

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号
WO 2021/189343 A1

(43) 国际公布日
2021 年 9 月 30 日 (30.09.2021)

(51) 国际专利分类号:

C07D 307/93 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/081349

(22) 国际申请日: 2020 年 3 月 26 日 (26.03.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 天津尚德药缘科技股份有限公司 (ACCENDATECH) [CN/CN]; 中国天津市华苑产业区兰苑路 5 号 B 座 927 室, Tianjin 300308 (CN)。南开大学 (NANKAI UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国天津市津南区海河教育园区同砚路 38 号, Tianjin 300350 (CN)。

(72) 发明人: 李中华 (LI, Zhonghua); 中国天津市华苑产业区兰苑路 5 号 B 座 927 室, Tianjin 300308 (CN)。龚俊波 (GONG, Junbo); 中国天津市华苑产业区兰苑路 5 号 B 座 927 室, Tianjin 300308 (CN)。侯宝红 (HOU, Baohong); 中国天津市华苑产业区兰苑路 5 号 B 座 927 室, Tianjin 300308 (CN)。吴送姑 (WU, Songgu); 中国天津市华苑产业区兰苑路 5 号 B 座

927 室, Tianjin 300308 (CN)。陈悦 (CHEN, Yue); 中国天津市华苑产业区兰苑路 5 号 B 座 927 室, Tianjin 300308 (CN)。邱传将 (QIU, Chuanjiang); 中国天津市华苑产业区兰苑路 5 号 B 座 927 室, Tianjin 300308 (CN)。朱兴华 (ZHU, Xinghua); 中国天津市华苑产业区兰苑路 5 号 B 座 927 室, Tianjin 300308 (CN)。齐杰 (QI, Jie); 中国天津市华苑产业区兰苑路 5 号 B 座 927 室, Tianjin 300308 (CN)。王桂燕 (WANG, Guiyan); 中国天津市华苑产业区兰苑路 5 号 B 座 927 室, Tianjin 300308 (CN)。

(74) 代理人: 天津滨海科纬知识产权代理有限公司 (TIANJIN BINHAI KEWEI INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国天津市开发区奥运路 11 号 2-2-509, Tianjin 300457 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) Title: HYDRATE OF DIMETHYLAMINOMICHELIOLE FUMARATE AND PREPARATION METHOD THEREOF AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种含笑内酯二甲胺富马酸盐的水合物、其制备方法和用途

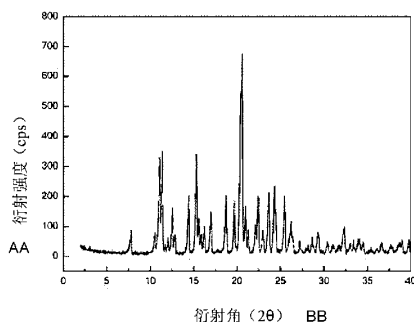


图 2

AA Diffraction intensity (cps)
BB Diffraction angle (2θ)

(57) Abstract: A hydrate of dimethylaminomicheliole fumarate and a preparation method therefor and use thereof. The hydrate is a crystal form D, is high in crystallinity, smooth in particle surface, free of coalescence, high in bulk density and good in flowability, and has good stability and good reproducibility. The preparation method comprises: under a stirring action, adding dimethylamine micheliolide and fumaric acid into a mixed solvent system having a constant temperature of 30 °C-70 °C for reaction crystallization; and filtering after the reaction is finished, and drying filtered solid at normal pressure to obtain the crystal form D of the dimethylaminomicheliole fumarate. The preparation method is simple, the product yield is high, and the preparation method is applicable to later preparation of patent medicines and is conducive to large-scale production.

(57) 摘要: 一种含笑内酯二甲胺富马酸盐的水合物、其制备方法和用途。所述水合物为晶型D, 结晶度高、颗粒表面光洁无聚结、堆密度高、流动性好, 具有良好的稳定性和重现性; 其制备方法为: 在搅拌作用下, 将二甲胺含笑内酯与富马酸加入到温度恒定在30℃-70℃的混合溶剂体系中进行反应结晶, 反应结束后进行过滤, 过滤后的固体经过常压干燥即可获得含笑内酯二甲胺富马酸盐晶型D, 制备方法简单, 产品收率较高, 适合于后期制备成药, 有利于大规模生产。

[见续页]

WO 2021/189343 A1

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。
- 包括经修改的权利要求 (条约第19条(1))。