



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109516991 B

(45)授权公告日 2020.08.07

(21)申请号 201811644015.6

C07C 51/41(2006.01)

(22)申请日 2018.12.29

C07C 59/265(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109516991 A

(56)对比文件

CN 108358929 A,2018.08.03

(43)申请公布日 2019.03.26

审查员 马冲

(73)专利权人 山东罗欣药业集团股份有限公司

地址 276017 山东省临沂市高新技术产业  
开发区罗七路

专利权人 山东罗欣药业集团恒欣药业有限  
公司  
山东裕欣药业有限公司

(72)发明人 李明杰 孙恒 刘强 夏见伟  
姚丽

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

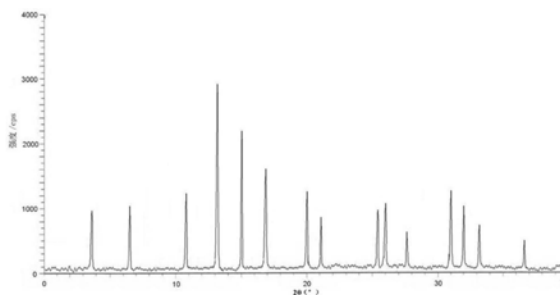
权利要求书1页 说明书11页 附图1页

(54)发明名称

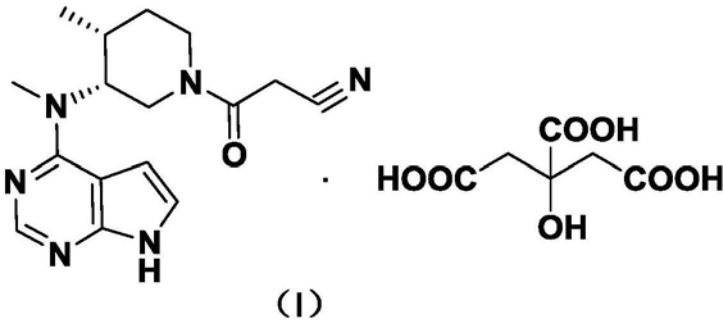
一种枸橼酸托法替尼晶型化合物及其制备方法

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,公开了一种枸橼酸托法替尼晶型化合物及其制备方法。使用Cu-K $\alpha$ 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图如图1所示,其以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的X-射线粉末衍射图谱在 $3.71^\circ$ 、 $6.57^\circ$ 、 $10.88^\circ$ 、 $13.21^\circ$ 、 $15.09^\circ$ 、 $16.87^\circ$ 、 $20.01^\circ$ 、 $21.22^\circ$ 、 $25.47^\circ$ 、 $26.07^\circ$ 、 $27.69^\circ$ 、 $31.03^\circ$ 、 $32.02^\circ$ 、 $33.18^\circ$ 和 $36.74^\circ$ 处显示有特征衍射峰。本发明提供的枸橼酸托法替尼晶型在高温、高湿、光照条件下有关物质的含量基本无变化,晶型性质稳定,该方法获得的晶型具有较好的溶解性和流动性,便于运输储存,且操作方法简单,适合工业化生产,收率高,纯度好。



1. 式 (I) 所示的枸橼酸托法替尼晶型化合物,



其特征在于: 其以  $2\theta \pm 0.2^\circ$  衍射角表示的 X-射线粉末衍射图谱在  $3.71^\circ$ 、 $6.57^\circ$ 、 $10.88^\circ$ 、 $13.21^\circ$ 、 $15.09^\circ$ 、 $16.87^\circ$ 、 $20.01^\circ$ 、 $21.22^\circ$ 、 $25.47^\circ$ 、 $26.07^\circ$ 、 $27.69^\circ$ 、 $31.03^\circ$ 、 $32.02^\circ$ 、 $33.18^\circ$  和  $36.74^\circ$  处显示有特征衍射峰。

2. 如权利要求 1 所述的枸橼酸托法替尼晶型化合物, 其特征在于, 使用 Cu-K $\alpha$  射线测量得到的 X-射线粉末衍射图如图 1 所示。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的枸橼酸托法替尼晶型的制备方法, 其特征在于包括如下步骤:

(1) 将溶剂 A 倒入枸橼酸托法替尼粗品中, 加热升温至溶解, 之后加入溶剂 B, 升温至  $85^\circ\text{C}$  搅拌 30~60min, 所述溶剂 A 为二甲基甲酰胺、正丁醇、二甲基亚砷或乙腈, 所述溶剂 B 为乙酸乙酯、甲基叔丁基醚或乙醚;

(2) 加入活性炭脱色, 继续搅拌 30min, 趁热过滤;

(3) 将上述得到的滤液继续搅拌滴加预冷的  $0\sim 5^\circ\text{C}$  的溶剂 C, 随着溶剂的滴加温度不断降低至结晶, 程序降温至  $-10^\circ\text{C}\sim -5^\circ\text{C}$ , 析出晶体, 保温搅拌至析晶完全, 所述的溶剂 C 为二氯甲烷、石油醚或正己烷, 溶剂 A、溶剂 B 与溶剂 C 的体积比为  $1:1\sim 5:1\sim 5.5$ ;

(4) 过滤, 洗涤, 真空干燥晶体, 得到枸橼酸托法替尼结晶。

4. 根据权利要求 3 所述的枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备方法, 其特征在于: 步骤 (1) 中, 枸橼酸托法替尼粗品和溶剂 A 的质量体积比为  $1:0.5\sim 3\text{g/ml}$ 。

5. 根据权利要求 3 所述的枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备方法, 其特征在于: 步骤 (2) 中, 活性炭的质量为枸橼酸托法替尼粗品质量的  $3\%\sim 5\%$ 。

6. 根据权利要求 3 所述的枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备方法, 其特征在于: 步骤 (3) 中, 程序降温为每 15 分钟降  $1^\circ\text{C}\sim 2^\circ\text{C}$ , 降至  $-10^\circ\text{C}\sim -5^\circ\text{C}$ , 析晶时间为  $5\sim 12\text{h}$ , 搅拌速度为  $10\sim 15$  转/分钟。

7. 根据权利要求 3 所述的枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备方法, 其特征在于: 步骤 (4) 中, 真空干燥是指  $40\sim 50^\circ\text{C}$  下真空干燥  $5\sim 10\text{h}$ 。

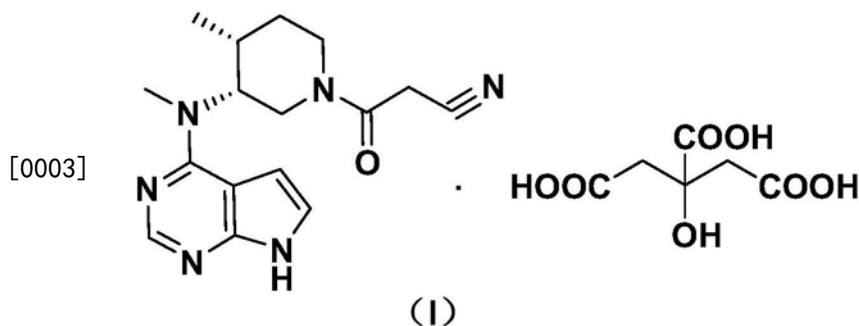
## 一种枸橼酸托法替尼晶型化合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种枸橼酸托法替尼晶型化合物及其制备方法,属于医药技术领域。

### 背景技术

[0002] 枸橼酸托法替尼(Tofacitinib citrate),分子结构式如(I)所示:



[0004] 托法替尼(Tofacitinib)是辉瑞公司研发的一种新型口服JAK通路抑制剂。与当前多数其他RA治疗药物不同的是主要作用于细胞外靶点,托法替尼以细胞内信号转导通路为靶点,作用于细胞因子网络的核心部分。托法替尼(tofacitinib)对JAK3的抑制强度是对JAK1及JAK2的5~100倍。托法替尼是开发用于类风湿性关节炎治疗的首创药物,FDA于2012年11月6日批准了JAK抑制剂tofacitinib用于治疗成人活动期及对甲氨蝶呤(MTX)反应不佳的中至重度类风湿性关节炎(RA)患者。

[0005] FDA表示,中到重度的类风湿性关节炎病人,无法从常规口服治疗药物甲氨蝶呤(methotrexate)中获益或无法耐受治疗时,可使用辉瑞的新药Xeljanz(托法替尼)。托法替尼可单用,也可与甲氨蝶呤及其他特定的标准治疗药物合用。FDA批准Xeljanz一天两次、每次5毫克的使用剂量。

[0006] 专利CN 201610817563.9提供了一种制备枸橼酸托法替尼药用晶型的新方法,将枸橼酸溶解在有机溶剂和水的混合溶剂中,或者将枸橼酸溶解在水中,得到枸橼酸溶液;将托法替尼溶解于有机溶剂和水的混合溶剂中,加热,得到托法替尼溶液;在加热条件下,枸橼酸溶液和托法替尼溶液混合反应;降温,分离所得固体,进行干燥得晶型。采用先成盐再重结晶的操作方法。

[0007] 专利CN 201410740110.1提供了一种药用晶型枸橼酸托法替尼的制备方法,取枸橼酸托法替尼原料药,真空泵入溶剂,加热使其溶解并保温搅拌1~2小时;缓慢降温至0~50℃,搅拌4~10小时析晶;过滤、干燥,即得药用晶型枸橼酸托法替尼,产率达到90%,成品为稳定的晶型。

[0008] 专利CN 201310046162.4提供一种无定型枸橼酸托法替尼的制备方法,所述制备方法简便,包括以下步骤:在30~50℃范围的温度下,用有机溶剂溶解枸橼酸托法替尼形成溶液,将该溶液加入15~25℃的水中形成沉淀,将该沉淀物放置在15~25℃的环境中4~24小时,然后回收无定型枸橼酸托法替尼。

[0009] 专利CN 201310419942.9一种托法替尼水合物及其制备方法,涉及3-{(3R,4R)-4-

甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶-1-基]-3-氧代-丙腈-柠檬酸盐的二水化合物晶体及其制备方法,其X射线衍射谱图中包括以下 $2\theta$ 角所示的特征峰值:  $6.54^\circ$ 、 $7.22^\circ$ 、 $7.94^\circ$ 、 $8.70^\circ$ 、 $10.92^\circ$ 、 $11.77^\circ$ 、 $12.32^\circ$ 、 $13.12^\circ$ 、 $14.44^\circ$ 、 $15.76^\circ$ 、 $16.57^\circ$ 、 $17.28^\circ$ 、 $18.12^\circ$ 、 $18.86^\circ$ 。

[0010] 专利CN 201310419728.3一种托替尼化合物,涉及3-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶-1-基]-3-氧代-丙腈-柠檬酸盐的一水化合物晶体及其制备方法,其X射线衍射谱图中包括以下 $2\theta$ 角所示的特征峰值: $5.81^\circ$ 、 $6.92^\circ$ 、 $7.74^\circ$ 、 $8.30^\circ$ 、 $10.10^\circ$ 、 $10.51^\circ$ 、 $10.90^\circ$ 、 $11.34^\circ$ 、 $12.57^\circ$ 、 $13.65^\circ$ 、 $14.47^\circ$ 、 $15.14^\circ$ 、 $16.93^\circ$ 。

[0011] 本领域技术人员所知,药物多晶型是影响药物质量的重要因素,其对药物的理化性质、生物利用度、相关制剂质量等方面都有重要影响,目前该类现象备受药学工作者的关注,显然已经成为药物研究以及药品质量控制中不可或缺的内容之一。由于不同晶型的同一药物在溶解度、流动性、熔点、密度、硬度、外观以及生物有效性等方面有显著差异,从而影响药物的稳定性、生物利用度及疗效的发挥,研究枸橼酸托法替尼新晶型为下一步枸橼酸托法替尼的药用性质,提高其生物利用度,对于其临床应用具有重要的意义。

## 发明内容

[0012] 本发明的首要发明目的在于提出了一种枸橼酸托法替尼晶型化合物及其制备方法,本发明提供了式(I)化合物一种新结晶形式,该方法操作简单、收率高、重现性好、晶型纯度高。

[0013] 为了实现本发明的目的,采用的技术方案为:

[0014] 本发明提供一种枸橼酸托法替尼晶型化合物,其特征在于:其以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的X-射线粉末衍射图谱在 $3.71^\circ$ 、 $6.57^\circ$ 、 $10.88^\circ$ 、 $13.21^\circ$ 、 $15.09^\circ$ 、 $16.87^\circ$ 、 $20.01^\circ$ 、 $21.22^\circ$ 、 $25.47^\circ$ 、 $26.07^\circ$ 、 $27.69^\circ$ 、 $31.03^\circ$ 、 $32.02^\circ$ 、 $33.18^\circ$ 和 $36.74^\circ$ 处显示有特征衍射峰。

[0015] 本发明提供的枸橼酸托法替尼晶型化合物使用Cu-K $\alpha$ 射线测量得到的X-射线粉末衍射图如图1所示。

[0016] 本发明提供的枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0017] (1) 将溶剂A倒入枸橼酸托法替尼粗品中,加热升温至溶解,之后加入溶剂B,升温至 $85^\circ\text{C}$ 搅拌30~60min;

[0018] (2) 加入活性炭脱色,继续搅拌30min,趁热过滤;

[0019] (3) 将上述得到的滤液继续搅拌滴加预冷的 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 的溶剂C,随着溶剂的滴加温度不断降低至出晶,程序降温至 $-10^\circ\text{C}\sim -5^\circ\text{C}$ ,析出晶体,保温搅拌至析晶完全;

[0020] (4) 过滤,洗涤,真空干燥晶体,得到枸橼酸托法替尼结晶。

[0021] 作为优选地,步骤(1)中,所述溶剂A为二甲基甲酰胺、正丁醇、二甲基亚砷或乙腈;溶剂B为乙酸乙酯、甲基叔丁基醚或乙醚;枸橼酸托法替尼粗品和溶剂A的质量体积比为1:0.5~3g/ml。

[0022] 作为优选地,步骤(2)中,活性炭的质量为枸橼酸托法替尼粗品质量的3%~5%。

[0023] 作为优选地,步骤(3)中,所述的溶剂C为二氯甲烷、石油醚或正己烷;溶剂A、溶剂B与溶剂C的体积比为1:1~5:1~5.5;程序降温为每15分钟降 $1^\circ\text{C}\sim 2^\circ\text{C}$ ,降至 $-10^\circ\text{C}\sim -5^\circ\text{C}$ ,析晶时间为5~12h,搅拌速度为10~15转/分钟。

[0024] 作为优选地,步骤(4)中,真空干燥是指40~50℃下真空干燥5~10h。

[0025] 与现有技术相比,本发明具有如下优点:

[0026] (1) 本发明所提供的枸橼酸托法替尼晶型化合物是一种不同于现有技术的新晶型;制备方法简单易操作,反应条件温和,适合工业化生产。

[0027] (2) 本发明对枸橼酸托法替尼晶型化合物进行了影响因素试验和长期试验研究,其中最大单杂和总杂没有明显增加,各项指标均无明显变化,说明枸橼酸托法替尼晶型化合物具有良好的稳定性、重现性,便于生产工艺中转移、储存、操作,临床用药更为安全。

[0028] (3) 本发明所提供的枸橼酸托法替尼晶型为后续相关制剂的制备很好地改善了药物在水中的溶解度,提高了有效生物利用度。

## 附图说明

[0029] 图1为本发明实施例1制备的枸橼酸托法替尼晶型化合物的X-射线粉末衍射图谱。

[0030] 图2为本发明实施例1制备的枸橼酸托法替尼晶型化合物的TG-DSC图谱。

## 具体实施例

[0031] 以下用实施例对本发明的技术方案进行详细说明,将有助于对本发明的技术方案的优点、效果有更进一步的了解,实施例不限定本发明的保护范围,本发明的保护范围由权利要求来决定。

[0032] 本发明实施例中枸橼酸托法替尼粗品采用专利CN201610240571.1中实施例方法制备。

[0033] 实施例1:枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0034] (1) 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和25ml二甲基甲酰胺,加热升温至溶解,再加入乙酸乙酯25ml,继续加热至85℃,搅拌30min;

[0035] (2) 加入活性炭1.5g,继续搅拌30分钟,趁热过滤;

[0036] (3) 将上述滤液搅拌滴加0℃二氯甲烷溶液25ml,随着冷溶剂的滴加温度不断降低,滴加完毕,继续降温至-5℃(降温幅度为每15分钟降1℃),搅拌速度10转/分钟,搅拌析晶5h;

[0037] (4) 过滤,滤饼于40℃真空干燥5h,得49.7g白色固体,收率99.4%,最大单杂0.01%,纯度99.98%(HPLC检测)。

[0038] 实施例2:枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0039] (1) 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和150ml正丁醇,加热升温至溶解,再加入750ml甲基叔丁基醚,继续加热至85℃,搅拌40min;

[0040] (2) 加入活性炭2.5g,继续搅拌30分钟,趁热过滤;

[0041] (3) 将上述滤液搅拌滴加5℃石油醚825ml,随着冷溶剂的滴加温度不断降低,滴加完毕后,继续降温至-10℃(降温幅度为每15分钟降2℃),搅拌速度15转/分钟,搅拌析晶12h;

[0042] (4) 过滤,滤饼于50℃真空干燥10h,得49.7g白色固体,收率99.5%,最大单杂0.01%,纯度99.98%(HPLC检测)。

[0043] 实施例3:枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0044] (1) 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和50ml二甲基亚砜,加热升温至溶解,再加入100ml乙醚,继续加热至85℃,搅拌50min;

[0045] (2) 加入活性炭2g,继续搅拌30分钟,趁热过滤;

[0046] (3) 将上述滤液搅拌滴加3℃正己烷150ml,随着冷溶剂的滴加温度不断降低,滴加完毕后,继续降温至-8℃(降温幅度为每15分钟降2℃),搅拌速度15转/分钟,搅拌析晶10h;

[0047] (4) 过滤,滤饼于45℃真空干燥8h,得49.7g白色固体,收率99.5%,最大单杂0.02%,纯度99.99%(HPLC检测)。

[0048] 实施例4:枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0049] (1) 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和100ml乙腈,加热升温至溶解,再加入500ml乙酸乙酯,继续加热至85℃,搅拌40min;

[0050] (2) 加入活性炭2g,继续搅拌30分钟,趁热过滤;

[0051] (3) 将上述滤液搅拌滴加2℃石油醚200ml,随着冷溶剂的滴加温度不断降低,滴加完毕后,继续降温至-5℃(降温幅度为每15分钟降1℃),搅拌速度10转/分钟,搅拌析晶8h;

[0052] (4) 过滤,滤饼于50℃真空干燥10h,得49.6g白色固体,收率99.3%,最大单杂0.02%,纯度99.99%(HPLC检测)。

[0053] 实施例5:枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0054] (1) 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和50ml二甲基甲酰胺,加热升温至溶解,再加入200ml甲基叔丁基醚,继续加热至85℃,搅拌30min;

[0055] (2) 加入活性炭1.5g,继续搅拌30分钟,趁热过滤;

[0056] (3) 将上述滤液搅拌滴加0℃二氯甲烷50ml,随着冷溶剂的滴加温度不断降低,滴加完毕后,继续降温至-10℃(降温幅度为每15分钟降1℃),搅拌速度15转/分钟,搅拌析晶5h;

[0057] (4) 过滤,滤饼于45℃真空干燥8h,得49.7g白色固体,收率99.4%,最大单杂0.01%,纯度99.98%(HPLC检测)。

[0058] 实施例6:枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0059] (1) 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和75ml正丁醇,加热升温至溶解,再加入225ml乙醚,继续加热至85℃,搅拌45min;

[0060] (2) 加入活性炭2.5g,继续搅拌30分钟,趁热过滤;

[0061] (3) 将上述滤液搅拌滴加0℃正己烷300ml,随着冷溶剂的滴加温度不断降低,滴加完毕后,继续降温至-8℃(降温幅度为每10分钟降1℃),搅拌速度15转/分钟,搅拌析晶9h;

[0062] (4) 过滤,滤饼于50℃真空干燥7h,得49.7g白色固体,收率99.5%,最大单杂0.02%,纯度99.99%(HPLC检测)。

[0063] 实施例7:枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0064] (1) 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和乙酸乙酯25ml,加热升温,再加入25ml二甲基甲酰胺,继续加热至85℃,搅拌60min;

[0065] (2) 加入活性炭1.5g,继续搅拌30分钟,趁热过滤;

[0066] (3) 将上述滤液搅拌滴加0℃二氯甲烷溶液25ml,随着冷溶剂的滴加温度不断降低,滴加完毕,继续降温至-5℃(降温幅度为每15分钟降1℃),搅拌速度10转/分钟,搅拌析晶5h;

[0067] (4) 过滤, 滤饼于40℃真空干燥5h, 得46.9g白色固体, 收率93.8%, 最大单杂0.08%, 纯度99.76% (HPLC检测)。

[0068] 实施例8: 枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0069] (1) 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和正己烷150ml, 加热升温后再加入二甲基亚砜50ml, 继续加热至85℃, 搅拌40min;

[0070] (2) 加入活性炭2g, 继续搅拌30分钟, 趁热过滤;

[0071] (3) 将上述滤液搅拌滴加3℃乙醚100ml, 随着冷溶剂的滴加温度不断降低, 滴加完毕后, 继续降温至-8℃ (降温幅度为每15分钟降2℃), 搅拌速度15转/分钟, 搅拌析晶10h;

[0072] (4) 过滤, 滤饼于45℃真空干燥8h, 得47.8g白色固体, 收率95.6%, 最大单杂0.10%, 纯度99.81% (HPLC检测)。

[0073] 实施例9: 枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0074] (1) 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和50ml二甲基甲酰胺, 加热升温后再加入二氯甲烷50ml, 继续加热至85℃, 搅拌50min;

[0075] (2) 加入活性炭1.5g, 继续搅拌30分钟, 趁热过滤;

[0076] (3) 将上述滤液搅拌滴加0℃甲基叔丁基醚200ml, 随着冷溶剂的滴加温度不断降低, 滴加完毕后, 继续降温至-10℃ (降温幅度为每15分钟降1℃), 搅拌速度15转/分钟, 搅拌析晶5h;

[0077] (4) 过滤, 滤饼于45℃真空干燥8h, 得47.2g白色固体, 收率94.4%, 最大单杂0.09%, 纯度98.82% (HPLC检测)。

[0078] 实施例10: 枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0079] (1) 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和石油醚825ml, 加热升温后再加入正丁醇150ml, 继续加热至85℃, 搅拌50min;

[0080] (2) 加入活性炭2.5g, 继续搅拌30分钟, 趁热过滤;

[0081] (3) 将上述滤液搅拌滴加5℃甲基叔丁基醚750ml, 随着冷溶剂的滴加温度不断降低, 滴加完毕后, 继续降温至-10℃ (降温幅度为每15分钟降2℃), 搅拌速度15转/分钟, 搅拌析晶12h;

[0082] (4) 过滤, 滤饼于50℃真空干燥10h, 得47.3g白色固体, 收率94.6%, 最大单杂0.11%, 纯度98.72% (HPLC检测)。

[0083] 实施例11: 枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0084] 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和正丁醇150ml, 加热升温后至85℃, 搅拌30min; 加入活性炭2.5g, 继续搅拌30分钟, 趁热过滤; 将上述滤液搅拌滴加5℃石油醚750ml, 随着冷溶剂的滴加温度不断降低, 滴加完毕后, 继续降温至-10℃ (降温幅度为每15分钟降2℃), 搅拌速度15转/分钟, 搅拌析晶12h; 过滤, 滤饼于50℃真空干燥8h, 得45.1g白色固体, 收率90.1%, 最大单杂0.12%, 纯度98.33% (HPLC检测)。

[0085] 实施例12: 枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0086] 在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和二甲基甲酰胺100ml, 加热升温后至85℃, 搅拌40min; 加入活性炭2g, 继续搅拌30分钟, 趁热过滤; 将上述滤液搅拌滴加0℃二氯甲烷200ml, 随着冷溶剂的滴加温度不断降低, 滴加完毕后, 继续降温至-5℃ (降温幅度为每15分钟降2℃), 搅拌速度15转/分钟, 搅拌析晶12h; 过滤, 滤饼于50℃真空干燥8h, 得45.1g白

色固体,收率90.9%,最大单杂0.12%,纯度98.41% (HPLC检测)。

[0087] 实施例2~12所制得的枸橼酸托法替尼晶型化合物使用Cu-K $\alpha$ 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0088] 实施例13-22:枸橼酸托法替尼晶型化合物的制备

[0089] 操作步骤:在反应瓶中加入枸橼酸托法替尼粗品50g和25ml二甲基甲酰胺,加热升温至溶解,再加入乙酸乙酯25ml,继续加热至85℃,搅拌30min;加入活性炭1.5g,继续搅拌30分钟,趁热过滤;将上述滤液搅拌滴加0℃二氯甲烷溶液25ml,随着冷溶剂的滴加温度不断降低,滴加完毕后,进行程序降温,搅拌析晶;过滤,滤饼于40℃真空干燥8h,得枸橼酸托法替尼白色晶形粉末。所制得晶体的使用Cu-K $\alpha$ 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0090] 通过进行实施例13-22,可以得出搅拌降温析晶过程对晶型产生的影响,实验结果如下表1所示。

[0091] 表1枸橼酸托法替尼制备实施例结果

[0092]

实施例	降温过程	养晶时间/h	搅拌速度	收率/%	最大单杂/%	纯度/%
13	程序降温至-5℃每15分钟降1℃	5	10转/分钟	99.3	0.01	99.99
14	程序降温至-10℃每15分钟降2℃	8	15转/分钟	99.2	0.01	99.99
15	程序降温至-10℃每15分钟降1℃	10	12转/分钟	99.4	0.02	99.98
16	程序降温至-5℃每15分钟降2℃	12	13转/分钟	99.0	0.02	99.99
17	程序降温至-2℃每15分钟降4℃	5	20转/分钟	94.1	0.08	98.13
18	程序降温至0℃每15分钟降5℃	8	5转/分钟	93.4	0.10	97.94
19	程序降温至-1℃每10分钟降3℃	10	30转/分钟	93.7	0.12	97.26
20	程序降温至-3℃每10分钟降4℃	12	25转/分钟	90.1	0.12	98.11
21	程序降温至-4℃每10分钟降6℃	10	20转/分钟	93.7	0.12	97.26
22	程序降温至0℃每15分钟降3℃	12	10转/分钟	90.1	0.12	98.11

[0093] 下面通过试验进一步说明本发明枸橼酸托法替尼晶型的性质:

[0094] 对照品1是CN 201410740110.1制备的枸橼酸托法替尼晶型;

[0095] 对照品2是CN 201610817563.9制备的枸橼酸托法替尼晶型;

[0096] 对照品3是CN 201710235123.7制备的枸橼酸托法替尼晶型。

[0097] 试验一枸橼酸托法替尼新晶型与现有技术物化性质比较

[0098] 本发明制备的枸橼酸托法替尼晶型与对照品1、对照品2和对照品3进行对比,对比情况如表2所示。

[0099] 表2本发明新晶型与现有技术对比结果

[0100]

CN201410740110.1 枸橼酸托法替尼晶型	CN201610817563.9 枸橼酸托法替尼晶型	CN201710235123.7 枸橼酸托法替尼晶型	实施例1 枸橼酸托法替尼晶型



[0101]	XRD 特征峰	2θ=6.02°、9.01°、11.21°、 11.43°、13.57°、13.72°、 14.79°、16.09°、17.72°、 18.98°、20.22°、21.48°、 22.27°、25.12°、25.47°、 26.20°、27.11°、27.46°、 28.18°、29.14°、30.09°、 31.33°、32.89°、33.41°、 34.52°、36.04°、36.81°	2θ=5.78°、7.41°、8.94°、11.06°、 11.59°、13.65°、14.84°、15.18°、 16.19°、17.38°、18.74°、20.14°、 20.52°、21.11°、21.37°、21.99°、 23.43°、25.03°、25.47°、26.19°、 27.00°、28.09°、28.66°、29.29°、 30.10°、31.13°、32.83°、33.65°、 37.79°、39.13°、39.76°	2θ=2.42°、3.25°、4.23°、 5.04°、6.12°、7.08°、 8.02°、9.72°、10.63°、 12.90°、14.35°、15.71°、 17.82°、18.34°、19.24°、 22.46°、24.56°、26.62°、 30.75°、32.45°	2θ=3.71°、6.57°、10.88°、 13.21°、15.09°、16.87°、 20.01°、21.22°、25.47°、 26.07°、27.69°、31.03°、 32.02°、33.18°、36.74°
	粒径	15μm	22μm	26μm	82-90μm
	休止角 (流动性)	43.7°	38.7°	33.9°	29.1°
	溶解度	2.36 mg/ml	3.78 mg/ml	10.55 mg/ml	41.79 mg/ml
	熔点	206~210℃	208~211℃	220~224℃	212~218℃
	含水量	1.04%	0.88%	0.07%	0.03%

[0102] 由表2可以看出,本发明晶型与现有技术不同,XRD特征峰数值不同;由于小粒径的活性物质具有粘性或较差的流动性,在之后制剂试验中小粒径的活性物质不适于直接压片,经过粒度分析仪测定本发明枸橼酸托法替尼晶型平均粒径在82~90μm之间,远大于现有技术晶型,粒度分布均匀,而且本产品休止角小于现有技术晶型休止角,使得本品的流动性更好,有利于后续的制剂、储存和运输,在药物制剂中占有很大优势;相较于现有技术,本发明的晶型溶解度明显增大,对今后制剂研究中生物利用度有明显效果。

[0103] 试验二枸橼酸托法替尼晶型稳定性试验

[0104] (一) 影响因素稳定性试验

[0105] 按照2015中国药典9001原料药物与制剂稳定性试验指导原则对本发明实施例1-3制备的枸橼酸托法替尼晶型、对照品1、对照品2和对照品3进行影响因素稳定性试验。温度60℃、相对湿度90±5%和光照强度4500Lx±500Lx条件下放置15天分别测定热稳定性、高湿稳定性和光照稳定性,考察本发明提供的枸橼酸托法替尼晶型的稳定性,对比结果如表3所示。

[0106] 表3影响因素稳定性试验结果

样品		时间(日)	性状	最大单杂(%)	总杂(%)	纯度(%)
[0107] 实施例1	热稳定性	0	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.99
		5	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.98
		10	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.98
		15	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.97
	高湿稳定性	0	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.99
		5	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.98

[0108]

		10	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.97
		15	白色结晶性粉末	0.02	0.05	99.97
	光照稳定性	0	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.99
		5	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.98
		10	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.98
		15	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.97
实施例 2	热稳定性	0	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.99
		5	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.99
		10	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.98
		15	白色结晶性粉末	0.02	0.05	99.98
	高湿稳定性	0	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.99
		5	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.98
		10	白色结晶性粉末	0.02	0.05	99.98
		15	白色结晶性粉末	0.03	0.04	99.98
	光照稳定性	0	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.99
		5	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.98
		10	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.98
		15	白色结晶性粉末	0.02	0.05	99.97
实施例 3	热稳定性	0	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.98
		5	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.98
		10	白色结晶性粉末	0.02	0.05	99.97
		15	白色结晶性粉末	0.02	0.05	99.97
	高湿稳定性	0	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.98
		5	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.98
		10	白色结晶性粉末	0.03	0.05	99.98
		15	白色结晶性粉末	0.03	0.04	99.97
	光照稳定性	0	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.98
		5	白色结晶性粉末	0.03	0.04	99.98
		10	白色结晶性粉末	0.03	0.04	99.97
		15	白色结晶性粉末	0.03	0.05	99.97

[0109]

对照品 1	热稳定性	0	白色结晶性粉末	0.08	0.28	99.72
		5	白色结晶性粉末	0.15	0.59	99.45
		10	白色结晶性粉末	0.44	0.88	98.12
		15	白色结晶性粉末	0.63	0.99	97.87
	高湿稳定性	0	白色结晶性粉末	0.08	0.28	99.72
		5	白色结晶性粉末	0.39	0.64	98.34
		10	白色结晶性粉末	0.45	0.71	97.09
		15	浅黄色晶体	0.78	0.93	96.82
	光照稳定性	0	白色结晶性粉末	0.08	0.28	99.72
		5	白色结晶性粉末	0.38	0.62	99.26
		10	白色结晶性粉末	0.65	0.77	98.86
		15	浅黄色晶体	0.88	0.89	97.12
对照品 2	热稳定性	0	白色结晶性粉末	0.08	0.54	99.00
		5	白色结晶性粉末	0.28	0.67	98.11
		10	白色结晶性粉末	0.52	0.81	97.43
		15	浅黄色晶体	0.75	0.95	96.19
	高湿稳定性	0	白色结晶性粉末	0.08	0.54	99.00
		5	白色结晶性粉末	0.29	0.69	97.23
		10	白色结晶性粉末	0.42	0.84	95.76
		15	浅黄色晶体	0.76	0.93	94.07
	光照稳定性	0	白色结晶性粉末	0.14	0.54	99.00
		5	白色结晶性粉末	0.39	0.61	98.01
		10	浅黄色晶体	0.55	0.78	96.89
		15	浅黄色晶体	0.80	0.97	95.37
对照品 3	热稳定性	0	白色结晶性粉末	0.08	0.12	99.00
		5	白色结晶性粉末	0.18	0.34	98.11
		10	白色结晶性粉末	0.32	0.48	97.43
		15	浅黄色晶体	0.65	0.95	96.19
	高湿稳定性	0	白色结晶性粉末	0.08	0.12	99.00
		5	白色结晶性粉末	0.22	0.35	97.23

[0110]		10	白色结晶性粉末	0.46	0.59	95.76
		15	浅黄色晶体	0.71	0.88	94.07
	光照稳定性	0	白色结晶性粉末	0.08	0.12	99.00
		5	白色结晶性粉末	0.25	0.41	98.01
		10	白色结晶性粉末	0.39	0.68	96.89
		15	浅黄色晶体	0.69	0.95	95.37

[0111] 从表3看出,分别在温度60℃、相对湿度90±5%和光照强度4500Lx±500Lx条件下放置15天测定热稳定性、高湿稳定性和光照稳定性,本发明枸橼酸托法替尼晶型最大单杂和纯度含量都具有较好的稳定性,说明该晶型对温度、水、光照不敏感,便于长期储存,而对照品含量变化大,稳定性不好。

[0112] (二) 长期性稳定性试验

[0113] 按照2015中国药典9001原料药物与制剂稳定性试验指导原则对本发明实施例1-3制备的枸橼酸托法替尼新晶型、对照品1、对照品2和对照品3进行长期性稳定性试验,在温度25±2℃、相对湿度60±5%的条件下放置6个月,分别于0、3、6、9、12、18、24个月末取样测定性状、最大单杂、总杂和纯度,结果见表4。

[0114] 表4长期稳定性试验结果(温度25±2℃,相对湿度60±5%)

样品	时间(月)	性状	最大单杂(%)	总杂(%)	纯度(%)
[0115] 实施例 1	0	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.99
	3	白色结晶性粉末	0.01	0.05	99.97
	6	白色结晶性粉末	0.02	0.05	99.96
	9	白色结晶性粉末	0.02	0.06	99.95
	12	白色结晶性粉末	0.03	0.06	99.94
	18	白色结晶性粉末	0.03	0.06	99.94
	24	白色结晶性粉末	0.04	0.07	99.93
实施例 2	0	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.99
	3	白色结晶性粉末	0.01	0.05	99.98
	6	白色结晶性粉末	0.01	0.06	99.98
	9	白色结晶性粉末	0.02	0.06	99.97
	12	白色结晶性粉末	0.02	0.06	99.96
	18	白色结晶性粉末	0.03	0.07	99.96

[0116]

	24	白色结晶性粉末	0.04	0.07	99.95
实施例 3	0	白色结晶性粉末	0.01	0.04	99.98
	3	白色结晶性粉末	0.02	0.04	99.97
	6	白色结晶性粉末	0.02	0.05	99.96
	9	白色结晶性粉末	0.03	0.05	99.95
	12	白色结晶性粉末	0.03	0.05	99.94
	18	白色结晶性粉末	0.04	0.06	99.94
	24	白色结晶性粉末	0.04	0.06	99.94
对照品 1	0	白色结晶性粉末	0.10	0.28	99.72
	3	白色结晶性粉末	0.11	0.53	99.48
	6	白色结晶性粉末	0.13	0.78	97.16
	9	白色结晶性粉末	0.14	0.89	96.42
	12	浅黄色晶体	0.16	1.13	95.36
	18	浅黄色晶体	0.16	1.21	94.77
	24	浅黄色晶体	0.18	1.73	94.21
对照品 2	0	白色结晶性粉末	0.10	0.54	99.00
	3	白色结晶性粉末	0.12	0.83	97.38
	6	白色结晶性粉末	0.12	0.97	96.97
	9	白色结晶性粉末	0.13	1.29	95.71
	12	浅黄色晶体	0.14	1.34	95.06
	18	浅黄色晶体	0.15	1.94	94.44
	24	浅黄色晶体	0.18	2.20	94.29
对照品 3	0	白色结晶性粉末	0.08	0.12	99.95
	3	白色结晶性粉末	0.09	0.14	99.93
	6	白色结晶性粉末	0.10	0.14	99.94
	9	白色结晶性粉末	0.11	0.15	99.91
	12	白色结晶性粉末	0.13	0.15	99.88
	18	白色结晶性粉末	0.14	0.16	99.86
	24	白色结晶性粉末	0.16	0.18	99.85

[0117] 从表4看出,本发明枸橼酸托法替尼结晶在温度 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\pm 5\%$ 的条件下放置24个月内颜色、形态、纯度未发生明显变化,产品稳定性良好。

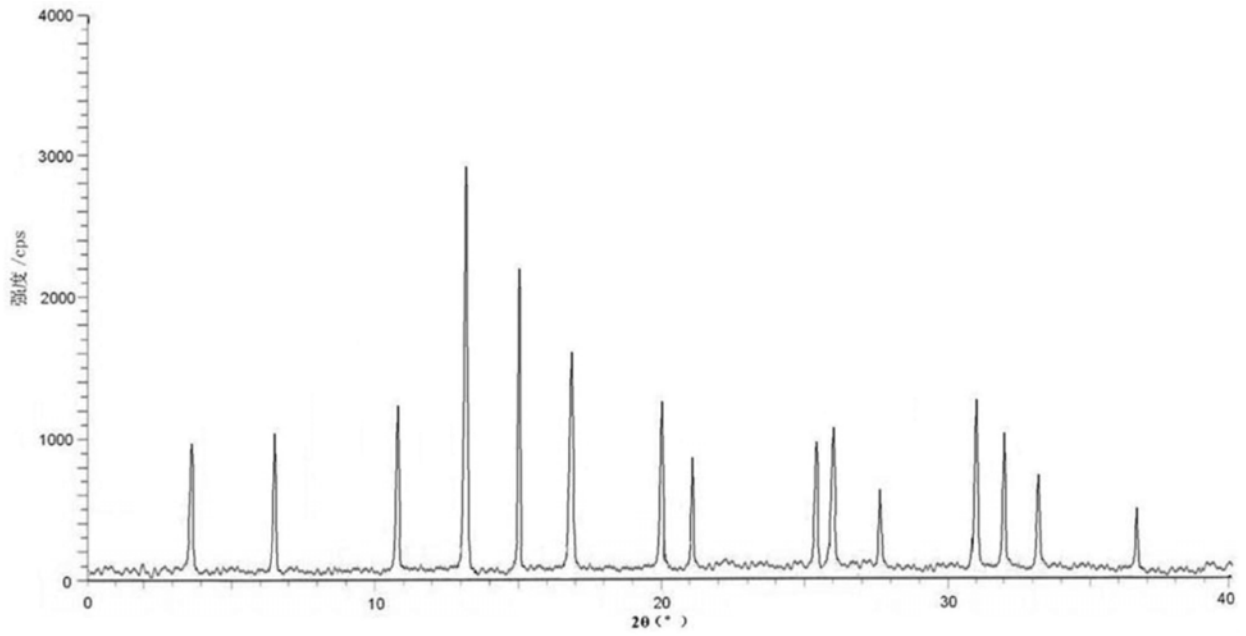


图1

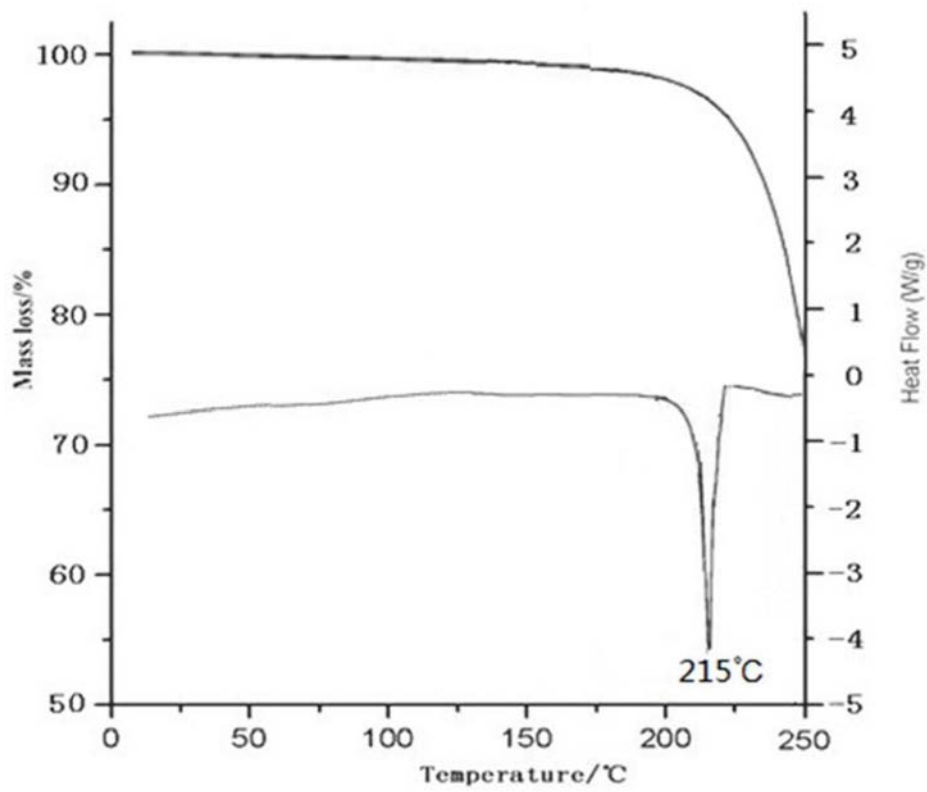


图2