



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104744443 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 01

(21) 申请号 201310731554. 4

(22) 申请日 2013. 12. 26

(71) 申请人 江苏豪森药业股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市开发区第十工业小区

申请人 江苏豪森医药集团连云港宏创医药有限公司

(72) 发明人 孙平 李孝壁 赵军军 李赛

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

C07D 403/06(2006. 01)

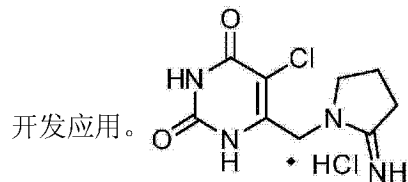
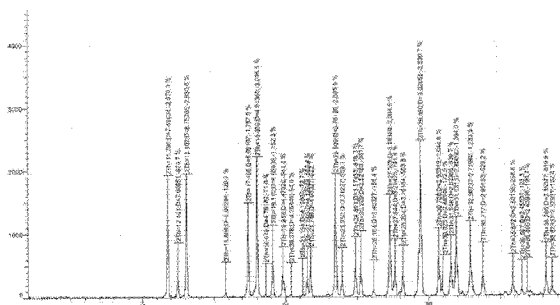
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

嘧啶二酮类化合物盐酸盐新晶型及其制备方法

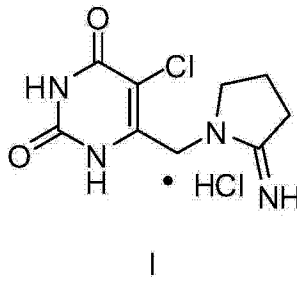
(57) 摘要

本发明涉及嘧啶二酮类化合物盐酸盐新晶型及其制备方法。具体而言,本发明公开了如式 I 所示的 5- 氯 -6-[(2- 亚氨基 -1- 吡咯烷) 甲基]-2, 4(1H, 3H)- 嘧啶二酮盐酸盐的新晶型及其制备方法。该晶型在衍射角 2θ 为(a)11. 73°、(b) 13. 03°、(c) 17. 33°、(d) 17. 97°、(e) 23. 45°、(f) 27. 23°、(g) 29. 40°、(h) 32. 85° 处显示 X- 射线衍射峰,其稳定性及重现性好,适合医药



I

1. 式 I 化合物的晶型 I,



2. 如权利要求 1 所述的晶型 I, 其中所述晶型 I 的 X 射线粉末衍射图的特征峰以 2θ ($\pm 0.2^\circ$ 2θ) 表示位于 (a) 11.73° 、(b) 13.03° 、(c) 17.33° 、(d) 17.97° 、(e) 23.45° 、(f) 27.23° 、(g) 29.40° 、(h) 32.85° 处。

3. 如权利要求 2 所述的晶型 I, 其特征在于, 所述晶型 I 在衍射角 2θ 为 (a) 11.73° 处显示 X-射线衍射峰, 所述峰具有的谱线相对强度为 73; 在衍射角 2θ 为 (c) 17.33° 处显示 X-射线衍射峰, 所述峰具有的谱线相对强度为 63; 在衍射角 2θ 为 (d) 17.97° 处显示 X-射线衍射峰, 所述峰具有的谱线相对强度为 86; 在衍射角 2θ 为 (e) 23.45° 处显示 X-射线衍射峰, 所述峰具有的谱线相对强度为 64; 在衍射角 2θ 为 (g) 29.40° 处显示 X-射线衍射峰, 所述峰具有的谱线相对强度为 100。

4. 如权利要求 2 所述的晶型 I, 其特征在于, 所述晶型 I 在衍射角 2θ 处显示具有谱线相对强度为 20 或以上的 X-射线衍射谱线, 其中位于 11.73° , 13.03° , 17.33° , 17.97° , 19.04° , 23.45° , 27.23° , 29.40° , 32.85° 处分别对应的相对峰强度为: 73, 48, 63, 86, 25, 65, 50, 100, 30。

5. 如权利要求 2 所述的晶型 I, 其特征在于, 所述晶型 I 在衍射角 2θ 处显示具有谱线相对强度为 10 或以上的 X-射线衍射谱线, 其中位于 11.73° , 13.03° , 17.33° , 17.97° , 19.04° , 21.45° , 21.6° , 23.45° , 23.88° , 24.83° , 25.20° , 27.23° , 28.14° , 29.40° , 30.64° , 31.87° , 32.85° , 35.82° 处分别对应的相对峰强度为: 73, 48, 63, 86, 25, 14, 16, 65, 11, 13, 18, 50, 12, 100, 13, 14, 30, 10。

6. 如权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型 I, 其特征在于, 其以有关物质在 99.5% 以上的形式存在。

7. 如权利要求 1-5 中任意一项所述的晶型 I, 其特征在于, 其 X-射线衍射图中每个相应峰的相对峰强度不偏离如权利要求 5 中所述相对峰强度的 20% 以上。

8. 如权利要求 1 所述的晶型 I, 其特征在于, 其晶型 XRD 谱图如图 1 所示。

9. 一种制备如权利要求 1-8 中任意一项所述的晶型 I 的方法, 其特征在于, 将化合物 I 加入到纯化水中, 加热溶解后, 滴加浓酸, 保温搅拌析晶; 任选的, 还包括加入醇类试剂进一步自然降温至室温析晶的步骤。

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于, 所述浓酸为浓盐酸或氯化氢气体, 优选浓盐酸。

嘧啶二酮类化合物盐酸盐新晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及嘧啶二酮类化合物盐酸盐,尤其是 Tipiracil 盐酸盐 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷)甲基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮盐酸盐的晶型及其制备方法。

背景技术

[0002] TAS-102,是由 Taiho (日本大冢制药的子公司)开发的,是核苷类似物曲氟尿苷和胸苷磷酸化酶抑制剂(TIP) Tipiracil 盐酸盐(MUP-98156)的复方,用于治疗包含结直肠癌在内的癌症。2013年2月, Taiho 在日本提交 TAS-102 用于治疗不可切除的晚期复发性结直肠癌的申请。市场方面,目前本品尚未上市。

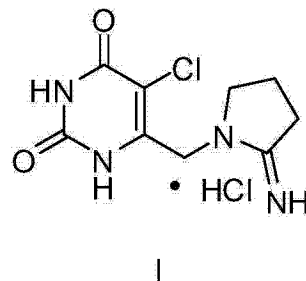
[0003] 据美国癌症协会统计,2005-2009年,美国结直肠癌的发病率为每年 46.3/10 万,其中亚裔人群发病率约 40/10 万。据中国卫生部统计,2004-2005年,我国结直肠癌的死亡率位居恶性肿瘤死亡率的第四位,高达 7.25/10 万。

[0004] Tipiracil 盐酸盐具有多种晶型。目前暂无晶型方面的报道。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于解决现有技术的问题,提供结构如式 I 所示的 Tipiracil 盐酸盐的新晶型。

[0006]



[0007] 其中,式 I 化合物为晶型 I:

[0008] 其在衍射角 2θ 为(a) 11.73° 、(b) 13.03° 、(c) 17.33° 、(d) 17.97° 、(e) 23.45° 、(f) 27.23° 、(g) 29.40° 、(h) 32.85° 处显示 X-射线衍射峰;

[0009] 其在衍射角 2θ 为(a) 11.73° 处显示 X-射线衍射峰,所述峰具有的谱线相对强度为 73;在衍射角 2θ 为(c) 17.33° 处显示 X-射线衍射峰,所述峰具有的谱线相对强度为 63;在衍射角 2θ 为(d) 17.97° 处显示 X-射线衍射峰,所述峰具有的谱线相对强度为 86;在衍射角 2θ 为(e) 23.45° 处显示 X-射线衍射峰,所述峰具有的谱线相对强度为 64;在衍射角 2θ 为(g) 29.40° 处显示 X-射线衍射峰,所述峰具有的谱线相对强度为 100;

[0010] 其在衍射角 2θ 处显示具有谱线相对强度为 20 或以上的 X-射线衍射谱线(谱线强度在括号内给出): 11.73° (73), 13.03° (48), 17.33° (63), 17.97° (86), 19.04° (25), 23.45° (65), 27.23° (50), 29.40° (100), 32.85° (30);

[0011] 其在衍射角 2θ 处显示具有谱线相对强度为 10 或以上的 X-射线衍射谱线(谱线

强度在括号内给出):11.73° (73),13.03° (48),17.33° (63),17.97° (86),19.04° (25),21.45° (14),21.6° (16),23.45° (65),23.88° (11),24.83° (13),25.20° (18),27.23° (50),28.14° (12),29.40° (100),30.64° (13),31.87° (14),32.85° (30),35.82° (10);

[0012] 优选的,在晶型 I 的 X-射线衍射图中每个峰的相对峰强度不偏离上述对应峰相对峰强度的 20% 以上。

[0013] 其以有关物质在 99.5% 以上的形式存在。

[0014] 优选的,其晶型 XRD 谱图如图 1 所示。

[0015] 本发明的另一目的还在于提供一种制备所述晶型 I 的方法,包括将化合物 I 加入到纯化水中,加热溶解后,滴加浓酸,保温搅拌析晶;任选的,还包括加入醇类试剂进一步自然降温至室温析晶的步骤。所述醇类试剂优选甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇,更优选乙醇。

[0016] 所述浓酸为浓盐酸或氯化氢气体,优选浓盐酸。

[0017] 该晶型为一种新晶型,其稳定性与重现性非常好,适合医药开发应用。

附图说明

[0018] 图 1 是实施例 1 中制得的式 I 化合物 Tipiracil 盐酸盐的晶型 I 的 X-射线衍射图。

具体实施方式

[0019] 下面将借助附图和实施例来具体阐述本发明的内容,但并不意味着本发明只包含如下内容。

[0020] 实施例 1:使用稀盐酸制备 Tipiracil 盐酸盐的晶型 I

[0021] 将化合物 1 (50g,0.18mol) 加入到纯化水(250L)中,加热至 70°C 使溶解后,滴加 25mL 浓盐酸,保温搅拌析晶 2h 后,自然降温至室温析晶 2h。过滤,所得固体 40°C 鼓风干燥至恒重。得目标产物(42.3g,白色固体),产率 84.6%。

[0022] 实施例 2:使用盐酸乙醇制备 Tipiracil 盐酸盐的晶型 I

[0023] 将化合物 1(50g,0.18mol)加入纯化水(250L)中,加热至 70°C 使溶解后,滴加 25mL 浓盐酸,保温搅拌析晶 2h 后,加入 1000mL 乙醇,自然降温至室温析晶 2h。过滤,所得固体 40°C 鼓风干燥至恒重。得目标产物(46.5g,白色固体),产率 93.0%。

[0024] 实验例 1:影响因素实验

[0025] 仪器型号:D8Advance 德国 Bruker X-射线粉末衍射仪;

[0026] 射线:单色 Cu-K α 射线($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$);

[0027] 扫描方式: $\theta/2\theta$;

[0028] 扫描范围:2-40°;

[0029] 电流:40mA;

[0030] 电压:40kV。

[0031] X-射线衍射数据对比见表 1。

[0032] 表 1 本发明晶型 I 影响因素数据统计

[0033]

放样条件	放样时间	晶型	有关物质 (%)	
			最大未知单杂	总杂
25°C/RH75%	0 d	I	0.243	0.403
	5 d	I	0.203	0.288
	10 d	I	0.179	0.458
25°C/RH92.5%	0 d	I	0.243	0.403
	5 d	I	0.190	0.280
	10 d	I	0.200	0.476
40°C	0 d	I	0.243	0.403
	5 d	I	0.246	0.325
	10 d	I	0.184	0.463
60°C	0 d	I	0.243	0.403
	5 d	I	0.225	0.318
	10 d	I	0.203	0.461
光照	0 d	I	0.243	0.403
	5 d	I	0.229	0.356
	10 d	I	0.210	0.474

[0034] 从上述实验可以看出,本发明晶形在各种影响因素条件下稳定性均表现非常好,说明该晶型适合新药开发应用。

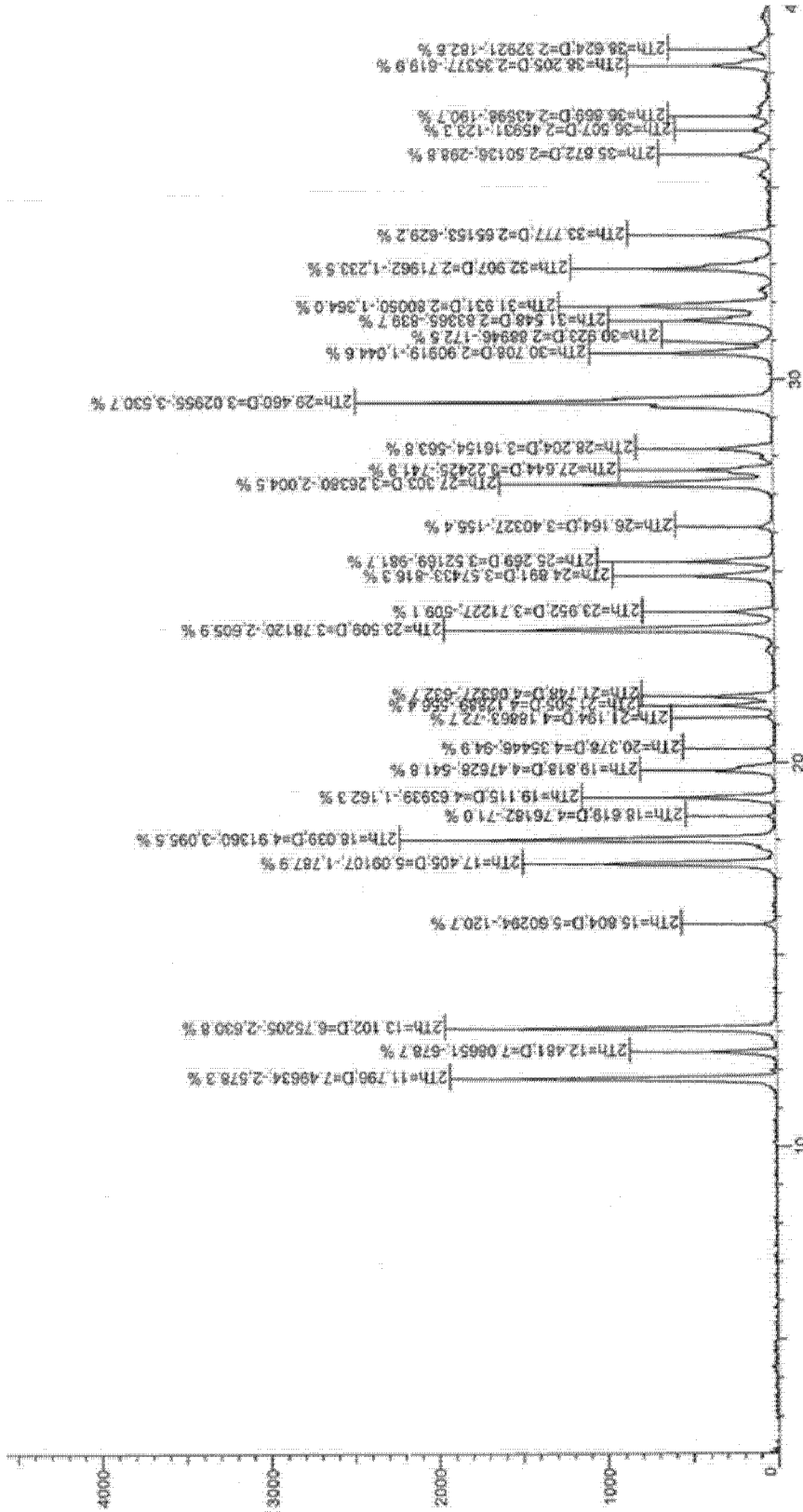


图 1