



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201300366 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：100141108

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D233/70 (2006.01)

A61K31/4174(2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/10 美國

61/412,011

(71)申請人：施萬製藥(美國) THERAVANCE, INC. (US)

美國

(72)發明人：費瑟里 保羅 FATHEREE, PAUL (US)；泰拉狄 凡凱特 R THALLADI, VENKAT

R. (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：21 共 84 頁

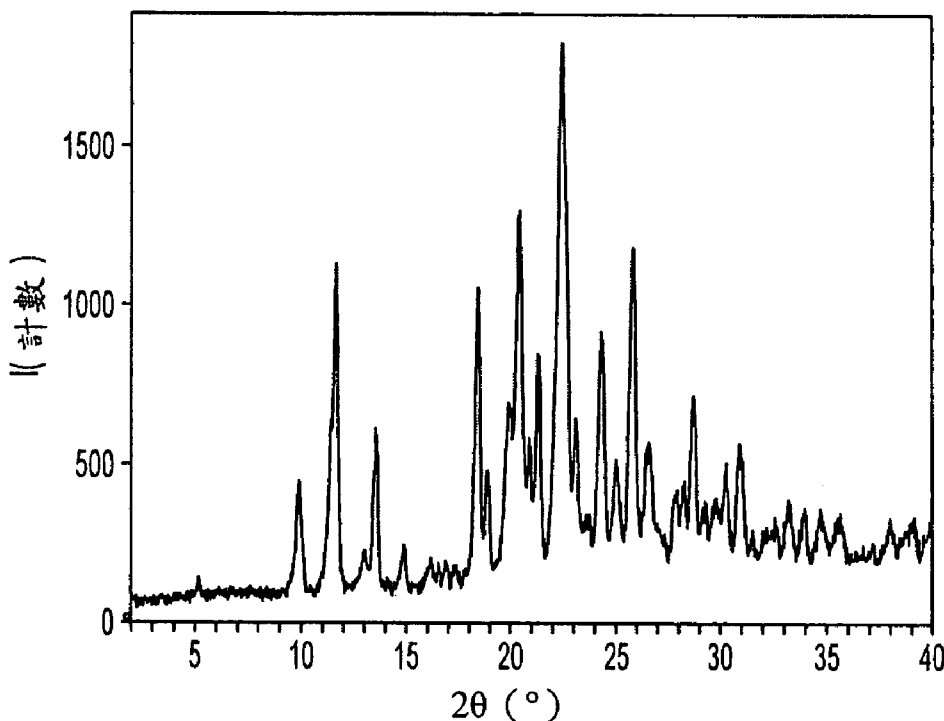
(54)名稱

烷氧咪唑-1-基甲基聯苯基羧酸之結晶型

CRYSTALLINE FORMS OF AN ALKOXYIMIDAZOL-1-YLMETHYL BIPHENYL CARBOXYLIC ACID

(57)摘要

本發明提供 4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基]甲基}-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶鹽型。本發明亦提供包含該等結晶化合物之醫藥組合物、製備該等結晶化合物之方法及中間體、及使用該等結晶化合物以治療疾病(如高血壓)之方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201300366 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：100141108

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D233/70 (2006.01)

A61K31/4174(2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/10 美國

61/412,011

(71)申請人：施萬製藥(美國) THERAVANCE, INC. (US)

美國

(72)發明人：費瑟里 保羅 FATHEREE, PAUL (US)；泰拉狄 凡凱特 R THALLADI, VENKAT

R. (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：21 共 84 頁

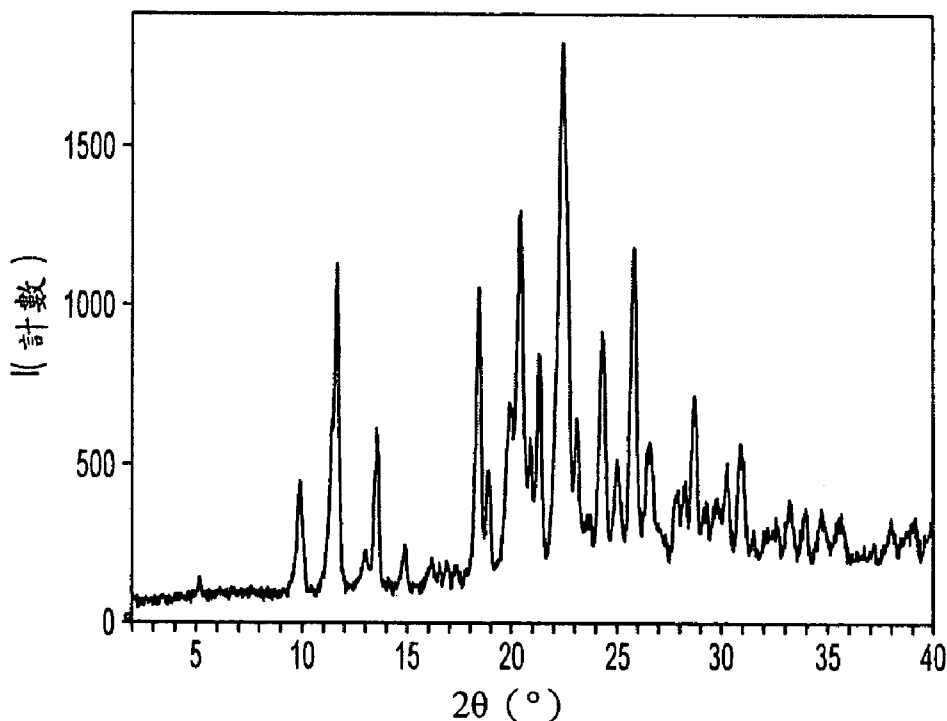
(54)名稱

烷氧咪唑-1-基甲基聯苯基羧酸之結晶型

CRYSTALLINE FORMS OF AN ALKOXYIMIDAZOL-1-YLMETHYL BIPHENYL CARBOXYLIC ACID

(57)摘要

本發明提供 4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基}-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶鹽型。本發明亦提供包含該等結晶化合物之醫藥組合物、製備該等結晶化合物之方法及中間體、及使用該等結晶化合物以治療疾病(如高血壓)之方法。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 100141108

※ 申請日： 100.11.10

※IPC 分類：C07D 233/70 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

烷氧咪唑-1-基甲基聯苯基羧酸之結晶型

G01N23/20 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

CRYSTALLINE FORMS OF AN ALKOXYIMIDAZOL-1-YLMETHYL
BIPHENYL CARBOXYLIC ACID

○ 二、中文發明摘要：

本發明提供 4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶鹽型。本發明亦提供包含該等結晶化合物之醫藥組合物、製備該等結晶化合物之方法及中間體、及使用該等結晶化合物以治療疾病(如高血壓)之方法。

三、英文發明摘要：

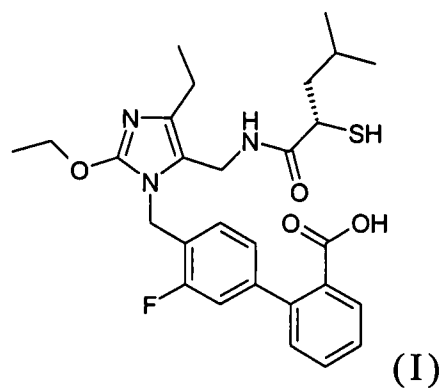
○ The invention provides crystalline salt forms of 4'-{2-ethoxy-4-ethyl-5-[(S)-2-mercapto-4-methylpentanoylamino)methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-3'-fluorobiphenyl-2-carboxylic acid. This invention also provides pharmaceutical compositions comprising the crystalline compounds, processes and intermediates for preparing the crystalline compounds, and methods of using the crystalline compounds to treat diseases such as hypertension.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

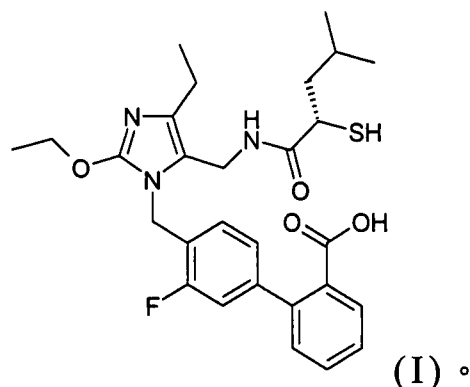
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於烷氧咪唑-1-基甲基聯苯基羧酸之新穎結晶型，其具有血管收縮素II之1型受體拮抗劑活性及腦啡肽酶(neprilysin)抑制活性。本發明亦係關於包含該等結晶化合物或自該等化合物製得之醫藥組合物、製備該等結晶化合物之方法及中間體及使用該等化合物以治療疾病(如高血壓)之方法。

【先前技術】

頒予 Allegretti 等人之共同讓與之美國公開案第 2008/0269305 號及第 2009/0023228 號(2008 年 4 月 23 日申請)揭示具有 AT₁ 受體拮抗劑活性及腦啡肽酶(neprilysin)(NEP)酶抑制活性之新穎化合物，其等揭示內容以引用的方式併入本文中。特定言之，此等申請案中具體揭示化合物 4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸。

4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之化學結構係由式 I 表示：



當製備用於長期儲存之化合物及當製備醫藥組合物及調配物時，經常需要具有既不吸濕亦不潮解之治療劑結晶型。亦有利的是具有相對較高的熔點(即，大於約100°C)之結晶型，其允許該物質在不顯著分解的情況下經加工(例如，微粉化)。

雖然Chao等人已在美國專利公開案第2010/0081697號中指出該式I化合物之結晶游離鹼型，但是本發明結晶型具有不同且特別適用之特性，其包括更佳的可溶性及提高之安定性。

【發明內容】

本發明之一態樣係關於一種4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-(((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基)咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶半乙二磺酸鹽(其被指定為I型)，其特徵為包含在 9.89 ± 0.20 、 11.66 ± 0.20 、 13.55 ± 0.20 、 18.41 ± 0.20 、 20.42 ± 0.20 、及 22.46 ± 0.20 之 2θ 值處之繞射峰之粉末x-射線繞射圖。

本發明之另一態樣係關於一種4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-(((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基)咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶半乙二磺酸鹽(其被指定為II型)，其特徵為包含在 9.74 ± 0.20 、 11.00 ± 0.20 、 12.89 ± 0.20 、 14.27 ± 0.20 、 15.54 ± 0.20 、 18.62 ± 0.20 、及 23.78 ± 0.20 之 2θ 值處之繞射峰之粉末x-射線繞射圖。

本發明之又一態樣係關於一種4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-(((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基)咪唑-1-基甲基}-3'-氟

聯苯-2-羧酸之結晶半萘二磺酸鹽，其特徵為包含在 4.84 ± 0.20 、 9.41 ± 0.20 、 10.82 ± 0.20 、 17.39 ± 0.20 、 24.17 ± 0.20 、及 24.65 ± 0.20 之 2θ 值處之繞射峰之粉末x-射線繞射圖。

本發明之另一態樣係關於一種4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶單草酸鹽，其特徵為包含在 6.1 ± 0.20 、 11.0 ± 0.20 、 13.0 ± 0.20 、 14.4 ± 0.20 、 15.2 ± 0.20 、 16.5 ± 0.20 、 17.3 ± 0.20 、 18.4 ± 0.20 、 21.9 ± 0.20 、 23.9 ± 0.20 、 24.3 ± 0.20 、 24.5 ± 0.20 、及 26.1 ± 0.20 之 2θ 值處之繞射峰之粉末x-射線繞射圖。

本發明之另一態樣係關於製備式I化合物之結晶型之方法。在一實施例中，一種製備4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)-甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶型之方法包括：a)用適當的抗衡離子處理4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸；b)視情況加熱、攪拌或超音波處理至完全溶解；及c)允許固體形成並單離該等固體，以產生該結晶型。

本發明之另一態樣係關於一種純化4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之方法。在一態樣中，該方法包括形成4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)-甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶型。本發明亦係

關於藉由本文所述之方法製得之產物。在特定實施例中，該結晶型係半乙二磺酸鹽I型、半乙二磺酸鹽II型、半萘二磺酸鹽、或單草酸鹽。

本發明之一態樣係關於一種包含醫藥上可接受的載劑及4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶型之醫藥組合物。在特定實施例中，該結晶型係半乙二磺酸鹽I型、半乙二磺酸鹽II型、半萘二磺酸鹽、或單草酸鹽。

本發明之另一態樣係關於包含式I化合物之結晶型與一或多種其他治療劑之組合之組合物。因此，在一實施例中，本發明係關於一種組合物，其包含(a)醫藥上可接受的載劑及治療上有效量之式I化合物之結晶型；及(b)治療上有效量之選自以下之藥劑：利尿劑、 β_1 腎上腺素能受體阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、AT₁受體拮抗劑、腦啡肽酶抑制劑、非類固醇抗炎藥、前列腺素、抗脂質劑、抗糖尿病劑、抗血栓劑、腎素抑制劑、內皮素受體拮抗劑、內皮素轉化酶抑制劑、醛固酮拮抗劑、血管收縮素轉化酶/腦啡肽酶抑制劑、血管加壓素受體拮抗劑、及其組合；其中將該結晶型及該藥劑一起或單獨調配。當單獨調配該藥劑時，可包含醫藥上可接受的載劑。在特定實施例中，該結晶型係半乙二磺酸鹽I型、半乙二磺酸鹽II型、半萘二磺酸鹽、或單草酸鹽。

本發明之又一態樣係關於一種治療高血壓或心臟衰竭之方法，其包括將治療上有效量之4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-

[((S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶型投與給需要治療之患者。在特定實施例中，該結晶型係半乙二磺酸鹽I型、半乙二磺酸鹽II型、半萘二磺酸鹽、或單草酸鹽。

本發明亦係關於一種4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶型於製造藥物之用途。此外，本發明係關於一種4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶型之用途，其係用於製造藥物，尤其係用於製造用於治療高血壓或心臟衰竭之藥物。在特定實施例中，該結晶型係半乙二磺酸鹽I型、半乙二磺酸鹽II型、半萘二磺酸鹽、或單草酸鹽。

【實施方式】

藉由參考附圖，闡述本發明之各種態樣。

本發明提供4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基)甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶型。該活性劑(即式I化合物)含有一個具有(S)組態之對掌性中心。然而，熟習此項技術者應瞭解，除非另外指出，否則本發明組合物中可存在少量(R)立體異構體，限制條件為不因存在此異構體消除整體組合物之效用。此外，由於該式I化合物含有鹼性部份(咪唑)及酸性部份(羧酸)，故其可以兩性離子形式存在。

該式I化合物具有AT₁受體拮抗劑活性及NEP抑制活性。預期該式I化合物之結晶型具有相同活性，且因此具有治

療諸如高血壓及心臟衰竭之疾病之相同效用。因此，本發明結晶型在所有用途中尤其適用於製備用於治療高血壓或心臟衰竭之醫藥組合物。

定義

當描述本發明化合物、組合物、方法及製程時，除非另外指出，否則以下術語具有以下定義。此外，除非本文使用時明確地另外指示，否則如本文所使用，單數形式「一」、「一個」及「該」包括對應的複數形式。術語「包含」、「包括」及「具有」意欲係包含性且意指除所列出之元素以外可存在其他元素。除非另外指出，否則本文所使用之表示成分數量、特性(如分子量)、反應條件等之所有數字應被理解為在所有情況下經術語「約」修飾。因此，本文所述之數字係可根據本發明尋求獲得之所需特性而變化之近似值。至少且不意欲限制申請專利範圍之均等論之應用，應至少根據所記錄之有效數字並藉由應用普通的四捨五入技術解釋各數字。

如本文所使用，短語「具有式」或「具有結構」無意係限制性且係以與通常使用術語「包含」相同之方式使用。

如本文所使用，術語「半」預期意指該結晶型通常含有約1.0莫耳當量之游離鹼(式I化合物)/約 0.5 ± 0.15 莫耳當量之抗衡離子；且在一實施例中，約1.0莫耳當量之游離鹼/約0.5莫耳當量之抗衡離子。因此，該等半乙二磺酸鹽型(I型及II型)一般含有約1.0莫耳當量之游離鹼/約 0.5 ± 0.15 莫耳當量之1,2-乙二磺酸；且在一實施例中，約1.0莫耳當量

之游離鹼/約0.5莫耳當量之1,2-乙二磺酸。類似地，該半萘二磺酸鹽型一般含有約1.0莫耳當量之游離鹼/約 0.5 ± 0.15 莫耳當量之萘-1,5-二磺酸；且在一實施例中，約1.0莫耳當量之游離鹼/約0.5莫耳當量之萘-1,5-二磺酸。

術語「水合物」意指其中水分子併入晶格之晶胞中之結晶型。該水合物可包括一或多個水分子，但是水分子數亦可係一的分數，如二分之一或四分之一。在本發明中，該半萘二磺酸鹽型係水合物且一般含有約1.0莫耳當量之游離鹼/約 0.5 ± 0.15 莫耳當量之萘-1,5-二磺酸及約 0.55 ± 0.45 莫耳當量之水。在一實施例中，該半萘二磺酸鹽型含有約1.0莫耳當量之游離鹼/約 0.5 ± 0.15 莫耳當量之萘-1,5-二磺酸及約 0.25 ± 0.15 莫耳當量之水；且在另一實施例中，該半萘二磺酸鹽型含有約1.0莫耳當量之游離鹼/約0.5莫耳當量之萘-1,5-二磺酸及約 0.25 ± 0.15 莫耳當量之水。

如本文所使用，術語「單」預期意指該結晶型通常含有約1.0莫耳當量之游離鹼(該式I化合物)/約 1.0 ± 0.15 莫耳當量之抗衡離子；且、在一實施例中，約1.0莫耳當量之游離鹼/約1.0莫耳當量之抗衡離子。因此，該結晶單草酸鹽一般含有約1.0莫耳當量之游離鹼/約 1.0 ± 0.15 莫耳當量之草酸；且在一實施例中，約1.0莫耳當量之游離鹼/約1.0莫耳當量之草酸。

如本文所使用，術語「熔點」或「熔融吸熱」意指對於對應於固體至液體相改變之熱轉變而言，藉由差示掃描熱量測定法觀測到最大吸熱熱流時之溫度。

術語「醫藥上可接受」係指當用於本發明時非生物上或另外不可接受的物質。例如，術語「醫藥上可接受的載劑」係指可併入組合物中並投與給患者而不會引起不可接受的生物影響或不會以不可接受的方式與該組合物之其他組分相互作用的物質。此等醫藥上可接受的物質通常已滿足毒物學及製造測試之所需標準，且包括彼等經美國食品與藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)鑑定為適宜的非活性成分之物質。

術語「治療上有效量」意指當投與給有需要之患者時，足以實現治療之含量，即，獲得所需治療效果所必需之藥物含量。例如，用於治療高血壓之治療上有效量係用以(例如)減少、抑制、消除或預防高血壓之症狀，或治療高血壓之基礎原因所必需之化合物之含量。在一實施例中，治療上有效量係用以降低血壓所需之含量或用以保持正常血壓所需之藥物之含量。在另一方面，術語「有效量」意指足以獲得所需結果(其不一定係治療結果)之含量。例如，當研究包含AT₁受體之系統時，「有效量」可係引起該受體拮抗所需之含量。

如本文所使用，術語「治療」或「療法」意指治療患者(如，哺乳動物(尤其係人類))之疾病或醫學病症(如高血壓)，其包括：(a) 預防該疾病或醫學病症發生，意即，預防性治療患者；(b)藉由(例如)消除患者之該疾病或醫學病症或使其退化，減輕該疾病或醫學病症；(c)藉由(例如)減緩患者之該疾病或醫學病症或控制其發展，抑制該疾病或

醫學病症；或(d)緩解患者之該疾病或醫學病症之症狀。例如，術語「治療高血壓」將包括預防高血壓發生，減輕高血壓，抑制高血壓，及緩解高血壓之症狀(例如，降低血壓)。術語「患者」預期包括彼等需要治療或疾病預防或目前正接受治療以疾病預防或治療特定疾病或醫學病症之哺乳動物(如人類)。術語「患者」亦包括其中待評估本發明化合物之測試個體或試驗(例如動物模型)中所使用之測試個體。

本文使用之所有其他術語意欲具有如其所屬之相關技術中之一般技藝者所理解之通常定義。

一般合成步驟

可自如下文及實例中所述之容易獲得之起始物質合成本發明結晶化合物。可使用若干種方法，以製備此等結晶化合物。然而，應注意，該結晶含量及晶體之特性(尺寸及形狀)可部份根據製備方法、及溶劑組成而變化。已觀測到該等晶體具有板狀、塊狀、及針狀形態。

應瞭解，雖然具體製程條件(即，結晶溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)已特定，但是除非另外說明，否則亦可使用其他製程條件。在某些情況下，在室溫下進行反應或結晶，且未進行實際溫度之測量。應瞭解，室溫可意指通常與實驗室環境中之環境溫度相關之範圍內之溫度，且通常係在約15°C至約30°C之範圍內。在其他情況下，在室溫下進行反應或結晶，且實際測量並記錄該溫度。

一般而言，首先藉由用適當的抗衡離子(即，1,2-乙二磺酸、萘-1,5-二磺酸、或草酸)處理4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[[*(S)*-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(在本文中亦被稱為「游離鹼」)，製備本發明結晶型。

可容易使用實例中所述之步驟，或使用本發明之先前技術部份中所述之共同讓與之美國申請案中所述之步驟，自市售起始物質及試劑製備本發明中所使用之4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[[*(S)*-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸。

爲了製備本發明結晶鹽，通常使該4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[[*(S)*-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸與約0.45至約1.2莫耳當量之適當的抗衡離子接觸。在一實施例中，使用約1.0至約1.2莫耳當量之1,2-乙二磺酸；且在一特定實施例中，使用約1.1莫耳當量之1,2-乙二磺酸。在另一實施例中，使用約1.0至約1.2莫耳當量之萘-1,5-二磺酸；且在一特定實施例中，使用約1.1莫耳當量之萘-1,5-二磺酸。在另一實施例中，使用約0.45至約0.65莫耳當量之萘-1,5-二磺酸；且在一特定實施例中，使用約0.55莫耳當量之萘-1,5-二磺酸。在又一實施例中，使用約0.9至約1.1莫耳當量之草酸；且在一特定實施例中，使用約1.0莫耳當量之草酸。可容易藉由熟習此項技術者可獲得之多種方法，測定本發明方法中所述之莫耳比。例如，可容易藉由¹H NMR測定此等莫耳比。或

者，可使用元素分析及HPLC方法測定該莫耳比。

一般而言，結晶係在適宜的惰性稀釋劑或溶劑系統中進行，該等溶劑之實例包括(但不限於)：醇(例如，甲醇、乙醇、異丙醇、及異丁醇)、乙酸乙酯、乙腈、二氯甲烷、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、及類似物、及其混合物，且可視情況含有水。可使用醇(例如，甲醇或乙醇)及甲基第三丁基醚，進行該半乙二磺酸鹽I型之結晶。

在一實施例中，可使用醇(例如，乙醇)及甲基第三丁基醚，進行該半乙二磺酸鹽II型之結晶。在另一實施例中，可使用醇(例如，乙醇)、甲基第三丁基醚、水及乙酸乙酯，進行該半乙二磺酸鹽II型之結晶。在又一實施例中，可使用醇(例如，乙醇)、水及乙酸乙酯，進行該半乙二磺酸鹽II型之結晶。

可使用視情況包含水之醇(例如，乙醇)及乙酸乙酯，進行該半萘二磺酸鹽之結晶。

可使用乙腈、四氫呋喃及乙酸乙酯，進行該單草酸鹽之結晶。

一般而言，在室溫下進行結晶。然而，可需要稍微加熱(例如， ~ 30 至 80°C ，更通常係 ~ 30 至 60°C)、攪拌或超音波處理該混合物以助於溶解。隨後，使該混合物靜置，以使固體形成，隨後將其單離，以獲得該結晶型。一般二姨娘，固體將在室溫下形成。然而，可在此步驟期間冷卻該混合物，例如，冷卻至 ~ 20 至 30°C 。

一段適宜的時間之後，將觀測到晶體。一旦觀測到晶

體，該母液之體積將減少並單離該晶體並乾燥。可藉由任何習知方法(如沉澱、過濾、濃縮、離心、在真空下乾燥、及類似者)，實現該等固體自該反應混合物之單離。亦可用惰性稀釋劑清洗該等固體。在一實施例中，用乙醇、二噁烷、或乙酸乙酯清洗該等固體。

開始結晶之後，後續處理步驟可包括接晶種以促進結晶。

結晶特性

除其他優點以外，還發現形成該式I化合物之結晶型適用於純化該化合物本身。例如，本發明結晶型具有98至99%之純度。

正如粉末x-射線繞射領域中所熟知，PXRD圖之相對峰高係取決於與樣品製法及儀器幾何結構相關之諸多因素，而峰位置對於實驗細節相對不敏感。如實例9中所述，獲得PXRD圖及差示掃描熱量測定(DSC)溫譜圖，且進行熱重分析(TGA)及動態吸濕(DMS)評估(亦稱為吸濕-去濕曲線)。因此，在一實施例中，本發明結晶化合物之特徵為具有某些峰位置之PXRD圖。在另一實施例中，本發明結晶化合物之特徵為DSC溫譜圖。在又一實施例中，本發明結晶化合物之特徵為TGA圖譜。在另一實施例中，本發明結晶化合物之特徵為偏光顯微鏡(PLM)影像。

半乙二磺酸鹽I型

該結晶半乙二磺酸鹽I型之特徵為其中峰位置係實質上與彼等圖1中所示者一致之PXRD圖。此等峰係如下所列

出。僅列出具有約15%或更大之相對峰高(H%)之峰。

2θ	d(Å)	高度 ¹	H% ²	*
9.89	8.94	358	22.9	*
11.66	7.59	1013	64.7	*
13.55	6.53	495	31.6	*
18.41	4.82	898	57.3	*
18.89	4.69	302	19.3	
19.91	4.46	512	32.7	
20.42	4.35	1101	70.3	*
20.90	4.25	356	22.8	
21.33	4.16	508	32.4	
22.46	3.96	1566	100	*
24.35	3.65	637	40.7	
25.85	3.44	877	56	
28.73	3.10	372	23.8	
30.92	2.89	321	20.5	

¹ 自基線之峰高度

² 相對於最高峰之峰高度%

* 指示對於識別該型係重要之峰

因此，在一實施例中，該結晶半乙二磺酸鹽I型之特徵為包含在 9.89 ± 0.20 、 11.66 ± 0.20 、 13.55 ± 0.20 、 18.41 ± 0.20 、 20.42 ± 0.20 、及 22.46 ± 0.20 之 2θ 值處之繞射峰之粉末 x-射線繞射 (PXRD) 圖；且在另一實施例中，其他特徵為具有在選自 18.89 ± 0.20 、 19.91 ± 0.20 、 20.90 ± 0.20 、 21.33 ± 0.20 、 24.35 ± 0.20 、 25.85 ± 0.20 、 28.73 ± 0.20 、及 30.92 ± 0.20 之 2θ 值處之一或多個其他繞射峰。

在一實施例中，該結晶半乙二磺酸鹽I型之特徵為圖2中之DSC溫譜圖。該DSC溫譜圖顯示該結晶半乙二磺酸鹽I型具有極佳的熱安定性且熔點為約 158°C ，且在低於 158°C 下無顯著熱分解。在於 158°C 下熔融吸熱之前，該非複雜性

熱曲線並未顯示任何非所需之吸熱或放熱峰，其表明此結晶固體最可能係無水結晶型。

在一實施例中，該結晶半乙二磺酸鹽I型之特徵為圖3中之TGA曲線。該TGA圖譜顯示在低於約125°C之溫度下，溶劑及/或水之少量損失(約1重量%)，其與殘留水分或溶劑之損失一致。

在一實施例中，該結晶半乙二磺酸鹽I型之特徵為圖4中之DMS曲線。該DMS曲線顯示此型具有在可接受水平之吸濕性的可逆吸濕/去濕曲線。當將該結晶型曝露於5% RH最高至90% RH之寬濕度範圍時，其具有少量增重(約0.38%)，且當將其曝露於最高至70% RH時，具有小於約0.26%增重。此顯示該結晶半乙二磺酸鹽I型在環境條件下僅具有最低之吸濕性風險。

在另一實施例中，該結晶半乙二磺酸鹽I型之特徵為圖5中之PLM影像。

半乙二磺酸鹽II型

該結晶半乙二磺酸鹽II型之特徵為其中峰位置係實質上與彼等圖6中所示者一致之PXRD圖。此等峰係如下所列出。僅列出具有約15%或更大之相對峰高(H%)之峰。

2θ	d(Å)	高度 ¹	H% ²	*
9.74	9.07	688	46.3	*
11.00	8.04	519	34.9	*
12.89	6.86	684	46	*
14.27	6.20	289	19.4	*
15.54	5.70	684	46.1	*
17.81	4.98	525	35.3	

2θ	d(Å)	高度 ¹	H% ²	*
18.14	4.89	710	47.8	
18.62	4.76	1276	85.9	*
21.44	4.14	582	39.2	
22.25	3.99	535	36	
23.15	3.84	608	41	
23.78	3.74	1485	100	*
24.80	3.59	400	26.9	
25.28	3.52	374	25.2	
26.03	3.42	413	27.8	
26.58	3.35	535	36	
28.01	3.18	371	25	

¹ 自基線之峰高度

² 相對於最高峰之峰高度%

* 指示對於識別該型係重要之峰

因此，在一實施例中，該結晶半乙二磺酸鹽II型之特徵為包含在 9.74 ± 0.20 、 11.00 ± 0.20 、 12.89 ± 0.20 、 14.27 ± 0.20 、 15.54 ± 0.20 、 18.62 ± 0.20 、及 23.78 ± 0.20 之 2θ 值處之繞射峰之粉末x-射線繞射(PXRD)圖；且在另一實施例中，其他特徵為具有在選自 17.81 ± 0.20 、 18.14 ± 0.20 、 21.44 ± 0.20 、 22.25 ± 0.20 、 23.15 ± 0.20 、 24.80 ± 0.20 、 25.28 ± 0.20 、 26.03 ± 0.20 、 26.58 ± 0.20 、及 28.01 ± 0.20 之 2θ 值處之一或多個其他繞射峰。

在一實施例中，該結晶半乙二磺酸鹽II型之特徵為圖7中之DSC溫譜圖。該DSC溫譜圖顯示該結晶半乙二磺酸鹽II型具有極佳的熱安定性且熔點為約 182°C ，且在低於 182°C 下無顯著熱分解。在於 182°C 下熔融吸熱之前，該非複雜性熱曲線並未顯示任何非所需之吸熱或放熱峰，其表明此結晶固體最可能係無水結晶型。

在一實施例中，該結晶半乙二磺酸鹽II型之特徵為圖8

中之TGA曲線。該TGA圖譜顯示在低於約180°C之溫度下，無溶劑及/或水之損失，其指示該無水物質之相純度。

在一實施例中，該結晶半乙二磺酸鹽II型之特徵為圖9中之DMS曲線。該DMS曲線顯示此型具有在可接受水平之吸濕性的可逆吸濕/去濕曲線。當將該結晶型曝露於5% RH最高至90% RH之寬濕度範圍時，其具有不顯著的增重(約0.16%)，且當將其曝露於最高至70% RH時，具有小於約0.10%之增重。此顯示該結晶半乙二磺酸鹽II型在環境條件下僅具有最低之吸濕性風險。

在另一實施例中，該結晶半乙二磺酸鹽II型之特徵為圖10中之PLM影像。

半萘二磺酸鹽

該結晶半萘二磺酸鹽之特徵為其中峰位置係實質上與彼等圖11中所示者一致之PXRD圖。此等峰係如下所列。僅列出具有約15%或更大之相對峰高(H%)之峰。

2 θ	d(Å)	高度 ¹	H% ²	*
4.84	18.25	612	18.7	*
9.41	9.39	3273	100	*
10.82	8.17	1919	58.6	*
14.05	6.30	565	17.3	
17.39	5.10	1623	49.6	*
18.65	4.75	986	30.1	
19.55	4.54	1168	35.7	
20.21	4.39	1270	38.8	
21.44	4.14	563	17.2	
23.48	3.79	517	15.8	
24.17	3.68	1581	48.3	*

2θ	d(Å)	高度 ¹	H% ²	*
24.65	3.61	1826	55.8	*
25.69	3.46	908	27.7	
26.65	3.34	564	17.2	
28.79	3.10	1096	33.5	
29.63	3.01	785	24	
30.52	2.93	502	15.3	

¹ 自基線之峰高度

² 相對於最高峰之峰高度%

* 指示對於識別該型係重要之峰

因此，在一實施例中，該結晶半萘二磺酸鹽之特徵為包含在 4.84 ± 0.20 、 9.41 ± 0.20 、 10.82 ± 0.20 、 17.39 ± 0.20 、 24.17 ± 0.20 、及 24.65 ± 0.20 之 2θ 值處之繞射峰之粉末 x-射線繞射 (PXRD) 圖；且在另一實施例中，其他特徵為具有在選自 14.05 ± 0.20 、 18.65 ± 0.20 、 19.55 ± 0.20 、 20.21 ± 0.20 、 21.44 ± 0.20 、 23.48 ± 0.20 、 25.69 ± 0.20 、 26.65 ± 0.20 、 28.79 ± 0.20 、 29.63 ± 0.20 、及 30.52 ± 0.20 之 2θ 值處之一或多個其他繞射峰。

在一實施例中，該結晶半萘二磺酸鹽之特徵為圖 12 中之 DSC 溫譜圖。該 DSC 溫譜圖顯示該結晶半萘二磺酸鹽型具有極佳的熱安定性且熔點為約 181°C ，且在低於 181°C 時無顯著熱分解。該熱曲線顯示在低於 100°C 之淺吸熱峰，其可對應於該晶格內所含或該結晶表面上所吸附之少量溶劑。

在一實施例中，該結晶半萘二磺酸鹽之特徵為圖 13 中之 TGA 曲線。該 TGA 圖譜顯示在低於約 125°C 之溫度下，溶劑及/或水之少量損失(約 0.5 重量%)，其與殘留或晶格中所含之水分或溶劑之損失一致。

在一實施例中，該結晶半萘二磺酸鹽之特徵為圖14中之DMS曲線。該DMS曲線顯示此型具有在可接受水平之吸濕性的可逆吸濕/去濕曲線。當將該結晶型曝露於5% RH最高至90% RH之寬濕度範圍時，其具有少量增重(約0.97%)，且當將其曝露於最高至70% RH時，具有小於約0.68%之增重。此顯示該結晶半萘二磺酸鹽在環境條件下僅具有最低之吸濕性風險。

已藉由晶體結構之x-射線繞射分析對該結晶半萘二磺酸鹽進行進一步特徵分析，其提供以下晶格參數：晶胞係三斜晶系，其中尺寸為 $a=9.199(1)$ Å、 $b=10.556(1)$ Å、 $c=19.348(3)$ Å； $\alpha=80.754(8)^\circ$ 、 $\beta=79.286(7)^\circ$ 、 $\gamma=66.111(6)^\circ$ 、空間群係 $P1bar$ ；密度計算值為 1.337 g/cm³。所得之晶體結構顯示該化合物之化學組成係式I且該不對稱單元含有兩個對稱獨立{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸分子、一個萘二硫酸根陰離子，及約半個水分子，其導致測得此晶體係水合物。自導出之原子位置算得之粉末x-射線繞射峰與觀測結果極為一致。

在另一實施例中，該結晶半萘二磺酸鹽之特徵為圖15中之PLM影像。

單草酸鹽

該結晶單草酸鹽之特徵為其中峰位置係實質上與彼等圖17中所示者一致之PXRD圖。此等峰係如下所列。僅列出具有約10%或更大之相對峰高(H%)之峰。在5至40°2 θ 區

域中之繞射尖峰指示存在結晶物質。在15至30°2θ區域中之寬峰對應於該物質中之某些未結晶之非晶形內容物。

2θ	d(Å)	高度 ¹	H% ²	*
6.1	14.4	484	27.9	*
11.0	8.1	662	38.2	*
13.0	6.8	999	57.6	*
14.4	6.1	429	24.7	*
15.2	5.8	405	23.4	*
15.8	5.6	213	12.3	
16.5	5.4	1690	97.4	*
17.3	5.1	856	49.4	*
18.1	4.9	466	26.9	
18.4	4.8	1107	63.9	*
19.1	4.6	230	13.2	
20.3	4.4	318	18.4	
20.5	4.3	396	22.9	
21.9	4.1	669	38.6	*
22.3	4.0	355	20.5	
22.8	3.9	488	28.1	
23.9	3.7	1734	100.0	*
24.3	3.7	705	40.7	*
24.5	3.6	712	41.0	*
24.9	3.6	372	21.4	
26.1	3.4	656	37.8	*
27.4	3.3	227	13.1	
27.8	3.2	218	12.5	
30.6	2.9	228	13.1	
31.4	2.8	211	12.2	
36.9	2.4	219	12.6	

¹ 自基線之峰高度

² 相對於最高峰之峰高度%

* 指示對於識別該型係重要之峰

因此，在一實施例中，該結晶單草酸鹽之特徵為包含在6.1±0.20、11.0±0.20、13.0±0.20、14.4±0.20、15.2±0.20、16.5±0.20、17.3±0.20、18.4±0.20、21.9±0.20、23.9±0.20、

24.3±0.20、24.5±0.20、及26.1±0.20之2θ值處之繞射峰之粉末x-射線繞射(PXRD)圖；且在另一實施例中，其他特徵為具有在選自15.8±0.20、18.1±0.20、19.1±0.20、20.3±0.20、20.5±0.20、22.3±0.20、22.8±0.20、24.9±0.20、27.4±0.20、27.8±0.20、30.6±0.20、31.4±0.20、及36.9±0.20之2θ值處之一或多個其他繞射峰。

在一實施例中，該結晶單草酸鹽之特徵為圖18中之DSC溫譜圖。該DSC溫譜圖顯示該結晶單草酸鹽具有極佳的熱安定性，且熔點為約115°C。在熔化轉變之前，未觀測到其他熱事件，且在低於140°C時，未觀測到顯著熱分解。

在一實施例中，該結晶單草酸鹽之特徵為圖19中之TGA曲線。該TGA圖譜顯示在熔化之前或期間無質量損失。如該TGA圖譜中之顯著重量損失所顯示，該物質在140°C之後分解。

在一實施例中，該結晶單草酸鹽之特徵為圖20中之DMS曲線。該DMS曲線顯示在吸附區段期間，該物質自5% RH至90% RH逐漸吸收水分，且在乾燥區段期間損失水分。該水分最可能係由該物質內之非晶形內容物所吸收。如粉末x-射線繞射分析及差示掃描熱量測定所顯示，使該固體接受吸濕及去濕區段之後，該固體保留為已知之非晶型。

在另一實施例中，該結晶單草酸鹽之特徵為圖21中之PLM影像，其顯示該物質具有雙折射性。

效用

式I化合物具有血管收縮素II之1型(AT₁)受體拮抗劑活性

及腦啡肽酶(NEP)抑制活性，即，該化合物能抑制酶-基質活性。對於AT₁受體而言，化合物親和力之一量度係結合該AT₁受體之抑制常數(K_i)。pK_i值係K_i以10為底數之負對數。化合物抑制NEP活性之能力之一量度係抑制濃度(IC₅₀)，其係導致藉由NEP酶之基質轉化之半最大抑制的化合物濃度。pIC₅₀值係IC₅₀以10為底數之負對數。該式I化合物對AT₁受體顯示大於或等於約7.0之pK_i，且對NEP顯示大於或等於約7.0之pIC₅₀。

用於測定式I化合物及本發明結晶型之特性(如AT₁受體結合及/或NEP抑制活性)之示例性分析係描述於頒予Allegretti等人之美國公開案第2008/0269305號及第2009/0023228號中，且包括(作為說明且不限於)測量AT₁及AT₂結合及NEP抑制之分析。適用的二級分析包括：測量血管收縮素轉化酶(ACE)抑制之分析；測量胺基肽酶P(APP)抑制之分析；及在麻醉小鼠中評估對ACE、AT₁、及NEP之活體內抑制效力之藥效分析(Seymour等人，*Hypertension* 7(Suppl I):I-35-I-42, 1985及Wigle等人，*Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70:1525-1528, 1992)，其中AT₁抑制係測定為血管收縮素II升壓反應之抑制%，ACE抑制係測定為血管收縮素I升壓反應之抑制%，及NEP抑制係測定為增加尿環鳥苷3',5'-單磷酸酯(cGMP)之輸出。適用的活體內分析包括清醒自發性高血壓大鼠(SHR)模型(適用於測量AT₁受體阻斷之腎素依賴性高血壓模型)(Intengan等人，(1999) *Circulation* 100(22):2267-2275及Badyal等人，

(2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35:349-362)、及清醒去氧皮質酮醋酸鹽(DOCA-鹽)大鼠模型(適用於測量NEP活性之體積依賴性高血壓模型)(Trapani等人, (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14:419-424; Intengan等人, (1999) *Hypertension* 34(4):907-913; 及 Badyal等人, (2003), 見上文)。該SHR及DOCA-鹽模型皆適用於評估測試化合物降低血壓之能力。該DOCA-鹽模型亦適用於測量測試化合物預防或延遲血壓升高之能力。預期該式I化合物及本發明結晶型在上述任何分析或類似性質之分析中, 將使該AT₁受體拮抗並抑制該NEP酶。因此, 上述分析適用於確定本發明結晶型之治療效用, 例如, 其作為抗高血壓劑之效用。可使用熟習此項技術者熟知之其他活體外及活體內分析, 顯示該等結晶型之其他特性及效用。

因此, 預期該式I化合物之結晶型將在治療及/或預防回應AT₁受體拮抗及NEP抑制之醫學病症中發現效用。例如, 藉由使AT₁受體拮抗且因此干擾血管收縮素II對其受體之作用, 預期結晶型將在預防由血管收縮素II(強力血管加壓劑)所產生之血壓升高中發現效用。此外, 藉由抑制NEP, 亦預期結晶型將增強由NEP所代謝之內源肽(如, 利尿鈉肽、蛙皮素、緩激肽、降鈣素、內皮素、腦啡肽、神經降壓素、物質P及腸血管活性肽)之生物效應。例如, 藉由增強利尿鈉肽之作用, 預期該結晶化合物適用於治療青光眼。亦預期本發明結晶型具有(例如)對腎臟、中樞神經、生殖及胃腸道系統之其他生理作用。

預期本發明結晶型將在治療及/或預防諸如心血管及腎臟疾病之醫學病症中發現效用。特別受關注之心血管疾病包括心臟衰竭，如充血性心臟衰竭、急性心臟衰竭、慢性心臟衰竭、及急性與慢性失償型心臟衰竭。特別受關注之腎臟疾病包括糖尿病及慢性腎病。本發明之一實施例係關於一種治療高血壓之方法，其包括投與治療上有效量之本發明結晶型給患者。通常，該治療上有效量係足以降低該患者之血壓之含量。在一實施例中，以口服劑型投與該結晶型。

本發明之另一實施例係關於一種治療心臟衰竭之方法，其包括投與治療上有效量之本發明結晶型給患者。通常，該治療上有效量係足以降低血壓及/或改善腎功能之含量。在一實施例中，以靜脈注射劑型投與該結晶型。當用於治療心臟衰竭時，可將該結晶型與其他治療劑(如利尿劑、利尿鈉肽、及腺苷受體拮抗劑)組合投與。

亦預期本發明結晶型適用於預防性治療中，例如預防心肌梗塞後之心功能不全之發展，預防血管成形術後之動脈再狹窄，預防血管手術後之血管壁增厚，預防動脈粥樣硬化，及預防糖尿病性血管病變。

此外，作為NEP抑制劑，預期本發明結晶型抑制腦啡肽酶(其將抑制內源性腦啡肽之降解)，且因此此等化合物亦可用作鎮痛藥。由於其NEP抑制特性，亦預期該結晶型適用作止咳藥及止瀉藥(例如，用於治療水樣腹瀉)，及在治療月經失調、早產、先兆子癇、子宮內膜異位症、生殖障

礙(例如，男性不育及女性不孕、多囊卵巢症候群、植入失敗)、及男性及女性性功能障礙(其包括男性勃起功能障礙及女性性喚起障礙)中發現效用。更具體言之，預期該等結晶型適用於治療女性性功能障礙，其經常被定義為女患者難以或無法在性表現中獲得滿意。此涵蓋多種不同的女性性障礙，其包括(作為說明且不限於)：性慾減退、性喚起障礙、性高潮障礙及性交疼痛症。當用於治療此等疾病(尤其係女性性功能障礙)時，可將結晶型與一或多種下列第二藥劑組合：PDE5抑制劑、多巴胺激動劑、雌激素受體激動劑及/或拮抗劑、雄激素、及雌激素。

每次所投與之結晶型之量或每天所投與之總量可預先確定，或可基於個別患者考慮諸多因素來確定，該等因素包括該患者病症之性質及嚴重度、經治療之病症、該患者之年齡、體重、及一般健康狀況、該患者對該活性劑之耐受性、投藥途徑、藥理學考慮(如該化合物之活性、療效、藥代動力學及毒物學特性)及所投與之任何第二藥劑、及類似者。治療罹患疾病或醫學病症(如高血壓)之患者可以預定劑量或由主治醫師所決定之劑量開始，且將持續一段預防、減輕、抑制、或緩解該疾病或醫學病症之症狀所必需之時間。通常，將定期監測經受該治療之患者，以測定療法之有效性。例如，在治療高血壓時，可使用血壓測量值來測定療法之有效性。本文所述之其他疾病及病症之類似指標係主治醫師所熟知且可容易獲得。由該醫師進行之連續監測將確保在任何特定時間將投與最佳數量之結晶

型，及利於確定治療之持續時間。當亦投與第二藥劑時，此尤其具有價值，因為其選擇，劑量、及療法持續時間亦可能需要調整。以此方式，可隨療法過程調整治療方案及給藥時間表，以使得投與顯示所需有效性之最低量之活性劑，且另外，只要係成功治療該疾病或醫學病症所必需，則繼續投藥。

由於預期本發明結晶型具有AT₁受體拮抗劑活性及NEP酶抑制活性，因此其亦適用作調查或研究具有AT₁受體或NEP酶之生物系統或樣品之研究工具，例如用以研究AT₁受體或NEP酶有關之疾病。在可於活體外或活體內進行之研究中，可使用具有AT₁受體及/或NEP酶之任何適宜的生物系統或樣品。適用於此等研究之代表性生物系統或樣品包括(但不限於)細胞、細胞萃取物、細胞膜、組織樣品、分離之器官、哺乳動物(如小鼠、大鼠、天竺鼠、兔、狗、豬、人類等)、及類似者，其中哺乳動物受到特別關注。在本發明之特定實施例中，藉由投與AT₁拮抗量之結晶型拮抗哺乳動物中之AT₁受體。在另一特定實施例中，藉由投與NEP抑制量之結晶型抑制哺乳動物中之NEP酶活性。該等結晶型亦可藉由使用該型進行生物分析而用作研究工具。

當用作研究工具時，通常使包含AT₁受體及/或NEP酶之生物系統或樣品與AT₁受體拮抗量或NEP酶抑制量之結晶型接觸。在該生物系統或樣品曝露於該結晶型之後，使用習知程序及設備(如藉由測量結合分析中之受體結合或測

量功能分析中之配體介導之變化)測定拮抗該AT₁受體及/或抑制該NEP酶之效果。曝露包括使細胞或組織與該化合物接觸、對哺乳動物投與該化合物(例如藉由腹膜內(*i.p.*)、靜脈內(*i.v.*)或皮下(*s.c.*)投藥)等。此測定步驟可包括測量反應(定量分析)或可包括進行觀察(定性分析)。測量反應包括例如使用習知程序及設備(如放射性配體結合分析及測量功能分析中配體介導之變化)測定該結晶型對生物系統或樣品之影響。該等分析結果可用於測定活性水平及實現所欲結果所需化合物之量,即AT₁受體拮抗量及/或NEP酶抑制量。通常,該測定步驟將包括測定AT₁受體配體介導之效果及/或測定抑制NEP酶之效果。

此外,本發明結晶型可用作評估其他化合物之研究工具,且因此亦適用於篩選分析以發現例如具有AT₁受體-拮抗活性及/或NEP-抑制活性之新穎化合物。以此方式,結晶型係用作分析中之標準物,以允許比較利用測試化合物及該結晶型所獲得之結果,而識別具有約相當或優異活性之測試化合物(如果存在)。例如,將測試化合物或一組測試化合物之K_i數據(例如藉由結合分析測得)與結晶型之K_i數據比較,以識別具有所需特性之測試化合物,例如具有約等於或優於本發明結晶型之K_i值之測試化合物(如果存在)。作為各別實施例,本發明之此態樣包括(使用適當分析)產生比較數據及分析測試數據,以識別受關注之測試化合物。因此,在生物分析中可藉由包含以下步驟之方法評估測試化合物:(a)用測試化合物進行生物分析,以提供

第一分析值；(b)用本發明結晶型進行該生物分析，以提供第二分析值，其中步驟(a)係在步驟(b)之前、之後或同時進行；及(c)比較步驟(a)之第一分析值與步驟(b)之第二分析值。例示性生物分析包括AT₁受體結合分析及NEP酶抑制分析。

醫藥組合物及調配物

本發明結晶型通常以醫藥組合物或調配物之形式投與患者。此等醫藥組合物可藉由任何可接受的投藥途徑，包括(但不限於)經口、直腸、陰道、鼻、吸入、局部(包括透皮)、眼、及非經腸投藥方式投與患者。此外，可以每天多次劑量(例如每天2、3、或4次)、每天單次劑量或每週單次劑量，例如經口投與結晶型。熟習此項技術者應瞭解，一旦已調配該結晶型，則其可能不再呈結晶型，即該結晶型可能溶於適宜的載劑中。

因此，在一個實施例中，本發明係關於一種包含醫藥上可接受的載劑及4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基]甲基}-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶型之醫藥組合物。如果需要，此等醫藥組合物亦可含有其他治療及/或調配劑。當論述組合物時，該「本發明結晶型」在本文中亦可能稱為「活性劑」，以與該調配物之其他組分(如載劑)區分。

本發明醫藥組合物通常含有治療上有效量之結晶型。然而，熟習此項技術者將明白，醫藥組合物可含有超過治療上有效量(如，在塊狀組合物中)，或低於治療上有效量，

意即，為多次投與所設計之個別單位劑量以實現治療上有效量。通常，該組合物將含有約0.01至95重量%(其包括約0.01至30重量%，如約0.01至10重量%)之活性劑，其中實際含量取決於該調配物本身、投藥途徑、給藥頻率等。在一實施例中，適用於口服劑型之組合物可含有(例如)約5至70重量%、或約10至60重量%之活性劑。

本發明醫藥組合物中可使用任何習知載劑或賦形劑。特定載劑或賦形劑或載劑或賦形劑之組合之選擇將取決於用於治療特定患者之投藥模式或醫學病症之類型或疾病狀況。就此而言，適用於特定投藥模式之組合物之製法正好在熟習醫藥技術者之技藝範圍內。此外，可購得用於此等組合物中之載劑或賦形劑。進一步舉例而言，習知調配技術係描述於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); 及 H. C. Ansel 等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第7版, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999) 中。

可用作醫藥上可接受的載劑之物質之代表性實例包括(但不限於)以下各者：糖類，如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素，如微晶纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素醋酸酯；黃耆膠粉；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，如可可脂及栓劑蠟；油類，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，如丙二醇；多元醇，如

甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；酯，如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；不含熱原之水；等滲鹽水；林格氏(Ringer)溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；壓縮推進劑氣體，如氯氟烴及氫氟烴；及醫藥組合物中所使用之其他無毒可相容物質。

通常藉由將該活性劑與醫藥上可接受的載劑及一或多種可選之成分充分且緊密混合或摻合，製備醫藥組合物。隨後，可使用習知步驟及設備，使所得之均勻摻合混合物成形或將其填充至錠劑、膠囊、丸劑、藥罐、藥筒、分配器及類似物中。

因為本發明結晶型含有硫醇基，所以可進行其他考慮以使該硫醇氧化形成二硫化物減少至最低程度或將其消除。在固體調配物中，可藉由縮短乾燥時間，降低該調配物之含水量，及包含抗氧化劑(如抗壞血酸、抗壞血酸鈉、亞硫酸鈉及亞硫酸氫鈉)及物質(如乳糖及微晶纖維素之混合物)，實現此點。在液體調配物中，可藉由添加胺基酸、抗氧化劑、或乙二胺四乙酸二鈉及抗壞血酸之組合，提高硫醇之安定性。

在一實施例中，該醫藥組合物係適用於經口投與。適宜的口服組合物可呈膠囊、錠劑、丸劑、口含錠、扁囊劑、糖衣藥丸、粉劑、顆粒劑；含於水性或非水液體中之溶液或懸浮液；水包油或油包水型液體乳液；酏劑或糖漿；及類似物之形式，其等各含有預定含量之活性劑。

當意欲以固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑及類似者)口服

時，該組合物通常將包含該活性劑及一或多種醫藥上可接受的載劑，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣。固體劑型亦可包含：填充劑或增量劑，如澱粉、微晶纖維素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、及/或矽酸；黏合劑，如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，如甘油；崩解劑，如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、及/或碳酸鈉；溶液阻滯劑，如石蠟；吸收促進劑，如四級銨鹽化合物；潤濕劑，如鯨蠟醇及/或單硬脂酸甘油酯；吸收劑，如高嶺土及/或膨潤土；潤滑劑，如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、及/或其混合物；著色劑；及緩衝劑。

該等醫藥組合物中亦可存在釋放劑、潤濕劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑。用於錠劑、膠囊、丸劑及類似物之示例性包衣劑包括彼等用於腸溶衣者，如醋酸鄰苯二甲酸纖維素、聚鄰苯二甲酸醋酸乙酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、醋酸偏苯三酸纖維素、羧甲基乙基纖維素、醋酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素、及類似物。醫藥上可接受的抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，如抗壞血酸、半胱胺酸鹽、硫酸氫鈉、偏硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及類似物；油溶性抗氧化劑，如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基苯甲醚、二丁基羥基甲苯、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚、及類似物；及金屬螯合劑，如檸檬酸、乙

二胺四乙酸、山梨糖醇、酒石酸、磷酸、及類似物。

亦可使用(例如)不同比例的羥丙基甲基纖維素或其他聚合物基質、脂質體及/或微球體調配組合物，以提供該活性劑之緩慢或控制釋放。此外，本發明醫藥組合物可含有乳濁劑且可經調配，以使得其等視情況以延遲方式僅在或優先在腸道之某一部位釋放該活性劑。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。該活性劑亦可呈視情況含有一或多種上述賦形劑之微封裝形式。

適用於口服之液體劑型包括(作為說明)醫藥上可接受的乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。液體劑型通常包含該活性劑及惰性稀釋劑，如(例如)水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(例如，棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨糖醇酞脂肪酸酯、及其混合物。懸浮液可含有懸浮劑，如(例如)乙氧基化異硬脂醇、聚氧伸乙基山梨糖醇及山梨糖醇酞酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠、及其混合物。

當意欲用於口服時，可將本發明醫藥組合物包裝成單位劑型。術語「單位劑型」係指適用於給藥給患者之物理上離散單元，意即，各單元含有經計算以單獨或與一或多個其他單元組合產生所需治療效果的預定量之活性劑。例如，此等單位劑型可係膠囊、錠劑、丸劑、及類似者。

在另一實施例中，本發明組合物適用於吸入投藥，且通常將呈氣溶膠或粉末形式。通常使用熟知遞送裝置(如噴霧器、乾粉或計量吸入器)，投與此等組合物。噴霧器裝置產生造成該組合物以薄霧形式噴射並進入患者呼吸道之高速空氣流。示例性噴霧器調配物包含溶於載劑中之活性劑以形成溶液，或該活性劑係經微粉化並與載劑組合，以形成可呼吸尺寸之超微顆粒之懸浮液。乾粉吸入器以自由流動粉末形式投與該活性劑，該粉末在吸氣期間分散於患者之空氣流中。示例性乾粉調配物包含與賦形劑(如乳糖、澱粉、甘露醇、葡萄糖、聚乳酸、聚乳酸交酯-共-乙交酯、及其組合)乾式摻合之活性劑。計量吸入器使用壓縮推進氣體釋放測定數量之活性劑。示例性計量調配物包含含於液化推進劑(如氯氟烴或氫氟烴)中之活性劑之溶液或懸浮液。此等調配物之可選組分包括共溶劑，如乙醇或戊烷；及界面活性劑，如三油酸山梨糖醇酐酯、油酸、卵磷脂、甘油、及月桂基硫酸鈉。通常藉由將冷凍或增壓氫氟烴添加至含有該活性劑、乙醇(如果存在)及界面活性劑(如果存在)之適宜容器中，製備此等組合物。為製備懸浮液，將該活性劑微粉化且隨後與推進劑組合。或者，可藉由噴霧乾燥該活性劑之超微顆粒上之界面活性劑塗層，製備懸浮液調配物。隨後，將該調配物填充至氣溶膠罐中，該罐形成吸入器之部份。

亦可非經腸(例如，藉由皮下、靜脈內、肌肉內、或腹膜內注射)投與本發明結晶型。對於此投與而言，以無菌

溶液、懸浮液、或乳液形式提供該活性劑。用於製備此等調配物之示例性溶劑包括水、鹽水、低分子量醇(如丙二醇)、聚乙二醇、油類、明膠、脂肪酸酯(如油酸乙酯)、及類似物。非經腸調配物亦可含有一或多種抗氧化劑、增溶劑、安定劑、防腐劑、潤濕劑、乳化劑、及分散劑。界面活性劑、其他安定劑或pH調整劑(酸、鹼或緩衝劑)及抗氧化劑尤其適用於提供該調配物安定性，以(例如)減少或避免酯及醯胺鍵之水解，或該化合物中所存在之硫醇之二聚化。可藉由使用無菌可注射介質、滅菌劑、過濾、輻射、或加熱，使此等調配物無菌。在一特定實施例中，該非經腸調配物包含環糊精水溶液作為該醫藥上可接受的載劑。適宜的環糊精包括含有6個或更多個1,4-位置經鍵聯(如澱粉酶、 β -環糊精或環庚直鏈澱粉中一樣)之 α -D-吡喃葡糖單元之環狀分子。示例性環糊精包括環糊精衍生物，如羥丙基及磺丁基醚環糊精(如羥丙基- β -環糊精及磺丁基醚 β -環糊精)。用於此等調配物之示例性緩衝劑包括基於羧酸之緩衝劑，如檸檬酸、乳酸鹽及馬來酸鹽緩衝溶液。

亦可使用已知之透皮遞送系統及賦形劑，透皮投與本發明結晶型。例如，可將該化合物與滲透增強劑(如，丙二醇、單月桂酸聚乙二醇酯、氮雜環烷-2-酮及類似物)混合，且併入貼片或類似的遞送系統中。如果需要，此等透皮組合物中可使用其他賦形劑，其包括膠凝劑、乳化劑及緩衝劑。

如果需要，可將本發明結晶型與一或多種其他治療劑組

合投與。因此，在一實施例中，本發明醫藥組合物含有與本發明結晶型共同投與之其他藥物。例如，該組合物可另外包含選自以下之群之一或多種治療劑(亦被稱為「第二藥劑」)：利尿劑、 β_1 腎上腺素能受體阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、 AT_1 受體拮抗劑、腦啡肽酶抑制劑、非類固醇抗炎藥、前列腺素、抗脂質劑、抗糖尿病劑、抗血栓劑、腎素抑制劑、內皮素受體拮抗劑、內皮素轉化酶抑制劑、醛固酮拮抗劑、血管收縮素轉化酶/腦啡肽酶抑制劑、及其組合。此等治療劑係相關技術已熟知，且實例係如下所述。藉由將本發明結晶化合物與第二藥劑組合，可實現三重療法；可僅使用兩種活性組分，實現 AT_1 受體拮抗劑活性、NEP抑制活性、及與該第二藥劑(例如， β_1 腎上腺素能受體阻斷劑)相關之活性。因為含有兩種活性組分之組合物通常比含有三種活性組分之組合物更易調配，所以此雙組分組合物提供優於含有三種活性組分之組合物的顯著優點。因此，在本發明之又一實施例中，醫藥組合物包含本發明結晶化合物、第二活性劑及醫藥上可接受的載劑。該組合物中亦可包含第三、第四等活性劑。在組合療法中，所投與之結晶型之含量、及第二藥劑之含量可係低於在單療法中通常所投與之含量。

可將本發明結晶型與該第二活性劑物理混合，以形成含有兩種藥劑之組合物，或各藥劑可係存在於單獨且不同的組合物中，將其同時或在不同時間投與給該患者。例如，可使用習知步驟及設備，將結晶型與第二活性劑組合，以

形成包含本發明化合物及第二活性劑之活性劑之組合。此外，可將該等活性劑與醫藥上可接受的載劑組合，以形成包含本發明結晶型、第二活性劑及醫藥上可接受的載劑之醫藥組合物。在此實施例中，通常將該組合物之組分混合或摻合，以形成物理混合物。隨後，使用本文所述之任何途徑，以治療上有效量投與該物理混合物。

或者，該等活性劑在投與給該患者之前可保持分開及不同。在此實施例中，該等藥劑在投與之前不物理混合在一起，而是作為不同的組合物同時或在不同時間投與。此等組合物可單獨包裝或可一起包裝在套組中。當在不同時間投與時，通常將在投與該結晶化合物後24小時以內(在投與該結晶化合物的同時至給藥後約24小時之間的任何時間)投與該第二藥劑。此亦被稱為連續投與。因此，可使用兩種錠劑(其中各活性劑係一種錠劑)，將本發明結晶型與另一活性劑同時或連續經口投與，其中連續可意指在投與該結晶化合物之後即刻投與或在之後的某個預定時間(例如1小時後或3小時後)投與。或者，可藉由不同的投藥途徑投與該組合，意即，一種經口服且另一種經吸入。

在本發明之一實施例中，套組包括包含本發明結晶型之第一劑型及包含一或多種本文所述之第二藥劑之至少一種其他劑型，其數量足以進行本發明方法。該第一劑型及該第二(或第三等)劑型一起包含治療上有效量之活性劑，以治療或預防患者之疾病或醫學病症。

當包含第二藥劑時，其係以治療上有效量存在，以使其

等在與本發明結晶型共同投與時，通常以產生治療上有益效果之含量經投與。與結晶型組合投與之此等第二藥劑之適宜劑量係約0.05 µg/天至約100 mg/天。該第二藥劑可呈醫藥上可接受的鹽、溶劑化物、光學純立體異構體等形式。該第二藥劑亦可呈前藥形式，例如，具有經酯化之羧酸基之化合物。因此，以下所列之第二藥劑意欲包括所有此等形式，且可購得或可使用習知步驟及試劑製得。

在一實施例中，將本發明結晶型與利尿劑組合投與。代表性利尿劑包括(但不限於)：碳酸酐酶抑制劑，如乙醯唑胺(acetazolamide)及二氯非那胺(dichlorphenamide)；亨氏環利尿劑，其包括磺醯胺衍生物，如乙醯唑胺、安布塞特(ambuside)、阿佐醯胺(azosernide)、布美他尼(bumetanide)、布他唑胺(butazolamide)、氯米非那胺(chloraminophenamide)、氯非那胺(clofenamide)、氯哌胺(clopamide)、氯索隆(clorexolone)、二磺醯胺(disulfamide)、依索唑胺(ethoxolamide)、呋塞米(furosemide)、美夫西特(mefruside)、甲醋唑胺(methazolamide)、吡咯他尼(piretanide)、托塞米(torseamide)、曲帕胺(tripamide)、及希帕胺(xipamide)；及非磺醯胺利尿劑，如依他尼酸(ethacrynic acid)及其他苯氧基乙酸化合物，如替尼酸(tienilic acid)、節達立酮(indacrinone)及喹卡酯(quincarbate)；滲透利尿劑，如甘露醇；保鉀利尿劑，其包括醛固酮拮抗劑，如螺內酯(spironolactone)、及Na⁺通道抑制劑(如阿米洛利(amiloride)及胺苯喋啶(triamterene))；噻嗪(thiazide)及類

噻嗪利尿劑，如阿爾噻嗪 (althiazide)、苄氟甲噻嗪 (bendroflumethiazide)、苄氫氯噻嗪 (benzylhydrochlorothiazide)、苄噻嗪 (benzthiazide)、布噻嗪 (buthiazide)、氯噻酮 (chlorthalidone)、氯噻嗪 (chlorothiazide)、環戊噻嗪 (cyclopenthiazide)、環噻嗪 (cyclothiazide)、依匹噻嗪 (epithiazide)、乙噻嗪 (ethiazide)、芬喹唑 (fenquizone)、氟甲噻嗪 (flumethiazide)、氫氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、氫氟甲噻嗪 (hydroflumethiazide)、吲達帕胺 (indapamide)、甲氯噻嗪 (methylclothiazide)、美替克侖 (meticrane)、美托拉宗 (metolazone)、對氯噻嗪 (paraflutizide)、泊利噻嗪 (polythiazide)、喹乙宗 (quinethazone)、四氯噻嗪 (teclothiazide)、及三氯甲噻嗪 (trichloromethiazide)；及其組合。在一特定實施例中，該利尿劑係選自阿米洛利、布美他尼、氯噻嗪、氯噻酮、二氯非那胺、依他尼酸、呋塞米、氫氯噻嗪、氫氟甲噻嗪、吲達帕胺、甲氯噻嗪、美托拉宗、托塞米、胺苯喋啶、及其組合。將以足以提供約 5 至 50 mg/天，更通常係 6 至 25 mg/天 (其常用劑量為 6.25 mg、12.5 mg 或 25 mg/天) 之含量，投與該利尿劑。

亦可將本發明結晶型與 β_1 腎上腺素能受體阻斷劑組合投與。代表性 β_1 腎上腺素能受體阻斷劑包括 (但不限於)：醋丁洛爾 (acebutolol)、阿普洛爾 (alprenolol)、胺磺洛爾 (amosulalol)、阿羅洛爾 (arotinolol)、阿替洛爾 (atenolol)、苯呋洛爾 (befunolol)、倍他洛爾 (betaxolol)、貝凡洛爾 (bevantolol)、比索洛爾 (bisoprolol)、波吲洛爾 (bopindolol)、

布新洛爾 (bucindolol)、布庫洛爾 (bucumolol)、布非洛爾 (bufetolol)、丁呔洛爾 (bufuralol)、布尼洛爾 (bunitrolol)、布拉洛爾 (bupranolol)、布瑞啞 (bubridine)、丁非洛爾 (butofilolol)、卡拉洛爾 (carazolol)、卡替洛爾 (carteolol)、卡維地洛 (carvedilol)、塞利洛爾 (celiprolol)、塞他洛爾 (cetamolol)、氯拉洛爾 (cloranolol)、地來洛爾 (dilevalol)、依泮洛爾 (epanolol)、艾司洛爾 (esmolol)、節諾洛爾 (indenolol)、拉貝洛爾 (labetolol)、左布諾洛爾 (levobunolol)、甲吲哚洛爾 (mepindolol)、美替洛爾 (metipranolol)、美托洛爾 (metoprolol)(如琥珀酸美托洛爾及酒石酸美托洛爾)、莫普洛爾 (moprolol)、納多洛爾 (nadolol)、萘肱洛爾 (nadoxolol)、奈比洛爾 (nebivalol)、尼普洛爾 (nipradilol)、氧烯洛爾 (oxprenolol)、噴布洛爾 (penbutolol)、哌布洛爾 (perbutolol)、吲哚洛爾 (pindolol)、普拉洛爾 (practolol)、普羅納賽洛 (pronethalol)、普萘洛爾 (propranolol)、索他洛爾 (sotalol)、舒芬洛爾 (sufinalol)、他林洛爾 (talindol)、特他洛爾 (tertatolol)、替利洛爾 (tilisolol)、噻嗎洛爾 (timolol)、托利洛爾 (toliprolol)、希苯洛爾 (xibenolol)、及其組合。在一特定實施例中，該 β_1 腎上腺素能受體阻斷劑係選自阿替洛爾、比索洛爾、美托洛爾、普萘洛爾、索他洛爾、及其組合。

在一實施例中，將本發明結晶型與鈣離子通道阻斷劑組合投與。代表性鈣離子通道阻斷劑包括(但不限於)：胺氯地平 (amlodipine)、阿尼帕米 (anipamil)、阿拉尼平

(aranipine)、巴尼地平(barnidipine)、苜環烷(bencyclane)、貝尼地平(benidipine)、苜普地爾(bepridil)、克倫硫卓(clentiazem)、西尼地平(cilnidipine)、肉桂苯哌嗪(cinnarizine)、地爾硫卓(diltiazem)、依福地平(efonidipine)、依高地平(elgodipine)、依他苯酮(etafenone)、非洛地平(felodipine)、芬地林(fendiline)、氟桂嗪(flunarizine)、加洛帕米(gallopamil)、依拉地平(isradipine)、拉西地平(lacidipine)、德卡利平(lercanidipine)、利多氟嗪(lidoflazine)、洛美利嗪(lomerizine)、馬尼地平(manidipine)、咪拉地爾(mibefradil)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼古地平(niguldipine)、尼魯地平(niludipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼伐地平(nivaldipine)、派克昔林(perhexiline)、普尼拉明(prenylamine)、瑞辛啶(ryosidine)、司莫地爾(semotiadil)、特羅地林(terodiline)、噻帕米(tiapamil)、維拉帕米(verapamil)、及其組合。在一特定實施例中，該鈣離子通道阻斷劑係選自胺氯地平、苜普地爾、地爾硫卓、非洛地平、依拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼魯地平、尼莫地平、尼索地平、瑞辛啶、維拉帕米、及其組合。

亦可將本發明結晶型與血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑組合投與。代表性ACE抑制劑包括(但不限於)：阿克普利(accupril)、阿拉普利(alacepril)、貝那普利(benazepril)、貝那普利拉(benazeprilat)、卡托普利(captopril)、西那普

利(ceranapril)、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、依那普利(enalapril)、依那普利拉(enalaprilat)、福辛普利(fosinopril)、福辛普利拉(fosinoprilat)、咪達普利(imidapril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、莫諾普利(monopril)、莫維普利(moveltopril)、噴托普利(pentopril)、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、喹那普利拉(quinaprilat)、雷米普利(ramipril)、雷米普利拉(ramiprilat)、醋酸沙拉新(saralasin)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利(trandolapril)、佐芬普利(zofenopril)、及其組合。在一特定實施例中，該ACE抑制劑係選自：貝那普利、依那普利、賴諾普利、雷米普利、及其組合。

在一實施例中，將本發明結晶型與AT₁受體拮抗劑(亦被稱為血管收縮素II之1型受體阻斷劑(ARB))組合投與。代表性ARB包括(但不限於)：阿比沙坦(abitesartan)、苜洛沙坦(benzyllosartan)、坎地沙坦(candesartan)、坎地沙坦環庚塞(candesartan cilexetil)、依利沙坦(elisartan)、恩布沙坦(embusartan)、依諾他沙坦(enoltasartan)、依普沙坦(eprosartan)、福恩沙坦(fonsartan)、福拉沙坦(forasartan)、甘胺醯洛沙坦(glycyllosartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、依索替林(isoteoline)、洛沙坦(losartan)、美多西米(medoximil)、米法沙坦(milfasartan)、奧美沙坦(olmesartan)、奧普米沙坦(opomisartan)、普拉托沙坦(pratosartan)、利匹沙坦(ripisartan)、沙普立沙坦(saprisartan)、沙拉新(saralasin)、

沙美辛 (sarmesin)、他索沙坦 (tasosartan)、替米沙坦 (telmisartan)、缬沙坦 (valsartan)、佐拉沙坦 (zolasartan)、及其組合。在一特定實施例中，該 ARB 係選自坎地沙坦、依普沙坦、厄貝沙坦、洛沙坦、奧美沙坦、厄貝沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、及其組合。示例性鹽包括甲磺酸依普沙坦、洛沙坦鉀鹽、及奧美沙坦酯 (olmesartan medoxomil)。通常，將以足以提供約 4 至 600 mg/劑之含量投與該 ARB，其中示例性日劑量為 20 至 320 mg/天。

在另一實施例中，將本發明結晶型與腦啡肽酶 (NEP) 抑制劑組合投與。代表性 NEP 抑制劑包括 (但不限於)：坎沙曲爾 (candoxatril)；坎沙曲拉 (candoxatrilat)；右卡多曲 (dexecadotril)((+)-N-[2(R)-(乙醯基硫甲基)-3-苯基丙醯基]甘胺酸苄酯)；CGS-24128(3-[3-(聯苯-4-基)-2-(磷醯基甲基胺基)丙醯胺基]丙酸)；CGS-24592((S)-3-[3-(聯苯-4-基)-2-(磷醯基甲基胺基)丙醯胺基]丙酸)；CGS-25155(N-[9(R)-(乙醯基硫甲基)-10-側氧基-1-氮雜環癸-2(S)-基羰基]-4(R)-羥基-L-脯胺酸苄酯)；頒予 Hepworth 等人之 WO 2006/027680(Pfizer Inc.)中所述之 3-(1-胺甲醯基環己基)丙酸衍生物；JMV-390-1(2(R)-苄基-3-(N-羥基胺甲醯基)丙醯基-L-異白胺醯基-L-白胺酸)；依卡曲爾 (ecadotril)；磷醯二肽 (phosphoramidon)；瑞曲噻芬 (retrothiorphan)；RU-42827(2-(巯基甲基)-N-(4-吡啶基)苯丙醯胺)；RU-44004(N-(4-嗎啶基)-3-苯基-2-(硫基甲基)丙醯胺)；SCH-

32615((*S*)-*N*-[*N*-(1-羧基-2-苯基乙基)-*L*-苯丙胺鹽基]-β-丙胺酸)及其前藥SCH-34826((*S*)-*N*-[*N*-[1-[[[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲氧基]羰基]-2-苯基乙基]-*L*-苯丙胺鹽基]-β-丙胺酸); 西艾洛芬(sialorphin); SCH-42495(*N*-[2(*S*)-(乙醯基硫基甲基)-3-(2-甲基苯基)丙醯基]-*L*-甲硫胺酸乙酯); 斯平諾芬(spinorphin); SQ-28132(*N*-[2-(醯基甲基)-1-側氧基-3-苯基丙基]白胺酸); SQ-28603(*N*-[2-(醯基甲基)-1-側氧基-3-苯基丙基]-β-丙胺酸); SQ-29072(7-[[2-(醯基甲基)-1-側氧基-3-苯基丙基]胺基]庚酸); 塞奧芬(thiorphan)及其前藥消旋卡多曲(racecadotril); UK-69578(順式-4-[[[1-[2-羧基-3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]環戊基]-羰基]胺基]環己烷羧酸); UK-447,841(2-{1-[3-(4-氯苯基)丙基胺甲醯基]-環戊基甲基}-4-甲氧基丁酸); UK-505,749((*R*)-2-甲基-3-{1-[3-(2-甲基苯并噻唑-6-基)丙基胺甲醯基]-環戊基}丙酸); 5-聯苯-4-基-4-(3-羧基丙醯胺基)-2-甲基戊酸及5-聯苯-4-基-4-(3-羧基丙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(WO 2007/056546); 達格魯曲(daglutril)[(3*S*,2'*R*)-3-{1-[2'-(乙氧基羰基)-4'-苯基丁基]-環戊-1-羰基胺基}-2,3,4,5-四氫-2-側氧基-1*H*-1-苯并氮吡-1-乙酸](描述於頒予Khder等人之WO 2007/106708 (Novartis AG)中); 及其組合。在一特定實施例中, 該NEP抑制劑係選自坎沙曲爾、坎沙曲拉、CGS-24128、磷醯二肽、SCH-32615、SCH-34826、SQ-28603、塞奧芬、及其組合。將以足以提供約20至800 mg/天(其中典型日劑量為50至700 mg/天, 更通常係100至600或100至300 mg/天)之

含量投與該NEP抑制劑。

在又一實施例中，將本發明結晶型與非類固醇抗炎藥(NSAID)組合投與。代表性NSAID包括(但不限於)：阿西美辛(acemetacin)、乙醯基水楊酸、阿氯芬酸(alclofenac)、阿明洛芬(alminoprofen)、胺芬酸(amfenac)、胺普立糖(amiprilose)、阿莫普林(amoxiprin)、阿尼羅酸(anirolac)、阿扎丙宗(apazone)、阿扎丙酮(azapropazone)、貝諾酯(benorilate)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、苯派瑞隆(beziperylon)、溴哌莫(broperamole)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、環氯節酸(clidanac)、雙氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳(diflunisal)、雙酞嗪酮(diflalone)、依諾利康(enolicam)、依托度酸(etodolac)、依托考昔(etoricoxib)、芬布芬(fenbufen)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、非諾洛芬(fenoprofen)、芬替酸(fentiazac)、非潑拉酮(feprazone)、氟滅酸(flufenamic acid)、氟苯沙酸(flufenisal)、氟洛芬(fluprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、福洛芬酸(furofenac)、異丁芬酸(ibufenac)、布洛芬(ibuprofen)、節甲新(indomethacin)、吲哚洛芬(indoprofen)、伊索克酸(isoxepac)、伊索昔康(isoxicam)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、洛非咪唑(lofemizole)、氟諾昔康(lornoxicam)、甲氯滅酸鹽(meclofenamate)、甲氯滅酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、美沙拉嗪(mesalamine)、咪洛芬(mioprofen)、莫非保松(mofebutazone)、

萘丁美酮 (nabumetone)、萘普生 (naproxen)、尼氟滅酸 (niflumic acid)、奧沙普嗪 (oxaprozin)、奧昔平酸 (oxpinac)、羥基保泰松 (oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮 (phenylbutazone)、吡羅昔康 (piroxicam)、吡咯洛芬 (pirprofen)、普拉洛芬 (pranoprofen)、雙水楊酸鹽 (salsalate)、舒多昔康 (sudoxicam)、柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine)、舒林酸 (sulindac)、舒洛芬 (suprofen)、替諾昔康 (tenoxicam)、硫平酸 (tiopinac)、噻洛芬酸 (tiaprofenic acid)、硫噁洛芬 (tioxaprofen)、托芬那酸 (tolfenamic acid)、托美汀 (tolmetin)、三氟胺酯 (triflumidate)、齊多美辛 (zidometacin)、佐美酸 (zomepirac)、及其組合。在一特定實施例中，該NSAID係選自依托度酸、氟比洛芬、布洛芬、茚甲新、酮洛芬、酮咯酸、美洛昔康、萘普生、奧沙普嗪、吡羅昔康、及其組合。

在又一實施例中，將本發明結晶型與抗脂質劑組合投與。代表性抗脂質劑包括(但不限於)：他汀類，如阿托伐他汀 (atorvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、羅舒伐他汀 (rosuvastatin) 及辛伐他汀 (simvastatin)；膽固醇酯轉移蛋白 (CETP)；及其組合。

在又一實施例中，將本發明結晶型與抗糖尿病劑組合投與。代表性抗糖尿病劑包括(但不限於)：可注射藥物，如胰島素及胰島素衍生物；口服有效藥物，其包括雙胍類(如二甲雙胍 (metformin))、胰高血糖素拮抗劑、 α -葡糖苷

酶抑制劑(如阿卡波糖(acarbose)及米格列醇(miglitol))、美格替耐(meglitinide)(如瑞格列奈(repaglinide))、噁二唑啉二酮、磺醯脲(如氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glyburide)、及妥拉磺脲(tolazamide))、噻唑啉二酮(如吡格列酮(pioglitazone)及羅格列酮(rosiglitazone))；及其組合。

在一實施例中，將本發明結晶型與抗血栓劑組合投與。代表性抗血栓劑包括(但不限於)：阿司匹林(aspirin)、抗血小板劑、肝素、及其組合。亦可將本發明化合物與腎素抑制劑組合投與，其實例包括(但不限於)：阿利吉倫(aliskiren)、依那吉倫(enalkiren)、雷米吉倫(remikiren)、及其組合。在另一實施例中，將本發明化合物與內皮素受體拮抗劑組合投與，其代表性實例包括(但不限於)：波生坦(bosentan)、達盧生坦(darusentan)、替唑生坦(tezosentan)、及其組合。亦可將本發明化合物與內皮素轉化酶抑制劑組合投與，其實例包括(但不限於)：麟醯二肽、CGS 26303、及其組合。在又一實施例中，將本發明結晶型與醛固酮拮抗劑組合投與，其代表性實例包括(但不限於)：依匹樂酮(eplerenone)、螺內酯(spironolactone)、及其組合。

在利用本發明化合物之其他組合療法中，組合治療劑亦可有益。例如，ACE抑制劑依那普利(呈馬來酸鹽形式)與利尿劑氫氯噻嗪之組合(其以商標Vaseretic[®]出售)、或鈣離子通道阻斷劑胺氯地平(呈苯磺酸鹽形式)與ARB奧美沙坦

(呈奧美沙坦酯前藥形式)之組合、或鈣離子通道阻斷劑與他汀之組合全部亦可與本發明結晶型一起使用。在利用本發明結晶型之組合療法中，雙重作用劑亦可有益。例如，亦可包含血管收縮素轉化酶/腦啡肽酶(ACE/NEP)抑制劑，如：AVE-0848((4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[3-甲基-2(*S*)-硫基丁醯胺基]-6-側氧基-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-八氫吡啶并[2,1-*a*][2]苯并氮呋-4-羧酸)；AVE-7688(依樂帕曲(ilepatril))及其母體化合物；BMS-182657(2-[2-側氧基-3(*S*)-[3-苯基-2(*S*)-硫基丙醯胺基]-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯并氮呋-1-基]乙酸)；CGS-26303([*N*-[2-(聯苯-4-基)-1(*S*)-(1*H*-四唑-5-基)乙基]胺基]甲基膦酸)；CGS-35601(*N*-[1-[4-甲基-2(*S*)-硫基戊醯胺基]環戊基羰基]-*L*-色胺酸)；法西多曲(fasidotril)；法西多曲拉(fasidotrilate)；依那普利拉；ER-32935((3*R*,6*S*,9*aR*)-6-[3(*S*)-甲基-2(*S*)-硫基戊醯胺基]-5-氧全氫噻唑并[3,2-*a*]氮呋-3-羧酸)；格帕曲拉(gempatrilat)；MDL-101264((4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[2(*S*)-(2-嗎啉基乙醯基硫基)-3-苯基丙醯胺基]-6-側氧基-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-八氫吡啶并[2,1-*a*][2]苯并氮呋-4-羧酸)；MDL-101287([4*S*-[4 α ,7 α (*R**),12*b* β]]-7-[2-(羧甲基)-3-苯基丙醯胺基]-6-側氧基-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-八氫吡啶并[2,1-*a*][2]苯并氮呋-4-羧酸)；奧馬帕曲拉(omapatrilat)；RB-105(*N*-[2(*S*)-(巰基甲基)-3(*R*)-苯基丁基]-*L*-丙胺酸)；山帕曲拉(sampatrilat)；SA-898((2*R*,4*R*)-*N*-[2-(2-羥苯基)-3-(3-巰基丙醯基)噻唑啉-4-基羰基]-*L*-苯基丙胺酸)；Sch-50690(*N*-[1(*S*)-羧基-2-[*N*2-(甲磺醯基)]-*L*-

離胺鹽基胺基]乙基]-L-纈胺鹽基-L-酪胺酸)；及其組合。
在一特定實施例中，該ACE/NEP抑制劑係選自：AVE-7688、依那普利拉、法西多曲、法西多曲拉、奧馬曲拉、山帕曲拉、及其組合。

在組合療法中，其他治療劑(如 α_2 -腎上腺素能受體激動劑及血管加壓素受體拮抗劑)亦可有益。示例性 α_2 -腎上腺素能受體激動劑包括可樂寧(clonidine)、右旋美托咪啉(dexmedetomidine)、及胍法新(guanfacine)。示例性血管加壓素受體拮抗劑包括托伐普坦(tolvaptan)。

以下調配物說明本發明之代表性醫藥組合物。

示例性口服硬明膠膠囊

將本發明結晶型(50 g)、噴霧乾燥乳糖(440 g)及硬脂酸鎂(10 g)充分摻合。隨後，將所得組合物填充至硬明膠膠囊(500 mg組合物/膠囊)中。或者，將該結晶型(20 mg)與澱粉(89 mg)、微晶纖維素(89 mg)及硬脂酸鎂(2 mg)充分摻合。隨後，使該混合物通過美國45目篩網並填充至硬明膠膠囊(200 mg組合物/膠囊)中。

示例性口服明膠膠囊調配物

將本發明結晶型(100 mg)與聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯(50 mg)及澱粉粉末(250 mg)充分摻合。隨後，將該混合物填充至明膠膠囊(400 mg組合物/膠囊)中。

或者，將該結晶型(40 mg)與微晶纖維素(Avicel PH 103；259.2 mg)及硬脂酸鎂(0.8 mg)充分摻合。隨後，將該混合物填充至明膠膠囊(尺寸#1，白色，不透明)(300 mg組

合物/膠囊)中。

示例性口服錠劑調配物

將本發明結晶型(10 mg)、澱粉(45 mg)及微晶纖維素(35 mg)通過美國20目篩網，並充分混合。在50至60°C下，將如此製成之顆粒乾燥，並通過美國16目篩網。將聚乙烯吡咯啉酮之溶液(4 mg，呈10%無菌水溶液)與羧甲基澱粉鈉(4.5 mg)、硬脂酸鎂(0.5 mg)、及滑石(1 mg)混合，且隨後將該混合物通過美國16目篩網。隨後，將該羧甲基澱粉鈉、硬脂酸鎂及滑石添加至該等顆粒。混合後，在製錠機上壓縮該混合物，以獲得重量為100 mg之錠劑。

或者，將該結晶型(250 mg)與微晶纖維素(400 mg)、發煙二氧化矽(10 mg)、及硬脂酸(5 mg)充分摻合。隨後，壓縮該混合物，以形成錠劑(665 mg組合物/錠劑)。

或者，將該結晶型(400 mg)與玉米澱粉(50 mg)、交聯羧甲纖維素鈉(25 mg)、乳糖(120 mg)、及硬脂酸鎂(5 mg)充分摻合。隨後，壓縮該混合物，以形成單刻痕錠劑(600 mg組合物/錠劑)。

或者，將該結晶型(100 mg)與玉米澱粉(100 mg)與明膠水溶液(20 mg)充分摻合。乾燥該混合物，並研磨成微細粉末。將微晶纖維素(50 mg)及硬脂酸鎂(5 mg)與該明膠調配物混合，造粒，並壓縮所得之混合物，以形成錠劑(100 mg活性劑/錠劑)。

示例性口服懸浮液調配物

混合以下成分，以形成含有100 mg活性劑/10 mL懸浮液

之懸浮液：

成分	含量
結晶型	1.0 g
富馬酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.5 g
山梨糖醇(70%溶液)	12.85 g
Veegum [®] K(矽酸鎂鋁)	1.0 g
調味劑	0.035 mL
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	補足至100 mL

示例性口服液體調配物

適宜的液體調配物係具有基於羧酸之緩衝劑(如檸檬酸鹽、乳酸鹽及馬來酸鹽緩衝溶液)液體調配物。例如，將本發明結晶型(可將其與DMSO預混合)與100 mM檸檬酸銨緩衝劑摻合，並將pH調整至pH 5，或將其與100 mM檸檬酸溶液摻合，並將pH調整至pH 2。此等溶液亦可包括增溶賦形劑(如環糊精)，例如，該溶液可包括10重量%羥丙基-β-環糊精。

其他適宜的調配物包括含有或不含環糊精之5% NaHCO₃溶液。

供注射投藥之示例性可注射調配物

將本發明結晶型(0.2 g)與0.4 M醋酸鈉緩衝溶液(2.0 mL)摻合。根據需要，使用0.5 N鹽酸水溶液或0.5 N氫氧化鈉水溶液，將所得溶液之pH調整至pH 4，且隨後添加足量的注射用水，以獲得20 mL之總體積。隨後，經由無菌過濾

器(0.22微米)過濾該混合物，以獲得適用於注射投藥之無菌溶液。

供吸入投藥之示例性組合物

將本發明結晶型(0.2 mg)微粉化，且隨後與乳糖(25 mg)摻合。隨後，將此摻合混合物填充至明膠吸入筒中。使用(例如)乾粉吸入器投與該筒之內容物。

或者，將微粉化結晶型(10 g)分散於藉由將卵磷脂(0.2 g)溶解於去礦物質水(200 mL)中所製得之溶液中。噴霧乾燥所得之懸浮液，且隨後微粉化，以形成包含平均直徑小於約1.5 μm 之顆粒之微粉化組合物。隨後，將該微粉化組合物填充至含有增壓1,1,1,2-四氟乙烷之計量吸入筒中，該組合物的含量係足以在藉由該吸入器投藥時提供約10 μg 至約500 μg 本發明化合物/次。

或者，將該結晶型(25 mg)溶於經檸檬酸鹽緩衝(pH 5)之等滲鹽水(125 mL)中。攪拌並超音波處理該混合物，直至該化合物溶解。檢測該溶液之pH，且若需要，藉由緩慢添加1 N氫氧化鈉水溶液將其調整至pH 5。使用噴霧器裝置投與該溶液，該裝置提供約10 μg 至約500 μg 活性劑/次。

實例

提供下列製法及實例以闡述本發明之具體實施例。然而，除非特定指出，否則此等具體實施例無意以任何方式限制本發明之範圍。

除非另外指出，否則以下縮寫具有以下定義，且本文使用及未定義之任何其他縮寫具有其一般被接受之標準定

義：

EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MTBE	甲基第三丁基醚
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸

除非另外註明，否則所有材料(如，試劑、起始物質及溶劑)係購自商業供應商(如 Sigma-Aldrich、Fluka Riedel-de Haën、Strem Chemicals, Inc.、及類似供應商)且無需進一步純化而使用。

實例 1

4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶半乙二磺酸鹽 I 型
之製法

未接晶種之氣相擴散製法

將 4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸 (840 mg) 溶於 EtOH (33.6 mL) 中，並將一份等分試樣 (0.6 mL，1.0 當量) 置於 4 mL 小瓶中。將 1,2-乙二磺酸 (63 μ L 之 1,2-乙二磺酸之 0.5 M MeOH 溶液；1.1 當量) 添加至其中。將該 4 mL 小瓶置於含有 MTBE 之 20 mL 小瓶中。將該 20 mL 小瓶加蓋並儲存在室溫下。出現固體，將其過濾，用二噁烷清洗，並乾

燥，以獲得固體物質，其無需經進一步特徵分析而用於下一步驟中。

在20 mL小瓶中，將4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(50 mg, 95 μmol, 1.0當量)溶於溫EtOH(2 mL)中。添加1,2-乙磺酸之0.5 M MeOH溶液(210 μL, 1.1當量)，並使該混合物短暫升溫。將該20 mL小瓶置於含有MTBE(10 mL)之更大小瓶中。隨後，將該固體物質接種至該20 mL小瓶中，且隨後將該更大的小瓶加蓋，並儲存在室溫下直至觀測到固體。將該液體移除，並用二噁烷(1 mL)清洗該等固體，且隨後在真空下乾燥，以獲得固體半乙二磺酸鹽物質(~25 mg)。

半乙二磺酸鹽晶種製法

在加熱下，將4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(0.2 g, 0.4 mmol, 1.0當量)溶於EtOH(6.0 mL)中。在60°C真空下，將1,2-乙二磺酸水合物乾燥30分鐘，以獲得固體乙二磺酸。添加該固體乙二磺酸(79 mg, 420 μmol, 1.1當量)，並短暫加熱該混合物以助於溶解。添加MTBE(45 mL)直至接近飽和。將該固體半乙二磺酸鹽物質接種至所得混合物中，並緩慢攪拌過夜。在小瓶底部出現微細沉澱物，將其過濾，用二噁烷清洗，並乾燥，以獲得固體白色半乙二磺酸鹽物質(70 mg)。

接晶種之製法

在加熱下，將4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基]甲基}-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(193 mg, 366 μ mol, 1.0當量)溶於EtOH(2 mL)中。添加1,2-乙二磺酸水合物(83.8 mg, 402 μ mol, 1.1當量)，並短暫加熱該混合物，以助於溶解。添加MTBE(10 mL)直至接近飽和。過濾所得混合物之，並將該固體白色半乙二磺酸鹽物質接種至濾液中。在該小瓶之底部出現固體，將其過濾，用二噁烷清洗，且在真空下乾燥，以獲得固體產物(60 mg)。藉由如以下實例中所述之粉末x-射線繞射、差示掃描熱量測定、及熱重分析法，分析該產物，並將其指定為結晶半乙二磺酸鹽I型。此數據係示於圖1至3中。

實例2

4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基]甲基}咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶半乙二磺酸鹽II型之製法

接晶種之第一製法

在溫和加熱下，將4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基]甲基}-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(666 mg, 1.3 mmol, 1.0當量)溶於EtOH(6.6 mL)中。在60°C真空下，將1,2-乙二磺酸水合物乾燥30分鐘，以獲得固體乙二磺酸。將該固體乙二磺酸(260 mg, 1.4 mmol, 1.1當量)添加至該混合物中，並短暫加熱，以助於溶解。添加MTBE(25 mL)直至接近飽和。過濾所得之混合物，並將半乙二磺酸鹽I型接種至該濾液中。在燒瓶之底部出現

固體，將其過濾，用二噁烷清洗，並在真空下乾燥，以獲得白色固體(530 mg)。

將該白色固體之部份(430 mg)溶於溫EtOH(1.7 mL)中。滴加MTBE(6 mL) 直至接近飽和點。過濾所得之混合物，且隨後接種該白色固體，並在室溫下冷卻。隨後，將該混合物過濾，並用二噁烷清洗該等固體。隨後，在真空下乾燥該等固體過夜，以獲得白色固體產物(0.4 g)。該白色固體產物晶體顯得比該半乙二磺酸鹽I型起始物質之晶體更大且結構更良好。

接晶種之後續製法

將4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(13.5 g, 25.6 mmol, 1.0當量)與1,2-乙二磺酸(5.4 g, 28 mmol, 1.1當量)混合。添加10% EtOH水溶液(0.9:0.1, EtOH:H₂O, 130 g, 2500 mmol)，並攪拌所得混合物，以助於溶解(~5分鐘)。過濾該混合物，將EtOAc(1750 mL)以250 mL分部份添加至該濾液直至接近飽和。將半乙二磺酸鹽I型(10 mg)接種至所得混合物中，且允許其在室溫下靜置(覆蓋)。出現固體，將其過濾，用EtOH清洗，且在真空下乾燥以獲得白色固體半乙二磺酸鹽產物(13.9 g; 95%純度)。藉由如下實例中所述之粉末x-射線繞射、差示掃描熱量測定、及熱重分析法，分析此半乙二磺酸鹽產物。經測定，此半乙二磺酸鹽產物係與該結晶半乙二磺酸鹽I型晶種物質不同的半乙二磺酸鹽結晶型，且將其指定為結晶半乙二磺酸

鹽II型。此數據係示於圖6至8中。

實例3

4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶半乙二磺酸鹽

II型之製法(未接晶種)

在65°C真空下，將1,2-乙二磺酸水合物乾燥7天，以獲得固體乙二磺酸。將該固體乙二磺酸(0.4 g, 2.1 mmol, 1.1當量)與4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)-甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(1.0 g, 1.9 mmol, 1.0當量)組合，並溶於10% EtOH水溶液(0.9:0.1, EtOH:H₂O, 10 g, 200 mmol)中。添加EtOAc(150 mL)直至接近飽和。過濾所得之混合物，並使該等固體在室溫下靜置約3天，隨後觀測到密集的晶體生長。過濾該等固體，用EtOH清洗，並在真空下乾燥，以獲得1.0 g固體。隨後，藉由粉末x-射線繞射、差示掃描熱量測定、及熱重分析法，分析該產物。經測定，該產物係結晶半乙二磺酸鹽II型。

實例5

半乙二磺酸鹽I型及半乙二磺酸鹽II型之再漿液化

將半乙二磺酸鹽II型(50 mg, 80 μmol)及半乙二磺酸鹽I型(50 mg, 80 μmol)與EtOH(420 μL)及MTBE(1.6 mL, 13 mmol)之預混合溶液組合。將該混合物加蓋，並在室溫下攪拌。過濾所得固體，並用二噁烷清洗，以獲得固體(86 mg)，其經測定為半乙二磺酸鹽II型。

將半乙二磺酸鹽II型(50 mg, 80 μ mol)及半乙二磺酸鹽I型(50 mg, 80 μ mol)與EtOH(420 μ L)及MTBE(1.6 mL, 13 mmol)之預混合溶液組合。添加水(20 μ L)，並將該混合物加蓋且在室溫下攪拌。過濾所得固體，並用二噁烷清洗，以獲得固體(67 mg)，其經測定為半乙二磺酸鹽II型。

因此，結晶半乙二磺酸鹽II型比結晶半乙二磺酸鹽I型更安定。此外，隨後嘗試重複實例1中所述之條件產生結晶半乙二磺酸鹽II型，而非結晶半乙二磺酸鹽I型。

實例6

4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶半萘二磺酸鹽之

製法

未接晶種之製法

將4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[((S)-2-巯基-4-甲基戊醯胺基)甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(1.0 g, 1.9 mmol, 1.0當量)與萘二磺酸鹽(0.6 g, 2.1 mmol, 1.1當量)混合。添加EtOH(10 mL)，接著進行超音波處理以促進溶解，以獲得部分混濁溶液。添加水(20 μ L)，接著緩慢添加EtOAc(50 mL)直至接近飽和。將該混合物在真空下過濾，並使該等固體在室溫下靜置約3天。將該混合物過濾，用EtOH清洗，並在真空下乾燥，以獲得標題之結晶半萘二磺酸鹽(1.2 g)。

半萘二磺酸鹽晶種製法

將萘二磺酸鹽(0.17 g, 0.58 mmol, 1.1當量)溶於EtOH(3

mL)中。添加4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(280 mg, 530 μ mol, 1.0當量), 並短暫加熱該混合物以助於溶解。添加EtOAc(19 mL)直至接近飽和。過濾該混合物, 並使其在室溫下靜置, 直至觀察到少量沉澱物。過濾該溶液, 用半乙二磺酸鹽II型接晶種, 並使其在室溫下靜置。過濾所得晶體, 用二噁烷清洗, 且在真空下乾燥過夜, 以獲得半萘二磺酸鹽固體(250 mg)。

將萘二磺酸鹽(960 mg, 3.3 mmol, 1.1當量)溶於EtOH(20 mL)中。在攪拌下添加4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(1.6 g, 3.0 mmol, 1.0當量)。在攪拌下緩慢添加EtOAc(180 mL), 直至接近飽和。過濾該混合物, 用該半萘二磺酸鹽固體接晶種, 並使其在室溫下靜置過夜。過濾該混合物, 並用二噁烷清洗該等固體, 隨後在真空下乾燥約2天, 以獲得標題之結晶半萘二磺酸鹽(1.4 g)。

接晶種之後續製法

將4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(13.5 g, 25.6 mmol, 1.0當量)與萘二磺酸鹽(8.1 g, 28 mmol, 1.1當量; 預先於研鉢中研磨)混合。在攪拌下, 歷時20分鐘添加EtOH(130 mL), 以獲得稍混濁之溶液。將該溶液過濾, 並添加EtOAc(640 mL) 直至接近飽和, 以獲得稍混濁之溶液。將該溶液過濾兩次, 以獲得澄清溶液。隨後, 將半萘

二磺酸鹽 (~10 mg) 接種至該溶液中，並使其在室溫下靜置 (覆蓋)。將所得之固體過濾，用 EtOH 清洗，且在真空下乾燥，以獲得白色固體 (16.9 g)。將該固體之部份 (510 mg) 與 EtOH (0.5 mL) 混合。分若干等分添加水 (750 μ L)，以助於溶解。添加 EtOAc (15 mL)，且使該混合物在室溫下靜置，直至固體開始形成。再添加 EtOAc (15 mL)，使其在室溫下靜置。將所得固體過濾，並用 EtOH 清洗，以獲得標題之結晶半萘二磺酸鹽 (0.1 g)。

藉由如以下實例中所述之粉末 x-射線繞射、差示掃描熱量測定、及熱重分析法，分析該產物，且將其指定為結晶半萘二磺酸鹽。此數據係示於圖 11 至 13 中。

實例 7

4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基}咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶半萘二磺酸鹽之

製法

將萘二磺酸鹽 (3.7 g, 12.9 mmol, 0.55 當量) 與 EtOH (100 mL) 混合，並且經超音波處理以助於溶解。將所得溶液過濾，並用 EtOH (20 mL) 沖洗。添加 4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基}-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸 (12.4 g, 23.5 mmol, 1.00 當量)，並攪拌所得混合物。添加 EtOAc (1450 mL) 直至接近飽和。過濾所得之混合物，且隨後用半萘二磺酸鹽接晶種，並使其在室溫下靜置。將所得固體過濾，用 EtOH 清洗，並在真空下乾燥過夜，以獲得呈白色結晶固體之標題化合物 (11.8 g)。

實例 8

4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基}咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶單草酸鹽之製法

將等莫耳量之4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基}-咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸(2 g)與草酸二水合物(478 mg)混合物，並藉由攪拌及超音波處理溶於MeCN(2 mL)及THF(2.5 mL)之溶液中，以獲得澄清溶液。添加EtOAc(40 mL)，並將所得溶液充分混合，並使其在弱氮氣流下蒸發。在溶劑蒸發若干小時後，形成白色固體，將其收集，過濾，並用過量EtOAc清洗。

隨後，藉由如以下實例中所述之粉末x-射線繞射、差示掃描熱量測定、及熱重分析法，分析該產物，且將其指定為結晶單草酸鹽(純度>98%)。此數據係示於圖17至19中。

實例 9

粉末X-射線繞射

使用Rigaku MiniFlex X-射線繞射儀或Thermo ARL X'Tra X-射線繞射儀，進行該等固體之粉末X-射線繞射分析。X-射線源係Cu-K α 輻射($\lambda=1.54051$ Å)，其輸出電壓為30 kV且電流為15 mA(Rigaku)，或其輸出電壓為45 kV且電流為40 mA(Thermo ARL)。以具有入射、發散及散射狹縫組之布拉格-布倫塔諾(Bragg-Brentano)幾何結構操作該儀器，以使樣品處之強度最大化。為了測量，將少量粉末(5至25 mg)輕輕按壓至樣品架上以形成光滑表面並接受X-射線曝露。在 2θ - 2θ 模式中，以 0.03° 之步進及 2.0° /分鐘之

掃描速度自 2° 至 40° 掃描樣品。藉由Rigaku標準測量軟體(版本1.2.0.0)或Thermo ARL測量軟體(版本1.2.0.0)控制數據採集，並藉由Jade軟體(版本7.5.1)進行分析。在 $\pm 0.02^{\circ}2\theta$ 角內，用矽金屬標準物(Rigaku)或石英標準物(Thermo ARL)校準該儀器。

應牢記，用於數據收集之布拉格-布倫塔諾幾何結構易於擇優定向。在此等條件下，繞射峰之相對強度可能不代表真正的相對強度(其將自球形顆粒之理想化分佈或由單晶數據模擬之繞射圖獲得)。亦可能由於廣泛的擇優定向，在某些繞射圖中無法看到某些峰。

熱分析

使用具有熱分析控制器之TA Instruments型號Q-100模組，進行差示掃描熱量測定(DSC)實驗。使用TA Instruments Universal分析軟體，收集並分析數據。將各結晶型之樣品精確地稱重至加蓋鋁盤中。在 5°C 下經歷5分鐘等溫平衡期之後，使用 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之線性加熱斜率，將該樣品自 0°C 加熱至 200°C 。

使用配備有高解析能力之TA Instruments型號Q-50模組，進行熱重分析(TGA)。使用TA Instruments熱分析控制器收集數據，並使用TA Instruments通用分析軟體進行分析。將經稱重之樣品置於鉑盤上，並以 10°C 之加熱速率自環境溫度掃描至 200°C 。在使用期間，用氮氣流淨化平衡室及爐腔。

動態吸濕評估

使用 VTI 大氣微量天平 SGA-100 系統 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016)，進行各結晶型之動態吸濕 (DMS) 測量。使用經稱重之樣品，且在分析開始時，將濕度設置在環境值。該 DMS 分析係由在 5% RH 至 90% RH 之全濕度範圍內之 5% RH/步之掃描速率組成。在 25°C 下，等溫進行 DMS 操作。

熱安定性

將經稱重之結晶物質樣品儲存於 40°C (敞開容器) 及 75% 相對濕度下達 1 個月。隨後，藉由以下 HPLC 方法分析該等樣品：

管柱：Agilent Zorbox SB-C18，4.6×250 mm，5 μm (零件號 880975-902)。流動相 A：80% H₂O、20% MeCN、0.01% TFA。流動相 B：80% MeCN、20% H₂O、0.01% TFA。流速：1 mL/min。注射量：20 μL。檢測器：250 nm。

根據溶解度，將樣品製成含於 100% MeCN 中之 0.2 至 0.5 mg/mL 原液，以用於注射至 HPLC 上。

藉由 HPLC 面積百分比 (% AUC)，測定該等樣品之純度。如下表中所示，所有樣品均顯示最小之純度損失，由此顯示所有結晶型均具有極佳的熱安定性。然而，發現該半乙二磺酸鹽 II 型及半萘二磺酸鹽型比先前已知之游離鹼型更安定。

樣品	純度變化
游離鹼型*	-2.9%
半乙二磺酸鹽 II 型	-0.3%
半萘二磺酸鹽型	-0.1%

*如頒予 Chao 等人之美國專利公開案第 2010/0081697 號

中所述般製得。

溶解度

在若干pH範圍下，歷時24小時評估該等結晶物質之樣品。使用以下緩衝系統：

HCl緩衝劑pH @ 1.15

HCl緩衝劑pH @ 1.94

酞酸氫鉀緩衝劑pH @ 2.97

乙酸鹽緩衝劑pH @ 4.17

乙酸鹽緩衝劑pH @ 5.16

磷酸鹽緩衝劑pH @ 6.04

磷酸鹽緩衝劑pH @ 7.0

在5 mL玻璃小瓶中，將該等結晶物質之樣品(7至8 mg)與2 mL各緩衝劑組合。隨後，將該等小瓶安裝至自動旋轉儀上，且在室溫下旋轉24小時。使用0.45 μ m過濾器(PVDF膜)，將所得之懸浮液過濾至清潔小瓶中，以用於HPLC分析。

如圖16中所詳述，發現在pH>3時，該半乙二磺酸鹽II型及該半萘二磺酸鹽型皆比該游離鹼更可溶。

X-射線結構分析

將尺寸為0.45×0.40×0.15 mm之結晶半萘二磺酸鹽之塊狀晶體固定至玻璃纖維上。使用Nonius Kappa CCD繞射儀(使用Mo K α 輻射)，獲得X-射線結構數據。在120±2°K之溫度下，收集數據，且使用SHELXS-97及SHELXL-97軟體進行分析。獲得以下晶格參數：晶胞係三斜晶系，其尺寸為

$a=9.199(1)$ Å、 $b=10.556(1)$ Å、 $c=19.348(3)$ Å； $\alpha=80.754(8)^\circ$ 、 $\beta=79.286(7)^\circ$ 、 $\gamma=66.111(6)^\circ$ 、空間群為 $P1bar$ ；密度計算值為 1.337 g/cm³。自導出之原子位置算得之粉末 x-射線繞射峰與使用塊狀粉末樣品所獲得之觀測結果極為一致。

所得之分子結構顯示化學組成係式 I 化合物，且不對稱單元含有兩個對稱獨立的 {2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸分子、一個萘二硫酸根陰離子、及水(其導致測得此晶體係水合物)。在此特定實驗中，觀測到約半個水分子。

雖然已參考具體態樣或其實施例描述本發明，但是一般技藝者應瞭解在不偏離本發明之真正精神及範圍下可進行各種改變或替換等效物。此外，在適用的專利法規及規章允許之範圍內，本文引用之所有公開案、專利案及專利申請案係以全文引用的方式併入本文中，該引用的程度就如同已個別地將各文獻以引用的方式併入本文中一般。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示式 I 化合物之結晶半乙二磺酸鹽 I 型之粉末 x-射線繞射 (PXRD) 圖。該結晶半乙二磺酸鹽 I 型之特徵亦為圖 2 中之差示掃描熱量測定 (DSC) 溫譜圖、圖 3 中之熱重分析 (TGA) 圖譜、及圖 4 中之動態吸濕 (DMS) 曲線。圖 5 係該結晶半乙二磺酸鹽 I 型之偏光顯微鏡 (PLM) 影像。

圖 6 顯示式 I 化合物之結晶半乙二磺酸鹽 II 型之 PXRD 圖。該結晶半乙二磺酸鹽 II 型之特徵亦為圖 7 中之 DSC 溫譜圖、圖 8 中之 TGA 圖譜、及圖 9 中之 DMS 曲線。圖 10 係該結晶半

乙二磺酸鹽II型之PLM影像。

圖11顯示式I化合物之結晶半萘二磺酸鹽之PXRD圖。該結晶半萘二磺酸鹽之特徵亦為圖12中之DSC溫譜圖、圖13中之TGA圖譜、及圖14中之DMS曲線。圖15係該結晶半萘二磺酸鹽之PLM影像。

圖16顯示結晶半乙二磺酸鹽II型、結晶半萘二磺酸鹽、及先前所述之結晶游離鹼型之溶解度曲線。

圖17顯示式I化合物之結晶單草酸鹽之PXRD圖。該結晶單草酸鹽之特徵亦為圖18中之DSC溫譜圖、圖19中之TGA圖譜、及圖20中之DMS曲線。圖21係該結晶單草酸鹽之PLM影像。

七、申請專利範圍：

1. 一種 4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶半乙二磺酸鹽，其中該結晶半乙二磺酸鹽係選自：(a)II型，其特徵為包含在 9.74 ± 0.20 、 11.00 ± 0.20 、 12.89 ± 0.20 、 14.27 ± 0.20 、 15.54 ± 0.20 、 18.62 ± 0.20 、及 23.78 ± 0.20 之 2θ 值之繞射峰之粉末 x-射線繞射圖；及 I 型，其特徵為包含在 9.89 ± 0.20 、 11.66 ± 0.20 、 13.55 ± 0.20 、 18.41 ± 0.20 、 20.42 ± 0.20 、及 22.46 ± 0.20 之 2θ 值之繞射峰之粉末 x-射線繞射圖。
2. 如請求項 1 之結晶半乙二磺酸鹽，其中 II 型之其他特徵為具有一或多個其他繞射峰在選自 17.81 ± 0.20 、 18.14 ± 0.20 、 21.44 ± 0.20 、 22.25 ± 0.20 、 23.15 ± 0.20 、 24.80 ± 0.20 、 25.28 ± 0.20 、 26.03 ± 0.20 、 26.58 ± 0.20 、及 28.01 ± 0.20 之 2θ 值。
3. 如請求項 1 之結晶半乙二磺酸鹽，其中 II 型之特徵為其中峰位置係實質上與圖 6 中所示圖譜之峰位置一致的粉末 x-射線繞射圖。
4. 如請求項 1 之結晶半乙二磺酸鹽，其中 II 型之特徵為具有約 182°C 之熔點之差示掃描熱量測定溫譜圖。
5. 如請求項 1 之結晶半乙二磺酸鹽，其中 II 型之特徵為實質上與圖 7 中所示者一致之差示掃描熱量測定溫譜圖。
6. 一種製備如請求項 1 之結晶半乙二磺酸鹽 II 型之方法，其包含：

a) 用 1,2-乙二磺酸處理 4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸，

b) 視情況加熱、攪拌或超音波處理至完全溶解；及

c) 允許固體形成並分離該等固體，以產生該結晶半乙二磺酸鹽 II 型。

7. 如請求項 1 之結晶半乙二磺酸鹽，其中 I 型之其他特徵為具有一或多個其他繞射峰在選自 18.89 ± 0.20 、 19.91 ± 0.20 、 20.90 ± 0.20 、 21.33 ± 0.20 、 24.35 ± 0.20 、 25.85 ± 0.20 、 28.73 ± 0.20 、及 30.92 ± 0.20 之 2θ 值。
8. 如請求項 1 之結晶半乙二磺酸鹽，其中 I 型之特徵為其中峰位置係實質上與圖 1 中所示圖譜之峰位置一致的粉末 x-射線繞射圖。
9. 如請求項 1 之結晶半乙二磺酸鹽，其中 I 型之特徵為具有約 158°C 之熔點之差示掃描熱量測定溫譜圖。
10. 如請求項 1 之結晶半乙二磺酸鹽，其中 I 型之特徵為實質上與圖 2 中所示者一致之差示掃描熱量測定溫譜圖。
11. 一種 4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶半萘二磺酸鹽，其特徵為包含在 4.84 ± 0.20 、 9.41 ± 0.20 、 10.82 ± 0.20 、 17.39 ± 0.20 、 24.17 ± 0.20 、及 24.65 ± 0.20 之 2θ 值之繞射峰之粉末 x-射線繞射圖。
12. 如請求項 11 之結晶半萘二磺酸鹽，其特徵為具有一或多個其他繞射峰在選自 14.05 ± 0.20 、 18.65 ± 0.20 、 19.55 ± 0.20 、

20.21±0.20、21.44±0.20、23.48±0.20、25.69±0.20、26.65±0.20、28.79±0.20、29.63±0.20、及30.52±0.20之2θ值。

13. 如請求項11之結晶半萘二磺酸鹽，其特徵為其中峰位置係實質上與圖11中所示圖譜之峰位置一致的粉末x-射線繞射圖。
14. 如請求項11之結晶半萘二磺酸鹽，其特徵為具有約181℃之熔點之差示掃描熱量測定溫譜圖。
15. 如請求項11之結晶半萘二磺酸鹽，其特徵為實質上與圖12中所示者一致之差示掃描熱量測定溫譜圖。
16. 一種製備如請求項11之結晶半萘二磺酸鹽之方法，其包含：
 - a) 用萘-1,5-二磺酸處理4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸，
 - b) 視情況加熱、攪拌或超音波處理至完全溶解；及
 - c) 允許固體形成並分離該等固體，以產生該半萘二磺酸鹽。
17. 一種4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[(*S*)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基]甲基]咪唑-1-基甲基}-3'-氟聯苯-2-羧酸之結晶單草酸鹽，其特徵為包含在6.1±0.20、11.0±0.20、13.0±0.20、14.4±0.20、15.2±0.20、16.5±0.20、17.3±0.20、18.4±0.20、21.9±0.20、23.9±0.20、24.3±0.20、24.5±0.20、及26.1±0.20之2θ值之繞射峰之粉末x-射線繞射圖。

18. 如請求項17之結晶單草酸鹽，其特徵為具有一或多個其他繞射峰在選自 15.8 ± 0.20 、 18.1 ± 0.20 、 19.1 ± 0.20 、 20.3 ± 0.20 、 20.5 ± 0.20 、 22.3 ± 0.20 、 22.8 ± 0.20 、 24.9 ± 0.20 、 27.4 ± 0.20 、 27.8 ± 0.20 、 30.6 ± 0.20 、 31.4 ± 0.20 、及 36.9 ± 0.20 之 2θ 值。
19. 如請求項17之結晶單草酸鹽，其特徵為其中峰位置係實質上與圖17中所示圖譜之峰位置一致的粉末x-射線繞射圖。
20. 如請求項17之結晶單草酸鹽，其特徵為具有約 115°C 之熔點之差示掃描熱量測定溫譜圖。
21. 如請求項17之結晶單草酸鹽，其特徵為實質上與圖18中所示者一致之差示掃描熱量測定溫譜圖。
22. 一種製備如請求項17之結晶單草酸鹽之方法，其包含：
 - a) 用草酸處理 4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基]-3'-氟聯苯-2-羧酸，
 - b) 視情況加熱、攪拌或超音波處理至完全溶解；及
 - c) 允許固體形成並分離該等固體，以產生該結晶單草酸鹽。
23. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受的載劑及如請求項1、11、或17之結晶化合物。
24. 如請求項23之醫藥組合物，其另外包含選自下列之第二治療劑：利尿劑、 β_1 腎上腺素受體阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、 AT_1 受體拮抗劑、腦啡肽酶(neprilysin)抑制劑、非類固醇抗炎藥、前列腺

素、抗脂質劑、抗糖尿病劑、抗血栓劑、腎素抑制劑、內皮素受體拮抗劑、內皮素轉化酶抑制劑、醛固酮拮抗劑、血管收縮素轉化酶/腦啡肽酶抑制劑、及其組合。

25. 一種純化4'-{2-乙氧基-4-乙基-5-[[((S)-2-巰基-4-甲基戊醯胺基)甲基]咪唑-1-基甲基]-3'-氟聯苯-2-羧酸之方法，其包含形成如請求項1、11、或17之結晶化合物。
26. 如請求項1、11、或17之化合物，其係用於治療。
27. 如請求項26之化合物，其係用於治療高血壓或心臟衰竭。
28. 一種如請求項1、11、或17之化合物之用途，其係用於製造藥物。
29. 如請求項28之用途，其中該藥物係用於治療高血壓或心臟衰竭。

八、圖式：

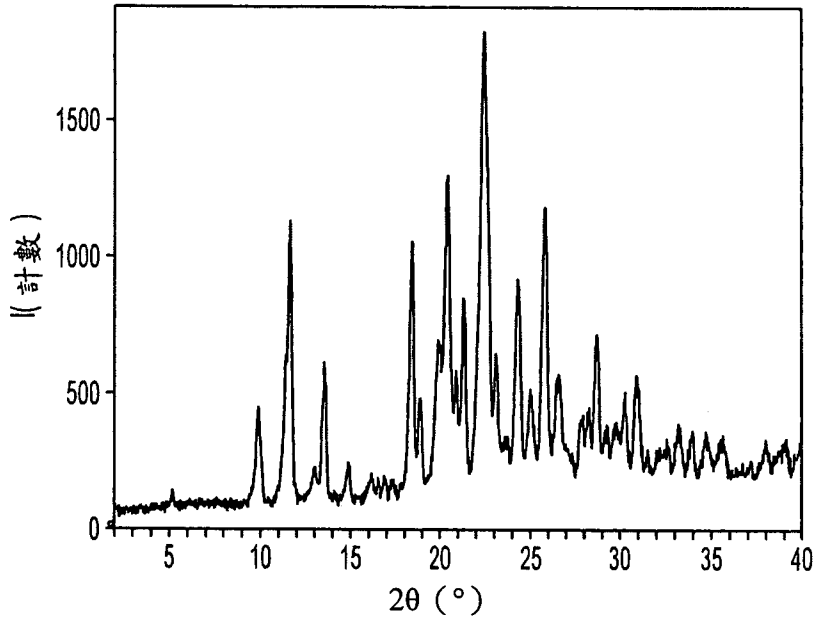


圖 1

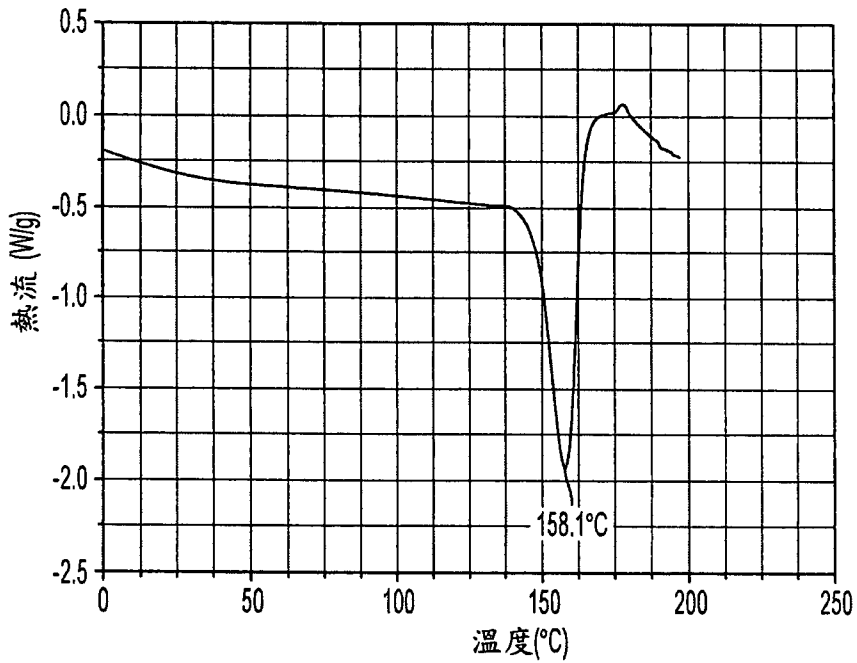


圖 2

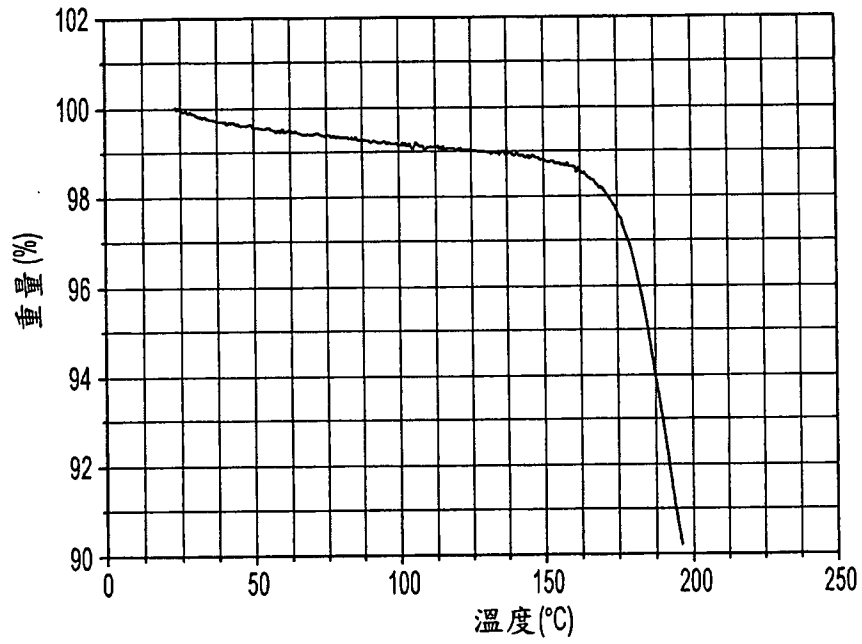


圖 3

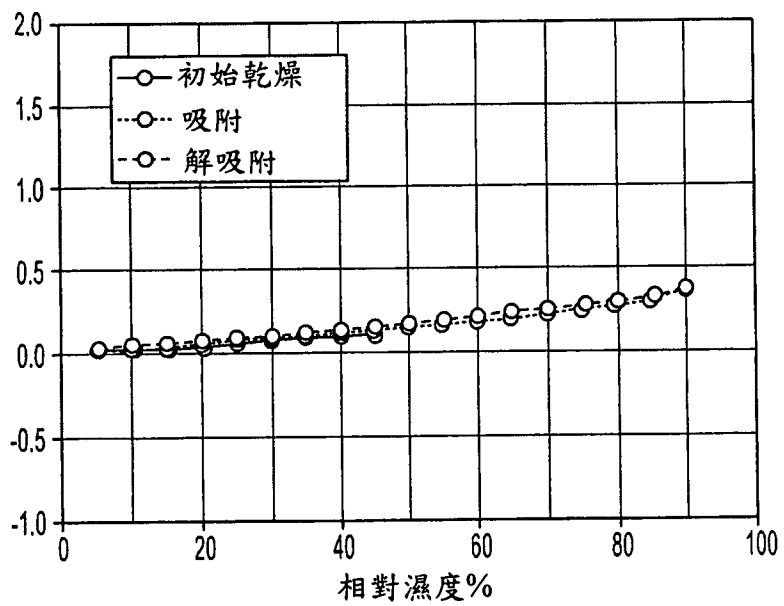


圖 4

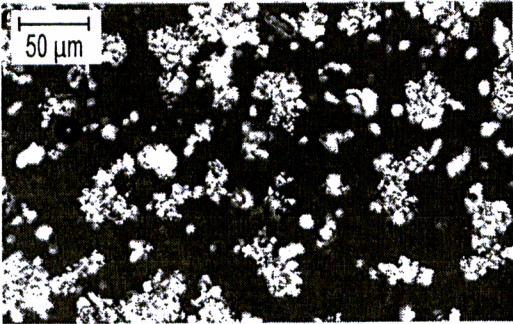


圖 5

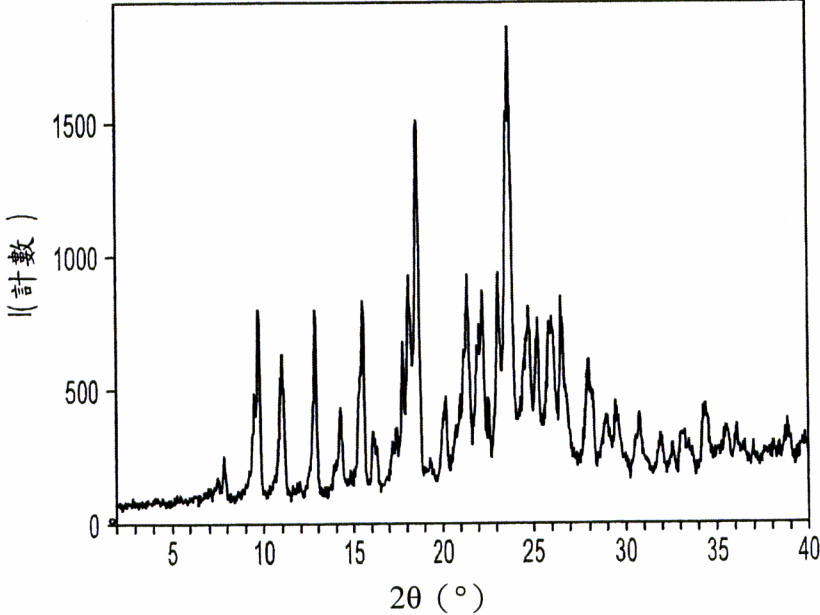


圖 6

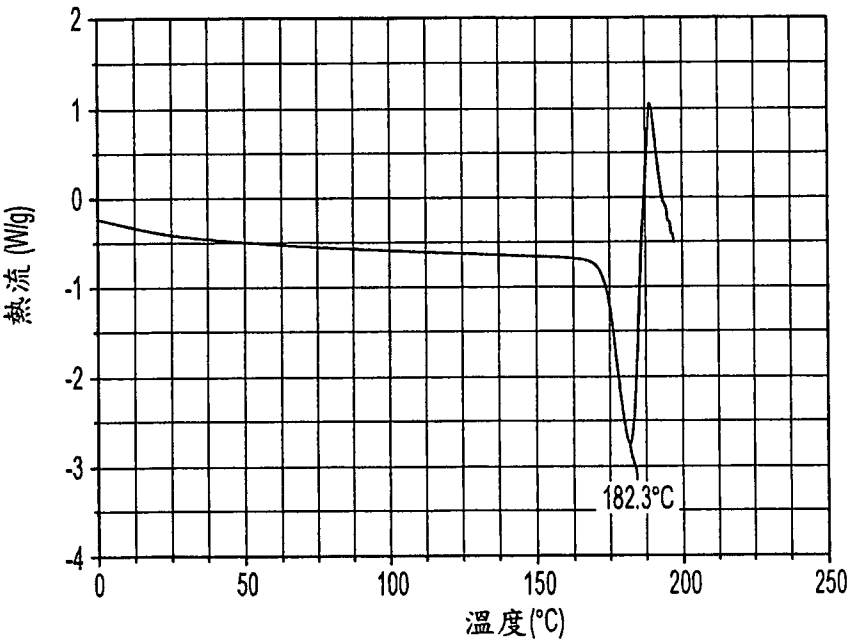


圖 7

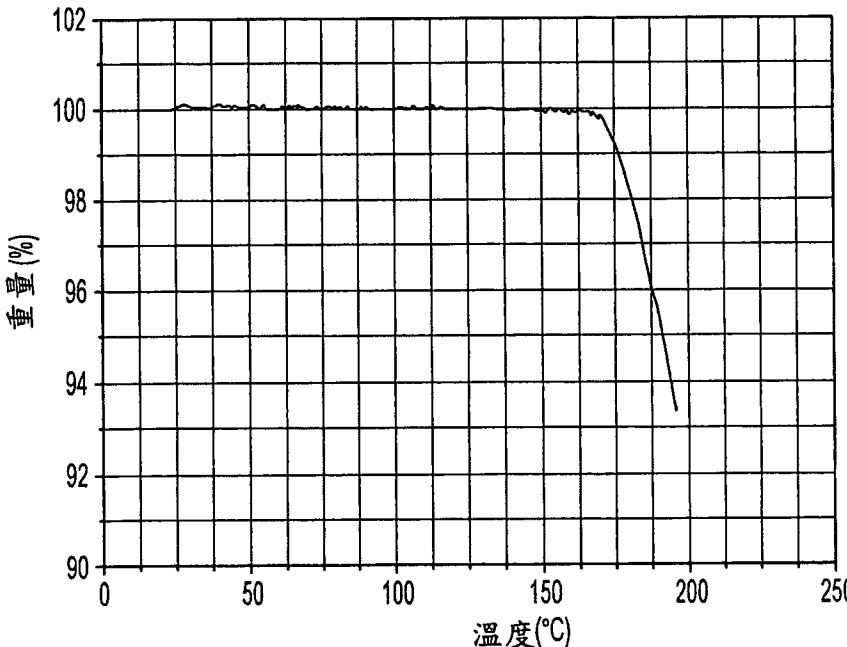


圖 8

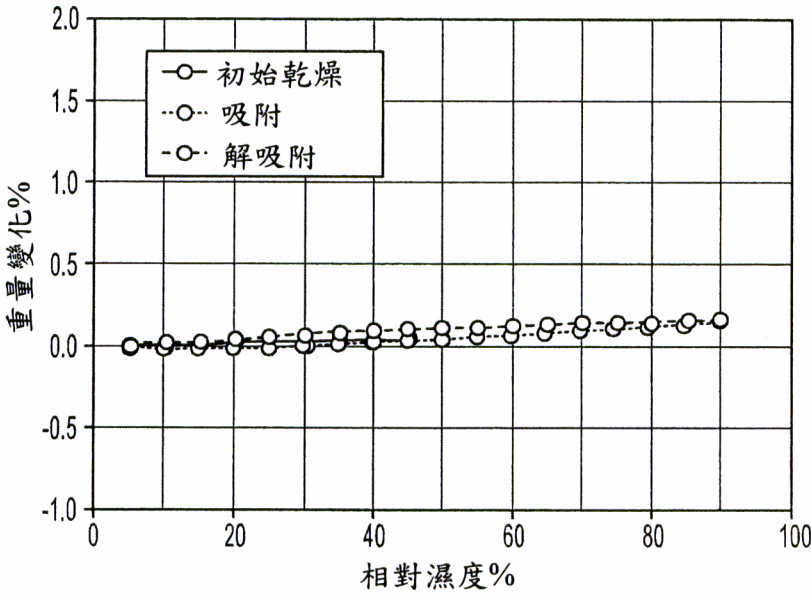


圖 9

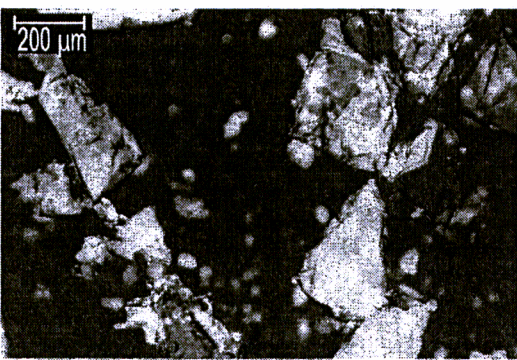


圖 10

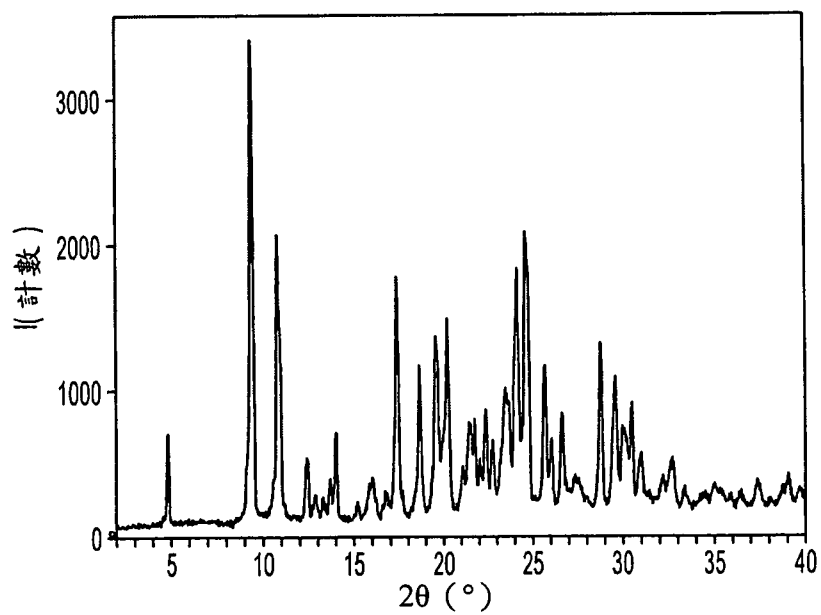


圖 11

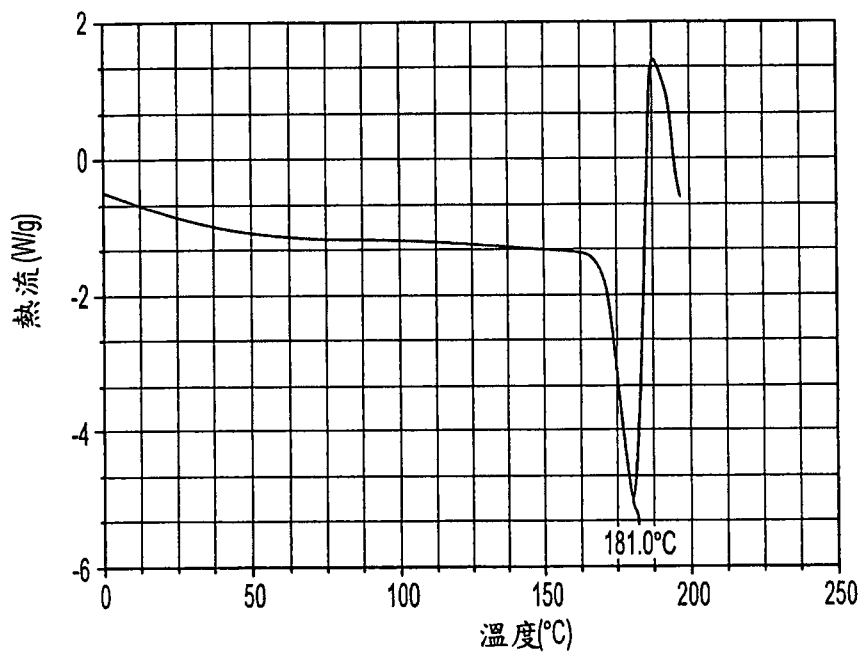


圖 12

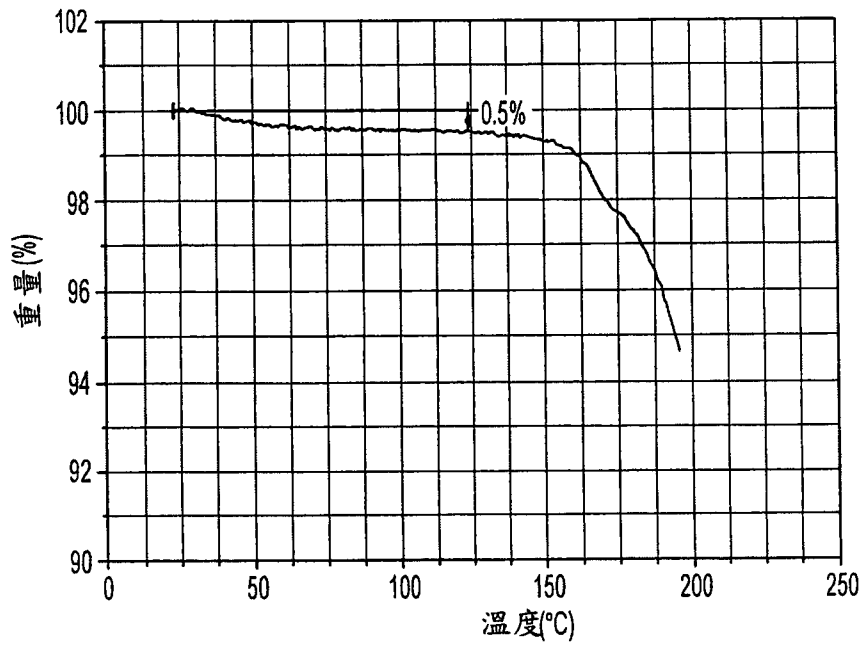


圖 13

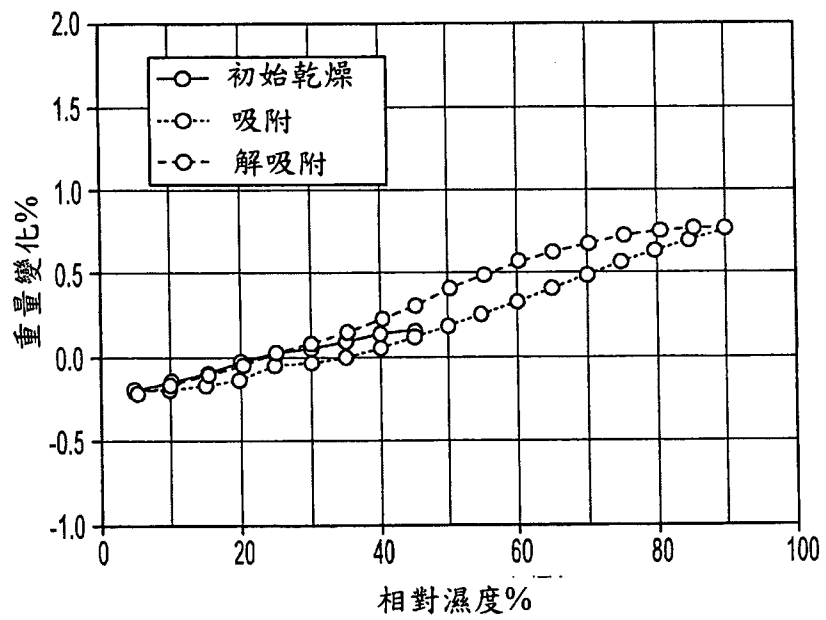


圖 14



圖 15

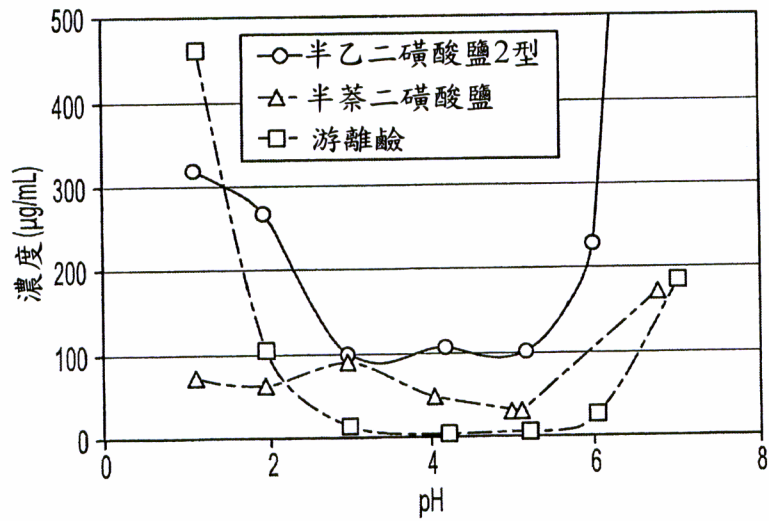


圖 16

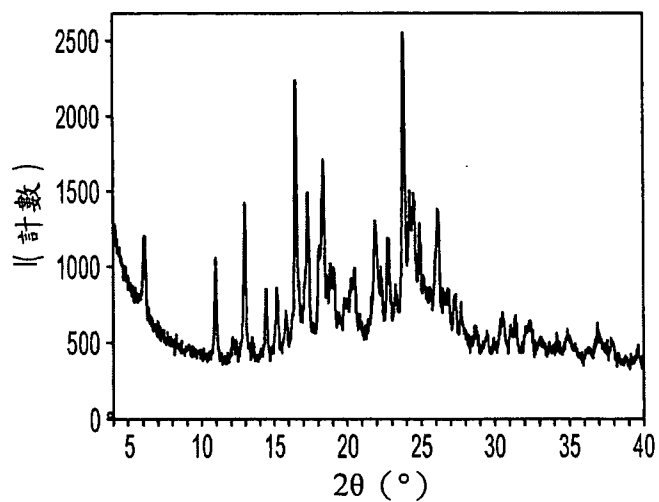


圖 17

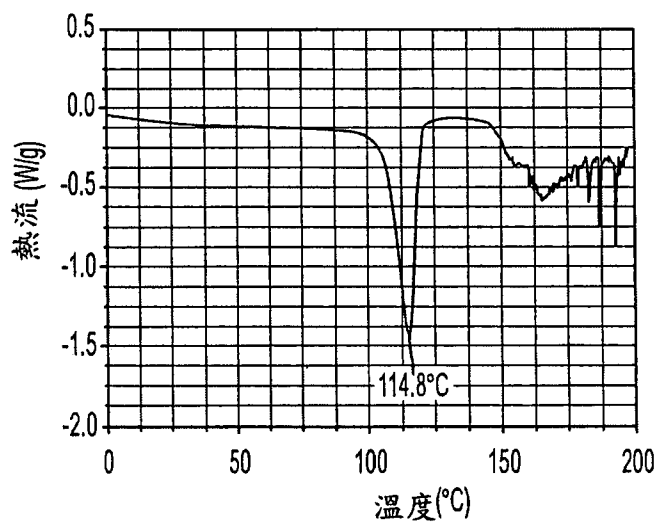


圖 18

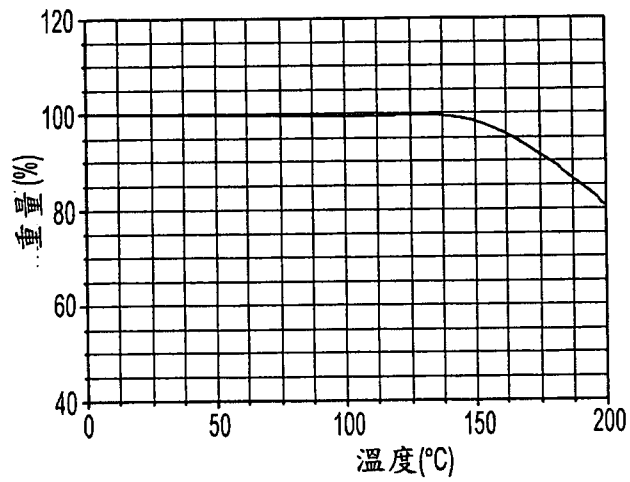


圖 19

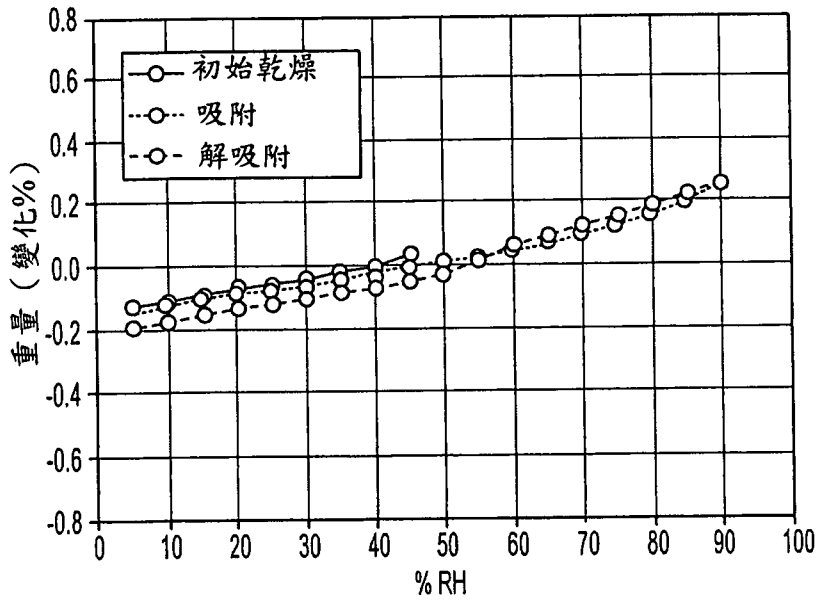


圖 20

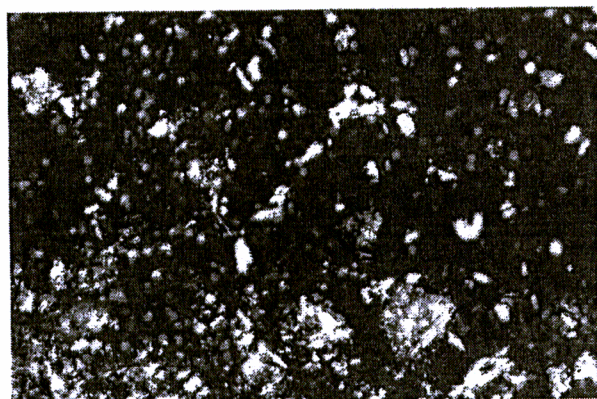


圖 21