

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680016181.0

[51] Int. Cl.

*C07D 405/14 (2006.01)*

*A61K 31/454 (2006.01)*

*A61P 1/08 (2006.01)*

*A61P 1/14 (2006.01)*

*A61P 7/10 (2006.01)*

*A61P 7/12 (2006.01)*

[43] 公开日 2008 年 5 月 7 日

[11] 公开号 CN 101175751A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 13/00 (2006.01)*

*A61P 15/00 (2006.01)*

*A61P 25/06 (2006.01)*

*A61P 25/18 (2006.01)*

*A61P 25/20 (2006.01)*

*A61P 25/22 (2006.01)*

*A61P 25/28 (2006.01)*

*A61P 25/30 (2006.01)*

*A61P 25/34 (2006.01)*

*A61P 29/00 (2006.01)*

*A61P 43/00 (2006.01)*

[22] 申请日 2006.5.11

[21] 申请号 200680016181.0

[30] 优先权

[32] 2005.5.11 [33] JP [31] PCT/JP2005/008632

[32] 2005.5.11 [33] US [31] 11/126,209

[32] 2005.11.10 [33] JP [31] 325712/2005

[86] 国际申请 PCT/JP2006/309459 2006.5.11

[87] 国际公布 WO2006/121104 日 2006.11.16

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.12

[71] 申请人 卫材 R&D 管理有限公司

地址 日本东京都

[72] 发明人 坂口贵久 铃木裕一 伊藤康一

新岛淳 宫泽守 清水寿一

后藤田正晴 铃木直子 长谷部隆

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 贾士聪

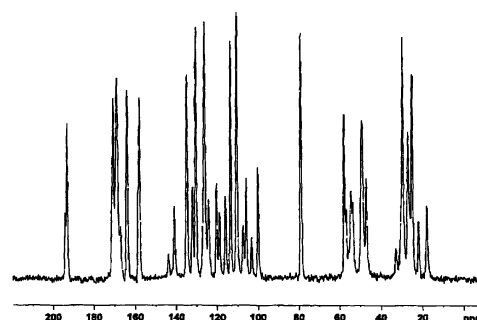
权利要求书 3 页 说明书 48 页 附图 9 页

[54] 发明名称

具有哌啶环的吡啶衍生物的晶体和其制备方法

[57] 摘要

在<sup>13</sup>C 固体 NMR 光谱中在约 124.0ppm 和约 26.8ppm 的化学位移处具有峰的 1 - [1 - [2 - (7 - 甲氧基 - 2, 2 - 二甲基 - 4 - 氧代色满 - 8 - 基) - 乙基] 哌啶 - 4 - 基] - N - 甲基 - 1H - 吡啶 - 6 - 甲酰胺富马酸盐的晶体。



1. 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形。

2. 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形，其在  $^{13}\text{C}$  固体 NMR 光谱中在约 124.0 ppm 和约 26.8 ppm 的化学位移处具有峰。

3. 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形，其在  $^{13}\text{C}$  固体 NMR 光谱中在约 143.8 ppm 和约 32.8 ppm 的化学位移处具有峰。

4. 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形，其在  $^{13}\text{C}$  固体 NMR 光谱中在约 190.5 ppm 和约 138.0 ppm 的化学位移处具有峰。

5. 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形，其在 X-射线粉末衍射中在  $18.2^\circ$  和  $30.9^\circ$  的衍射角 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 处具有衍射峰。

6. 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形，其在 X-射线粉末衍射中在  $27.6^\circ$  和  $32.7^\circ$  的衍射角 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 处具有衍射峰。

7. 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形，其在 X-射线粉末衍射中在  $9.8^\circ$  和  $19.7^\circ$  的衍射角 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 处具有衍射峰。

8. 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形，其在 X-射线粉末衍射中在  $8.3^\circ$  和  $14.0^\circ$  的衍射角 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 处具有衍射峰。

9. 制备权利要求 2 或 5 所述的晶形的方法，其包括将 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐在丙酮和水的混合溶剂中加热以使其溶解，然后将该溶液冷却

以沉淀出晶体并滤出晶体。

10. 制备权利要求 3 或 6 所述的晶形的方法, 其包括将 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐在正-丙醇和水的混合溶剂中加热以使其溶解, 然后将该溶液冷却以沉淀出晶体并滤出晶体。

11. 制备权利要求 7 所述的晶形的方法, 其包括将 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐在甲醇和水的混合溶剂中加热以使其溶解, 然后将该溶液冷却以沉淀出晶体并滤出结晶。

12. 制备权利要求 4 或 8 所述的晶形的方法, 其包括将 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐在醇溶剂、酰胺溶剂、酯溶剂或其混合溶剂中加热以使其溶解, 然后将该溶液冷却以沉淀出晶体并滤出晶体。

13. 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺酒石酸盐的晶形。

14. 制备权利要求 13 所述的晶形的方法, 其包括将 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺酒石酸盐溶解于甲醇和水的混合溶剂中, 然后蒸馏除去该混合溶剂。

15. 包含权利要求 1 至 8 和 13 中任意一项所述的晶形作为活性成分的药物组合物。

16. 包含权利要求 1 至 8 和 13 中任意一项所述的晶形作为活性成分的用于下泌尿道症状的预防剂或治疗剂。

17. 权利要求 16 所述的活性剂, 其是用于储尿症状的预防剂或治疗剂。

18 权利要求 16 所述的活性剂, 其是用于尿频或尿失禁的预防剂或治疗剂。

19. 用于与阿尔茨海默病或老年性痴呆有关的认知功能损害、学习或记忆障碍或焦虑障碍的预防剂或治疗剂, 其包含权利要求 1 至 8 和 13 中任意一项所述的晶形作为活性成分。

20. 用于精神分裂症、情绪障碍、酒精和/或可卡因依赖、尼古丁成瘾或与停止吸烟有关的症状或视觉注意障碍的预防剂或治疗剂，其包含权利要求 1 至 8 和 13 中任意一项所述的晶形作为活性成分。

21. 用于睡眠障碍、偏头痛、体温不稳、进食障碍、呕吐、胃肠障碍或性功能障碍的预防剂或治疗剂，其包含权利要求 1 至 8 和 13 中任意一项所述的晶形作为活性成分。

## 具有哌啶环的吲哚衍生物的晶体和其制备方法

### 技术领域

本发明涉及具有 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗作用和结合作用的 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吲哚-6-甲酰胺的晶形，其可用作下泌尿道症状、特别是储尿症状的预防剂或治疗剂。本发明还涉及制备所述晶体的方法。

### 背景技术

5-HT<sub>1A</sub> 受体是一种血清素受体。预期具有 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗作用和结合亲和性的化合物可作为用于抑郁、焦虑障碍、认知功能损害和排尿障碍的预防剂或治疗剂。这类化合物的实例包括多种以前报道的具有哌啶环的化合物(见专利文献 1、专利文献 2 和专利文献 3)。

专利文献 1: WO99/06384

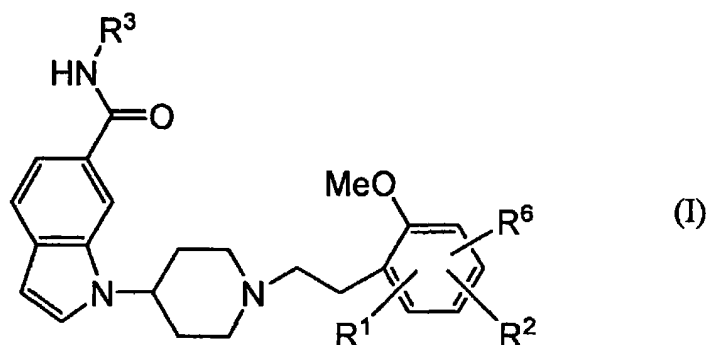
专利文献 2: JP-A-2002-114684

专利文献 3: WO98/43956

### 发明内容

本发明的发明人发现了下面通式(I)所示的化合物，其是新的具有 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗作用和结合亲和性的含有哌啶环的吲哚衍生物，

## [式 1]



其中

$R^1$  和  $R^2$  是彼此毗邻的取代基, 并且与它们各自连接的两个碳原子一起形成:

- (1) 5-至 7-元非芳族碳环基团,
- (2) 5-至 7-元非芳族杂环基团,
- (3) 6-元芳族碳环基团, 或
- (4) 5-或 6-元芳族杂环基团,

其可以被 1 至 4 个选自以下取代基组 B1 的取代基所取代;

$R^3$  表示氢原子或甲基; 且

$R^6$  表示选自以下取代基组 A1 的取代基,

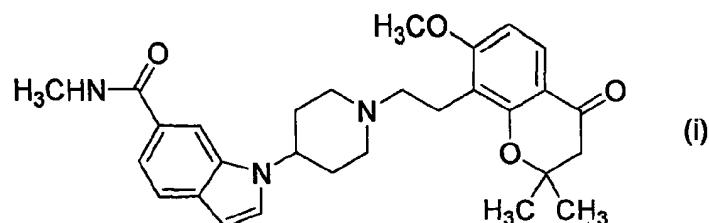
取代基组 A1: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 氰基, (4) 羟基, (5) 硝基, (6) 羧基, (7) C3-C8 环烷基, (8) C2-C6 链烯基, (9) C2-C6 炔基, (10) C1-C6 烷硫基, (11) C1-C6 烷氧基羰基, (12) C1-C6 烷基磺酰基, (13) C1-C6 烷基(其中 C1-C6 烷基可以被 1 至 3 个选自由卤素原子、羟基和 C1-C6 烷氧基组成的组的取代基所取代), (14) C1-C6 烷氧基(其中 C1-C6 烷氧基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代), (15) 氨基(其中氨基可以被选自由 C1-C6 烷基、甲酰基、C1-C6 烷酰基和 C1-C6 烷基磺酰基组成的组的取代基所取代), 和(16)氨基甲酰基(其中氨基甲酰基可以被一个或两个 C1-C6 烷基所取代);

取代基组 B1: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 氰基, (4) 羟基, (5) 硝基, (6) 氧代基, (7) 羧基, (8) C3-C8 环烷基, (9) C2-C6 链烯基, (10) C2-C6 炔基, (11) C1-C6 烷硫基, (12) C1-C6 烷氧基羰基, (13) C1-C6 烷基磺酰基,

(14) C1-C6 烷基(其中 C1-C6 烷基可以被卤素原子、羟基和 C1-C6 烷氧基所取代), (15) C1-C6 烷氧基(其中 C1-C6 烷氧基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代), (16) 氨基(其中氨基可以被选自 C1-C6 烷基、甲酰基、C1-C6 烷酰基和 C1-C6 烷基磺酰基组成的组的取代基所取代), (17) 氨基甲酰基(其中氨基甲酰基可以被一个或两个 C1-C6 烷基所取代), (18) C1-C6 烷氧基亚氨基, (19) 由连接在相同碳原子上的两个 C1-C3 烷基形成的 C5-C6 环烷基, 和(20) 由连接在相同碳原子上的两个 C1-C3 烷基与氧原子和该碳原子一起形成的四氢吡喃基。已经针对该化合物提交了专利申请(申请号为 PCT/JP2005/008632 的国际专利申请和申请号为 11/126209 的美国专利申请)。该化合物表现出 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗作用和结合亲和性, 可用于作用于下泌尿道症状、特别是储尿症状的预防剂或治疗剂。

尤其是预期上述通式(I)中所包括的如下面式(i)所示的化合物  
1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺具有优良的作用。

[式 2]



另一方面, 在作为药物使用具有结晶性多晶型物的化合物的情况下, 必需稳定地提供具有一致晶形的化合物以确保作为药物所需的一致的品质和恒定的作用效力。此外, 还需要在储存和药物配制过程如混合和制粒过程中能保持相同品质的晶形。因此, 当药物的活性成分以结晶性物质的形式被获得时, 优选的是该物质是单一晶形组成、稳定、具有良好的物理性质且不含杂质如金属。此外, 还需要开发一种能在工业规模上稳定制备该结晶的方法。

因此, 本发明的一个目的是提供上述式(i)所示的化合物(i)的富马酸盐

或酒石酸盐的晶形以及其制备方法。

作为连续动态研究的结果,本发明的发明人发现了化合物(i)的富马酸盐或酒石酸盐的晶形以及其制备方法,从而获得了本发明。

具体而言,本发明涉及:

(1) 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形;

(2) 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(A型),其在<sup>13</sup>C固体NMR光谱中在约124.0 ppm和约26.8 ppm的化学位移处具有峰;

(3) 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(B型),其在<sup>13</sup>C固体NMR光谱中在约143.8 ppm和约32.8 ppm的化学位移处具有峰;

(4) 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(D型),其在<sup>13</sup>C固体NMR光谱中在约190.5 ppm和约138.0 ppm的化学位移处具有峰;

(5) 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(A型),其在X-射线粉末衍射中在18.2°和30.9°的衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )处具有衍射峰;

(6) 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(B型),其在X-射线粉末衍射中在27.6°和32.7°的衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )处具有衍射峰;

(7) 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(C型),其在X-射线粉末衍射中在9.8°和19.7°的衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )处具有衍射峰;

(8) 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(D型),其在X-射线粉末衍射中在8.3°和14.0°的衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )处具有衍射峰;

(9) 制备上述(2)或(5)所述的晶形(A型)的方法,其包括将1-{1-[2-(7-



甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐在丙酮和水的混合溶剂中加热以使其溶解,然后将该溶液冷却以沉淀出晶体并滤出晶体;

(10) 制备上述(3)或(6)所述的晶形(B型)的方法,其包括将1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐在正-丙醇和水的混合溶剂中加热以使其溶解,然后将该溶液冷却以沉淀出晶体并滤出晶体;

(11) 制备上述(7)所述的晶形(C型)的方法,其包括将1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐在甲醇和水的混合溶剂中加热以使其溶解,然后将该溶液冷却以沉淀出晶体并滤出结晶;

(12) 制备上述(4)或(8)所述的晶形(D型)的方法,其包括将1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐在醇溶剂、酰胺溶剂、酯溶剂或其混合溶剂中加热以使其溶解,然后将该溶液冷却以沉淀出晶体并滤出晶体;

(13) 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺酒石酸盐的晶形;

(14) 制备上述(14)所述的晶形的方法,其包括将1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺酒石酸盐溶解于甲醇和水的混合溶剂中,然后通过蒸馏除去该混合溶剂;

(15) 包含上述(1)至(8)和(13)中任意一项所述的晶形作为活性成分的药物组合物;

(16) 包含上述(1)至(8)和(13)中任意一项所述的晶体作为活性成分的用于下泌尿道症状的预防剂或治疗剂;

(17) 上述(16)所述的活性剂,其是用于储尿症状的预防剂或治疗剂;

(18) 上述(16)所述的活性剂,其是用于尿频或尿失禁的预防剂或治疗剂;

(19) 用于与阿尔茨海默病或老年性痴呆有关的认知功能损害、学习或

记忆障碍或焦虑障碍的预防剂或治疗剂，其包含上述(1)至(8)和(13)中任意一项所述的晶形作为活性成分；

(20) 用于精神分裂症、情绪障碍、酒精和/或可卡因依赖、尼古丁成瘾或与停止吸烟有关的症状或视觉注意障碍的预防剂或治疗剂，其包含上述(1)至(8)和(13)中任意一项所述的晶形作为活性成分；和

(21) 用于睡眠障碍、偏头痛、体温不稳、进食障碍、呕吐、胃肠障碍或性功能障碍的预防剂或治疗剂，其包含上述(1)至(8)和(13)中任意一项所述的晶形作为活性成分。

根据本发明，可以在工业规模上容易地制备不含金属或其它该类杂质且为单一晶形的化合物(i)。本发明的晶体表现出良好的物理性质，适合用于下泌尿道症状的预防剂或治疗剂中的活性成分。

#### 附图简要说明

图 1 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(A 型)的固体 NMR 光谱；

图 2 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(B 型)的固体 NMR 光谱；

图 3 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(D 型)的固体 NMR 光谱；

图 4 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺酒石酸盐的固体 NMR 光谱；

图 5 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(A 型)的 X-射线粉末衍射图；

图 6 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(B 型)的 X-射线粉末衍射图；

图 7 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(C 型)的 X-射线粉末衍射图；

图 8 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-

基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(D型)的 X-射线粉末衍射图;

图 9 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺酒石酸盐的 X-射线粉末衍射图;

图 10 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(A型)的红外光谱;

图 11 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(B型)的红外光谱;

图 12 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(C型)的红外光谱;

图 13 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(D型)的红外光谱;

图 14 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺酒石酸盐的晶形的红外光谱;

图 15 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(A型)的热分析图;

图 16 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(B型)的热分析图;

图 17 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的晶形(C型)的热分析图;

图 18 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐晶体(D型)的热分析图; 和

图 19 是 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]吡啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺酒石酸盐的晶形的热分析图。

## 本发明的最佳实施方式

现在将更详细地描述本发明。

化合物(i)的富马酸盐的 A 至 D 型晶形和化合物(i)的酒石酸盐的晶形的物理性质数据、具体的固体 NMR 光谱、X-射线粉末衍射图、红外吸收光

谱和热分析图如下所示。

## 固体 NMR

### 测量条件

装置: AVANCE 400 MHz (Bruker, 瑞士)

探头: 7 mm-CP/MAS (Bruker)

NMR 池直径: 7 mm

旋转频率: 6,000 转/秒

积分频率: 富马酸盐 A 型 2,048 次, B 型 1,954 次, D 型 2,048 次, 酒石酸盐 1,024 次

等待时间: 10 秒

接触时间: 5,000 微秒

外标: 将甘氨酸的羧基-碳的化学位移设定为 176.03 ppm

富马酸盐的 A、B 和 D 型晶形和酒石酸盐结晶的固体 NMR 测量结果分别如图 1 至 4 所示。

其富马酸盐的 A、B 和 D 型晶形和酒石酸盐的晶形在固体 NMR 中的峰如表 1 中所示。

[表 1]

A 型 (ppm)	B 型 (ppm)	D 型 (ppm)	酒石酸盐 (ppm)
193.0	194.1	190.5	193.7
170.4	171.1	171.7	178.1
168.7	169.5	170.1	170.9
163.6	167.1	167.8	169.6
157.8	164.2	166.5	167.8
140.8	158.5	163.6	164.6
134.6	143.8	157.8	158.7
131.8	134.7	138.0	134.1
130.2	130.1	135.3	131.2
125.9	126.8	131.1	126.9
124.0	126.0	128.1	125.7
120.1	118.7	126.9	119.4
118.6	113.5	119.4	113.3
115.8	110.7	114.0	110.9
113.4	107.1	110.7	108.3
110.3	103.0	106.3	104.7
107.1	78.6	105.3	101.0
105.7	56.9	102.1	78.9
99.8	55.4	78.4	74.4
78.9	54.1	55.8	56.6
57.6	49.1	50.5	54.0
54.3	32.8	47.2	49.5
49.0	29.4	29.5	46.8
46.9	25.0	25.1	30.2
29.4	21.7	22.7	28.4
26.8	17.9	18.3	26.6
24.9			22.8
21.8			17.4

对于富马酸盐的 A、B 和 D 型晶形而言，上述峰中的特征峰(ppm)如下。

**A 型: 124.0, 26.8**

**B 型: 143.8, 32.8**

**D 型: 190.5, 138.0**

在本说明书中，措词“在约 124.0 ppm 的化学位移处具有峰”例如意指“在正常测量条件或与本说明书中的条件基本上相同的条件下在  $^{13}\text{C}$  固体 NMR 光谱中测得具有基本上等于 124.0 ppm 化学位移的峰”。

## 粉末 X-射线晶体衍射

将样品用玛瑙研钵进行研磨，然后放到 X-射线粉末衍射台上并在下面的条件下进行分析。

### 测量条件

测量条件如表 2 中所示。

[表 2]

样品支持器	玻璃或铜
靶	铜
检测器	闪烁计数器
管电压	40 kV
管电流	200 mA
狭缝	DS 1/2°, RS 0.3 mm, SS 1/2°
扫描速度	2°/min
取样间隔	0.02°
扫描范围	5 至 40°C
测角计	垂直测角计

富马酸盐的 A 至 D 型晶形和酒石酸盐的结晶的 X-射线衍射图如表 5 至 9 所示，并且峰搜索的结果如表 3 至 7 所示。此外，各富马酸盐晶体的特征峰的列表如下。

A 型 2 $\theta$ : 18.22, 30.92

B 型 2 $\theta$ : 27.61, 32.70

C 型 2 $\theta$ : 9.84, 19.71

D 型 2 $\theta$ : 8.32, 14.06

一般而言，因为在 X-射线粉末衍射中可能存在衍射角(2 $\theta$ )的 $\pm 0.2^\circ$ 内的误差，因此需要将上面的衍射角值理解为包括在其约 $\pm 0.2^\circ$ 范围内的值。因此，本发明不仅包括在 X-射线粉末衍射中其峰衍射角恰好匹配的晶体，而且还包括其峰衍射角在约 $\pm 0.2^\circ$ 的误差内匹配的晶体。

富马酸盐 A 型晶体的 X-射线粉末衍射峰搜索的结果如表 3 中所示。

[表 3-1]

2 $\theta$	半峰宽	d 值	强度	相对强度
7.58	0.188	11.65	1573	9
8.38	0.141	10.54	3395	19
8.62	0.165	10.25	4328	25
9.12	0.188	9.69	2317	13
11.96	0.19	7.39	4332	25
13.18	0.21	6.71	3722	21
14.70	0.24	6.02	3662	21
15.22	0.21	5.82	7117	41
15.70	0.21	5.64	2950	17
16.50	0.21	5.37	3750	21
16.86	0.12	5.25	883	5
17.32	0.21	5.12	3302	19
17.78	0.12	4.98	1302	7
18.22	0.33	4.87	6063	35
18.88	0.17	4.70	1415	8
19.54	0.19	4.54	1978	11
19.86	0.19	4.47	2123	12
20.20	0.14	4.39	1570	9
20.94	0.35	4.24	8297	47
21.46	0.21	4.14	17545	100
21.76	0.12	4.08	2607	15
22.32	0.26	3.98	6130	35
22.72	0.21	3.91	5827	33
22.96	0.12	3.87	2583	15
23.54	0.21	3.78	7315	42
24.34	0.19	3.65	5443	31
25.26	0.19	3.52	3472	20
25.80	0.40	3.45	2963	17
26.72	0.19	3.33	1822	10
26.98	0.21	3.30	3305	19

[表 3-2]

2 $\theta$	半峰宽	d值	强度	相对强度
27.32	0.19	3.26	1652	9
27.70	0.19	3.22	1412	8
28.22	0.19	3.16	1532	9
28.66	0.14	3.11	1002	6
29.10	0.26	3.07	1542	9
29.32	0.12	3.04	1532	9
29.76	0.24	3.00	1493	9
30.92	0.24	2.89	4577	26
31.28	0.19	2.86	1942	11
31.76	0.12	2.82	762	4
32.36	0.17	2.76	822	5
32.76	0.14	2.73	892	5
33.42	0.31	2.68	1507	9
34.18	0.26	2.62	1482	8
34.68	0.14	2.58	932	5
35.12	0.17	2.55	798	5
35.48	0.12	2.53	803	5
35.88	0.12	2.50	745	4
36.40	0.12	2.47	678	4
37.50	0.24	2.40	983	6
37.94	0.17	2.37	808	5



富马酸盐的 B 型晶形的 X-射线粉末衍射峰搜索的结果如表 4 中所示。

[表 4-1]

2 $\theta$	半峰宽	d 值	强度	相对强度
8.71	0.22	10.14	10710	42
10.86	0.21	8.14	2317	9
11.54	0.24	7.66	1280	5
12.58	0.11	7.03	1050	4
13.03	0.17	6.79	8397	33
13.49	0.13	6.56	1620	6
14.19	0.17	6.24	2427	9
14.69	0.29	6.03	6797	26
15.25	0.25	5.81	2180	8
15.84	0.20	5.59	1097	4
16.37	0.15	5.41	4717	18
16.53	0.14	5.36	6477	25
17.00	0.12	5.21	2657	10
17.45	0.31	5.08	15177	59
18.00	0.17	4.92	1333	5
18.52	0.24	4.79	1680	7
19.31	0.26	4.59	3057	12
20.20	0.14	4.39	4300	17
20.53	0.21	4.32	2747	11
20.99	0.11	4.23	1527	6
21.81	0.28	4.07	25673	100
22.24	0.17	3.99	13717	53
22.83	0.15	3.89	10063	39
23.14	0.21	3.84	8827	34
24.17	0.20	3.68	5027	20
24.60	0.26	3.62	6067	24
25.38	0.15	3.51	1503	6
26.32	0.22	3.38	4790	19
27.10	0.22	3.28	6907	27
27.61	0.28	3.23	8233	32

[表 4-2]

2 $\theta$	半峰宽	d值	强度	相对强度
27.98	0.14	3.19	1607	6
28.37	0.11	3.14	1487	6
28.49	0.11	3.13	1467	6
28.63	0.19	3.12	1487	6
29.32	0.31	3.04	2800	11
29.93	0.17	2.98	3350	13
30.30	0.21	2.95	1563	6
30.82	0.31	2.90	3057	12
31.12	0.13	2.87	1883	7
31.47	0.17	2.84	2243	9
31.95	0.14	2.80	1487	6
32.25	0.14	2.77	1520	6
32.70	0.25	2.74	3977	15
33.02	0.15	2.71	2677	10
33.46	0.12	2.67	1080	4
33.97	0.15	2.64	1927	8
34.58	0.18	2.59	1067	4
34.95	0.20	2.57	2663	10
35.70	0.12	2.51	1350	5
36.83	0.20	2.44	1230	5
36.98	0.13	2.43	1320	5
38.48	0.14	2.34	1433	6
38.84	0.22	2.32	1877	7
39.75	0.22	2.27	1167	5

富马酸盐的 C 型晶形的 X-射线粉末衍射峰搜索的结果如表 5 中所示。

[表 5-1]

2 $\theta$	半峰宽	d 值	强度	相对强度
7.62	0.24	11.59	1230	7
7.90	0.13	11.18	1817	11
8.16	0.15	10.83	1223	7
8.47	0.15	10.43	2110	12
8.86	0.34	9.97	4463	26
9.21	0.18	9.59	1190	7
9.84	0.18	8.98	2580	15
10.63	0.15	8.32	1477	9
11.22	0.21	7.88	1003	6
12.05	0.17	7.34	2027	12
12.62	0.14	7.01	2257	13
13.04	0.18	6.78	2313	14
13.43	0.14	6.59	4047	24
13.67	0.14	6.47	2037	12
14.49	0.13	6.11	1863	11
14.77	0.12	5.99	2067	12
15.11	0.21	5.86	8410	49
15.77	0.15	5.61	12537	73
16.08	0.12	5.51	1233	7
16.59	0.14	5.34	2040	12
16.92	0.18	5.24	2663	16
17.53	0.17	5.05	5670	33
17.71	0.17	5.00	8060	47
18.26	0.20	4.85	3080	18
18.99	0.18	4.67	2577	15
19.29	0.21	4.60	3473	20
19.71	0.20	4.50	16880	99
20.43	0.19	4.34	6840	40
20.96	0.21	4.23	5483	32
21.50	0.22	4.13	14233	83

[表 5-2]

2 $\theta$	半峰宽	d值	强度	相对强度
21.87	0.14	4.06	8810	52
22.07	0.15	4.02	8143	48
22.66	0.19	3.92	17063	100
23.07	0.26	3.85	6393	37
23.60	0.25	3.77	7057	41
23.92	0.18	3.72	4160	24
24.43	0.21	3.64	2853	17
24.88	0.24	3.58	5030	29
25.35	0.31	3.51	4497	26
25.98	0.20	3.43	2057	12
26.62	0.18	3.35	7817	46
27.04	0.15	3.29	2947	17
27.28	0.20	3.27	3540	21
27.88	0.12	3.20	3307	19
27.98	0.14	3.19	4030	24
28.27	0.17	3.15	1603	9
28.74	2.00	3.10	1997	12
28.97	0.12	3.08	1997	12
29.18	0.13	3.06	1617	9
29.63	0.20	3.01	3380	20
30.23	0.19	2.95	1937	11
30.63	0.15	2.92	1630	10
30.96	0.22	2.89	2460	14
31.31	0.17	2.85	2253	13
31.67	0.24	2.82	4503	26
32.27	0.12	2.77	1387	8
32.67	0.21	2.74	1327	8
33.44	0.20	2.68	1750	10
34.13	0.21	2.62	2170	13
34.45	0.14	2.60	1250	7

[表 5-3]

$2\theta$	半峰宽	d值	强度	相对强度
34.75	0.11	2.58	1070	6
35.25	0.25	2.54	2350	14
35.84	0.21	2.50	1343	8
36.78	0.14	2.44	1453	9
37.57	0.12	2.39	1357	8
37.95	0.17	2.37	1120	7
38.40	0.13	2.34	1540	9
38.73	0.12	2.32	1360	8

富马酸盐的 D 型晶形的 X-射线粉末衍射峰搜索的结果如表 6 中所示。

[表 6-1]

2 $\theta$	半峰宽	d 值	强度	相对强度
8.32	0.18	10.62	6100	45
10.84	0.12	8.15	2357	17
11.00	0.18	8.04	2963	22
11.54	0.25	7.66	8513	63
14.06	0.20	6.29	8780	65
15.31	0.21	5.78	1627	12
15.68	0.18	5.65	2640	19
15.82	0.14	5.60	2457	18
16.56	0.21	5.35	9440	70
17.08	0.12	5.19	2900	21
17.18	0.12	5.16	3133	23
17.58	0.24	5.04	3717	27
17.95	0.19	4.94	4690	35
18.40	0.21	4.82	4107	30
18.58	0.12	4.77	3553	26
19.67	0.13	4.51	2120	16
20.28	0.32	4.38	3500	26
20.95	0.27	4.24	13553	100
21.53	0.11	4.12	3253	24
21.61	0.11	4.11	3373	25
21.99	0.11	4.04	4327	32
22.12	0.11	4.02	4237	31
22.45	0.21	3.96	5097	38
22.83	0.24	3.89	5137	18
23.49	0.18	3.78	2420	18
23.90	0.22	3.72	2413	25
24.53	0.11	3.63	3340	30
24.67	0.17	3.61	4013	19
25.04	0.20	3.55	2603	19
25.57	0.15	3.48	2617	20

[表 6-2]

2 $\theta$	半峰宽	d值	强度	相对强度
25.81	0.12	3.45	2773	20
26.06	0.22	3.42	2737	25
26.56	0.26	3.35	3430	22
27.43	0.27	3.25	2980	22
27.79	0.21	3.21	2963	15
28.49	0.11	3.13	2013	15
28.58	0.11	3.12	1983	32
29.16	0.33	3.06	4307	11
30.03	0.14	2.97	1470	12
30.15	0.11	2.96	1593	9
30.72	0.11	2.91	1243	11
31.12	0.12	2.87	1450	9
31.79	0.12	2.81	1233	10
32.62	0.12	2.74	1297	11
33.10	0.20	2.70	1460	10
33.38	0.15	2.68	1317	12
35.08	0.13	2.56	1663	11
37.50	0.18	2.40	1473	11

酒石酸盐结晶的 X-射线粉末衍射峰搜索的结果如表 7 中所示。

[表 7-1]

2 $\theta$	半峰宽	d 值	强度	相对强度
6.64	0.14	13.30	3421	25
7.56	0.24	11.68	13771	100
10.06	0.17	8.79	2712	20
10.46	0.14	8.45	1912	14
10.88	0.21	8.13	5012	36
12.58	0.21	7.03	7758	56
13.94	0.14	6.35	1238	9
15.18	0.38	5.83	4438	32
15.68	0.21	5.65	4200	30
15.94	0.21	5.56	4883	35
16.82	0.17	5.27	4329	31
17.42	0.21	5.09	5279	38
18.12	0.38	4.89	2654	19
19.00	0.17	4.67	4888	35
19.28	0.12	4.60	2046	15
19.70	0.14	4.50	2350	17
20.18	0.24	4.40	2342	17
21.00	0.24	4.23	13738	100
21.84	0.40	4.07	7950	58
22.36	0.26	3.97	9412	68
22.86	0.12	3.89	3300	24
23.84	0.14	3.73	2612	19
24.30	0.19	3.66	2879	21
24.84	0.17	3.58	4104	30
25.40	0.33	3.50	3496	25
26.00	0.19	3.42	2308	17
26.62	0.19	3.35	2208	16
27.66	0.24	3.22	7250	53
28.66	0.31	3.11	2625	19
29.18	0.12	3.06	1700	12



[表 7-2]

2 $\theta$	半峰宽	d值	强度	相对强度
29.36	0.17	3.04	1521	11
29.76	0.24	3.00	1596	12
30.10	0.14	2.97	1312	10
30.58	0.17	2.92	1554	11
32.20	0.14	2.78	1521	11
32.70	0.21	2.74	1950	14
33.10	0.12	2.70	1296	9
33.56	0.19	2.67	1771	13
33.66	0.14	2.66	1625	12
34.16	0.14	2.62	1238	9
34.36	0.12	2.61	1325	10
35.28	0.12	2.54	1604	12
35.42	0.17	2.53	1592	12
37.16	0.12	2.42	1138	8

### 红外分光光度法

用 PerkinElmer Japan Co., Ltd.制造的 FT-IR Spectrum-One 在 4,000 至 400  $\text{cm}^{-1}$  的测量范围和 4  $\text{cm}^{-1}$  的分辨率下根据第十四版日本药典，一般试验方法(Japanese Pharmacopoeia Fourteenth Edition, General Test Methods)中所述的红外分光光度法的 ATR 法来进行在各实施例中获得的晶体的红外分光光度法。

富马酸盐的 A 至 D 型晶形和酒石酸盐的晶体的红外光谱如图 10 至 14 所示，各晶体的光谱峰如表 8 至 12 中所示。

富马酸盐 A 型晶体的红外光谱峰如表 8 中所示。

[表 8]

峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	3197	17	1215	33	823
2	2968	18	1201	34	792
3	2208	19	1188	35	766
4	2029	20	1174	36	756
5	1664	21	1130	37	741
6	1596	22	1119	38	711
7	1566	23	1104	39	676
8	1499	24	1061	40	643
9	1456	25	1027	41	597
10	1433	26	991	42	566
11	1411	27	981	43	531
12	1368	28	971	44	491
13	1332	29	958	45	460
14	1308	30	936	46	426
15	1277	31	890		
16	1239	32	863		

富马酸盐的 B 型晶形的红外光谱峰如表 9 中所示。

[表 9]

峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	3320	17	1240	33	643
2	2969	18	1201	34	565
3	2485	19	1173	35	531
4	1980	20	1129	36	492
5	1682	21	1103	37	458
6	1663	22	991	38	419
7	1596	23	981		
8	1564	24	958		
9	1504	25	926		
10	1458	26	884		
11	1432	27	863		
12	1412	28	821		
13	1368	29	794		
14	1333	30	766		
15	1306	31	717		
16	1278	32	674		

富马酸盐的 C 型晶形的红外光谱峰如表 10 中所示。

[表 10]

峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	3198	17	1202	33	743
2	2967	18	1174	34	714
3	2205	19	1129	35	677
4	1675	20	1120	36	640
5	1634	21	1103	37	595
6	1597	22	1028	38	568
7	1499	23	991	39	531
8	1457	24	969	40	459
9	1433	25	959	41	425
10	1409	26	936		
11	1366	27	897		
12	1323	28	863		
13	1307	29	803		
14	1277	30	793		
15	1232	31	765		
16	1215	32	756		

富马酸盐的 D 型晶形的红外光谱峰如表 11 中所示。

[表 11]

峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	3397	17	1280	33	828
2	2970	18	1231	34	800
3	2209	19	1202	35	792
4	1966	20	1169	36	769
5	1708	21	1128	37	745
6	1678	22	1105	38	721
7	1647	23	1088	39	637
8	1599	24	1064	40	593
9	1542	25	1029	41	567
10	1499	26	1013	42	529
11	1444	27	982	43	519
12	1407	28	959	44	489
13	1386	29	937	45	470
14	1370	30	924	46	436
15	1331	31	890	47	426
16	1302	32	862		

酒石酸盐晶体的红外光谱峰如表 12 中所示。

[表 12]

峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	峰号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	3402	18	1129
2	2973	19	1105
3	2164	20	1067
4	1660	21	960
5	1599	22	925
6	1562	23	886
7	1500	24	836
8	1458	25	818
9	1443	26	792
10	1408	27	772
11	1372	28	727
12	1331	29	601
13	1305	30	567
14	1280	31	529
15	1233	32	426
16	1203	33	407
17	1174		

### 热分析测量

各实施例中获得的晶体的热分析测量是在氮气流下以  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  的温度增加速率在  $25$  至  $300^{\circ}\text{C}$  的测量范围中用 Mettler-Toledo K.K 制造的具有 A1 样品盘的热分析系统 TGA/SDTA851<sup>e</sup> 进行的。

晶体的热分析结果(TG-DTA 曲线)如图 15 至 19 所示。此外,各富马酸盐晶体的特征吸热峰的列表如下。

A 型:  $46^{\circ}\text{C}$ ,  $112^{\circ}\text{C}$ ,  $143^{\circ}\text{C}$

B 型:  $54^{\circ}\text{C}$ ,  $105^{\circ}\text{C}$ ,  $143^{\circ}\text{C}$

C 型:  $121^{\circ}\text{C}$

**D 型: 200°C****一般制备方法**

下文举例说明了制备本发明通式(i)所示的化合物(i)的晶体的方法。

本发明的晶体可以通过以下方法在工业规模上稳定地制备: 根据下面制备例中所述的方法制备化合物(i), 将化合物(i)和富马酸或酒石酸在特定溶剂中加热以使其溶解, 然后在搅拌的同时冷却所得溶液以进行结晶或者对所得的化合物(i)的富马酸盐或酒石酸盐进行重结晶。

结晶中所用的化合物(i)可以是任何形式, 包括水合物、酸酐、无定形、晶体(包括由多种晶形组成的物质), 或者可以是这些形式的混合物。

用于结晶的溶剂的实例包括选自下组的单一溶剂或含有两种或两种以上选自下组的溶剂的混合溶剂: 醇溶剂如甲醇、乙醇、2-丙醇和正-丙醇、酰胺溶剂如乙腈和 *N,N*-二甲基甲酰胺、酯溶剂如乙酸乙酯和水。

用于获得富马酸盐 A 型晶体的溶剂优选地是丙酮和水的混合溶剂。该溶剂更优选地是混合比为 5:1 至 1:5 的丙酮和水的混合溶剂, 并且最优选地是混合比为 1:3 的丙酮和水的混合溶剂。

用于获得富马酸盐的 B 型晶形的溶剂优选地是正-丙醇和水的混合溶剂。该溶剂更优选地是混合比为 5:1 至 1:5 的正-丙醇和水的混合溶剂, 并且最优选地是混合比为 1:3 的正-丙醇和水的混合溶剂。

用于获得富马酸盐的 C 型晶形的溶剂优选地是甲醇和水的混合溶剂。该溶剂更优选地是混合比为 5:1 至 1:5 的甲醇和水的混合溶剂, 并且最优选地是混合比为 3:5 的甲醇和水的混合溶剂。

虽然用于获得富马酸盐的 D 型晶形的溶剂是醇溶剂、酰胺溶剂、酯溶剂或其混合溶剂, 但是优选醇溶剂。该溶剂更优选地是乙醇或乙醇和 2-丙醇的混合溶剂。该溶剂还更优选地是乙醇和 2-丙醇的混合溶剂, 并且最优选地是混合比为 2:3 的乙醇和 2-丙醇的混合溶剂。

用于获得酒石酸盐晶体的溶剂优选地是甲醇和水的混合溶剂。该溶剂更优选地是混合比为 5:1 至 1:5 的甲醇和水的混合溶剂, 并且最优选地是混合比为 4:1 的甲醇和水的混合溶剂。

可以适宜地选择所用溶剂的量，其下限被设定为通过加热可以溶解化合物(i)的量并且其上限被设定为基本不会降低晶体产量的量。

通过上述方法获得的晶体由单一晶形组成，该单一晶形是稳定的，不容易转化成其它晶形或者转换成无定形物质。此外，这些晶体具有良好的物理性质如不吸湿，并且适合用于药物制剂。

虽然可以根据溶剂来适宜地选自用于加热化合物(i)以使其溶解的温度以便使化合物(i)溶解，但是该温度优选地为重结晶溶剂的回流温度至 50°C，并且该温度更优选地为 65 至 55°C。

如果迅速进行冷却，则获得具有不同形式的晶体或者特定地获得含有多种形式的产品。因此，结晶期间的冷却优选地是在考虑对晶体的品质、粒径等的影响的情况下通过适宜地调整冷却温度来进行的。优选缓慢冷却，具体而言，例如优选以每小时 30 至 5°C 的速率冷却。更优选的冷却温度是每小时 30 至 20°C。

此外，虽然可以根据晶体产量、品质等适宜地选择最终的结晶温度，但是优选室温至 60°C。

通过通常的过滤操作分离结晶出来的晶体，任选地用溶剂对其进行洗涤，然后进行干燥以获得所需的晶体。对晶体进行洗涤时所用的溶剂中许多与结晶溶剂相同。

#### 晶体干燥方法

通过过滤操作分离出来的晶体可以视情况而定通过放置在空气中或放置在氮气流下或者通过加热来干燥。

就干燥时间而言，可以根据制备量、干燥装置、干燥温度等适宜地选择使残余溶剂低于某一水平的时间。也可以在通风下或在减压下进行干燥。可以根据制备量、干燥装置、干燥温度等适宜地选择减压的程度。在干燥后，可以任选地将所得晶体留在空气中。

在将本发明的 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐晶体或酒石酸盐晶体溶解在溶剂中后，可以用已知方法如冷冻干燥获得化合物的无定形产物。



本发明的化合物(i)的富马酸盐的晶形或酒石酸盐的晶形(在下文有时被称为“晶体”)表现出优良的作为药物的作用和功效,可有效预防或治疗下泌尿道症状、与阿尔茨海默病或老年性痴呆有关的认知功能损害、学习或记忆障碍或者焦虑障碍、精神分裂症、情绪障碍、酒精和/或可卡因依赖、尼古丁成瘾或与停止吸烟有关的症状或者视觉注意障碍等。本发明的化合物(i)的富马酸盐晶体或酒石酸盐结晶尤其是可有效预防或治疗下泌尿道症状如储尿症状、尿频或尿失禁。

本发明的预防剂或治疗剂可以通过普通方法来配制。优选的剂型包括片剂、散剂、细粒剂、颗粒剂、包衣片、胶囊剂、糖浆剂、锭剂、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏剂、滴眼剂、眼膏剂、滴鼻剂、滴耳剂、泥罨剂和洗剂。就配制而言,可以使用常用的添加剂。该类添加剂的实例包括赋形剂、粘合剂、润滑剂、着色剂、矫味剂,如果需要,以及稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH调节剂、防腐剂和抗氧化剂。可以通过根据常规方法混合药物配制中常用作原料的成分来对这些物质进行配制。

该类成分的实例包括动物或植物油如豆油、牛油或合成甘油酯; 烃类如液体石蜡、角鲨烷或固体石蜡; 酯油类如肉豆蔻酸辛基十二烷基酯或肉豆蔻酸异丙酯; 高级醇如十六醇十八醇混合物或山梨醇; 有机硅树脂; 硅油、表面活性剂如聚氧化乙烯脂肪酸酯、脱水山梨醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油或聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物; 水溶性聚合物如羟乙基纤维素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮或甲基纤维素; 低级醇如乙醇或异丙醇; 多价醇如甘油、丙二醇、一缩二丙二醇或山梨醇; 糖如葡萄糖或蔗糖; 无机粉末如硅酸酐、硅酸镁铝或硅酸铝; 和纯水。赋形剂的实例包括乳糖、玉米淀粉、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、结晶纤维素和二氧化硅。粘合剂的实例包括聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶、虫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙二醇-聚氧乙烯嵌段共聚物和葡甲胺。崩解剂的实例包括淀粉、琼脂、明胶粉末、结晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、

糊精、果胶和羧甲基纤维素钙。润滑剂的实例包括硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇、二氧化硅和氢化植物油。着色剂的实例包括可以添加到药物中的产品。矫味剂的实例包括可可粉、薄荷醇、芳香粉末、薄荷油、冰片和肉桂粉。

在口服制剂的情况中，例如，加入活性成分晶体和赋形剂，并任选地加入粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂等，然后根据常规方法将所得的混合物配制成例如散剂、细粒剂、颗粒剂、片剂、包衣片、胶囊剂等。在片剂或颗粒剂的情况中，显然可以适宜地用糖或所需的一些其它材料对这些制剂进行包衣。在糖浆剂或注射用制剂的情况中，例如加入 pH 调节剂、增溶剂或等张化剂，并且如果需要，还可以加入溶解助剂、稳定剂等，然后用常规方法对所得的混合物进行配制。在外用制剂的情况中，对制备方法没有限制，因此可以用常规方法来进行制备。在本文中可以用常用于药物、类药品、化妆品等各种物质作为基质材料。该类材料的实例可包括动物和植物油、矿物油、酯油、蜡类、高级醇、脂肪酸、硅油、表面活性剂、磷脂、醇、多价醇、水溶性聚合物、粘土矿物和纯水。此外，还可以任选地加入 pH 调节剂、抗氧化剂、螯合剂、防腐剂 and 抗真菌剂、着色剂、香料等。此外，还可以任选地混入具有分化-诱导作用的成分，如血流促进剂、抗菌剂、消炎剂、细胞活化剂、维生素、氨基酸、增湿剂或角质层分离药。

本发明的预防剂或治疗剂的剂量随着症状的程度、年龄、性别、体重、剂型、盐的类型、疾病的具体类型等而不同。对于成人而言，一般活性剂以本发明化合物(i)的富马酸盐或酒石酸盐的晶体的形式以约 30  $\mu\text{g}$  至 10 g、优选 100  $\mu\text{g}$  至 5 g 并且更优选 100  $\mu\text{g}$  至 100 mg 的剂量被口服施用、以约 30  $\mu\text{g}$  至 1 g、优选 100  $\mu\text{g}$  至 500 mg 并且更优选 100  $\mu\text{g}$  至 30 mg 的剂量被注射施用，每天施用一次或者被每天分几次施用。

现在将更详细地、具体而言用下面的制备例、实施例、参考例、试验例和制剂例对本发明进行描述。但是，本发明并不受这些制备例、实施例、参考例和制剂例的限制。

## 制备例 1

### 1-(1-苄氧基羰基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯的合成

将 44.3g 根据公开物(Tetrahedron Letters, 第 37 卷, 第 34 期, 第 6045-6048 页)合成的 3-氨基-4-(2,2-二甲氧基乙基)苯甲酸甲酯和 64.9g 4-氧代-1-哌啶甲酸苄酯溶解于 485mL 乙酸中, 然后将所得的反应溶液在室温下进行搅拌。约 20 分钟后, 向反应溶液中加入 58.9g 三乙酰氧基硼氢化钠。将反应溶液再搅拌 2 小时, 然后向其中加入 485mL 水。然后将反应溶液加热至 100 至 115°C。约 3 小时后, 将反应溶液冷却, 然后减压浓缩。向其中加入水和乙酸乙酯, 分离有机层。将所得的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥。在通过过滤除去干燥剂后, 将有机层减压浓缩, 然后将所得的残余物用 NH 硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)进行纯化。将所得的固体混悬于己烷和叔-丁基甲基醚的混合溶剂中, 然后通过过滤进行收集, 得到 64.6g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.80-2.05 (m, 2H), 2.05-2.23 (m, 2H), 2.92-3.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.30-4.60 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.58 (dd,  $J=0.4, 2.8$  Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 6H), 7.64 (dd,  $J=0.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J=1.6, 8.4$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H)。

## 制备例 2

### 1-(1-苄氧基羰基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酸的合成

将 90.0g 1-(1-苄氧基羰基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯溶解于由 760mL 甲醇和 200mL 四氢呋喃组成的混合溶液中。然后向该反应溶液中加入 92mL 5N 氢氧化钠水溶液并将反应混合物加热至 60 至 70°C。在反应完全后, 将反应溶液冷却, 加入 65.0g 氯化铵, 然后减压浓缩。向所得的残余物中加入 5%硫酸钾水溶液以将混合物的 pH 调节至 5 至 6, 然后将该混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在通过过滤除去干燥剂后, 将有机层减压浓缩。将所得的残余物用己烷和叔-丁基甲基醚的混合溶剂固化, 然后通过过滤收集, 得到 75.6g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.80-2.04 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.94-3.16 (m, 2H), 4.30-4.58 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.60 (dd,  $J=0.8, 3.6$  Hz, 1H), 7.30-7.44 (m, 6H), 7.68 (dd,  $J=0.8, 8.4$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J=1.6, 8.4$  Hz, 1H), 8.22 (s, 1H)。

### 制备例 3

#### N-甲基-1-(1-苄氧基羰基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺的合成

将 2.00g 1-(1-苄氧基羰基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酸溶解于 20mL 四氢呋喃中并向该反应溶液中加入 1.03g 1,1'-羰基二-1H-咪唑。将反应溶液在室温下搅拌 1.5 小时,然后向其中加入 4.11mL 40% 甲胺水溶液。反应结束后,将反应溶液用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。然后将有机层用无水硫酸镁干燥。在通过过滤除去干燥剂后,将有机层减压浓缩,然后将所得的残余物用 NH 硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)和硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,得到 1.77g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.80-2.00 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.06 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H), 4.30-4.58 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.21 (brs, 1H), 6.55 (dd,  $J=0.8, 3.2$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 6H), 7.61 (dd,  $J=0.8, 8.0$  Hz, 1H), 8.03 (s, 1H)。

### 制备例 4

#### N-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺的合成

将 1.77g N-甲基-1-(1-苄氧基羰基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺溶解于 30mL 甲醇中并向该溶液中加入 200mg 10% 钨-碳。将该反应系统用氢气净化,然后将反应溶液在室温下进行搅拌。在反应完全后,通过过滤从反应溶液中除去所述 10% 钨-碳,然后将反应溶液减压浓缩。将所得的残余物用 NH 硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/甲醇)进行纯化,然后用由乙酸乙酯、叔-丁基甲基醚和甲醇组成的混合溶液固化,得到 973mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.86-1.99 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.84 (dt,  $J=2.4, 12.4$  Hz, 2H), 3.06 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H), 3.22-3.30 (m, 2H), 4.44 (tt,  $J=4.0, 12.0$  Hz, 1H), 6.24 (brs, 1H), 6.54 (dd,  $J=0.8, 3.2$  Hz, 1H),

7.32-7.36 (m, 2H), 7.61 (dd,  $J=0.4, 8.4$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H)。

#### 制备例 5

##### 7-烯丙氧基-2,2-二甲基色满-4-酮

将 9.74g 7-羟基-2,2-二甲基色满-4-酮(CAS#: 17771-33-4)溶解于 150mL *N,N*-二甲基甲酰胺中。向该反应溶液中加入 10.5g 碳酸钾和 7.36g 烯丙基溴,然后将反应溶液在室温下搅拌过夜。将反应溶液用乙酸乙酯稀释,然后用水和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。然后将所得的残余物用硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到 11.0g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (s, 6H), 2.67 (s, 2H), 4.53-4.58 (m, 2H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.37-5.46 (m, 1H), 5.98-6.09 (m, 1H), 6.38 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H)。

#### 制备例 6

##### 8-烯丙基-7-羟基-2,2-二甲基色满-4-酮

在氮气氛下,将 1.97g 7-烯丙氧基-2,2-二甲基色满-4-酮溶解于 5mL *N,N*-二甲基苯胺中并将所得的反应溶液加热至回流达 6 小时。将该反应溶液冷却至室温,然后用硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到标题化合物。用高效液相色谱法(ODS-AM; 乙腈-水)进一步对所得的化合物进行纯化,得到 1.05g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (s, 6H), 2.66 (s, 2H), 3.40-3.46 (m, 2H), 5.03-5.17 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.86-6.00 (m, 1H), 6.47 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H)。

#### 制备例 7

##### 8-烯丙基-7-甲氧基-2,2-二甲基色满-4-酮

将 567mg 8-烯丙基-7-羟基-2,2-二甲基色满-4-酮溶解于 15mL *N,N*-二甲基甲酰胺中。向该反应溶液中加入 0.51g 碳酸钾和 0.42g 碘甲烷,然后将反应溶液在室温下搅拌过夜。将该反应溶液用乙酸乙酯稀释,然后用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)进行纯化,得到 582mg 标题化

合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (s, 6H), 2.67 (s, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.92-5.04 (m, 2H), 5.84-5.95 (m, 1H), 6.58 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H)。

#### 制备例 8

#### 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺的制备

在氮气氛围下, 将 126mg 8-烯丙基-7-甲氧基-2,2-二甲基色满-4-酮溶解于 12mL 叔-丁醇-水(1:1)中。向所得的反应溶液中加入 0.72g AD-mix- $\beta$ , 然后将该反应混合物在室温下搅拌 24 小时。在冰冷却下, 向反应溶液中加入 0.77g 亚硫酸钠, 然后将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 然后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 145mg 8-(2,3-二羟基丙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基色满-4-酮。将该化合物不经任何进一步纯化地用于下面的反应中。

将 145mg 8-(2,3-二羟基丙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基色满-4-酮溶解于 3mL 四氢呋喃和 4mL 甲醇中。在冰冷却下, 向所得的反应溶液中加入 0.22g 偏高碘酸钠在 7mL 水中的溶液, 然后将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。将该反应混合物用乙酸乙酯稀释, 然后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 120mg (7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙醛。将该化合物不经任何进一步纯化地用于下面的反应中。

将 120mg *N*-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-甲酰胺和 120mg (7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙醛溶解于 8mL 二氯甲烷中。向所得的反应溶液中加入 0.05mL 乙酸和 0.15g 三乙酰氧基硼氢化钠, 然后将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后将该混合物用二氯甲烷萃取。将萃取物用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(甲醇-乙酸乙酯)进行纯化, 得到 210mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (s, 6H), 1.92-2.10 (m,

4H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.82 (d, J=4.4 Hz, 3H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.35-4.47 (m, 1H), 6.50 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.29-8.37 (m, 1H)。

#### 制备例 9

##### 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐的制备

在 60°C 下, 将 1.00g 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺和 0.249g 富马酸溶解于 5mL 丙酮和 15mL 水的混合溶剂中。然后将所得的反应溶液在室温下放置 1 小时。通过过滤收集沉淀出来的固体, 然后用 2.5mL 丙酮和 7.5mL 水的混合溶剂进行洗涤, 得到 1.09g 标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.40 (s, 6H), 1.94-2.11 (m, 4H), 2.27-2.37 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.75-2.84 (m, 5H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.38-4.47 (m, 1H), 6.48-6.51 (m, 1H), 6.60 (s, 1.5H), 6.75 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 8.05 (brs, 1H), 8.29-8.35 (m, 1H)。

#### 制备例 10

##### 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺 L-(+)-酒石酸盐的合成

将 100mg 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺溶解于 1mL 四氢呋喃和 25mL 乙醚的混合溶剂中。在室温下向所得的反应溶液中加入在 1mL 四氢呋喃和 25mL 乙醚的混合溶剂中的 31mg L-(+)-酒石酸。通过过滤收集沉淀出来的固体, 然后用乙醚洗涤, 得到 110g 标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.40 (s, 6H), 1.97-2.14 (m, 4H), 2.40-2.60 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.78-2.84 (m, 5H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.43-4.53 (m, 1H), 6.50 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.75 (d,

$J=8.4$  Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 8.05 (br s, 1H), 8.28-8.34 (m, 1H)。

#### 实施例 1

##### 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(A 型晶体)的合成

在  $60^{\circ}\text{C}$  下, 将 1.00g 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺和 0.249g 富马酸溶解于 5mL 丙酮和 15mL 水的混合溶剂中, 然后将所得的反应溶液在室温下放置 1 小时。通过过滤收集沉淀出来的固体, 用 2.5mL 丙酮和 7.5mL 水的混合溶剂洗涤, 得到 1.09g 标题化合物。

#### 实施例 2

##### 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(B 型晶体)的合成

在  $60^{\circ}\text{C}$  下, 将 2.05g 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐溶解于 6mL 正-丙醇和 18mL 水的混合溶剂中, 将所得的反应溶液放置在室温下, 然后放置在  $0^{\circ}\text{C}$  下。通过过滤收集沉淀出来的晶体, 然后在室温下减压干燥 30 分钟, 得到 2.02g 标题化合物。

#### 实施例 3

##### 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(C 型晶体)的合成

称量 100mg 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐并将其放置到一个圆底烧瓶中。在加热条件下, 将该化合物一次性溶解于 1mL 水和 0.6mL 甲醇的混合溶剂中, 然后将所得的反应溶液放置在室温下。通过过滤收集沉淀出来的晶体, 然后在  $60^{\circ}\text{C}$  下干燥, 得到 68mg 标题化合物。

#### 实施例 4

##### 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基



### -1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(D型晶体)的合成

称量 100mg 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐并将其放置到一个圆底烧瓶中。在加热条件下将该化合物一次性溶解于 1mL 2-丙醇中，然后将所得的反应溶液放置在室温下。通过过滤收集沉淀出来的晶体，然后在 60°C 下干燥，得到 80mg 标题化合物。

#### 实施例 5

### 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐(D型晶体)的合成(单独的方法)

通过加入 427.2mL 乙醇和 500mL 2-丙醇使 1,322.8g 棕色油状的 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺(含量为 500.0g)溶解。将该溶液用滤纸过滤并用 570mL 乙醇冲洗滤纸，制得 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺在乙醇/2-丙醇中的溶液。

将一个 10L 的四颈圆底烧瓶放置在氮气流下，向其中加入 127.0g 富马酸(1.05 摩尔当量, 98%的含量百分比)、1,000mL 乙醇和 1,500mL 2-丙醇。通过加热至外部温度为 75°C 而将溶液溶解。历经约 1 小时向该富马酸溶液中滴加 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺在乙醇/2-丙醇中的溶液。将含有 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺在乙醇/2-丙醇中的溶液的容器和滴加漏斗用 250mL 乙醇洗涤。降低热浴的温度，在 50 至 55°C 下向该溶液中加入 500mg 晶种，然后在缓慢冷却下(温度降低至 21.6°C)将该溶液搅拌过夜。通过过滤收集沉淀出来的晶体并用乙醇/2-丙醇(500mL/500mL)的混合溶液洗涤。然后将晶体在 40°C 下减压干燥直至达到恒重，得到 519.8g 淡黄-白色晶体形式的标题化合物(收率为 84.0%)。

#### 实施例 6

### 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基

### -1H-吡啶-6-甲酰胺酒石酸盐结晶的合成

向 654g 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺和 201mg 酒石酸中加入 4mL 2-丙醇和 10mL 甲醇，通过加热至约 50°C 使所得的混合物溶解。将该溶液减压浓缩，得到酒石酸盐。向 80mg 该酒石酸盐中加入 40mL 80% 的甲醇水溶液，从而制得浓度为 2mg/mL 的溶液。在氮气流下蒸发掉溶剂，得到 70mg 酒石酸盐结晶。

#### 实施例 7

### 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺 1/2 L-(+)-酒石酸盐结晶的合成

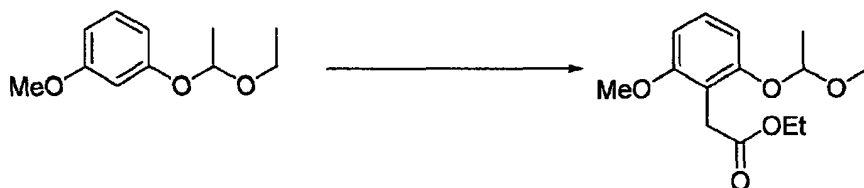
向 3.15g 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺富马酸盐中加入 30mL 甲醇、130mL 乙酸乙酯、25mL 2N 氢氧化钠和 60mL 盐水，对所得的混合物进行分离。将有机层用 60mL 盐水洗涤，然后用 6g 无水硫酸镁干燥。在通过过滤除去无水硫酸镁后，将滤液减压浓缩，得到 2.61g 黄-白色无定形形式的游离物质。向 2.61 该游离物质中加入 555mg L-(+)-酒石酸盐和 35mL 甲醇，通过在约 50°C 下加热使所得的混合物溶解。将该反应溶液减压浓缩，得到无定形形式的酒石酸盐。向该酒石酸盐中加入 20mL 甲醇和 20mL 水并对所得的溶液进行加热。将沉淀物从反应溶液中滤出。将滤液减压浓缩，得到残余物。向该残余物中加入 18mL 甲醇和 20mL 水并通过在 60°C 下加热使所得的混合物溶解。然后在缓慢冷却下对所得的反应溶液进行搅拌。向反应溶液中加入 2mL 水并继续进行搅拌。在观察到晶体沉淀后，停止搅拌并将反应溶液静置。通过过滤收集沉淀出来的固体并将其在 60°C 下干燥 3 小时，得到 2.17g 标题化合物。

还根据下面的参考例 1 至 7 制备了在制备例 8 中以中间体形式获得的 (7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙醛。

#### 参考例 1

### [2-(1-乙氧基乙氧基)-6-甲氧基苯基]乙酸乙酯的合成

## [式 3]



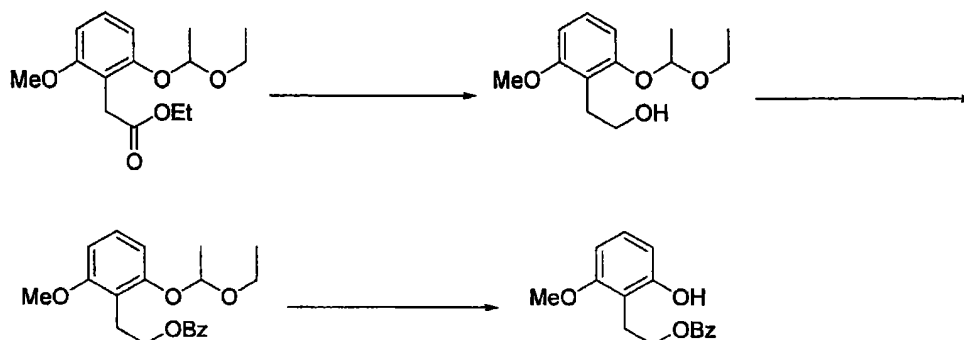
在氮气流下, 将 854.0g 1-(1-乙氧基乙氧基)-3-甲氧基苯(含量: 717.4 g, 3.656 mol)放置到一个 20L 的反应器中, 用 7,174mL 四氢呋喃冲洗, 然后对所得的溶液进行搅拌。在反应器夹套中循环被设定为 4°C 的冷却剂。历经 41 分钟向反应溶液中滴加 1,156g 正-丁基锂(4.414mol, 2.71M, 正-己烷溶液)。然后将反应溶液在相同温度下搅拌约 1.5 小时。将冷却剂温度设定为 -20°C, 在证实内部温度已达到 -10°C 或更低的温度后, 历经三个阶段向反应溶液中加入 417.8g (2.194mol) 碘化亚铜(I)。然后将反应溶液在相同温度下搅拌约 14 小时。将冷却剂的设定温度变为 -90°C 并历经 26 分钟向反应溶液中滴加 702.1g (4.204mol) 溴乙酸乙酯。然后将所得的溶液用 10mL 四氢呋喃洗涤。在完成滴加后, 将反应溶液搅拌 44 分钟。将冷却剂的设定温度变为 -35°C 并将反应溶液再搅拌约 1.8 小时。将冷却剂的设定温度变为 -20°C, 在内部温度超过 -20°C 后, 将溶液搅拌 1 小时。用 HPLC 对反应进程进行确证。历经约 30 分钟在相同温度下向反应溶液中加入 1,435mL 28% 的氨水, 将冷却剂温度变为 25°C。向反应溶液中加入 7,174mL 甲苯以进行萃取, 将有机层顺序用 1,440mL 28% 的氨水和自来水(3 次: 1,435mL × 3)洗涤。向所得的有机层中加入 127mL(0.731mol) N,N-二异丙基乙基胺, 将所得的混合物减压浓缩, 得到含有标题化合物的淡橙色油状物。

产量: 1,122.3g; 含量: 990.7g; 百分比收率: 96.0%; HPLC 纯度: 70.6%

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.24 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.47 (d, J=5.2 Hz, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.66-3.82 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 5.39 (q, J=5.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.8, 8.4 Hz, 1H)。

在下面的参考例 2 至 4 中对下面反应流程图所示的合成方法进行了举例说明。

## [式 4]



## 参考例 2

2-[2-(1-乙氧基乙氧基)-6-甲氧基苯基]乙醇的合成

在氮气气氛下，将 248.8g [2-(1-乙氧基乙氧基)-6-甲氧基苯基]乙酸乙酯 (含量: 213.0g, 0.754mol)、561.6g 该化合物(含量: 495.7g, 1.756mol)、8,504mL 甲苯和 2,126mL 1,2-二甲氧基乙烷顺序加入到一个 15L 的四颈圆底烧瓶中，开始进行搅拌并将反应容器用冰冷却。历经 50 分钟向该反应溶液中滴加 1,403.7g 氢化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠(65% 甲苯溶液, 1.8 摩尔当量)。在滴加结束后立即将冰-水浴换成水浴并将反应溶液搅拌 2.5 小时。将水浴换成冰-水浴并历经约 47 分钟向反应溶液中滴加约 1.5L 8%(w/w)氢氧化钠水溶液(通过向 430g 93.0%氢氧化钠中加入 4,570mL 水制备)。然后将反应溶液转移到一个 20L 的分液漏斗中。向该漏斗中加入所有剩余的制得的氢氧化钠水溶液并弃去水层。将有机层用自来水洗涤三次(1,417mL × 2, 709mL × 1)，然后减压浓缩(40°C)。对浓缩残余物中所含有的标题化合物进行分析。

浓缩残余物的重量: 1,042.0g; 含量: 563.3g

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.50 (d,  $J=5.6$  Hz, 3H), 3.00 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.68-3.90 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.42 (q,  $J=5.6$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J=8.4, 8.0$  Hz, 1H)。

## 参考例 3

苯甲酸 2-[2-(1-乙氧基乙氧基)-6-甲氧基苯基]乙酯的合成

在氮气氛下，将 1,042.0g 在参考例 2 中获得的有机层的浓缩残余物转移到一个 15L 的四颈圆底烧瓶中，向其中顺序加入 8,102mL 甲苯、2,025mL DME、304.8g 三乙胺和 29.2g *N,N,N,N*-四甲基亚乙基胺。在冰冷却下进行搅拌的同时，历经 40 分钟向该溶液中滴加 388.1g (2.761mol) 苯甲酰氯。将反应溶液在相同温度下搅拌 10 分钟，然后将冰浴换成水浴并将该溶液再搅拌 2.8 小时。将反应溶液转移到一个 20L 的分液漏斗中并用 3,544mL 和 709mL 自来水洗涤两次。对 10.84L 所得有机层中所含有的标题化合物进行分析。

含量: 745.0g

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.48 (d,  $J=5.2$  Hz, 3H), 3.17 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.45 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 5.41 (q,  $J=5.2$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J=8.4, 8.0$  Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.98-8.06 (m, 2H)。

#### 参考例 4

##### 苯甲酸 2-(2-羟基-6-甲氧基苯基)乙酯的合成

将在参考例 3 中获得的有机层转移到一个 15L 的四颈圆底烧瓶中，向其中加入 2,126mL 四氢呋喃。在用冰-水浴冷却的同时对所得溶液进行搅拌。历经 23 分钟向该溶液中滴加 1,417mL 5N 盐酸。将该溶液在相同温度下搅拌约 1 小时，然后除去浴中的冷却水并继续搅拌 2.5 小时。将反应溶液转移到一个 20L 的分液漏斗中并弃去水层。将有机层用 8% 碳酸氢钠水溶液(通过将 1,956mL 水加入到 170g 碳酸氢钠中制备)和用水(709mL $\times$ 2)进行洗涤。将所得的有机层在 40°C 的浴温下减压浓缩，得到 1,463.0g 浆液。

在一个 10L 的四颈圆底烧瓶中，将所得的浆液用 709mL 四氢呋喃洗涤。在搅拌的同时，历经约 2.5 小时滴加 5,670mL 甲苯-庚烷混合溶液(1:8)并将所得的溶液在室温下再搅拌约 14 小时。通过过滤收集沉淀出来的晶体，用 708mL 甲苯-庚烷混合溶液(1:8)洗涤，在 40°C 的浴温下减压干燥约 4.5 小时，得到白色晶体形式的标题化合物。

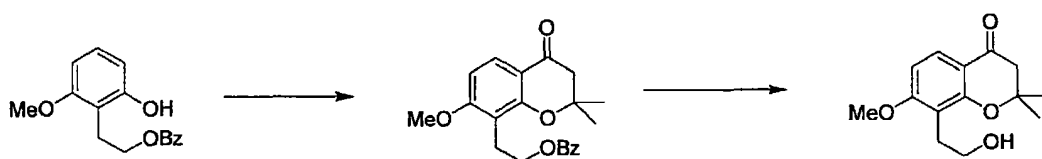
产量: 535.9g; 百分比收率: 78.4%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.15 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.45 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 6.48 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J=8.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J=7.6, 7.6$  Hz, 2H), 7.56 (dd,  $J=7.6, 7.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H).

#### 参考例 5

#### 苯甲酸 2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙酯的合成

[式 5]



将 202.2g (2.020mol) 3-甲基巴豆酸和 2L 甲磺酸放置到一个 10L 的四颈圆底烧瓶中, 将所得的溶液在氮气流下在温度为  $50^\circ\text{C}$  的水浴上进行搅拌。向该溶液中加入 500.0g (1.836mol) 在参考例 4 中获得的苯甲酸 2-(2-羟基-6-甲氧基苯基)乙酯。将所得的反应混合物在相同温度下搅拌 1.8 小时, 然后用冰进行冷却。向反应溶液中加入 2.5L 甲苯, 然后历经约 1 小时滴加 5L 自来水。将内容物转移到一个 20L 的分液漏斗中并弃去水层。将有机层用自来水洗涤三次 ( $5\text{L} \times 3$ ), 然后减压浓缩 (浴温  $40^\circ\text{C}$ ), 得到 846.1g 棕色油状物形式的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (s, 6H), 2.62 (s, 2H), 3.13 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.45 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 6.57 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.82 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H).

#### 参考例 6

#### 8-(2-羟基乙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基色满-4-酮的合成

用 2.5L 四氢呋喃将 844.9g 在参考例 5 中获得的油状物转移到一个 20L 的四颈圆底烧瓶中。向该在四氢呋喃中的溶液中加入 2.5L 甲醇, 将所得的溶液用水 (水温  $22^\circ\text{C}$ ) 冷却。在搅拌下, 历经 18 分钟向该溶液中滴加

8%(w/w)氢氧化钠水溶液(通过将 1,678mL 水加入到 158g 氢氧化钠(93.0%)中制备)。在滴加完成后,除去水浴并将反应溶液在室温下搅拌约 3.5 小时。历经约 1 小时向反应溶液中滴加 10L 自来水。将反应容器用冰冷却并将反应溶液在 10°C 或更低的内部温度下搅拌约 1 小时。通过过滤收集沉淀出来的晶体并顺序用 2L 自来水和 2L 甲醇-自来水混合物(1:4)洗涤。然后将所得的晶体在 40°C 下减压干燥直至恒重,得到 374.7g 淡黄-白色固体形式的标题化合物粗品。

产量: 374.7g; 含量: 305.8g; 百分比收率: 66.6%; HPLC 纯度: 84.5%

向一个 15L 的四颈圆底烧瓶中加入 374.7g(含量为 305.8g)标题化合物粗品和 2L 乙酸乙酯,在用加热至 80°C 的水浴进行加热的同时开始进行搅拌。向该混悬液中加入另外 4.1L 乙酸乙酯,将浴温设定变为 75°C。在证实晶体溶解后,缓慢降低水浴温度,在 45.3°C 的内部温度下加入晶种。在加入晶种后 6 分钟观察到晶体沉淀。进一步降低水浴温度并在 30°C 或更低的内部温度下历经约 1 小时向该混悬液中加入 6.116L 庚烷。将反应溶液在相同温度下搅拌约 13 小时。将混悬液用冰冷却并搅拌约 4 小时。然后通过用布氏漏斗过滤来收集晶体,用 918mL 乙酸乙酯-庚烷(1:2)的混合溶液洗涤。将所得的晶体在温度为 40°C 的水浴上减压干燥约 3 小时,然后在室温下减压干燥约 14 小时,得到微灰白色固体形式的标题化合物。

产量: 294.5g; 含量: 275.4g; 百分比收率: 90.1%; HPLC 纯度: 98.7%

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 2.96 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H)。

参考例 7

(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)乙醛的合成

## [式 6]



将 248.3g (含量为 232.7g, 0.930mol) 8-(2-羟基乙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基色满-4-酮、294.0g (含量为 274.9, 1.098mol) 该化合物和 7,614mL 乙酸乙酯放置到一个 15L 的四颈圆底烧瓶中并对所得的溶液进行搅拌。用温度被设定为 -4°C 的冷却浴开始对该混悬液进行冷却, 向混悬液中顺序加入 161.9g (1.574mol) 溴化钠、508mL 自来水和 3.17g (20.28mmol) 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物。在内部温度达到 0°C 后, 历经约 2 小时向烧瓶中加入 5.536mol 次氯酸钠溶液和 2,538g 7%(w/w) 碳酸氢钠水溶液的混合溶液。在滴加完成后, 将冷却浴的温度变成 0°C 并将反应溶液再搅拌 45 分钟。将反应溶液转移到一个 20L 的分液漏斗中并弃去水层。将有机层顺序用 2,030g 10% 氯化钠水溶液和 2,030mL 自来水进行洗涤。将所得的有机层减压浓缩(40°C), 得到 743.7g 浆液。向所得的浆液中加入 500mL DME 从而形成溶液。将该溶液再次减压浓缩(40°C), 再次向沉淀出的晶体重加入 500mL DME 以使其溶解。将该溶液转移到一个 5L 的四颈圆底烧瓶中, 然后用温度为 40°C 的水浴进行加热。再向反应溶液中加入 515mL DME 并在 183rpm 下进行搅拌。向该溶液中加入 500mL 自来水并在 4 分钟后用冰-水溶液开始进行冷却。向反应溶液中加入晶种, 然后搅拌约 1 小时。历经约 30 分钟再向反应溶液中加入 515mL 自来水, 将该混合物再搅拌 1.3 小时。然后, 历经约 1 小时向反应溶液中加入 1,523mL 庚烷并将其在相同温度下搅拌约 1 小时或更长时间。通过过滤收集沉淀出来的晶体, 用 DME/自来水/庚烷的混合溶液(使用约 600mL 将 DME/自来水/庚烷以 1/1/1.5 的比例混合的溶液)进行洗涤并减压干燥(浴温为 40°C)直至其质量几乎恒定, 得到微黄白色固体形式的标题化合物。



产量: 478.0g; 含量: 413.9g; 百分比收率: 82.2%; HPLC 纯度: 98.5%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (s, 6H), 2.69 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 9.64 (s, 1H).

### 试验例

进行下面的试验来对本发明通式(I)所示的化合物的有用性进行说明。

### 试验例 1

#### 对大鼠血清素<sub>1A</sub>受体亲合性的试验

##### (1)方法

用与  $5\text{-HT}_{1A}$  受体选择性结合的 MPPF 大鼠海马膜级分来测试供试物对大鼠  $5\text{-HT}_{1A}$  受体的亲合性。

将大鼠海马样品在 50mM 已经用冰进行了冷却的 Tris-HCl 缓冲液(pH 7.4; 在下文被称为“缓冲液 A”)中进行匀化。将该混悬液在  $50,000\times g$  下离心 20 分钟。将所得的沉淀混悬于缓冲液 A 中,然后将所得的溶液在  $50,000\times g$  下离心 20 分钟。将所得的沉淀混悬于缓冲液中,得到大鼠海马膜级分。

用于进行孵育的混合物含有适宜量的膜级分、所需浓度的供试物、 $[^3\text{H}]$ MPPF、二甲基亚砜和缓冲液 A。通过加入膜级分开始反应,将混合物在  $25^\circ\text{C}$  下孵育 60 分钟。孵育后,用细胞捕获器使该混合物通过玻璃滤器进行真空过滤。将该滤器用缓冲液 A 洗涤 3 次,然后用液体闪烁计数器测量与受体结合的放射性。非特异性结合被定义为在存在  $10\mu\text{M}$  血清素的情况下检测到的结合。亲合性数据在下面表 13 中以  $K_i$  值的形式给出,该  $K_i$  值是用由抑制曲线测定的  $\text{IC}_{50}$  值、所用示踪物的浓度和由 Scatchard 分析测定的  $K_d$  值计算得到的。

##### (2)结果

正如可以从表 13 的结果所看出的那样,本发明的富马酸盐化合物表现出优良的受体结合活性。

[表 13]

表 13: 受体结合活性

供试物化合物	大鼠 5-HT <sub>1A</sub> Ki (nM)
富马酸盐的 D 型晶形	0.045

## 试验例 2

对由于大鼠上丘破坏导致的排尿反射作用增加的抑制作用

## (1) 方法

在本试验中, 使用 Sprague-Dawley 雌性大鼠(200-350g)。在麻醉下将大鼠在腹部中部切开。在膀胱的顶端做一个直径较小的孔, 在其中放置一根用于测量膀胱内压力的导管。在股静脉中放置一根用于施用供试物的导管。穿过皮下组织将这些导管固定在大鼠的枕骨区。一天后, 用膀胱内压图来测量大鼠的排尿反射。其后, 在麻醉下将大鼠固定在脑立体定向装置上, 然后在头皮中部切开。其后, 根据脑图的坐标用牙钻在头盖骨中在上丘的上部钻一个洞。然后将一个 legion generator 微电极(直径: 0.7mm; 长度: 1.5mm)通过该孔插入到上丘中。然后施加电流(65°C, 4 分钟)以损害其脑组织。在该操作完成后, 当大鼠从麻醉中醒过来时, 再次记录膀胱内压图以证实排尿反射的增加状态。通过放置在股静脉中的导管施用供试物, 评价供试物对排尿反射的作用。此外, 用最大反应(E<sub>max</sub>)对多种供试物的作用进行比较。结果如表 14 中所示。

## (2) 结果

正如可以从图 14 的结果所看出的那样, 本发明的富马酸盐化合物表现出良好的药理学作用。

[表 14]

[表 14]对排尿反射的作用

供试物化合物	施用量 (mg/kg, i.v.)	排尿间隔 E <sub>max</sub> (%)
富马酸盐的 D 型晶体	1	75

## 制剂例

下文描述了本发明的化合物的晶体的制剂例。但是，本发明的化合物的晶体的制剂并不限于这些制剂例。

### 制剂例 1

将 45 重量份的实施例 1 中合成的化合物的晶体、15 重量份的重质氧化镁和 75 重量份的乳糖均匀混合在一起，得到粒度为 350 $\mu$ m 或更低的粉末或细颗粒粉末。将该粉末包封在胶囊容器中从而制得胶囊剂。

### 制剂例 2

将 45 重量份的实施例 5 中合成的化合物的晶体、15 重量份的淀粉、16 重量份的乳糖、21 重量份的结晶纤维素、3 重量份的聚乙烯醇和 30 重量份的蒸馏水均匀混合在一起。通过挤压将所得的混合物制粒，然后进行干燥。其后，通过筛分对所得的产品进行分离，得到粒度为 1,410 至 177 $\mu$ m 的颗粒。

### 制剂例 3

以与制剂例 2 相同的方式制备颗粒。然后，向 96 重量份的这些颗粒中加入 4 重量份的硬脂酸钙。将所得的颗粒压缩模塑，从而制得直径为 10mm 的片剂。

### 制剂例 4

将 10 重量份的结晶纤维素和 3 重量份的硬脂酸钙加入到 90 重量份的通过制剂例 2 所述的方法获得的颗粒中。将所得的混合物压缩模塑，从而制得直径为 8mm 的片剂。然后，向该片剂中加入含有明胶糖浆和沉淀碳酸钙的混合混悬液，从而制得糖衣片。

### 制剂例 5

将 0.6 重量份的实施例 2 中合成的化合物晶体、2.4 重量份的非离子表面活性剂和 97 重量份的生理盐水溶液混合在一起并进行加热。然后，将所得的混合物放置到一个安瓿中，将其灭菌，从而制得注射剂。

### 制剂例 6

将实施例 1 中合成的化合物晶体、乳糖、玉米淀粉和低取代的羟丙基

纤维素混合在一起，用溶解在适宜量的纯水水中的羟丙基纤维素对所得的混合物进行湿法制粒。将由此制粒的产品干燥，然后整粒。其后，向所得的颗粒中加入低取代的羟丙基纤维素和硬脂酸镁，然后将这些成分混合并成型为片剂。用含有包衣基质(欧巴代黄)的水溶液对所得片剂进行包衣。每片片剂所用的原料的量如表 15 中所示。

[表 15]

所用的原料	1 mg 片剂	10 mg 片剂	60 mg 片剂
本发明的化合物 1	1 mg	10 mg	60 mg
乳糖	122 mg	113 mg	63 mg
玉米淀粉	20 mg	20 mg	20 mg
低取代的羟丙基纤维素	20 mg	20 mg	20 mg
羟丙基纤维素	6 mg	6 mg	6 mg
蒸馏水	适量	适量	适量
低取代的羟丙基纤维素	10 mg	10 mg	10 mg
结晶纤维素	20 mg	20 mg	20 mg
硬脂酸镁	1 mg	1 mg	1 mg
欧巴代黄*	8 mg	8 mg	8 mg
共计	208 mg	208 mg	208 mg

### 工业实用性

本发明 1-{1-[2-(7-甲氧基-2,2-二甲基-4-氧代色满-8-基)-乙基]哌啶-4-基}-N-甲基-1*H*-吡啶-6-甲酰胺的晶体可以在工业规模上容易地被制备，其不含金属或其它该类杂质并且是单一晶形。

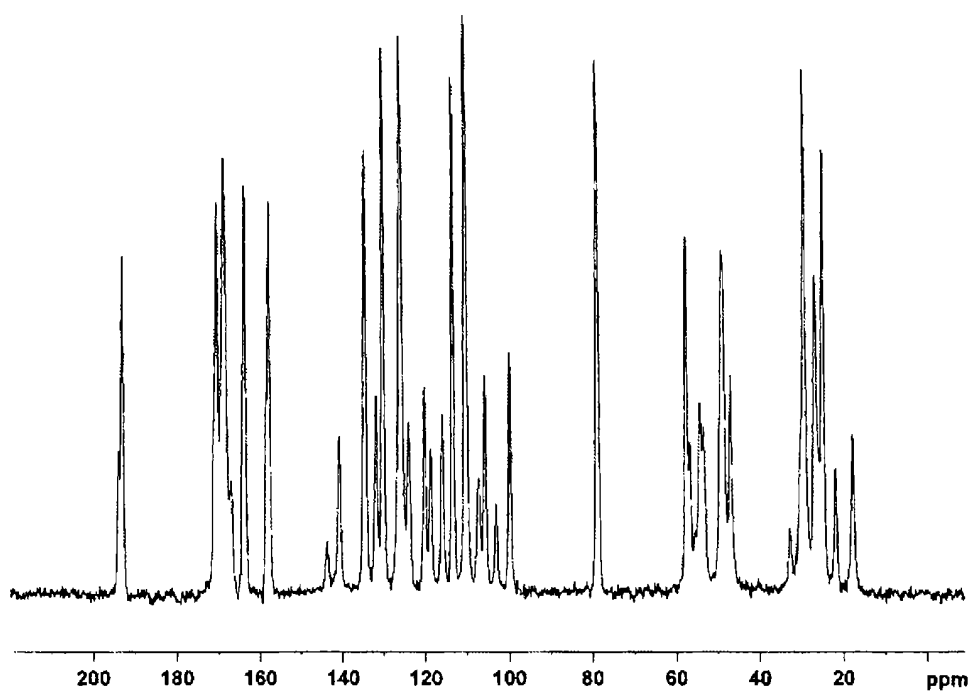


图 1

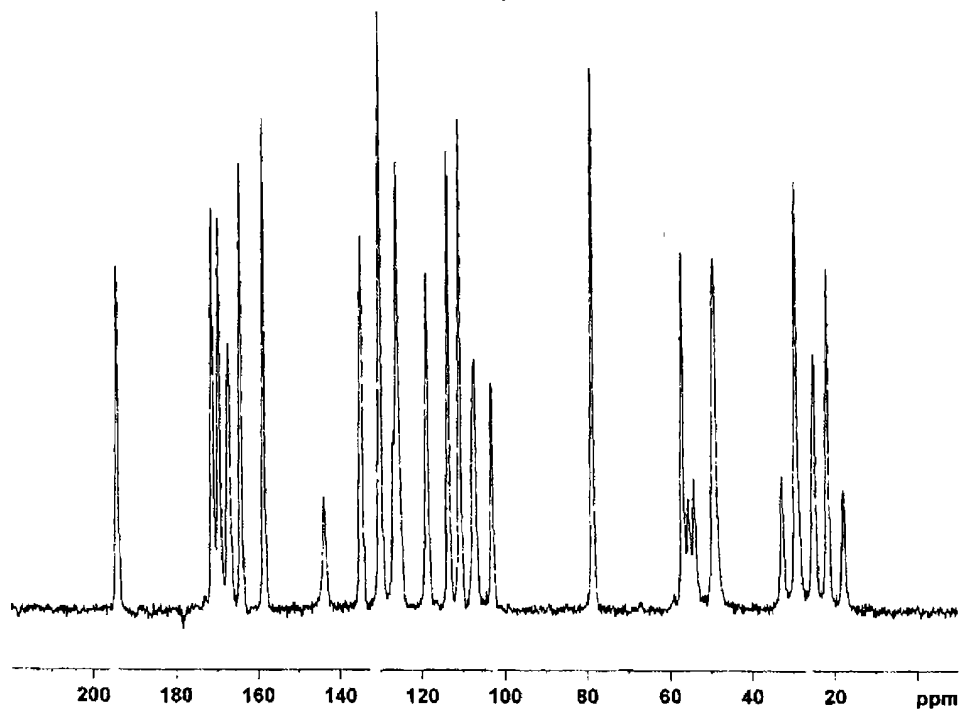


图 2

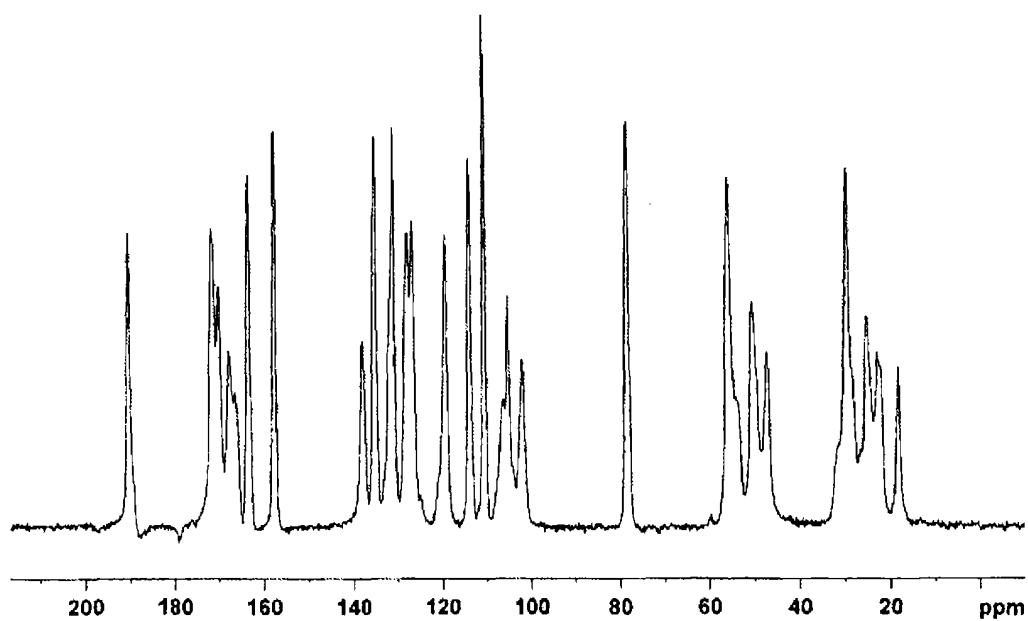


图 3

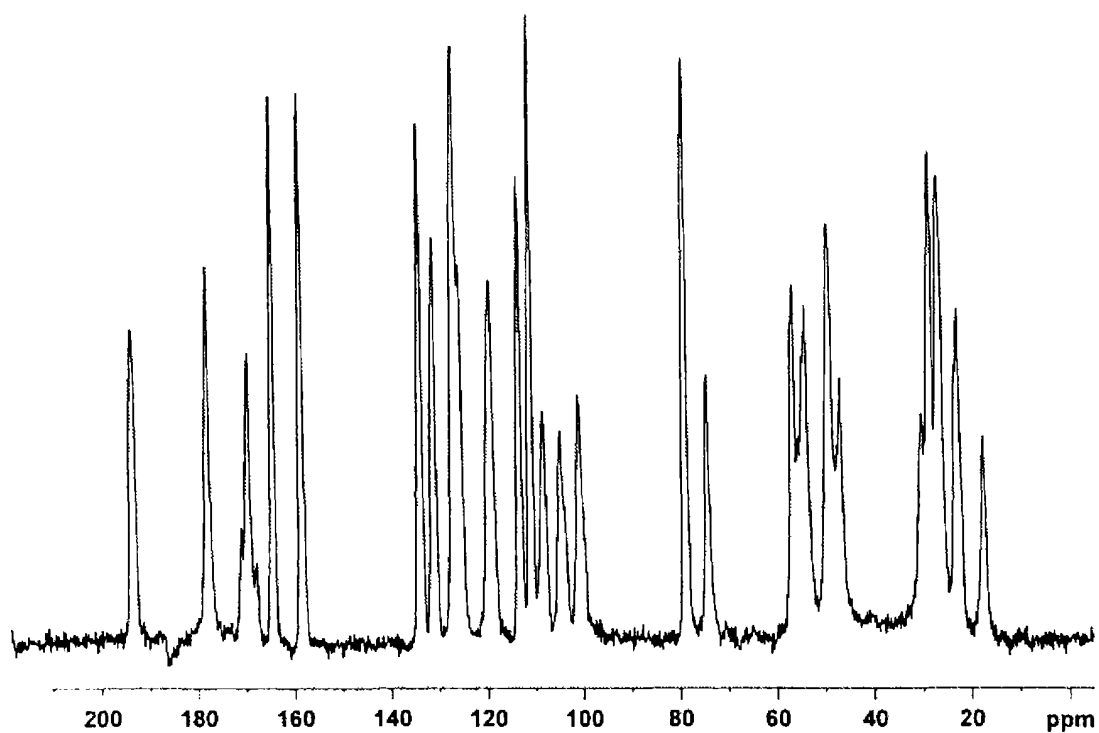


图 4

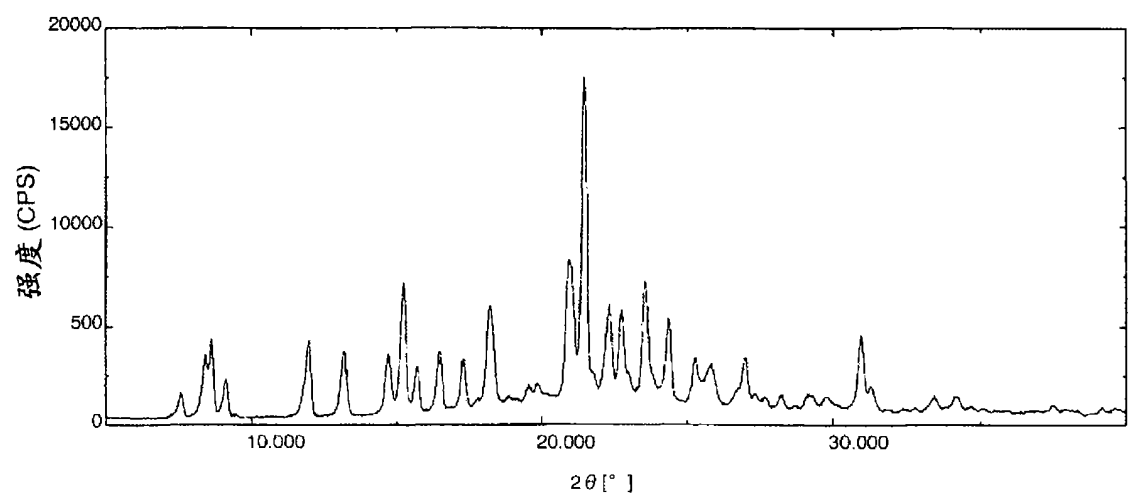


图 5

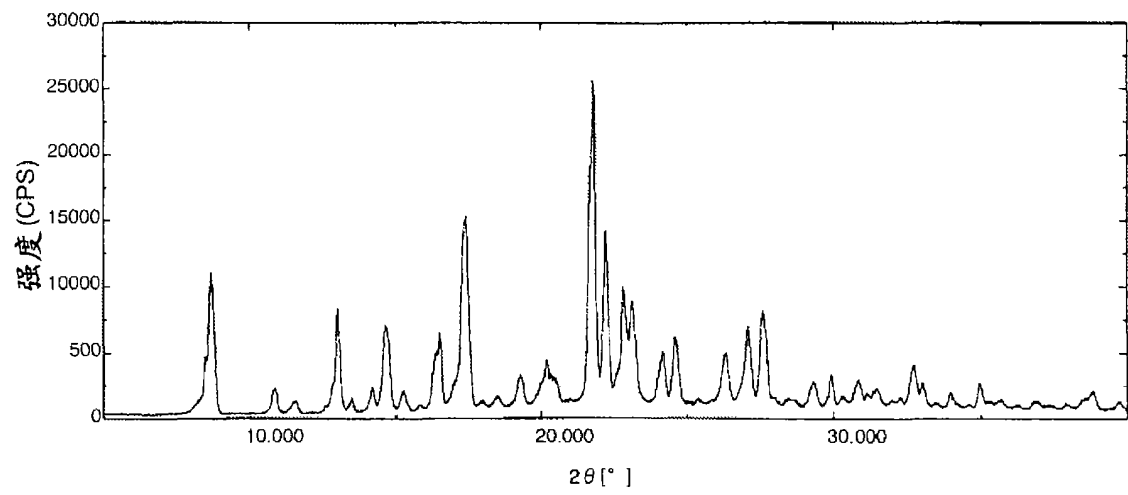


图 6

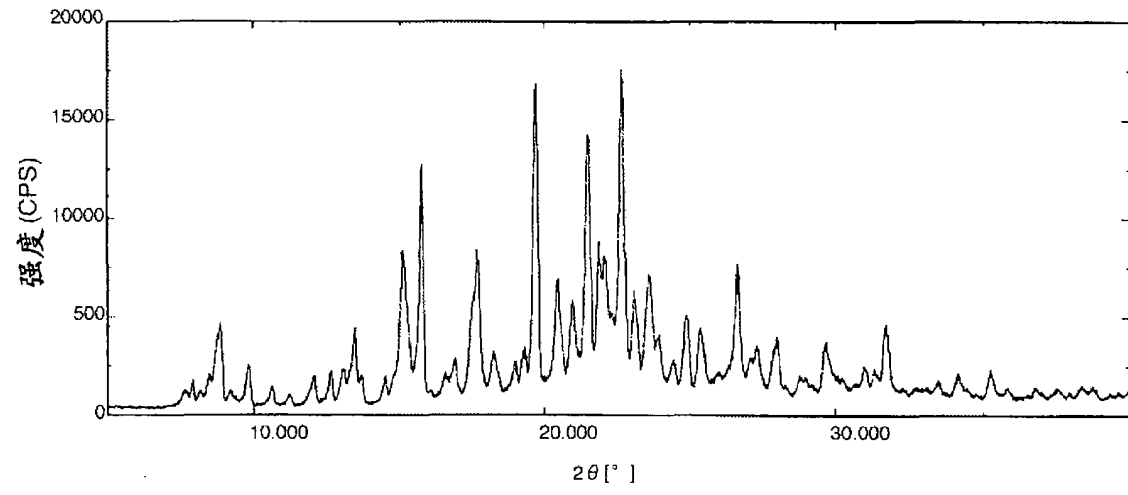


图 7

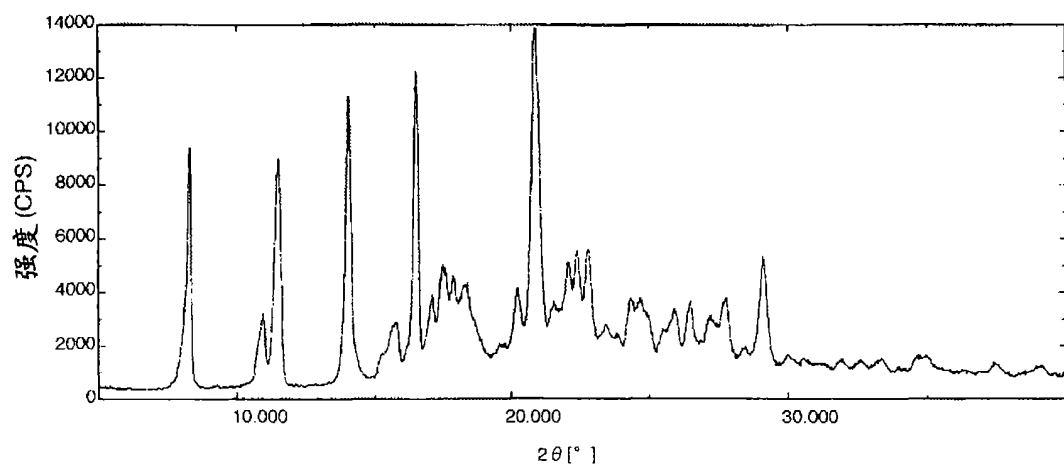


图 8

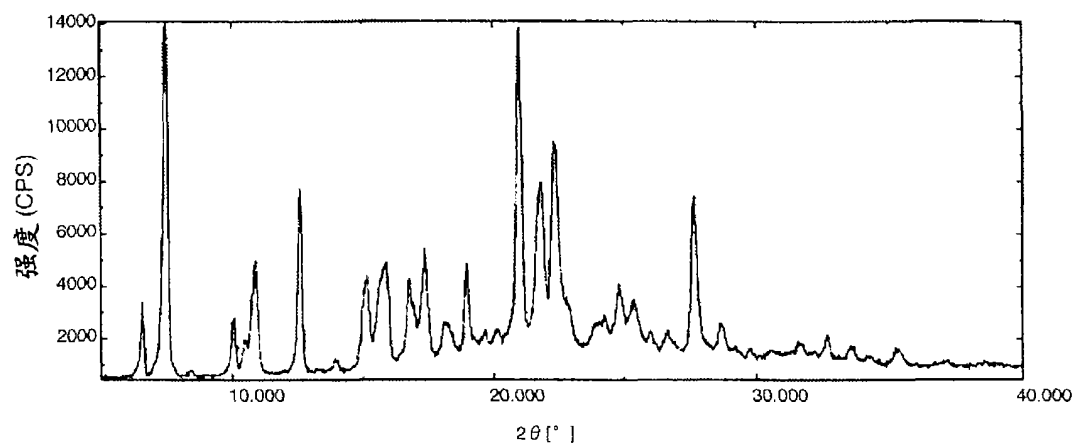


图 9

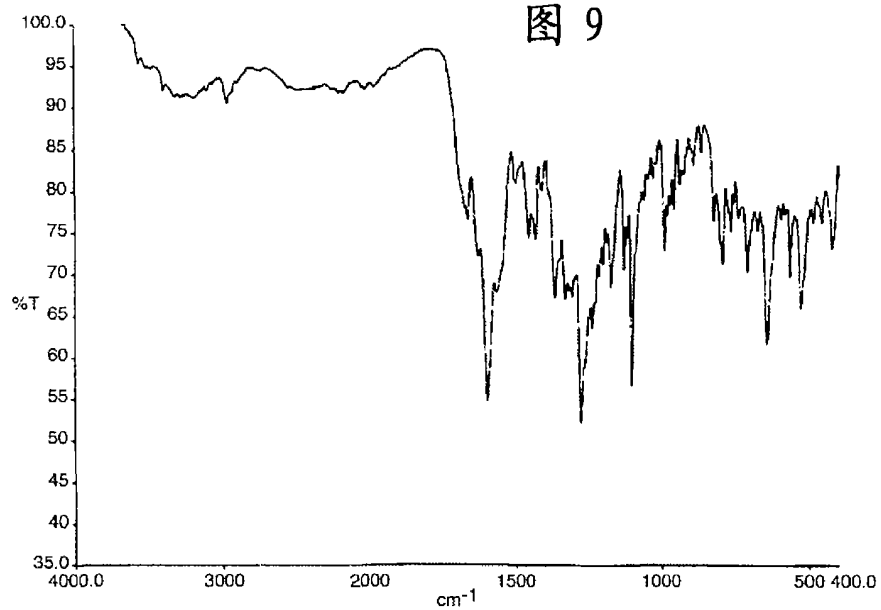


图 10



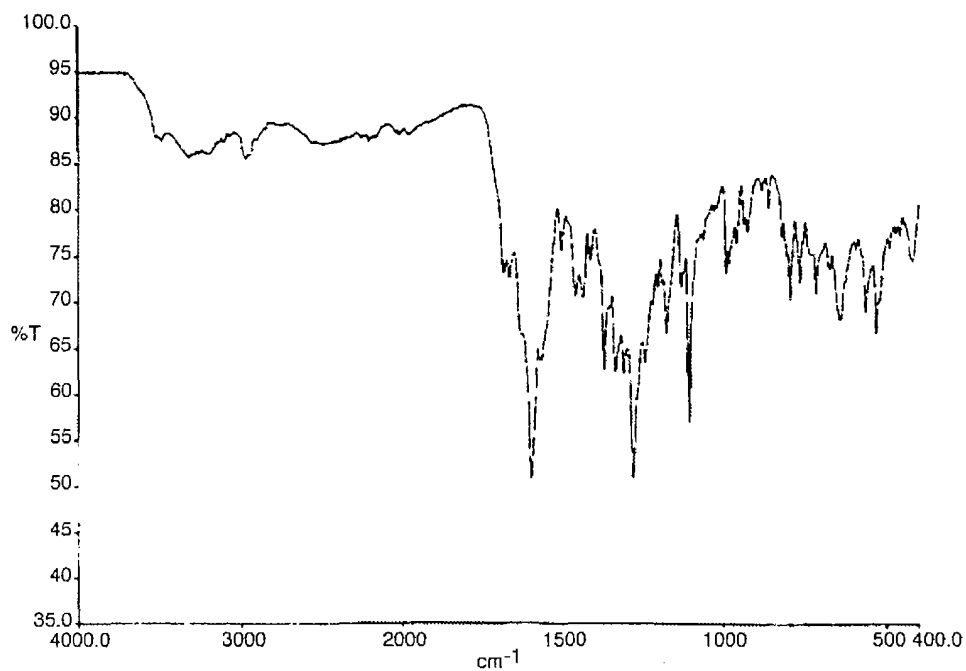


图 11

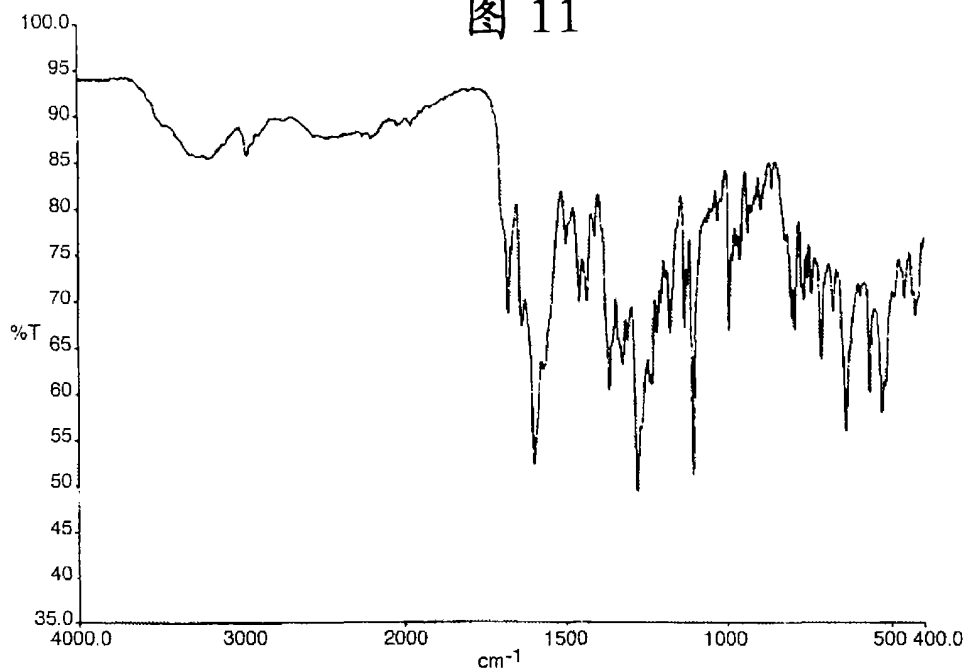


图 12

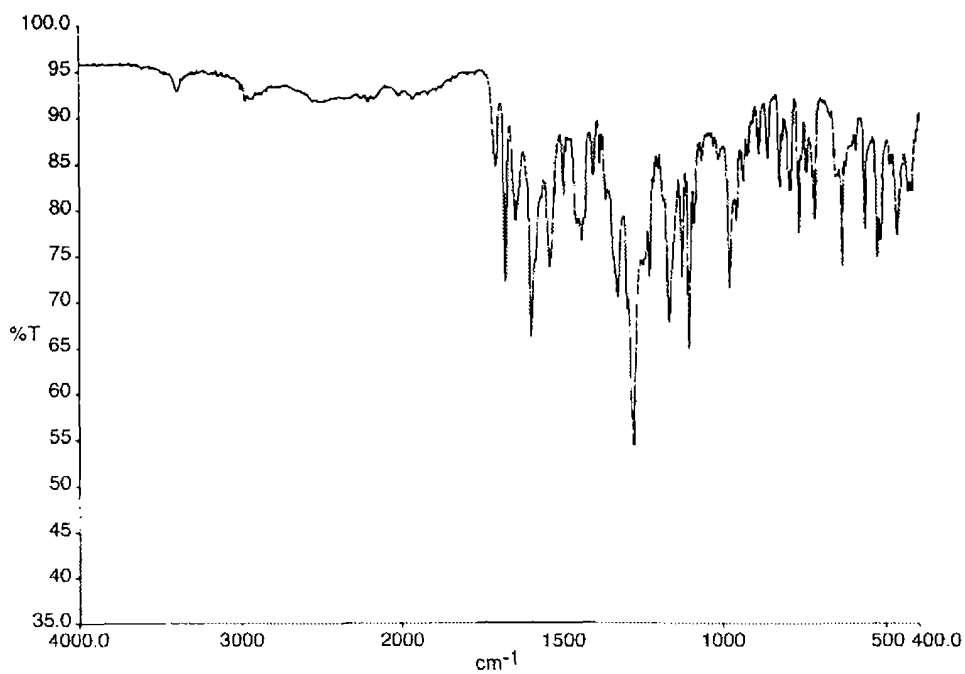


图 13

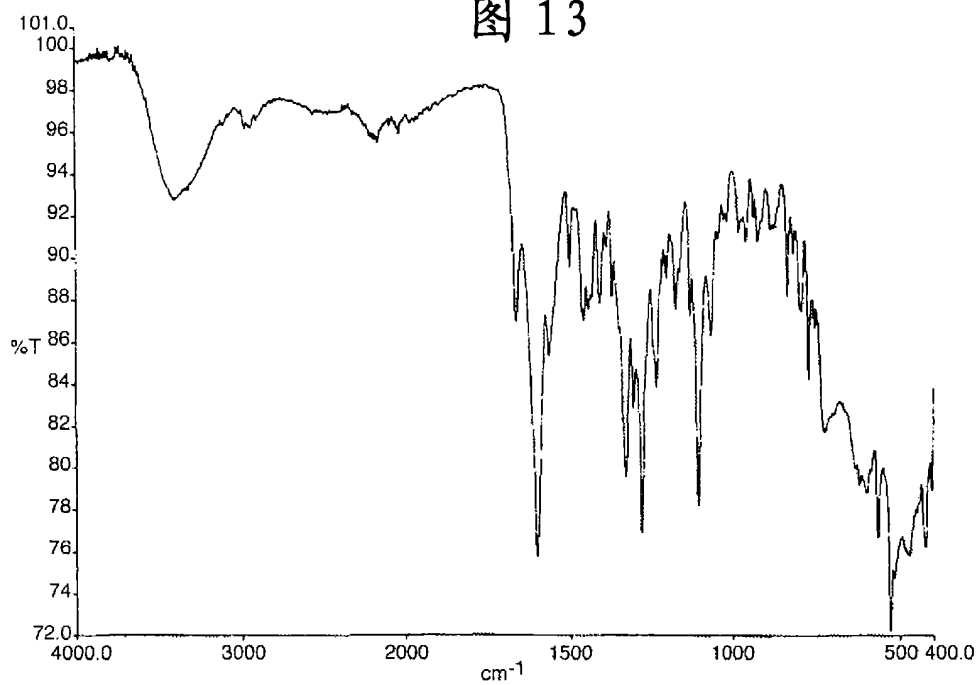


图 14

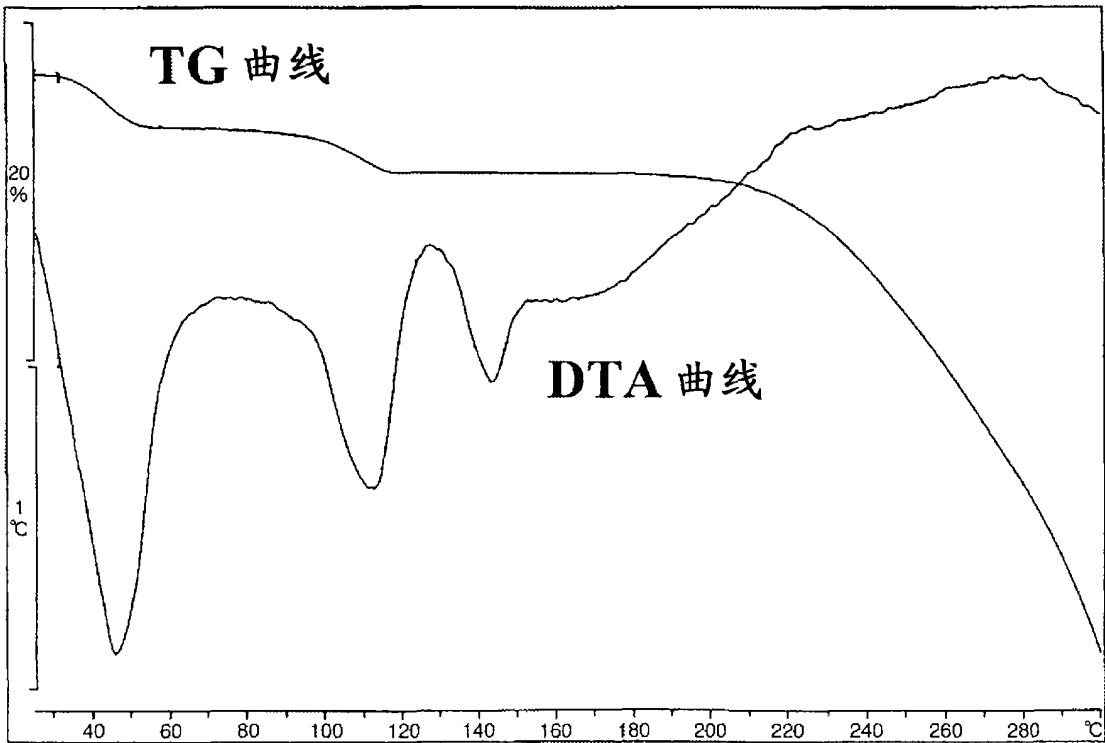


图 15

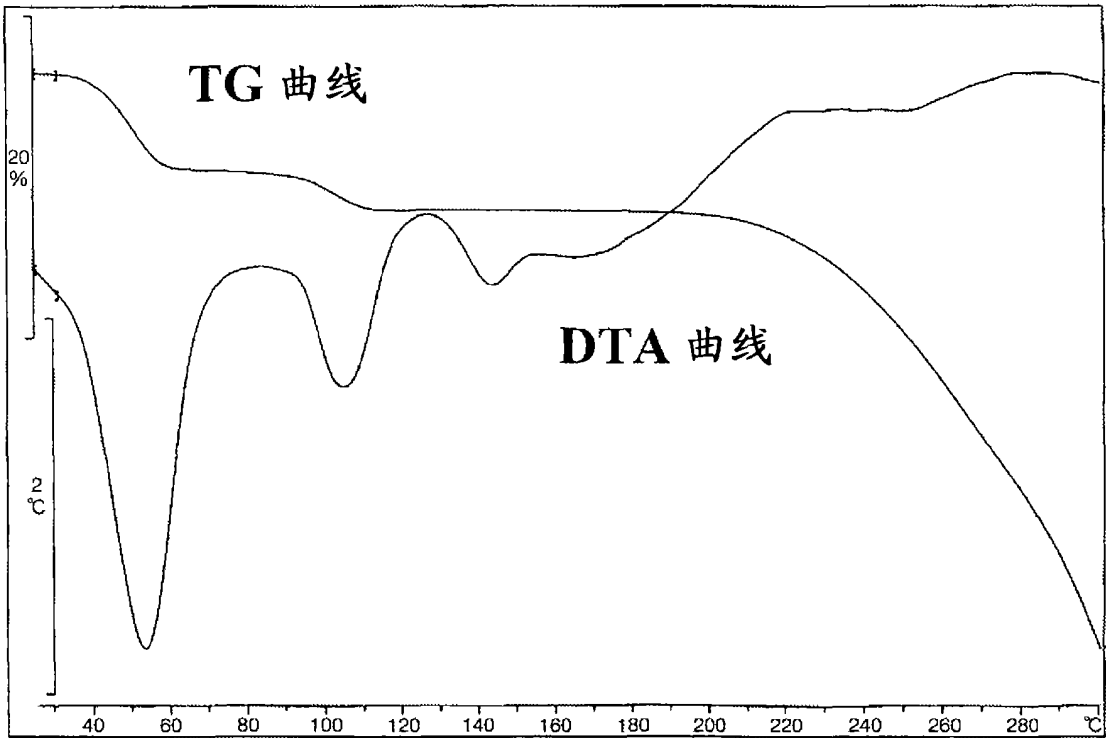


图 16

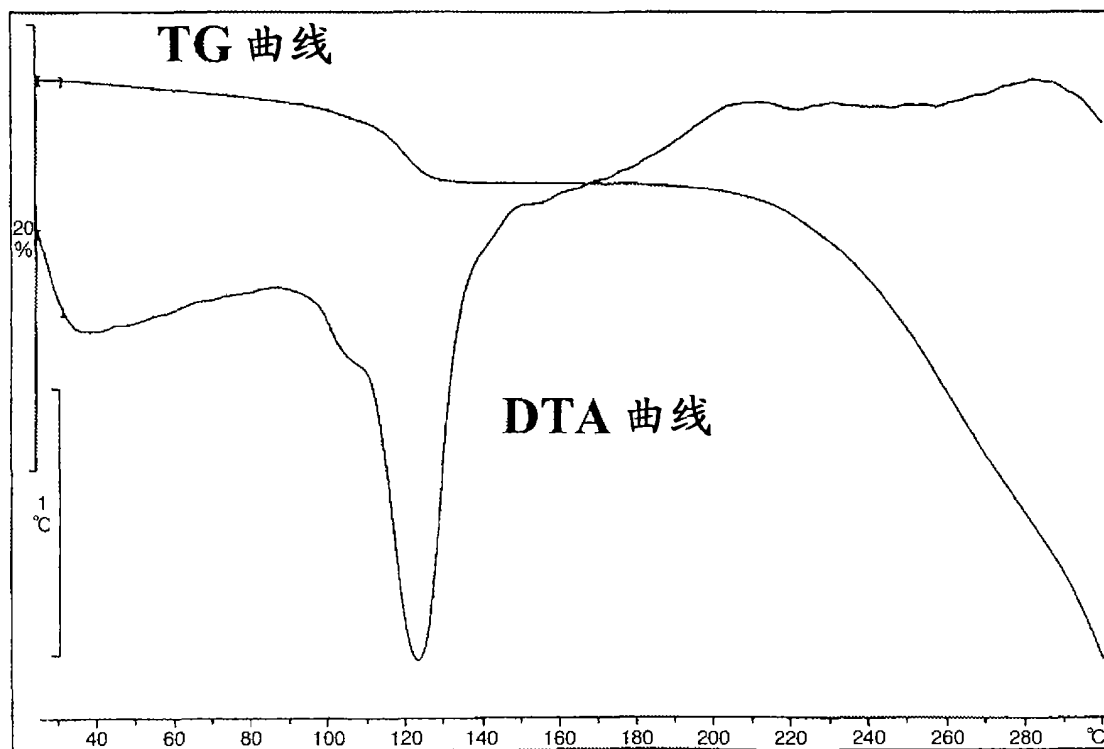


图 17

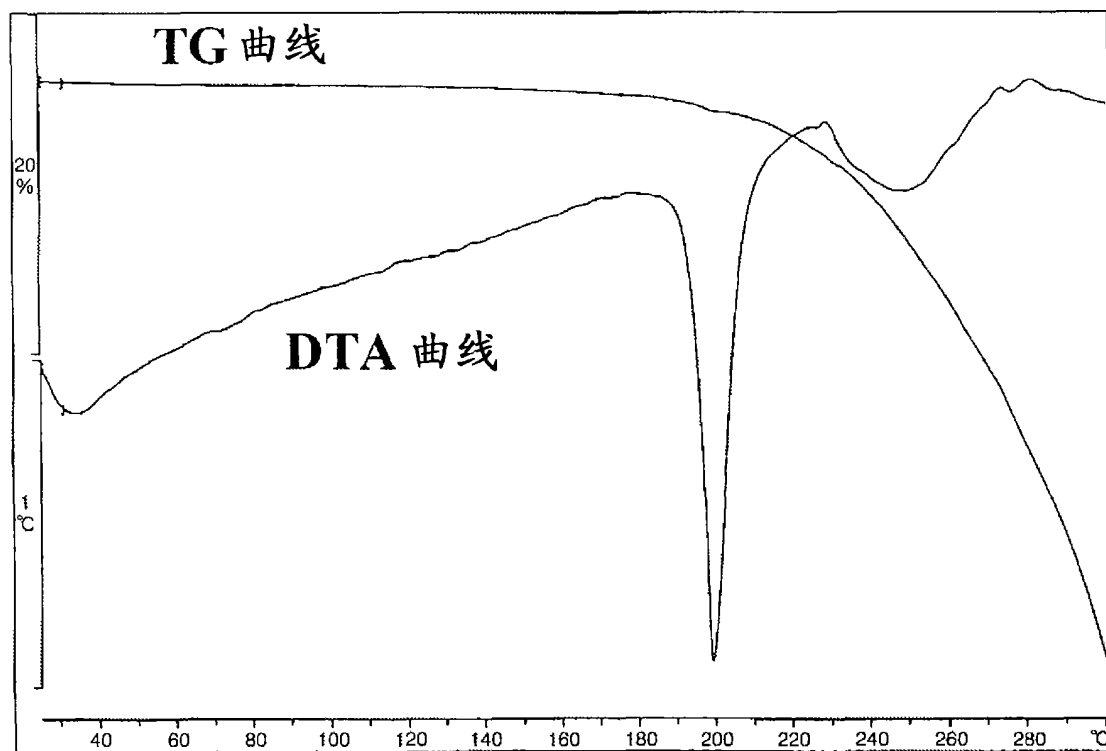


图 18

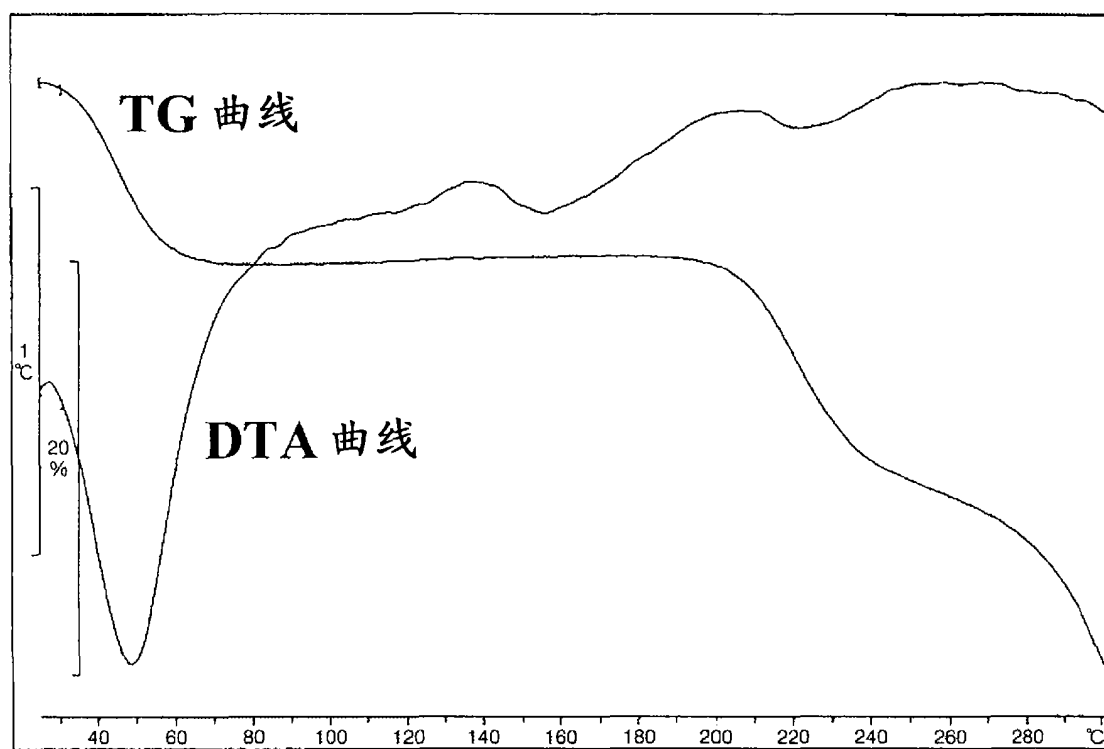


图 19