(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 102503886 A
(43)申请公布日 2012.06.20

(21)申请号 201110306056.6

(22)申请日 2011.10.11

(71)申请人 中山大学
地址 510275 广东省广州市新港西路 135 号

(72)发明人 闫岩 鲁统部 陈嘉媚

(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有限公司 44205
代理人 谭英强

(51)Int.Cl.
C07D 213/81(2006.01)
C07C 233/18(2006.01)
A61K 31/4409(2006.01)
A61K 31/165(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)

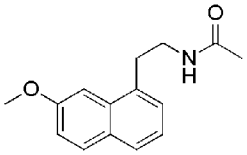
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 3 页

(54)发明名称

阿戈美拉汀-异烟碱共晶及其组合物和制备方法

(57)摘要

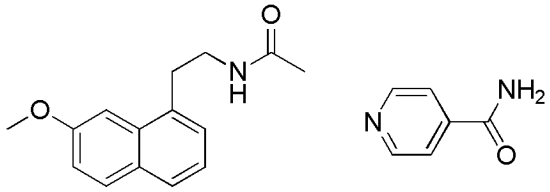
本发明公开了阿戈美拉汀-异烟碱共晶，其化学式如式I所示，



式(I)其衍射角度2θ角度为：10.20、14.43、15.97、17.64、18.57、19.22、19.91、20.68、21.39、21.66、21.94、23.16、24.28、24.75、25.42、29.54、29.90、30.39。通过将阿戈美拉汀和异烟碱熔融，之后冷却即可得到。本晶体制备简单，生产成本低。

CN 102503886 A

1. 阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶，其化学式如式 I 所示，



式 (I)

其衍射角度 2θ 角度（°）为：10.20、14.43、15.97、17.64、18.57、19.22、19.91、20.68、21.39、21.66、21.94、23.16、24.28、24.75、25.42、29.54、29.90、30.39。

2. 一种组合物，由权利要求 1 所述的阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶和药学上可接受的辅料组成。

3. 权利要求 1 所述的阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶的制备方法，包括如下步骤：

将阿戈美拉汀与异烟碱以摩尔比 1 ： 1 混合均匀；

将混合物加热至熔融；

冷却，洗涤，得到阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶。

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于：熔融的温度为 120 ～ 150℃。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于：熔融的温度为 125 ～ 140℃。

6. 根据权利要求 3 或 4 所述的制备方法，其特征在于：熔融后保温不少于 30min。

7. 根据权利要求 3 或 4 所述的制备方法，其特征在于：冷却后，使用水洗涤所得的固体两次。

阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶及其组合物和制备方法

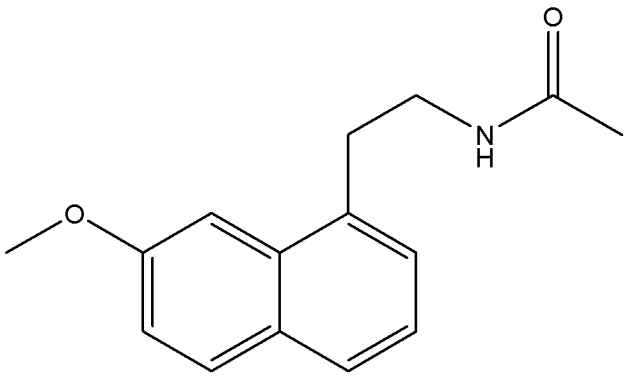
技术领域

[0001] 本发明涉及一种阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶及其组合物和制备方法。

背景技术

[0002] 阿戈美拉汀 (agomelatine)，化学名为 N-[2-(7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙基] 乙酰胺，其结构式为 ：

[0003]



[0004] 阿戈美拉汀是一个具有全新作用机制的抗抑郁新药，其商品名为 Valdoxan，是法国施维亚公司研发的第一个褪黑激素类抗抑郁药，能有效治疗抑郁症，具有改善睡眠参数、不影响性功能的特点。阿戈美拉汀于 1992 年首次合成报道，2009 年 2 月在欧盟获得上市批准。

[0005] 阿戈美拉汀的上市，是抑郁症治疗领域的一个新突破。它有两大独特的作用机理。第一、阿戈美拉汀是褪黑素 (MT_1MT_2) 受体的激动剂，MT_1MT_2 受体密集分布在人体的视交叉神经核团上，这一神经核团主要控制人类的睡眠节律，阿戈美拉汀通过对 MT_1MT_2 受体的激动作用，很好的改善了患者的睡眠质量，同时提高了患者在日间的觉醒状态。第二、阿戈美拉汀是五羟色胺 2c(5HT2c) 受体的拮抗剂。阿戈美拉汀分子直接与神经突触后膜的五羟色胺 2c(5HT2c) 受体结合，发挥其抗抑郁的疗效，且不增加突触间隙的五羟色胺浓度。这种独特的作用机理使得阿戈美拉汀在迅速有效的发挥其抗抑郁疗效的同时，最大限度的避免了药物副作用的发生。

[0006] 阿戈美拉汀的制备方法及用途已在专利 EP0447285 和 EP1564202 中进行了详细的描述。研究结果表明，迄今为止阿戈美拉汀存在两种复合物、两种溶剂化物和六种不同的晶型。专利 CN101481321A 描述了阿戈美拉汀两种卤化氢复合物及其制备方法。制备阿戈美拉汀氯化氢复合物的方法为 ：将阿戈美拉汀溶于乙酸乙酯溶液中，在室温下通入干燥的氯化氢气体至饱和，将所得固体用乙酸乙酯洗涤，30℃下干燥得到的阿戈美拉汀氯化氢复合物，纯度 99.8％，熔点 64-66℃。制备阿戈美拉汀溴化氢复合物的方法为 ：将阿戈美拉汀溶于乙酸乙酯中，室温下通入干燥的溴化氢气体至饱和，过滤，用乙酸乙酯洗涤，30℃干燥得到的阿戈美拉汀溴化氢复合物，纯度 99.3％，熔点 85-87℃。

[0007] CN101870662A 描述了阿戈美拉汀两种溶剂化物的制备方法，制备阿戈美拉汀与

乙二醇溶剂化物的方法为：将阿戈美拉汀与乙二醇以摩尔比 1 ： 2 混合，密封，在 100℃加热 2h 后，维持在 0℃使其充分结晶，得到白色固体为阿戈美拉汀与乙二醇溶剂化物，产率 98％，熔点 67.6℃。制备阿戈美拉汀与醋酸溶剂化物的方法为：将阿戈美拉汀溶于冰醋酸溶液中，然后将该溶液缓慢加入到反溶剂（石油醚、碳原子数≥ 5 的烷烃）中，静置结晶，得到白色固体，产率 95％，熔点 76.0℃。

[0008] CN1680284A、CN1907959A、CN1907957A、CN1907958A、CN101585779A 中分别描述了阿戈美拉汀晶型 II、III、IV、V、VI 的制备方法。其中 CN1907959A 描述的制备 III 型的方法，要求将阿戈美拉汀于 110℃熔融，然后缓慢降温直至得到晶体。CN1907957A 中描述的制备 IV 的方法，要求阿戈美拉汀于 110℃熔融，，将温度迅速冷却至 50 ～ 70℃，并维持约 5h 结晶。CN1907958A 中描述的制备 V 行的方法要将阿戈美拉汀置于变速高能行星磨型的机械研磨机中研磨 6h 制得。

[0009] 综上所述，现有阿戈美拉汀晶型，生产成本高，操作繁琐，并且现有阿戈美拉汀晶型的水溶性不好，影响药效发挥，因此需要制备出一种水溶性好且制备方法简单的阿戈美拉汀晶型。

发明内容

[0010] 本发明的一个目的在于提供阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶。

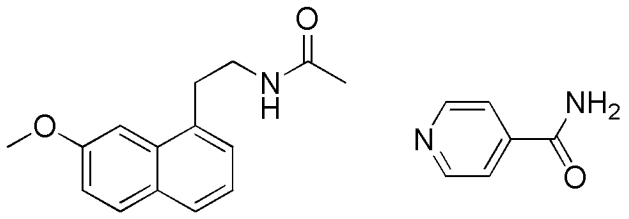
[0011] 本发明的另一个目的在于提供含有上述阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶的组合物。

[0012] 本发明的再一个目的在于提供上述阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶的制备方法。

[0013] 本发明所采取的技术方案是：

[0014] 阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶，其化学式如式 I 所示，

[0015]



[0016] 式 (I)

[0017] 其衍射角度 2θ 角度（°）为：10.20、14.43、15.97、17.64、18.57、19.22、19.91、20.68、21.39、21.66、21.94、23.16、24.28、24.75、25.42、29.54、29.90、30.39。

[0018] 一种组合物，由上述阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶和药学上可接受的辅料组成。

[0019] 阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶的制备方法，包括如下步骤：

[0020] 1) 将阿戈美拉汀与异烟碱以摩尔比 1 ： 1 混合均匀；

[0021] 2) 将混合物加热至熔融；

[0022] 3) 冷却，洗涤，得到阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶。

[0023] 熔融的温度为 120 ～ 150℃，优选的熔融温度为 125 ～ 140℃。

[0024] 优选的，熔融后保温不少于 30min。

[0025] 优选的，冷却后，使用水洗涤所得固体两次。

[0026] 本发明的有益效果是：

[0027] 本发明的阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶在水中的溶解度为 3.1mg/ml，而阿戈美拉汀在

水中的溶解度仅为0.73mg/ml。可见，本发明的阿戈美拉汀－异烟碱共晶水溶性较现有的阿戈美拉汀晶型要好，有助于其在体内的吸收，可更好的发挥其疗效。

[0028] 本发明的阿戈美拉汀－异烟碱共晶易于制备。

[0029] 本发明的制备方法操作简单，反应条件单一，且容易控制，无需严格控温操作，重现性好，制得的阿戈美拉汀－异烟碱共晶晶型纯度高，杂质含量低。

[0030] 本发明方法不需要任何有机溶剂，绿色环保，生产成本低。

附图说明

[0031] 图1是阿戈美拉汀－异烟碱共晶的单晶结构图；

[0032] 图2是阿戈美拉汀－异烟碱共晶的晶胞堆积图；

[0033] 图3是阿戈美拉汀－异烟碱共晶的X射线粉末衍射图；

[0034] 图4是阿戈美拉汀－异烟碱共晶的差示扫描量热(DSC)图；

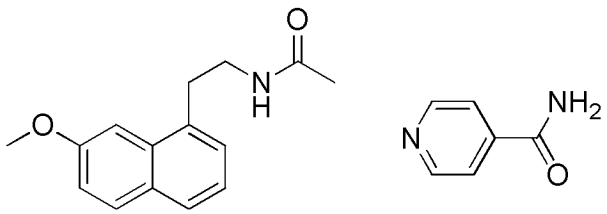
[0035] 图5是阿戈美拉汀－异烟碱共晶的红外光谱(IR)图；

[0036] 图6是阿戈美拉汀－异烟碱共晶的拉曼光谱图。

具体实施方式

[0037] 阿戈美拉汀－异烟碱共晶，其化学式如式I所示，

[0038]



[0039] 式(I)

[0040] 其衍射角度2θ角度(°)为：10.20、14.43、15.97、17.64、18.57、19.22、19.91、20.68、21.39、21.66、21.94、23.16、24.28、24.75、25.42、29.54、29.90、30.39。

[0041] 一种组合物，由上述阿戈美拉汀－异烟碱共晶和药学上可接受的辅料组成。

[0042] 阿戈美拉汀－异烟碱共晶的制备方法，包括如下步骤：

[0043] 1)将阿戈美拉汀与异烟碱以摩尔比1∶1混合均匀；

[0044] 2)将混合物加热至熔融；

[0045] 3)冷却，洗涤，得到阿戈美拉汀－异烟碱共晶。

[0046] 熔融的温度要保证阿戈美拉汀和异烟碱两者完全熔融且不分解，熔融的化合物可以在分子级上混合均匀。从实际生产考虑，熔融的温度可以选择为120～150℃，优选为125～140℃。

[0047] 优选的，为保证化合物混合均匀且制备的共晶纯度较高，熔融后恒温不少于30min。为保证其混合均匀，在熔融时可以适当搅拌。

[0048] 优选的，冷却后，使用水洗涤所得固体两次。

[0049] 下面结合实施例，进一步说明本发明。

[0050] 实施例1

[0051] 将50mg阿戈美拉汀与25mg异烟碱混合均匀，密封，加热至130℃，1h后，自然降

温至室温，将所得白色固体用 5mL 水洗两次，干燥，得到白色固体 73.5mg，产率 98％，熔点 119-121℃。

[0052] 实施例 2

[0053] 将 100mg 阿戈美拉汀与 50mg 异烟碱混合均匀，密封，加热至 128℃，1h 后，自然降温至室温，将所得白色固体用 10mL 水洗两次，干燥，得到白色固体 145.5g，产率 97％，熔点 119-121℃。将所得固体溶于四氢呋喃中，过滤，将滤液静置挥发，得到无色块状晶体。

[0054] 实施例 3

[0055] 将 100mg 阿戈美拉汀与 50mg 异烟碱混合均匀，密封，加热至 130 ～ 140℃，0.5h 后，自然降温至室温，将所得白色固体用 10mL 水洗两次，干燥，得到白色固体 147mg，产率 98％，熔点 119-121℃。

[0056] 实施例 4

[0057] 将 100mg 阿戈美拉汀与 50mg 异烟碱混合均匀，密封，加热至 140 ～ 150℃，0.5h 后，自然降温至室温，将所得白色固体用 10mL 水洗两次，干燥，得到白色固体 146g，产率 97％，熔点 119-121℃。

[0058] 实施例 5

[0059] 将 500mg 阿戈美拉汀与 250mg 异烟碱混合均匀，密封，加热至 135℃，1h 后，自然降温至室温，将所得白色固体用 30mL 水洗两次，干燥，得到白色固体 720g，产率 96％，熔点 119-121℃。

[0060] 实施例 6

[0061] 将 500mg 阿戈美拉汀与 250mg 异烟碱混合均匀，密封，加热至 137℃，1h 后，自然降温至室温，将所得白色固体用 30mL 水洗两次，干燥，得到白色固体 727g，产率 97％，熔点 119-121℃。

[0062] 实施例 7

[0063] 将 1g 阿戈美拉汀与 500mg 异烟碱混合均匀，密封，加热至 135℃，1h 后，自然降温至室温，将所得白色固体用 30mL 水洗两次，干燥，得到白色固体 1.47g，产率 98％，熔点 119-121℃。

[0064] 实施例 8

[0065] 将 1g 阿戈美拉汀与 500mg 异烟碱混合均匀，密封，加热至 135 ～ 140℃，45min 后，自然降温至室温，将所得白色固体用 30mL 水洗两次，干燥，得到白色固体 1.48g，产率 98％，熔点 119-121℃。

[0066] 实施例 9

[0067] 将 3g 阿戈美拉汀与 1.5g 异烟碱混合均匀，密封，加热至 145 ～ 150℃，1h 后，自然降温至室温，将所得白色固体用 30mL 水洗两次，干燥，得到白色固体 4.35g，产率 96％，熔点 119-121℃。

[0068] 实施例 10

[0069] 将 5g 阿戈美拉汀与 2.5g 异烟碱混合均匀，密封，加热至 120 ～ 125℃，2h 后，自然降温至室温，将所得白色固体用 30mL 水洗两次，干燥，得到白色固体 7.2g，产率 96％，熔点 119-121℃。

[0070] 阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶晶体参数测定

[0071] 取实施例 1 制得的阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶进行晶体参数测定

[0072] 测定阿戈美拉汀-异烟碱共晶粉末衍射图采用的仪器为Bruker D8 Advance，测定条件如下：Cu Kα，40kV，40mV 光源，步长 0.018°，扫描速度 10°/min，扫描范围 5～50°，室温，其特征峰位置的衍射角度 2θ 为 10.20、14.43、15.97、17.64、18.57、19.22、19.91、20.68、21.39、21.66、21.94、23.16、24.28、24.75、25.42、29.54、29.90、30.39。粉末衍射图如图 3 所示。实施例 1 中所得阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶，其干燥后的粉末产品测试 X 射线衍射图中，晶面间距 d、布拉格 2θ 角和相对强度值为：

[0073]

2θ/degree	d/Å	相对强度 I/%
10.20	8.6659	39.5
14.43	6.132	45.2
15.97	5.546	20.1
17.64	5.023	60.2
18.57	4.774	100
19.22	4.614	60.0
19.91	4.456	16.8
20.68	4.292	30.5
21.39	4.151	11.8
21.66	4.099	38.8
21.94	4.049	31.9
23.16	3.837	18.9
24.28	3.663	21.9
24.75	3.594	17.6
25.42	3.501	95.4
27.32	3.262	51.0
29.55	3.021	13.1
29.90	2.986	13.8
30.39	2.939	16.1

[0074] 使用 Agilent Xcalibur Nova X 射线单晶衍射仪测定实施例 2 中所得单晶的晶体结构，采用 Cu Kα 射线，用 CCD 探测器收集数据。所有晶体结构均使用使用 SHELXS-97 程序，由直接法解出，用 SHELXL-97 程序以全矩阵最小二乘法修正结构，氢原子坐标由理论计算加入。其晶体学参数如下表所示：

[0075] 阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶的晶体学参数表

[0076]

分子式	$C_{21}H_{23}N_3O_3$
分子量	365.42
温度	293(2) K
波长	1.54178 Å
晶系，空间群	正交， $P2_12_12_1$
晶胞参数	a = 7.97540(10) Å α= 90°
	b = 8.9243(2) Å β= 90°
	c = 27.7850(4) Å γ = 90°
晶胞体积	1977.59(6) $Å^3$
Z 值, 理论密度	4, 1.227 mg/m^3
线性吸收系数	0.674 mm^{-1}
结构因子 F(000)	776
晶体尺寸	0.20 × 0.20 ×0.05 mm
数据收集范围 θ	3.18 ～72.41°
晶面指标范围	-9<=h<=9, -10<=k<=10, -33<=l<=23
衍射点总数/独立衍射点数目	5451 / 3450 [R(int) = 0.0272]
完整率（θ= 72.41）	97.5 %
最大/最小透过率	0.9671 /0.8769
独立衍射点数据/限制/精修参数	3450 / 0 / 250
拟合优度因子 GOOF 值	1.077
R 因子[I>2σ(I)]*	R1 = 0.0449, wR2 = 0.1142
R 因子（全部数据）	R1 = 0.0559, wR2 = 0.1424
最大残余电子峰/谷	0.112/ -0.147 e. $Å^3$

[0077] $*R1 = \Sigma ||Fo|-|Fc|| / \Sigma |Fo|$, $wR2 = [\Sigma w(Fo^2-Fc^2)^2 / \Sigma w(Fo^2)^2]^{1/2}$, $w = [\sigma^2(Fo)^2+(0.1(\max(0,Fo^2)+2Fc^2)/3)^2]^{-1}$

[0078] 根据上述晶体参数，绘制得到其单晶结构图和晶胞堆积图，分别如图 1 和图 2 所示。

[0079] 使用Netzsch STA 409PC同步热分析仪，对实施例1阿戈美拉汀-异烟碱共晶进行热分析，其差示扫描量热 (DSC) 图如图 4 所示。从图中可以看出，所得的共晶为单一晶型，且熔点与原料均不相同（阿戈美拉汀熔点为 107℃，异烟碱熔点为 155℃）。

[0080] 使用 Bruker EQUINOX 55 傅里叶红外光谱仪，对实施例 1 阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶进行红外光谱分析，其红外光谱 (IR) 图如图 5 所示。从图中可以看出，其红外光谱峰位置为 (cm^{-1})：3281、3075、2936、1693、1634、1599、1553、1510、1412、1297、1251、1215、1182、907、858、755、743。阿戈美拉汀与异烟碱共晶的特征峰，1634nm 处为阿戈美拉汀羰基的伸缩振动峰，1693 为异烟碱伯酰胺的羰基伸缩振动峰。

[0081] 使用 Renishaw INVIA 激光显微拉曼光谱仪，对实施例 1 阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶

进行红拉曼谱分析，其拉曼光谱图如图 6 所示。从图中可以看出，共晶的拉曼特征峰。

[0082] 将本发明的阿戈美拉汀 - 异烟碱共晶与可接受的药用辅料混合，即可得到更易于吸收的新组合物。

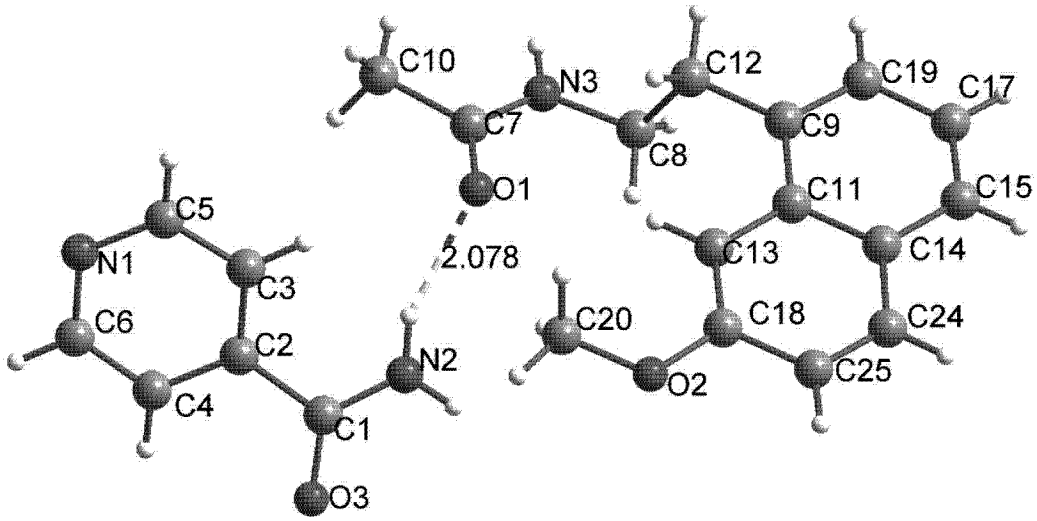

C10
N3
C12
C19
C17
C7
C9
C8
O1
C11
C15
C5
2.078
C13
C14
N1
C3
C6
C20
C18
C24
C2
N2
C25
O2
C4
C1
O3

图 1

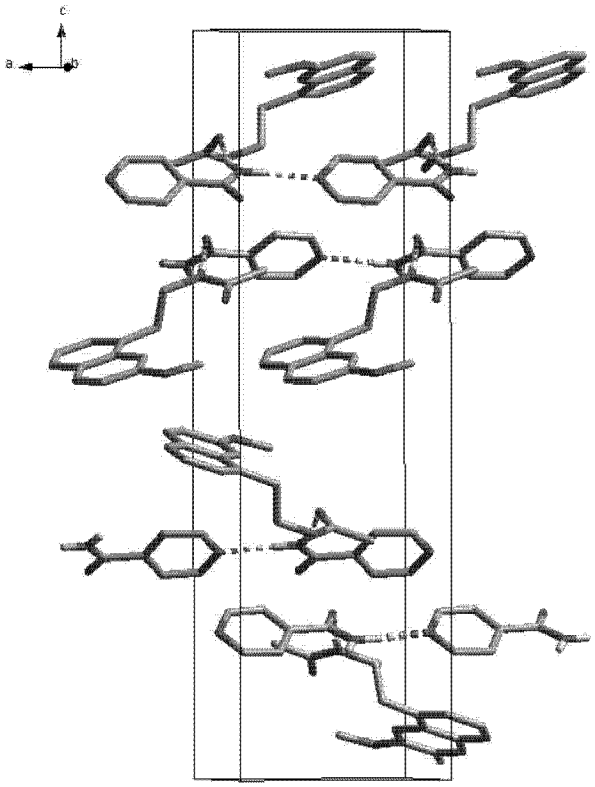

c
a
b

图 2

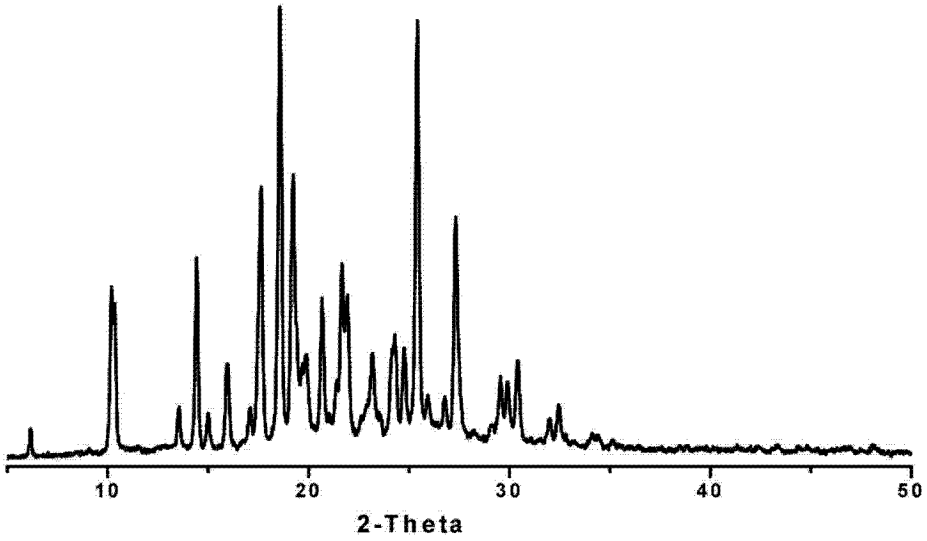

10
20
30
40
50
2-Theta

图 3

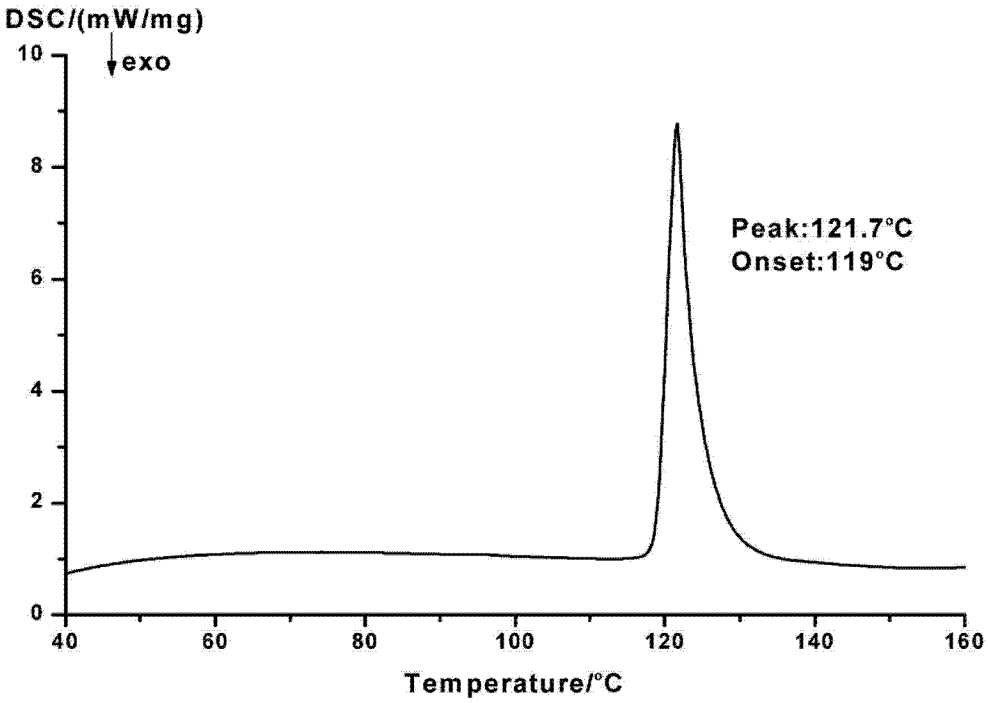

DSC/(mW/mg)
exo
10
8
6
4
2
0
Peak:121.7°C
Onset:119°C
40
60
80
100
120
140
160
Temperature/°C

图 4

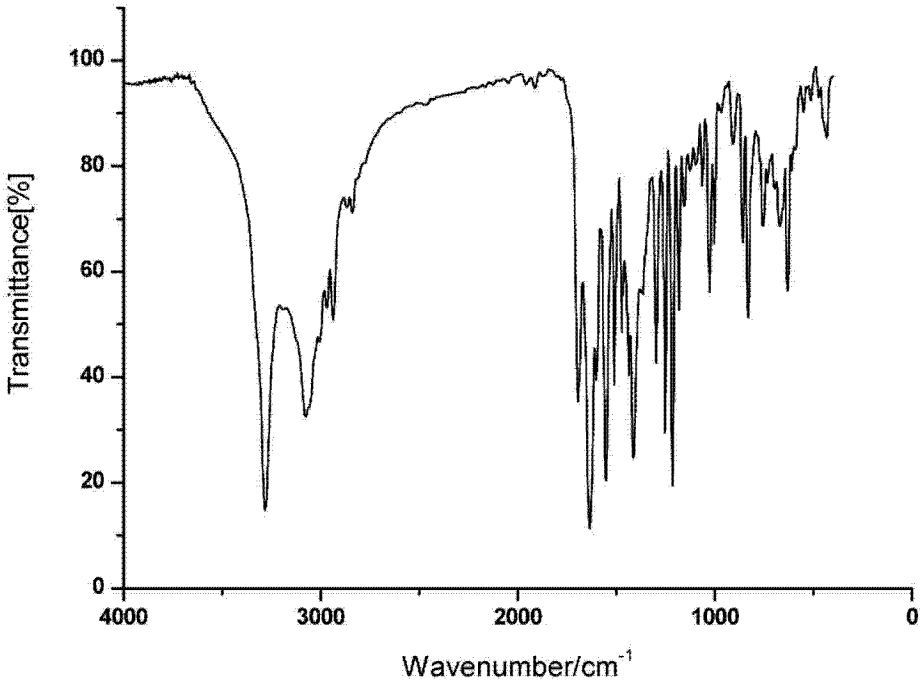

Transmittance[%]
100
80
60
40
20
0
4000
3000
2000
1000
0
Wavenumber/cm-1

图 5

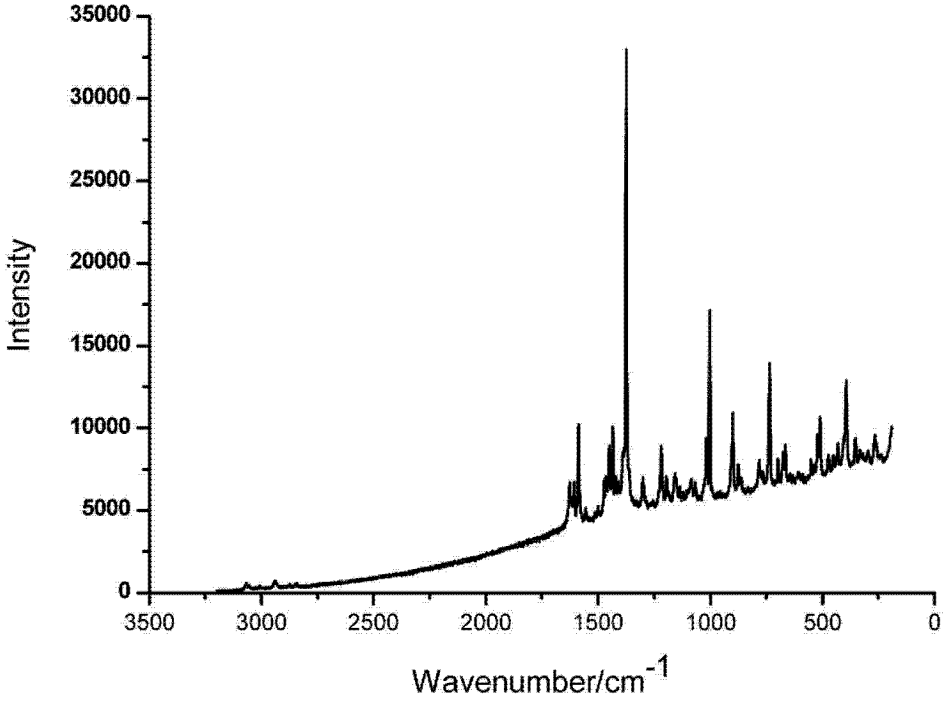

Intensity
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
Wavenumber/cm-1

图 6