

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018年3月22日 (22.03.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/049632 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 271/06 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/099137

(22) 国际申请日: 2016年9月14日 (14.09.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 杭州领业医药科技有限公司
(SOLIPHARMA LLC) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市
杭州经济技术开发区6号大街452号1幢2B05
室徐银荣, Zhejiang 310018 (CN)。

(72) 发明人: 盛晓红(SHENG, Xiaohong); 中国浙江省
杭州市杭州经济技术开发区6号大街452号1幢
2B05室, Zhejiang 310018 (CN)。 盛晓霞(SHENG,
Xiaoxia); 中国浙江省杭州市杭州经济技术开
发区6号大街452号1幢2B05室徐银荣, Zhejiang
310018 (CN)。 郑剑锋(ZHENG, Jianfeng); 中国
浙江省杭州市杭州经济技术开发区6号大街452
号1幢2B05室, Zhejiang 310018 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE,
KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO,
RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV,
SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: CRYSTAL FORM OF OZANIMOD, AND PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF

(54) 发明名称: 奥扎莫德的晶型、其制备方法及其药物组合物

(57) Abstract: The invention relates to a crystal form of ozanimod. Compared with known forms of ozanimod, the crystal form of ozanimod of the invention has one or more improved features. The invention also relates to a preparation method and a pharmaceutical composition of the crystal form of ozanimod. Also provided is a use of the crystal form for preparation of a medicament adapted for treatment of a disorder or a malcondition wherein modulation, activation, agonism, inhibition or antagonism of a selective sphingosine-1-phosphate receptor is medically indicated.

(57) 摘要: 本发明涉及奥扎莫德的晶型, 与已知的奥扎莫德相比, 本发明的奥扎莫德晶型具有一种或多种改进的特性。本发明还涉及奥扎莫德晶型的制备方法、其药物组合物及其用于制备在医学上需要选择性鞘氨醇-1-磷酸酯受体的调节、活化、激动、抑制或拮抗的病症或不良状况的药物中的用途。



WO 2018/049632 A1

奥扎莫德的晶型、其制备方法及药物组合物

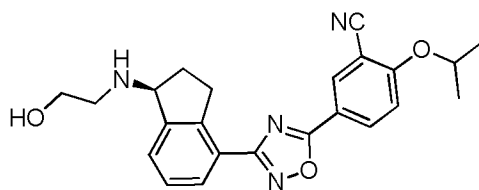
技术领域

本申请涉及药物化学结晶技术领域。具体而言，本申请涉及奥扎莫德的晶型及其制备方法和用途，以及包含所述晶型的药物组合物。

背景技术

奥扎莫德是一种选择性硝基醇 1 磷酸(S1P)受体调节剂，开发用于自身免疫性疾病的治疗，在临床试验中，奥扎莫德具有强的药代动力学、药效及安全性数据，能够满足差异性开发战略。

奥扎莫德，又名 RPC1063，化学名称为 5-[3-[(1S)-2,3-二氢-1-(2-羟乙基氨基)-1H-茚-4-基]-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-异丙氧基苄腈，英文名称为 Ozanimod，分子式为 $C_{23}H_{24}N_4O_3$ ，分子量为 404.46，CAS 号 1306760-87-1，其化学结构式如下式(I)所示：



(I)

专利 CN102118972B 和 CN102762100B 中公开了奥扎莫德化合物、其制备方法及其药物组合物。

本发明人在研究过程中发现根据现有技术 CN102762100B 专利提供的信息制备得到的奥扎莫德固体具有结晶度低、晶型稳定性差的缺陷。

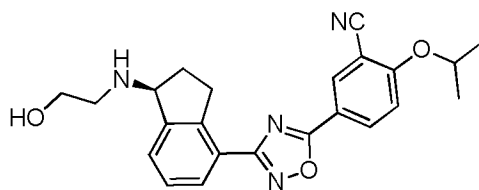
鉴于现有技术尚存不足，需开发具有更多优势性能的奥扎莫德固体形态。

发明内容

本发明的目的是提供奥扎莫德的新晶型及其制备方法和用途，以及包含所述奥扎莫德新晶型的药物组合物。与已知奥扎莫德化合物相比，本发明新晶型具有一种或多种改进的特性，特别是表现在具备良好的结晶度和稳定性。

与已知的奥扎莫德化合物固体形态相比，本发明的奥扎莫德固体形态具有至少一种或多种更优越的性能。具体的改进性能例如，具有较高的结晶度、较高的溶解度、较高的溶解速度、较低的吸湿性、较好的贮存稳定性、较好的流动性和有利的加工与处理特性等。优选的是，本发明的固体形态具有较高的结晶度和较好的稳定性。

根据本发明的目的，本发明提供奥扎莫德晶型 1(在本发明中简称为“晶型 1”)。所述晶型 1 为无水物，其结构式如式(I)所示：



(I)

使用 Cu-K α 辐射，所述晶型 1 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图具有以下特征峰：

5.7±0.2°、8.6±0.2°、11.5±0.2°、13.3±0.2°、16.2±0.2°和19.5±0.2°。

更优选地，所述晶型1以2θ角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：5.7±0.2°、8.6±0.2°、11.5±0.2°、13.3±0.2°、13.9±0.2°、14.5±0.2°、16.2±0.2°、19.5±0.2°、24.6±0.2°、25.3±0.2°、26.1±0.2°和26.9±0.2°。

进一步优选地，所述的晶型1，其X-射线粉末衍射图谱在以下衍射角2θ处具有特征峰及其相对强度：

2θ	相对强度%
5.7±0.2°	100.0
8.6±0.2°	27.6
11.5±0.2°	19.2
13.3±0.2°	41.3
13.9±0.2°	12.0
14.5±0.2°	10.7
16.2±0.2°	26.2
17.4±0.2°	10.5
19.5±0.2°	17.7
23.3±0.2°	11.1
24.6±0.2°	19.2
25.3±0.2°	18.7
26.1±0.2°	13.4
26.9±0.2°	16.2
27.9±0.2°	10.5
31.7±0.2°	12.8

非限制性地，所述晶型1的一个典型实例具有如图2所示的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱。

所述晶型1的傅里叶红外光谱在波数为1485、1461、1370、1349、1287、1104、1066、943、831和758cm⁻¹处具有特征峰。

根据本发明的目的，本发明提供晶型1的制备方法，其特征在于，所述制备方法采用下述方法中的任意一种：

(1)将奥扎莫德固体在C₄~C₆醚、C₁~C₄醇、环醚、腈类、水、烷烃、硝基甲烷或其混合溶剂中形成悬浮液，搅拌析晶，将析出的晶体分离、干燥，得到所述的奥扎莫德晶型1。所述搅拌的时间为1~2天。

优选地，所述溶剂选自乙醚、乙醇、乙腈、水、甲醇、二氯甲烷、硝基甲烷、正庚烷或其混合物。

优选地，所述制备方法的操作温度为10~40°C，更优选为室温；

优选地，所述干燥的温度为10~60°C，更优选为10~40°C；

优选地，所述干燥的时间为10~48小时，更优选为10~24小时。

优选地，所述制备方法中奥扎莫德与溶剂的质量体积比为5~100 mg: 1mL，更优选为20~50 mg: 1mL。

(2)将奥扎莫德固体在硝基甲烷与烷烃的混合溶剂或C₁~C₄醇与烷烃的混合溶

剂或环醚与水的混合溶剂中形成溶液，挥发析晶，得到所述的奥扎莫德晶型 1。

优选地，所述溶剂选自硝基甲烷与正庚烷的混合溶剂、乙腈和水的混合溶剂、二氯甲烷和甲醇的混合溶剂。

优选地，所述挥发温度为 10~60°C，更优选为 10~40°C。

优选地，所述奥扎莫德溶液的浓度为奥扎莫德在所述溶剂中溶解度的 0.5~1 倍，更优选为 0.8~1 倍。

(3)将奥扎莫德固体在硝基甲烷、卤代烷烃、环醚、乙腈或其混合溶剂中加热溶清，将清液置于低温下搅拌析晶，将析出的晶体分离、干燥，得到所述的奥扎莫德晶型 1。

优选地，所述溶剂选自硝基甲烷、乙腈、氯仿或其混合物。

优选地，所述制备方法中的加热温度为 40~70°C，更优选为 50~70°C；

优选地，所述低温为 -10~30°C，更优选为 -10~0°C。

优选地，所述干燥的温度为 10~40°C，更优选为 10~30°C；

优选地，所述干燥的时间为 10~48 小时，更优选为 10~24 小时。

优选地，所述制备方法中奥扎莫德与溶剂的质量体积比 5~15mg: 1mL，更优选为 7~15mg: 1mL。

所述晶型 1 具有以下有益效果：

①本发明的奥扎莫德晶型 1 与已知的奥扎莫德无定型固体相比，具有更高的结晶度。

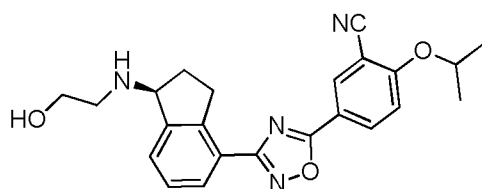
②在 50°C 环境中放置 1 天，已知的奥扎莫德无定型固体会出现衍射峰，本发明的奥扎莫德晶型 1 能维持晶型不变，因此，本发明的奥扎莫德晶型 1 具有更好的稳定性。

③本发明的奥扎莫德晶型 1 在室温、相对湿度 10%~90% 的干燥器中放置 4 个月，其外观、XRPD 和熔点都不变。

说明本发明的奥扎莫德晶型 1 具有好的稳定性，能够更好地保证药物活性成分自身和含有奥扎莫德的制剂剂型避免和减少药物制造和/或存储等过程中的质量、安全性和稳定性问题，例如活性成分含量不均匀、杂质等。避免特殊和昂贵的包装。

根据本发明的目的，本发明提供奥扎莫德晶型 2(在本发明中简称为“晶型 2”)。

所述晶型 2 为无水物，其结构式如图(I)所示：



(I)

使用 Cu-K α 辐射，所述晶型 2 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图具有以下特征峰：4.2 \pm 0.2°、16.0 \pm 0.2°、23.4 \pm 0.2°、26.7 \pm 0.2° 和 30.3 \pm 0.2°。

更优选地，所述晶型 2 以 2 θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：4.2 \pm 0.2°、8.2 \pm 0.2°、16.0 \pm 0.2°、17.9 \pm 0.2°、18.6 \pm 0.2°、19.1 \pm 0.2°、20.5 \pm 0.2°、23.4 \pm 0.2°、26.7 \pm 0.2° 和 30.3 \pm 0.2°。

进一步优选地，所述晶型 2，其 X-射线粉末衍射图谱在以下衍射角 2 θ 处具有特征峰及其相对强度：

2 θ	相对强度%
4.2±0.2°	24.7
8.2±0.2°	7.9
16.0±0.2°	12.3
17.9±0.2°	9.1
18.6±0.2°	10.1
19.1±0.2°	10.1
20.5±0.2°	9.5
23.4±0.2°	100.0
26.7±0.2°	15.6
30.3±0.2°	34.3

非限制性地，所述晶型 2 的一个典型实例具有如图 6 所示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

所述晶型 2 的傅里叶红外光谱在波数为 1616、1487、1460、1283、1260、1097、1045、939、808 和 761 cm^{-1} 处具有特征峰。

根据本发明的目的，本发明提供晶型 2 的制备方法，其特征在于，所述制备方法采用下述方法中的任意一种：

(1) 将奥扎莫德固体在 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 醇、水、丙酮、烷烃、 $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ 醚、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 酯、乙腈、甲苯、二甲亚砜或其混合溶剂中形成悬浮液，搅拌析晶，将析出的晶体分离、干燥，得到所述奥扎莫德晶型 2。所述搅拌的时间为 3~7 天。

优选地，所述溶剂选自甲醇、乙醇、水、丙酮、二氯甲烷、异丙醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲苯、乙腈、二甲亚砜、正庚烷或其混合物。

优选地，所述制备方法的操作温度为 10~40 $^{\circ}\text{C}$ ，更优选为室温；

优选地，所述搅拌的时间为 5~7 天。

优选地，所述干燥的温度为 10~60 $^{\circ}\text{C}$ ，更优选为 10~40 $^{\circ}\text{C}$ ；

优选地，所述干燥的时间为 10~48 小时，更优选为 10~24 小时。

优选地，所述制备方法中奥扎莫德与溶剂的质量体积比为 10~100 mg : 1 mL ，更优选为 20~50 mg : 1 mL 。

(2) 将奥扎莫德固体在 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 醇、 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ 酮、乙酸异丙酯、甲苯、二甲亚砜或其混合溶剂中形成清液，再挥发析晶，得到所述奥扎莫德晶型 2。

优选地，所述溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、乙酸异丙酯、甲苯、二甲亚砜或其混合物。

优选地，所述挥发温度为 20~60 $^{\circ}\text{C}$ ，更优选为 20~40 $^{\circ}\text{C}$ 。

优选地，所述奥扎莫德溶液的浓度为奥扎莫德在所述溶剂中溶解度的 0.5~1 倍，更优选为 0.8~1 倍。

(3) 将奥扎莫德固体在 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ 醇、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 酯、甲苯、二甲亚砜、 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ 醚或其混合溶剂中加热溶清，将清液置于低温下搅拌析晶，将析出的晶体分离、干燥，得到所述的奥扎莫德晶型 2。

优选地，所述 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ 醚不包括环醚。

优选地，所述溶剂选自异丙醇、乙醇、水、乙酸异丙酯、甲苯、二甲亚砜、异丙

醚或其混合物。

优选地，所述制备方法中的加热温度为40~70℃，更优选为50~70℃；

优选地，所述低温为-10~10℃，更优选为-10~0℃。

优选地，所述干燥的温度为10~40℃，更优选为10~30℃；

优选地，所述干燥的时间为10~48小时，更优选为10~24小时。

优选地，所述制备方法中奥扎莫德与溶剂的质量体积比5~20mg:1mL，更优选为7~20mg:1mL。

所述晶型2具有以下有益效果：

①与已知的奥扎莫德无定型固体相比，本发明的奥扎莫德晶型2具有更高的结晶度。

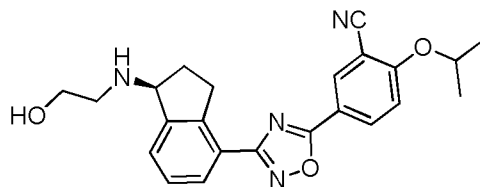
②在水中搅拌3天，本发明的奥扎莫德晶型2能维持晶型不变，已知的奥扎莫德固体会转为本发明的奥扎莫德晶型2。这一性质使得本发明的奥扎莫德晶型2更适合固体制剂的湿法制粒工艺或制成口服悬浮液剂型，在药物制造和/或存储等过程中能够保持稳定。

③本发明的奥扎莫德晶型2在室温、相对湿度10%~90%的环境中放置4个月，其外观、XRPD和熔点都不变。

说明本发明的奥扎莫德晶型2具有好的稳定性，能够更好地保证药物活性成分自身和含有奥扎莫德的制剂剂型避免或减少药物制造和/或存储等过程中的质量、安全性和稳定性问题，例如活性成分含量不均匀、杂质等。避免特殊和昂贵的包装。

根据本发明的目的，本发明提供奥扎莫德晶型3(在本发明中简称为“晶型3”)。

所述晶型3为无水物，其结构式如图(I)所示：



(I)

使用Cu-K α 辐射，所述晶型3以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰：4.6 \pm 0.2°、9.1 \pm 0.2°、13.6 \pm 0.2°、18.1 \pm 0.2°和22.7 \pm 0.2°。

更优选地，所述晶型3以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰：4.6 \pm 0.2°、8.0 \pm 0.2°、9.1 \pm 0.2°、11.2 \pm 0.2°、13.1 \pm 0.2°、13.6 \pm 0.2°、18.1 \pm 0.2°、19.3 \pm 0.2°、22.7 \pm 0.2°和26.2 \pm 0.2°。

进一步优选地，所述的晶型3，其X-射线粉末衍射图谱在以下衍射角2 θ 处具有特征峰及其相对强度：

2 θ	相对强度%
4.6 \pm 0.2°	100.0
8.0 \pm 0.2°	1.2
9.1 \pm 0.2°	10.8
11.2 \pm 0.2°	2.5
13.1 \pm 0.2°	2.6

13.6±0.2°	9.6
13.9±0.2°	1.3
17.2±0.2°	0.4
18.1±0.2°	4.5
19.3±0.2°	1.0
22.7±0.2°	5.3
23.4±0.2°	0.4
25.3±0.2°	0.3
26.2±0.2°	1.2
26.8±0.2°	0.3

非限制性地，所述晶型 3 的一个典型实例具有如图 10 所示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

所述晶型 3 的傅里叶红外光谱在波数为 1616、1487、1459、1350、1284、1151、1126、1103、943 和 758 cm^{-1} 处具有特征峰。

根据本发明的目的，本发明提供晶型 3 的制备方法，其包括以下步骤：将奥扎莫德固体在乙酸乙酯、环醚、乙腈、卤代烷烃或其混合物的溶剂中溶清，取清液挥发干，得到所述奥扎莫德晶型 3。

优选地，所述溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷或其混合物。

优选地，所述制备方法的挥发温度为 0~40°C，更优选为室温。

优选地，所述奥扎莫德游离态溶液的浓度为奥扎莫德在所述溶剂中溶解度的 0.5~1 倍，更优选为 0.8~1 倍。

所述晶型 3 具有以下有益效果：

① 本发明的奥扎莫德晶型 3 与已知的奥扎莫德无定型固体相比，具有更高的结晶度。

② 在室温、相对湿度 97% 的环境中放置 3 天，本发明的奥扎莫德晶型 3 能维持晶型不变，已知的奥扎莫德无定型固体会转为的本发明的奥扎莫德晶型 3。

说明本发明的奥扎莫德晶型 3 具有好的稳定性，能够更好地保证药物活性成分自身和含有奥扎莫德的制剂剂型避免或减少药物制造和/或存储等过程中的质量、安全性和稳定性问题，例如活性成分含量不均匀、杂质等。避免特殊和昂贵的包装。

本发明人在研究中还开发了奥扎莫德晶型 4 和晶型 5 以及它们的制备方法。

与已知的奥扎莫德固体形态相比，上述奥扎莫德晶型 4 和晶型 5 具有一种或多种改进的特性，例如：更高的结晶度、更好的溶解度、溶解速度、较佳的结晶形态、较好的热稳定性和贮存稳定性、较低的吸湿性、较好的可流动性和有利的加工与处理特性。

所述奥扎莫德晶型 4，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在衍射角 2θ 为 4.3±0.2°、7.5±0.2°、10.6±0.2°、12.2±0.2°、12.9±0.2°、17.3±0.2°、17.7±0.2°、18.3±0.2°、21.6±0.2°、22.5±0.2° 和 24.6±0.2° 处具有特征峰。

本发明还提供奥扎莫德晶型 4 的制备方法，所述制备方法采用下述方法中的任意一种：

(1) 将奥扎莫德固体在甲醇中形成悬浮液，一定温度下搅拌析晶，将析出的晶体分

离、干燥，得到所述奥扎莫德晶型 4。优选地，所述温度为 10~40°C，所述搅拌时间为 3~7 天，所述干燥温度为 10~40°C。

(2)将奥扎莫德固体在甲醇或含甲醇的混合溶剂中加热溶清，将清液置于低温下搅拌析晶，将析出的晶体分离、干燥，得到所述奥扎莫德晶型 4。优选地，所述制备方法中的加热温度为 50~60°C，所述低温为-10~10°C，所述干燥温度为 10~40°C。

所述奥扎莫德晶型 5，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在衍射角为 6.7 \pm 0.2°、6.9 \pm 0.2°、10.3 \pm 0.2°、10.7 \pm 0.2°、11.3 \pm 0.2°、12.7 \pm 0.2°、13.1 \pm 0.2°、16.6 \pm 0.2°、18.9 \pm 0.2°、20.6 \pm 0.2°和 22.6 \pm 0.2°、处具有特征峰。

本发明还提供奥扎莫德晶型 5 的制备方法，包括以下步骤：将奥扎莫德游离态固体在丁酮或含丁酮的混合溶剂中形成悬浮液，一定温度下搅拌析晶，将析出的晶体分离、干燥，得到所述奥扎莫德晶型 5。优选地，所述制备方法中的操作温度为-10~60°C。

与已知的奥扎莫德相比，本发明的奥扎莫德晶型 1、晶型 2、晶型 3、晶型 4 和晶型 5 都具有以下一种或多种的改进性能，例如：具有更高的结晶度、较好的溶解度、溶解速度、较佳的结晶形态、较好的热稳定性和贮存稳定性、较低的吸湿性、更高的活性成分含量、更好的流动性和更好的制剂可加工性，可在室温条件或低温条件下更简便地制备，更有利于产品的工业化。

本发明的奥扎莫德晶型 1、晶型 2、晶型 3、晶型 4 和晶型 5 的任何制备方法中：除非特殊注明，“室温”是指 10~30°C 的温度。

所述“环醚”可以是四氢呋喃、1,4-二氧六环。

所述“卤代烷烃”可以是二氯甲烷、氯仿、四氯化碳。

所述“搅拌”，可以采用本领域的常规方法，例如搅拌方式包括磁力搅拌、机械搅拌，搅拌速度为 50~1800 转/分，优选为 300~900 转/分。

所述“分离”可以采用本领域的常规方法，例如离心或过滤。优选减压过滤，一般是在室温下以小于大气压的压力进行抽滤，优选压力小于 0.09MPa。

所述“干燥”，可以采用本领域的常规技术完成，例如常温干燥、鼓风干燥或减压干燥；可以减压或常压，优选压力小于 0.09MPa。干燥仪器和方法不受限制，可以是通风橱、鼓风烘箱、喷雾干燥器、流化床干燥或真空烘箱；可以在减压或不减压下进行，优选为压力小于 0.09Mpa。

起始原料奥扎莫德可参照专利文献 CN102762100B 中实施例[0388-0399]所描述的方法制备得到，亦可由市售购买得到，该文献通过引用其全文的方式并入到本申请中。

进一步地，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗和/或预防有效量的一种或多种本发明奥扎莫德的晶型或者由本发明方法制备得到的奥扎莫德的晶型，以及至少一种药学上可接受的载体。其中，所述奥扎莫德新晶型包括奥扎莫德晶型 1、晶型 2 和晶型 3。此外，所述药物组合物还可以包含奥扎莫德的其它可药用的晶型(例如晶型 4 和晶型 5)。

所述药物组合物中的赋形剂，是本领域技术人员公知的，其种类、用法、用量的选择也是本领域技术人员公知的。例如包括糖类，纤维素及其衍生物，淀粉或改性淀粉，固体无机物如磷酸钙、磷酸氢二钙、羟基磷灰石、硫酸钙、碳酸钙，半固体如脂质或石蜡，粘合剂如微晶纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素，助流剂如胶态二氧化硅、轻质无水硅酸、结晶纤维素、滑石粉或硬脂

酸镁，崩解剂如乙醇酸淀粉钠、交聚维酮、交联羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、干玉米淀粉，润滑剂如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、聚乙二醇。

所述药物组合的给药途径包括口服、静脉皮下注射、注射入组织给药、透皮给药、直肠给药、滴鼻给药等。所述药物组合可以根据给药途径或需要，制备成一定的剂型，可为固态或液态。固体口服剂型，例如包括片剂、颗粒剂、散剂、丸剂和胶囊剂；液体口服剂型，例如包括溶液剂、糖浆剂、混悬剂、分散剂和乳剂；可注射制剂，例如包括溶液剂、分散剂和冻干剂。配方可适于药物活性成分的速释、缓释或可控释放。可以是常规的、可分散的、可咀嚼的、口腔溶解的或快速熔化的制剂。

所述药物组合物可以使用本领域技术人员公知的方法来制备。制备药物组合物时，将本发明的奥扎莫德晶型 1、晶型 2 或晶型 3 与一种或多种药学上可接受的赋形剂相混合，任选地与可药用的奥扎莫德的其它晶型、无定型物相混合，任选地与一种或多种其他的药物活性成分相混合。固体制剂可以通过直接混合、制粒等工艺来制备。

进一步地，本发明提供一种或多种本发明奥扎莫德的晶型或者由本发明制备方法得到的奥扎莫德的晶型在制备用于治疗 and/或预防一种或多种病症或不良状况的药物中的用途，所述病症或不良状况是在医学上需要选择性鞘氨醇-1-磷酸酯受体的调节、活化、激动、抑制或拮抗，其中所述病症或不良状况包括多发性硬化、移植排斥或成人呼吸窘迫综合症。其中所述奥扎莫德的晶型包括本发明的奥扎莫德晶型 1、晶型 2、晶型 3、晶型 4 和晶型 5。

进一步地，本发明提供一种治疗和/或预防一种或多种病症或不良状况的方法，所述方法包括给予需要的患者治疗和/或预防有效量的本发明的奥扎莫德的晶型或其组合或其药物组合物，所述病症或不良状况是在医学上需要选择性调节鞘氨醇-1-磷酸酯鞘氨醇受体的药物中的用途活化、激动、抑制或拮抗，其中所述病症或不良状况包括多发性硬化、溃疡性结肠炎、关节炎、移植排斥或成人呼吸窘迫综合症等。其中所述奥扎莫德的晶型包括奥扎莫德晶型 1、晶型 2、晶型 3、晶型 4 和晶型 5。所述患者包括但不限于哺乳动物。

附图说明

图 1 为按照专利文献 CN102762100B 中实施例[0388-0399]所描述的方法制备的已知的奥扎莫德的 X-射线粉末衍射图。

图 2 为本发明实施例 2 制备得到的奥扎莫德晶型 1 的 X-射线粉末衍射图。

图 3 为本发明实施例 2 制备得到的奥扎莫德晶型 1 的 DSC 图谱。

图 4 为本发明实施例 2 制备得到的奥扎莫德晶型 1 的 TGA 图谱。

图 5 为本发明实施例 2 制备得到的奥扎莫德晶型 1 的 IR 谱图。

图 6 为本发明实施例 10 制备得到的奥扎莫德晶型 2 的 X-射线粉末衍射图。

图 7 为本发明实施例 10 制备得到的奥扎莫德晶型 2 的 DSC 图谱。

图 8 为本发明实施例 10 制备得到的奥扎莫德晶型 2 的 TGA 图谱。

图 9 为本发明实施例 10 制备得到的奥扎莫德晶型 2 的 IR 谱图。

图 10 为本发明实施例 19 制备得到的奥扎莫德晶型 3 的 X-射线粉末衍射图。

图 11 为本发明实施例 19 制备得到的奥扎莫德晶型 3 的 DSC 图谱。

图 12 为本发明实施例 19 制备得到的奥扎莫德晶型 3 的 TGA 图谱。

图 13 为本发明实施例 19 制备得到的奥扎莫德晶型 3 的 IR 谱图。

图 14 为本发明实施例 24 制备得到的奥扎莫德晶型 4 的 X-射线粉末衍射图。

图 15 为本发明实施例 26 制备得到的奥扎莫德晶型 5 的 X-射线粉末衍射图。

具体实施方案

通过下述实施例将有助于进一步理解本发明，但是不用于限制本发明的内容。

检测仪器及方法：

X-射线粉末衍射(XRPD)：仪器为 Bruker D8 Advance diffractometer。样品在室温下测试。检测条件如下，角度范围：3~40°2 θ ，步长：0.02° 2 θ ，速度：0.2 秒/步。

差热分析数据来自于 TA Instruments Q200 MDSC。检测方法为：取 1~10 毫克的样品放置于小孔铝坩埚内，以 10°C/min 的升温速度在 40 mL/min 干燥 N₂ 的保护下将样品从室温升至 200~250°C。

热重分析数据来自于 TA Instruments Q500 TGA。检测方法为：取 5~15mg 的样品放置于白金坩埚内，采用分段高分辨检测的方式，以 10°C/min 的升温速度在 40mL/min 干燥 N₂ 的保护下将样品从室温升至 350°C。

红外光谱分析(IR)数据来自于 Bruker Tensor 27，采用 ATR 设备，在 600-4000cm⁻¹ 范围内，采集红外吸收光谱。

核磁氢谱数据(¹HNMR)来自于 Bruker Avance II DMX 300MHz 核磁共振波谱仪。称量 1~5mg 样品，用约 0.5 mL 氘代试剂溶解到核磁样品管中进行检测。

除非特殊注明，实施例均在室温下操作，溶剂比均为体积比。

实施例中所用的各种试剂如无特别说明均为市售购买。

制备例 1(制备奥扎莫德)

根据专利文献 CN102762100B 中实施例[0388-0399]所描述的方法制备得到奥扎莫德。

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃-CH₃OD) : 8.33(d,1H),8.26(dd,1H),7.99(d,1H),7.47(d,1H),7.33(t,1H),7.07(d,1H),4.74(t,1H),4.27 (t,1H),3.62 (q,2H),3.37-3.32 (m, 1H),3.18-3.10 (m, 1H), 2.79 (t,2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.40 (d, 6H), 显示为已知的奥扎莫德。

X 射线粉末衍射图谱如图 1 所示。显示：根据专利文献 CN102762100B 中实施例所描述的方法制备得到的奥扎莫德为无定型。

实施例 1

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 15mg，加入 0.5mL 乙醚形成混悬液，室温下搅拌 2 天后，减压过滤，固体 40°C 真空干燥 10 小时，得到 14.2mg 奥扎莫德晶型 1，收率 94.6%。

其 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。

其 DSC 图谱如图 3 所示。

其 TGA 图谱如图 4 所示。

其 IR 图谱如图 5 所示。

实施例 2

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 15mg，加入 1.5mL 乙腈:水(1:2)的混合溶剂形

成混悬液，40°C下搅拌2天后，减压过滤，固体60°C真空干燥48小时，得到13.1mg奥扎莫德晶型1，收率87.3%。

实施例3

取制备例1所得奥扎莫德固体样品20mg，加入1.0mL乙醇形成混悬液，室温下搅拌1天后，减压过滤，固体10°C真空干燥24小时，得到18.3mg奥扎莫德晶型1，收率91.5%。

实施例4

对实施例3中的溶剂按以下表格进行替换均可获得奥扎莫德晶型1。

编号	溶剂
实验1	甲醇和二氯甲烷的混合溶剂
实验2	甲醇和硝基甲烷的混合溶剂
实验3	乙醇和正庚烷的混合溶剂
实验4	异丙醚和正丁醇的混合溶剂
实验5	1,4-二氧六环和水的混合溶剂
实验6	甲基环己烷和甲基叔丁基醚的混合溶剂

实施例5

取制备例1所得奥扎莫德固体样品10mg，加入1.0mL甲醇:二氯甲烷(1:9)的混合溶剂溶清，20°C挥发至干，得到奥扎莫德晶型1。

实施例6

取制备例1所得奥扎莫德固体样品10mg加入3mL乙腈:水(2:1)的混合溶剂溶清，40°C挥发至干，得到奥扎莫德晶型1。

实施例7

对实施例6中的溶剂按以下表格进行替换均可获得奥扎莫德晶型1。

编号	溶剂
实验1	硝基甲烷和正庚烷的混合溶剂
实验2	硝基甲烷和甲基环己烷的混合溶剂
实验3	乙醇和正己烷的混合溶剂
实验4	正丁醇和甲基环己烷的混合溶剂
实验5	1,4-二氧六环和水的混合溶剂
实验6	四氢呋喃和水的混合溶剂

实施例8

取制备例1所得奥扎莫德固体样品15mg，加入1.5mL硝基甲烷在70°C环境下溶清，将样品转至-10°C环境中搅拌至析出固体，将析出的固体减压过滤，30°C真空干燥24小时，得到13.8mg奥扎莫德晶型1，收率92.0%。

实施例9

对实施例8中的溶剂按以下表格进行替换均可获得奥扎莫德晶型1。

编号	溶剂
实验1	乙腈
实验2	硝基甲烷和氯仿的混合溶剂

实验 3	1,4-二氧六环
实验 4	硝基甲烷和二氯甲烷的混合溶剂
实验 5	乙腈和四氢呋喃的混合溶剂

实施例 2~9 制备得到的样品与实施例 1 的样品具有相同或相似的 XRPD 图谱、DSC 图谱、TGA 图谱、IR 图谱（未示出），说明实施例 2~9 样品与实施例 1 的样品是相同的晶型。

实施例 10

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 100mg，加入 2.0mL 乙醇形成混悬液，室温下搅拌 5 天后，减压过滤，固体 40°C 真空干燥 24 小时，得到 96.8mg 奥扎莫德晶型 2，收率 96.8%。

其 X-射线粉末衍射图谱如图 6 所示。

其 DSC 图谱如图 7 所示。

其 TGA 图谱如图 8 所示。

其 IR 图谱如图 9 所示。

实施例 11

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 15mg，加入 0.5mL 丙酮形成混悬液，室温下搅拌 7 天后，减压过滤，固体 10°C 真空干燥 10 小时，得到 14.1mg 奥扎莫德晶型 2，收率 94.0%。

实施例 12

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 15mg，加入 0.2mL 异丙醚形成混悬液，40°C 下搅拌 3 天后，减压过滤，固体 60°C 真空干燥 48 小时，得到 12.1mg 奥扎莫德晶型 2，收率 80.6%。

实施例 13

对实施例 12 中的溶剂按以下表格进行替换均可获得奥扎莫德晶型 2。

编号	溶剂
实验 1	甲醇和水的混合溶剂
实验 2	水
实验 3	二氯甲烷和乙酸乙酯的混合溶剂
实验 4	四氢呋喃和甲苯和正庚烷的混合溶剂
实验 5	二甲亚砜和乙腈的混合溶剂
实验 6	乙醇和甲基环己烷的混合溶剂
实验 7	异丙醇和丙酸丙酯和乙醚的混合溶剂
实验 8	甲醇和 1,4-二氧六环和甲酸甲酯的混合溶剂

实施例 14

取实施例 1 所得本发明的奥扎莫德晶型 1 样品 5mg，加入 1.0mL 仲丁醇溶清，30°C 下挥发至干，得到奥扎莫德晶型 2。

实施例 15

取实施例 1 所得本发明的奥扎莫德晶型 1 样品 5mg，加入 1.0mL 甲苯溶清，50°C 下挥发至干，得到奥扎莫德晶型 2。

实施例 16

对实施例 15 中的溶剂按以下表格进行替换均可获得奥扎莫德晶型 2。

编号	溶剂
实验 1	甲醇
实验 2	乙醇
实验 3	丙酮和二甲亚砜的混合溶剂
实验 4	三氟乙醇和丁酮的混合溶剂
实验 5	甲苯和乙酸异丙酯的混合溶剂

实施例 17

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 15mg，加入 0.75mL 乙醇:水(4:1)的混合溶剂，50°C 加热溶清后，将反应液转至 -10°C 搅拌至析出固体，减压过滤，固体 30°C 真空干燥 24 小时，得到 14.1mg 奥扎莫德晶型 2，收率 94%。

实施例 18

对实施例 17 中的溶剂按以下表格进行替换均可获得奥扎莫德晶型 2。

编号	溶剂
实验 1	异丙醇和甲苯的混合溶剂
实验 2	二甲亚砜和异丙醚的混合溶剂
实验 3	甲酸甲酯和仲丁醇的混合溶剂
实验 4	乙酸异丙酯和二甲亚砜和乙醚的混合溶剂
实验 5	三氟乙醇和丙酸丙酯的混合溶剂

实施例 11~18 制备得到的样品与实施例 10 的样品具有相同或相似的 XRPD 图谱、DSC 图谱、TGA 图谱、IR 图谱（未示出），说明实施例 11~18 样品与实施例 10 的样品是相同的晶型。

实施例 19

取实施例 10 所得本发明的奥扎莫德晶型 2 样品 5mg 加入 2.0mL 乙酸乙酯溶清，室温下挥发至干，得到奥扎莫德晶型 3。

其 X-射线粉末衍射图谱如图 10 所示。

其 DSC 图谱如图 11 所示。

其 TGA 图谱如图 12 所示。

其 IR 图谱如图 13 所示。

实施例 20

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 5mg，加入 0.2mL 四氢呋喃溶清，0°C 挥发至干，得到奥扎莫德游离态晶型 3。

实施例 21

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 5mg，加入 1.0mL 乙腈溶清，40°C 挥发至干，得到奥扎莫德游离态晶型 3。

实施例 22

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 5mg，加入 0.6mL 二氯甲烷/四氢呋喃(1:1)的混合溶剂溶清，5°C 挥发至干，得到奥扎莫德晶型 3。

实施例 23

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 5mg, 加入 1.5mL 氯仿/1,4-二氧六环(2:1)的混合溶剂溶清, 36°C 挥发至干, 得到奥扎莫德晶型 3。

实施例 20~23 制备得到的样品与实施例 19 的样品具有相同或相似的 XRPD 图谱、DSC 图谱、TGA 图谱、IR 图谱 (未示出), 说明实施例 20~23 样品与实施例 19 的样品是相同的晶型。

实施例 24

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 15mg, 加入 0.5mL 甲醇形成混悬液, 室温下搅拌 7 天后, 减压过滤, 固体 10°C 真空干燥 24 小时, 得到奥扎莫德晶型 4。

其 X-射线粉末衍射图谱如图 14 所示。

实施例 25

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 15mg, 加入 0.4mL 甲醇:乙酸乙酯(2:3)的混合溶剂 60°C 加热溶清, 将反应液转至 -10°C 搅拌至析出固体, 减压过滤, 固体 40°C 真空干燥 24 小时, 得到奥扎莫德晶型 4。

其 X-射线粉末衍射图谱与实施例 24 的样品相同 (未示出), 为奥扎莫德晶型 4。

实施例 26

取制备例 1 所得奥扎莫德固体样品 15mg, 加入 0.5mL 丁酮形成混悬液, 室温下搅拌 3 天后, 减压过滤, 固体 30°C 真空干燥 16 小时, 得到奥扎莫德晶型 5。

其 X-射线粉末衍射图谱如图 15 所示。

实施例 27

可通过常规压片技术制备的典型片剂可包含:

核心:

奥扎莫德晶型 1	1.0 mg
胶体二氧化硅	1.0 mg
微晶纤维素	56.0 mg
改性纤维素树胶	2.0 mg
硬脂酸镁	适量

包衣

HPMC	3.0 mg
Mywacett 9~40 T 约	0.3 mg

* 酰化甘油单酯, 用作薄膜包衣的增塑剂。

实施例 28~31

药片: 将实施例 27 的奥扎莫德晶型 1 分别替换为将本申请所述的奥扎莫德晶型 2、奥扎莫德晶型 3、奥扎莫德晶型 4 和奥扎莫德晶型 5, 配方中的游离碱和奥扎莫德晶型 1 中游离碱的摩尔用量相同, 各配方中的其他组分也与实施例 27 中的相同, 各片剂的制备步骤也同实施例 27。

实施例 32

供口服施用的典型胶囊包含本发明的奥扎莫德晶型 1 1mg、乳糖 75mg 和硬脂酸镁 2mg。将混合物通过 60 目筛并填装到 4 号明胶胶囊中。

实施例 33~36

胶囊:将实施例 32 的奥扎莫德晶型 1 分别替换为将本申请所述的奥扎莫德晶型 2、奥扎莫德晶型 3、奥扎莫德晶型 4 和奥扎莫德晶型 5, 配方中的游离碱和奥扎莫德晶型 1 中游离碱的摩尔用量相同, 各配方中的其他组分也与实施例 32 中的相同, 各胶囊剂的制备步骤也同实施例 32。

实施例 37

典型的注射剂是通过将 1mg 本发明的奥扎莫德晶型 1 在无菌条件下置于小瓶中, 无菌冷冻干燥和密封而制备的。使用时, 将小瓶的内容物与 2mL 无菌生理盐水混合以制备注射剂。

实施例 38~41

注射剂:将实施例 37 的奥扎莫德晶型 1 分别替换为将本申请所述的奥扎莫德晶型 2、奥扎莫德晶型 3、奥扎莫德晶型 4 和奥扎莫德晶型 5, 配方中的游离碱和奥扎莫德晶型 1 中游离碱的摩尔用量相同, 各配方中的其他组分也与实施例 37 中的相同, 各注射剂的制备步骤也同实施例 37。

对比例 1

取制备例 1 制备的已知的奥扎莫德和实施例 1 制备的奥扎莫德晶型 1 固体进行晶型稳定性对比实验, 具体操作如下: 分别取 20mg 样品放置于 50°C 环境中, 考察其晶型稳定性。

表 1: 对比例 1 对比实验数据统计

起始样品	放置时间	
	0 天	5 天
本发明的奥扎莫德晶型 1	晶型 1	保持晶型 1
已知的奥扎莫德	无定型	有微弱衍射峰出现

由表 1 可知, 与现有技术制备得到的奥扎莫德相比, 本发明的奥扎莫德晶型 1 在高温下的晶型稳定性更好。

对比例 2

取制备例 1 制备的已知的奥扎莫德和实施例 10 制备的奥扎莫德晶型 2 固体进行水中晶型稳定性对比实验, 具体操作如下: 分别取 20mg 样品放置于水中搅拌, 考察其晶型稳定性。

表 2: 对比例 2 对比实验数据统计

起始样品	水中搅拌 3 天
本发明的奥扎莫德晶型 2	保持晶型 2
已知的奥扎莫德	转变为晶型 2

由表 1 可知, 与现有技术制备得到的奥扎莫德相比, 本发明的奥扎莫德晶型 2 在水中搅拌 3 天能维持原有晶型不变, 因此具有更高的水中稳定性。

对比例 3

取制备例 1 制备的已知的奥扎莫德和实施例 19 制备的奥扎莫德晶型 3 固体进行

97%相对湿度环境下的晶型稳定性对比实验，具体操作如下：分别取 20mg 样品放置于 97%相对湿度环境下，考察其晶型稳定性。

表 3：对比例 3 对比实验数据统计

起始样品	放置时间	
	0 天	5 天
本发明的奥扎莫德晶型 3	晶型 3	保持晶型 3
已知的奥扎莫德	无定型	有微弱衍射峰出现

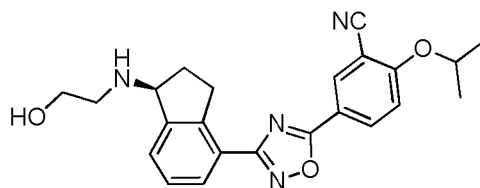
由表 1 可知，与现有技术制备得到的奥扎莫德相比，本发明的奥扎莫德晶型 3 在 97%RH 环境下放置 10 天能维持原有晶型不变，因此具有更高的稳定性。

本说明书中所引用的所有专利、专利申请公开、专利申请及非专利出版物，均通过引用以其全文并入本文中。

以上所述，仅为本发明的具体实施方式，但本发明的保护范围并不局限于此，任何熟悉本领域的技术人员在本发明所揭露的技术范围内，可不经创造性劳动想到的变化或替换，都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此，本发明的保护范围应该以权利要求书所限定的保护范围为准。

权利要求

1. 结构式如式(I)所示的奥扎莫德晶型1,



(I)

其特征在于, 所述晶型1以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:
 $5.7\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $11.5\pm 0.2^\circ$ 、 $13.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 和 $19.5\pm 0.2^\circ$ 。

2. 根据权利要求1所述的奥扎莫德晶型1, 其特征在于, 所述晶型1以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:
 $5.7\pm 0.2^\circ$ 、 $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $11.5\pm 0.2^\circ$ 、 $13.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $24.6\pm 0.2^\circ$ 、 $25.3\pm 0.2^\circ$ 、 $26.1\pm 0.2^\circ$ 和 $26.9\pm 0.2^\circ$ 。

3. 根据权利要求2所述的奥扎莫德晶型1, 其特征在于, 所述晶型1以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰及其相对强度:

2θ	相对强度%
$5.7\pm 0.2^\circ$	100.0
$8.6\pm 0.2^\circ$	27.6
$11.5\pm 0.2^\circ$	19.2
$13.3\pm 0.2^\circ$	41.3
$13.9\pm 0.2^\circ$	12.0
$14.5\pm 0.2^\circ$	10.7
$16.2\pm 0.2^\circ$	26.2
$17.4\pm 0.2^\circ$	10.5
$19.5\pm 0.2^\circ$	17.7
$23.3\pm 0.2^\circ$	11.1
$24.6\pm 0.2^\circ$	19.2
$25.3\pm 0.2^\circ$	18.7
$26.1\pm 0.2^\circ$	13.4
$26.9\pm 0.2^\circ$	16.2
$27.9\pm 0.2^\circ$	10.5
$31.7\pm 0.2^\circ$	12.8。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述奥扎莫德晶型1, 其特征在于, 所述晶型1的傅里叶红外光谱在波数为1485、1461、1370、1349、1287、1104、1066、943、831和 758cm^{-1} 处具有特征峰。

5. 根据权利要求1~4所述的奥扎莫德晶型1的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法采用下述方法中的任意一种:

(1)将奥扎莫德固体在C₄~C₆醚、C₁~C₄醇、环醚、腈类、水、烷烃、硝基甲烷或其混合溶剂中形成悬浮液，搅拌析晶，将析出的晶体分离、干燥，得到所述的奥扎莫德晶型1；所述搅拌的时间为1~2天；

优选地，所述溶剂选自乙醚、乙醇、乙腈、水、甲醇、二氯甲烷、硝基甲烷、正庚烷或其混合物；

优选地，所述制备方法的操作温度为10~40℃，更优选为室温；

优选地，所述干燥的温度为10~60℃，更优选为10~40℃；

优选地，所述干燥的时间为10~48小时，更优选为10~24小时；

优选地，所述制备方法中奥扎莫德与溶剂的质量体积比为5~100 mg: 1mL，更优选为20~50 mg: 1mL；

(2)将奥扎莫德固体在硝基甲烷与烷烃的混合溶剂或C₁~C₄醇与烷烃的混合溶剂或环醚与水的混合溶剂中形成溶液，挥发析晶，得到所述的奥扎莫德晶型1；

优选地，所述混合溶剂选自硝基甲烷与正庚烷的混合溶剂、乙腈和水的混合溶剂、二氯甲烷和甲醇的混合溶剂；

优选地，所述挥发温度为10~60℃，更优选为10~40℃；

优选地，所述奥扎莫德溶液的浓度为奥扎莫德在所述溶剂中溶解度的0.5~1倍，更优选为0.8~1倍；

(3)将奥扎莫德固体在硝基甲烷、卤代烷烃、环醚、乙腈或其混合溶剂中加热溶清，将清液置于低温下搅拌析晶，将析出的晶体分离、干燥，得到所述的奥扎莫德晶型1；

优选地，所述溶剂选自硝基甲烷、乙腈、氯仿或其混合物；

优选地，所述制备方法中的加热温度为40~70℃，更优选为50~70℃；

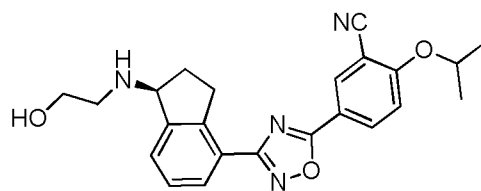
优选地，所述低温为-10~30℃，更优选为-10~0℃；

优选地，所述干燥的温度为10~40℃，更优选为10~30℃；

优选地，所述干燥的时间为10~48小时，更优选为10~24小时；

优选地，所述制备方法中奥扎莫德与溶剂的质量体积比为5~15mg: 1mL，更优选为7~15 mg: 1mL。

6. 结构式如式(I)所示的奥扎莫德晶型2



(I)

其特征在于，所述晶型2以2θ角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:4.2±0.2°、16.0±0.2°、23.4±0.2°、26.7±0.2°和30.3±0.2°。

7. 根据权利要求6所述的奥扎莫德晶型2，其特征在于，所述晶型2以2θ角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰：4.2±0.2°、8.2±0.2°、16.0±0.2°、17.9±0.2°、18.6±0.2°、19.1±0.2°、20.5±0.2°、23.4±0.2°、26.7±0.2°和30.3±0.2°。

8. 根据权利要求7所述的奥扎莫德晶型2，其特征在于，所述晶型2以2θ角度表示

的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰及其相对强度：

2 θ	相对强度%
4.2±0.2°	24.7
8.2±0.2°	7.9
16.0±0.2°	12.3
17.9±0.2°	9.1
18.6±0.2°	10.1
19.1±0.2°	10.1
20.5±0.2°	9.5
23.4±0.2°	100.0
26.7±0.2°	15.6
30.3±0.2°	34.3

9. 根据权利要求6~8中任一项所述奥扎莫德晶型2，其特征在于，所述晶型3的傅里叶红外光谱在波数为1616、1487、1460、1283、1260、1097、1045、939、808和761 cm^{-1} 处具有特征峰。

10. 根据权利要求6~9中任一项所述奥扎莫德晶型2的制备方法，其特征在于，所述制备方法采用下述方法中的任意一种：

(1)将奥扎莫德固体在 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 醇、水、丙酮、烷烃、 $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ 醚、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 酯、乙腈、甲苯、二甲亚砜或其混合溶剂中形成悬浮液，搅拌析晶，将析出的晶体分离、干燥，得到所述奥扎莫德晶型2；所述搅拌的时间为3~7天；

优选地，所述溶剂选自甲醇、乙醇、水、丙酮、二氯甲烷、异丙醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲苯、乙腈、二甲亚砜、正庚烷或其混合物；

优选地，所述制备方法的操作温度为10~40 $^{\circ}\text{C}$ ，更优选为室温；

优选地，所述搅拌的时间为5~7天；

优选地，所述干燥的温度为10~60 $^{\circ}\text{C}$ ，更优选为10~40 $^{\circ}\text{C}$ ；

优选地，所述干燥的时间为10~48小时，更优选为10~24小时；

优选地，所述制备方法中奥扎莫德与溶剂的质量体积比为10~100 mg :1 mL ，更优选为20~50 mg :1 mL ；

(2)将奥扎莫德固体在 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 醇、 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ 酮、乙酸异丙酯、甲苯、二甲亚砜或其混合溶剂中形成清液，挥发析晶，得到所述奥扎莫德的晶型2；

优选地，所述溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、乙酸异丙酯、甲苯、二甲亚砜或其混合物；

优选地，所述挥发温度为20~60 $^{\circ}\text{C}$ ，更优选为20~40 $^{\circ}\text{C}$ ；

优选地，所述奥扎莫德溶液的浓度为奥扎莫德在所述溶剂中溶解度的0.5~1倍，更优选为0.8~1倍；

(3)将奥扎莫德固体在 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ 醇、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 酯、甲苯、二甲亚砜、 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ 醚或其混合溶剂中加热溶清，将清液置于低温下搅拌析晶，将析出的晶体分离、干燥，得到所述的奥扎莫德晶型2；

优选地，所述 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ 醚不包括环醚；

优选地，所述溶剂选自异丙醇、乙醇、水、乙酸异丙酯、甲苯、二甲亚砜、异丙

醚或其混合物；

优选地，所述制备方法中的加热温度为40~70°C，更优选为50~70°C；

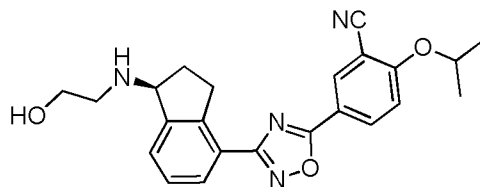
优选地，所述低温为-10~10°C，更优选为-10~0°C；

优选地，所述干燥的温度为10~40°C，更优选为10~30°C；

优选地，所述干燥的时间为10~48小时，更优选为10~24小时；

优选地，所述制备方法中奥扎莫德与溶剂的质量体积比5~20mg:1mL，更优选为7~20mg:1mL。

11. 结构式如式(I)所示的奥扎莫德晶型3，



(I)

其特征在于，所述晶型3以2θ角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:4.6±0.2°、9.1±0.2°、13.6±0.2°、18.1±0.2°和22.7±0.2°。

12. 根据权利要求11所述的奥扎莫德晶型3，其特征在于，所述晶型3以2θ角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰：4.6±0.2°、8.0±0.2°、9.1±0.2°、11.2±0.2°、13.1±0.2°、13.6±0.2°、18.1±0.2°、19.3±0.2°、22.7±0.2°和26.2±0.2°。

13. 根据权利要求12所述的奥扎莫德晶型3，其特征在于，所述晶型3以2θ角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰及其相对强度：

2θ	相对强度%
4.6±0.2°	100.0
8.0±0.2°	1.2
9.1±0.2°	10.8
11.2±0.2°	2.5
13.1±0.2°	2.6
13.6±0.2°	9.6
13.9±0.2°	1.3
17.2±0.2°	0.4
18.1±0.2°	4.5
19.3±0.2°	1.0
22.7±0.2°	5.3
23.4±0.2°	0.4
25.3±0.2°	0.3
26.2±0.2°	1.2
26.8±0.2°	0.3

14. 根据权利要求11~13中任一项所述奥扎莫德晶型3，其特征在于，所述晶型3的傅里叶红外光谱在波数为1616、1487、1459、1350、1284、1151、1126、1103、943和758cm⁻¹处具有特征峰。

15. 根据权利要求11~14中任一项所述奥扎莫德晶型3的制备方法，包括以下步骤：将奥扎莫德固体在乙酸乙酯、环醚、乙腈、卤代烷烃或其混合物的溶剂中溶清，取清液挥发干，得到所述奥扎莫德晶型3；

优选地，所述溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈、二氯甲烷或其混合物；

优选地，所述制备方法的挥发温度为0~40℃，更优选为室温；

优选地，所述奥扎莫德溶液的浓度为奥扎莫德在所述溶剂中溶解度的0.5~1倍，更优选为0.8~1倍。

16. 一种药物组合物，其包含治疗和/或预防疾病有效量的一种或多种的选自权利要求1~5中任一项所述的奥扎莫德晶型1、权利要求6~10中任一项所述的奥扎莫德晶型2、权利要求11~15中任一项所述的奥扎莫德晶型3，以及至少一种药学上可接受的载体。

17. 权利要求1~5中任一项所述的奥扎莫德晶型1、权利要求6~10中任一项所述的奥扎莫德晶型2、权利要求11~15中任一项所述的奥扎莫德晶型3或权利要求16所述药物组合物在制备用于治疗 and/或预防一种或多种病症或不良状况的药物中的用途，所述病症或不良状况是在医学上需要选择性鞘氨醇-1-磷酸酯受体的调节、活化、激动、抑制或拮抗，其中所述病症或不良状况包括多发性硬化、溃疡性结肠炎、关节炎、移植排斥或成人呼吸窘迫综合症等。

18. 一种治疗和/或预防一种或多种病症或不良状况的方法，所述方法包括给予需要的患者治疗和/或预防疾病有效量的一种或多种的选自权利要求1~5中任一项所述的奥扎莫德晶型1、权利要求6~10中任一项所述的奥扎莫德晶型2、权利要求11~15中任一项所述的奥扎莫德晶型3；所述病症或不良状况是在医学上需要选择性鞘氨醇-1-磷酸酯受体的调节、活化、激动、抑制或拮抗，其中所述病症或不良状况包括多发性硬化、溃疡性结肠炎、关节炎、移植排斥或成人呼吸窘迫综合症等。

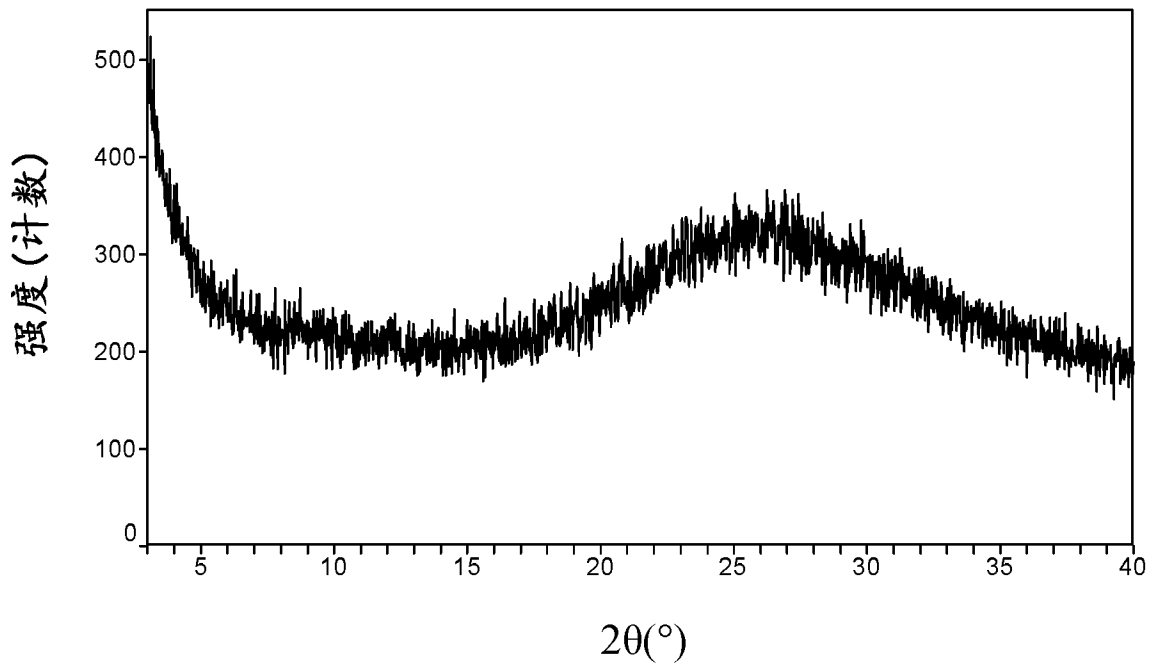


图 1

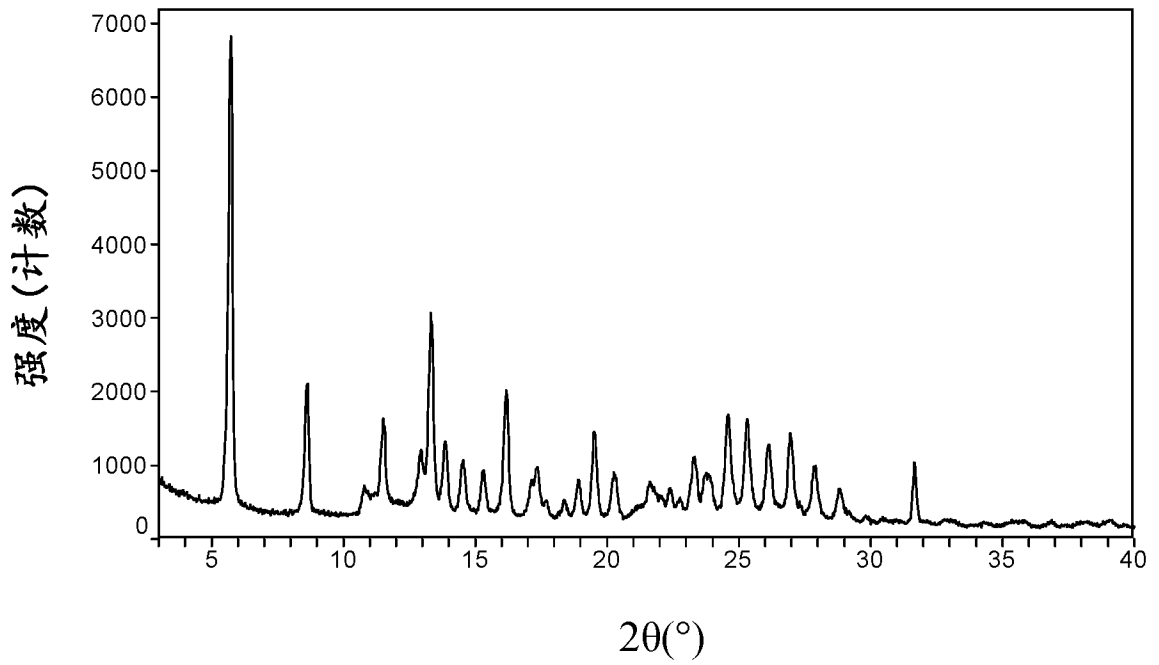


图 2

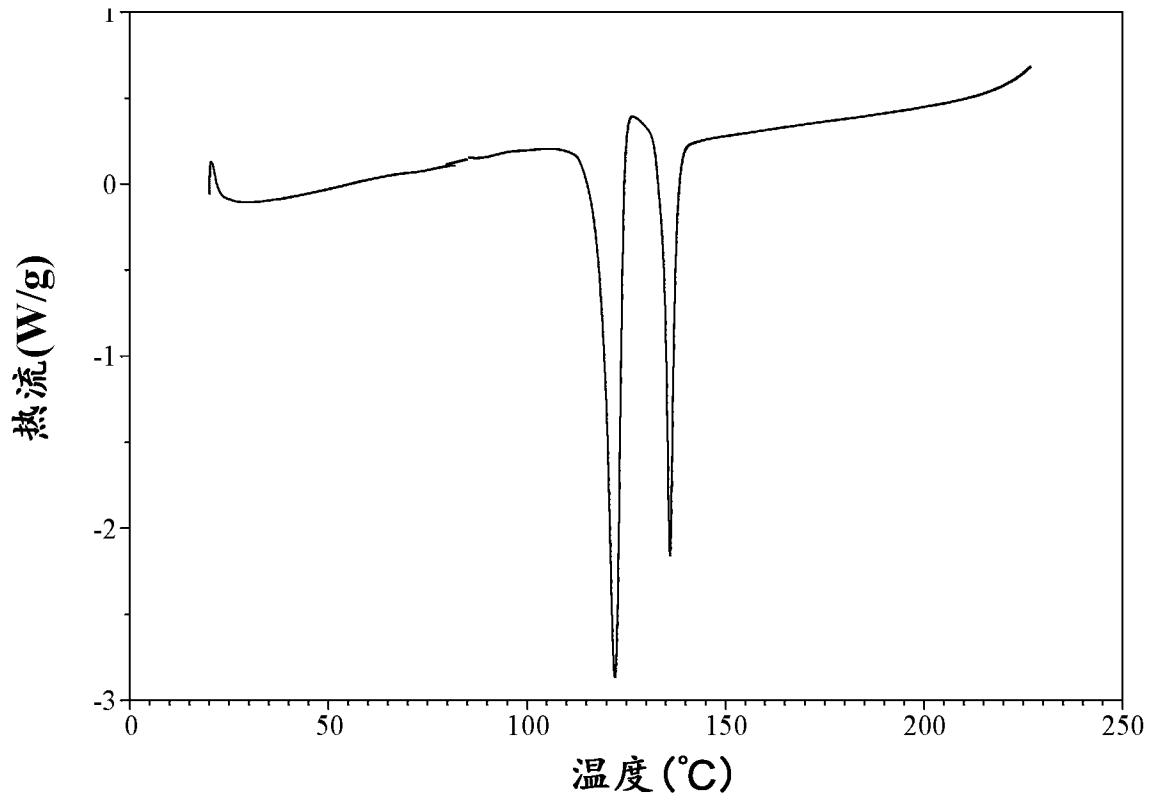


图 3

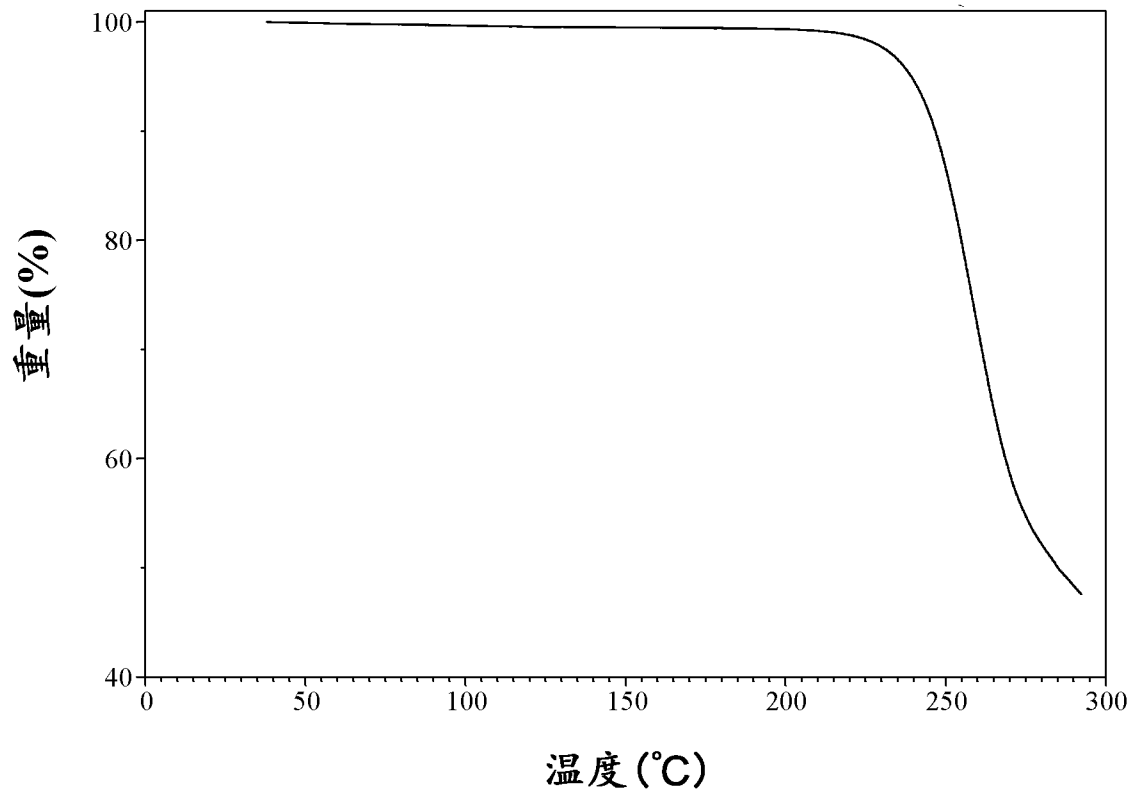


图 4

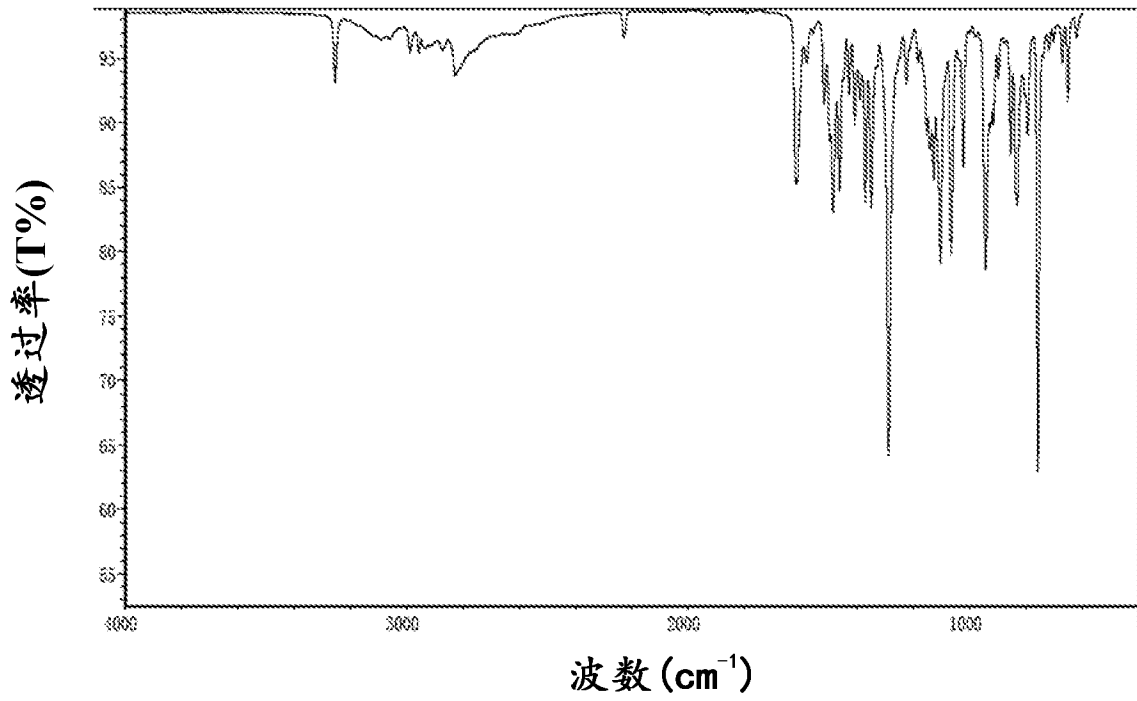


图 5

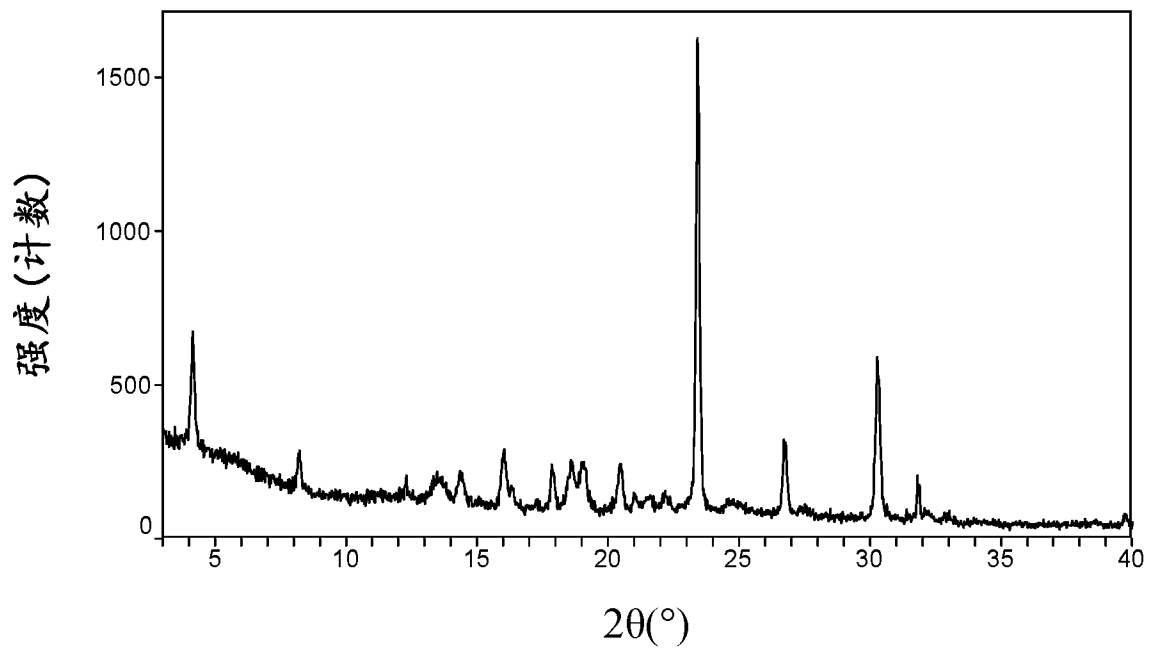


图 6

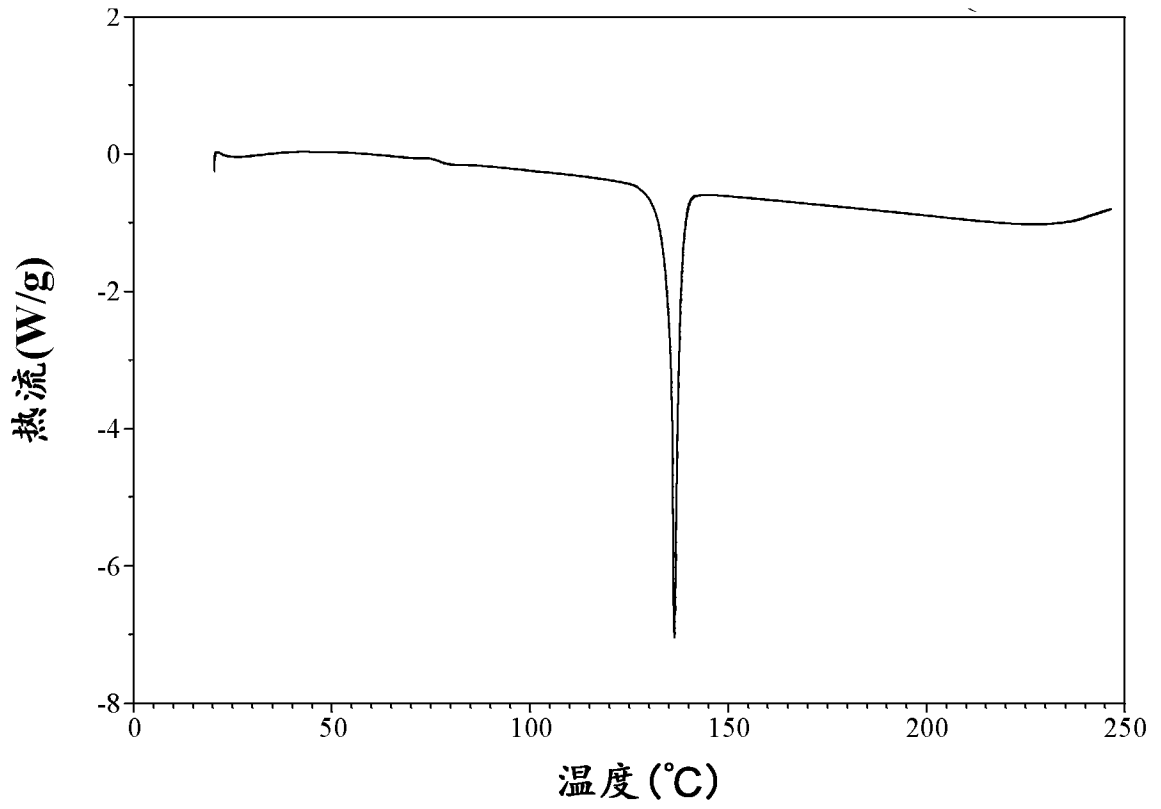


图 7

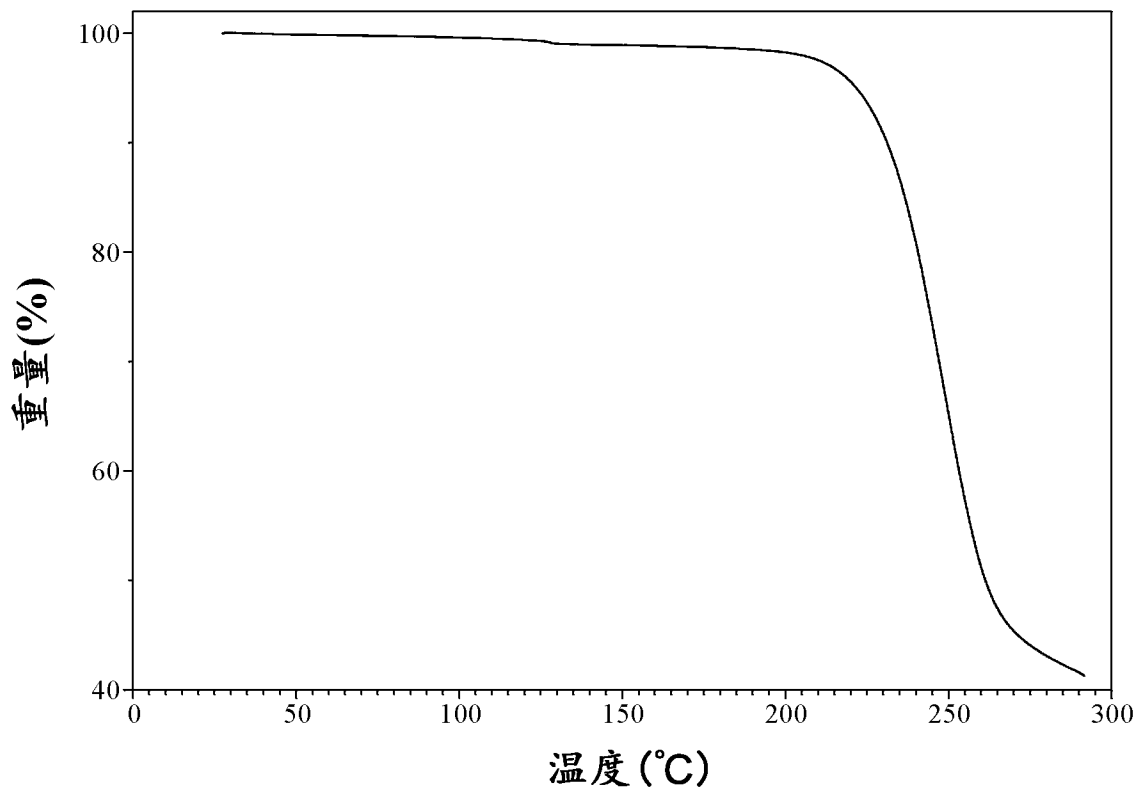


图 8

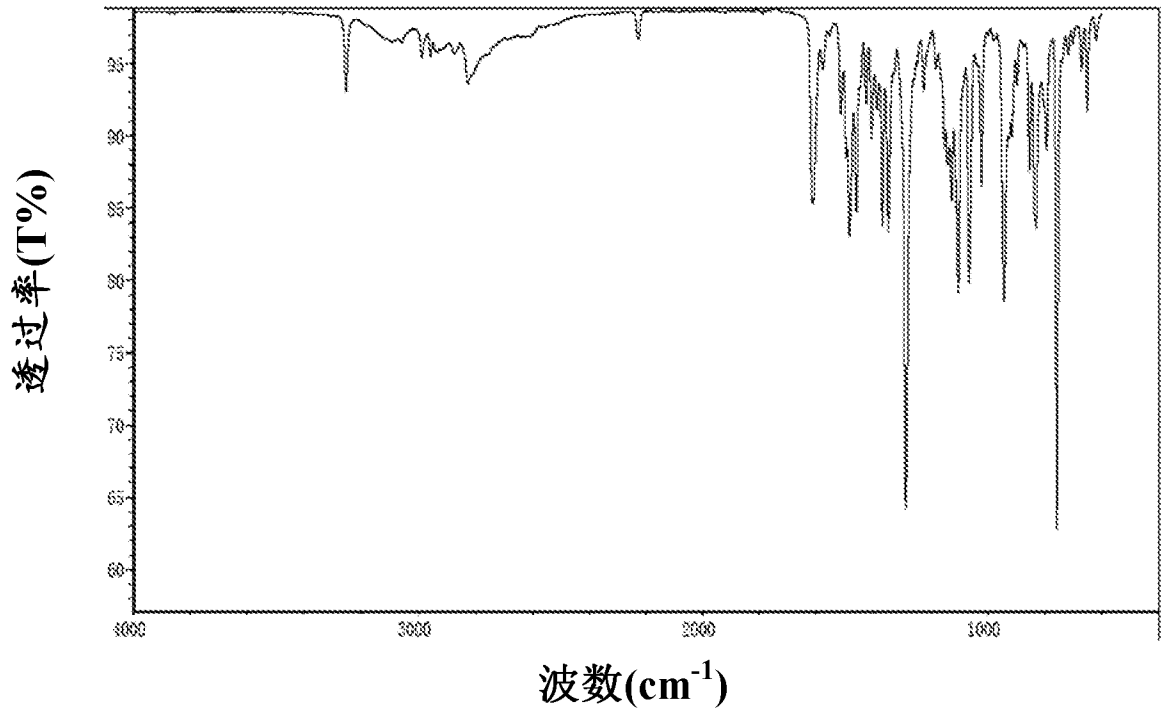


图 9

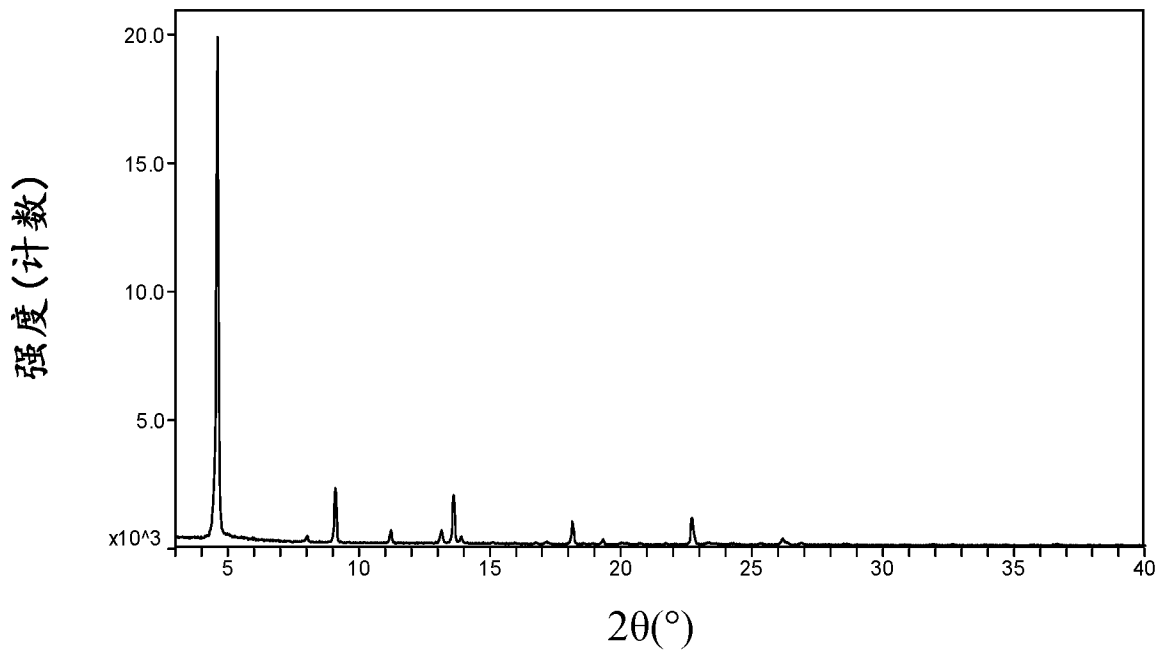


图 10

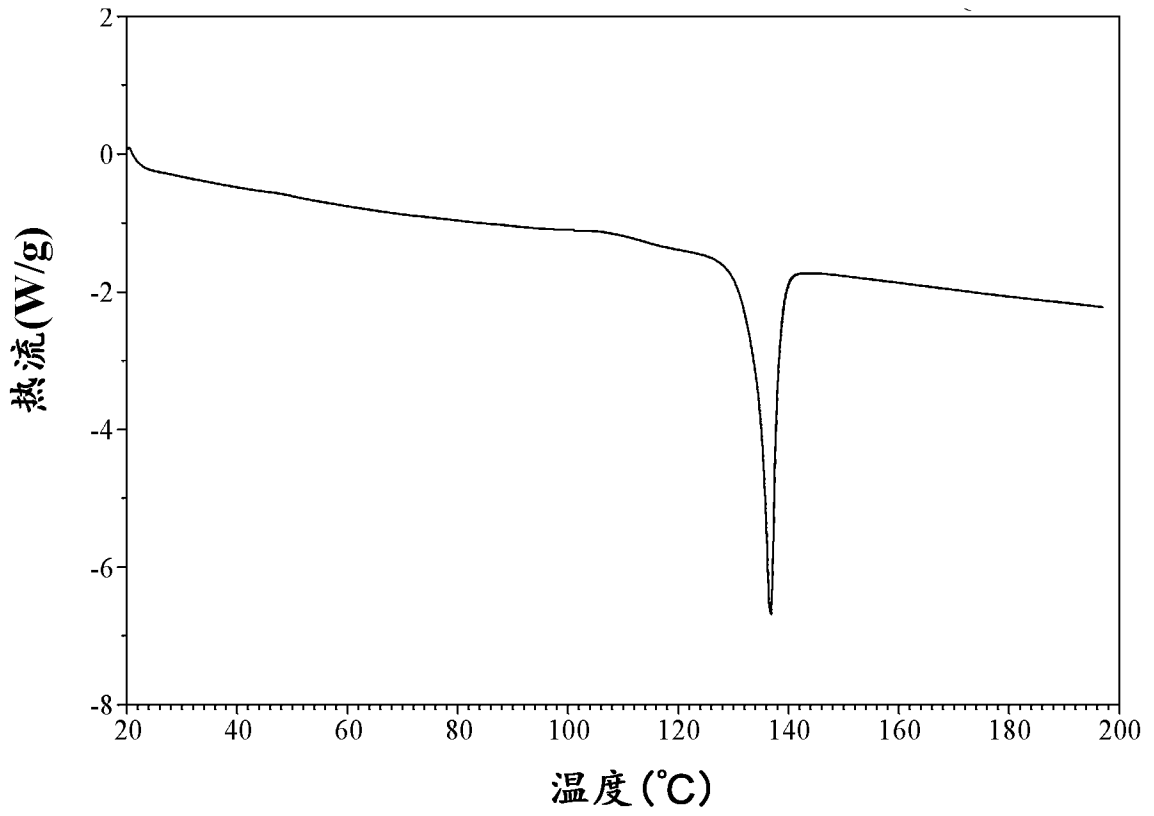


图 11

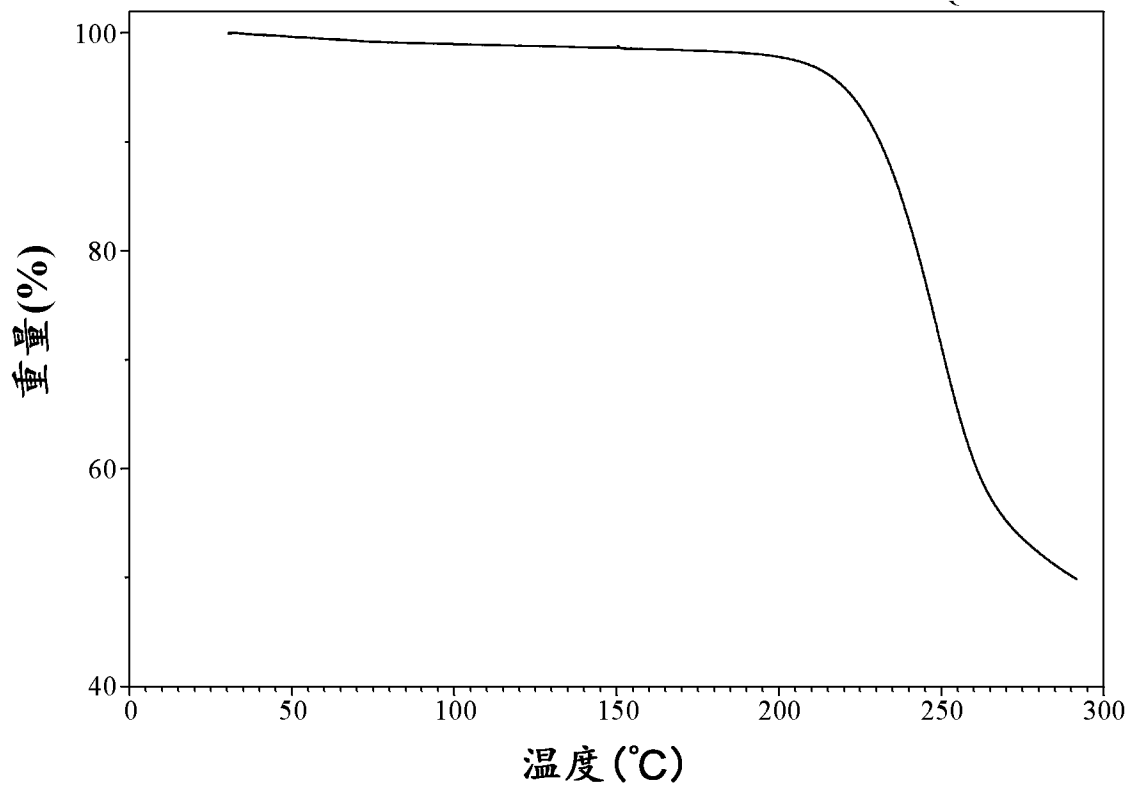


图 12

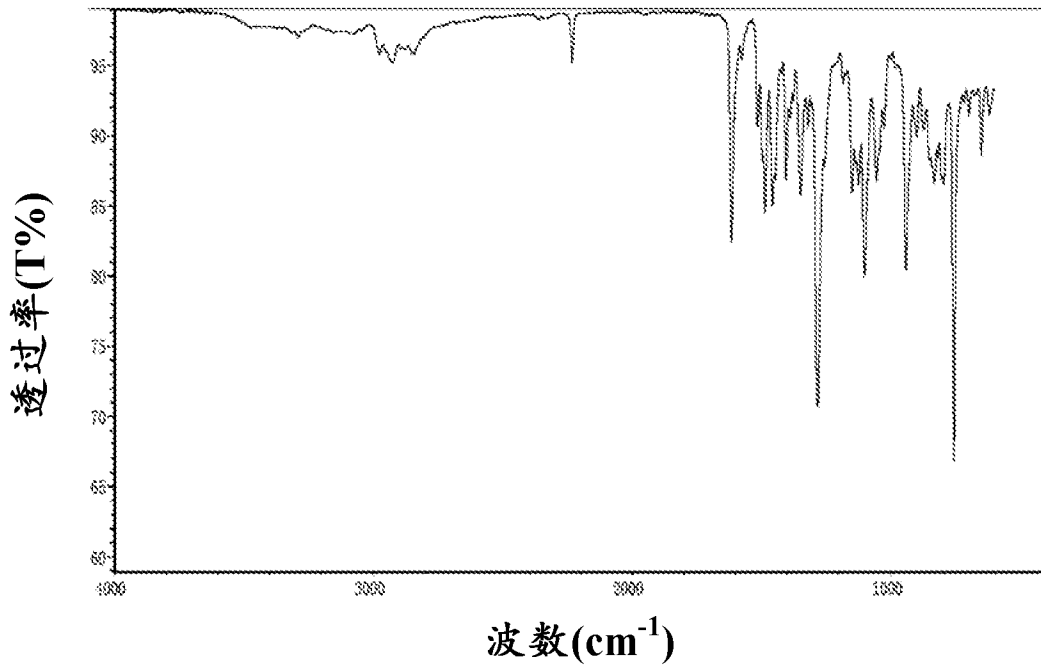


图 13

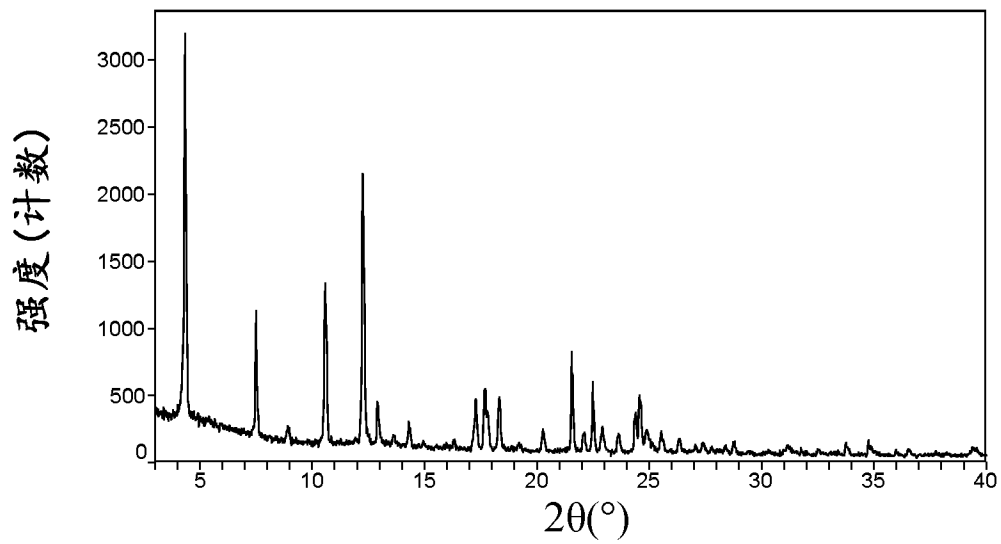


图 14

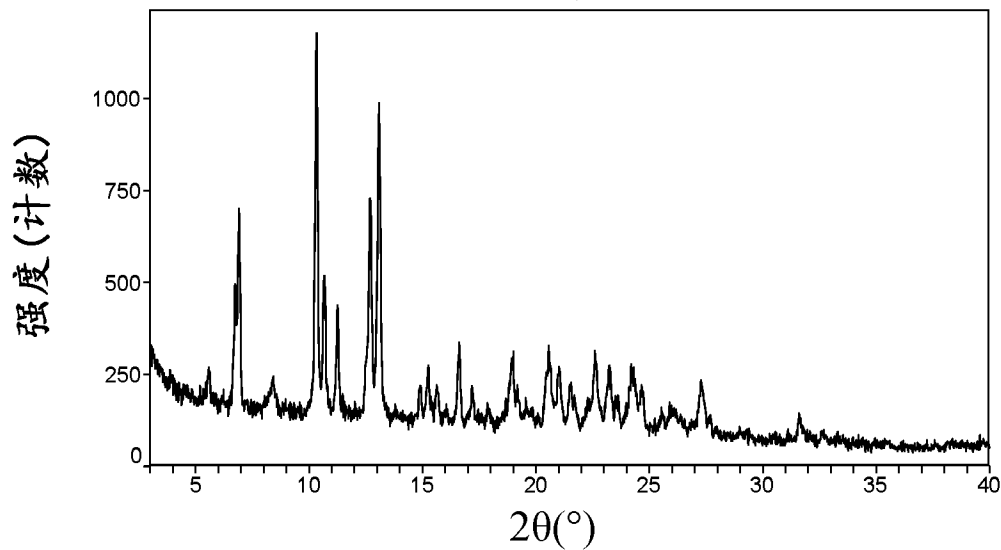


图 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/099137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 271/06 (2006.01) i; A61K 31/4245 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i; A61P 1/00 (2006.01) i; A61P 19/02 (2006.01) i; A61P 37/06 (2006.01) i; A61P 11/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI (CN), S System (CN), China Pharmaceutical Abstracts (CN), REGISTRY, CAPLUS: 奥扎莫德, 晶型, ozanimod, RPC1063, crystal, RN: 1306760-87-1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102762100 A (RECEPTOS, INC.), 31 October 2012 (31.10.2012), entire document, particularly description, page 100, compound 86	1-18
A	蒋智等., “1-磷酸鞘氨醇受体调节剂的研究现状”, 药学进展, 40(7), 31 July 2016 (31.07.2016), pages 548-554, (JIANG, Zhi et al., Progress in Pharmaceutical Sciences), non-official translation (Present Situation of Research and Development of the Receptors Modulator of S1 P)	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
31 May 2017

Date of mailing of the international search report
19 June 2017

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer
HUANG, Yijie
Telephone No. (86-10) 62411202

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/099137

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] said claim relates to a method for treating diseases, which falls within the subject matters requiring no search (PCT Rule 39.1(iv)), but a search is also carried out with respect to the corresponding pharmaceutical applications.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/099137

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102762100 A	31 October 2012	HK 1175948 A1	13 May 2016
		JP 2015038145 A	26 February 2015
		JP 5650233 B2	07 January 2015
		US 2015299149 A1	22 October 2015
		CN 105061350 A	18 November 2015
		SG 10201407357P A	30 December 2014
		AU 2010319983 A2	12 September 2013
		NZ 599915 A	25 July 2014
		EA 201290323 A1	30 May 2013
		EA 024801 B1	31 October 2016
		AU 2010319983 A1	31 May 2012
		IL 219691 D0	31 July 2012
		US 8362048 B2	29 January 2013
		KR 101721716 B1	10 April 2017
		JP 5982705 B2	31 August 2016
		EP 2498610 A4	22 May 2013
		US 2011172202 A1	14 July 2011
		JP 2014122208 A	03 July 2014
		MX 2012005560 A	05 October 2012
		US 2013231326 A1	05 September 2013
		AU 2010319983 B2	12 March 2015
		JP 2013510885 A	28 March 2013
		EA 201690391 A1	31 August 2016
		EP 2498610 A1	19 September 2012
		KR 20160149317 A	27 December 2016
		US 9388147 B2	12 July 2016
		WO 2011060392 A1	19 May 2011
		CN 102762100 B	01 July 2015
		KR 20120102704 A	18 September 2012
		HK 1213874 A1	15 July 2016
		PH 12015502708 A1	17 October 2016
		BR 112012011427 A2	06 October 2015
CA 2780772 A1	19 May 2011		

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/099137

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 271/06(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>											
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CNKI(CN), S系统(CN) 中国药学文摘库(CN), REGISTRY, CAPLUS: 奥扎莫德, 晶型, ozanimod, RPC1063, crystal, RN:1306760-87-1</p>											
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 102762100 A (瑞塞普托斯公司) 2012年 10月 31日 (2012 - 10 - 31) 全文, 特别是说明书第100页化合物86</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>蒋智 等. "1-磷酸鞘氨醇受体调节剂的研究现状" 药学进展, 第40卷, 第7期, 2016年 7月 31日 (2016 - 07 - 31), 第548-554页</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 102762100 A (瑞塞普托斯公司) 2012年 10月 31日 (2012 - 10 - 31) 全文, 特别是说明书第100页化合物86	1-18	A	蒋智 等. "1-磷酸鞘氨醇受体调节剂的研究现状" 药学进展, 第40卷, 第7期, 2016年 7月 31日 (2016 - 07 - 31), 第548-554页	1-18
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
A	CN 102762100 A (瑞塞普托斯公司) 2012年 10月 31日 (2012 - 10 - 31) 全文, 特别是说明书第100页化合物86	1-18									
A	蒋智 等. "1-磷酸鞘氨醇受体调节剂的研究现状" 药学进展, 第40卷, 第7期, 2016年 7月 31日 (2016 - 07 - 31), 第548-554页	1-18									
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>											
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>											
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期										
2017年 5月 31日	2017年 6月 19日										
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员										
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	黄轶洁										
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62411202										

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 18
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 该权利要求涉及治疗疾病的方法，属于不要求检索的主题(PCT细则39.1(iv))，但还是针对相应的制药应用进行了检索。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/099137

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102762100	A	2012年 10月 31日	HK	1175948	A1	2016年 5月 13日
				JP	2015038145	A	2015年 2月 26日
				JP	5650233	B2	2015年 1月 7日
				US	2015299149	A1	2015年 10月 22日
				CN	105061350	A	2015年 11月 18日
				SG	10201407357P	A	2014年 12月 30日
				AU	2010319983	A2	2013年 9月 12日
				NZ	599915	A	2014年 7月 25日
				EA	201290323	A1	2013年 5月 30日
				EA	024801	B1	2016年 10月 31日
				AU	2010319983	A1	2012年 5月 31日
				IL	219691	D0	2012年 7月 31日
				US	8362048	B2	2013年 1月 29日
				KR	101721716	B1	2017年 4月 10日
				JP	5982705	B2	2016年 8月 31日
				EP	2498610	A4	2013年 5月 22日
				US	2011172202	A1	2011年 7月 14日
				JP	2014122208	A	2014年 7月 3日
				MX	2012005560	A	2012年 10月 5日
				US	2013231326	A1	2013年 9月 5日
				AU	2010319983	B2	2015年 3月 12日
				JP	2013510885	A	2013年 3月 28日
				EA	201690391	A1	2016年 8月 31日
				EP	2498610	A1	2012年 9月 19日
				KR	20160149317	A	2016年 12月 27日
				US	9388147	B2	2016年 7月 12日
				WO	2011060392	A1	2011年 5月 19日
				CN	102762100	B	2015年 7月 1日
				KR	20120102704	A	2012年 9月 18日
				HK	1213874	A1	2016年 7月 15日
				PH	12015502708	A1	2016年 10月 17日
				BR	112012011427	A2	2015年 10月 6日
				CA	2780772	A1	2011年 5月 19日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)