

[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 200480023725.7

[51] Int. Cl.

C07D 295/06 (2006.01)

C07C 35/32 (2006.01)

C07C 25/22 (2006.01)

C12P 7/02 (2006.01)

C12P 41/00 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 9 月 27 日

[11] 公开号 CN 1839124A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/18 (2006.01)

[22] 申请日 2004.8.18

[21] 申请号 200480023725.7

[30] 优先权

[32] 2003.8.18 [33] DK [31] PA200301180

[32] 2003.9.11 [33] DK [31] PA200301305

[86] 国际申请 PCT/DK2004/000545 2004.8.18

[87] 国际公布 WO2005/016900 英 2005.2.24

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.20

[71] 申请人 H. 隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 H·洛佩斯德迪戈 O·尼尔森

L·M·林加德 H·斯瓦纳

A·C·达尔 M·霍维尔斯

B·邦 - 安德森 L·O·林索

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏 李连涛

权利要求书 6 页 说明书 30 页 附图 3 页

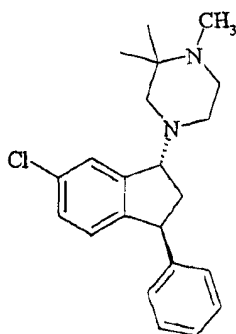
[54] 发明名称

反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪的琥珀酸盐和丙二酸盐,及其作为药物的用途

[57] 摘要

4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪琥珀酸氢盐或丙二酸氢盐,包含这些盐的药物组合物及其医学用途,包括精神分裂症及其他精神疾病的治疗。还描述了制备4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪的方法及其医学用途。

1. 式(I)化合物的琥珀酸盐或丙二酸盐



(I)

[反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪]。

2. 根据权利要求1的琥珀酸盐，其为式(I)化合物的琥珀酸氢盐。

3. 权利要求1所定义的式I化合物的晶体琥珀酸氢盐。

4. 权利要求3的盐，其为 α 晶型。

5. 权利要求3或4的盐，其中该晶型的特征在于相应于图1的X射线粉末衍射图。

6. 权利要求3~5任一项的盐，其中该晶型的特征在于使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 射线($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)得到的X射线粉末衍射图在下述 2θ 角显示出峰：9.36；10.23；11.81；13.45；16.21；16.57；17.49；18.89；19.20；19.63；20.01；20.30；21.15；21.53；21.93；22.34；24.37；25.34；27.27；29.65。

7. 权利要求3~6任一项的盐，其中该晶型的特征在于具有显示出在大约 $139 \sim 141^\circ\text{C}$ 开始的吸热线的DSC迹线。

8. 根据权利要求1的丙二酸盐，其为式(I)化合物的丙二酸氢盐。

9. 如权利要求1所定义的式I化合物的晶体丙二酸氢盐。

10. 权利要求9的晶体盐，其中该晶型的特征在于如图3所示的X射线粉末衍射图。

11. 权利要求9或10的盐，其中该晶型的特征在于使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 射线($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)得到的X射线粉末衍射图在下述 2θ 角显示出峰：8.3；10.6；11.5；12.8；14.2；14.5；14.7；15.8；16.5；17.4；17.6；18.0；18.6；19.2；21.2；22.0；22.9；23.7；24.7；28.8。

12. 药物组合物，其包括根据权利要求1~11任一项所述的盐以及至少一种药学上可接受的载体、填充剂或稀释剂。

13. 用于药物的权利要求 1~11 任一项的盐。

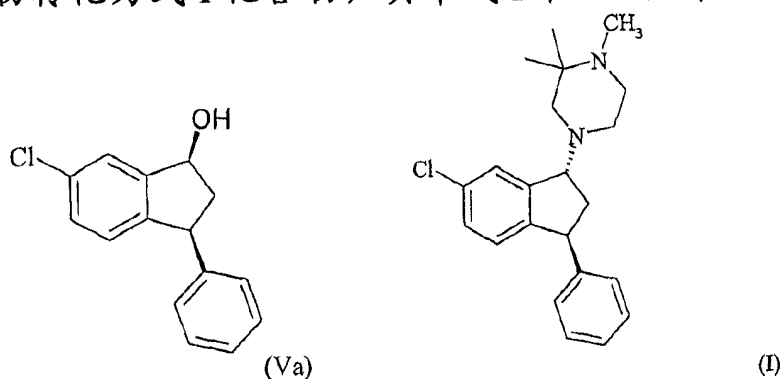
14. 权利要求 1~11 任一项的盐在制备用于治疗选自下述的疾病
的药物中的应用：涉及精神病症状的疾病；焦虑症；包括抑郁症的情
感障碍；睡眠障碍；偏头痛；抗精神病药物引起的帕金森综合症；或
滥用紊乱，例如可卡因滥用、尼古丁滥用、或酗酒。

15. 权利要求 1~11 任一项的盐在制备用于治疗精神分裂症或其
他精神疾病的药物中的应用。

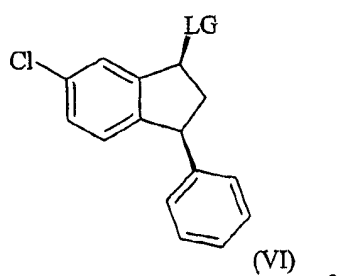
16. 权利要求 1~11 任一项的盐在制备用于治疗选自下述的疾病
的药物中的应用：精神分裂症、精神分裂症样病症、情感分裂性病症、
妄想性精神障碍、短时性精神障碍、分担性精神障碍或双相性精神障
碍中的躁狂症。

17. 权利要求 1~11 任一项的盐在制备用于治疗选自下述疾病
的一种和多种的药物中的应用：精神分裂症的阳性症状、阴性症状和抑
郁症状。

18. 一种用于制造 4 - ((1*R*,3*S*) - 6 - 氯 - 3 - 苯基茚满 - 1 - 基) -
1,2,2 - 三甲基哌嗪(式 I)或其盐的方法，该方法包括将顺式构型的式 Va
化合物转化为式 I 化合物，其中式 I 和 Va 如下：



19. 权利要求 18 的方法，其包括将式 Va 的顺式醇的羟基转化为
适宜的离去基团 LG，得到式 VI 化合物：

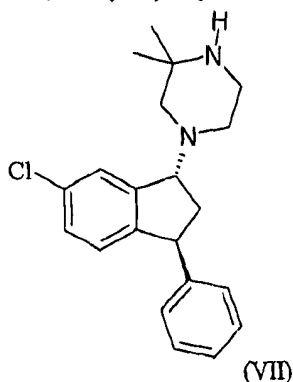


20. 权利要求 19 的方法，其中 LG 为卤素，例如 Cl 或 Br，优选 Cl，或者磺酸酯。

21. 权利要求 19 或 20 的方法，其中用适宜的溶剂沉淀化合物 VI。

22. 权利要求 21 的方法，其中 LG 为卤素，优选 Cl，并且溶剂为烷烃，例如庚烷。

23. 权利要求 19 ~ 22 任一项的方法，其中化合物 VI 与 2,2-二甲基哌嗪反应得到式 VII 化合物：

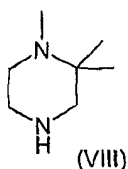


24. 权利要求 23 的方法，其包括在仲胺上进行甲基化得到式 I 化合物的游离碱。

25. 权利要求 23 或 24 的方法，其中式 VII 化合物被沉淀成适宜的盐，例如有机酸，例如有机二元酸，的盐。

26. 权利要求 25 的方法，其中所形成的盐为化合物 VII 的富马酸氢盐或马来酸氢盐。

27. 权利要求 19 ~ 22 任一项的方法，其中化合物 VI 与 1,2,2-三甲基哌嗪(式 VIII)反应得到式(I)化合物的游离碱：

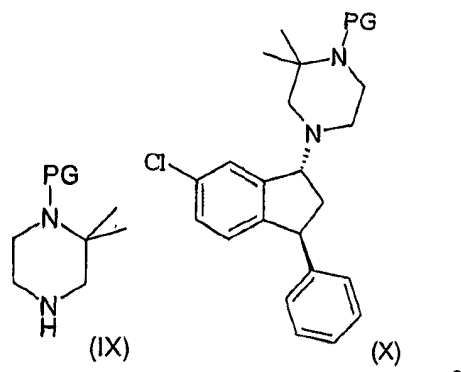


28. 权利要求 20 ~ 24 任一项的方法，其包括：

- 将化合物 VI 与 1-保护的 2,2-二甲基哌嗪(IX)反应，其中 PG 为保护基团，从而得到式 X 化合物；以及

- 将化合物 X 脱保护得到化合物 VII，或者将化合物 X 直接转化为化合物 I，

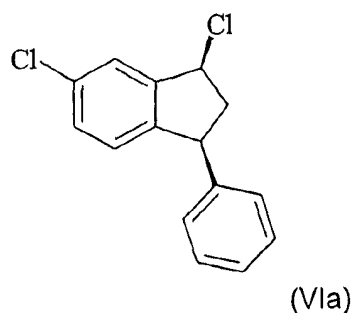
其中化合物 IX 和 X 如下:



29. 权利要求 28 的方法, 其中保护基团 PG 选自苯基甲氧基羰基、叔丁氧羰基、乙氧基羰基和苯甲基。

30. 制备式 I 化合物或其盐的方法, 其包括将式 VIa 化合物(即, LG 为 Cl 的化合物 VI)与 2,2-二甲基哌嗪反应, 从而得到式 VII 化合物, 随后在仲胺上甲基化。

31. 制备式 I 化合物或其盐的方法, 其包括使式 VIa 化合物(即其中 LG 为 Cl 的化合物 VI)



与 2,2-二甲基哌嗪在碱的存在下反应, 随后使用适当的试剂, 例如甲醛、低聚甲醛、三噁烷或二乙氧基甲烷, 进行还原胺化, 随后分离游离碱形式或其盐形式的式 I 化合物。

32. 制造 4-((1*R*,3*S*)-(6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(式 I)或其盐的方法, 其包括将式 VII 化合物转化为式 I 化合物, 其中式 VII 的定义如权利要求 23。

33. 权利要求 18~32 任一项的方法, 其中式(I)化合物被沉淀成适宜的盐, 例如有机酸, 例如有机二元酸的盐, 以除去不需要的顺式非对映异构体。

34. 权利要求 34 的方法, 其中所形成的盐为式 I 化合物的富马酸氢盐。

35. 权利要求 18~34 任一项的方法, 其包括制备如权利要求 1~7 任一项所定义的琥珀酸盐。

36. 权利要求 35 的方法, 其中化合物 I 的琥珀酸氢盐是在酮溶剂, 优选丙酮, 例如含水丙酮中制备的。

37. 权利要求 18~34 任一项的方法, 其包括制备如权利要求 1 或权利要求 8~11 任一项所定义的丙二酸盐。

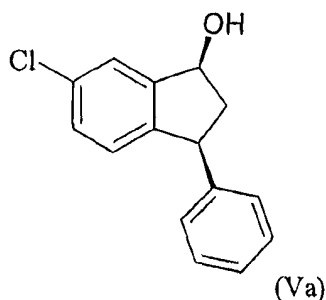
38. 权利要求 37 的方法, 其中化合物 I 的丙二酸氢盐是在醇溶剂, 例如 2-丙醇中制备的。

39. 权利要求 18~38 任一项的方法, 其包括将式(I)化合物的游离碱转化为如权利要求 1~14 任一项所定义的盐。

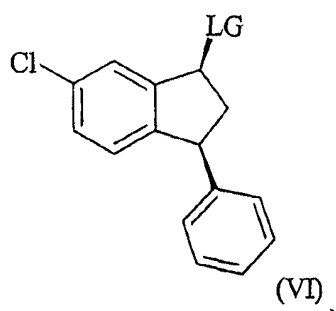
40. 权利要求 39 的方法, 其中式(I)的碱是通过如下步骤得到的: 首先分离成其富马酸盐, 其任选地重结晶一次或多次, 然后使用碱处理该富马酸盐以释放式(I)化合物的游离碱, 然后将其转化为其琥珀酸盐或丙二酸盐。

41. 权利要求 18~39 任一项的方法, 随后分离游离碱或其盐的形式的式 I 化合物, 例如如权利要求 1~7 任一项所定义的琥珀酸盐或者如权利要求 8~11 任一项所定义的丙二酸盐。

42. 具有如下结构的化合物(Va):

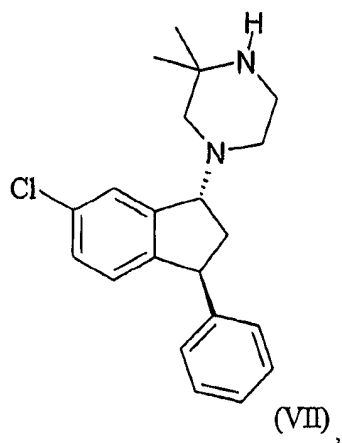


43. 具有如下结构的化合物(VI):



其中 LG 为潜在的离去基团，例如选自卤素，例如 Br 或 Cl，优选 Cl，或者磺酸酯。

44. 具有如下结构的化合物(VII):



或其盐。

45. 如权利要求 42 ~ 44 任一项所定义的化合物，其中该化合物基本上是纯的。

46. 权利要求 18 ~ 31 或者权利要求 33 ~ 41 任一项的方法，其中化合物 Va 是通过酶拆分化合物 V 得到的。

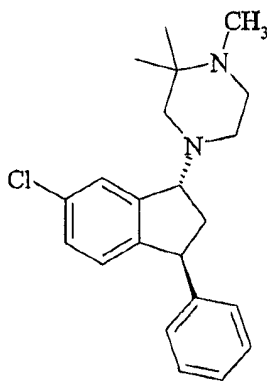
反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪的琥珀酸盐和丙二酸盐, 及其作为药物的用途

技术领域

本发明涉及 4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪, 尤其涉及其琥珀酸氢盐与丙二酸氢盐, 制备 4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪及其盐的方法, 含有这些盐的药物组合物及其医学用途, 包括精神分裂症或其他涉及精神病症状的疾病的治疗。

发明背景

化合物, 即本发明的主题[4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪]具有通式(I)的结构:



(I)

并且如 EP638 073 所述。

EP 638 073 涵盖了一组在哌嗪环的 2-和/或 3-位被取代的 3-芳基-1-(1-哌嗪基)茚满的反式异构体。据称这些化合物对多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体以及 5-HT₂ 受体具有高度亲和力且被建议可用于中枢神经系统的疾病、包括精神分裂症的治疗。EP 638 073 并未公开上述式(I)化合物的特定的对映异构体形式, 而仅仅公开了外消旋体形式的反式异构体。

Bøgesp 等在 J. Med. Chem., 1995, 38, p4380~4392 中已经公开了富马酸盐形式的上述式(I)化合物的对映异构体, 参阅其表 5, 化合物(-)-38。该文献得出结论认为: 该化合物的(-)-对映异构体 38 是一

种有效的 D_1/D_2 拮抗剂，其在体外显著出一定的 D_1 选择性而在体内其对 D_1 和 D_2 显示出等效的拮抗作用。该化合物还被描述成一种有效的 5-HT₂ 拮抗剂并且对 α_1 -肾上腺素能受体具有高度亲和力。还指出该化合物在大鼠中不会引起僵直性昏厥。

Klaus P. Bøgesø 在 “*Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1-Piperazino-3-phenylindans and Related Compounds*”，1998，ISBN 87-88085-10-4 还已经描述了上述式(I)化合物的相应的外消旋物以及富马酸盐(参阅表 3 中的化合物 69，p47 以及表 9A，p101)。

这样，式(I)化合物是一种混合的 D_1/D_2 拮抗剂、5-HT₂ 拮抗剂，并且对 α_1 肾上腺素能受体也具有亲和性。在下文中，简要概括了不同疾病分别与多巴胺 D_1 和 D_2 受体、5-HT₂ 受体及 α_1 肾上腺素能受体之间的关系。

精神分裂症的病原学是未知的，但是形成于 1960 年代早期的精神分裂症的多巴胺假设(Carlsson, *Am. J. Psychiatry*, 1978, 135, 164 ~ 173)已经为理解导致这种疾病的生物学机制提供了一种理论框架。这种假设的最简单的形式是，该多巴胺假设认为精神分裂症与一种高多巴胺能的状态(hyperdopaminergic state)有关，这种观点得到了如下事实的支持：当今在市场上出售的所有精神抑制药物都发挥了一定的多巴胺 D_2 受体拮抗作用(参阅 *Science and Medicine* 1995, 2, 28 ~ 37)。然而，在大脑的边缘区域中的多巴胺 D_2 受体的拮抗作用在精神分裂症的阳性症状的治疗中起关键作用这一说法得到普遍的认可，但是在大脑的纹状体区域中的 D_2 受体的阻滞却导致了锥体外系症状(EPS)。如 EP 638 073 所述，已经在对精神分裂症患者的治疗中使用一些所谓“非典型”抑制精神的化合物、特别是使用氯氮平的过程中观察到混合的多巴胺 D_1/D_2 受体抑制的大致情况。

还已经提出中央 α_1 拮抗作用有助于改善精神抑制特性(Millan 等, *JPET*, 2000, 292, 38 ~ 53)。

此外，选择性的 D_1 拮抗剂与睡眠障碍及酗酒的治疗有关(D. N. Eder, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2002, 3(2), 284 ~ 288)。

多巴胺还可能在情感障碍的病原学中起着重要的作用。(P. Willner, *Brain. Res. Rev.* 1983, 6, 211 ~ 224, 225 ~ 236 和 237 ~ 246; *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 1817 ~ 1828)。

在 EP 638 073 中,描述了对 5-HT₂ 受体具有亲和性的化合物,特别是 5-HT₂ 受体拮抗剂,是如何被提议用于治疗不同的疾病,例如精神分裂症,包括精神分裂症患者中呈阴性症状的精神分裂症、抑郁症、焦虑症、睡眠障碍、偏头痛、以及精神抑制药物引起的帕金森综合症。还提出 5-HT₂ 受体拮抗作用能够降低由于典型的精神抑制药物所引起的锥体外副作用的发病率(Balsara 等, *Psychopharmacology*, 1979, 62, 67 ~ 69)。

附图简要说明

图 1:显示了式 I 化合物琥珀酸氢盐 α 晶型的 X 射线粉末衍射图(使用铜 K $_{\alpha 1}$ 射线($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)得到的)

图 2:显示了式 I 化合物琥珀酸氢盐 β 晶型 X 射线粉末衍射图(使用铜 K $_{\alpha 1}$ 射线($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)得到的)

图 3:显示了式 I 化合物丙二酸氢盐的 X 射线粉末衍射图(使用铜 K $_{\alpha 1}$ 射线($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$))得到的。

发明详述

本发明的盐

现已发现,式(I)化合物的琥珀酸氢盐和丙二酸氢盐的水溶性显著高于相应的富马酸盐的水溶性。

本文所使用的术语式(I)化合物的“琥珀酸氢盐”是指 1:1 的式(I)化合物与琥珀酸的盐。

本文所使用的术语式(I)化合物的“丙二酸氢盐”是指 1:1 的式(I)化合物与丙二酸的盐。

已发现琥珀酸氢盐比富马酸盐和丙二酸氢盐更稳定并且是非吸湿性的。

已经发现式 I 化合物的丙二酸氢盐当被暴露于光线下时具有类似于富马酸盐的稳定性,并且当暴露于 60°C/80%相对湿度(RH)下时更稳定,但是在 90°C 下时不如富马酸盐稳定。然而 90°C 是一种强应力的状态,并且在通常状况下不必涉及稳定性。当相对湿度上升到 95%时,丙二酸盐逐渐吸收高达 1%的水,但没有滞后现象。因此,它被认为是非吸湿性的,但具有良好的湿润特性,这种良好的湿润特性显示出有

利的溶解特性。

本发明还涉及本发明的晶体盐，这包括例如本发明的盐的脱水物、水合物、及溶剂化物。术语脱水物是指不含晶体结合水的本发明的盐。水合物是指包含晶体结合的水分子的本发明的盐。水合物通常是在有一些水存在条件下形成盐来制备的。溶剂化物是指包含晶体结合溶剂分子的本发明的盐。溶剂化物通常通过在溶剂存在条件下形成琥珀酸盐来制备。在单一溶剂化物中的溶剂分子可以具有一种或两种或多种不同的溶剂。溶剂化物可以包括水作为两种或多种有机溶剂之一，或者仅仅含非水溶剂。

本发明的一个实施方案涉及 1:1 的反式 - 4 - ((1*R*,3*S*) - 6 - 氯 - 3 - 苯基茛满 - 1 - 基) - 1,2,2 - 三甲基哌嗪，即式(I)化合物，与琥珀酸的结晶脱水物形式的盐。

本发明者已经发现式 I 化合物的琥珀酸氢盐的 2 种晶体形式(命名为 α 和 β)。

这样，一个实施方案涉及式 I 化合物的琥珀酸氢盐的晶体形式，该形式被命名为 α 且其特征在于下述(i) ~ (iii)中的一项或多项：

- (i)如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图；
- (ii)使用铜 $K_{\alpha 1}$ 射线($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)得到的如表 1 所示的 X 射线粉末衍射图，其中显示出以 2θ 角给出的主峰；
- (iii)具有显示出在 139 ~ 141 °C 开始的吸热线的 DSC(差示扫描量热法)迹线。

另一个实施方案涉及式 I 化合物的琥珀酸氢盐的晶体形式，该形式被命名为 β 且其特征在于下述(i) ~ (iii)中的一项或多项：

- (i)如图 2 所示的 X 射线粉末衍射图；
- (ii)使用铜 $K_{\alpha 1}$ 射线($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)得到的如表 1 所示的 X 射线粉末衍射图，其中显示出以 2θ 角给出的主峰；
- (iii)具有显示出在 135 ~ 138 °C 开始的吸热线的 DSC(差示扫描量热法)迹线。

另一个实施方案涉及式 I 化合物的结晶丙二酸氢盐，其特征在于下述(i) ~ (ii)中的一项或多项：

- (i)如图 3 所示的 X 射线粉末衍射图；
- (ii)使用铜 $K_{\alpha 1}$ 射线($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)得到的如表 1 所示的 X 射线粉末

衍射图，其中显示出以 2θ 角给出的主峰；

表 1: 使用铜 $K_{\alpha 1}$ 射线($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)得到的式 I 化合物的琥珀酸氢盐的 α 和 β 晶型的、以及式 I 化合物的丙二酸氢盐的晶体的特征 X 射线粉末衍射图；亦参阅图 1、图 2 和图 3，其分别提供了式 I 化合物的琥珀酸氢盐的多晶型物 α 和 β 形式、以及式 I 化合物的丙二酸盐的代表性的 XRPD 图案。

盐	特征反射 - 主峰(通过散射角 2θ 的读数来表示)
琥珀酸盐, α	9.36; 10.23; 11.81; 13.45; 16.21; 16.57; 17.49; 18.89; 19.20; 19.63; 20.01; 20.30; 21.15; 21.53; 21.93; 22.34; 24.37; 25.34; 27.27; 29.65
琥珀酸盐, β	8.1; 10.5; 11.4; 14.0; 14.6; 15.6; 15.7; 16.2; 17.2; 17.5; 17.9; 18.4; 18.9; 19.2; 20.3; 21.0; 21.9; 22.5; 23.3; 26.3
丙二酸盐	8.3; 10.6; 11.5; 12.8; 14.2; 14.5; 14.7; 15.8; 16.5; 17.4; 17.6; 18.0; 18.6; 19.2; 21.2; 22.0; 22.9; 23.7; 24.7; 28.8

本文所使用的表述例如“特征在于如图(1)所示的 X 射线粉末衍射图的化合物 I 的特定盐的晶体形式”是指所讨论的式 I 化合物的盐的晶体形式具有基本上类似于图(1)的 X 射线粉末衍射图，即，在与这里所叙述的类似条件下或通过任何类似的方法显示出基本上如该图所述的 X 射线粉末衍射图案。

通常，本文中的所有数据被理解为是近似的，并且受到正常的测量误差的影响，这取决于例如所使用的装置以及其他影响峰位置和峰强度的参数。

本发明还涉及式 I 化合物的固体琥珀酸氢盐，其中和该盐的总量相比，该固体盐主要地由 α 形式组成。在一个实施方案中，术语“主要地”是指和所存在的式 I 化合物的总的琥珀酸氢盐相比，式 I 化合物的固体琥珀酸氢盐包含至少 75%、例如至少 80%、至少 90%、或至少 95% 的 α 晶体形式。

本发明还涉及式 I 化合物的固体琥珀酸氢盐,其中和该盐的总量相比,该固体盐主要地由 β 形式组成。在一个实施方案中,术语“主要地”是指和所存在的式 I 化合物的总的琥珀酸氢盐相比,式 I 化合物的固体琥珀酸氢盐包含至少 75%、例如至少 80%、至少 90%、或至少 95% 的 β 晶型。

本发明还涉及本发明的琥珀酸氢盐的晶体形式的任何混合物,例如式 I 化合物的琥珀酸氢盐的 α 和 β 晶体形式的混合物。

本发明的盐的制备

可以通过在惰性溶剂中使用琥珀酸处理式(I)化合物的游离碱,随后沉淀、分离并任选重结晶来制备本发明的琥珀酸盐。如果需要,然后通过湿磨或干磨或其他常规处理对晶体盐进行微粉化,或者从溶剂-乳化方法来制备颗粒。

优选通过将式(I)化合物的游离碱溶解于适宜的溶剂、例如丙酮或甲苯中,然后将该溶液与琥珀酸在适宜的溶剂、例如丙酮、含水丙酮或甲苯中的悬浮液或溶液进行混合来实施本发明琥珀酸盐的沉淀。在一个实施方案中,溶剂为丙酮和水的混合物,例如主要成份丙酮与基于该混合物的重量计大约 2%~10%、优选大约 5% 的水的混合物。可以加热所得到的悬浮液或者加入溶剂直至全部琥珀酸被溶解。优选在冷却该溶液之后沉淀本发明化合物的琥珀酸盐。可任选地对本发明的琥珀酸盐进行一次或多次重结晶,通过过滤分离,使用例如丙酮洗涤并干燥。

本发明还涉及制备式 I 化合物的琥珀酸氢盐 β 晶型的方法,该方法包括在室温条件下对式 I 化合物的琥珀酸氢盐的水溶液进行缓慢的溶剂蒸发。

可以通过类似的步骤得到丙二酸盐。因此,可以通过在惰性溶剂中使用丙二酸处理式(I)化合物的游离碱,随后沉淀、分离并任选地重结晶来制备本发明的丙二酸盐。如果需要,然后通过湿磨或干磨或其他常规处理对晶体盐进行微粉化,或者用溶剂-乳化方法来制备颗粒。

优选通过将式(I)化合物的游离碱溶解于适宜的溶剂例如 2-丙醇中,然后将该溶液与丙二酸盐在适宜的溶剂、例如 2-丙醇中的悬浮液

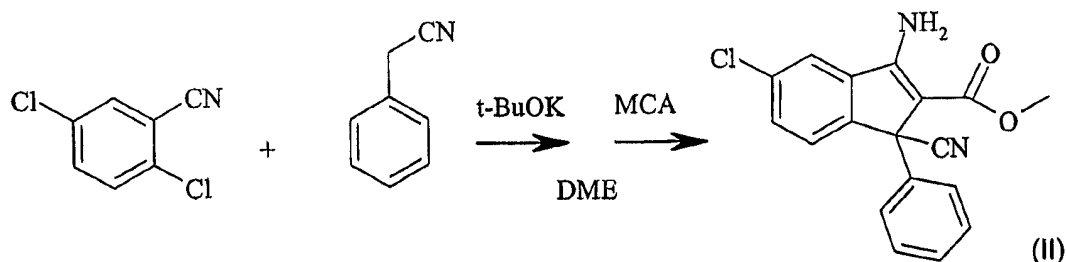
或溶液进行混合来实施本发明丙二酸盐的沉淀。可以对该悬浮液进行加热直至所有的丙二酸都被溶解。优选在冷却该溶液之后沉淀本发明化合物的丙二酸盐。可任选地对本发明的丙二酸盐进行一次或多次重结晶，通过过滤分离，在例如 2-丙醇中洗涤并干燥。

式(I)化合物的制备

可以通过如 EP638 073 以及 *Bøgesø* 等, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, p4380 ~ 4392 所述的方法制备外消旋形式的式(I)化合物, 文献中描述了如何通过对非对映的盐进行结晶以完成外消旋化合物的旋光拆分, 并从而得到式(I)的对映异构体。

本发明者已经开发出了一种改进的合成路线, 其中式(I)的对映异构体是经由从对映异构纯的 V, 即化合物 Va((1*S*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-醇, 见下文)开始的合成序列得到的。因此, 在该方法中, 通过例如手性色谱法或酶方法拆分式 V 中间体, 得到式 Va 的对映异构体。和上述对最终产品 I 的非对映异构体的盐进行结晶的方法相比, 该获得式(I)化合物的新合成路线要有效得多。特别地, 在该新方法中的拆分产率(相对于外消旋起始原料的量为 45%, 即, 最大理论产率为 50%)显著高于通过对非对映异构的盐进行结晶的最终产物 I 的拆分产率(相对于外消旋起始原料的量为 22%, 即, 最大理论产率为 50%)。本发明的另一个优点在于: 当按照本发明来合成时, (I)的对映异构体纯度(高于 99%ee)高于采用结晶非对映异构盐的合成(95.4% ee)。此外, 对中间体进行拆分以代替对最终产品进行的拆分给出了一种更有效的合成, 由于只在后续步骤中使用所需要的对映异构体, 得到了更高的体积产率以及更少的试剂消耗量。

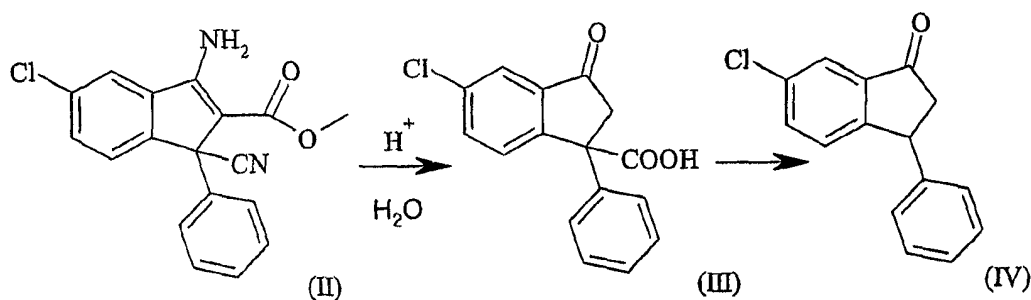
因此, 可以通过包括如下步骤的方法得到式(I)的对映异构体:



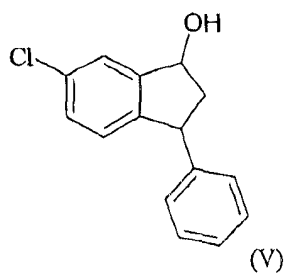
在碱例如适宜的叔丁醇钾(*t*-BuOK)存在下, 在适宜的溶剂例如二

甲醚(DME)中, 将苺基氰与 2,5-二氯苺基氰反应, 进而与氯乙酸甲酯(MCA)反应引起自动环合反应并通过单釜反应(one pot)形成式(II)化合物。

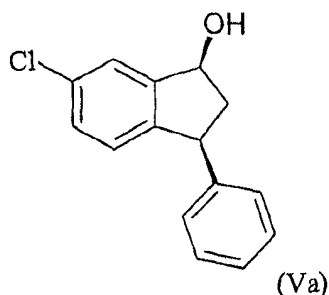
然后使式(II)化合物进行酸性水解, 宜通过在乙酸、硫酸和水的混合物中加热, 以形成式(III)化合物, 然后通过适宜的溶剂例如甲苯与三乙胺或 N-甲基吡咯烷酮中加热式(III)化合物进行脱羧, 以形成式(IV)化合物。



然后还原式(IV)化合物, 适宜使用 NaBH_4 , 在溶剂例如醇, 如乙醇或异丙醇中, 并优选在 $-30^\circ\text{C} \sim +30^\circ\text{C}$ 的温度范围, 例如在 30°C 以下、在 20°C 以下、在 10°C 以下, 或优选在 5°C 以下, 以形成具有顺式构型的式(V)化合物:



拆分式(V)化合物以实现所需要的对映异构体(式 Va), 即, 也具有顺式构型((1*S*,3*S*)-6-氯-3-苺基茛满-1-醇):

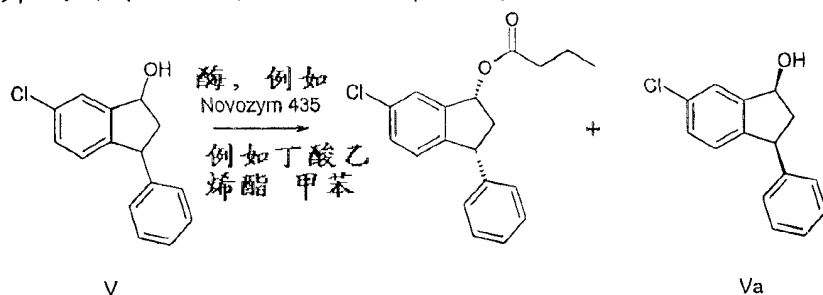


(V)至(Va)的拆分例如可以通过使用手性色谱法, 优选液相色谱法, 适宜地在涂有手性聚合物, 例如涂布在硅胶上的改性直链淀粉、优选直链淀粉三-(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)的手性硅胶柱上进行层析来进行。在手性液相色谱中使用的适宜溶剂有, 例如醇、腈、醚、或烷烃、或其混合物, 适宜使用乙醇、甲醇、异丙醇、乙腈、或甲基叔丁基醚或其混合物, 优选甲醇或乙腈。可以使用适当的技术(例如模拟移动床技术(SMB))放大该手性液相色谱的规模。

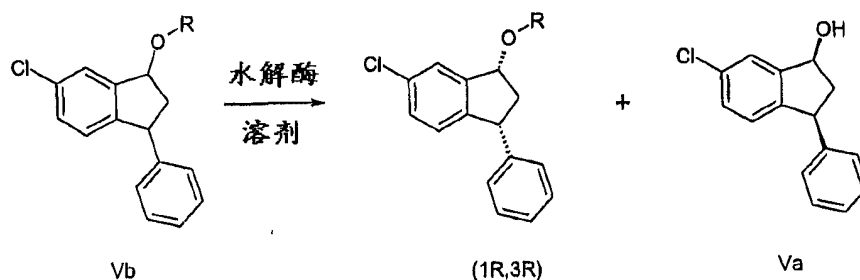
或者, 可以通过酶拆分将式(V)化合物拆分成化合物 Va。已经发现, 可以通过对外消旋化合物 V 的羟基实施酶对映选择性酰化得到高光学纯度的化合物 Va 或其酰化衍生物。或者, 还可以通过包括如下步骤的方法得到对映异构纯的化合物 Va: 在羟基位置将外消旋化合物 V 转化成相应的酯, 随后进行酶对映选择性脱酰化。已经报导了将酶对映选择性脱酰化用于其他的化合物。

因此, 可以通过选择性酶酰化实现从化合物 V 到化合物 Va 的拆分。选择性酶酰化是指该酶酰化对于式 V 化合物顺式的一对对映异构体中的一种的转化优先有效, 而使得化合物 V 的另一顺式对映异构体在该反应混合物中保持不变。

或者, 可以通过选择性酶脱酰化实施从化合物 V 到化合物 Va 的拆分。选择性酶脱酰化是指该酶脱酰化对于式(V)化合物的酯的一对对映异构体中的一种的转化优先有效, 而使得式(V)化合物的酯的另一顺式对映异构体在该反应混合物中保持不变。



式(V)化合物的适宜的酯(Vb)为例如乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、戊酸酯、己酸酯、苯甲酸酯、月桂酸酯、异丁酸酯、2-甲基丁酸酯、3-甲基丁酸酯、新戊酸酯、2-甲基戊酸酯、3-甲基戊酸酯、4-甲基戊酸酯等酯。



其中，例如 R 为乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、戊酸酯、己酸酯、苯甲酸酯、月桂酸酯、异丁酸酯、2-甲基丁酸酯、3-甲基丁酸酯、新戊酸酯、2-甲基戊酸酯、3-甲基戊酸酯、4-甲基戊酸酯。

这样，一个实施方案涉及一种制备式 V 化合物的(S,S)-或(R,R)-对映异构体(即具有顺式构型)的方法，其包括：

- a)使用酰化剂对外消旋化合物 V 实施对映选择性酶酰化，或
- b)对外消旋化合物 Vb 实施对映选择性酶脱酰化以形成脱酰化化合物 Va 的混合物。

对映选择性的酶酰化是指该酶酰化对于式(V)化合物的对映异构体中的一种的转化优先有效，而使得式(V)化合物的另一对映异构体在该反应混合物中保持不变。对映选择性的酶脱酰化是指该酶脱酰化对于式(Vb)化合物的对映异构体中的一种的转化优先有效，而优先使得式(Vb)化合物的另一对映异构体在该反应混合物中保持不变。

通过酶拆分得到的该混合物可能不是完全纯的，例如除了较大量的所需要的对映异构体(Va)之外，它们可能包含较少量的另一种对映异构体。在按照本发明酰化或脱酰化之后得到的该组成混合物取决于所使用的特定的水解酶以及实施反应的条件。本发明的酶酰化/脱酰作用的特征在于有明显比另一种较大部分的一种对映异构体被转化。这样，本发明的对映选择性的酰化得到一种优先包括(R,R)-形式的式(Vb)化合物以及(S,S)-形式的式(Va)化合物的混合物，或者优先包含(S,S)-形式的式(Vb)化合物和(R,R)-形式的式(Va)化合物的混合物。同样地，对映选择性的酶脱酰化可以得到优先包含(S,S)-形式的式(Vb)化合物和(R,R)-形式的式(V)化合物的混合物，或者可以得到优先包含(R,R)-形式的式(Va)化合物和(S,S)-形式的式(Va)化合物的混合物。通过本发明的光学拆分法得到的 Va 的光学纯度通常至少为 90% ee.，优选至

少为 95 % ee., 更优选至少为 97 % ee, 且最优选至少为 98 % ee。然而, 较低的光学纯度的值也是可以接受的。

根据本发明, 对映选择性的酶酰化是在基本上抑制水解的条件下进行的。如果在反应系统中存在水, 则会发生水解, 水解反应是酰化反应的逆反应。因此, 优选在无水有机溶剂或几乎无水的有机溶剂中实施对映选择性的酶酰化(通常需要一些水以活化酶)。适宜的溶剂包括烃类例如己烷、庚烷、苯和甲苯; 醚类例如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、叔丁基甲醚和乙二醇二甲醚; 酮类例如丙酮、二乙基酮、丁酮、以及甲基乙基酮; 酯类例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、丁酸乙酯、丁酸乙烯酯和苯甲酸乙酯; 卤代烃类例如二氯甲烷、氯仿和 1,1,1-三氯乙烷; 仲醇和叔醇类, 例如叔丁醇; 含氮溶剂例如二甲基甲酰胺、乙酰胺、甲酰胺、乙腈和丙腈; 和无质子极性溶剂例如二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮和六甲基磷三酰胺。用于酶酰化反应优选的有机溶剂为有机溶剂例如甲苯、己烷、庚烷、二氧六环和四氢呋喃(THF)。

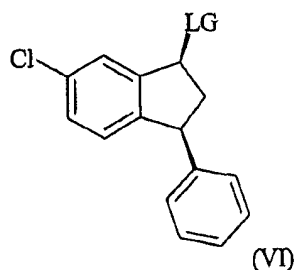
适宜的不可逆酰基授体例如酰基授体例如乙烯基酯类、2-丙烯基酯类或 2,2,2-三卤代乙基酯类。

优选在水中或者在水和有机溶剂的混合物中, 适宜在缓冲剂存在的条件下实施对映选择性的酶脱酰化。适宜的有机溶剂例如可与水混溶的溶剂, 例如醇类、乙腈、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、1,4-二氧六环、DME 和二甘醇二甲醚。

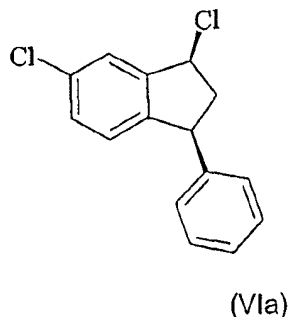
已经发现可以使用 Novozym 435(*Candida Antarctica lipase*(假丝酵母属南极脂肪酶)B, 产自 Novozymes A/S, Fluka 产品目录编号 73940)实施本发明的酶酰化。通常, 优选使用脂肪酶、酯酶、酰基转移酶或蛋白酶实施本发明的酶酰化或脱酰化。可用于本发明的酶为能够对式(V)的外消旋化合物中的羟基实施 R-选择性酰化或 S-选择性酰化的酶, 或者能够对式(Vb)的外消旋化合物中的酰基实施 R-选择性脱酰化或 S-选择性脱酰化的酶。特别是酶的固定形式, 包括交联的酶晶体(CLEC)在本发明中是有用的。一个优选的实施方法涉及使用脂肪酶进行化合物 V 的酶拆分。最优选的脂肪酶为 *Candida antarctica lipase*(假丝酵母属南极脂肪酶)(Fluka 产品目录编号 62299); 洋葱假单胞菌脂肪酶 (*Pseudomonas cepacia lipase*)(Fluka 产品目录编号 62309); Novozym CALB L(*Candida antarctica lipase B*(假丝酵母属南极脂肪酶

B))(Novozymes A/S); Novozym 435(*Candida antarctica* lipase B(假丝酵母属南极脂肪酶 B))(Novozymes A/S); 或 *Lipozyme TL IM* (茶毒菌绵状脂肪酶(*Thermomyces lanuginosus* lipase))(Novozymes A/S), 优选为固定的形式。

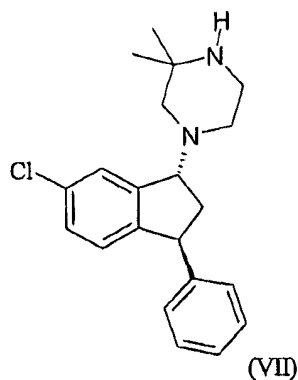
适宜地通过在惰性溶剂, 例如醚, 适宜为四氢呋喃中与试剂例如亚硫酸氯、甲磺酰氯或甲苯磺酰氯反应, 把式(Va)的顺式醇的醇基转化为适宜的离去基团, 例如卤素(如 Cl 或 Br, 优选 Cl)、或磺酸酯(如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯)。所得到的化合物具有式(VI), 其中 LG 为离去基团:



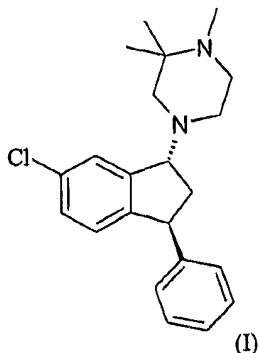
在一个优选的实施方案中, LG 为 Cl, 即, 式(VIa)的顺式氯化物:



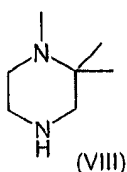
化合物 VI, 例如 LG 为氯然后在适当的溶剂, 例如酮, 如甲基异丁基酮或甲基乙基酮, 优选甲基异丁基酮中, 在碱, 例如碳酸钾的存在下, 与 2,2-二甲基哌嗪反应。将所得到的化合物(VII):



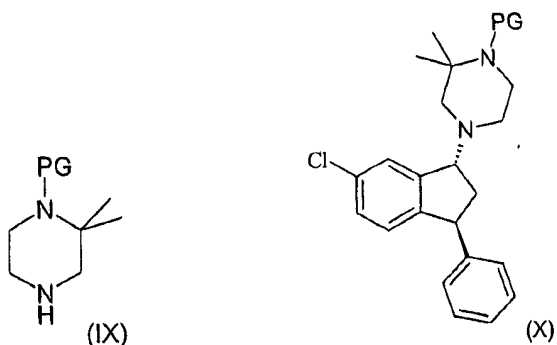
在仲胺官能团进行甲基化, 适宜通过使用适宜的试剂(例如甲醛、低聚甲醛、三噁烷、或二乙氧基甲烷(DEM))还原胺化, 得到式(I)化合物的游离碱。



或者, 当与化合物 VI, 例如其中 LG 为 Cl 的化合物 VI, 反应时, 可以通过使用 1,2,2-三甲基哌嗪(下式 VIII)代替 2,2-二甲基哌嗪直接引入甲基, 从而将合成步骤缩短一步。



此外, 可以通过使化合物 VI 与下式(IX)化合物[其中 PG 为保护基, 例如但不限于苯基甲氧基羰基(通常被称为 Cbz 或 Z、叔丁基氧基羰基(通常被称为 BOC)、乙氧基羰基、或苯甲基)]反应引入该分子的哌嗪部分, 从而得到下式(X)的化合物。



将该产物脱保护成(VII)之后, 实施前面讨论过的甲基化, 即得到最终产物化合物 I。或者, 可以使用适当的还原剂, 例如氢化铝锂, 将保护基例如乙氧基羰基直接转化为甲基。

在合成期间, 在最终产物中形成一些作为杂质的式 I 化合物的顺式

非对映异构体(即 4-((1*S*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪)。该杂质主要是由于在形成化合物 VI 的步骤中形成了一些(VI)的反式形式(例如(1*S*,3*R*)-3,5-二氯-1-苯基茛满,其中 LG 为 Cl)。因此,可以通过从顺式和反式的(VI)的混合物中将所需要的化合物 VI 的顺式形式结晶出来,从而将杂质最小化;当化合物 VI 的 LG 为 Cl 时,可以通过将该混合物与适宜的溶剂(例如烷烃,如庚烷)一起搅拌,从而沉淀所需要的 VI 的顺式异构体,而不需要的化合物 VI 的反式异构体则进入溶液。通过过滤、使用所述的溶剂洗涤并干燥,将所需要的化合物 VI 的顺式形式(例如当 LG 为 Cl)分离出来。

如果化合物 VII 的合成中所使用的(VI)的批料中存在化合物 VI 的顺式形式,这将导致在(VII)中作为杂质的化合物 VII 的反式形式(即,4-((1*S*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-3,3-二甲基哌嗪)增加;这给出了在最终产物中避免化合物 I 的顺式形式的第二种选择:已经发现可以通过沉淀式(VII)化合物的适宜的盐,例如式(VII)化合物的有机酸、如有机二元酸的盐,适宜为富马酸氢盐或马来酸氢盐,任选地随后再进行一次重结晶以除去化合物 VII 的顺式形式。

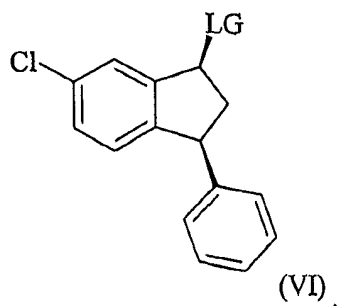
此外,已经发现可以通过沉淀式(I)化合物的适宜的盐,例如有机酸的盐,如有机二酸的盐,适宜地为富马酸的盐,例如式(I)化合物的富马酸氢盐,任选地随后进行一次或多次再结晶,有效地除去(I)中的顺式非对映异构体形式的杂质(即 4-((1*S*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪)。

本发明的另一个方面涉及此处所述的用于合成式(I)化合物的中间体,即,特别是中间体(Va)、VI、例如 VIa、和 VII、或化合物 VII 的盐。在本文的上下文中,应当理解当限定立体异构形式时,则该立体异构体是该化合物的主要成分。特别地,当限定该对映异构体形式时,则该化合物具有对映体过量的所述的对映异构体。

因此,本发明的一个实施方案涉及式(Va)化合物,优选具有至少 60% 的对映体过量(60% 的对映体过量是指在所述的混合物中 Va 相对于其对映异构体的比例为 80:20)、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 96%、优选至少 98%。此外,该化合物的非对映异构体过量优选为至少 70%(70% 的非对映异构体过量是指在所述的混合物中,化合物 Va 相对于化合物(1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-醇

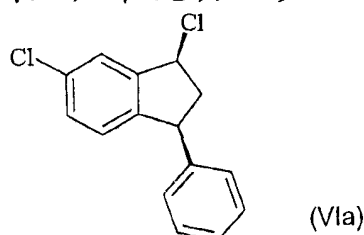
的比例为 85:15)、至少 80 %、至少 85 %、至少 90 %、或至少 95 %。一个实施方案涉及基本上纯的化合物 Va。

本发明的另一个实施方案涉及式(VI)化合物, 优选具有至少 60 %、至少 70 %、至少 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 96 %、优选至少 98 % 的对映体过量。



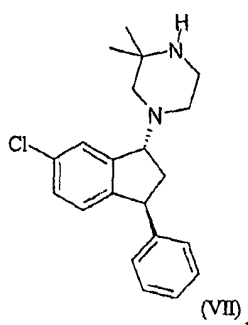
其中 LG 为潜在的离去基团, 优选选自卤素, 例如氯化物、或磺酸酯。一个实施方案涉及化合物 VI 非对映异构体的纯度; 即, 化合物的非对映异构体过量优选至少为 10 % (10 % 的非对映异构体过量是指在所述的混合物中化合物 VI 相对于顺式非对映异构体(例如当 LG = Cl 时, 为 (1*S*,3*R*)-3,5-二氯-1-苯基茚满)的比率为 55:45), 至少 25 % 或至少 50 %。一个实施方案涉及基本上纯的化合物 VI。

因此, 本发明还涉及具有下式(VIa)的化合物,



其对映体过量为至少 60 %、至少 70 %、至少 80 %、至少 85 %、至少 90 %、至少 96 %、优选至少为 98 %。一个实施方案涉及该化合物非对映异构体的纯度; 即, 化合物的非对映异构体过量优选为至少 10 % (10 % 的非对映异构体过量是指在所述的混合物中该化合物相对于顺式非对映异构体(例如 (1*S*,3*R*)-3,5-二氯-1-苯基茚满)的比率为 55:45), 至少 25 % 或至少 50 %。一个实施方案涉及基本上纯的化合物 VI, 其中 LG 为 Cl。

本发明还涉及具有如下结构的化合物(VII):



其对映体过量优选为至少 60% (在所讨论的混合物中, 60% 的对映体过量是指 VII 相对于其对映异构体的比例为 80:20)、至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 96%、优选至少为 98%、或其盐, 例如富马酸盐, 例如富马酸氢盐、或马来酸盐例如马来酸氢盐。一个实施方案涉及化合物 VII 非对映异构体的纯度; 即, 化合物的非对映异构体过量优选为至少 10% (10% 的非对映异构体过量是指在所述的混合物中该化合物 VII 相对于顺式 - (1*S*,3*S*) - 非对映异构体的比率为 55:45)、至少 25%、至少 50%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 98%。一个实施方案涉及基本上纯的化合物 VII 或其盐。

另一个方面涉及化合物 I 及其盐, 特别是可获得的, 特别是可以通过本文所述的本发明方法获得的富马酸盐、丙二酸盐、或琥珀酸盐。

另一个方面涉及化合物 VII 或其盐, 例如可获得的, 特别是可以通过本文所述的本发明方法获得的富马酸盐。

医药用途

本发明化合物 I 的盐类的物理性能显示作为药物它们是特别有用的。

因此, 本发明还涉及式(I)化合物的琥珀酸盐、特别是本文所述的琥珀酸氢盐(例如所述的 α 或 β 型), 或丙二酸盐、特别是丙二酸氢盐的药物组合物。本发明还涉及这类盐和组合物例如用于治疗下述疾病的医学用途: 中枢神经系统疾病, 包括精神病, 特别是精神分裂症或其他涉及精神病症状的疾病, 例如精神分裂症、精神分裂症样病症 (Schizophreniform Disorder)、情感分裂性病症 (Schizoaffective Disorder)、妄想性精神障碍 (Delusional Disorder)、短时性精神障碍 (Brief Psychotic Disorder)、分担性精神障碍 (Shared Psychotic

Disorder)、以及其他存在精神病症状的精神病症或疾病,例如双相性精神障碍中的躁狂症(mania in bipolar disorder)。

此外,本发明的化合物的 5-HT₂拮抗活性表明该化合物可能具有相对较低的锥体外副作用的风险。

本发明还涉及本发明的琥珀酸盐或丙二酸盐,优选式(I)化合物的琥珀酸氢盐(例如 α 晶型)或丙二酸氢盐,用于治疗如下疾病的用途:焦虑症、情感障碍,包括抑郁症、睡眠障碍、偏头痛、抗精神病药物引起的帕金森综合征、可卡因滥用、尼古丁滥用、酗酒及其他滥用病症。

在一个较宽的方面,本发明涉及治疗精神分裂症样病症、情感分裂性病症、妄想性精神障碍、短时性精神障碍、分担性精神障碍或双相性精神障碍中的躁狂症的方法,包括施用治疗有效量的反式-4-(6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪化合物或其盐。

这里所使用的术语“反式-4-(6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪”,即,没有任何对映体形式的具体指示(例如,用(+)和(-)或按照R/S-规则),是指该化合物的两种对映异构体中的任何一种,即4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)或4-((1*S*,3*R*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪,或这两者的混合物,例如外消旋混合物。然而,在本文中,优选相当于式I化合物的对映异构体的含量为至少50%,即,至少作为外消旋混合物,优选式I化合物为对映体过量。

在本文中,医药用途被理解为当限定化合物反式-4-(6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪的对映异构体形式(例如如式(I))时,则该化合物如上所述是相对立体化学纯的,优选对映体过量至少80%(80%的对映体过量是指在所述的混合物中,I相对于其对映异构体的比率为90:10)、至少90%、至少96%、或优选至少为98%。在优选的实施方案中,式I化合物的非对映异构体过量为至少90%(90%的非对映异构体纯度是指化合物I相对于顺式-4-((1*S*,3*S*))-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪的比例为95:5)、至少95%、至少97%、或至少98%。

在优选的实施方案中,本发明涉及治疗精神分裂症样病症、情感分裂性病症、妄想性精神障碍、短时性精神障碍、分担性精神障碍或

双相性精神障碍中的躁狂症的方法，包括施用治疗有效量的式(I)化合物[即，4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪]或其盐。

本发明的一个实施方案涉及治疗精神分裂症的阳性症状、阴性症状、和精神分裂症的抑郁症状的方法，其包括施用治疗有效量的反式-4-(6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪化合物或其盐，优选式(I)化合物或其盐，或者，在优选的实施方案中，为式(I)化合物的琥珀酸盐或丙二酸盐，优选式(I)化合物的琥珀酸氢盐或丙二酸氢盐。

本发明的另一个实施方案涉及治疗精神分裂症阳性症状的方法，包括施用治疗有效量的反式-4-(6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪化合物或其盐，优选式(I)化合物或其盐，或者，在优选的实施方案中，是式(I)化合物的琥珀酸盐或丙二酸盐，优选式(I)化合物的琥珀酸氢盐或丙二酸氢盐。

本发明的另一个实施方案涉及治疗精神分裂症的阴性症状的方法，其包括施用治疗有效量的反式-4-(6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪化合物或其盐，优选式(I)化合物或其盐，或者，在优选的实施方案中，是式(I)化合物的琥珀酸盐或丙二酸盐，优选式(I)化合物的琥珀酸氢盐或丙二酸氢盐。

本发明的另一个实施方案涉及治疗精神分裂症抑郁性症状的方法，包括施用治疗有效量的反式-4-(6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪化合物或其盐，优选式(I)化合物或其盐，或者，在优选的实施方案中，是式(I)化合物的琥珀酸氢盐或丙二酸氢盐。

本发明的另一个方面涉及治疗双相性精神障碍中的躁狂症和/或维持双相性精神障碍的方法，其包括施用治疗有效量的反式-4-(6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪化合物或其盐，优选式(I)化合物或其盐，或在优选的实施方案中为式(I)化合物的琥珀酸盐或丙二酸盐，优选式(I)化合物的琥珀酸氢盐或丙二酸氢盐。

本发明的另一个方面涉及治疗抗精神病药物引起的帕金森综合症的方法，其包括施用治疗有效量的反式-4-(6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪化合物或其盐，优选式(I)化合物或其盐，或在优选的实施方案中是式(I)化合物的琥珀酸盐或丙二酸盐，优选式(I)

化合物的琥珀酸氢盐或丙二酸氢盐。

本发明还涉及治疗物质滥用，例如尼古丁滥用、酗酒或可卡因滥用的方法，包括施用治疗有效量的反式-4-(6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪化合物或其盐，优选式(I)化合物或其盐，或者，在优选的实施方案中，是式(I)化合物的琥珀酸盐或丙二酸盐，优选式(I)化合物的琥珀酸氢盐或丙二酸氢盐。

可以通过任何适宜的方法，例如口服、面颊、舌下或非肠道给药的方式施用本发明的盐或组合物，并且该盐可以以任何适当的形式存在以用于这样的施用方式，例如，片剂、胶囊、粉末、糖浆或注射液或分散液的形式。在一个实施方案中，本发明的盐是以固体药物单位的形式施用的，适宜地为片剂或胶囊的形式。

制备固体药物制剂的方法是本领域已知的技术。因此，可以通过将活性成分与普通的辅助剂、填充剂和稀释剂混合，然后在适宜的压片机中压缩该混合物来制备片剂。辅助剂、填充剂和稀释剂的实例包括玉米淀粉、乳糖、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树脂等。也可以使用任何其他的辅助剂或添加剂例如色素、芳香剂、防腐剂等，只要它们可与活性成分配伍。

可以通过如下方法制备注射用溶液：将本发明的盐与可能的添加剂溶于一部分注射用溶剂，优选无菌水，将溶液的体积调节到所需要的体积，将溶液灭菌并将其填充到适当的安瓿或小瓶中。可以加入本领域常规所使用的任何适宜的添加剂，例如张力剂(tonicity agent)、防腐剂、抗氧化剂、增溶剂等。

上述式(I)化合物的日剂量以游离碱计算适宜地为 1.0 ~ 160 mg/天，更适宜为 1 ~ 100 mg，例如优选 2 ~ 55，或 3 ~ 55 mg。

这里所使用的与疾病或病症或障碍相关的术语“治疗”还包括可能的预防。

将在下述本发明的非限制性的实施例中举例说明本发明。

实施例

化合物的制备

分析

实施例 1a 中的化合物(Va)的对映体过量是通过手性 HPLC(使用

CHIRALCEL®OD 柱, 0.46 cm ID × 25 cm L, 10 μm, 在 40℃ 下)测定的。使用正己烷/乙醇 95:5(v/v)作为流动相, 流速为 1.0 ml/分钟, 检测是在 220 nm 下使用 UV 检测器实施的。

对用于实施例 1b 的转化率的 HPLC 分析:

柱: Lichrospher RP-8 柱, 250 × 4 mm(5 μm 粒径)

洗脱剂: 按照如下方法制备的缓冲的 MeOH/水, 将 1.1 ml Et₃N 加入到 150 ml 水中, 加入 10% H₃PO₄(水溶液)直至 pH = 7 并加入水直至体积达到 200 ml。将该混合物加入到 1.8 L MeOH 中。

实施例 Ib 中化合物(Va)的对映体过量是通过手性 HPLC(使用 CHIRALPAK®AD 柱, 0.46 cm ID × 25 cm L, 10 μm, 在 21℃ 下)测定的。使用庚烷/乙醇/二乙胺 89.9:10:0.1(v/v/v)作为流动相, 流速为 1.0 ml/分钟, 检测是在 220 nm 下使用 UV 检测器实施的。

化合物 I 的对映体过量是通过熔融石英毛细管电泳(CE)测定的, 其中使用下述条件: 毛细管 50 μm ID × 64.5 cm L, 流动缓冲剂: 溶于 25 mM 磷酸二氢钠的 1.25 mM β 环糊精, pH 1.5, 电压 16 kV, 温度: 22 °C, 注射: 50 mbar 持续 5 秒, 检测: 柱二极管阵列检测 192 nm, 样品浓度: 500 μg/ml。在该系统中, 化合物 I 的保留时间为大约 33 分钟, 而另一个对映异构体的保留时间为大约 35 分钟。

¹H NMR 光谱是在 500.13 MHz 下使用 Bruker Avance DRX 500 仪器或者在 250.13 MHz 下在 Bruker AC 250 仪器上记录的。使用氯仿(99.8% D)或二甲亚砜(99.8% D)作为溶剂, 并且使用四甲基硅烷(TMS)作为内标。

化合物 I 和 VII 的顺式/反式比是通过使用 ¹H NMR 测定的, 如 Bøgesp 等, J. Med. Chem. 1995, 38, 4380 ~ 4392(p4388, 右栏)所述。化合物 VI 的顺式/反式比也是通过在氯仿中使用 ¹H NMR 测定的, 对于顺式异构体使用 5.3 ppm 处的信号积分, 对于反式异构体使用 5.5 ppm 处的信号积分。通常, 可以通过 NMR 检测到大约 1% 的不需要的异构体的含量。

X 射线粉末衍射图是在 PANalytical X'Pert PRO X-Ray Diffractometer 上, 使用 CuK_{α1} 射线记录的。是在 5 ~ 40 度的 2θ 角的反射模式下测定的。

熔点是使用差示扫描量热法(DSC)测定的。该设备是一个以 5°/分

钟校准以获得熔点作为起始值的 TA - Instruments DSC - 2920。在氮气流下在一个轻轻封闭的锅中以 5°/分钟加热大约 2 mg 的样品。

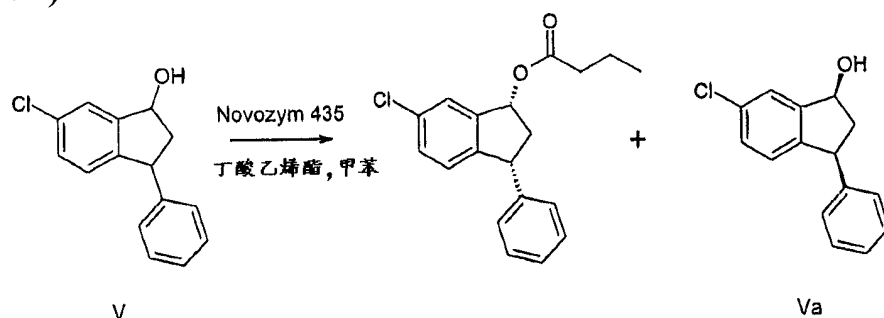
关键的起始原料化合物的合成

从 IV 开始，采用如 Bøgesø J. Med. Chem., 1983, 26, 935 所述的方法通过使用硼氢化钠(NaBH_4)还原，使用乙醇作为溶剂，并在大约 0℃ 下进行反应以合成化合物 V。两种化合物均如 Bøgesø 等 J. Med. Chem. 1995, 38, 4380 ~ 4392 所述。化合物 IV 是从 II 从如 Sommer 等, J. Org. Chem. 1990, 55, 4822 所述的一般方法合成的，该文献还描述了化合物 II 及其合成方法。

实施例 1a 通过利用手性色谱法合成(1*S*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-醇(Va)

将外消旋的顺式 6-氯-3-苯基茚满-1-醇(V) (492g) 通过制备色谱法，使用 CHIRALPAK® AD 柱、10 cm ID × 50 cm L, 10 μm，在 40℃ 下拆分。使用甲醇作为流动相，并且流速为 190 ml/分钟，检测是通过使用 UV 检测器在 287 nm 下进行的。以 50000 ppm 的甲醇溶液的形式注入外消旋的醇(V)；以 28 分钟的间隔注射 90 ml。将包含超过 98% 的对映体过量的标题化合物的所有级分混合并使用旋转蒸发器蒸干，随后在“真空”中在 40℃ 下干燥。得到 220 克固体。通过元素分析和 NMR 确认其结构，根据手性 HPLC 方法，其对映体过量高于 98%， $[\alpha]_D^{20} + 44.5^\circ$ (c = 1.0, 甲醇)。

实施例 1b 通过酶拆分法合成(1*S*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-醇(Va)



将化合物 V(5g, 20.4 mmol)溶于 150 ml 无水甲苯。加入 0.5 g Novozym 435(*Candida Antarctica lipase B*(假丝酵母属南极脂肪酶 B))(Novozymes A/S, Fluka 产品目录编号 73940), 随后加入丁酸乙烯酯(13 ml, 102.2 mmol)。使用机械搅拌器在 21℃下搅拌该混合物。一天后, 再加入 0.5 g Novozym 435。4天后, 转化率为 54%, 过滤该混合物, 并真空浓缩得到 99.2%对映体过量的(1R,3R)-顺式-6-氯-3-苯基茛满-1-醇-丁酸酯和所需要的化合物 Va 的混合物(99.6%的化合物 Va 和 0.4%的(1R,3R)-顺式-6-氯-3-苯基茛满-1-醇)。

(I)的合成和通过沉淀(I)的富马酸氢盐除去顺式非对映异构体形式的杂质

实施例 2 (1S,3S)-3,5-二氯-1-苯基茛满(VI, LG = Cl)的合成

将按实施例 Ia 所述得到的顺式-(1S,3S)-6-氯-3-苯基茛满-1-醇(Va)(204 克)溶于 THF(1500 ml)并冷却至 -5℃。用 1 小时时间逐滴加入溶于 THF(500 ml)的溶液形式的亚硫酰氯(119 克)。在室温下将该混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入冰(100 g)。当冰融化时, 把水相(A)和有机相(B)分离, 使用饱和碳酸氢钠(200 ml)将有机相 B 洗涤两次。将碳酸氢钠相与水相 A 合并, 使用氢氧化钠(28%)将 pH 值调整到 9, 并将其用于再次洗涤有机相 B。所得到的水相(C)和有机相 B 分离, 使用乙酸乙酯萃取水相 C。将乙酸乙酯相与有机相 B 合并, 使用硫酸镁干燥, 并使用旋转蒸发器蒸干, 得到油状的标题化合物。产量 240 g, 将其直接用于实施例 5。根据 NMR, 顺式/反式比为 77:23。

实施例 3 3,3-二甲基哌嗪-2-酮的合成

使用甲苯(1.50 L)搅拌碳酸钾(390 克)和乙二胺(1001 克)。加入 2-溴异丁酸乙酯(500 克)的甲苯(750 ml)溶液。将该悬浮液加热至回流过夜, 并过滤。使用甲苯(500 ml)洗涤滤饼。在水浴上加热所汇合的滤液(4.0 L)并在 0.3 atm 下使用克来森装置进行蒸馏; 首先在 35℃下收集 1200 ml 馏出物(混合物的温度为 75℃)。再加入甲苯(600 ml), 并在 76℃下(混合物中的温度为 80℃)再次收集 1200 ml 馏出物。再次加入甲苯(750 ml), 并在 66℃下(混合物的温度为 71℃)收集 1100 ml 的馏出物。

在冰浴上搅拌该混合物并保温，从而沉淀出产物。通过过滤分离该产物，使用甲苯洗涤，并在真空烘箱中在 50℃ 下干燥过夜。得到 171 g (52 %) 的 3,3 - 二甲基哌嗪 - 2 - 酮。NMR 与结构一致。

实施例 4 2,2 - 二甲基哌嗪的合成

将 3,3 - 二甲基哌嗪 - 2 - 酮 (8.28 kg, 64.6 mol) 和四氢呋喃 (THF) (60 kg) 的混合物加热至 50 ~ 60℃。得到略有浑浊的溶液。在氮气下搅拌 THF (50 kg)，并加入 LiAlH₄ (250 g，在可溶的塑料袋中，来自 Chemetall)，导致缓慢排出气体。在放气停止后，再加入 LiAlH₄ (总共使用 3.0 kg, 79.1 mol)，并且由于放热，温度从 22℃ 上升至 50℃。用 2 小时时间在 41 ~ 59℃ 下缓慢加入 3,3 - 二甲基哌嗪 - 2 - 酮的溶液。在 59℃ 下将该悬浮液再搅拌 1 小时 (夹套温度为 60℃)。冷却该混合物，并用 2 小时时间加入水 (3 L)，同时保持温度低于 25℃ (必需使用 0℃ 的夹套温度进行冷却)。然后用 20 分钟时间在 23℃ 下加入氢氧化钠 (15%，3.50 kg)，需要时冷却。用半小时时间加入更多的水 (9 L) (需要时冷却)，并在氮气下将该混合物搅拌过夜。加入过滤剂 Celit (4 kg)，并过滤该混合物。使用 THF (40 kg) 洗涤滤饼。在反应器中浓缩汇合的滤液，直至 800 mbar 下反应器中的温度为 70℃ (蒸馏温度 66℃)。在旋转蒸发器中将剩余物 (12.8 kg) 进一步浓缩至大约 10 L。最后，在大气压下分馏该混合物，并且在 163 ~ 164℃ 下收集产物。产量 5.3 公斤 (72 %)。NMR 与结构相符。

实施例 5 反式 - 1 - ((1*R*,3*S*) - 6 - 氯 - 3 - 苯基茚满 - 1 - 基) - 3,3 - 二甲基哌嗪 (VII) 的合成

将顺式 - (1*S*,3*S*) - 3,5 - 二氯 - 1 - 苯基茚满 (VI, LG = Cl) (240 g) 溶于丁 - 2 - 酮 (1800 ml)。加入碳酸钾 (272 g) 和 2,2 - 二甲基哌嗪 (在实施例 4 中制备的) (113 g) 并在回流温度下加热该混合物 40 小时。向该反应混合物中加入乙醚 (2 L) 和盐酸 (1 M, 6 L)。相分离，并使用浓盐酸将水相中的 pH 值从 8 降低到 1。该水相被用于再次洗涤该有机相，以确保所有的产物均溶于水相中。向水相加入氢氧化钠 (28%) 直至 pH 值为 10，然后使用乙醚 (2 L) 萃取水相 2 次。汇合该乙醚萃取液，使用硫酸钠干燥，并使用旋转蒸发器蒸干。产量：251 g 油状标题化合物，该化

合物被直接用于下一实施例。根据 NMR，顺式/反式比为 82:18。

实施例 6 反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)富马酸氢盐的合成

将粗制反式-1-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-3,3-二甲基哌嗪(VII)(250 克)与甲醛(37%的水溶液, 300 ml)和甲酸(366 克)混合, 并将该混合物缓慢加热至回流。在回流下搅拌该混合物 3.5 小时, 冷却至室温, 然后加入水(1200 ml)。使用醚(1200 ml)萃取该混合物两次, 然后通过加入氢氧化钠(28%, 大约 500 ml)将水相碱化。使用醚(900 ml)萃取水相三次。汇合有机相并使用盐水(650 ml)洗涤两次, 使用水(500 ml)洗涤两次。通过硫酸钠干燥该有机相, 过滤, 并在旋转蒸发器上蒸干。得到 212 克油状反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪游离碱(I), 根据 NMR, 含有 19% 的顺式非对映异构体。将该化合物溶于 1-丙醇(3.18 L)并将该混合物加热至 50℃, 得到透明溶液。加入富马酸(69.3 g), 得到透明溶液。冷却该混合物, 从而沉淀标题化合物。通过过滤分离该产物, 使用 1-丙醇洗涤, 并“在真空中”在 60℃下干燥。产量: 182 克, 根据 NMR 包含<1% 的顺式非对映异构体。元素分析及 NMR 与结构相符。根据手性毛细管电泳(CE), 对映体过量高于 99%。 $[\alpha]_D^{20} = -22.8(c = 1.0, \text{ 甲醇})$ 。

从富马酸氢盐释放(I)的游离胺并再沉淀成琥珀酸氢盐和丙二酸氢盐

实施例 7 4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪游离碱(I)的合成

将反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)富马酸氢盐(25.0 克)悬浮于甲苯(125 ml)中。加入氨水 25% (75 ml)。搅拌这三相直至所有固体消失。分离有机相, 并使用甲苯(25 ml)洗涤水相。使用水(25 ml)洗涤汇合的甲苯相。抛弃水相, 并使用无水硫酸钠(35 克)干燥该有机相, 过滤该浆料, 然后使用旋转蒸发器将滤液蒸干, 得到油状的标题化合物。无需进一步纯化即可使用该粗制游离碱(15 克)。

实施例8 反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)琥珀酸氢盐的合成

将实施例7得到的粗制反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)(8.50克油状物)溶于丙酮(30 ml)。制备琥珀酸(3.25克)在丙酮(32 ml)中的悬浮液并且加入反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)溶液,琥珀酸溶解,随后不久反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)琥珀酸氢盐沉淀出来。在通过离心分离该沉淀之前,将悬浮液冷却至0℃ 90分钟。丢弃上层清液并使用丙酮(20 ml)洗涤该沉淀。对该浆料进行离心分离并丢弃该上层清液,并在“真空中”在50℃下干燥该沉淀。

产量8.56克。

当第一次实施该步骤时,所分离的产物为β型,在重复进行该步骤之后导致形成更稳定的式I化合物琥珀酸氢盐的α型。

可以使用丙酮水溶液(95%)代替上述试验中的丙酮,同样得到式I化合物琥珀酸氢盐的α型。

差示扫描量热法(DSC)显示一个起始温度为140℃的吸热过程,以及一个相应于α型的在141℃的峰。XRPD衍射图于α型相符。

实施例9 反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)丙二酸氢盐

将实施例7中所得到的粗制反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)(1.0克, 2.81mmol)溶于2-丙醇(5 ml)。制备丙二酸(0.291克, 2.46 mmol)的2-丙醇(5 ml)溶液,并加入反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪溶液,从而沉淀反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)丙二酸氢盐。在通过离心分离该沉淀之前将该悬浮液冷却至室温。丢弃上清液并使用2-丙醇(5 ml)洗涤该沉淀。对该浆料进行离心分离并丢弃该上清液,并在“真空中”在50℃下干燥该沉淀。产量:0.98克(84%)。元素分析与结构相符。X射线衍射图与如图3所示的丙二酸氢盐的衍射图相符。

(I)的合成, (VII)的盐形成以除去(VII)的顺式非对映异构体, 以及从粗制(I)形成琥珀酸氢盐

实施例 10 反式-1-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-3,3-二甲基哌嗪(VII)马来酸氢盐的合成

重复实施例 2 和 5, 得到油状的粗制反式-1-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-3,3-二甲基哌嗪(VII)(大约 20 克), 然后通过硅胶上快速层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/乙醇/三乙胺 90:5:5)进一步纯化, 随后在旋转蒸发仪上蒸干。得到 12 克油状标题化合物(根据 NMR, 顺式/反式比为 90:10)。将该油状物溶于乙醇(100 ml), 并向该溶液加入马来酸的乙醇溶液, 直至 pH 值为 3。在室温下搅拌所得到的混合物 16 小时, 并通过过滤收集所形成的沉淀。缩减乙醇的体积, 并收集另一批沉淀。得到 3.5 克固体标题化合物(根据 NMR, 未检测到顺式异构体)。

熔点: 175~178℃。

实施例 11 反式-1-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-3,3-二甲基哌嗪(VII)

在室温下将反式-1-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-3,3-二甲基哌嗪马来酸氢盐(VII)(9.9 克)、浓氨水(100 ml)、盐水(150 ml)和乙酸乙酯(250 ml)的混合物搅拌 30 分钟。相分离, 并且使用乙酸乙酯再次萃取一次水相。使用盐水洗涤汇合的有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤并在真空下蒸干。得到 7.5 克油状物。

实施例 12 反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪游离碱(I)的制备

将反式-1-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-3,3-二甲基哌嗪(8.9 克)(VII)溶于甲酸(10.5 ml)并向该溶液中加入甲醛(10.5 ml)。加热至 60℃并保持该温度 2.5 小时。冷却反应混合物后, 加入水(50 ml)和己烷(50 ml)。使用 NaOH(27%, 33 ml)将 pH 值调整到 pH 值 >12。使用 NaCl 水溶液(20 ml)和水(20 ml)洗涤己烷相。使用丙酮(90 ml)共沸交换己烷并浓缩该混合物。溶于丙酮(10 ml)的粗制游离碱无需纯

化即可使用。

实施例 13 反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)琥珀酸氢盐

粗制反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)的丙酮(10 ml)溶液。制备琥珀酸(3.4 克)的丙酮(20 ml)悬浮液,并加入反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)溶液,然后将该混合物加热至回流(55℃)。琥珀酸溶解并且在冷却反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)琥珀酸氢盐期间开始沉淀。将悬浮液静置一整夜以进行沉淀。通过过滤分离反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茚满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪(I)琥珀酸氢盐并使用丙酮(20 ml)洗涤。在真空中在 60℃下干燥该产物。

产量: 7.9 克。

差示扫描量热法显示一个从 140℃开始并在 141℃出现峰值相当于 α 晶型的吸热线。XRPD 衍射图与 α 型相符。[α]_D²⁰ = -22.04°(c = 1.0, 甲醇)。

使用 1,2,2-三甲基哌嗪合成 I

实施例 14 3,3,4-三甲基哌嗪-2-酮的合成

将 3,3-二甲基哌嗪-2-酮(50 克)悬浮于 1,2-乙二醇二甲醚(DME)(150 ml)中并加入碳酸钾(70 克)。用半小时时间加入碘甲烷(66.4 克),同时稍微冷却该混合物,以允许温度达到 50℃。在油浴中在 40~45℃下将该混合物搅拌 9 小时,并且取出样品进行 NMR 分析, NMR 显示,仍有 8%的原料残留(在 2.8 ppm 的信号)。再加入碘甲烷(4.6 克),并在 40℃下将该混合物再搅拌 2.5 小时,并且新的 NMR 样品显示完全转化。过滤该混合物,并使用 DME 洗涤该滤饼。将滤液蒸干,得到 41 克标题化合物。NMR 与结构相符。

实施例 15 1,2,2-三甲基哌嗪的合成

在油浴中将氢化铝锂在四氢呋喃(THF)中的溶液(1.0 M, Aldrich

商品目录号 21,277-6, 90 ml)加热至 50℃。将粗制 3,3,4-三甲基哌嗪-2-酮(10 g)悬浮于 THF 中,并缓慢加入,这时放出气体。在 45~56℃下将所得到的混合物搅拌 4 小时,根据 NMR,完全转化为标题化合物(在 1.2 ppm 处没有来自原料的信号)。冷却该混合物,并加入水(3.3 ml),放出气体。然后加入氢氧化钠的水溶液(15%, 3.3 ml),放出更多气体,最后加入水(10 ml)。过滤混合物,并使用 THF(100 ml)洗涤该滤饼。使用旋转蒸发器(0.3 atm.和 60℃,在水浴中)浓缩滤液。将残余物溶于 THF(200 ml)并使用硫酸钠干燥,然后过滤该混合物,并使用旋转蒸发器(0.2 atm 和 60℃,在水浴中)浓缩滤液得到 6.4 克标题化合物。NMR 与结构相符,该物质包含一些 THF。

实施例 16 从化合物 VI 合成反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪鎓(I)富马酸氢盐

使用实施例 5 所述的方法,将顺式-(1*S*,3*S*)-3,5-二氯-1-苯基茛满(LG = Cl 的 VI)(17.8 克)与蒸馏过的 1,2,2-三甲基哌嗪(VIII)(8.7 克)偶联。使用实施例 6 所述的方法,将包含 6%的顺式异构体的游离胺(15.7 克)的粗制品用于形成富马酸氢盐。得到 15.7 克标题化合物;NMR 与结构相符,未观察到顺式异构体。

式 I 化合物琥珀酸氢盐的 β 晶型的合成

实施例 17 反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基茛满-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪鎓(I)琥珀酸氢盐, β 晶型的合成

将式 I 化合物琥珀酸氢盐(50 毫克)悬浮于水中(1 ml)并使其平衡 3 天。通过过滤除去任何未溶解的材料。在自然蒸发溶剂期间,形成式 I 化合物琥珀酸氢盐的 β 晶型。在完全蒸发溶剂后,通过 XRPD 和 DSC 分析该 β 晶型。分析结果:差示扫描量热法(DSC)显示开始于 135.6℃并在 137.5℃出现峰值的对应于该 β 晶型的吸热线。XRPD 与该 β 晶型相符。

盐的表征

实施例 18 式(I)化合物的盐的溶解度

通过向 2 ml 的水中加入过量(50 mg)的盐测定盐在水中的溶解度。将该悬浮液放在旋转混合器中至少 24 小时,随后测量 pH 值并通过 HPLC 测定浓度。分离该固体沉淀并在实验室中使其干燥。结果如表 1 所述。

表 1: 盐在水中在室温下的溶解度

样品	pH	溶解度(mg/ml)
琥珀酸盐 1:1 α	4.4	13
丙二酸盐 1:1	3.9	15
富马酸盐	3.8	1.5

实施例 19 式(I)化合物的盐的稳定性

在下述条件下研究盐的稳定性: 加热, 60°C/80%相对湿度: 在 80%的相对湿度下在 60°C 将样品保存 1 星期。然后将其溶解并通过 HPLC 进行分析。

加热, 90°C: 在 90°C 温度下在包含 1 滴水的密闭容器中保存样品(~10 mg)。然后将其溶解并通过 HPLC 进行分析。

光: 将样品置于 250 w/m² 的光箱中 24 小时。然后将其溶解并通过 HPLC 进行分析。

除了相当于该物质或酸的峰之外, 概括色谱中的峰面积。本发明的琥珀酸盐不显示出任何降解。

表 2

样品	杂质峰面积的和 %		
	60°C/80% RH	90°C	光
丙二酸盐 1:1 α	0	6,19	0,06
琥珀酸盐 1:1	0	0	0
富马酸盐	0,07	0,09	0,06

实施例 20 式(I)化合物的盐的吸湿性

富马酸盐、琥珀酸盐(α 晶型)和丙二酸盐吸湿性是通过动态蒸气吸附(DVS)来测定的。发现富马酸盐和琥珀酸盐是非吸湿性的。当相对湿

度升高到 95 % 时，丙二酸盐逐步吸收高达 1 % 的水，但是没有滞后现象。

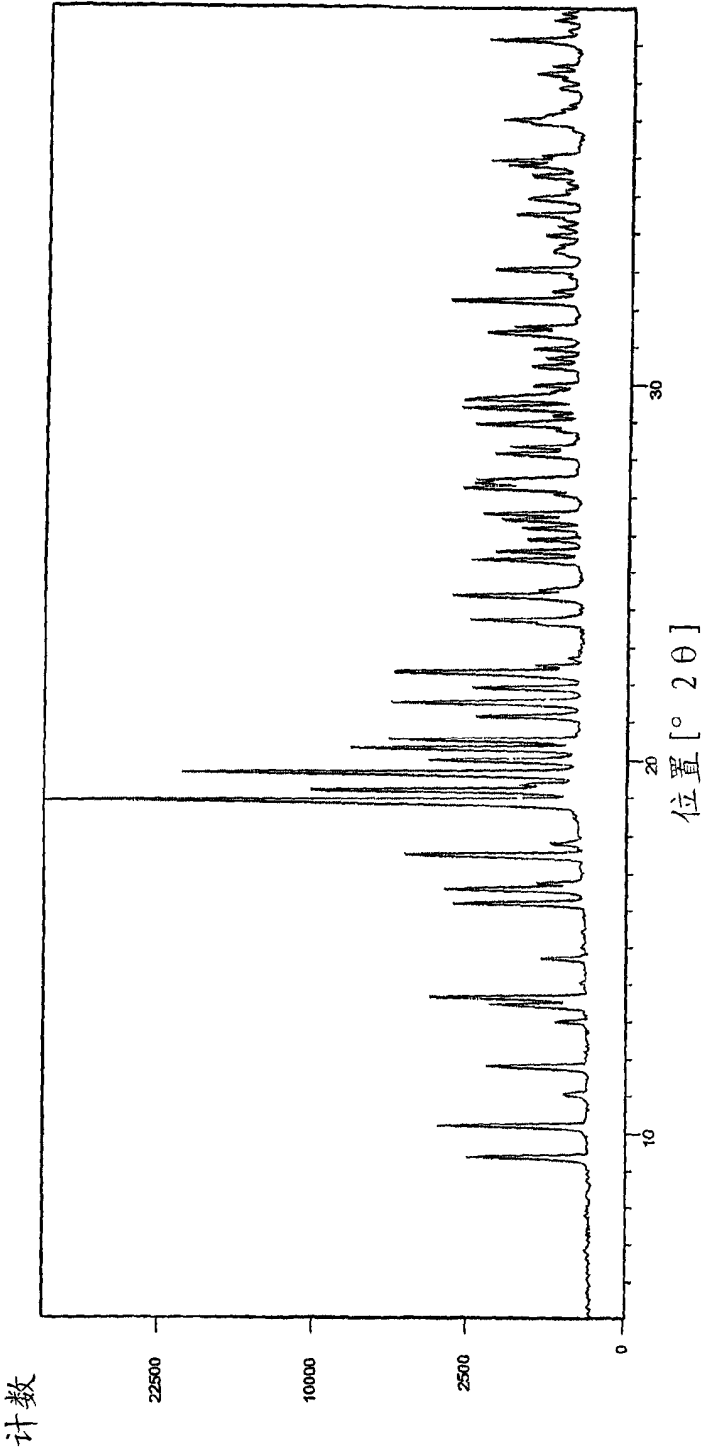


图 1

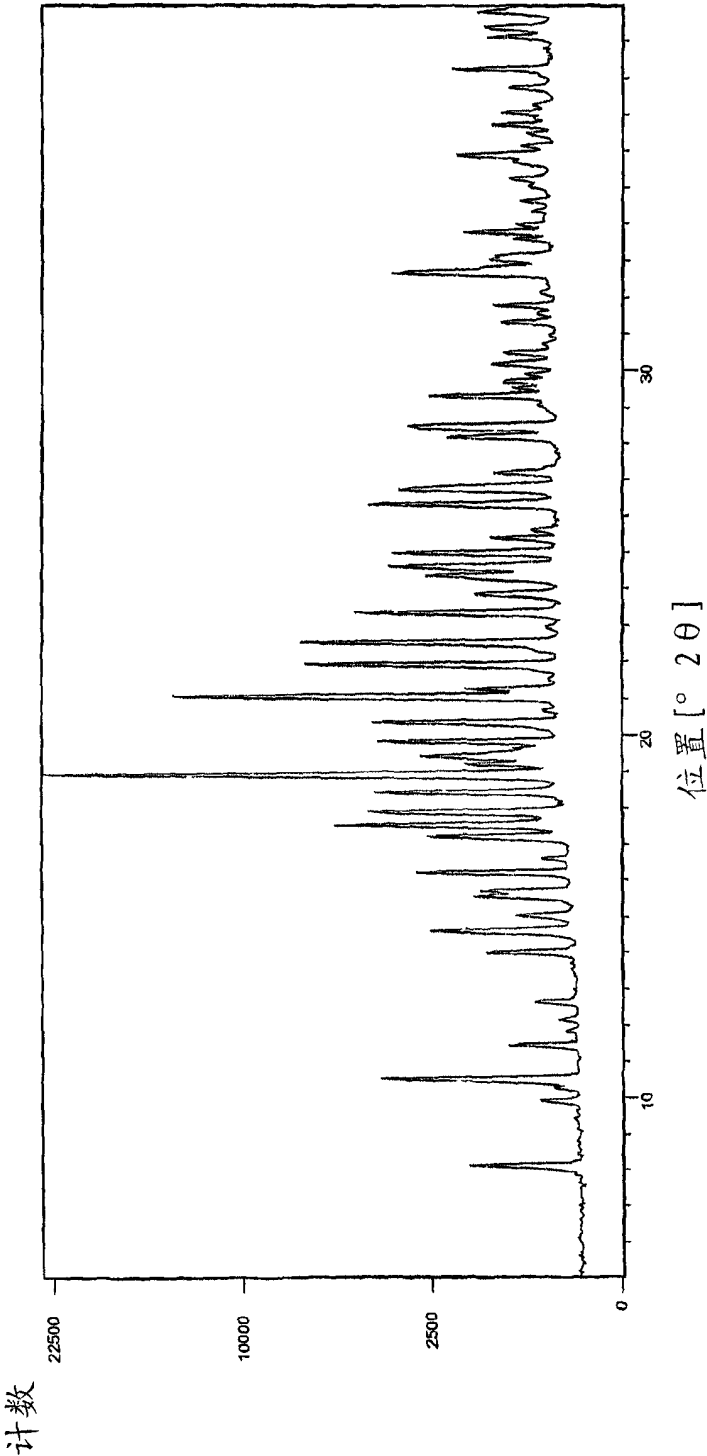


图 2

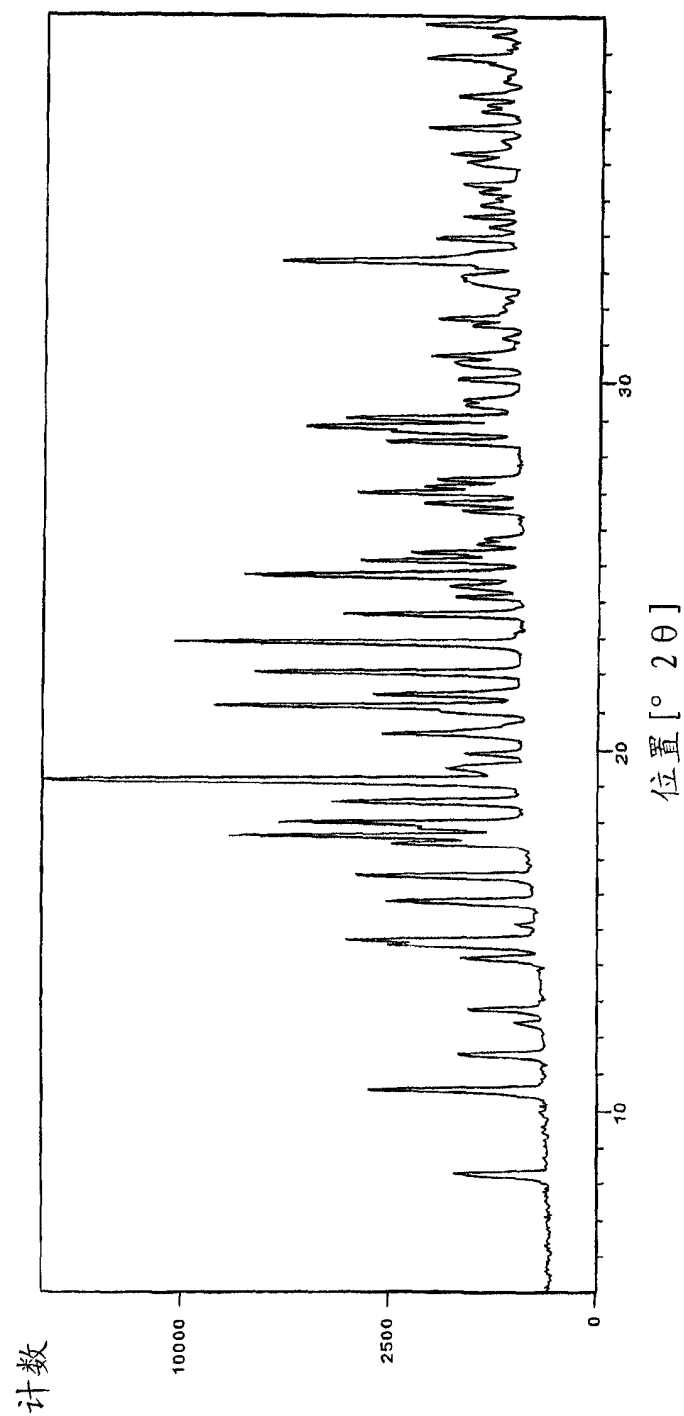


图 3