

托伐普坦的结构确证和晶型探讨

吕丽娟, 赵 健, 陈 华, 陈 滔, 范喜园
天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193

摘要: 目的 验证所合成的化合物为目标产物托伐普坦, 并通过 X 射线衍射技术探讨其晶型。方法 选择适宜的条件, 培养出适合单晶 X 射线衍射分析的单晶体, 对所得单晶数据进行结构解析, 得到化合物的三维空间结构信息; 同时通过单晶结构数据模拟获得化合物的粉末 X 射线衍射理论图谱, 用于晶型研究。结果 单晶 X 射线衍射结构分析结果表明, 合成的托伐普坦的化学结构、构型与文献报道完全一致; 粉末 X 射线衍射理论图谱可作为晶型对照图谱使用, 并进一步表明托伐普坦存在多晶型现象。结论 单晶 X 射线衍射分析法可准确测定内消旋托伐普坦的空间结构, 充分证实了该药物合成结果的正确性, 粉末 X 射线衍射理论图谱可为化合物的晶型研究提供有力支持。

关键词: 托伐普坦; 结构; 晶型; X 射线衍射

中图分类号: R913 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)03 - 0192 - 04

Structure confirmation and polymorphs discussion of tolvaptan

LV Li-juan, ZHAO Jian, CHEN Hua, CHEN Tao, FAN Xi-yuan

Tianjin Taipu Pharmaceutical Science & Technology Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To validate the synthetic compound to be the target product tolvaptan and investigate the polymorphs by X-ray diffraction technique. **Methods** Suitable conditions were selected to cultivate single crystal for the single crystal X-ray diffraction (SXRD), the crystal structure data were analyzed to obtain three-dimensional structure information of compound. Meanwhile, the crystal structure data were simulated to obtain powder X-ray diffraction (PXRD) theoretical graph of compound for the study on polymorphs. **Results** SXRD results showed that the chemical structure and configuration of tolvaptan were completely consistent with those in the literature; PXRD theoretical graph could be used as standard graph of polymorphs. The results further indicated that tolvaptan existed phenomenon of polymorphism. **Conclusion** SXRD could be used to determine the space structure of tolvaptan mesomer accurately and fully confirm the correctness of drug synthesis. PXRD theoretical graph could provide strong support for the study on polymorphs.

Key words: tolvaptan; structure; crystal form; X-ray diffraction (SXRD)

托伐普坦 (tolvaptan, 商品名 Samsca) 是一种新型的非肽类选择性抗利尿激素 V2 受体拮抗剂, 由日本大冢制药公司开发, 2009 年 5 月 19 日经美国 FDA 批准上市, 用于治疗由充血性心衰、肝硬化以及抗利尿激素分泌异常综合征导致的低钠血症^[1]。结构式见图 1。合成药物的结构确证和晶型研究是药品研发质量研究中的关键和难点问题。在新药研发的结构确证中, 通常采用对进口制剂进行提取纯化的方式获得对照品, 但纯化工艺通常具有

一定的难度, 微量辅料的存在为解析结构带来了一定困扰, 因此本实验采用单晶 X 射线衍射技术对内消旋托伐普坦进行了结构确证, 证明了合成的托伐普坦化学结构及构型的正确性, 并结合粉末 X 射线衍射技术对合成的托伐普坦的晶型进行了探讨。

1 仪器与试剂

Rigaku Saturn 724 CCD 面探测仪, Mo K α 辐射, 人工多层膜聚焦镜单色器, 准直管直径 0.30 mm, 管压 50 kV, 管流 24 mA。托伐普坦样品 (自制),

收稿日期: 2012-04-15

作者简介: 吕丽娟 (1982—), 女, 内蒙古呼伦贝尔市人, 博士, 助理研究员, 2007 年获得长春中医药大学药物分析学硕士学位, 2010 年获得北京协和医学院药物分析学博士学位, 主要从事药物分析及药物晶型研究。Tel: 13821536691 E-mail: lvlijuan1982@yahoo.com.cn

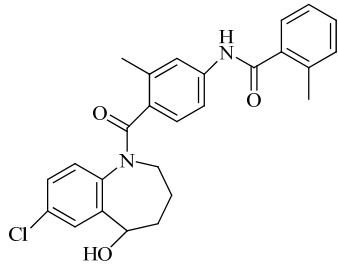


图 1 托伐普坦的结构

Fig. 1 Structure of tolvaptan

所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 单晶的培养

根据托伐普坦的理化性质,参考溶解度试验结果,分别选取甲醇、乙醇、丙酮、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈、水作为单晶培养用溶剂。考察了不同溶剂、温度、浓度对实验结果的影响,发现甲醇-水(3:1)可得到适于衍射实验的单晶体。故托伐普坦的最佳单晶培养方法为:取托伐普坦样品约 5 mg,置于洁净玻璃试管中,用适量甲醇-水(3:1)溶解,使溶液接近饱和状态为宜,置于 25 °C 恒温条件下放置 9 d,即得无色透明棱柱状晶体。

2.2 单晶 X 射线衍射数据分析

衍射分析所用晶体大小为 0.22 mm×0.18 mm×0.16 mm。总衍射点为 17 847 个,独立衍射点

为 5 433 个,可观察点为 4 660 个。数据完整度为 98.4%。

在微机上用直接法(Shelxs 97)解析晶体结构,从 E 图上获得全部 32 个非氢原子位置,并使用最小二乘法修正结构参数和判别原子种类,使用几何计算法获得全部氢原子位置,最终可靠因子 $R_1=0.0579$, $wR_2=0.1493$ ($w=1/|F|^2$), $S=1.045$ 。确定化合物属于单斜晶系,空间群为 $P2_1/n$,晶胞参数: $a=0.76490(10)$ nm, $b=3.7903(6)$ nm, $c=0.84220(13)$ nm, $\alpha=90.00^\circ$, $\beta=108.038(4)^\circ$, $\gamma=90.00^\circ$,晶胞体积 $V=2.3217(6)$ nm³,晶胞内分子数 $Z=4$ 。化学计量式为 $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$,计算得相对分子质量为 448.93,计算晶体密度为 1.284 mg/m³。晶态下分子排列属第二类空间群,故化合物不具有旋光活性,其化学名为(±)-[4-(7-氯-2,3,4,5-四氢-5-羟基-1-苯并氮杂草-1-羰基)-3-甲基苯基]-2-甲基苯甲酰胺。单晶结构的分析结果表明:分子内不存在氢键联系;分子间存在氢键联系 $O_1\dots O_2(x-1, y, z)$: 0.2769 nm; $N_2\dots O_3(x+1/2, -y+1/2, z+1/2)$: 0.2867 nm。晶态下分子以氢键作用和范德华力维系其在空间的稳定排列。

原子坐标参数和等价温度因子值见表 1,成键原子的键长值见表 2,成键原子的键角值见表 3,分子立体结构椭球图见图 2,分子晶胞堆积图见图 3。

表 1 原子坐标参数($\times 10^4$)和等价温度因子值($\text{nm}^2, \times 10$)Table 1 Atomic coordinates parameters ($\times 10^4$) and equivalent temperature factor values ($\text{nm}^2, \times 10$)

原子	x	y	z	U/eq	原子	x	y	z	U/eq
C11	6 257(1)	753(1)	13 235(1)	39(1)	C11	10 751(3)	841(1)	7 420(2)	24(1)
O1	4 413(2)	263(1)	7 208(2)	37(1)	C12	10 274(3)	1 215(1)	7 750(2)	24(1)
O2	11 743(2)	784(1)	6 535(2)	31(1)	C13	8 450(3)	1 324(1)	7 214(2)	24(1)
O3	6 433(2)	2 361(1)	6 234(2)	36(1)	C14	7 962(3)	1 672(1)	7 395(2)	25(1)
N1	10 025(2)	575(1)	8 094(2)	23(1)	C15	9 346(3)	1 911(1)	8 166(2)	24(1)
N2	8 972(2)	2 267(1)	8 475(2)	25(1)	C16	11 173(3)	1 802(1)	8 717(3)	26(1)
C1	6 237(3)	333(1)	7 333(3)	27(1)	C17	11 676(3)	1 456(1)	8 503(3)	26(1)
C2	7 079(3)	-16(1)	7 019(2)	25(1)	C18	13 679(3)	1 351(1)	9 093(3)	35(1)
C3	8 776(3)	30(1)	6 466(3)	28(1)	C19	7 581(3)	2 468(1)	7 515(2)	24(1)
C4	10 389(3)	204(1)	7 751(3)	26(1)	C20	7 558(3)	2 838(1)	8 132(2)	26(1)
C5	9 077(3)	630(1)	9 310(2)	22(1)	C21	6 098(4)	2 955(1)	8 655(3)	42(1)
C6	7 287(3)	502(1)	9 000(2)	23(1)	C22	6 175(5)	3 303(1)	9 234(4)	62(1)
C7	6 455(3)	540(1)	10 241(2)	26(1)	C23	7 609(5)	3 523(1)	9 252(3)	62(1)
C8	7 375(3)	706(1)	11 731(2)	28(1)	C24	9 016(4)	3 406(1)	8 710(3)	51(1)
C9	9 140(3)	834(1)	12 042(3)	30(1)	C25	9 008(3)	3 060(1)	8 161(3)	36(1)
C10	9 996(3)	792(1)	10 826(2)	27(1)	C26	4 515(5)	2 719(1)	8 646(5)	73(1)

表 2 成键原子的键长值

Table 2 Bond lengths of bonded atoms

化学键	键长/nm	化学键	键长/nm	化学键	键长/nm	化学键	键长/nm
C11-C8	0.174 3(2)	C2-H2A	0.099 0	C10-H10	0.095 0	C19-C20	0.149 6(2)
O1-C1	0.139 2(3)	C2-H2B	0.099 0	C11-C12	0.151 1(2)	C20-C25	0.138 6(3)
O1-H1	0.084 0	C3-C4	0.151 7(3)	C12-C13	0.139 0(3)	C20-C21	0.139 4(3)
O2-C11	0.123 6(3)	C3-H3A	0.099 0	C12-C17	0.140 2(3)	C21-C22	0.140 2(4)
O3-C19	0.123 0(2)	C3-H3B	0.099 0	C13-C14	0.139 1(2)	C21-C26	0.150 3(4)
N1-C11	0.135 8(2)	C4-H4A	0.099 0	C13-H13	0.095 0	C22-C23	0.137 4(5)
N1-C5	0.144 1(3)	C4-H4B	0.099 0	C14-C15	0.139 3(3)	C22-H22	0.095 0
N1-C4	0.147 9(2)	C5-C10	0.139 4(3)	C14-H14	0.095 0	C23-C24	0.136 6(5)
N2-C19	0.135 5(2)	C5-C6	0.139 8(3)	C15-C16	0.139 1(3)	C23-H23	0.095 0
N2-C15	0.141 9(2)	C6-C7	0.138 9(3)	C16-C17	0.139 6(3)	C24-C25	0.139 1(3)
N2-H2	0.087 0(3)	C7-C8	0.138 6(3)	C16-H16	0.095 0	C24-H24	0.095 0
C1-C6	0.152 6(3)	C7-H7	0.095 0	C17-C18	0.151 0(3)	C25-H25	0.095 0
C1-C2	0.153 0(3)	C8-C9	0.138 1(3)	C18-H18A	0.098 0	C26-H26A	0.098 0
C1-H1A	0.100 0	C9-C10	0.138 5(3)	C18-H18B	0.098 0	C26-H26B	0.098 0
C2-C3	0.151 9(3)	C9-H9	0.095 0	C18-H18C	0.098 0	C26-H26C	0.098 0

表 3 成键原子的键角值

Table 3 Bond angles of bonded atoms

化学键	键角/(°)	化学键	键角/(°)	化学键	键角/(°)	化学键	键角/(°)
C1-O1-H1	109.5	N1-C4-H4A	109.0	C13-C12-C17	120.22(16)	N2-C19-C20	114.36(16)
C11-N1-C5	123.35(15)	C3-C4-H4A	109.0	C13-C12-C11	119.68(16)	C25-C20-C21	121.1(2)
C11-N1-C(4)	119.83(16)	N1-C4-H4B	109.0	C17-C12-C11	119.99(17)	C25-C20-C19	118.64(19)
C5-N1-C4	116.40(15)	C3-C4-H4B	109.0	C12-C13-C14	121.55(17)	C21-C20-C19	120.3(2)
C19-N2-C15	126.32(16)	H4A-C4-H4B	107.8	C12-C13-H13	119.2	C20-C21-C22	117.2(3)
C19-N2-H2	116.5(17)	C10-C5-C6	120.62(18)	C14-C13-H13	119.2	C20-C21-C26	122.2(2)
C15-N2-H2	117.2(17)	C10-C5-N1	119.53(17)	C13-C14-C15	118.50(17)	C22-C21-C26	120.6(3)
O1-C1-C6	112.27(17)	C6-C5-N1	119.74(16)	C13-C14-H14	120.7	C23-C22-C21	121.5(3)
O1-C1-C2	106.72(16)	C7-C6-C5	118.37(17)	C15-C14-H14	120.7	C23-C22-H22	119.2
C6-C1-C2	113.13(15)	C7-C6-C1	120.12(17)	C16-C15-C14	120.10(17)	C21-C22-H22	119.2
O1-C1-H1A	108.2	C5-C6-C1	121.49(18)	C16-C15-N2	117.39(16)	C24-C23-C22	120.6(2)
C6-C1-H1A	108.2	C8-C7-C6	120.30(19)	C14-C15-N2	122.47(17)	C24-C23-H23	119.7
C2-C1-H1A	108.2	C8-C7-H7	119.8	C15-C16-C17	121.68(17)	C22-C23-H23	119.7
C3-C2-C1	113.56(16)	C6-C7-H7	119.8	C15-C16-H16	119.2	C23-C24-C25	119.6(3)
C3-C2-H2A	108.9	C9-C8-C7	121.6(2)	C17-C16-H16	119.2	C23-C24-H24	120.2
C1-C2-H2A	108.9	C9-C8-C11	119.77(16)	C16-C17-C12	117.92(17)	C25-C24-H24	120.2
C3-C2-H2B	108.9	C7-C8-C11	118.60(17)	C16-C17-C18	119.84(17)	C20-C25-C24	120.0(2)
C1-C2-H2B	108.9	C8-C9-C10	118.50(18)	C12-C17-C18	122.24(17)	C20-C25-H25	120.0
H2A-C2-H2B	107.7	C8-C9-H9	120.8	C17-C18-H18A	109.5	C24-C25-H25	120.0
C4-C3-C2	114.50(17)	C10-C9-H9	120.8	C17-C18-H18B	109.5	C21-C26-H26A	109.5
C4-C3-H3A	108.6	C9-C10-C5	120.56(19)	H18A-C18-H18B	109.5	C21-C26-H26B	109.5
C2-C3-H3A	108.6	C9-C10-H10	119.7	C17-C18-H18C	109.5	H26A-C26-H26B	109.5
C4-C3-H3B	108.6	C5-C10-H10	119.7	H18A-C18-H18C	109.5	C21-C26-H26C	109.5
C2-C3-H3B	108.6	O2-C11-N1	122.02(17)	H18B-C18-H18C	109.5	H26A-C26-H26C	109.5
H3A-C3-H3B	107.6	O2-C11-C12	120.17(17)	O3-C19-N2	123.59(17)	H26B-C26-H26C	109.5
N1-C4-C3	113.03(15)	N1-C11-C12	117.80(17)	O3-C19-C20	122.05(16)		

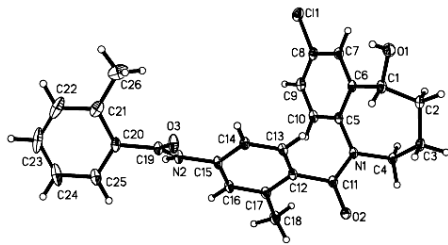


图 2 分子立体结构椭球图

Fig. 2 Ellipsoid diagram of molecular three-dimensional structure

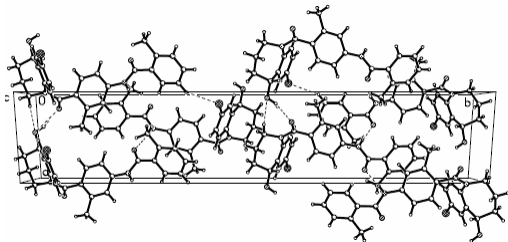


图 3 分子晶胞堆积图

Fig. 3 Molecular lattice packing diagram

2.3 粉末 X 射线衍射图谱分析

通过对托伐普坦单晶结构数据进行模拟计算, 获得其相应的无水型粉末 X 射线衍射理论图谱, 见图 4。自制托伐普坦无水型、半水合物和无定型的粉末 X 射线衍射实验图谱见图 5。

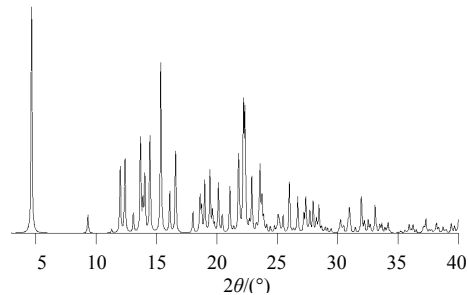


图 4 无水型 PXRD 理论图谱

Fig. 4 PXRD theoretical graph of anhydrous polymorphs

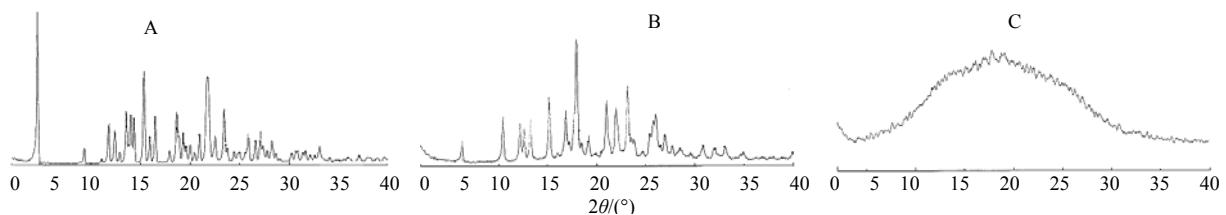


图 5 托伐普坦无水型 (A)、半水合物 (B) 和无定型 (C) PXRD 实验图谱

Fig. 5 PXRD experimental graph of anhydrous (A), hemihydrate (B), and amorphous (C) of tolvaptan

3 讨论

由于从进口片剂中难以提取高纯度的托伐普坦对照品, 加之本品需要证实其内消旋构型, 为应用四谱解析化合物的结构带来困扰。结果表明, 在四谱对化合物空间结构的确证无能为力时, 再一次显示了单晶 X 射线衍射法在结构确证中的独特优势。

通过对化合物单晶结构数据进行模拟计算, 获得其相应的粉末 X 射线衍射理论图谱, 将实验图谱与理论图谱进行对照, 可用于定性或定量鉴别化合物, 充分体现了粉末 X 射线衍射分析在实际应用中的意义所在。

通过对托伐普坦单晶结构数据进行模拟计算, 获得了该化合物的无水型粉末 X 射线衍射理论图

谱 (单斜晶系, $P2_1/n$ 空间群), 自制的无水型实验图谱与其对照完全一致; 同时进一步的研究表明该化合物尚存在有半水合物、无定型等晶型物质状态, 再一次证实了固体化学药物存在多晶型现象的普遍性。

致谢: 感谢南开大学元素有机化学国家重点实验室宋海斌、王洪根在单晶数据收集及解析中给予的帮助。

参考文献

- [1] Ghali J K, Hamad B, Yasothan U, *et al.* Tolvaptan [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(8): 611-612.
- [2] 陈小明, 蔡继文. 单晶结构分析原理与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2007: 44-47.