

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 4 月 16 日 (16.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/073985 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 407/14 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)

222047 (CN)。 杜振兴 (DU, Zhenxing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/110563

(22) 国际申请日: 2019 年 10 月 11 日 (11.10.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811186743.7 2018年10月12日 (12.10.2018) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

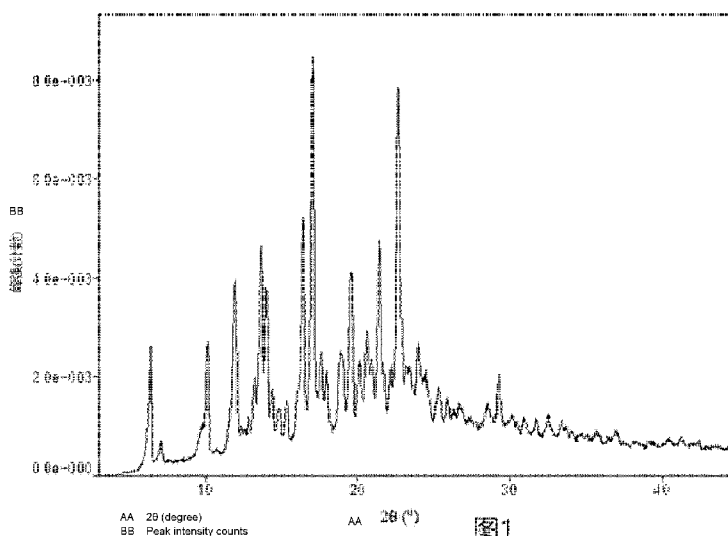
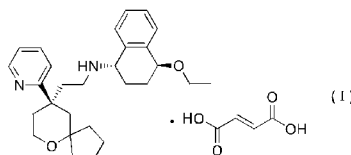
(72) 发明人: 王林 (WANG, Lin); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: CRYSTALLINE STRUCTURE OF MU OPIOID RECEPTOR (MOR) AGONIST AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种阿片样物质受体(MOR)激动剂的结晶形式及制备方法



(57) Abstract: The invention provides a crystalline structure of mu opioid receptor (MOR) agonist and a preparation method therefor. Specifically, the invention provides (1S,4S)-4-ethoxy-N-(2-((R)-9-(pyridine-2-yl)-6-oxaspiro[4.5]decano-9-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-amine fumarate and a preparation method therefor. The crystalline form has good crystalline form stability, and is more suitable for clinical use.

[见续页]



(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 本公开提供一种阿片样物质受体(MOR)激动剂的结晶形式及制备方法。具体地, 本公开提供(1S,4S)-4-乙氧基-N-(2-((R)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺富马酸盐的III晶型及其制备方法。本公开式(I)化合物的III晶型具备良好的晶型稳定性, 可更好地用于临床治疗。

一种阿片样物质受体(MOR)激动剂的结晶形式及制备方法

本申请要求申请日为 2018/10/12 的中国专利申请 201811186743.7 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

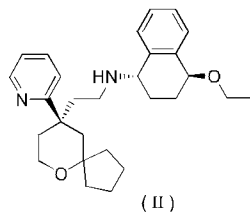
技术领域

本公开提供(1*S*,4*S*)-4-乙氧基-*N*-(2-((*R*)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺富马酸盐的 III 晶型及制备方法, III 晶型在药物组合物中的应用以及该 III 晶型、组合物在制备治疗和/或预防与阿片样物质受体(MOR)激动剂有关疾病的药物中的用途。

背景技术

阿片受体是一类重要的G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR), 是内源性阿片肽及阿片类药物结合的靶点, 阿片受体激活后对神经系统免疫及内分泌系统具有调节作用, 阿片类药物是目前最强且常用的中枢镇痛药。内源性阿片肽是哺乳动物体内天然生成的阿片样活性物质, 目前已知的内源性阿片肽大致分为脑啡肽、内啡肽、强啡肽和新啡肽几类(*Pharmacol Rev* 2007; 59: 88-123)。中枢神经系统中存在其相应的阿片受体, 即 μ (MOR)、 δ (DOR)、 κ (KOR)受体等。MOR是内源性脑啡肽和吗啡等阿片类镇痛药物的作用靶点。

阿片类药物长期使用会产生耐受以及呼吸抑制、便秘等副作用, 而这些副作用被证明与 β -arrestin的功能密切相关。为了减小阿片类药物的副作用, 可基于MOR的负性 β -arrestin偏爱性配体设计药物, 使 β -arrestin介导的副作用降低, 增强治疗效果, 对于本公开的氧杂螺环类衍生物在作为MOR选择性药物的研究中, TrevenaInc公司研究发现芳基苄位取代时活性较差(*J. Med. Chem.* 2013, 56, 8019-8031), 但WO2017063509发现了一种芳基苄位成环后却表现出高活性、Emax显著提高、hERG明显改善、单一构型的MOR化合物, 结构如式(II)所示:

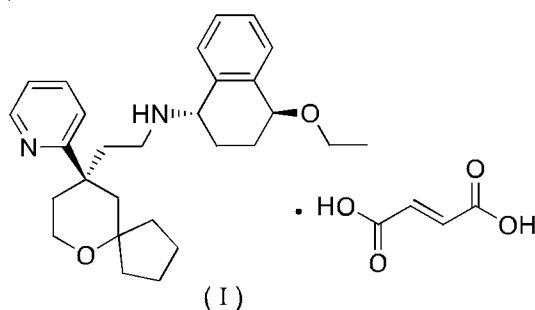


作为药用活性成分的晶型结构往往影响到该药物的化学和物理稳定性, 结晶条件及

储存条件的不同有可能导致化合物的晶体结构的变化,有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般来说,无定形的药物产品没有规则的晶体结构,往往具有其它缺陷,比如产物稳定性较差,过滤较难,易结块,流动性差等。因此,改善式(II)所示化合物的各方面性质是很有必要的。

发明内容

本公开(The disclosure)提供一种式(I)所示化合物的 III 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在 6.44、10.16、11.99、13.65、14.00、16.43、17.05、19.56、21.40 和 22.64 处有特征峰,



一些实施方案中提供所述的 III 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在 6.44、10.16、11.99、13.22、13.65、14.00、14.38、16.08、16.43、17.05、17.63、17.98、18.90、19.56、20.12、20.58、21.40、22.64、22.91、23.94 和 29.26 处有特征峰。

一些实施方案中提供所述的 III 晶型,所述衍射角 2θ 角在 6.44、7.11、9.78、10.16、11.99、12.90、13.22、13.65、14.00、14.38、14.82、15.32、16.08、16.43、17.05、17.63、17.98、18.90、19.56、20.12、20.58、20.92、21.40、22.64、22.91、23.18、23.94、24.50、25.32、25.88、26.67、28.47、29.26、30.16、30.96、32.52、33.38、35.74、37.02、40.38、41.19 和 42.41 处有特征峰。

另一些实施方案中提供所述的 III 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

本公开还提供一种制备 III 晶型的方法,所述方法包括:

将式(I)所示化合物的游离态溶解于溶剂中,加入富马酸,加热至微沸,冷却析晶得 III 晶型;所述微沸温度选自 40°C-溶剂沸点,所述溶剂优选醇类溶剂,所述醇类溶剂优选异丙醇。

另一方面,在一些实施方案中,本公开中晶型的制备方法中还包括过滤,洗涤或干燥等步骤。

本公开中提供了一种药物组合物,由前述式(I)所示化合物 III 晶型,以及一种或多种

药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂制备而成。例如，本公开的式(I)所示化合物的 III 晶型或药物制剂可以配制为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、注射剂(包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液)、栓剂、吸入剂或喷雾剂。

此外，本公开所述药物组合物还可以以任何合适的给药方式，例如口服、肠胃外、直肠、经肺或局部给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。当用于口服给药时，所述药物组合物可制成口服制剂，例如口服固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；或，口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。当制成口服制剂时，所述药物制剂还可包含适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。当用于肠胃外给药时，所述药物制剂可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。当制成注射剂时，所述药物组合物可采用现有制药领域中的常规方法来进行生产。当配制注射剂时，所述药物制剂中可以不加入附加剂，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。当用于直肠给药时，所述药物制剂可制成栓剂等。用于经肺给药时，所述药物制剂可制成吸入剂或喷雾剂等。在某些优选的实施方案中，本公开的式(I)所示的化合物的 III 晶型以治疗和/或预防有效量存在于药物组合物或药物中。在某些优选的实施方案中，本公开式(I)所示的化合物的 III 晶型以单位剂量的形式存在于药物组合物或药物中。

本公开还提供了一种药物组合物的制备方法，包括将前述 III 晶型或由前述方法制备获得的 III 晶型与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合的步骤。

本公开还提供所述的 III 晶型、III 晶型的药物组合物在制备治疗与阿片样物质受体(MOR)激动剂介导的相关疾病的药物中的用途。

本公开所述的用途，其中所述 MOR 受体激动剂介导的相关疾病选自疼痛、免疫功能障碍、炎症、食管回流、神经和精神疾病、泌尿和生殖疾病、心血管疾病和呼吸道疾病，优选疼痛。

本公开还提供式(I)所示化合物的 III 晶型、III 晶型的药物组合物在制备预防或治疗疼痛和疼痛相关疾病的药物中的用途。

本公开所述的疼痛选自术后疼痛、癌症引起的疼痛、神经性疼痛、创伤性疼痛或炎症引起的疼痛。

本公开所述的癌症选自乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、血友病和白血病。

本公开还提供式(I)所示化合物的 III 晶型、III 晶型的药物组合物在制备激动或拮抗 MOR 受体的药物中用途。此外，本申请还提供了一种抑制与阿片样物质受体(MOR)激动剂有关的疾病的方法，其包括给有此需要的受试者施用治疗和/或预防有效量的本公开式

(I)化合物的 III 晶型，或者本公开的药物组合物。

在某些优选的实施方案中，所述疾病为与阿片样物质受体(MOR)激动剂有关的疾病，选自疼痛。

通过 X-射线粉末衍射图谱(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)对所得式(I)所示化合物的 III 晶型进行结构测定、晶型研究。

III 晶型重结晶的方法没有特别限定，可以用通常的重结晶操作方法进行。例如，可以用原料式(I)所示化合物在有机溶剂中溶解后加入反溶剂析晶，结晶完成后，经过滤干燥，即可得到所需要的结晶。

本公开析晶的方法有室温析晶、冷却析晶、加入晶种诱导析晶等。

本公开晶型制备方法中所用的起始原料可以是任意形式的式(I)所示化合物，具体形式包括但不限于：无定形、任意晶型等。

披露详述

在本申请的说明书和权利要求书中，除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。然而，为了更好地理解本公开，下面提供了部分相关术语的定义和解释。另外，当本申请所提供的术语的定义和解释与本领域技术人员所通常理解的含义不一致时，以本申请所提供的术语的定义和解释为准。

本公开所述“C₁₋₆ 烷基”表示直链或支链的含有 1-6 个碳原子的烷基，具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。

本公开所述“羟基”是指-OH 等基团。

本公开所述“氰基”是指-CN 等基团。

本公开所述的“醚类溶剂”是指含有醚键-O-且碳原子数为 1 至 10 个的链状化合物或环状化合物，具体实例包括但不限于：四氢呋喃、乙醚、丙二醇甲醚、甲基叔丁基醚或 1,4-二氧六环。

本公开所述的“醇类溶剂”是指一个或多个“羟基”取代“C₁₋₆ 烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“羟基”和“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、异戊醇或三氟乙醇。

本公开所述的“混合溶剂”是指一种或多种不同种类的有机溶剂按照一定比例混合

而成的溶剂，或有机溶剂与水按照一定比例混合而成的溶剂；所述混合溶剂优选为醇类与醚类的混合溶剂；所述醇类与醚类的混合溶剂优选为甲醇与乙醚的混合溶剂，所述比例优选 1:10。

本公开中所述的“X-射线粉末衍射图谱”为使用 Cu-K α 辐射测量得到，其中， $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ 。

本公开所述的“X-射线粉末衍射图谱或 XRPD”是指根据布拉格公式 $2d \sin \theta = n\lambda$ (式中， λ 为 X 射线的波长， $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ ，衍射的级数 n 为任何正整数，一般取一级衍射峰， $n=1$)，当 X 射线以掠角 θ (入射角的余角，又称为布拉格角) 入射到晶体或部分晶体样品的某一具有 d 点阵平面间距的原子面上时，就能满足布拉格方程，从而测得了这组 X 射线粉末衍射图。

本公开所述的“差示扫描量热分析或 DSC”是指在样品升温或恒温过程中，测量样品与参考物之间的温度差、热流差，以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化，得到样品的相变信息。

本公开所述的“ 2θ 或 2θ 角度”是指衍射角， θ 为布拉格角，单位为 $^\circ$ 或度， 2θ 的误差范围为 ± 0.3 ，可以为-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，更优选 ± 0.2 。

本公开所述的“晶面间距或晶面间距(d 值)”是指空间点阵选择 3 个不相平行的连结相邻两个点阵点的单位矢量 a , b , c ，它们将点阵划分成并置的平行六面体单位，称为晶面间距。空间点阵按照确定的平行六面体单位连线划分，获得一套直线网格，称为空间格子或晶格。点阵和晶格是分别用几何的点和线反映晶体结构的周期性，不同的晶面，其面间距(即相邻的两个平行晶面之间的距离)各不相同；单位为 $\text{\AA}$ 或埃。

本公开中所述干燥温度一般为 $25^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ ，优选 $40^\circ\text{C} \sim 70^\circ\text{C}$ ，可以常压干燥，也可以减压干燥。优选的，干燥在减压下干燥。

本公开的有益效果

与现有技术相比，本公开的技术方案具有以下优点：

经研究表明，本公开制备的式(I)所示化合物的 III 晶型熔点较高、溶解性良好、纯度较高，在高温、高湿、光照的条件下晶型经 XRPD 检测均未发生改变、晶型稳定性良好；

本公开技术方案得到的式(I)所示化合物的 III 晶型能够满足生产运输储存的药用要求，生产工艺稳定、可重复可控，能够适应于工业化生产。

附图说明

图 1 为式(I)所示化合物 III 晶型的 XRPD 图谱。

图 2 为式(I)所示化合物 III 晶型的 DSC 图谱。

图 3 为式(I)所示化合物 III 晶型的 TGA 图谱。

图 4 为式(I)所示化合物 III 晶型在 25℃、60%RH 条件下放置 3 个月的 XRPD 图谱。

图 5 为式(I)所示化合物 III 晶型在 40℃、75%RH 条件下放置 3 个月的 XRPD 图谱。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本公开，本公开的实施例仅用于说明本公开的技术方案，并非限定本公开的实质和范围。

实验所用仪器的测试条件：

1、差示扫描量热仪(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

仪器型号：TA Q2000

吹扫气：氮气(50mL/min)

升温速率：10.0℃/min

温度范围：30-300℃

2、X-射线粉末衍射谱(X-ray Powder Diffraction, XRPD)

仪器型号：Rigaku UltimaIV X-射线粉末衍射仪

射线：单色 Cu-K α 射线($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)

扫描方式： $\theta/2\theta$ ，扫描范围：3-45°

电压：40kV，电流：40mA

3、热重分析仪(Thermogravimetric Analysis, TGA)

仪器型号：Mettler Toledo TGA2 STAR^e System

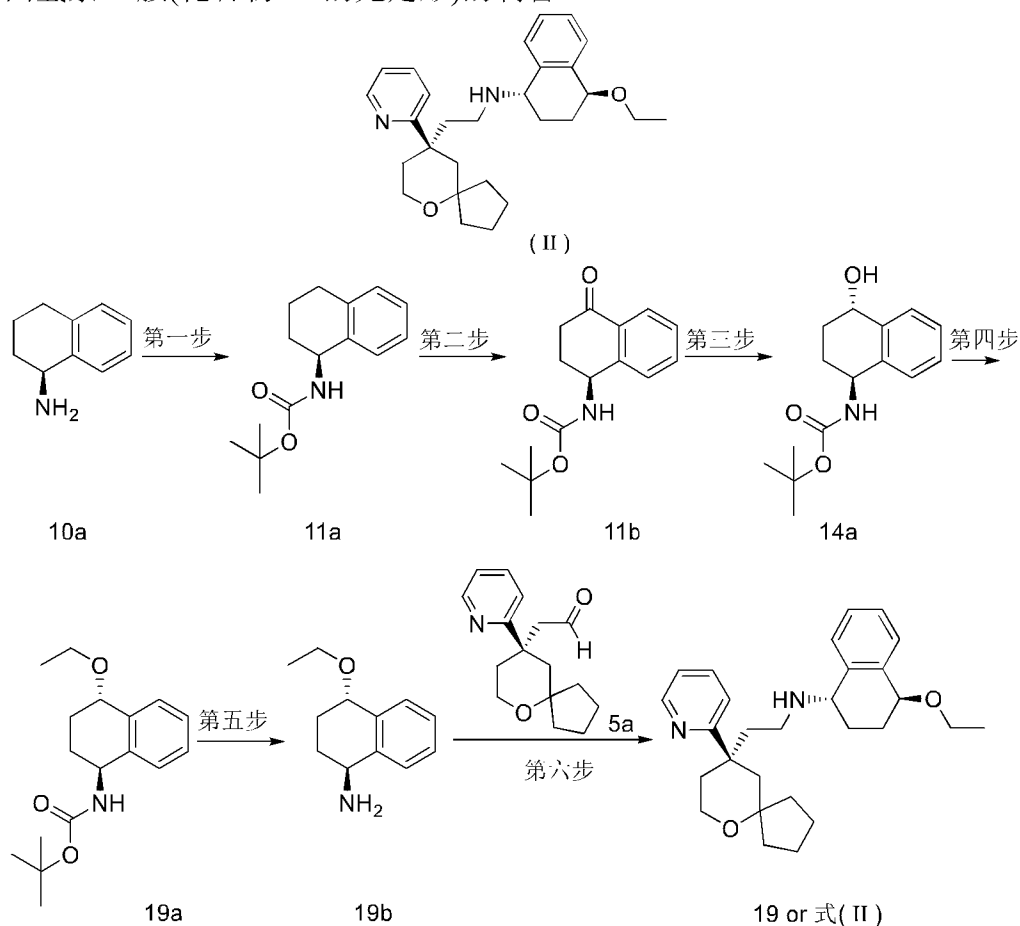
吹扫气：氮气

升温速率：10.0℃/min

温度范围：20-250℃

对比例 1 (1*S*,4*S*)-4-乙氧基-*N*-(2-((*R*)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-

1,2,3,4-四氢萘-1-胺(化合物 19 的无定形)的制备



第一步

(S)-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯 **11a**

将*(S)*-1,2,3,4-四氢-1-萘胺 **10a** (3 g, 20.41 mmol, 采用“*Angewandte Chemie-International Edition*, 45(28), 4641-4644, 2006”公开的方法制备而得)溶解于 100 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(5.7 mL, 40.82 mmol), 加入二叔丁基二碳酸酯(4.9 g, 22.45 mmol), 搅拌反应 12 小时。反应液依次用水(100 mL), 饱和碳酸氢钠溶液洗涤(100 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **11a** (5.6 g, 淡黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下步反应。

MS m/z (ESI): 248.3 [M+1]

第二步

(S)-4-羰基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯 **11b**

将粗品*(S)*-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯 **11a** (5.6 g, 20.41 mmol)溶解于 90 mL 丙酮和水(V/V = 2:1)混合溶剂中, 加入硫酸镁(5.5 g, 45.66 mmol), 搅拌下缓慢加入高锰酸钾(7.22 g, 45.66 mmol), 搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以正己烷

和乙酸乙酯为洗脱剂纯化所得残余物,得到标题产物 **11b** (3.1 g, 类白色固体), 产率: 52%。

MS m/z (ESI): 262.3 [M+1]

第三步

(1*S*,4*S*)-4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯 **14a**

将(*S*)-4-羰基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯 **11b** (100 mg, 0.883 mmol)溶解于 5 mL 甲苯中, 降温至 0℃, 加入(*R*)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷(0.1 ml, 0.076 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入硼烷甲基硫醚(0.88 ml, 0.76 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 50 ml 饱和氯化钠溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以二氯甲烷和甲醇为洗脱剂纯化所得残余物, 得到标题产物 **14a** (60 mg, 白色固体), 产率 60%。

MS m/z (ESI): 208.3 [M-55]

第四步

(1*S*,4*S*)-4-乙氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯 **19a**

将粗品(1*S*)-4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-氨基甲酸叔丁酯 **14a** (850 mg, 3.23 mmol), 氧化银(76 mg, 0.33 mmol)和碘乙烷(1.3 mL, 16.15 mmol)溶解于二氯甲烷(30 mL)中, 搅拌反应 48 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **19a** (800 mg, 黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下步反应。

MS m/z (ESI): 236.1 [M-55]

第五步

(1*S*,4*S*)-4-乙氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 **19b**

将粗品化合物 **19a** (698 mg, 2.4 mmol)溶解于 4 mL 二氯甲烷中, 加入 8 mL 4 M 氯化氢的 1, 4-二氧六环溶液, 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩, 乙酸乙酯打浆(30 mL), 过滤, 滤饼溶于二氯甲烷和甲醇(20 mL, V:V = 5:1)的混合溶剂中, 用饱和碳酸氢钠溶液调节反应液 pH 为 7~8, 反应液减压浓缩, 用二氯甲烷和甲醇(V:V=5:1)的混合溶剂洗涤(30 mL×2), 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 **19b**(310 mg, 黄色液体), 产物不经纯化直接进行下步反应。

MS m/z (ESI): 191.1 [M+1]

第六步

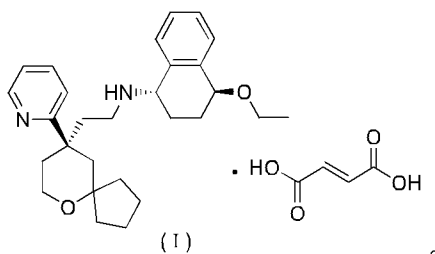
(1*S*,4*S*)-4-乙氧基-*N*-(2-((*R*)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 **19**

将(*R*)-2-(9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸烷-9-基)乙醛 **5a** (500 mg, 1.85 mmol, 采用专

利申请“WO2012129495”公开的方法制备而得), 粗品化合物 **19b** (310 mg, 1.85 mmol) 溶解于二氯乙烷(30 mL)中, 搅拌反应 40 分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(980 mg, 4.63 mmol), 搅拌反应 2 小时。依次用饱和碳酸氢钠溶液(30 mL×3), 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用薄层色谱法以二氯甲烷和甲醇为洗脱剂纯化所得残余物, 得到标题产物 **19** (280 mg, 黄色粘稠固体), 产率: 35%。

实施例 1

(1*S*,4*S*)-4-乙氧基-*N*-(2-((*R*)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 富马酸盐(III 晶型)的制备



将(1*S*,4*S*)-4-乙氧基-*N*-(2-((*R*)-9-(吡啶-2-基)-6-氧杂螺[4.5]癸-9-基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(2.6 g, 5.96 mmol)溶于异丙醇(10 mL)中, 升温至 80℃, 将富马酸(695 mg, 5.96 mmol)和异丙醇(10 mL)加入另一反应瓶中, 升温至 80℃搅拌溶清后滴加入上述溶液中, 回流搅拌反应 10 分钟, 自然冷却至 40℃, 溶液中有白色固体析出, 再冷却至室温, 搅拌反应 1.5 小时。反应液过滤, 滤饼依次用异丙醇(2 mL×5)和乙酸乙酯(2 mL×3)淋洗, 收集滤饼, 真空干燥得到白色固体产物(2.0 g, 产率 60%), 该结晶样品的 XRPD 图谱见图 1, 其 DSC 谱图见图 2, 吸热峰起始点在 175.44℃附近, 峰值约为 176.65℃, TGA 图谱如图 3, 表明 III 晶型为无水物; 其特征峰位置如下表所示:

MS *m/z* (ESI): 435.5 [*M*+1]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49-8.61 (m, 1H), 7.68-7.80 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.15-7.28 (m, 4H), 6.51 (s, 2H), 4.25-4.38 (m, 1H), 3.88-4.01 (m, 1H), 3.51-3.69 (m, 3H), 3.40-3.51 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.29-2.46 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 1H), 1.85-2.08 (m, 3H), 1.23-1.85 (m, 12H), 1.11 (t, 3H), 0.92-1.03 (m, 1H), 0.56-0.71 (m, 1H).

表 1、III 晶型特征峰

峰编号	2θ[°]	d[Å]
峰 1	6.44	13.72
峰 2	7.11	12.42

峰 3	9.78	9.03
峰 4	10.16	8.7
峰 5	11.99	7.38
峰 6	12.90	6.86
峰 7	13.22	6.69
峰 8	13.65	6.48
峰 9	14.00	6.32
峰 10	14.38	6.16
峰 11	14.82	5.97
峰 12	15.32	5.78
峰 13	16.08	5.51
峰 14	16.43	5.39
峰 15	17.05	5.2
峰 16	17.63	5.03
峰 17	17.98	4.93
峰 18	18.90	4.69
峰 19	19.56	4.53
峰 20	20.12	4.41
峰 21	20.58	4.31
峰 22	20.92	4.24
峰 23	21.40	4.15
峰 24	22.64	3.92
峰 25	22.91	3.88
峰 26	23.18	3.83
峰 27	23.94	3.71
峰 28	24.50	3.63
峰 29	25.32	3.51
峰 30	25.88	3.44
峰 31	26.67	3.34
峰 32	28.47	3.13

峰 33	29.26	3.05
峰 34	30.16	2.96
峰 35	30.96	2.89
峰 36	32.52	2.75
峰 37	33.38	2.68
峰 38	35.74	2.51
峰 39	37.02	2.43
峰 40	40.38	2.23
峰 41	41.19	2.19
峰 42	42.41	2.13

实施例 2、III 晶型影响因素稳定性考察

将实施例 1 所得的 III 晶型样品敞口平摊放置，考察在光照(4500Lux)、高温(40℃，60℃)、高湿(RH75%，RH90%)条件下样品的化学稳定性，考察取样时间为 10 天、17 天，考察样品化学纯度和手性纯度，HPLC 检测纯度见下表。

试验结果：

表 2、III 晶型样品的影响因素稳定性(HPLC 纯度)

类别	时间(天)	光照	40℃	60℃	RH75%	RH90%
化学纯度	0	98.82%	98.82%	98.82%	98.82%	98.82%
	10	98.49%	98.18%	97.68%	98.81%	98.82%
	17	98.38%	98.01%	96.82%	98.82%	98.86%
手性纯度	0	99.92%	99.92%	99.92%	99.92%	99.92%
	17	99.90%	99.90%	99.63%	99.91%	99.93%

试验结论：

III 晶型在光照、高温(40℃，60℃)条件下敞口放置 17 天，化学纯度和手性纯度下降明显，在高湿(RH75%，RH90%)条件下敞口放置 17 天，化学纯度和手性纯度变化较小；XRPD 检测 III 晶型在光照(4500Lux)、高温(40℃，60℃)、高湿(RH75%，RH90%)条件下放置 17 天，晶型均未发生改变，说明 III 晶型稳定性较好。

实施例 3、III 晶型长期、加速稳定性考察

将实施例 1 所得的 III 晶型样品避光、密封平摊放置，考察在长期(25℃、60%RH) 和加速(40℃、75%RH)下样品的稳定性，考察取样时间为 0.5 个月、1 个月、2 个月、3 个月，XRPD 检测晶型是否发生转变。

试验结果:

表 3、III 晶型样品的稳定性(HPLC 纯度)

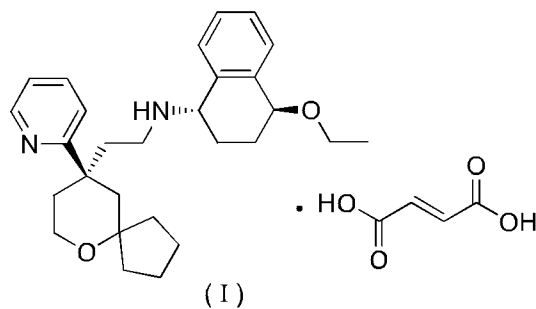
时间(月)	25℃±2℃，60%±10%RH	40℃±2℃，75%±5%RH
0	98.85%	98.85%
0.5	98.85%	98.86%
1	98.78%	98.77%
2	98.78%	98.81%
3	98.79%	98.74%

试验结论:

III 晶型在避光、密封情况下长期(25℃、60%RH)、加速(40℃、75%RH)条件下放置 3 个月稳定性良好，25℃、60%RH 放置 3 个月的 XRPD 图谱见图 4，40℃、75%RH 放置 3 个月的 XRPD 图谱见图 5，III 晶型的 XRPD 峰型基本未发生变化，晶型稳定。

权利要求

1. 一种式(I)所示化合物的 III 晶型, 其特征在于: 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在 6.44、10.16、11.99、13.65、14.00、16.43、17.05、19.56、21.40 和 22.64 处有特征峰,



2. 根据权利要求 1 所述的 III 晶型, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在 6.44、10.16、11.99、13.22、13.65、14.00、14.38、16.08、16.43、17.05、17.63、17.98、18.90、19.56、20.12、20.58、21.40、22.64、22.91、23.94 和 29.26 处有特征峰。

3. 根据权利要求 2 所述的 III 晶型, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在 6.44、7.11、9.78、10.16、11.99、12.90、13.22、13.65、14.00、14.38、14.82、15.32、16.08、16.43、17.05、17.63、17.98、18.90、19.56、20.12、20.58、20.92、21.40、22.64、22.91、23.18、23.94、24.50、25.32、25.88、26.67、28.47、29.26、30.16、30.96、32.52、33.38、35.74、37.02、40.38、41.19 和 42.41 处有特征峰。

4. 根据权利要求 1-3 中至少一项所述的 III 晶型, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

5. 根据权利要求 1-4 中至少一项所述的 III 晶型, 其特征在于, 所述 2θ 角误差范围为 ± 0.30 。

6. 一种制备如权利要求 1-5 中至少一项所述 III 晶型的方法, 其特征在于, 所述方法包括:

将式(I)所示化合物的游离态溶解于溶剂中, 加入富马酸, 加热至微沸, 冷却析出晶得 III 晶型; 所述微沸温度选自 40°C -溶剂沸点, 所述溶剂优选醇类溶剂, 所述醇类溶剂优选异丙醇。

7. 一种药物组合物, 由权利要求 1-5 中至少一项所述 III 晶型, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂制备而成。

8. 一种药物组合物的制备方法, 包括将权利要求 1-5 中至少一项所述的 III 晶型或

由权利要求 6 方法制备的 III 晶型与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合的步骤。

9. 一种根据权利要求 1-5 中至少一项所述的 III 晶型、或根据权利要求 7 所述 III 晶型的药物组合物在制备治疗与阿片样物质受体(MOR)激动剂介导的相关疾病的药物中的用途。

10. 根据权利要求 9 所述的用途，其中所述 MOR 受体激动剂介导的相关疾病选自疼痛、免疫功能障碍、炎症、食管回流、神经和精神疾病、泌尿和生殖疾病、心血管疾病和呼吸道疾病，优选疼痛。

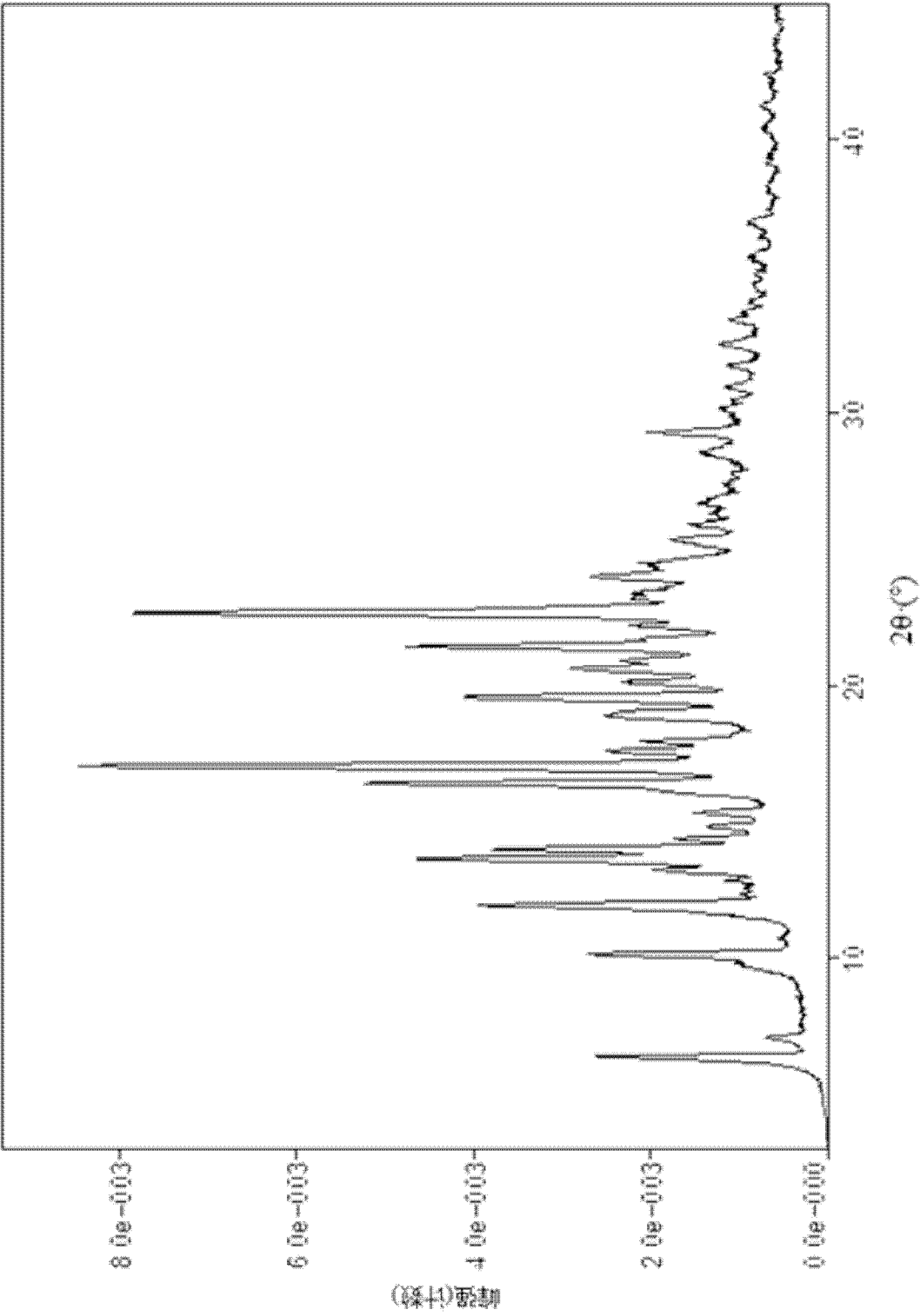


图 1

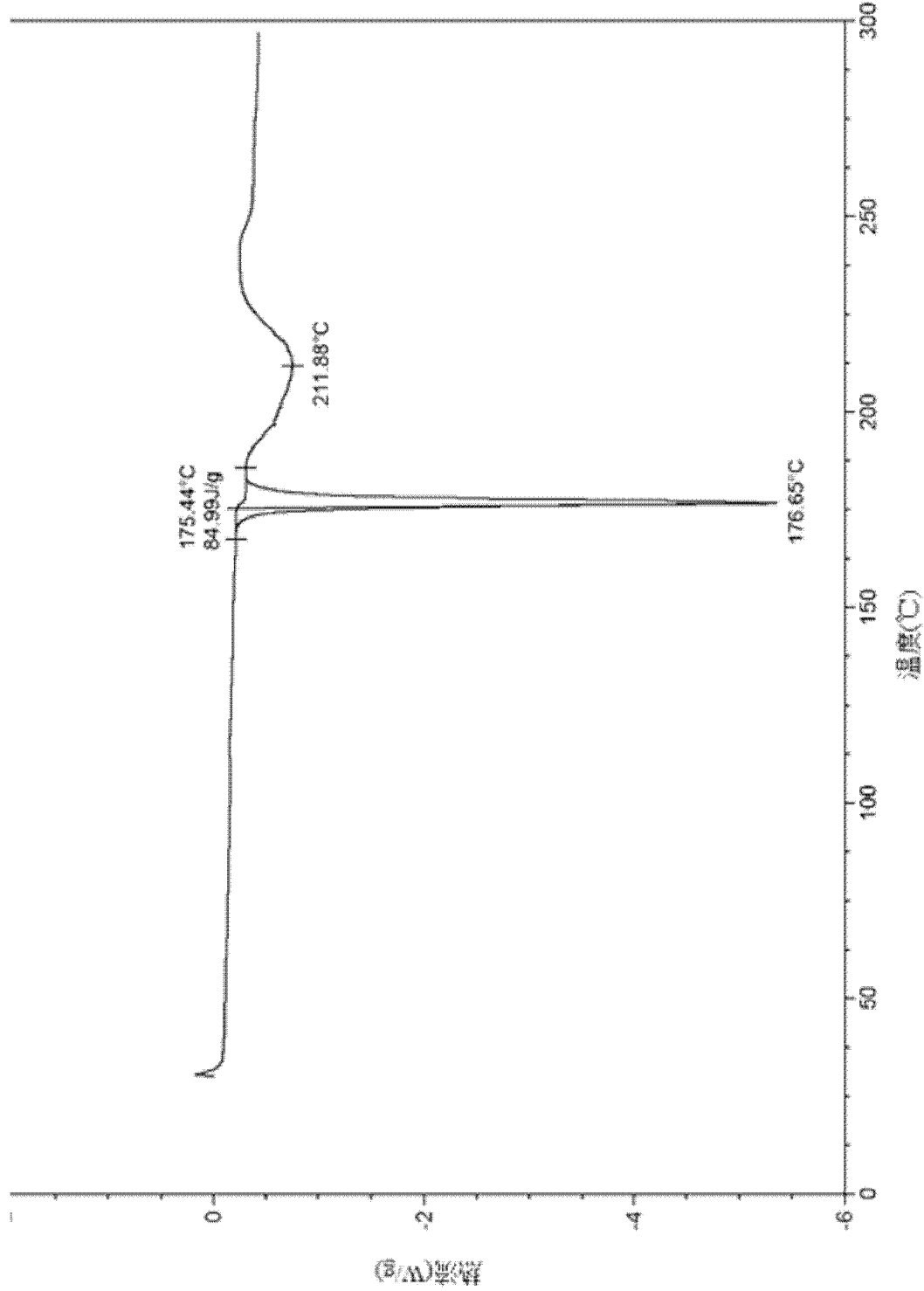


图2

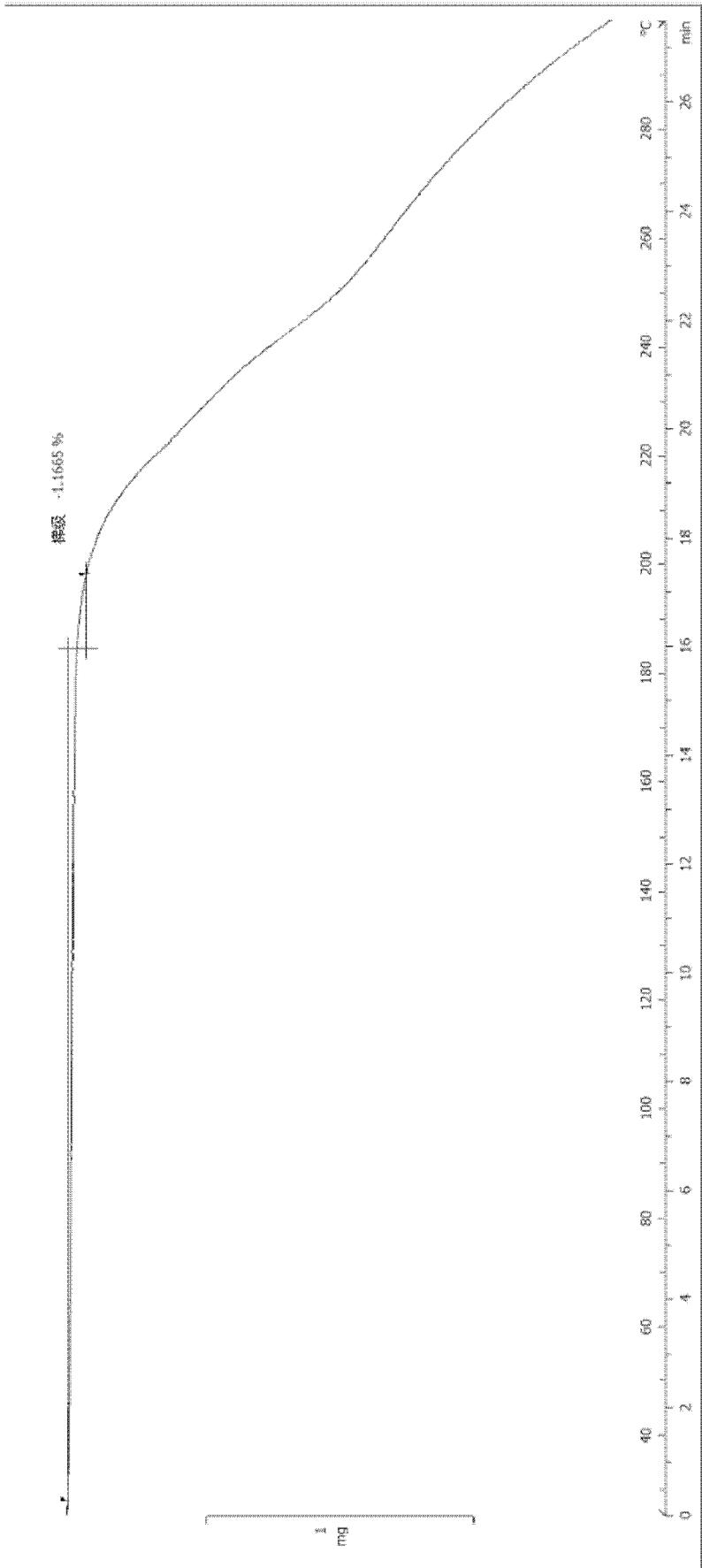


图 3

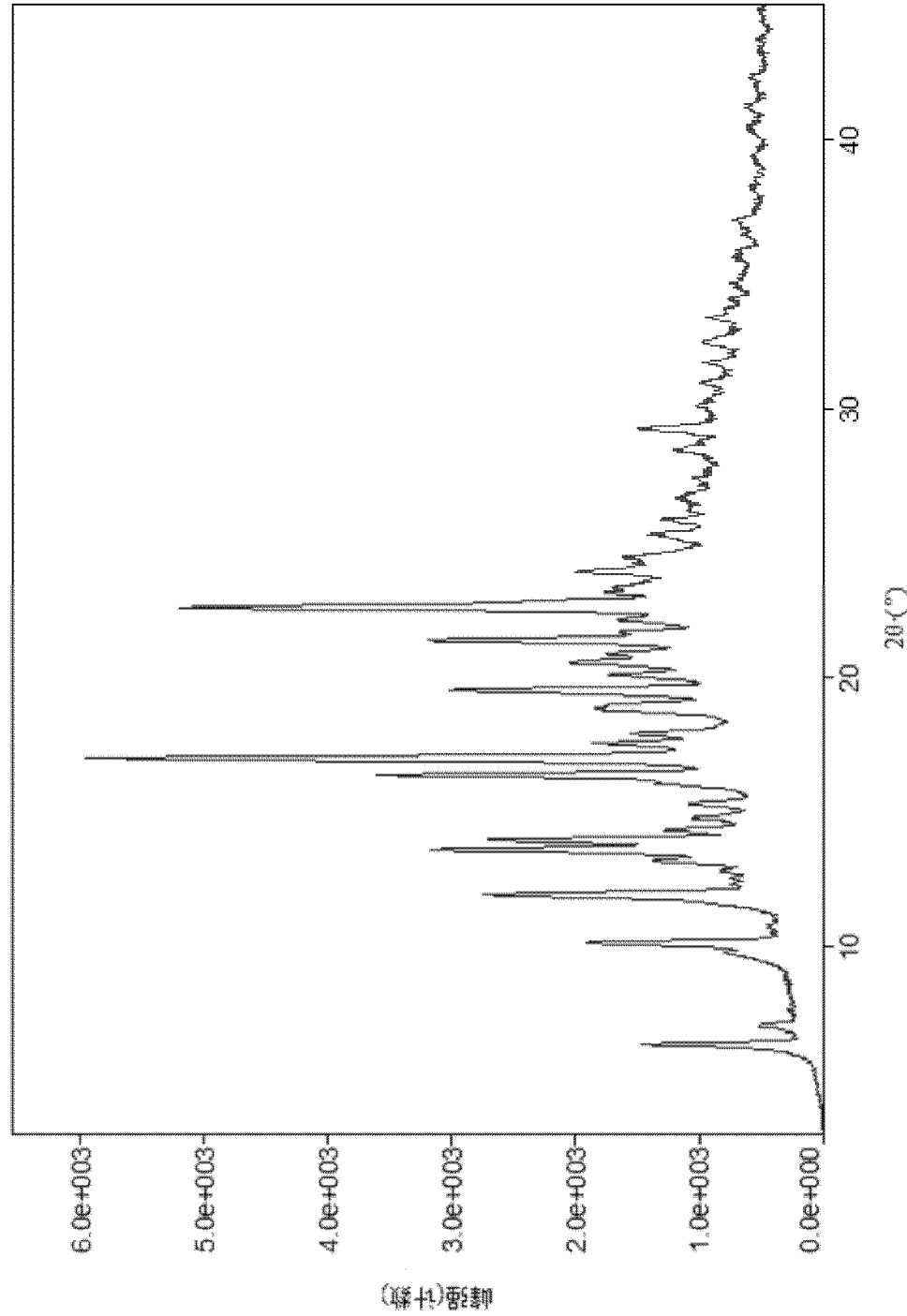


图4

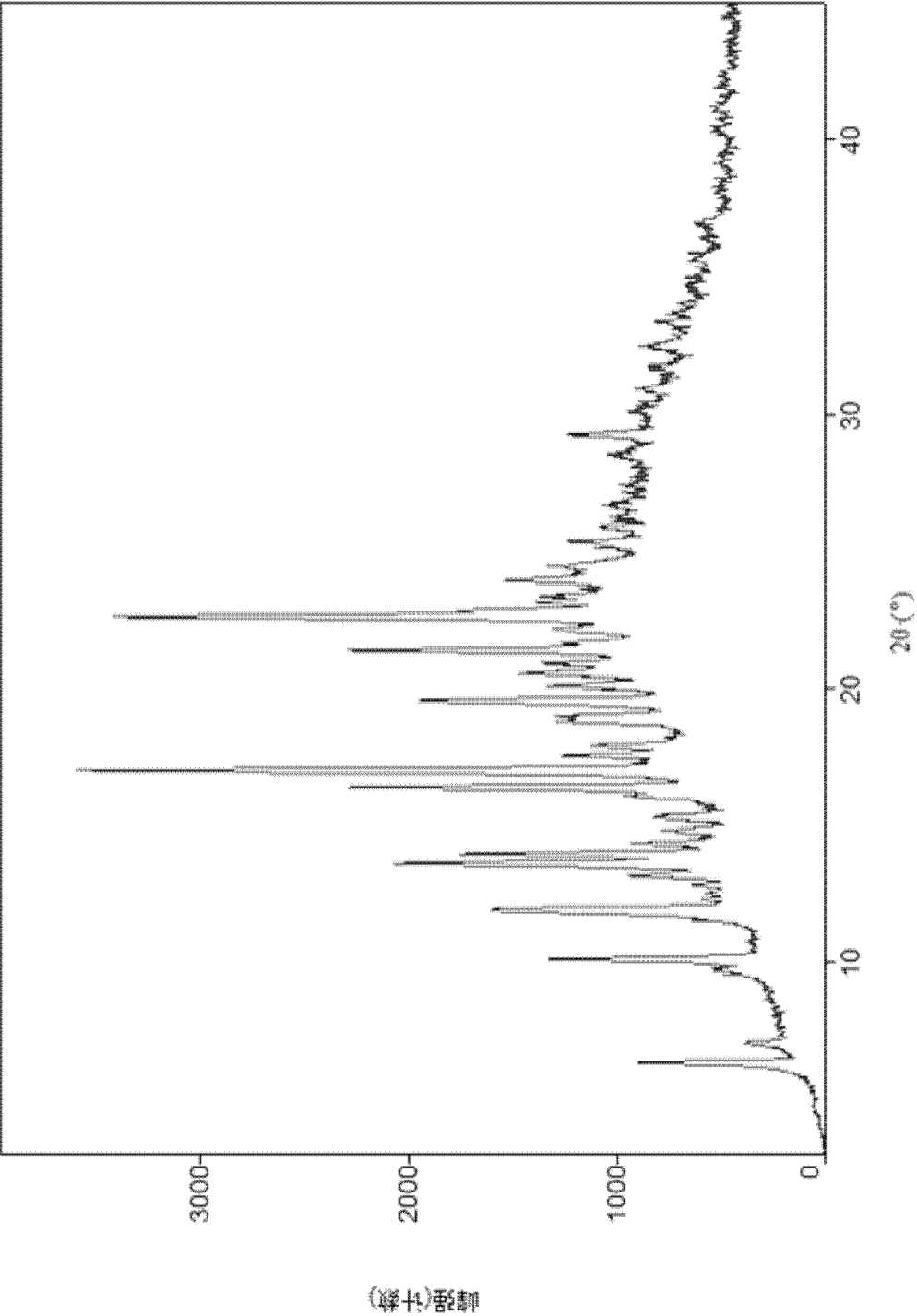


图5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/110563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 407/14(2006.01)i; A61K 31/4433(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNTXT, CNKI, WPI, WOTXT, EPTXT, USTXT, ISI, STN: 恒瑞, 氧杂螺, 阿片, 受体, 疼痛, 阵痛, 晶体, 晶型, HENGRUI, spirocyclic, pain, opium, receptor, analgesic.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2018188643 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 18 October 2018 (2018-10-18) claims 1-12	1-10
A	WO 2017063509 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 20 April 2017 (2017-04-20) embodiment 19	1-10
A	WO 2012129495 A1 (TREVENA, INC. et al.) 27 September 2012 (2012-09-27) embodiment	1-10
A	CHEN, Xiaotao et al. "Structure-Activity Relationships and Discovery of a G Protein Biased μ Opioid Receptor Ligand, [(3-Methoxythiophen-2-yl)methyl]({2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro-[4.5]decan-9-yl]ethyl})amine (TRV130), for the Treatment of Acute Severe Pain" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. vol. 56, 24 September 2013 (2013-09-24), pp. 8019-8031	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2019

Date of mailing of the international search report

08 January 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/110563

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018188643	A1	18 October 2018	CN	110049980	A	23 July 2019
				CA	3057383	A1	18 October 2018
				AU	2018251119	A1	07 November 2019
				TW	201837033	A	16 October 2018
WO	2017063509	A1	20 April 2017	KR	20180063251	A	11 June 2018
				EP	3354649	A1	01 August 2018
				EP	3354649	A4	08 August 2018
				JP	2018534257	A	22 November 2018
				MX	2018004175	A	06 June 2018
				TW	201718558	A	01 June 2017
				US	2018297988	A1	18 October 2018
				BR	112018006448	A2	16 October 2018
				CN	107001347	B	24 September 2019
				US	10442793	B2	15 October 2019
				CN	107001347	A	01 August 2017
				AU	2016339404	A1	24 May 2018
				CA	3000761	A1	20 April 2017
WO	2012129495	A1	27 September 2012	EP	2688403	A1	29 January 2014
				KR	20190072665	A	25 June 2019
				JP	2018048193	A	29 March 2018
				HR	P20171021	T1	22 September 2017
				PL	2688403	T3	29 September 2017
				ME	02754	B	20 January 2018
				AU	2017200745	A1	23 February 2017
				JP	2016155843	A	01 September 2016
				US	2017326124	A1	16 November 2017
				US	2013331408	A1	12 December 2013
				EP	2688403	A4	15 October 2014
				EP	3290415	A1	07 March 2018
				US	2012245181	A1	27 September 2012
				IL	243318	D0	29 February 2016
				US	8835488	B2	16 September 2014
				US	9849119	B2	26 December 2017
				JP	6243949	B2	06 December 2017
				DK	2688403	T3	24 July 2017
				US	2019343819	A1	14 November 2019
				AU	2012230761	A1	02 May 2013
				NZ	713143	A	26 May 2017
				SI	2688403	T1	31 August 2017
				US	9044469	B2	02 June 2015
				EA	201391332	A1	30 April 2014
				IL	228506	D0	31 December 2013
				CY	1119057	T1	10 January 2018
				EA	025456	B1	30 December 2016
				EP	2688403	B1	31 May 2017
				JP	5912169	B2	27 April 2016
				US	9642842	B2	09 May 2017
				ES	2632009	T3	07 September 2017
				KR	20180100453	A	10 September 2018
				NZ	615993	A	27 November 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/110563

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		HU E032948 T2	28 November 2017
		KR 101991326 B1	20 June 2019
		CA 2830742 A1	27 September 2012
		KR 20140047599 A	22 April 2014
		JP 2014508811 A	10 April 2014
		US 2016250199 A1	01 September 2016
		CN 103702561 A	02 April 2014
		LT 2688403 T	25 July 2017
		KR 101991327 B1	20 June 2019
		IL 228506 A	30 November 2016
		US 9309234 B2	12 April 2016
		CN 103702561 B	22 February 2017
		AU 2017200745 B2	22 February 2018
		AU 2012230761 B2	03 November 2016
		RS 56111 B1	31 October 2017
		US 2018311222 A1	01 November 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/110563

A. 主题的分类

C07D 407/14(2006.01)i; A61K 31/4433(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNTXT, CNKI, WPI, WOTXT, EPTXT, USTXT, ISI, STN; 恒瑞, 氧杂螺, 阿片, 受体, 疼痛, 阵痛, 晶体, 晶型, HENGRUI, spirocyclic, pain, opium, receptor, analgesic.

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2018188643 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 2018年 10月 18日 (2018 - 10 - 18) 权利要求1-12	1-10
A	WO 2017063509 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. 等) 2017年 4月 20日 (2017 - 04 - 20) 实施例19	1-10
A	WO 2012129495 A1 (TREVENA, INC. 等) 2012年 9月 27日 (2012 - 09 - 27) 实施例	1-10
A	CHEN Xiaotao等. "Structure-Activity Relationships and Discovery of a G Protein Biased μ Opioid Receptor Ligand, [(3-Methoxythiophen-2-yl)methyl]({2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro-[4.5]decan-9-yl]ethyl})amine (TRV130), for the Treatment of Acute Severe Pain" Journal of Medicinal Chemistry, 第56卷, 2013年 9月 24日 (2013 - 09 - 24), 第8019-8031页	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 12月 11日

国际检索报告邮寄日期

2020年 1月 8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

吴宏霞

电话号码 86-(10)-53962143

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/110563

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018188643	A1	2018年 10月 18日	CN	110049980	A	2019年 7月 23日
				CA	3057383	A1	2018年 10月 18日
				AU	2018251119	A1	2019年 11月 7日
				TW	201837033	A	2018年 10月 16日
WO	2017063509	A1	2017年 4月 20日	KR	20180063251	A	2018年 6月 11日
				EP	3354649	A1	2018年 8月 1日
				EP	3354649	A4	2018年 8月 8日
				JP	2018534257	A	2018年 11月 22日
				MX	2018004175	A	2018年 6月 6日
				TW	201718558	A	2017年 6月 1日
				US	2018297988	A1	2018年 10月 18日
				BR	112018006448	A2	2018年 10月 16日
				CN	107001347	B	2019年 9月 24日
				US	10442793	B2	2019年 10月 15日
				CN	107001347	A	2017年 8月 1日
				AU	2016339404	A1	2018年 5月 24日
WO	2012129495	A1	2012年 9月 27日	CA	3000761	A1	2017年 4月 20日
				EP	2688403	A1	2014年 1月 29日
				KR	20190072665	A	2019年 6月 25日
				JP	2018048193	A	2018年 3月 29日
				HR	P20171021	T1	2017年 9月 22日
				PL	2688403	T3	2017年 9月 29日
				ME	02754	B	2018年 1月 20日
				AU	2017200745	A1	2017年 2月 23日
				JP	2016155843	A	2016年 9月 1日
				US	2017326124	A1	2017年 11月 16日
				US	2013331408	A1	2013年 12月 12日
				EP	2688403	A4	2014年 10月 15日
				EP	3290415	A1	2018年 3月 7日
				US	2012245181	A1	2012年 9月 27日
				IL	243318	D0	2016年 2月 29日
				US	8835488	B2	2014年 9月 16日
				US	9849119	B2	2017年 12月 26日
				JP	6243949	B2	2017年 12月 6日
				DK	2688403	T3	2017年 7月 24日
				US	2019343819	A1	2019年 11月 14日
				AU	2012230761	A1	2013年 5月 2日
				NZ	713143	A	2017年 5月 26日
				SI	2688403	T1	2017年 8月 31日
				US	9044469	B2	2015年 6月 2日
				EA	201391332	A1	2014年 4月 30日
				IL	228506	D0	2013年 12月 31日
				CY	1119057	T1	2018年 1月 10日
				EA	025456	B1	2016年 12月 30日
				EP	2688403	B1	2017年 5月 31日
				JP	5912169	B2	2016年 4月 27日
				US	9642842	B2	2017年 5月 9日
				ES	2632009	T3	2017年 9月 7日
				KR	20180100453	A	2018年 9月 10日
				NZ	615993	A	2015年 11月 27日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/110563

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		HU E032948 T2	2017年 11月 28日
		KR 101991326 B1	2019年 6月 20日
		CA 2830742 A1	2012年 9月 27日
		KR 20140047599 A	2014年 4月 22日
		JP 2014508811 A	2014年 4月 10日
		US 2016250199 A1	2016年 9月 1日
		CN 103702561 A	2014年 4月 2日
		LT 2688403 T	2017年 7月 25日
		KR 101991327 B1	2019年 6月 20日
		IL 228506 A	2016年 11月 30日
		US 9309234 B2	2016年 4月 12日
		CN 103702561 B	2017年 2月 22日
		AU 2017200745 B2	2018年 2月 22日
		AU 2012230761 B2	2016年 11月 3日
		RS 56111 B1	2017年 10月 31日
		US 2018311222 A1	2018年 11月 1日