

磷酸二酯酶抑制剂的晶型、其制备方法及其用途

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及磷酸二酯酶抑制剂的晶型、其制备方法及其医学用途。

背景技术

磷酸二酯酶9（phosphodiesterase 9）是PDE家族中的重要一员，对cGMP具有非常高的选择性，其抑制剂用于治疗由于中枢神经系统紊乱导致的认知损害方面的疾病，比如老年痴呆症和精神分裂症、大脑的神经变性过程疾病。

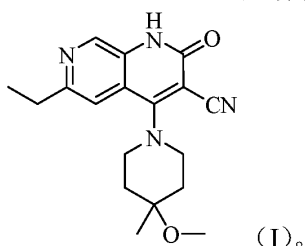
在药物的研发过程中，晶型的研究非常重要，化合物的晶体形式相对于其他形态，在稳定性，溶解度等方面有很大不同。本发明人对 PDE9 抑制剂化合物进行了研究，以期得到可供药用的晶型。

发明内容

本发明的目的是，提供式（I）化合物的晶型及其制备方法。

本发明提供式（I）所示化合物的晶型 I：

式（I）所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的晶型 I，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，



在本发明的一种实施方式中，式（I）所示化合物的晶型 I，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，除上文所述的特征峰外，还在 $14.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $25.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

在本发明的一种实施方式中，式(I)所示化合物的晶型 I，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，除上文所述的特征峰外，还在 15.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有特征峰。

在本发明的一种实施方式中，式(I)所示化合物的晶型 I，使用 Cu-K α 辐射时显示出基本上如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图。

本发明还提供式(I)所示化合物的晶型 I 的制备方法：

将式(I)化合物溶于单一或混合溶剂，升温回流至完全溶解，缓慢降温至析出晶型 I。

在本发明的一种实施方式中，所述的单一或混合溶剂选自：甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、丙酮、四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、乙腈、甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃、二甲基亚砜、水、中的一种或几种的混合。

在本发明的一种实施方式中，所述的单一或混合溶剂选自：甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、丙酮、四氢呋喃、水\乙醇、水\异丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈。

在本发明的一种实施方式中，所述的降温是指降温至低于 30 $^\circ\text{C}$ ，优选降至室温。所述室温，是指 15~25 $^\circ\text{C}$ ，或者基于中国药典的记载是指 10~30 $^\circ\text{C}$ 。

在本发明的一种实施方式中，所述的单一或混合溶剂为式(I)化合物的 20-30 倍体积。

本发明还提供式(I)所示化合物的晶型 I 的另一种制备方法：

将式(I)化合物完全溶解于单一或混合溶剂中，挥发单一或混合溶剂至体系为饱和状态，析出晶型 I。

在本发明的一种实施方式中，所述的单一或混合溶剂选自：甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、丙酮、四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、乙腈、甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃、二甲基亚砜、水、中的一种或几种的混合。

在本发明的一种实施方式中，所述的单一或混合溶剂选自：甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、丙酮、四氢呋喃、水\乙醇、水\异丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈、二氯甲烷\丙酮、二氯甲烷\乙腈、二氯甲烷\乙酸乙酯、二氯甲烷\甲基叔丁基醚、二氯甲烷\四氢呋喃、二氯甲烷\乙醇、二氯甲烷\异丙醇、二氯甲烷\甲苯、二氯甲烷\水\乙醇、二氯甲烷\水\异丙醇。

在本发明的一种实施方式中，所述的单一溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、丙酮、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈。

在本发明的一种实施方式中，所述的混合溶剂选自二氯甲烷分别与丙酮、乙腈、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、乙醇、异丙醇、甲苯、水\乙醇、水\异丙醇的混合，体积比为 1: 0.5~3，优选为 1: 1.5~3。

在本发明的一种实施方式中，所述的单一或混合溶剂为式(I)化合物的 >30 倍体积。

在本发明的一种实施方式中，挥发可以是自然挥发，也可以加热至一定温度促进挥发。

本发明提供式(I)所示化合物的盐酸盐的晶型，为晶型 II：

式(I)所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈盐酸盐的晶型，为晶型 II，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 4.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、6.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、7.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有特征峰，

在本发明的一种实施方式中，式(I)所示化合物的晶型 II，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，除上文所述的特征峰外，还在 10.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.40 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.80 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 处有特征峰。

在本发明的一种实施方式中，式(I)所示化合物的晶型 II，使用 Cu-K α 辐射时显示出基本上如图 6 所示的 X-射线粉末衍射图。

本发明还提供式(I)所示化合物的晶型 II 的制备方法：

向式(I)化合物的盐酸盐中加入单一或混合溶剂，加热至完全溶解，缓慢冷却析出晶型 II；

在本发明的一种实施方式中，所述的单一或混合溶剂选自：甲醇、乙醇、异丙醇、水的

一种或几种的混合；优选地，所述的单一或混合溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、水\甲醇、水\乙醇、水\异丙醇。

在本发明的一种实施方式中，所述的冷却是指冷却至室温。所述室温，是指 15~25℃，或者基于中国药典的记载是指 10~30℃。

本发明提供式 (I) 所示化合物的盐酸盐的晶型，为晶型 III：

式 (I) 所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈盐酸盐的晶型，为晶型 III，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 5.2 $\pm$ 0.2°、6.4 $\pm$ 0.2°、15.3 $\pm$ 0.2°、18.6 $\pm$ 0.2°、22.0 $\pm$ 0.2°、26.4 $\pm$ 0.2°处有特征峰，

在本发明的一种实施方式中，式 (I) 所示化合物的晶型 III，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，除上文所述的特征峰外，还在 8.0 $\pm$ 0.2°、10.3 $\pm$ 0.2°、13.5 $\pm$ 0.2°、25.0 $\pm$ 0.2°处有特征峰。

在本发明的一种实施方式中，式 (I) 所示化合物的晶型 III，使用 Cu-K α 辐射时显示出基本上如图 9 所示的 X-射线粉末衍射图。

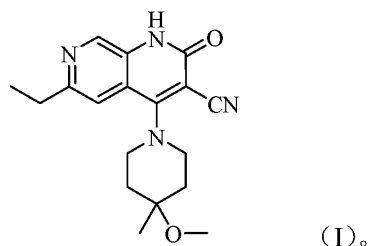
本发明还提供式 (I) 所示化合物的晶型 III 的制备方法：

向式 (I) 化合物的盐酸盐中加入单一或混合溶剂，加热至完全溶解，趁热过滤，滤液浓缩，析出晶型 III；

在本发明的一种实施方式中，所述的单一或混合溶剂选自：乙腈、丙酮、四氢呋喃、乙酸乙酯的一种或几种的混合。

本发明提供式 (I) 所示化合物的对甲苯磺酸盐的晶型，为晶型 IV：

式 (I) 所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的对甲苯磺酸盐的晶型，为晶型 IV，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 5.8 $\pm$ 0.2°、7.8 $\pm$ 0.2°、9.3 $\pm$ 0.2°、11.3 $\pm$ 0.2°、13.7 $\pm$ 0.2°、14.8 $\pm$ 0.2°、15.7 $\pm$ 0.2°处有特征峰，



在本发明的一种实施方式中，式 (I) 所示化合物的晶型 IV，使用 Cu-K α 辐射，以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，除上文所述的特征峰外，还在 17.1 $\pm$ 0.2°、18.7 $\pm$ 0.2°、20.0 $\pm$ 0.2°、22.4 $\pm$ 0.2°处有特征峰。

在本发明的一种实施方式中，式(I)所示化合物的晶型IV，使用Cu-K α 辐射时显示出基本上如图12所示的X-射线粉末衍射图。

本发明还提供式(I)所示化合物的晶型IV的制备方法：

将式(I)化合物加入到对甲苯磺酸中，加热至完全溶解，缓慢降温析出晶型IV。

在本发明的一种实施方式中，所述的降温是指降温至低于30℃，优选降至室温。所述室温，优选15℃~25℃，或者基于中国药典的记载是指10~30℃。

在本发明的一种实施方式中，所述对甲苯磺酸的用量是式(I)化合物的5-30倍体积。

在本发明的一种实施方式中，所述的对甲苯磺酸可以是不同浓度的对甲苯磺酸，也可以是对甲苯磺酸的水溶液。

本发明提供式(I)所示化合物甲磺酸盐的晶型，为晶型V：

式(I)所示化合物6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的甲磺酸盐的晶型，为晶型V，使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射，在7.0 $\pm$ 0.2°、9.7 $\pm$ 0.2°、13.2 $\pm$ 0.2°、18.1 $\pm$ 0.2°、19.5 $\pm$ 0.2°、20.7 $\pm$ 0.2°、21.7 $\pm$ 0.2°处有特征峰，

在本发明的一种实施方式中，式(I)所示化合物的晶型V，使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射，除上文所述的特征峰外，还在16.9 $\pm$ 0.2°、18.6 $\pm$ 0.2°、19.1 $\pm$ 0.2°、20.2 $\pm$ 0.2°、28.0 $\pm$ 0.2°处有特征峰。

在本发明的一种实施方式中，式(I)所示化合物的晶型V，使用Cu-K α 辐射时显示出基本上如图13所示的X-射线粉末衍射图。

本发明还提供式(I)所示化合物的晶型V的制备方法：

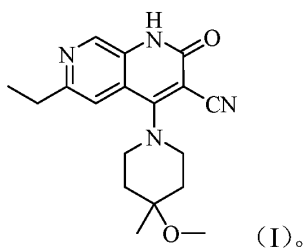
将式(I)化合物加入到甲磺酸中，加热至完全溶解，加入溶剂，抽滤，干燥，得到V；所述的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇。

在本发明的一种实施方式中，所述甲磺酸的用量是式(I)化合物的5-30倍体积。

在本发明的一种实施方式中，所述的甲磺酸可以是不同浓度的甲磺酸，也可以是甲磺酸的水溶液。

本发明还提供式(I)所示化合物硫酸盐的晶型，为晶型VI：

式(I)所示化合物6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的硫酸盐的晶型，为晶型VI，使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射，在4.4 $\pm$ 0.2°、7.1 $\pm$ 0.2°、8.8 $\pm$ 0.2°、14.3 $\pm$ 0.2°、17.8 $\pm$ 0.2°、19.6 $\pm$ 0.2°、21.6 $\pm$ 0.2°处有特征峰，



在本发明的一种实施方式中，式(I)所示化合物的晶型VI，使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射，除上文所述的特征峰外，还在25.5 $\pm$ 0.2°、27.7 $\pm$ 0.2°处有特征峰。

在本发明的一种实施方式中，式(I)所示化合物的晶型VI，使用Cu-K α 辐射时显示出基本上如图14所示的X-射线粉末衍射图。

本发明还提供式(I)所示化合物的晶型VI的制备方法：

将式(I)化合物加入到硫酸水溶液中，加热至完全溶解，缓慢降温析出式(I)化合物硫酸盐，为晶型VI；或者，

将式(I)化合物硫酸盐加入到单一或混合溶剂中，加热至完全溶解，缓慢降温析出晶型VI。

在本发明的一种实施方式中，所述的降温是指降温至低于30℃，优选降至室温。所述室

温,是指 10℃~30℃,优选 15℃~25℃。

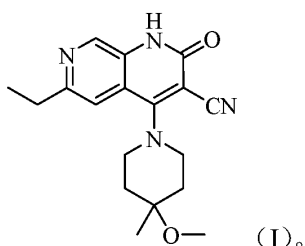
在本发明的一种实施方式中,所述硫酸水溶液的用量是式(I)化合物的 2-30 倍体积;优选为 2-10 倍体积,更优选为 4 倍体积,5 倍体积,6 倍体积。

在本发明的一种实施方式中,所述单一或混合溶剂的用量是式(I)化合物硫酸盐的 5-60 倍体积;优选为 5-50 倍体积,更优选为 10、15、50 倍体积。

在本发明的一种实施方式中,所述单一或混合溶剂选自丙酮、乙醇、甲醇和四氢呋喃的一种或几种的混合;优选地,所述的溶剂为单一溶剂;更优选地,所述单一溶剂选自丙酮、乙醇、甲醇和四氢呋喃。

本发明还提供式(I)所示化合物硫酸盐的晶型,为晶型 VII:

式(I)所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的硫酸盐的晶型,为晶型 VII,其特征在于,使用 Cu-K α 辐射,以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射,在 7.1 $\pm$ 0.2°、13.6 $\pm$ 0.2°、14.5 $\pm$ 0.2°、18.0 $\pm$ 0.2°、19.0 $\pm$ 0.2°、22.0 $\pm$ 0.2°、23.4 $\pm$ 0.2° 处有特征峰,



在本发明的一种实施方式中,式(I)所示化合物的晶型 VII,使用 Cu-K α 辐射,以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射,除上文所述的特征峰外,还在 15.0 $\pm$ 0.2°、16.1 $\pm$ 0.2°、17.4 $\pm$ 0.2°、19.4 $\pm$ 0.2° 有特征峰。

在本发明的一种实施方式中,式(I)所示化合物的晶型 VII,使用 Cu-K α 辐射时显示出基本上如图 18 所示的 X-射线粉末衍射图。

本发明还提供式(I)所示化合物的晶型 VII 的制备方法:

将式(I)化合物的硫酸盐加入异丙醇中,加热至完全溶解,缓慢降温析出晶型 VII。

在本发明的一种实施方式中,所述的降温是指降温至低于 30℃,优选降至室温。所述室温,是指 10℃~30℃,优选 15℃~25℃。

在本发明的一种实施方式中,所述异丙醇的用量是晶型 VI 的 5-60 倍体积,优选为 10-50 倍体积,更优选 30-50 倍体积。本发明还提供了含有式(I)所示化合物晶型 I 或 II 或 III 或 IV 或 V 或 VI 或 VII,及一种或多种第二治疗活性剂的药物组合物。

本发明还提供了含有式(I)所示化合物晶型 I 或 II 或 III 或 IV 或 V 或 VI 或 VII 的药物制剂。

在发明的一些实施方式中,药物制剂可以包含一种或多种药用载体。

本发明所述的药用载体可以是一种或多种适合于人使用的固体或液体填料。所述药用载体优选具有足够的纯度和足够低的毒性,并且与本发明提供的化合物具有相容性且不明显减低其药效。例如,药用载体可以为填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、水性溶剂或非水性溶剂等。

本发明所述的药物制剂,可以制成药学上可接受的任意剂型,将“治疗有效量”的前述式(I)化合物晶型 I 或 II 或 III 或 IV 或 V 或 VI 或 VII,以任何合适的给药方式,例如通过口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时,可以制成片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等。用于肠胃外给药时,可以制成注射液、注射用无菌粉末等。

本发明还提供了式(I)所示化合物晶型 I 或 II 或 III 或 IV 或 V 或 VI 或 VII,或含有晶

型 I 或 II 或 III 或 IV 或 V 或 VI 或 VII 的药物制剂或药物组合物在制备治疗或者预防由 PDE9 介导的相关疾病的药物中的用途；具体地，所述 PDE9 介导的相关疾病为 CNS 疾病，更具体地，为与知觉、注意力、记忆力及学习相关的损害、老年痴呆症、精神分裂症、年龄相关性记忆丧失、血管性痴呆、颅脑外伤、中风、中风后发生的痴呆、外伤后痴呆、一般性注意力损害、儿童注意力损害伴学习及记忆问题、阿尔茨海默病、路易体痴呆、额叶变性痴呆、皮质基底节变性痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、多发性硬化、丘脑变性、库贾氏痴呆、HIV 痴呆、精神分裂症、癫痫、科尔萨科夫精神病、抑郁症或双相情感障碍等。具体地，所述 PDE9 介导的相关疾病为 CNS 相关疾病，更具体地，为睡眠障碍、代谢综合征、肥胖症、糖尿病、高血糖症、血脂异常、葡萄糖耐量降低等。具体地，所述 PDE9 介导的相关疾病为心脏和血液疾病，更具体地，为心衰、贫血、镰刀型血液病等。

本发明还提供了式 (I) 所示化合物晶型 I 或 II 或 III 或 IV 或 V 或 VI 或 VII，或含有晶型 I 或晶型 II 或 IV 或 V 或 VI 或 VII 的药物制剂或药物组合物在治疗或者预防由 PDE9 介导的相关疾病中的用途。

本发明还提供了一种治疗或预防由 PDE9 介导的相关疾病的方法，该方法包括向有需要的患者给药治疗有效量的前述式 (I) 晶型 I 或 II 或 III 或 IV 或 V 或 VI 或 VII，或含有晶型 I 或 II 或 III 或 IV 或 V 或 VI 或 VII 的药物制剂或药物组合物。

发明详述

本发明所述的“室温”是指室内温度，通常为 15℃~25℃，或者基于中国药典的记载是指 10~30℃。

本发明所述的“倍体积”是指溶解 1g 物质所需要的溶剂的体积 (ml)，例如，溶解 1g 式 (I) 化合物所需要的溶剂为 20ml，则称为 20 倍体积。

本发明所述的“治疗有效量”是指当给药到患者时至少能够减轻患者病症的症状的前述化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、组合物或药物制剂的量。包含“治疗有效量”的实际量会根据多种情况而变化，多种情况包括但不限于所治疗的特定病症、病症的严重程度、患者的体格和健康状况以及给药途径。熟练的医疗从业者可容易地使用医疗领域中已知的方法确定合适的量。

本发明的优异效果

通过本发明的研究发现，本发明的晶型具有非常好的理化性质和药学稳定性，并且在药效和药代动力学性质方面也有较大的提高，更利于药物成药性的研究。

附图说明

- 图 1 是式 (I) 化合物晶型 I 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 2 是式 (I) 化合物晶型 I 的差示扫描热分析 (DSC) 图谱。
- 图 3 是式 (I) 化合物晶型 I 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 4 是式 (I) 化合物晶型 I 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 5 是式 (I) 化合物晶型 I 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 6 是式 (I) 化合物晶型 II 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 7 是式 (I) 化合物晶型 II 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 8 是式 (I) 化合物晶型 II 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 9 是式 (I) 化合物晶型 III 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 10 是式 (I) 化合物晶型 III 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 11 是式 (I) 化合物晶型 III 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 12 是式 (I) 化合物晶型 IV 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
- 图 13 是式 (I) 化合物晶型 V 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

图 14 是式 (I) 化合物晶型 VI 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
 图 15 是式 (I) 化合物晶型 VI 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
 图 16 是式 (I) 化合物晶型 VI 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
 图 17 是式 (I) 化合物晶型 VI 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。
 图 18 是式 (I) 化合物晶型 VII 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

具体实施方式

以下通过具体实施方式对本发明的上述内容作进一步的详细说明,但不应该理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡是基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

本文中使用的缩写如下:

“DIPEA”是指 N,N-二异丙基乙胺

“RH”是指相对湿度 (Relative Humidity)

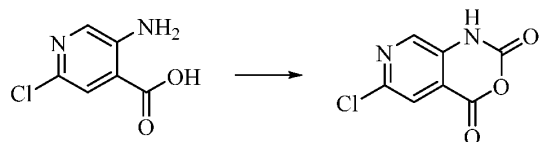
“DMF”是指 N,N-二甲基甲酰胺

“DCM”是指二氯甲烷

“DMSO”是指二甲基亚砜

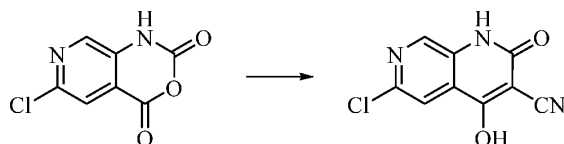
制备例 1: 中间体 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

步骤 1: 6-氯-2H-吡啶并[3,4-d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮的合成



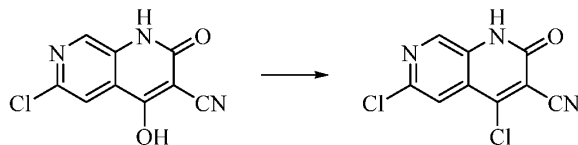
将 5-氨基-2-氯异烟酸(30 g, 0.1738 mol, 1.0eq), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(300 mL)中, 0℃下分批加入 N,N'-羰基二咪唑(48 g, 0.2955 mol, 1.7eq), 缓慢升至室温过夜。LC-MS 显示反应完全, 冷却至室温, 不经处理直接进行下一步。

步骤 2: 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



向上述反应液中加入三乙胺(35.182 g, 0.3478 mol, 2eq)和氰乙酸乙酯(19.665 g, 0.1738 mol), 150℃反应 3h, LC-MS 监测反应完全, 反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入水(200mL), 用盐酸(1 mol/L)调节 pH 值至 1, 搅拌 15 分钟, 抽滤, 滤饼用 EA 洗涤两次, 40℃烘干得浅砖红色固体状产物(25.655 g, 产率: 66%)。

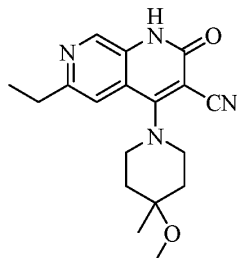
步骤 3: 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



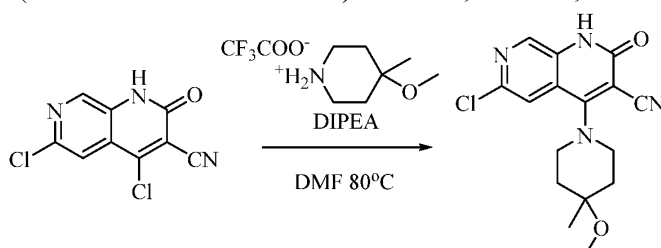
将 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(5.0 g, 0.0226 mol, 1eq)和三氯氧磷(15 mL)加入反应瓶, 将反应瓶放入已经加热至 100℃的油浴中, 反应约 6 min, 固体开始慢慢溶解, 颜色由淡黄色开始加慢慢加深。TLC 检测反应完全, 冷却至室温, 向瓶中加入适量 DCM,

倒入冰水(100 mL)中,搅拌 10min,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚洗,抽干,40℃真空干燥得淡黄色固体状产品。分五批投料,共投料 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 25.655g(0.1157mol)得到产品 19.486g(产率: 70.1%)。

实施例 1 式 (I) 化合物的制备



步骤 1: 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.0 g, 8.33 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(10 mL), 加入 DIPEA(6.45 g, 50 mmol, 6.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶三氟乙酸盐(2.2 g, 9.16 mmol, 1.1 eq), 80℃反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全, 加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用水洗(10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到黄色固体状产物(2.7 g 粗品)。

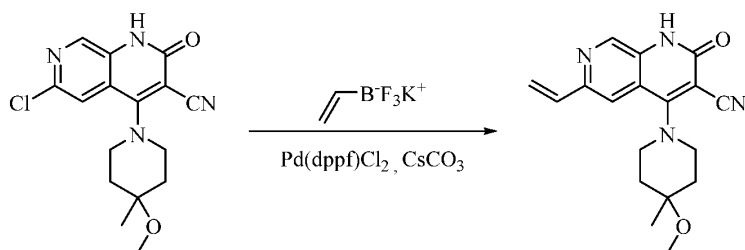
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.11 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$

分子量: 332.79

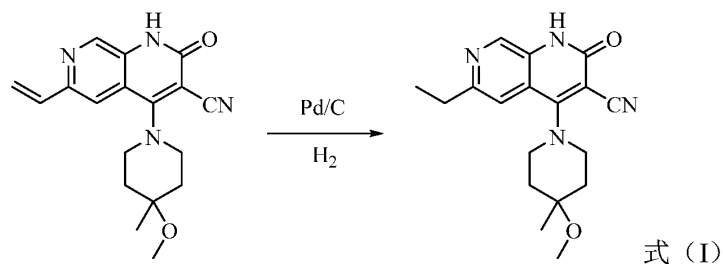
LC-MS (Pos, m/z) = 333.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 2: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.7 g 粗品, 8.11 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(20mL)和 H_2O (5 mL), 加入乙烯基三氟硼酸钾(1.63 g, 12.17 mmol, 1.5 eq)、碳酸铯(3.965 g, 12.17 mmol, 1.5 eq)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(297 mg, 0.41 mmol, 0.05 eq), 氮气保护下 100℃反应 8 小时。LC-MS 检测反应完全, 加入水(20 mL), 二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析($\text{DCM}:\text{MeOH}=70:1$)纯化得到黄色固体状产品(1.15 g, 收率: 43%)。

步骤 3: 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 (150 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇 (5 mL), 加入 Pd/C (100 mg), 氢气置换三次, 氢气氛围下反应 1 小时, LC-MS 检测反应完全。抽滤, 滤液减压浓缩得到产品 (120 mg, 收率: 80%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.60-3.62 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.79-2.84 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.22-1.27 (m, 6H)。

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ 分子量: 326.40 LC-MS(Pos, m/z) = 327.26 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

实施例 2 式 (I) 化合物晶型 I 的制备

向 50L 反应釜中加入乙醇 (21L, 30V), 将式 (I) 化合物 985 g 加入反应体系中, 升温回流, 搅拌 1 小时后体系完全溶解, 向体系中加入活性碳 (70 g, 10%), 搅拌半个小时, 趁热过滤除去活性碳及杂质, 滤液升温至体系完全溶解, 减压蒸出乙醇, 回流搅拌自然降至室温析晶。

使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度 ($^\circ$) 表示的晶型 I 的 X-射线粉末衍射在 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $14.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $25.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $15.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。XRPD 分析如图 1 所示。

经差示扫描量热仪测得晶型 I 的熔融温度约在 256°C - 258°C 。如图 2 所示。

实施例 3 式 (I) 化合物晶型 I 的制备

取 1g 式 (I) 化合物溶解在 20mL 甲醇中, 加热回流至体系完全溶解, 50°C 挥发干得到晶型 I。

使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度 ($^\circ$) 表示的晶型 I 的 X-射线粉末衍射在 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $14.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $25.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $15.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; XRPD 分析如图 3 所示。

实施例 4 式 (I) 化合物晶型 I 的制备

取 1g 式 (I) 化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后加入 30mL 丙酮, 50°C 蒸发掉 30mL 溶剂, 再补加 30mL 丙酮, 50°C 挥发干得到晶型 I。

实施例 5 式 (I) 化合物晶型 I 的制备

取 1g 式 (I) 化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后加入 30mL 乙腈, 50°C 蒸发掉 30mL 溶剂, 再补加 30mL 乙腈, 50°C 挥发干得到晶型 I。

实施例 6 式 (I) 化合物晶型 I 的制备

取 1g 式 (I) 化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后加入 20mL 乙酸乙酯, $15-20^\circ\text{C}$ 自然挥发 5 天后析出固体, 抽滤得到晶型 I。

实施例 7 式 (I) 化合物晶型 I 的制备

取 1g 式 (I) 化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后加入 20mL 甲基叔丁基醚, $15-20^\circ\text{C}$ 自然挥发 5 天后析出固体, 抽滤得到晶型 I。

实施例 8 式 (I) 化合物晶型 I 的制备

取 1g 式 (I) 化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后再加入 20mL 二氯甲烷, $15-20^\circ\text{C}$ 自然

挥发 5 天后直接得到晶型 I。

使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 I 的 X-射线粉末衍射在 $7.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.4\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰; 还在 $14.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.6\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰; 还在 $15.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰; XRPD 分析如图 4 所示。

实施例 9 式(I)化合物晶型 I 的制备

取 1g 式(I)化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后加入 20mL 四氢呋喃, $15-20^{\circ}\text{C}$ 自然挥发 5 天后析出固体, 抽滤得到晶型 I。

实施例 10 式(I)化合物晶型 I 的制备

取 1g 式(I)化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后加入 20mL 乙醇, $15-20^{\circ}\text{C}$ 自然挥发 5 天后析出固体, 抽滤得到晶型 I。

实施例 11 式(I)化合物晶型 I 的制备

取 1g 式(I)化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后加入 20mL 异丙醇, $15-20^{\circ}\text{C}$ 自然挥发 5 天后析出固体, 抽滤得到晶型 I。

实施例 12 式(I)化合物晶型 I 的制备

取 1g 式(I)化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后加入 20mL 甲苯, $15-20^{\circ}\text{C}$ 自然挥发 5 天后析出固体, 抽滤得到晶型 I。

实施例 13 式(I)化合物晶型 I 的制备

取 1g 式(I)化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后加入 20mL (水:乙醇=1:4), $15-20^{\circ}\text{C}$ 自然挥发 5 天后析出固体, 抽滤得到晶型 I。

实施例 14 式(I)化合物晶型 I 的制备

取 1g 式(I)化合物溶于 20mL 二氯甲烷中, 然后加入 20mL (水:异丙醇=3:2), $15-20^{\circ}\text{C}$ 自然挥发 5 天后析出固体, 抽滤得到晶型 I。

使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 I 的 X-射线粉末衍射在 $7.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.4\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰; 还在 $14.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.6\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰; 还在 $15.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰; XRPD 分析如图 5 所示。

实施例 15 式(I)化合物盐酸盐的制备

在 45°C 下, 将 2 g 式(I)化合物加入到 1 mol/L 盐酸溶液(50 mL)中, 搅拌 15 min 后, 固体完全溶解, 得到黄色澄清溶液, 2 min 后, 析出黄色固体。缓慢冷却至室温, 析出大量黄色固体, 抽滤, 滤饼 40°C 减压干燥, 得到式(I)化合物盐酸盐 1.3 g。

实施例 16 式(I)化合物晶型 II 的制备

向 200 mg 式(I)化合物的盐酸盐中加入水, 加热至 60°C , 至完全溶解, 搅拌下缓慢冷却析晶, 抽滤, 滤饼 40°C 减压干燥, 得晶型 II。

使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 II 的 X-射线粉末衍射在 $4.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.9\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.0\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰; 还在 $10.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.8\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.40\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.80\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰; XRPD 分析如图 6 所示。

实施例 17 式(I)化合物晶型 II 的制备

向 200 mg 式(I)化合物的盐酸盐中加入 80%异丙醇 (水:异丙醇=1:4), 加热至 60°C , 至完全溶解, 搅拌下缓慢冷却析晶, 抽滤, 滤饼 40°C 减压干燥, 得晶型 II。

使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 II 的 X-射线粉末衍射在 $4.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.9\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.0\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰; 还在 $10.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.8\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.40\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.80\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰; XRPD 分析如图 7 所示。

实施例 18 式(I)化合物晶型 II 的制备

向 200 mg 式(I)化合物的盐酸盐中加入甲醇, 加热至 60°C , 至完全溶解, 搅拌下缓慢

冷却析晶，抽滤，滤饼 40℃减压干燥，得晶型 II。

使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 II 的 X-射线粉末衍射在 $4.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.9\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.0\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰；还在 $10.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.8\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.40\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.80\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰；XRPD 分析如图 8 所示。

实施例 19 式 (I) 化合物晶型 II 的制备

向 200 mg 式 (I) 化合物的盐酸盐中加入乙醇，加热至 60℃，至完全溶解，搅拌下缓慢冷却析晶，抽滤，滤饼 40℃减压干燥，得晶型 II。

实施例 20 式 (I) 化合物晶型 III 的制备

向 200 mg 式 (I) 化合物的盐酸盐中加入乙腈，加热至回流，至大部分固体溶解，趁热抽滤，滤液减压浓缩至析出大量固体，抽滤，滤饼 40℃减压干燥，得晶型 III。

使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 III 的 X-射线粉末衍射在 $5.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.4\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰；还在 $8.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.0\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰；XRPD 分析如图 9 所示。

实施例 21 式 (I) 化合物晶型 III 的制备

向 200 mg 式 (I) 化合物的盐酸盐中加入丙酮，加热至 60℃，至大部分固体溶解，趁热抽滤，滤液减压浓缩至析出大量固体，抽滤，滤饼 40℃减压干燥，得晶型 III。

实施例 22 式 (I) 化合物晶型 III 的制备

向 200 mg 式 (I) 化合物的盐酸盐中加入乙酸乙酯，加热至 60℃，至大部分固体溶解，趁热抽滤，滤液减压浓缩至析出大量固体，抽滤，滤饼 40℃减压干燥，得晶型 III。

使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 III 的 X-射线粉末衍射在 $5.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.4\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰；还在 $8.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.0\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰；XRPD 分析如图 10 所示。

实施例 23 式 (I) 化合物晶型 III 的制备

向 200 mg 式 (I) 化合物的盐酸盐中加入四氢呋喃，加热至 60℃，至大部分固体溶解，趁热抽滤，滤液减压浓缩至析出大量固体，抽滤，滤饼 40℃减压干燥，得晶型 III。

使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 III 的 X-射线粉末衍射在 $5.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.4\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰；还在 $8.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.0\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰；XRPD 分析如图 11 所示。

实施例 24 式 (I) 化合物晶型 IV 的制备

将 1.3g 式 (I) 化合物加入 10 mL 1 mol/L 对甲苯磺酸水溶液中，加热至 50℃，完全溶解后搅拌下缓慢冷却至室温，析出黄色固体。抽滤，滤饼用少量水洗涤，抽滤 1 小时，40℃减压干燥，得到晶型 IV。

使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 IV 的 X-射线粉末衍射在 $5.8\pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.8\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.8\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.7\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰；还在 $17.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.4\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。XRPD 分析如图 12 所示。

实施例 25 式 (I) 化合物晶型 V 的制备

将 1.3g 式 (I) 化合物加入 10 mL 1 mol/L 甲磺酸水溶液中，加热至 50℃，完全溶解后搅拌下缓慢冷却至室温，加入甲醇，抽滤，滤饼用少量甲醇洗涤，抽滤 1 小时，40℃减压干燥，得到晶型 V。

使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 V 的 X-射线粉末衍射在 $7.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.7\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰；还在 $16.9\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.0\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。XRPD 分析如图 13 所示。

实验例 26 式 (I) 化合物晶型 VI 的制备

将原料 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(10 g, 30.63 mmol, 1.0 eq)分批加入溶于硫酸(1N)(40 mL)，反应 1h，溶清后，关闭加热，冷却至

室温,有大量固体析出,抽滤滤饼 50°C 烘干,得到式 (I) 化合物的硫酸盐 6.9 g,即晶型 VI。

使用 Cu-K α 辐射,以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 VI 的 X-射线粉末衍射在 4.4 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、7.1 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、8.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、14.3 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、17.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、19.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、21.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征峰;还在 25.5 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、27.7 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征峰;XRPD 分析如图 14 所示。

实施例 27 式 (I) 化合物晶型 VI 的制备

将式 (I) 化合物的硫酸盐(1 g, 2.36 mmol, 1.0 eq)溶于丙酮(50 mL)回流,搅拌 3h 后未溶清,关闭加热,冷却至室温,抽滤滤饼 50°C 烘干,得晶型 VI。

使用 Cu-K α 辐射,以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 VI 的 X-射线粉末衍射在 4.4 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、7.1 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、8.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、14.3 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、17.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、19.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、21.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征峰;还在 25.5 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、27.7 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征峰;XRPD 分析如图 15 所示。

实施例 28 式 (I) 化合物晶型 VI 的制备

将式 (I) 化合物的硫酸盐(1 g, 2.36 mmol, 1.0 eq)溶于乙醇(15 mL)回流,搅拌 3h 溶清后,关闭加热,冷却至室温,有大量固体析出,抽滤滤饼 50°C 烘干,得晶型 VI。

使用 Cu-K α 辐射,以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 VI 的 X-射线粉末衍射在 4.4 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、7.1 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、8.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、14.3 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、17.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、19.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、21.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征峰;还在 25.5 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、27.7 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征峰;XRPD 分析如图 16 所示。

实施例 29 式 (I) 化合物晶型 VI 的制备

将式 (I) 化合物的硫酸盐(1 g, 2.36 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(10 mL)回流,搅拌 3h 溶清后,关闭加热,冷却至室温,有大量固体析出,抽滤滤饼 50°C 烘干,得晶型 VI。

实施例 30 式 (I) 化合物晶型 VI 的制备

将式 (I) 化合物的硫酸盐(1 g, 2.36 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(50 mL)回流,搅拌 3h 后未溶清,关闭加热,冷却至室温,抽滤滤饼 50°C 烘干,得晶型 VI。

使用 Cu-K α 辐射,以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 VI 的 X-射线粉末衍射在 4.4 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、7.1 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、8.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、14.3 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、17.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、19.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、21.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征峰;还在 25.5 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、27.7 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征峰;XRPD 分析如图 17 所示。

实施例 31 式 (I) 化合物晶型 VII 的制备

将式 (I) 化合物的硫酸盐(1 g, 2.36 mmol, 1.0 eq)溶于异丙醇(50 mL)回流,搅拌 3h 溶清后,关闭加热,冷却至室温,有大量固体析出,抽滤滤饼 50°C 烘干,得晶型 VII。

使用 Cu-K α 辐射,以 2 θ 角度($^{\circ}$)表示的晶型 VII 的 X-射线粉末衍射在 7.1 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、13.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、14.5 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、18.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、19.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、22.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、23.4 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征峰;还在 15.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、16.1 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、17.4 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 、19.4 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ 处有特征峰;XRPD 分析如图 18 所示。

根据以下实验例,可以更好地理解本发明。然而,本领域的技术人员容易理解,实验例所描述的内容仅用于说明本发明,而不应当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

实验例 1 PDE9 酶学评价方法

测试物:式 (I) 化合物由本发明实施例 1 所制备,晶型 I 由本发明实施例 2 所制备,晶型 II 由本发明实施例 16 所制备。

一、实验材料及仪器

PDE9A2酶 (BPS, Cat. No. 60090)

384孔板 (Perkin Elmer, Cat. No. 6007279)

IMAP FP PDE Evaluation Kit 酶活检测试剂盒(Molecular Devices P/N R8175)

二、试验步骤

准备测试物:用溶剂DMSO将测试物配制成10mM测试物储存液长期储存,以DMSO 100倍稀释得到100 μ M测试物工作母液,再以DMSO将化合物工作母液3倍稀释,共得到8-10个浓度梯度的测试物稀释母液(100 $\times$)。

加药孵育:使用极微量液体移液系统Echo移取测试物稀释母液至384孔板中;每个测试物

孔加入200nL测试物稀释母液以及10μL PDE9A2酶液，1000rpm离心1min后，室温孵育15min。按IMAP FP PDE Evaluation Kit 酶活检测试剂盒的说明书，随后加入10μL底物混合液，1000rpm离心1min后，室温振荡孵育30min。最后，加入终止液终止反应体系，室温振荡孵育60min。最大读值孔（Max）中，以溶剂DMSO代替化合物；最小读值孔（Min）中，以溶剂DMSO代替测试物以及酶液。

检测：使用酶标仪检测480nm/535nm处荧光读值（F）。

计算：抑制率按照如下公式计算，使用GraphPad Prism5.0拟合IC₅₀：

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{F_{\text{Max}} - F_{\text{化合物}}}{F_{\text{Max}} - F_{\text{Min}}} \times 100\%$$

三、试验结果如下表1所示：

表1 PDE9酶抑制活性

测试物	PDE9A2 IC ₅₀ (nM)
式 (I) 化合物	15
晶型 I	5
晶型 II	11

由表1可知，本发明式 (I) 化合物、晶型 I 与晶型 II，均具有非常好的PDE9酶学抑制活性，具有潜在的治疗PDE9介导的相关疾病的应用价值。

实验例 2 本发明化合物和晶型 I 的大鼠药代动力学评价实验

动物：SD 雄性大鼠

测试物：式 (I) 化合物由本发明实施例 1 所制备，晶型 I 由本发明实施例 2 所制备。

动物给药及样品采集：

实验用式 (I) 化合物用 2%DMSO+10% PEG400+88% (28%HP-β-CD) 生理盐水溶解制备溶液剂，测试物的溶液剂分别以 5.0 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠灌胃给药，采血时间点为给药后：15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，6 h，8 h 和 24 h。

实验用式 (I) 化合物用 2%DMSO+10%PEG400+88% (28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂，测试物的溶液剂分别以 1 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠静脉推注给药，采血时间点为给药后：5 min，15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，6 h，8 h 和 24 h。

实验用晶型 I 用 5% DMSO+10% PEG400+85% (20% captisol) 生理盐水溶液溶解制备溶液剂，测试物的溶液剂分别以 60.0 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠灌胃给药，采血时间点为给药后：15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，8 h，24 h，30h 和 48h。

实验用晶型 I 用 2%DMSO+10%PEG400+88% (28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂，测试物的溶液剂分别以 5 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠静脉推注给药，采血时间点为给药后：5 min，15 min，30 min，1 h，4 h，8 h，12 h 和 24 h。

式 (I) 化合物：普通 SD 大鼠，固定动物，每个时间点前 10min 用水浴锅加热尾部，通过尾静脉采集 100 μL 左右的血液，血液采集后放置到含有 EDTA-K₂ 抗凝管中。血液样品在 4℃ 条件下 8000 rpm 离心 6 min 得到血浆样品，血浆在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在-80℃冰箱内。

晶型 I：颈静脉插管 (JVC) 大鼠，每次从颈静脉插管采血约 0.35ml 至含 5μl 的 15% EDTA-K₂ 的离心管中，轻轻混匀后立即将离心管置于冰浴中。在采集全血后的 1h 内，于 4℃ 和 2400×g 条件下离心 5 分钟，立即收集上清液获得血浆样品。血浆测试前存放在-80℃冰箱内。

样品分析方法：

式 (I) 化合物:

从-80℃冰箱中取出待测血浆样品, 室温自然融化后涡旋 5 min, 精密吸取 20 μ L 血浆样品至 1.5 mL 离心管中; 加入 200 μ L 浓度为 100 ng/mL 的内标工作溶液 (甲苯磺丁脲的甲醇溶液), 混匀; 涡旋 5 min 后, 12000 rpm 离心 5 min; 精密吸取 50 μ L 上清液至预先加有 150 μ L/每孔水的 96-孔板中; 涡旋混匀 5 min, 进行 LC-MS/MS 测定, 进样体积分别为 5 μ L。

晶型 I:

从-80℃冰箱中取出待测血浆样品, 室温自然融化后涡旋混匀~30 秒; 移取 50 μ L 样品 (空白样品和内标空白样品取 50 μ L 空白大鼠血浆) 至 96 孔板 (Plate-1) 中; 加入 20 μ L IS-W 溶液 [空白样品加入 20 μ L 甲醇], 混匀; 加入 400 μ L 乙腈, 加盖 96 孔板盖涡旋~3 分钟, 3200 $\times$ g、4℃离心 5 分钟; 取 100 μ L 上清液至 96 孔板 (Plate-2) 中, 40℃氮气流吹干; 加入 200 μ L 复溶液 [0.4%甲酸水溶液 (pH3.2): 乙腈 (65:35)], 加盖 96 孔板盖涡旋~3 分钟, 提交 LC-MS/MS 分析。

数据处理方法:

测试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.3 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数 (Analyst 1.6.3 直接输出的不用计算), 药代动力学参数采用 Pharsight Phoenix 6.1 软件 NCA 计算 ($T_{\max}$ 为中位数)。

实验结果:**表 2 式 (I) 化合物和晶型 I 的药代动力学实验结果**

测试物	Dose iv/PO (mg/kg)	$t_{1/2}$ iv/PO (h)	V_z _{iv} (L/kg)	Cl_{obs} _{iv} (L/h/kg)	$T_{\max}$ PO (h)	AUC_{last} _{iv/PO} (h*ng/mL)	$[AUC_{\text{last}} \text{ iv/Dose}] / [AUC_{\text{last}} \text{ PO/Dose}]$ (h*ng/mL)
式 (I) 化合物	1/5	1.25/2.68	2.13	1.45	0.5	748/1936	748/387.2
晶型 I	5/60	0.453/3.91	0.898	2.13	1.67	2447/40067	489.4/667.8

注: $t_{1/2}$: 末端消除半衰期, Cl_{obs} : 清除率, V_z _{iv}: 表观分布容积, $T_{\max}$: 血药浓度达峰时间, AUC_{last} : 药-时曲线下面积 0~ ∞ 。

由上表可以看出, 本发明式 (I) 化合物及晶型 I 均具有非常好的药代动力学特征。

实验例 3 本发明晶型 I 的稳定性测试

测试物: 晶型 I 由本发明实施例 2 所制备。

方法: 取晶型 I 样品适量, 分别开口放置在 60℃、RH92.5%、光照条件下, 于第 5、10、30 天取样, 考察样品的性状、含量、水分的变化。

结果:

表 3 影响因素检验结果

放置条件	性状	含量 (%)	水分 (%)
0 天	黄色粉末	99.7	0.08
开口 60℃ 5 天	黄色粉末	99.8	0.06
开口 60℃ 10 天	黄色粉末	99.8	0.10
开口 60℃ 30 天	黄色粉末	100.1	0.12
开口光照 5 天	黄色粉末	99.7	0.06
开口光照 10 天	黄色粉末	99.3	0.13
开口光照 30 天	黄色粉末	100.0	0.09
开口 RH92.5% 5 天	黄色粉末	99.7	0.04
开口 RH92.5% 10 天	黄色粉末	100.3	0.09

放置条件	性状	含量 (%)	水分 (%)
开口 RH92.5%30 天	黄色粉末	100.5	0.09

结论：本发明晶型 I 在各影响因素条件下放置 30 天，性状、有关物质、含量、水分均无明显变化，样品稳定性良好。

实验例 4 本发明化合物在不同 pH 试液和水中的溶解度测定

测试物：式 (I) 化合物由本发明实施例 1 所制备，晶型 I 由本发明实施例 2 所制备，晶型 II 由本发明实施例 16 所制备，晶型 I II 由本发明实施例 20 所制备，晶型 IV 由本发明实施例 24 所制备，晶型 V 由本发明实施例 25 所制备，晶型 VI 由本发明实施例 27 所制备，晶型 VII 由本发明实施例 31 所制备。

不同 pH 缓冲盐溶液配制：

pH1.0 盐酸溶液：移取 9ml 的盐酸，加水稀释到 1000ml，混匀即得，测得 pH1.03。

pH4.5 磷酸盐缓冲溶液：称取二水合磷酸二氢钠 1.56g，加水 200ml，测得 pH 值 4.50。

pH6.8 磷酸盐缓冲溶液：称取二水合磷酸二氢钠 1.56g，加水 200ml，用 1mol/L 的氢氧化钠溶液调 pH 值 6.80。

实验过程：

不同 pH 缓冲液溶解度样品配制：

称取各测试物 50mg，加 pH1.0 盐酸溶液 5ml，振摇混匀。称取各测试物约 2.5mg，分别加 pH4.5 磷酸盐缓冲溶液 5ml、pH6.8 磷酸盐缓冲溶液 5ml、超纯水 5ml，振摇混匀后置 37℃ 水浴振荡器振摇，于 24 小时取样，离心，取上清液直接进样，若溶解度较大，用 0.1mol/L 盐酸溶液稀释适当倍数后进样。

根据单点外标法定量计算样品的溶解度。实验结果如下：

表 4 式 (I) 化合物及不同晶型在不同 pH 试液/水中的溶解度

测试物	不同 pH 缓冲液/水中 24 小时溶解度（mg/ml）				
	缓冲液 pH	pH1.0	pH4.5	pH6.8	水
式（I）化合物		5.27	0.16	0.16	0.17
晶型 I		8.6	0.13	0.11	0.11
晶型 II		4.54	0.16	0.14	0.16
晶型 III		大于 10	0.15	0.12	0.23
晶型 IV		1.64	0.13	0.13	0.14
晶型 V		4.67	0.35	0.36	0.33
晶型 VI		大于 10	0.17	0.14	0.26
晶型 VII		7.55	0.14	0.13	0.15

结论：式 (I) 化合物及不同晶型的溶解度随溶液酸性的增强而提高，在 pH1.0 试液中溶解度均较好。

实验例 5 本发明化合物不同晶型的稳定性测试

测试物：晶型 I 由本发明实施例 2 所制备，晶型 II 由本发明实施例 16 所制备，晶型 I II

由本发明实施例 20 所制备, 晶型 IV 由本发明实施例 24 所制备, 晶型 V 由本发明实施例 25 所制备, 晶型 VI 由本发明实施例 27 所制备, 晶型 VII 由本发明实施例 31 所制备。

方法: 取不同测试物适量, 分别在高温 105℃ 高温条件下放置 3 天, 高温 60℃、高湿 92.5%、光照条件下放置 5 天、10 天, 分别于 0 天、3 天、5 天和 10 天取样, 考察样品的性状、含量的变化。

结果:

表 5-6 为高温 105℃ 条件下放置 3 天的性状和含量结果, 表 7-8 为高温 60℃、高湿 92.5%、光照条件下放置 5 天的性状和含量结果, 表 9-10 为高湿 92.5%、光照条件下放置 10 天的性状和含量结果。

表 5 不同测试物放置 3 天的性状结果

测试物	性状	
	0 天	高温 105℃ 3 天
晶型 II	黄色粉末	黄色粉末
晶型 III	黄色粉末	黄色粉末
晶型 VI	黄色粉末	黄色粉末

表 6 不同测试物放置 3 天的含量结果

测试物	含量 (%)	
	0 天	高温 105℃ 3 天
晶型 II	99.8	99.5
晶型 III	99.9	99.7
晶型 VI	99.9	99.7

结论: 本发明不同晶型在高温 105℃ 条件下放置 3 天, 性状、含量均无明显变化, 稳定性良好。

表 7 不同测试物在不同影响因素条件下放置 5 天的性状结果

测试物	性状			
	0 天	高温 60℃ 5 天	高湿 92.5% 5 天	光照 5 天
晶型 I	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末
晶型 III	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末
晶型 VI	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末
晶型 VII	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末

表 8 不同测试物在不同影响因素条件下放置 5 天的含量结果

测试物	含量 (%)			
	0 天	高温 60℃ 5 天	高湿 92.5% 5 天	光照 5 天

晶型 I	99.7	99.8	99.7	99.7
晶型 III	99.9	99.9	99.9	99.8
晶型 VI	99.9	99.8	99.9	99.6
晶型 VII	100.0	99.9	100.0	99.6

结论：本发明不同晶型在不同影响因素条件下放置 5 天，性状、含量均无明显变化，稳定性良好。

表 9 不同测试物在不同影响因素条件下放置 10 天的性状结果

测试物	性状		
	0 天	高湿 92.5% 10 天	光照 10 天
晶型 I	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末
晶型 II	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末
晶型 IV	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末
晶型 V	黄色粉末	黄色粉末	黄色粉末

表 8 不同测试物在不同影响因素条件下放置 10 天的含量结果

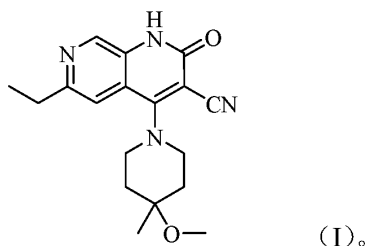
测试物	含量 (%)		
	0 天	高湿 92.5% 10 天	光照 10 天
晶型 I	99.7	100.3	99.3
晶型 II	99.8	99.8	99.4
晶型 IV	90.9	90.8	90.9
晶型 V	97.3	97.4	98.1

结论：本发明不同晶型在不同影响因素条件下放置 10 天，性状、含量均无明显变化，稳定性良好。

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明保护的范围之内。

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的晶型 I, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



2. 如权利要求 1 所述的晶型 I, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 还在 $14.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $25.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

3. 如权利要求 2 所述的晶型 I, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射时显示出基本上如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图。

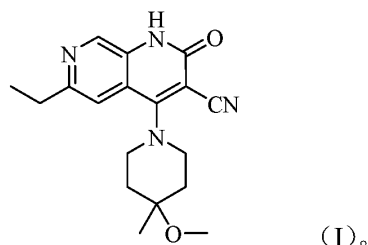
4. 权利要求 1 所述的晶型 I 的制备方法,

将式 (I) 化合物溶于单一或混合溶剂, 升温回流至完全溶解, 缓慢降温至析出晶型 I;

或者将式 (I) 化合物完全溶解于单一或混合溶剂中, 挥发单一或混合溶剂至体系为饱和状态, 析出晶型 I;

所述的单一或混合溶剂选自: 甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、丙酮、四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、乙腈、甲基叔丁基醚、2-甲基四氢呋喃、二甲基亚砜、水中的一种或几种的混合; 优选地, 所述的单一或混合溶剂选自: 甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、丙酮、四氢呋喃、水\乙醇、水\异丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈、二氯甲烷\丙酮、二氯甲烷\乙腈、二氯甲烷\乙酸乙酯、二氯甲烷\甲基叔丁基醚、二氯甲烷\四氢呋喃、二氯甲烷\乙醇、二氯甲烷\异丙醇、二氯甲烷\甲苯、二氯甲烷\水\乙醇、二氯甲烷\水\异丙醇。

5. 式 (I) 所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的盐酸盐的晶型, 为晶型 II, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $4.0\pm 0.2^\circ$ 、 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.5\pm 0.2^\circ$ 、 $14.2\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



6. 如权利要求 5 所述的晶型 II, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 还在 $10.2\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.6\pm 0.2^\circ$ 、 $26.40\pm 0.2^\circ$ 、 $26.80\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

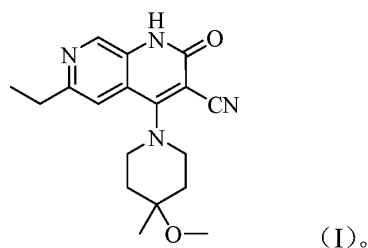
7. 如权利要求 6 所述的晶型 II, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射时显示出基本上如图 6 所示的 X-射线粉末衍射图。

8. 如权利要求 5 所述的晶型 II 的制备方法,

向式 (I) 化合物的盐酸中加入单一或混合溶剂, 加热至完全溶解, 缓慢冷却析出晶型 II;

所述的单一或混合溶剂选自: 甲醇、乙醇、异丙醇、水的一种或几种的混合; 优选地, 所述的单一或混合溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、水\甲醇、水\乙醇、水\异丙醇。

9. 式 (I) 所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的盐酸盐的晶型, 为晶型 III, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



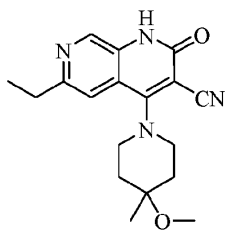
10. 如权利要求 9 所述的晶型 III, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 还在 $8.0\pm 0.2^\circ$ 、 $10.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.5\pm 0.2^\circ$ 、 $25.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

11. 如权利要求 10 所述的晶型 III, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射时显示出基本上如图 9 所示的 X-射线粉末衍射图。

12. 如权利要求 11 所述的晶型 III 的制备方法,

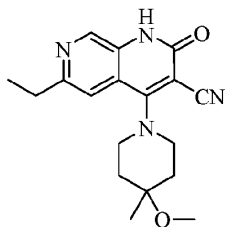
向式 (I) 化合物的盐酸中加入单一或混合溶剂, 加热至完全溶解, 趁热过滤, 滤液浓缩, 析出晶型 III; 所述的单一或混合溶剂选自: 乙腈、丙酮、四氢呋喃、乙酸乙酯的一种或几种的混合。

13. 式 (I) 所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的对甲苯磺酸盐的晶型, 为晶型 IV, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $5.8\pm 0.2^\circ$ 、 $7.8\pm 0.2^\circ$ 、 $9.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $15.7\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰, 还在 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



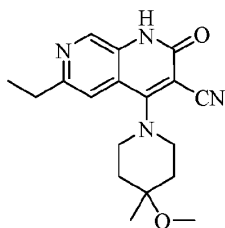
(I)。

14. 式 (I) 所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的甲磺酸盐的晶型, 为晶型 V, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $7.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.7\pm 0.2^\circ$ 、 $13.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.7\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰, 还在 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.2\pm 0.2^\circ$ 、 $28.0\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



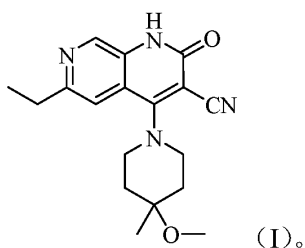
(I)。

15. 式 (I) 所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的硫酸盐的晶型, 为晶型 VI, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $4.4\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $8.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.6\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰, 还在 $25.5\pm 0.2^\circ$ 、 $27.7\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



(I)。

16. 式(I)所示化合物 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂蒽-3-甲腈的硫酸盐的晶型, 为晶型 VII, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰, 还在 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰,



17. 药物组合物, 含有权利要求 1-3 任一项所述的晶型 I 或权利要求 5-7 任一项所述的晶型 II 或权利要求 9-11 任一项所述的晶型 III 或权利要求 13 所述的晶型 IV 或权利要求 14 所述的晶型 V 或权利要求 15 所述的晶型 VI 或权利要求 16 所述的晶型 VII, 及一种或多种第二治疗活性剂。

18. 药物制剂, 含有权利要求 1-3 任一项所述的晶型 I 或权利要求 5-7 任一项所述的晶型 II 或权利要求 9-11 任一项所述的晶型 III 或权利要求 13 所述的晶型 IV 或权利要求 14 所述的晶型 V 或权利要求 15 所述的晶型 VI 或权利要求 16 所述的晶型 VII, 及一种或多种药用载体。

19. 权利要求 1-3 任一项所述的晶型 I 或权利要求 5-7 任一项所述的晶型 II 或权利要求 9-11 任一项所述的晶型 III 或权利要求 13 所述的晶型 IV 或权利要求 14 所述的晶型 V 或权利要求 15 所述的晶型 VI 或权利要求 16 所述的晶型 VII 或权利要求 17 所述的药物组合物或权利要求 18 所述的药物制剂在制备治疗或者预防由 PDE9 介导的相关疾病的药物中的用途。