[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610108394.8

[51] Int. Cl.
C07C 233/18 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 100445264C

[51] Int. Cl. (续)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

[22] 申请日 2006.8.3

[21] 申请号 200610108394.8

[30] 优先权

[32] 2005. 8. 3 [33] FR [31] 0508277

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 G·科克雷尔 J·里诺尔

J-C·苏维

[56] 参考文献

MXPA05001632 A 2005.8.1

EP0447285 A 1991.9.18

审查员 刘广南

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 张 朔

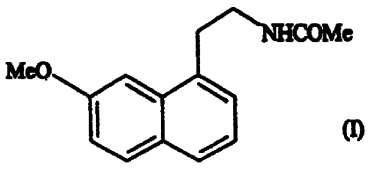
权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

阿戈美拉汀的新晶形 IV、它的制备方法和包含它的药物组合物

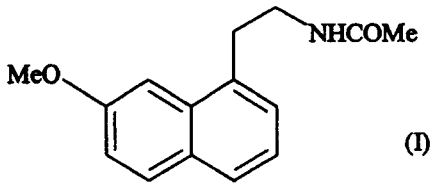
[57] 摘要

式(I)化合物的晶形 IV 以及含有它的药物，该晶形以其粉末 X 射线衍射图表征。



(I)

1. 式(I)的阿戈美拉汀的晶形 IV:



(I)

以下列的粉末 X 射线衍射图表征，使用具有铜对阴极的衍射计进行测定，以晶面间距 d、布拉格 2θ 角、强度和相对强度表示，所述相对强度以最强射线的百分数表示:

2θ 角 (°) 实测值	d (Å) 实测值	强度 (%)
5.04	17.524	8
10.16	8.703	68
10.51	8.409	9
15.22	5.818	28
16.75	5.288	39
17.41	5.089	60
18.03	4.915	100
18.81	4.714	71
20.48	4.333	37
21.61	4.110	16
23.27	3.819	11
24.04	3.699	26
24.27	3.665	42
24.77	3.591	24
25.57	3.481	13
27.06	3.292	6
27.95	3.190	11

。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物的晶形 IV 的制备方法，其特征在于，在 110℃加热阿戈美拉汀直至完全熔化，然后在 50 和 70℃之间迅速冷却，并在 70℃维持约 5 小时直至结晶。

3. 药物组合物，包含作为活性成分的权利要求 1 的阿戈美拉汀的晶形 IV 以及一种或多种可药用的惰性无毒载体。

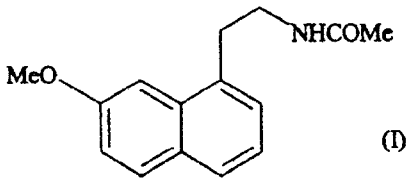
4. 权利要求 1 的式(I)化合物的晶形 IV 在制造治疗褪黑激素能紊乱的药物中的用途。

5. 权利要求 1 的式(I)化合物的晶形 IV 在制造治疗下列病症的药物中的用途：睡眠紊乱、紧张、焦虑、季节性情感障碍或严重抑郁症、心血管疾病、消化系统疾病、由时差导致的失眠和疲劳、精神分裂症、恐慌发作、忧郁症、食欲紊乱、肥胖症、失眠、精神紊乱、癫痫、糖尿病、帕金森病、老年性痴呆、与正常或病理性老化有关的各种紊乱、偏头痛、记忆丧失、阿尔茨海默病、脑循环紊乱，性功能障碍，用作排卵抑制剂和免疫调节剂，以及癌症。

阿戈美拉汀的新晶形 IV、它的制备方法和包含它的药物组合物

技术领域

本发明涉及阿戈美拉汀或式(I)的 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺的新晶形 IV:



(I)

它的制备方法以及包含它的药物组合物。

背景技术

阿戈美拉汀，或 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺，具有有价值的药理性质。

它确实具有双重的特征，一方面，它是褪黑激素能系统受体的激动剂，另一方面，它是 5-HT_{2C} 受体的拮抗剂。这些性质使得它在中枢神经系统中具有活性，更特别是在严重抑郁症(severe depression)、季节性情感障碍、睡眠紊乱、心血管疾病、消化系统疾病、由时差导致的失眠和疲劳、食欲紊乱和肥胖症的治疗中有活性。

阿戈美拉汀、它的制备和它的治疗用途在欧洲专利说明书 EP 0 447 285 中已有描述。

鉴于该化合物的药学价值，获得纯度优良、具有很确定晶形且重现性极好的该化合物是重要的，其结果是在制剂方面呈现出有价值的特性，并且足够稳定以使得它可长时间储存而没有对温度、光、湿度或氧气水平的特定要求。

专利说明书 EP 0 447 285 描述了阿戈美拉汀从 7-甲氧基-1-四氢萘酮起始的八步制备。但是，该文件中没有具体说明以可重现方式获得呈现这些

特性的阿戈美拉汀的条件。

发明内容

本申请人现已开发了新的合成方法，该方法可以以很确定的、重现性极好的晶形获得阿戈美拉汀，所述晶形在制剂方面尤其显示出有价值的特性。

更具体而言，本发明涉及式(I)化合物的晶形 IV，其以下列的粉末 X 射线衍射图表征，使用西门子 D5005 衍射计(铜对阴极)进行测定，以晶面间距 d、布拉格 2θ 角、强度和相对强度(以最强射线的百分数表示)表示：

2θ 角 (°) 实测值	d (Å) 实测值	强度 (%)
5.04	17.524	8
10.16	8.703	68
10.51	8.409	9
15.22	5.818	28
16.75	5.288	39
17.41	5.089	60
18.03	4.915	100
18.81	4.714	71
20.48	4.333	37
21.61	4.110	16
23.27	3.819	11
24.04	3.699	26
24.27	3.665	42
24.77	3.591	24
25.57	3.481	13
27.06	3.292	6
27.95	3.190	11

本发明还涉及式(I)化合物的晶形 IV 的制备方法，该方法的特征在于，于 110℃加热阿戈美拉汀直至完全熔化，然后在 50 和 70℃之间迅速冷却，并在 70℃维持约 5 小时直至结晶。

获得这种晶形的优点是其允许制备具有一致且可重现组成的药物制剂，当制剂用于口服施用时这是特别有益的。

对如此获得的晶形 IV 的药理研究已经证实它在中枢神经系统和微循环中具有重要活性，这使得阿戈美拉汀的晶形 IV 被确立可用于治疗下列

病症：紧张、睡眠紊乱、焦虑、严重抑郁症、季节性情感障碍、心血管疾病、消化系统疾病、由时差导致的失眠和疲劳、精神分裂症、恐慌发作、忧郁症、食欲紊乱、肥胖症、失眠、疼痛、精神紊乱、癫痫、糖尿病、帕金森病、老年性痴呆、与正常或病理性老化有关的各种紊乱、偏头痛、记忆丧失、阿尔茨海默病以及脑循环紊乱。在另一个活性领域，表明阿戈美拉汀的晶形 IV 可用于治疗性功能障碍，具有排卵抑制和免疫调节的性质，并且可用于治疗癌症。

阿戈美拉汀的晶形 IV 优选用于治疗严重抑郁症、季节性情感障碍、睡眠紊乱、心血管疾病、由时差导致的失眠和疲劳、食欲紊乱和肥胖症。

本发明还涉及包含作为活性成分的阿戈美拉汀的晶形 IV 以及一种或多种适宜的惰性无毒赋形剂的药物组合物。在本发明的药物组合物中，可以提及的更特别是适于口服、胃肠道外(静脉内或皮下)或经鼻施用的那些，例如片剂或糖衣丸、颗粒剂、舌下片、明胶胶囊、锭剂、栓剂、乳膏剂、软膏剂、皮肤凝胶、可注射制剂、可饮用混悬剂和可崩解糊剂。

根据紊乱的性质和严重性、施用途径以及患者的年龄及体重调节有用剂量。剂量在每天 0.1 mg 至 1 g 之间变化，一次或多次施用。

具体实施方式

下列的实施例说明本发明，但不以任何方式限制本发明。

实施例 1：N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺的晶形 IV

于 110℃加热 100g N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺直至完全熔化，然后在 50 和 70℃之间迅速冷却，并在 70℃维持 5 小时直至结晶。所得晶形 IV 以下列的粉末 X 射线衍射图表征，使用西门子 D5005 衍射计(铜对阴极)进行测定，以晶面间距 d、布拉格 2θ 角、强度和相对强度(以最强射线的百分数表示)表示：

2θ角(°) 实测值	d(Å) 实测值	强度 (%)
5.04	17.524	8
10.16	8.703	68
10.51	8.409	9
15.22	5.818	28
16.75	5.288	39
17.41	5.089	60
18.03	4.915	100
18.81	4.714	71
20.48	4.333	37
21.61	4.110	16
23.27	3.819	11
24.04	3.699	26
24.27	3.665	42
24.77	3.591	24
25.57	3.481	13
27.06	3.292	6
27.95	3.190	11

实施例2：药物组合物

制备1000片片剂的处方，每片含有25 mg剂量：

实施例1的化合物……25 g

乳糖一水合物……62 g

硬脂酸镁……1.3 g

玉米淀粉……26 g

麦芽糖糊精合剂……9 g

无水胶体二氧化硅……0.3 g

A型淀粉羟乙酸钠……4 g

硬脂酸……2.6 g

实施例3：药物组合物

制备1000片片剂的处方，每片含有25 mg剂量：

实施例1的化合物……25 g

乳糖一水合物……62 g

硬脂酸镁……1.3 g

聚维酮……9 g

无水胶体二氧化硅……0.3 g

羧甲基纤维素钠……30 g

硬脂酸……2.6 g