



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106496189 A

(43)申请公布日 2017.03.15

(21)申请号 201610884386.6

(22)申请日 2016.10.10

(71)申请人 江苏礼华生物技术有限公司

地址 210046 江苏省南京市栖霞区纬地路9号C3栋华威医药楼

(72)发明人 邹正才 包金远 张磊 张孝清

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

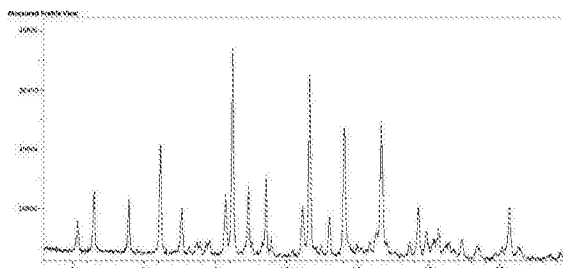
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

盐酸Ripasudil晶型

(57)摘要

本发明提供了本发明(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐的新晶型B,具有包括在衍射角 2θ : 6.499 ± 0.2 度、 8.95 ± 0.2 度、 11.153 ± 0.2 度、 12.66 ± 0.2 度、 15.698 ± 0.2 度、 16.207 ± 0.2 度、 17.306 ± 0.2 度、 8.553 ± 0.2 度、 21.099 ± 0.2 度、 21.625 ± 0.2 度、 24.062 ± 0.2 度、 26.634 ± 0.2 度、 29.264 ± 0.2 度、 35.63 ± 0.2 度处的衍射峰。本发明所得的新晶型热稳定性良好,且晶型不易发生变化,具有较好的吸湿稳定性,能够满足生产运输储存的药用要求,因而本发明的结晶可以较好地作为医药活性成分使用,更好地满足了广大患者的临床需求。



1. 一种(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐晶型B,该结晶形式的X-射线衍射图具有包括在衍射角 2θ : 6.499 ± 0.2 度、 8.95 ± 0.2 度、 11.153 ± 0.2 度、 12.66 ± 0.2 度、 15.698 ± 0.2 度、 16.207 ± 0.2 度、 17.306 ± 0.2 度、 8.553 ± 0.2 度、 21.099 ± 0.2 度、 21.625 ± 0.2 度、 24.062 ± 0.2 度、 26.634 ± 0.2 度、 29.264 ± 0.2 度、 35.63 ± 0.2 度处的衍射峰,所述粉末X-射线衍射图是用CuK α 射线得到的图谱。

2. 权利要求1所述的(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐晶型B,其特征在于该结晶形式的X-射线衍射图具有包括在衍射角 2θ : 5.319 ± 0.2 度、 6.499 ± 0.2 度、 8.95 ± 0.2 度、 11.153 ± 0.2 度、 12.66 ± 0.2 度、 13.698 ± 0.2 度、 14.592 ± 0.2 度、 15.698 ± 0.2 度、 16.207 ± 0.2 度、 17.306 ± 0.2 度、 8.553 ± 0.2 度、 21.099 ± 0.2 度、 21.625 ± 0.2 度、 23.003 ± 0.2 度、 24.062 ± 0.2 度、 26.253 ± 0.2 度、 26.634 ± 0.2 度、 29.264 ± 0.2 度、 29.813 ± 0.2 度、 30.285 ± 0.2 度、 30.661 ± 0.2 度、 31.258 ± 0.2 度、 35.63 ± 0.2 度、 36.271 ± 0.2 度处的衍射峰,所述粉末X-射线衍射图是用CuK α 射线得到的图谱。

3. 一种(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐晶型B的制备方法,其特征在于包含如下步骤:

- 1) 将(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐溶解于水中;
- 2) 将步骤1)所得混合物降温冻结;
- 3) 冷冻干燥得固体粉末。

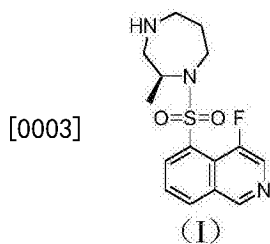
盐酸Ripasudil晶型

技术领域

[0001] 本发明涉及药物新晶型,具体来说涉及一种新的(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐的新晶型及其制备方法。

背景技术

[0002] Ripasudil是一种Rho激酶抑制剂,用于治疗青光眼和高眼压症,其化学名为(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪,结构式如下(I)所示。



[0004] 发明专利W09920620公开了(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐(盐酸Ripasudil)无水结晶。发明专利CN101068806披露了该无水结晶处于25℃,92%相对湿度(RH)的条件下,水分含量最终增加至40%附近为止,该无水结晶在相对湿度超过50%的条件下保存,发生吸湿现象,无水结晶的结晶结构发生变化,体积也随之发生变化。即,该无水结晶因吸湿现象而引起结晶状态发生变化。

[0005] 一般来说,固体药物分子具有多晶、共晶等多种晶体形态;同一药物分子的不同晶型在晶体结构、稳定性、可生产性和生物利用度等方面可能会有显著差异,从而直接影响药物的疗效以及可开发性。因此,药物晶型研究在药品研发行业里具有极其重要的意义。本领域亟需寻找纯度高、稳定性能好的盐酸Ripasudil药物新晶型并开发其制备工艺。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种晶型稳定、不易吸湿的(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐无水结晶。

[0007] 本发明的目的可以通过如下方法实现:

[0008] 一种(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐晶型B,该结晶形式的X-射线衍射图具有包括在衍射角 2θ : $6.499 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.153 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.66 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.698 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.207 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.306 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.553 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.099 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.625 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.062 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.634 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.264 \pm 0.2^\circ$ 、 $35.63 \pm 0.2^\circ$ 处的衍射峰。

[0009] 进一步地,

[0010] 一种(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐晶型B,该结晶形式的X-射线衍射图具有包括在衍射角 2θ : $5.319 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.499 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.153 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.66 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.698 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.592 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.698 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.207 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.306 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.553 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.099 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.625 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.003 \pm$

0.2度、24.062±0.2度、26.253±0.2度、26.634±0.2度、29.264±0.2度、29.813±0.2度、30.285±0.2度、30.661±0.2度、31.258±0.2度、35.63±0.2度、36.271±0.2度处的衍射峰。

[0011] 在一种方案中,一种(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐晶型B具有说明书附图1所示的峰形特征,衍射角(2 θ)、晶面间距(d)和相对强度(%)如下表:

[0012] 表1

[0013]

| 峰序号 | 2 θ , ° | d值 | 强度 | 相对强度 |
|-----|----------------|--------|--------|-------|
| 1 | 5.319 | 16.602 | 549.7 | 12.1 |
| 2 | 6.499 | 13.589 | 1250.8 | 27.4 |
| 3 | 8.950 | 9.873 | 1091.2 | 23.9 |
| 4 | 11.153 | 7.927 | 2337.8 | 51.3 |
| 5 | 12.660 | 6.986 | 1059.6 | 23.2 |
| 6 | 13.698 | 6.459 | 470.3 | 10.3 |
| 7 | 14.592 | 6.066 | 423.2 | 9.3 |
| 8 | 15.698 | 5.640 | 1100.6 | 24.1 |
| 9 | 16.207 | 5.465 | 4559.5 | 100.0 |
| 10 | 17.306 | 5.120 | 1338.5 | 29.4 |
| 11 | 18.553 | 4.779 | 1616.2 | 35.5 |
| 12 | 21.099 | 4.207 | 1298.9 | 28.5 |
| 13 | 21.625 | 4.106 | 3872.6 | 84.9 |
| 14 | 23.003 | 3.863 | 701.8 | 15.4 |
| 15 | 24.062 | 3.696 | 3369.9 | 73.9 |
| 16 | 26.253 | 3.392 | 559.5 | 12.3 |
| 17 | 26.634 | 3.344 | 3852.8 | 84.5 |
| 18 | 29.264 | 3.049 | 1076.9 | 23.6 |
| 19 | 29.813 | 2.994 | 682.6 | 15.0 |
| 20 | 30.285 | 2.949 | 435.3 | 9.6 |
| 21 | 30.661 | 2.913 | 612.6 | 13.4 |
| 22 | 31.258 | 2.859 | 747.0 | 16.4 |
| 23 | 35.630 | 2.518 | 1638.9 | 36.0 |
| 24 | 36.271 | 2.475 | 437.2 | 9.6 |

[0014] (S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐晶型B的DSC热分析图中,在248.34℃处开始熔解,255.76℃附近有一个尖锐的吸热峰,熔点为248℃左右,所述的DSC升温速率10℃/min,误差为3℃。

[0015] 本发明还提供了一种(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐晶型B的制备方法,包含如下步骤:

[0016] 1) 将(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐溶解于

水中；

[0017] 2) 将步骤1) 所得混合物降温冻结；

[0018] 3) 冷冻干燥得固体粉末。

[0019] 将本发明所得的晶型B处于25℃, 92%相对湿度(RH) 的条件下, 水分含量最终增加至3%附近为止, 该无水结晶在相对湿度超过50%的条件下保存, 无显著吸湿现象, 本发明的B晶型在高湿环境下并未发生结晶状态变化。

[0020] 本品在40℃、60℃、及80℃下保存两周有良好的热稳定性, 具有较好的储存和加工稳定性。

[0021] 对于同种化合物的同种晶型, 其X射线衍射图在整体上具有相似性, 表征峰位置的d值误差一般在±2%之内, 大部分误差不会超过±2%, 相对强度误差可能较大, 但变化趋势一致。另外, 在混合物的鉴定中, 由于含量下降等因素会造成部分衍射线缺失, 此时, 无需依赖高纯试样中观察到的全部谱带, 甚至一条谱带也可能对给定的结晶是特征性的。确定本发明的说明书及权利要求书中的粉末X-射线衍射图谱的衍射角 2θ 时, 所得的值应理解为在该值的±1.0度的范围内, 较好是在该值的±0.2度的范围内, 所述粉末X-射线衍射图是用CuK α 射线得到的图谱。DSC热分析图中的熔点, 所得的值应理解为在该值的±3.0℃度的范围内, 较好是在该值的±1℃的范围内。

[0022] 术语“多晶型化合物”是指相同化合物的不同晶型且包括但不限于包含相同化合物的水合物(例如: 存在结晶结构中的结合水) 及溶剂合物(例如: 除水以外的其它结合溶剂) 的其它固态分子形式。同一种药物分子形成多种晶型的现象称为药物多晶型, 药物多晶型是固体药物中普遍存在的现象。

[0023] 术语“粉末X-射线衍射图谱”(简称XRD) 是指实验观测到的衍射图或源自其的参数。通过峰位置及峰强度表征粉末X-射线衍射图谱。

[0024] XRD图谱中“intensity, CPS”为“intensity integration counts per second”的简写, 代表衍射峰强度, 所述粉末X-射线衍射图是用CuK α 射线得到的图谱。

附图说明

[0025] 图1所示为本发明(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐B晶型的粉末X-射线衍射图。纵轴表示峰强度, 横轴表示衍射角(2θ)。

[0026] 图2所示为本发明(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐B晶型的DSC热分析图。纵轴表示mW/mg, 横轴表示温度℃。

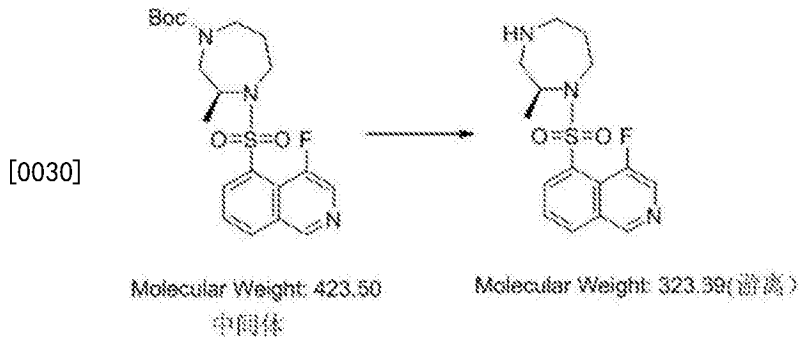
[0027] 本发明提供了本发明(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐的新晶型B及其制备方法。本发明所得的新晶型稳定性良好, 且晶型不易发生变化, 具有较好的吸湿稳定性, 能够满足生产运输储存的药用要求, 因而本发明的结晶可以较好地作为医药活性成分使用, 更好地满足了广大患者的临床需求。

具体实施方式

[0028] 以下实施例进一步描述本发明, 但是, 这些实施例仅是用于说明本发明, 而不是对本发明范围的限制。

[0029] 实施例1 (S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基) 磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐粗

品的制备



[0031] 100mL单口瓶中将1.60g中间体溶解于乙酸乙酯,加入4N盐酸的乙酸乙酯溶液16mL,搅拌8h。析晶,抽滤,滤饼用15mL乙酸乙酯打浆洗涤。滤饼35℃真空干燥过夜得盐酸盐白色固体1.29g。收率86%。HPLC纯度99.5%。

[0032] 实施例2(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐晶型B的制备

[0033] 将1.00g(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐粗品与水5mL混合溶清,冷冻干燥得到(S)-(-)-1-(4-氟代异喹啉-5-基)磺酰基-2-甲基-1,4-高哌嗪盐酸盐。本发明实施例中提供的结晶物经K.F水分测定,范围在1.10%以内,属于无水结晶。

[0034] 实施例3稳定性研究

[0035] 将实施例2制备得到的晶型B固体粉末取样每份0.200g放置于密闭玻璃瓶中,分别在恒温干燥箱中不同温度下保存,热稳定数据如下:

[0036] 表2

| 温度(℃) | 保存时间 | 残存率(%) |
|-------|------|--------|
| 35 | 30天 | 100.0% |
| 40 | 7天 | 100.0% |
| | 14天 | 99.7% |
| 60 | 7天 | 99.8% |
| | 14天 | 99.8% |
| 80 | 7天 | 99.7% |
| | 14天 | 99.7% |

[0037]

[0038] 结果显示本品在40℃、60℃、及80℃下保存两周有良好的热稳定性。

[0039] 实施例4晶型B稳定性研究

[0040] 分别向称量瓶中加入300mg在实施例2中得到的本发明的B晶型和参照发明专利CN101068806方法制备的无水结晶,以开封状态下放置在保持25℃,92%相对湿度(RH)的条件下的容器内。然后,经时称量量瓶,得出重量增加,并对放置两周后的样品进行XRD测试,

检测器晶型变化情况。

[0041] 随着时间推移,参照CN101068806方法制备的无水结晶的水分含量在0~42%变化,意外发现本发明的晶型B的水分含量变化在0~3%,显示了较好的吸湿稳定性,另外XRD显示本申请的B晶型在高湿条件下放置后XRD图谱的主要2 θ 角及衍射峰强度均未发生显著变化,晶型种类及熔点未发生明显变化,结晶状态没有发生变化,不易发生转晶,显示了良好的晶型稳定性。

[0042] 此外,对比实验表明CN101068806方法制备的无水结晶在相对湿度超过50%的条件下保存,发生吸湿现象,无水结晶的结晶结构发生变化,体积也随之发生变化。即,该无水结晶因吸湿现象而引起结晶状态发生变化。

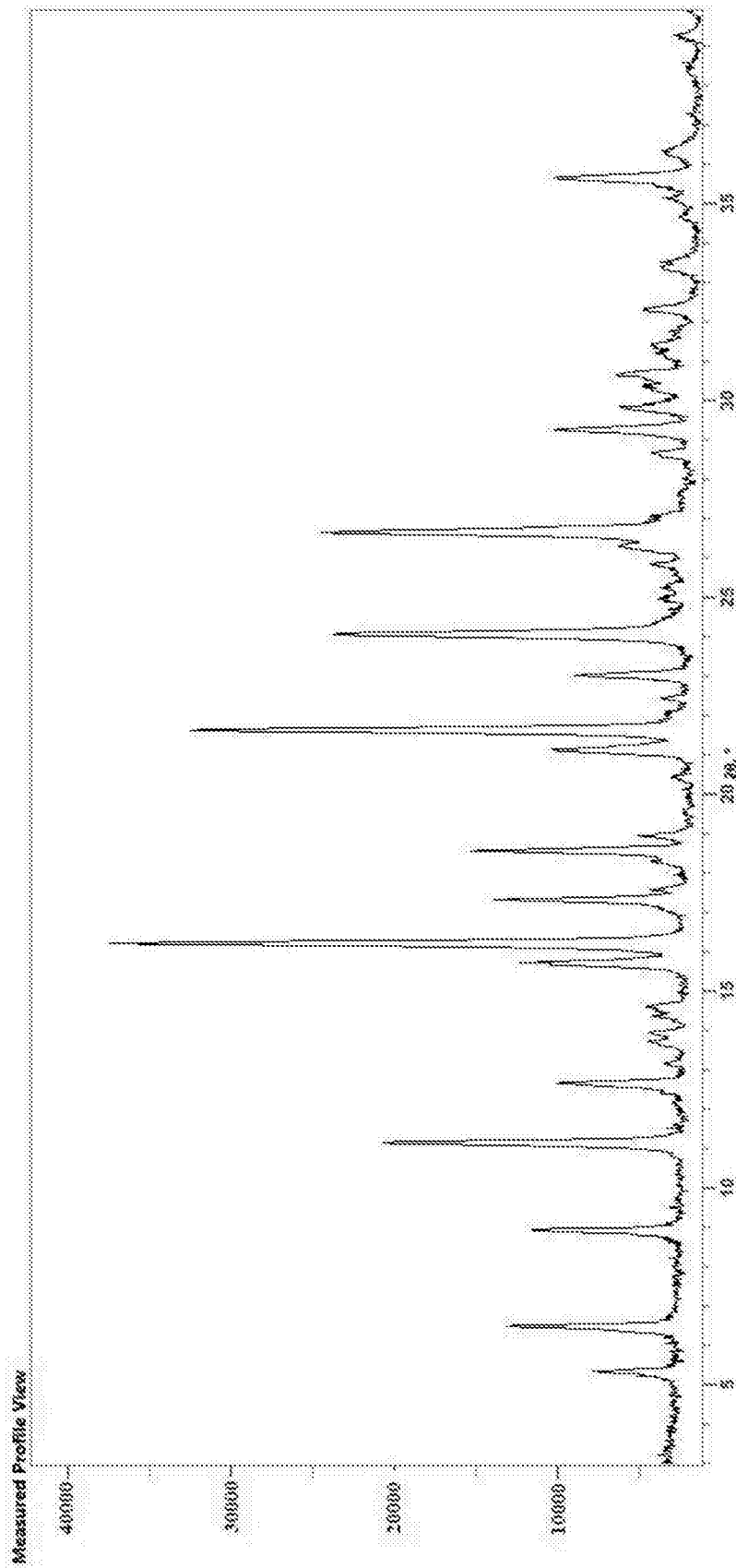


图1

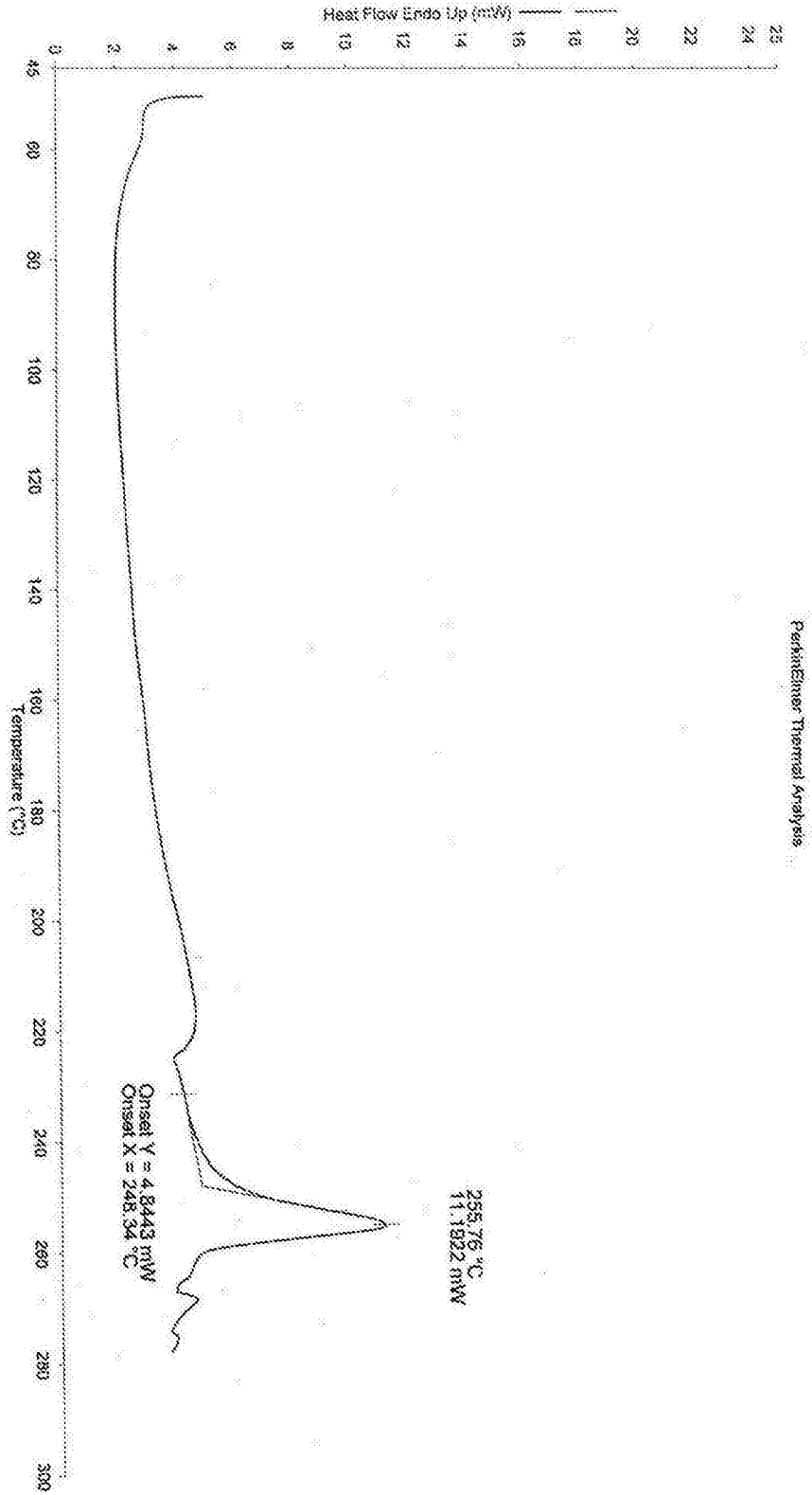


图2