(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 102030673 A
(43)申请公布日 2011.04.27

(21)申请号 201010573150.3

(22)申请日 2010.11.24

(71)申请人 威海迪素制药有限公司
地址 264209 山东省威海市火炬高技术产业开发区科技路 196 号
申请人 迪沙药业集团有限公司

(72)发明人 郭伟 马庆双 武艳娇 高礼芳

(51)Int.Cl.
C07C 233/18(2006.01)
C07C 231/24(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 2 页

(54)发明名称

一种阿戈美拉汀新晶型及制备方法

(57)摘要

一种阿戈美拉汀新晶型及制备方法一种阿戈美拉汀新晶型及制备方法，属于药物化学合成技术领域。本发明公开了一种治疗抑郁症的药物阿戈美拉汀新晶型，差示扫描热分析在 108℃附近有单一吸收峰。本发明进一步公开了在四氢呋喃中制备阿戈美拉汀新晶型的方法。

CN 102030673 A

1. 一种阿戈美拉汀新晶型，其 X- 射线粉末衍射特征以 2θ 衍射角、晶面间距 D 和相对强度表示如下：

2θ	D	相对强度（%）
9.311	9.4906	23.5
10.576	8.3580	10.0
12.680	6.9753	22.6
15.330	5.7752	12.4
17.181	5.1567	52.6
18.625	4.7600	100.0
19.033	4.6590	41.7
20.062	4.4224	72.4
22.193	4.0022	70.2
24.190	3.6761	41.2
25.289	3.5188	14.0
25.943	3.4316	25.7
34.099	2.6271	13.4

2. 权利要求 1 所述阿戈美拉汀新晶体，其差式扫描热分析在 108℃附近有单一吸收峰。

3. 权利要求 1 或 2 所述阿戈美拉汀新晶体的制备方法，其特征在于将阿戈美拉汀溶解于四氢呋喃中，向体系中滴加水，过滤，干燥。

4. 权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于 10 ～ 20℃之间滴加水。

5. 权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于水的用量相对于 1ml 四氢呋喃来说为 8 ～ 10ml。

6. 权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于四氢呋喃的用量相对于 1g 阿戈美拉汀来说为 2 ～ 4ml。

7. 权利要求 1 或 3 所定义的阿戈美拉汀晶体在制备治疗抑郁症的药物中的应用。

一种阿戈美拉汀新晶型及制备方法

技术领域

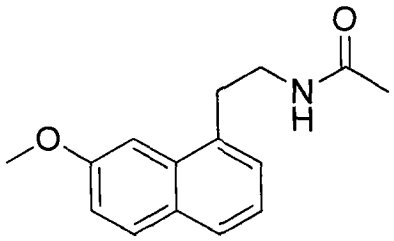
[0001] 本发明属于药物化学合成技术领域，涉及抗抑郁药阿戈美拉汀一种新晶型及制备方法。

背景技术

[0002] 阿戈美拉汀 (Agomelatine) 是法国 Servier 公司开发的第一个靶向褪黑素激素的抗抑郁药，也是同时用作 MT1 和 MT2 褪黑激素受体激动剂和 5-HT_{2c} 拮抗剂的首个抗抑郁药。与传统的选择性 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) 抗抑郁药相比，具有更卓越的抗抑郁疗效，能使抑郁症患者严重紊乱的生物节律重新恢复正常，且在重度抑郁症患者中，阿戈美拉汀的抗抑郁疗效优于 SSRI 类的氟西汀。大量的临床研究证实，阿戈美拉汀治疗抑郁症疗效好、起效快、同时改善伴随的焦虑症状；能够改善睡民，对白天的警觉性无影响；安全性及耐受性好，尤其是对性功能的影响小，较以往抗抑郁药更具优势。

[0003] 阿戈美拉汀，化学名称为 n-[2-(7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙基] 乙酰胺，其结构式如下：

[0004]



[0005] 关于阿戈美拉汀已有多篇文献报道：欧洲专利说明书 EP0447285A 中描述了以 7- 甲氧基 -1- 四氢萘酮为起始原料经 7 步反应合成阿戈美拉汀的方法。EP2151428A 中描述了以 7- 甲基 -1- 萘酚合成阿戈美拉汀的新方法。Acta Cryst，1994，C50，907 ～ 910 中对晶型 I 进行了详细的描述。中国专利说明书 CN1680284 记载了用乙醇 / 水混合液重结晶的方法制备阿戈美拉汀晶型 II。中国专利说明书 CN1907959 记载了阿戈美拉汀的新晶型 III 的制备，既将阿戈美拉汀在 110℃下加热全熔后缓慢冷却直至结晶。CN1907957 描述了将阿戈美拉汀完全溶化后在 50 ～ 70℃之间迅速冷却，并在 70℃维持约 5h 制备晶型 IV 的方法。中国专利说明书 CN1907958 描述了制备晶型 V 的方法。CN101429134 中记载了晶型 VI 的制备方法。

[0006] 本发明人在研究过程中，发现了不同于现有文献报道的阿戈美拉汀新晶型，获得了 X- 射线粉末衍射光谱。该晶型纯度高，稳定性好，在工艺生产中具有优越性，适合制剂工艺过程及长期储备。

发明内容

[0007] 本发明的一个目的在于提供一种阿戈美拉汀新晶型，用其制备的制剂质量稳定，

重现性好。

[0008] 本发明的另一个目的是提供了阿戈美拉汀新晶型的制备方法。

[0009] 一种阿戈美拉汀晶型，差式扫描热分析在108℃附近有单一吸收峰，该晶型X-射线粉末衍射特征以2θ衍射角、晶面间距D和相对强度表示如下：

2θ	D	相对强度（%）
9.311	9.4906	23.5
10.576	8.3580	10.0
12.680	6.9753	22.6
15.330	5.7752	12.4
17.181	5.1567	52.6
18.625	4.7600	100.0
19.033	4.6590	41.7
20.062	4.4224	72.4
22.193	4.0022	70.2
24.190	3.6761	41.2
25.289	3.5188	14.0
25.943	3.4316	25.7
34.099	2.6271	13.4

[0010] 本发明所述阿戈美拉汀新晶型的制备方法，其特征在于将阿戈美拉汀溶解于四氢呋喃中，向体系中滴加水，过滤，干燥。

[0011] 上述制备过程中，在10～20℃之间滴加水效果最佳。由于在向阿戈美拉汀四氢呋喃溶液加水使其结晶析出过程中，溶液体系会放热，此时容易出现混晶现象，因此将溶液冷却至10～20℃是必要的。

[0012] 上述制备过程中，四氢呋喃的用量相对于1g阿戈美拉汀来说，优选为2～4ml。实验研究发现，当四氢呋喃的用量相对于1g阿戈美拉汀为2～4ml时，阿戈美拉汀四氢呋喃溶液在10～20℃能形成饱和溶液。

[0013] 上述制备过程中，水的用量相对于1ml四氢呋喃来说，优选为8～10ml。实验研究发现，当水的用量相对于1ml四氢呋喃为8～10ml时，四氢呋喃水混合溶液对阿戈美拉汀几乎没有溶解性。

[0014] 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此阿戈美拉汀新晶型。

[0015] 本发明公开的阿戈美拉汀晶体具有与已知阿戈美拉汀化合物本身相同的用途。小鼠试验表明，本发明阿戈美拉汀新晶型小鼠给药后，血浆中MT含量明显高于对照组。

[0016] 新晶型具有褪黑素受体激动剂作用，也是5-羟色胺2C受体拮抗剂，可用于治疗抑郁、重症抑郁、季节性情感障碍、睡眠障碍、心血管病理学及生物钟调节等，是可用于制造治疗抑郁症的药物。

附图说明

[0017] 图1为阿戈美拉汀晶体X-射线粉末衍射图谱。

[0018] 图2为阿戈美拉汀晶体DSC吸热转变图谱。

具体实施方式

[0019] 实施例1

[0020] 将100克阿戈美拉汀加入到200毫升四氢呋喃中，加热搅拌溶解。溶解后将所得阿戈美拉汀的四氢呋喃溶液冷却至10℃～20℃之间，搅拌下缓慢滴加1600毫升水，保持温度在10℃～20℃之间。滴加完毕，过滤晶体，真空干燥12小时得阿戈美拉汀晶体99.1克，收率：99.1%。

[0021] 实施例2

[0022] 将100克阿戈美拉汀加入到300毫升四氢呋喃中，加热搅拌溶解。溶解后将所得阿戈美拉汀的四氢呋喃溶液冷却至10℃～20℃之间，搅拌下缓慢滴加2400毫升水，保持温度在10℃～20℃之间。滴加完毕，过滤晶体，真空干燥12小时得阿戈美拉汀晶体99.1克，收率：99.1%。

[0023] 实施例3

[0024] 将100克阿戈美拉汀加入到400毫升四氢呋喃中，加热搅拌溶解。溶解后将所得阿戈美拉汀的四氢呋喃溶液冷却至10℃～20℃之间，搅拌下缓慢滴加4000毫升水，保持温度在10℃～20℃之间。滴加完毕，过滤晶体，真空干燥12小时得阿戈美拉汀晶体99.0克，收率：99.0%。

[0025] 实施例4

[0026] 将100克阿戈美拉汀加入到300毫升四氢呋喃中，加热搅拌溶解。溶解后将所得阿戈美拉汀的四氢呋喃溶液冷却至10℃～20℃之间，搅拌下缓慢滴加2700毫升水，保持温度在10℃～20℃之间。滴加完毕，过滤晶体，真空干燥12小时得阿戈美拉汀晶体99.1克，收率：99.1%。

[0027] 以上实施例仅用于进一步解释本发明，不用于也不应被理解为对权利要求中发明的限制。

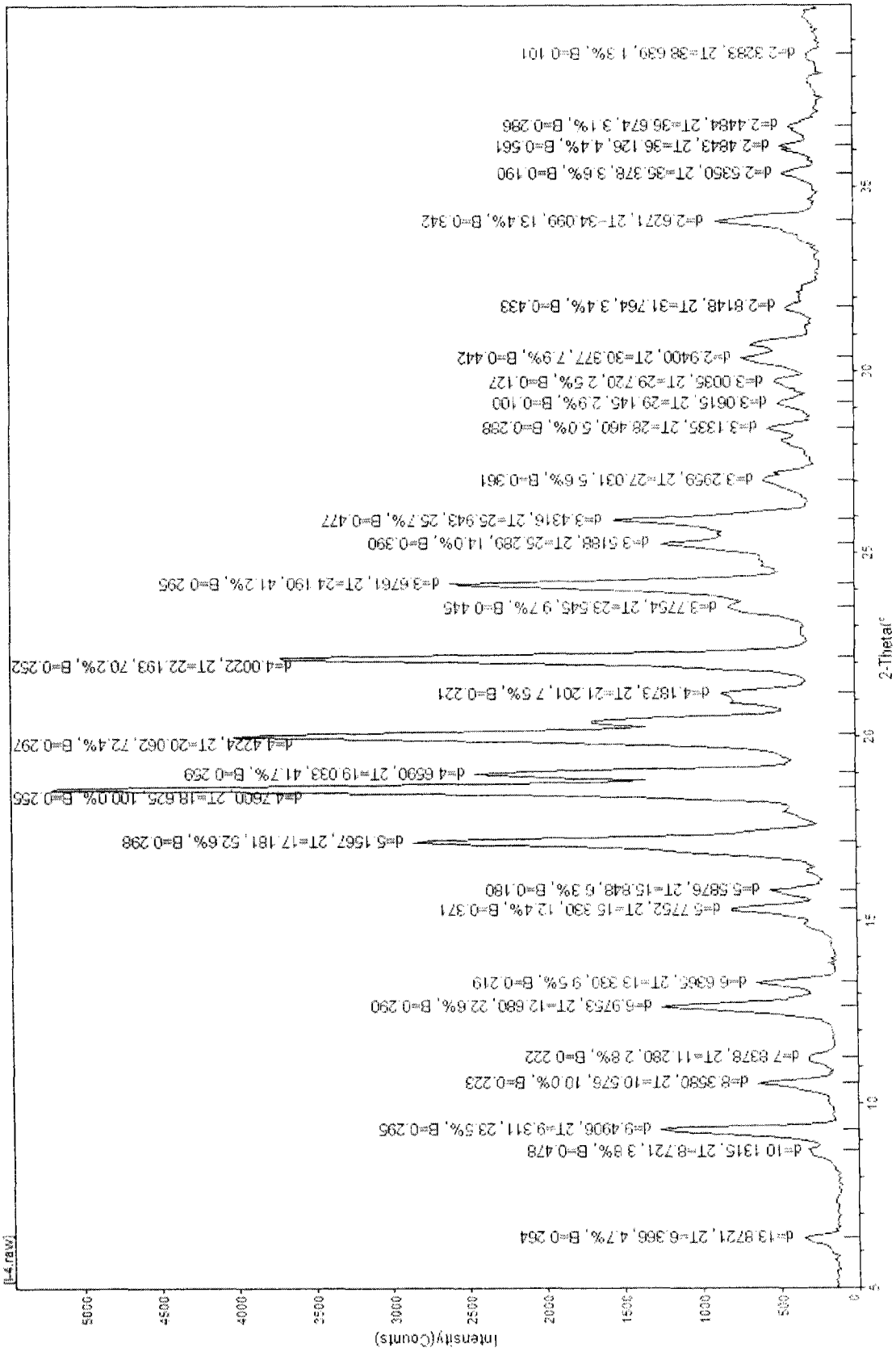

d=13.8721, 2T=6.366, 4.7%, B=0.264
d=10.1315, 2T=8.721, 3.8%, B=0.478
d=9.4906, 2T=9.311, 23.5%, B=0.295
d=8.3580, 2T=10.576, 10.0%, B=0.223
d=7.8378, 2T=11.280, 2.8%, B=0.222
d=6.9753, 2T=12.680, 22.6%, B=0.290
d=6.6365, 2T=13.330, 9.5%, B=0.219
d=5.7752, 2T=15.330, 12.4%, B=0.371
d=5.5876, 2T=15.848, 6.3%, B=0.180
d=5.1567, 2T=17.181, 52.6%, B=0.298
d=4.7600, 2T=18.625, 100.0%, B=0.255
d=4.6690, 2T=19.033, 41.7%, B=0.259
d=4.4224, 2T=20.062, 72.4%, B=0.297
d=4.1873, 2T=21.201, 7.5%, B=0.221
d=4.0022, 2T=22.193, 70.2%, B=0.252
d=3.7754, 2T=23.545, 9.7%, B=0.445
d=3.6761, 2T=24.190, 41.2%, B=0.295
d=3.5188, 2T=25.280, 14.0%, B=0.390
d=3.4316, 2T=25.943, 25.7%, B=0.477
d=3.2959, 2T=27.031, 5.6%, B=0.361
d=3.1335, 2T=28.460, 5.0%, B=0.288
d=3.0615, 2T=29.145, 2.9%, B=0.100
d=3.0035, 2T=29.720, 2.5%, B=0.127
d=2.9400, 2T=30.377, 7.9%, B=0.442
d=2.8148, 2T=31.764, 3.4%, B=0.433
d=2.6271, 2T=34.099, 13.4%, B=0.342
d=2.5350, 2T=35.378, 3.6%, B=0.190
d=2.4843, 2T=36.126, 4.4%, B=0.561
d=2.4484, 2T=36.674, 3.1%, B=0.286
d=2.3283, 2T=38.639, 1.3%, B=0.101
[E-6.raw]
Intensity(Counts)
2-Theta(°)

图 1

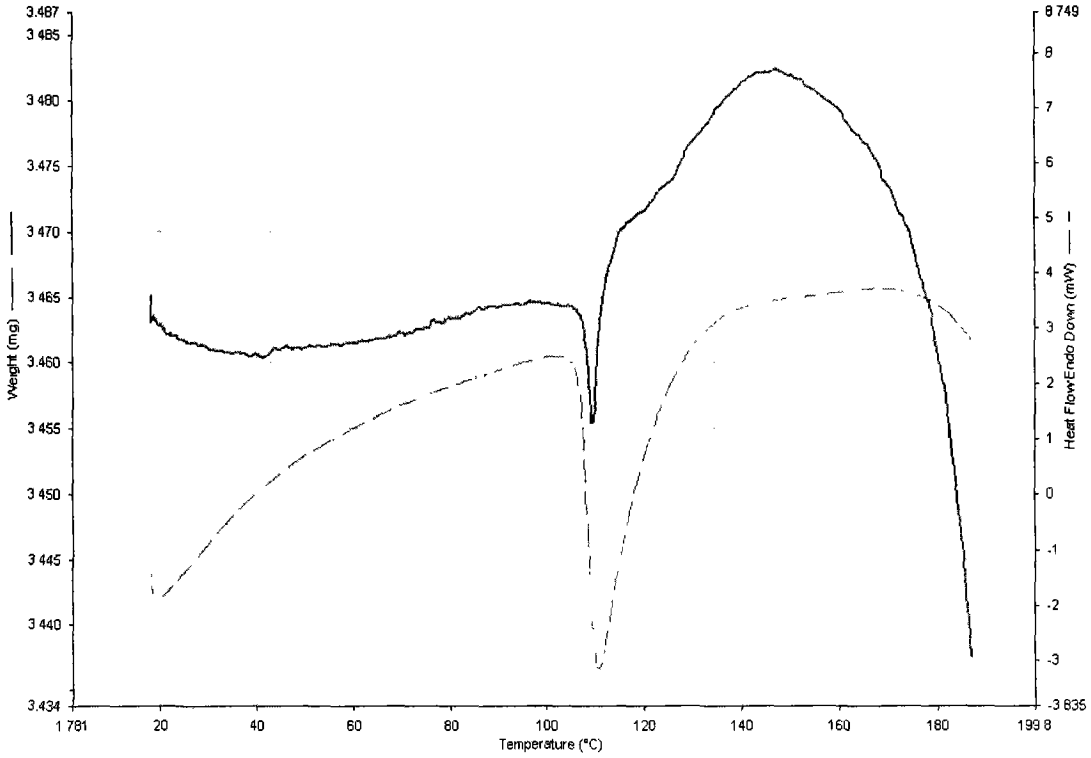

3.487
3.485
3.480
3.475
3.470
3.465
3.460
3.455
3.450
3.445
3.440
3.434
Weight (mg)
8.749
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-3.835
Heat FlowEndo Down (mW)
1.781
20
40
60
80
100
120
140
160
180
199.8
Temperature (°C)

图 2