

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D295/04

C07D413/12



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01813106.9

[43] 公开日 2003 年 9 月 17 日

[11] 公开号 CN 1443178A

[22] 申请日 2001.7.17 [21] 申请号 01813106.9

[30] 优先权

[32] 2000. 7. 20 [33] SE [31] 0002729 - 2

[86] 国际申请 PCT/SE01/01643 2001.7.17

[87] 国际公布 WO02/08212 英 2002.1.31

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.20

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 P·-O·贝里斯特伦

M·赫德贝里 M·林斯特伦

E·斯塔勒

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德

权利要求书 5 页 说明书 20 页 附图 2 页

[54] 发明名称 (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺的新形态

[57] 摘要

本发明涉及新型的 5-羟色胺 h5-HT<sub>1B</sub>-受体拮抗剂,也即是一种新型的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺的盐,称为(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型。本发明还涉及制备所述 A 型的方法,该形态经过适当地药用配制后在药物治疗中具有潜在的用途,优选用于治疗中枢神经系统疾病、膀胱过度活动症或血管痉挛;或者控制肿瘤生长。

ISSN 1008-4274

1. (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型。

5        2. 权利要求 1 的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型, 其在结晶学上是基本上纯的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型。

10       3. 权利要求 2 的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型, 其含有不超过 10%的任何其它结晶形态的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物。

15       4. 权利要求 1 的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型, 前提是 X-射线粉末衍射图基本上呈现以下 d-值和相对强度:

A 型					
d-值 (Å)	相对 强度	d-值 (Å)	相对 强度	d-值 (Å)	相对 强度
11.7	vs	4.24	vw	3.09	w
10.9	s	4.16	vw	3.03	w
8.0	w	4.10	s	2.97	w
7.4	m	3.99	w	2.90	m
7.1	w	3.96	m	2.87	w
6.3	w	3.92	vs	2.82	vw
6.2	s	3.89	m	2.79	vw
5.9	s	3.83	m	2.74	w
5.8	vw	3.80	s	2.71	w
5.6	m	3.71	m	2.66	w
5.5	vw	3.67	m	2.64	vw
5.4	m	3.65	m	2.61	vw
5.3	vs	3.61	vw	2.58	vw
5.1	vw	3.57	vw	2.53	vw
5.1	m	3.54	w	2.48	vw
4.95	vs	3.50	m	2.41	vw
4.82	s	3.45	s	2.39	vw
4.71	w	3.39	m	2.38	vw
4.60	s	3.31	s	2.36	vw
4.56	vs	3.21	m	2.34	vw
4.45	vs	3.17	m	2.28	vw
4.28	vw	3.11	m	2.27	vw

5. 一种制备权利要求 1 的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的方法, 该方法其特征在于:

(i) 在任选含有少量水的有机溶剂中部分溶解任何非 A 型(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物并搅拌直到形成 A 型, 或通过

(ii) 在任选含有少量水的有机溶剂中, 使氢溴酸的一种缓冲酸性盐与(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺或一种不同于(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的盐反应结晶; 或通过

(iii) 从(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物在有机溶剂和水的混合物中的溶液中结晶, 从而自然形成(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的结晶; 或者当不能自然形成结晶时, 随后通过 1)冷却该混合物、2)蒸发一些溶剂或 3)与沉淀溶剂混合来形成(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的结晶。

6. 权利要求 5 的方法, 其中在 i)中的非 A 型(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物为无定型物或(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 B 型。

7. 权利要求 5 的方法, 其中在 ii)中所述氢溴酸的缓冲性酸性盐为具有 3-7.5 的  $pK_A$  的氢溴酸胺盐。

8. 权利要求 5 的方法, 其中在 ii)中所述氢溴酸的缓冲性酸性盐为咪唑氢溴化物。

9. 权利要求 5 的方法, 其中在 iii)中所述(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物可以通过溶解已经分离的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-

萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物形成，或者在通过化学反应形成(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的预先加工步骤中形成。

10. 一种药用制剂，该制剂含有作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1-4 中任一项所定义的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型以及稀释剂、赋形剂或惰性载体。

11. 权利要求 10 的药用制剂，该制剂用于治疗 5-羟基色胺介导的疾病。

10. 12. 权利要求 11 的药用制剂，该制剂用于治疗中枢神经系统疾病和/或膀胱过度活动症或血管痉挛；或用于控制肿瘤生长。

15. 13. 权利要求 12 的药用制剂，该制剂用于治疗情绪紊乱、焦虑症、人格障碍、肥胖、食欲缺乏、食欲过盛、经期前综合症、性障碍、酒精中毒、烟草滥用、孤独症、注意力缺乏、功能亢进症、偏头痛、记忆障碍、病理性攻击行为、精神分裂症、内分泌紊乱、中风、运动障碍、帕金森病、体温调节紊乱、疼痛或高血压。

14. 权利要求 1-4 中任一项所定义的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型在制造用于治疗 5-羟基色胺介导疾病的药物中的用途。

20. 15. 权利要求 1-4 中任一项所定义的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型在制造用于治疗中枢神经系统疾病和/或膀胱过度活动症或血管痉挛或者用于控制肿瘤生长的药物中的用途。

25. 16. 权利要求 14 的在制造用于治疗下述疾病的药物中的用途：情绪紊乱、焦虑症、人格障碍、肥胖、食欲缺乏、食欲过盛、经期前综合症、性障碍、酒精中毒、烟草滥用、孤独症、注意力缺乏、功能亢进症、偏头痛、记忆障碍、病理性攻击行为、精神分裂症、内分泌紊乱、中风、运动障碍、帕金森病、体温调节紊乱、疼痛或高血压。

17. 一种治疗 5-羟基色胺介导疾病的方法，该方法包括给予患有 5-羟基色胺介导疾病的患者治疗有效量的权利要求 1-4 中任一项所定义的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型。
- 5        18. 一种治疗中枢神经系统疾病和/或膀胱过度活动症或血管痉挛或者控制肿瘤生长的方法，该方法通过给予需要所述治疗的包括人在内的哺乳动物治疗有效量的权利要求 1-4 中任一项所定义的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型来进行。
- 10       19. 权利要求 17 的方法，该方法用于治疗情绪紊乱、焦虑症、人格障碍、肥胖、食欲缺乏、食欲过盛、经期前综合症、性障碍、酒精中毒、烟草滥用、孤独症、注意力缺乏、功能亢进症、偏头痛、记忆障碍、病理性攻击行为、精神分裂症、内分泌紊乱、中风、运动障碍、帕金森病、体温调节紊乱、疼痛或高血压。

**(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺的新形态**

5

### 发明领域

本发明涉及 5-羟色胺 h5-HT<sub>1B</sub>-受体拮抗剂的新形态，也即是一种新型的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺的盐，称为(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型。本发明也涉及生产所述 A 型的方法，该形态经适当药用配制后在药物治疗中具有潜在的用途。

### 先有技术

[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺，(R)-和(S)-两种对映体和外消旋体以及它们的制备方法公开于 WO 99/05314。

### 发明背景

各种中枢神经系统疾病如抑郁、焦虑等似乎与神经递质去甲肾上腺素(NA)和/或 5-羟基色胺(5-HT)的失调有关，后者也称为 5-羟色胺。相信常用于治疗抑郁的药物是通过改善这些生理学上的激动剂的两种或任一种的神经传递而发挥作用。似乎 5-HT 神经传递的提高主要影响沮丧的情绪和焦虑，而去甲肾上腺素神经传递的提高则影响抑郁症患者所发生的阻滞症状。

人们认为许多不同类型的精神病学疾病与 5-羟色胺或 5-HT 活性有关。例如，认为 5-HT 活性的增加与焦虑有关，而 5-HT 释放的减少与抑郁有关。另外 5-羟色胺牵涉不同的疾病如饮食疾病、胃肠道疾病、

心血管调节和性行为。

所述化合物 N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(两种对映体以及外消旋体)在水中具有非常低的溶解度和缓慢的释放速率,该速率取决于 pH,即该速率在胃中和肠中是不同的。从一种药物制剂的观点出发,足够快地溶解所述碱并在胃液中维持相同溶解度直到吸收了充足量的物质,这是十分困难的。

### 发明公开

本发明的目标是一种新型的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺的盐,即(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型,这是(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的一种特殊的结晶变形。

本发明的另一个目标是一种可重复地获得(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的方法。另外,显示(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物可以其它的结晶形态如 B 型结晶。

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型是(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的一种结晶改良形态,它具有几个优点:

- 它在水中有令人满意的溶解性;
- 它具有令人满意的热稳定性;
- 它是非吸湿性的;
- 它对于光暴露具有良好的稳定性。

预期这些优点将导致纯的物质和含有(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的药



物制剂具有令人满意的化学稳定性和长的存放期。因此，对包装的要求可以更少，特别是对透水性和光传送的要求更少。由此包装可以用不太复杂的并且更环保的材料做成，例如泡罩包装可以由透明材料做成以便所述片剂是可见的并且总的包装比铝泡包装更小。

5 (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的特征

本发明的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺的所述新型盐，即(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型可以通过  
10 例如粉末 X-射线衍射学(XRPD)的方法与其它形态区分开来。

### 发明详述

首先，本发明提供(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型，优选基本上结晶学上纯的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯  
15 甲酰胺一氢溴化物 A 型。结晶学上纯的形态是一种不含有其它结晶变形的峰的结晶变形，这可以根据 XPRD 测量数据断定。术语“基本上结晶学上纯的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型”应该理解为仅含有少量(R)-N-[5-  
20 甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的任何其它结晶形态的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的任何其它结晶形态不超过 10%，最优选不超过 3%。术语“形  
25 态”在本文中相当于术语“结晶变形”。

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型可以由 X-射线粉末衍射图表示其特征：

A 型					
d-值 (Å)	相对 强度	d-值 (Å)	相对 强度	d-值 (Å)	相对 强度
11.7	vs	4.24	vw	3.09	w
10.9	s	4.16	vw	3.03	w
8.0	w	4.10	s	2.97	w
7.4	m	3.99	w	2.90	m
7.1	w	3.96	m	2.87	w
6.3	w	3.92	vs	2.82	vw
6.2	s	3.89	m	2.79	vw
5.9	s	3.83	m	2.74	w
5.8	vw	3.80	s	2.71	w
5.6	m	3.71	m	2.66	w
5.5	vw	3.67	m	2.64	vw
5.4	m	3.65	m	2.61	vw
5.3	vs	3.61	vw	2.58	vw
5.1	vw	3.57	vw	2.53	vw
5.1	m	3.54	w	2.48	vw
4.95	vs	3.50	m	2.41	vw
4.82	s	3.45	s	2.39	vw
4.71	w	3.39	m	2.38	vw
4.60	s	3.31	s	2.36	vw
4.56	vs	3.21	m	2.34	vw
4.45	vs	3.17	m	2.28	vw
4.28	vw	3.11	m	2.27	vw

**(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的制备**

另一方面,本发明涉及一种制备(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的方法。

5 (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型可以在控制的条件下从一种或多种有机溶剂的混合物中制备。优选使用一种可与水溶混的有机溶剂的混合物。获取(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的混合物中有机溶剂的最佳比率主要取决于所选  
10 有机溶剂的特性和加工条件如温度、压力和(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物在各种溶剂及所述溶剂的混合物中的溶解度及其含水量。

详细地说,可通过以下方法制备(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型:

15 (i) 将任何非 A 型(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物部分溶解于任选含有少量水的有机溶剂中并搅拌直到形成 A 型; 或通过

(ii) 在任选含有少量水的有机溶剂中使(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺或一种不同于(R)-N-  
20 [5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的盐与氢溴酸的缓冲酸性盐反应结晶; 或通过

(iii) 从(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物在有机溶剂和水的混合物中的溶液中结晶, 从而自然形成(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的结晶; 或者当不能自然形成  
25 结晶时, 随后通过 1)冷却该混合物; 2)蒸发一些溶剂或 3)与一种沉淀的溶剂混合而形成(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的结晶。

方法(i)是在浆状物中多晶型物的转换。最初将任意的非 A 型(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物, 如无定型物或例如(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 B 型部分溶解于任  
5 选含有少量水的有机溶剂中并搅拌直到形成所需的 A 型。该方法包括在浆状物中的转换而原料不需完全溶解。正如本领域所知, 当存在一种比通常条件下具有更高热力学稳定性的形态时, 可以发生所述转换。该方法的驱动力为较稳定的形态通常具有较低的溶解性。

方法(ii)是在任选含有少量水的有机溶剂中, 与氢溴酸的一种缓冲性酸性盐反应结晶, 所述氢溴酸的缓冲性酸性盐优选为具有 3-7.5 的  
10 pK<sub>A</sub> 的氢溴酸胺盐, 最优选咪唑氢溴化物。所述原料为例如(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺或一种不同于(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的盐。加入反应物后所得到的混合物的组成  
15 应当是这样的, 即含有形成(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型所需的比率的任选含有少量水的有机溶剂。所述结晶可自然开始, 但是优选加入(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型作晶种。

方法(iii)是从(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物在有机溶剂和水的混合物中的溶液中结晶。(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的开始溶液可以通过溶解已经分离的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一  
20 氢溴化物形成, 或在通过化学反应形成(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的预先加工步骤中形成。由于(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的溶解度较低, 因而可在该溶  
25

液中过饱和，并且由此可自然发生(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的结晶。但是，如果(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型在原溶液中欠饱和，则可通过降低(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型在所述系统中的溶解度如通过冷却所述混合物、通过蒸发一些溶剂或通过与加入的一些沉淀溶剂混合诱导结晶。最终混合物中的水含量是关键性的，但是可在所述方法的任何时候，如在与沉淀溶剂混合之前或混合期间调节溶剂/水比率至所需程度。

10 当用于(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的结晶的原料为一种已经分离的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物(例如无定型物质或 B 型)时，该方法可以更详细地描述如下：

15 将(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物溶解于一种或多种有机溶剂，优选极性有机溶剂，最优选乙醇中。为了完全溶解所述原料，加热溶剂或将少量水加入到该溶剂体系中可能是有益的。溶剂混合物的优选量为 2-20 ml/g 的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物，最优选 3-15 ml/g。最好在溶解期间搅动例如搅拌所述总混合物。可在与沉淀溶剂混合之前或混合期间加入水。优选在与所述沉淀溶剂混合之前加入所需的全部水，加入沉淀溶剂之前在所产生溶剂体系中水与有机溶剂的比率为 1:1000 至 1:2，优选 1:1000 至 1:20，这取决于所述的有机溶剂。

25 可通过与特定的沉淀溶剂混合，在最高至所述特定溶剂混合物沸点的温度下获得(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的结晶。优选在与所述沉淀溶剂混合期间该混合物的温度为 0 至+80℃，最优选+20℃至+75℃，并且优选混合前所述沉淀溶剂处于环境温度。优选将所述沉淀溶剂加入

到(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物溶液中。所述沉淀溶剂可连续加入或不连续地加入，优选在最多12小时的时间周期内连续加入。作为沉淀溶剂，可使用有机溶剂，优选非极性溶剂如丙酮、乙基甲基酮、异丁基甲基酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯，最优选乙酸乙酯。沉淀溶剂的量应该使(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物在所产生的混合物中的浓度高于溶解度。沉淀溶剂与(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物溶液的优选比率应该在1:1到10:1的体积比范围内。在该最终混合物中的水量应该优选低于5%体积，否则产率将非常低或者不能形成所需的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型。

结晶可自然开始，但通常发现理想的情况是：在首先加入沉淀溶剂后，为了诱导结晶并获得较高的结晶率以及缩短加工时间需要加入(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型作晶种。在混合沉淀溶剂和(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物溶液期间以及在结晶过程期间优选混合如搅动。所述结晶应该持续一段时间以确保结晶尽可能地彻底，如1到30个小时，优选5到12个小时。

例如通过过滤或离心，并随后用一种洗涤液体洗涤，可从所述溶液中分离(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型结晶，所述洗涤液体优选(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型在其中具有十分低的溶解度的溶剂混合物，最优选沉淀溶剂。洗涤液体与产品量的优选重量比为1:1至10:1。优选在分离所述结晶前将该浆状物冷却到室温以下。应将该分离的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型结

晶在例如+30℃至+60℃,优选在减压下,干燥10到120小时直到恒重。由沉淀方法得到的产品可包含(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型的棒状结晶、针晶或块状物或棒状结晶、针晶和块状物的混合物。

5           以上公开的制备(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型的方法是可重复的并且得到基本上纯的和结晶的物质。所述使(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型结晶的方法达到药学标准和规格并且可减少各批药物在例如结晶度方面的可变性。过滤和干燥条件对于(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型而言是有利的。

另一方面,本发明提供一种可通过上述方法获得的化合物,或在更广泛的意义上说,提供包含此类化合物的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型。

15

**(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型的医学用途**

在另一方面,本发明提供(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物A型在治疗中作为h5-HT<sub>1B</sub>拮抗剂或部分激动剂用于治疗或预防中枢神经系统(CNS)疾病如治疗或预防5-羟色胺介导的疾病和医学紊乱的用途。例如,它可用于情绪紊乱(mood disorder),特别是重性抑郁症的发作,精神抑郁症、周期性情感障碍、双相性精神障碍的抑郁相、焦虑症如强迫观念与行为的疾病、具有/不具有广场恐怖、社会恐怖、特殊恐怖的惊恐性障碍、泛化性焦虑症、创伤后精神紧张性障碍、冲动控制障碍如拔毛癖、人格障碍、睡眠紊乱、饮食紊乱如肥胖、食欲缺乏、食欲过盛、经前综合症包括经前的烦躁不安症状、性障碍、滥用和/或依赖性疾病如酒精中毒、烟碱、孤独症、注意力缺乏、功能亢进症、偏头痛、

25

5 记忆障碍例如与年龄有关的记忆损害、老年性和老年性痴呆如阿尔茨海默病、血管痴呆、病理性攻击行为、精神分裂症、内分泌紊乱例如高催乳素血症、中风、运动障碍、帕金森病、体温调节紊乱、疼痛或高血压、膀胱过渡活动症(over active bladder)如膀胱过动、尿失禁、逼尿肌不稳定、神经源性膀胱、逼尿肌反射亢进、夜间遗尿症如孩子尿床、尿频、尿急、急迫性尿失禁、压迫性失禁、混合型失禁、从属于前列腺炎或间质性膀胱炎的不稳性膀胱、血管痉挛、和肿瘤如肺癌的生长控制。

## 10 药用制剂

在另一方面,本发明涉及含有作为活性成分的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A型与任选的稀释剂、赋形剂或惰性载体的药用组合物。

15 (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A型可配制用于以常规的方式给药,本发明包括所有含有适合用于人的药物的该特定结晶形态的药用组合物。优选口服给药但是其它类型的给药如直肠给药或胃肠外(皮肤、鼻、气管、支气管或经吸入途径)给药是值得注意的。

20 制剂的实例为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、悬浮液、溶液和栓剂,所述制剂可具有立即释放或缓释的特性。用本身已知的技术制备所述药用组合物。优选活性成分的每天剂量为1 mg到400 mg并且每天可给药1到4次。



## 本发明的实施例

### 实施例 1

通过反应结晶从(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺制备(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型

在 65°C，向(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺的乙醇(493 g, 1.1 mol, 2.5L)浆状物中加入咪唑(82 g, 1.2 mol)和乙酸中的 HBr(33 w/w%, 124 g, 1.5 mol)在乙醇(2.5 L)中的混合物。在所有加入的原料溶解以后，将该溶液过滤澄清，然后在 80°C 加热 2 小时。然后冷却该反应混合物到 65°C 并加入(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型作晶种。从 65°C 以 7-8°C/小时的冷却速率开始冷却直到温度为-10°C。然后将该浆状物在-10°C 搅拌 8 小时，过滤结晶，并用冷乙醇洗涤。真空干燥(50°C)，得到 533 g (92%)(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型；

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 6.92-7.08 (m, 1H), 7.01 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 3.61-4.07 (m, 5H), 2.42-3.61 (m, 16H), 2.84 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.63-1.88 (m, 1H)。进一步的特征见下述。

### 实施例 2

通过在浆状物中转换制备(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型：

在 60°C，将粗制的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物(10.9 kg, 20.6 mol)在异丙醇(IPA, 80 L)中搅拌 19 小时，然后在过滤前冷却至室温。在 50°C 真空干燥，得到 10.8 kg (99%产率)纯的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-

1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型。

### 实施例 3

5 通过重结晶粗制的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物制备(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型

在室温下,向粗制的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物(98 g, 0.22 mol)中加入乙醇(0.57 L)和水(28.5 ml),获得浆状物。然后将该浆状物加热到 80℃,此时所有的固体溶解。然后将该溶液冷却到 70℃,之后将乙酸乙酯(0.25 L)缓慢地加入到该溶液中。加入(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型作晶种,随后加入乙酸乙酯(1.15 L)并在 6 小时内将该溶液冷却到-10℃。将该浆状物在-10℃搅拌 5 小时,然后过滤该结晶。在 50℃真空干燥,得到 88 g 10 15 纯的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型。

产生(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物的另一种结晶变形的方法的实施例

20 从粗制的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物制备(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 B 型:

向粗制的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物(0.8 g, 1.5 mmole)中加入乙醇(18 ml),在 70℃溶解所有物质。然后将该溶液冷却到 5℃并在 5℃搅拌 2.5 小时。过滤该结晶并在 40℃真空干燥。得到 0.7 g (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 B 型。 25

**(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 和 B 型的特征**

**X-射线粉末衍射(XRPD)**

按照标准方法进行 X-射线衍射分析, 所述方法可参见例如  
5 Kitaigorodsky, A.I. (1973), *Molecular Crystals and Molecules*(分子结晶和分子), Academic Press, New York; Bunn C. W. (1948), *Chemical Crystallography*(化学结晶学), Clarendon Press, London; 或 Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*(X-射线衍射程序), John Wiley & Sons, New York.

10 用 Bragg-Brentano 几何学获得的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 和 B 型的 X-射线粉末衍射(XRPD)图显示于图 1 和 2。

d-值和相对强度显示于表 1。从 XRPD 衍射图判断两种形态都是高度结晶的。

15

**表 1**

按照用固定狭缝获得的值计算得到的(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 和 B 型的 X-射线粉末衍射 d-值和相对强度。相对强度按照非常强(vs)在 50%  
20 相对强度以上, 强(s)在 25-50%之间, 中等(m)在 10-25%之间, 弱(w)在 5-10%之间而非常弱(vw)最多为 5%进行定义。

A 型		B 型	
d-值 (Å)	相对 强度	d-值 (Å)	相对 强度
11.7	vs	14.7	vw
10.9	s	8.9	vs
8.0	w	7.9	vw
7.4	m	7.3	m
7.1	w	6.6	m
6.3	w	6.2	vs
6.2	s	5.9	w
5.9	s	5.8	s
5.8	vw	5.6	vs
5.6	m	4.97	m
5.5	vw	4.87	s
5.4	m	4.68	w
5.3	vs	4.64	w
5.1	vw	4.44	s
5.1	m	4.41	s

4.95	vs	4.37	m
4.82	s	4.33	m
4.71	w	4.24	w
4.60	s	4.19	m
4.56	vs	4.09	m
4.45	vs	3.96	vs
4.28	vw	3.89	w
4.24	vw	3.82	s
4.16	vw	3.77	s
4.10	s	3.65	w
3.99	w	3.56	s
3.96	m	3.50	w
3.92	vs	3.48	m
3.89	m	3.43	w
3.83	m	3.38	m
3.80	s	3.32	w
3.71	m	3.26	w
3.67	m	3.22	m
3.65	m	3.12	w
3.61	vw	3.09	w
3.57	vw	3.04	w
3.54	w	3.02	vw
3.50	m	2.97	w
3.45	s	2.93	w
3.39	m	2.86	w
3.31	s	2.77	vw
3.21	m	2.65	vw
3.17	m	2.55	vw
3.11	m	2.49	vw

3.09	w	2.41	vw
3.03	w	2.37	vw
2.97	w	2.34	w
2.90	m	2.31	vw
2.87	w		
2.82	vw		
2.79	vw		
2.74	w		
2.71	w		
2.66	w		
2.64	vw		
2.61	vw		
2.58	vw		
2.53	vw		
2.48	vw		
2.41	vw		
2.39	vw		
2.38	vw		
2.36	vw		
2.34	vw		
2.28	vw		
2.27	vw		

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型的 XRPD-数据可拟合为一个具有晶胞大小的简单(primitive)斜方晶胞

$$a = 21,88 \text{ \AA}$$

$$5 \quad b = 23,37 \text{ \AA}$$

$$c = 10,13 \text{ \AA}$$

由系统消光测定的空间群为  $P2_12_12_1$ 。

所述晶胞的体积为  $5180 \text{ \AA}^3$ 。

10 (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 B 型(一水合物)的 XRPD-数据可拟合为一个具有晶胞大小的简单斜方晶胞

$$a = 9,89 \text{ \AA}$$

$$b = 29,23 \text{ \AA}$$

$$15 \quad c = 9,40 \text{ \AA}$$

所述晶胞的体积为  $2720 \text{ \AA}^3$ 。

20 通过热重量分析(TGA)发现(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型是无水合物(anhydrate)。而且,通过动力学蒸汽吸着(DVS)测定,它在 80% RH 和 25°C 不能吸附基本的水量 0.8%。

用 TGA 和 DVS 联合分析发现(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 B 型是一水合物。Karl Fischer 滴定证实水的存在。虽然当干燥时 B 型可使水解吸,产生  
25 另一种结晶变形,但它很容易再吸收水而重新得到 B 型。

### 稳定性

研究了在暴露到日光中以后和在升高的温度下,作为散装药物以及在不同 pH 水平的溶液中, [5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢

-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(=在下表中的“碱”)和(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型(=下表中的“A 型”)的稳定性。

## 5 结果概述

关于药物稳定性的结果列于表 2 中。散装药物在日光中和在 90℃ 都十分稳定。在试验条件下, [5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(=碱)和(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型(=A 型)之间的 HPLC 纯度没有显著差异。

每批药物制成三种溶液。一种溶液在纯水中, 一种在 0.1 mM HCl (pH 4.1)中, 还有一种在 0.1 M HCl (pH 1.1)中。通过 HPLC 测量[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(=碱)的含量, 按照所述碱计算所有的结果。结果列于以下表 3-5 中。

在 pH 1.1 和 pH 4.1 所述稳定性都良好, 并且[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(=碱)和(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型(=A 型)相当, 但在 60℃ 碱不如 A 型稳定(在 pH 4.1 比在 pH 1.1 更加显著)。

在纯水溶液中(未调节 pH), 在室温下所述碱不如 A 型稳定。仅在 60℃ 的条件下所述盐不如所述碱稳定。

结论是: 从化学稳定性的观点看, 在所有的测试溶液中(除 60℃ 的水溶液外), (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型(=A 型)的稳定性大于或等于[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(=碱)。[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(=碱)和(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型(=A 型)的散装药物对于温度和日光的稳



定性相当。

表 2、药物 HPLC 纯度的稳定性(100%-相关物质)。RT 为室温

时间	碱 日光, RT	A 型 日光, RT	碱 90℃	A 型 90℃
开始	100%	99.7%	100%	99.7%
2 天	n. a	n. a	99.9%	99.6%
8 天	99.9%	99.6%	99.9%	99.6%
14 天	99.9%	99.5%	99.9%	99.5%
21 天	99.9%	99.5%	99.9%	99.6%
30 天	99.9%	99.5%	99.9%	99.4%

5

表 3、在水溶液中的稳定性, 分析, 所有值为 mg 碱/ml

时间	碱 日光, RT	A 型 日光, RT	碱 黑暗, RT	A 型 黑暗, RT	碱 60℃	A 型 60℃	碱 5℃	A 型 5℃
开始	0.00698 (100%)	0.0248 (100%)	0.00698 (100%)	0.0248 (100%)	0.00698 (100%)	0.0248 (100%)	0.00698 (100%)	0.0248 (100%)
2 天	n. a	n. a	n. a	n. a	105 %	84 %	n. a	n. a
8 天	95%	100%	94%	99%	104%	81%	101%	101%
14 天	94%	101%	94%	99%	106%	76%	101%	100%
23 天	91%	100%	95%	97%	102%	82%	102%	99%

表 4、在 0.1 mM HCl 中、 pH 4.1 的溶液, 分析, 所有值为 mg 碱/ml

时间	碱 日光, RT	A 型 日光, RT	碱 黑暗, RT	A 型 黑暗, RT	碱 60℃	A 型 60℃	碱 5℃	A 型 5℃
开始	0.0443 (100%)	0.0490 (100%)	0.0443 (100%)	0.0490 (100%)	0.0443 (100%)	0.0490 (100%)	0.0443 (100%)	0.0490 (100%)
2 天	n. a	n. a	n. a	n. a	96%	97%	n. a	n. a
8 天	n. a	n. a	99%	99%	93%	93%	100%	100%
14 天	98%	99%	98%	99%	67%	90%	99%	100%
23 天	98%	97%	97%	98%	57%	81%	99%	100%

表 5、在 0.1 M HCl 中、pH 1.1 的溶液，分析，所有值为 mg 碱/ml

时间	碱	A 型	碱	A 型	碱	A 型	碱	A 型
	日光, RT	日光, RT	黑暗, RT	黑暗, RT	60℃	60℃	5℃	5℃
开始	0.479 (100%)	0.504 (100%)	0.479 (100%)	0.504 (100%)	0.479 (100%)	0.504 (100%)	0.479 (100%)	0.504 (100%)
2 天	n. a	n. a	n. a	n. a	98%	100%	n. a	n. a
8 天	n. a	n. a	100%	101%	96%	97%	99%	100%
14 天	100%	100%	100%	99%	91%	95%	100%	100%
23 天	98%	98%	98%	98%	83%	88%	97%	98%

### 在水中的溶解性

5 通过 HPLC-分析测定(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型在水中的溶解度按照游离碱为 6.4 mg/mL，这对于药用制剂而言是令人满意的。在同样的条件下(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺的溶解度为 0.034 mg/mL。

### 10 结论

15 该固态特征显示(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型是结晶、非吸湿的并且在水中具有令人满意的溶解度。研究了在暴露于日光中后和在升高的温度下，作为散装药物以及在不同 pH 水平的溶液中，所述药物的化学稳定性。从这些实验可以推断：除了在 60℃ 的水溶液中以外，(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺一氢溴化物 A 型至少具有与(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺相同的稳定性。



