

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380106377.5

[51] Int. Cl.

*C07D 307/87 (2006.01)*

*A61K 31/343 (2006.01)*

*A61P 25/00 (2006.01)*

*A61P 25/22 (2006.01)*

*A61P 25/24 (2006.01)*

*A61P 25/30 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 100349885C

[22] 申请日 2003.12.18

[21] 申请号 200380106377.5

[30] 优先权

[32] 2002.12.23 [33] DK [31] PA200202005

[86] 国际申请 PCT/DK2003/000902 2003.12.18

[87] 国际公布 WO2004/056791 英 2004.7.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.16

[73] 专利权人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 L·马特尔 R·丹塞尔

H·彼得森 P·埃勒加德

[56] 参考文献

EP1152000A1 2001.11.7

EP0347066A1 1989.12.20

审查员 张春艳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

依他普仑氢溴酸盐及其制备方法

[57] 摘要

氢溴酸盐形式的依他普仑(S-西酞普兰), 其制备方法及其药物组合物。

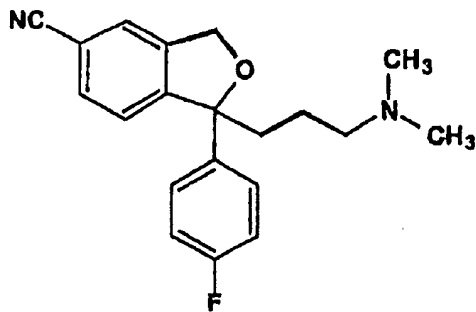
1. 晶体形式的依他普仑氢溴酸盐。
2. 一种含权利要求 1 的依他普仑氢溴酸盐及药学上可接受的载体和稀释剂的药物组合物。
3. 权利要求 1 的依他普仑氢溴酸盐在制备用于治疗下述疾病的药物组合物中的用途：抑郁症包括治疗对用常规 SSRIs 进行首次治疗没有反应的患者，神经症性障碍，急性应激障碍，进食障碍，心境恶劣，月经前不快症状，认知障碍，冲动控制障碍，注意力不集中的过度反应症及药物滥用。
4. 权利要求 3 所述依他普仑氢溴酸盐的用途，其中所述神经症性障碍选自一般焦虑症、社交焦虑障碍、强迫性障碍、创伤后应激障碍及恐慌发作，所述恐慌发作包括惊恐性障碍、社交恐怖症、特异性恐怖症及极度痛苦恐怖症。
5. 权利要求 3 所述的用途，其中所述进食障碍选自贪食症、厌食症和肥胖症。

## 依他普仑氢溴酸盐及其制备方法

本发明涉及氢溴酸盐形式的依他普仑，其是公知的抗抑郁药西酞普兰的 S-对映体，即 (S)-1-[3-(二甲氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃，以及其制备方法。

## 发明背景

西酞普兰是一种公知的抗抑郁药，其在市场上已销售多年并且具有下列结构：

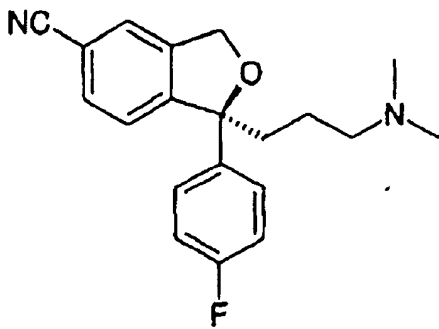


(I)

它是一种选择性、中枢作用血清素 (5-羟色胺; 5-HT) 再摄取抑制剂，相应地具有抗抑郁活性。西酞普兰在 DE 2,657,013 (相当于 US 4,136,193) 中被首次公开。

二醇，4-[4-(二甲氨基)-1-(4'-氟苯基)-1-羟基-1-丁基]-3-(羟甲基)-苄胺，及其作为制备西酞普兰的中间体的用途例如已经在美国专利号 4,650,884 中被公开。

下式的 S-对映体 (依他普仑)



(II)

及所述对映体的抗抑郁作用在美国专利号 4,943,590 中被公开。EP 专利申请号 1,200,081 描述了依他普仑治疗神经症性障碍的用途, WO 02/087566 描述了依他普仑用于治疗对常规 SSRI 没有反应的抑郁症患者以及用于治疗许多其它疾病的用途。

依他普仑的制备方法已经在美国专利号 4,943,590 及其它许多专利申请中被公开。

本申请还描述了油形式的依他普仑的游离碱, 草酸盐、依他普仑的扑酸及 L-(+)-酒石酸加成盐。由于扑酸加成盐的毒性, 它们不合适在药物中使用。

目前已经将依他普仑开发成一种抗抑郁药, 需要一种依他普仑的可供选择盐。

在寻找适于药物组合物的盐的过程中, 在不同的溶剂体系中以及在不同的条件下研究了三十几种有机和无机酸。这些酸得到具有中等程度至高度吸湿性的油或无定形固体。从单有机羧酸中还没有制得非吸湿性的结晶固体, 这些酸形成的主要是油。二-和三相有机酸得到的是无定形固体。令人感兴趣的是, 与 L-酒石酸形成的盐是一种无定形固体。

因此, 已知的依他普仑的结晶的稳定性非吸湿性盐非常少。

与盐酸和氢溴酸形成的结晶盐迄今为止还没有取得成功。

现已发现, 使用气态的氢溴酸盐在无水条件下可以制备结晶的依他普仑氢溴酸盐。

## 发明概述

本发明涉及以氢溴酸盐盐形式的依他普仑(S-西酞普兰)。

在一种特别的实施方案中，本发明涉及固体例如无定形或晶体形式的依他普仑氢溴酸盐。

在一种更特别的实施方案中，本发明涉及晶体形式的依他普仑氢溴酸盐。

本发明还涉及一种含依他普仑氢溴酸盐及一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

最后，本发明涉及权利要求 1-2 的依他普仑氢溴酸盐在制备用于治疗抑郁的药物组合物中的用途，所述抑郁的治疗包括治疗对用常规 SSRIs 进行首次治疗没有反应的患者、神经症性障碍(例如一般焦虑症、社交焦虑障碍、强迫性障碍、创伤后应激障碍及恐慌发作，所述恐慌发作包括惊恐性障碍、社交恐怖症、特异性恐怖症及 agoraphobia)、急性应激障碍、例如贪食症、厌食症和肥胖症进食障碍、心境恶劣、月经前不快症状、认知障碍、冲动控制障碍、注意力不集中的过度反应症及药物滥用。

#### 发明的详细说明

现已发现，盐形成对于水的存在是非常敏感的，因此应该在无水条件下制备盐。优选地，按照如下制备盐：将依他普仑溶解在一种无水溶剂中，例如丙酮或较高分子量的酮，例如甲基异丁基酮。优选地，该无水溶剂是一种不易吸收水的溶剂。合适地以气体的形式加入氢溴酸。

制备结晶依他普仑氢溴酸盐的另一种方法包括：在一种有机溶剂(例如异丙醇)中，通过向该有机溶剂鼓入无水溴化氢气体，制备溴化氢的无水溶液或几乎无水溶液。然后，将这种溶液的合适等分试样加入到依他普仑碱在一种有机溶剂中的溶液中。

制备结晶依他普仑氢溴酸盐的第三种方法包括：将氢溴酸水溶液加入到依他普仑游离碱中，制得该盐，然后根据化学领域技术人员已知的方法除去水(例如通过使用甲苯或异丙醇进行共沸蒸馏的方法进行干燥，或者使用一种固体干燥剂进行干燥)。依他普仑游离碱可以是固态、油或溶液。

## 实施例

A) 用 HCl 气体的实验: 在一个 250 ml 圆底烧瓶中装入 5.7 g 依他普仑游离碱和 120 ml 异丙醇。搅拌混合物直到获得均匀溶液为止。将混合物冷却至 5℃, 在冷却下鼓入 HCl 气体 20 分钟。混合物放在冰箱中过夜。没有生成固体物质。然后, 将混合物在真空中浓缩至一种油, 接着将该油状残余物通过加热至 45℃ 溶于丙酮中(溶液是 0.5 摩尔的丙酮溶液)。刮擦烧瓶使其开始成核, 溶液变为云状。将溶液冷却至 5℃ 过夜。过滤收集蓬松物质, 将其转入一个茶色瓶中干燥(50℃ HI-VAC)至一种粉末。将这种粉末的样品暴露于空气中, 当它从空气中吸收水份后, 变为一种油。使用各种不同的溶剂试图对该油进行重结晶。但是这些试验都没有得到一种固体产品。

B) 用 HBr 气体进行的实验: 除将 HBr 气体鼓入异丙醇溶液中外, 本实验与上面实验相同。在异丙醇中没有生成固体物质, 但是溶剂变为丙酮时(0.5 摩尔溶液), 生成了一种灰白色的固体。收集该固体, 用冷的丙酮洗涤, 得到一种结晶物质。通过熔点、HPLC 和 HNMR 确定该结晶依他普仑氢溴酸盐, 并且其具有良好的纯度。将该物质的样品暴露于空气中, 发现它是不吸湿的。

C) 用不同溶剂进行的实验: 这些实验按照如下方法进行: 向依他普仑游离碱在干燥 2-丙醇中的溶液(约 20 % w/w)中滴加 0.9-1.0 当量的溶于干燥 2-丙醇中的 HBr (g)。通常在 30 分钟内, 出现固体沉淀。如果沉淀在 2-丙醇之外的溶剂中产生, 将所得混合物在减压下蒸发并加入合适的溶剂, 再次蒸发, 并在最终结晶前再一次向混合物中加入合适的溶剂。

下表是不同溶剂的所得结果。

从不同溶剂中得到的依他普仑氢溴酸盐沉淀

溶剂	收率	纯度 (HPLC)	熔点
甲苯	81%	99.1%	131℃
MTBE/IPA (200:55)	72%	98.3%	132℃
IPA	67%	99.4%	133℃
MTBE	93.4%	99.2%	131.6℃
THF	54.5%	99.95%	133.9℃
丁酮	30%	100%	133-134℃
正丁醇	67%	99.9%	133-134℃
异丁醇	66%	99.6%	133-134℃
叔丁醇/IPA (4:1)	82%	99.9%	133-134℃
2-丁醇	85%	100%	133-134℃
MIBK	75%	100%	-
2-甲基-THF	84%	100%	-
1,4-二噁烷	65%	100%	-
乙醚	91%	100%	-
EtOAc	88%	100%	-

MTBE=甲基叔丁基醚; IPA=异丙醇; MIBK=甲基异丁基酮; THF=四氢呋喃; EtOAc=乙酸乙酯。

试验了其它溶剂, 如乙腈、甲醇、乙醇和碳酸异丙烯酯, 但是没有获得晶体。

另一种方法是将所述的碱溶解在 2-丙醇中, 加入 0.9-1.0 当量的含水氢溴酸, 蒸除溶剂并通过共沸蒸馏(例如 2-丙醇和甲苯)除去水。这种方法似乎产率较低。