



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103702995 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 02

(21) 申请号 201280023928. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 05. 18

C07D 413/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/454 (2006. 01)

2011-111901 2011. 05. 18 JP

A61P 43/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 11. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/003288 2012. 05. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/157288 EN 2012. 11. 22

(71) 申请人 拉夸里亚创药株式会社

地址 日本爱知县

(72) 发明人 沼田丰治 野口洋英 和泉延明

小岛隆史

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

权利要求书2页 说明书18页 附图3页

(54) 发明名称

4- {[4- ([4- (2, 2, 2- 三氟乙氧基) -1, 2- 苯并异噻唑-3-基] 氧} 甲基) 哌啶-1-基] 甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的多晶型形式

(57) 摘要

本发明涉及 4- {[4- ([4- (2, 2, 2- 三氟乙氧基) -1, 2- 苯并异噻唑-3-基] 氧} 甲基) 哌啶-1-基] 甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的新型晶体形式。更加具体而言, 本发明涉及多晶型形式(多晶型形式 I 或多晶型形式 II)、制备这些多晶型形式的方法、含有这些多晶型形式的组合物以及这些多晶型形式的用途。

1. 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I,其通过由 Cu-K α 放射线的辐射而获得的粉末 X-射线衍射图谱(PXRD)表征,所述图谱包括 $2-\theta^{\circ}$ 5.9, 9.3, 9.8, 11.9, 13.7, 14.3, 15.0, 17.8, 18.2-19.3, 19.7, 22.6, 23.4-24.5 和 24.9 $\pm$ 0.2 位置的主峰。

2. 根据权利要求 1 所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I,其进一步通过差示扫描热量分析(DSC)表征,在所述差示扫描热量分析中,所述多晶型形式 I 表现出在约 169 $^{\circ}$ C 下发生吸热。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I,其进一步通过红外(IR)光谱(KBr)表征,所述光谱显示出 2948, 1723, 1615, 1535, 1506, 1437, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1120, 1095, 1059, 1032, 992, 974, 935, 918, 869, 858, 828, 784, 746, 732, 654 和 556 $\pm$ 2 cm^{-1} 位置的吸收谱带。

4. 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II,其通过由 Cu-K α 放射线的辐射而获得的粉末 X-射线衍射图谱(PXRD)表征,所述图谱包括 $2-\theta^{\circ}$ 5.8, 9.7, 10.5, 11.8, 12.4, 13.5, 14.2, 14.6-14.9, 15.4, 17.8, 18.2, 19.9-20.5, 21.2, 21.8, 23.6, 24.1 和 24.6 $\pm$ 0.2 位置的主峰。

5. 根据权利要求 4 所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II,其进一步通过差示扫描量热分析(DSC)表征,在所述差示扫描量热分析中,所述多晶型形式 II 表现出在约 167 $^{\circ}$ C 至 169 $^{\circ}$ C 下发生吸热。

6. 根据权利要求 4 或 5 所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II,其进一步通过红外(IR)光谱(KBr)表征,所述光谱显示出 2950, 1724, 1614, 1534, 1507, 1438, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1121, 1095, 1059, 1031, 992, 974, 935, 918, 869, 857, 828, 784, 746, 732, 654 和 555 $\pm$ 2 cm^{-1} 位置的吸收谱带。

7. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求 1 至 6 中任一项所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式以及一种或一种以上药学上可接受的赋形剂。

8. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式,其用作药物。

9. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式或权利要求 7 所述的药物组合物在制备用于治愈性治疗、缓解性治疗或预防性治疗由 5-HT₄ 受体活性介导的疾病病症的药物中的应用。

10. 一种治疗由 5-HT₄ 受体活性介导的疾病病症的方法,所述方法包括将有效量的权利要求 1 至 6 中任一项所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]

氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式或权利要求7所述的药物组合物给药于需要这种治疗的包括人类在内的动物。

11. 一种制备权利要求1至3中任一项所述的4-{[4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式I的方法,所述方法包括如下步骤:从包括乙酸乙酯在内的有机溶剂中重结晶4-{[4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸。

12. 一种制备权利要求4至6中任一项所述的4-{[4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式II的方法,所述方法包括如下步骤:将4-{[4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸置于110℃或更高温度条件下。

4- {[4-([4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基)-1, 2- 苯并异噁
唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡
喃-4-羧酸的多晶型形式

技术领域

[0001] 本发明涉及 4- {[4-([4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基)-1, 2- 苯并异噁唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的新型晶体形式。

[0002] 更具体而言,本发明涉及多晶型形式(多晶型形式 I 和多晶型形式 II)、制备这些多晶型的方法、含有这些多晶型的组合物以及这些多晶型的用途。

背景技术

[0003] 4- {[4-([4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基)-1, 2- 苯并异噁唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸在 W02006/090224 中作为 5-HT₄ 受体拮抗剂公开,所述 5-HT₄ 受体拮抗剂在治疗或缓解由 5-HT₄ 受体活性,尤其是 5-HT₄ 受体激动活性介导的疾病病症中有益,所述疾病病症例如,胃食管反流疾病(GERD)、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良(FD)、肠易激综合症(IRS)、便秘、消化不良、食道炎、胃食管疾病、胃炎、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默氏(Alzheimer)病、认知障碍、呕吐、偏头疼、神经疾病、疼痛、心血管疾病、心力衰竭、心律失常、糖尿病以及呼吸暂停综合症(参见 { 非专利文献 1} TiPs, 1992, 13, 141 ; { 非专利文献 2} Ford A. P. D. W. 等人, Med. Res. Rev., 1993, 13, 633 ; { 非专利文献 3} Gullikson G. W. 等人, Drug Dev. Res., 1992, 26, 405 ; { 非专利文献 4} Richard M. Eglen 等人, TiPS, 1995, 16, 391 ; { 非专利文献 5} Bockaert J. 等人, CNS Drugs, 1, 6 ; { 非专利文献 6} Romanelli M. N. 等人, Arzheim Forsch. /Drug Res., 1993, 43, 913 ; 以及 { 非专利文献 7} Kaumann A. 等人, Naunyn-Schmiedeberg's. 1991, 344, 150-59)。

[0004] 先前已知的在 W02006/090224 中记载的制备 4- {[4-([4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基)-1, 2- 苯并异噁唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的方法只制造了一种白色固体,所述白色固体不是晶体或其他晶体形式的混合物。

[0005] { 先前技术文献 }

[0006] { 专利文献 }

[0007] { 专利文献 1} W02006/090224

[0008] { 专利文献 2} 美国专利第 6, 106, 864 号

[0009] { 专利文献 3} W000/35298

[0010] { 专利文献 4} W091/11172

[0011] { 专利文献 5} W094/02518

[0012] { 专利文献 6} W098/55148。

[0013] { 非专利文献 }

[0014] { 非专利文献 1} Bockaert J. 等人, TiPs13;141-45, 1992

[0015] { 非专利文献 2} Ford A. P 等人, Med. Res. Rev. 13:633-62, 1993

- [0016] {非专利文献 3}Gullikson G.W. 等人, Drug Dev. Res. 26;405-17, 1992
- [0017] {非专利文献 4}Richard M.Eglen 等人, TiPs16;391-98, 1995
- [0018] {非专利文献 5}Bockaert J. 等人, CNS Drugs1;6-15, 1994
- [0019] {非专利文献 6}Romanelli M.N. 等人, Arzheim Forsch./Drug Res., 43;913-18, 1993
- [0020] {非专利文献 7}Kaumann A.J. 等人, Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol., 344;150-59, 1991
- [0021] {非专利文献 8}Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 19 版 (Mack 出版公司, 1995)
- [0022] {非专利文献 9}Expert Opinion in Therapeutic Patents, H(6), 981-986, 由 Liang 和 Chen 发表 (2001)。
- [0023] {非专利文献 10}Tablets, 卷 1, 由 I.L.Lieberman 和 L.Lachman 发表 (Marcel Dekker, 纽约, 1980)。
- [0024] {非专利文献 11}Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, 由 Verma 等人发表 (2001)
- [0025] {非专利文献 12}J Pharm Sci, 88(10), 955-958, 由 Finnin 和 Morgan 发表 (1999 年 10 月)。
- [0026] {非专利文献 13}Evrard, B., 等人, Journal of Controlled Release96(3), 403-410 页, 2004。

发明内容

[0027] 如本领域技术人员所熟知,从包括药物的剂型和制造在内的各个方面来说,在药物的研制中,理想的目标是找到或制备晶体或晶体形式(参见文献 [Byrn S.R. 等人, Solid-State Chemistry of Drugs 第 2 版, 3-43 页 以及 461-503 页, 1999, SSCI, Inc.])。

[0028] 因此,自 4-([4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基)-四氢-2H-吡喃-4-羧酸化合物由 Pfizer 于 2006 年公开(WO2006/090224)以来,人们一直致力于寻找或制备 4-([4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基)-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的晶体或晶体形式。例如,诸如乙酸乙酯之类的酯类、诸如甲醇、乙醇和异丙醇之类的醇类、诸如乙腈之类的腈类、诸如乙醚、MTBE (甲基叔丁基醚)之类的醚类、诸如丙酮和甲基乙基酮之类的酮类、以及诸如二氯甲烷和氯仿之类的卤代烷烃被用作重结晶溶剂,但是上述这些溶剂均导致失败。

[0029] 尽管作出这么大的努力,但是还未识别上述化合物的药学上合适的晶体形式。

[0030] 如前所述,当以本领域技术人员常用的方式使用乙酸乙酯作为重结晶溶剂时,仅仅得到不成功的结果。在彻底和仔细研究后,本发明的发明人设法找出了使用乙酸乙酯制备晶体形式的非常特殊的且独一无二的条件,所述条件可提供上述化合物的非常期望的晶体形式(多晶型形式 I)。

[0031] 如本发明的实施例中所公开,将上述化合物的白色固体悬浮于乙酸乙酯中在 40℃

下持续 1 天并且在室温下持续 5 天,从而得到多晶型形式 I。本领域技术人员从未想到过这样的结晶条件。

[0032] 另一晶体(多晶型形式 II)也已从在特殊条件下获得的多晶型形式 I 中获得。多晶型形式 I 在 110℃或更高温度条件下转化为多晶型形式 II,但是当将多晶型形式 II 冷却至室温时,所生成的多晶型形式 II 在诸如氮气流之类的测量条件下转变为多晶型形式 I。本发明的发明人还发现在室温下获得多晶型形式 II 的条件。

[0033] 此外,一旦获得晶体形式的品种,则相同晶体形式可在小规模合成中容易地获得。在大规模合成中,温度控制对于制备药学上合适的晶体形式而言是必要的。

[0034] 发明内容

[0035] 因此,本发明的目的在于提供 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的药学上合适的晶体形式,所述晶体形式可容易地、经济地并且可再生地制备成用于具有诸如与稳定性和生物利用度相关的特征之类的始终如一的性能特征的药物剂型中。本发明的目的还在于提供一种制备这些多晶型形式的方法、含有这些多晶型形式的组合物以及这些多晶型形式的用途。

[0036] 因此,本发明提供以下:

[0037] [1] 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I,其通过由 Cu-K α 放射线的辐射而获得的粉末 X-射线衍射图谱(PXRD)表征,所述图谱包括 $2-\theta^{\circ}$ 5.9, 9.3, 9.8, 11.9, 13.7, 14.3, 15.0, 17.8, 18.2-19.3, 19.7, 22.6, 23.4-24.5 和 24.9 $\pm$ 0.2 位置的主峰;

[0038] [2] [1] 所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I,其进一步通过差示扫描量热分析(DSC)表征,在所述差示扫描量热分析中,所述多晶型形式 I 表现出在约 169℃下发生吸热;

[0039] [3] [1] 或 [2] 所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I,其进一步通过红外(IR)光谱(KBr)表征,所述红外光谱显示出 2948, 1723, 1615, 1535, 1506, 1437, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1120, 1095, 1059, 1032, 992, 974, 935, 918, 869, 858, 828, 784, 746, 732, 654 和 556 $\pm$ 2cm⁻¹ 位置的吸收谱带;

[0040] [4] 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II,其通过由 Cu-K α 放射线的辐射而获得的 PXRD 表征,所述 PXRD 包括 $2-\theta^{\circ}$ 5.8, 9.7, 10.5, 11.8, 12.4, 13.5, 14.2, 14.6-14.9, 15.4, 17.8, 18.2, 19.9-20.5, 21.2, 21.8, 23.6, 24.1 和 24.6 $\pm$ 0.2 位置的主峰;

[0041] [5] 权利要求 [4] 所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II,其进一步通过 DSC 表征,在所述 DSC 中,所述多晶型形式 II 表现出在约 167℃至 169℃下发生吸热;

[0042] [6] [4] 或 [5] 所述的 4-{{[4-({[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II,其进

一步通过红外(IR)光谱(KBr)表征,所述红外光谱显示出 2950, 1724, 1614, 1534, 1507, 1438, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1121, 1095, 1059, 1031, 992, 974, 935, 918, 869, 857, 828, 784, 746, 732, 654 和 $555\pm 2\text{cm}^{-1}$ 位置的吸收谱带;

[0043] [7] 一种药物组合物,所述药物组合物含有[1]至[6]中任一项所述的 4-{{[4-((2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式以及一种或一种以上药学上可接受的赋形剂;

[0044] [8][1]至[6]中任一项所述的 4-{{[4-((2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式,其用作药物;

[0045] [9] 权利要求[1]至[6]中任一项所述的 4-{{[4-((2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式或[7]所述的药物组合物在制备用于治愈性治疗、缓解性治疗或预防性治疗由 5-HT₄ 受体活性介导的疾病病症的药物中的应用;

[0046] [10] 一种治疗由 5-HT₄ 受体活性介导的疾病病症的方法,所述方法包括将有效量的权利要求[1]至[6]中任一项所述的 4-{{[4-((2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式或[7]所述的药物组合物给药于需要这种治疗的包括人类在内的动物;以及

[0047] [11] 一种制备[1]至[3]中任一项所述的 4-{{[4-((2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I 的方法,所述方法包括如下步骤:从包括乙酸乙酯在内的有机溶剂中重结晶 4-{{[4-((2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸。

[0048] [12] 一种制备[4]至[6]中任一项所述的 4-{{[4-((2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II 的方法,所述方法包括如下步骤:将 4-{{[4-((2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸置于 110°C 或更高温度条件下。

[0049] 发明效果

[0050] 目前已出乎意料地发现,本发明的目的已被本发明实现,本发明的目的在于提供 4-{{[4-((2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的晶体多晶型形式(称为多晶型形式 I 和多晶型形式 II)以及制备每个晶体的多晶型形式的方法。发现多晶型形式 I 和多晶型形式 II 比现有技术 W02006/090224 中公开的白色固体更加稳定。此外,在吸湿性方面,多晶型形式 I 和多晶型形式 II 这两者均具有超过现有技术 W02006/090224 中公开的白色固体的明显优势。而且,发现本发明的多晶型形式可用于大规模合成。多晶型形式 I 和多晶型形式 II 这两者均为无水晶型形式,并且具有用于固体剂型研发的可接受的固态性质。

附图说明

[0051] {图 1} 图 1 表示通过 W02006/090224 的实施例 1 中所记载的制备

4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的方法获得的参比产物的 PXRD 图谱。

[0052] {图 2} 图 2 表示 4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I 的 PXRD 图谱。

[0053] {图 3} 图 3 表示 4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II 的 PXRD 图谱。

[0054] {图 4} 图 4 表示 4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I 的 IR 光谱。

[0055] {图 5} 图 5 表示 4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I 的 IR 光谱。

具体实施方式

[0056] 因此,本发明提供以下:

[0057] 晶体 4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I,其通过由 Cu-K α 放射线的辐射而获得的粉末 X-射线衍射图谱(PXRD)表征,所述图谱包括 $2-\theta^{\circ}$ 5.9, 9.3, 9.8, 11.9, 13.7, 14.3, 15.0, 17.8, 18.2-19.3, 19.7, 22.6, 23.4-24.5 和 24.9+/-0.2 位置的主峰;

[0058] 如上所述的 4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I,其进一步通过差示扫描量热分析(DSC)表征,在所述差示扫描量热分析中,所述多晶型形式 I 表现出在约 169°C 下发生吸热;

[0059] 如上所述的 4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I,其进一步通过红外(IR)光谱(KBr)表征,所述红外光谱表现出在 2948, 1723, 1615, 1535, 1506, 1437, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1120, 1095, 1059, 1032, 992, 974, 935, 918, 869, 858, 828, 784, 746, 732, 654 和 556+/-2cm⁻¹ 位置的吸收谱带;

[0060] 4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II,其通过由 Cu-K α 放射线的辐射而获得的粉末 X-射线衍射图谱(PXRD)表征,所述图谱包括 $2-\theta^{\circ}$ 5.8, 9.7, 10.5, 11.8, 12.4, 13.5, 14.2, 14.6-14.9, 15.4, 17.8, 18.2, 19.9-20.5, 21.2, 21.8, 23.6, 24.1 和 24.6+/-0.2 位置的主峰;

[0061] 如上所述的 4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II,其进一步通过差示扫描量热分析(DSC)表征,在所述差示扫描量热分析中,所述多晶型形式 II 表现出在约 167°C 至 169°C 下发生吸热;以及

[0062] 如上所述的 4-{{[4-({[4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II,其进一步通过红外(IR)光谱(KBr)表征,所述红外光谱显示出 2950, 1724, 1614, 1534, 1507, 1438, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1121, 1095, 1059, 1031, 992, 974, 935, 918, 869, 857, 828, 784, 746,

732, 654 和 555+/-2cm⁻¹ 位置的吸收谱带。

[0063] 本发明的又一方面在于提供本发明的 4-{[4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式, 其用作药物。

[0064] 本发明的再一方面在于提供本发明的 4-{[4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式在制备用于治疗显示出需要 5-HT₄ 受体拮抗剂的任何疾病的药物中的应用, 尤其是在制备用于治愈性治疗、预防性治疗或缓解性治疗下述疾病的药物中的应用, 所述疾病为胃食管反流疾病 (GERD)、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良 (FD)、肠易激综合症 (IBS)、便秘、消化不良、食道炎、胃食管疾病、胃炎、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默氏病、认知障碍、呕吐、偏头疼、神经疾病、疼痛、心血管疾病、心力衰竭、心律失常、糖尿病以及呼吸暂停综合症。

[0065] 又一方面, 本发明提供一种用于治疗显示出需要 5-HT₄ 受体拮抗剂的任何疾病的方法, 尤其是治愈性治疗、预防性治疗或缓解性治疗胃食管反流疾病 (GERD)、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良 (FD)、肠易激综合症 (IBS)、便秘、消化不良、食道炎、胃食管疾病、胃炎、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默氏病、认知障碍、呕吐、偏头疼、神经疾病、疼痛、心血管疾病、心力衰竭、心律失常、糖尿病以及呼吸暂停综合症的方法, 所述方法包括将治疗有效量的本发明的 4-{[4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式给药于需要这种治疗的包括人类在内的动物。

[0066] 本发明的 4-{[4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]-甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式在全身性治疗由 5-HT₄ 受体活性介导的疾病病症中 useful。

[0067] 本发明的 4-{[4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]-甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式还可在治疗下列疾病或病症中 useful, 所述疾病或病症选自以下: 胃食管反流疾病 (GERD)、胃肠疾病、胃动力障碍、非溃疡性消化不良、功能性消化不良 (FD)、肠易激综合症 (IBS)、便秘、消化不良、食道炎、胃食管疾病、胃炎、恶心、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默氏病、认知障碍、呕吐、偏头疼、神经疾病、疼痛、心血管疾病、心力衰竭、心律失常、糖尿病以及呼吸暂停综合症。

[0068] 在 W02006/090224 和以下实施例部分记载有用制备 4-{[4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的合成路线。

[0069] 4-{[4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I 可通过从 4-{[4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧)甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的乙酸乙酯溶液中结晶来进行制备。

[0070] 包括乙酸乙酯在内的有机溶剂可用于多晶型形式 I 的结晶。优选地, 可以与乙酸乙酯混合的溶剂的例子包括选自以下的一种或一种以上溶剂: 水; 诸如甲醇、乙醇和丙醇之类的醇类; 诸如乙醚、叔丁基甲基醚、二氧六环和四氢呋喃之类的醚类; 诸如己烷、庚

烷、环己烷、二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯和二甲苯之类的烃类；诸如丙酮和甲基乙基酮之类的酮类；诸如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺之类的酰胺类；以及诸如二甲基亚砷之类的亚砷类。

[0071] 重结晶时的温度降低速度取决于化合物的浓度，在浓度为约 0.1mg/mL 至约 200mg/mL 时，重结晶时的温度降低速度通常低于 100℃ / 小时。优选低于 50℃ / 小时，更优选低于 20℃ / 小时，最优选低于 5℃ / 小时可用于重结晶。

[0072] 本发明的 4-{{4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]-甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式可以单独给药或者可以与一种或一种以上其它药物组合(或作为其任意组合)来给药。通常，它们可以作为与一种或一种以上药学上可接受的赋形剂结合的剂型给药。本申请中使用的术语“赋形剂”用于记载除本发明的化合物之外的任意成分。赋形剂的选择很大程度上取决于诸如特定的给药模式、赋形剂对溶解性和稳定性的作用以及剂型的性质之类的因素。

[0073] 因此，作为本发明的又一方面，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包含 4-{{4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]-甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式和一种或一种以上合适的赋形剂。所述组合物适于治疗由 5-HT₄ 受体活性介导的疾病病症。

[0074] 本申请中使用的术语“多晶型形式”包括多晶型形式 I 和 / 或多晶型形式 II。

[0075] 本发明的 4-{{4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]-甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I 的重量纯度不受限制，但是优选基本上纯的多晶型形式可用于本发明的特定实施方式。

[0076] 为了避免引起疑问，本申请中使用的术语“基本上纯的”是指至少 90 重量 % 的纯度。更加优选地，术语“基本上纯的”是指至少 95 重量 % 的纯度，最优选地，是指至少 98 重量 % 的纯度。

[0077] 本申请中提到的“治疗”包括治愈性治疗、缓解性治疗和预防性治疗。

[0078] 对于非人类的动物给药而言，本申请中使用的术语“药学上的”可由“兽医学上的”来代替。

[0079] 适于递送本发明的多晶型形式的药物组合物及其制备方法对于本领域技术人员而言是显而易见的。这些组合物及其制备方法可以在例如文献 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 19 版 (Mack 出版公司, 1995)] 中查看。

[0080] 口服给药

[0081] 本发明的多晶型形式可口服给药。口服给药可包括吞咽，使得化合物进入胃肠道，和 / 或颊部给药、舌给药或舌下给药，由此化合物直接从嘴进入到血流中。

[0082] 适于口服给药的剂型包括：诸如片剂之类的固体、半固体和液体系统；含有多个颗粒或含有纳米颗粒、液体或粉末的软胶囊或硬胶囊；锭剂(包括液体填充的锭剂)；咀嚼物；胶体；快速分散剂型；薄膜；卵胚；喷雾剂；和颊部贴片 / 粘膜粘着贴片。

[0083] 液体剂型包括悬浮液、溶液、糖浆和酏剂。这些剂型可以用作软胶囊或硬胶囊(例如，由凝胶或羟丙基甲基纤维素制备)中的填充剂，并且通常包括载体和一种或一种以上乳化剂和 / 或悬浮剂，所述载体例如为水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或合适的油。液体剂型还可通过固体的复溶来进行制备，例如小袋(sachet)中的固体复溶。

[0084] 本发明的多晶型形式还可以用于快速溶解剂型、快速崩解剂型中,例如,文献[Liang 和 Chen (2001)发表的 Expert Opinion in Therapeutic Patents, H(6), 981-986]中记载的那些剂型。

[0085] 对于片剂剂型而言,根据剂量,药物可以占剂型的 1 重量%至 80 重量%,更典型地,可以占剂型的 5 重量%至 60 重量%。除了药物之外,片剂通常含有崩解剂。崩解剂的例子包括淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基取代的羟丙基纤维素、淀粉、预凝胶化的淀粉和藻酸钠。通常,崩解剂占剂型的 1 重量%至 25 重量%,优选占 5 重量%至 20 重量%。

[0086] 粘合剂通常用于为片剂赋予粘合性质。合适的粘合剂包括微晶纤维素、凝胶、糖类、聚乙二醇、天然的和合成的树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预凝胶化的淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂还可以含有稀释剂,例如,乳糖(一水乳糖、喷雾干燥的一水乳糖、无水乳糖,等等)、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、微晶纤维素、淀粉和磷酸氢二钙二水合物。

[0087] 片剂还可以包含表面活性剂(例如,月桂基硫酸钠和聚山梨醇酯 80)和助流剂(例如,二氧化硅和滑石)。当表面活性剂和助流剂存在时,表面活性剂可占片剂的 0.2 重量%至 5 重量%,助流剂可占片剂的 0.2 重量%至 1 重量%。

[0088] 片剂通常还包含润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂富马酸钠以及硬脂酸镁与月桂基硫酸钠的混合物。润滑剂通常占片剂的 0.25 重量%至 10 重量%,优选占 0.5 重量%至 3 重量%。

[0089] 其他可使用的成分包括抗氧化剂、着色剂、调味剂、防腐剂和味道掩蔽剂。

[0090] 示例性的片剂含有高达约 80% 的药物、约 10 重量%至约 90 重量%的粘合剂、约 0 重量%至约 85 重量%的稀释剂、约 2 重量%至约 10 重量%的崩解剂以及约 0.25 重量%至约 10 重量%的润滑剂。

[0091] 片剂混合物可以被直接压缩或通过滚轮压缩以形成片剂。可选地,在压片前,对片剂混合物或混合物的一部分进行湿式、干式或熔化成粒、熔化凝固或挤压。最终的剂型可包括一个或一个以上的层并且可以被包被或未包被,其甚至可以被胶囊封装。

[0092] 在文献[11.Lieberman 和 L.Lachman 发表的 Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets, 卷 1, (Marcel Dekker, 纽约, 1980)]中对片剂剂型进行了详述。

[0093] 人类或兽用的可口服消耗的膜通常为柔软的、可水溶或水可膨胀的薄膜剂型,该薄膜剂型可快速溶解或粘膜粘着并且通常包含根据本发明的多晶型形式、成膜聚合物、粘合剂、溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂或乳化剂、粘度改性剂和溶剂。剂型的一些成分可发挥一种以上的作用。

[0094] 本发明的多晶型形式可以是水可溶的或不溶的。水可溶的化合物通常占溶质的 1 重量%至 80 重量%,更典型地,占溶质的 20 重量%至 50 重量%。可溶性较小的化合物可占组合物的较大部分,典型地,高达溶质的 88 重量%。可选地,本发明的多晶型形式可以是多颗粒小球(multiparticulate bead)的形式。

[0095] 成膜聚合物可选自天然的多糖类、蛋白质或合成的亲水胶体,并且通常以 0.01 重量%至 99 重量%,更加通常地,以 30 重量%至 80 重量%的范围存在。

[0096] 其他可使用的成分包括抗氧化剂、着色剂、调味剂和风味增强剂、防腐剂、唾液刺

激剂、冷却剂、共溶剂(包括油)、润肤剂、膨胀剂、消泡剂、表面活性剂和味道掩蔽剂。

[0097] 根据本发明的薄膜通常通过对涂覆在可剥离的背面支撑体或纸上的薄的含水膜进行蒸发干燥来进行制备。

[0098] 这可在干燥箱或烘干隧道中进行,通常在组合的涂布烘干机中进行或通过冷冻干燥或真空处理来进行。

[0099] 用于口服给药的固体剂型可配制成立即释放和 / 或改良的释放剂型。改良的释放剂型包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序释放。

[0100] 在美国专利第 6, 106, 864 号中对用于本发明的目的的合适的改良的释放剂型进行了详述。其他合适的释放技术(例如,高能分散)以及渗透性的颗粒和包被的颗粒的详细描述可以在文献 [Verma 等发表的 Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)] 中查看。在 W000/35298 中对使用口香糖实现控制释放进行了详述。

[0101] 肠胃外给药

[0102] 本发明的多晶型形式还可给药直接进入血流、肌肉或内脏器官中。用于肠胃外给药的合适的方式包括静脉内、动脉内、腹腔内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内、滑膜内和皮下递送。用于肠胃外给药的合适的设备包括针(包括微针)注射器、无针注射器和输注技术。

[0103] 肠胃外剂型通常为水性溶液,所述水性溶液可含有诸如盐、糖类和缓冲剂(优选 pH 为 3 至 9)之类的赋形剂,但是对于一部分实施例而言,所述肠胃外剂型可以更加合适地配制成无菌非水性溶液或与诸如无菌无热原的水之类的合适载体联合使用的干燥的形式。

[0104] 例如通过冷冻真空干燥法在无菌条件下制备肠胃外剂型时,可以使用本领域技术人员熟知的标准制药技术来容易地完成。

[0105] 用于肠胃外给药的剂型可配制成立即释放和 / 或改良的释放剂型。改良的释放剂型包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序释放。因此,本发明的多晶型形式可以配制成用于给药的悬浮液或固体、半固体或触变性液体作为提供活性化合物的改良释放的输入储藏库(implanted depot)。这些剂型的例子包括药物包被的支架以及包含负载了药物的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)微球的半固体和悬浮液。

[0106] 局部给药

[0107] 本发明的多晶型形式还可以局部给药、皮肤(皮内)给药或透皮给药于皮肤或粘膜。用于该目的的典型的剂型包括胶体、水凝胶、洗液、溶液、霜剂、软膏、隔离剂、敷料剂、泡沫、薄膜、皮肤贴片、晶片、埋植剂、海绵、纤维、绷带和微乳液。还可以使用脂质体。典型的载体包括乙醇、水、矿物油、液体矿脂、白色凡士林、甘油、聚乙二醇和丙二醇。渗透促进剂可被混入 - 参见例如文献 [J Pharm Sci, 88(10), 955-958, 由 Finnin 和 Morgan 发表 (1999 年十月)]。

[0108] 局部给药的其他方法包括通过电穿孔、离子电渗、超声透入、超声促渗和微针或无针(例如 Powderject (注册商标)、Bioject (注册商标),等等)注射递送。局部给药还可以使用诸如透皮离子电渗贴片之类的贴片来实现。

[0109] 用于局部给药的剂型可以配制为立即释放和 / 或改良的释放剂型。改良的释放剂型包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序释放。

[0110] 本发明的多晶型形式还可以鼻内给药或通过吸入给药,典型地,以干粉吸入器

中的干燥粉末的形式(单独地作为混合物,例如,在含有乳糖的干燥混合物中,或作为混合成分的颗粒,例如,与诸如卵磷脂之类的磷脂混合)给药,作为压力容器、泵、喷雾器、喷射器(优选地,使用电流体力学生成非常微细的雾的喷雾器)或雾化器中的喷雾剂给药(与合适的推进物一同使用或不同使用,合适的推进物例如为 1, 1, 1, 2- 四氟乙烷或 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3- 七氟丙烷),或者作为滴鼻剂给药。对于鼻内使用而言,粉末可以包含生物粘附剂,例如,壳聚糖或环糊精。

[0111] 压力容器、泵、喷雾器、喷射器或雾化器含有根据本发明的多晶型形式的溶液或悬浮液,所述溶液或悬浮液包含例如乙醇、乙醇水溶液或用于活性剂的分散、增溶或延长释放的合适的替代剂、作为溶剂的推进物和任选的表面活性剂,所述表面活性剂例如为山梨糖醇酐三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

[0112] 在用于干燥粉末或悬浮剂型中之前,药物产物被微粉化至适于通过吸入递送的尺寸(通常小于 5 微米)。这可以通过任意合适的粉碎方法实现,例如,螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、形成纳米颗粒的超临界流体处理、高压均化或喷雾干燥。

[0113] 用于在吸入器或吹入器中使用的胶囊(例如,由明胶或羟丙基甲基纤维素制成)、起疱剂(blisters)和药筒可以配制成含有本发明的化合物、诸如乳糖或淀粉之类的合适的粉体基料以及诸如亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁之类的性能改良剂的粉末混合物。乳糖可以为无水的或单水合的形式,优选为后者。其他合适的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。

[0114] 用于在喷雾器中使用电流体力学生成非常微细的雾的合适的溶液剂型可以含有每次推进 1 微克至 20mg 的本发明的化合物,并且推进体积可以变更为 1 微升至 100 微升。典型的剂型可以包含根据本发明的多晶型形式、丙二醇、无菌水、乙醇和氯化钠。可替代丙二醇使用的替代溶剂包括甘油和聚乙二醇。

[0115] 诸如薄荷脑和左薄荷脑之类的合适的调味剂或者诸如糖精或糖精钠之类的甜味剂可以添加至意在吸入 / 鼻内给药的本发明的那些剂型中。

[0116] 用于吸入 / 鼻内给药的剂型可以使用例如 PLGA 配制成立即释放和 / 或改良的释放剂型。改良的释放剂型包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序释放。

[0117] 在干粉吸入器和气溶胶的情况下,剂量单位通过阀的方式来确定,所述阀递送计量的量。根据本发明的单位通常安排成给药计量的剂量或含有 1 微克至 20mg 化合物 A 的“喷量(puff)”。总的每日剂量范围通常为 1 微克至 100mg,该剂量可以单次剂量给药,或者更加通常地全天分多个剂量给药。

[0118] 直肠 / 阴道内给药

[0119] 本发明的多晶型形式可直肠或阴道给药,例如以栓剂、子宫套(pessary)或灌肠剂的形式给药。可可油为传统的栓剂基料,但是根据需要可以使用各种替代剂。

[0120] 用于直肠 / 阴道给药的剂型可配制成立即释放和 / 或改良的释放剂型。改良的释放剂型包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序释放。

[0121] 眼部 / 耳部给药

[0122] 本发明的多晶型形式还可以直接给药于眼部或耳部,典型地以微粉化悬浮液的液滴或等渗的 pH 调节的无菌盐水溶液的液滴的形式给药。适于眼部和耳部给药的其他剂型

包括软膏剂、凝胶、生物可降解的(例如,可吸收的凝胶、海绵、胶原蛋白)和非生物可降解的(例如,硅酮)埋植剂、晶片、水晶体和颗粒或囊泡体系(例如,类脂囊泡或脂质体)。诸如交联的聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸、纤维素聚合物(例如,羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素)或杂多糖聚合物(例如,吉兰糖胶)之类的聚合物可以与诸如苯扎氯铵之类的防腐剂一起混入。这些剂型还可以通过离子电渗来递送。

[0123] 用于眼部/耳部给药的剂型可以被配制成立即释放和/或改良的释放剂型。改良的释放剂型包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放或程序释放。

[0124] 其他技术

[0125] 本发明的多晶型形式可以与可溶的大分子实体(例如,环糊精及其合适的衍生物或含有聚乙二醇的聚合物)结合,以改善其溶解性、溶解速度、味道掩蔽、生物利用度和/或在上述给药模式中的任一种中使用的稳定性。

[0126] 例如,发现药物环糊精复合物通常在大多数剂型和给药途径中 useful。可使用包合物和非包合物这两种。作为直接与药物络合的代替方案,环糊精可以用作辅助添加剂,即,可作为载体、稀释剂或增溶剂。通常用于这些目的的大多数环糊精为 α -、 β -和 γ -环糊精,这些环糊精的例子可以在国际专利申请 W091/11172、W094/02518、W098/55148 和文献 [Evrard, B., 等人, Journal of Controlled Release 96(3), 403-410 页, 2004] 中查看。

[0127] 剂量

[0128] 为了治疗或预防胃肠疾病,本发明的多晶型形式的合适的剂量水平为约 0.0001mg/天至 1000mg/天的活性化合物,优选为约 0.001mg/天至 100mg/天的活性化合物,并且更加优选为约 0.005mg/天至 50mg/天的活性化合物。所述化合物可以每天一次至四次的方案给药。然而,在一些情况下,可使用这些范围之外的剂量。

[0129] 这些剂量基于体重为约 60kg 至 70kg 的一般人类受治者。内科医生能够容易地确定体重在该范围之外的受治者,例如婴儿和老人的剂量。为了避免产生疑问,本申请中所提到的“治疗”包括治愈性、缓解性和预防性治疗。

[0130] 尤其是为了治疗由 5-HT₄ 受体活性介导的疾病病症,本发明的多晶型形式还可以任意与另一药学上的活性化合物联合使用,或者与两种或两种以上其他药学上的活性化合物联合使用。例如,如上所定义,本发明的多晶型形式可以与一种或一种以上药剂联合来同时给药、顺序给药或分开给药,所述一种或一种以上药剂选自以下:

[0131] - 阿片类镇痛药,例如,吗啡、海洛因、氢吗啡酮、氧吗啡酮、羟甲左吗喃、烯丙左吗喃、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可卡因、可待因、双氢可待因、羟考酮、氢可酮、丙氧酚、纳美芬、纳洛芬、纳洛酮、纳曲酮、丁丙诺菲、布托啡诺、纳布啡或戊唑辛;

[0132] - 非甾体类抗炎药物(NSAID),例如,阿司匹林、双氯高灭酸、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟苯沙酸、氟联苯丙酸、布洛芬、茚甲新、苯酮苯丙酸、酮咯酸、甲氯灭酸、甲灭酸、美洛昔康、萘普酮、萘普生、尼美舒利、硝基氟比洛芬、奥沙拉嗪、噁丙嗪、苯基丁氮酮、吡罗昔康、硫氮磺胺吡啶、舒林酸、托美丁或佐美酸;

[0133] - 巴比妥类镇静剂,例如,异戊巴比妥、阿普比妥、仲丁巴比妥、布他比妥、甲苯巴比妥、美沙比妥、美索比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、他布酮、硫戊巴比妥或戊硫代巴比妥;

[0134] - 具有镇静作用的苯二氮,例如,氯氮卓、氯卓酸盐、苯甲二氮卓、氟胺安定、劳拉西

泮、奥沙西泮、替马西泮或三唑仑；

[0135] - 具有镇静作用的 H1 拮抗剂，例如，苯海拉明、吡拉明、异丙嗪、氯屈米或氯环嗪；

[0136] - 镇静剂，例如，格鲁米特、甲丙氨酯、安眠酮或氯醛比林；

[0137] - 骨骼肌肉松弛剂，例如，巴氯芬、卡立普多、氯唑沙宗、环苯扎林、美索巴莫或奥芬那君；

[0138] - NMDA 受体拮抗剂，例如，右美沙芬（(+)-3-羟基-N-甲基吗啡烷）或其代谢物右啡烷（(+)-3-羟基-N-甲基吗啡烷）、克他命、美金刚、吡咯并喹啉奎宁、顺-4-（膦酰基甲基）-2-哌啶羧酸、布地品、EN-3231（MorphiDex（注册商标）、吗啡和右美沙芬的组合剂型）、托吡酯、奈拉美生（neramexane）或包括 NR2B 拮抗剂在内的 perzinfotel，例如，艾芬地尔、曲索罗地或（-）-（R）-6-（2-（4-（3-氟苯基）-4-羟基-1-哌啶基）-1-羟乙基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮）；

[0139] - α -肾上腺素，例如，多沙唑嗪、坦舒罗新、氯压定、胍法新、右美托咪定、莫达非尼或 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-（5-甲烷-磺酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基）-5-（2-吡啶基）喹啉；

[0140] - 三环抗抑郁剂，例如，地昔帕明、丙咪嗪、阿米替林或去甲替林；

[0141] - 抗惊厥剂，例如，卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯或丙戊酸盐；

[0142] - 速激肽（NK）拮抗剂，具体为 NK-3、NK-2 或 NK-1 拮抗剂，例如，（ α R,9R）-7-（3,5-双（三氟甲基）苄基）-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-（4-甲基苄基）-7H-（1,4）二氮芳辛[2,1-g][1,7]-二氮杂萘-6-13-二酮（TAK-637）、5-[[（2R,3S）-2-（（1R）-1-（3,5-双（三氟甲基）苄基）乙氧基-3-（4-氟苄基）-4-吗啉基）甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮（MK-869）、阿瑞匹坦、拉奈匹坦、达匹坦或 3-[[2-甲氧基-5-（三氟甲氧基）苄基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶（2S,3S）；

[0143] - 毒蕈碱拮抗剂，例如，奥昔布宁、托特罗定、丙哌凡林、曲司氯铵、达非那新、索非那新、替米维林和异丙托铵；

[0144] - COX-2 选择性抑制剂，例如，塞来考昔、罗非考昔、帕瑞考昔、伐地考昔、地拉考昔、艾托考昔或罗美昔布；

[0145] - 煤焦油镇痛剂，具体为扑热息痛；

[0146] - 精神抑制药，例如，氟哌利多、氯丙嗪、氟哌啶醇、奋乃静、甲硫哒嗪、美索达嗪、三氟啦嗪、氟非那嗪、氯氮平、奥氮平、利哌酮、齐拉西酮、喹硫平、施立碟、阿立哌唑、索奈哌唑、布南色林、伊潘立酮、哌罗匹隆、雷氯必利、佐替平、bifeprunox、阿莫沙平、盐酸鲁拉西酮、氨磺必利、帕潘立酮、palindore、依利色林、奥沙奈坦、利莫那班、美兰那坦、Miraxion（注册商标）或沙立佐坦；

[0147] - 辣椒素受体激动剂（例如，树胶脂毒素）或拮抗剂（例如，抗辣椒碱）；

[0148] - 瞬时受体潜在阳离子通道亚型（V1、V2、V3、V4、M8、A1）激动剂或拮抗剂；

[0149] - β -肾上腺素，例如，普萘洛尔；

[0150] - 局部麻醉剂，例如，美西律；

[0151] - 皮质类固醇，例如，地塞米松；

[0152] - 5-HT 受体激动剂或拮抗剂，具体为 5-HT_{1B/1D} 激动剂，例如，依立曲坦、舒马曲坦、那拉曲坦、佐米曲坦或利扎曲坦；

[0153] -5-HT_{2A} 受体拮抗剂,例如,R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907);

[0154] -胆碱能(烟碱酸)镇痛剂,例如,伊普尼可林(TC-1734), (E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403), (R)-5-(2-氮杂环丁烷基甲氧基)-2-氯代吡啶(ABT-594)或尼古丁;

[0155] -Tramadol (注册商标);

[0156] -PDEV 抑制剂,例如,5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(昔多芬)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351 或他达拉非)、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非)、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺、3-(1-甲基-7-氧-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺;

[0157] - α -2- δ 配体,例如,加巴喷丁、普加巴林、3-甲基加巴喷丁、(1 α ,3 α ,5 α)-(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟代苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺;(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基庚酸以及(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基辛酸;

[0158] -大麻素;

[0159] -促代谢谷氨酸亚型 1 受体(mGluR1)拮抗剂;

[0160] -血清素再吸收抑制剂,例如,舍曲林、舍曲林代谢物去甲基舍曲林、氟西汀、诺氟西汀(氟西汀去甲基代谢物)、氟伏沙明、帕罗西汀、西酞普兰、西酞普兰代谢物去甲基西酞普兰、依他普仑、d,1-氟苯丙胺、苯哌甲氧苯、伊福西汀、氰基度硫平、利托西汀、达泊西汀、奈法唑酮、西克拉克明和曲拉唑酮;

[0161] -去甲肾上腺素再吸收抑制剂,例如,马普替林、洛非帕明、米氮平、羟丙替林、非唑拉明、托莫西汀、米塞林、安非他酮、安非他酮代谢物羟基安非拉酮、诺米芬新和维洛沙嗪(Vivalan (注册商标)),尤其是选择性去甲肾上腺素再吸收抑制剂,例如,瑞波西汀,具体为(S,S)-瑞波西汀;

[0162] -双血清素-去甲肾上腺素再吸收抑制剂,例如,文拉法辛、文拉法辛代谢物O-去

甲基文拉法辛、氯米帕明、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明、度洛西汀、米那普伦和丙咪嗪；

[0163] - 可诱导的一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂,例如

[0164] S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-L-高半胱氨酸、

[0165] S-[2-[(1-亚氨基乙基)-氨基]乙基]-4,4-二氧化-L-半胱氨酸、

[0166] S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、

[0167] (2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸、

[0168] 2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-5-氯代-3-吡啶腈、

[0169] 2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-4-氯代苯基腈、

[0170] (2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯代-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、

[0171] 2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3-吡啶腈、

[0172] 2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-5-氯代苯基腈、

[0173] N-[4-[2-(3-氯苄基氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒(carboxamidine)、或胍基乙基二硫化物；

[0174] - 乙酰基胆碱酯酶抑制剂,例如,多奈哌齐；

[0175] - 前列腺素 E2 亚型 4 (EP4) 拮抗剂,例如, N-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基)氨基)羰基]-4-甲基苯磺酰胺或 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3-氟代苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0176] - 白三烯 B4 拮抗剂,例如,

[0177] 1-(3-联苯基-4-基甲基-4-羟基-色满-7-基)-环戊烷羧酸 (CP-105696)、

[0178] 5-[2-(2-羧乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧苯氧基]-戊酸 (ONO-4057) 或 DPC-11870；

[0179] -5-脂加氧酶抑制剂,例如,弃留通、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮 (ZD-2138) 或 2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)、1,4-苯醌 (CV-6504)；

[0180] - 钠通道阻断剂,例如,利多卡因；

[0181] - 钙通道阻断剂,例如,齐考诺肽、唑尼沙胺、米贝地尔；

[0182] -5-HT₃ 拮抗剂,例如,昂丹司琼；

[0183] - 化疗药物,例如,奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、瘤可维、紫杉酚；

[0184] - 降钙素基因相关肽 (CGRP) 拮抗剂；

[0185] - 血管舒缓激肽 (BK1 和 BK2) 拮抗剂；

[0186] - 电压门控钠依赖性通道阻断剂 (Na_{v1.3}、Na_{v1.7}、Na_{v1.8})；

[0187] - 电压依赖性钙通道阻断剂 (N-型、T-型)；

[0188] -P2X (离子通道型 ATP 受体) 拮抗剂；

[0189] - 酸敏感离子通道 (ASIC1a、ASIC3) 拮抗剂；

[0190] 及其药学上可接受的盐以及溶剂化物。

[0191] 在治疗中,这些组合提供显著的优势,包括协同活性。

[0192] 组合的药物和试剂盒

[0193] 本发明的一实施方式为本发明的多晶型形式和用于胃肠疾病的药物的组合。根据本发明的“组合”可表示为“固定组合”或“构成物组合的试剂盒”。“固定组合”定义为其中(i)至少一种用于胃肠疾病的药物和(ii)多晶型形式存在于一个单元中的组合。“构成物组合的试剂盒”定义为其中(i)至少一种用于胃肠疾病的药物和(ii)多晶型形式存在于一个以上单元中的组合。“构成物组合的试剂盒”中的成分可同时给药、顺序给药或分开给药。用于胃肠疾病的药物与根据本发明使用的多晶型形式的摩尔比例范围为 1:100 至 100:1, 例如, 1:50 至 50:1 或 1:20 至 20:1 或 1:10 至 10:1。两种药物可以以相同的比例分开给药。酸分泌抑制剂的例子为其他 5-HT₄ 激动剂、质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂和用于 IBS 或便秘的药物。这些例子为 H₂ 阻断剂(例如甲氰咪胺、甲胺咪硫)和质子泵抑制剂(例如, 吡啶基甲基亚磺酰基苯并咪唑(例如奥美拉唑、艾美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑)或相关物质(例如, 来明拉唑))。

[0194] 本发明延伸为在治愈性、预防性或缓解性治疗由 5-HT₄ 受体活性介导的疾病病症中同时使用、分开使用或顺序使用的含有 4-([4-({4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噁唑-3-基}氧)甲基)哌啶-1-基]甲基)-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I 和/或多晶型形式 II 以及一种或一种以上治疗剂的组合, 所述治疗剂例如为上面所列举。

[0195] 实施例

[0196] 下面的实施例仅供参考。

[0197] 分析

[0198] 粉末 X-射线衍射(PXRD)

[0199] PXRD 分析通过使用 Cu-K α 放射线的 Rigaku RINT-TTR X 射线粉末衍射仪进行。样品还可通过使用不同温度样品架的附件在高温/低温条件下测量。仪器装配有细焦 X-射线管。管电压和电流分别设定为 50kV 和 300mA。发散和散射狭缝设置为 0.25°, 并且接收狭缝设置为 0.15mm。衍射的放射线通过 NaI 闪烁探测器进行检测。以 4°/min (步长 0.02°) 的速度从 3 (2- θ °) 至 40 (2- θ °) 使用 θ -2 θ 连续扫描。分析硅标准以检查仪器对准。收集数据并使用 Rigaku X-射线系统进行分析。通过将样品置于铝样品架中来制备用于分析的样品, 在数据采集过程中所述铝样品架以 60rpm 的速度水平旋转。

[0200] 热重分析/差热分析(TG/DTA)

[0201] TG/DTA 使用 Seiko6200R 系统进行。将样品置于铝 TG/DTA 盘中。每个样品在氮气吹扫的条件下以 5°C/min 的速度加热, 直至最终温度为 300°C。报道的值为整数, 因此, 报道的值应当看做是近似值。

[0202] 差示扫描量热分析(DSC)

[0203] DSC 分析使用 Seiko DSC6200R 或 Mettler Toledo DSC822 来进行。将样品置于铝 DSC 盘中并且准确称重。用盖子将盘盖上, 然后卷起。每个样品在氮气吹扫的条件下以 5°C/min 的速度加热, 直至最终温度为 220°C 或 200°C。铟金属被用作校正标准。报道的值为整数, 因此, 报道的值应当看做是近似值。

[0204] FT-IR 光谱

[0205] 在装配有黑色涂层加热丝光源、涂布铯的溴化钾(KBr)分光器和高灵敏度热电探测器(DLATGS)的 Shimadzu IRPrestage-21 (FT-IR) 光谱仪上获得红外光谱。每个光谱

代表在 4cm^{-1} 光谱分辨率条件下收集的 40 共叠加扫描。样品的制备包括放置 KBr 圆盘, 所述 KBr 圆盘通过样品和 KBr 进行制备。背景数据集通过没有样品的空白 KBr 圆盘获得。Log MR (R = 反射系数) 光谱通过获取这两个数据集彼此之间的比例来获得。波长校准使用聚苯乙烯进行。报道的值为整数, 因此, 报道的值应当看做是近似值。

[0206] 通过动态蒸汽吸附分析(DVS)的吸湿性研究

[0207] 吸湿性研究使用表面测量系统 DVS-1 来进行。将样品置于仪器中的微量天平上。在 25°C 、0% 湿度环境下干燥样品之后, 将相对湿度在 5%RH 的增量条件下提高至 95%RH, 在每一步保持样品直至达到平衡。在吸附循环完成之后, 使用相同的步骤(解吸附循环)将样品干燥至 10%RH。在吸附 / 解吸附循环过程中监测重量变化, 从而测定样品的吸湿性。

[0208] 实施例 1

[0209] 根据常规方法制备 4-([4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基)-四氢-2H-吡喃-4-羧酸

[0210] 在 70°C 条件下, 搅拌 4-([4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基)-四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯(89mg, 0.18mmol, PCT W02006090224 实施例 1, 步骤 5)的四氢呋喃(1mL)溶液、甲醇(1mL)溶液和 2N 氢氧化钠水溶液(1mL)的混合物持续 17 小时。所述混合物用 2N 盐酸(1mL)中和并且过滤形成的沉淀。用乙醚研碎沉淀物, 从而得到 50mg (58%) 白色固体标题化合物。

[0211] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.59 (1H, dd, $J=8.1, 8.4\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 4.93 (2H, q, $J=8.7\text{Hz}$), 4.19 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.75-3.62 (2H, m), 3.48-3.30 (2H, m), 2.90-2.74 (2H, m), 2.50 (2H, s), 2.29-2.13 (2H, m), 1.94-1.23 (9H, m)。

[0212] 没有观察到起因于 CO_2H 的信号。

[0213] MS (ESI) m/z : 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 471 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

[0214]

[0215] IR (KBr) ν : 2950, 1617, 1527, 1188, 1113 cm^{-1} 。

[0216] $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_3$ 的理论值: C, 55.93; H, 5.76; N, 5.93。测量值: C, 55.72; H, 5.78; N, 5.80。

[0217] 实施例 2

[0218] 4-([4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基)-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I 的制备

[0219] 通过超声处理和涡旋混合将 4-([4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]-甲基)-四氢-2H-吡喃-4-羧酸(40mg, 0.085mmol)的混合物溶解于 1, 4-二氧六环(2mL)中, 然后在 -40°C 的冰箱中冷冻数小时。在真空中过夜干燥生成的混合物, 从而得到冷冻干燥的无定形固体。将乙酸乙酯(0.8mL)添加至样品中并且将混合物加热至 65°C 以溶解。将生成的溶液在三天中逐渐冷却至室温。通过过滤收集沉淀物并进行干燥, 从而得到 27mg 白色固体。然后, 将一部分白色固体悬浮于乙酸乙酯中在 40°C 下持续 1 天并且在室温下持续 5 天, 从而得到 4-([4-([4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-1, 2-苯并异噻唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]-甲基)-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的晶体形式。

[0220] 在 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 光谱中观察到相同的信号。

[0221] m. p. (DSC 起始) :169°C。

[0222] 由 PXRD 得到的结晶度 :结晶(图 2)。2- θ ° :5.9, 9.3, 9.8, 11.9, 13.7, 14.3, 15.0, 17.8, 18.2-19.3, 19.7, 22.6, 23.4-24.5 和 24.9 位置的主峰。每个峰具有 +/-0.2 的误差幅度。

[0223] IR(KBr) v:2948, 1723, 1615, 1535, 1506, 1437, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1120, 1095, 1059, 1032, 992, 974, 935, 918, 869, 858, 828, 784, 746, 732, 654 和 556cm⁻¹。每个峰具有 +/-2cm⁻¹ 的误差幅度。

[0224] C₂₂H₂₇N₂O₆F₃ 的理论值 :C,55.93 ;H,5.76 ;N,5.93。实际值 :C,56.10 ;H,5.75 ;N,5.99。

[0225] 实施例 3

[0226] 4-{[4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I 的制备

[0227] 在 70°C 下,将 4-{[4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]-甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸(1.326kg,2.807mol,白色固体)的乙酸乙酯(18.564L)的浆状物进行溶解。在 35 分钟内将该溶液冷却至 64°C,并将 200mg 多晶型形式 I 的晶种(0.423mmol)添加至混合物中。在 5 小时内将混合物冷却至 40°C 并在该温度下搅拌 14.5 小时。在 6 小时内该浆状物逐渐冷却至 19°C 并且在该温度下搅拌混合物持续 46 小时。通过过滤收集形成的沉淀,并且用 2.0L 乙酸乙酯洗涤滤饼。在 50°C、减压条件下干燥滤饼,从而得到 1.140kg (86%)4-{[4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸的目标晶体形式。

[0228] C₂₂H₂₇N₂O₆F₃ 的理论值 :C,55.93 ;H,5.76 ;N,5.93。实际值 :C,55.76 ;H,5.74 ;N,5.85。

[0229] 其他分析数据与上述实施例 2 中的那些数据相同。

[0230] 实施例 4

[0231] 4-{[4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II 的制备

[0232] 制备方法 1)

[0233] 多晶型形式 I 在约 110°C 下开始转变为多晶型形式 II。

[0234] 制备方法 2)

[0235] 将 4-{[4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 I (5mg)置于 PXRD 的温度变化样品架上,并且使样品架的温度上升至 120°C 保持 10 分钟,然后,在无氮气流吹向样品架的条件下冷却至室温,从而得到 4-{[4-([4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2-苯并异噁唑-3-基]氧}甲基)哌啶-1-基]甲基}-四氢-2H-吡喃-4-羧酸多晶型形式 II。向多晶型形式 II 的转化通过现场监测 PXRD 光谱来确定。

[0236] m. p. (DSC 起始) :167°C。

[0237] 由 PXRD 得到的结晶度 :结晶(图 3)。2- θ ° :5.8, 9.7, 10.5, 11.8, 12.4, 13.5, 14.2, 14.6-14.9, 15.4, 17.8, 18.2, 19.9-20.5, 21.2, 21.8, 23.6, 24.1 和 24.6 位置的主峰。每个峰具有 +/-0.2 的误差幅度。

[0238] IR(KBr) ν : 2950, 1724, 1614, 1534, 1507, 1438, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1121, 1095, 1059, 1031, 992, 974, 935, 918, 869, 857, 828, 784, 746, 732, 654 和 555cm^{-1} 。每个峰具有 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 的误差幅度。

[0239] 实施例 5

[0240] 在通过动态蒸汽吸附 (DVS) 分析的吸湿性研究中, 多晶型形式 I 在 90% 相对湿度 (RH)、 25°C 条件下吸收少于 0.2wt%。另一方面, 现有技术 W02006/090224 中公开的白色固体在 85%RH 和 90%RH 条件下分别吸收 1.2wt% 和 5.5wt% 的水。下表 1 表示多晶型形式 I 和现有技术 W02006/090224 中公开的白色固体的增重 %。

[0241] { 表 1 }

[0242]

	75%RH	80%RH	85%RH	90%RH
多晶型形式 I	0.15	0.15	0.15	0.18
现有技术 W02006/090224 中 公开的白色固体	0.33	0.35	1.2	5.5

[0243] 实施例 6

[0244] 固态稳定性研究使用 Nagano Science Constant 温度 / 湿度控制腔室 LH-20-11M、LH-21-11M、LTL-200D3CJ-14 或 LTX-01 进行。将样品置于腔室中并且暴露在 25°C / 60%RH、 40°C / 75%RH 条件下和 / 或用氙灯辐射条件下。在暴露或辐射之后得到的样品的晶体形式、热行为、纯度和 / 或重量的变化分别通过 XRPD、TG/DTA 或 DSC、HPLC、微量天平分析来评估。

[0245] 发现多晶型形式是稳定的。

[0246] 图 1 表示 W02006/090224 中记载的参比产物的 PXRD 图谱。图 2 表示多晶型形式 I 的 PXRD 图谱。图 3 表示多晶型形式 II 的 PXRD 图谱。

[0247] 如图 1、图 2 和图 3 的比较所示, 多晶型形式 I 和多晶型形式 II 均不与 W02006/090224 记载的参比产物对应, 这清楚地说明多晶型形式 I 和多晶型形式 II 这两者均为不同的新型多晶型形式。

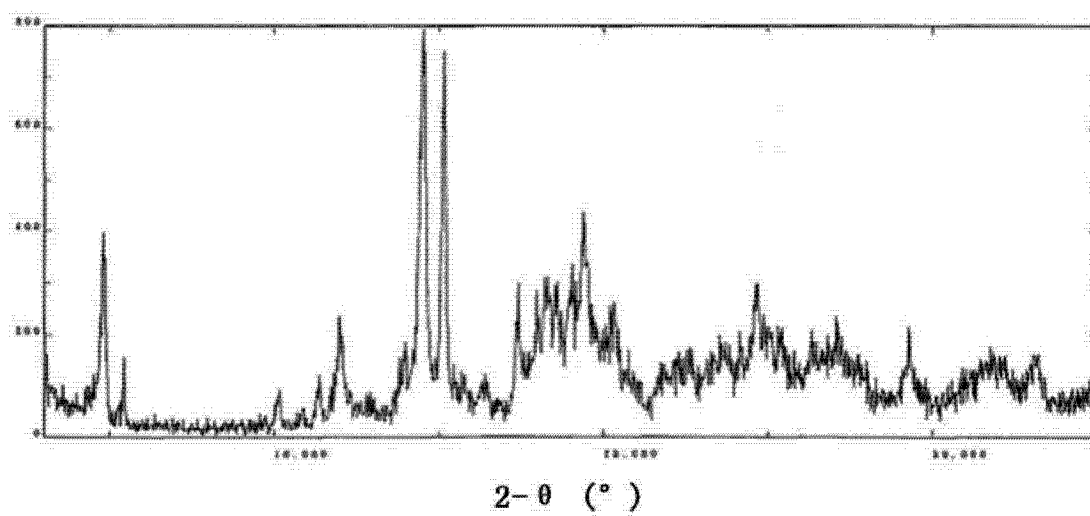


图 1

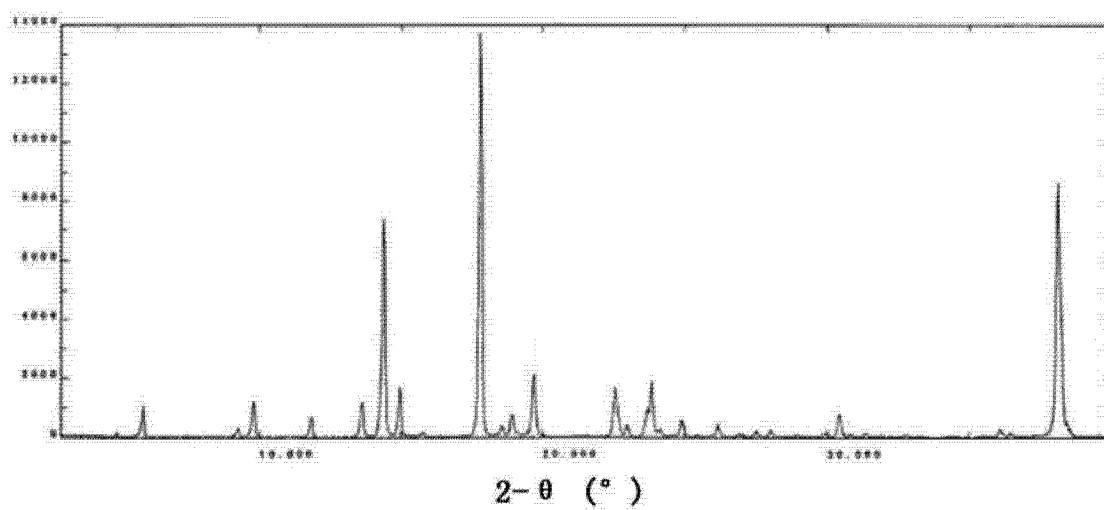


图 2

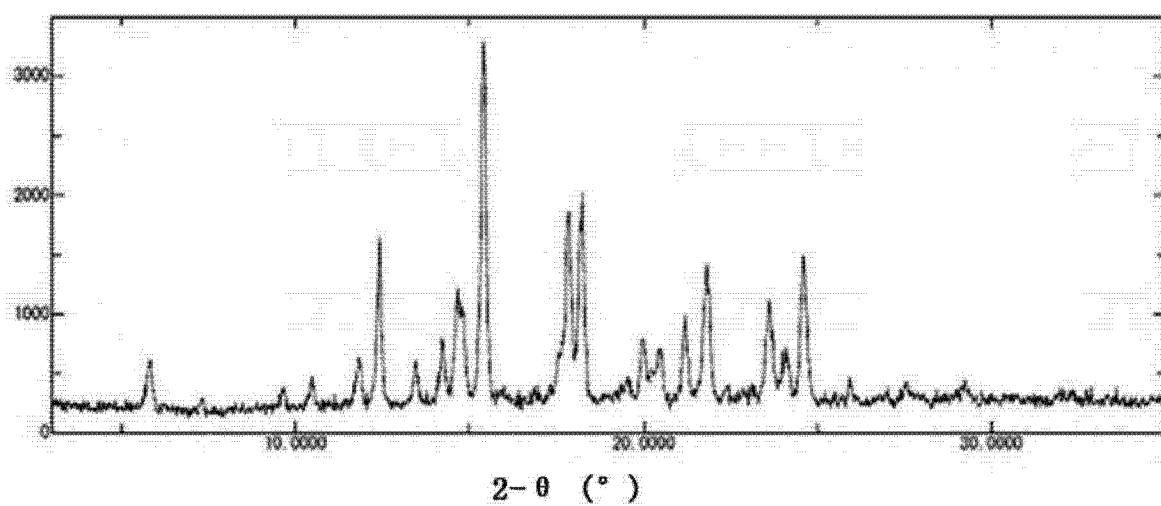


图 3

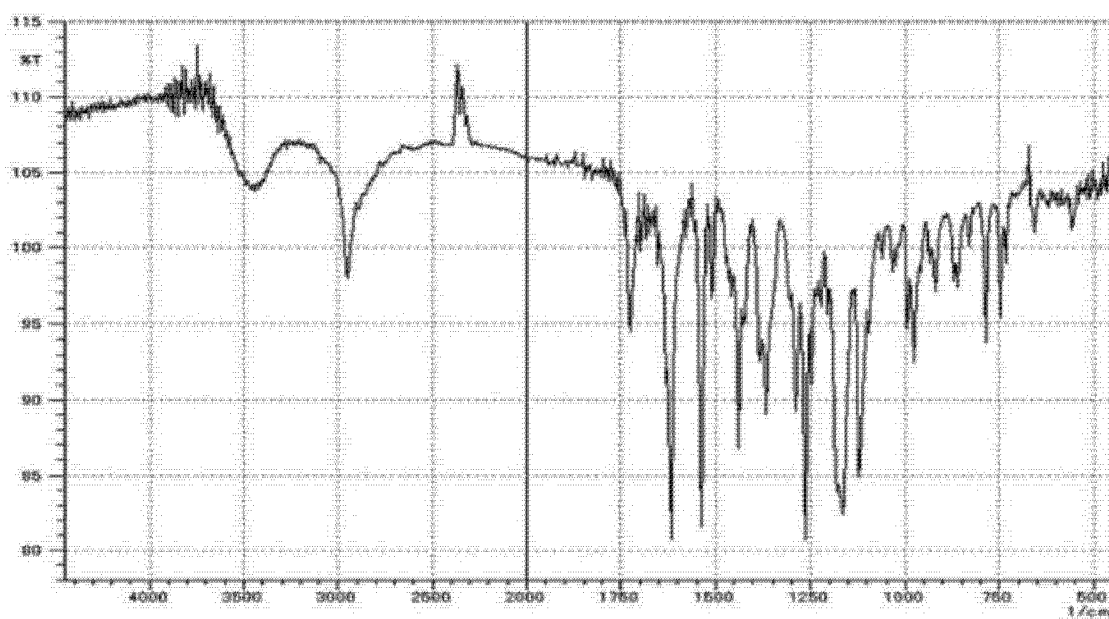


图 4

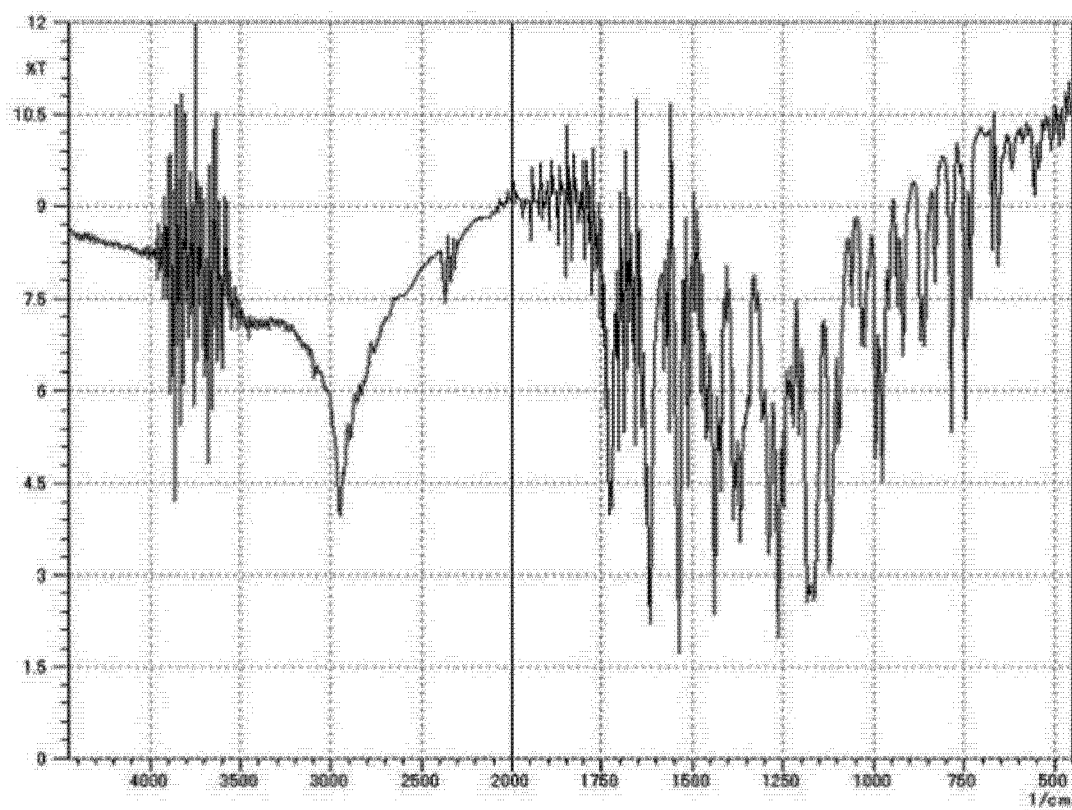


图 5