



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105061420 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201510300580. 0

A61P 29/00(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 06. 04

A61P 1/00(2006. 01)

(71) 申请人 南京旗昌医药科技有限公司

地址 210022 江苏省南京市白下区银龙路  
27 号

(72) 发明人 胡咏波

(74) 专利代理机构 南京苏高专利商标事务所

(普通合伙) 32204

代理人 黄天天

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/541(2006. 01)

A61P 19/02(2006. 01)

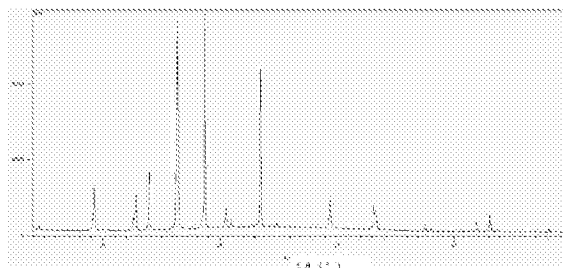
权利要求书2页 说明书10页 附图4页

(54) 发明名称

一种 JAK 抑制剂的晶型及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种 JAK 抑制剂 N-(5-(4-(1, 1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺的四种晶型以及用于制备这四种晶型的方法。它们分别是晶型 H1、晶型 H2、晶型 H3 和晶型 H4。晶型 H1 衍射角 2θ 在 8.3°、11.2°、16.0°、17.5°、18.5°、19.3°、19.7°、20.0°、20.7°、22.0° 等处具有特征峰;晶型 H2 衍射角 2θ 在 9.3°、12.8°、14.0°、16.4°、18.7°、20.5°、23.5°、29.4°、33.1°、33.4° 等处具有特征峰;晶型 H3 衍射角 2θ 在 9.6°、9.8°、10.7°、15.1°、15.3°、16.8°、16.9°、19.8°、20.0°、24.9° 等处具有特征峰;晶型 H4 衍射角 2θ 在 8.6°、9.6°、10.5°、12.9°、15.1°、17.2°、18.9°、19.9°、20.7°、23.8° 等处具有特征峰。这四种晶型均具有理化性质优良、稳定性好、制备操作简单等优点,适合于药物制剂中的应用。



1. 一种 JAK 抑制剂的晶型 H1, 所述 JAK 抑制剂的化学名称为 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺, 其特征在于, 使用 Cu-K $\alpha$  射线, 晶型 H1 的粉末 X 射线衍射图谱中的衍射角  $2\theta$  在  $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.3\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰。

2. 根据权利要求 1 所述的 JAK 抑制剂的晶型 H1, 其特征在于, 其具有基本如附图 1 所示的粉末 X 射线衍射图谱。

3. 权利要求 1 或 2 所述的 JAK 抑制剂的晶型 H1 的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤: 将 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺和水加入到 1,4- 二氧六环中, 加热至  $70\sim 95^\circ\text{C}$ , 然后降温至  $0\sim 45^\circ\text{C}$ , 进行析晶, 析晶时间为  $1\sim 10$  天, 由此获得无色粉末状的晶型 H1。

4. 一种 JAK 抑制剂的晶型 H2, 所述 JAK 抑制剂的化学名称为 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺, 其特征在于, 使用 Cu-K $\alpha$  射线, 晶型 H2 的粉末 X 射线衍射图谱中的衍射角  $2\theta$  在  $9.3\pm 0.2^\circ$ 、 $12.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.5\pm 0.2^\circ$ 、 $29.4\pm 0.2^\circ$ 、 $33.1\pm 0.2^\circ$ 、 $33.4\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰。

5. 根据权利要求 4 所述的 JAK 抑制剂的晶型 H2, 其特征在于, 其具有基本如附图 3 所示的粉末 X 射线衍射图谱。

6. 权利要求 4 或 5 所述的 JAK 抑制剂的晶型 H2 的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤: 将 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺加入乙腈、或乙腈与水的混合溶剂、或乙腈与醚类溶剂的混合溶剂, 加热至  $70\sim 95^\circ\text{C}$ , 然后降温至  $0\sim 45^\circ\text{C}$ , 进行析晶, 析晶时间为  $1\sim 10$  天, 由此获得无色针状的晶型 H2。

7. 一种 JAK 抑制剂的晶型 H3, 所述 JAK 抑制剂的化学名称为 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺, 其特征在于, 使用 Cu-K $\alpha$  射线, 晶型 H3 的粉末 X 射线衍射图谱中的衍射角  $2\theta$  在  $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $10.7\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ 、 $15.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $4.9\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰。

8. 根据权利要求 7 所述的 JAK 抑制剂的晶型 H3, 其特征在于, 其具有基本如附图 5 所示的粉末 X 射线衍射图谱。

9. 权利要求 7 或 8 所述的 JAK 抑制剂的晶型 H3 的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤: 将 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺加入乙酸酯类溶剂中, 加热至  $70\sim 95^\circ\text{C}$ , 然后降温至  $0\sim 35^\circ\text{C}$ , 进行析晶, 析晶时间为  $1\sim 10$  天, 由此获得无色针状的晶型 H3。

10. 一种 JAK 抑制剂的晶型 H4, 所述 JAK 抑制剂的化学名称为 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺的晶型, 其特征在于, 使用 Cu-K $\alpha$  射线, 晶型 H4 的粉末 X 射线衍射图谱中的衍射角  $2\theta$  在  $8.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8\pm 0.2^\circ$  处具有特征峰。

11. 根据权利要求 10 所述的 JAK 抑制剂的晶型 H4, 其特征在于, 其具有基本如附图 7 所示的粉末 X 射线衍射图谱。

12. 权利要求 10 或 11 所述的 JAK 抑制剂的晶型 H4 的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤: 将 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺加入 C3 ~ C6 醇类溶剂中, 加热至 70 ~ 95℃, 然后降温至 0 ~ 35℃, 进行析晶, 析晶时间为 1 ~ 10 天, 由此获得无色针状的晶型 H4。

13. 如权利要求 1 至 12 中任一项所述的 JAK 抑制剂的晶型在制备用于药物制剂中的应用。

## 一种 JAK 抑制剂的晶型及其制备方法和应用

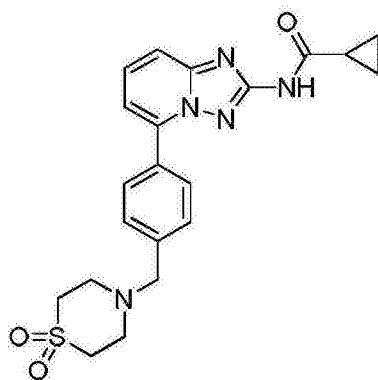
### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,更具体地说,涉及一种 JAK 抑制剂的晶型及制备方法和其在医药研发和生产中的应用。

### 背景技术

[0002] (N-(5-(4-(1,1- 二氧化硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2-基) 环丙烷甲酰胺是一种新型 JAK 抑制剂,其通用名为 Filgotinib (又名 GLPG0634), 化学式为  $C_{21}H_{23}N_5O_3S$ , 分子量为 425.50, CAS 编号为 1206161-97-8, 化学结构式如下:

[0003]



[0004] Filgotinib 是由比利时加拉帕戈斯股份有限公司 (Galápagos NV) 研制的一种新型 JAK 抑制剂,其化合物的制备方法及应用在专利 CN104262337A 中披露。

[0005] JAK, 又名 Janus 激酶, 是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶, 其广泛参与炎症、自身免疫、及免疫调节等许多重要的生物学过程。Janus 激酶有 4 个家族成员, 分别是 JAK1、JAK2、TYK2 和 JAK3。Filgotinib 能够抑制 JAK1 和 JAK2, 临床测试结果表明, filgotinib 在治疗风湿性关节炎和克罗恩病 (Crohn's disease) 等方面具有非常好的应用前景。

[0006] 药物多晶型是固体药物中普遍存在的现象, 不同晶型药物的理化性质有所差异, 包括熔点、稳定性、表观溶解度、溶解速率、光学性质、机械性质、密度等。这些性质可以直接影响药物的生产和储存, 并影响药物制剂的溶解度、稳定性以及生物利用度。为保证固体原料药及其制剂在制备和储存过程中的稳定性, 防止晶型发生转变, 同时通过对多晶型药物各个理化性质如生物利用度、溶出度、稳定性等的比较和筛选, 有利于选择和增进药物疗效, 从而保证每批生产的原料药及其制剂中晶型含量的一致性。

[0007] 现有技术没有关于 (N-(5-(4-(1,1- 二氧化硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2-基) 环丙烷甲酰胺多晶型现象及不同晶型性质和具体应用的研究, 这对于该产品的工业化生产和剂型开发非常不利。因此本领域急需找到适合于工业化生产、理化性能优异的 (N-(5-(4-(1,1- 二氧化硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2-基) 环丙烷甲酰胺晶型。

### 发明内容

[0008] 发明目的:为解决现有技术中存在的问题,本发明提供四种新颖的(N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺晶型(晶型H1、晶型H2、晶型H3和晶型H4)及其制备方法。

[0009] 本发明人等为了解决所述课题而进行了潜心研究,结果令人惊奇地发现了四种(N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺的晶型H1、晶型H2、晶型H3和晶型H4。其中,晶型H1为水合物结晶,其他3种晶型不含结晶水或结晶溶剂。另外,本发明人还发现分别选择性地获得晶型H1、晶型H2、晶型H3和晶型H4的制备方法。这四种新结晶形态分别具有理化性质优良、稳定性好、不易潮解、制备操作简单等优点,在工业生产和医药应用上具有优越性。

[0010] 本发明公布的晶型H1为含有结晶水的晶型。在使用Cu-K $\alpha$ 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 $2\theta$ 在 $8.3^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $17.5^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $19.3^\circ$ 、 $19.7^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 等处具有特征峰。

[0011] 本发明的晶型H1在DSC图(差示扫描量热图)中,在 $50\sim 300^\circ\text{C}$ 范围内具有3个吸热峰。其中在 $140\sim 170^\circ\text{C}$ 处较宽的吸热峰对应结晶水的流失;在 $210\sim 230^\circ\text{C}$ 处和 $230\sim 245^\circ\text{C}$ 有两个较大的吸热峰(其峰值温度分别为 $220^\circ\text{C}$ 和 $240^\circ\text{C}$ )。

[0012] 本发明提供晶型H1的制备方法,其中,将(N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺和水加入到1,4-二氧六环中,加热至 $70\sim 95^\circ\text{C}$ ,然后降温至 $0\sim 45^\circ\text{C}$ ,进行析晶,析晶时间为 $1\sim 10$ 天,由此获得无色粉末状的晶型H1。

[0013] 在本发明的用于制备晶型H1的方法中,(N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺重量(g)与溶剂体积(mL)的比例为 $1:3\sim 1:20\text{g/ml}$ ,优选为 $1:10$ ;其与水的质量比例为 $10:1\sim 1:1$ ;加热温度优选为 $80\sim 85^\circ\text{C}$ ;优选降温至 $20\sim 25^\circ\text{C}$ ;析晶时间优选为2天。

[0014] 本发明的晶型H2为不含结晶水或其他结晶溶剂的晶型。在使用Cu-K $\alpha$ 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 $2\theta$ 在 $9.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $14.0^\circ$ 、 $16.4^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 、 $20.5^\circ$ 、 $23.5^\circ$ 、 $29.4^\circ$ 、 $33.1^\circ$ 、 $33.4^\circ$ 等处具有特征峰。

[0015] 本发明的晶型H2在DSC图中,在 $50\sim 300^\circ\text{C}$ 的范围内具有一个在 $235\sim 245^\circ\text{C}$ 处的吸热峰,峰值温度为 $242^\circ\text{C}$ 。

[0016] 本发明提供晶型H2的制备方法,其中,将(N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺加入乙腈或乙腈与水的混合溶剂、乙腈与异丙醚、环戊基甲醚等醚类溶剂的混合溶剂,加热至 $70\sim 95^\circ\text{C}$ ,然后降温至 $0\sim 45^\circ\text{C}$ ,进行析晶,析晶时间为 $1\sim 10$ 天,由此获得无色针状的晶型H2。

[0017] 在本发明的用于制备晶型H2的方法中,乙腈在混合溶剂中所占的重量比例为 $100\%\sim 10\%$ ,优选为 $50\%$ ; (N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺重量(g)与溶剂体积(mL)的比例为 $1:3\sim 1:20$ ,优选为 $1:8$ ;加热温度优选为 $80\sim 85^\circ\text{C}$ ;优选降温至 $20\sim 25^\circ\text{C}$ ;析晶时间优选为2天。

[0018] 本发明的晶型H3为不含结晶水或其他结晶溶剂的晶型。在使用Cu-K $\alpha$ 射线的粉末X射线衍射图谱中的衍射角 $2\theta$ 在 $9.6^\circ$ 、 $9.8^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、

16.9°、19.8°、20.0°、24.9° 等处具有特征峰。

[0019] 本发明的晶型 H3 在 DSC 图中,在 50 ~ 300℃ 的范围内具有在 215 ~ 230℃ 处和 235 ~ 245℃ 有两个吸热峰 (其峰值温度分别为 225℃ 和 242℃)。

[0020] 本发明提供晶型 H3 的制备方法,其中将 N-(5-(4-(1,1- 二氧化硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺加入乙酸酯类溶剂中,加热至 70 ~ 95℃,然后降温至 0 ~ 35℃,进行析晶,析晶时间为 1 ~ 10 天,由此获得无色针状的晶型 H3。

[0021] 在本发明的用于制备晶型 H3 的方法中, N-(5-(4-(1,1- 二氧化硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺重量 (g) 与溶剂体积 (mL) 的比例为 1 : 3 ~ 1 : 20,优选为 1 : 10 ;加热温度优选为 85 ~ 90℃ ;优选降温至 20 ~ 25℃ ;析晶时间优选为 2 天。

[0022] 本发明的晶型 H4 为不含结晶水或其他结晶溶剂的晶型。在使用 Cu-K $\alpha$  射线的粉末 X 射线衍射图谱中的衍射角  $2\theta$  在 8.6°、9.6°、10.5°、12.9°、15.1°、17.2°、18.9°、19.9°、20.7°、23.8° 等处具有特征峰。

[0023] 本发明的晶型 H4 在 DSC 图中,在 50 ~ 300℃ 的范围内具有一个在 235 ~ 245℃ 处的吸热峰,峰值温度为 240℃。

[0024] 本发明提供晶型 H4 的制备方法,其中将 N-(5-(4-(1,1- 二氧化硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺加入 C3-C6 醇类溶剂中,加热至 70 ~ 95℃,然后降温至 0 ~ 35℃,进行析晶,析晶时间为 1 ~ 10 天,由此获得无色针状的晶型 H4。

[0025] 在本发明的用于制备晶型 H4 的方法中, N-(5-(4-(1,1- 二氧化硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺重量 (g) 与溶剂体积 (mL) 的比例为 1 : 3 ~ 1 : 20,优选为 1 : 10 ;加热温度优选为 85 ~ 90℃ ;优选降温至 20 ~ 25℃ ;析晶时间优选为 3 天。

[0026] 本发明同时提出了上述的 JAK 抑制剂的晶型在制备用于药物制剂中的应用。

[0027] 上述四种晶型均具有热稳定性好、不易潮解,不含结晶有机溶剂等优点,适合于应用于药物制剂中。

## 附图说明

[0028] 图 1 为根据本发明的实施例 1 获得的晶型 H1 的 X 射线粉末衍射图 ;

[0029] 图 2 为根据本发明的实施例 1 获得的晶型 H1 的 DSC-TGA 图 ;

[0030] 图 3 为根据本发明的实施例 6 获得的晶型 H2 的 X 射线粉末衍射图 ;

[0031] 图 4 为根据本发明的实施例 6 获得的晶型 H2 的 DSC-TGA 图 ;

[0032] 图 5 为根据本发明的实施例 11 获得的晶型 H3 的 X 射线粉末衍射图 ;

[0033] 图 6 为根据本发明的实施例 11 获得的晶型 H3 的 DSC-TGA 图 ;

[0034] 图 7 为根据本发明的实施例 15 获得的晶型 H4 的 X 射线粉末衍射图 ;

[0035] 图 8 为根据本发明的实施例 15 获得的晶型 H4 的 DSC-TGA 图 ;

## 具体实施方式

[0036] 下面结合实施例对本发明进行更详细地说明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。下列实施例中未注明具体条件的实验方法均按照常规方法和条件进行。

[0037] 本发明中所述的室温是指 10℃~30℃。

[0038] 在本发明的所有四种晶型的制备方法中,均使用按现有文献报道的方法制备的产品(如 CN104262337A);其他溶剂和试剂均使用市售化学纯或分析纯产品。

[0039] 本发明公布的结晶方法所获得的晶体样品采用 X 射线粉末衍射 (pXRD)、差式扫描量热-热重 (DSC-TGA) 分析等方法进行了表征。

[0040] 本发明实施例所使用的 X 射线粉末衍射仪器为 PANalytical 公司 X'pert PRO 型 X 射线粉末衍射仪。采用 Cu-K $\alpha$  射线,测试功率为 40kV $\times$ 250mA,扫描速度为 5°/分钟,扫描范围 4~80° (2 $\theta$ ) 的  $\theta$ -2 $\theta$  连续扫描。本发明实施例所获得 X 射线粉末衍射图中,横轴为衍射峰 2 $\theta$  位置(单位:度);纵轴为衍射峰强度。

[0041] 本发明实施例所使用的差式扫描量热-热重 (DSC-TGA) 分析测定仪器为 Mettler Toledo 公司的 TGA/DSC 1 型同步热分析仪。测量范围为 25~350℃,升温速度为 10℃/分钟,采用氮气保护。

[0042] 实施例 1 晶型 H1 的制备及表征。

[0043] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺和 0.1 克水加入 5 毫升 1,4-二氧六环溶剂,加热此混合物至 85 $\pm$ 2℃并搅拌使固体完全溶解,接着以 1~3℃/分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 48 小时,通过过滤取出析出的白色粉末状晶体即为晶型 H1。

[0044] 实施例 1 获得的晶型 H1 的粉末 X 射线衍射分析:

[0045] 将实施例 1 获得的晶型 H1 晶体进一步研磨,对其进行粉末 X 射线衍射分析,其结果如附图 1 所示。附图 1 所对应晶型 H1 的 X 射线衍射数据如表 1 所示。

[0046] 表 1 晶型 H1 的粉末 X 射线衍射分析

[0047]

序号	峰位置 [ $2\theta$ ]	晶面间距 [ $\text{\AA}$ ]	相对强度 [%]
1	8.33	10.61	27.50
2	10.48	8.44	14.75
3	11.16	7.93	26.38
4	13.49	6.56	13.31
5	14.89	5.95	20.25
6	16.00	5.54	29.97
7	16.71	5.30	15.88

[0048]

8	17.54	5.06	26.55
9	18.55	4.78	31.47
10	19.35	4.59	23.99
11	19.70	4.51	43.22
12	19.98	4.44	50.79
13	20.70	4.29	100.00
14	22.03	4.04	33.17
15	22.73	3.91	15.69
16	25.30	3.52	14.51
17	26.48	3.37	16.32
18	27.46	3.25	22.18
19	28.04	3.18	19.83
20	29.39	3.04	14.91

[0049] 根据 X 射线衍射结果可知,晶型 H1 的特征衍射峰  $2\theta$  的位置为  $8.3^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $17.5^\circ$ 、 $18.5^\circ$ 、 $19.3^\circ$ 、 $19.7^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $20.7^\circ$ 、 $22.0^\circ$  等。

[0050] 对该粉末样品进行差示扫描量热-热重分析,其结果如附图 2 所示。

[0051] 根据图 2 可知,晶型 H1 在差热谱图中,在  $50\sim 300^\circ\text{C}$  范围内具有 3 个吸热峰。其中在  $140\sim 170^\circ\text{C}$  处较宽的吸热峰对应结晶水的流失;在  $210\sim 2350^\circ\text{C}$  处和  $230\sim 245^\circ\text{C}$  有两个较大的吸热峰(其峰值温度分别为  $220^\circ\text{C}$  和  $240^\circ\text{C}$ )。其热重谱图显示在室温至  $200^\circ\text{C}$  范围内失重率为 12%。

[0052] 实施例 2 晶型 H1 的制备。

[0053] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺和 0.5 克水加入 10 毫升 1,4- 二氧六环溶剂,加热此混合物至  $80\pm 2^\circ\text{C}$  并搅拌使固体完全溶解,接着以  $1\sim 3^\circ\text{C}/\text{分钟}$  的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 96 小时,通过过滤取出析出的白色粉末状晶体。对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H1。

[0054] 实施例 3 晶型 H1 的制备。

[0055] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺和 0.05 克水加入 5 毫升 1,4- 二氧六环溶剂,加热此混合物至  $80\sim 85^\circ\text{C}$  并搅拌使固体完全溶解,接着以  $1\sim 3^\circ\text{C}/\text{分钟}$  的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 72 小时,通过过滤取出析出的白色粉末状晶体。对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H1。

[0056] 实施例 4 晶型 H1 的制备。

[0057] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺和 0.5 克水加入 10 毫升 1,4- 二氧六环溶剂,加热此混合物至  $80\sim 85^\circ\text{C}$  并搅拌使固体完全溶解,接着以  $1\sim 3^\circ\text{C}/\text{分钟}$  的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 48 小时,通过过滤取出析出的白色粉末状晶体。对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H1。

[0058] 实施例 5 晶型 H1 的制备。

[0059] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a]



吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺和 0.1 克水加入 10 毫升 1,4- 二氧六环溶剂,加热此混合物至 80 ~ 85℃并搅拌使固体完全溶解,接着以 1 ~ 3℃ / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 24 小时,通过过滤取出析出的白色粉末状晶体。对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H1。

[0060] 实施例 6 晶型 H2 的制备及表征。

[0061] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺加入 4 毫升乙腈和水 1 : 1 重量比的混合溶剂,加热此混合物至 80 ~ 85℃并搅拌使固体完全溶解,接着以 1 ~ 3℃ / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 24 小时,通过过滤取出析出的无色针状晶体即为晶型 H2。

[0062] 实施例 2 获得的晶型 H2 的粉末 X 射线衍射分析:

[0063] 将实施例 6 获得的晶型 H2 晶体研磨得到粉末,对其进行粉末 X 射线衍射分析,其结果如附图 3 所示。附图 3 所对应晶型 H2 的 X 射线衍射数据如表 2 所示。

[0064] 表 2 晶型 H2 的粉末 X 射线衍射分析

[0065]

序号	峰位置 [ $2\theta$ ]	晶面间距 [Å]	相对强度 [%]
1	4.56	19.37	1.85
2	9.07	9.75	4.60
3	9.26	9.55	21.35
4	12.59	7.03	6.81
5	12.85	6.89	16.07
6	13.98	6.34	27.45
7	16.36	5.42	97.86
8	18.30	4.85	2.56
9	18.48	4.80	5.63
10	18.71	4.74	100.00
11	20.53	4.33	9.95
12	20.98	4.23	4.56
13	22.73	3.91	2.68

[0066]

14	23.47	3.79	74.36
15	24.84	3.59	3.45
16	25.91	3.44	2.18
17	29.37	3.04	14.41
18	33.12	2.70	11.28
19	33.36	2.69	7.63
20	37.53	2.40	3.04
21	41.90	2.16	4.58
22	43.04	2.10	7.63
23	43.17	2.10	4.05

[0067] 根据 X 射线衍射结果可知,晶型 H1 的特征衍射峰  $2\theta$  的位置为 9.3°、12.8°、14.0°、16.4°、18.7°、20.5°、23.5°、29.4°、33.1°、33.4° 等。

[0068] 对该粉末样品进行差示扫描量热-热重分析,其结果如附图 4 所示。

[0069] 根据附图 4 可知,晶型 H2 在差热谱图中,在 50 ~ 300℃ 的范围内具有一个在 235 ~ 245℃ 处的吸热峰,峰值温度为 242℃。

[0070] 实施例 7 晶型 H2 的制备。

[0071] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧代硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺加入 8 毫升乙腈溶剂,加热此混合物至 80 ~ 85℃ 并搅拌使固体完全溶解,接着以 1 ~ 3℃ / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 48 小时,通过过滤取出析出的无色针状晶体,对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H2。

[0072] 实施例 8 晶型 H2 的制备。

[0073] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧代硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺加入 8 毫升乙腈与异丙醇 (体积比 1 : 1) 的混合溶剂,加热此混合物至 80 ~ 85℃ 并搅拌使固体完全溶解,接着以 1 ~ 3℃ / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 48 小时,通过过滤取出析出的无色针状晶体,对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H2。

[0074] 实施例 9 晶型 H2 的制备。

[0075] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧代硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺加入 5 毫升乙腈与正丁醚 (体积比 1 : 1) 的混合溶剂,加热此混合物至 80 ~ 85℃ 并搅拌使固体完全溶解,接着以 1 ~ 3℃ / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 48 小时,通过过滤取出析出的无色针状晶体,对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H2。

[0076] 实施例 10 晶型 H2 的制备。

[0077] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧代硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺加入 6 毫升乙腈与环戊基甲醚 (体积比 1 : 1) 的混合溶剂,加热此混合物至 80 ~ 85℃ 并搅拌使固体完全溶解,接着以 1 ~ 3℃ / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 72 小时,通过过滤取出析出的无色针状晶体,对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H2。

[0078] 实施例 11 晶型 H3 的制备及应用。

[0079] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧代硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺加入 5 毫升乙酸乙酯溶剂,加热此混合物至 80 ~ 85℃ 并搅拌使固体完全溶解,接着以 1 ~ 3℃ / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 48 小时,通过过滤取出析出的无色针状结晶即为晶型 H3。

[0080] 实施例 11 获得的晶型 H3 的粉末 X 射线衍射分析:

[0081] 将实施例 11 获得的晶型 H3 晶体研磨成粉末,对其进行粉末 X 射线衍射分析,其结果如附图 5 所示。附图 5 所对应晶型 H3 的 X 射线衍射数据如表 3 所示。

[0082] 表 3 晶型 H3 的粉末 X 射线衍射分析

[0083]

序号	峰位置 [ $^{\circ}2\theta$ ]	晶面间距 [Å]	相对强度 [%]
1	9.57	9.24	62.74
2	9.77	9.06	29.22
3	10.43	8.48	20.74
4	10.66	8.30	32.86
5	12.84	6.89	13.84
6	12.96	6.83	10.14
7	15.08	5.88	100.00
8	15.29	5.80	39.99
9	16.76	5.29	27.06
10	16.93	5.24	48.38
11	18.72	4.74	5.70
12	19.35	4.59	12.33
13	19.79	4.49	47.59
14	20.03	4.43	50.27
15	20.60	4.31	5.13
16	24.68	3.61	20.68
17	24.85	3.58	20.91
18	25.95	3.43	8.13
19	32.08	2.79	5.78
20	32.22	2.78	8.43

[0084]

21	34.19	2.62	8.30
22	34.71	2.58	5.31
23	44.85	2.02	5.21

[0085] 根据 X 射线衍射结果可知,晶型 H3 的特征衍射峰  $2\theta$  的位置为  $8.3^{\circ}$ 、 $11.2^{\circ}$ 、 $16.0^{\circ}$ 、 $17.5^{\circ}$ 、 $18.5^{\circ}$ 、 $19.3^{\circ}$ 、 $19.7^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ}$ 、 $22.0^{\circ}$  等。

[0086] 对该粉末样品进行差示扫描量热-热重分析,其结果如附图 6 所示。

[0087] 根据附图 6 可知,晶型 H3 在差热谱图中,在  $50 \sim 300^{\circ}\text{C}$  的范围内具有  $215 \sim 230^{\circ}\text{C}$  处和  $235 \sim 245^{\circ}\text{C}$  有两个吸热峰(其峰值温度分别为  $225^{\circ}\text{C}$  和  $242^{\circ}\text{C}$ )。

[0088] 实施例 12 晶型 H3 的制备。

[0089] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺加入 8 毫升乙酸乙酯溶剂,加热此混合物至  $80 \sim 85^{\circ}\text{C}$  并搅拌使固体完全溶解,接着以  $1 \sim 3^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$  的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 72 小时,通过过滤取出析出的无色针状结晶,对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H3。

[0090] 实施例 13 晶型 H3 的制备。

[0091] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1-二氧化硫吗啉基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺加入 10 毫升乙酸丁酯溶剂,加热此混合物至  $80 \sim 85^{\circ}\text{C}$  并搅拌使固体完全溶解,接着以  $1 \sim 3^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$  的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 72 小时,通过过滤取出析出的无色针状结晶,对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H3。

[0092] 实施例 14 晶型 H3 的制备。

[0093] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1- 二氧化硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺加入 4 毫升乙酸丁酯溶剂,加热此混合物至 80 ~ 85°C 并搅拌使固体完全溶解,接着以 1 ~ 3°C / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 72 小时,通过过滤取出析出的无色针状结晶,对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H3。

[0094] 实施例 15 晶型 H4 的制备及表征。

[0095] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1- 二氧化硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺和 0.1 克水加入 5 毫升正丁醇溶剂,加热此混合物至 80 ~ 85°C 并搅拌使固体完全溶解,接着以 1 ~ 3°C / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 48 小时,通过过滤取出析出的白色粉末状晶体即为晶型 H4。

[0096] 实施例 15 获得的晶型 H4 的粉末 X 射线衍射分析:

[0097] 将实施例 15 获得的晶型 H4 晶体进一步研磨,对其进行粉末 X 射线衍射分析,其结果如附图 7 所示。附图 7 所对应晶型 H1 的 X 射线衍射数据如表 4 所示。

[0098] 表 4 晶型 H4 的粉末 X 射线衍射分析

[0099]

序号	峰位置 [ $2\theta$ ]	晶面间距 [ $\text{\AA}$ ]	相对强度 [%]
1	8.61	10.27	68.20
2	9.63	9.19	53.80
3	10.53	8.40	47.61
4	12.87	6.88	53.56
5	15.12	5.86	51.06
6	16.87	5.26	39.16
7	17.16	5.17	43.04
8	17.67	5.02	37.56
9	18.88	4.70	100.00
10	19.89	4.46	40.84
11	20.68	4.30	74.59
12	22.92	3.88	37.97
13	23.48	3.79	36.16
14	23.84	3.73	42.04

[0100] 根据 X 射线衍射结果可知,晶型 H4 的特征衍射峰  $2\theta$  的位置为 8.6°、9.6°、10.5°、12.9°、15.1°、17.2°、18.9°、19.9°、20.7°、23.8° 等。

[0101] 对该粉末样品进行差示扫描量热 - 热重分析,其结果如附图 8 所示。

[0102] 根据附图 8 可知,晶型 H4 在差热谱图中,在 50 ~ 300°C 的范围内具有一个在 235 ~ 245°C 处的吸热峰,峰值温度为 240°C。

[0103] 实施例 16 晶型 H4 的制备。

[0104] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1- 二氧化硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺加入 5 毫升正丁醇溶剂,加热此混合物至 80 ~ 85°C 并搅拌使固体完全溶解,接着以 1 ~ 3°C / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 48 小时,通过过滤取出析出的白色粉末状晶体,对其进行粉末 X 射线衍射分析,证实为晶型 H4。

[0105] 实施例 17 晶型 H4 的制备。

[0106] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺加入 4 毫升正戊醇溶剂, 加热此混合物至 80 ~ 85℃ 并搅拌使固体完全溶解, 接着以 1 ~ 3℃ / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 48 小时, 通过过滤取出析出的白色粉末状晶体, 对其进行粉末 X 射线衍射分析, 证实为晶型 H4。

[0107] 实施例 18 晶型 H4 的制备。

[0108] 将 0.5 克 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺加入 8 毫升正丙醇溶剂, 加热此混合物至 80 ~ 85℃ 并搅拌使固体完全溶解, 接着以 1 ~ 3℃ / 分钟的速度缓慢冷却至室温并在室温下静置 72 小时, 通过过滤取出析出的白色粉末状晶体, 对其进行粉末 X 射线衍射分析, 证实为晶型 H4。

[0109] 试验例 1

[0110] 对根据实施例 1、实施例 6、实施例 11、实施例 15 获得的晶型 H1、晶型 H2、晶型 H3、晶型 H4 进行耐高湿稳定性测定, 将测试样品与起始样品进行对照。

[0111] 将 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺的四种晶型样品分别均匀摊布在敞口容器中, 样品厚度 ≤ 5 毫米, 置于温度 40 ± 2℃, 相对湿度为 75 ± 5% 的恒温恒湿培养箱中, 间隔 72 小时后进行粉末 X 射线衍射测试并与起始晶型样品进行对比。结果显示, 所有检测样品在高湿度条件下晶型未发生改变, 其耐高湿稳定性良好。

[0112] 试验例 2

[0113] 对根据实施例 1、实施例 6、实施例 11、实施例 15 获得的晶型 H1、晶型 H2、晶型 H3、晶型 H4 进行热稳定性测定, 将测试样品与起始样品进行对照。将 N-(5-(4-(1,1- 二氧代硫吗啉基) 甲基) 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺的四种晶型样品分别均匀摊布在敞口容器中, 样品厚度 ≤ 5 毫米, 置于温度 80 ± 2℃ 氮气保护恒温箱中, 间隔 24 小时后进行粉末 X 射线衍射测试并与起始晶型样品进行对比。结果显示, 所有检测样品在高温条件下晶型未发生改变, 其热稳定性良好。

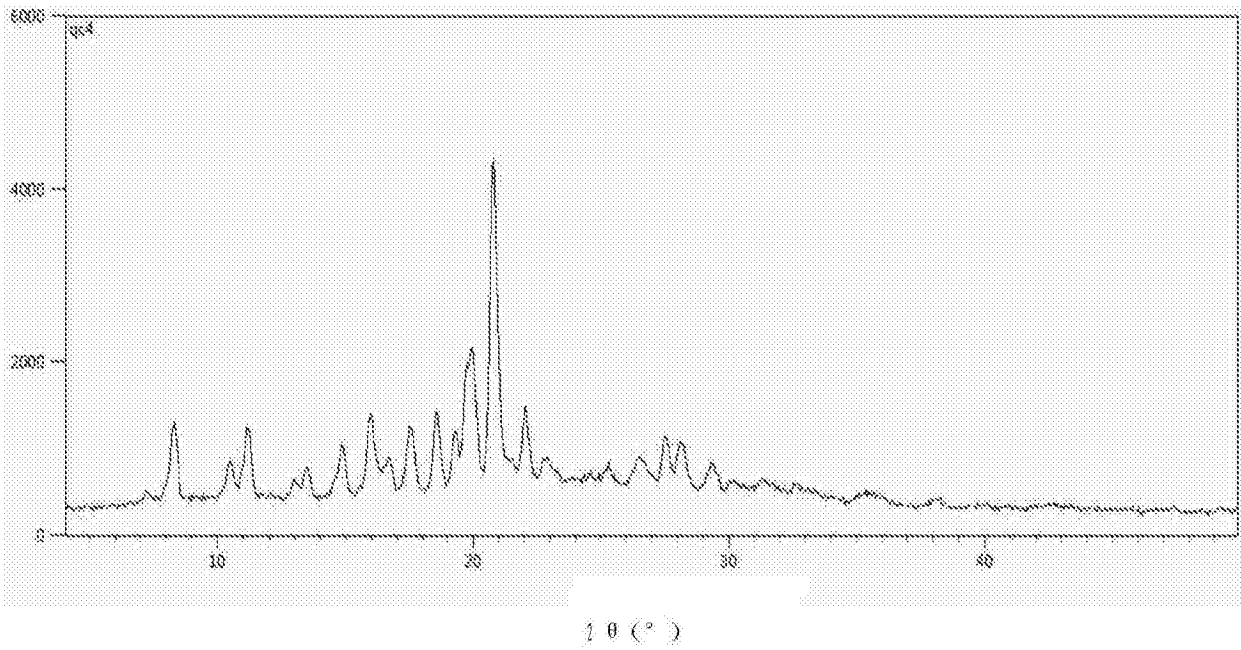


图 1

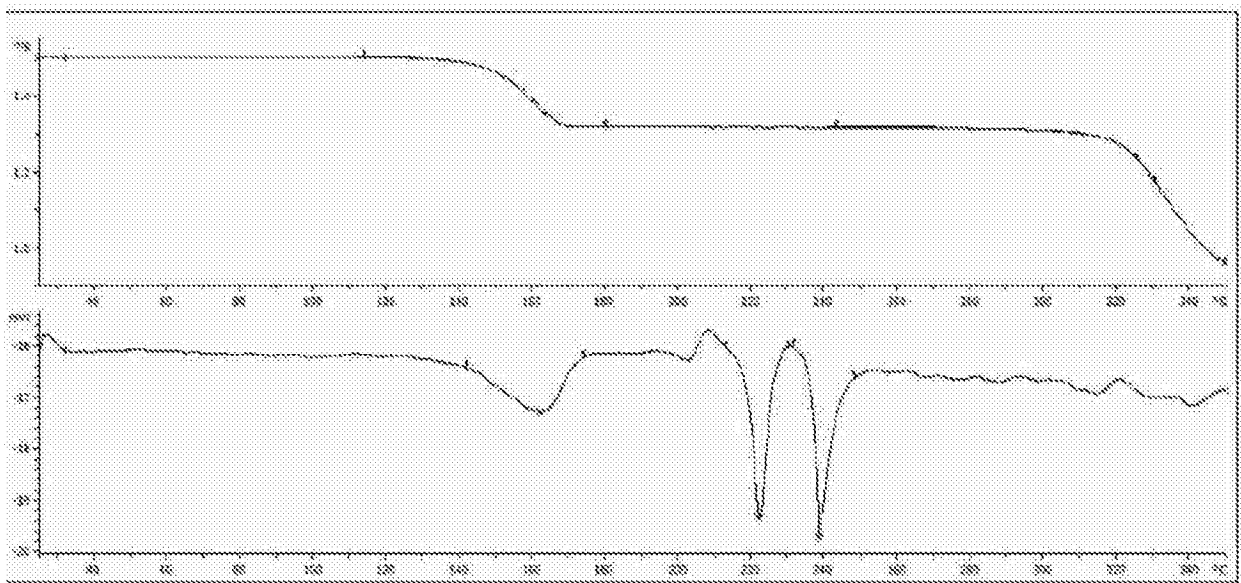


图 2

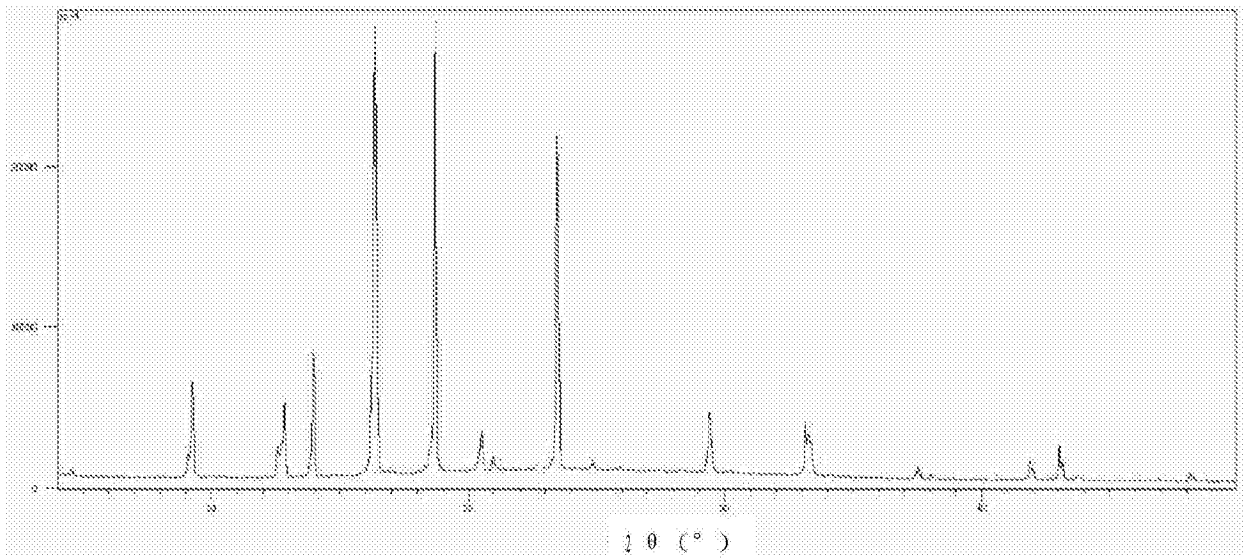


图 3

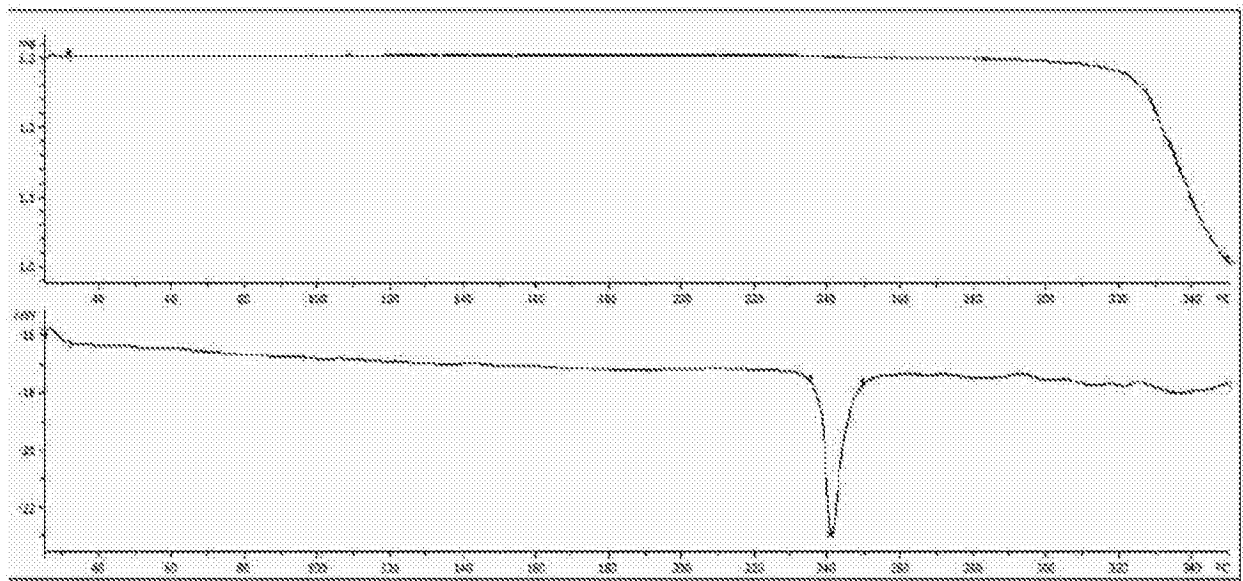


图 4

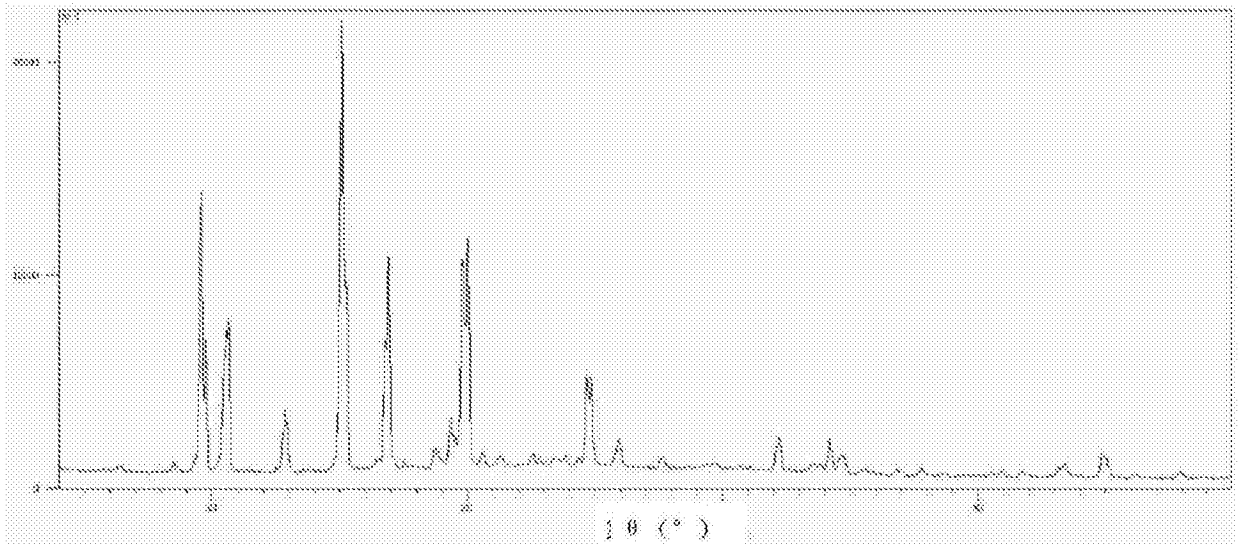


图 5

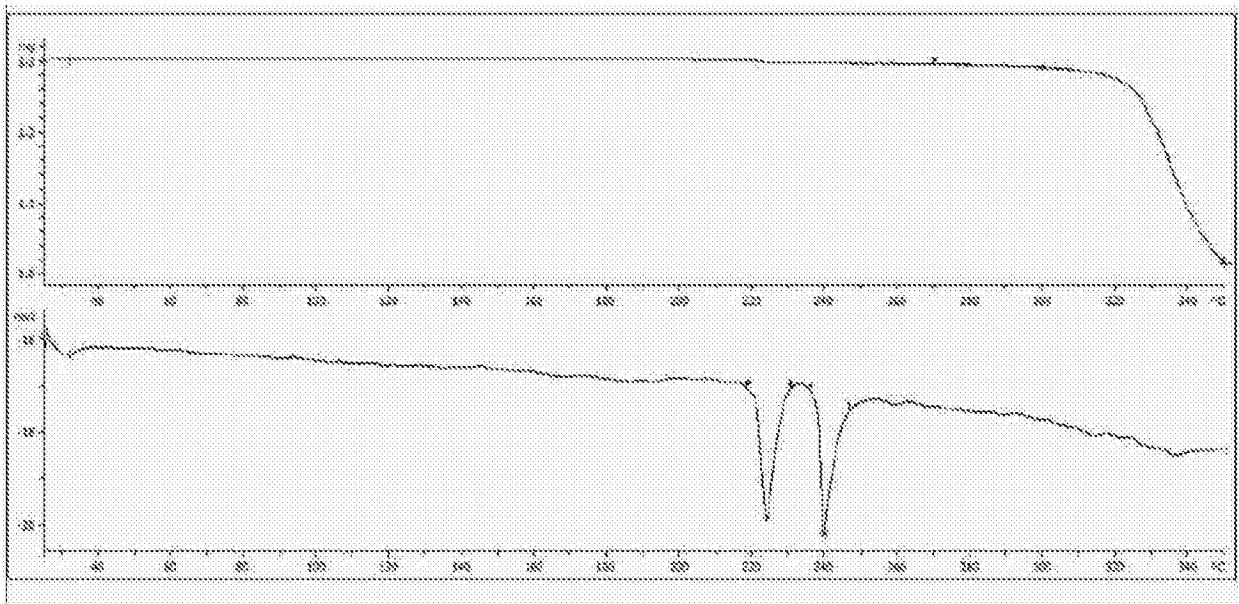


图 6



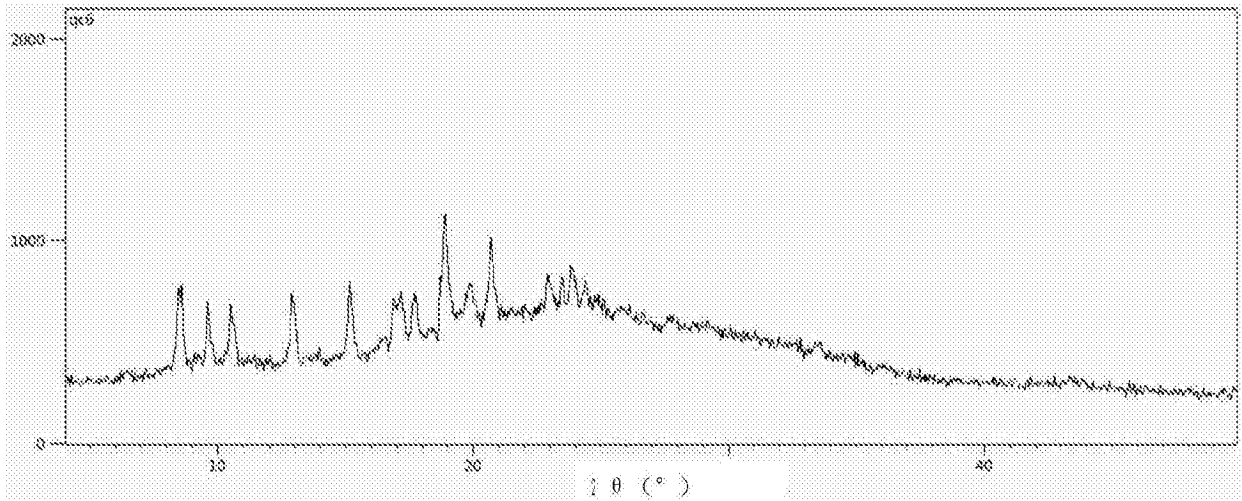


图 7

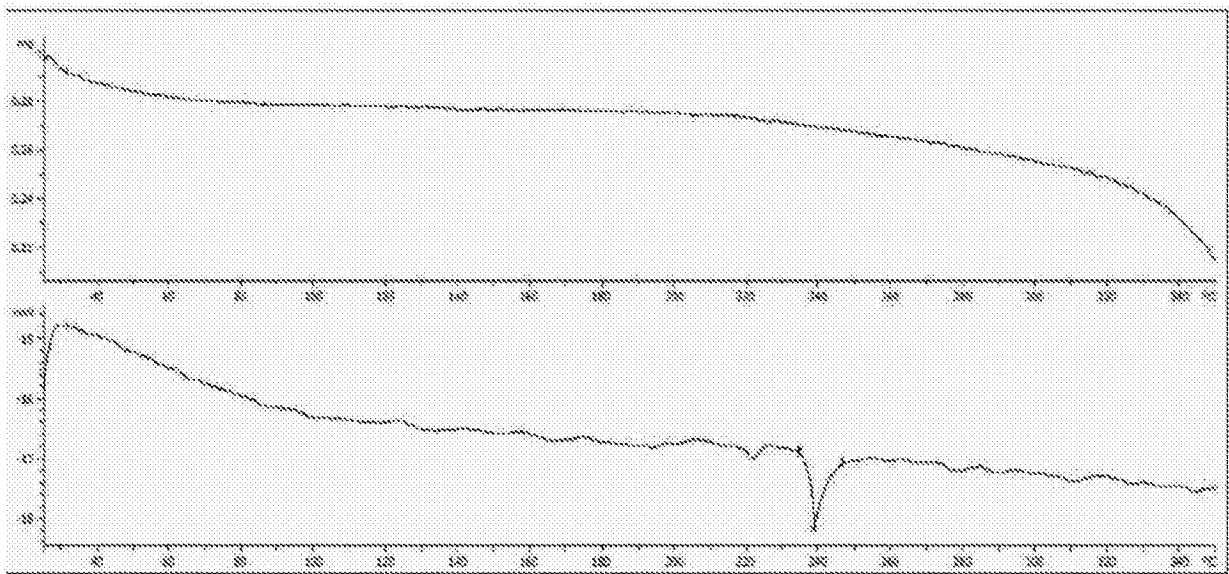


图 8