



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I711612 B

(45) 公告日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：108122373

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 26 日

(51) Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4196(2006.01)

A61P15/00 (2006.01)

(30) 優先權：2018/06/27 中國大陸

201810676344.2

(71) 申請人：大陸商江蘇恒瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

中國大陸

大陸商上海恒瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD (CN)

中國大陸

(72) 發明人：王林 WANG, LIN (CN)；邵啟雲 SHAO, QIYUN (CN)；馮君 FENG, JUN (CN)；賀峰 HE, FENG (CN)；曹笑立 CAO, XIAOLI (CN)；杜振興 DU, ZHENXING (CN)

(74) 代理人：洪蘭心

(56) 參考文獻：

TW 201823231A

CN 101107243A

審查人員：謝敏哲

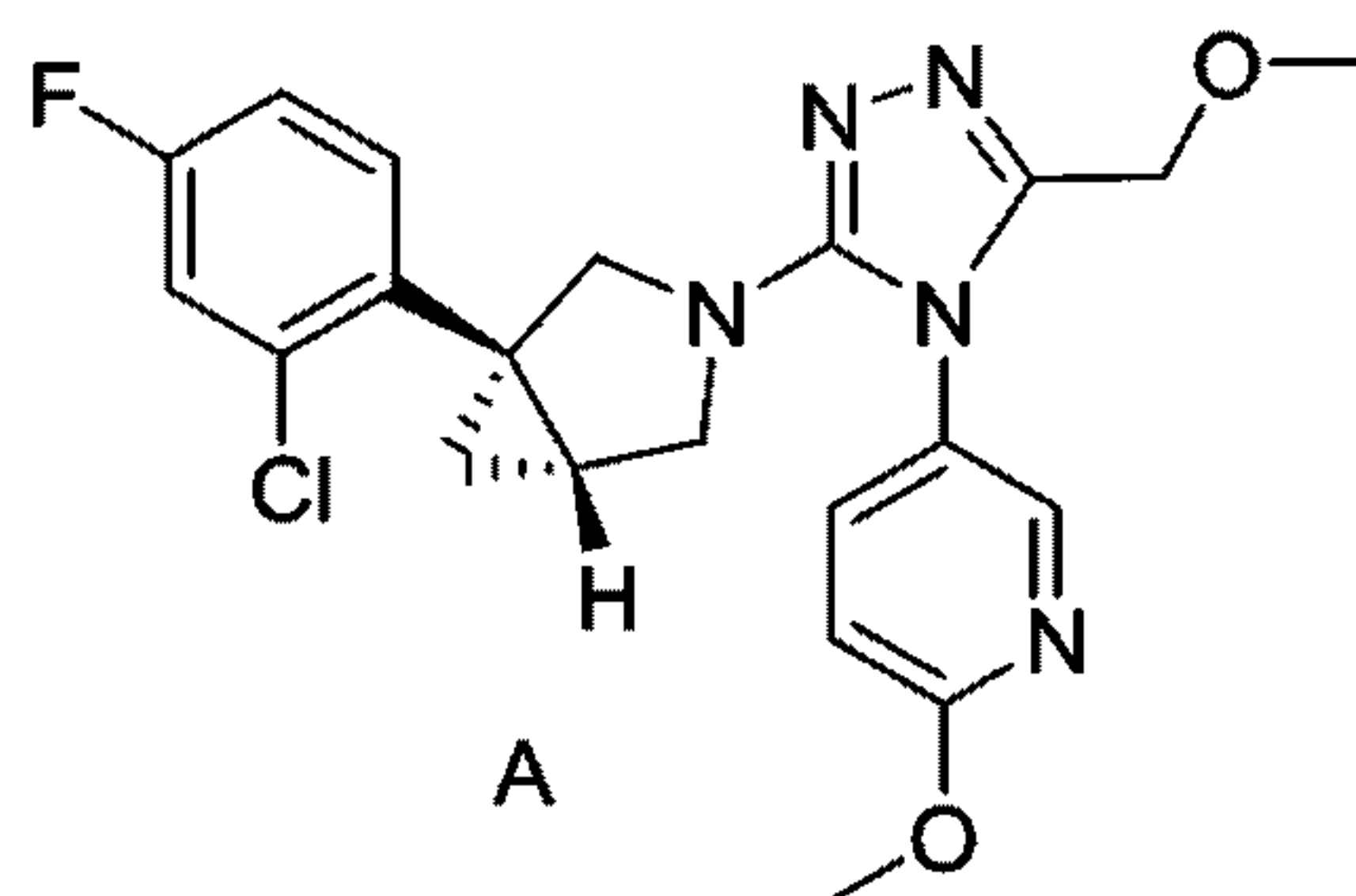
申請專利範圍項數：41 項 圖式數：27 共 81 頁

(54) 名稱

氮雜雙環基取代的三唑類衍生物的可藥用鹽、晶型及製備方法

(57) 摘要

本披露中提供了氮雜雙環基取代的三唑類衍生物的可藥用鹽、晶型及製備方法。具體而言，本披露中提供了式 A 所示化合物 1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的可藥用鹽、晶型及製備方法。相對於自由鹼而言，該化合物可藥用鹽具有更高的純度，更為優異的化學穩定性，對開發適合工業生產且生物活性良好的藥物具有重要意義。



The present disclosure provides pharmaceutically acceptable salts, crystalline forms and preparation method of azabicyclo substituted triazole derivatives. In particular, the present invention provides a compound of formula A, 1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-3-(5-(methoxymethyl)-4-(6-methoxypyridin-3-

yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. Compared with free hydrazine, the pharmaceutically acceptable salts of the compound has higher purity and more excellent chemical stability, and is of great significance for developing medicine suitable for industrial production and of good biological activity.



公告本

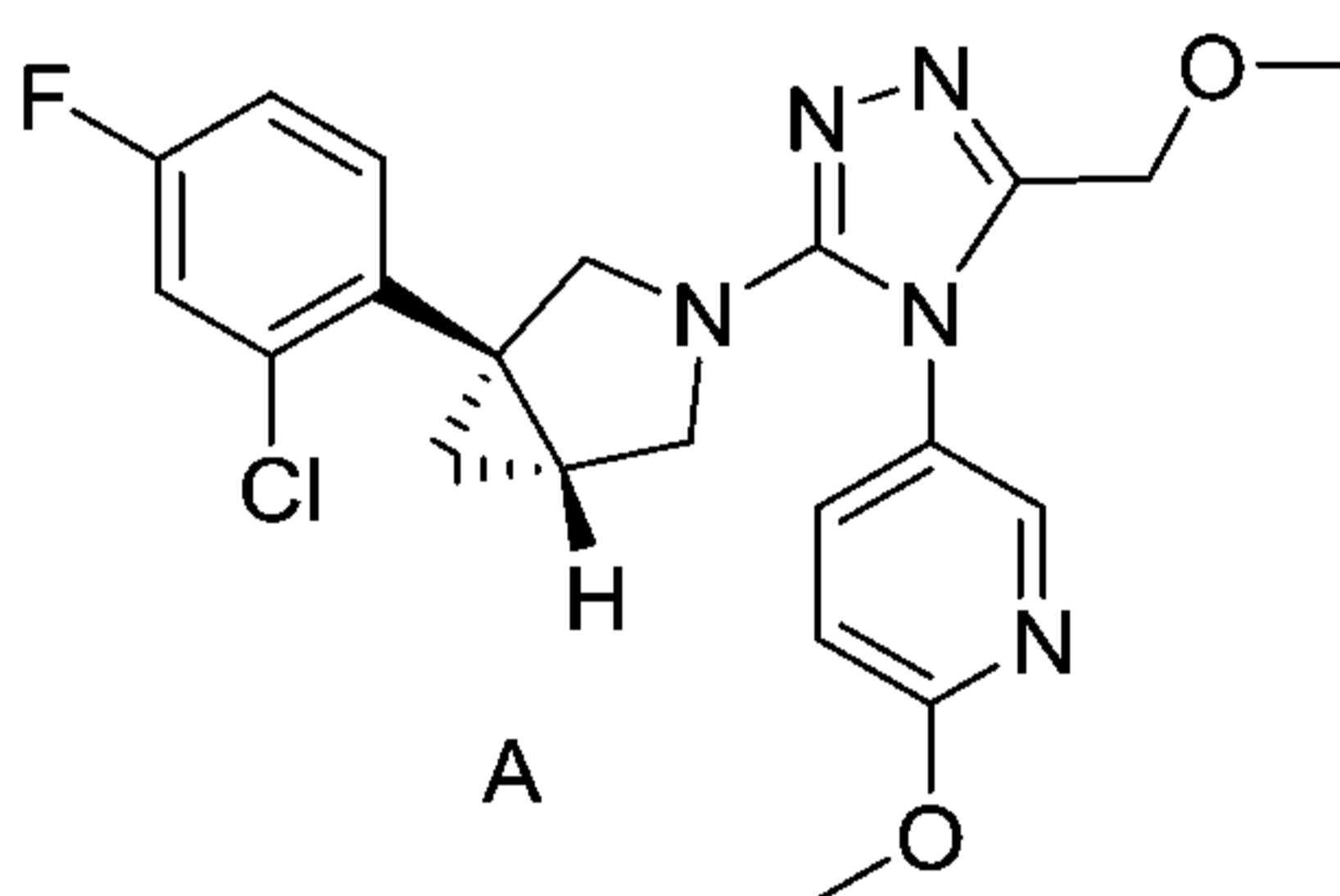
I711612

【發明摘要】

【中文發明名稱】氮雜雙環基取代的三唑類衍生物的可藥用鹽、晶型及製備方法

【英文發明名稱】 Pharmaceutically acceptable salt, crystalline form of azabicyclo substituted triazole derivative and preparation method thereof

【中文】本披露中提供了氮雜雙環基取代的三唑類衍生物的可藥用鹽、晶型及製備方法。具體而言，本披露中提供了式A所示化合物1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的可藥用鹽、晶型及製備方法。相對於自由鹼而言，該化合物可藥用鹽具有更高的純度，更為優異的化學穩定性，對開發適合工業生產且生物活性良好的藥物具有重要意義。



【英文】The present disclosure provides pharmaceutically acceptable salts, crystalline forms and preparation method of azabicyclo substituted triazole derivatives. In particular, the present invention provides a compound of formula A, 1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-3-(5-(methoxymethyl)-4-(6-methoxypyridin-3-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. Compared with free hydrazine, the pharmaceutically acceptable salts of the compound has higher

purity and more excellent chemical stability, and is of great significance for developing medicine suitable for industrial production and of good biological activity.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 氮雜雙環基取代的三唑類衍生物的可藥用鹽、晶型及製備方法

【英文發明名稱】 Pharmaceutically acceptable salt, crystalline form of azabicyclo substituted triazole derivative and preparation method thereof

【技術領域】

【0001】 本披露中提供了化合物1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的可藥用鹽及其製備方法。

【先前技術】

【0002】 本申請要求申請日為2018/6/27的中國專利申請201810676344.2的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

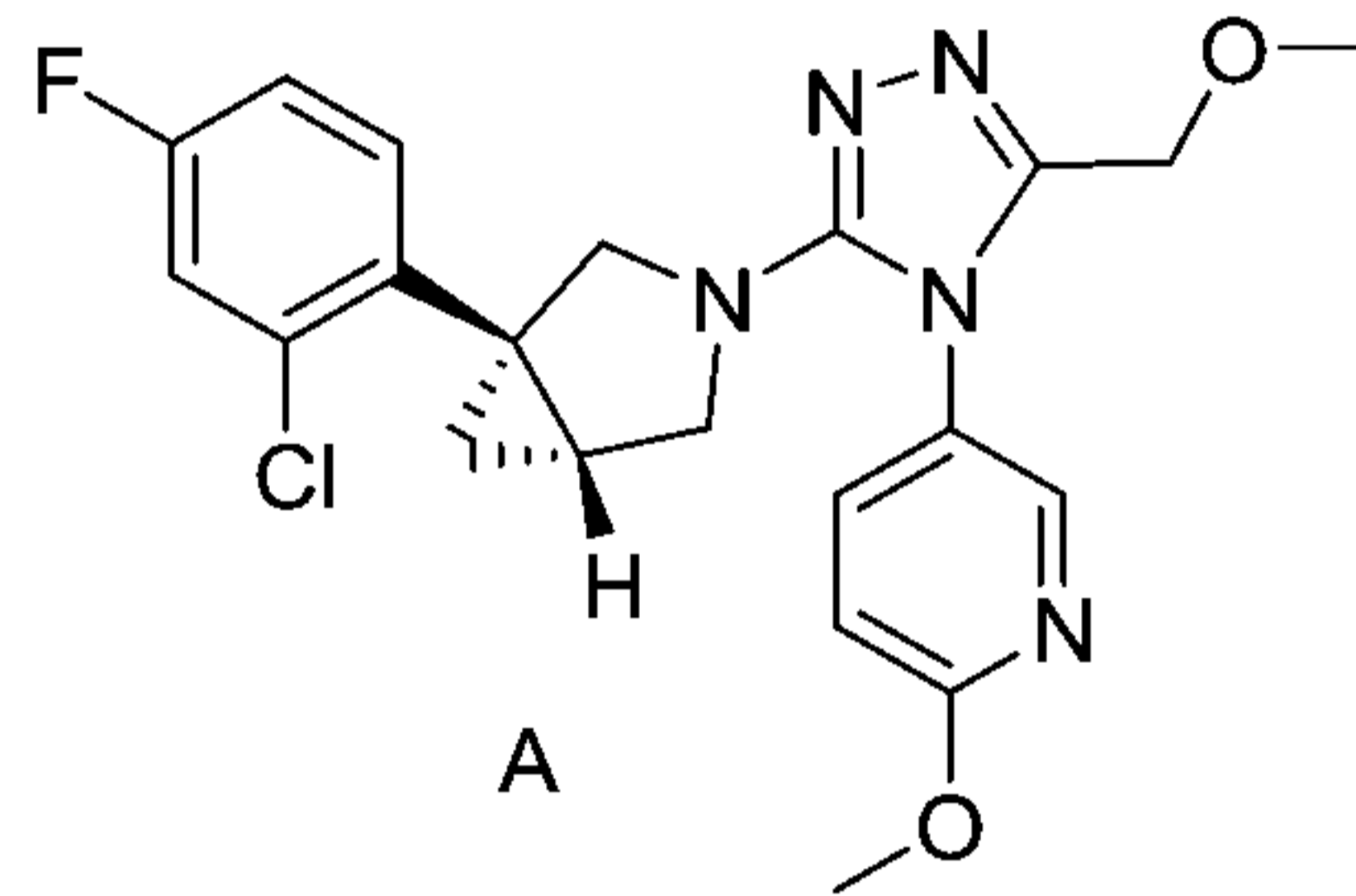
【0003】 PCT/CN2017/118784(申請日2017年12月27日)描述了一種化合物1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，作為游離鹼顯示了高選擇性OTR抑制作用，可有效阻斷催產素所介導的催產素受體的下游功能。

【0004】 近一半藥物分子都是以鹽的形式存在，同時，成鹽可改善藥物某些不理想的物理化學或生物學性質。開發出相對於1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷，在理化性質或藥學性質方面具有更優異的性質的鹽是具有重要意義的。

【0005】同時，鑒於固體藥物晶型及其穩定性對其在臨床治療中的重要性，深入研究化合物1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的可藥用鹽的多晶型，對開發適合工業生產且生物活性良好的藥物是具有重要意義。

【發明內容】

【0006】本披露中提供了式A所示化合物(1*S*,5*R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷的可藥用鹽，



其中，所述式A所示化合物的可藥用鹽選自鹽酸鹽，硫酸鹽、氫溴酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽或富馬酸鹽，優選鹽酸鹽、磷酸鹽、氫溴酸鹽。

【0007】優選地，所述式A所示化合物的與酸分子的化學配比为1:2~2:1，可以為1:2、1:1、2:1。

【0008】在可選實施方案中，所述式A所示化合物與氯化氫的化學配比为1:1。

【0009】在可選實施方案中，所述式A所示化合物與硫酸的化學配比为1:1或2:1。

【0010】在可選實施方案中，所述式A所示化合物與磷酸的化學配比为1:1、2:1。

【0011】在可選實施方案中，所述式A所示化合物與甲磺酸的化學配比為1:1。

【0012】本披露中還提供了製備前述可藥用鹽的方法，包括：式A所示化合物與酸成鹽的步驟，所述酸選自鹽酸（或氯化氫溶液），硫酸、氫溴酸、甲磺酸、磷酸、檸檬酸、乙酸、馬來酸、酒石酸、琥珀酸、苯甲酸或富馬酸，優選鹽酸（或氯化氫溶液）、磷酸、氫溴酸。

【0013】本披露中成鹽所用溶劑選自異丙醇、異丙醚、四氫呋喃、乙酸異丙酯、丙酮、甲基三級丁基醚、乙腈、乙醇、1,4-二氧六環、乙酸乙酯中的至少一種。

【0014】進一步地，在可選實施方案中，製備前述可藥用鹽的方法還包括揮發溶劑或攪拌析晶，過濾、乾燥等步驟。

【0015】本披露中還提供了一種藥物組合物，其含有前述化合物的可藥用鹽和任選自藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑中的至少一種的藥用輔料。

【0016】本披露中還提供了前述可藥用鹽在製備用於治療或預防已知或可顯示抑制催產素會產生有益效應的疾病或病症的藥物的用途，所述疾病或病症選自性功能障礙、性欲減退障礙、性喚起障礙、性高潮障礙、性交疼痛障礙、早洩、預產前分娩、分娩併發症、食欲和進食疾病、良性前列腺增生、早產、痛經、充血性心力衰竭、動脈高血壓、肝硬化、腎性高血壓、高眼壓、強迫觀念與行為障礙和神經精神疾病，優選地選自性功能障礙、性喚起障礙、性高潮障礙、性交疼痛障礙和早洩。

【0017】本披露中還提供了前述可藥用鹽在製備用於拮抗催產素的藥物中的用途。

【0018】本披露中提供了式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.98, 17.16, 21.74, 23.00, 25.00, 27.04, 32.54處有特徵峰。

【0019】在可選實施方案中，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.98, 8.44, 13.38, 17.16, 18.10, 19.02, 21.74, 23.00, 25.00, 27.04, 32.54處有特徵峰。

【0020】進一步地，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.98, 8.44, 12.62, 13.38, 15.22, 17.16, 18.10, 19.02, 19.80, 21.36, 21.74, 23.00, 25.00, 27.04, 32.54處有特徵峰。

【0021】優選地，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖1所示。

【0022】本披露中還提供了式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I的製備方法，包括：

(a) 將式A所示化合物加入溶劑(I)中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑(I)選自異丙醇、異丙醚、四氫呋喃、乙酸異丙酯、丙酮、甲基三級丁基醚、乙腈、乙醇、1,4-二氧六環、乙酸乙酯中的至少一種，和；

(b) 滴加氯化氫溶液，攪拌析晶。

其中，所述溶劑(I)所用體積(ml)為化合物重量(g)的1~50倍，可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍；所述溶劑(I)優選異丙醇/異丙醚。

【0023】在可選實施方案中，所述異丙醇/異丙醚的體積比為1:1~1:2。

【0024】本披露中所述氯化氫溶液選自但不限於氯化氫異丙醇溶液或氯化氫四氫呋喃溶液。

【0025】本披露中提供了式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.98, 13.80, 17.10, 18.10, 18.92, 21.44, 26.50處有特徵峰。

【0026】在可選實施方案中，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.98, 8.34, 12.56, 13.80, 17.10, 18.10, 18.92, 21.44, 22.92, 26.50處有特徵峰。

【0027】優選地，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖4所示。

【0028】本披露中還提供了式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II的製備方法，包括：

(a) 將式A所示化合物加入溶劑(II)中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑(II)選自異丙醇、異丙醚、四氫呋喃、乙酸異丙酯、丙酮、甲基三級丁基醚、乙腈、乙醇、1,4-二氧六環、乙酸乙酯中的至少一種，和；

(b) 滴加氯化氫溶液，攪拌析晶。

其中，所述溶劑(II)所用體積(ml)為化合物重量(g)的1~50倍，可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍；所述溶劑(I)優選異丙醇/異丙醚。

【0029】在可選實施方案中，所述異丙醇/異丙醚的體積比為1:2~1:4，可以為1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4。

【0030】本披露中還提供了式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.40, 14.02, 18.66, 22.14, 23.76, 27.06, 30.58處有特徵峰。

【0031】在可選實施方案中，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.40, 14.02, 15.16, 18.66, 19.60, 21.12, 22.14, 23.76, 27.06, 30.58處有特徵峰。

【0032】在可選實施方案中，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.40, 13.16, 14.02, 14.80, 15.16, 16.88, 17.40, 18.66, 19.60, 21.12, 22.14, 23.76, 27.06, 30.58處有特徵峰。

【0033】進一步地，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖7所示。

【0034】本披露中還提供了式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III的製備方法，包括：

(a) 式A所示化合物加入溶劑(III)中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑(III)選自異丙醇、異丙醚、四氫呋喃、乙酸異丙酯、丙酮、甲基三級丁基醚、乙腈、乙醇、1,4-二氧六環、乙酸乙酯中的至少一種，和；

(b) 滴加氯化氫溶液，攪拌析晶。

其中，所述溶劑(III)所用體積(ml)為化合物重量(g)的1~50倍，可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍；所述溶劑(III)優選異丙醇/四氫呋喃。

【0035】在可選實施方案中，所述異丙醇/四氫呋喃的體積比為1:1~1:4，可以為1:1、2:3、1:2、1:3、1:4。

【0036】本披露中還提供了式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在12.26, 18.73, 20.34, 21.41, 23.72, 24.82, 32.58處有特徵峰。

【0037】在可選實施方案中，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在9.59, 10.02, 12.26, 17.26, 18.73, 20.34, 21.41, 23.72, 24.82, 32.58處有特徵峰。

【0038】在可選實施方案中，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在9.59, 10.02, 12.26, 17.26, 18.73, 20.34, 21.41, 22.93, 23.72, 24.82, 27.02, 32.58處有特徵峰。

【0039】進一步地，所述式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖14所示。

【0040】本披露中還提供了式A所示化合物鹽氫溴酸鹽的晶型A，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在6.12, 7.91, 8.18, 17.12, 18.00, 18.86, 25.14處有特徵峰。

【0041】在可選實施方案中，所述式A所示化合物鹽氫溴酸鹽的晶型A，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在6.12, 7.91, 8.18, 17.12, 18.00, 18.86, 25.14, 12.44, 15.98, 17.12處有特徵峰。

【0042】在可選實施方案中，所述式A所示化合物鹽氫溴酸鹽的晶型A，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在6.12, 7.91, 8.18, 12.44, 13.57, 15.98, 17.12, 17.12, 18.00, 18.86, 21.28, 25.14, 26.04, 28.57處有特徵峰。

【0043】進一步地，所述式A所示化合物鹽氫溴酸鹽的晶型A，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖15所示。

【0044】本披露中還提供了式A所示化合物鹽氫溴酸鹽的晶型A的製備方法，包括：

(a) (1*S*,5*R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷加入溶劑(IV)中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑(IV)選自異丙醇、異丙醚、四氫呋喃、乙酸異丙酯、丙酮、甲基三級丁基醚、乙腈、乙醇、1,4-二氧六環、乙酸乙酯中的至少一種，優選異丙醇/異丙醚、異丙醇/乙酸異丙酯，和；

(b) 滴加氫溴酸，攪拌析晶。

其中，所述溶劑(IV)所用體積(ml)為化合物重量(g)的1~40倍，可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍；所述溶劑(IV)優選異丙醇/異丙醚、異丙醇/乙酸異丙酯。

【0045】在可選實施方案中，所述異丙醇/異丙醚的體積比為1:1~1:3，可以為1:1、1:2、1:3。

【0046】在可選實施方案中，所述異丙醇/乙酸異丙酯的體積比為1:1~1:3，可以為1:1、1:2、1:3。

【0047】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型A，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.09, 10.29, 12.89, 16.26, 20.86, 22.67處有特徵峰。

【0048】在可選實施方案中，所述的晶型A，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.09, 10.29, 12.89, 15.46, 16.26, 19.52, 20.86, 22.67, 25.46處有特徵峰。

【0049】在可選實施方案中，所述的晶型A，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.09, 10.29, 12.89, 15.46, 16.26, 19.52, 20.86, 22.67, 23.68, 24.08, 25.46, 26.54, 30.86處有特徵峰。

【0050】進一步地，所述晶型A，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖16所示。

【0051】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型A的製備方法，包括：

(a) 將式A所示化合物加入溶劑(V)中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑(V)選自丙酮、乙酸乙酯、異丙醇中的至少一種，和；

(b) 滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

本法所述溶劑(V)所用體積(ml)為化合物重量(g)的1~50倍，可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍。

【0052】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型B，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.00, 14.24, 16.18, 20.51, 21.54, 22.49, 30.54處有特徵峰。

【0053】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型B，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.00, 14.24, 15.26, 16.18, 17.23, 20.51, 21.54, 22.49, 30.00, 30.54處有特徵峰。

【0054】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型B，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.00, 14.24, 15.26, 16.18, 17.23, 20.51, 21.54, 22.49, 30.00, 30.54, 25.16, 26.44處有特徵峰。

【0055】進一步地，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型B，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖18所示。

【0056】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型B的製備方法，包括：

(a) 將式A所示化合物加入溶劑 (VI) 中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑 (VI) 選自1,4-二氧六環、異丙醇中的至少一種，和；

(b) 滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

本法所述溶劑 (VI) 所用體積 (ml) 為化合物重量 (g) 的1~50倍，可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍。

【0057】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型C，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在4.92, 9.91, 11.08, 15.98, 20.18, 20.74, 22.44處有特徵峰。

【0058】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型C，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在4.92, 9.91, 11.08, 15.98, 18.11, 20.18, 20.74, 22.44, 23.25處有特徵峰。

【0059】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型C，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在4.92, 9.91, 11.08, 11.94, 14.83, 15.98, 18.11, 19.28, 20.18, 20.74, 22.44, 23.25處有特徵峰。

【0060】進一步地，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型C，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖20所示。

【0061】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型C的製備方法，包括：

(a) 將式A所示化合物加入溶劑 (VII) 中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑 (VII) 選自三級丁基二甲醚，和；

(b) 滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

其中，所述溶劑（VII）所用體積（ml）為化合物重量（g）的1~50倍，可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍。

【0062】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型D，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.14, 9.98, 10.31, 16.49, 19.49, 20.94, 22.75處有特徵峰。

【0063】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型D，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.14, 9.98, 10.31, 12.67, 14.47, 15.66, 16.49, 19.49, 20.94, 22.75處有特徵峰。

【0064】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型D，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.14, 9.98, 10.31, 12.67, 14.00, 14.47, 15.66, 16.49, 19.49, 20.94, 21.64, 22.75處有特徵峰。

【0065】進一步地，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型D，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖22所示。

【0066】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型D的製備方法，包括：

(a)將化合物(1*S*,5*R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷加入溶劑（VIII）中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑（VIII）選自二氯甲烷，和；

(b)滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

其中，所述溶劑（VIII）所用體積（ml）為化合物重量（g）的1~50倍，可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、

19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍。

【0067】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型F，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在4.96, 5.35, 16.06, 20.39, 22.33, 25.19處有特徵峰。

【0068】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型F，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在4.96, 5.35, 10.27, 12.77, 16.06, 20.39, 22.33, 25.19處有特徵峰。

【0069】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型F，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在4.96, 5.35, 10.27, 12.77, 15.27, 16.06, 20.39, 22.33, 23.28, 25.19, 26.34處有特徵峰。

【0070】進一步地，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型F，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖24所示。

【0071】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型F的製備方法，包括：

(a) 將式A所示化合物加入溶劑(IX)中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑(IX)選自甲基異丁酮，和；

(b) 滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

其中，所述溶劑(IX)所用體積(ml)為化合物重量(g)的1~50倍，可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍。

【0072】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型G，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.26, 16.08, 16.81, 19.60, 20.90, 23.01, 23.96處有特徵峰。

【0073】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型G，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.26, 10.33, 12.58, 16.08, 16.81, 19.60, 20.90, 23.01, 23.96, 25.47處有特徵峰。

【0074】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型G，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.26, 10.33, 12.58, 16.08, 16.81, 19.60, 20.90, 23.01, 23.96, 25.47, 26.58, 31.62處有特徵峰。

【0075】進一步地，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型G，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖26所示。

【0076】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型G的製備方法，包括：

(a)將化合物(1*S*,5*R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷加入溶劑(X)中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑(X)選自甲基異丁酮，和；

(b)滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

其中，所述溶劑(X)所用體積(ml)為化合物重量(g)的1~50倍，可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍。

【0077】本披露中還提供了式A所示化合物磷酸鹽的晶型H，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.32, 15.97, 16.16, 19.69, 20.10, 21.76處有特徵峰。

【0078】在可選實施方案中，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型H，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.32, 10.31, 10.72, 12.56, 13.18, 15.97, 16.16, 19.69, 20.10, 21.76處有特徵峰。

【0079】進一步地，所述式A所示化合物磷酸鹽的晶型H，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖27所示。

【0080】本披露中還提供了一種藥物組合物，其含有前述可藥用鹽的晶型和任選自藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑中的藥用輔料。

【0081】在一些實施方案中，本披露中晶型的製備方法中還包括過濾，洗滌或乾燥等步驟。

【0082】本披露中還提供了由前述晶型製備而成的藥物組合物。

【0083】本披露中還提供了前述可藥用鹽的晶型在製備用於治療或預防已知或可顯示抑制催產素會產生有益效應的疾病或病症的藥物的用途，所述疾病或病症選自性功能障礙、性欲減退障礙、性喚起障礙、性高潮障礙、性交疼痛障礙、早洩、預產前分娩、分娩併發症、食欲和進食疾病、良性前列腺增生、早產、痛經、充血性心力衰竭、動脈高血壓、肝硬化、腎性高血壓、高眼壓、強迫觀念與行為障礙和神經精神疾病，優選地選自性功能障礙、性喚起障礙、性高潮障礙、性交疼痛障礙和早洩。

【0084】本披露中還提供了前述可藥用鹽的晶型在製備用於拮抗催產素的藥物中的用途。

【0085】依據《中國藥典》2015年版四部中“9103藥物引濕性指導原則”中引濕性特徵描述與引濕性增重的界定，

潮解：吸收足量水分形成液體；

極具引濕性：引濕增重不小於15%；

有引濕性：引濕增重小於15%但不小於2%；

略有引濕性：引濕增重小於2%但不小於0.2%；

無或幾乎無引濕性：引濕增重小於0.2%。

【0086】本披露中所述(1*S*,5*R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽的晶型 I 在10.0% RH-80.0% RH條件下，引濕增重0.7188%，略有引濕性。

【0087】本披露中所述(1*S*,5*R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽的晶型 III 在10.0% RH-80.0% RH，引濕增重1.9898%，略有引濕性。

【0088】本披露中所述的“X-射線粉末衍射圖譜”為使用Cu-K α 輻射測量得到。

【0089】本披露中所述的“X-射線粉末衍射圖譜或XRPD”是指根據布拉格公式 $2d \sin \theta = n\lambda$ (式中， λ 為X射線的波長， $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ，衍射的級數 n 為任何正整數，一般取一級衍射峰， $n=1$)，當X射線以掠角 θ (入射角的餘角，又稱為布拉格角)入射到晶體或部分晶體樣品的某一具有 d 點陣平面間距的原子面上時，就能滿足布拉格方程，從而測得了這組X射線粉末衍射圖。

【0090】本披露中所述的“ 2θ 或 2θ 角度”是指衍射角， θ 為布拉格角，單位為 $^{\circ}$ 或度；每個特徵峰 2θ 的誤差範圍為 ± 0.30 ，可以為-0.30、-0.29、-0.28、-0.27、-0.26、-0.25、-0.24、-0.23、-0.22、-0.21、-0.20、-0.19、-0.18、-0.17、-0.16、-0.15、-0.14、-0.13、-0.12、-0.11、-0.10、-0.09、-0.08、-0.07、-0.06、-0.05、-0.04、-0.03、-0.02、-0.01、0.00、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.21、0.22、0.23、0.24、0.25、0.26、0.27、0.28、0.29、0.30，優選為 ± 0.20 。

【0091】本披露中所述的“晶面間距或晶面間距(d值)”是指空間點陣選擇3個不相平行的連結相鄰兩個點陣點的單位向量 a ， b ， c ，它們將點陣劃分成並置的平行六面體單位，稱為晶面間距。空間點陣按照確定的平行六面體單位連線劃分，獲得一套直線網格，稱為空間格子或晶格。點陣和晶格是分別用幾何的點和線反映晶體結構的週期性，不同的晶面，其面間距(即相鄰的兩個平行晶面之間的距離)各不相同；單位為Å或埃。

【0092】本披露中所述的“差示掃描量熱分析或DSC”是指在樣品升溫或恒溫過程中，測量樣品與參考物之間的溫度差、熱流差，以表徵所有與熱效應有關的物理變化和化學變化，得到樣品的相變資訊。

【0093】本披露中所述乾燥溫度一般為 25°C ~ 100°C ，優選 40°C ~ 70°C ，可以常壓乾燥，也可以減壓乾燥。優選地，乾燥在減壓下乾燥。

【0094】對於本領域技術人員而言，本披露中化合物與酸分子的化學配比測定存在一定程度的誤差，一般而言，正負10%均屬於合理誤差範圍內。隨其所用之處的上下文而有一定程度的誤差變化，該誤差變化不超過正負10%，優選正負5%。

【0095】本披露中所用試劑可通過商業途徑獲得。

【0096】本披露中實驗所用儀器的測試條件：

1、差示掃描量熱儀 (Differential Scanning Calorimeter, DSC)

儀器型號：TA Q2000

吹掃氣：氮氣

升溫速率： $10.0^{\circ}\text{C}/\text{min}$

溫度範圍： 25 - 250°C

2、X-射線粉末衍射譜 (X-ray Powder Diffraction, XRPD)

(1) 儀器型號：Bruker D8 Discover A25 X-射線粉末衍射儀

第 16 頁，共 50 頁(發明說明書)

射線：單色Cu-K α 射線 ($\lambda=1.5406$)

掃描方式： $\theta/2\theta$ ，掃描範圍：10-48°

電壓：40 KV，電流：40 mA

3、熱重分析儀 (Thermogravimetric Analysis, TGA)

儀器型號：TAQ500

吹掃氣：氮氣

升溫速率：10.0°C/min

溫度範圍：25-250°C

4、DVS為動態水分吸附

檢測採用 SMS DVA Advantage，在 25 °C，濕度變化為 50%-95%-0%-95%-50%，步進為10% (最後一步為5%)，判斷標準為dm/dt 不大於0.02%。

5、離子色譜 (HPIC)：儀器

美國Dionex ICS-5000離子色譜儀；分離柱: IonPac AS14A，檢測方式：電導；淋洗液：NaHCO₃ 0.0010M+Na₂CO₃ 0.0035 M；流速1.0 mL/min。

【0097】 化合物的結構是通過核磁共振 (NMR)或/和質譜 (MS)來確定的。NMR 位移 (δ) 以 10⁻⁶ (ppm) 的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砜 (DMSO-d₆)、氘代氯仿 (CDCl₃)、氘代甲醇 (CD₃OD)，內標為四甲基矽烷 (TMS)。

【0098】 MS的測定用FINNIGAN LCQAd (ESI)質譜儀 (生產商: Thermo, 型號：Finnigan LCQ advantage MAX)。

【0099】 HPLC的測定使用安捷倫1200DAD高壓液相色譜儀 (Sunfire C18 150×4.6 mm色譜柱)和 Waters 2695-2996高壓液相色譜儀 (Gimini C18 150×4.6 mm色譜柱)。

【0100】手性HPLC分析測定使用LC-10A vp (Shimadzu)或者SFC-analytical (Berger Instruments Inc.) 。

【0101】實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法 (TLC)，反應所使用的展開劑，純化化合物採用的柱層析的洗脫劑的體系和薄層色譜法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷/甲醇體系，B：正己烷/乙酸乙酯體系，C：石油醚/乙酸乙酯體系，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

【0102】為讓本發明之上述和其他目的、特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下。

【圖式簡單說明】

【0103】

圖1：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I的XRPD圖譜。

圖2：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I的DSC譜圖。

圖3：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I的TGA譜圖。

圖4：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II的XRPD圖譜。

圖5：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II的DSC圖譜。

圖6：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II的TGA圖譜。

圖7：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III的XRPD圖譜。

圖8：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III的DSC圖譜。

圖9：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III的TGA圖譜。

圖10：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I的DVS圖譜。

圖11：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I的DVS前後X-射線粉末衍射對比圖。

圖12：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III的DVS圖譜。

圖13：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III的DVS前後X-射線粉末衍射對比圖。

圖14：式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV的XRPD圖譜。

圖15：式A所示化合物氫溴酸鹽的晶型A的XRPD圖譜。

圖16：式A所示化合物磷酸鹽的晶型A的XRPD圖譜。

圖17：式A所示化合物磷酸鹽的晶型A的DSC圖譜。

圖18：式A所示化合物磷酸鹽的晶型B的XRPD圖譜。

圖19：式A所示化合物磷酸鹽的晶型B的DSC圖譜。

圖20：式A所示化合物磷酸鹽的晶型C的XRPD圖譜。

圖21：式A所示化合物磷酸鹽的晶型C的DSC圖譜。

圖22：式A所示化合物磷酸鹽的晶型D的XRPD圖譜。

圖23：式A所示化合物磷酸鹽的晶型D的DSC圖譜。

圖24：式A所示化合物磷酸鹽的晶型F的XRPD圖譜。

圖25：式A所示化合物磷酸鹽的晶型F的DSC圖譜。

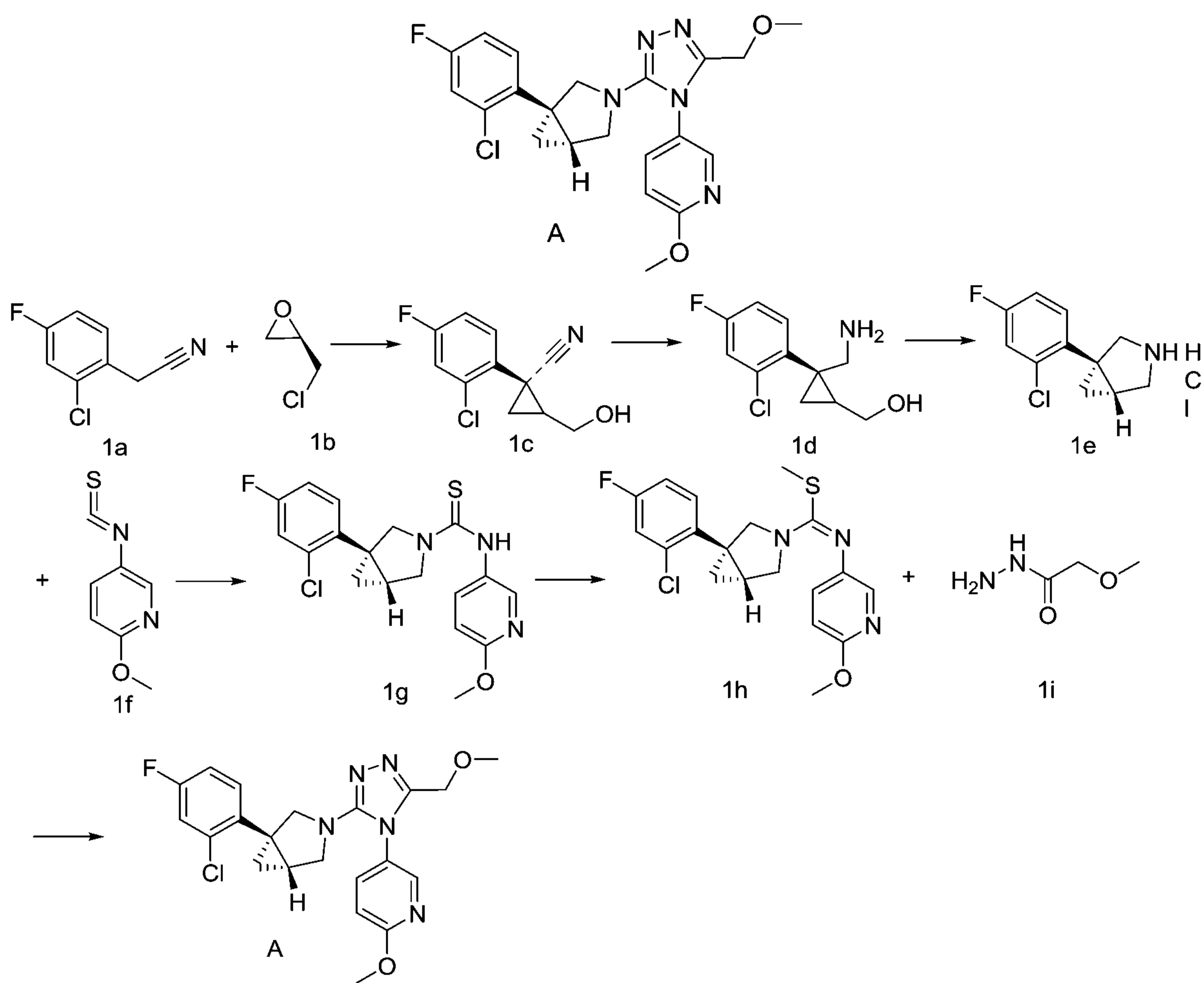
圖26：式A所示化合物磷酸鹽的晶型G的XRPD圖譜。

圖27：式A所示化合物磷酸鹽的晶型H的XRPD圖譜。

【實施方式】

【0104】以下將結合實施例或實驗例更詳細地解釋本披露中，本披露中的實施例或實驗例僅用於說明本披露中的技術方案，並非限定本披露中的實質和範圍。

【0105】實施例1：化合物A(1*S*,5*R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-(5-(甲氧基甲基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷



【0106】 第一步：(1*S*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-2-(羥甲基)環丙基腈：1c

將2-氯-4-氟苯基乙腈1a (1 g, 5.9 mmol)溶解於20 mL四氫呋喃中，乾冰-丙酮浴冷卻至-20°C，緩慢加入雙(三甲基矽基)氨基鈉(5.9 mL, 11.8 mmol)，加畢，攪拌30分鐘，再加入(*R*)-2-(氯甲基)環氧乙烷1b (600 mg, 6.49 mmol)，加畢，撤去乾冰-丙酮浴，反應液溫度自然升至室溫，攪拌反應2小時。用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×3)，減壓濃縮得到粗品標題產物1c (1.35 g)，產品不經純化直接進行下步反應。

【0107】 MS *m/z* (ESI): 226.4 [M+1]。

【0108】 第二步：((2*S*)-2-(氨基甲基)-2-(2-氯-4-氟苯基)環丙基)甲醇：1d

將氫化鋰鋁(672 mg, 17.7 mmol)加入到15 mL四氫呋喃中，冰浴冷卻，加入粗品1c (1.33 g, 5.9 mmol)，加畢，撤去冰浴，反應液溫度自然升至室溫，攪拌反應15小時。向反應液中依次加入水(0.7 mL)、氫氧化鈉溶液(10%，0.7 mL)和水(2.1 mL)，加畢，攪拌30分鐘。反應液經矽藻土過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物1d (1.4 g)，產品不經純化直接進行下步反應。

【0109】 MS m/z (ESI): 230.3 [M+1]。

【0110】 第三步：(1*S*,5*R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽：
1e

將粗品1d (1.35 g, 5.9 mmol)和氯化亞砷(1.05 g, 8.85 mmol)加入到10 mL二氯甲烷中，加畢，攪拌反應3小時。反應液減壓濃縮，得到粗品標題產物1e (1.3 g)，產品不經純化直接進行下步反應。

【0111】 MS m/z (ESI): 212.3 [M+1]。

【0112】 第四步：(1*S*,5*R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-硫代醯胺：1g

將5-異硫氰基-2-甲氧基吡啶1f (1.25 g, 7.5 mmol，採用公知的方法“Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(2), 516 - 520”製備而得)和粗品1e (1.06 g, 5.0 mmol)加入到20 mL四氫呋喃中，加畢，攪拌反應2小時。反應液減壓濃縮，得到粗品標題產物1g (1.9 g)，產品不經純化直接進行下步反應。

【0113】 MS m/z (ESI): 378.2 [M+1]。

【0114】 第五步：(1*S*,5*R*,*E*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-硫代亞氨酸甲酯：1h

將粗品1g (1.86 g, 5.0 mmol)加入到30 mL四氫呋喃中，冰浴冷卻，加入叔丁醇鉀 (2.2 g, 20 mmol)，加畢，攪拌反應2小時。再加入對甲苯磺酸甲酯 (1.86

g, 10.0 mmol), 加畢, 撤去冰浴, 反應液溫度自然升至室溫, 攪拌反應15小時。向反應液中加入冰水 (90 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合併有機相, 有機相減壓濃縮, 用矽膠柱色譜法以洗脫劑體系B純化所得殘餘物, 得到標題產物1h (700 mg), 產率: 32.2%。

【0115】 MS m/z (ESI): 392.2 [M+1]。

【0116】 第六步:

將1h (180 mg, 0.46 mmol)、甲氧基乙醯肼1i (239 mg, 2.3 mmol)和三氟乙酸 (52 mg, 0.46 mmol)加入到8 mL四氫呋喃中, 加畢, 加熱至70°C攪拌反應3小時。停止加熱, 反應液減壓濃縮, 用高效液相色譜法純化所得殘餘物, 得到化合物A (50 mg), 產率: 24.21%。

【0117】 MS m/z (ESI):430.2 [M+1]。

【0118】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.10 (t, 1H), 0.95 (t, 1H)。

【0119】 測試例1: 對人源OTR抑制活性的測定

【0120】 一、實驗材料及儀器

1. Fluo-4 NW 鈣分析試劑盒 (F36206, invitrogen)
2. MEM (Hyclone, SH30024.01B)
3. G418 硫酸鹽 (Enzo, ALX-380-013-G005)
4. 胎牛血清 (GIBCO,10099)
5. 丙酮酸鈉溶液 (sigma, S8636-100ML)
6. MEM 非必需胺基酸溶液 (100×) (sigma, M7145-100ML)
7. Flexstation 3 多功能酶標儀 (Molecular Devices)
8. 多聚-D-賴胺酸 96 孔板, 黑色/乾淨 (356692, BD)

9. 催產素 (吉爾生化有限公司合成)

10. pcDNA3.1 (invitrogen , V79020)

11. pcDNA3.1-hOTR (NM-000916)

(金唯智生物技術有限公司合成並構建入 pcDNA3.1 質體)

12. HEK293 細胞 (貨號 GNHu18 , 中科院細胞庫)

【0121】二、實驗步驟

【0122】將pcDNA3.1-hOTR質體，用Lipofectamine® 3000 轉染試劑轉入HEK293細胞；隔天開始加G418篩選，挑選單克隆細胞系。

【0123】提前一天將HEK293/人源OTR穩轉株細胞以25000個/孔的密度種於96孔板中。第二天，先使用Fluo-4 NW鈣分析試劑盒中的試劑配製含Fluo-4染料的上樣緩衝液，再去除培養基，每孔加入100 µl 含Fluo-4染料的上樣緩衝液，37°C，孵育30分鐘。到時間後，把板子移至室溫環境平衡10分鐘。將化合物配成 10^6 、 10^5 、 10^4 、 10^3 、 10^2 、 10^1 nM，每孔加入1 µl，室溫孵育10分鐘。用flexstation 3酶標儀進行檢測，由機器自動加入3 nM的催產素多肽50 µl，立刻在494/516 nM處讀值。化合物的IC₅₀值可採用不同濃度對應的螢光值，經Graphpad Prism計算得到，IC₅₀=28 nM，表明化合物對人源OTR活性具有明顯的抑制效果。

【0124】測試例2：對人源V1aR抑制活性的測定

【0125】一、實驗材料及儀器

1. Fluo-4 NW 鈣分析試劑盒 (F36206， invitrogen)

2. MEM (Hyclone， SH30024.01B)

3. G418 硫酸鹽 (Enzo， ALX-380-013-G005)

4. 胎牛血清 (GIBCO,10099)

5. 丙酮酸鈉溶液 (sigma， S8636-100ML)

6. MEM 非必需胺基酸溶液 (100×) (sigma , M7145-100ML)
7. Flexstation 3 多功能酶標儀 (Molecular Devices)
8. 多聚-D-賴胺酸 96 孔板 , 黑色/乾淨 (356692 , BD)
9. 加壓素 (Tocris, 2935)
10. pcDNA3.1 (invitrogen , V79020)
11. pcDNA3.1-V1aR (NM-000706)
(金唯智生物技術有限公司合成並構建入 pcDNA3.1 質體)
12. HEK293 細胞 (貨號 GNHu18 , 中科院細胞庫)

【0126】二、實驗步驟

【0127】將pcDNA3.1-V1aR質體，用Lipofectamine® 3000 轉染試劑轉入HEK293細胞；隔天開始加G418篩選，挑選單克隆細胞系。

【0128】提前一天將HEK293/人源V1aR穩轉株細胞以25000個/孔的密度種於96孔板中。第二天，先使用Fluo-4 NW鈣分析試劑盒中的試劑配製含Fluo-4染料的上樣緩衝液，再去除培養基，每孔加入100 μl 含Fluo-4染料的上樣緩衝液，37°C，孵育30分鐘。到時間後，把板子移至室溫環境平衡10分鐘。將化合物配成 10^6 、 10^5 、 10^4 、 10^3 、 10^2 、 10^1 nM，每孔加入1 μl，室溫孵育10分鐘。用flexstation 3酶標儀進行檢測，由機器自動加入3 nM的加壓素多肽50 μl，立刻在494/516 nM處讀值。化合物的IC₅₀值可採用不同濃度對應的螢光值，經Graphpad Prism計算得到，IC₅₀=2885 nM，表明化合物對人源 V1aR活性沒有抑制效果，說明對OTR活性具有選擇性抑制作用。

【0129】測試例3：對人源V1bR抑制活性的測定

【0130】一、實驗材料及儀器

1. Fluo-4 NW 鈣分析試劑盒 (F36206, invitrogen)
2. MEM (Hyclone , SH30024.01B)

3. G418 硫酸鹽 (Enzo , ALX-380-013-G005)
4. 胎牛血清 (GIBCO,10099)
5. 丙酮酸鈉溶液 (sigma , S8636-100ML)
6. MEM 非必需氨基酸溶液 (100×) (sigma , M7145-100ML)
7. Flexstation 3 多功能酶標儀 (Molecular Devices)
8. Poly-D-Lysine 96-well Microplates, black/clear (356692 , BD)
9. 加壓素 (Tocris, 2935)
10. pcDNA3.1 (invitrogen , V79020)
11. pcDNA3.1-V1bR (NM-000706)
(金唯智生物技術有限公司合成並構建入 pcDNA3.1 質體)
12. HEK293 細胞 (貨號 GNHu18 , 中科院細胞庫)

【0131】二、實驗步驟

【0132】將pcDNA3.1-V1bR質體，用Lipofectamine® 3000轉染試劑轉入HEK293細胞；隔天開始加G418，得到HEK293/人源V1bR pool細胞系。

【0133】提前一天將HEK293/人源V1bR pool細胞以25000個/孔的密度種於96孔板中。第二天，先使用Fluo-4 NW鈣分析試劑盒中的試劑配製含Fluo-4染料的上樣緩衝液，再去除培養基，每孔加入100 μl 含Fluo-4染料的上樣緩衝液，37℃，孵育30分鐘。到時間後，把板子移至室溫環境平衡10分鐘。將化合物配成 10^6 、 10^5 、 10^4 、 10^3 、 10^2 、 10^1 nM，每孔加入1 μl，室溫孵育10分鐘。用flexstation 3酶標儀進行檢測，由機器自動加入3 nM的加壓素多肽50 μl，立刻在494/516 nM處讀值。化合物的IC₅₀值可採用不同濃度對應的螢光值，經Graphpad Prism軟體計算得到，IC₅₀=37568 μM，表明化合物對人源 V1bR活性沒有明顯抑制效果，說明對OTR活性具有選擇性抑制作用。

【0134】測試例4：化合物對人源V2R抑制活性的測定

第 25 頁，共 50 頁(發明說明書)

【0135】一、實驗材料及儀器

1. cAMP 動態 2 試劑盒- 1,000 次實驗 (62AM4PEB, Cisbio)
2. MEM (Hyclone , SH30024.01B)
3. G418 硫酸鹽 (Enzo , ALX-380-013-G005)
4. 胎牛血清 (GIBCO , 10099)
5. 丙酮酸鈉溶液 (sigma , S8636-100ML)
6. MEM 非必需氨基酸溶液 (100×) (sigma , M7145-100ML)
7. PheraStar 多功能酶標儀 (BMG)
8. Corning/Costar 384 孔無吸附微孔板-黑色 NBS 板 (4514 , Corning)
9. 細胞解離液, 不含酶, PBS(13151014-100ml , Thermo Fisher Scientific)
10. HBSS, 鈣, 鎂, 不含酚紅 (14025-092 , Invitrogen)
11. HEPES, 1M 緩衝液 (15630-080 , GIBCO)
12. BSA (0219989725 , MP Biomedicals)
13. IBMX (I7018-250MG , sigma)
14. 加壓素 (Tocris, 2935)
15. pcDNA3.1 (invitrogen , V79020)
16. pcDNA3.1-V2R (NM-000054)
(金唯智生物技術有限公司合成並構建入 pcDNA3.1 質體)
17. HEK293 細胞 (貨號 GNHu18 , 中科院細胞庫)

【0136】二、實驗步驟

將pcDNA3.1-V2R質體，用Lipofectamine® 3000轉染試劑轉入HEK293細胞；隔天開始加G418，得到HEK293/人源V2R pool細胞系。

【0137】1) 消化細胞：

使用細胞解離液不含酶消化HEK293/人源V2R pool 細胞從細胞培養皿中解離，將細胞解離成單個，終止後吹打均勻，離心，去除上清用實驗緩衝液1（1x HBSS+20 mM HEPES+0.1% BSA）重懸細胞並計數，將細胞密度調整為1250個細胞/5 μ l，即 2.5×10^5 /ml。

【0138】 2) 配藥

1. 化合物用純DMSO配製化合物成20 mM、6.67 mM、2.22 mM、0.74 mM、0.25 mM、0.08 mM、27.4 μ M、9.14 μ M、3.05 μ M、1.02 μ M、0.34 μ M和0 μ M（DMSO）一系列的濃度。然後使用實驗緩衝液2（實驗緩衝液1+1 mM IBMX）將化合物配成4倍使用濃度。
2. 激動劑：以460 μ M的加壓素母液，先用DMSO配成2 μ M，再用實驗緩衝液2稀釋成0.5 nM濃度。
3. 標準品：第一個點為20 μ l的儲備原液（2848 nM），從第二個點開始按4倍依次用實驗緩衝液1進行稀釋，共11個濃度。

【0139】 3) 加藥孵育：

1. 將混勻的細胞加入到384孔板中，5 μ l/孔，不用更換槍頭。
2. 加入配好的待測化合物和陽性化合物2.5 μ l/孔，需要更換槍頭。
3. 1000 rpm離心1 min，震盪30 sec混勻，室溫靜置孵育30 min。
4. 標準曲線孔需要加5 μ l/孔的實驗緩衝液2。
5. 加入配好的激動劑每孔2.5 μ l，需要更換槍頭，1000 rpm離心1 min，震盪30 sec混勻，室溫靜置孵育30 min。
6. 避光配製 cAMP-d2（cAMP 動態 2 試劑盒中的組份）和 Anti-cAMP-Eu-Cryptate（cAMP動態2試劑盒中的組份），按照1：4的比例與cAMP裂解液（cAMP動態2試劑盒中的組份）混勻。每孔加入配好的cAMP-d2液體5 μ l/孔，再加Anti-cAMP-Eu-Cryptate 5 μ l/孔，震盪30 sec

混勻，室溫避光孵育1 h。

【0140】 4) 讀板：PheraStar多功能酶標儀進行HTRF的信號讀取。

【0141】 5) 資料處理

本實驗的資料使用資料處理軟體Graphpad Prism處理，得到 $IC_{50}=32604 \mu M$ ，表明化合物對人源V2R活性沒有明顯的抑制效果，說明對OTR活性具有選擇性抑制作用。

【0142】 測試例5：化合物的藥代動力學測試

【0143】 1、摘要

以大鼠為受試動物，應用LC/MS/MS法測定了大鼠灌胃給予化合物後不同時刻血漿中的藥物濃度。研究本披露中化合物在大鼠體內的藥代動力學行為，評價其藥動學特徵。

【0144】 2、試驗方案

【0145】 2.1 試驗動物

健康成年SD大鼠12只，雌雄各半，平均分成3組，每組4只，購自上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號：SCXK(滬)2013-0006。

【0146】 2.2 藥物配製

稱取一定量藥物，加2.5%體積的DMSO和97.5%體積的10% solutol HS-15配製成0.2 mg/mL的無色澄清透明液體。

【0147】 2.3 給藥

SD大鼠禁食過夜後灌胃給藥，給藥劑量均為2.0 mg/kg，給藥體積均為10.0 mL/kg。

【0148】 3. 操作

大鼠灌胃給藥，於給藥前及給藥後0.5，1.0，2.0，4.0，6.0，8.0，11.0，24.0小時由眼眶採血0.2 mL，置於肝素化試管中，4°C、3500轉/分鐘離心10分鐘分離血漿，於-20°C保存，給藥後2小時進食。

測定不同濃度的藥物灌胃給藥後大鼠血漿中的待測化合物含量：取給藥後各時刻的大鼠血漿25 µL，加入內標溶液喜樹鹼50 µL（100 ng/mL），乙腈200 µL，渦旋混合5分鐘，離心10分鐘（4000轉/分鐘），血漿樣品取上清液1.0 µL進行LC/MS/MS分析。

【0149】4、藥代動力學參數結果

化合物的藥代動力學參數如下：

編號	藥代實驗(2 mg/kg)					
	血藥濃度	曲線面積	半衰期	滯留時間	清除率	表觀分佈容積
	C _{max} (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL _z /F (ml/min/kg)	V _z /F (ml/kg)
1	350±142	2042±1025	3.98±3.55	6.23±4.94	20.2±10.3	6004±4440

結論：化合物的藥代吸收較好，具有藥代動力學優勢。

【0150】實施例2：化合物A鹽酸鹽晶型I

【0151】將化合物A（100 mg，0.233 mmol）溶於0.8 mL異丙醇和1.6 mL異丙醚的混合溶劑中，滴加4 M氯化氫的異丙醇溶液（0.064 mL，0.256 mmol），加熱攪拌，冷卻至室溫攪拌析晶，過濾，真空乾燥，得到產物（60 mg，產率：55.3%）。

【0152】所得產物的離子色譜（HPIC）檢測結果：氯離子含量為7.52%，表明該鹽中化合物與鹽酸的莫耳比約為1:1。

【0153】該結晶樣品的XRPD圖譜見圖1，其DSC圖譜見圖2，TGA圖譜見圖3，融化峰值點在198.54°C附近，其特徵峰位置如下表1所示：

表1

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度%
1	7.98	11.071	83.0
2	8.44	10.467	18.5
3	11.60	7.621	9.1
4	12.16	7.274	4.7
5	12.62	7.010	15.1
6	13.38	6.611	14.2
7	13.96	6.338	14.9
8	15.22	5.817	11.4
9	16.04	5.521	13.7
10	17.16	5.163	100.0
11	18.10	4.897	24.2
12	18.48	4.798	15.1
13	19.02	4.663	28.1
14	19.80	4.480	10.7
15	20.10	4.414	13.1
16	21.36	4.157	29.7
17	21.74	4.084	30.6
18	23.00	3.864	69.8
19	23.76	3.742	5.8
20	24.20	3.675	22.5
21	25.00	3.559	47.0
22	25.42	3.502	7.6
23	25.70	3.464	6.6
24	26.34	3.381	15.2
25	27.04	3.295	58.7
26	28.04	3.179	9.0
27	28.78	3.100	35.7
28	29.14	3.062	9.2
29	29.90	2.986	7.1
30	31.12	2.872	8.4
31	32.14	2.783	5.3

第 30 頁，共 50 頁(發明說明書)

32	32.54	2.749	50.5
33	33.64	2.662	7.4
34	34.50	2.598	4.0
35	35.20	2.548	15.5
36	37.00	2.428	3.7
37	37.48	2.398	3.3
38	39.48	2.281	6.8
39	40.98	2.201	6.2
40	41.57	2.170	6.5
41	43.08	2.098	6.3

【0154】實施例3：化合物A鹽酸鹽的晶型I

【0155】將化合物A (40 mg, 0.093 mmol)溶於0.33 mL異丙醇，加入4 M氯化氫的異丙醇溶液 (0.05 mL, 0.2 mmol)，升溫攪拌，加入0.66 mL異丙醚，溶液稍有渾濁，自然冷卻至室溫攪拌16小時，析晶，過濾，乾燥得到產物 (30 mg, 產率：69.14%)，經X-粉末衍射檢測為晶型I。

【0156】實施例4：化合物A 鹽酸鹽的晶型II

【0157】將化合物A (75 g, 174.47 mmol)溶於150 mL異丙醇和450 mL異丙醚的混合溶劑中，加熱至45°C，滴加4 M氯化氫的異丙醇溶液 (92 mL, 366.39 mmol)，45°C攪拌約5分鐘，由清液變稍混，自然冷卻至室溫攪拌3小時，析晶，過濾，真空乾燥，得到產物 (74 g, 產率：90.95%)。

【0158】所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：氯離子含量為7.54%，表明該鹽中化合物與鹽酸的莫耳比約為1:1。

【0159】該結晶樣品的XRPD譜圖見圖4，DSC譜圖見圖5，TGA譜圖見圖6，融化峰值點在187.58°C附近，其特徵峰位置如下表2所示：

表2

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度%
1	5.46	16.173	19.8

第 31 頁，共 50 頁(發明說明書)

2	6.33	13.952	6.3
3	7.98	11.075	61.7
4	8.34	10.591	34.0
5	12.06	7.335	29.0
6	12.56	7.041	35.1
7	13.80	6.411	100.0
8	16.11	5.497	19.7
9	17.10	5.181	54.9
10	18.10	4.897	37.3
11	18.44	4.807	76.9
12	18.92	4.686	60.0
13	21.44	4.141	85.9
14	22.92	3.877	37.0
15	24.16	3.681	14.5
16	25.41	3.503	17.1
17	26.50	3.361	76.0
18	27.06	3.293	19.8
19	28.73	3.105	20.1

【0160】 測試：

在DSC檢測過程中，將前述樣品升溫至65°C或110°C後取出，經X-粉末衍射檢測為晶型II，晶型未發生變化。

【0161】 實施例5：化合物A 鹽酸鹽的晶型III

【0162】 將化合物A(40 mg，0.093 mmol)溶於0.5 mL異丙醇和0.5 mL四氫呋喃的混合溶劑 (V:V = 1:1)中，滴加4 M氯化氫的異丙醇溶液 (0.05 mL，0.2 mmol)，加熱攪拌，冷卻至室溫攪拌析晶，過濾，真空乾燥，得到產物 (20 mg，產率：46.09%)。

【0163】 所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：氯離子含量為7.61%，表明該鹽中化合物與鹽酸的莫耳比約為1:1。

【0164】該結晶樣品的XRPD譜圖見圖7，DSC圖見圖8，TGA圖見圖9，融化峰值點在197.29°C附近，其特徵峰位置如下表3所示：

表3

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度%
1	7.40	11.939	61.6
2	12.52	7.063	9.1
3	13.16	6.722	12.5
4	14.02	6.312	49.7
5	14.30	6.188	17.5
6	14.80	5.980	13.9
7	15.16	5.839	33.5
8	16.88	5.249	11.7
9	17.40	5.092	13.7
10	18.66	4.752	100.0
11	19.00	4.667	28.2
12	19.60	4.526	35.5
13	19.96	4.444	11.4
14	21.12	4.203	33.8
15	22.14	4.012	43.8
16	23.04	3.857	10.5
17	23.76	3.742	76.0
18	24.30	3.660	17.4
19	25.48	3.493	20.3
20	25.82	3.448	28.2
21	26.36	3.378	15.0
22	26.70	3.336	24.6
23	27.06	3.293	37.3
24	28.35	3.146	7.2
25	29.72	3.004	6.7
26	29.92	2.984	5.8
27	30.58	2.921	40.9

第 33 頁，共 50 頁(發明說明書)

28	32.46	2.756	5.2
29	33.08	2.706	7.6
30	33.70	2.658	9.6
31	35.30	2.540	10.6
32	36.76	2.443	7.6
33	37.54	2.394	5.0
34	41.18	2.190	4.9
35	44.08	2.053	6.3

【0165】 實施例6：化合物A 鹽酸鹽晶型III

【0166】 將化合物A (200 mg, 0.465 mmol)溶於4 mL異丙醇和四氫呋喃的混合溶劑 (V:V = 2:3)中，升溫至30°C，滴加4M氯化氫的異丙醇溶液 (0.14 mL, 0.56 mmol)，加熱攪拌，冷卻至室溫攪拌析晶，過濾，真空乾燥，得到產物 (68 mg, 產率：31.3%)。經X-粉末衍射檢測為晶型III。

【0167】 實施例7：化合物A 鹽酸鹽的晶型I

【0168】 將化合物A鹽酸鹽晶型II (37.1 mg, 0.07956 mmol)溶於0.5 mL異丙醇中，室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物 (30 mg, 產率：80.86%)。

【0169】 所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：氯離子含量為7.46%，表明該鹽中化合物與鹽酸的莫耳比約為1:1。

【0170】 經X-粉末衍射檢測為晶型I。

【0171】 實施例8：化合物A 鹽酸鹽晶型I

【0172】 將化合物A鹽酸鹽晶型II (37.1 mg, 0.07956 mmol)溶於0.5 mL乙酸異丙酯中，室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物 (30 mg, 產率：80.86%)。

【0173】 所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：氯離子含量為7.54%，表明該鹽中化合物與鹽酸的莫耳比約為1:1。經X-粉末衍射檢測為晶型I。

【0174】 實施例9：化合物A 鹽酸鹽的晶型I

【0175】將化合物A鹽酸鹽晶型II (37.1 mg, 0.07956 mmol)溶於0.3 mL乙醇和0.3mL異丙醚中，室溫攪拌16小時。室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物(30 mg, 產率：80.86%)。

【0176】所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：氯離子含量為7.44%，表明該鹽中化合物與鹽酸的莫耳比約為1:1。經X-粉末衍射檢測為晶型I。

【0177】實施例10：化合物A 鹽酸鹽的晶型I

【0178】將化合物A鹽酸鹽晶型II (1 g, 2.14 mmol)溶於10 mL異丙醇和乙酸異丙酯 (V:V=1:2)的混合溶劑中，室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物 (600 mg, 產率：60%)。

【0179】所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：氯離子含量為7.55%，表明該鹽中化合物與鹽酸的莫耳比約為1:1。經X-粉末衍射檢測為晶型I。

【0180】測試 1：

在DSC檢測過程中，將前述樣品升溫至65°C或110°C後取出，經X-粉末衍射檢測仍為晶型II，晶型未發生變化。

【0181】測試 2：

將該樣品放置於25°C、10.0% RH-80.0% RH之間條件下，隨著濕度的增加吸水量也在增加，重量變化為0.7188%，小於2%但不小於0.2%，該樣品略有引濕性；0%-95%的濕度變化過程中，該樣品的解吸附過程與吸附過程基本重合。DVS譜圖見圖10，DVS前後X-射線粉末衍射對比見圖11。

【0182】實施例11：化合物A鹽酸鹽的晶型I

【0183】將化合物A鹽酸鹽晶型I (30 mg, 0.064 mmol)、化合物A鹽酸鹽晶型II (30 mg, 0.064 mmol)、化合物A鹽酸鹽晶型III (30 mg, 0.064 mmol)溶於1 mL異丙醇和乙酸異丙酯 (V:V=1:2)的混合溶劑中，避光，室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物 (60 mg, 產率：66.6%)。

【0184】所得產物的離子色譜 (HPIC) 檢測結果：氯離子含量為7.50%，表明該鹽中化合物與鹽酸的莫耳比約為1:1。經X-粉末衍射檢測為晶型I。

【0185】實施例12：化合物A 鹽酸鹽的晶型III

【0186】將化合物A鹽酸鹽晶型II (37.1 mg, 0.07956 mmol) 溶於0.5 mL丙酮中，室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物 (30 mg, 產率：80.86%)。所得產物的離子色譜 (HPIC) 檢測結果：氯離子含量為7.59%。經X-粉末衍射檢測為晶型III。

【0187】實施例13：化合物A 鹽酸鹽的晶型III

【0188】將化合物A鹽酸鹽晶型II (37.1 mg, 0.07956 mmol) 溶於0.5 mL四氫呋喃中，室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物 (30 mg, 產率：80.86%)。經X-粉末衍射檢測為晶型III。

【0189】實施例14：化合物A鹽酸鹽的晶型III

【0190】將化合物A鹽酸鹽晶型II (37.1 mg, 0.07956 mmol) 溶於0.3 mL 1,4-二氧六環和0.3 mL四氫呋喃中，室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物 (30 mg, 產率：80.86%)。經X-粉末衍射檢測為晶型III。

【0191】實施例15：化合物A 鹽酸鹽的晶型III

【0192】將化合物A鹽酸鹽晶型II (37.1 mg, 0.07956 mmol) 溶於0.3 mL四氫呋喃和0.3 mL異丙醇中，室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物 (30 mg, 產率：80.86%)。經X-粉末衍射檢測為晶型III。

【0193】實施例16：化合物A 鹽酸鹽的晶型III

【0194】將化合物A鹽酸鹽晶型II (37.1 mg, 0.07956 mmol) 溶於0.5 mL 1,4-二氧六環中，室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物 (30 mg, 產率：80.86%)。經X-粉末衍射檢測為晶型III。

【0195】實施例17：化合物A 鹽酸鹽的晶型III

【0196】將化合物A鹽酸鹽晶型II (1 g, 2.14 mmol)溶於10 mL 1,4-二氧六環中，室溫攪拌，過濾，真空乾燥，得到產物 (600 mg, 產率：60%)。經X-粉末衍射檢測為晶型III。所得產物的離子色譜(HPIC)檢測結果：氯離子含量為7.41%。

【0197】測試1：

在DSC檢測過程中，將前述樣品升溫至65°C或110°C後取出，經X-粉末衍射檢測為晶型III，晶型未發生變化。

【0198】測試2：

將該樣品放置於25°C、10.0% RH-80.0% RH之間條件下，隨著濕度的增加吸水量也在增加，重量變化為1.9898%，小於2%但不小於0.2%，該樣品略有引濕性；該樣品略有引濕性；0%-95%的濕度變化過程中，該樣品的解吸附過程與吸附過程基本重合；DVS譜圖見圖12，DVS前後X-射線粉末衍射對比見圖13。

【0199】實施例18：鹽酸鹽的晶型IV

【0200】將化合物A鹽酸鹽的晶型III置於RH 90%條件下24天後，該結晶樣品的XRPD圖譜見圖14，其特徵峰位置如下表4所示：

表4

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度
1	7.97	11.085	26.9%
2	9.59	9.216	23.5%
3	10.02	8.825	23.9%
4	12.26	7.213	91.1%
5	13.30	6.651	17.6%
6	14.09	6.279	22.8%
7	15.63	5.664	18.6%
8	17.26	5.134	27.8%

9	18.73	4.733	63.6%
10	20.34	4.363	40.3%
11	21.41	4.146	76.0%
12	22.93	3.876	30.1%
13	23.72	3.748	47.2%
14	24.82	3.585	63.4%
15	25.87	3.441	25.0%
16	27.02	3.298	38.0%
17	27.80	3.206	11.0%
18	28.27	3.154	15.2%
19	29.18	3.059	23.9%
20	29.81	2.995	19.0%
21	32.58	2.746	100.0%
22	58.26	1.583	10.5%

【0201】實施例19：化合物A 氫溴酸鹽的晶型A

【0202】將化合物A (84 mg, 0.195 mmol)溶於1 mL異丙醇中，緩慢滴加47%氫溴酸 (0.027 mL, 0.234 mmol)，室溫攪拌4小時，減壓濃縮得粗品 (100 mg)，將粗品溶於0.4 mL異丙醇，滴加1.2 mL異丙醚，60°C攪拌1小時，緩慢降溫至室溫，攪拌，析晶，過濾，真空乾燥，得到產物 (90 mg，產率：90%)。

【0203】所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：溴離子含量為15.77%，表明該鹽中化合物與鹽酸的莫耳比約為1:1。

【0204】該結晶樣品的XRPD圖譜圖15，其特徵峰位置如下表5所示：

表5

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度
1	6.12	14.439	38.9%
2	7.91	11.176	100.0%
3	8.18	10.804	40.1%

4	11.67	7.580	15.9%
5	12.44	7.107	19.0%
6	13.57	6.518	14.1%
7	15.98	5.543	17.6%
8	17.12	5.175	40.2%
9	18.00	4.925	51.2%
10	18.86	4.702	42.9%
11	19.68	4.507	8.1%
12	21.28	4.171	20.7%
13	22.88	3.883	10.3%
14	23.89	3.721	15.4%
15	25.14	3.539	56.5%
16	26.04	3.419	26.1%
17	26.97	3.304	34.0%
18	28.57	3.122	20.6%

【0205】實施例20：化合物A 氫溴酸鹽的晶型A

【0206】將化合物A (84 mg, 0.195 mmol)溶於1 mL異丙醇中，緩慢滴加47%氫溴酸(0.027 mL, 0.234 mmol)，室溫攪拌4小時，反應液減壓濃縮的粗品(100 mg)，將粗品溶於0.4 mL異丙醇，緩慢滴加1.2 mL乙酸異丙酯，60°C攪拌1小時，緩慢降溫至室溫，攪拌，析晶，過濾，真空乾燥，得到產物(90 mg，產率：90%)。經X-粉末衍射檢測為氫溴酸鹽的晶型A。

【0207】實施例21：化合物A鹽酸鹽的晶型I、III影響因素實驗

【0208】將化合物A鹽酸鹽晶的型I、III分別敞口平攤放置，考察在加熱(40°C、60°C)、光照(4500 Lux)、高濕(RH 75%、RH 90%)條件下樣品的穩定性，取樣考察期為24天。

表6

條件	時間	鹽酸鹽晶型 I			鹽酸鹽晶型 III		
	(天)	色澤、性狀	純度%	晶型	色澤、性狀	純度%	晶型

起始	0	白色固體	98.64	--	白色固體	97.03	--
4500 Lux	5	白色固體	98.65	--	白色固體	97.24	--
	10	白色固體	98.67	--	類白色固體	97.27	--
	24	白色固體	98.62	未轉變	類白色固體	97.19	未轉變
40°C	5	白色固體	98.69	--	白色固體	97.30	--
	10	白色固體	98.68	--	白色固體	97.09	--
	24	白色固體	98.69	未轉變	類白色固體	97.24	未轉變
60°C	5	白色固體	98.65	--	白色固體	97.22	--
	10	白色固體	98.67	--	類白色固體	97.19	--
	24	類白色固體	98.63	未轉變	類白色固體	97.13	未轉變
RH 75%	5	白色固體	98.65	--	白色固體	97.17	--
	10	白色固體	98.63	--	白色固體	97.23	--
	24	白色固體	98.69	未轉變	白色固體	97.27	未轉變
RH 90%	5	白色固體	98.65	--	白色固體	97.22	--
	10	白色固體+ 無色液滴	98.68	--	類白色固體 +無色液滴	97.32	--
	24	無色液滴	98.67	轉變為 晶型 IV	類白色固體 +無色液滴	97.23	轉變為 晶型 IV

【0209】 結論：

表6的影響因素實驗結果表明，化合物A鹽酸鹽的晶型I和III分別置於在40°C、60°C、光照(4500 Lux)、RH 75%條件下24天，化合物晶體結構未發生變化，未發生晶型轉變，具有好的穩定性。

【0210】 實施例22：長期加速穩定性實驗

【0211】 將化合物A鹽酸鹽的晶型I和III分別置於25°C，60% RH和40°C，75% RH條件下，進行1個月、3個月和6個月穩定性考察，資料如下：

表7

樣品	放置條件	1個月		3個月		6個月		備註
		性狀	純度%	性狀	純度%	性狀	純度%	
晶	起始	白色	97.61	--	--	--	--	

型 I		固體						
	25°C, 60%RH	白色 固體	97.68	白色 固體	97.67	白色 固體	97.67	未轉變
	40°C, 75%RH	白色 固體	97.77	白色 固體	97.77	白色 固體	97.75	未轉變
晶 型 III	25°C, 60%RH	白色 固體	98.64	白色 固體	98.62	白色 固體	98.73	未轉變
	40°C, 75%RH	白色 固體	98.63	白色 固體	98.65	白色 固體	98.72	轉變

【0212】實驗結論：

表7的實驗結果表明，在25°C，60% RH條件下，鹽酸鹽的晶型I和III都具有較好的穩定性，但在40°C，75% RH條件下，鹽酸鹽的晶型I相對於晶型III具有更好的穩定性。

【0213】實施例23：化合物A 磷酸鹽的晶型A

【0214】將化合物A (20 mg，0.047 mmol)加入0.2 mL丙酮中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0517 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。

【0215】所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：磷酸酸根含量為22.92%，表明該鹽中化合物與磷酸根的莫耳比約為1:1。

【0216】該結晶樣品的XRPD圖譜圖16，其DSC圖譜見圖17，融化峰值點在165.33°C附近，其特徵峰位置如下表8所示：

表8

峰序號	2θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度
1	4.67	18.891	4.3%
2	5.09	17.339	100.0%
3	10.29	8.587	16.0%
4	12.89	6.864	9.7%

5	15.46	5.726	9.9%
6	16.26	5.447	32.7%
7	19.52	4.544	5.0%
8	20.31	4.370	2.4%
9	20.86	4.255	25.5%
10	22.67	3.920	19.8%
11	23.68	3.754	7.2%
12	24.08	3.692	5.8%
13	25.46	3.496	10.7%
14	25.96	3.429	5.2%
15	26.54	3.356	8.4%
16	27.08	3.290	2.4%
17	28.88	3.089	2.7%
18	29.28	3.048	3.2%
19	30.31	2.947	6.2%
20	30.86	2.895	8.6%

【0217】 實施例24：化合物A 磷酸鹽的晶型A

【0218】 將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL乙酸乙酯中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0517 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。經X-粉末衍射檢測為磷酸鹽的晶型A。

【0219】 實施例25：化合物A 磷酸鹽的晶型A

【0220】 將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL異丙醇中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0517 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。經X-粉末衍射檢測為磷酸鹽的晶型A。

【0221】 實施例26：化合物A 磷酸鹽的晶型A

【0222】 將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL丙酮中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0987 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。經X-粉末衍射檢測為磷酸鹽的晶型A。

【0223】實施例27：化合物A 磷酸鹽的晶型A

【0224】將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL乙酸乙酯中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0987 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。經X-粉末衍射檢測為磷酸鹽的晶型A。

【0225】實施例28：化合物A 磷酸鹽的晶型B

【0226】將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL1,4-二氧六環中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0517 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：磷酸酸根含量為21.94%，表明該鹽中化合物與磷酸根的莫耳比約為1:1。

【0227】該結晶樣品的XRPD圖譜圖18，其DSC圖譜見圖19，融化峰值點在162.50°C附近，其特徵峰位置如下表9所示：

表9

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度
1	5.00	17.650	100.0%
2	9.98	8.859	1.6%
3	11.21	7.890	3.2%
4	12.60	7.020	5.3%
5	13.85	6.387	3.1%
6	14.24	6.216	15.6%
7	15.26	5.801	14.5%
8	16.18	5.475	65.6%
9	17.23	5.143	12.5%
10	18.35	4.832	1.4%
11	19.34	4.586	4.0%
12	20.51	4.326	45.9%
13	21.54	4.122	17.2%
14	22.49	3.950	17.5%
15	23.54	3.776	6.5%

第 43 頁，共 50 頁(發明說明書)

16	23.88	3.724	7.6%
17	24.35	3.652	2.5%
18	24.73	3.597	4.2%
19	25.16	3.537	11.8%
20	25.57	3.481	13.8%
21	26.44	3.369	10.4%
22	27.05	3.294	2.8%
23	27.54	3.236	8.5%
24	28.32	3.149	2.8%
25	28.83	3.094	6.7%
26	30.00	2.976	11.9%
27	30.54	2.924	18.3%
28	32.34	2.766	1.8%
29	33.15	2.701	1.8%
30	34.99	2.562	1.5%
31	35.60	2.520	1.6%
32	36.98	2.429	1.4%

【0228】實施例29：化合物A 磷酸鹽的晶型B

【0229】將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL 1,4-二氧六環中，加熱至45°C 攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0987 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。經X-粉末衍射檢測為磷酸鹽的晶型B。

【0230】實施例30：化合物A 磷酸鹽的晶型B

【0231】將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL 異丙醇中，加熱至45°C 攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0987 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。經X-粉末衍射檢測為磷酸鹽的晶型B。

【0232】實施例31：化合物A 磷酸鹽的晶型C

【0233】將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL 三級丁基二甲醚中，加熱至45°C 攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0517 mmol)，攪拌反應，冷卻，過

濾，乾燥得固體。所得產物的離子色譜 (HPIC) 檢測結果：磷酸酸根含量為 21.54%，表明該鹽中化合物與磷酸根的莫耳比約為 1:1。

【0234】該結晶樣品的 XRPD 圖譜圖 20，DSC 圖譜見圖 21，融化峰值點在 162.26°C 附近，其特徵峰位置如下表 10 所示：

表 10

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度
1	4.92	17.935	100.0%
2	9.62	9.190	8.5%
3	9.91	8.916	20.3%
4	11.08	7.980	16.3%
5	11.94	7.406	10.4%
6	12.40	7.133	8.1%
7	13.20	6.701	8.8%
8	13.97	6.334	9.4%
9	14.02	6.313	9.1%
10	14.83	5.968	10.3%
11	14.97	5.915	9.9%
12	15.98	5.541	46.5%
13	16.57	5.346	5.8%
14	18.11	4.895	19.0%
15	18.78	4.721	8.9%
16	19.28	4.600	12.8%
17	20.18	4.396	33.4%
18	20.74	4.280	22.9%
19	22.08	4.022	6.3%
20	22.44	3.959	29.6%
21	23.25	3.823	11.7%
22	23.72	3.748	8.4%
23	24.20	3.675	4.0%
24	24.94	3.568	2.3%

25	25.33	3.513	11.6%
26	26.07	3.415	5.3%
27	26.60	3.349	4.1%
28	27.20	3.276	6.3%
29	27.52	3.239	8.0%
30	28.26	3.155	4.3%
31	28.63	3.115	3.2%
32	29.09	3.067	3.0%
33	29.60	3.016	7.2%
34	30.06	2.970	4.3%
35	30.43	2.935	1.9%
36	31.22	2.863	1.7%
37	32.08	2.788	4.5%

【0235】實施例 32：化合物 A 磷酸鹽的晶型 C

【0236】將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL三級丁基二甲醚中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0987 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。經X-粉末衍射檢測為磷酸鹽的晶型C。

【0237】實施例 33：化合物 A 磷酸鹽的晶型 D

【0238】將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL二氯甲烷中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0517 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：磷酸酸根含量為18.18%，表明該鹽中化合物與磷酸根的莫耳比約為1:1。

【0239】該結晶樣品的XRPD圖譜見圖22，DSC圖譜見圖23，融化峰值點在159.44°C附近，其特徵峰位置如下表11所示：

表11

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度
1	5.14	17.179	100.0%
2	9.98	8.860	8.8%

3	10.31	8.571	9.8%
4	11.28	7.838	4.6%
5	12.67	6.979	11.3%
6	14.00	6.322	5.4%
7	14.47	6.118	12.2%
8	15.66	5.655	9.9%
9	16.49	5.370	32.3%
10	19.49	4.551	7.3%
11	20.94	4.239	29.1%
12	21.64	4.104	9.7%
13	22.75	3.905	26.6%
14	23.36	3.804	10.0%
15	23.98	3.708	11.1%
16	25.60	3.477	11.6%
17	26.59	3.350	9.0%
18	30.66	2.913	5.9%

【0240】實施例34：化合物A 磷酸鹽的晶型F

【0241】將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL甲基異丁酮中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0517mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：磷酸酸根含量為21.98%，表明該鹽中化合物與磷酸根的莫耳比約為1:1。

【0242】該結晶樣品的XRPD圖譜圖24，其DSC圖譜見圖25，融化峰值點在160.16°C附近，其特徵峰位置如下表12所示：

表12

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度
1	4.96	17.786	100.0%
2	5.35	16.514	20.4%
3	10.26	8.616	5.7%
4	10.27	8.610	5.7%

5	12.77	6.929	9.8%
6	15.27	5.800	7.7%
7	16.06	5.513	40.5%
8	20.39	4.353	15.1%
9	22.33	3.977	15.9%
10	23.28	3.818	6.3%
11	24.16	3.681	0.5%
12	25.19	3.533	10.6%
13	26.34	3.381	5.1%
14	29.68	3.007	3.8%
15	30.46	2.932	5.6%

【0243】實施例35：化合物A 磷酸鹽的晶型F

【0244】將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL甲基異丁酮中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0987 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。經X-粉末衍射檢測為磷酸鹽的晶型F。

【0245】實施例36：化合物A 磷酸鹽的晶型G

【0246】將化合物A (20 mg, 0.047 mmol)加入0.2 mL乙腈中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0517 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。所得產物的離子色譜 (HPIC)檢測結果：磷酸酸根含量為21.95%，表明該鹽中化合物與磷酸根的莫耳比約為1:1。

【0247】該結晶樣品的XRPD圖譜圖26，其特徵峰位置如下表13所示：

表13

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度
1	5.26	16.781	100.0%
2	10.33	8.559	10.8%
3	10.55	8.376	5.8%
4	12.58	7.030	7.1%
5	12.88	6.870	6.9%

6	16.08	5.508	12.5%
7	16.81	5.270	11.4%
8	19.60	4.526	19.0%
9	20.16	4.401	1.1%
10	20.90	4.247	11.4%
11	21.41	4.148	9.0%
12	22.62	3.928	8.1%
13	23.01	3.862	23.2%
14	23.96	3.711	12.1%
15	25.47	3.494	10.2%
16	26.09	3.413	6.9%
17	26.58	3.351	7.9%
18	28.72	3.106	2.5%
19	29.31	3.045	2.9%
20	30.79	2.902	2.5%
21	31.62	2.827	11.2%

【0248】實施例 37：化合物 A 磷酸鹽的晶型 G

【0249】將化合物A (20 mg，0.047 mmol)加入0.2 mL乙腈中，加熱至45°C攪拌溶解，緩慢滴加磷酸 (0.0987 mmol)，攪拌反應，冷卻，過濾，乾燥得固體。經X-粉末衍射檢測為磷酸鹽的晶型G。

【0250】實施例 38：化合物 A 磷酸鹽的晶型 H

【0251】將化合物A磷酸鹽的晶型A在40°C、RH75%條件下放置7天，該結晶樣品的XRPD圖譜見圖27，其特徵峰位置如下所示：

表14

峰序號	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相對強度
1	5.32	16.602	100.0%
2	10.31	8.577	7.9%
3	10.72	8.248	6.1%
4	12.56	7.044	4.6%

5	13.18	6.711	5.6%
6	15.97	5.544	13.9%
7	16.16	5.482	28.8%
8	17.28	5.128	3.1%
9	19.02	4.663	5.4%
10	19.69	4.506	13.7%
11	20.10	4.415	11.7%
12	20.75	4.278	10.7%
13	21.76	4.081	12.0%
14	22.60	3.931	4.9%
15	23.77	3.740	8.6%
16	24.35	3.652	3.0%
17	24.78	3.590	5.4%
18	25.56	3.482	4.6%
19	29.36	3.040	2.9%
20	29.82	2.994	7.0%
21	32.22	2.776	2.5%

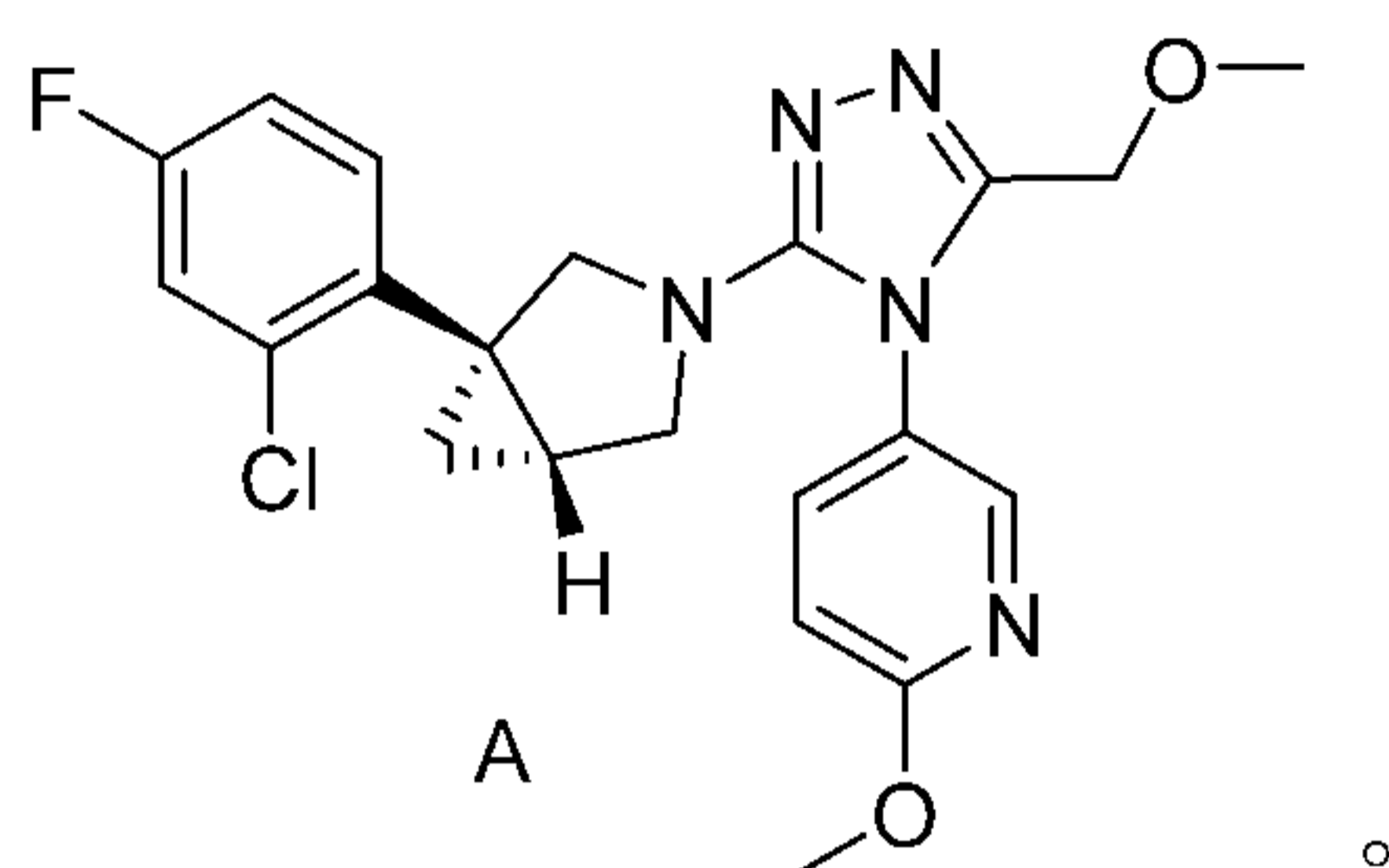
【0252】雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，本發明所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作些許之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】

【0253】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種式A所示化合物的可藥用鹽，所述可藥用鹽選自鹽酸鹽，硫酸鹽、氫溴酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽或富馬酸鹽



【第2項】 根據申請專利範圍第1項所述的式A所示化合物的可藥用鹽，其特徵在於，所述可藥用鹽選自鹽酸鹽、磷酸鹽、氫溴酸鹽。

【第3項】 根據申請專利範圍第1項所述的式A所示化合物的可藥用鹽，其特徵在於，所述化合物與酸分子的化學配比为1:2~2:1。

【第4項】 根據申請專利範圍第3項所述的式A所示化合物的可藥用鹽，其特徵在於，所述化合物與酸分子的化學配比为1:2、1:1、2:1。

【第5項】 一種如申請專利範圍第1或2項所述的式A所示化合物的可藥用鹽的製備方法，包括：式A所示化合物與酸成鹽的步驟。

【第6項】 根據申請專利範圍第5項所述的製備方法，其特徵在於，所述成鹽反應所用溶劑選自異丙醇、異丙醚、四氫呋喃、乙酸異丙酯、丙酮、甲基三級丁基醚、乙腈、乙醇、1,4-二氧六環、乙酸乙酯中的至少一種。

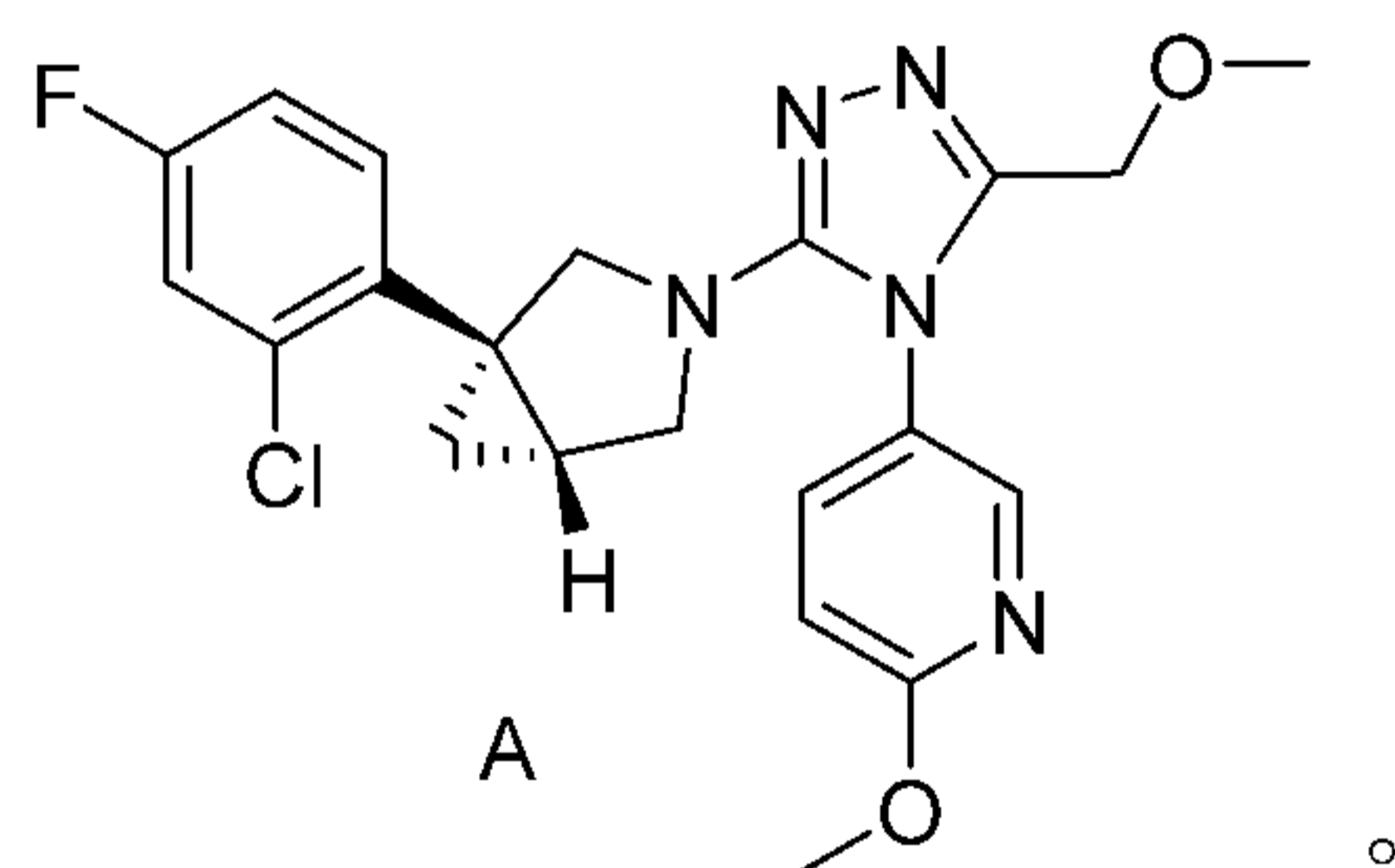
【第7項】 一種藥物組合物，含有根據申請專利範圍第1項所述的式A所示化合物的可藥用鹽和任選自藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑中的至少一種的藥用輔料。

【第8項】 一種如申請專利範圍第1項所述的式A所示化合物的可藥用鹽在製備用於治療或預防已知或可顯示抑制催產素會產生有益效應的疾病或病症的藥物的用途，所述疾病或病症選自性功能障礙、性欲減退障礙、性喚起障礙、性高潮障礙、性交疼痛障礙、早洩、預產前分娩、分娩併發症、食欲和進食疾病、良性前列腺增生、早產、痛經、充血性心力衰竭、動脈高血壓、肝硬化、腎性高血壓、高眼壓、強迫觀念與行為障礙和神經精神疾病。

【第9項】 根據申請專利範圍第8項所述的用途，其特徵在於，所述疾病或病症選自性功能障礙、性喚起障礙、性高潮障礙、性交疼痛障礙和早洩。

【第10項】 一種如申請專利範圍第1項所述的式A所示化合物的可藥用鹽在製備用於拮抗催產素的藥物中的用途。

【第11項】 一種式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I，其特徵在於，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.98, 17.16, 21.74, 23.00, 25.00, 27.04, 32.54處有特徵峰



【第12項】 根據申請專利範圍第11項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I，其特徵在於，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.98, 8.44, 13.38, 17.16, 18.10, 19.02, 21.74, 23.00, 25.00, 27.04, 32.54處有特徵峰。

【第13項】 根據申請專利範圍第11或12項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I，其特徵在於，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.98, 8.44,

12.62, 13.38, 15.22, 17.16, 18.10, 19.02, 19.80, 21.36, 21.74, 23.00, 25.00, 27.04, 32.54處有特徵峰。

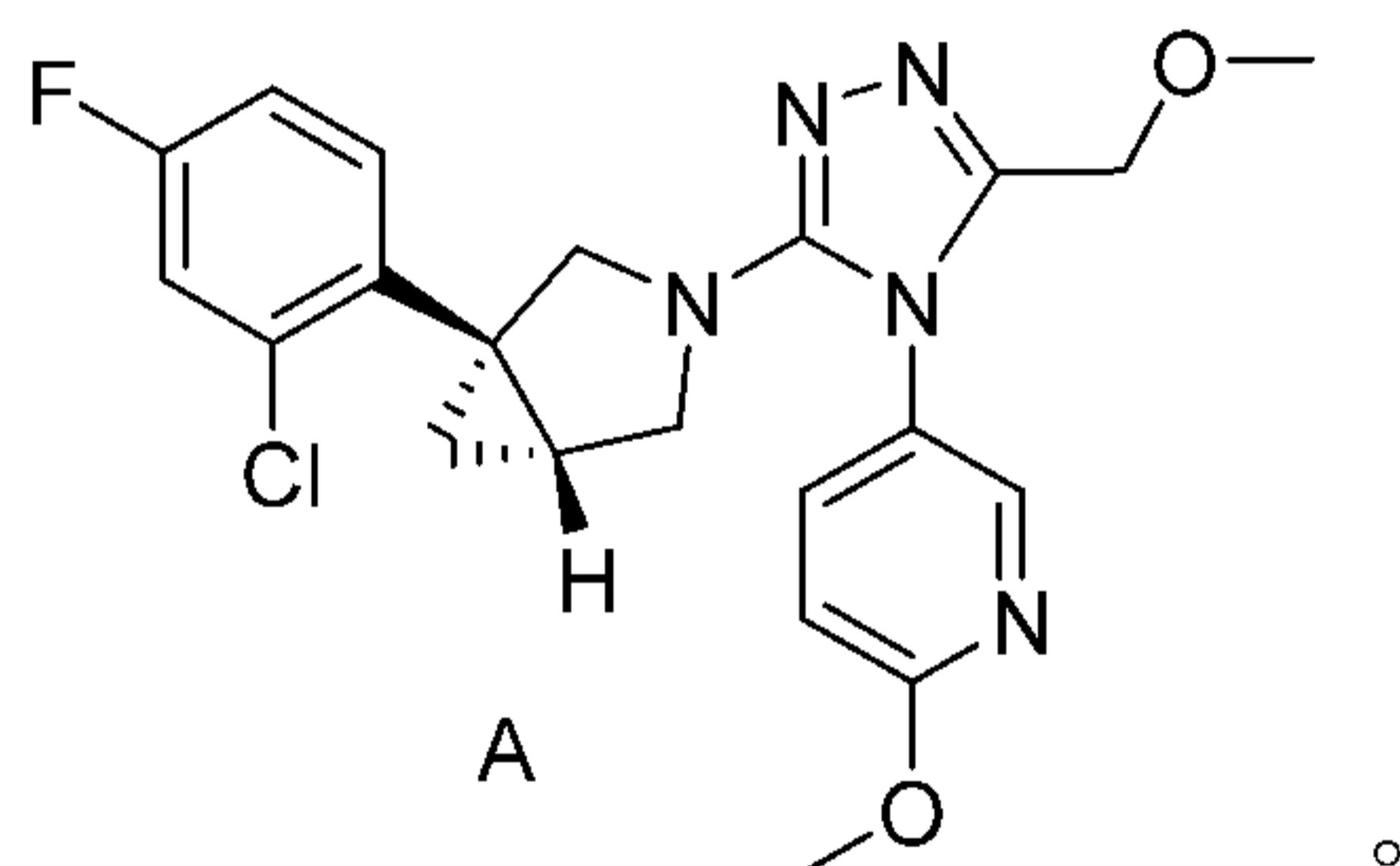
【第14項】 根據申請專利範圍第11項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I，其特徵在於，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜如圖1所示。

【第15項】 一種如申請專利範圍第11項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I的製備方法，包括：

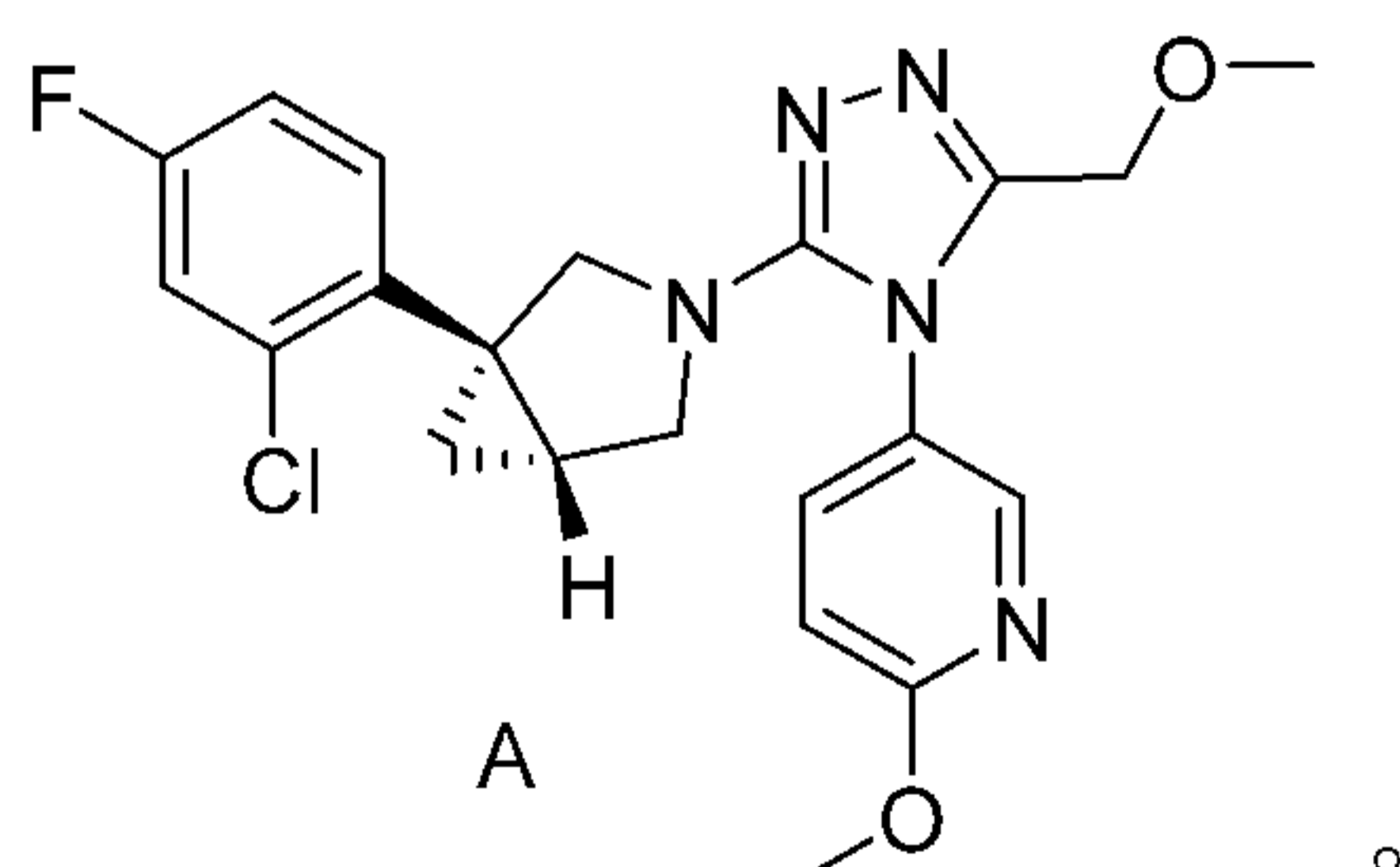
(a) 將式 A 所示化合物加入溶劑 (I) 中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑 (I) 選自異丙醇/異丙醚，和；

(b) 滴加氯化氫溶液，攪拌析晶。

【第16項】 一種式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II，其特徵在於，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.98, 13.80, 17.10, 18.10, 18.92, 21.44, 26.50處有特徵峰



【第17項】 一種式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III，其特徵在於，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在7.40, 14.02, 18.66, 22.14, 23.76, 27.06, 30.58處有特徵峰

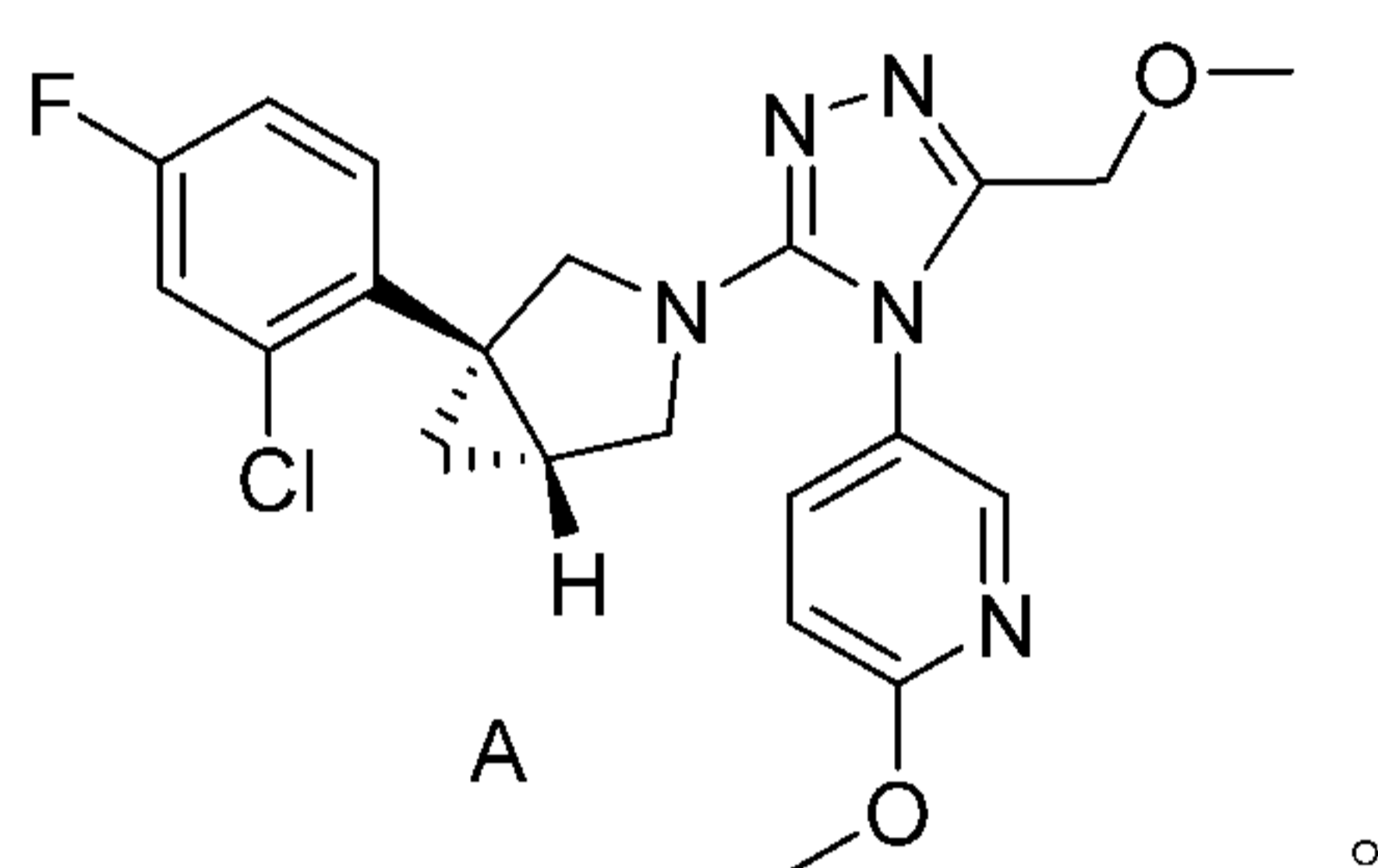


【第18項】一種如申請專利範圍第17項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III的製備方法，包括：

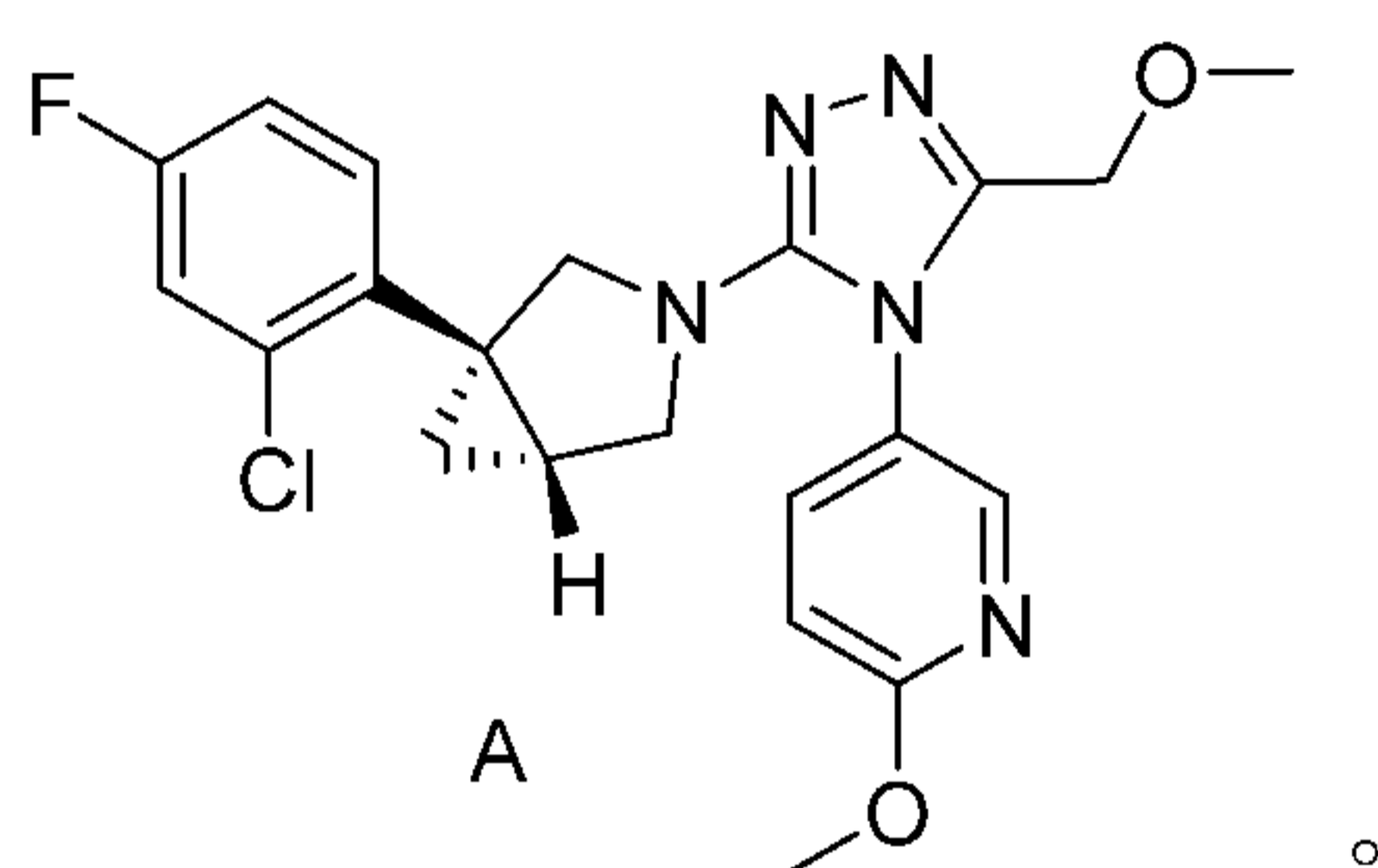
(a) 將式A所示化合物加入溶劑(III)中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑(III)選自異丙醇/四氫呋喃，和；

(b) 滴加氯化氫溶液，攪拌析晶。

【第19項】一種式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV，其特徵在於，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在12.26, 18.73, 20.34, 21.41, 23.72, 24.82, 32.58處有特徵峰



【第20項】一種式A所示化合物氫溴酸鹽的晶型A，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在6.12, 7.91, 8.18, 17.12, 18.00, 18.86, 25.14處有特徵峰



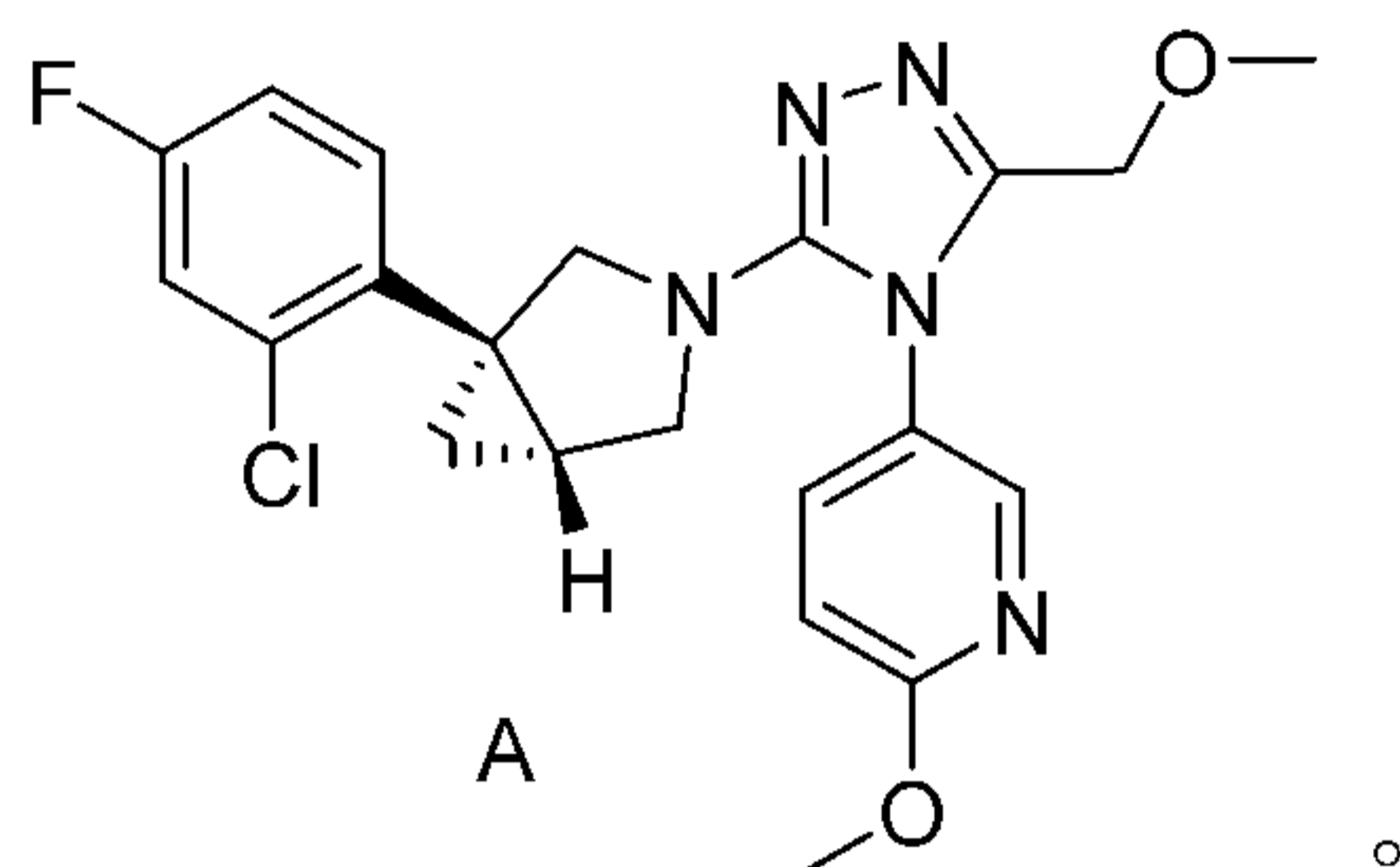
【第21項】一種如申請專利範圍第20項所述的式A所示化合物氫溴酸鹽的晶型A的製備方法，包括：

(a) 式A所示化合物加入溶劑(IV)中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑(IV)選自異丙醇、異丙醚、四氫呋喃、乙酸異丙酯、丙酮、甲基三級丁基醚、乙腈、乙醇、1,4-二氧六環、乙酸乙酯中的至少一種，

(b) 滴加氫溴酸，攪拌析晶。

【第22項】 根據申請專利範圍第21所述的製備方法，其特徵在於，所述溶劑（IV）選自異丙醇/異丙醚、異丙醇/乙酸異丙酯。

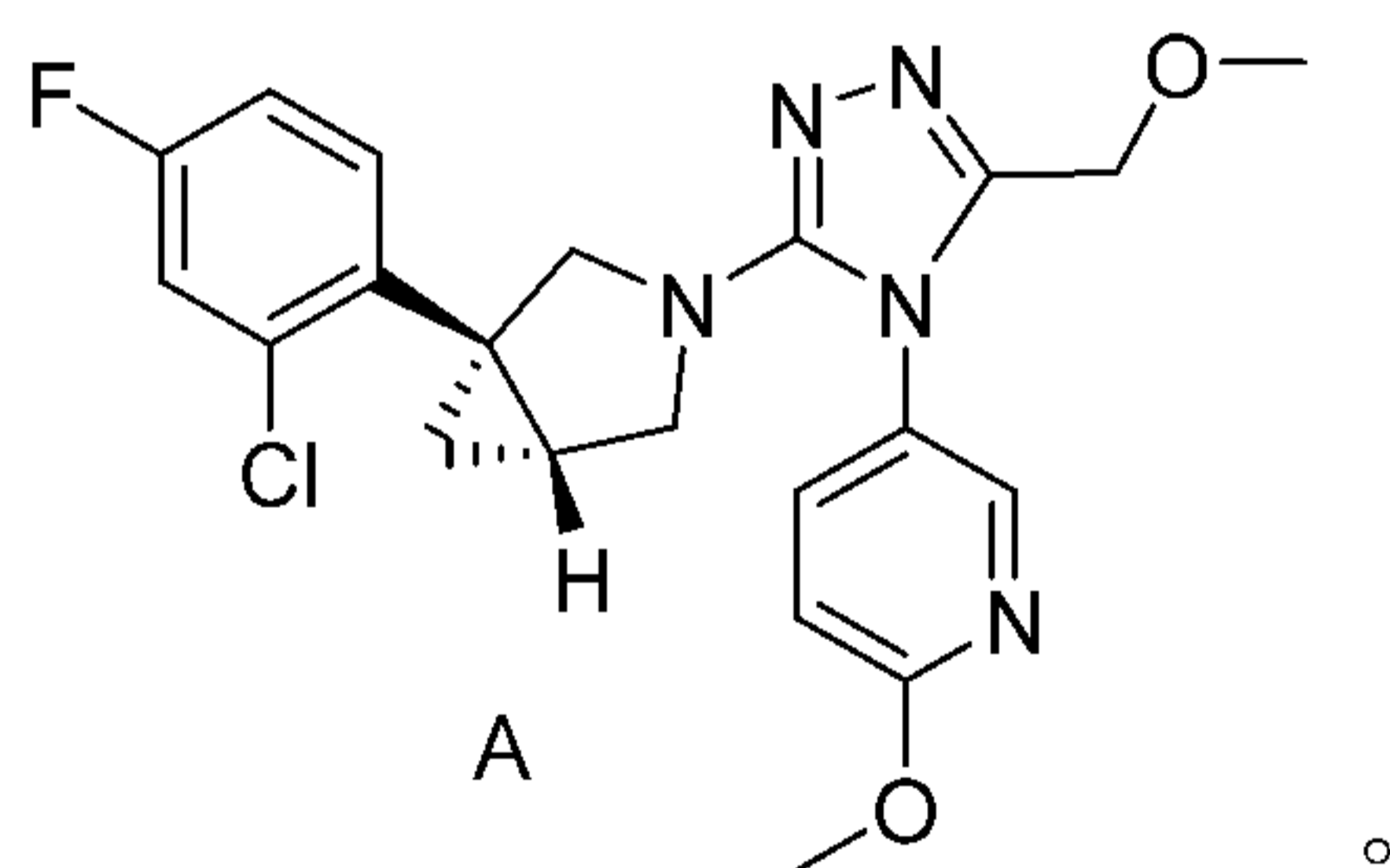
【第23項】 一種式A所示化合物磷酸鹽的晶型A，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.09, 10.29, 12.89, 16.26, 20.86, 22.67處有特徵峰



【第24項】 一種如申請專利範圍第23項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型A的製備方法，包括：

- (a) 式 A 所示化合物加入溶劑（V）中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑（V）選自丙酮、乙酸乙酯中的至少一種，
- (b) 滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

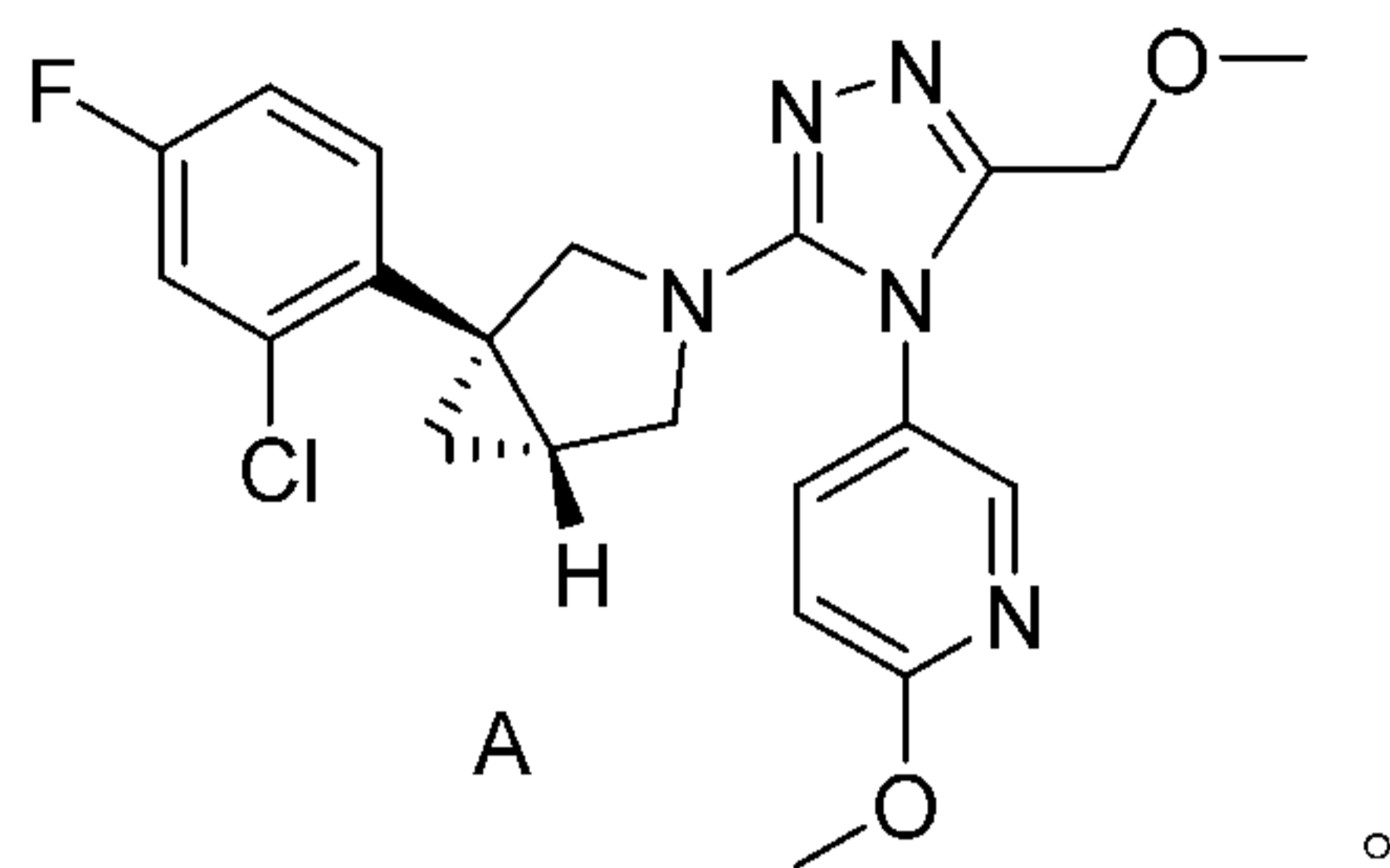
【第25項】 一種式A所示化合物磷酸鹽的晶型B，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.00, 14.24, 16.18, 20.51, 21.54, 22.49, 30.54處有特徵峰



【第26項】 一種製備如申請專利範圍第25項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型B的方法，包括：

- (a) 式 A 所示化合物加入溶劑（VI）中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑（VI）選自 1,4-二氧六環，和；
- (b) 滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

【第27項】一種式A所示化合物磷酸鹽的晶型C，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在4.92, 9.91, 11.08, 15.98, 20.18, 20.74, 22.44處有特徵峰

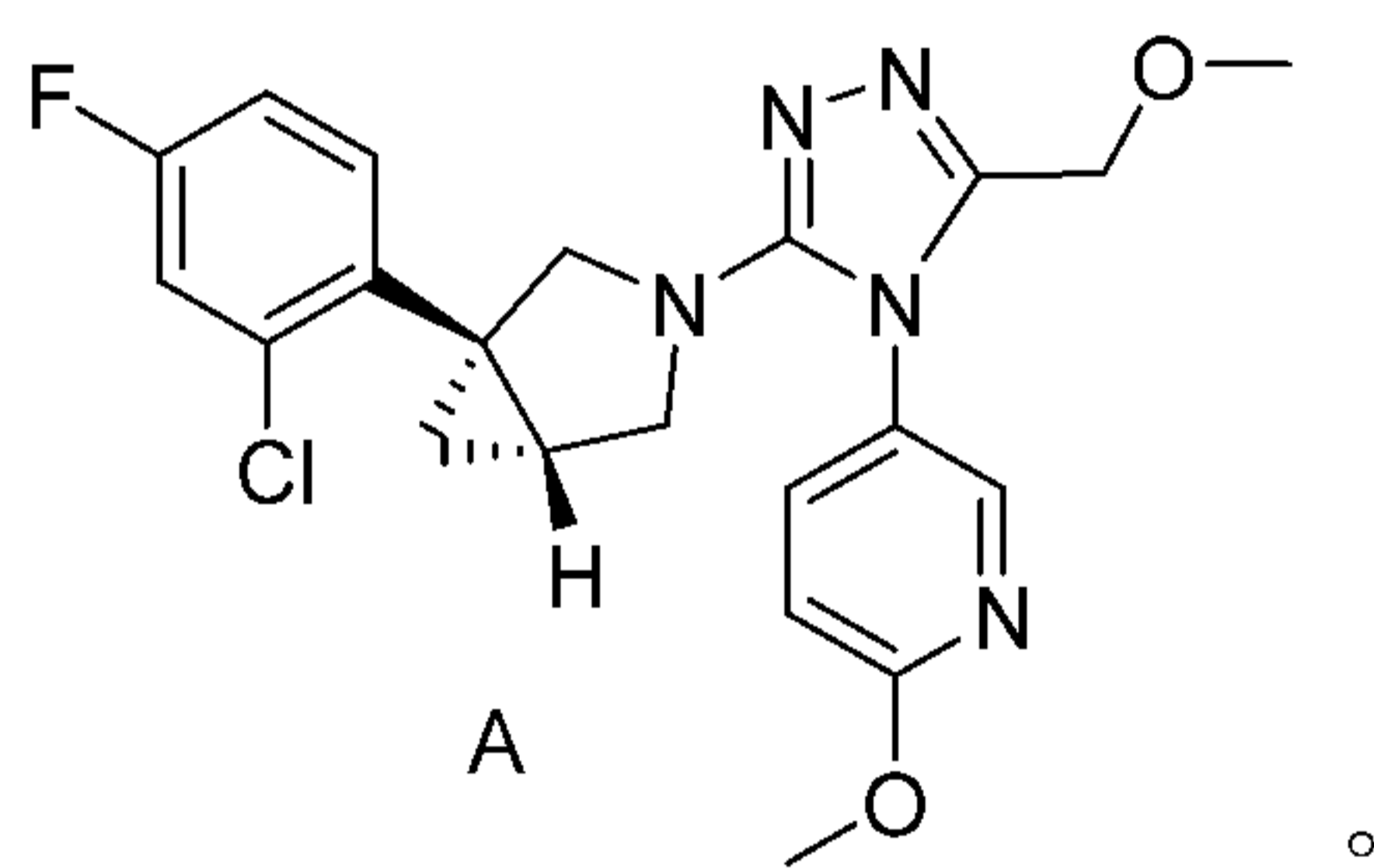


【第28項】一種如申請專利範圍第27項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型C的製備方法，包括：

(a) 式 A 所示化合物加入溶劑 (VII) 中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑 (VII) 選自三級丁基二甲醚，和；

(b) 滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

【第29項】一種式A所示化合物磷酸鹽的晶型D，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.14、9.98、10.31、16.49、19.49、20.94、22.75處有特徵峰

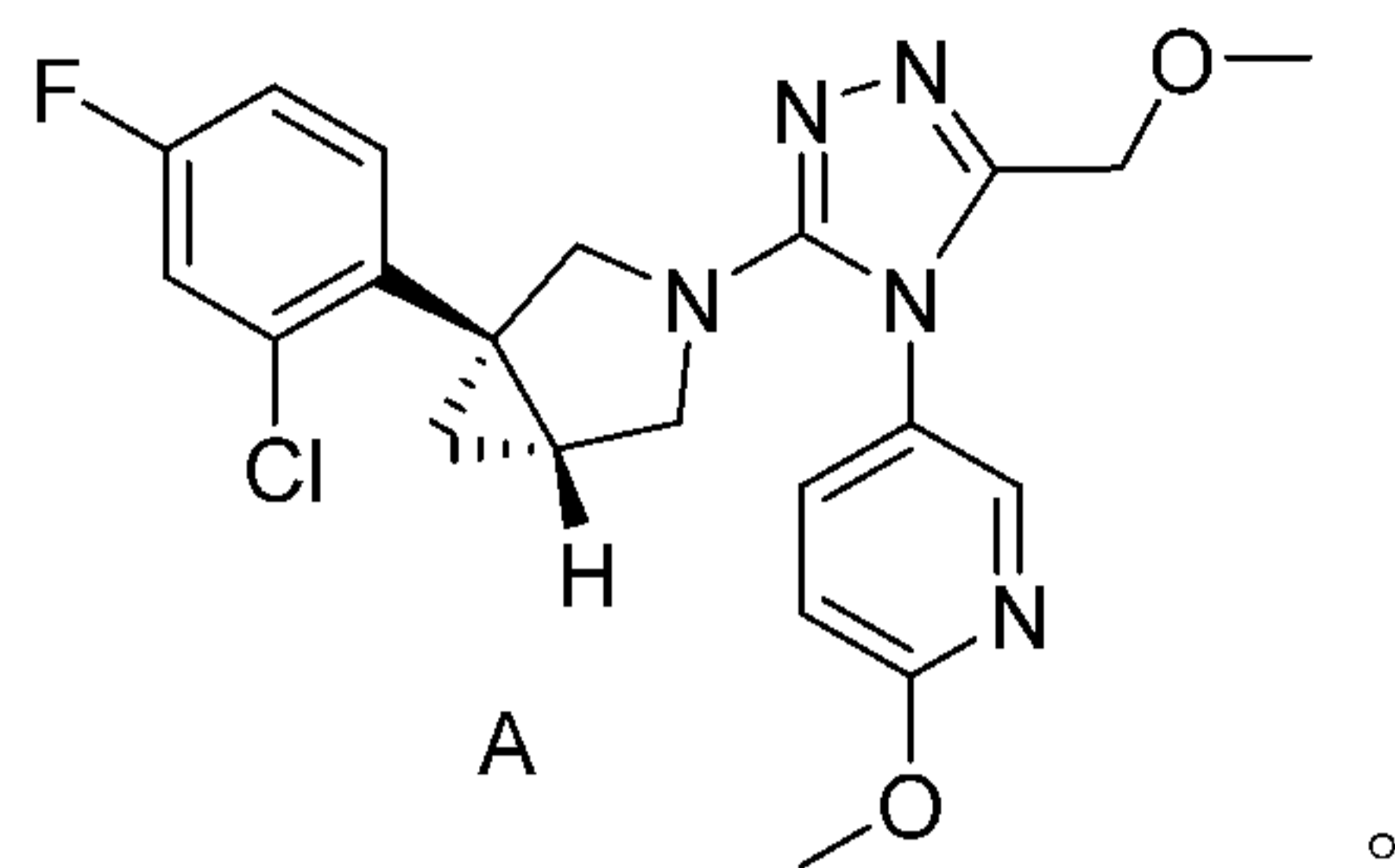


【第30項】一種如申請專利範圍第29項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型D的製備方法，包括：

(a) 式 A 所示化合物加入溶劑 (VIII) 中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑 (IX) 選自二氯甲烷，和；

(b) 滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

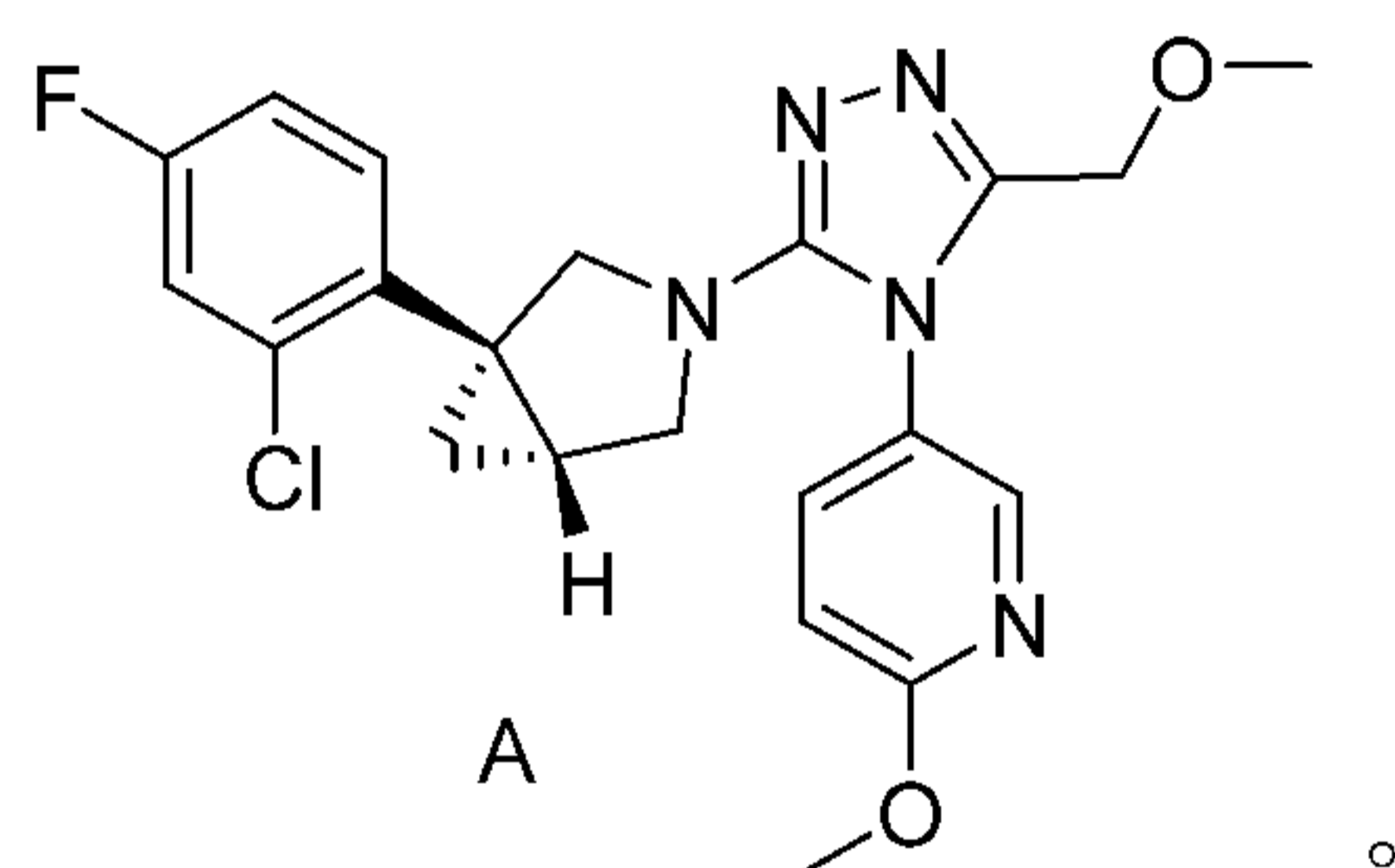
【第31項】一種式A所示化合物磷酸鹽的晶型F，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在4.96, 5.35, 16.06, 20.39, 22.33, 25.19處有特徵峰



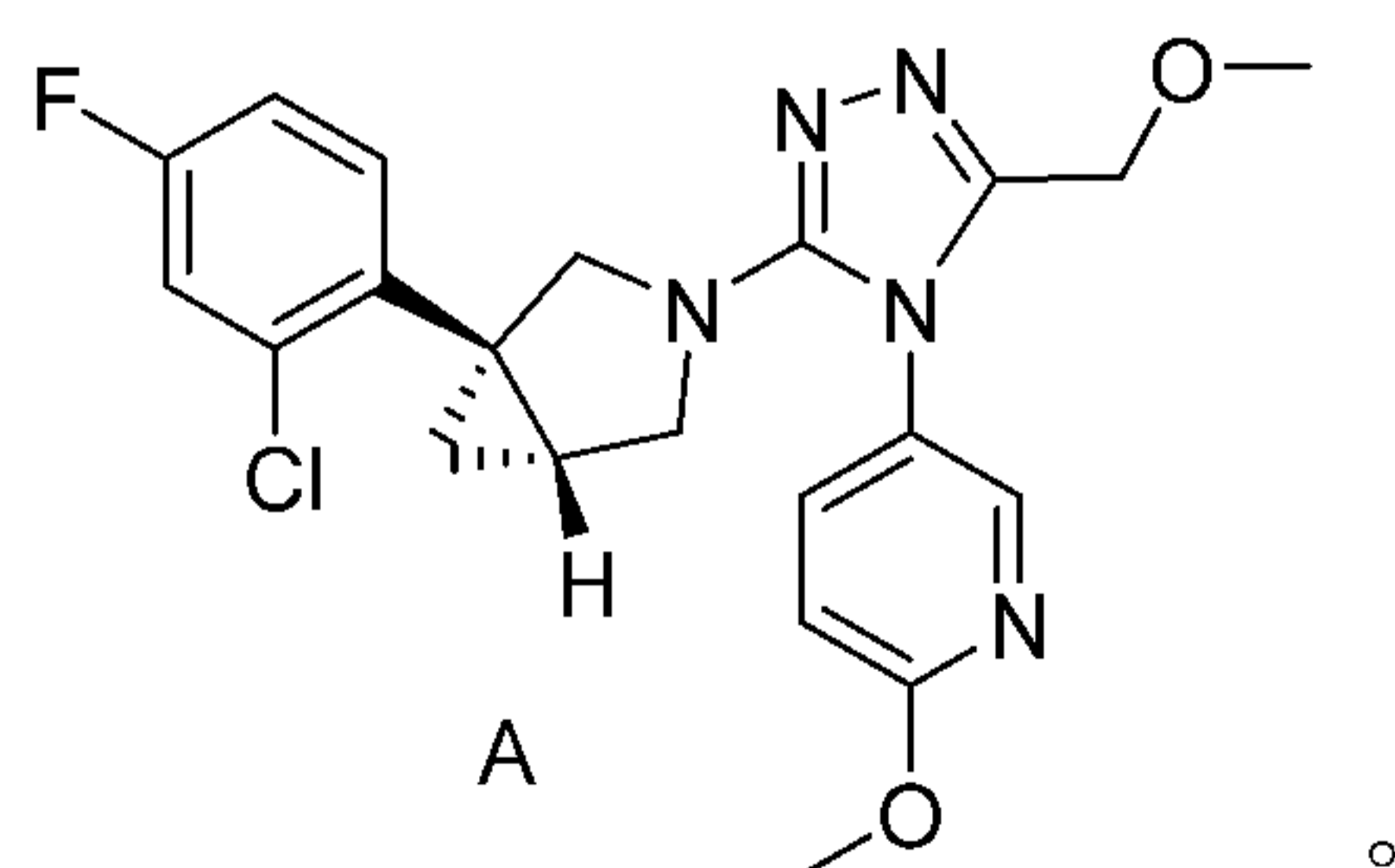
【第32項】一種如申請專利範圍第31項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型F的製備方法，包括：

- (a) 式 A 所示化合物加入溶劑 (IX) 中，攪拌溶解或加熱溶解，所述溶劑 (IX) 選自甲基異丁酮，和；
- (b) 滴加磷酸或磷酸溶液，攪拌析晶。

【第33項】一種式A所示化合物磷酸鹽的晶型G，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.26, 16.08, 16.81, 19.60, 20.90, 23.01, 23.96處有特徵峰



【第34項】一種式A所示化合物磷酸鹽的晶型H，以衍射角 2θ 角度表示的X-射線粉末衍射圖譜，在5.32, 15.97, 16.16, 19.69, 20.10, 21.76處有特徵峰



【第35項】 根據申請專利範圍第11-14任一項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I、申請專利範圍第16項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II、申請專利範圍第17項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III、申請專利範圍第19項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV、申請專利範圍第20項所述的式A所示化合物氫溴酸鹽的晶型A、申請專利範圍第23項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型A、申請專利範圍第25項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型B、申請專利範圍第27項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型C、申請專利範圍第29項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型D、申請專利範圍第31項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型F、申請專利範圍第33項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型G或申請專利範圍第34項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型H，其中，所述 2θ 角誤差範圍為 ± 0.30 。

【第36項】 根據申請專利範圍第11-14任一項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I、申請專利範圍第16項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II、申請專利範圍第17項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III、申請專利範圍第19項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV、申請專利範圍第20項所述的式A所示化合物氫溴酸鹽的晶型A、申請專利範圍第23項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型A、申請專利範圍第25項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型B、申請專利範圍第27項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型C、申請專利範圍第29項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型D、申請專利範圍第31項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型F、申請專利範圍第33項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型G或申請專利範圍第34項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型H，其中，所述 2θ 角誤差範圍為 ± 0.20 。

【第37項】 一種藥物組合物，含有如申請專利範圍第11-14任一項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I、申請專利範圍第16項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II、申請專利範圍第17項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III、申請專利範圍第19項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV、申請專利範圍第20項所述的式A所示化合物氫溴酸鹽的晶型A、申請專利範圍第23項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型A、申請專利範圍第25項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型B、申請專利範圍第27項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型C、申請專利範圍第29項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型D、申請專利範圍第31項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型F、申請專利範圍第33項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型G或申請專利範圍第34項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型H和任選自藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【第38項】 一種由根據申請專利範圍第11-14任一項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I、申請專利範圍第16項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II、申請專利範圍第17項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III、申請專利範圍第19項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV、申請專利範圍第20項所述的式A所示化合物氫溴酸鹽的晶型A、申請專利範圍第23項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型A、申請專利範圍第25項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型B、申請專利範圍第27項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型C、申請專利範圍第29項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型D、申請專利範圍第31項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型F、申請專利範圍第33項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型G或申請專利範圍第34項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型H製備的藥物組合物。

【第39項】 一種根據申請專利範圍第11-14任一項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I、申請專利範圍第16項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II、申請專利範圍第17項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III、申請專利範圍第19項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV、申請專利範圍第20項所述的式A所示化合物氫溴酸鹽的晶型A、申請專利範圍第23項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型A、申請專利範圍第25項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型B、申請專利範圍第27項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型C、申請專利範圍第29項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型D、申請專利範圍第31項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型F、申請專利範圍第33項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型G或申請專利範圍第34項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型H在製備用於治療或預防已知或可顯示抑制催產素會產生有益效應的疾病或病症的藥物的用途，所述疾病或病症選自性功能障礙、性欲減退障礙、性喚起障礙、性高潮障礙、性交疼痛障礙、早洩、預產前分娩、分娩併發症、食欲和進食疾病、良性前列腺增生、早產、痛經、充血性心力衰竭、動脈高血壓、肝硬化、腎性高血壓、高眼壓、強迫觀念與行為障礙和神經精神疾病。

【第40項】 根據申請專利範圍第39項所述的用途，其特徵在於，所述疾病或病症選自性功能障礙、性喚起障礙、性高潮障礙、性交疼痛障礙和早洩。

【第41項】 一種根據申請專利範圍第11-14任一項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型I、申請專利範圍第16項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型II、申請專利範圍第17項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型III、申請專利範圍第19項所述的式A所示化合物鹽酸鹽的晶型IV、申請專利範圍第20項所述的式A所示化合物氫溴酸鹽的晶型A、申請專利範圍第23項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型

A、申請專利範圍第25項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型B、申請專利範圍第27項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型C、申請專利範圍第29項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型D、申請專利範圍第31項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型F、申請專利範圍第33項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型G或申請專利範圍第34項所述的式A所示化合物磷酸鹽的晶型H在製備用於拮抗催產素的藥物中的用途。

【發明圖式】

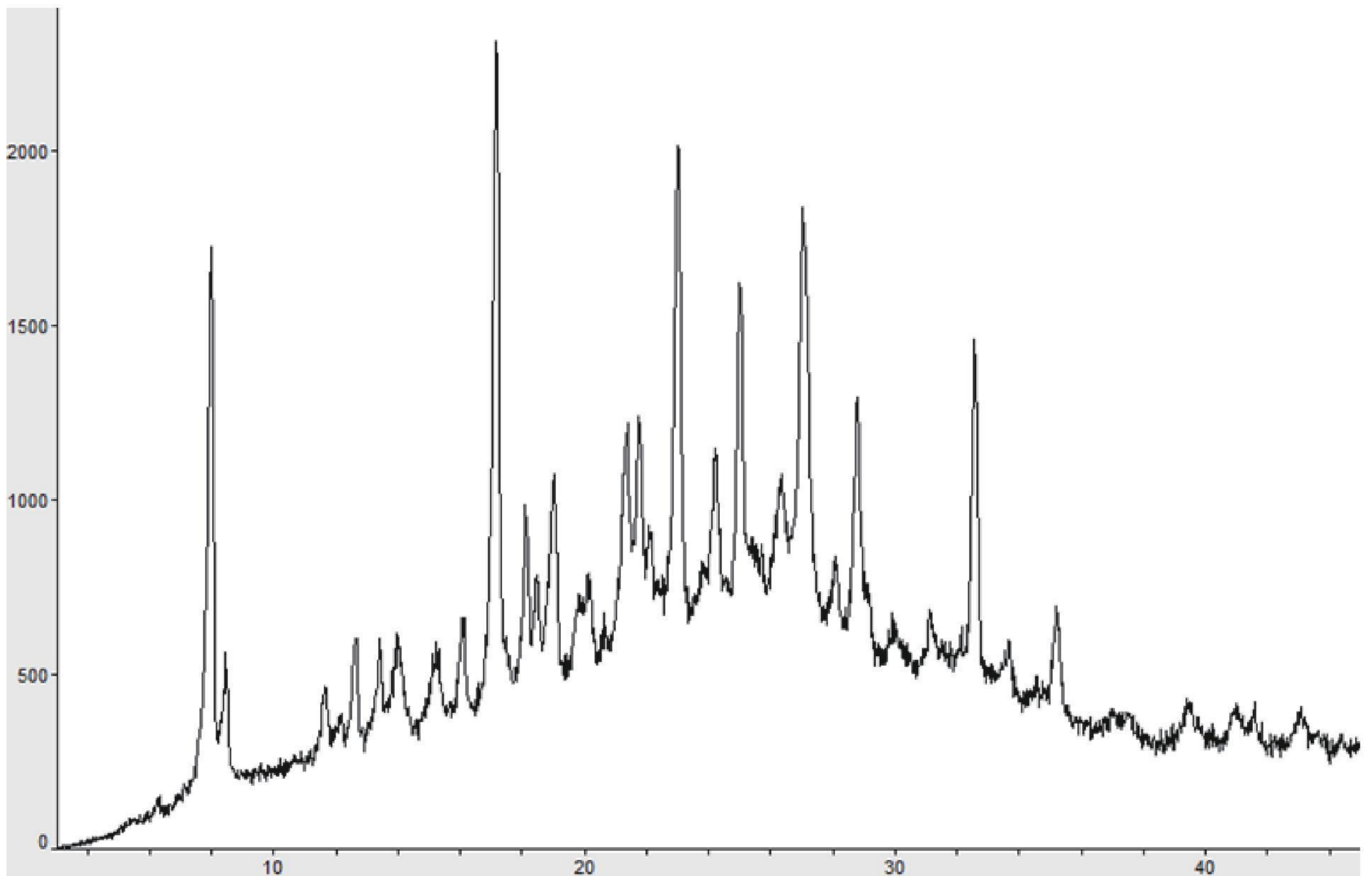


圖1

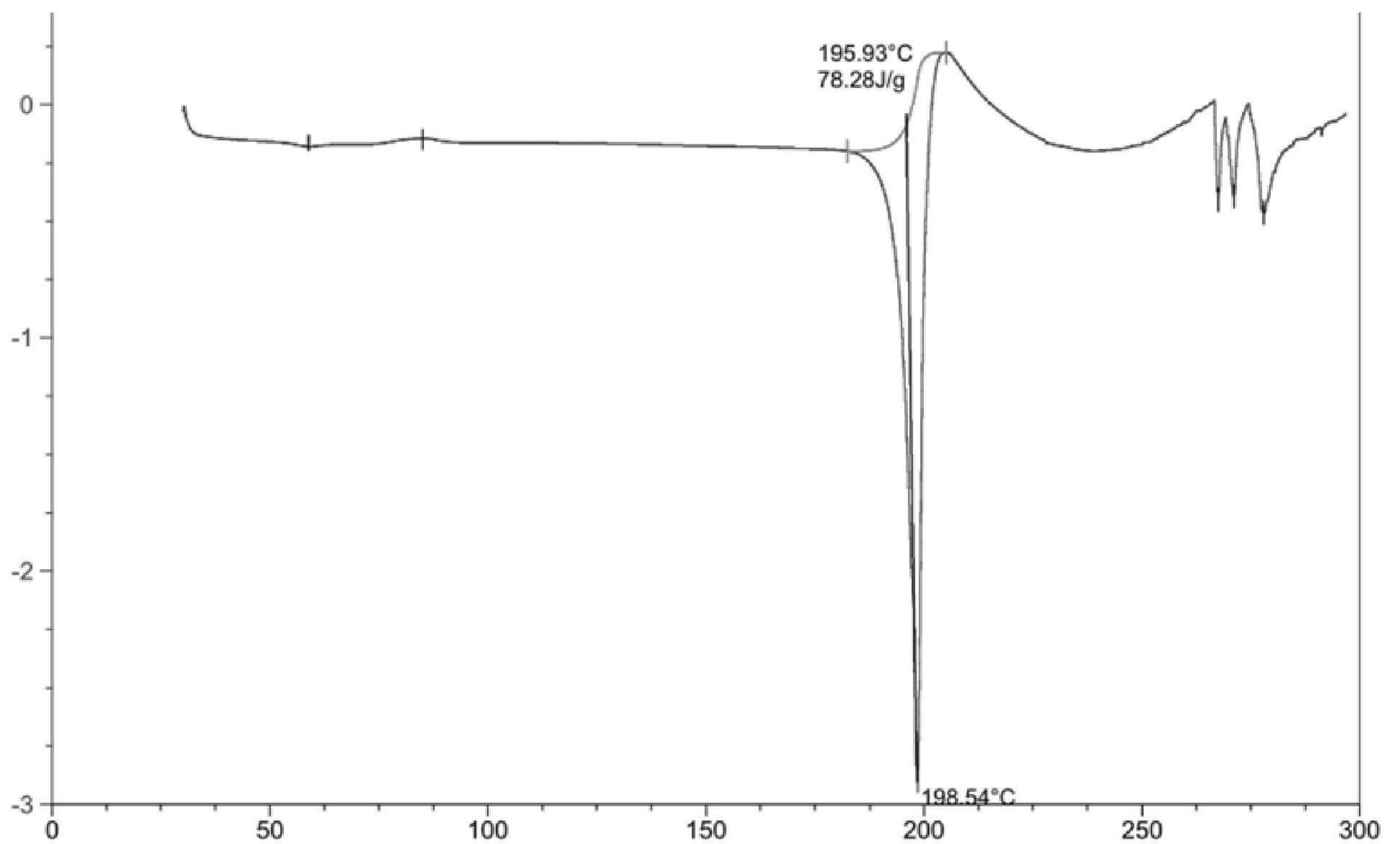


圖2

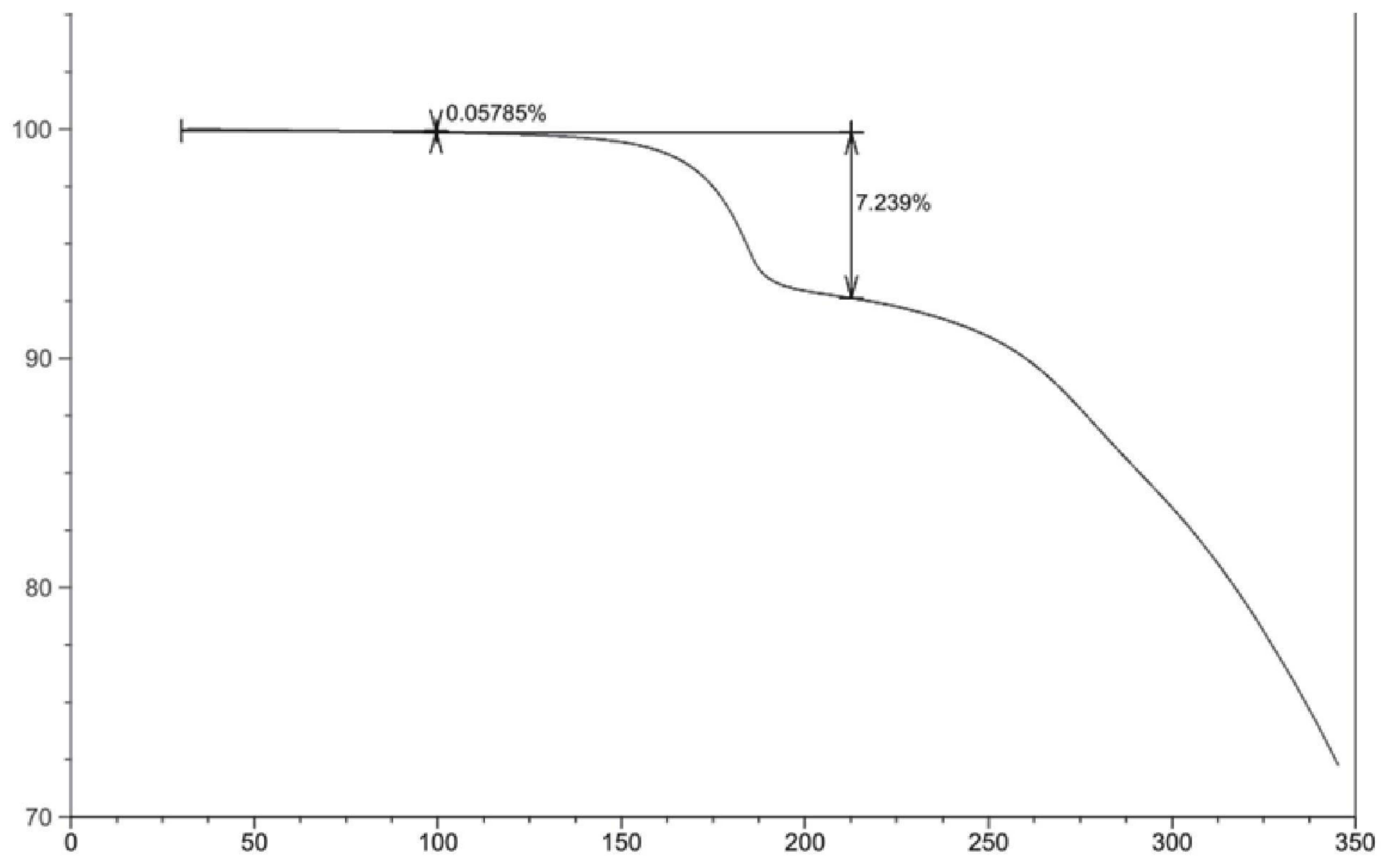


圖3

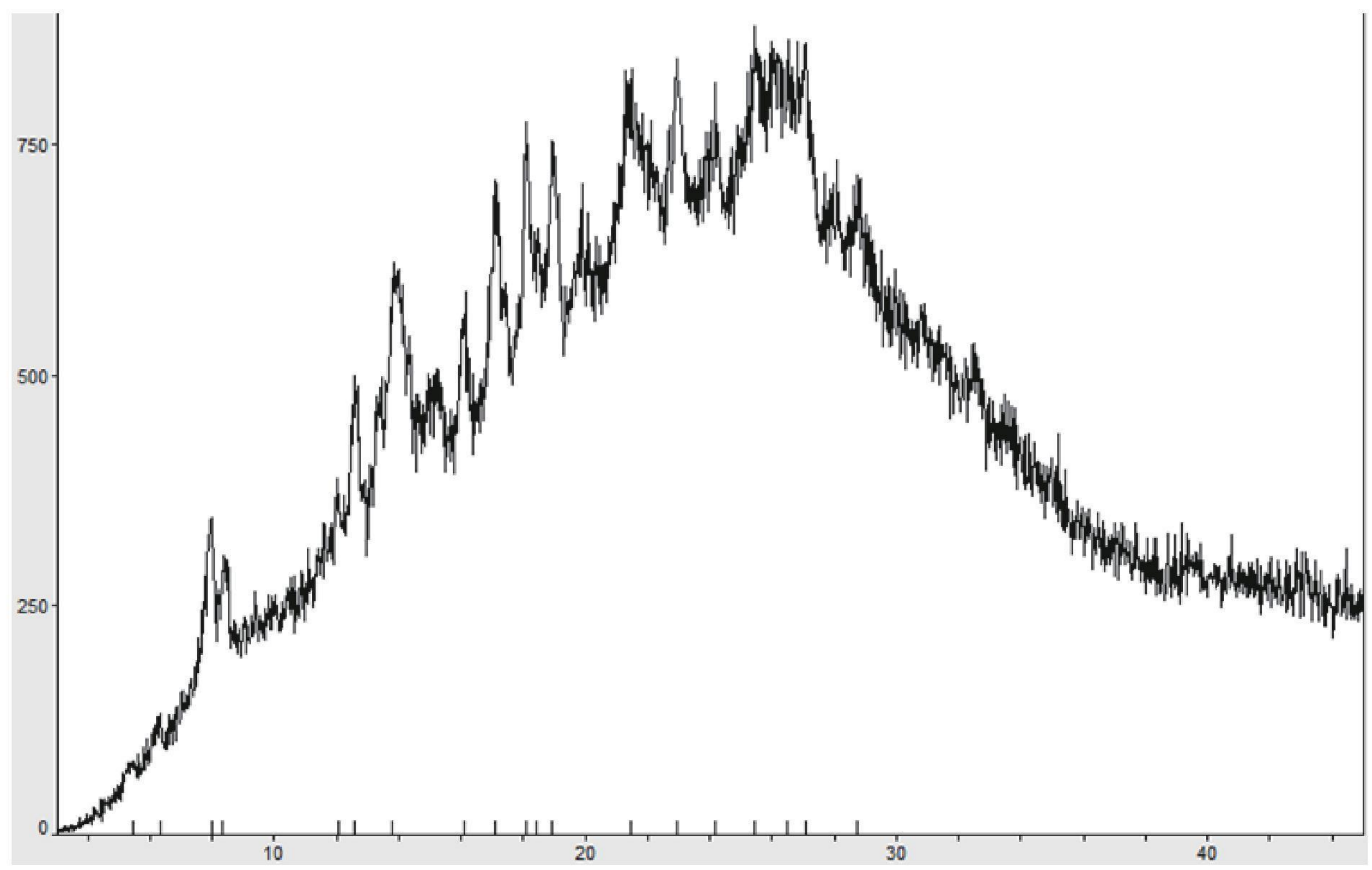


圖4

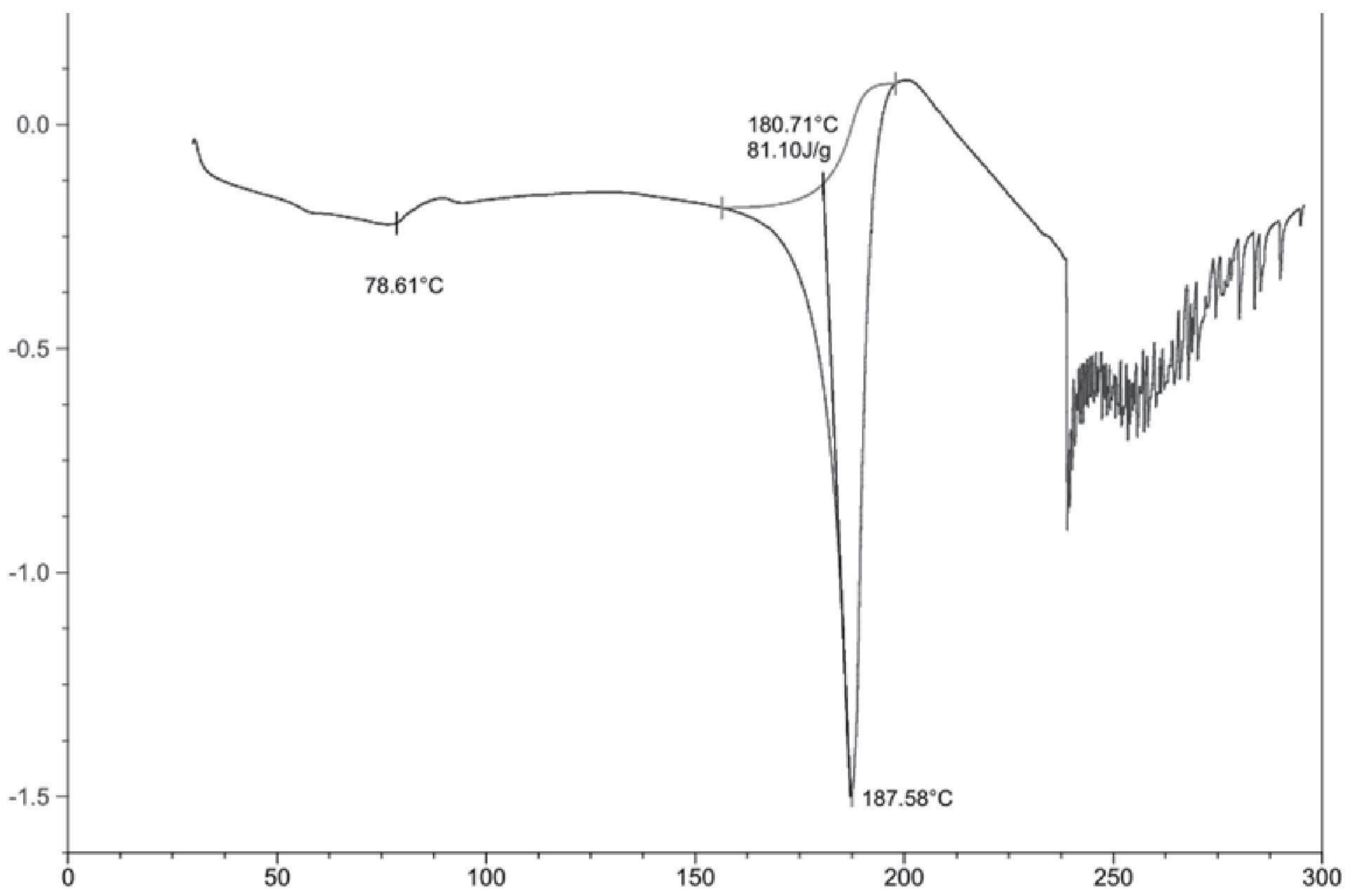


圖5

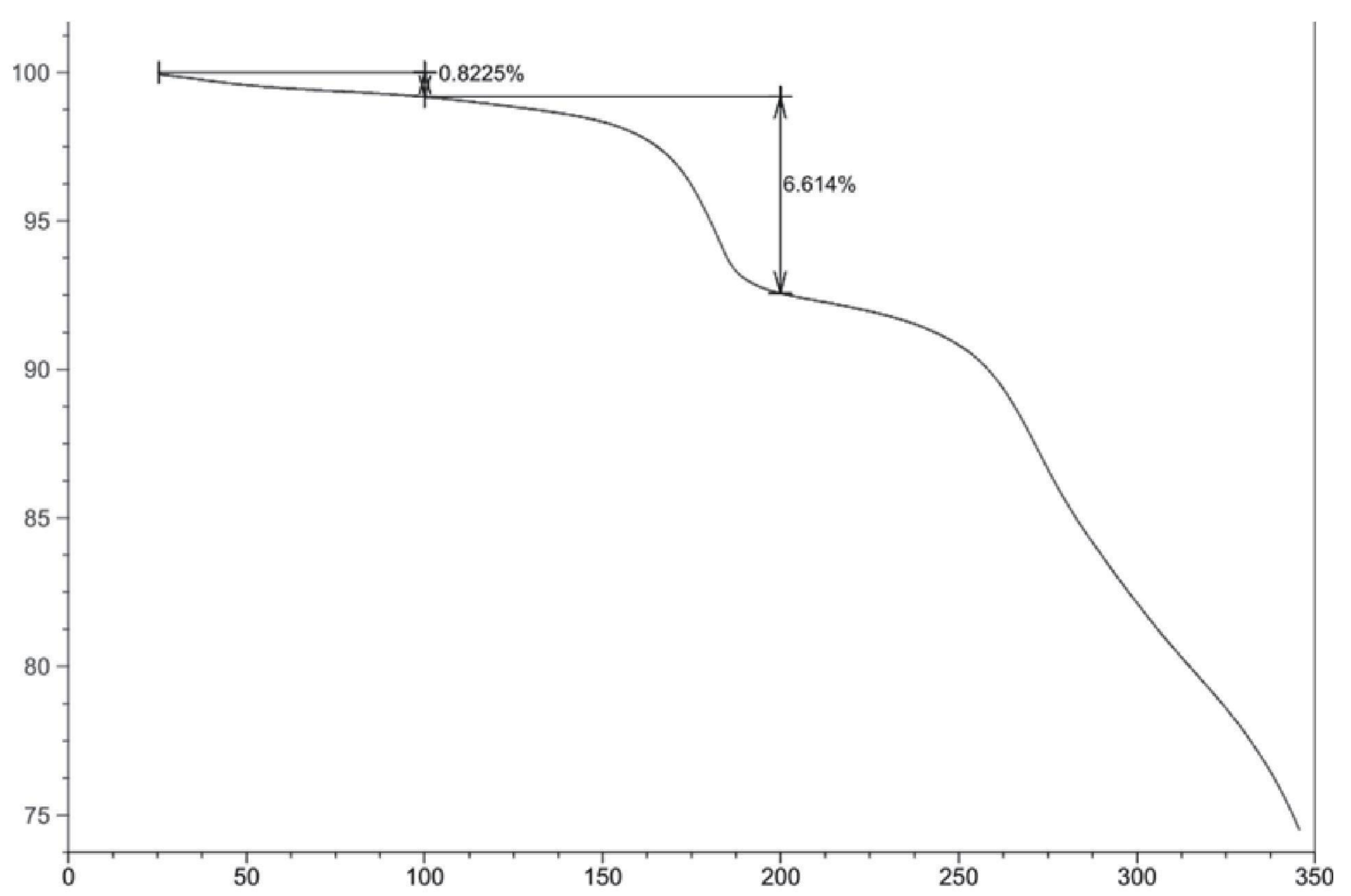


圖6

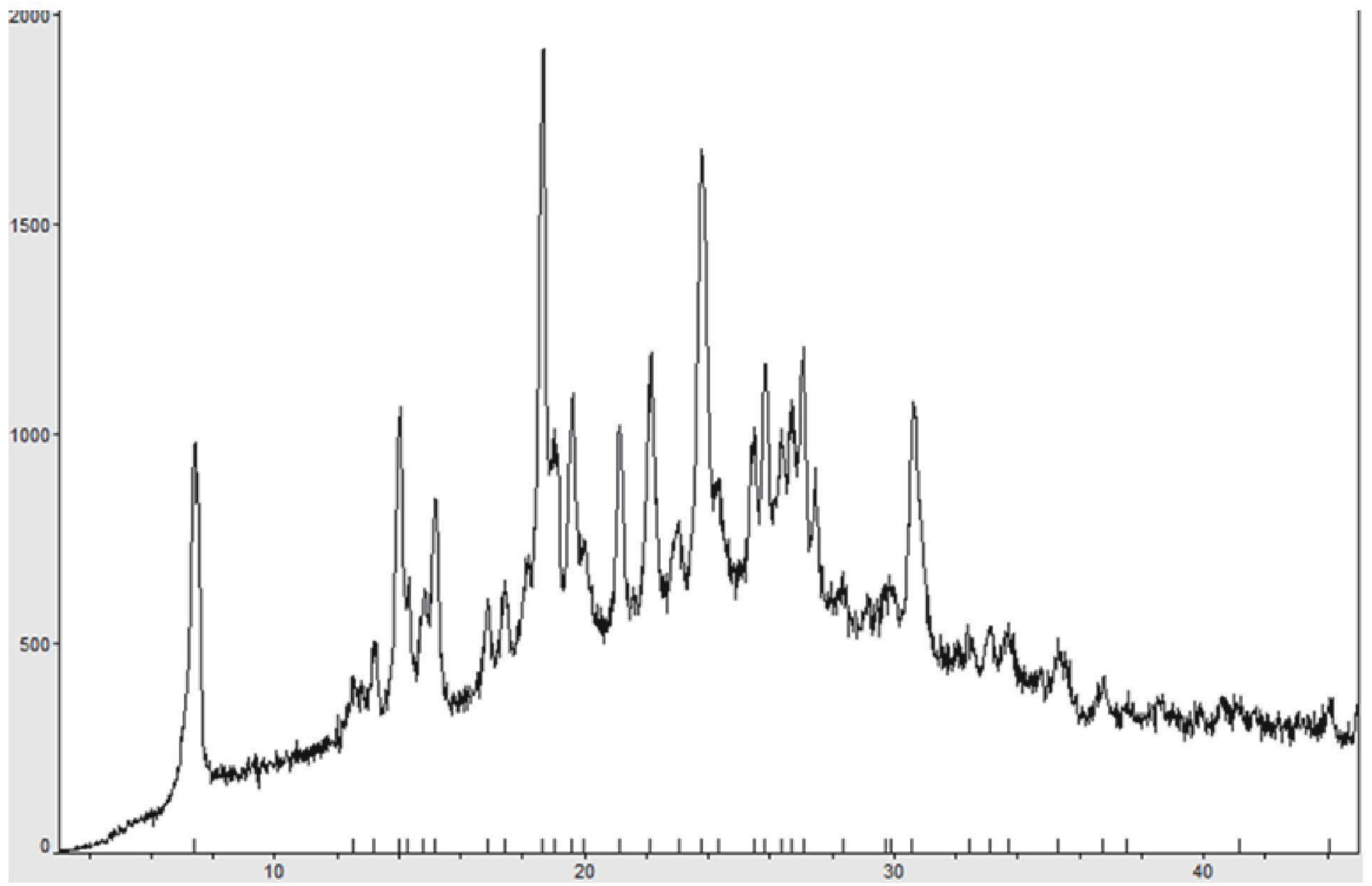


圖7

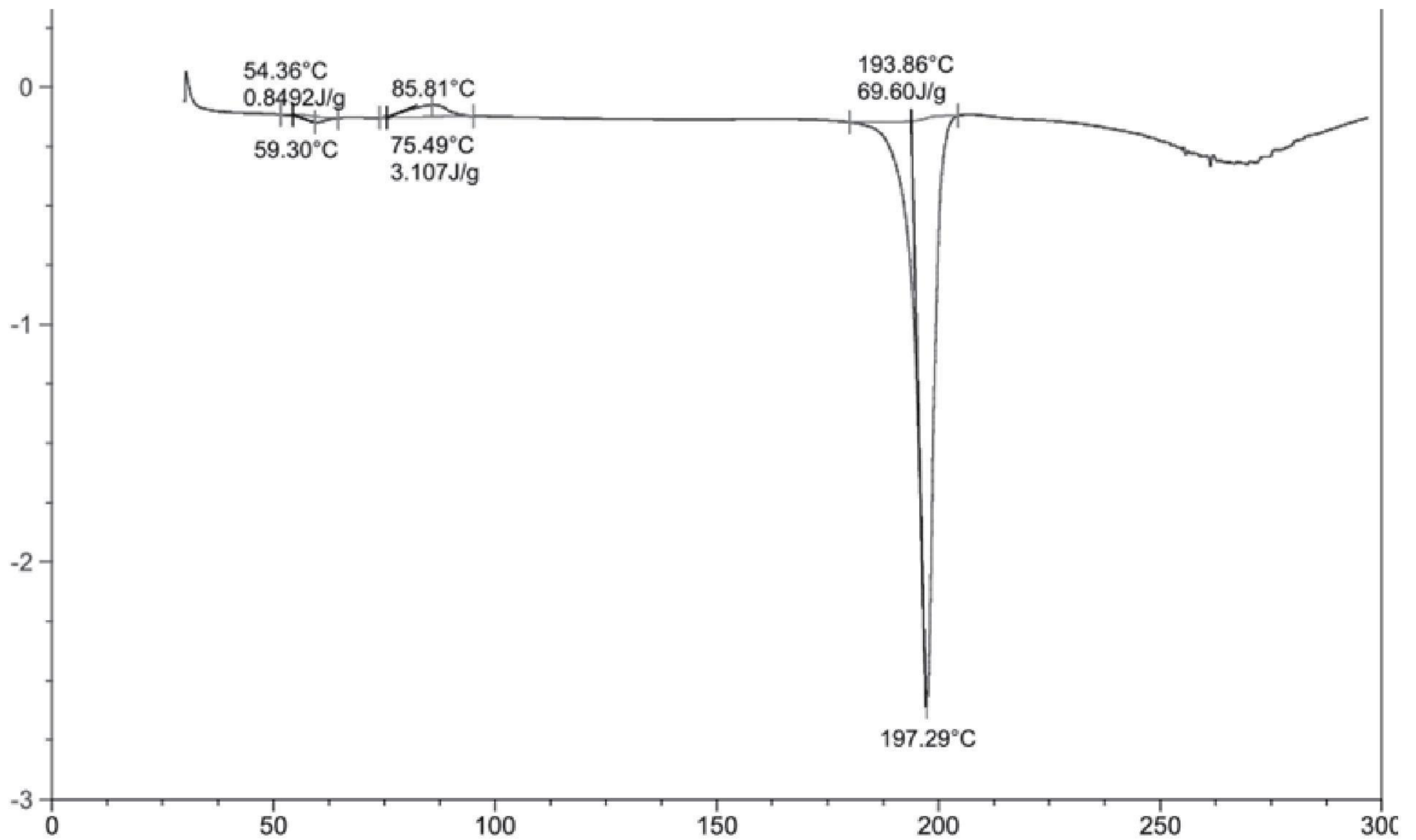


圖8

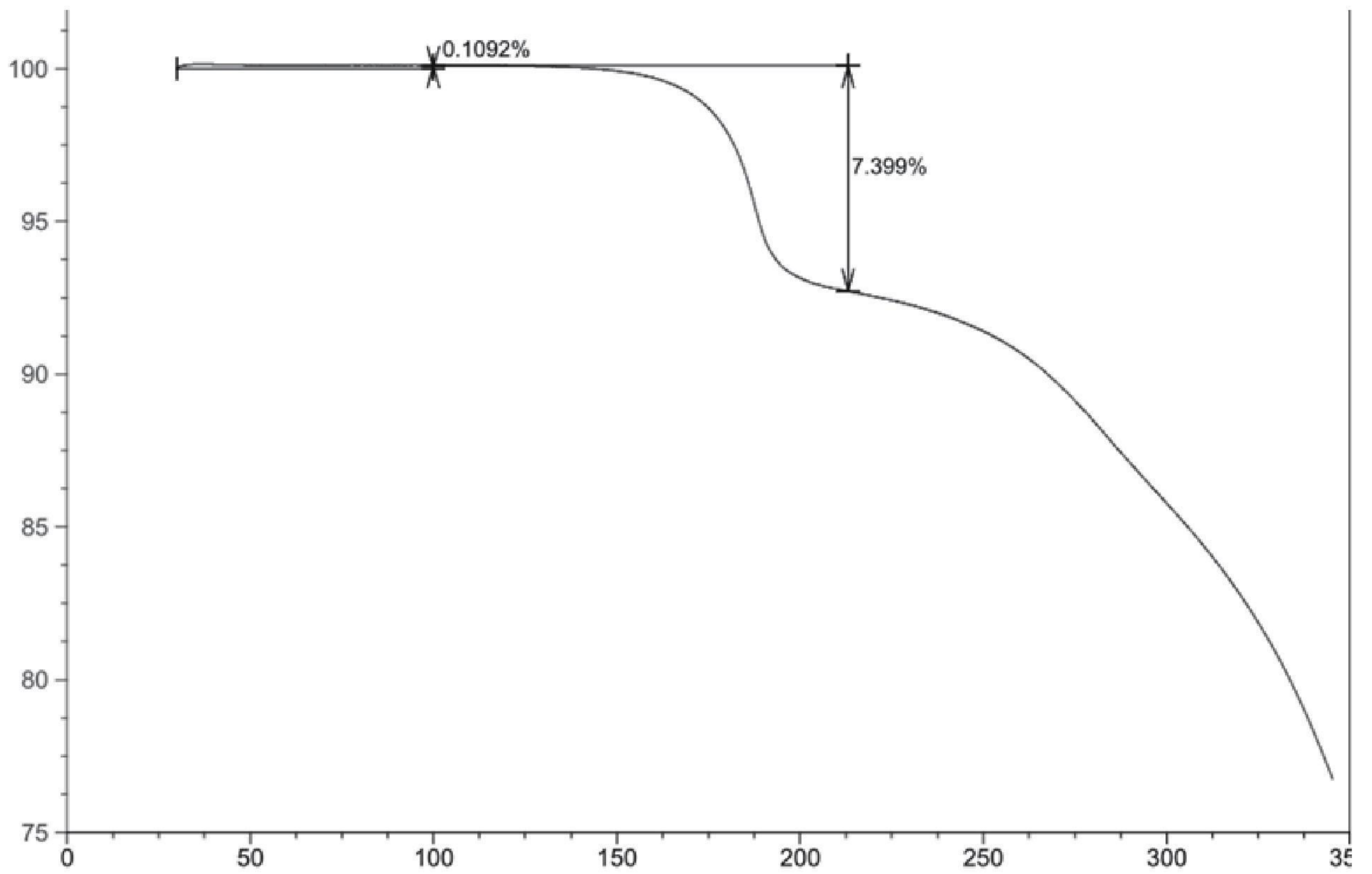


圖9

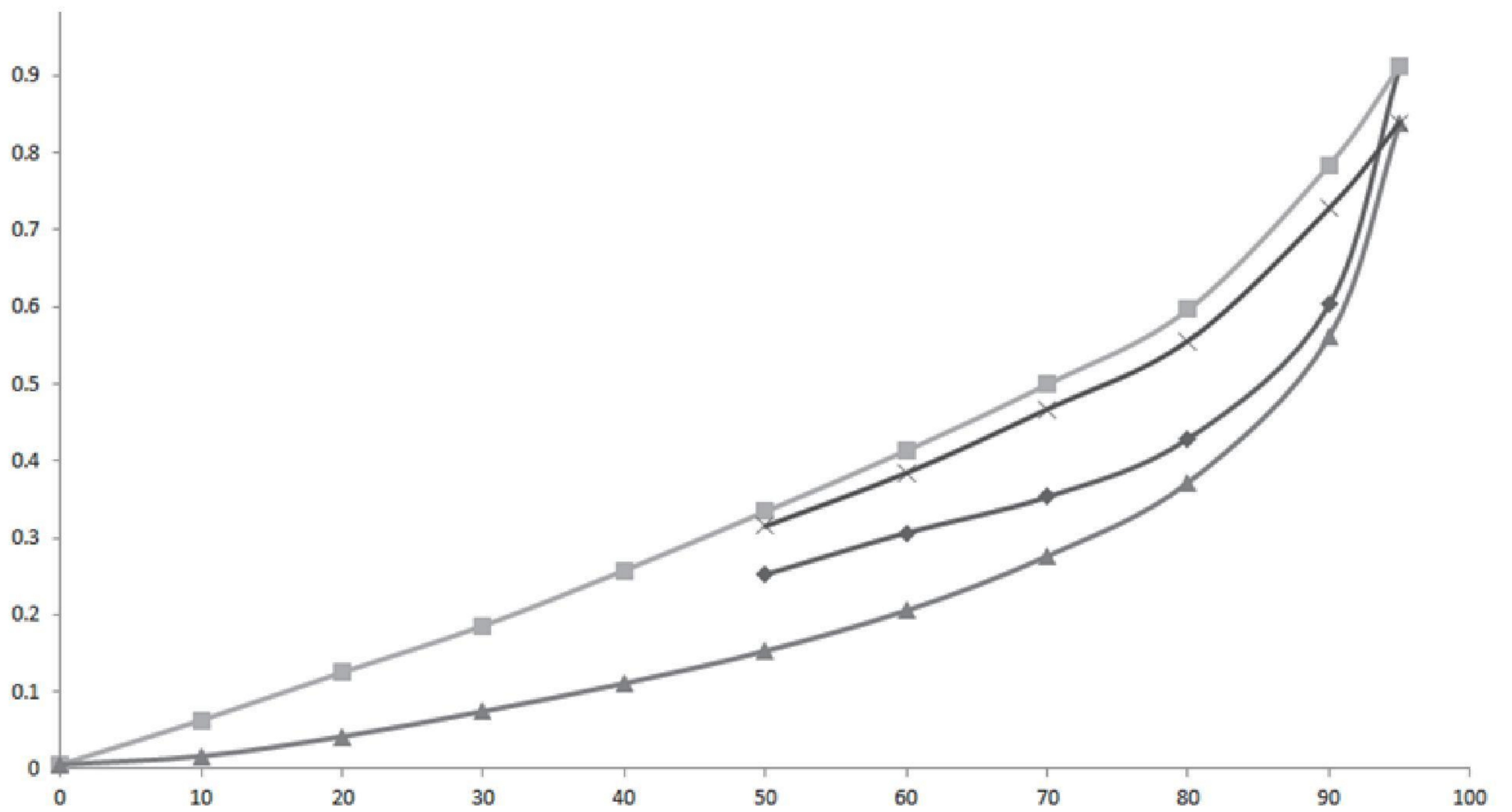


圖10

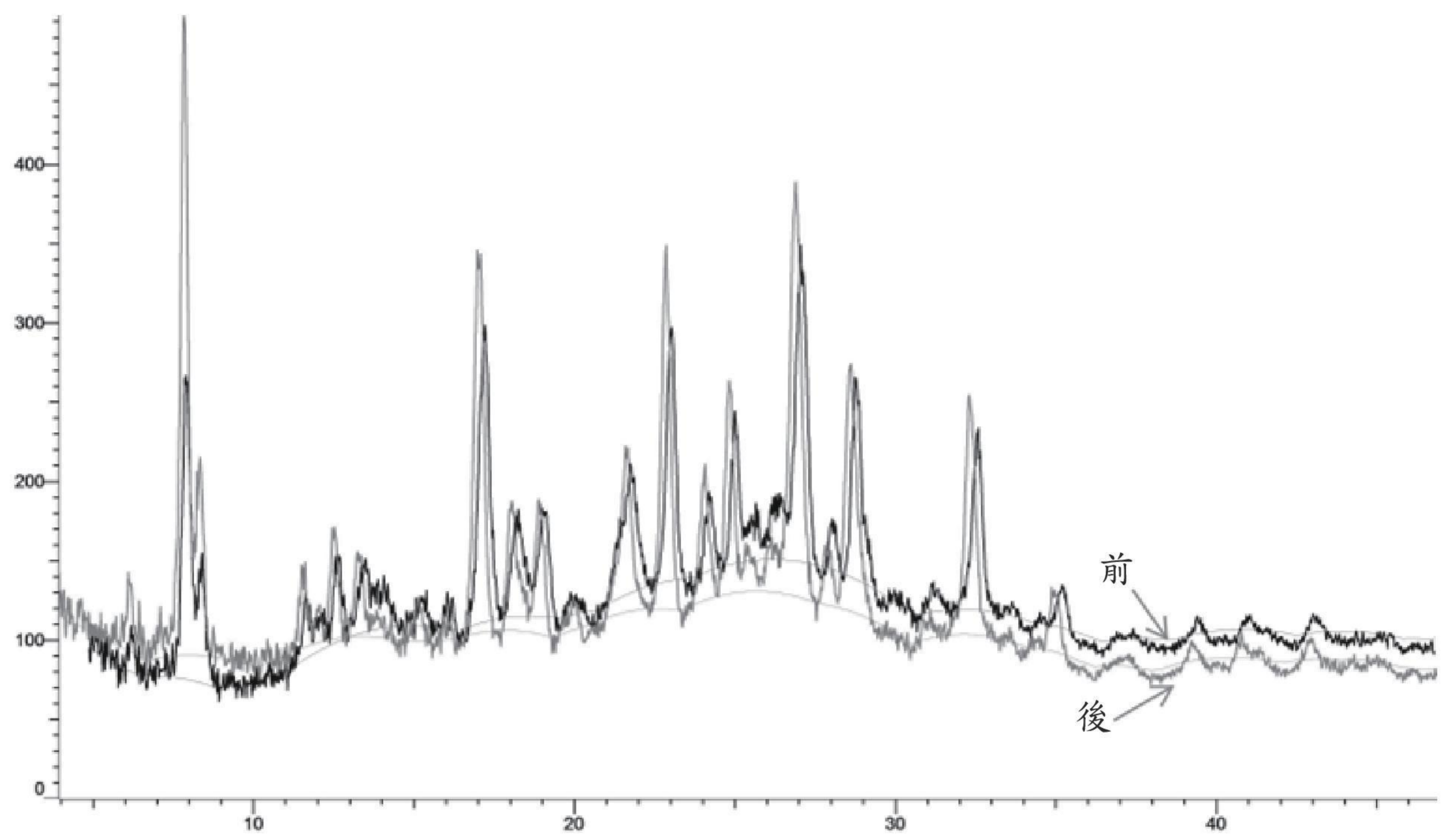


圖11

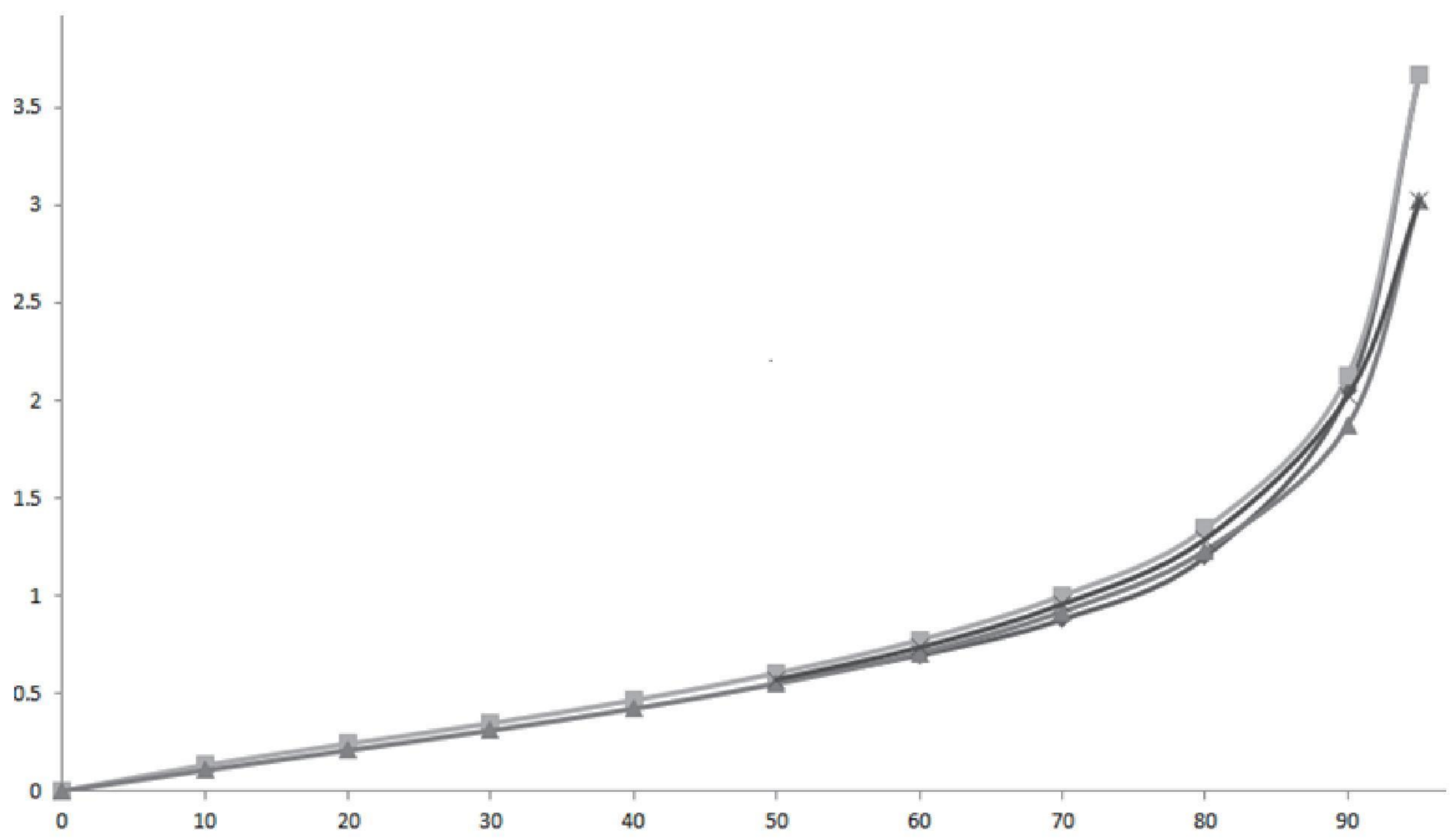


圖12

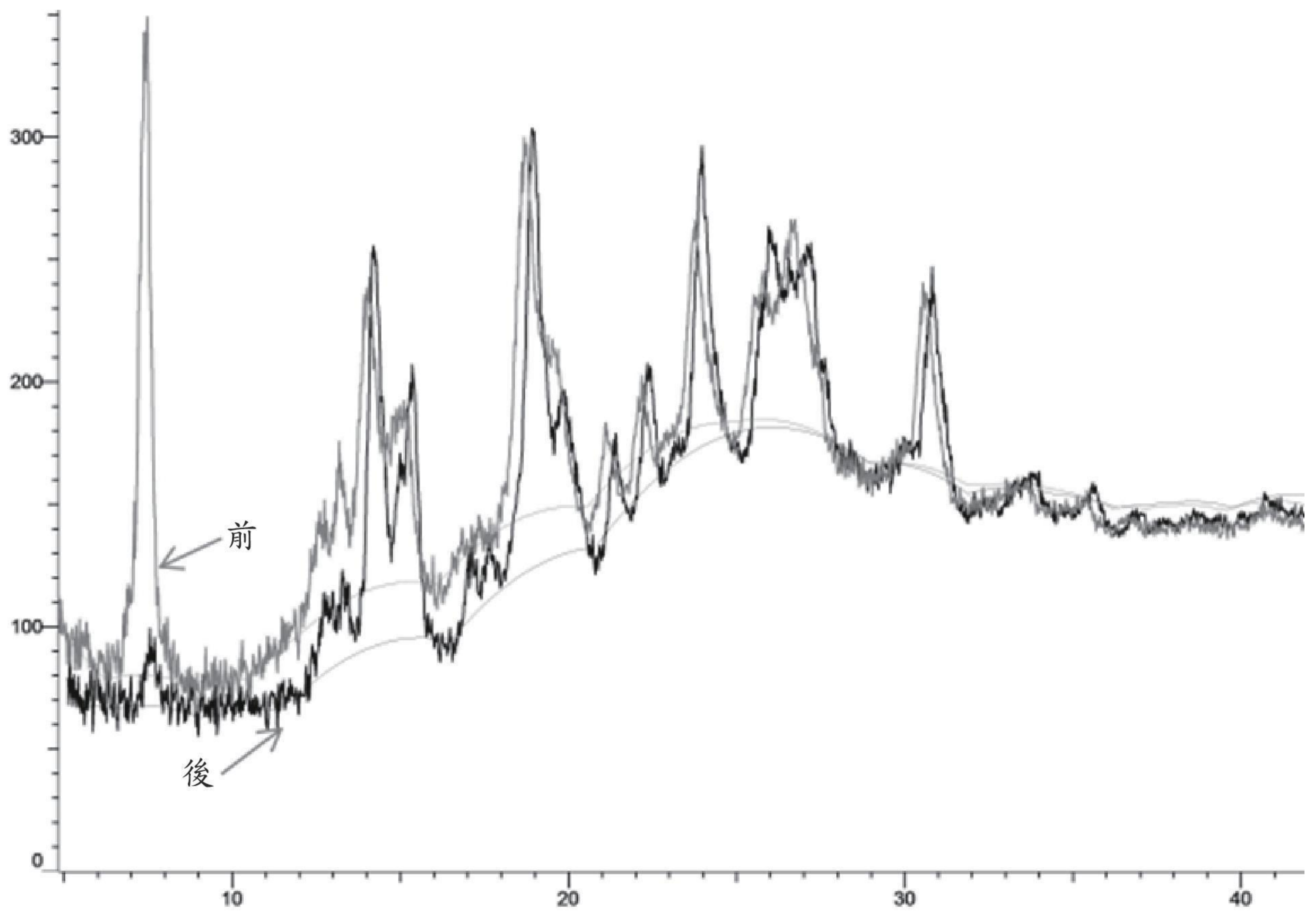


圖13

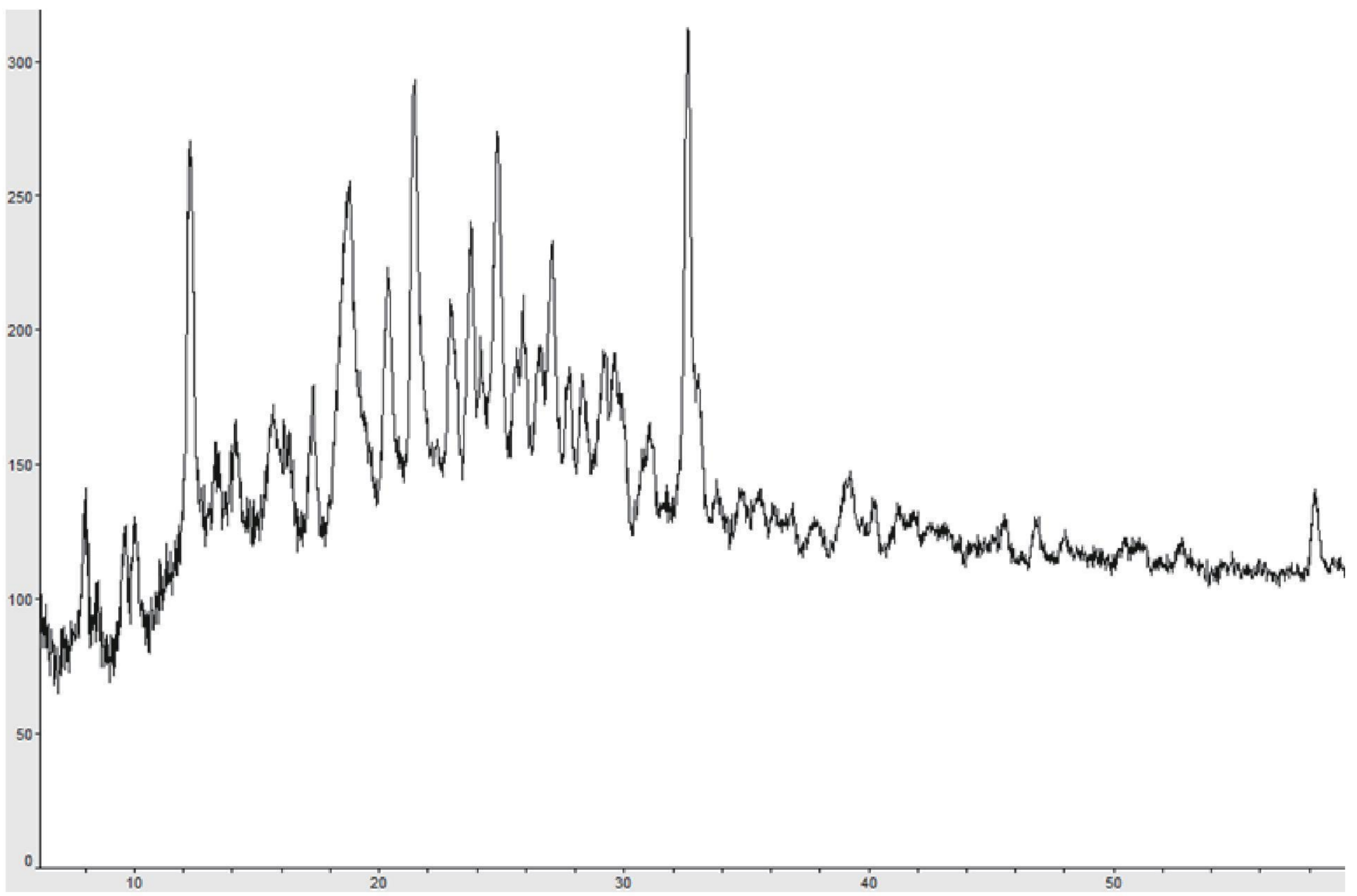


圖14

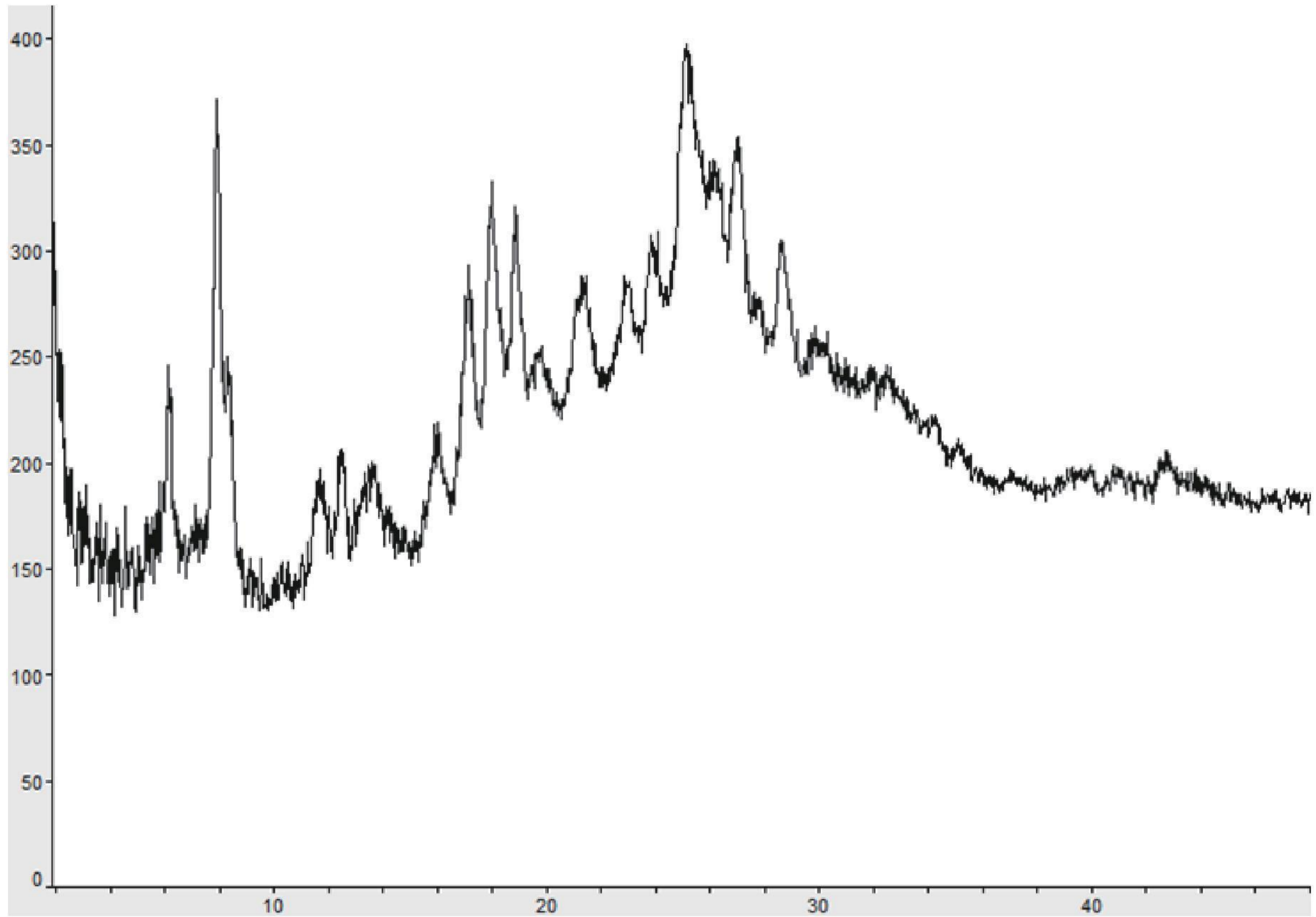


圖 15

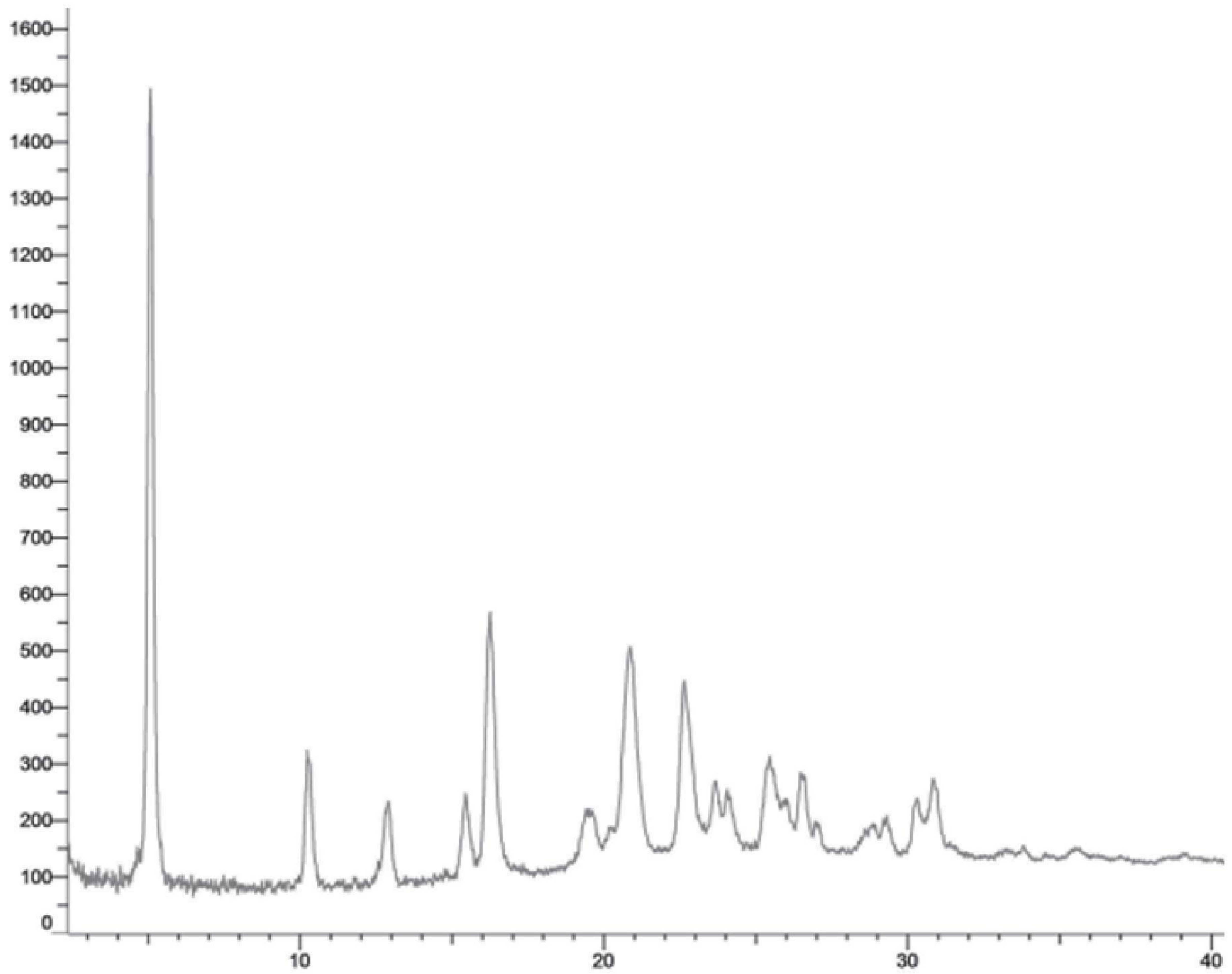


圖 16

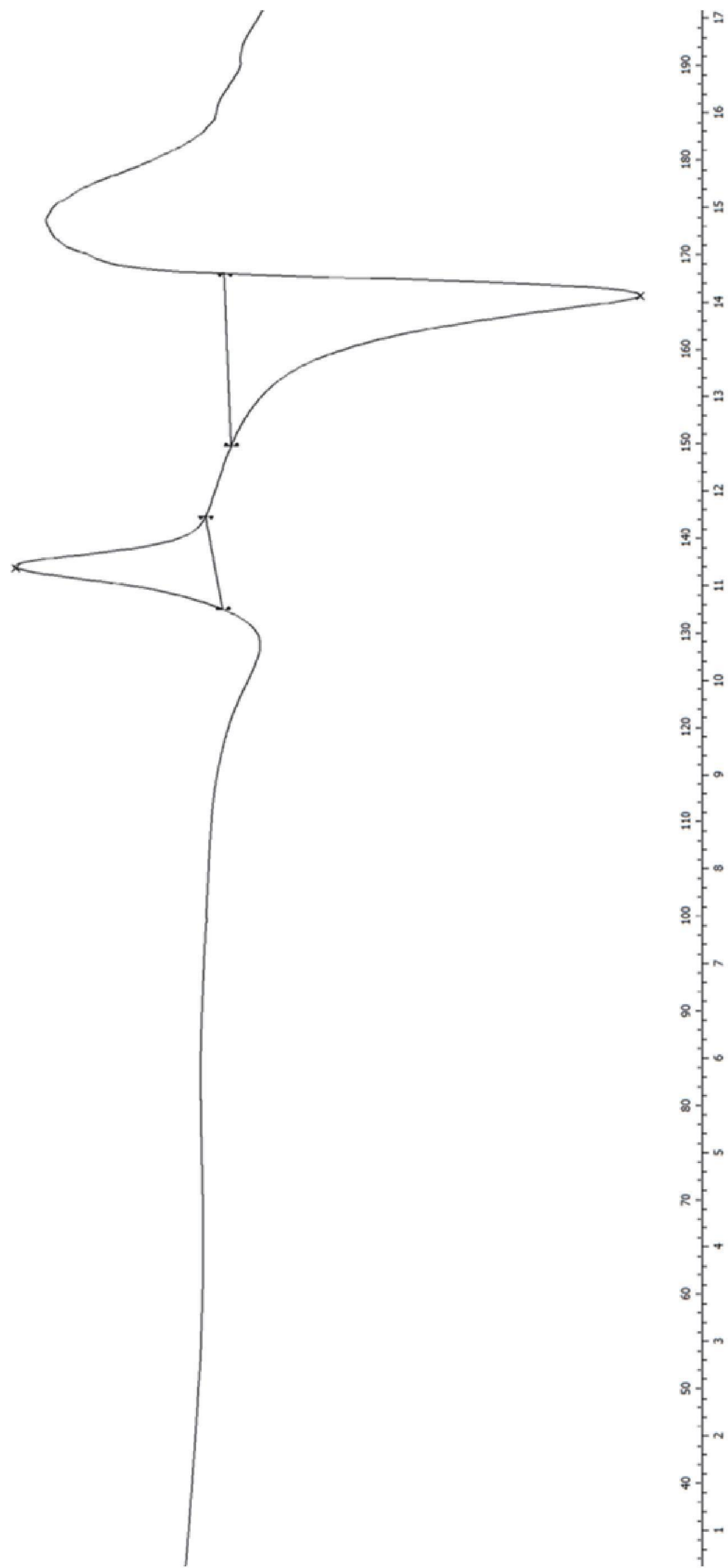


圖17

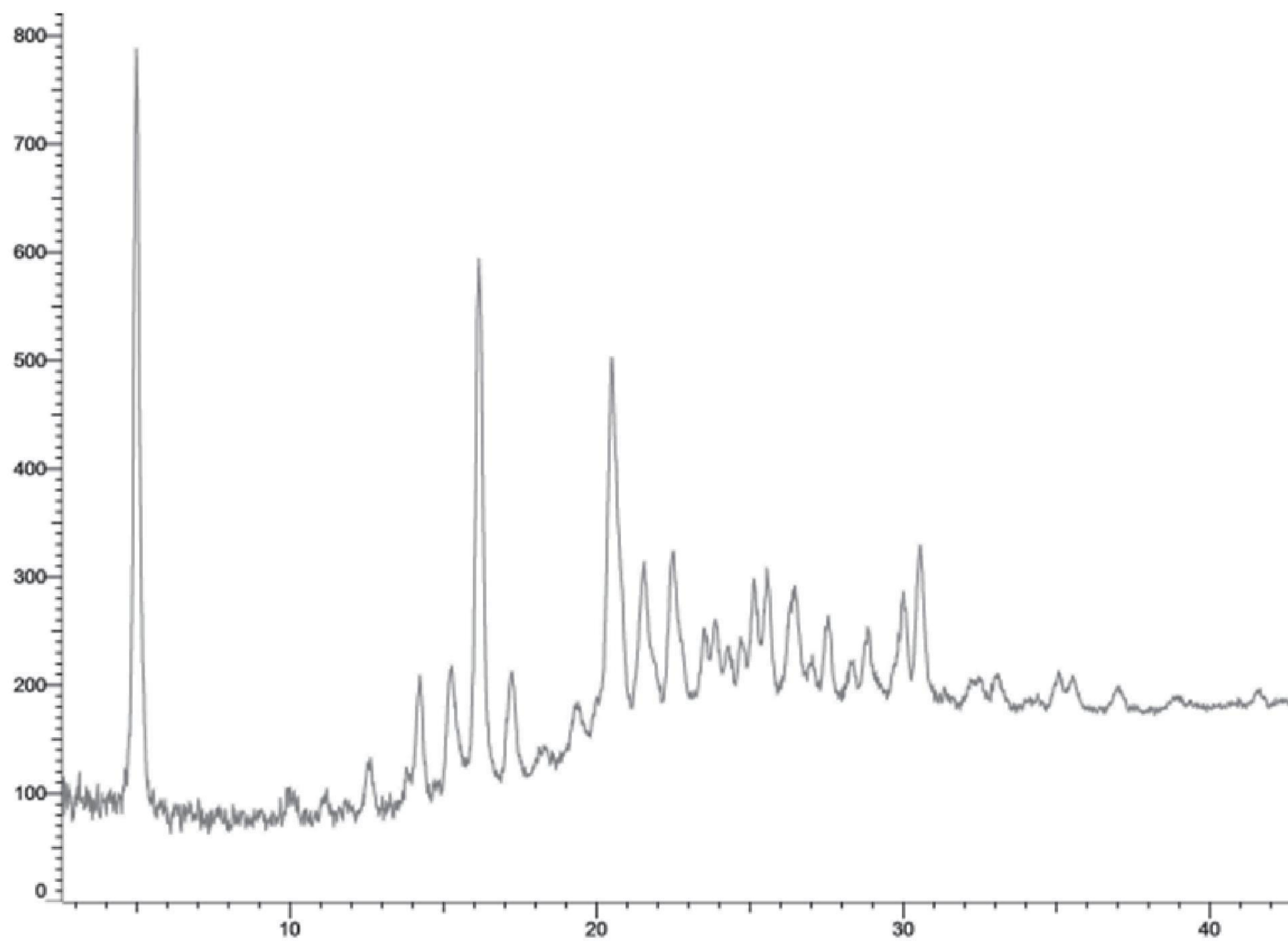


圖 18

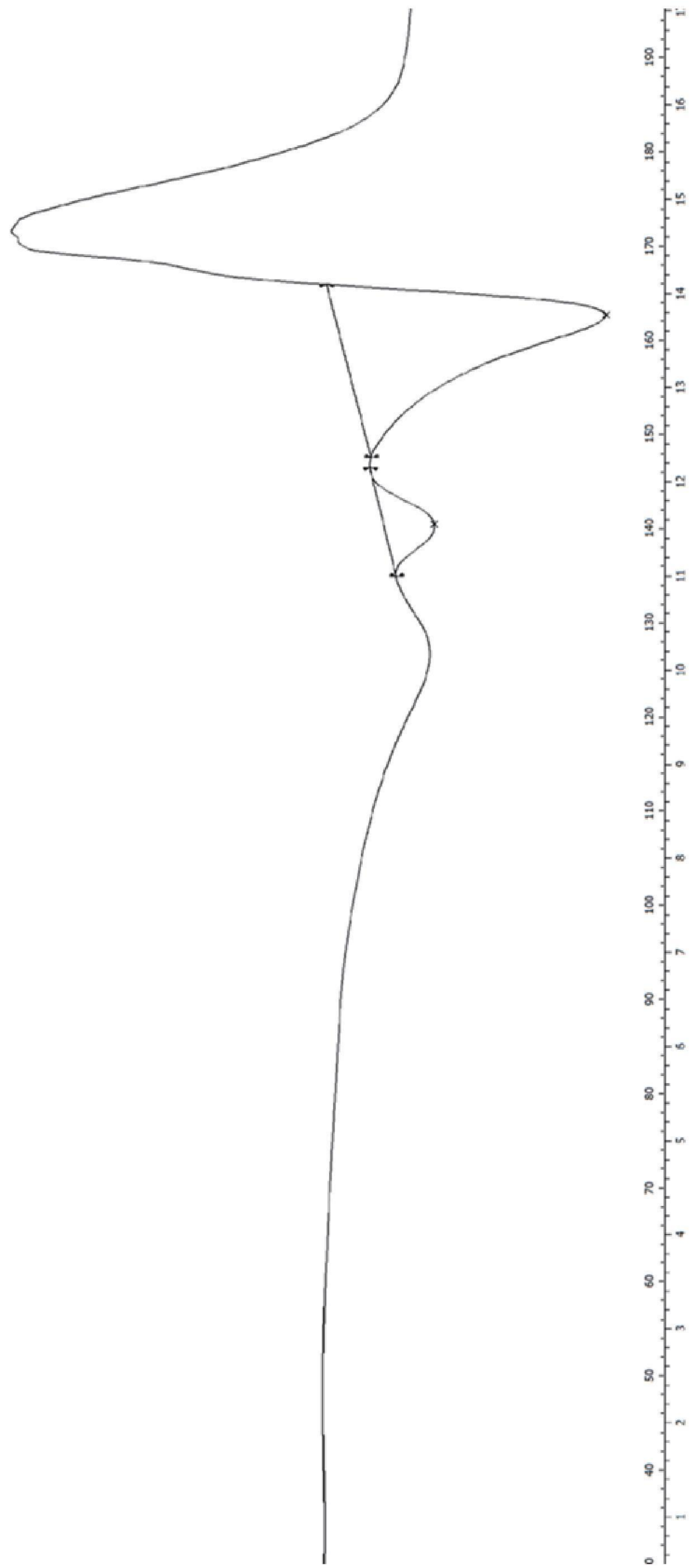


圖19

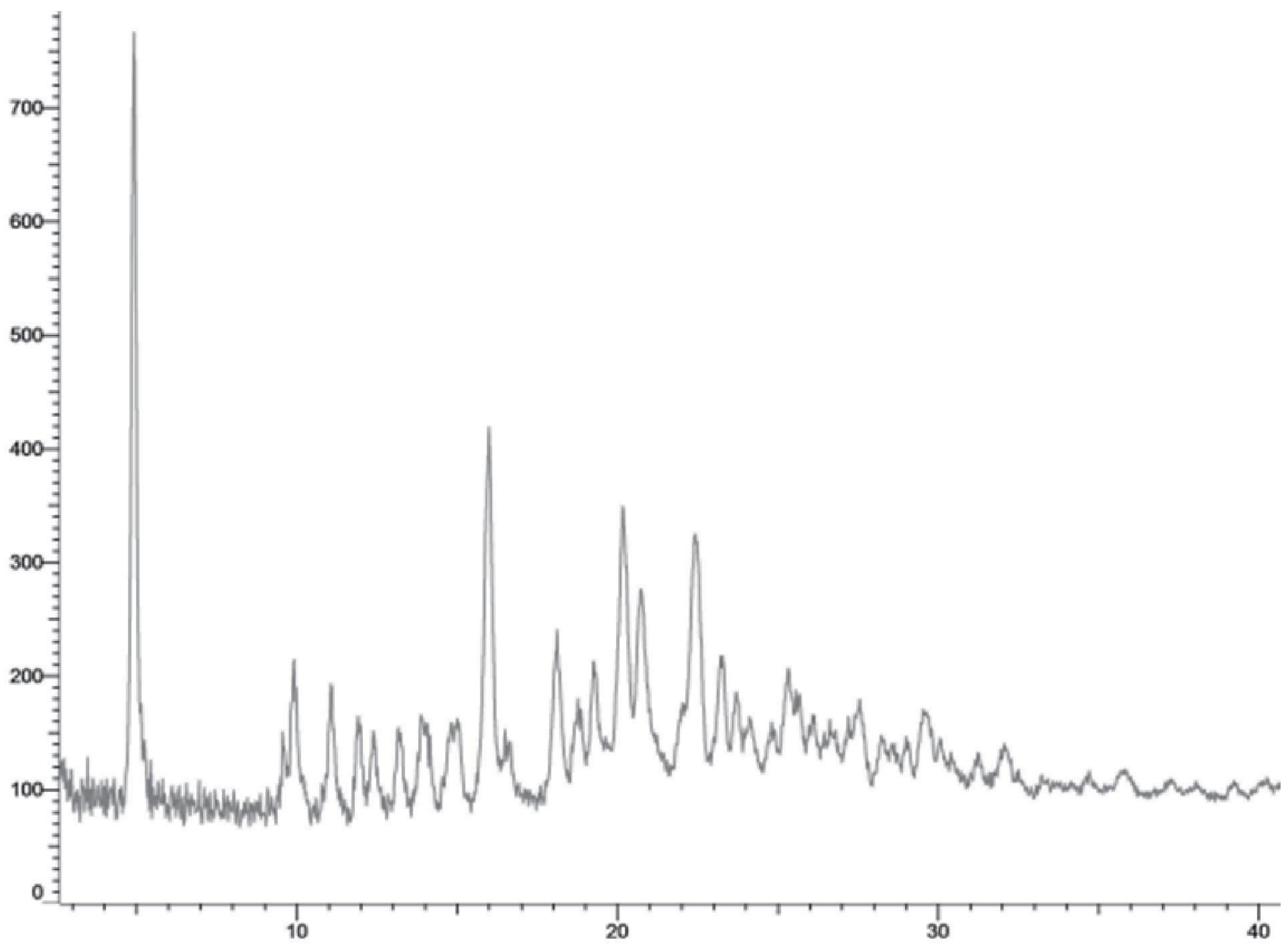


圖 20

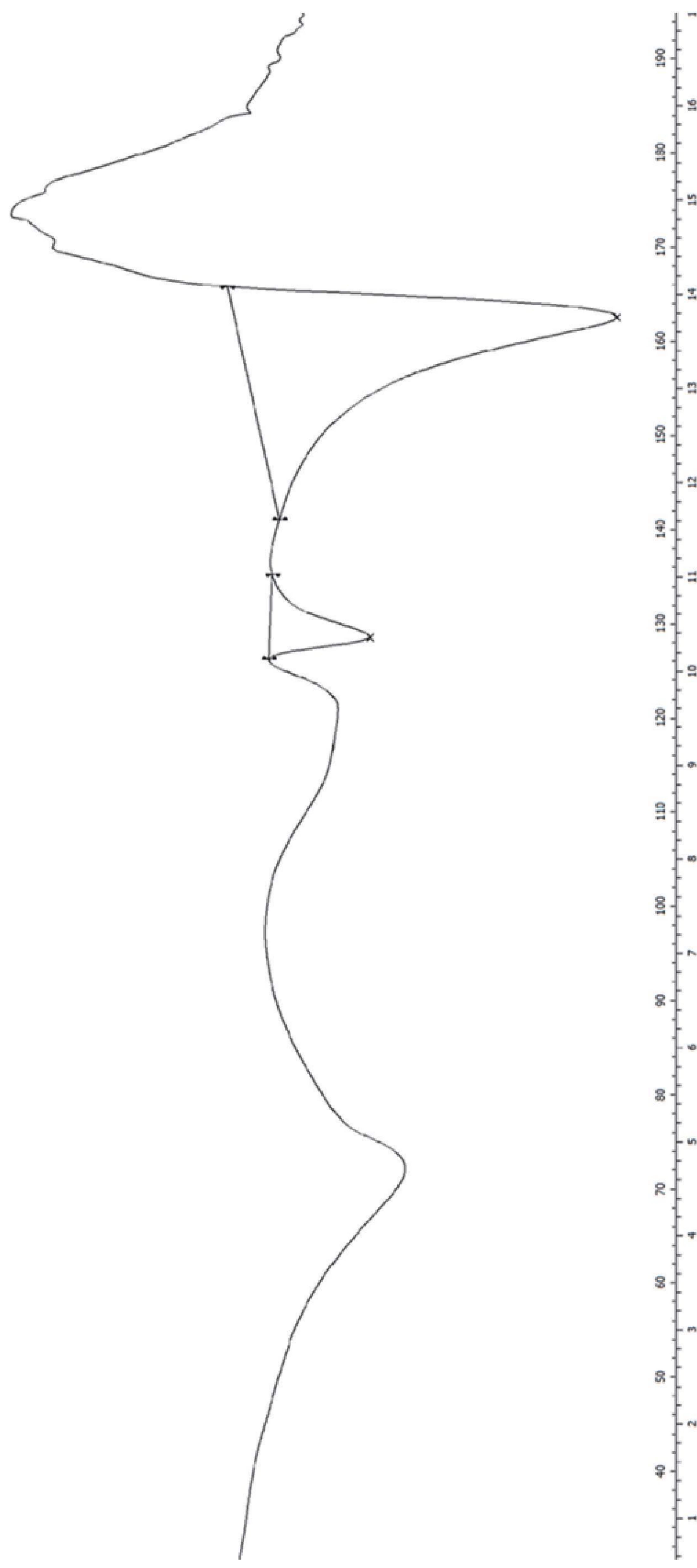


圖21

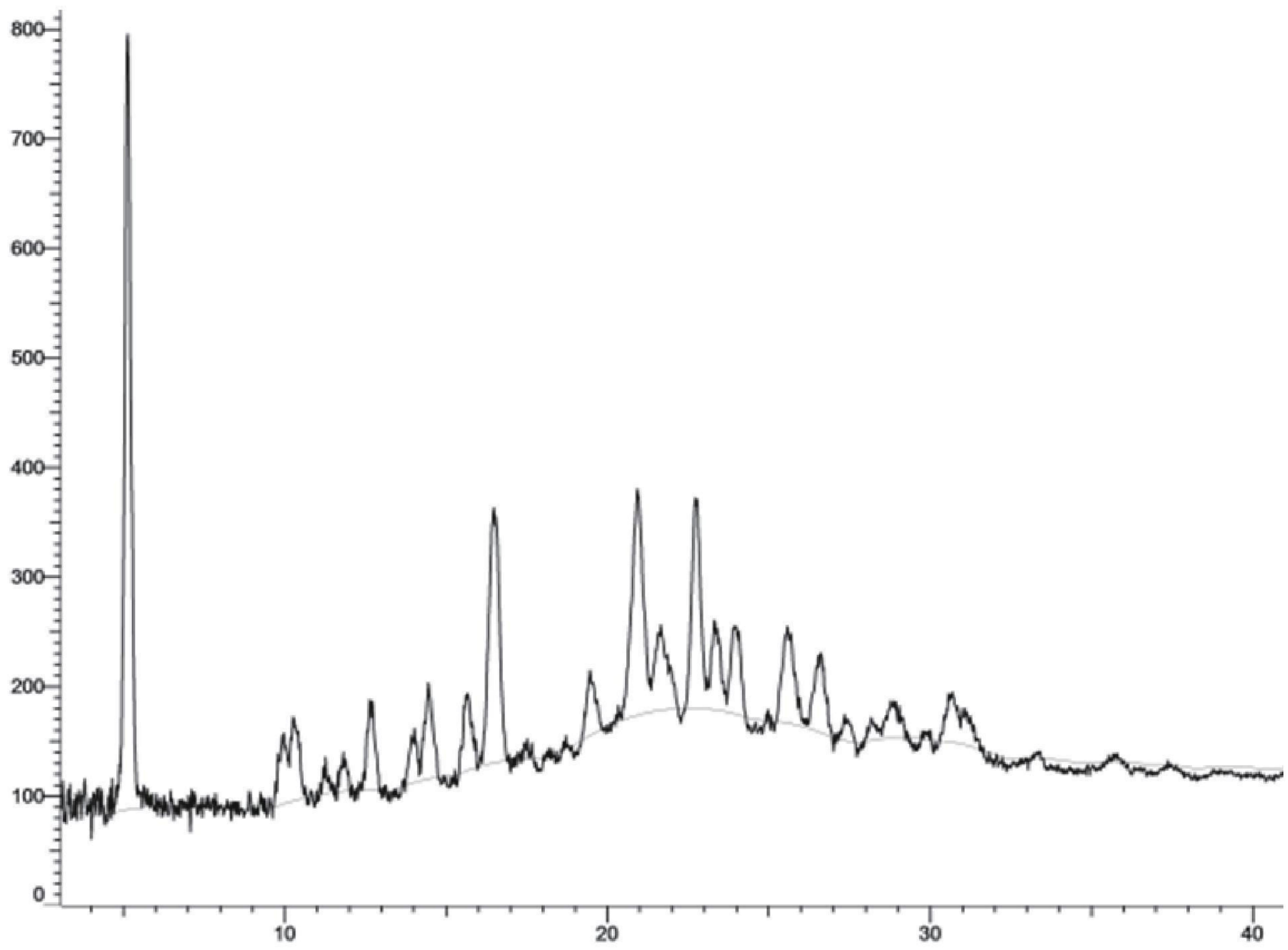


圖 22

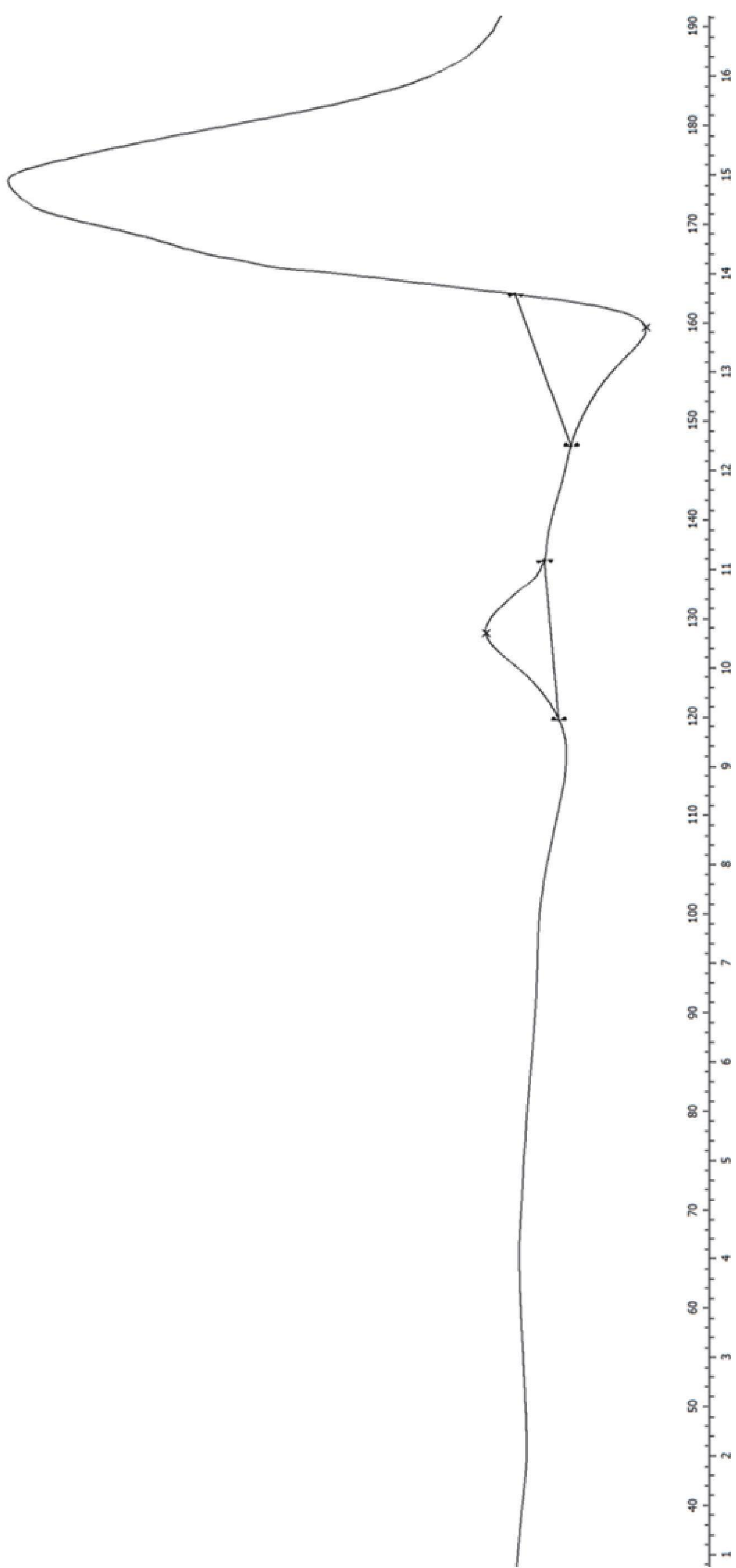


圖 23

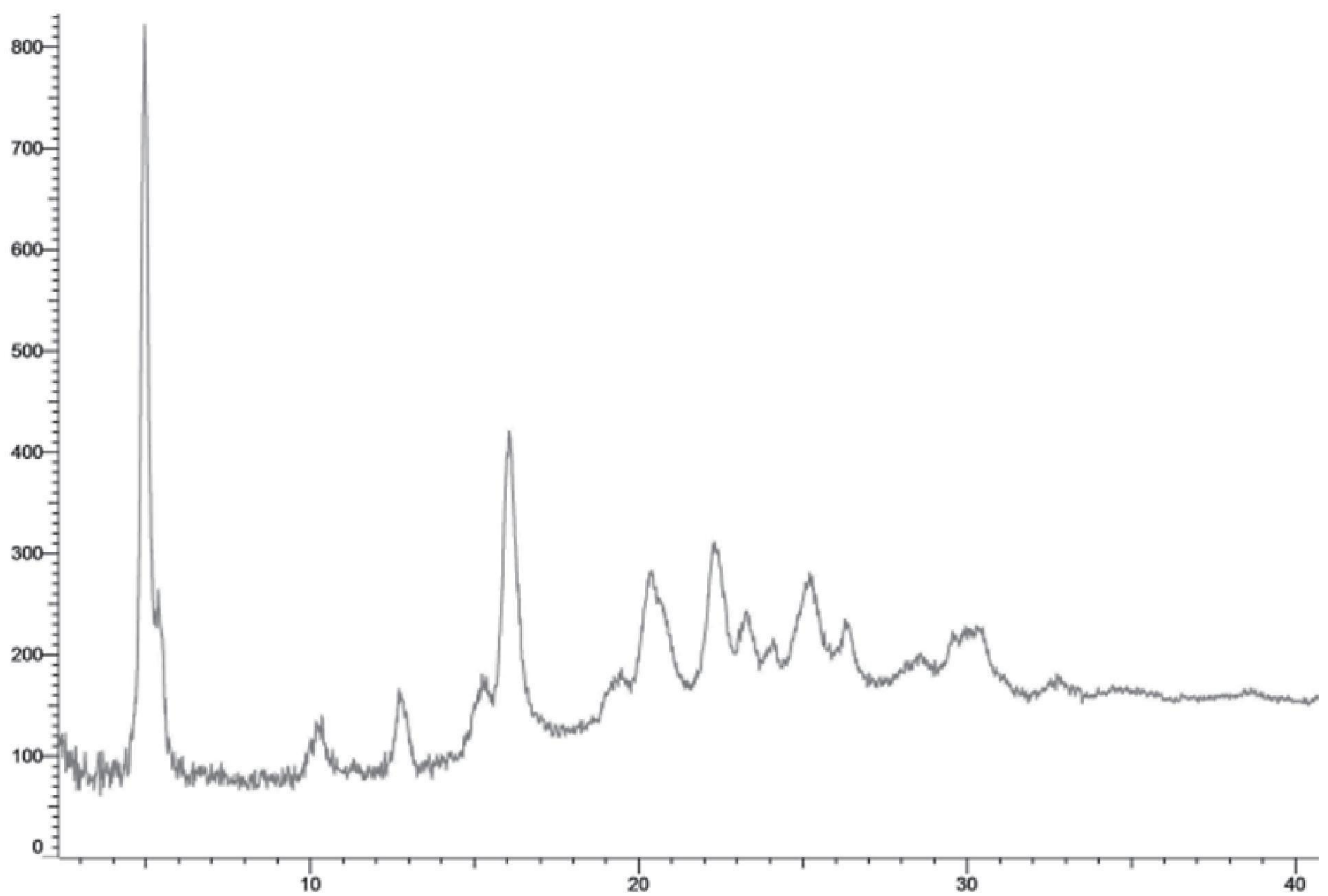


圖24

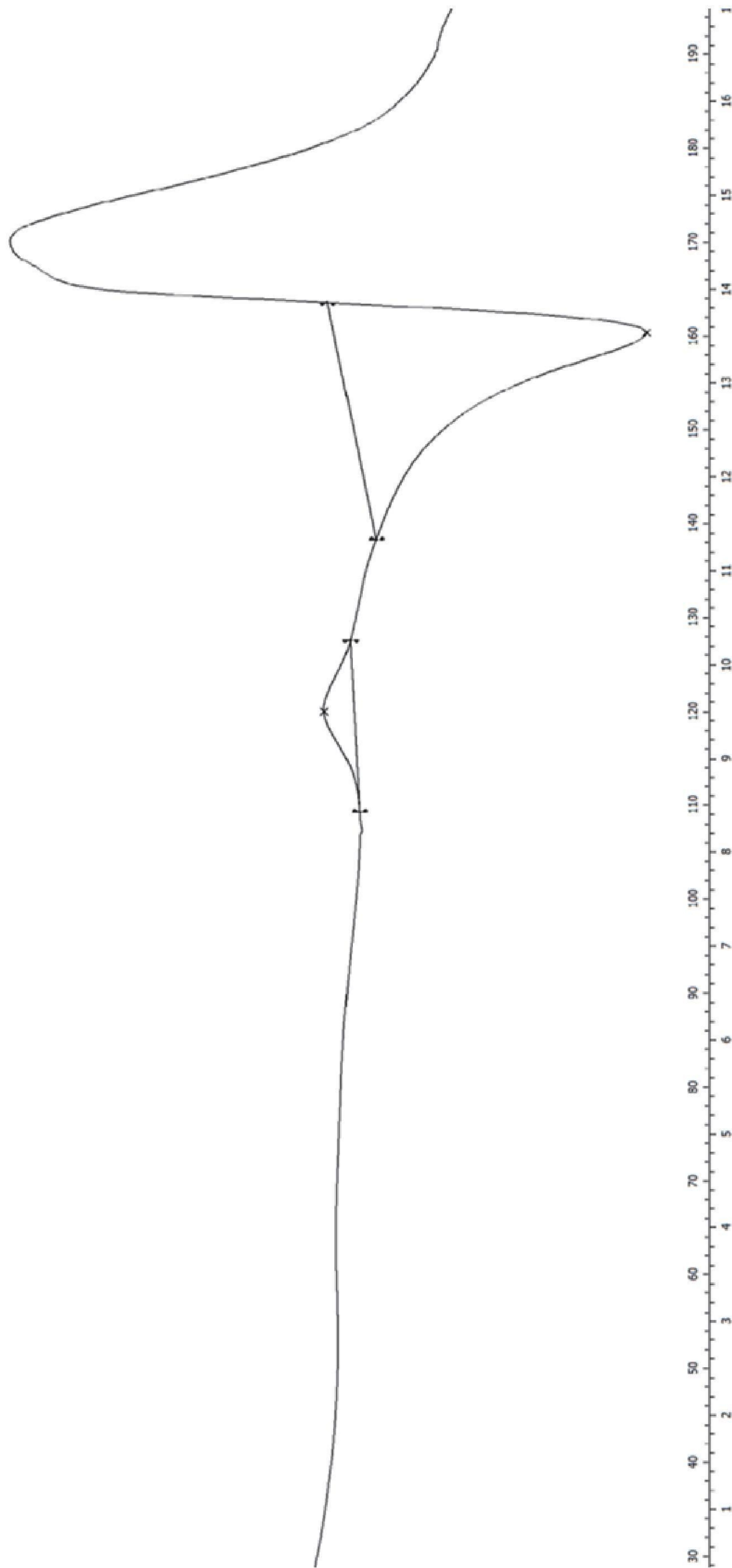


圖 25

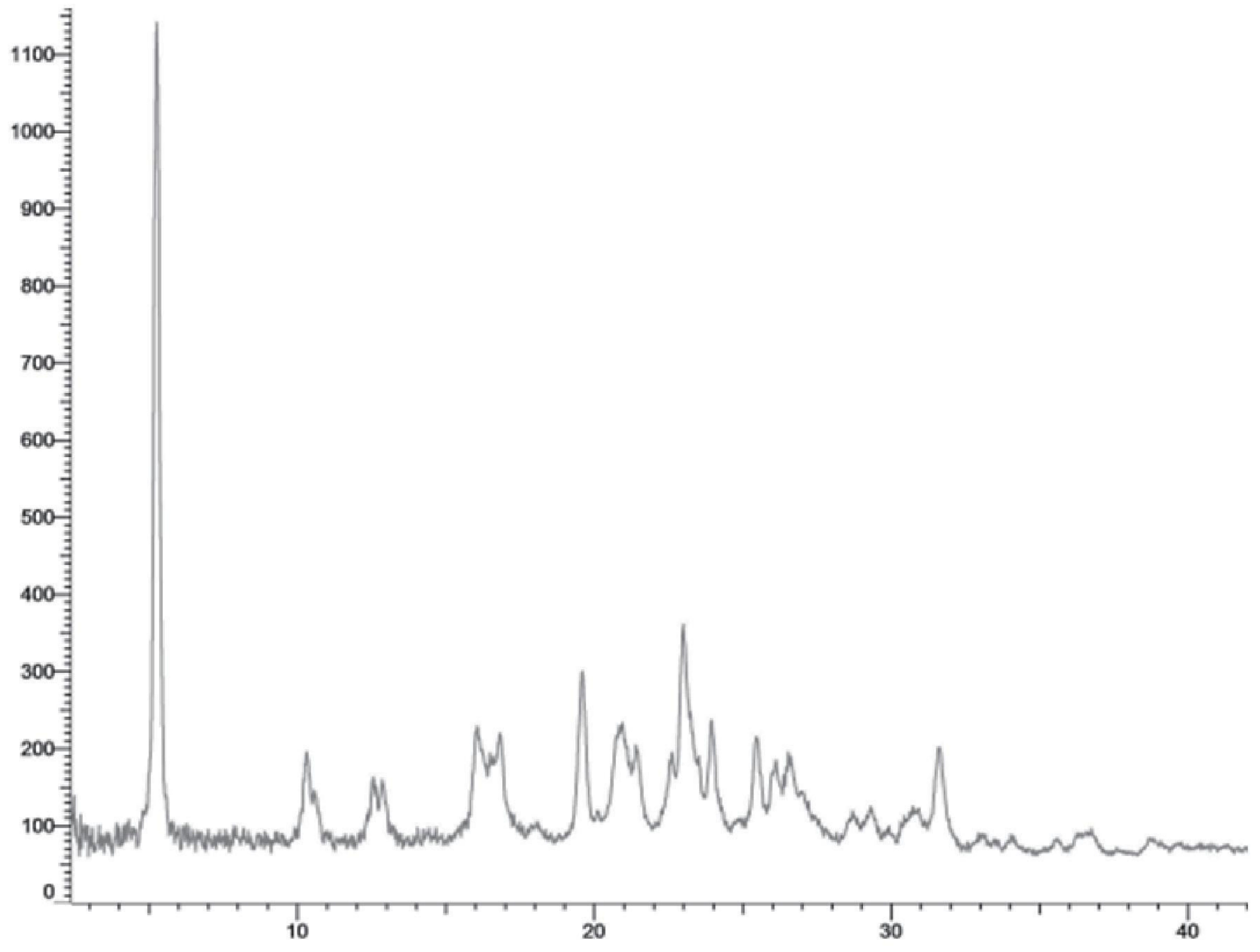


圖 26

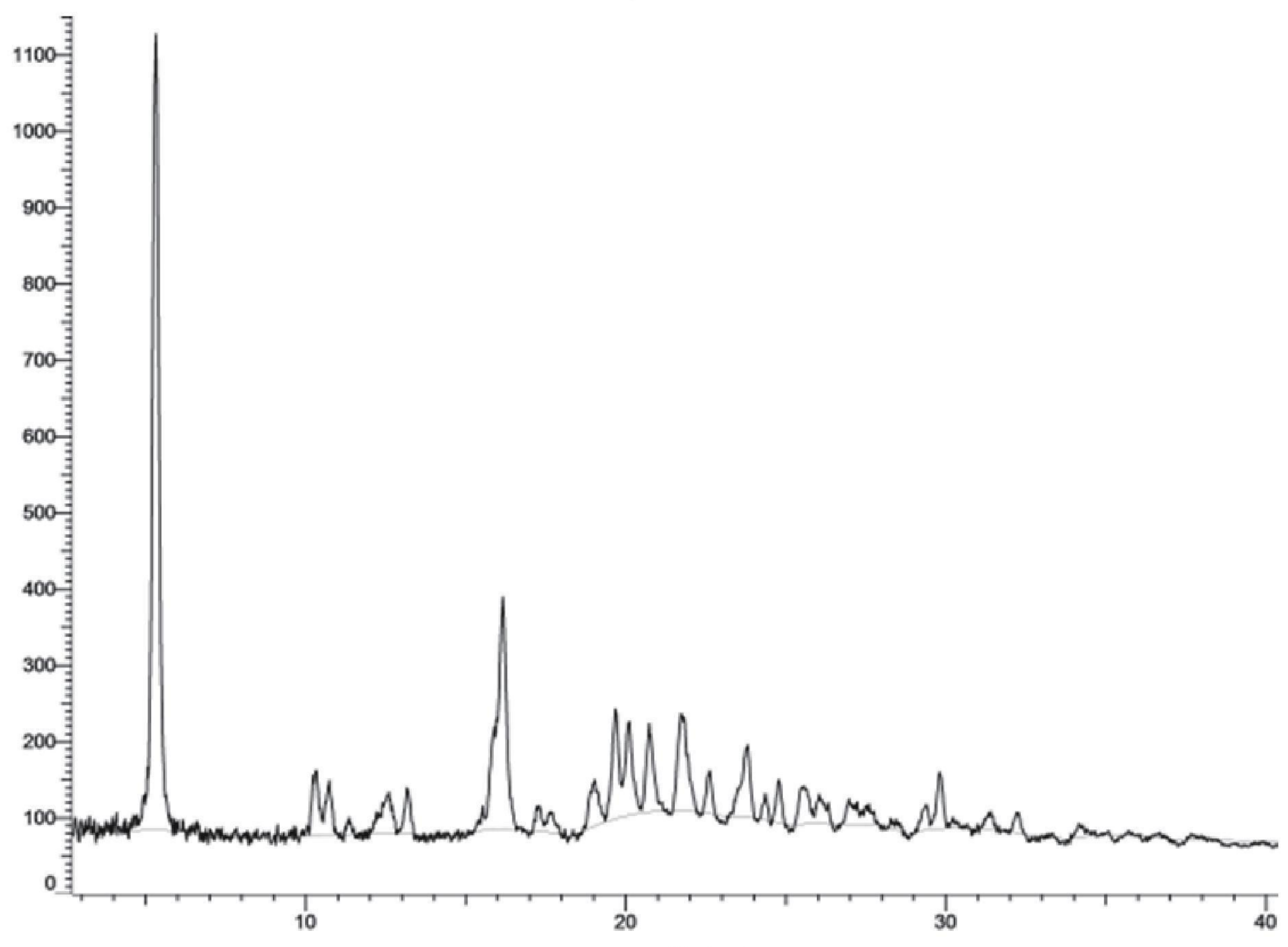


圖 27