

(21)申請案號：112101371

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 12 日

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

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/01/14 日本

2022-004608

(71)申請人：日商衛材 R&D 企管股份有限公司 (日本) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：櫛田郁雄 KUSHIDA, IKUO (JP) ; 伊藤洋子 ITO, YOKO (JP) ; 安井崇 YASUI, SO
(JP) ; 福山尚 FUKUYAMA, TAKASHI (JP) ; 佐藤信明 SATO, NOBUAKI (JP) ;
淺羽太郎 ASABA, TARO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：16 共 91 頁

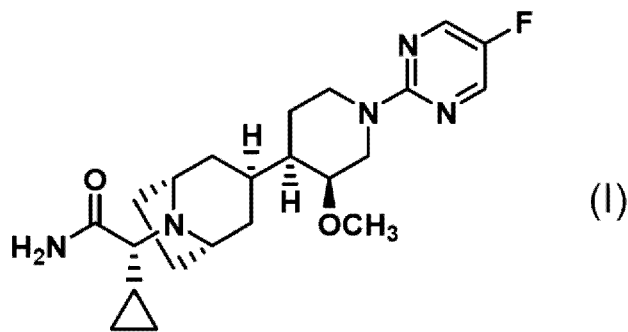
(54)名稱

經取代之吡啶化合物之結晶以及經取代之吡啶化合物之鹽及其等之結晶

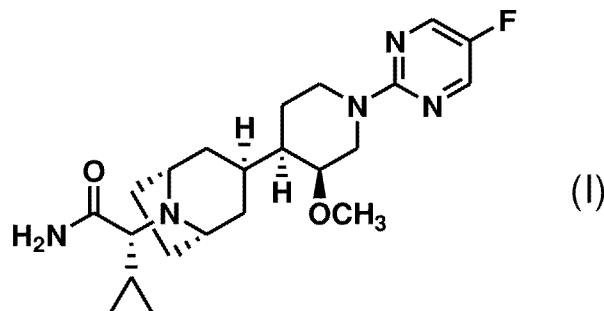
(57)摘要

本發明係一種具有作為醫藥品之原料藥之可利用性的式 (I) 所表示之化合物之結晶以及式 (I) 所表示之化合物之鹽及其等之結晶。

[化1]



特徵化學式：



〔發明摘要〕

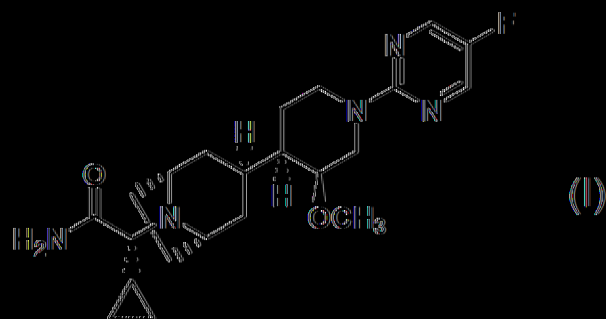
〔中文發明名稱〕

經取代之哌啶化合物之結晶以及經取代之哌啶化合物之鹽及其等之結晶

〔中文〕

本發明係一種具有作為醫藥品之原料藥之可利用性的式 (I) 所表示之化合物之結晶以及式 (I) 所表示之化合物之鹽及其等之結晶。

〔化1〕



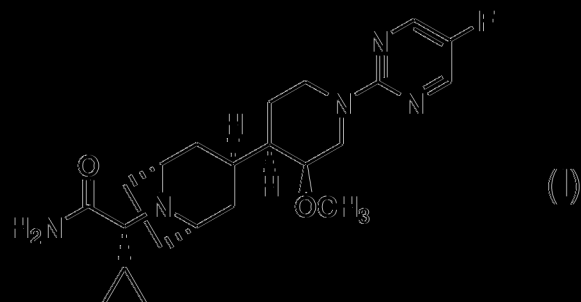
〔指定代表圖〕

無

〔代表圖之符號簡單說明〕

無

〔特徵化學式〕



【發明說明書】

【中文發明名稱】

經取代之哌啶化合物之結晶以及經取代之哌啶化合物之鹽及其等之結晶

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種具有食慾素2型受體促效活性之經取代之哌啶化合物之結晶以及經取代之哌啶化合物之鹽及其等之結晶。

【先前技術】

【0002】 位於外側下丘腦之特定神經細胞特異性地產生之2種腦內神經肽、即食慾素-A (OX-A) 及食慾素-B (OX-B) 係當作主要存在於腦內之作為G蛋白偶聯型受體之食慾素受體 (專利文獻1-4) 之內源性配體被發現 (專利文獻5、非專利文獻1)。已知食慾素受體存在2種亞型，即，作為1型亞型之OX₁受體 (以下，亦稱為OX1R) 及作為2型亞型之OX₂受體 (以下，亦稱為OX2R)。已發現食慾素會使大鼠之攝食行為亢進 (非專利文獻1)。

【0003】 另一方面，據報告，犬發作性睡病之原因係OX2R之基因變異 (非專利文獻2)，又，食慾素缺陷小鼠表現出與人或犬之發作性睡病非常相似之發作性睡病樣症狀 (非專利文獻3)。進而，據使用使食慾素神經變性所得之基因轉殖小鼠、及使該小鼠與食慾素過度表現基因轉殖小鼠交配所得之雙基因轉殖小鼠的研究表明，因食慾素神經細胞之變性而出現之發作性睡病樣症狀會因食慾素之持續表現而消失 (非專利文獻4)。同樣地，於將OX-A投予至使食慾素神經細胞變性所得之基因轉殖小鼠腦室內之情形時，亦觀察到發作性睡病樣症狀之改善，例如抑制猝倒

症 (cataplexy) 樣行為停滯、增加清醒 (非專利文獻4)。又, 據OX2R 敲除小鼠之研究提示, OX2R對於維持清醒較為重要 (非專利文獻5)。又, 提示帕金森病患者之白晝嗜睡係由食慾素神經缺失所致 (非專利文獻6)。又, 提示睡眠無呼吸綜合症患者之血漿中之OX-A濃度等級低 (非專利文獻7)。於此背景下, 提示OX2R促效劑成為發作性睡病治療藥、及呈現出睡眠過度之其他睡眠障礙之治療藥 (非專利文獻8)。

【0004】 因此, 認為具有OX2R促效活性之化合物能夠用作發作性睡病、特發性睡眠過度、睡眠過度、睡眠無呼吸綜合症、昏睡等意識障礙、伴有發作性睡病樣症狀之發作性睡病綜合症、伴有白晝睡眠過度之睡眠過度綜合症 (例如帕金森病、吉蘭-巴雷綜合症、克萊恩-萊文綜合症) 之治療藥。

【0005】 對於作為具有OX2R促效活性之化合物之TAK-925, 正進行以健康人及發作性睡病患者為對象之一期試驗 (靜脈內投予)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】 [專利文獻1] 國際公開第1996/34877號

[專利文獻2] 日本專利特開平10-327888號公報

[專利文獻3] 日本專利特開平10-327889號公報

[專利文獻4] 日本專利特開平11-178588號公報

[專利文獻5] 日本專利特開平10-229887號公報

[非專利文獻]

【0007】 [非專利文獻1] Sakurai T. et al, Cell, 1998, 92, 573-585

[非專利文獻2] Lin L. et al, Cell, 1999, 98, 365-376

[非專利文獻3] Chemelli R.M. et al, Cell, 1999, 98, 431-451

[非專利文獻4] Mieda M. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 4649-4654

[非專利文獻5] Willie J.T. et al, Neuron, 2003, 38, 715-730

[非專利文獻6] Thannickal T.C. et al, Brain, 2007, 130, 1586-1595

[非專利文獻7] Busquets X. et al, Respiration, 2004, 71, 575-579

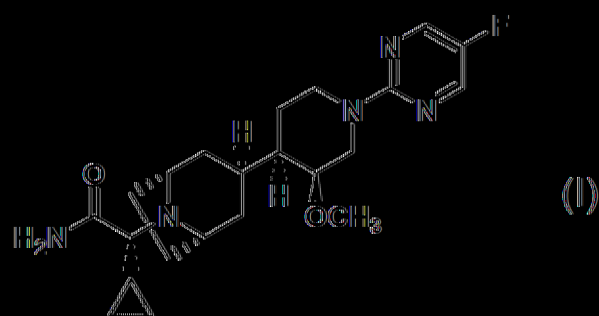
[非專利文獻8] Mieda M. et al, CNS Drugs, 2013, 27, 83-90

〔發明內容〕

〔發明所要解決之問題〕

〔0008〕 下述式 (I) 所表示之化合物 ((2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺，以下亦稱為「化合物 (I)」) 具有食慾素2型受體促效活性，例如具有作為發作性睡病之治療劑之可利用性。

〔化1〕



〔0009〕 一般用作醫藥品之化合物及其鹽以及其等之結晶之物性會對藥物之生物可用性、原料藥之純度、製劑之配方等造成較大影響。因此，本發明之目的在於提供一種具有作為醫藥品之原料藥之可利用性之化合物 (I) 之結晶以及化合物 (I) 之鹽及其等之結晶。

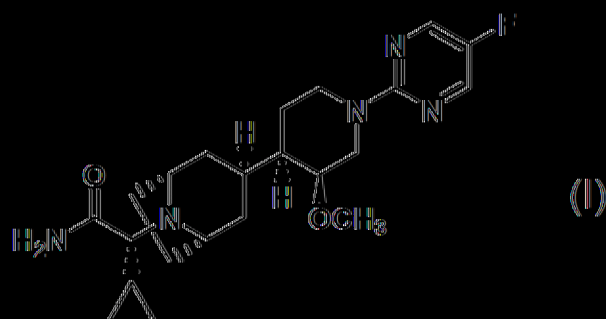
〔解決問題之技術手段〕

[0010] 本發明人等鑑於上述情況，對化合物 (I) 反覆進行銳意研究，結果發現化合物 (I) 之結晶以及化合物 (I) 之鹽及其等之結晶，從而完成本發明。

[0011] 即，本發明係關於以下之[1]至[52]。

[1] 一種(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之單D-酒石酸鹽或半草酸鹽，其由下述式 (I) 表示，

[化2]



[2] 一種(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之單D-酒石酸鹽或半草酸鹽之結晶。

[3] 一種(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之 α 型結晶，其於粉末X射線繞射中，具有選自由繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.2° 、 12.8° 、 15.5° 、 21.2° 及 24.6° 所組成之群中之1個以上之繞射峰。

[4] 一種(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之 α 型結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 24.6° 處具有繞射峰。

[5] 一種(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-

3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.2° 、 15.5° 及 24.6° 處具有繞射峰。

[5.1]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.2° 、 12.8° 、 15.5° 、 21.2° 及 24.6° 處具有繞射峰。

[5.2]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.6° 、 11.1° 、 12.2° 、 12.8° 、 15.5° 、 21.2° 、 23.0° 、 24.6° 、 26.0° 及 35.0° 處具有繞射峰。

[6]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於粉末X射線繞射分析中，具有與圖2中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案。

[7]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 72.5 ppm 處具有峰。

[8]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 49.2 ppm 、 67.6 ppm 及 72.5 ppm 處具有峰。

[8.1]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-

基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 16.4 ppm、49.2 ppm、67.6 ppm、72.5 ppm及179.1 ppm處具有峰。

[8.2]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 16.4 ppm、27.7 ppm、49.2 ppm、55.9 ppm、60.9 ppm、67.6 ppm、72.5 ppm、144.4 ppm、及179.1 ppm處具有峰。

[9]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，具有與圖6中所示之 ^{13}C 固態NMR圖譜實質上相同之 ^{13}C 固態NMR圖譜。

[10]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於拉曼分光測定中，在 1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。

[11]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於拉曼分光測定中，在 842.1 cm^{-1} 、 895.0 cm^{-1} 及 1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。

[11.1]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於拉曼分光測定中，在 811.6 cm^{-1} 、 842.1 cm^{-1} 、 895.0 cm^{-1} 、 1074.8 cm^{-1} 及 1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$)。

[11.2] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於拉曼分光測定中，在 508.1 cm^{-1} 、 778.4 cm^{-1} 、 811.6 cm^{-1} 、 834.5 cm^{-1} 、 842.1 cm^{-1} 、 895.0 cm^{-1} 、 934.9 cm^{-1} 、 1074.8 cm^{-1} 、 1094.2 cm^{-1} 及 1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2\text{ cm}^{-1}$)。

[12] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於拉曼分光測定中，具有與圖14中所示之拉曼光譜實質上相同之拉曼光譜。

[13] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 β 型結晶，其於粉末X射線繞射中，具有選自由繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.9° 、 9.8° 、 11.8° 、 14.6° 及 16.1° 所組成之群中之1個以上之繞射峰。

[14] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 β 型結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 14.6° 處具有繞射峰。

[15] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 β 型結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 11.8° 、 14.6° 、及 16.1° 處具有繞射峰。

[15.1] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 β 型結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.9° 、 9.8° 、 11.8° 、

14.6°及16.1°處具有繞射峰。

[15.2]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之β型結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.9°、9.8°、11.8°、14.6°、15.0°、16.1°、19.6°、20.4°、20.7°及23.5°處具有繞射峰。

[16]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之β型結晶，其於粉末X射線繞射分析中，具有與圖3中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案。

[17]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之β型結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 74.1 ppm處具有峰。

[18]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之β型結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 74.1 ppm、159.2 ppm及177.7 ppm處具有峰。

[18.1]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之β型結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 39.1 ppm、70.6 ppm、74.1 ppm、159.2 ppm及177.7 ppm處具有峰。

[18.2]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之β型結晶，

其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 28.6 ppm、39.1 ppm、56.3 ppm、60.4 ppm、70.6 ppm、74.1 ppm、145.0 ppm、150.5 ppm、159.2 ppm及177.7 ppm處具有峰。

[19]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 β 型結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，具有與圖7中所示之¹³C固態NMR圖譜實質上相同之¹³C固態NMR圖譜。

[20]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 β 型結晶，其於拉曼分光測定中，在1089.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 (± 2 cm^{-1})。

[21]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 β 型結晶，其於拉曼分光測定中，在889.9 cm^{-1} 、1089.4 cm^{-1} 及1194.6 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 (± 2 cm^{-1})。

[21.1]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 β 型結晶，其於拉曼分光測定中，在811.6 cm^{-1} 、837.0 cm^{-1} 、889.9 cm^{-1} 、1089.4 cm^{-1} 及1194.6 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 (± 2 cm^{-1})。

[21.2]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 β 型結晶，其於拉曼分光測定中，在716.6 cm^{-1} 、778.4 cm^{-1} 、811.6 cm^{-1} 、837.0 cm^{-1} 、889.9 cm^{-1} 、1035.9 cm^{-1} 、1072.4 cm^{-1} 、1089.4 cm^{-1} 、1194.6 cm^{-1} 及1442.2 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 (± 2 cm^{-1})。

[22] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 β 型結晶，其於拉曼分光測定中，具有與圖15中所示之拉曼光譜實質上相同之拉曼光譜。

[23] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，具有選自由繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.1° 、 12.8° 、 16.1° 、 20.0° 及 23.3° 所組成之群中之1個以上之繞射峰。

[24] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.1° 處具有繞射峰。

[25] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.1° 、 12.8° 及 23.3° 處具有繞射峰。

[25.1] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.1° 、 12.8° 、 16.1° 、 20.0° 及 23.3° 處具有繞射峰。

[25.2] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.1° 、

10.6°、12.8°、15.6°、16.1°、17.7°、19.6°、20.0°、23.3°及32.3°處具有繞射峰。

[26]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射分析中，具有與圖4中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案。

[27]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 73.8 ppm處具有峰。

[28]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 71.6 ppm、73.8 ppm及179.3 ppm處具有峰。

[28.1]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 26.6 ppm、71.6 ppm、73.8 ppm、174.1 ppm及179.3 ppm處具有峰。

[28.2]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 13.2 ppm、26.6 ppm、42.3 ppm、60.6 ppm、62.0 ppm、71.6 ppm、73.8 ppm、171.2 ppm、174.1 ppm及179.3 ppm處具有峰。

[29] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，具有與圖8中所示之¹³C固態NMR圖譜實質上相同之¹³C固態NMR圖譜。

[30] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，具有選自由繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.0°、5.8°、10.0°、13.2°及14.3°所組成之群中之1個以上之繞射峰。

[31] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.0°處具有繞射峰。

[32] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.8°、10.0°及14.3°處具有繞射峰。

[32.1] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.0°、5.8°、10.0°、13.2°及14.3°處具有繞射峰。

[32.2] 一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.0°、5.8°、

7.2°、8.6°、9.7°、10.0°、12.3°、13.2°、14.3°及14.9°處具有繞射峰。

[33]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射分析中，具有與圖5中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案。

[34]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 44.1 ppm處具有峰。

[35]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 27.3 ppm、44.1 ppm及62.4 ppm處具有峰。

[35.1]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 27.3 ppm、44.1 ppm、55.2 ppm、62.4 ppm及172.5 ppm處具有峰。

[35.2]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 27.3 ppm、44.1 ppm、55.2 ppm、62.4 ppm、67.5 ppm、74.4 ppm、79.7 ppm、149.9 ppm、159.3 ppm及172.5 ppm處具有峰。

[36]一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-

基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，具有與圖9中所示之¹³C固態NMR圖譜實質上相同之¹³C固態NMR圖譜。

[37]一種醫藥組合物，其含有如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶。

[38]一種食慾素2型受體促效劑，其含有如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶。

[39]一種發作性睡病之治療劑，其含有如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶。

[40]一種對象之發作性睡病之治療方法，其包括將藥理學上有效量之如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶投予至該對象。

[41]一種對象中之食慾素2型受體之活化方法，其包括將藥理學上有效量之如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶投予至該對象。

[42]一種發作性睡病之治療方法，其包括將如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶投予至對象。

[43]一種如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶之用途，其用以製造用於治療發作性睡病之醫藥組合物。

[44]如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶，其用於治療發作性睡病。

[45]一種猝倒症之治療劑，其含有如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶。

[46]一種對象之猝倒症之治療方法，其包括將藥理學上有效量之如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶投予至該對象。

[47]如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶，其用於治療猝倒症。

[48]一種如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶之用途，其用以製造用於治療猝倒症之醫藥組合物。

[49]一種睡眠過度綜合症之治療劑，其含有如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶。

[50]一種對象之睡眠過度綜合症之治療方法，其包括將藥理學上有效量之如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶投予至對象。

[51]如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶，其用於治療睡眠過度綜合症。

[52]一種如上述[1]所記載之鹽或上述[2]至上述[36]中任一項所記載之結晶之用途，其用以製造用於治療睡眠過度綜合症之醫藥組合物。

[發明之效果]

【0012】 根據本發明，可提供一種期待作為醫藥品之原料藥之可利用性且具有良好物性之化合物 (I) 之結晶以及化合物 (I) 之鹽及其等之結晶。

【圖式簡單說明】

【0013】

[圖1]係表示參考例1中所獲得之化合物 (I) 之X射線結晶結構分析之

結果的ORTEP圖（Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot，橡樹嶺熱橢球圖）。

[圖2]係實施例1中所獲得之化合物 (I) 之 α 型結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸表示繞射角（ 2θ ），縱軸表示峰強度。

[圖3]係實施例2中所獲得之化合物 (I) 之 β 型結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸表示繞射角（ 2θ ），縱軸表示峰強度。

[圖4]係實施例3中所獲得之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸表示繞射角（ 2θ ），縱軸表示峰強度。

[圖5]係實施例4中所獲得之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶之粉末X射線繞射圖案。橫軸表示繞射角（ 2θ ），縱軸表示峰強度。

[圖6]係實施例1中所獲得之化合物 (I) 之 α 型結晶之 ^{13}C 固態NMR圖譜。橫軸表示化學位移（ δ ），縱軸表示峰強度。

[圖7]係實施例2中所獲得之化合物 (I) 之 β 型結晶之 ^{13}C 固態NMR圖譜。橫軸表示化學位移（ δ ），縱軸表示峰強度。

[圖8]係實施例3中所獲得之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶之 ^{13}C 固態NMR圖譜。橫軸表示化學位移（ δ ），縱軸表示峰強度。

[圖9]係實施例4中所獲得之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶之 ^{13}C 固態NMR圖譜。橫軸表示化學位移（ δ ），縱軸表示峰強度。

[圖10]係實施例1中所獲得之化合物 (I) 之 α 型結晶之熱分析TG-DTA圖（Thermo gravimetry-Differential Thermal analysis chart，熱重-熱差分析圖）。橫軸表示溫度，左縱軸表示TG之重量變化，右縱軸表示DTA之熱流量。

[圖11]係實施例2中所獲得之化合物 (I) 之 β 型結晶之熱分析TG-DTA

圖。橫軸表示溫度，左縱軸表示TG之重量變化，右縱軸表示DTA之熱流量。

[圖12]係實施例3中所獲得之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶之熱分析TG-DTA圖。橫軸表示溫度，左縱軸表示TG之重量變化，右縱軸表示DTA之熱流量。

[圖13]係實施例4中所獲得之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶之熱分析TG-DTA圖。橫軸表示溫度，左縱軸表示TG之重量變化，右縱軸表示DTA之熱流量。

[圖14]係實施例1中所獲得之化合物 (I) 之 α 型結晶之拉曼光譜。

[圖15]係實施例2中所獲得之化合物 (I) 之 β 型結晶之拉曼光譜。

[圖16]係表示實施例1中所獲得之化合物 (I) 之 α 型結晶之吸濕性之圖表。

【實施方式】

【0014】 以下，對本發明之化合物 (I) 之結晶及化合物 (I) 之鹽之結晶、以及其等之製造方法詳細地進行說明。

【0015】 本說明書中，「鹽」意指包含作為鹼性成分之化合物 (I)、及相對於化合物 (I) 為特定當量數之酸的化學物質。

【0016】 作為本說明書中所使用之「鹽」，例如可例舉：與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、與酸性胺基酸之鹽等，其中，較佳為藥劑學上所容許之鹽。

【0017】 作為與無機酸之鹽之例，例如可例舉：與鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等之鹽，作為與有機酸之鹽之例，例如可例舉：與乙酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、乳酸、硬脂

酸、苯甲酸等有機羧酸之鹽；與甲磺酸（mesylic acid）、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸（tosylic acid）等有機磺酸之鹽，其中，較佳為鹽酸、氫溴酸、磷酸。

【0018】 作為與酸性胺基酸之鹽之例，例如可例舉：與天冬胺酸、麩胺酸等之鹽。

【0019】 化合物 (I) 或其鹽亦可為酞或水合物或者溶劑合物。本說明書中，水合物或溶劑合物係指化合物 (I) 或其鹽、與水分子或溶劑分子分別一同形成之固體，該固體亦可為結晶，作為溶劑合物之溶劑，例如可例舉：丙酮、2-丁酮、環己酮等酮系溶劑；乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯系溶劑；1,2-二甲氧基乙烷、第三丁基甲基醚之類之醚系溶劑；甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇等醇系溶劑；N-甲基-2-吡咯啉酮、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷等極性溶劑。水分子或溶劑分子相對於化合物 (I) 或其鹽之數並無特別限定，例如可為1分子或2分子。

【0020】 本說明書中，「結晶」意指化合物 (I) 或其鹽之結晶。

【0021】 本說明書中，作為較佳之化合物 (I) 或其鹽之結晶，可例舉如下結晶：

於粉末X射線繞射中，在繞射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 24.6° 處具有繞射峰之化合物 (I) 之 α 型結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 12.2° 、 15.5° 及 24.6° 處具有繞射峰之化合物 (I) 之 α 型結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 12.2° 、 12.8° 、 15.5° 、 21.2° 及 24.6° 處具有繞射峰的化合物 (I) 之 α 型結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ） 10.6° 、 11.1° 、

12.2°、12.8°、15.5°、21.2°、23.0°、24.6°、26.0°及35.0°處具有繞射峰的化合物 (I) 之 α 型結晶；

於粉末X射線繞射分析中，具有與圖2中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案的化合物 (I) 之 α 型結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，於化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 72.5 ppm處具有峰的化合物 (I) 之 α 型結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，於化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 49.2 ppm、67.6 ppm及72.5 ppm處具有峰的化合物 (I) 之 α 型結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，於化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 16.4 ppm、49.2 ppm、67.6 ppm、72.5 ppm及179.1 ppm處具有峰的化合物 (I) 之 α 型結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，於化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 16.4 ppm、27.7 ppm、49.2 ppm、55.9 ppm、60.9 ppm、67.6 ppm、72.5 ppm、144.4 ppm及179.1 ppm處具有峰的化合物 (I) 之 α 型結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，具有與圖6中所示之 ^{13}C 固態NMR圖譜實質上相同之 ^{13}C 固態NMR圖譜的化合物 (I) 之 α 型結晶；

於拉曼分光測定中，在1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) 之化合物 (I) 之 α 型結晶；

於拉曼分光測定中，在842.1 cm^{-1} 、895.0 cm^{-1} 及1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) 之化合物 (I) 之 α 型結晶；

於拉曼分光測定中，在811.6 cm^{-1} 、842.1 cm^{-1} 、895.0 cm^{-1} 、1074.8 cm^{-1} 及1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) 之化合物 (I) 之 α 型結晶；

於拉曼分光測定中，在 508.1 cm^{-1} 、 778.4 cm^{-1} 、 811.6 cm^{-1} 、 834.5 cm^{-1} 、 842.1 cm^{-1} 、 895.0 cm^{-1} 、 934.9 cm^{-1} 、 1074.8 cm^{-1} 、 1094.2 cm^{-1} 及 1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2\text{ cm}^{-1}$) 的化合物 (I) 之 α 型結晶；

於拉曼分光測定中，具有與圖14中所示之拉曼光譜實質上相同之拉曼光譜之化合物 (I) 之 α 型結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 14.6° 處具有繞射峰之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 11.8° 、 14.6° 、及 16.1° 處具有繞射峰之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.9° 、 9.8° 、 11.8° 、 14.6° 及 16.1° 處具有繞射峰之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.9° 、 9.8° 、 11.8° 、 14.6° 、 15.0° 、 16.1° 、 19.6° 、 20.4° 、 20.7° 及 23.5° 處具有繞射峰之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於粉末X射線繞射分析中，具有與圖3中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案的化合物 (I) 之 β 型結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5\text{ ppm}$) 74.1 ppm 處具有峰之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5\text{ ppm}$) 74.1 ppm 、 159.2 ppm 及 177.7 ppm 處具有峰之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5\text{ ppm}$) 39.1 ppm 、 70.6 ppm 、 74.1 ppm 、 159.2 ppm 及 177.7 ppm 處具有峰之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 28.6 ppm、39.1 ppm、56.3 ppm、60.4 ppm、70.6 ppm、74.1 ppm、145.0 ppm、150.5 ppm、159.2 ppm及177.7 ppm處具有峰之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，具有與圖7中所示之 ^{13}C 固態NMR圖譜實質上相同之 ^{13}C 固態NMR圖譜的化合物 (I) 之 β 型結晶；

於拉曼分光測定中，在 1089.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) 之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於拉曼分光測定中，在 889.9 cm^{-1} 、 1089.4 cm^{-1} 及 1194.6 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) 之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於拉曼分光測定中，在 811.6 cm^{-1} 、 837.0 cm^{-1} 、 889.9 cm^{-1} 、 1089.4 cm^{-1} 及 1194.6 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) 之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於拉曼分光測定中，在 716.6 cm^{-1} 、 778.4 cm^{-1} 、 811.6 cm^{-1} 、 837.0 cm^{-1} 、 889.9 cm^{-1} 、 1035.9 cm^{-1} 、 1072.4 cm^{-1} 、 1089.4 cm^{-1} 、 1194.6 cm^{-1} 及 1442.2 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$) 之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於拉曼分光測定中，具有與圖15中所示之拉曼光譜實質上相同之拉曼光譜之化合物 (I) 之 β 型結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.1° 處具有繞射峰之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.1° 、 12.8° 及 23.3° 處具有繞射峰之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.1° 、 12.8° 、 16.1° 、 20.0° 及 23.3° 處具有繞射峰之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 4.1° 、 10.6° 、 12.8° 、 15.6° 、 16.1° 、 17.7° 、 19.6° 、 20.0° 、 23.3° 及 32.3° 處具有繞射峰之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶；

於粉末X射線繞射分析中，具有與圖4中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案的化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 73.8 ppm 處具有峰之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 71.6 ppm 、 73.8 ppm 及 179.3 ppm 處具有峰之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 26.6 ppm 、 71.6 ppm 、 73.8 ppm 、 174.1 ppm 及 179.3 ppm 處具有峰之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 13.2 ppm 、 26.6 ppm 、 42.3 ppm 、 60.6 ppm 、 62.0 ppm 、 71.6 ppm 、 73.8 ppm 、 171.2 ppm 、 174.1 ppm 及 179.3 ppm 處具有峰之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，具有與圖8中所示之 ^{13}C 固態NMR圖譜實質上相同之 ^{13}C 固態NMR圖譜的化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.0° 處具有繞射峰之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.8° 、 10.0° 及 14.3° 處具有繞射峰之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.0° 、 5.8° 、 10.0° 、

13.2°及14.3°處具有繞射峰之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶；

於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.0°、5.8°、7.2°、8.6°、9.7°、10.0°、12.3°、13.2°、14.3°及14.9°處具有繞射峰之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶；

於粉末X射線繞射分析中，具有與圖5中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案的化合物 (I) 半草酸鹽之結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 44.1 ppm處具有峰之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 27.3 ppm、44.1 ppm及62.4 ppm處具有峰之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 27.3 ppm、44.1 ppm、55.2 ppm、62.4 ppm及172.5 ppm處具有峰之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5 \text{ ppm}$) 27.3 ppm、44.1 ppm、55.2 ppm、62.4 ppm、67.5 ppm、74.4 ppm、79.7 ppm、149.9 ppm、159.3 ppm及172.5 ppm處具有峰之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶；

於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，具有與圖9中所示之 ^{13}C 固態NMR圖譜實質上相同之 ^{13}C 固態NMR圖譜的化合物 (I) 半草酸鹽之結晶等。

【0022】 上述記載之粉末X射線繞射中之繞射峰、 ^{13}C 固態NMR圖譜中之化學位移及拉曼分光測定中之拉曼位移峰係化合物 (I) 之 α 型結晶、化合物 (I) 之 β 型結晶、化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶、及化合物 (I) 半草酸鹽之結晶各自所特有者，係上述結晶之特徵性峰。

【0023】 一般而言，粉末X射線繞射中之繞射角度 (2θ) 可能在 \pm

0.2°之範圍內產生誤差，因此需要理解上述繞射角度之值亦包括 $\pm 0.2^\circ$ 左右之範圍內之數值。因此，對於特定之化合物或其鹽而言，不僅粉末X射線繞射中之峰之繞射角度完全一致之結晶相同，峰之繞射角度於 $\pm 0.2^\circ$ 左右之誤差內一致之結晶亦相同，均包含於本發明中。

【0024】於本說明書中，例如「在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 24.6° 處具有繞射峰」意指「在繞射角度 (2θ) $24.4^\circ \sim 24.8^\circ$ 處具有繞射峰」，其他繞射角度之情形時亦同樣如此。

【0025】又，一般而言，關於粉末X射線繞射中之繞射角度 (2θ) 之峰強度或半高寬，即便晶形相同，每次測定時亦會因測定條件之差異或用作測定試樣之粉末結晶之各粒子之大小或形狀之不均而有所不同，未必限於始終顯示固定之峰強度或半高寬。因此，於粉末X射線繞射圖案之比較中，即便於相同之繞射角度 (2θ) 時峰強度或半高寬存在差異，亦不意味著該差異源自不同晶形。因此，相對於本發明之特定結晶之特徵性繞射峰，具有如上述之差異之粉末X射線繞射圖案之該結晶意味著晶形與本發明之結晶相同。又，本說明書中「具有圖2之粉末X射線繞射圖案」意指如下情況：於具有特徵性繞射峰之粉末X射線繞射圖案與圖2中所表示之粉末X射線繞射圖案在 $\pm 0.2^\circ$ 之誤差範圍內一致之情形、及特徵性繞射角度在 $\pm 0.2^\circ$ 之誤差範圍內一致者之峰強度或半高寬不同之粉末X射線繞射圖案之情形時，顯示圖2中所表示之粉末X射線繞射圖案之結晶全部為與本發明之結晶相同的結晶。

【0026】本說明書中，「化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 27.7 ppm、 49.2 ppm、 55.9 ppm、 67.6 ppm及 72.5 ppm」意指「在通常之測定條件或與本說明書實質上相同之條件下進行 ^{13}C 固態NMR圖譜測定，分別具有與化學

位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 27.7 ppm、49.2 ppm、55.9 ppm、67.6 ppm及72.5 ppm實質上同等之峰」。

【0027】 判斷是否「具有實質上同等之峰」時，由於一般 ^{13}C 固態NMR圖譜中之化學位移 δ 可能在 ± 0.5 ppm之範圍內產生誤差，故需要理解上述化學位移之值亦包括 ± 0.5 ppm左右之範圍內之數值。因此，本發明不僅包括 ^{13}C 固態NMR圖譜中之化學位移完全一致之結晶，還包括化學位移在 ± 0.5 ppm左右之誤差內一致之結晶。因此，於本說明書中，例如「於化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 16.4 ppm處具有峰」意指於化學位移 (δ) 15.9 ppm~16.9 ppm之範圍內具有峰，其他 ^{13}C 固態NMR圖譜中之化學位移之情形亦同樣如此。

【0028】 一般而言，拉曼分光測定中之拉曼位移峰 (cm^{-1}) 可能在 ± 2 cm^{-1} 之範圍內產生誤差，因此需要理解上述峰之值亦包括 ± 2 cm^{-1} 左右之範圍內之數值。因此，對於特定之化合物或其鹽而言，不僅拉曼分光測定中之拉曼位移峰完全一致之結晶相同，拉曼位移峰在 ± 2 cm^{-1} 左右之誤差內一致之結晶亦相同，均包含於本發明中。

【0029】 於本說明書中，例如「於拉曼分光測定中，在1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 (± 2 cm^{-1})」意指「於拉曼分光測定中，在1197.4 cm^{-1} ~1201.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰」，其他拉曼位移之情形亦同樣如此。

【0030】 又，一般而言，關於拉曼分光測定中之拉曼位移之峰強度或半高寬，即便晶形相同，每次測定時亦會因測定條件之差異或用作測定試樣之粉末結晶之各粒子之大小或形狀之不均而有所不同，未必始終顯示固定之峰強度或半高寬。因此，於拉曼分光測定之比較中，即便於相同之

拉曼位移峰 (cm^{-1}) 峰強度或半高寬存在差異，亦不意味著該差異源自不同晶形。因此，相對於本發明之特定結晶之特徵性拉曼位移峰具有如上所述之差異之拉曼光譜之該結晶意味著晶形與本發明之結晶相同。又，本說明書中「於拉曼分光測定中，具有圖14之光譜」意指：不僅於具有特徵性拉曼位移峰 (cm^{-1}) 之拉曼光譜與圖14中所表示之拉曼光譜在 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之誤差範圍內一致之情形時，而且於特徵性拉曼位移峰在 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之誤差範圍內一致但峰強度或半高寬不同之拉曼光譜之情形時，顯示圖14中所表示之拉曼光譜之結晶全部為與本發明之結晶相同的結晶。

【0031】 以下，對本發明之一實施方式之化合物 (I) 之鹽、結晶等之製造方法進行說明。

【0032】 化合物 (I) 之製造方法

化合物 (I) 亦可為藉由業者眾所周知之方法所製造者。例如化合物 (I) 可藉由下述參考例中記載之方法進行合成。

【0033】 化合物 (I) 之鹽之製造方法

本發明之化合物 (I) 之鹽可藉由通常製造鹽之方法而獲得。具體而言，例如可藉由如下方式製造：使化合物 (I) 懸浮或溶解於溶劑中並視需要進行加溫，繼而，向所獲得之懸浮液或溶液中加入酸，於室溫下攪拌或放置數分鐘至數天，或者一面進行冷卻一面攪拌或放置數分鐘至數天。藉由該等製造方法，可以結晶或非晶質之形式獲得化合物 (I) 之鹽。又，非晶質亦可藉由於該等製造方法中視需要進而進行冷凍乾燥等操作而獲得。作為此處所使用之溶劑，例如可例舉：乙醇、1-丙醇、異丙醇等醇系溶劑；乙腈；丙酮、2-丁酮等酮系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；己烷、庚烷等飽和烴系溶劑；第三丁基甲基醚等醚系溶劑或水。該等溶劑可單獨使

用，亦可混合2種以上使用。

【0034】 化合物 (I) 或其鹽之結晶之製造方法

化合物 (I) 或其鹽之結晶可藉由上述之化合物 (I) 之製造方法、或其鹽之製造方法進行製造，或者亦可藉由將化合物 (I) 或其鹽於溶劑中進行加熱溶解，於攪拌下進行冷卻並晶析而製造。

【0035】 晶析所使用之化合物 (I) 或其鹽可為任一種形態，可為溶劑合物或者水合物或酞，可為非晶質，亦可為結晶質（包括包含多個多晶型者），亦可為其等之混合物。

【0036】 晶析所使用之溶劑例如可例舉：甲醇、乙醇、異丙醇、1-丙醇等醇系溶劑；乙腈；N,N-二甲基甲醯胺等醯胺系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；己烷、庚烷等飽和烴系溶劑；丙酮、2-丁酮等酮系溶劑；第三丁基甲基醚等醚系溶劑或水。又，該等溶劑可單獨使用，亦可混合2種以上使用。

【0037】 關於溶劑之使用量，可適當選擇化合物 (I) 或其鹽因加熱而溶解之量或能夠攪拌懸浮液之量作為下限，適當選擇結晶之產量未顯著降低之量作為上限。

【0038】 於晶析中，可加入晶種（所需之化合物 (I) 或其鹽之結晶等），亦可不加入晶種。加入晶種之溫度並無特別限定，較佳為0～80°C。

【0039】 關於加熱化合物 (I) 或其鹽而使之溶解之情形時之溫度，只要根據溶劑適當選擇化合物 (I) 或其鹽會溶解之溫度即可，較佳為50°C至再結晶溶劑開始回流之溫度之範圍，更佳為55～80°C。

【0040】 關於晶析時之冷卻，由於當進行急冷時，可提供包含態樣

不同之結晶（多晶）者，因此，較理想為考慮對結晶之品質或粒度等之影響而適當調整冷卻速度來實施，較佳為以例如5~40°C/小時之速度進行冷卻。更佳為以例如5~25°C/小時之速度進行冷卻。

【0041】 又，最終之晶析溫度可根據結晶之產量及品質等適當選擇，較佳為-25~+30°C。

【0042】 將晶析之結晶利用通常之過濾操作進行分離，視需要將過濾分離出之結晶利用溶劑洗淨，進而對其進行乾燥，可獲得目標之結晶。結晶之洗淨所使用之溶劑可使用與晶析溶劑相同者。較佳者例如可例舉：乙醇、丙酮、2-丁酮、乙酸乙酯、二乙醚、第三丁基甲基醚、己烷等。又，該等溶劑可單獨使用，亦可混合2種以上使用。

【0043】 利用過濾操作分離出之結晶可藉由適當放置於大氣下或氮氣氣流下或藉由加熱來進行乾燥。

【0044】 乾燥時間只要根據製造量、乾燥裝置、乾燥溫度等適當選擇直至殘留溶劑低於規定量為止之時間即可。又，乾燥可通風下進行，亦可於減壓下進行。減壓度只要根據製造量、乾燥裝置、乾燥溫度等適當選擇即可。所獲得之結晶亦可於乾燥後，視需要放置於大氣中。

【0045】 藉由以上說明之製造方法所獲得之化合物 (I) 及化合物 (I) 之鹽之結晶如下述藥理試驗例中之活性資料中所示，具有食慾素2型受體促效活性，例如具有作為發作性睡病之治療劑之可利用性。

【0046】 [醫藥組合物]

本發明之其他實施方式係一種含有化合物 (I) 之結晶及藥劑學上允許之添加物之醫藥組合物。醫藥組合物可藉由將藥劑學上允許之添加物與化合物 (I) 之結晶進行混和來製造。本發明之醫藥組合物例如可依據日本藥

典第十七修訂版之製劑總則中記載之方法等已知之方法進行製造。

【0047】 本實施方式之醫藥組合物可根據其劑型而適當投予至患者。

【0048】 本發明之化合物 (I) 之投予量根據症狀程度、年齡、性別、體重、投予形態/鹽之種類、疾病之具體種類等而有所不同，通常於成人之情形時，於經口投予時分別每天一次或分數次投予約30 μg ~ 10 g、較佳為100 μg ~ 5 g、進而較佳為100 μg ~ 1 g，於注射投予時分別每天一次或分數次投予約30 μg ~ 1 g、較佳為100 μg ~ 500 mg、進而較佳為100 μg ~ 300 mg。

[實施例]

【0049】 本發明之化合物 (I) 之結晶例如可藉由以下之實施例中所記載之方法進行製造，又，該化合物所發揮之效果可藉由以下試驗例中所記載之方法進行確認。但是，其等為例示性者，本發明於任何情形時均不受以下具體例限制，又，還可於不脫離本發明範圍之範圍內進行變化。

【0050】 以下之實施例中所製造之結晶之粉末X射線結晶繞射係將所獲得之結晶載置於粉末X射線繞射裝置之試樣台，並於下述條件下進行分析。

(透過法條件)

X射線源：Cu-K α

電壓：45 kV

電流：200 mA

光學系統：聚光光學系統

索勒狹縫：2.5°

檢測器：D/teX Ultra 250（一維半導體檢測器）

掃描速度：10°/min

步幅：0.01°

掃描範圍：3°~40°

樣品保持器：鋁製保持器及聚酯薄膜（mylar film）

【0051】 熱分析係將試樣精確地稱取至鋁製試樣鍋中，於以下之條件下進行測定。

（測定條件）

環境：100 mL/min氮氣氣流下

對照：空之鋁製試樣鍋

升溫速度：10°C/min

取樣間隔：1 sec

測定溫度範圍：室溫~250°C或室溫~200°C

【0052】 結晶之¹³C固態NMR圖譜係於試樣管中內封固體試樣200~300 mg並於以下之條件下測定。

（測定條件）

使用裝置：Avance400 MHz（美商布魯克公司製造）7 mm-CPMAS
探針（美商布魯克公司製造）

測定原子核：¹³C（100.6248425 MHz）

測定溫度：室溫

脈衝模式：CPTOSS測定

轉數：5000 Hz

脈衝反覆時間：5 sec

接觸時間：1 msec

累計次數：5120次或10240次

基準物質：甘胺酸（外部基準：176.03 ppm）

【0053】 結晶之拉曼光譜係於測定用聚乙烯袋中內封50~100 mg之固體試樣並於以下之條件下進行測定。

（測定條件）

使用裝置：TRS100 Raman（美商安捷倫公司製造）

雷射波長：830 nm

雷射輸出：0.65 W

曝光時間：1.000秒

累計次數：10次（ α 型結晶）或20次（ β 型結晶）

雷射點尺寸：4 mm

採集尺寸：中等（Medium）

【0054】 記載有文獻名等之化合物表示該等化合物係依據其文獻等所製造。

【0055】 又，本說明書所使用之縮寫係業者眾所周知之慣用縮寫。本說明書中使用以下縮寫。

n-：正

tert-：第三

$^1\text{H-NMR}$ ：質子核磁共振譜儀

MS：質譜儀

HPLC：高效液相層析法

【0056】 以下之實施例及參考例中之「室溫」通常表示約10°C至約

35°C。除非另有說明，否則%表示重量百分比。

【0057】 質子核磁共振譜之化學位移以相對於四甲基矽烷之 δ 單位 (ppm) 記錄，偶合常數以赫茲 (Hz) 記錄。圖案例如以s：單峰、d：雙峰、t：三重峰、q：四重峰、m：多重峰、br：寬峰、brs：寬單峰等表示。

【0058】 質譜分析係使用美商沃特世公司製造之Acquity UPLC (註冊商標) 或Acquity UPC² (註冊商標) 進行。

【0059】 關於層析法，矽膠使用德商默克公司製造之Silica Gel60 (70-230目、或230-400目 ASTM) 或者日商富士矽化學公司製造之PSQ60B，或者使用預填充管柱 {管柱：日商山善公司製造之Hi-FlashTM Column (矽膠)、尺寸：S (16 × 60 mm)、M (20 × 75 mm)、L (26 × 100 mm)、2L (26 × 150 mm)、3L (46 × 130 mm) 之任意一種、或瑞典拜泰齊公司製造之BiotageTMSNAP Ultra Silica Cartridge、尺寸：10 g、25 g、50 g之任意一種}。又，利用超臨界流體層析法 (SFC) 進行之分取係使用美商沃特世公司製造之Prep100q來進行。

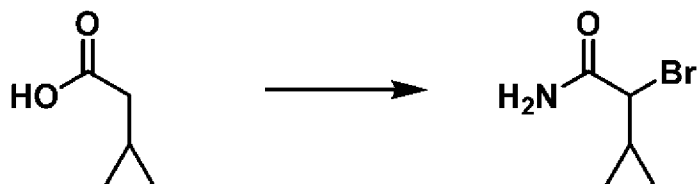
【0060】 NH 矽膠使用日商富士矽化學公司製造之CHROMATOREX NH-DM2035，或者使用預填充管柱 {管柱：日商山善公司製造之Hi-FlashTM (註冊商標) Column (胺基)、尺寸：S (16 × 60 mm)、M (20 × 75 mm)、L (26 × 100 mm)、2L (26 × 150 mm)、3L (46 × 130 mm) 之任意一種、或日商和光純藥工業公司製造之PresepTM (註冊商標) (魯爾鎖) NH2 (HC)、尺寸：M型 (14 g/25 mL)、L型 (34 g/70 mL)、2L型 (50 g/100 mL)、3L型 (110 g/200 mL) 之任意一種}。

【0061】 關於以下所示之化合物之命名，除常用之試劑以外，使用「E-notebook」第12或13版（美商珀金埃爾默公司）中所表示之命名。

【0062】 參考例1

2-溴-2-環丙基乙醯胺之合成

[化3]



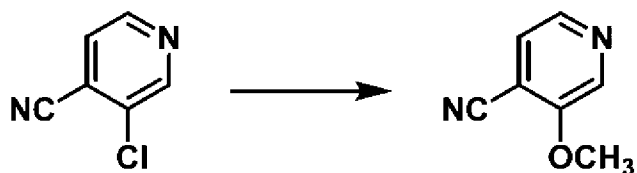
向環丙基乙酸（CAS No.5239-82-7）（3.30 g，33.0 mmol）之1,2-二氯乙烷（60 mL）溶液中加入乙二醯氯（CAS No.79-37-8）（3.11 mL，36.3 mmol）及N,N-二甲基甲醯胺（60.0 μL，0.775 mmol），於室溫下攪拌40分鐘。向反應液中加入氫溴酸（56.0 mg，0.330 mmol）及N-溴丁二醯亞胺（CAS No.128-08-5）（7.04 g，39.6 mmol），進行18小時加熱回流。於0°C下向氨水（28%水溶液，60 mL，2.77 mol）中加入反應液，加入乙酸乙酯及氫氧化鈉（2N水溶液）進行分離。將有機層於無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，於減壓下進行濃縮。利用乙酸乙酯/正庚烷對所獲得之固體進行研磨（trituration），濾取沈澱物。將所獲得之固體於減壓下進行乾燥而獲得標題化合物（1.20 g）。

MS (ESI) m/z: 178[M+H]⁺

【0063】 參考例2

3-甲氧基異菸鹼甲腈之合成

[化4]



於室溫下向3-氯-4-氰基吡啶（CAS No.68325-15-5）（5.00 g，36.1 mmol）之四氫呋喃（36.0 mL）溶液中加入甲醇鈉（CAS No.124-41-4）（3.90 g，72.2 mmol），將混合物進行1小時加熱回流。向反應混合物中加入水及乙酸乙酯，將有機層分離。將有機層於無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，於減壓下進行濃縮。利用乙酸乙酯/正庚烷對所獲得之固體進行研磨，濾取沈澱物。將所獲得之固體於減壓下進行乾燥，獲得標題化合物（1.91 g）。

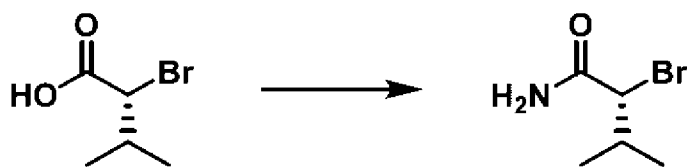
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.06 (s, 3H), 7.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H).

MS (ESI) m/z : 135 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0064】參考例3

(R)-2-溴-3-甲基丁醯胺之合成

[化5]



於 0°C 下向(R)-2-溴-3-甲基丁酸（CAS No.76792-22-8）（9.80 g，54.1 mmol）之二氯甲烷（100 mL）溶液中加入乙二醯氯（9.28 mL，108 mmol）及N,N-二甲基甲醯胺（30.0 μL ，0.387 mmol），於室溫下攪拌6小時。於 0°C 下向氨水（28%水溶液，50.0 mL，2.31 mol）中加入反應液，利用二氯甲烷萃取。將有機層於無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，於減壓下進行濃縮。利用乙酸乙酯/正庚烷對所獲得之固體進行研磨，濾取沈

第 34 頁(發明說明書)

澱物。將所獲得之固體於減壓下進行乾燥，獲得標題化合物（8.20 g）。

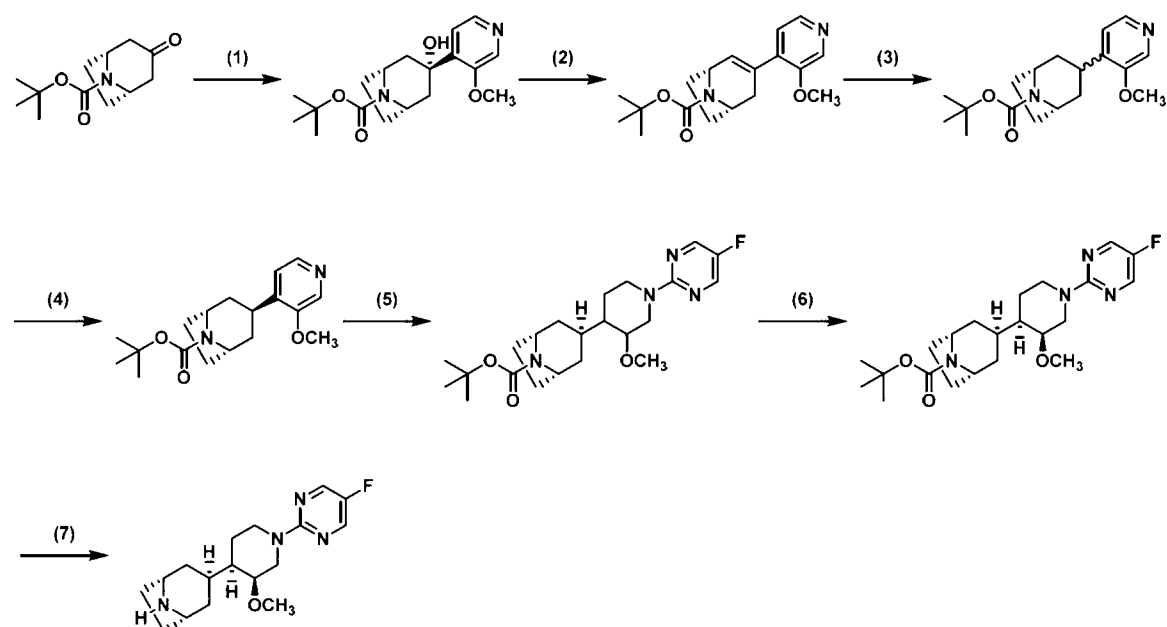
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.34 - 2.39 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 6.41 (brs, 1H).

MS (ESI) m/z : 180 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0065】 參考例4

(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之合成

[化6]



【0066】 (1) (1R,3r,5S)-3-羥基-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之合成

向N-(第三丁氧基羰基)-降托品酮 (CAS No.185099-67-6) (1.00 g, 4.44 mmol) 之甲基第三丁基醚 (18.0 mL) 溶液中加入3-甲氧基異菸鹼甲腈 (1.19 g, 8.88 mmol) 及雙(頻哪醇合)二硼 (CAS No.73183-34-3) (2.25 g, 8.88 mmol)，進行16小時加熱回流。於0°C下向反應混合

物中加入碳酸鈉（2 mol/L水溶液，20.0 mL），並於0°C下攪拌20分鐘。向反應混合物中加入乙酸乙酯，將有機層分離。將有機層於無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，於減壓下進行濃縮。將殘渣利用管柱層析法（矽膠、0-20%甲醇/乙酸乙酯）進行純化，獲得標題化合物（1.12 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.48 (s, 9H), 1.77 (m, 2H), 1.94 - 1.99 (m, 2H), 2.21 - 2.32 (m, 2H), 2.37 - 2.48 (m, 1H), 2.63 - 2.74 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.22 - 4.29 (m, 1H), 4.31 - 4.42 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.22 - 8.25 (m, 2H).

MS (ESI) m/z : 335[M+H]⁺

【0067】 (2) (1R,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸第三丁酯之合成

向(1R,3r,5S)-3-羥基-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（610 mg，1.82 mmol）中加入濃硫酸（1.60 mL，30.0 mmol），於室溫下攪拌40分鐘。於0°C下將反應混合物加入氫氧化鉀（5.00 g，89.1 mmol）之水（10.0 mL）溶液中。向反應混合物中加入四氫呋喃（10.0 mL）及二碳酸二第三丁酯（CAS No.24424-99-5）（478 mg，2.19 mmol），於室溫下攪拌10分鐘。向反應混合物中加入乙酸乙酯，將有機層分離。將有機層於無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，於減壓下進行濃縮。將殘渣利用管柱層析法（矽膠，5%-100%乙酸乙酯/正庚烷）進行純化，獲得標題化合物（420 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.46 (s, 9H), 1.72 - 1.81 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 2H), 2.05 - 2.36 (m, 2H), 2.94 - 3.26 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.21 - 4.61 (m, 2H), 6.30 (brs, 1H), 6.99 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.17

(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

MS (ESI) m/z : 317[M+H]⁺

【0068】 (3) (1R,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之合成

向(1R,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸第三丁酯 (400 mg, 1.26 mmol) 之甲醇 (3.00 mL) 溶液中加入10%鈀碳 (日商川研精細化學股份有限公司, AD, 52.7%含水晶, 284 mg, 0.126 mmol), 於氫氣環境下, 於室溫下攪拌1小時。將反應液進行矽藻土 (註冊商標) 過濾, 利用乙酸乙酯將殘渣洗淨。將所獲得之濾液於減壓下進行濃縮, 獲得內型體與外型體之混合物 (內型 : 外型 = 1 : 2, 398 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.49 (s, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.61 - 2.13 (m, 22/3H), 2.40 - 2.45 (m, 2/3H), 2.96 - 3.01 (m, 1/3H), 3.47 - 3.59 (m, 2/3H), 3.88 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.16 - 4.28 (m, 1H), 4.34 (brs, 1H), 7.04 (d, $J = 4.5$ Hz, 2/3H), 7.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 1/3H), 8.13 - 8.23 (m, 2H).

MS (ESI) m/z : 319[M+H]⁺

【0069】 (4) (1R,3s,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之合成之合成

向(1R,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (398 mg, 1.25 mmol) 之第三丁醇 (4.00 mL) 溶液中加入第三丁醇鉀 (281 mg, 2.50 mmol), 進行17小時加熱回流。向反應混合物中加入乙酸乙酯與飽和鹽水, 將有機層分離。將有機層於無水硫酸鎂上進行

乾燥並過濾，於減壓下進行濃縮，獲得標題化合物（385 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.49 (s, 9H), 1.58 - 2.06 (m, 8H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.24 (brs, 1H), 4.34 (brs, 1H), 7.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.17 - 8.19 (m, 2H).

MS (ESI) m/z : 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0070】 (5) (1R,3s,5S)-3-(1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之合成

向(1R,3s,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（11.2 g，35.2 mmol）之乙酸（100 mL）溶液中加入10%鈰碳（日商川研精細化學股份有限公司，AD，52.7%含水晶，7.91 g，3.52 mmol），於氫氣環境下，於70°C下攪拌18小時。將反應液進行矽藻土（註冊商標）過濾，將殘渣利用乙酸乙酯洗淨。將所獲得之濾液於減壓下進行濃縮。向殘渣中加入乙酸乙酯與氫氧化鈉（2N），將有機層分離。將有機層利用ISOLUTE（註冊商標）HM-N進行乾燥並過濾，於減壓下進行濃縮。向殘渣中加入N,N-二甲基甲醯胺（50.0 mL）、2-氯-5-氟嘧啶（CAS No.62802-42-0）（5.21 mL，42.2 mmol）及碳酸鉀（7.29 g，52.8 mmol），於80°C下攪拌40分鐘。向反應混合物中加入乙酸乙酯及飽和鹽水，將有機層分離。將有機層於無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，於減壓下進行濃縮。利用管柱層析法（矽膠，10-60%乙酸乙酯/正庚烷）對殘渣進行純化，獲得標題化合物（9.84 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.19 - 1.30 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.46 - 1.65 (m, 6H), 1.81 - 1.97 (m, 3H), 2.68 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.71 - 2.81 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.35 (brs, 1H), 4.08 - 4.31 (m, 2H), 4.64

- 4.77 (m, 1H), 5.04 - 5.18 (m, 1H), 8.13 (s, 2H).

MS (ESI) m/z : 421[M+H]⁺

【0071】 (6) (1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之合成

針對(1R,3s,5S)-3-(1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (7.00 g, 16.6 mmol)，藉由使用日商大賽璐公司製造之CHIRALPAK (註冊商標) IC/SFC (3 cm × 25 cm) 之超臨界流體層析法 (流動相CO₂: 甲醇 (90:10)、120 bar、40°C、流速: 100 mL/分鐘)，每次各分取100 mg，獲得隨後溶出之保持時間8.45分鐘之標題化合物 (3.02 g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.17 - 1.29 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.46 - 1.66 (m, 6H), 1.85 - 1.97 (m, 3H), 2.68 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.35 (brs, 1H), 4.11 - 4.31 (m, 2H), 4.66 - 4.76 (m, 1H), 5.10 (dt, J = 14.4, 2.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H).

MS (ESI) m/z : 443[M+Na]⁺

(分析條件) 使用日商大賽璐公司製造之CHIRALPAK (註冊商標) IC-3 (3.0 mm × 50 mm) 之超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (85:15)，40°C，流速: 1.2 mL/分鐘，檢測: UV (254 nm))

(分析結果) 標題化合物之保持時間為1.34分鐘，光學純度為 > 99%ee。

【0072】 (7) (1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之合成

向(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-

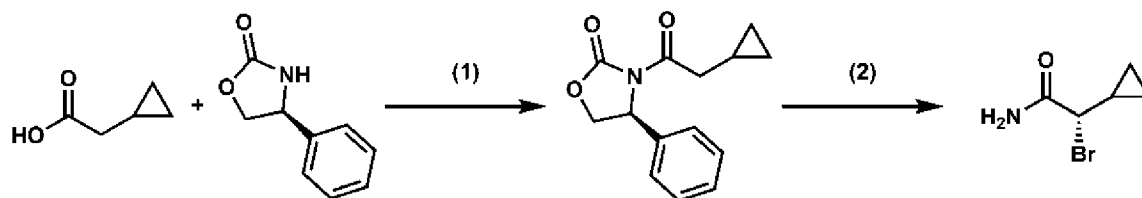
氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（1.00 g，2.38 mmol）中加入三氟乙酸（5.00 mL，64.9 mmol），於室溫下攪拌20分鐘。將反應液於減壓下進行濃縮。向殘渣中加入2N氫氧化鈉水溶液，利用乙酸乙酯萃取（3次）。將合併之有機層於無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，於減壓下進行濃縮，獲得標題化合物（620 mg）。

MS (ESI) m/z : 321[M+H]⁺

【0073】 參考例5

(S)-2-溴-2-環丙基乙醯胺之合成

[化7]



【0074】 (1) (S)-3-(2-環丙基乙醯基)-4-苯基噁唑啉-2-酮之合成

於室溫下向四氫呋喃（7000 mL）中加入特戊醯氯（302 mL，2470 mmol）。於室溫下向其中加入環丙基乙酸（238 mL，2450 mmol），於0°C下進行冷卻。歷時10分鐘滴加三乙胺（350 mL）後，加入三乙胺（400 mL，總量5340 mmol），於0°C下攪拌76分鐘。向反應混合物中一次性加入(S)-4-苯基噁唑啉-2-酮（350 g，2140 mmol）後，一次性加入氯化鋰（109 g，2570 mmol）。將反應混合物於室溫下攪拌18小時後，加入乙酸乙酯（7000 mL）及水（3500 mL），於室溫下攪拌40分鐘。將有機層分離，依序利用5%碳酸氫鈉水溶液（3500 mL）及水（1750 mL）洗淨。將所獲得之有機層濃縮至1750 mL。加入乙酸乙酯（2100 mL），濃縮至1750 mL，將此共沸操作反覆進行3次後，進一步加入乙酸乙酯（1050 mL），濃縮至1750 mL。將所獲得之濃縮液進行攪拌，滴加正庚

烷 (1000 mL)。將所產生之懸浮液攪拌10分鐘，進一步滴加正庚烷 (2500 mL)。將其混合液於室溫下徹夜攪拌後，進一步於0°C下攪拌3.5小時。使用玻璃過濾器濾取所產生之固體，利用乙酸乙酯/正庚烷 (1 : 3 之混合溶液550 mL) 洗淨。將所獲得之固體於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物 (407 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09 - 0.24 (m, 2H) 0.46 - 0.58 (m, 2H) 1.00 - 1.13 (m, 1H), 2.74 - 2.83 (m, 1H), 2.88 - 2.98 (m, 1H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 4.70 (t, $J = 8.83$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 8.83, 3.85$ Hz, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 5H).

【0075】 (2) (S)-2-溴-2-環丙基乙醯胺之合成

於冰浴冷卻下，歷時40分鐘向(S)-3-(2-環丙基乙醯基)-4-苯基嘔啶-2-酮 (100 g, 408 mmol) 之二氯甲烷 (1000 mL) 溶液滴加三氟甲磺酸二丁硼之1M二氯甲烷溶液 (500 mL, 500 mmol)，於冰浴冷卻下攪拌10分鐘。於冰浴冷卻下歷時25分鐘滴加N,N-二異丙基乙基胺 (92 mL, 530 mmol) 後，於冰浴冷卻下攪拌1小時。其後，將反應混合物利用乾冰-乙醇浴冷卻至內溫-72°C。一次性加入N-溴丁二醯亞胺 (80 g, 448 mmol)，於乾冰-乙醇浴下攪拌1小時20分鐘。加入28-30%氨水 (800 mL, 6390 mmol) 及四氫呋喃 (1000 mL) 後，於水浴下攪拌2小時。分離有機層與水層後，將水層利用乙酸乙酯 (500 mL) 萃取3次。將所獲得之有機層於減壓下進行濃縮，將所獲得之殘渣利用矽膠管柱層析法 (矽膠 4 kg, 30-40%乙酸乙酯/正庚烷) 進行純化，獲得132 g之粗產物。向所獲得之粗產物中加入第三丁基甲基醚 (1440 mL)，於50°C下攪拌一小時而使粗產物溶解後，於室溫下攪拌1天。將所產生之固體進行過濾，利用第

三丁基甲基醚 (200 mL) 洗淨。將濾液與洗淨液合併，向其中加入乙酸乙酯 (700 mL) 及活性碳 (純化白鷺, 26 g)，於室溫下攪拌30分鐘。藉由矽藻土 (註冊商標) 過濾將活性碳去除，利用乙酸乙酯 (700 mL) 將活性碳洗淨。合併濾液與洗淨液後，於減壓下進行濃縮，藉此獲得標題化合物 (97.1 g, 含量65.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.40 - 0.52 (m, 1H), 0.63 - 0.73 (m, 1H), 0.77 - 0.86 (m, 1H), 0.86 - 0.97 (m, 1H), 1.41 - 1.50 (m, 1H), 3.59 - 3.83 (m, 1H), 5.34 - 5.71 (m, 1H), 5.94 - 6.30 (m, 1H).

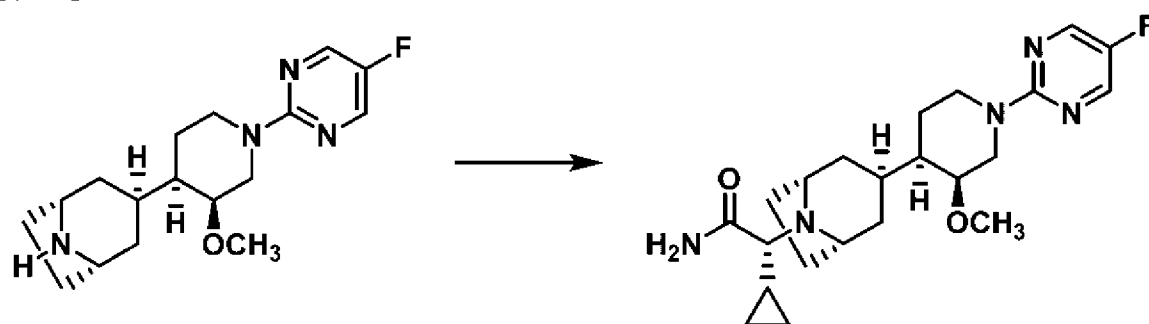
MS (ESI) m/z : 180[M+H] $^+$

(分析條件) 使用日商大賽璐公司製造之 CHIRALPAK (註冊商標) IA (0.46 cm \times 25 cm \times 2條) 之層析法 (流動相 乙醇 : 正己烷 (10 : 90), 40°C, 流速 : 0.8 mL/分鐘, 檢測 : UV (210 nm)) (分析結果) 標題化合物之保持時間為24.5分鐘。

【0076】 參考例6

(2R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺之合成

[化8]



向(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 (260 mg, 0.811 mmol) 之乙腈 (4.00 mL) 溶液中

加入2-溴-2-環丙基乙醯胺 (433 mg, 2.43 mmol)、碳酸銻 (793 mg, 2.43 mmol)、及氧化銀 (564 mg, 2.43 mmol)，於室溫下攪拌40小時。直接利用管柱層析法 (矽膠, 20% 甲醇/乙酸乙酯) 純化反應液。使所獲得之產物溶解到甲醇 (10 mL) 中，供到Waters Porapak Rxn (註冊商標) CX (2條2 g 墨盒) 上。將固相利用甲醇 (20 mL) 分別洗淨後，利用氨水 (2 mol/L 甲醇溶液, 20 mL) 分別將產物洗脫，將合併之溶出液於減壓下濃縮。使殘渣溶解到甲醇中，利用使用日商大賽璐公司製造之CHIRALPAK (註冊商標) OD-H/SFC (2 cm × 25 cm) 之超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (85:15)、120 bar、40°C、流速: 70 mL/分鐘) 每次各分取10 mg/500 μL (甲醇)，獲得作為對映體混合物之保持時間6.41分鐘之化合物 (120 mg)。使所獲得之化合物溶解到甲醇中，利用使用日商大賽璐公司製造之CHIRALPAK (註冊商標) IG/SFC (2 cm × 25 cm) 之超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (75:25)、120 bar、40°C、流速: 70 mL/分鐘) 每次各分取13 mg/500 μL (甲醇)，獲得以隨後溶出之成分為主之保持時間9.11分鐘之化合物 (75 mg)。使所獲得之化合物溶解到甲醇中，利用使用日商大賽璐公司製造之CHIRALPAK (註冊商標) IG/SFC (2 cm × 25 cm) 之超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (75:25)、120 bar、40°C、流速: 70 mL/分鐘) 每次各分取4 mg/100 μL (甲醇)，獲得以隨後溶出之成分為主之保持時間7.52分鐘之化合物 (52 mg)。使所獲得之化合物溶解到甲醇中，利用使用日商大賽璐公司製造之CHIRALPAK (註冊商標) IG/SFC (2 cm × 25 cm) 之超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (75:25)、120 bar、40°C、流速: 70 mL/分鐘) 每次各分取7 mg/500 μL (甲醇)，獲得隨後溶出之保

持時間7.18分鐘之標題化合物 (31.3 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.28 - 0.37 (m, 1H), 0.45 - 0.52 (m, 1H), 0.53 - 0.58 (m, 1H), 0.60 - 0.68 (m, 1H), 0.78 (dd, $J = 8.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.20 - 1.27 (m, 2H), 1.32 - 1.45 (m, 2H), 1.46 - 1.52 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.81 - 1.88 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.75 (td, $J = 12.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.21 - 3.24 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.36 (brs, 1H), 3.86 - 3.91 (m, 1H), 4.65 - 4.76 (m, 1H), 5.10 (dt, $J = 14.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.14 - 5.24 (m, 1H), 6.92 - 7.02 (m, 1H), 8.14 (s, 2H).

MS (ESI) m/z : 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(分析條件) 使用日商大藥公司製造之CHIRALPAK (註冊商標) IA (0.46 cm \times 15 cm) 之層析法 (流動相 乙醇 : 己烷 (20 : 80) , 40°C , 流速 : 1 mL/分鐘 , 檢測 : UV (254 nm))

(分析結果) 標題化合物之保持時間為4.91分鐘 , 光學純度為 > 99%ee。

【0077】 (2R)-2-環丙基-2- $\{$ (1R,3S,5S)-3- $\{$ (3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基 $\}$ -8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基 $\}$ 乙醯胺之單晶之製備及X射線結晶結構分析

使參考例6中所獲得之標題化合物 (2.97 mg) 溶解至甲醇 (1 mL) 中。將其中500 μL 加入小玻璃瓶中，輕輕地合上蓋子 (溶劑蒸發法)。1 天後，於小玻璃瓶中獲得標題化合物之單晶。針對所獲得之單晶，於以下之條件下進行X射線結晶結構分析。將標題化合物之X射線結晶結構示於圖1。

分析機器：XtaLAB PRO P200 MM007HF（日本理學）

軟體：CrysAlisPro（理學牛津繞射）

X射線：多層鏡單色Cu-K α （40 kV/30 mA）

測定法： ω 軸振盪法

相機長度：35 mm

測定溫度：-170度

【0078】 實施例1

(2R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺之 α 型結晶之製備

[化9]



將(2R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺（1.90 g，含量92.6%，4.21 mmol）之2-丙醇（10 mL）懸浮液於70°C下進行攪拌，使原料溶解。將所獲得之溶液於相同溫度下攪拌10分鐘，於室溫下攪拌4小時35分鐘，然後於冰浴冷卻下攪拌1小時。將所析出之固體利用玻璃過濾器進行濾取，利用經冰浴冷卻之2-丙醇（3 mL）洗淨，然後於減壓下進行乾燥，而獲得標題化合物（1.46 g）。該化合物之 $^1\text{H-NMR}$ 與參考例6之 $^1\text{H-NMR}$ 一致。

粉末X射線繞射峰（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）：10.6°、11.1°、12.2°、12.8°、15.5°、21.2°、23.0°、24.6°、26.0°、35.0°

$^{13}\text{C-NMR}$ （100 MHz，固體） δ （ppm）：16.4、27.7、49.2、55.9、

第45頁(發明說明書)

60.9、67.6、72.5、144.4、149.0、158.4、179.1

拉曼位移峰 (cm^{-1}) : 418.7、508.1、778.4、811.6、834.5、842.1、895.0、934.9、1074.8、1094.2、1199.4

分別將藉由上述方法所獲得之化合物 (I) 之 α 型結晶之粉末X射線繞射圖案示於圖2，將 ^{13}C 固態NMR圖譜示於圖6，將熱分析TG-DTA圖示於圖10，將拉曼光譜示於圖14。

【0079】 化合物 (I) 之 α 型結晶之吸濕性試驗

藉由動態水分吸附測定裝置，評價化合物 (I) 之 α 結晶之吸濕性。將裝置之試樣安裝部位保溫在 25°C ，於0%~95%之範圍內階段地設定相對濕度 (RH)。濕度係藉由改變0%RH之乾燥氮氣及100%RH之加濕氮氣之相對流量來調節。將化合物 (I) 之 α 型結晶之吸濕性DVS圖示於圖16。

【0080】 實施例2

(2R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺之 β 型結晶之製備

[化10]



使(2R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺 (1.01 g, 2.40 mmol) 溶解於80%乙醇 (乙醇：水 = 4：1, 30 mL) 中。將所獲得之溶液於減壓下濃縮。將濃縮殘渣於減壓下進行乾燥，而獲得標題化合物 (950 mg)。該化合物之 $^1\text{H-NMR}$ 與參考例6之 $^1\text{H-NMR}$ 一致。

粉末X射線繞射峰 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) : 4.9° 、 9.8° 、 11.8° 、 14.6° 、

第 46 頁(發明說明書)

15.0°、16.1°、19.6°、20.4°、20.7°、23.5°

^{13}C -NMR (100 MHz, 固體) δ (ppm) : 28.6、39.1、56.3、60.4、70.6、74.1、145.0、150.5、159.2、177.7

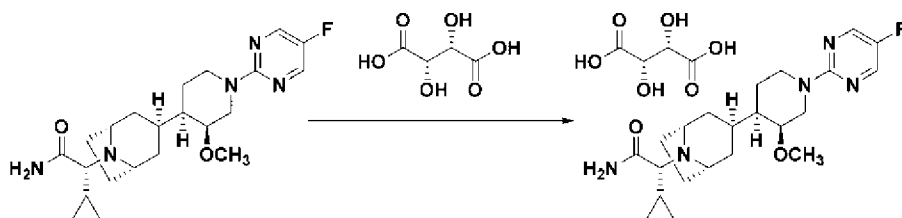
拉曼位移峰 (cm^{-1}) : 716.6、778.4、811.6、837.0、889.9、1035.9、1072.4、1089.4、1194.6、1442.2

分別將藉由上述方法所獲得之化合物 (I) 之 β 型結晶之粉末X射線繞射圖案示於圖3，將 ^{13}C 固態NMR圖譜示於圖7，將熱分析TG-DTA圖示於圖11，將拉曼光譜示於圖15。

【0081】 實施例3

(2R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶之製備

[化11]



向於50°C下進行過攪拌之(2R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺 (500 mg, 1.20 mmol) 之10%甲醇/乙酸乙酯 (5 mL) 溶液中滴加D-酒石酸 (180 mg, 1.20 mmol) (CAS No.147-71-7) 之10%甲醇/乙酸乙酯 (5 mL) 溶液。將所獲得之混合物於相同溫度下攪拌20分鐘，繼而於室溫下徹夜攪拌。將所析出之固體利用玻璃過濾濾器進行濾取，利用乙酸乙酯 (7 mL) 洗淨，然後於減壓下進行乾燥，而獲得標題化合物 (582

mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 甲醇- d_4) δ (ppm) : 0.53-0.64 (m, 2H), 0.65 - 0.78 (m, 1H), 0.87 - 0.99 (m, 1H), 1.14 - 1.29 (m, 1H), 1.37 - 1.65 (m, 4H), 1.78 - 1.97 (m, 6H), 2.01 - 2.19 (m, 2H), 2.74 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.76 - 2.86 (m, 1H), 3.03 (brd, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 3.40 (brs, 1H), 3.85 (brs, 1H), 4.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.41 (brs, 1H), 4.68 - 4.78 (m, 1H), 5.16 (dd, $J = 14.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H).

粉末X射線繞射峰 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) : 4.1° 、 10.6° 、 12.8° 、 15.6° 、 16.1° 、 17.7° 、 19.6° 、 20.0° 、 23.3° 、 32.3°

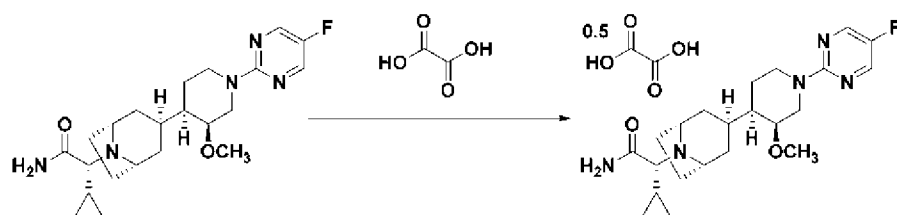
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 固體) δ (ppm) : 13.2、26.6、42.3、58.6、60.6、62.0、71.6、73.8、143.9、171.2、174.1、179.3

分別將藉由上述方法所獲得之化合物 (I) 單D-酒石酸鹽之結晶之粉末X射線繞射圖案示於圖4，將 ^{13}C 固態NMR圖譜示於圖8，將熱分析TG-DTA圖示於圖12。

【0082】 實施例4

(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘓啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶之製備

[化12]



歷時10分鐘向於 50°C 下進行過攪拌之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-
第 48 頁(發明說明書)

3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺 (38.6 g, 含量70%, 64.8 mmol) 之乙酸乙酯 (680 mL) 溶液中滴加草酸 (2.91 g, 32.3 mmol) (CAS No.144-62-7) 之甲醇 (14 mL) 溶液。將所獲得之混合物冷卻至室溫，攪拌5天。濾取所析出之固體，利用乙酸乙酯 (100 mL) 洗淨，然後於減壓下進行乾燥，而獲得標題化合物 (30.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ (ppm) : 0.49 - 0.61 (m, 2H), 0.61 - 0.71 (m, 1H), 0.85 - 0.96 (m, 1H), 1.11 - 1.21 (m, 1H), 1.36 - 1.63 (m, 4H), 1.69 - 1.93 (m, 6H), 2.03 - 2.11 (m, 2H), 2.76 (dd, $J = 14.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.79 - 2.92 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.43 (brs, 1H), 3.71 (brs, 1H), 4.28 (brs, 1H), 4.68 - 4.81 (m, 1H), 5.17 (dt. $J = 14, 4, 2.3$ Hz, 1H), 8.22 (s, 2H).

粉末X射線繞射峰 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) : 5.0° 、 5.8° 、 7.2° 、 8.6° 、 9.7° 、 10.0° 、 12.3° 、 13.2° 、 14.3° 、 14.9°

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 固體) δ (ppm) : 27.3、44.1、55.2、62.4、67.5、74.4、79.7、149.9、159.3、172.5

分別將藉由上述方法所獲得之化合物 (I) 半草酸鹽之結晶之粉末X射線繞射圖案示於圖5，將 ^{13}C 固態NMR圖譜示於圖9，將熱分析TG-DTA圖示於圖13。

【0083】 <藥理試驗例>

試驗例1-1 對於OX1R及OX2R之促效活性評價

將強制表現hOX1R、hOX2R之人胚胎腎細胞293 (HEK293, Human Embryonic Kidney cells 293) 細胞以每孔有10,000個之方式接種

至384孔微量板（德商格瑞納公司）之各孔中，於添加有10% FBS（美商賽默飛世爾科技公司）及1%青黴素-鏈黴素（日商富士膠片和光純藥公司）之高葡萄糖DMEM（日商富士膠片和光純藥公司）中培養24小時。去除培養基後，添加包含鈣4染料（美商美谷分子儀器公司）及2.5 mM丙磺舒（美商西格瑪奧德里奇公司）之分析用緩衝液（20 mM HEPES（美商西格瑪奧德里奇公司）、漢克氏（Hank's）平衡鹽溶液（美商吉布柯（Gibco）公司）、0.1% BSA（美商西格瑪奧德里奇公司）、0.1%普朗尼克F-127（美商Biotium公司））40 μ L，並保溫60分鐘。進一步添加分析用緩衝液20 μ L後，添加包含試驗化合物之分析用緩衝液20 μ L而使反應開始。反應所致之胞內鈣離子濃度之變化係藉由使用FDSS 7000（日商浜松光子公司），測定由480 nm及540 nm之雙波長激發獲得之螢光強度比作為螢光值而測得。再者，試驗化合物係以10 mM溶解至DMSO中，並經分析用緩衝液稀釋，使得最終濃度從 3×10^{-10} M變為 1×10^{-7} M（DMSO之最終濃度為0.1%）。將添加有不含化合物之緩衝液之孔之螢光值設為0%，將添加有OX-A（日商肽研究所公司）10 nM之孔之螢光值設為100%而進行計算，根據添加有各種濃度之試驗化合物時之螢光值，求出50%促效作用濃度（EC50值）。表1中示出各化合物之促效活性值。

【0084】 [表1]

	hOX1R EC50 (nM)	hOX2R EC50 (nM)
化合物 (I)	> 100	0.99

【0085】 試驗例1-2 對於OX1R及OX2R之促效活性評價

將強制表現hOX1R、hOX2R之人胚胎腎細胞293（HEK293）細胞以每孔有10,000個之方式接種至384孔微量板（德商格瑞納公司）之各孔中，於添加有10% FBS（美商賽默飛世爾科技公司）及1%青黴素-鏈黴素

(日商富士膠片和光純藥公司)之高葡萄糖DMEM(日商富士膠片和光純藥公司)中培養1天。去除培養基後，添加包含鈣4染料(美商美谷分子儀器公司)及2.5 mM 丙磺舒(美商西格瑪奧德里奇公司)之分析用緩衝液(20 mM HEPES(美商西格瑪奧德里奇公司)、漢克氏平衡鹽溶液(美商吉布柯(Gibco)公司)、0.1% BSA(美商西格瑪奧德里奇公司)、0.1%普朗尼克F-127(美商Biotium公司))30 μ L，並保溫60分鐘。添加包含試驗化合物之分析用緩衝液30 μ L而使反應開始。反應會使細胞內鈣離子濃度產生變化，此變化是藉由使用FDSS 7000(日商浜松光子公司)，測定由480 nm及540 nm之雙波長激發獲得之螢光強度比作為螢光值而測得。再者，試驗化合物以10 mM溶解至DMSO中，並經分析用緩衝液稀釋，使得最終濃度從 3×10^{-11} M變為 1×10^{-5} M(DMSO之最終濃度為0.1%)。將添加有不含化合物之緩衝液之孔之螢光值設為0%，將添加有OX-A(日商肽研究所公司)10 nM之孔之螢光值設為100%而算出，根據添加有各種濃度之試驗化合物時之螢光值，求出50%促效作用濃度(EC50值)。表2中示出各化合物之促效活性值。

【0086】 [表2]

	hOX1R EC50 (nM)	hOX2R EC50 (nM)
化合物 (I)	4700	2.3

【0087】 試驗例2 關於自發運動量之增加

小鼠之運動量之增加與清醒時間之增加、體溫之上升、心血管系統參數之增強等一樣，均為清醒作用之一個指標。於該試驗例中，藉由測定小鼠之自發運動量來評價清醒作用。實驗中使用雄性C57BL/6NCr1小鼠(18-19週齡，Charles River Laboratories Japan公司，每組各4例)。自發運動量係藉由如下方式測得：使用運動量測定裝置(VersaMax曠場，

德商AccuScan Instrument公司) 從測定籠之側部照射紅外線，對小鼠通過照射線之次數進行測定。將小鼠放入測定籠中，使小鼠適應3小時後，經口投予化合物 (I) (10 mg/kg)。自發運動量係於投予後2小時進行測定。化合物 (I) 投予組中，使化合物 (I) 溶解於包含5% (v/v) DMSO及5% (v/v) Kolliphor (註冊商標) EL之0.1 mol/L鹽酸中而獲得溶液，將所獲得之溶液投予至小鼠。於對照組中，僅將不含化合物 (I) 之上述溶劑投予至小鼠中。

【0088】 將結果示於表3。關於自發運動量，將對照組之自發運動量設為100%時，以%表示化合物 (I) 投予組之自發運動量。

【0089】 [表3]

試驗化合物	自發運動量 (相對於對照組%)
溶劑	100
化合物 (I)	865

【0090】 根據表3可知，化合物 (I) 使得小鼠之自發運動量增強。即，表明化合物 (I) 具有清醒效果。

【0091】 試驗例3 於暗期向野生型小鼠經口投予化合物 (I) 所帶來之清醒效果

實驗動物係使用C57BL/6系統之野生型 (WT) 雄性小鼠。於異氟醚麻醉下，對13週齡之小鼠進行腦波及肌電圖測定用電極置入手術。手術後，使小鼠適應照明週期、實驗操作後，再測定腦波及肌電圖，將可以正常記錄腦波及肌電圖之小鼠供於實驗。於燈滅之30~15分鐘前經口投予使溶劑 (0 mg/kg) 或化合物 (I) 溶解於溶劑中所獲得之溶液 (1、3或10 mg/kg)。再者，溶劑使用包含5% (v/v) DMSO及5% (v/v) Kolliphor

(註冊商標) EL之0.1 mol/L鹽酸溶液。腦波及肌電圖係從燈滅1小時前開始記錄約24小時。對於小鼠，設置2天以上之洗脫期並反覆使用。所獲得之各小鼠之腦波及肌電圖資料係利用睡眠分析軟件 (SleepSign; 日商KISSEI COMTEC股份有限公司)，每1 epoch (10秒) 判定為一次睡眠階段。每1例都測定燈滅後直到出現最初睡眠 (從非快速眼動睡眠 (non-REM) 開始到8 epoch以上之睡眠) 之時間 (睡眠潛伏期)。將各投予組之例數設為16，於溶劑投予組 (對照組) 和化合物 (I) 投予組間有關睡眠潛伏期之比較中，考慮同一個體與實驗次數之對應關係來分析存活時間後，進行Dunnet型多重比較檢驗，顯著性水平都設為兩側5%。

【0092】 投予了溶劑及1、3及10 mg/kg之化合物 (I) 之小鼠之睡眠潛伏期分別為0.23小時、0.28小時、0.44小時及2.07小時。又，於3或10 mg/kg之化合物 (I) 投予組中，與溶劑投予組相比，睡眠潛伏期明顯增加。即，當於小鼠活動期開始之明期 (ZT12) 經口投予化合物 (I) 時，確認到睡眠潛伏期之延長具投予量依賴性。

【0093】 試驗例4 由於暗期向食慾素缺陷小鼠 (食慾素/共濟失調蛋白3小鼠) 經口投予化合物 (I) 所帶來之清醒效果、及猝倒症樣行動抑制效果

實驗動物使用以C57BL/6系統作為遺傳背景之食慾素/共濟失調蛋白3小鼠 (orexin/ataxin-3 Tg/+ (以下記為「Tg小鼠」)、Hara et al., Neuron, 30, 345-54, 2001)，作為對照組，使用同窩仔之野生型小鼠 (以下記為「WT小鼠」)。於異氟醚麻醉下對於12週齡 (± 2 週) 之小鼠進行腦波及肌電圖測定用電極置入手術。手術後，使小鼠適應照明週期、實驗操作後，再測定腦波及肌電圖，將可以正常記錄腦波及肌電圖之小鼠供於

實驗。於燈滅之30~15分鐘前經口投予溶劑（0 mg/kg）或樣本（使化合物 (I) 溶解於溶劑中所得之溶液；0.3、1、或3 mg/kg）。再者，溶劑使用包含5%（v/v）DMSO及5%（v/v）Kolliphor（註冊商標）EL之0.1 moL/L鹽酸溶液。腦波及肌電圖係從燈滅1小時前開始記錄約24小時。對於小鼠，設置2天以上之洗脫期以重複使用。所獲得之各小鼠之腦波及肌電圖資料係利用睡眠分析軟體（SleepSign；日商KISSEI COMTEC股份有限公司），每1 epoch（10秒）判定為一次睡眠階段，最多4小時。本實驗中之猝倒症樣症狀係指於連續4 epoch以上之清醒狀態後立即出現快速眼動睡眠之現象（從清醒到快速眼動睡眠之直接過渡（DREM））。小鼠之DREM與人之猝倒症類似（Exp Neurol. 2009; 217: 46-54）。每1例均測定燈滅後直到出現最初睡眠（除DREM以外之連續8 epoch以上之睡眠）之時間（睡眠潛伏期）及直到出現最初DREM之時間（DREM潛伏期）。關於例數，於溶劑投予組中為8例，於化合物 (I) 投予組中為14例。於病情對照組與化合物 (I) 投予組間有關睡眠潛伏期之比較中，考慮同一個體與實驗次數之對應關係來分析存活時間後，進行Dunnet型多重比較檢驗，顯著性水平均設為兩側5%。又，於正常對照組與病情對照組間有關DREM潛伏期之比較中，考慮同一個體與實驗次數之對應關係來分析存活時間。於上述檢驗有意義之情形時之病情對照組與化合物 (I) 投予組間之比較中，考慮同一個體與實驗次數之對應關係來分析存活時間後，進行Dunnet型多重比較檢驗，顯著性水平均設為兩側5%。

【0094】 投予了溶劑及0.3、1及3 mg/kg之實施例1之化合物之Tg小鼠之睡眠潛伏期分別為0.21小時、0.31小時、0.64小時、及2.42小時，於1及3 mg/kg之化合物 (I) 投予組中，睡眠潛伏期明顯增加。即，當於小鼠

活動期開始之明期（ZT12）經口投予化合物 (I) 時，於食慾素缺陷小鼠中確認到從1 mg/kg開始睡眠潛伏期延長，該睡眠潛伏期延長具投予量依賴性。

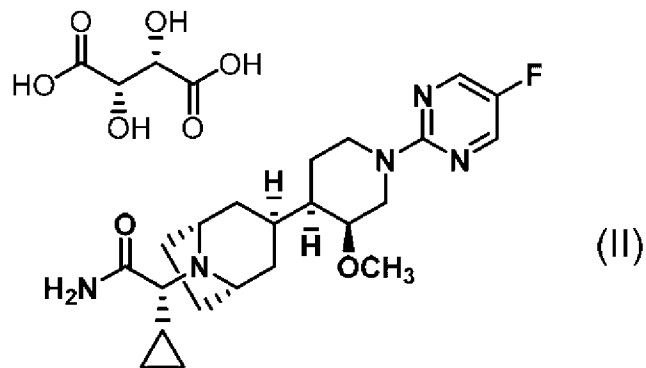
【0095】 WT小鼠於投予媒介物時DREM潛伏期為4.00小時。另一方面，Tg小鼠於投予溶劑及0.3、1及3 mg/kg之化合物 (I) 時DREM潛伏期分別為1.16小時、1.50小時、2.26小時及4.00小時，於0.3、1及3 mg/kg之化合物 (I) 投予組中，與溶劑投予組相比，確認到DREM潛伏期之增加明顯且具投予量依賴性。即，藉由投予化合物 (I)，投予量依賴性地抑制了食慾素缺陷小鼠所呈現之猝倒症樣症狀（DREM）。

【發明申請專利範圍】

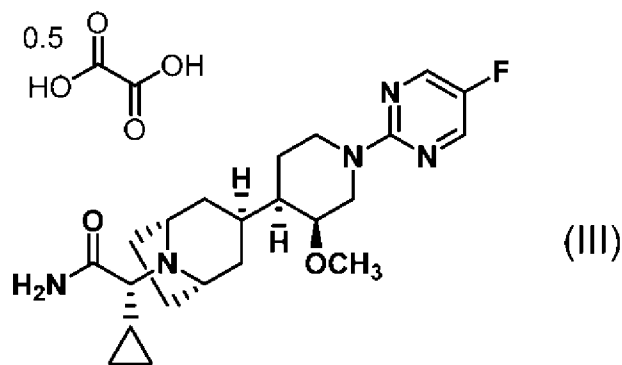
【請求項1】

一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽或(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽，上述(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽由下述式(II)表示，上述(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽由下述式(III)表示，

[化1]



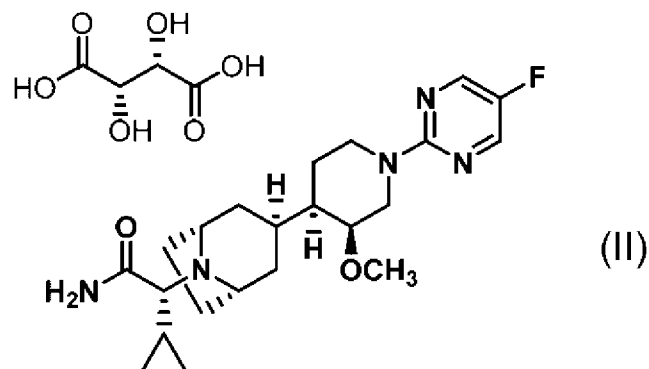
[化2]



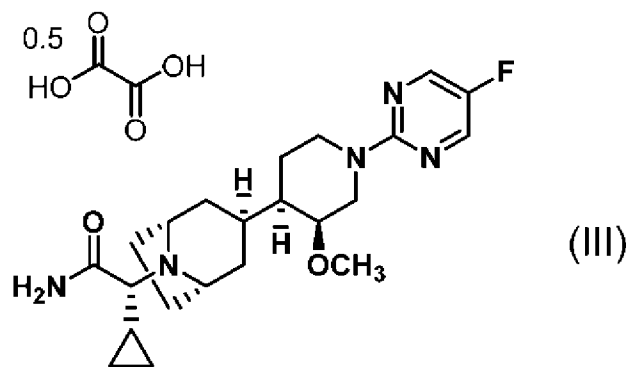
【請求項2】

一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽或(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，上述(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽由下述式(II)表示，上述(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽由下述式(III)表示，

[化3]



[化4]

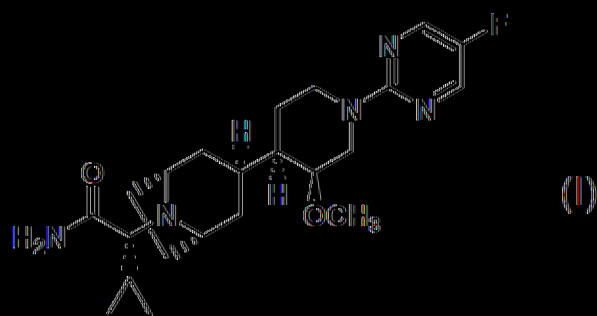


【請求項3】

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-

(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於粉末X射線繞射中，具有選自由繞射角度 $(2\theta \pm 0.2^\circ)$ 12.2°、12.8°、15.5°、21.2°及24.6°所組成之群中之1個以上之繞射峰，

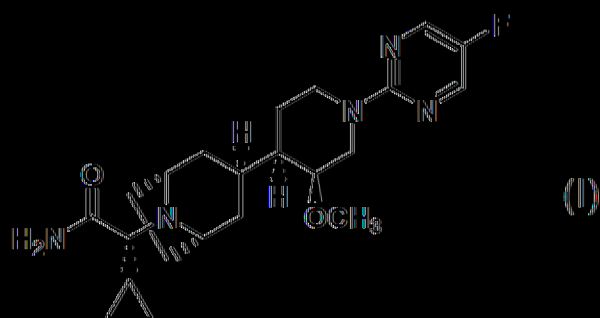
[化5]



[請求項4]

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 $(2\theta \pm 0.2^\circ)$ 24.6°處具有繞射峰，

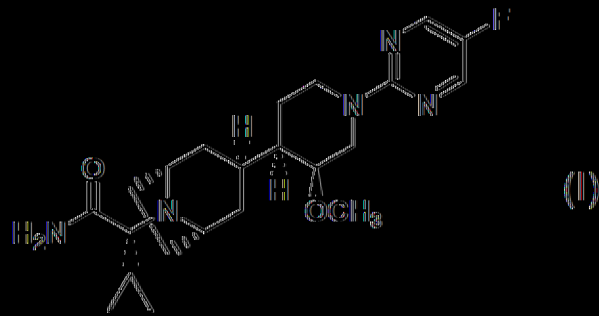
[化6]



[請求項5]

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之 α 型結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 $(2\theta \pm 0.2^\circ)$ 12.2°、15.5°及24.6°處具有繞射峰，

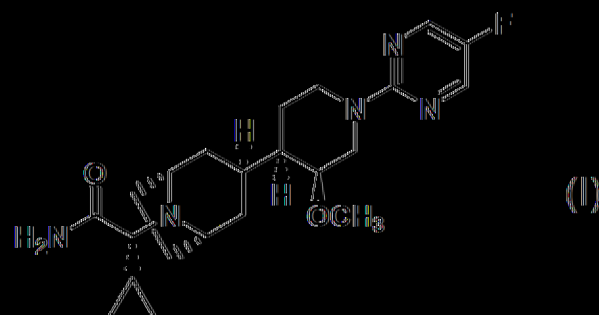
[化7]



[請求項6]

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟吡啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之 α 型結晶，其於粉末X射線繞射分析中，具有與圖2中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案，

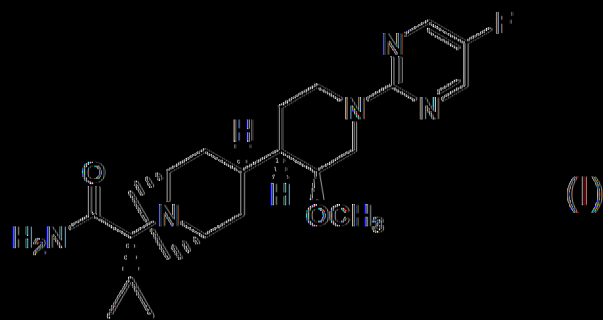
[化8]



[請求項7]

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟吡啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之 α 型結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移 (δ : ± 0.5 ppm) ± 2.5 ppm處具有峰，

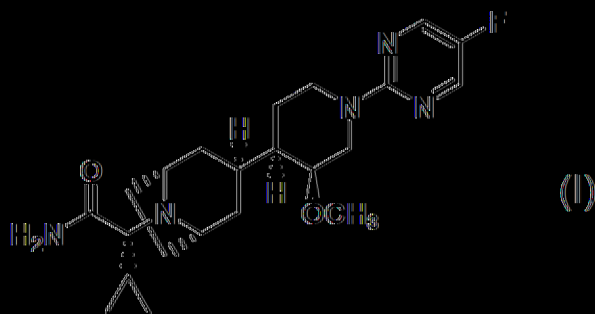
[化9]



【請求項8】

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟吡啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之 α 型結晶，其於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 (δ :0.5 ppm) 49.2 ppm、61.6 ppm及12.5 ppm處具有峰，

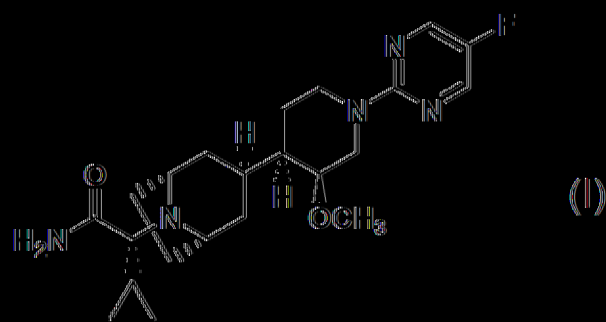
【化10】



【請求項9】

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟吡啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之 α 型結晶，其於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，具有與圖6中所示之 ^{13}C 固態NMR圖譜實質上相同之 ^{13}C 固態NMR圖譜，

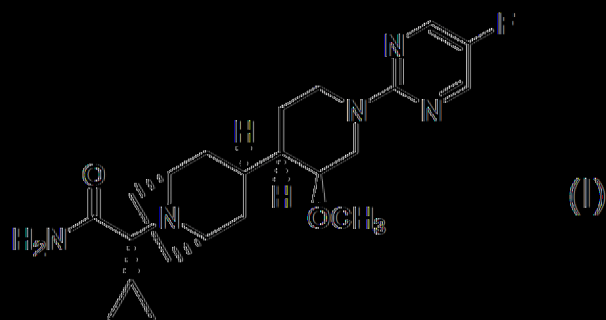
【化11】



[請求項10]

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之 α 型結晶，其於拉曼分光測定中，在 1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2\text{ cm}^{-1}$)，

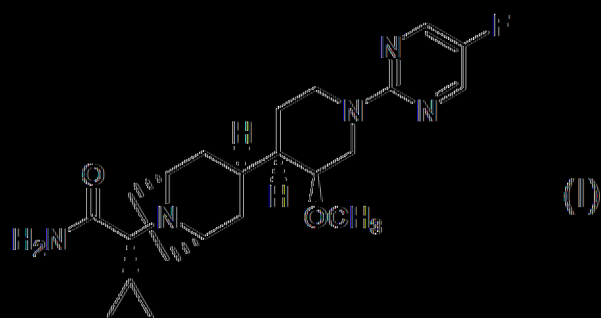
[化12]



[請求項11]

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之 α 型結晶，其於拉曼分光測定中，在 842.1 cm^{-1} 、 895.0 cm^{-1} 及 1199.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2\text{ cm}^{-1}$)，

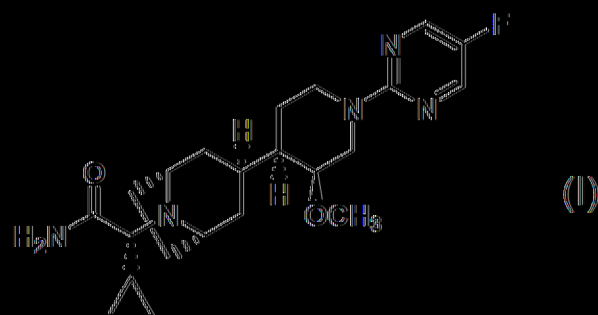
[化13]



〔請求項12〕

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之 α 型結晶，其於拉曼分光測定中，具有與圖14所示之拉曼光譜實質上相同之拉曼光譜，

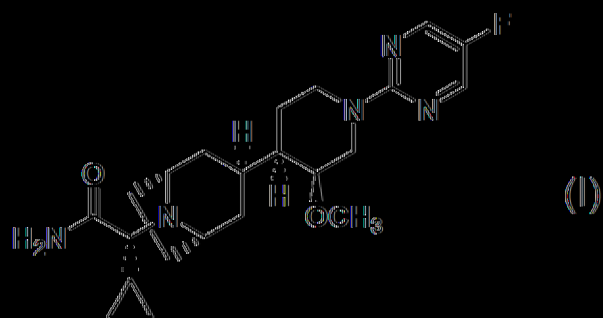
〔化14〕



〔請求項13〕

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之 β 型結晶，其於粉末X射線繞射中，具有選自由繞射角度(2 θ ±0.2°)4.9°、9.8°、11.8°、14.6°及16.1°所組成之群中之1個以上之繞射峰，

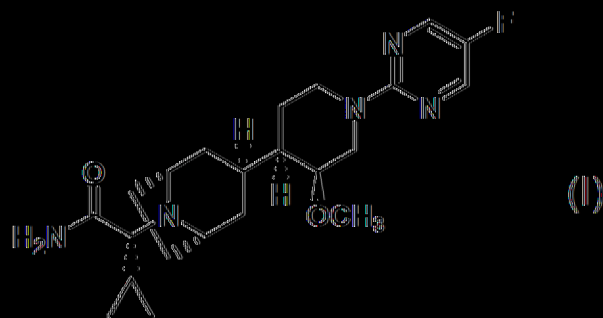
〔化15〕



[請求項16]

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之β型結晶，其於粉末X射線繞射分析中，具有與圖3中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案，

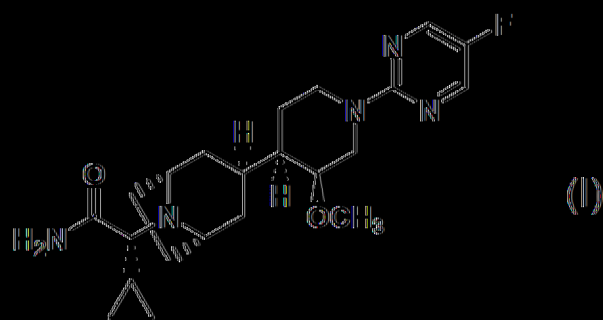
[化18]



[請求項17]

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之β型結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移(δ:±0.5 ppm) / 4.1 ppm處具有峰，

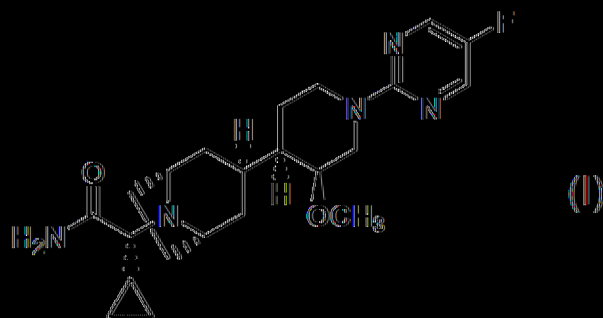
[化19]



【請求項18】

一種下述式(1)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之β型結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移(δ:10.5 ppm) / 4.1 ppm、159.2 ppm及177.7 ppm處具有峰，

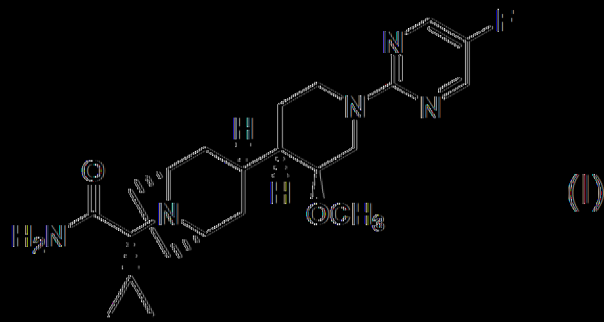
【化20】



【請求項19】

一種下述式(1)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之β型結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，具有與圖7中所示之¹³C固態NMR圖譜實質上相同之¹³C固態NMR圖譜，

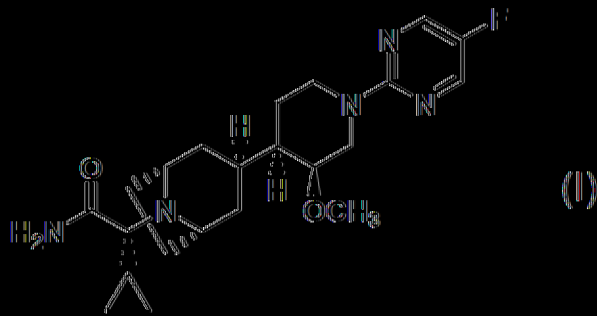
【化21】



【請求項20】

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之β型結晶，其於拉曼分光測定中，在 1089.4 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2\text{ cm}^{-1}$)，

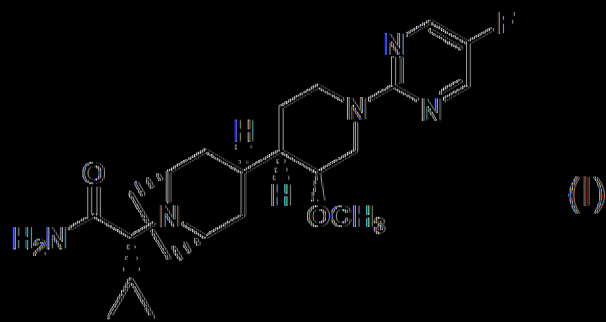
【化22】



【請求項21】

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之β型結晶，其於拉曼分光測定中，在 889.9 cm^{-1} 、 1089.4 cm^{-1} 及 1194.6 cm^{-1} 處具有拉曼位移峰 ($\pm 2\text{ cm}^{-1}$)，

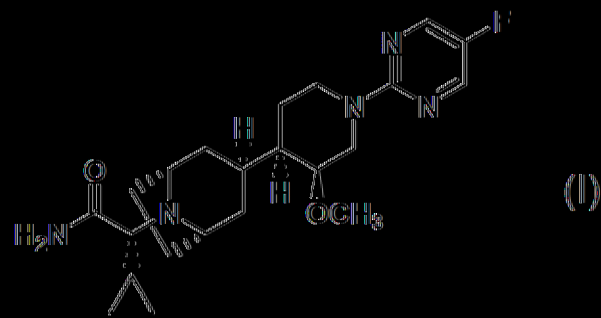
【化23】



【請求項22】

一種下述式(I)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之β型結晶，其於拉曼分光測定中，具有與圖15中所示之拉曼光譜實質上相同之拉曼光譜，

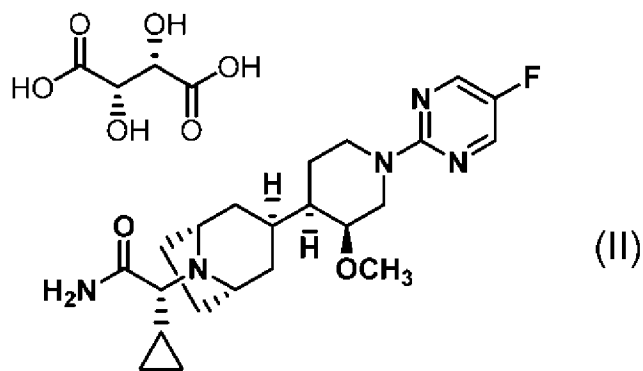
【化24】



【請求項23】

一種下述式(II)所表示之(2R)-2-環丙基-2-[(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基]乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，具有選自由繞射角度(2θ±0.2°) 4.1°、12.8°、16.1°、20.0°及23.3°所組成之群中之1個以上之繞射峰，

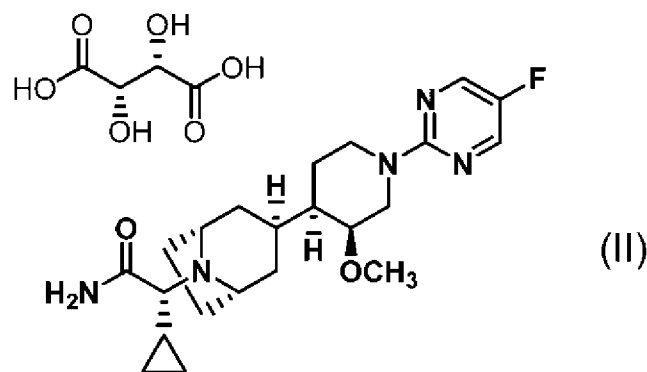
【化25】



【請求項24】

一種下述式(II)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 $(2\theta \pm 0.2^\circ)$ 4.1° 處具有繞射峰，

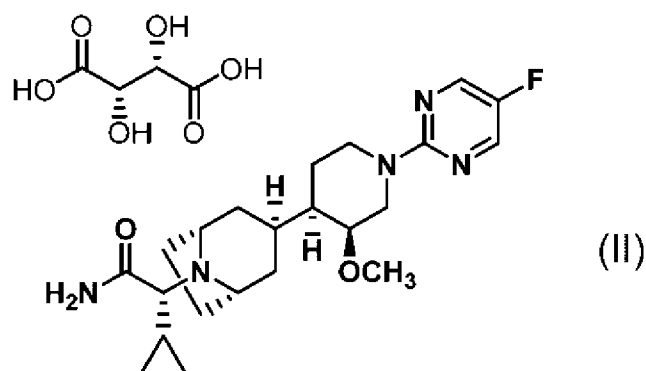
[化26]



【請求項25】

一種下述式(II)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 $(2\theta \pm 0.2^\circ)$ 4.1° 、 12.8° 及 23.3° 處具有繞射峰，

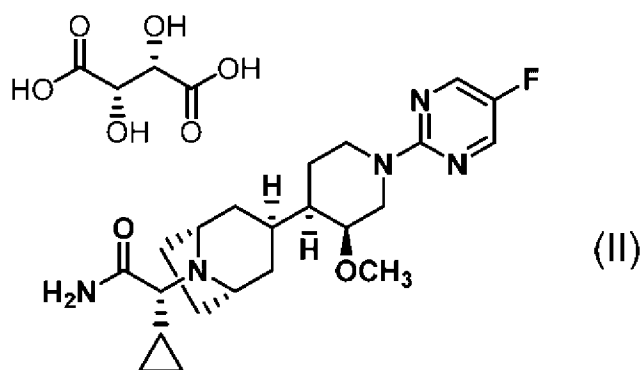
[化27]



【請求項26】

一種下述式(II)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射分析中，具有與圖4中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案，

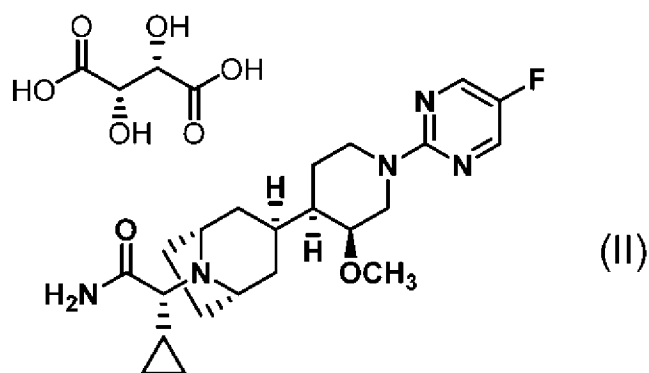
[化28]



【請求項27】

一種下述式(II)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移（ $\delta \pm 0.5$ ppm）73.8 ppm處具有峰，

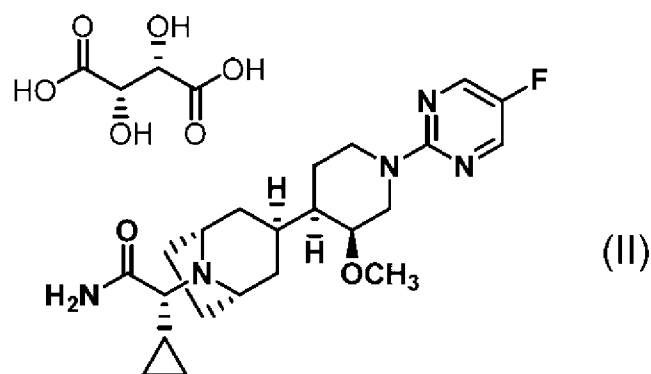
[化29]



【請求項28】

一種下述式(II)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，在化學位移 ($\delta \pm 0.5$ ppm) 71.6 ppm、73.8 ppm及179.3 ppm處具有峰，

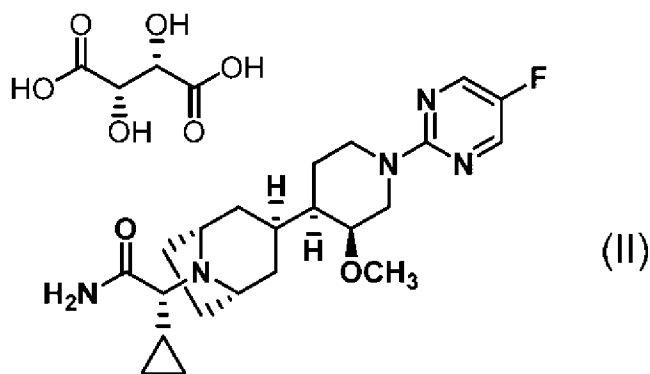
[化30]



【請求項29】

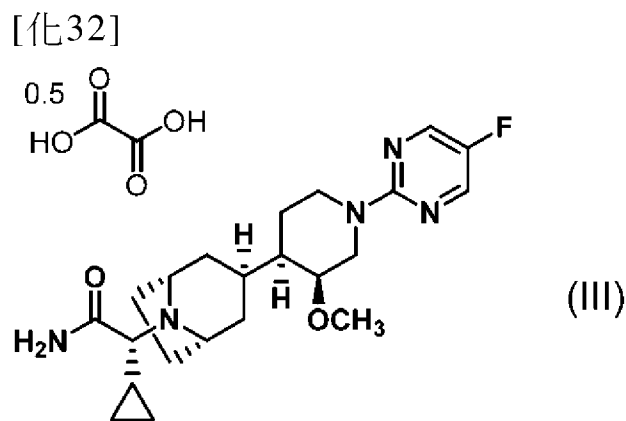
一種下述式(II)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之單D-酒石酸鹽之結晶，其於 ^{13}C 固態NMR圖譜中，具有與圖8中所示之 ^{13}C 固態NMR圖譜實質上相同之 ^{13}C 固態NMR圖譜，

[化31]



【請求項30】

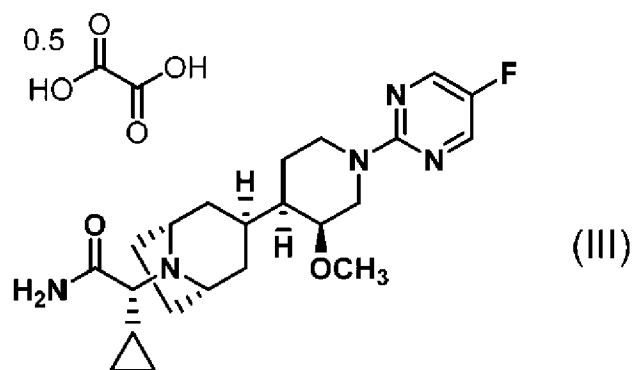
一種下述式(III)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，具有選自由繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.0° 、 5.8° 、 10.0° 、 13.2° 及 14.3° 所組成之群中之1個以上之繞射峰，



【請求項31】

一種下述式(III)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.0° 處具有繞射峰，

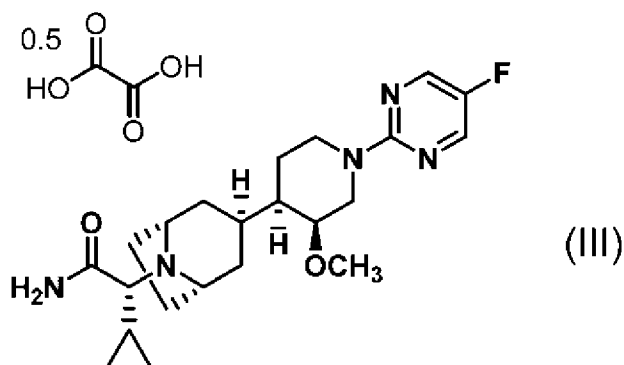
[化33]



【請求項32】

一種下述式(III)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射中，在繞射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.8° 、 10.0° 及 14.3° 處具有繞射峰，

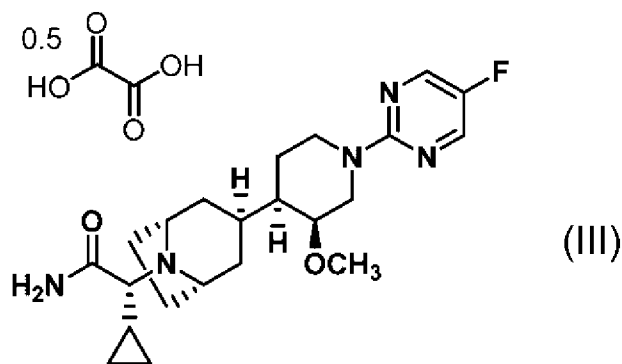
[化34]



【請求項33】

一種下述式(III)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於粉末X射線繞射分析中，具有與圖5中所示之粉末X射線繞射圖案實質上相同之粉末X射線繞射圖案，

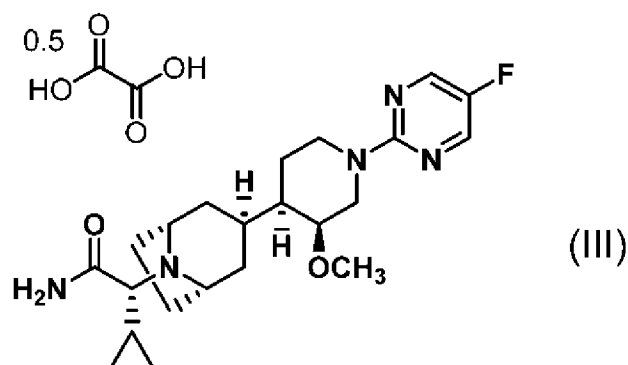
[化35]



【請求項34】

一種下述式(III)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移（ $\delta \pm 0.5$ ppm）44.1 ppm處具有峰，

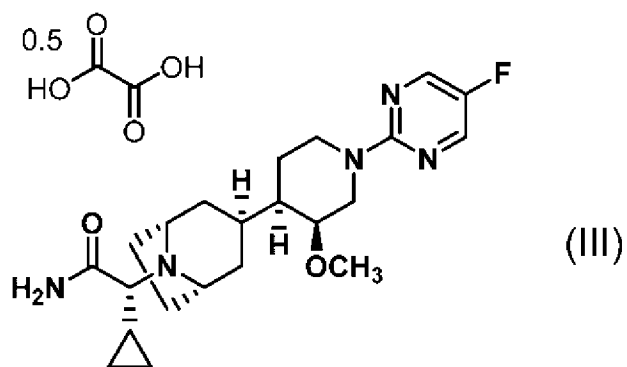
[化36]



【請求項35】

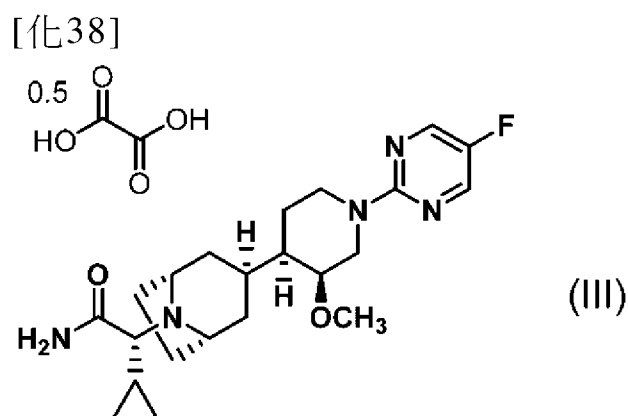
一種下述式(III)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，在化學位移（ $\delta \pm 0.5$ ppm）27.3 ppm、44.1 ppm及62.4 ppm處具有峰，

[化37]



【請求項36】

一種下述式(III)所表示之(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺之半草酸鹽之結晶，其於¹³C固態NMR圖譜中，具有與圖9所示之¹³C固態NMR圖譜實質上相同之¹³C固態NMR圖譜，



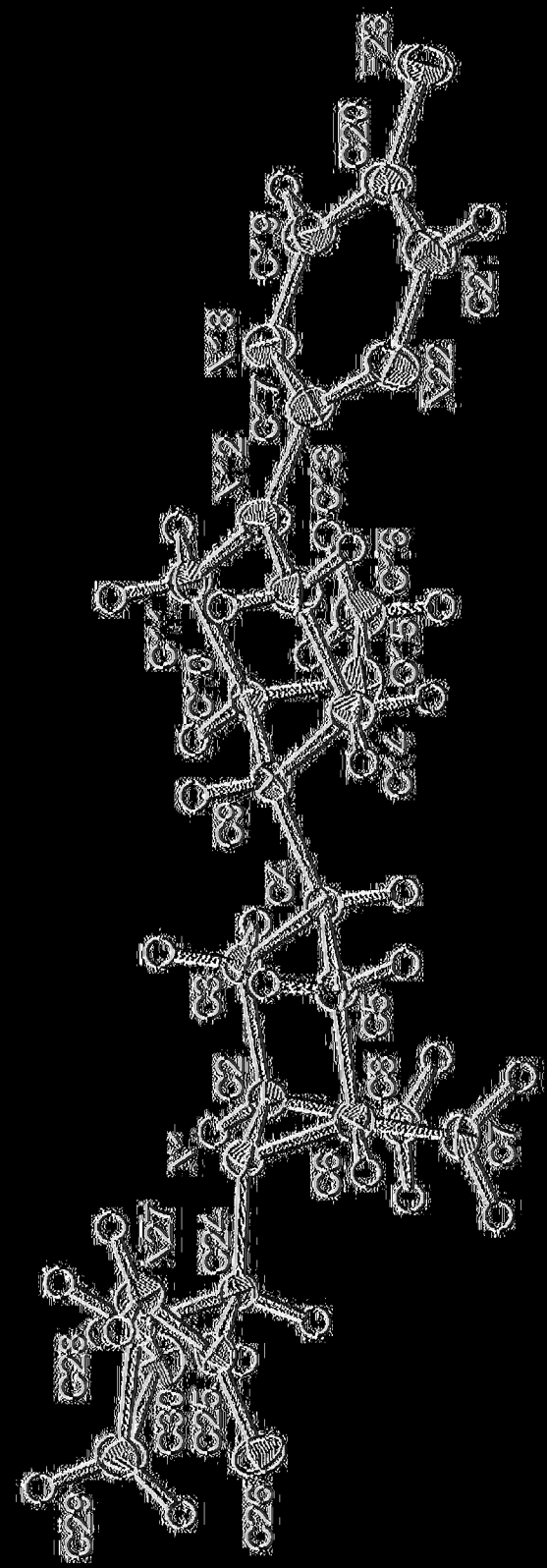
【請求項37】

一種醫藥組合物，其含有如請求項1所述之鹽。

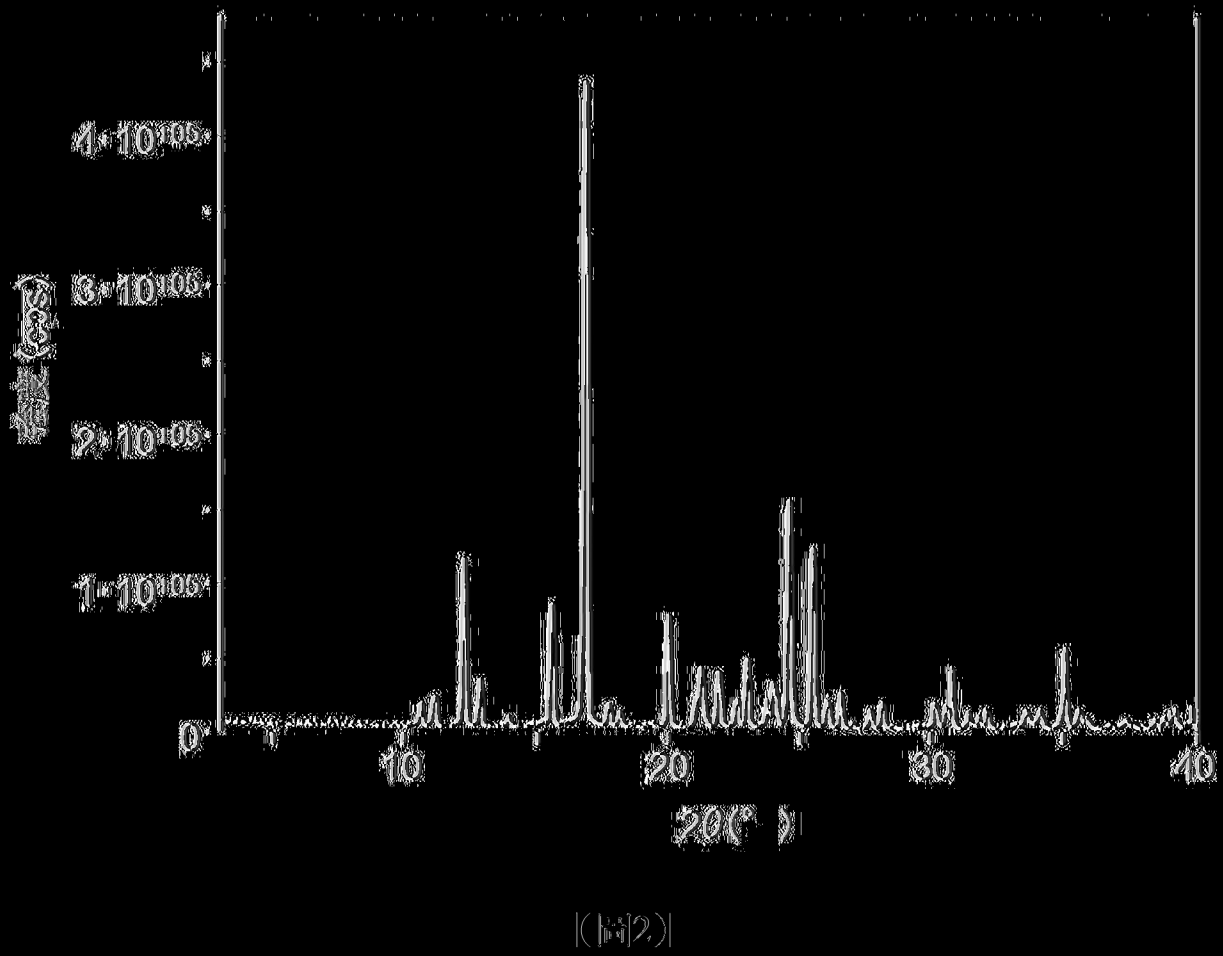
【請求項38】

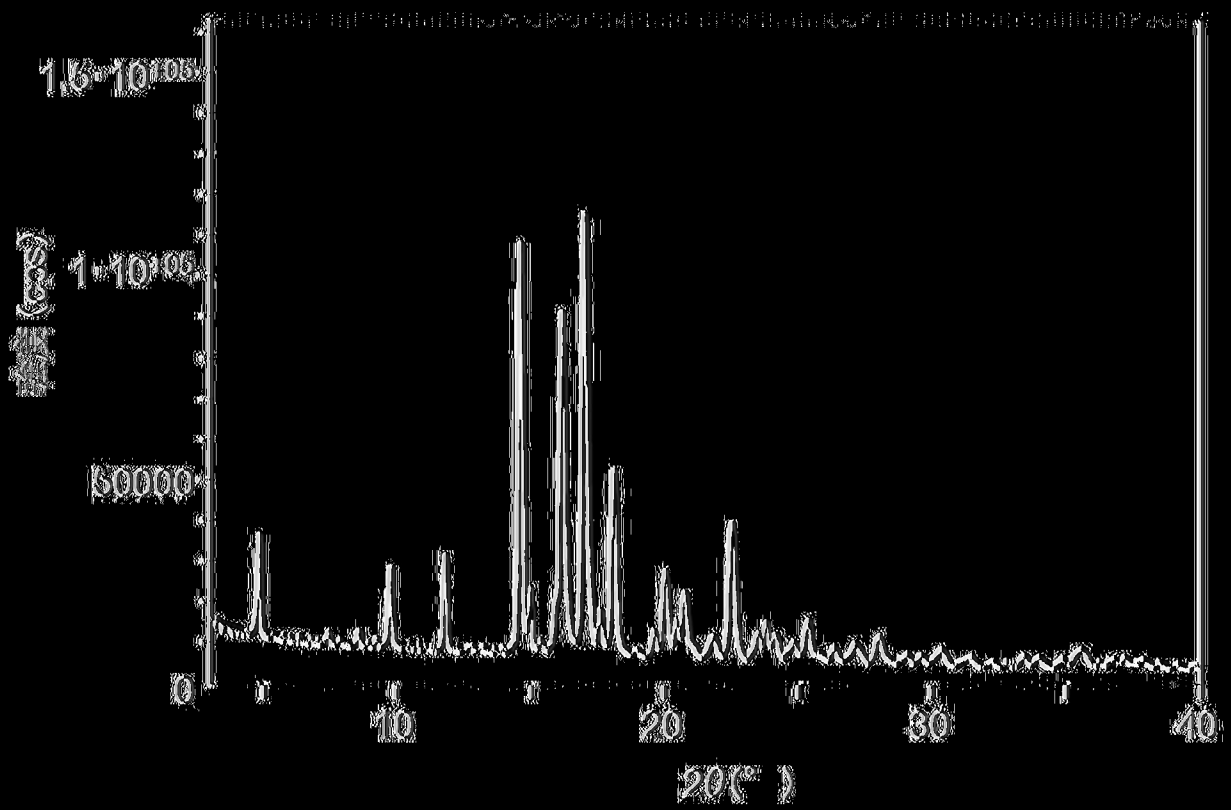
一種醫藥組合物，其含有如請求項2至36中任一項所述之結晶。

(發明圖式)

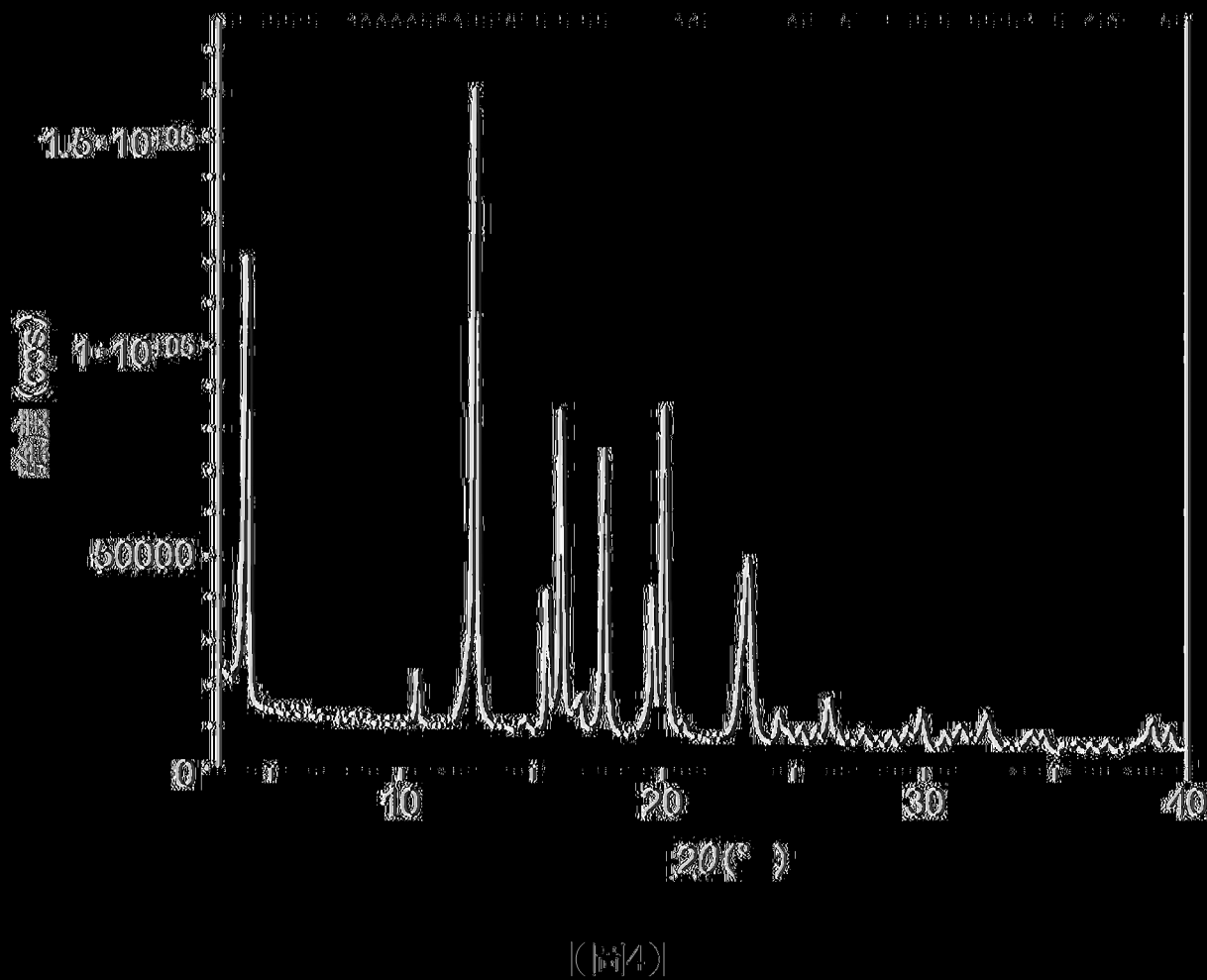


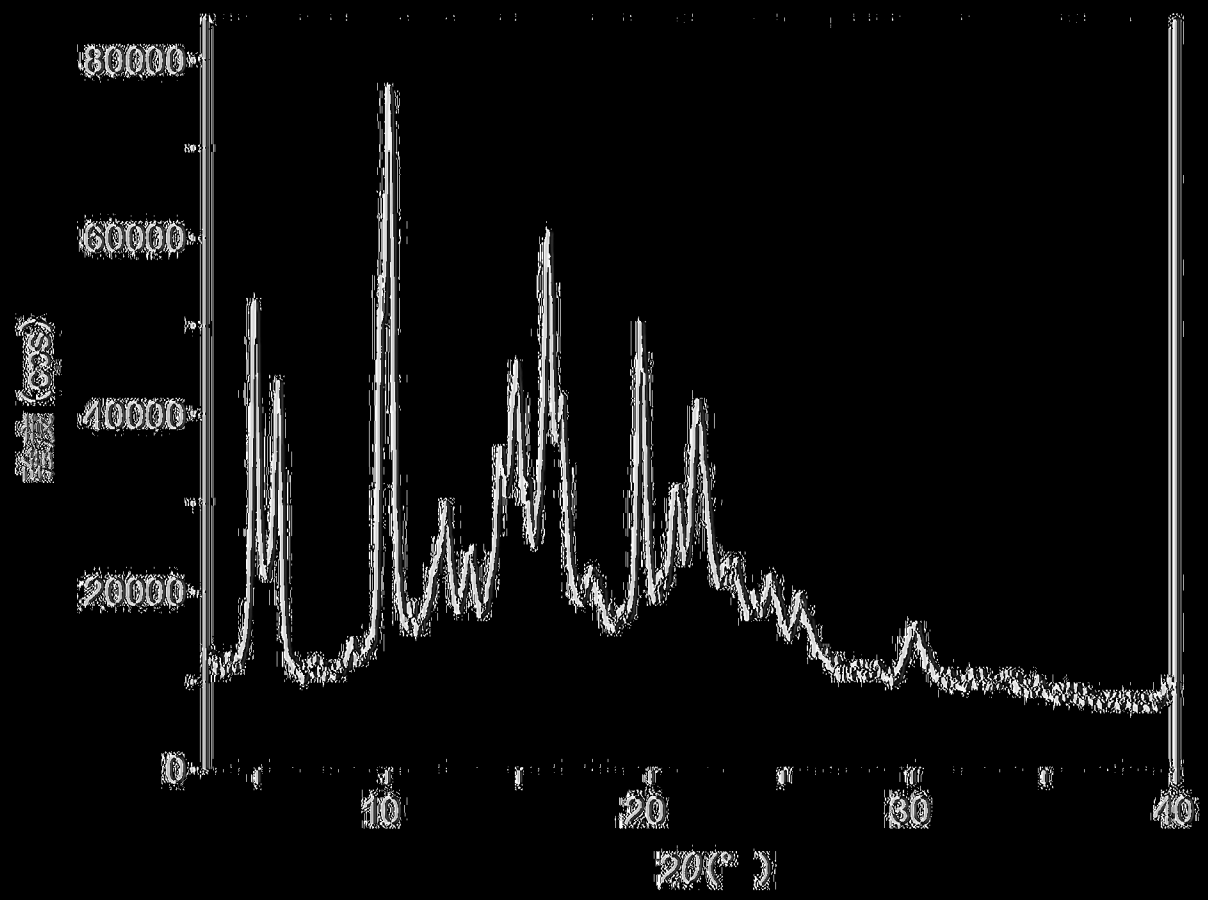
(圖)





(1-3)

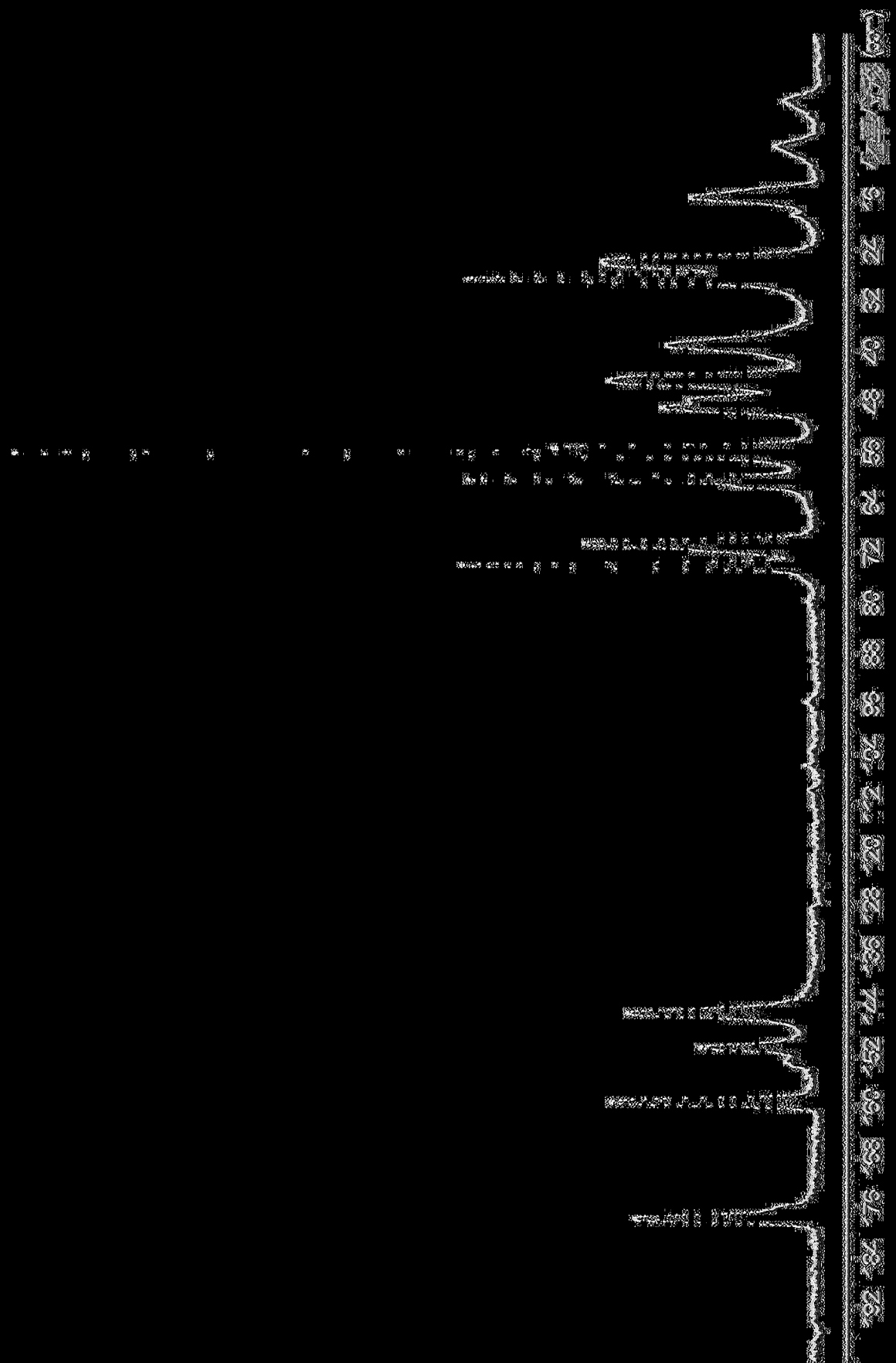




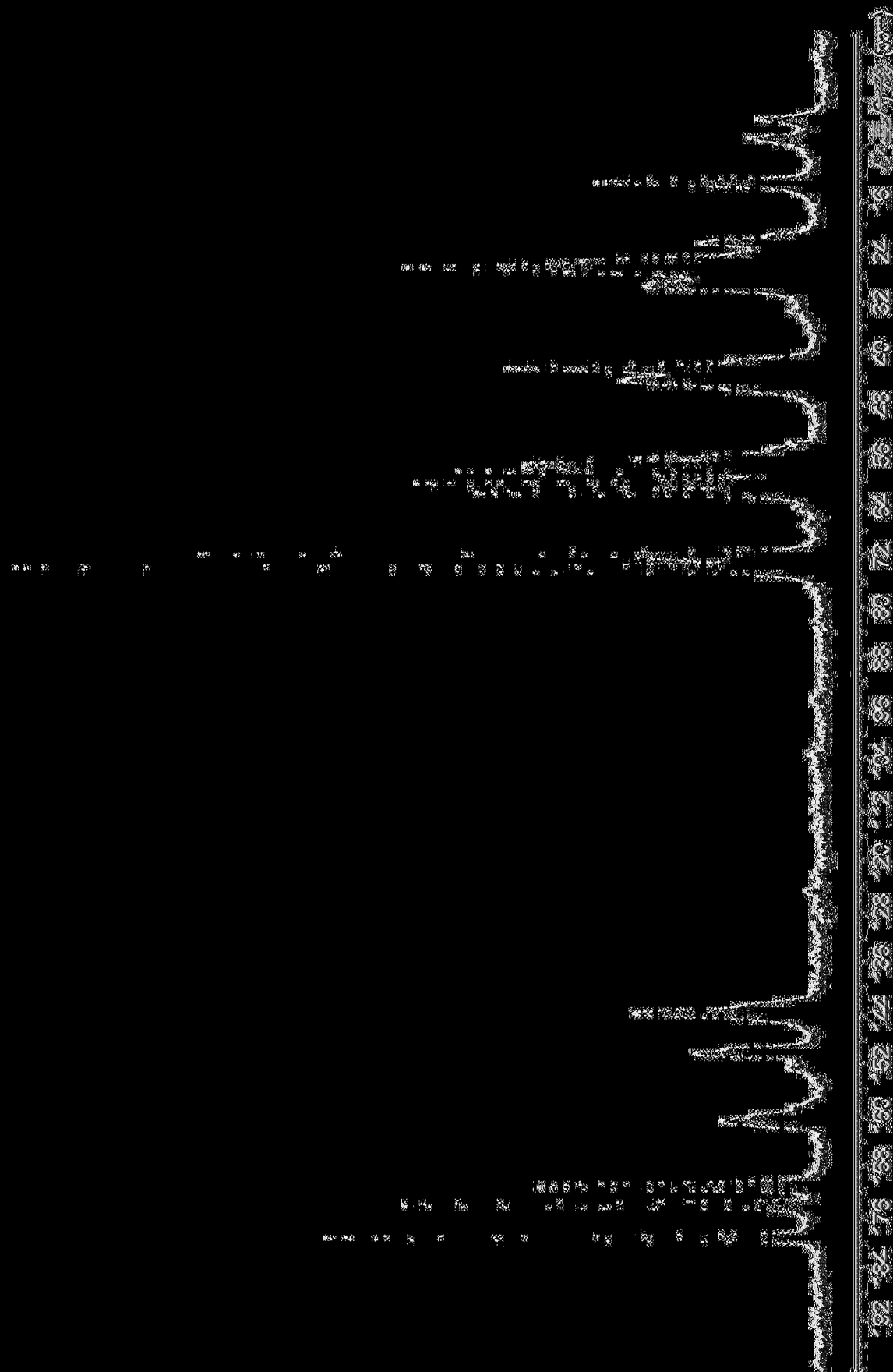
(15)



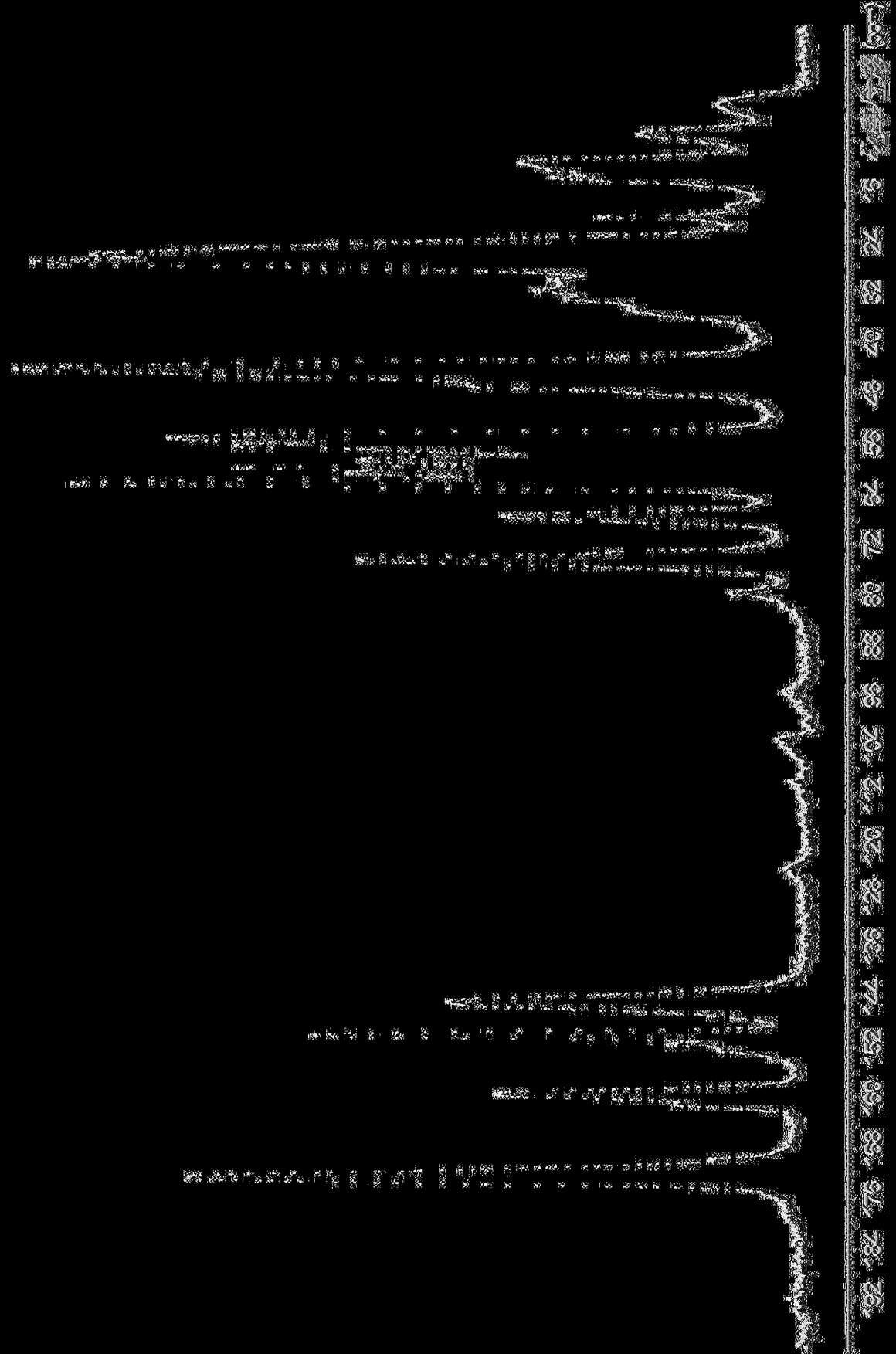
(E6)



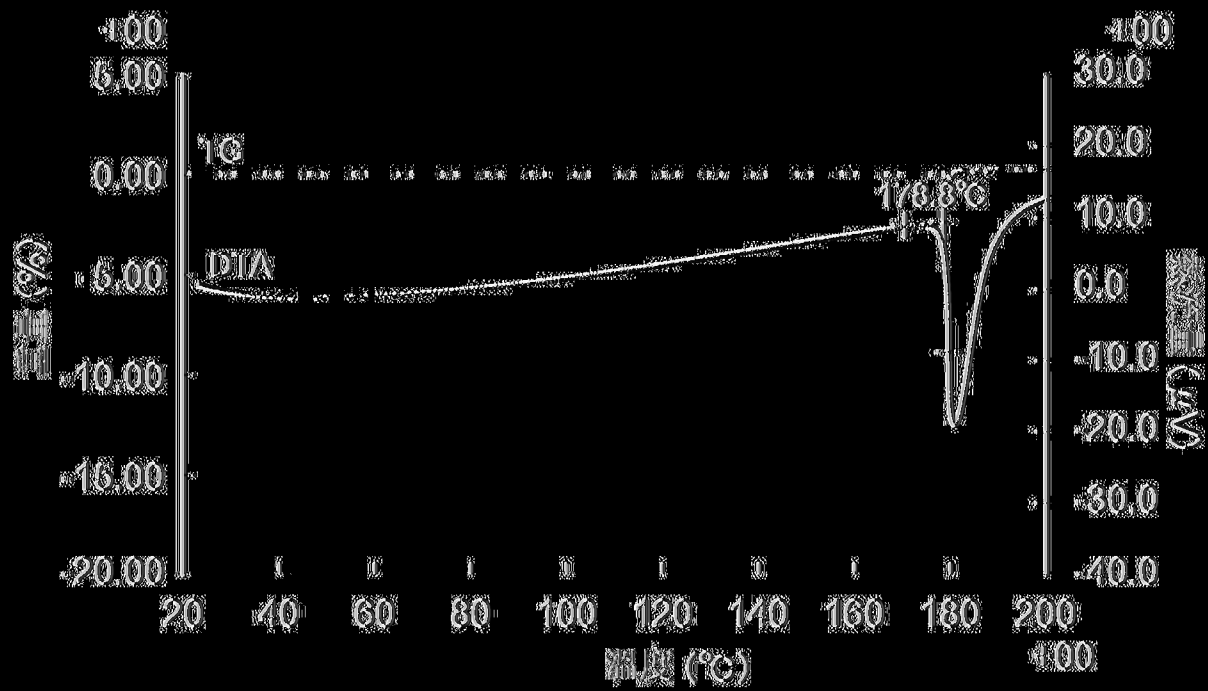
(圖7)



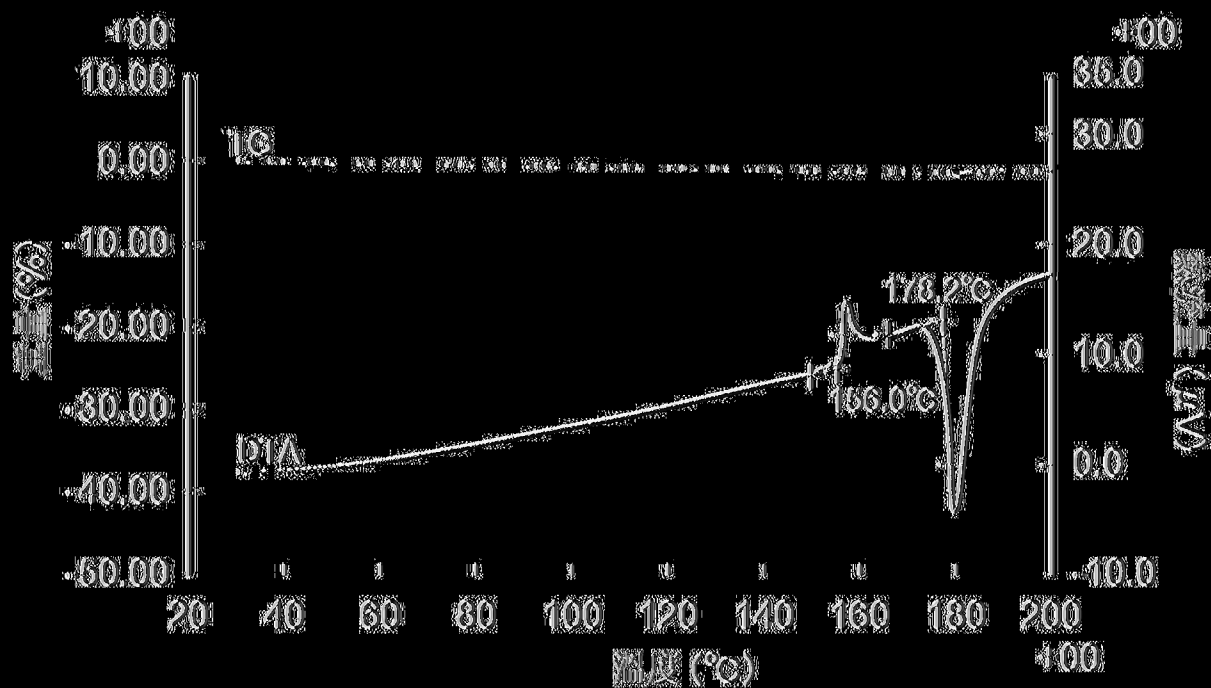
(58)



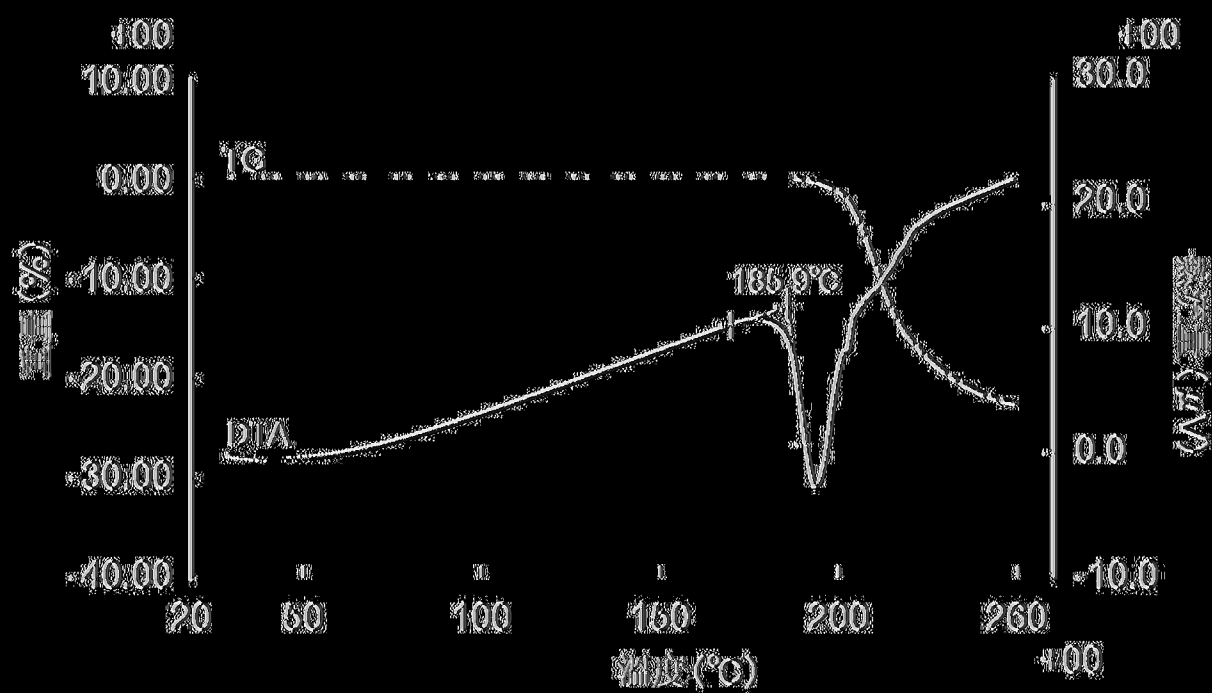
[6E]



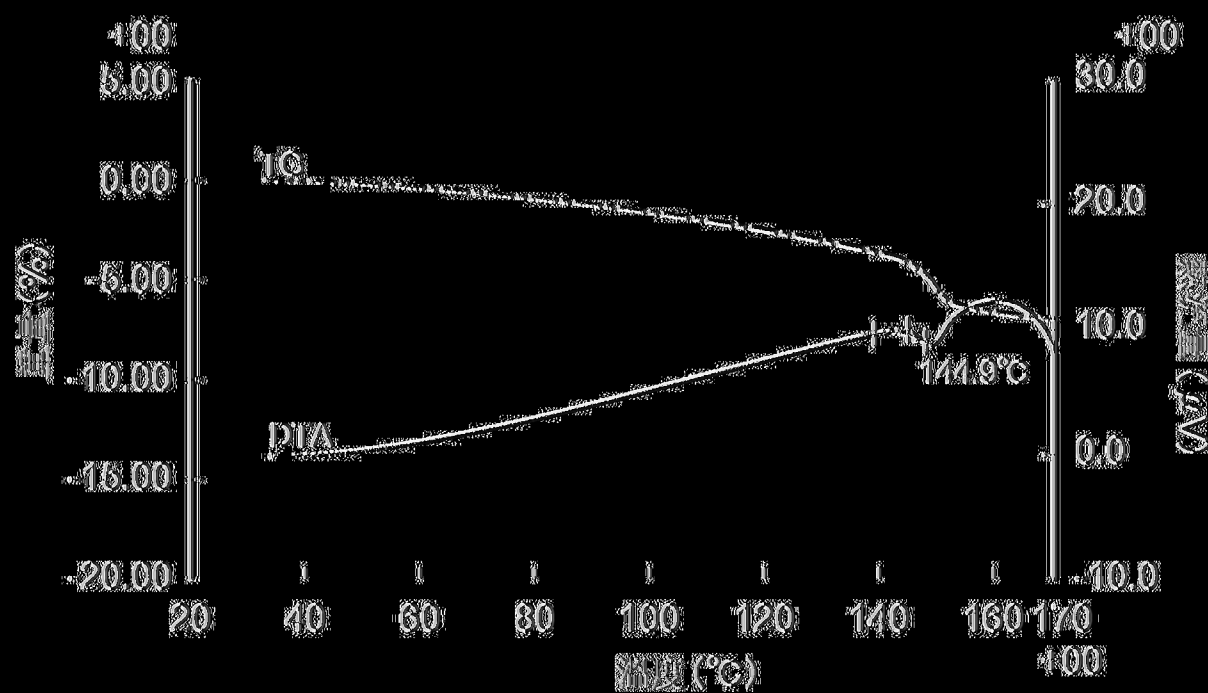
(圖10)



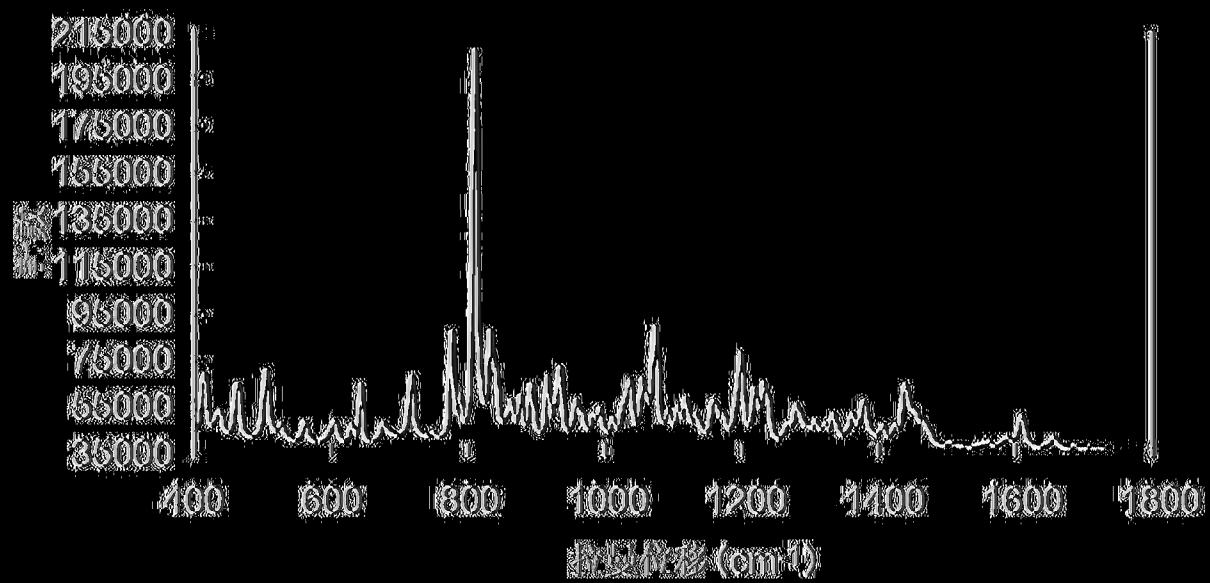
(圖11)



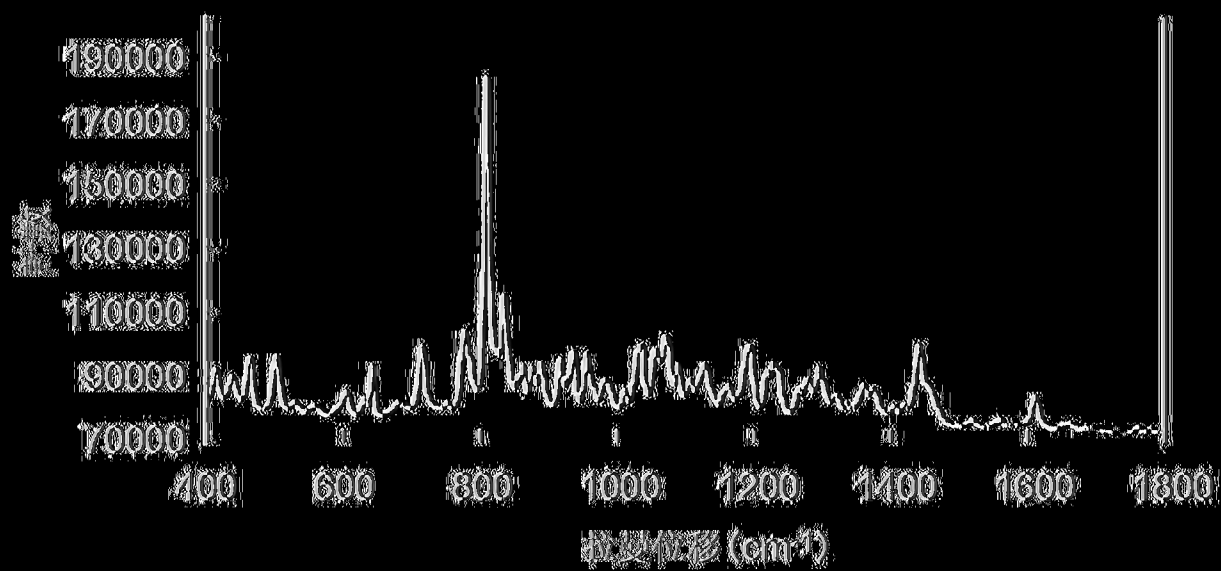
(圖12)



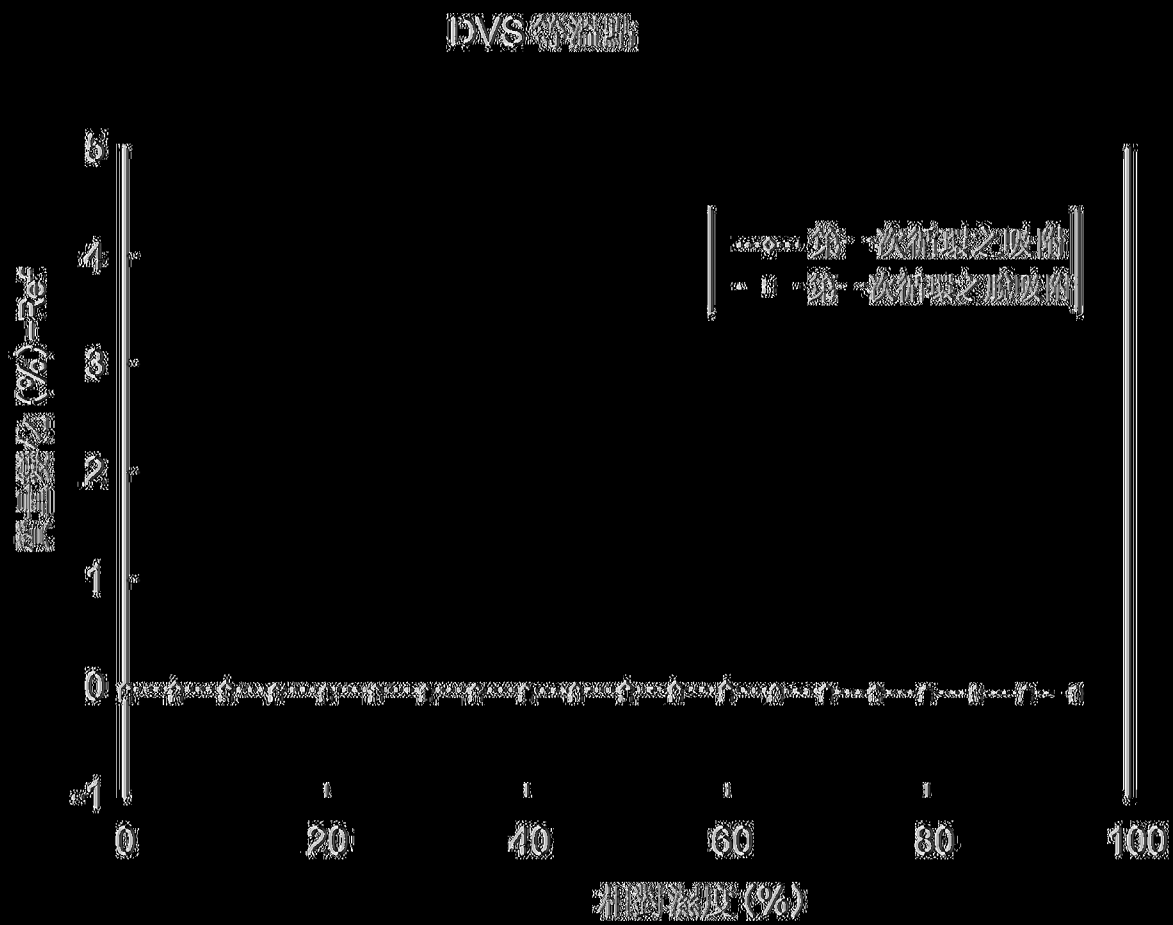
[圖13]



(圖14)



(圖15)



[圖16]