



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115448927 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 09

(21) 申请号 202211297846.7

A61P 11/06 (2006.01)

(22) 申请日 2022.10.20

A61P 17/06 (2006.01)

(71) 申请人 重庆瑞泊莱医药科技有限公司

A61P 25/06 (2006.01)

地址 400039 重庆市九龙坡区科城路71号  
重庆留学生创业园D1-7

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

(72) 发明人 陈琳 吴晖 杨瀚 黄超民

(74) 专利代理机构 重庆立川知识产权代理事务  
所(普通合伙) 50285

专利代理师 任萌萌

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

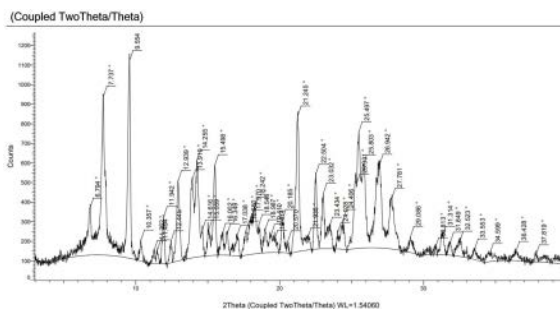
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

一种氢溴酸依匹斯汀晶型II及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开一种氢溴酸依匹斯汀晶型II,其X射线粉末衍射在2θ值为7.7±0.2°、9.6±0.2°、14.3±0.2°、21.2±0.2°、25.5±0.2°处有特征峰。本发明氢溴酸依匹斯汀晶型II具有良好的稳定性,即使在温度T=40℃和相对湿度RH=75%的加速实验条件下放置30天,杂质含量也基本没有变化,因而更有利于药物贮存、运输,保障了临床用药的安全。本发明氢溴酸依匹斯汀晶型II制备方法简单,适合工业化生产。



1. 一种氢溴酸依匹斯汀晶型II,其特征在於:其X射线粉末衍射在 $2\theta$ 值为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ 、 $25.5\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

2. 如权利要求1所述的晶型II,其特征在於:所述氢溴酸依匹斯汀晶型II在衍射角度 $2\theta$ 为 $9.6\pm 0.2^\circ$ 处的相对峰强度为100%;在衍射角度 $2\theta$ 为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度大于70%小于100%;在衍射角度 $2\theta$ 为 $21.2\pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度大于60%小于80%;在衍射角度 $2\theta$ 为 $25.5\pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度大于50%小于70%。

3. 如权利要求1所述的晶型II,其特征在於:其X射线粉末衍射在 $2\theta$ 角为 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ 、 $22.5\pm 0.2^\circ$ 、 $25.5\pm 0.2^\circ$ 、 $25.8\pm 0.2^\circ$ 、 $26.9\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

4. 如权利要求1所述的晶型II,其特征在於:其X射线粉末衍射在 $2\theta$ 角为 $6.8\pm 0.2^\circ$ 、 $7.7\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $21.2\pm 0.2^\circ$ 、 $22.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.5\pm 0.2^\circ$ 、 $25.8\pm 0.2^\circ$ 、 $26.9\pm 0.2^\circ$ 、 $27.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

5. 如权利要求1-4任一项所述的晶型II,其特征在於:具有如图2所示的XRPD图谱。

6. 如权利要求1-5任一项所述氢溴酸依匹斯汀晶型II的制备方法,其特征在於:将氢溴酸依匹斯汀于水中加热溶解后,降温析晶;所述加热溶解的温度为 $50^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ ;所述降温析晶的温度为 $0^\circ\text{C}\sim 40^\circ\text{C}$ ;所述析晶的析晶时间为1~5小时。

7. 如权利要求6所述的制备方法,其特征在於:所述溶解温度为 $80^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ ;所述结晶温度为 $10^\circ\text{C}\sim 20^\circ\text{C}$ 。

8. 如权利要求6所述的制备方法,其特征在於:所述析晶时间为2~3小时。

9. 如权利要求1-5任一项所述氢溴酸依匹斯汀晶型II在制备抗过敏性疾病药物中的用途;所述过敏性疾病优选为过敏性鼻炎,荨麻疹,皮炎,湿疹,皮肤瘙痒症,偏头疼,宾-霍顿综合征,紧张性头疼,支气管哮喘,肌肉痛,炎性疼痛,神经痛,银屑病,过敏性结膜炎等疾病的任一种或其组合。

10. 一种抗过敏性药物组合物,其特征在於:以权利要求1-5任一项所述氢溴酸依匹斯汀晶型II作为活性成分,添加药学上可接受的辅料制备而成。

## 一种氢溴酸依匹斯汀晶型II及其制备方法

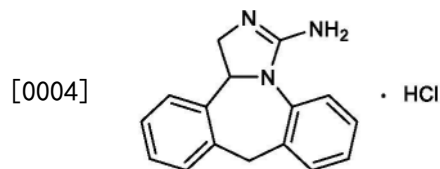
## 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,涉及氢溴酸依匹斯汀,具体涉及一种氢溴酸依匹斯汀晶型II及其制备方法。

## 背景技术

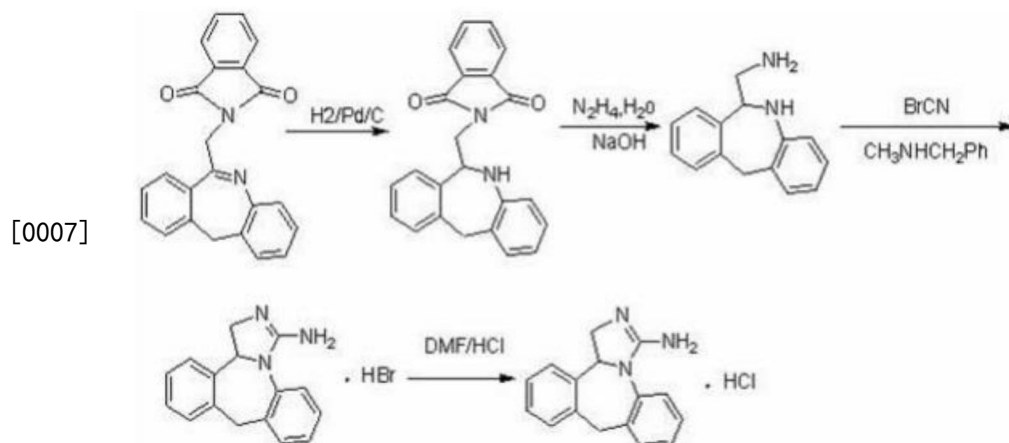
[0002] 依匹斯汀为组胺H1受体拮抗剂,其对组织胺、白三烯C4、PAF、5-羟色胺有抑制作用,并能抑制慢反应物质A(SRS-A)化学介质的释放,适用于成人所患的过敏性鼻炎、荨麻疹、湿疹、皮炎、皮肤瘙痒症、痒疹、伴有瘙痒的寻常性银屑病及过敏性支气管哮喘等疾病的防治。

[0003] 依匹斯汀是由Boehringer Ingelheim和Sankyo公司研发,于1994年以Alesion(爱理胜)为商品名在日本上市,凭借其极低的中枢镇静作用和心脏毒性作用而迅速成为抗过敏性药物市场上最畅销的药物。目前上市原料药为依匹斯汀盐酸盐,其结构如下:

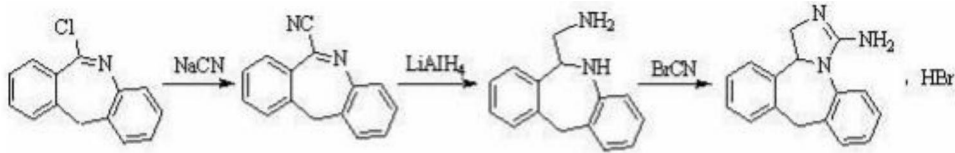


[0005] 现有技术中合成盐酸依匹斯汀的方法主要有三种。

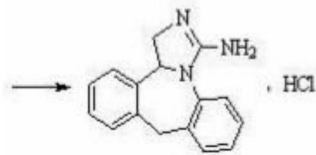
[0006] 第一种,如日本发明专利JP43469885所描述的盐酸依匹斯汀的化学合成方法,以6-氯甲基-6,11-二氢-二苯并[b,e]氮杂卓经取代反应生成6-[N-邻苯二甲酰亚胺基-甲基]-11-二氢-二苯并[b,e]氮杂卓再经过钯炭加氢还原、水合肼肼解、溴化氰环合三步反应合成氢溴酸依匹斯汀,再进一步合成盐酸依匹斯汀。其工艺路线如下:



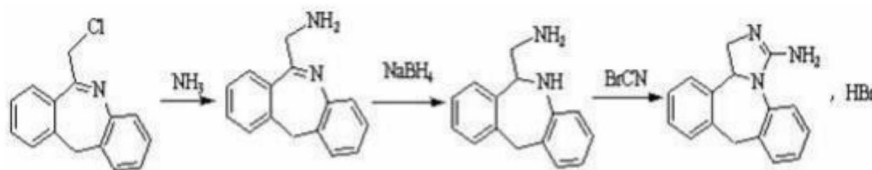
[0008] 第二种,如美国专利US4313931公开的合成盐酸依匹斯汀的方法:以6-氯-11-H-二苯并[b,e]氮杂卓来制备盐酸依匹斯汀的,该工艺路线如下:



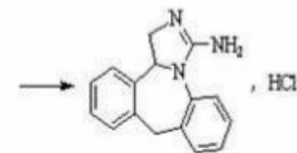
[0009]



[0010] 第三种,如中国专利CN101130544A所报道的合成盐酸依匹斯汀的方法,以6-氯甲基-6,11-二氢-二苯并[b,e]氮杂卓为起始物料,直接与氨气反应制备6-氨基-11-氢-二苯并[b,e]氮杂卓,然后再用硼氢化钠还原、溴化氰环合制备氢溴酸依匹斯汀,再进一步合成盐酸依匹斯汀。其工艺路线如下:

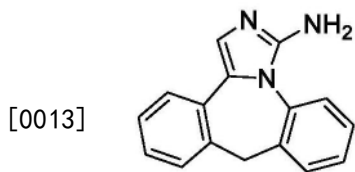


[0011]



### 发明内容

[0012] 在制备盐酸依匹斯汀药物过程中发现,包括杂质1在内的多个杂质很容易超标。经过大量研究后发现,盐酸依匹斯汀中的杂质1是在制备以及储存中容易产生的氧化杂质,确切的说,与盐酸依匹斯汀的重要中间体氢溴酸依匹斯汀有重要关系,而现有技术中如JP200230885、US4313931、CN101130544A和CN103509025A制备的氢溴酸依匹斯汀晶体是相同的,这种晶体稳定性较差,存储时间稍长就会分解,造成杂质1含量增加。

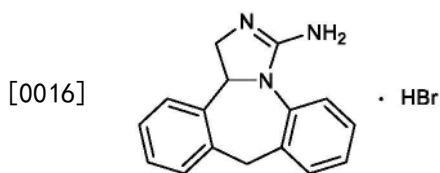


[0013]

杂质1

[0014] 为了解决现有技术中的问题,第一方面,本发明的目的在于提供一种氢溴酸依匹斯汀的新晶型,该晶型稳定性好,能够很好地满足生产高质量盐酸依匹斯汀原料药的要求。

[0015] 氢溴酸依匹斯汀的结构如下:



[0016]

[0017] 为了方便起见,本发明中将现有技术中JP200230885、US4313931、CN101130544A和CN103509025A制备的氢溴酸依匹斯汀晶体称为氢溴酸依匹斯汀晶型I,本发明提供的新晶型称为氢溴酸依匹斯汀晶型II。

[0018] 为实现本发明目的,提供如下技术方案:

[0019] 本发明氢溴酸依匹斯汀晶型II,其特征在于,其X射线粉末衍射在 $2\theta$ 角为 $7.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0020] 本发明氢溴酸依匹斯汀晶型II在衍射角度 $2\theta$ 为 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 处的相对峰强度为100%;在衍射角度 $2\theta$ 为 $7.7 \pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度大于70%小于100%;在衍射角度 $2\theta$ 为 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度大于60%小于80%;在衍射角度 $2\theta$ 为 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 的相对峰强度大于50%小于70%。

[0021] 优选的,本发明的氢溴酸依匹斯汀晶型II,其X射线粉末衍射在 $2\theta$ 角为 $7.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.9 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0022] 更优选的,本发明的氢溴酸依匹斯汀晶型II,其X射线粉末衍射在 $2\theta$ 角为 $6.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.8 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0023] 最优的,本发明的氢溴酸依匹斯汀晶型II,其X射线粉末衍射具有如图2所示图谱。

[0024] 第二方面,本发明的目的在于提供一种制备上述氢溴酸依匹斯汀晶型II的方法,该方法操作简单,不需要特殊设备,适合工业化生产。

[0025] 本发明氢溴酸依匹斯汀晶型II的制备方法,其特征在于:包括将氢溴酸依匹斯汀于水中加热溶解后,降温析晶。

[0026] 优选的,上述制备方法中,所述溶解温度为 $50^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ ;更优选为 $80^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 。

[0027] 优选的,上述制备方法中,所述降温析晶的结晶温度为 $0^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ ;更优选为 $10^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ 。

[0028] 优选的,上述制备方法中,析晶时间为1~5小时;更优选为2~3小时。

[0029] 本发明结晶原料依匹斯汀氢溴酸可以为现有技术中任何制备依匹斯汀氢溴酸的合成方法制备。

[0030] 第三方面,本发明的目的在于提供氢溴酸依匹斯汀晶型II的制药用途。本发明氢溴酸依匹斯汀晶型II也可以作为活性成分制备成氢溴酸依匹斯汀制剂用于临床。

[0031] 本发明氢溴酸依匹斯汀晶型II在制备抗过敏性药物中的用途。进一步,所述的氢溴酸依匹斯汀晶型II在制备治疗与组胺H1受体拮抗作用相关疾病的用途,其中,优选为过敏性鼻炎,荨麻疹,皮炎,湿疹,皮肤瘙痒症,偏头疼,宾-霍顿综合征,紧张性头疼,支气管哮喘,肌肉痛,炎性疼痛,神经痛,银屑病,过敏性结膜炎等疾病的任一种或其组合。

[0032] 本发明的优选技术方案中,氢溴酸依匹斯汀晶型II的每日剂量为5mg-40mg,可以为单次给药或多次给药。

[0033] 第四方面,本发明还提供一种抗过敏性药物组合物,它是以氢溴酸依匹斯汀晶型II作为活性成分,添加药学上可接受的辅料制备而成的药物制剂。

[0034] 本发明抗过敏性药物组合物为采用本领域常规的制剂技术手段或制药方法,将本发明的氢溴酸依匹斯汀晶型II制成适当的药剂形式,包含:片剂,胶囊剂,注射剂,丸剂,酏剂,栓剂,膏剂(软膏剂、乳膏剂),眼用制剂,植入剂,糖浆剂,雾剂(气雾剂、粉雾剂、喷雾剂),膜剂,颗粒剂,散剂,耳用制剂,鼻用制剂,口服溶液剂(口服混悬剂、口服乳剂),洗剂(冲洗剂、灌肠剂),搽剂(涂剂、涂膜剂),凝胶剂,贴剂等;优选为片剂,胶囊剂,眼用制剂。

[0035] 本发明的氢溴酸依匹斯汀晶型II,相对于晶型I显著提高了稳定性,即使在温度 $T=40^{\circ}\text{C}$ 和相对湿度 $\text{RH}=75\%$ 的加速实验条件下放置30天,杂质含量也基本没有变化,因而更有利于药物贮存、运输,保障了临床用药的安全。本发明氢溴酸依匹斯汀晶型II的制备工艺简单、操作方便、收率高,有利于大规模生产。

### 附图说明

[0036] 图1为氢溴酸依匹斯汀晶型I的XRPD图;

[0037] 图2为氢溴酸依匹斯汀晶型II的XRPD图。

### 具体实施方式

[0038] 以上实施例仅是代表性的,用于进一步理解本发明的实质,但不以任何方式限制本发明的范围。除非另有说明,本发明涉及液体与液体之间的百分比时,所述的百分比为体积/体积百分比;本发明涉及液体与固体之间的百分比时,所述百分比为体积/重量百分比;本发明涉及固体与液体之间的百分比时,所述百分比为重量/体积百分比;其余为重量/重量百分比。

[0039] 用于检测XRPD的检测参数如下:

参数名称parameter name	设定值Set value
材质Material	Cu
电压Voltage (KV)	30KV
电流Current (mA)	10mA
扫描范围Scan range (deg)	3.0000-40.0000
扫描模式Scan mode	默认Default
扫描速度Scan speed	0.15s/Step
扫描步长Scan step length (deg)	0.0200

[0041] 实施例1氢溴酸依匹斯汀晶型I制备

[0042] 以CN101130544A所报道方法制备6-氨基-6,11-二氢-5H-二苯并[b,e]氮杂卓。

[0043] 向33g 6-氨基-6,11-二氢-5H-二苯并[b,e]氮杂卓中加入乙醇200mL,50 $^{\circ}\text{C}$ 以下滴入35g溴化氰和100ml四氢呋喃的混合溶液,40~50 $^{\circ}\text{C}$ 保温反应24小时,降温至10~20 $^{\circ}\text{C}$ ,搅拌析晶2~3小时,过滤,滤饼40~50 $^{\circ}\text{C}$ 减压干燥至恒重,得到氢溴酸依匹斯汀晶型I,重量35g。

[0044] 所得晶型经XRPD检测仪检测,得到其XRPD数据,结果见表1和图1。

[0045] 表1晶型I的PXRD值

Pos. [ $^{\circ}2\theta$ .]	Rel.Int. [%]
5.725	12.5

8.529	41.4
17.154	21.1
19.390	100.0
19.950	11.3
22.386	32.1
22.708	16.9
23.042	23.7
25.060	9.4
25.837	9.4
26.979	13.7
29.305	14.4
30.907	5.4
33.156	8.0
37.117	3.6

[0047] 实施例2氢溴酸依匹斯汀晶型II的制备

[0048] 取500ml三口瓶,一次加入300ml水,搅拌下加入20g由实施例1制备的氢溴酸依匹斯汀。升温至回流搅拌溶清,缓慢降温至10℃~20℃,过滤,滤饼40~50℃度减压干燥至恒重,得到氢溴酸依匹斯汀晶型II,重量15g。

[0049] 所得晶型II经XRPD检测仪检测,得到XRPD数据,结果见表2和图2。

[0050] 表2晶型II的XRPD值

[0051]

Pos.[ <sup>0</sup> 2Th.]	Rel.Int.[%]
6.794	23.7
7.737	80.4
9.554	100
10.357	10.4
11.947	23.8
12.454	10.9
12.939	40.5
13.910	39.5
14.255	49.1
14.616	13.1
15.059	12.8
15.498	45.7
16.022	10.8
16.349	10.7
17.038	10.2
17.650	12.1
17.970	17.2
18.242	23.4
18.548	14.4
18.987	11.5



[0052]	20.185	16.6
	21.245	68.6
	22.504	37.7
	23.032	27.9
	23.434	10.6
	24.406	14.9
	25.331	32.3
	25.497	58.8
	25.803	41.7
	26.942	42.2
	27.781	25.3

[0053] 实施例3氢溴酸依匹斯汀晶型I和晶型II稳定性考察。

[0054] 在温度 $T=40^{\circ}\text{C}$ 和相对湿度 $\text{RH}=75\%$ 的条件下放置30天,考察晶型I和晶型II的稳定性,结果见下表3:

[0055] 表3氢溴酸依匹斯汀晶型I和晶型II稳定性结果

批号	时间	纯度	杂质 1	未知杂质		晶型
				1	2	
M023-220501	0 天	99.967%	0.033%	无	无	I
	30 天	99.179%	0.135%	0.504%	0.176%	I
M023-220502	0 天	99.975%	0.025%	无	无	II
	30 天	99.974%	0.026%	无	无	II

[0057] 依据上表3的结果,表明在温度 $T=40^{\circ}\text{C}$ 和相对湿度 $\text{RH}=75\%$ 的加速实验中,晶型II较为稳定,晶型II更具有应用价值。本发明氢溴酸依匹斯汀晶型II可以作为药物活性成份具有良好的成药性,而作为制备盐酸依匹斯汀的中间体可减少盐酸依匹斯汀的杂质,提高纯度和质量可控性。

[0058] 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。

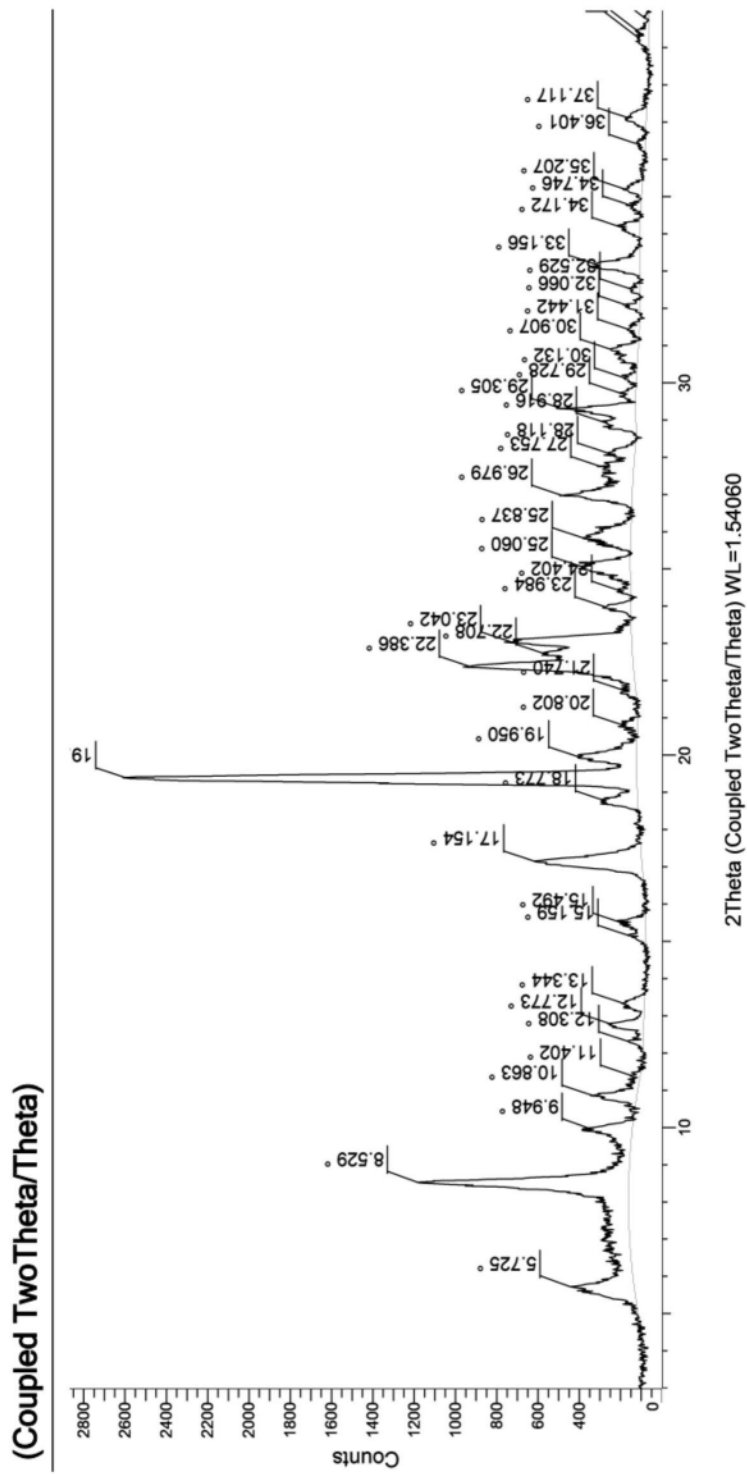


图1

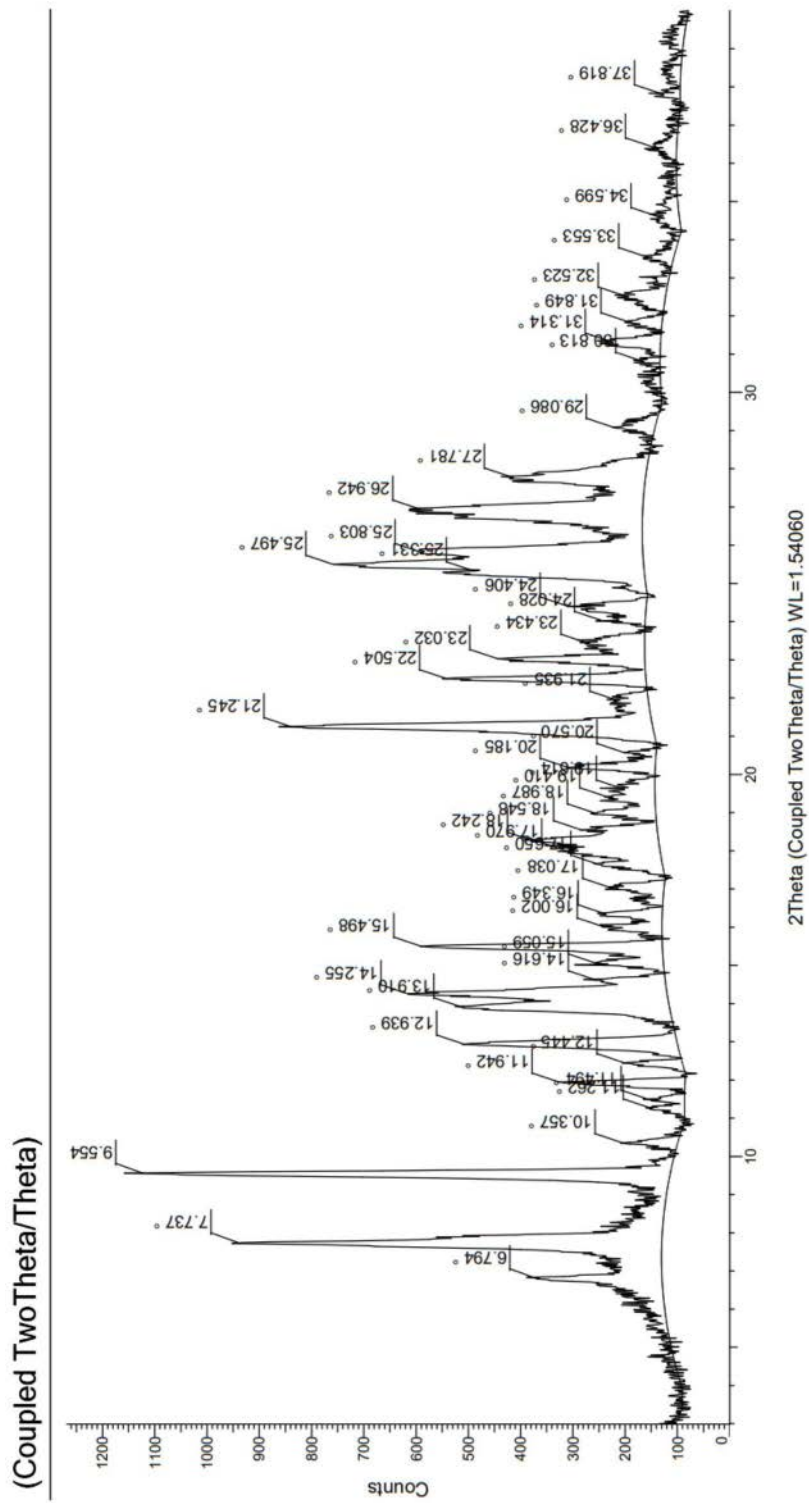


图2