

Baxdrostat 的晶型及其制备方法和用途

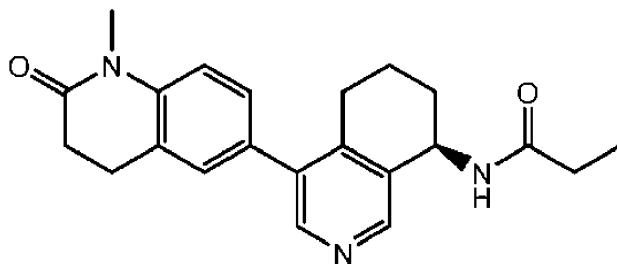
技术领域

本发明涉及晶体化学领域。具体而言，涉及 Baxdrostat 的晶型及其制备方法和用途。

背景技术

Baxdrostat是由CinCor开发的醛固酮合成酶抑制剂，用于治疗高血压、原发性醛固酮增多症和慢性肾病，针对抵抗性高血压的II期临床取得积极结果。

Baxdrostat化学名称为(+)-(R)-N-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺（以下称为“化合物I”），其结构式如下：



化合物I

晶体是化合物分子在微观结构中三维有序排列而形成晶格的固体。多晶型是指一种化合物存在多种晶体形式的现象。化合物可能以一种或多种晶型存在，但是无法具体预期其存在与特性。不同晶型的原料药有不同的理化性质，可能导致药物在体内有不同的溶出、吸收，进而在一定程度上影响药物的临床疗效。特别是一些难溶性口服固体或半固体制剂，晶型对产品性能至关重要。除此之外，晶型的理化性质，如流动性、可压性、研磨稳定性等，对生产过程也有重要影响。因此，多晶型是药物研究和药物质量控制的重要内容。

WO2013041591A1公开了化合物I的合成方法，但未披露化合物I的晶型。

本申请的发明人意外发现了本发明提供的化合物I结晶固体，其在引湿性与稳定性方面展现了良好的性质，对含化合物I的药物开发具有非常重要的意义。

发明内容

本发明提供化合物I的结晶固体及其制备方法以及包含该结晶固体的药物组合物。

根据本发明的目的，本发明提供化合物I的结晶固体。

根据本发明的目的，本发明提供化合物I的水合物。

根据本发明的目的，本发明提供化合物I的晶型CSI（以下称作“晶型CSI”）。

使用 Cu-K α 辐射，所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $8.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、2 处、或 3 处有特征峰；优选地，所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $8.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

使用 Cu-K α 辐射, 所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰; 优选地, 所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

使用 Cu-K α 辐射, 所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处、或 4 处有特征峰; 优选地, 所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

使用 Cu-K α 辐射, 所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $8.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的任意 1 处、或 2 处、3 处、或 4 处、或 5 处、或 6 处、或 7 处、或 8 处、或 9 处、或 10 处、或 11 处、或 12 处、或 13 处、或 14 处、或 15 处、或 16 处有特征峰。

非限制性地, 使用 Cu-K α 辐射, 晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示。

非限制性地, 晶型 CSI 的 DSC 如图 2 所示, 其在 103°C 附近存在一个吸热峰, 为晶型 CSI 的脱水信号。

非限制性地, 晶型 CSI 为水合物。

非限制性地, 晶型 CSI 经 TGA 加热至 150°C 时, 质量损失约为 3%~6%。

非限制性地, 晶型 CSI 的 TGA 图如图 4、图 5 或图 6 所示, 加热至 150°C 时, 分别具有约 3.2%、5.0% 和 5.1% 的质量损失。

根据本发明的目的, 本发明还提供所述晶型 CSI 的制备方法, 所述制备方法包括: 将化合物 I 置于甲醇与甲基叔丁基醚的混合溶剂中搅拌, 分离, 得到晶型 CSI。

根据本发明的目的, 本发明提供一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效治疗量的化合物 I 的结晶固体及药学上可接受的辅料。

根据本发明的目的, 本发明提供的化合物 I 的结晶固体在制备醛固酮合成酶抑制剂药物中的用途。

根据本发明的目的, 本发明提供化合物 I 的结晶固体在制备治疗高血压、原发性醛固酮增多症和慢性肾病药物中的用途。

附图说明

图 1 为晶型 CSI 的 XRPD 图

图 2 为晶型 CSI 的 DSC 图

图 3 为晶型 CSI 的 ^1H NMR 图

图 4 为晶型 CSI 的 TGA 图

图 5 为晶型 CSI 的 TGA 图

图 6 为晶型 CSI 的 TGA 图

图 7 晶型 CSI 在密封条件下放置前后的 XRPD 对比图（从上至下依次为：放置前，在 25 °C/60%RH 放置 6 个月，在 40 °C/75%RH 放置 6 个月，在 60 °C/75%RH 放置 1 个月）

图 8 晶型 CSI 在开口条件下放置前后的 XRPD 对比图（从上至下依次为：放置前，在 25 °C/60%RH 放置 6 个月，在 40 °C/75%RH 放置 6 个月，在 60 °C/75%RH 放置 1 个月）

图 9 为晶型 CSI 湿法球磨前后的 XRPD 对比图（从上到下依次为：研磨前、在乙醇中湿法研磨后、在水中湿法研磨后）

图 10 晶型 CSI 的 DVS 图

图 11 晶型 CSI DVS 测试前后的 XRPD 对比图（从上至下依次为：DVS 测试前、DVS 测试后）

图 12 为实施例 5 实验现象图（左侧：添加正戊烷后的实验现象，右侧：静置一段时间后的实验现象）

具体实施方式

结合以下实施例对本发明做详细说明，所述实施例详细描述本发明的晶型的制备和使用方法。对本领域技术人员显而易见的是，对于材料和方法两者的许多改变可在不脱离本发明范围的情况下实施。

本发明中所用到的缩写的解释如下：

XRPD: X 射线粉末衍射

¹H NMR: 核磁共振氢谱

HPLC: 高效液相色谱

DSC: 差式扫描量热分析

TGA: 热重分析

DVS: 动态水分吸附

RH: 相对湿度

采集数据所用的仪器及方法：

本发明所述的 XRPD 图在 Bruker D8 ADVANCE X 射线粉末衍射仪上采集。本发明所述的 X 射线粉末衍射的方法参数如下：

X 射线光源: Cu, K α

K α 1 (Å): 1.54060; K α 2 (Å): 1.54439

K α 2/K α 1 强度比例: 0.50

电压: 40 kV

电流: 40 mA

扫描范围: 自 4.0 至 40.0 度

本发明所述的 DSC 图在 METTLER TOLEDO DSC 3 上采集。本发明所述的差示扫描量热分析的方法参数如下：

扫描速率: 10 °C/min

保护气体：N₂

本发明所述的 ¹H NMR 数据来自于 Bruker Avance II DMX 400M HZ 核磁共振波谱仪。称量 1-5 mg 样品，用 0.5 mL 氘代二甲亚砜溶解，配成 2-10 mg/mL 的溶液。

本发明所述的 TGA 图在 TA Q500 上采集。本发明所述的热重分析的方法参数如下：

扫描速率：10 °C/min

保护气体：N₂

本发明所述的 DVS 图在由 SMS 公司（Surface Measurement Systems Ltd.）生产的 Intrinsic 动态水分吸附仪上采集。仪器控制软件是 DVS-Intrinsic control software。所述的动态水分吸附仪的方法参数如下：

温度：25 °C

载气，流速：N₂，200 毫升/分钟

相对湿度范围：0%RH-95%RH

本发明涉及有关物质检测方法如表 1 所示。

表 1

仪器	Agilent 1260	
色谱柱	Waters XBridge C18, 4.6mm×150 mm,5 μm	
流动相	A: 0.1% H ₃ PO ₄ in H ₂ O (pH3.0, NaOH)	
	B: 乙腈	
梯度	时间（分钟）	%B
	0.0	8
	20.0	45
	23.0	80
	25.0	80
	25.1	8
	30.0	8
流速	1.0 mL/min	
进样量	5 μL	
检测波长	210 nm	
柱温	42 °C	
样品温度	室温	
稀释剂	乙腈:水=50:50 (v/v)	

本发明中，所述“晶型”是指在晶格中具有不同的分子排列和/或构象的固态物质。

所述“室温”不是特定的温度值，是指 10-30 °C 温度范围。

所述“特征峰”是指用于甄别晶体的有代表性的衍射峰，使用 Cu-K α 辐射测试时，峰位置通常可以有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差。

本发明中，所述“搅拌”是指采用本领域的常规方法完成，例如磁力搅拌或机械搅拌，搅拌速度为 50-1800 转/分钟，其中，磁力搅拌速度优选 300-900 转/分钟，机械搅拌速度优选 100-300 转/分钟。

本发明中，所述“分离”是指采用本领域的常规方法完成，例如离心或过滤。“离心”的操作为：将欲分离的样品置于离心管中，以 10000 转/分的速率进行离心，至固体全部沉至离心管底部。

本发明中，“晶体”或“晶型”可以用 X 射线粉末衍射表征。本领域技术人员能够理解，X 射线粉末衍射图受仪器的条件、样品的准备和样品纯度的影响而有所改变。X 射线粉末衍射图中衍射峰的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化，所以衍射峰强度不能作为判定晶型的唯一或决定性因素。事实上，X 射线粉末衍射图中衍射峰的相对强度与晶体的择优取向有关，本发明所示的衍射峰强度为说明性而非用于绝对比较。因而，本领域技术人员可以理解的是，本发明所保护晶型的 X 射线粉末衍射图不必和这里所指的实施例中的 X 射线粉末衍射图完全一致，任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的 X 射线粉末衍射图的晶型均属于本发明的范畴之内。本领域技术人员能够将本发明所列的 X 射线粉末衍射图和一个未知晶型的 X 射线粉末衍射图相比较，以证实这两组图反映的是相同还是不同的晶型。

在一些实施方案中，本发明的晶型 CSI 是纯的，基本没有混合任何其他晶型。本发明中，“基本没有”当用来指新晶型时指这个晶型含有少于 20%（重量）的其他晶型，尤其指少于 10%（重量）的其他晶型，更指少于 5%（重量）的其他晶型，更指少于 1%（重量）的其他晶型。

本发明中术语“约”，当用来指可测量的数值时，例如质量、时间、温度等，意味着可围绕具体数值有一定的浮动的范围，该范围可以为 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、或 $\pm 0.1\%$ 。

除非特殊说明，以下实施例均在室温条件下操作。

根据本发明，作为原料的所述化合物 I 包括但不限于固体形式（结晶或无定形）、油状、液体形式和溶液。

以下实施例中所使用的化合物 I 若无特殊说明，可根据 WO2013041591A1 文献所记载的方法制备获得或者通过商业途径获得。

实施例 1

称量 14.6 mg 化合物 I 至玻璃瓶中，加入 0.2 mL 甲醇与甲基叔丁基醚的混合溶剂（1:19，v/v），随后在室温下搅拌 3 天，离心，分离，室温真空干燥得到固体。经检测，所得固体为本发明晶型 CSI，其 X 射线粉末衍射数据如表 2 所述，X 射线粉末衍射图如图 1 所示。

晶型 CSI 的 DSC 图如图 2 所示，其在 103 $^\circ\text{C}$ 附近存在一个吸热峰，为晶型

CSI 的脱水信号。

晶型 CSI 的 ¹H NMR 图如图 3 所示，其出峰结果与化合物 I 结构吻合，结果表明晶型 CSI 无有机溶剂残留。

表 2

衍射角 2θ (°)	d 值 (Å)	相对强度 (%)
8.1	10.9	53.8
10.6	8.3	1.6
12.4	7.1	9.6
13.7	6.5	10.7
13.9	6.4	12.9
14.3	6.2	46.4
14.7	6.0	27.2
15.9	5.6	25.9
16.3	5.5	11.5
16.8	5.3	6.5
17.4	5.1	27.7
18.2	4.9	11.9
18.5	4.8	33.0
18.9	4.7	41.1
20.1	4.4	19.4
21.1	4.2	9.8
21.7	4.1	100.0
22.0	4.0	45.6
24.0	3.7	3.5
24.5	3.6	23.8
24.8	3.6	57.8
25.0	3.6	10.3
25.7	3.5	2.3
26.7	3.3	3.2
27.3	3.3	7.9
27.7	3.2	3.8
28.9	3.1	4.5
30.4	2.9	2.7
31.3	2.9	5.7
32.1	2.8	3.8
33.3	2.7	4.2
34.3	2.6	2.6
35.1	2.6	1.8
37.2	2.4	1.9

38.9	2.3	3.2
------	-----	-----

实施例 2

取适量本发明制备得到的晶型 CSI, 分别放置在 25 °C/60%RH、40 °C/75%RH 及 60 °C/75%RH 条件下, 采用 HPLC 和 XRPD 测定纯度与晶型。结果如表 3 所示, XRPD 对比图如图 7 和图 8 所示。结果表明, 晶型 CSI 在 25 °C/60%RH 和 40 °C/75%RH 条件下至少可稳定 6 个月, 且纯度基本保持不变, 可见晶型 CSI 在长期和加速条件下均可保持良好的稳定性; 在 60 °C/75%RH 条件下放置至少可稳定 1 个月, 且纯度基本保持不变, 可见在更严苛的条件下稳定性也很好。

表 3

放置条件	包装条件	放置时间	晶型	纯度
起始	——	——	晶型 CSI	99.23%
25 °C/60%RH	密封	6 个月	晶型 CSI	99.22%
	敞口	6 个月	晶型 CSI	99.27%
40 °C/75%RH	密封	6 个月	晶型 CSI	99.21%
	敞口	6 个月	晶型 CSI	99.26%
60 °C/75%RH	密封	1 个月	晶型 CSI	99.24%
	敞口	1 个月	晶型 CSI	99.26%

晶型 CSI 原料药在长期条件下具有较好的稳定性, 有利于药物的储存。季节差异、不同地区气候差异和环境因素等带来的高温和高湿条件会影响原料药和制剂的储存、运输、生产。因此, 原料药在加速条件及更严苛的条件下的稳定性对于药物至关重要。晶型 CSI 原料药在苛刻的条件下具有较好的稳定性, 有利于避免药物储存过程中因转晶或纯度下降对药物质量产生影响。

实施例 3

取适量晶型 CSI 固体于离心管中, 向其中加入约 10 微升的对应溶剂, 并加入一个 5 mm 研磨球。将装有样品的离心管安装在 GT300 振动球磨仪上, 采用 1800 rpm 湿法球磨 10 min。实验结果如表 4 和图 9 所示, 结果表明, 晶型 CSI 湿法球磨前后晶型不变, 且结晶度无明显下降, 表明其有良好的研磨稳定性。

表 4

研磨前	溶剂	研磨后
晶型 CSI	水	晶型 CSI
	乙醇	晶型 CSI

制剂加工过程中常需要将原料药研磨或粉碎, 良好的物理稳定性能够降低制剂加工过程中原料药结晶度降低和转晶的风险。

实施例 4

取适量晶型 CSI 采用动态水分吸附仪测试其在各个湿度下的增重。在 60%RH-95%-0%RH-95%RH-0%RH 下循环一次, 记录每个湿度下的质量。晶型 CSI 的 DVS 图如图 10 所示, 其从 60%RH 至 80%RH 增重 0.34%。DVS 测试前后 XRPD 对比图如图 11 所示, 晶型 CSI 在 DVS 测试前后晶型无变化, 表明晶

型 CSI 具有良好的湿度稳定性。

晶型 CSI 原料药具有更好的湿度稳定性，有利于避免药物储存过程中因转晶或纯度下降对药物质量产生影响。

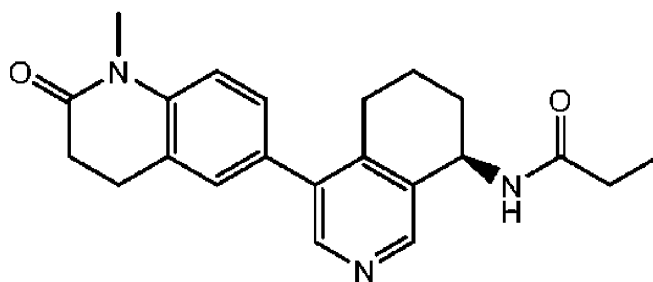
实施例 5

参考 WO2013041591A1 的实施例 2 和实施例 3，称取约 200 mg 化合物 I 于 20 mL 玻璃小瓶内，加入 2 mL 二氯甲烷溶清，室温下向其中加入 5 mL 正戊烷，体系成油且分相，如图 12 所示，未观察到固体析出。

上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点，其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施，并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰，都应涵盖在本发明的保护范围内。

权 利 要 求 书

1. 化合物I的结晶固体，



化合物I。

2. 根据权利要求1所述的化合物I的结晶固体，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为 $8.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的至少一处具有特征峰。
3. 根据权利要求1所述的化合物I的结晶固体，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为 $15.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的至少一处具有特征峰。
4. 根据权利要求1所述的化合物I的结晶固体，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为 $14.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.5^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的至少一处具有特征峰。
5. 根据权利要求1所述的化合物I的结晶固体，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图基本如图1所示。
6. 根据权利要求1所述的化合物I的结晶固体，其特征在于，其为水合物。
7. 一种药物组合物，所述药物组合物包含有效治疗量的权利要求1所述的化合物I的结晶固体及药学上可接受的辅料。
8. 权利要求1中所述的化合物I的结晶固体在制备醛固酮合成酶抑制剂药物中的用途。
9. 权利要求1中所述的化合物I的结晶固体在制备治疗高血压、原发性醛固酮增多症和慢性肾病药物中的用途。