[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/381 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780009237.4

[43] 公开日 2009 年 4 月 8 日

[11] 公开号 CN 101404997A

[22] 申请日 2007.3.13
[21] 申请号 200780009237.4
[30] 优先权
[32] 2006.3.13 [33] HU [31] P0600198
[86] 国际申请 PCT/HU2007/000025 2007.3.13
[87] 国际公布 WO2007/105021 英 2007.9.20
[85] 进入国家阶段日期 2008.9.16
[71] 申请人 埃吉斯药物股份公开有限公司
地址 匈牙利布达佩斯
[72] 发明人 T·梅泽伊 G·斯米格
E·莫尔纳 M·萨博
G·鲁卡克斯 M·珀克斯-玛凯
E·西拉吉 T·巴克

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 任宗华

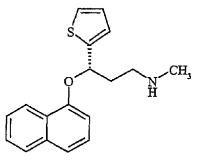
权利要求书 4 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

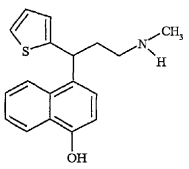
度洛西汀盐

[57] 摘要

本发明的主题是提供新的式(I)的度洛西汀与有机酸的盐、它们的制备方法和含有它的医药产品。该新的盐基本不含式(II)的杂质并且具有高纯度和高稳定性。该新的度洛西汀盐通过将溶于有机溶剂中的度洛西汀游离碱与大约等摩尔量的有机酸反应制备。特别有利的结晶盐是与富马酸、柠檬酸或(-)-扁桃酸形成的那些。



I



II

1. 式(I)的度洛西汀[(+)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺]与有机酸的盐，其基本不含式(II)的杂质(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺。

2. (+)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺柠檬酸盐(1:1)，其基本不含式(II)的杂质(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺。

3. (+)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺富马酸盐(1:1)，其基本不含式(II)的杂质(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺。

4. (+)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺(-)-扁桃酸盐，其基本不含式(II)的杂质(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺。

5. 式(II)的 N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺、其同位素标记的类似物及其酸加成盐。

6. 式(II)的 N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺、其同位素标记的类似物和酸加成盐作为化学对照物质的用途。

7. 式(II)的 N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺、其同位素标记的类似物和酸加成盐在度洛西汀活性药物成分及其酸加成盐的试验中以及在含有度洛西汀或其酸加成盐的医疗产品中的用途。

8. 制备根据权利要求 1－4 的度洛西汀盐的方法，该方法将式(II)

的度洛西汀游离碱在有机溶剂中与合适的有机酸反应并且将由此得到的结晶的度洛西汀盐分离。

9. 根据权利要求 8 的方法，特征在于使用柠檬酸或富马酸作为有机酸。

10. 根据权利要求 8 或权利要求 9 的方法，特征在于相对于度洛西汀游离碱的量，使用 1.0－1.2，优选 1.0mol 当量的有机酸进行盐形成。

11. 根据权利要求 10 的方法，特征在于盐形成在较小极性的溶剂中，例如在包含 4－10 个碳原子的脂族酯、醚或二烷基酮中，优选在乙酸乙酯、乙醚或丙酮中进行。

12. 根据权利要求 8 的方法，特征在于使用(-)-扁桃酸用于盐形成。

13. 根据权利要求 12 的方法，特征在于使用 1.0－1.2 摩尔当量的酸用于制备光学纯的度洛西汀的(-)-扁桃酸盐。

14. 根据权利要求 12 的方法，特征在于在式(I)的外消旋度洛西汀拆分期间使用 0.5－1.0 摩尔当量、优选 0.6－0.75 摩尔当量的(-)-扁桃酸用于现场制备(-)-扁桃酸盐。

15. 根据权利要求 12－14 的方法，特征在于在包含 1－5 个碳原子的脂族醇中或者在包含 4－10 个碳原子的脂族酯或二烷基酮中，优选使用乙醇来进行盐形成。

16. 制备式(II)的 *N*-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺游离碱及其酸加成盐的方法，该方法包括在极性溶剂中将式(I)的度洛西

汀与强无机酸反应。

17. 根据权利要求 16 的方法，特征在于式(II)的化合物通过将式(I)的度洛西汀与溴化氢反应而制备。

18. 根据权利要求 17 的方法，特征在于反应在乙酸、包含 1－4 个碳原子的醇、在水或在其混合物中进行。

19. 根据权利要求 17 或权利要求 18 的方法，特征在于反应在 25－100℃的温度下，优选在 20－50℃的温度下进行。

20. 制备基本不含式(II)的 *N*-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的式(I)的外消旋度洛西汀的方法，该方法包括在有机溶剂中在升高的温度下将根据权利要求 1－4 任一项的度洛西汀盐与碱金属类氢氧化物反应。

21. 根据权利要求 20 的方法，特征在于使用氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化钾作为碱金属类氢氧化物。

22. 根据权利要求 21 的方法，特征在于使用极性溶剂例如包含 4－10 个碳原子的醇，或者偶极非质子溶剂例如二甲基甲酰胺或二甲基亚砜。

23. 根据权利要求 20－22 任一项的方法，特征在于反应在 50－150℃的温度下，优选在 100℃的温度下进行。

24. 分析式(I)的度洛西汀、其盐和含有它的医药产品以及表明其稳定性的方法，该方法包括使用合适的分析方法确定式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的含量。

25. 根据权利要求 24 的方法，特征在于(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺含量的确定通过高性能液相色谱进行。

26. 包含权利要求 1－4 任一项的度洛西汀盐和药学上可接受的载体或助剂的医药产品。

27. 制备根据权利要求 26 的医药产品的方法，该方法包括将根据权利要求 1－4 任一项的度洛西汀盐与药学上可接受的载体或助剂混合，并且将由此得到的混合物转化成药物剂型。

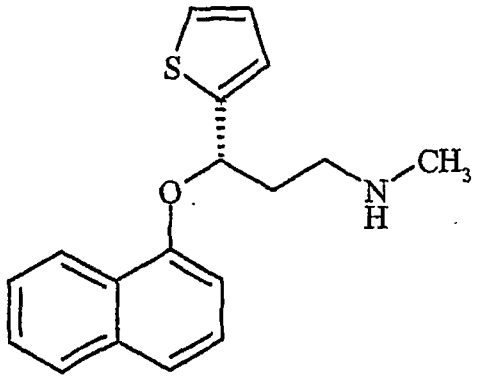
28. 根据权利要求 1－4 任一项的度洛西汀盐用于制备适合于治疗或预防抑郁、压力诱发的失禁、神经痛或纤维肌痛的药物的用途。

29. 治疗抑郁、压力诱发的失禁、神经痛或纤维肌痛的方法，该方法包括将治疗有效量的根据权利要求 1－4 任一项的度洛西汀盐给药于需要该治疗的患者。

度洛西汀盐

发明领域

本发明涉及新的高纯度的式(I)的(+)-(S)-N-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺的盐、其制备及它们作为活性药物成分的用途。



I

发明技术背景

式(I)的(+)-(S)-N-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺以国际非专利药名称度洛西汀已知。度洛西汀是一种吸收在人体中的选择性的羟色胺和去甲肾上腺素抑制剂，并且其在临床实践中被用作抗抑郁药。

抑郁和焦虑的其中一种主因是中枢神经系统中降低的羟色胺浓度。通过增强羟色胺生物合成或者通过抑制羟色胺的新陈代谢，可以影响羟色胺浓度。度洛西汀是一种抑制羟色胺分解的有效活性药物成分。式(I)的度洛西汀属于选择性的羟色胺-去甲肾上腺素再吸收抑制剂(SSNRI)的类型。

在化学上，度洛西汀是一种光学活性化合物。其对映体也被制备(*Tetrahedron Lett.* 1990，31，7101-04)。

度洛西汀的几种酸加成盐从现有技术中获知。在评价药物活性期间，使用度洛西汀的草酸盐。然而，后来确定根据现有技术制备的度洛西汀盐酸盐更适用于治疗(*Drugs of the Future* 2000.25(9) 907-916)。

此外，根据现有技术，还披露了马来酸盐。(欧洲专利 No.273658)。

公开的国际专利申请No.WO2004/056795披露了一种使用(-)-二甲苯基酒石酸拆分式(I)的外消旋度洛西汀的方法。发明人提供了一种用于外消旋和不希望的对映体回收的方法，这提高了方法的经济性。然而，没有披露度洛西汀与(-)-二甲苯基酒石酸的盐的物理性能。

市售的医药产品必须符合在药典中规定的一些严格标准。生产商的职责是在营销许可发行之前在卫生当局面前证实符合所提出的规定。一些规定与活性药物成分相关，而另一些适用于医药产品本身。在开发过程期间，考虑到最终目的是发行和随后新的医药产品的营销，因此两套标准紧密相关。

由卫生当局提出的关于在医药产品中使用的活性药物成分的几种标准与化学纯度相关。在大多数情形中，所述活性成分是高分子量有机碱，其不良地溶于水中或者用水润湿。在配制期间，尤其是在制备药片中，物质的憎水性可能是问题的来源。

因此，大多数活性药物成分以盐的形式制备和使用。

活性成分的碱转化成盐在两个方面是有利的。

一般而言，盐具有比相应的游离碱更高的熔融温度，因此盐可以更有效和便利地纯化。纯化过程的便利性由对活性药物成分的纯度的严格要求来证明。

使用盐形式的第二个优点在于一般而言，与相应的游离碱相比，盐更溶于水并且更多地被水润湿。在开发和生产医药产品期间，该事实是有利的。

对市售的医药产品提出的其中一个最重要的标准是稳定性。稳定性是指在产品的生产或储存寿命期间，活性成分的含量既不会降低，存在于医药产品中的杂质和副产物的浓度增加也将不会超过极限值。医药产品的稳定性的确保是一项复杂的任务，因为在生产期间施加的条件可能导致活性成分的分解。此外，在最终剂型中存在的药物载体和其他助剂的存在和影响下，可能发生不同的分解过程。在当活性药物成分以微粉化或高度分散的形式存在时的情形中，这种分解过程可

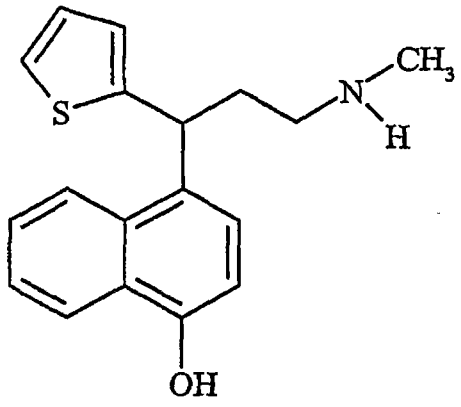
能尤其剧烈。

在稳定性试验过程中，存在于医药产品中的单个杂质的身分和浓度被确定为时间和储存条件的函数。在上述试验中，通常使用高性能液相色谱和质谱作为分析方法。

在我们关于度洛西汀的研究中，我们发现在含有盐酸度洛西汀的药片的稳定性试验期间，可以识别几种杂质。为了识别上述杂质，通过高性能液相色谱分离它们中的每一种并且通过质谱测量它们的分子量。惊奇地，我们发现最显著的杂质的分子量与式(I)的度洛西汀相同，这表明在重排过程中产生了杂质。

在回顾了现有技术之后，我们推断在高温下或者在强无机酸的影响下，苯醚或萘醚可能进行所谓的克莱森重排，这导致形成具有与起始化合物相同分子量的产品。萘醚的高温克莱森重排是一个根据现有技术的已知过程(Behaghel; Chem. Berichte 67; 1934; 1368.)。从现有技术中还推断克莱森重排被强无机酸催化，因此即使在较低温度下该重排也可以进行(Lutz P.; Chem. Rew. 1984. 84 卷. No.3，205-247)。

基于上述事实，我们推测在具有与度洛西汀相同分子量的含盐酸度洛西汀的药片的稳定性试验期间观察到的杂质对应于式(II)的化合物，



II

其通过在强酸存在下度洛西汀的重排形成。

在进一步研究期间，我们确定度洛西汀尤其对某些酸性条件敏感。非常惊奇地，我们发现在制备度洛西汀与强无机酸，尤其与氢溴酸的盐期间，式(II)的化合物的形成在 25 - 50℃的温度下在几分钟内进行，

该温度与从现有技术中获知的克莱森重排的温度相比是令人惊奇的低温。

随后，通过度洛西汀氢溴酸盐的重排，以纯的形式和以好的产率制备式(II)的化合物，并且将由此得到的产品进行结构阐释。使用高性能液相色谱和质谱确定由此得到的式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺与在稳定性试验期间观察到的杂质的身分。

基于上述事实，我们认为在含有盐酸度洛西汀的医药产品的储存寿命期间产生式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺，并且所述式(II)的化合物可能是最显著的杂质和产品稳定性的关键因素。

作为上述研究的结果，我们确定的是，需要制备高纯度度洛西汀，其适合于医药产品的制备，所述医药产品为与强无机酸隔绝的形式，例如，其中度洛西汀的盐形式不同于其盐酸盐或氢溴酸盐。

发明概述

将被本发明解决的技术问题是提供新的式(I)的度洛西汀的药学上可接受的盐，其不含式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺并且其物理和生物性能适合于制备医药产品。

上述目的由本发明解决。

在我们的研究期间，惊奇地发现式(I)的(+)-(S)-N-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺与有机酸的盐尤其适合于制备医药产品，并且上述盐可以使得防止形成式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的方式制备。

发明详述

在药物化学领域中，普遍实践了使用有机酸代替强无机酸用于生物活性有机碱的盐形成。

根据本发明的第一方面，提供了式(I)的度洛西汀与有机酸的盐，其中抑制了式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的形成，由此基本不含式(II)的杂质。式(II)化合物的检测极限是用于其分析的高性能液相色谱方法的特征。使用披露于本申请中的色谱方法，

所述检测极限为 0.01wt%。该新的度洛西汀盐具有比从现有技术中获知的用无机酸形成的度洛西汀盐更有利的稳定特性。

用于盐形成的有机酸选自甲酸、乙酸、丙酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、丙二酸、草酸、扁桃酸、乙醇酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸或甲烷磺酸。优选地，有机酸是富马酸、柠檬酸或扁桃酸。

特别优选地，根据本发明的式(I)的度洛西汀与有机酸的盐是与富马酸、柠檬酸和(-)-扁桃酸的盐。所述盐不含式(II)的杂质(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺。所述盐特别适合于制备医药产品。在上述特别优选的盐的制备期间和在由其制备的医药产品的储存寿命期间都不可能检测到式(II)的化合物(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的形成。富马酸、柠檬酸和(-)-扁桃酸属于弱有机酸类型，其比无机矿物酸以及草酸明显更弱。

根据本发明的另一个方面，提供了一种制备式(I)的度洛西汀的富马酸盐、柠檬酸盐或(-)-扁桃酸盐的方法，该方法包括将在有机溶剂中制备的式(I)的度洛西汀游离碱的溶液与大约等摩尔量的有机酸混合，并且将混合物加热直到酸完全溶解。当将混合物加热直到其沸腾温度时，通常实现完全溶解。一旦有机酸溶解，则将溶液冷却，当冷却并且通过过滤分离时根据本发明的式(I)的度洛西汀盐沉淀。

在制备度洛西汀富马酸盐和柠檬酸盐的方法中，可以使用较小极性的有机溶剂，例如乙酸乙酯、乙醚或丙酮，优选丙酮。相对于式(I)的度洛西汀的量，有机酸组分以 1.0－1.2 摩尔当量，优选 1.0 摩尔当量使用。

度洛西汀与(-)-扁桃酸的盐的重要优点在于：所述盐适合于外消旋度洛西汀的拆分，或者在当用于盐形成的粗制度洛西汀碱的光学纯度不令人满意时的情形中，度洛西汀与(-)-扁桃酸的盐的制备是一种实现光学纯度显著提高的有效方法。

根据本发明的度洛西汀(-)-扁桃酸盐的制备可以在有机溶剂例如醇、丙酮或乙酸乙酯中进行。作为醇，可以使用包含 1－4 个碳原子的

脂族醇，例如甲醇、乙醇、2-丙醇。优选地，度洛西汀(-)-扁桃酸盐的制备在不含水的乙醇中进行。在当使用光学纯的度洛西汀碱作为起始组分时的情形中，相对于式(I)的度洛西汀的量，(-)-扁桃酸以 1.0－1.1 摩尔当量使用。

根据本发明，提供了一种用(-)-扁桃酸拆分式(I)的外消旋度洛西汀的方法。在该情形中，相对于度洛西汀碱的量，(-)-扁桃酸以 0.5－1.0 摩尔当量，优选以 0.60－0.75 摩尔当量使用。主产物度洛西汀(-)-扁桃酸盐的产率随着使用的酸的量增加。粗产品的光学纯度随着增加的产率降低。当使用 0.60－0.75 摩尔当量的(-)-扁桃酸时，获得最佳产率和所希望的光学纯度。

本发明的另一个目的是式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺、其同位素标记的类似物及其酸加成盐，其中标记的同位素选自氘、氚、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{33}S、^{34}S 或 ^{36}S。对应于式(I)的类似同位素标记的化合物可以根据从现有技术中获知的方法制备。式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺或其同位素标记的类似物和盐是适合于度洛西汀活性药物成分和含有其医药产品的化学试验的化学对照物质。

根据本发明的另一个方面，提供了一种制备式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的方法。式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的制备在极性溶剂中例如在包含 1－4 个碳原子的醇，即甲醇、乙醇、2-丙醇、1-丁醇；乙酸、水或其混合物中在强无机酸的存在下进行。

任何强无机酸例如盐酸、硫酸、溴化氢可用于反应。优选地，使用溴化氢。相对于起始物质的量，无机酸的量可以在 1－5 摩尔当量之间选择。优选地，使用 2 摩尔当量的无机酸。

在当使用溴化氢时的情形中，其可以气态或者以其含水或乙酸溶液的形式提供。

在 25℃的温度下，重排反应的反应时间为几小时。在更高的温度下，反应可以在几分钟内完成。

根据本发明的另一个方面，提供了一种分析度洛西汀活性药物成分和含有其最终医药产品中的式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的方法。作为度洛西汀的潜性杂质的式(II)化合物的分析通过高性能液相色谱进行。

在式(II)的化合物的分析中，根据本发明制备的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺以纯的形式用作化学参照物。

定量分析通常通过外部校正方法进行。然而，可以使用其他校正方法，例如全部从现有技术中已知的内标方法或标准加入法。

作为检测方法，可以使用能够提供在所希望的检测极限下适合于检测式(I)的度洛西汀和式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的分析信号的任何方法。本领域技术人员可以从紫外吸收光谱、折射分析、荧光、质谱或电化学检测方法中选择该检测方法。

在高性能液相色谱分离中，从现有技术中已知的几种固定相是合适的。用于选择固定相的标准是开发的相体系应该符合由药典提出的关于高性能杂质试验分析方法的标准。

高性能液相色谱分析可以在室温下进行。作为选择，可以通过将分离柱的温度设置在 10 - 60℃的温度下进行分析。

流动相的流动速率通过从现有技术中已知的方法确定。引入的样品的体积以这样的方式确定：其将不会影响色谱分离而同时其将适合于获得所希望的检测极限并且符合关于根据现有技术已知的分析步骤的重复性和复制性的标准。

样品制备包括将含量大约已知的含度洛西汀的样品均匀、用分析精度称重一部分均匀物、用溶剂或溶剂混合物萃取、过滤并且根据需要将滤液稀释。

高性能液相色谱分析根据国际准则(例如 ICH 准则)和相应的药典标准进行。

根据本发明的另一个方面，提供了含有根据本发明的式(I)的度洛西汀与有机酸的盐，优选度洛西汀柠檬酸盐、度洛西汀富马酸盐或度洛西汀扁桃酸盐与一种或多种常规载体和任选的其他药物助剂的混合

物的医药产品，该医药产品基本不含式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺。

根据本发明的医药产品中活性成分的含量通常为 0.1－95wt%，优选 1－50wt%，最有利的为 5－30wt%。

根据本发明的医药产品可以用口(以固体药物制剂的形式，例如粉末、药片、糖衣药片、咀嚼药片、胶囊、微胶囊、颗粒、糖衣丸、糖淀；或者以液体药物产品的形式，例如溶液、悬浮液或乳液)、经肠胃(例如以静脉、肌肉内、皮下或腹膜内注射的形式或者以注液的形式)、穿过皮肤(例如作为补片)、作为移植物或局部(例如以膏、软膏或补片的形式)给药。根据本发明的固体、半固体或液体医药产品可以通过从现有技术中获知的方法制备。

基本不含式(II)的杂质的、含有根据本发明的式(I)的度洛西汀与有机酸的盐作为活性成分的适合于用口给药的固体医药产品可以含有载体或媒介物(例如乳糖、葡萄糖、淀粉、磷酸钙、微晶纤维素等)、粘合剂(例如明胶、山梨醇、聚乙烯吡咯烷酮)、崩解剂(例如交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠、交聚维酮)、压片助剂(例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、硅酸、二氧化硅)或表面活性剂(例如十二烷基硫酸钠)。

基本不含式(II)的杂质的、含有根据本发明的式(I)的度洛西汀与有机酸的盐作为活性成分的适合于用口给药的液体医药产品可以是溶液、糖浆、悬浮液或乳液，并且可以含有悬浮剂(例如明胶、羧甲基纤维素)、乳化剂(例如山梨醇单油酸酯)、溶剂(例如水、油、甘油、丙二醇、乙醇)、缓冲剂(例如乙酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐缓冲剂)或防腐剂(例如甲基-4-羟基苯甲酸酯)。

基本不含式(II)的杂质的、含有根据本发明的式(I)的度洛西汀与有机酸的盐作为活性成分的适合于经肠胃使用的液体医药产品是无菌等渗溶液，除了溶剂之外，其可以含有缓冲剂和防腐剂。

基本不含式(II)的杂质的、含有根据本发明的式(I)的度洛西汀与有机酸的盐作为活性成分的半固体医药产品例如栓剂或药膏含有均匀分

散在制剂的载体中的活性成分(例如聚乙二醇、可可黄油)。

基本不含式(II)的杂质的、含有根据本发明的式(I)的度洛西汀与有机酸的盐作为活性成分的医药产品可以根据从现有技术中获知的药物技术的方法制备。将活性成分与固体或液体药物载体和任选的助剂混合并且转化成药物剂型。形成上述医药产品的制剂的载体和助剂以及方法从现有技术中获知(Remington's Pharmaceutical Sciences，18 版，Mack Publishing Co.，Easton，USA，1990)。

基本不含式(II)的杂质化合物的含有式(I)的度洛西汀与有机酸的盐的医药产品含有以剂量单位的活性成分作为单元药剂。

本发明的另一个目的是基本不含式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的根据本发明的式(I)的度洛西汀盐用于制备适合于治疗或预防抑郁、压力诱发的失禁、神经痛或纤维肌痛的药物的用途，其包括将度洛西汀盐活性成分与一种或多种药学上可接受的载体和助剂混合，并且转化成药物剂型。制备该药片的方法本身从现有技术中获知。

本发明的另一个目的是治疗或预防抑郁、压力诱发的失禁、神经痛或纤维肌痛的方法，该方法包括将基本不含式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的根据本发明的式(I)的度洛西汀盐以药物有效剂量给药于需要该治疗的患者。

本发明的另一些细节在以下实施例中阐述，而不将本发明限于所述实施例。

实施例 1

(+)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺柠檬酸盐(1:1)

将 10.0g (33.3mmol)度洛西汀游离碱溶于 100ml 丙酮中，在室温下加入 6.4g (33.3mol)的柠檬酸并且将混合物煮沸直到柠檬酸溶解。在煮沸期间，产品的沉淀已经开始。将由此得到的悬浮液冷却并且在室温下搅拌 2 小时和在 0℃的温度下搅拌 2 小时。将产品过滤并且用丙酮洗涤。

产率，15.0g (92.1%)白色结晶固体。任选地，产品可由 10 倍量的

甲醇重结晶。

元素分析[基于式 $C_{24}H_{27}NO_8S$(489.6)计算]:

计算的 C: 58.88 H: 5.56 N: 2.86 S: 6.55

测量的 C: 58.56 H: 5.55 N: 2.76 S: 6.62

熔点，139-141℃

光学纯度(HPLC): 99.7%。

产品含有少于 0.01wt%的式(II)的杂质。

实施例 2

(+)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺富马酸盐(1:1)

将 10.0g (33.3mmol)度洛西汀游离碱溶于 110ml 丙酮中，加入 3.86g (33.3mol)的富马酸并且将混合物煮沸直到富马酸溶解。当冷却时，产品首先分离成油并且其随后结晶。将晶体悬浮液在室温下搅拌 2 小时和在 0℃的温度下搅拌 2 小时、过滤并且用丙酮洗涤。

产率，13.1g (96.3%)白色结晶固体。

元素分析[基于式 $C_{22}H_{23}NO_5S$(413.5)计算]:

计算的 C: 63.91 H: 5.61 N: 3.39 S: 7.75

测量的 C: 63.65 H: 5.77 N: 3.36 S: 7.89

熔点，138-142℃

光学纯度(HPLC): 99.6%。

通过 HPLC 测量，在由此得到的产品中式(II)的杂质的量少于 0.01wt%。

实施例 3

(+)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺(-)-扁桃酸盐(1:1)

将 10.0g (33.3mmol)度洛西汀游离碱溶于 100ml 不含水的乙醇中，并且在室温下加入 5.0g (33.3mmol)的(-)-扁桃酸。在搅拌几分钟后，产品的沉淀开始。将悬浮液在室温下搅拌 5 小时和在 0℃的温度下搅拌 3 小时，将产品过滤并且用乙醇洗涤。

产率，12.6g (84.2%)白色结晶固体。

元素分析[基于式 $C_{26}H_{27}NO_4S$(449.6)计算]:

计算的 C: 69.46 H: 6.05 N: 3.12 S: 7.13

测量的 C: 69.25 H: 6.20 N: 3.08 S: 7.14

熔点，72-74.5℃

光学纯度(HPLC): 99.5%。

通过 HPLC 测量，在产品中式(II)的杂质的量少于 0.01wt%。

实施例 4

(+)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺(-)扁桃酸盐(1:1)

将 10.0g (33.3mmol)外消旋 *N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺游离碱溶于 100ml 乙醚中，并且在室温下伴随着搅拌加入 3.0g (20.0mmol)的(-)-扁桃酸。在扁桃酸溶解后，溶液结有根据实施例 3 制备的(+)-度洛西汀(-)-扁桃酸盐的种子。在搅拌几分钟后，产品的沉淀开始。将悬浮液在室温下搅拌 20 小时和在 0℃的温度下搅拌 10 小时，将沉淀的盐过滤并且用乙醚洗涤。

产率，4.30g (28.9%)白色结晶固体。

元素分析[基于式 $C_{26}H_{27}NO_4S$(449.6)计算]:

计算的 C: 69.46 H: 6.05 N: 3.12 S: 7.13

测量的 C: 69.21 H: 6.02 N: 3.25 S: 7.02

熔点，72-74.5℃

粗产品的光学纯度为 95.5%(HPLC)。粗产品可以由 5 倍体积的乙醇重结晶(产率 83.0%)。重结晶产品的光学纯度为 99.5%(HPLC)。

通过 HPLC 测量，在由此得到的产品中式(II)的杂质的量少于 0.01wt%。

实施例 5

借助于外消旋化制备(+/-)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺

伴随着冷却将在实施例 4 的结晶过程中得到的母碱液与 30ml 10wt%的含水氢氧化钠溶液混合，将乙醚相在硫酸镁上干燥并且蒸发至干燥。

根据 HPLC 分析，产率，6.5g 含有约 70.5wt%的(-)-*N*-甲基-3-(1-

萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺游离碱的黄色油。将该油与 30ml 二甲基亚砜和 1.0g 氢氧化钾混合，并且伴随着搅拌在 105℃的温度下将混合物加热 2 小时。将悬浮液倒入 50g 冰和 50ml 甲苯的混合物中、将相分离、将甲苯层干燥并且蒸发至干燥。

根据 HPLC 分析，产率，6.1g (93.8%)黄色油，其是度洛西汀游离碱外消旋物。

实施例 6

(+)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺盐酸盐(1:1)

向装有高速搅拌器的容器中装入 200ml 2-丙醇、10.0g (33.3mmol)度洛西汀游离碱，并且在剧烈搅拌下滴加 50ml 含有 10%盐酸的 2-丙醇。将溶液煮沸几分钟、脱色、在 0℃的温度下收集当冷却时沉淀的产品、用乙酸乙酯洗涤并且干燥。

产率，14.2g (85.2%)白色结晶固体。

元素分析[基于式 $C_{18}H_{19}NOSHCl$(333.9)计算]:

计算的	C: 64.75	H: 6.04	N: 4.20	S: 9.60
测量的	C: 64.62	H: 5.98	N: 4.32	S: 9.54

对映体纯度：99.7%。

通过 HPLC 测量，在由此得到的产品中式(II)的杂质(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的量约为 0.05wt%。

实施例 7

(±)-*N*-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基萘基)-丙胺氢溴酸盐(1:1)

[式(II)的化合物的氢溴酸盐]

将 10.0g (33.3mmol)(+)-*N*-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺游离碱溶于 60ml 2-丙醇中，并且在室温下在搅拌下加入 16.8g (68.5mmol)含有 30wt%溴化氢的乙酸。将混合物在 40℃的温度下搅拌 90 分钟、在真空中蒸发、将油性残余物用 2 份 20ml 的乙醚洗涤并且将乙醚相丢弃。当加入 15ml 乙醚和 30ml 水时，残余物结晶。在 0℃的温度下将结晶悬浮液搅拌 8 小时、过滤并且用乙醚洗涤。

产率，8.24g (65.4%)白色结晶固体。

元素分析[基于式 $C_{18}H_{20}BrNOS$(378.3)]:

计算的 C: 57.15 H: 5.33 Br: 21.12 N: 3.70 S: 8.48

测量的 C: 57.19 H: 5.35 Br: 21.05 N: 3.76 S: 8.50

熔点，244-245℃

纯度(HPLC)99.85%

IR(KBr): 3243, 2964, 2784, 2447, 1596, 1515, 1379, 1332, 1258, 1212, 1145, 1065, 1051 cm^{-1}。

HNMR (DMSO, i500): 10.14 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.19 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.09 (t, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.54 (t, 3H), 2.48 (q, 2H) ppm。

CNMR (DMSO, i500): 152.54, 148.85, 132.16, 129.27, 126.85, 126.52, 125.16, 124.63, 124.51, 124.45, 123.39, 122.85, 107.73, 47.26, 37.76, 32.78, 32.59 ppm。

COSY: 8.55-2.90-2.54-2.48-5.09, 8.19-7.44-7.50-8.13, 7.35-6.91, 7.31-6.94-7.06 ppm。

NOE (10.14 ppm): 8.19, 6.91, 3.40; NOE (8.19 ppm): 10.14, 7.50, 7.44, 3.40 ppm。

实施例 8

(±)-*N*-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺游离碱[式(II)的化合物的游离碱]

将 7.82g (20.6mmol)根据实施例 7 制备的(±)-*N*-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺溴化氢悬浮在 80ml 水中，加入 2.6ml 25wt%的含水氢氧化铵溶液并且将混合物在 40℃的温度下搅拌 90 分钟。将沉淀的白色晶体在室温下过滤并且用正己烷洗涤。

产率，5.9g (96.1%)白色结晶固体。

元素分析[基于式 $C_{18}H_{19}NOS$(297.4)计算]:

计算的 C: 72.69 H: 6.44 N: 4.71 S: 10.78

测量的 C: 72.61 H: 6.48 N: 4.69 S: 10.82

熔点，190-196℃

IR(KBr): 3447, 3267, 2942, 2441, 1582, 1451, 1385, 1276, 1150 cm^{-1}。

HNMR (DMSO, i500): 8.18 (dd, IH, J = 8.2, 1.1 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.42 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.24 (dd, IH, J = 5.1, 1.2 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.89 (dd, 1H, J = 5.1, 3.5 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.05 (t, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.25 (q, 2H), 2.23 (s, 3H) ppm。

实施例 9

在含有度洛西汀的医药产品中式(II)的(±)-N-甲基-3-(2-噻吩基)-3-(4-羟基-1-萘基)-丙胺的分析

在以下色谱条件下使用紫外吸收检测器进行分析:

柱，Chiral OD-R，250*4,6mm，10μm 粒径

流动速率，1.0ml/分钟

注射体积，10μl

柱温，40℃

样品室的温度，20℃

检测波长，220nm

流动相 A: 将 40g 氢氧化钠和 85ml 浓缩的高氯酸的溶液溶于 200ml 蒸馏水中，pH 2.1

B: 乙腈

流出物组成，等强度，55 体积%的流动相 A

分析时间，30 分钟

样品浓度，10mg/10ml

样品溶剂，水-乙腈 80:20 体积/体积

针洗，水-乙腈 80:320 体积/体积

选择率系数，>4

理论塔板数目，最小 10000

不对称系数，<2

分析根据关于杂质测量的药典要求进行。

实施例 10

用于含度洛西汀的医药产品的试验的样品制备

以下样品制备方法用于含度洛西汀的医药产品的稳定性试验和度洛西汀活性成分的分析。

将含约 100mg 度洛西汀的样品在研钵中彻底均匀、伴随着分析精度称重并且转移到合适的量瓶中。将 80ml 80:20 体积/体积的水和乙腈的混合物加入到样品中，并且在 25℃的温度下将悬浮液在超声浴中振荡 10 分钟。将悬浮液过滤并且用萃取溶剂补充至 100ml。通过实施例 9 的高性能液相色谱方法分析 10μl 份额的由此得到的溶液。