

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015 年 11 月 26 日 (26.11.2015) WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2015/176591 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 213/75 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/077077
- (22) 国际申请日: 2015 年 4 月 21 日 (21.04.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410214710.4 2014 年 5 月 20 日 (20.05.2014) CN
- (71) 申请人: 四川海思科制药有限公司 (SICHUAN HAISSCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。
- (72) 发明人: 陈大峰 (CHEN, Dafeng); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 惠帅 (HUI, Shuai); 中国四川省成都

市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 赵永龙 (ZHAO, Yonglong); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 程睿 (CHENG, Rui); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 贾晓曼 (JIA, Xiaoman); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 刘晓凤 (LIU, Xiaofeng); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 冯舟 (FENG, Zhou); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 闫树军 (YAN, Shujun); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 罗杰 (LUO, Jie); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。 向志祥 (XIANG, Zhixiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。

[见续页]

(54) Title: BETRIXABAN SALTS AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 贝曲西班牙盐及其制备方法和用途

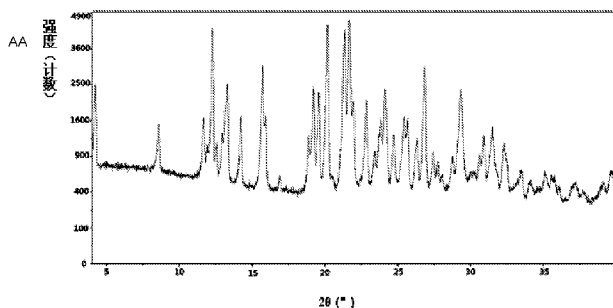
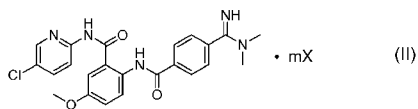


图 1 / FIG. 1

AA STRENGTH (COUNT)

(57) Abstract: The present invention relates to betrixaban salts as shown by formula II, wherein the method for preparing these salts is simple, the crystal form is easy to control, the stability and solubility are good, and the salts are suitable for preparing a variety of preparations. The present invention also relates to the method for preparing these salts, pharmaceutical compositions comprising these salts, and the use of these salts in the preparation of medicaments for the prevention and treatment of diseases characterized by adverse thrombus formation in mammals.

(57) 摘要: 本发明涉及式 II 所示的贝曲西班牙盐, 这些盐制备方法简单、晶型易于控制、稳定性和溶解性良好, 适宜于制备多种制剂; 本发明还涉及这些盐的制备方法, 含有这些盐的药物组合物, 以及这些盐在制备用于预防或治疗哺乳动物以不良血栓形成为特征的病症的药物的用途。



(II)



(74) **代理人:** 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。

(81) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

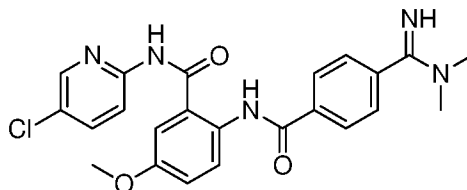
贝曲西班牙及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及有机化学领域和药学领域，具体涉及贝曲西班牙的盐及其制备方法和这些
5 固态形式在用于预防或治疗哺乳动物以不良血栓形成为特征的病症的药物的用途。

背景技术

贝曲西班牙 (Betrixaban)，化学名为：N-(5-氯-2-吡啶基)-2-[[4-[(二甲氨基)亚氨基甲基]苯甲酰基]氨基]-5-甲氧基-苯甲酰胺，结构如式 I 所示：



I

贝曲西班牙，一种口服小分子化合物，直接 Xa 因子抑制剂，最早由 Millennium 开发，后转让给美国 Portola Pharmaceuticals。本品主要用于预防和治疗深部静脉血栓形成和矫形外科术后的肺部栓塞，同时还能用于预防房颤导致的中风，此外还可作为心肌梗塞和中风的二线预防用药。目前处于 III 期临床阶段。

15 专利 CN1391555A、CN102336702A、CN101595092A、CN102762538A 等先后公开了贝曲西班牙的制备方法。专利 CN101304971A 公开了贝曲西班牙的多种盐形：盐酸、乳酸、顺丁烯二酸、苯氧乙酸、丙酸、丁二酸、己二酸、抗坏血酸、樟脑酸、葡萄糖酸、磷酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、反丁烯二酸、乙醇酸、萘-1,5-二磺酸、龙胆酸、苯磺酸、樟脑磺酸、 α -羟基己酸、苯甲酸、葡萄糖酸、酮基戊二酸、丙二酸、扁桃酸、焦谷氨酸、
20 硫酸、反式肉桂酸。上述盐形中，顺丁烯二酸盐（即马来酸盐）因具有良好结晶性、稳定性和溶解性而被选为优选盐形；其余盐形均在结晶性、溶解性、稳定性等一方面或多方面存在不足。贝曲西班牙马来酸盐虽然具有良好的结晶性、稳定性和溶解性，但其具有多晶现象，而且多晶不易控制。例如，专利 CN101304971A 中公开了贝曲西班牙马来酸盐的晶型 I；专利 CN103261161A 公开了贝曲西班牙马来酸盐晶型 II 和晶型 III，在该专利说
25 明书第 29 页中，明确表示在制备贝曲西班牙马来酸盐晶型 I 的过程中预料不到地制备出了晶型 II；第 21 页中，明确表示晶型 II 与晶型 III 可相互转化，即在干燥和/或压碎时，晶型 III 可转化为晶型 II，当暴露于在 25% 的相对湿度时，晶型 II 可转化为晶型 III。因

此，有必要继续对贝曲西班的固态形式进行研究，以期得到多晶性、稳定性、溶解性等理化性质更优的贝曲西班新盐。

经对贝曲西班固态形式的研究，我们惊喜的发现了多种贝曲西班新盐，这些新盐制备方法简单、晶型易于控制、稳定性和溶解性良好，适宜于制备多种制剂。

5 发明内容

本发明的一个目的在于提供贝曲西班新盐，这些新盐制备方法简单、晶型易于控制、稳定性和溶解性良好。

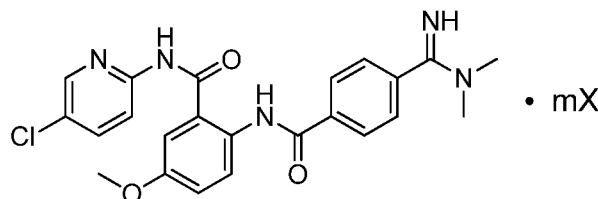
本发明的另一目的在于提供上述贝曲西班盐的制备方法。

本发明的又一目的在于提供包含治疗有效量的上述贝曲西班盐的药物组合物。

10 本发明的又一目的在于提供上述贝曲西班盐在制备用于预防或治疗哺乳动物以不良血栓形成作为特征的病症的药物的用途。

本发明的目的通过下述方案实现：

根据本发明的目的，本发明提供了式 II 所示的贝曲西班盐，



II

15 其中，当 X 选自 L-苹果酸、D-苹果酸、DL-苹果酸、DL-酒石酸、丁二磺酸或乙二磺酸时，m 取值 0.5 或 1；

或者，当 X 选自羟乙磺酸或氢溴酸时，m 取值 1。

20 上述式 II 中所述的“盐”不仅包括贝曲西班与相应的酸通过离子键作用结合的经典意义上的盐，而且还包括曲西班与相应的酸通过氢键、离子键等非共价键的作用结合而共存的化合物，即包括本技术领域熟知的经典意义上的盐、共晶或它们的混合形式等。上述式 II 中所述的“盐”还进一步包括它的多晶、溶剂合物、溶剂合物多晶、水合物、水合物多晶等形式。

25 上述式 II 中，m 取值 0.5 或 1，是指上述结构中贝曲西班与相应酸的近似摩尔组成比，可以通过 $^1\text{H-NMR}$ 、元素分析、HPLC、X-射线衍射(例如单晶 X-射线衍射)等方式表征。该“近似”的范围一般为 ± 0.15 ，优选 ± 0.1 。

根据本发明的目的，本发明提供了一种式 II 所示的贝曲西班盐的制备方法，该方法

包括：

(1) 将贝曲西班和 L-苹果酸、D-苹果酸、DL-苹果酸、DL-酒石酸、丁二磺酸、乙二磺酸、羟乙磺酸或氢溴酸溶解在适宜溶剂中，其中当式 II 中 m 取值 0.5 时，相应酸与贝曲西班的投料摩尔比不大于 0.7，当式 II 中 m 取值 1 时，相应酸与贝曲西班的投料摩尔比不小于 0.7；

(2) 析出固体；

(3) 分离所析出的固体；

(4) 可选地，将分离的固体进行干燥，或进一步纯化后再干燥。

上述制备方法的步骤(1)中，所述贝曲西班可以按照专利文献 CN1391555A、CN102336702A、CN101595092A、CN102762538A 等中公开的方法制得。这些文献通过引用的方式并入到本申请中。所述贝曲西班可以任何形态存在，如包括晶型、无定形或它们的混合形式。

上述制备方法的步骤(1)中，当式 II 中 m 取值 0.5 时，L-苹果酸、D-苹果酸、DL-苹果酸、DL-苹果酸、丁二磺酸或乙二磺酸与贝曲西班投料摩尔比不大于 0.7，一般为 0.3:1~0.7:1；当式 II 中 m 取值 1 时，L-苹果酸、D-苹果酸、DL-苹果酸、DL-酒石酸、丁二磺酸、乙二磺酸、羟乙磺酸或氢溴酸与贝曲西班投料摩尔比不小于 1.0，一般为 1.0:1~2.0:1。

上述制备方法的步骤(1)中，所述“适宜溶剂”是指对贝曲西班和酸有一定溶解度，同时能在其中形成贝曲西班盐的溶剂，下文中“适宜溶剂”的定义与此相同。这些适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

上述制备方法的步骤(1)中，所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点。

上述制备方法的步骤(2)中，所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法，如冷却，加入反溶剂，浓缩出部分溶剂等方法的单用或联用。其中所述“反溶剂”是指在常温下对所形成的贝曲西班盐溶解性不好且能与溶解贝曲西班和酸的适宜溶剂混溶的溶剂。反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的，也可是搅拌的。

上述制备方法的步骤(3)中, 所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。可选地, 可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中, 所述“干燥”的温度一般为 20~100℃; 可以常压干燥, 也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

5 在一具体实施方案中, 式 II 中: m 为 0.5, X 为 L-苹果酸, 即为“半 L-苹果酸贝曲西班牙”; 或者, m 为 1, X 为 L-苹果酸, 即为“L-苹果酸贝曲西班牙”; 或者, m 为 0.5, X 为 D-苹果酸, 即为“半 D-苹果酸贝曲西班牙”; 或者, m 为 1, X 为 D-苹果酸, 即为“D-苹果酸贝曲西班牙”; 或者, m 为 0.5, X 为 DL-苹果酸, 即为“半 DL-苹果酸贝曲西班牙”; 或者, m 为 1, X 为 DL-苹果酸, 即为“DL-苹果酸贝曲西班牙”; 或者, m 为 1, X 为 DL-酒石酸, 即为“DL-酒石酸贝曲西班牙”; 或者, m 为 0.5, X 为丁二磺酸, 即为“半丁二磺酸贝曲西班牙”; 或者, m 为 0.5, X 为乙二磺酸, 即为“半乙二磺酸贝曲西班牙”; 或者, m 为 1, X 为羟乙磺酸, 即为“羟乙磺酸贝曲西班牙”; 或者, m 为 1, X 为氢溴酸, 即为“氢溴酸贝曲西班牙”。

半 L-苹果酸贝曲西班牙

15 在一实施方案中, 式 II 中, m 选为 0.5, X 选为 L-苹果酸, 即提供了贝曲西班牙与 L-苹果酸以 1:0.5 摩尔组成比形成的盐, 称为“半 L-苹果酸贝曲西班牙”。

在一实施方案中, 本发明提供了一种半 L-苹果酸贝曲西班牙的制备方法, 该方法包括:

(1) 将贝曲西班牙和 L-苹果酸溶解在适宜溶剂中, 其中 L-苹果酸与贝曲西班牙的投料摩尔比不大于 0.7;

(2) 析出固体;

20 (3) 分离所析出的固体;

(4) 可选地, 将分离的固体进行干燥, 或进一步纯化后再干燥。

上述方法的步骤(1)中, 所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物, 其中优选四氢呋喃与水的混合物, 四氢呋喃与水的体积比一般为 5:1~10:1。所述适宜溶
25 剂与贝曲西班牙的重量比一般为 5:1~15:1。

上述制备方法的步骤(1)中, 所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点, 优选 50-60℃。

上述制备方法的步骤(1)中, L-苹果酸与贝曲西班牙的投料摩尔比一般为 0.3:1~0.7:1。

上述制备方法的步骤(2)中, 所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法, 如冷却, 加入反溶剂, 浓缩出部分溶剂等方法的单用或联用。其中所述反溶剂选自甲酸乙
30 酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单

甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物，其中优选为丙酮。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和 L-苹果酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的，也可是搅拌的。

5 上述制备方法的步骤(3)中，所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。可选地，可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中，所述“干燥”的温度一般为 20~100℃，优选为 40~80℃；可以常压干燥，也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的半 L-苹果酸贝曲西班是一种晶体。

10 因此，本发明提供了一种半 L-苹果酸贝曲西班的晶型(为了表述方便，将该晶型称为“半 L-苹果酸贝曲西班晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为：在 2 θ 值为 8.6° $\pm$ 0.2°、12.3° $\pm$ 0.2°、13.3° $\pm$ 0.2°、14.2° $\pm$ 0.2°、15.7° $\pm$ 0.2°、19.2° $\pm$ 0.2°、19.6° $\pm$ 0.2°、20.2° $\pm$ 0.2°、21.3° $\pm$ 0.2°、21.7° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°、24.1° $\pm$ 0.2°、26.9° $\pm$ 0.2°、29.3° $\pm$ 0.2°等位置对应特征衍射峰。

15 在一具体实施方案中，本发明所述的半 L-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为：在 2 θ 值为 4.2° $\pm$ 0.2°、8.6° $\pm$ 0.2°、11.7° $\pm$ 0.2°、12.3° $\pm$ 0.2°、12.6° $\pm$ 0.2°、12.9° $\pm$ 0.2°、13.3° $\pm$ 0.2°、14.2° $\pm$ 0.2°、15.7° $\pm$ 0.2°、15.9° $\pm$ 0.2°、18.9° $\pm$ 0.2°、19.2° $\pm$ 0.2°、19.6° $\pm$ 0.2°、20.2° $\pm$ 0.2°、21.3° $\pm$ 0.2°、21.7° $\pm$ 0.2°、22.0° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°、23.8° $\pm$ 0.2°、24.1° $\pm$ 0.2°、24.7° $\pm$ 0.2°、25.4° $\pm$ 0.2°、25.7° $\pm$ 0.2°、26.3° $\pm$ 0.2°、26.9° $\pm$ 0.2°、
20 29.3° $\pm$ 0.2°、31.5° $\pm$ 0.2°等位置对应特征衍射峰。

在一具体实施方案中，本发明提供的半 L-苹果酸贝曲西班晶型 A 具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

在一具体实施方案中，本发明提供的半 L-苹果酸贝曲西班晶型 A 的晶型纯度(即半 L-苹果酸贝曲西班中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%，优选大于 80%，最优选大
25 于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法等测得。

L-苹果酸贝曲西班

在一实施方案中，式 II 中，m 选为 1，X 选为 L-苹果酸，即提供了贝曲西班与 L-苹果酸以 1:1 摩尔组成比形成的盐，称为“L-苹果酸贝曲西班”。

30 在一实施方案中，本发明提供了一种 L-苹果酸贝曲西班的制备方法，该方法包括：

(1) 将贝曲西班和 L-苹果酸溶解在适宜溶剂中, 其中 L-苹果酸与贝曲西班的投料摩尔比不小于 1.0;

(2) 析出固体;

(3) 分离所析出的固体;

5 (4) 可选地, 将分离的固体进行干燥, 或进一步纯化后再干燥。

上述方法的步骤(1)中, 所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物, 其中优选四氢呋喃与水的混合物, 四氢呋喃与水的体积比一般为 5:1~10:1。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

10 上述制备方法的步骤(1)中, 所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点, 优选 50-60℃。

上述制备方法的步骤(1)中, L-苹果酸与贝曲西班的投料摩尔比一般为 1.0:1 ~2.0:1, 优选 1.0:1 ~1.5:1。

上述制备方法的步骤(2)中, 所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法, 如冷却, 加入反溶剂, 浓缩出部分溶剂等方法的单用或联用。其中所述反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物, 优选为丙酮。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和 L-苹果酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的, 也可是搅拌的。

20 上述制备方法的步骤(3)中, 所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。可选地, 可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中, 所述“干燥” 的温度一般为 20~100℃, 优选为 40~80℃; 可以常压干燥, 也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的 L-苹果酸贝曲西班是一种晶体。

25 因此, 本发明提供了一种 L-苹果酸贝曲西班的晶型(为了表述方便, 将该晶型称为“L-苹果酸贝曲西班晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为: 在 2 θ 值为 8.8° $\pm$ 0.2°、10.7° $\pm$ 0.2°、13.8° $\pm$ 0.2°、14.4° $\pm$ 0.2°、15.3° $\pm$ 0.2°、17.9° $\pm$ 0.2°、20.1° $\pm$ 0.2°、20.7° $\pm$ 0.2°、21.0° $\pm$ 0.2°、21.4° $\pm$ 0.2°、21.8° $\pm$ 0.2°、24.3° $\pm$ 0.2°、25.6° $\pm$ 0.2°等位置对应特征衍射峰。

30 在一具体实施方案中, 本发明所述的 L-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射

图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为: 在 2θ 值为 $4.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $25.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中, 本发明提供的 L-苹果酸贝曲西班晶型 A 具有如图 2 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

在一具体实施方案中, 本发明提供的 L-苹果酸贝曲西班晶型 A 的晶型纯度(即 L-苹果酸贝曲西班中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%, 优选大于 80%, 最优选大于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法等测得。

半 D-苹果酸贝曲西班

在一实施方案中, 式 II 中, m 选为 0.5, X 选为 D-苹果酸, 即提供了贝曲西班与 D-苹果酸以 1:0.5 摩尔组成比形成的盐, 称为“半 D-苹果酸贝曲西班”。

在一实施方案中, 本发明提供了一种半 D-苹果酸贝曲西班的制备方法, 该方法包括:

(1) 将贝曲西班和 D-苹果酸溶解在适宜溶剂中, 其中 D-苹果酸与贝曲西班的投料摩尔比不大于 0.7;

(2) 析出固体;

(3) 分离所析出的固体;

(4) 可选地, 将分离的固体进行干燥, 或进一步纯化后再干燥。

上述方法的步骤(1)中, 所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物, 其中优选四氢呋喃与水的混合物, 四氢呋喃与水的体积比一般为 5:1~10:1。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

上述制备方法的步骤(1)中, 所述溶解的温度一般为 20°C 至溶剂沸点, 优选 $50\text{--}60^\circ\text{C}$ 。上述制备方法的步骤(1)中, D-苹果酸与贝曲西班的投料摩尔比一般为 0.3:1~0.7:1。

上述制备方法的步骤(2)中, 所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法, 如冷却, 加入反溶剂, 浓缩出部分溶剂体等方法的单用或联用。其中所述反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物, 优选为丙酮。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和 D-苹果酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出

固体过程可以是静置的，也可是搅拌的。

上述制备方法的步骤(3)中，所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。可选地，可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中，所述“干燥”的温度一般为 20~100℃，优选为 40~80℃；
5 可以常压干燥，也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的半 D-苹果酸贝曲西班是一种晶体。

因此，本发明提供了一种半 D-苹果酸贝曲西班的晶型(为了表述方便，将该晶型称为“半 D-苹果酸贝曲西班晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为：在 2 θ 值为 8.6° $\pm$ 0.2°、12.3° $\pm$ 0.2°、13.3° $\pm$ 0.2°、14.2° $\pm$ 0.2°、15.7° $\pm$ 0.2°、19.2° $\pm$ 0.2°、
10 19.6° $\pm$ 0.2°、20.2° $\pm$ 0.2°、21.4° $\pm$ 0.2°、21.7° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°、24.1° $\pm$ 0.2°、26.8° $\pm$ 0.2°、29.4° $\pm$ 0.2°；等位置对应特征衍射峰。

在一具体实施方案中，本发明所述的半 D-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为：在 2 θ 值为 4.2° $\pm$ 0.2°、8.6° $\pm$ 0.2°、11.7° $\pm$ 0.2°、11.9° $\pm$ 0.2°、12.3° $\pm$ 0.2°、12.5° $\pm$ 0.2°、12.9° $\pm$ 0.2°、13.3° $\pm$ 0.2°、14.2° $\pm$ 0.2°、15.7° $\pm$ 0.2°、15.9° $\pm$ 0.2°、
15 18.9° $\pm$ 0.2°、19.2° $\pm$ 0.2°、19.6° $\pm$ 0.2°、20.2° $\pm$ 0.2°、21.4° $\pm$ 0.2°、21.7° $\pm$ 0.2°、21.9° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°、23.8° $\pm$ 0.2°、24.1° $\pm$ 0.2°、24.7° $\pm$ 0.2°、25.4° $\pm$ 0.2°、25.7° $\pm$ 0.2°、26.3° $\pm$ 0.2°、26.8° $\pm$ 0.2°、29.4° $\pm$ 0.2°、31.5° $\pm$ 0.2°等位置对应特征衍射峰。

在一具体实施方案中，本发明提供的半 D-苹果酸贝曲西班晶型 A 具有如图 3 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

20 在一具体实施方案中，本发明提供的半 D-苹果酸贝曲西班晶型 A 的晶型纯度(即半 D-苹果酸贝曲西班中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%，优选大于 80%，最优选大于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法等测得。

D-苹果酸贝曲西班

25 在一实施方案中，式 II 中，m 选为 1，X 选为 D-苹果酸，即提供了贝曲西班与 D-苹果酸以 1:1 摩尔组成比形成的盐，称为“D-苹果酸贝曲西班”。

在一实施方案中，本发明提供了一种 D-苹果酸贝曲西班的制备方法，该方法包括：

(1) 将贝曲西班和 D-苹果酸溶解在适宜溶剂中，其中 D-苹果酸与贝曲西班的投料摩尔比不小于 1.0；

30 (2) 析出固体；

(3) 分离所析出的固体;

(4) 可选地, 将分离的固体进行干燥, 或进一步纯化后再干燥。

上述方法的步骤(1)中, 所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物, 其中优选四氢呋喃与水的混合物, 四氢呋喃与水的体积比一般为 5:1~10:1。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

上述制备方法的步骤(1)中, 所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点, 优选 50-60℃。

上述制备方法的步骤(1)中, D-苹果酸与贝曲西班的投料摩尔比一般为 1.0:1~2.0:1, 优选 1.0:1~1.5:1。

上述制备方法的步骤(2)中, 所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法, 如冷却, 加入反溶剂, 浓缩出部分溶剂等方法的单用或联用。其中所述反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物, 优选为丙酮。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和 L-苹果酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的, 也可是搅拌的。

上述制备方法的步骤(3)中, 所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。可选地, 可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中, 所述“干燥”的温度一般为 20~100℃, 优选为 40~80℃; 可以常压干燥, 也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的 D-苹果酸贝曲西班是一种晶体。

因此, 本发明提供了一种 D-苹果酸贝曲西班的晶型(为了表述方便, 将该晶型称为“D-苹果酸贝曲西班晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为: 在 2 θ 值为 8.8° $\pm$ 0.2°、10.7° $\pm$ 0.2°、13.8° $\pm$ 0.2°、14.4° $\pm$ 0.2°、15.2° $\pm$ 0.2°、17.9° $\pm$ 0.2°、20.0° $\pm$ 0.2°、20.7° $\pm$ 0.2°、21.4° $\pm$ 0.2°、21.8° $\pm$ 0.2°、24.4° $\pm$ 0.2°、25.6° $\pm$ 0.2°等位置对应特征衍射峰。

在一具体实施方案中, 本发明所述的 D-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为: 在 2 θ 值为 4.3° $\pm$ 0.2°、8.8° $\pm$ 0.2°、10.7° $\pm$ 0.2°、12.0° $\pm$ 0.2°、13.8° $\pm$ 0.2°、14.4° $\pm$ 0.2°、15.2° $\pm$ 0.2°、16.5° $\pm$ 0.2°、17.9° $\pm$ 0.2°、20.0° $\pm$ 0.2°、20.7° $\pm$ 0.2°、21.0° $\pm$ 0.2°、21.4° $\pm$ 0.2°、21.8° $\pm$ 0.2°、24.4° $\pm$ 0.2°、25.6° $\pm$ 0.2°等位置对应特征衍射峰。

在一具体实施方案中, 本发明提供的 D-苹果酸贝曲西班晶型 A 具有如图 4 所示的

X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

在一具体实施方案中，本发明提供的 D-苹果酸贝曲西班晶型 A 的晶型纯度(即 L-苹果酸贝曲西班中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%，优选大于 80%，最优选大于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法等测得。

半 DL-苹果酸贝曲西班

在一实施方案中，式 II 中，m 选为 0.5，X 选为 DL-苹果酸，即提供了贝曲西班与 DL-苹果酸以 1:0.5 摩尔组成比形成的盐，称为“半 DL-苹果酸贝曲西班”。

在一实施方案中，本发明提供了一种半 DL-苹果酸贝曲西班的制备方法，该方法包括：

(1) 将贝曲西班和 DL-苹果酸溶解在适宜溶剂中，其中 DL-苹果酸与贝曲西班的投料摩尔比不大于 0.7；

(2) 析出固体；

(3) 分离所析出的固体；

(4) 可选地，将分离的固体进行干燥，或进一步纯化后再干燥。

上述方法的步骤(1)中，所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物，其中优选四氢呋喃与水的混合物，四氢呋喃与水的体积比一般为 5:1~10:1。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

上述制备方法的步骤(1)中，所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点，优选 50-60℃。上述制备方法的步骤(1)中，D-苹果酸与贝曲西班的投料摩尔比一般为 0.3:1~0.7:1。

上述制备方法的步骤(2)中，所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法，如冷却，加入反溶剂，浓缩出部分溶剂体等方法单用或联用。其中所述反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物，优选为丙酮。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和 D-苹果酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的，也可是搅拌的。

上述制备方法的步骤(3)中，所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。

可选地，可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中,所述“干燥”的温度一般为 20~100℃,优选为 40~80℃;可以常压干燥,也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的半 DL-苹果酸贝曲西班牙是一种晶体。

因此,本发明提供了一种半 DL-苹果酸贝曲西班牙的晶型(为了表述方便,将该晶型称为“半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为:在 2 θ 值为 8.6° $\pm$ 0.2°、12.3° $\pm$ 0.2°、13.2° $\pm$ 0.2°、14.2° $\pm$ 0.2°、15.7° $\pm$ 0.2°、19.2° $\pm$ 0.2°、19.6° $\pm$ 0.2°、20.2° $\pm$ 0.2°、21.2° $\pm$ 0.2°、21.8° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°、24.1° $\pm$ 0.2°、26.8° $\pm$ 0.2°、29.4° $\pm$ 0.2°等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中,本发明所述的半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为:在 2 θ 值为 4.3° $\pm$ 0.2°、8.6° $\pm$ 0.2°、11.6° $\pm$ 0.2°、12.3° $\pm$ 0.2°、12.5° $\pm$ 0.2°、13.2° $\pm$ 0.2°、14.2° $\pm$ 0.2°、15.7° $\pm$ 0.2°、15.9° $\pm$ 0.2°、18.9° $\pm$ 0.2°、19.2° $\pm$ 0.2°、19.6° $\pm$ 0.2°、20.2° $\pm$ 0.2°、21.2° $\pm$ 0.2°、21.6° $\pm$ 0.2°、21.8° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°、23.9° $\pm$ 0.2°、24.1° $\pm$ 0.2°、24.7° $\pm$ 0.2°、25.4° $\pm$ 0.2°、25.6° $\pm$ 0.2°、26.4° $\pm$ 0.2°、26.8° $\pm$ 0.2°、29.4° $\pm$ 0.2°、31.5° $\pm$ 0.2°等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中,本发明提供的半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A 具有如图 5 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

在一具体实施方案中,本发明提供的半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A 的晶型纯度(即半 D-苹果酸贝曲西班牙中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%,优选大于 80%,最优选大于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法等测得。

DL-苹果酸贝曲西班牙

在一实施方案中,式 II 中,m 选为 1,X 选为 DL-苹果酸,即提供了贝曲西班牙与 DL-苹果酸以 1:1 摩尔组成比形成的盐,称为“DL-苹果酸贝曲西班牙”。

在一实施方案中,本发明提供了一种 DL-苹果酸贝曲西班牙的制备方法,该方法包括:

(1) 将贝曲西班牙和 DL-苹果酸溶解在适宜溶剂中,其中 DL-苹果酸与贝曲西班牙的投料摩尔比不小于 1.0;

(2) 析出固体;

(3) 分离所析出的固体;

(4) 可选地,将分离的固体进行干燥,或进一步纯化后再干燥。

上述方法的步骤(1)中,所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、

四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物，其中优选四氢呋喃与水的混合物，四氢呋喃与水的体积比一般为 5:1~10:1。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

上述制备方法的步骤(1)中，所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点，优选 50-60℃。

- 5 上述制备方法的步骤(1)中，DL-苹果酸与贝曲西班的投料摩尔比一般为 1.0:1 ~2.0:1，优选 1.0:1 ~1.5:1。

上述制备方法的步骤(2)中，所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法，如冷却，加入反溶剂，浓缩出部分溶剂体等方法的单用或联用。所述反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、
10 乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物，优选为丙酮。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和 DL-苹果酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的，也可是搅拌的。

上述制备方法的步骤(3)中，所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。

- 15 可选地，可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中，所述“干燥”的温度一般为 20~100℃，优选为 40~80℃；可以常压干燥，也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的 DL-苹果酸贝曲西班是一种晶体。

因此，本发明提供了一种 DL-苹果酸贝曲西班的晶型(为了表述方便，将该晶型称为
20 “DL-苹果酸贝曲西班晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为：在 2 θ 值为 8.6° $\pm$ 0.2°、10.7° $\pm$ 0.2°、13.8° $\pm$ 0.2°、14.6° $\pm$ 0.2°、15.5° $\pm$ 0.2°、18.0° $\pm$ 0.2°、20.2° $\pm$ 0.2°、20.9° $\pm$ 0.2°、21.6° $\pm$ 0.2°、22.0° $\pm$ 0.2°、24.6° $\pm$ 0.2°、25.6° $\pm$ 0.2°等位置对应特征衍射峰。

在一具体实施方案中，本发明所述的 DL-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射
25 图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为：在 2 θ 值为 4.4° $\pm$ 0.2°、8.6° $\pm$ 0.2°、10.4° $\pm$ 0.2°、10.7° $\pm$ 0.2°、12.2° $\pm$ 0.2°、13.8° $\pm$ 0.2°、14.6° $\pm$ 0.2°、15.5° $\pm$ 0.2°、16.5° $\pm$ 0.2°、18.0° $\pm$ 0.2°、20.2° $\pm$ 0.2°、20.9° $\pm$ 0.2°、21.2° $\pm$ 0.2°、21.6° $\pm$ 0.2°、22.0° $\pm$ 0.2°、24.6° $\pm$ 0.2°、25.6° $\pm$ 0.2°等位置对应特征衍射峰。

在一具体实施方案中，本发明提供的 DL-苹果酸贝曲西班晶型 A 具有如图 6 所示的
30 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

在一具体实施方案中,本发明提供的 DL-苹果酸贝曲西班晶型 A 的晶型纯度(即 DL-苹果酸贝曲西班中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%,优选大于 80%,最优选大于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法等测得。

5 DL-酒石酸贝曲西班

在一实施方案中,式 II 中, m 选为 1, X 选为 DL-酒石酸,即提供了贝曲西班与 DL-酒石酸以 1:1 摩尔组成比形成的盐,称为“DL-酒石酸贝曲西班”。

在一实施方案中,本发明提供了一种 DL-酒石酸贝曲西班的制备方法,该方法包括:

- (1) 将贝曲西班和 DL-酒石酸溶解在适宜溶剂中,其中 DL-酒石酸与贝曲西班的投料
10 摩尔比不小于 1.0;
- (2) 析出固体;
- (3) 分离所析出的固体;
- (4) 可选地,将分离的固体进行干燥,或进一步纯化后再干燥。

上述制备方法的步骤(1)中,所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙
15 二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物,其中优选 N,N-二甲基乙酰胺与水的混合物, N,N-二甲基乙酰胺与水的体积比一般为 5:1~10:1。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

上述制备方法的步骤(1)中,所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点,优选 50-60℃。

上述制备方法的步骤(1)中, DL-酒石酸与贝曲西班的投料摩尔比一般为 1.0:1 ~2.0:1,
20 优选 1.0:1 ~1.5:1。

上述制备方法的步骤(2)中,所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法,如冷却,加入反溶剂,浓缩出部分溶剂体等方法的单用或联用。所述反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、
25 丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物,优选为四氢呋喃。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和 DL-酒石酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的,也可是搅拌的。

上述制备方法的步骤(3)中,所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。可选地,可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中,所述“干燥”的温度一般为 20~100℃,优选为 40~80℃;

可以常压干燥,也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的 DL-酒石酸贝曲西班是一种晶体。

因此,本发明提供了一种 DL-酒石酸贝曲西班的晶型(为了表述方便,将该晶型称为“DL-酒石酸贝曲西班晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为:在 2θ 值为 $4.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $18.4^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 和 $26.2^\circ\pm 0.2^\circ$ 等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中,本发明所述的 DL-酒石酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为:在 2θ 值为 $4.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $10.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $12.3^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $15.4^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $18.4^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $22.3^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $23.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $24.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $26.2^\circ\pm 0.2^\circ$ 和 $27.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中,本发明提供的 DL-酒石酸贝曲西班晶型 A 具有如图 7 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

在一具体实施方案中,本发明提供的 DL-酒石酸贝曲西班晶型 A 的晶型纯度(即 DL-酒石酸贝曲西班中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%,优选大于 80%,最优选大于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法等测得。

半丁二磺酸贝曲西班

在一实施方案中,式 II 中, m 选为 0.5, X 选为丁二磺酸,即提供了贝曲西班与丁二磺酸以 1:0.5 摩尔组成比形成的盐,称为“半丁二磺酸贝曲西班”。

在一实施方案中,本发明提供了一种半丁二磺酸贝曲西班的制备方法,该方法包括:

(1) 将贝曲西班和丁二磺酸溶解在适宜溶剂中,其中丁二磺酸与贝曲西班的投料摩尔比不大于 0.7;

(2) 析出固体;

(3) 分离所析出的固体;

(4) 可选地,将分离的固体进行干燥,或进一步纯化后再干燥。

上述制备方法的步骤(1)中,所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物,其中优选乙醇与水的混合物,乙醇与水的体积比一般为 0.5:1~10:1。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

上述制备方法的步骤(1)中,所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点,优选 50-60℃。

上述制备方法的步骤(1)中,丁二磺酸与贝曲西班的投料摩尔比一般为 0.3:1~0.7:1。

上述制备方法的步骤(2)中,所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法,如冷却,加入反溶剂,浓缩出部分溶剂体等方法的单用或联用。所述选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物,优选为丙酮。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和丁二磺酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的,也可是搅拌的。

上述制备方法的步骤(3)中,所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。可选地,可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中,所述“干燥”的温度一般为 20~100℃,优选为 40~80℃;可以常压干燥,也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的半丁二磺酸贝曲西班是一种晶体。

因此,本发明提供了一种半丁二磺酸贝曲西班的晶型(为了表述方便,将该晶型称为“半丁二磺酸贝曲西班晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为:在 2 θ 值为 6.6° $\pm$ 0.2°、9.3° $\pm$ 0.2°、11.1° $\pm$ 0.2°、11.7° $\pm$ 0.2°、12.5° $\pm$ 0.2°、13.4° $\pm$ 0.2°、15.8° $\pm$ 0.2°、17.2° $\pm$ 0.2°、18.0° $\pm$ 0.2°、18.5° $\pm$ 0.2°、19.6° $\pm$ 0.2°、20.5° $\pm$ 0.2°、22.1° $\pm$ 0.2°、25.0° $\pm$ 0.2°、25.6° $\pm$ 0.2°等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中,本发明所述的半丁二磺酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为:在 2 θ 值为 6.6° $\pm$ 0.2°、9.3° $\pm$ 0.2°、11.1° $\pm$ 0.2°、11.2° $\pm$ 0.2°、11.7° $\pm$ 0.2°、12.5° $\pm$ 0.2°、13.4° $\pm$ 0.2°、14.9° $\pm$ 0.2°、15.8° $\pm$ 0.2°、16.0° $\pm$ 0.2°、17.2° $\pm$ 0.2°、17.6° $\pm$ 0.2°、18.0° $\pm$ 0.2°、18.5° $\pm$ 0.2°、18.7° $\pm$ 0.2°、19.6° $\pm$ 0.2°、19.8° $\pm$ 0.2°、20.5° $\pm$ 0.2°、21.1° $\pm$ 0.2°、22.1° $\pm$ 0.2°、22.7° $\pm$ 0.2°、25.0° $\pm$ 0.2°、25.6° $\pm$ 0.2°、26.0° $\pm$ 0.2°、26.3° $\pm$ 0.2°、26.9° $\pm$ 0.2°、28.7° $\pm$ 0.2°等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中,本发明提供的半丁二磺酸贝曲西班晶型 A 具有如图 8 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

在一具体实施方案中,本发明提供的半丁二磺酸贝曲西班晶型 A 的晶型纯度(即半丁二磺酸贝曲西班中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%,优选大于 80%,最优选大于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法

等测得。

半乙二磺酸贝曲西班

在一实施方案中，式 II 中，m 选为 0.5，X 选为乙二磺酸，即提供了贝曲西班与乙二磺酸以 1:0.5 摩尔组成比形成的盐，称为“半乙二磺酸贝曲西班”。

5 在一实施方案中，本发明提供了一种半乙二磺酸贝曲西班的制备方法，该方法包括：

(1) 将贝曲西班和乙二磺酸溶解在适宜溶剂中，其中乙二磺酸与贝曲西班的投料摩尔比不大于 0.7；

(2) 析出固体；

(3) 分离所析出的固体；

10 (4) 可选地，将分离的固体进行干燥，或进一步纯化后再干燥。

上述制备方法的步骤(1)中，所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物，其中优选乙醇与水的混合物，乙醇与水的体积比一般为 5:1~10:1。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

15 上述制备方法的步骤(1)中，所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点，优选 50-60℃。

上述制备方法的步骤(1)中，乙二磺酸与贝曲西班的投料摩尔比一般为 0.3:1~0.7:1。

上述制备方法的步骤(2)中，所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法，如冷却，加入反溶剂，浓缩出部分溶剂体等方法的单用或联用。所述反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、
20 乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物，优选为丙酮。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和乙二磺酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的，也可是搅拌的。

上述制备方法的步骤(3)中，所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。

25 可选地，可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中，所述“干燥”的温度一般为 20~100℃，优选为 40~80℃；可以常压干燥，也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的半乙二磺酸贝曲西班是一种晶体。

因此，本发明提供了一种半乙二磺酸贝曲西班的晶型(为了表述方便，将该晶型称为
30 “半乙二磺酸贝曲西班晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征

为：在 2θ 值为 $4.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中，本发明所述的半乙二磺酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为：在 2θ 值为 $4.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $27.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中，本发明提供的半乙二磺酸贝曲西班晶型 A 具有如图 9 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

在一具体实施方案中，本发明提供的半乙二磺酸贝曲西班晶型 A 的晶型纯度(即半乙二磺酸贝曲西班中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%，优选大于 80%，最优选大于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法等测得。

15 羟乙磺酸贝曲西班

在一实施方案中，式 II 中，m 选为 1，X 选为羟乙磺酸，即提供了贝曲西班与羟乙磺酸以 1:1 摩尔组成比形成的盐，称为“羟乙磺酸贝曲西班”。

在一实施方案中，本发明提供了一种羟乙磺酸贝曲西班的制备方法，该方法包括：

(1) 将贝曲西班和羟乙磺酸溶解在适宜溶剂中，其中羟乙磺酸与贝曲西班的投料摩尔比不小于 1.0；

(2) 析出固体；

(3) 分离所析出的固体；

(4) 可选地，将分离的固体进行干燥，或进一步纯化后再干燥。

上述制备方法的步骤(1)中，所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物，其中优选乙醇与水的混合物，乙醇与水的体积比一般为 5:1~10:1。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

上述制备方法的步骤(1)中，所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点，优选 50-60℃。上述制备方法的步骤(1)中，羟乙磺酸与贝曲西班的投料摩尔比一般为 1.0:1~2.0:1，优选

1.0:1~1.5:1。

上述制备方法的步骤(2)中, 所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法, 如冷却, 加入反溶剂, 浓缩出部分溶剂体等方法的单用或联用。所述反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物, 优选为丙酮。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和羟乙磺酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的, 也可是搅拌的。

上述制备方法的步骤(3)中, 所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。可选地, 可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中, 所述“干燥” 的温度一般为 20~100℃, 优选为 40~80℃; 可以常压干燥, 也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的羟乙磺酸贝曲西班是一种晶体。

因此, 本发明提供了一种羟乙磺酸贝曲西班的晶型(为了表述方便, 将该晶型称为“羟乙磺酸贝曲西班晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为:

在 2 θ 值为 12.5° $\pm$ 0.2°、12.9° $\pm$ 0.2°、15.9° $\pm$ 0.2°、16.5° $\pm$ 0.2°、17.1° $\pm$ 0.2°、17.4° $\pm$ 0.2°、18.8° $\pm$ 0.2°、22.7° $\pm$ 0.2°、28.5° $\pm$ 0.2°和 28.7° $\pm$ 0.2°等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中, 本发明所述的羟乙磺酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为: 在 2 θ 值为 12.5° $\pm$ 0.2°、12.9° $\pm$ 0.2°、15.9° $\pm$ 0.2°、16.5° $\pm$ 0.2°、17.1° $\pm$ 0.2°、17.4° $\pm$ 0.2°、18.8° $\pm$ 0.2°、19.4° $\pm$ 0.2°、22.7° $\pm$ 0.2°、23.1° $\pm$ 0.2°、23.7° $\pm$ 0.2°、24.2° $\pm$ 0.2°、25.4° $\pm$ 0.2°、27.9° $\pm$ 0.2°、28.6° $\pm$ 0.2°、28.7° $\pm$ 0.2°、30.2° $\pm$ 0.2°、34.7° $\pm$ 0.2°和 35.1° $\pm$ 0.2°等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中, 本发明提供的羟乙磺酸贝曲西班晶型 A 具有如图 10 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

在一具体实施方案中, 本发明提供的羟乙磺酸贝曲西班晶型 A 的晶型纯度(即羟乙磺酸贝曲西班中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%, 优选大于 80%, 最优选大于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法等测得。

氢溴酸贝曲西班

在一实施方案中, 式 II 中, m 选为 1, X 选为氢溴酸, 即提供了贝曲西班与氢溴酸以 1:1 摩尔组成比形成的盐, 称为“氢溴酸贝曲西班”。

在一实施方案中, 本发明提供了一种氢溴酸贝曲西班的制备方法, 该方法包括:

(1) 将贝曲西班和氢溴酸溶解在适宜溶剂中,其中氢溴酸与贝曲西班的投料摩尔比不小于 1.0;

(2) 析出固体;

(3) 分离所析出的固体;

5 (4) 可选地,将分离的固体进行干燥,或进一步纯化后再干燥。

上述制备方法的步骤(1)中,所述 适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等或它们的混合物,其中优选四氢呋喃与水的混合物,乙醇与水的体积比一般为 5:1~10:1。所述适宜溶剂与贝曲西班的重量比一般为 5:1~15:1。

10 上述制备方法的步骤(1)中,所述溶解的温度一般为 20℃至溶剂沸点,优选 50-60℃。

上述制备方法的步骤(1)中,氢溴酸与贝曲西班的投料摩尔比一般为 1.0:1~2.0:1,优选 1.0:1~1.5:1。

上述制备方法的步骤(2)中,所述“析出固体”的方法为本技术领域内常规的方法,如冷却,加入反溶剂,浓缩出部分溶剂体等方法的单用或联用。所述反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯等或它们的混合物,优选为丙酮。所述反溶剂与步骤(1)中溶解贝曲西班和氢溴酸的适宜溶剂的体积比一般为 0.5:1~5:1。析出固体过程可以是静置的,也可是搅拌的。

20 上述制备方法的步骤(3)中,所述“分离”可以采用过滤等本技术领域内的常规方法。可选地,可以用步骤(1)中的适宜溶剂对所收集的固体进行洗涤。

上述制备方法的步骤(4)中,所述“干燥”的温度一般为 20~100℃,优选为 40~80℃;可以常压干燥,也可以减压干燥。“进一步纯化”的方法包括重结晶、浆化、洗涤等形式。

该实施方案所制备的氢溴酸贝曲西班是一种晶体。

25 因此,本发明提供了一种氢溴酸贝曲西班的晶型(为了表述方便,将该晶型称为“氢溴酸贝曲西班晶型 A”)。该晶型的 X-射线粉末衍射图谱(使用 Cu-K α 辐射)的特征为:在 2 θ 值为 5.8° $\pm$ 0.2°、6.5° $\pm$ 0.2°、8.8° $\pm$ 0.2°、11.7° $\pm$ 0.2°、15.1° $\pm$ 0.2°、17.8° $\pm$ 0.2°、21.3° $\pm$ 0.2°、21.7° $\pm$ 0.2°、22.3° $\pm$ 0.2°、25.3° $\pm$ 0.2°、26.7° $\pm$ 0.2°等位置对应特征衍射峰。

在一具体实施方案中,本发明所述的氢溴酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱
30 (使用 Cu-K α 辐射)的特征为:在 2 θ 值为 4.4° $\pm$ 0.2°、5.8° $\pm$ 0.2°、6.5° $\pm$ 0.2°、6.9° $\pm$ 0.2°、

8.8°±0.2°、8.9°±0.2°、11.7°±0.2°、12.5°±0.2°、13.3°±0.2°、14.7°±0.2°、15.1°±0.2°、17.8°±0.2°、21.3°±0.2°、21.7°±0.2°、22.3°±0.2°、24.7°±0.2°、25.3°±0.2°、25.7°±0.2°、26.7°±0.2°、27.4°±0.2°、33.5°±0.2°等位置对应应有特征衍射峰。

在一具体实施方案中，本发明提供的氢溴酸贝曲西班牙晶型 A 具有如图 11 所示的 X-射线粉末衍射图谱所代表的特征。

在一具体实施方案中，本发明提供的氢溴酸贝曲西班牙晶型 A 的晶型纯度(即氢溴酸贝曲西班牙中含晶型 A 的质量百分含量)一般大于 70%，优选大于 80%，最优选大于 90%。该含量可以通过 X-射线粉末衍射法、差示扫描量热(DSC)法或红外吸收光谱法等测得。

根据本发明的目的，本发明提供了一种包含治疗有效量的式 II 所示的贝曲西班牙盐或上述制备方法制得的式 II 所示的贝曲西班牙盐和药用辅料的药物组合物或制剂。

在一具体实施方案中，本发明提供了一种包含治疗有效量的式 II 所示的贝曲西班牙盐和药用辅料的药物组合物或制剂。

在一具体实施方案中，本发明提供了一种包含治疗有效量的半 L-苹果酸贝曲西班牙、L-苹果酸贝曲西班牙、半 D-苹果酸贝曲西班牙、D-苹果酸贝曲西班牙、半 DL-苹果酸贝曲西班牙、DL-苹果酸贝曲西班牙、DL-酒石酸贝曲西班牙、半丁二磺酸贝曲西班牙、半乙二磺酸贝曲西班牙、羟乙磺酸贝曲西班牙、氢溴酸贝曲西班牙、半 L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、半 D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、DL-酒石酸贝曲西班牙晶型 A、半丁二磺酸贝曲西班牙晶型 A、半乙二磺酸贝曲西班牙晶型 A、羟乙磺酸贝曲西班牙晶型 A 或氢溴酸贝曲西班牙晶型 A 和药用辅料的药物组合物或制剂。

上述药物组合物或制剂可经口或不经口给药。优选口服剂型，包括片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、糖浆剂、干混悬剂、混悬剂、散剂、缓释制剂或控释制剂等。其中优选片剂、胶囊剂、颗粒剂、干混悬剂以及缓释制剂或控释制剂等固体口服制剂，其中更优选片剂和胶囊剂。

上述药物组合物的各种剂型可以按照药学领域的常规方法制备。例如将治疗有效量的式 II 所示的贝曲西班牙盐(包括半 L-苹果酸贝曲西班牙、L-苹果酸贝曲西班牙、半 D-苹果酸贝曲西班牙、D-苹果酸贝曲西班牙、半 DL-苹果酸贝曲西班牙、DL-苹果酸贝曲西班牙、DL-酒石酸贝曲西班牙、半丁二磺酸贝曲西班牙、半乙二磺酸贝曲西班牙、羟乙磺酸贝曲西班牙、氢溴酸贝曲西班牙、半 L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、半 D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、DL-酒石酸贝曲西班牙晶型 A、半丁二磺酸贝曲西班牙晶型 A、半乙二磺酸贝曲西班牙晶型 A、羟乙磺酸贝曲西班牙晶型 A 或氢溴酸贝曲西班牙晶型 A)与药用辅料混合，按照常规方法制备成各种剂型。

班晶型 A、DL-酒石酸贝曲西班晶型 A、半丁二磺酸贝曲西班晶型 A、半乙二磺酸贝曲西班晶型 A、羟乙磺酸贝曲西班晶型 A、氢溴酸贝曲西班晶型 A)，可选地与另一种或多种治疗有效量的活性成分，与一种或多种药用辅料混合或接触，然后将其制成所需的剂型。

在一具体实施方案中，本发明提供的式 II 所示的贝曲西班盐(包括包括半 L-苹果酸贝曲西班、L-苹果酸贝曲西班、半 D-苹果酸贝曲西班、D-苹果酸贝曲西班、半 DL-苹果酸贝曲西班、DL-苹果酸贝曲西班、DL-酒石酸贝曲西班、半丁二磺酸贝曲西班、半乙二磺酸贝曲西班、羟乙磺酸贝曲西班、氢溴酸贝曲西班、半 L-苹果酸贝曲西班晶型 A、L-苹果酸贝曲西班晶型 A、半 D-苹果酸贝曲西班晶型 A、D-苹果酸贝曲西班晶型 A、半 DL-苹果酸贝曲西班晶型 A、DL-苹果酸贝曲西班晶型 A、DL-酒石酸贝曲西班晶型 A、半丁二磺酸贝曲西班晶型 A、半乙二磺酸贝曲西班晶型 A、羟乙磺酸贝曲西班晶型 A、氢溴酸贝曲西班晶型 A)与一种或多种药用辅料混合或接触，然后将其制成口服剂型，优选片剂和胶囊剂。在该口服剂型中，药用辅料选自本领域常规的药用辅料，包括填充剂、崩解剂、粘合剂、分散剂、润滑剂或助留剂以及各类型的包衣材料等。

所述填充剂一般包括预胶化淀粉、淀粉、乳糖、糊精、磷酸氢钙、碳酸钙、甘露醇、微晶纤维素、山梨醇、葡萄糖等，它们可以单独使用也可以混合使用，其中优选预胶化淀粉、乳糖、微晶纤维素、甘露醇。

所述崩解剂一般包括交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素等，它们可以单独使用也可以混合使用，其中优选为交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素。

所述粘合剂一般包括微晶纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、淀粉浆、阿拉伯胶、聚乙二醇 4000、聚乙烯醇、藻酸盐、水、各种浓度的乙醇溶液，它们可以单独使用也可以混合使用，其中优选羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、淀粉浆。

所述润滑剂一般包括硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸富马酸钠、硬脂酸富马酸钾、棕榈酸、微粉硅胶、硬脂酰胺、滑石粉、固体聚乙二醇、三乙酸甘油酯等。它们可以单独使用也可以混合使用，其中优选硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、微粉硅胶、三乙酸甘油酯。

如果需要，还可以向上述组合物或制剂中添加其他辅料，如甜味剂(如阿司帕坦、甜菊素等)、着色剂(如柠檬黄、氧化铁等各种药用或食用色素)、稳定剂(如碳酸钙、碳酸氢

钙、碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸钙、磷酸氢钙、甘氨酸等)、表面活性剂(如吐温 80、十二烷基硫酸钠等) 包衣材料(如欧巴代, 羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙烯酸树脂共聚物等)。

在一具体实施方案中, 上述药物组合物或制剂中, 式 II 所示的贝曲西班牙盐(包括包括
5 半 L-苹果酸贝曲西班牙、L-苹果酸贝曲西班牙、半 D-苹果酸贝曲西班牙、D-苹果酸贝曲西班牙、
半 DL-苹果酸贝曲西班牙、DL-苹果酸贝曲西班牙、DL-酒石酸贝曲西班牙、半丁二磺酸贝曲西
班、半乙二磺酸贝曲西班牙、羟乙磺酸贝曲西班牙、氢溴酸贝曲西班牙、半 L-苹果酸贝曲西班牙
晶型 A、L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、半 D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、D-苹果酸贝曲西班牙晶
型 A、半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、DL-酒石酸贝曲西班牙
10 晶型 A、半丁二磺酸贝曲西班牙晶型 A、半乙二磺酸贝曲西班牙晶型 A、羟乙磺酸贝曲西班牙
晶型 A、氢溴酸贝曲西班牙晶型 A)的粒径分布控制在 90%小于 100 μm , 优选小于 50 μm ,
更优选小于 10 μm 。

在一具体实施方案中, 上述单位药物组合物或制剂中, 式 II 所示的贝曲西班牙盐(包括
包括半 L-苹果酸贝曲西班牙、L-苹果酸贝曲西班牙、半 D-苹果酸贝曲西班牙、D-苹果酸贝曲西
15 班、半 DL-苹果酸贝曲西班牙、DL-苹果酸贝曲西班牙、DL-酒石酸贝曲西班牙、半丁二磺酸贝
曲西班牙、半乙二磺酸贝曲西班牙、羟乙磺酸贝曲西班牙、氢溴酸贝曲西班牙、半 L-苹果酸贝曲
西班牙晶型 A、L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、半 D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、D-苹果酸贝曲西
班晶型 A、半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、DL-酒石酸贝曲
西班牙晶型 A、半丁二磺酸贝曲西班牙晶型 A、半乙二磺酸贝曲西班牙晶型 A、羟乙磺酸贝曲
20 西班牙晶型 A、氢溴酸贝曲西班牙晶型 A)的重量含量一般为 1mg 至 2g, 优选 5mg 至 200mg,
更优选 10mg 至 100mg 之间。

根据本发明的目的, 本发明提供了式 II 所示的贝曲西班牙盐或上述制备方法制得的式
II 所示的贝曲西班牙盐、或所述的药物组合物或制剂在制备用于预防或治疗哺乳动物以不
良血栓形成为特征的病症的药物的用途。

在一具体实施方案中, 本发明提供了半 L-苹果酸贝曲西班牙、L-苹果酸贝曲西班牙、半
D-苹果酸贝曲西班牙、D-苹果酸贝曲西班牙、半 DL-苹果酸贝曲西班牙、DL-苹果酸贝曲西班牙、
DL-酒石酸贝曲西班牙、半丁二磺酸贝曲西班牙、半乙二磺酸贝曲西班牙、羟乙磺酸贝曲西班牙、
氢溴酸贝曲西班牙、半 L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、半 D-苹果酸
贝曲西班牙晶型 A、D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A、DL-苹果酸
30 贝曲西班牙晶型 A、DL-酒石酸贝曲西班牙晶型 A、半丁二磺酸贝曲西班牙晶型 A、半乙二磺酸

贝曲西班晶型 A、羟乙磺酸贝曲西班晶型 A 或氢溴酸贝曲西班晶型 A 在制备用于预防或治疗哺乳动物以不良血栓形成为特征的病症的药物的用途。

根据本发明的目的，本发明提供了一种预防或治疗哺乳动物以不良血栓形成为特征的病症的方法，所述方法包括给药式 II 所示的贝曲西班盐或上述制备方法制得的式 II 所示的贝曲西班盐、或所述的药物组合物或制剂。

其中本发明所述的哺乳动物优选为人。

经实验证明，本发明提供的贝曲西班盐具有如下优势：

(1)、制备方法简便，晶型易于控制；可制得高纯度，比如 HPLC 面积归一化法纯度可达 98%、99%或 99.5%以上的产品。

(2)、具有良好的溶解性。本发明提供的贝曲西班盐的溶解性与马来酸盐相当或更优，比如其中半 L-苹果酸盐、L-苹果酸盐、半 D-苹果酸盐、D-苹果酸盐、半 D-苹果酸盐、DL-苹果酸盐、DL-酒石酸盐、氢溴酸盐在某些 pH 条件的溶解度优于马来酸盐。

(3)、具有良好或改善的物理性状、化学稳定性或制剂适应性。比如，本发明提供的贝曲西班盐的稳定性与马来酸盐相当或更优；又如，本发明提供的贝曲西班盐的晶型单一，晶型可控性更强。

本发明的上述晶体的 X-射线粉末衍射分析是在环境温度及环境湿度下，经荷兰帕纳科 X'Pert PRO 型 X-射线粉末衍射仪的 Cu-K α 辐射测定完成的。“环境温度”一般是 0~40℃；“环境湿度”一般是 30%~80%的相对湿度。可以理解的是在测试过程中，由于受到多种因素(如测试样品的粒度、测试时样品的处理方法、仪器、测试参数、测试操作等)的影响，同一种晶型所测得的 X-射线粉末衍射图谱的特征衍射峰位置或强度会有一定的差异。一般情况下，X-射线粉末衍射图谱中特征衍射峰 2 θ 值的实验误差可为 $\pm 0.2^\circ$ 。

附图说明

图 1 为实施例 1 的半 L-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 为实施例 2 的 L-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 3 为实施例 3 的半 D-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 4 为实施例 4 的 D-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱

图 5 为实施例 5 的半 DL-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 6 为实施例 6 的 DL-苹果酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 7 为实施例 7 的 DL-酒石酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 8 为实施例 8 的半丁二磺酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 9 为实施例 9 的为半乙二磺酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 10 为实施例 10 的羟乙磺酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

图 11 为实施例 11 的氢溴酸贝曲西班晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱。

5 具体实施方式

以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于不限于此。

以下实施例中的 ^1H NMR 测试是以氘代甲醇或氘代二甲亚砜作为测试溶剂，以四甲基硅烷作内标，用 Bruke AV-III 400MHz 核磁共振仪在室温下测定的。

10 以下实施例中 X-射线粉末衍射是由荷兰帕纳科 X'Pert PRO 型 X-射线粉末衍射仪测定的，测试条件为以 θ - θ 构型、扫描范围为 4° - 40° ，步长为 0.0130° ，连续扫描。测试光源为铜靶 $\text{K}\alpha$ 辐射，PIXcel 探测器；电压和电流分别为 40kV 和 40mA。制样方法为：在环境条件下用药匙取适量样本置于玻璃载样片的凹槽中，用载玻片适当碾压，使样品均匀分布在载样片凹槽中，再用载玻片将样品表面刮平。测试期间样品在其自身平面内不
15 旋转。

实施例 1：半 L-苹果酸贝曲西班的制备及其晶型 A 的制备

在 $55\sim 60^\circ\text{C}$ 下，将贝曲西班 6.0g (13.3mmol)、L-苹果酸 1.1g (8.0mmol) 溶解于四氢呋喃 70mL/水 7mL 混合溶剂中，搅拌下加入丙酮 60mL，冷却至室温，析晶。析出固体，过滤，将所得固体在 $40\sim 45^\circ\text{C}$ 下减压干燥，得半 L-苹果酸贝曲西班。

20 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ : 2.355-2.419 (dd, 0.5H), 2.735-2.781 (dd, 0.5H), 3.226 (s, 6H), 3.907 (s, 3H), 4.302-4.326 (dd, 0.5H), 7.195-7.224 (dd, 1H), 7.448-7.455 (d, 1H), 7.744-7.764 (d, 2H), 7.821-7.849 (dd, 1H), 8.145-8.165 (d, 2H), 8.196-8.219 (d, 1H), 8.238-8.261 (d, 1H), 8.323-8.329 (d, 1H)。

上述 ^1H -NMR 结果中， δ : 3.907 (s, 3H) 归属为贝曲西班分子中甲基 CH_3 ，4.302-4.326
25 (dd, 0.5H) 归属为 L-苹果酸分子中次甲基 CH，可以判断该标题产物中贝曲西班与 L-苹果酸的摩尔组成比为 2:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 1，其测量值如下（取 2θ 角 4° - 40° 范围内相对强度大于 2% 的衍射峰对应的测量值， 2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数，相对强度测量值按四舍五入取一位小数）：

2 θ (°)	d(Å)	相对强度(%)
4.243	20.825	39.8
8.582	10.304	21.4
11.665	7.586	27.0
12.286	7.204	86.9
12.559	7.048	13.3
12.925	6.850	17.7
13.308	6.654	46.7
14.236	6.222	28.4
15.705	5.643	64.6
15.933	5.563	30.9
16.877	5.254	3.8
18.877	4.701	19.0
19.214	4.619	48.2
19.575	4.535	45.3
20.170	4.403	98.3
21.340	4.164	93.3
21.713	4.093	100.0
21.959	4.048	34.5
22.839	3.894	37.3
23.405	3.801	10.6
23.839	3.733	26.9
24.118	3.690	46.6
24.723	3.601	19.5
25.424	3.503	29.1
25.676	3.470	28.0
26.321	3.386	17.1
26.870	3.318	58.6
27.428	3.252	12.0
27.743	3.216	8.2
28.780	3.102	8.9
29.319	3.046	45.7
30.612	2.920	11.3
30.913	2.893	19.4
31.487	2.841	24.0
32.273	2.774	16.3
33.516	2.674	7.4
34.090	2.630	4.4
35.121	2.555	7.8
37.247	2.414	5.1
39.147	2.301	4.6

所得上述晶型命名为“半 L-苹果酸贝曲西班晶型 A”。

实施例 2：L-苹果酸贝曲西班的制备及其晶型 A 的制备

在 55~60℃下, 将贝曲西班 6.0g (13.3mmol)、L-苹果酸 2.1g (16.0mmol) 溶解四氢呋喃 48mL/水 12mL 混合溶剂中, 搅拌下滴加丙酮 80mL, 冷却至室温, 静置, 析晶。析出固体, 过滤, 将所得固体在 45~50℃下减压干燥, 得 L-苹果酸贝曲西班。

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ : 2.491-2.549 (dd, 1H), 2.779-2.832 (dd, 1H), 3.122 (s, 3H), 3.350 (s, 3H), 3.925 (s, 3H), 4.267-4.300 (dd, 1H), 7.220-7.250 (dd, 1H), 7.474-7.481 (d, 1H), 7.755-7.776 (d, 2H), 7.841-7.869 (dd, 1H), 8.164-8.185 (d, 2H), 8.207-8.230 (d, 1H), 8.275-8.298 (d, 1H), 8.349-8.357 (d, 1H)。

上述 ^1H -NMR 结果中, δ :3.925 (s, 3H) 归属为贝曲西班分子中甲基 CH_3 , δ :4.267-4.300 (dd, 1H) 归属为 L-苹果酸分子中次甲基 CH, 可以判断该标题产物中贝曲西班与 L-苹果酸的摩尔组成比为 1:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 2, 其测量值如下 (取 2θ 角 4° - 40° 范围内相对强度大于 2% 的衍射峰对应的测量值, 2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数, 相对强度测量值按四舍五入取一位小数):

$2\theta(^{\circ})$	$d(\text{\AA})$	相对强度(%)
4.300	20.552	19.7
8.803	10.046	42.8
10.720	8.253	27.2
11.140	7.942	3.4
11.952	7.405	10.1
13.008	6.806	5.7
13.807	6.414	28.5
14.367	6.165	24.4
14.772	5.997	3.8
15.254	5.809	36.1
15.786	5.614	3.2
16.459	5.386	10.9
17.019	5.210	12.1
17.445	5.084	13.0
17.925	4.949	48.5
18.330	4.840	10.9
18.784	4.724	5.8
19.416	4.572	5.2
20.057	4.427	100.0
20.723	4.286	41.6
20.980	4.234	20.2
21.382	4.156	66.9
21.795	4.078	75.3
22.241	3.997	6.6
23.004	3.866	12.7

24.332	3.658	27.9
24.586	3.621	7.7
25.233	3.530	6.6
25.559	3.485	25.5
25.894	3.441	14.4
26.190	3.403	11.0
26.954	3.308	7.6
27.334	3.263	4.8
28.125	3.173	12.6
28.442	3.138	17.9
28.822	3.098	5.9
29.510	3.027	3.7
30.701	2.912	7.4
31.034	2.882	7.9
31.616	2.830	11.1
32.233	2.777	14.2
32.947	2.719	6.7
33.282	2.692	4.2
34.874	2.573	4.4
35.374	2.538	3.3
35.781	2.510	3.3
36.589	2.456	4.5
37.134	2.421	7.0

所得上述晶型命名为“L-苹果酸贝曲西班晶型 A”。

实施例 3：半 D-苹果酸贝曲西班的制备及其晶型 A 的制备

在 55~60℃下，将贝曲西班 6.0g (13.3mmol)、D-苹果酸 1.1g (8.0mmol) 溶解四氢呋喃 70mL/水 7mL 混合溶剂中，搅拌下滴加丙酮 60mL，冷却至室温，静置，析晶 12h。

5 析出固体，过滤，将所得固体在 50~55℃下减压干燥，得半 D-苹果酸贝曲西班。

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ : 2.492-2.540 (dd, 0.5H), 2.763-2.771(dd, 0.5H), 3.321 (s, 3H), 3.148 (s, 3H), 3.927 (s, 3H), 4.277-4.301 (dd, 0.5H), 7.223-7.253 (dd, 1H), 7.474-7.481 (d, 1H), 7.755-7.775 (d, 2H), 7.843-7.871 (dd, 1H), 8.163-8.183 (d, 2H), 8.207-8.2229 (d, 1H), 8.268-8.290 (d, 1H), 8.352-8.358 (d, 1H)。

10 上述 ^1H -NMR 结果中， δ :3.927 (s, 3H)归属为贝曲西班分子中甲基 CH_3 ， δ :4.277-4.301 (dd, 0.5H)归属为 D-苹果酸分子中次甲基 CH，可以判断该标题产物中贝曲西班与 D-苹果酸的摩尔组成比为 2:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 3，其测量值如下（取 2θ 角 4°-40°范围内相对强度大于 2%的衍射峰对应的测量值， 2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数，相对强度测量值按四舍五入取一位小数）：

2 θ (°)	d(Å)	相对强度(%)
4.236	20.859	54.4
8.582	10.304	26.6
11.664	7.587	31.7
11.874	7.453	14.8
12.280	7.208	80.4
12.545	7.056	14.6
12.918	6.853	21.9
13.286	6.664	51.8
14.210	6.233	30.7
15.687	5.649	63.9
15.936	5.561	27.5
18.865	4.704	19.3
19.216	4.619	51.1
19.579	4.534	46.8
20.163	4.404	100.0
21.355	4.161	88.9
21.723	4.091	88.5
21.949	4.050	36.9
22.827	3.896	46.5
23.402	3.801	11.9
23.816	3.736	24.0
24.134	3.688	64.1
24.717	3.602	21.8
25.419	3.504	26.7
25.667	3.471	22.0
26.318	3.386	19.3
26.837	3.322	69.5
27.397	3.255	10.5
27.708	3.220	6.9
28.729	3.107	9.9
29.383	3.040	40.0
30.891	2.895	19.3
31.470	2.843	25.7
32.251	2.776	17.3
33.467	2.678	7.3
34.063	2.632	6.7
35.122	2.555	8.2
35.752	2.512	7.3
37.102	2.423	3.8
39.086	2.305	4.8

所得上述晶型命名为“半 D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A”。

实施例 4: D-苹果酸贝曲西班的制备及其晶型 A 的制备

在 55~60℃下, 将贝曲西班 6.0g (13.3mmol)、D-苹果酸 2.1g (16.0mmol) 溶解四氢呋喃 48mL/水 12mL 混合溶剂中, 搅拌下滴加丙酮 80mL, 冷却至室温, 静置, 析晶。析出固体, 过滤, 将所得固体在 45~50℃下减压干燥, 得 L-苹果酸贝曲西班。

5 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ : 2.499-2.556 (dd, 1H), 2.779-2.833 (dd, 1H), 3.122 (s, 6H), 3.924 (s, 3H), 4.272-4.304 (dd, 1H), 7.218-7.248 (dd, 1H), 7.472-7.479 (d, 1H), 7.754-7.775 (d, 2H), 7.839-7.868 (dd, 1H), 8.163-8.184 (d, 2H), 8.206-8.228 (d, 1H), 8.275-8.297 (d, 1H), 8.348-8.354 (d, 1H)。

上述 ^1H -NMR 结果中, δ :3.924 (s, 3H) 归属为贝曲西班分子中甲基 CH_3 , 4.272-4.304 (dd, 1H) 归属为 D-苹果酸分子中次甲基 CH, 可以判断该标题产物中贝曲西班与 D-苹果酸的摩尔组成比为 1:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 4, 其测量值如下 (取 2θ 角 4° - 40° 范围内相对强度大于 2% 的衍射峰对应的测量值, 2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数, 相对强度测量值按四舍五入取一位小数):

$2\theta(^{\circ})$	$d(\text{\AA})$	相对强度(%)
4.308	20.513	25.6
8.769	10.085	56.0
10.750	8.230	33.0
11.126	7.953	4.3
11.971	7.393	9.1
13.021	6.799	6.3
13.828	6.404	32.7
14.398	6.152	35.7
15.241	5.814	48.2
15.782	5.615	3.4
16.462	5.385	12.8
17.020	5.210	8.2
17.451	5.082	14.6
17.921	4.950	67.0
18.330	4.840	13.5
18.777	4.726	8.0
19.219	4.618	5.6
19.449	4.564	5.3
20.044	4.430	88.8
20.737	4.284	40.3
20.981	4.234	29.6
21.396	4.153	95.6
21.815	4.074	100.0

22.263	3.993	8.5
23.035	3.861	14.2
24.365	3.653	26.4
25.209	3.533	7.2
25.578	3.483	32.5
25.872	3.444	19.4
26.195	3.402	9.7
26.965	3.307	8.7
27.360	3.260	9.3
28.125	3.173	13.2
28.486	3.133	19.0
28.795	3.101	6.7
30.646	2.917	8.2
31.041	2.881	7.2
31.608	2.831	12.0
32.266	2.774	14.7
32.951	2.718	8.1
33.305	2.690	4.8
34.408	2.607	1.7
34.891	2.572	6.3
35.378	2.537	3.5
36.553	2.458	5.3
37.107	2.423	7.2
38.170	2.358	6.0
38.665	2.329	4.0
39.051	2.307	6.0

所得上述晶型命名为“D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A”。

实施例 5：半 DL-苹果酸贝曲西班牙的制备及其晶型 A 的制备

在 55~60℃下，将贝曲西班牙 6.0g (13.3mmol)、DL-苹果酸 1.1g (8.0mmol) 溶解四氢呋喃 70mL/水 7mL 混合溶剂中，搅拌下滴加丙酮 60mL，冷却至室温，静置，析晶 12h。

5 析出固体，过滤，将所得固体在 50~55℃下减压干燥，得半 DL-苹果酸贝曲西班牙。

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ : 2.341-2.405 (dd, 0.5H), 2.733-2.779(dd, 0.5H), 3.225 (s, 6H) 3.905 (s, 3H), 4.300-4.333 (dd, 0.5H), 7.211-7.240 (dd, 1H), 7.464-7.471 (d, 1H), 7.746-7.765 (d, 2H), 7.833-7.862 (dd, 1H), 8.153-8.173 (d, 2H), 8.205-8.227 (d, 1H), 8.254-8.276 (d, 1H), 8.339-8.346 (d, 1H)。

10 上述 ^1H -NMR 结果中， δ :3.905 (s, 3H)归属为贝曲西班牙分子中甲基 CH_3 ， δ :4.300-4.333 (dd, 0.5H)归属为半 DL-苹果酸分子中次甲基 CH，可以判断该标题产物中贝曲西班牙与 DL-苹果酸的摩尔组成比为 2:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 5，其测量值如下（取 2θ 角 4° - 40° 范围内相对强度大于 2% 的衍射峰对应的测量值， 2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数，相对强度测量值按四舍五入取一位小数）：

$2\theta(^{\circ})$	$d(\text{\AA})$	相对强度(%)
4.255	20.766	44.0
8.591	10.293	19.9
11.612	7.621	26.4
12.254	7.223	100.0
12.548	7.054	11.6
13.221	6.697	60.3
14.212	6.232	28.9
15.668	5.656	56.6
15.925	5.565	32.5
16.856	5.260	3.2
18.886	4.699	24.2
19.197	4.623	61.4
19.611	4.527	51.6
20.223	4.391	80.7
21.248	4.182	97.4
21.557	4.122	73.3
21.787	4.079	83.9
22.751	3.909	35.5
22.924	3.879	28.0
23.407	3.801	10.3
23.888	3.725	33.2
24.094	3.694	53.9
24.653	3.611	22.8
25.376	3.510	28.1
25.601	3.480	28.1
26.359	3.381	21.9
26.824	3.324	77.1
27.481	3.246	14.8
27.816	3.207	9.7
28.761	3.104	10.9
29.352	3.043	68.8
30.175	2.962	7.0
30.661	2.916	11.6
30.983	2.886	28.1
31.533	2.837	26.9
32.352	2.767	22.8
33.521	2.673	7.1
33.949	2.641	4.1

35.136	2.554	8.5
37.245	2.414	6.3

所得上述晶型命名为“半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A”。

实施例 6：DL-苹果酸贝曲西班牙的制备及其晶型 A 的制备

在 55~60℃下，将贝曲西班牙 6g（13.3mmol）、DL-苹果酸 1.8g（13.3mmol）溶解四氢呋喃 48mL/水 12mL 混合溶剂中，搅拌下滴加丙酮 80mL，冷却至室温，静置，析晶。析出固体，过滤，将所得固体在 55~60℃下减压干燥，得 DL-苹果酸贝曲西班牙。

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ: 2.494-2.552 (dd, 1H), 2.781-2.835 (dd, 1H), 3.123 (s, 3H), 3.349 (s, 3H), 3.928 (s, 3H), 4.268-4.301 (dd, 3H), 7.225-7.255 (dd, 1H), 7.478-7.485 (d, 1H), 7.755-7.776 (d, 2H), 7.843-7.872 (dd, 1H), 8.166-8.188 (d, 2H), 8.208-8.231 (d, 1H), 8.282-8.304 (d, 1H), 8.355-8.361 (d, 1H)。

上述 ¹H-NMR 结果中，δ: 3.928 (s, 3H)归属为贝曲西班牙分子中甲基 CH₃，δ: 4.268-4.301 (dd, 3H)，归属为 DL-苹果酸分子中次甲基 CH，可以判断该标题产物中贝曲西班牙与 DL-苹果酸的摩尔组成比为 1:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 6，其测量值如下（取 2θ 角 4°-40°范围内相对强度大于 2%的衍射峰对应的测量值，2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数，相对强度测量值按四舍五入取一位小数）：

2θ(°)	d(Å)	相对强度(%)
4.367	20.233	21.0
8.634	10.242	53.2
10.351	8.547	10.5
10.661	8.299	20.7
11.120	7.957	12.6
12.193	7.259	10.2
13.267	6.674	3.7
13.804	6.415	20.1
14.574	6.078	53.7
15.502	5.716	38.2
16.511	5.369	13.5
17.048	5.201	3.2
17.601	5.039	15.3
18.020	4.923	88.1
18.953	4.683	11.4
20.155	4.406	100.0
20.892	4.252	52.7
21.208	4.189	28.8

21.632	4.108	50.8
22.035	4.034	46.7
22.536	3.945	9.4
22.936	3.878	10.1
24.607	3.618	29.8
25.224	3.531	8.3
25.620	3.477	39.2
26.243	3.396	20.6
26.604	3.351	22.0
26.925	3.311	9.2
27.220	3.276	5.2
27.708	3.220	12.9
28.909	3.089	25.9
29.518	3.026	9.6
30.049	2.974	4.6
30.652	2.917	5.2
31.113	2.875	15.2
31.976	2.799	12.4
32.493	2.756	13.2
32.779	2.732	10.4
33.407	2.682	4.4
33.844	2.649	2.9
34.588	2.593	3.3
35.328	2.541	3.1
36.963	2.432	4.2
37.833	2.378	5.8
38.510	2.338	5.9

所得上述晶型命名为“DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A”。

实施例 7: DL-酒石酸贝曲西班牙的制备及其晶型 A 的制备

在 55~60℃下, 将贝曲西班牙 6g (13.3mmol)、DL-酒石酸 2.0g (6.7mmol) 溶解 N,N-二甲基乙酰胺 12mL/水 18mL 混合溶剂中, 搅拌下滴加四氢呋喃 60mL, 冷却至室温, 静置, 析晶。析出固体, 过滤, 将所得固体在 60~65℃下减压干燥, 得 DL-酒石酸贝曲西班牙。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 3.116 (s, 6H), 3.765 (s, 2H), 3.869 (s, 3H), 7.186-7.215 (dd, 1H), 7.445-7.452 (d, 1H), 7.746-7.767 (d, 2H), 7.949-7.977 (dd, 1H), 8.024-8.046 (d, 1H), 8.083-8.132 (m, 3H), 8.444-8.449 (d, 1H)。

上述 ^1H -NMR 结果中, δ :3.869 (s, 3H)归属为贝曲西班牙分子中甲基 CH_3 , δ :3.765 (s, 2H), 归属为 DL-酒石酸分子中次甲基 CH, 可以判断该标题产物中贝曲西班牙与 DL-酒石酸的摩尔组成比为 1:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 7，其测量值如下（取 2θ 角 4° - 40° 范围内相对强度大于 2% 的衍射峰对应的测量值， 2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数，相对强度测量值按四舍五入取一位小数）：

$2\theta(^{\circ})$	$d(\text{\AA})$	相对强度(%)
4.572	19.327	91.4
9.242	9.569	1.2
10.495	8.429	5.3
12.322	7.183	6.9
13.759	6.436	75.3
15.360	5.769	15.6
15.649	5.663	7.0
15.974	5.548	19.1
16.889	5.250	2.0
18.375	4.828	100.0
18.783	4.725	9.6
19.141	4.637	5.8
20.084	4.421	14.7
20.349	4.364	3.8
22.254	3.995	7.1
22.542	3.944	4.4
23.029	3.862	48.6
23.771	3.743	6.3
24.434	3.643	2.7
24.949	3.569	10.1
26.213	3.400	14.6
27.405	3.255	2.9
27.843	3.204	6.9
28.927	3.087	2.1

31.024	2.883	3.0
31.905	2.805	2.0
34.847	2.575	2.4
36.367	2.470	4.2
39.356	2.289	3.8

所得上述晶型命名为“DL-酒石酸贝曲西班牙晶型 A”。

实施例 8：半丁二磺酸贝曲西班牙的制备及其晶型 A 的制备

在 55~60℃下, 将贝曲西班牙 6g(13.3mmol)、丁二磺酸 2.4g(6.7mmol)溶解乙醇 120mL/水 60mL 混合溶剂中, 搅拌下加入丙酮 120mL, 冷却至室温, 搅拌析晶。析出固体, 过滤, 将所得固体在 65~70℃下减压干燥, 得半丁二磺酸贝曲西班牙。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.548-1.586 (m, 2H), 2.329-2.367 (t, 2H), 2.993 (s, 3H), 3.250 (s, 3H), 3.871 (s, 3H), 7.189-7.218 (dd, 1H), 7.437-7.445 (d, 1H), 7.754-7.775 (d, 2H), 7.954-7.983 (dd, 1H), 8.009-8.032 (d, 1H), 8.077-8.131 (m, 3H), 8.442-8.448 (d, 1H), 9.019 (s, 1H), 9.375 (s, 1H), 11.030 (s, 1H), 11.121 (s, 1H)。

上述 ^1H -NMR 结果中, δ : 3.871 (s, 3H)归属为贝曲西班牙分子中甲基 CH_3 , δ :1.548-1.586 (m, 2H), 2.329-2.367 (t, 2H)归属为丁二磺酸分子中亚甲基 CH_2 , 可以判断该标题产物中贝曲西班牙与丁二磺酸的摩尔组成比为 2:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 8, 其测量值如下 (取 2θ 角 4°-40°范围内相对强度大于 2%的衍射峰对应的测量值, 2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数, 相对强度测量值按四舍五入取一位小数):

$2\theta(^{\circ})$	$d(\text{\AA})$	相对强度(%)
6.609	13.374	25.2
9.261	9.550	15.1
11.058	8.001	68.9
11.180	7.915	51.0
11.689	7.571	78.9
12.483	7.091	100.0
13.368	6.624	71.5
13.849	6.394	3.8
14.934	5.932	20.3
15.795	5.611	27.2
15.957	5.554	17.0
17.203	5.155	44.1
17.632	5.030	15.4

18.023	4.922	28.1
18.476	4.802	39.2
18.733	4.737	29.4
19.563	4.538	54.5
19.824	4.479	19.6
20.485	4.336	27.0
21.063	4.218	18.6
22.063	4.029	41.2
22.695	3.918	24.0
23.622	3.766	12.0
25.014	3.560	70.7
25.639	3.475	33.1
26.005	3.427	20.5
26.310	3.387	20.2
26.949	3.309	21.6
27.437	3.251	13.1
28.707	3.110	15.6
29.116	3.067	11.5
30.076	2.971	12.3
30.839	2.900	3.5
31.646	2.827	5.1
32.665	2.742	2.5
33.863	2.647	4.3
34.870	2.573	10.4
36.329	2.473	3.7
37.521	2.397	9.5
38.083	2.363	4.7
38.994	2.310	4.5

所得上述晶型命名为“半丁二磺酸贝曲西班晶型 A”。

实施例 9：半乙二磺酸贝曲西班的制备及其晶型 A 的制备

在 55~60℃下，将贝曲西班 6g (13.3mmol)、乙二磺酸 1.3g (6.7mmol) 溶解乙醇 24mL/水 6mL 混合溶剂中，搅拌下滴加丙酮 24mL，冷却至室温，搅拌析晶。析出固体，过滤，

5 将所得固体在 70~75℃下减压干燥，得半乙二磺酸贝曲西班。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.621 (s, 2H), 2.993 (s, 3H), 3.246 (s, 3H), 3.870 (s, 3H), 7.188-7.218 (dd, 1H), 7.436-7.444 (d, 1H), 7.750 (d, 2H), 7.952-7.981 (dd, 1H), 8.007-8.029 (d, 1H), 8.073-8.130 (m, 3H), 8.441-8.449 (d, 1H), 9.001 (s, 1H), 9.373 (s, 1H), 11.028 (s, 1H), 11.117 (s, 1H)。

10 上述 ^1H -NMR 结果中， δ :3.870 (s, 3H) 归属为贝曲西班分子中甲基 CH_3 , δ : 2.621 (s, 2H), 归属为乙二磺酸分子中亚甲基 CH_2 ，可以判断该标题产物中贝曲西班与乙二磺酸的摩尔

组成比为 2:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 9，其测量值如下（取 2θ 角 4° - 40° 范围内相对强度大于 2% 的衍射峰对应的测量值， 2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数，相对强度测量值按四舍五入取一位小数）：

$2\theta(^{\circ})$	$d(\text{\AA})$	相对强度(%)
4.869	18.151	18.4
5.579	15.841	40.3
9.704	9.114	8.3
11.185	7.911	3.7
12.839	6.895	3.3
13.643	6.491	4.0
14.140	6.264	4.1
14.708	6.023	100.0
15.214	5.824	10.7
16.028	5.530	2.9
16.813	5.273	35.4
17.374	5.104	10.4
17.934	4.946	11.1
18.481	4.801	3.1
19.048	4.656	11.5
19.135	4.638	13.2
19.344	4.589	5.6
19.561	4.538	5.4
20.061	4.426	2.6
20.980	4.234	11.0
21.610	4.112	3.5
22.822	3.897	4.2
23.055	3.858	3.1
23.700	3.754	4.5

24.045	3.701	12.9
24.543	3.627	11.9
25.014	3.560	4.6
25.252	3.527	5.4
26.447	3.370	7.1
26.779	3.329	3.1
27.430	3.252	3.4
27.646	3.227	5.9
28.227	3.162	3.7
30.951	2.889	2.4

所得上述晶型命名为“半乙二磺酸贝曲西班晶型 A”。

实施例 10：羟乙磺酸贝曲西班的制备及其晶型 A 的制备

在 55~60℃下，将贝曲西班 6g (13.3mmol)、羟乙磺酸 1.8g (14.6mmol) 溶解乙醇 12mL/水 18mL 混合溶剂中，搅拌下滴加丙酮 54mL，冷却至室温，搅拌析晶。析出固体，
5 过滤，将所得固体在 75~80℃下减压干燥，得羟乙磺酸贝曲西班。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 2.588-2.622 (t, 2H), 2.994 (s, 3H), 3.244 (s, 3H), 3.614-3.647 (t, 3H), 3.871 (s, 3H), 4.445 (s, 1H), 7.190-7.220 (dd, 1H), 7.443-7.450 (d, 1H), 7.752-7.773 (d, 2H), 7.953-7.982 (dd, 1H), 8.019-8.042 (d, 1H), 8.078-8.129 (m, 3H), 8.446-8.451 (d, 1H), 8.991 (s, 1H), 9.364 (s, 1H), 11.033 (s, 1H), 11.129 (s, 1H)。

10 上述 ¹H-NMR 结果中，δ:3.871 (s, 3H)归属为贝曲西班分子中甲基 CH₃, δ: 2.588-2.622 (t, 2H) 归属为羟乙磺酸分子中亚甲基 CH₂，可以判断该标题产物中贝曲西班与羟乙磺酸的摩尔组成比为 1:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 10，其测量值如下（取 2θ 角 4°-40°范围内相对强度大于 2%的衍射峰对应的测量值，2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数，相对强度
15 测量值按四舍五入取一位小数）：

2θ(°)	d(Å)	相对强度(%)
6.414	13.782	3.2
11.297	7.833	4.5
12.534	7.062	29.6

12.919	6.853	58.3
15.936	5.562	31.8
16.544	5.359	19.6
17.145	5.172	98.0
17.369	5.106	100.0
18.839	4.711	58.8
19.404	4.575	7.8
20.478	4.337	4.4
21.369	4.158	3.0
22.742	3.910	57.8
23.116	3.848	10.7
23.711	3.753	15.5
24.196	3.678	5.3
25.399	3.507	6.0
26.454	3.369	4.3
27.872	3.201	12.1
28.579	3.121	22.4
28.697	3.116	20.3
30.190	2.958	5.3
31.071	2.876	2.4
32.243	2.774	3.7
33.196	2.697	2.7
34.692	2.584	10.9
35.120	2.553	5.4
36.825	2.439	4.1

所得上述晶型命名为“羟乙磺酸贝曲西班牙晶型 A”。

实施例 11：氢溴酸贝曲西班牙的制备及其晶型 A 的制备

在 55~60℃下，将贝曲西班牙 6g（13.3mmol）、氢溴酸（47%）2.5g（14.6mmol）溶解四氢呋喃 25mL/水 6mL 混合溶剂中，搅拌下滴加丙酮 40mL，冷却至室温，静置，析晶。

- 析出固体，过滤，将所得固体在 70~75℃下减压干燥，得氢溴酸贝曲西班牙。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.993 (s, 3H), 3.254 (s, 3H), 3.868 (s, 3H), 7.188-7.217 (dd, 1H), 7.437-7.444 (d, 1H), 7.757-7.777 (d, 2H), 7.956-7.985 (dd, 1H), 8.011-8.034 (d, 1H), 8.076-8.126 (m, 3H), 8.442-8.447 (d, 1H), 9.020 (s, 1H), 9.378 (s, 1H), 11.029 (s, 1H), 11.123 (s, 1H)。

- 5 上述 ^1H -NMR 结果中, δ :3.868 (s, 3H)归属为贝曲西班分子中甲基 CH_3 , δ :11.123 (s, 1H), 归属为氢溴酸分子中 H, 可以判断该标题产物中贝曲西班与氢溴酸的摩尔组成为 1:1。

所测的粉末 X-射线衍射图谱见图 11, 其测量值如下 (取 2θ 角 4° - 40° 范围内相对强度大于 2%的衍射峰对应的测量值, 2θ 和 d 的测量值按四舍五入取三位小数, 相对强度

10 测量值按四舍五入取一位小数):

$2\theta(^{\circ})$	$d(\text{\AA})$	相对强度(%)
4.372	20.213	28.5
5.802	15.232	51.5
6.539	13.517	100.0
6.897	12.817	43.2
8.775	10.078	96.7
8.949	9.881	45.6
9.282	9.528	15.2
11.728	7.546	91.3
12.537	7.061	31.9
13.288	6.663	27.0
14.704	6.025	23.8
15.138	5.853	45.8
17.291	5.129	11.7
17.811	4.980	73.8
18.744	4.734	9.6
20.794	4.272	15.1
21.304	4.171	80.8
21.743	4.088	84.4
22.344	3.979	86.1
23.191	3.836	7.6
24.734	3.600	22.4
25.332	3.516	32.6
25.687	3.468	28.7
26.727	3.336	60.4
27.432	3.251	22.1
28.323	3.151	10.8
30.263	2.953	16.4
30.746	2.908	13.8
32.080	2.790	5.3

33.499	2.675	24.7
34.592	2.593	18.0
35.724	2.513	14.6
36.129	2.486	16.5

所得上述晶型命名为“氢溴酸贝曲西班牙晶型 A”。

实施例 12：稳定性研究

取马来酸贝曲西班牙(按专利文献 CN101304971A 中公开的方法制备)、半 L-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 1 的方法制备)、L-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 2 的方法制备)、半 D-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 3 的方法制备)、D-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 4 的方法制备)、半 DL-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 5 的方法制备)、DL-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 6 的方法制备)、DL-酒石酸贝曲西班牙(按实施例 7 的方法制备)、半丁二磺酸贝曲西班牙(按实施例 8 的方法制备)、半乙二磺酸贝曲西班牙(按实施例 9 的方法制备)、羟乙磺酸贝曲西班牙(按实施例 10 的方法制备)和氢溴酸贝曲西班牙(按实施例 11 的方法制备)分别在高温(60℃)、高湿(RH90%)、强光(4500lx)条件下进行试验, 0 天、10 天的 HPLC 纯度检测结果如下:

样品	0 天	10 天		
		高温 (60℃)	高湿 (RH90%)	强光 (4500lx)
马来酸贝曲西班牙	99.7	99.4	98.1	99.3
半 L-苹果酸贝曲西班牙	99.8	99.6	98.2	99.5
L-苹果酸贝曲西班牙	99.7	99.6	98.5	99.4
半 D-苹果酸贝曲西班牙	99.8	99.3	98.0	99.4
D-苹果酸贝曲西班牙	99.7	99.4	98.2	99.5
半 DL-苹果酸贝曲西班牙	99.8	99.6	99.0	99.6
DL-苹果酸贝曲西班牙	99.9	99.7	99.2	99.8
DL-酒石酸贝曲西班牙	99.8	99.5	98.9	99.5
半丁二磺酸贝曲西班牙	99.7	99.5	98.7	99.3
半乙二磺酸贝曲西班牙	99.3	99.1	98.0	98.9
羟乙磺酸贝曲西班牙	99.4	99.1	98.4	99.0
氢溴酸贝曲西班牙	99.9	99.8	99.1	99.7

上述 HPLC 纯度检测条件为:

色谱柱：十八烷基硅烷键合硅胶柱（250mm×4.6mm，5 μm）；

柱温：35℃；

检测波长：235nm；

流动相：按下表进行梯度洗脱

时间	流动相 A(乙腈/0.02M KH ₂ PO ₄ 溶液=3:97)	流动相 B(乙腈/甲醇/0.02M KH ₂ PO ₄ 溶液=10:70:20)
0min	99%	1%
5min	99%	1%
40min	25%	75%
55min	0%	100%
70min	0%	100%
71min	99%	1%
80min	99%	1%

5 流速 1.0ml/min；

检测方法：取样品适量，精密称定，加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 约含 1mg 溶液作为供试品溶液，精密量取 10μl，注入液相色谱仪，记录色谱图，按照面积归一法计算有关物质含量。

上述研究表明，本发明提供的贝曲西班牙盐的稳定性与马来酸贝曲西班牙相当或更优。

10 实施例 13：溶解度研究

取马来酸贝曲西班牙(按专利文献 CN101304971A 中公开的方法制备)、半 L-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 1 的方法制备)、L-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 2 的方法制备)、半 D-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 3 的方法制备)、D-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 4 的方法制备)、半 DL-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 5 的方法制备)、DL-苹果酸贝曲西班牙(按实施例 6 的方法制备)、DL-酒石酸贝曲西班牙(按实施例 7 的方法制备)、半丁二磺酸贝曲西班牙(按实施例 8 的方法制备)、半乙二磺酸贝曲西班牙(按实施例 9 的方法制备)、羟乙磺酸贝曲西班牙(按实施例 10 的方法制备)和氢溴酸贝曲西班牙(按实施例 11 的方法制备)，在 25℃下分别测定它们在不同 pH 介质中的溶解性，结果如下：

样品	介质 (mg/ml)					
	缓冲液 pH1.0	缓冲液 pH2.0	缓冲液 pH4.0	缓冲液 pH5.6	缓冲液 pH6.8	缓冲液 pH7.4

马来酸贝曲西班	略溶	微溶	极微溶解	微溶	微溶	微溶
半 L-苹果酸贝曲西班	略溶	略溶	极微溶解	微溶	微溶	微溶
L-苹果酸贝曲西班	略溶	略溶	极微溶解	略溶	微溶	微溶
半 D-苹果酸贝曲西班	略溶	略溶	极微溶解	微溶	微溶	微溶
D-苹果酸贝曲西班	略溶	略溶	极微溶解	略溶	微溶	微溶
半 DL-苹果酸贝曲西班	略溶	略溶	极微溶解	微溶	微溶	微溶
DL-苹果酸贝曲西班	略溶	略溶	极微溶解	略溶	微溶	微溶
DL-酒石酸贝曲西班	略溶	微溶	极微溶解	略溶	略溶	微溶
半丁二磺酸贝曲西班	微溶	微溶	极微溶解	微溶	微溶	微溶
半乙二磺酸贝曲西班	微溶	微溶	极微溶解	微溶	微溶	微溶
羟乙磺酸贝曲西班	微溶	微溶	极微溶解	微溶	微溶	微溶
氢溴酸贝曲西班	略溶	略溶	极微溶解	略溶	微溶	微溶

上述研究表明, 本发明提供的贝曲西班盐的溶解性与马来酸贝曲西班相当或更优。

实施例 14: 多晶型研究

- 用不同的结晶溶剂、投料配比、析晶方式等条件对 L-苹果酸贝曲西班、DL-苹果酸贝曲西班、半丁二磺酸贝曲西班、氢溴酸贝曲西班等的多晶型进行研究, 主要研究结果如下:

	结晶溶剂	投料摩尔 配比 (酸:贝曲 西班)	析晶方式	晶型
L-苹果酸 贝曲 西班	乙醇/水	1.0:1	在约 50℃下溶解, 浓缩出部分溶剂后, 冷却至 20~25℃析晶	L-苹果酸贝曲西班晶型 A
	四氢呋喃/水	1.5:1	在约 60℃下溶解, 然后冷却至 0~5℃析晶	L-苹果酸贝曲西班晶型 A
	溶解用溶剂: N,N-二甲基乙酰胺 反溶剂: 甲苯	2.0:1	在约 70℃下溶解, 加入反溶剂后, 冷却至 10~15℃析晶	L-苹果酸贝曲西班晶型 A
DL-苹果	乙醇/水	1.0:1	在约 50℃下溶解, 浓缩出部分溶剂后, 冷却至 20~25℃析晶	DL-苹果酸贝曲西班晶型 A

酸贝曲西班	四氢呋喃/水	1.5:1	在约 60℃下溶解, 然后冷却至 0~5℃析晶	DL-苹果酸贝曲西班晶型 A
	溶解用溶剂: N,N-二甲基乙酰胺 反溶剂: 甲苯	2.0:1	在约 70℃下溶解, 加入反溶剂后, 冷却至 10~15℃析晶	DL-苹果酸贝曲西班晶型 A
半丁二磺酸贝曲西班	乙醇/水	0.7:1	在约 50℃下溶解, 浓缩出部分溶剂后, 冷却至 20~25℃析晶	半丁二磺酸贝曲西班晶型 A
	四氢呋喃/水	0.5:1	在约 60℃下溶解, 然后冷却至 0~5℃析晶	半丁二磺酸贝曲西班晶型 A
	溶解用溶剂: N,N-二甲基乙酰胺 反溶剂: 甲苯	0.3:1	在约 70℃下溶解, 加入反溶剂后, 冷却至 10~15℃析晶	半丁二磺酸贝曲西班晶型 A
氢溴酸贝曲西班	适宜溶剂: 乙醇/水	1.0:1	在约 50℃下溶解, 浓缩出部分溶剂后, 冷却至 20~25℃析晶	氢溴酸贝曲西班晶型 A
	四氢呋喃/水	1.5:1	在约 60℃下溶解, 然后冷却至 0~5℃析晶	氢溴酸贝曲西班晶型 A
	溶解用溶剂: N,N-二甲基乙酰胺 反溶剂: 甲苯	2.0:1	在约 70℃下溶解, 加入反溶剂后, 冷却至 10~15℃析晶	氢溴酸贝曲西班晶型 A

上述研究表明, L-苹果酸贝曲西班、DL-苹果酸贝曲西班、半丁二磺酸贝曲西班和氢溴酸贝曲西班在多种结晶条件未出现多晶现象, 即它们的晶型单一, 易控制。

实施例 15: 动物药代动力学实验

通过使用 μm 筛过筛, 制备具备相当晶体尺寸的 L-苹果酸贝曲西班、DL-苹果酸贝曲西班和马来酸贝曲西班。选用雄性 SD 大鼠 18 只, 240-270g, 随机分为 3 组, 分别灌胃给予 L-苹果酸贝曲西班、DL-苹果酸贝曲西班和马来酸贝曲西班, 剂量均为 10mg/kg(按贝曲西班计)。于给药前和给药后 15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、8 小时、12 小时和 24 小时通过尾静脉采血, 每次约 200 μL , 3500 转/分钟, 离心 10 分钟, 取上层血浆, 通过 LC-MS/MS 定量分析。根据血浆药物浓度-时间数据, 采用 WinNonlin 6.2 软件按非房室模型计算曲格列汀的药动学参数。对主要药动学参数进行 T 检验, 结果如下表。

PK 参数	P 值(贝曲西班盐 vs 马来酸贝曲西班)	
	L-苹果酸贝曲西班	DL-苹果酸贝曲西班
C_{max}	0.630	0.517
T_{max}	0.156	0.107

$T_{1/2}$	0.733	0.629
AUC_{0-t}	0.721	0.590
AUC_{0-inf}	0.701	0.498

上述研究表明, L-苹果酸贝曲西班、DL-苹果酸贝曲西班和马来酸贝曲西班的主要药动学参数均没有显著性差异($P>0.05$), 因此 L-苹果酸贝曲西班、DL-苹果酸贝曲西班具有和马来酸贝曲西班类似的生物特性或药效。

实施例 16: 含 20mg 贝曲西班的片剂及其制备

5 处方:

组分	含量 (mg/片)
L-苹果酸贝曲西班(按实施例2的方法制备)	25.9
微晶纤维素	30.2
一水乳糖	14.0
聚维酮	4.0
交联羧甲基纤维素钠	3.5
硬脂酸镁	0.4

制备: 将上表组分中的 L-苹果酸贝曲西班、微晶纤维素、一水乳糖、聚维酮和交联羧甲基纤维素钠混匀后, 用水湿法制粒, 干燥, 整粒, 与硬脂酸镁混匀, 压片, 即得。

实施例 17: 含 30mg 贝曲西班的片剂及其制备

处方:

组分	含量 (mg/片)
DL-苹果酸贝曲西班(按实施例6的方法制备)	38.9
微晶纤维素	44.3
一水乳糖	21.0
聚维酮	6.0
交联羧甲基纤维素钠	5.3
硬脂酸镁	0.6

10 制备: 将上表组分中的 DL-苹果酸贝曲西班、微晶纤维素、一水乳糖、聚维酮和交联羧甲基纤维素钠混匀后, 用水湿法制粒, 干燥, 整粒, 与硬脂酸镁混匀, 压片, 即得。

实施例 18: 含 40mg 贝曲西班的片剂及其制备

处方：

组分	含量 (mg/片)
半丁二磺酸贝曲西班(按实施例8的方法制备)	49.6
微晶纤维素	51.0
一水乳糖	24.0
聚维酮	8.0
交联羧甲基纤维素钠	7.6
硬脂酸镁	0.8

制备：将上表组分中的半丁二磺酸贝曲西班、微晶纤维素、一水乳糖、聚维酮和交联羧甲基纤维素钠混匀后，用水湿法制粒，干燥，整粒，与硬脂酸镁混匀，压片，即得。

实施例 19：含 80mg 贝曲西班的片剂及其制备

5 处方：

组分	含量 (mg/片)
氢溴酸贝曲西班(按实施例11的方法制备)	94.3
微晶纤维素	118.0
一水乳糖	56.0
聚维酮	16.0
交联羧甲基纤维素钠	14.0
硬脂酸镁	1.7

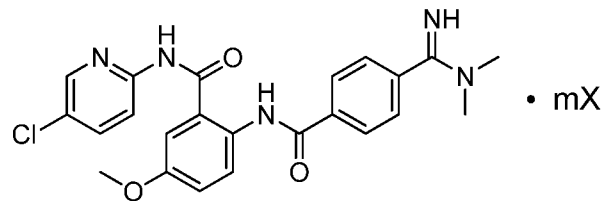
制备：将上表组分中的氢溴酸贝曲西班、微晶纤维素、一水乳糖、聚维酮和交联羧甲基纤维素钠混匀后，用水湿法制粒，干燥，整粒，与硬脂酸镁混匀，压片，即得。

以上所述，仅为本发明的具体实施方式，但本发明的保护范围并不局限于此，任何熟悉本领域的技术人员在本发明所揭露的技术范围内，可不经创造性劳动想到的变化或替换，都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此，本发明的保护范围应该以权利要求书所限定的保护范围为准。

10

权利要求书

1、式 II 所示的贝曲西班牙盐，



II

5 其中，当 X 选自 L-苹果酸、D-苹果酸、DL-苹果酸、DL-酒石酸、丁二磺酸或乙二磺酸时，m 取值 0.5 或 1；

或者，当 X 选自羟乙磺酸或氢溴酸时，m 取值 1。

2、根据权利要求 1 所述的贝曲西班牙盐，其中，

m 为 0.5，X 为 L-苹果酸，即为半 L-苹果酸贝曲西班牙；或者，

10 m 为 1，X 为 L-苹果酸，即为 L-苹果酸贝曲西班牙；或者，

m 为 0.5，X 为 D-苹果酸，即为半 D-苹果酸贝曲西班牙；或者，

m 为 1，X 为 D-苹果酸，即为 D 苹果酸贝曲西班牙；或者，

m 为 0.5，X 为 DL-苹果酸，即为半 DL-苹果酸贝曲西班牙；或者，

m 为 1，X 为 DL-苹果酸，即为 DL-苹果酸贝曲西班牙；或者，

15 m 为 1，X 为 DL-酒石酸，即为 DL-酒石酸贝曲西班牙；或者，

m 为 0.5，X 为丁二磺酸，即为半丁二磺酸贝曲西班牙；或者，

m 为 0.5，X 为乙二磺酸，即为半乙二磺酸贝曲西班牙；或者，

m 为 1，X 为羟乙磺酸，即为羟乙磺酸贝曲西班牙；或者，

m 为 1，X 为氢溴酸，即为氢溴酸贝曲西班牙。

20 3、根据权利要求 2 所述的贝曲西班牙盐，其中，

所述半 L-苹果酸贝曲西班牙具体为半 L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：8.6° $\pm$ 0.2°、12.3° $\pm$ 0.2°、13.3° $\pm$ 0.2°、14.2° $\pm$ 0.2°、15.7° $\pm$ 0.2°、19.2° $\pm$ 0.2°、19.6° $\pm$ 0.2°、20.2° $\pm$ 0.2°、21.3° $\pm$ 0.2°、21.7° $\pm$ 0.2°、22.8° $\pm$ 0.2°、24.1° $\pm$ 0.2°、26.9° $\pm$ 0.2°和 29.3° $\pm$ 0.2°；

25 所述 L-苹果酸贝曲西班牙具体为 L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2 θ 位置具有特征衍射峰：8.8° $\pm$ 0.2°、10.7° $\pm$ 0.2°、13.8° $\pm$ 0.2°、14.4° $\pm$ 0.2°、15.3° $\pm$ 0.2°、17.9° $\pm$ 0.2°、20.1° $\pm$ 0.2°、20.7° $\pm$ 0.2°、21.0° $\pm$ 0.2°、21.4° $\pm$ 0.2°、

21.8°±0.2°、24.3°±0.2°和 25.6°±0.2°；

所述半 D-苹果酸贝曲西班具体为半 D-苹果酸贝曲西班晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：8.6°±0.2°、12.3°±0.2°、

13.3°±0.2°、14.2°±0.2°、15.7°±0.2°、19.2°±0.2°、19.6°±0.2°、20.2°±0.2°、21.4°±0.2°、

5 21.7°±0.2°、22.8°±0.2°、24.1°±0.2°、26.8°±0.2°和 29.4°±0.2°；

所述 D-苹果酸贝曲西班具体为 D 苹果酸贝曲西班晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：8.8°±0.2°、10.7°±0.2°、13.8°±0.2°、

14.4°±0.2°、15.2°±0.2°、17.9°±0.2°、20.0°±0.2°、20.7°±0.2°、21.4°±0.2°、21.8°±0.2°、

24.4°±0.2°、25.6°±0.2°；

10 所述半 DL-苹果酸贝曲西班具体为半 DL-苹果酸贝曲西班晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：8.6°±0.2°、12.3°±0.2°、

13.2°±0.2°、14.2°±0.2°、15.7°±0.2°、19.2°±0.2°、19.6°±0.2°、20.2°±0.2°、21.2°±0.2°、

21.8°±0.2°、22.8°±0.2°、24.1°±0.2°、26.8°±0.2°和 29.4°±0.2°；

所述 DL-苹果酸贝曲西班具体为单 DL-苹果酸贝曲西班晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，

15 其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：8.6°±0.2°、10.7°±0.2°、

13.8°±0.2°、14.6°±0.2°、15.5°±0.2°、18.0°±0.2°、20.2°±0.2°、20.9°±0.2°、21.6°±0.2°、

22.0°±0.2°、24.6°±0.2°、25.6°±0.2°；

所述 DL-酒石酸贝曲西班具体为单 DL-酒石酸贝曲西班晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.5°±0.2°、13.8°±0.2°、

20 15.4°±0.2°、16.0°±0.2°、18.4°±0.2°、20.1°±0.2°、23.0°±0.2°和 26.2°±0.2°；

所述半丁二磺酸贝曲西班具体为半丁二磺酸贝曲西班晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：6.6°±0.2°、9.3°±0.2°、11.1°±0.2°、

11.7°±0.2°、12.5°±0.2°、13.4°±0.2°、15.8°±0.2°、17.2°±0.2°、18.0°±0.2°、18.5°±0.2°、

19.6°±0.2°、20.5°±0.2°、22.1°±0.2°、25.0°±0.2°和 25.6°±0.2°；

25 所述半乙二磺酸贝曲西班具体为半乙二磺酸贝曲西班晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：4.9°±0.2°、5.6°±0.2°、14.7°±0.2°、

15.2°±0.2°、16.8°±0.2°、17.4°±0.2°、17.9°±0.2°、19.0°±0.2°、19.1°±0.2°、21.0°±0.2°、24.0°±0.2°

和 24.5°±0.2°；

所述羟乙磺酸贝曲西班具体为单羟乙磺酸贝曲西班晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：12.5°±0.2°、12.9°±0.2°、15.9°±0.2°、

30

16.5°±0.2°、17.1°±0.2°、17.4°±0.2°、18.8°±0.2°、22.7°±0.2°、28.5°±0.2°和 28.7°±0.2°；

所述氢溴酸贝曲西班牙具体为单氢溴酸贝曲西班牙晶型 A，使用 Cu-Kα 辐射，其 X-射线粉末衍射图谱在以下 2θ 位置具有特征衍射峰：5.8°±0.2°、6.5°±0.2°、8.8°±0.2°、11.7°±0.2°、15.1°±0.2°、17.8°±0.2°、21.3°±0.2°、21.7°±0.2°、22.3°±0.2°、25.3°±0.2°和 26.7°±0.2°。

5 4、根据权利要求 3 所述的贝曲西班牙盐，其中，

所述半 L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 1 所示；

所述 L-苹果酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 2 所示；

所述半 D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 3 所示；

所述 D-苹果酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 4 所示；

10 所述半 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 5 所示；

所述 DL-苹果酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 6 所示；

所述 DL-酒石酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 7 所示；

所述半丁二磺酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 8 所示；

所述半乙二磺酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 9 所示；

15 所述羟乙磺酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 10 所示；

所述氢溴酸贝曲西班牙晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱基本如图 11 所示。

5、权利要求 1~4 中任一项所述的贝曲西班牙盐的制备方法，该方法包括：

(1) 将贝曲西班牙和 L-苹果酸、D-苹果酸、DL-苹果酸、DL-酒石酸、丁二磺酸、乙二磺酸、羟乙磺酸或氢溴酸溶解在适宜溶剂中，其中当式 II 中 m 取值 0.5 时，相应酸与贝曲西班牙的投料摩尔比不大于 0.7，当式 II 中 m 取值 1 时，相应酸与贝曲西班牙的投料摩尔比不小于 1.0；

(2) 析出固体；

(3) 分离所析出的固体；

(4) 可选地，将分离的固体进行干燥，或进一步纯化后再干燥。

25 6、根据权利要求 5 所述的贝曲西班牙盐的制备方法，其中，

步骤(1)中当式 II 中 m 取值 0.5 时，L-苹果酸、D-苹果酸、DL-苹果酸、DL-酒石酸、丁二磺酸或乙二磺酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 0.3:1 ~0.7:1；当式 II 中 m 取值 1 时，L-苹果酸、D-苹果酸、DL-苹果酸、DL-酒石酸、丁二磺酸、乙二磺酸、羟乙磺酸或氢溴酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 1.0:1 ~2.0:1；所述适宜溶剂选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜或它

30

们的混合物；

步骤(2)中所述析出固体的方法包括冷却，加入反溶剂，浓缩出部分溶剂的单用或联用，其中反溶剂选自甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙醚、异丙醚、正丁醚、乙二醇单甲醚、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、石油醚、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、丙酮、丁酮、戊酮、环己酮、甲苯、二甲苯或它们的混合物。

7、根据权利要求6所述的贝曲西班牙盐的制备方法，其中，

当所述的贝曲西班牙盐为半 L-苹果酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中 L-苹果酸与贝曲西班牙的投料摩尔比为 0.3:1 ~0.7:1，所述适宜溶剂为四氢呋喃与水的混合物；步骤(2)中所述反溶剂为丙酮；

当所述的贝曲西班牙盐为 L-苹果酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中 L-苹果酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 1.0:1 ~2.0:1，所述适宜溶剂为四氢呋喃与水的混合物；步骤(2)中所述反溶剂为丙酮；

当所述的贝曲西班牙盐为半 D-苹果酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中 D-苹果酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 0.3:1 ~0.7:1，所述适宜溶剂为四氢呋喃与水的混合物；步骤(2)中所述反溶剂为丙酮；

当所述的贝曲西班牙盐为 D-苹果酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中 D-苹果酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 1.0:1 ~2.0:1，所述适宜溶剂为四氢呋喃与水的混合物；步骤(2)中所述反溶剂为丙酮；

当所述的贝曲西班牙盐为半 DL-苹果酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中 D-苹果酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 0.3:1 ~0.7:1，所述适宜溶剂为四氢呋喃与水的混合物；步骤(2)中所述反溶剂为丙酮；

当所述的贝曲西班牙盐为 DL-苹果酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中 DL-苹果酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 1.0:1 ~2.0:1，所述适宜溶剂为四氢呋喃与水的混合物；步骤(2)中所述反溶剂为丙酮；

当所述的贝曲西班牙盐为 DL-酒石酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中 DL-酒石酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 1.0:1 ~2.0:1，所述适宜溶剂为 N,N-二甲基乙酰胺与水的混合物；步骤(2)中所述反溶剂为四氢呋喃；

当所述的贝曲西班牙盐为半丁二磺酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中丁二磺酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 0.3:1 ~0.7:1，所述适宜溶剂为乙醇与水的混合物；步骤(2)中所述反

溶剂为丙酮；

当所述的贝曲西班牙盐为半乙二磺酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中乙二磺酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 0.3:1 ~0.7:1，所述适宜溶剂为乙醇与水的混合物；步骤(2)中所述反溶剂为丙酮；

5 当所述的贝曲西班牙盐为羟乙磺酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中羟乙磺酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 1.0:1 ~2.0:1，所述适宜溶剂为乙醇与水的混合物；步骤(2)中所述反溶剂为丙酮；

当所述的贝曲西班牙盐为氢溴酸贝曲西班牙或其晶型 A 时，步骤(1)中氢溴酸与贝曲西班牙投料摩尔比为 1.0:1 ~2.0:1，所述适宜溶剂为四氢呋喃与水的混合物；步骤(2)中所述反溶剂为丙酮。

10

8、一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1~4 中任一项所述的贝曲西班牙盐或权利要求 5~7 中任一项制备方法制得的贝曲西班牙盐，以及药用辅料。

9、权利要求 1~4 中任一项所述的贝曲西班牙盐或权利要求 5~7 任一项所述的制备方法制得的贝曲西班牙盐、或权利要求 8 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗哺乳动物以不良血栓形成为特征的病症的药物的用途。

15

10、一种预防或治疗哺乳动物以不良血栓形成为特征的病症的方法，所述方法包括给药权利要求 1~4 中任一项所述的贝曲西班牙盐或权利要求 5~7 任一项所述的制备方法制得的贝曲西班牙盐、或权利要求 8 所述的药物组合物。

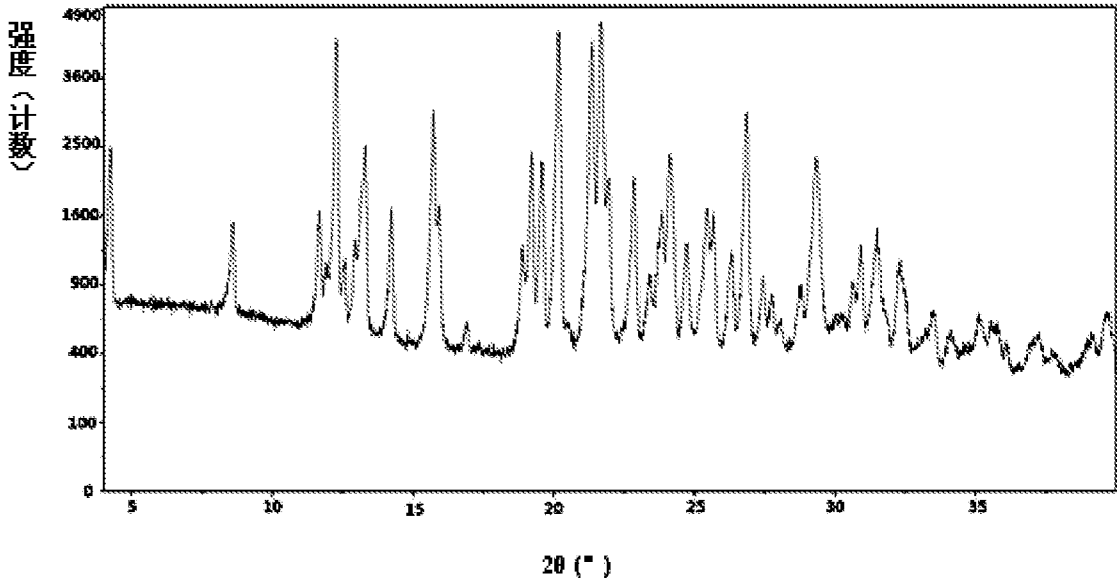


图 1

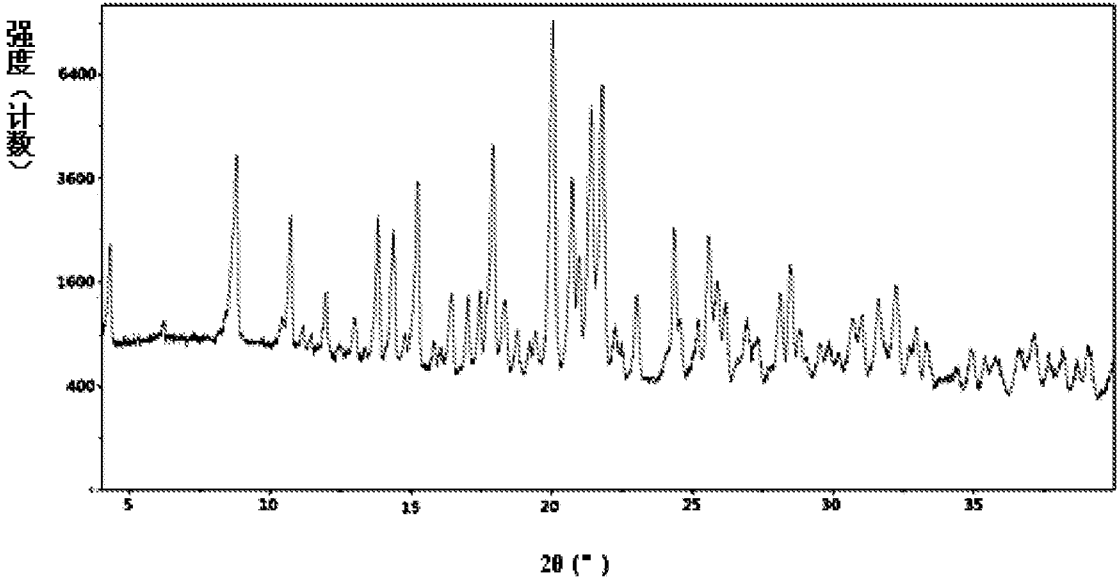


图 2

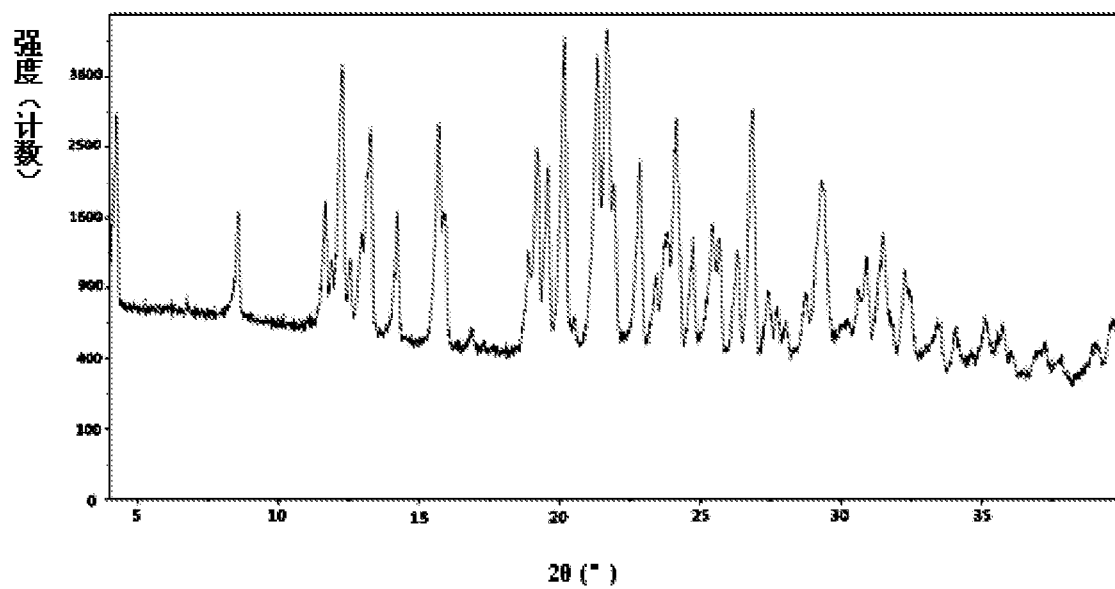


图 3

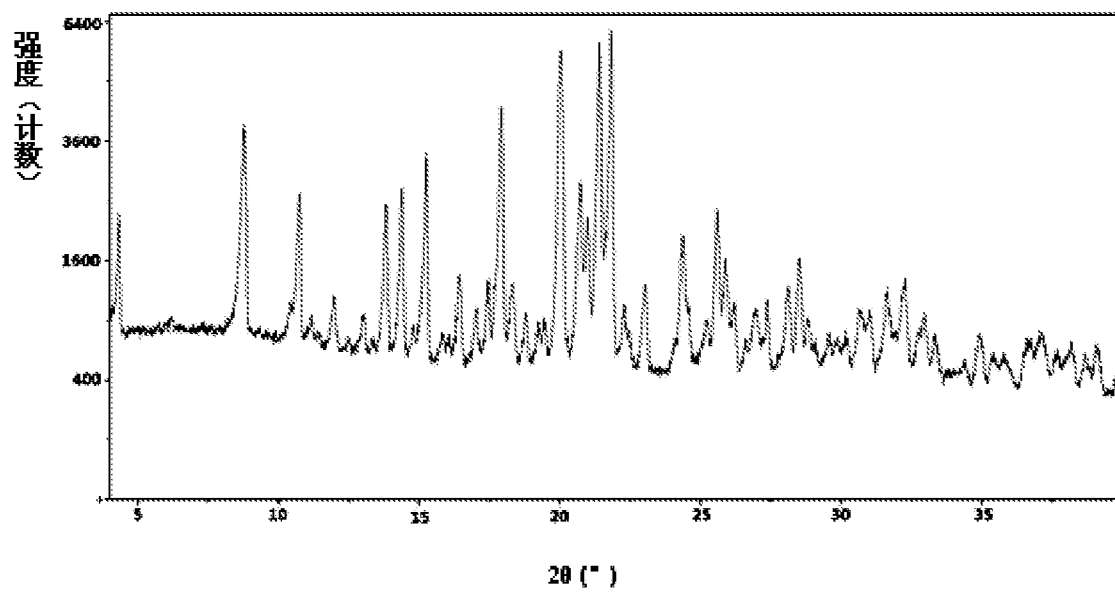


图 4

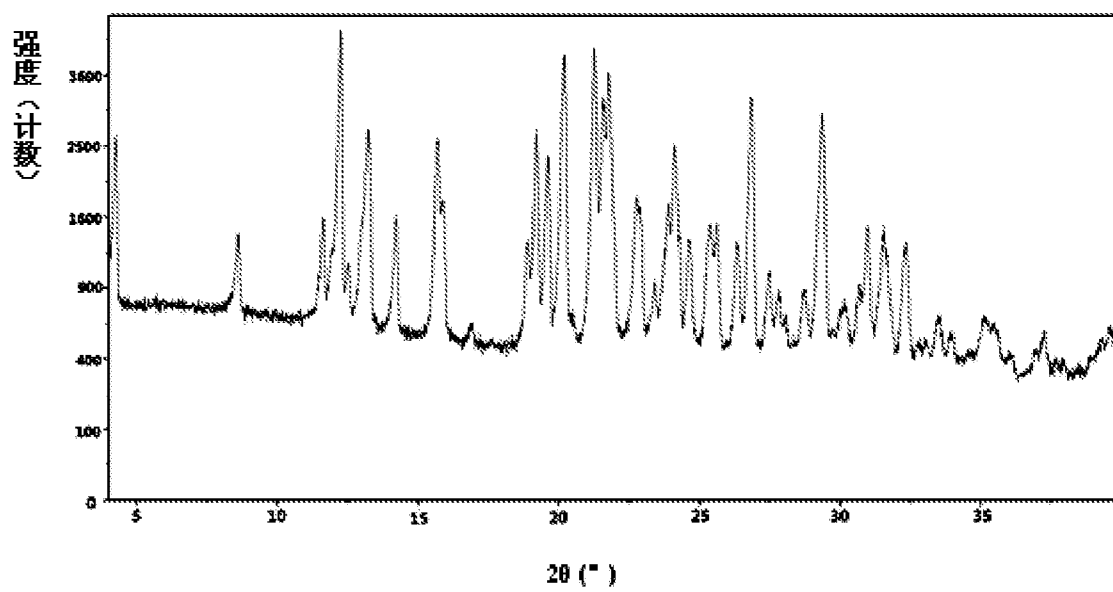


图 5

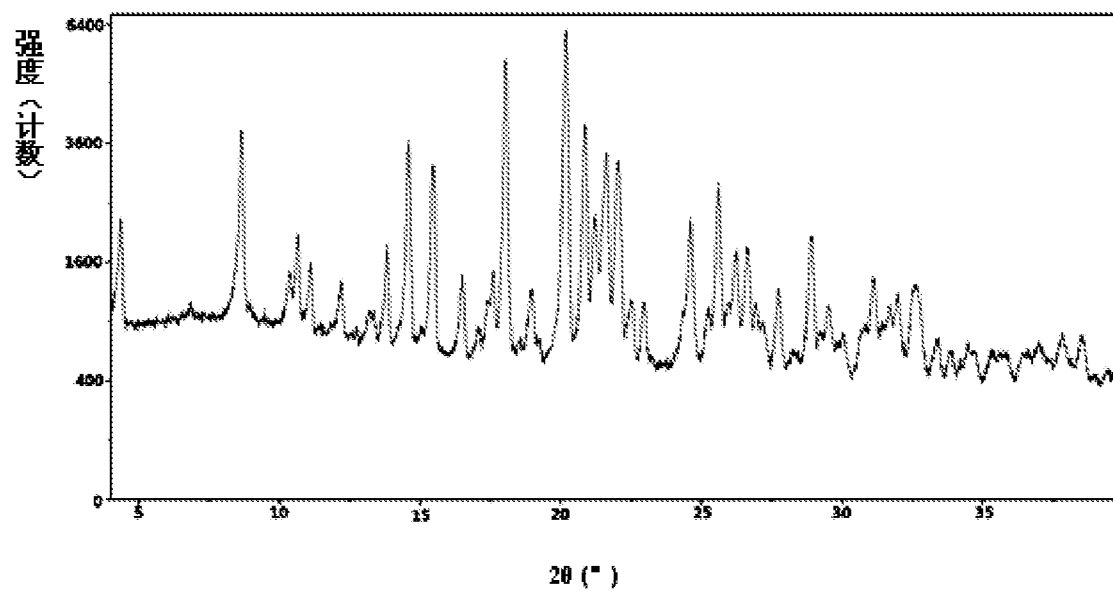


图 6

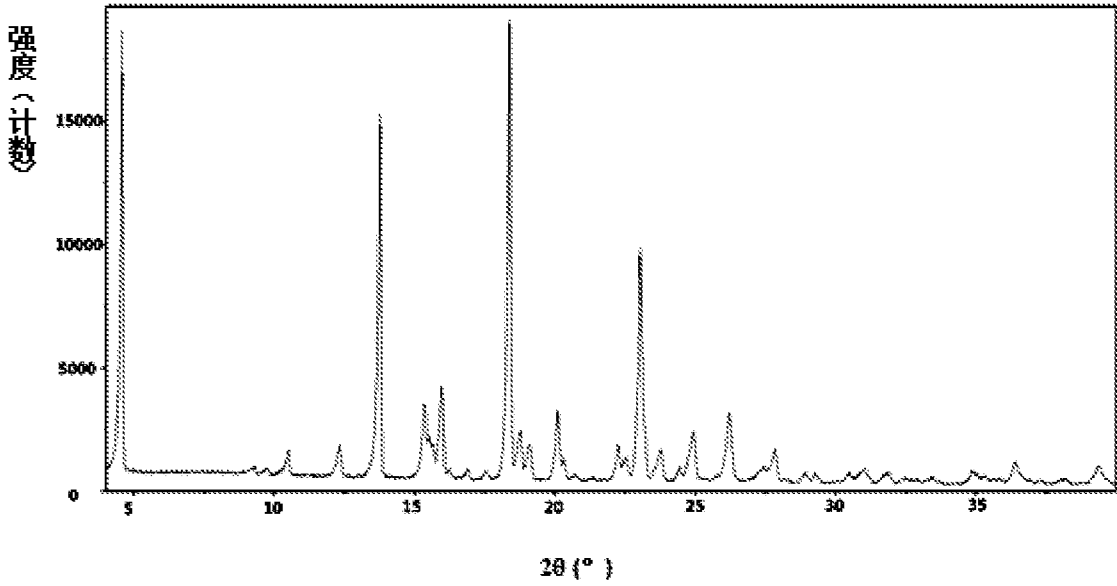


图 7

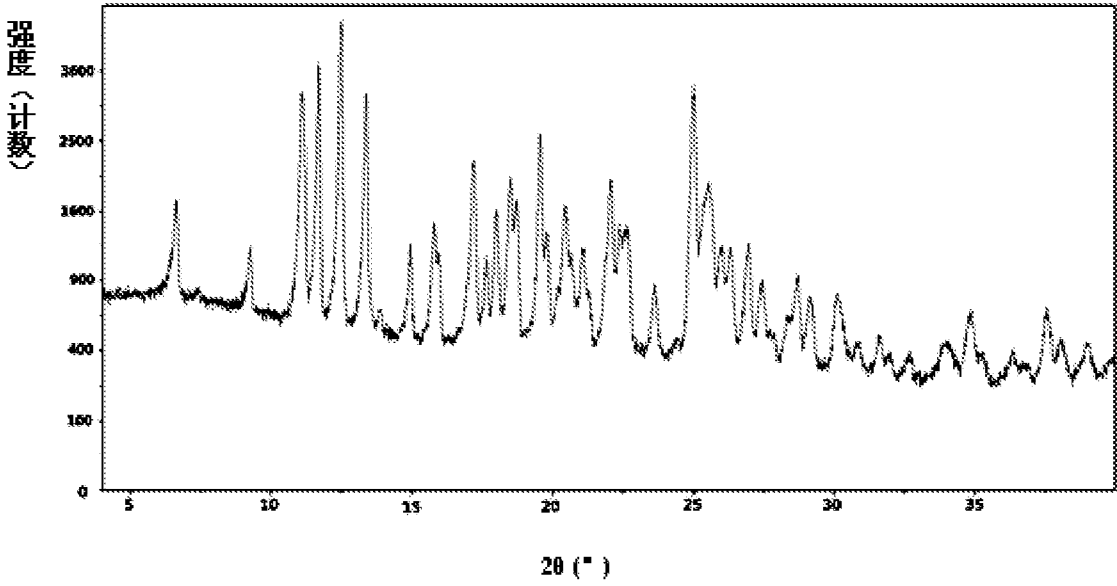


图 8

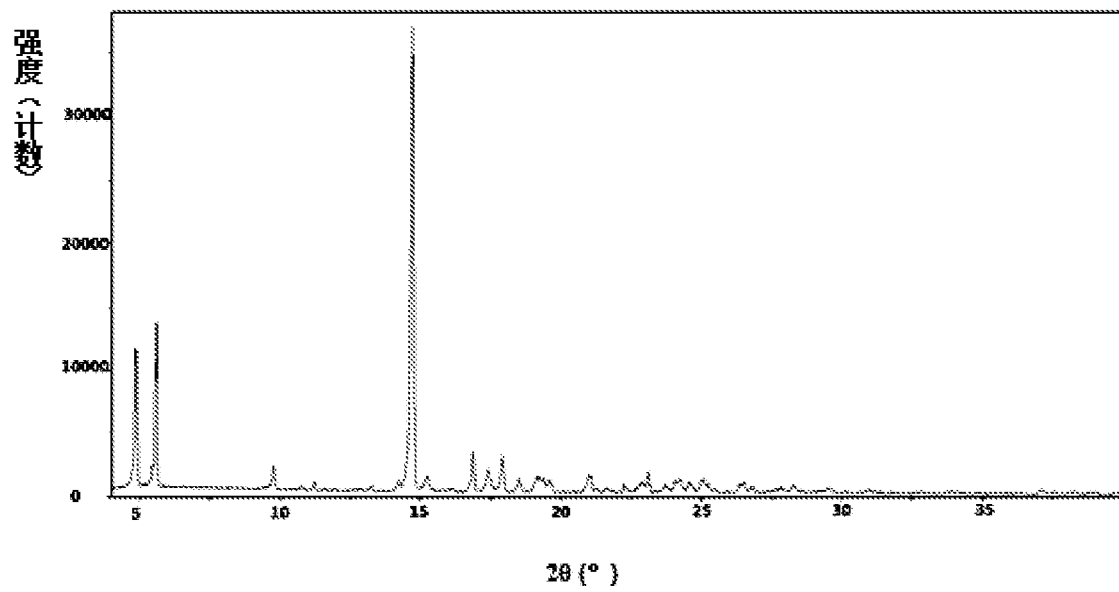


图 9

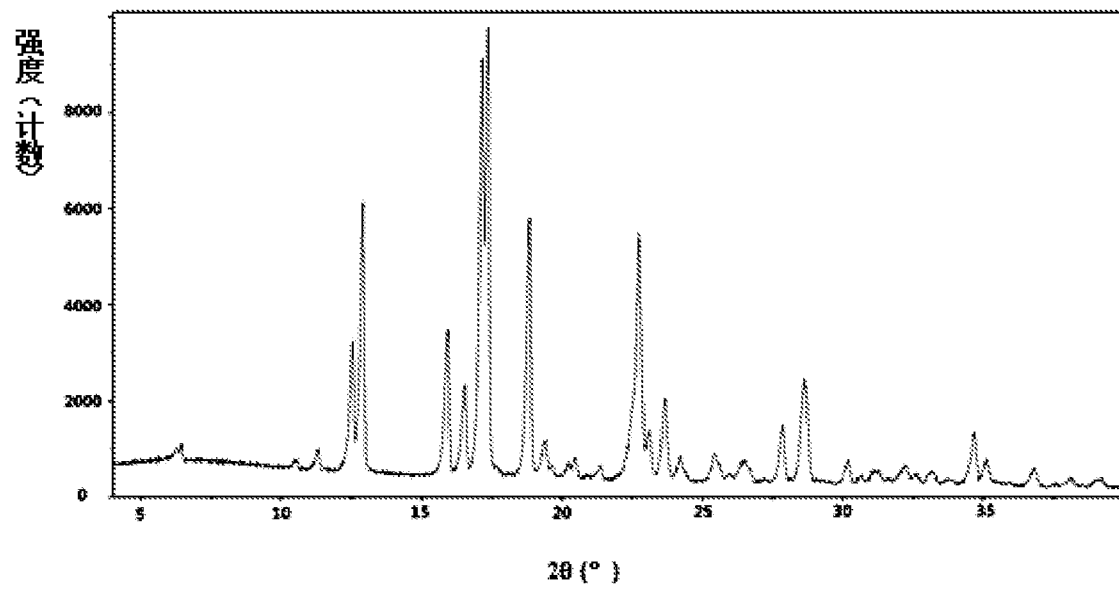


图 10

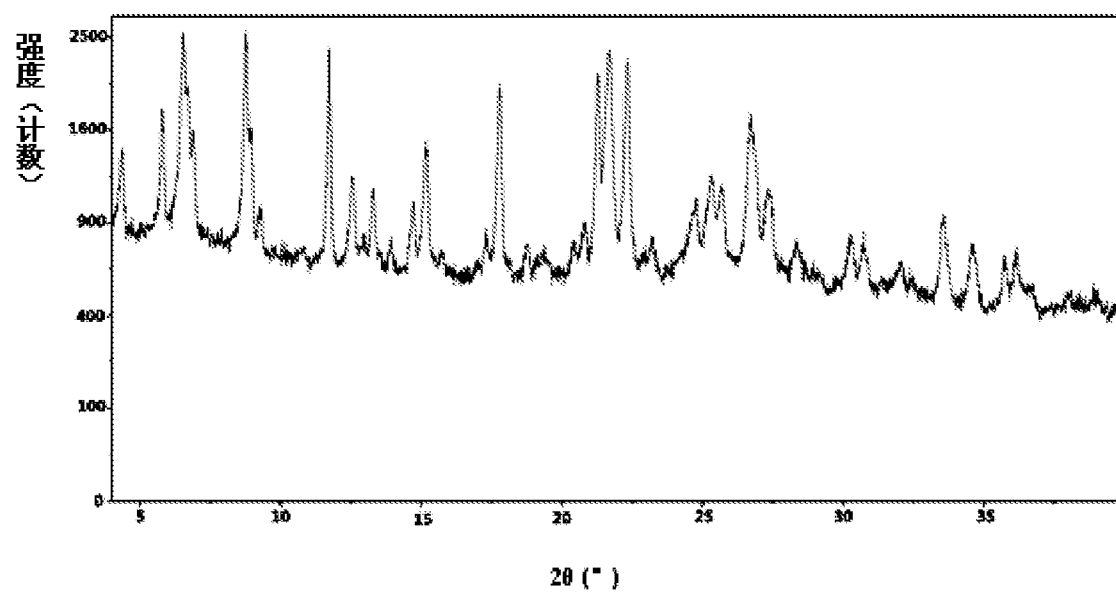


图 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/077077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/75 (2006.01) i; A61K 31/44 (2006.01) n; A61P 7/02 (2006.01) n; A61P 11/00 (2006.01) n; A61P 9/10 (2006.01) n
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNABS, CNTXT, VEN, REGISTRY, CAPLUS: betrixaban, malic acid, tartaric acid, butanedisulfonate, ethanedisulfonic acid, hydroxyethanesulfonic acid, hydrobromic acid, 330942-05-7

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101304971 A (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.), 12 November 2008 (12.11.2008), claim 1, description, page 7, paragraph 6, and embodiment 4, and table 1	1-9
X	CN 102762538 A (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. et al.), 31 October 2012 (31.10.2012), claim 9, and description, paragraphs [0062] and [0080]	1-9
A	WO 2013033370 A1 (PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC. et al.), 07 March 2013 (07.03.2013), the whole document	1-9
A	CN 103261161 A (PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC.), 21 August 2013 (21.08.2013), the whole document	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 10 July 2015 (10.07.2015)	Date of mailing of the international search report 20 July 2015 (20.07.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer ZHOU, Yu Telephone No.: (86-10) 62086359

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/077077

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claim 10 relates to a treatment method performed on a human or animal body, and therefore the subject matter of claim 10 is the subject matter requiring no search by the International Searching Authority.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/077077

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101304971 A	12 November 2008	HK 1115131 A1	21 September 2012
		PE 00702011 A1	04 March 2011
		JP 2009514976 A	09 April 2009
		EP 1948608 A2	30 July 2008
		US 2010063113 A1	11 March 2010
		US 2007112039 A1	17 May 2007
		NZ 567992 A	27 May 2011
		AU 2006311544 B2	08 March 2012
		ES 2384116 T3	29 June 2012
		NZ 592533 A	31 August 2012
		AT 549317 T	15 March 2012
		BR PI0618362 A2	30 August 2011
		ZA 200803820 A	25 March 2009
		PT 1948608 E	24 May 2012
		EP 2431358 A1	21 March 2012
		US 8557852 B2	15 October 2013
		JP 2012246323 A	13 December 2012
		IL 190524 A	28 February 2013
		CA 2627086 A1	18 May 2007
		PE 07172007 A1	17 August 2007
		KR 20080065662 A	14 July 2008
		AU 2006311544 A1	18 May 2007
		DK 1948608 T3	02 July 2012
		IL 213487 D0	31 July 2011
		IL 190524 D0	29 December 2008
		RU 2008123055 A	20 December 2009
		US 7598276 B2	06 October 2009
		AR 056787 A1	24 October 2007
		CN 102336702 A	01 February 2012
		US 2013064806 A1	14 March 2013
		JP 5662980 B2	04 February 2015
		EP 1948608 B1	14 March 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/077077

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102762538 A	31 October 2012	TW I443088 B	01 July 2014
		CN 102336702 B	11 February 2015
		WO 2007056517 A2	18 May 2007
		WO 2007056517 A3	17 April 2008
		CN 101304971 B	07 September 2011
		US 2014288028 A1	25 September 2014
		JP 5227178 B2	03 July 2013
		KR 101358574 B1	04 February 2014
		RU 2440986 C2	27 January 2012
		JP 2013514380 A	25 April 2013
		US 2011319627 A1	29 December 2011
		AR 079491 A1	01 February 2012
		US 8394964 B2	12 March 2013
		US 2013211094 A1	15 August 2013
		JP 2015091840 A	14 May 2015
		TW 201144283 A	16 December 2011
		CA 2784904 A1	14 July 2011
		EP 2513058 A1	24 October 2012
		US 8987463 B2	24 March 2015
		WO 2011084519 A1	14 July 2011
WO 2013033370 A1	07 March 2013	None	
CN 103261161 A	21 August 2013	AU 2011295909 A1	04 April 2013
		NZ 608442 A	24 April 2015
		EP 2611779 A1	10 July 2013
		AU 2011295909 B2	21 May 2015
		JP 2013536864 A	26 September 2013
		US 2012071519 A1	22 March 2012
		US 8946269 B2	03 February 2015
		AR 082804 A1	09 January 2013
		CA 2810004 A1	08 March 2012
		WO 2012031017 A1	08 March 2012
		TW 201221128 A	01 June 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/077077

A. 主题的分类

C07D 213/75(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)n; A61P 7/02(2006.01)n; A61P 11/00(2006.01)n; A61P 9/10(2006.01)n

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI, CNABS, CNTXT, VEN, REGISTRY, CAPLUS: 贝曲西班, 苹果酸, 酒石酸, 丁二磺酸, 乙二磺酸, 羟乙磺酸, 氢溴酸, betrixaban, malic acid, tartaric acid, butanedisulfonate, ethanedisulfonic acid, hydroxyethanesulfonic acid, hydrobromic acid, 330942-05-7

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 101304971 A (米伦纽姆医药公司) 2008年 11月 12日 (2008 - 11 - 12) 权利要求1, 说明书第7页第6段, 实施例4, 表1	1-9
X	CN 102762538 A (米伦纽姆医药公司等) 2012年 10月 31日 (2012 - 10 - 31) 权利要求9, 说明书第[0062], [0080]段	1-9
A	WO 2013033370 A1 (博尔托拉制药公司等) 2013年 3月 7日 (2013 - 03 - 07) 全文	1-9
A	CN 103261161 A (博尔托拉制药公司) 2013年 8月 21日 (2013 - 08 - 21) 全文	1-9

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2015年 7月 10日

国际检索报告邮寄日期

2015年 7月 20日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

周宇

电话号码 (86-10)62086359

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 10
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求10涉及对人体/动物体实施的治疗方法，因此，权利要求10的主题属于不需要国际检索单位进行检索的主题。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/077077

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101304971	A	2008年 11月 12日	HK	1115131	A1	2012年 9月 21日
				PE	00702011	A1	2011年 3月 4日
				JP	2009514976	A	2009年 4月 9日
				EP	1948608	A2	2008年 7月 30日
				US	2010063113	A1	2010年 3月 11日
				US	2007112039	A1	2007年 5月 17日
				NZ	567992	A	2011年 5月 27日
				AU	2006311544	B2	2012年 3月 8日
				ES	2384116	T3	2012年 6月 29日
				NZ	592533	A	2012年 8月 31日
				AT	549317	T	2012年 3月 15日
				BR	PI0618362	A2	2011年 8月 30日
				ZA	200803820	A	2009年 3月 25日
				PT	1948608	E	2012年 5月 24日
				EP	2431358	A1	2012年 3月 21日
				US	8557852	B2	2013年 10月 15日
				JP	2012246323	A	2012年 12月 13日
				IL	190524	A	2013年 2月 28日
				CA	2627086	A1	2007年 5月 18日
				PE	07172007	A1	2007年 8月 17日
				KR	20080065662	A	2008年 7月 14日
				AU	2006311544	A1	2007年 5月 18日
				DK	1948608	T3	2012年 7月 2日
				IL	213487	D0	2011年 7月 31日
				IL	190524	D0	2008年 12月 29日
				RU	2008123055	A	2009年 12月 20日
				US	7598276	B2	2009年 10月 6日
				AR	056787	A1	2007年 10月 24日
				CN	102336702	A	2012年 2月 1日
				US	2013064806	A1	2013年 3月 14日
				JP	5662980	B2	2015年 2月 4日
				EP	1948608	B1	2012年 3月 14日
				TW	I443088	B	2014年 7月 1日
				CN	102336702	B	2015年 2月 11日
				WO	2007056517	A2	2007年 5月 18日
				WO	2007056517	A3	2008年 4月 17日
				CN	101304971	B	2011年 9月 7日
				US	2014288028	A1	2014年 9月 25日
				JP	5227178	B2	2013年 7月 3日
				KR	101358574	B1	2014年 2月 4日
				RU	2440986	C2	2012年 1月 27日
CN	102762538	A	2012年 10月 31日	JP	2013514380	A	2013年 4月 25日
				US	2011319627	A1	2011年 12月 29日
				AR	079491	A1	2012年 2月 1日
				US	8394964	B2	2013年 3月 12日
				US	2013211094	A1	2013年 8月 15日
				JP	2015091840	A	2015年 5月 14日
				TW	201144283	A	2011年 12月 16日
				CA	2784904	A1	2011年 7月 14日
				EP	2513058	A1	2012年 10月 24日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/077077

检索报告引用的专利文件				同族专利			公布日 (年/月/日)
				US	8987463	B2	2015年 3月 24日
				WO	2011084519	A1	2011年 7月 14日
				无			
WO	2013033370	A1	2013年 3月 7日				
CN	103261161	A	2013年 8月 21日	AU	2011295909	A1	2013年 4月 4日
				NZ	608442	A	2015年 4月 24日
				EP	2611779	A1	2013年 7月 10日
				AU	2011295909	B2	2015年 5月 21日
				JP	2013536864	A	2013年 9月 26日
				US	2012071519	A1	2012年 3月 22日
				US	8946269	B2	2015年 2月 3日
				AR	082804	A1	2013年 1月 9日
				CA	2810004	A1	2012年 3月 8日
				WO	2012031017	A1	2012年 3月 8日
				TW	201221128	A	2012年 6月 1日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)