

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D295/32

A61K 31/495

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97181731.6

[45]授权公告日 2001 年 10 月 17 日

[11]授权公告号 CN 1073104C

[22]申请日 1997. 12. 5
[21]申请号 97181731. 6
[30]优先权
[32]1996. 12. 12 [33]JP [31]331784/1996
[86]国际申请 PCT/JP97/04451 1997. 12. 5
[87]国际公布 WO98/25914 英 1998. 6. 18
[85]进入国家阶段日期 1999. 8. 9
[73]专利权人 藤泽药品工业株式会社
地址 日本大阪府大阪市
[72]发明人 北村智 三村尚志
山崎広志 马场幸久
审查员 周胡斌

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图页数 5 页

[54]发明名称 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯
酰胺的水合物

[57]摘要

本发明目的在于提供易处理形式的 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺,且它对压力试验是稳定的。N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺水合物在通常室内湿度条件下是易于处理的,并且在加速加热、潮湿及光曝露试验条件下是稳定的。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物。

2. 根据权利要求 1 的单水合物，其具有如下物理常数：

5 (i) 具有特征峰约 7.0° 、 13.8° 、 17.7° 、 22.0° 、 24.4° 和 26.1° 的粉末 X 射线衍射图样。

 (ii) 具有吸收谱带在 3196, 1641, 1618, 1240 和 849 (cm^{-1}) 周围的红外光谱 (Nujol)。

10 3. 一种药物组合物，该组合物包括作为活性组分的权利要求 1 的化合物与药学上可接受的基本无毒的载体或赋形剂。

说明书

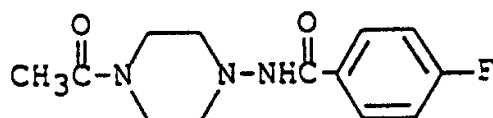
N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺的水合物

5 技术领域

本发明涉及用作药物的 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺水合物。

背景工艺

N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺具有如下分子式：



15 它首次由本申请的申请人在 WO 91/01979 作了介绍，是一种已知的化合物，该化合物具有胆碱能活性的潜在的作用，并且知道它有良好的抗痴呆和抗记忆缺失的作用。

发明介绍

本发明涉及 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺的水合物。

20 本发明的目的在于，在一般室内湿度条件下，提供一种易于处理及可抗压力试验的 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺形式，即，N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺水合物。

本发明的另一个目的在于，提供含有作为活性成分，即所述的水合物的药物组分和药剂。

25 本发明的进一步的目的在于，提供一种治疗和/或预防人类中枢神经系统的疾病的方法。尤其是指用于治疗 and/或预防记忆缺失、痴呆、早老性痴呆及此类病症的方法。

更特别地，本发明的发明者尽最大努力完成了上述目标，并发现了 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺的水合物形式，它易于在

通常室内湿度条件下处理，并且，即使在加速加热、潮湿和光照试验条件下也是稳定的。本发明是在上述发现的基础上得以实现的。

因此，在通常室内湿度条件下，无水晶状的 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺通过吸收水分而导致含水量的变化，其水分吸收率随室内的相对湿度而变化。这就产生了在实验室和制药厂内不易处理的缺点。因此，本发明者开发出一种 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺的稳定形式，它在通常室内湿度条件下水分含量几乎没有变化，从而易于在实验室和制药厂内处理，并且还发现，上述化合物的水合物，尤其是单水合物（理论含水量为 6.36%），在含水量上基本上没有变化，还有易处理的优点。进一步地，这种 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺水合物，特别是它的单水合物，即使在加速加热、潮湿和光照试验条件下，也具化学稳定性。也证实了这种 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺水合物，特别是它的单水合物，即使在加速加热、潮湿和光照试验中，保持其化学稳定性而无晶形的变化。以下是证实上述观点的实验结果。

在本发明中，值得注意的是，N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺水合物可以包括所有含一个或多个水分子的水合物，如单水合物、双水合物、三水合物，等等。其中，优选单水合物。

实验 1：水分吸收实验

1) 方法

将准确称量的约 0.2 克 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物放入一直径约 3 cm 的称量瓶中，再放入一用饱和碳酸钾溶液控制相对湿度 (R.H.) 值为 43% 的干燥器中。试样在 25°C 恒温室内存放 24 小时，连续监测含水量的变化。

2) 结果

表 1

时间 (小时)	0	1	2	3	4	5	6	24
含水量 (%)	6.23	6.23	6.23	6.27	6.23	6.27	6.23	6.18

上述结果表明, 在 43% 的相对湿度环境下, 即使时间长达 24 小时, N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物的含水量也没有多少变化。

实验 2: 固态的稳定性

1) 方法

将 0.2 克 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物放入一淡黄色 1 号瓶中, 将该瓶放入一用饱和氯化钠水溶液控制相对湿度 (R. H.) 值为 75% 的干燥器中, 在 70°C 的微型喷射炉中搅拌 9 天。另外, 将精确称量的 0.2 克 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物薄薄地撒在一个直径约 4 cm 的表面皿上, 用聚偏二氯乙烯薄膜盖上, 暴露在化学灯下 24 小时。用上述 2 个样品, 测定描钹的质量参数、含水量 (K. F. 法)、红外光谱及液相色谱分析 [检测仪器: 紫外分光光度计 (激发波长 254 nm), 色谱柱: TSK 凝胶 ODS-80TM (5 μ m) (直径 4.6 mm $\times$ 长 15 cm), 柱温: 室温; 流动相: 水-乙腈 (4 : 1), 样品浓度: 0.5 mg/ml (溶剂: 乙腈), 流动速率: N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺的保留时间调节至大约 7 分钟 (约 1.0 ml/min), 影响 (infection) 范围: 5 μ l]。

2) 结果

表 1

贮存条件	初始	70°C, 75% R. H.	化学灯暴露测试
试验参数		9 天	24 小时
性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末
含水量 (%)	6.23	6.40	6.10
红外光谱	-	无变化	无变化
残余量 (%)	100.0	100.5	99.9

这些结果表明, N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物

对快速升到 70°C、75%相对湿度的加热和湿润试验以及加速化学灯暴露试验条件是具有化学稳定性的，在晶形上没有变化。

实施例 1

5 将 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺(192.0 g)加到 50%的乙醇水溶液(960 ml)中，并加热溶解。溶液趁热过滤，并用预热过的 25%的乙醇水溶液(384 ml)洗涤。之后，在加热条件下加入水(1540 ml)，在不断的搅拌下，混合物被逐渐冷却。通过过滤收集产生的晶体，并真空干燥。将如此得到的无水 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺安放在干燥器底部、注水的盘子下面(架温为 25°C 及 25-30 mm Hg 真空环境下)平衡，生成 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物。

含水量 (K . F . 法) :

6.23% (所述单一水合物的理论值 6.36%)

15 红外光谱 (IR) (Nujol)

如图 1 所示。

粉末的 X 射线衍射图样

如图 2 所示。

热分析 (TG/DTA 数据)

20 如图 3 所示。

将上述过程所得到的化合物，从饱和氟仿溶液中再结晶，可以得到无色、清彻的片晶。上述晶体生成物经 X 射线晶体分析，得到了如图 4 所示的含有一个水分子的晶体结构，并且发现从所述的晶体结构中推算出的 X 射线衍射图样 (图 5) 与图 2 所示的粉状体的 X 射线衍射图样是非常相符的。

本发明的意义

在通常湿度条件下，本发明提供的 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺水合物的含水量几无变化，因此易于处理。已证实，所述水合物在加速加热、潮湿和光照试验条件具有化学稳定性，晶体形态也无变化。

5 出于治疗学的考虑，本发明的 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺水合物可以以药物制剂的形式使用。该制剂含有作为活性组分的所述化合物，与药学上可以接受的载体如有机或无机固体或液体赋形剂混合，以适用于口服、肠胃外或外用给药。所述药用制剂可以是胶囊、片剂、糖锭剂、颗粒、溶液、乳化悬浮液。如有需要，
10 在这类配制剂中，还可以包括辅助物质、稳定剂、湿润剂或乳化剂、缓冲剂及其它常用的添加剂。

N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺水合物的用量取决于患者的年龄和病情，平均单一剂量约为 0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、
15 250mg、500mg 及 1000mg 的 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺水合物对于治疗上述疾病可以是有效的。一般说来，每天的给药量可以在 0.1mg/人到 1,000mg/人之间。

图表简述

图 1: N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物的红外吸收光谱。

20 图 2: N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物的粉状 X 射线衍射图样。

图 3: N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物的热分析 (TG/DTA) 表。

图 4: N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物的三维结构。

25 图 5: 从 N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-4-氟苯酰胺单水合物的三维结构推测出的 X 射线衍射图样。

99-08-04

说明书附图

图 1

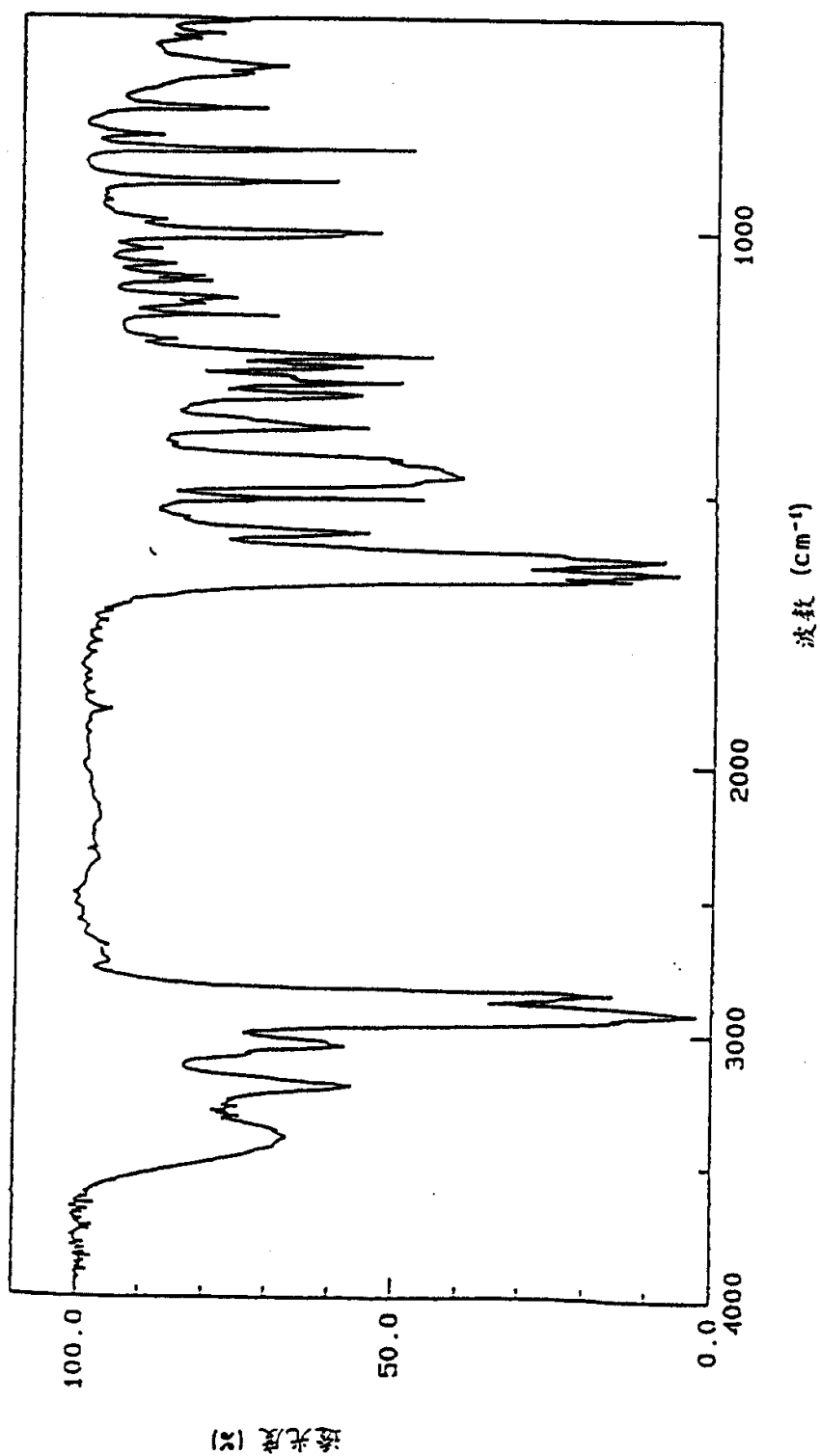


图 2

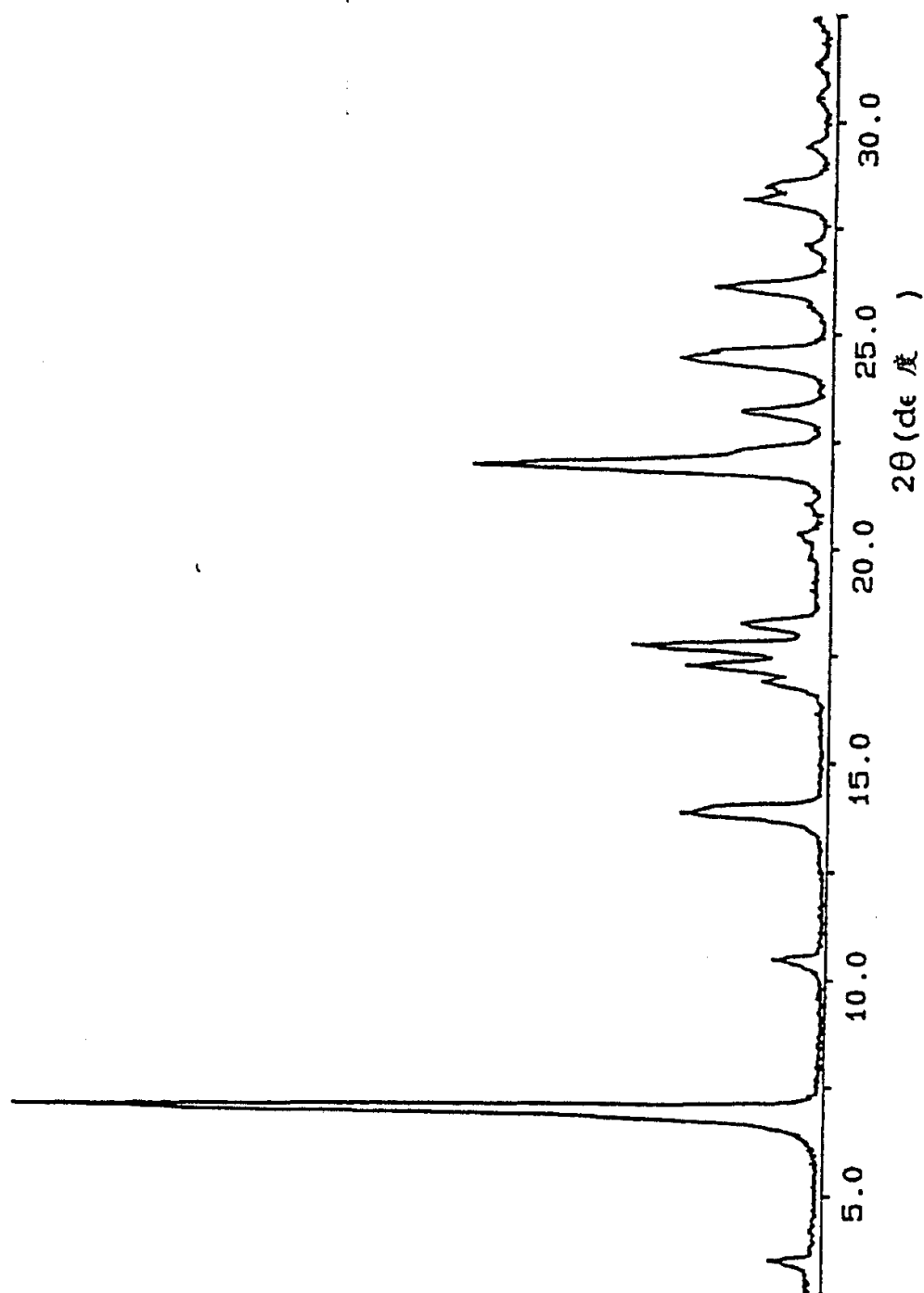


图 3

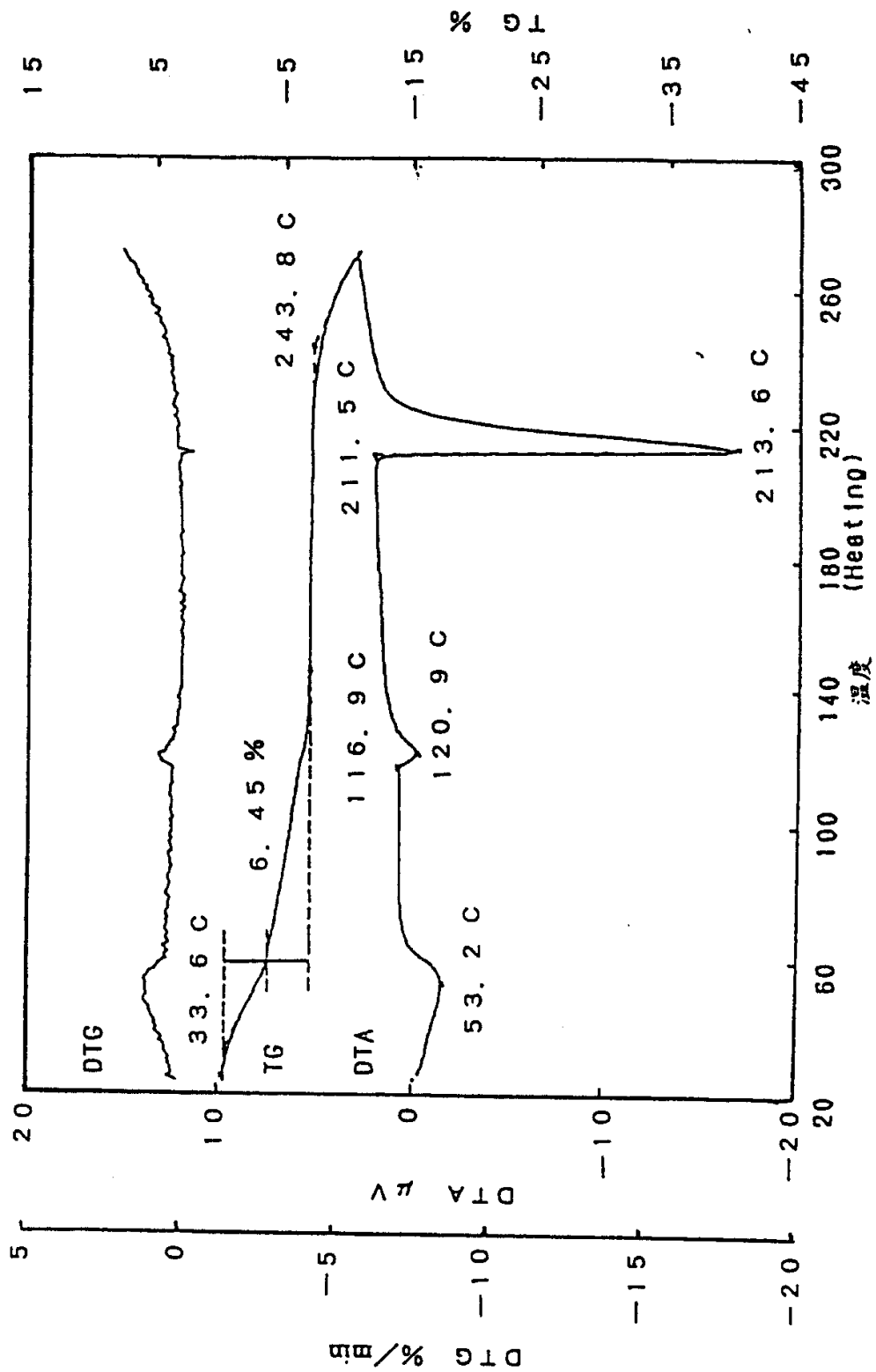


图 4

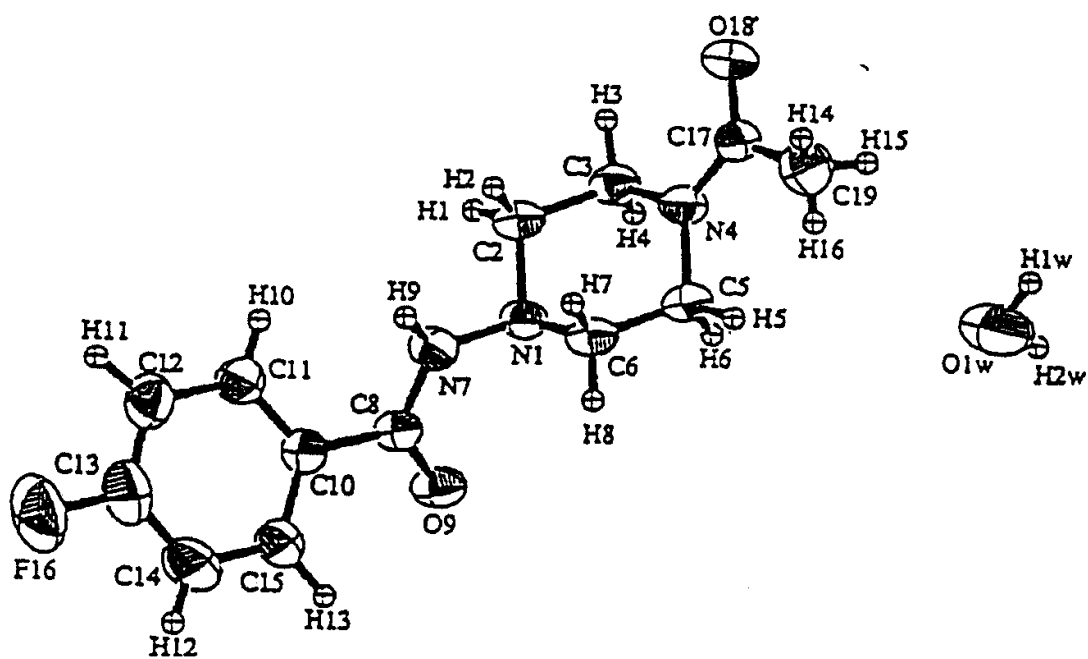


图 5

