



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120282964 A

(43) 申请公布日 2025. 07. 08

(21) 申请号 202380074728.6

冯子晋 梁小小 万泽红

(22) 申请日 2023.10.25

(51) Int. Cl.

(66) 本国优先权数据

202211326971.6 2022.10.26 CN

C07D 471/16 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.06.06

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/126353 2023.10.25

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/088285 ZH 2024.05.02

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

(71) 申请人 上海枢境生物科技有限公司

地址 201208 上海市浦东新区自由贸易试

验区临港新片区正博路356号12幢

申请人 江苏恩华药业股份有限公司

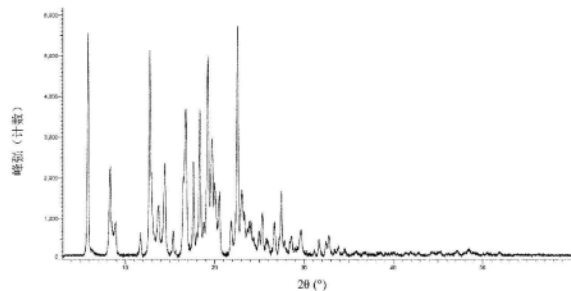
(72) 发明人 王瑾 周炳城 胡志京 孔芒芒

(54) 发明名称

一种杂环取代的稠合  $\gamma$ -咪啉类衍生物的甲磺酸盐、晶型及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及一种杂环取代的稠合  $\gamma$ -咪啉类衍生物的甲磺酸盐、晶型及其制备方法和应用。特别地,本发明涉及化合物(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹啉-2(3H)-酮的甲磺酸盐、晶型及其制备方法和应用和含有治疗有效量的该化合物的甲磺酸盐、晶型的药物组合物,及其在制备预防和/或治疗神经精神类疾病药物中的用途。



(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5月2日 (02.05.2024)



(10) 国际公布号  
**WO 2024/088285 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/16 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)  
A61P 25/14 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)

新区自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。江苏恩华药业股份有限公司(JIANGSU NHWA PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市经济技术开发区杨山路18号, Jiangsu 221000 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/126353

(22) 国际申请日: 2023年10月25日 (25.10.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

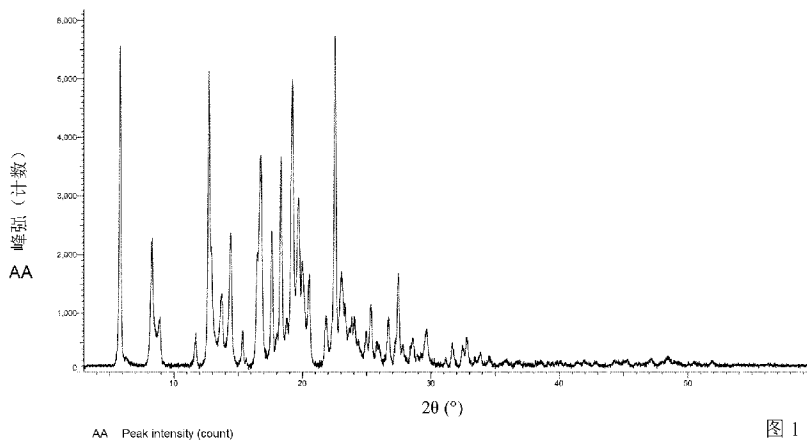
(30) 优先权:  
202211326971.6 2022年10月26日 (26.10.2022) CN

(71) 申请人: 上海枢境生物科技有限公司(SHUIJING BIOPHARMA CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市浦东

(72) 发明人: 王瑾 (WANG, Jin); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。周炳城 (ZHOU, Bingcheng); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。胡志京 (HU, Zhijing); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。孔芒芒 (KONG, Mangmang); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。冯子晋 (FENG, Zijin); 中国上海

(54) Title: MESYLATE OF HETEROCYCLIC SUBSTITUTED FUSED  $\gamma$ -CARBOLINE DERIVATIVE, CRYSTAL FORM AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种杂环取代的稠合 $\gamma$ -吡啶类衍生物的甲磺酸盐、晶型及其制备方法和应用



(57) Abstract: The present invention relates to a mesylate of a heterocyclic substituted fused  $\gamma$ -carboline derivative, a crystal form and a preparation method therefor and a use thereof. In particular, the present invention relates to a mesylate of compound (6bR, 10aS)-8-(4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl)-3,6b-dimethyl-6b,7,8,9,10,10a-hexahydro-1H-pyridine[3',4':4,5]pyrrole[1,2,3-de]quinoxaline-2(3H)-ketone, a crystal form and a preparation method therefor and a use thereof, a pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of the mesylate of the compound and the crystal form, and a use thereof in the preparation of drugs for preventing and/or treating neuropsychiatric diseases.

(57) 摘要: 本发明涉及一种杂环取代的稠合 $\gamma$ -吡啶类衍生物的甲磺酸盐、晶型及其制备方法和应用。特别地, 本发明涉及化合物(6bR, 10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹啶-2(3H)-酮的甲磺酸盐、晶型及其制备方法和应用和含有治疗有效量的该化合物的甲磺酸盐、晶型的药物组合物, 及其在制备预防和/或治疗神经精神类疾病药物中的用途。

市浦东新区自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。梁小小(LIANG, Xiaoxiao); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (CN)。万泽红(WAN, Zehong); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区临港新片区正博路356号12幢, Shanghai 201208 (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))。

一种杂环取代的稠合  $\gamma$ -咪啉类衍生物的甲磺酸盐、晶型及其制备方法和应用

本申请要求申请日为 2022 年 10 月 26 日的中国专利申请 2022113269716 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

### 技术领域

本发明属于药物合成技术领域，特别涉及一种杂环取代的稠合  $\gamma$ -咪啉类衍生物的甲磺酸盐、晶型及其制备方法和应用。

### 背景技术

精神分裂症是以认知力和情感深度分裂为特征的一种疾病，表现为最基本的人类行为受到影响，例如语言、思想、知觉和自我感知等。该疾病的症状所包含的范围较广，最常见的为精神方面的障碍，比如产生幻觉、妄想症和错觉等。

全球范围内约有 1% 的人患精神分裂症，而在所有接受治疗的患者中只有 5% 最终能够得以完全康复。此外，由于精神分裂症通常会引发合并症，例如焦虑障碍、抑郁或精神性药物滥用等。

传统上习惯把通过阻断多巴胺 D2 受体发挥药理作用的抗精神病药物称为第一代抗精神病药物，即“典型”抗精神病药物（如氟哌啶醇），它们治疗精神分裂症阳性症状有突破性，但未能治疗阴性症状和认知障碍。典型抗精神病药物一般有严重的 EPS 副作用，并且对三分之一的精神分裂症病人无效。

20 世纪 60 年代以后，又陆续开发了一系列新一代抗精神病药，包括齐拉西酮 (Ziprasidone)、利培酮 (Risperidone) 等，被称为第二代抗精神病药物，即新型抗精神病药，虽然它们各自的药理作用不完全一致，但却具有共同的药理特征，即对 5-羟色胺 (5-HT) 受体 (5-HT<sub>1A</sub>、2A、2c) 和去甲肾上腺素 (NA) 受体 ( $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ ) 的亲和力远比对 D2 受体的要高，导致 D2/5-HT<sub>2A</sub> 的比值较高。其临床效果与第一代抗精神病药物相比有更多优势，不但对阳性症状与传统抗精神病药同样有效，而且对阴性症状、认知缺陷症状有效，作用谱更广，但是这些药物有 QT 间隙延长，高泌乳素血症和体重增加等不良反应。因此寻找能对精神分裂症阳性、阴性症状和认知障碍有效，而且副作用小的药物是现在研究的热点。

5-羟色胺系统在调节前额叶皮层 (PFC) 的功能中起着重要作用，包括情绪控制，认知行为和工作记忆。PFC 的锥体神经元和 GABA 中间神经元包含了几个具有特别高密度的 5-羟色胺受体亚型 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>2A</sub>。最近得到证明 PFC 和 NMDA 受体通道是 5-HT<sub>1A</sub> 的目标，这两个受体调节大脑皮层兴奋性神经元，从而影响认知功能。实际上，各种临床前数据表明 5-HT<sub>1A</sub> 可能是抗精神病药发展药物的新目标。非典型抗精神药物 (如 olanzapine, aripiprazole 等) 对 5-HT<sub>1A</sub> 的高亲和力及其低的 EPS 副作用均说明 5-羟色胺系统在调节的前额叶皮层 (PFC) 的功能中起着重要作用，包括情绪控制、认知行为和工作记忆。PFC 的锥体神经元和 GABA 中间神经元包含了几个具有特别高密度 5-羟色胺受体亚型 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>2A</sub>。最近研究表明 5-HT<sub>1A</sub> 激动剂与非典型抗精神病药物治疗相关，能改善阴性症状和认知障碍。在应用非典型抗精神病药物氯氮平治疗精神分裂症中，人们发现 5-HT<sub>2A</sub> 在其中起着很重要的作用，涉及到感知、情绪调节以及运动控制的各个方面。阻断 5-HT<sub>2A</sub> 受体

可使多巴胺的释放正常化，而起到抗精神病作用。另外，5-HT<sub>2C</sub>受体与体重增加密切相关。

D3受体在脑内的分布情况主要选择性分布于边缘系统，脑内有两条主要DA神经通路，一条是黑质纹状体通路调控运动功能，另一条是中脑腹侧被盖区伏隔核前额叶皮层DA通路与学习认知和情感活动密切相关，其功能异常将导致精神分裂症，该DA通路也是脑内奖赏效应(reward effects)的主要通路，D3R在两条DA神经通路中都有分布，并和其他DA受体亚型间存在着复杂相互作用，可能作为抗精神病药物治疗的一个目标，选择性D3受体的拮抗作用能减少精神分裂症的消极和认知症状，此外能阻止锥体外系副作用，包括迟发性运动障碍，帕金森病。因此，寻找一个多受体结合副作用小的抗精神分裂症药物对临床治疗具有重要意义。

国际专利申请 PCT/CN2021/122546 中公开了一种作用于 5-HT<sub>2A</sub> 和 D<sub>2</sub> 受体的拮抗剂，其化学名称为(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹喔啉-2(3H)-酮，对 5-HT<sub>2A</sub> 受体和 D<sub>2</sub> (D<sub>2L</sub>、D<sub>2S</sub>) 受体均具有良好的拮抗活性，且具有较高的 D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> 比值，即良好的选择性，具有良好的药代动力学性质，且具有良好的体内药效作用，能够有效治疗和改善精神分裂症。

药物活性成分的不同盐和固体形式可能具有不同的性质。不同盐和固体形式在外观、溶解度、熔点、吸湿性、稳定性、药代动力学等方面可能会有显著不同，也会对药物的稳定性、生物利用度及疗效等方面产生不同的影响。因此，在药物研发中，应全面考虑药物的盐型和/或固体形式问题。

发明人在对该化合物进行研究时发现，该化合物游离碱以油状物存在，在水中溶解性不佳，生物利用度低，不是临床用药的优选形式，故有必要进一步对该化合物的酸式盐及其晶型进行全面的筛选和研究。

## 发明内容

国际专利申请 PCT/CN2021/122546 中涉及的所有内容均以引证的方式添加到本发明中。

本发明所要解决的技术问题是提供一种杂环取代的稠合  $\gamma$ -咪啉类衍生物的甲磺酸盐、晶型及其制备方法和应用。

本发明的目的在于提供一种化合物(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹喔啉-2(3H)-酮的酸式盐。

在本发明优选的实施方案中，所述酸式盐为甲磺酸盐。

在本发明优选的实施方式中，所述酸式盐中酸的个数为 0.5-2，优选为 0.8-1.2，优选为 1。

在本发明进一步优选的实施方案中，所述酸式盐为晶型。

在本发明进一步优选的实施方案中，化合物(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹喔啉-2(3H)-酮的酸式盐为甲磺酸盐晶型I，酸的个数为 1，其 X 射线粉末衍射图谱包含位于  $2\theta$  为  $5.83\pm 0.2^\circ$ 、 $12.75\pm 0.2^\circ$ 、 $22.56\pm 0.2^\circ$  处的衍射峰；

优选的，包含位于  $2\theta$  为  $5.83\pm 0.2^\circ$ 、 $12.75\pm 0.2^\circ$ 、 $18.34\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 、 $22.56\pm 0.2^\circ$  处的衍射峰；

更优选的，包含位于  $2\theta$  为  $5.83\pm 0.2^\circ$ 、 $8.29\pm 0.2^\circ$ 、 $12.75\pm 0.2^\circ$ 、 $14.43\pm 0.2^\circ$ 、 $16.76\pm 0.2^\circ$ 、 $17.64\pm 0.2^\circ$ 、 $18.34\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 、 $19.71\pm 0.2^\circ$ 、 $22.56\pm 0.2^\circ$  处的衍射峰；

进一步优选的，包含位于  $2\theta$  为  $5.83\pm 0.2^\circ$ 、 $8.29\pm 0.2^\circ$ 、 $8.86\pm 0.2^\circ$ 、 $11.71\pm 0.2^\circ$ 、 $12.75\pm 0.2^\circ$ 、 $13.73\pm 0.2^\circ$ 、 $14.43\pm 0.2^\circ$ 、 $15.35\pm 0.2^\circ$ 、 $16.51\pm 0.2^\circ$ 、 $16.76\pm 0.2^\circ$ 、 $17.64\pm 0.2^\circ$ 、 $18.00\pm 0.2^\circ$ 、 $18.34\pm 0.2^\circ$ 、 $18.81\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 、 $19.71\pm 0.2^\circ$ 、 $19.98\pm 0.2^\circ$ 、 $20.53\pm 0.2^\circ$ 、 $21.85\pm 0.2^\circ$ 、 $22.56\pm 0.2^\circ$ 、 $23.05\pm 0.2^\circ$ 、 $23.29\pm 0.2^\circ$ 、 $23.82\pm 0.2^\circ$ 、 $24.06\pm 0.2^\circ$ 、 $24.99\pm 0.2^\circ$ 、 $25.32\pm 0.2^\circ$ 、 $26.70\pm 0.2^\circ$ 、 $27.47\pm 0.2^\circ$ 、 $29.67\pm 0.2^\circ$ 、 $32.79\pm 0.2^\circ$  处的衍射峰；

更进一步优选的，使用 Cu-K $\alpha$  辐射，以  $2\theta$  角和晶面间距  $d$  值表示的 X-射线衍射峰如表 1 所示。

表 1 化合物的甲磺酸盐晶型I的 XRPD 射线衍射数据

序号	$2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ )	$d$ 值	相对强度	序号	$2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ )	$d$ 值	相对强度
1	5.83	15.144	93.4%	26	24.06	3.695	14.1%
2	6.31	14.001	2.4%	27	24.35	3.652	7.5%
3	8.29	10.653	36.9%	28	24.99	3.561	9.5%
4	8.86	9.970	13.2%	29	25.32	3.514	18.1%
5	11.71	7.552	9.2%	30	25.83	3.446	5.4%
6	12.75	6.939	85.4%	31	26.70	3.336	14.5%
7	13.73	6.446	21.3%	32	27.47	3.245	27.3%
8	14.43	6.133	38.8%	33	27.82	3.205	6.5%
9	15.35	5.769	10.6%	34	28.60	3.119	8.4%
10	15.64	5.662	2.0%	35	29.67	3.009	10.6%
11	16.51	5.367	33.1%	36	31.17	2.868	2.0%
12	16.76	5.287	62.3%	37	31.67	2.823	6.7%
13	17.64	5.023	41.2%	38	32.50	2.753	5.5%
14	18.00	4.924	9.4%	39	32.79	2.729	8.6%
15	18.34	4.833	62.4%	40	33.45	2.676	2.1%
16	18.81	4.715	12.9%	41	33.86	2.645	3.8%
17	19.24	4.611	84.6%	42	34.56	2.594	3.0%
18	19.71	4.501	49.4%	43	40.11	2.246	1.4%
19	19.98	4.440	31.8%	44	41.95	2.152	1.3%
20	20.53	4.323	26.5%	45	42.83	2.110	1.3%
21	21.85	4.064	14.9%	46	45.25	2.002	1.6%
22	22.56	3.939	100.0%	47	47.11	1.927	2.3%
23	23.05	3.855	25.8%	48	48.47	1.877	1.8%
24	23.29	3.816	17.2%	49	50.49	1.806	1.0%
25	23.82	3.732	14.4%	50	51.88	1.761	1.4%

更进一步优选的，化合物(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹喔啉-2(3H)-酮的甲磺酸盐晶型I的X-射线粉末衍射图谱基本如图1所示；其DSC图谱基本如图2所示；其TGA图谱基本如图3所示。

在本发明进一步优选的实施例中，上述酸式盐为无水物。

另一方面，本发明还涉及一种制备化合物(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹喔啉-2(3H)-酮酸式盐的方法，具体包括如下步骤：

(1) 称取适量的化合物(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹喔啉-2(3H)-酮游离碱，用溶剂1溶解；

(2) 称取适量的甲磺酸，任选地，用溶剂2溶解；所述甲磺酸的量为0.5-2.0当量，优选0.5-1.0当量；

(3) 将上述两者混合，搅拌析晶，抽滤，真空干燥得到目标产物；

其中：

所述的溶剂1和溶剂2各自独立地选自水、甲醇、乙醇、乙二醇、丙二醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、冰醋酸、丙酮、丁酮、3-戊酮、正己烷、环己烷、正庚烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、石油醚、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二氧六环、苯或甲苯；上述溶剂1和溶剂2使用时需互溶。

本发明进一步涉及一种药物组合物，其包含治疗有效剂量的任一所示的化合物的酸式盐或其组合，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明进一步涉及任一所示的化合物的酸式盐，或其药物组合物在制备涉及或调节5-羟色胺受体、5-羟色胺转运蛋白和/或多巴胺受体的药物中的用途；优选在制备涉及或调节5-HT<sub>2A</sub>受体、5-羟色胺转运蛋白、多巴胺D<sub>1</sub>受体和/或多巴胺D<sub>2</sub>受体的药物中的用途，更优选在制备涉及或调节5-HT<sub>2A</sub>受体和/或多巴胺D<sub>2</sub>受体的药物中的用途。

本发明进一步涉及任一所示的化合物的酸式盐，或其药物组合物在制备治疗神经精神类疾病的药物中的用途。

在本发明进一步优选的实施例中，所述神经精神类疾病选自抑郁症、焦虑症、痴呆症、精神分裂症、睡眠障碍、运动障碍、痴呆症患者的行为障碍、帕金森病、阿尔茨海默病、偏头痛、多动症、强迫症、社交恐惧症、神经退行性疾病、双相情感障碍、创伤后应激综合征、成瘾性疾病、戒断综合征或注意力缺陷中的一种或多种，优选抑郁症、焦虑症、痴呆症、精神分裂症、睡眠障碍、运动障碍、痴呆症患者的行为障碍、神经退行性疾病或双相情感障碍中的任意一种或多种；所述的抑郁症例如重度抑郁症，所述的多动症例如注意力缺陷多动症。

### 发明的详细说明

“X选自A、B或C”、“X选自A、B和C”、“X为A、B或C”、“X为A、B和C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示X可以是A、B、C中的任意一种或几种。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选（的）被烷基取代的环烷基”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括环烷基被烷基取代的情形和环烷基不被烷基取代的情形。

“药物组合物”指含有一种或多种本发明所述的化合物或其生理学上/药学上可接受的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学上/药学上可接受的载体或赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“药学上可接受的盐”指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

本文所用的“多晶型”或“多晶型物”是指具有相同化学组成，但构成该晶体的分子、原子和或离子的不同空间排列的晶型。尽管多晶型物具有相同的化学组成，但它们的堆积和几何排列不同，并可能表现出不同的物理性质，如熔点、形状、颜色、密度、硬度、可形变性、稳定性、溶解度、溶出速率和类似性质。根据它们的温度-稳定性关系，两种固相之间的相对稳定性调换。这种化合物以不同晶格结构存在的现象被称作药物多晶型现象。

本发明公开或要求保护的晶体结构对等的晶体结构可能根据试验条件、纯度、设备和本领域技术人员已知的其他常用变量在合理误差范围内表现出类似但不完全相同的分析特性。相应地，本领域技术人员显而易见的是，可以在不背离本发明的范围和精神的情况下在本发明内做出各种修改和变动。在考虑本文公开的本发明的说明书和实践的基础上，本发明的其它实施方案是本领域技术人员显而易见的。申请人期望该说明书和实施例被视为示例性的，而非限制其范围。

“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， $\lambda$  为X射线的波长， $\lambda=1.54056\text{\AA}$ ，衍射的级数  $n$  为任何正整数，一般取一级衍射峰， $n=1$ )，所述的“ $2\theta$  或  $2\theta$  角度”是指衍射角， $\theta$  为布拉格角，单位为°或度。当X射线以掠角  $\theta$  (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。

本领域普通技术人员公知，XRPD可能会因检测方法、条件和仪器的原因产生一定的位移和强度偏差。同一晶型的相同样品通常具有同样的主要XRPD特征峰，但可能存在一定操作误差，当由本领域普通技术人员，采用相应方法得到的同晶型样品采用相同的仪器和检测方法进行检测时，特征峰误差通常在 $\pm 0.2^\circ$ 以内，然而不同技术人员使用不同仪器可能偶尔出现少数特征峰的误差超出该范围，如误差在 $\pm 0.5^\circ$ 或 $\pm 0.3^\circ$ 内均应认为属于相同晶型的XRPD特征峰。因此，作为本发明晶型的一个具体示例，其XRPD如图谱X所示，但普通技术人员了解的是，当关键特征峰位移  $2\theta$  偏差在 $\pm 0.5^\circ$ 、 $\pm 0.3^\circ$ 或 $\pm 0.2^\circ$ 以内，尤其在 $\pm 0.2^\circ$

左右时，均可以被认定为同一晶型，都可被解释为本发明保护范围之内。

另外对于前述的表及图中所显示的峰的绝对强度及相对强度可能由于多种因素、例如结晶固体的选择取向对X射线光束的效果、粗大粒子的影响、所分析的物质纯度或样品的结晶化度而产生变动。另外，峰位置亦可根据样品高度的变动而发生移位。进而，若使用不同波长进行测定，则依据布拉格式( $n\lambda = 2d\sin\theta$ )获得不同的位移值，此种通过使用不同波长所获得的不同的 XRPD 图案也包含于本发明的范围。

“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 Å 或埃。

“相对强度(I%)”是指 X-射线粉末衍射图 (XRPD)的所有衍射峰中第一强峰的强度为100%时，其它峰的强度与第一强峰的强度的比值。

“差示扫描量热分析或DSC”测定当晶体由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种晶型，在连续的分析中，热转变温度和熔点误差可以是约5°C之内，通常在约3°C之内。当描述某个化合物具有某一给定的DSC峰或熔点时，指的是该DSC峰或熔点 $\pm 5^\circ\text{C}$ ，基本上也将这种温度的变化考虑在内。DSC提供了一种辨别不同晶型的辅助方法。不同的晶体形态可根据其不同的转变温度特征而加以识别。需要指出的是对于混合物而言，其DSC峰或熔点可能会在更大的范围内变动。此外，由于在物质熔化的过程中伴有分解，因此熔化温度与升温速率相关。

“热重分析(TGA)”是测定化合物的热稳定性的常见方法。在本发明中，TGA还可用来测定化合物的水合状态，测试过程中升温速率会对图谱产生一定的影响。TGA的误差可以是约 $\pm 0.5$ 质量%以内。

“无定型”、“无定形”或“无定形形式”是指物质的质点(分子、原子、离子)在三维空间排列无周期性时形成的物质，其特征是具有漫射的不具尖峰的X射线粉末衍射图。无定型/形是固体物质的一种特殊的物理形式，其局部有序的结构特征，提示其与晶型物质有着千丝万缕的联系。

“当量”或其缩写“eq”，是按照化学反应的当量关系，以每步中所用基本原料为基准(1当量)，所需要的其他原材料的当量用量。

“基本上如图所示”是指X-射线粉末衍射图或DSC图或拉曼光谱图或红外光谱图中至少50%，或至少60%，或至少70%，或至少80%，或至少90%，或至少95%，或至少99%的峰显示在其图中。

在本发明的上下文中，当使用或者无论是否使用“大约”或“约”等字眼时，表示在给定的值或范围的10%以内，适当地在5%以内，特别是在1%以内。或者，对于本领域普通技术人员而言，术语“大约”或“约”表示在平均值的可接受的标准误差范围内。每当公开一个具有N值的数字时，任何具有 $N\pm 1\%$ ， $N\pm 2\%$ ， $N\pm 3\%$ ， $N\pm 5\%$ ， $N\pm 7\%$ ， $N\pm 8\%$

或 N+/-10%值以内的数字会被明确地公开，其中“+/-”是指加或减。

“室温”指的是温度由 10°C 到 40°C。在一些实施例中，“室温”指的是温度由 15°C 到 30°C；在另一些实施例中，“室温”指的是温度由 18°C 到 25°C。

### 有益效果

本发明化合物(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹啉啉-2(3H)-酮的甲磺酸盐晶型 I 不仅在溶解度、吸湿性、稳定性等产品性能参数方面表现良好，且在药代动力学研究中也显示出明显的优势，给药后能迅速吸收，表现出良好的代谢性质，暴露量 AUC 和最大血药浓度 C<sub>max</sub> 都表现良好，具有较好的口服吸收特性，在提高药物的药效、减少用药剂量、节省成本等方面都具有重要的意义。

### 附图说明

图 1 为(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹啉啉-2(3H)-酮甲磺酸盐晶型I的 XRPD 图示。

图 2 为(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹啉啉-2(3H)-酮甲磺酸盐晶型I的 DSC 图示。

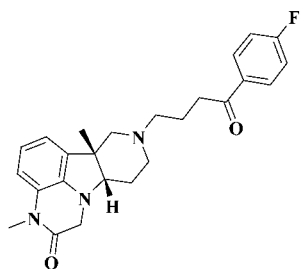
图 3 为(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹啉啉-2(3H)-酮甲磺酸盐晶型I的 TGA 图示。

图 4 为(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹啉啉-2(3H)-酮甲磺酸盐晶型I的 DVS 图示。

### 具体实施方式

下面结合具体实施例，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。此外应理解，在阅读了本发明讲授的内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

本发明化合物(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹啉啉-2(3H)-酮，以下简称化合物 A，结构式为



其游离碱参照国际专利申请 PCT/CN2021/122546 中实施例 1-A 的制备方法制得。

### 化合物 A 的盐晶型研究

#### 实验仪器：

X 射线粉末衍射	型号	D2 phaser
----------	----	-----------

(XRPD)	厂家	德国布鲁克
	辐射源	铜靶
	电压/电流	30k V/10 mA
	扫描范围	3°-60° (2θ 值)
	扫描速率	0.01°/0.3s (2θ 值)
差示扫描量热仪 (DSC)	仪器型号	DSC 3500
	厂家	德国耐驰
	测量范围	25-300 °C
	升温速率	10 K/min
	保护气	N <sub>2</sub> (20 mL/min)
	吹扫气	N <sub>2</sub> (20 mL/min)
热重分析仪 (TGA)	仪器型号	TG 209F3
	厂家	德国耐驰
	测量范围	30-700 °C
	升温速率	20 K/min
	保护气	N <sub>2</sub> (20 mL/min)
	吹扫气	N <sub>2</sub> (20 mL/min)
动态水蒸气吸附仪 (DVS)	仪器型号	SMS DVS Intrinsic
	厂家	SMS 公司
	稳定速率	0.02%/min
	测量步长	10%
	测量范围	0-95-0% RH
	循环模式	全循环
	循环次数	2
高效液相色谱仪 (HPLC)	仪器型号	LC-20AD
	厂家	日本岛津公司
分析天平	仪器型号	SQP-十万分之一天平
	厂家	赛多利斯科学仪器(北京)有限公司
恒温加热 磁力搅拌器	仪器型号	KMS-151E
	厂家	精骐科技(上海)有限公司
鼓风干燥箱	仪器型号	DHG-9055A
	厂家	上海一恒科学仪器有限公司

## 1、化合物 A 酸式盐的制备

### 1.1 化合物 A 甲磺酸盐晶型I的制备

在 25 mL 圆底烧瓶中加入化合物 A 游离碱 (132 mg, 0.31 mmol), 乙酸乙酯 (1.0 mL),

通入氮气，于室温搅拌溶清。然后加入 1M 的甲磺酸-乙酸乙酯溶液 (0.25 mL, 0.25 mmol)，搅拌反应半小时。抽滤，滤饼室温真空干燥 5 小时，得到类白色固体，其被鉴定为化合物 A 甲磺酸盐晶型 I (68 mg)。

经检测分析，其具有如图 1 所示的 XRPD 图，如图 2 所示的 DSC 图及如图 3 所示的 TGA 图。结合其 DSC 和 TGA 的结果分析可知其为非溶剂合物，且化合物 A 和甲磺酸盐的摩尔比例约为 1:1。

## 2、溶解度实验

### 2.1 实验目的:

考察化合物 A 游离碱和化合物 A 甲磺酸盐晶型 I 在水中的溶解度大小，为盐可成药性评估提供依据。

### 2.2 实验方案:

称取过量化合物 A 游离碱和甲磺酸盐晶型 I 放置于不同 10 mL 离心管中，加入 1 mL 去离子水，封口膜密闭，恒温摇床 37°C，150 rpm 摇晃 24h 后，过 0.45 μm 有机滤头后稀释进样，HPLC 分析。

### 2.3 实验结果: 溶解度结果如下表 3.1 所示。

样品名称	溶解度 (mg/mL)
游离碱	0.08
甲磺酸盐晶型 I	> 88.48

### 2.4 实验结论:

由上述数据可知化合物 A 甲磺酸盐晶型 I 在水介质中的溶解度相对化合物 A 游离碱显著提高。

## 3、固体稳定性实验

### 3.1 实验目的:

考察化合物 A 甲磺酸盐晶型 I 在高温密闭条件下的物理化学稳定性。

### 3.2 实验方案:

称取适量化合物 A 甲磺酸盐晶型 I，置于称量皿中，密闭，放置在 60°C 稳定性试验箱中 10 天，在 0 天、3 天、7 天及 10 天时混合均匀后取样，甲醇溶解后，HPLC 有关物质方法检测含量及杂质变化情况，另外，分别检测样品前后的 XRPD 图谱进行对比分析。

### 3.3 实验结果: 稳定性结果如下表 3.2 所示:

样品	总杂增加含量 (%)			结束试验后 晶型 XRPD
	3 天	7 天	10 天	
化合物 A 甲磺酸盐晶型 I	<0.1	<0.1	0.28	未变

### 3.4 实验结论:

以上数据表明，本发明的化合物 A 甲磺酸盐晶型 I 在高温密闭条件下均具有良好的稳定性，且 XRPD 图谱未发生改变。

#### 4、引湿性实验

##### 4.1 实验目的:

考察化合物 A 甲磺酸盐晶型 I 的吸湿潮解性能。

##### 4.2 实验方案:

在室温 25℃ 条件下, 将化合物 A 甲磺酸盐晶型 I 30.68 mg 置于 DVS 样品盘内进行测试。另外分别检测样品前后的 XRPD 图谱进行对比分析。

##### 4.3 实验结果:

化合物 A 甲磺酸盐晶型 I 的 DVS 图如图 4 所示, 图中两条曲线分别代表吸附曲线和解吸曲线, 由于解吸时可能存在滞后现象, 导致两条曲线不重合。图 4 显示样品在相对湿度 (RH) 为 0%-80% 之间, 随着湿度的增加, 质量变化  $\Delta W\%$  小于 2%, 表明样品略有引湿性。

##### 4.4 实验结论:

化合物 A 甲磺酸盐晶型 I 在 RH 80%, 25℃ 条件下的引湿增重在 0.2%-2% 之间, 略有引湿性, 且 XRPD 图谱未发生改变, 晶型稳定。

#### 5、药代动力学实验

##### 5.1 试验目的:

对雌性 SD 大鼠进行经口灌胃给药, 测定化合物 A 甲磺酸盐晶型 I 在大鼠中的血药浓度, 计算 PK 参数, 对其进行药代动力学评价。

##### 5.2 试验材料:

(1) 试验样品: 本发明化合物 A 甲磺酸盐晶型 I, 自制。

(2) 试验动物: SD 大鼠, SPF 级, 雌性, 上海斯莱克实验动物有限责任公司。

##### 5.3 试验方案:

(1) 给药信息:

药物配制: 取受试样品, 加入生理盐水并进行超声。给药途径: 经口灌胃给药; 给药剂量: 15 mg/kg; 给药频率及期限: 单次给药。

(2) 试验方法:

将 SD 大鼠按体重分层后随机分组, 每组 3 只大鼠, 试验前过夜禁食。分别经口灌胃给药, 在 0、0.167、0.333、0.5、1、2、4、7 和 10 小时, 于大鼠颈静脉或眼眶静脉取血 250  $\mu\text{L}$  至含有抗凝剂肝素钠的样品管并置于湿冰中, 4000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min, 分离血浆进行 LC-MS 分析。

##### 5.4 试验结果与分析:

将所测得的血药浓度-时间数据代入 Winnonlin 8.2 程序计算主要药动学参数。T<sub>max</sub> 和 C<sub>max</sub> 采用实测值, 采用梯形法计算 AUC<sub>0-t</sub> 值和 AUC<sub>inf</sub> 值, 以半对数作图法, 由消除相末端浓度点计算 t<sub>1/2</sub>。具体结果如下表 3.3 所示。

表 3.3 化合物 A 甲磺酸盐的大鼠药代实验结果

组别	t <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>(inf)</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>(0-t)</sub> (ng·h/mL)
甲磺酸盐晶型 I	1.9	536.0	1.0	2088.4	2021.6

### 5.5 试验结论:

从表中实验结果可以看出, 本发明化合物 A 甲磺酸盐晶型 I 给药后能迅速吸收, 表现出良好的代谢性质, 暴露量 AUC 和最大血药浓度 C<sub>max</sub> 都表现良好。

## 权利要求书

1. 化合物(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹喔啉-2(3H)-酮的酸式盐,其特征在于,所述酸式盐为甲磺酸盐。

2. 根据权利要求1所述的酸式盐,其特征在于,所述酸式盐中甲磺酸的个数为0.5-2,优选为0.8-1.2,优选为1。

3. 根据权利要求1或2所述的酸式盐,其特征在于,所述酸式盐为晶型,优选为甲磺酸盐晶型I,其X-射线粉末衍射图谱包含位于 $2\theta$ 为 $5.83\pm 0.2^\circ$ 、 $12.75\pm 0.2^\circ$ 、 $22.56\pm 0.2^\circ$ 处的衍射峰;优选其X-射线粉末衍射图谱包含位于 $2\theta$ 为 $5.83\pm 0.2^\circ$ 、 $12.75\pm 0.2^\circ$ 、 $18.34\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 、 $22.56\pm 0.2^\circ$ 处的衍射峰;优选其X-射线粉末衍射图谱包含位于 $2\theta$ 为 $5.83\pm 0.2^\circ$ 、 $8.29\pm 0.2^\circ$ 、 $12.75\pm 0.2^\circ$ 、 $14.43\pm 0.2^\circ$ 、 $16.76\pm 0.2^\circ$ 、 $17.64\pm 0.2^\circ$ 、 $18.34\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 、 $19.71\pm 0.2^\circ$ 、 $22.56\pm 0.2^\circ$ 处的衍射峰;优选其X-射线粉末衍射图谱包含位于 $2\theta$ 为 $5.83\pm 0.2^\circ$ 、 $8.29\pm 0.2^\circ$ 、 $8.86\pm 0.2^\circ$ 、 $11.71\pm 0.2^\circ$ 、 $12.75\pm 0.2^\circ$ 、 $13.73\pm 0.2^\circ$ 、 $14.43\pm 0.2^\circ$ 、 $15.35\pm 0.2^\circ$ 、 $16.51\pm 0.2^\circ$ 、 $16.76\pm 0.2^\circ$ 、 $17.64\pm 0.2^\circ$ 、 $18.00\pm 0.2^\circ$ 、 $18.34\pm 0.2^\circ$ 、 $18.81\pm 0.2^\circ$ 、 $19.24\pm 0.2^\circ$ 、 $19.71\pm 0.2^\circ$ 、 $19.98\pm 0.2^\circ$ 、 $20.53\pm 0.2^\circ$ 、 $21.85\pm 0.2^\circ$ 、 $22.56\pm 0.2^\circ$ 、 $23.05\pm 0.2^\circ$ 、 $23.29\pm 0.2^\circ$ 、 $23.82\pm 0.2^\circ$ 、 $24.06\pm 0.2^\circ$ 、 $24.99\pm 0.2^\circ$ 、 $25.32\pm 0.2^\circ$ 、 $26.70\pm 0.2^\circ$ 、 $27.47\pm 0.2^\circ$ 、 $29.67\pm 0.2^\circ$ 、 $32.79\pm 0.2^\circ$ 处的衍射峰。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的酸式盐,其特征在于,所述酸式盐为甲磺酸盐晶型I,其X-射线粉末衍射图谱基本如图1所示。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的酸式盐,其特征在于,所述酸式盐为甲磺酸盐晶型I,其DSC图谱在 $195.77\pm 5^\circ\text{C}$ 有吸热峰,优选具有如图2所示的DSC图谱,和/或者具有如图3所示的TGA图谱。

6. 制备权利要求1-5中任一项所述酸式盐的方法,其特征在于,具体包括如下步骤:

(1) 称取适量的化合物(6bR,10aS)-8-(4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基)-3,6b-二甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶[3',4':4,5]吡咯[1,2,3-脱]喹喔啉-2(3H)-酮游离碱,用溶剂1溶解;

(2) 称取适量的甲磺酸,任选地,用溶剂2溶解;所述甲磺酸的量优选0.5-1.0当量;

(3) 将上述两者混合,搅拌析晶,抽滤,真空干燥得到目标产物;

其中:

所述的溶剂1和溶剂2各自独立地选自水、甲醇、乙醇、乙二醇、丙二醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、冰醋酸、丙酮、丁酮、3-戊酮、正己烷、环己烷、正

庚烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、石油醚、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙腈、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二氧六环、苯或甲苯；上述溶剂 1 和溶剂 2 使用时需互溶。

7. 一种药物组合物，其包含治疗有效剂量的权利要求 1-5 中任一项所示的酸式盐或其组合，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

8. 根据权利要求 1-5 中任一项所示的酸式盐，或权利要求 7 所述的药物组合物在制备涉及或调节 5-羟色胺受体、5-羟色胺转运蛋白和/或多巴胺受体的药物中的用途；优选在制备涉及或调节 5-HT<sub>2A</sub> 受体、5-羟色胺转运蛋白、多巴胺 D<sub>1</sub> 受体和/或多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的药物中的用途，更优选在制备涉及或调节 5-HT<sub>2A</sub> 受体和/或多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的药物中的用途。

9. 根据权利要求 1-5 中任一项所示的酸式盐，或权利要求 7 所述的药物组合物在制备治疗神经精神类疾病的药物中的用途，所述神经精神类疾病选自抑郁症、焦虑症、痴呆症、精神分裂症、睡眠障碍、运动障碍、痴呆症患者的行为障碍、帕金森病、阿尔茨海默病、偏头痛、多动症、强迫症、社交恐惧症、神经退行性疾病、双相情感障碍、创伤后应激综合征、成瘾性疾病、戒断综合征或注意力缺陷中的一种或多种，优选抑郁症、焦虑症、痴呆症、精神分裂症、睡眠障碍、运动障碍、痴呆症患者的行为障碍、神经退行性疾病或双相情感障碍中的任意一种或多种；所述的抑郁症例如重度抑郁症，所述的多动症例如注意力缺陷多动症。

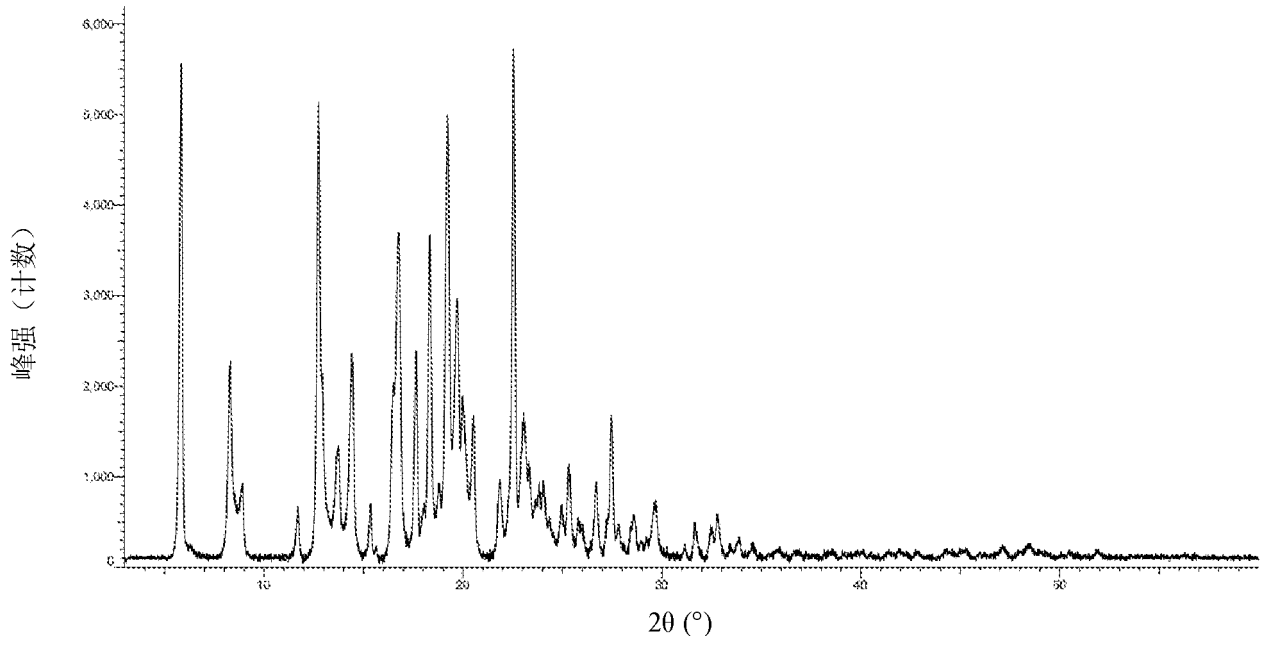


图 1

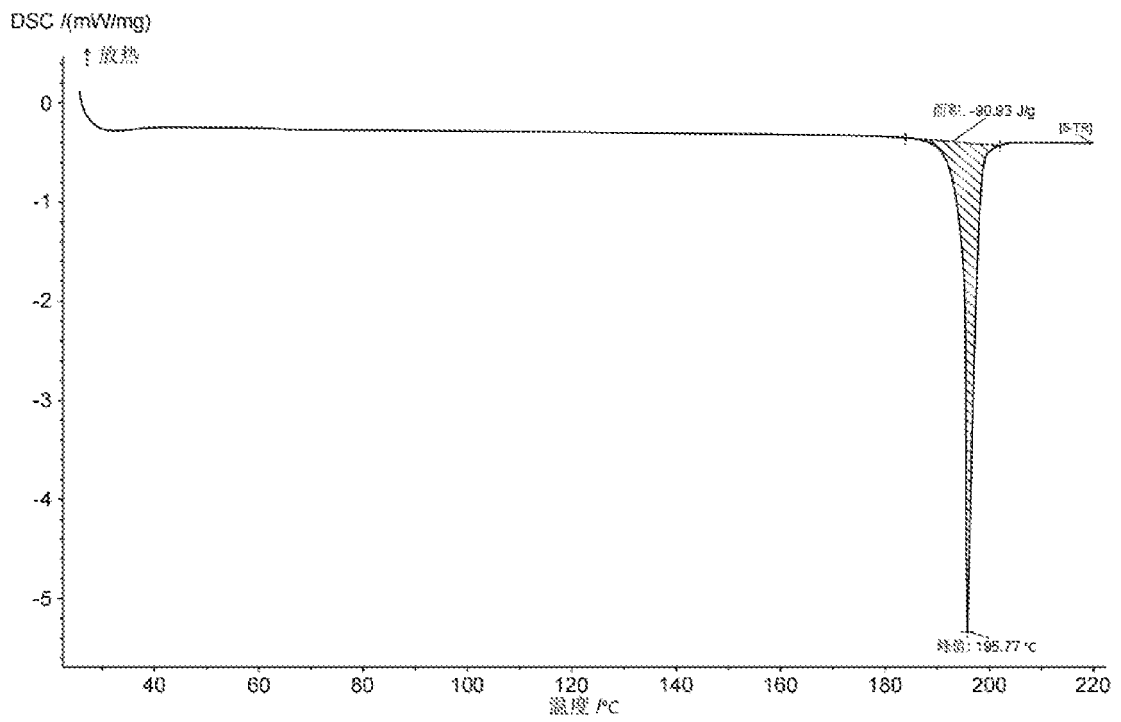


图 2

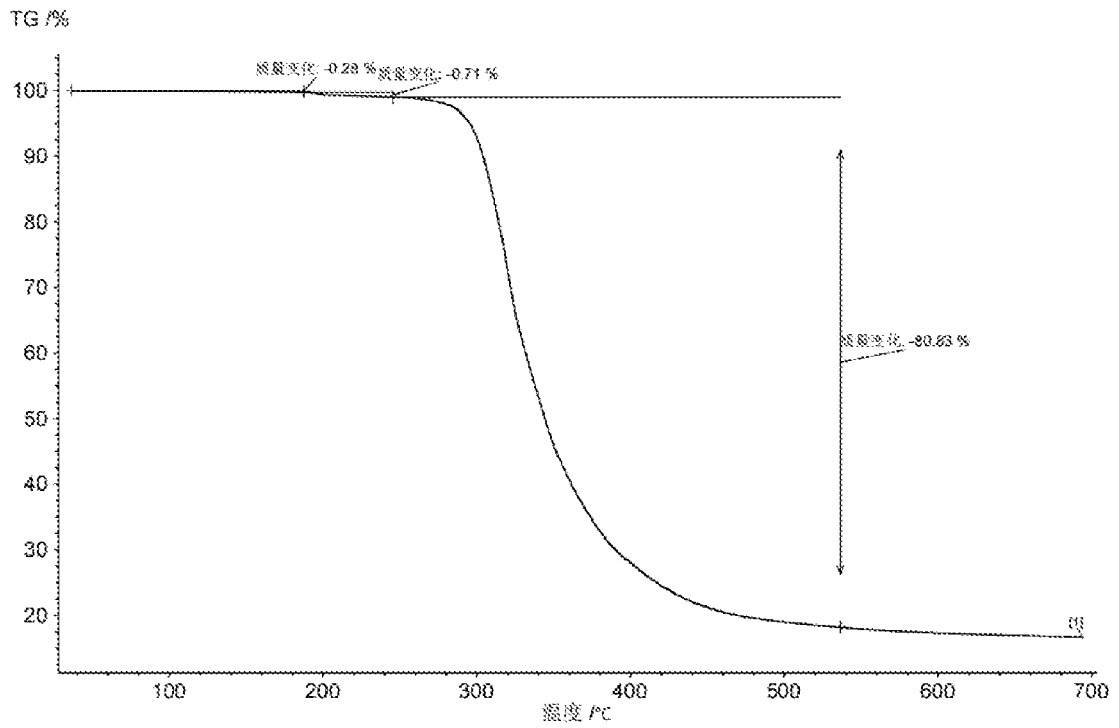


图 3

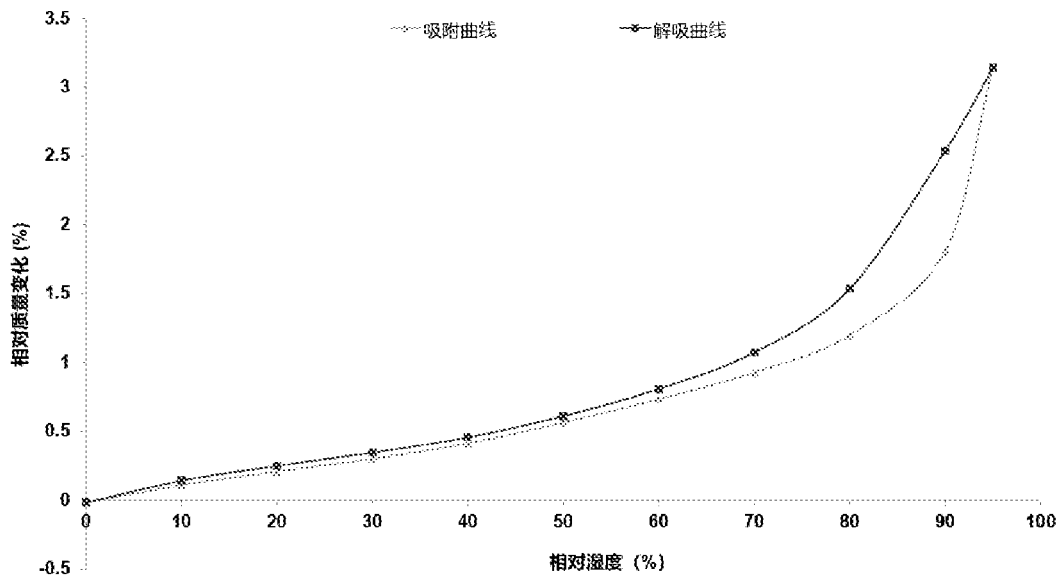


图 4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/126353

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D471/16(2006.01)i; A61K31/4985(2006.01)i; A61P25/00(2006.01)i; A61P25/14(2006.01)i; A61P25/18(2006.01)i; A61P25/20(2006.01)i; A61P25/22(2006.01)i; A61P25/24(2006.01)i; A61P25/28(2006.01)i; A61P25/30(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: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) CNABS, CNTXT, VEN, ENTXT, ENTXTC, web of science, CNKI, 万方, WANFANG, 百度, BAIDU, 读秀, DUXIU, caplus, marpat, registry: 枢境生物, 恩华药业, 王瑾, 周炳城, 胡志京, 孔芒芒, 冯子晋, 梁小小, 万泽红, 吡啶, 吡咯, 喹啉, 酮, 甲磺酸, 盐, 羟色胺, 多巴胺, +pyridin+, +pyrrol+, +quinoxalin+, +keton+, methanesulfonic acid, salt, serotonin, 5-HT2A, dopamine, structural formula search.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022073470 A1 (SHUJING BIOPHARMA CO., LTD. et al.) 14 April 2022 (2022-04-14) description, embodiment 1 and 1-A, and description, pages 7-8 and 10-11	1-9
A	CN 102105059 A (INTRA CELLULAR THERAPIES, INC.) 22 June 2011 (2011-06-22) entire document	1-9
A	CN 106535898 A (INTRA CELLULAR THERAPIES, INC.) 22 March 2017 (2017-03-22) entire document	1-9
A	CN 110430879 A (INTRA CELLULAR THERAPIES, INC.) 08 November 2019 (2019-11-08) entire document	1-9
A	WO 2017117514 A1 (TUNG ROGER D) 06 July 2017 (2017-07-06) entire document	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 <b>12 January 2024</b>		Date of mailing of the international search report <b>18 January 2024</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088</b>		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/126353

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	吕扬等 (LV, Yang et al.). "晶型药物 (Non-official translation: Crystalline Drug)" 晶型药物 ( <i>Crystalline Drug</i> ), 31 October 2009 (2009-10-31), ISSN: ISBN 978-7-117-11571-1, pages 5-13	1-9
-----		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/126353**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022073470	A1	14 April 2022	AU	2021356875	A1	25 May 2023
				AU	2021356875	B2	23 November 2023
				BR	112023005443	A2	09 May 2023
				US	2023339949	A1	26 October 2023
				CA	3194682	A1	14 April 2022
				JP	2023544653	A	24 October 2023
				EP	4227306	A1	16 August 2023
				KR	20230054417	A	24 April 2023
				IL	301847	A	01 June 2023
				CN	116568302	A	08 August 2023
				-----			
CN	102105059	A	22 June 2011	HK	1219306	A1	31 March 2017
				AU	2009251816	A1	03 December 2009
				AU	2009251816	B2	10 December 2015
				US	2020405713	A1	31 December 2020
				JP	2015157828	A	03 September 2015
				KR	20110022631	A	07 March 2011
				USRE	48839	E	07 December 2021
				US	2014050783	A1	20 February 2014
				US	9168258	B2	27 October 2015
				KR	20190006606	A	18 January 2019
				KR	102184038	B1	27 November 2020
				US	2011071080	A1	24 March 2011
				US	8598119	B2	03 December 2013
				EP	2320731	A1	18 May 2011
				EP	2320731	A4	26 September 2012
				EP	3085231	A1	26 October 2016
				US	2023355616	A1	09 November 2023
				MX	2020012868	A	14 June 2022
				CA	2725342	A1	03 December 2009
				KR	20200134341	A	01 December 2020
				KR	102317698	B1	25 October 2021
				KR	20160135371	A	25 November 2016
				KR	102133073	B1	10 July 2020
				US	2016030425	A1	04 February 2016
				US	9616061	B2	11 April 2017
				MX	2010013020	A	21 March 2011
				JP	2011523949	A	25 August 2011
				JP	6106361	B2	29 March 2017
				WO	2009145900	A1	03 December 2009
				US	2017189398	A1	06 July 2017
				US	10117867	B2	06 November 2018
US	2019183888	A1	20 June 2019				
US	10702522	B2	07 July 2020				
-----							
CN	106535898	A	22 March 2017	JP	2017509686	A	06 April 2017
				KR	20220054908	A	03 May 2022
				EP	3125893	A1	08 February 2017
				EP	3125893	A4	20 September 2017
				EP	3125893	B1	20 September 2023
				DK	3125893	T3	20 November 2023
				MX	2019007474	A	06 September 2019

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/126353**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		RU 2020123764 A	05 August 2020
		RU 2018121522 A	05 March 2019
		RU 2018121522 A3	17 November 2021
		US 2017183350 A1	29 June 2017
		US 10077267 B2	18 September 2018
		JP 2020079231 A	28 May 2020
		US 2021188850 A1	24 June 2021
		US 11560382 B2	24 January 2023
		MX 2016013050 A	15 February 2017
		MX 365969 B	21 June 2019
		PT 3125893 T	21 November 2023
		BR 112016023162 A2	15 August 2017
		BR 112016023162 B1	29 November 2022
		WO 2015154025 A1	08 October 2015
		US 2023203037 A1	29 June 2023
		US 2019062334 A1	28 February 2019
		US 10597394 B2	24 March 2020
		US 2020247806 A1	06 August 2020
		US 10899762 B2	26 January 2021
		MX 2021014508 A	18 May 2023
		KR 20170012210 A	02 February 2017
		AU 2015240521 A1	24 November 2016
		AU 2015240521 B2	07 December 2017
		RU 2016143357 A	08 May 2018
		RU 2016143357 A3	05 October 2018
		RU 2728787 C2	31 July 2020
		IL 248109 A0	30 November 2016
		IL 248109 B	31 October 2019
		CA 2944512 A1	08 October 2015
		CA 2944512 C	24 April 2018
<hr/>			
CN	110430879	A 08 November 2019	IL 304026 A 01 August 2023
			BR 112019019875 A2 22 April 2020
			JP 2020512328 A 23 April 2020
			JP 7132939 B2 07 September 2022
			EP 3600325 A1 05 February 2020
			EP 3600325 A4 06 January 2021
			US 2020375988 A1 03 December 2020
			US 11052083 B2 06 July 2021
			MX 2021013640 A 31 August 2022
			JP 2022084651 A 07 June 2022
			MX 2022010797 A 27 September 2022
			US 2018271862 A1 27 September 2018
			US 10716786 B2 21 July 2020
			CA 3054841 A1 27 September 2018
			US 2023301995 A1 28 September 2023
			KR 20190132671 A 28 November 2019
			KR 102398194 B1 18 May 2022
			RU 2022103663 A 07 April 2022
			AU 2021286423 A1 20 January 2022
			AU 2021286423 B2 20 July 2023

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/126353**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2021361648 A1	25 November 2021
		US 11806347 B2	07 November 2023
		KR 20220066988 A	24 May 2022
		AU 2018240540 A1	26 September 2019
		AU 2018240540 B2	23 September 2021
		IL 268970 A	31 October 2019
		IL 268970 B1	01 August 2023
		IL 268970 B2	01 December 2023
		MX 2019011329 A	02 December 2019
		WO 2018175969 A1	27 September 2018
		RU 2019133676 A	26 April 2021
		RU 2019133676 A3	19 July 2021
		RU 2767410 C2	17 March 2022
-----	-----	-----	-----
WO	2017117514	A1	06 July 2017
		None	
-----	-----	-----	-----

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D471/16(2006.01)i; A61K31/4985(2006.01)i; A61P25/00(2006.01)i; A61P25/14(2006.01)i; A61P25/18(2006.01)i; A61P25/20(2006.01)i; A61P25/22(2006.01)i; A61P25/24(2006.01)i; A61P25/28(2006.01)i; A61P25/30(2006.01)i</p> <p>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</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC:C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS, CNTXT, VEN, ENTXT, ENTXTC, web of science, CNKI, 万方, 百度, 读秀, caplus, marpat, registry, 枢境生物, 恩华药业, 王瑾, 周炳城, 胡志京, 孔芒芒, 冯子晋, 梁小小, 万泽红, 吡啶, 吡咯, 喹啉, 酮, 甲磺酸, 盐, 羟色胺, 多巴胺, +pyridin+, +pyrrol+, +quinoxalin+, +keton+, methanesulfonic acid, salt, serotonin, 5-HT2A, dopamine, 结构式检索。</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2022073470 A1 (上海枢境生物科技有限公司等) 2022年4月14日 (2022 - 04 - 14) 说明书实施例1, 1-A, 说明书第7-8、10-11页</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102105059 A (细胞内治疗公司) 2011年6月22日 (2011 - 06 - 22) 全文</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106535898 A (细胞内治疗公司) 2017年3月22日 (2017 - 03 - 22) 全文</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110430879 A (细胞内治疗公司) 2019年11月8日 (2019 - 11 - 08) 全文</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017117514 A1 (TUNG ROGER D) 2017年7月6日 (2017 - 07 - 06) 全文</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 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          “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2022073470 A1 (上海枢境生物科技有限公司等) 2022年4月14日 (2022 - 04 - 14) 说明书实施例1, 1-A, 说明书第7-8、10-11页	1-9	A	CN 102105059 A (细胞内治疗公司) 2011年6月22日 (2011 - 06 - 22) 全文	1-9	A	CN 106535898 A (细胞内治疗公司) 2017年3月22日 (2017 - 03 - 22) 全文	1-9	A	CN 110430879 A (细胞内治疗公司) 2019年11月8日 (2019 - 11 - 08) 全文	1-9	A	WO 2017117514 A1 (TUNG ROGER D) 2017年7月6日 (2017 - 07 - 06) 全文	1-9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	WO 2022073470 A1 (上海枢境生物科技有限公司等) 2022年4月14日 (2022 - 04 - 14) 说明书实施例1, 1-A, 说明书第7-8、10-11页	1-9																		
A	CN 102105059 A (细胞内治疗公司) 2011年6月22日 (2011 - 06 - 22) 全文	1-9																		
A	CN 106535898 A (细胞内治疗公司) 2017年3月22日 (2017 - 03 - 22) 全文	1-9																		
A	CN 110430879 A (细胞内治疗公司) 2019年11月8日 (2019 - 11 - 08) 全文	1-9																		
A	WO 2017117514 A1 (TUNG ROGER D) 2017年7月6日 (2017 - 07 - 06) 全文	1-9																		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																			
2024年1月12日	2024年1月18日																			
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																			
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	吴永英																			
	电话号码 (+86) 020-28950515																			

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
A	吕扬等. "晶型药物" 《晶型药物》, 2009年10月31日 (2009 - 10 - 31), ISSN: ISBN 978-7-117-11571-1, 第5-13页	1-9

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/126353

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	2022073470	A1	2022年4月14日	AU	2021356875	A1	2023年5月25日
				AU	2021356875	B2	2023年11月23日
				BR	112023005443	A2	2023年5月9日
				US	2023339949	A1	2023年10月26日
				CA	3194682	A1	2022年4月14日
				JP	2023544653	A	2023年10月24日
				EP	4227306	A1	2023年8月16日
				KR	20230054417	A	2023年4月24日
				IL	301847	A	2023年6月1日
				CN	116568302	A	2023年8月8日
				CN	102105059	A	2011年6月22日
AU	2009251816	A1	2009年12月3日				
AU	2009251816	B2	2015年12月10日				
US	2020405713	A1	2020年12月31日				
JP	2015157828	A	2015年9月3日				
KR	20110022631	A	2011年3月7日				
US-	48839	E	2021年12月7日				
RE							
US	2014050783	A1	2014年2月20日				
US	9168258	B2	2015年10月27日				
KR	20190006606	A	2019年1月18日				
KR	102184038	B1	2020年11月27日				
US	2011071080	A1	2011年3月24日				
US	8598119	B2	2013年12月3日				
EP	2320731	A1	2011年5月18日				
EP	2320731	A4	2012年9月26日				
EP	3085231	A1	2016年10月26日				
US	2023355616	A1	2023年11月9日				
MX	2020012868	A	2022年6月14日				
CA	2725342	A1	2009年12月3日				
KR	20200134341	A	2020年12月1日				
KR	102317698	B1	2021年10月25日				
KR	20160135371	A	2016年11月25日				
KR	102133073	B1	2020年7月10日				
US	2016030425	A1	2016年2月4日				
US	9616061	B2	2017年4月11日				
MX	2010013020	A	2011年3月21日				
JP	2011523949	A	2011年8月25日				
JP	6106361	B2	2017年3月29日				
WO	2009145900	A1	2009年12月3日				
US	2017189398	A1	2017年7月6日				
US	10117867	B2	2018年11月6日				
US	2019183888	A1	2019年6月20日				
US	10702522	B2	2020年7月7日				
CN	106535898	A	2017年3月22日	JP	2017509686	A	2017年4月6日
				KR	20220054908	A	2022年5月3日
				EP	3125893	A1	2017年2月8日
				EP	3125893	A4	2017年9月20日
				EP	3125893	B1	2023年9月20日
				DK	3125893	T3	2023年11月20日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/126353

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)
		MX 2019007474 A	2019年9月6日
		RU 2020123764 A	2020年8月5日
		RU 2018121522 A	2019年3月5日
		RU 2018121522 A3	2021年11月17日
		US 2017183350 A1	2017年6月29日
		US 10077267 B2	2018年9月18日
		JP 2020079231 A	2020年5月28日
		US 2021188850 A1	2021年6月24日
		US 11560382 B2	2023年1月24日
		MX 2016013050 A	2017年2月15日
		MX 365969 B	2019年6月21日
		PT 3125893 T	2023年11月21日
		BR 112016023162 A2	2017年8月15日
		BR 112016023162 B1	2022年11月29日
		WO 2015154025 A1	2015年10月8日
		US 2023203037 A1	2023年6月29日
		US 2019062334 A1	2019年2月28日
		US 10597394 B2	2020年3月24日
		US 2020247806 A1	2020年8月6日
		US 10899762 B2	2021年1月26日
		MX 2021014508 A	2023年5月18日
		KR 20170012210 A	2017年2月2日
		AU 2015240521 A1	2016年11月24日
		AU 2015240521 B2	2017年12月7日
		RU 2016143357 A	2018年5月8日
		RU 2016143357 A3	2018年10月5日
		RU 2728787 C2	2020年7月31日
		IL 248109 A0	2016年11月30日
		IL 248109 B	2019年10月31日
		CA 2944512 A1	2015年10月8日
		CA 2944512 C	2018年4月24日
CN	110430879 A	IL 304026 A	2023年8月1日
		BR 112019019875 A2	2020年4月22日
		JP 2020512328 A	2020年4月23日
		JP 7132939 B2	2022年9月7日
		EP 3600325 A1	2020年2月5日
		EP 3600325 A4	2021年1月6日
		US 2020375988 A1	2020年12月3日
		US 11052083 B2	2021年7月6日
		MX 2021013640 A	2022年8月31日
		JP 2022084651 A	2022年6月7日
		MX 2022010797 A	2022年9月27日
		US 2018271862 A1	2018年9月27日
		US 10716786 B2	2020年7月21日
		CA 3054841 A1	2018年9月27日
		US 2023301995 A1	2023年9月28日
		KR 20190132671 A	2019年11月28日
		KR 102398194 B1	2022年5月18日
		RU 2022103663 A	2022年4月7日
		AU 2021286423 A1	2022年1月20日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/126353

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)
		AU 2021286423 B2	2023年7月20日
		US 2021361648 A1	2021年11月25日
		US 11806347 B2	2023年11月7日
		KR 20220066988 A	2022年5月24日
		AU 2018240540 A1	2019年9月26日
		AU 2018240540 B2	2021年9月23日
		IL 268970 A	2019年10月31日
		IL 268970 B1	2023年8月1日
		IL 268970 B2	2023年12月1日
		MX 2019011329 A	2019年12月2日
		WO 2018175969 A1	2018年9月27日
		RU 2019133676 A	2021年4月26日
		RU 2019133676 A3	2021年7月19日
		RU 2767410 C2	2022年3月17日
WO 2017117514 A1	2017年7月6日	无	