

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680043022. X

[51] Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 2 月 4 日

[11] 公开号 CN 101360735A

[22] 申请日 2006.9.13

[21] 申请号 200680043022. X

[30] 优先权

[32] 2005. 9. 16 [33] US [31] 60/718,133

[86] 国际申请 PCT/US2006/035701 2006.9.13

[87] 国际公布 WO2007/035372 英 2007.3.29

[85] 进入国家阶段日期 2008.5.16

[71] 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

[72] 发明人 M·安德雷斯 K·洛里默

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 袁志明

权利要求书 14 页 说明书 48 页 附图 4 页

[54] 发明名称

2 - [[6 - [(3 R) - 3 - 氨基 - 1 -
嘧啶基] - 3 , 4 - 二氢 - 3 - 甲基 - 2 ,
4 - 二氧代 - 1 (2 H) - 嘧啶基] 甲基]
- 苄腈的苯甲酸盐的多晶型物及其使用方法

[57] 摘要

包含化合物(I)的组合物, 其中化合物(I)以一种或多种多晶型存在。 还提供了含有组合物的药剂盒和制造品, 以及使用该组合物治疗多种疾病的方法, 该组合物包含化合物(I)的一种或多种多晶型物。

1. 包含化合物 I 的组合物, 其中至少一部分化合物 I 是以多晶型 A 存在, 该多晶型 A 的特征在于具有一种或多种选自下列的物理性质:

X 射线粉末衍射图, 其特征为如下主要衍射线:

位置($^{\circ}2\theta$)	9.44	10.84	17.82	18.75	25.87	28.52
-------------------------	------	-------	-------	-------	-------	-------

使用 Cu-K α 辐射;

IR 光谱, 其包括在 1212、1365、1447、1613 和 1697 cm^{-1} 处的吸收峰:

FT-拉曼光谱, 其包括在 1065、1103、1235、1288、1337、1365、1624、1689、2883、2983 和 3026 cm^{-1} 处的峰; 以及

差示扫描量热谱, 其具有大约 173 $^{\circ}\text{C}$ 至大约 195 $^{\circ}\text{C}$ 的吸热范围。

2. 包含化合物 I 的组合物, 其中至少一部分化合物 I 是以多晶型 A 存在, 该多晶型 A 的特征在于具有一种或多种选自下列的物理性质:

X 射线粉末衍射图, 其特征为如下主要衍射线:

$^{\circ}2\theta$	9.12	9.44	10.48	10.84	11.34	12.49	12.84	14.09	14.38	14.90	15.20
I/I ₀	7	56	3	28	10	8	3	7	5	10	27

$^{\circ}2\theta$	16.83	17.48	17.82	18.75	20.09	20.48	20.64	20.92	21.18	21.52	21.82
I/I ₀	3	4	50	100	21	5	20	83	51	17	34

$^{\circ}2\theta$	22.10	22.88	23.34	23.64	23.88	24.22	24.44	25.87	26.14	27.02	27.62
I/I ₀	14	9	11	20	9	7	12	16	4	28	16

$^{\circ}2\theta$	28.09	28.52	29.06	29.26	29.74	30.17	31.66	33.02	34.34	34.86	35.12
-------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

I/I ₀	13	25	14	9	8	3	4	3	12	7	11
------------------	----	----	----	---	---	---	---	---	----	---	----

°2θ	35.50	36.07	37.32	37.52	37.82	38.02	38.29
I/I ₀	8	8	3	4	9	9	15

使用 Cu-K α 辐射;

IR 光谱, 其包括在 830、876、910、950、987、1004、1026、1063、1094、1135、1173、1212、1231、1284、1316、1334、1365、1384、1447、1458、1474、1532、1592、1613、1697、2082、2230、2540、2596、2743、2860、2958、2979 和 3085 cm⁻¹ 处的吸收峰;

FT-拉曼光谱, 其包括在 825、881、910、918、987、1003、1027、1039、1065、1084、1103、1135、1157、1167、1172、1184、1206、1235、1288、1337、1365、1385、1417、1446、1461、1474、1557、1577、1597、1624、1652、1689、2230、2860、2883、2957、2970、2983、3026、3053 和 3070 cm⁻¹ 处的峰; 以及

差示扫描量热谱, 其具有大约 173°C 至大约 195°C 的吸热范围。

3. 一种药物组合物, 它包含:

化合物 I, 其中至少一部分化合物 I 以多晶型 A 存在, 该多晶型 A 的特征在于具有一种或多种选自下列的物理性质:

X 射线粉末衍射图, 其特征为在谱线中具有如下主要衍射线:

位置 (°2θ)	9.44	10.84	17.82	18.75	25.87	28.52
----------	------	-------	-------	-------	-------	-------

使用 Cu-K α 辐射;

IR 光谱, 其包括在 1212、1365、1447、1613 和 1697 cm⁻¹ 处的吸收峰;

FT-拉曼光谱, 其包括在 1065、1103、1235、1288、1337、1365、1624、1689、2883、2983 和 3026 cm⁻¹ 处的峰; 以及

具有差示扫描量热谱,其具有大约 173℃至大约 195℃的吸热范围;
以及
一种或多种药物载体。

4. 一种药物组合物,它包含:

化合物 I,其中至少一部分化合物 I 以多晶型 A 存在,该多晶型 A 的特征在于具有一种或多种选自下列的物理性质:

X 射线粉末衍射图,其特征为在谱线中具有如下主要衍射线:

$^{\circ}2\theta$	9.12	9.44	10.48	10.84	11.34	12.49	12.84	14.09	14.38	14.90	15.20
I/I ₀	7	56	3	28	10	8	3	7	5	10	27

$^{\circ}2\theta$	16.83	17.48	17.82	18.75	20.09	20.48	20.64	20.92	21.18	21.52	21.82
I/I ₀	3	4	50	100	21	5	20	83	51	17	34

$^{\circ}2\theta$	22.10	22.88	23.34	23.64	23.88	24.22	24.44	25.87	26.14	27.02	27.62
I/I ₀	14	9	11	20	9	7	12	16	4	28	16

$^{\circ}2\theta$	28.09	28.52	29.06	29.26	29.74	30.17	31.66	33.02	34.34	34.86	35.12
I/I ₀	13	25	14	9	8	3	4	3	12	7	11

$^{\circ}2\theta$	35.50	36.07	37.32	37.52	37.82	38.02	38.29
I/I ₀	8	8	3	4	9	9	15

使用 Cu-K α 辐射;

IR 光谱,其包括在 830、876、910、950、987、1004、1026、1063、1094、1135、1173、1212、1231、1284、1316、1334、1365、1384、1447、1458、1474、1532、1592、1613、1697、2082、2230、2540、2596、2743、2860、2958、2979 和 3085 cm⁻¹ 处的吸收峰;

FT-拉曼光谱, 其包括在 825、881、910、918、987、1003、1027、1039、1065、1084、1103、1135、1157、1167、1172、1184、1206、1235、1288、1337、1365、1385、1417、1446、1461、1474、1557、1577、1597、1624、1652、1689、2230、2860、2883、2957、2970、2983、3026、3053 和 3070 cm^{-1} 处的峰;

具有差示扫描量热谱, 其具有大约 173°C 至大约 195°C 的吸热范围;
以及

一种或多种药物载体。

5. 根据权利要求 3 和 4 任一项的药物组合物, 其中该组合物是适合于口服的丸剂或胶囊。

6. 根据权利要求 3 和 4 任一项的药物组合物, 其中该组合物是选自下列的口服剂型: 丸剂、片剂、胶囊、乳剂、混悬剂、微混悬剂、糯米纸囊剂、撒粉、口香糖、散剂、冻干粉末、颗粒和锭剂。

7. 根据权利要求 3 和 4 任一项的药物组合物, 其中该组合物是选自下列的肠胃外剂型: 混悬剂、微混悬剂、乳剂、适合于在注射之前悬浮或乳化的固体形式和可植入的装置。

8. 根据权利要求 3 和 4 任一项的药物组合物, 其中该组合物适合于局部或透皮给予。

9. 根据权利要求 3 和 4 任一项的药物组合物, 其中该组合物是选自下列的局部或透皮剂型: 混悬剂、微混悬剂、乳剂、乳膏、凝胶剂、软膏、洗剂、酊剂、糊剂、散剂、泡沫剂、气溶胶、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带和皮肤贴剂。

10. 根据权利要求 3 和 4 任一项的药物组合物, 其中该组合物是选

自下列的肺用剂型：散剂、气溶胶、混悬剂、微混悬剂和乳剂。

11. 根据权利要求 3 和 4 任一项的药物组合物，其中所述化合物的多晶型物至少部分在给予之后保持一段时间。

12. 根据权利要求 1-11 任一项的组合物，其中大于 1%的化合物 I (按重量计)以 A 型存在于组合物中。

13. 根据权利要求 1-11 任一项的组合物，其中大于 5%的化合物 I (按重量计)以 A 型存在于组合物中。

14. 根据权利要求 1-11 任一项的组合物，其中大于 50%的化合物 I (按重量计)以 A 型存在于组合物中。

15. 根据权利要求 1-11 任一项的组合物，其中大于 75%的化合物 I (按重量计)以 A 型存在于组合物中。

16. 根据权利要求 1-11 任一项的组合物，其中大于 90%的化合物 I (按重量计)以 A 型存在于组合物中。

17. 根据权利要求 1-11 任一项的组合物，其中大于 95%的化合物 I (按重量计)以 A 型存在于组合物中。

18. 根据权利要求 1-11 任一项的组合物，其中大于 97%的化合物 I (按重量计)以 A 型存在于组合物中。

19. 根据权利要求 1-11 任一项的组合物，其中大于 99%的化合物 I (按重量计)以 A 型存在于组合物中。

20. 一种药剂盒，它包含：

包含化合物 I 的药物组合物，其中至少一部分化合物 I 是以多晶型 A 存在，该多晶型 A 的特征在于具有一种或多种选自下列的物理性质：

X 射线粉末衍射图，其特征为在谱线中具有如下主要衍射线：

位置 (2θ)	9.44	10.84	17.82	18.75	25.87	28.52
------------------	------	-------	-------	-------	-------	-------

使用 Cu-K α 辐射；

IR 光谱，其包括在 1212、1365、1447、1613 和 1697 cm^{-1} 处的吸收峰；

FT-拉曼光谱，其包括在 1065、1103、1235、1288、1337、1365、1624、1689、2883、2983 和 3026 cm^{-1} 处的峰；以及

具有差示扫描量热谱，其具有大约 173 $^{\circ}\text{C}$ 至大约 195 $^{\circ}\text{C}$ 的吸热范围；以及

说明书，其包括一种或多种形式的选自下列的信息：显示所给予组合物针对的疾病状态、组合物的贮存信息、给药信息和/或关于如何给予组合物的用法说明。

21. 一种药剂盒，它包含：

包含化合物 I 的药物组合物，其中至少一部分化合物 I 是以多晶型 A 存在，该多晶型 A 的特征在于具有一种或多种选自下列的物理性质：

X 射线粉末衍射图，其特征为在谱线中具有如下主要衍射线：

2θ	9.12	9.44	10.48	10.84	11.34	12.49	12.84	14.09	14.38	14.90	15.20
I/I ₀	7	56	3	28	10	8	3	7	5	10	27

2θ	16.83	17.48	17.82	18.75	20.09	20.48	20.64	20.92	21.18	21.52	21.82
I/I ₀	3	4	50	100	21	5	20	83	51	17	34

$^{\circ}2\theta$	22.10	22.88	23.34	23.64	23.88	24.22	24.44	25.87	26.14	27.02	27.62
I/I ₀	14	9	11	20	9	7	12	16	4	28	16

$^{\circ}2\theta$	28.09	28.52	29.06	29.26	29.74	30.17	31.66	33.02	34.34	34.86	35.12
I/I ₀	13	25	14	9	8	3	4	3	12	7	11

$^{\circ}2\theta$	35.50	36.07	37.32	37.52	37.82	38.02	38.29
I/I ₀	8	8	3	4	9	9	15

使用 Cu-K α 辐射;

IR 光谱, 其包括在 830、876、910、950、987、1004、1026、1063、1094、1135、1173、1212、1231、1284、1316、1334、1365、1384、1447、1458、1474、1532、1592、1613、1697、2082、2230、2540、2596、2743、2860、2958、2979 和 3085 cm^{-1} 处的吸收峰;

FT-拉曼光谱, 其包括在 825、881、910、918、987、1003、1027、1039、1065、1084、1103、1135、1157、1167、1172、1184、1206、1235、1288、1337、1365、1385、1417、1446、1461、1474、1557、1577、1597、1624、1652、1689、2230、2860、2883、2957、2970、2983、3026、3053 和 3070 cm^{-1} 处的峰;

具有差示扫描量热谱, 其具有大约 173 $^{\circ}\text{C}$ 至大约 195 $^{\circ}\text{C}$ 的吸热范围;
以及

说明书, 其包括一种或多种形式的选自下列的信息: 显示所给予组合物针对的疾病状态、组合物的贮存信息、给药信息和/或关于如何给予组合物的用法说明。

22. 根据权利要求 20 和 21 任一项的药剂盒, 其中该药剂盒包含多次剂量形式的组合物。

23. 一种制造品, 它包含:

根据权利要求 1-19 任一项的组合物；以及包装材料。

24. 根据权利要求 23 的制造品，其中所述包装材料包括用于放置组合物的容器。

25. 根据权利要求 24 的制造品，其中所述容器包括标签，其显示如下一个或多个部分：所给予组合物所针对的疾病状态、贮存信息、给药信息和/或关于如何给予组合物的用法说明。

26. 根据权利要求 23 的制造品，其中该制造品包括多次剂量形式的组合物。

27. 一种治疗方法，它包括给予受治疗者根据权利要求 1-19 任一项的组合物。

28. 抑制二肽基肽酶的方法，它包括使权利要求 1-19 任一项的组合物存在于受治疗者中。

29. 治疗疾病状态的方法，其中二肽基肽酶对于该疾病状态具有有助于该疾病状态的病理学和/或症状学的活性，该方法包括给予受治疗者根据权利要求 1-19 任一项的组合物。

30. 制备化合物 I 的方法，其中至少一部分化合物 I 以多晶型 A 存在，该方法包括：

(a) 从任何下列溶剂体系中结晶，该溶剂体系包括(i)丙酮，(ii)乙腈；(iii)丁醇，(iv)二甲亚砷；(v)二噁烷；(vi)乙醇；(vii)乙醇和异丙醇；(viii)乙醇和水；(ix)乙酸乙酯；(x)庚烷；(xi)异丙醇；(xii)乙酸异丙酯；(xiii)甲醇；(xiv)甲基乙基酮；(xv)甲基异丁基酮；(xvi)

2,2,2-三氟乙醇; (xvii) 四氢呋喃; (xviii) 甲苯; (xix) 水; 以及 (xx) 乙醇和庚烷; 或者

(b) 通过用加热、高相对湿度或有机物蒸气来应激无定型 1, 或通过用水湿磨无定型 1, 由无定型 1 的转化。

31. 包含化合物 I 的组合物, 其中至少一部分化合物 I 以无定型 1 存在, 该无定型 1 具有一种或多种选自下列的物理性质:

X 射线粉末衍射图, 其显示宽晕, 没有特异峰存在, 使用 Cu-K α 辐射;

IR 光谱, 其包括在 1703、1599、1119、868 和 809 cm^{-1} 处的吸收峰;

FT-拉曼光谱, 其包括在 805、1280 和 1703 cm^{-1} 处的峰; 以及

差示扫描量热谱, 其具有 $T_g=70^\circ\text{C}$ (起始)、在 132°C 的放热峰, 和在 183°C 起始的吸热峰。

32. 包含化合物 I 的组合物, 其中至少一部分化合物 I 以无定型 1 存在, 该无定型 1 具有一种或多种选自下列的物理性质:

X 射线粉末衍射图, 其显示宽晕, 没有特异峰存在, 使用 Cu-K α 辐射;

IR 光谱, 其包括在 3062、2949、2861、2571、2225、2136、1703、1652、1599、1541、1440、1375、1286、1228、1172、1134、1119、1084、1068、1024、948、868、833 和 809 cm^{-1} 处的吸收峰;

FT-拉曼光谱, 其包括在 805、834、904、1002、1024、1045、1134、1168、1205、1280、1386、1443、1578、1600、1654、1703、2225、2864、2958 和 3065 cm^{-1} 处的峰; 以及

差示扫描量热谱, 其具有 $T_g=70^\circ\text{C}$ (起始)、在 132°C 的放热峰和在 183°C 起始的吸热峰。

33. 一种药物组合物, 它包含:

化合物 I, 其中至少一部分化合物 I 以无定型 1 存在, 该无定型 1

具有一种或多种选自下列的物理性质:

X 射线粉末衍射图, 其显示宽晕, 没有特异峰存在, 使用 Cu-K α 辐射;

IR 光谱, 其包括在 1703、1599、1119、868 和 809 cm^{-1} 处的吸收峰;

FT-拉曼光谱, 其包括在 805、1280 和 1703 cm^{-1} 处的峰; 以及

差示扫描量热谱, 其具有 $T_g=70^\circ\text{C}$ (起始)、在 132°C 的放热峰和 183°C 起始的吸热峰; 以及

一种或多种药物载体。

34. 一种药物组合物, 它包含:

化合物 I, 其中至少一部分化合物 I 以无定型 1 存在, 该无定型 1 具有一种或多种选自下列的物理性质:

X 射线粉末衍射图, 其显示宽晕, 没有特异峰存在, 使用 Cu-K α 辐射;

IR 光谱, 其包括在 3062、2949、2861、2571、2225、2136、1703、1652、1599、1541、1440、1375、1286、1228、1172、1134、1119、1084、1068、1024、948、868、833 和 809 cm^{-1} 处的吸收峰;

FT-拉曼光谱, 其包括在 805、834、904、1002、1024、1045、1134、1168、1205、1280、1386、1443、1578、1600、1654、1703、2225、2864、2958 和 3065 cm^{-1} 处的峰; 以及

差示扫描量热谱, 其具有 $T_g=70^\circ\text{C}$ (起始)、在 132°C 的放热峰和在 183°C 起始的吸热峰; 以及

一种或多种药物载体。

35. 根据权利要求 33 和 34 任一项的药物组合物, 其中该组合物是适合于口服的丸剂或胶囊。

36. 根据权利要求 33 和 34 任一项的药物组合物, 其中该组合物是选自下列的口服剂型: 丸剂、片剂、胶囊、乳剂、混悬剂、微混悬剂、

糯米纸囊剂、撒粉、口香糖、散剂、冻干粉末、颗粒和锭剂。

37. 根据权利要求 33 和 34 任一项的药物组合物，其中该组合物是选自下列的肠胃外剂型：混悬剂、微混悬剂、乳剂、适合于在注射之前悬浮或乳化的固体形式和可植入的装置。

38. 根据权利要求 33 和 34 任一项的药物组合物，其中该组合物适合于局部或透皮给予。

39. 根据权利要求 33 和 34 任一项的药物组合物，其中该组合物是选自下列的局部或透皮剂型：混悬剂、微混悬剂、乳剂、乳膏、凝胶剂、软膏、洗剂、酊剂、糊剂、散剂、泡沫剂、气溶胶、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带和皮肤贴剂。

40. 根据权利要求 33 和 34 任一项的药物组合物，其中该组合物是选自下列的肺用剂型：散剂、气溶胶、混悬剂、微混悬剂和乳剂。

41. 根据权利要求 33 和 34 任一项的药物组合物，其中所述化合物的多晶型物至少部分在给予之后保持一段时间。

42. 根据权利要求 31-41 任一项的组合物，其中大于 1%的化合物 I (按重量计)以无定型 1 存在于组合物中。

43. 根据权利要求 31-41 任一项的组合物，其中大于 5%的化合物 I (按重量计)以无定型 1 存在于组合物中。

44. 根据权利要求 31-41 任一项的组合物，其中大于 50%的化合物 I (按重量计)以无定型 1 存在于组合物中。

45. 根据权利要求 31-41 任一项的组合物, 其中大于 75% 的化合物 I (按重量计) 以无定型 1 存在于组合物中。

46. 根据权利要求 31-41 任一项的组合物, 其中大于 90% 的化合物 I (按重量计) 以无定型 1 存在于组合物中。

47. 根据权利要求 31-41 任一项的组合物, 其中大于 95% 的化合物 I (按重量计) 以无定型 1 存在于组合物中。

48. 根据权利要求 31-41 任一项的组合物, 其中大于 97% 的化合物 I (按重量计) 以无定型 1 存在于组合物中。

49. 根据权利要求 31-41 任一项的组合物, 其中大于 99% 的化合物 I (按重量计) 以无定型 1 存在于组合物中。

50. 一种药剂盒, 它包含:

包含化合物 I 的药物组合物, 其中至少一部分化合物 I 以无定型 1 存在, 该无定型 1 具有一种或多种选自下列的物理性质:

X 射线粉末衍射图, 其显示宽晕, 没有特异峰存在, 使用 Cu-K α 辐射;

IR 光谱, 其包括在 1703、1599、1119、868 和 809 cm^{-1} 处的吸收峰;

FT-拉曼光谱, 其包括在 805、1280 和 1703 cm^{-1} 处的峰; 以及

差示扫描量热谱, 其具有 $T_g=70^\circ\text{C}$ (起始)、在 132°C 的放热峰和在 183°C 起始的吸热峰; 以及

说明书, 其包括一种或多种形式的选自下列的信息: 显示所给予组合物针对的疾病状态、组合物的贮存信息、给药信息和/或关于如何给予组合物的用法说明。

51. 一种药剂盒, 它包含:

包含化合物 I 的药物组合物，其中至少一部分化合物 I 以无定型 1 存在，该无定型 1 具有一种或多种选自下列的物理性质：

X 射线粉末衍射图，其显示宽晕，没有特异峰存在，使用 Cu-K α 辐射；

IR 光谱，其包括在 3062、2949、2861、2571、2225、2136、1703、1652、1599、1541、1440、1375、1286、1228、1172、1134、1119、1084、1068、1024、948、868、833 和 809 cm^{-1} 处的吸收峰；

FT-拉曼光谱，其包括在 805、834、904、1002、1024、1045、1134、1168、1205、1280、1386、1443、1578、1600、1654、1703、2225、2864、2958 和 3065 cm^{-1} 处的峰；以及

差示扫描量热谱，其具有 $T_g=70^\circ\text{C}$ (起始)、在 132°C 的放热峰和在 183°C 起始的吸热峰；以及

说明书，其包括一种或多种形式的选自下列的信息：显示所给予组合物针对的疾病状态、组合物的贮存信息、给药信息和/或关于如何给予组合物的用法说明。

52. 根据权利要求 50 和 51 任一项的药剂盒，其中该药剂盒包含多次剂量形式的组合物。

53. 一种制造品，它包含：

根据权利要求 31-49 任一项的组合物；以及
包装材料。

54. 根据权利要求 53 的制造品，其中所述包装材料包括用于放置组合物的容器。

55. 根据权利要求 54 的制造品，其中所述容器包括标签，其显示如下一个或多个部分：所给予组合物所针对的疾病状态、贮存信息、给药信息和/或关于如何给予组合物的用法说明。

56. 根据权利要求 53 的制造品, 其中该制造品包括多次剂量形式的组合物。

57. 一种治疗方法, 它包括给予受治疗者根据权利要求 31-49 任一项的组合物。

58. 抑制二肽基肽酶的方法, 它包括使权利要求 31-49 任一项的组合物存在于受治疗者中。

59. 治疗疾病状态的方法, 其中二肽基肽酶对于该疾病状态具有有助于该疾病状态的病理学和/或症状学的活性, 该方法包括给予受治疗者根据权利要求 31-49 任一项的组合物。

60. 制备化合物 I 的方法, 其中至少一部分化合物 I 以无定型 1 存在, 该方法选自:

(a) 从甲醇中旋转蒸发;

(b) 从水中快速蒸发;

(c) 从水中冷冻干燥;

(d) 从乙酸乙酯和己烷中结晶; 以及从乙酸异丙酯和己烷中结晶, 和从所述溶剂中分离化合物 I。

2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈的
苯甲酸盐的多晶型物及其使用方法

技术领域

[0001] 一般而言, 本发明涉及 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈(本文中将其称为“化合物 I”)的苯甲酸盐的多晶型物; 包含化合物 I 的多晶型物的组合物、药剂盒和制造品; 以及它们的使用方法。

背景技术

[0002] 二肽基肽酶 IV (IUBMB 酶命名法 EC. 3.4.14.5) 是一种 II 型膜蛋白, 其在文献中以各种各样的名称被提到, 包括 DPP4、DP4、DAP - IV、FAP β 、腺苷脱氨酶络合蛋白 2、腺苷脱氨酶结合蛋白 (ADAbp)、二肽基氨肽酶 IV; Xaa -Pro -二肽基-氨肽酶; Gly -Pro 萘基酰胺酶; 脯氨酰 (postproline) 二肽基氨肽酶 IV; 淋巴细胞抗原 CD26; 糖蛋白 GP110; 二肽基肽酶 IV; 甘氨酰脯氨酸氨肽酶; 甘氨酰脯氨酸氨肽酶; X-脯氨酰二肽基氨肽酶; pep X; 白细胞抗原 CD26; 甘氨酰脯氨酰二肽基氨肽酶; 二肽基-肽水解酶; 甘氨酰脯氨酰氨肽酶; 二肽基-氨肽酶 IV; DPP IV/CD26; 氨基酰基-脯氨酰二肽基氨肽酶; T 细胞活化分子 Tp103; X-PDAP。本文中将二肽基肽酶 IV 称为“DPP-IV”。

[0003] DPP-IV 是一种非传统的丝氨酸氨基二肽酶, 其从多肽和蛋白质的氨基末端(N-末端)除去 Xaa-Pro 二肽。对于一些天然存在的肽, 已报道 X-Gly 或 X-Ser 类型的二肽的 DPP-IV 依赖性缓慢释放。

[0004] DPP-IV 在许多不同组织(肠、肝、肺、肾和胎盘)的上皮和内皮细胞上组成性表达, 并且在体液中也发现了它。DPP-IV 也在循环 T-淋巴细胞上表达, 并且已经表明其与细胞表面抗原 CD-26 是同义

的。DPP-IV 涉及许多疾病状态，下面讨论其中的一些。

[0005] DPP-IV 负责某些内源性肽 (GLP-1 (7-36)，胰高血糖素) 的体内代谢性裂解，并且显示了针对许多其它肽 (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) 的体外蛋白质分解活性。

[0006] GLP-1 (7-36) 是一种通过在小肠中翻译后加工胰高血糖素原产生的 29 个氨基酸的肽。GLP-1 (7-36) 具有多种体内作用，包括刺激胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、促进饱胀感和减缓胃排空。基于 GLP-1 (7-36) 的生理学特性，认为其作用有益于预防和治疗 II 型糖尿病和潜在地有益于预防和治疗肥胖症。例如，已发现在糖尿病患者中外源性给予 GLP-1 (7-36) (连续输注) 在这种患者群体是有效的。令人遗憾的是，GLP-1 (7-36) 在体内快速降解，并且已显示其具有短的体内半衰期 ($t_{1/2}=1.5$ 分钟)。

[0007] 基于遗传繁殖的 DPP-IV 敲除小鼠的研究和用选择性 DPP-IV 抑制剂的体内/体外研究，已显示 DPP-IV 是体内 GLP-1 (7-36) 的主要降解酶。GLP-1 (7-36) 被 DPP-IV 高效地降解为 GLP-1 (9-36)，推测 GLP-1 (9-36) 充当 GLP-1 (7-36) 的生理学拮抗剂。因此认为体内抑制 DPP-IV 可用于提高 GLP-1 (7-36) 的内源性水平，并且减少其拮抗剂 GLP-1 (9-36) 的形成。由此，认为 DPP-IV 抑制剂是用于预防由 DPP-IV 所介导的病症，特别是糖尿病，更特别是 II 型糖尿病、糖尿病性血脂异常 (dislipidemia)、葡糖耐量降低 (IGT) 的病症、空腹血浆葡萄糖降低 (IFG) 的病症、代谢性酸中毒、酮病、食欲调节和肥胖症、延迟其进展和/或治疗它们的有效物质。

[0008] 在促有丝分裂或抗原刺激时，在 T 细胞中增加了 DPP-IV 表达 (Mattem, T., 等人 *Scand. J. Immunol.*, 1991, 33, 737)。据报道，DPP-IV 的抑制剂和 DPP-IV 的抗体以剂量依赖性方式抑制促分裂原刺激的和抗原刺激的 T 细胞的增殖 (Schon, E., 等人 *Biol. Chem.*, 1991, 372, 305)。已显示 T-淋巴细胞的各种其它功能，例如细胞因子产生、IL-2 介导的细胞增殖和 B 细胞辅助活性依赖于 DPP-IV 活性 (Schon, E., 等人 *Scand. J. Immunol.*, 1989, 29, 127)。基

于硼脯氨酸 (boroProline) 的 DPP-IV 抑制剂 (Flentke, G. R., 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 1556) 虽然不稳定, 但有效抑制鼠 CD4+ T-辅助细胞中抗原诱导的淋巴细胞增殖和 IL-2 产生。已经表明, 这种烃基代硼酸抑制剂在小鼠中具有体内作用, 其引起由免疫攻击诱导的抗体产生的抑制 (Kubota, T. 等人 *Clin. Exp. Immun.*, 1992, 89, 192)。DPP-IV 在调节 T 淋巴细胞活化中的作用也可能部分地归因于其与跨膜磷酸酶 CD45 的细胞表面结合。DPP-IV 抑制剂或非活性位点配体可能破坏 CD45-DPP-IV 结合。已知 CD45 是 T 细胞信号器的内在组分。据报道, DPP-IV 对于 CD4+ T 细胞中 HIV-1 和 HIV-2 病毒的渗入和感染性是必不可少的 (Wakselman, M., Nguyen, C., Mazaleyrat, J.-P., Callebaut, C., Krust, B., Hovanessian, A. G., Inhibition of HIV-1 infection of CD 26+ but not CD 26-cells by a potent cyclopeptidic inhibitor of the DPP-IV activity of CD 26. 第 24 届欧洲肽研讨会 (European Peptide Symposium 1996) 的摘要第 44 页)。另外, 已经表明, DPP-IV 与 T 细胞表面上的酶腺苷脱氨酶 (ADA) 结合 (Kameoka, J., 等人 *Science*, 1993, 26 466)。ADA 缺乏可在人类中导致严重的联合免疫缺损病 (SCID)。这种 ADA-CD26 相互作用可以提供 SCID 的病理生理学的线索。由此可见, DPP-IV 的抑制剂可以是用于治疗尤其是器官移植排斥; 自身免疫疾病例如炎症肠病、多发性硬化和类风湿性关节炎; 以及治疗 AIDS 的有效免疫抑制剂 (或细胞因子释放抑制药物)。

[0009] 已经表明, 肺内皮细胞 DPP-IV 是肺-转移性大鼠乳腺和前列腺癌细胞的粘附分子 (Johnson, R. C., 等人 *J. Cell. Biol.*, 1993, 121, 1423)。已知 DPP-IV 与纤连蛋白结合, 并且已知一些转移性肿瘤细胞在它们的表面上携带大量纤连蛋白。有效的 DPP-IV 抑制剂可以用作预防例如乳腺肿瘤和前列腺肿瘤向肺转移的药物。

[0010] 在来自患有牛皮癣、类风湿性关节炎 (RA) 和扁平苔癣的患者的人类皮肤成纤维细胞中也发现了高水平的 DPP-IV 表达 (Raynaud, F., 等人 *J. Cell. Physiol.*, 1992, 151, 378)。因此, DPP-IV 抑

制剂可以用作治疗皮肤疾病例如牛皮癣和扁平苔癣的药剂。

[0011] 已经在来自患有良性前列腺肥大的患者的组织匀浆中和在前列腺小体(prostatosomes)中发现了高 DPP-IV 活性。这些是前列腺产生的细胞器, 其对于增加精子向前的运动性是重要的(Vanhoof, G., 等人 *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1992, 30, 333)。DPP-IV 抑制剂也可以起抑制精子运动性的作用, 并因此充当雄性避孕药剂。反之, DPP-IV 抑制剂涉及治疗不孕的新方法, 尤其是用于治疗由于多囊卵巢综合征(PCOS, 斯坦因-利文撒尔综合征)(其是以卵巢囊变厚和形成多滤泡性囊为特征的病症)造成的人类女性不孕。它导致不孕和闭经。

[0012] 现认为 DPP-IV 在各种细胞因子(刺激造血细胞)、生长因子和神经肽的裂解中起作用。

[0013] 受刺激的造血细胞可用于治疗以造血细胞或其体内前体的数量减少为特征的障碍。这类病症经常发生在免疫抑制的患者中, 例如由于对癌症的化疗和/或放射治疗所造成的。人们发现, 在没有外源性加入细胞因子或其它生长因子或基质细胞的情况下, IV 型二肽基肽酶的抑制剂可用于刺激造血细胞的生长和分化。这种发现同造血细胞刺激领域中的教理相矛盾, 这种教理认为, 加入细胞因子或产生细胞因子的细胞(基质细胞)是在培养物中保持和刺激造血细胞的生长和分化的必要要素。(参见, 例如, PCT 国际申请号 PCT /US93/017173, 公开号为 WO 94/03055)。

[0014] 已经表明人血浆中的 DPP-IV 可以从生长激素释放因子中裂解 N-末端 Tyr-Ala, 并导致这种激素的失活。因此, DPP-IV 的抑制剂可以用于治疗由于生长激素缺乏造成的身材矮小(侏儒症)和用于促进 GH-依赖性组织生长或再生长。

[0015] DPP-IV 还可以裂解神经肽, 并且已经表明其可以调节神经活性肽物质 P、神经肽 Y 和 CLIP 的活性(Mentlein, R., Dahms, P., Grandt, D., Kruger, R., Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV, *Regul. Pept.*, 49,

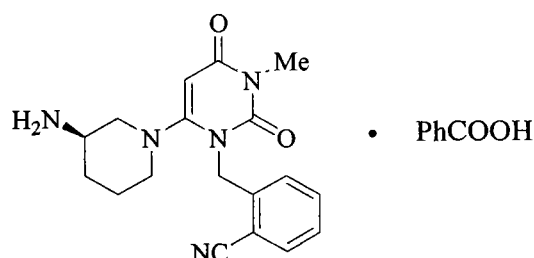
133, 1993; Wetzel, W., Wagner, T., Vogel, D., Demuth, H.-U., Balschun, D., Effects of the CLIP fragment ACTH 20-24 on the duration of REM sleep episodes, *Neuropeptides*, 31, 41, 1997)。因此, DPP-IV 抑制剂也可以用于调节或正常化神经学障碍的有效药剂。

[0016] 对具有有利的效价、稳定性、选择性、毒性和/或药效学性质并因此可以有效地用于药物组合物中通过抑制 DPP-IV 而治疗疾病状态的 DPP-IV 抑制剂仍然存在需求。

发明内容

发明概述

[0017] 具有下式的 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈(本文将其称为化合物 I)的苯甲酸盐:



是在2005年3月15日申请的美国专利申请序号11/080,992中所描述的DPP-IV抑制剂,其全部引入本文作为参考。

[0018] 本发明提供了化合物 I 的新的多晶型物,以及包括一种或多种新的多晶型物的组合物。便于参考,将本文中所描述的多晶型物始终称为 A 型和无定型 1。

1. A 型

[0019] 在一个实施方案中,本发明涉及化合物 I 的多晶型物,本文中将其称为 A 型。基于它的物理性质, A 型是结晶形态。

[0020] A 型可以表征为具有一种或多种下列物理特征(应注意的是,为了表明 A 型的存在,组合物不需要一定显示出所有这些特征):

(a) 可以通过从任何下列溶剂体系中结晶形成 (i) 丙酮, (ii) 乙腈; (iii) 丁醇, (iv) 二甲亚砷; (v) 二噁烷; (vi) 乙醇; (vii) 乙醇和异丙醇; (viii) 乙醇和水; (ix) 乙酸乙酯; (x) 庚烷; (xi) 异丙醇; (xii) 乙酸异丙酯; (xiii) 甲醇; (xiv) 甲基乙基酮; (xv) 甲基异丁基酮; (xvi) 2, 2, 2-三氟乙醇; (xvii) 四氢呋喃; (xviii) 甲苯; (xix) 水; 以及 (xx) 乙醇和庚烷。

(b) 具有显著特征是具有如下所示的主要衍射线的 X 射线粉末衍射图:

$^{\circ} 2\theta$	9.12	9.44	10.48	10.84	11.34	12.49	12.84	14.09	14.38	14.90	15.20
I/I ₀	7	56	3	28	10	8	3	7	5	10	27

$^{\circ} 2\theta$	16.83	17.48	17.82	18.75	20.09	20.48	20.64	20.92	21.18	21.52	21.82
I/I ₀	3	4	50	100	21	5	20	83	51	17	34

$^{\circ} 2\theta$	22.10	22.88	23.34	23.64	23.88	24.22	24.44	25.87	26.14	27.02	27.62
I/I ₀	14	9	11	20	9	7	12	16	4	28	16

$^{\circ} 2\theta$	28.09	28.52	29.06	29.26	29.74	30.17	31.66	33.02	34.34	34.86	35.12
I/I ₀	13	25	14	9	8	3	4	3	12	7	11

$^{\circ} 2\theta$	35.50	36.07	37.32	37.52	37.82	38.02	38.29
I/I ₀	8	8	3	4	9	9	15

特别是具有下列特征峰:

峰位置 ($^{\circ} 2\theta$)	I/I ₀
9.44	56
10.84	28
17.82	50

18.75	100
25.87	16
28.52	25

(c) 具有包括下列位置处的吸收峰的红外光谱: 830, 876, 910, 950, 987, 1004, 1026, 1063, 1094, 1135, 1173, 1212, 1231, 1284, 1316, 1334, 1365, 1384, 1447, 1458, 1474, 1532, 1592, 1613, 1697, 2082, 2230, 2540, 2596, 2743, 2860, 2958, 2979 和 3085 cm^{-1} ;

红外光谱包括以下位置处的独特 FT-IR 峰位置 (在 $\pm 4\text{ cm}^{-1}$ 内没有显示别的峰, 构成一个独特组的峰): 1212、1365、1447、1613 和 1697 cm^{-1} ;

(d) 具有下列位置处的 FT-拉曼峰位置: 825, 881, 910, 918, 987, 1003, 1027, 1039, 1065, 1084, 1103, 1135, 1157, 1167, 1172, 1184, 1206, 1235, 1288, 1337, 1365, 1385, 1417, 1446, 1461, 1474, 1557, 1577, 1597, 1624, 1652, 1689, 2230, 2860, 2883, 2957, 2970, 2983, 3026, 3053 和 3070 cm^{-1} ;

具有下列位置处的独特的 FT-拉曼峰位置 (在 $\pm 4\text{ cm}^{-1}$ 内没有显示别的峰, 构成一个独特组的峰): 1065、1103、1235、1288、1337、1365、1624、1689、2883、2983 和 3026 cm^{-1} ;

(e) 具有差示扫描量热谱, 其具有大约 173°C 至大约 195°C 的吸热范围, 任选大约 180°C 至大约 190°C 的吸热范围, 和任选在 186°C 的吸热谱线;

(f) 热重分析数据显示从 $26-159^{\circ}\text{C}$ 的 0.2% 失重; 和/或

(g) 由无定型 1 的转化来形成, 利用加热、高相对湿度或有机物蒸气来激化无定型 1, 或用水将无定型 1 进行湿磨。

2. 无定型 1

[0021] 无定型 1 可以表征为具有一种或多种下列物理特征 (应注意的是, 为了表明无定型 1 的存在, 组合物不需要一定显示出所有这些特征):

(a) 可以通过下列方式形成: (i) 从甲醇中旋转蒸发; (ii) 从水中

快速蒸发; (iii) 从水中冷冻干燥; (iv) 从乙酸乙酯和己烷中结晶; 以及 (v) 从乙酸异丙酯和己烷中结晶;

(b) 具有 X 射线粉末衍射图, 其显示宽的晕, 没有特异峰存在;

(c) 具有包括下列位置处的吸收峰的红外光谱: 809, 833, 868, 948, 1024, 1068, 1084, 1119, 1134, 1172, 1228, 1286, 1375, 1440, 1541, 1599, 1652, 1703, 2136, 2225, 2571, 2861, 2949 和 3062 cm^{-1} ;

红外光谱包括以下位置处的独特 FT-IR 峰位置 (在 $\pm 4\text{ cm}^{-1}$ 内显示没有别的峰, 构成一个独特组的峰): 809, 868, 1119, 1599 和 1703 cm^{-1} ;

(d) 具有下列位置处的 FT-拉曼峰位置: 805, 834, 904, 1002, 1024, 1045, 1134, 1168, 1205, 1280, 1386, 1443, 1578, 1600, 1654, 1703, 2225, 2864, 2958 和 3065 cm^{-1} ;

具有以下位置处的独特 FT-拉曼峰位置 (在 $\pm 4\text{ cm}^{-1}$ 内显示没有别的峰的峰): 805, 1280 和 1703 cm^{-1} ;

(e) 具有差示扫描量热 (环状的 DSC) 谱, 其具有 $T_g=70^\circ\text{C}$ (起始), 在 132°C (最大值) 的放热谱线, 和在 183°C (起始温度) 的吸热谱线; 和 / 或

(f) 热重分析数据显示了从 $25-151^\circ\text{C}$ 的 4% 失重。

[0022] 在实施例中描述了为了鉴定这些物理特征而进行上述参考分析的方法。

[0023] 本发明涉及包含化合物 I 的组合物, 其中化合物 I 是以 A 型或无定型 1 存在的, 如下所述。注意到, 化合物 I 的其它晶型和无定型也可以存在于组合物中。

[0024] 在一个变化方案中, 组合物包含至少 0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 的化合物 I, 其中大于 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 的化合物 I (按重量计) 以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。组合物可以任选是药物组合物。药物组合物可以任选进一步包括一种或多种药物载体。

[0025] 还提供的是包括组合物的药剂盒及其它制造品,该组合物包含化合物 I, 其中化合物 I 是以 A 型或无定型 1 存在的。在一个变化方案中, 组合物包含至少 0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I, 其中大于 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I (按重量计) 以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。药剂盒和制造品中的组合物可以任选是药物组合物。药物组合物可以任选进一步包括一种或多种药物载体。

[0026] 就包括药物组合物的每个上述实施方案而论, 药物组合物可以以任何方式配制, 其中一部分化合物至少部分地以所指出的多晶型保存。任选地, 一部分化合物至少部分地以所指出的多晶型保存持续药物制剂给予人类后一段时间。

3. A 型和无定型 1 的制备方法

[0027] 还提供了制备 A 型和无定型 1 的不同方法。还提供了制备包含 A 型和无定型 1 的药物组合物、药剂盒及其它制造品的不同方法。

4. 使用 A 型和无定型 1 的方法

[0028] 还提供了使用包含 A 型和/或无定型 1 的药物组合物、药剂盒及其它制造品来治疗多种疾病的方法。

[0029] 在一个实施方案中, 本发明涉及抑制二肽基肽酶的方法, 它包括给予受治疗者(例如人体)组合物, 其中大于 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I (按重量计) 以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。任选地, 组合物包含至少 0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I。

[0030] 在另一个实施方案中, 本发明涉及在受治疗者(例如人体)中通过给予化合物 I 来用化合物 I 抑制二肽基肽酶的方法, 其中当给予化合物时, 大于 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I (按重量计) 以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。任选地, 组合物包含至少 0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、

50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%的化合物 I。

[0031] 在另一个实施方案中，本发明涉及在受治疗者(例如人体)中通过给予化合物 I 来用化合物 I 抑制二肽基肽酶的方法，其中给予人类化合物以后一段时间，大于 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I (按重量计)以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。任选地，组合物包含至少 0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I。

[0032] 在另一个实施方案中，本发明提供了治疗疾病状态的方法，对该疾病状态，二肽基肽酶具有有助于该疾病状态的病理学和/或症状学的活性，包括给予受治疗者(例如人体)组合物，其中当给药时，大于 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I (按重量计)以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。任选地，组合物包含至少 0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I。

[0033] 在另一个实施方案中，本发明提供了治疗疾病状态的方法，对该疾病状态，二肽基肽酶具有有助于该疾病状态的病理学和/或症状学的活性，包括使组合物存在于受治疗者(例如人体)中，其中给予人类组合物以后一段时间，大于 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I (按重量计)以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。任选地，组合物包含至少 0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I。

[0034] 在另一个实施方案中，提供了预防由 DPP-IV 介导的病症、延迟其进展和/或治疗该病症的方法，该病症特别是糖尿病，更尤其是 2 型糖尿病，糖尿病性血脂异常，葡糖耐量降低(IGT)的病症，空腹血浆葡萄糖降低(IFG)的病症、代谢性酸中毒、酮病、食欲调节和肥胖症。

附图的简要说明

[0035] 图 1 说明了 A 型的 XRPD 图，其中“XRPD 图”是衍射线强

度的图。

[0036] 图 2 是 A 型的 TGA 数据和 DSC 数据的图。

[0037] 图 3 是 A 型的 IR 吸收光谱的图。

[0038] 图 4 是 A 型的 FT-拉曼吸收光谱的图。

[0039] 图 5 说明了无定型 1 的 XRPD 图，其中“XRPD 图”是衍射线强度的图。

[0040] 图 6 是无定型 1 的 TGA 数据和 DSC 数据的图。

[0041] 图 7 是无定型 1 的 IR 吸收光谱的图。

[0042] 图 8 是无定型 1 的 FT-拉曼吸收光谱的图。

发明详述

[0043] 本发明提供了化合物 I 的新的多晶型物，以及包含化合物 I 的组合物，其中至少一部分化合物 I 以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。

[0044] 还提供的是含有组合物的药剂盒及其它制造品，组合物包含化合物 I，其中至少一部分化合物 I 是以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。

[0045] 还提供了各种方法，它包括制备所公开的 A 型和无定型 1 的方法，制备包含化合物 I 的药物组合物的方法，其中至少一部分化合物 I 以 A 型和无定型 1 存在于组合物中，和使用包含化合物 I 的组合物方法，其中至少一部分化合物 I 以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。

1. 化合物 I 的制备

[0046] 可以使用各种方法合成化合物 I。合成化合物 I 的代表性方法提供于实施例 1 中。然而应该注意到，还可以使用其它合成路线来合成化合物 I，包括 2005 年 3 月 15 日申请的美国专利申请序号 11/080,992 中公开的那些合成路线，在此引入其全部内容作为参考。

2. 多晶型物的制备

[0047] 通常，可以如下获得所给出的化合物的多晶型物：化合物

的直接结晶，或将化合物结晶，而后由另一种多晶型或由无定形态进行相互转化。下列实施例描述了测试化合物 I 溶解性的方法和筛选化合物 I 结晶条件的方法。

[0048] 根据化合物结晶的方法，与无定形物质相反，得到的组合物可以含有不同数量的晶型化合物。另外，得到的组合物可以含有化合物的不同多晶型的不同混合物。

[0049] 本文中使用的术语“结晶”是指含有具体化合物的物质，其可以是水合的和/或溶剂化的，并且具有足够的晶体含量，以通过 XRPD 或其它衍射技术显示出可辨别的衍射图。通常，通过将溶于溶液的化合物直接结晶或在不同结晶条件下所获得晶体的相互转化获得的结晶物质，具有包含溶剂（在结晶中所使用的）的晶体，称为晶体溶剂化物。此外，进行结晶的具体溶剂系统和物理实施方案（统称为结晶条件）可以产生对该结晶条件独特的具有物理和化学性质的结晶物质，通常，这归因于化合物化学部分在结晶内部与彼此有关的取向和/或结晶物质中化合物的特定多晶型所占的主导地位。

[0050] 根据存在于组合物中的化合物多晶型，也可以存在各种数量的无定形固体状态的化合物，以初始结晶的副产物形式和/或以包含结晶物质的晶体的降解产物形式。由此，本文中使用的术语晶体考虑到：组合物可以包括无定形；除其它方法以外，可通过组合物具有可辨别的衍射图检测无定形物质中结晶物质的存在。

[0051] 通过研磨或磨碎物质，可以增加结晶物质的无定形含量，这可以通过相对于研磨之前结晶物质的衍射增宽及其它谱线来证明。相对于研磨之前的结晶物质，充分研磨和/或磨碎可以增宽谱线至如下程度：XRPD 或其它晶体特异性光谱可能变得不可辨别，使得物质基本上是无定形的或准无定形的。

[0052] 本文中使用的术语“无定形”是指含有化合物的组合物，该化合物包含化合物的晶体含量太小，以至于不能产生通过 XRPD 或其它衍射技术可辨别的图。玻璃状物质是一类无定形物质。无定形物质不具有真正的晶格，并因此是玻璃状的，而不是真正的固体，技术上

类似于非常粘稠的非结晶的液体。玻璃状物质可以更好地被描述为准固态无定形物质，而不是真正的固体。由此，无定形物质是指准固体的玻璃状材料。化合物从溶液中沉淀常常受溶剂的快速蒸发的影响，已知这有利于化合物形成与晶体相反的无定形固体。无定形状态的化合物可以通过从溶剂化的化合物中快速蒸发溶剂来产生，或通过研磨、磨碎或其它物理加压或磨耗结晶状态的化合物来产生。将化合物沉淀和结晶的一般方法可以用于制备本文中描述的各种多晶型物。这些一般方法对于合成有机化学和药物制剂领域的技术人员是已知的，并通过例如下列描述：J. March, “*Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*,” 第4版 (New York: Wiley-Interscience, 1992)。

[0053] 本文中用于描述谱线（包括 XRPD, NMR 和 IR 光谱谱线）的术语“宽的”或“增宽”是涉及基线光谱的谱线宽度的相关术语。基线光谱常常是具体化合物的未处理晶型（直接从所给出组的物理和化学条件中获得，包括溶剂成分和性能，例如温度与压力）的光谱。例如，增宽可用于描述相对于研磨之前的物质，研磨或磨碎物质（包含晶体化合物）的 XRPD 光谱的谱线。在溶剂化的或水合的组成分子、离子或原子不能快速地翻转的物质中，谱线增宽显示化合物的化学部分的取向无规性增加，由此显示无定形含量增加。当在通过不同结晶条件所获得晶体物质之间进行对比时，更宽的谱线表明产生相对较宽谱线的物质具有更高含量的无定形物质。

[0054] 预期持续研磨可以增加无定形含量，并进一步增宽 XRPD 图，同时 XRPD 图的界限非常宽，以至于不再能够在噪音上辨别。当 XRPD 图增宽至分辨不出界限时，可以认为物质不再是结晶物质，而全部是无定形的。对于具有无定形含量增加和全部无定形物的物质，不应观测到峰，表明研磨产生另一种形式。

[0055] 包含更高百分率的晶体含量的组合物（例如，形成具有更少晶格缺陷和玻璃状材料比例较小的晶体），通常在使用有利于减慢晶体形成的条件时进行制备，包括减缓溶剂蒸发的那些条件和影响动力

学的那些条件。根据需要，可以适当地调节结晶条件，以获得更高质量的结晶物质。由此，例如，如果在初始组的结晶条件形成不良晶体，为了降低结晶速度，相对于初始组的结晶条件，可以降低溶剂温度，并且可以增加溶液上的环境压力。

[0056] 可以理解，根据如何制备包含所给出化合物的组合物，那么一旦制备，如何存储和处理组合物，将影响组合物的晶体含量。因此，对于组合物来说，可以不包括晶体含量或可以包括更高浓度的晶体含量。

[0057] 应该进一步注意，化合物在所给出的组合物中可以以一种或多种不同的多晶型存在，以及也任选地以无定形物质形式存在。这可能是如下操作的结果：(a) 物理混合两种或更多种不同的多晶型；(b) 由结晶条件产生两种或更多种不同的多晶型；(c) 使得所有或一部分所给出的多晶型转化成另一种多晶型；(d) 使所有或一部分无定形状态的化合物转化成两种或更多种多晶型；以及由于许多其它原因。

[0058] 正如可以了解的那样，根据包含化合物的组合物是如何制备的，在所给定的多晶型中化合物的重量百分比可以从 0% 至 100% 之间变化。按照本发明，提供了组合物，其中大于 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 或更多的化合物 I（按重量计）以 A 型或无定型 1 存在于组合物中。

3. 化合物 I 的多晶型物

[0059] 本文中描述的是化合物 I 的 A 型和无定型 1。

[0060] 为了物理性地表征化合物 I 的结晶状态，可以进行各种试验，包括但不限于 X 射线粉末衍射（“XRPD”），差示扫描量热法（“DSC”），热重分析（“TGA”），高台显微术，红外光谱法（“IR”），拉曼光谱测定法和卡尔费希尔分析。下列实施例描述了用于进行本文所报道的各种分析的方法。如果可能的话，本文提供各个不同多晶型物的每个试验的结果。

A. 化合物 I 的 A 型的制备方法

[0061] 下面描述了由不同化合物 I 的样品来制备化合物 I 的 A 型

多晶型物的方法：

[0062] 样品编号 1924-73-02：将化合物 I 的丙酮浆液通过 0.2 μm 聚酰胺针筒式过滤器过滤到干净管瓶中。将管瓶在环境条件下、在通风橱中暴露放置，以便快速蒸发，两天之后，产生 A 型固体。

[0063] 样品编号 1924-73-08：将化合物 I 的甲醇浆液通过 0.2 μm 聚酰胺针筒式过滤器过滤到干净管瓶中。在环境条件下，将管瓶覆盖上铝箔，铝箔上穿有小孔，放入通风橱中缓慢蒸发，两天后产生 A 型固体。

[0064] 样品编号 1924-67-05：在设置到 60℃ 的加热板上，将化合物 I 在乙腈中成浆，温热时通过 0.2 μm 聚酰胺针筒式过滤器将混合物过滤到干净、温热的管瓶中。将管瓶放在加热板上，然后将加热板关闭，并慢慢地冷却至室温。一天之后，过滤收集 A 型固体。

[0065] 样品编号 1994-82-01：在回流条件下，将化合物 I (123 毫克) 溶于 99:1 乙醇/乙酸异丙酯 (1 毫升) 中，然后以 20℃/小时的速度冷却至室温。在室温下，将沉淀的固体和得到的浆液搅拌 4 小时。将溶剂倾析，干燥固体。该实验得到 A 型固体。

B. 化合物 I 的 A 型的表征

[0066] 图 1 说明 A 型的 XRPD 图。所观察到的主要衍射线的° 2 θ 在大约下列处：9.44, 10.84, 17.82, 18.75, 25.87 和 28.52。XRPD 图倾向表明确认该物质是晶相，将其称为 A 型。

[0067] 从乙醇-水溶液中收集化合物 I 的无色片状物 (plates)。斜方晶胞参数和计算的体积是： $a=8.0869(2)$, $b=9.9030(3)$, $c=28.5471(10)$ Å, $V=2286.18(12)$ Å³。对于 $Z=4$ 和式量 461.53 g, 计算的密度是 1.34 g/cm³。所获得结构的质量是良好的，正如由 0.068 的 R-值所表明的。通常，在 0.02 至 0.06 范围内的 R-值指的是最可靠测定的结构。化合物 I 的 ORTEP 图表明，晶体结构与预想结构相同。注意到不对称单元包含一个游离碱阳离子和一个苯甲酸盐反离子。由单晶数据产生的计算粉末图与化合物 I 的 A 型的实验 XRPD 图非常类似，但由于温度的影响，在峰的° 2 θ 位置存在小的差异。在 150K 收集

单晶数据,但在室温测定实验 XRPD 图。强度的差异可能是由于择优取向造成的。

[0068] A 型的热解重量和 DSC 数据概括在下表 1A 中,并绘制在图 2 中。正如在图 2 中可以看到, DSC 曲线显示出若干吸热的情况。最占优势的情况的吸热最大值位于 186℃ 附近。熔点实验证实,这种吸热情况与物质的熔化有关。在熔化吸热线以上的一系列吸热现象没有进一步表征,但可能相当于样品的分解。还可以在 A 型样品的 DSC 图中看到位于样品的熔化吸热线下面的宽的吸热情况。这种情况发生在与 A 型样品的 TGA 图中所观测的相应质量损失的相同温度范围内,并且与样品的挥发性物质的损失一致。

表 1A

A 型的热学数据	
DSC 结果 ¹	TGA 结果 ²
在 186℃ 的吸热	0.2%

¹ 关于转变而报告的最高温度

² 从 26℃ 至 159℃ 的百分重量变化

[0069] A 型(批号 QZ-656-17(1))的 IR 光谱绘制在图 3 中。

[0070] A 型(批号 QZ-656-17(1))的拉曼光谱提供于图 4 中。

[0071] 关于 A 型的水分吸收/脱吸性能的数据概括在下面的表 2A 中。分析显示,从环境条件至 55% RH 的初始增重大约为 0.035%,在 9%和 95% RH 之间失重大约为 0.05%。脱吸循环遵循一条稍不同于吸附循环的路径,其中在吸附循环期间内获得的物质在各种 RH 间隔下在脱吸后数量略微有所损失。可以使用脱吸循环的重量变化值以及化合物 I 的分子量一起来计算 95% RH 条件下没有水分子存在于晶体中。这种计算假定在分析结束时 5% RH 阶段没有水存在于样品中。吸附/脱吸水分后的样品通过 XRPD 被鉴定为 A 型。在独立实验中,将 A 型在不同 RH 条件下、在室温下进行激化(表 3A)。几个星期之后,这些样品中没

有经历相变。这在样品的各自 XRPD 图中是明显的，所有样品对应于 A 型。在整个 RH 水平范围内观测到的质量逐渐增加/降低（在水分吸附/脱吸特性中检验的，与 RH 激化后缺乏 A 型的相变相结合）表明，这种固相可以包含可变量的水，其取决于环境的 RH。将这类水合相称为可变的或非化学计量的水合物。

表 2A

经过的时间 (min)	重量 (mg)	重量变化 (%)	样品温度 (℃)	样品 RH (%)
0.1	12.164	0.000	25.20	9.14
14.1	12.164	0.002	25.20	5.18
21.1	12.164	0.001	25.22	14.96
28.2	12.164	0.001	25.20	24.97
35.2	12.164	0.002	25.20	35.05
42.2	12.164	0.004	25.20	44.89
51.2	12.168	0.035	25.19	54.85
60.2	12.168	0.039	25.21	64.93
69.2	12.169	0.041	25.20	74.86
78.2	12.169	0.045	25.21	84.87
87.2	12.170	0.049	25.21	94.56
97.0	12.166	0.019	25.21	85.20
105.7	12.166	0.017	25.21	75.06
114.7	12.165	0.016	25.21	65.04
123.7	12.165	0.014	25.21	55.13
131.7	12.165	0.012	25.22	45.01
139.7	12.165	0.008	25.21	34.97
146.7	12.168	0.035	25.22	24.96
153.7	12.167	0.032	25.21	14.97
163.7	12.163	-0.004	25.20	4.82

表 3A. 化合物 I 多晶型物筛选-基于固体的实验：
使用玻璃状物质进行激化研究

起始样品	样品编号	激化 ^a	持续时间	习性 ^b	XRPD 文件	结果
1924-83-01°	1924-83-04	81% RH	9 天	无色玻璃状, 含有小的 细针状结晶	-	-
1924-83-02°	1924-83-05	40°C	9 天	小片状	100971	A 型
1924-83-03°	1924-83-06	79% RH/ 40°C	9 天	细针状结晶	100972	A 型
1966-09-01°	1966-27-01	79% RH/ 60°C	1 小时	不透明的不规则形状固 体, 未知形态	109327	A 型
	1966-27-02	79% RH/ 60°C	3 小时	不透明的不规则形状固 体, 未知形态	109328°	A 型
	1966-27-03	79% RH/ 60°C	6.5 小时	不透明的不规则形状固 体, 未知形态	-	-

a. RH=相对湿度。

b. 目测或使用偏振光显微术进行观察。

c. 认为样品是非 GMP 的。

C. 化合物 I 的无定型 1 的制备方法

[0072] 样品编号 1994-26-01: 将化合物 I 的浆液放在加热板 (设置在 80°C) 上。将混合物通过 0.2 μm 聚酰胺针筒式滤器过滤到温热的管瓶中。然后将管瓶放在加热板上, 然后将其定到 40°C, 使溶液冷却。加入足够的己烷, 产生浑浊的混悬剂。过滤收集细的固体, 让其风干。该实验得到无定形的固体。

[0073] 样品编号 1994-07-01: 将足够的化合物 I 加入到甲醇中, 使得残留未溶解的固体。将得到的浆液通过 0.2 μm 聚酰胺针筒式滤器过滤到烧瓶中。使用旋转蒸发器 (Buchi, R-114) 减压蒸干溶液。将无定形的固体保存在干燥器中。

D. 化合物 I 的无定型 1 的表征

多晶型无定型 1:

[0074] 图 5 说明无定型 1 (样品编号 1994-12-01) 的 XRPD 图。XRPD 数据显示了不良的信噪比。XRPD 图趋于表明, 1 型是化合物 I 的无定

形。

[0075] 无定型 1 的热解重量和 DSC 数据概括在下列表 1B 中，并绘制在图 6 中。通过如上所述的几种方法制备无定型 1。该物质非常吸湿，在 85% RH 条件下可以增加 10%重量，但在 85% RH 以上失重，这表示出现结晶。水分平衡后的 XRPD 图与 A 型相符。在 25-168℃之间，TGA 失重是 4%，这可能是由于吸附的水分所致。因此，进行循环 DSC 实验，以干燥样品，然后测定玻璃态转化温度 T_g ，其起始点是 70℃。在 132℃记录了放热的重结晶现象，接着在 183℃(起始)出现尖锐的吸热线，其与利用高台显微术测定的熔化起始点(172℃)相关。这提示在加热期间，无定形的固体结晶为 A 型。

表 1B

无定型 1 的热学数据

循环 DSC 结果	TGA 结果
$T_g=70^\circ\text{C}$ (起始) ¹ , 在 132℃放热最大值, 在 183℃起始吸热	从 25-151℃, 4%

¹ T_g =玻璃态转化温度

[0076] 无定型 1(样品编号 1994-07-01)的 IR 和 FT-拉曼光谱分别绘制在图 7 和 8 中。

[0077] 关于无定型 1 的水分吸收/脱吸性能的数据概括在下面的表 2B 中。水分吸收/脱吸数据显示，从环境条件至 5% RH 的初始失重大约为 1%，然后在 5%和 95% RH 之间增重大约为 6.5%。在 85%和 95% RH 之间，样品失去大约 5%重量，这暗示结晶现象。将水分吸收/脱吸实验之后回收的样品试验性地鉴定为含有 A 型。

表 2B

经过的时间 (min)	重量 (mg)	重量变化 (%)	样品温度 (°C)	样品 RH (°C)
0.1	10.660	0.000	24.98	53.89
151.0	10.559	-0.953	25.00	5.25
197.3	10.612	-0.456	25.00	14.81
253.1	10.663	0.025	24.99	24.80
329.5	10.721	0.569	24.98	34.93
508.3	10.838	1.669	24.99	44.84
603.1	11.053	3.680	24.98	54.90
655.1	11.277	5.782	24.97	64.85
723.7	11.559	8.432	24.98	74.54
764.6	11.740	10.125	24.98	84.54
952.3	11.244	5.474	24.95	94.62
1139.9	11.017	3.348	24.98	85.49
1327.5	10.864	1.908	24.98	75.25
1517.0	10.730	0.655	24.98	65.12
1706.6	10.615	-0.421	25.00	55.16
1894.1	10.532	-1.208	25.01	45.08
2081.7	10.475	-1.737	24.99	34.87
2199.9	10.453	-1.946	24.99	24.87
2221.4	10.449	-1.980	24.99	15.16
2238.3	10.446	-2.007	24.99	5.06

4. 包含化合物 I 的药物组合物，其中存在 A 型或无定型 1 的至少特定的一种

[0078] 本发明的多晶型物可以在各种药物组合物中使用。这类药物组合物包含化合物 I，其在组合物中的存在范围在 0.005% 和 100% (重量/重量) 之间，药物组合物的其余部分包含额外的物质，例如本文描述的那些。在特定的变化方案中，药物组合物包含至少 0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 的化合物 I。在药物组合物中，所给定的化合物 I 的多晶型之一可以包括至少 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 的化合物 I (重量/重量)。

[0079] 通常，可以将本发明的药物组合物制备成气态、液体、半液体、凝胶或固态，以适合于所使用的给药途径的方式配制，其中至少一部分化合物 I 以特定的多晶型存在于组合物中。

[0080] 按照本发明的药物组合物可以适合许多途径给药。例如，按照本发明的药物组合物可以口服、胃肠外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌肉内、直肠、透颊粘膜、鼻内、脂质体、经吸入、阴道、眼内、经局部递送（例如，通过导管或支架）、皮下、脂肪内、关节内或鞘内给药，任选以缓慢释放剂型。在特定的实施方案中，药物化合物是通过口服、吸入或皮下注射、肌肉内、静脉内或直接进入脑脊液中的方式给药的。

[0081] 除了化合物 I 之外，药物组合物还可以包括一种或多种额外的组分，这种组分对于化合物 I 的使用没有有害影响。例如，除了化合物 I 之外，药物组合物还可以包括常规的药学赋形剂；稀释剂；润滑剂；粘合剂；湿润剂；崩解剂；助流剂；甜味剂；调味剂；乳化剂；增溶剂；pH 值缓冲剂；香味剂；表面稳定剂；悬浮剂；及其它常规的、药学上非活性的物质。特别是，药物组合物可以包括乳糖，蔗糖，磷酸氢钙，羧甲基纤维素，硬脂酸镁，硬脂酸钙，滑石粉，淀粉，天然树胶（例如，阿拉伯胶，明胶，葡萄糖，糖蜜，聚乙烯吡咯烷，纤维素和其衍生物），聚维酮，乙酸交聚维酮，柠檬酸钠，环糊精衍生物，单月桂酸脱水山梨醇酯，三乙醇胺乙酸钠，油酸三乙醇胺，及其它这类物质。制备这类剂型的方法在本领域是已知的，并且对于本领域技术人员是显而易见的；例如参见 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 19 版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)。在任何情况下，所给予的药物组合物应该含有足够数量的化合物 I，以充分降低体内二肽基肽酶活性，提供期望的治疗效果。

[0082] 可以给予或与其它活性剂共同给予按照本发明的组合物。这些额外的活性剂可以包括例如一种或多种其它药学活性剂。打算本发明的上下文中的共同给药是指给予多种治疗剂，其中一种包含化合物 I。这种共同给药也可以同时给药，即发生在时间的重叠期间，或

可以顺序给药，即发生在时间不相重叠的期间。

[0083] 下列是可以任选和化合物 I 一起使用的口服、静脉内和片剂制剂的具体例子。应该注意，这些组合物可以根据应用组合物所针对的适应症来变化。

[0084] 示范性的胶囊制剂如下：

每片含12.5毫克化合物I（游离碱形式的重量）

片芯片剂

(1) 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈(苯甲酸盐)	17.0 mg
(2) 乳糖一水合物, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	224.6 mg
(3) 微晶纤维素, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120.1 mg
(4) 交联羧甲基纤维素钠, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL)	32.0 mg
(5) 胶态二氧化硅, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3.2 mg
(6) 硬脂酸镁, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, 非牛的Hyqual)	3.2 mg
合计(每片)	400.0 mg

薄膜包衣(总计12.0毫克)

- (1) Opadry II 85F18422, 白色-部分1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, 白色-部分2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, 白色-部分3 (COLORCON)

每片含25毫克化合物I (游离碱形式的重量)

片芯片制剂

(1) 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二 氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈(苯甲酸盐)	34.0 mg
(2) 乳糖一水合物, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	207.6 mg
(3) 微晶纤维素, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120.1 mg
(4) 交联羧甲基纤维素钠, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL)	32.0 mg
(5) 胶态二氧化硅, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3.2 mg
(6) 硬脂酸镁, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, 非牛的Hyqual)	3.2 mg
合计(每片)	400.0 mg

薄膜包衣(总计12.0毫克)

- (1) Opadry II 85F18422, 白色-部分1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, 白色-部分2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, 白色-部分3 (COLORCON)

每片含50毫克化合物I (游离碱形式的重量)

片芯片制剂

(1) 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二 氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈(苯甲酸盐)	68.0 mg
(2) 乳糖一水合物, NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	173.6 mg

(3) 微晶纤维素, NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120.1 mg
(4) 交联羧甲基纤维素钠, NF, Ph, Eur (AC-DI-SOL)	32.0 mg
(5) 胶态二氧化硅, NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3.2 mg
(6) 硬脂酸镁, NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT, 非牛的Hyqual)	3.2 mg
合计(每片)	400.0 mg

薄膜包衣(总计12.0毫克)

- (1) Opadry II 85F18422, 白色-部分1 (COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, 白色-部分2 (COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, 白色-部分3 (COLORCON)

[0085] 示范性的静脉内和片剂制剂如下：

静脉内制剂

本发明的化合物	0.1-10 mg
右旋糖一水合物	适量使等渗
柠檬酸一水合物	1.05 mg
氢氧化钠	0.18 mg
注射用水	适量至 1.0 mL

片剂制剂

本发明的化合物	1%
微晶纤维素	73%

硬脂酸	25%
胶态二氧化硅	1%

[0086] 提供于实施例（通过举例说明而不是限制）中的是更多的具体制剂例子，其掺入一种或多种 A 型或无定型 1。

5. 使用化合物 I 的适应症

[0087] 在一个实施方案中，化合物 I 和包含化合物 I 的组合物、药剂盒和制造品用于抑制 DPP-IV。化合物 I 和包含化合物 I 的组合物、药剂盒和制造品也用于治疗疾病状态，对于这种疾病状态 DPP-IV 具有活性，该活性有助于该疾病状态的病理学和/或症状学。

[0088] 可以给予受治疗者化合物 I，其中受治疗者的 DPP-IV 活性得到改变，优选降低。

[0089] 在另一个实施方案中，提供治疗方法，它包括给予化合物 I。在另一个实施方案中，提供了抑制细胞增殖的方法，它包括将细胞与有效量的化合物 I 接触。在另一个实施方案中，提供了在患者中抑制细胞增殖的方法，它包括给予该患者治疗上有效的量的化合物 I。

[0090] 在另一个实施方案中，提供了治疗患者病症的方法，已知该病症是通过 DPP-IV 介导的，或已知利用 DPP-IV 抑制剂来治疗该病症，该方法包括给予该患者治疗上有效的量的化合物 I。在另一个实施方案中，提供了使用化合物 I 来制备药物的方法，该药物用于治疗已知通过 DPP-IV 所介导的、或已知利用 DPP-IV 抑制剂来治疗的疾病状态。

[0091] 在另一个实施方案中，提供了治疗疾病状态的方法，对于该疾病状态 DPP-IV 具有促进疾病状态的病理学和/或症状学的活性，该方法包括：给予受治疗者化合物 I，以使游离碱形式的化合物 I 以该疾病状态的治疗上有效的量存在于受治疗者中。

[0092] 在另一个实施方案中，提供了治疗细胞增殖疾病状态的方法，它包括给予化合物 I，以使用游离碱形式的化合物 I 联合抗增殖药剂来治疗细胞，其中在用抗增殖药剂治疗细胞的同时和/或之后，用

游离碱形式的化合物 I 治疗细胞，本文中将其称为联合治疗。应该注意，本文中将在另一种药剂之前用一种药剂治疗称为顺序治疗，尽管也可以一起给予所述药剂。应该注意，打算联合治疗覆盖如下情况：药剂彼此前或后给予(顺序治疗)以及同时给予药剂。

[0093] 可以通过给予按照本发明的化合物 I 和组合物来治疗的疾病例子包括但不限于：DPP-IV 介导的病症，特别是糖尿病，更特别是 2 型糖尿病，糖尿病性血脂异常，葡糖耐量降低(IGT)的病症，空腹血浆葡萄糖降低(IFG)的病症、代谢性酸中毒、酮病、食欲调节，肥胖症，免疫抑制剂或细胞因子释放调节，自身免疫疾病例如炎症性肠病、多发性硬化和类风湿性关节炎，AIDS，癌症(预防转移，例如乳腺和前列腺肿瘤转移至肺)，皮肤疾病例如牛皮癣和扁平苔癣，治疗女性不育，骨质疏松症，男性避孕和神经学障碍。

6. 包含化合物 I 多晶型物的药剂盒和制造品

[0094] 本发明还涉及药剂盒及其它制造品，用于治疗与二肽基肽酶有关的疾病。应该注意，打算疾病包括所有二肽基肽酶具有促进其病理学和/或症状学活性的病症。

[0095] 在一个实施方案中，提供了包括药物组合物和药剂盒使用说明书的药剂盒，药物组合物包含化合物 I，其中大于 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I (按重量计)以 A 型或无定型 1 中的具体一种形式存在于组合物中。任选地，组合物包含至少 0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I。说明书可以显示所给予组合物所针对的疾病状态、储存信息、给药信息和/或关于如何给予组合物的用法说明。药剂盒也可以包括包装物质。包装材料可以包括用于放置组合物的容器。药剂盒还可以任选包括额外的组件，例如用于给予组合物的注射器。药剂盒可以包括单一或多个剂型的组合物。

[0096] 在另一个实施方案中，提供了一种制造品，它包含药物组合物和包装材料，药物组合物包含化合物 I，其中大于 1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I (按重

量计)以 A 型或无定型 1 中的具体一种形式存在于组合物中。任选地,组合物包含至少 0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%的化合物 I。包装材料可以包括用于放置组合物的容器。容器可以任选包括标签,标签显示所给予组合物所针对的疾病状态、储存信息、给药信息和/或关于如何给予组合物的用法说明。制造品还可以任选包括额外的组件,例如用于给予组合物的注射器。制造品可以包括单一或多个剂型的组合物。

[0097] 应该注意,用于按照本发明的药剂盒和制造品的包装材料可以形成许多分开的容器,例如分开的瓶或分开的箔袋。容器可以是本领域已知的任何常规形状或形式,其由药学上可接受的原料制成,例如纸或纸板盒、玻璃或塑料瓶或罐、可反复密封的袋(例如,容纳“再装”片剂以便放入不同的容器中)、或具有独立剂量的泡眼包装,按照治疗方案从包装当中压出。所使用的容器取决于所涉及的确切剂型,例如常规纸板盒通常不能用于容纳液体混悬剂。可行的是,在销售单一剂型的单个包装中,可以一起使用多种容器。例如,片剂可以容纳在瓶中,瓶又可以容纳在箱内。典型地,药剂盒包含用于给予单独组分的说明。当优选以不同剂型(例如,口服、局部、透皮和肠胃外)给予、以不同剂量间隔给予单独组分时,或当处方医师希望滴定组合物单独组分时,药剂盒形式是特别有利的。

[0098] 按照本发明的药剂盒的具体例子是所谓的泡眼包装。泡眼包装在包装工业为大家所熟知,并且正在广泛地用于药物单位剂型(片剂,胶囊等等)的包装。泡眼包装通常由一块覆盖有一衬底(优选透明塑料材料)的相对硬的材料组成。在包装过程期间,在塑料衬底上形成凹穴。凹穴具有所包装的单独片剂或胶囊的尺寸和形状,或可以具有容纳所包装的多个片剂和/或胶囊的尺寸和形状。紧接着,将片剂或胶囊相应地放置在凹穴中,并用相对硬材料的片材在衬底的表面封住塑料衬底,其与凹穴形成的方向相反。结果,依照需要,片剂或胶囊被分别密封或一起密封在塑料衬底和片材之间的凹穴中。优选,片材的强度允许片剂或胶囊可以通过人工加压凹穴从泡眼包装中取出,由

此在片材中的凹穴位置处形成开口。然后能够通过所述开口取出片剂或胶囊。

[0099] 药剂盒的另一个具体实施方案是分配器，将其设计成能分配日剂量，每次一个剂量，按照他们预定的使用顺序。优选，分配器具备记忆-辅助装置，以便进一步促进与方案的顺应性。这种记忆-辅助装置的例子是指明已经分配的日剂量数目的机械计数器。这种记忆-辅助装置的另一个例子是电池供电的微芯片记忆装置，其与液晶读数器、或听觉提示信号联合，例如，其读出取出上次日剂量的日期和/或提醒应取出下一个剂量的日期。

7. 剂型

[0100] 为给人类和动物给药，任选提供单位剂型或多次剂型，例如片剂，胶囊，丸剂，粉末，吸入器用干粉，颗粒剂，无菌肠胃外溶液或混悬剂，口服溶液或混悬剂，和油-水乳状液的根据本发明的药物组合物，其包含合适的数量的化合物 I。本文中使用的单位剂量形式是指适合于人类和动物受治疗者的物理性分散单元，并且按照本领域已知的形式分别包装。每个单位剂量包含预定数量的、足以产生所需要治疗效果的化合物 I，与药物载体、赋形剂或稀释剂结合。单位剂量形式的例子包括安瓿和注射器，分别包装的片剂或胶囊。单位剂量形式可以以部分或其多次的形式给予。多次剂量形式是包装在单一容器中的多个相同的单位剂型，以分离的单位剂量形式给予。多次剂量形式的例子包括小瓶，瓶装的片剂或胶囊，或品脱或加仑单位的瓶。因此，可以把多次剂量形式看作是没有在包装中分离的多个单位剂量。

[0101] 通常，按照本发明的药物组合物中的化合物 I 的总量应该足以产生目标治疗效果。可以以每天单一剂量、每天多次剂量的形式递送这种数量，每隔一段时间或以连续释放剂型给予。剂型或组合物可以任选包括 0.005%至 100%(重量/重量)范围内的化合物 I，其余部分包括额外的物质，例如本文中描述的那些。对于口服，药学可接受的组合物可以任选包括任何一种或多种通常使用的赋形剂，例如药物

等级的甘露糖醇，乳糖，淀粉，硬脂酸镁，滑石，纤维素衍生物，交联羧甲基纤维素钠，葡萄糖，蔗糖，碳酸镁，糖精钠，滑石粉。这种组合物包含溶液，混悬剂，片剂，胶囊，粉末，吸入器用干粉，持续释放制剂，例如但不限于：植入物和微包封的递送系统，和生物可降解的、生物相容的聚合物，例如胶原，乙烯-乙酸乙烯酯，聚酐，聚乙醇酸，聚原酸酯，聚乳酸及其它。制备这些制剂的方法对于本领域技术人员是已知的。组合物可以任选包含 0.01%-100%(重量/重量)的化合物 I，任选 0.1-95%，任选 1-95%。为给人类和动物给药，任选提供单位剂型，例如片剂，胶囊，丸剂，粉末，吸入器用干粉，颗粒剂，无菌肠胃外溶液或混悬剂，口服溶液或混悬剂，和油-水乳状液的按照本发明的药物组合物，它包含合适数量的化合物，特别是其药学可接受的盐，优选钠盐。典型地配制药学治疗活性化合物和其衍生物，并以单位剂型或多次剂型给予。本文中使用的单位剂量形式是指适合于人类和动物受治疗者的物理性分散单元，并且按照本领域已知的形式分别包装。每个单位剂量包含预定数量的、足以产生所需要治疗效果的治疗活性化合物，其与必需的药物载体、赋形剂或稀释剂结合。单位剂量形式的例子包括安瓿和注射器，分别包装的片剂或胶囊。单位剂量形式可以以部分或其多次的形式给予。多次剂量形式是包装在单一容器中的多个相同的单位剂型，以分离的单位剂量形式给予。多次剂量形式的例子包括小瓶，瓶装的片剂或胶囊，或品脱或加仑单位的瓶。因此，可以把多次剂量形式看作是没有在包装中分开的多个单位剂量。剂型或组合物可以任选包括 0.005%至 100%(重量/重量)范围内的化合物 I，其余部分包括额外的物质，例如本文中描述的那些。对于口服，药学可接受的组合物可以任选包括任何一种或多种通常使用的赋形剂，例如药物等级的甘露糖醇，乳糖，淀粉，硬脂酸镁，滑石，纤维素衍生物，交联羧甲基纤维素钠，葡萄糖，蔗糖，碳酸镁，糖精钠，滑石粉。这种组合物包含溶液，混悬剂，片剂，胶囊，粉末，吸入器用干粉，持续释放制剂，例如但不限于：植入物和微包封的递送系统，和生物可降解的、生物相容的聚合物，例如胶原，乙烯-乙酸

乙烯酯，聚酐，聚乙醇酸，聚原酸酯，聚乳酸及其它。制备这些制剂的方法对于本领域技术人员是已知的。组合物可以任选包含0.01%-100%(重量/重量)的化合物 I，任选 0.1-95%，任选 1-95%。

[0102] 在一个实施方案中，药物组合物是适合于口服的丸剂或胶囊。在另一个实施方案中，药物组合物是选自下列的口服剂型：丸剂、片剂、胶囊、乳剂、混悬剂、微混悬剂、糯米纸囊剂、撒粉、口香糖、散剂、冻干粉末、颗粒和锭剂。在另一个实施方案中，药物组合物是选自下列的肠胃外剂型：混悬剂、微混悬剂、乳剂、适合于在注射之前悬浮或乳化的固体形式，和可植入装置。在又一个实施方案中，药物组合物是适合于局部或透皮给予的形式。在进一步实施方案中，药物组合物是选自下列的局部或透皮剂型：混悬剂、微混悬剂、乳剂、乳膏、凝胶剂、软膏、洗剂、酊剂、糊剂，散剂，泡沫，气溶胶，冲洗剂，喷雾剂，栓剂，绷带，和真皮贴片。在进一步实施方案中，药物组合物是选自下列的肺用剂型：散剂、气溶胶、混悬剂、微混悬剂和乳剂。

A. 口服制剂

[0103] 口服药物剂型可以是固体、凝胶或液体形式，其中化合物 I 保持为多晶型之一。固体剂型的例子包括但不限于片剂，胶囊，颗粒和散装粉末。口服片剂的更具体的例子包括压制的咀嚼糖淀和片剂，可以将其进行肠溶包衣、包有糖衣或薄膜包衣。胶囊的例子包括硬或软明胶胶囊。颗粒和散剂可以以非泡腾的或泡腾的形式提供。每个可以与本领域技术人员已知的其它组分组合。

[0104] 在某些实施方案中，以固体剂型提供化合物 I，优选胶囊或片剂。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等等可以任选地包含一种或多种下列组分或类似性质的化合物：粘合剂；稀释剂；崩解剂；润滑剂；助流剂；甜味剂；以及增香剂。

[0105] 可以使用的粘合剂的例子包括但不限于微晶纤维素，黄蓍树胶，葡萄糖溶液，阿拉伯胶浆，明胶溶液，蔗糖和淀粉糊。

[0106] 可以使用的润滑剂的例子包括但不限于滑石粉，淀粉，

硬脂酸镁或硬脂酸钙，石松和硬脂酸。

[0107] 可以使用的稀释剂的例子包括但不限于乳糖，蔗糖，淀粉，高岭土，盐，甘露糖醇和磷酸氢钙。

[0108] 可以使用的助流剂的例子包括但不限于胶态二氧化硅。

[0109] 可以使用的崩解剂的例子包括但不限于交联羧甲纤维素钠，淀粉羟基乙酸钠，海藻酸，玉米淀粉，马铃薯淀粉，膨润土，甲基纤维素，琼脂和羧甲纤维素。

[0110] 可以使用的着色剂的例子包括但不限于：任何获批准的证明的水溶性 FD 和 C 染料，其混合物；以及悬浮在氧化铝水合物上的不溶于水的 FD 和 C 染料。

[0111] 可以使用的甜味剂的例子包括但不限于蔗糖，乳糖，甘露糖醇和人造甜味剂，例如环拉酸钠和糖精，和许多喷雾干燥的调味剂。

[0112] 可以使用的调味剂的例子包括但不限于：从植物例如果实中提取的天然调味剂、和产生令人愉快的感觉的化合物的合成混合物，例如但不限于欧薄荷和水杨酸甲酯。

[0113] 可以使用的湿润剂的例子包括但不限于单硬脂酸丙二醇酯，去水山梨糖醇单油酸酯，二甘醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。

[0114] 可以使用的抗呕吐包衣的例子包括但不限于脂肪酸，脂肪，石蜡，虫胶，氯化虫胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素。

[0115] 可以使用的薄膜包衣的例子包括但不限于羟乙基纤维素，羧甲基纤维素钠，聚乙二醇 4000 和邻苯二甲酸醋酸纤维素。

[0116] 如果口服是所需要的，可以任选在保护化合物 I 免于胃酸性环境的组合物中提供化合物 I。例如，可以将组合物配制在肠溶衣中，肠溶衣可以在胃中保持其完整性，并且在肠中释放活性化合物。也可以与抗酸剂或其它这种组分组合配制组合物。

[0117] 当剂量单位形式是胶囊时，它可以任选额外含有液体载体，例如脂肪油。此外，剂量单位形式可以任选地另外包括各种其它

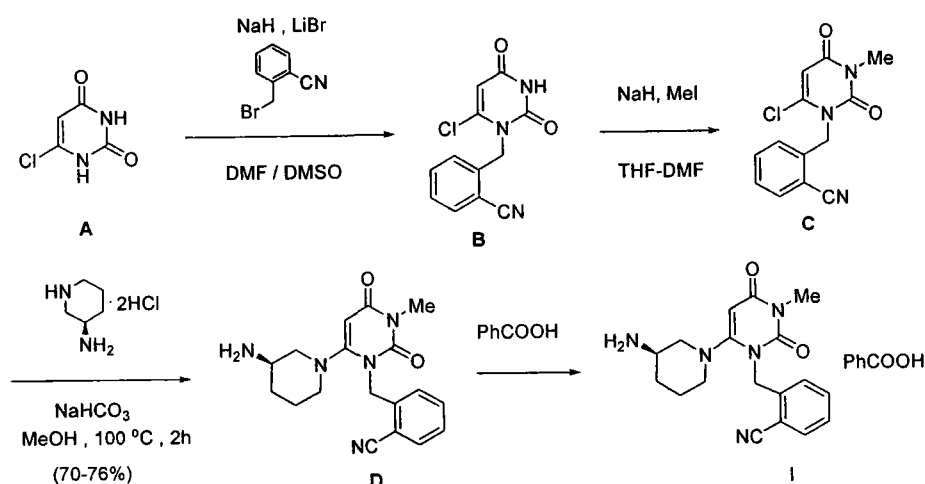
物质，这些物质可以修饰剂量单位的外观，例如糖及其它肠溶试剂的包衣。

[0118] 化合物 I 还可以以酞剂、混悬剂、糖浆、糯米纸囊剂、撒粉、口香糖等等的组分形式给予。除了活性化合物之外，糖浆可以任选地包括作为甜味剂的蔗糖、和某些防腐剂、染料和着色剂和香料。

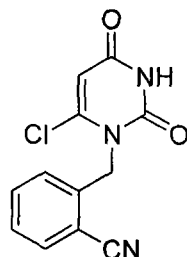
[0119] 当然，治疗的准确剂量和持续时间随胃肠外给予组合物的位置、载体及其它变量而变，其可以使用已知的测试方案或通过从体内或体外试验数据外推来经验性地确定。应当注意，浓度和剂量值还可以最终取决于，除了本领域技术人员已知的其它标准外，患者或动物的年龄、重量和状况，这在本领域是已知的。应当进一步理解，对于任何具体的受治疗者，可能需要按照个人需要和给予或监督给予制剂的人员的职业判断随着时间调节具体给药方案。因此，本文中列出的浓度范围打算是示范性的，不打算用来限制所要求保护的制剂的范围或实践。

具体实施方式

实施例 1：化合物 I 的制备

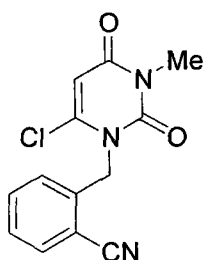


化合物 B



[0120] 2-(6-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈(B)。在氮气氛围中,在 0℃,以几部分向 6-氯尿嘧啶(20 克,122 mmol)的 DMF-DMSO(6:1, 600 毫升)混合物的溶液中加入氢氧化钠(60%, 5.5 克, 137 mmol)。0.5 小时之后,将溴化锂(8 克, 96 mmol)加入到混合物中,在 0℃ 搅拌 15 分钟。逐滴加入 α -溴-邻甲苯腈(25.1 克, 128 mmol)的 DMF(30 毫升)溶液,并在此温度下搅拌 1 小时,而后室温过夜。蒸发混合物,与水共同真空蒸发,除去大部分 DMF,而后倾倒入冰水(1 升)中。过滤收集沉淀。将粗品悬浮在热 AcOEt-CHCl₃中,声处理 5 分钟,在 0℃ 静置 1 小时,而后过滤,得到标题化合物白色固体(19 克),产率 54%。¹H-NMR(400 MHz, DMSO): δ 11.82(s, 1H), 7.87(d, 1H, J=7.6 Hz), 7.71(t, 1H, J=7.6 Hz), 7.51(t, 1H, J=7.6 Hz), 7.37(d, 1H, J=8 Hz), 6.06(s, 1H), 5.31(s, 2H)。MS(ES) [m+H] C₁₂H₉ClN₃O₂ 的计算值, 262.0; 测定值: 262.0。

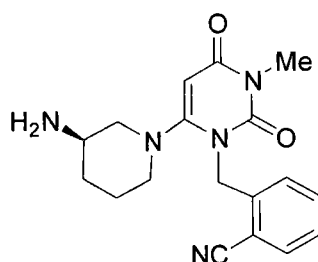
化合物 C



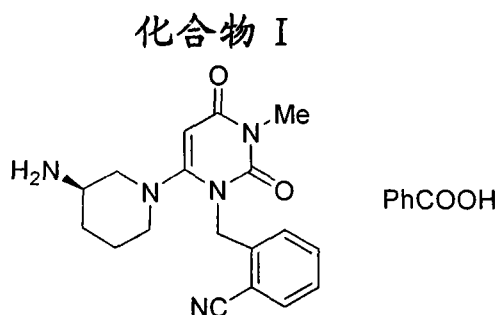
[0121] 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈(C)。在氮气氛围中,以几部分向苄化的 6-氯尿嘧啶 2(10 克, 38 mmol)的 DMF-THF(1:1, 300 毫升)冷(0℃)溶液中加入 NaH(60%, 1.6 克, 39.9 mmol)而后加入 LiBr(2 克)。将混合物在室温搅拌 20 分钟。加入碘代甲烷(5.4 毫升, 76 mmol)之后,将烧瓶密封,并在此温度下搅拌 10 分钟,在室温搅拌 2 小时,在 35℃ 搅拌过夜,

而后真空浓缩。将残余物溶于 CHCl_3 中,用水和盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,然后真空浓缩。将粗品用 THF-己烷结晶,得到 7.6 克 (72%) 标题化合物 3。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.87 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.70 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.21 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.28 (s, 3H)。MS (ES) $[m+H]$ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 的计算值, 276.1; 测定值: 276.1。

化合物 D



[0122] 2-{6-[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基}-苄腈(D)。将 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈(330 毫克, 1.08 mmol)、(R)-3-氨基-哌啶二盐酸盐(246 毫克, 1.4 mmol)和碳酸氢钠(500 毫克, 5.4 mmol)与 200 毫克活化分子筛(4A)在无水 MeOH(5 毫升)中、在 100℃ 搅拌 2 小时。将反应通过硅藻土过滤,真空浓缩,而后用 CHCl_3 稀释,用水洗涤。用 CHCl_3 提取水相,并将合并的有机相用水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤。将 TFA(1 毫升)加入到溶液中,然后将其真空浓缩。将残余物溶于少量的 MeOH 中,加入 Et_2O ,以促使沉淀。将混合物在室温静置过夜。将溶剂倾析,用 Et_2O 洗涤固体两次,得到 270 毫克灰白色粉末形式的产物。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1): δ 7.82 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.65 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 5.42 (s, 1H), 5.50-5.00 (ABq, 2H, $J=41.6, 15.2$ Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H)。MS (ES) $[m+H]$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ 的计算值, 340.2; 实测值, 340.2。



[0123] 如下形成苯甲酸盐：用苯甲酸处理苺腈产物(D)，形成2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苺腈苯甲酸盐。利用形成酸加成盐的常规方法进行苯甲酸盐的制备和分离。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7.82 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.65 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.46 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 5.42 (s, 1H), 5.50-5.00 (ABq, 2H, J=41.6, 15.2 Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H)。MS (ES) [m+H] C₁₈H₂₂N₅O₂ 的计算值, 340.2; 测定值, 340.2。

实施例 2：化合物 I 在不同溶剂中溶解性的表征

[0124] 为了测定化合物 I 在不同溶剂和溶剂体系中的溶解性，进行下列实验。这种信息随后用于鉴定化合物 I 的潜在结晶条件。

材料和试剂

[0125] 除非另有说明，由这种样品制备的化合物 I A 型和无定形物质用作所有结晶实验的原料。溶剂及其它试剂具有 ACS 或 HPLC 级，并原样使用。

溶解度估算

[0126] 在室温下，将化合物 I 的称重样品用等分试验溶剂处理。在等分样加入之间，将混合物声处理，以促进溶解。通过肉眼观察，确定试验材料完全溶解。基于提供完全溶解所使用的全部溶剂，由这些实验估算溶解度。实际溶解度可能大于计算的溶解度，这是因为使用太大量的溶剂等分样或由于缓慢溶解速度。如果在实验期间没有发生溶解，可以将溶解度表示为“小于”。如果由于只加入一等分样而

达到完全溶解，将溶解度表示为“大于”。

表4：化合物I A型的溶解度估算

溶剂	样品号码	溶解度 (mg/mL) ^a
丙酮	1924-78-02	<3
CAN	1924-78-05	<1
CH ₂ Cl ₂	1924-78-03	<3
DMF	1924-77-07	6
二噁烷	1924-78-06	<1
EtOH	1924-77-02	<3
EtOAc	1924-78-01	<3
IPA	1924-77-03	<1
MeOH	1924-77-01	13
MEK	1924-77-05	3
MIBK	1924-77-06	<3
THF	1924-78-04	<1
水	1924-77-04	8

a. 近似的溶解度四舍五入至最接近的整数。

[0127] 发现 A 型多晶型物可溶于水 (8 毫克/毫升)、甲醇 (13 毫克/毫升)、二甲基甲酰胺 (6 毫克/毫升)、甲基乙基酮 (3 毫克/毫升)、和丙酮、二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯和甲基异丁基酮，所有的都 < 3 毫克/毫升。热分析表明，这种固相在 172℃ 之上是热稳定的。DSC 分析和熔点测定数据确定 A 型熔点是大约 172℃。A 型的水分吸收/脱吸分析表明这种多晶型物是可变的水合物。

表 5. 化合物 I 多晶型物筛选-基于溶液的实验

溶剂	条件 ^a	样品号码	结果
-	在室温, 研磨 A 型 15 分钟/ 30Hz	1966-04-01	无序 A 型
-	在室温, 研磨 A 型 30 分钟/ 30Hz	1966-04-02	无序 A 型 无序 A 型 ^c
水	在 30Hz, 湿磨 A 型 20 分钟	2012-22-01	A 型 A 型
	在 30Hz, 湿磨无定形 5 分钟	1994-89-02	A 型
-	在 10Hz, 冷冻研磨 3 x 2 分钟	1966-35-01	无序 A 型
丙酮	FE	1924-73-02	A 型
	SE	1924-73-07	无序 A 型
	SC (45°C)	1924-69-06 ^d	-
		1924-94-02 ^d	-
	SE 的 1924-94-02	1966-16-04 ^d	-
	RE (40°C)	1924-83-02	-
	RT 浆液	1924-97-05	A 型
ACN	FE	1924-71-09	-
	SE	1966-14-03	-
ACN	SC (60°C)	1924-67-05	A 型
	RT 浆液	1924-97-09	A 型
	60°C 浆液	1924-98-03	A 型
丁醇	FE	1924-71-01	-
	SE	1924-74-03	A 型
	SC (60°C)	1924-66-02	-
		1924-93-03	-
		1966-16-02	-
	RT 浆液	1924-97-07	A 型
	60°C 浆液	1924-98-02	A 型
CH ₂ Cl ₂	FE	1924-73-01	-

溶剂	条件 ^a	样品号码	结果
	SE	1924-73-06	-
		1966-24-01	-
	SC (45℃)	1924-69-05°	-
		1924-94-01°	-
	RE (40℃)	1924-83-03	-
	RT 浆液	1924-97-04	-
DMF	FE	1924-73-05	-
	1924-73-05 在 40℃烘箱中	1966-18-01	-
	CE	1966-29-01	-
		1966-29-02	-
		1966-29-03	-
	SC (60℃)	1924-69-01°	-
		1924-93-04°	-
		1966-16-03°	-
DMSO	FE	1966-72-04	A 型
二噁烷	FE	1924-71-08	-
	SE	1966-31-01	-
	CE	1966-29-04	-
		1966-29-05	-
	SC (60℃)	1924-67-03	A 型
	RT 浆液	1924-97-03	A 型
EtOH	FE	1924-73-04	A 型
	SE	1924-73-09	A 型
		1966-15-01°	-
	CE	1966-30-01	-
		1966-30-02	-
		1966-30-03	-
	SC (60℃)	1924-69-03°	-
		1924-93-05°	A 型
	RT 浆液	1924-97-08	A 型

溶剂	条件 ^a	样品号码	结果
EtOH-IPA	RE, 蒸发	1966-71-02	A 型
EtOH-水	SC (60℃)	1966-93-01	-
	SC (80 C)	1966-61-01	-
		1966-75-02	-
		1994-25-01	A 型
EtOAc	FE	1924-71-04	A 型
	SE	1924-74-05	无序 A 型
		1966-14-04	-
EtOAc	SC (60℃)	1924-67-06	-
	RT 浆液	1924-97-11	A 型
	60℃ 浆液	1924-98-04	A 型
	VS	1966-79-02	-
庚烷	FE	1924-71-07	-
	FE, 60℃ (1924-93-02)	1966-16-01	-
	SC (60℃)	1924-66-01	-
		1924-93-02	-
	RT 浆液	1924-97-06	A 型
IPA	FE	1924-71-11	-
		1924-92-02 ^c	-
	SE	1924-74-04	A 型
	SC (60℃)	1924-69-02 ^c	A 型
	RT 浆液	1924-97-02	A 型
	60℃ 浆液	1924-98-01	A 型
	VS	1966-79-01	-
IPOAc	FE	1966-50-01	-
IPOAc	SC (60℃)	1966-50-02	-
	SC (80℃)	1994-26-02	A 型
MeOH	FE	1924-73-03	-
		1924-93-01 ^c	-
		1994-10-01	-

溶剂	条件 ^a	样品号码	结果
		1994-10-02	-
		1994-10-03	-
		1994-10-04	-
	SE	1924-73-08	A 型
	CE	1966-29-06	-
		1966-29-07	-
	SC (60℃)	1924-69-04°	A 型
	60℃ 浆液	1924-98-05	A 型
	RE	1924-83-01	-
		1966-09-01	A 型
			吸热: 187, 211 ℃
		1966-73-01	-
		1966-73-02	-
		1966-73-03	-
		1994-07-01	无定形
	RE, vac.	1966-76-01	A 型 + 无定形
	RE 室温	1994-89-01	无定形
MEK	FE	1924-71-10	-
		1924-92-01	-
	SE	1924-74-01	-
	SC (60℃)	1924-67-07	A 型
MIBK	FE	1924-71-05	A 型
	CE	1966-14-02	-
		1966-29-08	-
		1966-29-09	-
		1966-29-10	-
	SC (60℃)	1924-67-02	-
NO ₂ Me	FE	1966-72-03	-
TFE	VS	1966-79-03	-

溶剂	条件 ^a	样品号码	结果
	FE	1966-72-01	-
	SE	1966-72-02	-
		1994-31-01	-
	RE, 40℃烘箱	1994-02-01	A 型
THF	FE	1924-71-02	-
	SE	1924-73-10	-
	SC (60℃)	1924-67-04	A 型
	RT 浆液	1924-97-01	A 型
甲苯	FE	1924-71-03	-
	SE	1966-14-01	-
	SC (60℃)	1924-66-03	-
	RT 浆液	1924-97-10	A 型
水	FE	1924-71-06	无定形
	SE	1924-74-02	A 型
	SC (60℃)	1924-67-01	-
	SC (80℃)	1966-64-01	-
水	RE	1966-75-01	A 型
	RE	1966-44-01	A 型
	冷冻干燥	1994-12-01	无定形
			无定形
		2035-15-01	无定形

a. FE=快速蒸发, SE=缓慢蒸发, SC=缓慢冷却, RT=室温, VS=蒸气激发, RE=旋转蒸发器。

b. B=双折射, E=消光。目测或使用偏振光显微术进行观察。c. 样品认为是非 GMP 的。§ =非 GMP 观察。

样品制备

一般方法

[0128] 缓慢蒸发(SE): 将 A 型加入到目标溶剂中。使用声处理来帮助溶解。根据肉眼观察判断, 一旦混合物溶解, 将溶液通过 0.2- μm

聚酰胺滤器过滤到干净管瓶中，用铝箔覆盖并穿孔。在环境条件下让溶液蒸发。

[0129] 快速蒸发 (FE)：按照缓慢蒸发的方法制备样品，只不过将溶液暴露放置进行蒸发。

[0130] 缓慢冷却 (SC)：在环境温度或在高温下，在各种溶剂中制备 A 型的浓溶液。将浓溶液通过 0.2- μm 聚酰胺滤器过滤到干净管瓶中。让溶液慢慢地冷却至室温。通过将样品放置在冰箱或冷藏箱中，实现进一步冷却至低于环境温度。

[0131] 快速冷却 (FC)：在高温下，在各种溶剂中制备 A 型的浓溶液。将浓溶液通过 0.2- μm 聚酰胺滤器过滤到干净管瓶中。从热源上移开溶液，并在室温下放置。通过将样品放置在冰箱或冷藏箱中，实现进一步冷却至低于环境温度。

[0132] 旋转蒸发 (RE)：在各种试验溶剂中制备 A 型的浓溶液。将溶液通过 0.2- μm 聚酰胺滤器过滤到干净容器中，并使用 Büchi R-114 旋转蒸发器将样品除去溶剂至干燥。浸渍样品，并在蒸发期间在 30 或 40℃ 设定点的水浴中旋转。

[0133] 急速沉淀 (CP)：在高温下，在不同溶剂中制备 A 型的浓溶液。将溶液通过 0.2- μm 聚酰胺滤器过滤到干净管瓶中。然后将抗溶剂加入到样品溶液中。真空过滤收集所形成的沉淀。

[0134] 浆液：在各种溶剂中制备含有过量固体的 A 型的饱和溶液。将样品放置在振荡器部件上，在设定温度下搅拌一段时间。随后通过倾析溶液或真空过滤来收集固体，用于分析。

[0135] 蒸气扩散 (VD)：将 A 型溶于试验溶剂中。将这些溶液通过 0.2- μm 滤器过滤到小管瓶中。将小管瓶暴露放入含有可互溶抗溶剂的大管瓶中。封盖大管瓶，用 Parafilm® 密封，在环境条件下保持。分离和分析所形成的固体。

[0136] 蒸气激发 (VS) 实验：将 A 型分配到小管瓶中，将其未加盖放置到含有扩散溶剂的大管瓶中。将大的管瓶密封，并在室温存储。也在烘箱中在高温和不同相对湿度条件下激化样品。

[0137] 毛细管蒸发(CE): 将 A 型的溶液离心装填到玻璃毛细管中。然后让毛细管样品蒸发。

[0138] 快速冷却(CC): 制备不同溶剂中的 A 型样品, 并通过 0.2- μm 聚酰胺滤器过滤到干净管瓶中。然后通过干冰/丙酮浴中淹没几秒, 将含有溶液的管瓶快速冷却。过滤收集沉淀的固体, 干燥。

[0139] 研磨实验: 将少量 A 型放置在带有研磨球的研磨容器中, 封盖容器。然后以 30Hz 的频率、在混合研磨机中将样品研磨所测定的时间间隔。使用光学显微法检验固体。向样品中加入充足的水, 以在研磨之前使其变湿, 将若干样品湿磨。

[0140] 冷冻研磨实验: 使用充满液氮的 Spex Centriprep 6750 冷冻研磨机, 将少量 A 型以 10 Hz 的频率研磨总共 6 分钟。每两分钟研磨循环之后, 让样品冷却一分钟。从研磨机中取出样品, 在大的干燥器中让其平衡至室温。

实施例 3: X 射线粉末衍射

[0141] X 射线粉末衍射分析是使用 Shimadzu XRD-6000 X 射线粉末衍射仪(使用 Cu $K\alpha$ 辐射)进行的。仪器安装有长的细焦点 X 射线管。管电压和电流分别设置在 40 kV 和 40 mA。发散和散射缝设置在 1° , 接收狭缝设置在 0.15 mm。通过碘化钠闪烁探测器检测衍射辐射。以 $3^\circ/\text{分}$ ($0.4 \text{ sec}/0.02^\circ$ 步)、从 2.5 至 $40^\circ 2\theta$ 使用 $\theta-2\theta$ 连续扫描。分析硅标准品, 以检测仪器对准度。收集数据并使用 XRD-6000 v. 4.1 进行分析。通过将样品放置在带有硅插入物的铝容器中来制备分析用样品。

[0142] 也使用 Inel XRG-3000 衍射计(配备有 CPS(曲线位置灵敏的)检测器, 具有 120° 的 2θ 范围)进行 X 射线粉末衍射(XRPD)分析。使用 Cu- $K\alpha$ 辐射, 起始于大约 $4^\circ 2\theta$, 以 $0.03^\circ 2\theta$ 的分辨率, 收集实时数据。管电压和电流分别设置在 40 kV 和 30 mA。单色仪狭缝设置在 5 mm 乘 $80 \mu\text{m}$ 。在 $2.5-40^\circ 2\theta$ 范围显示图案。通过将样品装入薄壁玻璃毛细管中来准备分析用样品。将每个毛细管安装到测角仪

头上, 将其电动化以使得毛细管可以在数据收集期间能够旋转。分析样品 5 分钟。使用硅参考标准品进行仪器校准。

[0143] 数据收集: $C_{18}H_{22}N_5O_2$, $C_7H_5O_2$ 的无色板, 具有大约 $0.50 \times 0.35 \times 0.28$ mm 的规格, 安装在随机定向的玻璃纤维上。在配备有石墨晶体、入射线单色仪的 Nonius KappaCCD 上进行 Mo K_α 辐射 ($\lambda=0.71073\text{\AA}$) 的预检验和数据收集。在 $2 < \theta < 27^\circ$ 范围中, 使用 13398 反射的设定角, 由最小二乘法修正获得数据收集的测定池常数。由 DENZO/SCALEPACK 修正的 mosaicity 是 0.41° , 表明良好的晶体质量。通过程序 XPREP 确定空间群。由系统存在的 $h00$ $h=2n$, $0k0$ $k=2n$, $00l$ $l=2n$ 和由随后的最小二乘法修正, 确定空间群是 $P2_12_12_1$ (no. 19)。在 423 K 温度下收集数据。收集数据至最大 2θ 角为 55.1° 。

[0144] 数据简化: 总共收集 13398 个反射, 其中 4589 个是独特的。将框架用 DENZO-SMN 积分。将 Lorentz 和极化校正应用于该数据。对于 Mo K_α 辐射, 线性吸收系数是 $0.9/\text{cm}$ 。使用 SCALEPACK 进行实验式吸收修正。传振系数在 0.943 至 0.976 的范围。使用次级消光修正。将同等反射的强度进行平均。基于强度, 平均的一致因数是 10.2%。

[0145] 结构解析和精细化: 使用 SIR2002, 通过直接法解析结构。在随后的差分傅里叶合成中定位残留原子。在精细化过程中包括氢原子, 但将其限制在它们键合的原子上运动。通过将函数最小化, 以全部基质的最小二乘方来细化结构:

$$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$$

将重量 w 定义为: $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1225P)^2]$, 其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 。

[0146] 从 “International Tables for Crystallography” 获取散射因数。在精细化中使用 4589 个反射, 在计算 R 的过程中只使用具有 $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ 的 2414 个反射。精细化的最终循环包括 321 个可变参数, 并用下列的未加权和加权一致因素收敛 (最大参数偏移是其估计标准偏差的 < 0.01 倍):

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.068$$

$$R_w = \sqrt{\left(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \right)} = 0.150$$

[0147] 观察的单位重量的标准偏差是 1.06。在最终差分傅里叶中的最高峰具有 0.34 e/A³ 的高度。最低负峰具有 -0.45 e/A³ 的高度。测定绝对结构的因数精细至 -1.00。使用 SHELX-97，在 LINUX PC 上进行精细化。使用程序 ORTEP 完成结晶图。

[0148] 研磨样品的无序和无定形含量的计算：通过使用两个软件包进行计算，确定研磨样品的重量百分数结晶度。Shimadzu 百分比结晶度模块，其为 Shimadzu XRD-6000 软件包的一部分，用于具有显著无定形含量的样品。内部软件用于基本上是晶体的样品，因为 Shimadzu 软件在低无定形浓度时精确性较小。对于内部软件，X 射线粉末数据首先是平稳的，而后施用一系列数字滤波器，以将数据区分为三个部分：晶体，无定形和无序。还使用背景校正。然后通过测定无定形与所有三个组分的总和的比例来计算百分比无定形含量。两个方法在非 GMP 条件下操作，并且只提供近似值。

[0149] 研磨研究：在环境和液氮温度下干磨 A 型，产生无序 A 型。峰加宽、偏移基线和降低的信号强度是干燥研磨样品的 XRPD 图的特征。用水湿磨 A 型和无定形物质可以产生 A 型晶体固体。通过 XRPD 分析四个研磨样品。所有的图都与 A 型相符，没有可见的无定形含量。

[0150] 研磨样品的无定形含量的计算：A 型化合物 I 的研磨样品的 XRPD 图显示出峰加宽以及无定形的晕。这提示两个方法促进了结晶度的损失：晶粒尺寸减小导致峰加宽，无定形导致偏移基线。选择干磨样品 1966-04-02 (研磨 30 分钟) 用于研究，A 型 (批号 QZ-656-17(1)) 的 XRPD 图用作 A 型的参考标准。通过计算来估算干磨样品 1966-04-02 的无定形物质的重量百分数为大约 58%。批号 635-181-1 含有大约 13% 无定形含量 (按重量计)。通过计算测定的值是近似值，特别是在低无定形含量时。

实施例 4：差示扫描量热法 (DSC)

[0151] 使用 TA Instruments 差示扫描量热计 2920 进行差示扫描

量热法。将样品放入铝 DSC 盘中，准确地记录重量。将盘用盖覆盖，而后压紧。在室温下平衡样品测定池，在氮气吹扫条件下，以 10℃/分钟的速度进行加热，至 350℃的最终温度。用金属铟作为校准标准。在转变最大值时是报告的温度。

[0152] 为了研究无定形物质的玻璃态转化温度 (T_g)，将样品测定池在室温下平衡，然后在氮气氛围中、以 10℃/分钟的速度加热到 100℃。然后将样品测定池冷却至 -40℃，而后再次以 10℃/分钟的速度加热到最终温度 350℃。从转变的拐点报告 T_g 。

[0153] 通过将准确称重的样品放置在未压紧的盘中来进行循环 DSC 实验。将样品在氮气氛围中、以 10℃/分钟的速度加热至 150 或 180℃，随后冷却至 -40℃。重复此过程两次，而后将样品加热至 250℃。

实施例 5：热重分析(TGA)

[0154] 使用 TA Instruments 2950 热重分析仪进行热重分析。将每个样品放置在铝样品盘中，并插入 TG 加热炉中。将加热炉首先在室温下平衡，然后在氮气氛围中、以 10℃/分钟的速度到最终温度 350℃。镍和 Alumel™ 用作校正标准。

实施例 6：高台显微术(HSM)

[0155] 使用 Linkam 热台（安装在 Leica DM LP 显微镜上）进行高台显微术。使用具有 lambda 刻度盘与正交偏振棱镜的 20×物镜观察样品。将样品夹在两个盖玻片之间，并当加热台时进行目测观测。使用带有 SPOT 软件 v. 3.5.8 的 SPOT Insight™ 彩色数字式摄象机捕获图像。使用磺胺吡啶和香草醛 USP 熔点标准品来校正热台。

实施例 7：傅里叶变换红外光谱法(FT-IR)

[0156] 在配备有 Ever-Glo 中/远红外线源、溴化钾(KBr)分光镜和氘化硫酸三甘肽(DTGS)检测器的 Magna-IR 860® 傅里叶变换式红外

(FT-IR)分光光度计(Thermo Nicolet)上获取红外光谱。使用附有非拱形尖头的 ATR Thunderdome 来进样。样品制备由如下步骤组成：将样品放置在锗晶体上，使用活塞相对于晶体挤压材料。每个光谱表示在 4 cm^{-1} 的光谱分辨率时收集的 256 个共同附加式(co-added)扫描。获取空气背景数据组。通过取得这两组数据组的彼此相互的比例，获取 $\text{Log } 1/R$ (R =反射比)光谱。使用聚苯乙烯进行波长校正。

[0157] 还可以使用漫反射率附件(CollectorTM, Thermo Spectra-Tech)获取红外光谱。样品制备由如下步骤组成：将样品放入 13 mm 直径的杯子中。用原位的对准镜获取背景数据组。通过取得这两组数据组的彼此相互的比例，获取 $\text{Log } 1/R$ (R =反射度)光谱。使用聚苯乙烯进行波长校正。

实施例 8：拉曼光谱法

[0158] 在 FT-拉曼 960 光谱仪(Thermo Nicolet)上获取 FT-拉曼光谱。这种光谱仪使用 1064 nm 的激发波长。大约 0.6-0.8 W 的 Nd:YVO₄ 激光功率用于照射样品。用砷化镓(InGaAs)检测器来测定拉曼光谱。通过将材料放置在玻璃毛细管或 NMR 管中来制备分析用样品。使用 Happ-Genzel 衍射控像法，以 4 cm^{-1} 的光谱分辨率，从 400-3600 cm^{-1} 收集总共 256 个样品扫描。使用硫和环己烷进行波长校正。

实施例 9：NMR 光谱法

[0159] 能够在环境温度下、在 Bruker Instruments AM-250 光谱仪上、在 5.87 Tesla 的磁场强度(¹H 拉莫尔频率=250 MHz)下获取溶液 ¹H NMR 光谱。样品能够溶于 NMR 级的 DMSO-*d*₆ 中。可通过用 8.5 μs (90°) 的 ¹H 脉冲宽度、2.5 秒获取时间、5.0 秒扫描间延迟、具有 32K 数据点的 6400.0 Hz 的谱宽和 32 个共同附加式扫描来获取光谱。能够用 GRAMS/32 AI 软件 v. 6.00, 使用等于两倍所获取点数的傅里叶常数[或如果使用填零，则使用更大的多倍数]与提高灵敏度的 0.2 Hz 的指数线加宽因数，来处理每个自由感应衰减(FID)。利用 GRAMS 软件的峰采

集算法，能够产生峰表。对于这些光谱，来自于不完全氘化的 DMSO-d₆ 的残余峰位于大约 2.50 ppm 处。

实施例 10：水分吸收/脱吸分析

[0160] 在 VTI SGA-100 蒸气吸收分析仪上收集水分吸收/脱吸数据。在 5%至 95%相对湿度 (RH) 范围内、以 10% RH 间隔、在氮气吹扫下收集吸附和脱吸数据。分析之前，样品不用干燥。用于分析的平衡标准在 5 分钟内的重量变化小于 0.0100%，如果没有满足重量标准，用 3 小时的最大平衡时间。对于样品的初始含水量，没有校正数据。NaCl 和 PVP 用作校正标准。

实施例 11：卡尔·费歇尔水分析

[0161] 卡尔·费歇尔 (滴定分析) 水分析可以按照美国药典 (U. S. Pharmacopoeia), vol. 24, method 921, U. S. P. Pharmacopeial Convention, Inc, Rockville, Md 进行。按照公开的方法和制造商的库仑计说明书，使用库仑计，利用卡尔·费歇尔滴定法，可以测试多晶型物的水含量。

[0162] 尽管参考上面详述的某些实施方案和实施例公开了本发明，但应该理解，这些实施方案和实施例是举例说明性的，而不是限制性的。因此，各种改型和变体对本领域技术人员是显而易见的，并且那些改型和变体落入本发明和附加的权利要求的范围。本申请中所引用的全部专利、专利申请、论文和书在此以其整体引入作为参考。

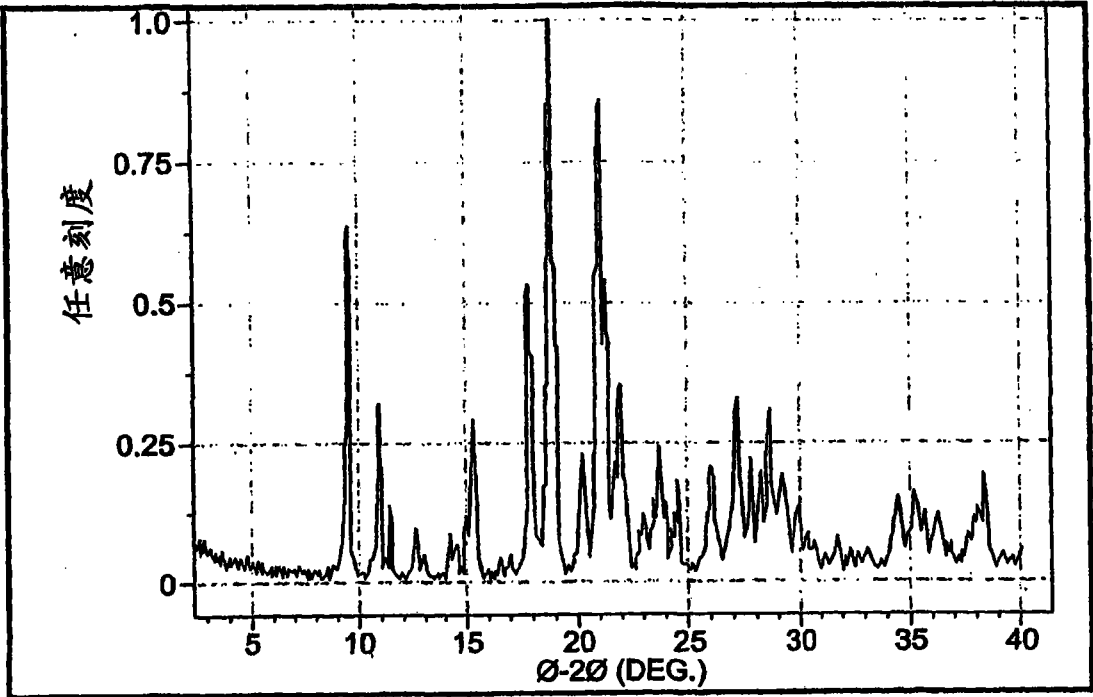


图 1

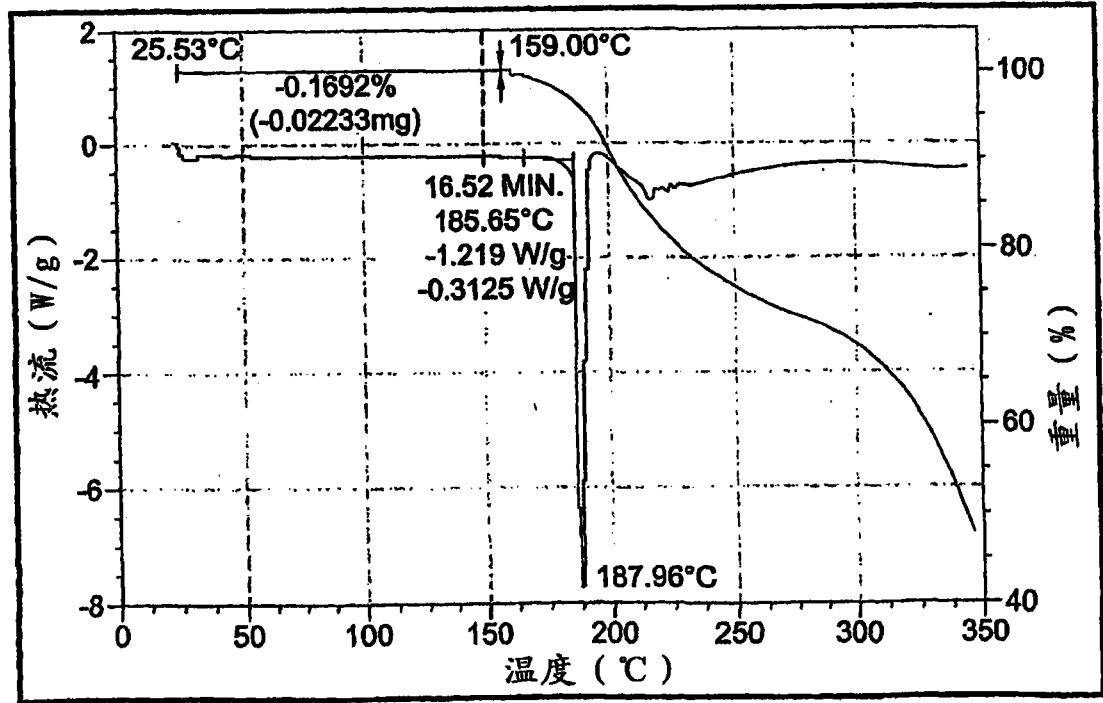


图 2

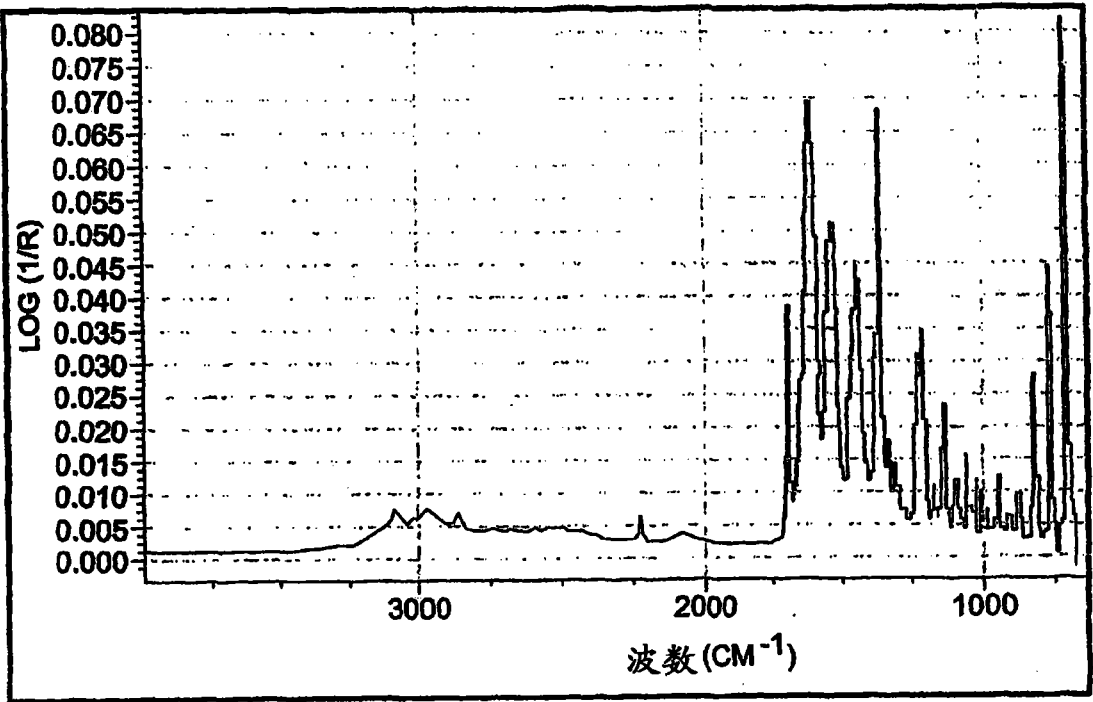


图 3

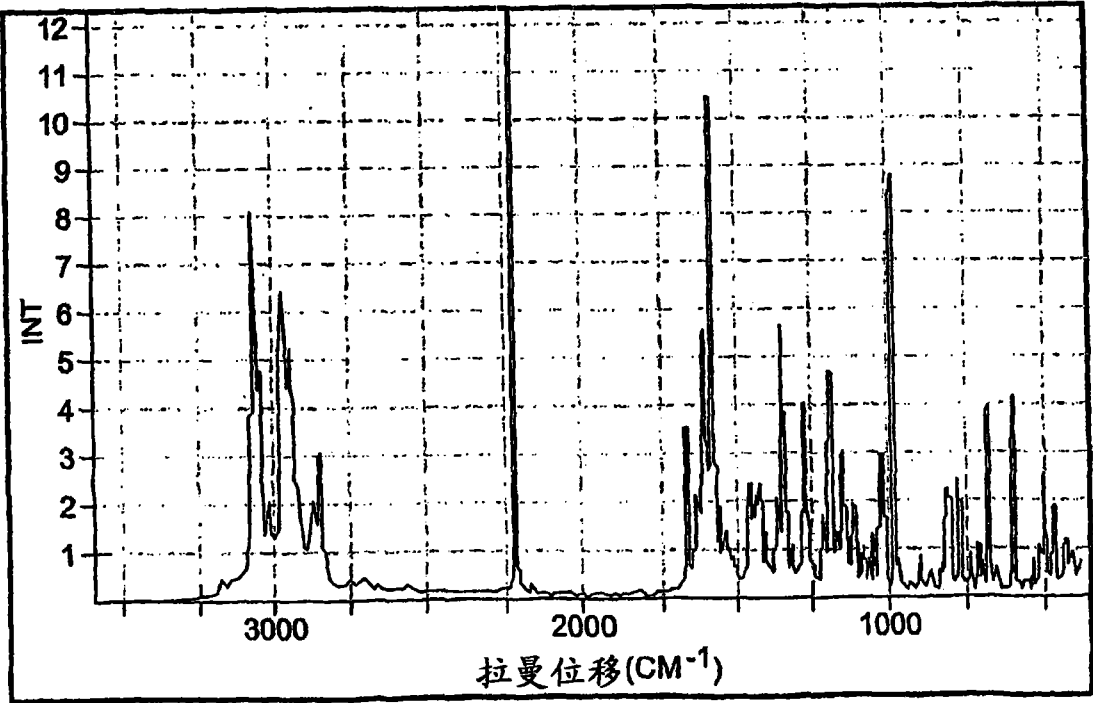


图 4

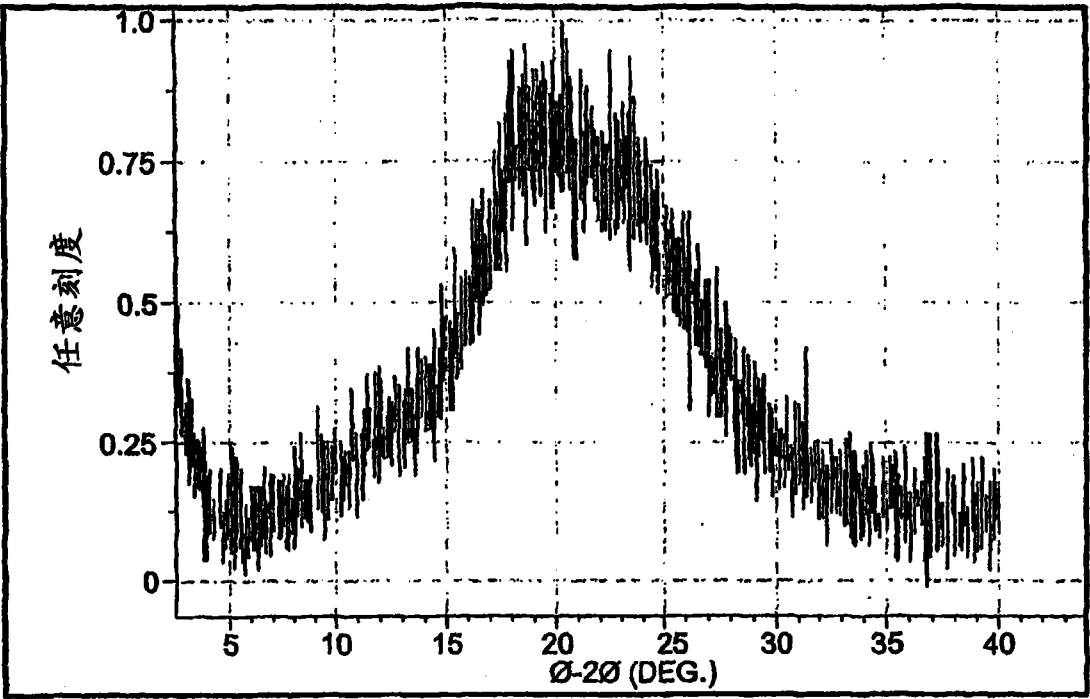


图 5

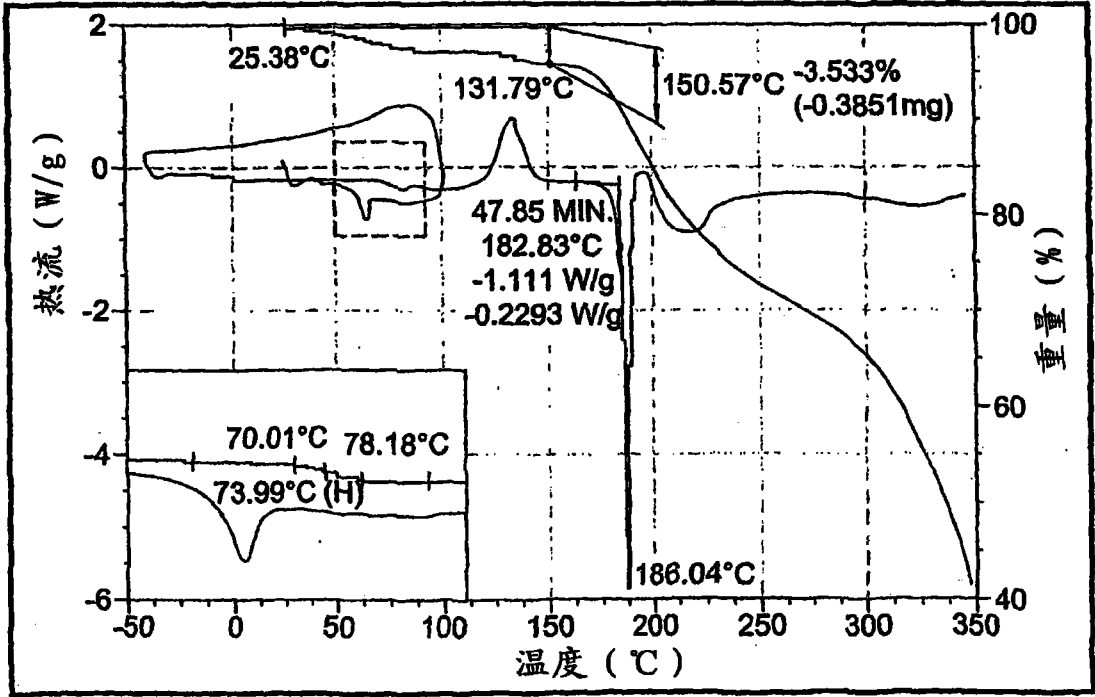


图 6

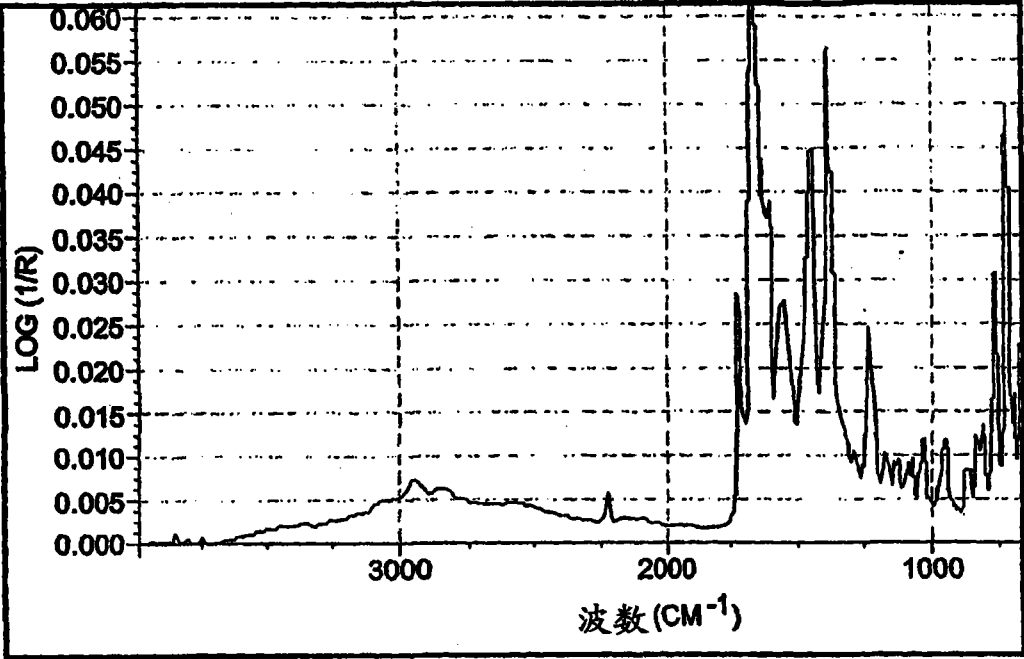


图 7

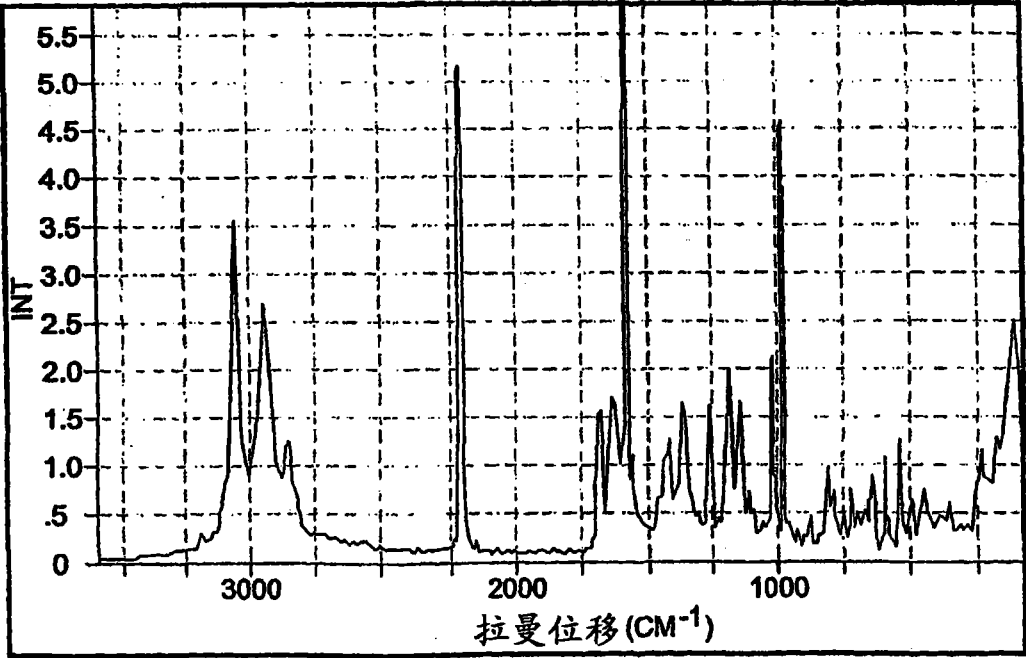


图 8