



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103922994 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 16

(21) 申请号 201410116514. 3

(22) 申请日 2008. 04. 18

(30) 优先权数据

60/912, 950 2007. 04. 20 US

(62) 分案原申请数据

200880021025. 2 2008. 04. 18

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J. Z. 古古塔斯 M. F. 马利

J. D. 迪马科 X. S. 殷 魏正国

游裕荣 T. C. 傅 G. S. 琼斯

S. A. 萨瓦奇

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 刘辛 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 209/52 (2006. 01)

A61K 31/403 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

A61P 5/50 (2006. 01)

A61P 3/06 (2006. 01)

A61P 3/04 (2006. 01)

A61P 3/00 (2006. 01)

A61P 9/10 (2006. 01)

A61P 15/08 (2006. 01)

A61P 19/02 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 37/06 (2006. 01)

A61P 37/02 (2006. 01)

A61P 31/18 (2006. 01)

A61P 1/00 (2006. 01)

A61P 19/10 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

A61P 1/14 (2006. 01)

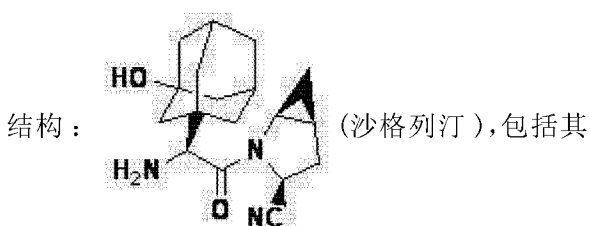
权利要求书14页 说明书70页 附图30页

(54) 发明名称

沙格列汀的晶形及其制备方法

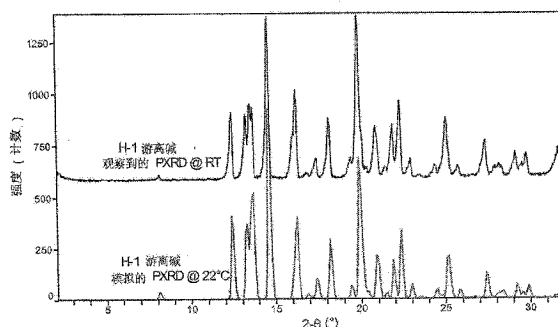
(57) 摘要

本发明提供如式 I 所示的化合物的物理晶体

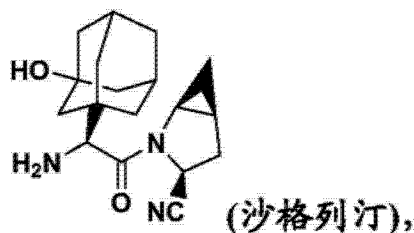


游离碱一水合物 (H-1 形式) 及其盐酸盐, 包括含有 0.75 当量 H_2O 的盐酸盐 (H0.75-3 形式) 和含有 2 当量 H_2O 的盐酸盐 (H2-1 形式) 和盐酸盐 P-5 型式, 优选呈基本上纯的形式, 以及如本文所述的其它形式; 含有化合物 I 或 IA 结构的药物组合物, 该药物组合物的制备方法, 其制备中所使用的中间体, 以及使用这些结构治疗诸如糖尿病等疾病的方法。

沙格列汀 H-1 游离碱一水合物 PXRD



1. 如以下结构所示的化合物的结晶形式：



该化合物呈以下形式：

- (a) 含有 2 当量 H_2O 的氢溴酸盐 H2-1 形式；
- (b) 含有 1 当量 H_2O 的氢溴酸盐 H1-2 形式；
- (c) 含有 2 当量 H_2O 的氢碘酸盐 H2-1 形式；
- (d) 含有 3 当量 H_2O 的硫酸铵盐 (NH_4SO_4) 形式 H3-1；
- (e) 硝酸盐 (NO_3) 盐形式 N-1；
- (f) 含有 1 当量 H_2O 的苯甲酸盐形式 H-1；
- (g) 含有 0.5 当量 H_2O 的 (R)-H- 酒石酸盐形式 H. 5-1；
- (h) 含有 4 当量 H_2O 的反丁烯二酸盐形式 H4-1；
- (i) 三氟乙酸盐形式 N-1；
- (j) 含有 2 当量 H_2O 的三氟乙酸盐形式 H2-2；
- (k) 含有 0.5 当量 H_2O 的三氟乙酸盐形式 H. 5-1；
- (l) 呈游离碱的一水合物形式（形式 H-1）；
- (m) 呈游离碱的半水合物 (0.5 当量 H_2O) 形式（形式 H. 5-2）；
- (n) 呈纯（无溶剂）游离碱形式（形式 N-3）；
- (o) 含有 0.75 当量 H_2O 的单盐酸盐 H0.75-3 形式；
- (p) 含有 1.25 当量 H_2O 的单盐酸盐 H1.25-2 形式；
- (q) 含有 1.67 当量 H_2O 的 1.33 盐酸盐形式 H1.67-1；
- (r) 含有 2 当量 H_2O 的二盐酸盐 H2-1 形式。

2. 如权利要求 1 所述的结晶形式，

- (a) 其呈游离碱的一水合物形式 (H-1 形式)；
- (b) 其呈游离碱的半水合物 (0.5 当量 H_2O) 形式 (H. 5-2 形式)；或
- (c) 其呈纯（无溶剂）游离碱形式 (N-3 形式)，呈基本上纯的形式。

3. 如权利要求 1 所述的结晶形式，其呈水合盐酸盐的形式

- (a) 其为含有 0.75 当量 H_2O 的单盐酸盐 H0.75-3 形式，呈基本上纯的形式；
- (b) 其为含有 1.25 当量 H_2O 的单盐酸盐 H1.25-2 形式，呈基本上纯的形式；
- (c) 其为含有 1.67 当量 H_2O 的 1.33 盐酸盐 H1.67-1 形式；
- (d) 其为含有 2 当量 H_2O 的二盐酸盐 H2-1 形式，呈基本上纯的形式；
- (e) 呈基本上纯的形式的 H2-1 形式的水合盐酸盐与呈基本上纯的形式的 H0.75-3 形式的水合单盐酸盐的混合物。

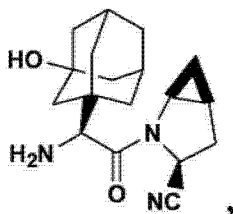
4. 如权利要求 1 所述的结晶形式，

其呈 (II) 水合氢溴酸盐形式，其为含有 2 当量 H_2O 的 H2-1 形式；或氢溴酸盐形式，其

为含有 1 当量 H_2O 的 H1-2 形式, 或为含有 2 当量 H_2O 的水合氢碘酸 (HI) 盐 H2-1 形式;
或者呈 (III) 含有 3 当量 H_2O 的水合硫酸铵盐 (NH_4SO_4) 形式 (H3-1 形式);
或者呈 (IV) 硝酸盐 (NO_3) 形式 (N-1 形式) 或含有 1 当量 H_2O 的水合苯甲酸盐形式 (H-1 形式);

或者呈 (V) 含有 0.5 当量 H_2O 的水合 R-H 酒石酸盐形式 (H. 5-1 形式);
或者呈 (VI) 含有 4 当量 H_2O 的水合反丁烯二酸盐形式 (H4-1 形式)。

5. 如以下结构所示的化合物的结晶形式:



- (a) 其呈三氟乙酸盐形式 (N-1 形式), 呈基本上纯的形式;
- (b) 其呈含有 2 当量 H_2O 的水合三氟乙酸盐形式 (H2-2 形式), 呈基本上纯的形式;
- (c) 其呈含有 0.5 当量 H_2O 的半水合三氟乙酸盐形式 (H. 5-1 形式), 呈基本上纯的形式;
- (d) 其呈含有 1 当量 H_2O 的水合苯甲酸盐 (H-1 形式), 呈基本上纯的形式;
- (e) 其呈游离碱的一水合物 (1 当量 H_2O) 形式 (H-1 形式);
- (f) 其呈游离碱的半水合物 (0.5 当量 H_2O) 形式 (H. 5-2 形式); 或
- (g) 其呈游离碱形式 (N-3 形式), 呈基本上纯的形式。

6. 如权利要求 3 所述的结晶形式, 其为 (I) 游离碱的一水合物 (H-1 形式), 该游离碱的一水合物特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数:

单晶的晶胞尺寸

$$a=7.270(1)\text{\AA}$$

$$b=14.234(1)\text{\AA}$$

$$c=16.929(1)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群: $P2_12_12_1$

分子 / 不对称单元: 1

其中该结晶形式处于约 22°C ,

观察到的和模拟的 X-射线粉末衍射图案基本上与图 1 中所示的图案一致; 或者

在约室温下, X-射线粉末衍射图案的特征峰位置包含以下的 2θ 值:

(CuK α λ -1.5418 $\text{\AA}$) 12.4 ± 1 、 13.3 ± 1 、 13.6 ± 1 、 14.7 ± 1 、 16.2 ± 1 、 18.2 ± 1 、 19.9 ± 1 、

20.9 ± 1 、 21.9 ± 1 及 22.4 ± 1 ; 或

位置参数基本上如表 2 中所示; 或者

差示扫描热量法的温度记录图基本上与图 2 中所示的图一致,具有从约室温至约 120℃范围内的吸热 ;或者

热重量分析曲线基本上与图 3 中所示的曲线一致,在高达约 120℃下具有约 5.4%的重量损失 ;或者

室温下观察的拉曼 (Raman) 光谱基本上如图 4 中所示 ;或

室温下观察的红外光谱基本上如图 5 中所示 ;或在 25℃下,在 25-75% pH 范围内具有 0.1%的重量增益 ;

或其为 (II) 游离碱的半水合物 (H0.5-2),其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数 :

晶胞尺寸

a(Å)	13.841(2)
b(Å)	13.841(2)
c(Å)	15.273(6)
α°	90
β°	90
γ°	120°
空间群	P6₄
分子/不对称单元	1
其中该结晶形式处于约	-40℃

或其特征在于基本上如表 2 中所示的原子份数坐标 (H0.5-2 形式) ;

或其为 (III) 游离碱 (N-3 形式),其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数 :

单晶的晶胞尺寸

$$\mathbf{a=22.739(2) \text{ \AA}}$$

$$\mathbf{b=25.646(2) \text{ \AA}}$$

$$\mathbf{c=8.6785(3) \text{ \AA}}$$

$$\alpha = 90$$

$$\beta = 90$$

$$\gamma = 90$$

空间群 :P2₁2₁2₁

分子 / 不对称单元 :3

其中该结晶形式为约 +22℃ ;

观察到的和模拟的 X- 射线粉末衍射图案基本上与图 25 中所示的图案一致 ;或

粉末峰位置示于表 A 中 ;或

位置参数基本上如表 5 中所示 ;或

差示扫描热量法的温度记录图基本上与图 26 中所示的图一致 ;或

热重量分析 (TGA) 曲线基本上与图 27 中所示的曲线一致。

7. 如权利要求 3 所述的结晶形式,所述的结晶形式为 (I) 游离碱的单盐酸盐 0.75 水合

物 (H0.75-3 形式), 其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数:

单晶盐酸盐 (H0.75-3 形式) 的晶胞尺寸

$$a=43.913\text{\AA}$$

$$b=6.759(1)\text{\AA}$$

$$c=17.948\text{\AA}$$

$$\alpha=90^\circ$$

$$\beta=134.98(1)^\circ$$

$$\gamma=90^\circ$$

空间群 :C2

分子 / 不对称单元 :2

其中该结晶形式为约 +22°C ;

观察到的和模拟的 X- 射线粉末衍射图案基本上与图 11 中所示的图案一致 ;或

在约室温下, X- 射线粉末衍射图案的特征峰位置包含以下的 2θ 值:

(CuK α λ -1.5418 Å) 5.0 ± 0.1 、 7.0 ± 0.1 、 8.1 ± 0.1 、 11.4 ± 0.1 、 13.4 ± 0.1 、 14.0 ± 0.1 、 14.5 ± 0.1 、 18.6 ± 0.1 、 19.4 ± 0.1 及 20.0 ± 0.1 ;或

位置参数基本上如表 10 中所示 ;或

差示扫描热量法的温度记录图基本上与图 12 中所示的图一致, 具有从约室温至约 150°C 范围内的吸热 ;或

热重量分析曲线基本上与图 13 中所示的曲线一致, 在高达约 120°C 下具有约 3.84% 的重量损失 ;或

室温下观察的拉曼光谱基本上如图 14 中所示 ;或

室温下观察的红外光谱基本上如图 15 中所示 ;

或者所述的结晶形式为 (II) 游离碱的盐酸盐 1.25 水合物 (H1.25-2 形式), 其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数:

单晶盐酸盐 (H1.25-2 形式) 的晶胞尺寸

温度°C	在-50°C下	在+22°C下
a(Å)	31.198(8)	31.290(4)

温度°C	在-50°C下	在+22°C下
b(Å)	6.860(1)	6.880(1)
c(Å)	19.652(6)	19.706(3)
α°	90	90
β°	114.98(2)	114.79(1)
γ°	90	90
空间群	C2	C2
分子/不对称单元	2	2

或其特征在于基本上如表 11 中所示的位置参数;

或者所述的结晶形式为 (III) 1.33 盐酸盐 (H1.67-1 形式), 其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数:

单晶 1.33 盐酸盐 (H1.67-1 形式) 的晶胞尺寸

$$a=7.0209(3)\text{\AA}$$

$$b=12.9804(4)\text{\AA}$$

$$c=16.8658(6)\text{\AA}$$

$$\alpha = 75.698(2)^{\circ}$$

$$\beta = 89.374(2)^{\circ}$$

$$\gamma = 87.987(2)^{\circ}$$

空间群 (SG)=P1

分子 / 不对称单元 :3

其中该结晶形式为约 -50°C ;

观察到的和模拟的 X-射线粉末衍射图案基本上与图 16 中所示的图案一致 ;或

在约室温下, X-射线粉末衍射图案的特征峰位置包含以下的 2θ 值:

(CuK α λ -1.5418 $\text{\AA}$) 5.4 ± 0.1 、 7.0 ± 0.1 、 13.8 ± 0.1 、 14.2 ± 0.1 、 14.6 ± 0.1 、

16.1 ± 0.1 、 16.6 ± 0.1 、 18.6 ± 0.1 、 19.0 ± 0.1 及 20.3 ± 0.1 ;或

位置参数基本上如表 8A 中所示 ;或

差示扫描热量法的温度记录图基本上与图 17 中所示的图一致 ;或

热重量分析曲线基本上与图 18 中所示的曲线一致 ;或

室温下观察的拉曼光谱基本上如图 19 中所示 ;或

室温下观察的红外光谱基本上如图 20 中所示 ;

或者所述的结晶形式为 (V) 含有 2 当量 H_2O 的沙格列汀游离碱的二盐酸盐 (H2-1 形式), 其具有包含以下的 2θ 值的 X-射线粉末衍射峰位置 : **(CuK α λ -1.5418 $\text{\AA}$)**

7.2 ± 0.1 、 8.6 ± 0.1 、 11.6 ± 0.1 、 14.3 ± 0.1 、 15.7 ± 0.1 、 19.5 ± 0.1 、 22.5 ± 0.1 ;或

位置参数基本上如表 12A 中所示。

8. 如权利要求 4 所述的结晶形式, 所述的结晶形式为 (I) 游离碱的氢溴酸盐二水合物 (H2-1 形式), 其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数:

单晶氢溴酸盐二水合物 (H2-1 形式) 的晶胞尺寸

温度℃	在-50℃下	在+22℃下
a(Å)	11.120(1)	11.073(7)
b(Å)	6.888(1)	6.877(7)
c(Å)	12.993(1)	13.029(5) Å
α°	90	90
β°	94.60(1)	94.74(4)
γ°	90	90
空间群	P2 ₁	P2 ₁
分子/不对称单元	1	1

或特征在于基本上如表 14 中所示的原子份数坐标；

或者所述的结晶形式为 (II) 游离碱的氢溴酸盐一水合物 (H1-2 形式)，其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数：

单晶氢溴酸盐一水合物 H1-2 形式 (1H₂O) 的晶胞尺寸

$$a=23.30(1)\text{Å}$$

$$b=6.77(1)\text{Å}$$

$$c=12.90(2)\text{Å}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 102.2(1)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群 :C2

分子 / 不对称单元 :1

其中该结晶形式处于约 22℃；

或特征在于基本上如表 16 中所示的原子份数坐标；

或者所述的结晶形式为 (III) 游离碱的 R-H- 酒石酸盐半水合物 (H. 5-1 形式)，其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数：

在 -173℃下，单晶 R-H- 酒石酸盐 H. 5-1 形式 (0.5 当量 H₂O) 的晶胞尺寸

$$a=7.070(1)\text{Å}$$

$$b=16.400(1)\text{Å}$$

$$c=19.640(1)\text{Å}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 97.69(2)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群 :P2₁

分子 / 不对称单元 :2；

或特征在于基本上如表 18 中所示的位置参数；

或者所述的结晶形式为 (IV) 游离碱的硫酸铵盐三水合物 (H3-1 形式)，其特征在于基

本上等于以下的单位晶胞参数：

单晶硫酸铵盐 H3-1 形式 (3H₂O) 的晶胞尺寸

$$a=31.671(1)\text{\AA}$$

$$b=6.685(1)\text{\AA}$$

$$c=11.394(1)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 103.15(1)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群 :C2

分子 / 不对称单元 :1

其中该结晶形式为约 -50°C ;或

位置参数基本上如表 20 中所示；

或者所述的结晶形式为 (V) 游离碱的硝酸盐 (N-1 形式)，其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数：

单晶的晶胞尺寸

$$a=20.615(1)\text{\AA}$$

$$b=25.214(1)\text{\AA}$$

$$c=7.034(1)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群 :P2₁2₁2₁

分子 / 不对称单元 :2

其中该结晶形式为约 +22°C ；

或其特征在于，观察到的和模拟的 X- 射线粉末衍射图案基本上与图 21 中所示的图案一致；或

在约室温下，X- 射线粉末衍射图案的特征峰位置包含以下的 2 θ 值：
(CuK α λ -1.5418 $\text{\AA}$) 5.5 $\pm$ 0.1、7.0 $\pm$ 0.1、11.1 $\pm$ 0.1、14.4 $\pm$ 0.1、15.1 $\pm$ 0.1、15.7 $\pm$ 0.1、16.4 $\pm$ 0.1、16.8 $\pm$ 0.1 及 19.6 $\pm$ 0.1；

或其特征在于基本上如表 22 中所示的位置参数；

或者所述的结晶形式为 (VI) 游离碱的反丁烯二酸盐四水合物 (2 : 1) (H4-1 形式)，其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数：

单晶反丁烯二酸盐 H4-1 形式 (4H₂O) 的晶胞尺寸

$$a=11.429(1)\text{\AA}$$

$$b=26.979(2)\text{\AA}$$

$$c=6.803(2)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90.32(2)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群 : $P2_1$

分子 / 不对称单元 : 2

其中该结晶形式为约 $+22^\circ\text{C}$;

或其特征在于基本上如表 24 中所示的位置参数 ;

或者所述的结晶形式为 (VII) 含有 2 当量 H_2O 的水合氢碘酸盐, 其为 H2-1 形式, 其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数 :

在 -20°C 下, 单晶氢碘酸盐 H2-1 形式 (2 当量 H_2O) 的晶胞尺寸

$$a=11.267(1)\text{\AA}$$

$$b=7.006(4)\text{\AA}$$

$$c=13.22(2)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 93.96(9)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群 : $P2_1$

分子 / 不对称单元 : 1。

9. 如权利要求 5 所述的结晶形式, 其为 (I) 游离碱的三氟乙酸盐 (N-1 形式), 其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数 :

单晶三氟乙酸盐 (N-1 形式) 的晶胞尺寸

$$a=11.631(2)\text{\AA}$$

$$b=6.599(1)\text{\AA}$$

$$c=13.838(1)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 104.24(1)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群 : $P2_1$

分子 / 不对称单元 : 1

其中该结晶形式处于约 22°C ;

或特征在于基本上如表 26 中所示的位置参数 ;

或者所述的结晶形式为 (II) 游离碱的三氟乙酸盐二水合物 (H2-2 形式), 其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数 :

单晶三氟乙酸盐 H2-2 形式 ($2\text{H}_2\text{O}$) 的晶胞尺寸

$$a=11.935(2)\text{\AA}$$

$$b=7.665(2)\text{\AA}$$

$$c=13.386(1)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 114.61(1)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空间群 : $P2_1$

分子 / 不对称单元 : 1

其中该结晶形式处于约 22°C ;

或其特征在于基本上如表 28 中所示的原子份数坐标 ;

或者所述的结晶形式为 (III) 游离碱的半三氟乙酸盐半水合物 (H. 5-1 形式), 其特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数 :

单晶 (H. 5-1 形式 ($0.5\text{H}_2\text{O}$)) 的晶胞尺寸

温度 $^\circ\text{C}$	+22 $^\circ\text{C}$	-50 $^\circ\text{C}$
a($\text{\AA}$)	22.266(3)	22.3403(6)
b($\text{\AA}$)	25.318(3)	25.1636(7)
c($\text{\AA}$)	7.012(1)	6.9951(2)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90

空间群 : $P2_12_12$

分子 / 不对称单元 : 2

其中该结晶形式为约 -50°C ;

或其特征在于基本上如表 30 中所示位置参数 ;

或者所述的结晶形式为 (IV) 含有 1 当量 H_2O 的游离碱的水合苯甲酸盐 (H-1 形式), 特征在于基本上等于以下的单位晶胞参数 :

单晶的晶胞尺寸

温度 $^\circ\text{C}$	在 -40°C 下	在 $+22^\circ\text{C}$ 下
a($\text{\AA}$)	6.4065(2)	6.4316(2)
b($\text{\AA}$)	16.9843(4)	17.0611(4)
c($\text{\AA}$)	21.2504(5)	21.3010(5)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
空间群	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
分子/不对称单元	1	1

或其特征在于观察到的及模拟的 X- 射线粉末衍射图案基本上与图 22 中所示的图案一

致 ;或

在约室温下, X-射线粉末衍射图案的特征峰位置包含以下的 2θ 值:
(CuK α λ -1.5418 Å) 6.6 ± 1 、 8.3 ± 1 、 15.3 ± 1 、 16.1 ± 1 、 16.9 ± 1 、 17.5 ± 1 、 17.8 ± 1 、 18.6 ± 1 及 21.3 ± 1 ;或

差示扫描热量法的温度记录图基本上与图 23 中所示的图一致, 具有从约室温至约 120°C 范围内的吸热 ;或

热重量分析曲线基本上与图 24 中所示的曲线一致, 在高达约 120°C 下具有约 3.94% 的重量损失。

10. 如权利要求 1 所述的结晶形式, 其特征在于, 所述的结晶形式如以下所述 :

B= 碱 = 沙格列汀

形式名称		不对称单元中的药物	不对称单元中的其它化合物
H0.75-3		$2(\text{BH}^+\text{Cl}^-)$	$0.75\text{H}_2\text{O}$
H1.25-2		$2(\text{BH}^+\text{Cl}^-)$	$1.25\text{H}_2\text{O}$
H1.67-1	*	$3(\text{BH}^+\text{Cl}^-)$	$\text{H}_5\text{O}_2^+ + \text{Cl}^- + 3\text{H}_2\text{O}$
H2-1	*	(BH^+Cl^-)	$\text{H}_5\text{O}_2^+ + \text{Cl}^-$
H2-1		BH^+Br^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H-1		BH^+Br^-	$1\text{H}_2\text{O}$
H2-1		BH^+I^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H3-1		$(\text{BH}^+)(\text{NH}_4^+)\text{SO}_4^{=}$	$3\text{H}_2\text{O}$
H4-1		$2(\text{BH}^+)\text{反丁烯二酸根}^-$	$4\text{H}_2\text{O}$
H.5-1		$2(\text{BH}^+\text{R-H-酒石酸根})$	$1\text{H}_2\text{O}$
H-1		$\text{BH}^+\text{苯甲酸根}^-$	$1\text{H}_2\text{O}$
N-1		BH^+NO_3^-	无
N-1		BH^+TFA^-	无
H2-2		BH^+TFA^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H.5-1	**	$(\text{BH}^+\text{TFA}^-)+\text{B}$	$1\text{H}_2\text{O}$
H-1		B	$1\text{H}_2\text{O}$
H.5-2		B	$0.5\text{H}_2\text{O}$

形式名称		不对称单元中的药物	不对称单元中的其它化合物
N-3		3B	无

* “过酸盐”: 每一药物超过一个 HCl

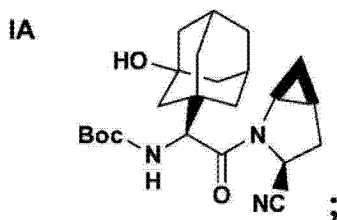
* * “过碱盐”:每一药物少于一个 TFA。

11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的结晶形式,其特征在于,所述的结晶形式呈基本上纯的形式。

12. 药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物包含如权利要求 1-10 中任一项所述的结晶形式及其药学上可接受的载体。

13. 如权利要求 1 所述的呈游离碱的一水合物形式(H-1 形式)的结晶沙格列汀的制备方法,包含以下步骤:

(I) (a) 提供 Boc- 保护形式的沙格列汀,其具有以下结构:



(b) 将来自步骤 (a) 的保护的沙格列汀溶解于有机溶剂中;

(c) 使来自步骤 (b) 的溶液与强无机酸反应;

(d) 选择性地向来自步骤 (c) 的反应混合物中加入有机溶剂;

(e) 使反应混合物冷却至从约 5°C 至约 35°C 的范围的温度;

(f) 用碱处理来自步骤 (e) 的冷却的混合物;

(g) 过滤来自步骤 (f) 的混合物,使固体与滤液分离;

(h) 选择性地用有机溶剂清洗所述的固体;

(i) 收集并浓缩滤液;

(j) 若必要时,向该滤液中添加水;

(k) 搅拌滤液,直至晶体形成;

(l) 选择性地重复步骤 (j);

(m) 选择性地搅拌该滤液;以及

(n) 回收呈基本上纯的形式的沙格列汀游离碱的一水合物(H-1 形式)晶体;

或方法 (II),其包括以下步骤:

(a) 提供经 Boc 保护的沙格列汀 IA;

(b) 使在有机溶剂和醇溶剂中的经 Boc 保护的沙格列汀 IA 的混合物与盐酸反应,且形成水相及有机相形式;

(c) 收集所述水相;

(d) 将所述水相与有机溶剂和水混合,且随后用强碱将 pH 值调至从约 8.8 至约 10.8 的范围内;

(e) 向该反应混合物中添加氯化钠;

(f) 将该反应混合物混合,藉此形成水相及有机相;

(g) 选择性地用盐水溶液清洗有机层,以形成水层及有机层;

(h) 用有机溶剂处理所述有机层,同时蒸馏除去部分所述的有机溶剂;

(i) 过滤剩余的蒸馏产物,以除去氯化钠;

(j) 浓缩所述滤液;

(k) 向来自步骤 (j) 的混合物中添加水,直至开始结晶;
(l) 选择性地再添加水,以形成浆液;
(m) 选择性地混合该浆液;
(n) 过滤该浆液;
(o) 选择性地用有机溶剂清洗得到的湿滤饼;
(p) 真空干燥该湿滤饼,以得到呈游离碱的一水合物形式 (H-1 形式) 的结晶沙格列汀;
以及

(q) 回收呈基本上纯的形式的结晶一水合物 (H-1 形式);
或方法 (III),其包括以下步骤:
(a) 提供沙格列汀的 Boc 保护形式 (IA);
(b) 将在醇溶剂及浓缩的无机酸中的沙格列汀 Boc 保护形式 (IA) 在约 55°C 至约 75°C 范围内的温度下加热;
(c) 向该反应混合物中添加水;
(d) 使来自步骤 (c) 的混合物冷却至约 15°C 至约 35°C 的范围的温度;
(e) 向该冷却的混合物中添加有机溶剂,且使用碱将该混合物的 pH 值调至约 8 至约 10 的范围内;

(f) 将氯化钠溶解于 pH 值已调节的溶液中,以形成两相;
(g) 分离所述两相,并收集富有机相;
(h) 浓缩该富有机相,以除去残留的水;
(i) 使该有机相冷却至约 15°C 至约 35°C 的范围的温度;
(j) 向该冷却的混合物中添加溶剂;
(k) 过滤得到的溶液,以除去残留的氯化钠;
(l) 向该溶液中添加水,且在静置时,形成沙格列汀游离碱的一水合物晶体;以及
(m) 回收呈基本上纯形式的沙格列汀游离碱的一水合物 (H-1 形式) 晶体;
或者如权利要求 1 所述的呈游离碱形式 (N-3 形式) 的结晶沙格列汀的制备方法,其包括以下步骤:

(a) 提供呈游离碱的一水合物形式 (H-1 形式) 的沙格列汀;
(b) 将该沙格列汀的 H-1 形式溶解于有机溶剂中;
(c) 蒸干步骤 (b) 中得到的溶液,以形成油状物;
(d) 将来自步骤 (c) 得到的油状物溶解于有机溶剂中;以及
(e) 蒸发来自步骤 (d) 的溶液,以形成沙格列汀游离碱 (N-3 形式) 晶体的浆液;
或如权利要求 1 所述的含有 1.25 当量 H_2O 的结晶沙格列汀盐酸盐 (H1.25-2 形式) 的制备方法,其包括以下步骤:

(a) 将沙格列汀游离碱溶解于盐酸中,从而形成含有 1.25 当量 H_2O 的沙格列汀盐酸盐 (H1.25-2 形式) 晶体;以及
(b) 回收从步骤 (a) 得到的晶体;

或如权利要求 1 所述的含有 0.5 当量 H_2O 的结晶沙格列汀游离碱 (H.5-2 形式) 的制备方法,其包括以下步骤:

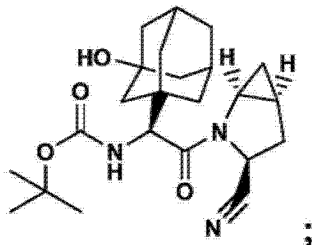
(a) 将沙格列汀游离碱溶解于温二甲苯中,从而形成含有 0.5 当量 H_2O 的沙格列汀游离

碱 (H. 5-2 形式) 晶体 ; 以及

(b) 回收从步骤 (a) 得到的沙格列汀游离碱 (0.5 当量 H_2O) (H. 5-2 形式) 晶体 ;

或如权利要求 1 所述的呈 1.67 水合物形式的结晶沙格列汀 1.33 盐酸盐 (H1.67-1 形式) 的制备方法, 其包含以下步骤 :

(a) 提供经 Boc 保护的化合物



(b) 将经 Boc 保护的化合物溶解于有机溶剂中 ;

(c) 使经 Boc 保护的化合物与盐酸反应, 以形成结晶 ; 以及

(d) 回收所形成的沙格列汀水合盐酸盐 (H1.67-1 形式) 晶体 ;

或如权利要求 1 所述的呈二水合物形式的结晶沙格列汀二盐酸盐 ($2HCl$) (H-1 形式) 的制备方法, 其包含以下步骤 :

(a) 将该沙格列汀游离碱的一水合物 (H-1 形式) 溶解于盐酸、二噁烷及乙醇中 ; 以及

(b) 在室温下静置后, 回收该二盐酸盐 (H2-1 形式) 盐晶 ;

或如权利要求 1 所述的呈水合物形式 (1.5 当量 H_2O) 的结晶沙格列汀盐酸盐 (H0.75-3 形式) 的制备方法, 其包含以下步骤 :

(a) 在约 $25^{\circ}C$ 至约 $55^{\circ}C$ 的温度下, 将该单盐酸盐二水合物 (H2-1 形式) 加热约 1 小时至约 2 小时 ; 以及

(b) 回收所述的盐酸盐 (H0.75-3 形式) 晶体。

14. 药物组合物, 其包括如权利要求 1-10 中任一项所述的结晶沙格列汀形式和用于治疗糖尿病及相关疾病的除 DPP4 抑制剂之外的抗糖尿病剂、抗肥胖症剂和 / 或脂质调节剂。

15. 如权利要求 14 所述的药物组合物, 其包括所述的结晶沙格列汀形式和抗糖尿病剂。

16. 如权利要求 15 所述的组合物, 其特征在于, 所述抗糖尿病剂为 1、2、3 或更多种以下药剂 : 双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、CTEP 抑制剂、PPAR α / γ 双重激动剂、SGLT2 抑制剂、 $\alpha P2$ 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、AGE 抑制剂、胰岛素致敏剂、胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 或其模拟剂、胰岛素和 / 或美格列奈。

17. 如权利要求 15 所述的组合物, 其特征在于, 所述抗肥胖症剂为奥利司他、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、西布曲明、托吡酯、阿索开、右旋安非他明、芬特明、苯丙醇胺、法莫辛和 / 或马咧啉, 且其中所述脂质调节剂为普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、尼伐他汀 (nisvastatin)、维沙他汀、非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、英普他派、CP-529, 414、阿伐麦布、TS-962、MD-700 和 / 或 LY295427。

18. 如权利要求 14 所述的组合物, 其特征在于, 所述抗肥胖症剂为 $\beta 3$ 肾上腺素激动剂、脂肪酶抑制剂、5-羟色胺 (及多巴胺) 再吸收抑制剂、甲状腺受体 β 化合物、减食欲剂和 / 或脂肪酸氧化上调剂, 且其中所述脂质调节剂为 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角

鲨烯合成酶抑制剂、纤维酸衍生物、LDL 受体活性上调剂、脂肪加氧酶抑制剂、ACAT 抑制剂、胆固醇酯转移蛋白抑制剂或 ATP 柠檬酸裂解酶抑制剂。

19. 如权利要求 15 所述的组合物,其特征在于,所述抗糖尿病剂为 1、2、3 或更多种以下药剂:二甲双胍、格列本脲、格列美脲、格列吡啶、格列吡嗪、氯磺丙脲、格列齐特、阿卡波糖、米格列醇、吡格列酮、曲格列酮、达帕罗辛、罗格列酮、胰岛素、G1-262570、伊沙列酮、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、瑞格列奈、那格列奈、KAD1129、APR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、艾生丁-4、LY307161、NN2211 和 / 或 LY315902。

20. 如权利要求 15 所述的组合物,其特征在于,所述其它抗糖尿病剂为二甲双胍或格列本脲或格列吡嗪或达帕罗辛。

21. 如权利要求 1-10 中任一项所述的单独或与其它治疗剂联合使用的化合物在制备治疗以下疾病的药物中的用途:糖尿病、胰岛素抗性、高血糖症、高胰岛素血症、血脂异常或游离脂肪酸或甘油血液含量升高、肥胖症、综合征 X、代谢不良综合征、糖尿病并发症、高甘油三酸酯血症、高胰岛素血症、动脉粥样硬化、葡萄糖恒定不良症、糖耐量减低、不育症、多囊性卵巢综合征、生长障碍、虚弱、关节炎、移植中的同种异体移植排斥、自身免疫疾病、AIDS、肠病、炎性肠病综合征、神经性厌食症、骨质疏松症或免疫调节疾病或者慢性炎性肠病。

22. 如权利要求 1-10 中任一项所述的单独或与其它治疗剂联合使用的化合物在制备治疗 II 型糖尿病的药物中的用途。

23. 如权利要求 1-10 中任一项所述的单独或与其它治疗剂联合使用的化合物在制备治疗糖尿病的药物中的用途。

24. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物,其单独地或与其它治疗剂联合后用于治疗糖尿病。

25. 至少一个如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物,其单独地或与其它的治疗剂联合后用于治疗哺乳动物的糖尿病。

沙格列汀的晶形及其制备方法

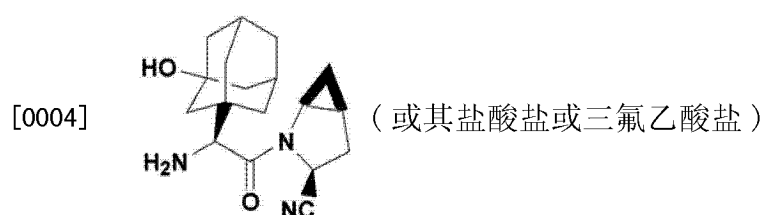
[0001] 本申请是 2008 年 4 月 18 日提交的题为“沙格列汀的晶形及其制备方法”的国家申请号为 200880021025.2 (PCT/US2008/060711) 的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及沙格列汀 (saxagliptin) 的多晶形晶体结构、其药物组合物、该晶体结构的制备方法以及用其治疗诸如糖尿病等疾病的方法。

背景技术

[0003] 具有如下结构的化合物



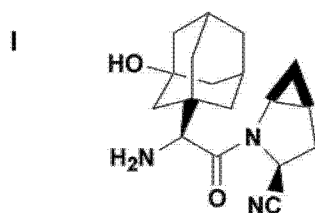
[0005] (以下称上述的 DPP4 抑制剂或沙格列汀) 为经口服的活性可逆的二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4) 抑制剂, 其为治疗 2 型糖尿病、肥胖症及相关疾病的治疗剂, 这揭示于美国专利 6395767 的实施例 60 中。

[0006] 申请号为 10/716012 的美国专利 (2005 年 4 月 28 日公开, 其公开号为 US2005/0090539A1) 揭示了沙格列汀的制备方法, 包括沙格列汀的苯甲酸盐 (流程 VII, 实施例 41)、其游离碱 (实施例 42)、其游离碱一水合物 (实施例 42) 及其盐酸盐 (流程 VIIB, 实施例 42) 的制备方法, 这些公开的内容以引用的方式并入本文中。

发明内容

[0007] 根据本发明, 其提供具有式 I 的沙格列汀的晶体结构:

[0008]



[0009] 优选呈基本上纯的形式, 其包括

[0010] A. 沙格列汀的游离碱及其水合物, 其包括

[0011] (a) 沙格列汀的结晶游离碱, 其为 N-3 形式, 优选呈基本上纯的形式;

[0012] (b) 含有 1 当量 H_2O 的沙格列汀的游离碱的一水合物, 其为 H-1 形式, 优选呈基本上纯的形式; 和 / 或

[0013] (c) 含有 0.5 当量 H_2O 的沙格列汀的游离碱的半水合物, 其为 H. 5-2 形式, 优选呈基本上纯的形式。

[0014] B. 沙格列汀的水合盐酸盐, 其为:

[0015] (a) 含有 2 当量 H_2O 的单盐酸盐 H2-1 形式, 优选呈基本上纯的形式;

[0016] (b) 含有 0.75 当量 H_2O 的单盐酸盐 H0.75-3 形式, 优选呈基本上纯的形式;

[0017] (c) 含有 1.25 当量 H_2O 的单盐酸盐 H1.25-2 形式, 优选呈基本上纯的形式;

[0018] (d) 含有 1.67 当量 H_2O 的 1.33 盐酸盐 H1.67-1 形式, 优选呈基本上纯的形式;(组合物为 3 药物: $4HCl : 5H_2O$);

[0019] (e) 含有 2 当量 H_2O 的二盐酸盐 H2-1 形式, 优选呈基本上纯的形式;

[0020] (f) 沙格列汀的盐酸盐, 其为 P-5 型式; 或

[0021] (g) B. (a)、B. (b)、B. (c) 和 / 或 B. (f) 中的两个或两个以上的混合物, 优选 B. (a)、B. (b) 和 / 或 B. (f) 的混合物, 或 B. (a) 与 B. (f) 的混合物, 优选呈基本上纯的形式。

[0022] C. 沙格列汀的水合氢溴酸 (HBr) 盐, 其为:

[0023] (a) 含有 2 当量 H_2O 的 H2-1 形式, 优选呈基本上纯的形式; 及

[0024] (b) 含有 1 当量 H_2O 的 H1-2 形式 (也称为 T1H2 形式), 优选呈基本上纯的形式。

[0025] D. 沙格列汀的水合 HI (氢碘酸) 盐, 其为含有 2 当量 H_2O 的 H2-1 形式, 优选呈基本上纯的形式。

[0026] E. 沙格列汀的水合硫酸铵 (NH_4SO_4) 盐, 其为含有 3 当量 H_2O 的 H3-1 形式, 优选呈基本上纯的形式。

[0027] F. 沙格列汀的硝酸盐 (NO_3) (N-1 形式), 优选呈基本上纯的形式。

[0028] G. R-H(1 : 1)-酒石酸盐, 其为含有 0.5 当量 H_2O 的 H.5-1 形式, 优选呈基本上纯的形式。

[0029] H. 沙格列汀的 (2 : 1) 反丁烯二酸盐, 其为含有 4 当量 H_2O 的 H4-1 形式, 优选呈基本上纯的形式。

[0030] I. 沙格列汀的三氟乙酸盐, 其为:

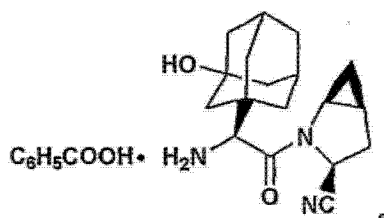
[0031] (a) 三氟乙酸盐 N-1 形式, 呈基本上纯的形式;

[0032] (b) 含有 2 当量 H_2O 的水合三氟乙酸盐 H2-2 形式, 呈基本上纯的形式; 或

[0033] (c) 含有 0.5 当量 H_2O 的半水合三氟乙酸盐 H.5-1 形式, 呈基本上纯的形式。

[0034] J. 具有以下结构的含有 1 当量 H_2O 的 H-1 形式的基本上纯的形式的沙格列汀的水合苯甲酸盐:

[0035]



[0036] 下表 I 列出了本发明以上所揭示的形式 A 至 J 中的每一种结构 (不包括 A(f))。

[0037] 表 I

[0038] B = 碱 = 沙格列汀

[0039]

[0040]

形式名称		在不对称单元中的 药物	在不对称单元中的其 它化合物
H2-1		BH^+Cl^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H0.75-3		$2(\text{BH}^+\text{Cl}^-)$	$0.75\text{H}_2\text{O}$
H1.25-2		$2(\text{BH}^+\text{Cl}^-)$	$1.25\text{H}_2\text{O}$
H1.67-1	*	$3(\text{BH}^+\text{Cl}^-)$	$\text{H}_5\text{O}_2^+ + \text{Cl}^- + 3\text{H}_2\text{O}$
H2-1	*	(BH^+Cl^-)	$\text{H}_5\text{O}_2^+ \text{Cl}^-$
H2-1		BH^+Br^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H1-2		BH^+Br^-	$1\text{H}_2\text{O}$
H2-1		BH^+I^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H3-1		$(\text{BH}^+)(\text{NH}_4^+)\text{SO}_4^-$	$3\text{H}_2\text{O}$
H4-1		$2(\text{BH}^+)\text{反丁烯二酸根}^-$	$4\text{H}_2\text{O}$
H.5-1		$2(\text{BH}^+\text{R-H-酒石酸根})$	$1\text{H}_2\text{O}$
H-1		$\text{BH}^+\text{苯甲酸根}^-$	$1\text{H}_2\text{O}$
N-1		BH^+NO_3^-	无
N-1		BH^+TFA^-	无
H2-2		BH^+TFA^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H.5-1	**	$(\text{BH}^+\text{TFA})+\text{B}$	$1\text{H}_2\text{O}$
H-1		B	$1\text{H}_2\text{O}$
H.5-2		B	$0.5\text{H}_2\text{O}$
N-3		3B	无

[0041] * "过酸盐":每一药物超过一个 HCl

[0042] ** "过碱盐":每一药物少于一个 TFA

[0043] 本发明的上述沙格列汀的各种晶体结构(或多晶形)当在溶液中时会转化为游离碱沙格列汀,其在美国专利 6395767 中公开。

[0044] 根据本发明,上述的本发明的沙格列汀的任何晶体结构可用于治疗糖尿病及相关疾病所用的各种药物制剂(如下文中所述)中。本发明的沙格列汀的优选晶体结构为那些可容易制备、易于增容、具有可接受的保存期且呈通常公认以盐的形式用于药物制剂中的晶体结构。因此,沙格列汀的结晶盐酸盐通常优于其它盐,例如氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、三氟乙酸(TFA)盐、苯甲酸盐、反丁烯二酸盐、酒石酸盐、硫酸铵盐及硝酸盐。

[0045] 更佳的是单独的或与盐酸盐 P-5 型结合的沙格列汀盐酸盐二水合物 H2-1 形式。

[0046] 在本发明的另一实施方式中,提供一种药物组合物,其包括上述的本发明的沙格列汀的任何结晶形式及其药学上可接受的载体。

[0047] 在本发明的另一实施方式中,提供一种包括下列沙格列汀结晶盐的沙格列汀结晶形式的制备方法: HCl、HBr、HI、 NH_4SO_4 、TFA(三氟乙酸)、半水合(H. 5-2形式)(0.5当量 H_2O) TFA、 NO_3 、苯甲酸盐、(1:1)H-酒石酸盐及(2:1)反丁烯二酸盐,其中三氟乙酸盐根据下列反应在水中经由离子复分解反应转化为这种结晶盐:



[0049] 式中, X^- 表示盐阴离子。

[0050] 本发明的上述离子复分解方法概述如下:

[0051]

含水沙格列汀三氟乙酸盐+		
R^+X^-	盐形式	形式
酒石酸二钠	(1:1)TFA	N-1
KH_2PO_4	(1:1)TFA	H2-2
NaCl	HCl	H2-1
KBr	HBr	H2-1
KI	HI	H2-1
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	NH_4SO_4	H3-1
柠檬酸三钠或+丁二酸二钠或+ K_2HPO_4 或+NaF	半TFA	H.5-1
KNO_3	NO_3	N-1
苯甲酸钠	苯甲酸盐	H-1
酒石酸氢钠	(1:1)H-酒石酸盐	H.5-1
反丁烯二酸二钠	(2:1)反丁烯二酸盐	H4-1

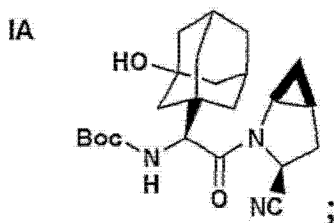
[0052] 在进行本发明的上述方法中,将沙格列汀三氟乙酸盐溶于温水中,并加入以上所列的必需的盐(例如,约1至约3倍的过量加入)。静置后,形成新盐的晶体。

[0053] 在本发明的又一实施方式中,本发明提供如下所述的游离碱一水合物形式(H-1形式)的结晶沙格列汀的制备方法。

[0054] 游离碱一水合物形式(H-1形式)的结晶沙格列汀的第一制备方法包括以下步骤:

[0055] (a) 提供 Boc 保护形式的沙格列汀,其具有以下结构:

[0056]



[0057] (b) 将从步骤 (a) 得到的保护的沙格列汀溶解于有机溶剂中, 该有机溶剂例如是乙酸乙酯、乙酸异丙酯或甲基四氢呋喃, 优选乙酸乙酯;

[0058] (c) 使从步骤 (b) 得到的溶液与强无机酸反应, 该强无机酸例如是盐酸、磷酸或硫酸, 优选盐酸;

[0059] (d) 必要时, 向来自步骤 (c) 的反应混合物中加入诸如步骤 (b) 中所述的有机溶剂;

[0060] (e) 将反应混合物冷却至约 5°C 至约 35°C、优选约 15°C 至约 25°C;

[0061] (f) 用碱处理来自步骤 (e) 的经冷却的混合物, 该碱例如是碳酸钾、碳酸氢钾或氢氧化钠, 优选无水碳酸钾;

[0062] (g) 过滤来自步骤 (f) 的混合物以使固体与滤液分离;

[0063] (h) 选择性地用有机溶剂 (如步骤 (b) 中所述的那些) 洗涤固体;

[0064] (i) 收集并浓缩滤液;

[0065] (j) 必要时, 向滤液中加水;

[0066] (k) 搅拌滤液直至晶体形成;

[0067] (l) 选择性地重复步骤 (j);

[0068] (m) 选择性地搅拌滤液; 以及

[0069] (n) 回收呈基本上纯形式的沙格列汀游离碱一水合物 (H-1 形式) 晶体。

[0070] 呈游离碱一水合物形式 (H-1 形式) 的结晶沙格列汀的第二制备方法包括以下步骤:

[0071] (a) 提供 Boc 保护的沙格列汀 IA;

[0072] (b) 使 Boc 保护的沙格列汀 IA 与有机溶剂 (诸如二氯甲烷、1, 2- 二氯乙烷或氯苯, 优选二氯甲烷)、醇 (诸如甲醇、乙醇或异丙醇, 优选甲醇) 的混合物与强无机酸 (诸如盐酸、磷酸或硫酸, 优选盐酸) 反应, 在此期间形成水相及有机相;

[0073] (c) 收集水相;

[0074] (d) 将水相与诸如步骤 (b) 中所使用的有机溶剂 (优选二氯甲烷) 和水混合, 随后与强碱 (例如碱金属碱, 如氢氧化钠或氢氧化钾, 优选氢氧化钠) 混合以将 pH 值调节至约 8.8 至约 10.8、优选约 9.0 至约 10.5 的范围内;

[0075] (e) 在反应混合物中加入氯化钠;

[0076] (f) 混合反应混合物, 藉此形成水相及有机相;

[0077] (g) 可选择性地用盐或盐水溶液 (例如氯化铵盐水溶液) 洗涤有机层以形成水层和有机层;

[0078] (h) 用有机溶剂 (例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或甲基四氢呋喃, 优选乙酸乙酯) 处理有机层, 同时蒸馏除去部分有机溶剂, 如二氯甲烷;

[0079] (i) 过滤剩余蒸馏产物以去除氯化钠;

- [0080] (j) 浓缩滤液以得到约 1g 沙格列汀 /10mL 乙酸乙酯；
- [0081] (k) 将水加入来自步骤 (j) 的混合物中,直至开始结晶；
- [0082] (l) 可选择性地再次加入水以形成浆液；
- [0083] (m) 可选择性地混合浆液；
- [0084] (n) 过滤浆液；
- [0085] (o) 可选择性地用如步骤 (h) 中所限定的有机溶剂（优选乙酸乙酯）清洗得到的湿滤饼；
- [0086] (p) 真空干燥湿滤饼以得到呈游离碱一水合物形式 (H-1 形式) 的结晶沙格列汀；以及
- [0087] (q) 回收呈基本上纯的形式的结晶沙格列汀一水合物 H-1 形式。
- [0088] 在本发明的又一实施方式中,提供呈游离碱一水合物形式 (H-1 形式) 的结晶沙格列汀的第三制备方法,其包括以下步骤：
- [0089] (a) 提供 Boc 保护形式的沙格列汀 (IA)；
- [0090] (b) 将 Boc 保护形式的沙格列汀 (IA) 在水混溶性的有机溶剂（如异丙醇、甲醇或乙腈,优选异丙醇）、水及浓无机酸（如盐酸、磷酸或甲烷磺酸,优选盐酸）中在约 55℃至约 75℃、较佳约 60℃至约 70℃范围内的温度下加热；
- [0091] (c) 将水加入加热的混合物中；
- [0092] (d) 将来自步骤 (c) 的混合物冷却至约 15℃至约 35℃、优选约 20℃至约 30℃的温度；
- [0093] (e) 向冷却的混合物中添加有机溶剂,如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯,优选二氯甲烷,且将混合物的 pH 值调至约 8 至约 10、优选约 8.5 至约 9.5 的范围内（使用诸如碱金属氢氧化物的碱,例如氢氧化钠或氢氧化钾,优选氢氧化钠和碳酸钾）；
- [0094] (f) 将氯化钠溶解于已调节 pH 值的溶液中,其形成两相；
- [0095] (g) 分离两相且收集富有机相；
- [0096] (h) 浓缩富有机相以除去残余的水；
- [0097] (i) 将有机相冷却至约 15℃至约 35℃、优选约 20℃至约 30℃范围的温度；
- [0098] (j) 向冷却的混合物中添加乙酸乙酯或其它的有机溶剂,例如乙酸异丙酯或甲基四氢呋喃,优选乙酸乙酯；
- [0099] (k) 过滤得到的溶液以除去残余的氯化钠；
- [0100] (l) 向溶液中添加水,在静置后形成沙格列汀游离碱一水合物的晶体；及
- [0101] (m) 回收呈基本上纯的形式的沙格列汀游离碱一水合物晶体。
- [0102] 根据以下的步骤,可在上述步骤 (l) 中回收沙格列汀游离碱一水合物 (H-1 形式) 的晶体：
- [0103] (a) 向步骤 (l) 中的产物中添加水；
- [0104] (b) 在低于约 30℃下,通过以约蒸馏速率的速率添加乙酸乙酯进行等容蒸馏；
- [0105] (c) 向来自步骤 (b) 的混合物中添加水并冷却到约 0 至约 15℃、优选约 0 至约 10℃的温度；
- [0106] (d) 从混合物中过滤固体；
- [0107] (e) 用有机溶剂（如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或甲基四氢呋喃,优选乙酸乙酯）与水

的混合物清洗所得的滤饼；

[0108] (f) 在约 30℃ 至约 50℃、优选约 35℃ 至约 45℃ 下干燥，同时把露点维持在约 -8℃；以及

[0109] (g) 回收呈基本上纯的形式的沙格列汀游离碱 (H-1 形式) 的一水合物的晶体。

[0110] 在本发明的又一方面中，提供呈游离碱形式 (N-3 形式) 的结晶沙格列汀的制备方法，其包括以下步骤：

[0111] (a) 提供呈游离碱一水合物形式的沙格列汀 (即 H-1 形式)；

[0112] (b) 将 H-1 形式的沙格列汀溶解于合适的有机溶剂中，例如二氯甲烷、异丙醇或甲醇，优选二氯甲烷，或其一种或多种混合物，例如二氯甲烷与异丙醇的混合物；

[0113] (c) 蒸干从步骤 (b) 中得到的溶液，以形成油状物；

[0114] (d) 将从步骤 (c) 得到的油状物溶解于合适的有机溶剂中，例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或甲基四氢呋喃，优选乙酸乙酯；以及

[0115] (e) 蒸发从步骤 (d) 得到的溶液以形成沙格列汀游离碱 (N-3 形式) 晶体的浆液。

[0116] 可干燥 N-3 形式游离碱的浆液，以基本上纯的形式回收并在氮气下储存，以防止再次水合成一水合物 H-1 形式。

[0117] 在本发明的又一实施方式中，提供呈半水合物形式 (H. 5-2 形式) 的结晶沙格列汀游离碱的制备方法，其包括以下步骤：将沙格列汀游离碱溶解于温二甲苯中，静置后出现沙格列汀游离碱半水合物的晶体。

[0118] 在本发明的另一实施方式中，提供呈 H2-1 形式的二水合物形式的沙格列汀的结晶二盐酸盐的制备方法，该方法包括以下步骤：

[0119] (a) 将沙格列汀的游离碱一水合物 (H-1 形式) 溶解于浓盐酸及二噁烷和醇 (如乙醇) 中；以及

[0120] (b) 在室温下静置后，回收二盐酸盐 H2-1 形式的晶体。

[0121] 在本发明的又一实施方式中，提供呈 H2-1 形式的二水合物形式的沙格列汀的结晶单盐酸盐的制备方法，该方法包括以下步骤：

[0122] (a) 提供三氟乙酸盐形式的沙格列汀；

[0123] (b) 将来自步骤 (a) 的盐溶于水中；

[0124] (c) 用强碱 (如碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化钠) 把得到的水溶液的 pH 值调至约 9 至约 9.8、优选约 9.2 至约 9.6 的范围内，以形成水相和有机相；

[0125] (d) 用有机溶剂 (诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯，优选二氯甲烷) 处理从步骤 (c) 得到的溶液，以从富二氯甲烷 (有机溶剂) 层萃取水层；

[0126] (e) 向富有机 (二氯甲烷) 溶液中添加盐酸溶液；

[0127] (f) 蒸干有机 (二氯甲烷) 溶液；

[0128] (g) 将从步骤 (f) 得到的固体溶于醇溶剂 (如乙醇、甲醇或异丙醇，优选乙醇) 中；

[0129] (h) 将步骤 (g) 的醇 (乙醇) 溶液加热至范围为约 35℃ 至约 60℃、优选约 40℃ 至约 50℃ 的温度；

[0130] (i) 向来自步骤 (h) 的加热的溶液中加入叔丁基甲醚 (MTBE) 或其它成浆剂 (如乙酸乙酯或乙酸异丙酯)，以形成浆液；

[0131] (j) 冷却得到的浆液；

[0132] (k) 过滤浆液；

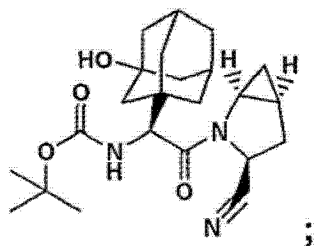
[0133] (l) 干燥得到的湿滤饼以得到呈盐酸盐形式的沙格列汀二水合物(H2-1形式)的晶体；以及

[0134] (m) 回收呈基本上纯形式的沙格列汀二水合物单盐酸盐晶体。

[0135] 在本发明的又一实施方式中，提供呈水合物形式的沙格列汀的结晶 1.33 盐酸盐(H1.67-1形式)的制备方法，该方法包括以下步骤：

[0136] (a) 提供 BOC 保护的化合物

[0137]



[0138] (b) 将 BOC 保护的化合物溶解于有机溶剂中，优选溶于乙酸乙酯中；

[0139] (c) 使 BOC 保护的化合物与盐酸反应，以形成沙格列汀的晶体；以及

[0140] (d) 回收如此形成的沙格列汀的水合 1.33 盐酸盐的晶体，H1.67-1 形式。

[0141] 在本发明的另一实施方式中，提供呈水合物(0.75 当量 H₂O)形式的沙格列汀的结晶盐酸盐(H0.75-3形式)的制备方法，该方法包括以下步骤：

[0142] (a) 在约 25℃至约 55℃的温度下，把单盐酸盐二水合物(H2-1形式)加热约 1 小时至约 2 小时；以及

[0143] (b) 回收盐酸盐晶体 H0.75-3 形式。

[0144] 在本发明的又一实施方式中，提供呈 1.25 水合物形式的沙格列汀的结晶盐酸盐(H1.25-2形式)的制备方法，该方法包括以下步骤：将沙格列汀游离碱溶解于含有约 5%至约 20%的甲醇、优选含有约 8%至约 12%的甲醇的盐酸中，静置后出现沙格列汀盐酸盐晶体(1.25 当量 H₂O)(H1.25-2形式)。

[0145] 在本发明的又一实施方式中，提供含有 1 当量 H₂O 的酒石酸盐形式的结晶沙格列汀(H.5-1形式)的制备方法，该方法包括以下步骤：

[0146] (a) 提供呈三氟乙酸盐形式的沙格列汀；

[0147] (b) 将来自步骤(a)的盐溶解于水中；

[0148] (c) 用强碱(如碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化钠)将从步骤(b)得到的水溶液的 pH 值调至约 9 至约 9.8、优选约 9.2 至约 9.6 范围；

[0149] (d) 用有机溶剂(如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯，优选二氯甲烷)处理从步骤(c)得到的溶液，以从富有机(二氯甲烷)层萃取富水层；

[0150] (e) 向富有机(二氯甲烷)溶液中添加醇，例如乙醇、甲醇或异丙醇，优选乙醇；

[0151] (f) 将从步骤(e)得到的溶液加热至约 25℃至约 45℃、优选约 32℃至约 40℃的温度；

[0152] (g) 用沙格列汀酒石酸盐晶种处理从步骤(f)得到的加热的溶液；

[0153] (h) 单独将 L-酒石酸盐溶解于醇溶剂(如乙醇、甲醇或异丙醇，优选乙醇)中；

[0154] (i) 将得到的酒石酸盐溶液与来自步骤 (g) 的 (经接种) 沙格列汀酒石酸盐富集溶液混合, 以形成浆液;

[0155] (j) 冷却从步骤 (i) 得到的浆液; 以及

[0156] (k) 回收呈酒石酸盐形式、优选呈基本上纯形式的结晶沙格列汀。

[0157] 在本发明的又一实施方式中, 提供含有 1 当量 H_2O 的 H1-2 形式的沙格列汀的水合氢溴酸 (HBr) 盐的制备方法, 该方法包括的步骤为: 在约 25°C 至约 55°C 的温度下, 将沙格列汀的氢溴酸盐的 H2-1 形式加热约 1 小时至约 2 小时, 以及回收含有 1 当量 H_2O 的 H1-2 形式的氢溴酸盐晶体。

[0158] 在本发明的另一实施方式中, 提供 H-1 形式的沙格列汀苯甲酸盐一水合物的制备方法, 该方法包括以下步骤:

[0159] (a) 提供在去离子水中的沙格列汀三氟乙酸 (TFA) 盐;

[0160] (b) 用强碱 (如碱金属氢氧化物, 例如氢氧化钠或氢氧化钾, 优选氢氧化钠) 将得到的水溶液的 pH 值调至约 8.5 至约 9.5、优选约 9.1, 以形成水层及有机层;

[0161] (c) 用有机溶剂 (如二氯甲烷、1,2-二氯甲烷或氯苯, 优选二氯甲烷) 萃取水层;

[0162] (d) 干燥有机 (二氯甲烷) 溶液至干燥;

[0163] (e) 回收得到的固体;

[0164] (f) 将所述固体溶解于醇溶剂 (如乙醇、甲醇或异丙醇, 优选乙醇) 中;

[0165] (g) 将苯甲酸溶液, 优选在醇溶剂 (如乙醇、甲醇或异丙醇, 优选乙醇) 中的苯甲酸溶液按份加入从步骤 (f) 得到的有机 (乙醇) 溶液中, 以形成结晶物质的浆液;

[0166] (h) 选择性地搅拌得到的浆液;

[0167] (i) 过滤来自步骤 (g) 或 (h) 的浆液以回收湿滤饼;

[0168] (j) 选择性地用如步骤 (f) 中的醇溶剂、优选乙醇清洗得到的湿滤饼;

[0169] (k) 干燥湿滤饼以得到沙格列汀苯甲酸盐一水合物的晶体; 以及

[0170] (l) 回收呈基本上纯形式的沙格列汀苯甲酸盐一水合物的晶体。

[0171] 在本发明的又一实施方式中, 提供 P-5 型式的沙格列汀的盐酸盐的制备方法, 该方法包括以下步骤:

[0172] (a) 形成在无水乙醇中的沙格列汀 H2-1 形式的盐酸盐 (单盐酸盐二水合物) 的混合物;

[0173] (b) 将部分 (a) 的混合物加热至 40°C 至 50°C、优选 45°C, 直至所有 H2-1 形式溶解于溶液中; 以及

[0174] (c) 将部分 (b) 的溶液自 28°C 冷却至室温, 以形成 P-5 型式的晶体。

[0175] 另外, 本发明提供以下疾病的治疗方法: 糖尿病 (尤其 II 型糖尿病) 以及葡萄糖内恒定不良症 (impaired glucose homeostasis)、糖耐量减低、不育症、多囊性卵巢综合征、生长障碍、虚弱、关节炎、移植中的同种异体移植排斥、自身免疫疾病 (如硬皮病及多发性硬化症)、各种免疫调节疾病 (如红斑狼疮或牛皮癣)、AIDS、肠疾病 (如坏死性肠炎、微绒毛包涵体病或乳糜泻 (celiac disease))、炎性肠病、化疗诱发的肠道黏膜萎缩或损伤、神经性厌食症、骨质疏松症、综合征 X、代谢不良综合征、糖尿病并发症、血脂异常、高胰岛素血症、肥胖症、动脉粥样硬化及相关疾病以及炎性肠病 (诸如克罗恩氏病 (Crohn's disease) 及溃疡性结肠炎), 其中向有需要治疗的人类患者给予治疗有效量的本发明的结

晶沙格列汀形式（其抑制 DPP4）。

[0176] 总称为“综合征 X”或代谢综合征的病状、疾病及病症在 Johansson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82 :727-734(1997) 中有详细描述。

[0177] 此外,本发明提供如上下文所定义的糖尿病及相关疾病以及以上所提及的任何其它疾病的治疗方法,其中向有治疗的人类患者给予治疗有效量的本发明的结晶沙格列汀形式与一种、两种、三种或多种其它类型的抗糖尿病剂（其可用于治疗糖尿病及相关疾病）和 / 或一种、两种或三种或者多种其它类型的治疗剂的组合。

[0178] 本发明的另一实施方式涉及式 I 的化合物在制备治疗糖尿病的药物中的用途。

[0179] 本发明的另一实施方式涉及用于治疗糖尿病的本发明的式 I 的化合物。

[0180] 本发明的另一实施方式涉及用于治疗哺乳动物的糖尿病的本发明的式 I 的化合物。

[0181] 本发明的又一实施方式涉及本发明的式 I 的化合物在制备治疗糖尿病的药物中的用途,其中该治疗包含与另一治疗剂以任何顺序同时或按顺序联合使用。

[0182] 本发明的再一实施方式涉及作为治疗糖尿病的药物为本发明的式 I 的化合物与另一治疗剂的组合物。

[0183] 术语“糖尿病及相关疾病”是指 II 型糖尿病、I 型糖尿病、糖耐量减低、肥胖症、高血糖症、综合征 X、血脂异常、代谢不良综合征、糖尿病并发症、代谢不良综合征及高胰岛素血症。

[0184] 总称为“糖尿病并发症”的病状、疾病及病症包括视网膜病、神经病及肾病,及糖尿病的其它的已知并发症。

[0185] 本文所使用的术语“其它类型的治疗剂”是指一种或多种抗糖尿病剂（不同于本发明的结晶沙格列汀形式的 DPP4 抑制剂）,包括美国专利 6515117 中所揭示的 DPP4 抑制剂维格列汀 (vildagliptin) 及西他列汀 (sitagliptin)、二甲双胍和 / 或 SGLT-2 抑制剂达帕罗辛 (dapagliflozin); 一种或多种抗肥胖症剂; 和 / 或一种或多种脂质调节剂（包括抗动脉粥样硬化剂）; 和 / 或一种或多种不育症药; 一种或多种治疗多囊性卵巢综合征的药剂; 一种或多种治疗生长障碍的药剂; 一种或多种治疗虚弱的药剂; 一种或多种治疗关节炎的药剂; 一种或多种预防移植中同种异体移植排斥的药剂; 一种或多种治疗自身免疫疾病的药剂; 一种或多种抗 AIDS 剂; 一种或多种抗骨质疏松剂; 一种或多种治疗免疫调节疾病的药剂; 一种或多种治疗慢性炎症性肠病或综合征的药剂; 和 / 或一种或多种治疗神经性厌食症的药剂,这些都详述于美国专利 6395767 中。

[0186] 本文所使用的术语“脂质调节”剂是指降低 LDL 和 / 或升高 HDL 和 / 或降低甘油三酸酯和 / 或降低总胆固醇和 / 或治疗脂质体失调的其它已知机制的药剂。

[0187] 术语“当量”是指“摩尔”。

[0188] 在本发明的上述方法中,本发明的结晶沙格列汀形式将与抗糖尿病剂或其它类型的治疗剂（视其操作模式而定）以约 0.01 : 1 至约 500 : 1、优选约 0.1 : 1 至约 100 : 1、更佳的是约 0.2 : 1 至约 10 : 1 范围内的重量比使用。

附图说明

[0189] 将参考以下附图对本发明进行详细的说明：

[0190] 图 1 所示为结晶沙格列汀游离碱一水合物 (H-1 形式) 的计算的 (在 22°C 下模拟) 和观察到的 (在室温下实验) X- 射线粉末衍射图案。

[0191] 图 2 所示为结晶沙格列汀游离碱一水合物 (H-1 形式) 的差示扫描热量测定 (DSC) 温度记录图。

[0192] 图 3 所示为结晶沙格列汀游离碱一水合物 (H-1 形式) 的热重量分析 (TGA) 曲线。

[0193] 图 4 所示为结晶沙格列汀游离碱一水合物 (H-1 形式) 在室温下观察到的拉曼 (Raman) 光谱。

[0194] 图 5 所示为结晶沙格列汀游离碱一水合物 (H-1 形式) 在室温下观察到的红外光谱。

[0195] 图 6 所示为含有 2 当量 H_2O 的结晶沙格列汀单盐酸盐 (H2-1 形式) 的计算的 (在 22°C 下模拟) 和观察到的 (在室温下实验) X- 射线粉末衍射图案。

[0196] 图 7 所示为结晶沙格列汀单盐酸盐 (2 当量 H_2O) (H2-1 形式) 的差示扫描热量测定 (DSC) 温度记录图。

[0197] 图 8 所示为结晶沙格列汀单盐酸盐 (2 当量 H_2O) (H2-1 形式) 的热重量分析 (TGA) 曲线。

[0198] 图 9 所示为结晶沙格列汀盐酸盐 (2 当量 H_2O) (H2-1 形式) 在室温下观察到的拉曼光谱。

[0199] 图 10 所示为结晶沙格列汀盐酸盐 (2 当量 H_2O) (H2-1 形式) 在室温下观察到的红外光谱。

[0200] 图 11 所示为含有 0.75 当量 H_2O 的结晶沙格列汀盐酸盐 (H0.75-3 形式) 的计算的 (在 22°C 下模拟) 及观察到的 (在室温下实验) X- 射线粉末衍射图案。

[0201] 图 12 所示为结晶沙格列汀盐酸盐 (0.75 当量 H_2O) (H0.75-3 形式) 的差示扫描热量测定 (DSC) 温度记录图。

[0202] 图 13 所示为结晶沙格列汀盐酸盐 (0.75 当量 H_2O) (H0.75-3 形式) 的热重量分析 (TGA) 曲线。

[0203] 图 14 所示为结晶沙格列汀盐酸盐 (0.75 当量 H_2O) (H0.75-3 形式) 的室温下观察到的拉曼光谱。

[0204] 图 15 所示为结晶沙格列汀盐酸盐 (0.75 当量 H_2O) (H0.75-3 形式) 的室温下观察到的红外光谱。

[0205] 图 16 所示为含有 1.67 当量 H_2O 的结晶沙格列汀 1.33 盐酸盐 (H1.67-1 形式) 的计算的 (在室温下模拟) 及观察到的 (在室温下实验) X- 射线粉末衍射图案。

[0206] 图 17 所示为结晶沙格列汀 1.33 盐酸盐 (1.67 当量 H_2O) (H1.67-1 形式) 的差示扫描热量测定 (DSC) 温度记录图。

[0207] 图 18 所示为结晶沙格列汀 1.33 盐酸盐 (1.67 当量 H_2O) (H1.67-1 形式) 的热重量分析 (TGA) 曲线。

[0208] 图 19 所示为结晶沙格列汀 1.33 盐酸盐 (1.67 当量 H_2O) (H1.67-1 形式) 的室温下观察到的拉曼光谱。

[0209] 图 20 所示为结晶沙格列汀 1.33 盐酸盐 (1.67 当量 H_2O) (H1.67-1 形式) 的室温下观察到的红外光谱。

[0210] 图 21 所示为结晶沙格列汀硝酸盐 (N-1 形式) 的计算的 (在 22℃ 下模拟) 及观察到的 (在室温下实验) X- 射线粉末衍射图案。

[0211] 图 22 所示为结晶沙格列汀苯甲酸盐 (H-1 形式) 的计算的 (在 22℃ 下模拟) 及观察到的 (在室温下实验) 的 X- 射线粉末衍射图案。

[0212] 图 23 所示为结晶沙格列汀苯甲酸盐 (H-1 形式) 的差示扫描热量测定 (DSC) 温度记录图。

[0213] 图 24 所示为结晶沙格列汀苯甲酸盐 (H-1 形式) 的热重量分析 (TGA) 曲线。

[0214] 图 25 展示结晶沙格列汀游离碱 (纯) (N-3 形式) 的计算的 (在室温下模拟) 及观察到的 (在室温下实验) X- 射线粉末衍射图案。

[0215] 图 26 所示为结晶沙格列汀游离碱 (纯) (N-3 形式) 的差示扫描热量测定 (DSC) 温度记录图。

[0216] 图 27 所示为结晶沙格列汀游离碱 (纯) (N-3 形式) 的热重量分析 (TGA) 曲线。

[0217] 图 28 所示为结晶沙格列汀盐酸盐 P-5 型式 (呈浆液形式) 的观察到的 (在室温下实验) X- 射线粉末衍射图案。

[0218] 图 29 所示为在沙格列汀片剂 (25mg) 包衣层中的结晶沙格列汀盐酸盐 P-5 型式 (呈浆液样品) 的观察到的 (在室温下实验) X- 射线粉末衍射图案。

[0219] 图 30 所示为在沙格列汀片剂 (25mg) 包衣层及 40mg 包衣安慰剂片剂中的结晶沙格列汀盐酸盐 P-5 型式的傅立叶变换近红外 (Fourier-Transform Near Infrared, FT-NIR) 光谱。

具体实施方式

[0220] 本发明提供, 至少部分提供作为新颖物质的化合物 I 的结晶结构。

[0221] 本文所使用的术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断的范围内, 适于与人类及动物的组织相接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它成问题的并发症, 与合理效益 / 风险比率相称的那些化合物、物质、组合物和 / 或剂型。在某些优选实施方式中, 本发明的化合物 I (沙格列汀) 的结晶结构呈基本上纯的形式。本文所使用的术语“基本上纯的”是指纯度大于约 90% 的化合物, 其包括例如约 91%、约 92%、约 93%、约 94%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99% 及约 100%。

[0222] 化合物以不同晶体结构存在的能力称为多晶形现象。本文所使用的“多晶形”是指化学组成相同但形成晶体的分子、原子和 / 或离子的空间排列不同的结晶形式。虽然多晶形具有相同的化学组成, 但其在填充和几何排列方面不同, 且可表现出不同物理性质, 如熔点、形状、颜色、密度、硬度、变形性、稳定性、溶解性等。视其温度 - 稳定性关系而定, 两种多晶形可单变或互变。对于单变系统, 当温度改变时, 两个固相之间的相对稳定性仍保持不变。相反, 在互变系统中存在转变温度, 在该温度下两相的稳定性逆转。(Theory and Origin of Polymorphism in “Polymorphism in Pharmaceutical Solids” (1999) ISBN :)-8247-0237)。

[0223] 本发明的结晶结构的样品可具有基本上纯的相均匀性, 表明占优势量的单一结晶结构的存在以及选择性地较小量的一种或多种其它结晶结构。由诸如 X- 射线粉末衍射 (PXRD) 或固态核磁共振光谱 (SSNMR) 技术可判定样品中超过一种本发明的结晶结构的存

在。举例而言,在以实验方式测量的 PXRD 图(观察)与模拟 PXRD 图(计算)的比较中,额外峰的存在可表明样品中存在超过一种的结晶结构。模拟的 PXRD 可由单晶 X 射线数据计算得到。(参见 Smith, D. K., “A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns,” Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, 1963 年 4 月;也参见 Yin. S. 等人, American Pharmaceutical Review, 6(2):80(2003))。较佳地,结晶结构具有基本上纯的相均匀性,如通过在以实验测得的 PXRD 图中的小于 10%、优选小于 5% 且更佳的是小于 2% 的总峰面积所表示的那样,其中所述总峰面积由模拟 PXRD 图中不存在的额外峰产生。最优选本发明的结晶结构具有基本上纯的相均匀性,其具有在实验测得的 PXRD 图中由模拟 PXRD 图中不存在的额外峰产生的小于 1% 的总峰面积。

[0224] 通过使用本领域的技术人员已知的多种分析技术,可将本文中所述的本发明的各种结晶结构相互区分开来。这些技术包括但不限于固态核磁共振(SSNMR)光谱、X-射线粉末衍射(PXRD)、差示扫描热量测定(DSC)、热重量分析(TGA)、红外光谱(IR)和/或拉曼光谱。

[0225] 晶体结构的制备

[0226] 本发明的晶体结构可由如本文所述的多种方法制备得到,例如包括从合适溶剂中结晶或再结晶、升华、熔融物的生长、另一相的固态转变、超临界流体结晶以及喷雾。从溶剂混合物中结晶或再结晶晶体结构的技术包括例如,蒸发溶剂、降低溶剂混合物的温度、对分子和/或盐的过饱和溶剂混合物晶体接种、冻干溶剂混合物及向溶剂混合物中添加逆溶剂(反溶剂)。可采用高产量结晶技术制备晶体结构,包括多晶形。

[0227] 药物晶体(包括多晶形)、制备方法及药物晶体的表征在 Bryn, S. R. 等人, Solid-State Chemistry of Drugs, 第 2 版, SSCI, West Lafayette, Indiana, publ. (1999) 中有论述。

[0228] 可将晶种加入任何结晶混合物中以促进结晶。技术人员将会明白,接种用作控制特定结晶结构生长的方式或用作控制结晶产物的粒度分布的方式。因此,对所需晶种的量的计算值取决于可利用的晶种大小及所述的平均产物粒子所需的大小,例如在 Mullin, J. W. 等人, “Programmed cooling of batch crystallizers,” Chemical Engineering Science, 26:369-377(1971) 中的描述。通常需要尺寸小的晶种以有效地控制批料中的晶体生长。小尺寸的晶种可通过筛选、碾磨或微米尺寸化较大的晶体得到或者使溶液微结晶化得到。应该注意,晶体的碾磨或微米尺寸化不应导致所需晶体结构的结晶度的任何变化(即,变为非晶形或另一多晶形)。

[0229] 本文所使用的术语“室温”或“RT”表示 20°C 至 25°C (68-77° F) 的环境温度。

[0230] 药物组合物及剂量

[0231] 就本文中的任何用途而言,可以如美国专利 6395767 所述的各种药物组合物和剂型以及剂量给予本发明的结晶沙格列汀形式,该专利以引用的方式并入本文中。因此,就本文所述的任何用途而言,本发明的结晶沙格列汀形式可通过任何合适的方式给药,例如口服(如以片剂、胶囊、颗粒剂或粉末的形式);舌下给药;经颊部给药;肠胃外给药,例如皮下、静脉、肌肉或胸骨内注射或输液技术(例如采用无菌可注射的水性或非水性溶液或悬浮液的形式);鼻腔给药,包括鼻粘膜给药(如吸入喷雾);局部给药,如呈乳霜或软膏形式;或直肠给药,如采用栓剂形式;以含有无毒的药学上可接受的载体或稀释剂的剂量单

位制剂的形式给药。

[0232] 较佳的剂型为 2005 年 5 月 25 日申请的申请号为 11/137068 的美国专利申请中所揭示的沙格列汀包衣片剂,该申请案以引用的方式并入本文中。

[0233] 在实现本发明的优选方法以治疗诸如糖尿病及相关疾病的本文所揭示的任何疾病时,可使用含有一种或多种式 I 的化合物的药物组合物,其中组合物中含有或不含有与药物载体或稀释剂组合的其它抗糖尿病剂和 / 或抗高血脂剂和 / 或其它类的治疗剂。所述药物组合物的制备可使用常用的固体或液体载体或稀释剂及适于所需给药模式的类型的药物添加剂 (如药学上可接受的载体、赋形剂、黏合剂等)。可通过口服 (如以片剂、胶囊、珠粒、颗粒剂或粉末的形式) 将所述化合物给予包括人类、猴、犬等的哺乳动物物种,或通过肠胃外途径以可注射的制剂形式给予所述化合物,或者可经鼻内或以经皮肤贴片的形式给予所述化合物。一般的固体制剂可含有约 0.1mg 至约 500mg 的本发明的结晶形式。

[0234] 成人日剂量介于 1mg 至 2000mg 之间,其可以单一剂量给药或以每天分为 1-4 次的个体剂量形式给药。给予的本发明的结晶剂形的优选日剂量介于 2.5mg 至 10mg 之间,该剂量可以单一剂量给药或以每天分为 1-4 次的个体剂量形式给药。

[0235] 可将 250mg 式 I 的化合物无菌地置于小瓶中,无菌冻干并密封后制成常用的可注射的制剂。使用时,将小瓶的内容物与 2mL 生理盐水混合以形成可注射的制剂。

[0236] 应当理解,任何具体患者的特定剂量的含量及给药频率可不相同,并取决于多种因素,这些因素包括:所使用的特定化合物的活性、化合物的代谢稳定性及作用持续时间、患者的物种、年龄、体重、一般健康状况、性别及饮食、给药模式和时间、排泄速率、药物组合以及特定疾病的严重程度。

[0237] 本发明的化合物的 DPP-4 抑制活性可通过使用体外测定系统来测定,该系统测定对 DPP-4 介导的适当底物或假底物裂解的抑制程度。本发明的 DPP-4 抑制剂的抑制常数 (K_i 值) 可由下文的实验部分中所述的方法测定。

[0238] 测定

[0239] 人类 DPP-4 的克隆、表达及纯化

[0240] 为产生人类 DPP-4,使用两个基于人类克隆的核苷酸序列 (寄存编号 M74777) 的引物 ACGCCGACGATGAAGACA 和 AGGTAAAGAGAAACATTGTT 对来自胎盘的人类 cDNA (Clontech) 进行 PCR (Red-tag 聚合酶, Sigma)。将 PCR 产物克隆于 pcDNA4/HisMax TOPO 载体 (Invitrogene) 中。为稳定 CHO-DG44 细胞的转染,使用引物 GGTACCAGCGCAGAGGCTT 及 CTCGAGCTAAGGTAAAGAGAAACATTG 对 DPP4 再 PCR,以产生 KpnI 及 XhoI 位点。使用 KpnI 及 XhoI 位点提取 N-末端 His 标记的基因。包括可通过肠激酶裂解和去除的 His 标签以能使用 TALON 亲和柱进行纯化。随后将基因连接至 pD16 载体的 KpnI 和 XhoI 位点以稳定转染。通过使用电穿孔把表达载体转染至中国仓鼠卵巢 (Chinese hamster ovary, CHO-DG44) 细胞中产生稳定的细胞系。使 CHO-DG44 细胞在补充有 HT (甘氨酸、次黄嘌呤及胸苷, Invitrogene)、谷氨酰胺及重组胰岛素 (Recombinin) (ICN) 的 PFCHO 培养基中生长。随后收集 1×10^7 个细胞 / 毫升,使用电穿孔在 300V 下用 60 μ g DNA 转染,随后转移至 T75 烧瓶中。在转染后的第三天,除去 HT 补充物且用甲胺喋呤 (MTX, 10nM, ICN) 启动选择。再过 10 天后,将细胞植入 96 孔板的单个孔中。每隔 10 天将 MTX 的浓度增加二至三倍,直至最大值为 400nM。最终稳定的细胞系的选择是基于所表达的蛋白的得率及活性。

[0241] 使用 Talon 树脂试图纯化重组 DPP-4 并不见效,结果是产率低,其中大部分 DPP 活性穿过柱。因此,使用惯常的阴离子交换 (Sephacrose Q)、凝胶过滤 (S-200) 及高分辨率 MonoQ 柱进一步地纯化蛋白。最终蛋白在 SDS-PAGE 凝胶上产生单一带条。氨基酸序列分析表明样品中存在两个 DPP-4 群体。蛋白质的一部分具有从 N-末端截断的 27 个氨基酸,而另一部分缺乏 N-末端 37 个氨基酸。这表明在分离期间,整个跨膜域(包括 His 标签)被存在于 CHO 细胞中的蛋白酶除去。使用布拉德福德染料法 (Bradford dye method) 测量总的蛋白浓度,并通过先前表征的抑制剂 ($K_i=0.4\text{ nM}$) 滴定酶来测定活性 DPP-4 的量。抑制或催化期间未观察到双相特性,由此表明两个蛋白群体在功能上是一致的。

[0242] 沙格列汀及其盐的 DPP-4 抑制测定

[0243] 通过根据假底物 Gly-Pro-pNA 裂解后在 405nm 下吸光度的增加在稳态条件下测量对人类 DPP-4 活性的抑制。使用 Thermomax 板读取器在 96 孔板中进行测定。反应通常含有 100 μL ATE 缓冲液 (100mM Aces、52mM Tris、52mM 乙醇胺, pH7.4)、0.45nM 酶、120 μM 或 1000 μM 底物 ($S < K_m$ 和 $S > K_m$, $K_m=180\text{ }\mu\text{M}$) 以及浓度可变的抑制剂。为确保用于缓慢结合抑制剂的稳态条件,将酶与化合物一起预培育 40 分钟,随后添加底物以开始反应。所有连续抑制剂稀释液均处于 DMSO 中且最终的溶剂浓度不超过 1%。

[0244] 通过将抑制数据拟合为结合等温线来评价抑制剂效能:

[0245]

$$\frac{v_i}{v} = \frac{\text{范围}}{1 + \left(\frac{I}{IC_{50}} \right)^n} + \text{背景} \quad (1)$$

[0246] 式中, v_i 为在不同浓度 I 的抑制剂的初始反应速度; v 为在不存在抑制剂的情况下的对照速度,范围为未抑制速度与背景 (background) 之间的差;背景为在不存在酶的情况下自发底物水解的速率, n 为 Hill 系数。

[0247] 将在各种底物浓度下计算的 IC_{50} 转换为 K_i ,假定竞争性抑制符合下式:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{S}{K_m}\right)} \quad (2)$$

[0249] 通过在高和低的底物浓度下从测定得到的 K_i 值的极佳的一致性判断,所有抑制剂均具有竞争性。在低底物浓度下的 IC_{50} 接近测定中所使用的酶浓度的情况下,将数据拟合为莫里森等式 (Morrison equation)¹ 来计算游离抑

¹ Morrison, J.F. 等人, *Advances in Enzymology*, 61:201-206 (1988). 制剂的消耗:

$$\frac{v_i}{v_0} = 1 - \frac{(E + I + IC_{50}) - \sqrt{(E + I + IC_{50})^2 - 4EI}}{2E} \quad (3)$$

[0251] 其中 v_i 及 v_0 为在存在及不存在抑制剂的情况下所测量的稳态速度, E 为酶的浓度。

[0252] 使用等式 (2) 将各 IC_{50} 进一步修订为 K_i , 以说明测定中的底物浓度。

[0253] 实施例

[0254] 以下的实施例用于进一步详细描述本发明。这些实施例阐述的是实施本发明的最佳实施方式, 其仅仅是用于说明本发明而非限制本发明。

[0255] 一般地, 式 I 的化合物的制备描述于美国专利 6395767 的实施例 60 中以及 2005 年 4 月 28 日公开的美国公开文本 US2005/0090539A1 的流程 VII 和 VIIB 以及实施例 41 和 42 中。美国专利 6395767 及美国公开文本 US2005/0090539A1 全文以引用的方式并入本文中。

[0256] 实施例 1

[0257] 沙格列汀游离碱一水合物形式 (H-1 形式) 的制备

[0258] 将 18g Boc 保护的沙格列汀 IA 装入配备有机械搅拌器、热电偶及 N_2 气体入口的三颈烧瓶中。加入乙酸乙酯 (180ml) 以溶解 Boc 保护的沙格列汀。加入 14.8ml 37% 的盐酸且将混合物在 23°C 下搅拌 4 小时, 此后反应完成。加入 180ml 乙酸乙酯并将反应烧瓶冷却至 16°C。

[0259] 向冷却的反应烧瓶中加入无水碳酸钾 (60g) 并将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。过滤得到的固体, 用 100ml 乙酸乙酯清洗滤饼, 收集滤液并将其浓缩至约 61g。向滤液中逐滴加入 1ml 水并搅拌混合物直至晶体开始形成。再向滤液中逐滴加入 1ml 水并将混合物在室温下搅拌 16 小时。过滤混合物并干燥, 得到 10.5g 沙格列汀游离碱一水合物 (H-1 形式), 得率为 77% (纯度 99.2AP)。

[0260] 实施例 2

[0261] 沙格列汀游离碱一水合物形式 (H-1 形式) 的制备

[0262] 将 300g (0.723mol) Boc 保护的沙格列汀 IA (效能 90.6%) 装入配备有机械搅拌器、探针及 N_2 气体入口的 12L 三颈烧瓶中。加入二氯甲烷 (3L) 及甲醇 (288ml, 7.23mol) 及 36% HCl (288ml, 3.5mol, 4.8eq)。将混合物搅拌 18 小时, 反应完成 (在 CH_2Cl_2 中的 Boc 保护的沙格列汀为 <1mg/ml)。混合物形成两相; 收集上面的水层 (舍弃下面的二氯甲烷层)。向所回收的水相中加入二氯甲烷 (6L) 和水 (720ml)。向所回收的水相中逐滴加入 NaOH (5N) (约 600ml), 以将 pH 值调为 9.0 至 10.5。加入固体 NaCl (120g) 并将混合物搅拌 20 分钟。出现相分离且收集下面的二氯甲烷层 (舍弃上部水层)。用 1% 氯化铵盐水溶液 (450ml) 清洗二氯甲烷层。出现相分离且收集下面的二氯甲烷层 (舍弃上部水层 (pH=7.8))。加入乙酸乙酯 (约 4L), 同时在 25°C / 50mm Hg 下蒸馏除去二氯甲烷。当最终体积达到 2.5L 时停止蒸馏。精过滤剩余液体以除去固体 NaCl。继续浓缩至约 1Kg (在 1L 乙酸乙酯中的 (约 170g) 沙格列汀游离碱一水合物)。逐滴加入水 (17ml) 并当结晶开始时, 将混合物保持约 10 分钟。再加入 17ml 水并将得到的浆液搅拌 30 分钟。过滤浆液并用乙酸乙酯 (150ml) 清洗所回收的滤饼。将经洗清洗的饼在室温下真空干燥, 得到 186g 沙格列汀游离碱一水合物 (H-1 形式), 得率为 81%。

[0263] 实施例 3

[0264] 沙格列汀游离碱一水合物形式 (H-1 形式) 的制备

[0265] 将 1g Boc 保护的沙格列汀 (IA)、1ml 异丙醇、1ml 水及 0.28ml 浓 HCl 的混合物加热至 65°C, 并在 65°C 下保持 90 分钟。向加热的混合物中加入 2ml 水且将混合物冷却至 25°C。

加入 12ml 二氯甲烷,再使用 0.2ml10N 氢氧化钠及 0.4ml25%碳酸钾将混合物的 pH 值调至约 9。将 1.25g 氯化钠溶解于 pH 值经调节的溶液中。溶液分成两相,收集富有机相。

[0266] 将富有机相常压浓缩至 3ml 以除去残余的水。将浓有机物冷却至 25℃,加入 2ml 乙酸乙酯并将溶液精过滤以除去残余的氯化钠。向溶液中加入 0.05ml 水,将其保持 30 分钟以形成产物晶体的浆液。向含有晶体的浆液中加入 0.21ml 水,在低于 30℃下通过以近似于蒸馏速率的速率加入 2ml 乙酸乙酯进行等容蒸馏。加入 0.08ml 水并将混合物冷却至约 5℃,再保持 30 分钟。过滤得到的浆液,再用 2ml 乙酸乙酯与 0.04ml 水的混合物清洗滤饼。将混合物在 40℃下干燥(维持露点约 -8℃)并回收沙格列汀游离碱一水合物晶体。

[0267] 实施例 4

[0268] 呈游离碱形式的结晶沙格列汀(N-3 形式)的制备

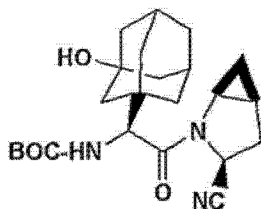
[0269] 将沙格列汀游离碱一水合物(H-1 形式)按每克沙格列汀一水合物(H-1 形式)溶解于 9ml 二氯甲烷和 1ml 异丙醇(IPA)中。蒸干得到的溶液,以形成油状物。将油状物按每克沙格列汀一水合物(H-1 形式)溶解于 10ml 乙酸乙酯中。将得到的溶液蒸发至 3ml 溶液/克沙格列汀一水合物(H-1 形式)。将得到的溶液按每克沙格列汀一水合物(H-1 形式)用 10ml 乙酸乙酯稀释,随后蒸发至 3ml 溶液/克沙格列汀一水合物(H-1 形式)以形成沙格列汀游离碱(N-3 形式)的浆液。若未形成 N-3 浆液,则重复用乙酸乙酯稀释并蒸发,直至形成浆液。过滤得到的浆液,并在 40℃下在氮气吹拂下干燥以形成沙格列汀游离碱(N-3 形式)的晶体。在无水氮下储存如此形成的晶体。

[0270] 实施例 5

[0271] 沙格列汀二水合物的结晶单盐酸盐(H2-1 形式)的制备

[0272] A.

[0273]



[0274] 如 2005 年 4 月 28 日公开的 US2005/0090539A1 公开文件中记载的那样以如下方式制备 A 部分的化合物:将(4.19g,10.1mmol)溶解于无水 CH_2Cl_2 (25mL) 中且冷却至 0℃,再用三氟乙酸(15mL)处理并在环境温度下搅拌 2.5 小时。通过旋转蒸发除去溶剂,并用甲苯(5mL)清除残余物并减压干燥。用 Et_2O 湿磨(tituration)得到呈白色固体状的标题化合物(3.92g,90%)。

[0275] B. 沙格列汀二水合物的结晶单盐酸盐(H2-1 形式)的制备

[0276] 将 50Mg 沙格列汀的三氟乙酸(TFA)盐(效能:92%)溶解于 0.2mL 水中。用 1N NaOH 将得到的水溶液的 pH 值调至约 9.4。形成水层及有机层。用 $2 \times 0.5\text{mL}$ 二氯甲烷萃取水层。用 1mL 水清洗结合的富二氯甲烷溶液。

[0277] 向富二氯甲烷溶液中加入 0.116mL(1 当量)1N HCl 溶液。形成澄清的溶液,蒸干溶液以留下固体。

[0278] 将 0.2mL 乙醇与固体混合以溶解固体。将得到的乙醇溶液加热至 45℃并加入

0.3mL 叔丁基甲醚。溶液变成浆液。

[0279] 在 1 小时内把浆液从 45℃ 冷却至 20℃。过滤冷却的浆液且将得到的滤饼在室温下真空干燥以得到沙格列汀二水合物的单盐酸盐 (H2-1 形式)。

[0280] 实施例 6

[0281] 含有 1 当量 H₂O 的沙格列汀的结晶酒石酸盐 (H. 5-1 形式) 的制备

[0282] 将 200Mg 沙格列汀三氟乙酸 (TFA) 盐溶解于 4mL 去离子水中。用 1N NaOH 将得到的水溶液的 pH 值调至约 9.4。形成水层及有机层。用 3×2mL 二氯甲烷萃取富水层。用 4mL 去离子水清洗结合的富二氯甲烷溶液。

[0283] 向富二氯甲烷溶液中加入 2.6mL 乙醇并将溶液加热至 35℃。向加热的溶液中加入沙格列汀酒石酸盐晶种 (0.5 当量 H₂O) (H. 5-1 形式)。

[0284] 将 1g L- 酒石酸盐溶解于乙醇中。将 326.4 μL 酒石酸盐溶液分成 8 份加入产物富集溶液中。形成浆液。在 30 分钟内使浆液从 35℃ 冷却至 20℃, 并搅拌过夜。随后过滤浆液, 将得到的湿滤饼在 30℃ 下真空干燥。回收含有 1 当量 H₂O 的沙格列汀的酒石酸盐的晶体 (96mg, 得率 39.3M%)。

[0285] 实施例 7

[0286] 沙格列汀结晶苯甲酸盐 (H-1 形式) 的制备

[0287] 将 600Mg 沙格列汀三氟乙酸 (TFA) 盐 (效能 :92%) 溶解于 3mL 去离子水中。用 1N NaOH 将得到的水溶液的 pH 值调至约 9.1。形成水层及有机层。用 6×6mL 二氯甲烷萃取水层。用 3mL 去离子水清洗结合的富二氯甲烷溶液, 再干燥富二氯甲烷溶液 (旋转蒸发器)。将得到的固体溶解于 6mL 95% 乙醇 (190proof ethanol) 中。

[0288] 在室温下, 分数份向富乙醇溶液中添加在乙醇中的 0.648mL (1 当量) 苯甲酸的溶液 (浓度 =1g/3mL) 以使得到的结晶物质的浆液结晶并形成。

[0289] 将得到的浆液搅拌至少 1 小时, 随后过滤浆液, 再用 3mL 95% 乙醇清洗得到的湿滤饼。将清洗后的湿滤饼在 30℃ 下真空干燥过夜, 以获得 449.7mg (得率 :76.8M%) 沙格列汀苯甲酸盐一水合物 (H-1 形式)。

[0290] 实施例 8

[0291] HCl、HBr、HI、NH₄SO₄、TFA、半 TFA、NO₃、苯甲酸盐、1 : 1H- 酒

[0292] 石酸盐及 (2 : 1) 反丁烯二酸盐的结晶盐的制备

[0293] 如下式所示, 通过在水中的简单离子复分解反应使沙格列汀结晶三氟乙酸盐转化为标题盐的结晶盐 :



[0295] 通常通过将 10mg 沙格列汀三氟乙酸盐溶解于最小量的温水中来制备标题盐。在如下所列的复分解中, 加入约两倍过量的必需的盐。静置后, 形成沙格列汀的新盐的晶体。在某些情况下 (例如, 用柠檬酸三钠或 + 丁二酸二钠或 +K₂HPO₄ 或 +NaF), 复分解失败, 其中代替的是结晶的三氟乙酸盐的新颖形式。

[0296] 平衡离子为 :

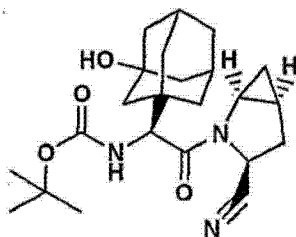
[0297]

沙格列汀盐形式	形式	源/溶剂
(1:1)TFA	N-1	酒石酸二钠
(1:1)TFA	H2-2	KH_2PO_4
HCl	H2-1	NaCl
HBr	H2-1	KBr
HI	H2-1	KI
NH_4SO_4	H3-1	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$
半TFA	H.5-1	柠檬酸三钠或+丁二酸二钠或+ K_2HPO_4 或+ NaF
NO_3	N-1	KNO_3
苯甲酸盐	H-1	苯甲酸钠
(1:1)H-酒石酸盐	H.5-1	酒石酸氢钠
(2:1)反丁烯二酸盐	H4-1	反丁烯二酸二钠

[0298] 实施例 9

[0299] 沙格列汀 1.67 水合物结晶 1.33 盐酸盐 (H1.67-1 形式) 的制备

[0300]



[0301] 将 1 当量 BOC 保护的化合物和 2-16ml 乙酸乙酯 / 克 BOC 保护的化合物与 4 当量浓盐酸 (约 37%) 混合。

[0302] 将上述混合物在 20°C 至 25°C 下搅拌约 3 小时,期间将 BOC 保护的化合物转化为水合沙格列汀的晶体 (H1.67-1 形式)。

[0303] 滤出所形成的水合沙格列汀晶体,再用乙酸乙酯清洗并回收。

[0304] 实施例 10

[0305] 沙格列汀二水合物结晶二盐酸盐 (H2-1 形式) 的制备

[0306] 将 80mg 沙格列汀一水合物 (H-1 形式) 溶解于在二噁烷 (0.2mL) 和数滴乙醇中的 4M HCl 中。

[0307] 在室温下静置后,形成二盐酸盐晶体以及一些单盐酸盐二水合物晶体。

[0308] 实施例 11

[0309] 含有 0.75 当量 H_2O 的沙格列汀结晶盐酸盐 (0.75-3 形式) 的制备

[0310] 在 50°C 下,将沙格列汀盐酸盐二水合物的单晶 (H2-1 形式) 加热 2 小时。回收含有 0.75 当量 H_2O 形式的沙格列汀盐酸盐单晶 (0.75-3 形式)。

[0311] 实施例 12

[0312] 含有 1 当量 H_2O 的沙格列汀结晶氢溴酸盐 (H2-1 形式) 的制备

[0313] 在 50℃下,将沙格列汀二水合物氢溴酸盐(H2-1 形式)加热 2 小时。回收含有 1 当量 H₂O 形式的沙格列汀氢溴酸盐晶体(H-1 形式)。

[0314] 实施例 13

[0315] 沙格列汀结晶盐酸盐(P-5 型式)的制备

[0316] 把 100mg 沙格列汀单盐酸盐 H2-1 形式(二水合物)加入 2ml 无水乙醇(经分子筛干燥)中(采用类似于实施例 5 中所述的步骤来制备)。将得到的混合物在 45℃下加热,直至所有 H2-1 形式化合物均溶解,此时停止加热。当温度冷却至 25℃ ± 2℃(接近室温)时,开始结晶。回收沙格列汀盐酸盐 P-5 型式晶体,在 25℃ ± 2℃下,使这些晶体在密封容器中维持为浆液。储存在环境条件下的晶体发生显著转化,并可能为 H2-1 形式(接近室温)。

[0317] 晶体结构表征

[0318] 在根据测试条件、纯度、设备及本领域的技术人员已知的其它常见变量而定的合理误差范围内,等同于下文所述及本文中所要求保护的晶体结构的晶体结构可显示类似的而非相同的分析特征。

[0319] 因此,本领域的技术人员将明白在不背离本发明的范围及精神的情况下,可对本发明进行多种修改及变化。本领域的技术人员将从本文中所揭示的本发明的说明书及实施例的教导中明白本发明的其它的实施方式。申请人意指,说明书及实施例的内容仅仅是例示性的,其并不限制本发明的范围。

[0320] X-射线粉末衍射

[0321] 本领域的技术人员应当理解,可获得具有取决于所采用的测量条件而定的测量误差的 X-射线粉末衍射图案。具体地说,通常已知,X-射线粉末衍射图案中的强度可视所采用的测量条件而波动。应进一步了解的是,相对强度也可视实验条件而变化,且因此强度的确切量级应不加以考虑。另外,常规的 X-射线粉末衍射图案的衍射角的测量误差通常为约 5%或更小,且应考虑到该测量误差的程度与上述衍射角有关。因此,应了解本发明的晶体结构不限于提供与本文中所揭示的附图中所描绘的 X-射线粉末衍射图案完全一致的 X-射线的衍射图案的晶体结构。任何提供与附图中所揭示的与该图案基本上相同的 X-射线粉末衍射图案的晶体结构均在本发明的范围内。确定 X-射线粉末衍射图案大体一致的能力在本领域的技术人员的能力范围内。

[0322] 沙格列汀游离碱一水合物(1 当量 H₂O)(H-1 形式)、沙格列汀单盐酸盐·2H₂O(H2-1 形式)、沙格列汀盐酸盐(0.75 当量 H₂O)(H0.75-3 形式)、沙格列汀 1.33 盐酸盐(1.67 当量 H₂O)(H1.67-1 形式)、沙格列汀二盐酸盐(2 当量 H₂O)(H2-1 形式)、沙格列汀硝酸盐(N-1 形式)、沙格列汀苯甲酸盐(1 当量 H₂O)(H-1 形式)、沙格列汀游离碱(N-3 形式)及沙格列汀单盐酸盐(P-5 型式)

[0323] 将约 200mg 测试样品装入飞利浦(Philips)X-射线粉末衍射(PXRD)样品固持器中。将样品转移至飞利浦 MPD 单元(45KV,40mA,Cu K α_1)。室温下,在 2 至 32 2 θ 范围内收集数据(连续扫描模式,扫描速率 0.03 度/秒,自动发散及抗分散狭缝,接收狭缝:0.2mm,样品自旋器:开启)。

[0324] 沙格列汀游离碱一水合物(H-1 形式)、沙格列汀单盐酸盐(H2-1 形式)、沙格列汀盐酸盐(H0.75-3 形式)、沙格列汀盐酸盐(H1.67-1 形式)、沙格列汀硝酸盐(N-1 形式)、

沙格列汀苯甲酸盐 (H-1 形式)、沙格列汀游离碱 (N-3 形式) 及沙格列汀盐酸盐 (P-5 型式) 结构的 X-射线粉末衍射图案分别示于图 1、图 6、图 11、图 16、图 21、图 22、图 25、图 28 及图 29 中。上述子标题中所述的沙格列汀结构 (除 N-3 及 P-5 型式外) 的选定衍射峰位置 ($2\theta \pm 0.2$ 度) 示于以下的表 A 中。室温下的特征衍射峰的位置 ($2\theta \pm 0.1$ 度) 是基于以具有自旋毛细管的衍射计 ($\text{CuK}\alpha$) 收集的高质量图, 其中 2θ 经国家标准与技术协会 (National Institute of Standards and Technology, NIST) 方法及本领域的技术人员知悉的其它的合适标准进行校正。然而, 相对强度可视晶体大小及形态而变化。

[0325] 表 A

[0326] 室温下选定的特征衍射峰位置 ($2\theta \pm 0.1$ 度), 基于以具有自旋毛细管的衍射计 ($\text{CuK}\alpha$) 收集的高质量图, 其中 2θ 经 NIST 其它合适的标准校正。

[0327]

H-1游 离碱 一水 合物	N-3游 离碱	H-1苯 甲酸 盐	H.75- 3盐酸 盐	H2-1 单盐 酸盐	1.33盐 酸盐 (H1.6 7-1形 式)	二盐 酸盐 (H2-1 形式)	N-1硝 酸盐
12.4	5.2	6.6	5.0	6.8	5.4	7.2	5.5
13.3	7.9	8.3	7.0	11.1	7.0	8.6	7.0
13.6	10.8	15.3	8.1	13.7	13.8	11.6	11.1
14.7	11.5	16.1	11.4	14.6	14.2	14.3	14.4
16.2	13.0	16.9	13.4	15.2	14.6	15.7	15.1
18.2	14.6	17.5	14.0	16.4	16.1	19.5	15.7
19.9	15.6	17.8	14.5	17.0	16.6	22.5	16.4
20.9	15.9	18.6	18.6	20.2	18.6		16.8
21.9	16.5	21.3	19.4	21.1	19.0		19.6
22.4			20.0		20.3		

[0328] 沙格列汀盐酸盐 P-5 型式的室温下的特征衍射峰位置 ($2\theta \pm 0.1$ 度) (图 28) (基于以具有自旋毛细管的衍射计 ($\text{CuK}\alpha$) 收集的高质量图, 其中 2θ 经 NIST 其它合适的标准校正) 示于以下的表 A' 中。

[0329] 表 A'

[0330]

盐酸盐 P-5 物质
6.2
10.7
14.5
15.0

15.6
16.2
18.1
18.7
21.1

[0331]

[0332] 复合 PXRD 图

[0333] 如文献 (Yin. S. 等人, American Pharmaceutical Review, 6(2):80 (2003)) 中所描述的那样产生图 1、6、11、16、21、22 及 25 中所示的“复合”模拟 X-射线粉末图。通过执行晶胞精加工使用 CellRefine.xls 程序获得室温晶胞参数。输入程序包括由实验的室温粉末图得到的约 10 次反射的 2θ 位置;基于低温下收集的单晶资料指定相应的米勒指数 (Miller index) hkl。通过向程序中的第一步得到的室温晶胞中插入低温下所确定的分子结构计算新的 (复合) PXRD (通过使用软件程序 Alex 或 LatticeView)。以相对于晶胞来源保留分子的大小、形状及分子位置,但允许分子间距随晶胞扩大的方式插入分子。

[0334] PXRD (GADDS-NB)

[0335] 使用 Bruker C2GADDS 得到沙格列汀游离碱 (纯) N-3 形式的 X-射线粉末衍射 (PXRD) 数据。辐射为 Cu K α (40KV, 50mA)。样品侦测器的距离为 15cm。将粉末状的样品置于直径为 1mm 或以下的密封的玻璃毛细管中;在数据收集期间使毛细管旋转。就 $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ 收集数据,其中样品暴露时间为至少 2000 秒。整合所得的两维衍射弧线以形成传统的一维 PXRD 图,其中步长为 0.02 度, 2θ 在 3 至 35 度 2θ 范围内。

[0336] 游离碱 N-3 形式的 X-射线粉末衍射图案 (观察的及模拟的) 示于图 25 中。

[0337] 热重量分析

[0338] 在 TA Instruments™ Q500 型中进行热重量分析 (TGA) 实验。将样品 (约 10-30mg) 置于先前称过皮重的铂盘中。精确测量样品的重量并由仪器记录至千分之一毫克。用氮气以 100mL/min 净化炉。在 10°C/min 加热速率下,对盐酸盐 H2-1 而言,在室温与 200°C 之间收集数据,对于游离碱一水合物 H-1 及苯甲酸盐 H-1 而言,在室温与 300°C 之间收集数据,且对盐酸盐 H0.75-3 而言,在室温与 350°C 之间收集数据。

[0339] 游离碱一水合物 (H-1 形式)、盐酸盐 (H2-1 形式)、盐酸盐 (H0.75-3 形式)、1.33 盐酸盐 (H1.67-1)、苯甲酸盐 (H-1 形式) 及游离碱 (N-3 形式) 结构的 TGA 曲线分别示于图 3、8、13、18、24 及 27 中。重量损失对应于 1 摩尔水和 1 摩尔丙二醇 / 摩尔分析的结构。

[0340] 如图 3 所示,高达约 120°C 下,游离碱一水合物 (H-1 形式) 的 TGA 重量损失约为 5.4%。

[0341] 在 25°C 下,也观察到游离碱一水合物 (H-1 形式) 在 25-75% RH 范围内具有 0.1% 的重量增益,且因此不吸潮。

[0342] 如图 8 所示,高达约 85°C 下,盐酸盐 (H2-1 形式) 的 TGA 重量损失约为 5.6%。

[0343] 如图 13 所示,高达约 120°C 下,盐酸盐 (H0.75-3 形式) 的 TGA 重量损失约为 4%。

[0344] 如图 18 所示见, 高达约 150℃ 下, 1.33 盐酸盐 (H1.67-1 形式) 的重量损失为 10.85%。

[0345] 如图 24 所示, 高达约 120℃ 下, 苯甲酸盐 (H-1 形式) 的 TGA 重量损失约为 3.94%。

[0346] 如图 27 所示, 高达约 125℃ 下, 游离碱 (纯) (N-3 形式) 的 TGA 重量损失约为 0.001。

[0347] 差示扫描热量测定

[0348] 由差示扫描热量测定 (DSC) 研究游离碱一水合物 (H-1 形式)、盐酸盐 (H2-1 形式)、盐酸盐 (H0.75-3 形式)、1.33 盐酸盐 (H1.67-1)、苯甲酸盐 (H-1 形式) 及游离碱 (N-3 形式) 结构的固态热特性。上述结构的 DSC 曲线分别示于图 2、7、12、17、23 及 26 中。

[0349] 在 TA Instruments™ Q1000 型中进行差示扫描热量测定 (DSC) 实验。将样品 (约 2-6mg) 在铝盘中称重且精确记录至百分之一毫克且转移至 DSC 中。用氮气以 50mL/min 净化仪器。在 10℃ / 分钟加热速率下, 对盐酸盐 H2-1、游离碱一水合物 H-1 及苯甲酸盐 H-1 而言, 在室温与 300℃ 之间收集数据, 且对盐酸盐 H0.75-3 而言, 在室温与 350℃ 之间收集数据。绘制曲线, 其中吸热峰指向下方。

[0350] 如图 2 所示, 游离碱一水合物 (H-1 形式) 具有约室温至约 120℃ 范围内的 DSC 吸热。

[0351] 如图 7 所示, 盐酸盐 (H2-1 形式) 具有约室温至约 85℃ 范围内的 DSC 吸热。

[0352] 如图 12 所示, 盐酸盐 (H0.75-3 形式) 具有约室温至约 150℃ 范围内的 DSC 吸热。

[0353] 如图 17 所示, 1.33 盐酸盐 (H1.67-1 形式) 具有约室温至约 150℃ 范围内的 DSC 吸热。

[0354] 如图 23 所示, 苯甲酸盐 (H-1 形式) 具有约室温至约 300℃ 范围内的 DSC 吸热。

[0355] 如图 26 所示, 游离碱 (纯) (N-3 形式) 具有约 135℃ 至约 140℃ 范围内的 DSC 吸热。

[0356] 然而, 本领域的技术人员应注意的是, 在 DSC 测量中, 取决于加热速率、晶体形状及纯度及其它测量参数, 在实际测得的开始及峰值温度方面存在某种程度上的变化。

[0357] 拉曼 (Raman) 光谱

[0358] 使用 Nicolet950FT-Raman 分光光度计在共添加 128 次扫描下, 并在 8cm⁻¹ 分辨率下, 得到游离碱一水合物 (H-1 形式)、盐酸盐 (H2-1 形式) 及盐酸盐 (H0.75-3 形式) 的拉曼光谱。激光激发的波长为 1064nm。使用 CaF₂ 光束分光器及高灵敏度 InGaS 侦测器。

[0359] 游离碱一水合物 (H-1 形式)、盐酸盐 (H2-1 形式)、盐酸盐 (H0.75-3 形式) 及 1.33 盐酸盐 (H1.67-1 形式) 的拉曼光谱分别示于图 4、9、14 及 19 中。

[0360] 红外光谱

[0361] 使用合并有 KBr 光束分光器及 DTGS 侦测器的 Nicolet560FT-IR 分光光度计在共添加 32 次扫描下, 并在 4cm⁻¹ 的分辨率下, 得到游离碱一水合物 (H-1 形式)、盐酸盐 (H2-1 形式) 及盐酸盐 (H0.75-3 形式) 的红外光谱。通过衰减全反射法 (ATR) 使用来自 SensIR 的单反射金刚石 ATR 取样附件 (Durasamp1IR) 制备样品。包括 ATR 修正步骤以修正光程。

[0362] 游离碱一水合物 (H-1 形式)、盐酸盐 (H2-1 形式)、盐酸盐 (H0.75-3 形式) 及 1.33 盐酸盐 (H1.67-1 形式) 的红外光谱分别示于图 5、10、15 及 20 中。

[0363] 傅立叶变换近红外线 (Fourier-Transform Near Infrared, FT-NIR)

[0364] 在室温下,以反射模式在配备有积分球的 Thermo Nicolet Antaris 傅立叶变换近红外分光光度计上得到沙格列汀盐酸盐 P-5 型式的数据(示于图 30 中)。在 8cm^{-1} 分辨率下收集 64 次扫描数据,其中增益为 1 且无源衰减且孔径设定为 100。用 20 位数字转换器并在 1.2659 的镜面速度下收集干涉图。用 Norton-Beer 中速切趾法 (medium apodization) 应用梅尔兹相位修正 (Mertz phase correction)。镜面位置参考氦氖激光。不利用补零。以具有 CaF_2 光束分光器的 InGaAs 侦测器收集 4000cm^{-1} 至 10000cm^{-1} 的数据。总收集时间为约 34 秒。使用金反射标准收集背景,其中设定与光谱的设定一致。使用 Result Operation 软件收集背景及样品数据。以 $\log 1/R$ 为纵坐标且波数为横坐标显示数据。不应用基线修正、样品平滑化、散射修正或导数。

[0365] 将样品直接置于样品窗口、收集于透明的无色玻璃小瓶中或收集于显微镜载玻片上。通常收集药物的粉末状样品,其中粉末床深度 $>1\text{mm}$ 。通常通过将完整片剂直接定位于积分球窗口的中心来分析包衣片剂。关于包衣片剂的数据示于选定区中,以使来自包衣或核心赋形剂的重迭峰的份额最小。

[0366] 如图 30 所示,盐酸盐 P-5 型式并不显示任何安慰剂峰。

[0367] 单晶 X 射线分析

[0368] 得到结构的单晶,并由 X 射线衍射进行分析。

[0369] 在 Bruker-Nonius²CAD4 系列衍射计中收集数据。通过 25 大角度反射的实验衍射计设定的最小平方分析获得单位晶胞参数。用 $\theta-2\theta$ 可变扫描技术在恒温下使用 Cu K α 辐射 ($\lambda=1.5418\text{Å}$) 测量强度,且仅用洛兰茨-偏振因子 (Lorentz-polarization factors) 进行修正。在扫描一半的扫描时间的极点下收集背景计数。或者,以 Bruker-Nonius Kappa CCD2000 系统使用 Cu K α 辐射 ($\lambda=1.5418\text{Å}$) 收集单晶数据。用 HKL2000 软件包³以 Collect 程序套⁴进行

² BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA

³ Otwinowski, Z. 等人, *Macromolecular Crystallography*, Academic, NY, publ., Carter, W.C., Jr. 等人, eds., 276:307-326 (1997).

⁴ Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V. (1998).

测量的强度数据的检索及处理。

[0370] 若有指示,则在数据收集期间,将晶体在 Oxford 低温系统⁵的冷流中冷却。

[0371] 由直接法求解结构且基于所观察到的反射,使用 SDP⁶ 软件包在较小的局部修改下精加工或使用结晶套装 MAXUS⁷ 精加工。

[0372] 通过满矩阵最小平方方法以精加工派生的原子参数(坐标及温度因子)。精加工中最小化的函数为: $\sum w(|F_o|-|F_c|)^2$ 。R 定义为 $\sum ||F_o|-|F_c||/\sum |F_o|$ 而 $R_w=[\sum w(|F_o|-|F_c|)_2/\sum w|F_o|^2]^{1/2}$, 其中 w 为基于所观察到的强度的误差的适当权函数。在精加工的所有阶段检查差值图。将氢气引至具有各向同性温度因子的理想位置,但氢气参数不变化。

[0373] 一水合物沙格列汀游离碱结构 H-1 形式的单位晶胞参数列于下面的表 1 中。本文所使用的单位晶胞参数“分子/每晶胞”是指单位晶胞中的化合物的分子数目。

[0374] 表 1

[0375] 一水合物游离碱 H-1 的单位晶胞数据

[0376]

结构	T ℃	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
一水 合物 游离 碱 H-1	22	7.270(1)	14.234(1)	16.929(1)	90	90	90	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁

[0377] T= 结晶数据的温度 (°C)

[0378] Z' = 每一不对称单元的药物分子数目

[0379] SG= 空间群

⁵ Oxford Cryosystems Cryostream cooler: Cosier, J. 等人, *J. Appl. Cryst.*, 19:105 (1986).

⁶ SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716.

Scattering factors, including f' and f'' , in the SDP software were taken from the "International Tables for Crystallography", Kynoch Press, Birmingham, England, 1974; Vol. IV, Tables 2.2A and 2.3.1.

⁷ maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: a computer program for the solution and refinement of crystal structures from diffraction data.

[0380] 以下表 2 表示 22°C 下, 一水合沙格列汀游离碱 H-1 形式结构的位置参数:

[0381] 表 2

[0382] 室温下沙格列汀游离碱一水合物 H-1 形式的位置参数及估算的标准偏差

[0383]

原子	x	y	z	B(iso)
O8	0.4468(4)	0.4805(1)	0.2806(1)	4.45(5)
O12	0.6276(3)	0.3520(1)	0.5513(1)	3.49(4)
O99	-0.0687(4)	0.3156(2)	0.4564(2)	6.27(6)
N1	0.3842(3)	0.6329(1)	0.2664(1)	2.56(4)
N6	0.8457(4)	0.6312(3)	0.2824(2)	6.64(8)
N9	0.1041(4)	0.4599(2)	0.3586(1)	4.00(5)
C2	0.5327(4)	0.6428(2)	0.2080(1)	3.07(5)
C3	0.5017(4)	0.7398(2)	0.1697(2)	3.85(6)
C4	0.3708(5)	0.7903(2)	0.2229(2)	4.15(6)
C5	0.2959(4)	0.7216(2)	0.2815(2)	3.27(5)

C6	0.7115(4)	0.6359(2)	0.2489(2)	4.13(6)
C7	0.4200(5)	0.7992(2)	0.3090(2)	4.38(6)
C8	0.3599(4)	0.5493(2)	0.3028(1)	2.74(5)
C9	0.2250(4)	0.5418(2)	0.3715(1)	2.71(5)
C10	0.3286(3)	0.5354(2)	0.4511(1)	2.27(4)
C11	0.4324(3)	0.4419(2)	0.4613(1)	2.33(4)
C12	0.5300(4)	0.4388(2)	0.5417(1)	2.57(4)
C13	0.3878(4)	0.4480(2)	0.6074(1)	3.16(5)
C14	0.2859(4)	0.5418(2)	0.5992(1)	3.31(5)
C15	0.1888(4)	0.5454(2)	0.5187(2)	3.04(5)
C16	0.4687(4)	0.6164(2)	0.4581(1)	2.74(5)
C17	0.5660(4)	0.6132(2)	0.5387(2)	3.11(5)
C18	0.4236(5)	0.6227(2)	0.6050(2)	3.85(6)
C19	0.6667(4)	0.5194(2)	0.5466(2)	3.05(5)
H121	0.539	0.295	0.547	4.5

[0384] 沙格列汀游离碱结构的半水合物 (H. 5-2 形式) 的单位晶胞参数列于下表 3 中：

[0385] 表 3

[0386] H0. 5-2 形式的单位晶胞数据

[0387]

形式	T/°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
H0.5-2	-40	13.841(2)	13.841(2)	15.273(6)	90	90	120	1	P64

[0388] T= 结晶数据的温度 (°C)

[0389] Z' = 每一不对称单元的药物分子数目

[0390] SG= 空间群

[0391] 以下的表 4 表示在 -40°C 下 H0. 5-2 形式的位置参数：

[0392] 表 4

[0393] -40°C 下, 沙格列汀游离碱 0. 5H₂O H. 5-2 形式的位置参数及其估算的标准偏差

[0394]

原子	x	y	z	B(iso)	占有率*
08	0.0946(2)	0.1680(2)	0.1322(2)	2.69(7)	
012	0.3654(2)	0.1944(3)	-0.1059(2)	3.96(9)	
099	0.000	0.0000	0.0072(3)	4.1(1)	.5
N1	0.1811(3)	0.2798(3)	0.2458(3)	2.41(8)	
N6	0.1705(5)	0.4474(4)	0.0879(4)	9.2(2)	
N9	0.1654(3)	0.0192(3)	0.1921(2)	2.58(9)	
C2	0.1139(4)	0.3337(4)	0.2334(4)	3.7(1)	
C3	0.1396(4)	0.4072(4)	0.3164(5)	6.1(2)	
C4	0.2357(4)	0.4136(4)	0.3594(3)	3.5(1)	
C5	0.2578(4)	0.3286(4)	0.3177(3)	3.9(1)	
C6	0.1442(4)	0.3962(4)	0.1529(4)	5.1(1)	
C7	0.3398(4)	0.4516(5)	0.3087(4)	5.3(2)	
C8	0.1663(3)	0.1967(3)	0.1912(3)	2.4(1)	
C9	0.2353(3)	0.1401(3)	0.2039(3)	2.2(1)	
C10	0.3372(3)	0.1907(3)	0.1396(3)	2.4(1)	
C11	0.3006(3)	0.1699(3)	0.0432(3)	2.4(1)	
C12	0.4023(3)	0.2189(3)	-0.0163(3)	2.8(1)	
C13	0.4734(3)	0.1662(3)	0.0012(3)	3.0(1)	
C14	0.5120(3)	0.1863(4)	0.0973(3)	3.2(1)	
C15	0.4085(3)	0.1354(3)	0.1579(3)	2.6(1)	
C16	0.4099(3)	0.3161(3)	0.1546(3)	2.7(1)	
C17	0.5122(4)	0.3655(4)	0.0943(3)	3.3(1)	

C18	0.4710(3)	0.3442(4)	-0.0020(3)	3.2(1)	
C19	0.5826(4)	0.3107(4)	0.1131(3)	3.7(1)	
H121	0.291	0.202	-0.115	3.7	

[0395] * 除非另有指示, 否则占有率为 1。

[0396] 沙格列汀游离碱 (纯) N-3 形式的单位晶胞参数列于下表 5 中:

[0397] 表 5

[0398] 游离碱 (纯) N-3 形式的单位晶胞数据

[0399]

形式	T °C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
N-3	22	22.739(2)	25.646(2)	8.6785(3)	90	90	90	3	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁

[0400] T= 结晶数据的温度 (°C)

[0401] Z' = 每一不对称单元的药物分子数目

[0402] SG= 空间群

[0403] 下表 6 表示在 22°C 下游离碱纯 N-3 形式的位置参数:

[0404] 表 6

[0405] 室温下沙格列汀游离碱 N-3 形式的位置参数及估算的标准偏差

[0406]

原子	x	y	z	B(iso)
O1	-0.05987(10)	0.44920(9)	0.7049(3)	4.2
O2	-0.22352(10)	0.45680(11)	0.0364(3)	4.6
C3	-0.13471(13)	0.45476(13)	0.4101(4)	3.3
N4	-0.17842(14)	0.48805(13)	0.6584(3)	4.6
C5	-0.10153(14)	0.42147(14)	0.6705(4)	3.2
C6	-0.05076(13)	0.34842(13)	0.7914(4)	3.7
N7	-0.10266(11)	0.37054(10)	0.7152(3)	3.2
C8	-0.18981(13)	0.45279(14)	0.3039(4)	3.4
C9	-0.17285(14)	0.46183(14)	0.1359(4)	3.5

C10	-0.15349(14)	0.44283(14)	0.5790(4)	3.5
C11	-0.12974(15)	0.42073(16)	0.0841(4)	3.4
C12	-0.10595(17)	0.50825(15)	0.3914(4)	4.2
C13	-0.07321(16)	0.29766(14)	0.8668(5)	4.4
C14	-0.09167(16)	0.41289(15)	0.3530(4)	4.6
C15	-0.14527(19)	0.51534(15)	0.1222(5)	3.9
C16	-0.14873(15)	0.33258(15)	0.6982(5)	4.5
C17	-0.12994(17)	0.28580(15)	0.7875(6)	5.0
C18	-0.00471(16)	0.33843(15)	0.6762(5)	4.5
C19	-0.07432(15)	0.42285(17)	0.1838(4)	4.5
C20	-0.04633(17)	0.4763(2)	0.1696(5)	5.8
C21	-0.09005(18)	0.51780(17)	0.2225(5)	5.2
N22	0.03052(17)	0.33001(17)	0.5864(6)	7.0
C23	-0.1313(2)	0.28391(16)	0.6124(6)	6.2
024	0.39419(11)	0.79443(10)	0.7172(3)	5.2
025	0.42635(11)	0.87804(10)	0.1830(3)	5.2
C26	0.33327(16)	0.74865(14)	0.3620(4)	4.1

原子	x	y	z	B(iso)
C27	0.28533(16)	0.69115(14)	0.7047(4)	4.1
C28	0.36687(15)	0.84136(14)	0.3812(4)	3.9
N29	0.33770(11)	0.72288(11)	0.7255(3)	3.8
C30	0.34677(15)	0.77270(14)	0.6836(4)	3.7
C31	0.31650(14)	0.80372(13)	0.4189(4)	3.7
N32	0.29296(13)	0.85315(12)	0.6688(4)	3.3
C33	0.30044(15)	0.80230(14)	0.5928(4)	4.9
C34	0.26124(14)	0.82134(14)	0.3289(4)	3.6
C35	0.34544(15)	0.75000(15)	0.1890(5)	3.9
C36	0.38554(15)	0.69249(14)	0.7927(4)	4.3
C37	0.37937(14)	0.84165(14)	0.2081(4)	4.5
C38	0.27380(16)	0.82210(14)	0.1559(4)	4.4
C39	0.39568(17)	0.78716(15)	0.1560(5)	4.5
C40	0.32459(16)	0.85960(15)	0.1222(5)	4.5
C41	0.29023(17)	0.76709(15)	0.1030(5)	4.7
C42	0.29718(17)	0.64009(15)	0.7822(5)	5.0
C43	0.29261(19)	0.64308(16)	0.6106(5)	5.3
C44	0.35622(18)	0.64272(16)	0.8560(6)	5.4
C45	0.4286(2)	0.68043(18)	0.6744(6)	6.1
N46	0.4604(2)	0.6688(2)	0.5760(7)	10.0
O47	0.15963(11)	0.62069(10)	0.7441(3)	4.7
C48	0.07982(15)	0.62631(14)	0.4479(4)	3.5
N49	0.11404(12)	0.54375(11)	0.7477(3)	3.5
C50	0.11611(15)	0.59490(14)	0.7079(4)	3.5
N51	0.04708(14)	0.66766(13)	0.6931(4)	4.5
C52	0.06518(14)	0.61853(13)	0.6214(4)	3.6
C53	0.02175(14)	0.63469(15)	0.3619(4)	3.9
O54	-0.02329(12)	0.64764(12)	0.1109(3)	5.7
C55	0.03222(16)	0.64207(15)	0.1904(4)	4.3
C56	0.11021(16)	0.57825(15)	0.3791(4)	4.6
C57	0.0712(2)	0.68926(17)	0.1661(5)	5.6
C58	0.06243(17)	0.59442(17)	0.1249(5)	4.6
C59	0.06628(16)	0.50661(15)	0.7200(5)	4.5
C60	0.16495(15)	0.51800(14)	0.8183(5)	4.4
C61	0.08377(19)	0.45703(17)	0.7979(6)	5.9
C62	0.11947(17)	0.67434(16)	0.4207(4)	4.6
C63	0.12106(17)	0.58623(17)	0.2066(5)	4.8
C64	0.21108(18)	0.51072(17)	0.7069(6)	5.6
C65	0.0820(2)	0.46031(16)	0.6246(6)	6.1
C66	0.14030(19)	0.46597(17)	0.8809(6)	5.8
C67	0.1297(2)	0.68103(19)	0.2473(5)	5.6

[0407]

[0408]

原子	x	y	z	B(iso)
C68	0.16031(18)	0.6337(2)	0.1833(5)	6.0
N69	0.2470(2)	0.5033(2)	0.6186(7)	9.3

[0409] 2 当量 H₂O 的沙格列汀盐酸盐 H2-1 形式的单位晶胞参数列于下表 7 中：

[0410] 表 7

[0411] 2 当量 H₂O 的单盐酸盐 H2-1 形式的单位晶胞数据

[0412]

形式	T ℃	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α °	β°	γ°	Z'	S G
盐酸 盐	-50	10.994(1)	6.834(1))	12.922(1)	9 0	95.66(1)	90	1	P2 ₁
(H2-1)	+22	11.0261(4)	6.8436(2)	12.9928(4)	9 0	95.734(2)	90	1	P2 ₁

[0413] T= 结晶数据的温度 (°C)

[0414] Z' = 每一不对称单元的药物分子数目

[0415] SG= 空间群

[0416] 下表 7A 表示 2 当量 H₂O 的沙格列汀盐酸盐 H2-1 形式的位置参数, 其列于以下：

[0417] 表 7A

[0418] 室温下, 盐酸盐 H2-1 形式的位置参数及其估算的标准偏差

[0419]

原子	x	y	Z	B(iso)
C11	0.71464(9)	0.15050(16)	0.02389(8)	5.1
O1	0.5783(3)	0.6616(7)	-0.0840(2)	6.1
O2	0.9902(3)	0.7298(6)	-0.0268(2)	6.1
O8	0.98215(19)	0.5055(4)	0.17861(18)	3.5
O12	0.3839(2)	0.5140(7)	0.2039(2)	5.3
N1	1.0095(2)	0.8115(4)	0.2377(2)	3.0
N6	1.1726(4)	0.5643(8)	0.4352(3)	5.9
N9	0.7826(2)	0.6001(5)	0.05558(18)	3.2
C2I	1.1404(3)	0.7709(6)	0.2657(3)	3.5

C3I	1. 2000 (3)	0. 9729 (7)	0. 2768 (3)	4. 2
C4I	1. 0990 (4)	1. 1156 (7)	0. 2880 (3)	4. 5
C5I	0. 9800 (3)	1. 0126 (7)	0. 2584 (3)	3. 8
C6	1. 1572 (3)	0. 6540 (7)	0. 3614 (3)	4. 0
C7I	1. 0115 (3)	1. 0771 (8)	0. 3683 (3)	4. 9
原子	x	y	Z	B(iso)
C8	0. 9395 (3)	0. 6694 (6)	0. 1923 (2)	2. 8
C9I	0. 8066 (2)	0. 7119 (6)	0. 1549 (2)	3. 0
C10	0. 7168 (3)	0. 6537 (6)	0. 2361 (2)	3. 0
C11I	0. 5904 (3)	0. 6128 (6)	0. 1800 (2)	3. 6
C12	0. 4988 (3)	0. 5673 (7)	0. 2582 (3)	4. 0
C13I	0. 5431 (3)	0. 3895 (7)	0. 3221 (3)	4. 4
C14I	0. 6661 (3)	0. 4327 (8)	0. 3806 (3)	4. 6
C15I	0. 7586 (3)	0. 4774 (7)	0. 3017 (3)	3. 9
C16I	0. 6579 (3)	0. 6111 (10)	0. 4508 (3)	5. 2
C17I	0. 6152 (3)	0. 7864 (8)	0. 3872 (3)	4. 7
C18I	0. 7064 (3)	0. 8317 (6)	0. 3082 (3)	4. 0
C19I	0. 4897 (4)	0. 7420 (9)	0. 3276 (3)	4. 7

[0420]

[0421] 沙格列汀 1. 33 盐酸盐 H1. 67 形式的单位晶胞参数列于表 8 中：

[0422] 表 8

[0423] 1. 33 盐酸盐 H1. 67-1 形式的单位晶胞参数

[0424]

结构	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z	S G
1.33 盐酸 盐 H1.67 -1形 式	-5 0	7.0209(3)	12.9804 (4)	16.8658 (6)	75.698(2)	89.374(2)	87.987(2)	3	P 1

[0425] T= 结晶数据的温度 (°C)

[0426] Z' = 每一不对称单元的药物分子数目

[0427] SG= 空间群

[0428] 下表 8A 表示在 -50°C 下 1.33 盐酸盐 H1.67 形式的位置参数：

[0429] 表 8A

[0430] -50°C 下, 1.33 盐酸盐 H1.67 形式的位置参数及其估算的标准偏差

[0431]

原子	x	y	z	B(iso)
O8	0.0933(7)	0.5768(3)	0.1664(3)	4.5
O12	-0.0165(5)	0.7520(3)	-0.1478(2)	3.2
N1	0.2919(7)	0.6658(4)	0.2268(3)	3.2

[0432]

原子	x	y	z	B(iso)
N6	-0.1131(11)	0.8095(7)	0.2456(5)	7.4
N9	0.3795(7)	0.5214(3)	0.0743(3)	3.2
C2I	0.4594(9)	0.7221(5)	0.2384(4)	4.1
C3I	0.4521(10)	0.7359(5)	0.3227(4)	4.4
C4I	0.2771(11)	0.6826(6)	0.3644(4)	5.
C5I	0.1556(10)	0.6631(5)	0.2939(4)	4.4
C6	0.0023(11)	0.7452(7)	0.2678(5)	5.0
C7I	0.4273(11)	0.8304(5)	0.2530(4)	4.8
C8	0.2468(9)	0.6209(4)	0.1651(3)	3.1
C9I	0.3860(9)	0.6268(4)	0.0964(3)	2.9
C10	0.3395(8)	0.7194(4)	0.0192(3)	2.6
C11I	0.1763(8)	0.6939(4)	-0.0302(3)	2.8
C12	0.1352(8)	0.7858(4)	-0.1046(3)	2.6
C13I	0.3167(9)	0.8029(5)	-0.1581(3)	3.2
C14I	0.4785(9)	0.8320(5)	-0.1108(3)	3.5
C15I	0.4250(9)	0.9328(5)	-0.0830(4)	3.5
C16I	0.2500(10)	0.9138(4)	-0.0301(4)	3.7
C17I	0.2828(9)	0.8214(5)	0.0470(4)	3.6
C18I	0.5179(8)	0.7417(5)	-0.0352(3)	3.4
C19I	0.0830(9)	0.8852(4)	-0.0783(3)	3.2
O28	0.5390(6)	0.3369(3)	0.1765(2)	3.3
O32	0.4055(9)	0.1674(6)	0.4701(4)	9.3
N21	0.6437(6)	0.2130(4)	0.1126(3)	2.7
N26	0.2220(9)	0.1005(6)	0.1604(5)	6.7
N29	0.8927(7)	0.3560(4)	0.2320(3)	3.3
C22I	0.4658(8)	0.2213(5)	0.0649(3)	3.1
C23I	0.5213(9)	0.1795(5)	-0.0100(3)	3.7
C24I	0.7054(8)	0.1155(5)	0.0120(4)	3.1
C25I	0.7806(8)	0.1409(5)	0.0888(4)	3.4
C26	0.3232(10)	0.1551(6)	0.1197(5)	4.6
C27I	0.7129(9)	0.0314(5)	0.0918(4)	4.0
C28	0.6637(9)	0.2705(5)	0.1685(3)	2.6
C29I	0.8338(8)	0.2486(4)	0.2244(3)	26
C30	0.7833(7)	0.1725(4)	0.3088(3)	2.6
C31I	0.6131(9)	0.2100(5)	0.3506(4)	3.7
C32	0.5723(9)	0.1315(6)	0.4326(4)	4.3
C33I	0.5312(12)	0.0260(7)	0.4166(4)	5.6
C34I	0.6992(14)	-0.0160(5)	0.3768(4)	5.7
C35I	0.7428(11)	0.0623(5)	0.2951(4)	4.7
C36I	0.9547(10)	0.1583(6)	0.3659(4)	4.9
C37I	0.9130(9)	0.0799(6)	0.4475(4)	4.7

[0433]

原子	x	y	z	B(iso)
C38I	0.7391(10)	0.1229(5)	0.4867(4)	4.4
C39I	0.8722(12)	-0.0277(5)	0.4320(4)	6.1
O48	0.8173(6)	0.6372(3)	0.7127(2)	3.0
O52	0.6456(5)	0.2649(3)	0.6916(2)	3.0
N41	1.1251(6)	0.6582(3)	0.6748(3)	2.5
N46	0.8983(9)	0.6653(5)	0.4968(4)	5.4
N49	0.9137(6)	0.5310(3)	0.8662(2)	2.4
C42I	1.0684(8)	0.7443(4)	0.6040(3)	2.8
C43I	1.2544(8)	0.8006(5)	0.5727(4)	3.6
C44I	1.4132(9)	0.7276(5)	0.6141(4)	3.6
C45I	1.3276(8)	0.6409(4)	0.6782(3)	2.8
C46	0.9718(9)	0.7005(5)	0.5436(4)	3.2
C47I	1.4221(9)	0.6159(5)	0.6047(4)	3.9
C48	0.9831(9)	0.6096(4)	0.7251(3)	2.3
C49I	1.0409(7)	0.5166(4)	0.7968(3)	2.3
C50	1.0236(7)	0.4071(4)	0.7777(3)	2.5
C51I	0.8296(8)	0.3912(4)	0.7402(3)	2.6
C52	0.8281(7)	0.2820(4)	0.7218(3)	2.3
C53I	0.8598(8)	0.1960(4)	0.8019(3)	2.8
C54I	1.0498(8)	0.2099(4)	0.8377(3)	2.6
C55I	1.0537(8)	0.3186(4)	0.8564(3)	2.6
C56I	1.1815(7)	0.3949(4)	0.7158(3)	2.5
C57I	1.1785(8)	0.2857(4)	0.6978(3)	2.7
C58I	0.9845(7)	0.2716(4)	0.6617(3)	2.7
C59I	1.2096(8)	0.1991(4)	0.7773(3)	3.2
O72	0.6215(7)	0.4873(4)	0.2885(3)	5.7
O73	0.5691(5)	0.0717(3)	0.7075(2)	4.0
O74	0.3079(6)	0.0502(3)	0.6175(2)	4.5
O75	0.5570(7)	0.3810(4)	0.5403(3)	6.0
O76	0.8297(7)	0.4880(4)	0.4299(3)	6.2
Cl	1.2187(3)	0.39051(17)	0.37871(18)	8.0
Cl1	0.0167(2)	0.39767(12)	0.04845(9)	4.4
Cl2	0.9267(2)	-0.04877(11)	0.69278(9)	3.8
Cl3	0.48975(18)	0.47499(11)	0.90366(8)	3.3
H92	0.4473	0.4564	0.1212	4.1
H93	0.2299	0.4976	0.0697	4.1
H94	0.4477	0.5218	0.0163	4.1
H291	1.0106	0.3462	0.2719	4.2
H292	0.9295	0.4011	0.1712	4.2
H293	0.7717	0.3925	0.2545	4.2
H494	0.9708	0.4836	0.9236	3.4

[0434]

原子	x	y	z	B(iso)
H492	0.8985	0.6108	0.8649	3.4
H493	0.7723	0.4982	0.8581	3.4
H521	0.6238	0.3157	0.6292	3.6
H721	0.4789	0.4567	0.3076	3.6
H722	0.6995	0.4868	0.3440	6.5
H731	0.6955	0.0244	0.7032	6.5
H732	0.5986	0.1522	0.7016	4.6
H741	0.4353	0.0595	0.6636	4.6
H742	0.1587	0.0684	0.6316	5.1
H743	0.3444	0.0979	0.5590	5.1
H751	0.6623	0.4212	0.4972	6.8
H752	0.5078	0.3134	0.5179	6.8
H761	0.9639	0.4557	0.4134	6.7
H762	0.8537	0.5541	0.4558	6.7

[0435] 沙格列汀盐酸盐 0.75 当量 H₂O H0.75-3 形式的单位晶胞参数列于下表 9 中：

[0436] 表 9

[0437] 0.75 当量 H₂O H0.75-3 形式的盐酸盐的单位晶胞数据

[0438]

形式	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
盐酸盐 H0.75-3 形式	22	43.913(1)	6.759(1)	17.948(1)	90	134.98	90	2	C2

[0439] T= 结晶数据的温度 (°C)

[0440] Z' = 每一不对称单元的药物分子数目

[0441] SG= 空间群

[0442] 下表 10 表示在 25°C 下盐酸盐 H0.75-3 形式的位置参数：

[0443] 表 10

[0444] 室温下, 盐酸盐 (0.75 当量 H_2O) H.75-3 形式的位置参数及估算的偏差

[0445]

名称	x	y	z	B(iso)	占有率*
CL1	0.1782	0.1571	-0.0224	12.3	
CL2	0.0720	0.3516	0.0202	14.2	
08	0.2851	0.4780	0.1856	9.7	
012	0.1292	0.7725	0.1572	21.8	
028	-0.0377	0.7214	-0.1424	12.8	
032	0.1241	0.7696	-0.1265	11.0	

[0446]

名称	x	y	z	B(iso)	占有率*
O99	0.2393	0.7289	-0.0243	12.5	
O100	0.0000	0.1469	0.0000	9.6	0.5
N1	0.3110	0.7884	0.2359	8.6	
N6	0.3973	0.5579	0.4435	12.3	
N9	0.2055	0.6135	0.0465	9.2	
N21	-0.0603	1.0022	-0.2340	12.2	
N26	-0.1568	0.7817	-0.4560	13.8	
N29	0.0416	0.8097	-0.0243	13.0	
C2	0.3513	0.7025	0.2746	12.5	
C3	0.3771	0.9001	0.2902	11.3	
C4	0.3517	1.0597	0.2870	14.6	
C5	0.3101	0.9998	0.2490	10.1	
C6	0.3729	0.6130	0.3653	18.2	
C7	0.3493	1.0651	0.3647	11.0	
C8	0.2813	0.6573	0.1942	8.6	
C9	0.2337	0.7232	0.1435	8.1	
C10	0.2279	0.6932	0.2166	11.3	
C11	0.1801	0.7376	0.1498	8.9	
C12	0.1672	0.7269	0.2088	16.4	
C13	0.2010	0.8873	0.3070	13.0	
C14	0.2468	0.8461	0.3733	11.4	
C15	0.2560	0.8467	0.3033	9.0	
C16	0.2425	0.4941	0.2701	8.9	
C17	0.2341	0.4742	0.3413	14.0	
C18	0.1856	0.5564	0.2680	20.5	
C19	0.2586	0.6607	0.4189	12.1	
C22	-0.1059	0.9741	-0.2739	11.3	
C23	-0.1240	1.1865	-0.2910	15.1	
C24	-0.0934	1.2981	-0.2880	12.7	
C25	-0.0581	1.2109	-0.2534	13.9	
C26	-0.1281	0.8818	-0.3662	15.6	
C27	-0.0919	1.2741	-0.3670	12.3	
C28	-0.0339	0.8602	-0.1742	11.1	
C29	0.0141	0.9006	-0.1238	9.3	
C30	0.0202	0.8334	-0.1968	11.4	
C31	0.0701	0.8472	-0.1251	8.7	
C32	0.0751	0.7709	-0.1988	11.0	
C33	0.0609	0.5718	-0.2316	8.9	
C34	0.0109	0.5724	-0.3068	11.3	
C35	0.0009	0.6297	-0.2410	12.8	
C36	-0.0030	0.9877	-0.2860	9.8	

[0447]

名称	x	y	z	B(iso)	占有率 *
C37	0.0087	0.9363	-0.3472	12.3	
C38	0.0559	0.9192	-0.2816	11.3	
C39	-0.0077	0.7333	-0.3864	15.3	

[0448] * 除非另有说明, 否则占有率为 1。

[0449] 一般地, 坐标 (x, y, z) 的误差为 .0003、.002、.001。

[0450] 沙格列汀游离碱的 1.25 水合物盐酸盐 (H1.25 形式) 的单位晶胞参数基本上等于以下的表 11 中所列的参数:

[0451] 表 11

[0452] 盐酸盐 H1.25-2 形式的单晶的晶胞尺寸

[0453]

温度	在-50℃下	在+22℃下
a(Å)	31.198(8)Å	31.290(4)Å
b(Å)	6.860(1)Å	6.880(1)Å
c(Å)	19.652(6)Å	19.706(3)Å
α°	90	90
β°	114.98(2)°	114.79(1)°
γ°	90	90
空间群	C2	C2
分子/不对称单元	2	2

[0454] 其中 T= 结晶数据的温度 (°C)

[0455] Z' = 每一不对称单元的药物分子数目

[0456] SG= 空间群

[0457] 且通过基本上如表 11A 中所列的位置参数来表征:

[0458] 表 11A

[0459] -50℃下, 盐酸盐 (1.25 当量 H₂O)H1.25-2 形式的位置参数及其估算的标准偏差

[0460]

原子	x	y	z	B(iso)	占有率 *
CL1	0.24463(7)	0.0334(4)	-0.0991(1)	3.46(5)	
CL2	0.30720(6)	0.0371(4)	0.4947(1)	2.67(4)	
O5	0.2814(2)	0.100(1)	0.3240(3)	3.4(2)	
O8	0.3585(2)	-0.1671(9)	0.0647(3)	2.9(1)	
O38	0.1808(2)	0.2215(8)	0.3305(3)	2.2(1)	

原子	x	y	z	B(iso)	占有率*
O42	0.0254(4)	0.403(2)	0.3263(6)	2.9(3)	0.5
O44	-0.0014(4)	-0.216(2)	0.3054(6)	3.2(3)	0.5
O90	0.0000	0.361	0.0000	5.3	0.35
O98	0.2370(2)	-0.028(1)	0.6218(3)	3.9(2)	
O99	0.1979(2)	0.148(1)	0.0792(3)	3.4(1)	
N1	0.3853(2)	0.141(1)	0.0690(3)	2.3(1)	
N6	0.4913(3)	-0.064(2)	0.1679(5)	6.0(3)	
N9	0.2783(2)	-0.039(1)	0.0707(3)	2.2(2)	
N31	0.1640(2)	-0.085(1)	0.2841(3)	2.1(1)	
N36	0.0940(3)	0.158(2)	0.1238(4)	6.2(3)	
N39	0.2031(2)	0.098(1)	0.4716(3)	2.1(2)	
C2	0.4229(3)	0.077(1)	0.0473(4)	2.8(2)	
C3	0.4389(3)	0.262(2)	0.0187(4)	3.8(2)	
C4	0.4188(3)	0.430(2)	0.0459(4)	3.3(2)	
C5	0.3842(3)	0.354(1)	0.0746(4)	2.5(2)	
C6	0.4626(3)	-0.009(2)	0.1153(5)	4.1(3)	
C7	0.4304(3)	0.445(2)	0.1282(4)	3.4(2)	
C8	0.3569(2)	0.008(1)	0.0781(3)	2.4(2)	
C9	0.3227(2)	0.075(1)	0.1107(4)	2.1(2)	
C10	0.3427(2)	0.047(1)	0.1971(3)	1.8(2)	
C11	0.3024(2)	0.080(1)	0.2226(3)	2.1(2)	
C12	0.3214(2)	0.061(2)	0.3075(4)	2.5(2)	
C13	0.3594(3)	0.218(2)	0.3443(4)	3.2(2)	
C14	0.3994(2)	0.187(1)	0.3210(4)	2.4(2)	
C15	0.3811(3)	0.204(1)	0.2346(4)	2.5(2)	
C16	0.3644(3)	-0.156(1)	0.2238(4)	2.6(2)	
C17	0.3823(3)	-0.175(1)	0.3099(4)	3.0(2)	
C18	0.4209(3)	-0.019(2)	0.3464(4)	3.2(2)	
C19	0.3422(3)	-0.140(1)	0.3327(4)	2.9(2)	
C32	0.1702(3)	-0.023(1)	0.2162(4)	2.7(2)	
C33	0.1787(3)	-0.220(2)	0.1837(4)	3.4(2)	
C34	0.1607(3)	-0.377(1)	0.2172(4)	2.8(2)	
C35	0.1532(3)	-0.292(1)	0.2828(4)	2.6(2)	
C36	0.1272(3)	0.082(1)	0.1639(4)	3.5(2)	
C37	0.1119(3)	-0.361(1)	0.2158(4)	3.1(2)	
C38	0.1706(2)	0.051(1)	0.3382(3)	2.0(2)	
C39	0.1655(2)	-0.013(1)	0.4081(3)	1.7(2)	
C40	0.1155(2)	0.024(1)	0.4041(4)	2.1(2)	
C41	0.0951(3)	0.222(1)	0.3672(4)	2.7(2)	
C42	0.0452(3)	0.249(2)	0.3655(5)	3.6(2)	
C43	0.0135(3)	0.089(2)	0.3207(4)	4.0(3)	

[0461]

[0462]	原子	x	y	z	B(iso)	占有率 *
	C44	0.0327(3)	-0.107(2)	0.3559(4)	3.3(2)	
	C45	0.0364(3)	-0.111(2)	0.4357(4)	3.3(2)	
	C46	0.0683(2)	0.052(2)	0.4813(4)	2.9(2)	
	C47	0.1176(2)	0.025(2)	0.4839(3)	2.5(2)	
	C48	0.0825(2)	-0.139(2)	0.3587(4)	3.0(2)	
	C49	0.0490(3)	0.250(2)	0.4451(4)	3.0(2)	

[0463] * 除非另有指示, 否则占有率为 1

[0464] 沙格列汀二盐酸盐 (2 当量 H_2O) (H2-1 形式) 的单位晶胞参数基本上等于以下的表 12 中所列的参数:

[0465] 表 12

[0466] 二盐酸盐 H2-1 形式的单位晶胞数据

[0467]

盐	形式	T(°C)	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	sg
"二盐酸盐"	H2-1	-50	15.227(1)	6.807(1)	20.451(1)	90	90	90	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁

[0468] T= 结晶数据的温度 (°C)

[0469] Z' = 每一不对称单元的药物分子数目

[0470] SG= 空间群

[0471] 且通过基本上如表 12A 中所列的位置参数来表征:

[0472] 表 12A

[0473] -50°C 下, 二盐酸盐 (2 当量 H_2O) H2-1 形式的位置参数及估算偏差

[0474]

原子	x	y	z	B Ciso
CL1	0.418457	-0.409961	0.281265	5.9
CL2	0.466819	0.152597	0.427700	7.1
O8	0.255093	-0.058678	0.350457	4.6
O12	0.403289	-0.010342	0.038751	4.7
O98	0.349604	-0.401552	0.422191	7.8
O99	0.473173	-0.255339	0.478620	5.9

N1	0.194370	0.241827	0.340532	4.0
N7	-0.002269	-0.001734	0.355406	7.7
N9	0.398392	0.044827	0.286334	3.9
C2	0.134083	0.198318	0.395869	4.9
C3	0.109124	0.402007	0.422538	5.6
C4	0.128126	0.548078	0.367818	5.3
C5	0.185303	0.439024	0.317983	4.9
C6	0.057542	0.083862	0.372894	5.0
原子	x	y	z	B Ciso
C8	0.251002	0.104285	0.322549	3.9
C9	0.314652	0.146875	0.268040	3.9
C10	0.281608	0.083493	0.199306	3.6
C11	0.360315	0.062475	0.150831	4.5
C12	0.327677	0.010845	0.082255	3.9
C13	0.275886	-0.187956	0.084592	5.3
C14	0.197144	-0.164201	0.130291	5.5
C15	0.230540	-0.112143	0.200613	4.3
C16	0.221598	0.247276	0.171810	4.4
C17	0.190889	0.195757	0.103571	5.4
C18	0.270230	0.169368	0.057080	5.2
C19	0.138776	0.003488	0.104051	6.0
C20	0.092913	0.503918	0.301088	6.3

[0475]

[0476] 沙格列汀游离碱氢溴酸盐二水合物 H2-1 形式的单位晶胞参数基本上等于以下的表 13 中所列的参数：

[0477] 表 13

[0478] 氢溴酸盐 H2-1 形式单晶的晶胞尺寸

[0479]

温度℃	在-50℃下	在+22℃下
a(Å)	11.120(1)Å	11.073(7)Å
b(Å)	6.888(1)Å	6.877(1)Å
c(Å)	12.993(1)Å	13.029(5)Å
α°	90	90
β°	94.60(1)°	94.74(4)°
γ°	90	90
空间群	P2 ₁	P2 ₁
分子/不对称单元	1	1

[0480] T= 结晶数据的温度 (°C)

[0481] Z' = 每一不对称单元的药物分子数目

[0482] SG= 空间群

[0483] 且通过基本上如表 14 中所列的位置参数来表征：

[0484] 表 14

[0485] -50℃下, 氢溴酸盐 (2 当量 H₂O) H2-1 形式的位置参数及其估算标准偏差

[0486]

原子	x	y	z	B(iso)
Br	0.71123(5)	0.15800(13)	0.02085(5)	5.1
O1	0.9828(3)	0.5122(6)	0.1795(3)	3.7

[0487]

原子	x	y	z	B(iso)
O2	0.3904(4)	0.5272(9)	0.2131(3)	5.6
O3	0.5883(4)	0.6751(12)	-0.0857(3)	6.0
O4	0.9882(5)	0.7470(10)	-0.0259(4)	6.4
N1	1.0117(4)	0.8153(8)	0.2383(4)	3.6
N2	0.7868(4)	0.6159(7)	0.0575(3)	3.6
N3	1.1706(6)	0.5715(12)	0.4333(6)	6.2
C1	0.8097(4)	0.7222(9)	0.1597(4)	3.3
C2	0.7620(6)	0.4793(12)	0.3024(5)	4.5

C3	0.5049(5)	0.5760(11)	0.2661(5)	4.3
C4	0.7211(4)	0.6633(13)	0.2402(3)	3.3
C5	0.9432(4)	0.6779(11)	0.1928(3)	3.3
C6	1.1571(5)	0.6590(15)	0.3606(5)	4.6
C7	1.0160(6)	1.0798(13)	0.3667(6)	5.7
C8	0.9839(5)	1.0156(10)	0.2598(5)	4.5
C9	0.5944(4)	0.6228(10)	0.1858(4)	3.8
C10	0.6607(6)	0.6068(14)	0.4542(5)	5.4
C11	0.6191(6)	0.7889(13)	0.3938(5)	4.9
C12	0.5470(5)	0.3989(12)	0.3253(5)	4.8
C13	1.2030(5)	0.9743(11)	0.2723(5)	4.5
C14	1.1409(5)	0.7703(10)	0.2639(4)	3.9
C15	1.1022(6)	1.1157(9)	0.2856(6)	4.9
C16	0.4968(6)	0.7501(13)	0.3362(5)	5.2
C17	0.6707(5)	0.4361(13)	0.3828(5)	5.0
C18	0.7124(6)	0.8319(12)	0.3150(5)	4.5

[0488] 沙格列汀游离碱氢溴酸盐一水合物 H1-2 形式（也称为 T1H2 形式）的单位晶胞参数基本上等于以下的表 15 中所列的参数：

[0489] 表 15

[0490] 氢溴酸盐 H1-2 形式单晶的晶胞尺寸 (22°C)

[0491]

a(Å)	23.30(1)Å
b(Å)	6.77(1)Å
c(Å)	12.90(1)Å
α°	90
β°	102.2(1)°
γ°	90
空间群	C2
分子/不对称单元	1

[0492] 且通过基本上如表 16 中所列的位置参数来表征：

[0493] 表 16

[0494] 室温下,沙格列汀氢溴酸盐 (1 当量 H₂O)H1-2 形式的位置参数及其估算的标准偏差

[0495]

原子	x	y	z	B(iso)
BR	0.1177(1)	0.1905(8)	-0.0409(2)	9.14(7)
O2	-0.057	0.7678	0.143(1)	8.4(5)
O4	0.2390(8)	0.786(2)	-0.030(1)	10.7(6)
O11	0.2337(8)	0.544(2)	0.184(1)	8.5(5)
N1	0.2517(8)	0.851(3)	0.238(1)	6.0(5)
N2	0.1407(7)	0.673(4)	0.036(1)	7.4(4)
N3	0.325(1)	0.614(3)	0.461(2)	11.6(7)
C1	0.1522(9)	0.770(2)	0.142(1)	5.0(6)
C2	0.111(1)	0.497(3)	0.246(2)	7.4(7)
C3	0.0016(9)	0.742(3)	0.208(1)	5.8(6)
C4	0.1085(7)	0.733(3)	0.210(1)	4.1(5)
C5	0.2161(8)	0.724(3)	0.189(1)	5.5(5)
C6	0.3223(9)	0.687(6)	0.380(2)	9.4(6)
C7	0.261(1)	1.128(3)	0.364(2)	8.0(7)
C8	0.242(1)	1.059(3)	0.250(2)	6.6(6)
C9	0.0464(9)	0.763(3)	0.142(1)	6.1(7)
C10	0.076(1)	0.637(4)	0.399(2)	8.8(7)
C11	0.073(1)	0.843(3)	0.371(2)	7.1(7)
C12	0.004(1)	0.514(3)	0.242(2)	8.3(7)
C13	0.346(1)	1.001(3)	0.296(2)	7.3(7)

C14	0.316(1)	0.800(3)	0.280(2)	6.5(7)
C15	0.303(1)	1.146(4)	0.292(2)	9.3(7)
C16	0.013(1)	0.857(4)	0.300(2)	10.0(8)
C17	0.062(1)	0.477(3)	0.313(2)	8.7(7)
C18	0.119(1)	0.849(3)	0.303(2)	6.7(6)

[0496] 沙格列汀游离碱 R-H- 酒石酸盐半水合物 H. 5-1 形式的单位晶胞参数基本上等于以下的表 17 中所列的参数：

[0497] 表 17

[0498] 酒石酸盐 H. 5-1 形式的单晶的晶胞尺寸 (-173°C)

[0499]	a(Å)	7.070(1)Å
	b(Å)	16.400(1)Å
	c(Å)	19.640(1)Å
	α°	90

[0500]	β°	97.69(2)$^{\circ}$
	γ°	90
	空间群	P2₁
	分子/不对称单元	2

[0501] 且通过基本上如表 18 中所列的位置参数来表征：

[0502] 表 18

[0503] -173°C 下, R-H- 酒石酸盐 (1 : 1) (0.5 当量 H_2O) H. 5-1 形式的位置参数

[0504]

原子	x	y	z	U	B(iso)	占有率*
O1	0.536(3)	-0.0069(14)	0.1780(9)	0.063(6)	5.5	
O2	0.508(3)	0.0667(13)	0.0780(9)	0.065(6)	5.8	
O3	1.167(3)	0.0834(12)	0.0814(8)	0.052(5)	4.5	
O4	1.218(3)	0.1414(14)	0.1867(10)	0.071(6)	5.7	
O5	0.902(3)	-0.0206(12)	0.1878(8)	0.053(5)	4.2	
O6	0.842(3)	0.1490(14)	0.1953(10)	0.074(7)	4.5	
C1	0.900(4)	0.1131(19)	0.1363(13)	0.047(8)	4.0	
C2	0.595(4)	0.028(2)	0.1304(14)	0.055(9)	4.9	
C3	0.814(4)	0.0262(16)	0.1309(12)	0.036(7)	3.1	
C4	1.114(4)	0.1111(19)	0.1365(13)	0.046(8)	4.2	
O7	0.503(3)	-0.0979(12)	0.4322(8)	0.053(5)	3.0	
O8	0.460(3)	-0.1321(13)	0.3210(9)	0.061(6)	4.8	
O9	-0.154(3)	-0.0674(12)	0.4308(8)	0.046(5)	4.8	
O10	-0.203(3)	-0.0035(13)	0.3302(9)	0.059(6)	4.0	
O11	0.157(3)	0.0142(12)	0.3234(8)	0.049(5)	3.4	
O12	0.097(3)	-0.1608(13)	0.3214(9)	0.059(6)	4.4	
C5	0.115(4)	-0.0302(16)	0.3801(11)	0.030(7)	5.9	
C6	-0.107(4)	-0.0310(18)	0.3814(13)	0.041(8)	3.4	
C7	0.189(4)	-0.1187(18)	0.3784(13)	0.042(7)	4.4	
C8	0.403(4)	-0.1191(19)	0.3748(13)	0.040(7)	4.8	
O13	0.634(3)	0.4395(13)	0.4448(9)	0.059(6)	4.9	
O14	0.452(3)	0.0974(12)	0.4304(8)	0.057(5)	3.3	
N1	0.486(3)	0.1009(15)	0.2961(10)	0.052(6)	4.6	
N2	0.763(4)	0.1234(17)	0.4620(11)	0.057(7)	6.9	
N3	0.559(4)	0.1768(19)	0.6021(13)	0.076(8)	3.6	
C9	0.606(5)	0.1640(18)	0.3445(13)	0.053(8)	3.2	
C10	0.958(5)	0.147(2)	0.4544(15)	0.068(10)	2.9	
C11	1.033(4)	0.210(2)	0.5087(14)	0.063(9)	2.4	
C12	1.080(4)	0.1200(18)	0.5191(12)	0.046(8)	2.3	
C13	0.752(4)	0.087(2)	0.5297(12)	0.049(8)	2.0	
C14	0.968(4)	0.075(2)	0.5602(14)	0.071(10)	2.	

[0505]

原子	x	y	z	U	B(iso)	占有率*
C15	0.644(5)	0.142(3)	0.5691(18)	0.084(11)	2.4	
C16	0.525(4)	0.2501(18)	0.3385(12)	0.041(8)	4.2	
C17	0.606(4)	0.1210(19)	0.4158(13)	0.050(8)	5.5	
C18	0.323(4)	0.388(2)	0.3912(12)	0.051(8)	5.0	
C19	0.263(5)	0.373(2)	0.2653(15)	0.071(10)	3.2	
C20	0.614(5)	0.3044(19)	0.3967(14)	0.053(8)	3.4	
C21	0.538(4)	0.3916(18)	0.3909(12)	0.041(8)	5.0	
C22	0.579(5)	0.426(2)	0.3224(15)	0.080(11)	7.7	
C23	0.298(4)	0.2497(19)	0.3384(14)	0.051(8)	2.3	
C24	0.226(5)	0.338(2)	0.3301(16)	0.077(11)	4.7	
C25	0.568(5)	0.285(2)	0.2680(17)	0.083(11)	2.7	
C26	0.474(4)	0.375(2)	0.2626(14)	0.055(8)	3.8	
O15	0.095(5)	-0.450(2)	0.0391(14)	0.062(10)	4.2	.6
O16	0.051(3)	-0.1146(13)	0.0560(9)	0.062(6)	1.9	
N4	0.242(3)	-0.1155(16)	0.1928(10)	0.052(6)	4.8	
N5	0.335(4)	-0.1342(15)	0.0278(12)	0.056(7)	2.6	
N6	0.103(5)	-0.189(2)	-0.1309(16)	0.102(10)	6.4	
C27	0.086(5)	-0.398(2)	0.0957(15)	0.071(10)	6.0	
C28	0.186(5)	-0.311(2)	0.0869(15)	0.069(10)	3.	
C29	0.279(5)	-0.178(2)	0.1398(14)	0.067(10)	5.1	
C30	0.287(4)	-0.3039(18)	0.2132(13)	0.050(8)	4.7	
C31	-0.103(7)	-0.333(3)	0.171(2)	0.105(14)	3.0	
C32	0.198(5)	-0.438(3)	0.1584(15)	0.083(11)	3.3	
C33	0.182(4)	-0.389(2)	0.2236(14)	0.056(9)	7.0	
C34	-0.020(4)	-0.378(2)	0.2325(14)	0.068(10)	7.0	
C35	0.284(5)	-0.090(2)	-0.0396(15)	0.068(9)	2.8	
C36	0.475(5)	-0.064(2)	-0.0633(15)	0.067(10)	4.0	
C37	0.538(5)	-0.152(2)	0.0329(15)	0.066(10)	49	
C38	0.616(5)	-0.115(3)	-0.0287(16)	0.084(11)	5.1	
C39	0.173(6)	-0.146(3)	-0.0887(19)	0.090(12)	3.9	
C40	0.600(6)	-0.207(3)	-0.0265(18)	0.092(12)	7.2	
C41	-0.039(4)	-0.2497(18)	0.1573(13)	0.042(7)	7.7	
C42	0.180(3)	-0.2611(17)	0.1499(12)	0.035(7)	6.2	
C43	-0.121(5)	-0.388(3)	0.1049(17)	0.085(11)	2.7	
C44	0.222(5)	-0.1390(19)	0.0710(14)	0.051(9)	2.7	
O17	-0.244(3)	-0.2368(14)	0.3270(10)	0.078(7)	6.8	
O18	-0.264(7)	-0.325(3)	0.1782(19)	0.042(12)	4.5	.4

[0506] * 除非另有说明, 否则占有率为 1。

[0507] 沙格列汀游离碱硫酸铵盐三水合物 H3-1 形式的单位晶胞参数基本上等于以下的表 19 中所列的参数:

[0508] 表 19

[0509] 硫酸铵盐 H3-1 形式的单晶的晶胞尺寸

[0510]

a(Å)	31.671(1)
b(Å)	6.685(1)
c(Å)	11.394(1)
α°	90
β°	103.15(1)
γ°	90
空间群	C2
分子/不对称单元	1

[0511] 其中该结晶形式处于约 -50°C ；

[0512] 且通过基本上如表 20 中所列的位置参数来表征 ；

[0513] 表 20

[0514] -50°C 下,沙格列汀硫酸铵盐 H3-1 形式的参数及其估算标准偏差

[0515]

原子	x	y	z	B(iso)
S1	0.48811(6)	0.3495(2)	0.71956(15)	2.8
O1	0.37298(13)	0.0587(7)	-0.0036(4)	4.4
O2	0.38873(14)	-0.0239(7)	0.5967(4)	3.9
O3	0.49478(17)	0.1651(7)	0.6557(4)	5.0
O4	0.45477(17)	0.4694(8)	0.6446(5)	6.9
O5	0.52806(17)	0.4600(8)	0.7518(5)	7.9
O6	0.4767(2)	0.2863(9)	0.8300(5)	8.8
O7	0.43992(19)	-0.3342(7)	0.4236(5)	6.1
O8	0.43945(18)	0.7829(7)	1.0075(5)	6.9
O9	0.43281(14)	0.3651(9)	0.9999(4)	5.3
N1	0.35771(16)	0.2771(7)	0.6000(5)	2.9
N2	0.2768(2)	0.0354(11)	0.6943(6)	6.7
N3	0.43534(15)	0.0810(7)	0.4449(4)	2.9

N4	0.47367(19)	0.8340(10)	0.8042(5)	5.7
C1	0.39311(19)	0.1889(9)	0.4328(6)	2.7
C2	0.3482(2)	0.2353(10)	0.7169(6)	2.8
C3	0.32530(19)	0.2964(9)	0.2863(6)	3.3
C4	0.3041(2)	0.5539(11)	0.5618(6)	4.2
C5	0.3506(2)	0.0743(10)	0.0934(6)	3.1
C6	0.3597(2)	0.1319(8)	0.3154(6)	2.4
C7	0.3173(2)	0.2404(10)	0.0653(6)	3.6
C8	0.3821(2)	0.1174(9)	0.2102(5)	2.8

[0516]

原子	x	y	z	B(iso)
C9	0.3791(2)	0.1399(11)	0.5496(6)	3.1
C10	0.3497(2)	0.4856(9)	0.5662(7)	3.8
C11	0.3449(2)	0.4406(9)	0.7740(6)	3.7
C12	0.3048(2)	-0.1103(11)	0.2046(6)	4.1
C13	0.2928(2)	0.2536(11)	0.1676(7)	4.3
C14	0.3394(2)	0.5875(10)	0.6724(7)	3.9
C15	0.2707(2)	0.0546(12)	0.1789(7)	5.4
C16	0.3284(2)	-0.1233(11)	0.1026(6)	4.2
C17	0.3369(2)	-0.0659(10)	0.3243(6)	3.8
C18	0.3080(3)	0.1218(11)	0.7017(7)	4.1

[0517] 沙格列汀游离碱硝酸盐 N-1 形式的单位晶胞参数基本上等于以下的表 21 中所列的参数：

[0518] 表 21

[0519] 硝酸盐 N-1 形式的单晶的晶胞尺寸

[0520]

a(Å)	20.615(1)
b(Å)	25.214(1)
c(Å)	7.034(1)
α°	90
β°	90
γ°	90
空间群	P2₁2₁2₁
分子/不对称单元	2

[0521] 其中该结晶形式处于约 +22℃ ；

[0522] 且由基本上如表 22 中所列的位置参数来表征 ；

[0523] 表 22

[0524] 室温下，沙格列汀硝酸盐 N-1 形式的位置参数及其估算的标准偏差

[0525]

原子	x	y	z	B(iso)	占有率 *
08	0.3665(3)	0.6025(3)	0.1025(8)	2.7	
012	0.2122(9)	0.7856(8)	-0.301(2)	3.0	.4
017	0.2394(6)	0.7652(5)	0.3142(14)	2.8	.6
N1	0.3828(4)	0.6346(4)	-0.1931(9)	1.6	
N6	0.4655(8)	0.7313(7)	0.031(2)	9.4	
N9	0.2500(4)	0.5613(4)	0.0288(10)	2.9	
C2	0.4519(6)	0.6435(5)	-0.1547(13)	2.6	
C3	0.4850(6)	0.6487(6)	-0.3496(14)	4.1	

[0526]

原子	x	y	z	B(iso)	占有率*
C4	0.4316(6)	0.6507(5)	-0.4947(15)	3.4	
C5	0.3666(5)	0.6403(5)	-0.3933(13)	3.0	
C6	0.4581(7)	0.6922(7)	-0.0510(17)	4.1	
C7	0.3823(6)	0.6925(6)	-0.4764(17)	4.0	
C8	0.3450(5)	0.6137(5)	-0.0558(16)	2.8	
C9	0.2721(5)	0.6079(4)	-0.0924(12)	2.4	
C10	0.2322(5)	0.6582(4)	-0.0512(12)	1.8	
C11	0.2401(6)	0.6986(5)	-0.2182(14)	3.4	
C12	0.1990(7)	0.7473(6)	-0.1856(17)	5.1	
C13	0.1284(6)	0.7335(6)	-0.1676(15)	3.9	
C14	0.1191(6)	0.6967(5)	0.0006(15)	4.3	
C15	0.1584(5)	0.6464(5)	-0.0330(15)	2.9	
C16	0.2557(5)	0.6873(5)	0.1310(13)	2.7	
C17	0.2148(6)	0.7392(5)	0.1579(14)	3.7	
C18	0.1433(6)	0.7233(6)	0.1807(15)	3.6	
C19	0.2228(7)	0.7754(6)	0.0000(17)	5.3	
O38	0.55437(11)	0.56464(11)	0.0297(3)	2.9	
O42	0.70684(11)	0.37772(11)	0.2278(3)	5.4	
N31	0.59216(11)	0.55956(11)	0.3267(3)	1.9	
N36	0.72993(11)	0.57610(11)	0.0735(3)	4.5	
N39	0.44852(11)	0.50578(11)	0.1143(3)	2.3	
C32	0.63616(11)	0.60331(11)	0.2963(3)	2.5	
C33	0.66017(11)	0.62226(11)	0.4935(3)	2.7	
C34	0.64334(11)	0.57436(11)	0.6213(3)	2.7	
C35	0.59818(11)	0.53819(11)	0.5216(3)	2.2	
C36	0.68942(11)	0.58887(11)	0.1730(3)	3.2	
C37	0.66793(11)	0.52355(11)	0.5756(3)	3.0	
C38	0.55466(11)	0.54298(11)	0.1871(3)	2.0	
C39	0.51353(11)	0.49436(11)	0.2101(3)	2.2	
C40	0.54263(11)	0.44157(11)	0.1442(3)	2.3	
C41	0.61409(11)	0.43535(11)	0.2185(3)	2.2	
C42	0.64150(11)	0.38343(11)	0.1577(3)	3.9	
C43	0.60269(11)	0.33743(11)	0.2334(3)	4.2	
C44	0.53162(11)	0.33921(11)	0.1638(3)	7.0	
C45	0.50174(11)	0.39585(11)	0.2228(3)	4.1	
C46	0.64441(11)	0.38193(11)	-0.0569(3)	3.3	
C47	0.57635(11)	0.38669(11)	-0.1324(3)	4.1	
C48	0.54676(11)	0.43804(11)	-0.0778(3)	4.3	
C49	0.53618(11)	0.34465(11)	-0.0638(3)	6.2	
O86	0.2597(4)	0.4249(4)	-0.0703(9)	4.2	
O87	0.3634(5)	0.4048(5)	-0.0721(13)	6.0	

[0527]

原子	x	y	z	B(iso)	占有率 *
088	0.3255(3)	0.4597(4)	0.1317(10)	2.9	
N89	0.3167(6)	0.4283(5)	-0.0074(15)	3.3	
096	0.4477(4)	0.5205(3)	-0.3048(8)	3.0	
097	0.3452(3)	0.5124(3)	-0.2451(9)	3.3	
098	0.3827(4)	0.4882(4)	-0.5147(9)	4.4	
N99	0.3911(5)	0.5066(4)	-0.3563(13)	3.3	

[0528] * 除非另有说明, 否则占有率为 1。

[0529] 游离碱沙格列汀反丁烯二酸盐 (2 : 1) 四水合物 H4-1 形式的单位晶胞参数基本上等于以下的表 23 中所列的参数 :

[0530] 表 23

[0531] 反丁烯二酸盐 H4-1 形式的单晶的晶胞尺寸

[0532]

a(Å)	11.429(1)
b(Å)	26.979(2)
c(Å)	6.803(2)
α°	90
β°	90.32(2)
γ°	90
空间群	P2₁
分子/不对称单元	2

[0533] 其中该结晶形式处于约 +22°C ;

[0534] 且通过基本上如表 24 中所列的位置参数来表征 :

[0535] 表 24

[0536] +22°C 下, (2 : 1) 沙格列汀反丁烯二酸盐 (4 当量 H₂O) H4-1 形式的位置参数及其估算的标准偏差

[0537]

原子	x	y	z	B(iso)
02	0.923(1)	-0.0925(5)	1.116(2)	3.1(3)
03	0.332(1)	-0.0867(5)	1.237(2)	3.2(3)
08	0.184(1)	-0.0070(5)	0.526(2)	3.8(3)
09	0.160(1)	0.0090(5)	0.843(2)	4.5(3)
010	0.618(1)	-0.0018(5)	0.466(2)	2.9(3)
011	0.593(1)	0.0232(5)	0.772(2)	3.3(3)
020	0.803(1)	0.0495(5)	0.943(2)	4.0(3)
030	0.284(1)	0.0269(5)	1.178(2)	3.2(3)
032	-0.360(1)	0.1133(5)	0.254(2)	3.9(3)

[0538]

原子	x	y	z	B(iso)
O31	0.234(1)	0.1184(6)	0.395(2)	5.9(4)
O40	-0.054(1)	-0.0247(6)	0.820(2)	4.6(3)
O50	-0.033(1)	-0.0243(5)	0.410(2)	3.9(3)
N1	0.305(1)	-0.1155(5)	0.927(2)	2.0(3)
N2	0.164(2)	-0.2076(8)	1.170(3)	6.4(5)
N4	0.503(1)	-0.0214(6)	1.108(2)	2.3(3)
N31	-0.385(1)	0.1403(6)	0.559(2)	2.7(3)
N32	-0.522(2)	0.2368(8)	0.329(3)	6.9(6)
N33	-0.193(1)	0.0526(6)	0.355(2)	2.5(3)
C2	0.336(2)	-0.1246(7)	0.723(3)	2.7(4)
C3	0.220(2)	-0.1381(7)	0.626(3)	2.9(5)
C4	0.125(2)	-0.1315(8)	0.771(3)	3.3(5)
C5	0.185(2)	-0.1268(8)	0.970(3)	3.2(5)
C6	0.310(2)	-0.1768(8)	0.666(3)	3.2(5)
C7	0.177(2)	-0.1720(8)	1.089(3)	4.1(5)
C8	0.374(2)	-0.0907(7)	1.073(3)	3.0(4)
C9	0.493(2)	-0.0739(6)	1.020(3)	1.8(4)
C10	0.590(2)	-0.1106(7)	1.081(3)	3.1(5)
C11	0.597(2)	-0.1524(7)	0.941(3)	2.6(4)
C12	0.699(2)	-0.1900(8)	0.996(3)	3.6(5)
C13	0.681(2)	-0.2062(9)	1.198(3)	4.7(6)
C14	0.681(2)	-0.1661(8)	1.344(3)	4.1(5)
C15	0.796(2)	-0.1373(8)	1.328(3)	3.9(5)
C16	0.811(2)	-0.1184(7)	1.128(3)	2.7(4)
C17	0.713(2)	-0.0821(7)	1.067(2)	2.1(4)
C18	0.811(2)	-0.1603(8)	0.977(3)	3.9(5)
C19	0.582(2)	-0.1290(8)	1.297(3)	3.6(5)
C32	-0.354(2)	0.1493(7)	0.766(3)	2.9(4)
C33	-0.466(2)	0.1630(8)	0.864(3)	4.1(5)
C341	-0.568(2)	0.1563(8)	0.710(3)	3.7(5)
C34	-0.5700	0.1563	0.7110	3
C351	-0.507(2)	0.1542(8)	0.518(3)	3.2(4)
C35	-0.5069	0.1539	0.5178	3
C361	-0.517(2)	0.1995(8)	0.405(3)	4.1(5)
C36	-0.5172	0.1992	0.4063	4
C37	-0.006(2)	0.234(1)	0.310(4)	6.7(7)
C37	-0.0060	0.2345	0.3081	6
C38	0.007(2)	0.2149(9)	0.521(4)	5.3(6)
C38	0.0067	0.2146	0.5231	5
C39	-0.196(2)	0.1000(7)	0.468(3)	2.1(4)
C39	-0.1949	0.1001	0.4684	2

[0539]

原子	x	y	z	B(iso)
C40	0.124(2)	0.1446(8)	0.376(3)	3.7(5)
C41	0.024(2)	0.1076(7)	0.421(3)	2.7(4)
C42	0.112(2)	0.1639(8)	0.177(3)	4.5(5)
C43	-0.094(2)	0.1790(9)	0.554(3)	4.6(5)
C50	0.221(2)	0.0080(7)	0.688(3)	3.3(5)
C51	0.350(1)	0.0171(7)	0.704(2)	1.8(4)
C52	0.426(1)	-0.0019(7)	0.596(2)	1.6(4)
C53	0.556(2)	0.0043(7)	0.609(3)	3.2(5)

[0540] 沙格列汀游离碱三氟乙酸盐 N-1 形式的单位晶胞参数基本上等于以下的表 25 中所列的参数：

[0541] 表 25

[0542] 三氟乙酸盐 N-1 形式的单晶的晶胞尺寸

[0543]

a(Å)	11.631(2)
b(Å)	6.599(1)
c(Å)	13.838(1)
α°	90
β°	104.24(1)
γ°	90
空间群	P2₁
分子/不对称单元	1

[0544] 其中所述结晶形式处于约 22℃；

[0545] 且通过基本上如表 26 中所列的位置参数来表征：

[0546] 表 26

[0547] +22℃下，沙格列汀三氟乙酸盐 N-1 形式的位置参数及其估算标准偏差

[0548]

原子	x	y	z	B(iso)	占有率 *
F1	0.405(4)	0.467(9)	0.447(3)	12.	0.70
F2	0.421(3)	0.448(13)	0.606(3)	10.8	0.70
F3	0.381(3)	0.703(5)	0.525(4)	16.	0.70

F4	0.419(8)	0.537(8)	0.647(6)	3.8	0.30
F5	0.409(7)	0.55(2)	0.484(8)	4.7	0.30
F6	0.397(4)	0.289(7)	0.535(4)	4.6	0.30
O3	-0.2377(13)	0.6123(19)	-0.0322(11)	10.0	
O12	-0.0227(9)	0.8792(18)	0.3590(8)	4.2	
O221	0.1774(12)	0.633(2)	0.5200(8)	5.3	
O222	0.1830(12)	0.317(2)	0.4768(9)	5.9	

[0549]

原子	x	y	z	B(iso)	占有率*
N1	-0.0760(10)	0.5072(19)	0.4301(9)	3.3	
N13	0.1088(16)	0.730(2)	0.2863(11)	4.3	
N20	0.029(2)	1.120(3)	0.1287(16)	7.0	
C1	-0.1808(16)	0.522(3)	0.2446(11)	3.0	
C2I	-0.1521(15)	0.574(2)	0.1440(13)	3.3	
C3	-0.2619(19)	0.561(3)	0.0619(13)	4.5	
C4I	-0.3561(16)	0.714(2)	0.0778(14)	5.2	
C5I	-0.387(2)	0.663(3)	0.1746(16)	4.0	
C6I	-0.4361(18)	0.444(3)	0.1727(13)	4.5	
C7I	-0.345(2)	0.303(3)	0.1514(14)	4.3	
C8I	-0.2358(18)	0.307(2)	0.2358(15)	3.2	
C9I	-0.2761(19)	0.678(2)	0.2570(16)	3.1	
C10I	-0.3110(15)	0.351(3)	0.0569(15)	3.8	
C11I	-0.0626(16)	0.533(2)	0.3227(14)	3.2	
C12	0.011(2)	0.722(3)	0.3262(12)	3.6	

C14I	0.1629(19)	0.566(3)	0.2483(15)	5.2	
C15I	0.277(2)	0.657(3)	0.2280(17)	5.4	
C16I	0.2881(16)	0.863(4)	0.2591(15)	7.0	
C17I	0.164(2)	0.927(3)	0.2796(14)	4.7	
C18I	0.1736(18)	0.599(2)	0.1422(14)	6.7	
C19	0.089(2)	1.039(4)	0.1957(19)	4.4	
C222	0.232(2)	0.478(4)	0.5081(14)	4.8	
C223	0.366(3)	0.492(7)	0.530(5)	9.9	

[0550] * 除非另有说明, 否则占有率为 1。

[0551] 沙格列汀游离碱三氟乙酸盐二水合物 H2-2 形式的单位晶胞参数基本上等于以下的表 27 中所列的参数:

[0552] 表 27

[0553] 三氟乙酸盐 H2-2 形式的单晶的晶胞尺寸

[0554]

a(Å)	11.935(2)
b(Å)	7.665(2)
c(Å)	13.386(1)
α°	90
β°	114.61(1)
γ°	90
空间群	P₂₁
分子/不对称单元	1

[0555] 其中所述结晶形式处于约 22°C ;

[0556] 且通过基本上如表 28 中所列的位置参数来表征:

[0557] 表 28

[0558] 室温下, 沙格列汀三氟乙酸盐 (2 当量 H₂O) H2-2 形式的位置参数及其估算标准偏差表

[0559]

原子	x	y	z	B(iso)	占有率*
F34	0.0501(9)	0.212(2)	0.2248(8)	9.3(2)	.5
F35	0.0360(7)	0.156(1)	0.3866(6)	7.4(2)	.5
F36	0.083(1)	-0.040(2)	0.2958(9)	5.0(2)	.25
F37	0.066(1)	0.005(2)	0.256(1)	6.5(3)	.25
F38	0.026(1)	0.275(2)	0.256(1)	5.8(3)	.25
F39	0.056(2)	0.053(4)	0.401(2)	11.1(5)	.25
F40	0.078(2)	0.128(4)	0.197(2)	11.7(5)	.25
F41	0.073(1)	-0.036(3)	0.326(1)	7.8(3)	.25
F42	0.017(2)	0.220(3)	0.337(1)	14.9(5)	.5
O2	0.1952(5)	0.004(1)	0.6707(6)	3.8(2)	
O10	0.5602(5)	0.1994(9)	0.6059(4)	2.3(1)	
O30	0.3073(5)	0.062(1)	0.3994(5)	3.0(1)	
O32	0.2513(5)	0.3359(9)	0.4180(4)	2.4(1)	
O98	0.0651(7)	0.568(1)	0.4256(8)	6.1(3)	
O99	0.2838(6)	0.799(1)	0.5441(5)	3.6(1)	
N1	0.7053(5)	0.2515(9)	0.7757(5)	1.6(1)	
N2	0.4548(5)	0.512(1)	0.5880(5)	1.7(1)	
N8	0.694(1)	-0.183(1)	0.8269(7)	5.4(2)	
C2	0.7751(7)	0.100(1)	0.7695(7)	2.3(2)	
C3	0.9109(7)	0.136(1)	0.8501(7)	3.0(2)	
C4	0.9056(7)	0.288(2)	0.9179(7)	2.9(2)	
C5	0.7780(7)	0.360(1)	0.8703(6)	2.4(2)	
C6	0.8251(8)	0.269(2)	0.9794(6)	3.6(2)	
C7	0.7276(8)	-0.059(1)	0.8024(7)	3.0(2)	
C9	0.5973(6)	0.288(1)	0.6903(6)	1.7(2)	
C11	0.5185(6)	0.435(1)	0.7021(5)	1.4(1)	
C13	0.4264(6)	0.369(1)	0.7470(6)	1.6(1)	
C14	0.4991(6)	0.314(1)	0.8678(6)	2.2(2)	
C15	0.4098(7)	0.253(2)	0.9183(6)	3.1(2)	
C16	0.3345(7)	0.096(1)	0.8507(7)	3.3(2)	
C17	0.2618(7)	0.152(1)	0.7325(6)	2.3(2)	
C18	0.1762(7)	0.300(1)	0.7272(7)	2.7(2)	
C19	0.2490(7)	0.456(1)	0.7921(6)	2.6(2)	
C20	0.3383(7)	0.517(1)	0.7443(6)	2.2(2)	
C21	0.3506(7)	0.211(1)	0.6837(6)	2.0(2)	

[0560]

原子	x	y	z	B(iso)	占有率 *
C22	0.3219(7)	0.401(2)	0.9127(6)	3.2(2)	
C31	0.2326(7)	0.184(1)	0.3851(6)	2.2(2)	
C33	0.0982(7)	0.133(1)	0.3228(7)	2.9(2)	

[0561] * 除非另有说明, 否则占有率为 1。

[0562] 沙格列汀游离碱三氟乙酸盐半水合物 H0.5-1 形式的单位晶胞参数基本上等于以下的表 29 中所列的参数:

[0563] 表 29

[0564] 三氟乙酸盐 H0.5-1 形式的单晶的晶胞尺寸

[0565]

温度/℃	+22	-50
a(Å)	22.266(3)	22.3403(6)
b(Å)	25.318(3)	25.1636(7)
c(Å)	7.012(1)	6.9951(2)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
空间群	P2 ₁ 2 ₁ 2	P2 ₁ 2 ₁ 2
分子/不对称单元	2	2

[0566] 且通过基本上如表 30 中所列的位置参数来表征:

[0567] 表 30

[0568] -50℃下, 沙格列汀半三氟乙酸盐 (0.5 当量 H₂O) H.5-1 形式的位置参数及其估算的标准偏差

[0569]

原子	x	y	z	B(iso)
F1	-0.0054	0.4187	1.0399	5.2
F2	-0.0103	0.4083	1.2863	5.2
F3	0.0449	0.3562	1.1295	5.2
O8	0.2064	0.5418	0.6621	4.5
O12	0.4308	0.5433	0.6973	2.6
O38	0.2316	0.4085	0.7647	4.0
O42	0.4487	0.4369	0.7156	3.5
O100	0.1098	0.4733	1.0214	10.3
O101	0.1020	0.4350	1.3198	13.2
O200	0.0611	0.4838	0.6754	25.8
N1	0.1538	0.6055	0.8051	2.8

[0570]

原子	x	y	z	B(iso)
N6	0.1984	0.6681	0.3934	8.0
N9	0.2210	0.4941	1.0046	2.9
N31	0.1779	0.3437	0.6240	3.5
N36	0.2222	0.2849	1.0434	7.0
N39	0.2366	0.4552	0.3908	2.8
C2	0.1246	0.6179	0.6338	4.4
C3	0.0705	0.6586	0.6860	6.6
C4	0.0881	0.6790	0.9000	4.9
C5	0.1421	0.6397	0.9679	4.2
C6	0.1669	0.6481	0.5157	6.2
C7	0.1494	0.6982	0.9223	5.7
C8	0.1920	0.5676	0.7945	4.4
C9	0.2261	0.5544	0.9914	3.2
C10	0.2950	0.5698	0.9951	3.5
C11	0.3321	0.5453	0.8357	2.9
C12	0.3985	0.5675	0.8466	1.7
C13	0.4261	0.5540	1.0280	3.5
C14	0.3888	0.5815	1.1884	3.1
C15	0.3229	0.5628	1.1975	3.1
C16	0.3857	0.6436	1.1669	5.8
C17	0.3590	0.6565	0.9659	4.0
C18	0.2989	0.6347	0.9521	2.8
C19	0.4009	0.6267	0.8094	3.3
C32	0.1467	0.3299	0.8027	2.6
C33	0.0992	0.2926	0.7383	4.9
C34	0.1139	0.2721	0.5498	4.5
C35	0.1619	0.3098	0.4631	5.4
C36	0.1896	0.3029	0.9219	5.3
C37	0.1727	0.2490	0.5188	5.5
C38	0.2192	0.3844	0.6192	4.0
C39	0.2457	0.3999	0.4236	3.3
C40	0.3190	0.3845	0.4300	3.3
C41	0.3541	0.4182	0.5696	3.4
C42	0.4188	0.4033	0.5635	2.3
C43	0.4425	0.4167	0.3744	4.7
C44	0.4092	0.3779	0.2268	4.3
C45	0.3429	0.3965	0.2286	2.9
C46	0.4124	0.3236	0.2791	4.5
C47	0.3899	0.3122	0.4578	5.1
C48	0.3238	0.3224	0.4743	3.5
C49	0.4279	0.3444	0.6266	2.4

[0571]

原子	x	y	z	B(iso)
C100	0.0907	0.4446	1.1468	22.7
C101	0.0390	0.4064	1.1122	20.6

[0572] 含有 2 当量 H_2O 的呈 H2-1 形式的水合沙格列汀氢碘酸盐的单位晶胞参数基本上等于如以下的表 31 中所列的参数：

[0573] 表 31

[0574] 氢碘酸盐 H2-1 形式的单晶的晶胞尺寸

[0575]	温度℃	(在-20℃下)
	a(Å)	11.267(1)
	b(Å)	7.006(4)
	c(Å)	13.22(2)
	α°	90
	β°	93.96(9)
	γ°	90
	空间群	P2 ₁
	分子/不对称单元	1

[0576] 含有 1 当量 H_2O 的沙格列汀游离碱一水合物苯甲酸盐 H-1 形式的单位晶胞参数基本上等于以下的表 32 中所列的参数：

[0577] 表 32

[0578] 沙格列汀苯甲酸盐 H-1 形式的单晶晶胞尺寸

[0579]	温度℃	在-40℃下	在+22℃下
	a(Å)	6.4065(2)	6.4316(2)
	b(Å)	16.9843(4)	17.0611(4)
	c(Å)	21.2504(5)	21.3010(5)
	α°	90	90
	β°	90	90
	γ°	90	90
	空间群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
	分子/不对称单元	1	1

[0580] 且通过基本上如表 33 中所列的位置参数来表征：

[0581] 表 33

[0582] 室温下沙格列汀苯甲酸盐 (1 当量 H_2O) H-1 形式的分数坐标及其估算的标准偏差

[0583]

原子	x	y	z	B(iso)
O12	0.4867(5)	-0.1695(1)	0.4950(1)	5.
O8	0.1654(4)	0.1369(1)	0.4802(1)	3.2
O20	0.7617(4)	0.2501(1)	0.3904(1)	3.9
O21	0.4326(4)	0.2753(1)	0.4145(1)	3.6
O99	0.0995(4)	-0.1969(1)	0.4406(1)	5.7
N1	0.3221(5)	0.0971(1)	0.3920(1)	3.0
N6	-0.0524(6)	-0.0404(2)	0.3893(2)	6.1
N9	0.5479(5)	0.1930(1)	0.5227(1)	2.6
C2	0.1191(6)	0.0938(2)	0.3602(1)	3.4
C3	0.1718(7)	0.0991(2)	0.2894(2)	4.6
C4	0.3987(7)	0.0799(3)	0.2837(2)	4.6
C5	0.4926(6)	0.0817(2)	0.3489(1)	3.5
C6	0.0200(7)	0.0182(3)	0.3765(2)	4.0
C7	0.4790(7)	0.0058(2)	0.3130(2)	5.1
C8	0.3259(6)	0.1183(2)	0.4529(1)	2.6
C9	0.5322(6)	0.1162(2)	0.4883(1)	2.5
C10	0.5460(5)	0.0447(2)	0.5326(2)	2.7
C11	0.5009(6)	-0.0306(2)	0.4941(2)	3.1
C12	0.5283(6)	-0.1031(2)	0.5350(2)	3.5
C13	0.7502(6)	-0.1071(1)	0.5611(2)	3.7
C14	0.7918(5)	-0.0340(2)	0.6004(2)	3.4
C15	0.7698(5)	0.0396(2)	0.5591(2)	3.0
C16	0.3914(5)	0.0480(2)	0.5880(1)	3.3
C17	0.4155(6)	-0.0260(2)	0.6287(2)	3.5
C18	0.6387(6)	-0.0303(2)	0.6549(1)	3.8
C19	0.3732(6)	-0.1004(2)	0.5892(1)	3.9
C20	0.5796(7)	0.2698(2)	0.3758(2)	3.1
C22	0.5287(7)	0.2832(2)	0.3073(1)	3.4
C23	0.6836(7)	0.2728(2)	0.2632(1)	5.1
C24	0.639(1)	0.2806(3)	0.1992(2)	6.8
C25	0.439(1)	0.2993(3)	0.1804(1)	7.5
C26	0.284(1)	0.3108(3)	0.2249(1)	6.6
C27	0.329(1)	0.3023(3)	0.2885(1)	4.7

[0584] 用途及组合

[0585] A. 用途

[0586] 本发明的化合物具有作为二肽基肽酶-4 (DPP4) 的抑制剂的活性, 因此可用于治疗与 DPP4 活性相关的疾病或失调。

[0587] 因此, 可向哺乳动物、优选向人类给予本发明的化合物以治疗多种病状或失调, 这些包括但不限于治疗或延迟以下疾病的进展或发作: 糖尿病 (包括 I 型及 II 型、糖耐量减

低、胰岛素抗性及糖尿病并发症如肾病、视网膜病、神经病及白内障)、高血糖症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、血脂异常、游离脂肪酸或甘油血液含量升高、高脂血症、高甘油三酸酯血症、肥胖症、创伤愈合、组织缺血、动脉粥样硬化以及高血压。本发明的化合物也可用于增加高密度脂蛋白(HDL)的血液含量。

[0588] 另外,如Johannsson于J. Clin. Endocrinol. Metab., 82:727-734(1997)中所详述的那样,总称为“综合征X”或代谢综合征的病状、疾病及病症可采用本发明的化合物来治疗。

[0589] 本发明的结晶沙格列汀盐、水合物、溶剂化物及其游离碱可以通过美国专利6395767中所揭示的剂型及剂量给予,该专利揭示的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0590] B. 联合

[0591] 本发明包括在其范围内的药物组合物,该药物组合物包括作为有效成分的单独地或与药物载体或稀释剂联合的治疗有效量的式I的化合物。本发明的化合物可选择性地进行单独的治疗或与一种或多种其它治疗剂联用。

[0592] 适于与本发明的化合物联合的其它“治疗剂”包括但不限于用于治疗上述病症的已知的治疗剂,其包括:抗糖尿病剂、抗高血糖剂、低脂血症剂/降脂剂、抗肥胖症剂、抗高血压剂及食欲抑制剂。

[0593] 用于与本发明的化合物联用的合适的抗糖尿病剂的例子包括DPP4抑制剂(如维格列汀或西他列汀)、双胍(如二甲双胍或苯乙双胍)、葡糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖(acarbose)或米格列醇(miglitol))、胰岛素(包括胰岛素促分泌素或胰岛素致敏剂)、美格列奈(meglitinide)(如瑞格列奈(repaglinide))、磺酰基脲如格列美脲(glimepiride)、格列本脲(glyburide)、格列齐特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)及格列吡嗪(glipizide))、双胍/格列本脲联合(如**Glucovance®**)、噻唑烷二酮(如曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、糖原磷酸化酶抑制剂、脂肪酸结合蛋白(aP2)抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)或GLP-1受体的其它激动剂以及二肽基肽酶IV(DPP4)抑制剂和SGLT-2抑制剂。

[0594] 相信式I的化合物与至少一种或多种其它抗糖尿病剂的联用得到了抗高血糖的效果,其优于单独使用每一种这些药物可能获得的效果,并且还优于这些药物所产生的联合相加的抗高血糖的效果。

[0595] 其它合适的噻唑烷二酮包括Mitsubishi的MCC-555(揭示于美国专利5594016中)、Glaxo-Wellcome的法格列酮(faraglitazar)(GL-262570)、恩格列酮(englitazone)(CP-68722, Pfizer)或达格列酮(darglitazone)(CP-86325, Pfizer)、伊沙列酮(isaglitazone)(MIT/J&J)、瑞格列扎(reglitazar)(JTT-501)(JPNT/P&U)、利格列酮(rivoglitazone)(R-119702)(Sankyo/WL)、利拉格德(liraglutide)(NN-2344)(Dr. Reddy/NN)或(Z)-1,4-双-4-[(3,5-二氧化-1,2,4-噁二唑啉-2-基-甲基)]苯氧基丁-2-烯(YM-YM-440, Yamanouchi)。

[0596] PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂及PPAR α/γ 双重激动剂的例子包括莫格他唑(muraglitazar)、派格他唑(peliglitazar)、特格他唑(tesaglitazar)AR-H039242Astra/Zeneca、GW-501516(Glaxo-Wellcome)、KRP297(Kyorin Merck)与Murakami等人在“A Novel

Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation □ Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats”, Diabetes, 47: 1841-1847 (1998)、W001/21602 及美国专利 6653314 中所揭示的那些,其揭示的内容以引用的方式并入本文中,并采用其中所述的剂量,指定为较佳的那些化合物在本文中优先选择使用。

[0597] 合适的 aP2 抑制剂包括 1999 年 9 月 7 日申请的申请号为 09/391053 及 2000 年 3 月 6 日申请的申请号为 09/519079 的美国专利申请中所揭示的那些,这里使用的是如本文中所述的剂量。

[0598] 合适的 DPP4 抑制剂包括维格列汀;西他列汀;W099/38501、W099/46272、W099/67279 (PROBIODRUG)、W099/67278 (PROBIODRUG)、W099/61431 (PROBIODRUG) 中所揭示的那些;由 Hughes 等人在 Biochemistry, 38(36):11597-11603 (1999) 中所揭示的 NVP-DPP728A(1-[[[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷)(Novartis);TSL-225(色胺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸)(Yamada 等人在 Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8:1537-1540 (1998) 中所揭示);由 Ashworth 等人在 Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6(22):1163-1166 及 2745-2748 (1996) 中所揭示的 2-氰基吡咯烷化物 (2-cyanopyrrolidide) 及 4-氰基吡咯烷化物;申请号为 10/899641 的美国申请、W001/68603 及美国专利 6395767 中所揭示的化合物;采用在上述参考文献中所描述的剂量。

[0599] 其它合适的美格列奈包括那格列奈 (nateglinide) (Novartis) 或 KAD1229 (PF/Kissei)。

[0600] 用于与本发明的化合物联用的合适的 SGLT-2 抑制剂描述于美国专利 6414126 和 6515117 中,且包括达帕罗辛 (dapagliflozin)。

[0601] 用于与本发明的化合物联用的合适的抗高血糖剂的例子包括胰高血糖素样肽-1 (GLP-1), 例如 GLP-1 (1-36) 酰胺、GLP-1 (7-36) 酰胺、GLP-1 (7-37) (如揭示于美国专利 5614492 中) 以及艾塞那肽 (exenatide) (Amylin/Lilly)、LY-315902 (Lilly)、MK-0431 (Merck)、利拉格德 (NovoNordisk)、ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S)、CJC-1131 (Conjuchem Inc) 及 W003/033671 中所揭示的化合物。

[0602] 用于与本发明的化合物联用的合适的降血脂剂/降脂剂的例子包括一种或多种 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、纤维酸衍生物、ACAT 抑制剂、脂肪加氧酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na⁺/胆酸共转运抑制剂、LDL 受体活性上调剂、胆酸错隔剂、胆固醇酯转移蛋白 (例如 CETP 抑制剂, 如苏布曲明 (subutramine)、四氢利普他汀 (tetrahydrolipostatin)、右芬氟拉明 (dexfenfluramine)、阿索开 (axokine)、托塞匹布 torcetrapib) (CP-529414, Pfizer) 及 JTT-705 (Akros Pharma))、PPAR 激动剂 (如上所述) 和 / 或烟碱酸及其衍生物。

[0603] 如上所述,可使用的 MTP 抑制剂包括美国专利 5595872、美国专利 5739135、美国专利 5712279、美国专利 5760246、美国专利 5827875、美国专利 5885983 及美国专利 5962440 中所揭示的那些。

[0604] 可与一种或多种式 I 的化合物联用的 HMG CoA 还原酶抑制剂包括如美国专利

3983140 中所揭示的美伐他汀 (mevastatin) 及相关化合物 ; 如美国专利 4231938 中所揭示的洛伐他汀 (lovastatin) (美维诺林 (mevinolin)) 及相关化合物 ; 如美国专利 4346227 中所揭示的化合物普伐他汀 (pravastatin) 及相关化合物 ; 如美国专利 4448784 及 4450171 中所揭示的辛伐他汀 (simvastatin) 及相关化合物。可在本文中使用的其他 HMG CoA 还原酶抑制剂包括但不限于美国专利 5354772 中所揭示的氟伐他汀 (fluvastatin) ; 美国专利 5006530 及 5177080 中所揭示的西立伐他汀 (cerivastatin) ; 美国专利 4681893、5273995、5385929 及 5686104 中所揭示的阿托伐他汀 (atorvastatin) ; 美国专利 5011930 中所揭示的阿他伐他汀 (atavastatin) (Nissan-Sankyo' s nisvastatin(NK-104)) ; 美国专利 5260440 中所揭示的维沙他汀 (visastatin) (Shionogi-Astra/Zeneca(ZD-4522)) ; 及美国专利 5753675 中所揭示的相关士他汀 (statin) 化合物 ; 如美国专利 4613610 中所揭示的甲瓦龙酸内酯 (mevalonolactone) 衍生物的吡唑类似物 ; 如 PCT 申请案 W086/03488 中所揭示的甲瓦龙酸内酯衍生物的茛类似物 ; 如美国专利 4647576 中所揭示的 6-[2-(取代的 - 吡咯 -1- 基) - 烷基) 吡喃 -2- 酮及其衍生物 ; Searle 的 SC-45355 (3- 取代的戊二酸衍生物) 二氯乙酸盐 ; 如 PCT 申请案 W086/07054 中所揭示的甲瓦龙酸内酯的咪唑类似物 ; 法国专利 2596393 中所揭示的 3- 羧基 -2- 羟基 - 丙烷 - 膦酸衍生物 ; 欧洲专利申请第 0221025 号中所揭示的 2, 3- 二取代吡咯、呋喃及噻吩衍生物 ; 美国专利第 4686237 中所揭示的甲瓦龙酸内酯的萘基类似物 ; 美国专利第 4499289 中所揭示的八氢萘 ; 如欧洲专利申请 0142146A2 中所揭示的美维诺林 (洛伐他汀) 的酮类似物以及美国专利 5506219 和 5691322 中所揭示的喹啉及吡啶衍生物。

[0605] 较佳的降血脂剂为普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿他伐他汀及 ZD-4522。

[0606] 另外, 适用于抑制 HMG CoA 还原酶的次磷酸化合物 (如 GB2205837 所揭示的那些化合物) 适于与本发明的化合物联用。

[0607] 适合于在本文中使用的角鲨烯合成酶抑制剂包括但不限于美国专利 5712396 中所揭示的 α - 膦酰基 - 磺酸酯 ; Biller 等人在 J. Med. Chem. , 31(10) :1869-1871 (1988) 中所揭示的那些, 其包括类异戊二烯 (氧膦基 - 甲基) 磷酸酯以及其它已知的角鲨烯合成酶抑制剂, 例如在美国专利 4871721 及 4924024 以及 Biller, S. A. 等人在 Current Pharmaceutical Design, 2 :1-40 (1996) 中所揭示的抑制剂。

[0608] 此外, 适合于在本文中使用的其它的角鲨烯合成酶抑制剂包括 Ortiz de Montellano, P. 等人在 J. Med. Chem. , 20 :243-49 (1977) 中所揭示的类萜焦磷酸酯 ; 如 Corey 等人, 在 J. Am. Chem. Soc. , 98 :1291-1293 (1976) 中所揭示的法呢基二磷酸酯 (farnesyl diphosphate) 类似物 A 及前角鲨烯焦磷酸酯 (PSQ-PP) 类似物 ; McClard, R. W. 等人, 在 J. Am. Chem. Soc. , 109 :5544 (1987) 中所报道的膦基磷酸酯及 Capson, T. L. , Ph. D. 的学位论文 (1987 年 6 月, 犹他大学医学化学系 (Dept. Med. Chem. U of Utah)) 的摘要、目录、第 16、17、40-43、48-51 页、概述中所报道的环丙烷。

[0609] 可与式 I 的化合物联用的纤维酸衍生物包括非诺贝特 (fenofibrate)、吉非贝齐 (gemfibrozil)、氯贝丁酯 (clofibrate)、苯扎贝特 (bezafibrate)、环丙贝特 (ciprofibrate)、克利贝特 (clinofibrate) 及其类似物、如美国专利 3674836 中所揭示的普罗布可 (probucol) 及相关化合物, 优选普罗布可及吉

非贝齐;胆酸错隔剂,如消胆胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)及 DEAE-Sephadex(**Secholex[®]**、**Policexide[®]**);以及立普他比(lipostabil)(Rhone-Poulenc);Eisai E-5050(N-取代乙醇胺衍生物)、伊马昔尔(imanixil)(HOE-402)、四氢利普他汀(tetrahydrolipstatin, THL)、豆甾烷醇磷酸基胆碱(istigm astanylphos-phorylcholine)(SPC, Roche)、氨基环糊精(Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814(甘菊环衍生物)、甲亚油酰胺(melinamide)(Samitomo)、Sandoz58-035、美国氰胺(American Cyanamid)CL-277,082 及 CL-283,546(二取代脲衍生物)、烟碱酸、阿昔莫司(acipimox)、阿昔呋喃(acifran)、新霉素、对氨基水杨酸、阿司匹林、如美国专利 4759923 中所揭示的聚(二烯丙基甲基胺)衍生物、如美国专利 4027009 中所揭示的季铵聚(二烯丙基二甲基氯化铵)和紫罗烯(ionene)以及其它已知的血清胆固醇降低剂。

[0610] 可与式 I 的化合物联用的 ACAT 抑制剂包括以下文献中所揭示的那些:Drugs of the Future,24:9-15(1999), (阿伐麦布(avasimibe));Nicolosi 等人,“The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters”, Atherosclerosis(Shannon, Irel.),137(1):77-85(1998);Ghiselli, G., “The pharmacological profile of FCE27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein”, Cardiovasc. Drug Rev.,16(1):16-30(1998);Smith, C. 等人,“RP73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor”, Bioorg. Med. Chem. Lett.,6(1):47-50(1996);Krause, B. R. 等人,第 6 章:“ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals”, Inflammation: Mediators and Pathways, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R. R. 等人编,第 173-198 页(1995);Sliskovic 等人,“ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents”, Curr. Med. Chem.,1(3):204-225(1994);Stout 等人,“Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N' -[(1-phenylcyclopentyl)-methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity”, Chemtracts: Org. Chem.,8(6):359-362(1995) 或 TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)。

[0611] 降血脂剂可为 LD2 受体活性的上调剂,如 3-(13-羟基-10-氧基十四烷基)-5,7-二甲氧基-1(3H)-异苯并呋喃酮(MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)及 4-(2-丙烯基)-(3a,4a,5a)-二氢胆固醇-3-醇(LY295427, Eli Lilly)。

[0612] 用于与本发明的化合物联用的合适的胆固醇吸收抑制剂的例子包括 SCH48461(Schering-Plough)以及 Atherosclerosis,115:45-63(1995)和 J. Med. Chem.,41:973(1998)中所揭示的那些。

[0613] 用于与本发明的化合物联用的合适的回肠 Na⁺/胆酸共转运抑制剂的例子包括 Drugs of the Future,24:425-430(1999)中所揭示的化合物。

[0614] 可与式 I 的化合物联用的脂肪加氧酶抑制剂包括 15-脂肪加氧酶(15-LO)抑

制剂,例如 W097/12615 中所揭示的苯并咪唑衍生物;W097/12613 中所揭示的 15-L0 抑制剂;W096/38144 中所揭示的异噻唑酮及如以下文献中所揭示的 15-L0 抑制剂: Sendobry 等人,“Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties”, Brit. J. Pharmacology, 120 :1199-1206 (1997) 及 Cornicelli 等人, “15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease”, Current Pharmaceutical Design, 5 :11-20 (1999)。

[0615] 用于与本发明的化合物联用的合适的抗高血压剂的例子包括 β 肾上腺素阻断剂、钙离子通道阻断剂 (L 型及 T 型;如地尔硫卓 (diltiazem)、维拉帕米、硝苯地平、氨氯地平及玛比伐地 (mybefradil))、利尿剂 (如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪 (methylchlorothiazide)、三氯噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸三克那芬 (ethacrynic acid tricrynafen)、氯噻酮、呋塞米、目斯利明 (musolimine)、布美他尼、曲姆曲尼 (triamtrenene)、阿米洛利、螺内酯 (spironolactone))、肾素抑制剂、ACE 抑制剂 (例如,卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、西拉普利 (ceranopril)、西拉普利 (cilazopril)、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利 (ramipril)、赖诺普利)、AT-1 受体拮抗剂 (例如,洛沙坦、伊贝沙坦、缬沙坦)、ET 受体拮抗剂 (例如,西他生坦、阿曲森坦 (atsentan) 及美国专利 5612359 和 6043265 中所揭示的化合物)、双重 ET/AII 拮抗剂 (例如 W000/01389 中所揭示的化合物)、中性肽链内切酶 (neutral endopeptidase, NEP) 抑制剂、血管肽酶抑制剂 (双重 NEP-ACE 抑制剂) (例如,奥马曲拉及吉莫巴群莱 (gemopatrilat)) 及硝酸盐。

[0616] 用于与本发明的化合物联用的合适的抗肥胖症剂的例子包括 β 3 肾上腺素激动剂、脂肪酶抑制剂、5-羟色胺及多巴胺)再吸收抑制剂、甲状腺受体 β 药物、5HT_{2C} 激动剂 (如 Arena APD-356);MCHR1 拮抗剂,例如 Synaptic SNAP-7941 和 Takeda T-226926;黑色素皮质素受体 (MC4R) 激动剂;黑色素聚集激素受体 (melanin-concentrating hormone receptor, MCHR) 拮抗剂 (如 Synaptic SNAP-7941 和 Takeda T-226926);甘丙肽受体调节剂;阿立新 (orexin) 拮抗剂;CCK 激动剂;NPY1 或 NPY5 拮抗剂;NPY2 及 NPY4 调节剂;促肾上腺皮质素释放因子激动剂;组胺受体 -3 (H₃) 调节剂;11- β -HSD-1 抑制剂;脂联素 (adipopectin) 受体调节剂;单胺再吸收抑制剂或释放剂;睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF, 如 Regeneron 的 **AXOKINE**[®]);BDNF (脑源神经营养因子);来普汀及来普汀受体调节剂;大麻碱 -1 受体拮抗剂 (如 SR-141716 (Sanofi) 或 SLV-319 (Solvay)) 和 / 或食欲节制剂。

[0617] 可选择性地与本发明的化合物联用的 β 3 肾上腺素激动剂包括 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck) 或 CP331648 (Pfizer) 或美国专利 5541204、5770615、5491134、5776983 和 5488064 中所揭示的其它已知的 β 3 激动剂。

[0618] 可选择性地与本发明的化合物联用的脂肪酶抑制剂的例子包括奥利司他 (orlistat) 或 ATL-962 (Alizyme)。

[0619] 可选择性地与本发明的化合物联用的 5-羟色胺 (及多巴胺) 再吸收抑制剂 (或 5-羟色胺受体激动剂) 可为 BVT-933 (Biovitrum)、西布曲明、托吡酯 (topiramate) (Johnson & Johnson) 或阿索开 (Regeneron)。

[0620] 可选择性地与本发明的化合物联用的甲状腺受体 β 化合物的例子包括甲状腺受体配体, 如 W097/21993 (U. Cal SF)、W099/00353 (KaroBio) 及 W000/039077 (KaroBio) 中所揭示的那些。

[0621] 可选择性地与本发明的化合物联用的单胺再吸收抑制剂包括芬氟拉明、右芬氟拉明、氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline)、对氯苯丁胺、氯福雷司、氯特胺、匹西雷司 (picilorex)、西布曲明、右旋安非他明 (dexamphetamine)、芬特明、苯丙醇胺或马吲哚 (mazindol)。

[0622] 可选择性地与本发明的化合物联用的减食欲剂包括托吡酯 (Johnson&Johnson)、右旋安非他明、芬特明、苯丙醇胺或马吲哚。

[0623] 上述专利及专利申请以引用的方式并入本文中。

[0624] 当与本发明的化合物联用时, 上述其它的治疗剂可 (例如) 以医师案头参考手册 (Physicians' Desk Reference) 指示使用, 参照上述专利中指明的或一般技术人员以其它方式所确定的那些量来使用。

[0625] 在实施本发明的方法时, 将采用与药物载体或稀释剂结合的包含本发明的结晶沙格列汀形式的药物组合物, 其中所述的药物组合物含有或不含有另一抗糖尿病剂和 / 或其它类型的治疗剂。可采用常用的固体或液体载体或稀释剂以及适于所需给药模式的类型的药物添加剂来配制药物组合物。所述化合物可 (例如) 以片剂、胶囊、颗粒剂或粉末形式经口服给予包括人类、猴、犬等的哺乳动物物种, 或其可以通过注射制剂的形式经肠胃外的途径给予。较佳地, 成人的日剂量介于每日 1mg 至 300mg 之间, 优选介于每日 2mg 与 100mg 之间, 更佳的是介于每日 2mg 与 50mg 之间, 例如日剂量为每日 2.5mg、5mg 或 10mg, 其可以单一剂量给予或以每天分 1-4 次的个体剂量给予。

[0626] 用于口服的典型胶囊含有本发明的结晶沙格列汀形式 (10mg)、乳糖 (75mg) 及硬脂酸镁 (15mg)。使混合物穿过 60 目筛且填充至 1 号明胶胶囊中。

[0627] 典型可注射的制剂是通过将 10mg 本发明的结晶沙格列汀形式无菌地置于小瓶中, 接着无菌地冻干并密封 (scaling) 而制成的。使用时, 将小瓶的内容物与 2mL 生理盐水混合以产生可注射的制剂。

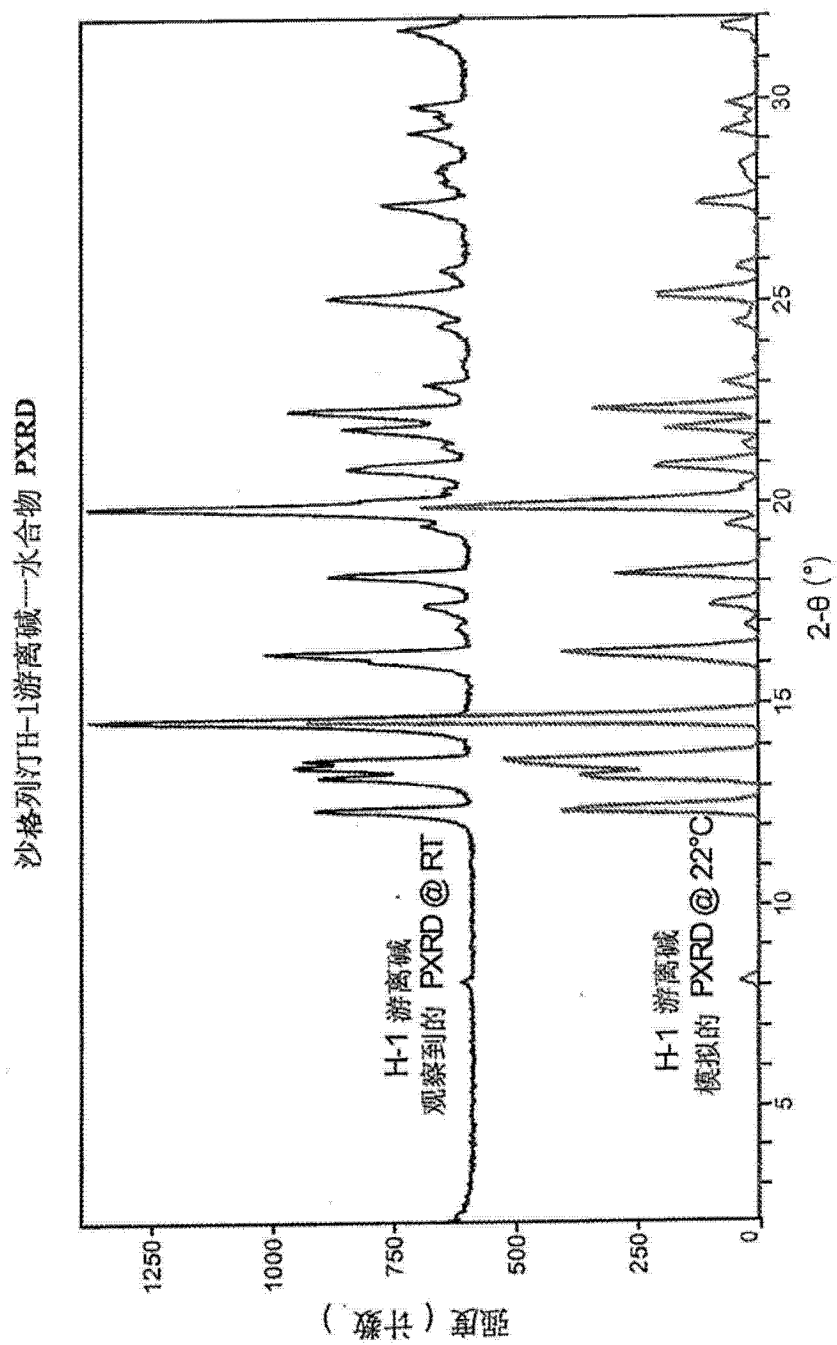


图 1

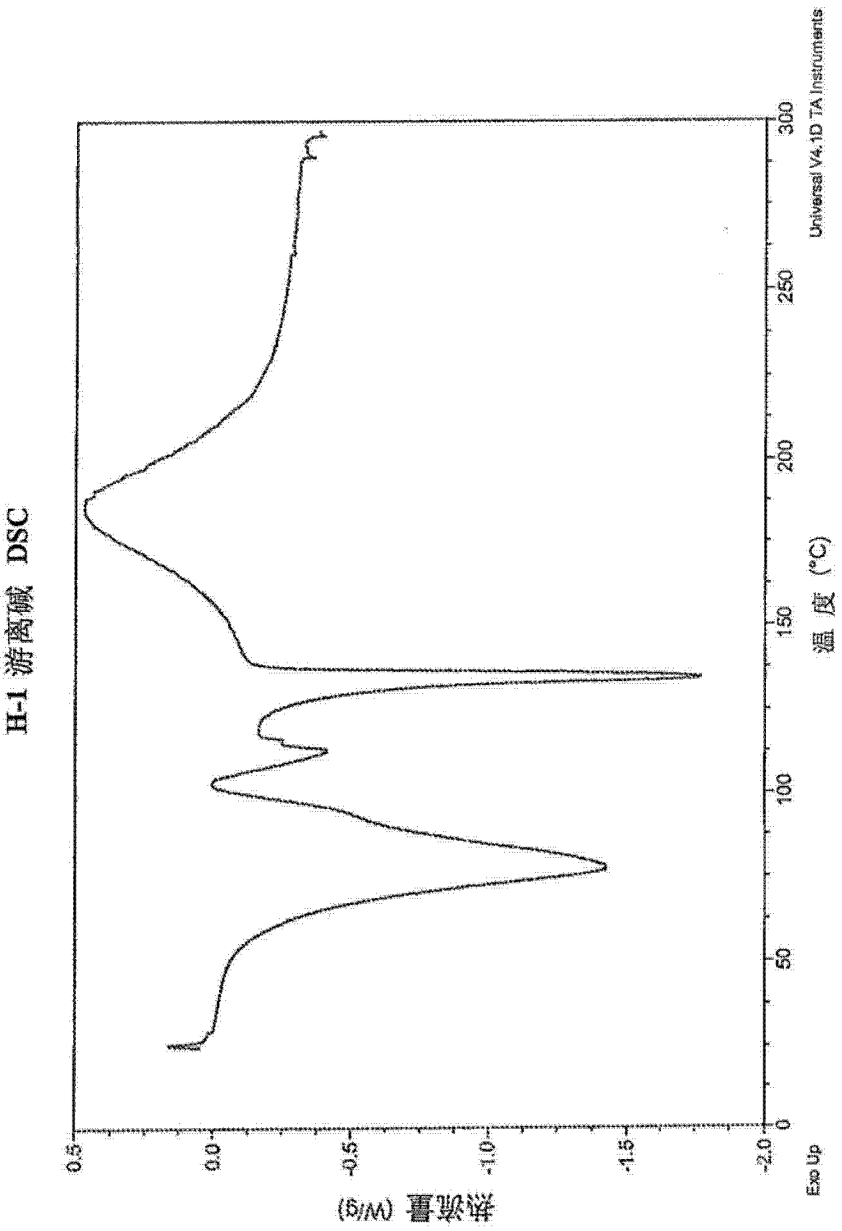


图 2

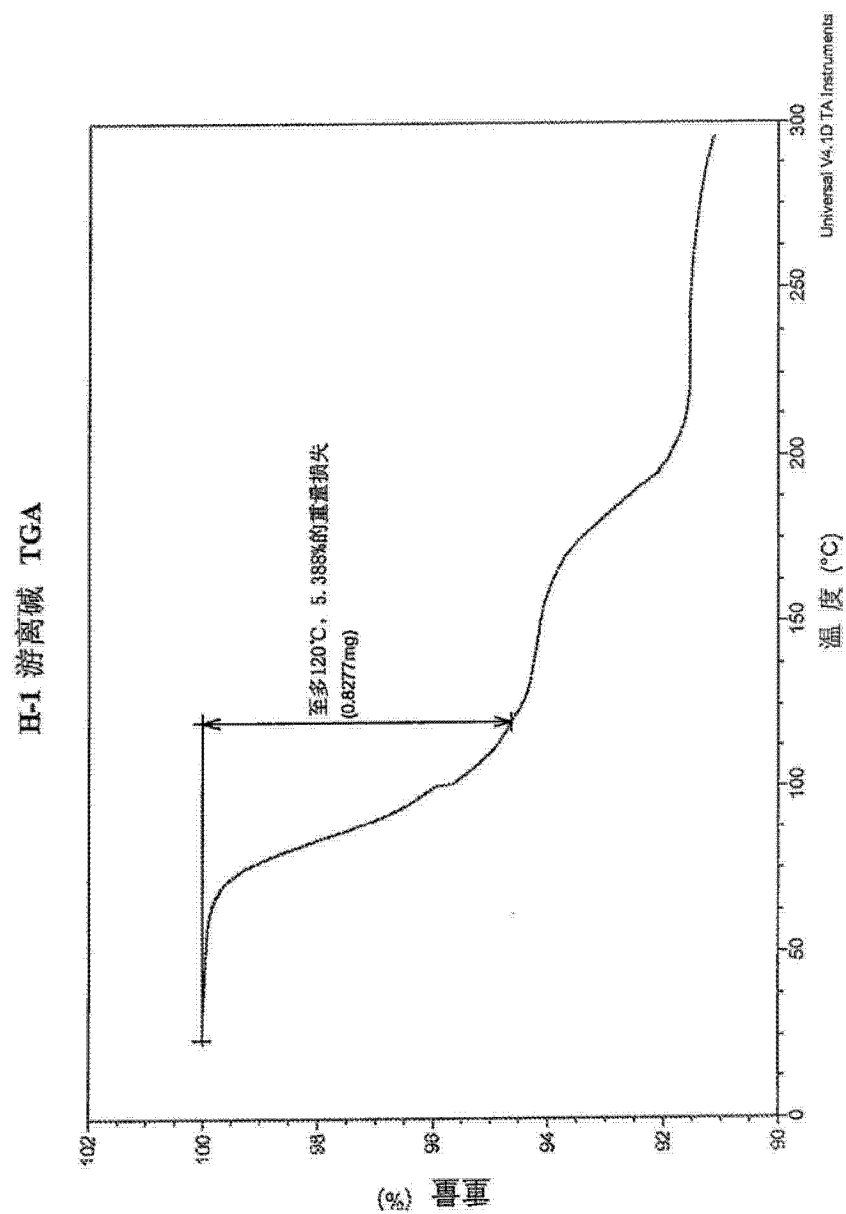


图 3

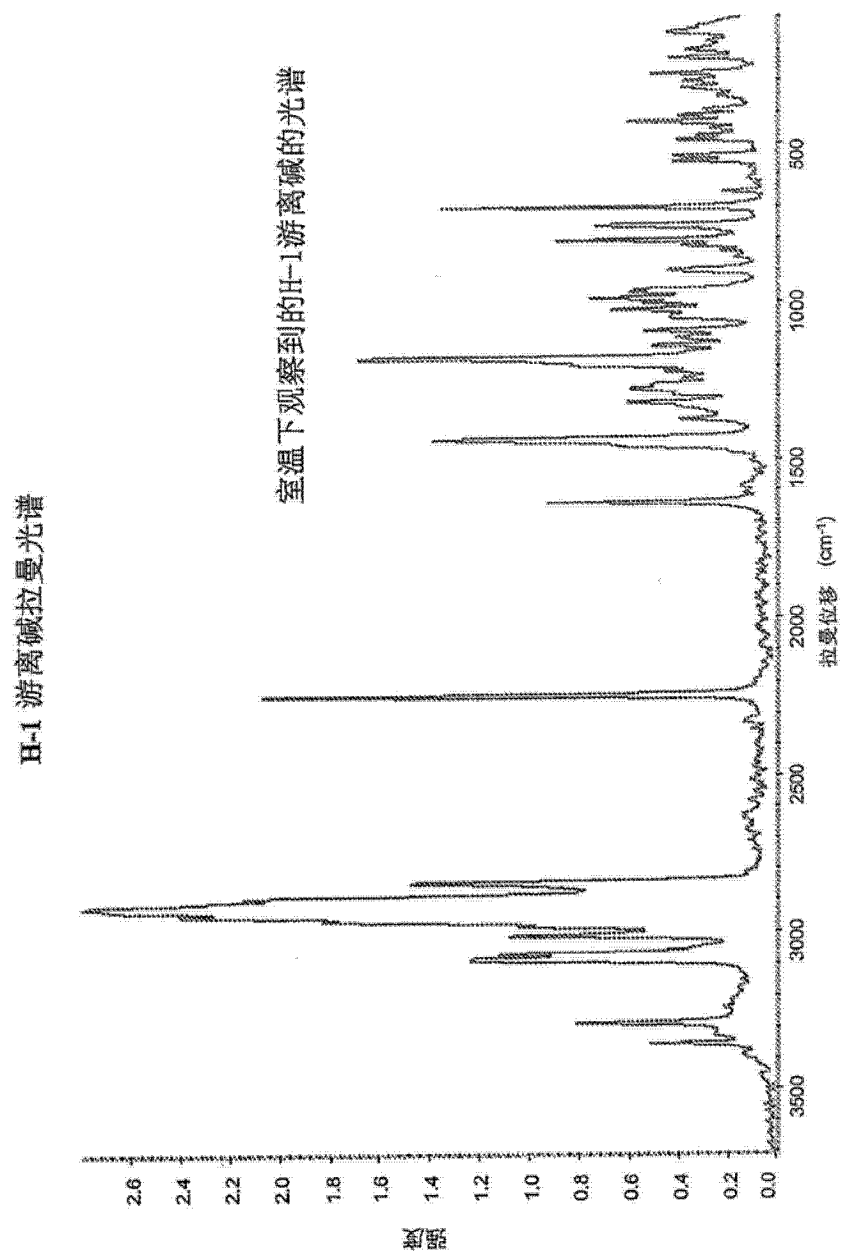


图 4

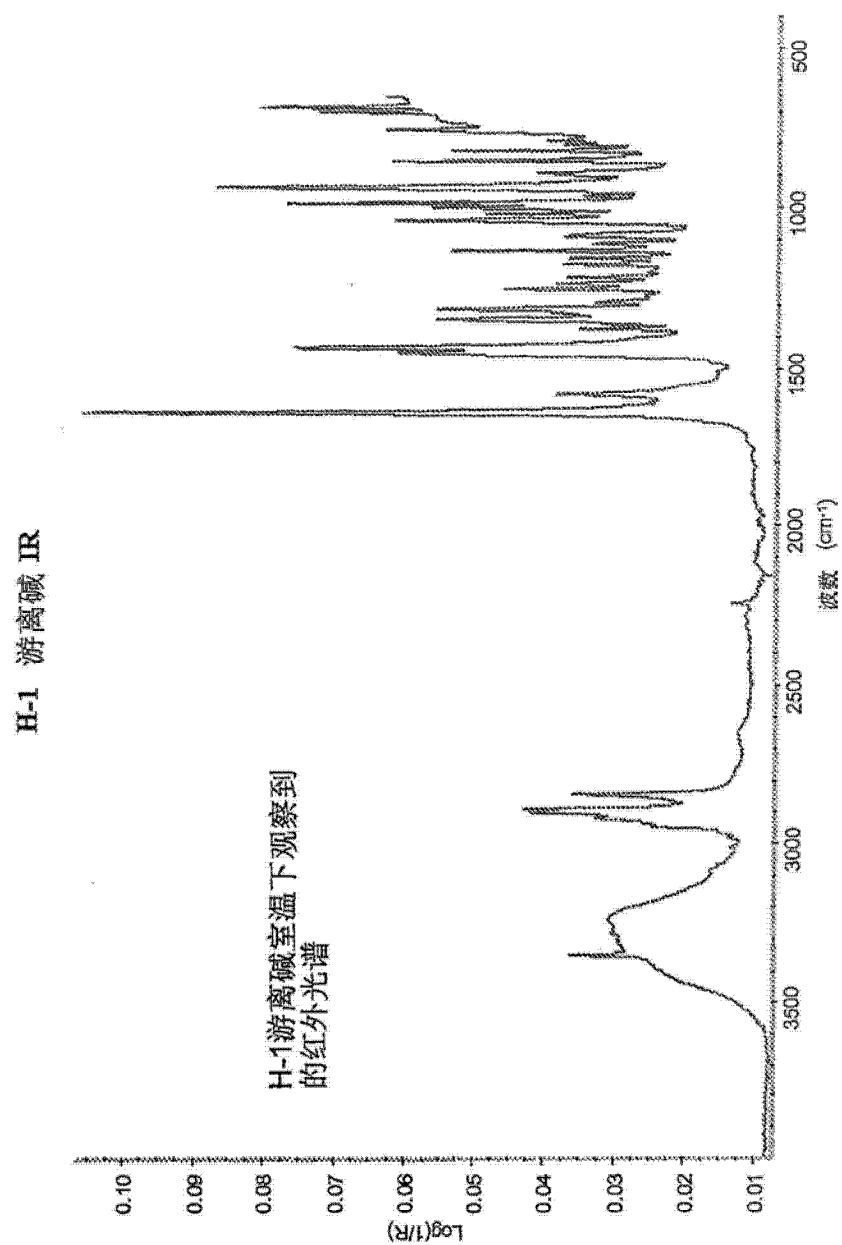


图 5

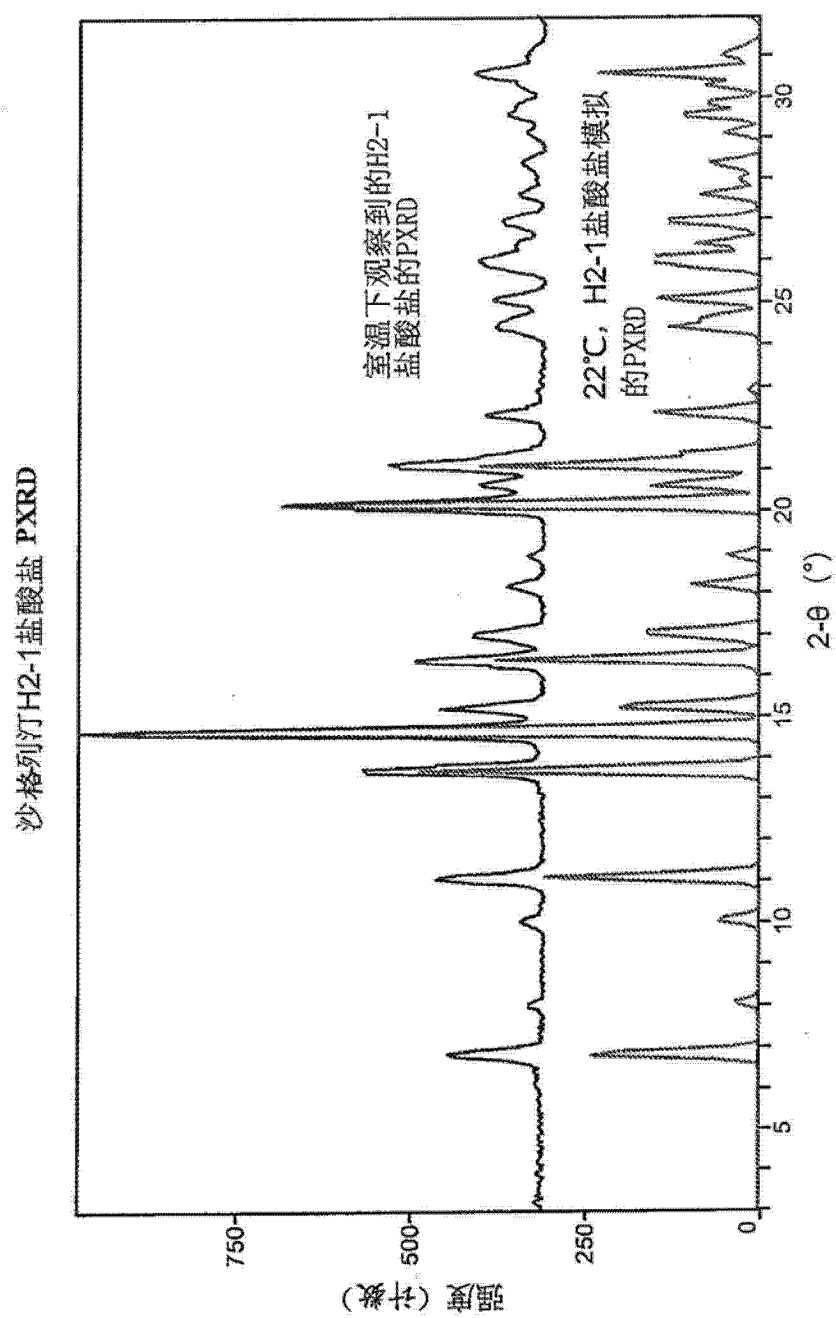


图 6

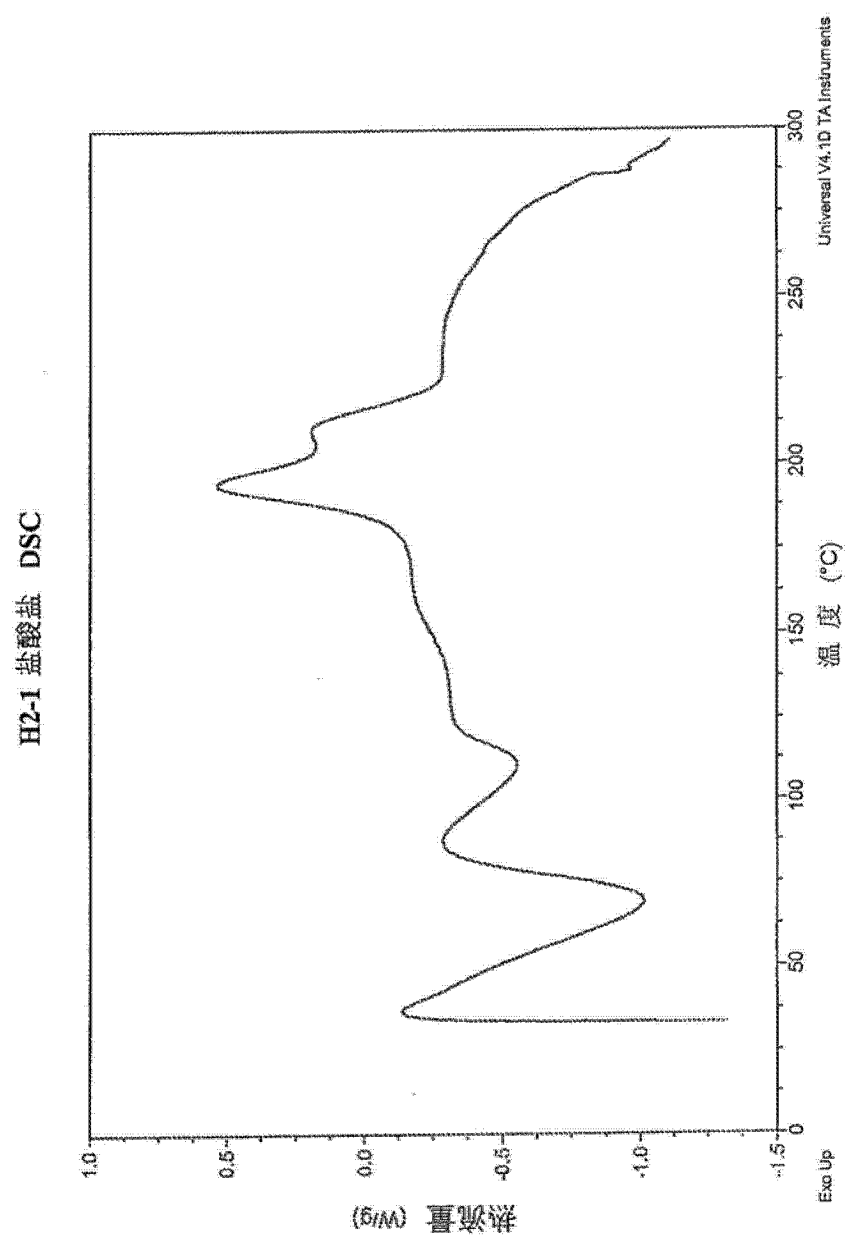


图 7

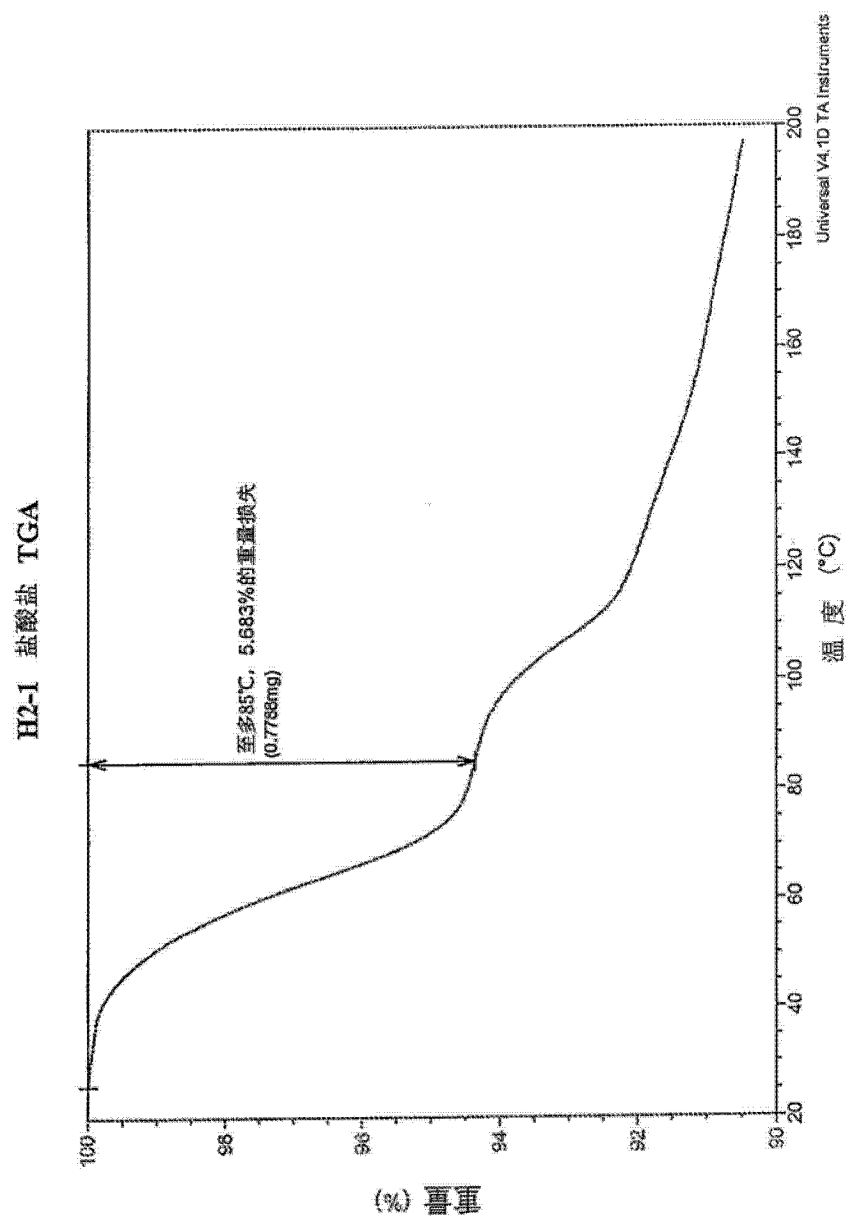


图 8

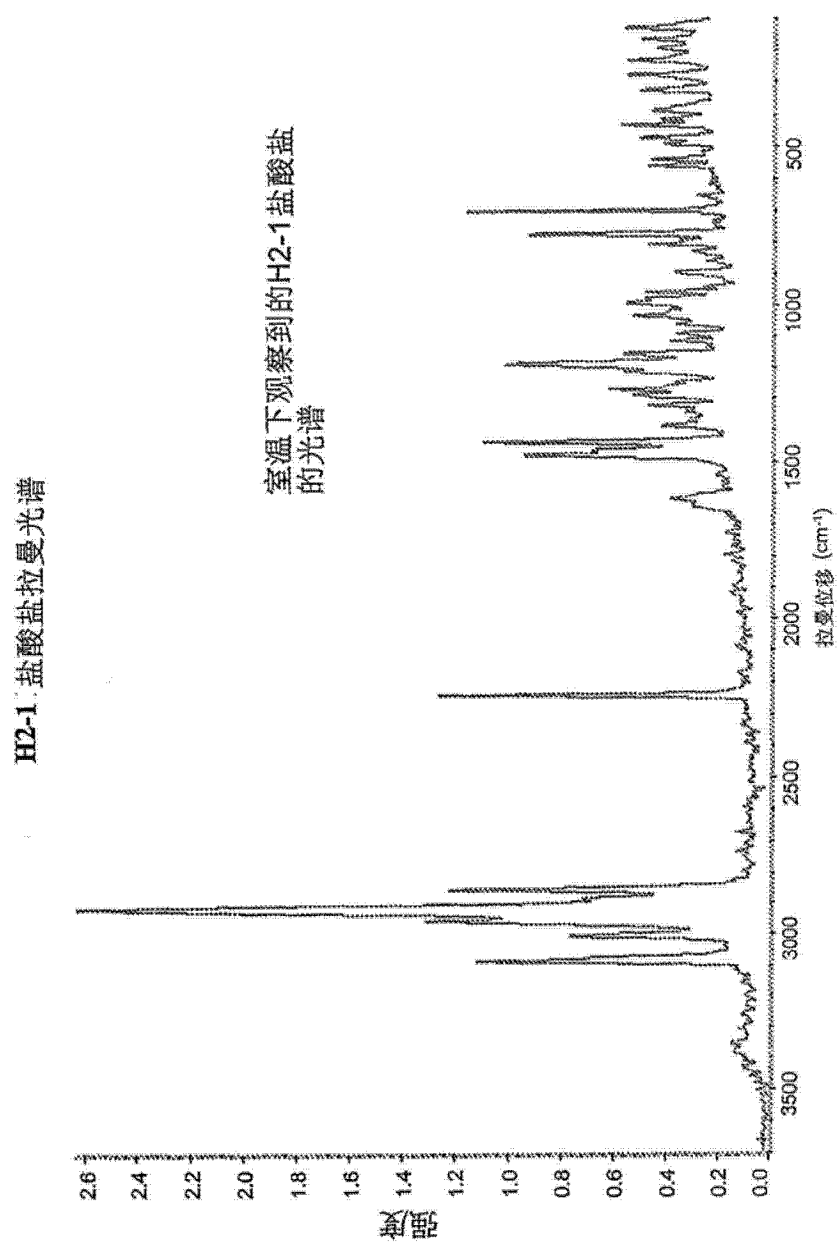


图 9

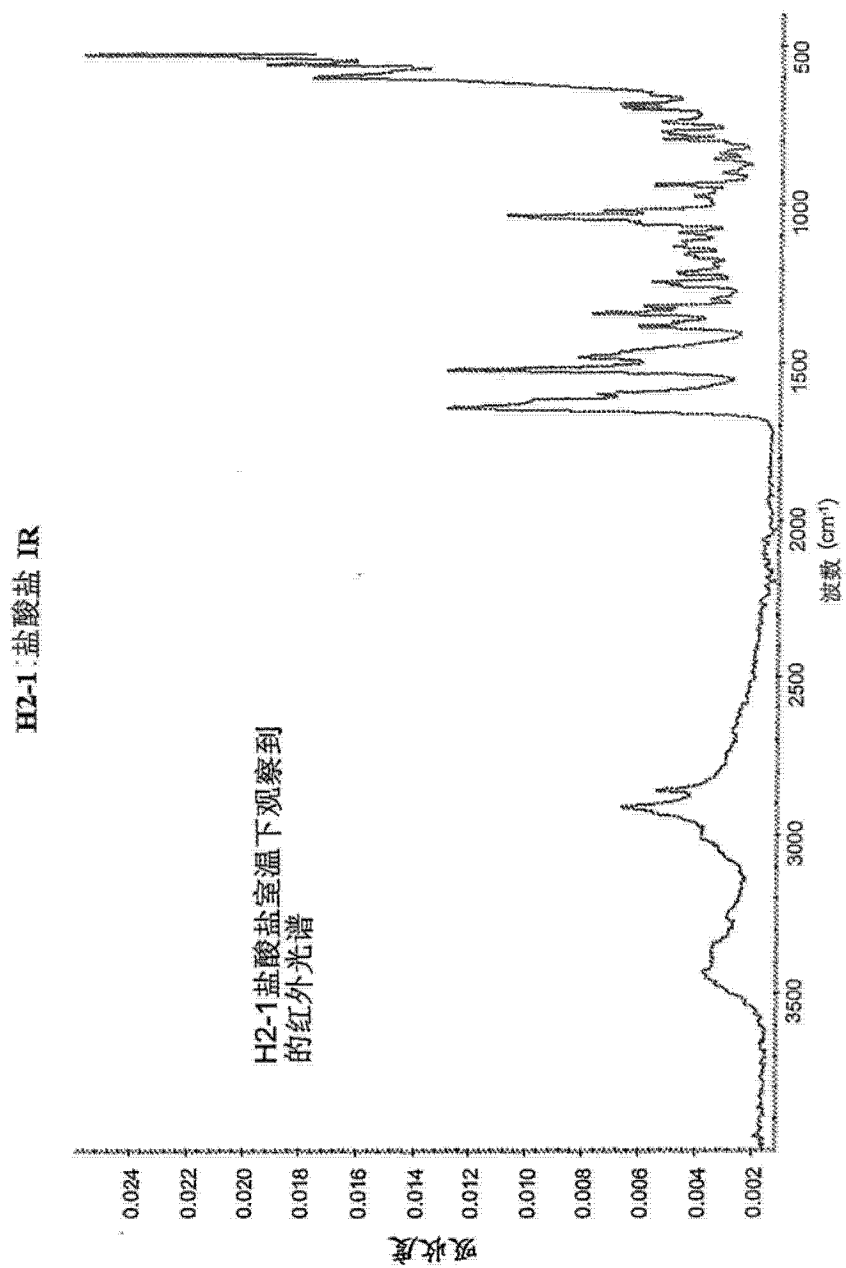


图 10

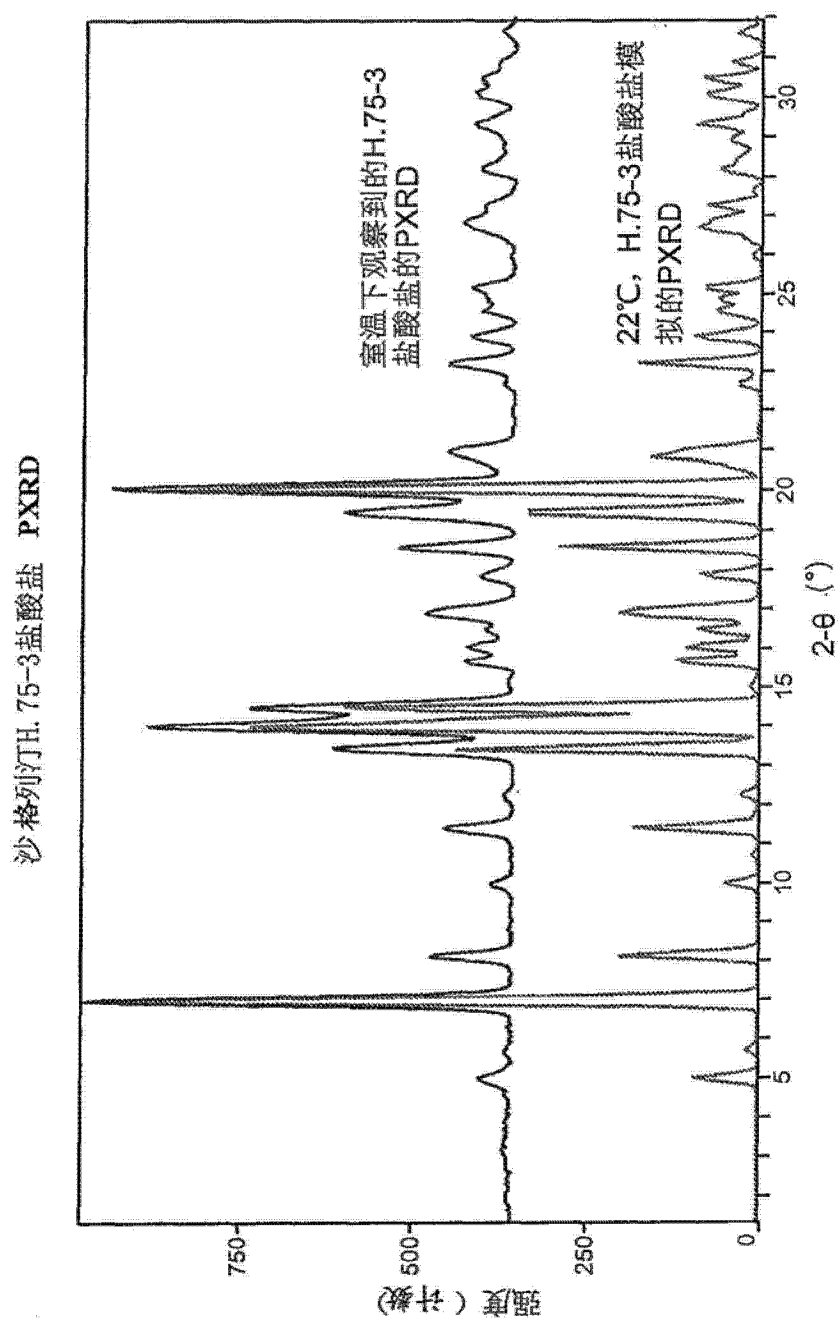


图 11

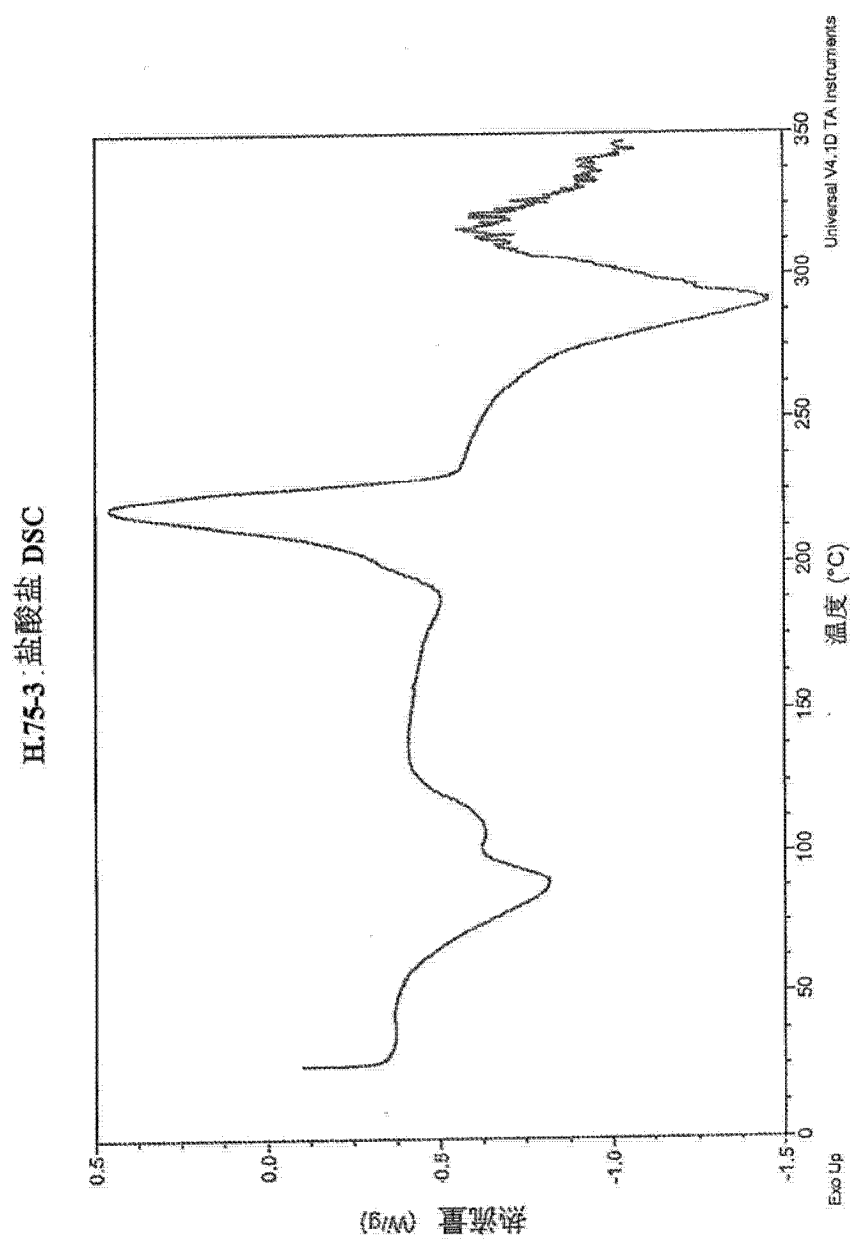


图 12

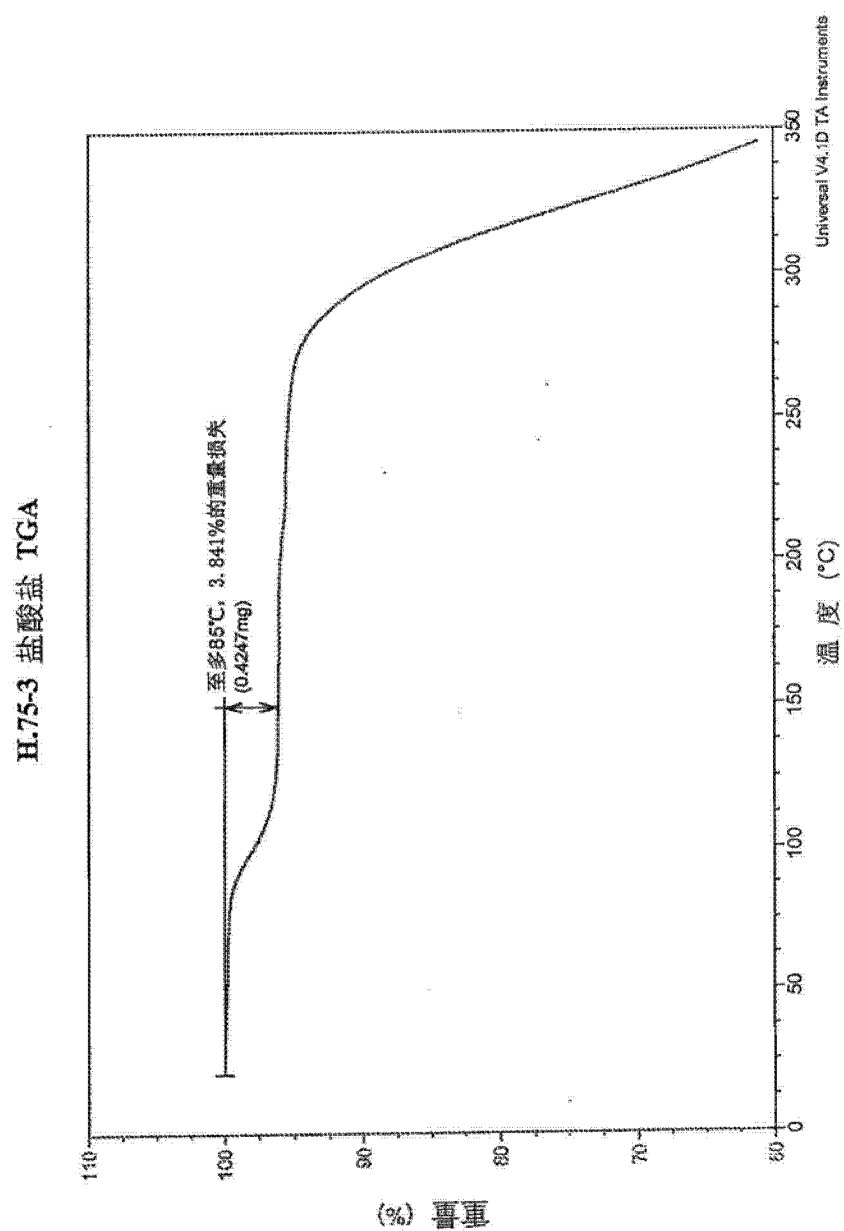


图 13

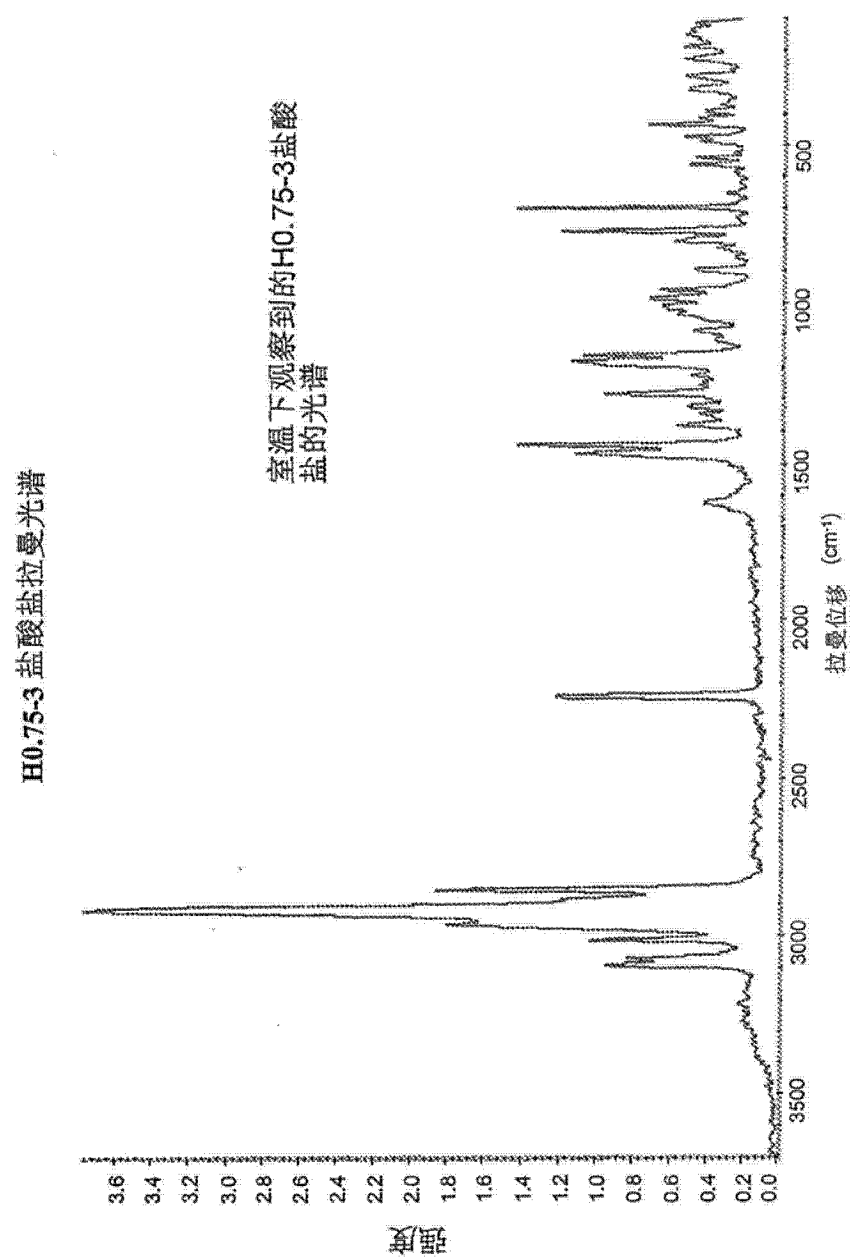


图 14

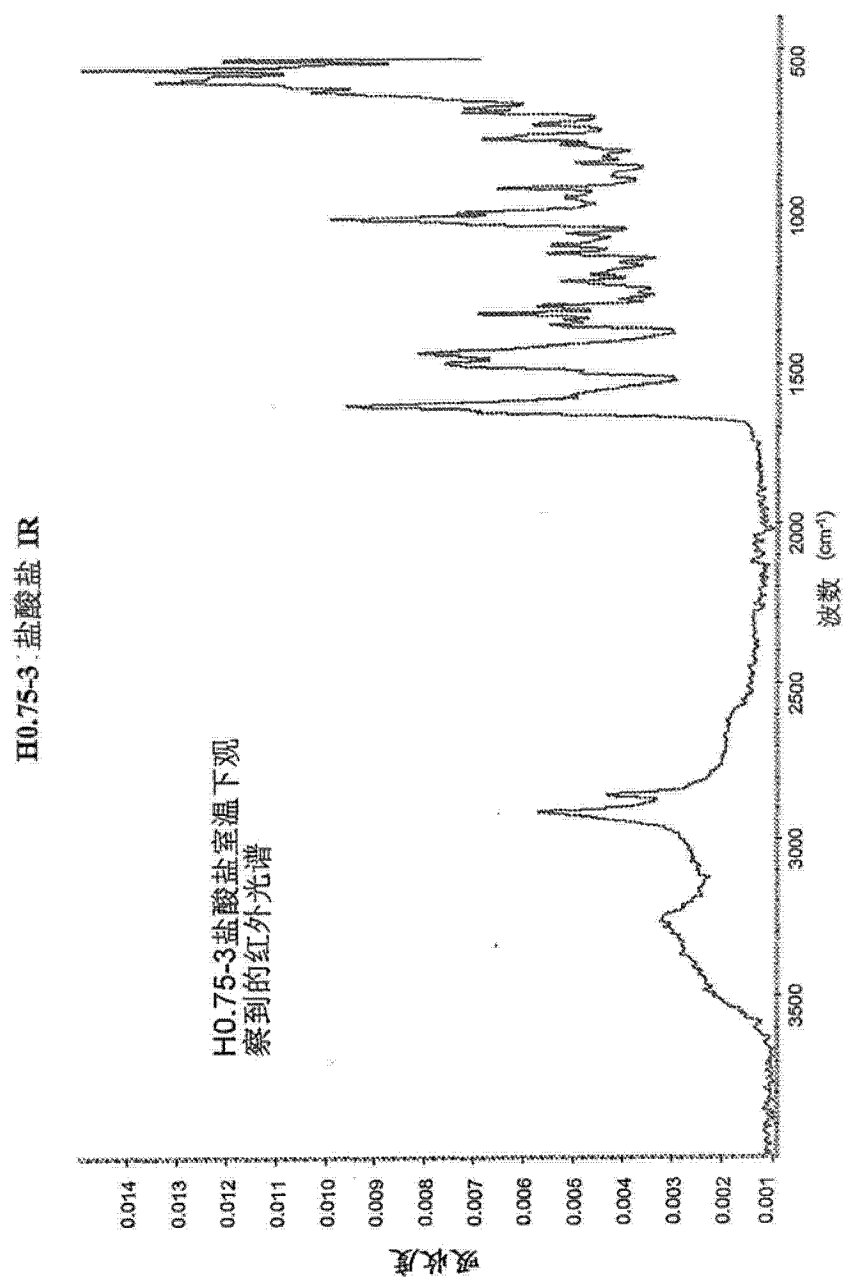


图 15

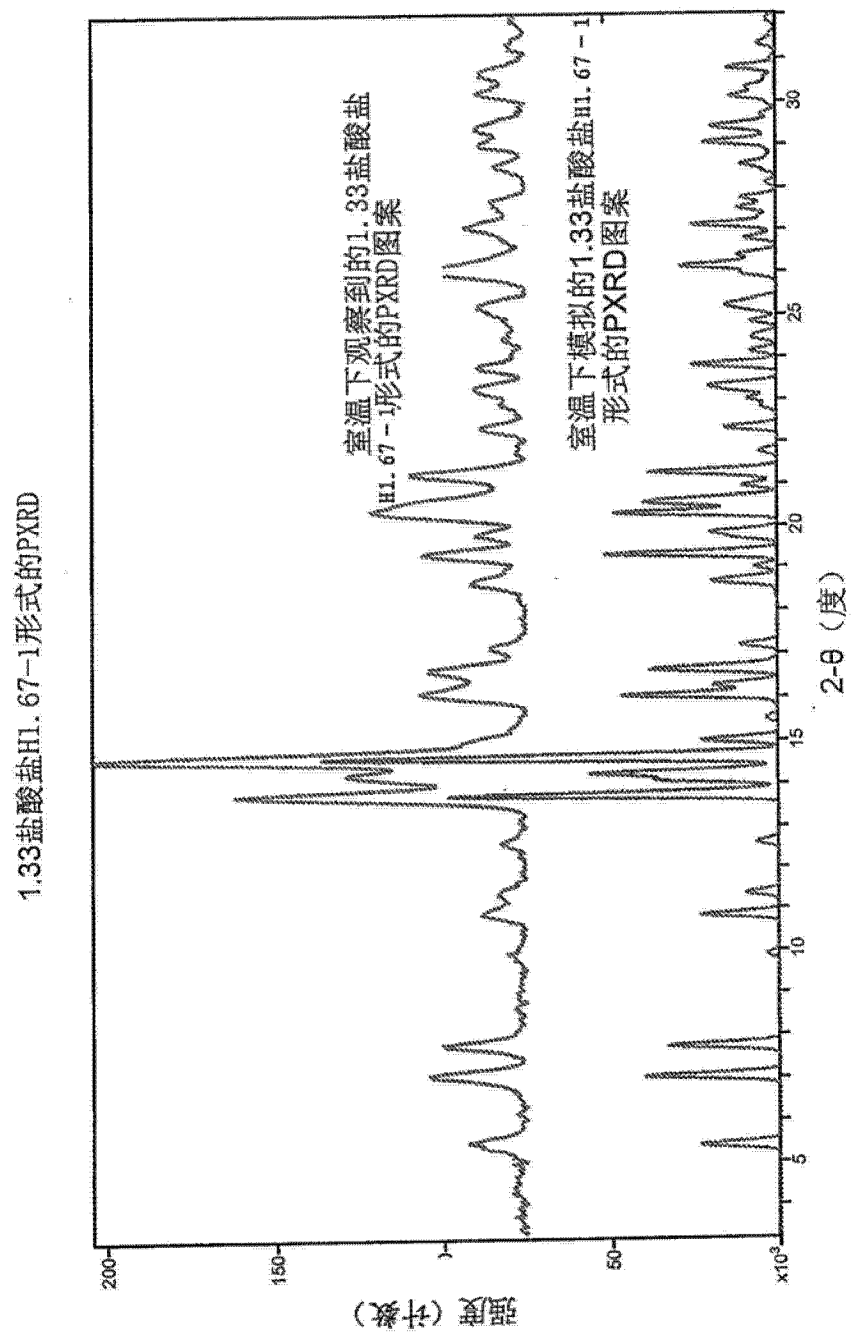


图 16

1.33 盐酸盐、H1. 67 形式、DSC

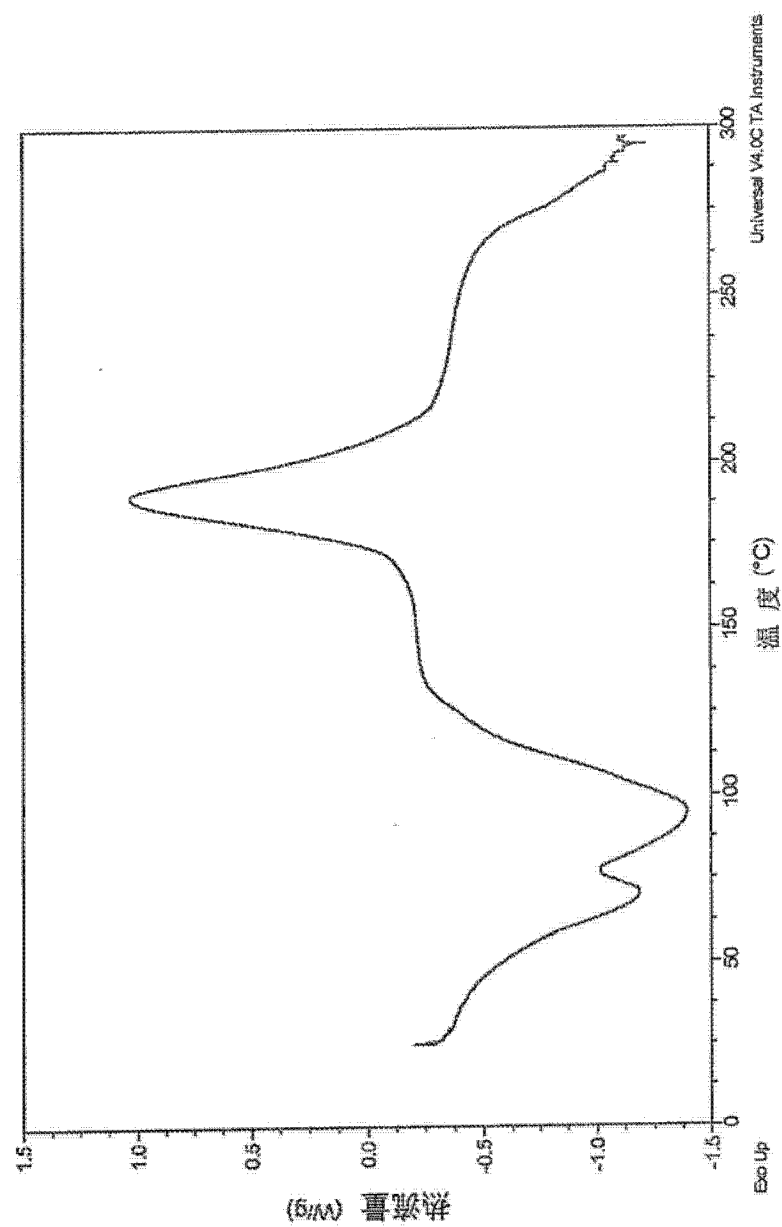


图 17

1.33 盐酸盐、H1.67-1、TGA

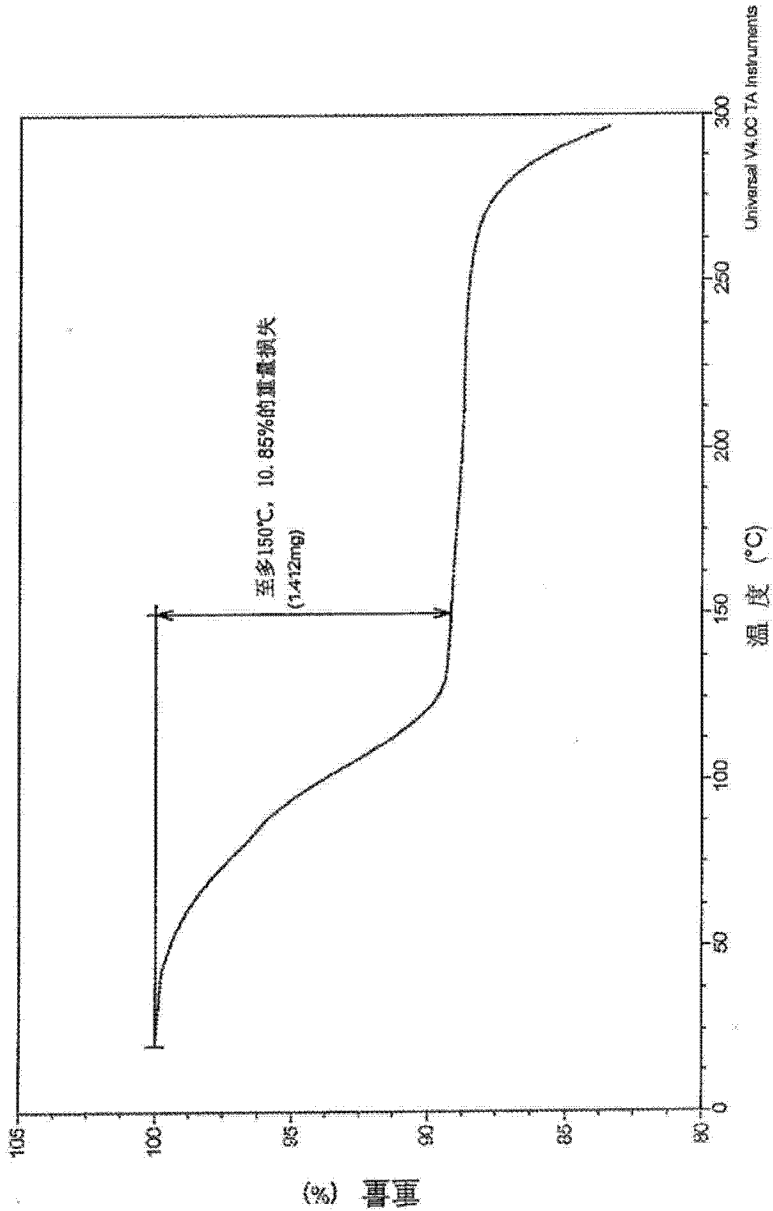


图 18

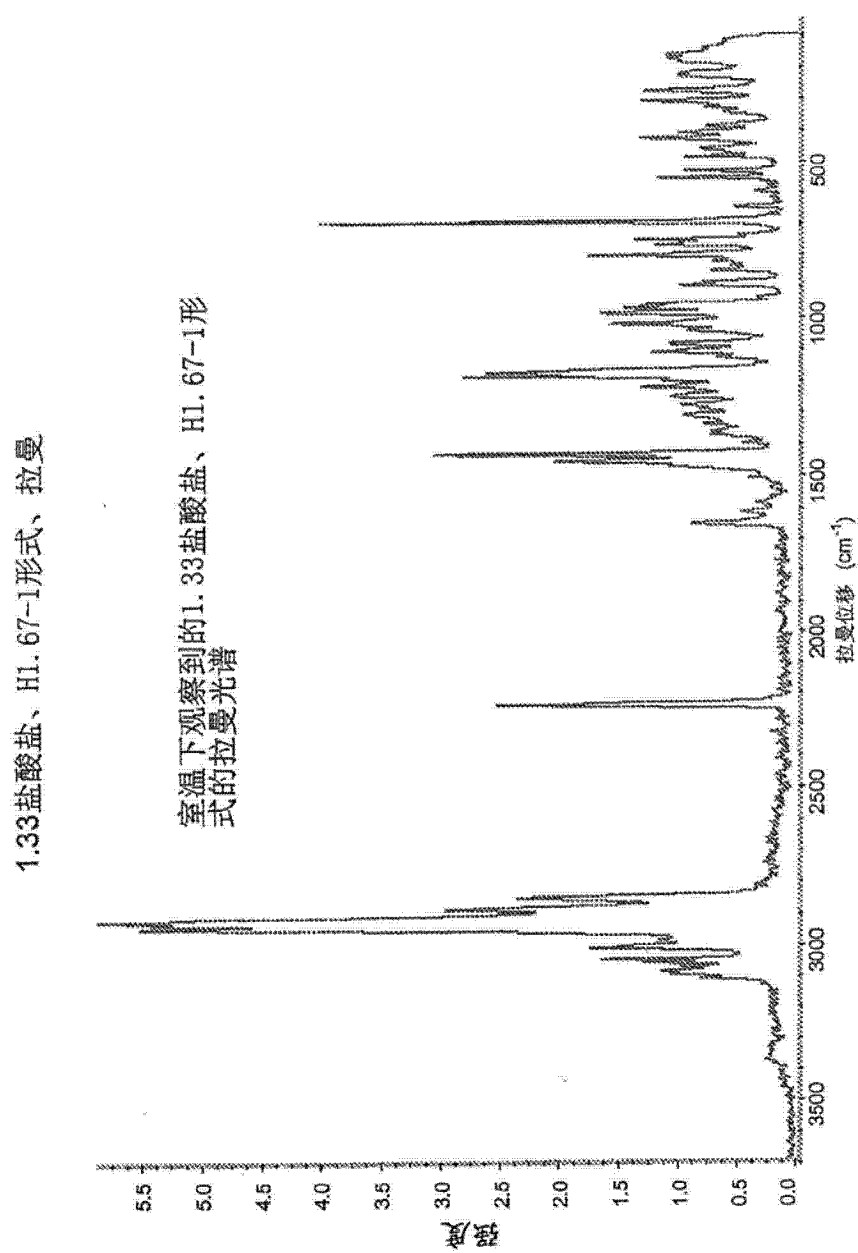


图 19

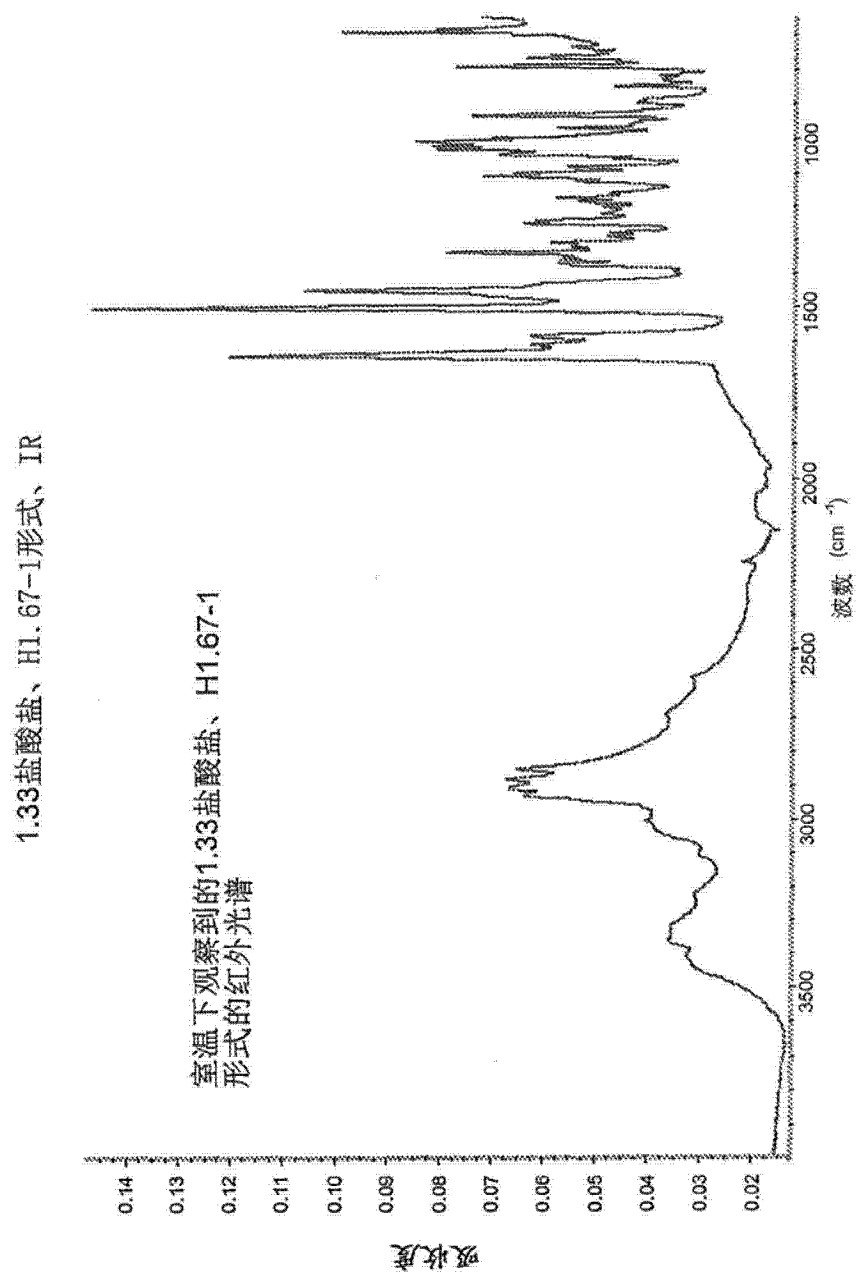


图 20

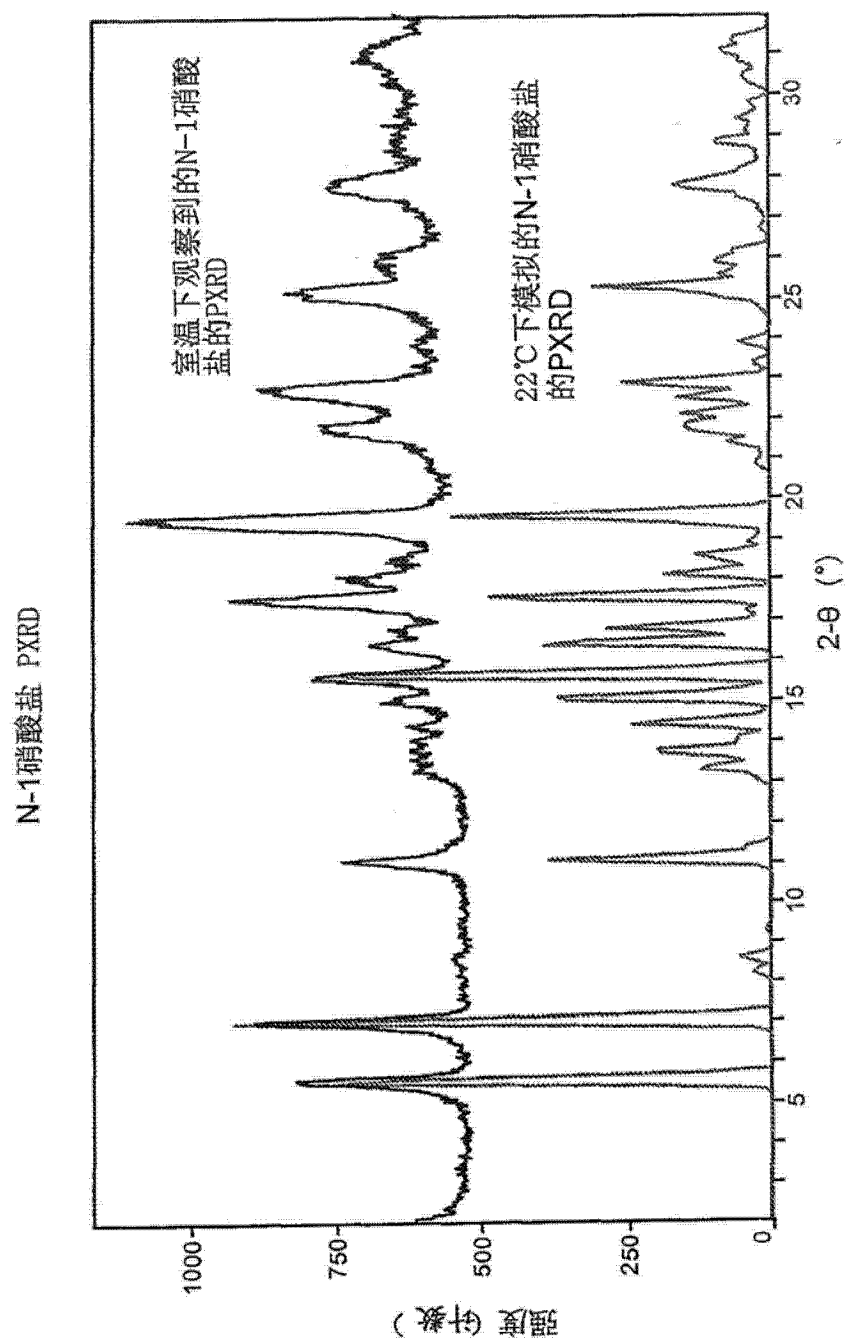


图 21

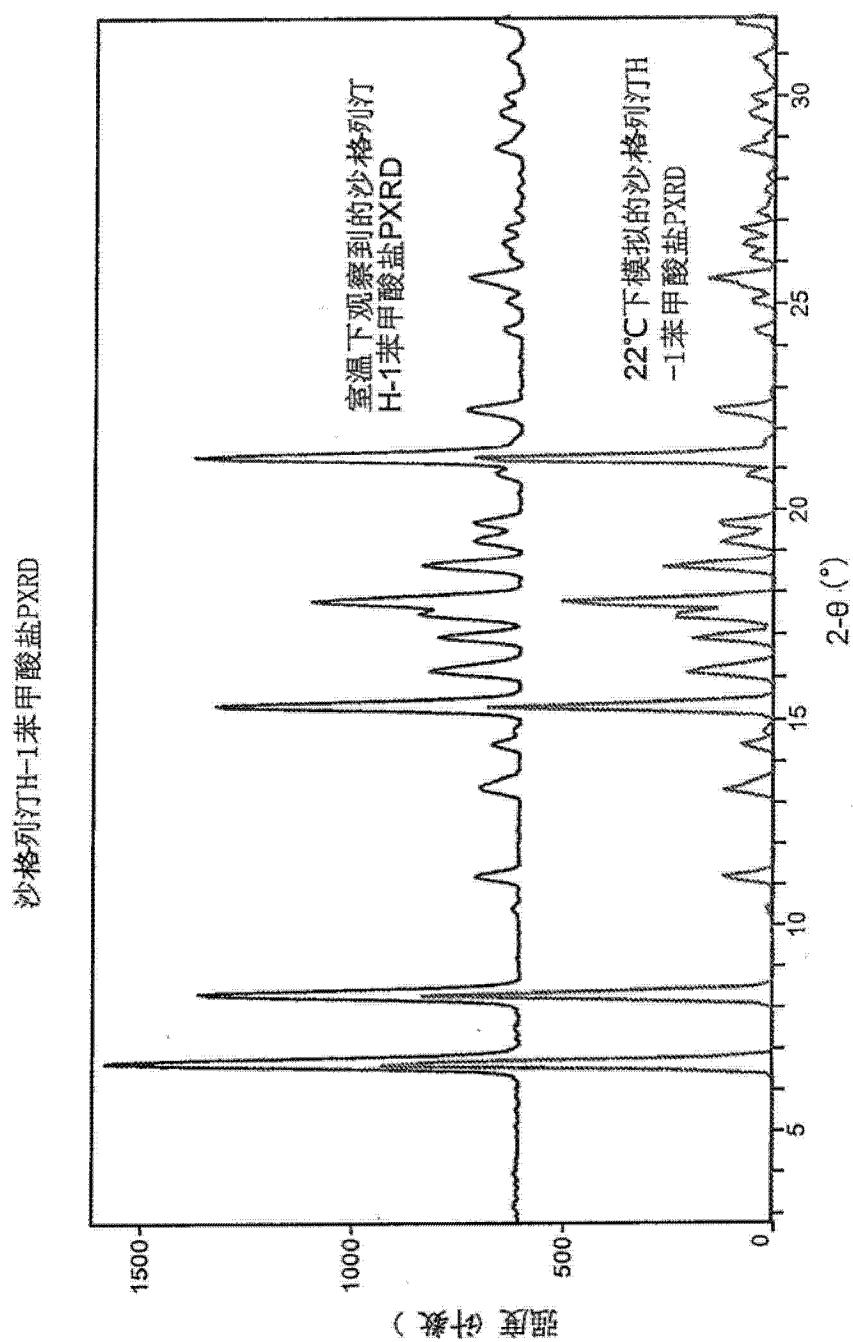


图 22

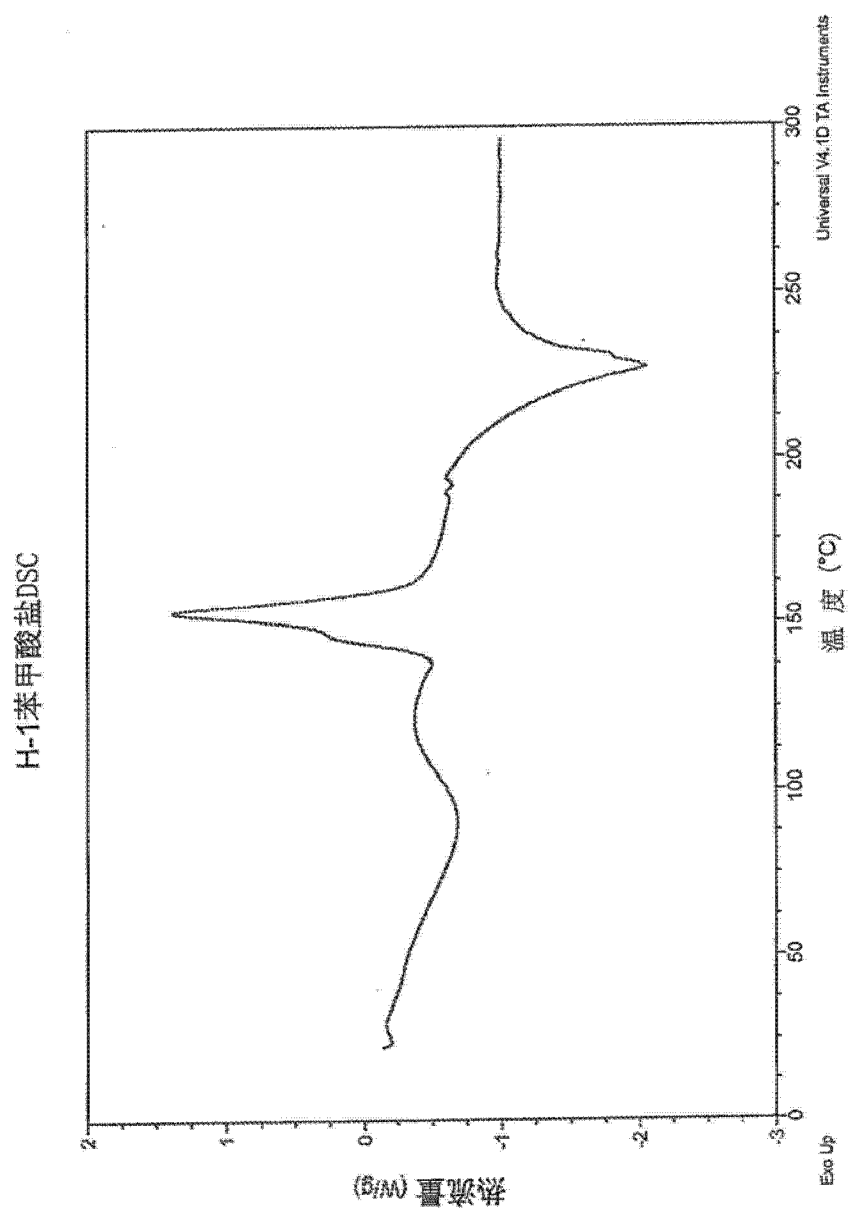


图 23

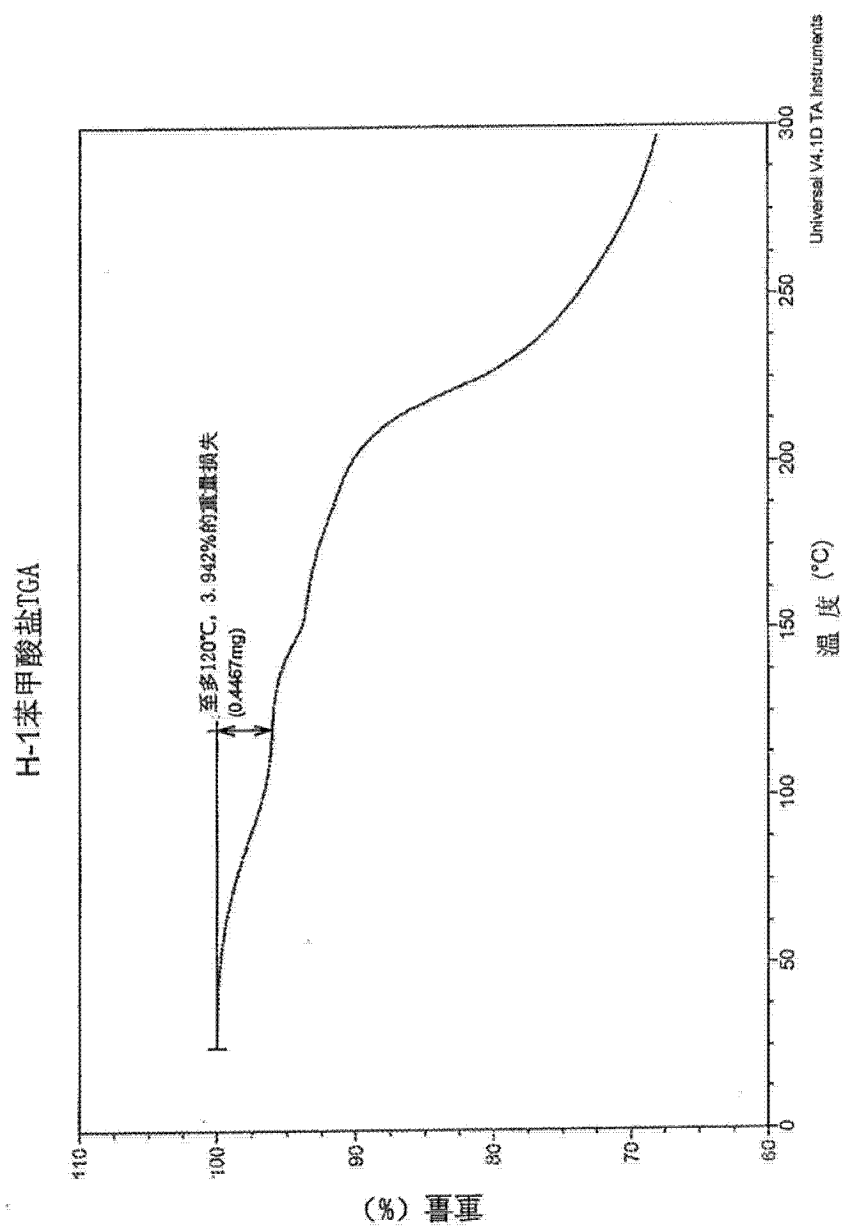


图 24

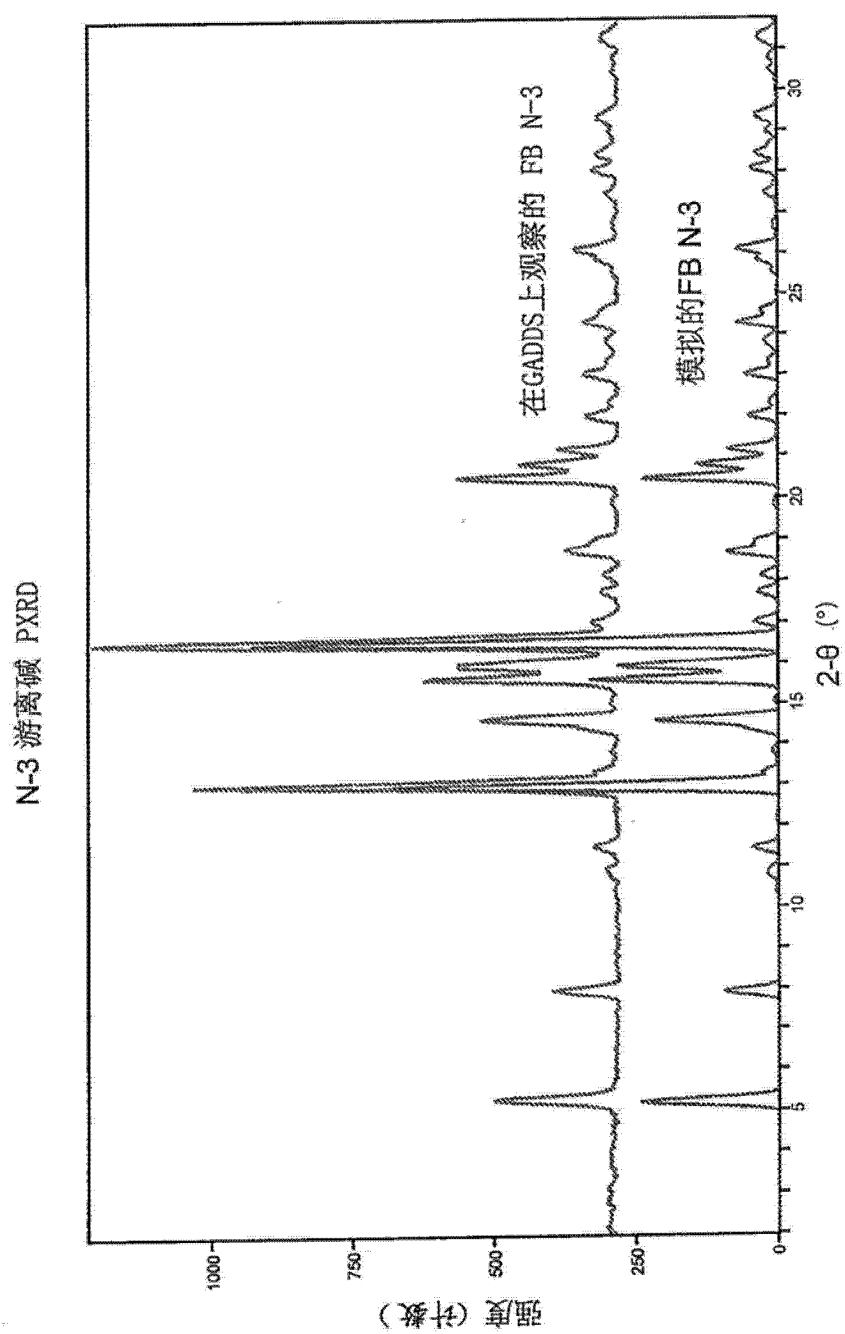


图 25

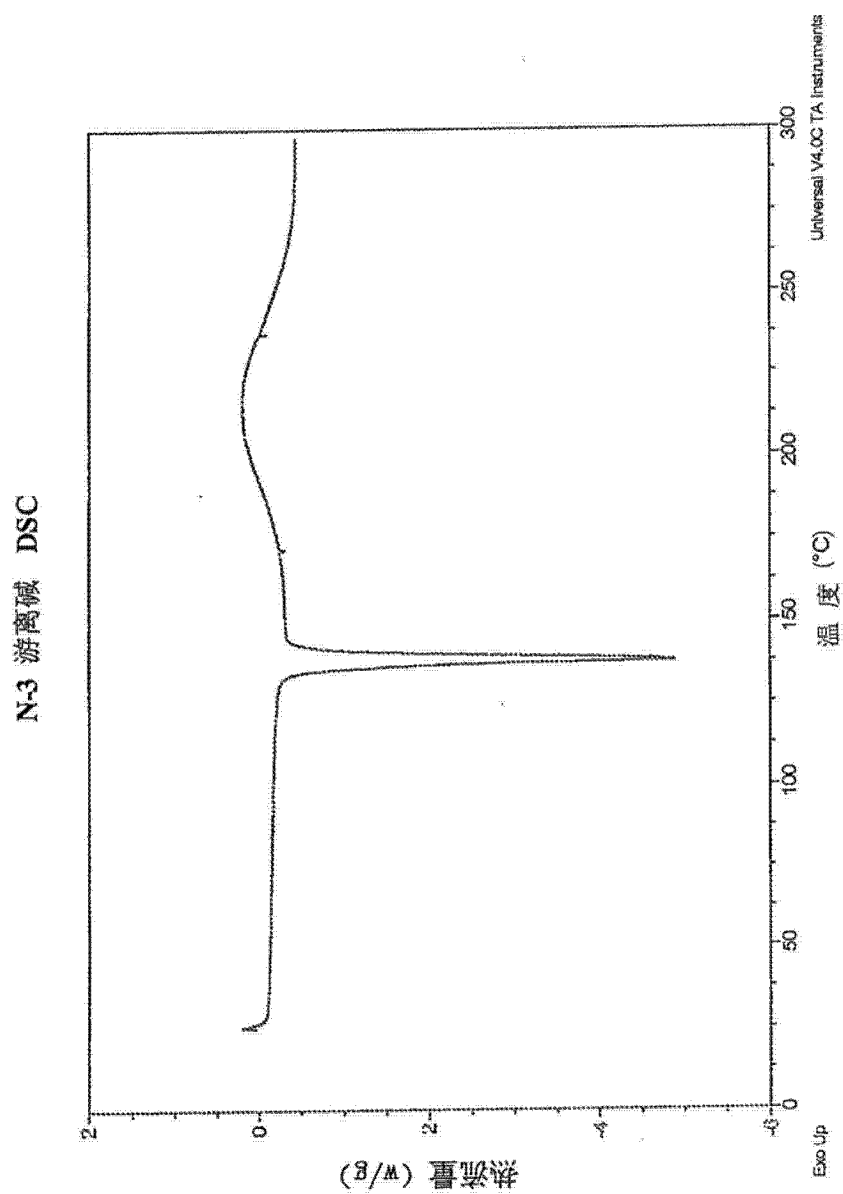


图 26

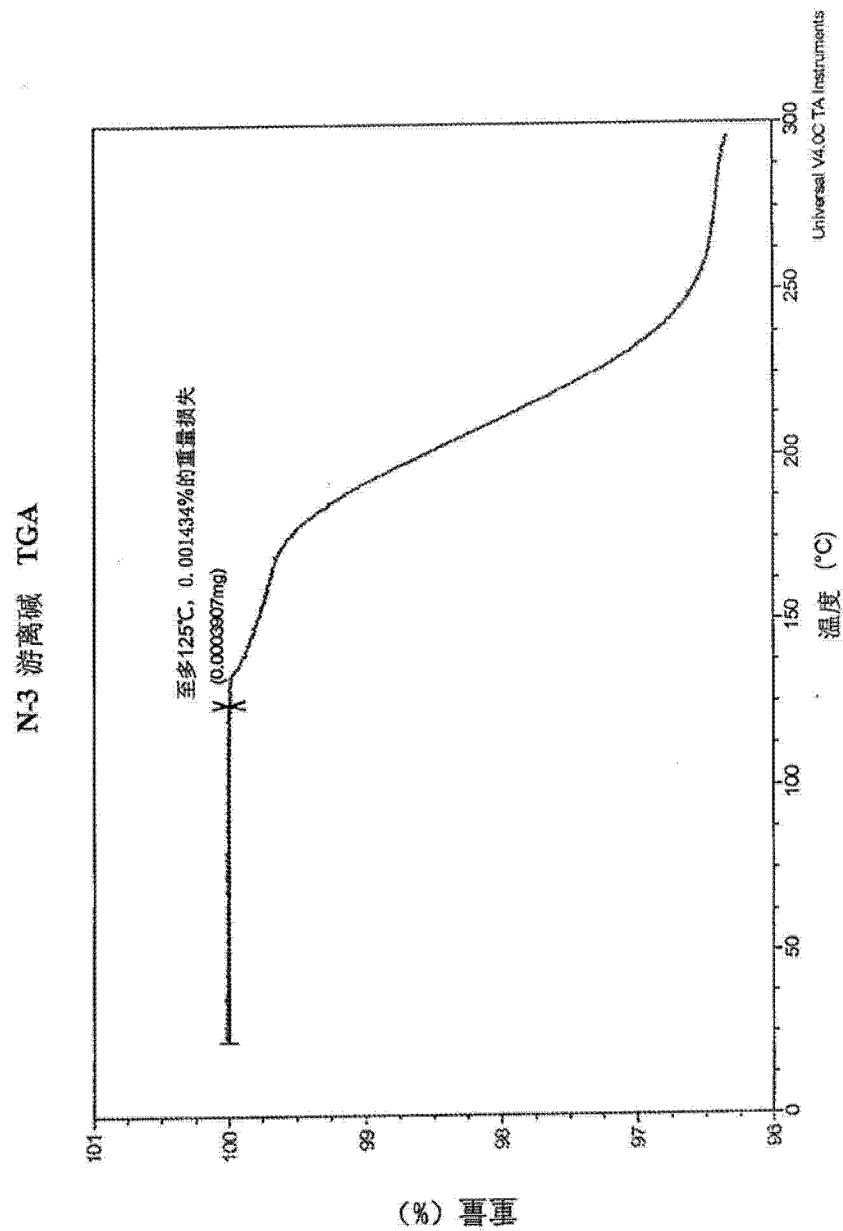


图 27

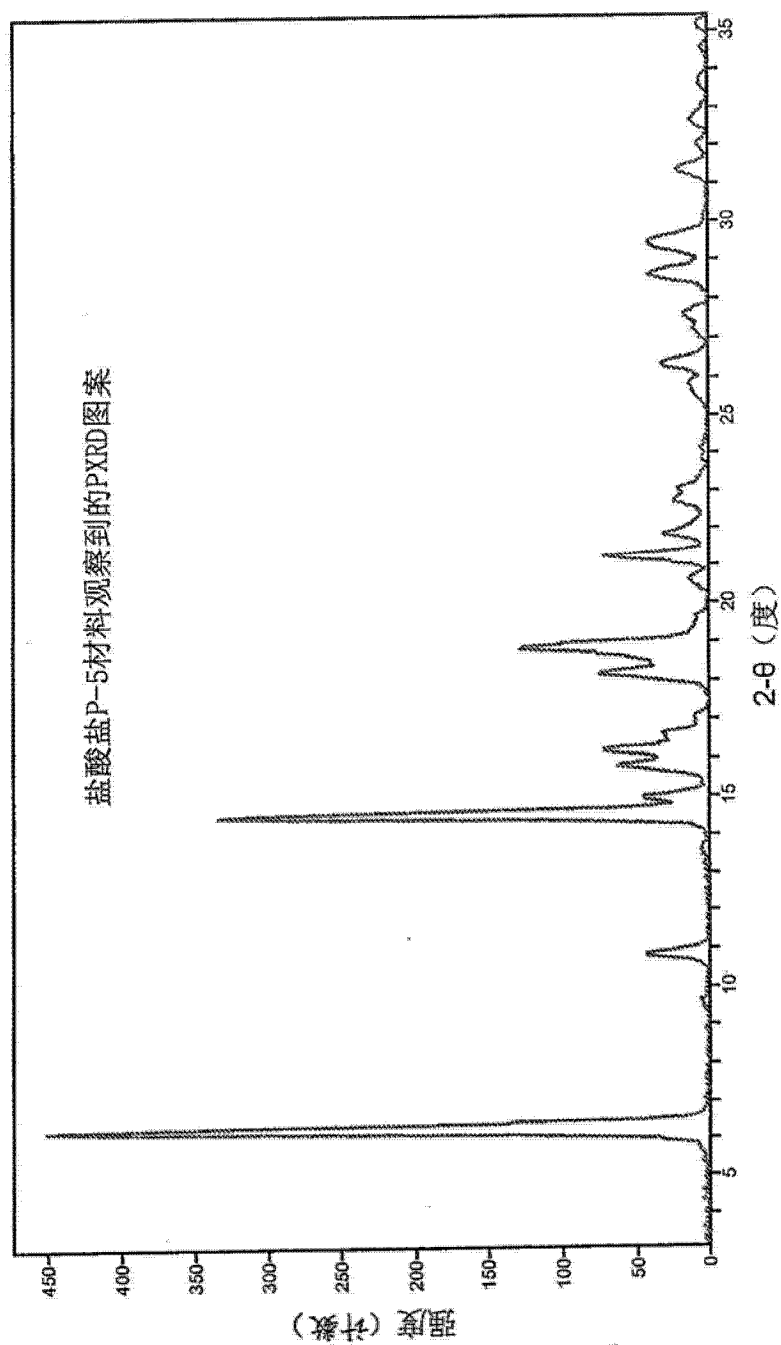


图 28

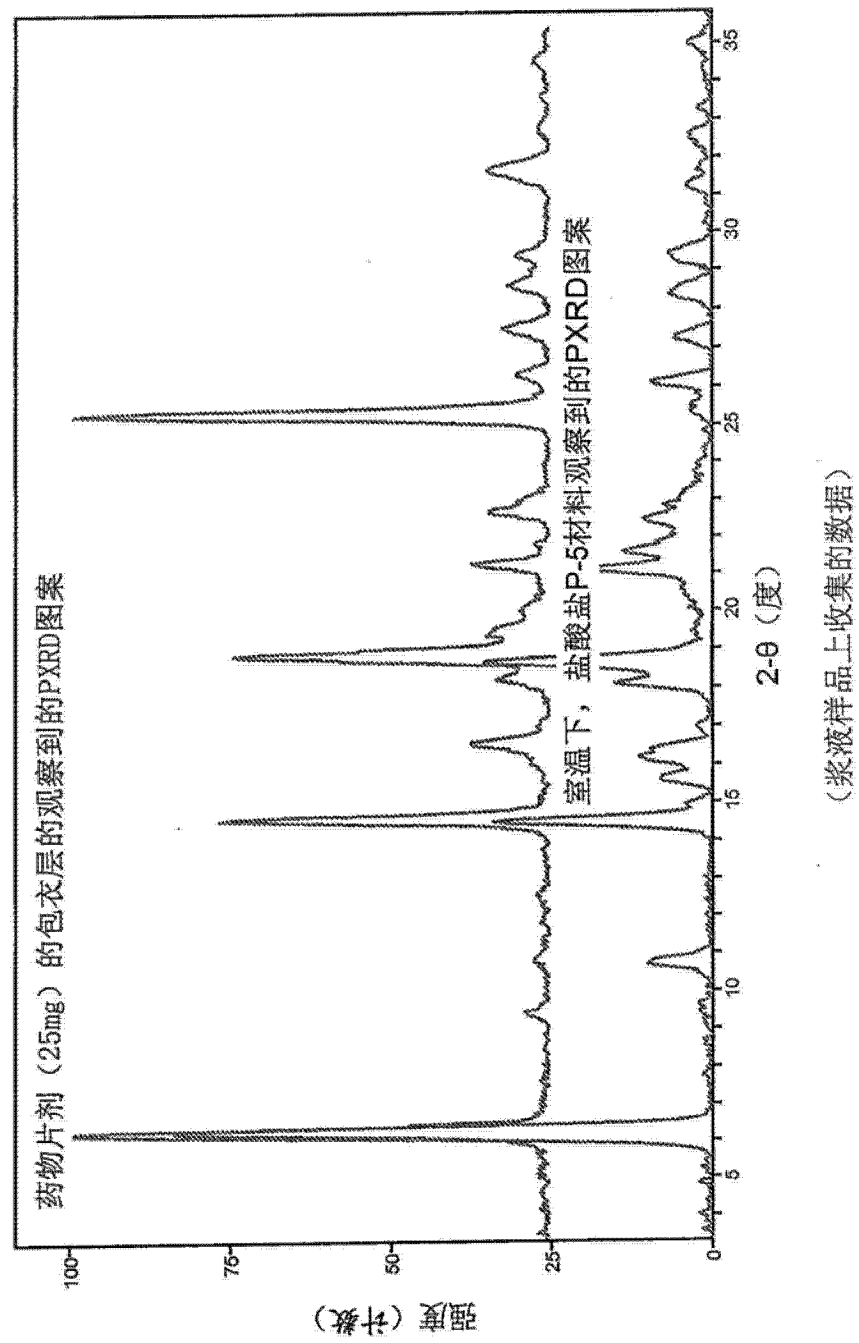


图 29

在25mg片剂中的盐酸盐P-5型式的FT-NIR光谱的特征区域

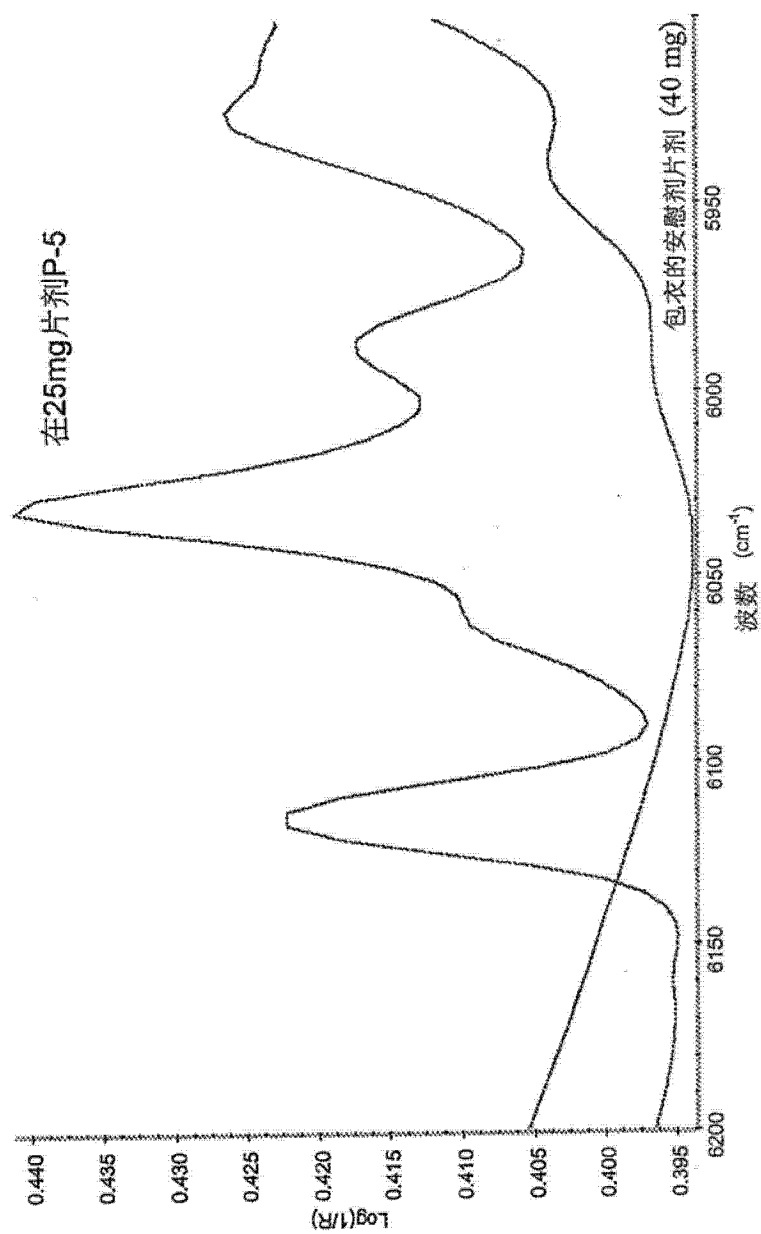


图 30