



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105399664 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201510918190. X

C07C 51/43(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 12. 11

(71) 申请人 吉林大学珠海学院

地址 519041 广东省珠海市金湾区吉林大学  
珠海学院

(72) 发明人 张晓明 朱广山 王洪艳 张建会  
杨东生 刘雨萌 李静 王静  
王立英 张瑶

(74) 专利代理机构 长春吉大专利代理有限责任  
公司 22201

代理人 王淑秋 王恩远

(51) Int. Cl.

C07D 213/69(2006. 01)

C07C 65/03(2006. 01)

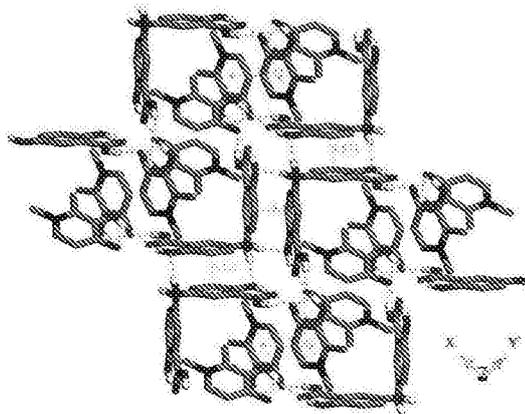
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

以 2, 5- 二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于药物共晶技术领域, 具体涉及一种新型的以 2, 5- 二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶及其制备方法。本发明制备得到的药物共晶空间群为单斜晶系, 一个去铁酮分子和一个 2, 5- 二羟基苯甲酸分子通过氢键及  $\pi \cdots \pi$  堆积作用结合在一起构成药物共晶的基本结构单元。本发明药物共晶制备过程中所选的溶剂为乙醇和丙酮混合溶剂, 采用方法为溶液共结晶法, 通过搅拌加热使药物与前驱体充分溶解, 冷却后室温放置一段时间即有晶体结晶出来。本发明制备的药物共晶在继承了传统原料药在治疗对既往整合治疗反应不佳的以及由于输血导致铁负荷过多的地中海贫血的特性外, 在其溶解性、稳定性和生物利用度上都有了明显的改观。



1. 一种以 2,5-二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶,其特征在于:一个去铁酮分子和一个 2,5-二羟基苯甲酸分子构成药物共晶的基本结构单元;其中,相邻两个去铁酮的吡啶环之间沿 z 轴方向存在  $\pi \cdots \pi$  堆积作用,两个面的距离是 3.542Å;相邻两个 2,5-二羟基苯甲酸的苯环之间沿 y 轴方向存在  $\pi \cdots \pi$  堆积作用,两个面之间的距离是 4.571Å;另外,2,5-二羟基苯甲酸分子中羧基上的双键氧作为氢键受体与去铁酮分子中羟基上的氢原子作为氢键给体结合形成 O-H $\cdots$ O 氢键;去铁酮分子中的羰基氧作为氢键受体与 2,5-二羟基苯甲酸羧基上的氢原子作为氢键给体结合形成 O-H $\cdots$ O 氢键,从而构成药物共晶的三维网状结构;该药物共晶的空间群为单斜晶系,其轴长 a=12.88~13.38Å, b=9.62~10.12Å, c=10.44~10.94Å,轴角  $\alpha = 89.80 \sim 90.30^\circ$ ,  $\beta = 105.50 \sim 106.00^\circ$ ,  $\gamma = 89.80 \sim 90.30^\circ$ ,并且 XRD 谱特征峰值出现在  $6.54^\circ \sim 7.04^\circ$ ,  $14.86 \sim 15.36^\circ$ ,  $16.40^\circ \sim 16.90^\circ$ ,  $22.02^\circ \sim 22.52^\circ$ ,  $22.55^\circ \sim 23.05^\circ$ ,  $24.71^\circ \sim 25.21^\circ$ ,  $25.98^\circ \sim 26.48^\circ$ ,  $27.06^\circ \sim 27.56^\circ$ 。

2. 权利要求 1 所述的一种以 2,5-二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶的制备方法,其步骤如下:

(1) 将去铁酮和 2,5-二羟基苯甲酸按摩尔比 1:1~2:1 混合置于反应容器中,加入乙醇和丙酮的混合溶剂 5~10mL,乙醇与丙酮的体积比为 1:2~2:1,溶液中固含量为 0.2~0.6mol/mL,放入磁力搅拌子后将反应容器密封;

(2) 将上述反应容器置于 40~50℃磁力搅拌器上,搅拌使原料完全溶解,再恒温搅拌 100~120min 后迅速取出搅拌子,然后将反应容器密封;

(3) 将上述密封后的反应容器在室温下放置 1~3 天,有淡黄色的片状晶体生成,即为以 2,5-二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶。

## 以 2, 5- 二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物共晶技术领域,具体涉及一种以 2, 5- 二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 1894 年,德国 E. Fischer 基于“分子间选择性作用”的思想提出了“锁—钥匙”模型,即是现代超分子科学理论的雏形。1937 年,德国 K. L. Wolf 等创造了“超分子”一词,用以描述分子缔合而形成的高度有序的实体,从普遍意义上讲,任何分子的集合都存在相互作用,所以人们常常将物质聚集态这一结构层次称为“超分子”。直到 1978 年,法国的 J. M. Lehn 教授基于传统的植根于有机化学中的主客体体系研究才最终提出了“超分子化学”的完整概念。超分子化学是研究分子间相互作用缔结而形成的复杂有序并且具有特定结构和功能的分子聚集体的科学,它是“超越分子范畴的化学”而这种分子聚集体简称超分子。所以,超分子化学的基础是分子间非共价键相互作用,通过研究多个不同种分子间非共价键相互作用形成的功能体系的科学。超分子化学具有以下显著特征:a. 形成超分子化合物的强结合力是不同分子间弱相互作用力叠加和协同的结果,是多种作用力的综合表现;b. 不同分子自组装而成的超分子化合物显示出与原自组装分子完全不同的新功能。而通过分子间弱相互作用的协同作用进行的分子识别和超分子自组装是超分子化学研究的核心部分。晶体工程学将超分子化学的原理和方法应用于晶体的设计与生长,通过分子识别和自组装过程的共同作用,得到结构可调控,具有特定物化性质的新晶体。

[0003] 运用晶体工程学的理论设计药物共晶的途径是可行的,利用晶体工程学的原理通过药物活性成分与其它共晶前驱体通过氢键连接形成新的晶体。以晶体形式存在的药物活性成分(API),传统上一直局限于盐、多晶形和溶剂化物(包括水合物)。从知识产权和生物利用度上来说,API 本身有很高的利用价值,其中结构和组成是最重要的组成部分。英国剑桥结构数据库(CSD)是关于分子设计和材料设计的物质结构微观信息的主要来源。

[0004] 药物晶型研究和药物固态表征在制药业具有举足轻重的意义。一方面,不同晶型的同一药物,在稳定性、溶解度和生物利用度等生物化学性质方面可能会有显著差异,从而影响药物的疗效。如果没有很好的评估选择最佳的药物晶型进行研发,可能会在临床后期产生晶型的变化,从而导致药物上市的延期而产生巨大的经济损失。

[0005] 对于仿制药公司来说,如何研发出药物的新品型从而能够打破原创药公司对晶型的专利保护,提早将仿制药推向市场,是近年来一个至关重要的问题,将直接影响到仿制药和原料药公司的市场和国际竞争力。药物晶型研究与药物的固态表征在欧美制药界已经是比较成熟并深受重视的领域,但在国内制药界尚属起步阶段。

[0006] 去铁酮(deferiprone,商品名为奥贝安可,Ferriprox)是由FDA于2011年10月14日批准的加拿大ApoPharma公司开发的药物,它是一个能够与铁以3:1摩尔比键合的二齿配位体。临床试验证实去铁酮可有效促进铁排除,阻止输血依赖的地中海贫血患者血清

铁符合的蓄积。该药用于治疗对既往螯合治疗反应不佳的以及由于输血导致铁负荷过多的地中海贫血。地中海贫血是一种导致贫血的遗传性血液疾病，输血是目前治疗地贫的主要手段，但频繁输血可能发生输血性铁过载，导致严重后果甚至死亡。因此，有效治疗铁过载是保障地中海贫血患者安全的重要条件。去铁酮作为治疗重型地中海贫血的单药具有疗效确切、不良反应少、服用方便、患者依从性高等优势。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种以 2, 5- 二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶及其该药物共晶的制备方法。

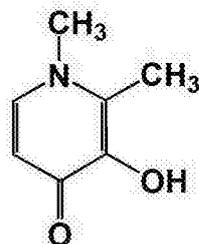
[0008] 本发明所选用原料药去铁酮作为药物共晶的活性成分 (API)，选用 2, 5- 二羟基苯甲酸为共晶前驱体，从而制备得到新型结构去铁酮的药物共晶。

[0009] 本发明所选的溶剂为乙醇与丙酮的混合溶液。采用的制备方法为溶液共结晶法，在一定温度和压力下，通过加热搅拌使药物与前驱体充分溶解，放烘箱保温一段时间后，冷却即有晶体结晶出来。

[0010] 本发明中用到的药物活性成分 (API) 去铁酮的化学名称为：1, 2- 二甲基 -3- 羟基 -4- 吡啶酮，分子式为： $C_7H_9NO_2$ ，其结构式如 a 式所示。

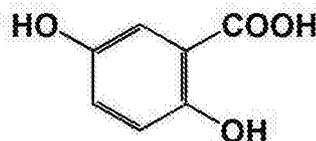
[0011] 本发明中用到的共晶前驱体 (cocrystal former) 为 2, 5- 二羟基苯甲酸，分子式为： $C_7H_6O_4$ ，其结构式如 b 式所示。

[0012]



deferiprone

a



2, 5-dihydroxybenzoic acid

b

[0013] 本发明所述的一种以 2, 5- 二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶，其特征在于：如图 1 所示，一个去铁酮分子和一个 2, 5- 二羟基苯甲酸分子构成药物共晶的基本结构单元；其中，相邻两个去铁酮的吡啶环之间沿 z 轴方向存在  $\pi \cdots \pi$  堆积作用，两个面的距离是 3.542Å；相邻两个 2, 5- 二羟基苯甲酸的苯环之间沿 y 轴方向存在  $\pi \cdots \pi$  堆积作用，两个面之间的距离是 4.571Å；另外，2, 5- 二羟基苯甲酸分子中羧基上的双键氧作为氢键受体与去铁酮分子中羟基上的氢原子作为氢键给体结合形成 O-H $\cdots$ O 氢键；去铁酮分子中的羰基氧作为氢键受体与 2, 5- 二羟基苯甲酸羧基上的氢原子作为氢键给体结合形成 O-H $\cdots$ O 氢键，从而构成去铁酮 -2, 5- 二羟基苯甲酸药物共晶的三维网状结构。

[0014] 以 2, 5- 二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶的空间群为单斜晶系，其轴长  $a=12.88\sim 13.38\text{Å}$ ， $b=9.62\sim 10.12\text{Å}$ ， $c=10.44\sim 10.94\text{Å}$ ，轴角  $\alpha = 89.80 \sim 90.30^\circ$ ， $\beta = 105.50 \sim 106.00^\circ$ ， $\gamma = 89.80 \sim 90.30^\circ$ ，并且 XRD 谱特征峰值出现在  $6.54^\circ \sim 7.04^\circ$ ，

14.86° ~ 15.36° , 16.40° ~ 16.90° , 22.02° ~ 22.52° , 22.55° ~ 23.05° , 24.71° ~ 25.21° , 25.98° ~ 26.48° , 27.06° ~ 27.56° 。

[0015] 本发明所述的一种以 2,5-二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶的制备方法,其步骤如下:

[0016] (1) 将去铁酮和 2,5-二羟基苯甲酸按摩尔比 1:1 ~ 2:1 混合置于反应容器中,加入乙醇和丙酮的混合溶剂 5 ~ 10mL,乙醇与丙酮的体积比为 1:2 ~ 2:1,溶液中固含量为 0.2 ~ 0.6mol/mL,放入磁力搅拌子后将反应容器密封;

[0017] (2) 将上述反应容器置于 40 ~ 50°C 磁力搅拌器上,搅拌使原料完全溶解,再恒温搅拌 100 ~ 120min 后迅速取出搅拌子,然后将反应容器密封;

[0018] (3) 将上述密封后的反应容器在室温下放置 1 ~ 3 天,有淡黄色的片状晶体生成,即为本发明所述的以 2,5-二羟基苯甲酸为前驱体的去铁酮药物共晶。

[0019] 本发明中检测药物共晶结构及性能的仪器如下:

[0020] 1、共晶结构由布鲁克 Apex II CCD X-射线单晶衍射仪测定,全称 Bruker SMART-APEX CCD Diffractometer,

[0021] 2、X-Ray DIFFRACTOMETER 日本岛津公司生产,型号为 XRD-6000, Cu-K $\alpha$  ( $\lambda=1.54056\text{\AA}$ ),管电压 40kV,管电流 30mA,扫描速度 2° /min。

[0022] 本发明制备的药物共晶在继承了传统原料药在治疗对既往螯合治疗反应不佳的以及由于输血导致铁负荷过多的地中海贫血的特性外,在其溶解性、稳定性和生物利用度上都有了明显的改观。

## 附图说明

[0023] 图 1:去铁酮药物共晶结构图;一个去铁酮分子和一个 2,5-二羟基苯甲酸分子构成去铁酮-2,5-二羟基苯甲酸药物共晶的基本结构单元。其中,相邻两个去铁酮的吡啶环之间沿 z 轴方向存在  $\pi \cdots \pi$  堆积作用,两个面的距离是 3.542 Å;相邻两个 2,5-二羟基苯甲酸的苯环之间沿 y 轴方向存在  $\pi \cdots \pi$  堆积作用,两个面之间的距离是 4.571 Å。另外,2,5-二羟基苯甲酸分子中的羧基上的双键氧作为氢键受体与去铁酮分子中羟基上的氢原子作为氢键给体结合形成 O-H $\cdots$ O 氢键;去铁酮分子中的羰基氧作为氢键受体与 2,5-二羟基苯甲酸羧基上的氢原子作为氢键给体结合形成 O-H $\cdots$ O 氢键,从而构成去铁酮-2,5-二羟基苯甲酸药物共晶的三维网状结构。该药物共晶空间群为单斜晶系,其晶胞参数如下:轴长 a=13.18 Å, b=9.92 Å, c=10.74 Å,轴角  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 105.80^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ 。

[0024] 图 2:去铁酮药物共晶 XRD 谱图;

[0025] 如图 2 所示,根据晶体信息数据并通过 Materials Studio 软件模拟的 XRD 谱图 (a) 与实验室条件下得到的单晶的 XRD (b) 的几组特征峰一致,特征峰依次出现在 6.84°、15.16°、16.70°、22.22°、22.85°、24.91°、26.18°、27.26°。

## 具体实施方式

[0026] 实施例 1:

[0027] (1) 将去铁酮和 2,5-二羟基苯甲酸按摩尔比 1.25 :1 投料,用分析天平准确称取 14.10mg 去铁酮,15.80mg 的 2,5-二羟基苯甲酸于玻璃小瓶中;加入 5mL 乙醇和 5mL 丙酮,放入 1cm 大小的磁力搅拌子,在玻璃小瓶瓶口上铺一层锡箔纸,并拧紧瓶盖对小瓶密封。

[0028] (2) 将上述玻璃小瓶置于 50℃ 磁力搅拌器上,搅拌使原料完全溶解于溶剂中,恒温搅拌 115min 后迅速取出搅拌子,将玻璃小瓶加盖密封。.

[0029] (3) 将上述玻璃小瓶在室温下密封放置 24h,有淡黄色片状晶体生成,即为所述的去铁酮-2,5-二羟基苯甲酸药物共晶,产物干燥称重质量为 25.60mg。

[0030] 实施例 2 :

[0031] (1) 将去铁酮和 2,5-二羟基苯甲酸按摩尔比 1.5 :1 投料,用分析天平准确称取 20.80mg 去铁酮,18.30mg 的 2,5-二羟基苯甲酸于玻璃小瓶中;加入 3mL 乙醇和 6mL 丙酮,放入 1cm 大小的磁力搅拌子,在玻璃小瓶瓶口上铺一层锡箔纸,并拧紧瓶盖对小瓶密封。

[0032] (2) 将上述玻璃小瓶置于 50℃ 磁力搅拌器上,搅拌使原料完全溶解于溶剂中,恒温搅拌 110min 后迅速取出搅拌子,将玻璃小瓶加盖密封。.

[0033] (3) 将上述玻璃小瓶在室温下密封放置 51h,有淡黄色片状晶体生成,即为所述的去铁酮-2,5-二羟基苯甲酸药物共晶。产物干燥称重质量为 31.40mg。

[0034] 实施例 3 :

[0035] (1) 将去铁酮和 2,5-二羟基苯甲酸按摩尔比 2 :1 投料,用分析天平准确称取 27.90mg 去铁酮,18.10mg 的 2,5-二羟基苯甲酸于玻璃小瓶中;加入 6mL 乙醇和 3mL 丙酮,放入 1cm 大小的磁力搅拌子,在玻璃小瓶瓶口上铺一层锡箔纸,并拧紧瓶盖对小瓶密封。

[0036] (2) 将上述玻璃小瓶置于 45℃ 磁力搅拌器上,搅拌使原料完全溶解于溶剂中,恒温搅拌 100min 后迅速取出搅拌子,将玻璃小瓶加盖密封。.

[0037] (3) 将上述玻璃小瓶在室温下密封放置 72h,有淡黄色片状晶体生成,即为所述的去铁酮-2,5-二羟基苯甲酸药物共晶。产物干燥称重质量为 36.50mg。

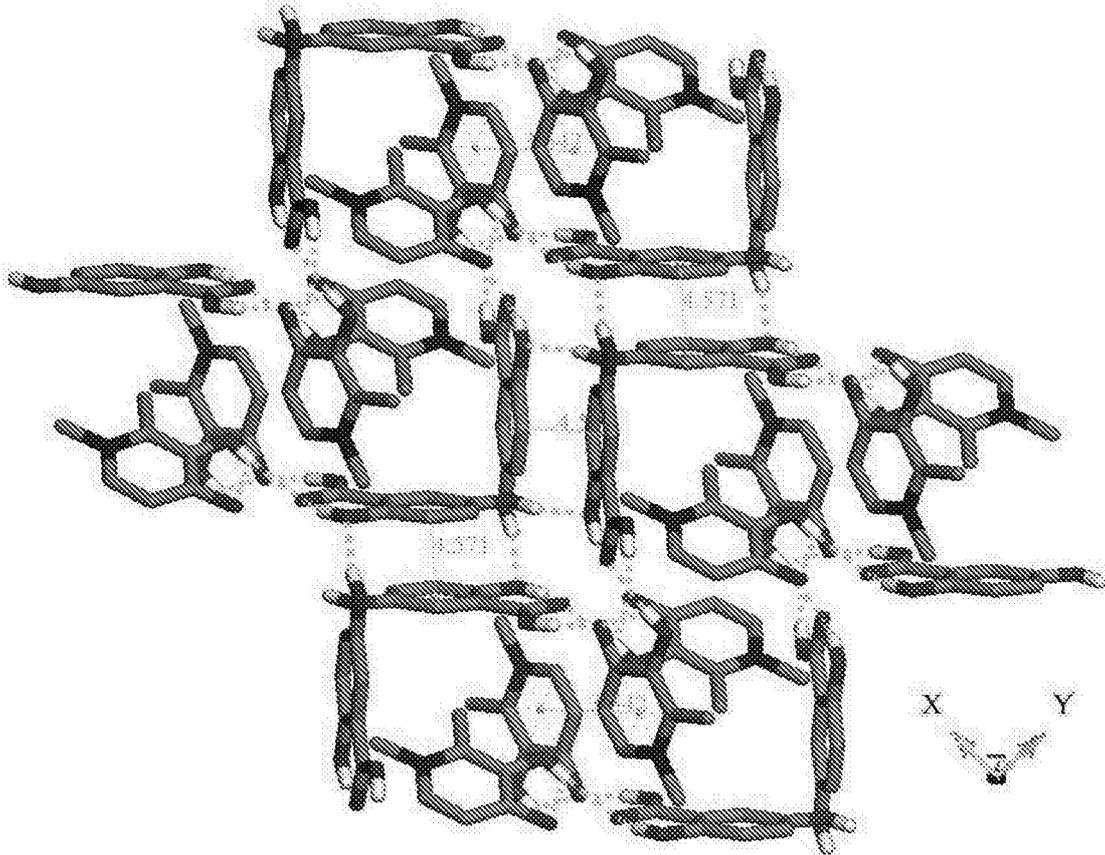


图 1

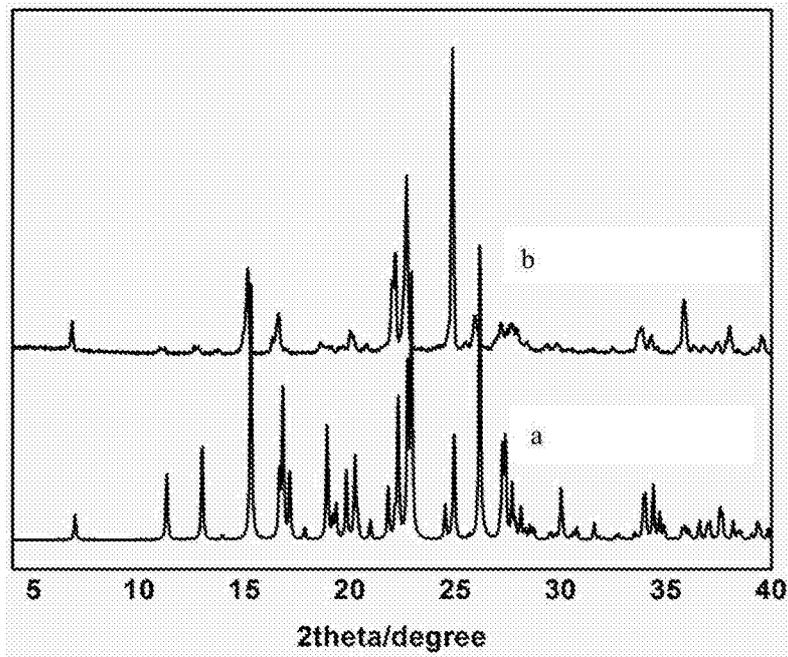


图 2