



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113698356 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 26

(21) 申请号 202111059097.X

(22) 申请日 2021.09.09

(71) 申请人 上海博悦生物科技有限公司  
地址 201109 上海市闵行区元江路525号1  
号楼9层

(72) 发明人 谢军 李惠 姜春阳 彭典金  
刘鹏 舒海英 许全胜

(51) Int. Cl.

C07D 237/32 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

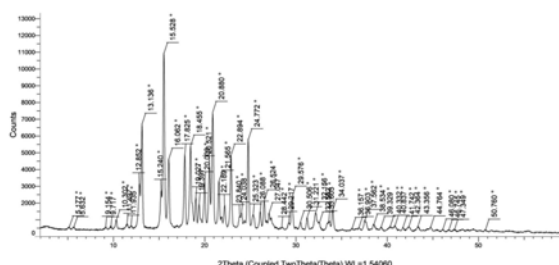
权利要求书1页 说明书6页 附图4页

(54) 发明名称

新型PARP抑制剂的稳定晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了新型PARP抑制剂的稳定晶型及其制备方法。所述新型PARP抑制剂为4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮,所述稳定晶型为晶型A,所述晶型A的粉末X-射线衍射图在12.852°,13.136°,15.240°,15.528°,16.062°,17.825°,18.455°,20.003°,20.521°,20.880°,21.565°,22.894°,24.772°的2θ处显示主峰。该晶型A纯度高,不具引湿性,具有稳定性好,粉体流动性好等特点。



1. 新型PARP抑制剂的稳定晶型,其特征在于所述新型PARP抑制剂为4-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮,所述稳定晶型为晶型A,所述晶型A的粉末X-射线衍射图在 $12.852^{\circ}$ ,  $13.136^{\circ}$ ,  $15.240^{\circ}$ ,  $15.528^{\circ}$ ,  $16.062^{\circ}$ ,  $17.825^{\circ}$ ,  $18.455^{\circ}$ ,  $20.003^{\circ}$ ,  $20.521^{\circ}$ ,  $20.880^{\circ}$ ,  $21.565^{\circ}$ ,  $22.894^{\circ}$ ,  $24.772^{\circ}$ 的 $2\theta$ 处显示主峰,所述的 $2\theta$ 的误差范围可以 $\pm 0.2$ 。

2. 如权利要求1所述的新型PARP抑制剂的稳定晶型,其特征在于所述稳定晶型A粉末X-射线衍射图在 $19.027^{\circ}$ ,  $19.397^{\circ}$ ,  $26.524^{\circ}$ ,  $29.576^{\circ}$ ,  $34.037^{\circ}$ 的 $2\theta$ 处显示次峰,所述的 $2\theta$ 的误差范围可以 $\pm 0.2$ 。

3. 如权利要求1所述的新型PARP抑制剂的稳定晶型,其特征在于所述稳定晶型A粉末X-射线衍射图如附图1所示,所述附图中 $2\theta$ 的误差范围可以 $\pm 0.2$ 。

4. 新型PARP抑制剂的稳定晶型,其特征在于所述新型PARP抑制剂为4-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮,所述稳定晶型为晶型B,所述晶型B的粉末X-射线衍射图在 $16.439^{\circ}$ ,  $18.512^{\circ}$ ,  $20.008^{\circ}$ ,  $21.594^{\circ}$ ,  $24.070^{\circ}$ ,  $26.094^{\circ}$ ,  $27.940^{\circ}$ 的 $2\theta$ 处显示主峰,所述 $2\theta$ 的误差范围可以 $\pm 0.2$ 。

5. 一种如权利要求1所述新型PARP抑制剂稳定晶型A的制备方法,其特征在于,将无定型的4-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮或者4-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮的晶型B或者晶型C在第一溶剂中于加热条件下溶解,滴加入第二溶剂,然后降温析晶,过滤得到晶型A。

6. 如权利要求5所述的制备新型PARP抑制剂稳定晶型A的方法,其特征在于所述第一溶剂选自DMSO和DMF中的一种或者两种,所述第二溶剂选自水和甲基叔丁基醚中的一种或者两种。

7. 如权利要求6所述的制备新型PARP抑制剂稳定晶型A的方法,其特征在于所述第一溶剂为DMSO,第二溶剂为水。

8. 一种如权利要求4所述新型PARP抑制剂稳定晶型B的制备方法,其特征在于,将无定型的4-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮在二氯甲烷与甲醇混合溶剂中于加热条件下溶解,然后降温析晶,过滤得到。

9. 如权利要求1或权利要求4任一项所述的新型PARP抑制剂的稳定晶型在制备抗肿瘤药物中的应用。

10. 一种药物组合物,由如权利要求1或权利要求4任一项所述的新型PARP抑制剂的稳定晶型和药用辅料制备获得。

## 新型PARP抑制剂的稳定晶型及其制备方法

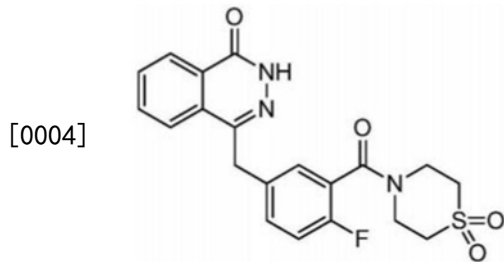
### 技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,涉及一种新型PARP抑制剂的稳定晶型及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂是治疗具有同源重组缺陷(HRD)肿瘤的靶向药物,其利用合成致死原理,针对特定的DNA修复途径,诱导BRCA1/2突变的肿瘤合成杀伤。目前,有奥拉帕利、卢卡帕利、尼拉帕利和他拉唑帕利这4种PARP抑制剂已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于卵巢癌、转移性乳腺癌、晚期前列腺癌和胰腺癌的治疗,尤其在BRCA1/2突变的患者获益中最多。

[0003] 中国专利201810134916.4中已经公开了多个新型PARP抑制剂,并且,初步研究表明此类新型PARP抑制剂尤其是PARP-03的抑瘤效果优于奥拉帕尼(AZD2281),PARP-03化学名为4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮,结构式如下:



[0005] 然而,按照中国专利201810134916.4中实施例3公开的制备方法制备得到的产品为无定型,具有不稳定、容易吸潮、粉末流动性不好等缺点,所以有必要开发一种新型PARP-03抑制剂的稳定晶型。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服上述现有技术存在的不足,提供一种新型PARP抑制剂的稳定晶型及其制备方法。

[0007] 本发明的目的是通过以下技术方案来实现的:

[0008] 新型PARP抑制剂的稳定晶型,其特征在于所述新型PARP抑制剂为4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮,所述稳定晶型为晶型A,所述晶型A的粉末X-射线衍射图在 $12.852^\circ$ ,  $13.136^\circ$ ,  $15.240^\circ$ ,  $15.528^\circ$ ,  $16.062^\circ$ ,  $17.825^\circ$ ,  $18.455^\circ$ ,  $20.003^\circ$ ,  $20.521^\circ$ ,  $20.880^\circ$ ,  $21.565^\circ$ ,  $22.894^\circ$ ,  $24.772^\circ$ 的 $2\theta$ 处显示主峰,在 $19.027^\circ$ ,  $19.397^\circ$ ,  $26.524^\circ$ ,  $29.576^\circ$ ,  $34.037^\circ$ 的 $2\theta$ 处显示次峰,所述的 $2\theta$ 的误差范围可以 $\pm 0.2$ ;

[0009] 进一步地,所述稳定晶型A粉末X-射线衍射图如附图1所示,所述附图中 $2\theta$ 的误差范围可以 $\pm 0.2$ 。

[0010] 本发明提供了新型PARP抑制剂的稳定晶型,其特征在于所述新型PARP抑制剂为4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮,所述稳定晶型为晶型B,所述晶型B的粉末X-射线衍射图在 $16.439^\circ$ ,  $18.512^\circ$ ,  $20.008^\circ$ ,  $21.594^\circ$ ,  $24.070^\circ$ ,  $26.094^\circ$ ,

27.940°的2θ处显示主峰,在16.874°,19.318°,20.374°,23.427°,28.037°,30.363°,32.722°的2θ处显示次峰,所述的2θ的误差范围可以±0.2;

[0011] 进一步地,所述稳定晶型B粉末X-射线衍射图如附图3所示,所述附图中2θ的误差范围可以±0.2。

[0012] 本发明还提供了一种制备新型PARP抑制剂稳定晶型A的制备方法,其特征在于,将无定型的4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮或者4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮的晶型B或者晶型C在第一溶剂中于加热条件下溶解,滴加入第二溶剂,然后降温析晶,过滤得到晶型A;

[0013] 所述第一溶剂选自DMSO和DMF中的一种或者两种;

[0014] 所述第二溶剂选自水和甲基叔丁基醚中的一种或者两种;

[0015] 优选第一溶剂为DMSO和第二溶剂为水的组合。

[0016] 本发明还提供了一种制备新型PARP抑制剂稳定晶型B的制备方法,其特征在于,将无定型的4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮在二氯甲烷/甲醇混合溶剂或者乙酸乙酯/正己烷混合溶剂中于加热条件下溶解,然后降温析晶,过滤得到;

[0017] 优选地,二氯甲烷/甲醇的体积比30:1。

[0018] 本发明还提供了新型PARP抑制剂4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪

[0019] -1(2H)-酮晶型A或者晶型B在制备抗肿瘤药物中的应用。

[0020] 本发明还提供了一种药物组合物,由4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A或者晶型B和药用辅料制备获得。

[0021] 与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:

[0022] 本发明提供了新型PARP抑制剂4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮的稳定晶型A和稳定晶型B,其中晶型A纯度高,不具引湿性,具有稳定性好,粉体流动性好等特点,有利于后续制剂的制备。

## 附图说明

[0023] 图1为4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A的XRPD图;

[0024] 图2为无定型的4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮的XRPD图;

[0025] 图3为4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型B的XRPD图;

[0026] 图4为4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型C的XRPD图;

[0027] 图5为4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型晶型B高温60°C 30天后的XRPD图;

[0028] 图6实施例1所制备的4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A在加速稳定性6个月后的XRPD图;

[0029] 图7 4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A的DSC图;

[0030] 图8 4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A的TGA图。

### 具体实施方式

[0031] 下面结合实施例对本发明进行详细说明。以下实施例将有助于本领域的技术人员进一步理解本发明,但不以任何形式限制本发明。应当指出的是,对本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干调整和改进。这些都属于本发明的保护范围。

[0032] 具体应用示例如下:

[0033] 实施例1 4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A的制备

[0034] (1) 无定型4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮的制备

[0035] 向250ml的三口瓶中加入2-氟代-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸10.0g(33.5mmol),硫代吗啉1,1-二氧化物盐酸盐4.5g(40.2mmol),HBTU 15.0g(40.2mmol),DIPEA 6.5g(50.3mmol),DMF 100ml,室温搅拌1h,逐渐有固体析出,LCMS跟踪反应,直至2-氟代-5-((4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)甲基)苯甲酸反应完全,过滤,滤饼依次用DMF 50ml,水100ml,丙酮100ml,淋洗。于45℃真空干燥得4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮10.2g。

[0036] (2) 4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A的制备

[0037] 将上一步所获得的无定型4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮4.5g用DMSO溶剂50ml,加热至50~60℃,溶清后,滴加50ml纯化水,降温至0~5℃,过滤后得到A晶型3.9g,HPLC纯度99.85%。使用Cu-K $\alpha$ 辐射,得到的X-射线粉末衍射图谱(XRPD图)见附图1。

[0038] LC-MS(m/z):416[M+H]<sup>+</sup>;

[0039] 核磁数据<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 12.58(s,1H,酞嗪3位质子),8.26(d,1H,J=7.7Hz,酞嗪苯环质子),7.94(d,1H,J=7.9Hz,酞嗪苯环质子),7.89(t,1H,J=7.4Hz,酞嗪苯环质子),7.83(t,1H,J=7.4Hz,酞嗪苯环质子),7.52(d,1H,J=6.3Hz,氟苄基苯环质子),7.45(dd,1H,J=8.0,5.4Hz,氟苄基苯环质子),7.24(t,1H,J=9.0Hz,氟苄基苯环质子),4.33(s,2H,氧代吗啉环氮邻位质子),3.58(s,2H,氧代吗啉环氮邻位质子),3.33(s,2H,吗啉环硫邻位质子),3.27(s,2H,吗啉环硫邻位质子),3.07(s,2H,苄位亚甲基质子)。

[0040] DSC图见附图7,TGA图见附图8。从TGA图中可以看出,该晶型不含水和溶剂,从DSC图可以看出,该晶型在287度左右熔化。

[0041] 实施例2

[0042] 将实施例1所获得的无定型4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮1g与DMF 20ml混合,加热溶清,滴加纯化水10ml,然后冷却到0-5℃结晶,过滤后得到A晶型500mg,HPLC纯度为98.81%。

## [0043] 实施例3

[0044] 将实施例1所获得的无定型4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮3g与DMF 60ml混合,加热溶清,滴加600ml甲基叔丁基醚,然后冷却到0-5℃结晶,过滤后得到A晶型1.8g,HPLC纯度为99.02%。

## [0045] 对比例1

[0046] 按照201810134916.4中实施例3公开的制备方法(即本实施例1中的步骤1)的方法,制备得到的新型PARP抑制剂PARP-03为无定型。无定型的4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮的XRPD图见附图2。

## [0047] 对比例2

[0048] 取实施例1所获得的无定型4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮500mg与二氯甲烷/甲醇(体积比30:1)混合溶剂100ml混合,进行加热回流,然后冷却到0-5℃结晶,过滤后得到B晶型250mg,XRPD图见附图3。

## [0049] 对比例3

[0050] 取实施例1所获得的无定型4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮500mg与DMF20ml混合,加热溶清,滴加100ml的乙酸乙酯,然后冷却到0-5℃结晶,过滤后得到C晶型350mg,XRPD图见附图4。

## [0051] 实施例4引湿性实验

[0052] 将实施例1制备得到的4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A、对比例1制备得到的无定型、对比例2制备得到的B晶型和对比例3制备得到的C晶型进行引湿性实验,具体见表1。

[0053] 实验方法:按照中国药典9103药物引湿性试验指导原则进行引湿性测试。在温度 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度为 $80\%\pm 2\%$ 下进行测定药品的引湿性。对于吸湿性特征描述与引湿增重的界定有如下描述:极具引湿性:引湿增重不小于15%;有引湿性:引湿增重小于15%且不小于2%;略有引湿性:引湿增重小于2%且不小于0.2%,无或者几乎无引湿性:引湿增重小于0.2%。

[0054] 称取约1g样品置于干燥器中,干燥器下部放置饱和氯化钠溶液,25-35℃下放置24小时后计算样品增重百分比。

## [0055] 表1:

## [0056]

晶型	增重	引湿性
无定型	6.8%	有引湿性
晶型A	0.1%	无引湿性
晶型B	1.9%	略有引湿性
晶型C	4.5%	有引湿性

[0057] 结论:晶型A无引湿性,晶型B略有引湿性。晶型A由于晶型B,晶型A明显优于晶型C以及无定型。

## [0058] 实施例5影响因素试验

[0059] 对实施例1制备得到的4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A和对比例2制备得到的晶型B开展光照(5000Lux/天)、高温( $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ )、高湿( $75\%\pm 1\%\text{RH}$ )等影响因素试验,对其XRPD项目进行了检测,结果见表2和表3。

[0060] 表2:

检测项	4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型 A			
	0 天	高温 60±2°C 30 天	高湿 30 天	光照 30 天
[0061] 性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
XRPD	与附图 1 一致	与附图 1 一致	与附图 1 一致	与附图 1 一致

[0062] 表3:

检测项	4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型 B			
	0 天	高温 60±2°C 30 天	高湿 30 天	光照 30 天
[0063] 性状	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
XRPD	与附图 3 一致	见附图 5	与附图 3 一致	与附图 3 一致

[0064] 结果表明,高湿和光照条件下30天,晶型A考察项目均无明显变化,表明晶型A在高湿条件、高温条件和光照条件下都很稳定。而晶型B在高温60°C下不稳定,有部分已经转为晶型A,XRPD图见附图5;晶型B在其他条件中都很稳定。

[0065] 实施例6长期稳定性试验

[0066] 将实施例1制备得到的4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A的放置于温度40°C±2°C,湿度75%±5%RH的恒温恒湿箱中放置6个月,于0、1、2、3、6个月各取样分析,对其外观、总杂质(HPLC)、含量(HPLC)和XRPD等进行了检测,结果如下表所示。

[0067] 表4:

[0068]	0个月	1个月	2个月	3个月	6个月
外观	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末	类白色粉末
总杂	0.15%	0.13%	0.15%	0.16%	0.18%
XRPD	与附图1一致	与附图1一致	与附图1一致	与附图1一致	与附图1一致
含量	99.53%	99.41%	99.46%	99.50%	99.43%

[0069] 结果表明,实施例1制备得到的4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A在温度40°C±2°C,湿度75%±5%的恒温恒湿箱中放置6个月,其考察项目均无明显变化。

[0070] 实施例1制得的晶型A在加速试验6个月后粉末X-射线衍射谱图(XRPD)见附图6,可以看出图6与图1的特征峰都相同。

[0071] 上述研究表明,实施例1制备得到的4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A稳定性很好。

[0072] 实施例7 4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮晶型A的制备

[0073] 4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮B晶型(450mg),

溶解于用DMSO溶剂5ml加热至50~60℃,溶清后,滴加5ml纯化水,降温至0~5℃,过滤后得到A晶型。

[0074] 4-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-4-氟苄基)酞嗪-1(2H)-酮C晶型(450mg),溶解于用DMSO溶剂5ml加热至50~60℃,溶清后,滴加5ml纯化水,降温至0~5℃,过滤后得到A晶型。

[0075] 实施例8流动性测试

[0076] 按照药典,通过可压性系数对本发明制备得到晶型A的流动性进行研究,分别测定晶型A以及现有技术原研晶型的堆密度和振实密度,然后根据下面的公式计算可压性系数。

可压性系数(%) = (振实密度-堆密度) / 振实密度 × 100%。结果见表5:

[0077] 表5:

[0078]

晶型	堆密度(g/ml)	振实密度(g/ml)	可压性系数(%)
晶型A	0.2015	0.3112	35.25%
晶型B	0.2102	0.3726	43.58%
晶型C	0.2193	0.5904	62.85%

[0079] 结果表明,本发明晶型A的可压性系数为35.25%,晶型B的可压性系数为43.58%,说明本发明晶型A与晶型B相比晶型C具有更好的流动性,更加适合制剂的制备。

[0080] 以上对本发明的具体实施例进行了描述。需要理解的是,本发明并不局限于上述特定实施方式,本领域技术人员可以在权利要求的范围内做出各种变形或修改,这并不影响本发明的实质内容。



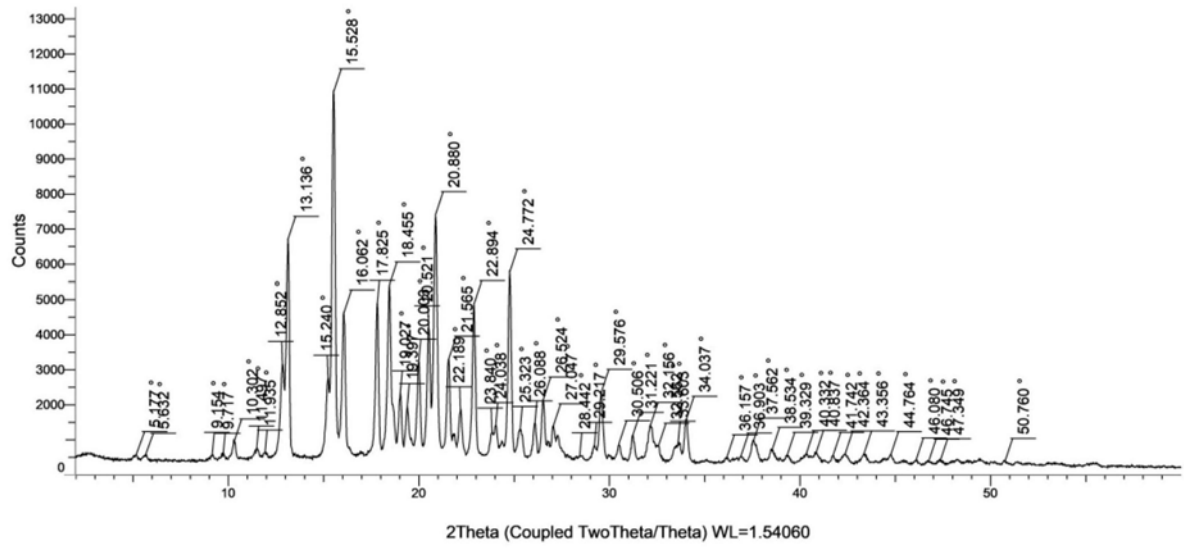


图1

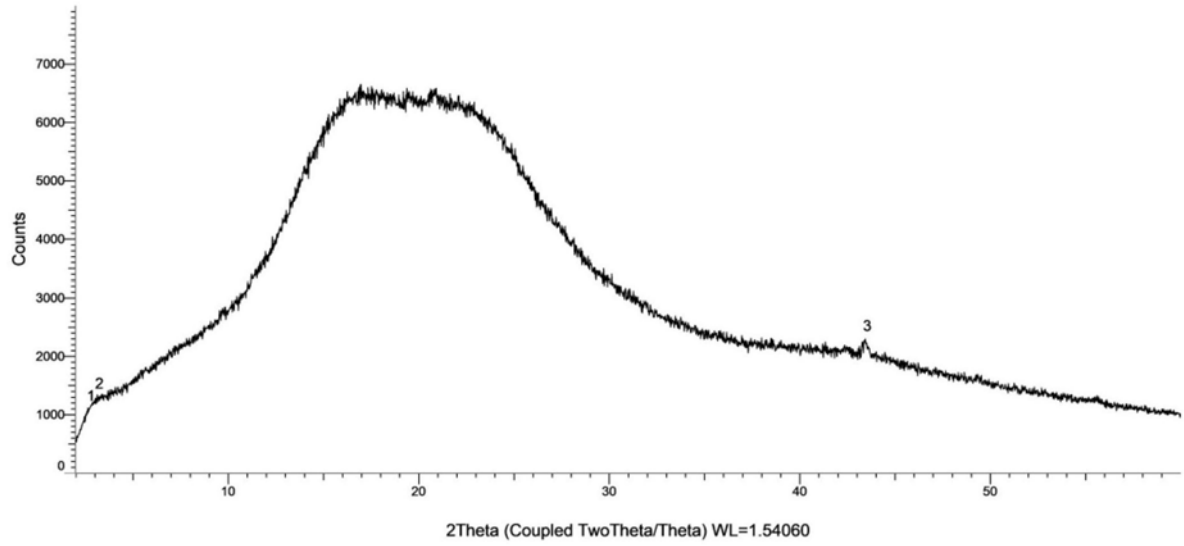


图2

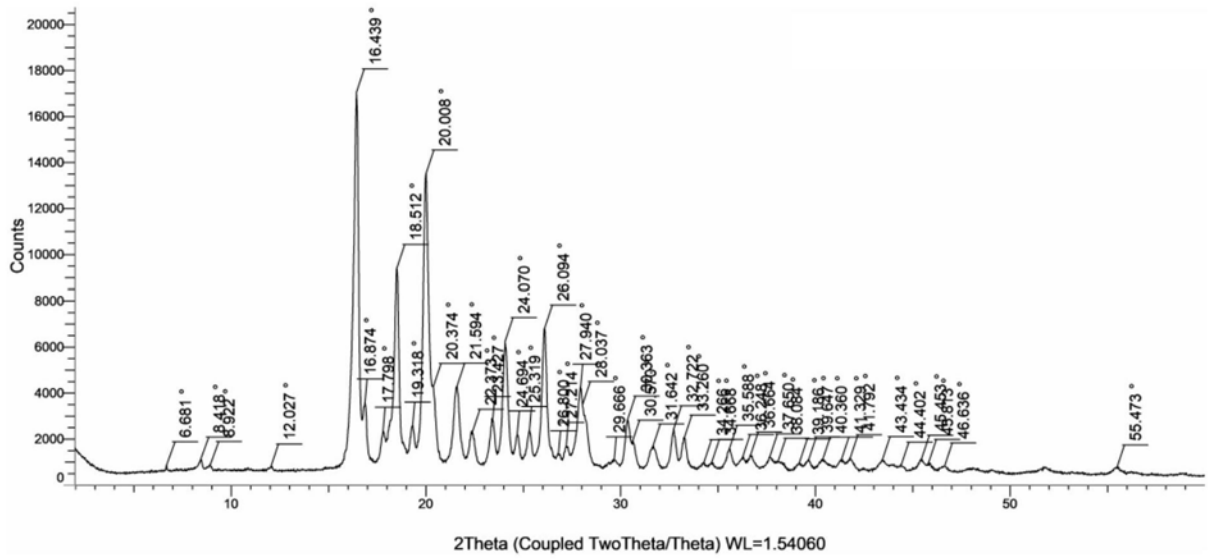


图3

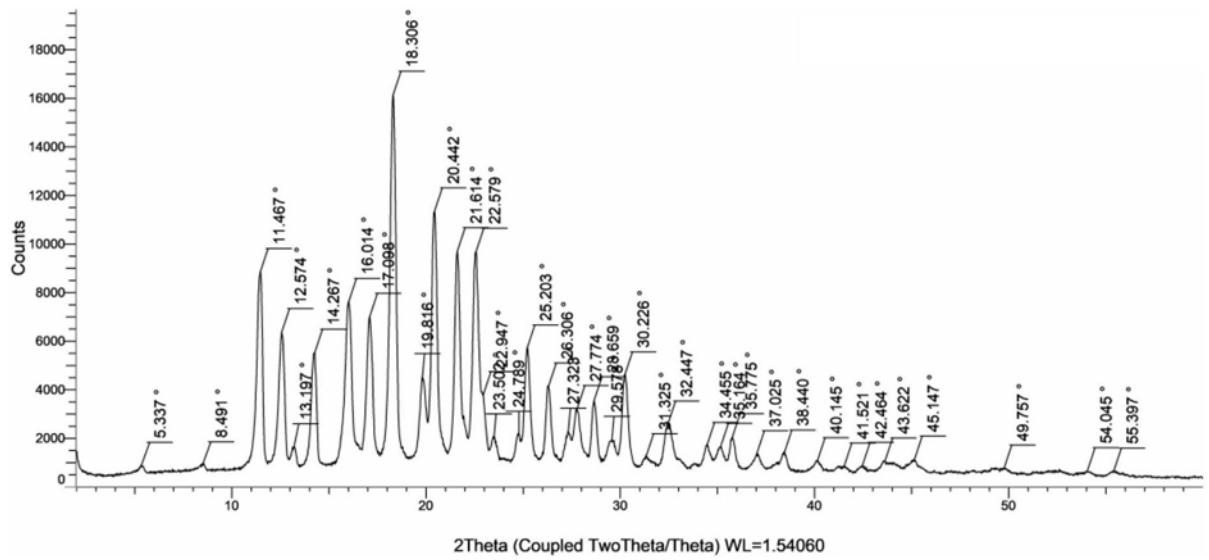


图4

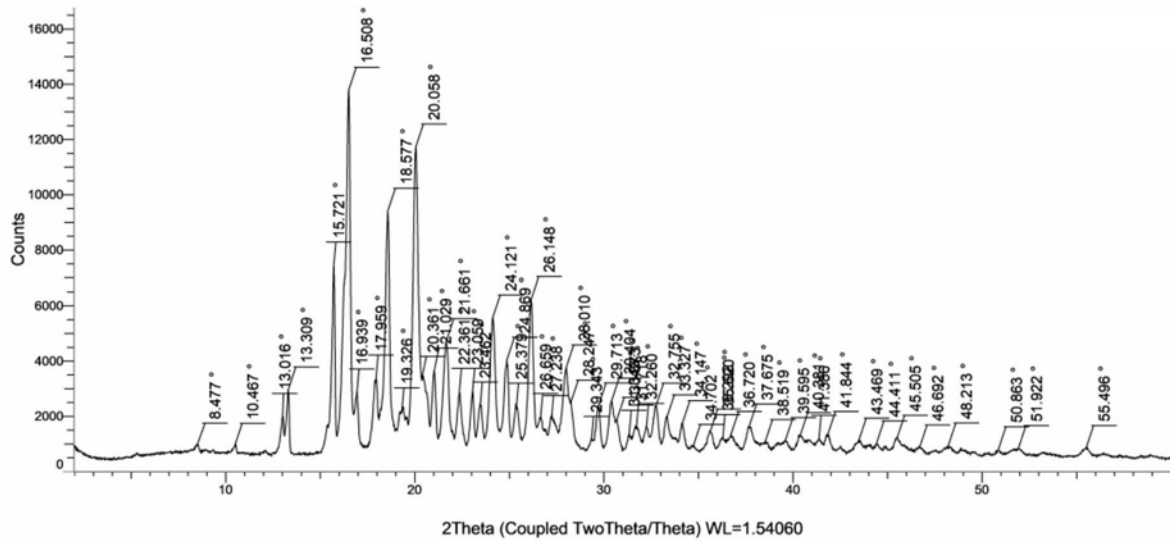


图5

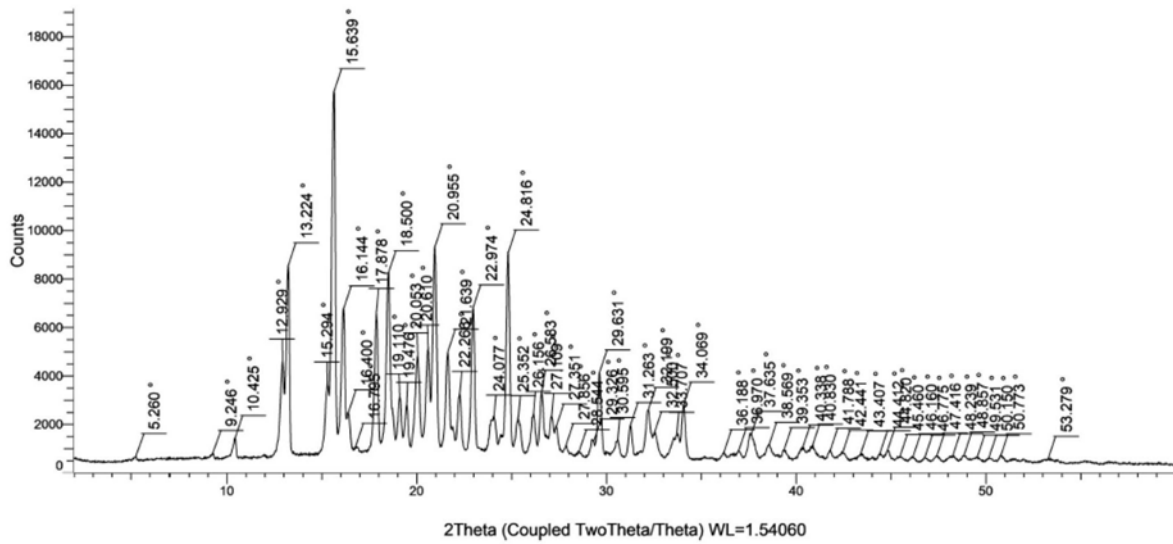


图6

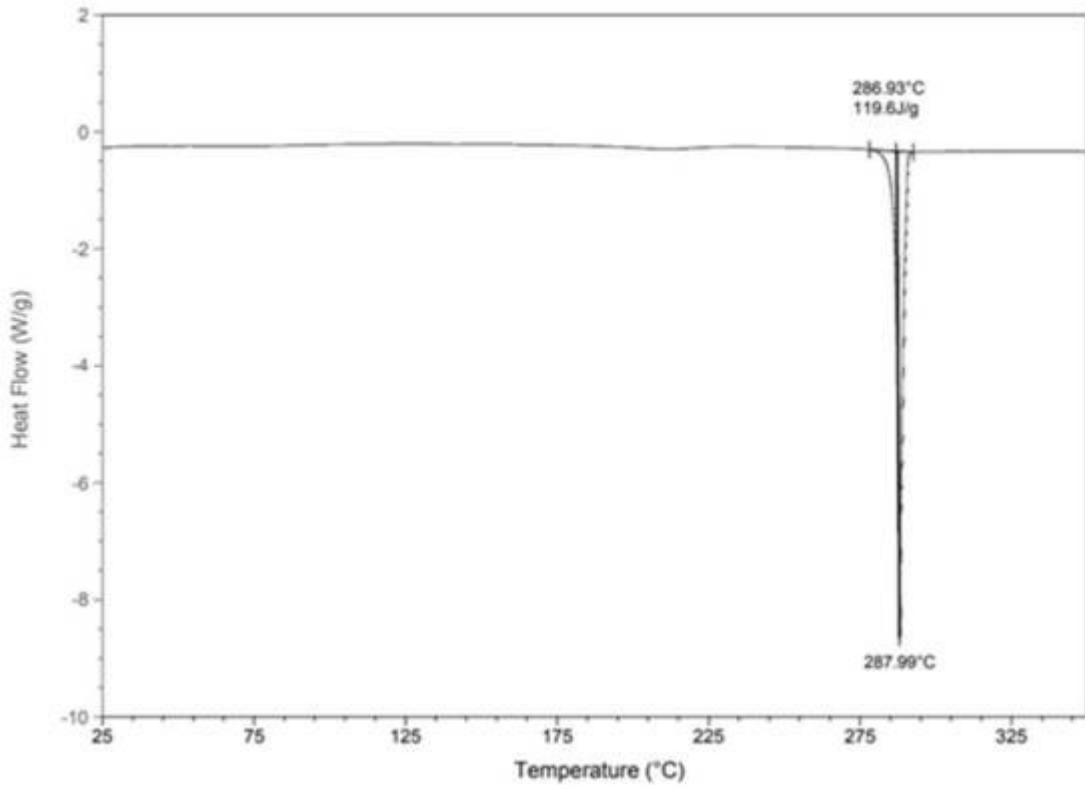


图7

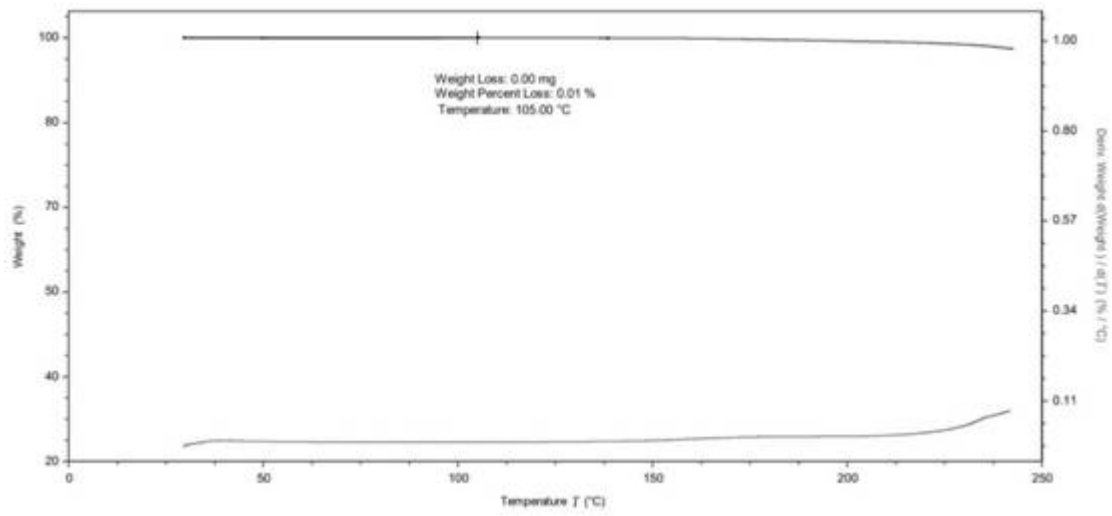


图8