

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97182237.9

[45] 授权公告日 2002 年 10 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1092654C

[22] 申请日 1997.6.10 [21] 申请号 97182237.9

[86] 国际申请 PCT/NL97/00328 1997.6.10

[87] 国际公布 WO98/56787 英 1998.12.17

[85] 进入国家阶段日期 1999.12.9

[73] 专利权人 斯索恩有限公司

地址 荷兰奈梅亨

[72] 发明人 F·B·G·贝恩克 F·范达仁  
J·M·莱蒙斯 T·H·A·彼得  
F·皮查

[56] 参考文献

US4007196 1977. 2. 8 C07D405/12

审查员 曾武宗

[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

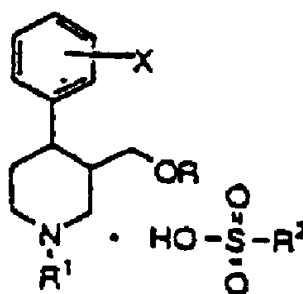
代理人 李华英

权利要求书 3 页 说明书 14 页 附图 0 页

[54] 发明名称 4-苯基哌啶类化合物

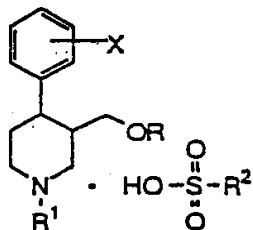
[57] 摘要

本发明涉及一种式(I)所示的化合物,及其可药用盐,其中:R代表含有1-4个碳原子的烷基或炔基,或被C<sub>1-4</sub>烷基、烷硫基、烷氧基、卤素、硝基、酰氨基、甲基磺酰基和亚甲二氧基任选取代的苯基,或代表四氢萘基;R<sup>1</sup>代表氢、三氟(C<sub>1-4</sub>)烷基、烷基或炔基;X代表氢、含有1-4个碳原子的烷基、烷氧基、三氟烷基、羟基、卤素、甲硫基或芳烷氧基;R<sup>2</sup>代表:C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,被一个或数个下列基团任选取代的苯基:C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,卤素,硝基,羟基,和/或烷氧基。



# 权利要求书

1. 具有式 I 的化合物及其可药用盐或溶剂化物:



其中

- R 代表 3,4'-亚甲基-二氧基苯基;
- $R^1$  代表氢或  $C_1 - C_4$  烷基;
- X 代表氢或卤素;
- $R^2$  代表
  - $C_1 - C_{10}$  烷基,
  - 被一个或数个下列基团任选取代的苯基:
    - $C_1 - C_{10}$  烷基,
    - 卤素。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中基团 R 是 3,4-亚甲基-二氧基苯基, 而  $R^1$  代表氢。

3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中基团 X 是连接在苯环 4 位上的氟。

4. 权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中  $R^2$  是  $C_1 - C_4$  烷基。

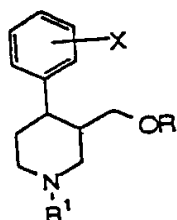
5. 权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中  $R^2$  是  $C_1 - C_2$  烷基。

6. 权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 X 是在对位上的氟, R 是 3,4-亚甲基二氧基苯基,  $R^1$  是氢而  $R^2$  是甲基。

7. 权利要求 1 或 2 所述的化合物, 选自:

- 帕罗西汀甲磺酸盐,
- 帕罗西汀苯磺酸盐,
- 帕罗西汀对-甲苯磺酸盐,
- 帕罗西汀对-氯苯磺酸盐。

8. 权利要求 1-7 任一项所述化合物的制备方法, 该方法的步骤包括: 将如式 II 所示的化合物、其盐和/或碱与通式  $R_2-SO_3H$  所示的磺酸在溶剂中混合, 形成一个溶液, 随后分离出所形成的固体, 在式 II 中:



其中:

- R 代表 3',4'-亚甲基-二氧基苯基;
- R<sup>1</sup> 代表氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基;
- X 代表氢或卤素;

在通式  $R_2-SO_3H$  中

- R<sup>2</sup> 代表
  - C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基,
  - 被一个或多个下列基团任选取代的苯基:
    - C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基,
    - 卤素。

9. 按照权利要求 8 的方法, 进一步包括获得权利要求 1-7 任一项所述化合物的溶剂化物形式的步骤, 该步骤包括: 将权利要求 1-7 任一项所述的化合物与主要选自下列的试剂混合在一起:  
水、甲醇、乙醇。

10. 按照权利要求 8 的方法, 进一步包括获得权利要求 1-7 任一项所

述化合物的可药用盐形式的步骤，该步骤包括：将权利要求 1-7 任一项所述的化合物与有机和/或无机酸混合。

11. 按照权利要求 10 的方法，其中所述酸主要选自：

盐酸	草酸	甲磺酸
氢溴酸	琥珀酸	苯磺酸
氢碘酸	酒石酸	对甲苯磺酸
醋酸	柠檬酸	对氯苯磺酸
丙酸	扑酸/双羟萘酸	
马来酸	硫酸	
富马酸。		

12. 按照权利要求 8 的方法，进一步包括获得权利要求 1-7 任一项所述化合物的游离碱的步骤，该步骤包括：将权利要求 1-7 任一项所述的化合物与有机和/或无机碱混合在一起。

13. 权利要求 12 所述的方法，其中所述碱主要选自以下物质：氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铵、碳酸钠、甲胺、二甲胺、三乙胺、吡啶。

14. 含有权利要求 1-7 任一项所述的化合物、其可药用盐或溶剂化物以及可药用载体/稀释剂的药物。

15. 权利要求 14 的药物，其为片剂、包衣片剂或胶囊的形式。

16. 权利要求 1-7 任一项所述的化合物在制备药物中的应用。

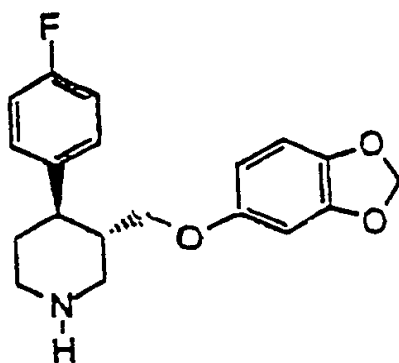
17. 权利要求 16 的应用，其中所述药物用于治疗抑郁症、强迫观念和行为障碍症、恐慌症、食欲过盛、厌食、疼痛、肥胖、老年性痴呆、偏头痛、食欲缺乏、社会恐怖症、行经前紧张引起的抑郁症。

# 说明书

## 4-苯基哌啶类化合物

本发明涉及了三取代 4-苯基哌啶类化合物、其制备方法、含有这些化合物的药物，以及此类化合物在制造药物中的应用。

如下式所示的化合物帕罗西汀，反式-4-(4'-氟苯基)-3-(3', 4'-亚甲基二氧苯氧基甲基)哌啶是已知化合物，而且业已被应用在治疗抑郁症的药物中。



帕罗西汀是以和可药用酸形成盐的形式作为治疗剂。首次临床试验采用的是醋酸盐。

帕罗西汀的一种已知盐是盐酸盐。这种盐在若干种市售药物产品如 Paxil 或 Seroxat 中被视作活性物质。迄今已公开了多种形式的帕罗西汀盐酸盐：

- 数种结晶变体的无水形式 (PCT 申请 WO 96/24595)；
- 水合形式，一种半水合物 (EP 223403)，和溶剂化形式。

在国际药剂学杂志 (Intl. Journal of Pharmaceutics), 42, 135-143 (1988) 中描述了帕罗西汀盐酸盐的无水形式与帕罗西汀水合形式的特性的比较。

EP 223403 公开了帕罗西汀盐酸盐的半水合物及其药物组合物。

许多已知帕罗西汀盐的物理化学特性不适合在其制造过程中安全有效地操作并且制成最终的剂型，这是由于它们不稳定 (醋酸盐、马来酸盐)，而且具有不宜的吸湿性。

此外，在水或非水溶剂中通过结晶形成的帕罗西汀盐一般收率较低，而且麻烦是在于它们常常含有不确定且无法预测量的、难以脱去的结合溶剂。

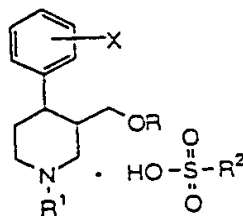
结晶帕罗西汀盐酸盐半水合物近乎解决上述问题，但据 WO 95/16448 称，其有限的光稳定性在典型湿法压片法中引起不必要的着色。

而且，结晶帕罗西汀盐酸盐半水合物在水中只表现出有限的溶解度。

迄今普遍认为，水溶性低，如小于 3mg/ml，体内给药的溶出度将在吸收进程中起限速作用。帕罗西汀半水合物室温下的水溶性只以较小的量超过此阈值。

本发明的一个目的是提供一种具有改进特性的化合物。

第一方面，本发明涉及一种如式 I 所示的化合物及其可药用盐：



- R 代表含有 1-4 个碳原子的烷基或炔基，或被 C<sub>1-4</sub> 烷基、烷硫基、烷氧基、卤素、硝基、酰氨基、甲基磺酰基或亚甲二氧基任选取代的苯基，或代表四氢萘基；

- R<sup>1</sup> 代表氢、三氟 (C<sub>1-4</sub>) 烷基、烷基或炔基；

- X 代表氢、含有 1-4 个碳原子的烷基、烷氧基、三氟烷基、羟基、卤素、甲硫基或芳烷氧基；

- R<sup>2</sup> 代表

-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，

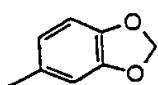
-被一个或数个下列基团任选取代的苯基：

-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，

- 卤素,
- 硝基,
- 羟基,
- 和/或烷氧基.

本发明人发现这些化合物具有良好的稳定性和极高的溶解度。由此产生的优越性是化合物可以在较小的体积中达到较高的浓度。

优选 R 基团是下式所示的 3,4-亚甲基二氧基苯基:

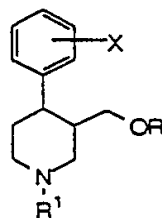


优选 X 基团是连接在苯环 4 位上的氟。

优选 R<sup>2</sup> 基团代表 C1-C4 烷基, 并且最优选 R<sup>2</sup> 代表 C1-C2 烷基, 以使溶解度最佳。

在约 20℃ 下, 所述化合物的溶解度至少约为 10mg/ml 水, 优选溶解度至少为 100mg/ml 水, 例如 500mg/ml 水, 并且最优选至少为 1000mg/ml 水。

根据本发明的第二方面, 提供了一种制备上述化合物的方法, 该方法的步骤包括: 将如式 II 所示的 4-苯基哌啶化合物、其盐和/或碱与通式 R<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H 表示的磺酸混合, 形成一个溶液, 随后分离出由此溶液形成的化合物, 式 II:



其中:

- R 代表含有 1-4 个碳原子的烷基或炔基, 或被 C<sub>1-4</sub> 烷基、烷硫基、烷氧基、卤素、硝基、酰氨基、甲磺酰基或亚甲二氧基任选取代的苯基, 或代表四氢萘基;
- R<sub>1</sub> 代表氢、三氟 (C<sub>1-4</sub>) 烷基、烷基或炔基;

- X 代表氢、含有 1-4 个碳原子的烷基、烷氧基、三氟烷基、羟基、卤素、甲硫基或芳烷氧基；

在通式  $R_2-SO_3H$  中

-  $R_2$  代表

- C1-C10 烷基，

- 被一个或数个下列基团任选取代的苯基：

- C1-C10 烷基，

- 卤素，

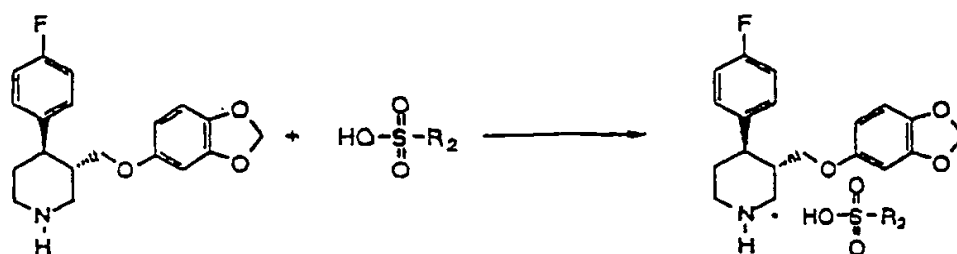
- 硝基，

- 羟基，

- 和/或烷氧基。

可以在适当的溶剂中，将式 II 所示 4-苯基哌啶的游离碱，优选帕罗西汀用如上定义的磺酸处理，形成所需的酸加成盐溶液，随后自溶液中沉淀出该盐，从而制得本发明的化合物。

帕罗西汀游离碱和磺酸类化合物的反应式如下所示：

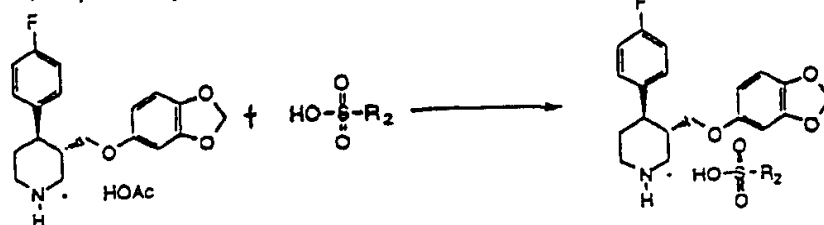


优选在约 0℃ 至溶剂沸点的温度下形成溶液。

可以任选地用活性炭、硅胶、硅藻土或其它适当材料处理溶液以将其纯化。

而且，可通过将式 II 所示 4-苯基哌啶的盐用有机磺酸溶解来生成本发明的盐溶液。

例如，可将相应的有机磺酸加入到帕罗西汀的 C1-C5 羧酸盐 (如醋酸盐) 的溶液中制得本发明的化合物，如下所示：

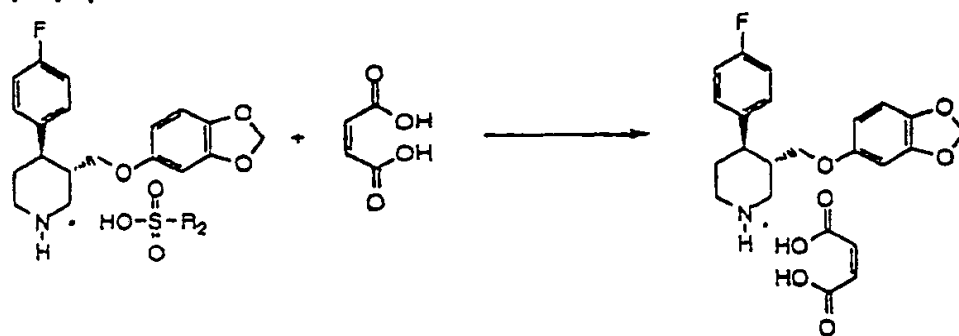




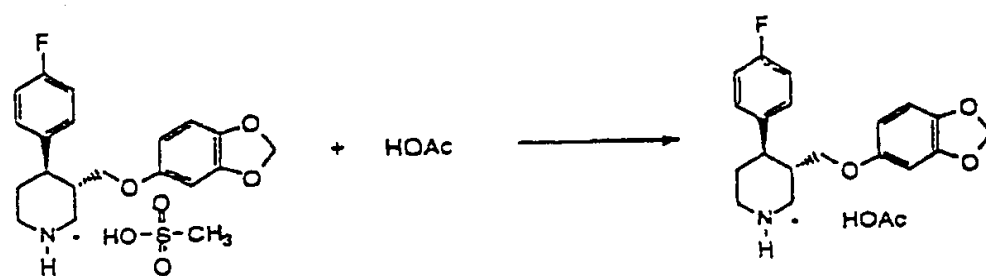
根据本发明的第三方面，提供了由上述方法获得的化合物。

根据本发明的第四方面，提供了上述化合物作为药物的应用；本发明的第五方面涉及了一种含有该化合物的药物，及其在治疗抑郁症、强迫观念和障碍症、恐慌症、食欲过盛、厌食、疼痛、肥胖、老年性痴呆、偏头痛、食欲缺乏、社会恐怖症、行经前紧张引起的抑郁症中的应用。

根据本发明的第六方面，提供了本发明化合物在进一步的合成中作为试剂的用途。具体而言，本发明的化合物可以作为起始试剂进一步与适当的试剂，即相应的酸反应，生成进一步的酸加成盐，例如生成帕罗西汀的酸加成盐。譬如，按照本发明以下面的反应式形成帕罗西汀的马来酸盐：

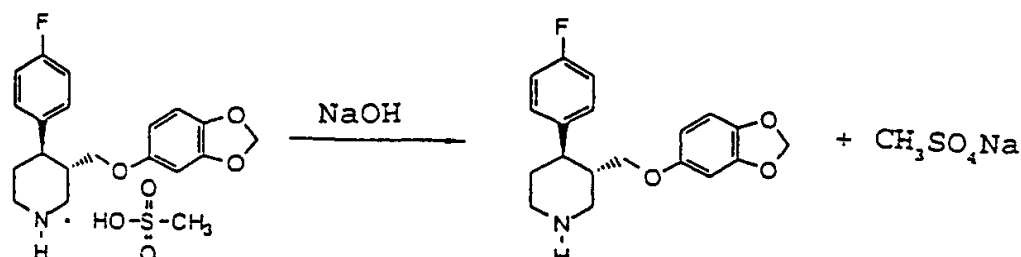


和，按照下式生成帕罗西汀的醋酸盐：



这是一条有利的反应路线，其归因于采用了基本纯净的本发明所述磺酸盐作为起始反应物，在制备下一步的盐时，生成的盐具有高纯度。本发明人已显示出这些盐具有令人惊奇的高纯度。

同样，本发明的化合物可以和碱如无机和/或有机碱反应，生成(释出)相应化合物的游离碱。以帕罗西汀为例，反应按照下式进行：



与按照常规方法制备的游离碱相比，从本发明化合物释放出的游离碱意外地具有更高的纯度，这在用其制造药物的情况中特别重要。

因此，本发明首先提供的新化合物还可以与相应的共同反应物，即与水和/或与溶剂相接触形成水合物和/或溶剂化物。帕罗西汀的进一步盐、水合物和溶剂化物的例子是：

盐酸盐	草酸盐	二水合物
氢溴酸盐	琥珀酸盐	三水合物
氢碘酸盐	酒石酸盐	六水合物
醋酸盐	柠檬酸盐	甲醇化物
丙酸盐	双羧萘酸盐	乙醇化物
马来酸盐	半水合物	
富马酸盐	水合物	

本发明人证明上述盐具有令人惊奇的高纯度。

适用于制备游离碱的碱可例如：氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铵、碳酸钠、甲胺、二甲胺、三乙胺、吡啶等。

因为本发明的化合物表现出很高的溶解度，所以，这些化合物可以通过例如注射高浓度、小体积的溶液来给药，这种给药方法对于某些病患如躁狂抑郁病患者(即无法或不愿意吞咽药物的病患)来说特别有利。

可以将本发明的化合物配制成不同类型的药物组合物用于治疗人体和动物。本发明所述的药物组合物可以只含有本发明化合物，或含有与可药用载体或稀释剂合用的本发明化合物。优选制剂是那些经口服给药的剂型(片剂，胶囊)，但非肠道给药或局部给药的制剂也属于本发明的保护范围。本发明化合物的高水溶性确保了基于本发明化合物的固体剂型在体外释放过程中具有高溶出度，并且也确保了经口服

给药后在体内的良好生物利用度。

在制备含有本发明化合物的片剂时，压片操作中可以有水分存在（例如湿法制粒法），也可以是无水压片（直接压片法，干法制粒法），并且可以利用适当的涂层方式进行包衣。

现在，本发明以下列实施例和结果进行说明。

## 试验

帕罗西汀甲磺酸盐的晶种制备如下：

将 2.7g (8.2mmol) 帕罗西汀溶解在 15ml 热乙醇中。加入 15ml 含有 1.0g (10.4mmol) 甲磺酸的乙醇，并且将该混合物冷却至室温。当混合物达到室温时，将混合物放置在 -20℃ 的冰箱内过夜。没有得到晶形化合物。

将该混合物蒸发至干，残留下油状物。

将其在室温下放置 1 个月，得到蜡状固体。取出一部分此固体并将剩余部分溶解在 10ml 乙酸乙酯中。加入蜡状结晶并将该混合物放置在 -20℃ 的冰箱内过夜。沉淀出白色结晶。过滤并真空干燥。

得到 2.5g (5.9mmol) 帕罗西汀甲磺酸盐。

收率 72%。

随后将此晶种用于以下的实施例 1 和 3。

## 实施例

### 实施例 1

#### 由帕罗西汀制备帕罗西汀甲磺酸盐

向含有 43.5g (132mmol) 帕罗西汀（按照 US 4007196 公开的方法制备）的 150ml 沸腾乙酸乙酯溶液中加入 12.7g (132mmol) 甲磺酸。将该混合物在室温下放置 2 小时。随后加入晶种并将该混合物在 -20℃ 下放置过夜。将所得固体过滤并用 50ml 乙醚洗涤。将生成的白色固体真空干燥过夜。得到 47.1g (111mmol) 产物。

收率 99.5%。

表 1 中列出由该化合物获得的分析特征。该化合物的纯度为 98% (HPLC)。

## 实施例 2

### 由帕罗西汀制备帕罗西汀苯磺酸盐

将 3.8g (11.5mmol) 帕罗西汀溶解在 10ml 热乙酸乙酯中。加入 1.82g (11.5mmol) 无水苯磺酸。将混合物在室温下放置 2 小时。将混合物蒸发至干并且溶解在二氯甲烷中，重新蒸发至干，得到油状物。

经高真空 (0.1mmHg) 蒸发将该油状物固化，得到 5.0g (1.3mmol) 黄白色固体。在此固体中加入 5ml 丙酮并且将该悬浮液搅拌 5 分钟，在此期间得到白色悬浮液。过滤出固体并且真空干燥。

得到 4.8g (9.9mmol) 产物。

收率 85%。

表 1 中列出由该化合物获得的分析特征。该化合物的纯度为 99.4% (HPLC)。

## 实施例 3

### 从帕罗西汀制备帕罗西汀对甲苯磺酸盐

将 5.0g (15mmol) 帕罗西汀溶解在 25ml 热乙酸乙酯中。加入 2.9g (15mmol) 对-甲苯磺酸。将混合物在室温下放置 2 小时，进而在混合物中加入晶种并且在冰箱内放置 14 小时。滤出固体并用 10ml 正己烷洗涤一次。将所得白色固体真空干燥过夜。

得到 4.8g (10mmol) 产物。

收率 67%。

表 1 中列出由该化合物获得的分析特征。该化合物的纯度为 99.4% (HPLC)。

## 实施例 4

### 从帕罗西汀制备帕罗西汀对-氯苯磺酸盐

将 1.1g (3.3mmol) 帕罗西汀溶解在 3ml 热乙酸乙酯中。加入 0.76g (3.3mmol) 90% 对-氯苯磺酸。将混合物在室温下放置 1 小时并用 5ml 水洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并蒸发至干，得到 1.5g (2.9mmol) 黄白色产物。

收率 88%。

表 1 中列出由该化合物获得的分析特征。该化合物的纯度为 99.4% (HPLC)。

#### 实施例 5

##### 从帕罗西汀甲磺酸盐制备帕罗西汀马来酸盐

将 1.0g (2.4mmol) 帕罗西汀甲磺酸盐溶解在 5ml 热水中。向该溶液内加入 0.32g (2.8mmol) 马来酸。将混合物在 4℃ 下放置过夜，此后在烧瓶的底部沉淀出固体以及黄色油状物。过滤出固体/油，用 10ml 乙醚洗涤 3 次，真空干燥。得到 0.8g (2.0mmol) 黄白色结晶。

收率 85%。

所得化合物的纯度为 99.5% (HPLC)。

#### 实施例 6

##### 从帕罗西汀甲磺酸盐制备帕罗西汀醋酸盐

将 1.0g (2.4mmol) 帕罗西汀甲磺酸盐溶解在 5ml 热异丙醇中。向该溶液内加入 0.2g (3.2mmol) 乙酸。将混合物在 4℃ 下放置过夜，此后沉淀出固体。过滤固体并用 10ml 乙醚洗涤 3 次，真空干燥。得到 0.5g (1.3mmol) 黄白色结晶。

收率 54%。

所得化合物的纯度为 99.5% (HPLC)。

#### 实施例 7

##### 从帕罗西汀甲磺酸盐制备帕罗西汀游离碱

将 10.0g (24.0mmol) 帕罗西汀甲磺酸盐溶解在 150ml 水和 200ml

乙酸乙酯中。向其中加入 12.4g (31mmol) 10(重量)% 氢氧化钠水溶液，并且将该混悬液搅拌 15 分钟。分离各层并且水层用 50ml 乙酸乙酯提取 1 次。合并的有机层用 100ml 水洗涤 1 次并且用硫酸钠干燥。过滤硫酸钠并用 50ml 乙酸乙酯洗涤 1 次。蒸发掉乙酸乙酯，得到 7.5g (22.8mmol) 油状产物。

收率 95%

该化合物的纯度为 99.5% (HPLC)。

分析所得的多个化合物，其结果列于下表 1-5 中：

表 1

帕罗西汀与某些有机磺酸 R-SO<sub>3</sub>H 所成盐的特征

R = CH<sub>3</sub>·(帕罗西汀甲磺酸盐)

m.p.: 142°-144°C.

DSC 曲线(封闭盘, 10°C/分钟): 始于 145.8°C, 79.0 J/g.

IR 光谱(kBr, 以 cm<sup>-1</sup>计) 531, 546, 777, 838, 931, 962, 1038, 1100, 1169, 1208, 1469, 1500, 1515, 1615, 2577, 2869, 2900, 3023.

<sup>1</sup>H-NMR (ppm): 1.99 (br d, H<sub>5eq</sub>, 1H); 2.27 (ddd, H<sub>5ax</sub>, 1H); 2.48-2.65 (m, H<sub>3</sub>, 1H); 2.82-2.92 (m, H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>, 4H); 2.95-3.20 (m, H<sub>2ax</sub>, H<sub>6ax</sub>, 2H); 3.47 (dd, H<sub>7</sub>, 1H); 3.58-3.74 (m, H<sub>2eq</sub>, H<sub>6eq</sub>, H<sub>7</sub>, 3H); 5.88 (s, H<sub>7'</sub>, 2H); 6.10 (dd, H<sub>6'</sub>, 1H); 6.33 (d, H<sub>2''</sub>, 1H); 6.61 (d, H<sub>5''</sub>, 1H); 7.09 (dd, H<sub>3''</sub>, H<sub>5''</sub>, 2H); 7.22 (dd, H<sub>2''</sub>, H<sub>6''</sub>, 2H); 8.85 (br d, NH<sub>eq</sub>, 1H); 9.11 (br d, NH<sub>ax</sub>, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (ppm): 30.0 (s, C<sub>5</sub>); 39.3 (s, C<sub>3</sub>); 39.5 (s, C<sub>4</sub>); 41.7 (s, SC); 44.6 (s, C<sub>6</sub>); 46.3 (s, C<sub>2</sub>); 67.4 (s, C<sub>7</sub>); 97.8 (s, C<sub>2''</sub>); 101.2 (s, C<sub>7''</sub>); 105.4 (s, C<sub>6''</sub>); 107.8 (s, C<sub>5''</sub>); 115.8 (d, C<sub>3''</sub>, C<sub>5''</sub>); 128.4 (s, C<sub>6'</sub>, C<sub>2'</sub>); 137.1 (s, C<sub>4''</sub>); 142.0 (s, C<sub>1'</sub>); 148.2 (s, C<sub>3''</sub>); 153.7 (s, C<sub>1''</sub>); 161.9 (d, C<sub>4'</sub>).

R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·(帕罗西汀苯磺酸盐)

m.p.: 55°-60°C.

IR 光谱(kBr, 以 cm<sup>-1</sup>计) : 530, 564, 614, 689, 728, 764, 828, 929, 993, 1007, 1029, 1121, 1179, 1229, 1443, 1471, 1486, 1514, 1600, 1628, 2557, 2842, 3029.

<sup>1</sup>H-NMR (ppm): 1.90 (br d, H<sub>5eq</sub>, 1H); 2.10-2.28 (m, H<sub>5ax</sub>, 1H); 2.38-2.52 (m, H<sub>3</sub>, 1H); 2.82 (ddd, H<sub>4</sub>, 1H); 3.02-3.18 (m, H<sub>2ax</sub>, H<sub>6ax</sub>, 2H); 3.37 (dd, H<sub>7</sub>, 1H); 3.48 (d, H<sub>7</sub>, 1H); 3.60-3.82 (m, H<sub>2eq</sub>, H<sub>6eq</sub>, 2H); 5.87 (s, H<sub>7''</sub>, 2H); 6.06 (dd, H<sub>6''</sub>, 1H); 6.29 (d, H<sub>2''</sub>, 1H); 6.60 (d, H<sub>5''</sub>, 1H); 6.90 (dd, H<sub>3''</sub>, H<sub>5''</sub>, 2H); 7.04 (dd, H<sub>2''</sub>, H<sub>6''</sub>, 2H); 7.40 (d, ArH, 3H); 7.94 (d, SArH, 2H); 8.81 (br d, NH<sub>eq</sub>, 1H); 9.04 (br d, NH<sub>ax</sub>, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (ppm): 29.9 (s, C<sub>5</sub>); 39.2 (s, C<sub>3</sub>); 41.5 (s, C<sub>4</sub>); 44.8 (s, C<sub>6</sub>); 47.0 (s, C<sub>2</sub>); 67.3 (s, C<sub>7</sub>); 97.9 (s, C<sub>2''</sub>); 101.2 (s, C<sub>7''</sub>); 105.5 (s, C<sub>6''</sub>); 107.8 (s, C<sub>5''</sub>); 115.7 (d, C<sub>3''</sub>, C<sub>5''</sub>); 125.9 (s, C<sub>6'</sub>); 128.6 (s, C<sub>4'</sub>); 128.8 (s, C<sub>6'</sub>, C<sub>2'</sub>); 130.6 (s, C<sub>6''</sub>); 137.1 (s, C<sub>4''</sub>); 141.9 (s, C<sub>1'</sub>); 144.1 (s, C<sub>2'</sub>); 148.2 (s, C<sub>3''</sub>); 153.7 (s, C<sub>1''</sub>); 161.8 (s, C<sub>4'</sub>).

R = p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·(帕罗西汀对甲苯磺酸盐)

m.p.: 148°-150°C.

DSC 曲线(封闭盘, 10°C/分钟): 始于 151.6°C, 71.6 J/g.

IR 光谱(kBr, 以 cm<sup>-1</sup>计) : 529, 557, 671, 771, 800, 814, 921, 936, 1000, 1029, 1100, 1157, 1186, 1229, 1471, 1486, 1507, 1600, 2557, 2829, 3029.

<sup>1</sup>H-NMR (ppm): 1.89 (br d, H<sub>5eq</sub>, 1H); 2.10-2.50 (m, H<sub>5ax</sub>, H<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, 5H); 2.82 (ddd, H<sub>4</sub>, 1H); 2.97-3.18 (m, H<sub>2ax</sub>, H<sub>6ax</sub>, 2H); 3.36 (dd, H<sub>7</sub>, 1H); 3.48 (dd, H<sub>7</sub>, 1H); 3.52-3.77 (m, H<sub>2eq</sub>, H<sub>6eq</sub>, 2H); 5.87 (s, H<sub>7''</sub>, 2H); 6.06 (dd, H<sub>6''</sub>, 1H); 6.28

表 1 (续)

帕罗西汀与某些有机磺酸 R-SO<sub>3</sub>H 所成盐的特征

(d, H<sub>2''</sub>, 1H); 6.59 (d, H<sub>5''</sub>, 1H); 6.90 (dd, H<sub>3''</sub>, H<sub>5''</sub>, 2H); 7.05 (dd, H<sub>2''</sub>, H<sub>6''</sub>, 2H); 7.24 (d, CH<sub>3</sub>ArH, 2H); 7.83 (d, SARH, 2H); 8.91 (br d, NH<sub>eq</sub>, 1H); 9.17 (br d, NH<sub>ax</sub>, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (ppm): 21.3 (s, C<sub>e</sub>); 29.9 (s, C<sub>5</sub>); 39.2 (s, C<sub>3</sub>); 41.5 (s, C<sub>4</sub>); 44.7 (s, C<sub>6</sub>); 46.9 (s, C<sub>2</sub>); 67.3 (s, C<sub>7</sub>); 97.8 (s, C<sub>2''</sub>); 101.1 (s, C<sub>7''</sub>); 105.5 (s, C<sub>6''</sub>); 107.8 (s, C<sub>5''</sub>); 115.6 (d, C<sub>3'</sub>, C<sub>5'</sub>); 125.8 (s, C<sub>b</sub>); 129.0 (s, C<sub>6'</sub>, C<sub>2'</sub>); 129.1 (s, C<sub>c</sub>); 137.2 (s, C<sub>4''</sub>); 140.8 (s, C<sub>d</sub>); 141.5 (s, C<sub>a</sub>); 141.9 (s, C<sub>1'</sub>); 148.2 (s, C<sub>3''</sub>); 153.8 (s, C<sub>1''</sub>); 161.8 (d, C<sub>4'</sub>).

R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (帕罗西汀对氯苯磺酸盐)

m.p.: 75°-80°C.

IR 光谱 (kBr, 以 cm<sup>-1</sup> 计) 486, 557, 643, 736, 821, 1000, 1029, 1086, 1114, 1186, 1229, 1471, 1486, 1514, 1600, 1657, 2857, 3029.

<sup>1</sup>H-NMR (ppm): 1.91 (br d, H<sub>5eq</sub>, 1H); 2.15 (ddd, H<sub>5ux</sub>, 1H); 2.37-2.52 (m, H<sub>3</sub>, 1H); 2.81 (ddd, H<sub>4</sub>, 1H); 2.93-3.21 (m, H<sub>2ax</sub>, H<sub>6ax</sub>, 2H); 3.37 (dd, H<sub>7</sub>, 1H); 3.49 (d, H<sub>7</sub>, 1H); 3.61-3.81 (m, H<sub>2eq</sub>, H<sub>6eq</sub>, 2H); 5.88 (s, H<sub>7''</sub>, 2H); 6.05 (dd, H<sub>6''</sub>, 1H); 6.27 (d, H<sub>2''</sub>, 1H); 6.59 (d, H<sub>5''</sub>, 1H); 6.91 (dd, H<sub>3''</sub>, H<sub>5''</sub>, 2H); 7.03 (dd, H<sub>2''</sub>, H<sub>6''</sub>, 2H); 7.39 (d, ClArH, 2H); 7.86 (d, SARH, 2H); 8.78 (br d, NH<sub>eq</sub>, 1H); 9.02 (br d, NH<sub>ax</sub>, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (ppm): 30.0 (s, C<sub>5</sub>); 39.3 (s, C<sub>3</sub>); 41.5 (s, C<sub>4</sub>); 44.9 (s, C<sub>6</sub>); 47.1 (s, C<sub>2</sub>); 67.3 (s, C<sub>7</sub>); 97.9 (s, C<sub>2''</sub>); 101.2 (s, C<sub>7''</sub>); 105.5 (s, C<sub>6''</sub>); 107.9 (s, C<sub>5''</sub>); 115.8 (d, C<sub>3'</sub>, C<sub>5'</sub>); 127.6 (s, C<sub>b</sub>); 128.8 (s, C<sub>6'</sub>, C<sub>2'</sub>); 132.0 (s, C<sub>d</sub>); 137.0 (s, C<sub>c</sub>); 137.2 (s, C<sub>4''</sub>); 141.8 (s, C<sub>1'</sub>); 142.0 (s, C<sub>a</sub>); 148.2 (s, C<sub>3''</sub>); 153.6 (s, C<sub>1''</sub>); 161.8 (d, C<sub>4'</sub>).

本发明的化合物是结晶，具有确定的熔点、DSC 曲线和 IR 光谱。在其不同的生成条件下以及特定条件下，不能排除这些化合物还可以存在其它与在此描述的那些结晶不同的结晶或多晶型变体。本发明的化合物通常情况下很稳定并且无吸湿性。

应理解，用有机磺酸合成的本发明酸加成盐基本上不含有结合的有机溶剂。以无水化合物计，优选结合有机溶剂的含量小于 2.0 % (w/w)。但它们还可以含有结晶水以及未结合水，也就是除结晶水之外的水。

在下表 2 和 3 中，给出吸湿性试验和稳定性试验 (与已知的帕罗西汀盐比较) 结果的例子。



表 2 某些帕罗西汀盐的吸湿性 (40℃, 75% 相对湿度)		
水分含量 (%)	t=0	t=4 周
甲磺酸盐	0.35	+0.04
对-甲苯磺酸盐	0.70	<0.02
盐酸盐	-	+2.5

表 3 帕罗西汀盐在水中的溶解度 (mg/ml)		
	20℃	50℃
甲磺酸盐	>1000	1300
对-甲苯磺酸盐	>1000	>1000
盐酸盐半水合物	4.9	12.6
无水盐酸盐	8.2	24.2

表 4 由 HPLC 测定的帕罗西汀盐稳定性 (总的降解量, %)		
	降解 20℃	80℃
甲磺酸盐	未观察到	<0.2%, 3 个月
对-甲苯磺酸盐	未观察到	<0.2%, 3 个月
马来酸盐	0.2%, 12 个月	>50%, 5 天

表 5 帕罗西汀盐在非水溶剂中的溶解度 (mg/ml)			
		甲磺酸盐	对-甲苯磺酸盐
乙醇	20℃	36	50
	78℃	250	>500
2-丙醇	20℃	7	14
	82℃	330	>500
丙酮	20℃	5	16
	56℃	37	125
乙酸乙酯	20℃	2	22
	77℃	25	>500
正己烷	20℃	<0.05	<0.05
	69℃	0.05	<0.05

在实施例 5-7 中制备的帕罗西汀盐及游离碱的分析数据的例子

列于表 6 中。

表 6 帕罗西汀盐/游离碱的特征
<b>帕罗西汀马来酸盐:</b> m.p.: 128-130°C. 1H-NMR (ppm): 1.65-2.00 (m, H <sub>5eq</sub> , H <sub>5ax</sub> , 2H); 2.00-2.50 (m, H <sub>3</sub> , 1H); 2.55-3.15 (m, H <sub>2ax</sub> , H <sub>6ax</sub> , H <sub>4</sub> , 3H); 3.15-3.75 (m, H <sub>2eq</sub> , H <sub>6eq</sub> , H <sub>7</sub> , 3H); 5.67 (s, H <sub>7''</sub> , 2H); 5.97 (s, H <sub>a</sub> , 1H); 6.12 (dd, H <sub>6''</sub> , 1H); 6.42 (d, H <sub>2''</sub> , 1H); 6.67 (d, H <sub>5''</sub> , 1H); 6.95-7.35 (m, H <sub>2'</sub> , H <sub>3'</sub> , H <sub>5'</sub> , H <sub>6'</sub> , 4H).
<b>帕罗西汀乙酸盐:</b> m.p.: 123-125°C. 1H-NMR (ppm): 1.70-2.00 (m, H <sub>5eq</sub> , H <sub>5ax</sub> , 2H); 1.97 (s, H <sub>a</sub> , 3H); 2.05-2.50 (m, H <sub>3</sub> , 1H); 2.50-3.00 (m, H <sub>4</sub> , H <sub>2ax</sub> , H <sub>6ax</sub> , 3H); 3.05-3.75 (m, H <sub>2eq</sub> , H <sub>6eq</sub> , H <sub>7</sub> , 3H); 6.05 (s, H <sub>7''</sub> , 2H); 6.28 (dd, H <sub>6''</sub> , 1H); 6.58 (d, H <sub>2''</sub> , 1H); 6.65 (d, H <sub>5''</sub> , 1H); 7.10-7.50 (m, H <sub>2'</sub> , H <sub>3'</sub> , H <sub>5'</sub> , H <sub>6'</sub> , 4H).
<b>帕罗西汀</b> 1H-NMR (ppm): 1.60-2.00 (m, H <sub>5ax</sub> , H <sub>5eq</sub> , 2H); 2.00-2.35 (m, H <sub>3</sub> , 1H); 2.40-2.95 (m, H <sub>4</sub> , H <sub>2ax</sub> , H <sub>6ax</sub> , 3H); 3.15-3.70 (m, H <sub>2eq</sub> , H <sub>6eq</sub> , H <sub>7</sub> , 2H); 5.67 (s, H <sub>7''</sub> , 2H); 6.11 (dd, H <sub>6''</sub> , 1H); 6.43 (d, H <sub>2''</sub> , 1H); 6.62 (d, H <sub>5''</sub> , 1H); 6.80-7.35 (m, H <sub>2'</sub> , H <sub>3'</sub> , H <sub>5'</sub> , H <sub>6'</sub> , 4H).

显然，本发明不局限于上述说明，而如以下的权利要求书规定。

### 参考文献

精神药理学, 57, 151-153(1978); 出处同上, 68, 229-233(1980),

欧洲药理学杂志, 47, 351-358(1978),

USP 4007196 中报导的“帕罗西汀马来酸盐的制备”。