一种 5-HT_{2A} 受体反向激动剂的盐型、晶型及其制备方法和应用

技术领域

本公开属于药物化学领域，具体涉及一种 5-HT_{2A} 受体反向激动剂的盐型、晶型及其制备方法和应用。

背景技术

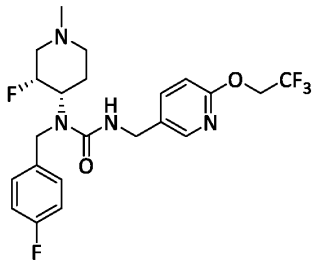
帕金森病（Parkinson's disease）是常见的中枢神经系统变性疾病，既往人们往往重视PD的运动症状，如静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态障碍等。目前全世界帕金森氏病患者约七百万到一千万，而50% 以上的帕金森氏病患者曾有过精神症状。这些精神症状主要表现为幻觉和妄想，给帕金森氏病患者的治疗和护理带来更大挑战。

长期以来，临床上主要采用抗精神病药物治疗帕金森症患者的幻觉和妄想。第一代抗精神病药物主要是抑制多巴胺D_2受体，有着严重的锥体外束副作用。第二代抗精神病药物除抑制D_2受体外，还更多抑制特定的5-HT受体特别是5-HT_{2A}受体，具有更好的安全性，即锥体外束副作用比第一代抗精神病药物更小。但是，由于第二代抗精神病药物仍然具有D_2受体的抑制活性，因此仍然有锥体外束副作用，同时该类药物出现不同程度的体重增加的副作用。2016年，美国FDA批准匹莫范色林（Pimavanserin）上市，用于治疗帕金森病伴发的幻觉和妄想症状，成为首个获批该适应症的药物。

匹莫范色林是一种5-HT_{2A}受体反向激动剂，可消除第一代和第二代抗精神病药物多巴胺受体抑制相关的锥体外束和体重增加副作用，具有更好的安全性。5-HT_{2A}是5-HT受体家族中的一种主要兴奋性受体亚型，属于配体门控通道和G蛋白耦联受体。5-HT_{2A}受体功能与神经元兴奋、行为效果、学习记忆和焦虑等密切相关，是抗精神病药物及精神分裂症治疗的重要作用靶点（Price, D. L., et al. Behavioural Pharmacology (2012), 23(4), 426-433.）。

5-HT_{2A}受体具有固有活性，在没有激动剂的存在下仍能产生效应。匹莫范色林作为5-HT_{2A}受体反向激动剂，与5-HT_{2A}受体结合后能够抑制受体的固有活性，使受体不发挥作用，产生与激动剂作用相反的效应，即使在没有激动剂存在时仍能表现出活性。而通常的5-HT_{2A}受体拮抗剂与受体结合后不能引起生物学效应，仅能通过抑制激动剂来表现其活性（WO2004064738A2）。因此，即使具有5-HT_{2A}受体拮抗活性的化合物，但不一定具有5-HT_{2A}受体反向激动活性。

PCT/CN2023/111052 提供了一种结构如下所示的化合物。试验结果显示该化合物具有良好的 5-HT_{2A} 受体反向激动活性。

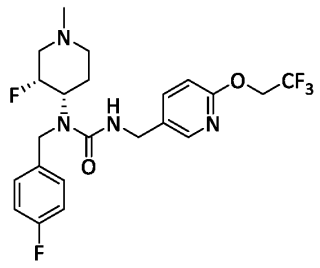


化合物的药用形式（如晶型、盐）往往影响到该药物的化学稳定性。结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶型结构的变化，有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般来说，无定形的药物产品没有规则的晶型结构，往往具有产物稳定性较差，析晶较细，过滤较难，易结块，流动性差等缺陷。鉴于固体药物

盐型、晶型及其稳定性在临床治疗中的重要性，深入研究式 I 化合物的晶型，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

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物的可药用盐，所述可药用盐选自盐酸盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、马来酸盐、磷酸盐、二羟基苯甲酸盐、扁桃酸盐、苹果酸盐、丁二酸盐、乙酸盐、己酸盐、棕榈酸盐、帕莫酸盐、柠檬酸盐、L-酒石酸盐或富马酸盐，优选为富马酸盐，



式 I 。

在可选实施方案中，所述式 I 化合物与酸分子的化学配比约为 1:2～2:1，可以约为 1:2、1:1、2:1。

在可选实施方案中，所述式 I 化合物与富马酸的化学配比约为 1:1。

本公开还提供了前述可药用盐的制备方法，包括式 I 化合物与酸成盐的步骤，所述酸选自盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、马来酸、磷酸、二羟基苯甲酸、扁桃酸、苹果酸、丁二酸、乙酸、己酸、棕榈酸、帕莫酸、柠檬酸、L-酒石酸或富马酸。本公开成盐所用溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、四氢呋喃、乙酸乙酯、正庚烷中的一种或多种。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：7.564±0.2°，18.942±0.2°，22.787±0.2°，26.629±0.2°。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐的晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：7.564±0.2°，11.335±0.2°，15.212±0.2°， 18.942±0.2°，22.787±0.2°，24.571±0.2°，26.629±0.2°。

在一些实施方案中，所述式I化合物富马酸盐的晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 1-1 所示。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 A 是无水晶型。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 A 的制备方法，包含以下步骤：式 I 化合物富马酸盐经过悬浮法、降温法等方法得到晶型 A。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 A 的制备方法，包含以下步骤：将式 I 化合物富马酸盐在乙腈中室温悬浮得到晶型 A。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 A 的制备方法，包含以下步骤：将式 I 化合物富马酸盐在乙腈或甲苯/乙腈混合溶剂中降温得到晶型 A。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.665±0.2°，7.299±0.2°，18.225±0.2°，21.887±0.2°，25.564±0.2°。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.665±0.2°，7.299±0.2°，18.225±0.2°，21.887±0.2°，25.564±0.2°，29.164±0.2°。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.665±0.2°，7.299±0.2°，18.225±0.2°，19.628±0.2°，21.061±0.2°，21.887±0.2°，25.564±0.2°，25.949±0.2°，29.164±0.2°。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.665±0.2°，7.299±0.2°，10.921±0.2°，11.923±0.2°，18.225±0.2°，19.628±0.2°，21.061±0.2°，21.887±0.2°，25.564±0.2°，25.949±0.2°，29.164±0.2°。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 2-1 所示。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 B 是无水晶型。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 B 的制备方法，包含以下步骤：式 I 化合物富马酸盐经过悬浮法、溶析法等方法得到晶型 B。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 B 的制备方法，包含以下步骤：将式 I 化合物富马酸盐完全溶解在四氢呋喃溶剂中，然后滴加正庚烷至固体析出。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 B 的制备方法，包含以下步骤：将式 I 化合物富马酸盐在丙酮/正庚烷混合溶剂中室温悬浮得到晶型 B。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 B 的制备方法，包含以下步骤：将式 I 化合物富马酸盐在正庚烷中 50 ℃悬浮得到晶型 B。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 C，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：24.435±0.2°，28.829±0.2°，38.312±0.2° 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 C，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：21.245±0.2°，24.435±0.2°，28.829±0.2°，38.312±0.2°，39.979±0.2°。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 C，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 3-1 所示。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 C 的制备方法，包含以下步骤：将式 I 化合物富马酸盐经过悬浮法、溶析法、气相扩散法等方法得到晶型 C。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 C 的制备方法，包含以下步骤：式 I 化合物富马酸盐完全溶解在四氢呋喃溶剂中，然后将溶液滴加至 10 倍体积的二氯甲烷中。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 C 的制备方法，包含以下步骤：将晶型 A 或晶型 B 在甲苯或二氯甲烷中室温悬浮得到晶型 C。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 C 的制备方法，包含以下步骤：将式 I 化合物富马酸盐在甲苯中 50 ℃悬浮得到晶型 C。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 D，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：7.160±0.2°，18.004±0.2°，21.436±0.2°，25.082±0.2°。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 D，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.537±0.2°，7.160±0.2°，15.745±0.2°，18.004±0.2°，18.893±0.2°，19.269±0.2°，21.436±0.2°，25.082±0.2°。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 D，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.537±0.2°，7.160±0.2°，10.700±0.2°，15.745±0.2°，18.004±0.2°，18.893±0.2°，19.269±0.2°，20.965±0.2°，21.436±0.2°，25.082±0.2°，28.762±0.2°。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 D，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 4 所示。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 D 的制备方法，包含以下步骤：式 I 化合物富马酸盐经过悬浮法、溶析法等方法得到晶型 D。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 D 的制备方法，包含以下步骤：将式 I 化合物富马酸盐完全溶解在乙酸乙酯溶剂中，然后滴加至正庚烷中至固体析出。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 D 的制备方法，包含以下步骤：将式 I 化合物富马酸盐在乙酸乙酯/正庚烷或四氢呋喃/正庚烷的溶剂体系中室温悬浮得到晶型 D。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 D 的制备方法，包含以下步骤：将晶型 B 在四氢呋喃/正庚烷或乙酸乙酯/正庚烷的溶剂体系中室温悬浮得到晶型 D。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 D 的制备方法，包含以下步骤：将晶型 A 在甲基叔丁基醚中室温悬浮得到晶型 D。

在一个方面中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 E，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：7.570±0.2°，15.357±0.2°，18.889±0.2°，21.436±0.2°，23.168±0.2°，27.084±0.2°。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 E，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.769±0.2°，7.570±0.2°，15.357±0.2°，16.847±0.2°，18.410±0.2°，18.889±0.2°，19.210±0.2°，20.780±0.2°，21.436±0.2°，23.168±0.2°，25.411±0.2°，26.639±0.2°，27.084±0.2°，28.770±0.2°，31.065±0.2°，32.507±0.2°。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 E，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.769±0.2°，7.570±0.2°，11.407±0.2°，13.369±0.2°，15.357±0.2°，16.847±0.2°，18.026±0.2°，18.410±0.2°，18.889±0.2°，19.210±0.2°，20.188±0.2°，20.780±0.2°，21.436±0.2°，23.168±0.2°，25.411±0.2°，26.639±0.2°，27.084±0.2°，28.770±0.2°，31.065±0.2°，32.058±0.2°，32.507±0.2°，33.754±0.2°，35.513±0.2°，39.105±0.2°，40.919±0.2°，41.883±0.2°，42.848±0.2°，44.342±0.2°。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 E，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 5-1 所示。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物富马酸盐晶型 E 是无水晶型。

在一些实施方案中，本公开提供了式 I 化合物富马酸盐晶型 E 的制备方法，包含以下步骤：将晶型 A 在 60～70 ℃真空干燥。

在一个方面中，本公开还提供了一种药物组合物，包括式 I 化合物富马酸盐前述任意一种式 I 化合物可药用盐或任意一种 I 化合物富马酸盐晶型和药学上可接受的载体。所述药物组合物可以制备成药学上可接受的各种剂型，如片剂、胶囊剂、口服液剂、颗粒剂、注射剂或各种缓控释制剂等。所述药物组合物可通过口服或胃肠外方式（如静脉内、皮下或局部等）给药。给药剂量可根据患者的年龄、性别和疾病类型进行适当调整，一般每日剂量约为 1~200mg。

在一个方面中，本公开还提供了前述任意一种式 I 化合物可药用盐或任意一种式 I 化合物富马酸盐晶型或药物组合物在制备治疗 5-HT_{2A} 受体相关疾病的药物中的应用。所述疾病或症状包括：精神分裂症、精神病、分裂情感性障碍、躁狂症、精神病性抑郁症、情感障碍、痴呆、焦虑症、睡眠障碍、食欲障碍、双相性精神障碍、高血压继发的精神病、偏头痛、高血压、血栓形成、血管痉挛、局部缺血、运动性抽搐、抑郁、重度抑郁症、焦虑、睡眠紊乱和食欲紊乱、帕金森病引起的非运动症状（包括妄想、幻觉、抑郁、焦虑、认知障碍或睡眠障碍）、痴呆相关的精神疾病、精神分裂的阴性症状、帕金森氏病、亨延顿舞蹈病、阿耳茨海

默病、脊椎小脑萎缩症、图雷特氏综合征、弗里德赖希共济失调、马查多-约瑟夫病、路易体痴呆、运动障碍、肌张力障碍、肌阵挛、震颤、进行性核上性麻痹和额颞叶痴呆；优选为阿尔茨海默病精神病性障碍（ADP）相关的幻觉和妄想、帕金森病精神病性障碍（PDP）相关的幻觉和妄想、精神分裂症阴性症状（NSS）；或其它对本领域技术人员而言显而易见的其他疾病状态和状况。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

本公开所说的“药学上可接受的”，是针对化合物、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

本公开的化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本公开的范围之内。

本公开的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对对映体、(*R*)- 和 (*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本公开有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体，包括但不限于：粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂、润湿剂、分散剂、增溶剂、助悬剂等。

本公开意欲包括存在于本公开化合物中的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实例且非限制性地，氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C。本公开的同位素标记化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法，使用适当同位素标记试剂代替另外使用的非标记试剂来制备。

附图说明

图 1-1、1-2、1-3：分别为式 I 化合物富马酸盐晶型 A 的 XRPD 图、TGA/DSC 图、^{1}H NMR 图。

图 2-1、2-2、2-3：分别为式 I 化合物富马酸盐晶型 B 的 XRPD 图、TGA/DSC 图、^{1}H NMR 图。

图 3-1 和 3-2：分别为式 I 化合物富马酸盐晶型 C 的 XRPD 图和 ^{1}H NMR 图。

图 4：式 I 化合物富马酸盐晶型 D 的 XRPD 图。

图 5-1、5-2、5-3：分别为式 I 化合物富马酸盐晶型 E 的 XRPD 图、TGA/DSC 图、^{1}H NMR 图。

图 6：SD 大鼠单次灌胃给药后 1.0～1.5 h 甩头次数（其中， #P＜0.05，与 Control 组比较；* P＜0.05，** P＜0.01，与 Model 组比较）。

具体实施方式

下面结合具体实施例和试验例，进一步阐述本公开，但不以任何形式限制本公开的范围。

实验所用仪器的测试条件：

核磁分析（^{1}H NMR）

将固体样品溶解于 MeOH-d4 溶剂中，在 Bruker AVANCE NEO 400（Bruker，GER）上进行核磁分析。

X 射线粉末衍射（XRPD）

将固体样品用 X 射线粉末衍射仪 Bruker D8 Advance（Bruker，GER）进行分析。2θ 扫描角度从 3° 到 45°，扫描步长为 0.02°，曝光时间为 0.08 秒。测试方法为 Cu 靶 Kα1 射线，电压 40 kV，电流 40 mA，样品盘为零背景样品盘。

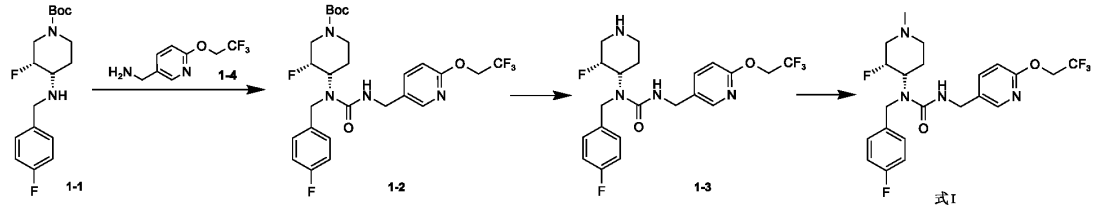
热重分析（TGA）

热重分析仪的型号为 TA Discovery 55（TA，US）和 TA Discovery 550（TA，US）。将 2-5 mg 样品置于已平衡的开口铝制样品盘中，在 TGA 加热炉内自动称量。样品以 10 ℃/min 的速率加热至最终温度，样品处氮气吹扫速度为 60 mL/min，天平处氮气吹扫速度为 40 mL/min。

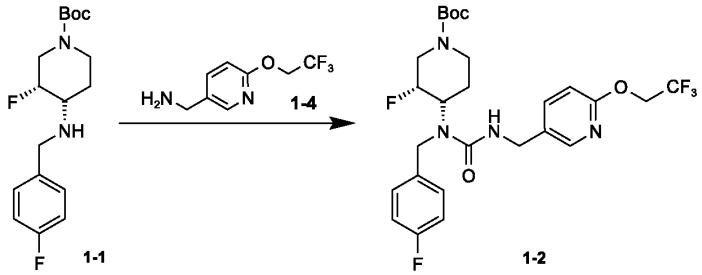
差示扫描量热分析（DSC）

差示扫描量热分析仪的型号为 TA Discovery 250（TA，US）。1-2 mg 样品经精确称重后置于扎孔的 DSC Tzero 样品盘中，以 10 ℃/min 的速率加热至最终温度，炉内氮气吹扫速度为 50 mL/min。

实施例 1 式 I 化合物的合成

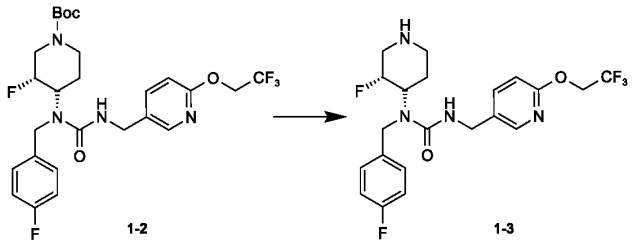


1.1 化合物 1-2 的合成



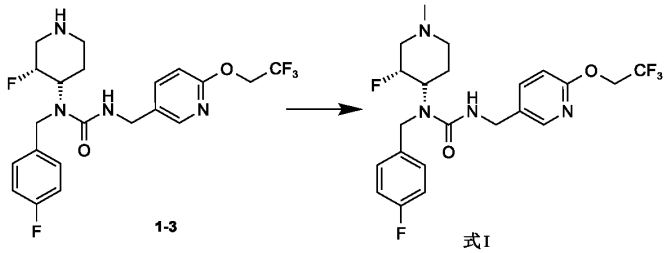
将四氢呋喃 (15 mL)、化合物 **1-4** (1.04 g，1.00 *eq*，*HCl*) 依次加入到 100 mL 三口瓶中，氮气条件下滴加二异丙基乙基胺 (1.11 g，2.00 *eq*)，在 20℃条件下搅拌 15 分钟。再降温至 0℃，向反应液中分批加入 N,N'-羰基二咪唑 (765 mg，1.10 *eq*)，检测化合物 **1-4** 反应完。将化合物 **1-1** (1.40 g，1.00 *eq*)溶解在四氢呋喃 (5 mL)中，缓慢滴加到反应液中，25℃保温搅拌 12 小时。向反应液中加入 100 mL 水，用乙酸乙酯萃取三次，每次 50 mL。合并有机相，用 80 mL 饱和食盐水洗涤有机相，有机相干燥，浓缩干，得到粗品。粗品经柱层析纯化得到化合物 **1-2** (无色油状，966 mg，收率：38.8%)。

1.2 化合物 1-3 的合成



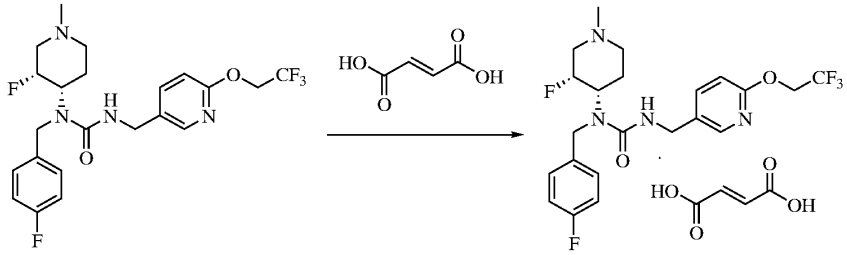
将无水二氯甲烷 (27 mL)、化合物 **1-2** (966 mg，1.00 *eq*)，三氟乙酸 (15.4 g，78.0 *eq*)依次加入到 50 mL 单口瓶中，25℃保温搅拌 20 分钟。反应液旋干得到粗品化合物 **1-3**(淡黄色油状物，850 mg，收率：91.4%)。

1.3 式 I 化合物的合成



将四氢呋喃(8 mL)、化合物 **1-3** (800 mg，1.00 *eq*)、氰基硼氢化钠 (219 mg，2.00 *eq*)、甲醛 (212 mg，37%，1.50 *eq*)依次加入到 50 mL 单口瓶。25℃保温搅拌 12 小时。向反应液中加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取三次，每次 30 mL。合并有机相，用 40 mL 饱和食盐水洗涤有机相，有机相干燥，浓缩干，通过柱层析（石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 5/1）对残留物进行纯化，得到**式 I 化合物**(白色固体，643 mg，收率：78.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.00 (br t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.17 - 4.99 (m, 1H), 4.94 (br t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 3.81 - 3.57 (m, 2H), 3.22 - 2.91 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 1.79 (br d, *J* = 11.8 Hz, 1H)。MS(ESI) m/z : 473.2[M+1]。

实施例 2 式 I 化合物富马酸盐的制备



将乙腈(513 mL)、式I化合物 (49.3 g，1.00 *eq*)、富马酸 (13.46 g，1.00 *eq*)依次加入到 1 L 单口瓶。55±5℃保温搅拌 2～3 小时。降温至 20±5℃，保温析晶 2～3 小时，过滤，置真空干燥箱 30℃干燥 1h，再升温至 60℃干燥 6h，得到**式 I 化合物富马酸盐**(白色固体，55.1 g，收率：89.7%)。^{1}H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.88 (1H, t, *J*=1.8，2.4 Hz), 7.44 (1H, dd, *J*=2.4，8.4 Hz), 7.10 (2H, dd, *J*=5.4, 8.4 Hz), 6.92 (2H, dd, *J*=6.6, 8.4 Hz), 6.70

(1H, dd, *J*=0.6，8.4 Hz), 6.59 (2H, s), 4.92 (1H, m), 4.72 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.48 (2H, m), 4.17（2H, m）, 3.52 (1H, m), 3.27 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.15 (1H, m), 1.65 (1H, m)。

实施例 3 式 I 化合物富马酸盐晶型 A 的制备

称取 1.5 g 式 I 化合物富马酸盐，向其中加入 37 mL 乙腈，置于 50 ℃ 搅拌，样品完全溶解。将澄清溶液转置室温悬浮过夜后有大量固体析出。将悬浮液离心分离，并将所得固体在室温真空干燥过夜。将所得固体在 40 ℃ 真空干燥过夜。得到 700mg 式 I 化合物富马酸盐晶型 A。

采用 XRPD、^{1}H NMR、TGA、DSC 进行表征。XRPD 图谱如图 1-1 所示，特征峰位置如表 1 所示。TGA/DSC 结果（图 1-2）显示在加热至 120℃过程中有 0.2%的失重，在 180℃以上可能发生分解，在 110.4℃（峰值温度）有吸热信号。^{1}H NMR 结果（图 1-3）表明，无明显溶剂信号峰，在 6.71 ppm 可见富马酸的峰，成盐比例为 1:0.9。综上可知，晶型 A 为无水物晶型。

表1 式 I 化合物富马酸盐晶型A的XRPD图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	7.564	27.6	5	22.787	100
2	11.335	4.8	6	24.571	2.8
3	15.212	1.2	7	26.629	12.2
4	18.942	30.5	-	-	-

实施例 4 式 I 化合物富马酸盐晶型 B 的制备

称取 20 mg 式 I 化合物富马酸盐，室温下滴加 0.1ml 的四氢呋喃使样品完全溶解，再滴加 0.2ml 的正庚烷至有固体析出。室温搅拌~30 min 后将有固体析出的体系离心分离后，并将固体室温真空干燥，得到式 I 化合物富马酸盐晶型 B。

采用 XRPD、^{1}H NMR、TGA、DSC 对晶型 B 进行表征。XRPD 如图 2-1 所示，特征峰位置如表 2 所示。TGA/DSC 结果（图 2-2）显示，晶型 B 在加热至 80 ℃ 过程中有 0.1%的失重，在 80 ℃ 加热至 130 ℃ 过程中有 2.2%的失重，在 180 ℃ 以上可能发生分解；并且在在 105.5 ℃（峰值温度）左右有吸热信号。^{1}H NMR 谱图如图 2-3 所示，样品中无明显溶剂残留，在 6.71 ppm 可见富马酸的峰，成盐比例为 1:0.9。综上所述，晶型 B 为无水晶型。

表2 式 I 化合物富马酸盐晶型B的XRPD图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	3.665	22.2	7	21.061	10.0
2	7.299	72.4	8	21.887	100.0
3	10.921	6.6	9	25.564	37.8
4	11.923	4.5	10	25.949	9.7
5	18.225	22.9	11	29.164	7.8
6	19.628	12.3	-	-	-

实施例 5 式 I 化合物富马酸盐晶型 C 的制备

称取 20.1 mg 式 I 化合物富马酸盐，室温下滴加 0.1 mL 四氢呋喃使样品完全溶解，将澄清溶液滴加至 1.0mL 二氯甲烷中。室温搅拌约 30 min，离心，并将得到的固体室温真空干燥过夜，得到式 I 化合物富马酸盐晶型 C。采用 XRPD、^{1}H NMR 对晶型 C 进行表征。XRPD 如图 3-1 所示，特征峰位置如表 3 所示。^{1}H

NMR 谱图如图 3-2 所示，在 3.74-3.71 ppm 和 1.88-1.85 ppm 可见四氢呋喃的信号峰，根据积分结果计算，化合物与四氢呋喃的比例为 1:0.3，粗估质量占比为 3.5%左右。在 6.71 ppm 可见富马酸的峰，成盐比例为 1:0.95。

表3 式 I 化合物富马酸盐晶型C的XRPD图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	21.245	6.6	4	38.312	33.9
2	24.435	18.4	5	39.979	5.7
3	28.829	100.0	-	-	-

实施例 6 式 I 化合物富马酸盐晶型 D 的制备

称取 20.8mg 式 I 化合物富马酸盐，在 2.0 mL 乙酸乙酯/正庚烷（v/v, 1:4）体系中室温悬浮 7 天可得到式 I 化合物富马酸盐晶型 D。采用 XRPD 对晶型 D 进行表征。XRPD 如图 4 所示，特征峰位置如表 4 所示。

表 4 式 I 化合物富马酸盐晶型 D 的 XRPD 图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	3.537	11.9	7	19.269	10.5
2	7.160	47.6	8	20.965	9.9
3	10.700	5.7	9	21.436	100.0
4	15.745	11.8	10	25.082	19.7
5	18.004	19.4	11	28.762	7.9
6	18.893	11.8	-	-	-

实施例 7 式 I 化合物富马酸盐晶型 E 的制备

称取 20.1 mg 式 I 化合物富马酸盐晶型 A 放置在 60 ℃ 真空干燥环境中过夜，得到式 I 化合物富马酸盐晶型 E，收率 100.0%，纯度 99.96%。

采用 XRPD、DSC、TGA、^{1}H NMR 进行表征。XRPD 图谱如图 5-1 所示，特征峰位置如表 5 所示。TGA/DSC 结果（图 5-2）显示在加热至 120 ℃过程中无失重，在 190 ℃ 以上可能发生分解，在 111.7 ℃（峰值温度）左右有吸热信号。^{1}H NMR 结果（图 5-3）显示，无明显溶剂信号峰，在 6.70 ppm 可见富马酸的峰，成盐比例为 1:0.96。综上可知，晶型 E 为无水物晶型。

表 5 式 I 化合物富马酸盐晶型 E 的 XRPD 图谱解析数据

序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)	序号	2θ±0.2 (°)	相对强度(%)
1	3.769	1.1	15	25.411	2.0
2	7.570	4.7	16	26.639	1.2
3	11.407	0.8	17	27.084	3.3
4	13.369	0.6	18	28.770	1.5
5	15.357	5.2	19	31.065	1.0
6	16.847	1.9	20	32.058	0.5
7	18.026	0.9	21	32.507	1.3
8	18.410	1.5	22	33.754	0.7
9	18.889	3.4	23	35.513	0.9
10	19.210	2.0	24	39.105	0.4

11	20.188	0.4	25	40.919	0.5
12	20.780	1.3	26	41.883	0.3
13	21.436	3.9	27	42.848	0.7
14	23.168	100.0	28	44.342	0.4

试验例 1. 5-HT2A 受体反向激动活性测试

1.1 实验材料：

细胞系：贴壁细胞 NIH3T3-5-HT_{2A} R

细胞培养基：DMEM+10%FBS（购自 GBICO）

细胞培养板：白壁透底 96 孔板（购自 Perkin Elmer）

检测试剂盒：Bright-Glo™ Luciferase（购自 Promega）

检测仪器：BioTek 多功能酶标仪

1.2 试验药物

匹莫范色林：购自 MCE 公司

式 I 化合物：按照前述实施例制备得到

1.3 实验方法：

将对数生长期的 NIH_3T3-5HT_{2A} R 细胞，以每孔 1000 个细胞的密度接种于白壁透底 96 孔板中，37℃，5%CO_2 培养箱培养过夜，第二天，将待测化合物加入细胞中，待测化合物最高浓度为 10uM，用 PBS 以 3.16 倍浓度梯度稀释 9 个浓度，每个浓度设双复孔。以 PBS 为阴性对照组，以相同浓度的匹莫范色林为阳性对照组。加入药物后，继续 37℃，5%CO_2 培养箱培养 120h，第六天，将与细胞液等体积的 Bright-Glo™ Luciferase 试剂加入细胞中，室温避光孵育 20min，每 5min 震板仪震动一次，酶标仪检测发光强度，计算细胞抑制率，用 GraphPad Prism 7.0 处理数据，得出细胞抑制率曲线并计算 IC_{50}，试验结果见表 6。

细胞抑制率(%)=[100- (Lum 待测药-Lum 培养液)/ (Lum 细胞对照-Lum 培养液)×100]%

试验例 2. hERG 抑制活性

1. 试验材料和仪器

1.1 阳性对照化合物

名称：Cisapride (西沙比利)

1.2 溶媒

名称：DMSO (二甲亚砜)

1.3 细胞

种属&品系：CHO-hERG 细胞系 (稳定表达 hERG 通道的中国仓鼠卵巢细胞)

培养基：90% F12，10% 胎牛血清，100 μg/mL G418，100 μg/mL Hygromycin B

培养条件：5% CO2，37℃培养箱

冻存条件：液氮

1.4 实验仪器

膜片钳放大器 (Axoclamp 200B, Multiclamp 700B, Axon, 美国)

数模转换器 (DigiData 1440A, DigiData 1550B, Axon, 美国)

倒置显微镜 (IX51, IX71, Olympus, 日本)

快速给药系统 (RSC-200, Bio-Logic, 法国)

微操作器 (MX7600R, Syskiyou, 美国)

电极拉制仪 (P-97, Sutter, 美国)

玻璃电极 (BF150-86-10, Sutter, 美国)

防震台与屏蔽网 (63-534, TMC, 美国)

数据采集与分析软件 (pClamp 10, Axon, 美国)

二氧化碳培养箱 (HERAcell 150i, Thermo, 美国)

生物安全柜 (MODEL 1384, Thermo, 美国)

纯水仪 (Milli Q, Millipore, 美国)

2. 实验方法

2.1 细胞培养和处理

稳定表达 hERG 的 CHO 细胞培养于直径 35 mm 的细胞培养皿中，置于 37℃，5% CO2 的培养箱培养，每 48 小时按 1:5 比例进行传代。试验当天，吸走细胞培养液，用细胞外液淋洗一遍后加入 0.25% Trypsin-EDTA (Invitrogen)溶液，室温下消化 3-5 分钟。吸走消化液，细胞外液重悬细胞并转移到用于电生理记录的实验皿中备用。

2.2 化合物准备

测试当天，将化合物用 DMSO 稀释成中间浓度。取 10 μL 中间浓度化合物转移至 4990μL 细胞外液中，500 倍稀释得到需要测试的最终浓度。

阳性对照化合物 Cisapride 准备：取 150 μM 的 Cisapride DMSO 母液 10μL，转移至 4990μL 细胞外液中，500 倍稀释得到需要测试的最终浓度 300 nM。

2.3 电生理记录过程

稳定表达 hERG 钾通道的 CHO (Chinese Hamster Ovary) 细胞，在室温下用全细胞膜片钳技术记录 hERG 钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚(BF150-86-10，Sutter)经拉制仪拉制而成，灌注电极内液后的尖端电阻为 2-5 MΩ 左右，将玻璃微电极插入放大器探头即可连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由 pClamp 10 软件通过电脑控制和记录，采样频率为 10 kHz，滤波频率为 2 kHz。在得到全细胞记录后，细胞钳制在-80 mV，诱发 hERG 钾电流(I_{hERG}) 的步阶电压从-80 mV 给予一个 2 s 的去极化电压到+20 mV，再复极化到-50 mV，持续 1 s 后回到-80 mV。每 10 s 给予此电压刺激，确定 hERG 钾电流稳定后(1 分钟) 开始给药过程。化合物每个测试浓度至少给予 1 分钟，每个浓度至少测试 2 个细胞(n≥2)。

2.4 数据处理和分析

采用 pClamp 10 和 GraphPad Prism 5.0 软件进行数据分析。

不同化合物浓度对 hERG 钾电流 (-50 mV 时诱发的 hERG 尾电流峰值) 的抑制程度计算公式为：

Inhibition % = [1 – (I / Io)]×100%

其中，Inhibition %代表化合物对 hERG 钾电流的抑制百分率，I 和 Io 分别表示在加药后和加药前 hERG 钾电流的幅度。

化合物 IC_{50} 使用 GraphPad Prism 5 软件通过以下方程拟合计算得出，试验结果见表 6：

Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*HillSlope))

其中， X 为供试品检测浓度的 Log 值，Y 为对应浓度下抑制百分率，Bottom 和 Top 分别为最小和最大抑制百分率。

表 6 式 I 化合物体外试验结果

化合物编号	5-HT_{2A} 反向激动活性 IC_{50} (nM)	hERG 抑制活性 IC_{50} (μM)
匹莫范色林	344	1.14
式 I	76.4	5.19

结果显示：式 I 化合物的 5-HT_{2A} 反向激动活性优于匹莫范色林，且心脏毒性更低。

试验例 3. 体外肝微粒体稳定性评价

1．溶液配置

1）供试品工作液配置：将供试品用甲醇稀释至 100 μM；

2）肝微粒体工作液配置：将肝微粒体用 100 mM 磷酸盐缓冲液稀释至 0.56 mg/ml；

3）还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）工作液配置：称取适量 NADPH 用磷酸盐缓冲液稀释至 20 mM，再加入等体积的 60 mM 的 $MgCl_2$ 溶液；

4）终止液配置：用乙腈将甲苯磺丁脲稀释至 20 ng/mL，作为含内标的终止液。

2．孵育过程

1）准备孵育抗吸附 EP 管，标记种属、供试品、对照品（睾酮、右美沙芬）、时间点（0、5、10、20、30、60 min、Blank60、NCF60）等；

2）各管中加入 2 μL 的供试品或对照品工作液和 178 μL 肝微粒体工作液，Blank 管中加入 2μL 乙腈代替供试品，放入 37℃水浴锅中预孵育约 10min，每样本平行 3 份；

3）预孵育结束后，除 0 min 及 NCF60 外，每管中加入 20 μLNADPH 工作液启动反应，NCF60 管中加入 20 μL 磷酸盐缓冲液（含 30 mM 的 $MgCl_2$），孵育体系中供试品或对照品终浓度为 1 μM、肝微粒体终浓度为 0.5 mg/mL，NADPH 终浓度为 1 mM，$MgCl_2$ 终浓度为 3 mM；

4）0min 样品先加入 600 μL 终止液后再加 NADPH 工作液，各样品孵育相应时间后加入 600 μL 终止液终止反应；

5）各样品终止反应后涡旋 30s，然后 13500 rpm 离心 10 min，取 100 μL 上清液于 EP 管中加入 100 μL Milli-Q 水涡旋混匀后，进行 LC-MS/MS 分析。

6）相同条件下用睾酮和右美沙芬作为阳性对照品，以检测体系的稳定性和可靠性。

3．数据分析

测试 60min 后供试品的剩余百分比，试验结果见表 7。

表 7 式 I 化合物在人和大鼠肝微粒体中的试验数据

化合物	属种	60min 剩余量%
匹莫范色林	犬	68.5
	人	70.7
式 I	犬	81.75
	人	42.89

结果表明，式 I 化合物在体外犬肝微粒体稳定性优于匹莫范色林，具有更好的成药特性。

试验例 4. 体内药效学评价

1．实验方案

根据系列化合物体内药代动力学数据，SD 大鼠单次灌胃给药后 1.0～1.5 h 药物达到 C_{max}，在该时间点，采用 SD 大鼠腹腔注射 4-碘-2,5-二甲氧基-A-甲基-苯乙胺盐酸盐（即 DOI，为 5-HT_{2A} 受体激动剂），给药剂量 2.5 mg/kg，诱导 SD 大鼠的甩头行为，造模。

将式 I 化合物的低、中、高剂量组对应设置为 0.22、0.66、2.0 mg/kg。酒石酸匹莫范色林（Pim-T）设

为 0.7 mg/kg。式 I 化合物和 Pim-T 的给药途径均为经口灌胃给药。

2．实验分组及给药

化合物溶解至 DMSO:20% solutol（5%：95%）中，SD 大鼠（200g-250g）根据体重随机分为 6 组：溶剂对照（Control）组，模型（Model）组，Pim-T 0.7 mg/kg 组，式 I 化合物 0.22、0.66、2.0 mg/kg 组，每组 7 只动物。动物分组及给药信息详见表 8。

表 8 动物分组与给药

组号	组别	药物种类	给药剂量（mg/kg）	药物浓度（mg/mL）	给药途径	给药体积（mL/200g）	动物数量
1	Control	DMSO:20% solutol（5%：95%）	--	--	灌胃	1	7
2	Model	DMSO:20% solutol（5%：95%）	--	--	灌胃	1	7
3	Pim-T	Pim-T	0.70	0.140	灌胃	1	7
4	式 I-0.22	式 I	0.22	0.044	灌胃	1	7
5	式 I-0.66	式 I	0.66	0.133	灌胃	1	7
6	式 I-2.0	式 I	2.00	0.400	灌胃	1	7

注：Pim-T（匹莫范色林酒石酸盐）和式 I 化合物剂量均以游离碱计。

3．实验操作

试验前一天 17 时将大鼠禁食。试验当天，动物在测试实验室中至少适应 1 h。各组大鼠按表 3 剂量单次灌胃给药。给药后 1 h，除 Control 组以外，其他组别均腹腔注射 2.5 mg/kg DOI，Control 组给予等体积生理盐水，注射后立即观察大鼠行为。观察人随机双盲，排除人为因素的干扰。观察记录大鼠在给药后 1.0 ~ 1.5 h 内大鼠甩头次数。

试验数据以均值 ± 标准误（Mean ± SEM）表示，采用 SPSS statistics 20.0 软件单因素方差分析 ANOVA 比较在每个时间点各组间的差异，所有检验均为双侧检验，$P < 0.05$ 表示具有统计学显著性意义。

4．数据分析

与 Control 组相比，模型组大鼠甩头次数显著增加（$P<0.05$）。与模型组相比，Pim-T 0.7 mg/kg 组的大鼠甩头次数显著减少（$P<0.05$），式 I 化合物 0.22、0.66、2.0 mg/kg 组的大鼠甩头次数极显著减少（$P<0.01$）。等摩尔剂量下，式 I 化合物 0.66 mg/kg 组大鼠甩头次数低于 Pim-T 0.7 mg/kg 组。具体结果见表 9 和图 6。

表 9 SD 大鼠单次灌胃给药后 1.0 ~ 1.5 h 甩头次数

组号	组别	甩头次数
1	Control	0
2	Model	29.9 ± 5.3 #
3	Pim-T	14.6 ± 3.6 *
4	式 I-0.22	11.9 ± 5.1 **
5	式 I-0.66	3.7 ± 1.6 **
6	式 I-2.0	0.9 ± 0.6 **

注：# $P<0.05$，与 Control 组比较；* $P<0.05$，** $P<0.01$，与 Model 组比较。

结果显示：SD 大鼠单次灌胃给药后 1.0 ~ 1.5 h，式 I 化合物在 0.22 ~ 2.0 mg/kg 剂量范围内可显著抑制大鼠甩头次数，起效剂量为 0.22 mg/kg。等摩尔剂量下，式 I 化合物药效作用优于 Pim-T。

试验例 5. 体内组织分布评价

1．实验方案

SD 大鼠（200g-250g）单次灌胃给药式 I 化合物，给药剂量 11 mg/kg，在给药后 0.25h、1h、6h，取血浆及脑、心、肝、肺组织，每时间点 3 只动物。

2．实验操作

实验前一天 18 时左右将大鼠禁食，期间自由饮水。试验当天，大鼠称重，并按体重随机分为 3 组，一个时间点一组动物。化合物溶解至 DMSO:20% solutol（5%：95%）中，大鼠单次灌胃给药式 I 化合物，给药剂量 11 mg/kg，给药体积为 5mL/kg，药液浓度为 2.2mg/mL。在各采集时间点，动物乙醚麻醉，心脏取血约 1mL，置于肝素化 EP 管中，10000 rpm 离心 10 min，分离血浆，然后心脏灌注除血后取脑、心、肝、肺组织，滤纸吸干血渍后分别称重，称量纸包好后置于-80℃储存待测。

3. 样品测定及数据分析

血浆样品及各组织匀浆液（1:4 重量体积比进行各组织水匀浆），经前处理后进性 LC-MS/MS 分析，测定血浆及各组织中待测物的浓度，实验数据以均值 ± 标准差（Mean ± SD）表示，具体结果见表 10。

表 10 SD 大鼠单次灌胃给药式 I 化合物后血浆及各组织浓度

血浆/组织	hour	Mean ± SD	CV (%)	与血浆比值
血浆	0.25	338 ± 70.5	20.9	/
	1	247 ± 90.4	36.6	/
	6	274 ± 62.6	22.8	/
脑	0.25	3216 ± 1428	44.4	9.51
	1	2376 ± 872	36.7	9.63
	6	2871 ± 624	21.7	10.5
心	0.25	1544 ± 382	24.7	4.57
	1	963 ± 387	40.2	3.90
	6	1137 ± 270	23.8	4.16
肝	0.25	11787 ± 1664	14.1	34.9
	1	4260 ± 1255	29.5	17.3
	6	5243 ± 1477	28.2	19.2
肺	0.25	9440 ± 3776	40.0	27.9
	1	8067 ± 849	10.5	32.7
	6	8200 ± 1601	19.5	30.0

结果显示：SD 大鼠单次灌胃给药后 0.25h、1h、6h，式 I 化合物在组织中的浓度均高于血浆，表明式 I 化合物具有很好的渗透性；特别是在脑组织的分布均较高，脑血比可达 9.51~10.5，且在 0.25~6h 间脑内浓度平稳。

试验例 6. 晶型 E 稳定性研究

对式 I 化合物富马酸盐晶型 E 进行高温（60℃）、光照（25 ℃/4500 Lux）条件下的稳定性研究，分别于 7 天和 15 天取样进行 XRPD 表征和 HPLC 测试，结果如表 11。XRPD 和 HPLC 结果显示，晶型 E 在高温、光照条件下 15 天没有发生晶型转变，纯度无明显变化。

表 11 式 I 化合物富马酸盐晶型 E 稳定性研究结果

0 天晶型（纯度/%）	条件	7 天		15 天	
		XRPD 结果	纯度/%	XRPD 结果	纯度/%
晶 E (纯度：99.96 %)	高温 60 ℃	XRPD 无变化	99.95	XRPD 无变化	99.60
	光照 25 ℃/4500 Lux	XRPD 无变化	99.97	XRPD 无变化	99.97

试验例 7. 生物介质和水溶解度测试

对式 I 化合物富马酸盐晶型 E 在 3 种生物介质（FaSSIF、FeSSIF 和 FaSSGF）和水中进行动态溶解度测定。生物介质的配制过程如表 12 所示。将晶 E 加入生物介质和水中在 37 ℃ 恒温震荡 24 h，分别于 0.5 h，2 h 和 24 h 取样，将取样的溶液用 0.22 μm 水系滤膜过滤，对部分浓度较高的样品用稀释剂进行适当稀释，用 HPLC 测量溶液的信号峰面积，最后根据峰面积、原料的 HPLC 标准曲线和稀释倍数计算溶液中化合物的浓度。此外，取 24 h 上清液测试其 pH 值，对剩余固体进行 XRPD 测试，测试结果见表 13。

表 12 生物介质的配制过程

生物介质	配制过程
FaSSIF	用 50 mL 容量瓶，称取 FaSSIF 溶液浓缩液 2.0825 g，用适量纯水稀释后，加入 112.1 mg FaSSIF 粉末，定容至 50 mL，混匀（pH 为 6.5）。
FeSSIF	用 50 mL 容量瓶，称取 FeSSIF 溶液浓缩液 4.0731 g，用适量纯水稀释后，加入 559.8 mg FeSSIF 粉末，定容至 50 mL，混匀（pH 为 5.0）。
FaSSGF	用 100 mL 容量瓶，称取 FaSSGF 溶液浓缩液 3.6783 g，用适量纯水稀释后，加入 6.0 mg FaSSGF 粉末，定容至 100 mL，混匀（pH 为 1.6）。

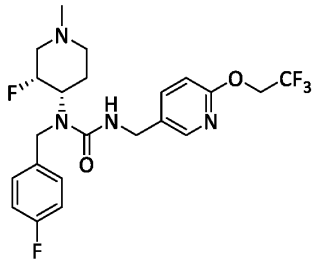
表 13 生物介质和水中的动态溶解度测试

晶型	介质	pH	样品量 (mg)	体积 (mL)	溶解度 (mg/mL)			最终 pH	剩余固体 XRPD
					0.5 h	2 h	24 h		
晶 E	FaSSIF	6.5	39.6	4.0	>9.63	>9.83	>9.68	4.2	无剩余固体
	FeSSIF	5.0	40.0	4.0	>9.60	>9.80	>9.58	4.7	无剩余固体
	FaSSGF	1.6	39.8	4.0	>9.01	>9.29	>9.22	1.9	无剩余固体
	水	/	40.0	4.0	>9.03	>9.37	>9.15	3.6	无剩余固体

结果显示，晶型 E 在生物介质和水中的 24 h 溶解度均大于 9 mg/mL，且在 FaSSIF、FeSSIF、FaSSGF 和水中均无剩余固体。

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物的可药用盐，所述可药用盐选自盐酸盐、硫酸盐、对甲苯磺酸盐、马来酸盐、磷酸盐、二羟基苯甲酸盐、扁桃酸盐、苹果酸盐、丁二酸盐、乙酸盐、己酸盐、棕榈酸盐、帕莫酸盐、柠檬酸盐、L-酒石酸盐或富马酸盐，优选为富马酸盐，



式 I 。

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物富马酸盐的晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：7.564±0.2°，18.942±0.2°，22.787±0.2°， 26.629±0.2°；优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰： 7.564±0.2°，11.335±0.2°，15.212±0.2°， 18.942±0.2°，22.787±0.2°，24.571±0.2°，26.629±0.2°；更优选使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 1-1 所示。
3. 根据权利要求 2 所述的晶型 A，所述晶型 A 是无水晶型。
4. 权利要求 1 所述的式 I 化合物富马酸盐的晶型 B，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.665±0.2°，7.299±0.2°，18.225±0.2°，21.887±0.2°，25.564±0.2°，29.164±0.2°；优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.665±0.2°，7.299±0.2°，10.921±0.2°，18.225±0.2°，19.628±0.2°，21.887±0.2°，25.564±0.2°，25.949±0.2°，29.164±0.2°；更优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.665±0.2°，7.299±0.2°，10.921±0.2°， 11.923±0.2°，18.225±0.2°，19.628±0.2°，21.061±0.2°，21.887±0.2°，25.564±0.2°，25.949±0.2°，29.164±0.2°；最优选使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 2-1 所示。
5. 根据权利要求 4 所述的晶型 B，所述晶型 B 是无水晶型。
6. 权利要求 1 所述的式 I 化合物的富马酸盐的晶型 C，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：24.435±0.2°，28.829±0.2°，38.312±0.2°；优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：21.245±0.2°，24.435±0.2°，28.829±0.2°，38.312±0.2°，39.979±0.2°；更优选使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 3-1 所示。
7. 权利要求 1 所述的式 I 化合物的富马酸盐的晶型 D，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：7.160±0.2°， 18.004±0.2°，21.436±0.2°，25.082±0.2°；优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.537±0.2°，7.160±0.2°，15.745±0.2°，18.004±0.2°，18.893±0.2°，19.269±0.2°，21.436±0.2°，25.082±0.2°；更优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.537±0.2°，7.160±0.2°，10.700±0.2°，15.745±0.2°，18.004±0.2°，18.893±0.2°，19.269±0.2°，20.965±0.2°，21.436±0.2°，25.082±0.2°，28.762±0.2°；最优选使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 4 所示。
8. 权利要求 1 所述的式 I 化合物的富马酸盐的晶型 E，使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图中，其在下列 2θ 角处有特征衍射峰：7.570±0.2°，15.357±0.2°，18.889±0.2°，21.436±0.2°，23.168±0.2°，

27.084±0.2°；优选在下列 2θ 角处有特征衍射峰：3.769±0.2°，7.570±0.2°，15.357±0.2°，16.847±0.2°，18.410±0.2°，18.889±0.2°，19.210±0.2°，20.780±0.2°，21.436±0.2°，23.168±0.2°，25.411±0.2°，26.639±0.2°，27.084±0.2°，28.770±0.2°，31.065±0.2°，32.507±0.2°；更优选使用 Cu-Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图如图 5-1 所示。

9. 根据权利要求 8 所述的晶型 E，所述晶型 E 是无水晶型。

10. 一种药物组合物，所述药物组合物含有权利要求 1 所述的可药用盐或权利要求 2~9 中任一项所述的晶型，和药学上可接受的载体。

11. 权利要求 1 所述的可药用盐、权利要求 2~9 中任一项所述的晶型或权利要求 10 所述的药物组合物在制备治疗 5-HT_{2A} 受体相关疾病的药物中的应用。

12. 根据权利要求 11 所述的应用，其中所述 5-HT_{2A} 受体相关疾病包括：精神分裂症、精神病、分裂情感性障碍、躁狂症、精神病性抑郁症、情感障碍、痴呆、焦虑症、睡眠障碍、食欲障碍、双相性精神障碍、高血压继发的精神病、偏头痛、高血压、血栓形成、血管痉挛、局部缺血、运动性抽搐、抑郁、重度抑郁症、焦虑、睡眠紊乱和食欲紊乱、帕金森病引起的非运动症状（包括妄想、幻觉、抑郁、焦虑、认知障碍或睡眠障碍）、阿尔茨海默病精神病性障碍（包括妄想、幻觉）、精神分裂症的阴性症状、帕金森氏病、亨延顿舞蹈病、阿耳茨海默病、脊椎小脑萎缩症、图雷特氏综合征、弗里德赖希共济失调、马查多-约瑟夫病、路易体痴呆、运动障碍、肌张力障碍、肌阵挛、震颤或进行性核上性麻痹和额颞叶痴呆。