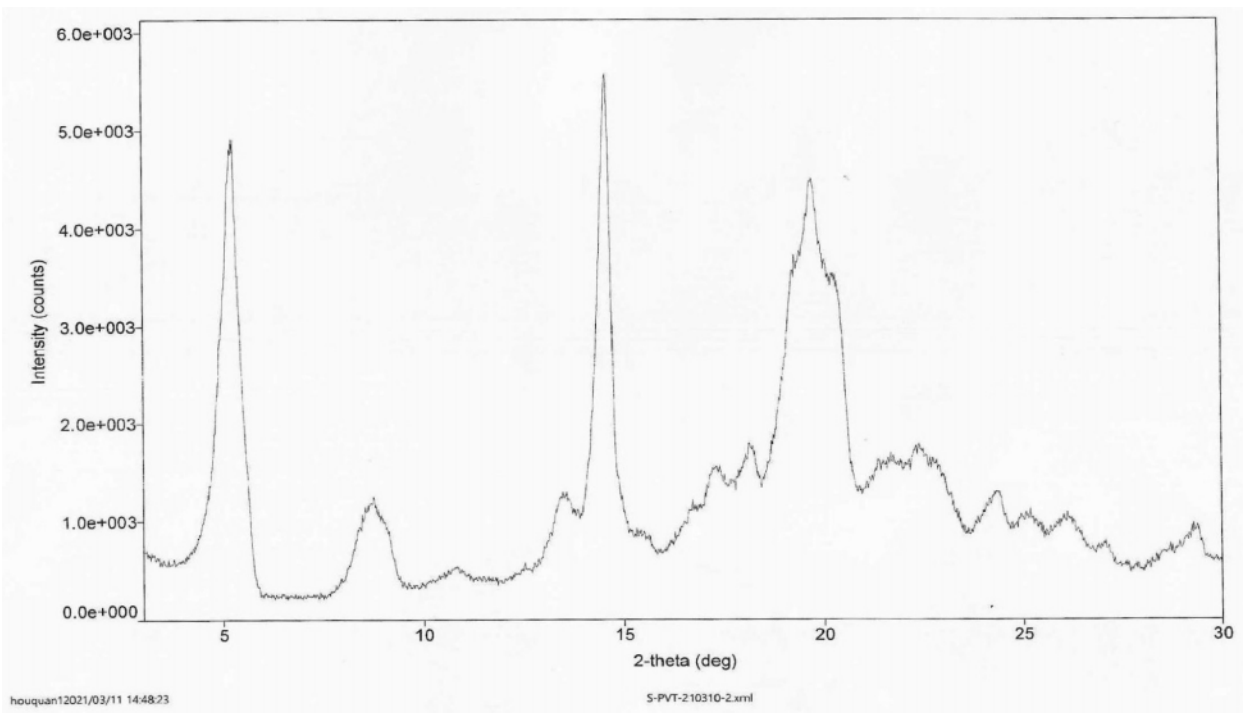


图2

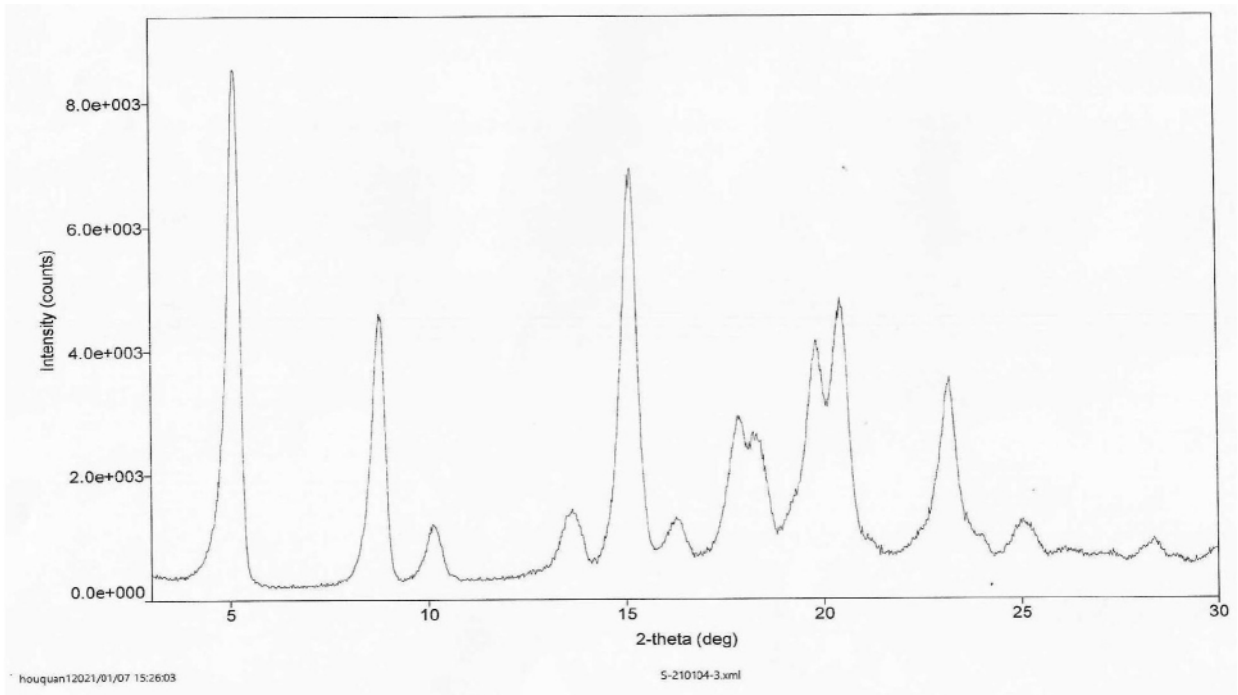


图3

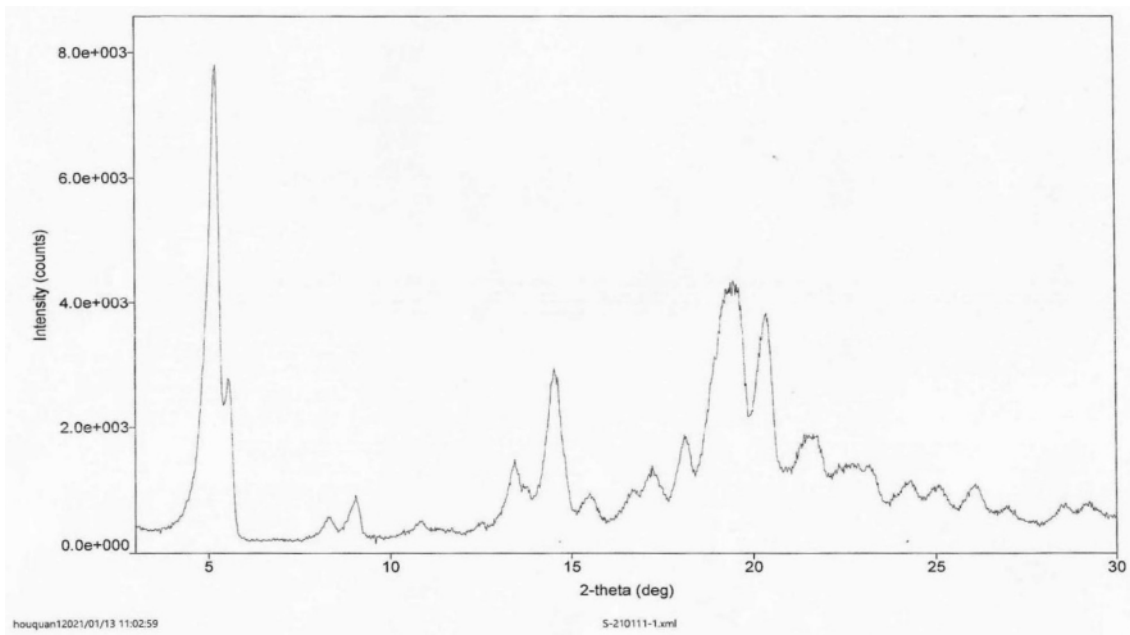


图4