



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91101295.8

[51] Int.Cl⁵

C07C217 / 62

[43] 公开日 1991年9月11日

[22] 申请日 91.2.26

[30] 优先权

[32] 90.2.28 [33] US [31] 486,478

[32] 90.11.19 [33] US [31] 615,201

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 雷·W·富勒 戴维·米歇尔

戴维·W·罗伯逊

格雷戈里·A·斯蒂芬森

王大维

[41] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 杨九昌

C07C213 / 00 A61K 31 / 135

说明书页数: 18 附图页数:

[54] 发明名称 对于和涉及(S)-去甲氟苯氧丙胺的改进

[57] 摘要

本发明提供了新的结晶型的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物。

<20>

权 利 要 求 书

1. 一种制备基本上具有以下X-射线粉末衍射花样的晶面平面间间距的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物结晶的方法:

16.83, 11.89, 10.63, 7.51, 6.05, 5.95, 5.69, 5.60,
5.39, 5.30, 5.13, 4.91, 4.76, 4.67, 4.54, 4.38, 4.20,
4.11, 4.08, 3.96, 3.89, 3.76, 3.69, 3.53, 3.45, 3.36,
3.30, 3.19, 3.12, 3.06, 2.94, 2.77, 2.61, 2.57, 2.49,
2.36, 2.13, 2.06, and 1.62 d (Å);

该方法包括在含水乙醚/石油醚, 含水乙醚/庚烷, 或者含有少于15% (体积/体积) 乙酸乙酯的庚烷中使(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物结晶。

2. 一种制备基本上具有以下X-射线粉末衍射花样的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物结晶的方法:

17.67, 15.65, 12.04, 11.27, 8.86, 7.47, 7.23, 6.01,
5.70, 5.39, 5.22, 4.91, 4.84, 4.55, 4.32, 4.20, 3.94,
3.85, 3.76, 3.71, 3.53, 3.45, 3.30, 3.14, 3.07, 2.94,
2.32, 2.20, and 2.02 d (Å);

该方法包括在四氢呋喃/庚烷或乙酸乙酯/环己烷中使(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物结晶。

3. 一种制备基本上具有以下X-射线粉末衍射花样的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物结晶的方法:

15.49, 14.28, 11.36, 9.25, 8.79, 7.18, 6.70, 6.04,
5.92, 5.84, 5.68, 5.58, 5.49, 5.26, 5.19, 4.89, 4.79,
4.64, 4.57, 4.26, 4.17, 4.04, 3.84, 3.78, 3.76, 3.68,
3.60, 3.46, 3.35, 3.30, 3.25, 3.10, 3.02, 2.97, 2.94,
2.84, and 2.60 d (A);

该方法包括在甲苯, 甲苯/庚烷或含有至少15%(体积/体积) 乙酸乙酯的庚烷中使, (S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物结晶。

4. 一种制备药物制剂的方法, 该方法包括将在权利要求1 或3 中所限定的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物结晶与用于此制剂的一种或几种可在药物中应用的载体、稀释剂、或赋形剂混合。

对于和涉及(S)-去甲氟苯氧丙胺的改进

本发明提供了新的结晶型的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物。

在过去十年间,对于在单胺的吸收与多种疾病和病情之间的关系已有了认识和研究。例如氟苯氧丙胺(di-N-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯氧基]-3-苯基丙胺)的盐酸盐是一种选择性的血清素(5-羟色胺)吸收抑制物在美国市场上对用于治疗抑郁症的氟苯氧丙胺盐酸化物是以商标为PROZAC®出售的,这种化合物在美国专利4,018,895、4194,009和4,314,081的许多叙述中是作为有能力的、有选择性的血清素吸收抑制物。

氟苯氧丙胺是两种对映异构体的外消旋体。已经发现它的各个对映体的生物活性和药理活性基本上是相同的;见Robertson等人载于J. Med. Chem., 31,1412(1988)和本文引用的参考文献。

去甲氟苯氧丙胺[3-(4-三氟甲基苯氧基)-3-苯基丙胺]是氟苯氧丙胺的一种代谢物而且已知它可阻滞一元胺特别是5-羟色胺的吸收。见美国专利4,313,896号。对于去甲氟苯氧丙胺则仅仅对其外消旋体进行过鉴定。由于这个化合物是氟苯氧丙胺的代谢物,据信在施用氟苯氧丙胺所见到的生物活性中这个化合物起了部分作用。由于氟苯氧丙胺的enantiomeric率即它的两个对映体的亲和率或活性率,大约是统一的,一般的想法会提示去甲氟苯氧丙胺的各个对映体会相似地具有相等的活性。令人惊奇的是,根据本发明现已发现,去甲氟苯氧丙胺的S-型对映体的活性基本上比它的R-型光学对映体的活性强。

用本专业技术人员所知的许多方法中的任何方法可制备(S)-去甲氟苯

氧丙胺，例如在美国专利4,313,896号中就提供了几种制备去甲氟苯氧丙胺的外消旋物的方法，再者，可用标准的方法将氟苯氧丙胺的外消旋物解析成它的S-型和R-型组分。特别是可将去甲氟苯氧丙胺与一种对映体的纯手性衍生作用试剂反应，在非对映体的衍生物的不同物理化学性质的基础上解析，然后转化成去甲氟苯氧丙胺的两个分离的对映异构体。完成这个衍生作用的特别好的方法是类似于在Robertson等人的文章[J. Med. Chem., 31, 1412(1988)]所叙述的方法，其中将氟苯氧丙胺与一种光学活性型的异氰酸1-(1-萘基)乙酯作用以形成氟苯氧丙胺的尿素衍生物，通过高压液态色谱法可将去甲氟苯氧丙胺非对映体脲类的一种相似的混合物分离成单个的非对映体。另一方面，每一个非对映异构体可再水解成去甲氟苯氧丙胺的单个对映体。

制备(S)-去甲氟苯氧丙胺的较好方法与在Robertson等人的参考文献中标记的反应路线图I相似，(S)-(-)-3-氯-1-苯基丙醇(II)是可在市场上买到的或者可用3-氯苯基·乙基(甲)酮的手性还原作用来制备。可将化合物(II)转化成(S)-3-氨基-1-苯基丙醇(III)。虽然将氯化物中间物转化成氨基化合物的许多途径都是可用的，但较好的方法是将氯化物转化成可被转化成所需要的伯氨基中间物III的N-取代邻苯二甲酰亚胺中间物。这一反应序列是一种Gabriel合成作用，其中将邻苯二甲酰亚胺的钾盐与(S)-(-)-3-氯-1-苯基丙醇反应，最好是在非活性溶剂如二甲基甲酰胺或者特别是二甲基亚砷的存在下，以制备(S)-3-邻苯二甲酰亚胺基-1-苯基丙醇中间物，该邻苯二甲酰亚胺基中间物可被水解，以提供所需的氨基中间物III。但是，为了防止可能发生的中间物的外消旋化作用，较好是将邻苯二甲酰亚胺中间物在一种非活性溶剂如乙醇中用肼处理以提供所需的(S)-3-氨基-1-苯基丙醇中间物III。然后将后面的化合物在二甲基乙酰胺或某些其他的非活性溶剂(较好是二甲基亚砷)中与氢氧化钠反应以产生醇盐，在用4-氯或4-氟-三氟甲苯处理

下，导致一个轻易发生的亲核芳香取代作用，以制得(S)-去甲氟苯氧丙胺。

用还原剂如氢化双(2-甲氧乙氧基)铝钠在非活性溶剂如二甲氧基乙烷中处理从市场上买到的(R)-3-苯基环氧乙烷甲醇[(2R,3R)-(+)-3-苯基缩水甘油]以得到(S)-1-苯基-1,3-丙二醇，然后将此二醇中间物的伯醇基团转化成可用氨置换的好的离去基团，举例来说可在一种惰性溶剂中用非活性碱，例如在四氢呋喃或二氯甲烷中应用三乙胺来处理(S)-1-苯基-1,3-丙二醇。用一种磺酰氯如甲烷磺酰氯、对甲苯磺酰氯、对氯苯磺酰氯、或是优选的对溴苯磺酰氯处理则可得到相应的磺酸酯，如分别得到甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对氯苯磺酸酯、或对溴苯磺酸酯。当用氨例如溶于一种醇(如甲醇)中的气态氨，在压力下(如在60 p.s.i.)处理这些磺酸酯的任何一个，可得到相应的胺磺酸盐，在用碱处理之下该磺酸盐可被转化成化合物III。这一反应序列较好是用于大规模的制备。

制备式III化合物的一个少用的直接途径包括使用市售的(R)-1-苯基-1,2-乙二醇的磺酸酯(如上节所提到的磺酸酯)，用甲硅烷基保护留下的醇，例如在非活性碱(如咪唑)存在下，在如二甲基甲酰胺的这样的一种惰性溶剂中，使醇与氯化叔丁基二甲基甲硅烷反应。然后这个被保护的磺酸酯可在非活性溶剂如二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中和在温度约为50-100℃时与氰化物(如氰化钾或氰化钠)反应而得到被甲硅烷基保护的(R)-3-苯基-3-羟基丙腈，该产物可被还原(例如用硼烷或氢化铝试剂，特别是用在四氢呋喃中的硼烷-四氢呋喃复合物)并水解(如用3N盐酸处理)而得到化合物III，这一方法特别是用于制备放射性标记的化合物III例如应用¹⁴C-标记的氰化钠来反应)。

已经发现，该化合物的盐酸盐特别适宜作医药用途。以下的实例进一步说明(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物的制备。

实例1

(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物

A. (S)-3-邻苯二甲酰亚氨基-1-苯基丙醇。

在含有470 mg (S)-(-)-3-氯-1-苯基丙醇的4 ml 二甲基甲酰胺溶液中加入含有612 mg 邻苯二甲酰亚胺钾的4 ml 二甲基甲酰胺。将此混合物在100 °C加热6小时，然后使之冷却至室温再搅拌过夜。过滤该混合物，用水稀释该滤液，再用乙酸乙酯萃取该稀释液。先用水洗涤有机层一次，然后用0.2 N 氢氧化钠溶液洗涤一次，再用水洗涤一次，最后用氯化钠的饱和溶液洗涤一次，然后用硫酸钠干燥，并在真空中浓缩而得到730 mg 不透明的固化油。用乙酸乙酯/己烷结晶得到350 mg 标题中间物是一种白色粉末，熔点80-82.5 °C。

分析 $C_{17}H_{15}NO_3$

计算值: C, 72.58; H, 5.38; N, 4.98

实测值: C, 72.57; H, 5.40; N, 4.96

B. (S)-3-氨基-1-苯基-1-丙醇的制备

在含有4.04 g (S)-3-邻苯二甲酰亚氨基-1-苯基-1-丙醇的100 ml 乙醇中加入2.5 ml 无水肼。将该混合物在氮气氛中加热回流3.5小时，冷却至室温，再搅拌过夜。过滤除去所得到的沉淀再将滤液在真空中浓缩。用乙醚和25 ml 5N氢氧化钠处理所得到的油。分离液层并用硫酸钠干燥有机层然后在真空中浓缩而得到1.92 g 不透明的油。用在乙酸乙酯中的草酸处理200 mg 这种油再在乙酸乙酯/甲醇中结晶以得到210 mg 标题中间物，是一种草酸盐，熔点161-162 °C。

分析该草酸盐: $C_{11}H_{15}NO_5$:

计算值: C, 54.77; H, 6.27; N, 5.81;

实测值: C, 54.96; H, 6.15; N, 5.79。

C. (S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物的制备。

在含有484 mg 60%氯化钠(在油中)的10 ml 二甲基乙酰胺淤浆中加入含有1.74 g(S)-3-氨基-1-苯基-1-丙醇的40 ml 二甲基乙酰胺。将该混合物在70℃加热10分钟:再将4-氟三氟甲苯(1.54 ml)加到反应混合物中并在100℃加热该溶液3小时。再将此混合物倾入冰水中并用乙醚萃取。用水洗涤有机萃取液3次,用饱和的氯化钠溶液洗涤一次,再用硫酸钠干燥并在真空中浓缩而得到2.96 g黄色的油。用硅胶的高压液态色谱法纯化该油,用二氯甲烷至含10%甲醇的二氯甲烷(其中已加入0.5%的氢氧化铵)进行梯度洗脱,合并所需的液份并在真空中浓缩以产生1.5 g 标题产物(碱),是一种琥珀色的油。

用氯化氢气处理含于20 ml 乙醚中的229 mg(S)-氟苯氧丙胺。在加入30 ml 己烷后,将溶液放入冰箱中,用过滤回收所得到的固体产生162 mg 标题产物,熔点128-130℃。

分析 $C_{16}H_{16}F_3N \cdot HCl$:

计算值: C, 57.93; H, 5.17; N, 4.22;

实测值: C, 57.86; H, 4.94; N, 4.15。

如前所见,前述的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物是通过在乙醚中溶解游离碱物料,用氯化氢气鼓泡、加入己烷类并冷却而制成的。用X-射线粉末衍射分析测定出这种物质是无定形的或者是结晶形的和无定形物质的无限定的混合物。应用在醚中的浓盐酸并试图从乙醚/环己烷中结晶,得到相同的结果。由于这一物质易于吸湿从而缺乏必要的稳定性,因此这一物质不适于作药物制剂如片剂或胶囊剂使用。

本发明提供了稳定的结晶形的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物适于直接用于药物制剂如片剂和胶囊剂中。以下的实例说明新的结晶形的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物的制剂,在下文中该化合物被指定为“1-型”。

实例2

将5.1 g(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物溶于15 ml 含水乙醚(用乙醚与200 ml 水摇荡而成并在应用前分离出各液层)中,加入石油醚(15 ml),并使该溶液在室温静置过夜。过滤回收所生成的固体,用石油醚洗涤经干燥后得到3.33 g(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物I-型结晶,熔点:130-131.5℃。应用具有石墨单色仪的衍射计(Cu/k α 幅射波长=1.5418 A)测得有代表性的X-射线粉末衍射花样如下:

(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物I-型

晶面平面间的间隙	强度比
d (A)	I/I ₀
16.83	0.15
11.89	0.19
10.63	0.03
7.51	0.10
6.05	0.03
5.95	0.07
5.69	0.30
5.60	0.02
5.39	0.18
5.30	0.03
5.13	0.10
4.91	0.43
4.76	0.05
4.67	0.05
4.54	0.13
4.38	0.12
4.20	1.00
4.11	0.13
4.08	0.20
3.96	0.10
3.89	0.05
3.76	0.56

(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型

晶面平面间的间隙

强度比

<u>d (Å)</u>	<u>I/I₀</u>
3.69	0.05
3.53	0.06
3.45	0.18
3.36	0.21
3.30	0.05
3.19	0.04
3.12	0.03
3.06	0.04
2.94	0.08
2.77	0.05
2.61	0.04
2.57	0.04
2.49	0.01
2.36	0.04
2.13	0.03
2.06	0.02
1.62	0.01

通过重结晶其他型的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物或无限定的或从一种含水醚(即一种醚如乙醚或较好是叔丁基甲基醚的醚与水一起摇荡并在使用前分离各层)与石油醚或庚烷的混合物中所得的无定形的盐酸盐可制备1-型。1-型也可以(最好是)通过从含量不高于15%(体积/体积)乙酸乙酯的庚烷中所得的非1-型的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物的结晶作用而得到。

延长放置2-型也可形成1-型。因此,本发明也提供了在制备1-型中可用作中间物的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物2-型。指定为2-型的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物结晶是应用与以上所述相同的方法,当应用四氢呋喃(THF)/庚烷或乙酸乙酯/环己烷混合溶剂以制备或重结晶该产物

时制得的。

虽然2-型的熔点看来是130 ℃，然而被观察到的熔态正是1-型的熔态。在测定熔点的过程中，有一种2-型的固态转变成1-型的固态。在升高温度时这一转变很快，而在室温时这一转变则发生得较慢，下面的例子说明2-型的制备。

实例3

将4 g-(S)-去甲氟氧苯丙胺盐酸化物溶于16 ml THF 中。加入60 ml 庚烷，再将此溶液加热至回流温度，然后加入另一份THF 至成均相。将该溶液冷却并在室温静置。回收所得的产物(2.5 g)，呈白色针状。在静置数月后，鉴定该产物是2-型物质。下面给出2-型化合物的有代表性的X-射线粉末衍射花样：

(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物2-型

晶面平面间的间隙	强度比
d (Å)	I/I ₀
17.67	0.68
15.65	0.23
12.04	0.14
11.27	0.39
8.86	0.12
7.47	0.13
7.23	0.34
6.01	0.38
5.70	0.27
5.39	0.47
5.22	0.29
4.91	0.69
4.84	0.43
4.55	0.22
4.32	1.00
4.20	0.45
3.94	0.96
3.85	0.68
3.76	0.22
3.71	0.20
3.53	0.87
3.45	0.30
3.30	0.33
3.14	0.16
3.07	0.31
2.94	0.22
2.32	0.19
2.20	0.13
2.02	0.02

指定为3-型的第三种形式的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物是在从甲苯、甲苯/庚烷、或至少含有15%(V/V)乙酸乙酯的庚烷中制备或结晶时生成的。以下实例说明这种多晶型物的制备。

实例4

将40 g(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物溶于100 ml 乙酸乙酯中。将溶液加热至75-80 °C。将庚烷(400 ml)热至90 °C再加入到(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物/乙酸乙酯溶液中。使溶液混合物冷却并用过滤回收所得到的白色结晶，用新鲜的溶剂混合物洗涤以产生3-型产物，产率为68%。

3-型具有以下的代表性的X-射线粉末衍射花样：

(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物3-型

晶面平面间的间隙

强度比

d (Å)	I/I ₀
15.49	0.36
14.28	0.01
11.36	0.03
9.25	0.03
8.79	0.09
7.18	0.10
6.70	0.02
6.04	0.23
5.92	0.10
5.84	0.05
5.68	0.36
5.58	0.08
5.49	0.11
5.26	0.08
5.19	0.14
4.89	0.12
4.79	0.12
4.64	1.00
4.57	0.71
4.26	0.03
4.17	0.14
4.04	0.06
3.84	0.17
3.78	0.22
3.76	0.35
3.68	0.20
3.60	0.35
3.46	0.10
3.35	0.11
3.30	0.10
3.25	0.04
3.10	0.04
3.02	0.03
2.97	0.04
2.94	0.05
2.84	0.08
2.60	0.04

正如将被本专业的技术人员所认识到的，那样，根据化合物或结晶的纯度、用作此项分析的仪器或操作人员等的不同，晶面平面间的间隙和强度比的精确值可能有轻微的改变。这一意见特别适用于强度比(I/I₀)。其中预期会有大的改变。

当应用于干涉仪通过X-射线粉末衍射测定时本发明复盖了基本上具有与如上所述相同的晶面平面间的间隙的各个多晶型物。用上述方法生产的多晶型物将基本上不混杂有无定形的形式。

(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型和3-型对于抑制4-羟色胺的吸收是有用的。因此，本发明的另一方面是有关抑制哺乳动物体内对5-羟色胺吸收的方法，该方法包括对需要增加5-羟色胺的神经传导的哺乳动物施用药物有效量的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型或3-型。

在本文中应用的名词“药物有效量”，表示能够抑制5-羟色胺吸收的(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型或3-型的量。根据本发明施用的化合物的具体剂量，当然要由围绕该病例的具体环境包括施用路线，被治疗的具体条件以及类似的各种考虑而定。可通过多种途径施用(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型或3-型，包括口服的、直肠的、经皮肤的、皮下的、静脉内的、肌肉内的或经鼻内的途径。典型的日剂量为含有约0.01 mg/kg，至约20 mg/kg(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型或3-型，较好的日剂量是约0.05至约10 mg/kg，理想的是约0.1至约5 mg/kg。

(S)-去甲氟苯氧丙胺-1型或3-型有能力治疗哺乳动物受含5-羟色胺的系统影响的多种疾病，例如肥胖症、贪食症、强迫观念—行为的失调，抑郁症、攻击行为症、酒精中毒、痛症、月经期前的缩合症、失忆症、焦虑症、惊恐发作、吸烟、与尼古丁脱瘾相关的缩合症、睡眠失调如发作性睡眠病或睡眠窒息症、泌尿失禁、物质滥用(如可卡因、海洛因、安非他明、等等)、呆痴、与早老性呆痴症相关的感情絮乱以及偏头痛。在溶解血栓的或血管成形术治疗后应用该化合物有助于增加重通

率，并可用于防止在血栓碎裂或血管成形术治疗之后的再狭窄或血管痉挛。(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型和3-型对于同时施用的药物如巴比妥酸盐或三环的抗抑郁等的代谢也有少许影响，而不同于氟苯氧丙胺。相对来说，(S)-去甲氟苯氧丙胺1-型和3-型是无毒的并有优异的治疗指数。因此，本发明也提供了用以上所述用于抑制在哺乳动物体内5-羟色胺吸收的剂量以治疗上述疾病。

进行以下的实验是在与(S)-去甲氟苯氧丙胺相关的对映体、外消旋体以及与可比较的氟苯氧丙胺类似物相比较下证明(S)-去甲氟苯氧丙胺对抑制5-羟色胺的吸收的能力。在药物进展探索杂志[Drug Development Research 6:397-403(1985)]中Wong等人说明了这个一般性的方法。

将得自Harlan Industries(Cumberland, IN)的雄性Sprague-Dawley大鼠(110-150 g)在用于研究之前任意饲以Purina Chow饲料至少三天。断头杀死大鼠。将整个大脑除去并解剖。将大脑皮质在9体积含有0.32 M蔗糖和10 mM葡萄糖的介质中均化，在用差速离心法以1,000 g 10分钟和17,000 g 28分钟离心后分离出粗的突触体制剂。将最后的片状沉淀物悬浮在同一介质中并在冰中保存直到当天应用时。

用以下的方法测定突触体对³H-血清素(³H-5-羟基色胺, ³H-5HT)的吸收。将皮质的突触体(相当于1 mg蛋白质)在1 ml含有10 mM葡萄糖、0.1 mM异烟酰异丙胍、1 mM抗坏血酸、0.17 mM EDTA、50 nM H-5HT以及适当浓度的试验化合物的Krebs-硫酸氢盐介质中并在37℃培育5分钟，立即用2 ml冰冷的Krebs-碳酸氢盐缓冲液稀释反应混合物并在真空下用一细胞收获器(Brandel Gaithersburg, MD)过滤，用约5 ml冰冷的0.9%盐水洗涤过滤器二次并转移到含有10 ml闪烁流体(PCS, Amersham, Arlington Heights IL)的计数管中。用液体闪烁分光光度计量度放射活性。以在4℃时H-5HT的积累素示基底并从所有的样品中减去。

在下表I 中说明了从两个并列的实验中所得的对(S)-去甲氟苯氧丙胺和其相关的化合物的评估结果。在该表中, 第1 栏确定评估的化合物, 第2 栏提供了需要抑制50% 血清素(5HT) 吸收的试验化合物的毫微米摩尔浓度并在该表中以IC₅₀ 来指示出。第一个实验应用了旧的一组³H-5HT, 而第二个实验应用了新的一组³H-5HT。

表 I

在玻璃器内5HT 吸收的抑制作用

化合物	5HT IC ₅₀ (nM)	
	实验1	实验2
(R, S)-去甲氟苯氧丙胺	202	55.8
(R)-去甲氟苯氧丙胺	1051	484.1
(S)-去甲氟苯氧丙胺	69	29.8
(R, S)-氟苯氧丙胺	79	34.4
(R)-氟苯氧丙胺	127	39.7
(S)-氟苯氧丙胺	93	25.0

对于本发明的化合物较好是在施用前配制。因此, 本发明还有另一个具体体现是包括了(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物I-型和用于其中的一种或几种可在药物中使用的载体、释释剂或者赋形剂的药物制剂。

本发明的药物制剂是使用已知的和易于得到的成份并用已知的方法制成的。在制造本发明的组合物时, 通常将活性组分与载体混合, 或者用载体稀释, 或者包封在可以是以胶囊、小药囊、纸或其他容器形式的载体中。当将载体用作稀释剂时, 它可以是对于活性成份起载体、赋形剂或介质作用的一种固体、半固体或液体物质。因此, 这个组合物可以是片剂、小丸、粉剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(以固体或在一种液体介质中)、软膏(含10%重

量) 的活性化合物)、软和硬明胶胶囊、栓剂、消毒的注射溶液和消毒包装的粉剂等形式。

适合的载体、赋形剂和稀释剂的一些例子包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、白明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水成的糖浆、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯和丙酯、滑石粉、硬脂酸镁和矿物油。这些配方可进一步包括润滑剂、湿润剂、乳化剂和悬浮剂、防腐剂、甜味剂和香味剂。可配制本发明的组合物以便提供在应用技术上已知的方法施用于病人之后能快速的、持久的或缓释的活性成分。

这些组合物较好是配制成单位剂量的形式每一剂量含有约5 至约500 mg 通常是约25 至约300 mg 的活性成份。“单位剂量形式”这一名词是指作为单元的剂量适合于人类或其他哺乳动物的、有形的分离的单位, 每一单元含有预定量的、计算出可产生所希望的治疗效果的活性物质与适当的药用载体相结合。

以下的配方实例仅仅是说明本发明而不意图以任何方式限制本发明的范围。

配方1

应用以下成分制备硬明胶胶囊:

	量 (mg/胶囊)
(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型	1.44
淀粉	226.6
聚硅氧烷液体350 cs	2.0
总量	230.04 mg

将上述成份混合并以230.04 mg 的量装填入硬明胶胶囊中
配方2

应用以下成份制备胶囊

	量 (mg/胶囊)
(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物3-型	28.78
淀粉	199.2
聚硅氧烷液体350 cs	2.0
总量	229.98 mg

将上述成份混合并以229.98 mg 的量装填入硬明胶胶囊中。

配方3

应用以下成份制备硬明胶胶囊

	量 (mg/胶囊)
(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型	250
干淀粉	200
硬脂酸镁	10
总量	460 mg

将上述成份混合并以460 mg 的量填充入硬明胶胶囊中。

配方4

应用以下成份制备一种片剂:

	量 (mg / 药片)
(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物3-型	250
微晶纤维素	400
二氧化硅(焙制的)	10
硬脂酸	5
总量	665 mg

将各组份混合并压成片, 每片重量为665 mg。

配方5

按以下成份制成每片含60 mg 活性成分的片剂:

(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型	60 mg
淀粉	45 mg
维晶纤维素	35 mg
聚乙烯吡咯烷酮(以10%的水溶液)	4 mg
羧甲基钠淀粉	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
滑石粉	1 mg
总量	150 mg

将该活性成份、淀粉和纤维素通过45号网目的美国筛并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮的溶液与所得到的粉末混合, 然后将此混合物粉末经过14号网目的美国筛。将如此生产出的颗粒在50℃干燥并通过18号网目的美国筛。再将预先通过60号网目的美国筛的羧甲基钠淀粉、硬脂酸镁和滑石粉加到颗粒中, 在混合后再在压片机上压成每片重150 mg的片剂。

配方6

各含80 mg 药物的胶囊配制如下:

(S)-去甲氟苯氧丙胺盐酸化物1-型	80	mg
淀粉	59	mg
维晶纤维素	59	mg
硬脂酸镁	2	
总量	200	mg

将活性成份、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合, 通过45号网目美国筛, 再以200 mg的量填充入硬明胶胶囊中。