



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103827078 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201180072630. 4

CN 101921205 A, 2010. 12. 22,

(22) 申请日 2011. 08. 03

审查员 李满宇

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2011/001805 2011. 08. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/017903 EN 2013. 02. 07

(73) 专利权人 化学实验室国际股份公司

地址 意大利米兰

(72) 发明人 G · 贝尔托利尼 B · 德安杰利斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

C07C 231/00(2006. 01)

C07C 233/18(2006. 01)

(56) 对比文件

EP 2319827 A1, 2011. 05. 11,

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

制备阿戈美拉汀的晶型 I 的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种通过冷冻干燥制备阿戈美拉汀的晶型 I 的新方法。

1. 用于制备阿戈美拉汀的晶型 I 的方法,所述方法包括冷冻干燥阿戈美拉汀在有机溶剂中的溶液,所述有机溶剂适合冷冻干燥,能够溶解阿戈美拉汀,并且在所述冷冻干燥期间所述阿戈美拉汀不从其中沉淀。

2. 权利要求 1 的方法,其特征在于,所述有机溶剂选自 C1-C6 醇、芳香族溶剂、酯、醚、酮和乙腈。

3. 权利要求 1 或 2 的方法,其特征在于,所述溶剂选自叔丁醇、叔戊醇、甲苯、四氢呋喃、乙醚、丙酮和乙腈。

4. 权利要求 1 或 2 的方法,其特征在于,所述有机溶剂为叔丁醇。

5. 权利要求 1 或 2 的方法,其特征在于,所述溶液包含每升溶剂 10-100g 的阿戈美拉汀。

6. 权利要求 5 的方法,其特征在于,所述溶液包含每升溶剂 40-50g 的阿戈美拉汀。

7. 权利要求 1 或 2 的方法,其特征在于,将所述溶液冷冻至约 -20°C 。

8. 权利要求 7 的方法,其特征在于,向所述冷冻的溶液施加低于或等于 0.08 毫巴的真空。

制备阿戈美拉汀的晶型 I 的方法

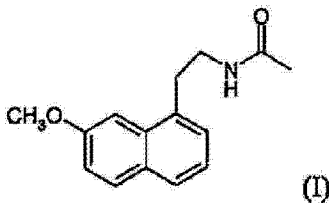
技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于制备阿戈美拉汀的晶型 I 的新方法,特别是冷冻干燥方法。

背景技术

[0002] 阿戈美拉汀是具有以下式 (I) 的抗抑郁药物

[0003]



[0004] 已经在专利 EP0447285 中描述并要求保护阿戈美拉汀。在所述文献中,通过 2-(7-甲氧基萘-1-基)-乙胺与乙酰氯之间的反应以及从异丙醚中的典型重结晶来获得阿戈美拉汀。由此获得的阿戈美拉汀的熔点为 109-110°C;没有提供该分子晶型类型的信息。

[0005] Acta Cryst., 1994, C50, 907-910 首次报导了阿戈美拉汀的晶型分析。

[0006] EP1564202 要求保护定义为“晶型 II”的晶型,其是通过乙醇中 2-(7-甲氧基萘-1-基)-乙胺与乙酸钠和乙酸酐之间的反应并用水/乙醇混合物洗涤沉淀来获得的。所述晶型的熔点为 108°C 并表现出特定的结晶特征。

[0007] 一系列连续专利描述了阿戈美拉汀的其他晶型,特别是根据特定方法(粉碎,雾化,在特定溶剂中结晶等)制备的晶型 III-VI。

[0008] EP2319827 描述了一种用于制备阿戈美拉汀的晶型 I 的方法,其对应于 Acta Cryst., 1994, C50, 907-910 所描述的方法,所述方法必需将阿戈美拉汀溶于与水混溶的有机溶剂中并将由此获得的溶液倒入温度等于或低于 30°C 的水中。

[0009] CN101704763A 也描述了一种用于制备阿戈美拉汀的晶型 I 的方法,其与 EP2319827 的方法非常相似,在 0°C -100°C 的温度下进行。

[0010] 然而,EP2319827 和 CN101704763A 中描述的方法有一些缺点。申请人已试图重复所述方法,并已观察到由于其产生不同的晶型并经常是阿戈美拉汀的不同晶型的混合物,其不可以以恒定的结果再现。

[0011] 因此,亟需用于制备阿戈美拉汀的晶型 I 的方法,其克服现有技术的缺点并可以恒定地再现。

发明内容

[0012] 现在已经令人惊讶地发现可以以简单可靠的方式,通过冷冻干燥方法制备阿戈美拉汀的晶型 I。

[0013] 因此,根据其实施方式,本发明涉及一种用于制备阿戈美拉汀的晶型 I 的方法,所述方法包括冷冻干燥阿戈美拉汀在有机溶剂中的溶液。

[0014] “阿戈美拉汀的晶型 I”在本文中也称为“阿戈美拉汀的多晶型 I”或“阿戈美拉汀形式 I”，指的是 Acta Cryst., 1994, C50, 907-910 中所述的晶型。

[0015] “阿戈美拉汀在有机溶剂中的溶液”表示在冷的情况下或通过加热，例如通过加热至 30-40℃将阿戈美拉汀溶于有机溶剂中而制备的溶液。

[0016] 起始阿戈美拉汀可以具有任何晶型并可以根据任何合成方法获得。

[0017] “有机溶剂”指适合冷冻干燥的，能够溶解阿戈美拉汀并且在冷冻干燥期间阿戈美拉汀不从其中沉淀的有机溶剂。

[0018] 例如，适合的有机溶剂选自低级醇，如 C1-C6 醇，如叔丁醇和叔戊醇；芳香族溶剂，如甲苯；酯，如乙酸乙酯；醚，如四氢呋喃和乙醚；酮，如丙酮；以及乙腈。优选的溶剂为叔丁醇。

[0019] 如果期望或必要，可以使用有机溶剂的混合物，例如上述溶剂的混合物。

[0020] 溶液中的阿戈美拉汀 / 溶剂比例并非关键且取决于使用的溶剂，有利地每升溶剂可以溶解 10-100g 阿戈美拉汀，例如约 30-70g，更优选每升溶剂溶解约 40-50g 阿戈美拉汀。

[0021] 本文中的术语“冷冻干燥”（或“冻干”）在低温和高真空下将先前冷冻的溶液的溶剂升华的技术过程。冷冻干燥是医药领域中已知的方法，并且可以根据本领域技术人员已知的常规程序进行。

[0022] 根据本发明的一实施方式，将阿戈美拉汀在适当溶剂中的溶液在合适的容器中快速冷冻至约 -20℃，或者在任何情况下至少至所用溶液的凝固点。根据优选的实施方式，将溶液保持冷冻一定时间段，如 24-60 小时，例如 48 小时。

[0023] 将真空施加至冷冻的溶液，例如低于 0.1 毫巴 (mbar)、有利地低于或等于 0.08 毫巴的真空度，由此引起溶剂的升华。

[0024] 如已知的，冷冻干燥完成时间取决于所用的操作条件，如温度、施加的真空度、待消除的溶剂量等。本领域技术人员能够在任何情况下选择操作条件并确定完成冷冻干燥过程所需的时间。

[0025] 根据一实施方式，如果需要，将阿戈美拉汀的溶液过滤，快速冷冻至适当的温度（即至少至溶液的凝固温度，这显然取决于所用的溶剂）并置于冷冻干燥器中。然后施加真空，例如等于或低于 0.08 毫巴，以起始溶剂升华过程。在升华过程结束时获得固体形式的晶型 I 的阿戈美拉汀。

[0026] 冷冻干燥器设备也是本领域已知的，其中也可以进行冷冻阶段；在这种情况下，全部冷冻干燥，即冷冻阶段和溶剂升华阶段均在所述冷冻干燥器中进行。

[0027] 本发明的方法相对于现有技术具有明显的优势。以完全出人意料和不可预期的方式，本发明的冷冻干燥方法总是允许获得阿戈美拉汀的晶型 I，并且相对于产生无法恒定再现的可变结果的现有技术的结晶方法显示出相当大的进步。

[0028] 此外，相对于使用有机溶剂与水的混合物的上述现有技术的方法，与再循环相互混溶的溶剂的组合如现有技术中使用的那些相比，使用单一溶剂的可能性允许更容易地回收和再循环所述溶剂。

[0029] 然而，如果期望或必要，本发明的方法不排除使用溶剂的混合物。

[0030] 根据其另一方面，本发明涉及一种药物组合物，其包含作为活性成分的根据本发明的方法获得的阿戈美拉汀的晶型 I。

具体实施方式

[0031] 现在通过非限制性说明的途径,通过以下实验实施例的方式更好地描述本发明。

[0032] 为了比较的目的还提供证实已知技术的缺点的实验实施例。

[0033] 实验部分

[0034] 实施例 1 制备阿戈美拉汀的晶型 I

[0035] 在 30-35℃ 下,将 3g 阿戈美拉汀溶于 70ml 叔丁醇中。将溶液过滤,快速冷冻至 -20℃ 并在此温度下保持 48 小时。在 TELSTAR LY0ALFA6 冷冻干燥器中于以下条件下升华冷冻溶液的溶剂:冷凝器温度 -50℃;真空度 0.07 毫巴;冷冻干燥时间:24 小时。

[0036] 由此以定量的收率获得晶型 I 的阿戈美拉汀。

[0037] 实施例 2 制备阿戈美拉汀的晶型 I

[0038] 在 30-35℃ 下,将 3g 阿戈美拉汀溶于 140ml 叔戊醇中。将溶液过滤,快速冷冻至 -20℃ 并在此温度下保持 48 小时。在 TELSTAR LY0ALFA6 冷冻干燥器中于以下条件下升华冷冻溶液的溶剂:冷凝器温度 -50℃;真空度 0.07 毫巴;冷冻干燥时间:48 小时。

[0039] 由此以定量的收率获得晶型 I 的阿戈美拉汀。

[0040] 比较例

[0041] 下面给出关于制备晶型 I 的现有技术所述方法实例的重复。

[0042] 比较例 (a)

[0043] 将 10g 阿戈美拉汀溶于 30ml 甲醇中。在低于 30℃ 的温度下,将溶液逐滴加至 200ml 水中。通过过滤并在 30℃ 下真空干燥来分离形成的晶体。获得了阿戈美拉汀的多晶型 I 和 II 的混合物。

[0044] 比较例 (b)

[0045] 将 10g 阿戈美拉汀溶于 50ml 丙酮中。在低于 30℃ 的温度下,将溶液逐滴加至 1000ml 水中。通过过滤并在 30℃ 下真空干燥来分离形成的晶体。获得了阿戈美拉汀的多晶型 II。