



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201302702 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：101120546

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 07 日

(51)Int. Cl.：

C07D209/52 (2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2011/06/08

法國

11/01746

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：羅伯 尼可拉斯 ROBERT, NICOLAS (FR)；賴瑞史帝夫 尚 馬歇爾 LERESTIF, JEAN-MICHEL (FR)；賴庫夫 尚 皮耶 LECOUE, JEAN-PIERRE (FR)；葛拉 德 瑪立納 GAILLARD, MARINA (FR)；摩尼 羅伊克 (FR)；樂迪葉 菲利普 LETELLIER, PHILIPPE (FR)；伯耶特 馬修 BOIRET, MATHIEU (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：0 共 37 頁

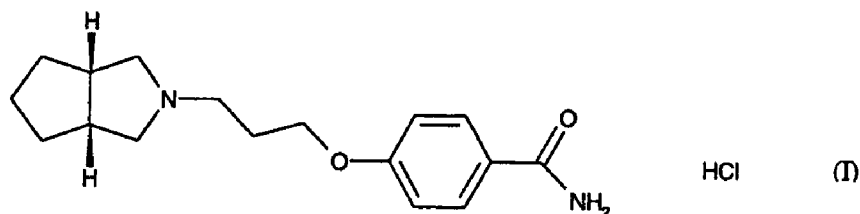
(54)名稱

4- { 3 - [順 - 六氫環戊 [C] 吡咯 - 2 (1 H) - 基] 丙氧基 } 苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形及其合成方法及含彼之醫藥組合物

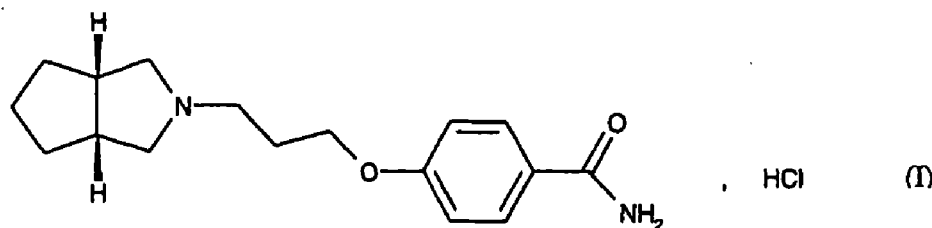
SYNTHESIS PROCESS, AND CRYSTALLINE FORM OF 4-{3-[CIS-HEXAHYDROCYCLOPENTA [C]PYRROL-2(1H)-YL]PROPOXY}BENZAMIDE HYDROCHLORIDE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT

(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：



之工業合成方法及晶形 I，亦及其相關游離鹼之晶形 I。本發明提供藥物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201302702 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：101120546

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 07 日

(51)Int. Cl.：

C07D209/52 (2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2011/06/08

法國

11/01746

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：羅伯 尼可拉斯 ROBERT, NICOLAS (FR)；賴瑞史帝夫 尚 馬歇爾 LERESTIF, JEAN-MICHEL (FR)；賴庫夫 尚 皮耶 LECOUBE, JEAN-PIERRE (FR)；葛拉 德 瑪立納 GAILLARD, MARINA (FR)；摩尼 羅伊克 (FR)；樂迪葉 菲利普 LETELLIER, PHILIPPE (FR)；伯耶特 馬修 BOIRET, MATHIEU (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：0 共 37 頁

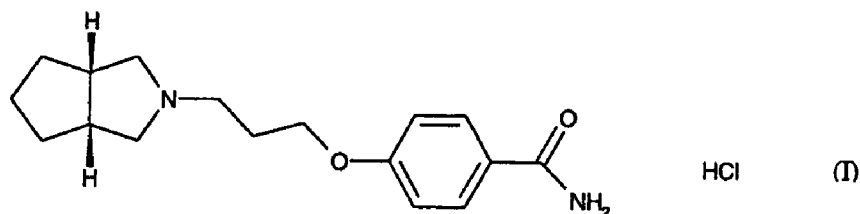
(54)名稱

4- { 3 - [順 - 六氫環戊 [C] 吡咯 - 2 (1 H) - 基] 丙氧基 } 苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形及其合成方法及含彼之醫藥組合物

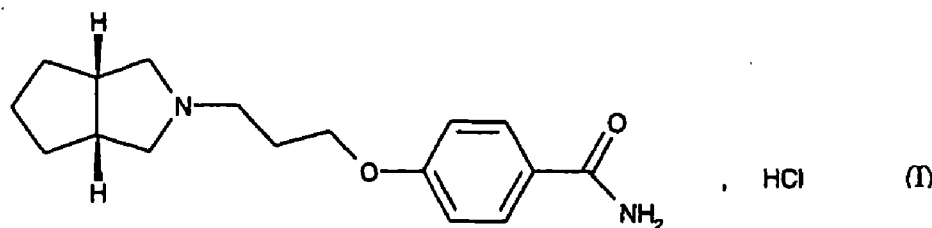
SYNTHESIS PROCESS, AND CRYSTALLINE FORM OF 4-{3-[CIS-HEXAHYDROCYCLOPENTA [C]PYRROL-2(1H)-YL]PROPOXY}BENZAMIDE HYDROCHLORIDE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT

(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：



之工業合成方法及晶形 I，亦及其相關游離鹼之晶形 I。本發明提供藥物。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101120546

※ 申請日：101.6.7

※IPC 分類：C07D 209/52 (2006.01)

G01N 23/20 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

4-{3-[順-六氫環戊[C]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形及

其合成方法及含彼之醫藥組合物

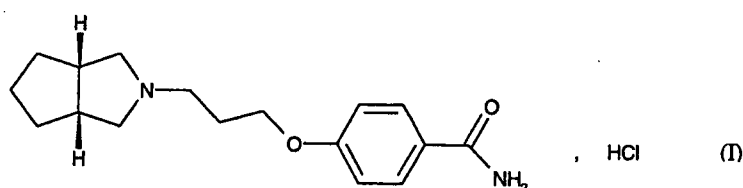
SYNTHESIS PROCESS, AND CRYSTALLINE FORM OF 4-{3-[CIS-
HEXAHYDROCYCLOPENTA[C]PYRROL-2(1H)-YL]PROPOXY}

BENZAMIDE HYDROCHLORIDE AND PHARMACEUTICAL

COMPOSITIONS CONTAINING IT

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物：

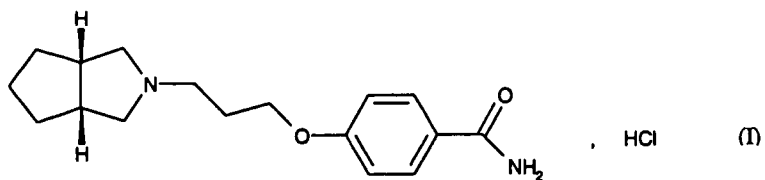


之工業合成方法及晶形I，亦及其相關游離鹼之晶形I。

本發明提供藥物。

三、英文發明摘要：

Industrial synthesis process for, and crystalline form I of, the compound of formula (I):



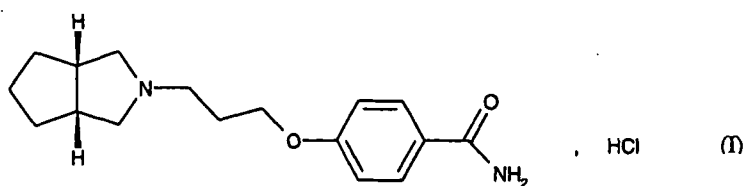
and also crystalline form I of the associated free base.

Medicaments

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

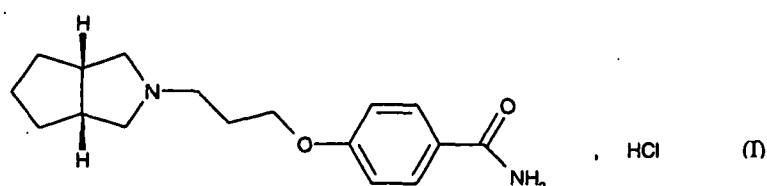
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種工業合成式(I)之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之方法：



本發明亦係關於4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I，及其製備方法，亦係關於含彼之醫藥組合物。

另外，式(I)化合物之游離鹼之晶形I亦係藉由本發明之方法得到，且形成本發明之組成部分，含彼之醫藥組合物亦為其組成部分。

【先前技術】

4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺與中樞組織胺激導性系統在活體內具有相互作用之特性。此等特性為其在中樞神經系統中提供活性，更尤其在治療與腦老化及神經退化性疾病相關之認知障礙中。

4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺及其草酸鹽形式之製備及其治療用途已描述於專利申請案WO 2005/089747中。

鑒於此化合物之醫藥價值，重要的是，能夠藉助可容易地轉化為工業規模之有效合成方法得到該化合物，以良好

的生產率生產4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽，且具有極佳純度。

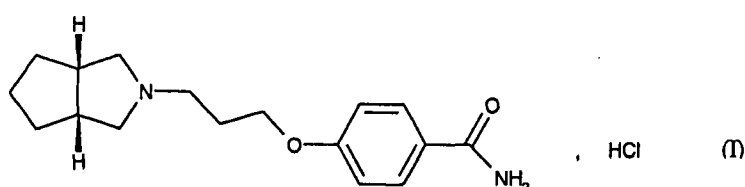
亦為重要的是，能夠得到4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之經良好界定、極佳地可再現的晶形，其具有富有價值之過濾特性，且易於調配。

專利申請案 WO2005/089747 描述自4-羥苯甲腈開始以三步驟得到4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺草酸鹽，在經歷O-烷基化反應後，與八氫環戊[c]吡咯型環系統偶聯，以形成4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲腈。最後使後者化合物進行鹼水解，以產生4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺，使其以草酸鹽形式結晶。此等三步驟之產率為46.6%。

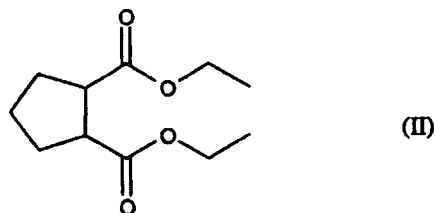
【發明內容】

本發明係關於一種新型工業合成方法，該方法生產從製藥的觀點看具有極佳純度之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽且從工業觀點看以高效生產。憑藉此方法可確保極低水平之遺傳毒性雜質，其與管理要求相容。

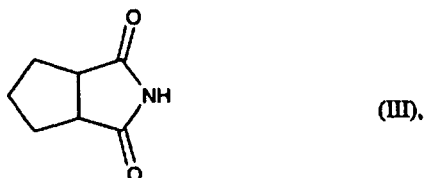
更具體言之，本發明係關於一種工業合成式(I)化合物之方法：



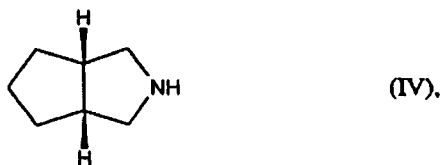
該方法之特徵為式(II)化合物：



與氨在高於100°C之溫度下反應，以形成式(III)化合物：

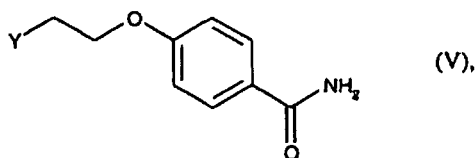


使其還原以產生式(IV)之雙環胺：



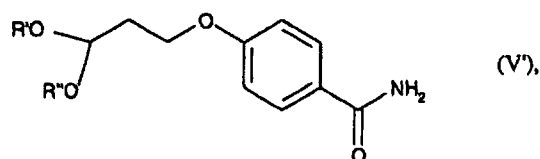
隨後，使後者化合物：

-在鹼性條件下於極性介質中與式(V)化合物進行偶聯反應，



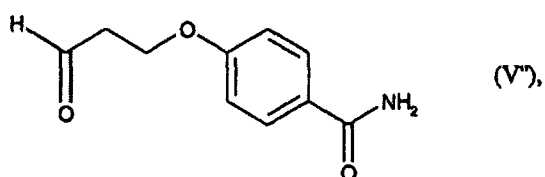
其中Y代表-CH₂-Hal，其中Hal為鹵素或基團-CH₂-OSO₂-R，其中R為(C₁-C₆)烷基基團或-C₆H₄-CH₃基團，

-或於酸性介質中與式(V')化合物進行還原胺化作用：



其中R'及R''獨立於彼此代表(C₁-C₆)烷基基團，或R'及R''一起形成基團-(CH₂)_n-，其中n=2-3，或基團R'及R''之一者代表氫原子，另一者代表(C₁-C₆)烷基基團，

-或與式(V'')化合物進行還原胺化作用：



以產生式(I)化合物之游離鹼，其置於HCl存在下，以形成式(I)化合物，使其以固體形式分離。

【實施方式】

在本發明之一項較佳實施例中，使在式(II)化合物與氨之反應結束時所得反應混合物進行熱解。正在論及之熱解較佳係在高於或等於200°C之溫度下進行，及更佳地在高於或等於280°C之溫度下進行。

有利地使式(III)化合物在氫及金屬或含金屬之觸媒存在下轉化為式(IV)化合物。

式(IV)化合物較佳為4-(3-氯丙氧基)苯甲醯胺。

式(IV)化合物與式(V)化合物之偶聯反應較佳係在碳酸鹽、胺或氫氧化物存在下進行。在較佳的碳酸鹽、胺及氫氧化物中，可提及碳酸鉀、碳酸鈉、三乙胺、吡啶、氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化鋰。甚至更佳地，式(IV)化合物與式(V)化合物之偶聯反應係在碳酸鉀或三乙胺存在下進行。此外，此反應有利地在一種由一種或多種選自水、醇、酮、醚、鹽胺、DMSO及乙腈之極性溶劑組成之極性介質中進行。較佳之醇為甲醇、乙醇、異丙醇及丁醇。較佳之溶劑亦包括酮中之丙酮及甲基乙基酮，醚中之四氫呋喃、甲基四氫呋喃及環戊基甲醚，亦及鹽胺中之*N*-甲基-2-吡咯啉酮。甚至更佳地，式(IV)化合物與式(V)化合物之偶聯反應係在水/乙腈混合物或水/異丙醇混合物中進行。

在式(IV)化合物與式(V')化合物之還原胺化作用(於酸性介質中)之情況中，後者較佳為4-(3,3-二乙氧基丙氧基)苯甲鹽胺。

而且，自式(I)化合物之游離鹼在HCl存在下形成鹽之步驟較佳發生於一種選自水、丙酮及醇之溶劑中。較佳之醇為甲醇、乙醇及異丙醇。就此鹽形成步驟，丙酮及異丙醇尤其更佳。

視情況地，將在鹽形成步驟結束時分離之式(I)化合物進行再結晶。

重要的是，強調此合成方法可以令人滿意之產量，以工

業規模僅得到化合物 4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺，而非其反式同系物。除此優勢外，其可使存在於批次中之遺傳毒性雜質(尤其 4-(3-氯丙氧基)苯甲醯胺)遠遠低於規定門檻。

式(V)化合物(其中 Y 代表基團 $-\text{CH}_2-\text{OSO}_2-\text{R}$ ，其中 R 為 (C_1-C_6) 烷基基團或 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ 基團)及式(V')化合物在合成式(I)化合物過程中為新穎且作為中間產物。式(V'')化合物在合成式(I)化合物過程中亦作為中間產物。

本發明亦係關於根據上述方法所得到之 4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形 I。此晶形為經良好界定的、絕對可再現的，且因此具有富有價值之過濾、乾燥、穩定性特性，且易於調配。

式(I)化合物之晶形 I 的特徵在於具有如下繞射線(布拉格(Bragg's)角 2θ ，以度數 $\pm 0.2^\circ$ 表示)之 X-射線粉末繞射圖： 16.97° 、 17.84° 、 18.90° 、 20.32° 、 23.87° 、 27.10° 、 27.86° 及 30.34° 。

更具體言之，4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形 I 的特徵進一步在於以下 X-射線粉末繞射圖，該 X-射線粉末繞射圖係使用具有 X'Celerator 偵測器之 PANalytical X'Pert ProMPD 繞射儀測定，且依據射線位置(布拉格(Bragg's)角 2θ ，以度數 $\pm 0.2^\circ$ 表示)及晶面間距 d (以 Å 表示)表示：

射線序號	角2- θ (度數)	晶面間距($\text{\AA}$)
1	16.97	5.219
2	17.84	4.967
3	18.90	4.690
4	20.32	4.366
5	23.87	3.724
6	27.10	3.288
7	27.86	3.200
8	30.34	2.943

除此之外，4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I已由拉曼光譜表徵。在如下位置發現顯著峰： 1676 cm^{-1} 、 1606 cm^{-1} 、 1564 cm^{-1} 、 1152 cm^{-1} 、 830 cm^{-1} 及 296 cm^{-1} 。

或者，4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I的特徵在於具有以上給出的8個顯著線之X-射線粉末繞射圖，亦及由在位置 1606 cm^{-1} 或 1676 cm^{-1} 具有顯著峰之拉曼光譜。

得到此晶形之優勢在於可以尤其快速且有效過濾，而且可以製備具有一致性且具再現性組合物的醫藥調配物，當彼等調配物用於口服投與時尤其有利。而且4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I具有引人注意之速溶特性。

由此得到之晶形足夠穩定，因此不需要溫度、光線、濕度或含氧量之特殊要求即可延長儲存期限。更具體言之，

已發現4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I在以下條件下，在長達18個月期間極其穩定：

-25°C，濕度60%，雙層聚乙烯袋，

-30°C，濕度65%，雙層聚乙烯袋，

-30°C，濕度85%，雙層聚乙烯袋。

本發明之另一態樣係關於根據上述方法所得到之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺之游離鹼之晶形I。此晶形係經良好界定，且具有極佳再現性。在上述式(I)之鹽酸鹽之合成方法過程中得到此晶形並分離時，可清除存在於批料中之很大比例之遺傳毒性雜質。

式(I)化合物之游離鹼之晶形I的特徵在於其X-射線粉末繞射圖具有以下繞射線(布拉格(Bragg's)角 2θ ，以度數 $\pm 0.2^\circ$ 表示)： 6.25° 、 12.55° 、 17.74° 、 18.19° 、 19.43° 、 20.72° 、 21.00° 、 23.50° 及 27.00° 。

更具體言之，4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺之游離鹼之晶形I的特徵進一步在於以下X-射線粉末繞射圖，其中該X-射線粉末繞射圖係使用具有X'Celerator偵測器之PANalytical X'Pert Pro MPD繞射儀測定，且依據射線位置(布拉格(Bragg's)角 2θ ，以度數 $\pm 0.2^\circ$ 表示)及晶面間距 d (以Å表示)表示：

射線序號	角2- θ (度數)	晶面間距($\text{\AA}$)
1	6.25	14.131
2	12.55	7.049
3	17.74	4.997
4	18.19	4.873
5	19.43	4.565
6	20.72	4.284
7	21.00	4.226
8	23.50	3.782
9	27.00	3.297

此外，4-{3-[順-六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺之游離鹼之晶形I已由拉曼光譜表徵。在如下位置發現顯著峰：292 cm^{-1} 、618 cm^{-1} 、1045 cm^{-1} 、1483 cm^{-1} 、1568 cm^{-1} 、1683 cm^{-1} 。

或者，4-{3-[順-六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺之游離鹼之晶形I的特徵在於具有以上給出的9個顯著線之X-射線粉末繞射圖，亦及由在位置1683 cm^{-1} 具有顯著峰之拉曼光譜。

最後，4-{3-[順-六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺之游離鹼之晶形I亦已由固態NMR光譜表徵。在112.2 ppm、119.2 ppm、127.2 ppm、128.6 ppm、132.4 ppm、162.2 ppm及173.2 ppm處發現顯著峰。更確切言之， ^{13}C CP/MAS (交叉極化魔角旋轉)光譜具有以下峰(以 $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 表示)：

峰序號	化學位移(ppm)	峰序號	化學位移(ppm)
1	173.2	10	59.7
2	162.2	11	52.1
3	132.4	12	44.5
4	128.6	13	42.8
5	127.2	14	31.5
6	119.2	15	30.8
7	112.2	16	30.2
8	67.1	17	26.2
9	64.0		

4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I亦及其游離鹼之晶形I之藥理研究顯示對中樞神經系統之明顯活性，使其可在治療與腦老化及神經退化性疾病相關之認知及心理-行為障礙，亦及在治療情感障礙、注意力缺陷過動症候群、肥胖及疼痛中發揮作用。更特別標的之神經退化性疾病為阿茲海默氏病、帕金森氏症、皮克氏症(Pick's disease)、柯索考夫症(Korsakoff's disease)、路易體癡呆、額葉及皮質下癡呆、額顳葉型癡呆及血管性癡呆。

本發明亦係關於包括作為活性成份之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I或其游離鹼之晶形I，連同一種或多種合適之無毒惰性賦形劑之醫藥組合物。在根據本發明之醫藥組合物中，更尤其提及彼等適用於口服、非經腸(靜脈內或皮下)或鼻投藥、錠劑或糖衣藥丸(dragées)、粒劑、舌下錠劑、膠囊、含片、栓

劑、乳膏、軟膏、皮用凝膠(dermal gel)、可注射製劑、可飲用懸浮液及口嚼錠之醫藥組合物。

有效劑量可根據病症之性質及嚴重性、投與途徑亦及患者之年齡及體重而加以變化。該有效劑量在每天一次或多次投與1 mg至100 mg之間變化。較佳地，4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I係以2 mg、5 mg及20 mg (或，即2.25 mg、5.63 mg及22.52 mg鹽酸鹽)之日劑量(以游離鹼當量表示)投與。

下列實例說明本發明。

製備1：4-(3-氯丙氧基)苯甲醯胺

將10.5 kg 4-羥苯甲醯胺、10.58 kg碳酸鉀及83 kg乙腈引入反應器中。攪拌混合物，然後添加24.14 Kg 1-溴-3-氯丙烷溶液。將混合物加熱回流4小時。在熱狀態下添加水(105 L)，然後冷卻混合物至5°C並過濾。用水清洗濾餅，接著用乙腈清洗。得到粉末形式之標題產物，產率為82%。

熔點：144°C

製備2：4-(3-氧基丙氧基)苯甲醯胺

步驟A：4-(3,3-二乙氧基丙氧基)苯甲醯胺

將500 mg 4-羥苯甲醯胺、1.51 g碳酸鉀、10 mL DMF及730 mg 3-氯-1,1-二乙氧丙烷添加至燒瓶中。使反應混合物在100°C下攪拌18小時，然後添加5 ml水。用乙酸乙酯萃取水相，然後收集有機相，用水清洗並在減壓下濃縮。得到粉末形式之產物，產率為89%，及化學純度為95%。

熔點：108°C

步驟B：4-(3-氧基丙氧基)苯甲醯胺

將於步驟A中所得5 g產物、100 ml THF及94 ml 1N鹽酸溶液添加至燒瓶中。在環境溫度下攪拌混合物1小時。用二氯甲烷萃取水相，然後在減壓下濃縮有機相。得到固體形式之產物，產率為96%，及化學純度為95%。

實例1：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽

步驟A：四氫環戊[c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

將1 kg的1,2-二甲酸乙酯環戊烷及1.02 kg的27%氨加載至高壓釜中。在高壓釜中將反應混合物在130°C之溫度下加熱至少4小時。在冷卻至60°C及減壓後，進行溶劑蒸發。然後使殘餘物在280°C下進行熱解1小時。藉由在200°C之溫度下於真空(4-12毫巴)中蒸餾而純化醯亞胺。分離後，得到標題產物，產率為96%。

熔點：89°C

步驟B：順-八氫環戊[c]吡咯

將1 kg步驟A之醯亞胺、250 g亞鉻酸銅及2 L二噁烷加載至反應器中。在265°C之溫度下及在205巴之氫壓下攪拌反應混合物直至氫被完全吸收。反應器冷卻後，濾去觸媒。

將氫化液加載至分離器中，然後添加0.37 L水。藉由添加96%硫酸將pH調整至小於3。將較低水相移去。添加2.5 L水後，藉由共沸蒸餾移除殘留二噁烷，同時監控折射率。然後藉由添加30%氫氧化鈉溶液將pH升至13。藉由與

水共沸蒸餾純化標題產物，以得到30重量%溶液，產率為83%。

步驟C：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺

將13.35 Kg根據製備1所得之4-(3-氯丙氧基)苯甲醯胺、10.33 Kg碳酸鉀及168 Kg乙腈引入反應器中。攪拌混合物。然後添加34.74 Kg含順-八氫環戊[c]吡咯之30%性溶液、26.7 L水。將反應混合物加熱回流直至所有起始物質皆消耗。然後添加水(13.3 L)。將混合物冷卻5°C，然後過濾並用水清洗。得到固體形式之標題產物，產率為81%，及化學純度為96%。

¹H NMR: δ (600.13 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7.82 (d, 2H, J=9.0 Hz); 7.79 (bs, 1H); 7.14 (bs, 1H); 6.95 (d, 2H, J=9.0 Hz); 4.06 (t, 2H, J=6.5 Hz); 2.57 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 2.44 (bt, 2H, J=6.5 Hz); 2.14 (bd, 2H, J=7.5 Hz); 1.86 (qt, 2H, J=6.5 Hz); 1.65-1.55 (m, 3H); 1.45-1.38 (m, 1H); 1.37-1.30 (m, 2H)

其中 bs：寬單線態； bd：寬雙線態； bt：寬三線態

由此所形成之產物之鑒定，使用實例6至8中所提供的技術，證實得到游離鹼之晶形I。

步驟D：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽

將14.69 Kg 4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺及122 L水引入反應器中。亦製備6.81 Kg 37%鹽

酸於11.54 L水中之溶液。將13.75 Kg該酸性溶液添加至反應器中。在環境溫度下攪拌混合物1小時，然後在60℃下攪拌1小時30分鐘。以熱狀態過濾懸浮液，然後用水沖洗過濾器。然後對濾液進行溶劑轉換，保持體積不變，以得到比例為9/1之異丙醇/水。在0℃下分離產物，並用異丙醇清洗所得沈澱物。最終得到標題產物，產率為89%，及化學純度大於99%。

由此所形成之產物之鑒定，使用實例4至5中所提供的技術，證實得到鹽酸鹽之晶形I。

步驟E：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲
鹽胺鹽酸鹽

使步驟D中所得之鹽酸鹽自異丙醇(264 kg)及水(37.4 L)之混合物中再結晶。將混合物加熱回流45分鐘。以熱狀態過濾溶液，然後用異丙醇沖洗。接著在55℃下開始結晶。使混合物保持在該溫度下40分鐘，然後冷卻至0℃。若干小時後，藉由過濾分離產物。用異丙醇清洗後，得到粉末形式之標題產物，產率為93%，及化學純度大於99%。

熔點：213至215℃

使用實例4至5中所提供的技術鑒定由此所形成之產物，證實得到鹽酸鹽之晶形I。

實例2：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲
鹽胺鹽酸鹽

步驟A：四氫環戊[c]吡咯-1,3(2*H*,3*aH*)-二酮

與實例1之步驟A中所描述之製程相同。

步驟B：順-八氫環戊[c]吡咯

與實例1之步驟B中所描述之製程相同。

步驟C：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺

將 15.2 Kg 4-(3-氯丙氧基)苯甲醯胺、40.28 Kg 含順-八氫環戊[c]吡咯之30%水溶液、63.84 kg 水、21.48 kg 異丙醇及 14.39 kg 三乙胺引入反應器中。攪拌反應混合物並加熱回流直至所用起始物質皆消耗。將反應混合物冷卻 20°C，然後過濾並用異丙醇及水之混合物清洗。得到粉末形式之產物，產率為 83%，及化學純度為 97%。

¹H NMR: δ (600.13 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7.82 (d, 2H, J=9.0 Hz); 7.79 (bs, 1H); 7.14 (bs, 1H); 6.95 (d, 2H, J=9.0 Hz); 4.06 (t, 2H, J=6.5 Hz); 2.57 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 2.44 (bt, 2H, J=6.5 Hz); 2.14 (bd, 2H, J=7.5 Hz); 1.86 (qt, 2H, J=6.5 Hz); 1.65-1.55 (m, 3H); 1.45-1.38 (m, 1H); 1.37-1.30 (m, 2H)

其中 *bs*：寬單線態；*bd*：寬雙線態；*bt*：寬三線態

由此所形成之產物之鑑定，使用實例6至8中所提供的技術，證實得到游離鹼之晶形I。

步驟D：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽

將 16.49 Kg 4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺、16.36 kg 丙酮、6.76 kg 濃鹽酸水溶液及 18.96 kg 水引入反應器中。在 50°C 下攪拌並加熱混合物 1 小時。

然後將混合物以熱狀態過濾至含 57.67 kg 丙酮及 1.65 kg 水之第二反應器中。然後使混合物回流並加入 73.32 kg 丙酮。回流持續 10 分鐘，然後冷卻至 0°C。過濾產物並用丙酮清洗所得固體。得到粉末形式之產物，產率為 85%，及化學純度大於 99%。

由此所形成之產物之鑒定，使用實例 4 至 5 中所提供的技術，證實得到鹽酸鹽之晶形 I。

**實例 3：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲
醯胺鹽酸鹽**

步驟 A：四氫環戊[c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮

與實例 1 之步驟 A 中所描述之製程相同。

步驟 B：順-八氫環戊[c]吡咯

與實例 1 之步驟 B 中所描述之製程相同。

步驟 C：順-八氫環戊[c]吡咯鹽酸鹽

於燒瓶中將 2 g 順-八氫環戊[c]吡咯溶解於 10 ml 乙醇中。將溶液冷卻至至 0°C，及然後加入 1.64 ml 濃鹽酸溶液 (11M)。在 20°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘，然後在減壓下濃縮。在 0°C 下於甲基第三丁基醚中攪拌反應混合物。藉由過濾分離固體形式之產物，產率為 83%，及化學純度為 99%。

熔點：126°C

**步驟 D：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲
醯胺鹽酸鹽**

將 915 mg 步驟 C 中所得之產物、1.65 g 三乙醯氧基硼氫

化鈉、45 ml THF及7.5 ml原甲酸三甲酯添加至反應器中。然後添加1 g製備2中所得之化合物。在40°C下加熱反應混合物50分鐘，然後冷卻至環境溫度。然後添加NaHCO₃飽和溶液。用乙酸乙酯萃取水相，然後合併有機相並用水清洗。於MgSO₄上乾燥有機相，過濾並在減壓下濃縮。在鹽酸存在下將殘餘物懸浮於異丙醇/水混合物中。在40°C下加熱反應混合物，然後冷卻至5°C。藉由過濾分離固體形式之產物，產率為33%，及化學純度為98%。

由此所形成之產物之鑒定，使用實例4至5中所提供的技術，證實得到鹽酸鹽之晶形I。

**實例4：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲
鹽胺鹽酸鹽之晶形I**

在含有2個不鏽鋼球之25-ml不鏽鋼罐中，於100 μL無水乙醇/200 mg活性成份存在下以30 Hz研磨根據實例1至3之一者中所描述之製程所得之樣品30秒，然後記錄X-射線繞射圖。

使用具有X'Celerator偵測器之PANalytical X'Pert Pro MPD繞射儀在以下條件下記錄數據：

- 電壓45 kV，電流40 mA，
- 座架：θ/θ，
- 陽極：銅，
- K α-1波長：1.54060 Å，
- K α-2波長：1.54443 Å，
- K α-2/K α-1比：0.5

- 測定模式：自 3° 至 55° 連續測量 (布拉格 (Bragg's) 角 2θ)，增量為 0.017° ，
- 每步驟測量時間：35.53 s。

由此得到之 4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基} 苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形 I 之 X-射線粉末繞射圖係依據射線位置 (布拉格 (Bragg's) 角 2θ ，以度數 $\pm 0.2^\circ$ 表示)、晶面間距 (以 Å 表示) 及相對強度 (表示為相對最高強度線之百分比) 表示。將顯著線整理於下表中：

射線序號	角 2θ (度數)	晶面間距 (Å)	相對強度 (%)
1	16.97	5.219	9.7
2	17.84	4.967	21.6
3	18.90	4.690	100
4	20.32	4.366	41.8
5	23.87	3.724	15.4
6	27.10	3.288	44.7
7	27.86	3.200	6.6
8	30.34	2.943	21.7

由此測量以下參數：

- 單斜晶晶胞，
- 晶胞參數： $a=10.6621 \text{ Å}$ ， $b=10.4945 \text{ Å}$ ， $c=15.6542 \text{ Å}$ ， $\beta=101.949^\circ$
- 空間群： $P 1 2_1/c 1 (14)$
- 含於晶胞之分子數量：4
- 晶胞體積： $V_{\text{晶胞}}=1713.637 \text{ Å}^3$

- 密度： $d=1.2590 \text{ g/cm}^3$ 。

**實例 5：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲
醯胺鹽酸鹽之晶形 I**

4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形 I 係由拉曼光譜表徵。使用 CCD 偵測器以反射模式 (PerkinElmer) 及傳輸模式 (鈷) 記錄光譜，雷射焦點分別為 785 nm 及 830 nm。波長轉換取決於材料且為該材料之特徵，此允許分析所研究樣品之化學成分及分子排列。取得光譜：

- 反射模式，雷射功率 400 mW，光斑尺寸 100 μm ，5 秒之五次曝露及 2 cm^{-1} 之光譜分辨率，
- 傳輸模式，雷射功率 650 mW，光斑尺寸 4 mm，3 秒之二十次曝露及 2 cm^{-1} 之光譜分辨率

所探查之光譜範圍為 0 至 3278 cm^{-1} (反射模式) 及 37 至 2400 cm^{-1} (傳輸模式)。

在以下位置發現顯著峰： 1676 cm^{-1} 、 1606 cm^{-1} 、 1564 cm^{-1} 、 1152 cm^{-1} 、 830 cm^{-1} 及 296 cm^{-1} 。

**實例 6：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲
醯胺之游離鹼之晶形 I**

使用具有 X'Celerator 偵測器之 PANalytical X'Pert Pro MPD 繞射儀在以下條件下記錄數據：

- 電壓 45 kV，電流 40 mA，
- 座架： θ/θ ，
- 陽極：銅，

- K α -1波長：1.54060 Å，
- K α -2波長：1.54443 Å，
- K α -2/K α -1比：0.5
- 測定模式：自3°至55°連續測量(布拉格(Bragg's)角2 θ)，增量為0.017°，
- 每步驟測量時間：35.53 s。

根據實例1至3之一者的方法所得到之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺之游離鹼之晶形I之X-射線粉末繞射圖係依據射線位置(布拉格(Bragg's)角2 θ ，以度數 $\pm 0.2^\circ$ 表示)、晶面間距(以Å表示)及相對強度(表示為相對最高強度線之百分比)表示。將顯著線整理於下表中：

射線序號	角2- θ (度數)	晶面間距(Å)	相對強度(%)
1	6.25	14.131	6.6
2	12.55	7.049	16.3
3	17.74	4.997	100
4	18.19	4.873	7.3
5	19.43	4.565	13.3
6	20.72	4.284	32.2
7	21.00	4.226	7.7
8	23.50	3.782	51.4
9	27.00	3.297	5.9

實例7：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺之游離鹼之晶形I

4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺之

游離鹼之晶形 I 係由拉曼光譜表徵。使用 CCD 偵測器以傳輸模式(鈷)記錄光譜，雷射焦點為 830 nm。波長轉換取決於材料且為該材料之特徵，此允許分析所研究樣品之化學成分及分子排列。取得光譜：雷射功率 650 mW，光斑尺寸 4 mm，0.9 秒之二十次曝露及 2 cm^{-1} 之光譜分辨率。所探查之光譜範圍 37 至 2400 cm^{-1} 。

在以下位置發現顯著峰： 292 cm^{-1} 、 618 cm^{-1} 、 1045 cm^{-1} 、 1483 cm^{-1} 、 1568 cm^{-1} 、 1683 cm^{-1} 。

**實例 8：4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲
鹽胺之游離鹼之晶形 I**

4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲鹽胺之游離鹼之晶形 I 亦係由固態 NMR 光譜表徵。在環境溫度下使用具有 4-mm CP/MAS SB VTN 型探針之 Bruker SB Avance 光譜儀在以下條件下記錄固態 ^{13}C NMR 光譜：

- 頻率：125.76 MHz，
- 光譜寬度：40 kHz，
- 魔角旋轉速率：13 kHz，
- 脈衝程序：具有 SPINAL64 去耦之交叉極化(去耦功率 80 kHz)，
- 循環延遲：10 s，
- 收集時間：47 ms，
- 接觸時間：4 ms，
- 掃描次數：4096。

將由此得到之光譜參考相對於金剛烷樣品。

將所檢測之峰整理於下表中(以 ppm ± 0.2 ppm 表示)：

峰序號	化學位移(ppm)	峰序號	化學位移(ppm)
1	173.2	10	59.7
2	162.2	11	52.1
3	132.4	12	44.5
4	128.6	13	42.8
5	127.2	14	31.5
6	119.2	15	30.8
7	112.2	16	30.2
8	67.1	17	26.2
9	64.0		

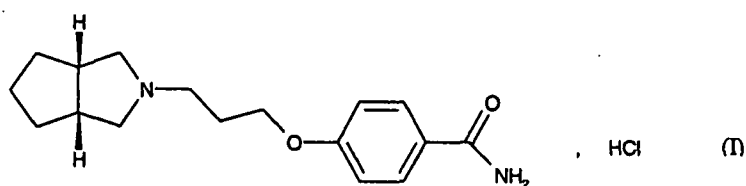
實例 9：醫藥組合物

用於製備 1000 個各含 5 mg 活性成份之錠劑之配方(以當量鹼表示)：

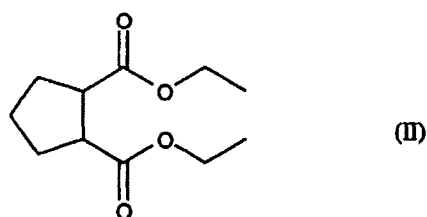
實例 1 之化合物(以當量鹼表示).....	5 g
玉米澱粉	20 g
麥芽糊精	7.5 g
膠體二氧化矽	0.2 g
羧甲基澱粉鈉	3 g
硬脂酸鎂	1 g
乳糖	65 g

七、申請專利範圍：

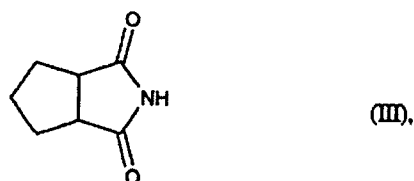
1. 一種工業合成式(I)化合物之方法：



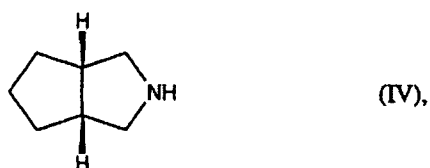
該方法之特徵為由式(II)化合物：



與氨在高於100℃之溫度下反應，以形成式(III)化合物：



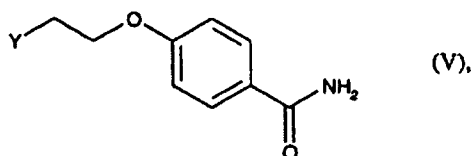
使其還原以產生式(IV)之雙環胺：



隨後，使後者化合物：

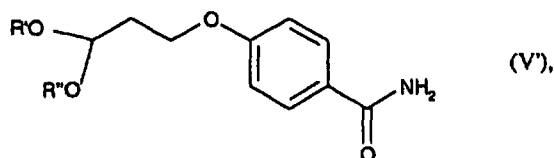
-在鹼性條件下，於極性介質中，與式(V)化合物進行

偶聯反應：



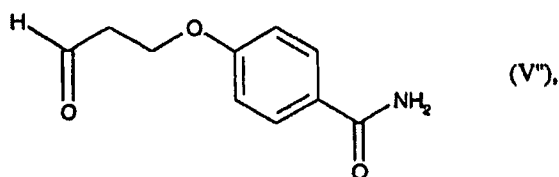
其中 Y 代表 $-\text{CH}_2-\text{Hal}$ ，其中 Hal 為鹵素或基團 $-\text{CH}_2-\text{OSO}_2-$ R，其中 R 為 (C_1-C_6) 烷基基團或 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ 基團，

-或於酸性介質中與式 (V') 化合物進行還原胺化作用：



其中 R' 及 R'' 獨立於彼此代表 (C_1-C_6) 烷基基團，或 R' 及 R'' 一起形成基團 $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 $n=2-3$ ，或基團 R' 及 R'' 之一者代表氫原子，另一者代表 (C_1-C_6) 烷基基團，

-或與式 (V'') 化合物進行還原胺化作用：

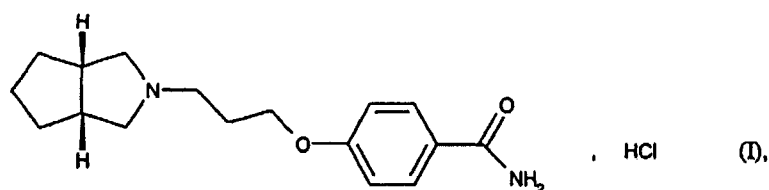


以產生式 (I) 化合物之游離鹼，其置於 HCl 存在下，以形成式 (I) 化合物，以固體形式分離。

2. 如請求項 1 之合成式 (I) 化合物之方法，其中使在式 (II) 化合物與氨之反應結束時所得反應混合物進行熱解。

3. 如請求項2之合成式(I)化合物之方法，其中該熱解宜在高於或等於200℃之溫度下進行。
4. 如請求項2之合成式(I)化合物之方法，其中該熱解宜在高於或等於280℃之溫度下進行。
5. 如請求項1之合成式(I)化合物之方法，其中式(III)化合物轉化為式(IV)化合物係在氫及金屬或含金屬之觸媒存在下進行。
6. 如請求項1之合成式(I)化合物之方法，其中該式(V)化合物為4-(3-氯丙氧基)苯甲醯胺。
7. 如請求項1之合成式(I)化合物之方法，其中該式(IV)化合物與式(V)化合物之偶聯反應係在碳酸鹽、胺或氫氧化物存在下進行。
8. 如請求項1之合成式(I)化合物之方法，其中該式(IV)化合物與式(V)化合物之偶聯反應係在碳酸鉀或三乙胺存在下進行。
9. 如請求項1之合成式(I)化合物之方法，其中式(IV)化合物與式(V)化合物之偶聯反應係在由一種或多種選自水、醇、酮、醚、醯胺、DMSO及乙腈之極性溶劑組成之極性介質中進行。
10. 如請求項1之合成式(I)化合物之方法，其中式(IV)化合物與式(V)化合物之偶聯反應係在水/乙腈混合物或水/異丙醇混合物中進行。
11. 如請求項1之合成式(I)化合物之方法，其中在HCl存在下形成鹽之步驟係在選自水、丙酮及醇之溶劑中進行。

12. 如請求項1之合成式(I)化合物之方法，其中在HCl存在下形成鹽之步驟係在丙酮或異丙醇中進行。
13. 如請求項1至6中之一項之合成式(I)化合物之方法，其中使該式(I)化合物進行再結晶。
14. 一種如請求項1之式(V)化合物，其中Y代表基團-CH₂-OSO₂-R，其中R為(C₁-C₆)烷基基團或-C₆H₄-CH₃基團，其作為合成式(I)化合物之中間產物。
15. 一種以如請求項1或14之式(V)化合物於合成式(I)化合物上之用途。
16. 一種如請求項1之式(V')化合物，其作為合成式(I)化合物之中間產物。
17. 如請求項16之式(V')化合物，其為4-(3,3-二乙氧基丙氧基)苯甲醯胺。
18. 一種以如請求項16或17之式(V')化合物於合成式(I)化合物上之用途。
19. 一種以如請求項1之式(V'')化合物於合成式(I)化合物上之用途。
20. 一種如請求項1之式(I)化合物之晶形I：



其中X-射線粉末繞射圖具有如下繞射線(布拉格(Bragg's)角 2θ ，以度數 $\pm 0.2^\circ$ 表示)： 16.97° 、 17.84° 、 18.90° 、

20.32°、23.87°、27.10°、27.86°及30.34°。

21. 如請求項20之式(I)化合物之晶形I，其中以下X-射線粉末繞射圖係使用具有X'Celerator偵測器之PANalytical X'Pert Pro MPD繞射儀測定，且以射線位置(布拉格(Bragg's)角 2θ ，以度數 $\pm 0.2^\circ$ 表示)及晶面間距 d (以Å表示)表示：

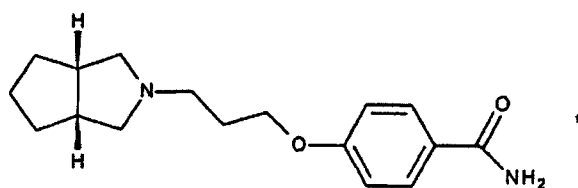
射線序號	角 2θ (度數)	晶面間距(Å)
1	16.97	5.219
2	17.84	4.967
3	18.90	4.690
4	20.32	4.366
5	23.87	3.724
6	27.10	3.288
7	27.86	3.200
8	30.34	2.943

22. 如請求項20或21之式(I)化合物之晶形I，其中拉曼光譜在位置 1606 cm^{-1} 或 1676 cm^{-1} 具有顯著峰。
23. 如請求項20至22中之一項之式(I)化合物之晶形I，其中拉曼光譜在位置 1676 cm^{-1} 、 1606 cm^{-1} 、 1564 cm^{-1} 、 1152 cm^{-1} 、 830 cm^{-1} 及 296 cm^{-1} 具有顯著峰。
24. 一種醫藥組合物，其包括作為活性成份之如請求項20至23中之一項之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I，與一種或多種醫藥上可接受之無毒惰性載劑組合。
25. 如請求項24之醫藥組合物，其係用於治療與腦老化及神

經退化性疾病相關之認知及心理-行為障礙，亦及治療情感障礙、注意力缺陷過動症候群、肥胖及疼痛。

26. 如請求項24之醫藥組合物，其係用於治療與阿茲海默氏病、帕金森氏症、皮克氏症(Pick's disease)、科索考夫症(Korsakoff's disease)、路易體癡呆、額葉及皮質下癡呆、額顳葉型癡呆及血管性癡呆相關之認知及心理-行為障礙。
27. 一種如請求項20至23中之一項之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I之用途，其係用於製備治療組織胺激導性系統障礙之藥物。
28. 一種如請求項20至23中之一項之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I之用途，其係用於製備欲治療與腦老化及神經退化性疾病相關之認知及心理-行為障礙，亦及治療情感障礙、注意力缺陷過動症候群、肥胖及疼痛之藥物。
29. 一種如請求項20至23中之一項之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I之用途，其係用於製備欲治療與阿茲海默氏病、帕金森氏症、皮克氏症(Pick's disease)、科索考夫症(Korsakoff's disease)、路易體癡呆、額葉及皮質下癡呆、額顳葉型癡呆及血管性癡呆相關之認知及心理-行為障礙之藥物。
30. 如請求項20至23中之一項之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I，其係用於治療組織胺激導性系統障礙。

31. 如請求項20至23中之一項之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I，其係用於治療與腦老化及神經退化性疾病相關之認知及心理-行為障礙，亦及治療情感障礙、注意力缺陷過動症候群、肥胖及疼痛。
32. 如請求項20至23中之一項之4-{3-[順-六氫環戊[c]吡咯-2(1*H*)-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽之晶形I，其係用於治療與阿茲海默氏病、帕金森氏症、皮克氏症(Pick's disease)、科索考夫症(Korsakoff's disease)、路易體癡呆、額葉及皮質下癡呆、額顳葉型癡呆及血管性癡呆相關之認知及心理-行為障礙。
33. 一種如請求項1之式(I)化合物之游離鹼之晶形I，



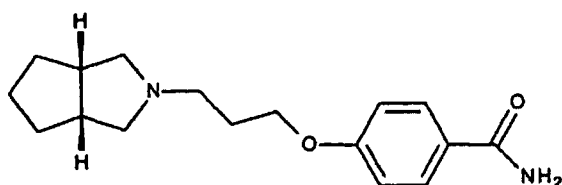
- 其中X-射線粉末繞射圖具有以下繞射線(布拉格(Bragg's)角 2θ ，以度數 $\pm 0.2^\circ$ 表示)： 6.25° 、 12.55° 、 17.74° 、 18.19° 、 19.43° 、 20.72° 、 21.00° 、 23.50° 及 27.00° 。
34. 如請求項33之式(I)化合物之游離鹼之晶形I，其中以下X-射線粉末繞射圖係由具有X'Celerator偵測器之PANalytical X'Pert Pro MPD繞射儀測定，且依據射線位置(布拉格(Bragg's)角 2θ ，以度數 $\pm 0.2^\circ$ 表示)及晶面間距 d (以Å表示)表示：

射線序號	角2-θ(度數)	晶面間距(Å)
1	6.25	14.131
2	12.55	7.049
3	17.74	4.997
4	18.19	4.873
5	19.43	4.565
6	20.72	4.284
7	21.00	4.226
8	23.50	3.782
9	27.00	3.297

35. 如請求項33或34之式(I)化合物之游離鹼之晶形I，其中拉曼光譜在位置 1683 cm^{-1} 具有顯著峰。

36. 如請求項33至35中之一項之式(I)化合物之游離鹼之晶形I，其中拉曼光譜在位置 292 cm^{-1} 、 618 cm^{-1} 、 1045 cm^{-1} 、 1483 cm^{-1} 、 1568 cm^{-1} 、 1683 cm^{-1} 具有顯著峰。

37. 一種如請求項1之式(I)化合物之游離鹼之晶形I，



其中固態 ^{13}C CP/MAS NMR光譜具有以下峰(以 $\text{ppm} \pm 0.2$ ppm表示): 112.2 ppm 、 119.2 ppm 、 127.2 ppm 、 128.6 ppm 、 132.4 ppm 、 162.2 ppm 及 173.2 ppm 。

38. 如請求項37之式(I)化合物之游離鹼之晶形I，其中固態 ^{13}C CP/MAS NMR光譜具有以下峰(以 $\text{ppm} \pm 0.2\text{ ppm}$ 表

示)：

峰序號	化學位移(ppm)	峰序號	化學位移(ppm)
1	173.2	10	59.7
2	162.2	11	52.1
3	132.4	12	44.5
4	128.6	13	42.8
5	127.2	14	31.5
6	119.2	15	30.8
7	112.2	16	30.2
8	67.1	17	26.2
9	64.0		

39. 一種醫藥組合物，其包括作為活性成份之如請求項33至38中之一項之式(I)化合物之游離鹼之晶形I，與一種或多種醫藥上可接受之無毒惰性載劑組合。
40. 如請求項39之醫藥組合物，其係用於治療與腦老化及神經退化性疾病相關之認知及心理-行為障礙，亦及治療情感障礙、注意力缺陷過動症候群、肥胖及疼痛。
41. 如請求項39之醫藥組合物，其係用於治療與阿茲海默氏病、帕金森氏症、皮克氏症(Pick's disease)、科索考夫症(Korsakoff's disease)、路易體癡呆、額葉及皮質下癡呆、額顳葉型癡呆及血管性癡呆相關之認知及心理-行為障礙。
42. 一種如請求項33至38中之一項之式(I)化合物之游離鹼之晶形I之用途，其係用於製備治療組織胺激導性系統障礙之藥物。

43. 一種如請求項33至38中之一項之式(I)化合物之游離鹼之晶形I之用途，其係用於製備欲治療與腦老化及神經退化性疾病相關之認知及心理-行為障礙，亦及治療情感障礙、注意力缺陷過動症候群、肥胖及疼痛之藥物。
44. 一種如請求項33至38中之一項之式(I)化合物之游離鹼之晶形I之用途，其係用於製備欲治療與阿茲海默氏病、帕金森氏症、皮克氏症(Pick's disease)、科索考夫症(Korsakoff's disease)、路易體癡呆、額葉及皮質下癡呆、額顳葉型癡呆及血管性癡呆相關之認知及心理-行為障礙之藥物。
45. 如請求項33至38中之一項之式(I)化合物之游離鹼之晶形I，其係用於治療組織胺激導性系統障礙。
46. 如請求項33至38中之一項之式(I)化合物之游離鹼之晶形I，其係用於治療與腦老化及神經退化性疾病相關之認知及心理-行為障礙，亦及治療情感障礙、注意力缺陷過動症候群、肥胖及疼痛。
47. 如請求項33至38中之一項之式(I)化合物之游離鹼之晶形I，其係用於治療與阿茲海默氏病、帕金森氏症、皮克氏症(Pick's disease)、科索考夫症(Korsakoff's disease)、路易體癡呆、額葉及皮質下癡呆、額顳葉型癡呆及血管性癡呆相關之認知及心理-行為障礙。