

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480025043.X

[51] Int. Cl.

A01N 43/58 (2006.01)

A01N 43/60 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

[43] 公开日 2006年10月11日

[11] 公开号 CN 1845674A

[22] 申请日 2004.8.27

[21] 申请号 200480025043.X

[30] 优先权

[32] 2003.9.2 [33] US [31] 60/499,629

[86] 国际申请 PCT/US2004/027983 2004.8.27

[87] 国际公布 WO2005/020920 英 2005.3.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.1

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·M·温斯罗

J·D·阿姆斯特隆三世 陈敏华

S·赛普斯 R·R·费尔利塔

K·汉森 C·M·林德曼

E·斯帕塔利斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

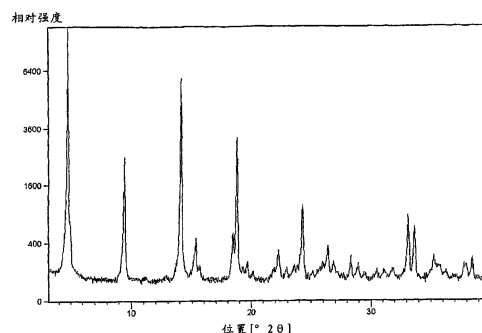
权利要求书 6 页 说明书 19 页 附图 20 页

## [54] 发明名称

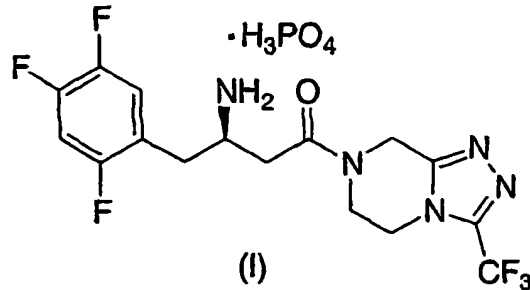
一种二肽基肽酶 IV 抑制剂的磷酸盐新晶体

## [57] 摘要

本发明涉及(2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐多晶型无水物及制备方法,和包含这些新晶型物的药用组合物,及使用这些新晶型物和药用组合物治疗糖尿病,肥胖症和高血压的方法。本发明还涉及(2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐新溶剂化物结晶及去溶剂化的多晶型物和它们在制备本发明多晶型无水物中的用途。



1. 一种结构式 I 的 (2R) -4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5, 6-二氢[1, 2, 4]三唑并[4, 3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2, 4, 5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐:



5

特征在于其是无水晶型 I。

2. 如权利要求 1 所述无水晶型 I, 特征在于其 X-射线粉末衍射图谱在光谱 d-间距 18.42, 9.35, 和 6.26 埃有特征反射。

3. 如权利要求 2 所述无水晶型 I, 特征在于其 X-射线粉末衍射图谱在光谱 d-间距 5.78, 4.71, 和 3.67 埃有特征反射。

4. 如权利要求 3 所述无水晶型 I, 进一步特征在于 X-射线粉末衍射图谱在光谱 d-间距 3.99, 2.71, 和 2.66 埃有特征反射。

5. 如权利要求 4 所述无水晶型 I, 其进一步特征在于附图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

6. 如权利要求 1 所述无水晶型 I, 其特征在于其固态氟-19MAS 核磁共振波谱在 -65.3, -105.1, 和 -120.4 p.p.m 显示信号。

7. 如权利要求 6 所述无水晶型 I, 其特征在于其固态氟-19MAS 核磁共振波谱在 -80.6, -93.5, 和 -133.3 p.p.m 显示信号。

8. 如权利要求 7 所述无水晶型 I, 其进一步特征在于附图 3 所示的固态氟-19MAS 核磁共振波谱。

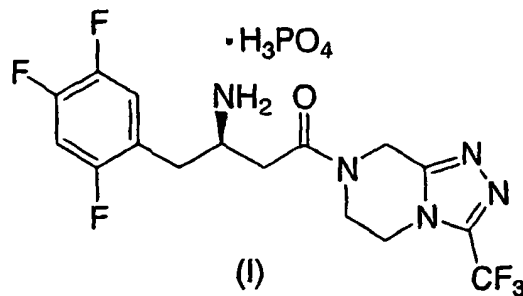
9. 如权利要求 1 所述无水晶型 I, 其特征在于附图 2 所示的固态碳-13CPMAS 核磁共振波谱。

10. 如权利要求 1 所述无水晶型 I, 其特征在于附图 5 所示的热重分析曲线。

11. 如权利要求 1 所述无水晶型 I, 其特征在于附图 4 所示的差示扫描量热 (DSC) 曲线。

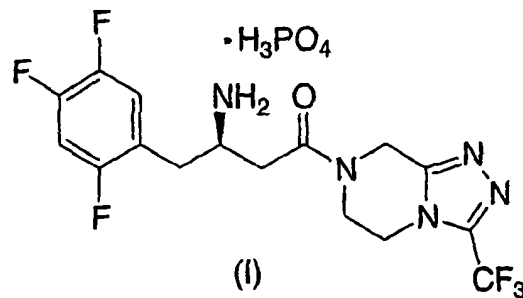
12. 一种结构式 I 的 (2R) -4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5, 6-二氢

[1, 2, 4]三唑并[4, 3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2, 4, 5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐:



特征在于其是无水晶型Ⅲ。

- 5        13. 如权利要求 12 所述的无水晶型Ⅲ, 特征在于其 X-射线粉末衍射图谱在光谱 d-间距 17.88, 6.06, 和 4.26 埃有特征反射。
14. 如权利要求 13 所述的无水晶型Ⅲ, 进一步特征在于其 X-射线粉末衍射图谱在光谱 d-间距 9.06, 5.71, 和 4.55 埃有特征反射。
- 10      15. 如权利要求 14 所述的无水晶型Ⅲ, 进一步特征在于其 X-射线粉末衍射图谱在光谱 d-间距 13.69, 6.50, 和 3.04 埃有特征反射。
16. 如权利要求 15 所述的无水晶型Ⅲ, 其进一步特征在于附图 11 所示的 X-射线粉末衍射图谱。
17. 如权利要求 12 所述无水晶型Ⅲ, 特征在于其固态氟-19MAS 核磁共振波谱在 -63.0, -103.1, 和 -120.2 p.p.m 显示信号。
- 15      18. 如权利要求 17 所述无水晶型Ⅲ, 其进一步特征在于其固态氟-19MAS 核磁共振波谱在 -95.3, -98.7, -135.2, 和 -144.0 p.p.m 显示信号。
19. 如权利要求 18 所述无水晶型Ⅲ, 其进一步特征在于附图 13 所示的固态氟-19MAS 核磁共振波谱。
20. 如权利要求 12 所述无水晶型Ⅲ, 其特征在附图 12 所示的固体碳-13CPMAS 核磁共振波谱。
- 20      21. 如权利要求 12 所述无水晶型Ⅲ, 其特征在附图 15 所示的热重分析曲线。
22. 如权利要求 12 所述无水晶型Ⅲ, 其特征在附图 14 所示的差示扫描量热 (DSC) 曲线。
- 25      23. 一种结构式 I 的 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5, 6-二氢[1, 2, 4]三唑并[4, 3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2, 4, 5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐:



特征在于其是去溶剂化无水晶型 II。

24. 如权利要求 23 所述的去溶剂化无水晶型 II，特征在于其 X-射线粉末衍射图谱在光谱 d-间距 7.09，5.27 和 4.30 埃有特征反射。

5 25. 如权利要求 24 所述的去溶剂化无水晶型 II，进一步特征在于其 X-射线粉末衍射图谱在光谱 d-间距 18.56，9.43 和 4.19 埃有特征反射。

26. 如权利要求 25 所述的去溶剂化无水晶型 II，进一步特征在于其 X-射线粉末衍射图谱在光谱 d-间距 6.32，5.82，和 3.69 埃有特征反射。

10 27. 如权利要求 26 所述的去溶剂化无水晶型 II，其进一步特征在于附图 6 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

28. 如权利要求 23 所述去溶剂化无水晶型 II，特征在于其固态氟-19MAS 核磁共振波谱在 -65.1，-104.9，和 -120.1 p.p.m 显示信号。

15 29. 如权利要求 28 所述去溶剂化无水晶型 II，进一步特征在于其固态氟-19MAS 核磁共振波谱在 -80.3，-94.5，-134.4，和 -143.3 p.p.m 显示信号。

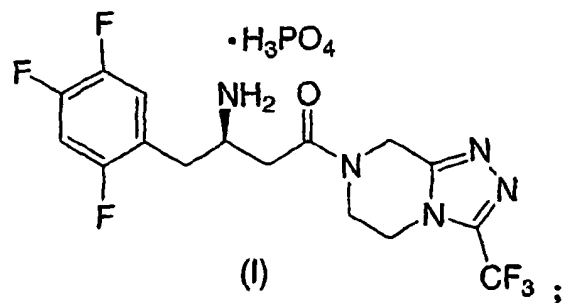
30. 如权利要求 29 所述去溶剂化无水晶型 II，其进一步特征在于附图 8 所示的固态氟-19MAS 核磁共振波谱。

20 31. 如权利要求 23 所述去溶剂化无水晶型 II，其特征在附图 7 所示的固态碳-13CPMAS 核磁共振波谱。

32. 如权利要求 23 所述无水晶型 III，其特征在附图 10 所示的热重分析曲线。

33. 如权利要求 23 所述去溶剂化无水晶型 II，其特征在附图 9 所示的差示扫描量热 (DSC) 曲线。

25 34. 一种结构式 I 的 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐：



特征在于其是溶剂化物结晶，其中溶剂化物选自丙酮溶剂化物，乙腈溶剂化物，甲醇溶剂化物，乙醇溶剂化物，1-丙醇溶剂化物，和2-丙醇溶剂化物。

5       35. 如权利要求34所述的溶剂化物结晶，其中所述的溶剂化物是乙醇溶剂化物。

36. 如权利要求35所述的乙醇溶剂化物结晶，特征在于其X-射线粉末衍射图谱在光谱d-间距7.09，5.27和4.30埃有特征反射。

10       37. 如权利要求36所述的乙醇溶剂化物结晶，进一步特征在于其X-射线粉末衍射图谱在光谱d-间距18.56，9.43和4.19埃有特征反射。

38. 如权利要求37所述的乙醇溶剂化物结晶，进一步特征在于其X-射线粉末衍射图谱在光谱d-间距6.32，5.82,和3.69埃有特征反射。

39. 如权利要求38所述的乙醇溶剂化物结晶，其进一步特征在于附图16所示的X-射线粉末衍射图谱。

15       40. 如权利要求35所述乙醇溶剂化物结晶，特征在于其固态氟-19MAS核磁共振波谱在-64.7,-104.5,和-121.9p.p.m显示信号。

41. 如权利要求40所述乙醇溶剂化物结晶，进一步特征在于其固态氟-19MAS核磁共振波谱在-94.3,-117.7,-131.2和-142.6p.p.m显示信号。

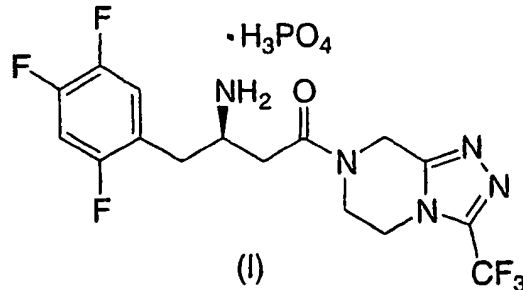
20       42. 如权利要求41所述乙醇溶剂化物结晶，其进一步特征在于附图18所示的固态氟-19MAS核磁共振波谱。

43. 如权利要求35所述乙醇溶剂化物结晶，其特征在附图17所示的固态碳-13CPMAS核磁共振波谱。

25       44. 如权利要求35所述乙醇溶剂化物结晶，其特征在附图20所示的热重分析曲线。

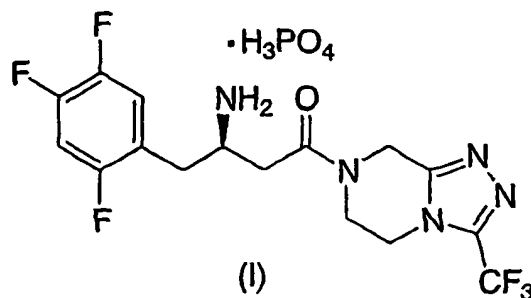
45. 如权利要求35所述乙醇溶剂化物结晶，其特征在附图19所示的差示扫描量热(DSC)曲线。

46. 一种结构式 I 的药物 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐:



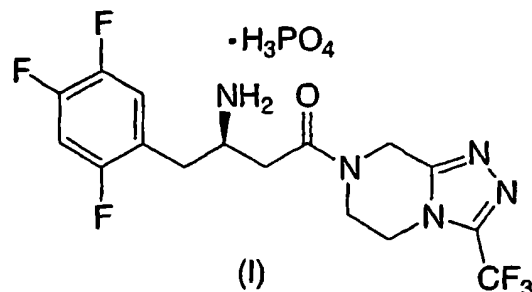
5 包含无水晶型 I 和 III 的混合物。

47. 一种结构式 I 的 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐:



10 包含有可检出量的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物。

48. 一种结构式 I 的 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐:



15 基本上由全部重量的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物组成。

49. 一种药用组合物包含预防或治疗有效量的权利要求 1 或 12 或它们的混合物以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

50. 一种治疗2型糖尿病的方法，包括给予需要所述治疗的患者治疗有效量的权利要求1或12的盐或它们的混合物。

51. 权利要求1或12的盐或它们的混合物在治疗2型糖尿病中的应用。

5 52. 权利要求1或12的盐或它们的混合物作为有效成分在制备治疗2型糖尿病药物中的用途。

## 一种二肽基肽酶 IV 抑制剂的磷酸盐新晶体

### 技术领域

本发明涉及一种二肽基肽酶 IV 抑制剂的磷酸盐新晶体。具体的，本发明涉及一种二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 的潜在抑制剂 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐新溶剂化物结晶和晶体无水物。这些 DPP-IV 抑制剂的新晶型物用于制备包含所述抑制剂的药用组合物，所述抑制剂用于治疗 and 预防需要二肽基肽酶 IV 抑制剂治疗的疾病和症状，尤其是 2 型糖尿病，高血糖，胰岛素抗性，肥胖症和高血压。本发明还涉及包含本发明磷酸二氢盐新多晶型无水物的药用组合物，制备磷酸二氢盐溶剂化物和无水物及它们的药用组合物的方法，和治疗需要 DPP-IV 抑制剂治疗的症状的方法，其中包括本发明组合物的给药。

### 背景技术

二肽基肽酶-IV抑制剂 (DPP-IV) 是一种可以灭活葡萄糖依赖性胰岛素释放肽和类胰升血糖素样肽-1的酶，代表了一种新的治疗和预防 2 型糖尿病 (也被称为非胰岛素依赖型糖尿病) 的方法。C.F.Deacon 和 J.J.Holst 已经综述了 DPP-IV 抑制剂治疗 2 型糖尿病的潜力：“二肽基肽酶-IV 抑制作为治疗和预防 2 型糖尿病的方法：具有历史性的前景，” *Biochem.Biophys.Res.Comm.*,294:1-4(2000); K.Augustyns, et al., “二肽基肽酶-IV 抑制剂作为新的治疗 2 型糖尿病的药物，” *Exp.Opin.Ther.Patents*,13:499-510(2003); 和 D.J.Drucker, “二肽基肽酶-IV 抑制剂治疗 2 型糖尿病的治疗潜力，” *Exp.Opin.Investig.Drugs*,12:87-100(2003)。

WO03/004498 (2003年1月16日公开) 和 US6699871(2004年3月2日公开), 都归属于麦克公司, 描述了一类潜在的 DPP-IV 抑制剂  $\beta$ -氨基四氢三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪化合物, 因而对治疗 2 型糖尿病有用。WO03/004498 具体公开了化合物 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺。



然而上述文献中并未公开新发现的下述结构式 I 的化合物 (2R) -4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐(以后被称作化合物 I)的溶剂化物结晶和晶体无水物。

## 5 发明概述

本发明涉及结构式 I 的二肽基肽酶-IV 抑制剂 (2R) -4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐(化合物 I)新溶剂化物结晶和晶体无水物。本发明的溶剂化物结晶和晶体无水物在制备  
10 (2R) -4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐的药用组合物中具有优点,例如简化加工,处理,制剂。尤其是,它们显示出改良的理化性能,例如可溶性,压力稳定性,和溶解速度,这些使它们非常适于各种药物剂型的制造。本发明还涉及包含新无水多晶  
15 型物的药用组合物;制备这些溶剂化物和晶体无水物以及它们的药用组合物的方法;和使用它们预防和治疗 2 型糖尿病,高血糖,胰岛素抗性,肥胖症和高血压的方法。

### 附图简单说明

图1 化合物 I 的无水晶型 I 的特征 X 射线衍射图谱。

20 图2 化合物 I 的无水晶型 I 的 C-13 交叉极化魔角旋转 (CPMAS) 核磁共振 (NMR) 波谱。

图3 化合物 I 的无水晶型 I 的 F-19 魔角旋转 (MAS) 核磁共振 (NMR) 波谱。

图4 化合物 I 的无水晶型 I 的特征 DSC 曲线图。

25 图5 化合物 I 的无水晶型 I 的热重分析 (TG) 曲线图。

图6 化合物 I 去溶剂化无水晶型 II 的特征 X 射线衍射图谱。

图7 化合物 I 去溶剂化无水晶型 II 的 C-13 交叉极化魔角旋转 (CPMAS) 核磁共振 (NMR) 波谱。

30 图8 化合物 I 去溶剂化无水晶型 II 的 F-19 魔角旋转 (MAS) 核磁共振 (NMR) 波谱。

图9 化合物 I 去溶剂化无水晶型 II 的特征 DSC 曲线图。

图10 化合物 I 去溶剂化无水晶型 II 的特征 TG 曲线图。

图11 化合物 I 的无水晶型 III 的特征 X 衍射图谱。

图12 化合物 I 的无水晶型 III 的 C-13 交叉极化魔角旋转 (CPMAS) 核磁共振 (NMR) 波谱。

5 图13 化合物 I 的无水晶型 III 的 F-19 魔角旋转 (MAS) 核磁共振 (NMR) 波谱。

图14 化合物 I 的无水晶型 III 的特征 DSC 曲线图。

图15 化合物 I 的无水晶型 III 的特征 TG 曲线图。

图16 化合物 I 的乙醇溶剂化物结晶的特征 X 衍射图谱。

10 图17 化合物 I 的乙醇溶剂化物结晶的 C-13 交叉极化魔角旋转 (CPMAS) 核磁共振 (NMR) 波谱。

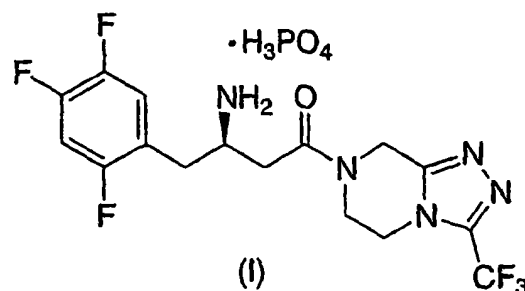
图18 化合物 I 的乙醇溶剂化物结晶的 F-19 魔角旋转 (MAS) 核磁共振 (NMR) 波谱。

图19 化合物 I 的乙醇溶剂化物结晶的特征 DSC 曲线图。

图20 化合物 I 的乙醇溶剂化物结晶的特征 TG 曲线图。

15 发明详述

本发明涉及结构式 I 的 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氟[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐 (化合物 I) 新溶剂化物结晶和晶体无水物。



20 在一个实施方案中溶剂化物是化合物 I 的 C<sub>1-4</sub> 链烷醇溶剂化物。一组这种实施方案中 C<sub>1-4</sub> 链烷醇溶剂化物是甲醇溶剂化物, 乙醇溶剂化物, 1-丙醇溶剂化物, 或 2-丙醇溶剂化物。在另一个实施方案中溶剂包括有机溶剂如丙酮或乙腈。溶剂化物结晶用于制备能自发转化成无水晶型 I 或 III 或它们的混合物的去溶剂化无水晶型 II, 混合物的混合程度依治疗或存储情况而定。无水晶型 I 和 III 代表化合物 I 稳定的的去溶剂化无水物。

25

本发明还提供了一种由本发明化合物 I 溶剂化物结晶获得的化合

物 I 的新去溶剂化无水晶型 II。

本发明还提供化合物 I 的新无水晶型 I 和 III 及它们的混合物。

本发明的另一个实施方案提供了包含可检出量的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物的化合物 I 药物。“药物”意指有效药物成分 (API)。

5 药物中无水晶型 I 或 III 或它们的混合物的含量可以使用物理方法如 X-射线粉末衍射 (XRPD)，固态氟-19 魔角旋转 (MAS) 核磁共振波谱，固态碳-13 交叉极化魔角旋转 (CPMAS) 核磁共振波谱，固态傅立叶变换红外光谱，拉曼光谱来确定。在一组实施方案中，按重量计约 5%-100% 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物存在于药物中。在另一组实施方案中，按重量计约 10%-100% 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物存在于药物中。在另一组实施方案中，按重量计约 25%-100% 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物存在于药物中。在另一组实施方案中，按重量计约 50%-100% 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物存在于药物中。在另一组实施方案中，按重量计约 75%-100% 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物存在于药物中。在另一组实施方案中，基本上所有的化合物 I 药物都是无水晶型 I 或 III 或它们的混合物，即，化合物 I 药物基本上是相纯净的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物。

10

15

本发明的溶剂化物结晶用于制备无水晶型 I 和 III 和其混合物。结晶溶剂化物结晶去溶剂化转变成在 45℃ 下加热约 2 个小时就能转化成无水晶型 I 或 III 或它们的混合物的中间体去溶剂化无水晶型 II。

20

本发明另一方面提供了一种预防或治疗需要 DPP-IV 抑制剂治疗的临床症状的方法，其中包括对需要所述预防或治疗的患者给予预防或治疗有效量的化合物 I 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物的方法。所述临床症状包括糖尿病，尤其是 2 型糖尿病，高血糖，胰岛素抗性，肥胖症和高血压。

25

本发明还提供了本发明无水晶型 I 或 III 或它们的混合物在制备预防或治疗需要 DPP-IV 抑制剂治疗的临床症状 (尤其是 2 型糖尿病，高血糖，胰岛素抗性，肥胖症和高血压) 的药物中的用途。在一个实施方案中所述临床症状是 2 型糖尿病。

30 本发明另一个方面提供了无水晶型 I 或 III 或它们的混合物在治疗需要 DPP-IV 抑制剂治疗的临床症状 (尤其是 2 型糖尿病，高血糖，胰岛素抗性，肥胖症和高血压) 中的用途。在这方面的一个实施方案中所

述临床症状是2型糖尿病。

本发明还提供了包含无水晶型 I 或 III 或它们的混合物和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的药用组合物。在一个实施方案中药用组合物包含预防或治疗有效量的有效药物成分 (API) 和药学上可接受的赋形剂, 其中 API 包含可检出量的本发明无水晶型 I 或 III 或它们的混合物。在另一个实施方案中药用组合物包含预防或治疗有效量的有效药物成分 API 和药学上可接受的赋形剂, 其中 API 含有按重量计约 5%-约 100% 的本发明无水晶型 I 或 III 或它们的混合物。在一组实施方案中, 所述组合物中的 API 含有按重量计约 10%-约 100% 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物。在另一组实施方案中, 所述组合物中的 API 含有按重量计约 25%-约 100% 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物。在另一组实施方案中, 所述组合物中的 API 含有按重量计约 50%-约 100% 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物。在另一组实施方案中, 所述组合物中的 API 含有按重量计约 75%-约 100% 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物。在另一组实施方案中, 几乎所有的 API 都是无水晶型 I 或 III 或它们的混合物, 即, API 基本上是相纯净的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物。

根据本发明的组合物适于制成单位剂型如片剂, 丸剂, 胶囊, 粉末剂, 颗粒剂, 灭菌溶液或悬液, 计量气雾剂或液态喷剂, 滴剂, 安瓿, 自动注射器或栓剂。组合物可以口服, 非肠道, 鼻内, 舌下, 直肠给药, 或吸入或吹入给药。根据本发明的组合物制剂可以方便地使用现有技术中的常规方法来实现, 例如, 在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 1995 年第 17 期中描述的方法。

给药方案取决于多种因素, 包括疾病类型, 患者的种属, 年龄, 体重, 性别和医疗条件; 要治疗症状的严重性; 给药途径; 患者的肾功能和肝功能情况。普通的熟练内科医生, 兽医, 或临床医生可以容易的确定和描述预防, 对抗或抑制病情发展所需的药物有效量。

当用于需要治疗的症状时, 本发明适用的口服剂量范围是每天每千克体重患者约 0.01mg ( mg/kg/day ) - 约 100mg/kg/day, 优选 0.01-10mg/kg/day 之间, 更优选 0.1-5.0mg/kg/day。对于口服给药, 根据要治疗患者的症状调节剂量, 优选提供片剂形式的组合物, 包含 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 和 500 毫克所述 API。典型的, 药剂含有约 0.01mg-约 500mg 的 API, 优选地, 约 1mg-约 200mg 的

API。对于静脉给药，最优选的剂量范围是以约0.1-约10 mg/kg/minute的恒速输液。有利地，本发明的晶体无水物以单一日剂量给予，或总日剂量以每天两次，三次或四次分剂量给药。此外，本发明的晶体无水物可以通过局部使用适宜的鼻内媒介物以鼻内方式给药，或使用那些  
5 本领域普通技术人员熟知的透皮贴片通过透皮途径给药。为了以透皮输送体系方式给药，在整个给药方案中，给药当然是持续的而不是间断的。

在本发明的方法中，这里详细描述化合物I的无水晶型I和III或它们的混合物可以构成API，典型的混配以合适的药物稀释剂，赋形剂或  
10 载体（这里统称为载体物质）来给药，这要根据计划的给药方式来选择，即，口服片剂，胶囊，酏剂，糖浆等等，与常规医疗实践相一致。

例如，对于口服的片剂或胶囊，有效药物成分可以结合口服的，无毒的，药学上可接受的，惰性载体如乳糖，淀粉，蔗糖，葡萄糖，甲基纤维素，硬脂酸镁，磷酸二钙，硫酸钙，甘露醇，山梨醇等等；  
15 对于液体形式的口服给药，口服的API可以混以任何口服的，无毒的，药学上可接受的惰性载体如乙醇，甘油，水等等。另外，期望或需要的话，适宜的黏合剂，润滑剂，崩解剂，着色剂可以包含在混合物中。适合的黏合剂包括淀粉，明胶，天然糖类如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖，玉米甜味剂，天然和合成树脂如阿拉伯胶，黄芪胶或藻酸钠，羧甲基纤维素，  
20 聚乙二醇，蜡等等。用在这些剂型中的润滑剂包括油酸钠，硬脂酸钠，硬脂酸镁，苯甲酸钠，乙酸钠，氯化钠等等。崩解剂包括，但不限于，淀粉，甲基纤维素，琼脂，膨润土，黄原胶等等。

业已发现，化合物I的无水晶型I和III或它们的混合物有着高水溶性，这使它们非常适于制成各种剂型，尤其是要求相对较高浓度的API  
25 溶液的鼻内和静脉内剂型。化合物I的无水晶型I或III或它们的混合物在水中溶解度大于120mg/mL。

在另一方面，本发明提供了一种治疗和/或预防需要DPP-IV抑制剂治疗的临床症状的方法，该方法包括给予需要所述预防或治疗的患者以预防或治疗有效量的本发明化合物I的无水晶型I和III或它们的混合物或包含预防或治疗有效量的化合物I的无水晶型I和III或它们的混合物的药用组合物。  
30

下述非限制性实例目的在于解释本发明，不应被理解为对本发明

范围或精神上的限制。

这里所描述的化合物可以以互变异构体如酮-烯醇互变异构体的形式存在。结构式I化合物包括单一的异构体及它们的混合物。

5 术语“%对映体过量”(简写为“ee”)意指%主要异构体少于%次要异构体。因而,70%对映体过量对应的对映体构成是85%的一个对映体和15%的另一个异构体。术语“对映体过量”与“光学纯度”是同义词。

化合物I溶剂化物和去溶剂化的无水晶型II的制备及晶型I和III的制备及互变的主要方法

10 用数种有机溶剂,例如甲醇,乙醇,1-丙醇,2-丙醇,丙酮和乙腈,使化合物I形成非定比的,同形的溶剂化物。不同的本发明溶剂化物是同形的,显示出相似的X-射线粉末衍射图谱,氟-19固态NMR波谱和DSC曲线。

15 溶剂化物可以通过在约室温下用溶剂使无水晶型I,II或III接触约5min来制备。溶剂化物还可以通过在溶剂的存在下从游离碱制备磷酸二氢盐的过程中来获得,其中水活性处于所述溶剂化物比任何其它无水物或一水化物的溶解度都低的状态。例如,乙醇溶剂化物可以通过在乙醇中用液态磷酸处理游离碱的方式来形成。

20 乙醇溶剂化物可以被转变成去溶剂化的无水晶型II,通过(a)在约25℃下,在样品中通入氮气干燥约5小时或(b)在约25℃下,真空干燥约5小时。

去溶剂化的无水晶型II是亚稳定的,在约45℃下大约2小时转化成无水晶型I或III或它们的混合物。

25 无水晶型I可以转化成无水晶型III,通过(a)物理搅拌干燥,(b)挤压,或(c)研磨。在约110℃下加热约30分钟无水晶型III可以转化成无水晶型I。

当室温下研磨或挤压晶型I或它们的混合物,从而导致混合物中晶型III的比例提高,于是形成了无水晶型I和III的互变混合物。

30 无水多晶型I和III具有互变关系,即,在较低温度范围内一种晶型更稳定些,在较高温度范围内另一种晶型更稳定些,转变温度约34℃。无水晶型III是低温稳定形式,在低于约34℃时稳定。无水晶型是高温稳定形式,高于约34℃时稳定。

无水晶体I和III可以在水合物不稳定的水活性中直接从化合物I不能溶剂化的溶剂例如异戊醇中结晶出来。晶体III在约34℃以下优先结晶出来，而晶体I在约34℃以上优先结晶出来。

无水晶体I优先结晶析出的主要条件:

5 40℃下，异戊醇(IAA)/水溶剂系统中:

(1) 从化合物I的混合物的IAA和水的溶剂系统中结晶析出，例如水浓度低于3.4重量百分比;

(2) 回收生成的固相; 和

(3) 从中去除溶剂。

10 60℃下，异戊醇(IAA)/水溶剂系统中:

(1) 从化合物I的混合物的IAA和水的溶剂系统中结晶析出，例如水浓度低于4.5重量百分比;

(2) 回收生成的固相; 和

(3) 从中去除溶剂。

15 无水晶体III优先结晶析出的主要条件:

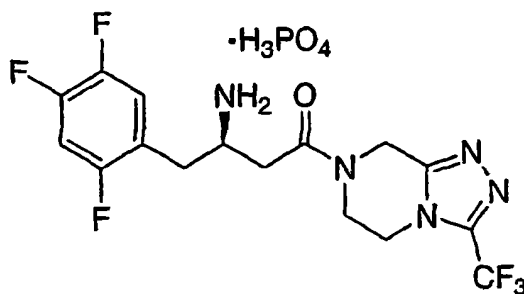
25℃下，异戊醇(IAA)/水溶剂系统中:

(1) 从化合物I的混合物的IAA和水的溶剂系统中结晶析出，例如水浓度低于2.7重量百分比;

(2) 回收生成的固相; 和

20 (3) 从中去除溶剂。

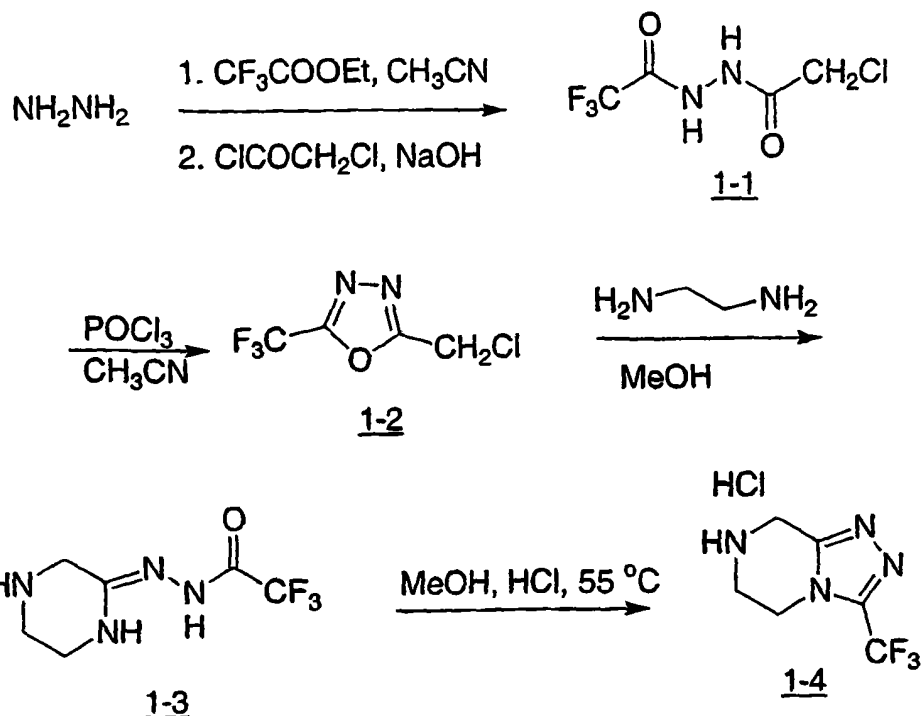
实施例1



25 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐无水晶体I和III的混合物

## 制备3-(三氟甲基)-5, 6, 7,8-四氢[1, 2, 4]三唑并[4, 3- $\alpha$ ]吡嗪盐 酸盐(1-4)

### 流程1



#### 步骤A: 制备双酰肼(1-1)

10 肼(20.1g, 35wt% 水溶液, 0.22mol)与310mL乙腈混合。历时60min加入31.5g三氟乙酸乙酯(0.22mol)。将溶液内部温度从14℃提高到25℃。将生成的溶液在22-25℃下老化60min。再将所述溶液冷却到7℃。低于16℃下历时130min同时加入17.9g的50wt%液态NaOH(0.22mol)和25.3g氯乙酰氯(0.22mol)。反应完成后,在27-30℃, 26-27 Hg 的真空下,将所述混合物真空蒸馏除去水和乙醇。蒸馏过程中,缓慢加入720mL的乙腈来保持恒定体积(约500 mL)。过滤浆液除去氯化钠。用约100 mL

15 的乙腈洗涤滤饼。去除溶剂后得到双酰肼1-1(43.2g, 96.5%收率, HPLC检测峰纯度为94.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  4.2(s, 2H), 10.7(s, 1H), 和 11.6(s, 1H)ppm.

20  $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  41.0, 116.1 (q,  $J=362\text{Hz}$ ), 155.8 (q,  $J=50\text{Hz}$ ), 和165.4ppm.



**步骤B: 制备5-(三氟甲基)-2-(氯代甲基)-1, 3, 4- 二唑(1-2)**

将步骤A的双酰肼1-1(43.2g,0.21mol)的ACN(82mL)溶液冷却至5℃。保持温度低于10℃，加入磷酸氯(32.2g,0.21mol)。将混合物加热至80℃，并在此温度下老化24h直到HPLC检测显示化合物1-1的峰纯度剩  
5 余不到2%。在一个隔开的容器中，混合260 mL的IPAc和250mL水并冷却至0℃。将反应浆液淬灭以保持内部温度低于10℃。添加完成后，将混合物剧烈搅拌30min，并将温度提高至室温，去除含水层。然后依次用215mL水，215mL 5wt% 碳酸氢钠水溶液，最后用215mL 20wt% 盐水洗涤有机层。处理后的HPLC测定收率为86-92%。在55℃，75-80mm Hg  
10 下蒸馏去除挥发物，得到不需进一步纯化就可在步骤C中直接使用的油状物。另外产物也可以通过蒸馏纯化获得1-2，收率70-80%。

$^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz},\text{CDCl}_3): \delta 4.8(\text{s}, 2\text{H})\text{ppm}.$

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{ MHz},\text{CDCl}_3): \delta 32.1,115.8 (\text{q},\text{J}=337\text{ Hz}),156.2(\text{q},\text{J}=50\text{Hz}),$  和164.4ppm.

15

**步骤C: 制备N-[(2Z)-咪嗪-2-亚基]三氟乙酰肼(1-3)**

向-20℃下冷却的乙二胺(33.1g,0.55mol)的甲醇(150mL)溶液中加入蒸馏的步骤B的 二唑(1-2)(29.8g,0.16mol)，同时保持内部温度在-20℃。添加完成后，生成的浆液在-20℃下老化1h。加入乙醇(225 mL)，将  
20 浆液缓慢加热至-5℃。-5℃保持60min后，过滤浆液，-5℃下用乙醇(60 mL)洗涤。获得白色固体脘1-3，收率72% (24.4g,HPLC检测峰纯度为99.5 wt%)。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz},\text{DMSO}-d_6): \delta 2.9(\text{t},2\text{H}),3.2(\text{t},2\text{H}),3.6(\text{s},2\text{H}),$  和8.3(b, 1H)ppm.

25  $^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz},\text{DMSO}-d_6): \delta 40.8,42.0,43.3,119.3(\text{q}, \text{J}=350\text{ Hz}),154.2,$ 和156.2(q,J=38Hz)ppm.

**步骤 D: 制备3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢[1, 2, 4]三唑并[4, 3- $\alpha$ ] 吡嗪 盐酸盐 (1-4)**

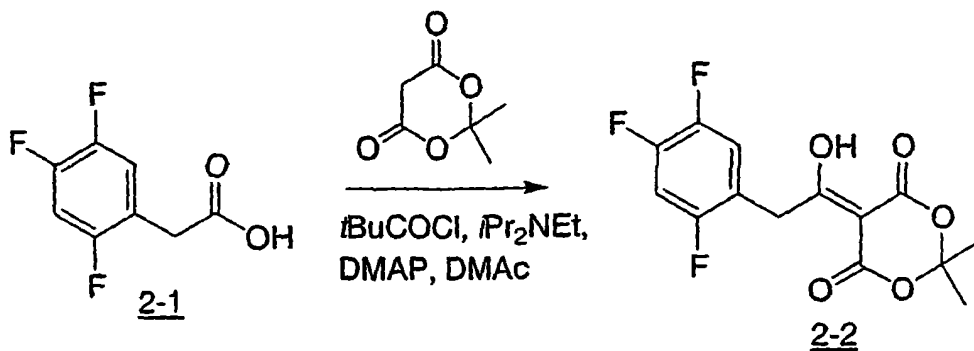
30 将脘1-3(27.3g,0.13mol)的110mL甲醇悬液加热至55℃。在此温度下历时15min加入37%盐酸(11.2mL,0.14mol)。添加过程中，所有固体全部溶解得到澄清溶液。将反应老化30min。溶液冷却至20℃，在此温度下

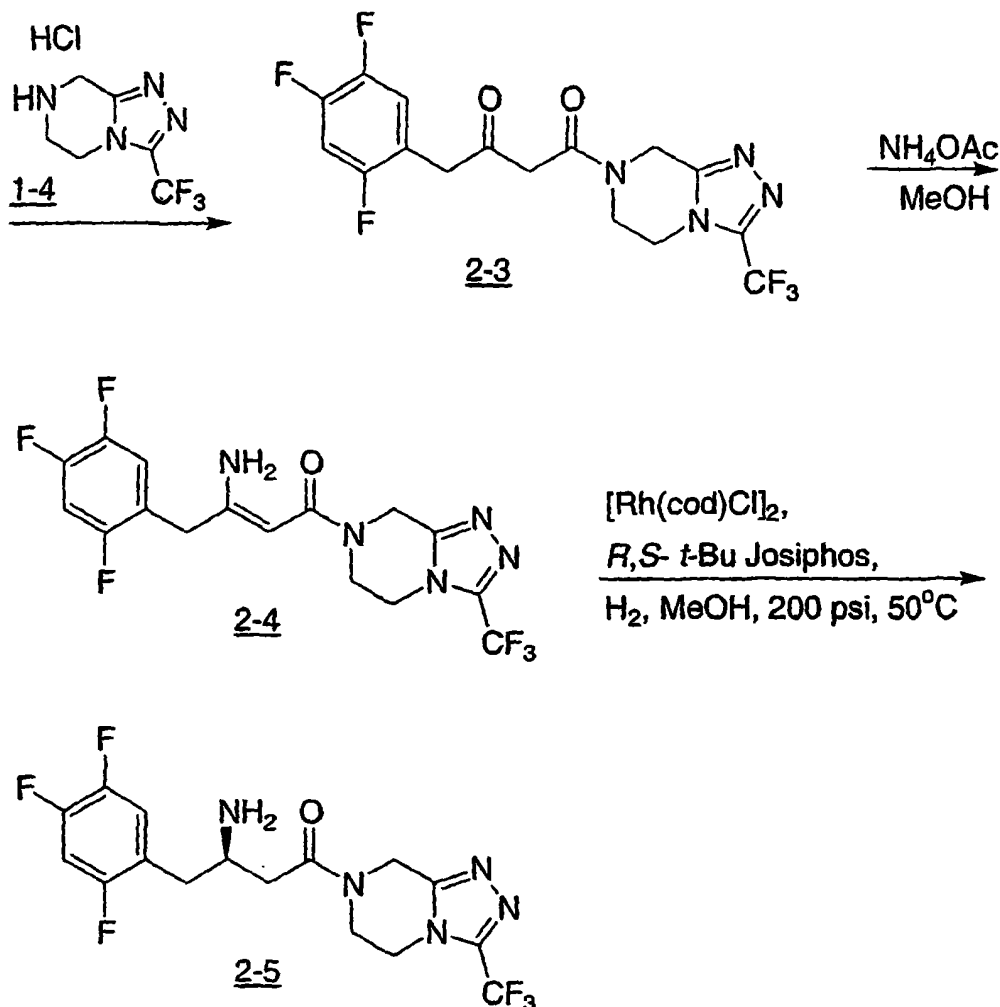
老化至形成晶种床(10min至1h)。20℃下历时1h加入300mL MTBE。将生成的浆液冷却至2℃,老化30min并过滤。用50mL乙醇:MTBE(1:3)洗涤得到的固体,并在45℃下真空干燥。得到26.7g三唑14(HPLC检测峰纯度为99.5wt%)。

5  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.6(t,2H),4.4(t,2H),4.6(s,2H), 和 10.6 (b,2H)ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  : 39.4,39.6,41.0,118.6 (q,J=325Hz), 142.9 (q,J=50Hz),和148.8ppm.

10

流程2



**步骤A: 制备4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-酮(2-3)**

- 5 向一个5L三颈烧瓶中加入2,4,5-三氟苯基乙酸(2-1)(150g,0.789 mol), Meldrum酸(125g,0.868mol)和4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)(7.7g, 0.063mol)。室温下从一个颈中加入N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)(525mL)来溶解这些固体。室温下从一个颈中加入N,N-二异丙基乙胺(282mL,1.62 mol)同时保持温度低于40℃。经1-2h逐滴加入三甲基乙酰
- 10 氯(107mL,0.863mol),同时保持温度在0至5℃之间。反应混合物在5℃下老化1h。40-50℃下从一个颈中加入三唑盐酸盐(1-4)(180g,0.789mol)。反应溶液在70℃下老化数小时。20-45℃下,逐滴加入5%碳酸氢钠溶液(625mL)。在批料中接入晶种,并在20-30℃下老化1-2h。历时2-3h另外滴加525mL的5%碳酸氢钠溶液。室温下老化1h后,浆液被冷却到0-5℃,并在过滤固体之前老化1h。湿饼用20% DMAc 溶液
- 15

(300mL)进行置换洗涤,接着再用两次20% DMAc溶液洗涤(400mL),最后用水洗涤(400mL)。饼状物室温下抽滤干燥。分离出的终产物2-3收率为89%。

5 **步骤 B: 制备(2Z)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5, 6-二氢[1,2, 4]三唑并[4, 3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-烯-2-胺(2-4)**

向一个5L圆底烧瓶中加入甲醇(100mL),脲酰胺2-3(200g),和乙酸铵(110.4g)。接着加入甲醇(180mL)和28%氨水(58.6mL),在添加过程中保持温度低于30℃。向反应混合物中再添加甲醇(100mL)。将混合物回流  
10 加热,老化2h。反应冷却至室温接着置入约5℃的冰浴。30min后,过滤固体,干燥得到固体化合物2-4(180g); m.p.271.2℃。

**步骤 C: 制备(2R)4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5, 6-二氢[1, 2, 4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺(2-5)**

15 氮气环境下向一个500mL的烧瓶中加入氯化环辛二烯合铑(I) {[Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>} (292mg,1.18mmol)和(R,S)叔丁基Josiphos催化剂(708mg,1.3mmol)。接着加入脱气甲醇(200mL),混合物在室温下搅拌1h。向一个4L氢化器中加入烯胺酰胺2-4(118g,0.29mol)和甲醇(1L)。将该浆液脱气。在氮气环境下将催化剂溶液转移到氢化器中。脱气三次后,  
20 将烯胺酰胺在50℃, 200psi压力的氢气下氢化13h。HPLC的收率测定为93%, 光学纯度为94%ee。

用以下方法将光学纯度进一步提高。浓缩氢化反应中的甲醇溶液(18g的180mL甲醇溶液),转换到甲基叔丁基乙醚(MTBE)(45mL)中。在此溶液中加入磷酸溶液(0.5M,95mL)。分层后,在含水层中加入3N的  
25 NaOH (35mL),接着用MTBE(180mL+100mL)萃取两次。浓缩MTBE溶液,转换到热甲苯溶剂中(180mL,约75℃)。接着将热甲苯溶液缓慢冷却到0℃(5-10h)。过滤分离结晶(13g,收率72%,98-99%ee); m.p.114.1-115.7℃。

<sup>1</sup>HNMR(300MHz,CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  7.26(m),7.08(m),4.90(s), 4.89(s),  
30 4.14(m), 3.95(m),3.40(m),2.68(m),2.49(m),1.40(bs)。

化合物2-5以酰胺键(amide bond)旋转异构体的形式存在。除非特别指出,主要和次要旋转异构体是归属在一起的,因为C-13信号没

有被很好的解析:

$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  171.8,157.4 (ddd, $J_{\text{CF}}=242.4,9.2,2.5\text{Hz}$ ), 152.2 (主要),151.8(次要),149.3(ddd;  $J_{\text{CF}}=246.7,14.2,12.9\text{Hz}$ ),147.4(ddd, $J_{\text{CF}}=241.2,12.3,3.7\text{Hz}$ ),144.2(q, $J_{\text{CF}}=38.8\text{Hz}$ ),124.6(ddd, $J_{\text{CF}}=18.5,5.9,4.0$  Hz),120.4(dd, $J_{\text{CF}}=19.1,6.2\text{Hz}$ ),119.8(q, $J_{\text{CF}}=268.9\text{Hz}$ ),106.2(dd,  $J_{\text{CF}}=29.5,20.9\text{Hz}$ ),50.1,44.8,44.3(次要),43.2(次要),42.4,41.6(次要), 41.4, 39.6,38.5(次要),36.9.

结晶游离碱2-5可以用如下方式分离:

(a)氢化步骤完成后,立即向反应混合物注入 25wt%的 Ecosorb C-10 941. 将混合物在氮气环境下搅拌 1h,接着进行过滤。饼状物用 2L/kg 的甲醇溶液洗涤。游离碱的回收率约 95%,光学纯度约 95%ee.

(b)将游离碱的甲醇溶液浓缩至 3.5-4.0L/kg 容积(以游离碱计),接着转换到异丙醇溶剂(IPA)中,直至 IPA 的终容积为 3.0 L/kg.

(c)将浆液加热至 40℃,并在 40℃下老化 1h,接着历时 2h 冷却到 15 25℃.

(d)历时 7h 注入庚烷(7L/kg),将浆液在 22-25℃搅拌 12h. 在过滤之前上层清液浓度是 10-12mg/g.

(e)过滤浆液,用 30%IPA/庚烷(2L/kg)溶剂洗涤固体.

(f)固体在 40℃的真空炉内干燥.

(g)游离碱的光学纯度约 99%ee.

采用下述高效液相色谱(HPLC)条件测定产物的转化率:

色谱柱: Waters Symmetry C18 柱, 250mm x 4.6mm

流动相: 溶剂 A:0.1vol% 高氯酸/水

溶剂 B:乙腈

25 梯度: 0 min 75% A:25% B

10min 25% A:75% B

12.5min 25% A:75% B

15min 75% A:25% B

流速: 1mL/min

30 进样量: 10  $\mu\text{L}$

UV 检测波长: 210nm

柱温: 40℃

保留时间: 化合物2-4:9.1min

化合物2-5:5.4min

叔丁基Josiphos:8.7min

采用下述高效液相色谱 (HPLC) 条件测定光学纯度:

5 色谱柱: Chirapak, AD-H, 250mm x 4.6mm

流动相: 溶剂A:0.2 vol% 二乙胺的庚烷溶液

溶剂B:0.1 vol% 二乙胺的乙醇溶液

恒强度运行时间: 18 min

流速: 0.7mL/min

10 进样量: 7  $\mu$  L

UV检测波长: 268nm

柱温: 35 $^{\circ}$ C

保留时间: (R)-胺 2-5:13.8 min

(S)-胺 2-5:11.2min

15 制备 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5, 6-二氢[1, 2, 4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺的磷酸二氢盐的无水晶型 I 和 III 的混合物

向配有顶端混合器, 加热套和热电偶的250mL圆底烧瓶中装入  
60mL乙醇, 19mL水, 15.0g(36.9mmol)的(2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)  
20 -5, 6-二氢[1, 2, 4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁  
烷-2-胺游离碱, 和4.25g(36.9mmol)的85%磷酸溶液。将该混合物加热至  
75-78 $^{\circ}$ C。在较低温度下形成了一种黏稠的白色沉淀物, 但一达到75 $^{\circ}$ C  
又发生溶解。将该溶液冷却至68 $^{\circ}$ C, 并在此温度下保持4-8h。在该老  
25 化期间形成了乙醇溶剂化物的固体浆床。浆液以4 $^{\circ}$ C/h的速率冷却至21  
 $^{\circ}$ C, 保持过夜。将70mL乙醇加入到乙醇溶剂化物的浆液中。1h后过滤  
乙醇溶剂化物的浆液, 用45 mL乙醇洗涤。40 $^{\circ}$ C下真空炉中干燥固体18  
h。回收得到17.1 g 无水晶型 I 和 III 的固体混合物。HPLC检测发现这  
些固体的峰纯度大于99.8%(HPLC的检测条件同上)。用X-射线粉末衍  
30 射和固态NMR波谱测定表明这些晶状固体是无水晶型 I 和 III 的混合  
物, 其中晶型 I 占多数。

### 实施例 2

将(2R)4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5, 6-二氢[1, 2, 4]三唑并[4,3- $\alpha$ ]

吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁烷-2-胺游离碱2-5的异戊醇溶液 (~200mg/g)加入到结晶器中。随后加入一个晶种,接着加入异戊醇含量为96%,水为4%的二者混合溶液。将混合物先老化,再加热至约50℃。将约1当量磷酸的96%异戊醇和4%水的混合溶液(以获得85mg/g的终批浓度)加入到浆液中使晶型I结晶。老化浆液,接着冷却到室温。过滤固体,并用异戊醇洗涤。在75-80℃下干燥湿固体。用X-射线粉末衍射和固态NMR光谱测定表明这些晶状固体是无水晶型I和III的混合物,其中晶型I占多数。

X-射线粉末衍射方法广泛应用在表征分子结构,结晶度,多晶现象方面。本发明的多型晶体的X-射线粉末衍射图谱是根据配有PW3040/60控制台的Philips X'Pert PRO X-射线衍射系统产生的。PW3373/00陶瓷铜LEF X-射线管K- $\alpha$ 射线作为放射源。

图1表示无水晶型I的X-射线衍射图谱。无水晶型I在d-间距18.42,9.35,和6.26埃显示出特征反射。无水晶型I进一步在d-间距5.78,4.71,和3.67埃显示出特征反射。无水晶型I甚至进一步在d-间距3.99,2.71,和2.66埃显示出特征反射。

图11表示无水晶型III的X-射线衍射图谱。无水晶型III在d-间距17.88,6.06,和4.26埃显示出特征反射。无水晶型III进一步在d-间距9.06,5.71,和4.55埃显示出特征反射。无水晶型III甚至进一步在d-间距13.69,6.50,和3.04埃显示出特征反射。

图6表示去溶剂化无水晶型II的X-射线衍射图谱。去溶剂化无水晶型II在d-间距7.09,5.27,和4.30埃显示出特征反射。去溶剂化无水晶型II进一步在d-间距18.56,9.43和4.19埃显示出特征反射。去溶剂化无水晶型II甚至进一步在d-间距6.32,5.82,和3.69埃显示出特征反射。

图16表示乙醇溶剂化物结晶的X-射线衍射图谱。乙醇溶剂化物结晶显示出与去溶剂化无水晶型II相同的XRPD图谱,在d-间距7.09,5.27,和4.30埃显示出特征反射。乙醇溶剂化物结晶进一步在d-间距18.56,9.43和4.19埃显示出特征反射。乙醇溶剂化物结晶甚至进一步在d-间距6.32,5.82,和3.69埃显示出特征反射。

除了以上描述的X-射线粉末衍射图谱,本发明化合物I的多型晶体还进一步用它们的固态碳-13和氟-19核磁共振(NMR)波谱来表征。固态碳-13NMR波谱是在使用Bruker 4mm双共振CPMAS探头的Bruker

DSX 400WB NMR仪上完成的。碳-13NMR波谱利用质子/碳-13交叉极化魔角旋转和可变振幅交叉极化。样品于15.0kHz旋转，累加次数1024，循环延迟5秒。在进行FT之前，谱线增宽40Hz。化学位移以TMS为内标作出报告，用甘氨酸的羰基碳(176.03p.p.m.)作为外标物。固态氟-19NMR波谱在基于Bruker 4mm双共振CPMAS探针的Bruker DSX 400WB NMR仪上完成的。

NMR波谱利用了单脉冲-捕获脉冲程序。样品于15.0kHz下旋转，累加次数128，循环延迟5秒。用vespel端盖来最小化氟背景。在进行FT之前，谱线增宽100Hz。化学位移使用化学位移为-122ppm的聚四氟乙烯(teflon)作为外标物。

DSC数据使用TA仪器DSC 2910或与其相当的仪器来获得。将称量过的重量为2-6mg的样品放入开口盘中。开口盘接着被卷曲放入热量计样品室中的样品位置。将一个空盘放在对照位置。关闭热量计样品室，将氮气通入样品室中。加热程序设定为以10℃/min速率来加热样品至约250℃。启动加热程序。当加热程序完成后，用包含在系统软件中的DSC分析程序分析数据。熔融吸热根据基线温度点连接得出，即高于或低于该温度范围，发生熔融。报告的数据是起始熔融温度，最高熔融温度和熔融焓。

图2表示化合物I的无水晶型I的固态碳-13CPMAS NMR波谱。

图3表示化合物I的无水晶型I的固态氟-19MAS NMR波谱。晶型I在化学位移为-65.3,-105.1,和-120.4p.p.m发射出特征信号。晶型I进一步在化学位移-80.6,-93.5,和-133.3ppm发射特征信号。

图4表示化合物I的无水晶型I的差示扫描量热曲线。晶型I显示的起始熔融吸热温度为215℃,最高熔融温度217℃,熔融焓为221J/g。

图7表示化合物I的去溶剂化无水晶型II的固态碳-13CPMAS NMR波谱。

图8表示化合物I的去溶剂化无水晶型II的固态氟-19 MAS NMR波谱。晶型II在化学位移-65.1,-104.9,和-120.1p.p.m发射出特征信号。晶型II进一步在化学位移-80.3,-94.5,-134.4,和-143.3p.p.m发射出特征信号。

图9表示去溶剂化无水晶型II的差示扫描量热曲线。晶型II显示出与无水晶型I发生固-固转变起始放热温度为114℃,最高放热温度



125℃,转变焓 2.3J/g.

图 12 表示化合物 I 的无水晶型 III 的固态碳-13CPMAS NMR 波谱。

图 13 表示化合物 I 的无水晶型 III 的固态氟-19 MAS NMR 波谱。

5 晶型 III 在化学位移-63.0,-103.1,和-120.2p.p.m 发射出特征信号。晶型 III 进一步在化学位移-95.3,-98.7,-135.2,和-144.0p.p.m 发射出特征信号。

图 14 表示化合物 I 的无水晶型 III 的差示扫描量热曲线。晶型 III 显示出与无水晶型 I 发生固-固转变起始放热温度为 80℃,最高放热温度 84℃,转变焓 1.3J/g.

图 17 表示化合物 I 的乙醇溶剂化物晶型的固体碳-13CPMAS NMR 波谱。

图 18 表示化合物 I 的乙醇溶剂化物结晶的固态氟-19MAS NMR 波谱。乙醇溶剂化物结晶在化学位移-64.7,-104.5,和-121.9p.p.m 发射出特征信号。乙醇溶剂化物结晶进一步在化学位移-94.3,-117.7,-131.2,和-142.6p.p.m 发射出特征信号。

用上述 X-射线粉末衍射,氟-19MAS NMR 和 DSC 物理方法测定本发明晶体化合物 I 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物表明无水晶型 I 或 III 或它们的混合物具有至少约 5% 的相纯度。在一个实施方案中,用上述固体物理方法测定无水晶型 I 或 III 或它们的混合物具有至少约 10% 的相纯度。在另一个实施方案中,用上述固体物理方法测定无水晶型 I 或 III 或它们的混合物具有至少约 25% 的相纯度。在另一个实施方案中,用上述固体物理方法测定无水晶型 I 或 III 或它们的混合物具有至少约 50% 的相纯度。在另一个实施方案中,用上述固体物理方法测定无水晶型 I 或 III 或它们的混合物具有至少约 75% 的相纯度。在另一个实施方案中,用上述固体物理方法测定无水晶型 I 或 III 或它们的混合物具有至少约 90% 的相纯度。在另一个实施方案中,用上述固体物理方法测定晶体化合物 I 基本上是相纯净的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物。术语“相纯度”意指相对本申请描述的固体物理方法测定的化合物 I 的其它一种特定晶体或无定形形式,化合物 I 的无水晶型 I 或 III 或它们的混合物的固态纯度。

### 药用组合物实施例:

#### 1)直接挤压加工:

用直接挤压方法将化合物I的无水晶型I或III或它们的混合物(API)加工成片剂。一片100mg效力片剂由124mgAPI,130mg微晶纤维素, 130mg甘露醇(或130 mg磷酸二钙),8mg 交联羧甲基纤维素钠,8mg硬脂酸镁和16mg Opadry白(成药包衣物质由Colorcon,West Point,PA制造)。首先混合API,微晶纤维素,甘露醇或磷酸二钙和交联羧甲基纤维素钠,然后加入润滑剂硬脂酸镁压制成片剂。药片用Opadry白包衣。

#### 2)滚筒挤压加工:

用滚筒挤压方法将化合物I的无水晶型I或III或它们的混合物(API)加工成片剂。一片100mg效力片剂由124mgAPI,195mg微晶纤维素, 65mg甘露醇,8mg 交联羧甲基纤维素钠,8mg硬脂酸镁和16mg Opadry 白(成药包装物质由Colorcon,West Point,PA制造)。首先混合API,微晶纤维素,甘露醇和交联羧甲基纤维素钠,然后混合物中加入总量三分之一的润滑剂硬脂酸镁用滚筒压制成带状物,碾磨所述带状物,往得到的颗粒中加入剩余量的硬脂酸镁压制成片剂。药片用Opadry白包衣。

3)静脉(i.v.)液态制剂被定义为无水晶型I或III或它们的混合物的10mM 乙酸钠/0.8%盐溶液, pH为 $4.5 \pm 0.2$ 。对于浓度4.0mg/mL的制剂,将800mg氯化钠溶解到80mL水中,随后加入57.5  $\mu$ L冰醋酸,再加入496mg无水晶型I或III或它们的混合物。用0.1N氢氧化钠调整pH到 $4.5 \pm 0.2$ 。用水调整溶液到终体积100mL。2.0-mg/mL的溶液可以通过将50.0mL的4.0-mg/mL溶液用无效对照剂稀释到100.0mL来制备。1.0-mg/mL的溶液可以通过将25.0mL的4.0-mg/mL溶液用无效对照剂稀释到100.0mL来制备。

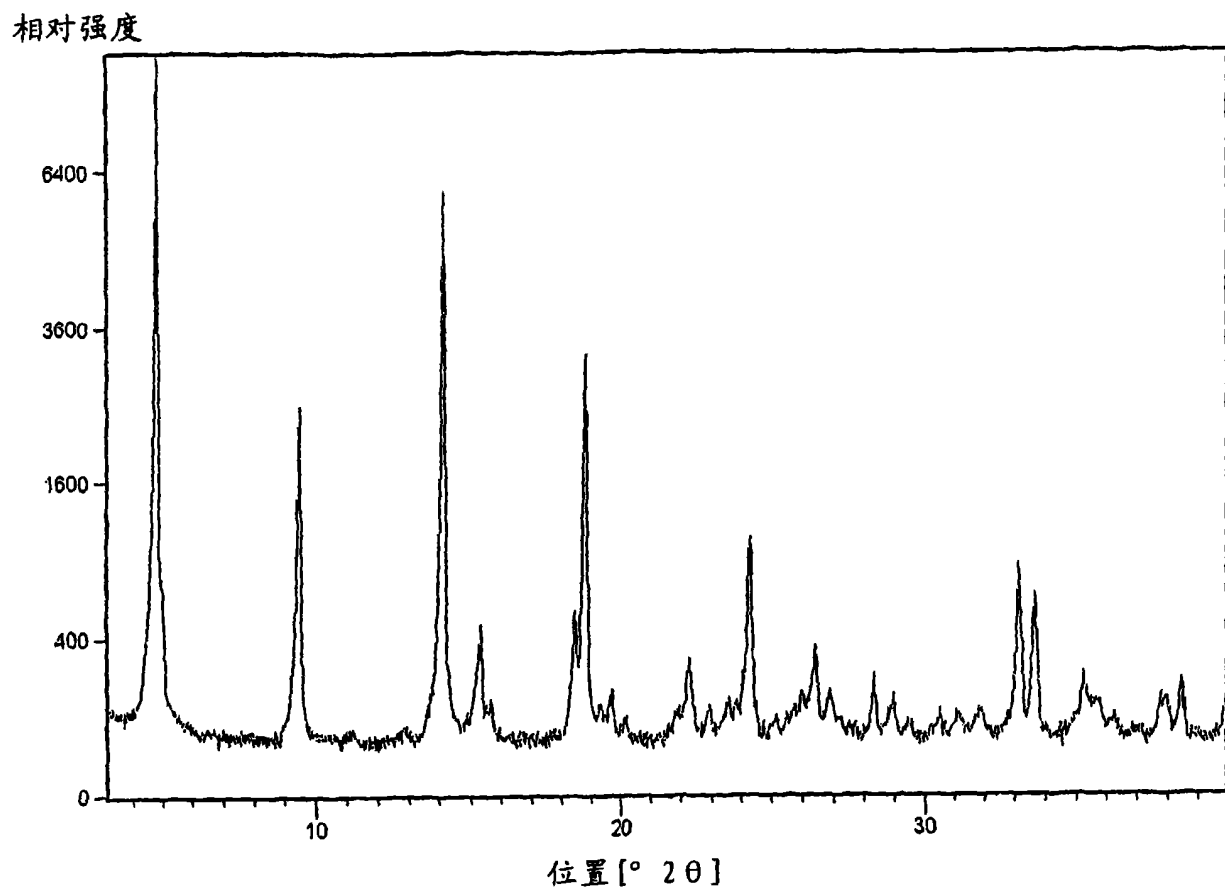


图 1

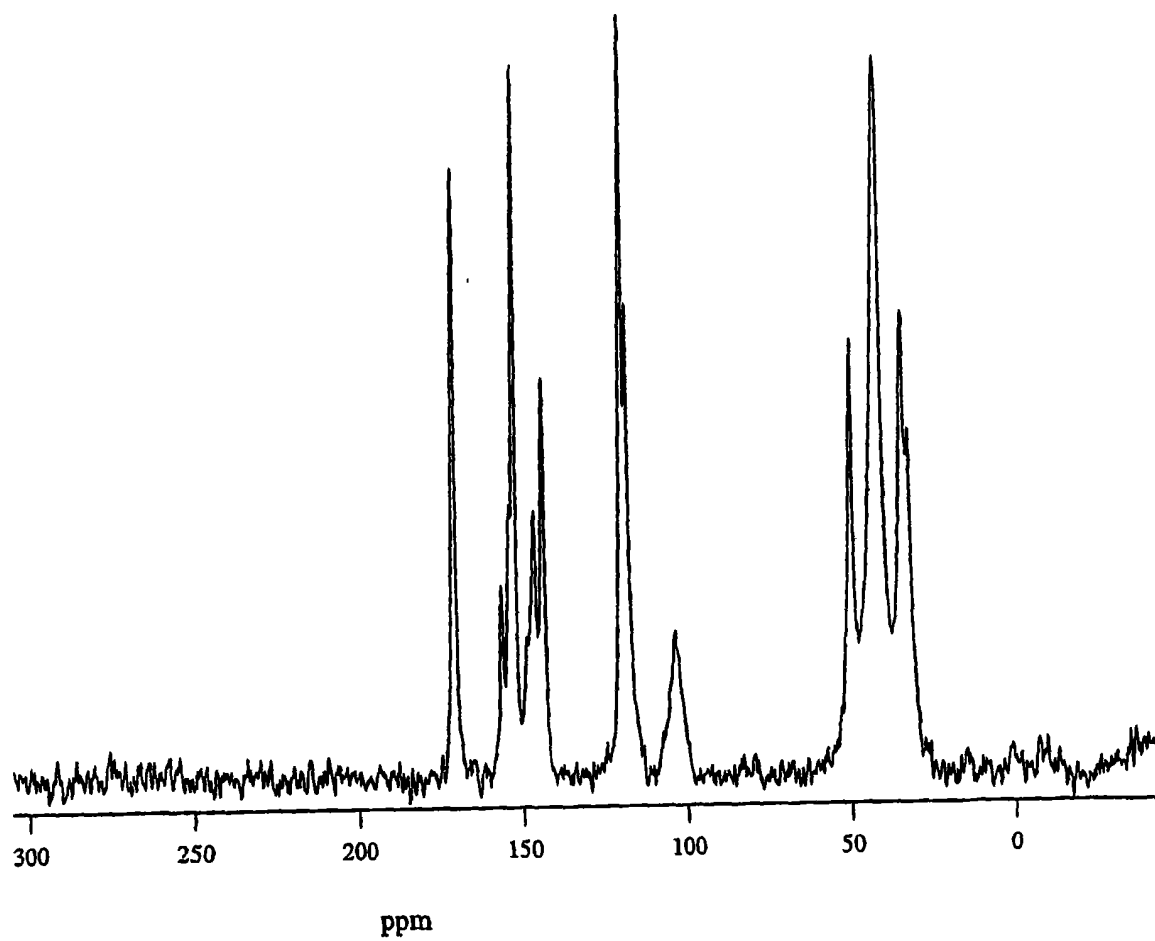


图 2

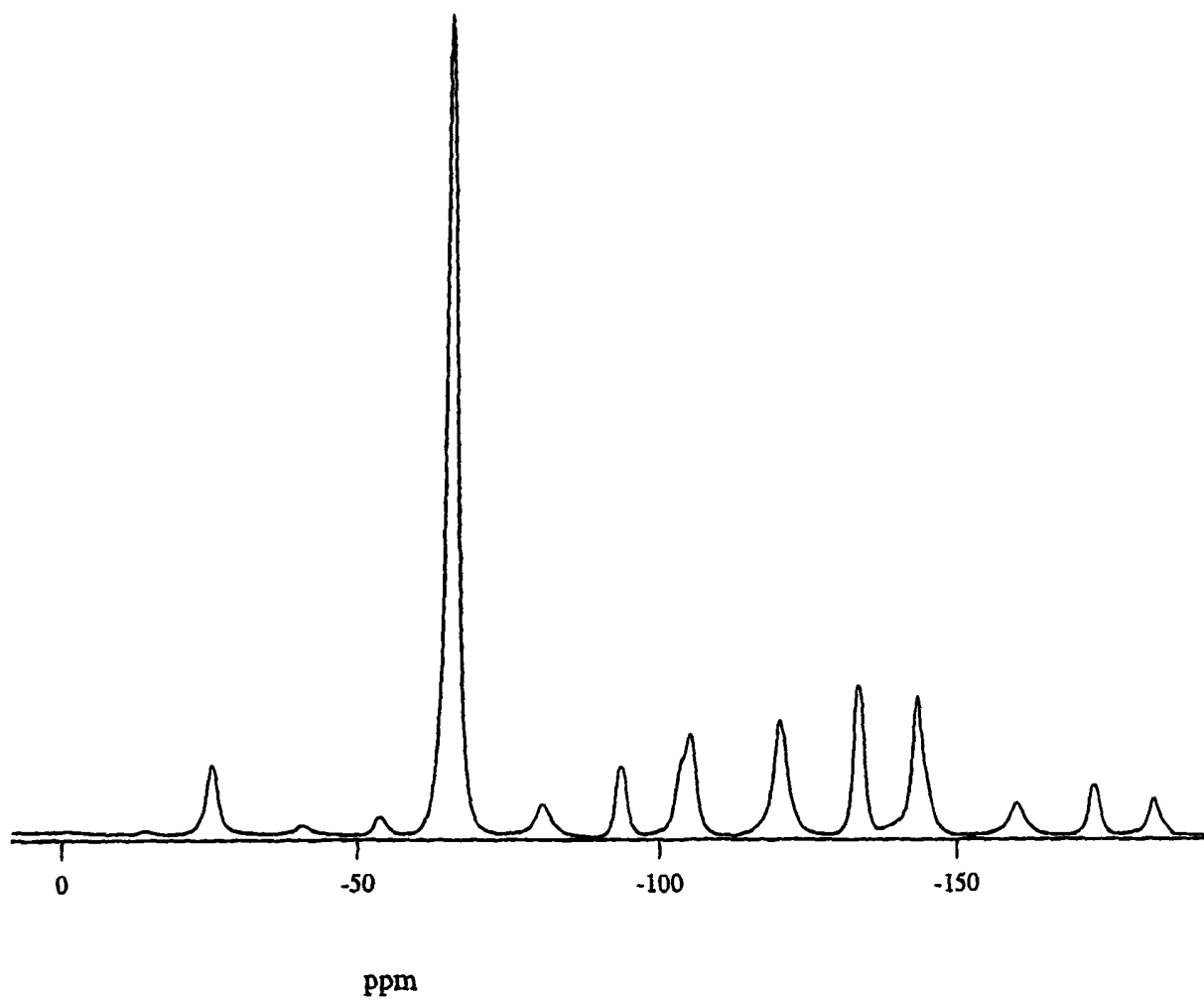


图 3

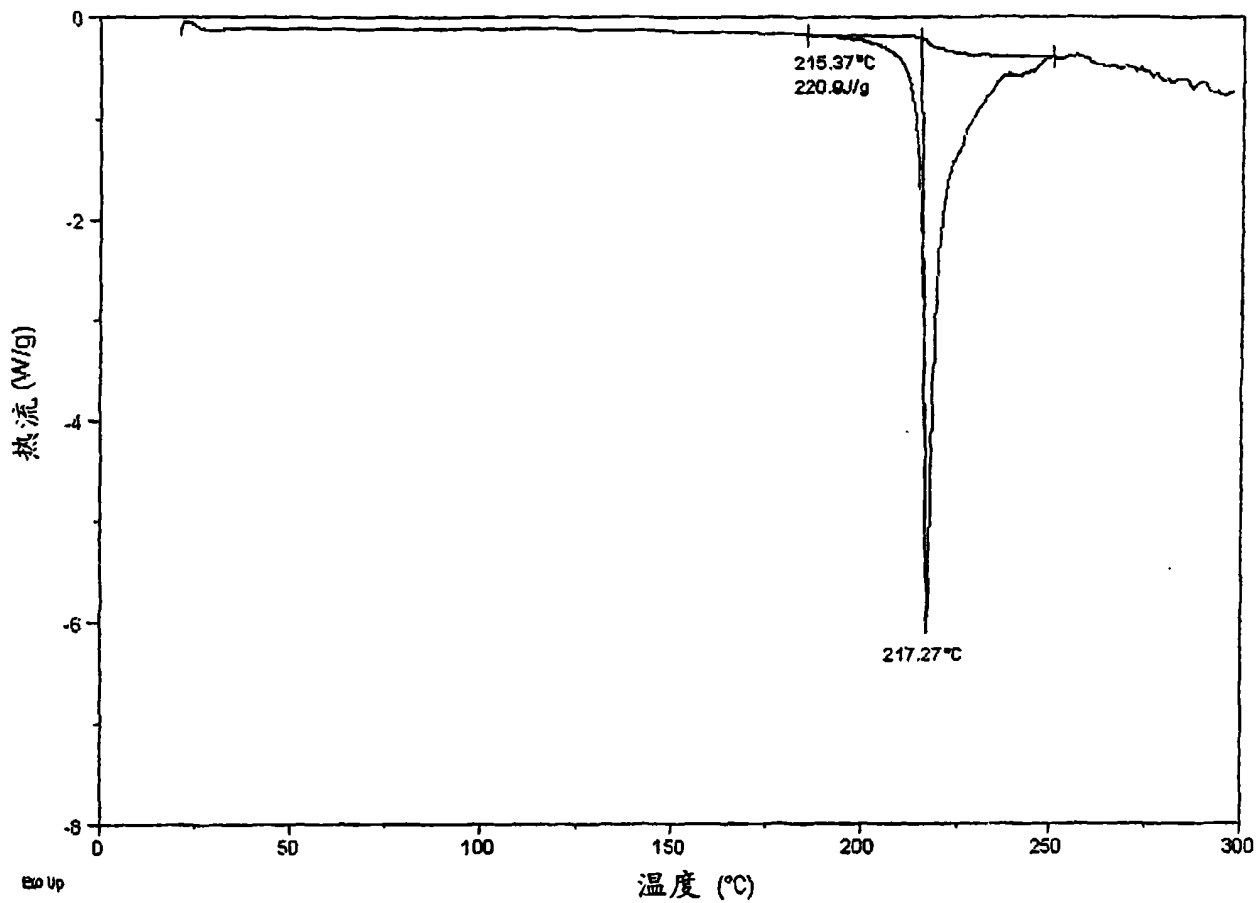


图 4

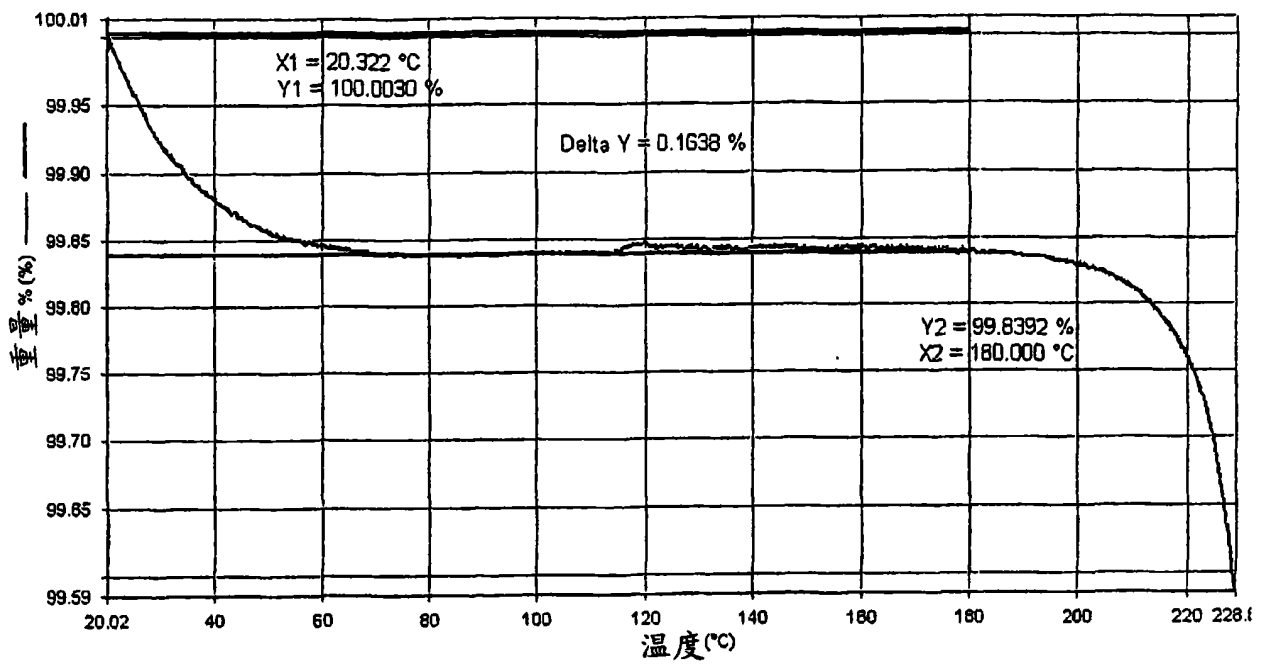


图 5

相对强度

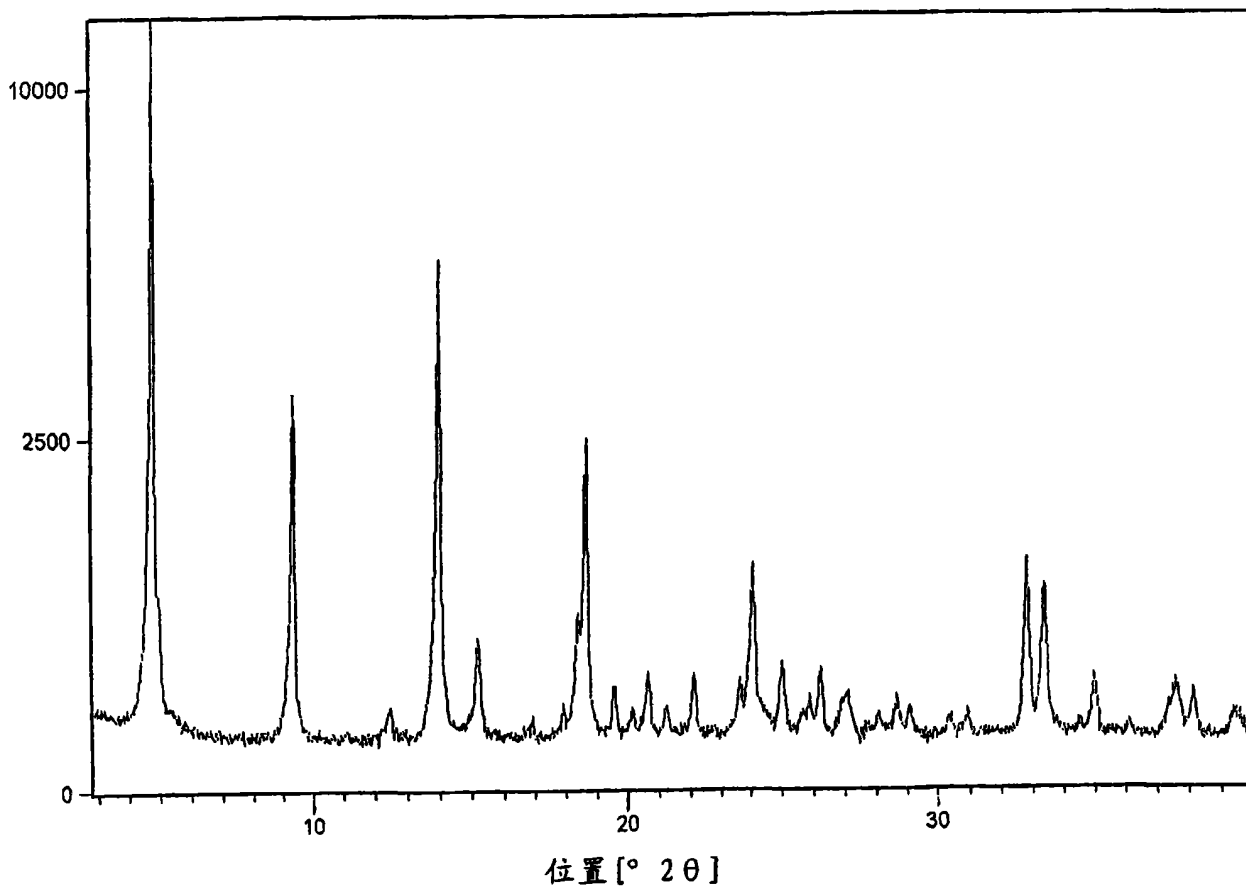


图 6



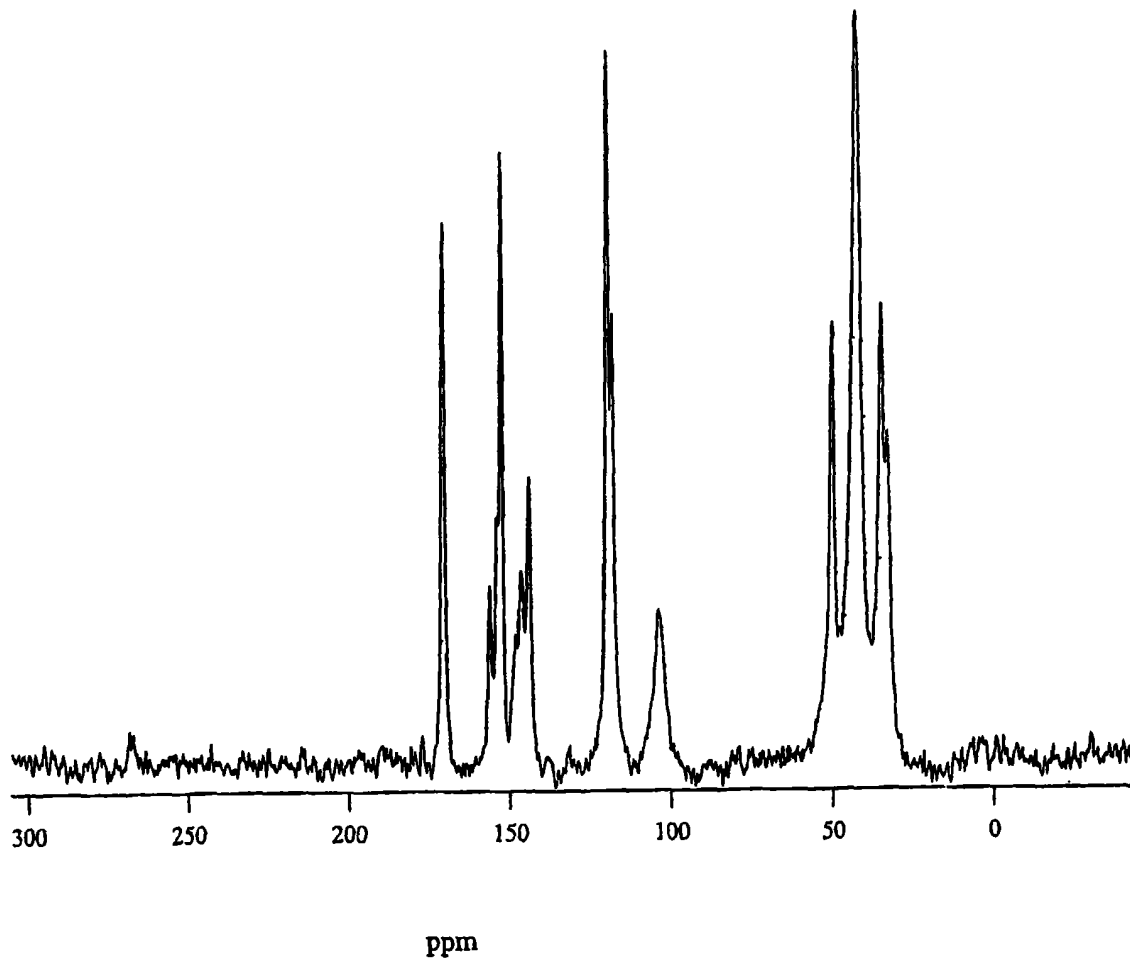


图 7

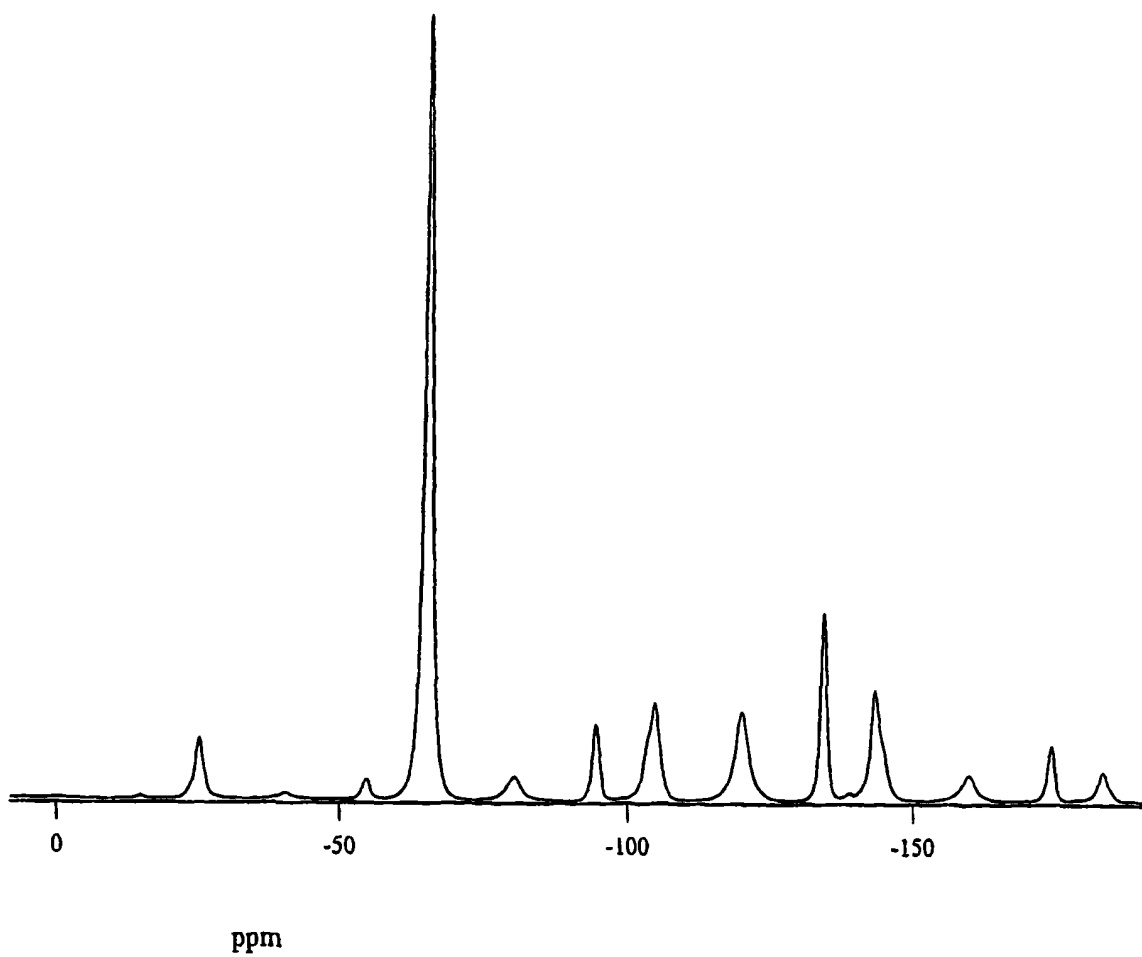


图 8

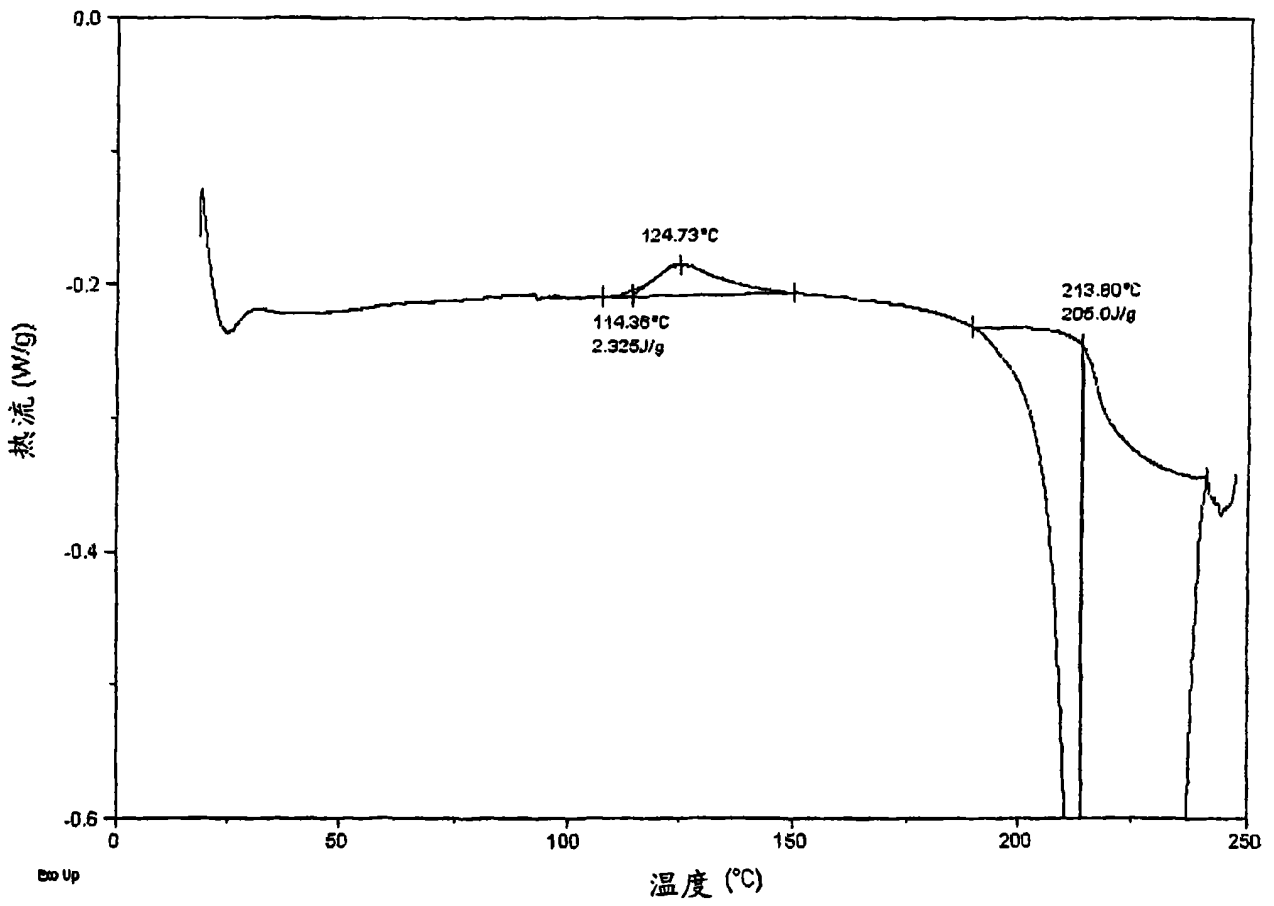


图 9

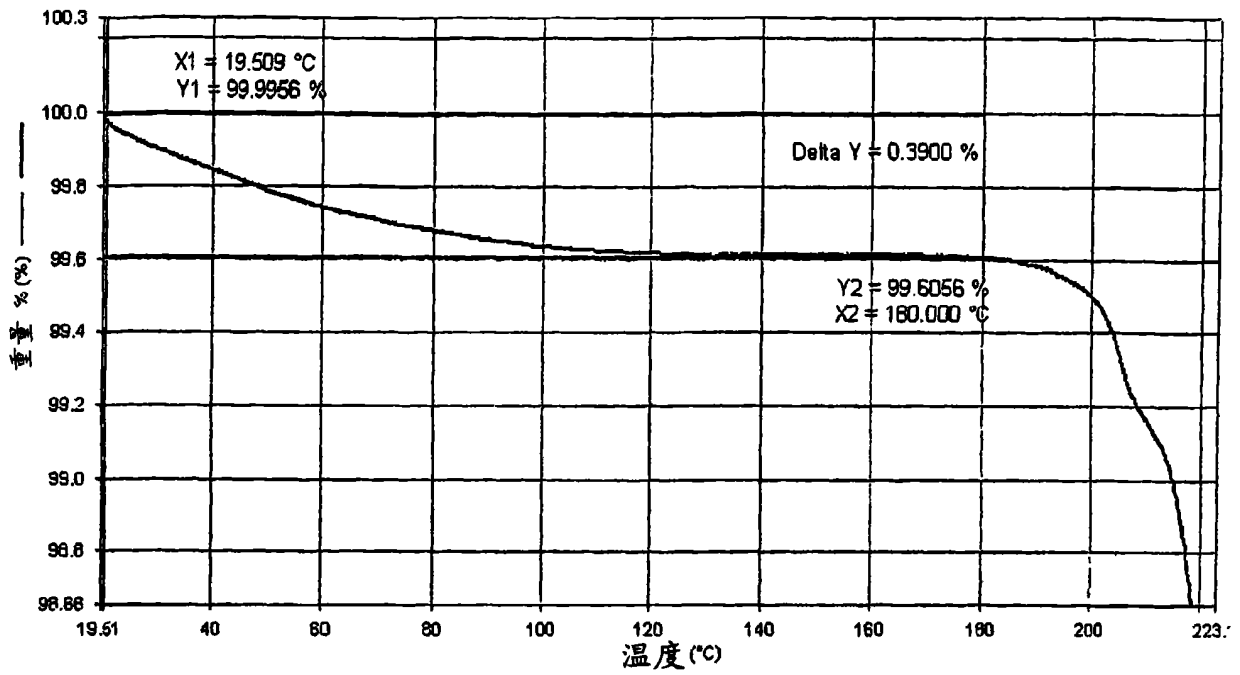


图 10

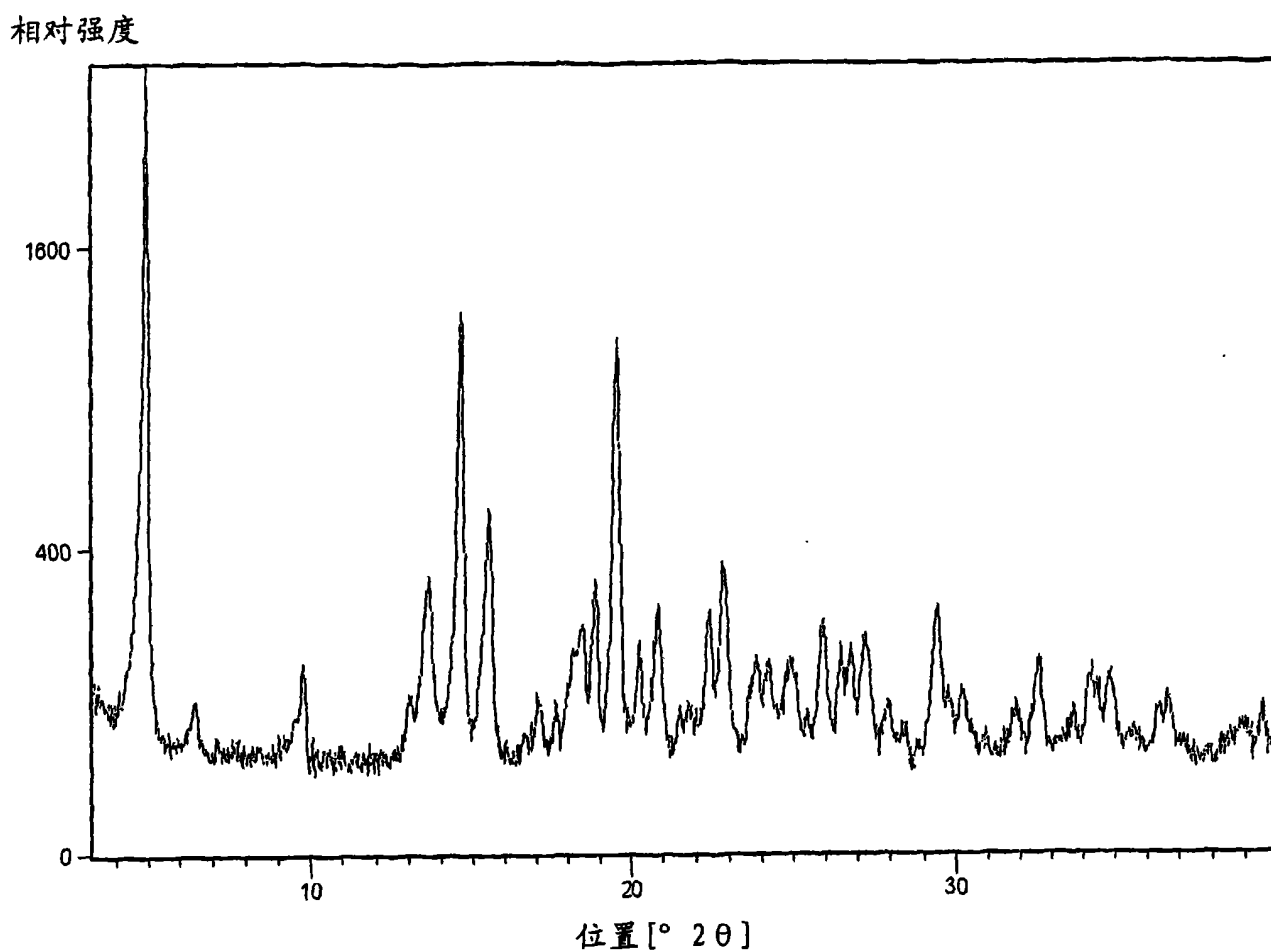


图 11

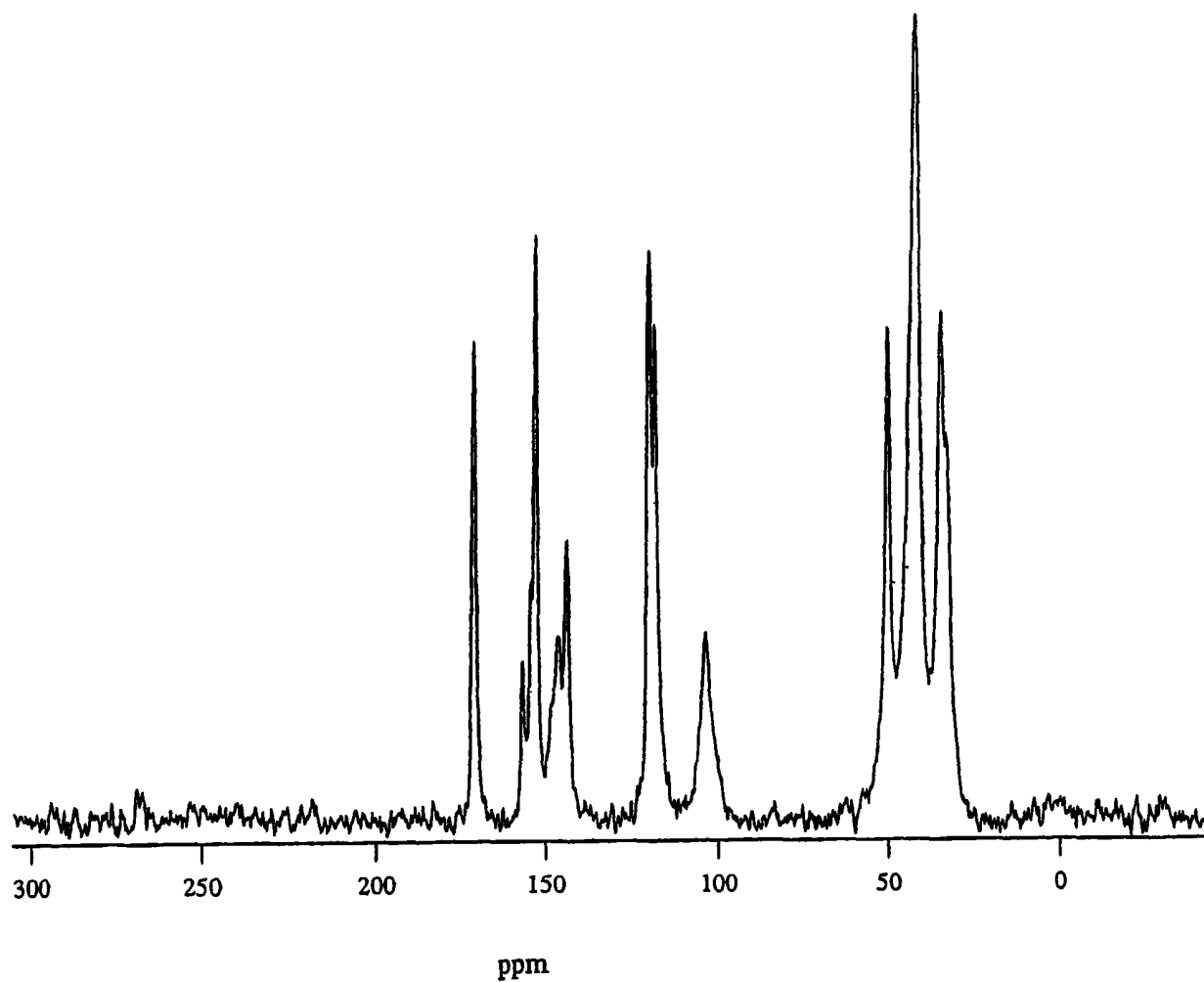


图 12

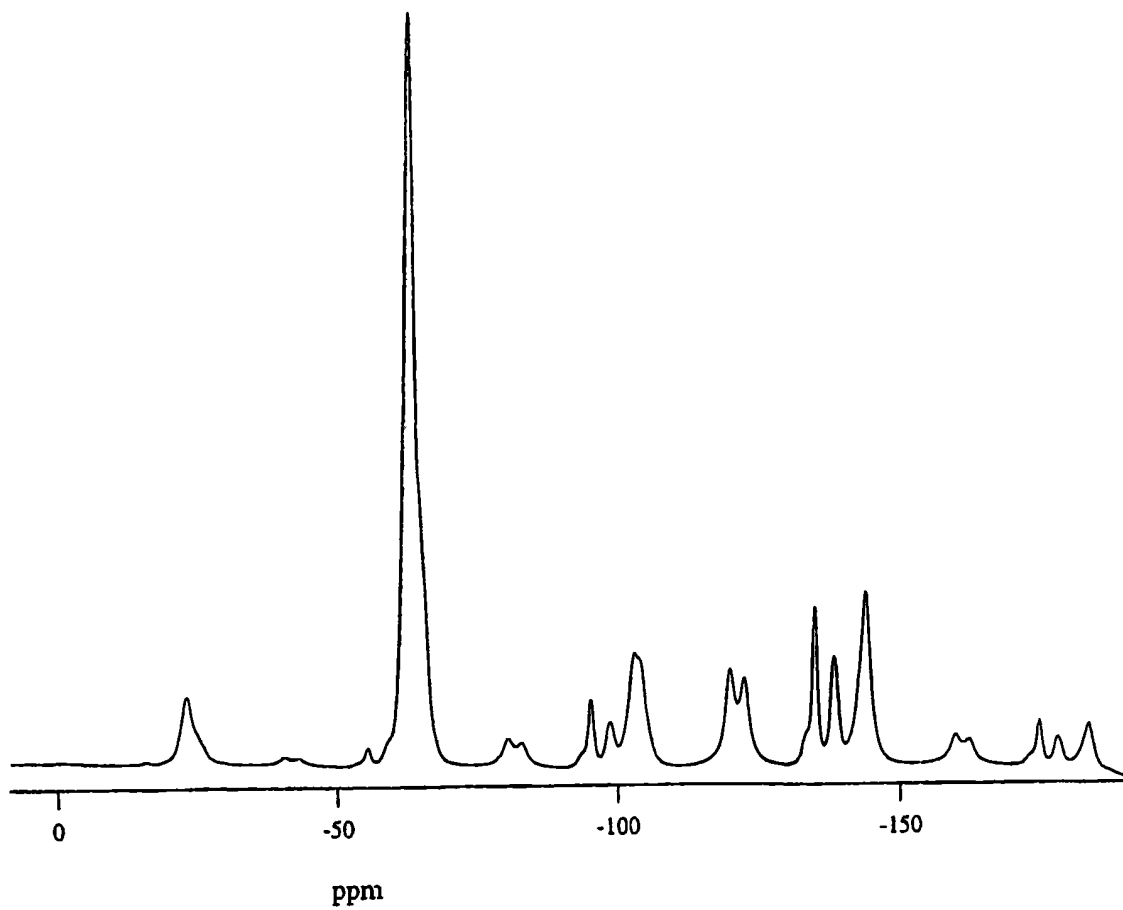


图 13

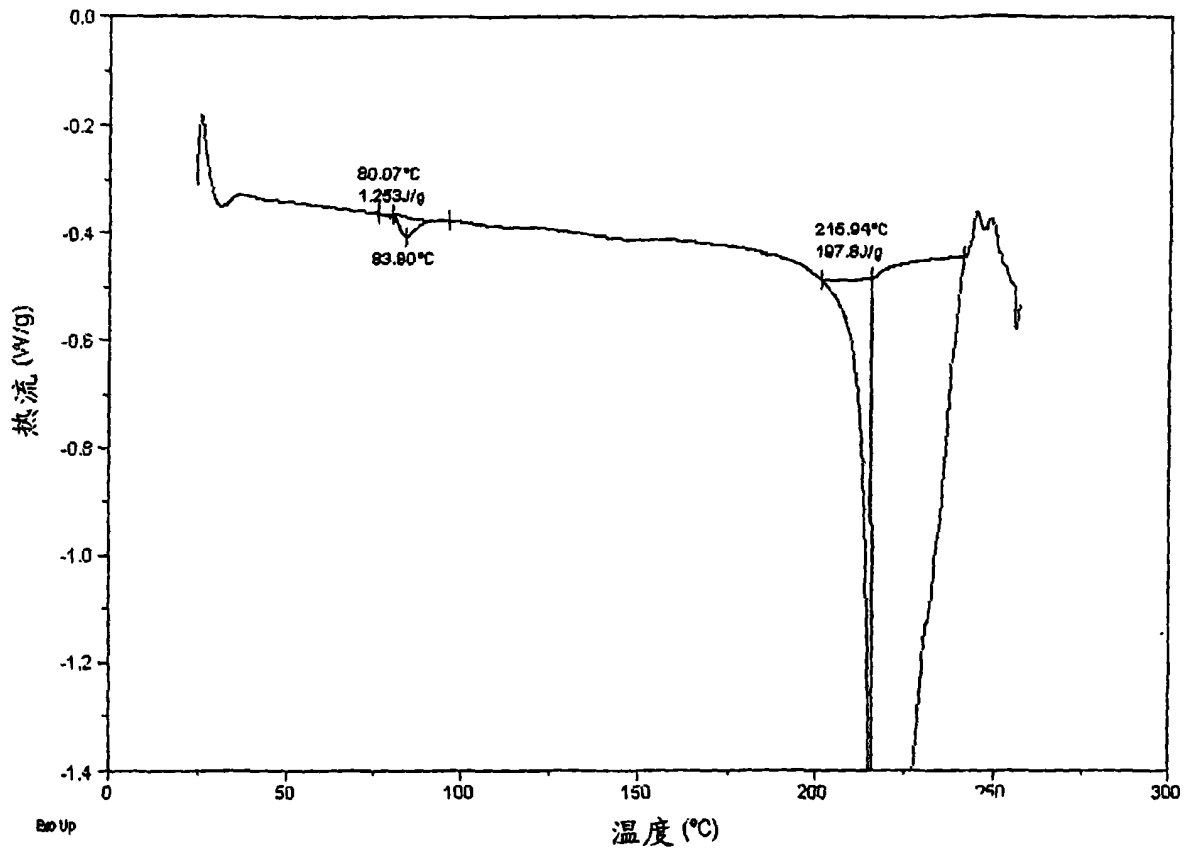


图 14



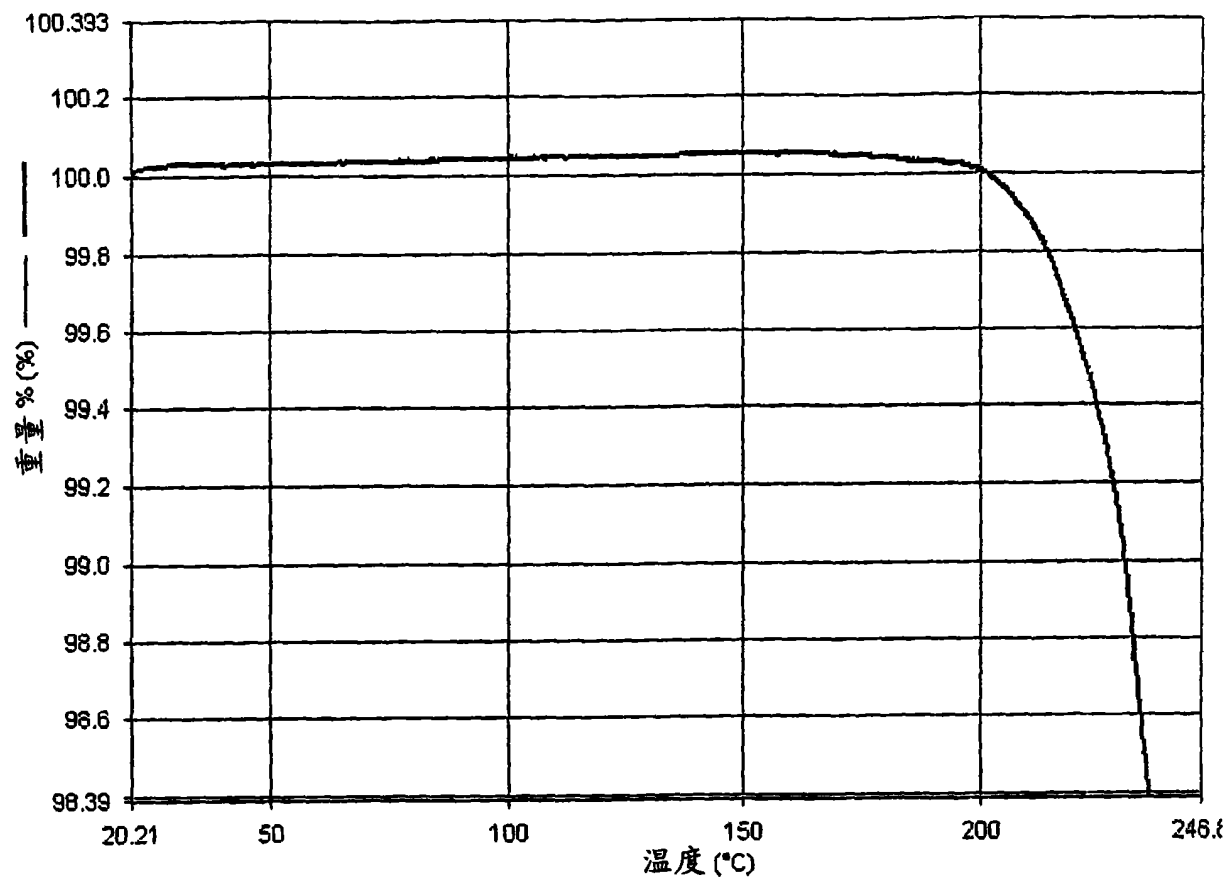
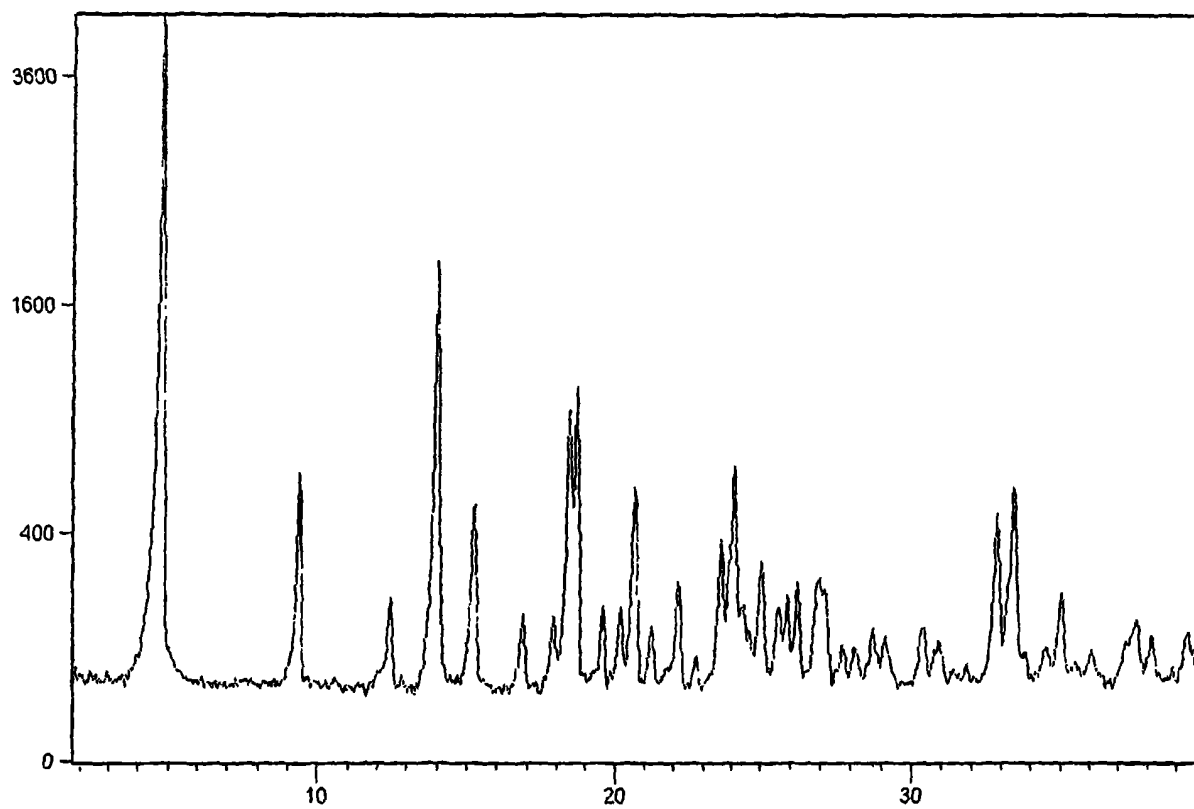


图 15

相对强度



位置 [° 2θ]

图 16

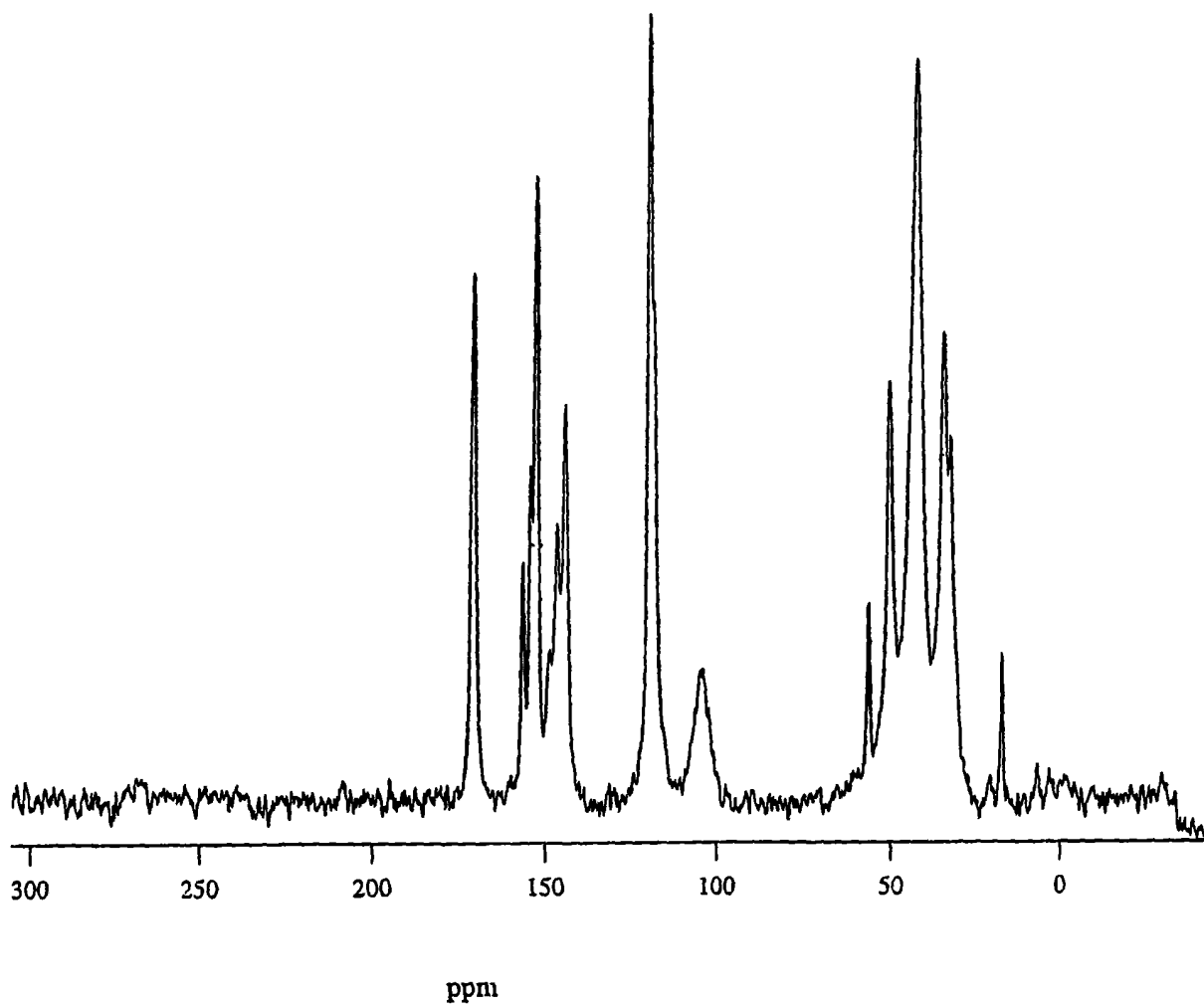


图 17

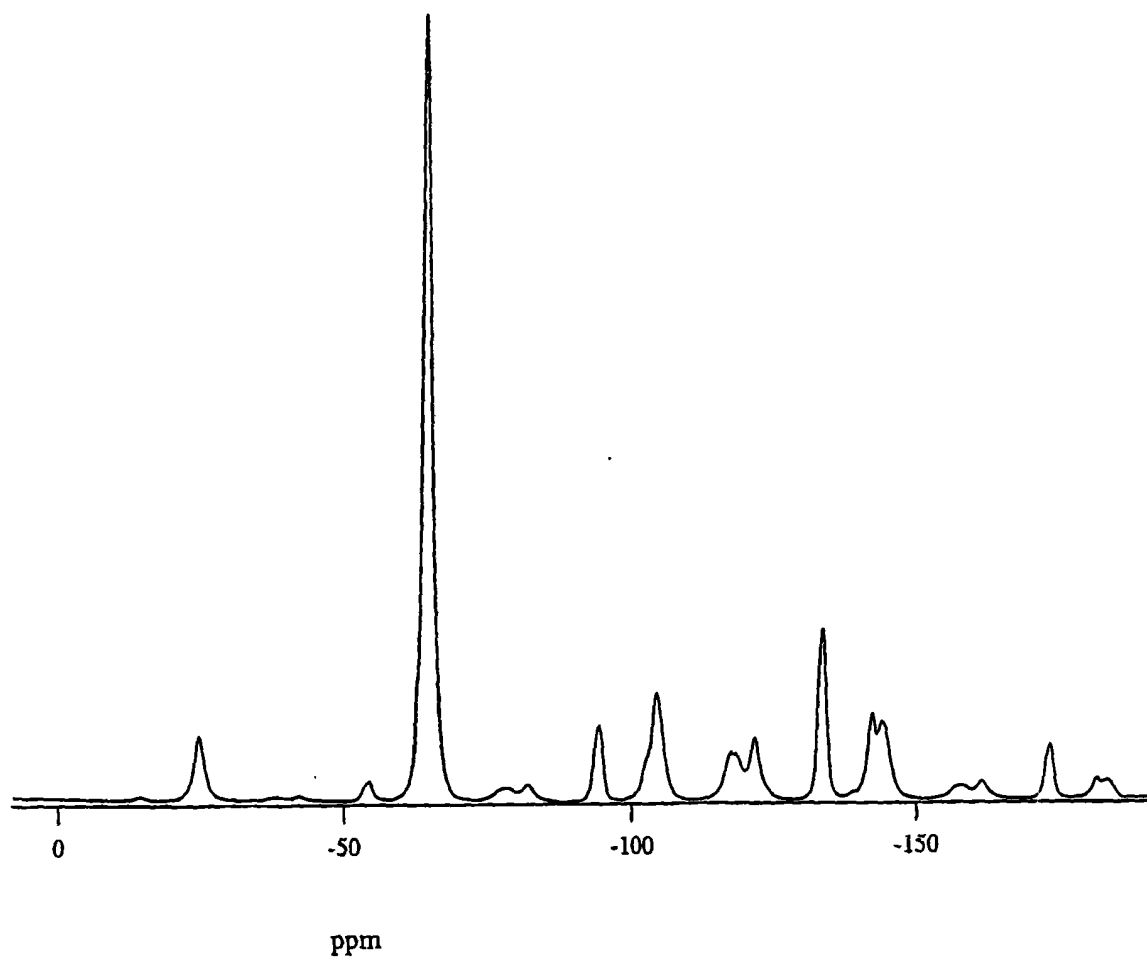


图 18

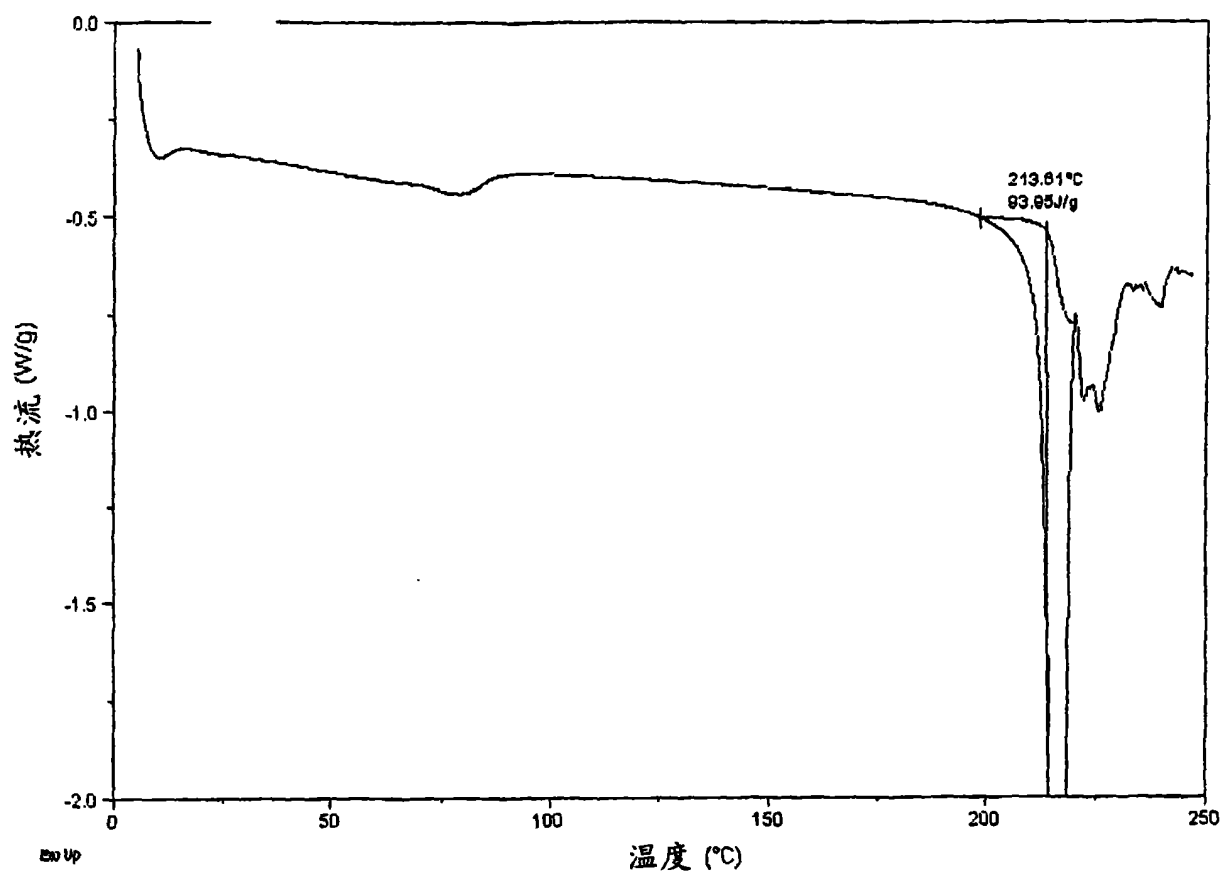


图 19

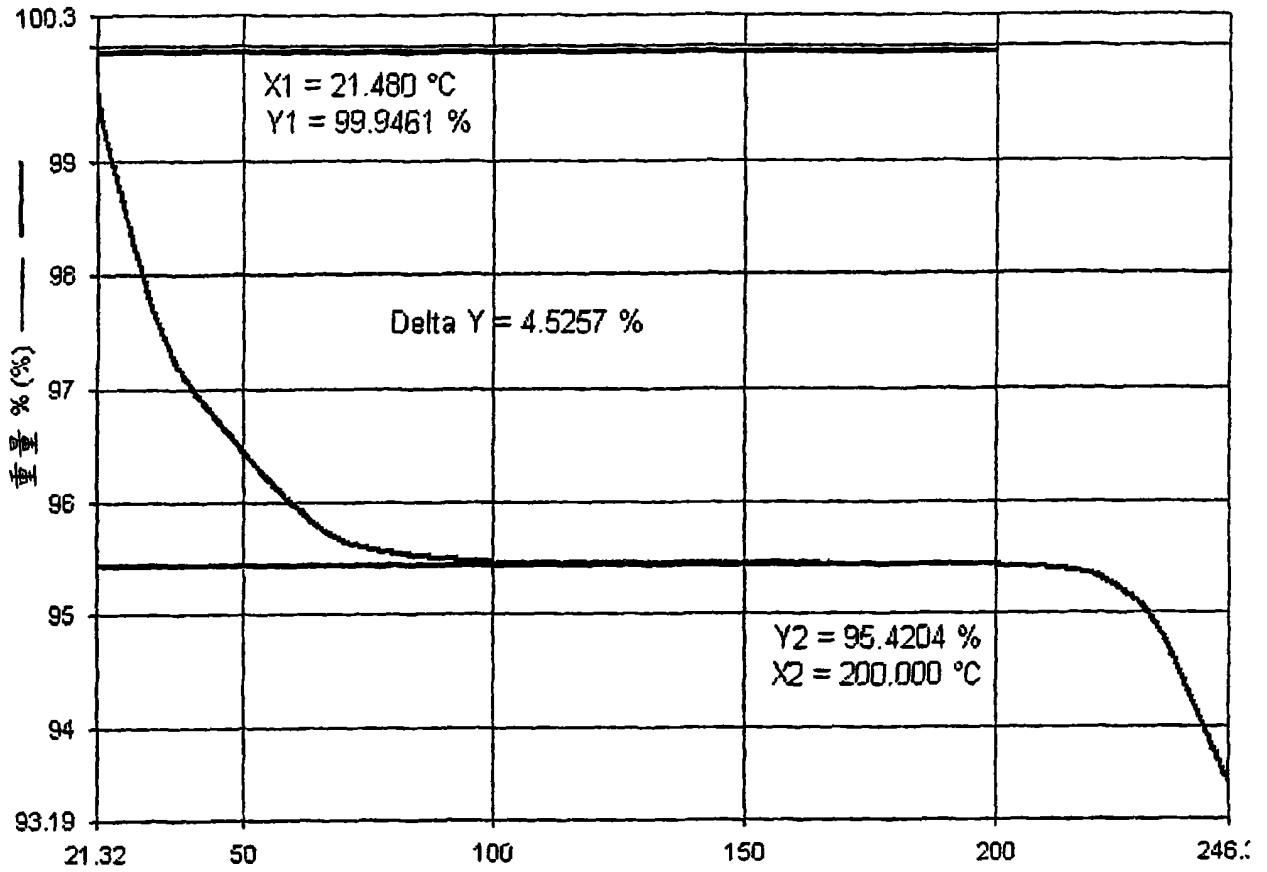


图 20