

發明專利說明書

200526659

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93139011

※申請日期：93 12 15

※IPC 分類：A61K

C07D 471/04,

A61K 31/437,

A61P 1/04, 1/14

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NEW COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1.彼德 諾伯格

NORDBERG, PETER

2.拉斯 李捷奎特

LILLJEQUIST, LARS

3.優斯拉 皮特森

PETTERSSON, URSULA

4.泰菲 薩普特

SEBHATU, TESFAI

5.馬利亞 里奎斯

LINDQVIST, MARIA

國 籍：(中文/英文)

1.-5.均瑞典 SWEDEN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 瑞典；2003年12月18日；0303451-9

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽及其新穎結晶形式。另外，本發明亦係關於該等化合物用於治療腸胃障礙之用途、含有它們之醫藥組合物及獲得它們之方法。

【先前技術】

在藥物組合物之調配物中，藥物物質呈其可便利地被加工及處理之形式係重要的。此等重要性不僅來自獲得一種商業上可行地製造方法之觀點，且來自隨後的製造包含活性化合物之醫藥調配物之觀點。

另外，在經口藥物組合物之製造中，根據投藥提供一種可靠的、可再生的及恆定電漿濃度分佈的藥物給患者係重要的。

活性成分之化學穩定性、固態穩定性，及"存放期"亦係非常重要之因素。在整個可估計的時間週期內，必須能夠有效地儲存藥物物質及含有其之組合物，不展示活性組份的諸如化學組成、密度、吸濕性及溶解性之物理化學特徵上的顯著變化。

非晶系材料可能在此等方面存在問題。例如，操作及調配該等材料通常更困難，提供不可靠之溶解性且經常發現其更不穩定。

因此，在商業上可行及醫藥上可接受的藥物組合物之製造中，無論是否可能，提供大體上呈結晶及穩定形式的藥

物係重要的。

國際專利申請案 WO 99/55705 及 WO 99/55706 揭示許多稱為咪唑吡啶衍生物之化合物，其為酸性分泌物的鉀競爭性阻斷劑、P-CAB，亦參見 N. Vakil, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*，第 19 卷，第 10 期，第 1041 頁，2004 年 5 月。

【發明內容】

已令人驚奇的發現 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽可以一種以上的晶體形式存在。該等晶體形式在下文中稱為 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F、形式 G 及形式 H 且亦稱為本發明之晶體形式。符號 A、B、C、D、E、F、G 及 H 係關於所發明形式的時間上的順序，與其相對熱力學穩定性無關。

不同的晶體形式可能在下文中被表示為形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F、形式 G 及形式 H。應瞭解其意謂不同晶體形式 A 至 H 之 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽，且易於閱讀及避免印刷錯誤。

因此，本發明之目的係提供具有不同有利的特性及/或效應之晶體形式之 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽。

本發明之一態樣係提供 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式

A。

根據本發明 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A 特徵為提供如圖 1 中大體上展示如下 d 值之 X 射線粉末繞射圖：

形式 A		
d 值(Å)	d 值(Å)	d 值(Å)
11.4	5.7	3.92
9.3	4.72	3.18
7.8	4.35	

根據本發明 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A 特徵進一步為具有參數： $a=8.6 \text{ Å}$ 、 $b=18.7 \text{ Å}$ 、 $c=15.8 \text{ Å}$ 、 $\alpha=90^\circ$ 、 $\beta=113^\circ$ 、 $\gamma=90^\circ$ 之單斜晶胞。

根據本發明 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A 特徵為提供如圖 8 中之拉曼(Raman)光譜。來自光譜的具有高於 18.6 之相對強度之峰被觀測到如下拉曼位移(cm^{-1})：

拉曼位移(cm^{-1})	相對強度	拉曼位移 (cm^{-1})	相對強度
2935.9	56.2	1042.3	41.6
1671.2	31.8	877.6	33.6
1617.7	56.6	781.7	28.1
1597.2	35.8	708.6	18.6
1590.4	39.4	554.9	23.7
1533.9	26.3	542.8	22.3
1484.4	22.6	535.7	25.9
1427.1	100.0	501.2	29.9
1415.8	85.8	379.6	25.2
1392.9	46.7	352.9	22.6
1383.1	55.8	338.1	28.8
1296.2	20.1	268.3	22.3
1271.1	25.5	239.7	39.8

拉曼位移(cm^{-1})	相對強度	拉曼位移 (cm^{-1})	相對強度
1258.2	42.0	228.2	33.2
1095.5	21.5	196.8	26.6
1059.7	20.4		

本發明之另一態樣係提供2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B特徵為提供如圖2中之大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式B		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
11.8	8.3	4.72
11.1	5.9	4.52
9.8	5.5	

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B特徵進一步為具有參數： $a=8.4 \text{ Å}$ 、 $b=14.2 \text{ Å}$ 、 $c=19.9 \text{ Å}$ 、 $\alpha=93^\circ$ 、 $\beta=100^\circ$ 、 $\gamma=97^\circ$ 之三斜晶胞。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B特徵為提供如圖9中之拉曼光譜。來自光譜的具有高於18.6之相對強度之峰被觀測到如下拉曼位移(cm^{-1})：

拉曼位移(cm^{-1})	相對強度	拉曼位移(cm^{-1})	相對強度
2937.4	53.5	1100.1	21.9
2928.8	41.9	1040.8	50.7
1671.4	33.5	964.9	18.6
1617.0	47.9	888.2	34.4
1590.3	39.1	871.9	28.4

拉曼位移(cm^{-1})	相對強度	拉曼位移(cm^{-1})	相對強度
1533.8	20.9	777.4	31.6
1480.7	20.9	751.4	19.1
1461.0	21.4	710.3	18.6
1426.4	81.9	553.1	26.0
1417.3	100.0	536.1	26.5
1394.4	50.2	501.3	31.2
1383.1	59.1	382.3	22.3
1357.5	20.9	353.1	25.6
1305.8	24.7	335.5	32.1
1280.3	19.1	285.4	22.8
1254.9	55.8	241.1	41.4
1163.5	22.8	198.9	22.3

本發明之另一態樣係提供2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式C。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式C特徵為提供如圖3中之大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式C		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
13.1	5.7	3.57
10.7	4.88	3.51
6.8	4.39	

本發明之另一態樣係提供2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式D。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式D特徵為提供大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式D		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
13.8	6.4	3.55
9.1	5.1	2.38
6.9	4.62	

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式D特徵進一步為具有參數： $a=8.6\text{ Å}$ 、 $b=15.9\text{ Å}$ 、 $c=19.4\text{ Å}$ 、 $\alpha=70^\circ$ 、 $\beta=89^\circ$ 、 $\gamma=75^\circ$ 之三斜晶胞。

本發明之另一態樣係提供2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式E。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式E特徵為提供如圖4中之大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式E		
d值(Å)	d值(Å)	d值 (Å)
12.5	6.1	3.88
10.1	5.1	3.71
9.5	4.61	

本發明之另一態樣係提供2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式F。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式F特徵為提供如圖5中之大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式F		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
13.5	5.8	3.70
7.9	5.0	3.63
6.9	3.96	

本發明之另一態樣係提供2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式G。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式G特徵為提供如圖6中之大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式G		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
13.6	6.4	3.82
10.1	5.7	3.61
9.2	5.1	

本發明之另一態樣係提供2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式H。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式H特徵為提供如圖7中之大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式H		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
11.1	6.3	3.84
8.0	5.4	3.59
7.1	4.01	

如上經d值(其由布拉格公式計算)及強度識別之峰分別

自 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F、形式 G 及形式 H 之繞射圖中提取。僅有最顯著特徵的、重要的、明顯的及/或可重現的主峰已列表，但另外之峰可藉由習知方法自繞射圖中提取。此等主峰之存在，可重現且在誤差限度(± 2 在最後給定之小數位)內對大部分情況有效確定該等結晶變體之存在。

根據本發明製備之本發明之化合物 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A 藉由 X 射線粉末繞射(其本身係已知之技術)來自形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F、形式 G 及形式 H 中分析、表徵及分化。另一種適當技術係藉由拉曼光譜來自其它諸如形式 B 之晶體形式中分析、表徵及分化形式 A。自形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F、形式 G 及形式 H 中分析、表徵及分化可以相應之方法進行。

2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A 及 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 B 係展示諸如操作便利以及化學、物理穩定性之有利性能的晶體形式。

2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F、形式 G 及形式 H(意即本發明之晶體形式)有可能在一種單一溶劑中、溶劑混合物中或其含水混合

物中結晶。

用於結晶的適當溶劑係水、醇(例如低碳醇)、酮、醚、酯、鹵代烷烴、烷烴、鹵代苯、脂族腈及芳族溶劑，例如甲苯或二甲苯。然而，此非完全的溶劑清單。

本文中術語"低碳醇"包括直鏈或支鏈 C_1 - C_5 -醇，例如直鏈或支鏈 C_2 - C_3 -醇。其它實例為甲醇、乙醇、異丙醇及丁醇。

藉由溶劑蒸發、藉由降低溫度及/或經添加反溶劑(意即本發明之化合物不易溶解的溶劑)在溶劑系統中實現過度飽和來達成自含有至少一種溶劑之一適當溶劑系統中結晶本發明之化合物。

結晶可由以本發明之適當結晶化合物的晶體為晶種或無晶種引發及/或生效。

本發明之化合物之結晶可藉由自純2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺開始以及自任何形式或任何形式混合物之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽開始之鹽就地形成來達成。

無論是脫水化物、水合物、抗溶劑化物或溶劑化物，結晶係同特定條件下的相應形式之動力學及平衡條件有關。因此，熟習此項技術者應瞭解，所獲得之結晶形式依賴於結晶過程的動力學及熱力學。在一定條件(溶劑系統、溫度、壓力及本發明化合物之溶度)下，一種結晶形式可比另一種(或事實上任何其它種類)晶體形式更穩定。但是，具有相對低熱力學穩定性的結晶形式可能在動力學上有利。因

此，另外諸如時間、雜質分佈、攪拌、晶種的存在與否等之動力學因素亦可能影響結晶的形式。

本發明之一目的係提供製備2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及形式H的方法。

自低碳醇或其混合物，或其含水混合物結晶可獲得2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A。結晶在更高的溫度下(例如，在40°C或以上的溫度下，較佳在50°C或以上的溫度)下執行。

自低碳醇或其混合物，或其含水混合物結晶可獲得2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B。結晶在更低溫度(例如低於40°C之，較佳在諸如約20°C室溫下或更低)下執行。

自形式A或與形式B之混合物、自水或含水低碳醇結晶可獲得2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式C、形式D及形式E。視過程中存在的水量以及溫度可獲得不同結晶形式C、D及E。

在更低溫度下，較佳在室溫下，最佳低於室溫下執行，自水及低碳醇混合物中結晶可獲得2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式F。

自甲醇或乙醇中結晶可分別獲得2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽

形式G及2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式H。形式H的結晶在更低溫度下，較佳在室溫下，最佳在低於室溫下執行。

為確保在大體上不存在其它結晶形式下製備一種特殊結晶形式，較佳藉由以所要結晶形式的晶種為種來進行結晶。其特別應用於實例中所描述之各種特殊結晶形式。所有形式之晶種藉由諸如重複結晶特殊晶體形式之標準程序來獲得。

根據本發明所獲得之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A及形式B大體上不含其它結晶及非結晶形式之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽。術語"大體上不含其它結晶及非結晶形式之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽"應瞭解為意謂所要晶體形式之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽含有低於10%，較佳低於5%，更較佳低於3%，及最佳低於1%的任何其它形式之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽。

本發明之另一態樣係不同結晶形式之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽之混合物。該等混合物可包含晶體形式A、C、B、D、E、F、G或H中任意兩種或兩種以上。此等混合物亦可藉由

簡單混和兩種或兩種以上晶體形式來獲得。本發明之晶體形式某些特殊的組合，例如晶體形式A、B及H中兩種或兩種以上的組合、晶體形式C、D及E中兩種或兩種以上的組合，或晶體形式E及G的組合較佳。

本發明之一態樣係包含不同晶體形式A、C、D、E、F、G或H中之一或多種與形式B(其中形式B之可檢測到的量為1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%(以重量計))的混合物。此等混合物亦可藉由簡單混合不同結晶形式來獲得，意即混合形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G及形式H中之一或多種與形式B。

本發明之一態樣係形式A及形式B(其中形式B之可檢測到的量為1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%(以重量計))的混合物。此等混合物亦可藉由簡單混合兩種形式(形式A與形式B)來獲得。

在另一態樣中，本發明係關於用於治療，特別用於抗腸胃發炎疾病的本發明之化合物。本發明亦提供本發明之化

合物在製造用於抑制胃酸分泌物或用於治療腸胃發炎疾病之藥物中的用途。

因此根據本發明之化合物可用於預防及治療在包括人類的哺乳動物中的諸如胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃潰瘍疾病、逆流性食道炎及柔林格症候群(Zollinger-Ellison syndrome)之腸胃發炎疾病，及胃酸相關疾病。此外，該等化合物可用於治療其它腸胃障礙，其中抗胃分泌之效果理想，例如在患胃泌素瘤之患者中，及在有急性上腸胃道出血之患者中。

該等化合物亦可用於有效控制及治療胃灼熱及其它胃食道逆流性疾病(GERD)症狀，意即醫治糜爛性食道炎、維持糜爛性食道炎、症狀性GERD、長期處理症狀性GERD、胃灼熱、反胃、根除幽門螺旋桿菌、胃酸逆流性疾病之短期及長期處理、治療由隱匿性胃食道逆流引起之睡眠障礙及噁心。其亦可用於處於重病特護情況中之患者，及手術前及手術後預防酸之吸入及應激性潰瘍(stress ulceration)。

活性物質之典型日劑量在較寬範圍內變化且將依賴於諸如各個患者的個別要求、投藥途徑及疾病之嚴重程度等不同因素。一般而言，經口及非經腸劑量將在每天5至1000 mg之活性物質之範圍內，較佳在20至60 mg之範圍內，例如50 mg。本發明之化合物可依據個別要求及疾病投予持續治療以及隨選治療中的患者。通過本發明之化合物給出為遭受胃酸相關疾病及/或腸胃發炎疾病的人改良生活品質的可能。

在調配成適當醫藥調配物前可進一步處理本發明之化合

物。例如，可將該晶體形式研磨或粉碎成更小顆粒。

根據本發明之另一態樣，其提供一種包括本發明之一種化合物的醫藥調配物。該醫藥調配物亦可包括兩種或兩種以上的本發明之化合物的混合物，例如2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A及形式B之混合物與至少一種醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑之混合。

對於臨床使用，將本發明之化合物調配成用於經口、經直腸、非經腸或其它投藥模式的醫藥調配物。該醫藥調配物含有本發明之一種化合物，或該等化合物的混合物，與一或多種醫藥學上可接受之成份的組合。該載劑可呈固體、半固體或液體稀釋劑形式，或膠囊。此等醫藥製劑係本發明之另一目的。通常活性化合物之量在該製劑之0.1重量%至95重量%之間，對於非經腸用途較佳在製劑中為0.1重量%至20重量%之間且對於經口投藥較佳在製劑中為0.1重量%至50重量%之間。

在含有本發明之晶體形式或其混合物的醫藥調配物的製劑中，所選擇用於經口投藥之單位劑型形式之化合物可能與固體、粉末狀成份(例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物、明膠或其它適當成份)混合，以及與崩解劑及潤滑劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂醯反丁烯二酸鈉及聚乙二醇蠟)混合。可隨後將該混合物加工成顆粒或壓成錠劑。

軟明膠膠囊可用含有本發明之活性化合物、植物油、脂

肪，或其它適用作軟明膠膠囊之媒劑之膠囊來製備。硬明膠膠囊可能含有本發明之晶體形式的顆粒。硬明膠膠囊亦可含有與諸如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物或明膠之固體粉末成份組合之該等晶體形式。

可將用於經直腸投藥之單位劑型製備成(i)含有與中性脂肪鹼混合的本發明之晶體形式的栓劑的形式；(ii)含有與植物油、石蠟油或其它適用作明膠直腸膠囊之適當之媒劑混合的本發明之晶體形式的明膠直腸膠囊的形式；(iii)現成微量灌腸劑的形式；或(iv)恰在投藥之前為將在適當溶劑或溶液中待重組的乾微量灌腸劑的調配物的形式。

可將用於經口投藥之液體製劑製備成糖漿或懸浮液(例如，含有自0.1重量%至20重量%的活性成份之溶液或懸浮液)及剩餘物(其由例如糖或糖醇及乙醇、水、甘油、丙二醇及聚乙二醇的混合物組成的剩餘物)的形式。若須要，該等液體製劑可含有著色劑、調味劑、糖精及羧甲基纖維素或其它增稠劑。亦可將用於經口投藥之液體製劑製備成在使用之前為待與適當溶劑或溶液重組的乾粉末的形式。

可將用於非經腸投藥之溶液以本發明之晶體形式之溶液於醫藥學上可接受之溶劑或溶液中來製備，較佳濃度自0.1重量%至10重量%。此等溶液亦可含有穩定劑成份及/或緩衝劑成份且被分配成呈安瓶或小瓶形式之單位劑量。用於非經腸投藥之溶液亦可在使用前以待與適當溶劑或溶液即時重組的乾製劑的方式來製備。

根據本發明之晶體形式亦可用於與其它活性成份(例如用於治療或預防涉及到藉由人類胃黏膜之胃幽門螺旋桿菌感染的病症)一起的調配物。此等其它活性成份可為抗菌劑，尤其是

- 諸如阿莫西林(amoxicillin)、安匹西林(ampicillin)、頭孢噻吩(cephalothin)、頭孢克洛(cefaclor)或西士敏(cefixime)之 β -內醯胺抗生素；
- 諸如紅黴素(erythromycin)或克拉黴素(clarithromycin)之大環內酯；
- 諸如四環素(tetracycline)或強力黴素(doxycycline)之四環素；
- 諸如慶大黴素(gentamycin)、卡那黴素(kanamycin)或阿米卡星(amikacin)之胺基糖苷類(aminoglycoside)；
- 諸如諾弗沙辛(norfloxacin)、塞普沙辛(ciprofloxacin)因諾沙辛(enoxacin)之奎諾酮(quinolone)；
- 其它，例如甲硝唑(metronidazole)、呋喃妥英(nitrofurantoin)、氯黴素(chloramphenicol)；或
- 含有諸如鹼式枸橼酸鋇、鹼式水楊酸鋇、鹼式碳酸鋇、鹼式硝酸鋇、鹼式沒食子酸鋇之鋇鹽的製劑。

根據本發明之晶體形式亦可用於與其它活性成份(例如用於治療或預防涉及藥物之誘發胃潰瘍的病症)一起的調配物。此等其它活性成份可能係諸如奈普生(naproxen)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)及雙氯芬酸(diclofenac)、釋放NO之NSAID、COX-2抑制劑或雙膦酸鹽之NSAID。

根據本發明之另一態樣，其提供一種治療病症之方法，其中根據本發明之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽係必要的或所要的，其中該方法包括向需要該治療之患者施以治療有效劑量之本發明之晶體形式。

為避免疑問，"治療"包括病症的治療性治療以及預防。

本發明之晶體形式具有有利的特性及/或效應。該等效應之實例係良好的化學及固態穩定性以及低吸濕性。因此晶體形式可為易於分離的晶體，其可在低溫下及/或當在整個延長期儲存時。

形式A可在較高溫度下藉由將甲磺酸加入至根據WO 99/55706，在低碳醇中，或較佳在其含水混合物中製備的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺之混合物中來製備。藉由沉澱將該溶液或懸浮液結晶。該結晶在較高溫度下(意即在40°C或更高溫度下，較佳在50°C或更高溫度下)執行。分離本發明之晶體形式A之晶體。

形式B可藉由將甲磺酸加入至根據WO 99/55706，在低碳醇中，或較佳在其含水混合物中製備的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺之混合物中來製備。如果該反應在較低溫度下執行(意即低於40°C之溫度，較佳在室溫下，意即約20°C或更低之溫度)，可獲得本發明之晶體形式B。本發明之晶體形式之形式B沉澱且分離晶體。

形式A亦可藉由在單一溶劑或溶劑混合物中(其選自水及低碳醇),或較佳在其混合物中溶解、懸浮或重結晶本發明之形式B來獲得。懸浮或溶解較佳在較高溫度下執行。結晶可能藉由用本發明之晶體形式之形式A做晶種來引發。

形式B亦可藉由溶解、懸浮或重結晶形式A來獲得。其藉由在單一溶劑或溶劑混合物中(其選自低碳醇)懸浮或溶解本發明之晶體形式之形式A來執行。懸浮及重結晶在較低溫度下執行。結晶可能藉由用本發明之晶體形式之形式B做晶種來引發。

形式C可藉由在水或低碳醇的含水混合物中懸浮形式A、形式B、形式D、形式E、形式F、形式G或形式H,或其混合物來製備。本發明之晶體形式C沉澱且分離晶體。

形式D可藉由在水或低碳醇的含水混合物中懸浮形式A、形式B、形式C、形式E、形式F、形式G或形式H,或其混合物來製備。本發明之形式D的晶體沉澱且被分離。

形式E可藉由在諸如室溫之較低的溫度下,在水或低碳醇的含水混合物中懸浮形式A、形式B、形式C、形式D、形式F、形式G或形式H,或其混合物來製備。沉澱且分離本發明之形式E的晶體。

形式F可藉由在諸如室溫之較低的溫度下,在水或低碳醇的含水混合物中懸浮形式A、形式B、形式C、形式D、形式G或形式H,或其混合物中來製備。沉澱且分離本發明之形式F的晶體。

形式G可藉由在甲醇中懸浮形式A、形式B、形式C、形式

D、形式F或形式H或其混合物來製備。沉澱且分離本發明之形式G的晶體。

形式H可藉由在諸如室溫或更低之較低溫度下，在乙醇中懸浮形式A、形式B、形式C、形式D、形式F或形式G或其混合物來製備。沉澱且分離本發明之形式H的晶體。

2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A、形式B及形式E的結晶形式係本發明之化合物的脫水化物/抗溶劑化物，形式C、形式D及形式F係水合物，形式G及形式H係溶劑合物。

本發明藉由如下實例來說明而非限制。

【實施方式】

實例

通用程序

X射線粉末繞射(XRPD)分析係在根據標準方法(例如在以下文獻中描述：Giacovazzo, C.等人(1995)，Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R.及 Snyder, R. L. (1996)、Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948)、Chemical Crystallography, Clarendon Press, London；或Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974)、X-ray Diffraction Procedures, John Wiley及 Sons, New York)製備的樣品上執行的。X射線分析用 Philips X'Pert MPD及/或 PANalytical X'Pert PRO MPD繞射儀來執行。

差示掃描熱量測定(DSC)根據諸如彼等在Höhne, G. W. H.等人(1996)，Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin中所述之

標準方法用 Perkin Elmer DSC 7 儀器來執行。

熱解重量分析 (TGA) 用 Perkin Elmer TGA 7 儀器來執行。

DSC 開始溫度可在 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ (例如 $\pm 2^{\circ}\text{C}$) 範圍內變化，且 XRPD 距離可在最後給定的小數位上 ± 2 範圍內變化。

單晶 X 射線繞射資料係在室溫下用配備有石墨單色化 $\text{MoK}(\alpha)$ 輻射物 (2000) 的 Enraf-Nonius Kappa-CCD 儀器來收集。精確晶胞參數獲自實空間向量搜索，其索引所有觀測到的繞射斑。

FT-拉曼光譜用 Perkin Elmer 光譜 GX 儀器來執行。

1. 製備 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A。

實例 1:1

將 100 g 之 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在 200 ml 乙醇中。加熱該懸浮液至大約 60°C 且在大約 80 分鐘期間饋入 28.9 g 甲磺酸及 40 ml 乙醇的混合物。在用 10 ml 乙醇沖洗後，將懸浮液冷卻至大約 50°C 。分離晶體且用乙醇洗滌。在 1.5 小時期間乾燥 (乾吹) 晶體。獲得 102 g 之 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A。

實例 1:2

將 3.0 g 之 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 B 懸浮在 6 ml 水中。該懸浮液用 0.02 g 之 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺

基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A之晶體做晶種。在40℃下攪拌該懸浮液大約2小時。過濾並分析樣品。鑒定樣品(XRPD)為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A之晶體組成。

實例 1:3

將150 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B懸浮在11.25 ml水及101 ml乙醇中。在大約40℃下攪拌該懸浮液5小時。過濾並分析樣品。鑒定樣品(XRPD)為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A之晶體組成。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A之晶體特徵為提供如圖1中之大體上展示如下d值及強度之X射線粉末繞射圖；

形式A		形式A		形式A	
d值(Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度
11.4	vs	5.7	S	3.96	m
9.3	s	5.0	W	3.92	s
8.0	m	4.72	s	3.86	m
7.8	s	4.66	m	3.68	w
7.4	vw	4.62	w	3.63	w
7.3	w	4.49	w	3.56	m
6.8	w	4.43	m	3.42	w
6.5	vw	4.35	m	3.18	m
6.1	m	4.29	w		
5.8	m	4.10	w		

經d值(其由布拉格公式所計算)及強度識別之峰自2,3-二

甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A之繞射圖中提取。相對強度具有較低的可靠性且估計沒有任何發散狹縫轉換。

定義相對強度：

		%相對強度*
vs	非常強	>85%
s	強	27-85%
m	中等	10-27%
w	弱	5-10%
vw	非常弱	<5%

*該等相對強度係源自用可變狹縫量測的繞射圖。

應瞭解，峰的相對強度可能根據在測試中的樣品之方位及所使用儀器的類型及設置而變化，所以在本文所包括的X射線粉末繞射跡線中的強度為說明性的且不希望被用於絕對的比較。

在形式A上的差示掃描熱量測定(DSC)顯示在255°C開始的恆溫融化。

TGA顯示質量減少約0.5%(20-100°C)。

單晶體X射線繞射分析顯示形式A結晶成晶胞中具有四個分子的空間群 $P2_1/c$ 的單斜晶體。發現晶胞之尺寸為：

$$a=8.575(1) \text{ \AA}$$

$$b=18.653(1) \text{ \AA}$$

$$c=15.794(1) \text{ \AA}$$

$$\alpha=90^\circ$$

$$\beta=113.21(1)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

$$V = 2371.0(4) \text{ \AA}^3$$

所計算出密度為 $D_c = 1.296(1) \text{ g/cm}^3$ 。

根據本發明 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A 之晶體特徵為提供如圖 8 中之拉曼光譜。來自光譜的具有高於 18.6 之相對強度之峰被觀測到如下拉曼位移 (cm^{-1})：

拉曼位移 (cm^{-1})	相對強度	拉曼位移 (cm^{-1})	相對強度
2935.9	56.2	1042.3	41.6
1671.2	31.8	877.6	33.6
1617.7	56.6	781.7	28.1
1597.2	35.8	708.6	18.6
1590.4	39.4	554.9	23.7
1533.9	26.3	542.8	22.3
1484.4	22.6	535.7	25.9
1427.1	100.0	501.2	29.9
1415.8	85.8	379.6	25.2
1392.9	46.7	352.9	22.6
1383.1	55.8	338.1	28.8
1296.2	20.1	268.3	22.3
1271.1	25.5	239.7	39.8
1258.2	42.0	228.2	33.2
1095.5	21.5	196.8	26.6
1059.7	20.4		

2. 製備 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 B。

實例 2:1

將 110 g 之 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在 550 ml 乙醇中。饋入用 80 ml 乙醇稀釋的 32 g 甲磺酸。在用 30 ml 乙醇沖洗後，在室溫下攪拌懸浮液直至轉化為 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 B

完成。將懸浮液以 $-10^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 冷卻至 2°C 。分離晶體且在 30°C 下真空乾燥隔夜。獲得133 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B。

實例 2:2

將75 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在350 ml乙醇中且冷卻至 10°C 。饋入用56 ml乙醇稀釋的21.9 g甲磺酸。在用44 ml乙醇沖洗後，攪拌懸浮液直至轉化2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B完成。分離2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B之晶體且在 30°C 下真空乾燥隔夜。產率為99%。

實例 2:3

將20 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在混合有0.8 ml水的99.2 ml乙醇中。在 7°C 下饋入用15 ml乙醇稀釋的3.94 ml甲磺酸。攪拌懸浮液且在5小時後取樣。鑒定樣品(XRPD)為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B之晶體組成。

實例 2:4

將20 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在混合有1.9 ml水的98.1 ml乙醇中。在 2°C 下饋入用15 ml乙醇稀釋的3.94 ml甲磺酸。

在饋入程序期間，懸浮液用2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B之晶體做晶種。攪拌懸浮液且在6小時後取樣。鑒定(XRPD)為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B之晶體組成。

實例 2:5

將10 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在47 ml異丙醇中。在10°C下饋入用11 ml異丙醇稀釋的1.97 ml甲磺酸。將懸浮液攪拌隔夜且接著取樣。鑒定樣品(XRPD)為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B之晶體組成。

實例 2:6

將2.0 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A懸浮在3 ml乙醇中。懸浮液用"少量"2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B做晶種。在室溫下將懸浮液攪拌隔夜。分離晶體。鑒定樣品(XRPD)為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B之晶體組成。

實例 2:7

將2.0 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A懸浮在3 ml乙醇/甲醇(1:1)中。加入10 mg之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺

基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B至懸浮液中。在室溫下持續攪拌17小時。過濾固體2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B。產率為87%。

實例 2:8

將2.0 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A懸浮在3 ml乙醇/異丙醇(1:1)中。10 mg之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B作為晶種加入至懸浮液中。在室溫下攪拌懸浮液16小時。過濾固體2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B。產率為93%。

實例 2:10

將15 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在70 ml乙醇中。當4.3 g甲磺酸及26 ml乙醇的混合物在18分鐘期間加入至懸浮液中時，將懸浮液調節至27°C。冷卻懸浮液至0°C且攪拌隔夜。鑒定經分離化合物(XRPD)為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B組成。產率：95%。

實例 2:11

將15 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在70 ml乙醇中且當4.3 g甲磺酸及3 ml乙醇的混合物在18分鐘期間加入至懸浮液中

時，將懸浮液調節至37℃。冷卻懸浮液至0℃且攪拌隔夜。鑒定經分離化合物為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B組成。產率：97%。

實例 2:12

將68.8 kg之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在257 kg乙醇中且調節至30-32℃。在14分鐘期間加入10%的20 kg甲磺酸及40 kg乙醇的混合物且然後用600 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B做晶種。在97分鐘期間加入乙醇及甲磺酸的混合物的殘餘物。將懸浮液取樣且鑒定為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B組成。冷卻懸浮液至10℃且接著分離晶體。產率：85%。

實例 2:13

將75 kg之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在276 kg乙醇中且調節至30-32℃。在99分鐘期間加入21.8 kg甲磺酸及44 kg乙醇的混合物接著加入另外的34 kg乙醇。冷卻懸浮液至10℃且在6小時後取樣。鑒定樣品為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B組成。產率：92%。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B特徵為提供如

圖 2 中之大體上展示如下 d 值及強度之 X 射線粉末繞射圖；

形式B		形式B		形式B	
d 值 (Å)	相對強度	d 值(Å)	相對強度	d 值(Å)	相對強度
19.5	w	6.8	w	4.72	m
11.8	s	6.5	w	4.52	m
11.1	m	6.4	w	4.35	w
9.8	vs	5.9	m	3.89	w
8.3	s	5.5	m	3.68	w
7.8	w	4.96	w	3.26	m

經 d 值 (其由布拉格公式計算) 及強度識別之峰自 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 B 之繞射圖中提取。相對強度具有較低的可靠性且估計沒有任何發散狹縫轉換。

應瞭解，峰的相對強度可能根據在測試中的樣品之方位及所使用儀器的類型及設置而變化，所以在本文所包括的 X 射線粉末繞射跡線中的強度為說明性的且不希望被用於絕對的比較。

定義相對強度：

		%相對強度*
vs	非常強	>60%
s	強	30-60%
m	中等	10-30%
w	弱	5-10%
vw	非常弱	<5%

*該等相對強度係源自用可變狹縫量測的繞射圖。

在形式 B 上的差示掃描熱量測定(DSC)顯示在 112°C 開始的放熱現象及在 255°C 開始的恆溫融化。

TGA 顯示質量減少約 0.2%(21-100°C)。

單晶體 X 射線繞射分析顯示形式 B 結晶成晶胞中具有四

個分子的空間群P(-1)(第二號空間群)的三斜晶體。發現晶胞之尺寸為：

$$a=8.440(1)$$

$$b=14.244(1)$$

$$c=19.898(1) \text{ \AA}$$

$$\alpha=93.03^\circ$$

$$\beta=99.88(1)^\circ$$

$$\gamma=96.81(1)^\circ$$

$$V=2333.5(4) \text{ \AA}^3。$$

計算出的密度為 $D_c=1.317(1) \text{ g/cm}^3$ 。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B之晶體特徵為提供如圖9中之拉曼光譜。來自光譜的具有高於18.6之相對強度之峰被觀測到如下拉曼位移(cm^{-1})：

拉曼位移(cm^{-1})	相對強度	拉曼位移(cm^{-1})	相對強度
2937.4	53.5	1100.1	21.9
2928.8	41.9	1040.8	50.7
1671.4	33.5	964.9	18.6
1617.0	47.9	888.2	34.4
1590.3	39.1	871.9	28.4
1533.8	20.9	777.4	31.6
1480.7	20.9	751.4	19.1
1461.0	21.4	710.3	18.6
1426.4	81.9	553.1	26.0
1417.3	100.0	536.1	26.5
1394.4	50.2	501.3	31.2
1383.1	59.1	382.3	22.3
1357.5	20.9	353.1	25.6
1305.8	24.7	335.5	32.1
1280.3	19.1	285.4	22.8
1254.9	55.8	241.1	41.4
1163.5	22.8	198.9	22.3

3. 製備 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式C。

實例 3:1

將 0.5 g 之 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽(形式A及形式B之混合物)懸浮在 0.75 ml 水中。在 22℃ 下攪拌懸浮液 24 小時。鑒定樣品(XRPD)為由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式C之晶體組成。

根據本發明 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式C特徵為提供如圖3中之大體上展示如下d值及強度之X射線粉末繞射圖；

形式C		形式C		形式C	
d值(Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度
13.1	vs	4.88	s	3.80	s
10.7	s	4.67	s	3.76	s
10.3	s	4.43	m	3.57	s
7.1	m	4.39	m	3.51	s
6.8	s	4.20	s	3.44	m
5.8	s	4.03	m	3.35	s
5.7	s	3.95	s	3.31	m
5.5	m	3.92	s	3.17	m
5.2	m	3.83	m	2.90	m

經d值(其由布拉格公式計算)及強度識別之峰自 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式C之繞射圖中提取。相對強度具有較低的可靠性且估計沒有任何發散狹縫轉換。

定義相對強度：

		%相對強度*
vs	非常強	>85%
s	強	27-85%
m	中等	12-27%
w	弱	6-12%
vw	非常弱	<6%

*該相對強度係源自用可變狹縫量測的繞射圖。

TGA顯示質量減少約0.2%(21-75℃)。

4. 製備 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式D。

實例 4:1

分離 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式C之晶體的懸浮液，晶體在戶外立刻乾燥。分析(XRPD)且鑒定樣品為由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式D之晶體組成。

根據本發明 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式D特徵為提供大體上展示如下d值及強度之X射線粉末繞射圖；

形式D		形式D		形式D	
d值(Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度
13.8	s	5.1	m	3.71	w
9.1	s	5.0	w	3.59	m
7.2	w	4.85	w	3.55	m
6.9	s	4.62	m	3.39	w
6.4	s	4.43	w	3.13	w
5.9	m	4.19	m	2.64	w
5.8	m	3.92	m	2.38	m
5.6	w	3.87	m		

經d值(其由布拉格公式計算)及強度識別之峰自 2,3-二甲

基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式D之繞射圖中提取。相對強度具有較低的可靠性且估計沒有任何發散狹縫轉換。

定義相對強度：

		%相對強度*
s	強	>60%
m	中等	17-60%
w	弱	7-17%
vw	非常弱	<7%

*該相對強度係源自用可變狹縫量測的繞射圖。

單晶體X射線繞射分析顯示形式D結晶成晶胞中具有四個分子的空間群P(-1)(第二號空間群)的單三斜晶體。發現晶胞之尺寸為：

$$a=8.613(1) \text{ \AA}$$

$$b=15.908(1) \text{ \AA}$$

$$c=19.401(1) \text{ \AA}$$

$$\alpha=70.27(1)^\circ$$

$$\beta=89.14(1)^\circ$$

$$\gamma=74.86(1)^\circ$$

$$V=2407.5 \text{ \AA}^3$$

計算出的密度為 $D_c=1.301(1) \text{ g/cm}^3$ 。

5. 製備 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式E。

實例 5:1

在室溫下分離 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙

基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式C之晶體的懸浮液。晶體在40℃下真空乾燥隔夜。分析(XRPD)且鑒定晶體為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式E之晶體組成。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式E特徵為提供如圖4中之大體上展示如下d值及強度之X射線粉末繞射圖；

形式 E		形式E		形式E	
d值(Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度
12.5	m	5.5	m	3.82	m
10.1	s	5.1	m	3.71	m
9.5	vs	4.61	m	3.41	m
6.8	w	4.41	w	2.98	m
6.2	m	4.14	m		
6.1	s	3.88	m		

經d值(其由布拉格公式計算)及強度識別之峰自2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式E之繞射圖中提取。相對強度具有較低的可靠性且估計沒有任何發散狹縫轉換。

定義相對強度：

		%相對強度*
vs	非常強	>70%
s	強	33-70%
m	中等	10-33%
w	弱	5-10%
vw	非常弱	<5%

*該相對強度係源自用可變量測出的繞射圖。

TGA顯示質量減少約0.2%(21-200℃)。

6. 製備2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑

并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式F。

實例 6:1

將 3.0 g 潮濕的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A懸浮在 0.68 ml 水及 3.85 ml 乙醇中。在 -10℃ 下攪拌懸浮液 4 天。過濾及分析樣品。鑒定樣品(XRPD)為由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式F之晶體組成。

實例 6:2

將 3.0 g 之 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A懸浮在 4.5 ml 水及乙醇(1:1)的混合物中。在 4 天期間於室溫下攪拌懸浮液。鑒定樣品(XRPD)為由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式F之晶體組成。

根據本發明 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式F特徵為提供如圖 5 中之大體上展示如下 d 值及強度之 X 射線粉末繞射圖：

形式F		形式F		形式F	
d值(Å)	相對強度	d值 (Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度
13.5	s	4.52	m	3.63	s
8.1	w	4.44	w	3.60	m
7.9	m	4.35	w	3.50	w
7.2	m	4.18	m	3.26	w
6.9	s	4.15	m	3.05	w
5.8	m	4.07	m	3.02	w
5.7	m	3.96	m	2.78	w
5.4	m	3.92	m	2.70	m
5.0	s	3.78	w	2.65	w
4.62	m	3.70	s		

經d值(其由布拉格公式計算)及強度識別之峰自2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式F之繞射圖中提取。相對強度具有較低的可靠性且估計沒有任何發散狹縫轉換。

定義相對強度：

		%相對強度*
s	強	>60%
m	中等	17-60%
w	弱	7-17%
vw	非常弱	<7%

*該相對強度係源自用可變狹縫量測的繞射圖。

TGA顯示質量減少約3.4%(25-75°C)。

7. 製備2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式G。

實例 7:1

將0.5 g之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A與形式B之混合物懸浮在0.75 ml甲醇中。將懸浮液加入小瓶中且關閉系統。在室溫下將懸浮液攪拌隔夜。過濾及分析樣品。鑒定樣品(XRPD)為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式G之晶體組成。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式G特徵為提供如圖6中之大體上展示如下d值及強度之X射線粉末繞射圖；

形式G		形式G		形式G	
d值(Å)	相對強度	d值 (Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度
13.6	m	4.45	m	3.48	w
10.1	s	4.41	w	3.41	m
9.2	s	4.18	w	3.36	m
7.6	w	3.98	m	3.23	w
7.3	w	3.82	m	3.08	w
6.4	m	3.76	w	2.87	w
5.7	s	3.66	m	2.38	w
5.6	m	3.61	m		
5.1	s	3.55	m		

經d值(其由布拉格公式計算)及強度識別之峰自2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式G之繞射圖中提取。相對強度具有較低的可靠性且估計沒有任何發散狹縫轉換。

定義相對強度：

		%相對強度*
s	強	>50%
m	中等	22-50%
w	弱	6-22%
vw	非常弱	<6%

*該相對強度係源自用可變狹縫量測的繞射圖。

TGA顯示質量減少約18.6%(23-81℃)，且質量減少約5.2%(81-100℃)。

8. 製備2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式H。

實例8:1

將40 g 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺懸浮在187 ml乙醇中且冷卻至10℃。饋入用40 ml乙醇稀釋的11.7 g甲磺酸。在用13 ml乙

醇沖洗後，攪拌懸浮液5小時。在過濾器中收集晶體、洗滌且在30℃下真空乾燥64小時。鑒定晶體(XRPD)為由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式H組成。

根據本發明2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式H特徵為提供如圖7中之大體上展示如下d值及強度之X射線粉末繞射圖：

形式H		形式H		形式H	
d值(Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度	d值(Å)	相對強度
11.1	vs	6.3	m	3.84	s
10.1	m	5.4	s	3.65	m
8.8	w	4.84	m	3.59	s
8.0	s	4.59	m	3.34	m
7.1	m	4.37	m	3.20	w
6.7	w	4.27	w	3.17	w
6.6	w	4.01	s	3.11	w

經d值(其由布拉格公式計算)及及強度識別之峰自2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式H之繞射圖中提取。相對強度具有較低的可靠性且估計沒有任何發散狹縫轉換。

定義相對強度：

		%相對強度*
vs	非常強	>85%
s	強	37-85%
m	中等	14-37%
w	弱	6-14%
vw	非常弱	<6%

*該相對強度係源自用可變狹縫量測的繞射圖。

TGA顯示質量減少約5.4%(22-150℃)。

【圖式簡單說明】

圖 1 係 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A 之 X 射線粉末繞射圖。

圖 2 係 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 B 之 X 射線粉末繞射圖。

圖 3 係 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 C 之 X 射線粉末繞射圖。

圖 4 係 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 E 之 X 射線粉末繞射圖。

圖 5 係 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 F 之 X 射線粉末繞射圖。

圖 6 係 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 G 之 X 射線粉末繞射圖。

圖 7 係 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 H 之 X 射線粉末繞射圖。

圖 8 係 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 A 之拉曼光譜。

圖9係2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B之拉曼光譜。

五、中文發明摘要：

本發明係關於新穎結晶形式之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽及其混合物。另外，本發明亦係關於獲得它們的方法、該等化合物用於治療腸胃障礙之用途，及含有它們的醫藥組合物。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽及其結晶形式。
2. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A，其特徵為具有參數： $a=8.6\text{ \AA}$ 、 $b=18.7\text{ \AA}$ 、 $c=15.8\text{ \AA}$ 、 $\alpha=90^\circ$ 、 $\beta=113^\circ$ 、 $\gamma=90^\circ$ 之三斜晶胞。
3. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A，其特徵為提供大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式A		
d值($\text{\AA}$)	d值($\text{\AA}$)	d值($\text{\AA}$)
11.4	5.7	3.92
9.3	4.72	3.18
7.8	4.35	

4. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A，其特徵為提供大體上展示如下高於18.6之相對強度的拉曼(Raman)光譜：

拉曼位移(cm^{-1})	相對強度	拉曼位移(cm^{-1})	相對強度
2935.9	56.2	1042.3	41.6
1671.2	31.8	877.6	33.6
1617.7	56.6	781.7	28.1
1597.2	35.8	708.6	18.6
1590.4	39.4	554.9	23.7
1533.9	26.3	542.8	22.3
1484.4	22.6	535.7	25.9
1427.1	100.0	501.2	29.9
1415.8	85.8	379.6	25.2

拉曼位移(cm^{-1})	相對強度	拉曼位移(cm^{-1})	相對強度
1392.9	46.7	352.9	22.6
1383.1	55.8	338.1	28.8
1296.2	20.1	268.3	22.3
1271.1	25.5	239.7	39.8
1258.2	42.0	228.2	33.2
1095.5	21.5	196.8	26.6
1059.7	20.4		

5. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B，其特徵為具有參數： $a=8.4 \text{ \AA}$ 、 $b=14.2 \text{ \AA}$ 、 $c=19.9 \text{ \AA}$ 、 $\alpha=93^\circ$ 、 $\beta=100^\circ$ 、 $\gamma=97^\circ$ 之三斜晶胞。
6. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B，其特徵為提供大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式B		
d值($\text{\AA}$)	d值($\text{\AA}$)	d值($\text{\AA}$)
11.8	8.3	4.72
11.1	5.9	4.52
9.8	5.5	

7. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式B，其特徵為提供大體上展示如下高於18.6之相對強度的拉曼光譜：

拉曼位移(cm^{-1})	相對強度	拉曼位移(cm^{-1})	相對強度
2937.4	53.5	1100.1	21.9
2928.8	41.9	1040.8	50.7
1671.4	33.5	964.9	18.6
1617.0	47.9	888.2	34.4
1590.3	39.1	871.9	28.4
1533.8	20.9	777.4	31.6
1480.7	20.9	751.4	19.1

拉曼位移(cm^{-1})	相對強度	拉曼位移(cm^{-1})	相對強度
1461.0	21.4	710.3	18.6
1426.4	81.9	553.1	26.0
1417.3	100.0	536.1	26.5
1394.4	50.2	501.3	31.2
1383.1	59.1	382.3	22.3
1357.5	20.9	353.1	25.6
1305.8	24.7	335.5	32.1
1280.3	19.1	285.4	22.8
1254.9	55.8	241.1	41.4
1163.5	22.8	198.9	22.3

8. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式C，其特徵為提供大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式C		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
13.1	5.7	3.57
10.7	4.88	3.51
6.8	4.39	

9. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式D，其特徵為提供大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式D		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
13.8	6.4	3.55
9.1	5.1	2.38
6.9	4.62	

10. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式D，其特徵為具有參數： $a=8.6 \text{ Å}$ 、

$b=15.9 \text{ \AA}$ 、 $c=19.4 \text{ \AA}$ 、 $\alpha=70^\circ$ 、 $\beta=89^\circ$ 、 $\gamma=75^\circ$ 之三斜晶胞。

11. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式E，其特徵為提供大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式E		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
12.5	6.1	3.88
10.1	5.1	3.71
9.5	4.61	

12. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式F，其特徵為提供大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式F		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
13.5	5.8	3.70
7.9	5.0	3.63
6.9	3.96	

13. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式G，其特徵為提供大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式G		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
13.6	6.4	3.82
10.1	5.7	3.61
9.2	5.1	

14. 如請求項1之化合物，其中該結晶形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式H，其特徵為提供大體上展示如下d值之X射線粉末繞射圖：

形式H		
d值(Å)	d值(Å)	d值(Å)
11.1	6.3	3.84
8.0	5.4	3.59
7.1	4.01	

15. 一種2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽，其特徵為該鹽係兩種或兩種以上之如請求項2至14中任一項定義的結晶形式之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽的混合物。
16. 一種2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽，其特徵為該鹽係形式A及形式B的混合物。
17. 一種2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽，其特徵為該鹽係兩種或兩種以上之形式A、形式B及形式H的混合物。
18. 一種製備如請求項2至4中任一項定義的形式A之方法，其包含以下步驟：

- a) 在適當溶劑中溶解或懸浮2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺；
 - b) 在較高溫度下加入甲磺酸；
 - c) 讓該溶液或懸浮液結晶；及
 - d) 分離由此獲得的該形式A。
19. 一種製備如請求項5至7中任一項定義的形式B之方法，其包含以下步驟：
- a) 在適當溶劑中溶解或懸浮2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺；
 - b) 在較低溫度下加入甲磺酸；
 - c) 讓該溶液或懸浮液結晶；及
 - d) 分離由此獲得的該形式B。
20. 一種製備如請求項2至4中任一項定義的形式A之方法，其包含以下步驟：
- a) 在適當溶劑中溶解或懸浮任何形式之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽；
 - b) 在較高溫度下讓該溶液或懸浮液結晶，視情況使用形式A以誘發結晶；及
 - c) 分離由此獲得的該形式A。
21. 一種製備如請求項5至7中任一項定義的形式B之方法，其包含以下步驟：
- a) 在適當溶劑中溶解或懸浮任何形式之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-

羧醯胺甲磺酸鹽；

b) 在較低溫度下讓該溶液或懸浮液結晶，視情況使用形式B以誘發結晶；及

c) 分離由此獲得的該形式B。

22. 如請求項20之製備形式A之方法，其中該2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽之形式為形式B。

23. 如請求項21之製備形式B之方法，其中該2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽之形式為2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A。

24. 如請求項18之方法，其特徵為將晶種加入至該溶液或懸浮液以誘發結晶。

25. 如請求項19之方法，其特徵為將晶種加入至該溶液或懸浮液以誘發結晶。

26. 一種2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式A或形式B，其如請求項18至23中任一項來製備。

27. 一種醫藥調配物，其包含至少一種如請求項1至14中任一項定義的結晶形式之2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽，其與至少一種醫藥上可接受之賦形劑混合。

28. 一種如請求項1至14中任一項定義的2,3-二甲基-8-(2,6-二

甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽在治療中的用途。

29. 一種如請求項1至14中任一項定義的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽在製造用於治療或預防腸胃障礙的藥劑中作為活性成份的用途。

30. 如請求項29之用途，其中該等腸胃障礙為腸胃發炎疾病或胃酸相關疾病。

31. 如請求項30之用途，其中該等腸胃發炎疾病或胃酸相關疾病為胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃潰瘍疾病、逆流性食道炎、柔林格(Zollinger-Ellison)症候群、胃泌素瘤、急性上腸胃道出血。

32. 如請求項29之用途，為治療或預防胃食道逆流性疾病(GERD)症狀、胃灼熱、反胃、需要短期及長期處理的胃酸逆流性疾病、由隱匿性胃食道逆流引起之睡眠障礙、根除幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori* eradication)、噁心、酸之吸入及應激性潰瘍。

33. 如請求項32之用途，其中治療或預防胃食道逆流性疾病(GERD)症狀包括醫治糜爛性食道炎、維持糜爛性食道炎、症狀性GERD及長期處理症狀性GERD。

十一、圖式：

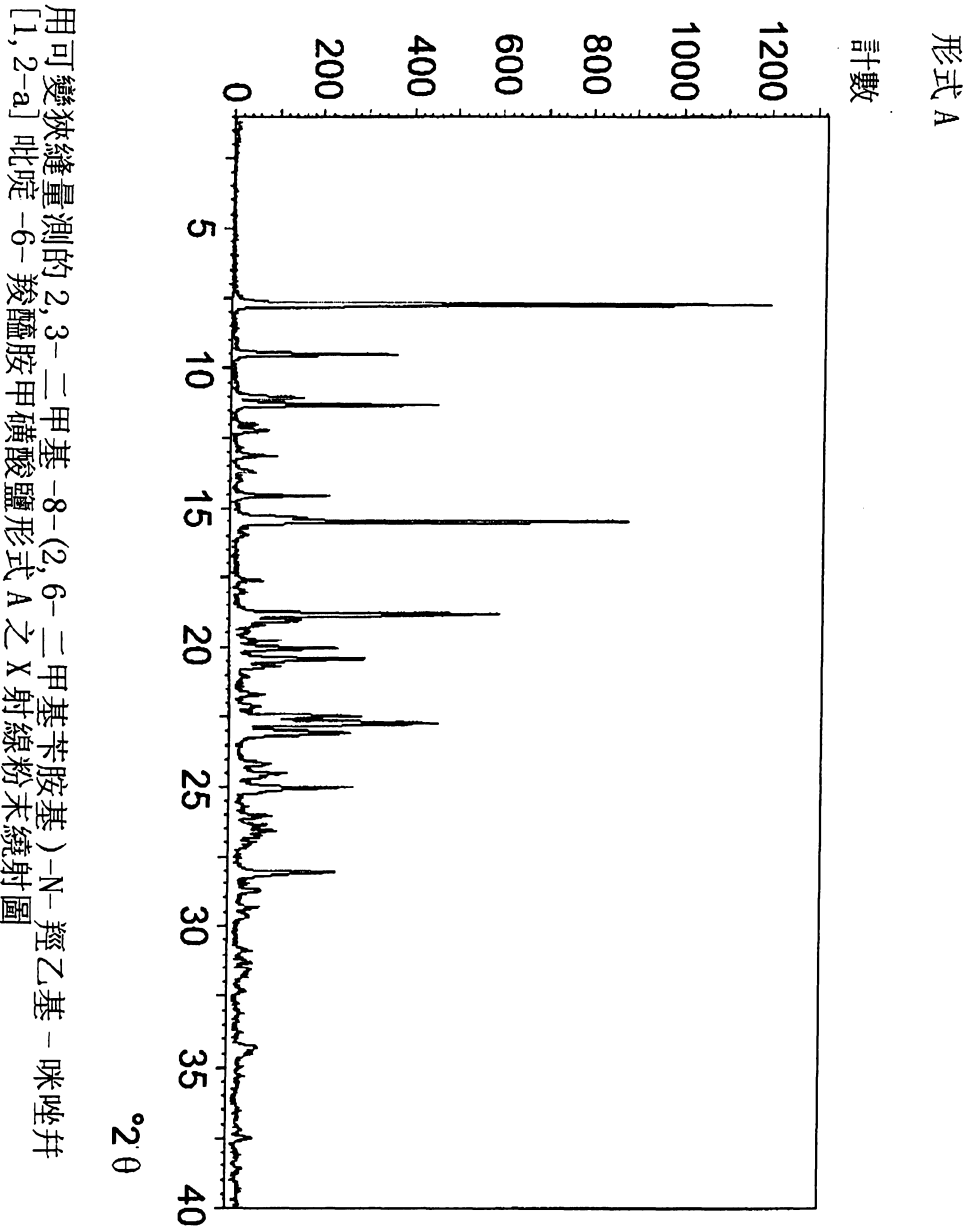
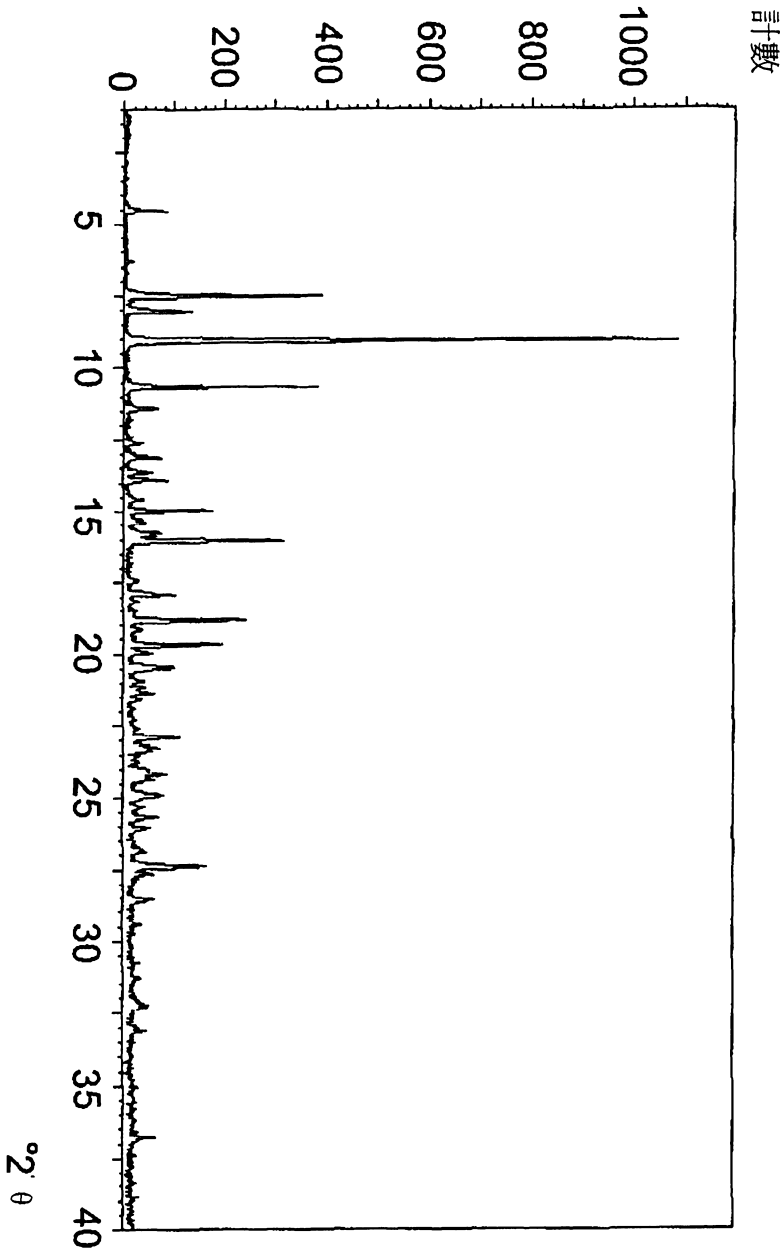


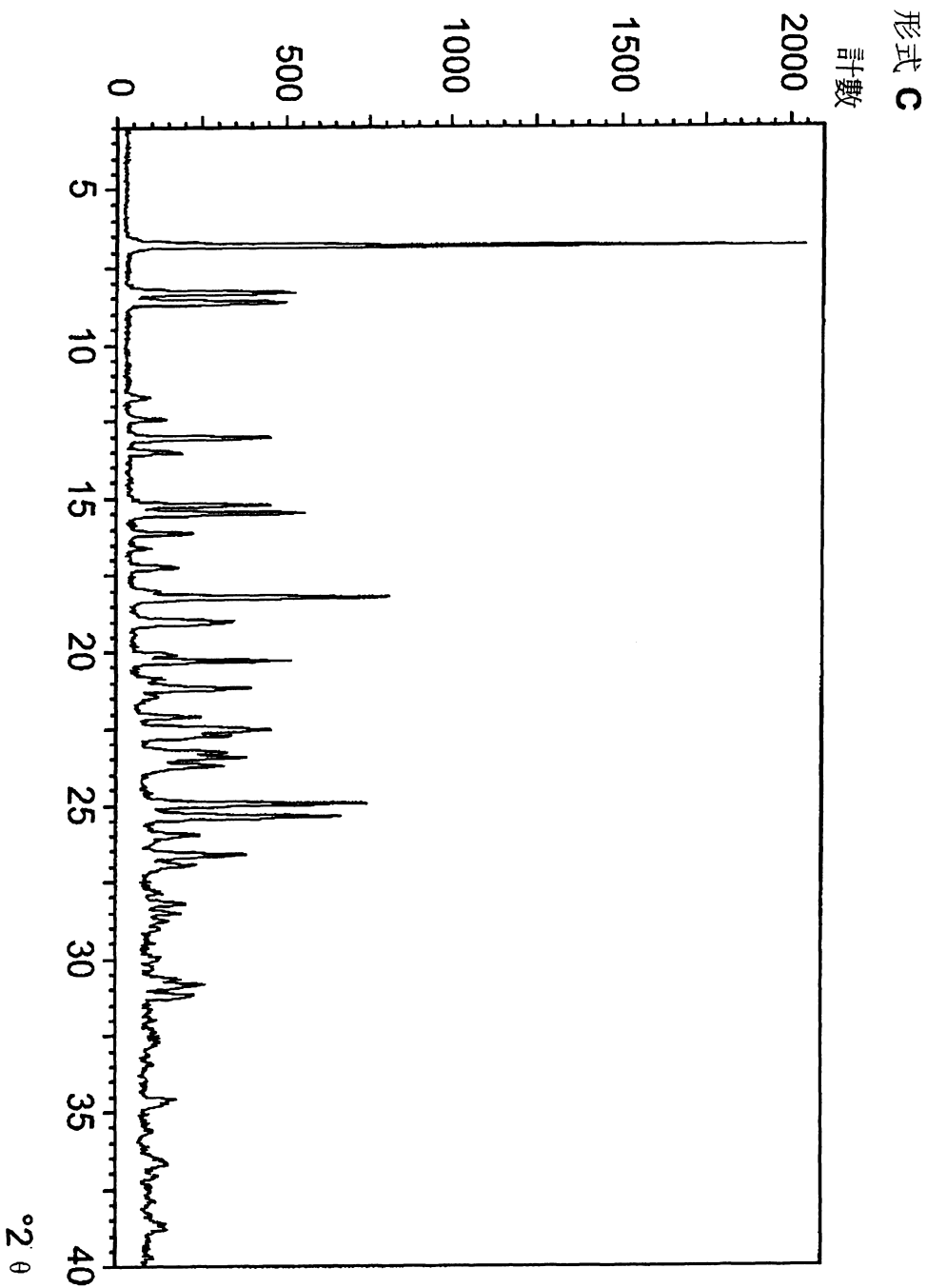
圖 1

形式 **B**



用可變狹縫量測的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基)-N-羥乙基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-羧鹽胺甲磺酸鹽形式 B 之 X 射線粉末繞射圖

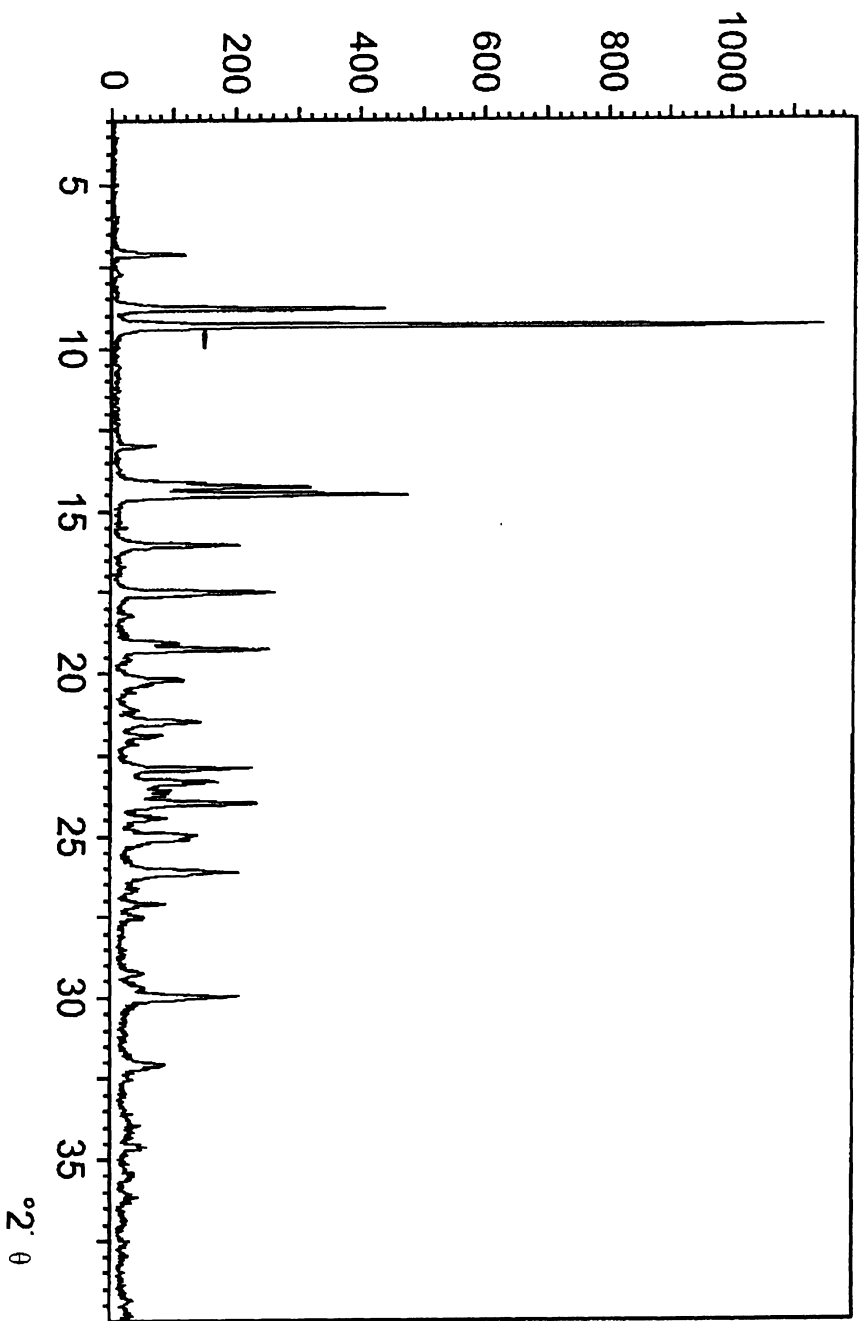
圖 2



用可變狹縫量測的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基胺基)-N-羥乙基-咪唑并
[1,2-a] 吡啶-6-羧鹽胺甲磺酸鹽形式 C 之 X 射線粉末繞射圖

圖 3

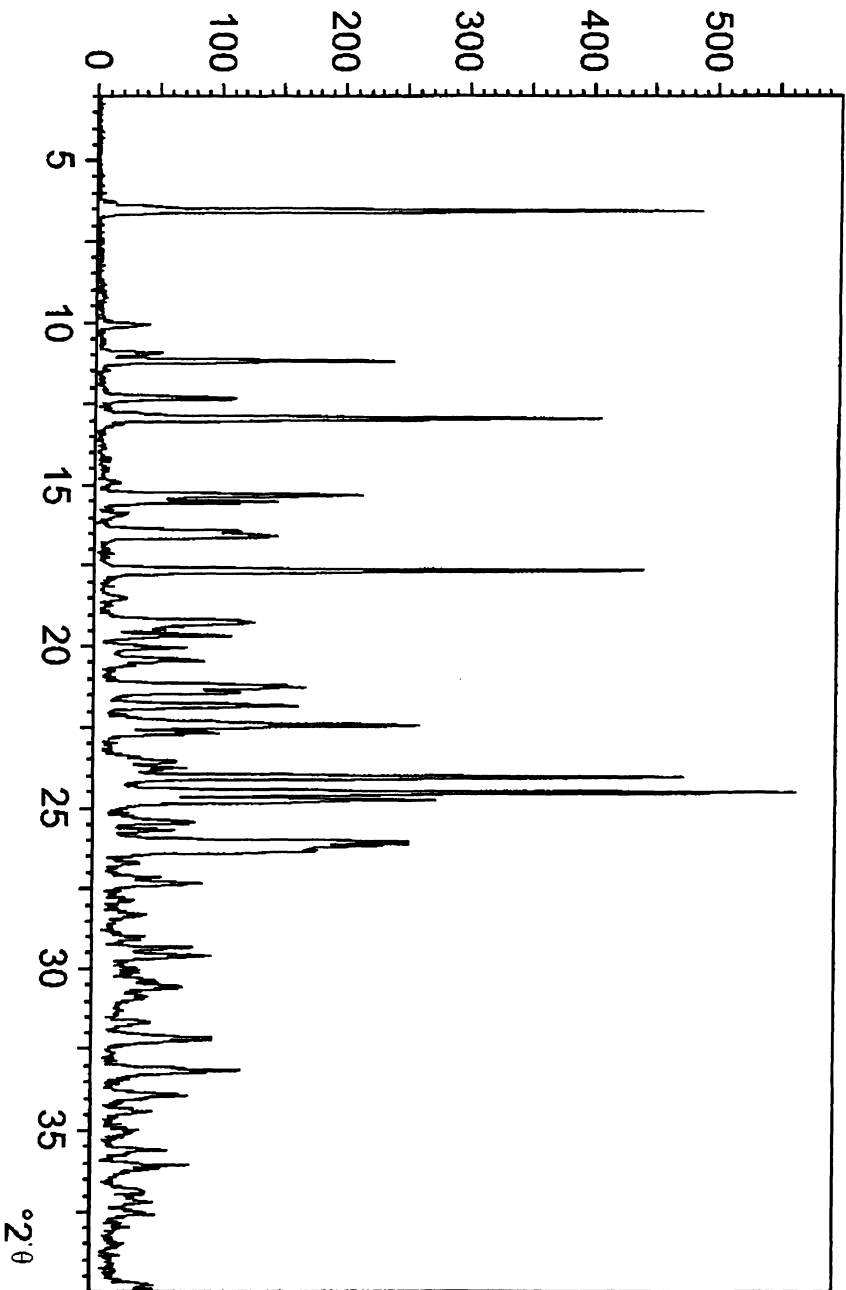
形式 E
計數



經量測的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苯胺基)-N-羥乙基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-羧醯胺甲磺酸鹽形式 E 之 X 射線粉末繞射圖

圖 4

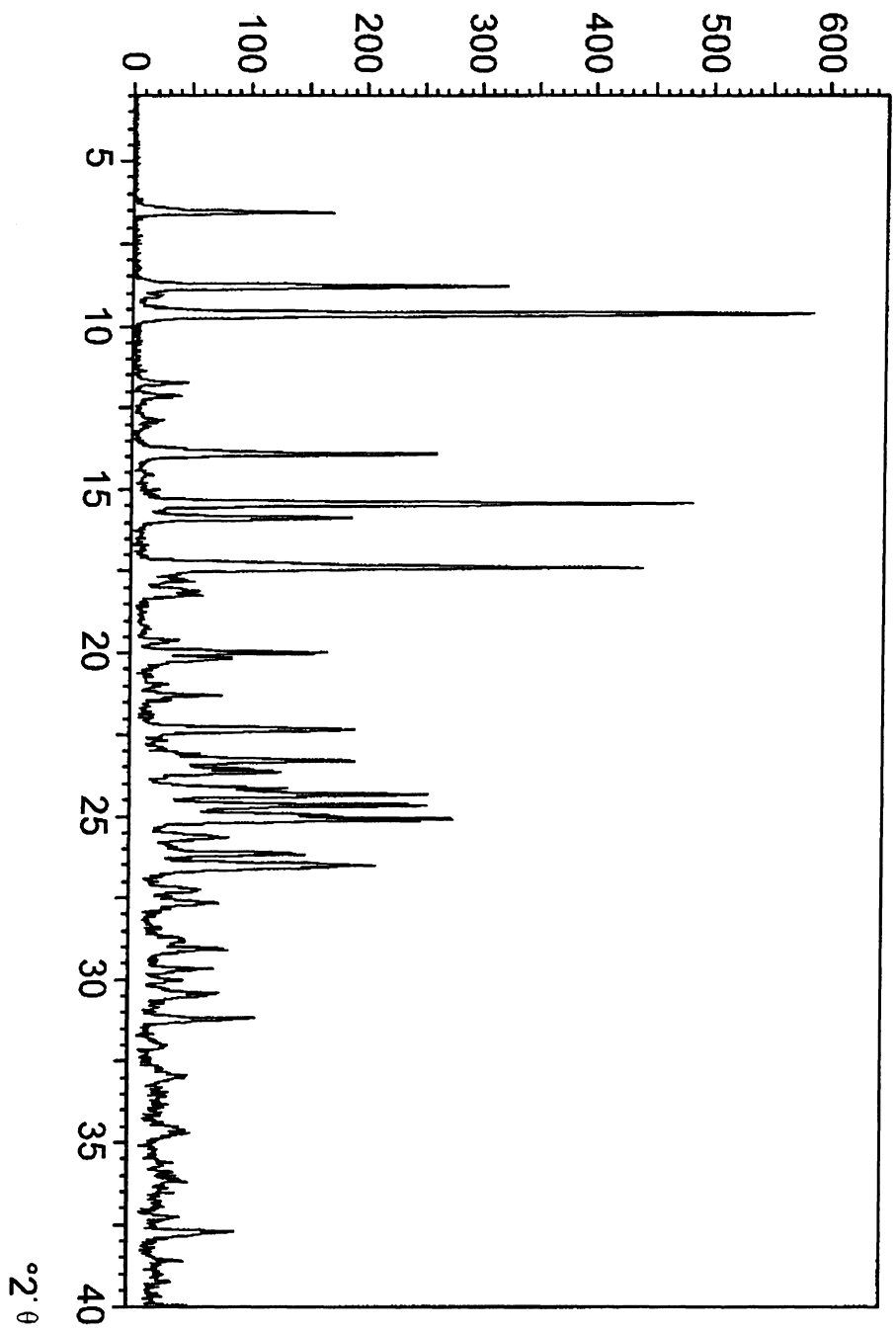
形式 F
計數



用可變狹縫量測的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄胺基)-N-羥乙基-咪唑并 [1,2-a]
吡啶-6-羧鹽胺甲磺酸鹽形式 F 之 X 射線粉末繞射圖

圖 5

形式 G
計數



用可變狹縫量測的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苯胺基)-N-羥乙基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-羧鹽胺甲磺酸鹽形式 G 之 X 射線粉末繞射圖

圖 6

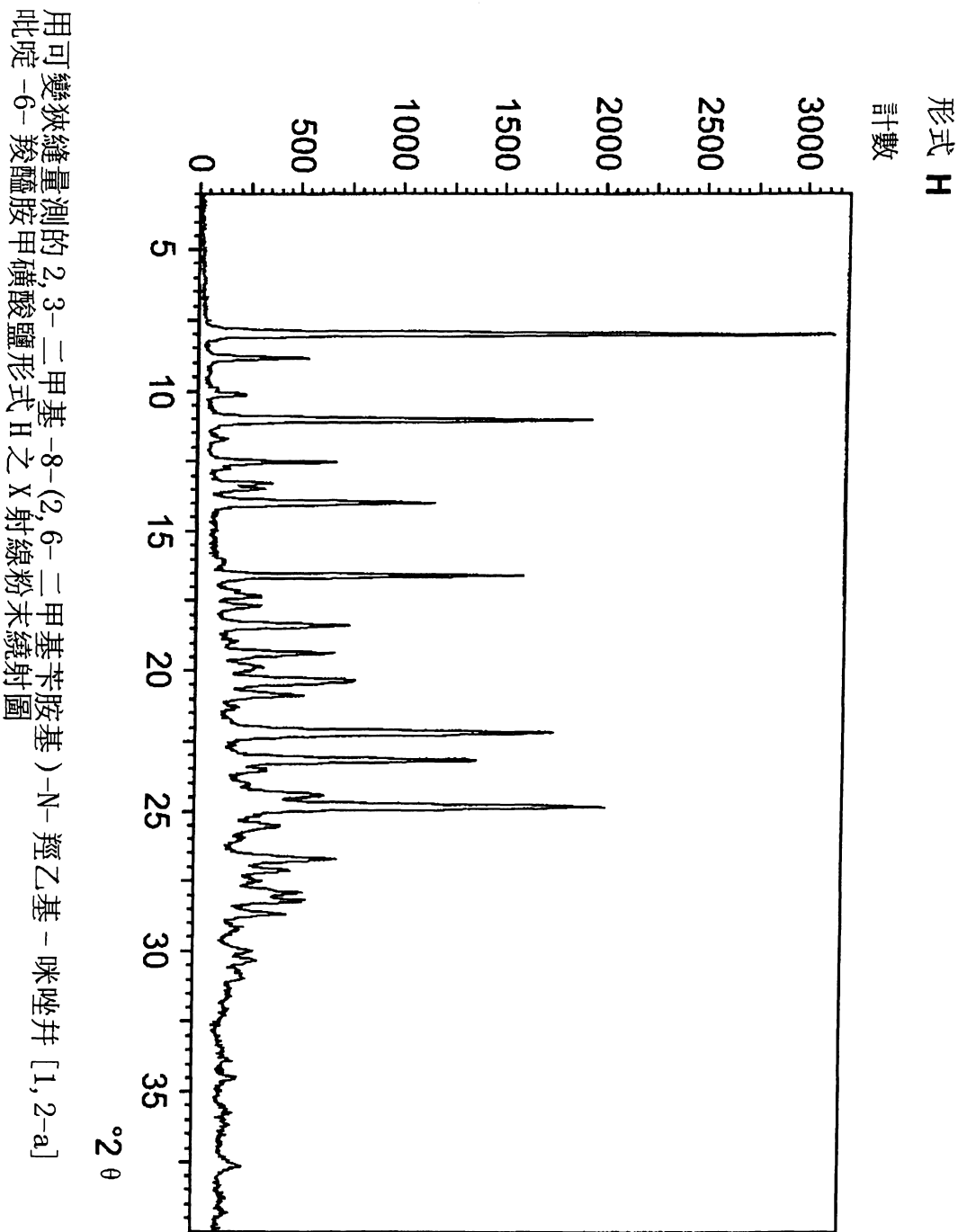
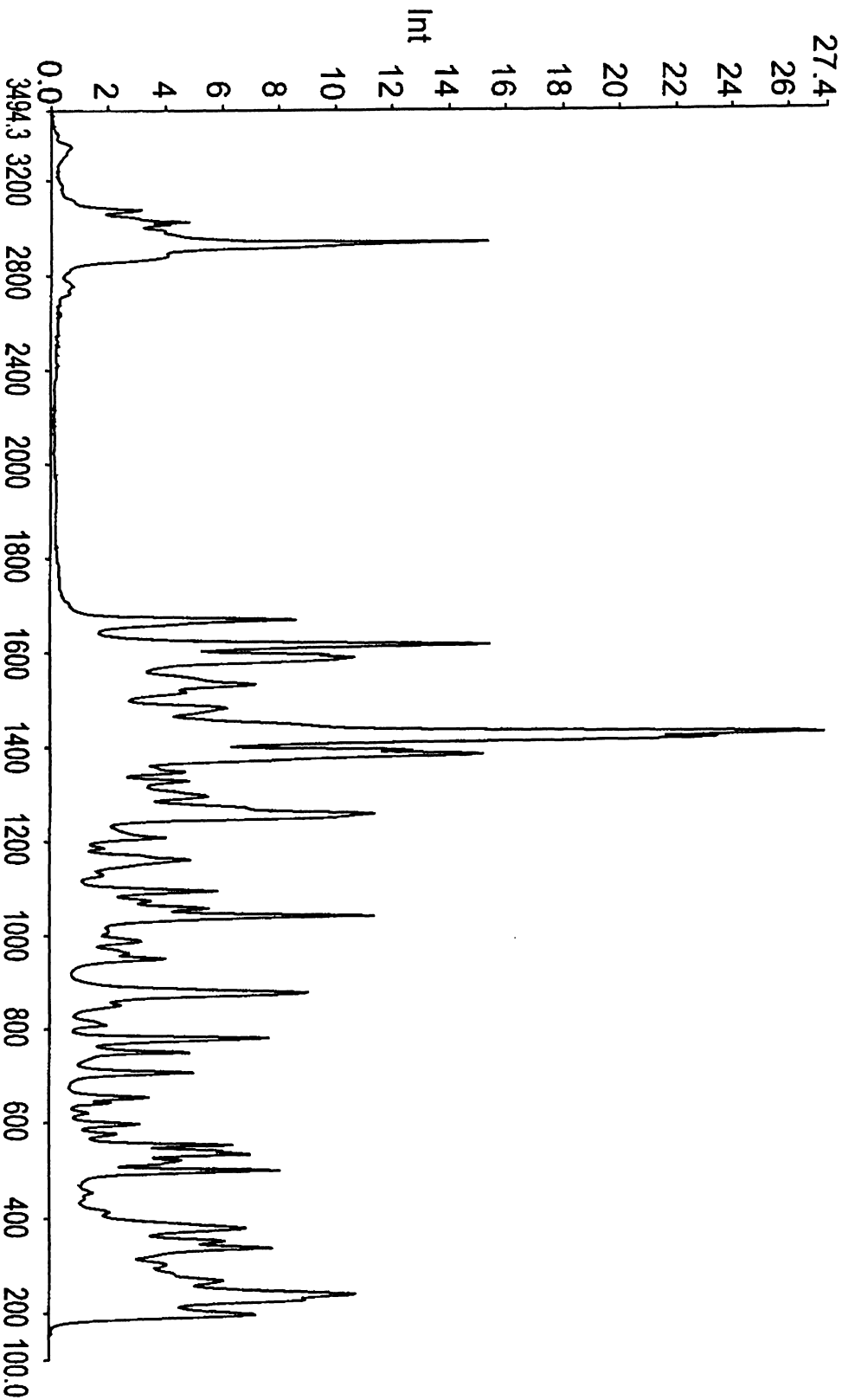
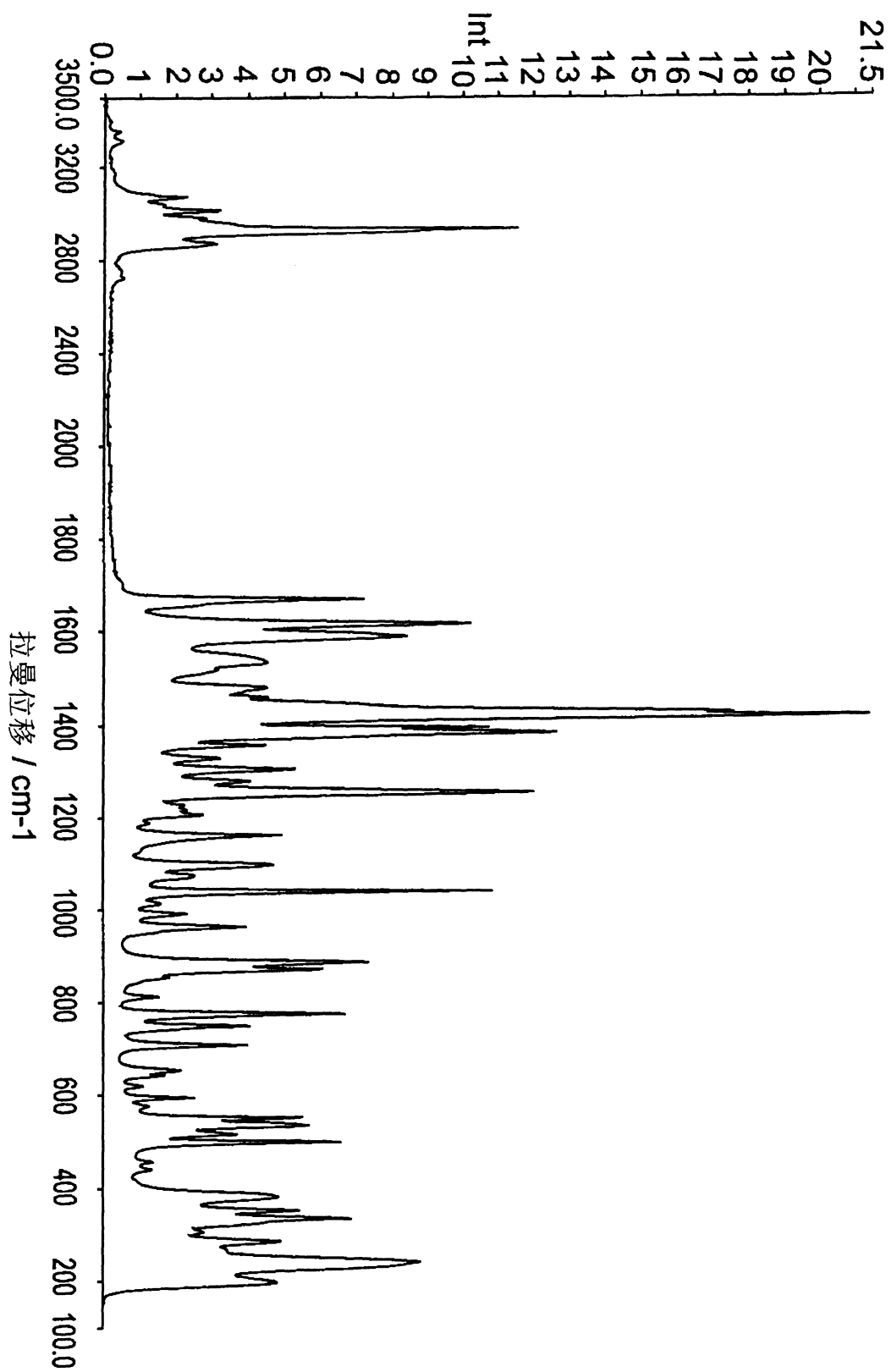


圖 7



2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸盐甲磺酸盐形式A之拉曼光谱

圖 8



2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基)-N-羥乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐形式B之拉曼光谱

圖 9

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)