



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105859691 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(21)申请号 201610214538.1

(22)申请日 2016.04.07

(71)申请人 扬子江药业集团南京海陵药业有限公司

地址 210049 江苏省南京市栖霞区仙林大道9号

申请人 南京海陵中药制药工艺技术研究有限公司

(72)发明人 李世春 周雯 莫冬萍 李先哲 丁菲

(51)Int.Cl.

C07D 403/06(2006.01)

A61K 31/7072(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

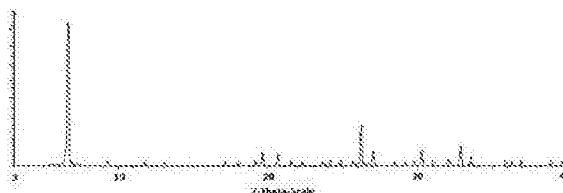
权利要求书2页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

一种胸苷磷酸化酶抑制剂的新型结晶形式及其制备方法

(57)摘要

本发明具体公开了5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的一种新型结晶形式,并公开了该晶型的制备方法;该晶型具有易于制备、溶解性高等优点,能够作为胸苷磷酸化酶抑制剂用于制备治疗结直肠癌的药物。



1. 一种5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的晶型I, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱在6.591 \pm 0.2 $^\circ$, 9.265 \pm 0.2 $^\circ$, 11.764 \pm 0.2 $^\circ$, 13.066 \pm 0.2 $^\circ$, 17.065 \pm 0.2 $^\circ$, 18.016 \pm 0.2 $^\circ$, 19.157 \pm 0.2 $^\circ$, 19.613 \pm 0.2 $^\circ$, 20.669 \pm 0.2 $^\circ$, 21.521 \pm 0.2 $^\circ$, 22.281 \pm 0.2 $^\circ$, 23.623 \pm 0.2 $^\circ$, 24.130 \pm 0.2 $^\circ$, 24.835 \pm 0.2 $^\circ$, 25.681 \pm 0.2 $^\circ$, 26.227 \pm 0.2 $^\circ$, 27.044 \pm 0.2 $^\circ$, 28.490 \pm 0.2 $^\circ$, 29.228 \pm 0.2 $^\circ$, 29.797 \pm 0.2 $^\circ$, 30.293 \pm 0.2 $^\circ$, 31.025 \pm 0.2 $^\circ$, 32.129 \pm 0.2 $^\circ$, 32.934 \pm 0.2 $^\circ$, 33.583 \pm 0.2 $^\circ$, 35.915 \pm 0.2 $^\circ$, 36.332 \pm 0.2 $^\circ$, 36.961 \pm 0.2 $^\circ$, 38.952 \pm 0.2 $^\circ$, 39.755 \pm 0.2 $^\circ$ 处有特征衍射峰。

2. 根据权利要求1所述的晶型I, 其特征在于, 使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱具有如下的晶面间距d值(\AA):

2 θ 角 ($^\circ$)	晶面间距 d (\AA)	2 θ 角 ($^\circ$)	晶面间距 d (\AA)
6.591	13.400	26.227	3.395
9.265	9.537	27.044	3.294
11.764	7.516	28.490	3.130
13.066	6.771	29.228	3.053
17.065	5.192	29.797	2.996
18.016	4.920	30.293	2.948
19.157	4.629	31.025	2.880
19.613	4.523	32.129	2.784
20.669	4.294	32.934	2.718
21.521	4.126	33.583	2.666
22.281	3.987	35.915	2.498
23.623	3.763	36.332	2.471
24.130	3.685	36.961	2.430
24.835	3.582	38.952	2.310
25.681	3.466	39.755	2.285

3. 根据权利要求1—2一项所述的晶型I, 其特征在于, 所述晶型I的热重分析(TGA)图谱在30 $^\circ\text{C}$ —188 $^\circ\text{C}$ 之间共失重5.75%; 具体地, 所述晶型I的TGA图谱在30 $^\circ\text{C}$ —118 $^\circ\text{C}$ 之间失重2.95%, 在118 $^\circ\text{C}$ —188 $^\circ\text{C}$ 之间失重2.80%。

4. 根据权利要求1—3任一项所述的晶型I, 其特征在于, 其HPLC纯度 \geq 99.0%, 优选 \geq 99.5%。

5. 一种制备权利要求1—4任一项所述的晶型I的方法, 该方法包括以下步骤:

(1) 将5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐固体加入水和有机溶剂组成的混合溶剂中, 加热搅拌至溶解, 然后静置自然降温至析晶温度;

(2) 继续析晶1—2小时, 过滤, 洗涤, 干燥, 得到本发明所述的晶型I。

6. 根据权利要求5所述的方法, 其特征在于, 所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、丁酮、甲基异丙基甲酮、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、N,N-二

甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺中的一种或多种,优选乙醇、异丙醇、丙酮、丁酮、乙酸乙酯、四氢呋喃中的一种或多种。

7.一种药物组合物,其包含权利要求1—4任一项所述的晶型I和任意一种或多种药学上可接受的赋形剂;进一步地,其还包括至少一种其他癌症治疗剂,如三氟胸苷(FTD)。

8.权利要求1—4任一项所述的晶型I在制备用于治疗结直肠癌的药物中的应用。

9.权利要求7所述的药物组合物在制备用于治疗结直肠癌的药物中的应用。

10.权利要求8—9任一项所述用于治疗结直肠癌的药物为三氟胸苷(FTD)和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐以任意配比得到的药物,优选TAS-102。

一种胸苷磷酸化酶抑制剂的新型结晶形式及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药化工技术领域,具体涉及一种胸苷磷酸化酶抑制剂5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的新的结晶形式及其制备方法。

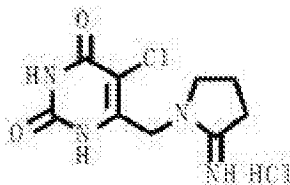
背景技术

[0002] 结直肠癌(colorectal cancer,CRC)包括结肠癌和直肠癌,是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率在消化道恶性肿瘤中仅次于胃癌、食管癌而位居第三。中国在全球范围内属于低发地区,但近年来我国结直肠癌发病率呈明显上升趋势,已成为我国发病率上升最快的恶性肿瘤之一。

[0003] 由于结直肠癌早期症状不明显及早期普查措施欠缺等原因,大部分病人在就诊时已发展至中晚期。对于中晚期结直肠癌的治疗,首选方案为以化疗为主的内科治疗。近年来已有多种化疗药物上市,如安进/武田的单抗药物Vectibix(帕尼单抗、panitumumab)、拜耳的口服抗癌新药Stivarga(regorafenib)、赛诺菲的血管生成抑制剂Zaltrap(阿伯西普、ziv-aflibercept)、日本大鹏制药的抗癌药Lonsurf(三氟尿苷/嘧啶二酮盐酸盐、TAS-102)。其中于2014年3月上市的抗癌药TAS-102引起业界广泛关注,为已经耐受或对标准治疗无响应的晚期结直肠癌患者带来福音。

[0004] 其中TAS-102主要包含三氟胸苷(FTD)和胸苷磷酸化酶抑制剂5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基))尿嘧啶盐酸盐(TPI)两个成分,FTD通过嵌入肿瘤细胞DNA达到抑制肿瘤细胞生长,TPI通过抑制三氟胸苷磷酸化,维持三氟胸苷的有效血浓度,从而达到治疗目的。

[0005] 化合物TPI结构式如式I所示,开发出稳定性高、结晶度高、适于药物应用的化合物TPI的晶型意义重大,晶型会直接影响药物的稳定性、溶解度和生物利用度等。目前已有专利(CN103788075A)报道了一种晶型,我们在研究中发现了另一种完全不同的晶型。



[0006] 式I 5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基))尿嘧啶盐酸盐(TPI)结构式。

发明内容

[0007] 本发明第一方面提供一种5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的晶体形式,其在本发明中定义为晶型I。所述晶型I,使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射,在6.591 \pm 0.2 $^\circ$,19.613 \pm 0.2 $^\circ$,20.669 \pm 0.2 $^\circ$,26.227 \pm 0.2 $^\circ$,27.044 \pm 0.2 $^\circ$,30.293 \pm 0.2 $^\circ$,32.129 \pm 0.2 $^\circ$,32.934 \pm 0.2 $^\circ$,33.583 \pm 0.2 $^\circ$ 处有特征衍射峰;

具体地,所述晶型I,使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射,在6.591 \pm 0.2 $^\circ$,9.265 \pm 0.2 $^\circ$,19.613 \pm 0.2 $^\circ$,20.669 \pm 0.2 $^\circ$,24.130 \pm 0.2 $^\circ$,25.681 \pm 0.2 $^\circ$,26.227 \pm 0.2 $^\circ$,27.044 \pm 0.2 $^\circ$,29.797 \pm 0.2 $^\circ$,30.293 \pm 0.2 $^\circ$,32.129 \pm 0.2 $^\circ$,32.934 \pm 0.2 $^\circ$,33.583

$\pm 0.2^\circ$, $35.915 \pm 0.2^\circ$, $36.961 \pm 0.2^\circ$, $39.755 \pm 0.2^\circ$ 处有特征衍射峰;

具体地,所述晶型I,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射,在 $6.591 \pm 0.2^\circ$, $9.265 \pm 0.2^\circ$, $11.764 \pm 0.2^\circ$, $13.066 \pm 0.2^\circ$, $19.157 \pm 0.2^\circ$, $19.613 \pm 0.2^\circ$, $20.669 \pm 0.2^\circ$, $21.521 \pm 0.2^\circ$, $22.281 \pm 0.2^\circ$, $23.623 \pm 0.2^\circ$, $24.130 \pm 0.2^\circ$, $24.835 \pm 0.2^\circ$, $25.681 \pm 0.2^\circ$, $26.227 \pm 0.2^\circ$, $27.044 \pm 0.2^\circ$, $28.490 \pm 0.2^\circ$, $29.228 \pm 0.2^\circ$, $29.797 \pm 0.2^\circ$, $30.293 \pm 0.2^\circ$, $31.025 \pm 0.2^\circ$, $32.129 \pm 0.2^\circ$, $32.934 \pm 0.2^\circ$, $33.583 \pm 0.2^\circ$, $35.915 \pm 0.2^\circ$, $36.961 \pm 0.2^\circ$, $38.952 \pm 0.2^\circ$, $39.755 \pm 0.2^\circ$ 处有特征衍射峰;

在本发明的一个实施例中,所述晶型I,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射,具有如下的晶面间距d值(\AA):

2θ 角($^\circ$)	晶面间距d(\AA)	2θ 角($^\circ$)	晶面间距d(\AA)
6.591	13.400	26.227	3.395
9.265	9.537	27.044	3.294
11.764	7.516	28.490	3.130
13.066	6.771	29.228	3.053
17.065	5.192	29.797	2.996
18.016	4.920	30.293	2.948
19.157	4.629	31.025	2.880
19.613	4.523	32.129	2.784
20.669	4.294	32.934	2.718
21.521	4.126	33.583	2.666
22.281	3.987	35.915	2.498
23.623	3.763	36.332	2.471
24.130	3.685	36.961	2.430
24.835	3.582	38.952	2.310
25.681	3.466	39.755	2.265

更具体地,在本发明的上述实施例中,所述晶型I,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有基本如图1所示的图谱。

[0008] 本发明所述晶型I的热重分析(TGA)显示,该晶型在 30°C — 188°C 之间共失重5.75%;具体地,所述晶型I的TGA图谱在 30°C — 118°C 之间失重2.95%,在 118°C — 188°C 之间失重2.80%;更具体地,所述晶型I的热重分析(TGA)具有基本如图2所示的图谱。

[0009] 本发明所述晶型I的红外吸收光谱显示,该晶型在 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 处具有特征吸收峰。

[0010] 进一步地,本发明所述晶型I,其特征在于,其HPLC纯度 $\geq 99.0\%$,优选 $\geq 99.5\%$ 。

[0011] 本发明的第二方面提供一种制备5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I的方法,该方法包括以下步骤:

(1)将5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐固体加入水和有机溶剂组成的混合溶剂中,加热搅拌至溶解,然后静置自然降温至析晶温度;

(2)继续析晶1—2小时,过滤,洗涤,干燥,得到本发明所述的晶型I;

其中,5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐粗品与混合溶剂的质量体积比(单位:g/ml)为1:10~150,优选1:10~30,更优选1:10~20;

所述析晶温度为0—25℃,优选4—20℃,更优选4—10℃;

混合溶剂中水与有机溶剂的体积为1:1~10,优选1:2~8,更优选1:2~5;

所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、丁酮、甲基异丙基甲酮、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺中的一种或多种;优选乙醇、异丙醇、丙酮、丁酮、乙酸乙酯、四氢呋喃中的一种或多种。

[0012] 本发明第三方面提供一种药物组合物,其包含5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I和任意一种或多种药学上可接受的赋形剂;进一步地,其还包括至少一种其他癌症治疗剂,如三氟胸苷(FTD)。

[0013] 本发明第四方面提供5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I在制备用于治疗结直肠癌的药物中的应用。

[0014] 本发明第五方面提供本发明第三方面所述的药物组合物在制备用于治疗结直肠癌的药物中的应用。

[0015] 优选地,本发明地四、五方面所述的用于治疗量结直肠癌的药物是指三氟胸苷(FTD)和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐以任意配比得到的药物,优选TAS-102。

[0016] 本发明中制备5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I所使用的粗品可以参照US6494535制备或者根据制备例1制备得到。

[0017] 本发明提供的5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I具有很好的稳定性,X-射线粉末衍射图谱表明,该晶型I具有优异的结晶度,HPLC纯度高,有利于产品的存储和药物应用;且其制备方法操作简单,周期短,成本低,易于实现规模化生产,因此具有重要的现实意义。

附图说明

[0018] 图1:5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I的XRD图谱;

图2:5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I的TGA图谱。

具体实施方式

[0019] 下面通过具体的制备实施例进一步说明本发明,但是,应当理解为,这些实施例仅仅是用于更详细具体地说明只用,而不应理解为用于以任何形式限制本发明。虽然为事项本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然尽可能详细描述。本领域技术人员应当清楚,在下文中,如果未特别说明,本发明所用材料和操作方法是本领域公知的,反应在室温条件下进行,其中所述室温一般指15—35℃,优选20—30℃,更优选20—25℃。

[0020] 本发明所用的检测仪器:

(1)X-射线粉末衍射仪

仪器型号: D8 Advance X-ray Diffractometer

测试方法:将研细后的样品(100mg)填在玻璃板凹槽里,用载玻片将其平面与玻璃面挂齐平后,将样品置于D8 Advance X-ray Diffractometer X-射线粉末衍射分析仪中,使用40kV、40mA的铜X-射线源,扫描范围为3~40°(2θ),扫描速度4°/分钟,扫描时间9min。扫描误

差通常为 $\pm 0.2^\circ (2\theta)$ 。

[0021] (2)TGA热重分析仪

仪器型号:NETZSCH TG209C

测试方法:将重10mg的样品置于具有小针孔的密闭铝盘中,在30℃下保持平衡,然后以10℃/min的扫描速率加热至250℃。干燥氮气被用作吹扫气体。

[0022] 制备例1:5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的制备

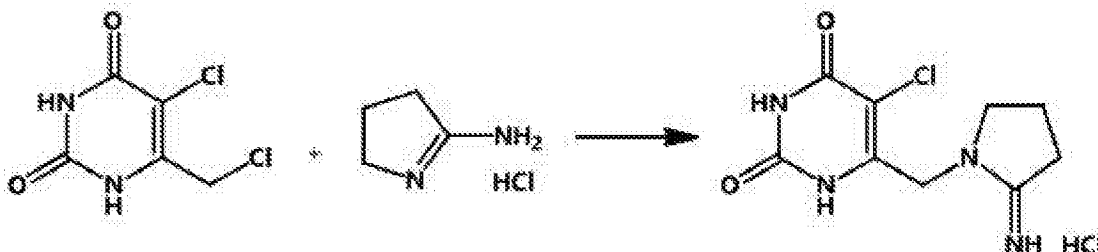
a.5-氯-6-氯甲基尿嘧啶的制备:



50g 6-氯甲基尿嘧啶、150ml乙酸加入250ml烧瓶中,常温搅拌下逐滴滴加38ml磺酰氯, TLC检测原料反应完毕后,冰浴下滴加200ml水,滴加完毕后抽滤得白色固体,滤饼水洗3次,每次30ml,50℃鼓风干燥得白色中间体I粗品54.0 g,产率88.6 %。

[0023] ESI-MS (m/z): [M+H]⁺ 195.0; ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆, δppm): 4.47 (S, 2H), 11.52 (S, 1H), 11.66 (S, 1H)。

[0024] b.5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的制备:



250ml三口烧瓶中加入200ml DMF,搅拌下依次加入20g 中间体I、25g 2-氨基吡咯烷盐酸盐、21g乙醇钠,常温搅拌反应18小时,减压抽滤得浅棕色滤饼,滤饼加入60ml水中,乙酸调节pH值至7,再次减压抽滤滤饼,将滤饼溶于100ml 1mol/L HCl水溶液,加热至60℃溶解滤饼,向澄清液中加入1g活性炭,60℃下搅拌30 min,减压抽滤除去活性炭,搅拌条件下滴加600ml丙酮,降温搅拌析晶1.5h,减压抽滤,滤饼用3ml丙酮:水6:1混合溶剂淋洗,50℃鼓风干燥得TBMD粗品。上述粗品在60℃下搅拌溶于水(5ml/g)中,向溶液中滴加丙酮(30ml/g),固体开始析出,降至室温后继续搅拌析晶1.5h,减压抽滤,滤饼用3ml丙酮:水6:1混合溶剂淋洗,50℃鼓风干燥得白色TBMD精品17.5 g,产率70.2 %。

[0025] ESI-MS (m/z): [M+H-HCl]⁺ 243.1; ¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆, δppm): 2.01—2.07 (m, 2H), 2.86—2.89 (t, 2H), 3.58—3.60 (t, 2H), 4.80 (S, 2H), 9.67 (S, 1H), 9.91 (S, 1H), 11.52 (S, 1H), 11.67 (S, 1H)。

[0026] 实施例1:5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I的制备

将1.0g制备例1方法得到的固体产品加入到5.0ml水和5.0ml乙醇组成的混合溶剂中,加热搅拌至溶解,然后搅拌下1.5~2小时内降至室温20℃左右,静置析晶2小时,过滤,洗涤,干燥,得到0.52 g白色结晶状标题所述晶型I,产率52.0 %,HPLC纯度99.9%;

经检测,其X-射线粉末衍射图如图1所示,热重分析(TGA)如图2所示。

[0027] 实施例2:5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I的制备

将1.0g制备例1方法得到的固体产品加入到5.0ml水和10.0ml乙醇组成的混合溶剂中,加热搅拌至溶解,然后搅拌下1.5~2小时内降至室温20℃左右,静置析晶2小时,过滤,洗涤,干燥,得到0.66 g白色结晶状标题所述晶型I,产率66.0 %,HPLC纯度99.9%;

经检测,其X-射线粉末衍射图与图1基本一致,热重分析(TGA)与图2基本一致。

[0028] 实施例3:5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I的制备

将1.0g制备例1方法得到的固体产品加入到5.0ml水和15.0ml乙醇组成的混合溶剂中,加热搅拌至溶解,然后搅拌下1.5~2小时内降至室温20℃左右,静置析晶2小时,过滤,洗涤,干燥,得到0.73 g白色结晶状标题所述晶型I,产率73.0 %,HPLC纯度99.9%;

经检测,其X-射线粉末衍射图与图1基本一致,热重分析(TGA)与图2基本一致。

[0029] 实施例4:5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐晶型I的制备

将1.0g制备例1方法得到的固体产品加入到5.0ml水和15.0ml异丙醇组成的混合溶剂中,加热搅拌至溶解,然后搅拌下1.5~2小时内降至室温20℃左右,静置析晶2小时,过滤,洗涤,干燥,得到0.76 g白色结晶状标题所述晶型I,产率76.0 %,HPLC纯度99.9%;

经检测,其X-射线粉末衍射图与图1基本一致,热重分析(TGA)与图2基本一致。

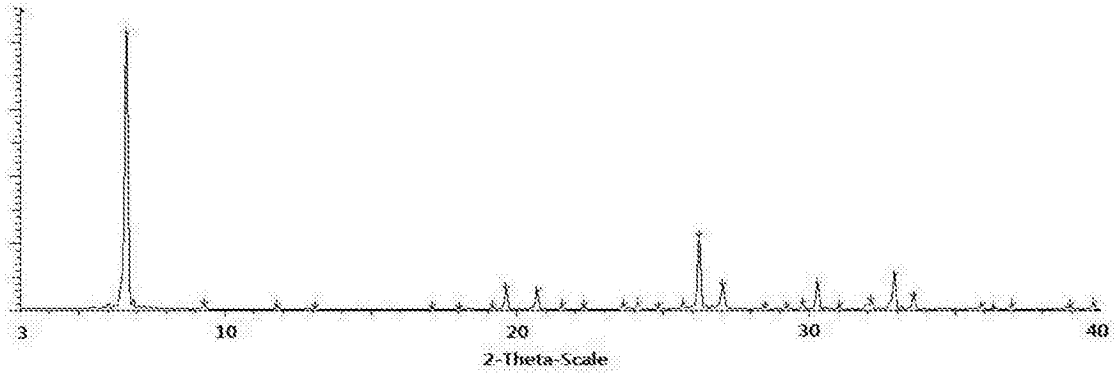
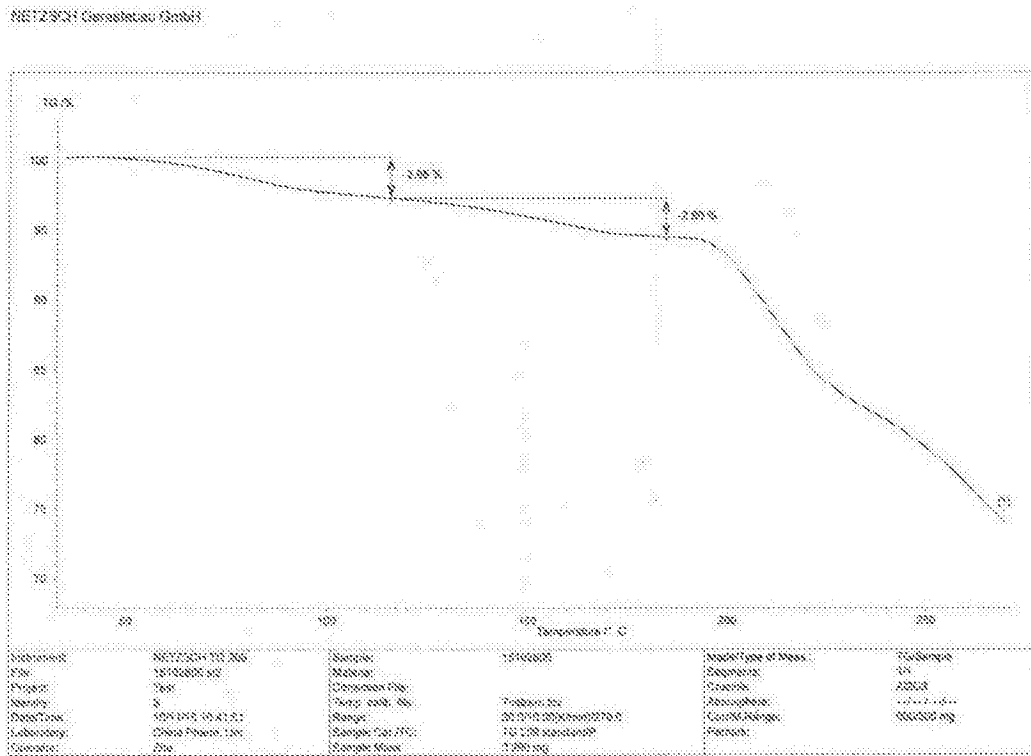


图1



China Pharmaceutical University

图2