

(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
2016年8月18日 (18.08.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/127898 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 495/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/073386
- (22) 国际申请日: 2016年2月3日 (03.02.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510073300.7 2015年2月11日 (11.02.2015) CN
- (71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 柳红 (LIU, Hong); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 王江 (WANG, Jian); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 李建 (LI, Jian); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 李佳 (LI, Jia); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 李静雅 (LI, Jingya); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 周圣斌 (ZHOU, Shengbin); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 苏明波 (SU, Mingbo); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 蒋华良 (JIANG, Hualiang); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (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, 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 A OF COMPOUND AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 一种化合物的 A 晶型及其制备方法

(57) Abstract: The present invention relates to the crystal form A of a compound. The present invention further discloses a preparation method and a pharmaceutical composition of the crystal form A of the compound. The crystal form A has a relative strong hypoglycemic activity in vivo, and is hoped to be a new pharmaceutically active ingredient for treating or preventing type II diabetes and/or the complications of type II diabetes.

(57) 摘要: 本发明涉及一种化合物的 A 晶型。本发明还公开了所述 A 晶型的制备方法和药物组合物。所述 A 晶型具有较强的体内降糖活性, 有望成为新型的治疗或预防 II 型糖尿病和/或 II 型糖尿病的并发症的药物活性成分。



WO 2016/127898 A1

一种化合物的 A 晶型及其制备方法

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体地涉及一种(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型及其制备方法。

背景技术

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种多病因的代谢性疾病，是由于人体胰岛素分泌绝对或相对不足，或靶组织细胞对胰岛素敏感性降低而引起的蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合症。糖尿病的急性并发症包括：糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗性昏迷、各种急性感染及乳酸酸中毒等。另外在糖尿病治疗过程中出现的低血糖症也是最常见的急性并发症之一。糖尿病慢性并发症包括糖尿病眼病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病心脑血管病变、糖尿病足部及皮肤病变等。

II 型糖尿病是一类由于不能控制体内血糖水平而引起的代谢综合症。II 型糖尿病的主要特征是高血糖、胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺乏，通常与血脂障碍、高血压和肥胖症相关。II 型糖尿病是全球流行性疾病，目前全世界 6%的人口患有 II 型糖尿病，已成为全球第三位威胁人类健康的慢性非传染性疾病。II 型糖尿病病人体内可分泌产生胰岛素但数量相对不足，或产生的胰岛素由于组织敏感性降低或胰岛素抵抗而不能有效发挥作用，因而血液内葡萄糖聚集，水平升高。由于这类糖尿病患者能够分泌胰岛素，一般不需要用胰岛素治疗，仅用饮食调整或口服降糖药即可控制血糖。

2000 年，全球约有 1.71 亿糖尿病患者；预计，如不采取有效的治疗措施，在 2030 年，全球糖尿病患者将达到 3 亿 6 千万，其中超过 90%的糖尿病患者都属于 II 型糖尿病患者。中国糖尿病治疗费用每年高达 1734 亿元人民币，糖尿病所致的直接医疗开支已经占到中国医药总开支的 13%。预计 2028 年美国糖尿病病人数量达到五千万，每年增长速率为 5%。而我国糖尿病患者高达 9250 万，预计 2028 年中国糖尿病病人数量达到 1 亿，每年增长速率为 4%。作为一种复杂性疾病，II 型糖尿病患者异质性强，且东方人与西方人相比具有更高的 II 型糖尿病易感性，个性化治疗需求高。

目前 II 型糖尿病的治疗药物主要包括胰岛素、磺酰脲类、二甲双胍类、噻唑烷二酮类、PPAR α / γ 双重激动剂、DPP IV 抑制剂以及 GLP-1 类似物。虽然现有药物能控制血糖水平，减少并发症的发生几率，但大多数具有比较严重的副作用，例如胃肠道毒性、体重增加、水肿、低血糖等，不能从根本上控制、治愈 II 型糖尿病。由于传统的糖尿病治疗药物效果有限且耐受性不佳，同时还有明显的副作用，因此，从人类健康和经济利益的角度来考虑，研究开发安全、高效的糖尿病治疗药物具有重要的研究意义。

DPP IV 抑制剂能够显著降低体内的血糖浓度、增加葡萄糖耐受、促进胰岛素分泌、降低胰高血糖素水平、延缓胰岛素抵抗、提高 II 型糖尿病病人血糖增加时胰岛素的应答水平。DPP IV 抑制剂与现有的口服糖尿病药物相比较，具有如下特点：(1) DPP IV 抑制剂无需注射，通过口服给药方式持续降低糖基化血红蛋白水平；(2) DPP IV 抑制剂长期应用具有良好的耐药性；(3) 可以增强胰岛素分泌并提高胰高血糖素的释放；(4) 改善胰岛素敏感性，同时增加胰岛 β 细胞功能；(5) 低血糖发生率较低，不会引起体重增加，不会出现恶心呕吐及胃肠道功能不良；(6) DPP IV 抑制剂与其它 II 型糖尿病药物联合使用具有协同作用。

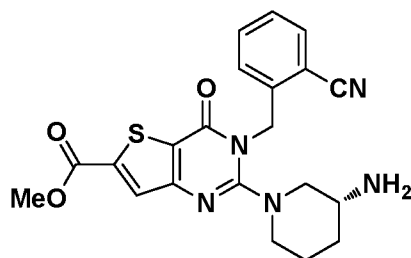
(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸(式 I)为新型 DPP IV 抑制剂，具有较强的体内降糖活性。但是，现有的各晶型的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸的综合性能尚难以令人满意。

因此，本领域迫切需要开发一种高效、低毒、长效的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸的新的晶型，以获得具有更优性能的药物活性成分。

发明内容

本发明的目的在于提供一种高效、低毒、长效的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型。

本发明的第一方面，提供了一种式 I 所示(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型，所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰： $8.87 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $14.18 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $20.67 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $25.18 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $28.61 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 。



I

在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 8.87 Å、14.18 Å、20.67 Å、25.18 Å、28.61 Å。

在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 7.25±0.2 Å、8.09±0.2 Å、8.87±0.2 Å、14.18±0.2 Å、16.65±0.2 Å、20.67±0.2 Å、21.95±0.2 Å、25.18±0.2 Å、28.61±0.2 Å。

在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 7.25 Å、8.09 Å、8.87 Å、14.18 Å、16.65 Å、20.67 Å、21.95 Å、25.18 Å、28.61 Å。

10 在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 7.25±0.2 Å、8.09±0.2 Å、8.87±0.2 Å、14.18±0.2 Å、16.65±0.2 Å、19.03±0.2 Å、20.01±0.2 Å、20.67±0.2 Å、21.95±0.2 Å、24.53±0.2 Å、25.18±0.2 Å、27.47±0.2 Å、28.61±0.2 Å。

15 在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 7.25 Å、8.09 Å、8.87 Å、14.18 Å、16.65 Å、19.03 Å、20.01 Å、20.67 Å、21.95 Å、24.53 Å、25.18 Å、27.47 Å、28.61 Å。

20 在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 5.42±0.2 Å、7.25±0.2 Å、8.09±0.2 Å、8.87±0.2 Å、14.18±0.2 Å、15.59±0.2 Å、16.65±0.2 Å、17.84±0.2 Å、19.03±0.2 Å、20.01±0.2 Å、20.67±0.2 Å、21.72±0.2 Å、21.95±0.2 Å、22.49±0.2 Å、24.53±0.2 Å、25.18±0.2 Å、25.56±0.2 Å、27.47±0.2 Å、28.61±0.2 Å、33.09±0.2 Å、34.25±0.2 Å、37.86±0.2 Å。

25 在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 5.42 Å、7.25 Å、8.09 Å、8.87 Å、14.18 Å、15.59 Å、16.65 Å、17.84 Å、19.03 Å、20.01 Å、20.67 Å、21.72 Å、21.95 Å、22.49 Å、24.53 Å、25.18 Å、25.56 Å、27.47 Å、28.61 Å、33.09 Å、34.25 Å、37.86 Å。

在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 2 所示的 XRD 图。

在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱的用晶面距 d 表示的特征吸收峰存在 ± 0.5 的偏差,较佳地存在 ± 0.3 的偏差,更佳地存在 ± 0.1 的偏差。

在另一优选例中,所述 A 晶型具有选自下组的一个或多个特征:

1) 所述 A 晶型的 TG 图在 $261 \pm 2^\circ\text{C}$ 存在特征吸收峰;

5 在另一优选例中,所述 A 晶型的 TG 图在 262.1°C 存在特征吸收峰。

2) 所述 A 晶型的 TG 图在 $323 \pm 5^\circ\text{C}$ 存在特征吸收峰;

在另一优选例中,所述 A 晶型的 TG 图在 324°C 存在特征吸收峰。

3) 所述 A 晶型在 400°C 的热失重为 77-78wt%;

在另一优选例中,所述 A 晶型在 400°C 的热失重为 77.65wt%。

10 在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 3 所示的 TG 图。

4) 所述 A 晶型的 DSC 图在 $135 \pm 5^\circ\text{C}$ 存在特征吸收峰;

在另一优选例中,所述 A 晶型的 DSC 图在 135.67°C 存在特征吸收峰。

在另一优选例中,所述 A 晶型的吸热转变温度的起始值为 $131 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

在另一优选例中,所述 A 晶型的吸热转变温度的起始值为 131.84°C 。

15 在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 4 所示的 DSC 图。

5) 所述 A 晶型的吸湿性小于 1%。

在另一优选例中,当相对湿度 RH 小于 50% 时,所述 A 晶型的吸湿性小于 0.3%。

在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 5 所示的 DVS 图。

20 在另一优选例中,所述 A 晶型的 IR 图包括用波长 λ 表示的以下特征吸收峰:

$3368 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2940 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2848 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2222 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1729 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1672 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1564 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1529 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1470 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1454 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1387 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1298 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1203 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1105 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1075 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $921 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $781 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $709 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

25 在另一优选例中,所述 A 晶型的 IR 图包括用波长 λ 表示的以下特征吸收峰:

3368、2940、2848、2222、1729、1672、1564、1529、1470、1454、1387、1298、1203、1105、1075、921、781、709 cm^{-1} 。

在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 6 所示的 IR 图。

在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 7 所示的 Raman 图。

30

本发明的第二方面,提供了一种晶体组合物,所述晶体组合物包含本发明第一

方面所述的 A 晶型晶体或由本发明第一方面所述的 A 晶型晶体制成。

在另一优选例中，以所述晶体组合物的总重量计，A 晶型晶体的重量百分含量为 60-99.999%，较佳地为 80-99.999%，更佳地为 90-99.999%。

5 在另一优选例中，所述晶体组合物还包括：非 A 晶型的 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩 [3,2-d] 嘧啶-6-羧酸晶体、无定形 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩 [3,2-d] 嘧啶-6-羧酸。

10 本发明的第三方面，提供了一种本发明第一方面所述的 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩 [3,2-d] 嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型的制备方法，所述方法包括如下步骤：

1) 提供第一溶液，所述第一溶液含有第一溶剂和溶于所述第一溶剂中的 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩 [3,2-d] 嘧啶-6-羧酸，其中，

15 所述第一溶剂为良溶剂，选自下组：醇类、酮类、酯类、氯代烷烃、或其组合；

在另一优选例中，所述醇类为 C1-C10 的醇，较佳地为 C1-C8 的醇，更佳地为 C1-C5 的醇。

在另一优选例中，所述醇类选自下组：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、新戊醇、或其组合。

20 在另一优选例中，所述酮类为 C2-C8 的酮，较佳地为 C3-C5 的酮。

在另一优选例中，所述酮类选自下组：丙酮、异丁醇丁酮、或其组合。

在另一优选例中，所述酯类为 C1-C10 的酯，较佳地为 C1-C7 的酯，更佳地为 C1-C5 的酯。

25 在另一优选例中，所述酯类选自下组：甲酸甲酯、乙酸乙酯、甲酸异丁酯、或其组合。

在另一优选例中，所述氯代烷烃为二氯甲烷、三氯甲烷、或其组合，优选为二氯甲烷。

在另一优选例中，所述 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩 [3,2-d] 嘧啶-6-羧酸为无定形化合物。

30 2) 添加第二溶剂至所述第一溶液中，析晶得到本发明第一方面所述的 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩 [3,2-d] 嘧啶

-6-羧酸晶体的 A 晶型，其中，

所述第二溶剂为不良溶剂，选自下组：水、醚类、烷烃类、四氢呋喃、1,4-二氧六环、或其组合。

5 在另一优选例中，所述醚类为 C1-C10 的醚，较佳地为 C1-C8 的醚，更佳地为 C1-C6 的醚。

在另一优选例中，所述醚类选自下组：石油醚、叔丁基甲基醚、乙醚、异丙醚、二乙醚、或其组合。

在另一优选例中，所述烷烃类为 C2-C15 的烷烃，较佳地为 C3-C10 的烷烃，更佳地为 C4-C8 的烷烃。

10 在另一优选例中，所述烷烃类选自下组：正戊烷、正己烷、正庚烷、或其组合。
在另一优选例中，在步骤 2) 之后还包括如下步骤：

3) 过滤和/或干燥步骤 2) 所得固体，制得本发明第一方面所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型。

15 在另一优选例中，所述干燥的温度为 10-70℃，较佳地为 20-80℃，更佳地为 25-40℃。

在另一优选例中，所述干燥的压力为 0-20KPa，较佳地为 0-10Kpa，更佳地为 5-10KPa。

20 在另一优选例中，所述干燥的时间为 5-150 小时，较佳地为 30-100 小时，更佳地为 60-80 小时。

在另一优选例中，所述方法的产率为 50%-99%，较佳地为 75%-99%，更佳地为 85%-99%。

25 在另一优选例中，在所述第一溶液中，溶质(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸的浓度为 0.1g/L-饱和浓度。

在另一优选例中，在所述第一溶液中，溶质(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸的浓度为 0.1 g/L-100g/L，较佳地为 1 g/L-870 g/L，更佳地为 10 g/L-70 g/L，最佳地为 10 g/L-50 g/L。

30 在另一优选例中，在所述第一溶液中，溶质(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸的浓度为非饱和

浓度。

在另一优选例中，所述析晶在 0-50℃ 下进行。

在另一优选例中，所述析晶在 0-40℃ 下进行，较佳地为 20-30℃ 下进行；优选为室温。

5 在另一优选例中，所述析晶在搅拌下进行。

本发明的第四方面，提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明第一方面所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型以及药学上可接受的赋形剂。

10 在另一优选例中，所述赋形剂选自下组：填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、或其组合。

在另一优选例中，所述填充剂选自下组：淀粉、乳糖、微晶纤维素、糊精、甘露醇、氧化镁、硫酸钙、或其组合。

15 在另一优选例中，所述崩解剂选自下组：羧甲基纤维素及其盐、交联羧甲基纤维素及其盐、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、或其组合。

在另一优选例中，所述粘合剂选自下组：聚维酮、羟丙基甲基纤维素、淀粉浆、或其组合。

在另一优选例中，所述润滑剂选自下组：硬脂酸镁、硬脂酸钙、或其组合。

20 本发明的第五方面，提供了一种本发明第一方面所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型或本发明第二方面所述的晶体组合物或本发明第四方面所述的药物组合物的用途，用于制备预防或治疗 II 型糖尿病和/或 II 型糖尿病的并发症的药物。

25 在另一优选例中，所述 II 型糖尿病的并发症选自下组：冠状动脉性疾病、中风、高血压、肾病、周围血管性疾病、神经性疾病、视网膜病。

30 本发明的第六方面，提供了一种治疗或预防 II 型糖尿病和/或 II 型糖尿病的并发症的方法，向患者给予治疗有效量的本发明第一方面所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型或本发明第二方面所述的晶体组合物或本发明第四方面所述的药物组合物。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

5

附图说明

图 1 是本发明实施例 1 晶体的 A 晶型的偏光照片。

图 2 是本发明实施例 1 晶体的 A 晶型的 XRD 图。

图 3 是本发明实施例 1 晶体的 A 晶型的 TG 图。

10 图 4 是本发明实施例 1 晶体的 A 晶型的差示扫描量热分析(DSC)图。

图 5 是本发明实施例 1 晶体的 A 晶型的吸湿性分析(DVS)图。

图 6 是本发明实施例 1 晶体的 A 晶型的红外光谱(IR)图。

图 7 是本发明实施例 1 晶体的 A 晶型的拉曼光谱(Raman)图。

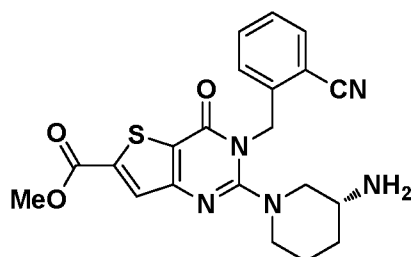
15 具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，意外地制备了一种具有更优药学性能的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型。基于上述发现，发明人完成了本发明。

20 无定形粉末

(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸(式 I)为新型 DPP IV 抑制剂，具有较强的体内降糖活性。该化合物是 DPP IV 的选择性、可逆竞争型抑制剂，抑制活性达纳摩尔级，体外 DPP IV 抑制活性和选择性优于上市药物西他列汀和维格列汀；在动物体内，该化合物
25 能有效抑制正常小鼠和大鼠血浆中 DPP IV 活性，其 DPP IV 抑制活性优于上市药物阿格列汀；能剂量依赖性地提高正常 ICR 小鼠的口服糖耐量，起效剂量仅为 0.1 mg/kg，效果优于阿格列汀；该化合物慢性给药 ob/ob 小鼠，能有效地降低 ob/ob 小鼠的空腹血糖，优于阳性对照药阿格列汀；该化合物慢性给药降低基因缺陷型 db/db 小鼠的空腹血糖，与阳性对照药阿格列汀相当。药代动力学和安全性研究
30 结果表明，该化合物在大鼠的和犬的药代动力学性质以及安全性良好。其中该化合物在大鼠和犬种的半衰期和 AUC_{0-t} 优于上市药物阿格列汀。安全性实验表明该

化合物安全性良好，其中 ICR 小鼠急性毒性实验表明，300 mg/kg 给药组未见动物死亡；比格犬急性毒性实验表明，1 g/kg 给药组未见动物死亡；大鼠亚急性毒性实验表明，大鼠经口给予 150 mg/kg 组无明显的毒性反应。综合体外药效学评价、体内药理学评价、药代动力学研究、以及安全性评价等研究结果，该化合物体内降糖作用优于目前临床使用的 DPP-4 抑制剂，因此，该化合物有望开发成为新的 II 型糖尿病治疗药物。



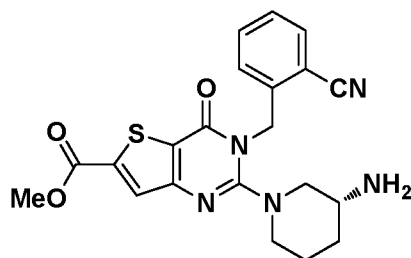
I

药物多晶型 (Drug Polymorphism) 是指药物存在两种或两种以上的不同晶型物质状态。对于固体化学药物，由于其分子的排列形式以及对称规律不同，同一种药物可以形成多种不同的晶型固体物质状态，这种同一物质的不同晶型固体状态通常被称之为“多晶型现象”。多晶型现象在固体药物中普遍存在，多晶型是影响固体药物质量和疗效的重要因素之一。

采用专利申请号 CN201210262331.3 中所述制备方法制得无定形 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸粉末。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.76 (s, 1H), 7.610 (d, 1H), 7.493 (t, 1H), 7.320 (t, 1H), 7.180 (d, 1H), 5.500 (quartet, 2H), 3.895 (s, 3H), 3.680 (d, 2H), 3.355 (m, 1H), 3.010 (m, 2H), 2.150 (m, 1H), 1.894 (m, 2H), 1.644 (m, 1H); LC-MS m/z 424.1 [M+H]⁺。

20 A 晶型

本发明提供了一种式 I 所示 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型，所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰：8.87 ± 0.2 Å、14.18 ± 0.2 Å、20.67 ± 0.2 Å、25.18 ± 0.2 Å、28.61 ± 0.2 Å。



I

在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 8.87 Å、14.18 Å、20.67 Å、25.18 Å、28.61 Å。

典型地,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰:

- 5 7.25 ± 0.2 Å、8.09 ± 0.2 Å、8.87 ± 0.2 Å、14.18 ± 0.2 Å、16.65 ± 0.2 Å、20.67 ± 0.2 Å、21.95 ± 0.2 Å、25.18 ± 0.2 Å、28.61 ± 0.2 Å。

在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 7.25 Å、8.09 Å、8.87 Å、14.18 Å、16.65 Å、20.67 Å、21.95 Å、25.18 Å、28.61 Å。

- 10 在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 7.25 ± 0.2 Å、8.09 ± 0.2 Å、8.87 ± 0.2 Å、14.18 ± 0.2 Å、16.65 ± 0.2 Å、19.03 ± 0.2 Å、20.01 ± 0.2 Å、20.67 ± 0.2 Å、21.95 ± 0.2 Å、24.53 ± 0.2 Å、25.18 ± 0.2 Å、27.47 ± 0.2 Å、28.61 ± 0.2 Å。

- 15 在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 7.25 Å、8.09 Å、8.87 Å、14.18 Å、16.65 Å、19.03 Å、20.01 Å、20.67 Å、21.95 Å、24.53 Å、25.18 Å、27.47 Å、28.61 Å。

- 20 在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 5.42 ± 0.2 Å、7.25 ± 0.2 Å、8.09 ± 0.2 Å、8.87 ± 0.2 Å、14.18 ± 0.2 Å、15.59 ± 0.2 Å、16.65 ± 0.2 Å、17.84 ± 0.2 Å、19.03 ± 0.2 Å、20.01 ± 0.2 Å、20.67 ± 0.2 Å、21.72 ± 0.2 Å、21.95 ± 0.2 Å、22.49 ± 0.2 Å、24.53 ± 0.2 Å、25.18 ± 0.2 Å、25.56 ± 0.2 Å、27.47 ± 0.2 Å、28.61 ± 0.2 Å、33.09 ± 0.2 Å、34.25 ± 0.2 Å、37.86 ± 0.2 Å。

- 25 在另一优选例中,所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: 5.42 Å、7.25 Å、8.09 Å、8.87 Å、14.18 Å、15.59 Å、16.65 Å、17.84 Å、19.03 Å、20.01 Å、20.67 Å、21.72 Å、21.95 Å、22.49 Å、24.53 Å、25.18 Å、25.56 Å、27.47 Å、28.61 Å、33.09 Å、34.25 Å、37.86 Å。

在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 2 所示的 XRD 图。

在本发明中,所述 A 晶型的 XRD 图谱的用晶面距 d 表示的特征吸收峰存在 ± 0.5 的偏差,较佳地存在 ± 0.3 的偏差,更佳地存在 ± 0.1 的偏差。

具体地,所述 A 晶型具有选自下组的一个或多个特征:

1) 所述 A 晶型的 TG 图在 $261 \pm 2^\circ\text{C}$ 存在特征吸收峰;

5 在另一优选例中,所述 A 晶型的 TG 图在 262.1°C 存在特征吸收峰。

2) 所述 A 晶型的 TG 图在 $323 \pm 5^\circ\text{C}$ 存在特征吸收峰;

在另一优选例中,所述 A 晶型的 TG 图在 324°C 存在特征吸收峰。

3) 所述 A 晶型在 400°C 的热失重为 77-78wt%;

在另一优选例中,所述 A 晶型在 400°C 的热失重为 77.65wt%。

10 在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 3 所示的 TG 图。

4) 所述 A 晶型的 DSC 图在 $135 \pm 5^\circ\text{C}$ 存在特征吸收峰;

在另一优选例中,所述 A 晶型的 DSC 图在 135.67°C 存在特征吸收峰。

在另一优选例中,所述 A 晶型的吸热转变温度的起始值为 $131 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

在另一优选例中,所述 A 晶型的吸热转变温度的起始值为 131.84°C 。

15 在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 4 所示的 DSC 图。

5) 所述 A 晶型的吸湿性小于 1%。

在另一优选例中,当相对湿度 RH 小于 50% 时,所述 A 晶型的吸湿性小于 0.3 %。

在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 5 所示的 DVS 图。

20 在另一优选例中,所述 A 晶型的 IR 图包括用波长 λ 表示的以下特征吸收峰:

$3368 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2940 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2848 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2222 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1729 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1672 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1564 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1529 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1470 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1454 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1387 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1298 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1203 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1105 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1075 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $921 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $781 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $709 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 。

25 在另一优选例中,所述 A 晶型的 IR 图包括用波长 λ 表示的以下特征吸收峰:

3368、2940、2848、2222、1729、1672、1564、1529、1470、1454、1387、1298、1203、1105、1075、921、781、709 cm^{-1} 。

在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 6 所示的 IR 图。

在另一优选例中,所述 A 晶型具有基本如图 7 所示的 Raman 图。

30

与无定形(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢

噻吩[3, 2-d]嘧啶-6-羧酸粉末相比, 本发明 A 晶型化合物在预防或治疗 II 型糖尿病方面具有更优的口服降糖活性, 且 A 晶型能够提高化合物的溶解性, 增强口服吸收能力, 提高生物利用度, 在预防或治疗 II 型糖尿病方面效果更佳。

5 晶体组合物

在本发明中, 所述晶体组合物包含所述的 A 晶型晶体或由所述的 A 晶型晶体制成。

在另一优选例中, 以所述晶体组合物的总重量计, A 晶型晶体的重量百分含量为 60-99.999%, 较佳地为 80-99.999%, 更佳地为 90-99.999%。

10 在另一优选例中, 所述晶体组合物还包括: 非 A 晶型的 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3, 4-二氢噻吩[3, 2-d]嘧啶-6-羧酸晶体、无定形 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3, 4-二氢噻吩[3, 2-d]嘧啶-6-羧酸。

15 A 晶型的制备方法

在本发明中, 提供了一种所述的 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3, 4-二氢噻吩[3, 2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型的制备方法, 所述方法包括如下步骤:

1) 提供第一溶液, 所述第一溶液含有第一溶剂和溶于所述第一溶剂中的 (R)-
20 甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3, 4-二氢噻吩[3, 2-d]嘧啶-6-羧酸, 其中,

所述第一溶剂为良溶剂, 选自下组: 醇类、酮类、酯类、氯代烷烃、或其组合;
在本发明中, 所述醇类、酮类、酯类没有特别限制, 可选用本领域常规的材料, 或用常规的方法制备, 或从市场购买得到。

25 典型地, 所述醇类为 C1-C10 的醇, 较佳地为 C1-C8 的醇, 更佳地为 C1-C5 的醇。

代表性地, 所述醇类包括(但并不限于): 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、新戊醇、或其组合。

典型地, 所述酮类为 C2-C8 的酮, 较佳地为 C3-C5 的酮。

30 代表性地, 所述酮类包括(但并不限于): 丙酮、异丁醇丁酮、或其组合。

典型地, 所述酯类为 C1-C10 的酯, 较佳地为 C1-C7 的酯, 更佳地为 C1-C5 的

酯。

代表性地，所述酯类包括（但并不限于）：甲酸甲酯、乙酸乙酯、甲酸异丁酯、或其组合。

5 代表性地，所述氯代烷烃包括（但并不限于）：二氯甲烷、三氯甲烷、或其组合，优选为二氯甲烷。

在另一优选例中，所述(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸为无定形化合物。

2) 添加第二溶剂至所述第一溶液中，析晶得到所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A
10 晶型，其中，

所述第二溶剂为不良溶剂，选自下组：水、醚类、烷烃类、四氢呋喃、1,4-二氧六环、或其组合。

典型地，所述醚类为 C1-C10 的醚，较佳地为 C1-C8 的醚，更佳地为 C1-C6 的醚。

15 代表性地，所述醚类包括（但并不限于）：石油醚、叔丁基甲基醚、乙醚、异丙醚、二乙醚、或其组合。

典型地，所述烷烃类为 C2-C15 的烷烃，较佳地为 C3-C10 的烷烃，更佳地为 C4-C8 的烷烃。

代表性地，所述烷烃类包括（但并不限于）：正戊烷、正己烷、正庚烷、或其
20 组合。

在另一优选例中，在步骤 2) 之后还包括如下步骤：

3) 过滤和/或干燥步骤 2) 所得固体，制得所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型。

在本发明中，所述干燥条件（如温度、压力、时间等）均没有特别限制。

25 在另一优选例中，所述干燥的温度为 10-70℃，较佳地为 20-80℃，更佳地为 25-40℃。

在另一优选例中，所述干燥的压力为 0-20KPa，较佳地为 0-10Kpa，更佳地为 5-10KPa。

30 在另一优选例中，所述干燥的时间为 5-150 小时，较佳地为 30-100 小时，更佳地为 60-80 小时。

在另一优选例中，所述方法的产率为 50%-99%，较佳地为 75%-99%，更佳地为

85%-99%。

在本发明中，在所述第一溶液中，溶质(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸的浓度为0.1g/L-饱和浓度。

- 5 在另一优选例中，在所述第一溶液中，溶质(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸的浓度为0.1g/L-100g/L，较佳地为1g/L-870g/L，更佳地为10g/L-70g/L，最佳地为10g/L-50g/L。

- 10 在另一优选例中，在所述第一溶液中，溶质(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸的浓度为非饱和浓度。

典型地，所述析晶在0-50℃下进行。

在另一优选例中，所述析晶在0-40℃下进行，较佳地为20-30℃下进行；优选为室温。

- 15 在另一优选例中，所述析晶时间没有特别限制，优选地为0.05-72小时（或更长），较佳地为0.1-48小时，更佳地为1-24小时，最佳地为2-12小时。

在另一优选例中，所述析晶在搅拌下进行。

药物组合物和应用

- 20 本发明提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的A晶型以及药学上可接受的赋形剂。

应理解，在本发明中，所述赋形剂没有特别限制，可以选用本领域常规材料，或用常规方法制得，或从市场购买得到。

- 25 代表性地，所述赋形剂包括（但并不限于）：填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、或其组合。

代表性地，所述填充剂包括（但并不限于）：淀粉、乳糖、微晶纤维素、糊精、甘露醇、氧化镁、硫酸钙、或其组合。

- 30 代表性地，所述崩解剂包括（但并不限于）：羧甲基纤维素及其盐、交联羧甲基纤维素及其盐、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、或其组合。

代表性地，所述粘合剂包括（但并不限于）：聚维酮、羟丙基甲基纤维素、淀

粉浆、或其组合。

代表性地，所述润滑剂包括（但并不限于）：硬脂酸镁、硬脂酸钙、或其组合。

5 本发明中还提供了一种所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的A晶型或所述的晶体组合物或所述的药物组合物的用途，用于制备预防或治疗II型糖尿病和/或II型糖尿病的并发症的药物。

代表性地，所述II型糖尿病的并发症包括（但并不限于）：冠状动脉性疾病、
10 中风、高血压、肾病、周围血管性疾病、神经性疾病、视网膜病。

本发明中还提供了一种治疗或预防II型糖尿病和/或II型糖尿病的并发症的方法，向患者给予治疗有效量的所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的A晶型或所述的晶体
15 组合物或所述的药物组合物。

本发明的A晶型或其药物组合物的给药量随患者的年龄，性别，种族，病情等的不同而不同。

本发明化合物可以单独给药，也可以与其他的药物或活性成分一起或联合给
20 药。

在本发明中，本发明的A晶型或药物组合物的施用方式没有特别限制。可以选用与常规(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸相同或相近的给药方式，其中包括（但并不限于）：口服、经皮、静脉内、肌内、局部给药等。

25 与现有技术相比，本发明具有以下主要优点：
(1) 使用本发明方法制备的A晶型具有更高的纯度；
(2) 本发明A晶型具有更优的稳定性，尤其是热稳定性；
(3) 本发明A晶型具有更低的吸湿性，当相对湿度RH小于50%时，所述A
30 晶型的吸湿性小于0.3%；

(4) 本发明A晶型在常规条件下不易降解；

(5) 本发明 A 晶型的制备方法操作简单，容易控制，重现性好，适合工业化生产。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用来限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

通用测试方法和测试参数

在本发明中，对所述晶体进行如下一系列通用测试。

粉末 X 射线衍射分析 (X-ray Diffraction, XRD) 是利用晶体形成的 X 射线衍射，对物质进行内部原子在空间分布状况的结构分析方法。将具有一定波长的 X 射线照射到结晶性物质上时，X 射线因在结晶内遇到规则排列的原子或离子而发生散射，散射的 X 射线在某些方向上相位得到加强，从而显示与结晶结构相对应的特有的衍射现象。

在本发明中，XRD 的测试参数如下：仪器型号：Bruker D8advance；靶：Cu-K_α (40 kV, 40 mA)；样品到检测器距离：30 cm；扫描范围：3°~40° (2 theta 值)；扫描步径：0.1 s。

热重分析法 (Thermo Gravimetric Analysis, TGA) 是在程序控温条件下，测定物质的质量随温度变化的一种分析技术。热重分析法可获得样品热变化产生的热量，适用于检查晶型物质中的结晶溶剂或结晶水分子的丧失或样品升华、分解的过程和量值，也可有效区分物质是否含有结晶溶剂或结晶水成分。

在本发明中，TGA 的测试参数如下：仪器型号：Netzsch TG 209F3；坩锅：氧化铝坩锅；温度范围：30~400°C；扫描速率：10 K/min；吹扫气：25 mL/min；保护气：15 mL/min。

差示扫描量热法 (Differential Scanning Calorimeter, DSC) 是采用程序控制升温或降温，测量样品与惰性参比物 (常用 α -Al₂O₃) 之间的热量差随温度变化的技术。DSC 检测适用于分析样品的熔融分解状态、混晶物质状态、转晶物质

状态等。

在本发明中，DSC 的测试参数如下： 仪器型号：Perkin Elmer DSC 8500；坩锅：铝坩锅；在氮气吹扫下以 10°C/min 的升温速率，从 50°C 扫描到 280°C。

拉曼光谱 (Raman Spectroscopy, RM) 是以拉曼效应为基础研究分子震动的一种方法，与红外吸收光谱相反，拉曼光谱是研究分子和光相互作用发生散射光的频率。一般红外吸收不明显的非极性基团拉曼光谱吸收很明显。

在本发明中，RM 的测试参数如下： 仪器型号：Thermo DXR Raman Microscope 共聚焦显微拉曼光谱仪；激光波长：532 nm；曝光时间：1.0 sec；曝光次数：10。

红外光谱 (Infra-red Spectrometry, IR) 是最早用于晶型物质识别与鉴定的分析方法。由于不同晶型分子共价键的电环境不一样，共价键强度也可能会有变化，共价键强度的改变必然会导致不同晶型的 IR 光谱的不同。

在本发明中，IR 的测试参数如下： 仪器型号：Nicolet 6700 型傅里叶变换红外光谱仪；单点 ATR 方法，分辨率 4.0cm⁻¹。

动态蒸汽吸收 (DVS) 测试/吸水性测试是通过快速测量设定了相对湿度 (RH) 的流动载气所引起的样品水分的增加和流失，样品置于自悬挂状态下的高灵敏度，高稳定性的数字微量天平上，然后，通过测量材料质量的增加/减少来检测水蒸气的吸附/解吸附，从而确定样品的吸湿性。

在本发明中，DVS 的测试参数如下： 仪器型号：SMS DVS Intrinsic；无水合物：0~95%-0% RH；温度：25 °C；水合物：40~95%-0% RH，温度：25 °C。

实施例 1

制备 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩 [3,2-d] 嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型 (No. 1)

将 200 mg 的 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩 [3,2-d] 嘧啶-6-羧酸溶于 1 mL 乙醇中，加入 12 mL 石油醚，室温搅拌下析晶，至不再有固体析出，析晶时间约为 2 小时。过滤，将所得固体物料置于真空干燥箱中，于 25°C、5 KPa 条件下真空干燥 70 个小时，得到 (R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩 [3,2-d] 嘧啶-6-羧酸 A 晶体 110 mg。

结果

对实施例 1 所制得晶体的 A 晶型进行偏光、XRD、TGA、DSC、DVS、IR 和 Raman 等测试。

图 1 为实施例 1 晶体的 A 晶型的偏光照片,从图 1 中可以看出 A 晶型为粉末状晶体。

5 图 2 为实施例 1 晶体的 A 晶型的 XRD 图,从图 2 中可以看出 A 晶型在 5.42 Å、7.25 Å、8.09 Å、8.87 Å、14.18 Å、15.59 Å、16.65 Å、17.84 Å、19.03 Å、20.01 Å、20.67 Å、21.72 Å、21.95 Å、22.49 Å、24.53 Å、25.18 Å、25.56 Å、27.47 Å、28.61 Å、33.09 Å、34.25 Å、37.86 Å 处有吸收峰。

10 图 3 为实施例 1 晶体的 A 晶型的 TG 图,从图 3 中可以看出 A 晶型在 210-400 °C 有 77.65%的失重。

图 4 为实施例 1 晶体的 A 晶型的差示扫描量热分析(DSC)图,从图 4 中可以看出 A 晶型对应的 DSC 显示熔点为 131.84 °C。

15 图 5 为实施例 1 晶体的 A 晶型的吸湿性分析(DVS)图,从图 5 中可以看出 A 晶型略有引湿性,在常规储存湿度范围内,湿度变化幅度小,小于 2.0%。在 40%RH 含水分 0.26%,在 65%RH 吸收水分 0.42%,在 80%RH 吸收水分 0.57%。

图 6 为实施例 1 晶体的 A 晶型的红外光谱(IR)图,从图 6 中可以看出 A 晶型在 3368、2940、2848、2222、1729、1672、1564、1529、1470、1454、1387、1298、1203、1105、1075、921、781、709 cm^{-1} 处有特征吸收峰。

20 图 7 为实施例 1 晶体的 A 晶型的拉曼光谱(Raman)图,从图 7 中可以看出 A 晶型在 3375.5、3300.3、3081.8、3074.7、2961.9、2839.7、2224.1、1711.9、1676.6、1596.8、1554.5、1521.6、1474.6、1373.5、1267.8、1209.1、1157.4、1039.9、917.7、812.0、755.6、633.4 cm^{-1} 处有特征吸收峰。

实施例 2

25 制备(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型(No. 2)

将 200 mg 的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸溶于 1 mL 乙酸乙酯中,加入 8 mL 石油醚,室温搅拌下析晶,至不再有固体析出,过滤,将所得固体物料置于真空干燥箱中,于 30 °C、5 KPa 条件下真空干燥 70 个小时,得到(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸 A 晶体 100 mg。

所得产物的 XRD 结果基本同实施例 1。

实施例 3

5 制备(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型 (No. 3)

将 200 mg 的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸溶于 1 mL 乙酸乙酯中, 加入 10 mL 乙醚, 室温搅拌下析晶, 至不再有固体析出, 过滤, 将所得固体物料置于真空干燥箱中, 于 25℃、
10 5 KPa 条件下真空干燥 70 个小时, 得到(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸 A 晶体 80 mg。

所得产物的 XRD 结果基本同实施例 1。

15 实施例 4

制备(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型 (No. 4)

将 200 mg 的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸溶于 1 mL 乙醇中, 加入 10 mL 乙醚, 室温搅拌下析
20 晶, 至不再有固体析出, 过滤, 将所得固体物料置于真空干燥箱中, 于 25℃、5 KPa 条件下真空干燥 70 个小时, 得到(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸 A 晶体 60 mg。

所得产物的 XRD 结果基本同实施例 1。

25

实施例 5

制备(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型 (No. 5)

将 200 mg 的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸溶于 1 mL 丙酮中, 加入 10 mL 石油醚, 室温搅拌下
30 析晶, 至不再有固体析出, 过滤, 将所得固体物料置于真空干燥箱中, 于 25℃、

5 KPa 条件下真空干燥 70 个小时，得到(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸 A 晶体 80 mg。

所得产物的 XRD 结果基本同实施例 1。

5

实施例 6

制备(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型 (No. 6)

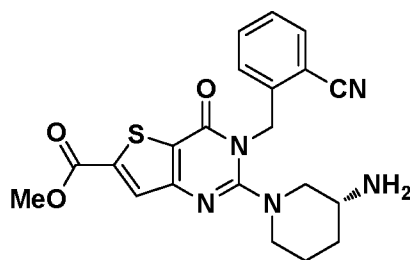
10 将 200 mg 的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸溶于 1 mL 二氯甲烷中，加入 8 mL 石油醚，室温搅拌下析晶，至不再有固体析出，过滤，将所得固体物料置于真空干燥箱中，于 25 °C、5 KPa 条件下真空干燥 70 个小时，得到(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸 A 晶体 100 mg。

15 所得产物的 XRD 结果基本同实施例 1。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附
20 权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种式 I 所示(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羧基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型, 其特征在于, 所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: $8.87 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $14.18 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $20.67 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $25.18 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $28.61 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 。



I

2. 如权利要求 1 所述的 A 晶型, 其特征在于, 所述 A 晶型的 XRD 图谱包括用晶面距 d 表示的以下特征吸收峰: $7.25 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $8.09 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $8.87 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $14.18 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $16.65 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $20.67 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $21.95 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $25.18 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $28.61 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 。

3. 如权利要求 1 所述的 A 晶型, 其特征在于, 所述 A 晶型具有选自下组的一个或多个特征:

- 1) 所述 A 晶型的 TG 图在 $261 \pm 2^\circ\text{C}$ 存在特征吸收峰;
- 2) 所述 A 晶型的 TG 图在 $323 \pm 5^\circ\text{C}$ 存在特征吸收峰;
- 3) 所述 A 晶型在 400°C 的热失重为 77-78wt%;
- 4) 所述 A 晶型的 DSC 图在 $135 \pm 5^\circ\text{C}$ 存在特征吸收峰;
- 5) 所述 A 晶型的吸湿性小于 1%。

4. 一种晶体组合物, 其特征在于, 所述晶体组合物包含权利要求 1 所述的 A 晶型晶体或由权利要求 1 所述的 A 晶型晶体制成。

5. 一种权利要求 1 所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羧基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型的制备方法, 其特征在于, 所述方法包括如下步骤:

1) 提供第一溶液, 所述第一溶液含有第一溶剂和溶于所述第一溶剂中的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羧基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸, 其中,

所述第一溶剂为良溶剂, 选自下组: 醇类、酮类、酯类、氯代烷烃、或其组合;

2) 添加第二溶剂至所述第一溶液中, 析晶得到权利要求 1 所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型, 其中,

5 所述第二溶剂为不良溶剂, 选自下组: 水、醚类、烷烃类、四氢呋喃、1,4-二氧六环、或其组合。

6. 如权利要求 5 所述的方法, 其特征在于, 在所述第一溶液中, 溶质(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸的浓度为 0.1g/L-饱和浓度。

7. 如权利要求 5 所述的方法, 其特征在于, 所述析晶在 0-50°C 下进行。

10 8. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物包含权利要求 1 所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型以及药学上可接受的赋形剂。

15 9. 一种权利要求 1 所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型或权利要求 4 所述的晶体组合物或权利要求 8 所述的药物组合物的用途, 其特征在于, 用于制备预防或治疗 II 型糖尿病和/或 II 型糖尿病的并发症的药物。

20 10. 一种治疗或预防 II 型糖尿病和/或 II 型糖尿病的并发症的方法, 其特征在于, 向患者给予治疗有效量的权利要求 1 所述的(R)-甲基-2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-氰基苄基)-4-羰基-3,4-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-6-羧酸晶体的 A 晶型或权利要求 4 所述的晶体组合物或权利要求 8 所述的药物组合物。

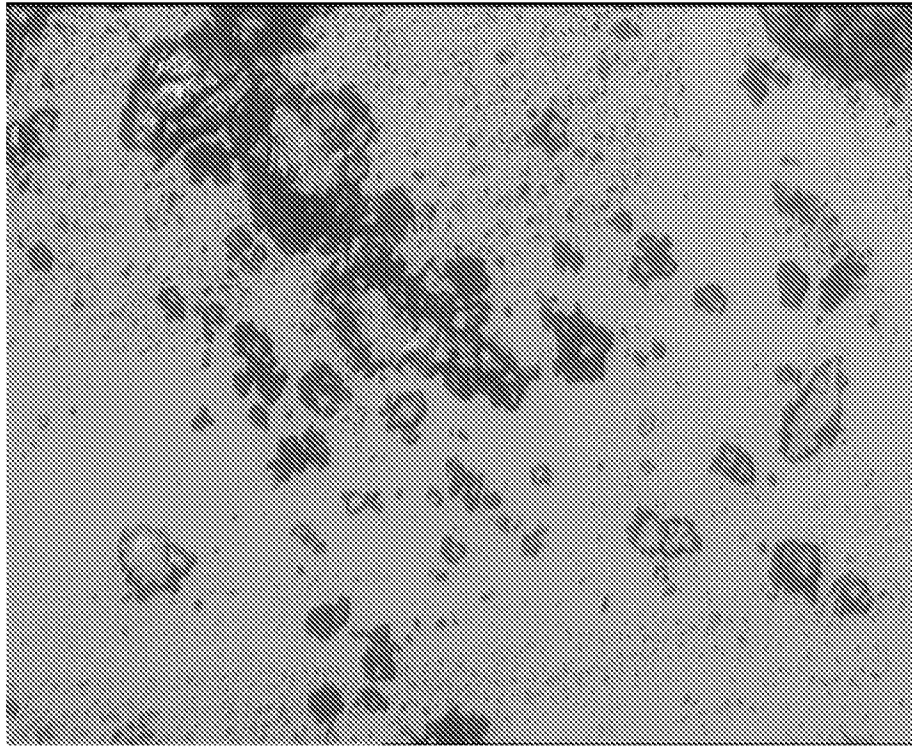
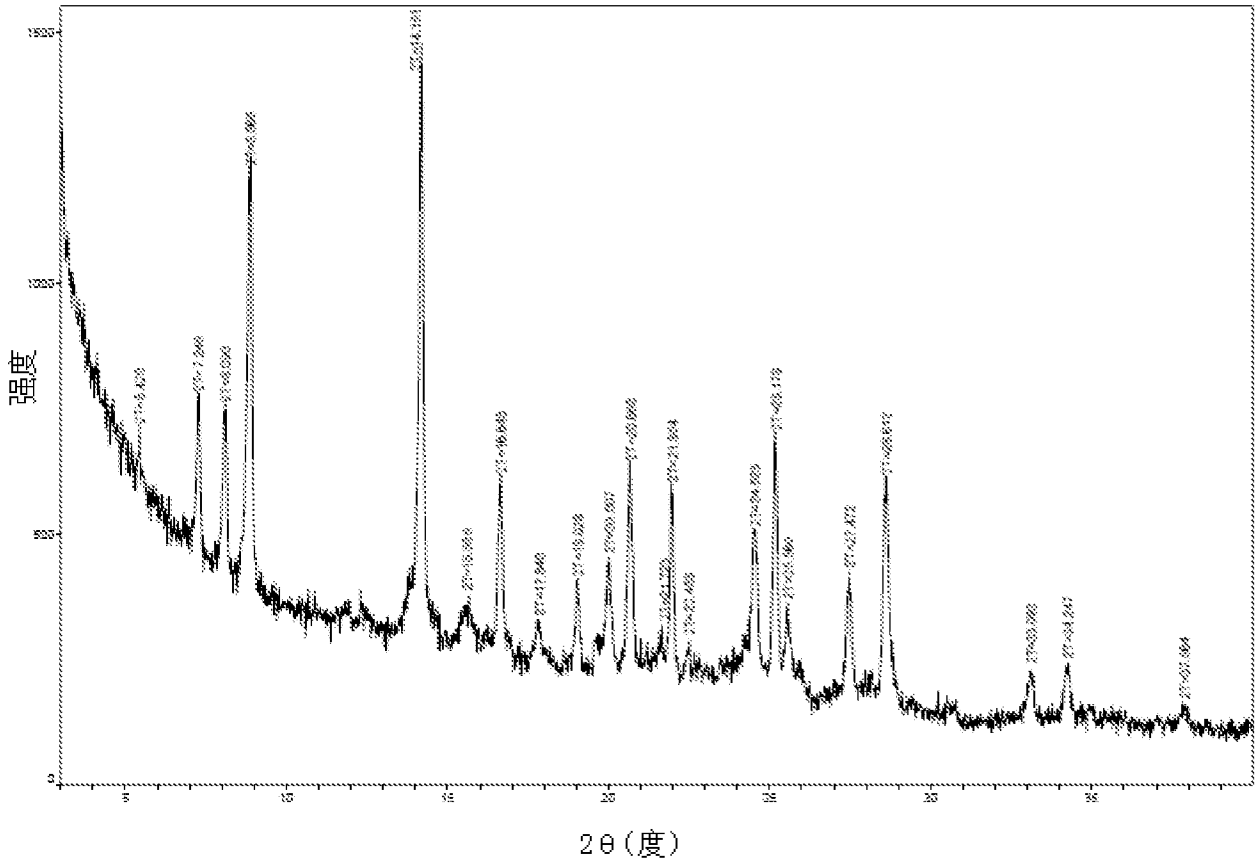


图 1



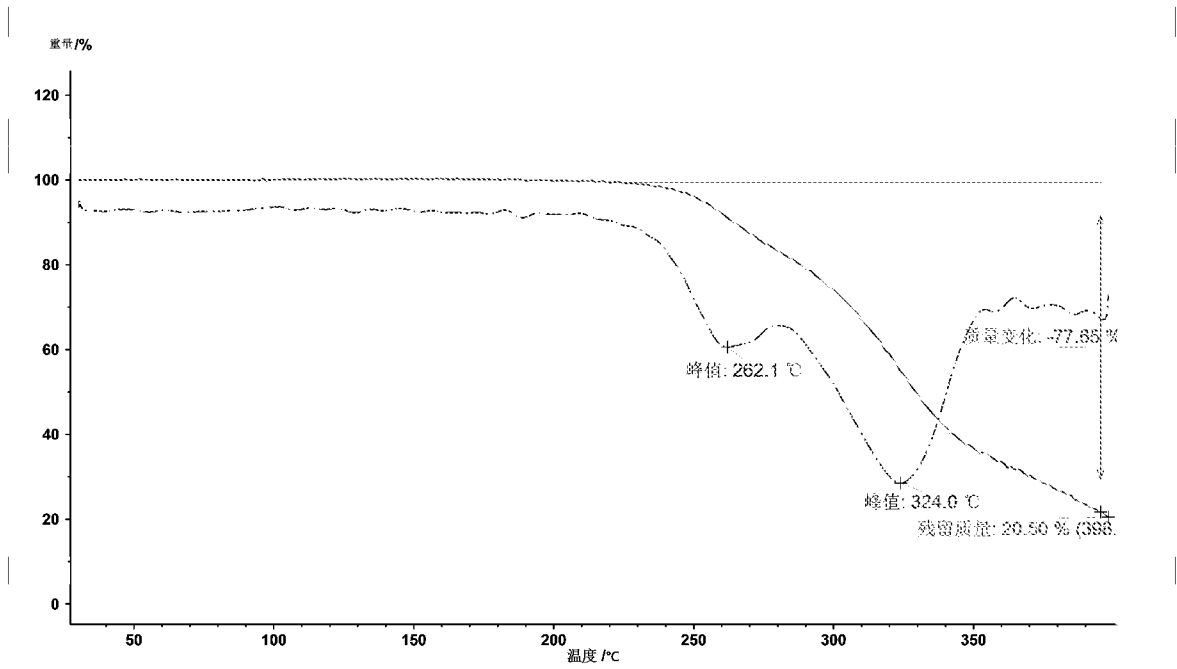


图 3

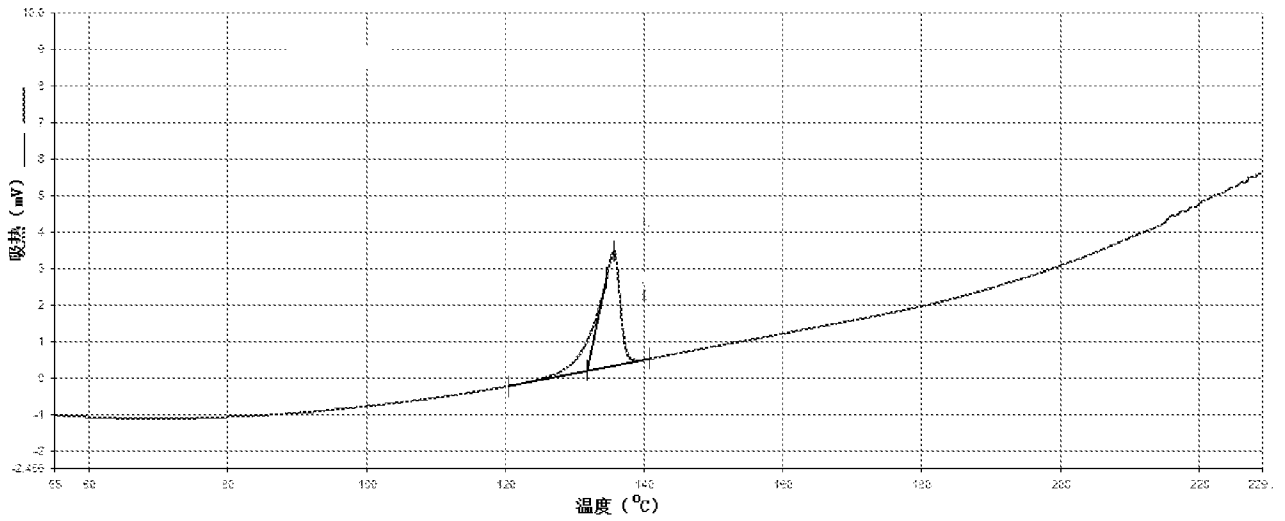


图 4

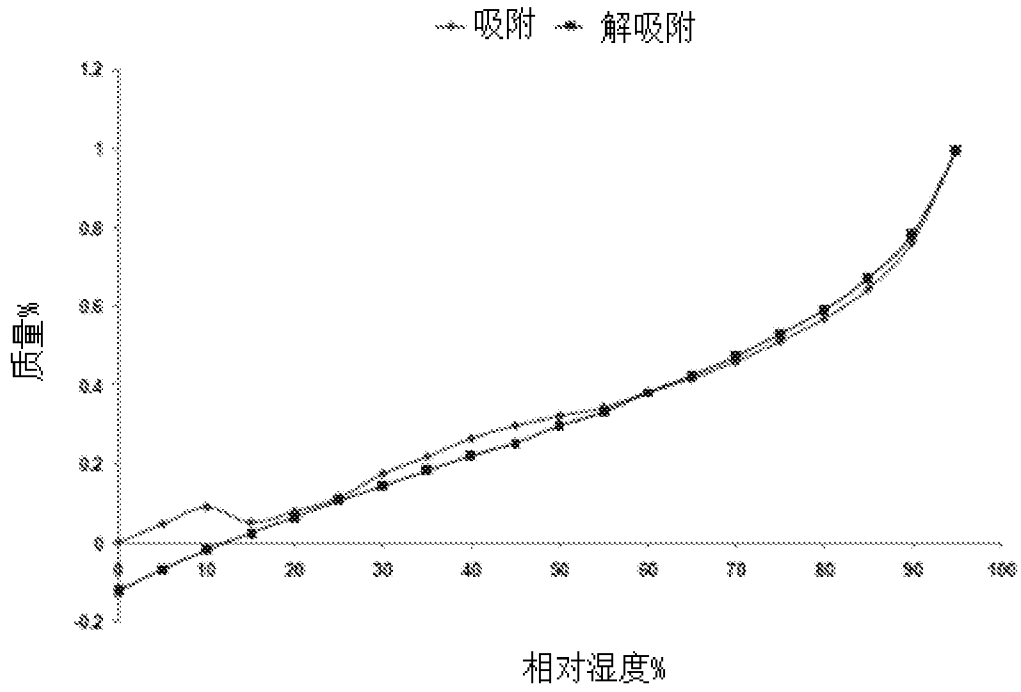


图 5

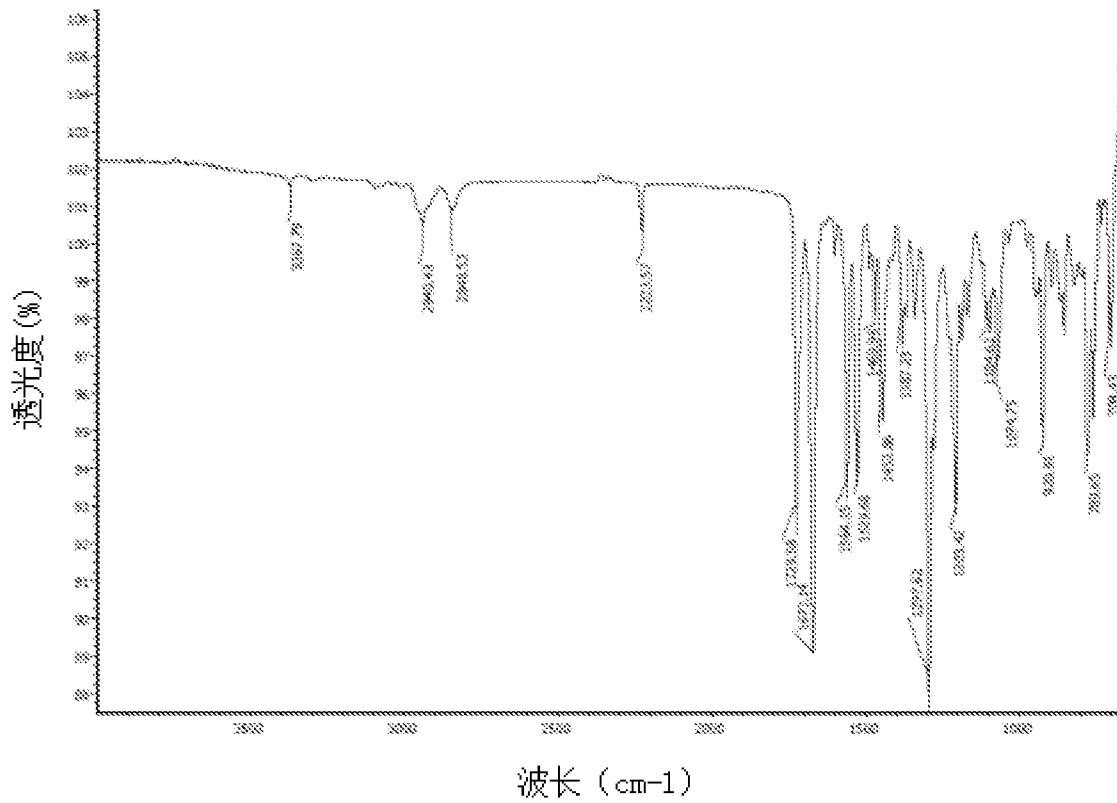


图 6

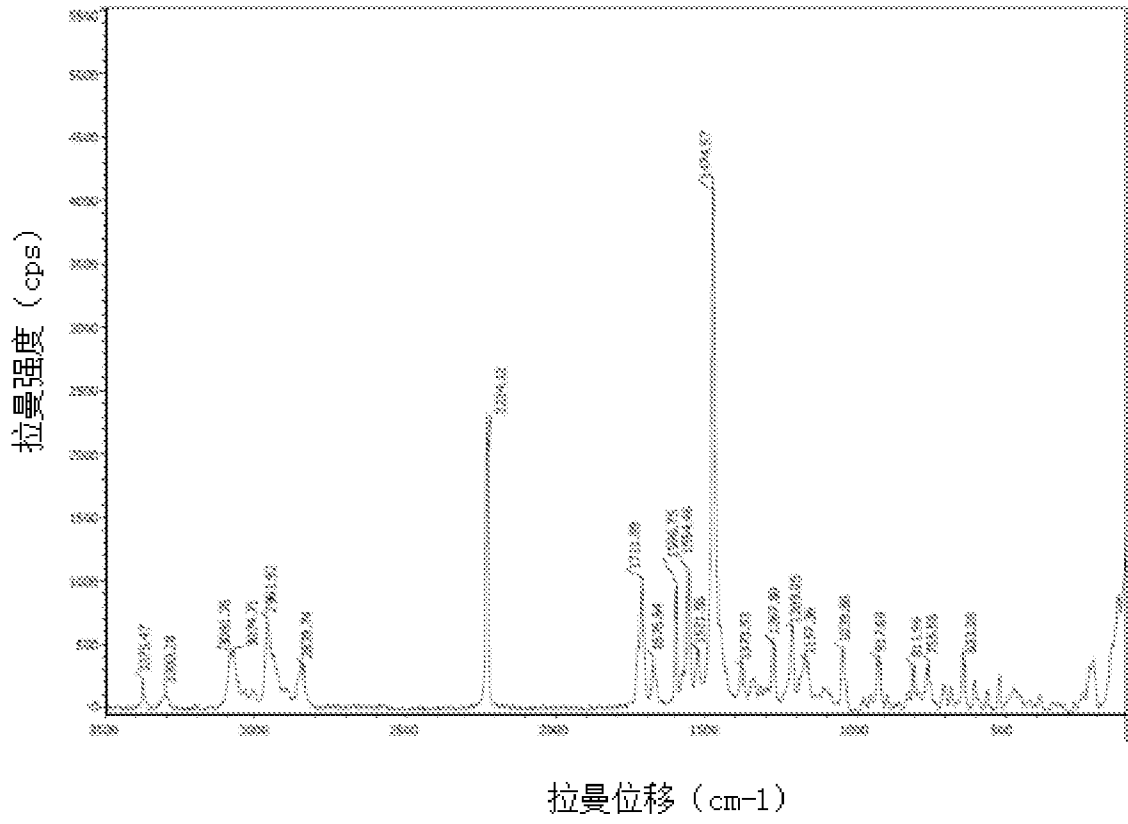


图 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/073386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 495/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 3/10 (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 495; A61K 31; A61P 3

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)

CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY (STN): piperidine, crystal form, +thiophen+, +thieno+, +pyridimin+, diabet+, crystal+, structure search according to the compound of formula I of claim 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 103130819 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES), 05 June 2013 (05.06.2013), see the whole document, particularly embodiment 38	1-9
A	CN 102659813 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES), 12 September 2012 (12.09.2012), see the whole document	1-9
A	CN 101817833 A (GUANGZHOU INSTITUTES OF BIOMEDICINE AND HEALTH, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.), 01 September 2010 (01.09.2010), see the whole document	1-9

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

20 April 2016 (20.04.2016)

Date of mailing of the international search report

10 May 2016 (10.05.2016)

Name and mailing address of the ISA/CN:
 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

MA, Jin

Telephone No.: (86-10) **62084479**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/073386

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.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] claim 10 relates to a treatment and precaution method of a disease, which falls in the scope of PCT Rule 39.1(iv).

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/CN2016/073386

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103130819 A	05 June 2013	KR 20140123041 A	21 October 2014
		US 9045491 B2	02 June 2015
		CA 2857537 A1	06 June 2013
		CN 103130819 B	20 January 2016
		EP 2786998 A4	12 November 2014
		JP 2015500211 A	05 January 2015
		CA 2857537 C	15 March 2016
		US 2014323466 A1	30 October 2014
		WO 2013078765 A1	06 June 2013
		EP 2786998 A1	08 October 2014
		RU 2014126341 A	27 January 2016
		IN 201405402 P1	27 March 2015
CN 102659813 A	12 September 2012	CN 102659813 B	07 January 2015
CN 101817833 A	01 September 2010	CN 101817833 B	06 March 2013

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/073386

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 3/10(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 495; A61K 31; A61P 3</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>CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY (STN); 噻吩, 噻啉, 嘧啉, 晶体, 晶型, 糖尿病, +thiophen+, +thieno+, +pyridimin+, diabet+, crystal+, 根据权利要求1式I化合物的结构检索</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 103130819 A (中国科学院上海药物研究所) 2013年 6月 5日 (2013 - 06 - 05) 参见全文, 特别是实施例38</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102659813 A (中国科学院上海药物研究所) 2012年 9月 12日 (2012 - 09 - 12) 参见全文</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101817833 A (中国科学院广州生物医药与健康研究院等) 2010年 9月 1日 (2010 - 09 - 01) 参见全文</td> <td>1-9</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 103130819 A (中国科学院上海药物研究所) 2013年 6月 5日 (2013 - 06 - 05) 参见全文, 特别是实施例38	1-9	A	CN 102659813 A (中国科学院上海药物研究所) 2012年 9月 12日 (2012 - 09 - 12) 参见全文	1-9	A	CN 101817833 A (中国科学院广州生物医药与健康研究院等) 2010年 9月 1日 (2010 - 09 - 01) 参见全文	1-9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN 103130819 A (中国科学院上海药物研究所) 2013年 6月 5日 (2013 - 06 - 05) 参见全文, 特别是实施例38	1-9												
A	CN 102659813 A (中国科学院上海药物研究所) 2012年 9月 12日 (2012 - 09 - 12) 参见全文	1-9												
A	CN 101817833 A (中国科学院广州生物医药与健康研究院等) 2010年 9月 1日 (2010 - 09 - 01) 参见全文	1-9												
<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>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 4月 20日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 5月 10日</p>													
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>马进</p> <p>电话号码 (86-10)62084479</p>													

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： 10
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求10涉及疾病的治疗和预防方法，这属于PCT实施细则第39.1(IV)的范畴。
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/CN2016/073386

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	103130819	A	2013年 6月 5日	KR	20140123041	A	2014年 10月 21日
				US	9045491	B2	2015年 6月 2日
				CA	2857537	A1	2013年 6月 6日
				CN	103130819	B	2016年 1月 20日
				EP	2786998	A4	2014年 11月 12日
				JP	2015500211	A	2015年 1月 5日
				CA	2857537	C	2016年 3月 15日
				US	2014323466	A1	2014年 10月 30日
				WO	2013078765	A1	2013年 6月 6日
				EP	2786998	A1	2014年 10月 8日
				RU	2014126341	A	2016年 1月 27日
				IN	201405402	P1	2015年 3月 27日
CN	102659813	A	2012年 9月 12日	CN	102659813	B	2015年 1月 7日
CN	101817833	A	2010年 9月 1日	CN	101817833	B	2013年 3月 6日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)