

(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
2024 年 7 月 25 日 (25.07.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/153165 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/407** (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/072942

(22) 国际申请日: 2024 年 1 月 18 日 (18.01.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310066877.X 2023 年 1 月 18 日 (18.01.2023) CN

(71) 申请人: 苏州旺山旺水生物医药股份有限公司 (**VIGONVITA LIFE SCIENCES CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路 108 号 A 栋 8 楼, Jiangsu 215123 (CN)。中国科学院上海药物研究所 (**SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES**) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 田广辉 (**TIAN, Guanghui**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路 108 号 A 栋 8 楼, Jiangsu 215123 (CN)。程勇 (**CHENG, Yong**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路 108 号 A 栋 8 楼, Jiangsu 215123 (CN)。张岩 (**ZHANG, Yan**); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。杨飞瀑 (**YANG, Feipu**); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。何洋 (**HE, Yang**); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。吴春晖 (**WU,**

Chunhui); 中国江苏省苏州市苏州工业园区裕新路 108 号 A 栋 8 楼, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司 (**KINGSOUND & PARTNERS**); 中国北京市海淀区紫竹院路 116 号嘉豪国际中心 B 座 11 层, Beijing 100097 (CN)。

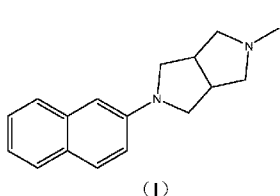
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) **Title:** SALT OF ANTIDEPRESSANT COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种抗抑郁化合物的盐、其制备方法、包含其的药物组合物及其用途



(57) **Abstract:** The present invention relates to a salt of a compound of formula (I), and a method for preparing the salt, a pharmaceutical composition containing the salt and the use thereof. The salt-forming acid of the salt of the compound of formula (I) is selected from a plurality of acids such as hydrochloric acid, maleic acid, hydrogen bromide, phosphoric acid and sulfuric acid. The salt of the compound of formula (I) has the advantages of a good stability, high solubility, low hygroscopicity, etc., and can be used for preparing a drug for treating and/or relieving depression.

(57) 摘要: 本发明涉及式(I)化合物的盐, 所述盐的制备方法, 包含所述盐的药物组合物及其用途。所述式(I)化合物的盐的成盐酸选自盐酸、马来酸、溴化氢、磷酸、硫酸等多种酸, 所述式(I)化合物的盐具有稳定性好、溶解度高、引湿性小等优点, 可用于制备治疗和/或缓解抑郁症的药物。

WO 2024/153165 A1

一种抗抑郁化合物的盐、其制备方法、包含其的药物组合物及其用途

相关申请的交叉引用

本申请要求 2023 年 1 月 18 日提交的申请号为 202310066877.X, 发明名称为“一种抗抑郁化合物的盐、其制备方法、包含其的药物组合物及其用途”的中国专利申请的优先权, 该申请的全部内容通过引用整体并入本文, 其程度如同完全记载在本文中一样。

技术领域

本发明属于医药技术领域, 具体涉及一种抗抑郁化合物 2-甲基-5-(蔡-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯的酸加成盐、所述盐的制备方法、包含所述盐的药物组合物, 以及所述盐或药物组合物在制备用于治疗 and/或缓解抑郁症的药物中的用途。

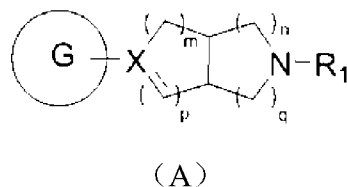
背景技术

抑郁症已成为全球第四大疾病, 根据WHO 2017年发布的《Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates》, 目前世界范围内患有抑郁症的总人数是3.22亿, 这些人中有将近一半居住在东南亚地区和西太平洋地区(包括印度和中国)。在中国, 抑郁症的终身患病率为6.9%, 12个月患病率为3.6%。随着社会节奏的加快, 人们经受的生活、精神及社会压力不断加大, 抑郁症的发病率呈增长趋势。抑郁症具有高发病、高复发和高致残的特点, 发作期存在显著的情感、认知和躯体症状, 这给患者的学习、工作和生活带来严重的困扰, 给社会和家庭带来沉重的经济负担。

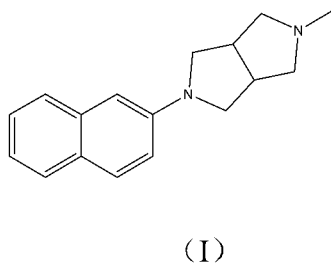
目前已有的抗抑郁药物具有恶心、呕吐、消化不良、腹泻、头痛、失眠、困倦和焦虑等各种各样的副作用, 特别是胃肠道副作用。同时抗抑郁药物一般都需要持续服药 2-4 周才能起效, 因此具有较高的停药率。另外, 除情感症状和躯体症状之外, 认知症状也是抑郁症的主要临床表现之一。认知症状大多表现为思维迟缓、注意力不集中、分心及信息加工能力减退。该症状群不仅是抑郁症急性期常见的症状表现, 也是影响功能的重要残留症状, 若未得到全面缓解, 则患者的工作、家务、学业能力无法恢复到既往水平, 从而降低了生活质量。残留的认知症状还是抑郁症复燃的影响因素之一。因此, 降低抗抑郁药物的胃肠道副作用、增加患者用药依从性从而降低停药率, 缓解临床上易被忽视的认知症状促进抑郁症患者功能的全面恢复, 具有重要意义。

WO2020239073A1 公开了一类可通过调节一种或多种单胺转运蛋白, 抑制内源性单胺例如多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取(例如从突触间隙), 和/或调节 5-HT3

受体的化合物，其结构通式如下所示：



其中，具体公开了如下式 (I) 结构的化合物 2-甲基-5-(萘-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯：



该化合物显示出低于 10nM(IC₅₀)血清素再摄取抑制浓度，对 5-HT₃ 受体具有高亲和力。该化合物不仅活性强，具有药效剂量低、毒副作用小等特点，对中枢神经系统领域的疾病具有疗效，尤其对抑郁等疾病具有很好的成药前景。然而，该化合物溶解度较低，一定程度上限制了其在制药过程中的应用。

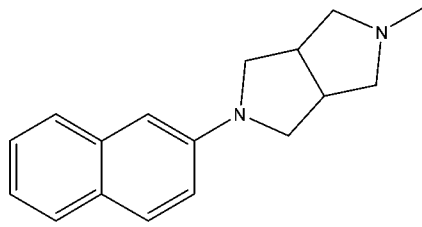
发明内容

发明要解决的问题

本发明的目的在于提供一种性质稳定、溶解度高、成药性好的 2-甲基-5-(萘-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯的酸加成盐、该盐的晶型、包含该盐或晶型的药物组合物，并提供了相应的制备方法以及制药用途。

用于解决问题的方案

第一方面，本发明提供一种式 (I) 化合物的盐，所述盐的成盐酸选自马来酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸、甲酸、乙酸、丙酸、丙二酸、草酸、苯甲酸、邻苯二甲酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、1,5-萘二磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、水杨酸、乙酰水杨酸、天门冬氨酸、谷氨酸、乳酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、没食子酸、杏仁酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、丁二酸、山梨酸、三氟乙酸、牛磺酸、高牛磺酸、2-羟基乙磺酸、肉桂酸、粘酸、盐酸、溴化氢、碘化氢、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸或其组合，



(I)。

在具体的实施方式中，所述成盐酸选自盐酸、马来酸、硫酸、溴化氢、磷酸、甲磺酸、柠檬酸、富马酸；

优选地，所述成盐酸选自盐酸、马来酸、溴化氢、磷酸、硫酸；

更优选地，所述成盐酸为盐酸、马来酸。

在一实施方式中，根据本发明的式 (I) 化合物的盐为晶型，包括：式 (I) 化合物盐酸盐的晶型 A，式 (I) 化合物马来酸盐的晶型 B，式 (I) 化合物氢溴酸盐的晶型 C；

其中，所述式 (I) 化合物盐酸盐的晶型 A 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：8.74、17.53、17.99、19.38、20.70、22.68、24.44、 $26.42\pm 0.20^\circ$ ；特别地，所述晶型 A 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：8.74、14.88、17.53、17.99、19.38、20.70、22.18、22.68、24.44、 $26.42\pm 0.20^\circ$ ；更特别地，所述晶型 A 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：4.38、8.74、14.88、16.52、17.53、17.99、19.38、20.17、20.70、22.18、22.68、24.44、26.42、27.29、28.34、29.08、30.14、30.94、31.72、32.46、33.48、 $34.19\pm 0.20^\circ$ ；更优选地，所述晶型 A 的 XRPD 图谱如图 1 所示；

所述式 (I) 化合物马来酸盐的晶型 B 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：11.07、14.52、16.70、17.60、20.12、22.28、24.10、 $28.01\pm 0.20^\circ$ ；特别地，所述晶型 B 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：11.07、14.52、16.70、17.60、20.12、22.28、24.10、25.18、26.77、 $28.01\pm 0.20^\circ$ ；更特别地，所述晶型 B 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：9.33、11.07、12.06、14.52、15.58、16.70、17.60、18.70、20.12、20.58、22.28、23.47、24.10、25.18、26.77、27.38、28.01、28.90、29.54、30.06、31.82、32.42、33.80、35.74、36.90、 $37.93\pm 0.20^\circ$ ；更优选地，所述晶型 B 的 XRPD 图谱如图 2 所示；

所述式 (I) 化合物氢溴酸盐的晶型 C 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：4.47、8.88、16.58、17.78、20.96、22.27、22.94、 $26.78\pm 0.20^\circ$ ；特别地，所述晶型 C 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：4.47、8.88、16.58、17.78、20.96、22.27、22.94、24.28、26.78、 $28.34\pm 0.20^\circ$ ；更特别地，所述晶型 C 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：4.47、8.88、13.32、15.04、16.58、17.78、19.61、20.96、22.27、22.94、24.28、25.90、26.78、27.15、27.70、28.34、29.56、30.70、31.14、 $34.00\pm 0.20^\circ$ ；更优选

地，所述晶型 C 的 XRPD 图谱如图 3 所示。

第二方面，本发明提供了本发明第一方面所述式 (I) 化合物的盐的制备方法，其包括下列步骤：

1) 将式 (I) 化合物溶于溶剂中，升温至 40-60°C（例如 50°C，55°C），搅拌后溶解得到溶液 A，将成盐酸加入到溶液 A 中，搅拌，固体析出，继续搅拌 0.5-4h；

2) 将步骤 1) 中的混合物降温至 0-30°C（例如 5°C，10°C），继续搅拌 0.5-4h；

3) 过滤，滤饼在常压、30-60°C（例如 50°C，55°C）下烘干，即得式 (I) 化合物盐。

在具体的实施方式中，步骤 1) 中，所述溶剂选自丙酮、醇类溶剂（例如甲醇、乙醇、异丙醇等）、乙腈、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、甲苯或其组合；优选地，所述溶剂选自丙酮、无水乙醇、异丙醇、甲醇、乙腈、乙酸异丙酯、乙酸乙酯或其组合。

在具体的实施方式中，步骤 1) 中，所述式 (I) 化合物与所述溶剂的用量比为 1 g:2~25 mL，优选 1 g:3~15mL。

在具体的实施方式中，步骤 1) 中，所述式 (I) 化合物与所述酸的摩尔比为 1:0.9~1.2。

在具体的实施方式中，步骤 1) 中，所述继续搅拌的时间为 0.5~2 小时。

在具体的实施方式中，步骤 2) 中，所述继续搅拌的时间为 0.5~2 小时。

在具体的实施方式中，根据本发明的制备方法制备的式 (I) 化合物的盐为晶型，例如为如上所述的式 (I) 化合物盐酸盐的晶型 A，式 (I) 化合物马来酸盐的晶型 B，式 (I) 化合物氢溴酸盐的晶型 C。

第三方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的第一方面所述式 (I) 化合物的盐；和任选的药理学上可接受的辅料。

在具体的实施方式中，所述药物组合物为口服制剂或非口服制剂。优选地，所述口服制剂选自片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂和糖浆剂；所述非口服制剂选自注射剂、粉针剂、喷剂和栓剂。

第四方面，本发明提供了本发明第一方面所述的式 (I) 化合物的盐或第三方面所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或缓解抑郁症的药物中的用途。

有益效果

本发明对具有抗抑郁作用的化合物（2-甲基-5-(萘-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯）的酸加成盐及其晶体进行合成、分离，以及相关的理化性质研究，发现了具有固体性状好、稳定性好、溶解性高、吸湿性小等优点的盐（及其对应晶型）。可用于制备治疗和/或缓解抑郁症的药物。

附图说明

图 1 示出了实施例 1 制备的式 (I) 化合物的盐酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱。

图 2 示出了实施例 7 制备的式 (I) 化合物的马来酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱。

图 3 示出了实施例 2 制备的式 (I) 化合物的溴化氢晶型 C 的 XRPD 图谱。

具体实施方式

[术语定义]

药物组合物

除非另有说明，本发明中所述的“药物组合物”包含至少一种本发明中的化合物的盐（包括所述盐的晶型），以及任选的药学上可接受的辅料。

除非另有说明，本发明中所述的“辅料”包括（但不限于）医药领域中常用的赋形剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、矫味剂、矫臭剂、乳化剂、表面活性剂、助溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、吸收促进剂等，也可根据需要将上述辅料进行适当组合后使用。

在口服药物组合物中，将本发明的化合物的盐与至少一种药学上可接受的辅料进行混合配制，每单位剂量中包含 10~2000 mg 的药物活性成分（API）。例如，当该口服药物组合物为片剂时，将 API 与至少一种药用辅料（例如，淀粉、乳糖、硬脂酸镁等）进行混合和压片，还可以进一步给素片包裹糖衣或其他适宜的物质，或者将其进行处理，使得药片具有缓释或控释效果。又如，当该口服药物组合物为胶囊剂时，将 API 与至少一种稀释剂（例如，淀粉）进行混合和任选的制粒、整粒，并将所得混合物装入胶囊壳中。

治疗有效量

除非另有说明，本发明中所述“治疗有效量”指可以引起个体生物学或医学反应或改善症状、减慢或延缓疾病恶化或预防疾病等的本发明化合物的盐和/或所述盐的晶型的量。“治疗有效量”可以由参与医师或兽医执业者来确定，并且将随着化合物的盐和/或所述盐的晶型、所治疗的疾病状态、所治疗的疾病的严重程度、个体的年龄和相关健康状况、施用途径和形式、主治医师或兽医执业者的判断等因素而变化。以成年人为例，可以根据症状每 1~7 日给药 1~7 次，给药量约为 0.01~1000 mg，给药方式不限。

本发明的化合物的盐或药物组合物可用于治疗和/或缓解抑郁症相关症状，本发明的化合物的盐或药物组合物亦可用于制备治疗和/或缓解抑郁症的药物。

下面将结合具体实施例来进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发

明，而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，本发明中的百分比和份数均按重量计算。

试剂和耗材说明

在本发明的实施例中，制备方法中涉及的无水乙醇等试剂均为分析纯，由国药集团化学试剂有限公司提供，除非特别说明，所用试剂均未经过特别处理。2-甲基-5-(萘-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯参照 CN202010474768.8 中的实施例 2 制备，纯度大于 99%。高效液相色谱实验涉及的三氟醋酸、乙腈为色谱纯。

通用测试方法

1、X 射线粉末衍射 (XRPD) 测试方法：

仪器：Bruker D8 advance X 射线多晶衍射仪；靶：Cu-K α (40 kV, 40 mA)；样品到检测器距离：30 cm；扫描类型：两轴联动；扫描步宽：0.02°；扫描范围：3°~40°；扫描步径：0.1 s。

一般情况下，XRPD 中的衍射角度 (2 θ 值) 可以在 $\pm 0.2^\circ$ 的范围内产生误差，因此本发明中涉及衍射角度的数值应当理解为也包含在约 $\pm 0.2^\circ$ 的范围内的数值。所以，本发明不仅涵盖与具体 XRPD 图谱中的特征信号峰完全吻合的晶型，还涵盖与具体 XRPD 图谱中的特征信号峰存在 $\pm 0.2^\circ$ 左右的误差的晶型。

2、溶解度测试方法：

取供试品约 20mg 置于 1.5ml 样品管中，加入 1ml 水后置于振荡器中，在 37℃ 下振荡 30 分钟，取出样品管置于离心机中离心 2 分钟，取上清液用于 HPLC 分析。按外标法计算供试品在水 (37℃) 中的溶解度。

HPLC 色谱条件：

色谱柱：Waters Xselect CSH Phenyl-Hexyl 4.6 $\times$ 150mm 3.5 μ m

流速：1.0 mL/min

检测波长：230nm

柱温箱：30℃

进样体积：10 μ L

稀释剂：乙腈-水=1 : 1 (v/v)

进样量：5 μ L

流动相：

流动相 A: 0.05%三氟醋酸水溶液

流动相 B: 0.05%三氟醋酸乙腈溶液

梯度洗脱程序见表 1:

表 1. HPLC 梯度洗脱程序

Time (min)	A (%)	B (%)
0	90	10
20	30	70
23	20	80
23.1	90	10
30	90	10

3、吸湿性测定方法:

将供试品在 25℃, 92.5%RH 的条件下, 放置 24 小时后测定吸湿增重。

4、稳定性测试方法:

将供试品置于适宜的洁净容器中, 分别放置于高温 (60℃), 高湿 (40℃, 相对湿度 75%), 条件下, 放置 14 天, 于第 0、14 天取样, 检测供试品纯度和杂质情况。

实施例 1: 式 (I) 化合物盐酸盐的制备:

式 (I) 化合物 (0.5g, 1.98mmol, 1eq) 中加入丙酮 (5ml), 升温至 40℃搅拌溶清。加入浓盐酸 (227mg, 2.18mmol, 1.1eq), 40℃搅拌半小时, 有固体析出, 继续 40℃搅拌 1 小时, 降温至 5℃搅拌 1 小时, 过滤, 收集滤饼, 常压 55±5℃烘干得即得式 (I) 化合物盐酸盐 (0.45g, 摩尔收率 78.9%, 纯度 99.72%)。

实施例 2: 式 (I) 化合物溴化氢盐的制备:

式 (I) 化合物 (0.5g, 1.98mmol, 1eq) 中加入无水乙醇 (5ml), 升温至 50℃搅拌溶清。加入溴化氢 (440mg, 2.18mmol, 1.1eq) 水溶液, 50℃搅拌半小时, 有固体析出, 继续 50℃搅拌 1 小时, 降温至 5℃搅拌 1 小时, 过滤, 收集滤饼, 常压 55±5℃烘干即得式 (I) 化合物溴化氢盐 (0.6g, 摩尔收率 91.1%, 纯度 99.60%)。

实施例 3: 式 (I) 化合物甲磺酸盐的制备:

式 (I) 化合物 (0.5g, 1.98mmol, 1eq) 中加入无水乙醇 (5ml), 升温至 55℃搅拌溶清。加入甲磺酸 (210mg, 2.18mmol, 1.1eq), 55℃搅拌半小时, 有大量固体析出, 继续

55℃搅拌 1 小时，降温至 10℃搅拌 1 小时，过滤，收集滤饼，常压 55±5℃烘干即得式 (I) 化合物甲磺酸盐 (0.23，摩尔收率 33.4%，纯度 99.93%)。

实施例 4：式 (I) 化合物硫酸盐的制备：

式 (I) 化合物 (0.5g,1.98mmol,1eq) 中加入无水乙醇 (5ml)，升温至 50℃搅拌溶解。加入浓硫酸 (194mg,2.18mmol,1.1eq)，50℃搅拌半小时，有大量固体析出，继续 50℃搅拌 1 小时，降温至 10℃搅拌 1 小时，过滤，收集滤饼，常压 55±5℃烘干即得式 (I) 化合物硫酸盐 (0.64g，摩尔收率 92%，纯度 99.57%)。

实施例 5：式 (I) 化合物磷酸盐的制备：

式 (I) 化合物 (0.5g,1.98mmol,1eq) 中加入无水乙醇 (5ml)，升温至 55℃搅拌溶解。加入磷酸 (214mg,2.18mmol,1.1eq)，55℃搅拌半小时，有固体析出，继续 55℃搅拌 1 小时，降温 10℃搅拌 1 小时，过滤，收集滤饼，常压 55±5℃烘干即得式 (I) 化合物磷酸盐 (0.45g，摩尔收率 78.9%，纯度 99.72%)。

实施例 6：式 (I) 化合物柠檬酸盐的制备：

式 (I) 化合物 (0.5g,1.98mmol,1eq) 中加入无水乙醇 (5ml)，升温至 50℃搅拌溶解。加入一水合柠檬酸 (456mg,2.18mmol,1.1eq)，50℃搅拌半小时，有固体析出，继续 50℃搅拌 1 小时，降温至 10℃搅拌 1 小时，过滤，收集滤饼，常压 55±5℃烘干即得式 (I) 化合物 柠檬酸盐 (0.89g，摩尔收率 97.9%，纯度 99.62%)。

实施例 7：式 (I) 化合物马来酸盐的制备：

式 (I) 化合物 (0.5g,1.98mmol,1eq) 中加入无水乙醇 (1.5ml)，升温至 55℃搅拌溶解。加入马来酸 (275mg,2.37mmol,1.2eq)，55℃搅拌半小时，有固体析出，继续 55℃搅拌 1 小时，降温至 10℃搅拌 1 小时，过滤，收集滤饼，常压 55±5℃烘干即得式 (I) 化合物马来酸盐 (0.6g，摩尔收率 87%，纯度 99.21%)。

实施例 8：式 (I) 化合物盐酸盐的制备：

式 (I) 化合物 (0.5g,1.98mmol,1eq) 中加入无水乙醇 (7ml)，升温至 45℃搅拌溶解。加入浓盐酸 (210mg,1.98mmol,1eq)，45℃搅拌半小时，有固体析出，继续 45℃搅拌 1 小时，降温至 5℃搅拌 1 小时，过滤，收集滤饼，常压 50℃烘干即得式 (I) 化合物盐酸盐 (0.42g，摩尔收率 74%，纯度 99.97%)。

实施例 9：式 (I) 化合物盐酸盐的制备：

式(I)化合物(0.5g,1.98mmol,1eq)中加入异丙醇(5ml),升温至50℃搅拌溶清。加入浓盐酸(227mg,2.18mmol,1.1eq),50℃搅拌半小时,有固体析出,继续50℃搅拌1小时,降温至10℃搅拌1小时,过滤,收集滤饼,常压55±5℃烘干即得式(I)化合物盐酸盐(0.45g,摩尔收率78%,纯度99.73%)。

实施例10: 式(I)化合物盐酸盐的制备:

式(I)化合物(0.5g,1.98mmol,1eq)中加入乙腈(5ml),升温至55℃搅拌溶清。加入浓盐酸(227mg,2.18mmol,1.1eq),55℃搅拌半小时,有固体析出,继续55℃搅拌1小时,降温至15℃搅拌1小时,过滤,收集滤饼,常压55±5℃烘干即得式(I)化合物盐酸盐(0.43g,摩尔收率74.5%,纯度99.95%)。

实施例11: 式(I)化合物盐酸盐的制备:

式(I)化合物(0.5g,1.98mmol,1eq)中加入乙酸异丙酯(10ml)和无水乙醇(1.5ml),升温至50℃搅拌溶清。加入浓盐酸(227mg,2.18mmol,1.1eq),50℃搅拌半小时,有固体析出,继续50℃搅拌1小时,降温至10℃搅拌1小时,过滤,收集滤饼,常压55±5℃烘干即得式(I)化合物盐酸盐(0.56g,摩尔收率98.7%,纯度99.5%)。

实施例12: 式(I)化合物盐酸盐的制备:

式(I)化合物(0.5g,1.98mmol,1eq)中加入乙酸乙酯(10ml)和无水乙醇(1.5ml),升温至55℃搅拌溶清。加入浓盐酸(227mg,2.18mmol,1.1eq),55℃搅拌半小时,有大量固体析出,继续55℃搅拌1小时,降温至15℃搅拌1小时,过滤,收集滤饼,常压55℃烘干即得式(I)化合物盐酸盐(0.55g,摩尔收率98.2%,纯度99.4%)。

对上述实施例制备得到式(I)化合物的盐按照前述方法进行X射线粉末衍射(XRPD)、吸湿性、溶解度、稳定性测试,结果如下:

X射线粉末衍射(XRPD)测试结果:

实施例1制备所得式(I)化合物盐酸盐为晶体形式,对应于晶型A,其X射线粉末衍射如表2及图1所示。实施例8-12制备的式(I)化合物盐酸盐的XRPD图谱与图1类似。

表 2.式 (I) 化合物盐酸盐的晶型 A 的 XRPD 数据

峰号	衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0 , %)	峰号	衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0 , %)
1	4.38	3.8	12	24.44	52.5
2	8.74	100	13	26.42	42.3
3	14.88	24.3	14	27.29	4.3
4	16.52	19.7	15	28.34	23.3
5	17.53	48.7	16	29.08	18.2
6	17.99	39.7	17	30.14	15.5
7	19.38	62.2	18	30.94	4.4
8	20.17	15.1	19	31.72	2.81
9	20.70	63.6	20	32.46	2.75
10	22.18	31.1	21	33.48	2.67
11	22.68	63.7	22	34.19	2.61

实施例 7 制备的式 (I) 化合物马来酸盐为晶体形式, 对应于晶型 B, 其 X 射线粉末衍射如表 3 及图 2 所示。

表 3.式 (I) 化合物马来酸盐的晶型 B 的 XRPD 数据

峰号	衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0 , %)	峰号	衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0 , %)
1	9.33	4.7	14	25.18	13.2
2	11.07	26	15	26.77	15.4
3	12.06	2.1	16	27.38	4.6
4	14.52	36.5	17	28.01	34.2
5	15.58	10.8	18	28.90	6.9
6	16.70	38.6	19	29.54	6.6
7	17.60	47.3	20	30.06	3.1
8	18.70	11.8	21	31.82	8.2
9	20.12	27.0	22	32.42	2.7
10	20.58	8.1	23	33.80	5.6

11	22.28	100	24	35.74	3.6
12	23.47	11.2	25	36.90	4.1
13	24.10	36.4	26	37.93	2.4

实施例 2 制备的式 (I) 化合物溴化氢盐为晶体形式，对应于晶型 C，其 X 射线粉末衍射如表 4 及图 3 所示。

表 4.式 (I) 化合物溴化氢盐的晶型 C 的 XRPD 数据

峰号	衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0 , %)	峰号	衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0 , %)
1	4.47	39.7	11	24.28	18.9
2	8.88	22.1	12	25.90	8.8
3	13.32	8.9	13	26.78	35.4
4	15.04	5.4	14	27.15	5.5
5	16.58	19.7	15	27.70	7.8
6	17.78	100	16	28.34	15.2
7	19.61	4.1	17	29.56	3.7
8	20.96	43.9	18	30.70	9.1
9	22.27	32.8	19	31.14	14.2
10	22.94	52.6	20	34.00	7.9

吸湿性测试结果：

结果如表 5 所示：

表 5.式 (I) 化合物盐的吸湿性

实施例	1	2	3	4	5	6	7
盐的类型	盐酸盐	溴化氢盐	甲磺酸盐	硫酸盐	磷酸盐	柠檬酸盐	马来酸盐
吸湿增重	1.6%	0.74%	变为液体	6.74%	1.21%	1.26%	0.64%

由于结构特点，实施例 1-7 制备的式 (I) 化合物成盐后都会有一定的吸湿性，通过试验筛选意外的发现，盐酸盐、溴化氢盐、马来酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐相对于其他盐来说，具有更低的吸湿性，更有利于储存和制备成制剂。

溶解度测试结果：

结果如表 6 所示：

表 6.式 (I) 化合物盐的溶解度 (mg/mL)

实施例	1	2	4	5	7	
盐的类型	盐酸盐	溴化氢盐	硫酸盐	磷酸盐	马来酸盐	式 (I) 化合物碱式
溶解度	>100	11	3.5	4	15	几乎不溶

从表 6 的数据可知，式 (I) 化合物成盐后，溶解度显著提高，特别是成盐酸盐、溴化氢盐和马来酸盐后，相较于其他的盐，溶解度的提升幅度更大。溶解度的提高显著的改善了式 (I) 化合物的成药性，解决了因溶解度问题而导致的无法获得稳定制剂的问题。

稳定性测试结果分析：

表 7.式 (I) 化合物盐的稳定性

实施例	盐型	条件/时间	总杂 (%)
1	盐酸盐	0 天	0.13
		60℃/14 天	0.19
		60℃/14 天 (铝箔袋)	0.19
		40℃/75%RH/14 天	0.15
7	马来酸盐	0 天	0.14
		60℃/14 天	0.18
		60℃/14 天 (铝箔袋)	0.20
		40℃/75%RH/14 天	0.17
2	溴化氢盐	0 天	0.35
		60℃/14 天	0.37
		60℃/14 天 (铝箔袋)	0.36
		40℃/75%RH/14 天	0.31
4	硫酸盐	0 天	0.21
		60℃/14 天	0.22
		60℃/14 天 (铝箔袋)	0.24
		40℃/75%RH/14 天	0.44

	碱式	0 天	0.15
		60℃/14 天	0.23
		60℃/14 天（铝箔袋）	0.31
		40℃/75%RH/14 天	0.41

从表 7 长期稳定性数据可知，成盐后，式（I）化合物的稳定性得到的显著的提高，其盐在高温、高湿条件下总杂的增长都显著的低于未成盐的化合物。另外，盐酸盐和马来酸盐的稳定性优于其他盐型。稳定性的提高能显著改善制剂过程和最终制剂产品中 API 的稳定性。

对式（I）化合物不同盐型的制剂进行稳定性测试，制剂稳定性测试方法及结果如下：

表 8. 式（I）化合物不同盐型制剂处方

物料名称	单位剂量（mg）		
	处方 1	处方 2	处方 3
式（I）盐型	1.14 （盐酸盐）	1.39 （硫酸盐）	1.46 （马来酸盐）
EDTA-2Na	1.0	1.0	1.0
预胶化淀粉	97.36	97.11	97.04
硬脂富马酸钠	0.5	0.5	0.5
合计	100	100	100

*注：式（I）化合物不同盐型的用量根据不同盐型的分子量进行了折算，使含有等量的游离碱。处方 1-3 中的盐酸盐、硫酸盐、马来酸盐型分别按照实施例 1、4、7 的方法制备。

表 8 中各处方按以下制备步骤制备式（I）化合物不同盐型的组合物颗粒：

- （1）原辅料准备：所有原辅料按理论用量称量，原料（式 I 化合物的不同盐型）过 60 目筛，辅料（EDTA-2Na 除外）过 20 目筛；
- （2）润湿剂准备：将配方量的 EDTA-2Na 加入适量纯化水中，搅拌至完全溶解；
- （3）湿法制粒：将式（I）化合物的不同盐型和预胶化淀粉加入湿法制粒机中，搅拌下缓缓加入 EDTA-2Na 水溶液制湿颗粒；
- （4）干燥：将湿颗粒加入流化床中干燥至干燥失重小于 7%；
- （5）整粒：将干燥后的颗粒通过 1.5mm 筛网的粉碎整粒机整粒；
- （6）混合：在整粒后的干颗粒中加入硬脂富马酸钠，混合 1min。

制剂稳定性测试试验：将上述制备的制剂处方的样品（双铝包装）放置于 40±2℃/RH75±5.0%试验条件下，于 0 天、1 个月、2 个月和 3 个月分别取样，考察有关物质的变化情况，结果见表 9。

表 9. 式 (I) 化合物不同盐型制剂处方稳定性结果

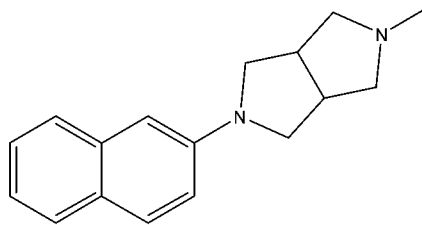
样品	储存时间	有关物质较 0 天增长量 (40±2℃/RH75±5.0%，铝袋包装样品)	
		最大降解杂质 (%)	总杂 (%)
处方 1	1 个月	0.05	0.01
	2 个月	0.07	0.07
	3 个月	0.08	0.14
处方 2	1 个月	0.05	0.04
	2 个月	0.07	0.18
	3 个月	0.08	0.34
处方 3	1 个月	0.03	0.03
	2 个月	0.03	0.05
	3 个月	0.05	0.14

由制剂处方稳定性检测结果可知，式 (I) 化合物的马来酸盐和盐酸盐两种形式的制剂样品加速 3 个月后杂质增长较小。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献都被单独引用作为参考。此外应理解，在阅读本发明的上述内容之后，本领域技术人员可以对本发明做出各种调整或修改，这些等价形式同样落入本申请所附权利要求书所限定的范围之内。

权利要求

1、一种式 (I) 化合物的盐, 所述盐的成盐酸选自马来酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸、甲酸、乙酸、丙酸、丙二酸、草酸、苯甲酸、邻苯二甲酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、1,5-萘二磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、水杨酸、乙酰水杨酸、天门冬氨酸、谷氨酸、乳酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、没食子酸、杏仁酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、丁二酸、山梨酸、三氟乙酸、牛磺酸、高牛磺酸、2-羟基乙磺酸、肉桂酸、粘酸、盐酸、溴化氢、碘化氢、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸,



(I)。

2、根据权利要求 1 所述式 (I) 化合物的盐, 其特征在于, 所述盐的成盐酸选自盐酸、马来酸、硫酸、溴化氢、磷酸、甲磺酸、柠檬酸、富马酸;

优选地, 所述盐的成盐酸选自盐酸、马来酸、溴化氢、磷酸、硫酸; 更优选为盐酸、马来酸。

3、根据权利要求 1 所述式 (I) 化合物的盐, 其中, 所述盐为式 (I) 化合物盐酸盐, 其为晶型 A; 式 (I) 化合物马来酸盐, 其为晶型 B; 或式 (I) 化合物氢溴酸盐, 其为晶型 C;

其中, 所述式 (I) 化合物盐酸盐的晶型 A 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰: 8.74、17.53、17.99、19.38、20.70、22.68、24.44、 $26.42\pm 0.20^\circ$; 优选地, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰: 8.74、14.88、17.53、17.99、19.38、20.70、22.18、22.68、24.44、 $26.42\pm 0.20^\circ$; 更优选地, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰: 4.38、8.74、14.88、16.52、17.53、17.99、19.38、20.17、20.70、22.18、22.68、24.44、26.42、27.29、28.34、29.08、30.14、30.94、31.72、32.46、33.48、 $34.19\pm 0.20^\circ$; 进一步优选地, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱如图 1 所示;

所述式 (I) 化合物马来酸盐的晶型 B 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰: 11.07、14.52、16.70、17.60、20.12、22.28、24.10、 $28.01\pm 0.20^\circ$; 优选地, 所述晶型 B 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰: 11.07、14.52、16.70、17.60、20.12、22.28、24.10、25.18、26.77、 $28.01\pm 0.20^\circ$; 更优选地, 所述晶型 B 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰: 9.33、11.07、12.06、14.52、15.58、16.70、17.60、18.70、20.12、20.58、

22.28、23.47、24.10、25.18、26.77、27.38、28.01、28.90、29.54、30.06、31.82、32.42、33.80、35.74、36.90、37.93±0.20°；进一步优选地，所述晶型 B 的 XRPD 图谱如图 2 所示；

所述式(I)化合物氢溴酸盐的晶型 C 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：4.47、8.88、16.58、17.78、20.96、22.27、22.94、26.78±0.20°；优选地，所述晶型 C 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：4.47、8.88、16.58、17.78、20.96、22.27、22.94、24.28、26.78、28.34±0.20°；更优选地，所述晶型 C 的 XRPD 图谱在下列 2θ 衍射角处具有特征峰：4.47、8.88、13.32、15.04、16.58、17.78、19.61、20.96、22.27、22.94、24.28、25.90、26.78、27.15、27.70、28.34、29.56、30.70、31.14、34.00±0.20°；进一步优选地，所述晶型 C 的 XRPD 图谱如图 3 所示。

4、权利要求 1 至 3 中任一项所述式 (I) 化合物的盐的制备方法，其包括下列步骤：

1) 将式 (I) 化合物溶于溶剂中，升温至 40-60° C，搅拌后溶解得到溶液 A，将成盐酸加入到溶液 A 中，搅拌，固体析出，继续搅拌 0.5-4h；

2) 将步骤 1) 中的混合物降温至 0-30°C，继续搅拌 0.5-4h；

3) 过滤，滤饼在常压、30-60°C 下烘干，即得式 (I) 化合物盐。

5、根据权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于，步骤 1) 中，所述溶剂选自丙酮、醇类溶剂、乙腈、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、甲苯或其组合；优选地，所述溶剂选自丙酮、无水乙醇、异丙醇、甲醇、乙腈、乙酸异丙酯、乙酸乙酯或其组合。

6、根据权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于，步骤 1) 中，所述式 (I) 化合物与所述溶剂的用量比为 1 g:2~25 mL，优选 1 g:3~15mL；

和/或，步骤 1) 中，所述式 (I) 化合物与所述酸的摩尔比为 1:0.9~1.2。

7、根据权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于，步骤 1) 中，所述继续搅拌的时间为 0.5~2 小时；

和/或，步骤 2) 中，所述继续搅拌的时间为 0.5~2 小时。

8、一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1 至 3 中任一项所述式 (I) 化合物的盐；和任选的药理学上可接受的辅料。

9、根据权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为口服制剂或非口服制剂；

优选地，所述口服制剂选自片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂和糖浆剂；所述非口服制剂选自注射剂、粉针剂、喷剂和栓剂。

10、权利要求 1 至 3 中任一项所述式 (I) 化合物的盐或权利要求 8 所述药物组合物在制备用于治疗 and/或缓解抑郁症的药物中的用途。

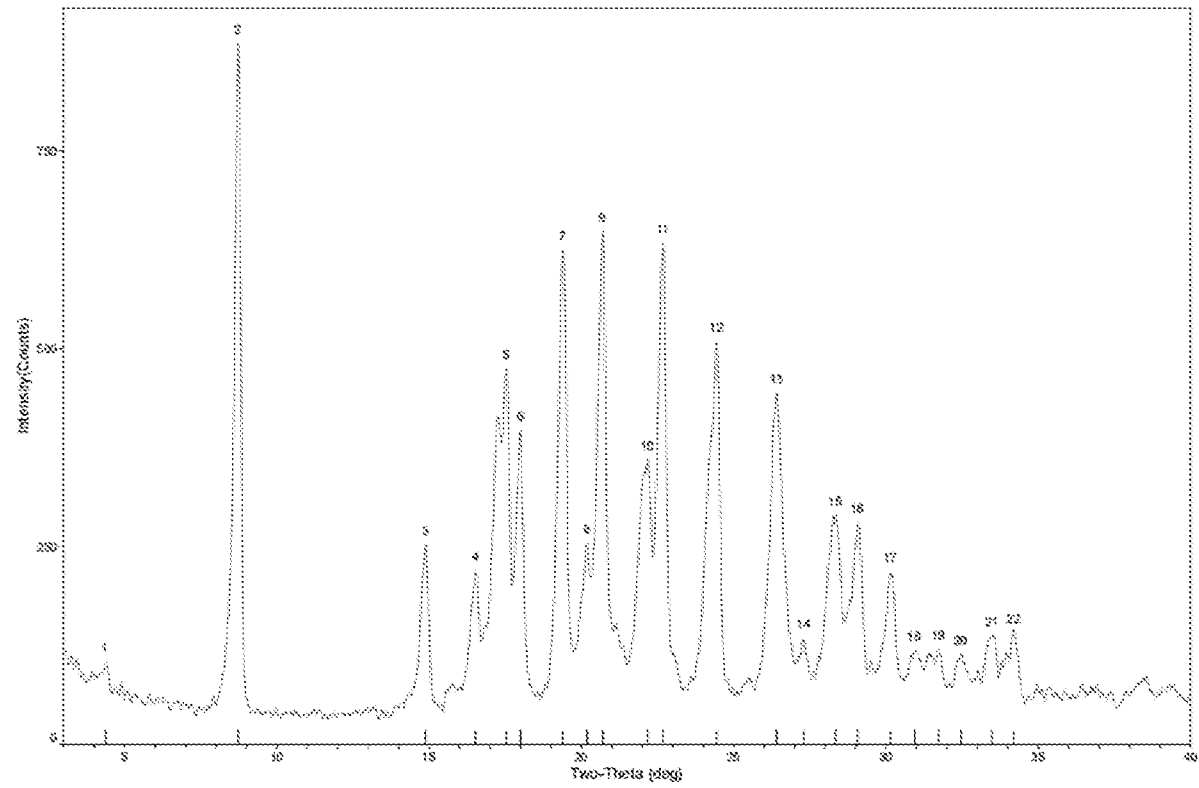


图 1

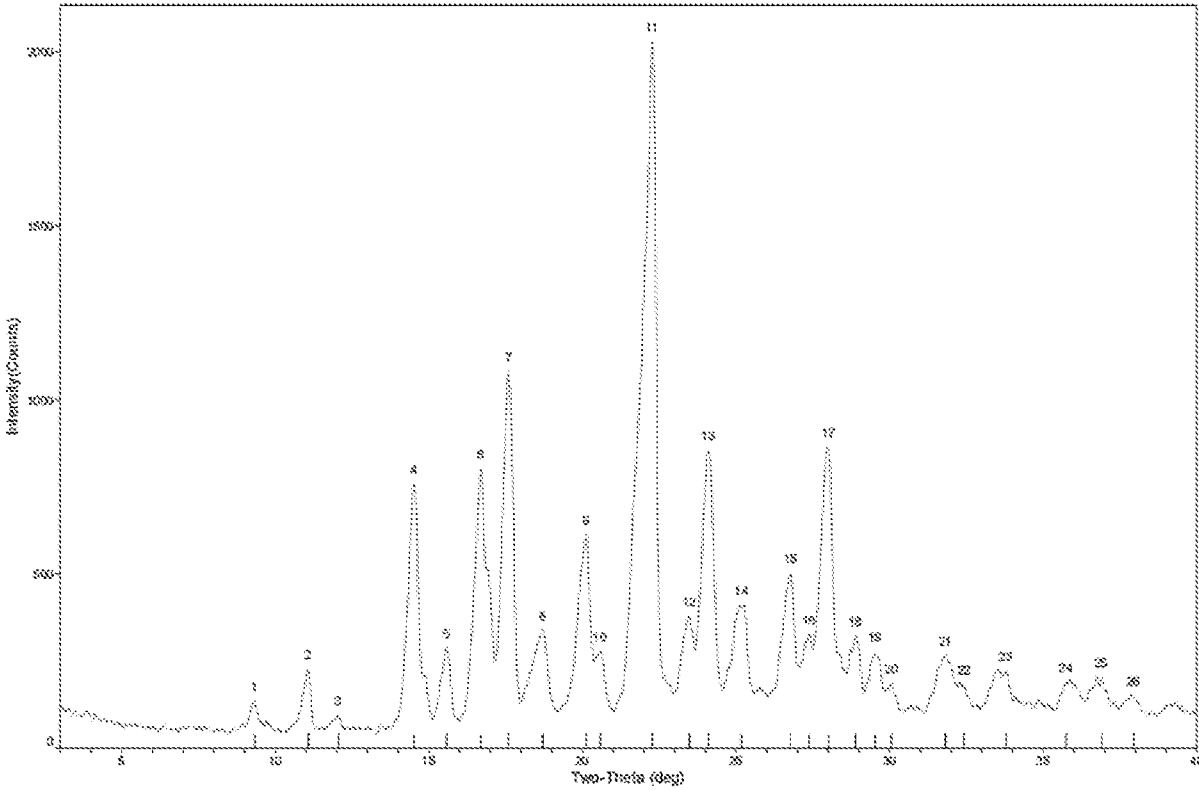


图 2

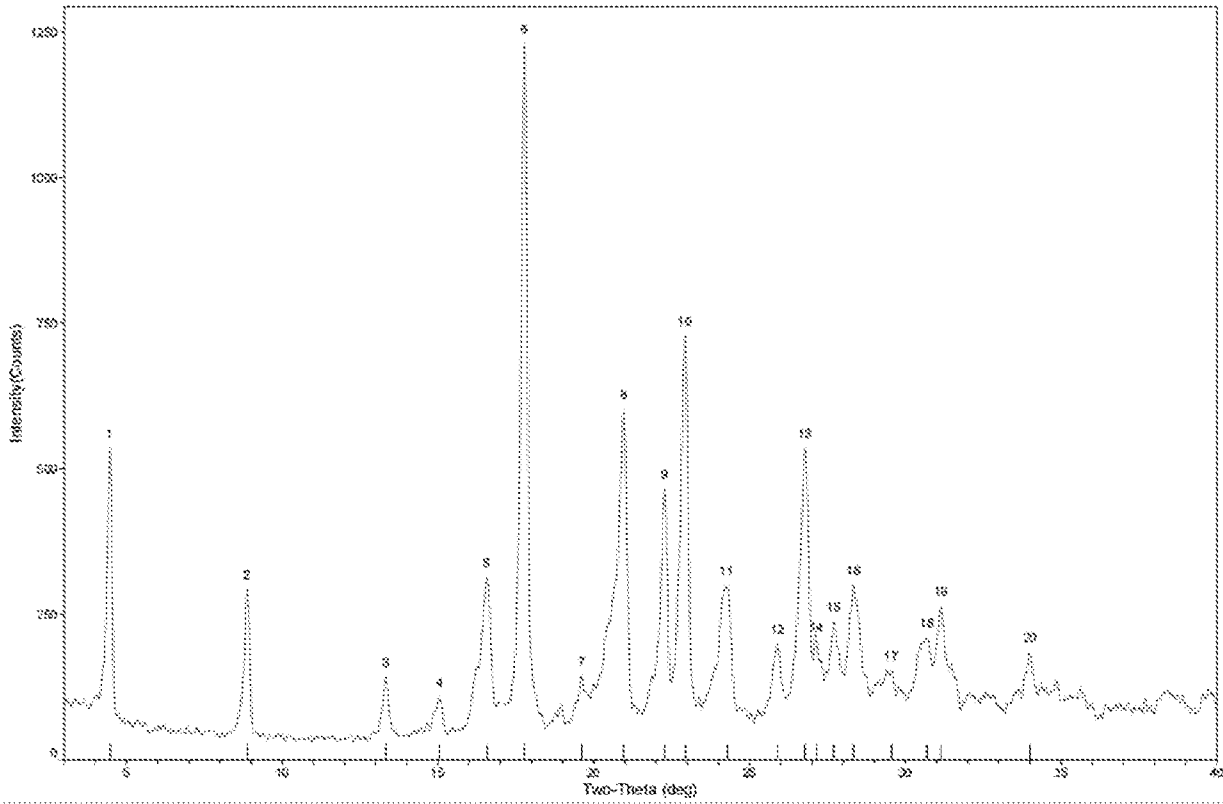


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/072942

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D487/04(2006.01)i; A61P25/24(2006.01)i; A61K31/407(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) IPC:C07D,A61P,A61K 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) CNTXT, ENTXTC, DWPI, CNKI, STN(REG, CAPLUS): 吡咯, 并环, 萘, 抑郁, 盐, 晶体, 晶型, 重结晶, 盐酸, 马来酸, 氢溴酸, 溴化氢, pyrrole, fused, paracyclic, ring, naphthalene, depression, salt, crystal?, recrystal?, hydrochloric acid, maleic acid, hydrobromic acid, hydrogen bromide, 2562381-62-6		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 112010859 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.) 01 December 2020 (2020-12-01) description, paragraphs 0001, 0034-0035, and 0096-0104, and embodiments 2 and 24-26	1-10
A	CN 101687866 A (ABBOTT GMBH. & CO. KG et al.) 31 March 2010 (2010-03-31) entire document	1-10
A	CN 1520414 A (NEUROSEARCH A/S) 11 August 2004 (2004-08-11) entire document	1-10
A	US 5908844 A (BASF AG) 01 June 1999 (1999-06-01) entire document	1-10
A	WO 0144243 A2 (NEUROSEARCH AS et al.) 21 June 2001 (2001-06-21) entire document	1-10
A	WO 2019076358 A1 (JS INNOPHARM (SHANGHAI) LTD.) 25 April 2019 (2019-04-25) entire document	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 “D” document cited by the applicant in the international application “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 22 April 2024		Date of mailing of the international search report 24 April 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/072942

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112010859	A	01 December 2020	JP	2022535037	A	04 August 2022
				JP	7390401	B2	01 December 2023
				WO	2020239073	A1	03 December 2020
				EP	3978497	A1	06 April 2022
				EP	3978497	A4	13 July 2022
				US	2022227773	A1	21 July 2022
CN	101687866	A	31 March 2010	CA	2691529	A1	12 February 2009
				CA	2691529	C	05 January 2016
				KR	20100039300	A	15 April 2010
				AU	2008285652	A1	12 February 2009
				AU	2008285652	B2	05 September 2013
				US	2013005703	A1	03 January 2013
				US	8440694	B2	14 May 2013
				CO	6251268	A2	21 February 2011
				UA	99626	C2	10 September 2012
				GT	200900333	A	14 October 2015
				US	2010292271	A1	18 November 2010
				US	8293913	B2	23 October 2012
				IL	202706	A0	30 June 2010
				IL	202706	A	31 August 2014
				RU	2010108282	A	20 September 2011
				RU	2483068	C2	27 May 2013
				ZA	200909075	B	27 March 2013
				WO	2009019286	A1	12 February 2009
				ES	2574154	T3	15 June 2016
				HK	1143588	A1	07 January 2011
				EP	2185555	A1	19 May 2010
				EP	2185555	B1	16 March 2016
				NZ	581986	A	24 February 2012
				JP	2010535739	A	25 November 2010
				JP	5501230	B2	21 May 2014
				ECSP	099831	A	29 January 2010
				CR	11187	A	27 May 2010
				DOP	2009000291	A	31 January 2010
				BRPI	0812853	A2	23 December 2014
				TW	200914453	A	01 April 2009
				TWI	478919	B	01 April 2015
				MX	2009013956	A	30 April 2010
CN	1520414	A	11 August 2004	JP	2004532899	A	28 October 2004
				AU	2002320958	B2	28 February 2008
				ATE	341548	T1	15 October 2006
				DK	1406900	T3	29 January 2007
				CA	2448913	A1	16 January 2003
				US	2004180877	A1	16 September 2004
				US	7314870	B2	01 January 2008
				HK	1068628	A1	29 April 2005
				DE	60215172	D1	16 November 2006
				DE	60215172	T2	30 August 2007
				WO	03004493	A1	16 January 2003
				WO	03004493	A8	10 April 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/072942

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
						NZ 529880 A		30 September 2005	
						EP 1406900 A1		14 April 2004	
						EP 1406900 B1		04 October 2006	
						MXPA 04000012 A		21 May 2004	

US	5908844	A	01 June 1999	US	6096755	A		01 August 2000	
				AU	8105494	A		29 May 1995	
				AU	681204	B2		21 August 1997	
				CA	2175683	A1		18 May 1995	
				DE	4338396	A1		11 May 1995	
				WO	9513279	A1		18 May 1995	
				BR	9408029	A		17 December 1996	
				FI	961977	A0		09 May 1996	
				HU	9601245	D0		29 July 1996	
				HUT	74691	A		28 January 1997	
				JPH	09505283	A		27 May 1997	
				IL	111375	A0		29 December 1994	
				IL	111375	A		10 June 1997	
				EP	0728136	A1		28 August 1996	

WO	0144243	A2	21 June 2001	WO	0144243	A3		31 October 2002	
				CA	2389553	A1		21 June 2001	
				CA	2389553	C		22 June 2010	
				US	2003004153	A1		02 January 2003	
				US	6815438	B2		09 November 2004	
				ATE	289607	T1		15 March 2005	
				EP	1274710	A2		15 January 2003	
				EP	1274710	B1		23 February 2005	
				DE	60018312	D1		31 March 2005	
				DE	60018312	T2		18 August 2005	
				MXPA	02005884	A		23 October 2002	
				AU	1996301	A		25 June 2001	
				JP	2003516988	A		20 May 2003	

WO	2019076358	A1	25 April 2019	US	2020339533	A1		29 October 2020	
				US	11548868	B2		10 January 2023	
				JP	2020537692	A		24 December 2020	
				JP	7301390	B2		03 July 2023	
				AU	2018351559	A1		14 May 2020	
				AU	2018351559	B2		16 November 2023	
				CA	3079478	A1		25 April 2019	
				EP	3697791	A1		26 August 2020	
				EP	3697791	A4		16 June 2021	
				KR	20200074971	A		25 June 2020	

A. 主题的分类

C07D487/04(2006.01)i; A61P25/24(2006.01)i; A61K31/407(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)

IPC:C07D,A61P,A61K

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))

CNTEXT,ENTXTC,DWPI,CNKI,STN(REG,CAPLUS):吡咯,并环,萘,抑郁,盐,晶体,晶型,重结晶,盐酸,马来酸,氢溴酸,溴化氢,pyrrole,fused,paracyclic,ring,naphthalene, depression,salt,crystal?,recrystal?,hydrochloric acid,maleic acid,hydrobromic acid, hydrogen bromide, 2562381-62-6

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
X	CN 112010859 A (中国科学院上海药物研究所 等) 2020年12月1日 (2020 - 12 - 01) 说明书第0001、0034-0035、0096-0104段, 实施例2和24-26	1-10
A	CN 101687866 A (艾博特股份有限两合公司 等) 2010年3月31日 (2010 - 03 - 31) 全文	1-10
A	CN 1520414 A (神经研究公司) 2004年8月11日 (2004 - 08 - 11) 全文	1-10
A	US 5908844 A (BASF AG) 1999年6月1日 (1999 - 06 - 01) 全文	1-10
A	WO 0144243 A2 (NEUROSEARCH AS 等) 2001年6月21日 (2001 - 06 - 21) 全文	1-10
A	WO 2019076358 A1 (JS INNOPHARM SHANGHAI LTD) 2019年4月25日 (2019 - 04 - 25) 全文	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

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“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

2024年4月22日

国际检索报告邮寄日期

2024年4月24日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

陈蔚

电话号码 (+86) 010-62084576

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/072942

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)
CN	112010859	A	2020年12月1日	JP	2022535037	A	2022年8月4日
				JP	7390401	B2	2023年12月1日
				WO	2020239073	A1	2020年12月3日
				EP	3978497	A1	2022年4月6日
				EP	3978497	A4	2022年7月13日
				US	2022227773	A1	2022年7月21日
CN	101687866	A	2010年3月31日	CA	2691529	A1	2009年2月12日
				CA	2691529	C	2016年1月5日
				KR	20100039300	A	2010年4月15日
				AU	2008285652	A1	2009年2月12日
				AU	2008285652	B2	2013年9月5日
				US	2013005703	A1	2013年1月3日
				US	8440694	B2	2013年5月14日
				CO	6251268	A2	2011年2月21日
				UA	99626	C2	2012年9月10日
				GT	200900333	A	2015年10月14日
				US	2010292271	A1	2010年11月18日
				US	8293913	B2	2012年10月23日
				IL	202706	A0	2010年6月30日
				IL	202706	A	2014年8月31日
				RU	2010108282	A	2011年9月20日
				RU	2483068	C2	2013年5月27日
				ZA	200909075	B	2013年3月27日
				WO	2009019286	A1	2009年2月12日
				ES	2574154	T3	2016年6月15日
				HK	1143588	A1	2011年1月7日
				EP	2185555	A1	2010年5月19日
				EP	2185555	B1	2016年3月16日
				NZ	581986	A	2012年2月24日
				JP	2010535739	A	2010年11月25日
				JP	5501230	B2	2014年5月21日
				ECSP	099831	A	2010年1月29日
				CR	11187	A	2010年5月27日
				DOP	2009000291	A	2010年1月31日
				BR-PI	0812853	A2	2014年12月23日
				TW	200914453	A	2009年4月1日
				TWI	478919	B	2015年4月1日
				MX	2009013956	A	2010年4月30日
CN	1520414	A	2004年8月11日	JP	2004532899	A	2004年10月28日
				AU	2002320958	B2	2008年2月28日
				ATE	341548	T1	2006年10月15日
				DK	1406900	T3	2007年1月29日
				CA	2448913	A1	2003年1月16日
				US	2004180877	A1	2004年9月16日
				US	7314870	B2	2008年1月1日
				HK	1068628	A1	2005年4月29日
				DE	60215172	D1	2006年11月16日
				DE	60215172	T2	2007年8月30日
				WO	03004493	A1	2003年1月16日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/072942

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 03004493 A8	2003年4月10日
						NZ 529880 A	2005年9月30日
						EP 1406900 A1	2004年4月14日
						EP 1406900 B1	2006年10月4日
						MXPA 04000012 A	2004年5月21日
US	5908844	A	1999年6月1日			US 6096755 A	2000年8月1日
						AU 8105494 A	1995年5月29日
						AU 681204 B2	1997年8月21日
						CA 2175683 A1	1995年5月18日
						DE 4338396 A1	1995年5月11日
						WO 9513279 A1	1995年5月18日
						BR 9408029 A	1996年12月17日
						FI 961977 A0	1996年5月9日
						HU 9601245 D0	1996年7月29日
						HUT 74691 A	1997年1月28日
						JPH 09505283 A	1997年5月27日
						IL 111375 A0	1994年12月29日
						IL 111375 A	1997年6月10日
						EP 0728136 A1	1996年8月28日
WO	0144243	A2	2001年6月21日			WO 0144243 A3	2002年10月31日
						CA 2389553 A1	2001年6月21日
						CA 2389553 C	2010年6月22日
						US 2003004153 A1	2003年1月2日
						US 6815438 B2	2004年11月9日
						ATE 289607 T1	2005年3月15日
						EP 1274710 A2	2003年1月15日
						EP 1274710 B1	2005年2月23日
						DE 60018312 D1	2005年3月31日
						DE 60018312 T2	2005年8月18日
						MXPA 02005884 A	2002年10月23日
						AU 1996301 A	2001年6月25日
WO	2019076358	A1	2019年4月25日			JP 2003516988 A	2003年5月20日
						US 2020339533 A1	2020年10月29日
						US 11548868 B2	2023年1月10日
						JP 2020537692 A	2020年12月24日
						JP 7301390 B2	2023年7月3日
						AU 2018351559 A1	2020年5月14日
						AU 2018351559 B2	2023年11月16日
						CA 3079478 A1	2019年4月25日
						EP 3697791 A1	2020年8月26日
						EP 3697791 A4	2021年6月16日
						KR 20200074971 A	2020年6月25日