



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 88 1 00990 A

[43] 公开日 1988 年 9 月 7 日

[21] 申请号 88 1 00990

[22] 申请日 88.2.22

[30] 优先权

[32] 87.2.24 [33] US [31] 018,264

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 詹姆斯·史各特·海斯

斯坦尼斯罗·罗尔斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 杨 钢 曹恒兴

[54] 发明名称 多巴酚丁胺盐类的改进方法

[57] 摘要

本发明是关于具有理想的水溶解度的多巴酚丁胺单碱式磷酸盐及其制备方法, 该化合物可用于制备治疗心机能不全的静脉注射液。

1 . 一种用磷酸生成N-〔3-(4- 羟苯基)-1-甲基丙基〕-2-(3,4-二羟苯基) 乙胺盐的方法, 包括:

a) 以游离碱形式的多巴酚丁胺用磷酸中和, 或

b) 多巴酚丁胺的酸加成盐用磷酸进行复分解反应。

2 . 根据权利要求1 的方法, 其中所制备的盐系外消旋多巴酚丁胺单碱式磷酸盐。

3 . 根据权利要求1 的方法, 其中所制备的盐系(-) 多巴酚丁胺单碱式磷酸盐。

4 . 根据权利要求1 的方法, 其中所制备的盐系(+) 多巴酚丁胺单碱式磷酸盐。

多巴酚丁胺盐类的改进方法

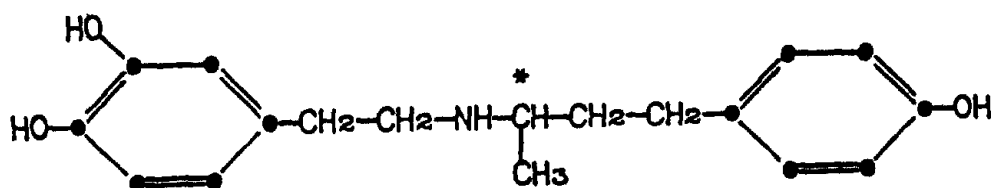
本发明涉及具有高溶解度特征的多巴酚丁胺盐及其制备方法。

多巴酚丁胺系(±)-N-[3-(4-羟苯基)-1-甲基丙基]-2-(3,4-二羟苯基)乙胺的属名。Tuttle等在美国专利3987200号一文中介绍了给温血动物服用多巴酚丁胺氢氯化物或氢溴化物水溶液可增加心脏收缩力。

令人遗憾的是多巴酚丁胺的盐酸盐或氢溴酸盐的水溶解度相当低，在室温(25℃)时每毫升水约溶解28毫克。如片低的溶解度限制了这些盐类在溶剂上的使用，尤其限制了需要含有高浓度多巴酚丁胺溶液的应用。

根据本发明提供的多巴酚丁胺单碱式磷酸盐，与以前所公开的多巴酚丁胺盐类相比，大大提高了水溶解度。因此，含有这种盐的药物配方，与过去已知的多巴酚丁胺盐类相比，稳定性提高了。

多巴酚丁胺是具有下列结构的外消旋体：



α-碳原子(用*号表示)是不对称的，产生(+)和(-)两个立体异构体，它们是以1:1混合，形成外消旋体。本发明包括(+)和(-)两个立体异构体的可溶性单碱式磷酸盐以及其外消旋体。本文所用“多巴酚丁胺”一词包括外消旋体和各个立体异构体。

本发明的多巴酚丁胺磷酸盐可通过胺碱的直接中和或通过复分解反

应(双分解)制备,包括多巴酚丁胺的酸加成盐,并且尤以中和方法为佳。

本发明其中一个方面是提供制备可溶性多巴酚丁胺盐即多巴酚单碱式磷酸盐的方法,其包括:

- a)游离碱形式的多巴酚丁胺用磷酸中和,或
- b)多巴酚丁胺的酸加成盐用磷酸进行复分解反应。

在这个中和的方法中,本发明的多巴酚丁胺单碱式磷酸盐可通过以游离胺形式的多巴酚丁胺与磷酸反应制取。游离胺和磷酸采用等摩尔量混合,该溶液在水中的pH约为3.5 ~ 4.0。反应可在水或惰性有机溶剂中进行,例如醇,如甲醇、乙醇和异丙醇等。固体盐可由溶液经冰冻干燥、蒸发溶剂或过滤得到。由于多巴酚丁胺碱与磷酸中和时会产生多巴酚丁胺单碱式磷酸盐沉淀,并且采用常规过滤技术很容易回收,所以异丙醇是制备本发明盐的最佳溶剂。

多巴酚丁胺通过与磷酸反应可以生成两种盐,即多巴酚丁胺单碱式磷酸盐和多巴酚丁胺二碱式磷酸盐。当1 摩尔磷酸与1 摩尔多巴酚丁胺反应时,生成多巴酚丁胺单碱式磷酸盐;当1 摩尔磷酸与2 摩尔多巴酚丁胺反应时,生成二碱式盐。

多巴酚丁胺二碱式磷酸盐的水溶解度显著低于单碱式盐,在25℃时每毫升水约溶解25毫克。为了避免在制备本发明的单碱式盐时生成多巴酚丁胺二碱式磷酸盐,应将反应溶液的pH值降低至3.5 ~ 4.0 左右。在中和过程中溶液pH值的降低可用5 倍水稀释反应溶液并测定pH值。

此外,本发明多巴酚丁胺单碱式磷酸盐还可通过复分解反应制取。采用复分解反应方法时,可将多巴酚丁胺的酸加成盐如多巴酚丁胺氢氯化物溶于过量的磷酸如5N的 H_2PO_4 。生成的混合物通过蒸发浓缩干燥,再在惰性有机溶剂如异丙醇中沉淀,得到固体多巴酚丁胺磷酸盐。

制备本发明盐所需的原料已为公众所知。游离胺的制备可按欧洲专

利申请187019号所述的常规方法进行。多巴酚丁胺的酸加成盐也可按美国专利号 3987200和上述欧洲专利申请所介绍的常规方法制取。

下列实施例具体说明本发明的内容，从任何角度来说，这些实施例都不限制本发明的范围，更不应作出这样的解释。

实施例1

多巴酚丁胺游离碱的制备

将2.0 克多巴酚丁胺氢氯化物和30.0毫克硫酸氢钠溶解于150 毫升除去空气的水，再将10% 氨水溶液搅拌滴加到该溶液至pH9.0 。多巴酚游离碱沉淀后，通过烧结玻璃滤器收集。固体用少量除去空气的去离子水洗涤，在室温(25 °C)下真空干燥，得到1.48克多巴酚丁胺游离碱。反应和过滤均在充氮下进行，保持无氧气氛。

实施例2

多巴酚丁胺单碱式磷酸盐的制备

将实施例1 制备的多巴酚丁胺游离碱1.0 克溶解于150 毫升异丙醇，搅拌滴加5%结晶磷酸的异丙醇溶液至该溶液的pH值达到 .40 (pH值经用5 倍水稀释后测定)。然后用烧结玻璃滤器过滤生成的沉淀物，再在45°C 下真空干燥，得到973 毫克的多巴酚丁胺磷酸盐。

元素分析： $C_{18}H_{26}NO_7P$

理论值 :C,54.13;H,6.56;N,3.51;P,7.76

实际值 :C,54.36;H,6.50;N,3.24;P,7.50

实施例3

多巴酚丁胺单碱式磷酸盐的制备

将1.5 克多巴酚游离碱溶解于200 毫升异丙醇，再搅拌滴加5%结晶磷酸的异丙醇溶液至pH达到3.5 (pH值经用5 倍水稀释后测定)。通过烧结玻璃滤器过滤生成的沉淀物，在室温下真空干燥，得到1.345 克多巴酚丁胺磷酸盐。

元素分析: $C_{18}H_{26}NO_7P$

理论值 :C, 54.13; H, 6.56; N, 3.51; P, 7.76

实际值 :C, 54.31; H, 6.39; N, 3.35; P, 7.48

在25℃时, 本发明的多巴酚丁胺磷酸盐的水溶解度约为每毫升水2.0克。与之相比, 在25℃时, 多巴酚丁胺氯化物的饱和溶液的水溶解度却为每毫升水28毫克。本发明盐的溶解度的提高可以制备具有高稳定性特征的药物配方, 并且还可以制备高浓度多巴酚丁胺的液剂配方。溶解度的提高其重要意义还在于小容量液体的用药, 例如可移植的微泵能够长期连续使用多巴酚丁胺。

本发明的多巴酚丁胺单碱式磷酸盐可以在温血动物心收缩力急性降低时增加心收缩力。多巴酚丁胺磷酸盐可以按大约0.5 ~ 10.0mcg/kg/min的流量通过静脉输注给药, 一直输注到恢复心肌收缩力。在恢复到正常收缩力时输注的流量可以减少或间隔给药。在某些情况下, 特殊的药物接受者可以要求长期连续用药, 例如连续若干天用药; 而另一些药物接受者短期一次输注给药即可令人满意地恢复到正常收缩力。

按上述方法用药时, 多巴酚丁胺单碱式磷酸盐可增加心脏收缩作用, 而不会引起心律不齐或心率增高。此外, 本发明化合物既不限制血液流向活命器官, 也不对中枢神经系统产生副作用。

按上述方法用药时, 由于(-)多巴酚丁胺单碱式磷酸盐比外消旋物或(+)立体异构体具有更大的增压作用, 所以尤其可用于治疗严重低血压引起并发的心收缩力急性减低。

本发明磷酸盐可按公知技术与任意数目的药物载体配制, 多巴酚丁胺磷酸盐的典型(静脉)注射剂含有下列组分:

500 毫克(碱等值)多巴酚丁胺磷酸盐

5 毫克硫酸氢钠

水(WFI, 脱氧)

适量~5 毫升

上述溶液可按常规方法灭菌，如无菌过滤，然后置于5 毫升玻璃安瓿瓶中或带橡胶塞子的玻璃管中，密封容器，同时保持无氧气氛。需用时打开安瓿瓶，即可提供治疗心源性休克的注射液。此外，上述溶液也可采用低压冻干法保存，使用前再与WFI 组合。

其他的抗氧化剂可代替硫酸氢钠，可以接受的抗氧化剂包括：亚硫酸钠、其他碱金属亚硫酸盐或亚硫酸氢盐、硫甘油和thioerithritol。其他液体如葡萄糖溶液或盐水均可代替水。

含有多巴酚丁胺单碱式磷酸盐的配方具有良好的稳定性特征。此外，本发明内容之一还提供了含有多巴酚单碱式磷酸盐和抗氧化剂（以硫酸氢钠为佳）溶液（以水为佳）的药物配方。