

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97123310

A61K<sup>31</sup>/<sub>135</sub> (2006.01)

※ 申請日期： 97.6.23

※IPC 分類：

C07C<sup>29</sup>/<sub>04</sub> (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P<sup>25</sup>/<sub>24</sub> (2006.01)

作為前藥之文拉法辛(VENLAFAXINE)及O-去甲基文拉法辛之N-氧化物  
N-OXIDES OF VENLAFAXINE AND O-DESMETHYLVENLAFAXINE AS PRODRUGS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

索維伊製藥股份有限公司 / SOLVAY PHARMACEUTICALS B. V.

代表人：(中文/英文)

維哈吉 瑪里努斯 / VERHAGE, MARINUS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

荷蘭威斯普·豪登拉安 36 號

C. J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, The Netherlands

國 籍：(中文/英文)

荷蘭 / The Netherlands

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 土斯奇 雷秋斯洛 A. / TURSKI, LECHOSLAW A.

2. 史托特 艾克索 / STOIT, AXEL

3. 克勞斯 寇寧斯 G. / KRUSE, CORNELIS G.

4. 法德 珊德 / VADER, SANDER

5. 拓普 馬汀努斯 TH. M. / TULP, MARTINUS TH. M.

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 / GERMANY

2.-5. 荷蘭 / The Netherlands

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. EPO、 2007/06/26、 07111028.2

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

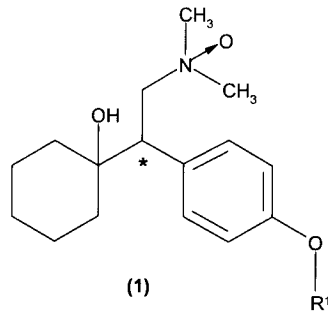
## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明涉及藥物和有機化學領域，並且提供具有通式(1)

5 的文拉法辛-N-氧化物和O-去甲基文拉法辛-N-氧化物：

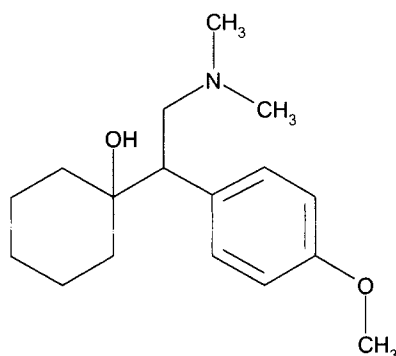


其中星號(\*)標記不對稱碳原子，R<sup>1</sup>是H或CH<sub>3</sub>，和它們的互變異構體、立體異構體、水合物和溶劑合物，分別作為文拉法辛和其重要(活性)代謝物O-去甲基文拉法辛的前藥，以及包含該化合物的藥物組合物，該化合物的製備方法，和組合物的製備方法。

### 【先前技術】

發明背景

文拉法辛是苯乙胺二環衍生物，化學上與三環、四環或其他可利用的抗抑鬱劑無關。據報道，其(-)-對映體是去甲腎上腺素突觸體攝取的更強烈抑制劑，而其(+)-對映體在抑制5-羥色胺攝取方面更具選擇性(Howell, 1994)。文拉法辛作為外消旋體上市銷售。



(±)-1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-環己醇，文拉法辛  
(美國專利號 4,761,501; Pento, 1988)

5           在人類中的文拉法辛的抗抑鬱作用的機理被認為與其在CNS中神經遞質活性的加強相關。臨床前研究已經表明文拉法辛和其  
10           主要代謝物O-去甲基文拉法辛是神經元5-羥色胺和去甲腎上腺素再攝取的強烈抑制劑和多巴胺再攝取的弱抑制劑。O-去甲基-文拉法辛是唯一主要的活性代謝物。其他代謝物是N-去甲基文拉法辛，和N,O-二去甲基文拉法辛(Klamerus, 1992)。琥珀酸O-去甲基文拉法辛處於其開發的後期，並且最近接收了FDA的可批准信，用於重度憂鬱症的治療。該化合物還正在開發成為與絕經相關的血管舒縮症狀的治療物。

15           N-氧化物自1894年以來就已知。現在一致公認N-氧化物是許多叔胺的代謝物，並且在大多數情況下也是叔胺和它們的N-去烷基化類似物之間的中間體。大多數，但不是所有叔胺藥物產生N-氧化物。例如嗎啡、丙咪嗪、丙嗪、桂利嗪和煙鹼就是這種情況。N-氧化發生的多少從痕量到  
20           接近定量轉化變化。一些N-氧化物顯示比它們相應的叔胺

更強效。它們中最出名的實例是利眠寧(Librium<sup>®</sup>)，在精神病和普通醫學中最常用的藥物之一。然而，在更多情況下，發現N-氧化物比它們相應的叔胺作用更弱，並且N-氧化最通常認為是代謝失活。雖然通過化學方式能容易地將N-氧化物還原成它們對應的叔胺，但是這在人體中以不同的程度發生。一些N-氧化物能經歷幾乎定量的還原轉化，成為對應的叔胺並且在其他情況下，轉化是僅僅痕量的反應，或者甚至完全不存在(Bickel, 1969)。因此，N-氧化物和它們相應的叔胺的形成是不可預知的。一旦形成，N-氧化物可能比它們相應的叔胺更有活性，活性更差或甚至完全無活性。可以將N-氧化物還原成相應的叔胺或不可以。當它們可以時，該反應可能是僅痕量或接近定量的。

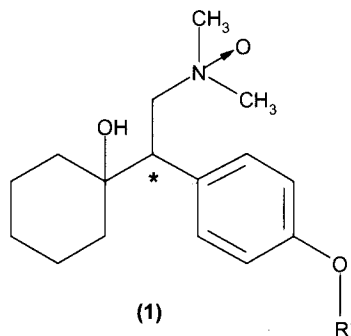
自Paracelsus ('Sola dosis facit venenum')以來，普遍接受的是藥物的治療以及毒性作用與它們在相關目標部位的濃度有關。因為一般而言，後者是不容易獲得的，所以血漿水平用作相關藥物濃度的近似值。在藥物開發期間，定義適合的血漿濃度的窗口，從而提供功效的下限或下界，和副作用開始變得明顯的上界。在理想狀況下，該兩種濃度差距如此大以致以有效，然而不產生副作用的方法施用藥物是容易的。實際上，情況幾乎不可能一直是理想的，並且大多數藥物顯示副作用。在大多數情況下，副作用的發生可能與峰值血漿濃度有關係，該峰值血漿濃度超過與副作用發生有關的下限水平。文拉法辛產生導致副作用的峰值血漿濃度。與文拉法辛的使用有關的並且在安慰劑治

療的患者當中沒有以相等發生率看到的最常觀察到的不良事件(發生率為5%或更大)包括持續高血壓、頭痛、無力、流汗、噁心、便秘、嗜眠、口乾燥、眩暈、失眠、神經緊張、憂慮、模糊或不清楚的視覺和男性的異常射精/性欲高潮或陽萎(Physicians' Desk Reference, 1999; Sinclair, 1998)。這些不良作用可能顯著地限制藥物療法的劑量水平、頻率和持續期。可以使用延長-釋放製劑(文拉法辛XR)減弱不良事件，但是不同的化合物也可以解決該問題。因此找到具有文拉法辛的優點同時避免其缺點的化合物將是合乎需要的。前藥具有相同的藥理學特性，但是具有更有利的藥物動力學特性。

### 【發明內容】

#### 發明概要

當口服給藥時，文拉法辛-N-氧化物和O-去甲基文拉法辛-N-氧化物充當前藥：它們迅速地分別轉變成它們的母體化合物文拉法辛和O-去甲基-文拉法辛。本發明涉及通式(1)的N-氧化物：



其中星號(\*)標記不對稱碳原子，R<sup>1</sup>是H或CH<sub>3</sub>，和它們的互變異構體、立體異構體、水合物和溶劑合物。本發明

的N-氧化物可以基本上不含文拉法辛和O-去甲基文拉法辛，和它們的互變異構體、立體異構體、鹽、水合物和溶劑合物。文拉法辛N-氧化物和O-去甲基文拉法辛N-氧化物可以通過用適合的氧化劑，例如m-CPBA氧化文拉法辛或  
5 O-去甲基文拉法辛來製備。本發明涉及本發明N-氧化物的外消旋體、非對映異構體的混合物和個體立體異構體。

本發明尤其涉及通式(1)的其中R<sup>1</sup>是CH<sub>3</sub>的N-氧化物。

本發明的另一個優選實施方案是通式(1)的其中R<sup>1</sup>是H的N-氧化物。

10 還有的其他優選的實施方案是通式(1)的N-氧化物的(S)-和(R)-對映異構體。

文拉法辛-N-氧化物和包含它們的組合物可用於治療可用文拉法辛有效治療(即使有副作用)的疾患或疾病:包括  
15 重度抑鬱症在內的抑鬱症、泛化性焦慮症、強迫觀念與行為障礙、社交焦慮症、恐慌症、一般性抑鬱症、糖尿病性神經病、偏頭痛和與絕經有關的血管舒縮症狀，也叫做‘熱潮紅’。

本發明還包括：

用於治療例如，可通過文拉法辛治療的障礙或狀況的  
20 藥物組合物，該組合物包含通式(1)的N-氧化物，和製藥上可接受的載體：

治療可通過文拉法辛治療的障礙或狀況的方法，該方法包括給需要此種治療的哺乳動物施用通式(1)的N-氧化物；

治療可通過文拉法辛治療的障礙或狀況的方法，該方法包括給需要此種治療的哺乳動物施用通式(1)的N-氧化物；

5 用於治療可通過文拉法辛治療的障礙或狀況的藥物組合物，該組合物包含通式(1)的N-氧化物，和製藥上可接受的載體；

治療可通過文拉法辛治療的障礙或狀況的方法，該方法包括為需要此種治療的患者施用通式(1)的N-氧化物；

10 本發明還提供通式(1)的N-氧化物用於製造藥劑的用途。

本發明進一步涉及組合治療，其中將本發明的化合物，或包含本發明化合物的藥物組合物或製劑同時或依次施用或作為與另一種治療劑(或幾種治療劑)例如文拉法辛或O-去甲基-文拉法辛的結合製劑施用，用於治療一種或多  
15 種所列狀況。此類其他治療劑可以在施用本發明化合物之前，同時或之後施用。

本發明還提供用於治療可以通過文拉法辛治療的障礙或狀況的化合物、藥物組合物、藥劑盒(kits)和方法，該方法包括給需要此種治療的患者施用通式(1)的N-氧化物。

20 本發明還提供本發明化合物的製備方法和那些方法中使用的中間體。

本發明化合物包含不對稱中心。這將產生兩種旋光異構體。所有可能的旋光異構體和非對映異構體(以混合物和純化合物或部分純化的化合物形式)屬於本發明。本發明涵

蓋這些化合物的所有這些異構體形式。通式(1)示出了該類化合物的沒有優選的立體化學的結構。這些非對映異構體的獨立的合成或它們的色譜分離可以按本領域中已知的那樣通過合適的修改本文公開的方法來實現。可以通過結晶產物或結晶中間體的X-射線晶體學測定它們的絕對立體化學，所述結晶產物或結晶中間體如果有必要時採用包含已知絕對構型的不對稱中心的試劑衍生。可以通過本領域中眾所周知的方法將化合物的外消旋混合物分離成各個對映異構體，例如將化合物的外消旋混合物偶合到對映異構純的化合物上以形成非對映異構體混合物，接著通過標準方法，例如分級結晶或色譜法將個體非對映異構體分離。然後可以通過所添加的手性殘基的分裂將該非對映異構體衍生物轉變成純的對映異構體。還可以通過色譜法利用手性固定相直接地將該化合物的外消旋混合物分離：本領域中眾所周知的方法。或者，可以通過立體選擇性合成使用具有已知構型的光學純原料或試劑通過本領域中眾所周知的方法獲得化合物的任何對映異構體。

化合物的一些晶型可以作為多形晶存在：認為其本身屬於本發明。此外，一些化合物可以與水(即水合物)，或常用的有機溶劑形成溶劑合物。此類溶劑合物也屬於本發明範圍。

同位素標記的通式(1)的N-氧化物(可通過PET或SPECT檢測)也屬於本發明範圍。上述情況也適用於用 $[^{13}\text{C}]$ -、 $[^{14}\text{C}]$ -、 $[^3\text{H}]$ -、 $[^{18}\text{F}]$ -、 $[^{125}\text{I}]$ -或適合於受體結合或代

謝研究的其他同位素富集的原子標記的通式(1)的N-氧化物。

發現文拉法辛和O-去甲基文拉法辛的N-氧化物可用作它們各自母體化合物的前藥的偶發事件提供使用這些化合物作為備選物的可能性，具有延長作用持續時間和減弱峰值血漿濃度的臨床利益，從而得到改善的副作用特性。因此，在本發明的一些實施方案中，可以提供本發明的化合物，其基本上不含母體化合物1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-環己醇，文拉法辛，或O-去甲基文拉法辛。

10 所謂的基本上不含是指本發明的化合物包含小於大約50%、40%、30%、20%、10%、1%、0.5%的文拉法辛或O-去甲基文拉法辛或在檢測極限內不含文拉法辛或O-去甲基文拉法辛作為雜質。根據本發明預期到包含文拉法辛和/或O-去甲基文拉法辛的N-氧化物(基本上不含文拉法辛和/或

15 O-去甲基文拉法辛)的藥物組合物。

#### 定義

本文所使用的術語“文拉法辛”是指外消旋化合物(R,S)-1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]環己醇。

在體內新陳代謝而提供生物活性劑(即通式(1)的化合物)的任何化合物是本申請範圍和精神內的前藥。前藥是治療劑，本身是非活性的，但是轉變成一種或多種活性代謝物。因此，在本發明的治療方法中，術語“施用或給予”應該包括用特別公開的化合物，或沒有特別公開但是在施用到患者之後在體內轉變成指定化合物的化合物治療所述各

20

種障礙。前藥是藥物分子的生物可逆衍生物，其用來克服應用母體藥物分子所遇到的一些障礙。這些障礙包括但不限於，溶解性、滲透性、穩定性、系統前代謝和靶向限制 (*Bundgaard, 1985; King, 1994; Stella, 2004; Ettmayer, 2004; Järvinen, 2005*)。前藥，即當通過任何已知的途徑施用給人類時被代謝成通式(1)的化合物的化合物屬於本發明。具體來說，這涉及羥基，其可以與有機酸起反應而產生具有通式(1)的化合物，其中存在在施用之後容易除去的附加基團，例如，但不限於脛、烯胺、曼尼希鹼、羥基-亞甲基衍生物、O-(醯氧基亞甲基氨基甲酸酯)衍生物、氨基甲酸酯、酯、醯胺或烯胺酮。

術語“多晶型現象”定義為化合物以多於一種晶體形式(所謂的多晶型)存在的能力。多晶型現象是通常發生的現象。多晶型現象受若干結晶條件例如溫度、過飽和水平、雜質的存在、溶劑的極性、冷卻速率影響。多晶型可以通過數種方法例如固態NMR、溶解度試驗、DSC或熔點測定、IR或喇曼光譜學表徵。

爲了提供更簡明的描述，本文給出的一些定量表述沒有用術語“大約”限制。應該理解的是，不管是否明確使用術語“大約”，本文給出的每個量意指實際給出的值，並且還意指此類給出的值的近似值，該近似值可基於本領域的普通技術被合理地推導出來，包括由此類給出值的試驗和/或測量條件得出的近似值。在本說明書的整個描述和申請專利範圍中，單詞“包含”和該單詞的變型例如“包含

(comprising)”和“包含(comprises)”沒有排除其他添加劑、組分、整數或步驟的意圖。本文所使用的術語“組合物”涵蓋按預定量或比例包含指定成分的產物，以及由按指定量組合指定成分直接或間接獲得的任何產物。至於藥物組合物，這一術語涵蓋包含一種或多種活性成分和含惰性成分的任選載體的產物，以及由組合，絡合或聚集任何兩種或更多種成分，或由解離一種或多種成分，或由一種或多種成分的其他類型的反應或相互作用直接或間接獲得的任何產物。一般而言，如下製備藥物組合物：使活性成分均勻且緊密地與液體載體或細分散固體載體或兩者締合，然後如果有必要的話，將該產物成形成所需製劑。藥物組合物包括足夠活性目標化合物以對疾病的進程或狀況後產生預期效果。因此，本發明的藥物組合物涵蓋通過將本發明化合物和製藥上可接受的載體摻合製備的任何組合物。

在本申請上下文內，術語‘組合製劑’既包括真實組合，即物理上結合在一種製劑例如片劑或注射液中的通式(1)的N-氧化物，和其他藥劑，又包括‘成套部件盒(kit-of-parts)’，包括在單獨劑量形式中的通式(1)的N-氧化物，和文拉法辛或另一種藥劑，及其使用說明書，任選地還有便於順應施用組分化合物的工具，例如標籤或圖。採用真實組合，根據定義藥物治療同時發生。‘成套部件盒’的內容物可以同時或以不同時間間隔施用。同時或順序治療將取決於所使用的其他藥劑的特徵，特徵如作用的開始和持續時間，血漿水平，清除率等，以及取決於疾病，其階段，和個體患者

的特徵。

“製藥上可接受的”意指載體、稀釋劑或賦形劑必須可與製劑的其他成分相容並且對其接受者無害。

劑量：推薦的治療藥量與文拉法辛的相同：75 mg/天，  
5 與食品一起按兩個或三個分劑量施用。藥動學、藥效學及其它考慮可以將實際施用的劑量改變到更高或更低值。被施用的化合物的劑量將取決於患者的相關指標，年齡，重量和性別並且可以通過醫生確定。該劑量將優選為0.01 mg/kg-10 mg/kg。活性成分的典型的日劑量在寬範圍內改變  
10 並且將取決於各種因數例如患者的相關指標、給藥途徑、年齡、重量和性別，並且可以由醫生確定。一般而言，口服和腸胃外劑量將為0.1-1,000 mg/天總活性成分。

本文所使用的術語“治療上有效量”是指治療劑治療或預防可通過施用本發明組合物治療的狀況的量。該量是足  
15 以在組織系統、動物或人類中顯示可檢測的治療、預防性或改善性回應的量。該效果可以包括例如，治療或預防本文列出的狀況。受治療者的精確的有效量將取決於該受治療者的大小和健康，被治療的狀況的性質和程度，治療醫生(研究人員、獸醫、醫療醫生或其他臨床醫生)的推薦，和  
20 為施用選擇的治療法，或治療法的組合。因此，提前指定精確的有效量是沒有用處的。

本文所使用的術語“治療”是指哺乳動物，優選人類的狀況或疾病的任何處理，並且包括：(1)防止疾病或狀況在易患該疾病但是未確診患有該疾病的受治療者中發生，(2)

抑制疾病或狀況，即阻止其發展，(3)減輕疾病或狀況，即導致該狀況消退，或(4)終止疾病的症狀。本文所使用的術語“醫學治療”旨在包括對人類或其他哺乳動物在體內或離體進行的預防性、診斷性和治療性方案。本文所使用的術語“受治療者”是指動物，優選哺乳動物，最優選人類，其是治療、觀察或實驗的目標。

## 【實施方式】

### 實施例1：分析方法

除非另有說明，使用Bruker DRX 600 ( $^1\text{H}$ ：600 MHz， $^{13}\text{C}$ ：150 MHz)在300 K下在指出的溶劑中測定核磁共振波譜( $^1\text{H}$  NMR和 $^{13}\text{C}$  NMR，APT)。在從Cambridge Isotope Laboratories Ltd.獲得的氘化DMSO中測定光譜。從四甲基矽烷( $^1\text{H}$ )低磁場以ppm給出化學位移( $\delta$ )。以Hz給出偶合常數J。NMR光譜中的峰形用符號‘q’(四重峰)、『dq’(雙四重峰)、『t’(三重峰)、『dt’(雙三重峰)、『d’(雙重峰)、『dd’(雙雙重峰)、『s’(單峰)、『bs’(寬單峰)和‘m’(多重峰)表示。在將樣品與一滴 $\text{D}_2\text{O}$ 混合之後鑒定NH和OH信號。

在Büchi B-545熔點測定器上記錄熔點。

急驟色譜法是指使用指出的洗脫劑和矽膠(Across：0.030-0.075 mm或Merck矽膠60：0.040-0.063 mm)的純化。

通過使用薄層色譜法(TLC)在二氧化矽塗覆的塑膠片材(Merck預塗矽膠60 F254)上採用指出的洗脫劑監測反應。通過UV光(254 nm)或 $\text{I}_2$ 使點顯像。

使用由2個Perkin Elmer系列200微型泵構成的系統進

行液相色譜-質譜法(LC-MS)。通過與Gilson 215自動採樣器連接的50  $\mu$ l三通混合器將泵彼此連接。該方法如下：

步驟	總時間	流量( $\mu$ l/min)	A(%)	B(%)
0	0	2000	95	5
1	1.8	2000	0	100
2	2.5	2000	0	100
3	2.7	2000	95	5
4	3.0	2000	95	5

- 5 A=100%水與0.025% HCOOH和10 mmol NH<sub>4</sub>HCOO pH= +/-3  
B=100% ACN與0.025% HCOOH

該自動採樣器具有2  $\mu$ l注射回路。該自動採樣器與含3  $\mu$ m顆粒的Waters Atlantis C18 30 $\times$ 4.6 mm柱連接。該柱在40  
10  $^{\circ}$ C下的Perkin Elmer系列200柱烘箱中處於恆溫狀態。該柱與含2.7  $\mu$ l flowcel的Perkin Elmer系列200 UV計連接。波長設置到254 nm。該UV計與Sciex API 150EX質譜儀連接。該質譜儀具有以下參數：

15 掃描範圍：150-900 a.m.u.；極性：正；掃描模式：曲線；解析度Q1: UNIT；步長：0.10 a.m.u.；每次掃描的時間：0.500 sec；NEB: 10；CUR: 10 IS: 5200；TEM: 325；DF: 30；FP:225和EP:10。將光散射檢測器與Sciex API 150連接。光散射檢測器是在50 $^{\circ}$ C和3巴N<sub>2</sub>下操作的Sedere Sedex 55。通過G3 powermac控制整個系統。

使用包括蛋白質沈澱的通用生物分析方法和具有MS/MS檢測的HPLC分析小鼠血漿和腦樣品中的文拉法辛和其N-氧化物。

用乙腈沈澱在100 µl血漿中的蛋白質，並且分析所獲得的溶液的5 µl樣品。將完整腦均化和離心，並且分析10 µl上清液。

使用Sciex API4000 LC-MS/MS進行液相色譜-串連質譜法(LC-MS/MS)。使用提取的校準樣品(將其進行與研究樣品相同的處理)對於血漿和腦樣品分別在1-5000 ng/ml和5.0-5000 ng/腦的範圍內量化樣品。使用化合物峰面積來量化。將校準曲線擬合到模型 $y = A + Bx + Cx^2$  (y是分析物的峰面積，x是標稱校準水平，單位為ng/ml(血漿)或ng/g(腦)，A是截距，B是斜率，C是曲度的描述)。使用 $1/x^2$ 加權。使用在標準間隔注入的參比溶液監測LC-MS/MS系統性能。沒有詳細地驗證該方法，因此報道的濃度是良好的估算值。對於血漿和腦樣品，量化的下限(LLOQ)分別在1.00 ng/ml和5.00 ng/腦建立。給出小於LLOQ的值作為最佳估算值。使用梯度洗脫通過Hypersil BDS C18 100×4.6 mm 3 µm分析柱，在45°C下和1.00 ml/min的流量下進行反相HPLC：

20

時間(min)	溶劑			
	% A	% B	% C	% D
0.00	10.0	70.0	0.0	20.0
1.00	10.0	70.0	0.0	20.0
2.00	10.0	10.0	0.0	80.0
4.00	10.0	10.0	0.0	80.0
4.10	10.0	70.0	0.0	20.0
7.00	10.0	0.0	0.0	20.0

溶劑A	100 mM NH <sub>4</sub> FA/1% FA
溶劑B	Milli-Q水
溶劑C	甲醇
溶劑D	乙腈

使用正MRM電離進行在MS/MS上的檢測。測量的離子

5 是：

	文拉法辛	文拉法辛-N-氧化物
Q1	278.3	294.5
Q3	121.1	121.1

#### 10 實施例2：特定化合物的合成

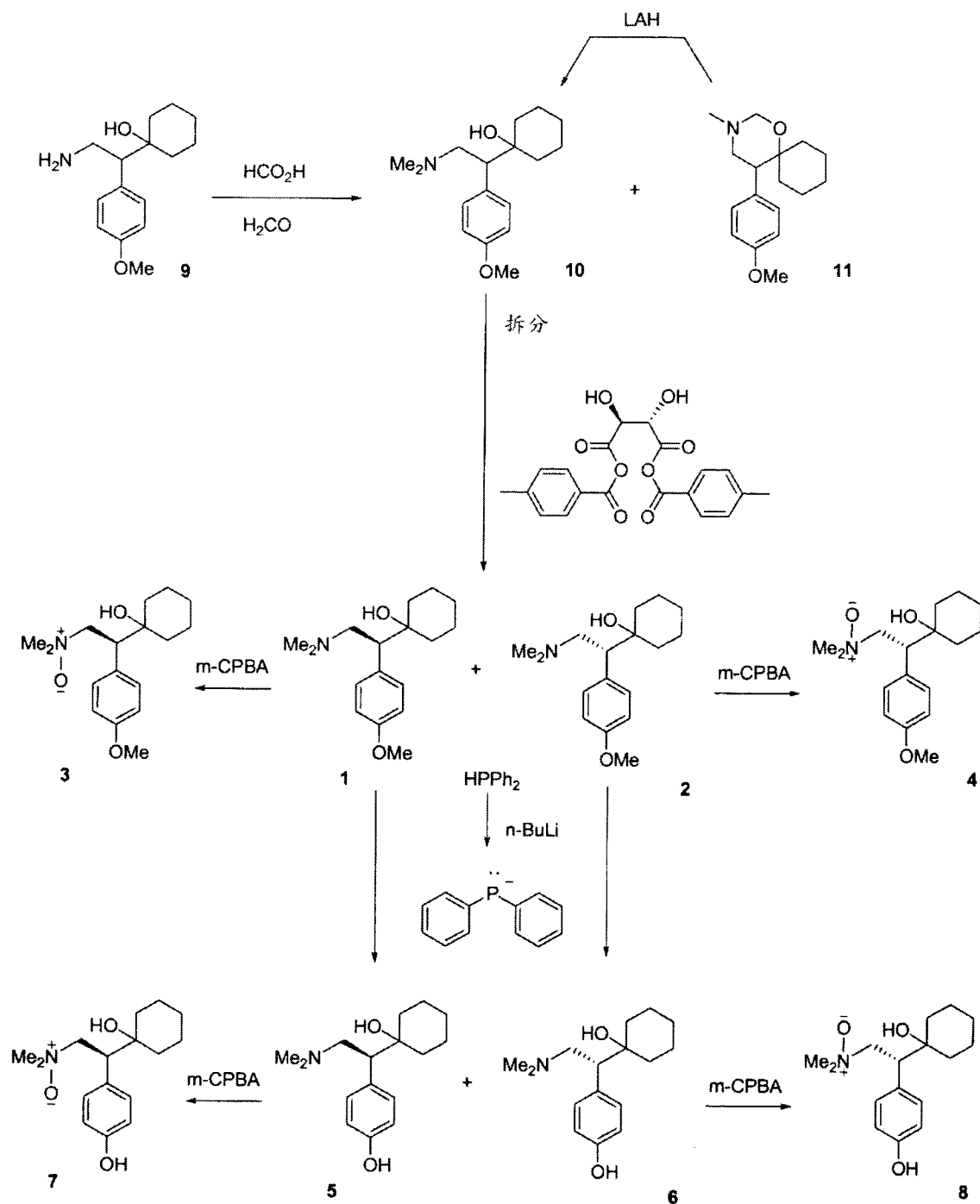
如EP 1 721 889所述合成(R,S)-1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-環己醇(文拉法辛)和(R,S)-1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-羥苯基)乙基]-環己醇(O-去甲基文拉法辛)。後者的替代方案如下。

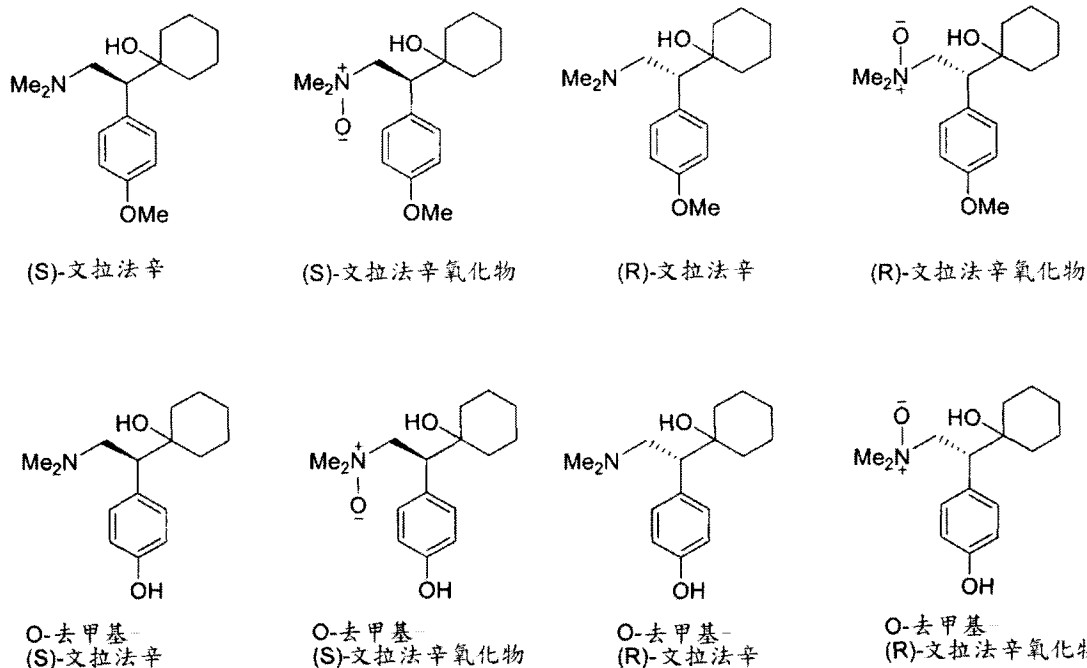
(R,S)-1-[2-氧橋-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-  
環己醇(文拉法辛N-氧化物)：

將文拉法辛(0.28 g, 1.02 mmol)溶於20 ml DCM並冷卻  
到-10°C。向該反應混合物中添加間氯代過苯甲酸  
5 (m-CPBA, 0.8 g, 2.02 mmol)並在-10°C下攪拌該溶液30分  
鐘。添加固體K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 g)並在0°C下再攪拌所得的混合物30  
分鐘。過濾(玻璃漏斗)該反應混合物，並用DCM小心地洗  
滌沈澱。濃縮所得的溶液並通過急驟色譜法(SiO<sub>2</sub>,  
DCM/MeOH (95/5接著9/1))進行純化而產生為固體的標題  
10 化合物(0.22 g, 74%)。mp 145°C。LCMS; R<sub>t</sub> : 1.12min,  
([M+H]<sup>+</sup> = 294). <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, D<sub>6</sub>DMSO): δ 7.12  
(bd, J = 8 Hz, 2H), 6.86 (bd, J = 8 Hz, 2H), 3.95-3.89 (m,  
1H), 3.73 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.14  
(s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.69-1.53 (m, 3H), 1.47-1.42 (m, 1H),  
15 1.38-1.32 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 1H), 1.02 (dt, J = 11 Hz, 4  
Hz, 1H), 0.87 (dt, J = 11 Hz, 4 Hz, 1H), 0.77-0.69 (m, 1H)。

可以通過相同的方法製備(R,S)-1-[2-氧橋-(二甲基氨基)-1-(4-羥苯基)乙基]-環己醇(O-去甲基文拉法辛N-氧化物)。

20 如下面的方案所述合成文拉法辛的(S)-和(R)-對映異  
構體，它們各自的N-氧化物和O-去甲基類似物。





(R,S)-1-(2-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-環己醇(文拉法辛, 10):

通過添加甲醛(37%, 41 mL, 1.48 mol)將環己醇(33g, 5 0.13 mol)溶於甲酸(99%, 54 mL, 1.43 mol)和水(330 mL)中。回流該混合物2 h。將反應混合物濃縮到150 mL (pH值~1.0), 添加水(100 ml)並用乙酸乙酯(4×100 mL)萃取該混合物。在冰浴中冷卻該水層並通過添加50% NaOH鹼化到 pH值~10。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取該混合物, 在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 上乾燥並濃縮。產率:

將該材料(23.8 g, 主要是化合物11)懸浮在二乙醚(500 mL)中並用氫化鋰鋁(3.8g, 0.1 mol)處理。在室溫下攪拌該懸浮液18 h。小心地添加5 N KOH(16 mL), 並攪拌該混合物15min。通過在Celite上過濾除去固體, 並洗滌(二乙醚, 15 300 mL)。乾燥(硫酸鈉)濾液並濃縮。產生: 21.4 g為白色固體的化合物10(60%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.05 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 6.81 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 3.79 (s, 3H), 3.27 (t, 1H,  $J = 12.6$ ), 2.93 (dd, 1H,  $^2J = 3.2$  Hz,  $^3J = 12.5$  Hz), 2.32 (s, 6H), 2.30 (dd, 1H,  $^2J = 3.2$  Hz,  $^3J = 12.5$  Hz), 1.82-1.61 (m, 3H), 5 1.60-1.45 (m, 3H), 1.42-1.22 (m, 2H), 1.01-0.78 (m, 2H)。

R-文拉法辛(上面方案中的化合物2)：

將(R,S)-文拉法辛(23.4 g, 84 mmol)溶於乙酸乙酯(160 mL)。向該溶液中添加D-二甲苯醯基酒石酸(18.7g, 48 mmol)在乙酸乙酯(130 mL)中的溶液。在10 min內該鹽開始沈澱。10 在室溫下攪拌該混合物4小時。通過在玻璃篩檢程式上過濾收集沈澱，並用乙酸乙酯(2×100 mL)洗滌。白色結晶固體。從乙酸乙酯:甲醇(6:1, 100 mL)再結晶該固體。在玻璃篩檢程式上收集該固體。產量:14.0 g。用2N NaOH(冷, 180 mL)處理該材料。用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取水相。用2 N NaOH 15 (冷, 75 mL)然後用水洗滌該有機相，直到洗滌物是中性(pH值7)。乾燥(硫酸鈉)該有機相並濃縮。產生:8.1 g為白色結晶固體的R-文拉法辛(2)。m.p.: 106°C -109.5°C。[ $\alpha$ ] $_D^{23} = -8.0$  (c = 1.5, MeOH)。手性HPLC: 99% e.e.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 參見上面。

20 S-文拉法辛(1)：

通過用1 N NaOH(4×100 mL)，水(3×200 mL)和鹽水(100 mL)洗滌釋放所述拆分(參見上面)的母液。乾燥(硫酸鈉)該有機相並濃縮。油迅速地固結。將該材料再溶於乙酸乙酯(75 mL)。添加L-二甲苯醯基酒石酸(11.3 g, 29 mmol)

在乙酸乙酯(75 mL)中的溶液。在5分鐘內開始沈澱。添加乙酸乙酯(50 mL)並在室溫下攪拌該混合物72小時。在玻璃濾器上收集固體。產量：14.2 g。用2N NaOH (冷，180 mL)處理該材料。用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取水相。用2 N NaOH (冷，75 mL)然後用水洗滌該有機相，直到洗滌物是中性(pH值7)。乾燥(硫酸鈉)該有機相並濃縮。產生：6.7 g為白色結晶固體的S-文拉法辛(1)。m.p. 104.5°C -106°C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +13.9 (c = 1.6, MeOH)。手性HPLC：98% e.e. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)：參見上面。

#### 10 S-文拉法辛N-氧化物(3)

根據對4描述的程式，已經通過FAI (106796)獲得了粗制物質(2.2 g，7.5 mmol)。通過柱色譜法(梯度二氯甲烷：甲醇，9:1→二氯甲烷：3.5 M在甲醇中的氬，9:1)獲得純3。產生：1.70 g (5.8 mmol，78%)為微黃色固體的3。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -20.8 (c = 1.0, MeOH)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.09 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.84 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 3.8 Hz, <sup>3</sup>J = 12.7 Hz), 3.41 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.60-1.35 (m, 4H), 1.29-1.01 (m, 2H), 0.95-0.76 (m, 1H)。

#### 20 R-文拉法辛N-氧化物(4)

將R-文拉法辛(2，1.0 g，3.4 mmol)溶於二氯甲烷(60 mL)。將該溶液冷卻至-10°C。添加m-CPBA(新鮮，2.9 g，7.3 mmol)。在-10°C下攪拌該懸浮液30 min。TLC檢測揭示完全轉化。添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 g，36 mmol)，並在0°C下攪拌

該混合物30 min。添加二氯甲烷(50 mL)並過濾懸浮液。乾燥該濾液並濃縮。如上純化該粗產物。產生：0.9 g (3.0 mmol, 90%)白色固體。 $[\alpha]_D^{23}$ ：沒有測定。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )：參見上面。

5 O-去甲基-S-文拉法辛(5)

在 $\text{N}_2$ 下將二苯膦(18 mL, 0.1 mol)在無水四氫呋喃(120 mL)中的溶液冷卻到 $-10^\circ\text{C}$ 。添加n-BuLi (2.5 M, 在己烷中, 50 mL)和附加的四氫呋喃(40 mL)。在 $-10^\circ\text{C}$ 下攪拌該混合物30 min, 然後允許溫度升到 $0^\circ\text{C}$ 。在該溫度下, 添加S-文拉法辛(1, 6.2 g, 23 mmol)在四氫呋喃(60 mL)中的溶液。攪拌該混合物2小時, 同時允許溫度升到室溫, 隨後在回流溫度下保持16小時。

將該反應混合物冷卻到室溫, 倒入2N HCl (冷, 300 mL)中並攪拌10 min。洗滌(乙酸乙酯,  $3 \times 300$  mL)水相, 然後借助於慢(!)添加 $\text{NaHCO}_3$ 進行中和(pH值7), 並萃取(乙酸乙酯,  $6 \times 300$  mL)。乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )該有機相並在真空中濃縮。將殘留物懸浮在乙酸乙酯(100 mL)中並攪拌30 min。在玻璃濾器上收集固體, 並且用乙酸乙酯洗滌, 直到不再能檢測到二苯膦的氣味。白色固體。產量：4.6 g (17.5 mmol, 76%)。m.p.  $237.3^\circ\text{C}$ - $237.9^\circ\text{C}$ 。 $[\alpha]_D^{23} = +17.0$  ( $c = 0.88$ , MeOH)。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}^6$ ):  $\delta$  9.12 (br, 1H), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 6.62 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 5.37 (br, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.71 (t, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 2.34 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.64-1.22 (m, 7H), 1.20-0.78 (m, 3H)。

## O-去甲基-R-文拉法辛(6)

如上，從R-文拉法辛(5.0 g, 18 mmol)開始，使用在己烷(2.5 M, 41 mL)中的二苯膦(14 mL)和n-BuLi。產量：3.8 g (14.5 mmol, 80%)。m.p. 235.5°C -237.1°C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -21.3 (c = 5  
0.9, MeOH)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>)：參見上面。

## O-去甲基-S-文拉法辛N-氧化物(7)

將O-去甲基-S-文拉法辛(5, 1.5 g, 5.7 mmol)懸浮在二氯甲烷(100 mL)中。將該懸浮液冷卻至-10°C。添加m-CPBA (4.8 g, 12 mmol)。在-10°C下攪拌該懸浮液60min。TLC檢  
測揭示完全轉化。添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.5 g, 54 mmol)，並在0°C下攪拌該混合物30 min。添加二氯甲烷(100 mL)並過濾懸浮液。在甲醇(300 mL)中攪拌殘留物，並再次過濾。在真空中濃縮合併的濾液(產量：7.1 g)。

通過柱色譜法純化該材料：將粗產物溶於甲醇(20  
mL)，加在該柱(二氯甲烷中的二氧化矽)上，用二氯甲烷(200 mL)隨後用二氯甲烷：7M在甲醇中的NH<sub>3</sub>，9：1洗脫。產生：為微黃色固體的1.15 g (4.1 mmol, 72%)化合物7。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -26.8 (c = 0.8, MeOH)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>):  $\delta$  9.66 (br, 1H), 6.98 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.69 (d, 2H, J = 8.3  
Hz), 3.88 (m, 1H), 3.55 (dd, <sup>2</sup>J = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J = 12.7 Hz, 1H), 3.34 (br, 1H), 3.20 (dd, <sup>2</sup>J = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J = 12.7 Hz, 1H), 3.14  
(s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.69-1.20 (m, 6H), 1.11-0.66 (m, 4H)。

## O-去甲基-R-文拉法辛N-氧化物(8)

如上，從O-去甲基-R-文拉法辛(6, 1.5 g, 5.7 mmol)

開始。產生：1.20 g (4.3 mmol, 75%)微黃色固體。 $[\alpha]_D^{23} = +16.3$  ( $c = 0.8$ , MeOH)。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )：參見上面。

### 實施例3：藥理學方法

5 通過CEREP (128, rue Danton, 92500 Rueil-Malmaison, 法國)或在Solvay Pharmaceuticals B.V. (C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, 荷蘭)使用廣泛記載的程式獲得神經遞質再攝取部位的體外親和性。測量的是對5-羥色胺 (Tatsumi, 1999)、去甲腎上腺素(Pacholczyk, 1991)和多巴  
10 胺再攝取部位(Pristupa, 1994)的親和性。

$[^3\text{H}]$ -5-羥色胺再攝取的體外功能抑制：將雄性大鼠 (Wistar Hsd/Cpb : WU ; 175-200 g)斷頭處死，迅速地除去大腦半球，並製備P2-突觸體部分。在不存在或存在試驗化合物下在37°C下在含MAO抑制劑帕吉林(7  $\mu\text{M}$ )的培養基中  
15 預培養突觸體15 min。隨後，將該突觸體暴露到 $[^3\text{H}]$ -5-羥色胺(0.2 mM最終濃度) 10 min。通過用採集器過濾終止 $[^3\text{H}]$ -5-羥色胺攝取並通過充分洗滌除去未結合的放射性物質。乾燥具有突觸體的濾板，並通過Betaplate液體閃爍計數測定存在的 $[^3\text{H}]$ -5-羥色胺的量。將對 $[^3\text{H}]$ -5-羥色胺的攝  
20 取的抑制效果表示為 $\text{pIC}_{50}$ 值，它是達到放射性標記的神經遞質攝取的最大抑制的一半時的濃度的負對數。給出的 $\text{pIC}_{50}$ 值是一式雙份進行的2-9個實驗的平均值。將試驗化合物( $10^{-2}$  M，溶於DMSO)稀釋在Krebs Ringer緩衝物中達到 $10^{-8}$ 至 $10^{-5}$  M的試驗濃度。進一步的實驗細節如所述

(Coyle, 1969)。

[<sup>3</sup>H]-去甲腎上腺素再攝取的體外功能抑制：將雄性大鼠(Wistar Hsd/Cpb: WU; 175-200 g)斷頭處死，迅速地除去下丘腦，並製備粗突觸體部分。在不存在或存在試驗化合物下在37°C下在含MAO抑制劑帕吉林(7μM)的培養基中預培養突觸體10min。隨後，將該突觸體暴露到[<sup>3</sup>H]-去甲腎上腺素(0.4 mM最終濃度) 15min。通過用採集器過濾終止[<sup>3</sup>H]-去甲腎上腺素攝取並通過充分洗滌程式除去未結合的放射性物質。乾燥具有突觸體的濾板，並通過Betaplate液體閃爍計數測定存在的[<sup>3</sup>H]-去甲腎上腺素的量。將對[<sup>3</sup>H]-去甲腎上腺素的攝取的抑制效果表示為pIC<sub>50</sub>值，它是達到放射性標記的神經遞質攝取的最大抑制的一半時的濃度的負對數。給出的pIC<sub>50</sub>值是一式雙份進行的2-9個實驗的平均值。將試驗化合物(10<sup>-2</sup> M，溶於DMSO)稀釋在Krebs Ringer緩衝物中達到10<sup>-8</sup>至10<sup>-5</sup> M的試驗濃度。進一步的實驗細節如所述(Coyle, 1969)。

[<sup>3</sup>H]-多巴胺再攝取的體外功能抑制：將雄性大鼠(Wistar Hsd/Cpb: WU; 175-200 g)斷頭處死；迅速地除去紋狀體；並通過均化和離心分離製備粗突觸體部分(P2)。在不存在或存在試驗化合物下在37°C下在含單胺氧化酶抑制劑帕吉林(7×10<sup>-6</sup> M)的培養基中預培養突觸體15 min (Coyle, 1969)。隨後，添加[<sup>3</sup>H]-多巴胺(2×10<sup>-7</sup> M最終濃度)並繼續培養10 min。通過過濾終止[<sup>3</sup>H]-多巴胺攝取並用磷酸鹽緩衝鹽水洗滌突觸體四次。通過Betaplate液體閃爍計

數測定突觸體中的 $[^3\text{H}]$ 多巴胺的量。在 $10^{-9}$  M至 $10^{-5}$  M的濃度範圍中測試化合物。使用 $\text{pIC}_{50}$ 值(藥物引起50%攝取抑制時的濃度的負對數)表示對 $[^3\text{H}]$ -多巴胺的攝取的抑制效果。一式雙份進行DA攝取的抑制。

- 5 人結腸模型TIM2(TNO腸模型2)是類比體內條件的人大腸的動態模型。它是已經被許多研究(Minekus, 1999)證實的人造消化系統。

文拉法辛-N-氧化物是母體化合物的前藥。它們可用於治療可用文拉法辛有效治療(即使有副作用)的疾病:包括重  
10 度抑鬱症在內的抑鬱症、泛化性焦慮症、強迫觀念與行為障礙、社交焦慮症、恐慌症、一般性抑鬱症、糖尿病性神經病、偏頭痛和與絕經有關的血管舒縮症狀,也叫做‘熱潮紅’。

#### 實施例4: 藥物動力學和藥理學試驗結果

- 15 將分別配製在40% HP $\beta$ CD或1%甲纖維素中的文拉法辛和其N-氧化物分別施用(靜脈內(i.v.)或口服(p.o.))到雄性NMRI小鼠(每個時間點3個動物),此後通過LC-MS(參見上面的方法)分析它們的血漿和腦中的兩種化合物。將資料平均( $n = 3$ ),並收集在表1中。

20

表1：文拉法辛和其N-氧化物的血漿和腦濃度					
施用	時間(h)	文拉法辛		文拉法辛-N-氧化物	
		血漿	腦	血漿	腦
		[ng/ml]	[ng/g]	[ng/ml]	[ng/g]
文拉法辛 1.0mg/kg i.v.	0.17	250	710	0.32	0.19
	0.5	97	289	0.12	0
	1	49	200	0.10	0
	3	4.7	15	0	0
	7	0.30	1.7	0	0
	24	0.37	0	0	0
文拉法辛 10mg/kg p.o.	0.17	630	1133	2.5	0
	0.5	543	2267	7.0	0.37
	1	523	1800	3.0	0.09
	3	38	137	0.31	0
	7	3.6	15	0.06	0
	24	0	0	0	0
文拉法辛-N-氧化物 1.0mg/kg i.v.	0.17	42	56	623	3.3
	0.5	22	52	173	58
	1	8.0	26	39	8.1
	3	0.59	3.0	7.3	0.44
	7	0	0.85	0.16	0.15
	24	0	0	0	0
文拉法辛-N-氧化物 10mg/kg p.o.	0.17	82	55	1040	14
	0.5	72	167	840	33
	1	117	353	183	6.7
	3	77	280	38	1.8
	7	3.3	12	0.75	1.6
	24	0.63	0	0.12	0

在小鼠中，文拉法辛僅最低程度地新陳代謝成其N-氧化物：其在血漿中的濃度從不超過母體化合物的1-2%，並且在腦中，僅可以發現痕量。當施用文拉法辛-N-氧化物本身時，它被還原成母體化合物。在文拉法辛-N-氧化物的i.v. 5 施用之後大約一小時，血漿和腦中的文拉法辛濃度超過N-氧化物的濃度。效果在口服之後更顯著：在血漿和腦中文拉法辛的濃度上升到比N-氧化物的濃度高10-100倍的水平。

將懸浮在1%甲纖維素中的文拉法辛-N-氧化物(1 mg) 10 插入TIM2模型(參見上面，Minekus, 1999)的所述腔(120 ml)中。在不同的時間間隔從所述腔和透析液(後者是用於腸的血管床的模型)中取得樣品，並且分析文拉法辛-N-氧化物和文拉法辛：表2：

時間(h)	文拉法辛-N-氧化物		文拉法辛	
	腔	透析液	腔	透析液
	[ng/ml]	[ng/ml]	[ng/ml]	[ng/ml]
0	< 1.0	< 1.0	< 1.0	< 1.0
2	2.0	7.4	5,400	320
4	2.0	1.2	4,700	470
6	2.0	1.0	4,600	430
8	1.9	< 1.0	3,900	370
24	< 1.0	< 1.0	970	210

從上面的結果可以看出，在給藥之後2小時內文拉法辛N-氧化物已經幾乎定量還原成文拉法辛。因為許多研究證實TIM2為對活人中的胃腸條件具有高預測價值的體外模型，所以可以預料在人中在口服之後文拉法辛N-氧化物也

5 將還原成文拉法辛：它將是前藥。

表3：文拉法辛和其N-氧化物的血漿藥物動力學				
	文拉法辛		文拉法辛-N-氧化物	
給藥途徑：	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.
劑量(mg/kg)	1	10	1	10
$C_{max}$ (ng/ml)	407.9 ( $C_0$ )*	630.0	1205.2 ( $C_0$ )*	1040.0
$T_{max}$ (hr)	0.0	0.2	0.0	0.2
$t_{1/2}$ (hr)	0.8	0.9	0.8	3.1
$AUC_{0 \rightarrow end}$ (ng/ml x hr)	194.3	943.4	361.6	841.6
→ 注釋	$T_{end} = 24$ hrs	$T_{end} = 7$ hrs	$T_{end} = 7$ hrs	$T_{end} = 24$ hrs
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng/ml x hr)	194.8	948.0	361.7	842.2
→ 注釋	$T_{end} = \infty$	$T_{end} = \infty$	$T_{end} = \infty$	$T_{end} = \infty$
清除率(ml/min/kg)	85.6	-	46.1	-
$V_D$ (ml/kg)	6200.0	-	3000.0	-
生物利用度(%)	48.7	-	23.3	-
腦/血漿比	3.1	3.4	0.1	0.0

\*對於i.v.給藥，將 $C_{max}$ 值外推到 $T_0$ (時間零點)

從上面給出的資料可以看出，文拉法辛的清除率、分佈的體積和生物利用度比其吡啶N-氧化物的那些高兩倍。明顯地，這兩種化合物具有不同的藥物動力學性能。從表1給出的資料還可以看出，文拉法辛-N-氧化物幾乎不穿透腦：因此，顯著不同的腦/血漿比。

(O-去甲基)文拉法辛、它們的N-氧化物和對映異構體的體外藥理學						
化合物	多巴胺		去甲腎上腺素		5-羥色胺	
	結合	抑制	結合	抑制	結合	抑制
	pK <sub>i</sub>	pIC <sub>50</sub>	pK <sub>i</sub>	pIC <sub>50</sub>	pK <sub>i</sub>	pIC <sub>50</sub>
(R,S)-文拉法辛	5.4	5.3	5.2	6.2	7.9	7.2
(S)-文拉法辛	4.8	5.0	< 4.5	6.1	8.0	7.3
(R)-文拉法辛	5.6	5.5	5.4	6.8	7.5	7.1
(S)-O-去甲基-文拉法辛	4.9	5.0	4.6	6.4	8.0	7.3
(R)-O-去甲基-文拉法辛	5.2	5.3	5.2	6.4	7.6	7.1
(R,S)-文拉法辛-N-氧化物	< 4.5	4.5	< 4.5	4.9	5.5	4.9
(S)-文拉法辛-N-氧化物	< 4.5	< 4.5	< 4.5	< 4.5	5.2	4.8
(R)-文拉法辛-N-氧化物	< 4.5	< 4.5	< 4.5	4.4	5.1	4.7
(S)-O-去甲基-文拉法辛-N-氧化物	< 4.5	< 4.5	< 4.5	< 4.5	4.9	4.6
(R)-O-去甲基-文拉法辛-N-氧化物	< 4.5	< 4.5	< 4.5	< 4.5	5.0	4.4

上表中列出的體外藥理學資料清楚地表明文拉法辛作為5-羥色胺再攝取的抑制劑是作用最強的。其(R)-和(S)-對映異構體僅顯示最低限度的差異。發現主要代謝物O-去甲基文拉法辛與文拉法辛等效，都作為外消旋體，並且呈其  
5 單獨對映異構體形式。

發現文拉法辛和O-去甲基-文拉法辛的N-氧化物(作為外消旋體以及單獨的(R)-或(S)-對映異構體)實際上無活性。

### 實施例5：藥物製劑

對於臨床應用，將通式(1)的N-氧化物配製到藥物組合  
10 物中，該藥物組合物是本發明的重要和新穎的實施方案，因為它們包含本文公開的化合物，更具體地說，特定化合物。可以使用的藥物組合物的類型包括：片劑、咀嚼片、膠囊(包括微囊)、溶液、腸胃外溶液、軟膏(乳膏和凝膠)、栓劑、懸浮液及本文公開的，或對本領域技術人員來說從  
15 本說明書和公知常識的顯而易見的其他類型。例如，活性成分還可以呈在環糊精、它們的醚或它們的酯中的包合絡合物形式。所述組合物用於口服、靜脈內、皮下、氣管、支氣管、鼻內、肺部、透皮、頰粘膜、直腸、腸胃外或其他途徑給藥。藥物製劑包含至少一種與至少一種製藥上可  
20 接受的助劑、稀釋劑和/或載體摻合的通式(1)的N-氧化物。活性成分的總量適合地為製劑的大約0.1%(w/w)-大約95%(w/w)，適合地為0.5%-50%(w/w)，優選1%-25%(w/w)。在一些實施方案中，活性成分的量大於大約95%(w/w)或小於大約0.1%(w/w)。

通過通常的方法，使用輔助物質例如液體或固體，粉狀成分例如製藥上常用的液體或固體填料和擴充劑、溶劑、乳化劑、潤滑劑、香料、著色劑和/或緩衝劑物質，可以將本發明的化合物製成適於給藥的劑型。通常使用的輔助物質包括碳酸鎂、二氧化鈦、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇和其他糖或糖醇、滑石、乳蛋白、明膠、澱粉、支鏈澱粉、纖維素及其衍生物、動物和植物油例如魚肝油、葵花油、花生油或芝麻油、聚乙二醇和溶劑例如無菌水和一元醇或多元醇例如甘油，以及崩解劑和潤滑劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、十八烷基富馬酸鈉和聚乙二醇蠟。然後可以將混合物加工成顆粒或壓成片劑。使用以下成分製備片劑：

成分	量(mg/片劑)
文拉法辛N-氧化物	10
15 微晶纖維素	200
熱解(fumed)二氧化矽	10
硬脂酸	10
總計	230

20 將上述組分摻合併壓制而形成每片重230 mg的片劑。

在混合形成製劑之前，可以單獨地將活性成分與其他非活性成分預混合。在與非活性成分混合形成製劑之前，還可以將活性成分互相混合。

軟明膠膠囊可以採用含本發明的活性成分、植物油、脂肪或其他適合於軟明膠膠囊的載體的混合物的膠囊製備。硬明膠膠囊可以包含活性成分的顆粒。硬明膠膠囊還可以包含活性成分以及固體粉狀成分例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物或明膠。

用於直腸給藥的劑量單元可以製備為(i)呈栓劑形式，該栓劑包含與中性脂肪基料混合的活性物質；(ii)呈明膠直腸膠囊形式，該膠囊包含與植物油、石蠟油或適合於明膠直腸膠囊的其他載體混合的活性物質；(iii)呈製備好的微灌腸劑形式；或(iv)呈幹微灌腸製劑形式，該製劑待在即將給藥之前在適合的溶劑中重新構成。

液體製劑可以製備成含活性成分和其餘部分的糖漿、醃劑、濃縮的滴劑或懸浮液，例如溶液或懸浮液形式，該其餘部分例如由糖或糖醇和乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物構成。如果需要的話，此類液體製劑可以包含著色劑、增香劑、防腐劑、糖精和羧甲基纖維素或其他增稠劑。液體製劑還可以製備成乾粉料形式，其在使用之前用適合的溶劑重構。用於腸胃外給藥的溶液可以製備為本發明製劑在製藥上可接受的溶劑中的溶液。這些溶液還可以包含穩定性成分、防腐劑和/或緩衝成分。用於腸胃外給藥的溶液還可以製備為幹製劑，其在使用之前用適合的溶劑重構。

根據本發明還提供了製劑和‘成套部件盒’，其包含一個

或多個裝有本發明藥物組合物一種或多種成分的容器，用於醫學治療。這樣的容器可以伴有各種書面材料，例如使用說明書，或管理藥物產品的生產、使用或銷售的政府部門規定的形式的通知書，該通知書反映了所述部門對於人或獸醫給藥的生產、應用或銷售部門的批准。本發明的製劑在製造藥劑中的用途，該藥劑用於治療抑鬱，包括重度抑鬱症、泛化性焦慮症、強迫觀念與行為障礙、社交焦慮症、恐慌症、一般性抑鬱症、糖尿病性神經病變、偏頭痛和與絕經有關的血管舒縮症狀，也叫做‘熱潮紅’，和醫學治療方法或包括將治療有效總量的至少一種通式(1)的N-氧化物以其本身或，在前藥的情況下，在施用到患有以下疾病的患者之後：包括重度抑鬱症在內的抑鬱症、泛化性焦慮症、強迫觀念與行為障礙、社交焦慮症、恐慌症、一般性抑鬱症、糖尿病性神經病、偏頭痛和與絕經有關的血管舒縮症狀，也叫做‘熱潮紅’。

舉例來說且沒有限制，給出了數種藥物組合物，其包含用於全身應用或局部施用的優選的活性化合物。本發明的其他化合物或其組合可以用來代替所述化合物(或與所述化合物相加)。活性成分的濃度可以在本文討論的寬範圍內改變。可以包括的成分的量和類型是本領域中熟知的。

### 參考資料

爲了達到以下參考文獻對本領域技術人員有用的程度，或爲了更完全地描述本發明，通過參考將它們並入本文。這些文獻，或本文引用的任何其他文獻或引證，或任

何參考文獻的引文中沒有一篇被承認是現有技術文獻或引文。

Bickel, M.H.,: “*The pharmacology and Biochemistry of N-oxides*”, Pharmacol. Reviews, 21(4), 325-355, 1969.

5 Bundgaard, H. (editor), “*Design of Prodrugs*”, Elsevier, 1985.

Coyle, J.T. and S.H. Snyder, 1969, “*Catecholamine uptake by synaptosomes in homogenates of rat brain; stereospecificity in different areas*”, J. Pharmacol. Exp. Ther.  
10 170, 221-231, 1969.

Ettmayer, P. *et al.*, “*Lessons learned from marketed and investigational prodrugs*”, J.Med.Chem., 47, 2393-2404, 2004.

Howell, S. R. *et al.* Xenobiotica 24(4):315-327 (1994).

15 Janowsky, A. *et al.*, J.Neurochem., 46, 1272-1276, 1986.

Järvinen, T. *et al.*, “*Design and Pharmaceutical applications of prodrugs*”, pages 733-796 in: S.C. Gad (editor): “*Drug Discovery Handbook*”, John Wiley & Sons Inc., New Jersey, U.S.A., 2005.

20 King, F.D., (editor), page 215 in: “*Medicinal Chemistry: Principles and Practice*”, 1994, ISBN 0-85186-494-5.

Klamerus, K. J. *et al.* J. Clin. Pharmacol. 32:716-724 (1992).

Minekus, M., M. Smeets-Peter, A. Bernalier, S.

Marol-Bonnin, R. Havenaar, P. Marteau, M. Alric, G. Fonty,  
and J. H. J. Huis in't Veld. 'A computer-controlled system to  
simulate conditions of the large intestine with peristaltic  
mixing, water absorption and absorption of fermentation  
5 products'. Appl. Microbiol. Biotechnol. 53:108-114, 1999.

Pacholczyk, T. *et al.*, Nature, 350, 350-354, 1991.

Pento, J. T. Drugs of the Future 13(9):839-840 (1988).

Physicians' Desk Reference pp. 3293-3302 (53rd ed.,  
1999).

10 Pristupa, Z.B. *et al.*, Mol. Pharmacology., 45, 125-135,  
1994.

Sinclair, J. *et al.* Rev. Contemp. Pharmacother.  
9:333-344 (1998).

15 Stella, J., "Prodrugs as therapeutics", Expert Opin. Ther.  
Patents, 14(3), 277-280, 2004.

Tatsumi, M., *et al.*, Eur.J.Pharmacol., 368, 277-283, 1999

#### 專利和專利申請

EP 1 721 889

U.S. 4,761,501

#### 20 【圖式簡單說明】

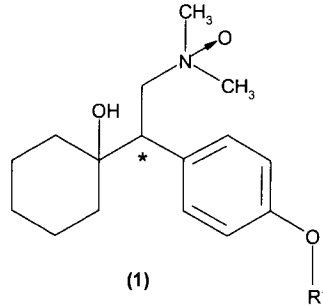
(無)

#### 【主要元件符號說明】

(無)

## 五、中文發明摘要：

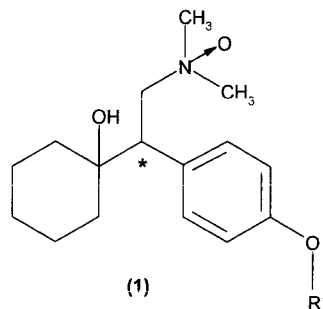
本發明涉及分別作為文拉法辛和其主要(活性)代謝物O-去甲基文拉法辛的前藥的文拉法辛-N-氧化物和O-去甲基文拉法辛-N-氧化物、包含這些N-氧化物的藥物組合物、它們的製備方法，和組合物的製備方法。本發明涉及通式(1)的N-氧化物，



其中R<sup>1</sup>是H或CH<sub>3</sub>，和它們的互變異構體、立體異構體、水合物和溶劑合物。本發明還涉及該N-氧化物和組合物的用途，尤其是用於製造藥劑的用途，該藥劑可用於治療可用文拉法辛有效治療(即使有副作用)的疾患或疾病。

## 六、英文發明摘要：

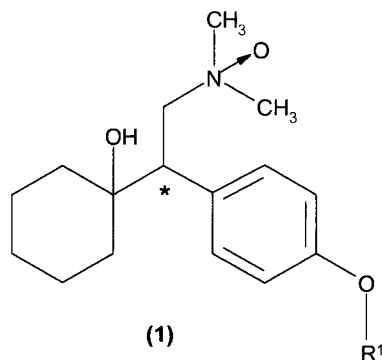
The invention concerns venlafaxine-N-oxide and O-desmethylvenlafaxine-N-oxide as prodrugs of venlafaxine and its major (active) metabolite O-desmethylvenlafaxine respectively, to pharmaceutical compositions containing these N-oxides, to methods for preparing them, and methods for preparing compositions. The invention relates to N-oxide, having formula (1),



wherein R<sup>1</sup> is H or CH<sub>3</sub>, and tautomers, stereoisomers, hydrates and solvates thereof. The invention also relates to the uses of the N-oxides and compositions, particularly for the manufacture of medicaments useful in the treatment of affections or diseases effectively treatable—albeit with side effects— with venlafaxine.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種具有通式(1)的N-氧化物及其互變異構體、立體異構體、水合物和溶劑合物：



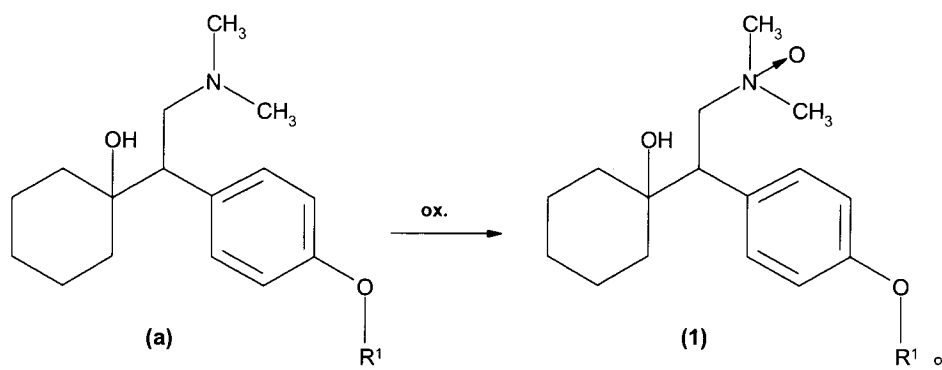
5. 其中星號(\*)標記不對稱碳原子， $R^1$ 是H或 $CH_3$ 。
2. 如申請專利範圍第1項的N-氧化物，其基本上不含1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-環己醇和1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基-苯基)乙基]-環己醇，及其互變異構體、立體異構體、鹽、水合物和溶劑合物。
10. 3. 如申請專利範圍第1項的N-氧化物及其互變異構體、立體異構體、水合物和溶劑合物，其中 $R^1$ 是 $CH_3$ 。
4. 如申請專利範圍第3項的N-氧化物，其基本上不含1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-環己醇及其互變異構體、立體異構體、鹽、水合物和溶劑合物。
15. 5. 如申請專利範圍第1項的N-氧化物及其互變異構體、立體異構體、水合物和溶劑合物，其中 $R^1$ 是H。
6. 如申請專利範圍第5項的N-氧化物，其基本上不含1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基-苯基)乙基]-環己醇及其互變異構體、立體異構體、鹽、水合物和溶劑合物。
20. 7. 如申請專利範圍第1-6項中任一項的N-氧化物，或任何

前述的藥理學可接受的鹽、水合物或溶劑合物，所述化合物是旋光活性對映異構體。

8. 如申請專利範圍第7項的N-氧化物或任何前述的藥理學可接受的鹽、水合物或溶劑合物，其是(R)-對映異構體。
- 5 9. 如申請專利範圍第7項的N-氧化物或任何前述的藥理學可接受的鹽、水合物或溶劑合物，其是(S)-對映異構體。
10. 如申請專利範圍第8項的N-氧化物，其基本上不含(S)-1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-環己醇和(S)-1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基-苯基)-乙基]-環己醇  
10 及其藥理學可接受的鹽、水合物和溶劑合物。
11. 如申請專利範圍第9項的N-氧化物，其基本上不含(R)-1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基-苯基)乙基]-環己醇和(R)-1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基-苯基)-乙基]-環己醇  
及其藥理學可接受的鹽、水合物和溶劑合物。
- 15 12. 一種藥劑，其包含如申請專利範圍第1-11項中任一項的化合物，或其水合物或溶劑合物。
13. 一種藥物組合物，其除了包含製藥上可接受的載體和/或至少一種製藥上可接受的輔助物質之外，還包含藥理學活性量的至少一種申請專利範圍第1-11項中任一項  
20 的化合物，或其水合物或溶劑合物作為活性成分。
14. 一種組合藥物製劑，其包含(i)通式(1)的N-氧化物，或其水合物或溶劑合物，和(ii)另一種治療劑，用於同時，單獨或順序用於治療包括重度抑鬱症在內的抑鬱症、泛化性焦慮症、強迫觀念與行為障礙、社交焦慮症、恐慌

症、一般性抑鬱症、糖尿病性神經病、偏頭痛和‘熱潮紅’。

15. 如申請專利範圍第14項的組合藥物製劑，其中所述其他治療劑是文拉法辛或O-去甲基文拉法辛。
- 5 16. 如申請專利範圍第1-11項中任一項的化合物，用於治療包括重度抑鬱症在內的抑鬱症、泛化性焦慮症、強迫觀念與行為障礙、社交焦慮症、恐慌症、一般性抑鬱症、糖尿病性神經病、偏頭痛和‘熱潮紅’。
- 10 17. 一種如申請專利範圍第1-11項中任一項的化合物用於製備藥物組合物的用途，該藥物組合物用於治療包括重度抑鬱症在內的抑鬱症、泛化性焦慮症、強迫觀念與行為障礙、社交焦慮症、恐慌症、一般性抑鬱症、糖尿病性神經病、偏頭痛和‘熱潮紅’。
- 15 18. 一種如申請專利範圍第15項的組合製劑用於製備藥物組合物的用途，該藥物組合物用於治療包括重度抑鬱症在內的抑鬱症、泛化性焦慮症、強迫觀念與行為障礙、社交焦慮症、恐慌症、一般性抑鬱症、糖尿病性神經病、偏頭痛和‘熱潮紅’。
- 20 19. 一種製備如申請專利範圍第1項的化合物的方法，特徵在於用氧化劑氧化通式(a)的化合物以產生通式(1)的化合物



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

