



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105777651 A

(43) 申请公布日 2016. 07. 20

(21) 申请号 201510982228. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2015. 12. 24

C07D 237/32(2006. 01)

(66) 本国优先权数据

A61K 31/502(2006. 01)

201510017570. 6 2015. 01. 13 CN

A61P 35/00(2006. 01)

(71) 申请人 江苏豪森药业集团有限公司

地址 222047 江苏省连云港市开发区第十工业小区

(72) 发明人 袁恒立 孙长安 周明 董亮

张金龙 孙井龙

(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

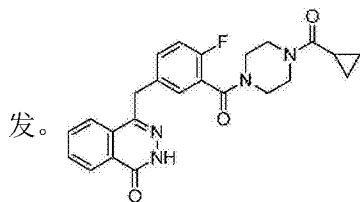
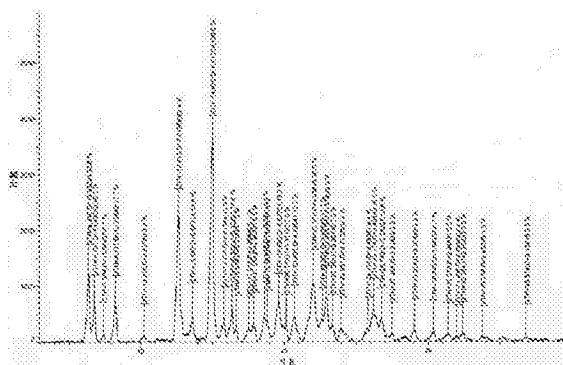
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶抑制剂的晶型及其制备方法和医药用途

(57) 摘要

本发明涉及聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶抑制剂的晶型及其制备方法和医药用途。具体涉及聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶 (PARP) 抑制剂即 4 - [3 - (4 - 环丙烷羰基 - 哌嗪 - 1 - 羰基) - 4 - 氟 - 苄基] - 2H - 酞嗪 - 1 - 酮的一种新晶型、其制备方法、药物组合物和在治疗癌症中的用途, 本发明所提供的新晶型重现性好, 稳定易得, 适合药物开



式 I

1.4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮的晶型,其在X射线粉末衍射图谱中至少包含 $2\theta^{\circ}(\pm 0.2^{\circ})$ 特征峰为:

峰	$2\theta^{\circ}(\pm 0.2^{\circ})$
1	6.34
2	6.75
3	8.21
4	12.61
5	14.97
6	16.33
7	19.59
8	22.00

2. 根据权利要求1所述的晶型,其特征在于,所述晶型的XRPD图谱如图1所示。

3. 制备权利要求1-2任一项所述4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮晶型的方法,该方法包括下述步骤:

i) 将一定量的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮悬浮于一定体积比的作为溶剂的水和醇的混合物中;

ii) 将混悬液加热回流溶清后趁热过滤;

iii) 将滤液置在一定温度下中静置析晶;

iv) 将析出固体搅拌打碎,过滤,滤饼干燥即得4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮晶型。

4. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,步骤i)中4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮与溶剂的质量体积比(g:ml)为1g:3ml~1g:9ml,优选1g:4ml~1g:6ml,更优选1g:5ml。

5. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,将4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮悬浮于一定比例的 C_{1-3} 醇和水组成的混合溶液中。

6. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,所述 C_{1-3} 醇选自甲醇、乙醇、丙醇和/或异丙醇,优选甲醇和乙醇,更优选乙醇。

7. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,水和醇的体积比为3:1~1:3,优选2:1~1:2,更优选1:1。

8. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,步骤iii)中静置析晶的温度选自10~40 $^{\circ}C$,优选20~30 $^{\circ}C$,更优选23~27 $^{\circ}C$ 。

9. 包含权利要求1-2任一项所述4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮晶型的药物组合物。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物制成片剂或胶囊。

11. 根据权利要求1-2任一项所述的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮晶型在制备治疗癌症药物中的应用,优选的,所述癌症选自BRCA突变的卵巢癌、胃癌、BRCA突变的乳腺癌、非小细胞肺癌和前列腺癌。

聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶抑制剂的晶型及其制备方法和医药用途

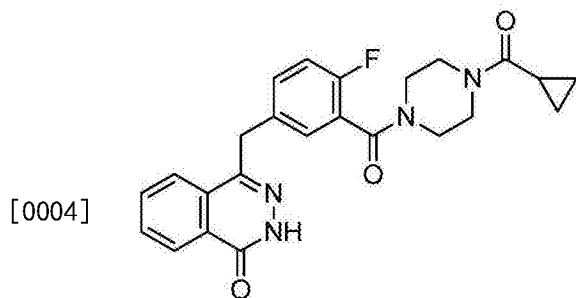
技术领域

[0001] 本发明涉及医药化学领域,具体涉及一种聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(PARP)抑制剂即4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮的新晶型、制备方法和医药用途。

背景技术

[0002] 4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮是由AstraZeneca公司开发的一种口服聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(PARP)抑制剂,用于癌症的治疗,包括BRCA突变的卵巢癌、胃癌、BRCA突变的乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和前列腺癌,该产品已经于2014年12月份在美国和欧洲获准上市。

[0003] 4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮可以通过阻滞DNA损伤修复,造成DNA损伤累积,最终杀死肿瘤细胞;除此之外,还能增加细胞对其他内外源DNA损伤因子的敏感性、抑制血管生成、增强正常细胞的免疫力,从而抵抗癌细胞的入侵,其结构式如下:



式 I

[0005] 专利CN101528714B被授权保护了晶型A形式的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮,其粉末XRD特征峰 2θ ($\pm 0.1^\circ$)为12.0、17.8、21.1、22.3、29.2、10.5、14.0、21.7、24.3和26.1,该晶型可以通过以下两种方法获得:方法一将二氯甲烷和乙腈中结晶所得4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮依次用乙醇和水处理,干燥即得晶型A;方法二是将4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮悬浮于水和C1-2醇混合物中,加热回流后冷却并加入晶型A种晶,将所得产物干燥即得晶型A;该专利还公开了4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮的溶剂化物晶型,溶剂化物晶型是来自溶液饱和和结晶试验,从二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、2-丁酮、叔丁基甲基醚、甲苯、四氢呋喃、水、环己烷、环丙基甲基酮、1,2-二氯乙烷、三氟乙酸乙酯、氟苯六氟异丙醇、甲基九氟丁基醚、2-甲基-1-丙醇、硝基甲烷、丙腈、三氯乙烯、 $\alpha\alpha\alpha$ -三氟甲苯、庚烷和乙腈等中获得,通常溶剂化物晶型包含在下列位置上具有 2θ ($\pm 0.1^\circ$)特征峰:7.0-7.5、10.1-10.6、15.1-15.6、18.5-19.0、21.0-

21.5、24.8-25.3和27.0-27.5。

[0006] 专利CN101821242B被授权保护了晶型L形式的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮,该晶型是在任选有最多30%v/v水的有机溶剂中浆化晶型A的或晶型A和晶型L的混合物所得,其粉末XRD特征峰 $2\theta^\circ$ ($\pm 0.1^\circ$)为:14.4、17.2、17.5、18.8和23.0,还具有下列 $2\theta^\circ$ ($\pm 0.1^\circ$)的附加峰:10.4、13.6和25.1。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮的新晶型,在此将其命名为晶型B。

[0008] 该晶型可通过其特征性X-射线粉末衍射(XRD)图谱的方法鉴定。

[0009] 该晶型可通过由特征性X-射线粉末衍射图表征,其粉末XRD特征峰 $2\theta^\circ$ ($\pm 0.2^\circ$)峰为:6.34、6.75、8.21、12.61、14.97、16.33、19.59和22.00,其中所述X-射线粉末衍射图使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 辐射得到。

[0010] 优选的,该晶型的衍射图谱如图1所示。

[0011] 为了允许实验误差,上述 2θ 应考虑必须准确至 ± 0.2 度 2θ 值,也就是说,当评估给定的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮的结晶样品是否为本发明的晶型时,经实验观察到样品的 2θ 值,如落在特征值的 ± 0.2 度 2θ 中,应认为与上述的特征值相同。

[0012] 本发明另一方面还涉及制备4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮(式I)的晶型B的方法,该方法包括下述步骤:

[0013] (i)将一定量的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮悬浮于一定体积比的作为溶剂的水和醇的混合物中;

[0014] (ii)将混悬液加热回流溶清后趁热过滤;

[0015] (iii)将滤液置在一定温度下中静置析晶;

[0016] (iv)将析出固体搅拌打碎,过滤,滤饼干燥即得4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮(式I)晶型B。

[0017] 优选的,步骤(i)中4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮与溶剂的质量体积比(g:ml)选自1g:3ml~1g:9ml,优选1g:4ml~1g:6ml,更优选1g:5ml。

[0018] 优选的,步骤(i)中将4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮悬浮于一定比例的 C_{1-3} 醇和水组成的混合溶液中。 C_{1-3} 醇选自甲醇、乙醇、丙醇和/或异丙醇,优选甲醇和乙醇,更优选乙醇。

[0019] 优选的,步骤(i)中水和醇的体积比选自3:1~1:3,优选2:1~1:2,更优选1:1。

[0020] 优选的,步骤(iii)中静置析晶温度选自10~40 $^\circ\text{C}$,优选20~30 $^\circ\text{C}$,更优选23~27 $^\circ\text{C}$ 。

[0021] 本发明所公布的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮晶型B是一种稳定的晶型,该晶型样品在影响因素(高温、高湿和光照)30天内晶型和有关物质均保持稳定,没有发生任何变化;同时,本品型在研磨条件下也可以保持良好的物理化学性质稳定,这些性质对制剂非常有利。

[0022] 本发明的另一目的在于提供含有4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄

基]-2H-酞嗪-1-酮晶型B的药物组合物。

[0023] 另外,本发明的另一目的还在于提供4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮晶型B或含有晶型B的药物组合物在制备治疗癌症药物的应用。优选的,所述癌症包括BRCA突变的卵巢癌、胃癌、BRCA突变的乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和前列腺癌。

[0024] 本发明的另一目的还在于提供含有4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮晶型B作为活性组分和药用载体、稀释剂或赋形剂及选择性存在的其它治疗组分的药物组合物。本发明的组合物适于口服给药,剂型包括片剂和胶囊。

[0025] 本发明开发了一种4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮的新晶型,该晶型重现性好,稳定易得,适合药物开发。

[0026] 发明人经过试验验证,4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮晶型B是一种稳定的晶型,该晶型的样品在50℃至少能够10天内物理状态和化学状态没有发生变化;同时在研磨和10MPa的压力下物理化学性质稳定,这些性质对制剂非常有利。

附图说明

[0027] 图1为本发明式I化合物晶型B的X-射线粉末衍射图。

具体实施方式

[0028] 为了进一步说明本发明,下面将结合具体实施例对本发明进行具体阐述,但本发明的保护范围并非限定于具体实施例。

[0029] 实施例1:

[0030] 25ml单口瓶中加入2g的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮,加入10ml乙醇/水溶液(乙醇:水=1:1,v:v)后置90℃油浴中回流溶清,过滤,滤渣置25℃静置过夜,析出大量固体,搅拌后过滤,滤饼置80℃减压干燥20小时得1.45g 4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮晶型B,其XRD图谱如图1所示。

[0031] 实施例2:

[0032] 25ml单口瓶中加入2g的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮,加入10ml乙醇/水溶液(乙醇:水=1:2,v:v)后置90℃油浴中回流溶清,过滤,滤渣置25℃静置过夜,析出大量固体,搅拌后过滤,滤饼置80℃减压干燥20小时得1.48g 4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮。经检测,其XRD图谱基本与图1吻合。

[0033] 实施例3:

[0034] 25ml单口瓶中加入2g的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮,加入10ml甲醇/水溶液(甲醇:水=1:1,v:v)后置90℃油浴中回流溶清,过滤,滤渣置25℃静置过夜,析出大量固体,搅拌后过滤,滤饼置80℃减压干燥20小时得1.2g 4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮。经检测,其XRD图谱基本与图1吻合。

[0035] 实施例4:

[0036] 25ml单口瓶中加入2g的4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮,加入10ml异丙醇/水溶液(异丙醇:水=1:1,v:v)后置100℃油浴中回流溶清,过滤,滤渣置25℃静置过夜,析出大量固体,搅拌后过滤,滤饼置80℃减压干燥20小时得1.43g 4-[3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-羰基)-4-氟-苄基]-2H-酞嗪-1-酮。经检测,其XRD图谱基本与图1吻合。

[0037] 实验例1:样品稳定性试验前后的晶型比较研究

[0038] 根据实施例1的方法顺序制备样品,在长期稳定性(温度30℃,湿度65%)条件下放置六个月后分别作X-射线粉末衍射,分析X-射线粉末衍射图并与起始数据进行比较。数据比较分别见表1:

[0039] 表1:样品长期稳定性的X-射线粉末衍射数据对比表

[0040]

序号	起始 2θ (°)	长期稳定性试验六个月 2θ (°)
1	6.42	6.33
2	6.84	6.75
3	8.29	8.20
4	10.32	10.22
5	12.73	12.59
6	13.65	13.55
7	15.06	14.92
8	16.41	16.29
9	18.69	18.58
10	19.74	19.58

[0041]

11	20.77	20.65
12	21.97	21.95
13	23.00	22.88
14	26.26	26.14

[0042] 结论:对比上述XRD谱图,衍射峰的2θ值未发生明显改变。三批样品在长期稳定性(温度30℃,湿度65%)条件下放置六个月后,晶型未发生改变。

[0043] 实验例二:研磨前后的晶型比较研究

[0044] 根据实施例1的方法顺序制备样品,并进行如下试验:

[0045] (1)直接研磨5分钟;

[0046] (2)原料直接微粉。

[0047] 将上述两种样品分别进行X-射线粉末衍射试验,并将数据与起始数据进行比较,数据对比见表2:

[0048] 表2:样品碾磨、微粉前后的X-射线粉末衍射数据对比表

[0049]

序号	起始2θ(°)	研磨后数据2θ(°)	微粉后数据2θ(°)
1	6.42	6.47	6.39

2	6.84	6.88	6.81
3	8.29	8.34	8.28
4	10.32	10.32	10.27
5	12.73	12.76	12.68
6	13.65	13.71	13.64
7	15.06	15.11	15.05
8	16.41	16.47	16.39
9	18.69	18.73	18.70
10	19.74	19.75	19.63
11	20.77	20.83	20.73
12	21.97	22.07	22.01
13	23.00	23.06	22.95
14	26.26	26.30	26.19

[0050] 结论:样品在直接研磨和微粉条件下,晶型没有发生改变。

[0051] 从样品稳定性考察数据可以看出,本发明晶型稳定性表现很好,适合医药质量标准。

[0052] 实验例三:样品稳定性试验前后的比较研究

[0053] 根据实施例1的方法制备的样品,在长期稳定性(温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$,湿度 $65\% \pm 5\%$)条件下放置六个月后分别对考察项目进行检测,数据对比见表3:

[0054] 表3:样品长期稳定性数据对比表

[0055]

考察项目		时间(月)		
		0	3	6
外观		白色粉末	白色粉末	白色粉末
HPLC 鉴别		一致	一致	一致
二甲基甲酰胺溶液的澄清度与颜色		澄清无色	澄清无色	澄清无色
有关物质(%)	最大未知单杂	0.04	0.03	0.03
	总杂	0.19	0.16	0.16
水分(%)		0.44	0.42	0.47
含量(%)		99.6	99.2	99.4

[0056] 结论:样品在长期的条件下具有良好的稳定性。

[0057] 实验例四:样品制备成50mg规格胶囊的溶出结果研究

[0058] 根据实施例1的方法制备的样品,制备成50mg规格的胶囊,分别在 0.1mol/LHCl 溶液、 $\text{pH}4.5$ 醋酸缓冲液(含1%吐温)、 $\text{pH}6.8$ 磷酸缓冲液(含1%吐温)和纯化水(含1%吐温)中考察样品溶出度,数据对比见表4:

[0059] 表4自制产品在含1%吐温的水、 $\text{pH}4.5$ 及 $\text{pH}6.8$ 缓冲液中的溶出数据($n=6$)

[0060]

介质 时间 (min)	纯化水 (含 1%吐温)		pH4.5 醋酸盐缓冲液 (含 1%吐温)		pH6.8 磷酸盐缓冲液 (含 1%吐温)	
	X(%)	RSD(%)	X(%)	RSD(%)	X(%)	RSD(%)
10	6	8.7	1	/	1	/
15	40	1.9	4	/	18	2.9
30	87	1.4	13	10.3	78	2.8
45	98	0.53	93	1.5	92	4.1
60	98	0.84	97	1.3	97	1.9

[0061] 表5自制产品在0.1mol/L HCl溶液中的溶出数据(n=6)

[0062]

介质 时间 (min)	0.1mol/LHCl	
	X(%)	RSD(%)
30	3	/
60	7	/
120	26	/
180	43	4.1
240	54	11.8
300	81	5.7
360	87	1.6
480	89	1.1

[0063] 结论:样品制备成50mg规格胶囊的溶出结果表明:①产品在含1%吐温的pH4.5醋酸缓冲液、pH6.8磷酸缓冲液和纯化水中,45min的溶出度均大于90%;②在0.1mol/L盐酸中,产品胶囊壳1h才开始崩解,释放较慢,最终也能几乎溶出完全。因此,采用本品型制成的制剂成品能够满足用药需求。

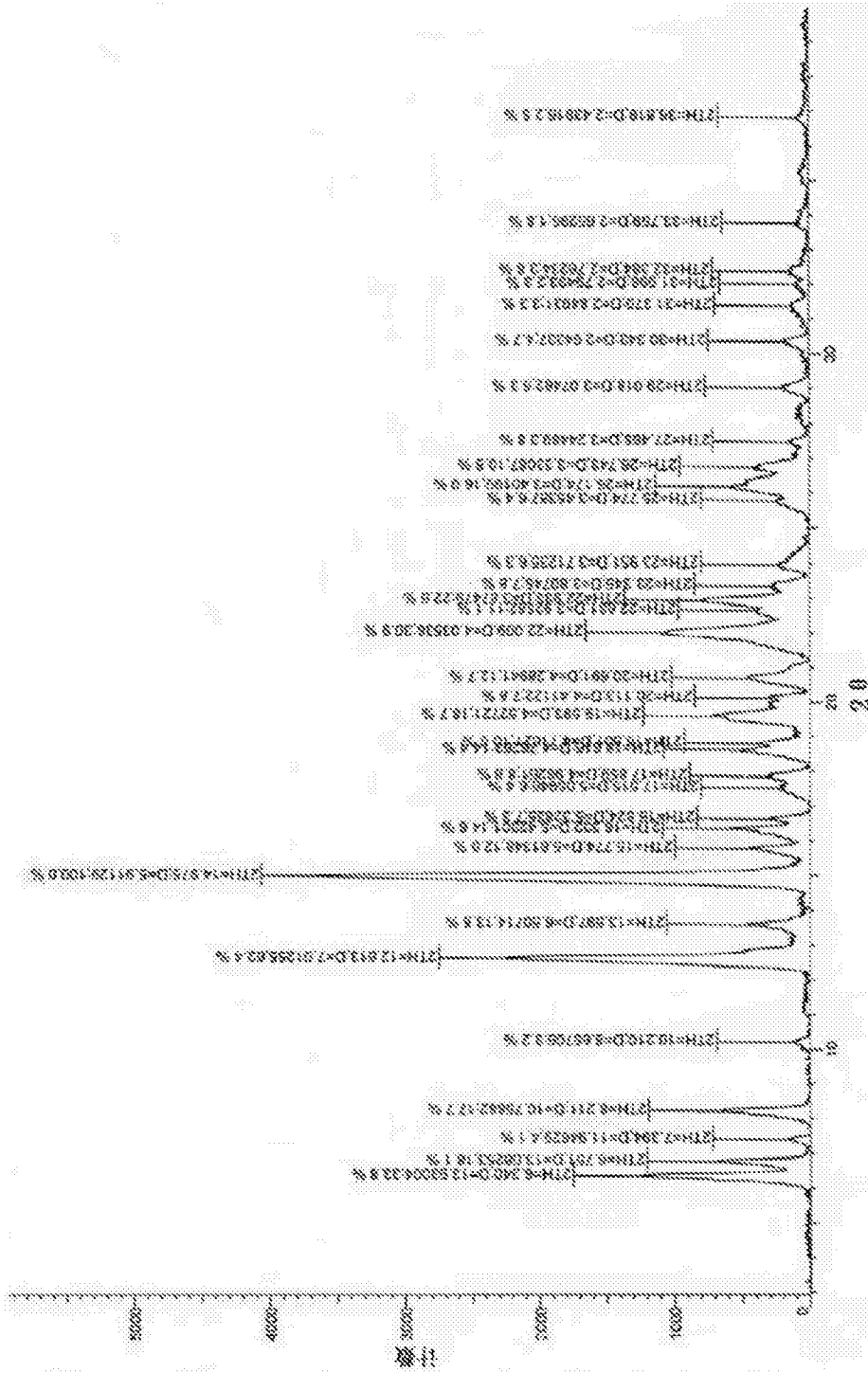


图1