



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102453024 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 03

(21) 申请号 201010531734. 4

陈永江等. 尼罗替尼的合成. 《中国以医药工业杂志》. 2009, 第 40 卷 (第 6 期), 401-403.

(22) 申请日 2010. 10. 27

审查员 施捷

(73) 专利权人 浙江九洲药业股份有限公司
地址 318000 浙江省台州市椒江区外沙路 99 号

(72) 发明人 徐建康 叶美其 徐巧巧 吴昊

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 李玉秋 冯琼

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2007015870 A2, 2007. 02. 08, 说明书第 [0044], [0049] 段.

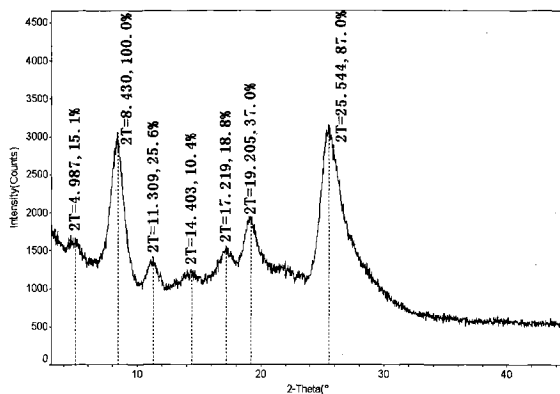
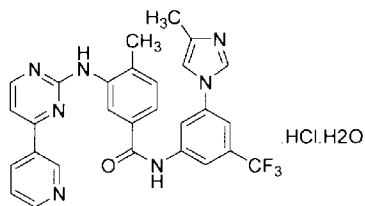
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

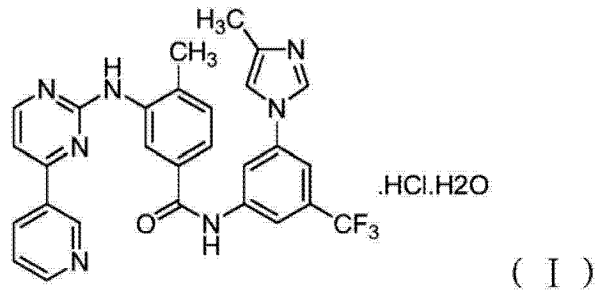
一种尼罗替尼盐酸盐晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种式 (I) 所示的尼罗替尼盐酸盐的新晶形, 所述尼罗替尼盐酸盐晶形使用 Cu-K α 辐射, 用晶面间距 d、布拉格角 2θ 和相对强度表达的 X 射线衍射图谱如表 1 所示。与现有技术相比, 本发明提供尼罗替尼盐酸盐新晶形具有更好的溶解度。



1. 一种式(I)所示的尼罗替尼盐酸盐晶型,



其特征在于,将所述尼罗替尼盐酸盐晶型使用 Cu-K α 辐射,用晶面间距 d、布拉格角 2 θ 和相对强度表达的 X 射线衍射图谱如下表所示:

2 θ 角 (°)	晶面间距 d (Å)	相对强度 (%)
4.987	17.7060	15.1
8.430	10.4795	100
11.309	7.8179	25.6
14.403	6.1447	10.4
17.219	5.1456	18.8
19.225	4.6128	37.0
25.544	3.4842	87.0

2. 权利要求 1 所述的尼罗替尼盐酸盐晶型的制备方法,其特征在于,包括:

- a) 取尼罗替尼游离碱溶解在有机溶剂中得到第一溶液;
- b) 将所述第一溶液滴加到醚的盐酸溶液中进行反应;
- c) 将所述反应得到的产物过滤后烘干得到尼罗替尼盐酸盐晶型;

其中,所述步骤 a) 中有机溶剂选自醇类有机溶剂、卤代烃类有机溶剂、醚类有机溶剂、酮类有机溶剂、酯类有机溶剂中的一种或醇类溶剂和卤代烃类溶剂的混合溶剂。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述醚的盐酸溶液中的醚为乙醚、苯丙醚、异丙醚、甲基叔丁醚。

4. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述尼罗替尼游离碱与所述醚的盐酸溶液中的盐酸的物质的量比值为 1:0.95 ~ 1:1.2。

5. 根据权利要求 2 至 4 任一项所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 b) 包括:

- b1) 将第一溶液滴加到醚的盐酸溶液中;
- b2) 保温。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 b) 之前还包括将所述醚的盐酸溶液冷却到 5°C ~ -50°C 的步骤。

7. 根据权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 b1) 中的滴加时间不超过 10 小时。

8. 根据权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 b2) 中保温的时间不超过 12 小时。

9. 根据权利要求 2 至 4 任一项所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 c) 包括:

- c1) 将所述反应得到的产物过滤;
- c2) 将过滤后的产物在真空条件下干燥;
- c3) 将干燥后的产物在 40℃~60℃烘干。

一种尼罗替尼盐酸盐晶型及其制备方法

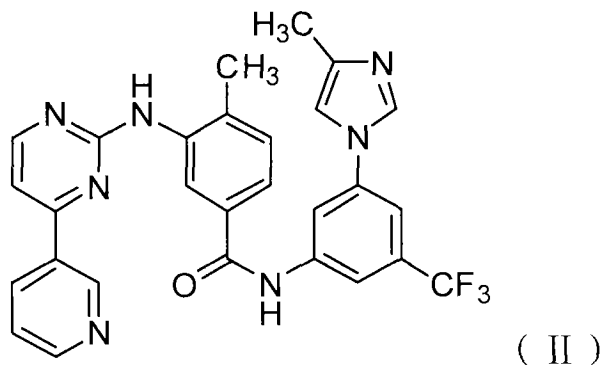
技术领域

[0001] 本发明涉及尼罗替尼,具体涉及一种尼罗替尼盐酸盐晶形及其制备方法。

背景技术

[0002] 尼罗替尼,英文名为 Nilotinib,化学名为 4-甲基-3-((4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基)氨基)-N-(5-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基))-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺,其结构式如式(II)所示:

[0003]



[0004] 尼罗替尼是由瑞士诺华制药公司研发的高选择性口服酪氨酸激酶抑制剂,其单盐酸盐一水合物于2007年10月在美国FDA批准上市,商品名为Tasigna(达希纳),临床用于治疗对甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)无效的血癌慢性粒细胞白血病(CML)。尼罗替尼是由伊马替尼的分子结构改进而来的,对BCR-ABL激酶活性有更强的选择性,对酪氨酸激酶的抑制作用较伊马替尼强30倍。因此,尼罗替尼可抑制对伊马替尼耐药的BCR-ABL突变型的激酶活性。此外,尼罗替尼还能替代KIT(干细胞因子受体)和PDGFR(人血小板衍生生长因子受体)激酶活性。世界专利W02007015871和W02007015870对尼罗替尼制备成盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐及各种晶形作了报道。

[0005] 固体药物多晶型状态是研究药物存在状态的重要内容,对于多数化学药物,一般都存在多晶型现象,由于这些不同的晶型物质影响着药物的理化性质和生物活性,所以在研究药物的原料、制剂配方等方面,均应考虑药物晶型的存在状态。对于尼罗替尼,在专利W02007015871中,已经公开了一部分尼罗替尼盐酸盐的晶形,例如尼罗替尼晶形单盐酸盐单水晶形B。晶形B的X-射线粉末衍射图在下列 2θ 角上有最大值: 7.2° 、 9.2° 、 11.4° 、 12.0° 、 12.3° 、 14.6° 、 14.8° 、 15.7° 、 17.6° 、 19.2° 、 19.5° 、 20.5° 、 22.0° 、 23.4° 、 23.9° 、 25.0° 、 25.5° 、 25.9° 、 27.0° 。由于晶形B的溶解度较低,因此使用受到较大的限制。

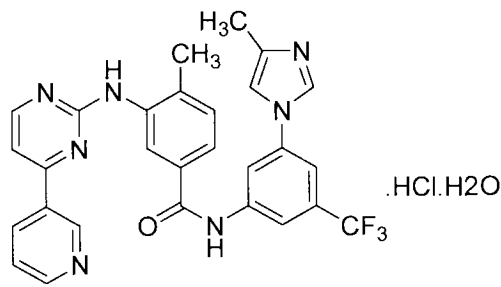
发明内容

[0006] 本发明要解决的问题在于提供一种尼罗替尼盐酸盐晶形,与现有技术相比,本发明制备的盐酸尼罗替尼盐酸盐晶形具有更好的溶解度。

[0007] 为了解决以上技术问题,本发明提供一种尼罗替尼盐酸盐晶形,所述尼罗替尼盐

酸盐晶形具有式 (I) 所示的结构,

[0008]



(I)

[0009] 将所述尼罗替尼盐酸盐晶形使用 Cu-K α 辐射,用晶面间距 d、布拉格角 2θ 和相对强度表达,具有如表 1 所示的 X 射线衍射图表:

[0010] 表 1 尼罗替尼盐酸盐晶形 X 射线衍射图表

[0011]

2 θ 角 (°)	晶面间距 d (Å)	相对强度 (%)
4.987	17.7060	15.1
8.430	10.4795	100
11.309	7.8179	25.6
14.403	6.1447	10.4
17.219	5.1456	18.8
19.225	4.6128	37.0
25.544	3.4842	87.0

[0012] 本发明还提供一种表 1 所述的尼罗替尼盐酸盐晶形的制备方法,包括:

[0013] a) 取尼罗替尼游离碱溶解在有机溶剂中得到第一溶液;

[0014] b) 将所述第一溶液滴加到醚的盐酸溶液中进行反应;

[0015] c) 将所述反应得到的产物过滤后烘干得到尼罗替尼盐酸盐晶形。

[0016] 优选的,所述有机溶剂选自醇类有机溶剂、卤代烃类有机溶剂、醚类有机溶剂、酮类有机溶剂、酯类有机溶剂中的一种或醇类溶剂和卤代烃类溶剂的混合溶剂。

[0017] 优选的,所述醚的盐酸溶液中醚为乙醚、苯丙醚、异丙醚、甲基叔丁醚。

[0018] 优选的,所述尼罗替尼游离碱与所述醚的盐酸溶液中的盐酸的物质的量比值为 1 : 0.95 ~ 1 : 1.2。

[0019] 优选的,所述步骤 b) 包括:

[0020] b1) 将第一溶液滴加到醚的盐酸溶液中;

[0021] b2) 保温。

[0022] 优选的,所述步骤 b) 之前还包括将所述醚的盐酸溶液冷却到 5°C ~ -50°C 的步骤。

[0023] 优选的,所述步骤 b1) 中的滴加时间不超过 10 小时。

[0024] 优选的,所述步骤 b2) 中保温的时间不超过 12 小时。

[0025] 优选的,所述步骤 c) 包括:

- [0026] c1) 将所述反应得到的产物过滤；
 [0027] c2) 将过滤后的产物在真空条件下干燥；
 [0028] c3) 将干燥后的产物在 40℃～60℃烘干。

[0029] 本发明提供一种尼罗替尼盐酸盐晶形及其制备方法，所述尼罗替尼盐酸盐晶形的具有如表 1 所示的 X 射线衍射图谱，与现有技术相比，本发明制备的尼罗替尼盐酸盐具有更高的溶解度。

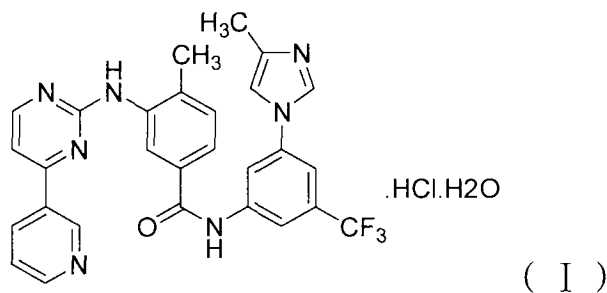
附图说明

- [0030] 图 1 为本发明实施例 1 制备的尼罗替尼盐酸盐晶形的 X 射线衍射 图谱；
 [0031] 图 2 为本发明实施例 2 制备的尼罗替尼盐酸盐晶形的 X 射线衍射图谱。

具体实施方式

[0032] 为了进一步了解本发明，下面结合实施例对本发明优选实施方案进行描述，但是应当理解，这些描述只是为进一步说明本发明的特征和优点，而不是对本发明权利要求的限制。

- [0033] 本发明提供一种式 (I) 所示的尼罗替尼盐酸盐晶形，
 [0034]



[0035] 将式 (I) 所示的尼罗替尼盐酸盐晶形使用 Cu-K α 辐射，用晶面间距 d、布拉格角 2 θ 和相对强度表达的 X 射线衍射图谱如表 1 所示。

[0036] 本发明还提供一种表 1 所示的盐酸尼罗替尼盐酸盐晶形的制备方法，包括：

- [0037] a) 取尼罗替尼游离碱溶解在有机溶剂中得到第一溶液；
 [0038] b) 将所述第一溶液滴加到醚的盐酸溶液中进行反应；
 [0039] c) 将所述反应得到的产物过滤后烘干得到尼罗替尼盐酸盐晶形。

[0040] 按照本发明，制备所述尼罗替尼盐酸盐晶形时，以尼罗替尼游离碱为原料，将尼罗替尼游离碱溶解在有机溶剂中得到第一溶液。所述有机溶剂选自醇类有机溶剂、卤代烃类有机溶剂、醚类有机溶剂、酮类有机溶剂、酯类有机溶剂中的一种或醇类溶剂和卤代烃类溶剂的混合溶剂。所述醇类有机溶剂的具体例子可以为甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、叔丁醇，但不限于此。所述卤代烃类有机溶剂的具体例子可以为二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烯，但不限于此。所述醚类有机溶剂的具体例子可以为四氢呋喃、乙醚、异丙醚、苯甲醚、甲基叔丁基醚，但不限于此。所述酮类有机溶剂的具体例子可以为丙酮、甲基异丁基酮、丁酮、甲基丁基酮，但不限于此。所述酯类有机溶剂的具体例子可以为乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸丁酯、乙酸异丙酯，但不限于此，所述有机溶剂优选为甲醇和二氯甲烷的混合溶液，所述混合溶液中甲醇和二氯甲烷的体积比优选为 1 : 99 ~ 99 : 1，更优选为 1 : 9 ~ 1 : 1。

[0041] 按照本发明,所述醚的盐酸溶液的具体例子可以为乙醚盐酸溶液、苯甲醚盐酸溶液、异丙醚盐酸溶液、甲基叔丁基醚盐酸溶液,但不限于此。所述尼罗替尼游离碱与所述醚的盐酸溶液中的盐酸的物质的量比值优选为 1 : 0.95 ~ 1 : 1.2,更优选为 1 : 0.95 ~ 1 : 1.05,更优选为 1 : 0.98 ~ 1 : 1.02。

[0042] 按照本发明,所述步骤 b) 之前还包括将所述醚的盐酸溶液冷却到 10°C ~ -50°C 的步骤,优选的,将所述醚的盐酸溶液冷却到 5°C ~ -50°C,更优选为冷却到 0°C ~ -50°C。

[0043] 按照本发明,所述步骤 b) 优选包括:

[0044] b1) 将第一溶液滴加到醚的盐酸溶液中;

[0045] b2) 保温。

[0046] 按照本发明,所述步骤 b1) 中,将所述第一溶液滴加到醚的盐酸溶液时的滴加时间优选控制在不超过 10 小时,更优选控制在 1 小时 ~ 5 小时。所述步骤 b2) 中的保温时间优选为不超过 12 小时,更优选为不超过 5 小时,更优选不超过 1 小时。

[0047] 按照本发明,所述步骤 c) 包括:

[0048] c 1) 将所述反应得到的产物过滤;

[0049] c2) 将过滤后的产物在真空条件下干燥;

[0050] c3) 将干燥后的产物在 40°C ~ 60°C 烘干。

[0051] 对于过滤方法,可以按照本领域技术人员熟知的方法进行过滤,本发明并无特别限制。干燥可以使用本领域技术人员熟知的真空干燥器进行干燥,干燥温度优选在常温下进行,干燥时间优选为至少 20min,更优选为至少 30min,更优选为 1 小时 ~ 3 小时,更优选为 1 小时。对于烘干温度,优选为 40°C ~ 60°C,更优选为 42°C ~ 58°C,更 优选为 45°C ~ 55°C。

[0052] 以下以具体实施例说明本发明的效果,但本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

[0053] 以下实施例中:

[0054] 使用日本理学 D/MAX-2200 型衍射仪进行 X 射线衍射实验:

[0055] 靶:Cu-K α ($\lambda = 1.5405 \text{ \AA}$), $2\theta = 2^\circ \sim 70^\circ$;

[0056] 阶跃角:0.04 $^\circ$;

[0057] 管压:40KV;

[0058] 管流:40mA;

[0059] 扫描速度:10 $^\circ$ /min

[0060] 步长:0.033 $^\circ$ 。

[0061] 实施例 1

[0062] 在洁净干燥的 500mL 四口烧瓶中,投入尼罗替尼游离碱单体 10g、甲醇 50mL、二氯甲烷 400mL,启动搅拌,加热至回流溶解透明,过滤得到第一溶液,将第一溶液移入滴加漏斗。

[0063] 准备盐酸浓度为 3.0mol. L $^{-1}$ 的甲基叔丁基醚盐酸溶液 6.3mL 和甲基叔丁基醚 400ml 的混合溶液。

[0064] 将所述混合溶液用冰盐水冷却至 2°C,通氮气保护下滴加溶解好的尼罗替尼游离碱,于 1.5 小时滴完,滴加时温度保持在 4°C,滴加毕,再保温 1.2 小时,保温毕,过滤。

[0065] 用 20ml 甲基叔丁基醚淋洗湿品,抽干后,放入真空烘箱中,先不升温真空干燥 1 小时,再升温至 50℃烘干,得干品 :11g,收率 :100% ;

[0066] 测量本例制备的尼罗替尼盐酸盐晶形的 X 射线衍射图谱如图 1 所示。

[0067] 实施例 2

[0068] 在洁净干燥的 500mL 四口烧瓶中,投入尼罗替尼游离碱单体 10g、甲醇 100mL、二氯甲烷 150mL,启动搅拌,加热至回流溶解透明,过滤得到第一溶液,将第一溶液移入滴加漏斗中 ;

[0069] 准备盐酸浓度为 3.0mol. L⁻¹ 的甲基叔丁基醚盐酸溶液 6.3mL 和 120ml 甲基叔丁基醚混合溶液。

[0070] 将所述混合溶液用冰盐水冷却至 4℃,通氮气保护下滴加溶解好的尼罗替尼游离碱,于 1.5 小时滴完,滴加时温度保持在 4℃,滴加毕,再保温 1.2 小时,保温毕,过滤。

[0071] 用 20ml 甲基叔丁基醚淋洗湿品,抽干后,放入真空烘箱中,先不升温真空干燥 1 小时,在升温至 55℃烘干,得干品 :9g,收率 :81.6% ;

[0072] 测量本例制备的尼罗替尼盐酸盐晶形的 X 射线衍射图谱如图 2 所示。

[0073] 溶解度实验 :

[0074] 在 25℃ ±5 的水浴中,将依据实施例 1 的产物尼罗替尼盐酸盐新晶形以及依据国际专利 W02007015870 所述方法制备的晶形 B 用 1mL 甲醇和乙酸乙酯分别进行溶剂平衡实验至少 20 小时,然后将溶液过滤,在空气中干燥 10 分钟,在真空中蒸发溶剂之后,通过重量分析法测定在所述溶剂中的近似溶解,结果列于下表 2。

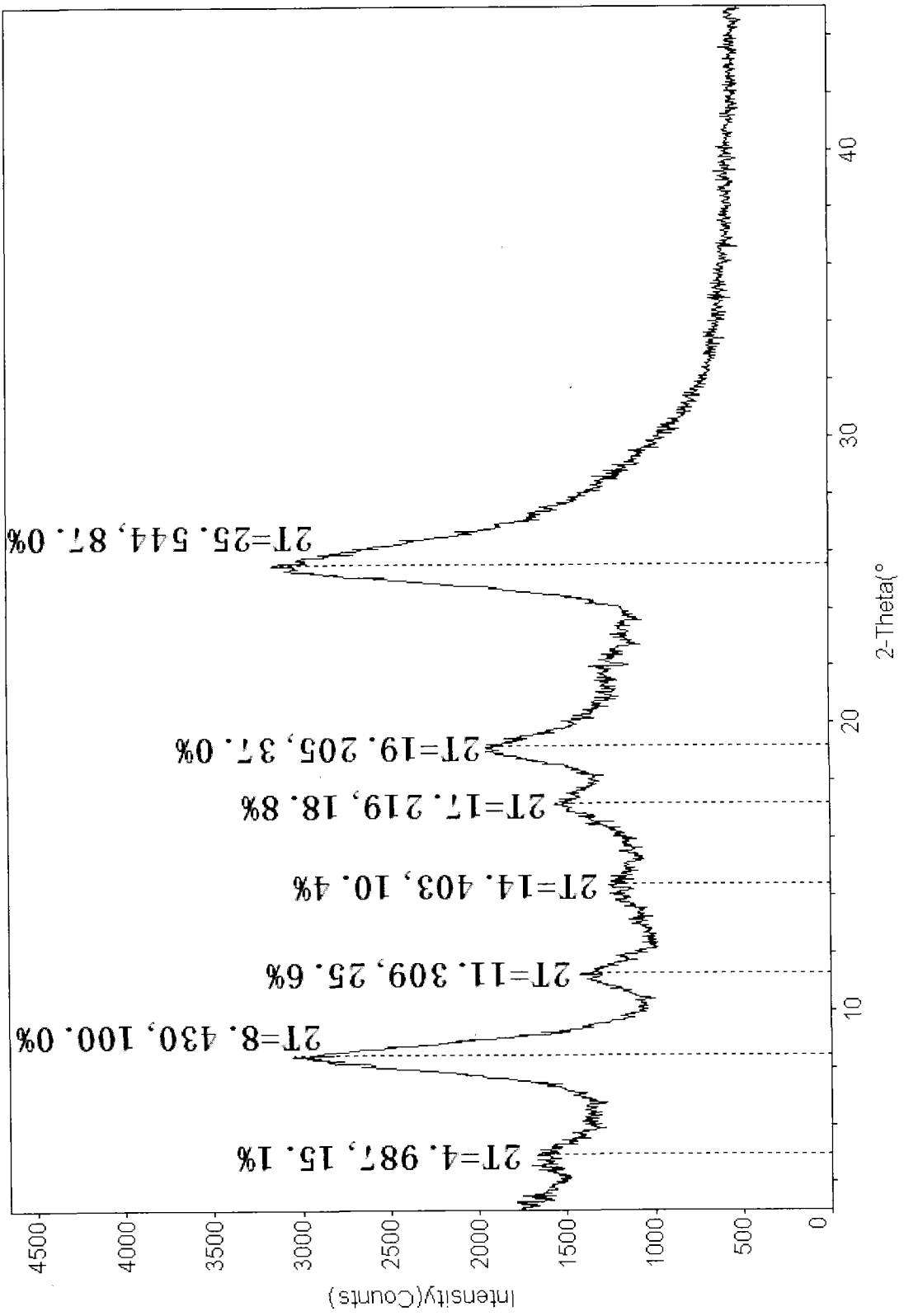
[0075] 表 2 在 25℃用溶剂平衡实验结果

[0076]

溶剂	实施例 1 制备的晶形 (mg/g)	晶形 B (mg/g)
甲醇	20	16.3
乙酸乙酯	0.1	0.3

[0077] 从表 2 中可以看出,本发明制备的晶形与晶形 B 相比在甲醇中溶解度提高了 25%。

[0078] 以上对本发明所提供的尼罗替尼盐酸盐新晶形及制备方法进行了详细介绍。以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以对本发明进行若干改进和修饰,这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。



1 图

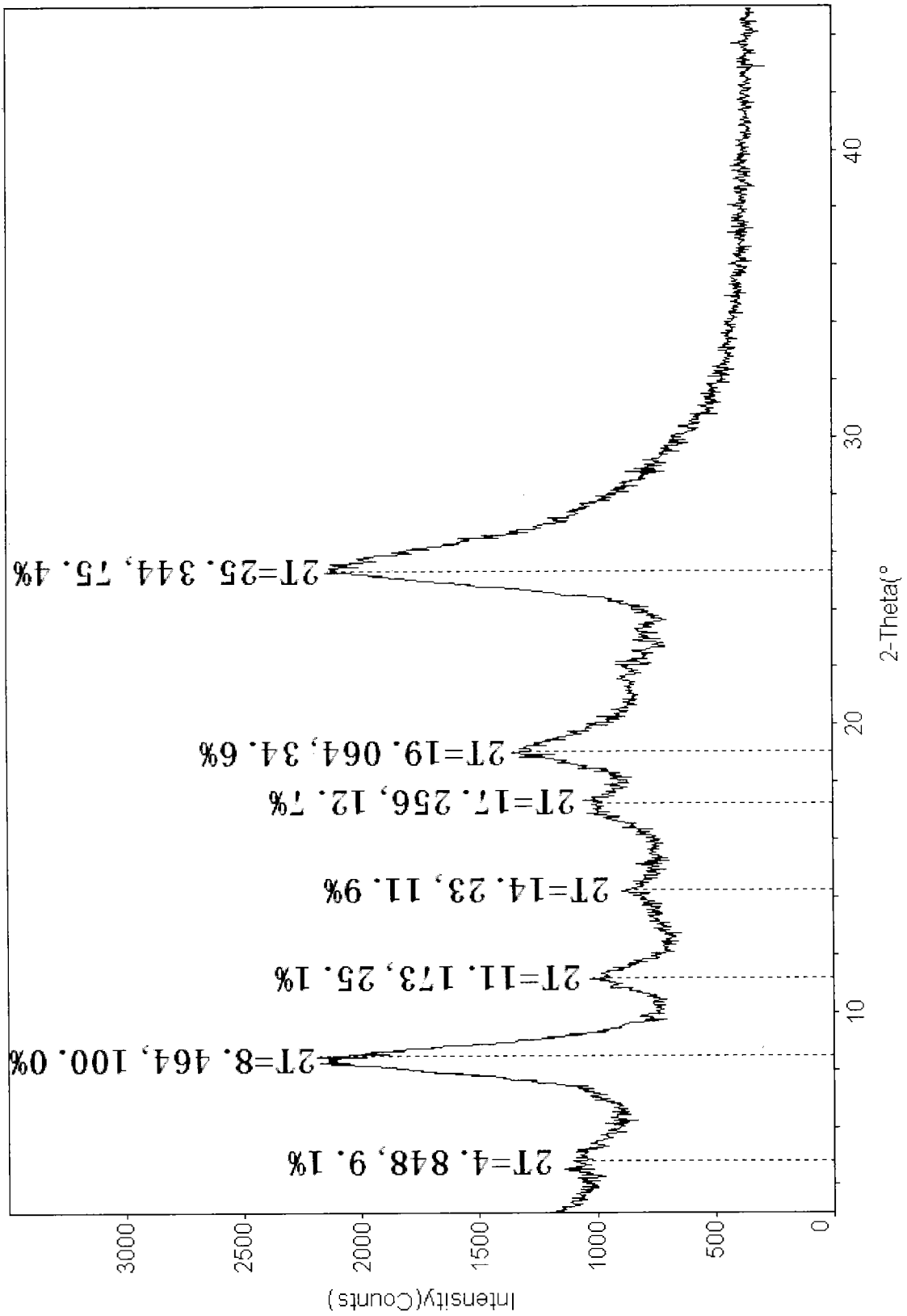


图 2