

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810093308.X

[51] Int. Cl.

C07D 265/30 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 11 月 5 日

[11] 公开号 CN 101298440A

[22] 申请日 2003.6.4

[21] 申请号 200810093308.X

分案原申请号 03813983.9

[30] 优先权

[32] 2002.6.17 [33] EP [31] 02077366.9

[71] 申请人 辉瑞意大利公司

地址 意大利拉蒂纳

[72] 发明人 马西莫·赞皮里

安纳莉萨·艾罗尔迪

亚历山德罗·马蒂尼

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 3 页

[54] 发明名称

瑞波西汀的药物盐

[57] 摘要

本发明涉及瑞波西汀的 2S, 3S 对映体的新颖晶形水溶盐, 它们是其富马酸盐和琥珀酸盐, 本发明还涉及它们的制法, 涉及它们在治疗方面的应用, 并涉及含有它们的药物组合物。

1. 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄基]-吗啉的 2S,3S 对映体的盐,它是其富马酸盐或琥珀酸盐。

2. 根据权利要求 1 所要求保护的盐,它是富马酸盐。

3. 根据权利要求 1 所要求保护的盐,它是琥珀酸盐。

4. 药物组合物,它含有作为活性组分的如权利要求 1 所要求保护的盐,及药物上可接受的赋形剂和/或载体。

5. 根据权利要求 1 所要求保护的盐,它用作药物。

6. 根据权利要求 1 所要求保护的盐,它用作选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂。

7. 根据权利要求 1 所要求保护的盐在药物组合物制备方面的用途,所述药物组合物用于治疗患有选择性去甲肾上腺素再摄取抑制法可治疗疾病状态的包括人类的哺乳动物。

8. 治疗需要选择性去甲肾上腺素再摄取抑制的哺乳动物的方法,它包括向该哺乳动物给药治疗上有效量的 S,S-瑞波西汀的盐,此盐是其富马酸盐或琥珀酸盐。

9. 根据权利要求 8 所要求保护的方法,其中哺乳动物是人类。

10. 制备 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄基]-吗啉的 2S, 3S 对映体盐的方法,这种盐是其富马酸盐或琥珀酸盐,此方法包括:使 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄基]-吗啉与(S)(+)扁桃酸反应,以获得 2S, 3S 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄基]-吗啉扁桃酸盐;使 2S, 3S 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄基]-吗啉扁桃酸盐与合适的碱性试剂反应,以获得相应的游离碱;以及使 2S, 3S 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄基]-吗啉分别与富马酸或琥珀酸反应,随后再进行受控结晶过程。

11. 2S, 3S 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄基]-吗啉扁桃酸盐。

瑞波西汀的药物盐

此案是申请日为2003年6月4日、中国国家申请号为03813983.9、发明名称为“瑞波西汀的药物盐”的发明申请的分案申请。

发明领域

本发明涉及瑞波西汀2S, 3S对映体的新颖结晶形水溶盐, 它们是其富马酸盐和琥珀酸盐, 本发明还涉及它们的制法, 涉及它们在治疗方面的用途, 并涉及含有它们的药物组合物。

发明背景

瑞波西汀, 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄基]-吗啉, 首先由 GB 2014981B 公开, 它描述了其用于治疗抑郁症的用途。瑞波西汀是一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 它对哺乳动物包括人类疾病, 即需选择性去甲肾上腺素再摄取抑制治疗的疾病, 是一种安全药物和优越治疗剂。事实上, 除了去甲肾上腺素再摄取抑制外, 它即使有也只是极少生理作用, 因此它没有副作用和不希望的作用。GB 2176407B 提供了瑞波西汀单一的2R, 3R和2S, 3S的对映体。瑞波西汀的2S, 3S对映体以后称作S,S-瑞波西汀, 发现它具有比外消旋瑞波西汀更高得多的选择性去甲肾上腺素再摄取抑制活性。

有若干专利文件描述过瑞波西汀的新用途, 例如 US 6,391,876; US 6,046,193; US 6,184,222; US 6,028,070 及 WO 02/36125。但是, 从未描述S,S-瑞波西汀的单一富马酸盐和琥珀酸盐。在市场上瑞波西汀甲磺酸盐是外消旋物, 它被优选以固态药物剂型给药。相似地, S,S-瑞波西汀甲磺酸盐正被研发以固态药物剂型供哺乳动物给药, 而固态药物剂型对需要进行选择性去甲肾上腺素再摄取抑制的病人给药来说是最合适的。可是, 化合物S,S-瑞波西汀甲磺酸盐由于其吸湿性已显示差的物理化学特性和不稳定性。

对药物粉末来说人们很关心它对潮气的摄取。业已表明湿气已明显对药物、赋形剂和配制物的物理、化学和制造性能产生影响。它也是在作出与包装、贮存、操作、贮存寿命有关的决定时的关键因素, 而且成功的开发需要对吸湿性有充分了解。

例如, 当相对湿度超过临界值时, 可以观察到从无水型到水合型的转

变,而且水分含量在固体内迅速增大。这不仅对药物本身的物理-药物性能有影响,而且对其生物药剂前景有影响。此外,人们知道,相对于相应无水型,水合型通常趋向较少溶解,这对活性化合物本身的溶解速度性能和对它通过肠胃道时的吸收分布有潜在的不利影响。在相对湿度存在下,可以观察到以相同方式从结晶型到无定型的转变,这对物理稳定性(活性药物例如能以易潮解的方式起作用)或化学稳定性方面是潜在缺点,事实上被热动力学活化的无定型结构更倾向于化学降解和与别的化学物质起化学相互作用。因此,配制物和活性组分的性能和效力均被明显改变。

具体地说,只要涉及 S,S-瑞波西汀,已经确定,无水甲磺酸盐本身是热动力学上不稳定的,而且趋向于自身发生改变,老化成为水合型。此外,无水型当暴露于相对高湿度环境时,它趋向于失去它的结晶结构,因而改变为化学上较不稳定的无定型。

因此,在治疗中需要一种水溶 S,S-瑞波西汀盐,它具有低的吸湿性和良好的、可重复的生物药剂学性能,以便能安全地和有效地给药。

上述技术问题已被本发明的发明者解决了,方法是提供两种具有改进物化性能的 S,S-瑞波西汀新颖盐。事实上,这些新颖盐类是具有高水溶性的结晶状、吸湿性差、迅速溶解的固体,而且基本上比甲磺酸盐更稳定。因此它们除了具备甲磺酸盐显示的全部其他优点特别是治疗优点外,还在操作、贮存及配制等方面具有重大优点。

对本发明的说明

本发明的第一个目的是提供 2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄基]-吗啉的 2S, 3S 对映体的新颖结晶形水溶盐,它是其富马酸盐和琥珀酸盐。

2-[α -(2-乙氧基-苯氧基)-苄基]-吗啉的 2S, 3S 对映体下文称作 S,S-瑞波西汀。

S,S-瑞波西汀的富马酸盐和琥珀酸盐可以用已知的类似方法制得,包括把化学计算量的抗衡离子水溶液加至溶于合适溶剂的游离碱中,这种溶剂优选是有机的,具体是无水的溶剂,此溶剂优选选自甲醇、乙醇、二噁烷及二甲基甲酰胺。如果必要,得到的盐可通过加入无水非极性溶剂例如二乙醚、正己烷或环己烷而沉淀。

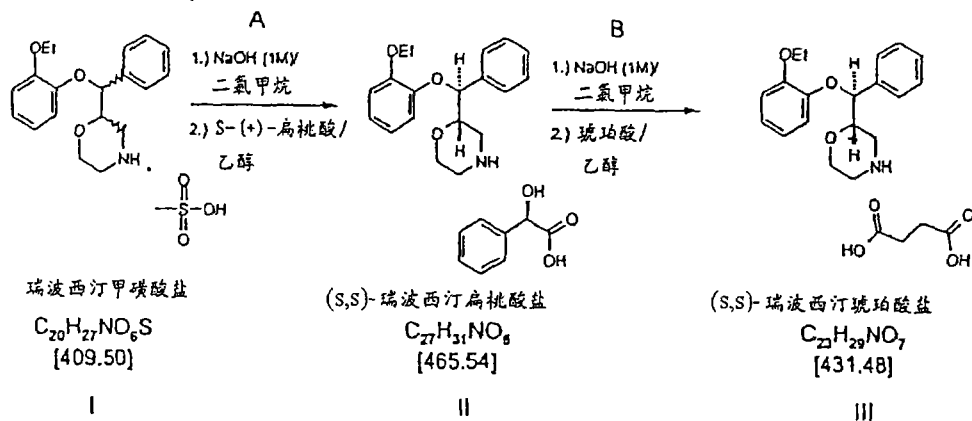
这种游离 S,S-瑞波西汀碱可用已知方法由相应甲磺酸盐制得, S,S-瑞波

西汀甲磺酸盐可如 GB 2167407B 所述制得。

根据本发明的优选特征, S,S-瑞波西汀的富马酸盐和琥珀酸盐可如此得到: 在合适的低级链烷醇优选乙醇中, 使 S,S-瑞波西汀游离碱分别与富马酸或琥珀酸反应, 随后控制结晶过程。低级链烷醇例如是 C₁-C₄ 链烷醇, 优选乙醇。

S,S-瑞波西汀游离碱本身也能通过使 S,S-瑞波西汀扁桃酸盐与合适碱试剂例如氢氧化钠反应而制得。S,S-瑞波西汀扁桃酸盐本身也能通过使瑞波西汀游离碱与(S)-(+)-扁桃酸在合适的低级链烷醇中反应, 随后控制结晶过程而制得。瑞波西汀游离碱能通过使瑞波西汀扁桃酸盐与合适的碱试剂例如氢氧化钠反应而制得。

这种优选特征(它是本发明的又一目的)可说明如下:



如此制得的 S,S-瑞波西汀富马酸盐和琥珀酸盐具有晶体结构。

中间体化合物 S,S-瑞波西汀扁桃酸盐是一种新颖化合物, 而且为本发明的又一目的。

本发明的又一目的是 S,S-瑞波西汀富马酸盐和琥珀酸盐的代谢物、代谢前体(也称药物前体)和水合型。

本发明的又一目的是提供含有作为活性组分的 S,S-瑞波西汀的盐以及药物上可接受的赋型剂和/或载体的药物组合物, 此盐是其富马酸盐或琥珀酸盐。

此药物组合物可以根据本技术领域公知的方法, 以本技术领域公知的向哺乳动物包括人类给药的任何药物剂型而制备。例如, 含有本发明化合物作为活性组分以及合适载体和/或赋型剂的药物组合物可以如从 GB 2014981B 已知方法制备。

本发明的再一目的是提供 S,S-瑞波西汀的盐, 这种盐是富马酸盐或琥珀酸盐, 此盐用作药剂, 特别用作选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂。

本发明的又一目的是提供 S,S-瑞波西汀的盐(这种盐是其富马酸盐或琥珀酸盐)在制备药物组合物方面的用途,这种药物组合物用于医治患有选择性去甲肾上腺素再摄取抑制可治疗疾病状态的哺乳动物,包括人类。

本发明的再一目的是提供一种医治需要选择性去甲肾上腺素再摄取抑制的哺乳动物包括人类的方法,此方法包括向该哺乳动物给药医疗上有效量的 S,S-瑞波西汀的盐,此盐是其富马酸盐或琥珀酸盐。

因此,本发明的新颖的 S,S-瑞波西汀盐,或者是单独的或者与其他治疗剂一起,对医治患有选择性去甲肾上腺素再摄取抑制法可治疗疾病状态的哺乳动物包括人类,是有用的。

术语“可治疗疾病状态”指本发明的治疗法提供了使疾病状态缓和或至少使在治疗中的哺乳动物的生命状况或质量得到改善。

这类疾病状态的例子特别是神经系统疾病,选自:上瘾障碍(包括由于乙醇、尼古丁及其他对精神起作用物质引起的那些)和脱瘾性脑综合征,适应性障碍(包括抑郁情绪、焦虑、混合的焦虑和抑郁情绪、行为的失调,以及混合的行为和情绪失调),与年龄相关的认知和精神疾病(包括阿尔茨海默氏病),神经性厌食症,无情感,由一般医学病症引起的注意力缺陷(或其它认知)障碍,注意力缺陷伴多动障碍(ADHD),双相性精神障碍,神经性贪食症,慢性疲劳综合征,慢性或急性应激,慢性痛,神经性疼痛,神经痛包括疱疹后神经痛(post-herpetic neuralgia),行为紊乱,循环情感性障碍,抑郁(包括难治的抑郁、青春期抑郁及轻性抑郁),情绪恶劣性障碍,纤维肌痛,及其他躯体形式障碍(包括躯体化障碍、转变障碍、疼痛障碍、病疑症、躯体变形障碍、未分化的躯体形式障碍,以及未作其它注明的躯体形式障碍(somatoform NOS),泛化性焦虑障碍(GAD),失禁(即压迫性失禁、真性压迫性失禁、及混合的失禁),吸入障碍,中毒障碍(乙醇瘾)、躁狂症、偏头痛、肥胖症(即包括肥胖的或超重病人的体重减轻),强迫性障碍及相关谱系障碍,对立违抗性障碍(oppositional defiant disorder),恐慌障碍,外周神经病,糖尿病性神经病,创伤后的应激障碍,月经前的烦躁不安障碍(即月经前综合征及晚期黄体期烦躁不安障碍),精神障碍(包括精神分裂症、情感分裂的和精神分裂症样的障碍),季节性情感障碍,睡眠障碍(例如发作性睡病及遗尿),社会恐怖症(包括社会焦虑障碍),特定发育障碍,选择性血清素再摄取抑制(SSRI)“疲乏”综合征(即其中在初期满意响应之后,病人不能维持对 SSRI 治疗的满意响应),以及抽搐障碍(例如图雷特(Tourette)病)。如上面指出的,本发明的新颖的 S,S-瑞波西汀盐也能与其他治疗剂合用,例如与哌罗洛尔合用使抗抑制

剂活性的快速开始起作用，与托特罗定合用治疗失禁，以及与安定药剂例如典型的或非典型的抗紧张药一起治疗精神分裂症。

S,S-瑞波西汀富马酸盐或 S,S-瑞波西汀琥珀酸盐的有效剂量根据疾病、疾病的严重性及被治疗的病人情况而改变。因此，对每个病人来说最佳剂量总是必须根据内科医生来决定。无论如何，有效剂量范围可在约 0.5mg/日至约 20mg/日之间，优选在约 1 ~ 约 15mg/日之间(以游离碱计)，不管是单一的日剂量或分为多次的日剂量。

S,S-瑞波西汀富马酸盐和 S,S-瑞波西汀琥珀酸盐容易被口服吸收，因此它们优选被口服给药。无论如何，它们可以以任何使用途径如胃肠外、局部、直肠和鼻的途径给药。

下列实施例说明本发明。

实施例 1

S,S 瑞波西汀对映体琥珀酸盐的制备

通过将化学计量琥珀酸加至 S,S-瑞波西汀游离碱乙醇溶液中而合成 S,S-瑞波西汀的琥珀酸盐。

将 16ml 含 2.5g 琥珀酸的甲醇溶液，加至溶于 75ml 无水乙醇中的 4.1g 游离碱(黄橙色油状物)之中。

然后于 40℃下在搅拌下将此溶液加热约 20 分钟。此溶液变为无色，观察到白色的细沉淀，通过将此淤浆在-30℃下冷却而加强结晶的产生，以加速盐的形成。

然后用真空过滤法将此固体分离，并在真空下于 40℃干燥约 8 小时。在这里所述的上面条件下，得到 S,S-瑞波西汀的琥珀酸盐。

实施例 2

S,S-瑞波西汀对映体富马酸盐的制备

用与上述相同的化学计量结晶技术合成 S,S-瑞波西汀的富马酸盐。

将悬浮于 10ml 无水乙醇中的 1.6g 富马酸加到溶于 75ml 无水乙醇中的 4.1g 游离碱中。

然后于 40℃下将此溶液在搅拌下加热几分钟。马上观察到形成了白玫瑰色球形聚集体。然后通过于-30℃下冷却浆液而加强结晶的形成，以加速盐的形成。然后把此固体用真空过滤法分离，并在真空下于 40℃干燥约 8

小时，用下面的方法获得 S,S-瑞波西汀的富马酸盐。

实施例 3

S,S 瑞波西汀对映体琥珀酸盐的制备

步骤 A: 将游离碱瑞波西汀甲磺酸盐和氢氧化钠水溶液加入二氯甲烷相。从瑞波西汀游离碱蒸发去二氯甲烷并加入乙醇。将 1.1 当量的(S)-(+)-扁桃酸溶于乙醇中。将此游离碱和此酸溶液混合，形成(S,S)-瑞波西汀扁桃酸盐的沉淀，随后是控制结晶的过程。过滤分离此固体并干燥之。通过在乙醇中回流和重结晶，提高(S,S)-瑞波西汀的手性纯度。再用过滤法分离固体并干燥之。

步骤 B: 将游离碱(S,S)-瑞波西汀扁桃酸盐和氢氧化钠水溶液加入二氯甲烷相。从瑞波西汀游离碱蒸发去二氯甲烷并加入乙醇。将 1.0 当量的琥珀酸溶于乙醇。将游离碱与此酸溶液混合，形成(S,S)-瑞波西汀琥珀酸盐的沉淀，随后是控制结晶的过程，用过滤法分离此固体并干燥之。

分析结果

X-射线粉末衍射(XRD)

用 X-射线粉末衍射(XRD)表征 S,S-瑞波西汀富马酸盐和 S,S-瑞波西汀琥珀酸盐，方法如下：

X-射线粉末衍射如此进行：采用 Siemens D-500 仪器，室温下以 $\text{CuK}\alpha$ 石墨单色仪(40kV40mA)源在 5° 和 $35^\circ(2\theta)$ 之间进行照射粉末样品。以每步 0.05° 进行扫描，每步的计时为 7 秒。

琥珀酸盐和富马酸盐的主要 X-射线衍射峰总结在下表 I(琥珀酸盐)和表 II(富马酸盐)之中。

相关光谱报导在图 1 和图 2 之中。

表 I

角度(2θ)	相对强度
6.45	39.3
9.00	37.9
12.85	51.5
16.85	44.7
18.10	27.7

19.30	19.8
21.20	51.9
22.05	16.9
24.05	100.0
25.70	20.1
30.10	27.7
30.30	29.0
30.90	18.9

表 II

角度($^{\circ}2\theta$)	相对强度
6.40	28.9
8.90	71.9
12.75	92.1
16.65	94.0
17.40	31.5
17.85	30.2
21.30	39.9
22.25	40.1
23.20	29.9
24.05	100
25.60	32.0
25.70	31.7
29.85	35.4

差示扫描量热法(DSC)

用 Perkin-Elmer DSC-7 仪器进行 DSC 分析。在 DSC 铝盘上放置约 2mg 样品。分析时的温度范围为 30℃至 210℃之间。样品在氮气流中(以消除氧化和热解作用)和 10℃/分钟的加热速率下进行分析。

对琥珀酸盐来说, 观察到的熔化吸热在约 148℃[热熔化(heat fusion)(ΔH_f)约为 120J/g]。而富马酸盐的熔化吸热在约 171℃[热熔化(ΔH_f)约为 100J/g]。

稳定性数据

在加速稳定性计划之后,检验了琥珀酸盐和富马酸盐的固态。在 HPLC 玻璃小瓶中于 65℃将样品保存两周,然后用 DSC 进行检验。

两个样品均未观察到固态有变化

溶解度

已用下述方法测定了 S,S-瑞波西汀琥珀酸盐和富马酸盐的水溶解度:将过量固体(为了获得饱和溶液)加至一个有 1.5ml 水的小瓶之中。将小瓶在 37℃机械摇动搅拌。在合适时间(即 1 小时)将样品取出,用特别 HPLC 分析法测出溶解度。

结果总结在下表 III 中

表 III

样品	水溶解度(mg/ml)		
	搅拌 1 小时	搅拌 2 小时	搅拌 24 小时
琥珀酸盐	30	30	35
富马酸盐	9	9	9

动态吸湿重量分析法(DMSG)

通过这些盐的样品进行根据动态吸湿重量分析法(DMSG)原理的 DVS 1000(SMS)的吸湿性检测,测试 S,S-瑞波西汀琥珀酸盐和富马酸盐的水吸附。此设备是“控制式大气微天平”,其中将已称重样品暴露于以恒定控制温度的逐渐变化相对湿度(RH)之中。记录在 Excel 加工卡片上的测定参数(重量、时间及 RH)使得能获得在检测 RH 范围内吸湿性曲线。在 25℃下进行在 RH 为 0%至 90%之间的多次吸附/解吸循环。RH 的递增变化是 10%;在样品重量平衡时用软件进行操作。此工作条件限定为在百分重量恒定变化速度为 0.005%/分钟(5 分钟观测的平均值)。实验结果报导在 DVS 等温记录图和等温图中。

S,S-瑞波西汀琥珀酸盐和富马酸盐的水吸附总结在下列表 IV 之中。

表 IV

相对湿度(%)	琥珀酸盐水吸附 %	富马酸盐水吸附 %
20	0.03	0.06

35	0.06	0.11
50	0.10	0.16
65	0.14	0.21
80	0.21	0.31
90	0.29	0.47

这两种盐的吸附曲线图示于图 3 中。观察到的水吸附无论如何都是可逆的, 因此不会改变富马酸盐和琥珀酸盐的化学、物理化学和固态性能。

为了比较的目的, 也用上述方法表征 S,S-瑞波西汀甲磺酸盐的固态特征。

差示扫描量热法(DSC)

用 DSC 分析法测定与样品熔融相关的吸热特点而测得的熔点约为 106℃。

热重量分析法(TGA)

用热重量分析法(TGA)测得的挥发物含量是有关系的: 事实上, 通过加热测出的约 2% 重量损失显示了相关热特点。不管 S,S-瑞波西汀富马酸盐和琥珀酸盐, 都测出了其可忽略的重量损失。

动态吸湿重量分析法(DMSG)

在 DVS 分析过程中, 与前述的相似, 此化合物显示对吸湿的相关倾向, 在 DVS 吸附步骤之后样品吸附的水量, 通过降低相对湿度, 仅部分减少, 而用 DSC 方法分析被检测样品, 观察到固体改变。所得结果总结在表 V(它记录以质量的百分变化表示的水吸附)和图 4。

表 V

相对湿度(%)	吸附循环水含量%	解吸循环水含量%
0	0.0	4.3
20	0.5	4.5
35	0.6	4.6

50	0.7	4.6
65	0.9	4.6
80	4.5	4.7
90	8.7	8.7

上述通过表征 S,S-瑞波西汀琥珀酸盐、富马酸盐及甲磺酸盐的主要分析方法而获得的比较性检测结果，总结在下面。

动态吸湿重量分析法

用前面报导过的根据动态吸湿重量分析法(DMSG)原理的 DVS 100(SMS)操作的吸湿性检测，表明甲磺酸盐趋向吸附大量的水(在 90 % RH 时高达 9 %)，而琥珀酸盐和富马酸盐的吸附量低于 0.5 %。此外，在再平衡后甲磺酸盐保留检出的吸附量的约一半(约 4 %)，而且显示固体结构的改变(用 DSC 观察到结晶性丧失)。

在水分存在下不同盐类行为之间的对比，可总结在下表 VI 中(相关原始数据示于表 3、表 4 及图 3 和图 4)

表 VI

盐	琥珀酸盐	富马酸盐	甲磺酸盐
水分吸 附效果 →	取决于环境相对湿度的可逆水吸附。 晶型不变化(图 3)	取决于环境相对湿度的可逆水吸附。 晶型不变化(图 3)	因为水吸附的结晶不可逆变化。甚至当药物再暴露于低湿度时水的保留(图 4)

差示扫描量热法(DSC)

如上所述在所述样品上进行 DSC 分析，而此样品是在根据 DMSG 原理进行了 DVS 检测后回收的。如下面图 5 所示，在根据 DVS 检测法的高湿度之下进行平衡之后(在 25℃时的最大相对湿度为 90 %，并在最高为 0.005 %/分钟的情况下平衡，或者不超过 360 分钟)，S,S-瑞波西汀琥珀酸盐和富马酸盐的 DSC 曲线图未变化。

另一方面，甲磺酸盐则受到完全破坏的影响，而这种完全破坏是主要热特征(在约 50℃时脱水及在约 105℃时融化)的消失所表明的。

从上述比较数据，本领域技术熟练人员会理解，本发明的新盐是治疗中使用的改进的和有价值的新手段。

附图说明

图 1 表示 S,S-瑞波西汀琥珀酸盐的 X-射线衍射图。

图 2 表示 S,S-瑞波西汀富马酸盐的 X-射线衍射图。

图 3 表示 DVS 等温图。

图 4 表示 DVS 等温图。

图 5 表示 S,S-瑞波西汀盐的差示扫描量热(DSC)图，图中 a 表示样品原样，b 表示 DVS 检验后的样品。

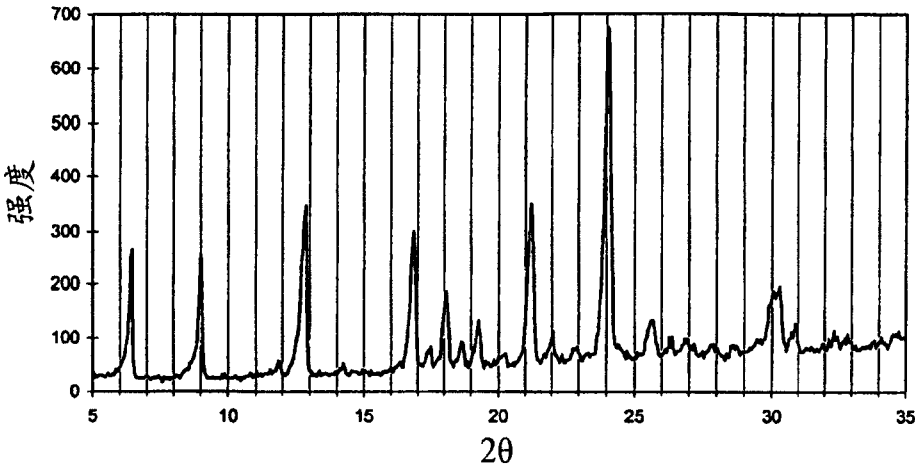


图 1

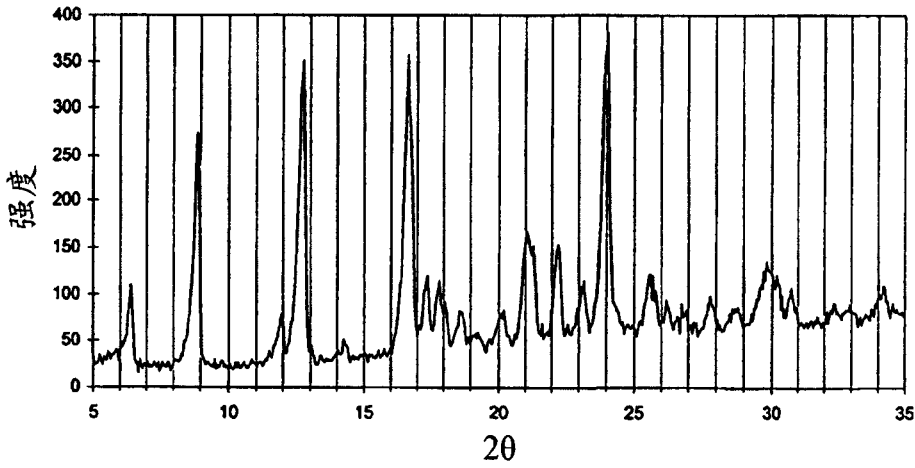


图 2

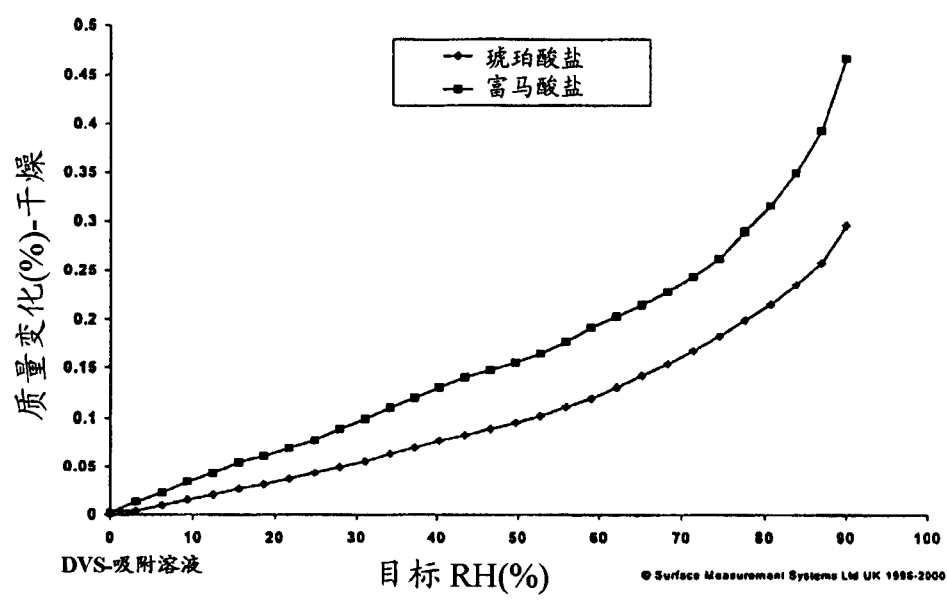


图 3

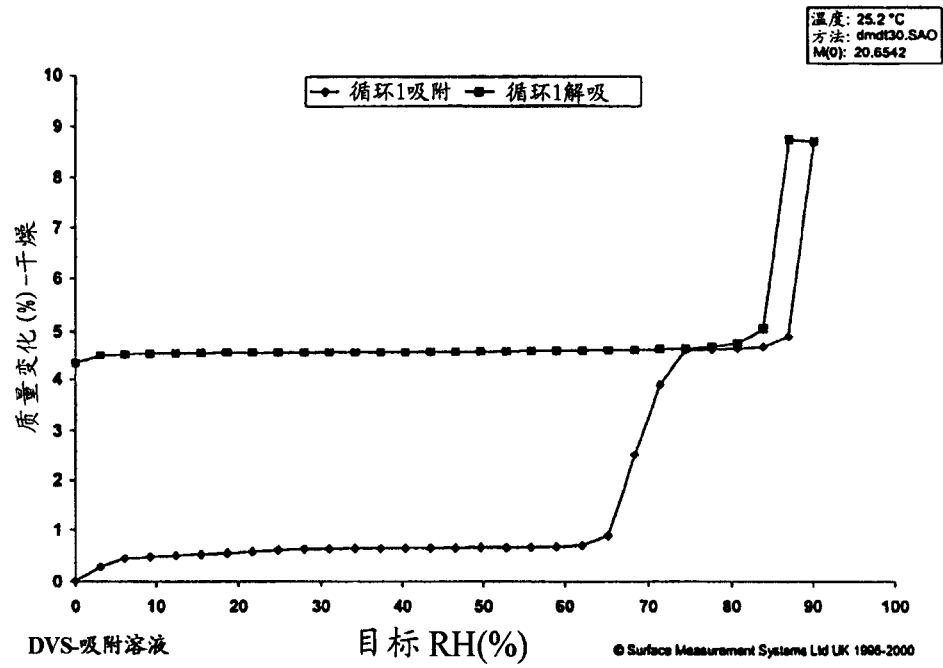


图 4

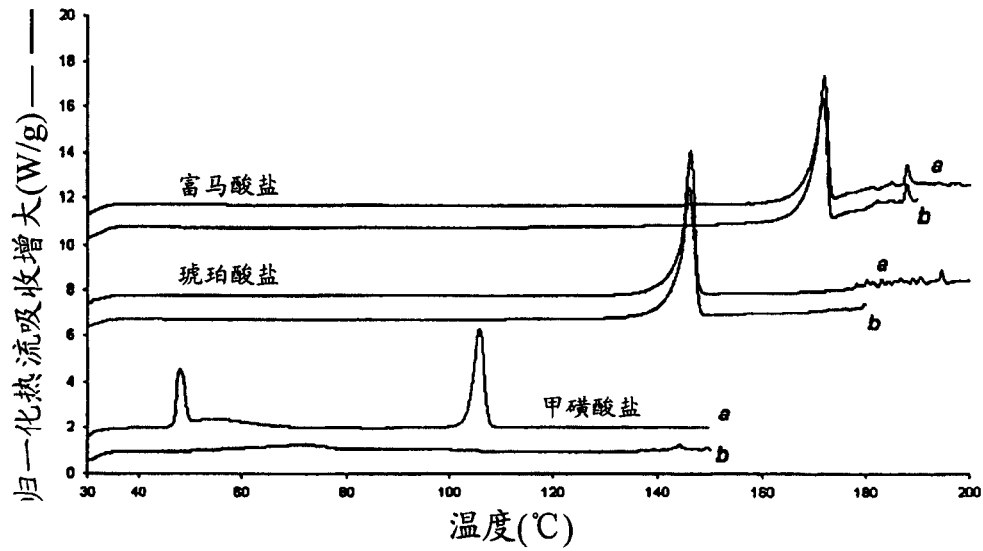


图 5