



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103319473 A

(43) 申请公布日 2013.09.25

(21) 申请号 201310275745.4

(22) 申请日 2013.07.02

(71) 申请人 合肥医工医药有限公司

地址 230088 安徽省合肥市高新区创业中心
F8 楼

(72) 发明人 徐云根 周海平 刘伟 何广卫

(74) 专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任
公司 32102

代理人 孙立冰

(51) Int. Cl.

C07D 413/10 (2006.01)

权利要求书1页 说明书2页 附图2页

(54) 发明名称

阿齐沙坦的多晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于药物化学技术领域,具体涉及阿齐沙坦的两种晶型及其制备方法。阿齐沙坦晶型 B 在 X 射线粉末衍射图中其 2θ 在 7.46° , 8.43° , 9.38° , 10.96° , 18.90° , 21.06° , 21.98° , 22.71° , 23.11° , 24.89° 附近具有特征峰。晶型 C 在 X 射线粉末衍射图中,其 2θ 在 9.52° , 11.64° , 13.51° , 20.85° , 21.83° , 22.40° , 23.44° , 25.17° , 26.17° , 29.06° 附近具有特征峰。本发明的阿齐沙坦晶型 B 和晶型 C 具有更好的稳定性和流动性,有利于长期保存。

1. 一种阿齐沙坦的晶型 B,其特征是:在 X 射线粉末衍射图中,角度以 2θ 表示,在 7.46° , 8.43° , 9.38° , 10.96° , 18.90° , 21.06° , 21.98° , 22.71° , 23.11° , 24.89° 附近具有特征峰。

2. 权利要求 1 的晶型 B,其 X 射线粉末衍射图图谱如图 1。

3. 权利要求 1 的晶型 B,其差示扫描量热分析图显示在 163.8°C 附近出现一个吸热峰,并在 $185 \sim 195^\circ\text{C}$ 出现一个放热峰。

4. 一种制备权利要求 1 的晶型 B 的方法,包括:将阿齐沙坦用 N, N- 二甲基甲酰胺和丙酮的混合溶剂重结晶,真空干燥即得,其中 N, N- 二甲基甲酰胺和丙酮的体积比为 $1:5 \sim 1:10$ 。

5. 一种阿齐沙坦的晶型 C,其特征是:在 X 射线粉末衍射图中,角度以 2θ 表示,在 9.52° , 11.64° , 13.51° , 20.85° , 21.83° , 22.40° , 23.44° , 25.17° , 26.17° , 29.06° 附近具有特征峰。

6. 权利要求 5 的晶型 C,其 X 射线粉末衍射图图谱如图 3。

7. 权利要求 5 的晶型 C,其差示扫描量热分析图显示在 122.3°C 附近出现一个吸热峰。

8. 一种制备权利要求 5 的晶型 C 的方法,其包括:将阿齐沙坦用 N, N- 二甲基甲酰胺和异丙醇的混合溶剂重结晶,真空干燥即得,其中,N,N- 二甲基甲酰胺和异丙醇的体积比为 $1:3 \sim 1:10$ 。

阿齐沙坦的多晶型及其制备方法

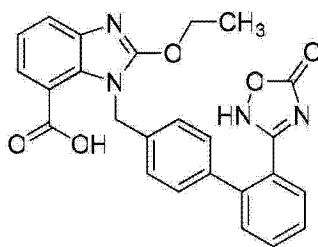
技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及阿齐沙坦的两种晶型及其制备方法。

背景技术

[0002] 阿齐沙坦,化学名为 2-乙氧基-1-[[2'-(2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸,结构式(I)如下:

[0003]



(I)

[0004] 该药物是由日本武田公司开发的一种选择性血管紧张素 II 受体拮抗剂,于 2012 年 1 月获准在日本上市,用于治疗高血压。此外,作为其前体药物的阿齐沙坦酯(Azilsartan medoxomil、TAK-491),也已于 2011 年 2 月 25 日获得了美国 FDA 批准。阿齐沙坦酯是由口服后在胃肠道水解成阿齐沙坦而发挥药效的,汤森路透社预测在 2014 年时阿齐沙坦酯可达到年销售七亿三百三十万美元。这些都表明该药在治疗高血压方面有独特的优势。

[0005] 中国专利 CN92105152C 公开了阿齐沙坦某一溶剂化物及制备方法:用乙酸乙酯重结晶,得到含 0.5 分子乙酸乙酯和 0.2 分子水的溶剂化物,熔点为 156 ~ 157°C。此外,文献(J. Med. Chem. 1996, 39, 5228-5235.)报道了阿齐沙坦的熔点为 212 ~ 214°C,但未进行晶型研究;WO2012107814A1 公开了阿齐沙坦的制备方法,但也没有阐明是结晶型或溶剂化物。中国专利 CN102827153A 公开了用无水乙醇进行重结晶的方法得到的晶型(以下称为晶型 A),PXRD 的特征峰以 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示为 9.01° 、 12.60° 、 18.21° ;优选为 9.01° 、 12.60° 、 18.21° 、 19.21° 、 21.37° 、 24.42° 、 25.25° 、 26.58° 。中国专利 CN102766139A 也公开了多种重结晶方法来制备阿齐沙坦的晶型,但比较 PXRD 图谱和其他数据,得到的也是晶型 A。

[0006] 综上所述,目前文献报道的阿齐沙坦晶型种类不多,但该药物降压效果显著,市场前景广大,因此进一步对其晶型进行研究是非常必要的。

发明内容

[0007] 本发明公开了阿齐沙坦的两种晶型,简称晶型 B 和晶型 C。

[0008] 阿齐沙坦晶型 B 在 X 射线粉末衍射图中,角度以 2θ 表示,在 7.46° 、 8.43° 、 9.38° 、 10.96° 、 18.90° 、 21.06° 、 21.98° 、 22.71° 、 23.11° 、 24.89° 附近具有特征峰。一般 2θ 可以有 $\pm 0.2^\circ$ 偏差。其 X 射线粉末衍射图图谱如图 1 所示。

[0009] 阿齐沙坦晶型 B 的差示扫描量热分析图显示在 163.8°C 附近出现一个吸热峰,并在 185 ~ 195°C 出现一个放热峰。如图 2 所示。

[0010] 本发明公开了阿齐沙坦晶型 B 的制备方法,包括:将阿齐沙坦用 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和丙酮的混合溶剂重结晶,真空干燥即得,其中,混合溶剂中 DMF 和丙酮的体积比为 1:5 ~ 1:10。

[0011] 本发明所述的阿齐沙坦晶型 C,其在 X 射线粉末衍射图中,角度以 2θ 表示,在 9.52° , 11.64° , 13.51° , 20.85° , 21.83° , 22.40° , 23.44° , 25.17° , 26.17° , 29.06° 附近具有特征峰。其 X 射线粉末衍射图谱如图 3 所示。

[0012] 阿齐沙坦晶型 C,其差示扫描量热分析图显示在 122.3°C 附近出现一个吸热峰。见图 4。

[0013] 本发明公开了阿齐沙坦晶型 C 的制备方法,包括:将阿齐沙坦用 DMF 和异丙醇的混合溶剂重结晶,真空干燥即得,其中,DMF 和异丙醇的体积比为 1:3 ~ 1:10。

[0014] 稳定性试验表明,本发明的阿齐沙坦晶型 B 和晶型 C 比晶型 A 更稳定,有利于长期保存。并且晶型 B 和晶型 C 的流动性也更好。本发明公开的晶型 B 和晶型 C 的制备方法操作简单,溶剂用量少且无毒,生产成本低,在工业化方面具有明显优势。

附图说明

[0015] 图 1 是阿齐沙坦晶型 B 的 X 射线粉末衍射图。

[0016] 图 2 是阿齐沙坦晶型 B 的 DSC 分析图。

[0017] 图 3 是阿齐沙坦晶型 C 的 X 射线粉末衍射图。

[0018] 图 4 是阿齐沙坦晶型 C 的 DSC 分析图。

具体实施方式

[0019] 实施例 1

[0020] 阿齐沙坦晶型 B 的制备:

[0021] 将阿齐沙坦 3g 加入 50ml 茄形瓶中,加入 3ml DMF 和 18ml 丙酮,电磁搅拌,加热至 65°C 全部溶解,停止加热和搅拌,约 30 分钟冷却至室温,在室温下放置 2 小时,再在 0 ~ 5°C 放置 5 小时。抽滤,滤饼用少量丙酮洗涤,35°C 真空干燥 12 小时,得到白色晶体 2.3g。

[0022] X 射线粉末衍射图见图 1, DSC 分析图见图 2。

[0023] 实施例 2

[0024] 阿齐沙坦晶型 C 的制备:

[0025] 将阿齐沙坦 3g 加入 25ml 茄形瓶中,加入 3ml DMF,电磁搅拌并加热至 85°C 溶解,滴加异丙醇至饱和(12ml),停止加热和搅拌,30 分钟冷却至室温。冷却过程中有少量固体析出,室温下放置 2 小时后,再在 0 ~ 5°C 放置过夜。抽滤,滤饼用少量异丙醇洗涤,35°C 真空干燥 12 小时,得到白色晶体 2.5g。

[0026] X 射线粉末衍射图见图 3, DSC 分析图见图 4。

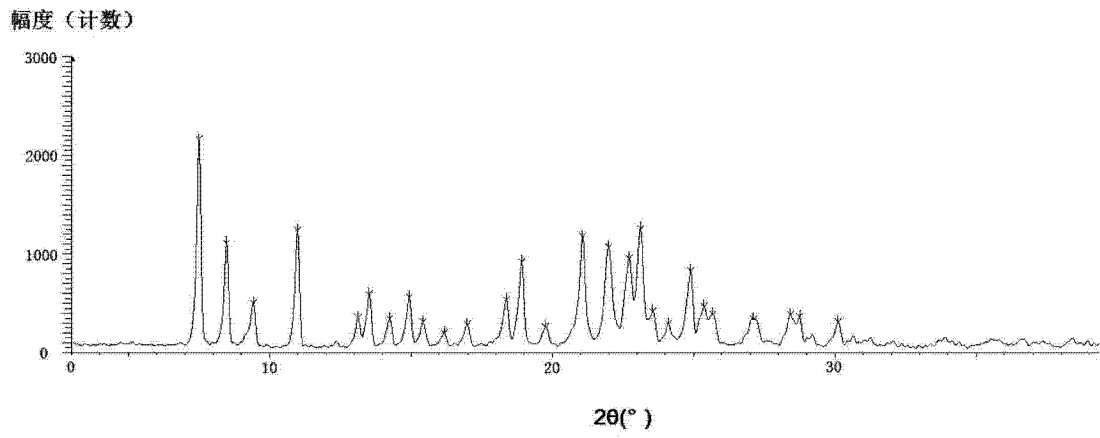


图 1

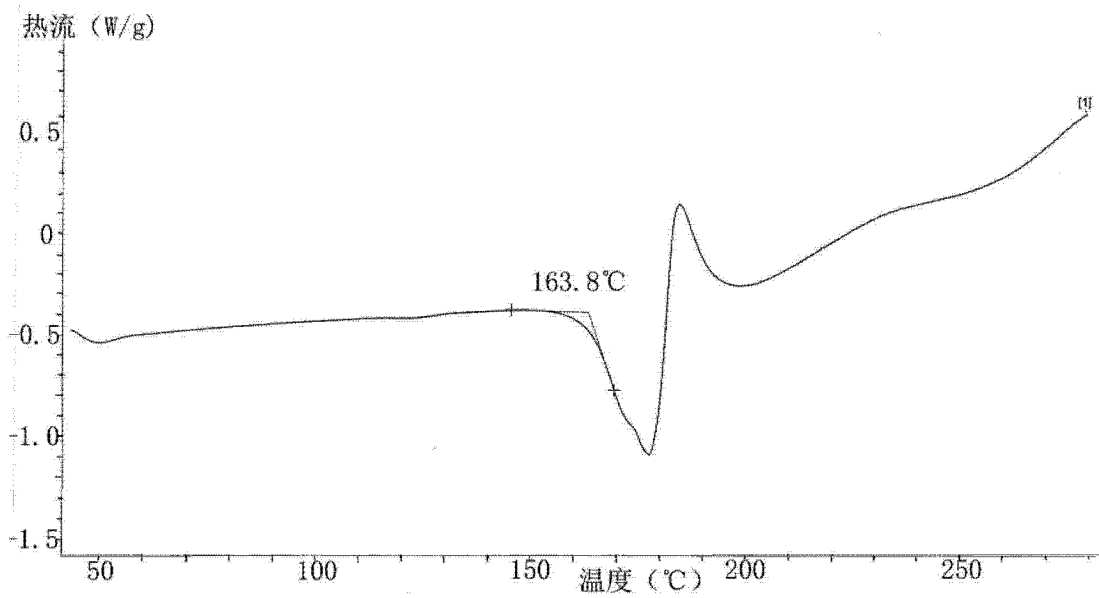


图 2

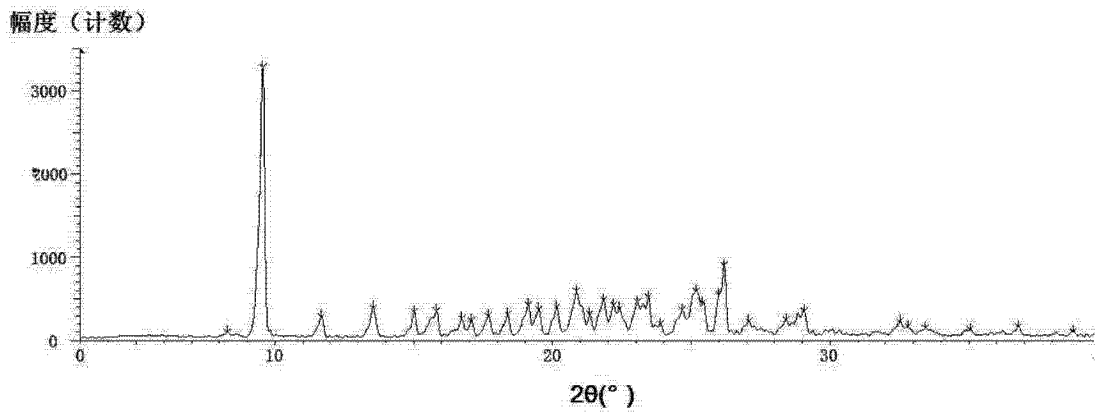


图 3

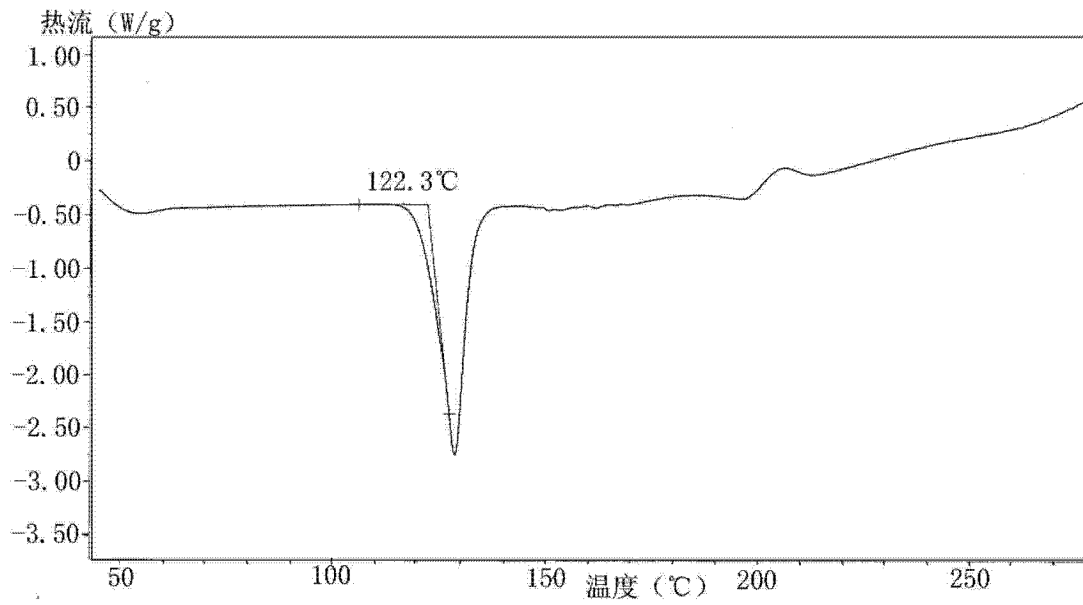


图 4