

一种四氢萘类衍生物的可药用盐、晶型及制备方法

本申请要求申请日为 2022 年 9 月 29 日的中国专利申请 2022111977804 的优先权。
本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开属于制药领域，涉及一种四氢萘类衍生物的可药用盐及晶型。

背景技术

蛋白水解靶向嵌合物（protein proteolysis-targeting chimera, PROTAC）是一种杂合双功能小分子化合物。其结构中含有两种不同配体：一个是 E3 泛素连接酶配体，另一个是与靶蛋白结合配体，两个配体之间由连接臂相连。PROTAC 通过将目标靶蛋白和细胞内的 E3 泛素连接酶拉近，形成靶蛋白-PROTAC-E3 三元复合物，接着 E3 泛素连接酶给靶蛋白标记泛素化蛋白标签，启动细胞内强大的泛素化水解过程，利用泛素-蛋白酶体途径特异性地降解靶蛋白。与传统的小分子抑制剂相比，PROTAC 展现出了独特的优势：1、PROTAC 不需要与目标靶蛋白长时间和高强度的结合，并且降解靶蛋白过程类似于催化反应，可循环结合、降解靶蛋白，从而降低药物的系统暴露量，减少毒副作用的发生。2、靶蛋白被降解后需要重新合成才能恢复功能，因此降解靶蛋白比抑制其活性显示出更加高效、持久的抗肿瘤作用，且不会发生因靶蛋白突变而产生的耐药性。3、对于目前认为不可成药的靶点，例如转录因子、支架蛋白和调控蛋白等，PROTAC 也具有治疗潜力。

小脑蛋白（CRBN）类型的 E3 连接酶配体的发现与沙利度胺作用机制的研究相关。2010 年，在研究沙利度胺毒性时发现，体内沙利度胺与 CRBN 的结合可能是沙利度胺致畸性的原因（*Science*, 2010, 327, 1345）。后续研究发现沙利度胺及其衍生物可用作抗炎药物、抗血管生药物和抗癌药物。其中来那度胺和泊马度胺在安全性上有了很大的提高，致畸作用明显降低。进一步研究表明来那度胺发挥作用是通过降解两种特殊的 B 细胞转录因子——Ikaros 家族锌指结构蛋白 1 和 3（IKZF1 和 IKZF3）。该研究揭示了沙利度胺及其衍生物的作用机制：通过与 CRBN 类型的 E3 泛素连接酶蛋白复合物结合，进而降解目标蛋白。

在此基础上，CRBN 配体被广泛应用于蛋白降解剂的制备中，一系列以 CRBN 配体为基础的 PROTAC 分子被开发出来。PCT/CN2022/083597 公开了一类新型的四氢萘类衍生物，其中化合物 I，化学名为(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-

1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮,展示了其作为雌激素受体降解剂在治疗雌激素受体介导或依赖性的疾病中的应用。

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,研究(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐、晶型,对开发适合工业生产且生物活性良好的药物具有重要意义。

发明内容

本公开一方面提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的A晶型。

在一些实施方案中,所述A晶型,以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在14.2、15.3、16.1、17.4和19.1处有特征峰。

在另一些实施方案中,所述A晶型,以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在14.2、15.3、16.1、17.4、19.1、20.0、20.9和22.3处有特征峰。

在另一些实施方案中,所述A晶型,以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在5.0、6.0、14.2、15.3、16.1、17.4、19.1、20.0、20.9、22.3、24.8和26.9处有特征峰。

在另一些实施方案中,所述A晶型,以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图2所示。

本公开另一方面提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐,其中所述的可药用盐选自盐酸盐、马来酸盐、富马酸盐、L-酒石酸盐、丁二酸盐、D-苹果酸盐、L-苹果酸盐、硫酸盐、磷酸盐和柠檬酸盐。

在可选实施方案中,化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与酸的化学配比为3:1-1:3,包括但不限于3:1、2:1、1:1、1:2、1:3。

在另一实施方案中,化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与酸的化学配比为2:1-1:2。

在可选实施方案中,所述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与氯化氢的化学配比为1:1或1:2。

在可选实施方案中,所述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与马来酸的化学配比为1:1。

在可选实施方案中,所述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与富马酸的化学配比为1:1或1:2。

在可选实施方案中,所述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与 L-酒石酸的化学配比为1:1或2:1。

在可选实施方案中,所述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与丁二酸的化学配比为1:1。

在可选实施方案中,所述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与 D-苹果酸的化学配比为2:1或1:1。

在可选实施方案中,所述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与 L-苹果酸的化学配比为2:1或1:1。

在可选实施方案中,所述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与硫酸的化学配比为1:1或1:2。

在可选实施方案中,所述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与磷酸的化学配比为1:1。

在可选实施方案中,所述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与柠檬酸的化学配比为1:1。

本公开还提供一种化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-

1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐的制备方法,包括(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与酸反应的步骤,所述酸选自盐酸、马来酸、富马酸、L-酒石酸、丁二酸、D-苹果酸、L-苹果酸盐、硫酸盐、磷酸盐和柠檬酸盐。

本公开成盐所用溶剂选自但不限于乙腈、丙酮、四氢呋喃、乙醇、甲醇、1,4-二氧六环、乙醇/乙酸乙酯、甲醇、乙醇/水、四氢呋喃/乙醇、二氯甲烷/乙醇、甲基叔丁基醚/乙醇。

进一步地,在可选实施方案中,制备前述可药用盐的方法还包括析晶,过滤、洗涤或干燥等步骤。

本公开另一方面还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的盐酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在13.8、15.9、19.0、20.1和22.8处有特征峰。

在另一些实施方案中,盐酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在13.8、15.9、16.9、17.9、19.0、20.1、20.6和22.8处有特征峰。

在另一些实施方案中,盐酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在10.8、13.8、15.9、16.9、17.9、19.0、20.1、20.6、22.8、25.2和26.5处有特征峰。

在另一些实施方案中,盐酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图3所示。

本公开还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的盐酸盐 II 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在13.2、17.1、19.7、20.6、22.8和25.0处有特征峰。

在一些实施方案中,盐酸盐 II 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在10.4、13.2、14.5、15.1、17.1、19.7、20.6、22.8、25.0和26.1处有特征峰。

在一些实施方案中,盐酸盐 II 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在5.6、10.4、13.2、13.8、14.5、15.1、17.1、19.7、20.6、22.8、23.3、25.0和26.1处有特征峰。

在另一些实施方案中,盐酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图4所示。

本公开还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的马来酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在5.6、8.8、9.4、10.2、10.7和18.0处有特征峰。

在一些实施方案中,马来酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在5.6、7.0、8.8、9.4、10.2、10.7、15.9、18.0、20.6和22.3处有特征峰。

在一些实施方案中,马来酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在5.6、7.0、8.4、8.8、9.4、10.2、10.7、11.3、15.9、16.8、18.0、20.6、21.5、22.3和23.9处有特征峰。

在一些实施方案中,马来酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图5所示。

本公开还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在6.8、9.6、10.5、17.6、18.2和21.1处有特征峰。

在一些实施方案中,富马酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在5.7、6.8、9.6、10.5、16.0、17.6、18.2、19.8和21.1处有特征峰。

在一些实施方案中,富马酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在5.7、6.8、8.9、9.6、10.5、11.3、16.0、17.6、18.2、19.8、21.1和22.2处有特征峰。

在一些实施方案中,富马酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图6所示。

本公开还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 II 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在7.0、9.4、15.0、17.1、17.7和18.7处有特征峰。

在一些实施方案中,富马酸盐 II 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在7.0、9.4、10.9、14.6、15.0、17.1、17.7、18.7、19.9和23.9处有特征峰

在一些实施方案中,富马酸盐 II 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图7所示。

本公开还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 III 晶型,

以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在5.1、9.6、10.4、17.9、18.5和20.5处有特征峰。

在一些实施方案中, 富马酸盐 III 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在5.1、6.0、9.6、10.4、17.9、18.5、19.4、20.5和23.2处有特征峰。

在一些实施方案中, 富马酸盐 III 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在5.1、6.0、7.1、9.6、10.4、11.3、17.9、18.5、19.4、20.5和23.2处有特征峰。

在一些实施方案中, 富马酸盐 III 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图8所示。

本公开还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 IV 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在6.2、10.3、11.1、12.5、21.3和22.2处有特征峰。

在一些实施方案中, 富马酸盐 IV 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图9所示。

本公开还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 V 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在10.5、17.1、18.6、20.1、21.0和23.7处有特征峰。

在一些实施方案中, 富马酸盐 V 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在5.3、9.9、10.5、11.6、16.0、17.1、18.6、20.1、21.0和23.7处有特征峰。

在一些实施方案中, 富马酸盐 V 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在5.3、6.2、9.9、10.5、11.6、15.6、16.0、17.1、18.6、20.1、21.0、22.7、23.2和23.7处有特征峰。

在一些实施方案中, 富马酸盐 V 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图10所示。

本公开还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 L-酒石酸盐 I 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在9.1、16.0、17.7、18.0、20.0和20.7处有特征峰。

在一些实施方案中, L-酒石酸盐 I 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在9.1、9.5、10.8、16.0、17.7、18.0、20.0、20.7、21.6和22.4处有特征峰。

在一些实施方案中，L-酒石酸盐 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在5.7、9.1、9.5、10.8、16.0、17.2、17.7、18.0、19.6、20.0、20.7、21.6、22.4和23.9 处有特征峰。

在一些实施方案中，L-酒石酸盐 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，如图11所示。

本公开还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的丁二酸盐 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在9.5、16.0、17.6、18.0、19.9、20.7和22.3 处有特征峰。

在一些实施方案中，丁二酸盐 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在9.0、9.5、10.3、16.0、17.6、18.0、19.9、20.7、21.5和22.3处有特征峰。

在一些实施方案中，丁二酸盐 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在5.6、6.9、9.0、9.5、10.3、10.7、13.7、16.0、17.6、18.0、19.9、20.7、21.5和22.3处有特征峰。

在一些实施方案中，丁二酸盐 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，如图12所示。

本公开还提供化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 D-苹果酸盐 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在9.0、9.5、10.7、15.9、17.9、18.2和20.6处有特征峰。

在一些实施方案中，D-苹果酸盐 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在7.0、9.0、9.5、10.7、15.9、17.9、18.2、20.0、20.6和22.3处有特征峰。

在一些实施方案中，D-苹果酸盐 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在5.6、7.0、9.0、9.5、10.7、15.9、17.6、17.9、18.2、20.0、20.6、21.5和22.3处有特征峰。

在一些实施方案中，D-苹果酸盐 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，如图13所示。

进一步地，本公开化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮晶型，其中，所述 2θ 角度的误差范围为 ± 0.2 。

另一方面，本公开提供一种化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-

四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 A 晶型的制备方法,包括:将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮加入50%乙醇/乙酸乙酯溶解,加入盐酸溶液,搅拌,随后过滤后加入磷酸盐缓冲液,搅拌析晶的步骤,或者将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的盐酸盐加入磷酸盐缓冲液,搅拌的步骤。

在一些实施方案中,所述磷酸盐缓冲液选自但不限于磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。在一些实施方案中,所述磷酸盐缓冲液的 pH 为 4-8。

本公开还提供制备化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的盐酸盐 I 晶型方法,包括:1) 将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的加入溶剂(1)中溶解,加入盐酸,2) 搅拌,其中,所述溶剂(1)选自乙醇/乙酸乙酯、甲醇、乙醇/水、四氢呋喃/乙醇、二氯甲烷/乙醇、甲基叔丁基醚/乙醇。

本公开还提供制备化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的盐酸盐 II 晶型方法,包括1) 将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的加入溶剂(2)中溶解,加入盐酸,2) 搅拌,其中,所述溶剂(2)选自乙醇/乙酸乙酯、甲醇、乙醇/水、四氢呋喃/乙醇、二氯甲烷/乙醇。

本公开还提供制备化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的马来酸盐 I 晶型的方法,包括:将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮溶于丙酮中,加入马来酸,搅拌的步骤。

本公开还提供制备化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 I 晶型的方法,包括:将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮溶于四氢呋喃中,加入富马酸,搅拌的步骤。

本公开还提供制备化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 II 晶型的方法,包括:将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮溶于乙腈中,加入富马酸,搅拌的步骤。

本公开还提供制备化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 III 晶型的方法,包括:将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮溶于1,4-二氧六环中,加入富马酸,搅拌的步骤。

本公开还提供制备化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 IV 晶型的方法,包括:将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮溶于丙酮中,加入富马酸,搅拌的步骤。

本公开还提供制备化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 L-酒石酸盐 I 晶型的方法,包括:将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮溶于1,4-二氧六环中,加入 L-酒石酸,搅拌的步骤。

本公开还提供制备化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的丁二酸盐 I 晶型的方法,包括:将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮溶于1,4-二氧六环中,加入丁二酸,搅拌的步骤。

本公开还提供制备化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 D-苹果酸盐 I 晶型的方法,包括:将化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮溶于四氢呋喃中,加入 D-苹果酸,搅拌的步骤。

在某些实施方案中,本公开所述的晶型的制备方法还包括析晶、过滤、洗涤或干燥

步骤。

另一方面，本公开还提供一种药物组合物，其包括含前述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 A 晶型，或者化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐或其晶型，和任选自药学上可接受的赋形剂。

本公开还提供了一种药物组合物的制备方法，包括将前述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 A 晶型，或者化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐或其晶型与药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

本公开还提供了前述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 A 晶型，或者化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐或其晶型，或者前述药物组合物在制备预防和/或治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症的药物中的用途。

本公开还提供了前述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 A 晶型，或者化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐或其晶型，或者前述药物组合物在制备预防和/或治疗通过体内与小脑蛋白结合而治疗的病症的药物中的用途。

本公开所述的通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症或通过体内与小脑蛋白结合而治疗的病症选自异常细胞增殖、肿瘤、免疫疾病、糖尿病、心血管疾病、传染性疾病和炎性疾病；可选地，所述疾病为肿瘤或传染性疾病。

本公开所述肿瘤为癌症；可选地，所述肿瘤选自但不限于乳腺癌、子宫内膜癌、子宫癌、睾丸癌、宫颈癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤。

本公开所述的传染性疾病选自但不限于病毒性肺炎、流感、禽流感、脑膜炎、淋病或是感染 HIV、HBV、HCV、HSV、HPV、RSV、CMV、埃博拉病毒、黄病毒、痕病毒、轮状病毒、冠状病毒。

本公开还提供了前述化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 A 晶型, 或者化合物(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐或其晶型, 或者前述药物组合在制备预防和/或治疗用于治疗或预防雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症中的用途。

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°或度; 每个特征峰 2θ 的误差范围为 ± 0.20 (包括超过1位小数的数字经过四舍五入后的情况), 具体为-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。

本公开中化合物与酸分子的化学配比测定存在一定程度的误差, 一般而言, 正负10%均属于合理误差范围内。随其所用之处的上下文而有一定程度的误差变化, 该误差变化不超过正负10%, 可以为正负9%、正负8%、正负7%、正负6%、正负5%、正负4%、正负3%、正负2%或正负1%, 优选正负5%”。本公开“约”所表示的数值在前述合理误差范围内。

本公开所述的“结晶析出”或“析晶”包括但不限于搅拌结晶、打浆结晶、冷却结晶和挥发结晶。

本公开中所述的“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。

本公开中所述干燥温度一般为25°C-100°C, 优选40°C-70°C, 可以常压干燥, 也可以减压干燥。

本公开中所述的“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂或乳化剂。

附图说明

图1为化合物 I 无定型 XRPD 谱图。

图2为化合物 I 的 A 晶型 XRPD 谱图。

图3为化合物 I 盐酸盐 I 晶型 XRPD 谱图。

图4为化合物 I 盐酸盐 II 晶型 XRPD 谱图。

图5为化合物 I 马来酸盐 I 晶型 XRPD 谱图。

图6为化合物 I 富马酸盐 I 晶型 XRPD 谱图。

图7为化合物 I 富马酸盐 II 晶型 XRPD 谱图。

图8为化合物 I 富马酸盐 III 晶型 XRPD 谱图。

图9为化合物 I 富马酸盐 IV 晶型 XRPD 谱图。

图10为化合物 I 富马酸盐 V 晶型 XRPD 谱图。

图11为化合物 I 的 L-酒石酸盐 I 晶型 XRPD 谱图。

图12为化合物 I 丁二酸盐 I 晶型 XRPD 谱图。

图13为化合物 I 的 D-苹果酸盐 I 晶型 XRPD 谱图。

具体实施方式

通过以下实施例和实验例进一步详细说明本公开。这些实施例和实验例仅用于说明性目的，并不用于限制本公开的范围。

实验所用仪器的测试条件：

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商：Agilent，MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS)。waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商：waters，MS 型号：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector) THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商：THERMO，MS 型号：THERMO Q 15 Exactive)。

HPLC 的测定使用安捷伦1260DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6 mm 色谱柱)和 Thermo U3000高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6 mm 色谱柱)。

XRPD 为 X 射线粉末衍射检测：测定使用 BRUKER D8型 X 射线衍射仪进行，具体采集信息：Cu 阳极(40kV，40mA)，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：3-48°。

DSC 为差示扫描量热：测定采用 METTLER TOLEDO DSC 3+示差扫描量热仪，升温速率10°C/min，25-300°C或25-350°C，氮气吹扫速度 50 mL/min。

TGA 为热重分析：检测采用 METTLER TOLEDO TGA 2型热重分析仪，升温速率

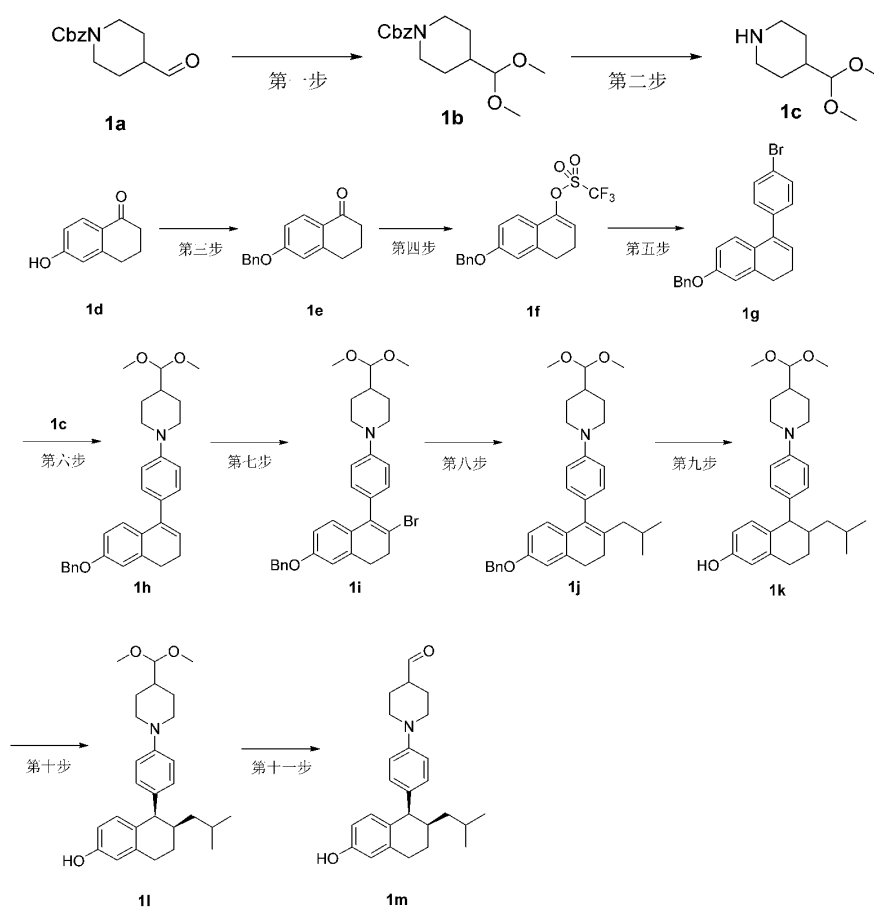
10°C/min, 温度具体范围参照相应图谱, 氮气吹扫速度 50 mL/min。

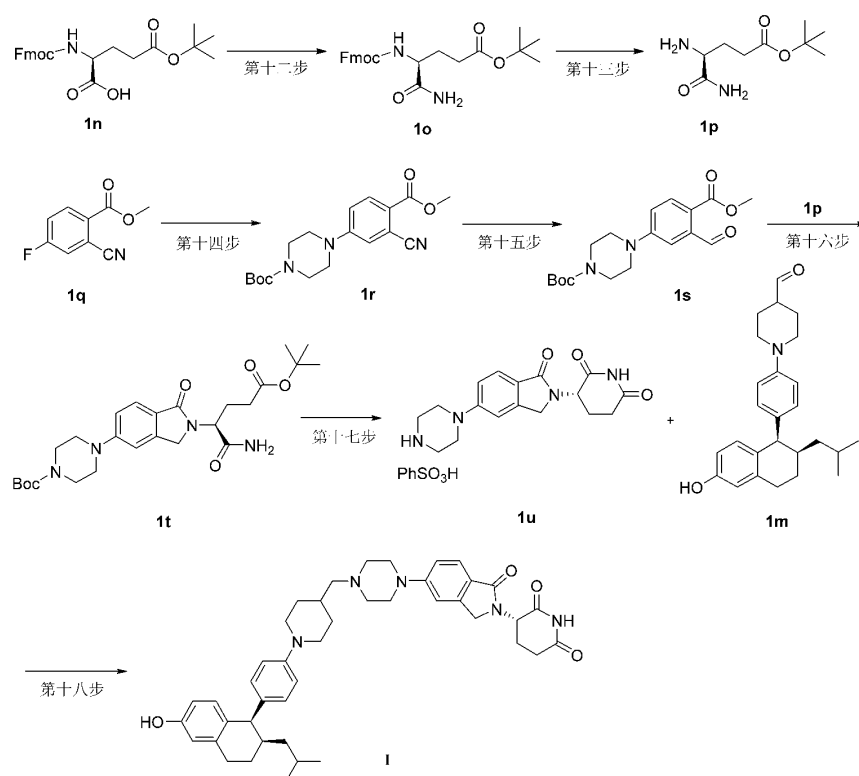
DVS 为动态水分吸附: 采用 Surface Measurement Systems intrinsic, 湿度从50%起, 考察湿度范围为0%-95%, 步进为10%, 判断标准为每个梯度质量变化 $dM/dT \leq 0.002\%$, TMAX 360 min, 循环两圈。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学 30 科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷/甲醇体系, B: 正己烷/乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例1. 制备化合物 I (参照申请号为 WO2022206737 的申请中实施例26-1的制备方法)





第一步

4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯 **1b**

将 4-甲酰基哌啶-1-羧酸苄酯 **1a** (10 g, 40.4 mmol, 上海毕得医药科技有限公司)溶于甲醇(80 mL), 加入原甲酸三甲酯(40 mL)和对甲苯磺酸一水合物(385 mg, 2 mmol), 反应搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 加入饱和碳酸氢钠溶液(80 mL), 用乙酸乙酯萃取(80 mL × 3)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(80 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物 **1b** 粗品(12 g), 该产品不经纯化直接用于下一步反应。

第二步

4-(二甲氧基甲基)哌啶 **1c**

将化合物 **1b** (12 g, 40.9 mmol)溶于甲醇(100 mL), 加入钯炭(1.3 g, 10wt%), 在氢气气氛下, 反应搅拌 3 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **1c** 粗品(6 g), 该产品不经纯化直接用于下一步反应。

第三步

6-(苄氧基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 **1e**

将 6-羟基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 **1d** (8 g, 49.3 mmol, 上海毕得医药科技有限公司), 碳酸钾 (10 g, 72.4 mmol)加入乙腈 (60 mL), 滴加苄溴(10 g, 58.5 mmol, 7 mL), 反应加热回

流 3 小时。反应液用硅藻土过滤,滤液减压浓缩除去溶剂。残余物溶于乙酸乙酯(100 mL),用饱和氯化钠溶液(20 mL×3)洗涤。收集有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂,得到标题化合物 1e 粗品(12 g),该产品不经纯化直接用于下一步反应。MS m/z (ESI):253.1[M+1]。

第四步

6-(苄氧基)-3,4-二氢萘-1-基三氟甲烷磺酸酯 1f

将化合物 1e (8 g, 31.7 mmol)溶于干燥四氢呋喃 (100 mL), 氩气气氛下, 反应冷却至 -78℃, 滴加[双(三甲基硅基)氨基]锂(1 M, 50.8 mL, 50.8 mmol)。滴加完毕, 反应保持 -78℃ 搅拌 30 分钟。缓慢加入 1,1,1-三氟-N-苄基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺 (17 g, 47.6 mmol), 反应自然升至室温搅拌 2 小时。缓慢加入水(100 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 1f (10.1 g), 产率: 83%。MS m/z (ESI):385.2[M+1]。

第五步

7-(苄氧基)-4-(4-溴苯基)-1,2-二氢萘 1g

将化合物 1f (32 g, 83.3 mmol), 4-溴苯硼酸(20 g, 100 mmol, 上海迈瑞尔化学技术有限公司), 四(三苯基膦)钯(9.62 g, 8.3 mmol)和碳酸钠(26.47 g, 250 mmol)依次加入 360mL 1,4-二氧六环和水的混合溶剂(V/V = 5/1), 在氮气气氛下, 80℃反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加入水(200 mL), 二氯甲烷萃取(200 mL×3)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(200 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 1g (14 g), 产率: 43%。

第六步

1-(4-(6-(苄氧基)-3,4-二氢萘-1-基)苯基)-4-(二甲氧基甲基)哌啶 1h

将化合物 1g (16 g, 40.9 mmol), 化合物 1c (7.81 g, 49.1 mmol), 乙酸钯 (1.38 g, 6.1 mmol), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (3.9 g, 8.2 mmol), 叔丁醇钠 (11.79 g, 123 mmol) 加入甲苯(350 mL), 氮气气氛下, 90℃反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加入水(100 mL), 二氯甲烷萃取 (200 mL×3)。合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 1h (10.5 g), 产率: 55%。MS m/z (ESI): 470.2 [M+1]。

第七步

1-(4-(6-(苄氧基)-2-溴-3,4-二氢萘-1-基)苯基)-4-(二甲氧基甲基)哌啶 1i

将化合物 1h (10.5 g, 22.4 mmol) 溶于二氯甲烷(350 mL), 冰盐浴下冷却至-5℃。分批加入三溴化吡啶 (8.58 g, 26.8 mmol)和三乙胺 (4.52 g, 44.7 mmol), 保持-5℃反应 30 分钟。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)。分离有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL ×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 1i (5.1 g), 产率: 42%。MS m/z (ESI): 550.2 [M+1]。

第八步

1-(4-(6-(苄氧基)-2-异丁基-3,4-二氢萘-1-基)苯基)-4-(二甲氧基甲基)哌啶 1j

氮气气氛下, 将氯化锌四氢呋喃溶液(1 M, 8.2 mL)缓慢滴加到冰浴冷却的叔丁基氯化镁四氢呋喃溶液(1 M, 7.5 mL, 上海阿达玛斯有限公司), 滴加完毕, 室温反应 3 小时。加入化合物 1i (400 mg, 0.73 mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (Ruphos-Pd G3, 90 mg, 0.11 mmol, 江苏艾康生物医药研发有限公司)的四氢呋喃溶液(2mL), 滴加完毕, 室温反应 16 小时。加入饱和氯化铵溶液 (10 mL), 分离有机相。水相用二氯甲烷萃取(15 mL ×2), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 减压浓缩除去溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 1j (300 mg), 产率: 75%。MS m/z (ESI): 526.3[M+1]。

第九步

5-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-6-异丁基-5,6,7,8-四氢萘-2-酚 1k

将化合物 1j (130 mg, 0.25 mmol)溶于甲醇(10 mL), 加入氢氧化钯炭(100 mg, 20wt%)。氢气气氛下, 室温反应 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到标题化合物 1k (90 mg), 产率: 83%。MS m/z (ESI): 438.3[M+1]。

第十步

(5R,6R)-5-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-6-异丁基-5,6,7,8-四氢萘-2-酚 1l

将化合物 1k (90 mg, 0.21 mmol)用手性制备色谱分离(分离条件: 色谱柱: CHIRALPAK IE, 20mm×250mm, 5 μm; 流动相: A:正己烷, B:乙醇(+20 mmol NH₃), A: 85%, B: 15%), 流速: 20mL/min。得到标题化合物 1l (31 mg)。MS m/z (ESI): 438.3 [M+1]。

第十一步

1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-甲醛 1m

将化合物 1l (35 mg, 0.08 mmol) 溶于四氢呋喃(2.5 mL), 加入稀硫酸(2 M, 0.15 mL, 0.3 mmol), 加热至 55℃反应 1 小时。反应液冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠溶液调节反应液 pH 至中性, 用乙酸乙酯(10 mL ×3)萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤。反应液减压浓缩除去溶剂, 得到标题化合物 1m (31 mg), 产率: 99%。MS m/z (ESI):

392.2[M+1]。

第十二步

(S)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-5-氨基-5-氧代戊酸叔丁酯 **1o**

将(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-5-(叔丁氧基)-5-氧代戊酸 **1n** (40 g, 94 mmol, 上海瀚鸿科技股份有限公司), 二碳酸二叔丁酯(32.83 g, 150 mmol)加入 1,4-二氧六环(300 mL), 氮气气氛下, 冰水浴控制内温低于 5℃, 滴加吡啶(15 mL, 188 mmol)。滴加完毕, 冰水浴条件下反应 0.5 小时。加入碳酸氢铵 (66.89 g, 282 mmol), 升至室温反应 12 小时。反应液减压浓缩除去溶剂, 加入乙酸乙酯(500 mL), 用稀盐酸洗涤(500 mL×3), 过滤。滤液减压浓缩除去溶剂, 得到标题化合物 **1o** 粗品 (45.3 g), 该产品不经纯化, 直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 369.1[M-55]。

第十三步

(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯 **1p**

将化合物 **1o** (45.3 g, 94 mmol), 二乙胺(50 mL), 加入二氯甲烷(500 mL), 室温反应 12 小时。反应液减压浓缩除去溶剂, 残余物用甲醇(150 mL)溶解, 加入水(5 mL), 正庚烷洗涤(150 mL×3)。甲醇层减压浓缩除去溶剂, 得到标题化合物 **1p** 粗品(21.5 g), 该产品不经纯化, 直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 203.1[M+1]。

第十四步

4-(3-氰基-4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **1r**

将 2-氰基-4-氟苯甲酸甲酯 **1q**(50 g, 0.28 mol, 江苏艾康生物研发有限公司), 哌嗪-1-甲酸叔丁酯醋酸盐 (62.3 g, 0.34 mol), 异丙基乙基胺 (250 mL, 1.39 mol) 加入四氢呋喃(1 L), 120℃反应 12 小时。反应液加入水(1 L), 乙酸乙酯萃取(1 L×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(1 L×2)。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到标题化合物 **1r** 粗品(89 g), 该产品不经纯化, 直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 290.1 [M-55]。

第十五步

4-(3-甲酰基-4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **1s**

将化合物 **1r** (5 g, 14.5 mmol), 吡啶(10.5 mL), 冰醋酸(6.6 mL), 雷尼镍(2.5 g)加入水 (5 mL), 升温至 70℃。将次磷酸钠(7.5 g)溶于水(15 mL), 滴加到反应液中, 滴加完毕, 70℃反应 12 h。反应液降至室温, 加入乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL)。分离有机相, 用稀盐酸洗涤(1M, 50 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **1s**

(3 g), 产率: 59%。MS m/z (ESI): 293.1 [M-55]。

第十六步

(S)-4-(2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **1t**

将化合物 **1s** (1.3 g, 3.7 mmol) 和化合物 **1p** (0.89 g, 4.5 mmol) 加入甲醇 (10 mL), 冰水浴控制内温低于 5℃, 滴加醋酸 (0.3 mL, 5.6 mmol), 氰基硼氢化钠 (0.46 g, 7.46 mmol), 室温反应 12 小时。反应液减压浓缩除去溶剂, 残余物加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL)。分离有机相, 用饱和柠檬酸溶液洗涤 (50 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **1t** (0.71 g), 产率: 38%。MS m/z (ESI): 503.2 [M+1]。

第十七步

(S)-3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 苯磺酸盐 **1u**

将化合物 **1t** (5.7 g, 11.4 mmol), 苯磺酸 (3.59 g, 22.7 mmol), 加入乙腈 (15 mL), 90℃ 搅拌 12 小时。反应液减压浓缩除去溶剂, 残余物用乙酸乙酯洗涤 (100 mL × 3), 干燥得到标题化合物 **1u** (5.7 g, 产率: 100%)。MS m/z (ESI): 329.1 [M+1]。

第十八步

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 **1**

将化合物 **1u** (50 mg, 0.1 mmol) 加入二氯甲烷和甲醇 (V/V=4/1, 5 mL) 的混合溶剂, 加入乙酸钠 (130 mg, 1.58 mmol), 反应 10 分钟, 加入化合物 **1m** (31 mg, 0.08 mmol), 反应 15 分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (34 mg, 0.16 mmol), 室温反应 1 小时。反应液减压浓缩除去溶剂, 残余物用高效液相色谱制备 (Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 碳酸氢铵: 10 mM, 水: 60%, 乙腈: 40%), 得到化合物 **1** (25 mg), 产率: 45%。MS m/z (ESI): 704.4 [M+1]。经 X-射线粉末衍射检测为无定型, X-射线粉末衍射谱图如图 1 所示。

实施例 2. 化合物 I 的对 MCF7 细胞增殖的抑制作用

MCF7 细胞 (TCHu74, 中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库) 用含有 10% 胎牛血清的 MEM (GE Healthcare, SH30024.01) 完全培养基进行培养。实验第一天, 使用含有 2% 胎牛血清的 MEM 培养基将 MCF7 细胞以 3,000 个/孔的密度种于 96 孔板, 每孔 135 μL 细胞悬液, 放置 37℃, 5% CO₂ 的细胞培养箱培养过夜。第二天, 每孔加入 15 μL 用培养基配制的不同浓度的待测化合物, 化合物的终浓度是从 1000 nM 开始进行 4 倍梯

度稀释的 9 个浓度点，设置含有 0.5% DMSO 的空白对照，放置 37℃，5% CO₂ 的细胞培养箱培养 6 天。第八天，取出 96 孔细胞培养板，每孔加入 75 μL CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega, G7573)，室温放置 10 分钟后，使用多标记微孔板酶标仪 (PerkinElmer, VICTOR 3) 读取发光信号值，用 Graphpad Prism 软件根据化合物的浓度和发光信号值计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值为 0.59 nM。

实施例3. 化合物 I 的药效学实验

1、实验目的

评价化合物 I 抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 (Y537S) 移植瘤在 BEIGE SCID 小鼠上的生长作用。

2、实验药品

化合物 I。采用2% 吐温80+98% PEG-400溶液。

3、实验方法和实验材料

3.1 实验动物和饲养条件

实验动物：BEIGE SCID 雌性小鼠，购自北京维通利华实验动物有限公司（许可证号码:SCXK（京）2016-0006），购入时体重约19g。

饲养条件：5只/笼饲养，12/12小时光/暗周期调节，温度23±1℃恒温，湿度50至60%，自由进食进水。

3.2 动物分组

BEIGE SCID 鼠适应性饲养后，分组如下：

分组	数量 (只)	给药方式
溶媒对照	8	2% 吐 温 80+98%PEG-400 溶液 (i.g./qd)
化合物 I	8	5 mpk (i.g./qd)
化合物 I	8	15 mpk (i.g./qd)
化合物 I	8	45 mpk (i.g./qd)

注：qd 为一天给药1次；i.g.为灌胃给药。

3.3 实验方法：

将处于对数生长期的 MCF-7 (Y537S) 细胞以1.0×10⁷个/小鼠/200 μL（含100 μL 基质胶）接种于雌性 BEIGE SCID 小鼠右肋部皮下，经过18天，荷瘤小鼠肿瘤体积达到170 mm³

左右时，将小鼠按照肿瘤体积和体重随机分为4组：溶媒对照组、化合物 I 5 mpk 组，化合物 I 15 mpk 组，化合物 I 45 mpk 组，每组8只。分组当天设为 D₀，并开始每天一次灌胃给药，共给药28天，给药后第28天设为 D₂₈（表1）。每周两次用游标卡尺测量荷瘤小鼠肿瘤体积。

3.4 数据统计

所有数据使用 Excel 和 GraphPad Prism 8软件进行作图及统计分析。

肿瘤体积（V）计算公式为： $V=1/2 \times a \times b^2$ 其中 a、b 分别表示长、宽。

相对肿瘤增殖率 $T/C(\%)=(T-T_0)/(C-C_0) \times 100(\%)$ ，其中 T、C 为实验结束时治疗组和对照组的肿瘤体积；T₀、C₀为实验开始时的肿瘤体积。

抑瘤率 $TGI(\%)=1-T/C(\%)$ ，当 TGI(%)超过100%后，将不显示具体数值，只用>100%表示。肿瘤消退($\%) = [(T_0-T)/T_0] \times 100(\%)$ 。

4、结果

化合物 I 在 BEIGE SCID 小鼠体内对 MCF-7（Y537S）移植瘤的疗效数据见表1。

表1 化合物 I 在 BEIGE SCID 小鼠体内对 MCF-7（Y537S）移植瘤的疗效

分组	给药	途径 剂 量 (mpk)	平均肿瘤体积（mm ³ ）				TGI（%） D ₂₈	p (vs 溶媒 对照)	剩 余 动 物 数/组
			D ₀	SEM	D ₂₈	SEM			
溶媒对照	qd/28d	i.g., 0	171.7	11.8	657.3	73.4	/	/	8/8
化合物 I	qd/28d	i.g., 5	170.2	11.8	305.0	23.7	72	<0.001	8/8
化合物 I	qd/28d	i.g., 15	168.2	12.8	219.7	15.7	89	<0.001	8/8
化合物 I	qd/28d	i.g., 45	168.6	13.0	192.0	12.3	95	<0.001	8/8

注：qd为一天给药1次；d为天；i.g.为灌胃给药；SEM为标准误差。

5、结论

化合物 I 在肿瘤细胞移植18天后开始给药，每天一次，给药28天后，低剂量5 mpk 组抑瘤率为72%，中剂量15 mpk 组抑瘤率为89%，高剂量45 mpk 组抑瘤率为95%。

实施例4. 化合物无定型的制备

称取5 mg 化合物 I，溶于溶剂中，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，没有明显特征峰，该产物为无定型，XRPD 谱图如图1所示。

表2 化合物无定型的制备

	溶剂	操作步骤	晶型
1	0.5ml 异丙醇	打浆3天	无定型
2	0.5ml 水		无定型

3	0.5ml 乙酸异丙酯		无定型
4	0.5ml 甲基叔丁基醚		无定型
5	0.5ml 正庚烷		无定型
6	0.5ml 硝基甲烷		无定型
7	0.5ml 50%甲醇/水		无定型
8	0.5ml 乙酸乙酯/正庚烷		无定型
9	0.5ml 环己烷		无定型
10	0.5ml 正己烷		无定型
11	0.5ml 异丙醚		无定型
12	0.5ml 甲苯		无定型
13	0.05ml 丙酮	加入0.2ml 甲基叔丁基醚	无定型
14	0.05ml 2-丁酮		无定型
15	0.05ml 四氢呋喃		无定型
16	0.05ml 二氯甲烷		无定型
17	0.05ml 50%乙腈/甲醇		无定型
18	0.05ml 甲醇/氯仿		无定型
19	0.05ml 三氯甲烷	加入0.45ml 甲基叔丁基醚	无定型
20	0.05ml 1,4-二氧六环		无定型
21	0.05ml 丙二醇甲醚		无定型
22	0.05ml 10%水/丙酮		无定型
23	0.05ml 50%乙酸乙酯/乙醇		无定型
24	0.05ml 四氢呋喃/乙醇 (2:1)	加入0.2ml 水	无定型
25	0.05ml 二甲基亚砷		无定型
26	0.05ml N-甲基吡咯烷酮		无定型
27	0.05ml N,N-二甲基甲酰胺		无定型
28	0.05ml N,N-二甲基乙酰胺		无定型

实施例5. 化合物 A 晶型的制备

称取化合物 I 约24mg，加入0.7ml 50%乙醇/乙酸乙酯溶解，加入盐酸溶液（2mol/L，37μL），反应液打浆1天，离心，固体中加入0.2M 磷酸盐缓冲液调至 pH 6，打浆1天，固体离心、干燥，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，该产物定义为化合物 A 晶型，XRPD 谱图如图2所示，其特征峰位置如表3所示。TGA 谱图显示，在140℃前失重2.9%。DSC 谱图显示，吸热峰峰值162.58℃。

表 3 化合物 A 晶型峰位置

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	5.024	17.57618	41.5
2	5.998	14.72287	33.0
3	14.232	6.21805	95.1
4	15.321	5.77861	83.8
5	16.088	5.50479	60.6
6	17.430	5.08394	54.0
7	19.102	4.64249	100.0
8	19.977	4.44099	54.6
9	20.938	4.23934	48.7
10	22.317	3.98039	84.9
11	24.809	3.58596	21.3
12	26.882	3.31395	19.4
13	27.526	3.23788	15.1
14	28.903	3.08667	19.0
15	30.093	2.96718	19.4

实施例 6. 化合物盐酸盐 I 晶型的制备

称取 48 mg 化合物 I 加入 1.4 ml 50%乙醇/甲基叔丁基醚溶解，加入盐酸溶液(2mol/L, 74 μL)，反应液打浆 1 天，离心、干燥，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为盐酸盐晶型 I，XRPD 谱图如图 3 所示，其特征峰位置如表 4 所示。经离子色谱检测，氯离子含量为 9.08%。DSC 谱图显示，吸热峰峰值 72.79℃和 248.5℃。TGA 谱图显示，30℃-120℃失重 2.8%。

DVS 检测显示在正常存储条件下(即 25℃、60%RH)，该样品吸湿增重约为 6.3%；在加速实验条件(即 70%RH)，吸湿增重约为 7.3%；在极端条件下(90%RH)，吸湿增重约为 8.9%。DVS 检测后复测晶型，晶型未转变。

表 4 盐酸盐 I 晶型峰位置

峰序号	2 θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	5.597	15.77743	4.9
2	6.116	14.43876	4.0
3	10.784	8.19726	8.7
4	13.751	6.43442	100.0
5	15.084	5.86870	2.5
6	15.883	5.57547	15.4
7	16.917	5.23668	12.5
8	17.881	4.95669	9.7
9	18.981	4.67185	75.1
10	20.097	4.41475	38.5
11	20.592	4.30979	9.8
12	22.816	3.89449	34.3
13	25.168	3.53560	14.5
14	26.460	3.36585	14.1
15	27.169	3.27960	3.5
16	28.207	3.16114	5.0
17	30.815	2.89930	13.0

实施例7. 化合物盐酸盐 I 晶型的制备

称取48 mg 化合物 I，加入溶剂和2mol/L 盐酸溶液，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为盐酸盐 I 晶型。

表5 化合物盐酸盐 I 晶型的制备

	溶剂	操作步骤	晶型
1	1.4ml 甲醇	加入 盐 酸 溶 液 (2mol/L, 74 μ L), 反应液打浆1天, 离 心, 干燥	盐酸盐 I 晶型
2	1.4ml 93%乙醇/水		盐酸盐 I 晶型
3	1.4ml 67%四氢呋喃/乙醇		盐酸盐 I 晶型
4	1.4ml 50%二氯甲烷/乙醇		盐酸盐 I 晶型
5	1.4ml 50%乙酸乙酯/乙醇		盐酸盐 I 晶型

实施例8. 化合物盐酸盐 I 晶型的制备

将盐酸盐 II 晶型高温加热至120℃可得到产物，经 X-射线粉末衍射检测，该产物为盐酸盐 I 晶型。

实施例9. 化合物盐酸盐 II 晶型的制备

称取约48mg 化合物 I，加入1.4ml 50%乙醇/乙酸乙酯溶解，加入盐酸溶液（2 mol/L，74 μL），反应液打浆1天，离心，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为盐酸盐晶型 II，XRPD 谱图如图4所示，其特征峰位置如表6所示。经离子色谱检测，氯离子含量为8.72%。DSC 谱图显示，吸热峰峰值66.12℃、120.27℃和248.83℃。TGA 谱图显示，30℃-160℃失重1.9%。

表 6 盐酸盐 II 晶型峰位置

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	5.557	15.89031	14.3
2	8.770	10.07489	9.4
3	10.406	8.49444	19.8
4	13.184	6.70994	64.2
5	13.763	6.42881	21.4
6	14.452	6.12382	19.9
7	15.071	5.87372	25.9
8	17.072	5.18956	100.0
9	18.215	4.86648	10.9
10	19.673	4.50900	38.6
11	20.564	4.31552	67.8
12	22.786	3.89951	71.1
13	23.326	3.81046	17.6
14	24.211	3.67312	4.0
15	24.971	3.56306	40.5
16	26.102	3.41113	25.9
17	26.571	3.35194	13.5
18	27.674	3.22089	11.4
19	28.604	3.11820	10.6

20	29.588	3.01675	13.9
21	29.883	2.98763	11.8
22	30.735	2.90669	4.8
23	32.571	2.74692	9.2
24	33.620	2.66357	9.6

实施例10. 化合物盐酸盐 II 晶型的制备

称取48 mg 化合物 I，加入溶剂和2mol/L 盐酸溶液，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为盐酸盐 II 晶型。

表7 化合物盐酸盐 II 晶型的制备

	溶剂	操作步骤	晶型
1	1.4ml 甲醇	加入 盐 酸 溶 液 (2mol/L, 74 μL), 反应液打浆过夜, 离心	盐酸盐 II 晶型
2	1.4ml 93%乙醇/水		盐酸盐 II 晶型
3	1.4ml 67%四氢呋喃/乙醇		盐酸盐 II 晶型
4	1.4ml 50%二氯甲烷/乙醇		盐酸盐 II 晶型

实施例11. 化合物盐酸盐无定形的制备

称取约15mg 化合物 I,加入0.2ml 50%乙醇/乙酸乙酯溶解,加入盐酸溶液(2 mol/L, 11 μL), 反应液打浆1天, 离心、干燥, 得到产物。
经 X-射线粉末衍射检测, 没有明显特征峰, 该产物为盐酸盐无定形。经离子色谱检测, 氯离子含量为5.66%。

实施例12. 化合物马来酸盐 I 晶型的制备

称取约100 mg 化合物 I, 加入3 ml 丙酮溶解, 加入马来酸18.2 mg, 反应液打浆1天, 得到产物。
经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为马来酸盐 I 晶型, XRPD 谱图如图5所示, 其特征峰位置如表8所示。经离子色谱检测, 马来酸根离子含量为12.53%。DSC 谱图显示, 吸热峰峰值145.8℃。TGA 谱图显示, 30℃-90℃失重1%, 90℃-190℃失重12.4%。

表 8 马来酸盐 I 晶型峰位置

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	5.626	15.69616	59.9

2	7.017	12.58699	12.8
3	8.373	10.55160	15.5
4	8.820	10.01748	43.7
5	9.386	9.41467	100.0
6	10.200	8.66542	64.5
7	10.683	8.27429	50.8
8	11.259	7.85241	16.4
9	13.209	6.69758	10.9
10	14.966	5.91481	6.6
11	15.888	5.57362	39.3
12	16.777	5.28018	15.0
13	17.534	5.05400	36.0
14	17.953	4.93690	59.0
15	18.230	4.86250	47.2
16	20.048	4.42557	17.0
17	20.586	4.31102	27.9
18	21.514	4.12714	17.0
19	22.266	3.98942	22.6
20	22.834	3.89140	11.8
21	23.916	3.71776	18.0
22	25.433	3.49937	12.7
23	26.703	3.33577	11.8
24	26.965	3.30392	11.8
25	31.063	2.87676	10.1
26	32.571	2.74692	8.4

实施例 13. 化合物富马酸盐 I 晶型的制备

称取约 98mg 化合物 I，加入 3ml 四氢呋喃溶解，加入富马酸 17.1mg，反应液打浆 1 天，离心、干燥，得到标题产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为富马酸盐 I 晶型，XRPD 谱图如图 6 所示，其特征峰位置如表 9 所示。经离子色谱检测，富马酸根离子含量为 11.58%。DSC 谱图显

示，吸热峰峰值 141.44℃。TGA 谱图显示，30℃-160℃失重 13.6%。

表 9 富马酸盐 I 晶型峰位置

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相 对 强 度%
1	5.661	15.59773	37.1
2	6.803	12.98294	38.6
3	8.934	9.89040	17.7
4	9.590	9.21558	54.6
5	10.450	8.45899	100.0
6	11.261	7.85084	23.9
7	16.015	5.52964	31.0
8	17.557	5.04729	37.8
9	18.238	4.86032	40.2
10	19.799	4.48066	37.1
11	21.117	4.20380	43.3
12	22.178	4.00494	20.0
13	22.834	3.89140	13.2
14	23.752	3.74305	1.6
15	24.998	3.55926	12.4

实施例 14. 化合物富马酸盐 II 晶型的制备

称取约 7.1 mg 化合物 I, 加入 0.2ml 乙腈溶解, 加入富马酸 2.3mg, 反应液打浆 1 天, 离心、干燥, 得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为富马酸盐 II 晶型, XRPD 谱图如图 7 所示, 其特征峰位置如表 10 所示。经离子色谱检测, 富马酸根离子含量为 18.78%。DSC 谱图显示, 吸热峰峰值 155.97℃和 229.48℃。TGA 谱图显示, 30℃-100℃失重 1.3%, 100℃-280℃失重 21.4%。

表 10 富马酸盐 II 晶型峰位置

峰序号	2θ值[°或度]	d[Å]	相对强度%
1	7.032	12.55978	49.3
2	9.426	9.37547	66.8

3	10.934	8.08549	32.7
4	14.573	6.07359	39.9
5	14.966	5.91481	91.9
6	15.556	5.69174	1.7
7	17.130	5.17225	57.5
8	17.720	5.00131	100.0
9	18.736	4.73226	24.5
10	19.949	4.44717	24.2
11	23.850	3.72783	32.2

实施例15. 化合物富马酸盐 III 晶型的制备

称取100 mg 化合物 I 溶于5 mL 1, 4-二氧六环，加入富马酸16.5 mg，室温搅拌16小时，析出固体，干燥，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将产物定义为富马酸盐 III 晶型，XRPD 谱图如图8所示，其特征峰位置如表11所示。¹H NMR 核磁表征：化合物 I 与富马酸1:1成盐。

表 11 富马酸盐 III 晶型峰位置

峰序号	2θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
1	5.1420	17.173	34.8
2	6.0490	14.599	10.6
3	7.0590	12.513	10.0
4	8.4820	10.416	5.7
5	9.5570	9.247	24.5
6	10.3660	8.527	54.9
7	10.7270	8.240	28.5
8	11.3410	7.796	13.2
9	12.9100	6.852	7.7
10	13.1400	6.732	8.5
11	13.6830	6.466	3.8
12	16.1100	5.497	8.7
13	16.5020	5.368	8.5
14	16.6550	5.319	6.9

15	17.9480	4.938	59.7
16	18.4900	4.795	27.8
17	19.4290	4.565	23.8
18	20.5220	4.324	100.0
19	22.0790	4.023	9.2
20	22.1410	4.012	9.2
21	23.2050	3.830	20.0
22	25.3590	3.509	7.5

实施例16. 富马酸盐 IV 晶型的制备

称取20 mg 化合物 I 溶于1 mL 丙酮，加入0.2 mL 富马酸(3.3 mg，28.41 μmol)的丙酮溶液，室温搅拌2.5小时，析出固体，干燥，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将产物定义为富马酸盐 IV 晶型，XRPD 谱图如图9所示，其特征峰位置如表12所示。¹H NMR 核磁表征：化合物 I 与富马酸1:1成盐。

表12 富马酸盐 IV 晶型峰位置

峰序号	2θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
1	6.211	14.218	64.3
2	10.300	8.582	100.0
3	11.050	8.001	48.1
4	12.458	7.100	25.7
5	15.757	5.620	43.8
6	21.255	4.177	47.7
7	22.179	4.005	38.7

实施例17. 富马酸盐 V 晶型的制备

称取100 mg 化合物 I 溶于2 mL 1, 4-二氧六环，加入0.4 mL 富马酸(16.5 mg，142.06 μmol)的1, 4-二氧六环溶液，室温搅拌16小时，析出固体，干燥，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将产物定义为富马酸盐 V 晶型，XRPD 谱图如图10所示，其特征峰位置如表13所示。DSC 谱图显示：吸热峰峰值为142.15℃，158.14℃，232.14℃。TGA 谱图显示：30℃-140℃失重8.10%，140℃-190℃失重1.78%。¹H NMR 核磁表征：化合物 I 与富马酸1:1成盐。

表13 富马酸盐 V 晶型峰位置

峰序号	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
1	5.2560	16.801	25.3
2	6.2150	14.209	15.5
3	8.5450	10.339	10.6
4	9.9170	8.912	23.5
5	10.4840	8.431	96.6
6	10.9700	8.059	10.9
7	11.5950	7.626	23.4
8	13.2090	6.697	10.9
9	15.5890	5.680	21.9
10	16.0390	5.521	23.2
11	16.5170	5.363	8.8
12	17.0650	5.192	42.9
13	17.6290	5.027	12.5
14	18.5910	4.769	54.5
15	20.1290	4.408	28.6
16	21.0400	4.219	100.0
17	22.6710	3.919	22.1
18	23.2490	3.823	17.4
19	23.6880	3.753	28.5
20	25.0020	3.559	8.6
21	25.7530	3.457	6.1
22	28.1260	3.170	6.3

实施例18. L-酒石酸盐 I 晶型的制备

称取100 mg 化合物 I 溶于5 mL 1,4-二氧六环,加入 L-酒石酸(21.5 mg, 143.25 μ mol), 室温搅拌16小时,析出固体,干燥,得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测,将产物定义为 L-酒石酸盐 I 晶型,XRPD 谱图如图11所示,其特征峰位置如表14所示。¹H NMR 核磁表征: 化合物 I 与 L-酒石酸1:1成盐。

表14 L-酒石酸盐 I 晶型峰位置

峰序号	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
1	5.6900	15.520	18.7
2	6.9950	12.627	8.3
3	9.0580	9.755	52.2
4	9.5380	9.265	24.9
5	10.3530	8.537	10.6
6	10.7870	8.195	43.1
7	11.3890	7.763	13.5
8	13.7510	6.435	8.9
9	15.1230	5.854	4.4
10	16.0190	5.528	70.5
11	16.5900	5.339	5.0
12	17.2170	5.146	15.6
13	17.7290	4.999	82.6
14	18.0000	4.924	100.0
15	18.4150	4.814	35.1
16	19.0100	4.665	20.5
17	19.5940	4.527	22.1
18	20.0340	4.429	60.6
19	20.7230	4.283	49.5
20	21.5920	4.112	30.1
21	22.1390	4.012	11.9
22	22.4060	3.965	49.4
23	23.8530	3.727	23.1
24	25.2940	3.518	13.7
25	26.8250	3.321	22.6
26	27.5210	3.238	12.2
27	29.4540	3.030	3.0
28	30.9420	2.888	7.4

29	32.2340	2.775	4.5
----	---------	-------	-----

实施例19. 丁二酸盐 I 晶型的制备

称取100 mg 化合物 I 溶于5 mL 1,4-二氧六环，加入丁二酸(17 mg, 143.96 μmol)，室温搅拌16小时，析出固体，干燥，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将产物定义为丁二酸盐 I 晶型，XRPD 谱图如图12所示，其特征峰位置如表15所示。¹H NMR 核磁表征：化合物 I 与 L-酒石酸1:1成盐。

表15 丁二酸盐 I 晶型峰位置

峰序号	2θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
1	5.6210	15.711	15.5
2	6.9240	12.757	12.5
3	8.3710	10.555	5.5
4	8.9810	9.839	28.9
5	9.5020	9.300	73.4
6	10.3010	8.581	32.7
7	10.7340	8.236	9.4
8	13.6790	6.468	14.1
9	15.0120	5.897	7.3
10	15.9530	5.551	50.9
11	16.9810	5.217	8.4
12	17.6490	5.021	72.3
13	17.9730	4.931	100.0
14	18.3180	4.839	27.9
15	19.0400	4.658	7.7
16	19.4870	4.552	16.8
17	19.8720	4.464	37.0
18	20.6500	4.298	76.5
19	21.5310	4.124	18.7
20	22.3300	3.978	62.0
21	23.2540	3.822	3.4
22	25.3490	3.511	7.7

23	25.4170	3.502	10.0
24	26.7750	3.327	13.0
25	27.0810	3.290	14.7
26	27.4450	3.247	5.4
27	31.1410	2.870	2.4
28	31.8610	2.806	2.9
29	35.5650	2.522	2.1
30	36.8520	2.437	2.8
31	44.9680	2.014	4.9

实施例20. D-苹果酸盐 I 晶型的制备

称取2 g 化合物 I 溶于60 mL 四氢呋喃，加入20 mL D-苹果酸(381 mg，2.84 mmol)的四氢呋喃溶液，避光室温搅拌24小时，析出固体，50℃真空干燥16小时，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，将产物定义为 D-苹果酸盐 I 晶型，XRPD 谱图如图13所示，其特征峰位置如表16所示。DSC 谱图显示：吸热峰峰值为122.76℃，142.13℃，213.37℃。TGA 谱图显示：30℃-140℃失重10.11%。

表16 D-苹果酸盐 I 晶型峰位置

峰序号	2θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
1	5.623	15.7053	27.6
2	6.951	12.7060	48.6
3	7.192	12.2821	20.4
4	8.960	9.8617	97.5
5	9.482	9.3201	70.5
6	10.269	8.6075	19.9
7	10.748	8.2245	68.8
8	11.338	7.7980	25.7
9	13.617	6.4975	16.5
10	15.934	5.5576	54.6
11	16.760	5.2855	18.3
12	17.587	5.0387	33.4
13	17.936	4.9415	100.0

14	18.218	4.8656	62.1
15	19.000	4.6671	13.6
16	19.746	4.4924	27.8
17	19.977	4.4410	34.3
18	20.607	4.3066	62.3
19	21.537	4.1227	33.6
20	22.266	3.9894	37.2
21	22.744	3.9066	9.8
22	23.927	3.7160	15.2
23	25.311	3.5160	10.9
24	26.711	3.3347	17.8
25	27.376	3.2552	20.3
26	28.461	3.1335	6.7

实施例21. 硫酸盐无定形的制备

称取约48mg 化合物 I，加入0.7ml 50%乙醇/乙酸乙酯溶解，加入硫酸溶液（2mol/L，38 μ L），反应液打浆1天，离心、干燥，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，没有明显特征峰，该产物为硫酸盐无定形。经离子色谱检测，硫酸根离子含量为12.89%。TGA 谱图显示，30°C-100°C失重4.4%。

实施例22. 磷酸盐无定形的制备

称取约48mg 化合物 I，加入0.7ml 50%乙醇/乙酸乙酯溶解，加入磷酸溶液（2mol/L，38 μ L），反应液打浆1天，离心、干燥，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，没有明显特征峰，该产物为磷酸盐无定形。经离子色谱检测，磷酸根离子含量为13.77%。TGA 谱图显示，30°C-110°C失重1.5%。

实施例23. 酒石酸盐无定形的制备

称取约28mg 化合物 I，加入0.4ml 50%乙醇/乙酸乙酯溶解，加入酒石酸溶液（2mol/L，21 μ L），反应液打浆1天，离心、干燥，得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测，没有明显特征峰，该产物为酒石酸盐无定形。经离子色谱检测，酒石酸根离子含量为9.87%。TGA 谱图显示，30°C-100°C失重2.3%，100°C-180°C

失重1%。

实施例24. L-苹果酸盐无定形的制备

称取约28mg 化合物 I, 加入0.4ml 50%乙醇/乙酸乙酯溶解, 加入 L-苹果酸溶液(2mol/L, 21μL), 反应液打浆1天, 离心、干燥, 得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测, 没有明显特征峰, 该产物为 L-苹果酸盐无定形。经离子色谱检测, 苹果酸根离子含量为10.25%。TGA 谱图显示, 30℃-90℃失重1.6%, 90℃-160℃失重3.2%。

实施例25. 柠檬酸盐无定形的制备

称取约28mg 化合物 I, 加入0.4ml 50%乙醇/乙酸乙酯溶解, 加入柠檬酸溶液(0.5mol/L, 84μL), 反应液打浆1天, 离心、干燥, 得到产物。

经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为柠檬酸盐无定形。TGA 谱图显示, 30℃-100℃失重2%。

实验例 1. 盐酸盐 I 晶型影响因素稳定性研究

将盐酸盐 I 晶型敞口平摊放置, 分别考察在光照(4500 Lux)、高温(40℃、60℃)、高湿(RH 75%、RH 92.5%)条件下样品的稳定性, 取样考察期为 1 个月。

表 17 盐酸盐 I 晶型影响因素稳定性

条件	时 间 (天)	纯度%	晶型
起始	0	99.0	盐酸盐 I 晶型
40℃	7	98.6	盐酸盐 I 晶型
	14	98.4	盐酸盐 I 晶型
	30	97.9	盐酸盐 I 晶型
60℃	7	98.2	盐酸盐 I 晶型
	14	97.6	盐酸盐 I 晶型
	30	96.8	盐酸盐 I 晶型
75% RH	7	99.0	盐酸盐 I 晶型
	14	98.9	盐酸盐 I 晶型
	30	99.0	盐酸盐 I 晶型

93% RH	7	99.0	盐酸盐 I 晶型
	14	98.9	盐酸盐 I 晶型
	30	98.7	盐酸盐 I 晶型
4500 Lux	7	98.6	盐酸盐 I 晶型
	14	98.1	盐酸盐 I 晶型
	30	97.8	盐酸盐 I 晶型

结论：盐酸盐 I 晶型除高温、光照外，其余条件下放置 1 个月物理和化学稳定性良好。

实验例 2. 盐酸盐 I 晶型长期加速稳定性研究

将盐酸盐 I 晶型分别放置 25°C/60%RH 和 40°C/75%RH 条件考察稳定性。

表 18 盐酸盐 I 晶型长期/加速稳定性

条件	时 间 (天)	纯度%	晶型
起始	0	99.0	盐酸盐 I 晶型
25°C/60%RH	7	99.0	盐酸盐 I 晶型
	14	99.0	盐酸盐 I 晶型
	30	99.0	盐酸盐 I 晶型
	60	99.0	盐酸盐 I 晶型
40°C/75%RH	7	99.0	盐酸盐 I 晶型
	14	99.0	盐酸盐 I 晶型
	30	99.0	盐酸盐 I 晶型
	60	98.9	盐酸盐 I 晶型

结论：盐酸盐 I 晶型在长期加速条件下放置 2 个月，物理和化学稳定性良好。

权利要求

1. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 A 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在14.2、15.3、16.1、17.4和19.1处有特征峰, 优选在14.2、15.3、16.1、17.4、19.1、20.0、20.9和22.3处有特征峰, 更优选在5.0、6.0、14.2、15.3、16.1、17.4、19.1、20.0、20.9、22.3、24.8和26.9处有特征峰, 最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图2所示。

2. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐, 所述可药用盐选自盐酸盐、马来酸盐、富马酸盐、L-酒石酸盐、丁二酸盐、D-苹果酸盐、L-苹果酸盐、硫酸盐、磷酸盐和柠檬酸盐。

3. 根据权利要求2所述的可药用盐, 其特征在于, 所述(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与酸的化学配比为3:1-1:3, 优选2:1-1:2。

4. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐的制备方法, 包括(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮与酸反应的步骤, 所述的酸选自盐酸、马来酸、富马酸、L-酒石酸、丁二酸、D-苹果酸、L-苹果酸、硫酸、磷酸和柠檬酸。

5. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的盐酸盐 I 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在13.8、15.9、19.0、20.1和22.8处有特征峰, 优选在13.8、15.9、16.9、17.9、19.0、20.1、20.6和22.8处有特征峰, 更优选在10.8、13.8、15.9、16.9、17.9、19.0、20.1、20.6、22.8、25.2和26.5处有特征峰, 最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图3所示。

6. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的盐酸盐 II 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在13.2、17.1、19.7、20.6、22.8和25.0处有特征峰, 优选在10.4、13.2、14.5、15.1、17.1、19.7、20.6、22.8、25.0和26.1处有特征峰, 更优选在5.6、10.4、13.2、13.8、14.5、15.1、17.1、19.7、20.6、22.8、23.3、25.0和26.1处有特征峰, 最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图4所示。

7. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲

基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的马来酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在5.6、8.8、9.4、10.2、10.7和18.0处有特征峰,优选在5.6、7.0、8.8、9.4、10.2、10.7、15.9、18.0、20.6和22.3处有特征峰,更优选在5.6、7.0、8.4、8.8、9.4、10.2、10.7、11.3、15.9、16.8、18.0、20.6、21.5、22.3和23.9处有特征峰,最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图5所示。

8. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 I 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在6.8、9.6、10.5、17.6、18.2和21.1处有特征峰,优选在5.7、6.8、9.6、10.5、16.0、17.6、18.2、19.8和21.1处有特征峰,更优选在5.7、6.8、8.9、9.6、10.5、11.3、16.0、17.6、18.2、19.8、21.1和22.2处有特征峰,最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图6所示。

9. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 II 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在7.0、9.4、15.0、17.1、17.7和18.7处有特征峰,优选在7.0、9.4、10.9、14.6、15.0、17.1、17.7、18.7、19.9和23.9处有特征峰,更优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图7所示。

10. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 III 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在5.1、9.6、10.4、17.9、18.5和20.5处有特征峰,优选在5.1、6.0、9.6、10.4、17.9、18.5、19.4、20.5和23.2处有特征峰,更优选在5.1、6.0、7.1、9.6、10.4、11.3、17.9、18.5、19.4、20.5和23.2处有特征峰,最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图8所示。

11. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 IV 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在6.2、10.3、11.1、12.5、21.3和22.2处有特征峰,优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图9所示。

12. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的富马酸盐 V 晶型,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱,在10.5、17.1、18.6、20.1、21.0和23.7处有特征峰,优选在5.3、9.9、10.5、11.6、16.0、17.1、18.6、20.1、21.0和23.7处有特征峰,更优选在5.3、6.2、9.9、10.5、11.6、15.6、16.0、17.1、18.6、20.1、21.0、22.7、23.2和23.7处有特征峰,最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图10所示。

13. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)

甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 L-酒石酸盐 I 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在9.1、16.0、17.7、18.0、20.0和20.7处有特征峰, 优选在9.1、9.5、10.8、16.0、17.7、18.0、20.0、20.7、21.6和22.4处有特征峰, 更优选在5.7、9.1、9.5、10.8、16.0、17.2、17.7、18.0、19.6、20.0、20.7、21.6、22.4和23.9处有特征峰, 最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图11所示。

14. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)的丁二酸盐 I 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在9.5、16.0、17.6、18.0、19.9、20.7和22.3处有特征峰, 优选在9.0、9.5、10.3、16.0、17.6、18.0、19.9、20.7、21.5和22.3处有特征峰, 更优选在5.6、6.9、9.0、9.5、10.3、10.7、13.7、16.0、17.6、18.0、19.9、20.7、21.5和22.3处有特征峰, 最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图12所示。

15. 一种(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)的 D-苹果酸盐 I 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在9.0、9.5、10.7、15.9、17.9、18.2和20.6处有特征峰, 优选在7.0、9.0、9.5、10.7、15.9、17.9、18.2、20.0、20.6和22.3处有特征峰, 更优选在5.6、7.0、9.0、9.5、10.7、15.9、17.6、17.9、18.2、20.0、20.6、21.5和22.3处有特征峰, 最优选以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图13所示。

16. 权利要求1、5-15所述的晶型, 其中, 所述 2θ 角度的误差范围为 ± 0.2 。

17. 一种药物组合物, 其包含如下组分:

i) 权利要求1所述的(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)的 A 晶型, 或者权利要求2所述的(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)的可药用盐, 或者权利要求5-15任一项所述的晶型; 和

ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

18. 一种制备药物组合物的方法, 包括下述步骤: 将权利要求1所述的(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)的 A 晶型, 或者权利要求2所述的(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)的可药用盐, 或者权利要求5-15任一项所述的晶型与药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

19. 权利要求1所述的(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)的 A 晶型, 或者权利要求2所述的(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)的可药用盐, 或者权利要求5-15任一项所述的晶型与药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐, 或者权利要求5-15任一项所述的晶型, 或者根据权利要求17所述的组合物在制备用于治疗或预防通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症的药物中的用途。

20. 权利要求1所述的(*S*)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 A 晶型, 或者权利要求2所述的(*S*)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐, 或者权利要求5-15任一项所述的晶型, 或者根据权利要求17所述的组合物在制备用于治疗或预防通过体内与小脑蛋白结合而治疗的病症的药物中的用途, 所述病症优选异常细胞增殖、肿瘤、免疫疾病、糖尿病、心血管疾病、传染性疾病和炎性疾病, 更优选肿瘤或传染性疾病。

21. 权利要求1所述的(*S*)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的 A 晶型, 或者权利要求2所述的(*S*)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*R*)-6-羟基-2-异丁基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的可药用盐, 或者权利要求5-15任一项所述的晶型, 或者根据权利要求17所述的组合物在制备用于治疗或预防雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的药物中的用途。