



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101098850 B

(45) 授权公告日 2010.09.15

(21) 申请号 200680001825.9

(22) 申请日 2006.01.06

(30) 优先权数据

10-2005-0001405 2005.01.06 KR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.07.05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2006/000073 2006.01.06

(87) PCT申请的公布数据

W02006/073292 EN 2006.07.13

(73) 专利权人 CJ 第一制糖株式会社

地址 韩国首尔市

(72) 发明人 林东权 梁银暎 高在敬 崔光道

尹容植 徐惠兰 金昶主

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵蓉民 路小龙

(51) Int. Cl.

*C07C 211/29* (2006.01)

*A61K 31/135* (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1330541 A, 2002.01.09, 说明书第 1 页第 3-6 段.

WO 9520949 A, 1995.08.10, 全文.

CN 1231605 A, 1999.10.13, 说明书第 1 页 25-30 行、第 2 页 19-25 行.

审查员 刘彦明

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 10 页

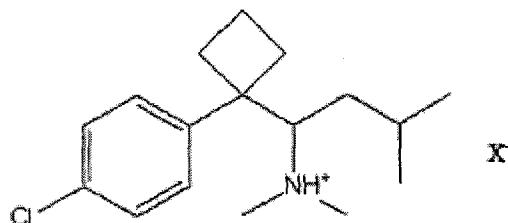
(54) 发明名称

西布曲明的无机酸盐

(57) 摘要

公开了具有良好物化性质的新型西布曲明无机酸盐及其晶体形式。也公开了包括这些化合物作为有效成分的药物组合物、制备这些化合物的方法和这些化合物的应用。

1. 一种西布曲明无机酸盐,其具有如下化学式 1 的结构,所述无机酸盐为硫酸氢盐。  
[化学式 1]



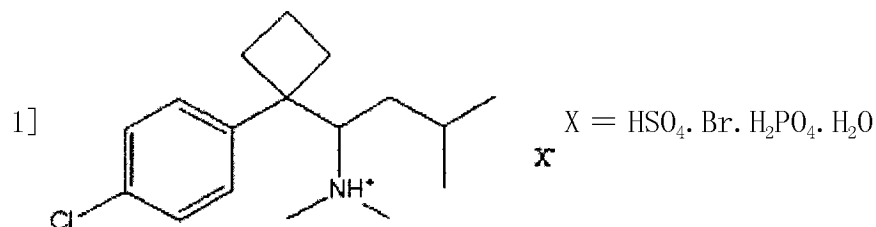
X = HSO<sub>4</sub>

2. 权利要求 1 所述的西布曲明无机酸盐,其中所述的西布曲明硫酸氢盐为第一种结晶的西布曲明硫酸氢盐,其具有的 X 射线衍射图中峰出现在下列 2 $\theta$  值处:6.50,12.18,12.38,12.58,13.06,14.00,16.76,17.04,18.06,19.68,20.32,20.63,21.34,21.82,22.28,22.54,23.32,24.50,25.80,26.42,28.24,28.64,29.28 和 33.34。
3. 权利要求 1 所述的西布曲明无机酸盐,其中所述的西布曲明硫酸氢盐为第二种结晶的西布曲明硫酸氢盐,其具有的 X 射线衍射图中峰出现在下列 2 $\theta$  值处:5.73,6.49,12.18,12.51,13.13,14.02,14.79,16.97,17.38,20.62,21.40,21.83,22.31,22.68,24.51,24.88,25.82,26.45 和 31.60。
4. 权利要求 1 所述的西布曲明无机酸盐,其中所述的西布曲明硫酸氢盐为第三种结晶的西布曲明硫酸氢盐,其具有的 X 射线衍射图中峰出现在下列 2 $\theta$  值处:6.64,10.24,13.03,15.04,17.00,17.53,17.08,19.06,20.52,22.72,23.23,24.23,25.70,26.40 和 27.57。
5. 一种制备权利要求 1 所述西布曲明硫酸氢盐的方法,包括将西布曲明与硫酸反应。
6. 权利要求 5 所述的方法,其中所述反应发生在选自下述的有机溶剂中:丙酮、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、异丙醚、丁酮、二氯乙烷及其组合物。
7. 一种用于治疗或预防肥胖症和相关病症、抑郁症、帕金森病、胰岛素非依赖型糖尿病或癫痫的药物组合物,其包括治疗上有效量的权利要求 1 所述西布曲明硫酸氢盐和药学上可接受的稀释剂或载体。
8. 权利要求 7 所述的药物组合物,其中所述西布曲明硫酸氢盐以 1mg 到 50mg 的治疗有效量被包含。

## 西布曲明的无机酸盐

## 技术领域

[0001] 本发明涉及用如下化学式 1 表示的新的西布曲明 (N, N- 二甲基 -1-[1-(4- 氯苯基) 环丁基]-3- 甲丁胺) 的无机酸盐及其晶体形式。本发明也涉及包括作为有效成分的所述化合物的药物组合物、制备所述化合物的方法和所述化合物的应用。[ 化学式



## 背景技术

[0002] 西布曲明 (N-[1-[1-(4- 氯苯基) 环丁基]-3- 甲基丁基]-N, N- 二甲胺), 其为 5- 羟色胺和去甲肾上腺素在体内重摄取的抑制剂 (Neuropharmacology, 28, p129-134), 对治疗抑郁症、帕金森病、肥胖症、胰岛素非依赖型糖尿病、癫痫和类似病是有用的。此外, 西布曲明通过增强过饱感而减少食物摄取和通过刺激热产生而增加能量消耗的双重作用, 降低体重的增加 (Int. J. Obesity, 19, p145 ;Brit. J. Pharmacol. 114, p388)。

[0003] 因为西布曲明的低熔点, 其难以纯化, 因此为了制备含有西布曲明的药物组合物, 优选使用能够通过重结晶而纯化的结晶材料。韩国专利公布第 1990-0000274 号公开了西布曲明作为与酸形成的盐被利用, 提供了含有药学上可接受阴离子的无毒的酸式盐, 例如, 盐酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、天冬氨酸盐或谷氨酸盐 (glutamate) 的形式。然而, 由于西布曲明盐酸盐的吸湿特性, 其在药学上难以处理, 因此不能期望用西布曲明盐酸盐制备药剂。在药剂的制备过程中, 恒量的活性化合物应被包含在每一剂型中, 但是有效成分从周围环境中吸水使其难以实现这样的一致性。韩国专利公布第 94-8913 号公开: 当西布曲明盐酸盐以一水化物的形式被制备时, 获得不吸湿的产品, 其适合于制备胶囊、片剂和其它的药物剂型。

[0004] 西布曲明在抑郁症方面的治疗应用在英国专利第 2098602 号中被描述。西布曲明在帕金森病方面的治疗应用在国际专利公布第 W088/06444 号中被公开。西布曲明在脑功能紊乱方面的治疗应用在美国专利第 4, 939, 175 号中被公开。西布曲明盐酸盐用于治疗肥胖症的应用在欧洲专利第 397831 号中被公开。同样, 国际专利公布第 W095/20949 号公开了西布曲明用于改善葡萄糖耐量异常和患有胰岛素非依赖型糖尿病的患者中的葡萄糖耐量方面的应用。

[0005] 此外, 巴西专利公布第 0105486 号公开了一种新型西布曲明盐, 西布曲明硫酸盐, 其中 2 摩尔的西布曲明和 1 摩尔的硫酸结合。然而, 该化合物结构上不同于本发明的西布曲明硫酸氢盐 (其中 1 摩尔的西布曲明和 1 摩尔的硫酸结合)。特别是, 该巴西专利公布从未提到晶体形式或物性, 诸如新型盐的溶解性和稳定性。

[0006] 通常, 具有药学上有用物性的盐的制备, 必须满足下述的物理化学标准: (1) 良好

的溶解性，(2) 良好的稳定性，(3) 良好的不吸湿性和 (4) 可压缩成片状的性能。

[0007] 然而，韩国专利公布第 94-8913 号说明：已经知道，西布曲明盐酸盐含有变化数量的水并因此是可吸湿的，以及通过制备一水化物形式的西布曲明盐酸盐可获得不吸湿的西布曲明。西布曲明盐酸盐的一水化物通过使其与由水组成的介质或含有水的介质接触而制得。

[0008] 因此，西布曲明盐酸盐的一水化物通过一个复杂的过程制得，其包括加入预定数量的水到反应混合物中，或包括制备西布曲明盐酸盐脱水物和一边搅拌一边悬置西布曲明盐酸盐脱水物于含水溶剂中一长时间。此外，因为当前可获得的西布曲明盐酸盐的一水化物，在 pH 值 1.0 到 pH 值 7.4 之间具有相当低的溶解度，因此为了改进西布曲明的生物利用率，具有更好溶解性的替代盐需要被开发。本文所用的术语“西布曲明 (sibutramine)”，除非另外指出，指外消旋的西布曲明。

[0009] 根据此背景，本发明者发现西布曲明硫酸氢盐和溴酸盐在水中具有相当高的溶解度，同时也具有不吸湿性和稳定性，并且发现西布曲明磷酸盐水合物，即使当它以含水的形式存在时，与常规的西布曲明盐酸盐水合物相比，也具有大大提高的溶解度，因此产生了本发明。

## 发明内容

[0010] 在这点上，本发明者所进行的、能够解决现有技术所遇到问题的对于新型西布曲明盐开发的广泛和深入的研究，导致发现了西布曲明无机酸盐，特别是硫酸氢盐、溴酸盐和磷酸盐一水合物，具有良好的物化性质（溶解性、不吸湿性和稳定性）。本发明者还发现：可以制备西布曲明无水盐，而没有为制备含水形式西布曲明而加入预定量水的额外复杂过程，并且该西布曲明无水盐尽管它处于无水的形式，同时无吸湿性，但是具有相当高的溶解度，以及所用的无机酸是已经用于多种药剂的较小毒性酸，从而产生了本发明。

[0011] 因此，本发明的目的是提供药物组合物，用于治疗和预防肥胖症和相关病症的病理状态，其包含西布曲明无机酸盐，该盐作为有效成分具有增加的水溶性、不吸湿性和对热的稳定性。

[0012] 本发明的另一目的是提供西布曲明无机酸盐及其制备方法。

[0013] 本发明还有一个目的是提供不含水晶体和含水晶体形式的西布曲明无机酸盐。

[0014] 本发明的再一个目的是提供药物组合物，其包括作为有效成分的西布曲明无机酸盐和药学上可接受的稀释剂或载体。

[0015] 本发明进一步的另一个目的是提供用西布曲明无机酸盐作为有效成分，治疗肥胖症、抑郁症、帕金森病、胰岛素非依赖型糖尿病和癫痫的方法。

## 附图简述

[0016] 本发明的上述和其它目的、特征及其它优点，将通过下述详细描述，结合附图而被清楚地理解，其中：

[0017] 图 1 是根据实施例 1，第一种结晶的西布曲明硫酸氢盐的 X 射线衍射光谱；

[0018] 图 2 是根据实施例 2，第一种结晶的西布曲明硫酸氢盐的 X 射线衍射光谱；

[0019] 图 3 是根据实施例 3，第一种结晶的西布曲明硫酸氢盐的 X 射线衍射光谱；

- [0020] 图 4 是根据实施例 4, 第一种结晶的西布曲明硫酸氢盐的 X 射线衍射光谱;  
 [0021] 图 5 是根据实施例 5, 第一种结晶的西布曲明硫酸氢盐的 X 射线衍射光谱;  
 [0022] 图 6 是根据实施例 6, 第一种结晶的西布曲明硫酸氢盐的 X 射线衍射光谱;  
 [0023] 图 7 是根据实施例 7, 第二种结晶的西布曲明硫酸氢盐的 X 射线衍射光谱;  
 [0024] 图 8 是根据实施例 8, 第三种结晶的西布曲明硫酸氢盐的 X 射线衍射光谱;  
 [0025] 图 9 是根据实施例 9, 结晶的西布曲明溴酸盐的 X 射线衍射光谱; 和  
 [0026] 图 10 是根据实施例 10, 结晶的西布曲明水合磷酸盐的 X 射线衍射光谱。

### 实施本发明的最佳方式

[0027] 为了实现本发明的目的, 本发明提供了西布曲明无机酸盐, 优选无水形式的结晶的西布曲明硫酸氢盐和结晶的西布曲明溴酸盐, 和含水形式的结晶的一水西布曲明磷酸盐。

[0028] 本发明也提供了制备西布曲明无机酸盐的方法, 其包括在惰性溶剂中, 将西布曲明与选自硫酸、溴酸和磷酸中的无机酸反应。

[0029] 本发明还提供了制备无水晶体形式和含水晶体形式的西布曲明无机酸盐的方法。

[0030] 本发明进一步提供了用于治疗肥胖症的药物组合物, 其包括治疗有效量的西布曲明无机酸盐和药学上可接受的稀释剂或载体。本发明提供了治疗肥胖症的方法, 其包括给予治疗有效量的西布曲明无机酸盐。

[0031] 本发明进一步提供了用于治疗抑郁症的药物组合物, 其包括治疗有效量的西布曲明无机酸盐和药学上可接受的稀释剂或载体。本发明提供了治疗抑郁症的方法, 其包括给予治疗有效量的西布曲明无机酸盐。

[0032] 本发明进一步提供了用于治疗帕金森病的药物组合物, 其包括治疗有效量的西布曲明无机酸盐和药学上可接受的稀释剂或载体。本发明提供了治疗帕金森病的方法, 其包括给予治疗有效量的西布曲明无机酸盐。

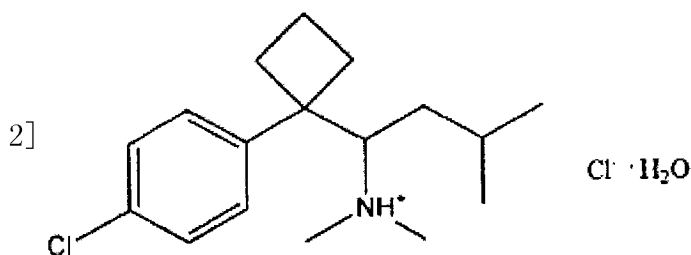
[0033] 本发明进一步提供了用于治疗胰岛素非依赖型糖尿病的药物组合物, 其包括治疗有效量的西布曲明无机酸盐和药学上可接受的稀释剂或载体。本发明提供了治疗胰岛素非依赖型糖尿病的方法, 其包括给予治疗有效量的西布曲明无机酸盐。

[0034] 本发明进一步提供了用于治疗癫痫的药物组合物, 其包括治疗有效量的西布曲明无机酸盐和药学上可接受的稀释剂或载体。本发明提供了治疗癫痫的方法, 其包括给予治疗有效量的西布曲明无机酸盐。

[0035] 本发明的药物组合物优选制成片剂或胶囊。

[0036] 在下文中, 本发明将被更加详细地描述。

[0037] 本发明涉及化学式 1 表示的西布曲明无机酸盐。[化学式



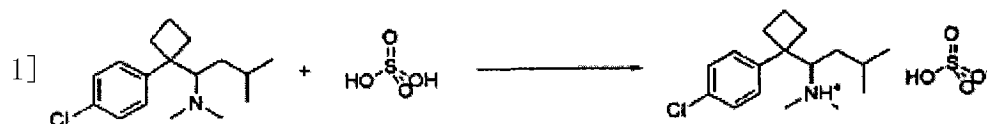
[0038] 根据本发明的无水西布曲明溴酸盐显示出的可溶性、不吸湿性、可配制性

(formulability) 和化学稳定性, 等同或优于商业上可获得的、由化学式 2 表示的一水西布曲明盐酸盐。西布曲明硫酸氢盐和水合西布曲明磷酸盐展示出的不吸湿性、可配制性、化学稳定性和流动性, 等同或优于一水合西布曲明盐酸盐, 并且特别地, 在蒸馏水中 pH 为 1.2、pH 为 4.0、pH 为 5.3、pH 为 6.8 和 pH 为 7.4 的缓冲液中显示出大约至少高 10 倍的溶度。至于不吸湿性, 当上述西布曲明无机酸盐暴露在相对湿度为 10%、75% 和 90% 环境中 7 天或更长时间时, 它们显示出无吸湿和在含水率上无减少。至于稳定性, 当西布曲明无机酸盐暴露在 60°C 的高温一个月或更长时间时, 它们不产生杂质, 并且含量上无变化。西布曲明无机酸盐也显示出优良的耐光性。

[0039] 本发明者了解: 包含在根据本发明的西布曲明无机酸盐中的硫酸、磷酸和溴酸通常被用于多种药剂中, 并且是已经被证明是长期使用安全的较小毒性酸, 同时本发明者推断新型西布曲明无机酸盐适合长期服用, 因此产生了本发明。

[0040] 根据本发明, 西布曲明无机酸盐可以是晶体的或非晶体的。对于物性诸如不吸湿性和热力学稳定性, 晶体形式的西布曲明无机酸盐被优选。

[0041] 本发明包括制备西布曲明无机酸盐的方法。也就是说, 本发明包括制备西布曲明无机酸盐的方法, 其包括在惰性溶剂中将西布曲明与无机酸反应。使用所用无机酸中的硫酸的反应按照下面的反应 1 发生。[反应



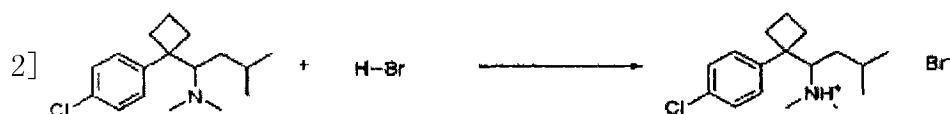
[0042] 在用作反应物的无机酸中, 硫酸具有被报道为 2,140mg/kg 的大鼠口服给药 LD<sub>50</sub>, 且已被用于多种药剂中, 包括氯吡格雷、头孢菌属、安非他明、舒喘宁和庆大霉素。

[0043] 在一种实施方式中, 根据本方法, 第一种结晶的西布曲明硫酸氢盐用丙酮、乙酸乙酯、乙醇、乙腈、丁酮或二氯甲烷作为惰性溶剂制备。该化合物的特征在于具有的 X 射线衍射图中峰 ( $I/I_0 \geq 200$ ) 出现在下列  $2\theta$  值处: 6.50, 12.18, 12.38, 12.58, 13.06, 14.00, 16.76, 17.04, 18.06, 19.68, 20.32, 20.63, 21.34, 21.82, 22.28, 22.54, 23.32, 24.50, 25.80, 26.42, 28.24, 28.64, 29.28 和 33.34。

[0044] 在另一种实施方式中, 根据本方法, 用异丙醚作为惰性溶剂制备第二种结晶的西布曲明硫酸氢盐。该化合物的特征在于具有的 X 射线衍射图中峰 ( $I/I_0 \geq 100$ ) 出现在下列  $2\theta$  值处: 5.73, 6.49, 12.18, 12.51, 13.13, 14.02, 14.79, 16.97, 17.38, 20.62, 21.40, 21.83, 22.31, 22.68, 24.51, 24.88, 25.82, 26.45 和 31.60。

[0045] 在又一种实施方式中, 根据本方法, 用甲醇和异丙醚作为惰性溶剂混合物制备第三种结晶的西布曲明硫酸氢盐。该化合物的特征在于具有的 X 射线衍射图中峰 ( $I/I_0 \geq 100$ ) 出现在下列  $2\theta$  处: 6.64, 10.24, 13.03, 15.04, 17.00, 17.53, 17.08, 19.06, 20.52, 22.72, 23.23, 24.23, 25.70, 26.40 和 27.57。

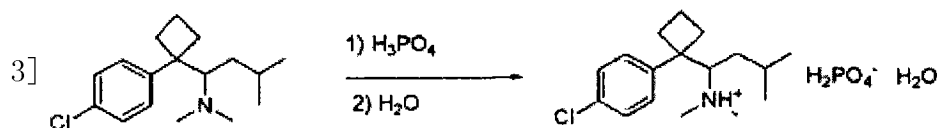
[0046] 使用所用无机酸中的溴酸进行的反应按照如下的反应 2 发生。[反应



[0047] 用作反应物的溴酸具有被报道为 2,700mg/kg 的小鼠口服给药 LD<sub>50</sub>, 且已被用于多种药剂中, 包括西酞普兰、右美沙芬、酚丙喘宁、加兰他敏和东莨菪碱。详细地, 反应 2 的产

物,晶体西布曲明溴酸盐的特征在于具有的X射线衍射图中峰 ( $I/I_0 \geq 200$ ) 出现在下列  $2\theta$  值处: 6.96, 11.48, 13.88, 16.64, 17.14, 18.14, 19.68, 20.92, 21.32, 21.86, 22.16, 22.86, 24.30, 26.16, 26.40, 27.42, 28.06, 28.32, 29.52, 31.58, 32.94, 34.54, 37.42 和 37.82。

[0048] 使用所用无机酸中的磷酸进行的反应按照如下的反应3发生。[反应



[0049] 用作反应物的磷酸具有被报道为 1,530mg/kg 的大鼠口服给药  $LD_{50}$ ,且已被用于多种药剂中,包括氯林可霉素、氯奎、可待因、双异丙吡胺、甲硝唑 (metromidazole) 和竹桃霉素。详细地,反应3的产物,晶体西布曲明磷酸盐的特征在于具有的X射线衍射图中峰 ( $I/I_0 \geq 200$ ) 出现在下列  $2\theta$  值处: 7.66, 10.68, 11.06, 11.50, 14.46, 15.40, 15.74, 17.22, 17.84, 18.08, 18.98, 19.68, 21.18, 21.50, 21.88, 22.84, 23.18, 23.62, 24.42, 24.72, 25.98, 27.52, 28.38, 28.64 和 29.28。

[0050] 用于反应1、2和3的无机酸,已经被证明是长期服用安全的较小毒性酸。

[0051] 可用于本发明制备方法中的惰性溶剂包括丙酮、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、异丙醚、丁酮和二氯乙烷。优选丙酮和乙酸乙酯。

[0052] 在惰性溶剂中,1当量的西布曲明可以与1到2当量、优选1.02到1.2当量的浓硫酸,在 $-5^{\circ}C$ 到 $40^{\circ}C$ 、优选 $20^{\circ}C$ 到 $30^{\circ}C$ 的温度下,反应0.5到5小时、优选2到3小时。于此,浓硫酸在被惰性溶剂稀释后被应用。

[0053] 本发明的制备方法可以高于90.0%的产率和大于99.0%的高纯度提供西布曲明无机酸盐。

[0054] 本发明提供用于治疗或预防肥胖症和相关病症病理状态的药物组合物,其包括治疗有效量的西布曲明的硫酸氢盐、溴酸盐或一水磷酸盐和在药学上可接受的稀释剂或载体,和提供通过给予此组合物治疗或预防肥胖症和相关病症病理状态的方法。

[0055] 本发明也提供了用于治疗抑郁症的药物组合物,其包括治疗有效量的西布曲明的无机酸盐和在药学上可接受的稀释剂或载体,和通过给予此组合物治疗抑郁症的方法。

[0056] 本发明进一步提供了一种用于治疗或预防帕金森病的药物组合物,其包括治疗有效量的西布曲明的无机酸盐和在药学上可接受的稀释剂或载体,和通过给予此组合物治疗或预防帕金森病的方法。

[0057] 本发明更进一步提供了一种用于治疗胰岛素非依赖型糖尿病的药物组合物,其包括治疗有效量的西布曲明的无机酸盐和在药学上可接受的稀释剂或载体,和通过给予此组合物治疗胰岛素非依赖型糖尿病的方法。

[0058] 本发明更进一步提供了一种用于治疗癫痫的药物组合物,其包括治疗有效量的西布曲明的无机酸盐和在药学上可接受的稀释剂或载体,和通过给予此组合物治疗癫痫的方法。

[0059] 根据本发明,含有西布曲明无机酸盐作为有效成分的药物组合物可以优选口服给药,例如以片剂或胶囊的形式。

[0060] 通过将有效成分与载体、稀释剂或赋形剂一起混合,并压制混合物成片,可以制得片剂。合适的载体、稀释剂或赋形剂的例子包括粉碎物诸如淀粉、糖和甘露醇;填充物和膨

胀剂诸如磷酸钙和硅的衍生物；黏合剂诸如羧甲基纤维素和其它纤维素衍生物、明胶和聚乙烯吡咯烷酮；以及滑润剂诸如滑石、硬脂酸钙和硬脂酸镁和固态聚乙二醇。同样，硬或软的明胶胶囊，其含有有效成分，具有或者不具有添加剂诸如载体、稀释剂或赋形剂，可以根据常规方法制得。

[0061] 药物组合物优选包含由化学式 1 表示的西布曲明的晶体无机酸盐，作为有效成分，基于 250 份的组合物重量，其含量按重量计为 1 到 50 份。

[0062] 例如，根据本发明，具有总重为 250mg 的药物组合物可以用这样的方法制备，使其包括 10mg（基于西布曲明的含量）的由化学式 1 表示的晶体西布曲明无机酸盐、115mg 的微晶纤维素、115mg 的乳糖、5mg 的二氧化硅和 5mg 的硬脂酸镁。然而，药物组合物的该组成是说明性的，并且因此，本发明的范围不限于此。

[0063] 通过如下各实施例可以获得对本发明的较好理解，以下的实施例被提出用于说明，而不解释为限定本发明。

#### 比较例 1：一水西布曲明盐酸盐的制备

[0064] 根据韩国专利第 2098602 号或韩国专利公布第 90-00274 号描述的方法，无水西布曲明盐酸盐被制备。然后，根据英国专利第 2184122 号或韩国申请公布第 94-08913 号描述的方法，制得的 10g 无水西布曲明盐酸盐被溶解在 110ml 丙酮和 1.2ml 水的沸腾混合物中，并且形成的溶液通过热过滤和蒸馏移出 80ml 的溶剂，因此减少了滤液的体积。浓缩物被过滤以便回收生成的固体。固体被真空干燥，从而得到 9.2g 如化学式 2 的化合物（产率：87%），其具有 195℃ 的熔点。

#### 实施例

[0065] 根据本发明的制备方法，西布曲明的硫酸氢盐、溴酸盐和一水磷酸盐被制备，并且与水合西布曲明盐酸盐比较物性，包括吸湿性、溶解性、稳定性、光稳定性和可结晶性。此外，为了研究西布曲明无机酸盐的可配制性和释放方式，将其制成胶囊。

#### 实施例 1：用丙酮制备西布曲明硫酸氢盐

[0066] 边搅拌边将西布曲明（17.1g, 0.06mol）溶解于 150ml 的丙酮中。在溶液调节至 25℃ 后，将 6.0g 的浓硫酸用 50ml 的丙酮稀释，并加到溶液中。晶体慢慢地形成。形成的混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时，并进一步在 4℃ 下搅拌 1 小时。通过在一定的压力下过滤、用 30ml 丙酮洗涤和在 40℃ 下真空干燥，生成的固体被回收，从而得到了 21.0g 的目标化合物（产率：91%）。表 1

| 元素分析<br>(C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> ClNO <sub>4</sub> S) | 单位 (%)  |
|---|---|
| 测定值   | C :54.35, H :7.68, N :3.82, O :17.00, S :8.58 |
| 理论值   | C :54.03, H :7.47, N :3.71, O :16.93, S :8.4  |

熔点 (DSC) :212.8℃ <sup>1</sup>H-NMR (δ, DMSO-d<sub>6</sub>) :8.39 (1H, br, s), 7.54 ~ 7.49 (4H, dd), 3.75 (1H,

t), 2.83(3H, d), 2.5(2H, d), 2.33(2H, t), 2.13(3H, d), 1.90(1H, m), 1.70 ~ 1.67(2H, m), 1.40(2H, m), 1.00(6H, t)

#### 实施例 2 :用乙酸乙酯制备西布曲明硫酸氢盐

[0067] 边搅拌边将西布曲明 (17.1g, 0.06mol) 溶解于 150ml 的乙酸乙酯中。在溶液调节至 25℃后, 将 6.0g 的浓硫酸用 50ml 的乙酸乙酯 (ethylacetone) 稀释, 并加到溶液中。晶体慢慢地形成。形成的混合物在 25℃下搅拌 2 小时, 并进一步在 4℃下搅拌 1 小时。通过在一定的压力下过滤、用 50ml 乙酸乙酯洗涤和在 40℃下真空干燥, 生成的固体被回收, 从而得到了 21.5g 的目标化合物 (产率 :94%)。熔点 :212℃

#### 实施例 3 :用乙醇制备氯化氢西布曲明 (sibutramine hydrogen chloride)

[0068] 边搅拌边将西布曲明 (17.1g, 0.06mol) 溶解于 70ml 的乙醇中。在溶液调节至 25℃后, 将 6.0g 的浓硫酸用 10ml 的乙醇稀释, 并加到溶液中, 慢慢地形成晶体。形成的混合物在 25℃下搅拌 2 小时, 并进一步在 4℃下搅拌 1 小时。通过在一定的压力下过滤、用 50ml 丙酮洗涤和在 40℃下真空干燥, 生成的固体被回收, 从而得到了 20.3g 的目标化合物 (产率 :89.5%)。熔点 :211℃

#### 实施例 4 :用乙腈制备氯化氢西布曲明

[0069] 边搅拌边将西布曲明 (17.1g, 0.06mol) 溶解于 150ml 的乙腈中。在溶液调节至 25℃后, 将 6.0g 的浓硫酸用 50ml 的乙腈稀释, 并加到溶液中。晶体慢慢地形成。形成的混合液在 25℃下搅拌 2 小时, 并进一步在 4℃下搅拌 1 小时。通过在一定的压力下过滤、用 50ml 乙腈洗涤和在 40℃下真空干燥, 生成的固体被回收, 从而得到了 21.0g 的目标化合物 (产率 :92%)。熔点 :211℃

#### 实施例 5 :用丁酮制备西布曲明硫酸氢盐

[0070] 边搅拌边将西布曲明 (17.1g, 0.06mol) 溶解于 150ml 的丁酮中。在溶液调节至 25℃后, 将 6.0g 的浓硫酸用 50ml 的丁酮稀释, 并加到溶液中。晶体慢慢地形成。形成的混合液在 25℃下搅拌 2 小时, 并进一步在 4℃下搅拌 1 小时。通过在一定的压力下过滤、用 50ml 丁酮洗涤和在 40℃下真空干燥, 生成的固体被回收, 从而得到了 22.0g 的目标化合物 (产率 :97%)。熔点 :212℃

#### 实施例 6 :用二氯甲烷制备西布曲明硫酸氢盐

[0071] 边搅拌边将西布曲明 (17.1g, 0.06mol) 溶解于 150ml 的二氯甲烷中。在溶液调节至 25℃后, 将 6.0g 的浓硫酸用 50ml 的二氯甲烷稀释, 并加到溶液中。晶体慢慢地形成。形成的混合液在 25℃下搅拌 2 小时, 并进一步在 4℃下搅拌 1 小时。通过在一定的压力下过滤、用 50ml 二氯甲烷洗涤和在 40℃下真空干燥, 生成的固体被回收, 从而得到了 20.3g 的目标化合物 (产率 :90%)。熔点 :211℃

**实施例 7 :用异丙醚制备西布曲明硫酸氢盐**

[0072] 边搅拌边将西布曲明 (17.1g, 0.06mol) 溶解于 150ml 的异丙醚中。在溶液调节至 25℃ 后, 将 6.0g 的浓硫酸用 50ml 的异丙醚稀释, 并加到溶液中。在异丙醚加入后, 晶体立即形成。形成的混合液在 25℃ 下搅拌 2 小时, 并进一步在 4℃ 下搅拌 1 小时。通过在一定的压力下过滤、用 50ml 异丙醚洗涤和在 40℃ 下真空干燥, 生成的固体被回收, 从而得到了 22.1g 的目标化合物 (产率 :97%)。熔点 :207℃

**实施例 8 :用甲醇和异丙醚制备西布曲明硫酸氢盐**

[0073] 边搅拌边将西布曲明 (17.1g, 0.06mol) 溶解于 50ml 的甲醇中。在溶液调节至 25℃ 后, 将 6.0g 的浓硫酸用 10ml 的甲醇稀释, 并加到溶液中。在一定压力下, 反应溶液从 30ml 被浓缩到 15ml。在 10 分钟内将 150ml 的异丙醚慢慢地滴加到浓缩物中。形成的混合液在 25℃ 下搅拌 2 小时, 并进一步在 4℃ 下搅拌 1 小时。通过在一定的压力下过滤、用 50ml 异丙醚洗涤和在 40℃ 下真空干燥, 生成的固体被回收, 从而得到了 20.3g 的目标化合物 (产率 :90%)。熔点 :210℃

**实施例 9 :西布曲明溴酸盐的制备**

[0074] 边搅拌边将西布曲明 (28.0g, 0.1mol) 溶解于 280ml 的乙酸乙酯中。在溶液调节至 25℃ 后, 将 17.2g、47% 的溴酸慢慢地滴加到溶液中以便形成晶体。形成的混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时, 并进一步在 4℃ 下搅拌 1 小时。通过在一定的压力下过滤、用 100ml 乙酸乙酯洗涤和在 40℃ 下真空干燥, 生成的固体被回收, 从而得到了 33.1g 的目标化合物 (产率 :92%)。表 2

| 元素分析<br>(C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> BrClN) | 单位 (%)                     |
|---|----------------------------|
| 测定值   | C :56.79, H :7.77, N :3.89 |
| 理论值   | C :56.60, H :7.54, N :3.88 |

熔点 (DSC) :212.4℃ <sup>1</sup>H-NMR (δ, DMSO-d<sub>6</sub>) :8.61 (1H, br, s), 7.60 ~ 7.48 (4H, dd), 3.80 (1H, t), 2.83 (3H, d), 2.50 (2H, d), 2.32 (2H, t), 2.20 (3H, d), 1.90 (1H, m), 1.77 ~ 1.68 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.00 (6H, t)

**实施例 10 :西布曲明一水磷酸盐的制备**

[0075] 边搅拌边将 10g 的西布曲明溶解于 100ml 的乙酸乙酯中。在溶液调节至 25℃ 后, 将 4.13g、85% 的磷酸用 30ml 的乙酸乙酯稀释, 并滴加到溶液中。晶体慢慢地形成。形成的混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。通过在一定的压力下过滤并用 30ml 乙酸乙酯洗涤, 生成的固体被回收。洗过的西布曲明无水磷酸盐与 120ml 异丙醚、50ml 丙酮和 1.5ml 的水混合, 在 20-30℃ 下搅拌 18 小时、过滤并真空干燥, 从而得到了 12.8g 的目标化合物 (产率 :90%)。

[0076] 获得的西布曲明一水磷酸盐经元素分析和熔点分析, 结果如下。表 3

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| 元素分析<br>(C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> ClNO <sub>5</sub> P) | 单位 (%)                               |
| 测定值   | C :51.38, H :7.69, N :3.50, O :19.62 |
| 理论值   | C :51.58, H :7.89, N :3.54, O :20.21 |

熔点 (DSC) :174.1°C <sup>1</sup>H-NMR (δ, DMSO-d<sub>6</sub>) :8.14 (1H, br, s), 7.38 ~ 7.30 (4H, dd), 3.14 (1H, t), 2.51 (1H, d), 2.45 (1H, d), 2.33 (1H, m), 2.22 (5H, t), 2.18 (3H, t), 1.90 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.19 (2H, m), 0.95 (3H, d), 0.89 (3H, d) 实施例 11 :含有西布曲明硫酸氢盐胶囊的制备

[0077] 根据如下表 4 中描述的组成,各组分被混合以制备含有西布曲明硫酸氢盐的胶囊。表 4

| 成分       | 含量 (每粒胶囊)       |
|----------|-----------------|
| 西布曲明硫酸氢盐 | 对应于 10mg 西布曲明的量 |
| 乳糖       | 115mg           |
| 微晶纤维素    | 115mg           |
| 二氧化硅     | 5mg             |
| 硬脂酸镁     | 5mg             |

[0078] 各组分被混合,并用装胶囊机 (Bosche) 将其装入硬胶囊内。实施例 12 :含有西布曲明溴酸盐胶囊的制备

[0079] 根据如下表 5 中描述的组成,各组分被混合以制备含有西布曲明溴酸盐的胶囊。表 5

| 成分      | 含量 (每粒胶囊)       |
|---------|-----------------|
| 西布曲明溴酸盐 | 对应于 10mg 西布曲明的量 |
| 乳糖      | 115mg           |
| 微晶纤维素   | 115mg           |
| 二氧化硅    | 5mg             |
| 硬脂酸镁    | 5mg             |

[0080] 各组分被混合,并用装胶囊机 (Bosche) 将其装入硬胶囊内。

**实施例 13 :含有西布曲明一水磷酸盐胶囊的制备**

[0081] 根据如下表 6 中描述的组成,各组分被混合以制备含有西布曲明一水磷酸盐的胶囊。表 6

| 成分        | 含量 (每粒胶囊)       |
|-----------|-----------------|
| 西布曲明一水磷酸盐 | 对应于 10mg 西布曲明的量 |
| 乳糖        | 115mg           |
| 微晶纤维素     | 115mg           |
| 二氧化硅      | 5mg             |
| 硬脂酸镁      | 5mg             |

[0082] 各组分被混合,并用装胶囊机 (Bosche) 将其装入硬胶囊内。

**实施例 14 :西布曲明无机酸盐吸湿性的评价**

[0083] 实施例 1、2 和 3 中制备的西布曲明无机酸盐和一水西布曲明盐酸盐,于 25°C 暴露在湿度条件 (75%和 90% RH) 下三天或一周。然后,测量样品的含水率 (K. F. 水%)。结果见表 7,如下。表 7

| 储存湿度 (相对湿度) |       | 75%   |       | 90%   |       |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 储存期间        | 初始    | 3 天   |       | 1 周   |       |
| 西布曲明硫酸氢盐    | 0.02% | 0.02% | 0.01% | 0.03% | 0.03% |
| 西布曲明溴酸盐     | 0.09% | 0.09% | 0.09% | 0.08% | 0.08% |
| 西布曲明水合磷酸盐   | 4.25% | 4.24% | 4.25% | 4.25% | 4.26% |
| 水合西布曲明盐酸盐   | 5.5%  | 5.49% | 5.5%  | 5.5%  | 5.49% |

[0084] 如表 7 所示,与水合西布曲明盐酸盐一样,在潮湿条件下,西布曲明的硫酸氢盐、溴酸盐和水合磷酸盐的含水率几乎没显示变化。

**实施例 15 :西布曲明无机酸盐溶解度的评价**

[0085] 实施例 1、2 和 3 中制备的西布曲明无机酸盐和一水西布曲明盐酸盐的溶解度在溶液中被评价,该溶液为具有不同 pH 值的溶液。结果见表 8,如下。在表 8 中,溶解度以每毫升 (ml) 溶液中溶解的西布曲明的毫克数 (mg) 表示。表 8

| 溶液     | 西布曲明盐 |       |       |       | 备注            |
|--------|-------|-------|-------|-------|---------------|
|        | 硫酸氢盐  | 溴酸盐   | 磷酸盐   | 盐酸盐   |               |
| DW     | 285   | 12.78 | 38.86 | 26.18 | 在 37°C<br>下溶解 |
| pH 1.2 | 333   | 12.43 | 23.92 | 13.36 |               |
| pH 4.0 | 333   | 3.64  | 50    | 9.58  |               |
| pH 5.3 | 400   | 8.96  | 50    | 6.58  |               |
| pH 6.8 | 370   | 11.08 | 24.55 | 23.14 |               |
| pH 7.4 | 400   | 12.41 | 50    | 9.2   |               |

[0086] 如表 8 所示,在蒸馏水 (DW) 和不同 pH 值的缓冲液中,与西布曲明的盐酸盐相比,西布曲明的硫酸氢盐和磷酸盐具有大大增加的溶解度。这些结果显示:这些西布曲明的盐形式可以具有比一水西布曲明盐酸盐更好的生物利用率。

#### 实施例 16:西布曲明无机酸盐稳定性的评价

[0087] 实施例 1、2 和 3 中制备的西布曲明无机酸盐和一水西布曲明盐酸盐,被暴露在严格的 60°C 热处理条件下。结果总结在表 9,如下。表 9

| 储存期间 | 初始    | 1 周   | 2 周   | 4 周   |
|------|-------|-------|-------|-------|
| 硫酸氢盐 | 1.000 | 1.000 | 0.999 | 0.999 |
| 溴酸盐  | 1.000 | 0.999 | 1.000 | 0.999 |
| 磷酸盐  | 1.000 | 1.000 | 0.999 | 1.000 |
| 盐酸盐  | 1.000 | 1.000 | 0.999 | 0.999 |

HPLC(高效液相色谱)优选在下述条件下进行。紫外检测波长:225nm 柱:十八烷基硅胶, C18(4.6×150mm,5 μm) 流动相:一水磷酸铵(0.05M,用磷酸调整 pH 值到 6.0):乙腈=35:65 流速:1.0ml/min

[0088] 如表 9 所示,在严格的 60°C 热处理下,与西布曲明的一水盐酸盐一样,西布曲明的无机酸盐的含量几乎未显示出任何变化。这些结果表明:西布曲明的硫酸氢盐、溴酸盐和磷酸盐,与西布曲明的一水盐酸盐一样,在高温下具有好的化学稳定性。

#### 实施例 17:西布曲明无机酸盐的光稳定性的评价

[0089] 光稳定性的测试按下述进行。实施例 1、2 和 3 中制备的西布曲明无机酸盐和一水西布曲明盐酸盐,于 25°C 暴露荧光下,使用适合 ICH 准则的光稳定性测试室,存放期间为 1、2 和 4 周。结果见表 10,如下。表 10

| 储存期间  | 初始    | 1 周   | 2 周   | 4 周   |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| 硫酸氢盐  | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 0.999 |
| 溴酸盐   | 1.000 | 1.000 | 0.999 | 0.999 |
| 一水磷酸盐 | 1.000 | 1.000 | 0.999 | 0.999 |
| 一水盐酸盐 | 1.000 | 1.000 | 0.999 | 0.999 |

[0090] 如表 10 所示,当用 HPLC 分析西布曲明无机酸盐的含量变化,以测定其光稳定性时,与西布曲明的一水盐酸盐一样,西布曲明的无机酸盐具有良好的光稳定性。

### 工业实用性

[0091] 根据本发明,西布曲明的硫酸氢盐、溴酸盐和一水磷酸盐具有良好的物化性质,包括不吸湿性、可溶性、稳定性、可配制性和可结晶性。西布曲明的硫酸氢盐和一水磷酸盐显示出提高的溶解度,为西布曲明水合盐酸盐的 10 倍以上。此外,由于它们的不吸湿特性,因为西布曲明的硫酸氢盐、溴酸盐和一水磷酸盐在含量上不发生变化,因此它们非常适合于长期储存并且可以保证一致性,适用于药物剂型的制备。

[0092] 此外,由于用于制备新型西布曲明无机酸盐的硫酸、溴酸和磷酸是在药学上已经被证明是长期服用安全的较低毒性酸,因此,西布曲明无机酸盐作为西布曲明的新型盐是有用的。

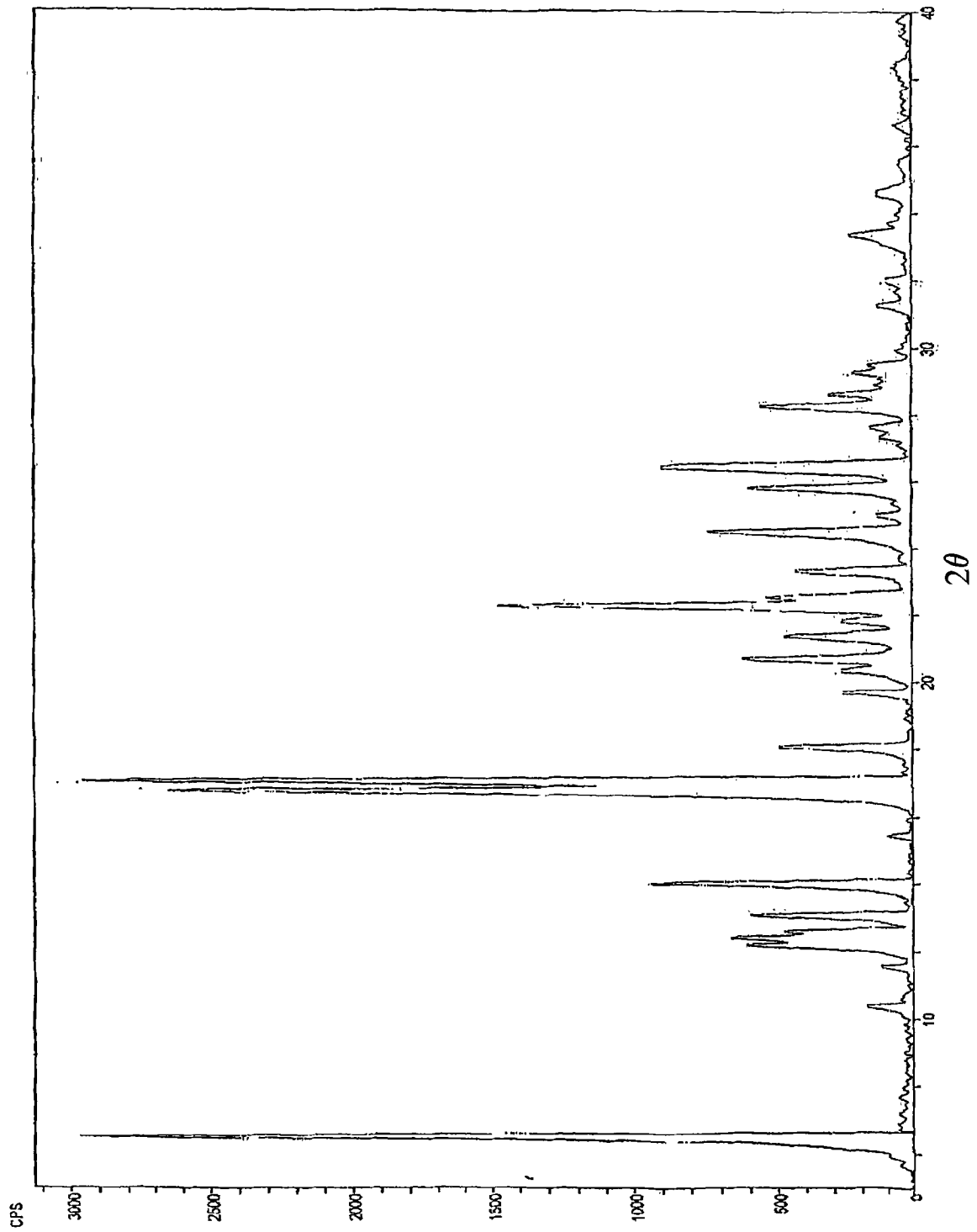


图 1

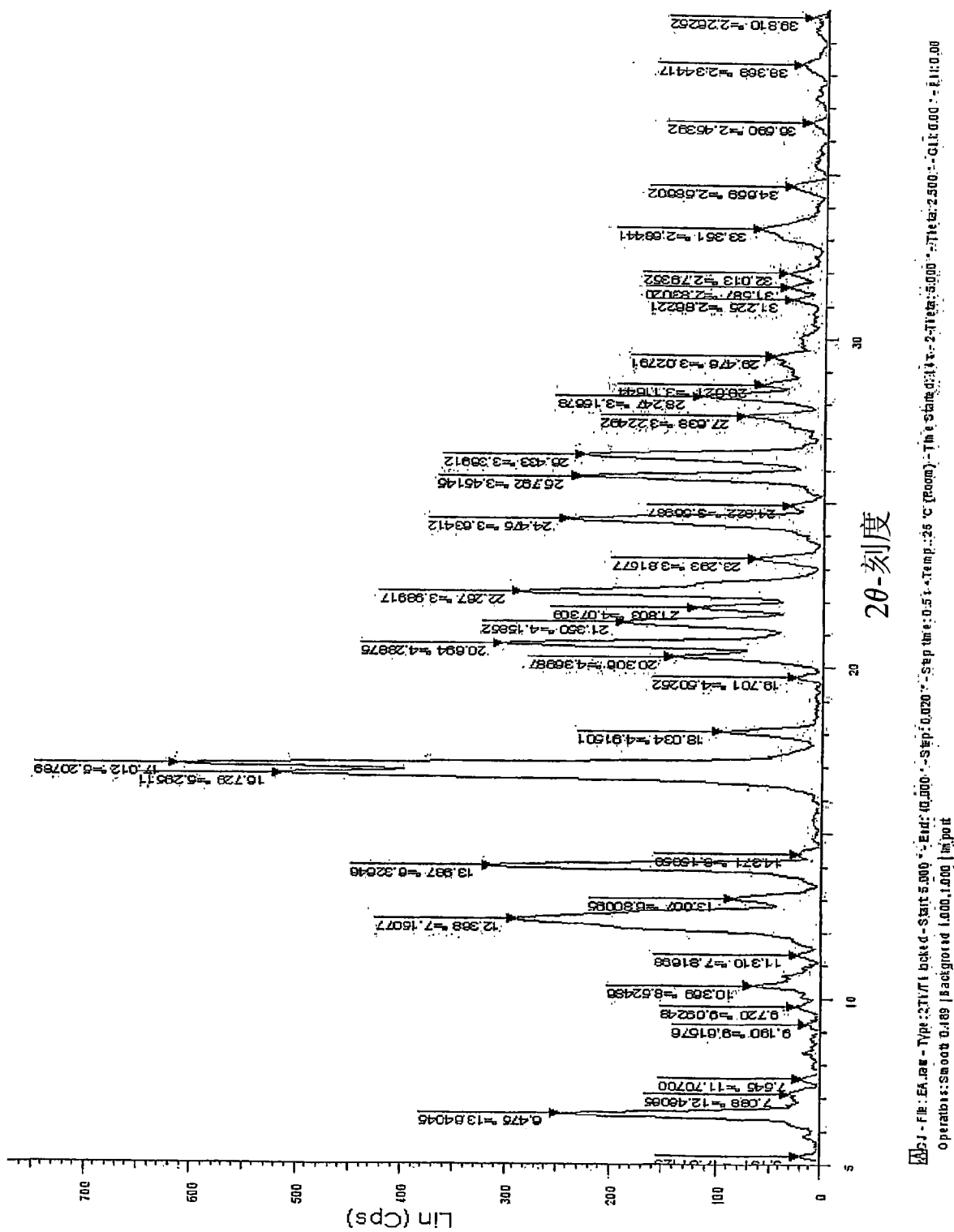


图 2

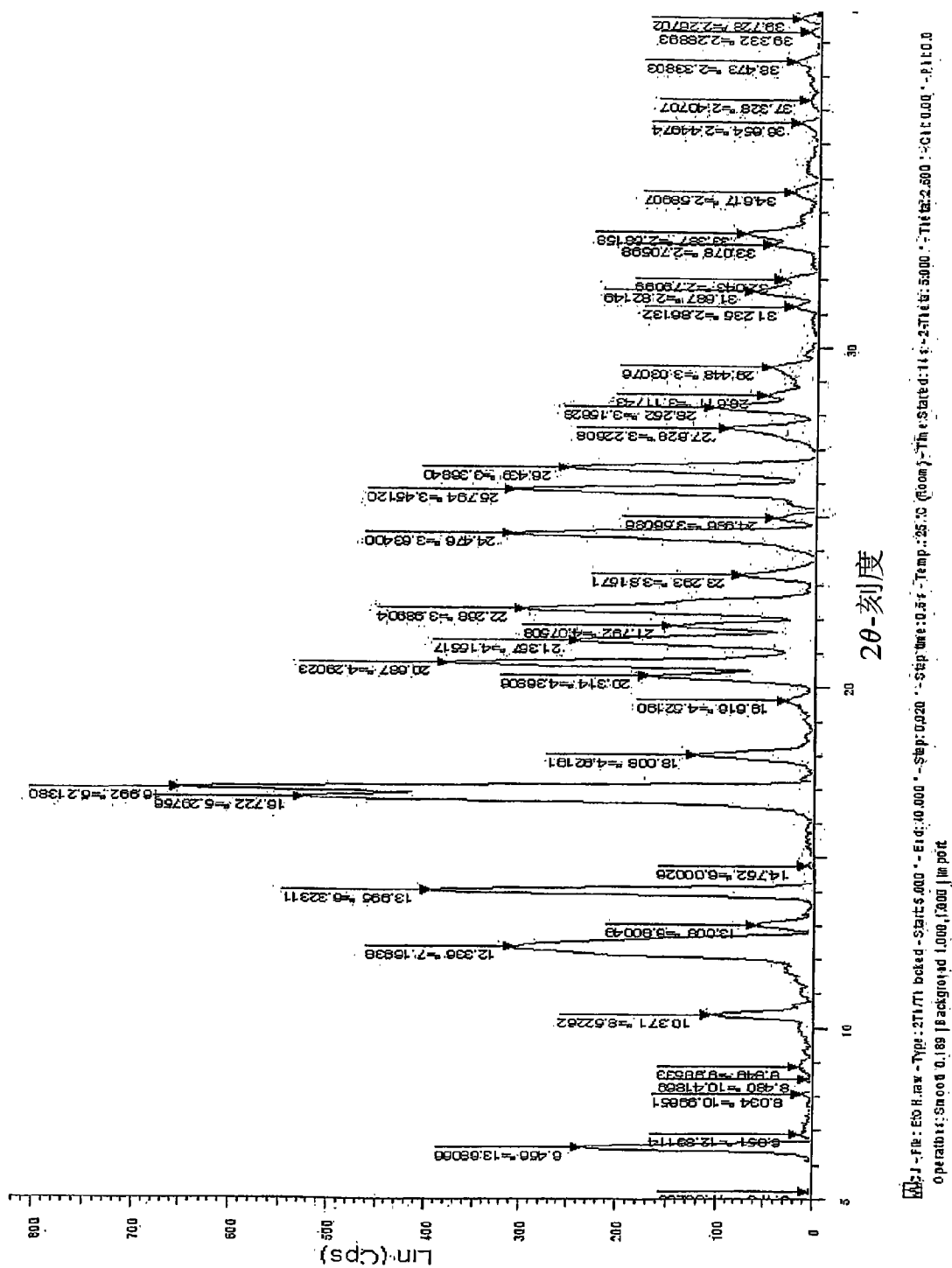


图 3

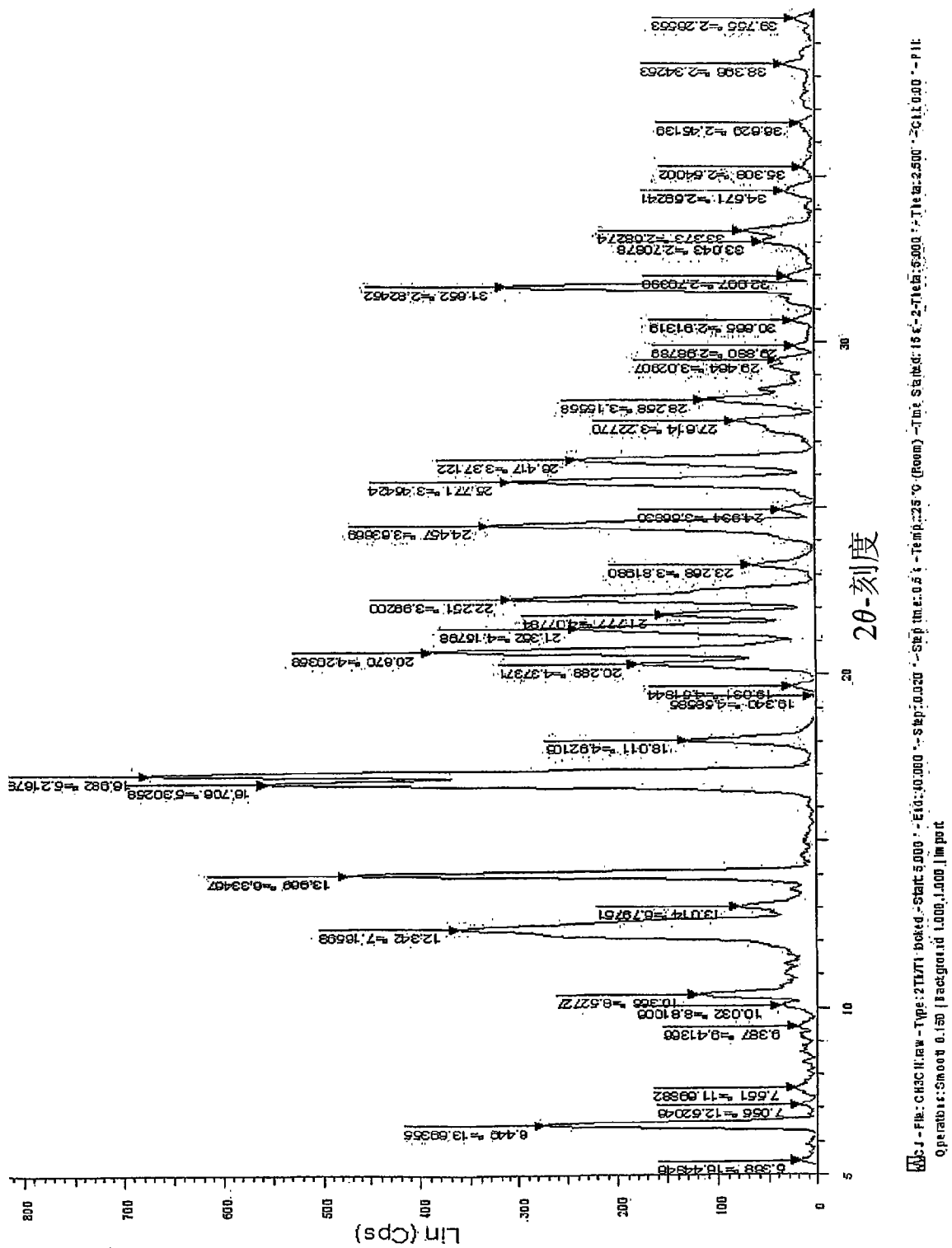


图 4

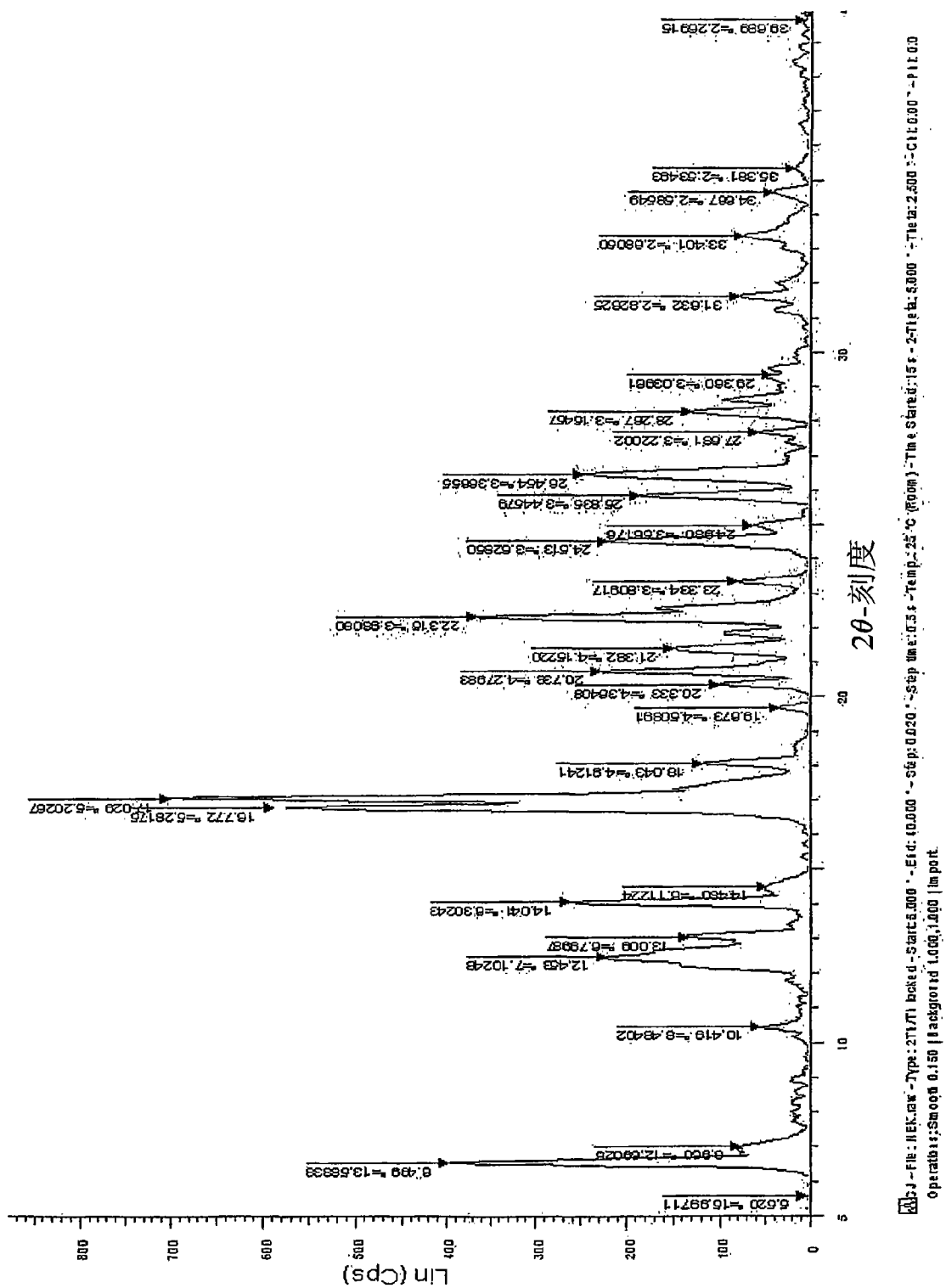


图 5

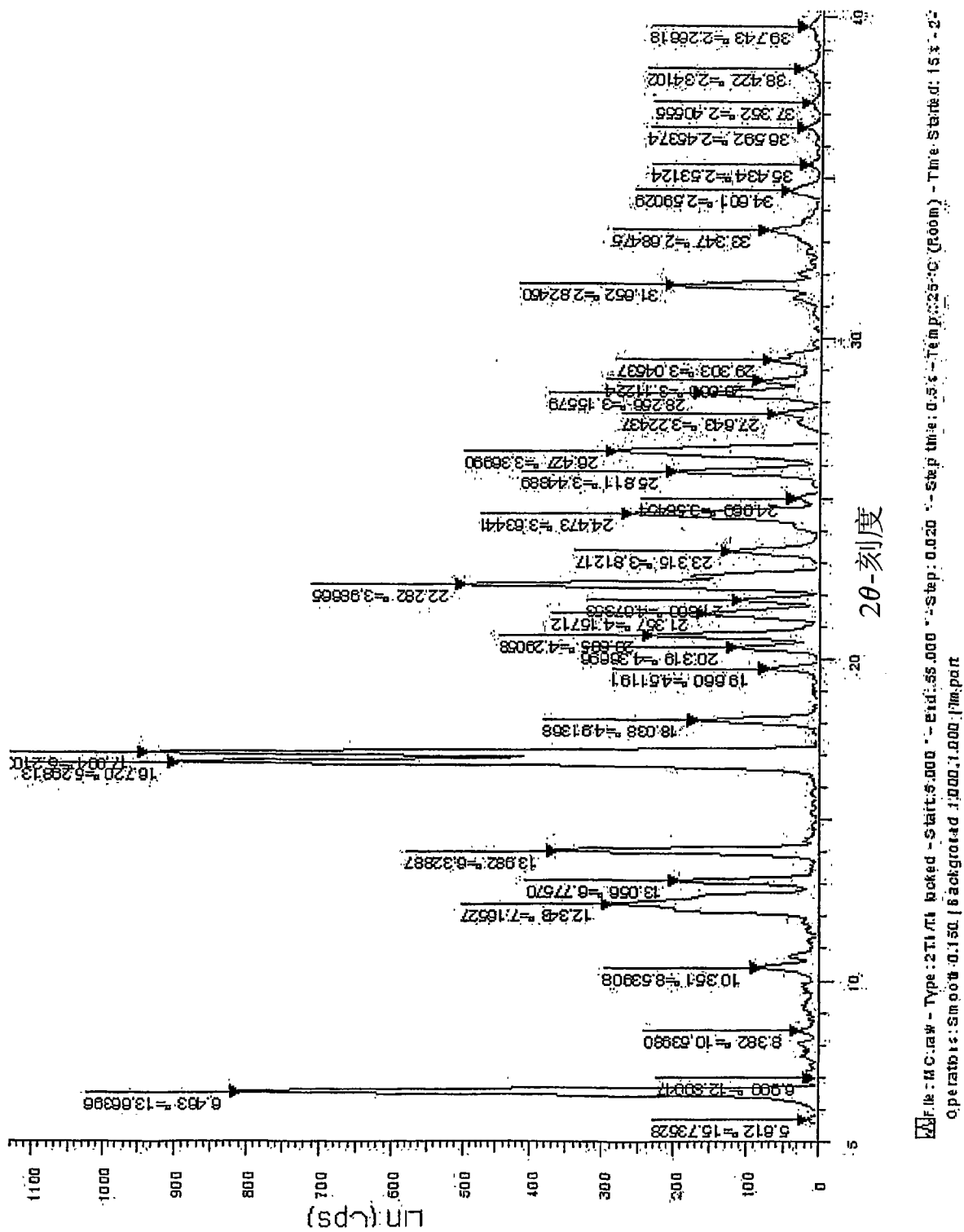
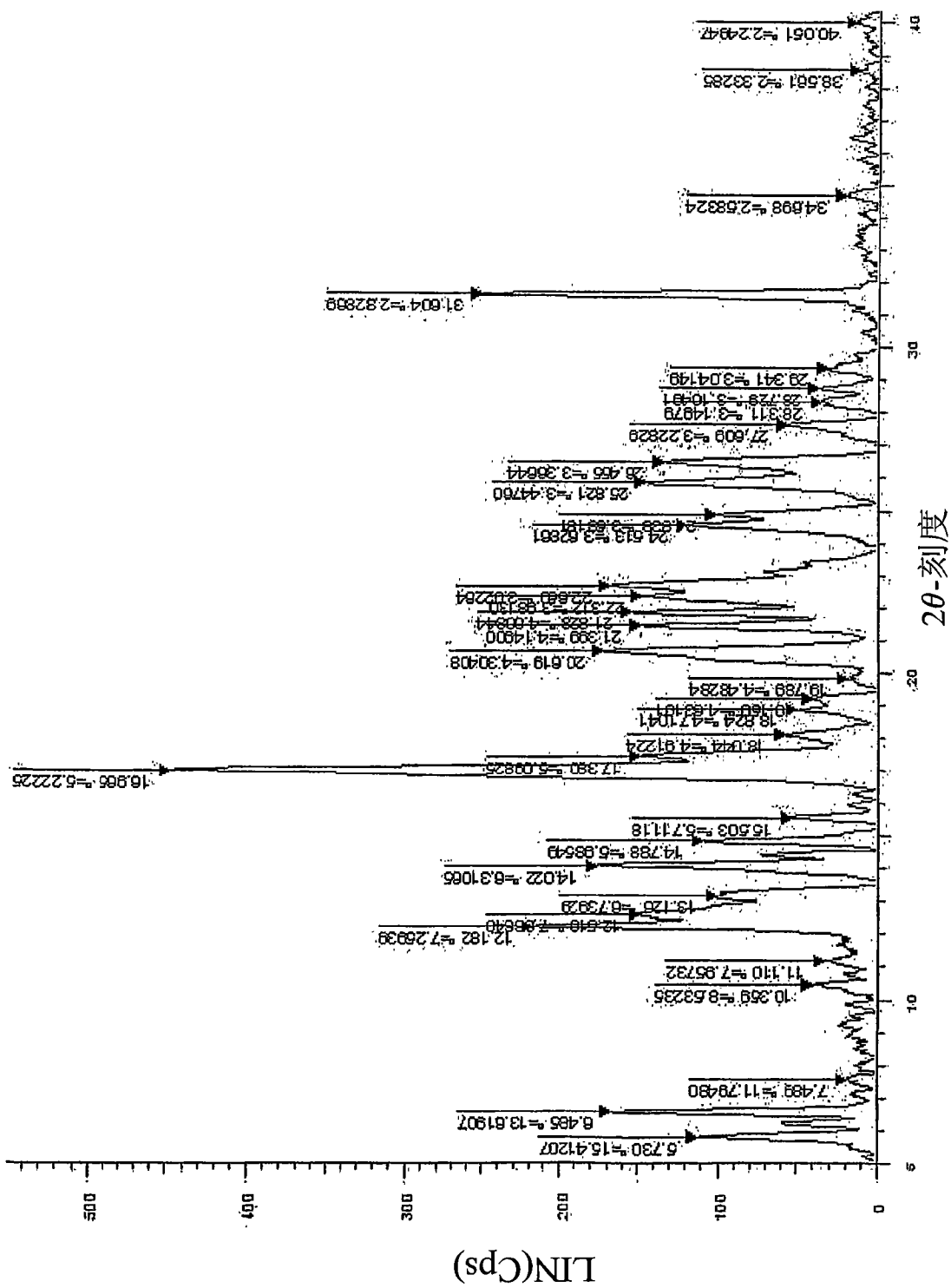


图 6



File: P:\raw - Type: 2TIT1 locked - Start: 5:00 - End: 55:00 - Step: 0.020 - Step time: 0.51 - Temp: 25 - C:\(Room) - Time started: 15 - 2-1  
 Operator: Smooth 0.150; PeakIntegrator: 1.000; 1.000; min; port

图 7



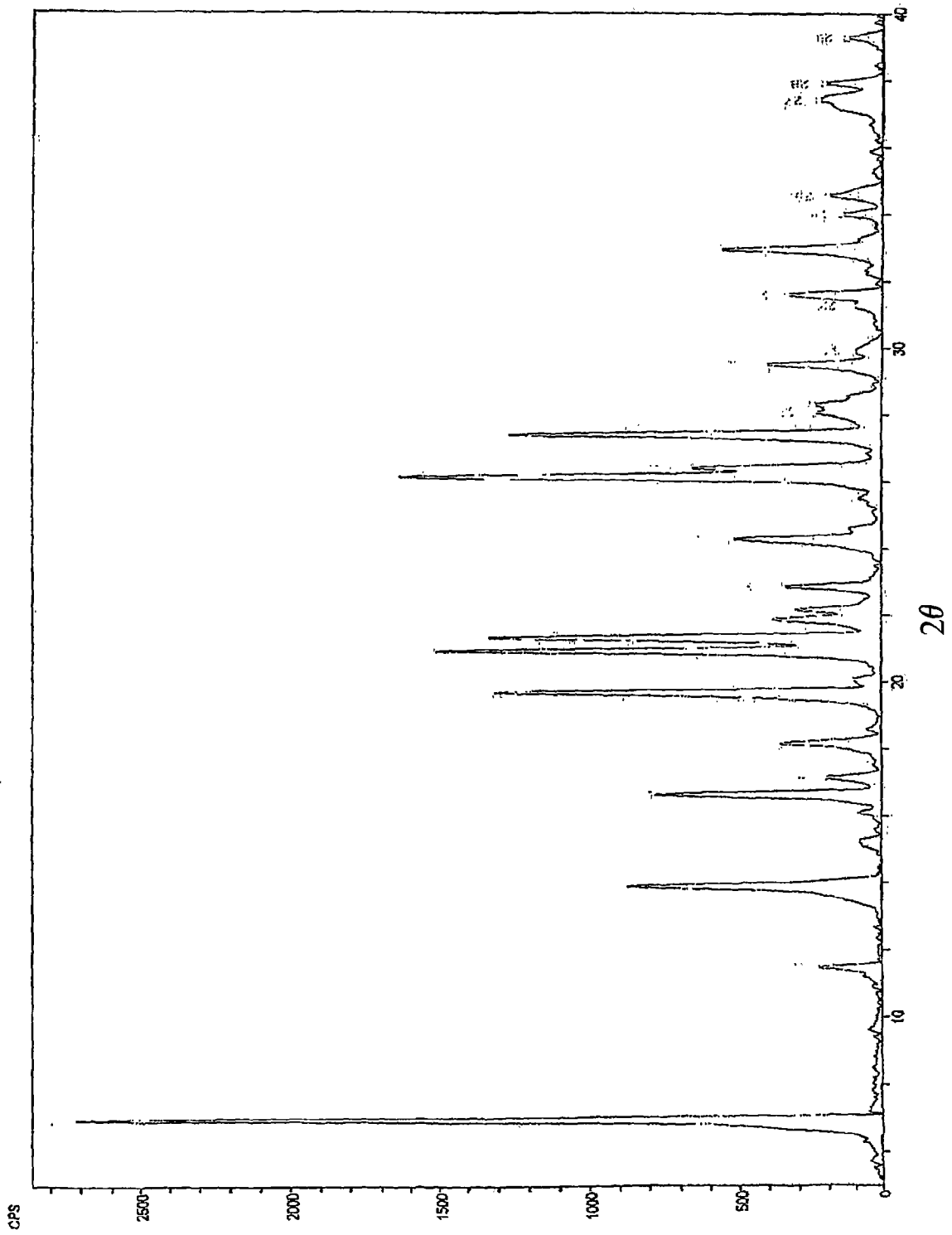


图 9

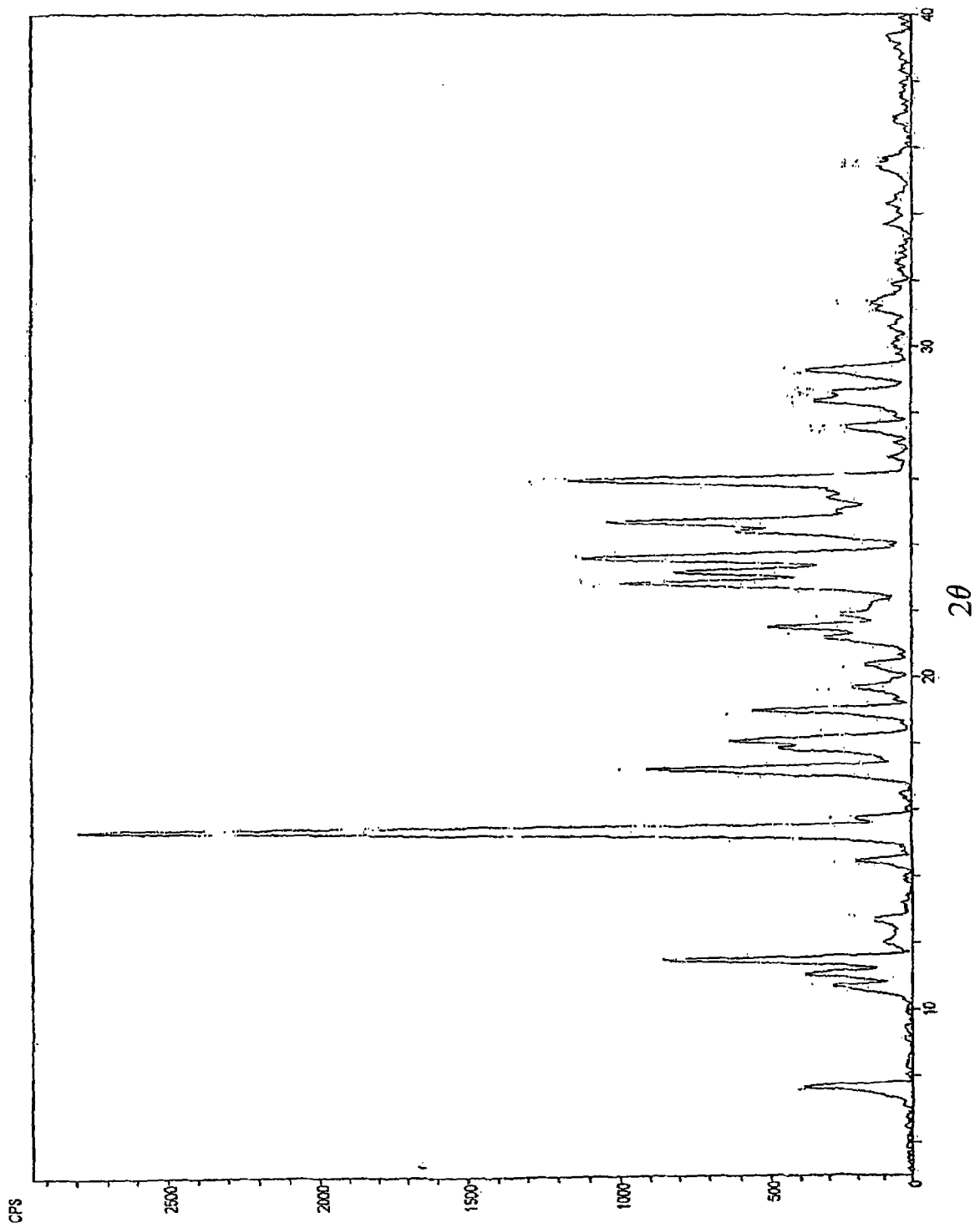


图 10