(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 101774937 A
(43)申请公布日 2010.07.14

(21)申请号 201010106298.6

(22)申请日 2010.02.05

(71)申请人 天津市汉康医药生物技术有限公司
地址 300203 天津市河西区大沽南路敬重里4号3层

(72)发明人 严洁

(51)Int.Cl.
*C07C 233/18*(2006.01)
*C07C 231/24*(2006.01)
*A61K 31/165*(2006.01)
*A61P 25/24*(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 7 页

(54)发明名称

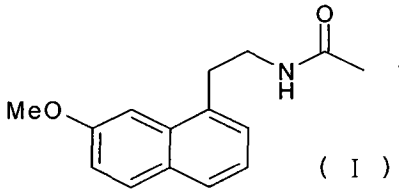
N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺及其组合物

(57)摘要

本发明涉及N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺(阿戈美拉汀,Agomelatine)新晶型、新晶型的制备方法及含有该新晶型的药物及药物组合物在治疗抑郁症的药物中的应用。

CN 101774937 A

1. 式 (I) 阿戈美拉汀的新晶型。其特征在于 :以下列的粉末 X 射线衍射图表征,用 CuKa 射线作为特征 X 射线粉末测定,以 2θ 衍射角、晶面间距 D 和相对强度表示 :




( I )

| 2θ 角 ( 度 ) | D( 埃 ) | 相对强度 (%) |
|---|---|---|
| 9.100 | 9.7099 | 25 |
| 12.460 | 7.0981 | 29 |
| 15.140 | 5.8471 | 25 |
| 16.980 | 5.2174 | 59 |
| 18.400 | 4.8178 | 100 |
| 18.800 | 4.7162 | 67 |
| 19.880 | 4.4624 | 71 |
| 20.260 | 4.3795 | 38 |
| 21.000 | 4.2268 | 25 |
| 21.940 | 4.0478 | 71 |
| 24.000 | 3.7048 | 43 |
| 25.760 | 3.4556 | 26 |

2. 一种阿戈美拉汀新晶型的制备方法 :将阿戈美拉汀在异丙醇中加热溶解,加入正己烷搅拌冷却析晶制备新晶型。

3. 权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于包括下列步骤 :将阿戈美拉汀溶于到 2 至 6 倍的异丙醇中,加热至回流,使样品完全溶解,稍微冷却,加入 8 至 16 倍的正己烷搅拌冷却,析出结晶,过滤,晾干或干燥,得到上述阿戈美拉汀新晶型。

4. 一种含有权利要求 1 所述新晶型的阿戈美拉汀与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组成的阿戈美拉汀组合物。

5. 权利要求 4 所述的组合物,其特征在于该组合物用于制备口服制剂。

6. 新晶型的阿戈美拉汀在制备治疗抑郁症的药物中的应用。

# N-[2-(7- 甲氧基 -1- 萘基）乙基］乙酰胺及其组合物

## 技术领域

[0001] 本发明涉及 N-[2-(7- 甲氧基 -1- 萘基）乙基］乙酰胺（阿戈美拉汀，Agomelatine）新晶型、新晶型的制备方法及含有该新晶型的药物及药物组合物在治疗抑郁症的药物中的应用。

## 背景技术

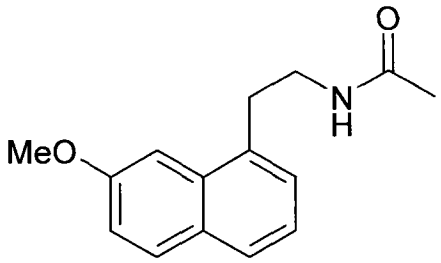
[0002] 阿戈美拉汀是世界上第一个褪黑激素受体激动剂类抗抑郁药。既是褪黑素受体激动剂，也是 5- 羟色胺 2C(S-HTx) 受体拮抗剂，具有抗抑郁、抗焦虑、调整睡眠节律及调节生物钟作用，临床用于治疗抑郁症。

[0003] 阿戈美拉汀是抑郁症治疗领域的一个新突破。它的创新性，在于其独特的作用机理。它是全球首个褪黑素 $_{1,2}$($MT_1$ $MT_2$) 受体的激动剂，同时也是五羟色胺 2c(5HT2c) 受体的拮抗剂。阿戈美拉汀的药物作用机理与目前普遍采用的抗抑郁药物如 :选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 和 5- 羟色胺 - 去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI) 完全不同 :SSRI 和 SNRI 类抗抑郁药的抗抑郁药物是通过增加 5- 羟色胺浓度来实现抗抑郁疗效的，但这也带来了诸多的副作用，如体重改变，性功能障碍，撤药综合征等。而阿戈美拉汀的药物分子结构直接与神经突触后膜的五羟色胺 2c(5HT2c) 受体结合，从而发挥其抗抑郁疗效，且不增加突触间隙的 5- 羟色胺浓度。这种独特的作用机理使得阿戈美拉汀在迅速有效地发挥其抗抑郁疗效的同时，最大限度地避免了药物副作用的发生。阿戈美拉汀的另外一个独特作用靶点在褪黑素受体。$MT_1$ $MT_2$ 受体密集分布在人类的视交叉上核，这一神经核团主要控制人类的睡眠节律。阿戈美拉汀是 $MT_1$ $MT_2$ 受体的激动剂。通过对 $MT_1$ $MT_2$ 受体的激动作用，阿戈美拉汀很好地改善了患者的睡眠质量，同时提高患者日间的觉醒状态。睡眠状态的好坏与抑郁症的转归有着互为因果的关系。据报道，80％的抑郁症患者均不同程度地存在着睡眠障碍的问题。睡眠质量的改善直接促进了抑郁症患者整体临床状况的改善。

[0004] 由于以上的药理性质，阿戈美拉汀具有非常高的药用价值与市场效益。

[0005] 阿戈美拉汀 (Agomelatine)，化学名为 N-[2-(7- 甲氧基 -1- 萘基）乙基］乙酰胺，化学结构式 :

[0006]




[0007] 本发明人在研究阿戈美拉汀的过程中，发现了阿戈美拉汀的一种新晶型，该晶型纯度高，稳定性好，在工业生产上具有优越性，适合制剂工艺过程和长期储存。

## 发明内容

[0008] 本发明的一个目的，公开了一种阿戈美拉汀的新晶型。

[0009] 本发明的另一个目的，公开了阿戈美拉汀新晶型的制备方法。

[0010] 本发明的又一个目的，公开了包含阿戈美拉汀新晶型的药物组合物。

[0011] 本发明还公开了阿戈美拉汀新晶型在制造治疗抑郁症的药物中的应用。

[0012] 现结合本发明的目的对本发明内容进行具体描述。

[0013] 本发明提供了一种阿戈美拉汀的新晶型，该晶型 X 射线粉末衍射特征以 2θ 衍射角、晶面间距 D 和相对强度如下，见图 1。

[0014]

| 2θ 衍射角（度） | D 值（埃） | 相对强度（%） |
|---|---|---|
| 9.100 | 9.7099 | 25 |
| 12.460 | 7.0981 | 29 |
| 15.140 | 5.8471 | 25 |
| 16.980 | 5.2174 | 59 |
| 18.400 | 4.8178 | 100 |
| 18.800 | 4.7162 | 67 |
| 19.880 | 4.4624 | 71 |
| 20.260 | 4.3795 | 38 |
| 21.000 | 4.2268 | 25 |
| 21.940 | 4.0478 | 71 |
| 24.000 | 3.7048 | 43 |
| 25.760 | 3.4556 | 26 |

[0015] 本发明中 2θ 值的测定使用光源，精度为 ±0.2°，因此代表上述所取的值允许有一定合理的误差范围，其误差范围为 ±0.2°。

[0016] 本发明的另外一个目的，公开了阿戈美拉汀新晶型的制备方法，其过程包括：将阿戈美拉汀溶于到 2 至 6 倍的异丙醇中，加热至回流，使样品完全溶解，稍微冷却，加入 8 至 16 倍的正己烷搅拌冷却，析出结晶，过滤，晾干或干燥，得到上述阿戈美拉汀新晶型。

[0017] 溶解前的阿戈美拉汀，不论为何种结晶形态、是否为溶剂合物，按上述制备过程，均得到上述阿戈美拉汀新晶型。

[0018] 所用的阿戈美拉汀的化学结构经核磁共振氢谱（$^{1}$H-NMR）、核磁共振碳谱（$^{13}$C-NMR，）、质谱（Ms）等确证，证明化学结构是正确的，见图 5、图 6 和图 7。

[0019] 本发明的又一个目的，提供了包含阿戈美拉汀新晶型的药物组合物。本发明的药

物组合物制备如下：使用标准和常规的技术，使本发明化合物与制剂学上可接受的固体或液体载体结合，以及使之任意地与制剂学上可接受的辅助剂和赋形剂结合制备成微粒或微球。固体剂型包括片剂、分散颗粒、胶囊、缓释片、缓释微丸等等。固体载体可以是至少一种物质，其可以充当稀释剂、香味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、崩解剂以及包裹剂。惰性固体载体包括磷酸镁、硬脂酸镁、滑粉糖、乳糖、果胶、丙二醇、聚山梨酯 80、糊精、淀粉、明胶、纤维素类物质例如甲基纤维素、微晶纤维素、低熔点石蜡、聚乙二醇、甘露醇、可可脂等。

[0020] 药物组合物以及单元剂型中含有的活性成份（本发明化合物）的量可以根据患者的病情、医生诊断的情况特定的加以应用，所用的化合物的量或浓度在一个较宽的范围内调节，活性化合物的量范围为组合物的 1％～ 40％（重量）。

[0021] 本发明还提供了阿戈美拉汀新晶型在制造治疗抑郁症药物中的应用。

[0022] 经动物（大鼠、兔、狗）试验，本发明的新晶型的阿戈美拉汀具有褪黑素受体激动剂作用，也是 5- 羟色胺 2C(S-HTx) 受体拮抗剂，具有抗抑郁、抗焦虑、调整睡眠节律及调节生物钟作用，是可用于制造治疗抑郁症的药物。

[0023] 稳定性试验

[0024]

| 测定条件 | 测定时间（月） | 含量（%） | 有关物质（%） | X—粉末衍射 | 红外吸收光谱 | 热分析图谱 | 外观 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 强光照射 | 0 | 99.8 | 0.21 | 见图 1 | 见图 2 | 见图 3 | 白色结晶性粉末 |
| | 1.5 | 99.8 | 0.22 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 |
| | 3 | 99.7 | 0.23 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 |
| 高温（60℃） | 0 | 99.8 | 0.21 | 见图 1 | 见图 2 | 见图 3 | 白色结晶性粉末 |
| | 1.5 | 99.7 | 0.23 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 |
| | 3 | 99.7 | 0.25 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 |
| 高湿（RH92.5%） | 0 | 99.8 | 0.21 | 见图 1 | 见图 2 | 见图 3 | 白色结晶性粉末 |
| | 1.5 | 99.8 | 0.22 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 |
| | 3 | 99.7 | 0.24 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 | 未发生改变 |

[0025] 结果：阿戈美拉汀新晶型在强光、高温、高湿条件下从 0-3 个月，外观、X 粉末衍射、红外吸收光谱、热分析图谱均未发生变化，说明晶型稳定，无转晶发生，仍保持原来的晶型；

另外有关物质、含量没有改变，说明新晶型化学稳定性良好，适合药物制剂的制造及长期储存。

[0026] 说明书附图：

[0027] 图 1，阿戈美拉汀新晶型的 X 射线衍射图；

[0028] 图 2，阿戈美拉汀新晶型的红外光谱图；

[0029] 图 3，阿戈美拉汀新晶型的热分析图谱；

[0030] 图 4，阿戈美拉汀新晶型的 HPLC 图；

[0031] 图 5，阿戈美拉汀新晶型的核磁共振氢谱（$^{1}$H-NMR）；

[0032] 图 6，阿戈美拉汀新晶型的核磁共振碳谱（$^{13}$C-NMR）；

[0033] 图 7，阿戈美拉汀新晶型的质谱（Ms）；

**具体实施方式：**

[0034] 下面结合实施例对本发明做进一步的说明，使本领域专业技术人员更好的理解本发明。实施例仅为解释性的，决不意味着它以任何方式限制本发明的范围。

[0035] 本发明中所用的阿戈美拉汀，经核磁共振氢谱（$^{1}$H-NMR）、核磁共振碳谱（$^{13}$C-NMR）、质谱（Ms）确证，证明化学结构是正确的，其中核磁共振氢谱（$^{1}$H-NMR）、核磁共振碳谱（$^{13}$C-NMR）、质谱（Ms）见图 5、图 6 和图 7。

[0036] 实施例 1

[0037] 将阿戈美拉汀 18.5g 加入到反应瓶中，加入异丙醇 37ml，搅拌，加热回流至溶解，稍冷后加入正己烷 185ml，搅拌至室温，静置析晶，过滤，干燥，得固体 14.8g。

[0038] 该结晶性粉末的 X 射线衍射图见图 1。仪器型号和测定条件：日本理学 D/max2500 型衍射仪；CuKa 40Kv 100mA；2θ 扫描范围：0-50°；

[0039] 该结晶性粉末的高效液相色谱（HPLC）图见图 4。

[0040] 该结晶性粉末的热分析结果见图 3。

[0041] 实施例 2

[0042] 含有阿戈美拉汀新晶型的颗粒剂

[0043] 处方：新晶型的阿戈美拉汀 30 克，乳糖 700 克，交联聚维酮 30 克，100 克微晶纤维素，羟丙基甲基纤维素 40 克，蒸馏水适量，制成 1000 袋。

[0044] 工艺：将原辅料混合，过 80 目筛，与其它物料混匀后用蒸馏水制软材、制粒、低温干燥后分装为颗粒剂。

[0045] 实施例 3

[0046] 含有阿戈美拉汀新晶型的胶囊

[0047] 处方：新晶型的阿戈美拉汀 4 克，喷雾干燥乳糖 150 克，制成 1000 粒。

[0048] 工艺：将新晶型的阿戈美拉汀、喷雾干燥乳糖混匀后，填充胶囊。

[0049] 实施例 4

[0050] 含有阿戈美拉汀新晶型的片剂

[0051] 处方：新晶型的阿戈美拉汀 4 克，乳糖 180 克，16 克 PEG-6000，硬脂酸镁 2 克，25 克聚维酮 K30，交联羧甲基纤维素钠 40 克，蒸馏水适量，制成 1000 片。

[0052] 工艺：PEG-6000 与新晶型的阿戈美拉汀共同粉碎，过 80 目筛，与其它物料混匀后

用蒸馏水制软材，16 目筛制颗粒，置干燥箱中于 40-45℃干燥，16 目筛整粒，硬脂酸镁加入干颗粒中混匀，压片。

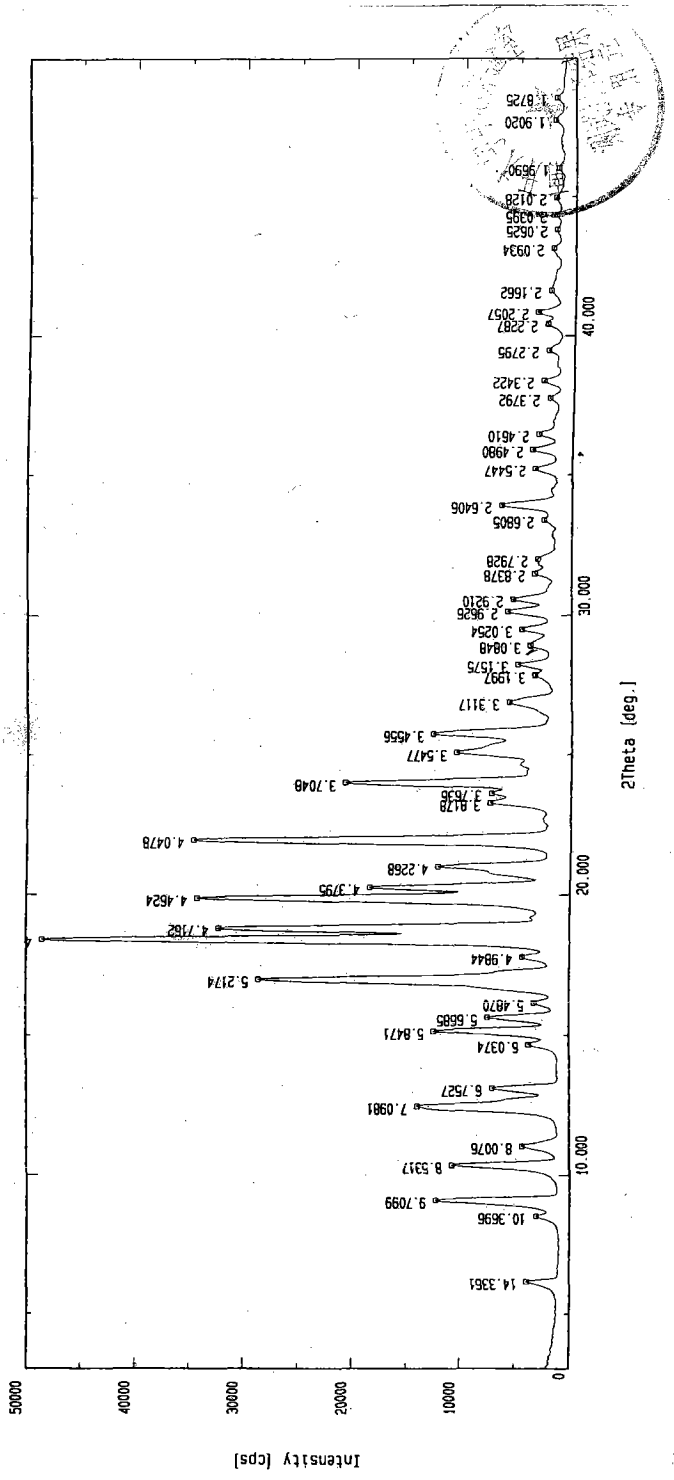

Intensity [cps]
50000
40000
30000
20000
10000
0
2Theta [deg.]
40.000
30.000
20.000
10.000
14.3361
10.3696
9.7099
8.5317
8.0076
7.0981
6.7527
6.0374
5.8471
5.6685
5.4870
5.2174
4.9844
4.7182
4.4524
4.3795
4.2268
4.0478
3.8478
3.7636
3.7048
3.5477
3.4556
3.3117
3.1997
3.1575
3.0848
3.0254
2.9626
2.9210
2.8378
2.7928
2.6805
2.6406
2.5447
2.4980
2.4610
2.3792
2.3422
2.2795
2.2287
2.2057
2.1662
2.0934
2.0625
2.0395
2.0128
1.9690
1.9020
1.8725

图 1

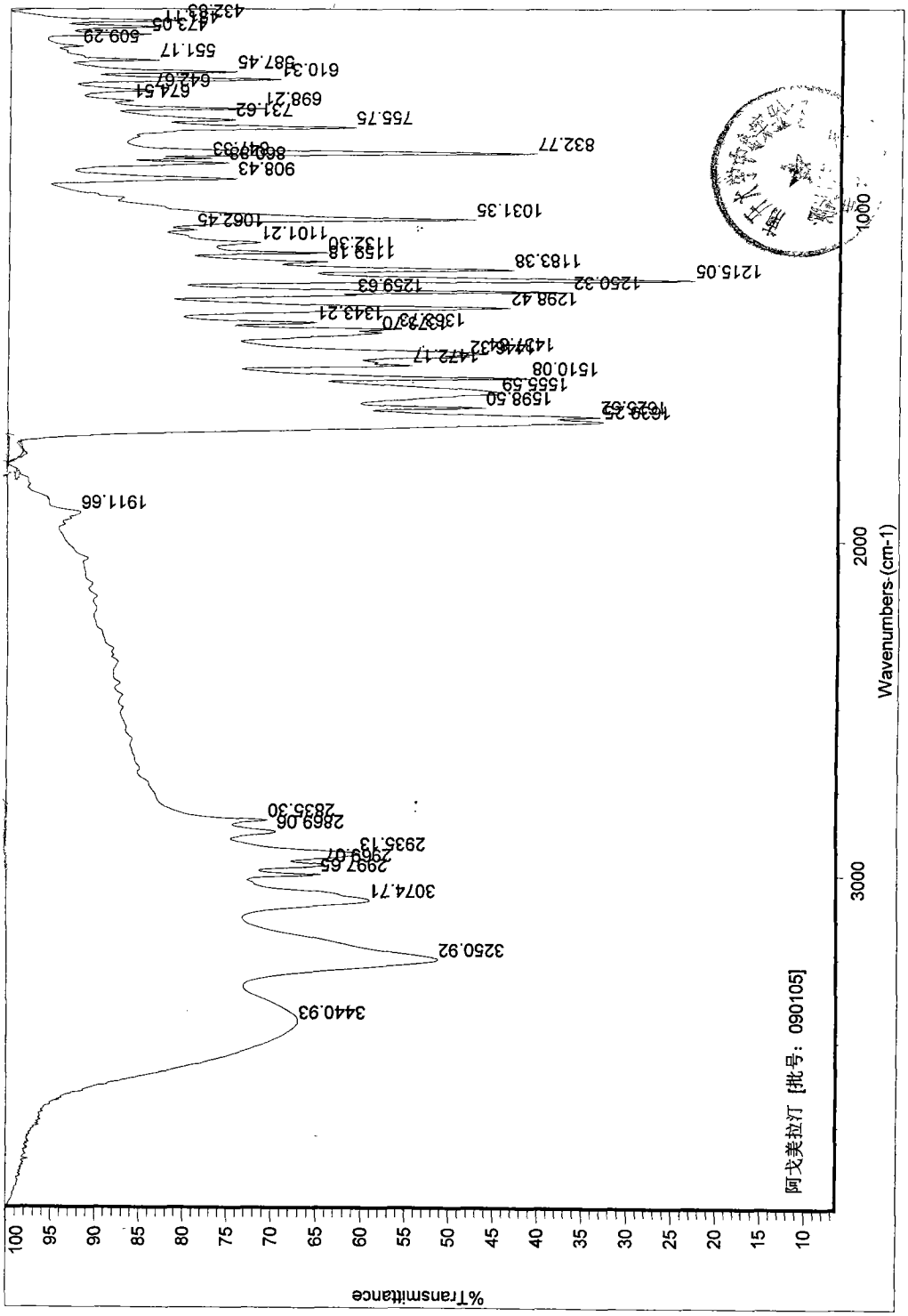

%Transmittance
Wavenumbers-(cm-1)
阿戈美拉汀 [批号：090105]
3440.93
3250.92
3074.71
2997.65
2935.13
2869.06
2835.30
1911.66
1625.62
1598.50
1555.59
1510.08
1472.17
1379.32
1343.21
1298.42
1259.63
1250.32
1215.05
1183.38
1159.18
1132.30
1101.21
1062.45
1031.35
908.43
832.77
755.75
731.62
698.21
674.51
642.67
610.34
587.45
551.17
509.29
473.05
432.83

图 2

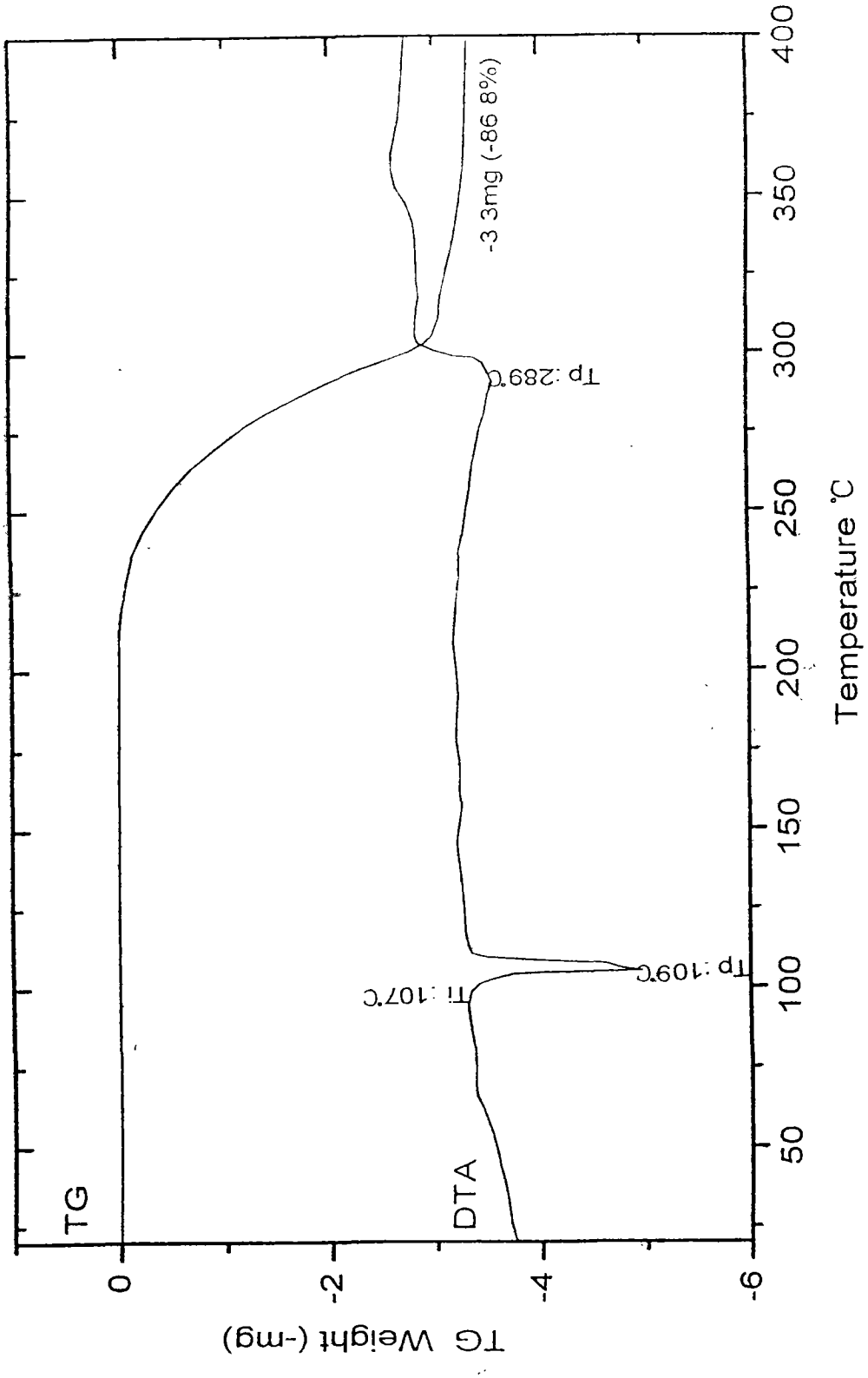

-3 3mg (-86 8%)
Tp :289℃
Tp :109℃
Ti :107℃
TG
DTA
TG Weight (-mg)
Temperature ℃
0
-2
-4
-6
50
100
150
200
250
300
350
400

图 3

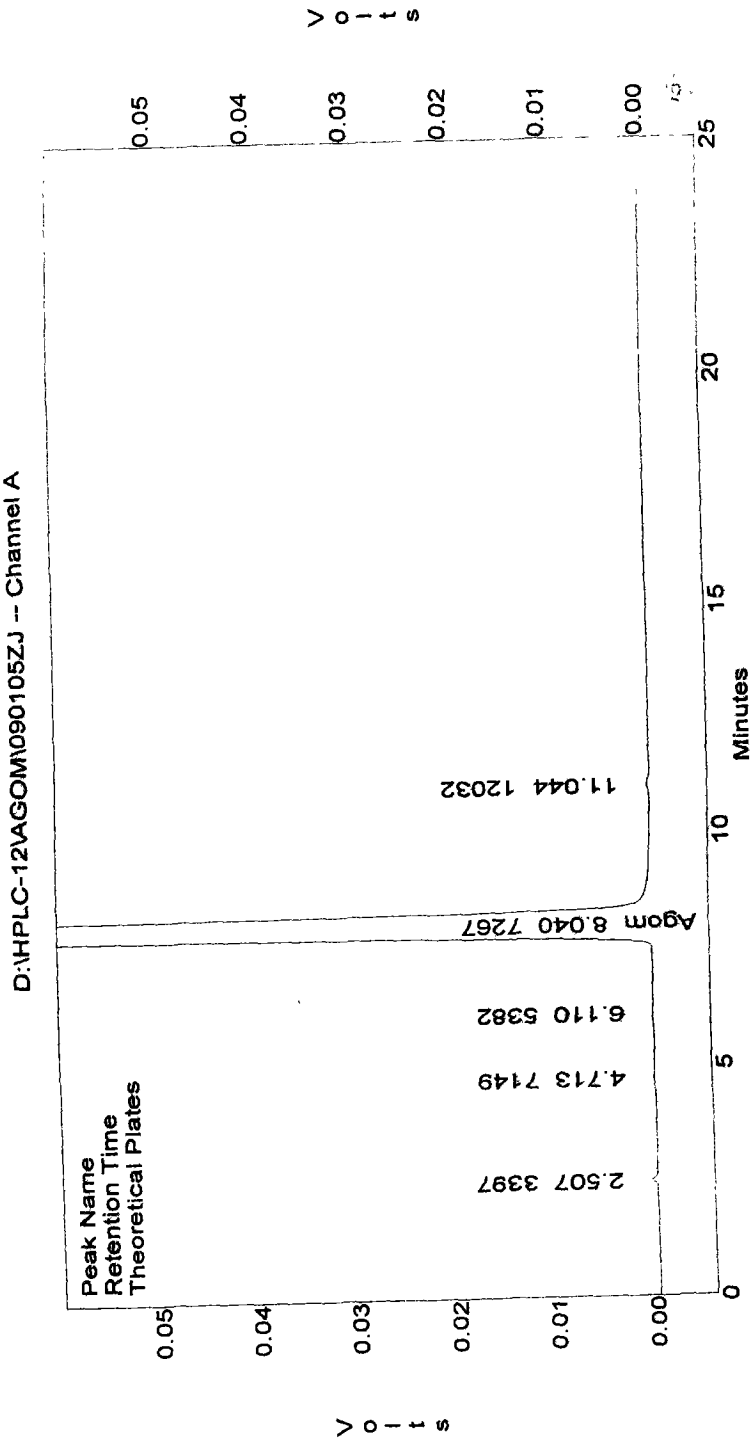

Volts
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
25
20
15
10
5
0
Minutes
D:\HPLC-12VAGOM\090105ZJ -- Channel A
11.044 12032
Agom 8.040 7267
6.110 5382
4.713 7149
2.507 3397
Peak Name
Retention Time
Theoretical Plates

图 4

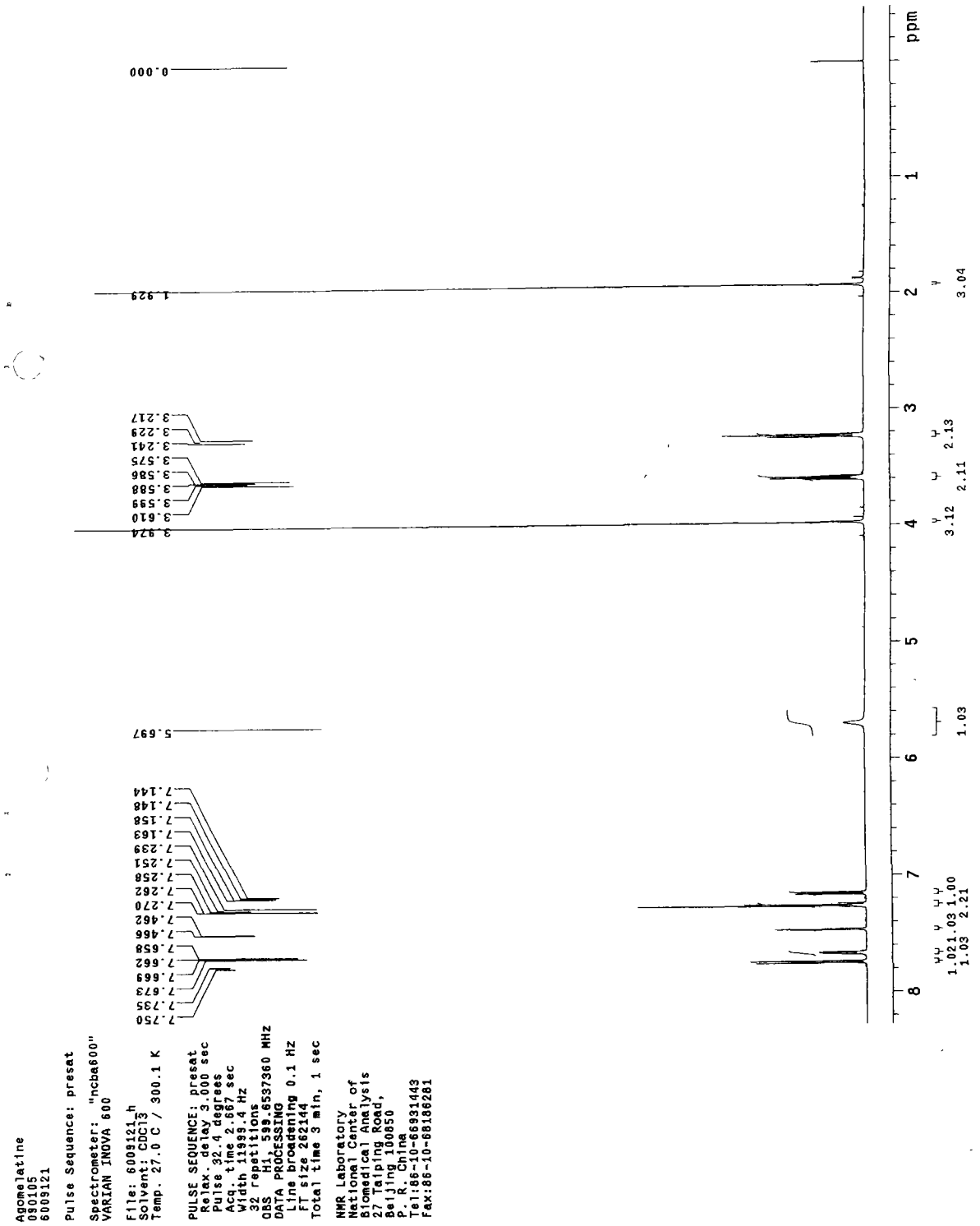

Agomelatine
090105
6009121
Pulse Sequence: presat
Spectrometer: "ncba600"
VARIAN INOVA 600
File: 6009121_h
Solvent: CDCl3
Temp. 27.0 C / 300.1 K
PULSE SEQUENCE: presat
Relax. delay 3.000 sec
Pulse 32.4 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 11999.4 Hz
32 repetitions
OBS H1, 599.6537360 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.1 Hz
FT size 262144
Total time 3 min, 1 sec
NMR Laboratory
National Center of
Biomedical Analysis
27 Taiping Road,
Beijing 100850
P. R. China
Tel:86-10-66931443
Fax:86-10-68186281
0.000
1.929
3.217
3.229
3.241
3.575
3.586
3.588
3.599
3.610
3.924
5.697
7.144
7.148
7.158
7.163
7.239
7.251
7.258
7.262
7.270
7.462
7.466
7.658
7.662
7.669
7.673
7.735
7.750
ppm
1
2
3
4
5
6
7
8
3.04
3.12
2.11
2.13
1.03
1.02 1.03 1.00
1.03 2.21

图 5

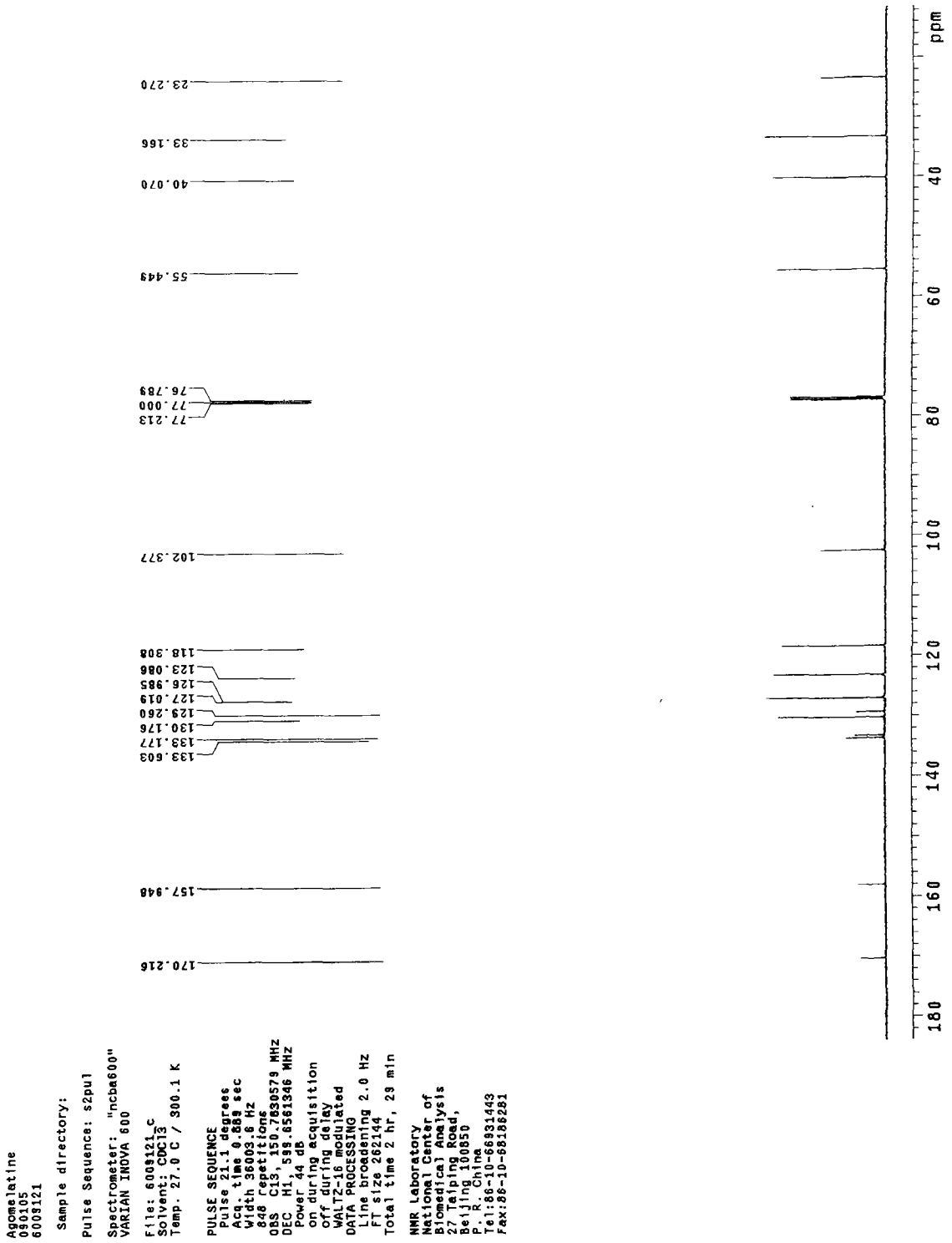

Agomelatine
090105
6009121
Sample directory:
Pulse Sequence: s2pul
Spectrometer: "ncba600"
VARIAN INOVA 600
File: 6009121_c
Solvent: CDCl3
Temp. 27.0 C / 300.1 K
PULSE SEQUENCE
Pulse 21.1 degrees
Acq. time 0.889 sec
Width 36003.6 Hz
848 repetitions
OBS C13, 150.7830579 MHz
DEC H1, 599.6561346 MHz
Power 44 dB
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 262144
Total time 2 hr, 29 min
NMR Laboratory
National Center of
Biomedical Analysis
27 Taiping Road,
Beijing 100850
P. R. China
Tel:86-10-66931443
Fax:86-10-68136281
23.270
33.166
40.070
55.449
76.789
77.000
77.213
102.377
118.308
123.086
126.985
127.019
129.260
130.176
133.177
133.603
157.948
170.216
ppm
180
160
140
120
100
80
60
40

图 6

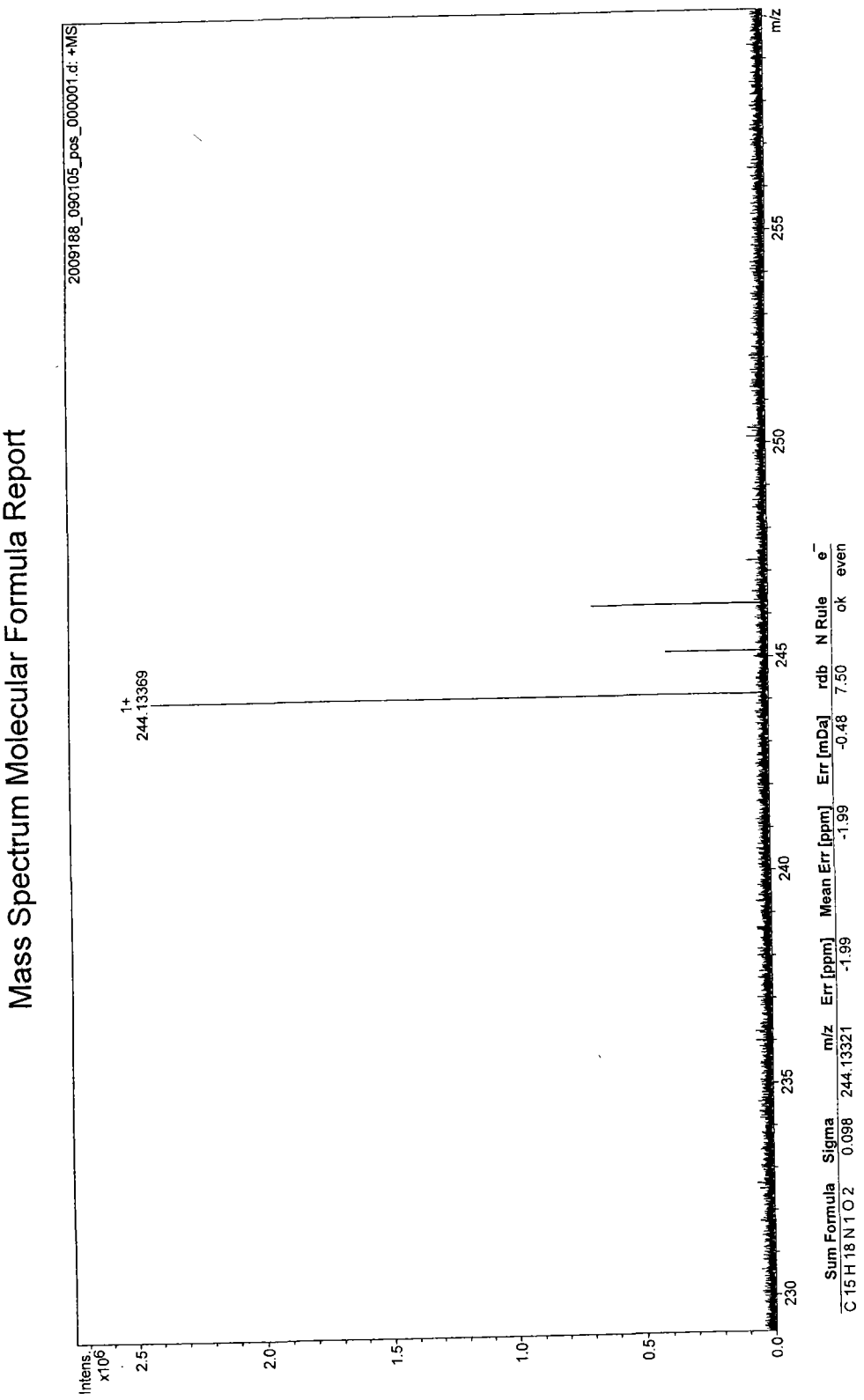

Mass Spectrum Molecular Formula Report
2009188_090105_pos_000001.d: +MS
1+
244.13369
Intens.
x10^6
m/z
Sum Formula Sigma m/z Err [ppm] Mean Err [ppm] Err [mDa] rdb N Rule e⁻
C 15 H 18 N 1 O 2 0.098 244.13321 -1.99 -1.99 -0.48 7.50 ok even

图 7