

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99812466.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

[43] 公开日 2006年2月15日

[11] 公开号 CN 1735407A

[22] 申请日 1999.8.23 [21] 申请号 99812466.4

[30] 优先权

[32] 1998.8.24 [33] US [31] 60/097,665

[32] 1998.9.2 [33] US [31] 60/099,306

[32] 1999.8.11 [33] US [31] 09/372,158

[86] 国际申请 PCT/US1999/019167 1999.8.23

[87] 国际公布 WO2000/010551 英 2000.3.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.4.23

[71] 申请人 塞普拉科有限公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 T·P·杰卢斯

C·H·塞纳纳亚克 Q·K·方

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

权利要求书 8 页 说明书 49 页

[54] 发明名称

使用多巴胺重摄取抑制剂的方法和包含它们的组合物

[57] 摘要

方法被公开用于治疗以下疾病或症状, 包括(但不限于): 勃起功能障碍、情感障碍、体重增加、脑功能疾病、疼痛、强迫观念与行为疾病、物质滥用、慢性疾病、焦虑、饮食紊乱、偏头痛和失禁。所述方法包括给予多巴胺重摄取抑制剂和任选另外的药理活性化合物。也公开包括多巴胺重摄取抑制剂和任选另外的药理活性化合物的药用组合物和剂型。优选多巴胺重摄取抑制剂为外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。优选另外的药理活性化合物包括影响中枢神经系统的药物, 例如 5-HT₃拮抗剂。

1. 治疗和预防通过抑制神经元单胺摄取来改善的疾病或病症的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

2. 权利要求1的方法，其中所述通过抑制神经元单胺摄取来改善的疾病或病症选自勃起功能障碍、情感障碍、体重增加、脑功能疾病、疼痛、强迫观念与行为疾病、物质滥用、慢性疾病、焦虑、饮食紊乱、偏头痛和失禁。

3. 权利要求1的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

4. 权利要求1的方法，其中所给予的西布曲明代谢产物的量为大约0.1 mg至大约60 mg/天。

5. 权利要求4的方法，其中所给予的西布曲明代谢产物的量为大约2 mg至大约30 mg/天。

6. 权利要求5的方法，其中所给予的西布曲明代谢产物的量为大约5 mg至大约15 mg/天。

7. 权利要求1的方法，其中所述西布曲明代谢产物经口服、粘膜或经皮给予。

8. 治疗和预防勃起功能障碍的方法，该方法包括辅助给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的多巴胺重摄取抑制剂和5-HT₃拮抗剂。

9. 权利要求8的方法，其中所述多巴胺重摄取抑制剂为外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

10. 权利要求9的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲

基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

11. 权利要求 10 的方法，其中所给予的西布曲明代谢产物的量为大约 0.1 mg 至大约 60 mg/天。

5 12. 权利要求 11 的方法，其中所给予的西布曲明代谢产物的量为大约 2 mg 至大约 30 mg/天。

13. 权利要求 12 的方法，其中所给予的西布曲明代谢产物的量为大约 5 mg 至大约 15 mg/天。

14. 权利要求 8 的方法，其中所述 5-HT₃ 拮抗剂为镇吐药。

10 15. 权利要求 8 的方法，其中所述 5-HT₃ 拮抗剂选自格拉司琼、甲氧氯普胺、昂丹司琼、伦扎必利、扎考必利、托烷司琼、和它们的光学纯立体异构体、活性代谢产物和药学上可接受的盐、包合物和溶剂合物。

15 16. 权利要求 8 的方法，其中所述多巴胺重摄取抑制剂和/或所述 5-HT₃ 拮抗剂经皮或粘膜给予。

17. 治疗或预防勃起功能障碍的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

20 18. 权利要求 17 的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

19. 权利要求 17 的方法，其中所述西布曲明代谢产物经皮或粘膜给予。

25 20. 治疗或预防情感障碍的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

21. 权利要求 20 的方法，其中所述情感障碍选自抑郁症、注意力不集中障碍、伴有过度兴奋的注意力不集中障碍、两相性情感障碍和

躁狂病、精神恶劣性障碍和循环情感性障碍。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述情感障碍为抑郁症或注意力不集中障碍。

23. 权利要求 21 的方法，其中所述情感障碍为注意力不集中障碍
5 和所述西布曲明代谢产物为(-)-去甲基西布曲明或(-)-二去甲基西布曲明。

24. 权利要求 20 的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

10 25. 治疗或预防体重增加或肥胖症的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

26. 权利要求 25 的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去
15 甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

27. 治疗或预防脑功能疾病的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

28. 权利要求 27 的方法，其中所述脑功能疾病选自老年性痴呆、
20 阿尔兹海默氏型痴呆、记忆丧失、健忘症/健忘综合征、意识紊乱、昏迷、注意力低下、言语障碍、帕金森氏病、伦诺克斯氏综合征、孤独症、癫痫、运动机能亢进综合征和精神分裂症。

29. 权利要求 27 的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去
25 甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

30. 治疗或预防疼痛的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

31. 权利要求 30 的方法, 其中所述疼痛为慢性疼痛。

32. 权利要求 30 的方法, 其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

5 33. 治疗或预防强迫观念与行为疾病的方法, 该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

34. 权利要求 33 的方法, 其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

35. 治疗或预防物质滥用的方法, 该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

36. 权利要求 35 的方法, 其中所述物质滥用为可卡因成瘾。

15 37. 权利要求 35 的方法, 其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

38. 治疗或预防尼古丁成瘾的方法, 该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

39. 权利要求 38 的方法, 其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

25 40. 诱导(eliciting)停止吸烟的方法, 该方法包括给予吸烟的患者治疗有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

41. 权利要求 40 的方法, 其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去

甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

42. 治疗或预防与停止吸烟有关的体重增加的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

43. 权利要求42的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

44. 治疗或预防选自发作性睡眠、慢性疲劳综合征、季节性情感障碍、纤维性肌痛(fibromyalgia)和经前期综合征的慢性疾病的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

45. 权利要求44的方法，其中所述慢性疾病为发作性睡眠、经前期综合征或慢性疲劳综合征。

46. 权利要求44的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

47. 治疗或预防焦虑的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

48. 权利要求47的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

49. 治疗或预防饮食紊乱的方法包括，该方法给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

50. 权利要求49的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去

甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

51. 治疗或预防偏头痛的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

52. 权利要求 51 的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

53. 治疗或预防失禁的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

54. 权利要求 53 的方法，其中所述失禁选自大便失禁、压迫性尿失禁、尿排泄失禁、尿急迫性失禁、反射失禁、被动性失禁和溢流性尿失禁。

55. 权利要求 54 的方法，其中所述失禁为应激尿失禁。

56. 权利要求 53 的方法，其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

57. 权利要求 20、25、27、30、33、35、38、40、42、44、47、49、51 或 53 的方法，所述方法还包括给予另外的药理活性化合物。

58. 权利要求 57 的方法，其中所述另外的药理活性化合物为影响中枢神经系统的药物，所述药物选自：选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂、5-HT 激动剂和拮抗剂、催眠药和镇静药、用于治疗精神病疾病的药物、CNS 兴奋剂、多巴胺受体激动剂、锑剂、抗恐慌药、心血管药物、抗病毒药、抗生素、抗真菌药和抗肿瘤药。

59. 药用组合物，其包括西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物和药学上可接受的赋形剂。

60. 权利要求 59 的药用组合物，其中所述西布曲明代谢产物选自

(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

61. 权利要求 60 的药用组合物, 其中所述西布曲明代谢产物选自(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明和(-)-二去甲基西布曲明。

62. 权利要求 59 的药用组合物, 其中西布曲明代谢产物的量为大约 0.1 mg 至大约 60 mg。

63. 权利要求 62 的药用组合物, 其中西布曲明代谢产物的量为大约 2 mg 至大约 30 mg。

64. 权利要求 63 的药用组合物, 其中西布曲明代谢产物的量为大约 5 mg 至大约 15 mg。

65. 权利要求 59 的药用组合物, 其中所述药用组合物适宜于口服、粘膜、直肠、非肠道、经皮或皮下给药。

66. 权利要求 65 的药用组合物, 其中所述药用组合物适宜于口服、粘膜或经皮给药。

67. 权利要求 59 的药用组合物, 它还包括另外的药理活性化合物。

68. 权利要求 67 的药用组合物, 其中所述另外的药理活性化合物为影响中枢神经系统的药物, 所述药物选自: 5-HT 激动剂和拮抗剂、催眠药和镇静药、用于治疗精神病疾病的药物、CNS 兴奋剂、多巴胺受体激动剂、锑剂、抗恐慌药、心血管药物、抗病毒药、抗生素、抗真菌药和抗肿瘤药。

69. 权利要求 68 的药用组合物, 其中所述另外的药理活性化合物为 5-HT₃ 拮抗剂。

70. 权利要求 69 的药用组合物, 其中所述 5-HT₃ 拮抗剂为镇吐药。

71. 权利要求 69 的药用组合物, 其中所述 5-HT₃ 拮抗剂选自格拉司琼、甲氧氯普胺、昂丹司琼、伦扎必利、扎考必利、托烷司琼, 和它们的光学纯立体异构体、活性代谢产物和药学上可接受的盐、包含

物或溶剂合物。

72. 权利要求 69 的药用组合物, 其中 5-HT₃ 拮抗剂的量为大约 0.5 mg 至大约 500 mg。

5 73. 权利要求 72 的药用组合物, 其中 5-HT₃ 拮抗剂的量为大约 1 mg 至大约 350 mg。

74. 权利要求 73 的药用组合物, 其中 5-HT₃ 拮抗剂的量为大约 2 mg 至大约 250 mg。

75. 无乳糖药用组合物, 其包括西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物和药学上可接受的赋形剂。

10 76. 权利要求 75 的药用组合物, 其中所述赋形剂选自交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、预凝胶化的淀粉和硬脂酸镁。

77. 权利要求 75 的药用组合物, 其中所述药用组合物基本不含有单-或二糖。

使用多巴胺重摄取抑制剂的方法和包含它们的组合物

5 该申请对1998年8月24日提交的U.S.临时申请60/097,665号和1998年9月2日提交的U.S.临时申请60/099,306号的权益提出了权利要求，两者通过引用以全文结合到本文中。

1. 发明领域

10 本发明涉及使用多巴胺重摄取抑制剂的方法和包含多巴胺重摄取抑制剂的组合物，尤其是西布曲明的外消旋和光学纯的代谢产物。

2. 发明背景

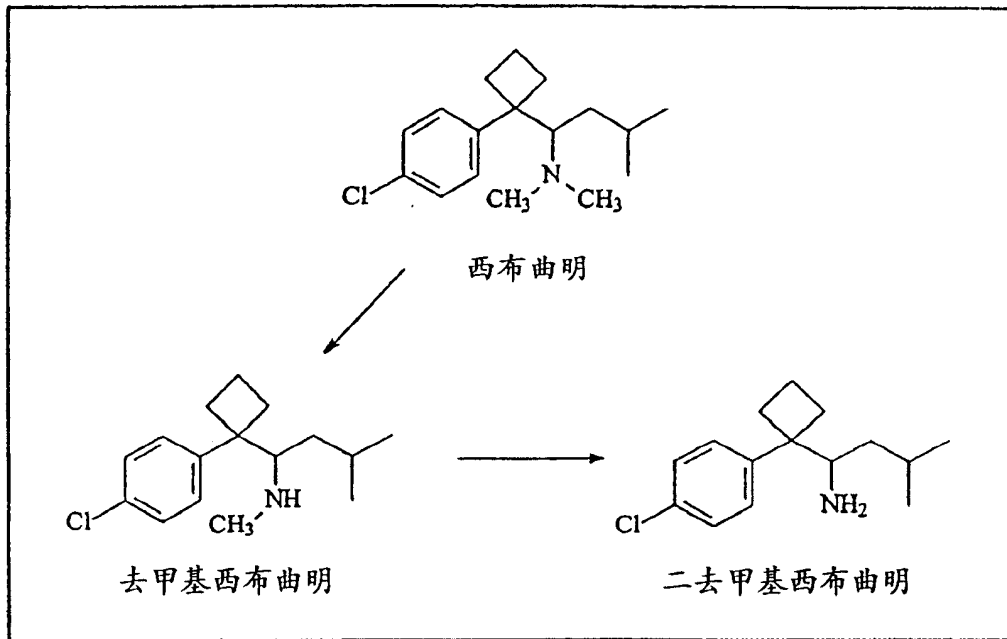
15 西布曲明，化学名[N-1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基]-N,N-二甲基胺，是一个神经元单胺重摄取抑制剂，其最初在U.S.专利4,746,680号和4,806,570号中公开。西布曲明抑制去甲肾上腺素的重摄取，并把5-羟色胺和多巴胺重摄取抑制到更小程度。参见例如Buckett等, *Prog. Neuro-psychopharm. & Biol. Psychiat.*, 12:575-584, (1988); King等, *J. Clin. Pharm.*, 26:607-611(1989)。

20 外消旋西布曲明作为盐酸盐单水合物以商品名MERIDIA[®]销售，并且适用于治疗肥胖症。 *Physician's Desk Reference*[®] 1494-1498(第53版, 1999)。例如，使用外消旋西布曲明治疗肥胖症在U.S.专利5,436,272号中得以公开。

25 西布曲明得到广泛研究，并且据报道能用于治疗多种疾病。例如，U.S.专利4,552,828号、4,746,680号、4,806,570号和4,929,629号公开使用外消旋西布曲明治疗抑郁症的方法，且U.S.专利4,871,774号和4,939,175号分别公开使用外消旋西布曲明治疗帕金森病和老年性痴呆的方法。由PCT公布号WO 95/20949、WO 95/21615、WO

98/11884 和 WO 98/13033 公开西布曲明的其它的用途。另外，已考虑开发西布曲明的光学纯对映体。例如，PCT 公布号 WO 94/00047 和 94/00114 分别公开使用西布曲明的(+)-和(-)-对映体治疗抑郁症和相关疾病的方法。

- 5 口服给药后，西布曲明迅速从胃肠道吸收并进行广泛的首过代谢，得到如下显示的初步的代谢产物去甲基西布曲明和二去甲基西布曲明。



- 10 据报道去甲基西布曲明和二去甲基西布曲明是体外比西布曲明更有效的去甲肾上腺素和 5-羟色胺(5-HT; 血清素)重摄取抑制剂。Stock, M.J., *Int'l J. Obesity*, 21(增刊 1):S25-S29(1997)。然而，另外据报道西布曲明和它的代谢产物对广泛的神经递质受体具有可忽略的亲和性，包括 5-羟色胺能(5-HT₁、5-HT_{1A}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C})受体、肾上腺素能受体、多巴胺能受体、毒蕈碱受体、组胺能受体
- 15 (histaminergic)、谷氨酸(glutamate)受体和苯并二氮杂革受体。同上。

西布曲明具有多种副作用。参见例如, *Physician's Desk Reference*[®] 1494-1498(第 53 版, 1999)。与已报道的西布曲明的效益和治疗不足相联系，这个事实鼓励人们发现能够用于治疗或预防以下疾病的化

合物和组合物，例如包括(但不局限于)勃起功能障碍、情感障碍、体重增加或肥胖症、脑功能疾病、疼痛、强迫观念与行为疾病、物质滥用、慢性疾病、焦虑、饮食紊乱、偏头痛和失禁。尤其要求化合物和组合物能够用于治疗 and 预防这样的疾病和症状而更少的引起与西布曲明有关的副作用。

3. 发明概述

本发明包括用于治疗 and 预防通过抑制哺乳动物包括人中的神经元单胺摄取来改善的疾病的方法、药用组合物和剂型。这样的疾病的实例包括(但不局限于)勃起功能障碍、情感障碍、体重增加或肥胖症、脑功能疾病、疼痛、强迫观念与行为疾病、物质滥用、慢性疾病、焦虑、饮食紊乱、偏头痛和失禁。本发明方法包括给予需要这样治疗 or 预防的患者治疗 or 预防有效量的外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

本发明也包括治疗 or 预防勃起功能障碍的方法，该方法包括辅助给予需要这样治疗 or 预防的患者治疗 or 预防有效量的多巴胺重摄取抑制剂和 5-HT₃ 拮抗剂。

本发明药用组合物包括治疗 or 预防有效量的神经元单胺重摄取抑制剂。优选神经元单胺重摄取抑制剂包括(但不局限于)阿扑吗啡、外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物和包合物。本发明的药用组合物可另外包括其它的药物物质，包括(但不局限于)5-HT₃ 拮抗剂。

本发明包括作为有效的多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂的外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物的用途。外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物包括(但不局限于)(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

4. 发明详述

本发明涉及抑制神经元单胺(例如多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素)重摄取的方法和组合物。本发明由此提供治疗或预防通过抑制神经元单胺重摄取来改善的疾病的方法, 该方法包括给予需要这样
5 治疗或预防的患者治疗或预防有效量的神经元单胺重摄取抑制剂。优选神经元单胺重摄取抑制剂为外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物和包合物。

如在此使用的术语“通过抑制神经元单胺重摄取来改善的疾病”意指缓解与异常神经元单胺水平有关的疾病症状。通过抑制神经元单胺重摄取来改善的疾病包括(但不局限于)勃起功能障碍、情感障
10 碍、体重增加或肥胖症、脑功能疾病、疼痛、强迫观念与行为疾病、物质滥用、慢性疾病、焦虑、饮食紊乱、偏头痛和失禁。

本发明第一个实施方案包括治疗或预防勃起功能障碍的方法, 该方法包括辅助给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的多巴胺重摄取抑制剂和 5-HT₃ 拮抗剂。优选多巴胺重摄取抑制剂包
15 括(但不局限于)阿扑吗啡、西布曲明、外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物和包合物。特别优选的多巴胺重摄取抑制剂为外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物。优选 5-HT₃ 拮抗剂为镇吐药。适宜的 5-HT₃ 拮抗剂的实例包括(但不
20 局限于)格拉司琼(KYTRIL[®])、甲氧氯普胺(REGLAN[®])、昂丹司琼(ZOFRAN[®])、伦扎必利、扎考必利、托烷司琼、和它们的光学纯立体异构体、活性代谢产物和药学上可接受的盐、包合物和溶剂合物。

在该实施方案的优选方法中, 经皮或粘膜(例如, 鼻、舌下或颊)给予多巴胺重摄取抑制剂。在该实施方案的更优选方法中, 经皮或
25 粘膜给予多巴胺重摄取抑制剂和 5-HT₃ 拮抗剂两者。

本发明第二个实施方案包括治疗或预防勃起功能障碍的方法, 该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、

溶剂合物或包合物。在该实施方案的优选方法中，经皮或粘膜给予外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

5 本发明第三个实施方案包括治疗或预防情感障碍的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。情感障碍包括(但不局限于)抑郁症(例如忧郁症)、注意力不集中障碍(包括带有过度反应性的注意力不集中障碍和注意力不集中障碍/过度反应性疾病)、双相性情感障碍和躁狂病、精神恶劣性障碍和循环情感性障碍。如在此使用的术语“注意力不集中障碍(ADD)”、“带有过度反应性的注意力不集中障碍(ADHD)”和“注意力不集中障碍/过度反应性疾病(AD/HD)”以与它们在本领域可接受的含义一致的意义使用。参见例如精神病诊断和统计手册，第4版，美国精神病学学会，1997(DSM-IV™)和精神病诊断和统计手册，10 第3版，美国精神病学学会，(1981)(DSM-III™)。

15 该实施方案的优选方法是治疗或预防注意力不集中障碍的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。在治疗或预防注意力不集中障碍中，外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物为光学纯的西布曲明代谢产物，且更优选为(-)-去甲基西布曲明或(-)-二去甲基西布曲明。

25 该实施方案的另一个优选方法是治疗或预防抑郁症的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。如在此使用的术语“治疗或预防抑郁症”意指缓解或预防抑郁症状，其症状包括(但不局限于)情绪上的变化、内心悲哀的感觉、失望、意识迟缓、注意力丧失、悲观焦虑、激动和自我反对。该方法也能缓解或预防物理变化，并且物理变化包括(但不局

限于)失眠、厌食、精力和性欲降低及异常的激素昼夜节律。

5 本发明第四个实施方案包括治疗或预防体重增加或肥胖症的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。如在此使用的术语“治疗或预防体重增加或肥胖症”意指减少体重，缓解超重，缓解增加的体重，或缓解肥胖症，并防止增加体重，所有这些通常是由于不必要的食物消耗引起的。

10 本发明第五个实施方案包括治疗或预防脑功能疾病的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。脑功能疾病包括(但不局限于)老年性痴呆、阿尔兹海默氏型痴呆、记忆丧失、健忘症/健忘综合征、意识紊乱、昏迷、注意力低下、言语障碍、帕金森氏病、伦诺克斯氏综合征、孤独症、
15 癫痫、运动机能亢进综合征和精神分裂症。脑功能疾病能够由以下因素诱导，包括(但不局限于)脑血管疾病例如脑梗塞、脑溢血、脑动脉硬化、脑血管栓塞和头部损伤和具有选自意识紊乱、老年性痴呆、昏迷、注意力低下和言语障碍的症状的疾病。如在此使用的术语“治疗或预防脑功能疾病”意指缓解或预防一种或多种与脑功能疾病有
20 关的症状。

本发明第六个实施方案包括治疗或预防包括慢性疼痛在内的疼痛的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

25 本发明第七个实施方案包括治疗或预防强迫观念与行为疾病的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

本发明第八个实施方案包括治疗或预防物质滥用的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。如在此使用的术语“物质滥用”包括对药物或酒精的滥用和物理和/或生理成瘾。术语“物质滥用”另外包括其在本领域可接受的含义。参见例如 DSM-IVTM 和 DSM-IIITM。

由该实施方案包括的优选方法为治疗或预防可卡因和/或海洛因滥用的方法。

本发明第九个实施方案包括治疗或预防尼古丁成瘾的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。尼古丁成瘾包括所有已知形式的尼古丁成瘾，例如吸烟、吸雪茄和/或烟斗，和咀嚼烟草成瘾。

本发明第十个实施方案包括诱导停止吸烟的方法，该方法包括给予吸食烟草的患者治疗有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

在该实施方案包括的优选方法中，经口服、粘膜或经皮给予外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。在更优选方法中，经皮给予外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

由该实施方案包括的另一个优选方法为诱导停止吸烟的方法，该方法包括辅助给予吸食烟草的患者治疗有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物和尼古丁。优选经口服、粘膜或经皮给予尼古丁和/或外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。更优选经皮给予尼古丁和/或外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

由该实施方案包括的另一个方法为治疗或预防与停止吸烟有关的体重增加的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

5 本发明第十一个实施方案包括治疗或预防选自发作性睡眠、慢性疲劳综合征、季节性情感障碍、纤维性肌痛和经前期综合征(或经前期焦虑疾病)的慢性疾病的方法。该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

10 该实施方案的优选方法为治疗或预防经前期综合征、发作性睡眠和慢性疲劳的方法。

本发明第十二个实施方案包括治疗或预防焦虑的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

15 本发明第十三个实施方案包括治疗或预防饮食紊乱的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

20 本发明第十四个实施方案包括治疗或预防头痛或偏头痛的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。

25 如在此使用的术语“强迫观念与行为疾病”、“经前期综合征”、“焦虑”、“饮食紊乱”和“偏头痛”以与它们在本领域中可接受含义相符的意义使用。参见例如 DSM-IV™ 和 DSM-III™。当与这些疾病的含义有关的意义使用时，术语“治疗或预防的方法”意指改善、预防或缓解与这些疾病有关的症状和/或影响。

5 本发明第十五个实施方案包括治疗或预防失禁的方法，该方法包括给予需要这样治疗或预防的患者治疗或预防有效量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物可特别用于治疗大便失禁、压迫性尿失禁(“SUI”)、尿排泄失禁、尿急迫性失禁、反射失禁、被动性失禁和溢流性尿失禁。

10 如在此使用的术语“治疗或预防尿失禁”意指治疗、预防或缓解失禁症状包括粪便或尿的不随意排泄，和粪便或尿的滴流或泄露，其可由一种或多种以下原因引起，原因包括(但不局限于)病理学改变括约肌控制、认知功能丧失、膀胱过度膨胀、过度反射和/或不随意尿道松弛、与膀胱或神经异常有关的肌肉萎缩。

由该实施方案包括的优选方法为治疗或预防压迫性尿失禁的方法。在该实施方案包括的另外的优选方法中，患者是年龄超过 50 岁的老年人或年龄小于 13 岁的儿童。

15 本发明第十六个实施方案包括含有外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物的药用组合物和剂型。这些药用组合物和剂型特别用于以上描述的方法。例如，本发明剂型适宜于口服、粘膜(例如，鼻、舌下、颊、直肠和阴道)、非肠道(例如，静脉和肌肉)、经皮或皮下给药。本发明的优选剂型适宜于口服、粘膜或经皮给药。

20 优选外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物包括(但不局限于)(+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。

25 西布曲明的光学纯代谢产物为最优选。如在此使用的术语“光学纯”意指组合物包含基于活性成分总重量的，大于大约 90%的所需立体异构体(重量)，优选大于大约 95%的所需立体异构体(重量)，且更优选大于大约 99%的所需立体异构体(重量)。例如，光学纯(+)-去甲基西布曲明基本上不含有(-)-去甲基西布曲明。如在此使用的术

语“基本上不含有”意指组合物含有少于大约10%(重量), 优选少于大约5%(重量), 且更优选少于大约1%(重量)的化合物。

5 人们期待着外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物的药学上可接受的盐、溶剂合物和包合物将用于本发明的方法、药用组合物和剂型。如在此使用的术语“药学上可接受的盐”指的是从药学上可接受的非毒性的无机酸或有机酸制备的盐。无机酸包括(但不局限于)盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸和磷酸。有机酸包括(但不局限于)脂肪酸、芳香酸、羧酸和磺酸有机酸, 包括(但不局限于)甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、苯甲酸、樟脑磺酸、枸橼酸、富马酸、葡糖酸、羧乙磺酸、乳酸、苹果酸、半乳糖二酸、酒石酸、对甲苯磺酸、乙醇酸、葡糖醛酸、马来酸、糠酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、水杨酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸、甲磺酸、乙磺酸、泛酸、苯磺酸、硬脂酸、磺胺酸、藻酸和半乳糖醛酸。特别优选酸为氢溴酸、盐酸、磷酸和硫酸, 且最特别优选为盐酸。

10 在本发明的每一个方法中, 西布曲明代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物能与一种或多种另外的药理活性化合物辅助给药, 即西布曲明代谢产物和至少一种另外的药理活性化合物作为一种组合经任何适宜的途径(例如口服、经皮或粘膜)同时但分开、或连续给药。另外, 本发明优选的药用组合物和剂型可包含

20 药学上可接受的赋形剂和/或至少一种另外的药理活性化合物。

能够用于本发明的方法和组合物的另外的药理活性化合物包括(但不局限于)作用于中枢神经系统(“CNS”)的药物, 例如(但不局限于): 5-HT(例如 5-HT₃ 和 5-HT_{1A})激动剂和拮抗剂、选择性5-羟色胺重摄取抑制剂(“SSRIs”)、催眠药和镇静药、用于治疗精神病的药物包括抗精神病药和精神安定药、抗焦虑药、抗抑郁药和情绪稳定药、CNS兴奋剂例如安非它明、多巴胺受体激动剂、锍剂、抗恐慌药、心血管药物(例如β阻断剂和血管紧张素转化酶抑制剂)、抗病毒药、抗生素、抗真菌药和抗肿瘤药。

25

作用于 CNS 的更特异性药物包括(但不局限于)SSRIs、苯并二氮杂革类化合物、三环类抗抑郁药、抗精神病药、抗焦虑药、 β -肾上腺素能拮抗剂、5-HT_{1A}受体拮抗剂和 5-HT₃受体激动剂。作用于 CNS 的甚至更特异性药物包括(但不局限于)劳拉西泮、托莫西汀、奥氮平、瑞帕利酮、丁螺环酮、羟嗪和地西泮。

选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂为抑制中枢神经系统摄取 5-羟色胺而对其它神经学活性受体具有减少或有限的亲和性的化合物。SSRIs 的实例包括(但不局限于)西酞普兰(CELEXA[®])、氟西汀(PROZAC[®])、氟伏沙明(LUVOX[®])、帕罗西汀(PAXIL[®])、舍曲林(ZOLOFT[®])、文拉法新(EFFEXOR[®])和它们的光学纯的立体异构体、活性代谢产物和药学上可接受的盐、溶剂合物和包合物。

能够用于本发明方法和组合物的苯并二氮杂革类化合物包括(但不局限于)在 Goodman 和 Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 362-373(第 9 版 McGraw-Hill, 1996)中描述的那些化合物。特殊苯并二氮杂革类的实例包括(但不局限于)阿普唑仑、溴替唑仑、氯氮卓、氯巴占、氯硝西泮、二钾氯氮卓、地莫西泮、地西泮、艾司唑仑、氟马西尼、氟西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、咪达唑仑、硝西泮、去甲西泮、奥沙西泮、普拉西泮、夸西泮、替马西泮、三唑仑、它们的药理活性代谢产物和立体异构体、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物。如下提供这些化合物中一些物质的商品名。

阿普唑仑, 其化学命名为 8-氯-1-甲基-6-苯基-4H-s-三唑并[4,3- α][1,4]苯并二氮杂革, 用商品名 XANAX[®]销售。XANAX[®]适用于控制焦虑症(与泛化性焦虑症的 DSM-IIITM 诊断最相关的症状)或短暂期间缓解焦虑症状。 *Physician's Desk Reference*[®] 2516-2521(第 53 版, 1999)。

氯二氮革盐酸盐, 其化学命名为 7-氯-2-(甲基氨基)-5-苯基-3H-1,4-苯并二氮杂革 4-氧化物盐酸盐, 以商品名 LIBRIUM[®]销售。LIBRIUM[®]

适用于控制焦虑症或短暂期间缓解焦虑症状、急性酒精中毒戒断症状、术前惧怕和焦虑。 *Physician's Desk Reference*® 1369-1370(第 53 版, 1999)。

5 氯硝西泮, 其化学命名为 5-(2-氯苯基)-1,3-二氢-7-硝基-2H-1,4-苯并二氮杂革-2-酮, 以商品名 KLONOPIN®销售。KLONOPIN®单独用于或作为辅助药物用于治疗伦诺克斯氏综合征(小发作癫痫变种)、运动不能的和肌痉挛癫痫发作。如在 DSM-IV™ 中定义的那样, KLONOPIN®也适用于治疗具有或不具有广场恐慌的恐慌症。*Physician's Desk Reference*® 2688-2691(第 53 版, 1999)。

10 氯氮卓的二钾盐, 其化学命名为 7-氯-2,3-二氢-2,2-二羟基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-羧酸二钾盐, 以商品名 TRANXENE®销售。TRANXENE®适用于控制焦虑症或在控制不完全性癫痫发作中作为辅助疗法用于短暂期间缓解焦虑症状, 且用于急性酒精中毒戒断症状的缓解。 *Physician's Desk Reference*® 475-476(第 53 版, 1999)。

15 地西泮, 其化学命名为 7-氯-1,3-二氢-1-甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂革-2-酮, 以商品名 VALIUM®销售。VALIUM®适用于控制焦虑症或短暂期间缓解焦虑症状。 *Physician's Desk Reference*® 2735-2736(第 53 版, 1999)。

20 艾司唑仑, 其化学命名为 8-氯-6-苯基-4H-s-三唑并[4,3- α][1,4]苯并二氮杂革, 以商品名 PROSOM™销售。PROSOM™适用于短暂期间控制特征在于进入睡眠困难、频繁夜间惊醒和/或早晨惊醒的失眠。 *Physician's Desk Reference*® 473-475(第 53 版, 1999)。

25 氟马西尼, 其化学命名为 8-氟-5,6-二氢-5-甲基-6-氧代-4H-咪唑并[1,5-a](1,4)苯并二氮杂革-3-羧酸乙酯, 以商品名 ROMAZICON®销售。ROMAZICON®适用于苯并二氮杂革类的完全或不完全的镇静作用的逆转以免于已诱导全身麻醉和/或用苯并二氮杂革类维持的麻醉, 其中已用苯并二氮杂革类产生镇静作用用于诊断和治疗的过程, 且用于控制苯并二氮杂革类剂量过多。 *Physician's Desk Reference*®

2701-2704(第 53 版, 1999)。

氟西洋盐酸盐, 其化学命名为 7-氯-1-[2-(二乙基氨基)乙基]-5-(邻氟苯基)-1,3-二氢-2H-1,4-苯并二氮杂革-2-酮二盐酸盐, 以商品名 DALMANE[®]销售。DALMANE[®]是用于治疗特征在于进入睡眠困难、
5 频繁夜间惊醒和/或早晨惊醒的失眠的催眠药。 *Physician's Desk Reference*[®] 2520(第 52 版, 1998)。

劳拉西洋, 其化学命名为 7-氯-5-(邻氯苯基)-1,3-二氢-3-羟基-2H-1,4-苯并二氮杂革-2-酮, 以商品名 ATIVAN[®]销售。ATIVAN[®]适用于控制焦虑疾病或短暂期间缓解焦虑症状或与抑郁症状有关的焦虑。
10 *Physician's Desk Reference*[®] 3267-3272(第 53 版, 1999)。

咪达唑仑盐酸盐, 其化学命名为 8-氯-6-(2-氟苯基)-1-甲基-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮杂革盐酸盐, 以商品名 VERSED[®]销售。VERSED[®]适用于术前镇静/焦虑/健忘和全身麻醉。 *Physician's Desk Reference*[®] 2720-2726(第 53 版, 1999)。

奥沙西洋, 其化学命名为 7-氯-1,3-二氢-3-羟基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂革-2-酮, 用商品名 SERAX[®]销售。SERAX[®]适用于控制焦虑症或短暂期间缓解焦虑症状。 *Physician's Desk Reference*[®] 3383-3384(第 53 版, 1999)。

夸西洋, 其化学命名为 7-氯-5-(邻-氟-苯基)-1,3-二氢-1-(2,2,2-三氟乙基)2H-1,4-苯并二氮杂革-2-硫酮, 用商品名 DORAL[®]销售。DORAL[®]适用于治疗特征在于进入睡眠困难、频繁夜间惊醒和/或早晨惊醒的失眠。 *Physician's Desk Reference*[®] 2958(第 52 版, 1998)。

替马西洋, 其化学命名为 7-氯-1,3-二氢-3-羟基-1-甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂革-2-酮, 用商品名 RESTORIL[®]销售。RESTORIL[®]适用于失眠的短期内治疗。 *Physician's Desk Reference*[®] 2075-2078(第 53 版, 1999)。

三唑仑, 其化学命名为 8-氯-6-(邻氯苯基)-1-甲基-4H-s-三唑并[4,3- α][1,4]苯并二氮杂革, 用商品名 HALCION[®]销售。HALCION[®]

适用于失眠的短期内治疗。 *Physician's Desk Reference*[®] 2490-2493(第53版, 1999)。

5 尽管在此公开优选的组合, 临床医师、医师或精神病学家将意识到以上化合物的任何一种能够用于与外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物组合, 用于治疗或预防所给出的疾病。

10 使用与苯并二氮杂革例如以上列出的那些化合物组合的外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物能够治疗或预防的疾病包括(但不局限于)情感障碍(例如抑郁)、焦虑、饮食紊乱和脑功能疾病例如在此描述的那些疾病。

15 本发明另外包括使用与抗精神病药组合的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物的方法和包含与抗精神病药组合的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物的药用组合物。抗精神病药主要用于控制患有精神病或其它的以激动和损害推理为标志的严重精神病学的疾病的患者。这些药物具有其它的临床可能使用的性质, 包括镇吐和抗组胺作用和增强镇痛、镇静和麻醉的能力。特别抗精神病药为三环类抗精神病药, 在它们当中存在三种亚型: 吩噻嗪类、噻吨类和其它的杂环化合物, 所有的化合物能够用于本发明的方法和组合物中。参见例如, *Goodman 和 Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 404 (第9版 McGraw-Hill, 20 1996)。

25 特别三环类抗精神病化合物包括(但不局限于)氯丙嗪、美索达嗪、硫利达嗪、醋奋乃静、氟奋乃静、奋乃静、三氟拉嗪、氯普噻吨、替沃噻吨、氯氮平、氟哌啶醇、洛沙平、吗啉酮、匹莫齐特、瑞哌利酮、地昔帕明、它们的药理活性代谢产物和立体异构体、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物。在此提供这些化合物中一些物质的商品名。

氯丙嗪，其化学命名为 10-(3-二甲基氨基丙基)-2-氯吩噻嗪，用商品名 THORAZINE[®] 销售。THORAZINE[®] 特别适用于控制精神病的临床表现。 *Physician's Desk Reference*[®] 3101-3104(第 53 版, 1999)。

5 硫利达嗪苯磺酸盐(besylate salt)，其化学命名为 10-[2(1-甲基-2-哌啶基)乙基]-2-甲基-亚硫酸基)-吩噻嗪，用商品名 SERENTIL[®] 销售。SERENTIL[®] 适用于治疗精神分裂症、智力缺陷中的行为问题和慢性脑综合征、酒精中毒和精神神经机能症状。 *Physician's Desk Reference*[®] 764-766(第 53 版, 1999)。

10 奋乃静，其化学命名为 4-[3-(2-氯吩噻嗪-10-基)丙基]-1-哌嗪乙醇，用商品名 TRILAFON[®] 销售。TRILAFON[®] 适用于控制精神病的现象和用于控制成人中严重恶心和呕吐。 *Physician's Desk Reference*[®] 2886-2888(第 53 版, 1999)。

15 三氟拉嗪，其化学命名为 10-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)-丙基]-2-(三氟甲基)-10H-吩噻嗪，用商品名 STELAZINE[®] 销售。STELAZINE[®] 适用于控制精神病症状且用于短期内治疗泛化性非精神病性焦虑。 *Physician's Desk Reference*[®] 3092-3094(第 53 版, 1999)。

替沃噻吨，其化学命名为 N,N-二甲基-9-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)-亚丙基]噻吨-2-磺酰胺，用商品名 NAVANE[®] 销售。NAVANE[®] 适用于控制精神病。 *Physician's Desk Reference*[®] 2396-2399(第 53 版, 1999)。

20 氯氮平，其化学命名为 8-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂萘，用商品名 CLOZARIL[®] 销售。CLOZARIL[®] 适用于控制对标准抗精神药物治疗不能充分应答的严重疾病的精神分裂症患者。 *Physician's Desk Reference*[®] 2004-2009(第 53 版, 1999)。

25 氟哌啶醇，其化学命名为 4-[4-(对氯苯基)-4-羟基-哌啶基-4'-氟丁酰苯，用商品名 HALDOL[®] 销售。HALDOL[®] 适用于控制需要延长非肠道抗精神病治疗(例如，患有慢性精神分裂症的患者)的患者。 *Physician's Desk Reference*[®] 2190-2192(第 53 版, 1999)。

洛沙平，其化学命名为 2-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)二苯并[b,f][1-4]

氧氮杂革, 用商品名 LOXITANE[®]销售。LOXITANE[®]适用于控制精神病症状。 *Physician's Desk Reference*[®] 3224-3225(第 53 版, 1999)。

吗啉酮, 其化学命名为 3-乙基-6,7-二氢-2-甲基-5-(吗啉代甲基)吡啶-4(5H)-酮盐酸盐, 用商品名 MOBAN[®]销售。MOBAN[®]适用于控制精神病的症状。 *Physician's Desk Reference*[®] 978-979(第 53 版, 1999)。

匹莫齐特, 其化学命名为 1-[1-[4,4-双(4-氟苯基)丁基]4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮, 用商品名 ORAP[®]销售。ORAP[®]适用于抑制对标准治疗不能满意应答的患有图雷特氏病患者的运动和声音抽搐(phonic tics)。 *Physician's Desk Reference*[®] 1054-1056(第 53 版, 1999)。

瑞哌利酮, 其化学命名为 3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮, 用商品名 RISPERDAL[®]销售。RISPERDAL[®]适用于控制精神病的症状。 *Physician's Desk Reference*[®] 1432-1436(第 53 版, 1999)。

地昔帕明盐酸盐, 其化学命名为 5H-二苯并[bf]二氮杂革-5-丙胺-10,11-二氢-N-甲基-一盐酸盐, 用商品名 NORPRAMIN[®]销售。NORPRAMIN[®]适用于治疗抑郁症。 *Physician's Desk Reference*[®] 1332-1334(第 53 版, 1999)。

使用与抗精神病化合物且特别是三环类抗精神病化合物组合的, 外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物能够治疗或预防的疾病包括(但不局限于)情感障碍(例如抑郁)、焦虑、饮食紊乱和脑功能疾病(例如精神分裂症)例如在此描述的那些疾病。

本发明另外包括使用与 5-HT_{1A} 受体拮抗剂和/或 β-肾上腺素能拮抗剂组合的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物的药用组合物的方法。能够在本发明方法和组合物中使用的 5-HT_{1A} 受体拮抗剂和 β-肾上腺素能拮抗剂

包括(但不限于): 阿普洛尔、WAY 100135、螺哌隆、吲哚洛尔、(S)-UH-301、喷布洛尔、普萘洛尔、特他洛尔; 在 U.S.专利 5,552,429 号中公开的式 I 化合物, 其通过引用结合到本文中; 它们的药理活性代谢产物和立体异构体、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物、
5 包合物。

阿普洛尔, 其化学命名为 1-(1-甲基乙基)氨基-3-[2-(2-丙烯基)苯氧基]-2-丙醇, 由 U.S.专利 3,466,325 号描述, 其通过引用结合到本文中。

WAY 100135, 其化学命名为 N-(叔丁基)-3-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-苯基丙酰胺, 由 U.S.专利 4,988,814 号描述, 其通过引用结合到本文中。也参见, Cliffe 等, *J. Med. Chem.* 36:1509-1510(1993)。
10

螺哌隆, 其化学命名为 8-[4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基]-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮), 由 U.S.专利 3,155,669 号和 3,155,670 号描述, 两者通过引用结合到本文中。也参见, Middlmiss 等, *Neurosci. and*
15 *Biobehav. Rev.*, 16:75-82(1992)。

吲哚洛尔, 其化学命名为 4-(2-羟基-3-异丙基氨基丙氧基)-吲哚, 由 U.S.专利 3,471,515 号描述, 其通过引用结合到本文中。也参见, Dreshfield 等, *Neurochem. Res.*, 21(5):557-562(1996)。

(S)-UH-301, 其化学命名为(S)-5-氟-8-羟基-2-二丙基氨基-1,2,3,4-四氢化萘), 对药理学家和药物化学家是熟知的。参见例如, Hillyer 等, *J. Med. Chem.* 33:1541-44(1990)和 Moreau 等, *Brain Res. Bull.*,
20 29:901-04(1992)。

喷布洛尔, 其化学命名为(1-(叔丁基氨基)-2-羟基-3-(2-环戊基-苯氧基)丙烷), 用商品名 LEVATOL[®]销售。LEVATOL[®]适用于治疗轻度至中度动脉高血压。 *Physician's Desk Reference*[®] 2908-2910(第 53
25 版, 1999)。

普萘洛尔盐酸盐, 其化学命名为 1-异丙基氨基-3-(1-萘氧基)-2-丙醇盐酸盐, 用商品名 INDERAL[®]销售。INDERAL[®]适用于控制高血

压。 *Physician's Desk Reference*® 3307-3309(第 53 版, 1999)。

特他洛尔, 其化学命名为 8-(3-叔丁基氨基-2-羟基丙氧基)-二氢苯并噻喃, 由 U.S. 专利 3,960,891 号描述, 其通过引用结合到本文中。

5 使用与 5-HT_{1A} 受体拮抗剂组合的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物能够治疗或预防的疾病包括(但不局限于)抑郁、强迫观念与行为疾病、饮食紊乱、高血压、偏头痛、特发性震颤、肥大主动脉狭窄和嗜铬细胞瘤。能够治疗或预防的特殊疾病是创伤后抑郁症。

10 使用与 β -肾上腺素能拮抗剂组合的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物能够治疗或预防的疾病包括(但不局限于)心肌梗塞后抑郁。特别的 β -肾上腺素能拮抗剂包括(但不局限于)S(-)-吲哚洛尔、喷布洛尔和普萘洛尔。

15 本发明另外包括使用与非苯并二氮杂革类或非三环类药物组合的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物的方法和包含它们的药用组合物。这样的另外的药理活性化合物的实例包括(但局限于)奥氮平、丁螺环酮、羟嗪、托莫西汀、它们的药理活性代谢产物和立体异构体、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物。

20 奥氮平, 其化学命名为 2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2,3-b][1,5]苯并二氮杂革, 用商品名 ZYPREXA®销售。ZYPREXA®适用于控制精神病的症状。 *Physician's Desk Reference*® 1641-1645(第 53 版, 1999)。

25 丁螺环酮盐酸盐, 其化学命名为 8-[4-[4-(2-嘧啶基)-1-哌嗪基]丁基]-8-氮杂螺-[4.5]癸-7,9-二酮一盐酸盐, 用商品名 BUSPAR®销售。BUSPAR®适用于控制焦虑症或短期内缓解焦虑症状。 *Physician's Desk Reference*® 823-825(第 53 版, 1999)。

羟嗪盐酸盐, 其化学命名为 1-(对氯二苯甲基)-4[2-(2-羟基乙氧

基)-乙基]哌嗪二盐酸盐, 用商品名 ATARAX®销售。ATARAX®适用于焦虑症状缓解和与精神神经机能病有关的紧张且在其中焦虑为临床表现的器质性疾病状态中作为辅助药。 *Physician's Desk Reference*® 2367-2368(第 53 版, 1999)。

- 5 使用与选自劳拉西泮、托莫西汀、奥氮平、瑞帕利酮、丁螺环酮、羟嗪、地西泮的化合物组合的, 外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物能够治疗或预防的疾病包括(但不局限于)焦虑、抑郁、高血压和注意力不集中障碍。
- 10 外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物、和它们的药学上可接受的盐、溶剂合物和包合物与一种或多种以上描述的药理活性化合物的所有的组合可以是有用的和有价值的, 一些组合是特别优选的。优选组合的实例包括那些其中外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物与如下化合物
- 15 中的一种的组合:

阿普唑仑	夸西泮	阿普洛尔
溴替唑仑	替马西泮	WAY 100135
氯氮卓	三唑仑	螺哌隆
氯巴占	氯丙嗪	S(-)-哌啶洛尔
氯硝西泮	美索达嗪	R(+)-哌啶洛尔
二钾氯氮卓	疏利达嗪	外消旋哌啶洛尔
地莫西泮	醋奋乃静	(S)-UH-301
地西泮	氟奋乃静	喷布洛尔
艾司唑仑	奋乃静	普萘洛尔
氟马西尼	三氟拉嗪	特他洛尔
氟西泮	氯普噻吨	地昔帕明
哈拉西泮	替沃噻吨	可乐定
劳拉西泮	氯氮平	奥氮平

咪达唑仑	氟哌啶醇	利他林
硝西泮	洛沙平	丁螺环酮
去甲西泮	吗啡酮	羟嗪; 和
奥沙西泮	匹莫齐特	托莫西汀。
普拉西泮	瑞哌利酮	

4.1 西布曲明代谢产物的合成

通过本领域一般技术人员已知的方法，能够制备外消旋西布曲明、去甲基西布曲明和二去甲基西布曲明。参见例如，U.S.专利
 5 4,806,570号，其通过引用结合到本文中；*J. Med. Chem.*, 2540(1993)(甲苯磺酰化和叠氮物替代)；Butler, D., *J. Org. Chem.*, 36:1308(1971)(环烷基化在DMSO中)；*Tetrahedron Lett.*, 155-58(1980)(在苯中格利雅加成到腈)；*Tetrahedron Lett.*, 857(1997)(OH至叠氮物)；和Jeffery, J. E.等, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, 2583(1996)。在实施例1中提供如下
 10 制备外消旋西布曲明的优选方法。

如所述化合物的光学纯形式能够的那样，外消旋西布曲明、去甲基西布曲明和二去甲基西布曲明能够相互制备。在实施例2、3和8中提供如下的相互制备化合物的优选方法。使用本领域熟知的技术，能够制备西布曲明和它的代谢产物的光学纯对映体。优选方法
 15 为通过用光学活性拆分试剂把形成的非对映体盐分级结晶来拆分。参见例如，J. Jacques, A. Collet 和 S. H. Wilen, “对映体，外消旋物和拆分” (Wiley-Interscience, 纽约, 1981)；S. H. Wilen, A. Collet 和 J. Jacques, *Tetrahedron*. 2725(1977)；E. L. Eliel 碳化合物的立体化学 (McGraw-Hill, NY, 1962)；和 S. H. Wilen 拆分试剂和光学拆分表
 20 268(E. L. Eliel 编辑, Notre Dame 大学出版社, Notre Dame, IN, 1972)。

由于西布曲明、去甲基西布曲明和二去甲基西布曲明是碱性胺，通过加入光学纯手性酸拆分试剂，易于形成其适宜于经分级结晶分离的这些化合物的非对映体盐。适宜的拆分试剂包括(但不局限于)光

学纯酒石酸、樟脑磺酸、扁桃酸和它们的衍生物。依所使用的特殊酸拆分试剂和所使用的特殊酸对映体的溶解性质而定，从结晶的对映体或从母液能回收西布曲明、去甲基西布曲明和二去甲基西布曲明的光学纯异构体。经旋光测定法或其它的分析方法，能测定这样回收的特别的西布曲明或西布曲明的代谢产物的性质和光学纯度。

5 通过例如由 Jeffery, J. E.等, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, 2583(1996)等公开的方法，可优选直接合成外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物。直接合成外消旋去甲基西布曲明的优选方法包括把环丁腈(CCBC)还原以形成醛中间体，其随后与胺例如(但不局限于)甲胺反应。如下在实施例 4 中应用该方法。

10 直接合成外消旋去甲基西布曲明的另一个优选方法包括使 CCBC 与式 *i*-BuMX 化合物反应，其中 X 为 Br 或 I 且 M 选自 Li、Mg、Zn、Cr 和 Mn。该化合物优选具有 *i*-BuMgBr。该反应产生产物，其随后被还原，转化为包括结合于氮原子的醛的中间体，在包括加入路易斯酸的步骤中，该中间体最后转化为去甲基西布曲明。优选路易斯酸选自 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ 、 $\text{Zr}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ 、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_2\text{Cl}_2$ 、 SnCl_4 和 $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ 。最优选路易斯酸为 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 。在以下实施例 5 中应用该方法。

20 通过形成以上描述的手性盐，能够拆分去甲基西布曲明对映体。用于形成手性盐的优选手性酸包括(但不局限于)酒石酸和扁桃酸。如果使用酒石酸，优选溶剂系统包括(但不局限于)乙醇/水和异丙醇/水。如果使用扁桃酸，优选溶剂系统为乙酸乙酯/己烷。在以下实施例 6 和 7 中显示去甲基西布曲明的拆分。

25 直接合成外消旋二去甲基西布曲明的优选方法包括使 CCBC 与式 *i*-BuMX 化合物反应，其中 X 为 Br 或 I 且 M 选自 Li、Mg、Zn、Cr 和 Mn。该化合物优选具有 *i*-BuMgBr。然后在适宜的反应条件下，还原该反应的产物。在以下实施例 9 中显示该方法的应用。

通过形成以上描述的手性盐，能够拆分二去甲基西布曲明对映

体。用于形成手性盐的优选手性酸包括(但不局限于)酒石酸。优选溶剂系统包括(但不局限于)乙腈/水/甲醇和乙腈/甲醇。在以下实施例 11 和 12 中显示二去甲基西布曲明的拆分。

5 4.2 药用组合物和使用方法

在疾病或症状的急性或慢性控制中的活性成分的预防或治疗剂量的数量将随受治疗的疾病或症状的严重性和给药途径而变化。剂量和可能的给药次数也将按照患者的年龄、体重、应答和既往医疗史而变化。基于这样因素的考虑，本领域技术人员能够易于选择适宜的给药方案。

10

本领域技术人员能够易于确定用于治疗或预防在此描述的疾病的适宜的每天剂量。外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物的推荐剂量为每天大约 0.1 mg 至大约 60 mg，作为早晨每天单次剂量或作为贯穿整天的分开的剂量给予。每天剂量优选为每天大约 2 mg 至大约 30 mg，更优选为每天大约 5 mg 至大约 15 mg。

15

按照在文献中报道的和在 *Physician's Desk Reference*[®](第 53 版, 1999)中推荐的剂量，本领域技术人员能够易于确定与外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物辅助给药的另外的药理活性化合物的适宜的每天剂量范围。

20

例如，依因素例如那些以上描述的因素和所使用的具体 5-HT₃ 拮抗剂而定，本领域技术人员能够易于确定 5-HT₃ 拮抗剂的适宜的每天剂量范围。用于治疗或预防在此描述的疾病的 5-HT₃ 拮抗剂总每天剂量一般为大约 0.5 mg 至大约 500 mg，优选为大约 1 mg 至大约 350 mg，且更优选为大约 2 mg 至大约 250 mg。

25

依患者的总体应答而定，作为单次剂量或作为分开的剂量，治疗或预防性给予本发明活性成分优选以较低的剂量开始，例如，大约 2 mg 至大约 8 mg 西布曲明代谢产物和任选大约 15 mg 至大约 60 mg 的 5-HT₃ 拮抗剂，并且如果必要，增加至推荐的每天剂量。另外

依总体应答而定，推荐年龄超过 65 岁的患者应接受每天大约 5 mg 至大约 30 mg 范围内的西布曲明代谢产物的剂量。使用超出这些范围的剂量可以是必要的，药学领域技术人员能够易于确定它。

5 以上提供的剂量的量和次数被在此使用的术语“治疗有效的”、“预防有效的”和“治疗或预防有效的”所包括。当与一定量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物结合使用时，这些术语另外包括与给予外消旋西布曲明有关的相比较，其引起较少的或几乎没有副作用的一定量的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物。与外消旋西布曲明有关的副作用包括(但不局限于)仰卧和站立心率明显增加，包
10 括心动过速、增加的血压(高血压)、增加的精神运动活性、口干、龋牙、便秘、少汗、模糊不清的或模糊的视力、紧张、瞳孔放大、癫痫发作、胆石形成、肾/肝障碍、发热、关节炎、激动、下肢痉挛、压力过高、异常思维、支气管炎、呼吸困难、瘙痒、弱视、月经紊乱、淤斑/出血疾病、间质性肾炎和神经质。参见例如，*Physician's Desk*
15 *Reference*®1494-1498(第 53 版，1999)。

根据本发明方法，两种或多种活性成分的辅助给药能够是同时的、连续的或者两者皆可的。例如，多巴胺重摄取抑制剂和 5-HT₃ 拮抗剂能够作为一种组合同时的但分开给予，或经连续给药。

20 能够使用任何适宜的给药途径用于提供给患者治疗或预防有效剂量的活性成分。例如，能够使用口服、粘膜(例如，鼻、舌下、颊、直肠、阴道)、非肠道(例如，静脉、肌内)、透皮和皮下途径。优选给药途径包括口服、透皮和粘膜。如上提到的那样，给予用于治疗或预防勃起功能障碍的活性成分的路径优选为粘膜或透皮。用于这样途径适宜的剂型包括(但不局限于)透皮贴剂、眼科溶液剂、喷雾剂
25 和气溶胶。透皮组合物也采用霜剂、洗剂和/或乳剂的形式，它们能包含在适宜的粘合剂中以用于皮肤或者能包含在基质型或贮库型的透皮贴剂中，这在本领域中对于该目的是常规的。

优选经皮剂型为“贮库型”或“基质型”贴剂，它们应用于皮

5 肤且使用一段特定时间来使得要求量的活性成分穿透。例如，如果活性成分为西布曲明代谢产物，优选贴剂使用 24 小时并提供每天大约 0.1 mg 至大约 60 mg 的总日剂量。日剂量优选为每天大约 2 mg 至大约 30 mg，更优选为每天大约 5 mg 至大约 15 mg。必要时用新鲜贴剂替换现在的贴剂以提供活性成分恒定给予至患者。

本发明其它的剂型包括(但不局限于)片剂、扁囊剂、糖锭剂、锭剂、分散剂、混悬剂、栓剂、膏剂、泥罨剂(泥敷剂)、糊剂、粉剂、敷剂、霜剂、硬膏剂、溶液剂、胶囊剂、软弹性明胶胶囊剂和贴剂。

10 在一个实施方案中，本发明药用组合物和剂型包含多巴胺重摄取抑制剂，例如外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物，和任选另外的药理活性化合物，例如 5-HT₃ 拮抗剂。优选外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物为 (+)-去甲基西布曲明、(-)-去甲基西布曲明、(±)-去甲基西布曲明、(+)-二去甲基西布曲明、(-)-二去甲基西布曲明和(±)-二去甲基西布曲明。
15 药用组合物和剂型能够含有本领域技术人员已知的药学上可接受的载体和任选其它的治疗成分。

在实际使用中，按照常规药用混合技术，活性成分能够与药用载体结合成紧密的混合物。依给药要求的制剂形式而定，载体能够采用种类广泛的形式。在制备口服剂型的组合物中，任何常用的药用介质能够用作载体，例如在口服液体制剂(例如，混悬剂、溶液剂和酞剂)或气溶胶的情况中，载体有水、甘油、油类、醇类、矫味剂、防腐剂和着色剂等；或者载体例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、颗粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂能够用于口服固体制剂的情况中，
20 优选不使用乳糖的用途。例如，适宜的载体包括散剂、胶囊剂和片剂，伴随固体口服制剂优选超过液体制剂。

25 由于它们易于给药，片剂和胶囊剂代表最有利的口服单位剂型，在这种情况下使用固体药用载体。如果要求，通过标准水或非水技术能够把片剂包衣。

除以上列出的普通剂型外，活性成分也能通过以下本领域一般技术人员熟知的控制释放方法或传递装置给药，例如在 U.S. 专利 3,845,770 号、3,916,899 号、3,536,809 号、3,598,123 号和 4,008,719 号、5,674,533 号、5,059,595 号、5,591,767 号、5,120,548 号、5,073,543 号、5,639,476 号、5,354,556 和 5,733,566 号中描述的那些方法，这些公开通过引用结合到本文中。使用例如羟基丙基甲基纤维素、其它 5 的聚合物基质、凝胶、可透性膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、或微球或它们的组合以变化的比例提供要求的释放模式，能够使用这些剂型来提供缓慢释放或控制释放一种或多种活性成分。能够易于选择本领域一般技术人员已知的适宜的控制释放制剂 10 包括那些在此描述的制剂与本发明药用组合物一起使用。本发明因此包括适宜于口服给药的单一单位剂型，例如(但不局限于)适宜于控制释放的片剂、胶囊剂、凝胶剂(gelcaps)和扁囊剂。

所有控制释放药用产品具有一个普遍目的，改善以超过经它们的非控制释放对应物得到的药物治疗。最佳设计的控制释放制剂在 15 医学治疗中的用途其特征为在最短的时间内使用最少的药物物质来治愈或控制疾病。控制释放制剂的优点包括：1)扩展药物的活性；2)减少给药次数；和 3)增加患者的顺应性。另外，控制释放制剂能够用于影响起效时间或其它的特性，例如药物血液水平，且因此 20 能够影响副作用的发生率。

大多数控制释放制剂被设计为最初释放一定量的药物以及时产生要求的 25 治疗作用，且逐渐和连续释放其它的量的药物以在延长的时间区间维持治疗作用的水平。为维持药物在体内的这种恒定水平，所述药物必须在替代药物代谢和从体内排泄的量的速率下从剂型中释放。通过多种诱导物能够刺激活性成分控制释放，包括(但不局限于)pH、温度、酶、水、或其它的生理条件或化合物。

本发明适宜于口服给药的药用组合物能够作为不连续的剂型呈现，例如各含有预定量的作为散剂或以颗粒存在的活性成分的胶囊

剂、扁囊剂、或片剂、或气溶胶喷雾剂、溶液剂、或以水或非水液体存在的混悬剂、水包油乳剂、或油包水液体乳剂。这样的剂型能够通过任何药学方法制备，但是所有的方法包括把活性成分与含有一种或多种必需成分的载体结合在一起的步骤。一般组合物通过使
5 活性成分与液体载体或粉末状的固体载体或者两者均匀和紧密地混合，并且然后，如果必要，把产物压制成形为要求的制剂。

例如，通过任选与一种或多种辅助成分压制或模压，能够制备片剂。通过在适宜的机械上压制任选与赋形剂例如(但不局限于)粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或崩解剂混合的，以自由
10 流动的形式例如粉末或颗粒存在的活性成分，能够制备压制片剂。通过在适宜的机械上把用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物模压成型，能够制备模压片剂。

本发明另外包括无乳糖药用组合物和剂型。在西布曲明制剂中，乳糖用作赋形剂。参见例如，*Physician's Desk Reference*[®]1494(第53
15 版，1999)。然而，不像母体药物那样，去甲西布曲明和二去甲西布曲明分别为仲胺和伯胺，且这样暴露于乳糖一段时间后能够部分分解。因此，包含西布曲明代谢产物的本发明组合物优选含有极少量的乳糖(如果有的话)而不是单-或二糖。如在此使用的那样，术语“无乳糖”意指乳糖存在的量，如果有的话，基本上不足以增加活性成分
20 的降解速率。

本发明无乳糖组合物可包含本领域熟知的且在
USP(XXI)/NF(XVI)中列出的赋形剂，其通过引用结合到本文中。无乳糖组合物一般包含活性成分、药学上可适配的和药学上可接受的量的粘合剂/填充剂和润滑剂。优选无乳糖剂型包含活性成分、微晶
25 纤维素、预凝胶化的淀粉和硬脂酸镁。

本发明另外包括含有活性成分的无水药用组合物和剂型，因为水能够促使一些化合物的降解。例如，在药用领域中加入水(如5%)作为刺激长期贮存以测定特性例如制剂在一段时间的贮存期限或稳

定性的方法被广泛接受。参见例如, Jens T. Carstensen, 药物稳定性: 原理与实践, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第379-80页。事实上, 水和热加速分解。因此, 水对制剂的作用可具有很大的意义, 因为在制剂的制备、加工、包装、贮存、运输和使用期间普遍遇到水分或湿度问题。

使用无水或含有低水分的成分和低水分或低湿度的条件, 能够制备本发明无水药用组合物和剂型。含有乳糖的外消旋或光学纯的西布曲明代谢产物的药用组合物和剂型优选为无水的, 假若预计在制备、包装和/或贮存期间会与水分和/或湿度有相当的接触。

应制备和贮存无水药用组合物以便维持它的无水性质。因此, 优选使用已知的材料包装无水组合物以防止接触水为此, 将它们包含在适宜的制剂盒内。适宜的包装的实例包括(但不局限于)气密封接的箔片、塑料等、单位剂量容器、泡罩包装和对开填料压盖(strip packs)。

在这方面, 本发明包括制备包含活性成分的固体药用制剂的方法, 该方法包括在无水或低水分/湿度条件下使活性成分与赋形剂(例如, 乳糖)混合, 其中所述成分基本不含有水。该方法进一步包括在低水分条件下包装无水或非吸湿固体制剂。通过使用这样的条件, 降低与水接触的风险并且可预防或基本上降低活性成分的降解。

适宜用于药用组合物和剂型的粘合剂包括(但不局限于)玉米淀粉、马铃薯淀粉、或其它的淀粉、明胶、天然和合成的胶例如阿拉伯胶、藻酸钠、藻酸、其它的藻酸盐、粉末状黄蓍胶、瓜耳胶、纤维素和它的衍生物(例如, 乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预凝胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如, 2208号、2906号、2910号)、微晶纤维素和它们的混合物。

微晶纤维素的适宜的形式包括例如作为 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581 和 AVICEL-PH-105(从 FMC 公司、

American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA, U.S.A.得到)销售的材料。举例说明的适宜的粘合剂是作为 AVICEL RC-581 销售的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。适宜的无水或低水分赋形剂或添加剂包括 AVICEL-PH-103TM 和淀粉 1500 LM。

5 在此公开的用于药用组合物和剂型的适宜的填充剂的实例包括(但不局限于)滑石粉、碳酸钙(例如, 颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末纤维素、葡聚糖、高岭土、甘露糖醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预凝胶化淀粉和它们的混合物。在本发明药用组合物中的粘合剂/填充剂一般以大约 50%至大约 99%(重量)的药用组合物的量出现。

10 崩解剂被用于本发明组合物以提供当暴露于水环境时崩解的片剂。崩解剂太多将产生可在瓶中崩解的片剂。太少则不足以使崩解发生并因此改变活性成分从剂型中的释放速率和程度。因此, 既不能太少也不能太多改变活性成分的释放的足够量的崩解剂应该用于形成在此公开的化合物的剂型中。依制剂类型和给药模式而定, 可
15 改变所用崩解剂的量, 这是本领域一般技术人员易于分清的。一般为大约 0.5%至大约 15%(重量)的崩解剂, 优选为大约 1%至 5%(重量)的崩解剂, 能够用于药用组合物。

 能够用于形成本发明药用组合物和剂型的崩解剂包括(但不局限于)琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、polacrilin 钾、乙醇酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其它的
20 淀粉、预凝胶化的淀粉、其它的淀粉、白陶土、其它的藻酸铵、其它的纤维素、胶或它们的混合物。

 能够用于形成本发明药用组合物和剂型的润滑剂包括(但不局限于)硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻矿物油、甘油、山梨醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其它的二元醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石
25 粉、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或它们的混合物。另外的润滑剂包括, 例如 Syloid 硅胶(AEROSIL 200, 由巴

尔的摩的 W. R. Grace 公司制备, MD)、合成硅的凝聚型气溶胶(由 Plano 的 Degussa 公司制备, 得克萨斯州)、CAB-O-SIL(由波士顿的 Cabot 公司销售的热解二氧化硅产物)、或它们的混合物。任选加入润滑剂, 一般用少于大约 1%(重量)的药用组合物的量。

5 包含西布曲明代谢产物的本发明剂型优选含有大约 0.1 mg 至大约 60 mg 代谢产物或它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或包合物。例如每一片剂、扁囊剂或胶囊剂包含大约 0.1 mg 至大约 60 mg 活性成分。所述片剂、扁囊剂或胶囊剂更优选包含三种剂量中的任何一种, 例如大约 10 mg、大约 20 mg、或大约 30 mg 外消旋或光学纯的
10 西布曲明代谢产物(如无乳糖划痕片剂, 优选的剂型)。

按照以下实施例进一步定义本发明。对那些本领域技术人员显而易见的许多改进包括材料和方法两者)能够在不偏离本发明的范围的情况下实施。

15 5. 实施例

实施例 1-2 描述外消旋和光学纯的西布曲明的制备。

实施例 3-8 描述外消旋和光学纯形式的去甲基西布曲明(DMS)的制备。在这些实施例的每一个实施例中, 使用 Chirobiotic V 分析柱(10 μ m, 4.6 mm x 25 mm), 以 20 mM 乙酸铵/IPA(65:35)作为流动相, 测定 DMS 的对映体纯度。将 UV 检测器设置到 222 nm 的波长。
20

实施例 9-12 描述外消旋和光学纯形式的二去甲基西布曲明(DDMS)的制备。在这些实施例的每一个实施例中, 使用 ULTRON ES-OVM 分析柱(150 mm x 4.6 mm), 以 0.01 M KH_2PO_4 /MeOH(70:30)作为流动相, 测定 DDMS 的对映体纯度。将 UV 检测器设置到 200 nm
25 的波长。

实施例 13-14 描述测定本发明化合物结合亲和性的方法和使用这些方法测定的结合亲和性。

最后, 实施例 15 描述包含本发明化合物的口服制剂。

5.1. 实施例 1: 西布曲明的合成

1-(4-氯苯基)环丁烷腈的合成

在室温下, 伴随机械搅拌下, 于 1 小时期间内, 向 NaH(17.6 g 60%, 用己烷洗涤)在二甲基亚砜(150 mL)中的悬浮液中加入氯代苄基腈
5 (30.3 g)和 1,3-二溴丙烷(22.3 mL, 44.5 g)。将反应混合物搅拌另外 1 小时, 缓慢加入异丙醇(10 ml)以骤冷过量的 NaH。加入水(150 mL)。用叔丁基甲基醚 (MTBE)(2x200 mL)提取反应混合物, 并用水(3x200 mL)、盐水洗涤合并的提取液, 且经 $MgSO_4$ 干燥。用旋转蒸发器除去溶剂, 并将最终产物经蒸馏纯化, 得到为浅黄色油的标题化合物(22
10 g, 56%), bp 110-120 °C/1.0 mmHg。将产物经 1H NMR 检定。

1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基胺的合成

将异丁基镁溴化物(2 M, 108 mL)在乙醚中的溶液(Aldrich)浓缩以除去大部分乙醚。将残余物溶于甲苯(150 mL)中, 随后加入以上制备的腈(22 g)。将反应混合物加热至 105 °C 反应 17 小时。把反应混合物
15 冷却至室温, 并加入到 $NaBH_4$ 在异丙醇(450 mL)中的浆状物中。在回流下, 将反应混合物加热 6 小时, 冷却至室温并浓缩。将残余物用水(350 mL)稀释, 且用乙酸乙酯(3x200 mL)提取。用水(100 mL)洗涤合并的提取液, 干燥($MgSO_4$), 且浓缩, 得到 24.2 g 粗产物(83%)。

20

西布曲明游离碱的合成

将 1-[1-(4-氯苯基)环丁基]-3-甲基丁基胺的合成(21.6 g)加入到甲酸(27 mL)和甲醛水溶液(46 mL)中。将反应混合物加热至 85-95 °C 18 小时并冷却至室温。加入 30% NaOH 直到混合物呈碱性(pH>11)。将
25 溶液用氯仿(3x200 mL)提取并合并提取液且用水和盐水洗涤并浓缩, 得到 15 g 产物。

西布曲明 HCl

将西布曲明游离碱(2.25 g)溶于 MTBE(20 mL)中并将该溶液加入

到 20 mL 在乙醚中的 1M HCl 中。将反应混合物搅拌 30 分钟，并经过滤收集固体，干燥后，得到 1.73 g。将产物经 $^1\text{H NMR}$ 检定。

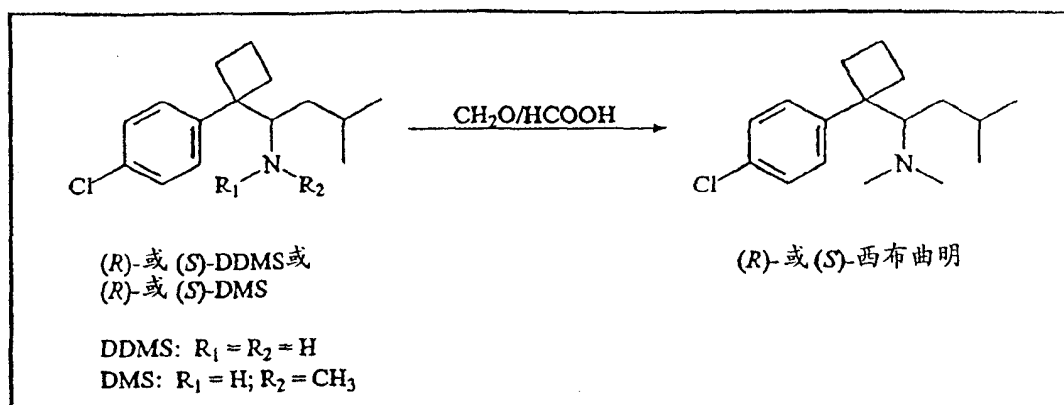
西布曲明的拆分

- 5 将 12.3 g 外消旋的西布曲明溶于乙酸乙酯(85 mL)中，并向那里加入 21.7 g L-二苄基酒石酸(“L-DBTA”)在乙酸乙酯(85 mL)中的溶液。将反应混合物加热至回流并冷却至室温。收集白色沉淀(盐的对映体过量为约 85%)。然后将固体悬浮于 220 mL 乙醚中并在回流下加热 30 分钟。收集固体，得到 >95% 的对映体过量。将盐在异丙醇(450
- 10 mL)中进一步结晶，得到 11.3 g 具有 >99.3% 对映体过量的盐(-)-西布曲明 L-DBTA(收率 76%)。通过用饱和 NaHCO_3 水溶液处理盐得到游离碱并用氯仿提取。通过如同以上描述的那样，用 HCl/ Et_2O 处理游离碱，得到(-)-西布曲明 HCl 盐。HCl 盐的旋光性为 $[\alpha] = 3.15(c=0.9, \text{H}_2\text{O})$, $^1\text{H NMR } ^{13}\text{C}(\text{CD}_3\text{OD})$, 和 $M^+ = 279$ 。用 NaOH 处理拆分手液，
- 15 得到部分富集的(+)-西布曲明并然后如同以上描述的那样，用 D-DBTA 处理，得到具有 >99.3% 对映体过量的(+)-西布曲明-D-DBTA 盐。经 ^1H 和 $^{13}\text{C NMR}$ 检定西布曲明对映体: $M^+ = 279$ 。也经 HPLC 和手性 HPLC 检定该物质。

20

5.2. 实施例 2. 来自它的代谢产物的西布曲明

在适宜的反应条件下，也可通过去甲基西布曲明的甲基化或二去甲基西布曲明的二甲基化制备外消旋和光学纯的西布曲明。该方法的一个实例显示在流程 1 中。



5

流程 1

5.3. 实施例 3. 来自西布曲明的去甲基西布曲明

将(-)-西布曲明(1.25 g)溶于甲苯(90 mL)中并加入二乙基偶氮二羧酸酯(“DEAD”)(0.8 g, 1.1 当量)。在 50°C 下，将反应混合物加热 6 小时，并加入 0.8 g DEAD。在 50°C 下，将反应物加热另外 6 小时，冷却至室温并在真空下除去甲苯。将残余物悬浮于 45 mL 乙醇和 45 mL 饱和 NH_4Cl 水溶液中。在回流下，将反应混合物加热 3 小时。把反应混合物冷却至室温并浓缩以除去乙醇。加入 NaHCO_3 水溶液直到浓缩液呈碱性。用二氯甲烷(3x50 mL)提取碱性浓缩液。合并提取液，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到粗产物。快速柱层析法(SiO_2)(乙酸乙酯/TEA 99:1)得到 0.43 g 产物。经 ^1H 和 ^{13}C NMR 检定， $M^+ = 266$ ，和旋光性 $[\alpha] = -10.6$ ， $c = 3.3$ ，(CHCl_3)。相似地制备其他的对映体和外消旋体并如同(-)-异构体一样检定该异构体。

20 去甲基西布曲明盐酸盐异构体的合成

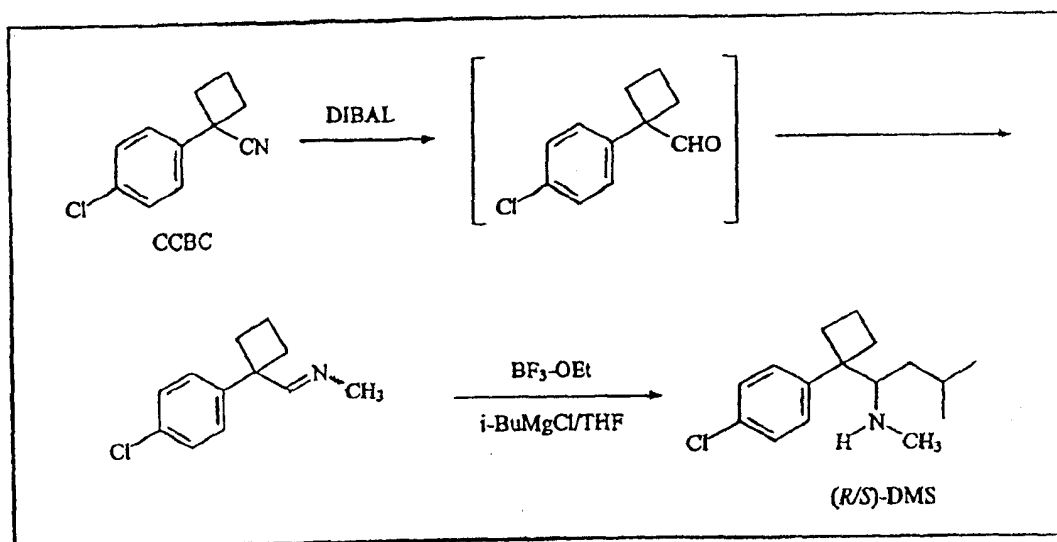
在 0°C 下，向(-)-去甲基西布曲明(0.78 g)在乙酸乙酯(5 mL)中的

溶液中加入 HCl/乙醚(1 M, 5 mL)。将反应混合物搅拌 1 小时并经过滤收集固体。然后干燥固体, 得到 0.68 g 白色固体。经 ^1H 和 ^{13}C NMR(DMSO- d_6) 检定产物, 并经 HPLC 测定 >99% 的化学纯度。 $[\alpha] = -5^\circ$ ($c=0.5, \text{H}_2\text{O}$)。以同样的方法制备和检定外消旋体和其它的对映体。

5

5.4. 实施例 4. (*R/S*)-去甲基西布曲明

制备外消旋去甲基西布曲明((*R/S*)-DMS)的另一个方法显示在流程 2 中并详细描述如下:



10

流程 2

1-(4-氯苯基)-1-环丁基甲醛的制备

按照流程 2, 将二异丁基铝氢化物(DIBAL-H)(87 mL, 1 M 在 THF 中, 87.0 mmol)加入到维持在 -20°C 下的 1-(4-氯苯基)环丁腈(CCBC; 10 g, 52.1 mmol)的溶液中。在 0°C 下, 将生成的混合物搅拌 4-5 小时并
15 然后倾入到 10% 枸橼酸水溶液中且用 200 mL MTBE 稀释。在室温下, 将混合物搅拌 3-4 小时。用 MTBE(1x50 mL)洗涤水层并经 MgSO_4 干燥合并的有机层且浓缩, 得到 9 g(89%)为油的以上标题的醛。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H), 7.35–7.06 (m, 4H), 2.77–2.68 (m, 2H), 2.43–2.32 (m, 2H), 2.06–1.89 (m, 2H)。 ^{13}C NMR δ 198.9, 139.4, 132.9, 128.9, 127.8,

57.1, 28.3, 15.8.

1-(4-氯苯基)-1-环丁基 N-甲基甲亚胺(carbamine)的制备

在室温下, 将 1-(4-氯苯基)-1-环丁基甲醛(3 g, 15.4 mmol)和甲基
5 胺(12 mL, 40%水溶液 w/w, 154 mmol)的混合物搅拌 18-40 小时。用
MTBE(2x50 mL)提取反应混合物。将合并的有机层经 K_2CO_3 干燥并
浓缩, 得到 2.5 g(78%)为油的以上标题的亚胺。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.65
(m, 1H), 7.33-7.11 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.69-2.44 (m, 2H), 2.44-2.34 (m,
2H), 2.09-1.84 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 168.0, 144.0, 131.8, 128.4, 127.4,
10 50.6, 47.6, 30.6, 15.8.

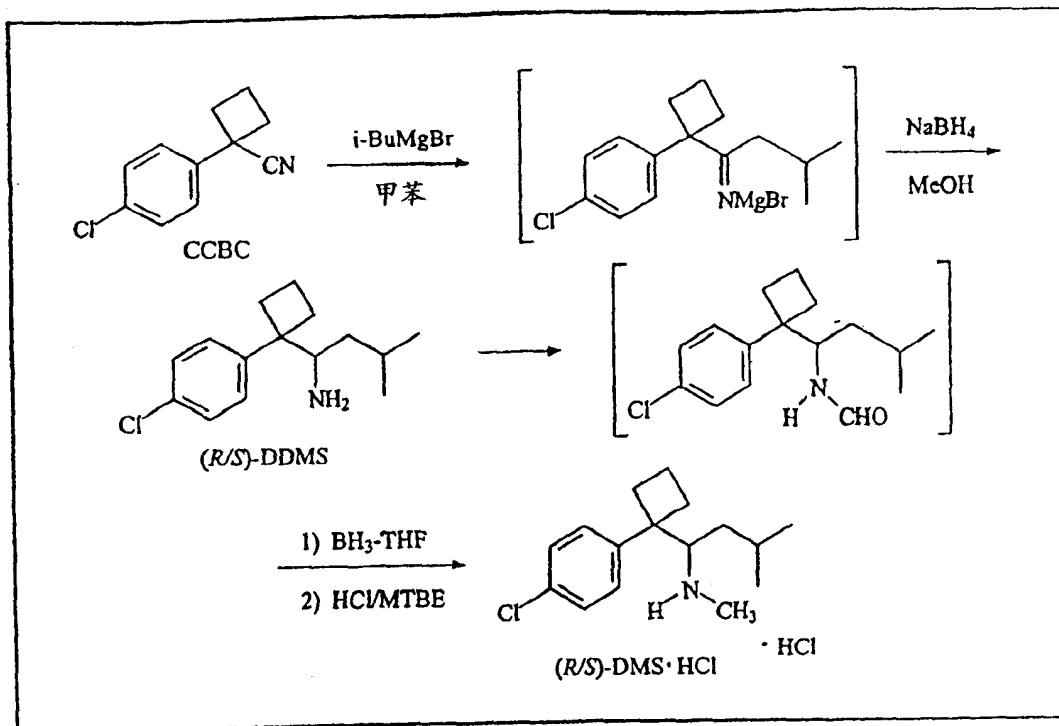
1-(4-氯苯基)-N-甲基-2-(2-甲基丙基)环丁基甲胺的制备

向冷却至 $0^\circ C$ 的 1-(4-氯苯基)-1-环丁基 N-甲基甲亚胺(0.5 g, 2.4
mmol)的溶液中加入 $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.34 g, 2.4 mmol)。将混合物搅拌 1 小
15 时并然后冷却至 $-78^\circ C$ 。在该温度下, 加入溴化异丁基镁(2.5 mL, 2 M
在乙醚中, 5 mmol)以形成混合物, 将其在 $-78^\circ C$ 下搅拌 2 小时并然后
温热至室温且搅拌过夜。将反应物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液(10 mL)骤冷
并用 MTBE(15 mL)稀释。经 $MgSO_4$ 干燥有机层, 浓缩, 并经硅胶层
析法纯化(用在乙酸乙酯中的 1% NEt_3 洗脱), 得到 380 mg 为油的以上
20 标题的胺。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35-7.19 (m, 4H), 2.65-2.74 (m, 1H),
2.57 (s, 3H), 2.20-2.56 (m, 5H), 1.60-2.00 (m, 3H), 1.20-1.00 (m, 2H),
0.95-0.90 (m, 6H), 0.67-0.60 (m, 1H)。 ^{13}C NMR δ 144.7, 131.3, 129.1,
127.4, 65.5, 51.7, 41.4, 37.4, 33.7, 32.3, 25.4, 24.0, 22.0, 16.3.

25

5.5. 实施例 5. (R/S)-去甲基西布曲明·HCL

制备外消旋去甲基西布曲明盐酸盐((R/S)-DMS·HCl)的方法显示在流程 3 中:



5

流程 3

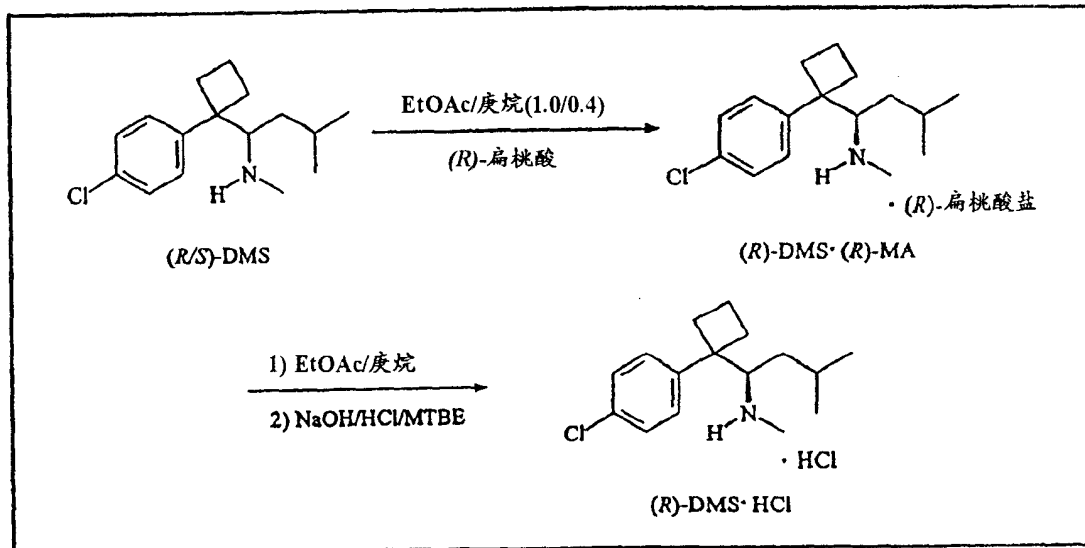
按照流程 3, 将甲苯(150 mL)和 CCBC(50.0 g, 261 mmol)在甲苯(45 mL)中的溶液加入到溴化异丁基镁在 THF 中的溶液(392 mL, 1M 在 THF 中, 392 mmol)中。将生成的混合物蒸馏直到内部温度达到 105-110 °C 并然后在温度范围下回流 2-4 小时。然后将反应混合物冷却至 0 °C 并用甲醇(295 mL)猝灭。在 0 °C 下, 于 15 分钟内, 向反应混合物中分批加入 NaBH_4 (11 g, 339 mmol)。搅拌 15 分钟后, 将反应混合物转移至 2N HCl 水溶液(365 mL)中。蒸馏有机相直到内部温度达到 105 °C, 并然后使之冷却至室温。然后向反应混合物中加入甲酸(24 g, 522 mmol), 然后将其加热至回流(92-96 °C) 6-8 小时, 之后将反应混合物蒸馏直到内部温度达到 108 °C。然后将混合物冷却至 10 °C 并加入

15

BH₃·THF(653 mL, 1.0 M, 653 mmol)。将生成的混合物加热至回流(69 °C)15 小时。然后将混合物冷却至 5 °C, 与甲醇(105 mL)合并, 并再次回流 45 分钟。将反应混合物蒸馏直到内部温度达到 116 °C, 并然后使之冷却至 25 °C。然后向混合物中加入在 MTBE 中的盐酸(373 g, 18 wt%的 HCl, 1840 mmol), 得到白色浆状物, 将其回流 1 小时并然后过滤, 得到 62.3 g(79.0%)的(R/S)-DMS·HCl。NMR (CDCl₃): ¹H(d), 0.85-1.1 (m, 6H), 1.24-1.5 (b, 2H), 1.65-2.14 (b, 4H), 2.2-2.5 (b, 4H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.4-3.6 (b, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 9.0-9.5 (b, 2H)。 ¹³C(d): 15.5, 21.4, 23.5, 24.7, 31.4, 32.4, 33.2, 35.9, 49.1, 64.2, 128.5, 129.4, 133.0, 141.6。

5.6. 实施例 6. (R)-去甲基西布曲明·HCl

制备(R)-去甲基西布曲明盐酸盐((R)-DMS·HCl)的方法显示在流程 4 中并详细描述如下:



流程 4

(R)-DMS 的 (R)-扁桃酸盐的形成

将(R/S)-去甲基西布曲明 HCl((R/S)-DMS·HCl)(60 g)加入到乙酸乙酯(300 mL)中并将生成的混合物冷却至 0 °C。然后向反应混合物中加

入 NaOH 水溶液(1.5 N, 300 mL), 然后将其搅拌 30 分钟。分离有机相, 用水(150 mL)洗涤, 并浓缩。然后向浓缩的有机相中加入(*R*)-扁桃酸(30.3 g), 乙酸乙酯(总计 510 mL)和庚烷(204 mL)。然后将生成的混合物加热至回流 1 小时, 之后冷却至 20-23°C。过滤生成的浆状物, 得到 36.4 g(43.8%)的(*R*)-去甲基西布曲明·(*R*)-扁桃酸盐((*R*)-DMS·(*R*)-MA; 95.5%对映体过量)。

(*R*)-DMS·(*R*)-MA 的富集

将(*R*)-DMS·(*R*)-MA(30 g, 0.072 mmol)、乙酸乙酯(230 mL)和庚烷(230 mL)的混合物加热至回流 1 小时。冷却至 20-23°C 后, 将产物过滤并干燥, 得到 29.6 g(98%)的(*R*)-DMS·(*R*)-MA(99.9%对映体过量)。

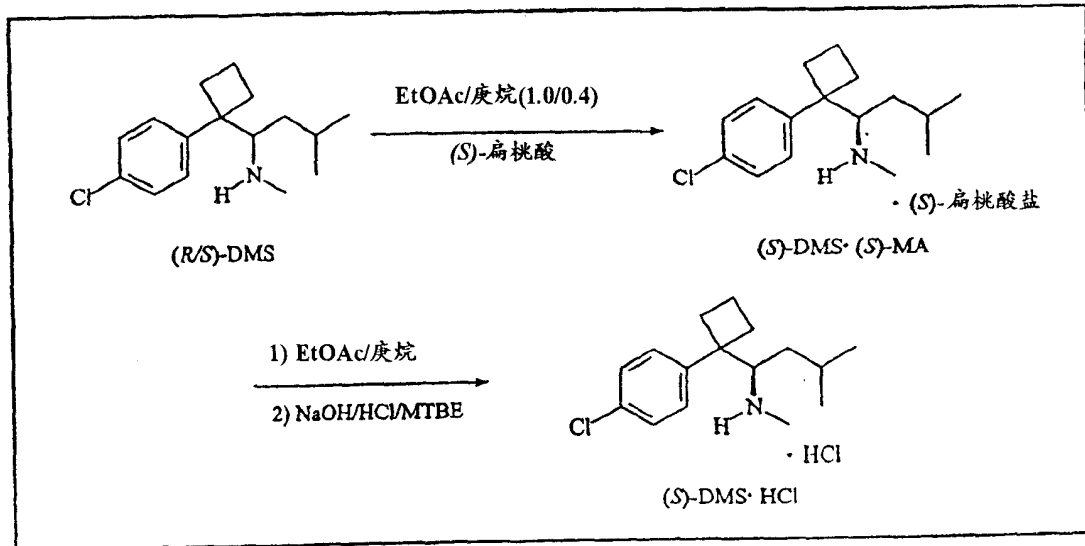
(*R*)-DMS 的 HCl 盐的形成

将(*R*)-DMS·(*R*)-MA(50 g, 0.12 mol)、NaOH(100 mL; 3.0 N)和甲苯(500 mL)的混合物搅拌 30 分钟。用水(200 mL)洗涤有机相, 浓缩至大约 300 mL, 并冷却至室温。然后向混合物中缓慢加入 HCl/MTBE(100 mL, 14%, 0.34 mol)以形成(*R*)-DMS·HCl。搅拌 30 分钟后, 将浆状物过滤并将生成的湿滤饼用 MTBE 洗涤两次且干燥, 得到 34.5 g(95.5%)的(*R*)-DMS·HCl(99.9%对映体过量; 99.9%化学纯根据 NMR)。NMR (CDCl₃): ¹H(δ), 0.85-1.1 (m, 6H), 1.24-1.5 (b, 2H), 1.65-2.14 (b, 4H), 2.2-2.5 (b, 4H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.4-3.6 (b, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 9.0-9.5 (b, 2H)。 ¹³C(δ): 15.5, 21.4, 23.5, 24.7, 31.4, 32.4, 33.2, 35.9, 49.1, 64.2, 128.5, 129.4, 133.0, 141.6。

25

5.7. 实施例 7. (S)-去甲基西布曲明·HCL

制备(S)-去甲基西布曲明盐酸盐((S)-DMS·HCl)的方法显示在流程 5 中并详细描述如下:



5

流程 5

(S)-DMS 的(S)-扁桃酸盐的形成

按照流程 5, 将(R/S)-DMS·HCl(5.0 g)、NaOH(1.5 N, 20 mL)和乙酸乙酯(50 mL)的混合物搅拌 30 分钟。将有机相用水(20 mL)洗涤并浓缩, 得到去甲基西布曲明游离碱(4.2 g, 96%)。

10

将去甲基西布曲明游离碱(1.1 g, 4.1 mmol)与(S)-扁桃酸(0.62 g, 4.1 mmol)、乙酸乙酯(11 mL)和庚烷(4.4 mL)合并。将生成的混合物加热至回流 30 分钟并冷却至 20-23°C。过滤生成的浆状物, 得到 0.76 g 的(S)-去甲基西布曲明·(S)-扁桃酸盐((S)-DMS·(S)-MA)(96%对映体过量)。

15

(S)-DMS·(S)-MA 的富集

将(S)-去甲基西布曲明·(S)-扁桃酸盐(0.76 g)、乙酸乙酯(5 mL)和庚烷(5 mL)的混合物加热至回流 1 小时。冷却至 20-23°C 后, 将产物

过滤并干燥, 得到 0.72 g(95%)的(S)-DMS·(S)-MA(99.9%对映体过量)。

从(S)-DMS·(R)-MA 的母液中回收(S)-DMS 的(S)-扁桃酸盐

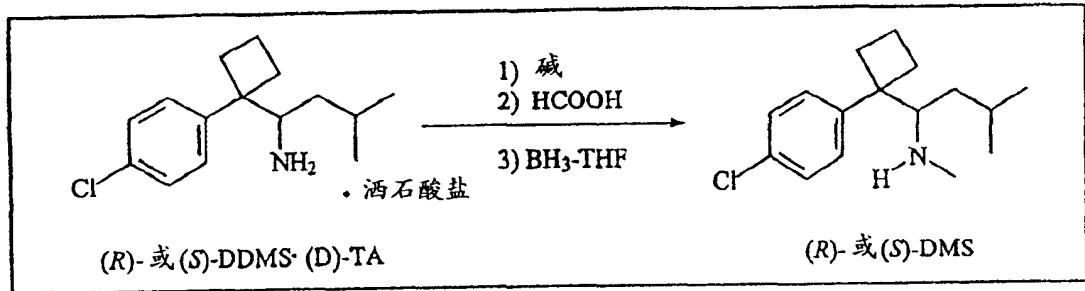
向(S)-DMS·(R)-MA 在乙酸乙酯-庚烷中的溶液(67%对映体过量母液)中加入 NaOH(3 N, 400 mL)并将反应混合物搅拌 30 分钟。用水洗涤有机相并浓缩。向生成的残余物(130 g, 0.49 mol 和 67%对映体过量)中加入(S)-扁桃酸(28.5 g, 0.49 mol)、乙酸乙酯(1400 mL)和庚烷(580 mL)。将混合物加热至回流 1 小时并然后缓慢冷却至室温。将生成的浆状物过滤并干燥, 得到 147 g(86%基于(S)-异构体)的(S)-DMS·(S)-MA(99.9%对映体过量)。

(S)-DMS 的 HCl 盐的形成

将(S)-去甲基西布曲明·(S)-扁桃酸盐(20 g, 0.048 mol)加入到 NaOH(60 ml, 3.0 N)和甲苯(200 mL)的混合物中。将混合物搅拌 30 分钟并然后用水(100 mL)洗涤有机相, 浓缩至大约 100 mL, 并冷却至室温。然后向混合物中缓慢加入在 MTBE 中的盐酸(40 mL, 14%, 0.13 mol) 以形成(S)-DMS·HCl。搅拌 30 分钟后, 将浆状物过滤并将生成的湿滤饼用 MTBE 洗涤两次且干燥, 得到 14 g(96.7%)的(S)-DMS·(L)-MA(99.9%对映体过量; 99.9%化学纯)。NMR (CDCl₃): ¹H(δ), 0.84-1.1 (m, 6H), 1.25-1.5 (b, 2H), 1.65-2.15 (b, 4H), 2.2-2.5 (b, 4H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.4-3.6 (b, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 9.0-9.5 (b, 2H)。¹³C(δ): 15.5, 21.4, 23.5, 24.7, 31.4, 32.4, 33.2, 35.9, 49.1, 64.2, 128.5, 129.4, 133.0, 141.6。

5.8. 实施例 8. 来自二去甲基西布曲明的去甲基西布曲明

在适宜的反应条件下,也可根据二去甲基西布曲明甲基化来制备外消旋和光学纯的二去甲基西布曲明。该方法的一个实例显示在流程 6 中。



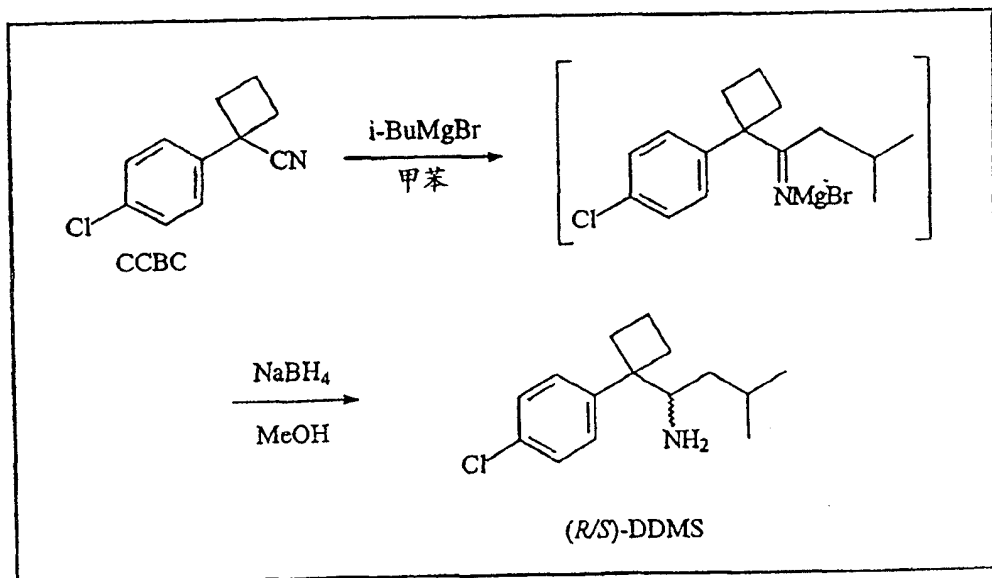
5

流程 6

5.9. 实施例 9. (R/S)-二去甲基西布曲明

制备外消旋二去甲基西布曲明游离碱((R/S)-DDMS)的优选方法显示在流程 7 中并详细描述如下。

10



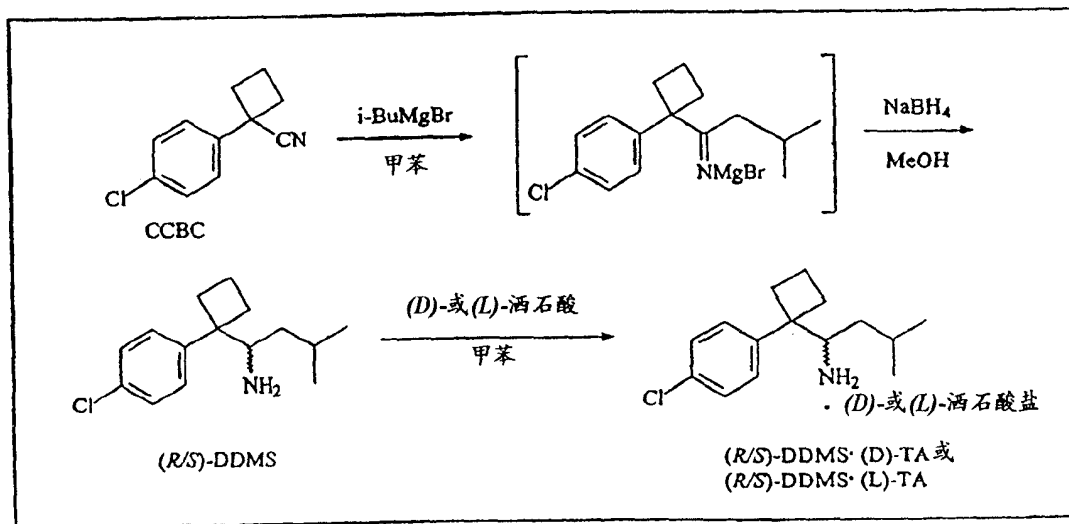
流程 7

按照流程 7, 向 1 L 三颈圆底烧瓶中加入溴化异丁基镁(200 mL,

2.0 M 在乙醚中)和甲苯(159 mL)并将生成的混合物蒸馏以除去大部分的乙醚。将混合物冷却至 20℃ 后, 加入在甲苯(45 mL)中的 CCBC(50.0 g), 并将生成的混合物回流 2-4 小时。然后将反应混合物冷却至 0℃ 并向其中加入甲醇(300 mL), 随后缓慢加入 NaBH₄(11 g)。然后在大约 0-10℃ 下将生成的混合物搅拌 15 分钟。然后, 保持在 0℃ 下, 将反应混合物缓慢加入到 HCl 水溶液(365 mL, 2N)中, 并伴随连续搅拌下将生成的混合物温热至室温。分离有机相后, 用甲苯(200 mL)洗涤水相。将合并的有机相用水(200 mL)洗涤并浓缩, 得到(*R/S*)-DDMS(55 g, 85%)。NMR (CDCl₃): ¹H(δ), 0.6-0.8 (m, 1H), 0.8-1.0 (m, 6H), 1.1-1.3 (m, 1H), 1.6-2.6 (m, 7H), 3.0-3.3 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 4H)。 ¹³C(δ): 15.4, 21.5, 24.3, 24.7, 31.5, 31.9, 41.1, 50.73, 56.3, 127.7, 129, 131.6, 144.2。

5.10. 实施例 10. (*R/S*)-二去甲基西布曲明·(*D*)-酒石酸盐

制备外消旋的二去甲基西布曲明(*D*)-酒石酸盐((*R/S*)-DDMS-(*D*)-TA)的优选方法显示在流程 8 中。应该指出以类似的方法可制备外消旋的二去甲基西布曲明(*L*)-酒石酸盐((*R/S*)-DDMS·(*L*)-TA)。



流程 8

按照流程 8, 将外消旋的二去甲基西布曲明(15.3 g)和甲苯(160 mL)

的混合物加热至 70-80°C 并缓慢加入在水(20 mL)和丙酮(10 mL)中的
(D)-酒石酸(9.1 g)。将生成的混合物回流 30 分钟, 之后经蒸馏除去水
和丙酮。将生成的混合物冷却至室温, 得到浆状物, 然后将其过滤。

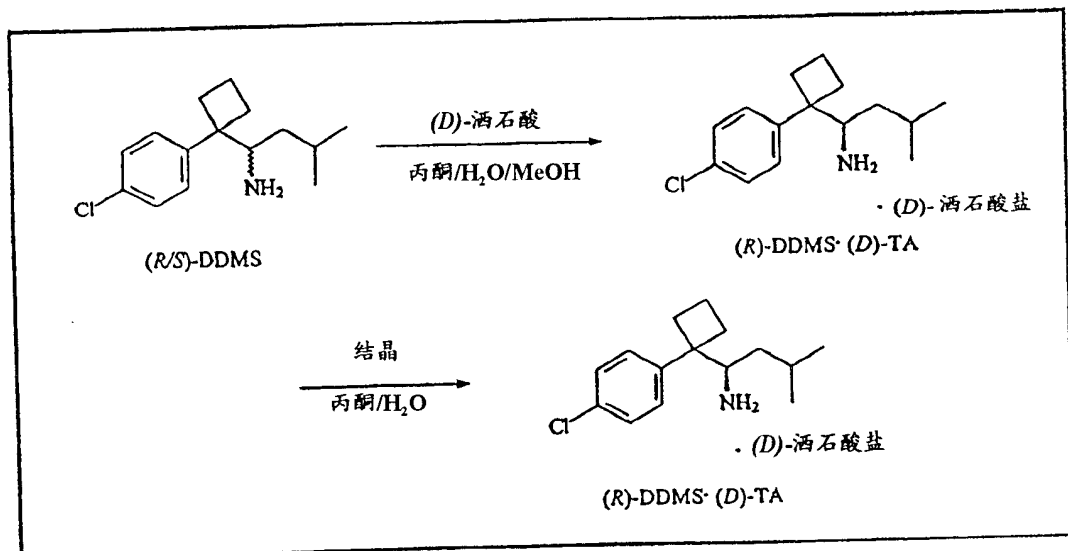
将生成的湿滤饼用 MTBE(20 mLx2)洗涤两次并干燥, 得到(R/S)-

5 DDMS·(D)-TA(22.5 g, 98%)。NMR (DMSO): ^1H (δ), 0.6-0.92 (m, 6H),
0.92-1.1 (m, 1H), 1.1-1.3 (m, 1H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.8-2.1 (m, 1H), 2.1-
2.4 (m, 3H), 2.4-2.6 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.9-4.2 (s, 2H), 6.4-7.2 (b,
10 6H, OH, COOH 和 NH_2), 7.3-7.6 (m, 4H)。 ^{13}C (δ): 15.5, 2.1, 23.3, 23.7,
31.5, 31.8, 37.7, 39.7, 54.5, 72.1, 128, 129.7, 131.3, 142.2, 174.6。

5.11. 实施例 11.(R)-二去甲基西布曲明·(D)-酒石酸盐

从二去甲基西布曲明游离碱拆分

15 从外消旋的二去甲基西布曲明游离碱分离(R)-二去甲基西布曲明
(D)-酒石酸盐((R)-DDMS·(D)-TA)的方法显示在流程 9A 中并详细描述
如下:



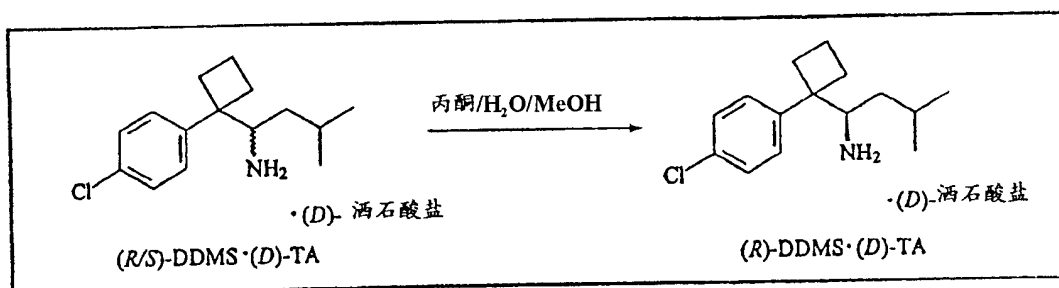
流程 9A

按照流程 9A, 将(R/S)-二去甲基西布曲明(20.3 g)、丙酮/水/甲醇
(350 mL, 1:0.13:0.7, v:v:v), 和(D)-酒石酸(12.1 g)的混合物加入到 500

mL 三颈圆底烧瓶中。将反应混合物加热至回流 30 分钟并然后冷却至 45°C。然后用(R)-DDMS-(D)-TA(10 mg; 99.6%对映体过量)使反应混合物结晶并在 40-45°C下搅拌 30 分钟。然后将混合物冷却至室温并搅拌 1 小时。然后过滤生成的浆状物并将湿滤饼用冷的丙酮/水洗涤且干燥, 得到 10.3 g(33%)的(R)-DDMS·(D)-TA(90%对映体过量)。

从(R/S)-二去甲基西布曲明·(D)-酒石酸盐拆分

从外消旋的二去甲基西布曲明(D)-酒石酸盐分离(R)-二去甲基西布曲明(D)-酒石酸盐((R)-DDMS·(D)-TA)的方法显示在流程 9B 中并详细描述如下:



流程 9B

按照流程 9B, 将(R/S)-二去甲基西布曲明·(D)-TA(5.0 g)在丙酮(50 mL)、水(6.7 mL)和甲醇(3.3 mL)中的混合物回流 30 分钟。然后将混合物冷却至室温并过滤生成的浆状物, 得到湿滤饼, 然后将其用冷的丙酮洗涤并干燥, 得到(R)-DDMS·(D)-TA(1.4 g, 28%; 92%对映体过量)。

(R)-DDMS 的(D)-酒石酸盐的富集

将(R)-DDMS·(D)-TA(25 g, 92%对映体过量)和乙腈/水/乙醇(300mL:65 mL:30mL)的混合物回流 1 小时。然后将混合物冷却至室温, 得到浆状物, 将其过滤并干燥, 得到(R)-DDMS·(D)-TA(18 g, 71.3%; 99.7%对映体过量; 99.91%化学纯度)。NMR (DMSO-*d*₆): ¹H(δ),

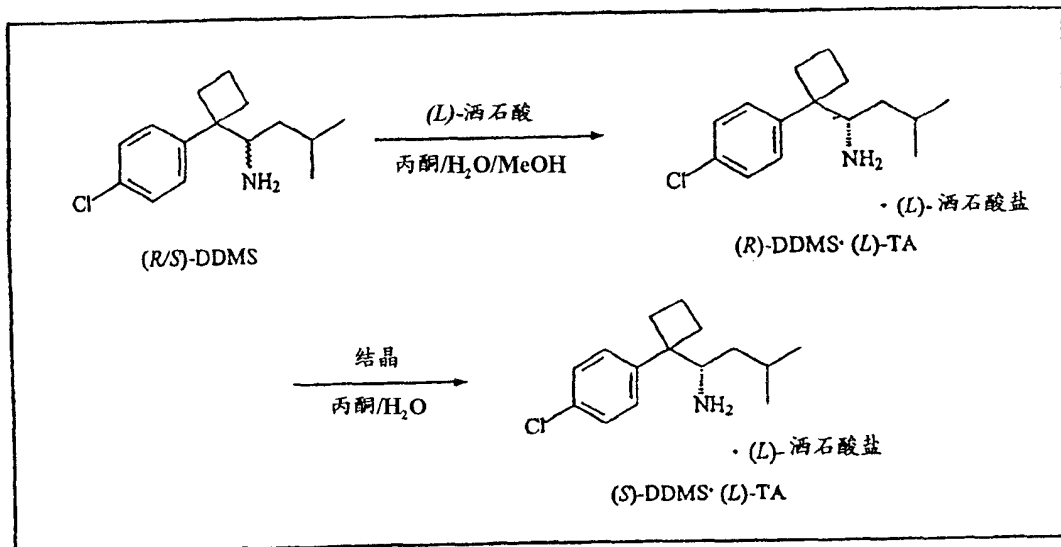
0.7-0.9 (m, 6H), 0.9-1.05 (t, 1H), 1.1-1.24 (b, 1H), 1.5-1.8 (b, 2H), 1.8-2.02 (b, 1H), 2.1-2.4 (3, 3H), 2.4-2.6 (b, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (s, 2H), 7.1-7.6 (m, 4H, 具有 6H 来自 NH₂, OH, 和 COOH). ¹³C(δ): 15.4, 21.5, 22.0, 22.2, 32.0, 32.2, 38.4, 49.0, 54.0, 72.8, 128.8, 130.0, 132.0, 143.0, 175.5.

5

5.12. 实施例 12. (S)-二去甲基西布曲明·(L)-酒石酸盐

从外消旋的二去甲基西布曲明游离碱分离(S)-二去甲基西布曲明(L)-酒石酸盐((S)-DDMS·(L)-TA)的方法显示在流程 10 中并详细描述如下:

10



流程 10

(S)-DDMS 的(L)-酒石酸盐的形成

将(R/S)二去甲基西布曲明(20.5 g)、丙酮/水/甲醇(350 mL, 1:0.13:0.7, v:v:v)和(L)-酒石酸(12.2 g)加入到 500 mL 三颈圆底烧瓶中。将混合物加热至回流 30 分钟并然后冷却至 45℃。然后用(S)-DDMS·(L)-TA(10 mg 和 99.7%对映体过量)使反应混合物结晶并在 40-45℃下搅拌 30 分钟。将混合物冷却至室温并搅拌 1 小时。过滤生成的浆状物, 得到湿滤饼, 将其用冷的丙酮/水洗涤并干燥, 得到 10.8

15

g(33.4%)的(S)-DDMS·(L)-TA(89.7%对映体过量)。

从(R)-DDMS·(D)-TA 的母液制备(S)-DDMS (L)-酒石酸盐

将 DDMS 酒石酸盐在丙酮/水/甲醇中的溶液((R)-DDMS·(D)-TA
5 的母液)浓缩以除去丙酮和甲醇。将残余物用 NaOH 水溶液(3N, 150 mL)
处理并用乙酸乙酯提取。将有机相用水(100 mL)洗涤并浓缩, 得到二
去甲基西布曲明游离碱(45 g, 0.18 mol 和 36%对映体过量的(S)-异构
体)。将游离胺加入(L)-酒石酸(53.6 g, 0.35 mol)、丙酮(600 mL)、水(80
10 mL)和甲醇(40 mL)。将混合物加热至回流 1 小时并然后冷却至室温。
过滤生成的浆状物, 得到湿滤饼, 然后将其用冷的丙酮/水洗涤两次,
得到 26.7 g(56%基于(S)-二去甲基西布曲明)的(S)-DDMS·(L)-TA(96%
对映体过量)。

(S)-DDMS·(L)-TA 的富集

15 将(S)-DDMS·(L)-TA(26.7 g)在乙腈/水(475 mL; 1:0.2, v:v)中的混
合物回流 1 小时并然后冷却至室温。过滤生成的浆状物并干燥, 得
到 17.4 g(65%)的(S)-DDMS·(L)-TA(99.9%对映体过量; 99.94%化学纯
度)。NMR (DMSO- d_6): ^1H (δ), 0.7-0.9 (m, 6H), 0.9-1.05 (m, 1H), 1.1-1.3
(b, 1H), 1.52-1.8 (b, 2H), 1.84-2.05 (b, 1H), 2.15-2.4 (b, 3H), 2.4-2.6 (b,
20 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 4.0 (s, 2H), 6.7-7.3 (b, 6H 来自 NH_2 , OH, 和
COOH), 7.1-7.6 (m, 4H)。 ^{13}C (δ): 15.4, 21.5, 22.0, 22.2, 32.0, 32.2, 38.4,
49.0, 54.0, 72.8, 128.8, 130.0, 132.0, 143.0, 175.5。

5.13. 实施例 13: 效力和选择性的测定

25 实施药理研究以测定西布曲明的外消旋混合物、它的对映体、
西布曲明的代谢产物和它们的对映体的相对效力、比较效果、结合
亲和性和毒性。从化合物抑制去甲肾上腺素(NE)在脑组织中的重摄
取与抑制多巴胺(DA)和 5-羟色胺(5-HT)重摄取作用来测定单胺重摄
取抑制作用的相对特异性的模式(profile)。

使用由 Kula 等, *Life Sciences* 34(26):2567-2575, 1984 和 Baldessarini 等, *Life Sciences* 39:1765-1777, 1986 公开的方法, 在从大鼠纹状体(用于抑制 DA 重摄取)和脑皮质(对 5HT 和 NE)制备的突触体制备液中研究 ^3H -放射单胺的高亲和性摄取。在冰上新鲜剥离组织并称重。随后在聚四氟乙烯玻璃匀浆器中手工(将在 10-35 体积的冰冷却的含有尼阿拉米 $34 \mu\text{M}$ 的等渗 0.32 M 蔗糖来回搅拌(strokes) 14 次)搅匀, 在 900 xg 下把组织离心 10 分钟。生成的上清液“溶液”含有突触体, 其不须进一步处理即可使用。每个试验试管含有具有最终体积 0.5 mL 的在新鲜制备的生理缓冲液中 $50 \mu\text{M}$ 脑匀浆、放射标记的 ^3H -单胺和受试化合物(例如, 纯的西布曲明对映体、外消旋体和适宜的标准物)。试验前, 将组织预先孵育 15 分钟。把试管置于冰上直到孵育开始, 通过加入 ^3H -胺启动孵育以提供最终浓度 $0.1 \mu\text{M}$ 。在 37°C 下, 用 ^3H -DA(26 Ci/mmol)孵育试管 10 分钟并用 ^3H -5HT(大约 20 Ci/mmol)和 ^3H -NE(大约 20 Ci/mmol)孵育试管 20 分钟。放射单胺的特异活性可随着得到的材料变化, 但这不是至关重要的。通过浸没在冰上终止所述反应并用 3 mL 含有 20 mM TRIS 缓冲液($\text{pH } 7.0$)的冰冷却的等渗盐水溶液稀释。通过纤维素酯微量过滤膜把这些溶液过滤随后用两份 3 mL 体积的相同的缓冲液洗涤。然后在 3.5 mL 的 Polyfluor 中, 在对氘的大约 50%效力下, 将滤液对 ^3H -放射活性计数。空白组(在 0°C 下孵育或用特异性的、已知的 DA[GRB-12909, $10 \mu\text{M}$]、5HT-[齐美利定 $10 \mu\text{M}$]、或 NE[地昔帕明 $10 \mu\text{M}$]摄取抑制剂孵育)通常与所进行的不含有组织的试验不易于区分且平均为 2-3%的总 CPM。

在滤膜上保留的 ^3H -放射活性的量的比较提供西布曲明(和已知的 DA、5-HT 和 NE 重摄取抑制剂)纯的对映体和外消旋混合物阻断在这些组织中这些单胺重摄取的相对能力的指标。该信息用于测量本发明化合物(例如, 多巴胺重摄取抑制剂如外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物和 5-HT₃ 拮抗剂)的相对效力和效果。

在研究中测定本发明化合物的急性毒性，其中给予大鼠累进更高剂量(mg/kg)的所述纯的异构体或外消旋体。当口服给药时，其引起 50%受试动物死亡的致死剂量报道为 LD₅₀。对映体和外消旋体 LD₅₀ 值的比较提供组合物相对毒性的测量。

5

5.14. 实施例 14: 结合亲和性

在来自大鼠脑皮质的非选择性毒蕈碱受体和 5-羟色胺(5-HT)摄取位点、人重组去甲肾上腺素(NE)摄取位点和来自大鼠脂肪组织的 β_3 -受体测定外消旋和光学纯的西布曲明((±)-、(+)-和(-)-西布曲明)、去甲基西布曲明((±)-、(+)-和(-)-desMe)、和二去甲基西布曲明((±)-、(+)-和(-)-didesMe)的结合亲和性。以 10 μ m (一式两份)开始测试化合物，如果观察到特异性结合的 \geq 50%的抑制，则可进一步以 10 个不同的浓度(一式两份)对该化合物进行测试，以获得完全竞争曲线(full competition curves)。然后通过曲线和下表数据的非线性回归分析确定 IC₅₀ 值(抑制 50%特异性结合所需的浓度)。

15

化合物	结合 IC ₅₀ 值 (nM)			
	毒蕈碱受体	NE 摄取	5-HT 摄取	5-HT 选择性 (NE/5-HT)
(±)-西布曲明	2,650	350	2,800	1,200
(+)-西布曲明	4,010	110	2,100	650
(-)-西布曲明	3,020	2,500	4,900	1,500
(±)-desMe	1,170	10	21	19
(+)-desMe	-	4	44	12
(-)-desMe	654	870	9,200	180
(±)-didesMe	-	16	63/14	39/26
(+)-didesMe	-	13	140	8.9
(-)-didesMe	-	6.2	4,300	12
阿托品	0.31	-	-	-
GBR 1909	-	-	-	5.6/2.6
丙咪嗪	-	-	145/32	-
普罗替林	-	3.6/0.9	-	-
齐美利定	-	-	129	-

没有化合物对 β_3 -受体结合显示超过 15%抑制率，且对毒蕈碱位点的亲和性弱于阿托品。另外，对 NE 和 5-HT 摄取位点的结合比标准品的结合低数个数量级。

5 以上数据，其如在以上实施例 13 中所述产生，显示(+)-去甲基西布曲明和(+)-二去甲基西布曲明为 NE 摄取和 5-HT 摄取的强力抑制剂，但是在毒蕈碱受体上具有可忽略的活性。

5.15. 实施例 15: 口服制剂

10 使用以下成分，能够制备无乳糖的包含西布曲明代谢产物的硬明胶胶囊剂型。

成分	5 mg 胶囊	10 mg 胶囊	20 mg 胶囊
外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物	5.0	10.0	20.0
微晶纤维素	90.0	90.0	90.0
预凝胶化淀粉	100.3	97.8	82.8
交联羧甲基纤维素	7.0	7.0	7.0
硬脂酸镁	0.2	0.2	0.2

15 将外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物筛分并用列出的赋形剂混合。使用适宜的机械和本领域熟知的方法，把混合物填充到适宜大小的两节硬明胶胶囊中。参见例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 或 18 版，每一个通过引用结合到本文中。通过改变填充的重量能够制备其它的剂量，并且如果必要，改变胶囊大小以适合填充量的改变。能够形成以上的任何稳定的，非乳糖硬明胶胶囊制剂。

20 使用以下成分，能够制备西布曲明代谢产物的压制片剂剂型。

成分	5 mg 胶囊	10 mg 胶囊	20 mg 胶囊
外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物	5.0	10.0	20.0
微晶纤维素	90.0	90.0	90.0
预凝胶化淀粉	100.3	97.8	82.8
纤维素	7.0	7.0	7.0
硬脂酸镁	0.2	0.2	0.2

5 通过适宜的筛子将外消旋和光学纯的西布曲明代谢产物筛分并用非乳糖赋形剂掺合直到形成均匀的混合物。筛选干燥的混合物并用硬脂酸镁掺合。然后把生成的粉末混合物压制成要求的形状和大小的片剂。通过改变活性成分对赋形剂的比例或者调节片剂重量，能够制备其它规格的片剂。

10 以上描述的本发明实施方案意在仅仅举例说明，本领域技术人员将意识到，或者能够确定，在本文描述的特别方法中，可采用不超出常规的实验、及多种等价物。所有这样的等价物被认为处于本发明范围内且包括在以下权利要求中。