



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1894246 B

(45) 授权公告日 2011.06.22

(21) 申请号 200480037988.3

A61K 31/437(2006.01)

(22) 申请日 2004.12.16

A61P 1/04(2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 11/06(2006.01)

0303451-9 2003.12.18 SE

A61P 11/08(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2006.06.19

WO 9955706 A, 1999.11.04, 说明书第 1-2、4 和 23 页, 实施例 1.3.

(86) PCT申请的申请数据

WO 02060441 A, 2002.08.08, 说明书第 1-10

PCT/SE2004/001909 2004.12.16

页.

(87) PCT申请的公布数据

审查员 徐赤

W02005/058895 EN 2005.06.30

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 L·利尔耶奎斯特 M·林奎斯特

P·诺德贝葛 U·彼得松

T·赛布哈图

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 王颖煜 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006.01)

权利要求书 14 页 说明书 24 页 附图 9 页

(54) 发明名称

2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的新晶形

(57) 摘要

本发明涉及 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的新晶形及其混合物。本发明此外还涉及制备所述化合物的方法、所述化合物在治疗胃肠道疾病中的应用以及含有所述化合物的药物组合物。

1,2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐或其晶形 A、B、C、D、E、F、G、H 或晶型 A、B、C、D、E、F、G 和 H 中的两种或两种以上的混合物，

其中晶形 A 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 A		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
11.4	5.7	3.96
9.3	5.0	3.92
8.0	4.72	3.86
7.8	4.66	3.68
7.4	4.62	3.63
7.3	4.49	3.56
6.8	4.43	3.42
6.5	4.35	3.18
6.1	4.29	
5.8	4.10	

晶形 B 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 B		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
19.5	6.8	4.72
11.8	6.5	4.52
11.1	6.4	4.35
9.8	5.9	3.89
8.3	5.5	3.68
7.8	4.96	3.26

晶形 C 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

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

晶形 D 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 D		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
13.8	5.1	3.71
9.1	5.0	3.59
7.2	4.85	3.55
6.9	4.62	3.39
6.4	4.43	3.13
5.9	4.19	2.64
5.8	3.92	2.38
5.6	3.87	

晶形 E 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 E		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
12.5	5.5	3.82
10.1	5.1	3.71
9.5	4.61	3.41
6.8	4.41	2.98
6.2	4.14	
6.1	3.88	

晶形 F 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

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

晶形 G 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 G		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
13.6	4.45	3.48
10.1	4.41	3.41
9.2	4.18	3.36
7.6	3.98	3.23
7.3	3.82	3.08
6.4	3.76	2.87
5.7	3.66	2.38
5.6	3.61	
5.1	3.55	

晶形 H 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 H		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
11.1	6.3	3.84
10.1	5.4	3.65
8.8	4.84	3.59
8.0	4.59	3.34
7.1	4.37	3.20
6.7	4.27	3.17
6.6	4.01	3.11

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中晶形为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A, 特征在于具有参数 $a = 8.6\text{Å}$, $b = 18.7\text{Å}$, $c = 15.8\text{Å}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 113^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 的三斜晶胞。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中晶形为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A, 特征在于提供基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 A		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
11.4	5.7	3.96
9.3	5.0	3.92
8.0	4.72	3.86
7.8	4.66	3.68
7.4	4.62	3.63
7.3	4.49	3.56
6.8	4.43	3.42
6.5	4.35	3.18
6.1	4.29	
5.8	4.10	

4. 根据权利要求 2 或 3 的化合物, 其中晶形为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A, 特征在于提供基本上显示出以下高于 18.6 的相对强度的拉曼光谱:

拉曼位移 (cm^{-1})	相对强度	拉曼位移 (cm^{-1})	相对强度
2935.9	56.2	1042.3	41.6
1671.2	31.8	877.6	33.6
1617.7	56.6	781.7	28.1
1597.2	35.8	708.6	18.6
1590.4	39.4	554.9	23.7
1533.9	26.3	542.8	22.3
1484.4	22.6	535.7	25.9
1427.1	100.0	501.2	29.9
1415.8	85.8	379.6	25.2
1392.9	46.7	352.9	22.6

1383.1	55.8	338.1	28.8
1296.2	20.1	268.3	22.3
1271.1	25.5	239.7	39.8
1258.2	42.0	228.2	33.2
1095.5	21.5	196.8	26.6
1059.7	20.4		

5. 根据权利要求1的化合物,其中晶形为2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形B,特征在于具有参数 $a = 8.4\text{\AA}$, $b = 14.2\text{\AA}$, $c = 19.9\text{\AA}$, $\alpha = 93^\circ$, $\beta = 100^\circ$, $\gamma = 97^\circ$ 的三斜晶胞。

6. 根据权利要求1的化合物,其中晶形为2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形B,特征在于提供基本上显示出以下d值的X射线粉末衍射图:

晶形 B		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
19.5	6.8	4.72
11.8	6.5	4.52
11.1	6.4	4.35
9.8	5.9	3.89
8.3	5.5	3.68
7.8	4.96	3.26

7. 根据权利要求5或6的化合物,其中晶形为2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形B,特征在于提供基本上显示出以下高于18.6的相对强度的拉曼光谱:

拉曼位移 (cm ⁻¹)	相对强度	拉曼位移 (cm ⁻¹)	相对强度
2937.4	53.5	1100.1	21.9
2928.8	41.9	1040.8	50.7
1671.4	33.5	964.9	18.6

1617.0	47.9	888.2	34.4
1590.3	39.1	871.9	28.4
1533.8	20.9	777.4	31.6
1480.7	20.9	751.4	19.1
1461.0	21.4	710.3	18.6
1426.4	81.9	553.1	26.0
1417.3	100.0	536.1	26.5
1394.4	50.2	501.3	31.2
1383.1	59.1	382.3	22.3
1357.5	20.9	353.1	25.6
1305.8	24.7	335.5	32.1
1280.3	19.1	285.4	22.8
1254.9	55.8	241.1	41.4
1163.5	22.8	198.9	22.3

8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中晶形为 2,3- 二甲基 -8-(2,6- 二甲基苄基氨基)-N- 羟乙基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 羧酰胺甲磺酸盐晶形 C, 特征在于提供基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图:

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

9. 根据权利要求 1 的化合物,其中晶形为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 D,特征在于提供基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图:

晶形 D		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
13.8	5.1	3.71
9.1	5.0	3.59
7.2	4.85	3.55
6.9	4.62	3.39
6.4	4.43	3.13
5.9	4.19	2.64
5.8	3.92	2.38
5.6	3.87	

10. 根据权利要求 1 的化合物,其中晶形为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 D,特征在于具有参数 $a = 8.6\text{Å}$, $b = 15.9\text{Å}$, $c = 19.4\text{Å}$, $\alpha = 70^\circ$, $\beta = 89^\circ$, $\gamma = 75^\circ$ 的三斜晶胞。

11. 根据权利要求 1 的化合物,其中晶形为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 E,特征在于提供基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图:

晶形 E		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
12.5	5.5	3.82
10.1	5.1	3.71
9.5	4.61	3.41
6.8	4.41	2.98
6.2	4.14	
6.1	3.88	

12. 根据权利要求 1 的化合物, 其中晶形为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 F, 特征在于提供基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图:

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

13. 根据权利要求 1 的化合物, 其中晶形为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 G, 特征在于提供基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图:

晶形 G		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
13.6	4.45	3.48
10.1	4.41	3.41
9.2	4.18	3.36
7.6	3.98	3.23
7.3	3.82	3.08
6.4	3.76	2.87
5.7	3.66	2.38
5.6	3.61	
5.1	3.55	

14. 根据权利要求 1 的化合物, 其中晶形为 2,3- 二甲基 -8-(2,6- 二甲基苄基氨基)-N- 羟乙基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 羧酰胺甲磺酸盐晶形 H, 特征在于提供基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图:

晶形 H		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
11.1	6.3	3.84
10.1	5.4	3.65
8.8	4.84	3.59
8.0	4.59	3.34
7.1	4.37	3.20
6.7	4.27	3.17
6.6	4.01	3.11

15. 2,3- 二甲基 -8-(2,6- 二甲基苄基氨基)-N- 羟乙基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 羧酰胺甲磺酸盐, 特征在于为权利要求 2-14 任一项中所定义的 2,3- 二甲基 -8-(2,6- 二甲基苄基氨基)-N- 羟乙基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 羧酰胺甲磺酸盐的两种或多种晶型的混合物。

16. 2,3- 二甲基 -8-(2,6- 二甲基苄基氨基)-N- 羟乙基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 羧酰胺甲磺酸盐, 特征在于其为晶形 A 和晶形 B 的混合物, 其中晶形 A 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图:

晶形 A		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
11.4	5.7	3.96
9.3	5.0	3.92
8.0	4.72	3.86
7.8	4.66	3.68
7.4	4.62	3.63
7.3	4.49	3.56
6.8	4.43	3.42
6.5	4.35	3.18
6.1	4.29	
5.8	4.10	

晶形 B 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 B		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
19.5	6.8	4.72
11.8	6.5	4.52
11.1	6.4	4.35
9.8	5.9	3.89
8.3	5.5	3.68
7.8	4.96	3.26

17. 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐,特征在于其为晶形 A、晶形 B 和晶形 H 中两种或多种的混合物,其中晶形 A 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 A		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
11.4	5.7	3.96
9.3	5.0	3.92
8.0	4.72	3.86
7.8	4.66	3.68
7.4	4.62	3.63
7.3	4.49	3.56
6.8	4.43	3.42
6.5	4.35	3.18
6.1	4.29	
5.8	4.10	

晶形 B 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 B		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
19.5	6.8	4.72
11.8	6.5	4.52
11.1	6.4	4.35
9.8	5.9	3.89
8.3	5.5	3.68
7.8	4.96	3.26

晶形 H 基本上显示出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

晶形 H		
d 值 (Å)	d 值 (Å)	d 值 (Å)
11.1	6.3	3.84
10.1	5.4	3.65
8.8	4.84	3.59
8.0	4.59	3.34
7.1	4.37	3.20
6.7	4.27	3.17
6.6	4.01	3.11

18. 一种制备权利要求 2-4 中任意一项所定义的晶形 A 的方法,包括以下步骤:

a) 将 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺溶解或悬浮在合适溶剂中;

b) 在 40°C 或以上的温度下加入甲磺酸;

c) 使溶液或悬浮液结晶;和

d) 分离由此得到的晶形 A。

19. 一种制备权利要求 5-7 中任意一项所定义的晶形 B 的方法,包括以下步骤:

a) 将 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺溶解或悬浮在合适溶剂中;

b) 在低于 40°C 的温度下加入甲磺酸;

c) 使溶液或悬浮液结晶;和

d) 分离由此得到的晶形 B。

20. 一种制备权利要求 2-4 中任意一项所定义的晶形 A 的方法,包括以下步骤:

a) 将 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐溶解或悬浮在合适溶剂中;

b) 使溶液或悬浮液在 40°C 或以上的温度下结晶,任选使用晶形 A 以诱导结晶;和

c) 分离由此得到的晶形 A。

21. 一种制备权利要求 5-7 中任意一项所定义的晶形 B 的方法,包括以下步骤:

a) 将 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐溶解或悬浮在合适溶剂中;

b) 使溶液或悬浮液在低于 40°C 的温度下结晶,任选使用晶形 B 以诱导结晶;和

c) 分离由此得到的晶形 B。

22. 根据权利要求 20 制备晶形 A 的方法,其中 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形为晶形 B。

23. 根据权利要求 21 制备晶形 B 的方法,其中 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形为晶形 B。

基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形为2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形A。

24. 根据权利要求18或19任意一项所述的方法,其特征在于向溶液或悬浮液中加入晶种以诱导结晶。

25. 包括权利要求1-14中任意一项所定义的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的至少一种晶形并与至少一种药学可接受的赋形剂混合的药物制剂。

26. 权利要求1-14中任意一项所定义的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐作为活性组分在制造用于治疗或预防胃肠疾病的药物中的应用。

27. 根据权利要求26的应用,其中胃肠疾病为胃肠炎性疾病或与胃酸有关的疾病。

28. 根据权利要求27的应用,其中胃肠炎性疾病或与胃酸有关的疾病为胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、消化性溃疡疾病、反流性食管炎、卓林格-艾丽逊综合症、胃泌素瘤、急性上胃肠道出血。

29. 根据权利要求26的应用,其中胃肠疾病为胃食管回流疾病症状、烧心、反胃、需要短期和长期治疗的反酸疾病、由无声胃-食管回流引起的睡眠紊乱、根除幽门螺杆菌、由于化疗或手术后条件的恶心、呕吐,以及压力溃疡。

30. 根据权利要求26的应用,其中胃肠疾病为胃食管回流疾病症状,包括侵蚀性食管炎的治愈、症状性胃食管回流疾病、治愈的侵蚀性食道炎的保持和长期控制症状性胃食管回流疾病。

31. 根据权利要求26的应用,其中胃肠疾病为气道疾病。

2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的新晶形

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本发明涉及 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐及其新晶形。本发明此外还涉及所述化合物治疗胃肠道疾病的应用、含有所述化合物的药物组合物以及其制备方法。

[0003] 本发明和现有技术背景

[0004] 在药物组合物的配制中,重要的是使药物处于可方便操作和处理的形式。不管是从得到商业上可行的制造工艺的观点,还是随后制造包括活性物质的药物制剂的观点来看,这都是非常重要的。

[0005] 此外在口服药物组合物的制造中,重要的是在对患者给药后提供可靠、可再现和稳定的血药浓度曲线。

[0006] 活性成分的化学稳定性、固态稳定性和“贮存期限”也是非常重要的因素。药物物质和含有药物物质的组合物应当能够在相当长时间内有效贮存,其有效成分的物理化学特征(例如化学组成、密度、吸水性和溶解度)没有表现出显著变化。

[0007] 在这方面非晶态物质可能存在问题。例如这样的材料通常更加难于处理和配制,产生不可靠的溶解度,并且通常被认为更加不稳定。

[0008] 因此在商业上可行并且药学可接受的药物组合物的制造中,只要可能,重要的是提供基本上结晶和稳定形式的药物。

[0009] 国际专利申请 W099/55705 和 W099/55706 中公开了几种称为咪唑并吡啶衍生物的化合物,其为酸性分泌物的钾-竞争性阻断剂 P-CABs,还参见 N. Vakil, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 19 卷,第 10 期,1041 页,2004 年 5 月。

[0010] 附图简述

[0011] 图 1 为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 的 X 射线粉末衍射图。

[0012] 图 2 为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的 X 射线粉末衍射图。

[0013] 图 3 为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 C 的 X 射线粉末衍射图。

[0014] 图 4 为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 E 的 X 射线粉末衍射图。

[0015] 图 5 为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 F 的 X 射线粉末衍射图。

[0016] 图 6 为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 G 的 X 射线粉末衍射图。

[0017] 图 7 为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 H 的 X 射线粉末衍射图。

[0018] 图 8 为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 的拉曼光谱。

[0019] 图 9 为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的拉曼光谱。

[0020] 发明详述

[0021] 现已出人意料地发现,2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐可以以一种以上的晶形存在。晶形以下简称为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A、晶形 B、晶形 C、晶形 D、晶形 E、晶形 F、晶形 G 和晶形 H,并还作为本发明晶形。标记 A、B、C、D、E、F、G 和 H 与晶形创造时间顺序有关,与其相对热力学稳定性无关。

[0022] 不同晶形可在下文中标记为晶形 A、晶形 B、晶形 C、晶形 D、晶形 E、晶形 F、晶形 G 和晶形 H。应当理解的是这表示 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形 A-H,并有助于阅读和避免印刷错误。

[0023] 因此本发明的目标是提供具有不同有利性质和/或作用的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形。

[0024] 本发明的一个方面为提供 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A。

[0025] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 的特征在于提供如图 1 所示基本上表现出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图:

[0026]

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

[0027] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 的其它特征在于具有以下参数的单斜晶胞:

[0028] $a = 8.6\text{Å}$, $b = 18.7\text{Å}$, $c = 15.8\text{Å}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 113^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 。

[0029] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 特征在于提供如图 8 所示的拉曼光谱。在以下拉曼位移 (cm^{-1}) 处,观察到光谱中相对强度超过 18.6 的峰。

[0030]

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

[0031] 本发明的另一方面提供了 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B。

[0032] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的特征在于提供如图 2 所示基本上表现出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

[0033]

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

[0034] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的其它特征在于具有以下参数的三斜晶胞：

[0035] $a = 8.4 \text{ \AA}$, $b = 14.2 \text{ \AA}$, $c = 19.9 \text{ \AA}$, $\alpha = 93^\circ$, $\beta = 100^\circ$, $\gamma = 97^\circ$ 。

[0036] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 特征在于提供如图 9 所示的拉曼光谱。在以下拉曼位移 (cm^{-1}) 处,观察到光谱中相对强度超过 18.6 的峰。

[0037]

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

1280.3	19.1	285.4	22.8
1254.9	55.8	241.1	41.4
1163.5	22.8	198.9	22.3

[0038] 本发明的另一方面提供了 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 C。

[0039] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 C 的特征在于提供如图 3 所示基本上表现出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

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

[0040]

[0041] 本发明的另一方面提供了 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 D。

[0042] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 D 的特征在于基本上表现出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

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

[0043]

[0044] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 D 的其它特征在于具有以下参数的三斜晶胞：

[0045] $a = 8.6 \text{ \AA}$, $b = 15.9 \text{ \AA}$, $c = 19.4 \text{ \AA}$, $\alpha = 70^\circ$, $\beta = 89^\circ$, $\gamma = 75^\circ$ 。

[0046] 本发明的另一方面提供了 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 E。

[0047] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 E 的特征在于提供如图 4 所示基本上表现出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

[0048]

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

[0049] 本发明的另一方面提供了 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 F。

[0050] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 F 的特征在于提供如图 5 所示基本上表现出以下 d 值的 X 射线粉末衍射圈：

[0051]

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

[0052] 本发明的另一方面提供了 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 G。

[0053] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 G 的特征在于提供如图 6 所示基本上表现出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

[0054]

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

[0055] 本发明的另一方面提供了 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 H。

[0056] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 H 的特征在于提供如图 7 所示基本上表现出以下 d 值的 X 射线粉末衍射图：

[0057]

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

[0058] 如上所述由通过 Bragg 公式计算的 d 值识别的峰和强度已经分别由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形 A、晶形 B、晶形 C、晶形 D、晶形 E、晶形 F、晶形 G 和晶形 H 的衍射图得出。仅仅已经概括了主峰(也就是最特征、显著、独特和/或可再现的峰),附加峰可使用常规方法从衍射图中得到。可再现并且在误差限度内(在上次给定小数点位置 ±2)的这些主峰的存在在大多数情况下足以确定所述结晶变体的存在。

[0059] 根据本发明制备的本发明化合物 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 可通过 X 射线粉末衍射(其为本身已知的技术)分析、表征,并与晶形 B、晶形 C、晶形 D、晶形 E、晶形 F、晶形 G 和晶形 H 区别开。其它合适技术也可用于分析、表征并将晶形 A 与其它晶形区分,例如晶形 B 使用拉曼光谱。晶形 B、晶形 C、晶形 D、晶形 E、晶形 F、晶形 G 和晶形 H 的分析、表征和区分也可以相应方法进行。

[0060] 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 和 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 为表现出有利性质的晶形,例如便于处理以及化学和物理稳定性。

[0061] 也可能在单一溶剂、溶剂混合物或在其含水混合物中结晶 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形 A、晶形 B、晶形 C、晶形 D、晶形 E、晶形 F、晶形 G 和晶形 H,亦即本发明晶形。

[0062] 用于结晶的合适的溶剂为水、例如低级醇的醇、酮、醚、酯、卤代烷烃、烷烃、卤代苯、脂族腈和芳香族溶剂,例如甲苯或二甲苯。

[0063] 术语“低级醇”此处包括直链或支链 C₁-C₅ 醇,例如直链或支链 C₂-C₃ 醇。其它例子为甲醇、乙醇、异丙醇和丁醇。

[0064] 本发明化合物从含有至少一种溶剂的合适的溶剂体系中的结晶可通过溶剂蒸发、温度下降和/或通过加入反溶剂(亦即在其中本发明化合物溶解性较差的溶剂),在溶剂体系中达到过饱和实现。

[0065] 结晶可使用或不使用适于结晶本发明化合物的晶种引发和/或实现。

[0066] 通过由纯 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺以及任意形式的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐或其任意形式的混合物原位形成盐,可以实现本发明化合物的结晶。

[0067] 不管是脱水物、水合物、anhydrate 还是溶剂化物,结晶都与特定条件下各个晶形

的动力学和平衡条件有关。因此本领域技术人员会意识到,得到的晶形取决于结晶过程的动力学和热力学。在特定条件下(溶剂体系、温度、压力和本发明化合物的浓度),一种晶形可能要比另一种晶形稳定(或实际上比任何其它晶形稳定)。然而,具有相对较低热力学稳定性的晶形可能动力学上有利。因此动力学之外的因素,例如时间、杂质分布、搅动、晶种的存在与否等也可能影响结晶的形式。

[0068] 本发明一个目标是提供制备 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形 A、晶形 B、晶形 C、晶形 D、晶形 E、晶形 F、晶形 G 和晶形 H 的方法。

[0069] 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 可从低级醇或其混合物,或从其含水混合物中结晶得到。结晶优选在较高温度下进行,例如在 40°C 或 40°C 以上的温度下进行,优选在 50°C 或 50°C 以上的温度下进行。

[0070] 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 可从低级醇或其混合物,或从其含水混合物中结晶得到。结晶优选在较低温度下进行,亦即在低于 40°C 的温度下进行,优选室温亦即约 20°C 或 20°C 以下的温度下进行。

[0071] 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 C、晶形 D 和晶形 E 可通过从水或含水低级醇中结晶晶形 A,或结晶与晶形 B 的混合物得到。根据使用的水量和结晶过程中的温度,得到不同的晶形 C、D 和 E。

[0072] 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 F 通过在较低温度下,优选在室温下,最优选在低于室温下从水和低级醇的混合物中结晶得到。

[0073] 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 G 和 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 H 可分别从甲醇或乙醇中结晶得到。晶形 H 的结晶在较低温度下,优选在室温下,最优选在低于室温进行。

[0074] 为了确保在基本上不存在其它晶形的情况下制备特定的晶形,结晶优选通过加入所需晶形的晶种进行。这特别应用于描述于实施例中的每一种特定的晶型。所有晶形的晶种可通过标准方法得到,例如通过特定晶形的重复结晶。

[0075] 通过本发明得到的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 和晶形 B 基本上不含有其它结晶和非晶形式的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐。术语“基本上不含有其它结晶和非晶形式的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐”将被理解为指的是所需晶形的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐中含有少于 10%, 优选少于 5%, 更优选少于 3%, 甚至更优选少于 1% 的任何其它形式的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐。

[0076] 本发明另一方面为 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并

[1,2-a] 吡啶 -6- 羧酰胺甲磺酸盐不同晶形的混合物。该混合物中可能包括晶形 A、B、C、D、E、F、G 或 H 中的任意两种或多种。这种混合物还可通过简单混合两种或多种晶形得到。优选本发明晶形的某些特定组合,例如晶形 A、B 和 H 的两种或多种的组合、晶形 C、D 和 E 的两种或多种的组合,或晶形 E 和 G 的组合。

[0077] 本发明一个方面为含有不同晶形 A、C、D、E、F、G 或 H 的一种或多种和晶形 B 的混合物,其中晶形 B 的量为 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% (重量) 的可检测的量。这种混合物还可通过简单混合不同晶形得到,亦即将一种或多种晶形 A、晶形 C、晶形 D、晶形 B、晶形 F、晶形 G 和晶形 H 与晶形 B 混合。

[0078] 本发明的一个方面为晶形 A 和晶形 B 的混合物,其中晶形 B 的量为 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% (重量) 的可检测的量。这种混合物还可通过简单混合两种晶形:晶形 A 和晶形 B 得到。

[0079] 本发明另一方面涉及本发明化合物用于治疗的应用,特别是用于治疗胃肠炎性疾病。本发明还提供本发明化合物在制造用于抑制胃酸分泌或用于治疗胃肠炎性疾病的药物的应用。

[0080] 本发明化合物由此可用于在包括人的哺乳动物中预防和治疗胃肠炎性疾病和胃酸相关疾病,例如胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、消化性溃疡疾病、反流性食管炎、卓林格 - 艾丽逊综合症 (Zollinger-Ellison Syndrome)。此外,本发明化合物还可用于治疗其中希望达到抗胃分泌作用的其它胃肠疾病,例如患有胃泌素瘤或患有急性上胃肠道出血的患者。

[0081] 本发明化合物还可用于有效控制和治疗烧心和其它胃食管回流疾病 (GERD) 症状,亦即治愈侵蚀性食管炎、维持侵蚀性食管炎、症状性 GERD、长期控制症状 GERD;烧心;反胃;根除幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*);短期和长期治疗反酸疾病;由无声胃 - 食管回流引起的睡眠紊乱的治疗;由于化疗和手术后条件的恶心、呕吐。其还可用于特护情况的患者,以预防例如酸吸入 (acid aspiration) 和压力溃疡。本发明化合物还可用于治疗气道疾病,例如支气管炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、肺炎、肺纤维化、酸吸入和酸哮喘 (acid asthma)。

[0082] 活性物质的通常日剂量在较宽范围内变化并取决于多种因素,例如各个患者的个体需求、给药路径和疾病的严重程度。通常,口服和肠胃外剂量为 5-1000 毫克活性物质每天,优选 20-60 毫克,例如 50 毫克。根据个体要求和疾病,本发明化合物可以以连续处理和按需处理的方式给药到患者。本发明化合物可能改善患有胃酸相关疾病和 / 或胃肠炎性疾病的患者的生活质量。

[0083] 在配制成合适的药物制剂之前,本发明化合物可进一步处理。例如,晶形可粉碎或研磨成小颗粒。

[0084] 根据本发明另一方面,提供了包括一种本发明化合物的药物制剂。药物制剂还可包括两种或多种本发明化合物的混合物,例如 2,3- 二甲基 -8-(2,6- 二甲基苄基氨

基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 和晶形 B 的混合物与至少一种药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体混合。

[0085] 为了临床应用,本发明化合物配制成用于口服、直肠、肠胃外或其它给药方式的药物制剂。药物制剂中含有与一种或多种药学上可接受的组分组合的本发明化合物,或本发明化合物的混合物。载体可为固体、半固体或液体稀释剂或胶囊的形式。这些药物制剂为本发明另一目的。活性化合物的量通常为制剂的 0.1-95 重量%,对于肠胃外应用的制剂优选 0.1-20 重量%,对于口服制剂优选 0.1-50 重量%。

[0086] 在含有本发明晶形或其混合物的药物制剂的制备中,在用于口服给药的剂量单元的形式,选择的化合物可与固体、粉状组分以及崩解剂和润滑剂混合,固体、粉状组分例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物、明胶,或其它合适的组分,崩解剂和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰基富马酸钠和聚乙二醇蜡。然后所得混合物可以加工成颗粒或压成片。

[0087] 软胶囊可使用含有本发明活性化合物的胶囊、植物油、脂肪或其它用于软胶囊的合适的赋形剂制成。硬胶囊中可含有本发明晶形的粒剂。硬胶囊还可含有与例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、马铃薯淀粉、玉米淀粉、纤维酸衍生物或明胶的固态粉末组分结合的晶形。

[0088] 用于直肠给药的剂量单元可如下制备:(i) 以栓剂的形式,其中含有与中性脂肪基质混合的本发明晶形;(ii) 以明胶直肠胶囊的形式,其中含有与植物油、石蜡油或用于明胶直肠胶囊的其它合适赋形剂混合的本发明晶形;(iii) 以现成微灌肠剂的形式;(iv) 以干微灌肠剂的形式,在给药前与合适的溶剂或溶液重构。

[0089] 用于口服给药的液体制剂可以以糖浆剂或悬浮液的形式制备,例如含有 0.1-20 重量%活性组分并且其余由例如糖或糖醇和乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇混合物组成的溶液或悬浮液。如果需要的话,这种液体制剂中还含有着色剂、调味剂、糖精和羧甲基纤维素或其它增稠剂。用于口服给药的液体制剂还可以以干粉的形式制备,并在使用前与合适的溶剂或溶液重构。

[0090] 用于肠胃外给药的溶液可以以本发明晶形在药学上可接受的溶剂或溶液中制备,优选在 0.1-10 重量%的浓度。这些溶液中还可含有稳定组分和/或缓冲剂组分,并以安瓿剂或针剂的形式配制成单位剂量。用于肠胃外给药的溶液还可以以干制剂的形式制备,并在使用前与合适的溶剂或溶液重构。

[0091] 根据本发明的晶形还可与其它活性组分用于制剂中,例如用于治疗或预防由人胃粘膜幽门螺杆菌感染的疾病的活性组分。这些活性组分可以为抗菌剂,特别为:

[0092] • β -内酰胺抗生素,例如阿莫西林、氨苄西林、头孢噻吩、头孢克洛或头孢克肟;

[0093] • 大环内酯类,例如红霉素或克拉霉素;

[0094] • 四环素类,例如四环素或强力霉素;

[0095] • 氨基糖苷类,例如庆大霉素、卡那霉素或阿米卡星;

[0096] • 喹诺酮类,例如诺氟沙星、环丙沙星或依诺沙星;

[0097] • 其它抗菌剂例如甲硝唑、呋喃妥因或氯霉素;或

[0098] • 含有铋盐的制剂,铋盐例如碱式柠檬酸铋、碱式水杨酸铋、碱式碳酸铋、碱式硝酸铋或碱式没食子酸铋。

[0099] 根据本发明晶形还可与其它活性组分一起用于制剂中,例如治疗或预防与药物所致胃溃疡有关的疾病。这种其它活性组分可为 NSAID,例如萘普生、酮洛芬、酮洛来克和双氯芬酸、释放 NO 的 NSAID、COX-2 抑制剂或双膦酸酯。

[0100] 根据本发明的一个方面提供了一种治疗需要或希望根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的疾病的方法,所述方法包括对需要这种治疗的患者给药治疗有效量的本发明晶形。

[0101] 为了避免引起困扰,“治疗”包括疾病的治疗处理和预防。

[0102] 本发明晶形具有有利的特性和/或效果。这种效果的例子为良好的化学和固态稳定性,以及低吸水性。因此晶形为可以容易地分离的晶体,它们在低温和/或在很长时间储存时保持稳定。

[0103] 通过在较高温度下将甲磺酸加入到 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺(根据 W099/55706 制备)在低级醇或优选在其含水混合物的混合物中,可以制备晶形 A。溶液或悬浮液通过沉淀结晶。结晶在较高温度进行,亦即在 40°C 或 40°C 以上的温度进行,优选在 50°C 或 50°C 以上的温度进行。分离本发明晶形 A 的晶体。

[0104] 通过将甲磺酸加入到 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺(根据 W099/55706 制备)在低级醇或优选在其含水混合物的混合物中,可以制备晶形 B。如果反应在较低温度下进行则可能得到本发明晶形 B,亦即在低于 40°C 的温度,优选在室温进行,亦即在 20°C 或更低的温度进行。将本发明晶形 B 沉淀并分离。

[0105] 还可通过将本发明晶形 B 在单一溶剂或选自水和低级醇或优选其混合物的溶剂混合物中溶解、悬浮或重结晶得到晶形 A。悬浮或溶解优选在较高温度进行。结晶可通过使用本发明晶形 A 接种引发。

[0106] 晶形 B 还可通过晶形 A 的溶解、悬浮或重结晶得到。这可通过将本发明晶形 A 悬浮或溶解在单一溶剂或选自低级醇的溶剂混合物中进行。悬浮和重结晶在较低温度下进行。结晶可通过使用本发明晶形 B 接种引发。

[0107] 晶形 C 可通过将晶形 A、晶形 B、晶形 D、晶形 E、晶形 F、晶形 G 或晶形 H 或其混合物悬浮在水或低级醇的含水混合物中制备。将本发明晶形 C 沉淀并分离。

[0108] 晶形 D 可通过将晶形 A、晶形 B、晶形 C、晶形 E、晶形 F、晶形 G 或晶形 H 或其混合物悬浮在水或低级醇的含水混合物中制备。将本发明晶形 D 沉淀并分离。

[0109] 晶形 E 可通过在较低温度例如室温下将晶形 A、晶形 B、晶形 C、晶形 D、晶形 F、晶形 G 或晶形 H 或其混合物悬浮在水或低级醇的含水混合物中制备。将本发明晶形 E 沉淀并分离。

[0110] 晶形 F 可通过在较低温度例如室温下将晶形 A、晶形 B、晶形 C、晶形 D、晶形 F、晶形 G 或晶形 H 或其混合物悬浮在水或低级醇的含水混合物中制备。将本发明晶形 F 沉淀并分离。

[0111] 晶形 G 可通过将晶形 A、晶形 B、晶形 C、晶形 D、晶形 F、或晶形 H 或其混合物悬浮甲醇中制备。将本发明晶形 G 沉淀并分离。

[0112] 晶形 H 可通过在较低温度例如室温或更低温度下将晶形 A、晶形 B、晶形 C、晶形 D、

晶形 F 或晶形 G 或其混合物悬浮在乙醇中制备。将本发明晶形 H 沉淀并分离。

[0113] 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A、晶形 B 和晶形 E 为本发明化合物的脱水物/ansolvates, 晶形 C、晶形 D 和晶形 F 为水合物, 晶形 G 和晶形 H 为溶剂化物。

[0114] 本发明通过以下实施例说明但不限于以下实施例。

[0115] 实施例

[0116] 一般程序

[0117] 根据标准方法对制备的样品进行 X 射线粉末衍射 (XRPD) 分析, 例如公开在 Giacovazzo, C. 等人 (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. 和 Snyder, R.L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C.W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; 或 Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York 中的方法。X 射线分析使用 Philips X'Pert MPD 和 / 或 PANalytical X'Pert PRO MPD 衍射仪进行。

[0118] 差示扫描量热法 (DSC) 使用 Perkin Elmer DSC 7 仪根据标准方法进行, 例如 **Höhne**, G.W.H. 等人 (1996) 在 *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlin 中公开的方法。

[0119] 热重分析 (TGA) 使用 Perkin Elmer TGA 7 仪器进行。

[0120] DSC 开始温度可在 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的范围内 (例如 $\pm 2^{\circ}\text{C}$) 变化, 并且 XRPD 间隔可在上次给定小数位置上 ± 2 的范围。

[0121] 单晶 X 射线衍射数据在室温下使用装有石墨单铬化 $\text{MoK}(\alpha)$ 放射物 (2000) 的 Enraf Nonius Kappa-CCD 仪收集。精确晶胞参数从实际空间向量探测 (其指示所有观察的衍射点) 中得到。

[0122] FT-拉曼光谱使用 Perkin Elmer Spectrum GX 仪进行。

[0123] 1,2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 的制备。

[0124] 实施例 1 :1

[0125] 将 100 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺悬浮在 200 毫升乙醇中。将悬浮液加热到约 60°C , 并在约 80 分钟内加入甲磺酸 (28.9 克) 和乙醇 (40 毫升) 的混合物。用乙醇 (10 毫升) 漂洗后, 将悬浮液冷却到约 50°C 。分离结晶并用乙醇冲洗。结晶在 1.5 小时内干燥 (风干)。得到 102 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A。

[0126] 实施例 1 :2

[0127] 将 30 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 悬浮在 6 毫升水中。在悬浮液中加入晶种 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A (0.02 克)。将悬浮液在 40°C 搅拌大约 2 小时。滤出样品并分析。样品经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺

酸盐晶形 A 的晶体组成。

[0128] 实施例 1 :3

[0129] 将 150 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 悬浮在 11.25 毫升水和 101 毫升乙醇中。将悬浮液在 40°C 搅拌大约 5 小时。滤出样品并分析。样品经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 的晶体组成。

[0130] 根据本发明 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 的晶体特征在于提供如图 1 所示的 X 射线粉末衍射图案,基本上显示出以下 d 值和强度:

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

[0132] 由通过 Bragg 公式计算的 d 值和强度识别的峰已经由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形 A 的衍射图得出。相对强度不太可靠并已经在不进行任何发散狭缝转化的情况下进行评价。

[0133] 相对强度的定义:

[0134] %相对强度 *

[0135] vs 非常强 > 85%

[0136] s 强 27-85%

[0137] m 中等 10-27%

[0138] w 弱 5-10%

[0139] vw 非常弱 < 5%

[0140] * 相对强度由使用可变狭缝测量的衍射图得到。

[0141] 应当理解的是,峰的相对强度可根据样品在测试中的取向和使用仪器的类型和设定的不同而改变,因而此处包括的 X 射线粉末衍射图中的强度用于说明性目的而不意图用于绝对比较。

[0142] 晶形 A 的差示扫描量热法 (DSC) 显示具有 255°C 开始的吸热熔融。

[0143] TGA 显示出大约 0.5% 的质量减少 (20-100°C)。

[0144] 单晶 X 射线衍射分析表明, 晶形 A 晶体为在晶胞中具有四个分子的空间群 $P2_1/c$ 中的单斜晶。发现晶胞大小如下:

[0145] $a = 8.575(1) \text{ \AA}$

[0146] $b = 18.653(1) \text{ \AA}$

[0147] $c = 15.794(1) \text{ \AA}$

[0148] $\alpha = 90^\circ$

[0149] $\beta = 113.21(1)^\circ$

[0150] $\gamma = 90^\circ$

[0151] $V = 2371.0(4) \text{ \AA}^3$

[0152] 计算的密度为 $D_c = 1.296(1) \text{ g/cm}^3$

[0153] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 特征在于提供如图 8 所示的拉曼光谱。在以下拉曼位移 (cm^{-1}) 处观察到光谱中相对强度 18.6 以上的峰:

[0154]

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

1258.2	42.0	228.2	33.2
1095.5	21.5	196.8	26.6
1059.7	20.4		

[0155] 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的制备。

[0156] 实施例 2 :1

[0157] 将 110 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺悬浮在 550 毫升乙醇中。加入用 80 毫升乙醇稀释的 32 克甲磺酸。用乙醇 (30 毫升) 漂洗后,在室温下搅拌直到完成向 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的转化。以 -10°C / 小时的速率将悬浮液冷却到 2°C 。分离结晶并在 30°C 真空干燥整夜。得到 133 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B。

[0158] 实施例 1 :2

[0159] 将 75 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺悬浮在 350 毫升乙醇中并冷却到 10°C 。加入用 56 毫升乙醇稀释的 21.9 克甲磺酸。用乙醇 (44 毫升) 漂洗后,在室温下搅拌直到完成向 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的转化。分离 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 结晶并在 30°C 真空干燥整夜。收率为 99%。

[0160] 实施例 2 :3

[0161] 将 20 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺悬浮在混合有 0.8 毫升水的 99.2 毫升乙醇中。在 7°C 加入用 15 毫升乙醇稀释的 3.94 毫升甲磺酸。将悬浮液搅拌并在 5 小时后取样。样品经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的晶体组成。

[0162] 实施例 2 :4

[0163] 将 20 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺悬浮在混合有 1.9 毫升水的 98.1 毫升乙醇中。在 2°C 加入用 15 毫升乙醇稀释的 3.94 毫升甲磺酸。在加入期间,在悬浮液中加入晶种 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B。将悬浮液搅拌并在 6 小时后取样。样品经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的晶体组成。

[0164] 实施例 2 :5

[0165] 将 10 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺悬浮在 47 毫升异丙醇中。在 10°C 加入用 11 毫升异丙醇稀释的 1.97 毫升甲磺酸。将悬浮液搅拌整夜并取样。样品经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的晶体组成。

[0166] 实施例 2 :6

[0167] 将 2.0 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 悬浮在 3 毫升乙醇中。在悬浮液中加入“少量”品种 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B。将悬浮液搅拌整夜并取样。分离晶体。样品经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的晶体组成。

[0168] 实施例 2 :7

[0169] 将 2.0 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 悬浮在 3 毫升乙醇/甲醇 (1 : 1) 中。向悬浮液中加入 10 毫克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B。在室温下继续搅拌 17 小时。滤出固体 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B。收率 87%。

[0170] 实施例 2 :8

[0171] 将 2.0 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 悬浮在 3 毫升乙醇/异丙醇 (1 : 1) 中。向悬浮液中加入 10 毫克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B。在室温下继续搅拌 16 小时。滤出固体 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B。收率 93%。

[0172] 实施例 2 :9

[0173] 将 15 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺悬浮在 70 毫升乙醇中。将悬浮液调节到 27°C, 同时在 18 分钟内加入 4.3 克甲磺酸和 26 毫升乙醇的混合物。将悬浮液冷却到 0°C 并搅拌整夜。分离的化合物经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的晶体组成。收率 :95%。

[0174] 实施例 2 :10

[0175] 将 15 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺悬浮在 70 毫升乙醇中并将悬浮液调节到 37°C, 同时在 18 分钟内加入 4.3 克甲磺酸和 3 毫升乙醇的混合物。将悬浮液冷却到 0°C 并搅拌整夜。分离的化合物经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的晶体组成。收率 :97%。

[0176] 实施例 2 :11

[0177] 将 68.8 千克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺悬浮在 257 千克乙醇中并将悬浮液调节到 30-32°C。在 14 分钟内加入 20 千克甲磺酸和 40 千克乙醇的混合物, 然后向悬浮液中加入 600 克品种 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B。在 97 分钟内加入剩余的乙醇和甲磺酸的混合物。取样悬浮液并发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的晶体组成。将悬浮液冷却到 10°C 然后分离晶体。收率 :85%。

[0178] 实施例 2 :12

[0179] 将 75 千克 2,3- 二甲基 -8-(2,6- 二甲基苄基氨基)-N- 羟乙基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 羧酰胺悬浮在 276 千克乙醇中并将悬浮液调节到 31-32℃。在 99 分钟内加入 21.8 千克甲磺酸和 44 千克乙醇的混合物,然后另外加入 34 千克乙醇。将悬浮液冷却到 10℃并在 6 小时后取样。发现样品由 2,3- 二甲基 -8-(2,6- 二甲基苄基氨基)-N- 羟乙基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 的晶体组成。收率 :92%。

[0180] 根据本发明的 2,3- 二甲基 -8-(2,6- 二甲基苄基氨基)-N- 羟乙基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 特征在于提供如图 2 所示的 X 射线粉末衍射光谱,基本上显示出以下 d 值和强度 :

晶形 B		晶形 B		晶形 B	
d 值 (Å)	相对强度	d 值 (Å)	相对强度	d 值 (Å)	相对强度
19.5	w	6.8	w	4.72	m
11.8	s	6.5	w	4.52	m
11.1	m	6.4	w	4.35	w
9.8	vs	5.9	m	3.89	w
8.3	s	5.5	m	3.68	w
7.8	w	4.96	w	3.26	m

[0181] 由通过 Bragg 公式计算的 d 值和强度识别的峰已经由 2,3- 二甲基 -8-(2,6- 二甲基苄基氨基)-N- 羟乙基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 羧酰胺甲磺酸盐的晶形 B 的衍射图得出。相对强度不太可靠并已经在不进行任何发散狭缝转化的情况下进行评价。

[0182] 应当理解的是,峰的相对强度可根据样品在测试中的取向和使用仪器的类型和设定的不同而改变,因而此处包括的 X 射线粉末衍射图中的强度用于说明性目的而不意图用于绝对比较。

[0183] 相对强度的定义 :

[0184] %相对强度 *

[0185] vs 非常强 > 60%

[0186] s 强 30-60%

[0187] m 中等 10-30%

[0188] w 弱 5-10%

[0189] vw 非常弱 < 5%

[0190] * 相对强度由使用可变狭缝测量的衍射图得到。

[0191] 晶形 B 的差示扫描量热法 (DSC) 显示具有 112℃ 开始的放热现象,和具有 255℃ 开始的吸热熔融。

[0192] TGA 显示出大约 0.5% 的质量减少 (21-100℃)。

[0193] 单晶 X 射线衍射分析表明,晶形 B 晶体为在晶胞中具有四个分子的空间群 P(-1) (空间群 No. 2) 中的三斜晶。发现晶胞大小如下 :

[0195] $a = 8.440(1) \text{ \AA}$

[0196] $b = 14.244(1) \text{ \AA}$

[0197] $c = 19.898(1) \text{ \AA}$

[0198] $\alpha = 93.03(1)^\circ$

[0199] $\beta = 99.88(1)^\circ$

[0200] $\gamma = 96.81(1)^\circ$

[0201] $V = 2333.5(4) \text{ \AA}^3$

[0202] 计算的密度为 $D_c = 1.317(1) \text{ g/cm}^3$ 。

[0203] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 B 特征在于提供如图 9 所示的拉曼光谱。在以下拉曼位移 (cm^{-1}) 处观察到光谱中相对强度 18.6 以上的峰：

[0204]

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

1254.9	55.8	241.1	41.4
1163.5	22.8	198.9	22.3

[0205] 3,2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 C 的制备。

[0206] 实施例 3:1

[0207] 将 0.5 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐(晶形 A 和晶形 B 的混合物)悬浮在 0.75 毫升水中。将悬浮液在 22°C 搅拌 24 小时。样品经检验(XRPD)发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 C 的晶体组成

[0208] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 C 特征在于提供如图 3 所示的 X 射线粉末衍射光谱,基本上显示出以下 d 值和强度:

[0209]

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

[0210] 由通过 Bragg 公式计算的 d 值和强度识别的峰已经由 2,3-二-甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形 C 的衍射图得出。相对强度不太可靠并已经在不进行任何发散狭缝转化的情况下进行评价。

[0211] 相对强度的定义:

[0212] % 相对强度 *

[0213] vs 非常强 > 85%

[0214] s 强 27-85%

[0215] m 中等 12-27%

[0216] w 弱 6-12%

[0217] vw 非常弱 < 6%

[0218] * 相对强度由使用可变狭缝测量的衍射图得到。

[0219] TGA 显示出大约 0.5% 的质量减少 (21-75°C)。

[0220] 4,2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 D 的制备。

[0221] 实施例 4:1

[0222] 分离 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 C 晶体的悬浮液,晶体在户外短暂干燥。样品经分析 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 D 的晶体组成。

[0223] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 D 特征在于提供基本上显示出以下 d 值和强度的 X 射线粉末衍射光谱:

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

[0225] 由通过 Bragg 公式计算的 d 值和强度识别的峰已经由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形 D 的衍射图得出。相对强度不太可靠并已经在不进行任何发散狭缝转化的情况下进行评价。

[0226] 相对强度的定义:

[0227] % 相对强度 *

[0228] s 强 > 60%

[0229] m 中等 17-60%

[0230] w 弱 7-17%

[0231] vw 非常弱 < 7%

[0232] * 相对强度由使用可变狭缝测量的衍射图得到。

[0233] 单晶 X 射线衍射分析表明,晶形 D 晶体为在晶胞中具有四个分子的空间群 P(-1) (空间群 No. 2) 中的三斜晶。发现晶胞大小如下:

[0234] a = 8.613(1) Å

[0235] $b = 15.908(1) \text{ \AA}$

[0236] $c = 19.401(1) \text{ \AA}$

[0237] $\alpha = 70.27(1)^\circ$

[0238] $\beta = 89.14(1)^\circ$

[0239] $\gamma = 74.86(1)^\circ$

[0240] $V = 2407.5 \text{ \AA}^3$

[0241] 计算的密度为 $D_c = 1.301(1) \text{ g/cm}^3$ 。

[0242] 5,2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形E的制备。

[0243] 实施例 5 :1

[0244] 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形C晶体的悬浮液在室温下分离。晶体在40℃真空干燥整夜。晶体经分析(XRPD)发现其由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形E的晶体组成。

[0245] 根据本发明的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形E特征在于提供如图4所示基本上显示出以下d值和强度的X射线粉末衍射光谱：

晶形E		晶形E		晶形E	
d值 (Å)	相对强度	d值 (Å)	相对强度	d值 (Å)	相对强度
12.5	m	5.5	m	3.82	m
10.1	s	5.1	m	3.71	m
9.5	vs	4.61	m	3.41	m
6.8	w	4.41	w	2.98	m
6.2	m	4.14	m		
6.1	s	3.88	m		

[0247] 由通过Bragg公式计算的d值和强度识别的峰已经由2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形E的衍射图得出。相对强度不太可靠并已经在不进行任何发散狭缝转化的情况下进行评价。

[0248] 相对强度的定义：

[0249] %相对强度*

[0250] vs 非常强 > 70%

[0251] s 强 33-70%

[0252] m 中等 10-33%

[0253] w 弱 5-10%

[0254] vw 非常弱 < 5%

[0255] * 相对强度由使用可变狭缝测量的衍射图得到。

[0256] TGA 显示出大约 0.5% 的质量减少 (21-200°C)。

[0257] 6,2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 F 的制备。

[0258] 实施例 6 :1

[0259] 3.0 克潮湿的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 悬浮在 0.68 毫升水和 3.85 毫升乙醇中。悬浮液在 -10°C 搅拌 4 天。滤出样品并进行分析。样品经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 F 的晶体组成。

[0260] 实施例 6 :2

[0261] 3.0 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 A 悬浮在 4.5 毫升水和乙醇的混合物 (1 : 1) 中。悬浮液在室温搅拌 4 天。样品经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 F 的晶体组成。

[0262] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 F 特征在于提供如图 5 所示基本上显示出以下 d 值和强度的 X 射线粉末衍射光谱：

[0263]

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

[0264] 由通过 Bragg 公式计算的 d 值和强度识别的峰已经由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形 F 的衍射图得出。相对强度不太可靠并已经在不进行任何发散狭缝转化的情况下进行评价。

[0265] 相对强度的定义：

[0266] % 相对强度 *

[0267] s 强 > 60%

[0268]	m	中等	17-60%
[0269]	w	弱	7-17%
[0270]	vw	非常弱	< 7%

[0271] * 相对强度由使用可变狭缝测量的衍射图得到。

[0272] TGA 显示出大约 3.4% 的质量减少 (25-75°C)。

[0273] 7,2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 G 的制备。

[0274] 实施例 7:1

[0275] 0.5 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐 (晶形 A 和晶形 B 的混合物) 悬浮在 0.75 毫升甲醇中。将悬浮液加入到小瓶中并封闭体系。将悬浮液在室温下搅拌整夜。滤出样品并分析。样品经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 G 的晶体组成。

[0276] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 G 特征在于提供如图 6 所示基本上显示出以下 d 值和强度的 X 射线粉末衍射光谱:

[0277]

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

[0278] 由通过 Bragg 公式计算的 d 值和强度识别的峰已经由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形 G 的衍射图得出。相对强度不太可靠并已经在不进行任何发散狭缝转化的情况下进行评价。

[0279] 相对强度的定义:

[0280] % 相对强度 *

[0281] s 强 > 50%

[0282] m 中等 22-50%

[0283] w 弱 6-22%

[0284] vw 非常弱 < 6%

[0285] * 相对强度由使用可变狭缝测量的衍射图得到。

[0286] TGA 显示出大约 18.6% 的质量减少 (25-75°C) 和约 5.2% 的质量减少 (81-100°C)。

[0287] 8,2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 H 的制备。

[0288] 实施例 8 :1

[0289] 40 克 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐悬浮在 187 毫升乙醇中并冷却到 10°C。加入用 40 毫升乙醇稀释的 11.7 克甲磺酸。用乙醇 (13 毫升) 漂洗后将悬浮液搅拌 5 小时。在过滤器中收集晶体, 冲洗并在 30°C 真空干燥 64 小时。晶体经检验 (XRPD) 发现其由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 H 的晶体组成。

[0290] 根据本发明的 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形 H 特征在于提供如图 7 所示基本上显示出以下 d 值和强度的 X 射线粉末衍射光谱:

晶形 H		晶形 H		晶形 H	
d 值 (Å)	相对强度	d 值 (Å)	相对强度	d 值 (Å)	相对强度
11.1	vs	6.3	m	3.84	s
10.1	m	5.4	s	3.65	m
8.8	w	4.84	m	3.59	s
8.0	s	4.59	m	3.34	m
7.1	m	4.37	m	3.20	w
6.7	w	4.27	w	3.17	w
6.6	w	4.01	s	3.11	w

[0291] [0292] 由通过 Bragg 公式计算的 d 值和强度识别的峰已经由 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐的晶形 H 的衍射图得出。相对强度不太可靠并已经在不进行任何发散狭缝转化的情况下进行评价。

[0293] 相对强度的定义:

[0294] % 相对强度 *

[0295] vs 非常强 > 85%

[0296] s 强 37-85%

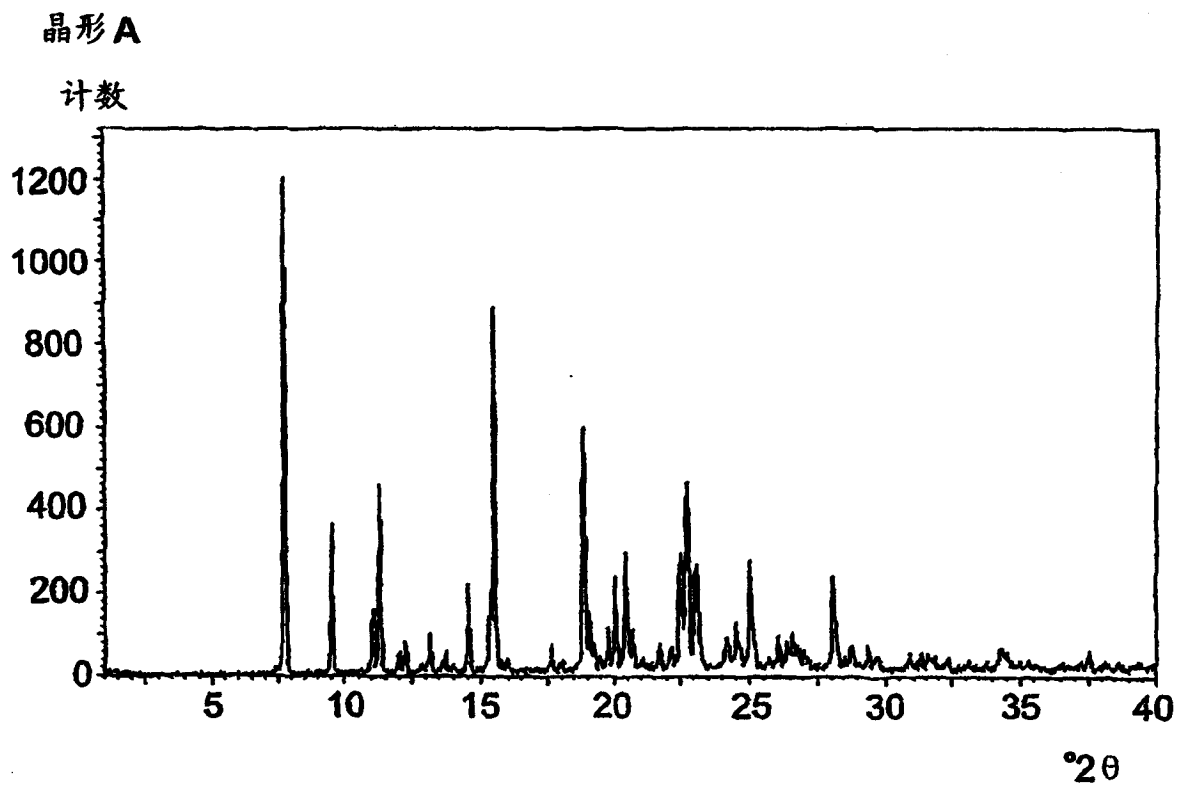
[0297] m 中等 14-37%

[0298] w 弱 6-14%

[0299] vw 非常弱 < 6%

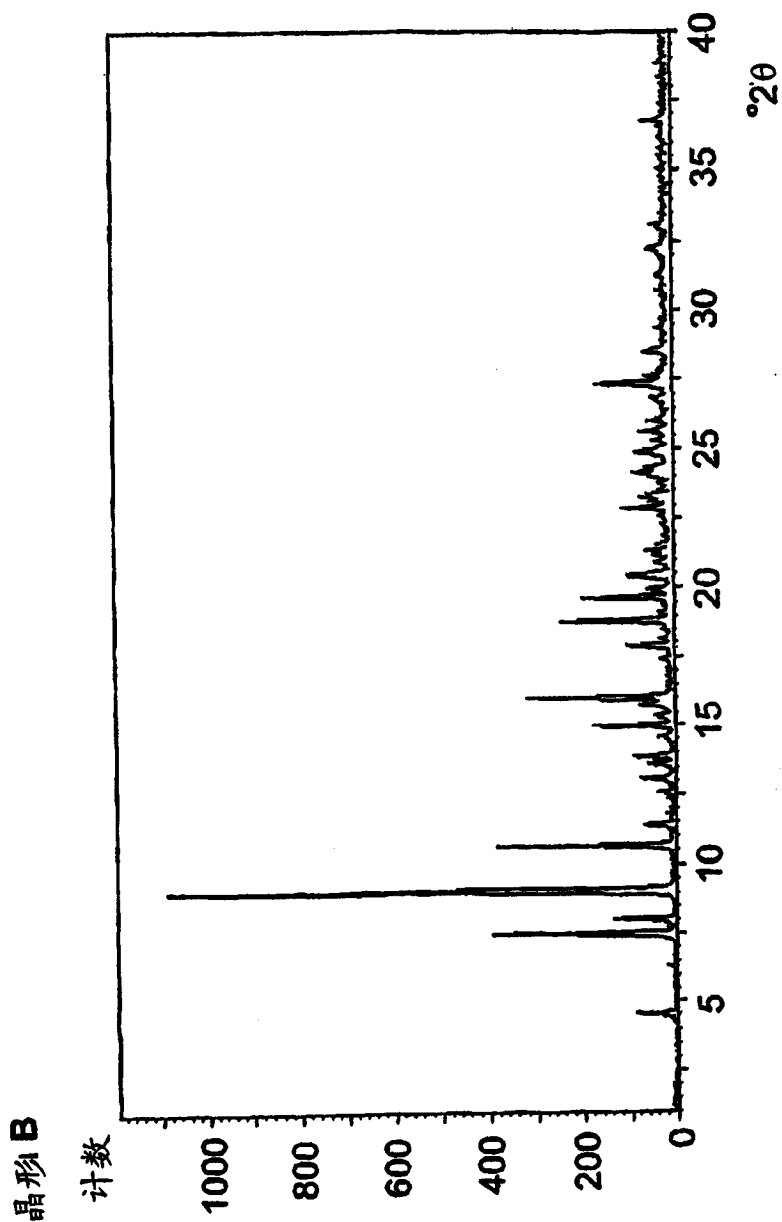
[0300] * 相对强度由使用可变狭缝测量的衍射图得到。

[0301] TGA 显示出大约 5.4% 的质量减少 (22-150°C)。



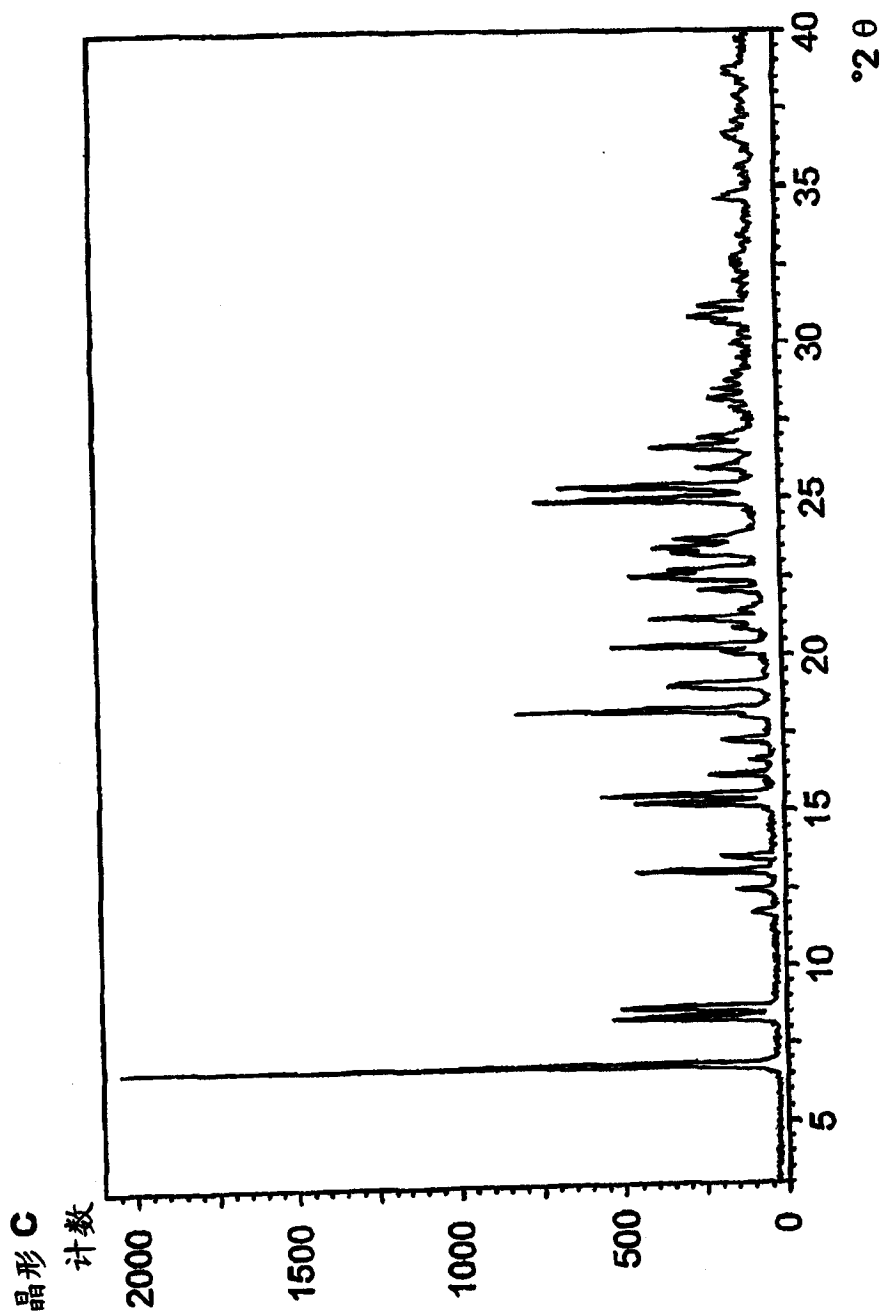
用可变狭缝测量的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形A的X射线粉末衍射图

图 1



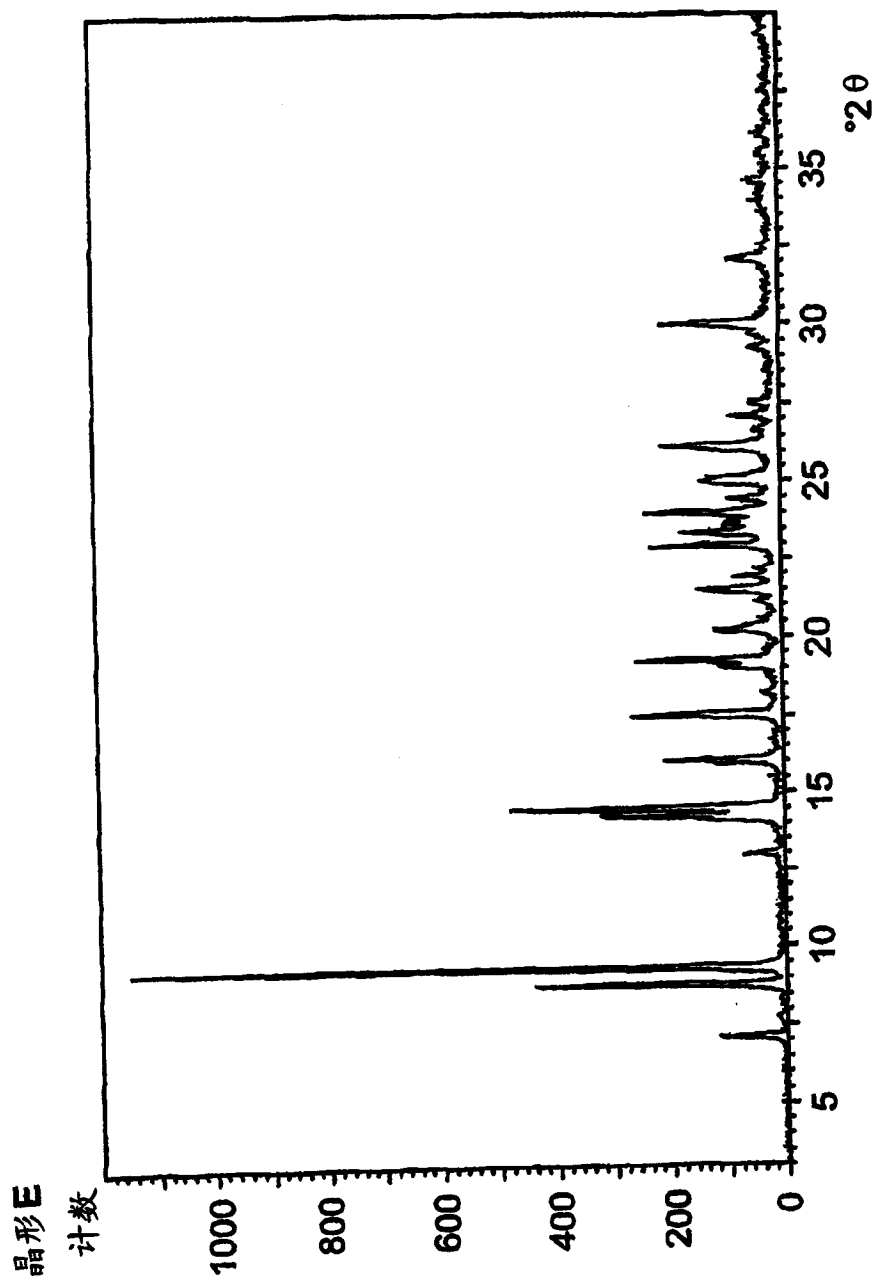
用可变狭缝测量的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形B的X射线粉末衍射图

图 2



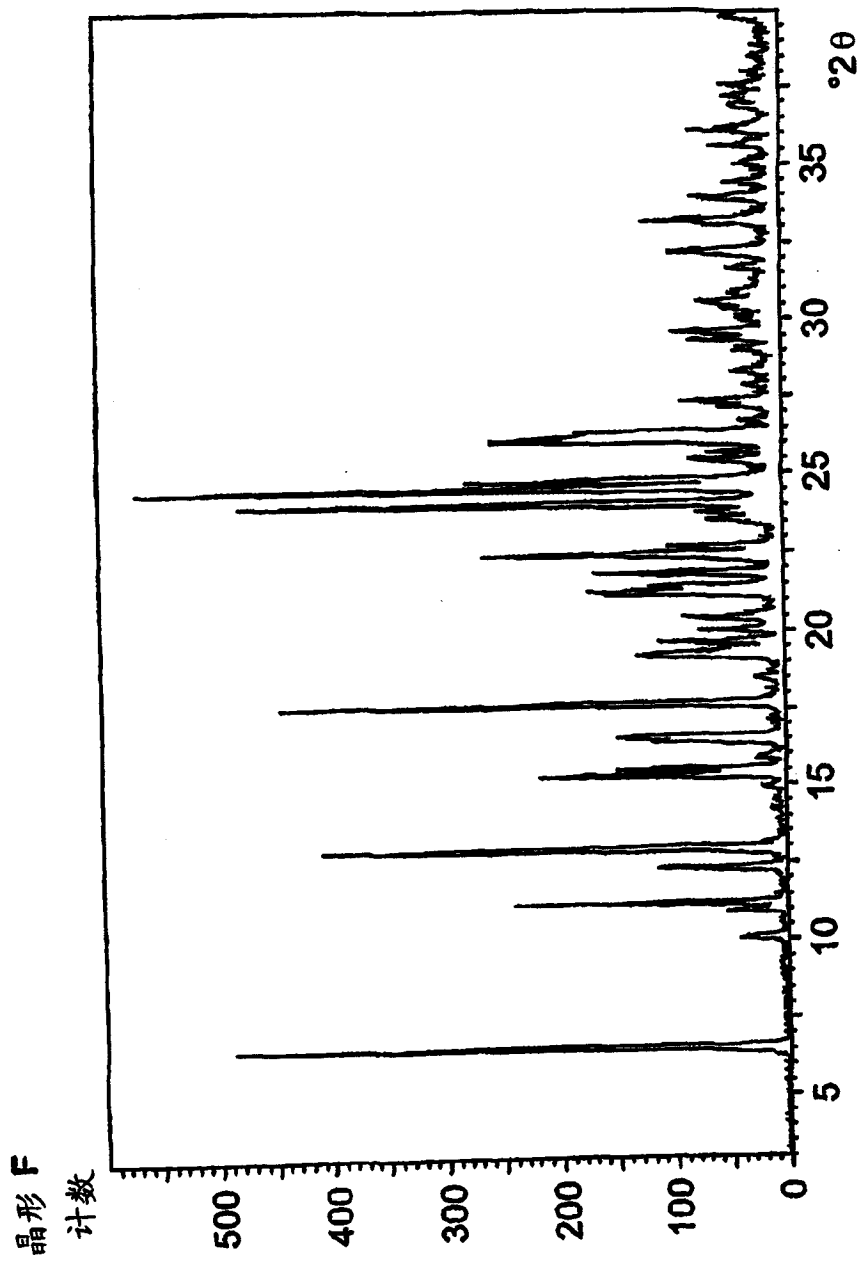
用可变缝测量的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄氨基)-N-羟乙基-咪唑
并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形C的X射线粉末衍射图

图 3



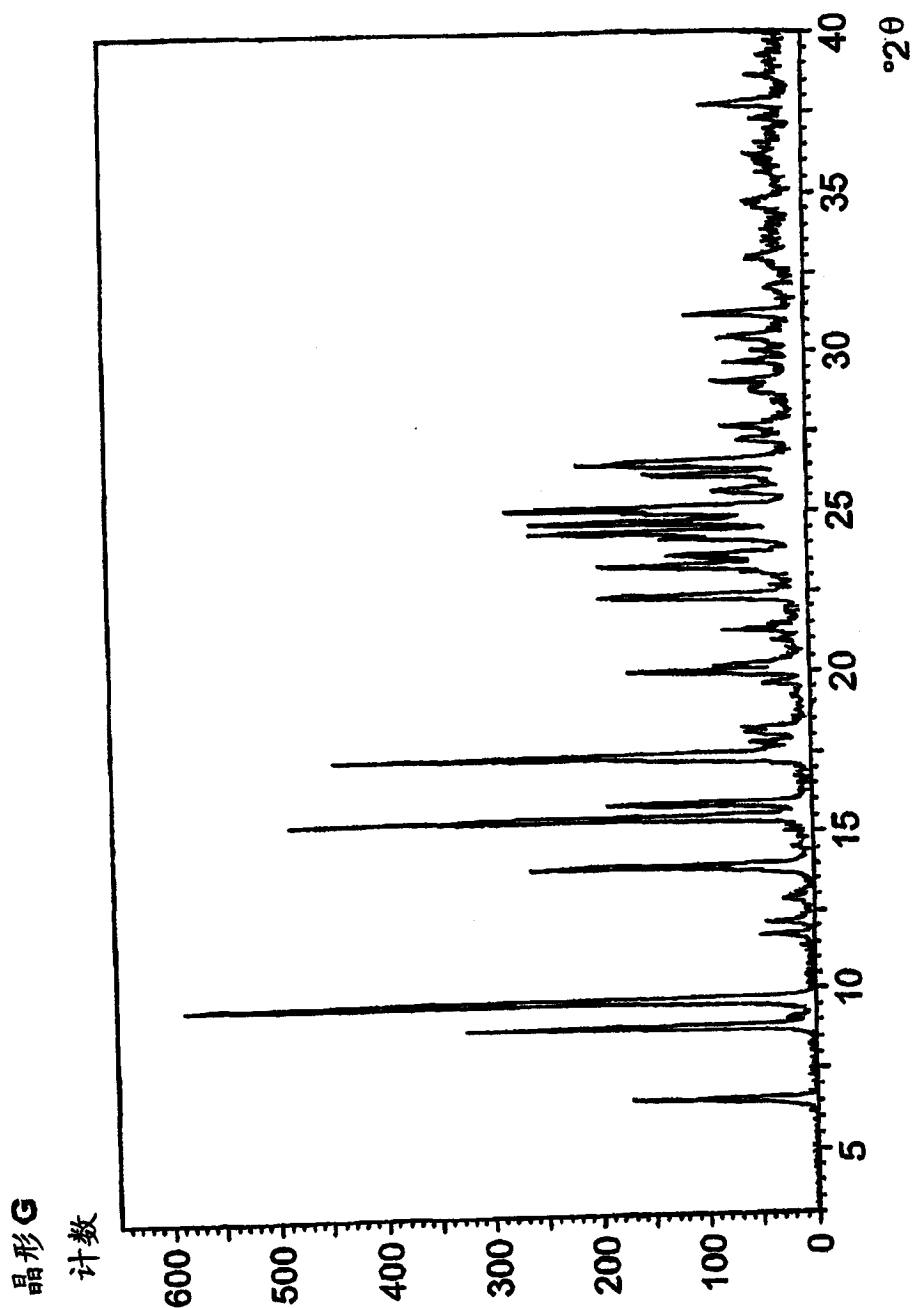
测量的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形B的X射线粉末衍射图

图 4



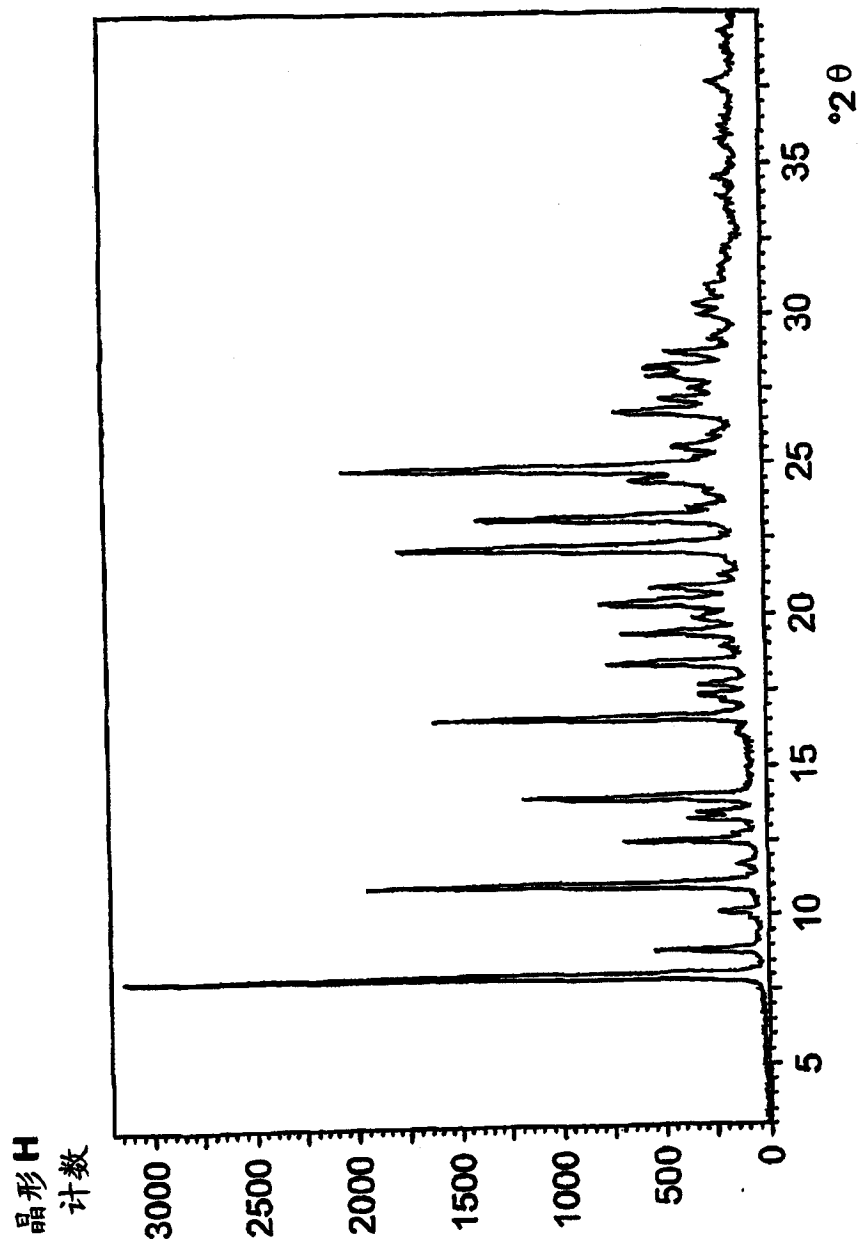
用可变狭缝测量的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形F的X射线粉末衍射图

图 5



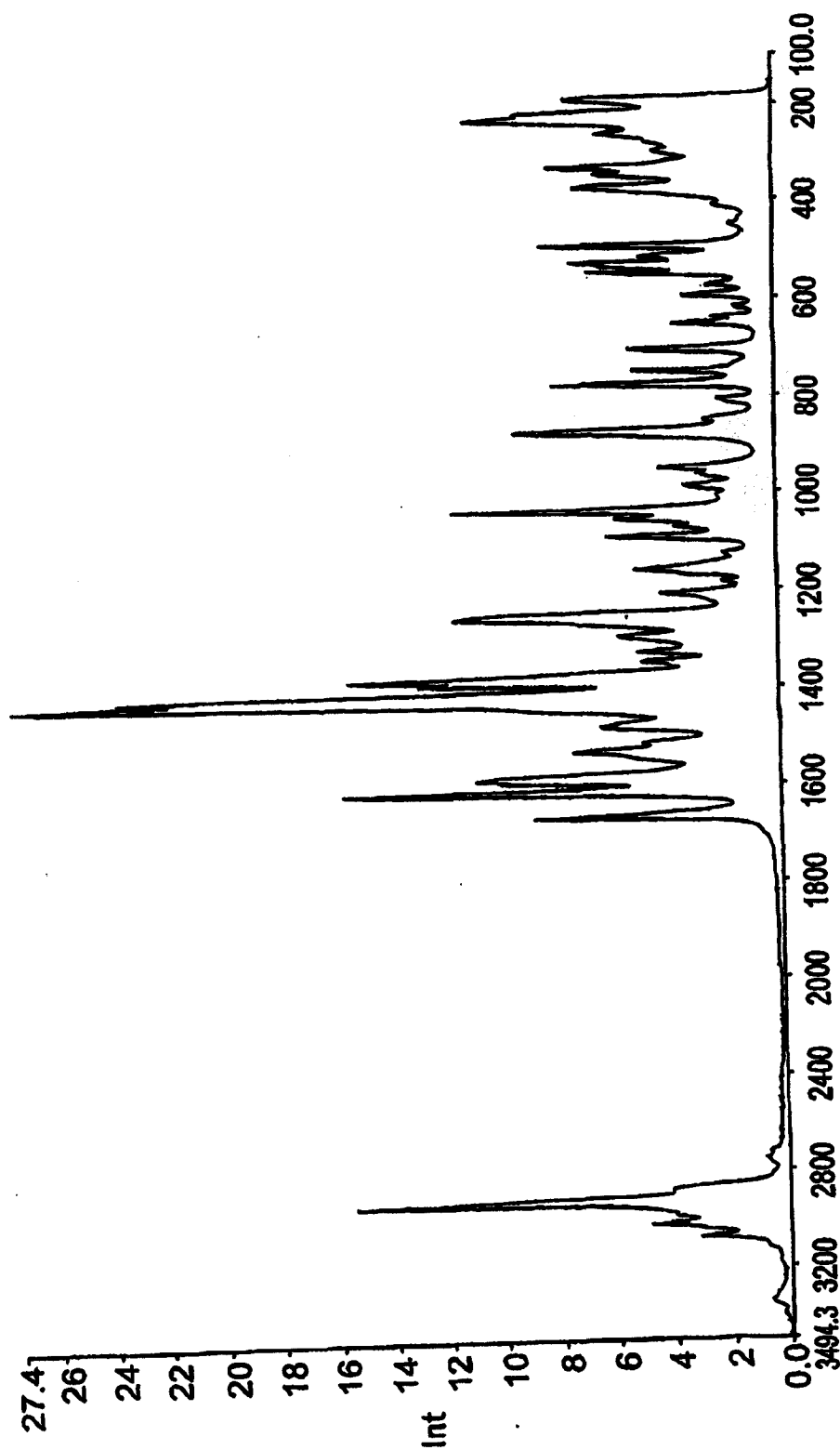
用可变狭缝测量的2, 3-二甲基-8-(2, 6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑
并[1, 2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形G的X射线粉末衍射图

图 6



用可变狭缝测量的2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑
并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形II的X射线粉末衍射图

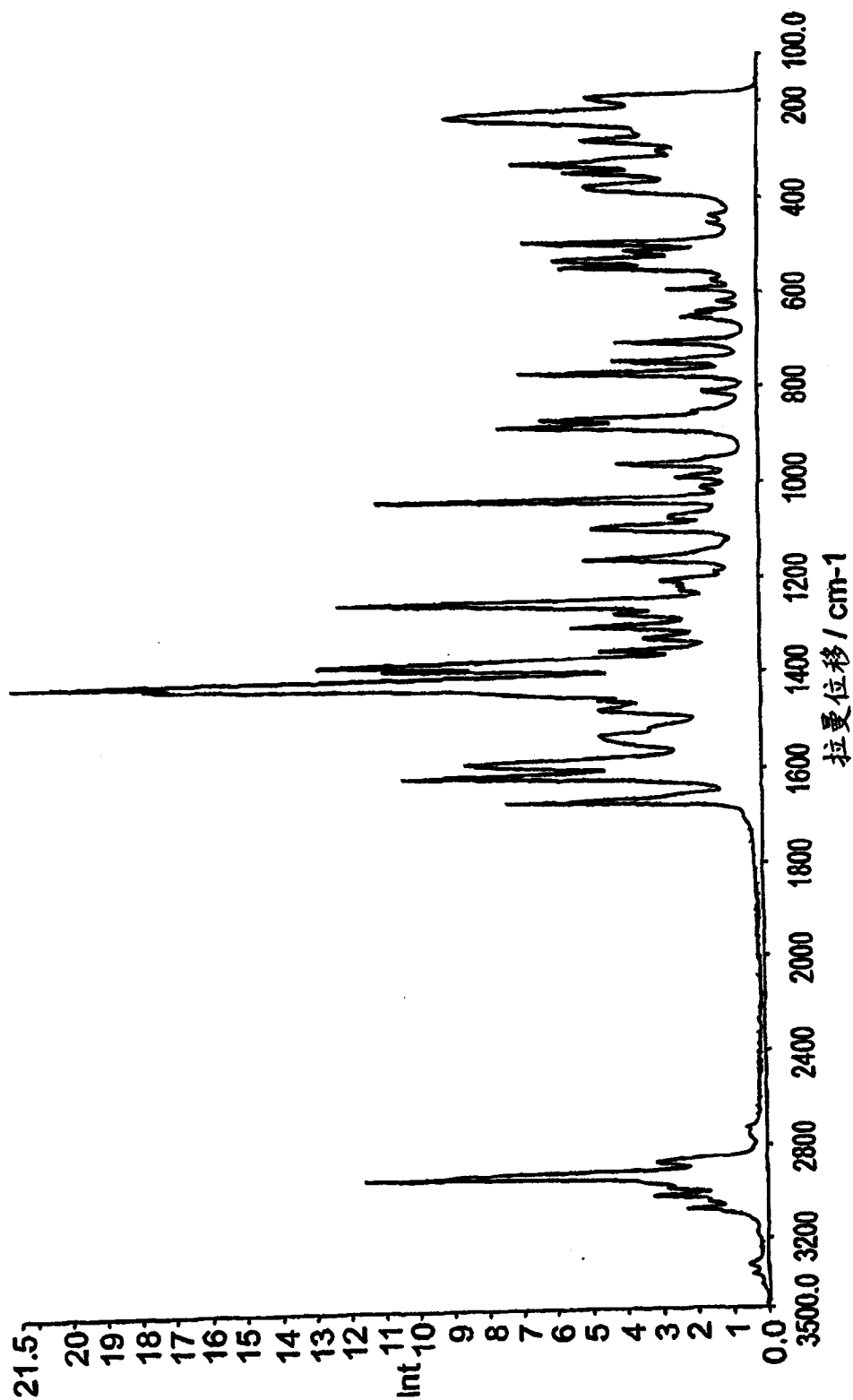
图 7



拉曼位移 / cm-1

2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑
并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形A的拉曼光谱

图 8



2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基苄基氨基)-N-羟乙基-咪唑
并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺甲磺酸盐晶形B的拉曼光谱

图 9