

## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102633785 A

(43) 申请公布日 2012.08.15

(21) 申请号 201210115137.2

(22) 申请日 2012.04.18

(71) 申请人 吉林三善恩科技开发有限公司  
地址 132011 吉林省吉林市高新区深圳街  
86 号创业园 E2 东侧

(72) 发明人 张婷婷 赵晓君 罗亚楠 刘磊  
韩冰 朱广山

(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 张景林 刘喜生

(51) Int. Cl.  
C07D 413/04 (2006.01)

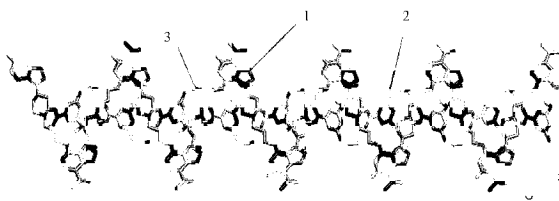
权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 1 页

### (54) 发明名称

一种新型伊潘立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,具体涉及一种新型伊潘立酮药物共晶及其制备方法。该药物共晶是以伊潘立酮作为药物活性成分,以 3,5-二羟基苯甲酸为前驱体,一个伊潘立酮分子、一个 3,5-二羟基苯甲酸分子和一个水分子通过氢键和堆积作用共同构成伊潘立酮药物共晶的基本结构单元。药物共晶以乙醇为溶剂,采用回流-室温扩散挥发的方法制备得到,由于所选用的有机溶剂的沸点较低,故在回流过滤后溶剂挥发的过程中即有晶体结晶出来。本发明制备的药物共晶在继承了传统原料药在治疗精神分裂症特性外,在其溶解性、稳定性和生物利用度上都有了明显的改观。



1. 一种伊潘立酮药物共晶,其特征在于:以伊潘立酮作为药物活性成分,以 3,5-二羟基苯甲酸为前驱体,一个伊潘立酮分子、一个 3,5-二羟基苯甲酸分子和一个水分子通过氢键和堆积作用构成伊潘立酮药物共晶的基本结构单元,伊潘立酮分子通过  $\pi-\pi$  堆积作用形成 Z 型链,即一个伊潘立酮分子中五元环并六元环双环中的六元环与另一个伊潘立酮分子的六元环在 X 方向堆积而成,3,5-二羟基苯甲酸分子连接水分子和伊潘立酮分子在 YZ 面伸展而构成伊潘立酮共晶分子的三维结构;其中,3,5-二羟基苯甲酸分子中一个羟基上的 O 原子作为氢键受体与水分子上的 H 原子作为氢键给体形成氢键;3,5-二羟基苯甲酸分子中羧基上的 H 原子作为氢键给体与伊潘立酮分子中嘧啶环上的 N 原子作为氢键受体而形成氢键;3,5-二羟基苯甲酸分子中另一个羟基上的氢原子作为氢键给体与伊潘立酮分子中柔性链上的 O 原子和六元环上的羰基氧作为氢键受体形成氢键,该氢键属于双重氢键;该药物共晶空间群为单斜晶系,其轴长  $a = 7.8024 \sim 7.9024$ ,  $b = 13.8145 \sim 13.9145$ ,  $c = 13.9711 \sim 14.0711$ , 轴角  $\alpha = 89.950 \sim 90.050$ ,  $\beta = 105.237 \sim 105.337$ ,  $\gamma = 89.950 \sim 90.050$ 。

2. 权利要求 1 所述的一种伊潘立酮药物共晶的制备方法,其步骤如下:

(1) 将质量比为 1 : 1 ~ 1 : 4 的伊潘立酮和 3,5-二羟基苯甲酸、溶剂乙醇一并置于圆底烧瓶中,反应体系的固含量为 8 ~ 20mg/ml;

(2) 在圆底烧瓶上架好回流装置,升高反应体系的温度至 85 ~ 95°C,反应体系开始回流,然后开启冷凝水并同时开启磁力搅拌器,搅拌下回流反应 2 ~ 4h;

(3) 搅拌停止后将反应液过滤,滤出不溶物后将滤液置于透明玻璃小瓶中于室温环境下放置 5 ~ 10 小时后有晶体生成,即伊潘立酮药物共晶。

## 一种新型伊潘立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,具体涉及一种新型伊潘立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。

[0003] 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。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躯体通过氢键连接形成新的晶体。

[0004] 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,其中结构和组成成分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。

[0005] 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。

[0006] 对于仿制药公司来说,如何研发出药物的新晶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。

### 发明内容

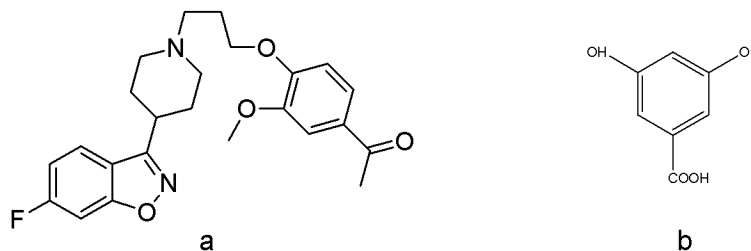
[0007] 本发明的目的在于提供一种新型结构的伊潘立酮药物共晶及其制备方法,并对其

晶体结构进行测试,对其性能进行表征。

[0008] 本发明所选用原料药伊潘立酮作为药物活性成分(API),选用的前驱体为3,5-二羟基苯甲酸,从而得到一种新型结构的药物共晶。

[0009] 发明中用到的药物活性成分(API)为伊潘立酮,化学名称为6,7,8,9-四氢-3-(2-(4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基)乙基)-9-羟基-2-甲基-4H-吡啶并[2,1-a]嘧啶-4-酮,分子式为 $C_{24}H_{27}FN_2O_4$ ,其结构式如a所示。发明中用到的共晶前驱体(cocrystal former)为3,5-二羟基苯甲酸,分子式为 $C_7H_6O_4$ ,其结构式如b所示。

[0010]



[0011] 新晶型是一个伊潘立酮分子、一个3,5-二羟基苯甲酸分子和一个水分子通过氢键和堆积作用构成伊潘立酮药物共晶的基本结构单元,伊潘立酮分子通过 $\pi-\pi$ 堆积作用形成Z型链,即一个伊潘立酮分子中五元环并六元环双环中的六元环与另一个伊潘立酮分子的六元环在X方向堆积而成,3,5-二羟基苯甲酸分子连接水分子和伊潘立酮分子在YZ面伸展而构成伊潘立酮共晶分子的三维结构;其中,3,5-二羟基苯甲酸分子中一个羟基上的O原子作为氢键受体与水分子上的H原子作为氢键给体形成氢键;3,5-二羟基苯甲酸分子中羧基上的H原子作为氢键给体与伊潘立酮分子中嘧啶环上的N原子作为氢键受体而形成氢键;3,5-二羟基苯甲酸分子中另一个羟基上的氢原子作为氢键给体与伊潘立酮分子中柔性链上的O原子和六元环上的羰基氧作为氢键受体形成氢键,该氢键属于双重氢键。

[0012] 本发明制备得到的伊潘立酮药物共晶空间群为单斜晶系,其轴长 $a = 7.8024 \sim 7.9024$ , $b = 13.8145 \sim 13.9145$ , $c = 13.9711 \sim 14.0711$ ,轴角 $\alpha = 89.950^\circ \sim 90.050^\circ$ , $\beta = 105.237^\circ \sim 105.337^\circ$ , $\gamma = 89.950^\circ \sim 90.050^\circ$ 。XRD谱特征峰值出现在 $9.092^\circ \sim 9.192^\circ$ , $13.043^\circ \sim 13.143^\circ$ , $14.247^\circ \sim 14.347^\circ$ , $17.295^\circ \sim 17.395^\circ$ , $18.292^\circ \sim 18.392^\circ$ , $19.609^\circ \sim 19.709^\circ$ , $23.353^\circ \sim 23.453^\circ$ 。

[0013] 本发明所述的伊潘立酮药物共晶以乙醇为溶剂,采用回流-室温扩散挥发的方法制备得到,由于所选用的有机溶剂的沸点较低,故在回流过滤后溶剂挥发的过程中即有晶体结晶出来。其步骤如下:

[0014] (1) 将质量比为1:1~1:4的伊潘立酮和3,5-二羟基苯甲酸、溶剂乙醇一并置于圆底烧瓶中,反应体系的固含量为8~20mg/ml;

[0015] (2) 在圆底烧瓶上架好回流装置,升高反应体系的温度至85~95 $^\circ\text{C}$ ,反应体系开始回流,然后开启冷凝水并同时开启磁力搅拌器,搅拌下回流反应2~4h;

[0016] (3) 搅拌停止后将反应液过滤,滤出不溶物后将滤液置于透明玻璃小瓶中于室温环境下放置5~10小时后有晶体生成,即本发明所述的伊潘立酮药物共晶。

[0017] 本发明中检测药物共晶结构及性能的仪器如下:

[0018] 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

[0019] 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  $8^\circ/\text{min}$ 。

[0020] 伊潘立酮原料药为 2009 年获美国 FDA 批准上市,用于成人急性精神分裂症治疗。它可能成为首个个性化精神病治疗药,它的上市有可能成为治疗精神分裂症的第一个基因靶向性药物。精神神经系统用药作为临床用药的重要类别,在全球药物市场一直扮演着非常重要的角色,约占全球药物市场的 10%。随着大量新型治疗药物被广泛使用在临床,带动了整个市场的高速增长,精神神经领域也成为国内外医药公司新药的研发热点。

[0021] 伊潘立酮是混合型多巴胺 D2/5-羟色胺 5HT<sub>2A</sub> 受体阻断剂,属非典型精神抑制药。它的高亲和性地结合于 5-羟色胺 5HT<sub>2A</sub> 和多巴胺 D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 受体,对多巴胺 D<sub>4</sub> 和 5-羟色胺 5HT<sub>6</sub>、5HT<sub>7</sub> 和去甲肾上腺素 NE  $\alpha$  1 受体中度亲和性,对 5HT<sub>1A</sub>、多巴胺 D<sub>1</sub> 和组胺 H<sub>1</sub> 受体低亲和性,对胆碱能蕈毒碱受体无可检测的亲和性。它通过对多巴胺 D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、5-羟色胺 5HT<sub>1A</sub> 和去甲肾上腺素 NE  $\alpha$  1/ $\alpha$  2c 受体阻断发挥作用。

[0022] 本发明制备的药物共晶在继承了传统原料药在治疗精神分裂症特性外,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:伊潘立酮药物共晶结构单元示意图;

[0024] 如图所示,一个伊潘立酮分子(1)、一个 3,5-二羟基苯甲酸分子(2)和一个水分子(3)通过氢键和堆积作用构成伊潘立酮药物共晶的基本结构单元,伊潘立酮分子通过  $\pi-\pi$  堆积作用形成 Z 型链,即一个伊潘立酮分子中五元环并六元环双环中的六元环与另一个伊潘立酮分子的六元环在 X 方向堆积而成,3,5-二羟基苯甲酸分子连接水分子和伊潘立酮分子在 YZ 面伸展而构成伊潘立酮共晶分子的三维结构;其中,3,5-二羟基苯甲酸分子中一个羟基上的 O 原子作为氢键受体与水分子上的 H 原子作为氢键给体形成氢键;3,5-二羟基苯甲酸分子中羧基上的 H 原子作为氢键给体与伊潘立酮分子中嘧啶环上的 N 原子作为氢键受体而形成氢键;3,5-二羟基苯甲酸分子中另一个羟基上的氢原子作为氢键给体与伊潘立酮分子中柔性链上的 O 原子和六元环上的羰基氧作为氢键受体形成氢键,该氢键属于双重氢键。

[0025] 实施例 1 制备的药物共晶的晶胞参数如下:轴长  $a = 7.8524$ ,  $b = 13.8645$ ,  $c = 14.0211$ ,轴角  $\alpha = 90.000^\circ$ ,  $\beta = 105.287$ ,  $\gamma = 90.000^\circ$ 。

[0026] 图 2:伊潘立酮实验得到的共晶的 XRD 谱图与模拟得到的晶体 XRD 谱图。

[0027] 如图所示,从合成的该共晶的 X-射线衍射谱峰中可以看出在  $9.1429^\circ$ 、 $13.093^\circ$ 、 $14.297^\circ$ 、 $17.345^\circ$ 、 $18.342^\circ$ 、 $19.659^\circ$  和  $23.403^\circ$  位置处出现一系列特征峰,这些特征峰与根据晶体结构数据并通过 Materials Studio 软件所模拟出来的药物共晶的特征峰是相符的。

#### 具体实施方式

[0028] 实施例 1:

[0029] 使用伊潘立酮和 3,5-二羟基苯甲酸合成共晶:

[0030] 称量:

[0031] 反应物按伊潘立酮：3,5-二羟基苯甲酸=1：1 质量比投料。用分析天平准确称取 20.00mg 伊潘立酮和 20mg3,5-二羟基苯甲酸于 25ml 单口圆底烧瓶中。

[0032] 原料药的溶解：

[0033] 用 5ml 移液管准确量取 5ml 乙醇分别于 25ml 单口圆底烧瓶中。

[0034] 回流-挥发法：

[0035] 放入搅拌子于上述溶解均匀的伊潘立酮和 3,5-二羟基苯甲酸的圆底烧瓶中,架好回流装置,回流时间为 2h,回流温度为 90℃,开启磁力搅拌器和冷凝水。

[0036] 回流后将反应液过滤,将滤液置于 25ml 透明玻璃小瓶中,室温下放置。通过溶剂缓慢挥发 6h 后即有透明的块状晶体生成,称重所得共晶质量为 0.02g。

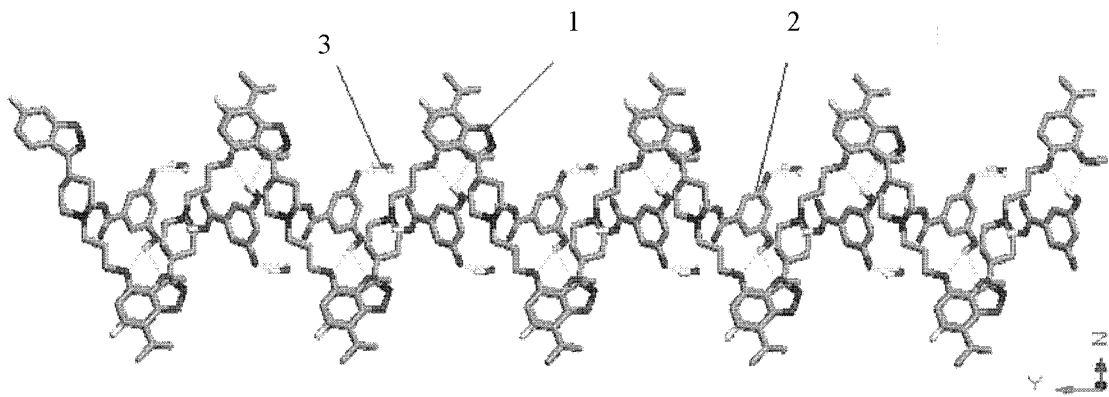


图 1

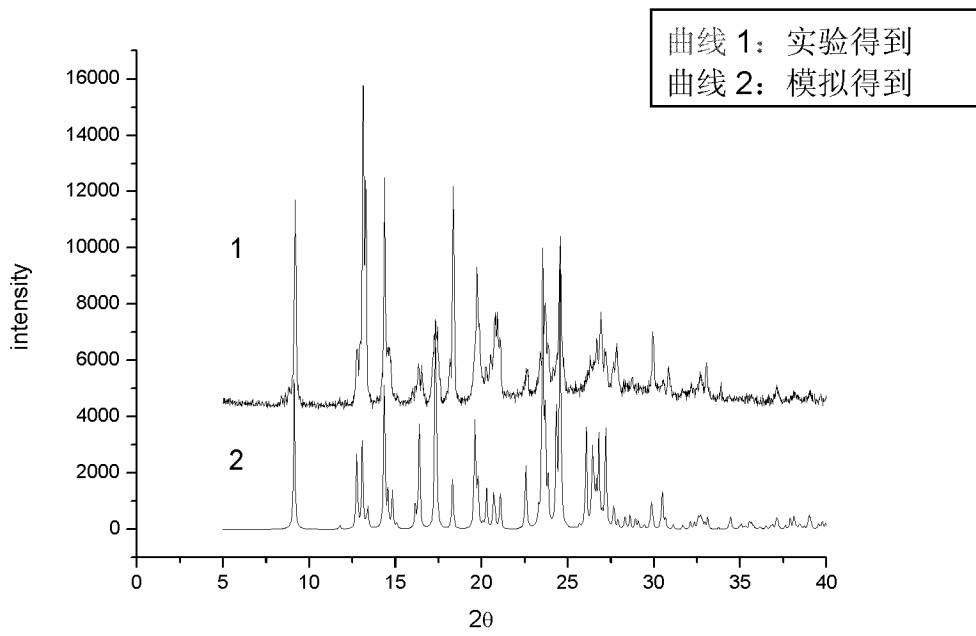


图 2