



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108864100 B

(45) 授权公告日 2021.04.23

(21) 申请号 201810870846.9

(22) 申请日 2018.08.02

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108864100 A

(43) 申请公布日 2018.11.23

(73) 专利权人 中国海洋大学

地址 266100 山东省青岛市崂山区松岭路
238号

(72) 发明人 李延团 宋昱 刘方 王凌阳

焉翠蔚 吴智勇

(51) Int. Cl.

C07D 473/38 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 106008277 A, 2016.10.20

CN 107629010 A, 2018.01.26

Lin-Lin Xu等. Improving the Solubility of 6-Mercaptopurine via Cocrystals and Salts.《Crystal Growth&Design》.2012,第12卷(第12期),6004-6011.

Okky Dwichandra Putra等. Drug-Drug Multicomponent Crystals as an Effective Technique to Overcome Weaknesses in Parent Drugs.《Crystal Growth&Design》.2016,第16卷(第7期),3577-3581.

审查员 仲艳雯

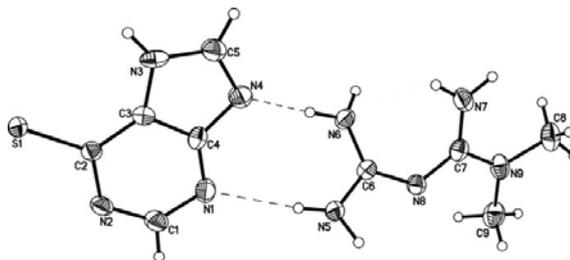
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

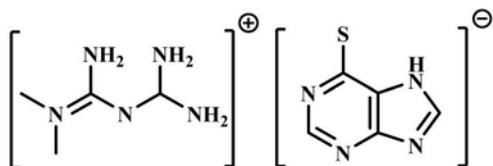
一种巯嘌呤与二甲双胍的盐、其制备方法及其晶体结构

(57) 摘要

一种巯嘌呤与二甲双胍的盐、其制备方法及其晶体结构,本发明涉及药物化学领域。该巯嘌呤二甲双胍盐的分子式为 $C_9H_{15}N_9S$,由一个二甲双胍阳离子与一个巯嘌呤阴离子构成基本结构单元。该盐属于单斜晶系,空间群为 Cc 。以巯嘌呤原料药与二甲双胍游离碱为原料,按摩尔比为1:1将两者混合溶解到甲醇中反应,以乙醇为溶剂重结晶得到高纯度的巯嘌呤二甲双胍盐。本发明所述的巯嘌呤二甲双胍盐改善了巯嘌呤的溶解性,有利于提高巯嘌呤的生物利用度。由于该盐结构中不存在任何结晶的溶剂分子,因此室温条件下长期放置仍能保持其晶体的骨架结构,无任何变质现象。



1. 一种结构如式(I)所示的巯嘌呤与二甲双胍的盐的晶体,其特征在于该盐的分子式为 $C_9H_{15}N_9S$,由一个二甲双胍阳离子和一个巯嘌呤阴离子组成:



巯嘌呤二甲双胍盐的结构式(I);

所述巯嘌呤二甲双胍盐的PXRD特征衍射峰出现在 $10.780^\circ \pm 0.2$ 、 $14.477^\circ \pm 0.2$ 、 $19.321^\circ \pm 0.2$ 、 $20.703^\circ \pm 0.2$ 、 $23.757^\circ \pm 0.2$ 、 $25.538^\circ \pm 0.2$ 、 $31.177^\circ \pm 0.2$ 处。

2. 如权利要求1所述的巯嘌呤与二甲双胍的盐的晶体,其特征在于所述巯嘌呤二甲双胍盐的PXRD特征衍射峰出现在 $10.780^\circ \pm 0.1$ 、 $14.477^\circ \pm 0.1$ 、 $19.321^\circ \pm 0.1$ 、 $20.703^\circ \pm 0.1$ 、 $23.757^\circ \pm 0.1$ 、 $25.538^\circ \pm 0.1$ 、 $31.177^\circ \pm 0.1$ 处。

3. 如权利要求1所述的巯嘌呤与二甲双胍的盐的晶体,其特征在于所述巯嘌呤二甲双胍盐的PXRD特征衍射峰出现在 10.780° 、 14.477° 、 19.321° 、 20.703° 、 23.757° 、 25.538° 、 31.177° 处。

4. 如权利要求1所述的巯嘌呤与二甲双胍的盐的晶体,其特征在于所述巯嘌呤二甲双胍盐的晶体结构,属于单斜晶系,空间群为Cc,晶胞参数为:

$a=8.53\sim 8.93 \text{ \AA}$ 、 $b=16.20\sim 16.60 \text{ \AA}$ 、 $c=9.15\sim 9.55 \text{ \AA}$ 、 $\alpha = \gamma = 90^\circ$ 、 $\beta = 100.91\sim 101.31^\circ$ 。

5. 如权利要求1-4任一项所述的巯嘌呤二甲双胍盐晶体的制备方法,其特征在于这种盐晶体的制备方法按以下步骤实现:

在氮气保护下,将巯嘌呤原料药与二甲双胍游离碱混合,加入甲醇,搅拌至有沉淀析出,过滤,沉淀用醇类溶剂重结晶,真空干燥,得到巯嘌呤二甲双胍盐晶体。

6. 如权利要求1-4任一项所述的巯嘌呤二甲双胍盐晶体的制备方法,其特征在于这种盐晶体的制备方法按以下步骤实现:

在氮气保护下,按摩尔比为1:1将巯嘌呤原料药与二甲双胍游离碱置于圆底烧瓶中,加入甲醇使混合物粉末完全溶解,搅拌至有沉淀析出,继续搅拌12~48h后过滤,分别用甲醇和乙醚洗涤沉淀多次得粗产物,用醇类溶剂重结晶,真空干燥,得到巯嘌呤二甲双胍盐晶体。

7. 根据权利要求6所述的巯嘌呤二甲双胍盐晶体的制备方法,其特征在于所述混合物粉末与甲醇的固液比为0.5g:(10~15)mL。

8. 根据权利要求6所述的巯嘌呤二甲双胍盐晶体的制备方法,其特征在于所述醇类重结晶溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇。

一种巯嘌呤与二甲双胍的盐、其制备方法及晶体结构

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域，具体涉及一种巯嘌呤与二甲双胍的盐、其制备方法及晶体结构。

背景技术

[0002] 癌症是严重危害人类健康的重大疾病之一，其发病率和死亡率均呈持续上升趋势，已成为人类健康的第一杀手。据世界卫生组织统计结果显示，每年全球癌症新发病例超过1000万，死亡数超800万，如果不采取有效措施，预计到2030年全球每年的癌症死亡人数将可能达1700万。因此，如何有效地治疗和预防癌症已成为医学领域亟待解决的难题之一。

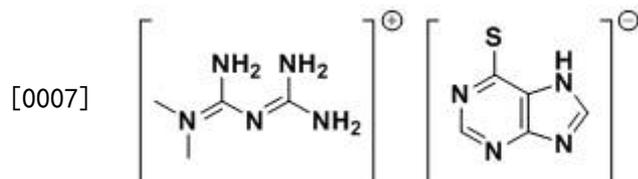
[0003] 巯嘌呤 (6-Mercaptopurine) 为黄色结晶性粉末，分子式为 $C_5H_4N_4S$ ；临床上主要用于治疗急性白血病、绒毛膜上皮癌和恶性葡萄胎等癌症，通过阻断次黄嘌呤转变为腺嘌呤核苷酸和鸟嘌呤核苷酸发挥作用。然而，由于巯嘌呤溶解性差，导致其生物利用度低(约16%)，在一定程度上影响了其疗效。因此，寻找一种能有效地提高巯嘌呤溶解度的方法，以改善其生物利用度，进而增强疗效具有重要的现实意义。二甲双胍 (Metformin) 作为临床上治疗 II 型糖尿病的一线药物，具有水溶性好、毒副作用小的特点。近年来，大量研究表明二甲双胍对于结肠癌、白血病、非小细胞肺癌和乳腺癌等恶性肿瘤细胞具有显著地抑制作用，能直接杀伤某些肿瘤干细胞，从而达到有效的抗肿瘤效果。抗肿瘤作用机理的研究发现，二甲双胍能促进肿瘤细胞凋亡，通过激活AMPK途径，抑制下游重要信号分子mTOR的表达，进而调控相关靶基因的表达过程，对这些信号分子的调控可能成为肿瘤治疗的新靶点。目前，二甲双胍的抗肿瘤活性引起了学术界的高度关注，有望成为新的协同抗肿瘤药物制剂。

[0004] 为发挥二甲双胍水溶性好和协同抗肿瘤的优势，本发明提出了一种巯嘌呤与二甲双胍的盐及其制备方法。该盐不仅有利于克服抗肿瘤药物巯嘌呤存在的溶解性差、生物利用度低等问题，而且还可以发挥二甲双胍协同抗肿瘤效果，为新型抗肿瘤药物的研发奠定基础。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种巯嘌呤与二甲双胍的盐(以下简称巯嘌呤二甲双胍盐)、其制备方法及晶体结构，并对其溶解性进行测试。

[0006] 本发明巯嘌呤二甲双胍盐具有下式(I)所示的化学结构，其分子式为 $C_9H_{15}N_9S$ ，由一个二甲双胍阳离子和一个巯嘌呤阴离子组成：



[0008] 巯嘌呤二甲双胍盐的结构式(I)。

[0009] 本发明巯嘌呤二甲双胍盐属于单斜晶系，空间群为 Cc ，晶胞参数为： $a = 8.53\sim$

8.93 Å、 $b = 16.20 \sim 16.60$ Å、 $c = 9.15 \sim 9.55$ Å、 $\alpha = \gamma = 90^\circ$ 、 $\beta = 100.91 \sim 101.31^\circ$ 。其PXRD特征衍射峰出现在 $10.780^\circ \pm 0.2$ 、 $14.477^\circ \pm 0.2$ 、 $19.321^\circ \pm 0.2$ 、 $20.703^\circ \pm 0.2$ 、 $23.757^\circ \pm 0.2$ 、 $25.538^\circ \pm 0.2$ 、 $31.177^\circ \pm 0.2$ 处。或者其PXRD特征衍射峰出现在 $10.780^\circ \pm 0.1$ 、 $14.477^\circ \pm 0.1$ 、 $19.321^\circ \pm 0.1$ 、 $20.703^\circ \pm 0.1$ 、 $23.757^\circ \pm 0.1$ 、 $25.538^\circ \pm 0.1$ 、 $31.177^\circ \pm 0.1$ 处。或者其PXRD特征衍射峰出现在 10.780° 、 14.477° 、 19.321° 、 20.703° 、 23.757° 、 25.538° 、 31.177° 处。

[0010] 本发明巯嘌呤二甲双胍盐的制备方法按以下步骤实现：

[0011] 在氮气保护下，将巯嘌呤原料药与二甲双胍游离碱混合，加入甲醇，搅拌至有沉淀析出，过滤，沉淀用醇类溶剂重结晶，真空干燥，得到巯嘌呤二甲双胍盐。

[0012] 进一步地，本发明巯嘌呤二甲双胍盐的制备方法按以下步骤实现：

[0013] 在氮气保护下，按摩尔比为1:1将巯嘌呤原料药与二甲双胍游离碱置于圆底烧瓶中，加入甲醇使混合粉末完全溶解，搅拌至有沉淀析出，继续搅拌12~48 h后过滤，分别用甲醇和乙醚洗涤沉淀多次得粗产物，用醇类溶剂重结晶，真空干燥，得到巯嘌呤二甲双胍盐。

[0014] 其中，所述醇类重结晶溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇，优选为乙醇。

[0015] 本发明涉及巯嘌呤二甲双胍盐的制备方法及其晶体结构。选用巯嘌呤原料药和二甲双胍游离碱作为起始组分，通过二者之间的质子转移作用制备了巯嘌呤二甲双胍盐；采用重结晶的方法获得高纯度的盐，并对盐的样品进行了X-射线单晶结构解析、红外、熔点、PXRD等相关表征及溶出速率的测定。结果表明，该巯嘌呤二甲双胍盐的分子式为 $C_9H_{15}N_9S$ ，所制备的样品拥有很高的纯度及结晶度，可保持长期稳定不变质，并且该巯嘌呤二甲双胍盐与巯嘌呤原料药相比具有较大的溶出速率。

[0016] 本发明所用的制备方法工艺简单，收率及纯度较高，成本低廉，适用于大规模生产。

附图说明

[0017] 图1为本发明巯嘌呤二甲双胍盐的晶体结构图。

[0018] 图2为本发明巯嘌呤二甲双胍盐的氢键连接方式图。

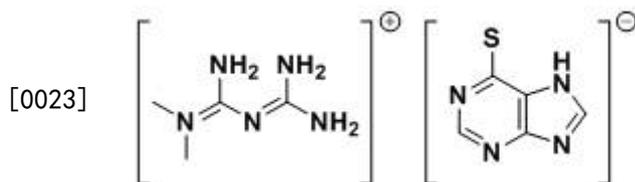
[0019] 图3为巯嘌呤二甲双胍盐与巯嘌呤原料药的红外谱图对比。

[0020] 图4为软件模拟PXRD谱图与实施例四得到的巯嘌呤二甲双胍盐的PXRD谱图对比。

[0021] 图5为巯嘌呤二甲双胍盐与巯嘌呤原料药在缓冲液中的溶出速率的比较。

具体实施方式

[0022] 具体实施方式一：本实施方式巯嘌呤二甲双胍盐具有式(I)所示的化学结构，其分子式为 $C_9H_{15}N_9S$ ，由一个二甲双胍阳离子和一个巯嘌呤阴离子组成：



[0024] 巯嘌呤二甲双胍的结构式(I)。

[0025] 具体实施方式二：本实施方式巯嘌呤二甲双胍盐属于单斜晶系，空间群为 Cc ，晶胞

参数为： $a = 8.7353 \text{ \AA}$ 、 $b = 16.4009 \text{ \AA}$ 、 $c = 9.3551 \text{ \AA}$ ， $\alpha = \gamma = 90^\circ$ 、 $\beta = 101.113^\circ$ 。其PXRD特征衍射峰出现在 10.780° 、 14.477° 、 19.321° 、 20.703° 、 23.757° 、 25.538° 、 31.177° 处。

[0026] 本实施方式所述的巯嘌呤二甲双胍盐由一个二甲双胍阳离子和一个巯嘌呤阴离子组成。如图2所示，巯嘌呤分子中巯基上的氢转移至二甲双胍的氮原子上分别形成巯嘌呤阴离子和二甲双胍阳离子。巯嘌呤的咪唑环和嘧啶环上的氮原子分别与二甲双胍的氨基氢原子形成两条 $N-H\cdots N$ 氢键，从而构成基本结构单元，而每个基本结构单元之间通过巯嘌呤嘧啶环上的氮原子与咪唑环氢原子之间形成的 $N-H\cdots N$ 氢键相连。

[0027] 具体实施方式三：本实施方式巯嘌呤二甲双胍盐的制备方法按以下步骤实施：

[0028] 在氮气保护下，按摩尔比为1:1将巯嘌呤原料药与二甲双胍游离碱置于圆底烧瓶中，加入甲醇使混合粉末完全溶解，搅拌至有沉淀析出，继续搅拌12~48 h后过滤，分别用甲醇和乙醚洗涤沉淀多次得粗产物，用醇类溶剂重结晶，真空干燥，得到巯嘌呤二甲双胍盐。

[0029] 本实施方式制备了一种具有良好化学稳定性、高纯度的巯嘌呤二甲双胍盐。

[0030] 具体实施方式四：本实施方式与具体实施方式三不同的是混合粉末与甲醇的固液比为 $0.5 \text{ g} : (10\sim 15) \text{ mL}$ 。其它步骤及参数与具体实施方式三相同。

[0031] 具体实施方式五：本实施方式与具体实施方式三不同的是所述醇类重结晶溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇，优选为乙醇。其它步骤及参数与具体实施方式三相同。

[0032] 实施例一：本实施例二甲双胍游离碱的制备方法按以下步骤实施：

[0033] 在氮气保护下，将 5.0 g 二甲双胍盐酸盐原料药置于圆底烧瓶中，加入 1 M 氢氧化钠水溶液 60 mL ，室温搅拌 2 h 后旋转蒸发除去水，加入 50 mL 乙醇继续搅拌 1 h ，过滤除去反应中生成的氯化钠，滤液旋转蒸发得到二甲双胍游离碱。

[0034] 实施例二：本实施例巯嘌呤二甲双胍盐的制备方法按以下步骤实施：

[0035] 在氮气保护下，按摩尔比为1:1将 100.0 mg 巯嘌呤原料药与 76.0 mg 二甲双胍游离碱(实施例一制备)置于圆底烧瓶中，加入 3 mL 甲醇使混合粉末完全溶解，搅拌至有沉淀析出，继续搅拌 24 h 后过滤，分别用甲醇和乙醚洗涤沉淀三次得粗产物，用乙醇重结晶，真空干燥，得到巯嘌呤二甲双胍盐 141.8 mg 。

[0036] 实施例三：本实施例巯嘌呤二甲双胍盐的单晶培养按以下步骤实施：

[0037] 将 100.0 mg 巯嘌呤二甲双胍盐固体(实施例二制备)置于圆底烧瓶中，加入 7 mL 乙醇，加热使固体完全溶解，趁热过滤，滤液在室温条件下缓慢挥发，静置 4 天 培养单晶，获得无色长条状晶体，从中选取适合的单晶进行X-射线单晶测定。

[0038] 对实施例三制备的巯嘌呤二甲双胍盐的单晶样品，进行X-射线单晶衍射测定。采用美国Agilent公司的Xcalibur Eos衍射仪，通过石墨单色器单色化的 $\text{Cu-K}\alpha$ 射线扫描，方式为 ω 扫描。设定衍射实验时所需电流电压为 40 mA 和 50 kV 。结果显示，本实施例巯嘌呤二甲双胍盐的分子式为 $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_9\text{S}$ ，由一个二甲双胍阳离子和一个巯嘌呤阴离子构成基本结构单元。该巯嘌呤二甲双胍盐为单斜晶系，空间群为 Cc ，晶胞参数为： $a = 8.7353 \text{ \AA}$ 、 $b = 16.4009 \text{ \AA}$ 、 $c = 9.3551 \text{ \AA}$ ， $\alpha = \gamma = 90^\circ$ 、 $\beta = 101.113^\circ$ 。

[0039] 实施例四：本实施例巯嘌呤二甲双胍盐的制备方法按以下步骤实施：

[0040] 在氮气保护下，按摩尔比为1:1将 600.0 mg 巯嘌呤原料药与 458.3 mg 二甲双胍游离碱(实施例一制备)置于圆底烧瓶中，加入 20 mL 甲醇使混合粉末完全溶解，搅拌至有沉淀

析出,继续搅拌48 h后过滤,分别用甲醇和乙醚洗涤沉淀三次得粗产物,用乙醇重结晶,真空干燥,得到疏嘌呤二甲双胍盐854.9 mg。

[0041] 本实施例制备的疏嘌呤二甲双胍盐,收率为86.2%。所制备的疏嘌呤二甲双胍盐具有良好的化学稳定性,在室温条件下长期放置能保持稳定,无任何变质现象。

[0042] 疏嘌呤二甲双胍盐的红外表征:

[0043] 红外光谱是在德国BRUKER公司的TENSOR 27型傅里叶变换红外光谱仪上完成。扫描波段为4000~400 cm^{-1} ,样品采用KBr固体压片。如图3所示该疏嘌呤二甲双胍盐的红外谱图与疏嘌呤原料药相比有明显差别,该盐的红外谱图在3398 cm^{-1} 处的吸收峰可归属为N-H的伸缩振动峰,在1583-1504 cm^{-1} 范围内存在比疏嘌呤原料药明显增强的吸收峰可归属为C=N的伸缩振动峰,在1245 cm^{-1} 处的吸收峰可归属为C-N伸缩振动峰,在996 cm^{-1} 处的吸收峰可归属为嘧啶环上C-H振动吸收峰。

[0044] 疏嘌呤二甲双胍盐的熔点测定:

[0045] 该盐的熔点测试是在上海精密科学仪器有限公司的WRS-1B型数字熔点仪上完成。测试结果表明,该盐的熔点在174.2-174.7 $^{\circ}\text{C}$,表明实施例四制备的疏嘌呤二甲双胍盐具有很高的纯度。

[0046] 疏嘌呤二甲双胍盐的纯度测定:

[0047] 为确定实施例四得到的疏嘌呤二甲双胍盐样品的结晶度及纯度,对样品进行了PXRD衍射测定。PXRD衍射数据是在德国BRUKER公司的D8型X-射线衍射仪上测定。测试条件:Cu-K α 靶管电压40 kV,管电流10 mA,扫描速度为2 $^{\circ}/\text{min}$ 。如图4所示该疏嘌呤二甲双胍盐的特征衍射峰出现在10.780 $^{\circ}$ 、14.477 $^{\circ}$ 、19.321 $^{\circ}$ 、20.703 $^{\circ}$ 、23.757 $^{\circ}$ 、25.538 $^{\circ}$ 、31.177 $^{\circ}$ 处,与利用X-射线单晶衍射实验得到的晶体数据通过Mercury软件模拟出的疏嘌呤二甲双胍盐的理论谱图相比较,粉末衍射峰锐利且与疏嘌呤二甲双胍盐样品的理论谱图衍射峰相吻合,说明所制得的疏嘌呤二甲双胍盐具有很高的结晶度和纯度。

[0048] 疏嘌呤二甲双胍盐的固有溶出速率(IDR)测定:

[0049] 通过Rotating disk方法在pH 7.4磷酸盐缓冲介质中分别测定了疏嘌呤二甲双胍盐和疏嘌呤原料药的固有溶出速率,结果见附图5。从该图可以看出,疏嘌呤二甲双胍盐与疏嘌呤的IDR分别为24.8482和0.8457 $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ 。该疏嘌呤二甲双胍盐的固有溶出速率远大于疏嘌呤,约为29倍。表明本发明疏嘌呤二甲双胍盐可极大地提升疏嘌呤的溶解性,研究结果为提高疏嘌呤的生物利用度和疗效提供了科学依据。

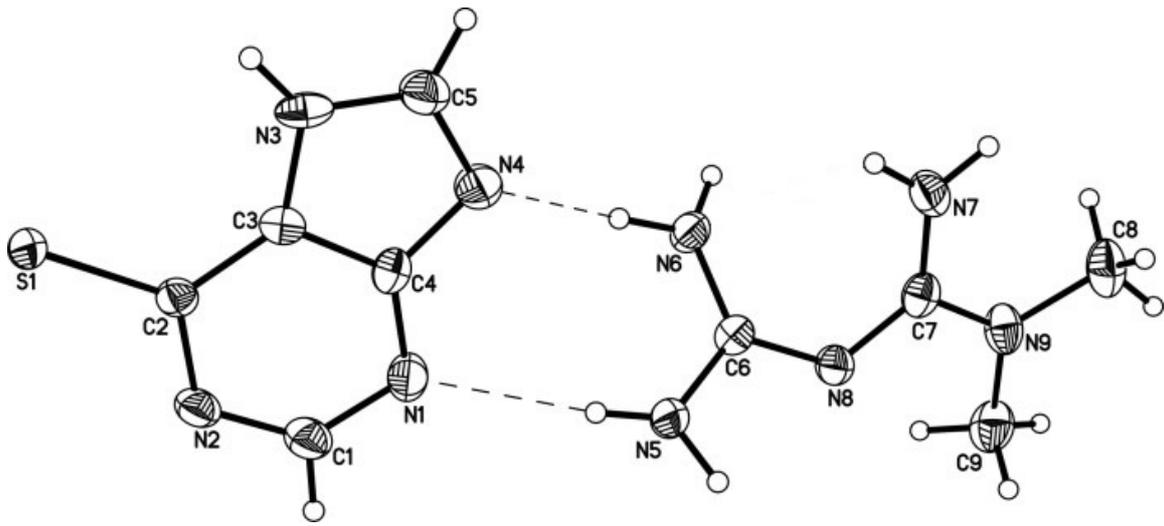


图1

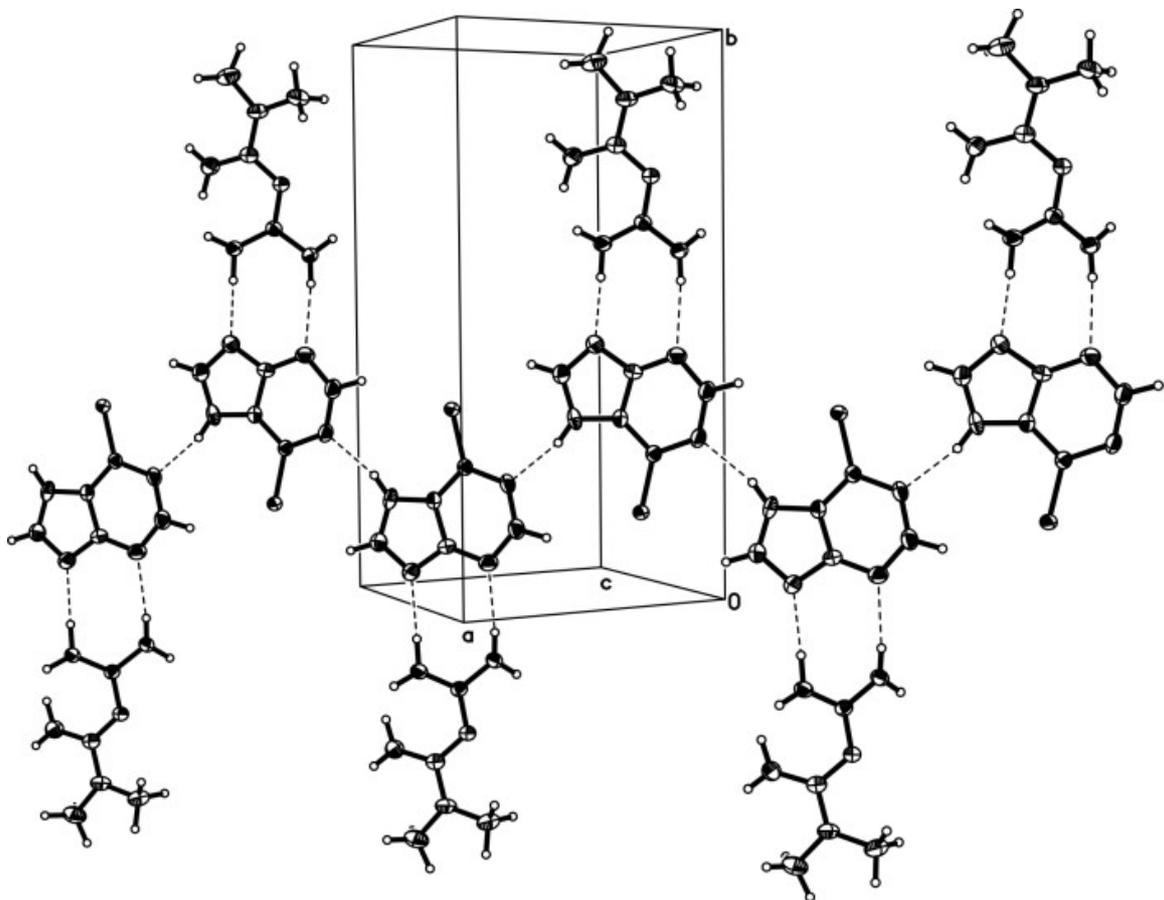


图2

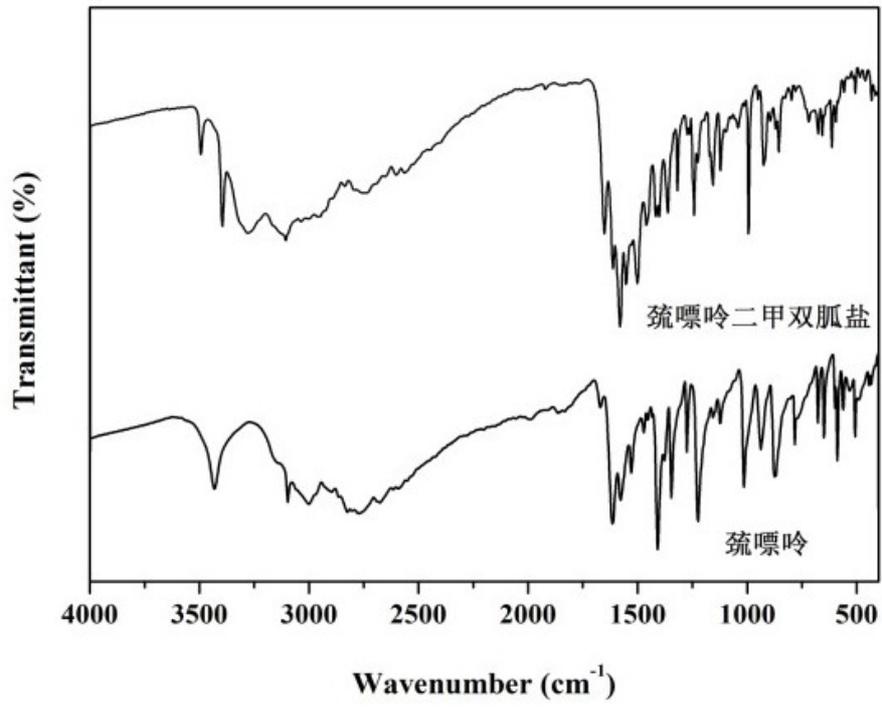


图3

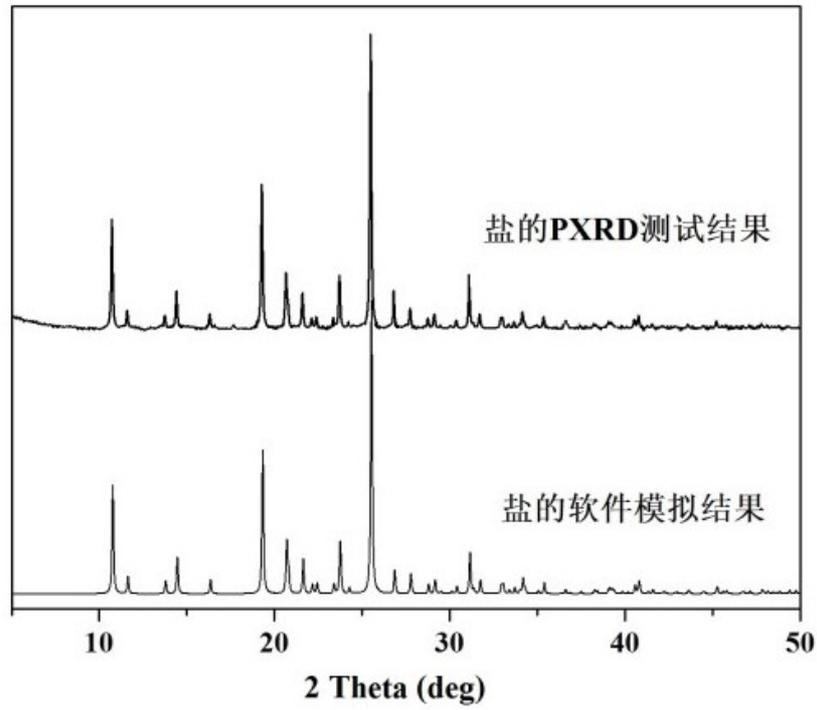


图4

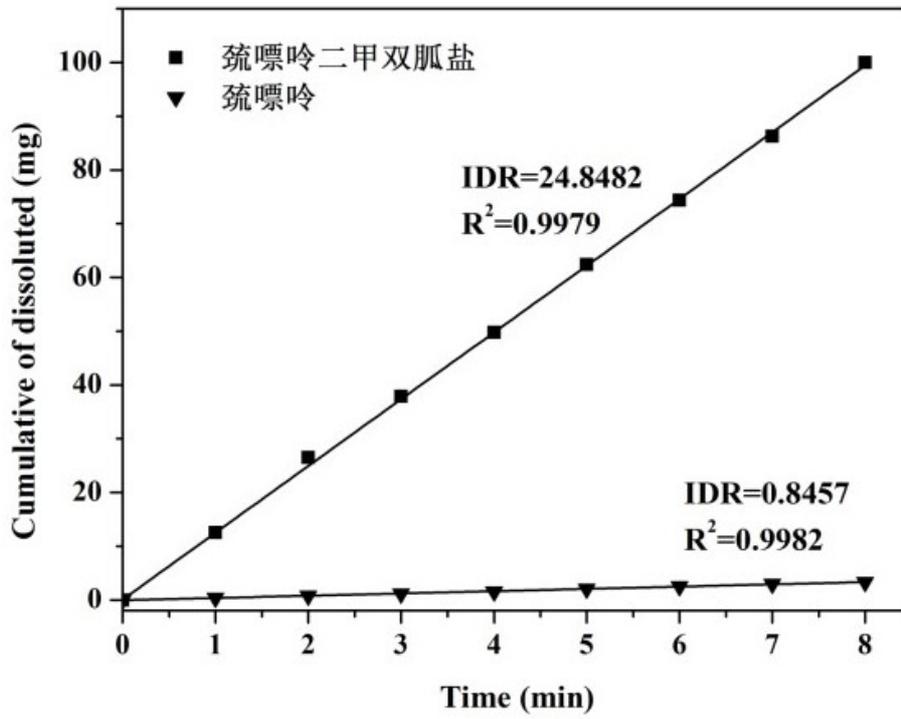


图5