

200906391

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

A61K 31/43; 2006.0

※申請案號：P7114337

C07D 29/52 2006.0

※申請日期：P7. 4.18

※IPC 分類：C07D, A61K, A61P 3/00 2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

沙克列汀(SAXAGLIPTIN)之晶形及其製備方法

CRYSTAL FORMS OF SAXAGLIPTIN AND PROCESSES FOR
PREPARING THE SAME

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商必治妥美雅史谷比公司

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中文/英文)

蘇珊 E. 芭芭可

BABAJKO, SUZANNE E.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州普林斯頓市第206號州線路第4000號郵政信箱

P.O. BOX 4000, ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD,

PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 傑克 郭究塔斯
GOUGOUTAS, JACK Z.
2. 瑪莉 F 莫雷
MALLEY, MARY F.
3. 約翰 D 迪馬寇
DIMARCO, JOHN D.
4. 殷小天
YIN, XIAOTIAN S.
5. 魏正國
WEI, CHENKOU
6. 游裕榮
YU, JURONG
7. 恰克 奇 傅
VU, TRUC CHI
8. 葛列格里 史考特 瓊斯
JONES, GREGORY SCOTT
9. 史考特 A 賽維奇
SAVAGE, SCOTT A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 加拿大 CANADA
5. 美國 U.S.A.
6. 中華人民共和國 P.R.C.
7. 美國 U.S.A.
8. 美國 U.S.A.
9. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年04月20日；60/912,950

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

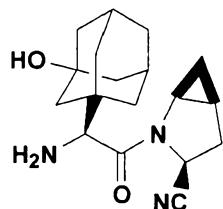
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於沙克列汀之多晶形晶體結構、其醫藥組合物、該等晶體結構之製備方法及以其治療諸如糖尿病之病症之方法。

【先前技術】

具有如下結構之化合物



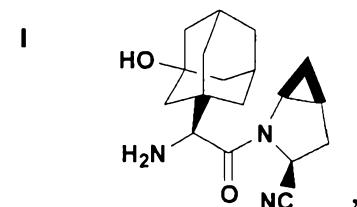
(或其鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)

(下文上述DPP4抑制劑或沙克列汀)為經口活性可逆二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)抑制劑，其為治療2型糖尿病、肥胖症及相關疾病之治療劑，其揭示於美國專利第6,395,767號實例60中。

美國申請序號10/716,012(2005年4月28日公開之公開案第US2005/0090539A1號)揭示製備沙克列汀之方法，包括其苯甲酸鹽(流程VII，實例41)、其游離鹼(實例42)、其游離鹼單水合物(實例42)及其鹽酸鹽(流程VIIB，實例42)，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

【發明內容】

根據本發明，提供具有式I之沙克列汀晶體結構：



較佳呈大體上純形式，包括

A. 沙克列汀之游離鹼及其水合物，包括

(a) 沙克列汀之結晶游離鹼，其為N-3形式，較佳呈大體上純形式；

(b) 含有1當量H₂O之沙克列汀之游離鹼的單水合物，其為H-1形式，較佳呈大體上純形式；及/或

(c) 含有0.5當量H₂O之沙克列汀之游離鹼的半水合物，其為H.5-2形式，較佳呈大體上純形式。

B. 沙克列汀之水合鹽酸鹽，其為

(a) 含有2當量H₂O之單鹽酸鹽H2-1形式，較佳呈大體上純形式；

(b) 含有0.75當量H₂O之單鹽酸鹽H0.75-3形式，較佳呈大體上純形式；

(c) 含有1.25當量H₂O之單鹽酸鹽H1.25-2形式，較佳呈大體上純形式；

(d) 含有1.67當量H₂O之1.33鹽酸鹽H1.67-1形式，較佳呈大體上純形式；(組成為3藥物:4 HCl:5 H₂O)

(e) 含有2當量H₂O之二鹽酸鹽H2-1形式，較佳呈大體上純形式；

(f) 沙克列汀之鹽酸鹽，其為P-5型式；或

(g) B.(a)、B.(b)、B.(c)及/或B.(f)中之兩者或兩者以上之混合物，較佳B.(a)、B.(b)及/或B.(f)之混合物，或B.(a)及B.(f)之混合物，較佳呈大體上純形式。

C. 沙克列汀之水合氫溴酸(HBr)鹽，其為

- (a) 含有 2 當量 H_2O 之 H2-1 形式，較佳呈大體上純形式；及
- (b) 含有 1 當量 H_2O 之 H1-2 形式(亦稱為 T1H2 形式)，較佳呈大體上純形式。

D. 沙克列汀之水合氫碘酸(HI)鹽，其為含有 2 當量 H_2O 之 H2-1 形式，較佳呈大體上純形式。

E. 沙克列汀之水合硫酸銨(NH_4SO_4)鹽，其為含有 3 當量 H_2O 之 H3-1 形式，較佳呈大體上純形式。

F. 克列汀之硝酸鹽(NO_3)(N-1 形式)，較佳呈大體上純形式。

G. R-H(1:1)-酒石酸鹽，其為含有 0.5 當量 H_2O 之 H.5-1 形式，較佳呈大體上純形式。

H. 沙克列汀之(2:1)反丁烯二酸鹽，其為含有 4 當量 H_2O 之 H4-1 形式，較佳呈大體上純形式。

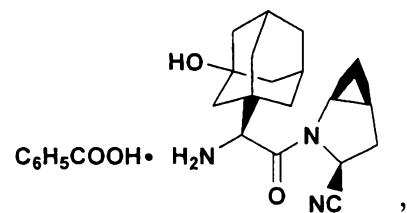
I. 沙克列汀之三氟乙酸鹽，其為

(a) 三氟乙酸鹽 N-1 形式，呈大體上純形式；

(b) 含有 2 當量 H_2O 之水合三氟乙酸鹽 H2-2 形式，呈大體上純形式；或

(c) 含有 0.5 當量 H_2O 之半水合三氟乙酸鹽 H.5-1 形式，呈大體上純形式。

J. 具有以下結構之含有 1 當量 H_2O 之 H-1 形式的沙克列汀之水合苯甲酸鹽：



呈大體上純形式。

下表I列出本發明以上所揭示之形式A至J中之每一者之結構(不包括A(f))。

表 I

B=鹼=沙克列汀

形式名稱	不對稱單元中之藥物(類)	不對稱單元中之其他化合物
H2-1	BH^+Cl^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H0.75-3	$2(\text{BH}^+\text{Cl}^-)$	$0.75\text{H}_2\text{O}$
H1.25-2	$2(\text{BH}^+\text{Cl}^-)$	$1.25\text{H}_2\text{O}$
H1.67-1	* $3(\text{BH}^+\text{Cl}^-)$	$\text{H}_5\text{O}_2^+ + \text{Cl}^- + 3\text{H}_2\text{O}$
H2-1	* (BH^+Cl^-)	$\text{H}_5\text{O}_2^+ \text{Cl}^-$
H2-1	BH^+Br^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H1-2	BH^+Br^-	$1\text{H}_2\text{O}$
H2-1	BH^+I^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H3-1	$(\text{BH}^+)(\text{NH}_4^+)\text{SO}_4^-$	$3\text{H}_2\text{O}$
H4-1	$2(\text{BH}^+) \text{反丁烯二酸根}^-$	$4\text{H}_2\text{O}$
H.5-1	$2(\text{BH}^+\text{R-H-酒石酸根}^-)$	$1\text{H}_2\text{O}$
H-1	$\text{BH}^+\text{苯甲酸根}^-$	$1\text{H}_2\text{O}$
N-1	BH^+NO_3^-	無
N-1	BH^+TFA^-	無
H2-2	BH^+TFA^-	$2\text{H}_2\text{O}$
H.5-1	** $(\text{BH}^+\text{TFA}^-)+\text{B}$	$1\text{H}_2\text{O}$
H-1	B	$1\text{H}_2\text{O}$
H.5-2	B	$0.5\text{H}_2\text{O}$
N-3	3 B	無

* "過酸鹽": 每一藥物超過一個 HCl

** "過鹼鹽": 每一藥物少於一個 TFA^-

上述本發明之沙克列汀之各種晶體結構(或多晶形)當在溶液中時將轉化為游離鹼沙克列汀，此揭示於美國專利第6,395,767號中。

根據本發明，如上所述之本發明之沙克列汀的任何晶體結構可用於供治療糖尿病及相關疾病所用之各種醫藥調配物(如下文中所述)中。本發明之沙克列汀之較佳晶體結構將為彼等可容易地製備、易於增容、具有可接受之存放期且呈通常公認用於醫藥調配物中之鹽形式的晶體結構。因此，沙克列汀之結晶鹽酸鹽通常優於其他鹽，諸如氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、三氟乙酸(TFA)鹽、苯甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、硫酸銨鹽及硝酸鹽。

更佳為呈單獨或與鹽酸鹽P-5型式組合形式之沙克列汀鹽酸鹽二水合物H2-1形式。

在本發明之另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包括如上所述之本發明之沙克列汀的任何結晶形式及其醫藥學上可接受之載劑。

在本發明之另一實施例中，提供一種形成包括下列沙克列汀結晶鹽之沙克列汀結晶形式之方法：HCl、HBr、HI、NH₄SO₄、TFA(三氟乙酸)、半水合(H.5-2形式)(0.5當量H₂O)TFA、NO₃、苯甲酸鹽、(1:1)H-酒石酸鹽及(2:1)反丁烯二酸鹽，其中三氟乙酸鹽根據下列反應於水中經由離子複分解轉化為該等結晶鹽：

含水沙克列汀H[⊕]TFA⁻+R[⊕]X⁻→沙克列汀H[⊕]X⁻+R[⊕]TFA⁻
其中X⁻表示鹽陰離子。

本發明之上述離子複分解方法概述如下：

含水沙克列汀三氟乙酸鹽+		
R [⊕] X ⁻	鹽形式	形式
酒石酸二鈉	(1:1)TFA	N-1

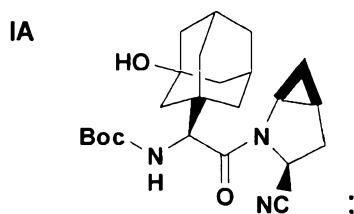
含水沙克列汀三氟乙酸鹽+		
$R^{\oplus}X^-$	鹽形式	形式
KH_2PO_4	(1:1)TFA	H2-2
NaCl	HCl	H2-1
KBr	HBr	H2-1
KI	HI	H2-1
$(NH_4)_2SO_4$	NH_4SO_4	H3-1
檸檬酸三鈉或+丁二酸二鈉或+ K_2HPO_4 或+NaF	半TFA	H.5-1
KNO_3	NO_3^-	N-1
苯甲酸鈉	苯甲酸鹽	H-1
酒石酸氫鈉	(1:1)H-酒石酸鹽	H.5-1
反丁烯二酸二鈉	(2:1)反丁烯二酸鹽	H4-1

在進行本發明之上述方法中，將沙克列汀三氟乙酸鹽溶解於溫水中且添加如上所列之必需鹽(例如，約1至約3倍過量)。靜置後，形成新鹽之晶體。

在本發明之又一實施例中，如下文所述提供製備呈游離鹼單水合物形式(H-1形式)之結晶沙克列汀的方法。

製備呈游離鹼單水合物形式(H-1形式)之結晶沙克列汀之第一方法包括以下步驟：

(a) 提供沙克列汀之Boc保護形式，其具有以下結構：



(b) 將來自步驟(a)之經保護沙克列汀溶解於有機溶劑中，該有機溶劑諸如乙酸乙酯、乙酸異丙酯或甲基四氫呋喃，較佳為乙酸乙酯；

(c) 使來自步驟(b)之溶液與強無機酸反應，該強無機酸諸如鹽酸、磷酸或硫酸，較佳為鹽酸；

(d) 必要時，向來自步驟(c)之反應混合物中添加諸如

步驟(b)中所述之有機溶劑；

(e) 將反應混合物冷卻至約5°C至約35°C、較佳約15°C至約25°C範圍內之溫度；

(f) 用鹼處理來自步驟(e)之冷卻混合物，該鹼諸如碳酸鉀、碳酸氫鉀或氫氧化鈉，較佳為無水碳酸鉀；

(g) 將來自步驟(f)之混合物過濾以使固體與濾液分離；

(h) 視情況用有機溶劑(如步驟(b)中所述)洗滌固體；

(i) 收集且濃縮濾液；

(j) 必要時，向濾液中添加水；

(k) 攪拌濾液直至晶體形成；

(l) 視情況重複步驟(j)；

(m) 視情況攪拌濾液；及

(n) 回收呈大體上純形式之沙克列汀游離鹼單水合物(H-1形式)晶體。

製備呈游離鹼單水合物形式(H-1形式)之結晶沙克列汀之第二方法包括以下步驟：

(a) 提供Boc保護沙克列汀IA；

(b) 使Boc保護沙克列汀IA與有機溶劑(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯，較佳為二氯甲烷)、醇(諸如甲醇、乙醇或異丙醇，較佳為甲醇)之混合物與強無機酸(諸如鹽酸、磷酸或硫酸，較佳為鹽酸)反應，期間形成水相及有機相；

(c) 收集水相；

- (d) 將水相與諸如步驟(b)中所使用之有機溶劑(較佳為二氯甲烷)、水混合，且隨後與強鹼(諸如鹼金屬鹼，諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀，較佳為氫氧化鈉)混合以將pH值調節至約8.8至約10.8、較佳約9.0至約10.5之範圍內；
- (e) 向反應混合物中添加氯化鈉；
- (f) 將反應混合物混合，藉此形成水相及有機相；
- (g) 視情況用鹽或鹽水溶液(諸如氯化銨鹽水溶液)洗滌有機層以形成水層及有機層；
- (h) 用有機溶劑(諸如乙酸乙酯、乙酸異丙酯或甲基四氫呋喃，較佳為乙酸乙酯)處理有機層，同時蒸餾除去部分有機溶劑(諸如二氯甲烷)；
- (i) 過濾剩餘蒸餾產物以移除氯化鈉；
- (j) 濃縮濾液以獲得每10 mL乙酸乙酯約1 g沙克列汀；
- (k) 向來自步驟(j)之混合物中添加水直至開始結晶；
- (l) 視情況再添加水以形成漿液；
- (m) 視情況混合漿液；
- (n) 過濾漿液；
- (o) 視情況用如步驟(h)中所定義之有機溶劑、較佳乙酸乙酯洗滌所得濕濾餅；
- (p) 在真空下乾燥濕濾餅以獲得呈游離鹼單水合物形式(H-1形式)之結晶沙克列汀；及
- (q) 回收呈大體上純形式之結晶沙克列汀單水合物H-1形式。

在本發明之又一實施例中，提供製備呈游離鹼單水合物

形式(H-1形式)之結晶沙克列汀的第三方法，其包括以下步驟：

- (a) 提供沙克列汀之Boc保護形式(IA)；
- (b) 將沙克列汀之Boc保護形式(IA)在水可混溶性有機溶劑(諸如異丙醇、甲醇或乙腈，較佳為異丙醇)、水及濃無機酸(諸如鹽酸、磷酸或甲烷磺酸，較佳為鹽酸)中在約55°C至約75°C、較佳約60°C至約70°C範圍內之溫度下加熱；
- (c) 向經加熱混合物中添加水；
- (d) 將來自步驟(c)之混合物冷卻至約15°C至約35°C、較佳約20°C至約30°C範圍內之溫度；
- (e) 向冷卻混合物中添加有機溶劑，諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯，較佳為二氯甲烷，且將混合物之pH值調節至約8至約10、較佳約8.5至約9.5範圍內(使用鹼，諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉或氫氧化鉀，較佳為氫氧化鈉及碳酸鉀)；
- (f) 將氯化鈉溶解於pH值經調節之溶液中，其形成兩相；
- (g) 分離兩相且收集富有機相；
- (h) 濃縮富有機相以移除殘餘水；
- (i) 將有機相冷卻至約15°C至約35°C、較佳約20°C至約30°C範圍內之溫度；
- (j) 向冷卻混合物中添加乙酸乙酯或其他有機溶劑，諸如乙酸異丙酯或甲基四氫呋喃，較佳為乙酸乙酯；

- (k) 過濾所得溶液以移除殘餘氯化鈉；
- (l) 向溶液中添加水，且在靜置後形成沙克列汀游離鹼單水合物之晶體；及
- (m) 回收呈大體上純形式之沙克列汀游離鹼單水合物晶體。

根據下列步驟，可在上述步驟(l)中回收沙克列汀游離鹼單水合物(H-1形式)之晶體：

- (a) 向步驟(l)中之產物中添加水；
- (b) 在低於約30°C下藉由以約蒸餾之速率添加乙酸乙酯進行等容蒸餾；
- (c) 向來自步驟(b)之混合物中添加水且冷卻至約0至約15°C、較佳約0至約10°C範圍內之溫度；
- (d) 自混合物中過濾固體；
- (e) 用有機溶劑(諸如乙酸乙酯、乙酸異丙酯或甲基四氫呋喃，較佳為乙酸乙酯)與水之混合物洗滌所得濾餅；
- (f) 在約30°C至約50°C、較佳約35°C至約45°C下乾燥，同時維持露點約-8°C；及
- (g) 回收呈大體上純形式之沙克列汀游離鹼(H-1形式)單水合物之晶體。

在本發明之又一態樣中，提供製備呈游離鹼形式(N-3形式)之結晶沙克列汀之方法，其包括以下步驟：

- (a) 提供呈游離鹼單水合物形式之沙克列汀(亦即H-1形式)；
- (b) 將沙克列汀之H-1形式溶解於合適有機溶劑中，該

有機溶劑諸如二氯甲烷、異丙醇或甲醇，較佳為二氯甲烷，或其一或多種之混合物，諸如二氯甲烷與異丙醇之混合物；

- (c) 蒸發步驟(b)中之所得溶液至乾燥以形成油狀物；
- (d) 將來自步驟(c)之所得油狀物溶解於合適有機溶劑中，該有機溶劑諸如乙酸乙酯、乙酸異丙酯或甲基四氫呋喃，較佳為乙酸乙酯；及
- (e) 蒸發來自步驟(d)之所得溶液以形成沙克列汀游離鹼(N-3形式)晶體之漿液。

可將N-3形式游離鹼之漿液乾燥，以大體上純形式回收且儲存在氮氣下以防止再水合為單水合物H-1形式。

在本發明之又一實施例中，提供製備呈半水合物形式(H.5-2形式)之結晶沙克列汀游離鹼之方法，其包括將沙克列汀游離鹼溶解於溫二甲苯中，藉此靜置後出現沙克列汀游離鹼半水合物晶體之步驟。

在本發明之另一實施例中，提供製備呈作為H2-1形式之二水合物形式之沙克列汀之結晶二鹽酸鹽的方法，該方法包括以下步驟：

- (a) 將沙克列汀之游離鹼單水合物(H-1形式)溶解於濃鹽酸及二噁烷及醇(諸如乙醇)中；及
- (b) 在室溫下靜置後，回收二鹽酸鹽H2-1形式之晶體。

在本發明之又一實施例中，提供製備呈作為H2-1形式之二水合物形式之沙克列汀之結晶單鹽酸鹽的方法，該方法

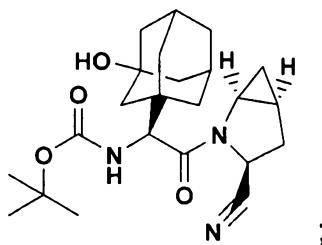
包括以下步驟：

- (a) 提供呈三氟乙酸鹽形式之沙克列汀；
- (b) 將來自步驟(a)之鹽溶解於水中；
- (c) 用強鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀，較佳為氫氧化鈉)將所得水溶液之pH值調節至約9至約9.8、較佳約9.2至約9.6範圍內之pH值以形成水相及有機相；
- (d) 用有機溶劑(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯，較佳為二氯甲烷)處理來自步驟(c)之所得溶液以自富二氯甲烷(有機溶劑)層萃取水層；
- (e) 向富有機(二氯甲烷)溶液中添加鹽酸溶液；
- (f) 蒸發有機(二氯甲烷)溶液至乾燥；
- (g) 將來自步驟(f)之所得固體溶解於醇溶劑(諸如乙醇、甲醇或異丙醇，較佳為乙醇)中；
- (h) 將來自步驟(g)之醇(乙醇)溶液加熱至約35°C至約60°C、較佳約40°C至約50°C範圍內之溫度；
- (i) 向來自步驟(h)之經加熱溶液中添加第三丁基甲基醚(MTBE)或其他成漿劑(諸如乙酸乙酯或乙酸異丙酯)以形成漿液；
- (j) 冷卻所得漿液；
- (k) 過濾漿液；
- (l) 乾燥所得濕濾餅以獲得呈鹽酸鹽形式之沙克列汀二水合物(H₂-1形式)之晶體；及
- (m) 回收呈大體上純形式之沙克列汀二水合物單鹽酸

鹽晶體。

在本發明之又一實施例中，提供製備呈水合物形式之沙克列汀之結晶1.33鹽酸鹽(H1.67-1形式)的方法，該方法包括以下步驟：

(a) 提供BOC保護化合物



(b) 將BOC保護化合物溶解於有機溶劑、較佳乙酸乙酯中；

(c) 使BOC保護化合物與鹽酸反應以形成沙克列汀之晶體；及

(d) 回收所形成之沙克列汀之水合1.33鹽酸鹽之晶體，H1.67-1形式。

在本發在本發明之另一實施例中，提供製備呈水合物(0.75當量H₂O)形式之沙克列汀之結晶鹽酸鹽(H0.75-3形式)的方法，該方法包括以下步驟：

(a) 將單鹽酸鹽二水合物(H2-1形式)在約25°C至約55°C之溫度下加熱約1小時至約2小時；及

(b) 回收鹽酸鹽晶體，H0.75-3形式。

在本發明之又一實施例中，提供製備呈1.25水合物形式之沙克列汀之結晶鹽酸鹽(H1.25-2形式)的方法，該方法包括將沙克列汀游離鹼溶解於含有約5%至約20%甲醇、較佳

約 8% 至 約 12% 甲 醇 之 鹽 酸 中， 藉 此 靜 置 後 出 現 沙 克 列 汀 鹽 酸 鹽 晶 體 (1.25 當 量 H₂O) (H1.25-2 形 式) 之 步 驟 。

在 本 發 明 之 又 一 實 施 例 中， 提 供 製 備 含 有 1 當 量 H₂O 之 呈 酒 石 酸 鹽 形 式 之 結 晶 沙 克 列 汀 (H.5-1 形 式) 的 方 法， 該 方 法 包 括 以 下 步 驟 ：

- (a) 提 供 呈 三 氟 乙 酸 鹽 形 式 之 沙 克 列 汀 ；
- (b) 將 來 自 步 驟 (a) 之 鹽 溶 解 於 水 中 ；
- (c) 用 強 鹼 (諸 如 鹼 金 屬 氢 氧 化 物， 例 如 氢 氧 化 鈉 或 氢 氧 化 鉀， 較 佳 為 氢 氧 化 鈉) 將 來 自 步 驟 (b) 之 所 得 水 溶 液 之 pH 值 調 節 至 約 9 至 約 9.8、 較 佳 約 9.2 至 約 9.6 範 圍 內 之 pH 值 ；
- (d) 用 有 機 溶 劑 (諸 如 二 氯 甲 烷、 1,2- 二 氯 乙 烷 或 氯 苯， 較 佳 為 二 氯 甲 烷) 處 理 來 自 步 驟 (c) 之 所 得 溶 液 以 自 富 有 機 (二 氯 甲 烷) 層 萃 取 富 水 層 ；
- (e) 向 富 有 機 (二 氯 甲 烷) 溶 液 中 添 加 醇， 諸 如 乙 醇、 甲 醇 或 異 丙 醇， 較 佳 為 乙 醇 ；
- (f) 將 來 自 步 驟 (e) 之 所 得 溶 液 加 热 至 約 25°C 至 約 45°C、 較 佳 約 32°C 至 約 40°C 範 圍 內 之 溫 度 ；
- (g) 用 沙 克 列 汀 酒 石 酸 鹽 晶 種 處 理 來 自 步 驟 (f) 之 所 得 經 加 热 溶 液 ；
- (h) 單 獨 將 L- 酒 石 酸 鹽 溶 解 於 醇 溶 劑 (諸 如 乙 醇、 甲 醇 或 異 丙 醇， 較 佳 為 乙 醇) 中 ；
- (i) 將 所 得 酒 石 酸 鹽 溶 液 與 來 自 步 驟 (g) 之 (經 接 種) 沙 克 列 汀 酒 石 酸 鹽 富 集 溶 液 混 合 以 形 成 漿 液 ；

- (j) 冷卻來自步驟(i)之漿液；及
- (k) 回收呈酒石酸鹽形式之結晶沙克列汀，較佳呈大體上純形式。

在本發明之又一實施例中，提供製備含有1當量H₂O之為H1-2形式之沙克列汀之水合氫溴酸(HBr)鹽的方法，該方法包括將沙克列汀之氫溴酸鹽之H2-1形式在約25°C至約55°C之溫度下加熱約1小時至約2小時及回收含有1當量H₂O之H1-2形式氫溴酸鹽晶體的步驟。

在本發明之另一實施例中，提供製備為H-1形式之沙克列汀苯甲酸鹽單水合物之方法，該方法包括以下步驟：

- (a) 提供於去離子水中之沙克列汀三氟乙酸(TFA)鹽；
- (b) 用強鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀，較佳為氫氧化鈉)將所得水溶液之pH值調節至約8.5至約9.5、較佳約9.1以形成水層及有機層；
- (c) 用有機溶劑(諸如二氯甲烷、1,2-二氯甲烷或氯苯，較佳為二氯甲烷)萃取水層；
- (d) 乾燥有機(二氯甲烷)溶液至乾燥；
- (e) 回收所得固體；
- (f) 將固體溶解於醇溶劑(諸如乙醇、甲醇或異丙醇，較佳為乙醇)中；
- (g) 分數份向來自步驟(f)之有機(乙醇)溶液中添加苯甲酸較佳於醇溶劑(諸如乙醇、甲醇或異丙醇，較佳為乙醇)中之溶液以形成結晶物質之漿液；
- (h) 視情況攪拌所得漿液；

- (i) 過濾來自步驟(g)或(h)之漿液以回收濕濾餅；
- (j) 視情況用如步驟(f)中之醇溶劑、較佳乙醇洗滌濕濾餅；
- (k) 乾燥濕濾餅以獲得沙克列汀苯甲酸鹽單水合物之晶體；及
- (l) 回收呈大體上純形式之沙克列汀苯甲酸鹽單水合物之晶體。

在本發明之又一實施例中，提供製備為P-5型式之沙克列汀之鹽酸鹽的方法，該方法包括以下步驟：

- (a) 形成沙克列汀H2-1形式鹽酸鹽(單鹽酸鹽二水合物)於無水乙醇中之混合物；
- (b) 將部分(a)混合物加熱至40°C至50°C、較佳45°C之溫度直至所有H2-1形式溶解於溶液中；及
- (c) 將部分(b)溶液自28°C冷卻至室溫以形成P-5型式晶體。

另外，根據本發明，提供治療以下疾病之方法：糖尿病(尤其II型糖尿病)以及葡萄糖內恆定不良症、葡萄糖耐受不良症、不育症、多囊性卵巢症候群、生長障礙、虛弱、關節炎、移植中之同種異體移植排斥、自體免疫疾病(諸如硬皮病及多發性硬化症)、各種免疫調節疾病(諸如紅斑狼瘡或牛皮癬)、AIDS、腸疾病(諸如壞死性腸炎、微絨毛包涵體病或乳糜瀉(celiac disease))、發炎性腸症候群、化學療法誘發之腸道黏膜萎縮或損傷、神經性厭食症、骨質疏鬆症、症候群X、代謝不良症候群、糖尿病併發症、血

脂異常、高胰島素血症、肥胖症、動脈粥樣硬化及相關疾病以及發炎性腸病(諸如克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)，其中向需要治療之人類患者投與治療有效量之本發明之結晶沙克列汀形式(其抑制DPP4)。

總稱為"症候群X"或代謝症候群之病狀、疾病及病症詳述於Johannsson, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82:727-734(1997)中。

另外，根據本發明，提供治療如上文及下文所定義之糖尿病及相關疾病以及以上所提及之任何其他疾病病況的方法，其中向需要治療之人類患者投與治療有效量之本發明之結晶沙克列汀形式與一種、兩種、三種或三種以上其他類型之抗糖尿病劑(其可用於治療糖尿病及相關疾病)及/或一種、兩種或三種或三種以上其他類型之治療劑的組合。

本發明之另一實施例係關於式I化合物在製造用於治療糖尿病之藥劑中之用途。

本發明之另一實施例係關於用於治療糖尿病之療法中之本發明之式I化合物。

本發明之另一實施例係關於用於治療哺乳動物之糖尿病之本發明之式I化合物。

本發明之另一實施例係關於本發明之式I化合物在製造用於治療糖尿病之藥劑中之用途，其中該治療包含與另一治療劑組合以供以任何順序同時或按序使用。

本發明之另一實施例係關於作為治療糖尿病之藥劑之本發明之式I化合物與另一治療劑的組合。

術語"糖尿病及相關疾病"係指II型糖尿病、I型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、肥胖症、高血糖症、症候群X、血脂異常、代謝不良症候群、糖尿病併發症、代謝不良症候群及高胰島素血症。

總稱為"糖尿病併發症"之病狀、疾病及病症包括視網膜病、神經病及腎病及糖尿病之其他已知併發症。

如本文所使用之術語"其他類型之治療劑"係指一或多種抗糖尿病劑(不同於本發明之結晶沙克列汀形式之DPP4抑制劑)，包括美國專利第6,515,117號中所揭示之DPP4抑制劑維格列汀(vildagliptin)及西他列汀(sitagliptin)、二甲雙胍及/或SGLT-2抑制劑達帕羅辛(dapagliflozin)；一或多種抗肥胖症劑；及/或一或多種脂質調節劑(包括抗動脈粥樣硬化症劑)；及/或一或多種不育症藥；一或多種治療多囊性卵巢症候群之藥劑；一或多種治療生長障礙之藥劑；一或多種治療虛弱之藥劑；一或多種治療關節炎之藥劑；一或多種預防移植中同種異體移植排斥之藥劑；一或多種治療自體免疫疾病之藥劑；一或多種抗AIDS劑；一或多種抗骨質疏鬆劑；一或多種治療免疫調節疾病之藥劑；一或多種治療慢性發炎性腸病或症候群之藥劑；及/或一或多種治療神經性厭食症之藥劑，其係詳細描述於美國專利第6,395,767號中。

如本文所使用之術語"脂質調節"劑係指降低LDL及/或升高HDL及/或降低三酸甘油酯及/或降低總膽固醇及/或其他治療性治療脂質失調之已知機制之藥劑。

術語"當量"係指"莫耳"。

在本發明之上述方法中，本發明之結晶沙克列汀形式將與抗糖尿病劑或其他類型之治療劑(視其操作模式而定)以約0.01:1至約500:1、較佳約0.1:1至約100:1、更佳約0.2:1至約10:1範圍內之重量比使用。

【實施方式】

本發明係參考下文所述之隨附圖式說明。

本發明至少部分提供作為新穎物質之化合物I之結晶結構。

如本文所使用，術語"醫藥學上可接受"係指在合理醫學判斷範疇內，適於與人類及動物之組織相接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他成問題併發症，與合理效益/風險比率相稱之彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。在某些較佳實施例中，本發明之化合物I(沙克列汀)之結晶結構呈大體上純形式。如本文所使用，術語"大體上純"意謂具有大於約90%之純度之化合物，該純度例如約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%及約100%。

化合物以不同晶體結構存在之能力稱為多晶形現象。如本文所使用，"多晶形"係指具有相同的化學組成但形成晶體之分子、原子及/或離子之空間排列不同之結晶形式。雖然多晶形具有相同化學組成，但其在填充及幾何排列方面不同，且可展現不同物理性質，諸如熔點、形狀、顏色、密度、硬度、變形性、穩定性、溶解性及其類似性

質。視其溫度-穩定性關係而定，兩種多晶形可單變或互變。就單變系統而言，當溫度改變時，兩個固相之間的相對穩定性仍保持不改變。相反，在互變系統中，存在轉變溫度，在該溫度下兩相之穩定性逆轉。(Theory and Origin of Polymorphism in "Polymorphism in Pharmaceutical Solids"(1999) ISBN:)-8247-0237)。

本發明之結晶結構之樣品可具有大體上純之相均一性，指示存在佔優量之單一結晶結構及視情況較小量之一或多種其他結晶結構。由諸如X-射線粉末繞射(PXRD)或固態核磁共振光譜(SSNMR)之技術可判定樣品中超過一種本發明之結晶結構之存在。舉例而言，在以實驗方式量測之PXRD圖(觀察)與模擬PXRD圖(計算)之比較中額外峰之存在可指示樣品中存在超過一種結晶結構。模擬PXRD可由單晶X射線資料計算出。(參見Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, 1963年4月；亦參見Yin. S.等人, *American Pharmaceutical Review*, 6(2):80 (2003))。結晶結構較佳具有大體上純之相均一性，如由在以實驗方式量測之PXRD圖中由模擬PXRD圖中不存在之額外峰產生小於10%、較佳小於5%且更佳小於2%之總峰面積所指示。最佳為本發明之結晶結構具有大體上純之相均一性，其中在實驗上量測之PXRD圖中由模擬PXRD圖中不存在之額外峰產生小於1%之總峰面積。

藉由使用一般技術者已知之多種分析技術，本文中所述之本發明之各種結晶結構可彼此區分。該等技術包括(但不限於)固態核磁共振(SSNMR)光譜、X-射線粉末繞射(PXRD)、差示掃描熱量測定(DSC)、熱解重量分析(TGA)、紅外光譜(IR)及/或拉曼光譜。

晶體結構之製備

本發明之結晶結構可由如本文所述之多種方法製備，該等方法包括(例如)自合適溶劑中結晶或再結晶、昇華、自熔融物生長、自另一相固態轉變、自超臨界流體結晶及噴霧。用於使結晶結構自溶劑混合物中結晶或再結晶之技術包括(例如)蒸發溶劑、降低溶劑混合物之溫度、對分子及/或鹽之過飽和溶劑混合物晶體接種、凍乾溶劑混合物及向溶劑混合物中添加逆溶劑(反溶劑)。可採用高產量結晶技術製備結晶結構，包括多晶形。

藥物晶體(包括多晶形)、製備方法及藥物晶體之表徵係討論於Brynn, S.R.等人，*Solid-State Chemistry of Drugs*，第2版，SSCI, West Lafayette, Indiana, publ.(1999)中。

可將晶種添加至任何結晶混合物中以促進結晶。如對於熟習此項技術者將明顯，使用接種作為控制特定結晶結構生長之方式或作為控制結晶產物之粒度分布之方式。因此，對所需晶種之量的計算值係視可利用晶種之大小及平均產物粒子之所需大小而定，如(例如)Mullin, J.W.等人，"Programmed cooling of batch crystallizers,"*Chemical Engineering Science*, 26:369-377(1971)中所述。通常需要

小尺寸晶種以有效控制批料中之晶體生長。小尺寸晶種可藉由對較大晶體進行篩分、碾磨或微米尺寸化或藉由使溶液微結晶來產生。應注意，晶體之碾磨或微米尺寸化不應導致所需晶體結構之結晶度之任何變化(亦即，變為非晶形或另一多晶形)。

如本文所使用，術語"室溫"或"RT"表示20°C至25°C(68-77°F)之周圍溫度。

醫藥組合物及劑量

就本文中之任何用途而言，可以如美國專利第6,395,767號中所述之各種醫藥組合物及劑型及劑量投與本發明之結晶沙克列汀形式，該專利以引用之方式併入本文中。因此，就本文所述之任何用途而言，本發明之結晶沙克列汀形式可由任何合適的方式投與，例如：經口，諸如呈錠劑、膠囊、顆粒劑或散劑形式；舌下；經頰；非經腸，諸如皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射或輸液技術(例如，呈無菌可注射水性或非水性溶液或懸浮液形式)；經鼻，包括向鼻膜投藥，諸如吸入噴霧；局部，諸如呈乳霜或軟膏形式；或經直腸，諸如呈栓劑形式；以含有無毒的醫藥學上可接受之媒劑或稀釋劑之劑量單位調配物形式投與。

較佳劑型為2005年5月25日申請之美國申請序號11/137,068中所揭示之沙克列汀包衣錠劑，該申請案以引用之方式併入本文中。

在執行本發明之較佳方法以治療諸如糖尿病及相關疾病

之本文中所揭示之任何疾病時，將採用與醫藥媒劑或稀釋劑聯合含有一或多種式I化合物之含有或不含其他抗糖尿病劑及/或抗高血脂劑及/或其他類型之治療劑的醫藥組合物。醫藥組合物可採用習知固體或液體媒劑或稀釋劑及適於所需投藥模式之類型之醫藥添加劑(諸如醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、黏合劑及其類似物)來調配。化合物可(例如)以錠劑、膠囊、珠粒、顆粒劑或散劑形式由經口途徑投與包括人類、猴、犬等之哺乳動物物種，或其可以可注射製劑形式由非經腸途徑投與，或其可經鼻或以經皮貼片形式投與。典型的固體調配物將含有約0.1 mg至約500 mg本發明之結晶形式。

成人劑量係介於每天1 mg至2,000 mg之間，其可以單一劑量或以每天1-4次之個別劑量形式投與。較佳以每天2.5 mg至10 mg範圍內之劑量投與本發明之結晶劑型，該劑量可以單一劑量或以每天1-4次之個別劑量形式投與。

典型的可注射製劑可藉由將250 mg式I化合物無菌置放於小瓶中，無菌凍乾且密封加以製備。使用時，將小瓶之內容物與2 mL生理鹽水混合以產生可注射製劑。

應瞭解，任何特殊個體之特定劑量含量及給藥頻率可不同且將視多種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物之活性、化合物之代謝穩定性及作用持續時間、個體之物種、年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、及特定病狀之嚴重程度。

本發明化合物之DPP-4抑制活性可藉由使用活體外檢定系統測定，該系統量測對DPP-4介導之適當受質或假受質之裂解的抑制程度。本發明之DPP-4抑制劑之抑制常數(K_i 值)可由下文中之實驗部分中所述之方法測定。

檢定

人類DPP-4之選殖、表現及純化

為產生人類DPP-4，使用兩個基於人類純系(寄存編號M74777)之核苷酸序列之引子ACGCCGACGATGAAGACA及AGGTAAAGAGAACATTGTT對來自胎盤之人類cDNA(Clontech)進行PCR(Red-tag聚合酶，Sigma)。將PCR產物選殖於pcDN4/HisMax TOPO載體(Invitrogen)中。為穩定轉染CHO-DG44細胞，使用引子GGTACCAGCGCAGAGGCTT及CTCGAGCTAAGGTAAAGAGAACATTG對DPP4再PCR以產生KpnI及XhoI位點。使用KpnI及XhoI位點提取N-末端His標記基因。包括可由腸激酶裂解且移除之His標籤以允許使用TALON親和力管柱純化。隨後將基因連接至pD16載體之KpnI及XhoI位點中以穩定轉染。藉由使用電穿孔將表現載體轉染至中國倉鼠卵巢(Chinese hamster ovary，CHO-DG44)細胞中產生穩定細胞株。使CHO-DG44細胞株在補充有HT(甘胺酸、次黃嘌呤及胸苷，Invitrogen)、麴醯胺酸及重組胰島素(Recombulin)(ICN)之PFCHO培養基中生長。隨後收集 1×10^7 個細胞/毫升，使用電穿孔在300 V下用60 μg DNA轉染，且隨後轉移至T75燒瓶中。轉染後第三天，移除HT補充物且用甲胺喋呤(MTX，10 nM，ICN)

啓始選擇。再過10天後，將細胞塗鋪於96孔板之個別孔中。每10天將MTX之濃度增加兩至三倍，直至400 nM之最大值。最終穩定細胞株選擇係基於所表現蛋白質之產率及活性。

使用Talon樹脂純化重組DPP-4之努力並不有效，產生低產率，其中大部分DPP活性穿過管柱。因此，使用習知陰離子交換(Sepharose Q)、凝膠過濾(S-200)及高解析度MonoQ管柱進一步純化蛋白質。最終蛋白質在SDS-PAGE凝膠上產生單一條帶。胺基酸序列分析指示樣品中存在兩個DPP-4群體。蛋白質之一部分具有自N-末端截斷之27個胺基酸，而另一部分缺乏該N-末端37個胺基酸。此表明，分離期間，整個跨膜域(包括His標籤)由CHO細胞中所存在之蛋白酶移除。使用布拉德福德染料法(Bradford dye method)量測總蛋白質濃度，且藉由用先前表徵之抑制劑($K_i=0.4$ nM)滴定酶來測定活性DPP-4之量。抑制或催化期間未觀察到雙相特性，此表明兩個蛋白質群體在功能上一致。

沙克列汀及其鹽之DPP-4抑制檢定

藉由根據假受質Gly-Pro-pNA裂解後在405 nm下吸光度之增加在穩態條件下量測對人類DPP-4活性之抑制。使用Thermomax板讀取器在96孔板中進行檢定。反應通常含有100 μ l ATE緩衝液(100 mM Aces、52 mM Tris、52 mM乙醇胺，pH 7.4)、0.45 nM酶、120 μ M或1000 μ M受質($S < K_m$ 及 $S > K_m$ ， $K_m=180$ μ M)及可變濃度之抑制劑。為確保用於

緩慢結合抑制劑之穩態條件，將酶與化合物一起預培育40分鐘隨後添加受質以啓始反應。所有連續抑制劑稀釋液均處於DMSO中且最終溶劑濃度不超過1%。

藉由將抑制資料擬合為結合等溫線來評估抑制劑效能：

$$\frac{vi}{v} = \frac{\text{範圍}}{1 + \left(\frac{I}{IC_{50}} \right)^n} + \text{背景} \quad (1)$$

其中 vi 為在抑制劑之不同濃度 I 下之初始反應速度； v 為在不存在抑制劑之情況下之對照速度，範圍為未抑制速度與背景之間的差；背景為在不存在酶之情況下自發受質水解之速率， n 為Hill係數。

將各受質濃度下之計算 IC_{50} 轉換為 K_i ，假定競爭性抑制符合下式：

$$Ki = \frac{IC_{50}}{(1 + \frac{S}{Km})} \quad (2)$$

如由在高及低受質濃度下自檢定獲得之 K_i 值之極佳一致性判斷，所有抑制劑均具有競爭性。在低受質濃度下之 IC_{50} 接近檢定中所使用之酶濃度之情況下，將資料擬合為莫裏森等式(Morrison equation)¹來說明游離抑制劑之消耗：

$$\frac{vi}{v_0} = 1 - \frac{(E + I + IC_{50}) - \sqrt{(E + I + IC_{50})^2 - 4EI}}{2E} \quad (3)$$

¹ Morrison, J.F. et al., *Advances in Enzymology*, 61:201-206 (1988).

其中 v_i 及 v_0 為在存在及不存在抑制劑之情況下所量測之穩態速度，E 為酶濃度。

使用等式(2)將各 IC_{50} 進一步修訂為 K_i 以說明檢定中之受質濃度。

實例

提供下列實例以進一步詳細描述本發明。該等陳述目前預期用於執行本發明之最佳模式之實例意欲說明本發明而非限制本發明。

式I化合物之製備總體描述於美國專利 6,395,767 實例 60 及 2005 年 4 月 28 日公開之美國公開案 US2005/0090539 A1 流程 VII 及 VIIIB 及 實例 41 及 42 中。美國專利 6,395,767 及美國公開案 US2005/0090539 A1 全部以引用之方式併入本文中。

實例 1

沙克列汀游離鹼單水合物形式(H-1形式)之製備

將 18 g Boc 保護沙克列汀 IA 裝入配備有機械攪拌器、熱電耦及 N_2 氣體入口之三頸燒瓶中。添加乙酸乙酯 (180 ml) 以溶解 Boc 保護沙克列汀。添加 14.8 ml 37% 鹽酸且將混合物在 23°C 下攪拌 4 小時，此時反應完成。添加 180 ml 乙酸乙酯且將反應燒瓶冷卻至 16°C。

向冷卻反應燒瓶中添加無水碳酸鉀 (60 g) 且將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。過濾所得固體，用 100 ml 乙酸乙酯洗滌濾餅，且收集濾液且將其濃縮至約 61 g。向濾液中逐滴添加 1 ml 水且攪拌混合物直至晶體開始形成。再向濾

液中逐滴添加 1 ml 水且將混合物在室溫下攪拌 16 小時。將混合物過濾且乾燥以得到 10.5 g 沙克列汀游離鹼單水合物 (H-1 形式)，產率 77% (純度 99.2 AP)。

實例 2

沙克列汀游離鹼單水合物形式 (H-1 形式) 之製備

將 300 g (0.723 mol) Boc 保護沙克列汀 IA (效能 90.6%) 裝入配備有機械攪拌器、探針及 N₂ 氣體入口之三頸 12 L 燒瓶中。添加二氯甲烷 (3 L) 及甲醇 (288 ml, 7.23 mol) 及 36% HCl (288 ml, 3.5 mol, 4.8 eq)。將混合物攪拌 18 小時且反應完成 (於 CH₂Cl₂ 中之 Boc 保護沙克列汀為 <1 mg/ml)。混合物形成兩相；收集上部水層 (捨棄下部二氯甲烷層)。向所收回水相中添加二氯甲烷 (6 L) 及水 (720 ml)。向所收回水相中逐滴添加 NaOH (5 N) (約 600 ml) 以將 pH 值調節為 9.0 至 10.5。添加固體 NaCl (120 g) 且將混合物攪拌 20 分鐘。出現相分離且收集下部二氯甲烷層 (捨棄上部水層)。用 1% 氯化銨鹽水溶液 (450 ml) 洗滌二氯甲烷層。出現相分離且收集下部二氯甲烷層 (捨棄上部水層 (pH=7.8))。添加乙酸乙酯 (約 4 L)，同時在 25°C / 50 mm Hg 下蒸餾除去二氯甲烷。當最終體積達到 2.5 L 時停止蒸餾。精過濾剩餘液體以移除固體 NaCl。繼續濃縮至約 1 Kg 於 1 L 乙酸乙酯中之 (約 170 g) 沙克列汀游離鹼單水合物。逐滴添加水 (17 ml) 且將混合物保持約 10 分鐘，此時開始結晶時。再添加 17 ml 水且將所得漿液攪拌 30 分鐘。過濾漿液且用乙酸乙酯 (150 ml) 洗滌所收回濾餅。將經洗滌濾餅在室溫下在真空下乾燥以得到

186 g 沙克列汀游離鹼單水合物(H-1形式)，產率81%。

實例3

沙克列汀游離鹼單水合物形式(H-1形式)之製備

將1 g Boc保護沙克列汀(IA)、1 ml異丙醇、1 ml水及0.28 ml濃HCl之混合物加熱至65°C且在65°C下保持90分鐘。向經加熱混合物中添加2 ml水且將混合物冷卻至25°C。添加12 ml二氯甲烷且使用0.2 ml 10 N氫氧化鈉及0.4 ml 25%碳酸鉀將混合物之pH值調節至約9。將1.25 g氯化鈉溶解於pH值經調節之溶液中。溶液分離成兩層，且收集富有機相。

將富有機相常壓濃縮至3 ml以移除殘餘水。將濃有機物冷卻至25°C，添加2 ml乙酸乙酯且將溶液精過濾以移除殘餘氯化鈉。向溶液中添加0.05 ml水，將其保持30分鐘以形成產物晶體之漿液。向含有晶體之漿液中添加0.21 ml水，在低於30°C下藉由以約蒸餾速率添加2 ml乙酸乙酯使其經受等容蒸餾。添加0.08 ml水且將混合物冷卻至約5°C且保持30分鐘。過濾所得漿液且用2 ml乙酸乙酯與0.04 ml水之混合物洗滌濾餅。將混合物在40°C下乾燥(維持露點約-8°C)且回收沙克列汀游離鹼單水合物晶體。

實例4

呈游離鹼形式之結晶沙克列汀(N-3形式)之製備

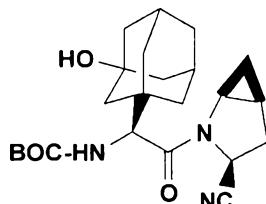
將沙克列汀游離鹼單水合物(H-1形式)溶解於每公克沙克列汀單水合物(H-1形式)9 ml二氯甲烷及1 ml異丙醇(IPA)中。將所得溶液蒸發至乾燥以形成油狀物。將油狀

物溶解於每公克沙克列汀單水合物(H-1形式)10 ml乙酸乙酯中。將所得溶液蒸發至每公克沙克列汀單水合物(H-1形式)3 ml溶液。將所得溶液用每公克沙克列汀單水合物(H-1形式)10 ml乙酸乙酯稀釋且隨後蒸發至每公克沙克列汀單水合物(H-1形式)3 ml溶液以形成沙克列汀游離鹼(N-3形式)之漿液。若未形成N-3漿液，則重複用乙酸乙酯稀釋及蒸發之步驟直至漿液形成。將所得漿液過濾且在40°C下在氮氣吹拂下乾燥以形成沙克列汀游離鹼(N-3形式)之晶體。將所形成之晶體儲存在無水氮下。

實例 5

沙克列汀二水合物之結晶單鹽酸鹽(H2-1形式)之製備

A.



如2005年4月28日公開之公開案第US2005/0090539 A1號中所述如下製備A部分之化合物：將(4.19 g, 10.1 mmol)溶解於無水CH₂Cl₂(25 mL)中且冷卻至0°C且用三氟乙酸(15 mL)處理且在周圍溫度下攪拌2.5小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑且用甲苯(5 mL)清除殘餘物且在減壓下乾燥。用Et₂O濕磨得到呈白色固體狀之標題化合物(3.92 g, 90%)。

B. 沙克列汀二水合物之結晶單鹽酸鹽(H2-1形式)之製備

將50 Mg沙克列汀之三氟乙酸(TFA)鹽(效能：92%)溶解於0.2 mL水中。用1 N NaOH將所得水溶液之pH值調節至

約 9.4。形成水層及有機層。用 2×0.5 mL 二氯甲烷萃取水層。將組合之富二氯甲烷溶液用 1 mL 水洗滌。

向富二氯甲烷溶液中添加 0.116 mL(1 當量)1 N HCl 溶液。形成澄清溶液，將其蒸發至乾燥以留下固體。

將 0.2 mL 乙醇與固體混合以溶解固體。將所得乙醇溶液加熱至 45°C 且添加 0.3 mL 第三丁基甲基醚。溶液變為漿液。

將漿液經 1 小時自 45°C 冷卻至 20°C。過濾經冷卻漿液且將所得濾餅在室溫下在真空下乾燥以獲得沙克列汀二水合物之單鹽酸鹽(H₂-1 形式)。

實例 6

含有 1 當量 H₂O 之沙克列汀之結晶酒石酸鹽(H.5-1 形式)

的製備

將 200 Mg 沙克列汀三氟乙酸(TFA)鹽溶解於 4 ml 去離子水中。用 1 N NaOH 將所得水溶液之 pH 值調節至約 9.4。形成水層及有機層。用 3×2 mL 二氯甲烷萃取富水層。將組合之富二氯甲烷溶液用 4 mL 去離子水洗滌。

向富二氯甲烷溶液中添加 2.6 mL 乙醇且將溶液加熱至 35°C。向經加熱溶液中添加沙克列汀酒石酸鹽晶種(0.5 當量 H₂O)(H.5-1 形式)。

將 1 g L-酒石酸鹽溶解於乙醇中。分 8 份向產物富集溶液中添加 326.4 μL 酒石酸鹽溶液。形成漿液。將漿液經 30 分鐘自 35°C 冷卻至 20°C 且攪拌隔夜。隨後過濾漿液且將所得濕濾餅在 30°C 下在真空下乾燥。回收含有 1 當量 H₂O 之沙克

列汀之酒石酸鹽之晶體(96 mg，產率39.3 M%)。

實例7

沙克列汀結晶苯甲酸鹽(H-1形式)之製備

將600 Mg沙克列汀三氟乙酸(TFA)鹽(效能：92%)溶解於3 ml去離子水中。用1 N NaOH將所得水溶液之pH值調節至約9.1。形成水層及有機層。用6×6 mL二氯甲烷萃取水層。用3 mL去離子水洗滌組合之富二氯甲烷溶液且乾燥富二氯甲烷溶液(旋轉蒸發器)。將所得固體溶解於6 mL 95%乙醇中。

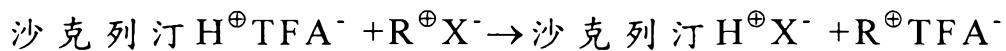
在室溫下，分數份向富乙醇溶液中添加0.648 mL(1當量)苯甲酸於乙醇中之溶液(濃度=1 g/3 mL)以使所得結晶物質之漿液結晶及形成。

將所得漿液攪拌至少1小時，且隨後過濾漿液且用3 mL 95%乙醇洗滌所得濕濾餅。將經洗滌濕濾餅在30°C下在真空中乾燥隔夜以獲得449.7 mg(產率：76.8 M%)沙克列汀苯甲酸鹽單水合物(H-1形式)。

實例8

HCl、HBr、HI、NH₄SO₄、TFA、半TFA、NO₃、苯甲酸鹽、1:1 H-酒石酸鹽及(2:1)反丁烯二酸鹽之結晶鹽之製備

如下式所示，經由於水中之簡單離子複分解使沙克列汀結晶三氟乙酸鹽轉化為標題鹽之結晶鹽：



標題鹽通常藉由將10 mg沙克列汀三氟乙酸鹽溶解於最少量之溫水中來製備。就如下所列之複分解而言，添加約

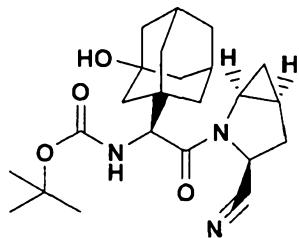
兩倍過量之必需鹽。靜置後，形成沙克列汀之新鹽之晶體。在一些狀況(例如，用檸檬酸三鈉或+丁二酸二鈉或+ K_2HPO_4 或+ NaF)下，複分解失敗，其中代之以所結晶三氟乙酸鹽之新穎形式。

平衡離子為：

沙克列汀鹽形式	形式	源/溶劑
(1:1)TFA	N-1	酒石酸二鈉
(1:1)TFA	H2-2	KH_2PO_4
HCl	H2-1	NaCl
HBr	H2-1	KBr
HI	H2-1	KI
NH_4SO_4	H3-1	$(NH_4)_2SO_4$
半TFA	H.5-1	檸檬酸三鈉或+丁二酸二鈉或+ K_2HPO_4 或+ NaF
NO_3	N-1	KNO_3
苯甲酸鹽	H-1	苯甲酸鈉
(1:1)H-酒石酸鹽	H.5-1	酒石酸氫鈉
(2:1)反丁烯二酸鹽	H4-1	反丁烯二酸二鈉

實例 9

沙克列汀 1.67 水合物結晶 1.33 鹽酸鹽 (H1.67-1 形式) 之製備



將 1 當量 BOC 保護化合物及每公克 BOC 保護化合物 2 至 16 ml 乙酸乙酯與 4 當量濃鹽酸(約 37%)混合。

將上述混合物在 20°C 至 25°C 下攪拌約 3 小時，期間 BOC 保護化合物轉化為水合沙克列汀之晶體 (H1.67-1 形式)。

將所形成之水合沙克列汀晶體濾出且用乙酸乙酯洗滌且回收。

實例 10

沙克列汀二水合物結晶二鹽酸鹽(H2-1形式)之製備

將 80 mg 沙克列汀單水合物(H-1形式)溶解於二噁烷(0.2 mL)及數滴乙醇中之 4 M HCl 中

在室溫下靜置後，形成二鹽酸鹽晶體以及一些單鹽酸鹽二水合物晶體。

實例 11

含有 0.75 當量 H₂O 之沙克列汀結晶鹽酸鹽(0.75-3形式)之製備

將沙克列汀鹽酸鹽二水合物之單晶(H2-1形式)在 50°C 下加熱 2 小時。回收含有 0.75 當量 H₂O 形式之沙克列汀鹽酸鹽單晶(0.75-3形式)。

實例 12

含有 1 當量 H₂O 之沙克列汀結晶氫溴酸鹽(H2-1形式)之製備

將沙克列汀二水合物氫溴酸鹽(H2-1形式)在 50°C 下加熱 2 小時。回收含有 1 當量 H₂O 形式之沙克列汀氫溴酸鹽晶體(H-1形式)。

實例 13

沙克列汀結晶鹽酸鹽(P-5型式)之製備

向 2 ml 無水乙醇(經分子篩乾燥)中添加 100 mg 沙克列汀單鹽酸鹽 H2-1 形式(二水合物)(採用類似於實例 5 中所述之程序製備)。將所得混合物在 45°C 下加熱直至所有 H2-1 形式化合物均溶解，此時中止加熱。當溫度冷卻至 25°C ± 2°C(接近室溫)時，啓始結晶。回收沙克列汀鹽酸鹽 P-5 型

式晶體，將該等晶體在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在密封容器中維持為漿液。儲存在周圍條件下之晶體經歷顯著轉化且很可能為H2-1形式(接近室溫)。

晶體結構表徵

在視測試條件、純度、設備及熟習此項技術者已知之其他常見變數而定之合理誤差範圍內，等效於下文所述及本文中所主張之晶體結構之晶體結構可顯示類似而非一致的分析特徵。

因此，熟習此項技術者將明白在不悖離本發明之範疇及精神之情況下，可對本發明進行多種修改及變化。熟習此項技術者將從本文中所揭示之本發明的說明書及實施之考量而明白本發明的其他實施例。申請者意欲使說明書及實例被視為示意性，但不在範疇方面具限制性。

X-射線粉末繞射

本技藝的一般技術者應察知可獲得具有視所採用之量測條件而定之量測誤差的X-射線粉末繞射圖案。詳言之，通常已知X-射線粉末繞射圖案中之強度可視所採用之量測條件而波動。應進一步瞭解，相對強度亦可視實驗條件而變化，且因此強度之確切量級應不加以考慮。另外，習知的X-射線粉末繞射圖案之繞射角的量測誤差通常為約5%或更低，且應考慮到該量測誤差程度與上述繞射角有關。因此，應瞭解本發明之晶體結構不限於提供與本文中所揭示之附圖中所描繪之X-射線粉末繞射圖案完全一致之X-射線繞射圖案的晶體結構。任何提供與附圖中所揭示之該圖案

大體上一致之X-射線粉末繞射圖案的晶體結構均屬於本發明之範疇內。確定X-射線粉末繞射圖案大體一致之能力在一般技術者範圍內。

沙克列汀游離鹼單水合物(1當量H₂O)(H-1形式)、沙克列汀單鹽酸鹽·2H₂O(H2-1形式)、沙克列汀鹽酸鹽(0.75當量H₂O)(H0.75-3形式)、沙克列汀1.33鹽酸鹽(1.67當量H₂O)(H1.67-1形式)、沙克列汀二鹽酸鹽(2當量H₂O)(H2-1形式)、沙克列汀硝酸鹽(N-1形式)、沙克列汀苯甲酸鹽(1當量H₂O)(H-1形式)、沙克列汀游離鹼(N-3形式)及沙克列汀單鹽酸鹽(P-5型式)

將約200 mg測試樣品裝入飛利浦(Philips)X-射線粉末繞射(PXRD)樣品固持器中。將樣品轉移至飛利浦MPD單元(45 KV, 40 mA, Cu K α_1)。在室溫下在2至32 2 θ 範圍內收集資料(連續掃描模式，掃描速率0.03度/秒，自動發散及抗分散狹縫，接收狹縫：0.2 mm，樣品自旋器：開啟)。

沙克列汀游離鹼單水合物(H-1形式)、沙克列汀單鹽酸鹽(H2-1形式)、沙克列汀鹽酸鹽(H0.75-3形式)、沙克列汀鹽酸鹽(H1.67-1形式)、沙克列汀硝酸鹽(N-1形式)、沙克列汀苯甲酸鹽(H-1形式)、沙克列汀游離鹼(N-3形式)及沙克列汀鹽酸鹽(P-5型式)結構之X-射線粉末繞射圖案分別說明於圖1、6、11、16、21、22及25及28及29中。上述子標題中所述之沙克列汀結構(除N-3及P-5形式外)之選定繞射峰位置($2\theta \pm 0.2$ 度)展示於下表A中。室溫下之特徵繞射峰位

置($2\theta \pm 0.1$ 度)係基於以具有自旋毛細管之繞射計(CuK α)收集之高品質圖，其中 2θ 經國家標準與技術協會(National Institute of Standards and Technology, NIST)方法及熟習此項技術者已知之其他合適標準校正。然而，相對強度可視晶體大小及形態而變化。

表 A

室溫下之選定特徵繞射峰位置($2\theta \pm 0.1$ 度)，基於以具有自旋毛細管之繞射計(CuK α)收集之高品質圖，其中 2θ 經NIST其他合適標準校正。

H-1游離鹼單水合物	N-3游離鹼	H-1苯甲酸鹽	H.75-3鹽酸鹽	H2-1單鹽酸鹽	1.33鹽酸鹽(H1.67-1形式)	二鹽酸鹽(H2-1形式)	N-1硝酸鹽
12.4	5.2	6.6	5.0	6.8	5.4	7.2	5.5
13.3	7.9	8.3	7.0	11.1	7.0	8.6	7.0
13.6	10.8	15.3	8.1	13.7	13.8	11.6	11.1
14.7	11.5	16.1	11.4	14.6	14.2	14.3	14.4
16.2	13.0	16.9	13.4	15.2	14.6	15.7	15.1
18.2	14.6	17.5	14.0	16.4	16.1	19.5	15.7
19.9	15.6	17.8	14.5	17.0	16.6	22.5	16.4
20.9	15.9	18.6	18.6	20.2	18.6		16.8
21.9	16.5	21.3	19.4	21.1	19.0		19.6
22.4			20.0		20.3		

沙克列汀鹽酸鹽P-5型式之室溫下之特徵繞射峰位置($2\theta \pm 0.1$ 度)(圖28)(基於以具有自旋毛細管之繞射計(CuK α)收集之高品質圖，其中 2θ 經NIST其他合適標準校正)陳述於下表A'中。

表 A'

鹽酸鹽P-5物質
6.2
10.7

14.5
15.0
15.6
16.2
18.1
18.7
21.1

複合 PXRD 圖

如文獻 (Yin. S. 等人, *American Pharmaceutical Review*, 6(2):80 (2003)) 中所述產生圖 1、6、11、16、21、22 及 25 中展示之 "複合" 模擬 X-射線粉末圖。藉由執行晶胞精加工使用 CellRefine.xls 程式獲得室溫晶胞參數。對程式之輸入包括由實驗室溫粉末圖獲得之約 10 次反射之 2θ 位置；基於低溫下收集之單晶資料指定相應米勒指數 (Miller index) hkl 。藉由向程序第一步中所獲得之室溫晶胞中插入低溫下所確定之分子結構計算新 (複合) PXRD (由軟體程式 Alex 或 LatticeView 中之任一者)。以相對於晶胞來源保留分子之大小及形狀及分子位置，但允許分子間距離隨晶胞擴大之方式插入分子。

PXRD(GADDS-NB)

使用 Bruker C2 GADDS 獲得沙克列汀游離鹼 (純) N-3 形式之 X-射線粉末繞射 (PXRD) 資料。輻射為 Cu K α (40 KV, 50 mA)。樣品偵測器距離為 15 cm。將粉末狀樣品置放於直徑為 1 mm 或以下之密封玻璃毛細管中；資料收集期間使毛細管旋轉。就 $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ 收集資料，其中樣品暴露時間為至少 2000 秒。整合所得兩維繞射線以產生傳統一維 PXRD 圖，其中步長為 0.02 度， 2θ 在 3 至 35 度 2θ 範圍內。

游離鹼 N-3 形式之 X-射線粉末繞射圖案(觀察及模擬)展示於圖 25 中。

熱解重量分析

在 TA InstrumentsTM Q500 型中進行熱解重量分析(TGA)實驗。將樣品(約 10-30 mg)置放於先前稱過皮重之鉑盤中。精確量測樣品重量且由儀器記錄至千分之一毫克。用氮氣以 100 mL/min 淨化爐。在 10°C/min 加熱速率下，對鹽酸鹽 H2-1 而言，在室溫與 200°C 之間收集資料，對游離鹼單水合物 H-1 及苯甲酸鹽 H-1 而言，在室溫與 300°C 之間收集資料，且對鹽酸鹽 H0.75-3 而言，在室溫與 350°C 之間收集資料。

游離鹼單水合物(H-1形式)、鹽酸鹽(H2-1形式)、鹽酸鹽(H0.75-3形式)、1.33 鹽酸鹽(H1.67-1)、苯甲酸鹽(H-1形式)及游離鹼(N-3形式)結構之 TGA 曲線分別展示於圖 3、8、13、18、24 及 27 中。重量損失對應於每莫耳所分析結構 1 莫耳水及 1 莫耳丙二醇。

如圖 3 中可見，至多約 120°C 下游離鹼單水合物(H-1形式)具有約 5.4% 之 TGA 重量損失。

亦觀察到游離鹼單水合物(H-1形式)在 25-75% RH 範圍內在 25°C 下具有 0.1% 之重量增益且因此不吸潮。

如圖 8 中可見，至多約 85°C 下鹽酸鹽(H2-1形式)具有約 5.6% 之 TGA 重量損失。

如圖 13 中可見，至多約 120°C 下鹽酸鹽(H0.75-3形式)具有約 4% 之 TGA 重量損失。

如圖 18 中可見，至多約 150°C 下 1.33 鹽酸鹽 (H1.67-1 形式) 具有 10.85% 之重量損失。

如圖 24 中可見，至多約 120°C 下苯甲酸鹽 (H-1 形式) 具有約 3.94% 之 TGA 重量損失。

如圖 27 中可見，至多約 125°C 下游離鹼 (純) (N-3 形式) 具有約 0.001 之 TGA 重量損失。

差示掃描熱量測定

由差示掃描熱量測定 (DSC) 研究游離鹼單水合物 (H-1 形式)、鹽酸鹽 (H2-1 形式)、鹽酸鹽 (H0.75-3 形式)、1.33 鹽酸鹽 (H1.67-1)、苯甲酸鹽 (H-1 形式) 及游離鹼 (N-3 形式) 結構之固態熱特性。上述結構之 DSC 曲線分別展示於圖 2、7、12、17、23 及 26 中。

在 TA Instruments™ Q1000 型中進行差示掃描熱量測定 (DSC) 實驗。將樣品 (約 2-6 mg) 在鋁盤中稱重且精確記錄至百分之一毫克且轉移至 DSC 中。用氮氣以 50 mL/min 淨化儀器。在 10°C/分鐘加熱速率下，對鹽酸鹽 H2-1、游離鹼單水合物 H-1 及苯甲酸鹽 H-1 而言，在室溫與 300°C 之間收集資料，且對鹽酸鹽 H0.75-3 而言，在室溫與 350°C 之間收集資料。繪製曲線，其中吸熱峰指向下方。

如圖 2 中可見，游離鹼單水合物 (H-1 形式) 具有約室溫至約 120°C 範圍內之 DSC 吸熱。

如圖 7 中可見，鹽酸鹽 (H2-1 形式) 具有約室溫至約 85°C 範圍內之 DSC 吸熱。

如圖 12 中可見，鹽酸鹽 (H0.75-3 形式) 具有約室溫至約

150°C範圍內之DSC吸熱。

如圖17中可見，1.33鹽酸鹽(H1.67-1形式)具有約室溫至約150°C範圍內之DSC吸熱。

如圖23中可見，苯甲酸鹽(H-1形式)具有約室溫至約300°C範圍內之DSC吸熱。

如圖26中可見，游離鹼(純)(N-3形式)具有約135°C至約140°C範圍內之DSC吸熱。

然而，熟習此項技術者應注意，在DSC量測中，視加熱速率、晶體形狀及純度及其他量測參數而定，在實際量測到之開始及峰值溫度方面存在某種程度之可變性。

拉曼(Raman)光譜

使用Nicolet 950 FT-Raman分光光度計在共添加128次掃描下在 8 cm^{-1} 解析度下，獲得游離鹼單水合物(H-1形式)、鹽酸鹽(H2-1形式)及鹽酸鹽(H0.75-3形式)之拉曼光譜。雷射激發波長為1064 nm。使用 CaF_2 光束分光器及高靈敏度InGaS偵測器。

游離鹼單水合物(H-1形式)、鹽酸鹽(H2-1形式)、鹽酸鹽(H0.75-3形式)及1.33鹽酸鹽(H1.67-1形式)之拉曼光譜分別展示於圖4、9、14及19中。

紅外光譜

使用合併有KBr光束分光器及DTGS偵測器之Nicolet 560 FT-IR分光光度計在共添加32次掃描下在 4 cm^{-1} 解析度下，獲得游離鹼單水合物(H-1形式)、鹽酸鹽(H2-1形式)及鹽酸鹽(H0.75-3形式)之紅外光譜。經由衰減全反射法(ATR)使

用來自SensIR之單反射金剛石ATR取樣附件(Durasampler)製備樣品。包括ATR修正步驟以修正光程。

游離鹼單水合物(H-1形式)、鹽酸鹽(H2-1形式)、鹽酸鹽(H0.75-3形式)及1.33鹽酸鹽(H1.67-1形式)之紅外光譜分別展示於圖5、10、15及20中。

傅立葉變換近紅外(Fourier-Transform Near Infrared , FT-NIR)

在室溫下以反射模式在配備有積分球之Thermo Nicolet Antaris傅立葉變換近紅外分光光度計上獲得沙克列汀鹽酸鹽P-5型式之資料(展示於圖30中)。在 8 cm^{-1} 解析度下收集64次掃描，其中增益為1且無源之衰減且孔徑設定為100。用20位元數位轉換器且在1.2659之鏡面速度下收集干涉圖。用Norton-Beer媒體切趾法(apodization)應用梅爾茲相位修正(Mertz phase correction)。鏡面位置參考氦氖雷射。不利用補零。以具有 CaF_2 光束分光器之InGaAs偵測器收集 4000 cm^{-1} 至 10000 cm^{-1} 之資料。總收集時間為約34秒。使用金反射標準收集背景，其中設定與光譜之設定一致。使用Result Operation軟體收集背景及樣品資料。以 $\log 1/R$ 為縱座標且波數為橫座標顯示資料。不應用基線修正、樣品平滑化、散射修正或導數。

將樣品直接置放於樣品窗口、收集於透明的無色玻璃小瓶中或收集於顯微鏡載玻片上。通常收集藥物物質之粉末狀樣品，其中粉末床深度 $>1\text{ mm}$ 。通常藉由將完整錠劑直接定位於積分球窗口之中心來分析包衣錠劑。關於包衣錠

劑之資料顯示於選定區中以使包衣或核心賦形劑之重疊峰之貢獻最小。

如圖 30 中可見，鹽酸鹽 P-5 型式並不展現任何安慰劑峰。

單晶 X 射線分析

獲得且由 X 射線繞射研究結構之單晶。

以 Bruker-Nonius² CAD4 系列繞射計收集資料。經由 25 大角度反射之實驗繞射計設定之最小平方分析獲得單位晶胞參數。用 θ - 2θ 可變掃描技術在恆溫下使用 Cu K α 輻射 ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) 量測強度，且僅就洛倫茨-偏振因子 (Lorentz-polarization factors) 進行修正。在掃描一半掃描時間之極點下收集背景計數。或者，以 Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 系統使用 Cu K α 輻射 ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) 收集單晶資料。用 HKL2000 套裝軟體³以 Collect 程式套⁴進行所量測強度資料之檢索及處理。

若指示，則在資料收集期間，將晶體在 Oxford 低溫系統⁵ 之冷流中冷卻。

由直接法求解結構且基於所觀察到之反射使用 SDP⁶ 套裝

² BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA

³ Otwinowski, Z. et al., *Macromolecular Crystallography*, Academic, NY, publ., Carter, W.C., Jr. et al., eds., 276:307-326 (1997).

⁴ Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V. (1998).

⁵ Oxford Cryosystems Cryostream cooler: Cosier, J. et al., *J. Appl. Cryst.*, 19:105 (1986).

⁶ SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716.

Scattering factors, including f' and f'' , in the SDP software were taken from the "International Tables for Crystallography", Kynoch Press, Birmingham, England, 1974; Vol. IV, Tables 2.2A and 2.3.1.

軟體在較小局部修改下精加工或使用結晶套裝 MAXUS⁷ 精加工。

經由滿矩陣最小平方法精加工派生原子參數(座標及溫度因子)。精加工中最小化之函數為 $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ 。R 定義為 $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ 而 $R_w = [\sum w(|F_o| - |F_c|)_2 / \sum w |F_o|^2]^{1/2}$ ，其中 w 為基於所觀察到之強度之誤差的適當權函數。在精加工之所有階段檢查差值圖。將氫氣引至具有各向同性溫度因子之理想位置，但氫氣參數不變化。

單水合物沙克列汀游離鹼結構 H-1 形式之單位晶胞參數列於下表 1 中。如本文所使用，單位晶胞參數"分子/每晶胞"係指單位晶胞中化合物之分子數目。

表 1

單水合物游離鹼 H-1 之單位晶胞資料

結構	T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
單水合物游離鹼 H-1	22	7.270(1)	14.234(1)	16.929(1)	90	90	90	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁

T=結晶資料之溫度(°C)

Z'=每一不對稱單元之藥物分子數目

SG=空間群

下表 2 陳述 22°C 下單水合物沙克列汀游離鹼 H-1 形式結構之位置參數：

⁷ maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: a computer program for the solution and refinement of crystal structures from diffraction data.

表 2
室溫下沙克列汀游離鹼單水合物 H-1形式之位置參數及
估 算 標 準 偏 差

原子	x	y	z	B(iso)
O8	0.4468(4)	0.4805(1)	0.2806(1)	4.45(5)
O12	0.6276(3)	0.3520(1)	0.5513(1)	3.49(4)
O99	-0.0687(4)	0.3156(2)	0.4564(2)	6.27(6)
N1	0.3842(3)	0.6329(1)	0.2664(1)	2.56(4)
N6	0.8457(4)	0.6312(3)	0.2824(2)	6.64(8)
N9	0.1041(4)	0.4599(2)	0.3586(1)	4.00(5)
C2	0.5327(4)	0.6428(2)	0.2080(1)	3.07(5)
C3	0.5017(4)	0.7398(2)	0.1697(2)	3.85(6)
C4	0.3708(5)	0.7903(2)	0.2229(2)	4.15(6)
C5	0.2959(4)	0.7216(2)	0.2815(2)	3.27(5)
C6	0.7115(4)	0.6359(2)	0.2489(2)	4.13(6)
C7	0.4200(5)	0.7992(2)	0.3090(2)	4.38(6)
C8	0.3599(4)	0.5493(2)	0.3028(1)	2.74(5)
C9	0.2250(4)	0.5418(2)	0.3715(1)	2.71(5)
C10	0.3286(3)	0.5354(2)	0.4511(1)	2.27(4)
C11	0.4324(3)	0.4419(2)	0.4613(1)	2.33(4)
C12	0.5300(4)	0.4388(2)	0.5417(1)	2.57(4)
C13	0.3878(4)	0.4480(2)	0.6074(1)	3.16(5)
C14	0.2859(4)	0.5418(2)	0.5992(1)	3.31(5)
C15	0.1888(4)	0.5454(2)	0.5187(2)	3.04(5)
C16	0.4687(4)	0.6164(2)	0.4581(1)	2.74(5)
C17	0.5660(4)	0.6132(2)	0.5387(2)	3.11(5)
C18	0.4236(5)	0.6227(2)	0.6050(2)	3.85(6)
C19	0.6667(4)	0.5194(2)	0.5466(2)	3.05(5)
H121	0.539	0.295	0.547	4.5

沙克列汀游離鹼結構之半水合物(H.5-2形式)之單位晶胞
參數列於下表3中：

表 3
H0.5-2形式之單位晶胞資料

形式	T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
H0.5-2	-40	13.841(2)	13.841(2)	15.273(6)	90	90	120	1	P64

T=結晶資料之溫度(°C)

Z'=每一不對稱單元之藥物分子數目

SG=空間群

下表4陳述在-40°C下H0.5-2形式之位置參數：

表4

-40°C下沙克列汀游離鹼·0.5H₂O H.5-2形式之位置參數**及其估算標準偏差**

原子	x	y	z	B(iso)	佔有率*
O8	0.0946(2)	0.1680(2)	0.1322(2)	2.69(7)	
O12	0.3654(2)	0.1944(3)	-0.1059(2)	3.96(9)	
O99	0.000	0.0000	0.0072(3)	4.1(1)	.5
N1	0.1811(3)	0.2798(3)	0.2458(3)	2.41(8)	
N6	0.1705(5)	0.4474(4)	0.0879(4)	9.2(2)	
N9	0.1654(3)	0.0192(3)	0.1921(2)	2.58(9)	
C2	0.1139(4)	0.3337(4)	0.2334(4)	3.7(1)	
C3	0.1396(4)	0.4072(4)	0.3164(5)	6.1(2)	
C4	0.2357(4)	0.4136(4)	0.3594(3)	3.5(1)	
C5	0.2578(4)	0.3286(4)	0.3177(3)	3.9(1)	
C6	0.1442(4)	0.3962(4)	0.1529(4)	5.1(1)	
C7	0.3398(4)	0.4516(5)	0.3087(4)	5.3(2)	
C8	0.1663(3)	0.1967(3)	0.1912(3)	2.4(1)	
C9	0.2353(3)	0.1401(3)	0.2039(3)	2.2(1)	
C10	0.3372(3)	0.1907(3)	0.1396(3)	2.4(1)	
C11	0.3006(3)	0.1699(3)	0.0432(3)	2.4(1)	
C12	0.4023(3)	0.2189(3)	-0.0163(3)	2.8(1)	
C13	0.4734(3)	0.1662(3)	0.0012(3)	3.0(1)	
C14	0.5120(3)	0.1863(4)	0.0973(3)	3.2(1)	
C15	0.4085(3)	0.1354(3)	0.1579(3)	2.6(1)	
C16	0.4099(3)	0.3161(3)	0.1546(3)	2.7(1)	
C17	0.5122(4)	0.3655(4)	0.0943(3)	3.3(1)	
C18	0.4710(3)	0.3442(4)	-0.0020(3)	3.2(1)	
C19	0.5826(4)	0.3107(4)	0.1131(3)	3.7(1)	
H121	0.291	0.202	-0.115	3.7	

*除非另有指示，否則佔有率為1。

沙克列汀游離鹼(純)N-3形式之單位晶胞參數列於下表5
中：

表 5

游離鹼(純)N-3形式之單位晶胞資料

形式	T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
N-3	22	22.739(2)	25.646(2)	8.6785(3)	90	90	90	3	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁

T=結晶資料之溫度(°C)

Z'=每一不對稱單元之藥物分子數目

SG=空間群

下表6陳述在22°C下游離鹼純N-3形式之位置參數：

表 6

室溫下沙克列汀游離鹼N-3形式之位置參數及估算標準

偏差

原子	x	y	z	B(iso)
O1	-0.05987(10)	0.44920(9)	0.7049(3)	4.2
O2	-0.22352(10)	0.45680(11)	0.0364(3)	4.6
C3	-0.13471(13)	0.45476(13)	0.4101(4)	3.3
N4	-0.17842(14)	0.48805(13)	0.6584(3)	4.6
C5	-0.10153(14)	0.42147(14)	0.6705(4)	3.2
C6	-0.05076(13)	0.34842(13)	0.7914(4)	3.7
N7	-0.10266(11)	0.37054(10)	0.7152(3)	3.2
C8	-0.18981(13)	0.45279(14)	0.3039(4)	3.4
C9	-0.17285(14)	0.46183(14)	0.1359(4)	3.5
C10	-0.15349(14)	0.44283(14)	0.5790(4)	3.5
C11	-0.12974(15)	0.42073(16)	0.0841(4)	3.4
C12	-0.10595(17)	0.50825(15)	0.3914(4)	4.2
C13	-0.07321(16)	0.29766(14)	0.8668(5)	4.4
C14	-0.09167(16)	0.41289(15)	0.3530(4)	4.6
C15	-0.14527(19)	0.51534(15)	0.1222(5)	3.9
C16	-0.14873(15)	0.33258(15)	0.6982(5)	4.5
C17	-0.12994(17)	0.28580(15)	0.7875(6)	5.0
C18	-0.00471(16)	0.33843(15)	0.6762(5)	4.5
C19	-0.07432(15)	0.42285(17)	0.1838(4)	4.5
C20	-0.04633(17)	0.4763(2)	0.1696(5)	5.8
C21	-0.09005(18)	0.51780(17)	0.2225(5)	5.2
N22	0.03052(17)	0.33001(17)	0.5864(6)	7.0
C23	-0.1313(2)	0.28391(16)	0.6124(6)	6.2
O24	0.39419(11)	0.79443(10)	0.7172(3)	5.2

原子	x	y	z	B(iso)
O25	0.42635(11)	0.87804(10)	0.1830(3)	5.2
C26	0.33327(16)	0.74865(14)	0.3620(4)	4.1
C27	0.28533(16)	0.69115(14)	0.7047(4)	4.1
C28	0.36687(15)	0.84136(14)	0.3812(4)	3.9
N29	0.33770(11)	0.72288(11)	0.7255(3)	3.8
C30	0.34677(15)	0.77270(14)	0.6836(4)	3.7
C31	0.31650(14)	0.80372(13)	0.4189(4)	3.7
N32	0.29296(13)	0.85315(12)	0.6688(4)	3.3
C33	0.30044(15)	0.80230(14)	0.5928(4)	4.9
C34	0.26124(14)	0.82134(14)	0.3289(4)	3.6
C35	0.34544(15)	0.75000(15)	0.1890(5)	3.9
C36	0.38554(15)	0.69249(14)	0.7927(4)	4.3
C37	0.37937(14)	0.84165(14)	0.2081(4)	4.5
C38	0.27380(16)	0.82210(14)	0.1559(4)	4.4
C39	0.39568(17)	0.78716(15)	0.1560(5)	4.5
C40	0.32459(16)	0.85960(15)	0.1222(5)	4.5
C41	0.29023(17)	0.76709(15)	0.1030(5)	4.7
C42	0.29718(17)	0.64009(15)	0.7822(5)	5.0
C43	0.29261(19)	0.64308(16)	0.6106(5)	5.3
C44	0.35622(18)	0.64272(16)	0.8560(6)	5.4
C45	0.4286(2)	0.68043(18)	0.6744(6)	6.1
N46	0.4604(2)	0.6688(2)	0.5760(7)	10.0
O47	0.15963(11)	0.62069(10)	0.7441(3)	4.7
C48	0.07982(15)	0.62631(14)	0.4479(4)	3.5
N49	0.11404(12)	0.54375(11)	0.7477(3)	3.5
C50	0.11611(15)	0.59490(14)	0.7079(4)	3.5
N51	0.04708(14)	0.66766(13)	0.6931(4)	4.5
C52	0.06518(14)	0.61853(13)	0.6214(4)	3.6
C53	0.02175(14)	0.63469(15)	0.3619(4)	3.9
O54	-0.02329(12)	0.64764(12)	0.1109(3)	5.7
C55	0.03222(16)	0.64207(15)	0.1904(4)	4.3
C56	0.11021(16)	0.57825(15)	0.3791(4)	4.6
C57	0.0712(2)	0.68926(17)	0.1661(5)	5.6
C58	0.06243(17)	0.59442(17)	0.1249(5)	4.6
C59	0.06628(16)	0.50661(15)	0.7200(5)	4.5
C60	0.16495(15)	0.51800(14)	0.8183(5)	4.4
C61	0.08377(19)	0.45703(17)	0.7979(6)	5.9
C62	0.11947(17)	0.67434(16)	0.4207(4)	4.6
C63	0.12106(17)	0.58623(17)	0.2066(5)	4.8
C64	0.21108(18)	0.51072(17)	0.7069(6)	5.6
C65	0.0820(2)	0.46031(16)	0.6246(6)	6.1
C66	0.14030(19)	0.46597(17)	0.8809(6)	5.8
C67	0.1297(2)	0.68103(19)	0.2473(5)	5.6
C68	0.16031(18)	0.6337(2)	0.1833(5)	6.0
N69	0.2470(2)	0.5033(2)	0.6186(7)	9.3

2當量 H₂O 之沙克列汀鹽酸鹽 H2-1 形式之單位晶胞參數

列於下表7中：

表 7

2當量 H_2O 之單鹽酸鹽 H2-1形式之單位晶胞資料

形式	T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
鹽酸鹽	-50	10.994(1)	6.834(1)	12.922(1)	90	95.66(1)	90	1	P2 ₁
(H2-1)	+22	11.0261(4)	6.8436(2)	12.9928(4)	90	95.734(2)	90	1	P2 ₁

T=結晶資料之溫度(°C)

Z'=每一不對稱單元之藥物分子數目

SG=空間群

下表7A陳述2當量 H_2O 之沙克列汀鹽酸鹽 H2-1形式之位置參數：

表 7A

室溫下鹽酸鹽 H2-1形式之位置參數及其估算標準偏差

原子	x	y	z	B(iso)
Cl1	0.71464(9)	0.15050(16)	0.02389(8)	5.1
O1	0.5783(3)	0.6616(7)	-0.0840(2)	6.1
O2	0.9902(3)	0.7298(6)	-0.0268(2)	6.1
O8	0.98215(19)	0.5055(4)	0.17861(18)	3.5
O12	0.3839(2)	0.5140(7)	0.2039(2)	5.3
N1	1.0095(2)	0.8115(4)	0.2377(2)	3.0
N6	1.1726(4)	0.5643(8)	0.4352(3)	5.9
N9	0.7826(2)	0.6001(5)	0.05558(18)	3.2
C2I	1.1404(3)	0.7709(6)	0.2657(3)	3.5
C3I	1.2000(3)	0.9729(7)	0.2768(3)	4.2
C4I	1.0990(4)	1.1156(7)	0.2880(3)	4.5
C5I	0.9800(3)	1.0126(7)	0.2584(3)	3.8
C6	1.1572(3)	0.6540(7)	0.3614(3)	4.0
C7I	1.0115(3)	1.0771(8)	0.3683(3)	4.9
C8	0.9395(3)	0.6694(6)	0.1923(2)	2.8
C9I	0.8066(2)	0.7119(6)	0.1549(2)	3.0
C10	0.7168(3)	0.6537(6)	0.2361(2)	3.0
C11I	0.5904(3)	0.6128(6)	0.1800(2)	3.6
C12	0.4988(3)	0.5673(7)	0.2582(3)	4.0
C13I	0.5431(3)	0.3895(7)	0.3221(3)	4.4
C14I	0.6661(3)	0.4327(8)	0.3806(3)	4.6
C15I	0.7586(3)	0.4774(7)	0.3017(3)	3.9

200906391

原子	x	y	z	B(iso)
C16I	0.6579(3)	0.6111(10)	0.4508(3)	5.2
C17I	0.6152(3)	0.7864(8)	0.3872(3)	4.7
C18I	0.7064(3)	0.8317(6)	0.3082(3)	4.0
C19I	0.4897(4)	0.7420(9)	0.3276(3)	4.7

沙克列汀 1.33 鹽酸鹽 H1.67 形式之單位晶胞參數列於表 8
中：

表 8

1.33 鹽酸鹽 H1.67-1 形式之單位晶胞參數

結構	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
1.33 鹽酸鹽 H1.67-1 形式	-50	7.0209(3)	12.9804(4)	16.8658(6)	75.698(2)	89.374(2)	87.987(2)	3	P1

T=結晶資料之溫度(°C)

Z'=每一不對稱單元之藥物分子數目

SG=空間群

下表 8A 陳述在 50°C 下 1.33 鹽酸鹽 H1.67 形式之位置參數：

表 8A

-50°C 下 1.33 鹽酸鹽 H1.67 形式之位置參數及其估算標準偏差

原子	x	y	z	B(iso)
O8	0.0933(7)	0.5768(3)	0.1664(3)	4.5
O12	-0.0165(5)	0.7520(3)	-0.1478(2)	3.2
N1	0.2919(7)	0.6658(4)	0.2268(3)	3.2
N6	-0.1131(11)	0.8095(7)	0.2456(5)	7.4
N9	0.3795(7)	0.5214(3)	0.0743(3)	3.2
C2I	0.4594(9)	0.7221(5)	0.2384(4)	4.1
C3I	0.4521(10)	0.7359(5)	0.3227(4)	4.4
C4I	0.2771(11)	0.6826(6)	0.3644(4)	5.
C5I	0.1556(10)	0.6631(5)	0.2939(4)	4.4
C6	0.0023(11)	0.7452(7)	0.2678(5)	5.0
C7I	0.4273(11)	0.8304(5)	0.2530(4)	4.8

200906391

原子	x	y	z	B(iso)
C8	0.2468(9)	0.6209(4)	0.1651(3)	3.1
C9I	0.3860(9)	0.6268(4)	0.0964(3)	2.9
C10	0.3395(8)	0.7194(4)	0.0192(3)	2.6
C11I	0.1763(8)	0.6939(4)	-0.0302(3)	2.8
C12	0.1352(8)	0.7858(4)	-0.1046(3)	2.6
C13I	0.3167(9)	0.8029(5)	-0.1581(3)	3.2
C14I	0.4785(9)	0.8320(5)	-0.1108(3)	3.5
C15I	0.4250(9)	0.9328(5)	-0.0830(4)	3.5
C16I	0.2500(10)	0.9138(4)	-0.0301(4)	3.7
C17I	0.2828(9)	0.8214(5)	0.0470(4)	3.6
C18I	0.5179(8)	0.7417(5)	-0.0352(3)	3.4
C19I	0.0830(9)	0.8852(4)	-0.0783(3)	3.2
O28	0.5390(6)	0.3369(3)	0.1765(2)	3.3
O32	0.4055(9)	0.1674(6)	0.4701(4)	9.3
N21	0.6437(6)	0.2130(4)	0.1126(3)	2.7
N26	0.2220(9)	0.1005(6)	0.1604(5)	6.7
N29	0.8927(7)	0.3560(4)	0.2320(3)	3.3
C22I	0.4658(8)	0.2213(5)	0.0649(3)	3.1
C23I	0.5213(9)	0.1795(5)	-0.0100(3)	3.7
C24I	0.7054(8)	0.1155(5)	0.0120(4)	3.1
C25I	0.7806(8)	0.1409(5)	0.0888(4)	3.4
C26	0.3232(10)	0.1551(6)	0.1197(5)	4.6
C27I	0.7129(9)	0.0314(5)	0.0918(4)	4.0
C28	0.6637(9)	0.2705(5)	0.1685(3)	2.6
C29I	0.8338(8)	0.2486(4)	0.2244(3)	26
C30	0.7833(7)	0.1725(4)	0.3088(3)	2.6
C31I	0.6131(9)	0.2100(5)	0.3506(4)	3.7
C32	0.5723(9)	0.1315(6)	0.4326(4)	4.3
C33I	0.5312(12)	0.0260(7)	0.4166(4)	5.6
C34I	0.6992(14)	-0.0160(5)	0.3768(4)	5.7
C35I	0.7428(11)	0.0623(5)	0.2951(4)	4.7
C36I	0.9547(10)	0.1583(6)	0.3659(4)	4.9
C37I	0.9130(9)	0.0799(6)	0.4475(4)	4.7
C38I	0.7391(10)	0.1229(5)	0.4867(4)	4.4
C39I	0.8722(12)	-0.0277(5)	0.4320(4)	6.1
O48	0.8173(6)	0.6372(3)	0.7127(2)	3.0
O52	0.6456(5)	0.2649(3)	0.6916(2)	3.0
N41	1.1251(6)	0.6582(3)	0.6748(3)	2.5
N46	0.8983(9)	0.6653(5)	0.4968(4)	5.4
N49	0.9137(6)	0.5310(3)	0.8662(2)	2.4
C42I	1.0684(8)	0.7443(4)	0.6040(3)	2.8
C43I	1.2544(8)	0.8006(5)	0.5727(4)	3.6
C44I	1.4132(9)	0.7276(5)	0.6141(4)	3.6
C45I	1.3276(8)	0.6409(4)	0.6782(3)	2.8
C46	0.9718(9)	0.7005(5)	0.5436(4)	3.2
C47I	1.4221(9)	0.6159(5)	0.6047(4)	3.9
C48	0.9831(9)	0.6096(4)	0.7251(3)	2.3
C49I	1.0409(7)	0.5166(4)	0.7968(3)	2.3

原子	x	y	z	B(iso)
C50	1.0236(7)	0.4071(4)	0.7777(3)	2.5
C51I	0.8296(8)	0.3912(4)	0.7402(3)	2.6
C52	0.8281(7)	0.2820(4)	0.7218(3)	2.3
C53I	0.8598(8)	0.1960(4)	0.8019(3)	2.8
C54I	1.0498(8)	0.2099(4)	0.8377(3)	2.6
C55I	1.0537(8)	0.3186(4)	0.8564(3)	2.6
C56I	1.1815(7)	0.3949(4)	0.7158(3)	2.5
C57I	1.1785(8)	0.2857(4)	0.6978(3)	2.7
C58I	0.9845(7)	0.2716(4)	0.6617(3)	2.7
C59I	1.2096(8)	0.1991(4)	0.7773(3)	3.2
O72	0.6215(7)	0.4873(4)	0.2885(3)	5.7
O73	0.5691(5)	0.0717(3)	0.7075(2)	4.0
O74	0.3079(6)	0.0502(3)	0.6175(2)	4.5
O75	0.5570(7)	0.3810(4)	0.5403(3)	6.0
O76	0.8297(7)	0.4880(4)	0.4299(3)	6.2
Cl	1.2187(3)	0.39051(17)	0.37871(18)	8.0
Cl1	0.0167(2)	0.39767(12)	0.04845(9)	4.4
Cl2	0.9267(2)	-0.04877(11)	0.69278(9)	3.8
Cl3	0.48975(18)	0.47499(11)	0.90366(8)	3.3
H92	0.4473	0.4564	0.1212	4.1
H93	0.2299	0.4976	0.0697	4.1
H94	0.4477	0.5218	0.0163	4.1
H291	1.0106	0.3462	0.2719	4.2
H292	0.9295	0.4011	0.1712	4.2
H293	0.7717	0.3925	0.2545	4.2
H494	0.9708	0.4836	0.9236	3.4
H492	0.8985	0.6108	0.8649	3.4
H493	0.7723	0.4982	0.8581	3.4
H521	0.6238	0.3157	0.6292	3.6
H721	0.4789	0.4567	0.3076	3.6
H722	0.6995	0.4868	0.3440	6.5
H731	0.6955	0.0244	0.7032	6.5
H732	0.5986	0.1522	0.7016	4.6
H741	0.4353	0.0595	0.6636	4.6
H742	0.1587	0.0684	0.6316	5.1
H743	0.3444	0.0979	0.5590	5.1
H751	0.6623	0.4212	0.4972	6.8
H752	0.5078	0.3134	0.5179	6.8
H761	0.9639	0.4557	0.4134	6.7
H762	0.8537	0.5541	0.4558	6.7

沙克列汀鹽酸鹽 0.75 當量 H₂O H 0.75-3 形式之單位晶胞參
數列於下表 9 中：

表 9

鹽酸鹽 0.75 當量 H₂O H0.75-3 形式之單位晶胞資料

形式	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
鹽酸鹽 H0.75-3 形式	22	43.913(1)	6.759(1)	17.948(1)	90	134.98	90	2	C2

T=結晶資料之溫度(°C)

Z'=每一不對稱單元之藥物分子數目

SG=空間群

下表 10 陳述在 25°C 下鹽酸鹽 H0.75-3 形式之位置參數：

表 10

室溫下鹽酸鹽 (0.75 當量 H₂O) H0.75-3 形式之位置參數及
估算偏差

名稱	x	y	z	B(iso)	佔有率*
CL1	0.1782	0.1571	-0.0224	12.3	
CL2	0.0720	0.3516	0.0202	14.2	
O8	0.2851	0.4780	0.1856	9.7	
O12	0.1292	0.7725	0.1572	21.8	
O28	-0.0377	0.7214	-0.1424	12.8	
O32	0.1241	0.7696	-0.1265	11.0	
O99	0.2393	0.7289	-0.0243	12.5	
O100	0.0000	0.1469	0.0000	9.6	0.5
N1	0.3110	0.7884	0.2359	8.6	
N6	0.3973	0.5579	0.4435	12.3	
N9	0.2055	0.6135	0.0465	9.2	
N21	-0.0603	1.0022	-0.2340	12.2	
N26	-0.1568	0.7817	-0.4560	13.8	
N29	0.0416	0.8097	-0.0243	13.0	
C2	0.3513	0.7025	0.2746	12.5	
C3	0.3771	0.9001	0.2902	11.3	
C4	0.3517	1.0597	0.2870	14.6	
C5	0.3101	0.9998	0.2490	10.1	
C6	0.3729	0.6130	0.3653	18.2	
C7	0.3493	1.0651	0.3647	11.0	
C8	0.2813	0.6573	0.1942	8.6	
C9	0.2337	0.7232	0.1435	8.1	
C10	0.2279	0.6932	0.2166	11.3	

名稱	x	y	z	B(iso)	佔有率*
C11	0.1801	0.7376	0.1498	8.9	
C12	0.1672	0.7269	0.2088	16.4	
C13	0.2010	0.8873	0.3070	13.0	
C14	0.2468	0.8461	0.3733	11.4	
C15	0.2560	0.8467	0.3033	9.0	
C16	0.2425	0.4941	0.2701	8.9	
C17	0.2341	0.4742	0.3413	14.0	
C18	0.1856	0.5564	0.2680	20.5	
C19	0.2586	0.6607	0.4189	12.1	
C22	-0.1059	0.9741	-0.2739	11.3	
C23	-0.1240	1.1865	-0.2910	15.1	
C24	-0.0934	1.2981	-0.2880	12.7	
C25	-0.0581	1.2109	-0.2534	13.9	
C26	-0.1281	0.8818	-0.3662	15.6	
C27	-0.0919	1.2741	-0.3670	12.3	
C28	-0.0339	0.8602	-0.1742	11.1	
C29	0.0141	0.9006	-0.1238	9.3	
C30	0.0202	0.8334	-0.1968	11.4	
C31	0.0701	0.8472	-0.1251	8.7	
C32	0.0751	0.7709	-0.1988	11.0	
C33	0.0609	0.5718	-0.2316	8.9	
C34	0.0109	0.5724	-0.3068	11.3	
C35	0.0009	0.6297	-0.2410	12.8	
C36	-0.0030	0.9877	-0.2860	9.8	
C37	0.0087	0.9363	-0.3472	12.3	
C38	0.0559	0.9192	-0.2816	11.3	
C39	-0.0077	0.7333	-0.3864	15.3	

*除非另有指示，否則佔有率為1。

座標(x, y, z)之典型誤差為 .0003、002、001。

沙克列汀游離鹼之1.25水合物鹽酸鹽(H1.25形式)之單位晶胞參數大體上等於表11中所列之下列參數：

表 11

鹽酸鹽H1.25-2形式之單晶之晶胞尺寸

溫度	在-50°C下	在+22°C下
a(Å)	31.198(8)Å	31.290(4)Å
b(Å)	6.860(1)Å	6.880(1)Å
c(Å)	19.652(6)Å	19.706(3)Å
α°	90	90
β°	114.98(2)°	114.79(1)°
γ°	90	90

200906391

空間群	C2	C2
分子/不對稱單元	2	2

其中 $T = \text{結晶資料之溫度} (\text{°C})$

$Z' = \text{每一不對稱單元之藥物分子數目}$

$S_G = \text{空間群}$

且由大體上如表 11A 中所列之位置參數表徵：

表 11A

-50°C 下鹽酸鹽 (1.25 當量 H_2O) H1.25-2 形式之位置參數及
其估算標準偏差

原子	x	y	z	B(iso)	佔有率*
CL1	0.24463(7)	0.0334(4)	-0.0991(1)	3.46(5)	
CL2	0.30720(6)	0.0371(4)	0.4947(1)	2.67(4)	
O5	0.2814(2)	0.100(1)	0.3240(3)	3.4(2)	
O8	0.3585(2)	-0.1671(9)	0.0647(3)	2.9(1)	
O38	0.1808(2)	0.2215(8)	0.3305(3)	2.2(1)	
O42	0.0254(4)	0.403(2)	0.3263(6)	2.9(3)	0.5
O44	-0.0014(4)	-0.216(2)	0.3054(6)	3.2(3)	0.5
O90	0.0000	0.361	0.0000	5.3	0.35
O98	0.2370(2)	-0.028(1)	0.6218(3)	3.9(2)	
O99	0.1979(2)	0.148(1)	0.0792(3)	3.4(1)	
N1	0.3853(2)	0.141(1)	0.0690(3)	2.3(1)	
N6	0.4913(3)	-0.064(2)	0.1679(5)	6.0(3)	
N9	0.2783(2)	-0.039(1)	0.0707(3)	2.2(2)	
N31	0.1640(2)	-0.085(1)	0.2841(3)	2.1(1)	
N36	0.0940(3)	0.158(2)	0.1238(4)	6.2(3)	
N39	0.2031(2)	0.098(1)	0.4716(3)	2.1(2)	
C2	0.4229(3)	0.077(1)	0.0473(4)	2.8(2)	
C3	0.4389(3)	0.262(2)	0.0187(4)	3.8(2)	
C4	0.4188(3)	0.430(2)	0.0459(4)	3.3(2)	
C5	0.3842(3)	0.354(1)	0.0746(4)	2.5(2)	
C6	0.4626(3)	-0.009(2)	0.1153(5)	4.1(3)	
C7	0.4304(3)	0.445(2)	0.1282(4)	3.4(2)	
C8	0.3569(2)	0.008(1)	0.0781(3)	2.4(2)	
C9	0.3227(2)	0.075(1)	0.1107(4)	2.1(2)	
C10	0.3427(2)	0.047(1)	0.1971(3)	1.8(2)	
C11	0.3024(2)	0.080(1)	0.2226(3)	2.1(2)	
C12	0.3214(2)	0.061(2)	0.3075(4)	2.5(2)	
C13	0.3594(3)	0.218(2)	0.3443(4)	3.2(2)	
C14	0.3994(2)	0.187(1)	0.3210(4)	2.4(2)	
C15	0.3811(3)	0.204(1)	0.2346(4)	2.5(2)	

原子	x	y	z	B(iso)	佔有率*
C16	0.3644(3)	-0.156(1)	0.2238(4)	2.6(2)	
C17	0.3823(3)	-0.175(1)	0.3099(4)	3.0(2)	
C18	0.4209(3)	-0.019(2)	0.3464(4)	3.2(2)	
C19	0.3422(3)	-0.140(1)	0.3327(4)	2.9(2)	
C32	0.1702(3)	-0.023(1)	0.2162(4)	2.7(2)	
C33	0.1787(3)	-0.220(2)	0.1837(4)	3.4(2)	
C34	0.1607(3)	-0.377(1)	0.2172(4)	2.8(2)	
C35	0.1532(3)	-0.292(1)	0.2828(4)	2.6(2)	
C36	0.1272(3)	0.082(1)	0.1639(4)	3.5(2)	
C37	0.1119(3)	-0.361(1)	0.2158(4)	3.1(2)	
C38	0.1706(2)	0.051(1)	0.3382(3)	2.0(2)	
C39	0.1655(2)	-0.013(1)	0.4081(3)	1.7(2)	
C40	0.1155(2)	0.024(1)	0.4041(4)	2.1(2)	
C41	0.0951(3)	0.222(1)	0.3672(4)	2.7(2)	
C42	0.0452(3)	0.249(2)	0.3655(5)	3.6(2)	
C43	0.0135(3)	0.089(2)	0.3207(4)	4.0(3)	
C44	0.0327(3)	-0.107(2)	0.3559(4)	3.3(2)	
C45	0.0364(3)	-0.111(2)	0.4357(4)	3.3(2)	
C46	0.0683(2)	0.052(2)	0.4813(4)	2.9(2)	
C47	0.1176(2)	0.025(2)	0.4839(3)	2.5(2)	
C48	0.0825(2)	-0.139(2)	0.3587(4)	3.0(2)	
C49	0.0490(3)	0.250(2)	0.4451(4)	3.0(2)	

*除非另有指示，否則佔有率為1

沙克列汀二鹽酸鹽(2當量H₂O)(H2-1形式)之單位晶胞參數大體上等於表12中所列之下列參數：

表12

二鹽酸鹽H2-1形式之單位晶胞資料

鹽	形式	T(°C)	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	sg
"二鹽酸鹽"	H2-1	-50	15.227(1)	6.807(1)	20.451(1)	90	90	90	1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁

T=結晶資料之溫度(°C)

Z'=每一不對稱單元之藥物分子數目

SG=空間群

且由大體上如表12A中所列之位置參數表徵：

表12A

-50°C下二鹽酸鹽(2當量H₂O)H2-1形式之位置參數及佔

算偏差

原子	x	y	z	B Ciso
CL1	0.418457	-0.409961	0.281265	5.9
CL2	0.466819	0.152597	0.427700	7.1
O8	0.255093	-0.058678	0.350457	4.6
O12	0.403289	-0.010342	0.038751	4.7
O98	0.349604	-0.401552	0.422191	7.8
O99	0.473173	-0.255339	0.478620	5.9
N1	0.194370	0.241827	0.340532	4.0
N7	-0.002269	-0.001734	0.355406	7.7
N9	0.398392	0.044827	0.286334	3.9
C2	0.134083	0.198318	0.395869	4.9
C3	0.109124	0.402007	0.422538	5.6
C4	0.128126	0.548078	0.367818	5.3
C5	0.185303	0.439024	0.317983	4.9
C6	0.057542	0.083862	0.372894	5.0
C8	0.251002	0.104285	0.322549	3.9
C9	0.314652	0.146875	0.268040	3.9
C10	0.281608	0.083493	0.199306	3.6
C11	0.360315	0.062475	0.150831	4.5
C12	0.327677	0.010845	0.082255	3.9
C13	0.275886	-0.187956	0.084592	5.3
C14	0.197144	-0.164201	0.130291	5.5
C15	0.230540	-0.112143	0.200613	4.3
C16	0.221598	0.247276	0.171810	4.4
C17	0.190889	0.195757	0.103571	5.4
C18	0.270230	0.169368	0.057080	5.2
C19	0.138776	0.003488	0.104051	6.0
C20	0.092913	0.503918	0.301088	6.3

沙克列汀游離鹼氫溴酸鹽二水合物H2-1形式之單位晶胞參數大體上等於表13中所列之下列參數：

表 13

氫溴酸鹽H2-1形式單晶之晶胞尺寸

溫度°C	在-50°C下	在+22°C下
a(Å)	11.120(1)Å	11.073(7)Å
b(Å)	6.888(1)Å	6.877(1)Å
c(Å)	12.993(1)Å	13.029(5)Å
α°	90	90
β°	94.60(1)°	94.74(4)°
γ°	90	90
空間群	P2 ₁	P2 ₁
分子/不對稱單元	1	1

T=結晶資料之溫度(°C)

Z'=每一不對稱單元之藥物分子數目

SG=空間群

且由大體上如表14中所列之位置參數表徵：

表 14

-50°C下氫溴酸鹽(2當量H₂O)H2-1形式之位置參數及其
估算標準偏差

原子	x	y	z	B(iso)
Br	0.71123(5)	0.15800(13)	0.02085(5)	5.1
O1	0.9828(3)	0.5122(6)	0.1795(3)	3.7
O2	0.3904(4)	0.5272(9)	0.2131(3)	5.6
O3	0.5883(4)	0.6751(12)	-0.0857(3)	6.0
O4	0.9882(5)	0.7470(10)	-0.0259(4)	6.4
N1	1.0117(4)	0.8153(8)	0.2383(4)	3.6
N2	0.7868(4)	0.6159(7)	0.0575(3)	3.6
N3	1.1706(6)	0.5715(12)	0.4333(6)	6.2
C1	0.8097(4)	0.7222(9)	0.1597(4)	3.3
C2	0.7620(6)	0.4793(12)	0.3024(5)	4.5
C3	0.5049(5)	0.5760(11)	0.2661(5)	4.3
C4	0.7211(4)	0.6633(13)	0.2402(3)	3.3
C5	0.9432(4)	0.6779(11)	0.1928(3)	3.3
C6	1.1571(5)	0.6590(15)	0.3606(5)	4.6
C7	1.0160(6)	1.0798(13)	0.3667(6)	5.7
C8	0.9839(5)	1.0156(10)	0.2598(5)	4.5
C9	0.5944(4)	0.6228(10)	0.1858(4)	3.8
C10	0.6607(6)	0.6068(14)	0.4542(5)	5.4
C11	0.6191(6)	0.7889(13)	0.3938(5)	4.9
C12	0.5470(5)	0.3989(12)	0.3253(5)	4.8
C13	1.2030(5)	0.9743(11)	0.2723(5)	4.5
C14	1.1409(5)	0.7703(10)	0.2639(4)	3.9
C15	1.1022(6)	1.1157(9)	0.2856(6)	4.9
C16	0.4968(6)	0.7501(13)	0.3362(5)	5.2
C17	0.6707(5)	0.4361(13)	0.3828(5)	5.0
C18	0.7124(6)	0.8319(12)	0.3150(5)	4.5

沙克列汀游離鹼氫溴酸鹽單水合物H1-2形式(亦稱為T1H2形式)之單位晶胞參數大體上等於表15中所列之下列參數：

表 15

氫溴酸鹽 H1-2 形式單晶之晶胞尺寸(22°C)

a(Å)	23.30(1)Å
b(Å)	6.77(1)Å
c(Å)	12.90(1)Å
α°	90
β°	102.2(1)°
γ°	90
空間群	C2
分子/不對稱單元	1

且由大體上如表 16 中所列之位置參數表徵：

表 16

室溫下沙克列汀氫溴酸鹽(1當量 H_2O)H1-2 形式之位置參數及其估算標準偏差

原子	x	y	z	B(iso)
BR	0.1177(1)	0.1905(8)	-0.0409(2)	9.14(7)
O2	-0.057	0.7678	0.143(1)	8.4(5)
O4	0.2390(8)	0.786(2)	-0.030(1)	10.7(6)
O11	0.2337(8)	0.544(2)	0.184(1)	8.5(5)
N1	0.2517(8)	0.851(3)	0.238(1)	6.0(5)
N2	0.1407(7)	0.673(4)	0.036(1)	7.4(4)
N3	0.325(1)	0.614(3)	0.461(2)	11.6(7)
C1	0.1522(9)	0.770(2)	0.142(1)	5.0(6)
C2	0.111(1)	0.497(3)	0.246(2)	7.4(7)
C3	0.0016(9)	0.742(3)	0.208(1)	5.8(6)
C4	0.1085(7)	0.733(3)	0.210(1)	4.1(5)
C5	0.2161(8)	0.724(3)	0.189(1)	5.5(5)
C6	0.3223(9)	0.687(6)	0.380(2)	9.4(6)
C7	0.261(1)	1.128(3)	0.364(2)	8.0(7)
C8	0.242(1)	1.059(3)	0.250(2)	6.6(6)
C9	0.0464(9)	0.763(3)	0.142(1)	6.1(7)
C10	0.076(1)	0.637(4)	0.399(2)	8.8(7)
C11	0.073(1)	0.843(3)	0.371(2)	7.1(7)
C12	0.004(1)	0.514(3)	0.242(2)	8.3(7)
C13	0.346(1)	1.001(3)	0.296(2)	7.3(7)
C14	0.316(1)	0.800(3)	0.280(2)	6.5(7)
C15	0.303(1)	1.146(4)	0.292(2)	9.3(7)
C16	0.013(1)	0.857(4)	0.300(2)	10.0(8)
C17	0.062(1)	0.477(3)	0.313(2)	8.7(7)
C18	0.119(1)	0.849(3)	0.303(2)	6.7(6)

沙克列汀游離鹼 R-H-酒石酸鹽半水合物 H.5-1 形式之單位晶胞參數大體上等於表 17 中所列之下列參數：

表 17

酒石酸鹽 H.5-1 形式之單晶之晶胞尺寸 (-173°C)

a(Å)	7.070(1)Å
b(Å)	16.400(1)Å
c(Å)	19.640(1)Å
α°	90
β°	97.69(2)°
γ°	90
空間群	P2 ₁
分子/不對稱單元	2

且由大體上如表 18 中所列之位置參數表徵：

表 18

-173°C 下 R-H-酒石酸鹽 (1:1)(0.5 當量 H₂O) H.5-1 形式之位置參數

原子	x	y	z	U	B(iso)	佔有率*
O1	0.536(3)	-0.0069(14)	0.1780(9)	0.063(6)	5.5	
O2	0.508(3)	0.0667(13)	0.0780(9)	0.065(6)	5.8	
O3	1.167(3)	0.0834(12)	0.0814(8)	0.052(5)	4.5	
O4	1.218(3)	0.1414(14)	0.1867(10)	0.071(6)	5.7	
O5	0.902(3)	-0.0206(12)	0.1878(8)	0.053(5)	4.2	
O6	0.842(3)	0.1490(14)	0.1953(10)	0.074(7)	4.5	
C1	0.900(4)	0.1131(19)	0.1363(13)	0.047(8)	4.0	
C2	0.595(4)	0.028(2)	0.1304(14)	0.055(9)	4.9	
C3	0.814(4)	0.0262(16)	0.1309(12)	0.036(7)	3.1	
C4	1.114(4)	0.1111(19)	0.1365(13)	0.046(8)	4.2	
O7	0.503(3)	-0.0979(12)	0.4322(8)	0.053(5)	3.0	
O8	0.460(3)	-0.1321(13)	0.3210(9)	0.061(6)	4.8	
O9	-0.154(3)	-0.0674(12)	0.4308(8)	0.046(5)	4.8	
O10	-0.203(3)	-0.0035(13)	0.3302(9)	0.059(6)	4.0	
O11	0.157(3)	0.0142(12)	0.3234(8)	0.049(5)	3.4	
O12	0.097(3)	-0.1608(13)	0.3214(9)	0.059(6)	4.4	
C5	0.115(4)	-0.0302(16)	0.3801(11)	0.030(7)	5.9	
C6	-0.107(4)	-0.0310(18)	0.3814(13)	0.041(8)	3.4	
C7	0.189(4)	-0.1187(18)	0.3784(13)	0.042(7)	4.4	
C8	0.403(4)	-0.1191(19)	0.3748(13)	0.040(7)	4.8	
O13	0.634(3)	0.4395(13)	0.4448(9)	0.059(6)	4.9	

200906391

原子	x	y	z	U	B(iso)	佔有率*
O14	0.452(3)	0.0974(12)	0.4304(8)	0.057(5)	3.3	
N1	0.486(3)	0.1009(15)	0.2961(10)	0.052(6)	4.6	
N2	0.763(4)	0.1234(17)	0.4620(11)	0.057(7)	6.9	
N3	0.559(4)	0.1768(19)	0.6021(13)	0.076(8)	3.6	
C9	0.606(5)	0.1640(18)	0.3445(13)	0.053(8)	3.2	
C10	0.958(5)	0.147(2)	0.4544(15)	0.068(10)	2.9	
C11	1.033(4)	0.210(2)	0.5087(14)	0.063(9)	2.4	
C12	1.080(4)	0.1200(18)	0.5191(12)	0.046(8)	2.3	
C13	0.752(4)	0.087(2)	0.5297(12)	0.049(8)	2.0	
C14	0.968(4)	0.075(2)	0.5602(14)	0.071(10)	2.	
C15	0.644(5)	0.142(3)	0.5691(18)	0.084(11)	2.4	
C16	0.525(4)	0.2501(18)	0.3385(12)	0.041(8)	4.2	
C17	0.606(4)	0.1210(19)	0.4158(13)	0.050(8)	5.5	
C18	0.323(4)	0.388(2)	0.3912(12)	0.051(8)	5.0	
C19	0.263(5)	0.373(2)	0.2653(15)	0.071(10)	3.2	
C20	0.614(5)	0.3044(19)	0.3967(14)	0.053(8)	3.4	
C21	0.538(4)	0.3916(18)	0.3909(12)	0.041(8)	5.0	
C22	0.579(5)	0.426(2)	0.3224(15)	0.080(11)	7.7	
C23	0.298(4)	0.2497(19)	0.3384(14)	0.051(8)	2.3	
C24	0.226(5)	0.338(2)	0.3301(16)	0.077(11)	4.7	
C25	0.568(5)	0.285(2)	0.2680(17)	0.083(11)	2.7	
C26	0.474(4)	0.375(2)	0.2626(14)	0.055(8)	3.8	
O15	0.095(5)	-0.450(2)	0.0391(14)	0.062(10)	4.2	.6
O16	0.051(3)	-0.1146(13)	0.0560(9)	0.062(6)	1.9	
N4	0.242(3)	-0.1155(16)	0.1928(10)	0.052(6)	4.8	
N5	0.335(4)	-0.1342(15)	0.0278(12)	0.056(7)	2.6	
N6	0.103(5)	-0.189(2)	-0.1309(16)	0.102(10)	6.4	
C27	0.086(5)	-0.398(2)	0.0957(15)	0.071(10)	6.0	
C28	0.186(5)	-0.311(2)	0.0869(15)	0.069(10)	3.	
C29	0.279(5)	-0.178(2)	0.1398(14)	0.067(10)	5.1	
C30	0.287(4)	-0.3039(18)	0.2132(13)	0.050(8)	4.7	
C31	-0.103(7)	-0.333(3)	0.171(2)	0.105(14)	3.0	
C32	0.198(5)	-0.438(3)	0.1584(15)	0.083(11)	3.3	
C33	0.182(4)	-0.389(2)	0.2236(14)	0.056(9)	7.0	
C34	-0.020(4)	-0.378(2)	0.2325(14)	0.068(10)	7.0	
C35	0.284(5)	-0.090(2)	-0.0396(15)	0.068(9)	2.8	
C36	0.475(5)	-0.064(2)	-0.0633(15)	0.067(10)	4.0	
C37	0.538(5)	-0.152(2)	0.0329(15)	0.066(10)	49	
C38	0.616(5)	-0.115(3)	-0.0287(16)	0.084(11)	5.1	
C39	0.173(6)	-0.146(3)	-0.0887(19)	0.090(12)	3.9	
C40	0.600(6)	-0.207(3)	-0.0265(18)	0.092(12)	7.2	
C41	-0.039(4)	-0.2497(18)	0.1573(13)	0.042(7)	7.7	
C42	0.180(3)	-0.2611(17)	0.1499(12)	0.035(7)	6.2	
C43	-0.121(5)	-0.388(3)	0.1049(17)	0.085(11)	2.7	
C44	0.222(5)	-0.1390(19)	0.0710(14)	0.051(9)	2.7	
O17	-0.244(3)	-0.2368(14)	0.3270(10)	0.078(7)	6.8	
O18	-0.264(7)	-0.325(3)	0.1782(19)	0.042(12)	4.5	.4

*除非另有指示，否則佔有率為1。

沙克列汀游離鹼硫酸銨鹽三水合物H3-1形式之單位晶胞參數大體上等於表19中所列之下列參數：

表 19

硫酸銨鹽H3-1形式之單晶之晶胞尺寸

a(Å)	31.671(1)
b(Å)	6.685(1)
c(Å)	11.394(1)
α°	90
β°	103.15(1)
γ°	90
空間群	C2
分子/不對稱單元	1

其中該結晶形式係處於約-50°C；

且由大體上如表20中所列之位置參數表徵：

表 20

-50°C下沙克列汀硫酸銨鹽H3-1形式之參數及其估算標準偏差

準偏差

原子	x	y	z	B(iso)
S1	0.48811(6)	0.3495(2)	0.71956(15)	2.8
O1	0.37298(13)	0.0587(7)	-0.0036(4)	4.4
O2	0.38873(14)	-0.0239(7)	0.5967(4)	3.9
O3	0.49478(17)	0.1651(7)	0.6557(4)	5.0
O4	0.45477(17)	0.4694(8)	0.6446(5)	6.9
O5	0.52806(17)	0.4600(8)	0.7518(5)	7.9
O6	0.4767(2)	0.2863(9)	0.8300(5)	8.8
O7	0.43992(19)	-0.3342(7)	0.4236(5)	6.1
O8	0.43945(18)	0.7829(7)	1.0075(5)	6.9
O9	0.43281(14)	0.3651(9)	0.9999(4)	5.3
N1	0.35771(16)	0.2771(7)	0.6000(5)	2.9
N2	0.2768(2)	0.0354(11)	0.6943(6)	6.7
N3	0.43534(15)	0.0810(7)	0.4449(4)	2.9
N4	0.47367(19)	0.8340(10)	0.8042(5)	5.7
C1	0.39311(19)	0.1889(9)	0.4328(6)	2.7
C2	0.3482(2)	0.2353(10)	0.7169(6)	2.8
C3	0.32530(19)	0.2964(9)	0.2863(6)	3.3

200906391

原子	x	y	z	B(iso)
C4	0.3041(2)	0.5539(11)	0.5618(6)	4.2
C5	0.3506(2)	0.0743(10)	0.0934(6)	3.1
C6	0.3597(2)	0.1319(8)	0.3154(6)	2.4
C7	0.3173(2)	0.2404(10)	0.0653(6)	3.6
C8	0.3821(2)	0.1174(9)	0.2102(5)	2.8
C9	0.3791(2)	0.1399(11)	0.5496(6)	3.1
C10	0.3497(2)	0.4856(9)	0.5662(7)	3.8
C11	0.3449(2)	0.4406(9)	0.7740(6)	3.7
C12	0.3048(2)	-0.1103(11)	0.2046(6)	4.1
C13	0.2928(2)	0.2536(11)	0.1676(7)	4.3
C14	0.3394(2)	0.5875(10)	0.6724(7)	3.9
C15	0.2707(2)	0.0546(12)	0.1789(7)	5.4
C16	0.3284(2)	-0.1233(11)	0.1026(6)	4.2
C17	0.3369(2)	-0.0659(10)	0.3243(6)	3.8
C18	0.3080(3)	0.1218(11)	0.7017(7)	4.1

沙克列汀游離鹼硝酸鹽N-1形式之單位晶胞參數大體上等於表21中所列之下列參數：

表 21

硝酸鹽N-1形式之單晶之晶胞尺寸

a(Å)	20.615(1)
b(Å)	25.214(1)
c(Å)	7.034(1)
α°	90
β°	90
γ°	90
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
分子/不對稱單元	2

其中該結晶形式係處於約+22°C；

且由大體上如表22中所列之位置參數表徵：

表 22

室溫下沙克列汀硝酸鹽N-1形式之位置參數及其估算標準偏差

原子	x	y	z	B(iso)	佔有率*
O8	0.3665(3)	0.6025(3)	0.1025(8)	2.7	
O12	0.2122(9)	0.7856(8)	-0.301(2)	3.0	.4

200906391

原子	x	y	z	B(iso)	佔有率*
O17	0.2394(6)	0.7652(5)	0.3142(14)	2.8	.6
N1	0.3828(4)	0.6346(4)	-0.1931(9)	1.6	
N6	0.4655(8)	0.7313(7)	0.031(2)	9.4	
N9	0.2500(4)	0.5613(4)	0.0288(10)	2.9	
C2	0.4519(6)	0.6435(5)	-0.1547(13)	2.6	
C3	0.4850(6)	0.6487(6)	-0.3496(14)	4.1	
C4	0.4316(6)	0.6507(5)	-0.4947(15)	3.4	
C5	0.3666(5)	0.6403(5)	-0.3933(13)	3.0	
C6	0.4581(7)	0.6922(7)	-0.0510(17)	4.1	
C7	0.3823(6)	0.6925(6)	-0.4764(17)	4.0	
C8	0.3450(5)	0.6137(5)	-0.0558(16)	2.8	
C9	0.2721(5)	0.6079(4)	-0.0924(12)	2.4	
C10	0.2322(5)	0.6582(4)	-0.0512(12)	1.8	
C11	0.2401(6)	0.6986(5)	-0.2182(14)	3.4	
C12	0.1990(7)	0.7473(6)	-0.1856(17)	5.1	
C13	0.1284(6)	0.7335(6)	-0.1676(15)	3.9	
C14	0.1191(6)	0.6967(5)	0.0006(15)	4.3	
C15	0.1584(5)	0.6464(5)	-0.0330(15)	2.9	
C16	0.2557(5)	0.6873(5)	0.1310(13)	2.7	
C17	0.2148(6)	0.7392(5)	0.1579(14)	3.7	
C18	0.1433(6)	0.7233(6)	0.1807(15)	3.6	
C19	0.2228(7)	0.7754(6)	0.0000(17)	5.3	
O38	0.55437(11)	0.56464(11)	0.0297(3)	2.9	
O42	0.70684(11)	0.37772(11)	0.2278(3)	5.4	
N31	0.59216(11)	0.55956(11)	0.3267(3)	1.9	
N36	0.72993(11)	0.57610(11)	0.0735(3)	4.5	
N39	0.44852(11)	0.50578(11)	0.1143(3)	2.3	
C32	0.63616(11)	0.60331(11)	0.2963(3)	2.5	
C33	0.66017(11)	0.62226(11)	0.4935(3)	2.7	
C34	0.64334(11)	0.57436(11)	0.6213(3)	2.7	
C35	0.59818(11)	0.53819(11)	0.5216(3)	2.2	
C36	0.68942(11)	0.58887(11)	0.1730(3)	3.2	
C37	0.66793(11)	0.52355(11)	0.5756(3)	3.0	
C38	0.55466(11)	0.54298(11)	0.1871(3)	2.0	
C39	0.51353(11)	0.49436(11)	0.2101(3)	2.2	
C40	0.54263(11)	0.44157(11)	0.1442(3)	2.3	
C41	0.61409(11)	0.43535(11)	0.2185(3)	2.2	
C42	0.64150(11)	0.38343(11)	0.1577(3)	3.9	
C43	0.60269(11)	0.33743(11)	0.2334(3)	4.2	
C44	0.53162(11)	0.33921(11)	0.1638(3)	7.0	
C45	0.50174(11)	0.39585(11)	0.2228(3)	4.1	
C46	0.64441(11)	0.38193(11)	-0.0569(3)	3.3	
C47	0.57635(11)	0.38669(11)	-0.1324(3)	4.1	
C48	0.54676(11)	0.43804(11)	-0.0778(3)	4.3	
C49	0.53618(11)	0.34465(11)	-0.0638(3)	6.2	
O86	0.2597(4)	0.4249(4)	-0.0703(9)	4.2	
O87	0.3634(5)	0.4048(5)	-0.0721(13)	6.0	
O88	0.3255(3)	0.4597(4)	0.1317(10)	2.9	

200906391

原子	x	y	z	B(iso)	佔有率*
N89	0.3167(6)	0.4283(5)	-0.0074(15)	3.3	
O96	0.4477(4)	0.5205(3)	-0.3048(8)	3.0	
O97	0.3452(3)	0.5124(3)	-0.2451(9)	3.3	
O98	0.3827(4)	0.4882(4)	-0.5147(9)	4.4	
N99	0.3911(5)	0.5066(4)	-0.3563(13)	3.3	

*除非另有指示，否則佔有率為1。

游離鹼沙克列汀反丁烯二酸鹽(2:1)四水合物H4-1形式之單位晶胞參數大體上等於表23中所列之下列參數：

表 23

反丁烯二酸鹽H4-1形式之單晶之晶胞尺寸

a(Å)	11.429(1)
b(Å)	26.979(2)
c(Å)	6.803(2)
α°	90
β°	90.32(2)
γ°	90
空間群	P2 ₁
分子/不對稱單元	2

其中該結晶形式係處於約+22°C；

且由大體上如表24中所列之位置參數表徵：

表 24

+22°C下(2:1)沙克列汀反丁烯二酸鹽(4當量H₂O)H4-1形式之位置參數及其估算標準偏差

原子	x	y	z	B(iso)
O2	0.923(1)	-0.0925(5)	1.116(2)	3.1(3)
O3	0.332(1)	-0.0867(5)	1.237(2)	3.2(3)
O8	0.184(1)	-0.0070(5)	0.526(2)	3.8(3)
O9	0.160(1)	0.0090(5)	0.843(2)	4.5(3)
O10	0.618(1)	-0.0018(5)	0.466(2)	2.9(3)
O11	0.593(1)	0.0232(5)	0.772(2)	3.3(3)
O20	0.803(1)	0.0495(5)	0.943(2)	4.0(3)
O30	0.284(1)	0.0269(5)	1.178(2)	3.2(3)
O32	-0.360(1)	0.1133(5)	0.254(2)	3.9(3)
O31	0.234(1)	0.1184(6)	0.395(2)	5.9(4)

原子	x	y	z	B(iso)
O40	-0.054(1)	-0.0247(6)	0.820(2)	4.6(3)
O50	-0.033(1)	-0.0243(5)	0.410(2)	3.9(3)
N1	0.305(1)	-0.1155(5)	0.927(2)	2.0(3)
N2	0.164(2)	-0.2076(8)	1.170(3)	6.4(5)
N4	0.503(1)	-0.0214(6)	1.108(2)	2.3(3)
N31	-0.385(1)	0.1403(6)	0.559(2)	2.7(3)
N32	-0.522(2)	0.2368(8)	0.329(3)	6.9(6)
N33	-0.193(1)	0.0526(6)	0.355(2)	2.5(3)
C2	0.336(2)	-0.1246(7)	0.723(3)	2.7(4)
C3	0.220(2)	-0.1381(7)	0.626(3)	2.9(5)
C4	0.125(2)	-0.1315(8)	0.771(3)	3.3(5)
C5	0.185(2)	-0.1268(8)	0.970(3)	3.2(5)
C6	0.310(2)	-0.1768(8)	0.666(3)	3.2(5)
C7	0.177(2)	-0.1720(8)	1.089(3)	4.1(5)
C8	0.374(2)	-0.0907(7)	1.073(3)	3.0(4)
C9	0.493(2)	-0.0739(6)	1.020(3)	1.8(4)
C10	0.590(2)	-0.1106(7)	1.081(3)	3.1(5)
C11	0.597(2)	-0.1524(7)	0.941(3)	2.6(4)
C12	0.699(2)	-0.1900(8)	0.996(3)	3.6(5)
C13	0.681(2)	-0.2062(9)	1.198(3)	4.7(6)
C14	0.681(2)	-0.1661(8)	1.344(3)	4.1(5)
C15	0.796(2)	-0.1373(8)	1.328(3)	3.9(5)
C16	0.811(2)	-0.1184(7)	1.128(3)	2.7(4)
C17	0.713(2)	-0.0821(7)	1.067(2)	2.1(4)
C18	0.811(2)	-0.1603(8)	0.977(3)	3.9(5)
C19	0.582(2)	-0.1290(8)	1.297(3)	3.6(5)
C32	-0.354(2)	0.1493(7)	0.766(3)	2.9(4)
C33	-0.466(2)	0.1630(8)	0.864(3)	4.1(5)
C341	-0.568(2)	0.1563(8)	0.710(3)	3.7(5)
C34	-0.5700	0.1563	0.7110	3
C351	-0.507(2)	0.1542(8)	0.518(3)	3.2(4)
C35	-0.5069	0.1539	0.5178	3
C361	-0.517(2)	0.1995(8)	0.405(3)	4.1(5)
C36	-0.5172	0.1992	0.4063	4
C37	-0.006(2)	0.234(1)	0.310(4)	6.7(7)
C37	-0.0060	0.2345	0.3081	6
C38	0.007(2)	0.2149(9)	0.521(4)	5.3(6)
C38	0.0067	0.2146	0.5231	5
C39	-0.196(2)	0.1000(7)	0.468(3)	2.1(4)
C39	-0.1949	0.1001	0.4684	2
C40	0.124(2)	0.1446(8)	0.376(3)	3.7(5)
C41	0.024(2)	0.1076(7)	0.421(3)	2.7(4)
C42	0.112(2)	0.1639(8)	0.177(3)	4.5(5)
C43	-0.094(2)	0.1790(9)	0.554(3)	4.6(5)
C50	0.221(2)	0.0080(7)	0.688(3)	3.3(5)
C51	0.350(1)	0.0171(7)	0.704(2)	1.8(4)
C52	0.426(1)	-0.0019(7)	0.596(2)	1.6(4)
C53	0.556(2)	0.0043(7)	0.609(3)	3.2(5)

沙克列汀游離鹼三氟乙酸鹽N-1形式之單位晶胞參數大體上等於表25中所列之下列參數：

表 25

三氟乙酸鹽N-1形式之單晶之晶胞尺寸

a(Å)	11.631(2)
b(Å)	6.599(1)
c(Å)	13.838(1)
α°	90
β°	104.24(1)
γ°	90
空間群	P2 ₁
分子/不對稱單元	1

其中該結晶形式係處於約22°C；

且由大體上如表26中所列之位置參數表徵：

表 26

+22°C下沙克列汀三氟乙酸鹽N-1形式之位置參數及其估

算標準偏差

原子	x	y	z	B(iso)	佔有率*
F1	0.405(4)	0.467(9)	0.447(3)	12.	0.70
F2	0.421(3)	0.448(13)	0.606(3)	10.8	0.70
F3	0.381(3)	0.703(5)	0.525(4)	16.	0.70
F4	0.419(8)	0.537(8)	0.647(6)	3.8	0.30
F5	0.409(7)	0.55(2)	0.484(8)	4.7	0.30
F6	0.397(4)	0.289(7)	0.535(4)	4.6	0.30
O3	-0.2377(13)	0.6123(19)	-0.0322(11)	10.0	
O12	-0.0227(9)	0.8792(18)	0.3590(8)	4.2	
O221	0.1774(12)	0.633(2)	0.5200(8)	5.3	
O222	0.1830(12)	0.317(2)	0.4768(9)	5.9	
N1	-0.0760(10)	0.5072(19)	0.4301(9)	3.3	
N13	0.1088(16)	0.730(2)	0.2863(11)	4.3	
N20	0.029(2)	1.120(3)	0.1287(16)	7.0	
C1	-0.1808(16)	0.522(3)	0.2446(11)	3.0	
C2I	-0.1521(15)	0.574(2)	0.1440(13)	3.3	
C3	-0.2619(19)	0.561(3)	0.0619(13)	4.5	
C4I	-0.3561(16)	0.714(2)	0.0778(14)	5.2	
C5I	-0.387(2)	0.663(3)	0.1746(16)	4.0	

原子	x	y	z	B(iso)	佔有率*
C6I	-0.4361(18)	0.444(3)	0.1727(13)	4.5	
C7I	-0.345(2)	0.303(3)	0.1514(14)	4.3	
C8I	-0.2358(18)	0.307(2)	0.2358(15)	3.2	
C9I	-0.2761(19)	0.678(2)	0.2570(16)	3.1	
C10I	-0.3110(15)	0.351(3)	0.0569(15)	3.8	
C11I	-0.0626(16)	0.533(2)	0.3227(14)	3.2	
C12	0.011(2)	0.722(3)	0.3262(12)	3.6	
C14I	0.1629(19)	0.566(3)	0.2483(15)	5.2	
C15I	0.277(2)	0.657(3)	0.2280(17)	5.4	
C16I	0.2881(16)	0.863(4)	0.2591(15)	7.0	
C17I	0.164(2)	0.927(3)	0.2796(14)	4.7	
C18I	0.1736(18)	0.599(2)	0.1422(14)	6.7	
C19	0.089(2)	1.039(4)	0.1957(19)	4.4	
C222	0.232(2)	0.478(4)	0.5081(14)	4.8	
C223	0.366(3)	0.492(7)	0.530(5)	9.9	

*除非另有指示，否則佔有率為1。

沙克列汀游離鹼三氟乙酸鹽二水合物H2-2形式之單位晶胞參數大體上等於表27中所列之下列參數：

表 27

三氟乙酸鹽H2-2形式之單晶之晶胞尺寸

a(Å)	11.935(2)
b(Å)	7.665(2)
c(Å)	13.386(1)
α°	90
β°	114.61(1)
γ°	90
空間群	P ₂₁
分子/不對稱單元	1

其中該結晶形式係處於約22°C；

且由大體上如表28中所列之位置參數表徵：

表 28

室溫下沙克列汀三氟乙酸鹽(2當量 H₂O)H2-2形式之位置
參數及其估算標準偏差之表

原子	x	y	z	B(iso)	佔有率*
F34	0.0501(9)	0.212(2)	0.2248(8)	9.3(2)	.5
F35	0.0360(7)	0.156(1)	0.3866(6)	7.4(2)	.5
F36	0.083(1)	-0.040(2)	0.2958(9)	5.0(2)	.25
F37	0.066(1)	0.005(2)	0.256(1)	6.5(3)	.25
F38	0.026(1)	0.275(2)	0.256(1)	5.8(3)	.25
F39	0.056(2)	0.053(4)	0.401(2)	11.1(5)	.25
F40	0.078(2)	0.128(4)	0.197(2)	11.7(5)	.25
F41	0.073(1)	-0.036(3)	0.326(1)	7.8(3)	.25
F42	0.017(2)	0.220(3)	0.337(1)	14.9(5)	.5
O2	0.1952(5)	0.004(1)	0.6707(6)	3.8(2)	
O10	0.5602(5)	0.1994(9)	0.6059(4)	2.3(1)	
O30	0.3073(5)	0.062(1)	0.3994(5)	3.0(1)	
O32	0.2513(5)	0.3359(9)	0.4180(4)	2.4(1)	
O98	0.0651(7)	0.568(1)	0.4256(8)	6.1(3)	
O99	0.2838(6)	0.799(1)	0.5441(5)	3.6(1)	
N1	0.7053(5)	0.2515(9)	0.7757(5)	1.6(1)	
N2	0.4548(5)	0.512(1)	0.5880(5)	1.7(1)	
N8	0.694(1)	-0.183(1)	0.8269(7)	5.4(2)	
C2	0.7751(7)	0.100(1)	0.7695(7)	2.3(2)	
C3	0.9109(7)	0.136(1)	0.8501(7)	3.0(2)	
C4	0.9056(7)	0.288(2)	0.9179(7)	2.9(2)	
C5	0.7780(7)	0.360(1)	0.8703(6)	2.4(2)	
C6	0.8251(8)	0.269(2)	0.9794(6)	3.6(2)	
C7	0.7276(8)	-0.059(1)	0.8024(7)	3.0(2)	
C9	0.5973(6)	0.288(1)	0.6903(6)	1.7(2)	
C11	0.5185(6)	0.435(1)	0.7021(5)	1.4(1)	
C13	0.4264(6)	0.369(1)	0.7470(6)	1.6(1)	
C14	0.4991(6)	0.314(1)	0.8678(6)	2.2(2)	
C15	0.4098(7)	0.253(2)	0.9183(6)	3.1(2)	
C16	0.3345(7)	0.096(1)	0.8507(7)	3.3(2)	
C17	0.2618(7)	0.152(1)	0.7325(6)	2.3(2)	
C18	0.1762(7)	0.300(1)	0.7272(7)	2.7(2)	
C19	0.2490(7)	0.456(1)	0.7921(6)	2.6(2)	
C20	0.3383(7)	0.517(1)	0.7443(6)	2.2(2)	
C21	0.3506(7)	0.211(1)	0.6837(6)	2.0(2)	
C22	0.3219(7)	0.401(2)	0.9127(6)	3.2(2)	
C31	0.2326(7)	0.184(1)	0.3851(6)	2.2(2)	
C33	0.0982(7)	0.133(1)	0.3228(7)	2.9(2)	

*除非另有指示，否則佔有率為1。

沙克列汀游離鹼三氟乙酸鹽半水合物 H0.5-1 形式之單位
晶胞參數大體上等於表 29 中所列之下列參數：

表 29

三氟乙酸鹽 H0.5-1 形式之單晶之晶胞尺寸

溫度 °C	+22	-50
a(Å)	22.266(3)	22.3403(6)
b(Å)	25.318(3)	25.1636(7)
c(Å)	7.012(1)	6.9951(2)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2	P2 ₁ 2 ₁ 2
分子/不對稱單元	2	2

且由大體上如表 30 中所列之位置參數表徵：

表 30

-50°C 下沙克列汀半三氟乙酸鹽 (0.5 當量 H₂O) H.5-1 形式
之位置參數及其估算標準偏差

原子	x	y	z	B(iso)
F1	-0.0054	0.4187	1.0399	5.2
F2	-0.0103	0.4083	1.2863	5.2
F3	0.0449	0.3562	1.1295	5.2
O8	0.2064	0.5418	0.6621	4.5
O12	0.4308	0.5433	0.6973	2.6
O38	0.2316	0.4085	0.7647	4.0
O42	0.4487	0.4369	0.7156	3.5
O100	0.1098	0.4733	1.0214	10.3
O101	0.1020	0.4350	1.3198	13.2
O200	0.0611	0.4838	0.6754	25.8
N1	0.1538	0.6055	0.8051	2.8
N6	0.1984	0.6681	0.3934	8.0
N9	0.2210	0.4941	1.0046	2.9
N31	0.1779	0.3437	0.6240	3.5
N36	0.2222	0.2849	1.0434	7.0
N39	0.2366	0.4552	0.3908	2.8
C2	0.1246	0.6179	0.6338	4.4
C3	0.0705	0.6586	0.6860	6.6
C4	0.0881	0.6790	0.9000	4.9
C5	0.1421	0.6397	0.9679	4.2

原子	x	y	z	B(iso)
C6	0.1669	0.6481	0.5157	6.2
C7	0.1494	0.6982	0.9223	5.7
C8	0.1920	0.5676	0.7945	4.4
C9	0.2261	0.5544	0.9914	3.2
C10	0.2950	0.5698	0.9951	3.5
C11	0.3321	0.5453	0.8357	2.9
C12	0.3985	0.5675	0.8466	1.7
C13	0.4261	0.5540	1.0280	3.5
C14	0.3888	0.5815	1.1884	3.1
C15	0.3229	0.5628	1.1975	3.1
C16	0.3857	0.6436	1.1669	5.8
C17	0.3590	0.6565	0.9659	4.0
C18	0.2989	0.6347	0.9521	2.8
C19	0.4009	0.6267	0.8094	3.3
C32	0.1467	0.3299	0.8027	2.6
C33	0.0992	0.2926	0.7383	4.9
C34	0.1139	0.2721	0.5498	4.5
C35	0.1619	0.3098	0.4631	5.4
C36	0.1896	0.3029	0.9219	5.3
C37	0.1727	0.2490	0.5188	5.5
C38	0.2192	0.3844	0.6192	4.0
C39	0.2457	0.3999	0.4236	3.3
C40	0.3190	0.3845	0.4300	3.3
C41	0.3541	0.4182	0.5696	3.4
C42	0.4188	0.4033	0.5635	2.3
C43	0.4425	0.4167	0.3744	4.7
C44	0.4092	0.3779	0.2268	4.3
C45	0.3429	0.3965	0.2286	2.9
C46	0.4124	0.3236	0.2791	4.5
C47	0.3899	0.3122	0.4578	5.1
C48	0.3238	0.3224	0.4743	3.5
C49	0.4279	0.3444	0.6266	2.4
C100	0.0907	0.4446	1.1468	22.7
C101	0.0390	0.4064	1.1122	20.6

含有 2 當量 H_2O 之為 H2-1 形式之水合沙克列汀氫碘酸鹽
之單位晶胞參數大體上等於如表 31 中所列之下列參數：

表 31

氫碘酸鹽 H2-1 形式之單晶之晶胞尺寸

溫度 °C	(在 -20°C 下)
a(Å)	11.267(1)
b(Å)	7.006(4)
c(Å)	13.22(2)
α°	90

溫度°C	(在-20°C下)
β°	93.96(9)
γ°	90
空間群	P2 ₁
分子/不對稱單元	1

含有1當量H₂O之沙克列汀游離鹼單水合物苯甲酸鹽H-1形式之單位晶胞參數大體上等於表32中所列之下列參數：

表32

沙克列汀苯甲酸鹽H-1形式之單晶晶胞尺寸

溫度°C	在-40°C下	在+22°C下
a(Å)	6.4065(2)	6.4316(2)
b(Å)	16.9843(4)	17.0611(4)
c(Å)	21.2504(5)	21.3010(5)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
分子/不對稱單元	1	1

且由大體上如表33中所列之位置參數表徵：

表33

室溫下沙克列汀苯甲酸鹽(1當量H₂O)H-1形式之分數座標及其估算標準偏差

原子	x	y	z	B(iso)
O12	0.4867(5)	-0.1695(1)	0.4950(1)	5.
O8	0.1654(4)	0.1369(1)	0.4802(1)	3.2
O20	0.7617(4)	0.2501(1)	0.3904(1)	3.9
O21	0.4326(4)	0.2753(1)	0.4145(1)	3.6
O99	0.0995(4)	-0.1969(1)	0.4406(1)	5.7
N1	0.3221(5)	0.0971(1)	0.3920(1)	3.0
N6	-0.0524(6)	-0.0404(2)	0.3893(2)	6.1
N9	0.5479(5)	0.1930(1)	0.5227(1)	2.6
C2	0.1191(6)	0.0938(2)	0.3602(1)	3.4
C3	0.1718(7)	0.0991(2)	0.2894(2)	4.6
C4	0.3987(7)	0.0799(3)	0.2837(2)	4.6
C5	0.4926(6)	0.0817(2)	0.3489(1)	3.5
C6	0.0200(7)	0.0182(3)	0.3765(2)	4.0
C7	0.4790(7)	0.0058(2)	0.3130(2)	5.1

原子	x	y	z	B(iso)
C8	0.3259(6)	0.1183(2)	0.4529(1)	2.6
C9	0.5322(6)	0.1162(2)	0.4883(1)	2.5
C10	0.5460(5)	0.0447(2)	0.5326(2)	2.7
C11	0.5009(6)	-0.0306(2)	0.4941(2)	3.1
C12	0.5283(6)	-0.1031(2)	0.5350(2)	3.5
C13	0.7502(6)	-0.1071(1)	0.5611(2)	3.7
C14	0.7918(5)	-0.0340(2)	0.6004(2)	3.4
C15	0.7698(5)	0.0396(2)	0.5591(2)	3.0
C16	0.3914(5)	0.0480(2)	0.5880(1)	3.3
C17	0.4155(6)	-0.0260(2)	0.6287(2)	3.5
C18	0.6387(6)	-0.0303(2)	0.6549(1)	3.8
C19	0.3732(6)	-0.1004(2)	0.5892(1)	3.9
C20	0.5796(7)	0.2698(2)	0.3758(2)	3.1
C22	0.5287(7)	0.2832(2)	0.3073(1)	3.4
C23	0.6836(7)	0.2728(2)	0.2632(1)	5.1
C24	0.639(1)	0.2806(3)	0.1992(2)	6.8
C25	0.439(1)	0.2993(3)	0.1804(1)	7.5
C26	0.284(1)	0.3108(3)	0.2249(1)	6.6
C27	0.329(1)	0.3023(3)	0.2885(1)	4.7

效用及組合

A. 效用

本發明之化合物具有作為二肽基肽酶-4(DPP4)之抑制劑之活性，且因此可用於治療與DPP4活性相關之疾病或病症。

因此，可向哺乳動物、較佳人類投與本發明之化合物以治療多種病狀及病症，包括(但不限於)治療或延遲以下疾病之進展或發作：糖尿病(包括I型及II型、葡萄糖耐受性異常、胰島素抗性及糖尿病併發症，諸如腎病、視網膜病、神經病及白內障)、高血糖症、高胰島素血症、高膽固醇血症、血脂異常、游離脂肪酸或甘油血液含量升高、高脂質血症、高三酸甘油脂血症、肥胖症、創傷癒合、組織缺血、動脈粥樣硬化及高血壓。本發明之化合物亦可用於增加高密度脂蛋白(HDL)之血液含量。

另外，如 Johannsson 於 *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82:727-734(1997) 中詳述之總稱為 "症候群 X" 或代謝症候群之病狀、疾病及病症可採用本發明之化合物治療。

本發明之結晶沙克列汀鹽、水合物、溶劑合物及其游離鹼可以美國專利第 6,395,767 號中所揭示之劑型及劑量投與，該專利之揭示內容全部以引用之方式併入本文中。

B. 組合

本發明包括在其範疇內的醫藥組合物，該醫藥組合物包含單獨或與醫藥載劑或稀釋劑組合之治療有效量之式 I 化合物作為活性成分。本發明之化合物視情況可以個別治療形式利用或與一或多種其他治療劑(類)組合利用。

適於與本發明之化合物組合之其他 "治療劑" 包括(但不限於)有用於治療上述病症之已知的治療劑，包括：抗糖尿病劑、抗高血糖劑、低脂血症劑/降脂劑、抗肥胖症劑、抗高血壓劑及食慾抑制劑。

用於與本發明之化合物組合使用之合適的抗糖尿病劑的實例包括 DPP4 抑制劑(例如，維格列汀或西他列汀)、雙胍(例如，二甲雙胍或苯乙雙胍)、葡萄糖苷酶抑制劑(例如，阿卡波糖(acarbose)或米格列醇(miglitol))、胰島素(包括胰島素促分泌素或胰島素致敏劑)、美格列奈(meglitinide)(例如，瑞格列奈(repaglinide))、磺醯基尿素(例如，格列美脲(glimepiride)、格列本脲(glyburide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)及格列吡嗪(glipizide))、雙胍/格列本脲組合(例如，Glucovance®)、

噻唑啶二酮(例如，曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))、PPAR- α 促效劑、PPAR- γ 促效劑、PPAR α/γ 雙重促效劑、糖原磷酸化酶抑制劑、脂肪酸結合蛋白(aP2)抑制劑、似升糖素肽-1(GLP-1)或GLP-1受體之其他促效劑及二肽基肽酶IV(DPP4)抑制劑及SGLT-2抑制劑。

咸信式I化合物與至少一或多種其他抗糖尿病劑(類)的組合使用提供抗高血糖結果，其優於各該等藥劑單獨使用可能獲得之結果且優於該等藥劑所產生之組合相加的抗高血糖效果之結果。

其他合適的噻唑啶二酮包括Mitsubishi之MCC-555(揭示於美國專利第5,594,016號中)、Glaxo-Wellcome之法格列酮(faraglitazar)(GL-262570)、恩格列酮(englitazone)(CP-68722，Pfizer)或達格列酮(darglitazone)(CP-86325，Pfizer)、伊沙列酮(isagliptazone)(MIT/J&J)、瑞格列紮(reglitazar)(JTT-501)(JPNT/P&U)、利格列酮(rivoglitazone)(R-119702)(Sankyo/WL)、利拉格德(liraglutide)(NN-2344)(Dr. Reddy/NN)或(Z)-1,4-雙-4-[(3,5-二側氧基-1,2,4-噁二唑啶-2-基-甲基)]苯氧基丁-2-烯(YM-YM-440, Yamanouchi)。

PPAR- α 促效劑、PPAR- γ 促效劑及PPAR α/γ 雙重促效劑之實例包括莫格他唑(muraglitazar)、派格他唑(peliglitazar)、特格他唑(tesagliptazar)AR-HO39242 Astra/Zeneca、GW-501516(Glaxo-Wellcome)、

KRP297(Kyorin Merck)與Murakami等人於"A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes*, 47:1841-1847 (1998)、WO 01/21602及美國專利6,653,314中所揭示之彼等促效劑，其揭示內容以引用之方式併入本文中，採用如其中所述之劑量，經指定為較佳的彼等化合優先選擇於本文中使用。

合適的aP2抑制劑包括於1999年9月7日申請之美國申請序號09/391,053及2000年3月6日申請之美國申請序號09/519,079中所揭示之該等抑制劑，採用如本文中所述之劑量。

合適的DPP4抑制劑包括維格列汀；西他列汀；WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279(PROBIODRUG)、WO99/67278(PROBIODRUG)、WO99/61431(PROBIODRUG)中所揭示之彼等抑制劑；如由Hughes等人於*Biochemistry*, 38(36):11597-11603(1999)所揭示之NVP-DPP728A(1-[[2-[(5-氟基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙醯基]-2-氟基-(S)-吡咯啶)(Novartis)；TSL-225(色胺醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-甲酸)(由Yamada等人於*Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8:1537-1540 (1998)所揭示)；如由Ashworth等人於*Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 6(22):1163-1166及2745-2748(1996)揭示之2-氟基吡咯啶化

物(2-cyanopyrrolidide)及4-氰基吡咯啶化物；美國申請序號10/899,641、WO 01/68603及美國專利6,395,767中所揭示之化合物；採用如上述參考文獻中所述之劑量。

其他合適的美格列奈包括那格列奈(nateglinide)(Novartis)或KAD1229(PF/Kissei)。

用於與本發明之化合物組合使用之合適的SGLT-2抑制劑係描述於美國專利第6,414,126號及第6,515,117號中且包括達帕羅辛(dapagliflozin)。

用於與本發明之化合物組合使用之合適的抗高血糖劑的實例包括似升糖素肽-1(GLP-1)，諸如GLP-1(1-36)醯胺、GLP-1(7-36)醯胺、GLP-1(7-37)(如美國專利第5,614,492號中所揭示)以及艾塞那肽(exenatide)(Amylin/Lilly)、LY-315902(Lilly)、MK-0431(Merck)、利拉格德(NovoNordisk)、ZP-10(Zealand Pharmaceuticals A/S)、CJC-1131(ConjuChem Inc)及WO 03/033671中所揭示之化合物。

用於與本發明之化合物組合使用之合適的降血脂劑/降脂劑之實例包括一或多種MTP抑制劑、HMG CoA還原酶抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、纖維酸衍生物、ACAT抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、回腸Na⁺/膽酸共轉運體抑制劑、LDL受體活性上調劑、膽酸錯隔劑、膽固醇酯轉移蛋白(例如，CETP抑制劑，諸如西布曲明(subutramine)、四氫利普他汀(tetrahydrolipostatin)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、阿索開(axokine)、托西曲皮

(torcetrapib)(CP-529414，Pfizer)及JTT-705(Akros Pharma))、PPAR促效劑(如上所述)及/或菸鹼酸及其衍生物。

可如上所述採用之MTP抑制劑包括美國專利第5,595,872號、美國專利第5,739,135號、美國專利第5,712,279號、美國專利第5,760,246號、美國專利第5,827,875號、美國專利第5,885,983號及美國專利第5,962,440中所揭示之彼等抑制劑。

可與一或多種式I化合物組合使用之HMG CoA還原酶抑制劑包括如美國專利第3,983,140號中所揭示之美伐他汀(mevastatin)及相關化合物；如美國專利第4,231,938號中所揭示之洛伐他汀(lovastatin)(美維諾林(mevinolin))及相關化合物；諸如美國專利第4,346,227號中所揭示之化合物普伐他汀(pravastatin)及相關化合物；如美國專利第4,448,784號及第4,450,171號中所揭示之辛伐他汀(simvastatin)及相關化合物。可在本文中使用之其他HMG CoA還原酶抑制劑包括(但不限於)美國專利第5,354,772號中所揭示之氟伐他汀(fluvastatin)；如美國專利第5,006,530號及第5,177,080號中所揭示之西立伐他汀(cerivastatin)；如美國專利第4,681,893號、第5,273,995號、第5,385,929號及第5,686,104號中所揭示之阿托伐他汀(atorvastatin)；如美國專利第5,011,930號中所揭示之阿伐他汀(atavastatin)(Nissan-Sankyo's nisvastatin(NK-104))；如美國專利第5,260,440號中所揭示之維沙他汀

(visastatin)(Shionogi-Astra/Zeneca(ZD-4522))；及美國專利第5,753,675號中所揭示之相關士他汀(statin)化合物；如美國專利第4,613,610號中所揭示之甲瓦龍酸內酯(mevalonolactone)衍生物之吡唑類似物；如PCT申請案WO 86/03488中所揭示之甲瓦龍酸內酯衍生物之茚類似物；如美國專利第4,647,576號中所揭示之6-[2-(經取代-吡咯-1-基)-烷基]哌喃-2-酮及其衍生物；Searle之SC-45355(3-經取代戊二酸衍生物)二氯乙酸鹽；如PCT申請案WO 86/07054中所揭示之甲瓦龍酸內酯之咪唑類似物；如法國專利第2,596,393號中所揭示之3-羧基-2-羥基-丙烷-膦酸衍生物；如歐洲專利申請案第0221025號中所揭示之2,3-二取代吡咯、呋喃及噻吩衍生物；如美國專利第4,686,237號中所揭示之甲瓦龍酸內酯之萘基類似物；諸如美國專利第4,499,289號中所揭示之八氫萘；如歐洲專利申請案第0142146 A2號中所揭示之美維諾林(洛伐他汀)之酮類似物及美國專利第5,506,219號及第5,691,322號中所揭示之喹啉及吡啶衍生物。

較佳降血脂劑為普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿他伐他汀及ZD-4522。

另外，適用於抑制HMG CoA還原酶之次膦酸化合物(諸如GB 2205837所揭示之彼等化合物)適於與本發明之化合物組合使用。

適用於在本文中使用之角鲨烯合成酶抑制劑包括(但不

限於)美國專利第5,712,396號中所揭示之 α -膦醯基-礦酸酯；Biller等人，*J. Med. Chem.*，31(10):1869-1871(1988)中所揭示之彼等抑制劑，包括類異戊二烯(氧膦基-甲基)膦酸酯以及其他已知角鱉烯合成酶抑制劑，例如如美國專利第4,871,721號及第4,924,024號及Biller, S.A.等人，*Current Pharmaceutical Design*, 2:1-40(1996)中所揭示之抑制劑。

另外，適用於在本文中使用之其他角鱉烯合成酶抑制劑包括Ortiz de Montellano, P.等人，*J. Med. Chem.*，20:243-249(1977)中所揭示之類萜焦磷酸酯；如Corey等人，*J. Am. Chem. Soc.*，98:1291-1293(1976)中所揭示之法呢基二磷酸酯(farnesyl diphosphate)類似物A及前角鱉烯焦磷酸酯(PSQ-PP)類似物；McClard, R.W.等人，*J. Am. Chem. Soc.*，109:5544(1987)中所報導之膦基膦酸酯及Capson, T.L., Ph.D.之學位論文(1987年6月，猶他大學醫學化學系(Dept. Med. Chem. U of Utah))之摘要、內容表、第16、17、40-43、48-51頁、概述中所報導之環丙烷。

可與式I化合物組合使用之纖維酸衍生物包括非諾貝特(fenofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、氯貝丁酯(clofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、克利貝特(clinofibrate)及其類似物、如美國專利第3,674,836號中所揭示之普羅布可(probucole)及相關化合物，較佳為普羅布可及吉非羅齊；膽酸錯隔劑，諸如消膽胺(cholestyramine)、考來替潑(colestipol)及DEAE-Sephadex(Secholex[®]、Policexide[®])；以及立普他比

(lipostabil)(Rhone-Poulenc)；Eisai E-5050(N-取代乙醇胺衍生物)、伊馬昔爾(imanixil)(HOE-402)、四氫利普他汀(tetrahydrolipstatin, THL)、豆甾烷醇磷醯基膽鹼(istigmastanylphos-phorylcholine)(SPC, Roche)、胺基環糊精(Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814(甘菊環衍生物)、甲亞油醯胺(melinamide)(Sumitomo)、Sandoz 58-035、美國氰胺(American Cyanamid)CL-277,082及CL-283,546(二取代脲衍生物)、菸鹼酸、阿昔莫司(acipimox)、阿昔呋喃(acifran)、新黴素(neomycin)、對氨基水楊酸、阿司匹林(aspirin)、諸如美國專利第4,759,923號中所揭示之聚(二烯丙基甲基胺)衍生物、諸如美國專利第4,027,009號中所揭示之第四胺聚(二烯丙基二甲基氯化銨)及紫羅烯(ionene)及其他已知血清膽固醇降低劑。

可與式I化合物組合使用之ACAT抑制劑包括以下文獻中所揭示之彼等抑制劑：*Drugs of the Future*, 24:9-15 (1999), (阿伐麥布(avasimibe))；Nicolosi等人, "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", *Atherosclerosis* (Shannon, Ire.), 137(1):77-85 (1998)；Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1):16-30 (1998)；Smith, C.等人, "RP 73163: a

bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1):47-50 (1996); Krause, B.R. 等人, 第 6 章 : "ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", *Inflammation: Mediators and Pathways*, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R.R. 等人編, 第 173-198 頁 (1995); Sliskovic 等人, "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-225 (1994); Stout 等人, "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypcholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)methyl] ureas with enhanced hypcholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6):359-362(1995) 或 TS-962(Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)。

降血脂劑可為 LD2 受體活性之上調劑, 諸如 3-(13-羥基-10-側氧基十四烷基)-5,7-二甲氧基-1(3H)-異苯并呋喃酮 (MD-700, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) 及 4-(2-丙烯基)-(3a,4a,5a)-二氫膽固-3-醇 (LY295427, Eli Lilly)。

用於與本發明之化合物組合使用之合適膽固醇吸收抑制劑的實例包括 SCH48461(Schering-Plough) 以及

Atherosclerosis, 115:45-63(1995) 及 *J. Med. Chem.*, 41:973(1998) 中所揭示之彼等抑制劑。

用於與本發明之化合物組合使用之合適回腸Na⁺/膽酸共轉運體抑制劑的實例包括 *Drugs of the Future*, 24:425-430(1999) 中所揭示之化合物。

可與式I化合物組合使用之脂肪加氧酶抑制劑包括15-脂肪加氧酶(15-LO)抑制劑，諸如WO 97/12615中所揭示之苯并咪唑衍生物；WO 97/12613中所揭示之15-LO抑制劑；WO 96/38144中所揭示之異噻唑酮及如由以下文獻中所揭示之15-LO抑制劑：Sendobry等人，“Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties”，*Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206(1997)及Cornicelli等人，“15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease”，*Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999)。

用於與本發明之化合物組合使用之合適抗高血壓劑的實例包括β腎上腺素阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑(L型及T型；例如地爾硫卓(diltiazem)、維拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)、胺氯地平(amlodipine)及瑪比伐地(mybefradil))、利尿劑(例如，氯噻嗪(chlorothiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氟甲噻嗪(flumethiazide)、氫氯噻嗪(hydroflumethiazide)、苯甲氯噻嗪(bendroflumethiazide)、甲基氯噻嗪

(methylchlorothiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、多噻嗪(polythiazide)、苯甲噻嗪(benzthiazide)、依他尼酸三克那汾(ethacrynic acid tricrynafen)、氯噻酮(chlorthalidone)、呋喃苯胺酸(furosemide)、目斯利明(musolimine)、布美他尼(bumetanide)、曲姆曲尼(triamtrenene)、胺氯吡脒(amiloride)、螺內酯(spironolactone))、腎素抑制劑、ACE抑制劑(例如，卡托普利(captopril)、佐芬普利(zofenopril)、福辛普利(fosinopril)、依那普利(enalapril)、西蘭普利(ceranopril)、西拉普利(cilazopril)、地拉普利(delapril)、噴托普利(pentopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、賴諾普利(lisinopril))、AT-1受體拮抗劑(例如，洛沙坦(losartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、纈沙坦(valsartan))、ET受體拮抗劑(例如，塞塔生坦(sitaxsentan)、阿曲森坦(atrsentan)及美國專利第5,612,359號及第6,043,265號中所揭示之化合物)、雙重ET/AII拮抗劑(例如，WO 00/01389中所揭示之化合物)、中性肽鏈內切酶(neutral endopeptidase, NEP)抑制劑、血管肽酶抑制劑(雙重NEP-ACE抑制劑)(例如，奧馬巴群萊(omapatrilat)及吉莫巴群萊(gemopatrilat))及硝酸鹽。

用於與本發明之化合物組合使用之合適抗肥胖症劑的實例包括 β 3腎上腺素促效劑、脂肪酶抑制劑、血清素(及多巴胺(dopamine))再吸收抑制劑、甲狀腺受體 β 藥物、5HT2C促效劑(諸如Arena APD-356)；MCHR1拮抗劑，諸

如 Synaptic SNAP-7941 及 Takeda T-226926；黑色素皮質素受體 (MC4R) 促效劑；黑色素聚集激素受體 (melanin-concentrating hormone receptor，MCHR) 拮抗劑 (諸如 Synaptic SNAP-7941 及 Takeda T-226926)；甘丙肽 (galanin) 受體調節劑；阿立新 (orexin) 拮抗劑；CCK 促效劑；NPY1 或 NPY5 拮抗劑；NPY2 及 NPY4 調節劑；促腎上腺皮質素釋放因子促效劑；組胺受體-3(H3) 調節劑；11- β -HSD-1 抑制劑；脂聯素 (adiponectin) 受體調節劑；單胺再吸收抑制劑或釋放劑；睫狀神經營養因子 (ciliary neurotrophic factor，CNTF，諸如 Regeneron 之 AXOKINE[®])；BDNF (腦源神經營養因子)；瘦素及瘦素受體調節劑；大麻鹼-1受體拮抗劑 (諸如 SR-141716 (Sanofi) 或 SLV-319 (Solvay)) 及 / 或減食慾劑。

可視情況與本發明之化合物組合使用之 β 3 腎上腺素促效劑包括 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck) 或 CP331648 (Pfizer) 或美國專利第 5,541,204 號、第 5,770,615 號、第 5,491,134 號、第 5,776,983 號及第 5,488,064 號中所揭示之其他已知 β 3 促效劑。

可視情況與本發明之化合物組合使用之脂肪酶抑制劑的實例包括奧利司他 (orlistat) 或 ATL-962 (Alizyme)。

可視情況與本發明之化合物組合使用之血清素 (及多巴胺) 再吸收抑制劑 (或血清素受體促效劑) 可為 BVT-933 (Biovitrum)、曲美 (sibutramine)、托吡酯 (topiramate) (Johnson & Johnson) 或阿索開 (Regeneron)。

可視情況與本發明之化合物組合使用之甲狀腺受體β化合物的實例包括甲狀腺受體配位體，諸如WO 97/21993(U. Cal SF)、WO 99/00353(KaroBio)及WO 00/039077(KaroBio)中所揭示之彼等配位體。

可視情況與本發明之化合物組合使用之單胺再吸收抑制劑包括氟苯丙胺(fenfluramine)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、氟西汀(fluoxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、對氯苯丁胺(chlorphentermine)、氯福雷司(cloforex)、氯特胺(clortermine)、匹西雷司(picilorex)、曲美(sibutramine)、右旋安菲他明(dexamphetamine)、芬特明(phentermine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)或馬吲哚(mazindol)。

可視情況與本發明之化合物組合使用之減食慾劑包括托吡酯(Johnson & Johnson)、右旋安菲他明、芬特明、苯丙醇胺或馬吲哚。

上述專利及專利申請案係以引用之方式併入本文中。

上述其他治療劑當與本發明之化合物組合使用時可(例如)以醫師桌面參考手冊(Physicians' Desk Reference)指示、如以上所述之專利中指示或一般技術者以其他方式所確定之彼等量使用。

在執行本發明之方法時，將採用與醫藥媒劑或稀釋劑聯合之含有本發明之結晶沙克列汀形式之含或不含另一抗糖尿病劑及/或其他類型治療劑的醫藥組合物。醫藥組合物

可採用習知固體或液體媒劑或稀釋劑及適於所需投藥模式之類型之醫藥添加劑來調配。化合物可(例如)以錠劑、膠囊、顆粒劑或散劑形式由經口途徑投與包括人類、猴、犬等之哺乳動物物種，或其可以可注射製劑形式由非經腸途徑投與。成人劑量較佳介於每天1 mg至300 mg之間，較佳介於每天2 mg與100 mg之間，更佳介於每天2 mg與50 mg之間，諸如每天2.5 mg、每天5 mg或每天10 mg，其可以單一劑量或以每天1-4次之個別劑量形式投與。

用於經口投藥之典型膠囊含有本發明之結晶沙克列汀形式(10 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。使混合物穿過60目篩且填充至1號明膠膠囊中。

典型的可注射製劑係藉由將10 mg本發明之結晶沙克列汀形式無菌置放於小瓶中，無菌凍乾且密封加以製備。使用時，將小瓶之內容物與2 mL生理鹽水混合以產生可注射製劑。

【圖式簡單說明】

圖1展示結晶沙克列汀游離鹼單水合物(H-1形式)之計算(在22°C下模擬)及觀察(在室溫下實驗)X-射線粉末繞射圖案。

圖2展示結晶沙克列汀游離鹼單水合物(H-1形式)之差示掃描熱量測定(DSC)溫度記錄圖。

圖3展示結晶沙克列汀游離鹼單水合物(H-1形式)之熱解重量分析(TGA)曲線。

圖4展示結晶沙克列汀游離鹼單水合物(H-1形式)之室溫

下觀察拉曼(Raman)光譜。

圖 5 展示結晶沙克列汀游離鹼單水合物(H-1形式)之室溫下觀察紅外光譜。

圖 6 展示含有 2 當量 H_2O 之結晶沙克列汀單鹽酸鹽(H2-1形式)之計算(在 $22^\circ C$ 下模擬)及觀察(在室溫下實驗)X-射線粉末繞射圖案。

圖 7 展示結晶沙克列汀單鹽酸鹽(2 當量 H_2O)(H2-1形式)之差示掃描熱量測定(DSC)溫度記錄圖。

圖 8 展示結晶沙克列汀單鹽酸鹽(2 當量 H_2O)(H2-1形式)之熱解重量分析(TGA)曲線。

圖 9 展示結晶沙克列汀鹽酸鹽(2 當量 H_2O)(H2-1形式)之室溫下觀察拉曼光譜。

圖 10 展示結晶沙克列汀鹽酸鹽(2 當量 H_2O)(H2-1形式)之室溫下觀察紅外光譜。

圖 11 展示含有 0.75 當量 H_2O 之結晶沙克列汀鹽酸鹽(H0.75-3形式)之計算(在 $22^\circ C$ 下模擬)及觀察(在室溫下實驗)X-射線粉末繞射圖案。

圖 12 展示結晶沙克列汀鹽酸鹽(0.75 當量 H_2O)(H0.75-3形式)之差示掃描熱量測定(DSC)溫度記錄圖。

圖 13 展示結晶沙克列汀鹽酸鹽(0.75 當量 H_2O)(H0.75-3形式)之熱解重量分析(TGA)曲線。

圖 14 展示結晶沙克列汀鹽酸鹽(0.75 當量 H_2O)(H0.75-3形式)之室溫下觀察拉曼光譜。

圖 15 展示結晶沙克列汀鹽酸鹽(0.75 當量 H_2O)(H0.75-3形

式)之室溫下觀察紅外光譜。

圖 16 展示含有 1.67 當量 H_2O 之結晶沙克列汀 1.33 鹽酸鹽 ($H1.67-1$ 形式) 之計算 (在室溫下模擬) 及觀察 (在室溫下實驗) X-射線粉末繞射圖案。

圖 17 展示結晶沙克列汀 1.33 鹽酸鹽 (1.67 當量 H_2O) ($H1.67-1$ 形式) 之差示掃描熱量測定 (DSC) 溫度記錄圖。

圖 18 展示結晶沙克列汀 1.33 鹽酸鹽 (1.67 當量 H_2O) ($H1.67-1$ 形式) 之熱解重量分析 (TGA) 曲線。

圖 19 展示結晶沙克列汀 1.33 鹽酸鹽 (1.67 當量 H_2O) ($H1.67-1$ 形式) 之室溫下觀察拉曼光譜。

圖 20 展示結晶沙克列汀 1.33 鹽酸鹽 (1.67 當量 H_2O) ($H1.67-1$ 形式) 之室溫下觀察紅外光譜。

圖 21 展示結晶沙克列汀硝酸鹽 ($N-1$ 形式) 之計算 (在 $22^\circ C$ 下模擬) 及觀察 (在室溫下實驗) X-射線粉末繞射圖案。

圖 22 展示結晶沙克列汀苯甲酸鹽 ($H-1$ 形式) 之計算 (在 $22^\circ C$ 下模擬) 及觀察 (在室溫下實驗) 之 X-射線粉末繞射圖案。

圖 23 展示結晶沙克列汀苯甲酸鹽 ($H-1$ 形式) 之差示掃描熱量測定 (DSC) 溫度記錄圖。

圖 24 展示結晶沙克列汀苯甲酸鹽 ($H-1$ 形式) 之熱解重量分析 (TGA) 曲線。

圖 25 展示結晶沙克列汀游離鹼 (純) ($N-3$ 形式) 之計算 (在室溫下模擬) 及觀察 (在室溫下實驗) X-射線粉末繞射圖案。

200906391

圖 26 展示結晶沙克列汀游離鹼(純)(N-3形式)之差示掃描
熱量測定(DSC)溫度記錄圖。

圖 27 展示結晶沙克列汀游離鹼(純)(N-3形式)之熱解重量
分析(TGA)曲線。

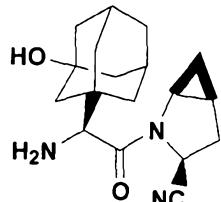
圖 28 展示結晶沙克列汀鹽酸鹽P-5型式(呈漿液形式)之觀察
(在室溫下實驗)X-射線粉末繞射圖案。

圖 29 展示於沙克列汀錠劑(25 mg)包衣層中之結晶沙克
列汀鹽酸鹽P-5型式(呈漿液樣品)之觀察(在室溫下實驗)X-
射線粉末繞射圖案。

圖 30 展示於沙克列汀錠劑(25 mg)包衣層及40 mg包衣安
慰劑錠劑中之結晶沙克列汀鹽酸鹽P-5型式之傅立葉變換
近紅外(Fourier-Transform Near Infrared, FT-NIR)光譜。

五、中文發明摘要：

本發明提供式I化合物之物理晶體結構：

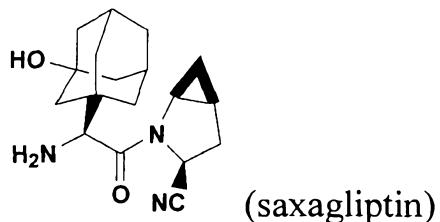


(沙克列汀 (saxagliptin))，

包括其游離鹼單水合物 (H-1形式) 及其鹽酸鹽，包括含有 0.75 當量 H₂O 之 鹽酸鹽 (H0.75-3 形式) 和含有 2 當量 H₂O 之 鹽酸鹽 (H2-1 形式) 及 鹽酸鹽 P-5 型式，較佳呈大體上純形式，及如本文所述之其他形式，含有化合物 I 或 IA 之結構之醫藥組合物，其製備方法，其製備中所使用之中間物，及使用該等結構治療諸如糖尿病之疾病之方法。

六、英文發明摘要：

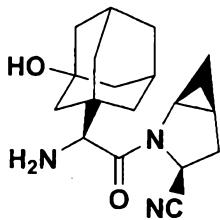
Physical crystal structures of a compound of the formula I:



are provided including the free base monohydrate thereof (form H-1) and the hydrochloric acid salt thereof, including hydrochloric acid salt containing 0.75 equivalent of H₂O (form H0.75-3) and hydrochloric acid salt containing 2 equivalents of H₂O (form H2-1), and hydrochloric acid salt Pattern P-5, preferably in substantially pure form, and other forms as described herein, pharmaceutical compositions containing structures of compound I or IA, processes for preparing same, intermediates used in preparing same, and methods of treating diseases such as diabetes using such structures.

十、申請專利範圍：

1. 一種如下結構之化合物之結晶形式：



(沙克列汀(saxagliptin))，

其呈其水合物、其溶劑合物或其游離鹼或其除三氟乙酸鹽以外之醫藥學上可接受之鹽形式。

2. 如請求項1之結晶形式，其呈大體上純形式。

3. 如請求項1之結晶形式，

(a) 其呈游離鹼之單水合物形式(H-1形式)；

(b) 其呈游離鹼之半水合物(0.5當量H₂O)形式(H.5-2形式)；或

(c) 其呈純(無溶劑)游離鹼形式(N-3形式)，呈大體上純形式。

4. 如請求項1之結晶形式，其呈(I)水合鹽酸鹽形式：

(a) 其為含有2當量H₂O之單鹽酸鹽H2-1形式，呈大體上純形式；

(b) 其為含有0.75當量H₂O之單鹽酸鹽H0.75-3形式，呈大體上純形式；

(c) 其為含有1.25當量H₂O之單鹽酸鹽H1.25-2形式，呈大體上純形式；

(d) 其為含有1.67當量H₂O之1.33鹽酸鹽H1.67-1形式；

(e) 其為含有2當量H₂O之二鹽酸鹽H2-1形式，呈大體上純形式；

(f) 鹽酸鹽 P-5型式；

(g) 呈大體上純形式之H₂-1形式的水合鹽酸鹽與呈大體上純形式之H_{0.75}-3形式的水合單鹽酸鹽之混合物；

或呈(II)水合氫溴酸鹽形式，其為含有2當量H₂O之H₂-1形式，或氫溴酸鹽形式，其為含有1當量H₂O之H₁-2形式或為含有2當量H₂O之水合氫碘酸(HI)鹽H₂-1形式；

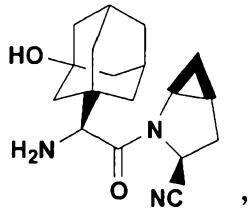
或呈(III)含有3當量H₂O之水合硫酸銨鹽(NH₄SO₄)形式(H₃-1形式)；

或呈(IV)硝酸鹽(NO₃)形式(N-1形式)或含有1當量H₂O之水合苯甲酸鹽形式(H-1形式)；

或呈(V)含有0.5當量H₂O之水合R-H酒石酸鹽形式(H.5-1形式)；

或呈(VI)含有4當量H₂O之水合反丁烯二酸鹽形式(H₄-1形式)。

5. 一種如下結構之化合物之結晶形式：



(a) 其呈三氟乙酸鹽形式(N-1形式)，呈大體上純形式；

(b) 其呈含有2當量H₂O之水合三氟乙酸鹽形式(H₂-2形式)，呈大體上純形式；

(c) 其呈含有0.5當量H₂O之半水合三氟乙酸鹽形式(H.5-1形式)，呈大體上純形式；

(d) 其呈含有 1 當量 H_2O 之水合苯甲酸鹽 (H-1 形式)，呈大體上純形式；

(e) 其呈游離鹼之單水合物 (1 當量 H_2O) 形式 (H-1 形式)；

(f) 其呈游離鹼之半水合物 (0.5 當量 H_2O) 形式 (H.5-2 形式)；或

(g) 其呈游離鹼形式 (N-3 形式)，呈大體上純形式。

6. 如請求項 4 之結晶形式，其呈大體上純形式之水合單鹽酸鹽形式，其為 H2-1 形式與 H0.75-3 形式及 / 或 P-5 型式之混合物。

7. 如請求項 3 之結晶形式，其為 (I) 游離鹼之單水合物 (H-1 形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶之晶胞尺寸

$$a=7.270(1)\text{\AA}$$

$$b=14.234(1)\text{\AA}$$

$$c=6.929(1)\text{\AA}$$

$$\alpha=90^\circ$$

$$\beta=90^\circ$$

$$\gamma=90^\circ$$

空間群： $P2_12_12_1$

分子 / 不對稱單元： 1

其中該結晶形式係處於約 22°C ，

經觀察及模擬之 X-射線粉末繞射圖案大體上與圖 1 中所示之圖案一致；或

在約室溫下，X-射線粉末繞射圖案之特徵峰位置包含下列 2θ 值： $(\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418 \text{\AA})$ 12.4 ± 1 、 13.3 ± 1 、 13.6 ± 1 、 14.7 ± 1 、 16.2 ± 1 、 18.2 ± 1 、 19.9 ± 1 、 20.9 ± 1 、 21.9 ± 1 及 22.4 ± 1 ；或

位置參數大體上如表2中所列；或

差示掃描熱量法之溫度記錄圖大體上與圖2中所示之圖一致，具有從約室溫至約 120°C 範圍內之吸熱；或

熱解重量分析曲線大體上與圖3中所示之曲線一致，在至多約 120°C 下具有約5.4%之重量損失；或

室溫下觀察之拉曼(Raman)光譜大體上如圖4中所示；或

室溫下觀察之紅外光譜大體上如圖5中所示；或在 25°C 下在25-75% pH範圍內具有0.1%之重量增益；

或其為(II)游離鹼之半水合物(H0.5-2)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

晶胞尺寸

a(\AA)	13.841(2)
b(\AA)	13.841(2)
c(\AA)	15.273(6)
α°	90
β°	90
γ°	120°
空間群	P6 ₄
分子/不對稱單元	1
其中該結晶形式係處於約	-40°C

或其特徵在於大體上如表2中所列之分數原子座標(H0.5-2形式)；

或其為(III)游離鹼(N-3形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

200906391

單晶之晶胞尺寸

$$a=22.739(2) \text{ \AA}$$

$$b=25.646(2) \text{ \AA}$$

$$c=8.6785(3) \text{ \AA}$$

$$\alpha=90^\circ$$

$$\beta=90^\circ$$

$$\gamma=90^\circ$$

空間群：P₂12₁2₁

分子/不對稱單元：3

其中該結晶形式係處於約+22°C；

經觀察及模擬之X-射線粉末繞射圖案大體上與圖25中所示之圖案一致；或

粉末峰位置展示於表A中；或

位置參數大體上如表5中所列；或

差示掃描熱量法之溫度記錄圖大體上與圖26中所示之圖一致；或

熱解重量分析(TGA)曲線大體上與圖27中所示之曲線一致。

8. 如請求項4之結晶形式，其為(I)游離鹼之單鹽酸鹽二水合物(H₂-1形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶(2H₂O)之晶胞尺寸

溫度°C	在-50°C下	在+22°C下
a(Å)	10.994(1)	11.026(4)
b(Å)	6.834(1)	6.8436(2)
c(Å)	12.922(1)	12.9928(4)

溫度°C	在-50°C下	在+22°C下
α°	90	90
β°	95.66(1)	95.734(2)
γ°	90	90
空間群	P2 ₁	P2 ₁
分子/不對稱單元	1	1

經觀察及模擬之X-射線粉末繞射圖案大體上與圖6中所示之圖案一致；或

X-射線粉末繞射圖案之特徵峰位置包含下列2θ值：
(CuK α $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$) $6.8\pm0.1^\circ$ 、 $11.1\pm0.1^\circ$ 、 $13.7\pm0.1^\circ$ 、 $14.6\pm0.1^\circ$ 、 $15.2\pm0.1^\circ$ 、 $16.4\pm0.1^\circ$ 、 $17.0\pm0.1^\circ$ 、 $20.2\pm0.1^\circ$ 及 $21.1\pm0.1^\circ$ ；或

位置參數大體上如表7A中所列；或

差示掃描熱量法之溫度記錄圖大體上與圖7中所示之圖一致，具有從約室溫至約85°C範圍內之吸熱；或

熱解重量分析曲線大體上與圖8中所示之曲線一致，在至多約85°C下具有約5.6%之重量損失；或

室溫下觀察之拉曼光譜大體上如圖9中所示；或

室溫下觀察之紅外光譜大體上如圖10中所示；

或其為(II)游離鹼之單鹽酸鹽0.75水合物(H0.75-3形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶鹽酸鹽(H0.75-3形式)之晶胞尺寸

$$a=43.913 \text{ \AA}$$

$$b=6.759(1) \text{ \AA}$$

$$c=17.948 \text{ \AA}$$

$$\alpha=90^\circ$$

$$\beta=134.98(1)^\circ$$

$\gamma = 90^\circ$

空間群：C2

分子/不對稱單元：2

其中該結晶形式係處於約 $+22^\circ\text{C}$ ；

經觀察及模擬之X-射線粉末繞射圖案大體上與圖11中所示之圖案一致；或

在約室溫下，X-射線粉末繞射案圖之特徵峰位置包含下列 2θ 值： $(\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418 \text{\AA})$ ： 5.0 ± 0.1 、 7.0 ± 0.1 、 8.1 ± 0.1 、 11.4 ± 0.1 、 13.4 ± 0.1 、 14.0 ± 0.1 、 14.5 ± 0.1 、 18.6 ± 0.1 、 19.4 ± 0.1 及 20.0 ± 0.1 ；或

位置參數大體上如表10中所列；或

差示掃描熱量法之溫度記錄圖大體上與圖12中所示之圖一致，具有從約室溫至約 150°C 範圍內之吸熱；或

熱解重量分析曲線大體上與圖13中所示之曲線一致，在至多約 120°C 下具有約3.84%之重量損失；或

室溫下觀察之拉曼光譜大體上如圖14中所示；或

室溫下觀察之紅外光譜大體上如圖15中所示；

或其為(III)游離鹼之鹽酸鹽1.25水合物(H1.25-2形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶鹽酸鹽(H1.25-2形式)之晶胞尺寸

溫度 $^\circ\text{C}$	在 -50°C 下	在 $+22^\circ\text{C}$ 下
a(\AA)	31.198(8)	31.290(4)
b(\AA)	6.860(1)	6.880(1)
c(\AA)	19.652(6)	19.706(3)
α°	90	90
β°	114.98(2)	114.79(1)
γ°	90	90
空間群	C2	C2

200906391

溫度°C	在-50°C下	在+22°C下
分子/不對稱單元	2	2

或特徵在於大體上如表11中所列之位置參數；

或其為(IV)1.33鹽酸鹽(H1.67-1形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶1.33鹽酸鹽(H1.67-1形式)之晶胞尺寸

$$a=7.0209(3)\text{Å}$$

$$b=12.9804(4)\text{Å}$$

$$c=16.8658(6)\text{Å}$$

$$\alpha=75.698(2)^\circ$$

$$\beta=89.374(2)^\circ$$

$$\gamma=87.987(2)^\circ$$

空間群(SG)=P1

分子/不對稱單元：3

其中該結晶形式係處於約-50°C；

經觀察及模擬之X-射線粉末繞射圖案大體上與圖16中所示之圖案一致；或

在約室溫下，X-射線粉末繞射圖案之特徵峰位置包含下列2θ值：(CuK α $\lambda=1.5418\text{ \AA}$) 5.4 ± 0.1 、 7.0 ± 0.1 、 13.8 ± 0.1 、 14.2 ± 0.1 、 14.6 ± 0.1 、 16.1 ± 0.1 、 16.6 ± 0.1 、 18.6 ± 0.1 、 19.0 ± 0.1 及 20.3 ± 0.1 ；或

位置參數大體上如表8A中所列；或

差示掃描熱量法之溫度記錄圖大體上與圖17中所示之圖一致；或

熱解重量分析曲線大體上與圖18中所示之曲線一致；或

室溫下觀察之拉曼光譜大體上如圖19中所示；或
 室溫下觀察之紅外光譜大體上如圖20中所示；
 或其為(V)含有2當量H₂O之沙克列汀游離鹼之二鹽酸
 鹽(H2-1形式)，其具有包含下列2θ值之X-射線粉末繞射
 峰位置：(CuKα λ-1.5418 Å)7.2±0.1、8.6±0.1、
 11.6±0.1、14.3±0.1、15.7±0.1、19.5±0.1、22.5±0.1；或
 位置參數大體上如表12A中所列；
 或其為(VI)游離鹼之氫溴酸鹽二水合物(H2-1形式)，
 其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶氫溴酸鹽二水合物(H2-1形式)之晶胞尺寸

溫度°C	在-50°C下	在+22°C下
a(Å)	11.120(1)	11.073(7)
b(Å)	6.888(1)	6.877(7)
c(Å)	12.993(1)	13.029(5) Å
α°	90	90
β°	94.60(1)	94.74(4)
γ°	90	90
空間群	P2 ₁	P2 ₁
分子/不對稱單元	1	1

或特徵在於大體上如表14中所列之分數原子座標；
 或其為(VII)游離鹼之氫溴酸鹽單水合物(H1-2形式)，
 其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶氫溴酸鹽單水合物(H1-2形式)(1H₂O)之晶胞尺寸

$$a=23.30(1)\text{Å}$$

$$b=6.77(1)\text{Å}$$

$$c=12.90(2)\text{Å}$$

$$\alpha=90^\circ$$

$$\beta=102.2(1)^\circ$$

$\gamma=90^\circ$

空間群：C2

分子/不對稱單元：1

其中該結晶形式係處於約22°C；

或特徵在於大體上如表16中所列之分數原子座標；

或其為(VIII)游離鹼之R-H-酒石酸鹽半水合物(H.5-1形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

在-173°C下單晶R-H-酒石酸鹽(H.5-1形式)(0.5當量H₂O)之晶胞尺寸

a=7.070(1)Å

b=16.400(1)Å

c=19.640(1)Å

$\alpha=90^\circ$

$\beta=97.69(2)^\circ$

$\gamma=90^\circ$

空間群：P2₁

分子/不對稱單元：2；

或特徵在於大體上如表18中所列之位置參數；

或其為(IX)游離鹼之硫酸銨鹽三水合物(H3-1形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶硫酸銨鹽(H3-1形式)(3H₂O)之晶胞尺寸

a=31.671(1)Å

b=6.685(1)Å

c=11.394(1)Å

200906391

$$\alpha=90^\circ$$

$$\beta=103.15(1)^\circ$$

$$\gamma=90^\circ$$

空間群：C2

分子/不對稱單元：1

其中該結晶形式係處於約-50°C；或

位置參數大體上如表20中所列；

或其為(X)游離鹼之硝酸鹽(N-1形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶之晶胞尺寸

$$a=20.615(1)\text{\AA}$$

$$b=25.214(1)\text{\AA}$$

$$c=7.034(1)\text{\AA}$$

$$\alpha=90^\circ$$

$$\beta=90^\circ$$

$$\gamma=90^\circ$$

空間群：P2₁2₁2₁

分子/不對稱單元：2

其中該結晶形式係處於約+22°C；

或特徵在於經觀察及模擬之X-射線粉末繞射圖案大體上與圖21中所示之圖案一致；或

在約室溫下，X-射線粉末繞射圖案之特徵峰位置包含下列2θ值：(CuKα λ-1.5418 Å) 5.5±0.1°、7.0±0.1°、11.1±0.1°、14.4±0.1°、15.1±0.1°、15.7±0.1°、16.4±0.1°、

16.8 ± 0.1 及 19.6 ± 0.1 ;

或特徵在於大體上如表 22 中所列之位置參數；

或其為(XI)游離鹼之反丁烯二酸鹽四水合物(2:1)(H4-1形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶反丁烯二酸鹽(H4-1形式)($4\text{H}_2\text{O}$)之晶胞尺寸

$$a = 11.429(1)\text{\AA}$$

$$b = 26.979(2)\text{\AA}$$

$$c = 6.803(2)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90.32(2)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空間群： $\text{P}2_1$

分子/不對稱單元：2

其中該結晶形式係處於約 $+22^\circ\text{C}$ ；

或特徵在於大體上如表 24 中所列之位置參數；

或其為(XII)含有 2 當量 H_2O 之水合氫碘酸鹽，其為 H2-1 形式，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

在 -20°C 下單晶氫碘酸鹽(H2-1形式)(2 當量 H_2O)之晶胞尺寸

$$a = 11.267(1)\text{\AA}$$

$$b = 7.006(4)\text{\AA}$$

$$c = 13.22(2)\text{\AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 93.96(9)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空間群：P2₁

分子/不對稱單元：1；

或其為(XIII)鹽酸鹽(P-5型式)，其特徵在於X射線繞射圖案大體上與圖28及29中所示之圖案一致；繞射峰位置展示於表A'中；且FT-NIR光譜展示於圖30中。

9. 如請求項5之結晶形式，其為(I)游離鹼之三氟乙酸鹽(N-1形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶三氟乙酸鹽(N-1形式)之晶胞尺寸

$$a=11.631(2)\text{\AA}$$

$$b=6.599(1)\text{\AA}$$

$$c=13.838(1)\text{\AA}$$

$$\alpha=90^\circ$$

$$\beta=104.24(1)^\circ$$

$$\gamma=90^\circ$$

空間群：P2₁

分子/不對稱單元：1

其中該結晶形式係處於約22°C；

或特徵在於大體上如表26中所列之位置參數；

或其為(II)游離鹼之三氟乙酸鹽二水合物(H2-2形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶三氟乙酸鹽(H2-2形式)(2H₂O)之晶胞尺寸

$$a=11.935(2)\text{\AA}$$

$$b=7.665(2)\text{\AA}$$

$$c=13.386(1)\text{\AA}$$

$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 114.61(1)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$ 空間群：P2₁

分子/不對稱單元：1

其中該結晶形式係處於約22°C；

或特徵在於大體上如表28中所列之分數原子座標；

或其為(III)游離鹼之半三氟乙酸鹽半水合物(H.5-1形式)，其特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

單晶(H.5-1形式(0.5H₂O))之晶胞尺寸

溫度°C	+22°C	-50°C
a(Å)	22.266(3)	22.3403(6)
b(Å)	25.318(3)	25.1636(7)
c(Å)	7.012(1)	6.9951(2)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90

空間群：P2₁2₁2

分子/不對稱單元：2

其中該結晶形式係處於約-50°C；

或特徵在於大體上如表30中所列之位置參數；

或其為(IV)含有1當量H₂O之游離鹼之水合苯甲酸鹽(H-1形式)，特徵在於大體上等於下列之單位晶胞參數：

[B6]

單晶之晶胞尺寸

溫度 °C	在 -40°C 下	在 +22°C 下
a(Å)	6.4065(2)	6.4316(2)
b(Å)	16.9843(4)	17.0611(4)
c(Å)	21.2504(5)	21.3010(5)
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
分子/不對稱單元	1	1

或特徵在於經觀察及模擬之X-射線粉末繞射圖案大體上與圖22中所示之圖案一致；或

在約室溫下，X-射線粉末繞射圖案之特徵峰位置包含下列2θ值：(CuKα λ -1.5418 Å) 6.6 ± 1 、 8.3 ± 1 、 15.3 ± 1 、 16.1 ± 1 、 16.9 ± 1 、 17.5 ± 1 、 17.8 ± 1 、 18.6 ± 1 及 21.3 ± 1 ；或

差示掃描熱量法之溫度記錄圖大體上與圖23中所示之圖一致，具有從約室溫至約120°C範圍內之吸熱；或

熱解重量分析曲線大體上與圖24中所示之曲線一致，在至多約120°C下具有約3.94%之重量損失。

10. 如請求項1之結晶形式，其係如下文所述：

B=鹼=沙克列汀

形式名稱	不對稱單元中之藥物(類)	不對稱單元中之其他化合物
H2-1	BH^+Cl^-	$2H_2O$
H0.75-3	$2(BH^+Cl^-)$	$0.75H_2O$
H1.25-2	$2(BH^+Cl^-)$	$1.25H_2O$
H1.67-1	*	$H_5O_2^+ + Cl^- + 3H_2O$
H2-1	(BH^+Cl^-)	$H_5O_2^+ + Cl^-$
H2-1	BH^+Br^-	$2H_2O$
H-1	BH^+Br^-	$1H_2O$
H2-1	BH^+I^-	$2H_2O$
H3-1	$(BH^+)(NH_4^+)SO_4^-$	$3H_2O$
H4-1	$2(BH^+)反丁烯二酸根^-$	$4H_2O$
H.5-1	$2(BH^+R-H-酒石酸根^-)$	$1H_2O$
H-1	$BH^+苯甲酸根^-$	$1H_2O$

形式名稱	不對稱單元中之藥物(類)	不對稱單元中之其他化合物
N-1	$BH^+NO_3^-$	無
N-1	BH^+TFA^-	無
H2-2	BH^+TFA^-	$2H_2O$
H.5-1	** $(BH^+TFA^-)+B$	$1H_2O$
H-1	B	$1H_2O$
H.5-2	B	$0.5H_2O$
N-3	3B	無

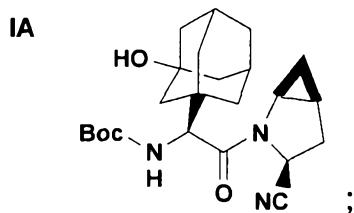
* "過酸鹽"：每一藥物超過一個 HCl

** "過鹼鹽"：每一藥物少於一個 TFA。

11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之結晶形式及其醫藥學上可接受之載劑。

12. 一種製備如請求項3之呈游離鹼之單水合物形式(H-1形式)之結晶沙克列汀之方法，其包含：

(I) (a) 提供沙克列汀之 Boc-保護形式，其具有以下結構：



(b) 將該來自步驟(a)的經保護之沙克列汀溶解於有機溶劑中；

(c) 使來自步驟(b)之該溶液與強無機酸反應；

(d) 視情況向來自步驟(c)之該反應混合物中添加有機溶劑；

(e) 使該反應混合物冷卻至從約 5°C 至約 35°C 範圍內之溫度；

(f) 用鹼處理來自步驟(e)之該冷卻混合物；

(g) 將來自步驟(f)之該混合物過濾，使固體與濾液

分離；

- (h) 視情況用有機溶劑洗滌該等固體；
- (i) 收集且濃縮濾液；
- (j) 若必要時，向該濾液中添加水；
- (k) 攪拌該濾液，直至晶體形成為止；
- (l) 視情況重複步驟(j)；
- (m) 視情況攪拌該濾液；及
- (n) 回收呈大體上純形式之沙克列汀游離鹼之單水合物(H-1形式)晶體；

或一種方法(II)，其包含：

- (a) 提供該經Boc保護之沙克列汀IA；
- (b) 使該經Boc保護之沙克列汀IA於有機溶劑及醇溶劑中之混合物與鹽酸反應，且形成水相及有機相形式；
- (c) 收集該水相；
- (d) 將該水相與有機溶劑及水混合，且隨後用強鹼將pH值調節至從約8.8至約10.8範圍內；
- (e) 向該反應混合物中添加氯化鈉；
- (f) 將該反應混合物混合，藉此形成水相及有機相；
- (g) 視情況用鹽水溶液洗滌該有機層，以形成水層及有機層；
- (h) 用有機溶劑處理該有機層，同時蒸餾除去部分該有機溶劑；

- (i) 過濾剩餘蒸餾產物，以移除氯化鈉；
- (j) 濃縮該濾液；
- (k) 向來自步驟(j)之該混合物中添加水，直至開始結晶為止；
- (l) 視情況再添加水，以形成漿液；
- (m) 視情況混合該漿液；
- (n) 過濾該漿液；
- (o) 視情況用有機溶劑洗滌該所得濕濾餅；
- (p) 在真空下乾燥該濕濾餅，以獲得呈游離鹼之單水合物形式(H-1形式)之結晶沙克列汀；及
- (q) 回收呈大體上純形式之該結晶單水合物(H-1形式)；

或一種方法(III)，其包含：

- (a) 提供該沙克列汀之Boc保護形式(IA)；
- (b) 將在醇溶劑及濃縮無機酸中的該沙克列汀之Boc保護形式(IA)在從約55°C至約75°C範圍內之溫度下加熱；
- (c) 向該反應混合物中添加水；
- (d) 使來自步驟(c)之該混合物冷卻至從約15°C至約35°C範圍內之溫度；
- (e) 向該冷卻混合物中添加有機溶劑，且使用鹼將該混合物之pH值調節至從約8至約10範圍內；
- (f) 將氯化鈉溶解於該pH值經調節之溶液中，其形成兩相；

- (g) 分離該兩相，且收集該富有機相；
- (h) 濃縮該富有機相，以移除殘餘水；
- (i) 使該有機相冷卻至從約15°C至約35°C範圍內之溫度；
- (j) 向該冷卻混合物中添加溶劑；
- (k) 過濾該所得溶液，以移除殘餘氯化鈉；
- (l) 向該溶液中添加水，且在靜置時，形成沙克列汀游離鹼之單水合物晶體；及
- (m) 回收呈大體上純形式之沙克列汀游離鹼之單水合物(H-1形式)晶體；

或一種製備如請求項3之呈游離鹼形式(N-3形式)之結晶沙克列汀之方法，其包含：

- (a) 提供呈游離鹼之單水合物形式(H-1形式)之沙克列汀；
- (b) 將該沙克列汀之H-1形式溶解於有機溶劑中；
- (c) 蒸發步驟(b)中之該所得溶液至乾燥，以形成油狀物；
- (d) 將來自步驟(c)之該所得油狀物溶解於有機溶劑中；及
- (e) 蒸發來自步驟(d)之該所得溶液，以形成沙克列汀游離鹼(N-3形式)晶體之漿液；

或一種製備如請求項4之具有H2-1形式之呈二水合物形式之結晶沙克列汀單鹽酸鹽之方法，其包含：

- (a) 提供呈三氟乙酸鹽形式之沙克列汀；

- (b) 將來自步驟(a)之該鹽溶解於水中；
- (c) 用強鹼將該所得水溶液之pH值調節至從約9至約9.8範圍內之pH值，且形成水相及有機相；
- (d) 用有機溶劑處理來自步驟(c)之該所得混合物，自該富有機層萃取水層；
- (e) 向該富有機溶液中添加鹽酸溶液；
- (f) 蒸發該有機溶液至乾燥；
- (g) 將來自步驟(f)之該所得固體溶解於醇溶劑中；
- (h) 將來自步驟(g)之該溶液加熱至從約35°C至約60°C範圍內之溫度；
- (i) 向來自步驟(h)之該經加熱溶液中添加第三丁基甲醚(MTBE)，以形成漿液；
- (j) 冷卻該所得漿液；
- (k) 過濾該漿液；及
- (l) 乾燥該所得濕濾餅，以獲得呈鹽酸鹽形式(H2-1形式)之沙克列汀二水合物晶體；

或一種製備如請求項4之含有1.25當量H₂O之結晶沙克列汀鹽酸鹽(H1.25-2形式)之方法，其包含：

- (a) 將該沙克列汀游離鹼溶解於鹽酸中，且導致形成含有1.25當量H₂O之沙克列汀鹽酸鹽(H1.25-2形式)晶體；及

- (b) 回收來自步驟(a)之該晶體；

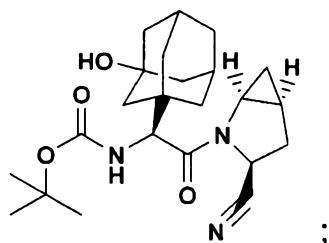
或一種製備如請求項4之含有0.5當量H₂O之結晶沙克列汀游離鹼(H.5-2形式)之方法，其包含：

(a) 將該沙克列汀游離鹼溶解於溫二甲苯中，導致形成含有0.5當量H₂O之沙克列汀游離鹼(H.5-2形式)晶體；及

(b) 回收來自步驟(a)之該沙克列汀游離鹼(0.5當量H₂O)(H.5-2形式)晶體；

或一種製備如請求項4之呈1.67水合物形式之結晶沙克列汀1.33鹽酸鹽(H1.67-1形式)之方法，其包含以下步驟：

(a) 提供該經Boc保護之化合物



(b) 將該經Boc保護之化合物溶解於有機溶劑中；

(c) 使該經Boc保護之化合物與鹽酸反應，以形成結晶；及

(d) 回收該所形成之沙克列汀水合鹽酸鹽(H1.67-1形式)晶體；

或一種製備如請求項4之呈二水合物形式之結晶沙克列汀二鹽酸鹽(2HCl)(H-1形式)之方法，其包含以下步驟：

(a) 將該沙克列汀游離鹼之單水合物(H-1形式)溶解於鹽酸、二噁烷及乙醇中；及

(b) 在室溫下靜置時，回收該二鹽酸鹽(H2-1形式)鹽晶；

或一種製備如請求項4之呈水合物形式(1.5當量H₂O)之結晶沙克列汀鹽酸鹽(H0.75-3形式)之方法，其包含：

- (a) 將該單鹽酸鹽二水合物(H2-1形式)在從約25°C至約55°C之溫度下加熱約1小時至約2小時；及
(b) 回收該鹽酸鹽(H0.75-3形式)晶體。

13. 一種醫藥組合，其包含如請求項1之結晶沙克列汀形式及用於治療糖尿病及相關疾病之除DPP4抑制劑以外之抗糖尿病劑、抗肥胖症劑及/或脂質調節劑。

14. 如請求項13之組合，其包含該結晶沙克列汀形式及抗糖尿病劑。

15. 如請求項14之組合，其中該抗糖尿病劑為1、2、3或更多種下列之劑：雙胍、礦醯基尿素、葡萄糖苷酶抑制劑、PPAR γ 促效劑、CTEP抑制劑、PPAR α/γ 雙重促效劑、SGLT2抑制劑、aP2抑制劑、糖原磷酸化酶抑制劑、AGE抑制劑、胰島素致敏劑、似升糖素肽-1(GLP-1)或其模擬劑、胰島素及/或美格列奈(meglitinide)。

16. 如請求項14之組合，其中該抗肥胖症劑為奧利司他(orlistat)、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、曲美(sibutramine)、托吡酯(topiramate)、阿索開(axokine)、右旋安菲他明(dexamphetamine)、芬特明(phentermine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、法莫辛(famoxin)及/或馬吲哚(mazindol)，且其中該脂質調節劑為普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀

(cerivastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、尼伐他汀 (nisvastatin)、維沙他汀 (visastatin)、非諾貝特 (fenofibrate)、吉非羅齊 (gemfibrozil)、氯貝丁酯 (clofibrate)、伊利他皮德 (implitapide)、CP-529,414、阿沃斯米貝 (avasimibe)、TS-962、MD-700 及 / 或 LY295427。

17. 如請求項13之組合，其中該抗肥胖症劑為 β 3腎上腺素促效劑、脂肪酶抑制劑、血清素(及多巴胺(dopamine))再吸收抑制劑、甲狀腺受體 β 化合物、減食慾劑及/或脂肪酸氧化上調劑，且其中該脂質調節劑為MTP抑制劑、HMG CoA還原酶抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、纖維酸衍生物、LDL受體活性上調劑、脂肪加氧酶抑制劑、ACAT抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白質抑制劑或ATP檸檬酸解離酶抑制劑。

18. 如請求項14之組合，其中該抗糖尿病劑為1、2、3或更多種下列之劑：二甲雙胍 (metformin)、格列本脲 (glyburide)、格列美脲 (glimepiride)、格列吡啶 (glipyride)、格列吡嗪 (glipizide)、氯磺丙脲 (chlorpropamide)、格列齊特 (gliclazide)、阿卡波糖 (acarbose)、米格列醇 (miglitol)、吡格列酮 (pioglitazone)、曲格列酮 (troglitazone)、達帕羅辛 (dapagliflozin)、羅格列酮 (rosiglitazone)、胰島素、G1-262570、伊沙列酮 (isaglitazone)、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、瑞格列奈

(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、KAD1129、APR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、艾生丁-4(Exendin-4)、LY307161、NN2211及/或LY315902。

19. 如請求項14之組合，其中該其他抗糖尿病劑為二甲雙胍或格列本脲或格列吡嗪或達帕羅辛。
20. 如請求項14之組合，其包含鹽酸鹽或沙克列汀(二水合物)H2-1形式及二甲雙胍或達帕羅辛。
21. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造包含另一治療劑或與該另一治療劑組合使用之藥劑，用於治療糖尿病、胰島素抗性、高血糖症、高胰島素血症、血脂異常或游離脂肪酸或甘油血液含量升高、肥胖症、症候群X、代謝不良症候群、糖尿病併發症、高三酸甘油脂血症、高胰島素血症、動脈粥樣硬化、葡萄糖恆定不良症、葡萄糖耐受不良症、不育症、多囊性卵巢症候群、生長障礙、虛弱、關節炎、移植中之同種異體移植排斥、自體免疫疾病、AIDS、腸疾病、發炎性腸症候群、神經性厭食症、骨質疏鬆症或免疫調節疾病或慢性發炎性腸病。
22. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造包含另一治療劑或與該另一治療劑組合使用之藥劑，用於治療II型糖尿病。
23. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造包含另一治療劑或與該另一治療劑組合使用之藥劑，用於治療糖尿病。

24. 如請求項1之結晶形式，其係單獨或與另一治療劑組合用於治療糖尿病之療法中。
25. 如請求項1之結晶形式，其係單獨或與另一治療劑組合用於治療哺乳動物之糖尿病。

200906391

十一、圖式：

沙克列汀H-1游離鹼單水合物PXRD

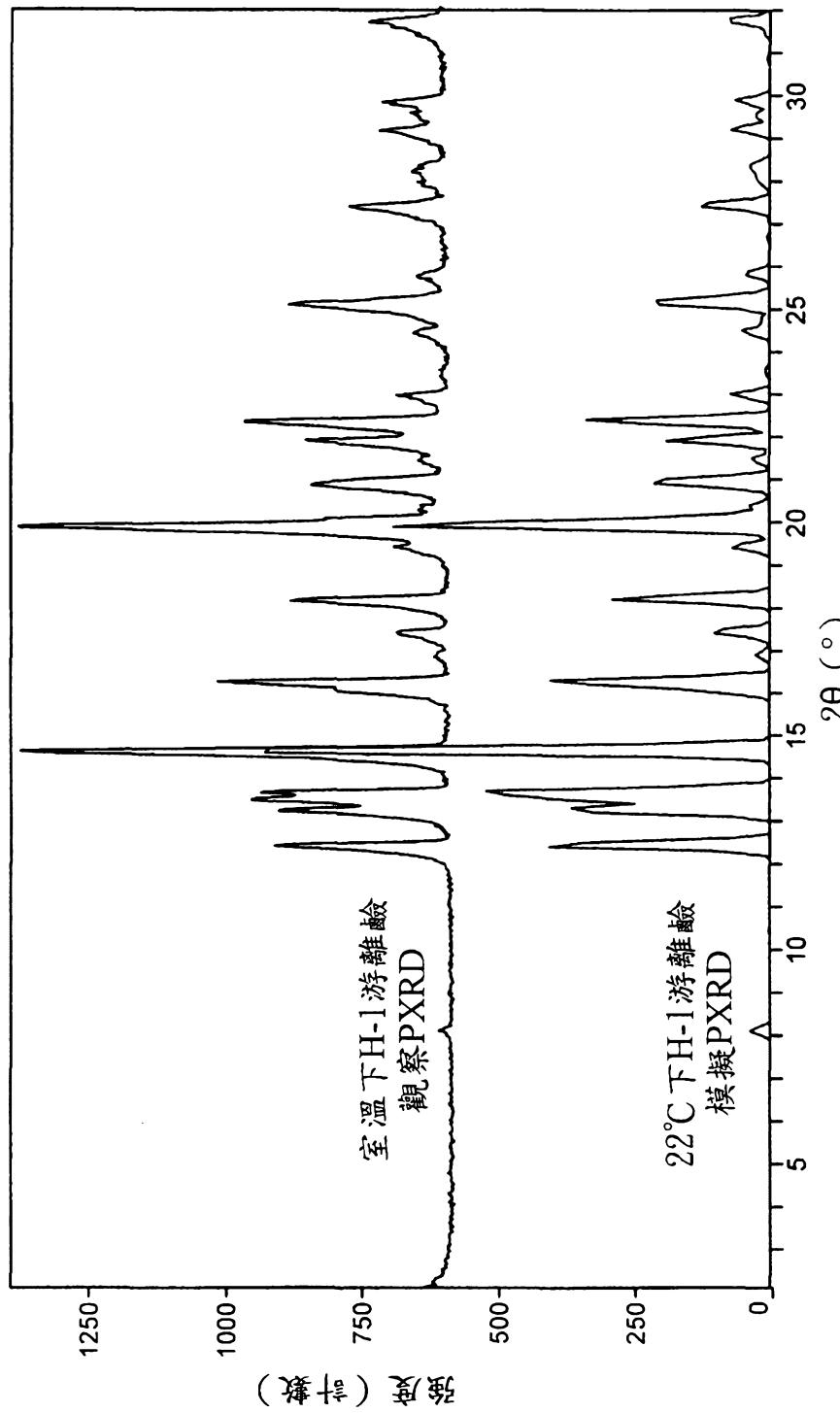


圖 1

200906391

H-1游離驗DSC

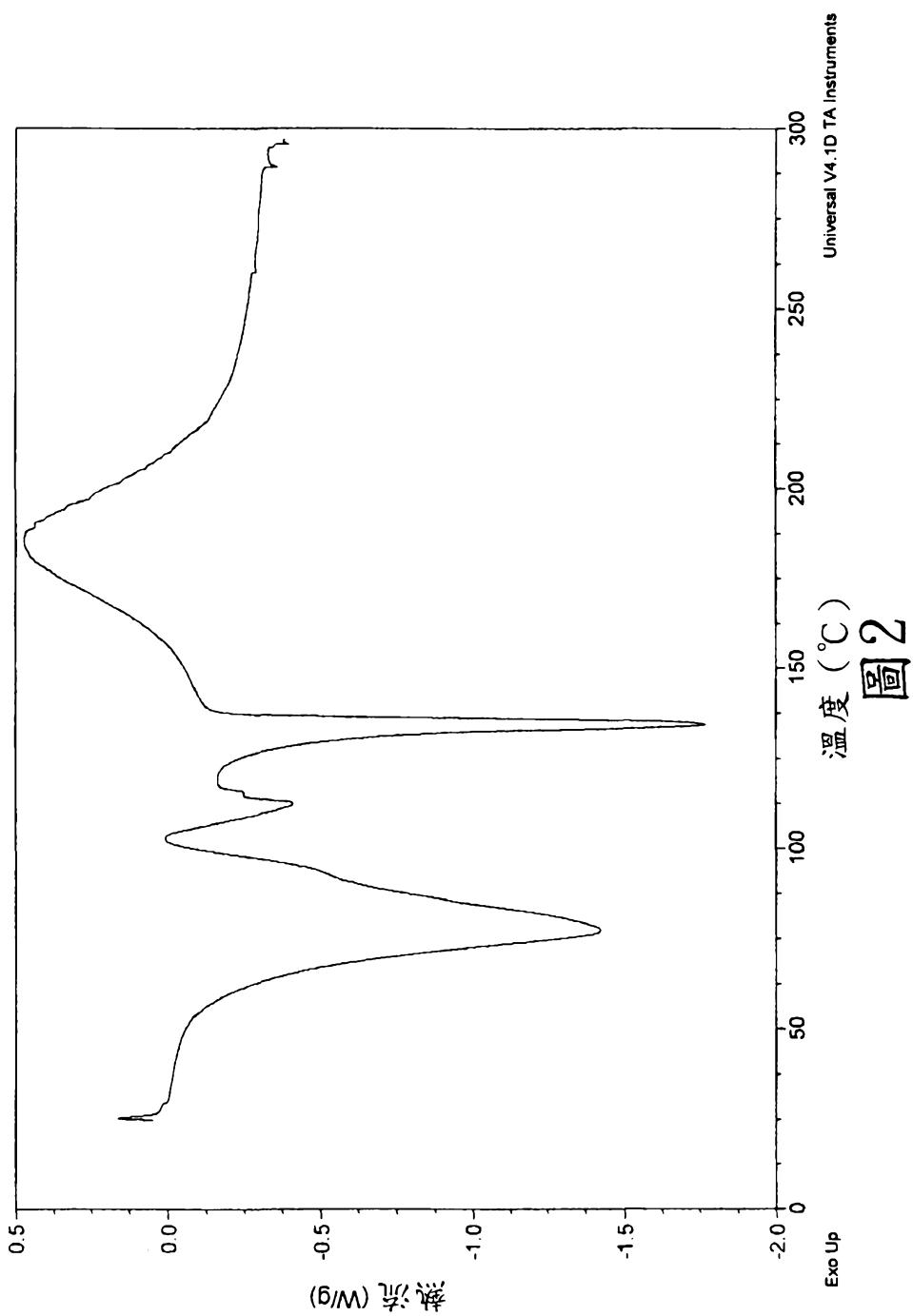


圖2

200906391

H-1 游離鹼 TGA

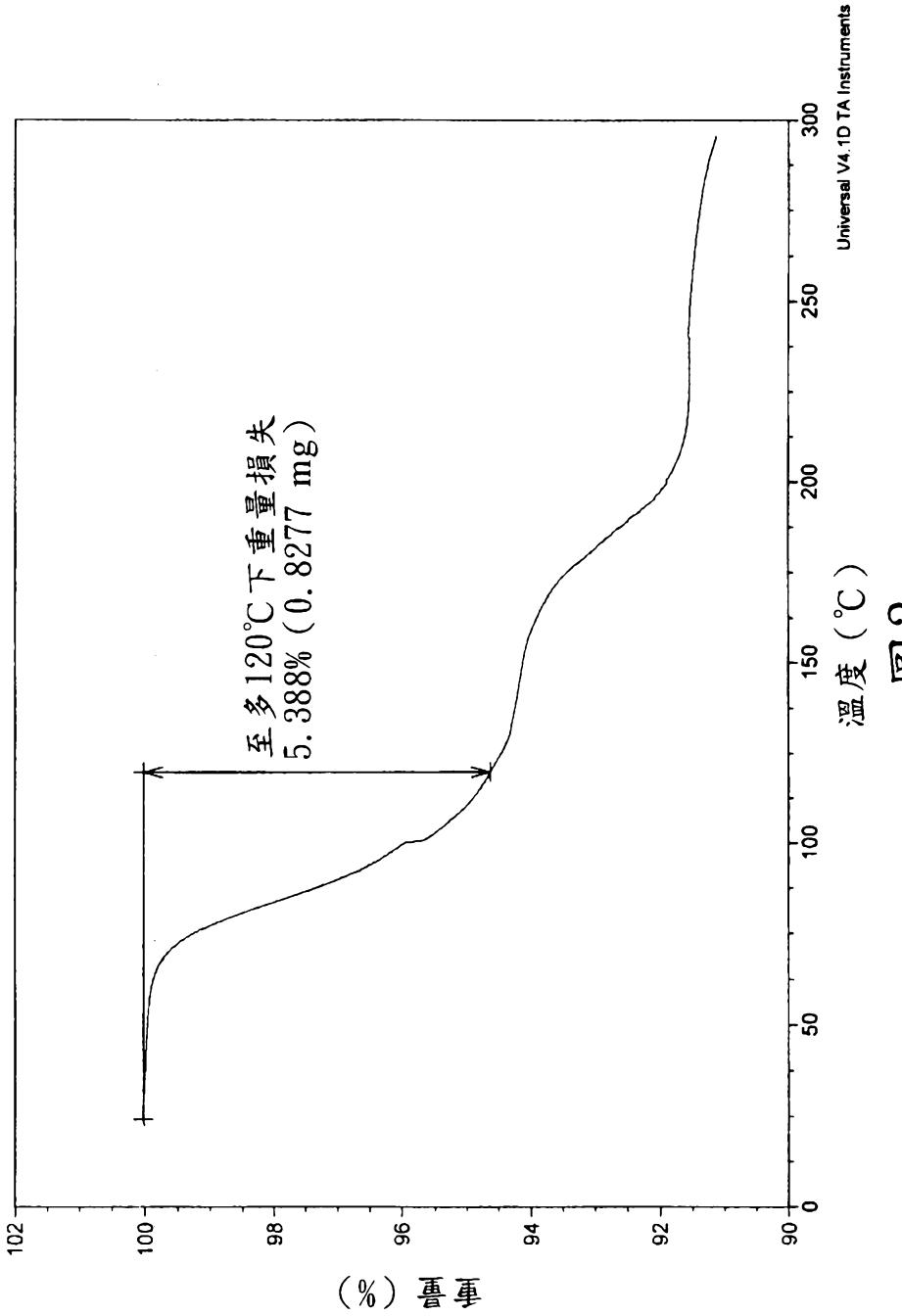


圖 3

200906391

H-1游離鹼拉曼光譜

室溫下H-1游離鹼拉曼
觀察光譜

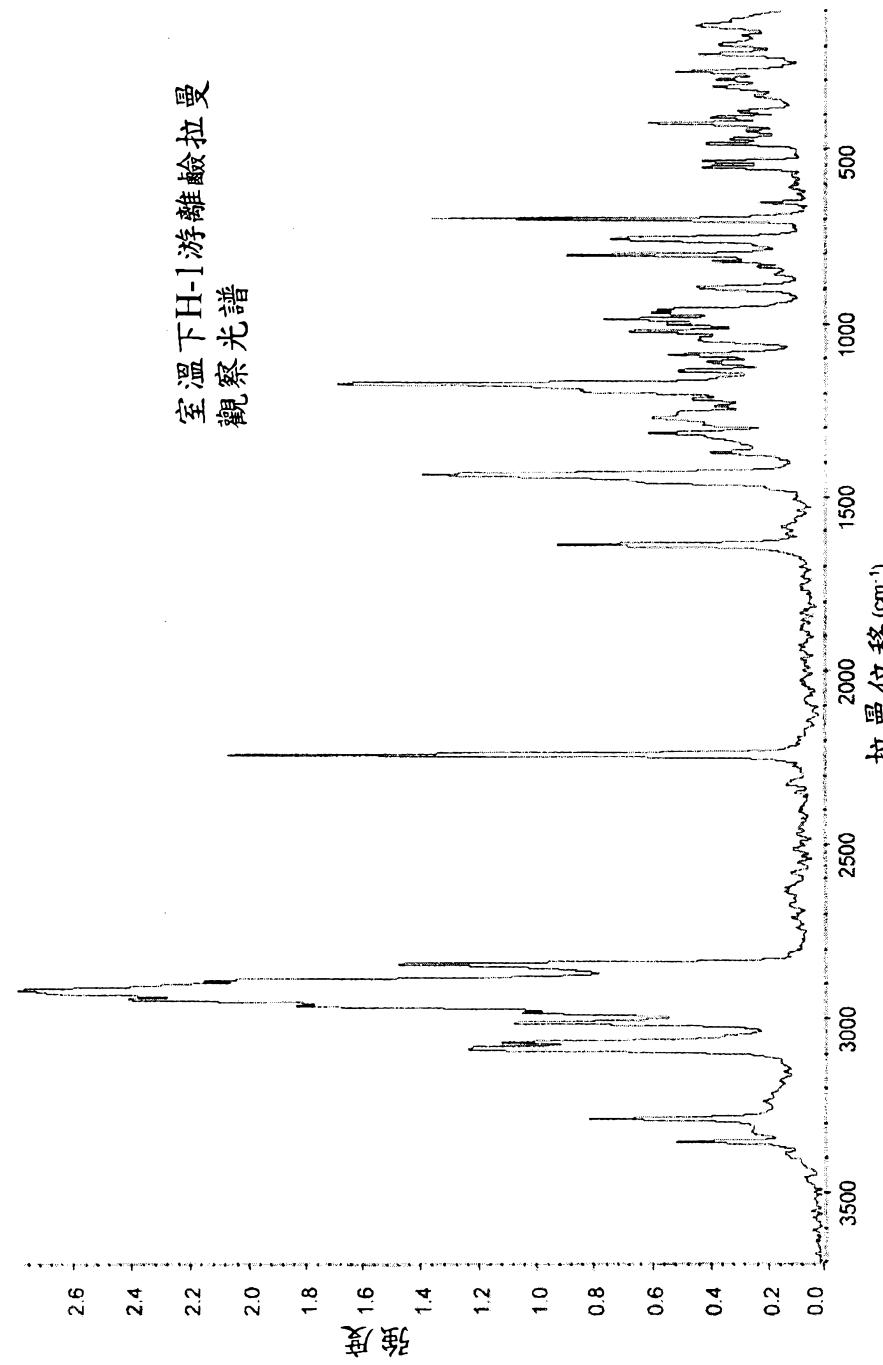


圖 4

200906391

H-1游離鹼紅外光譜

室溫下H-1游離鹼紅外觀察光譜

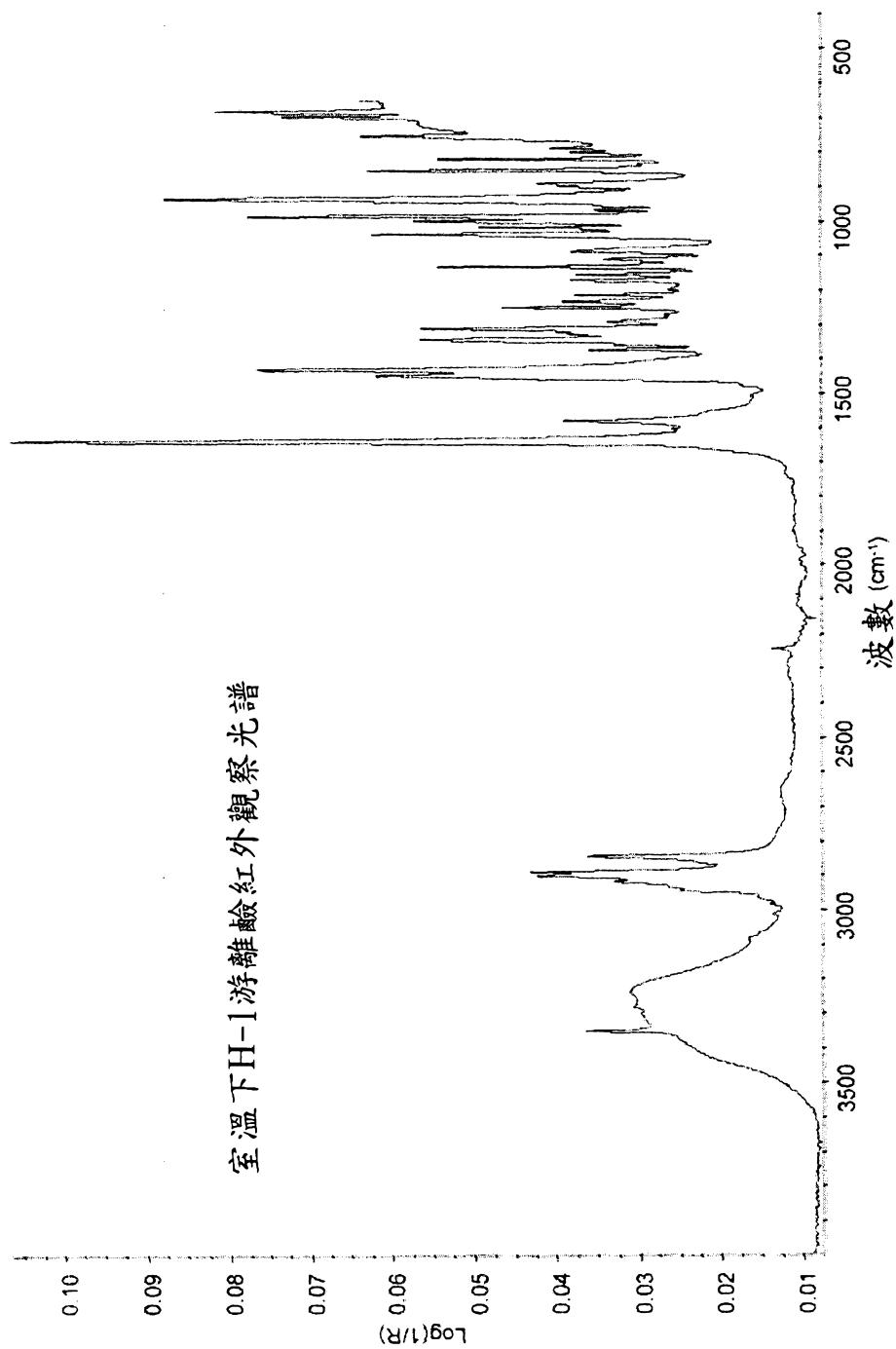


圖5

200906391

沙克列汀H2-1 鹽酸鹽PXRD

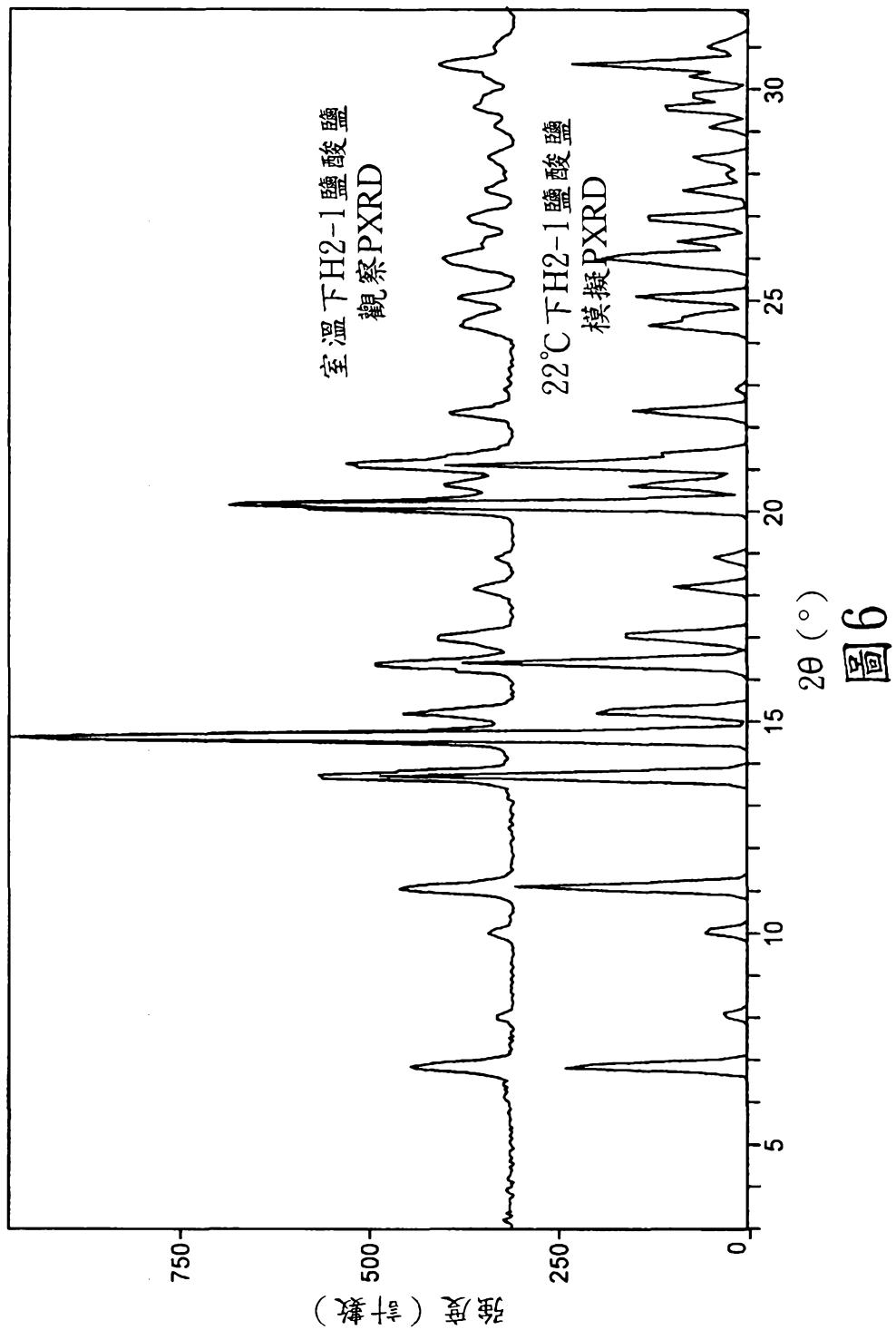
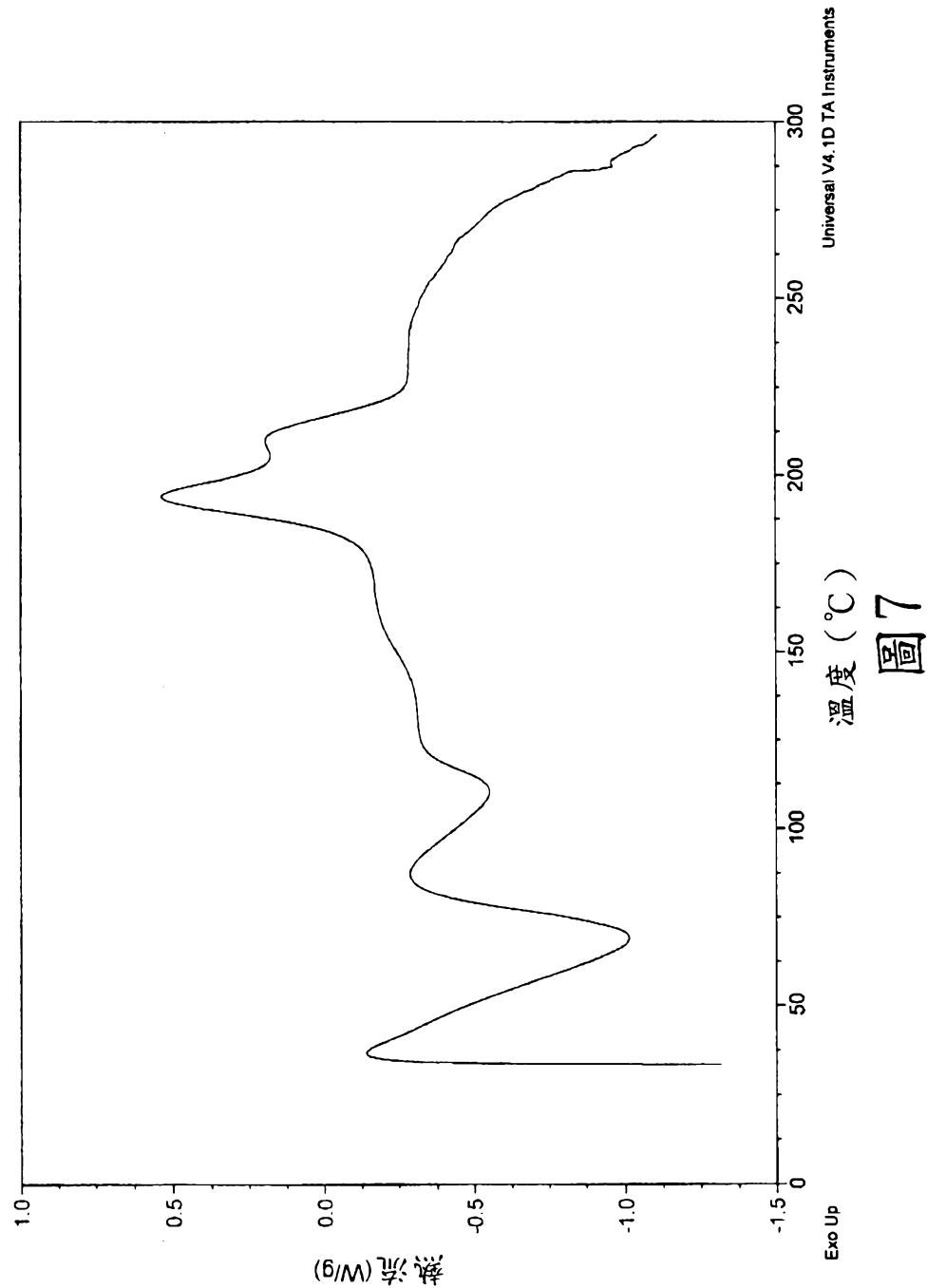


圖6

200906391

H2-1 鹽酸鹽 DSC



200906391

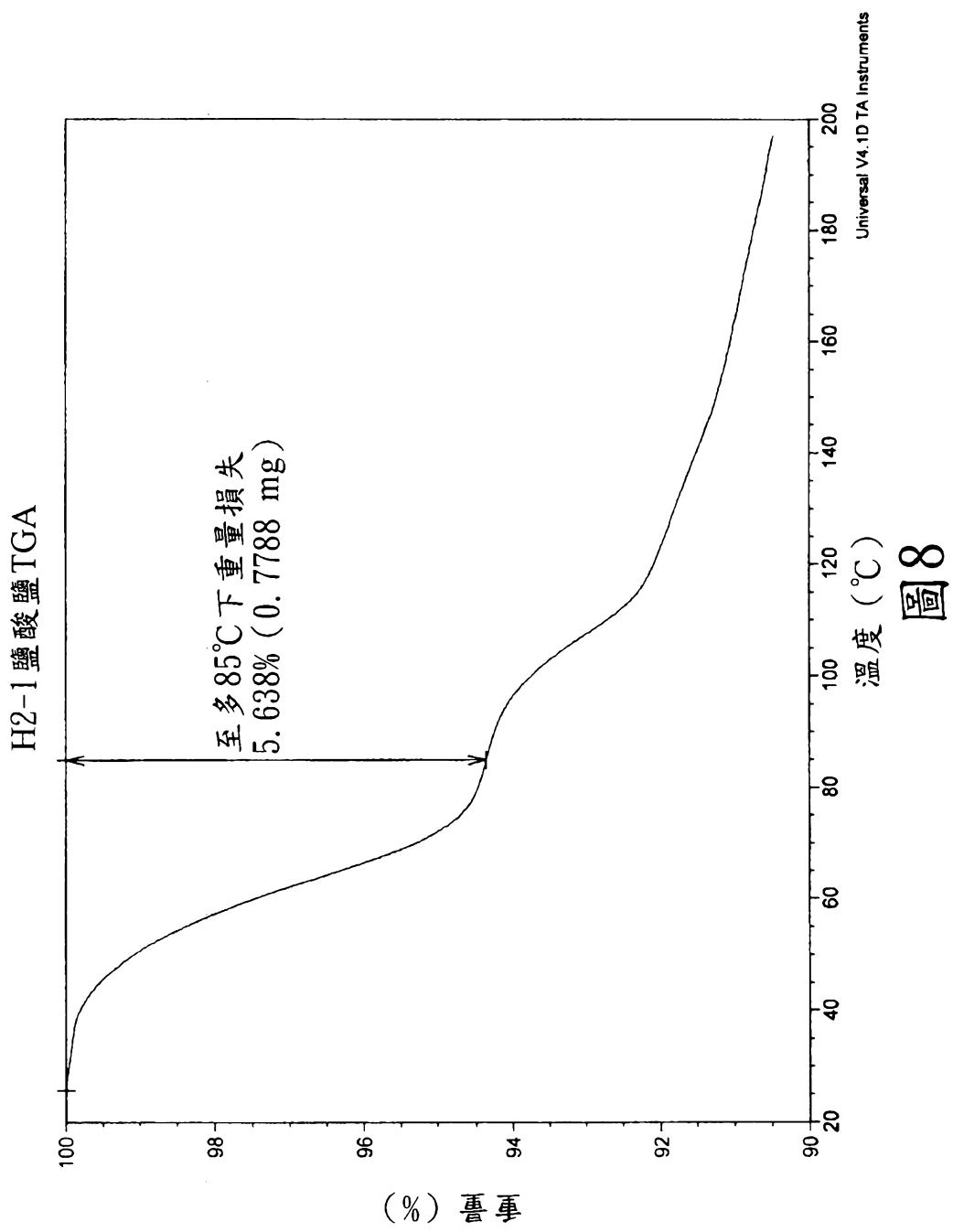


圖 8

200906391

H₂-1 鹽酸鹽拉曼光譜

室溫下H₂-1 鹽酸鹽拉曼
觀察光譜

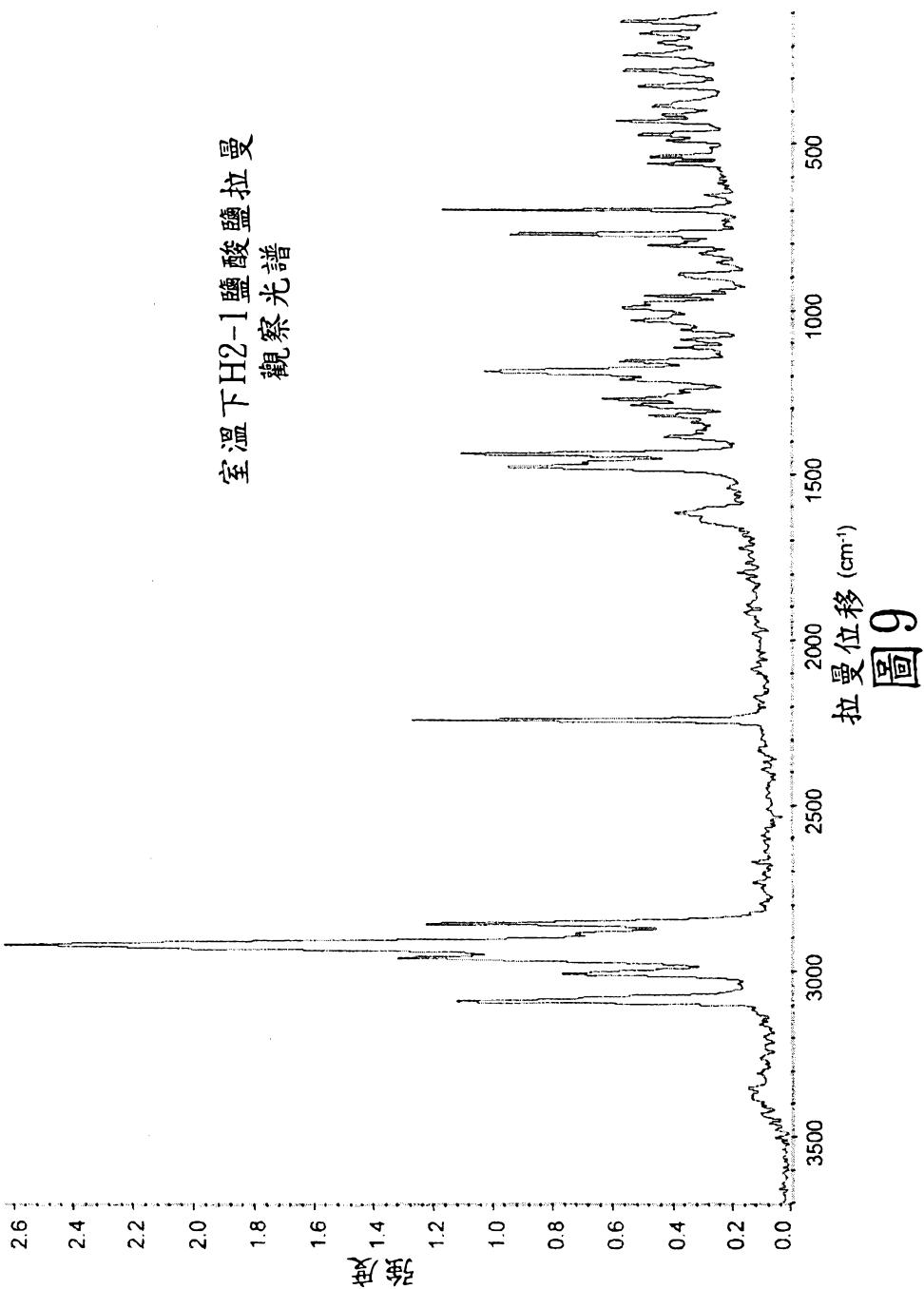


圖 9

200906391

H2-1 鹽酸鹽 紅外光譜

室溫下 H2-1 鹽酸鹽 紅外
觀察光譜

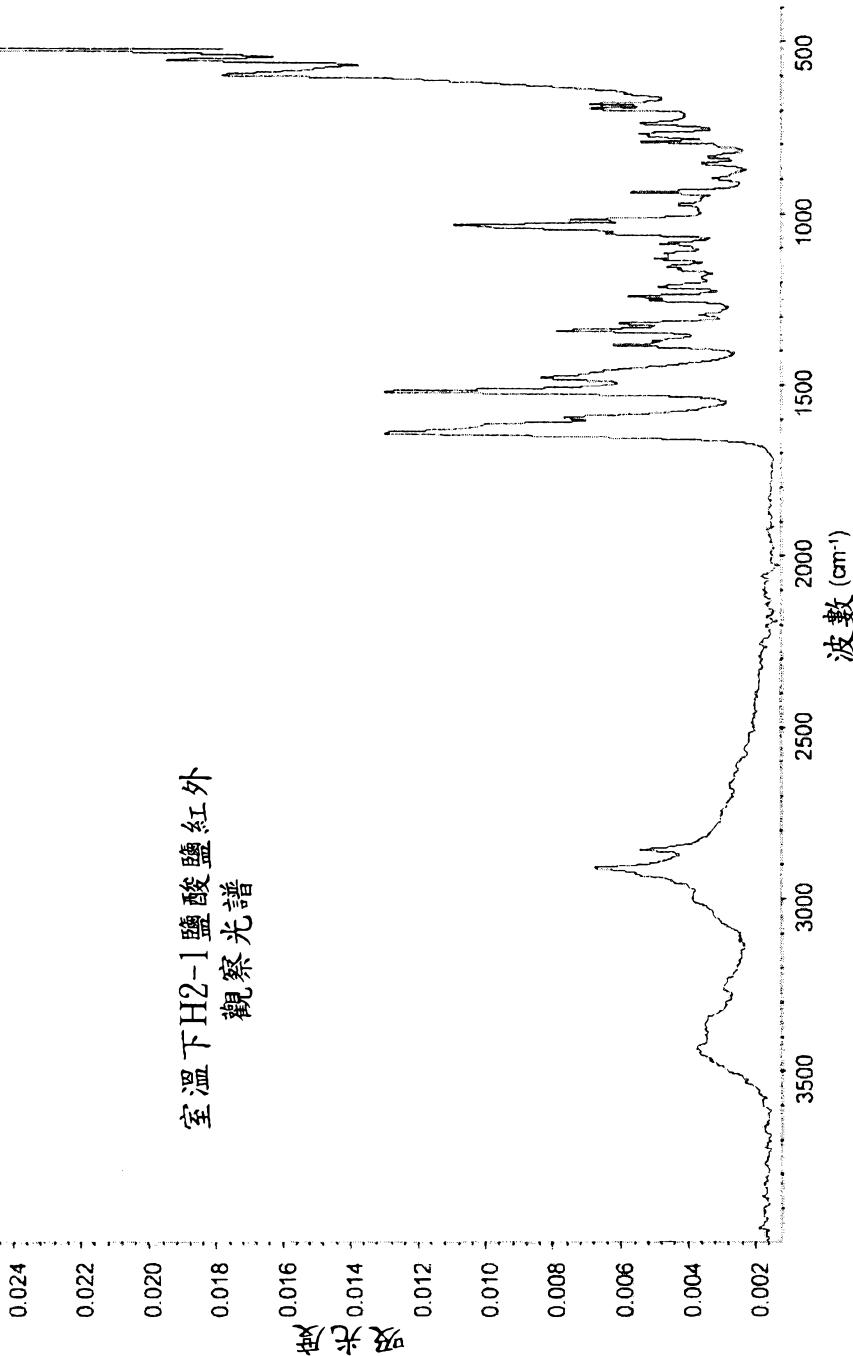


圖 10

200906391

沙克列汀H. 75-3 鹽酸鹽PXRD

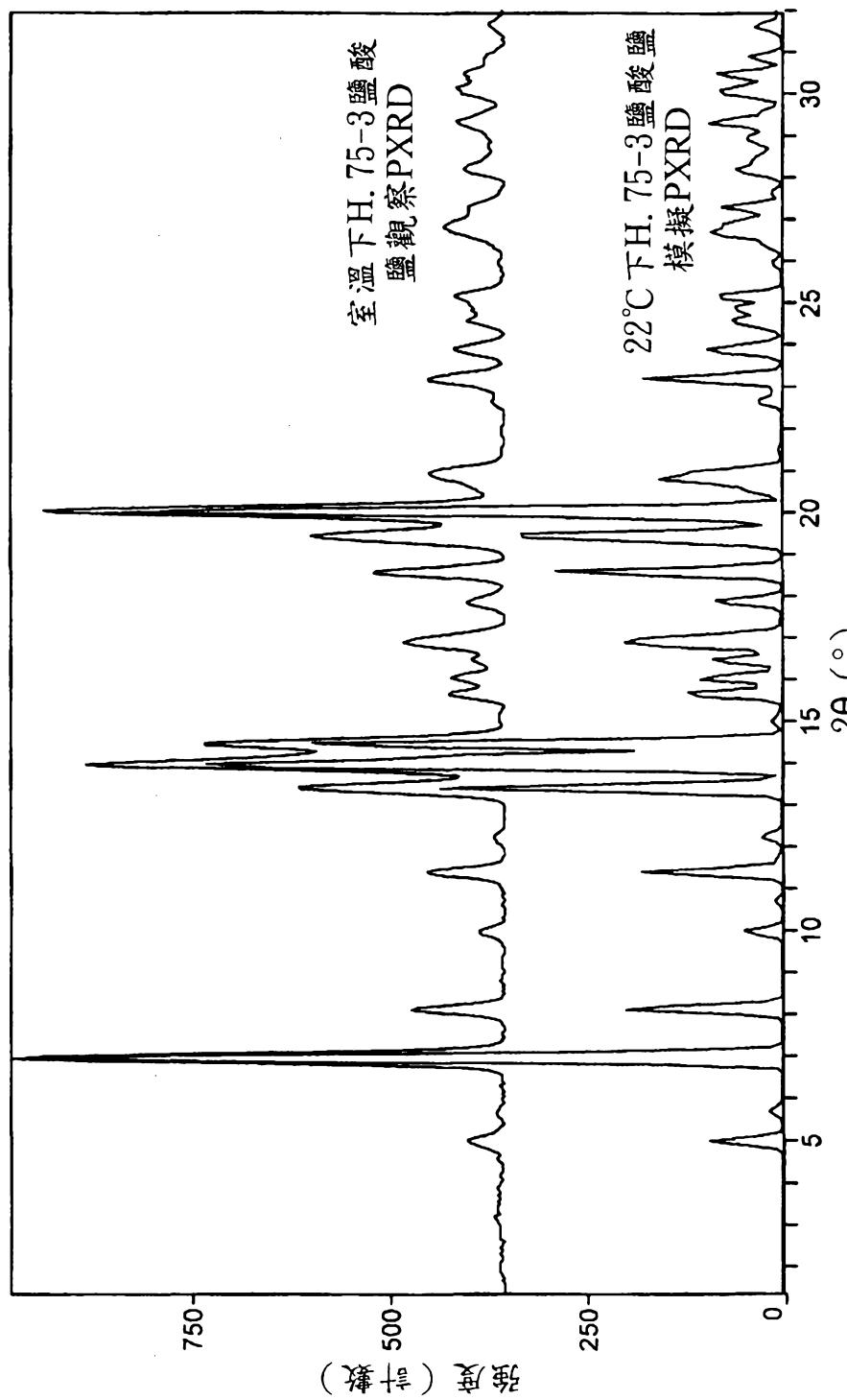


圖 11

200906391

H. 75-3 鹽酸鹽 DSC

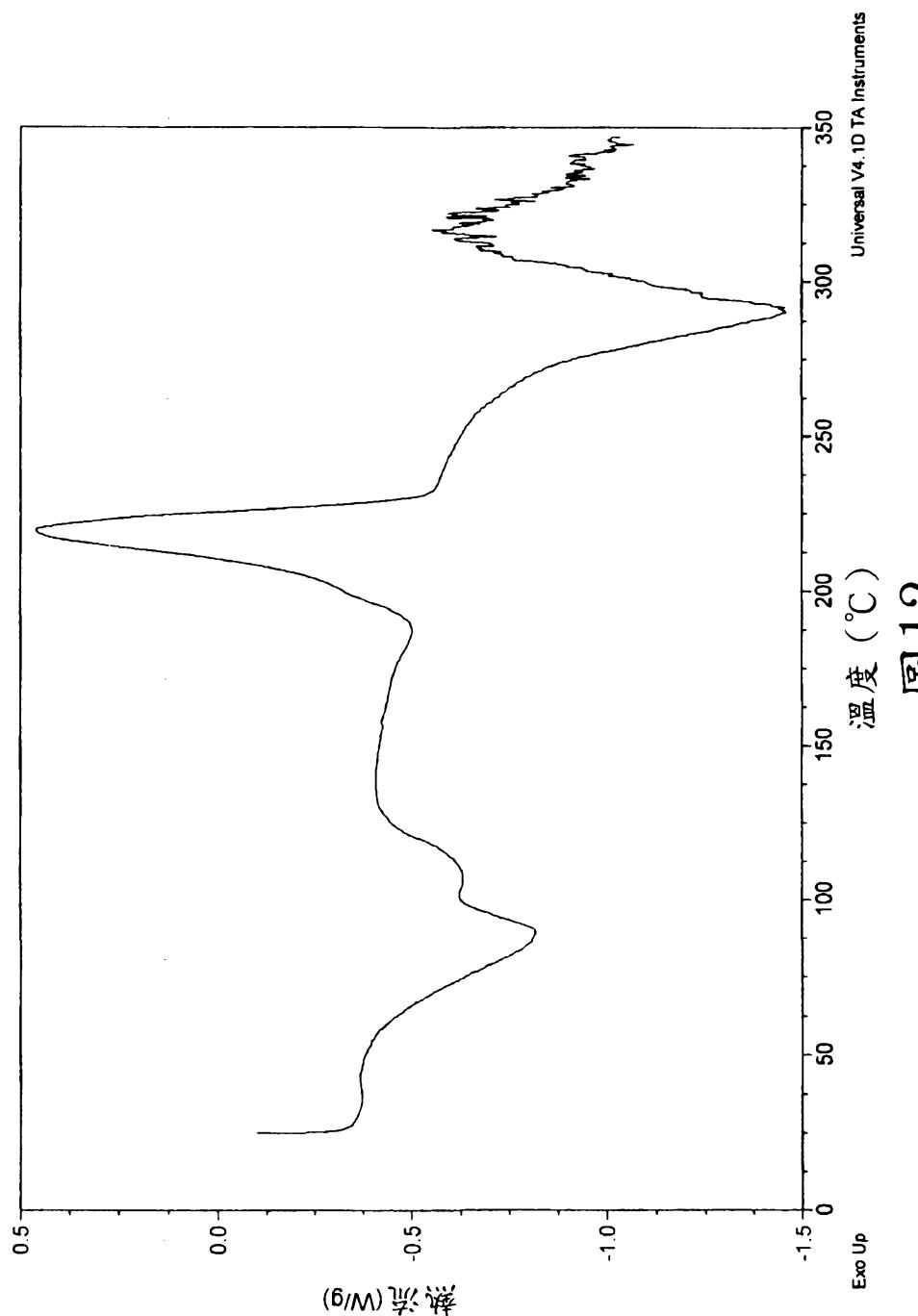


圖 12

200906391

H. 75-3 鹽酸鹽 TGA

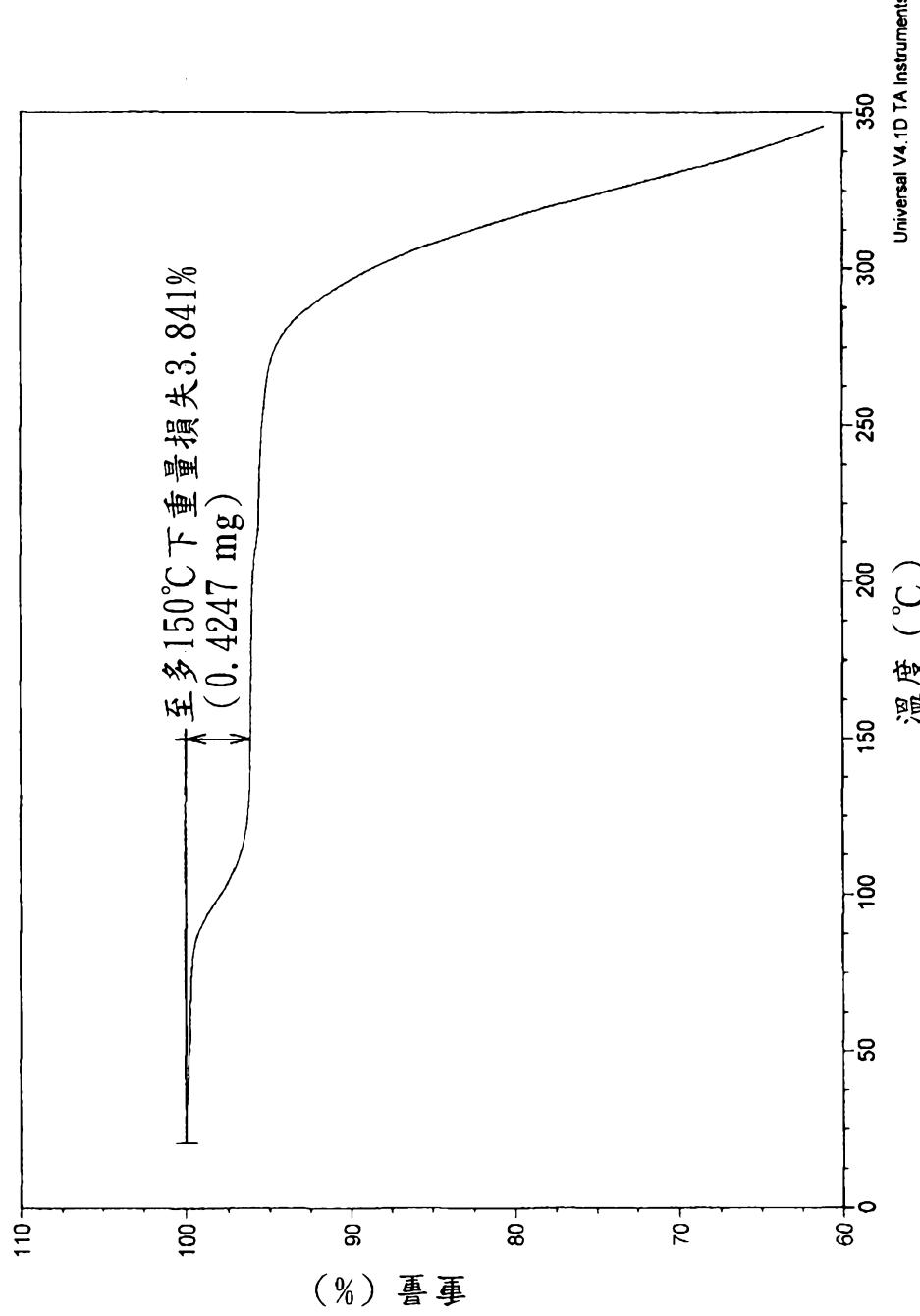


圖 13

200906391

H0.75-3 鹽酸鹽拉曼光譜

室溫下 H0.75-3 鹽酸鹽
拉曼觀察光譜

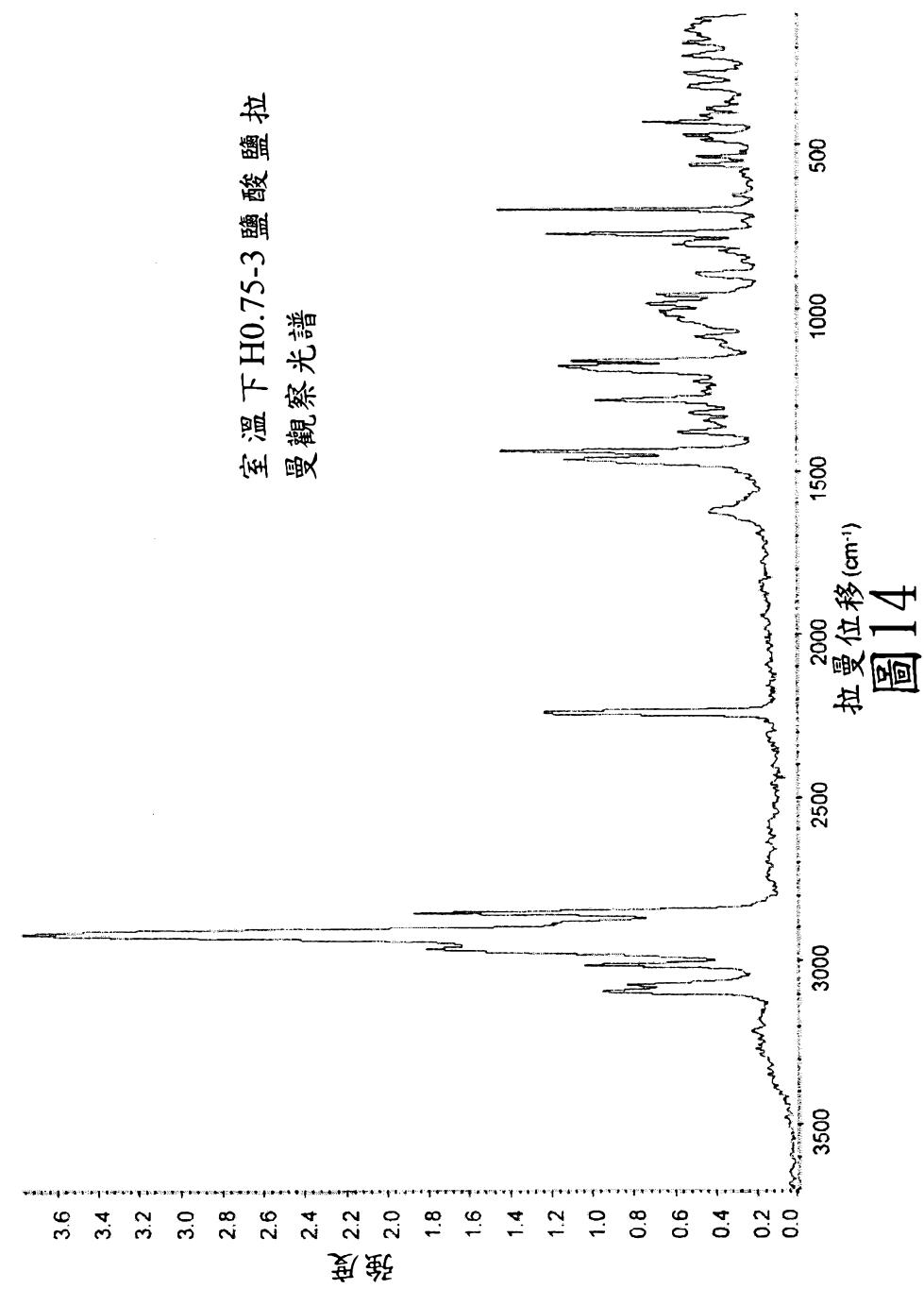


圖 14

200906391

H0.75-3 鹽酸鹽 紅外光譜

室溫下 H0.75-3 鹽酸鹽 紅外
觀察光譜

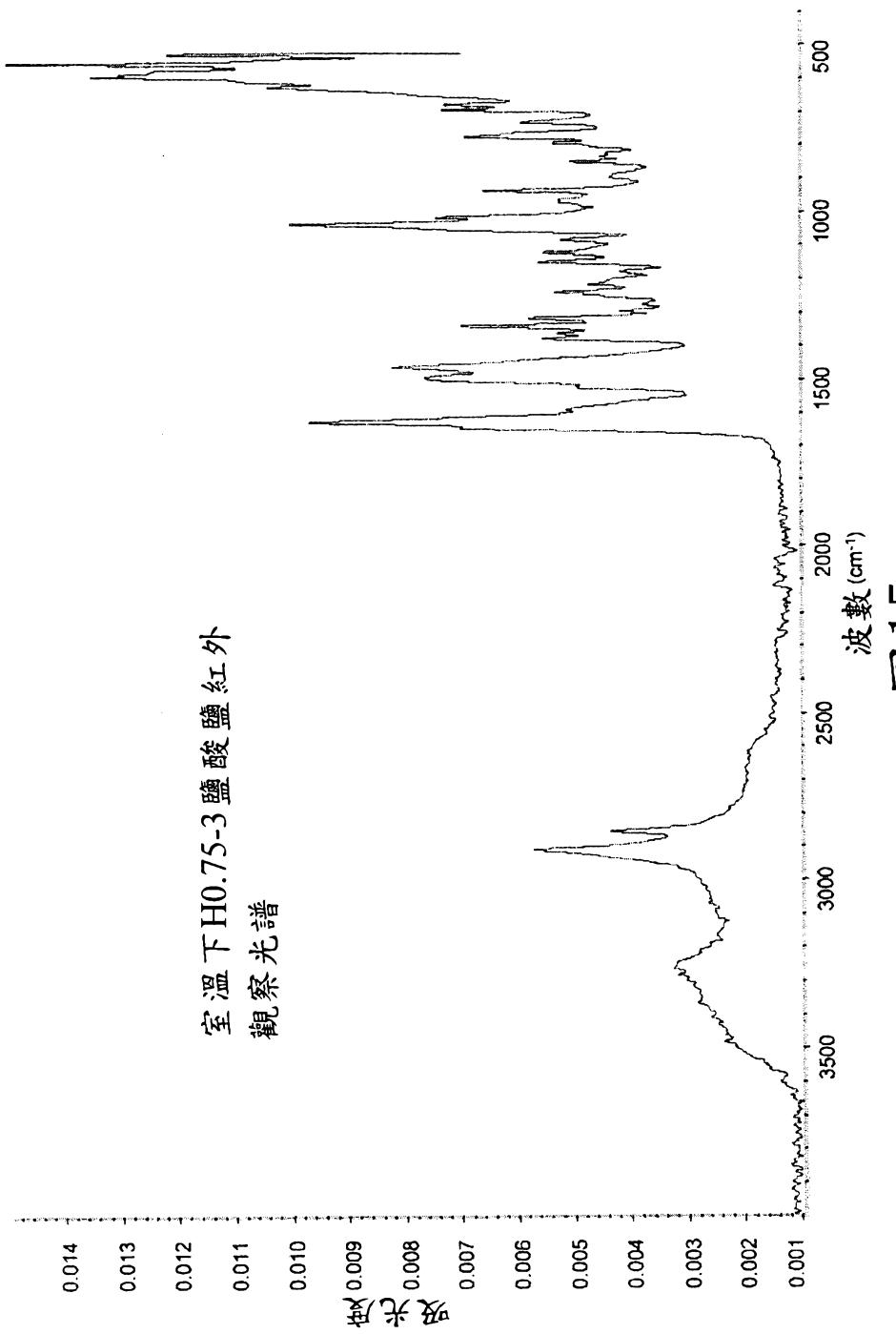


圖 15

200906391

1. 33 鹽酸鹽 H1. 67-1 形式PXRD

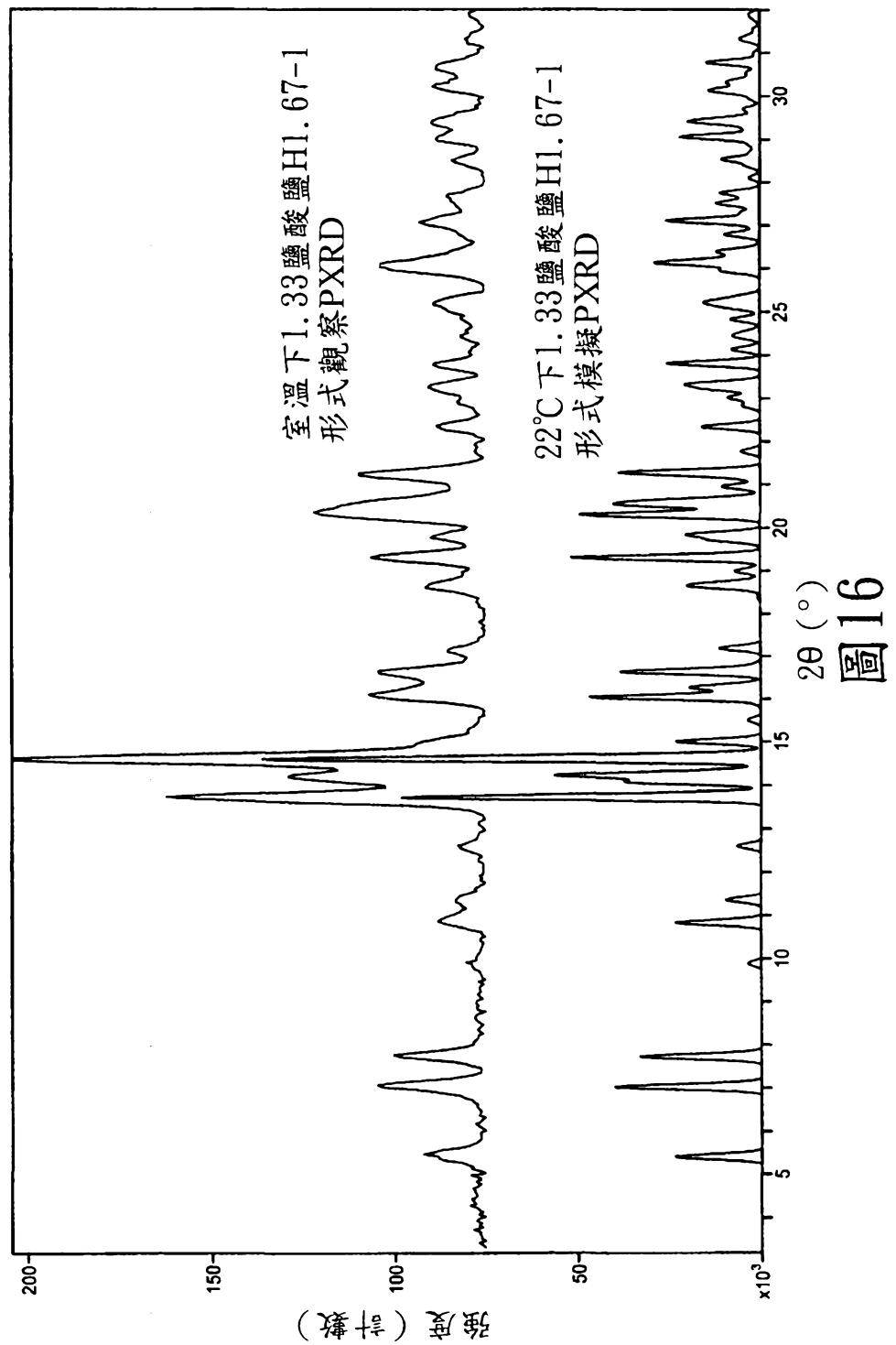


圖 16

200906391

1.33 鹽酸鹽 H1.67-1 形式 DSC

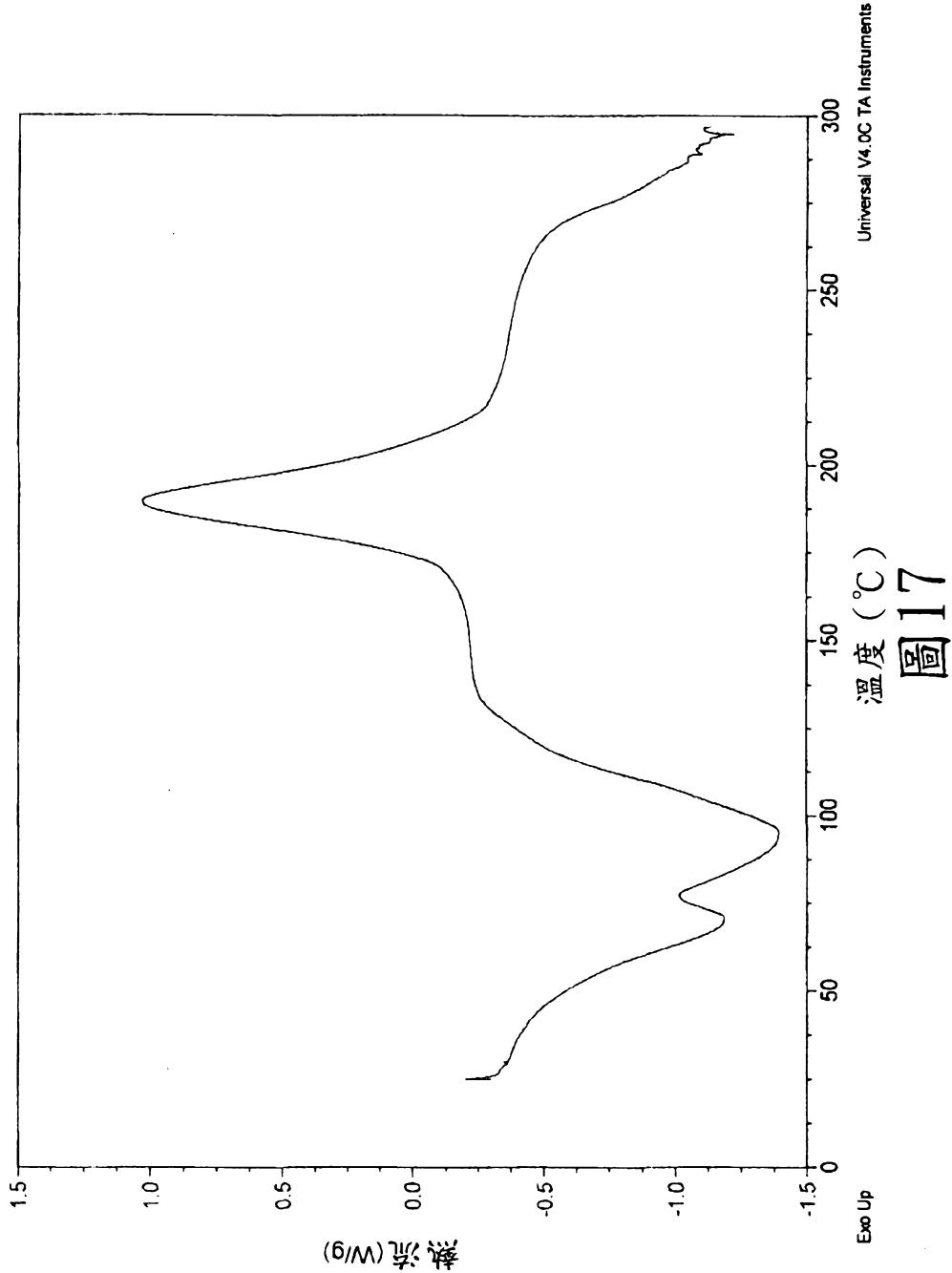
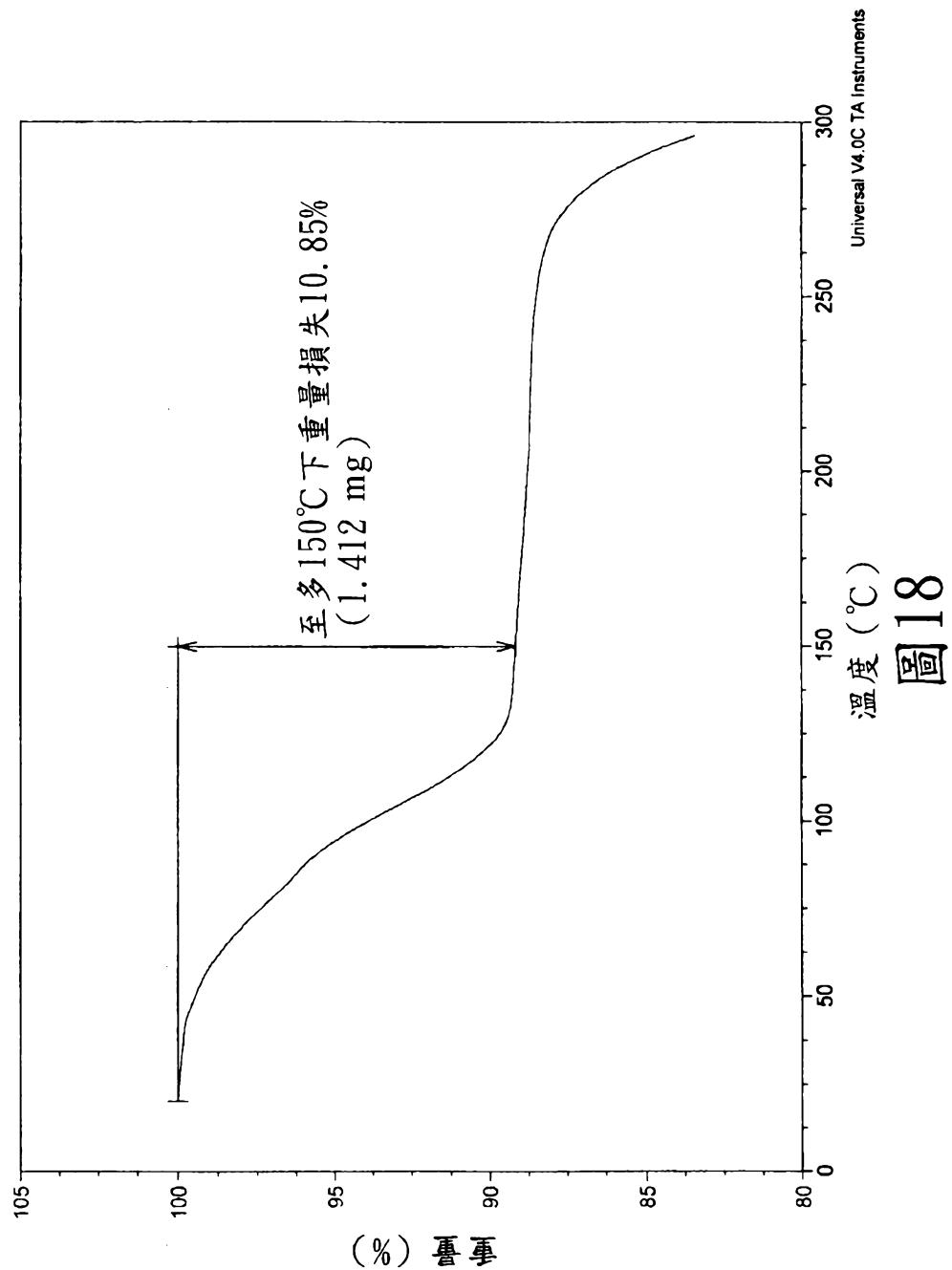


圖 17

200906391

1. 33 鹽酸鹽H1. 67-1形式TGA



200906391

1. 33%鹽酸H1. 67-1形式拉曼光譜

室溫下1. 33%鹽酸H1. 67-1形式
拉曼觀察光譜

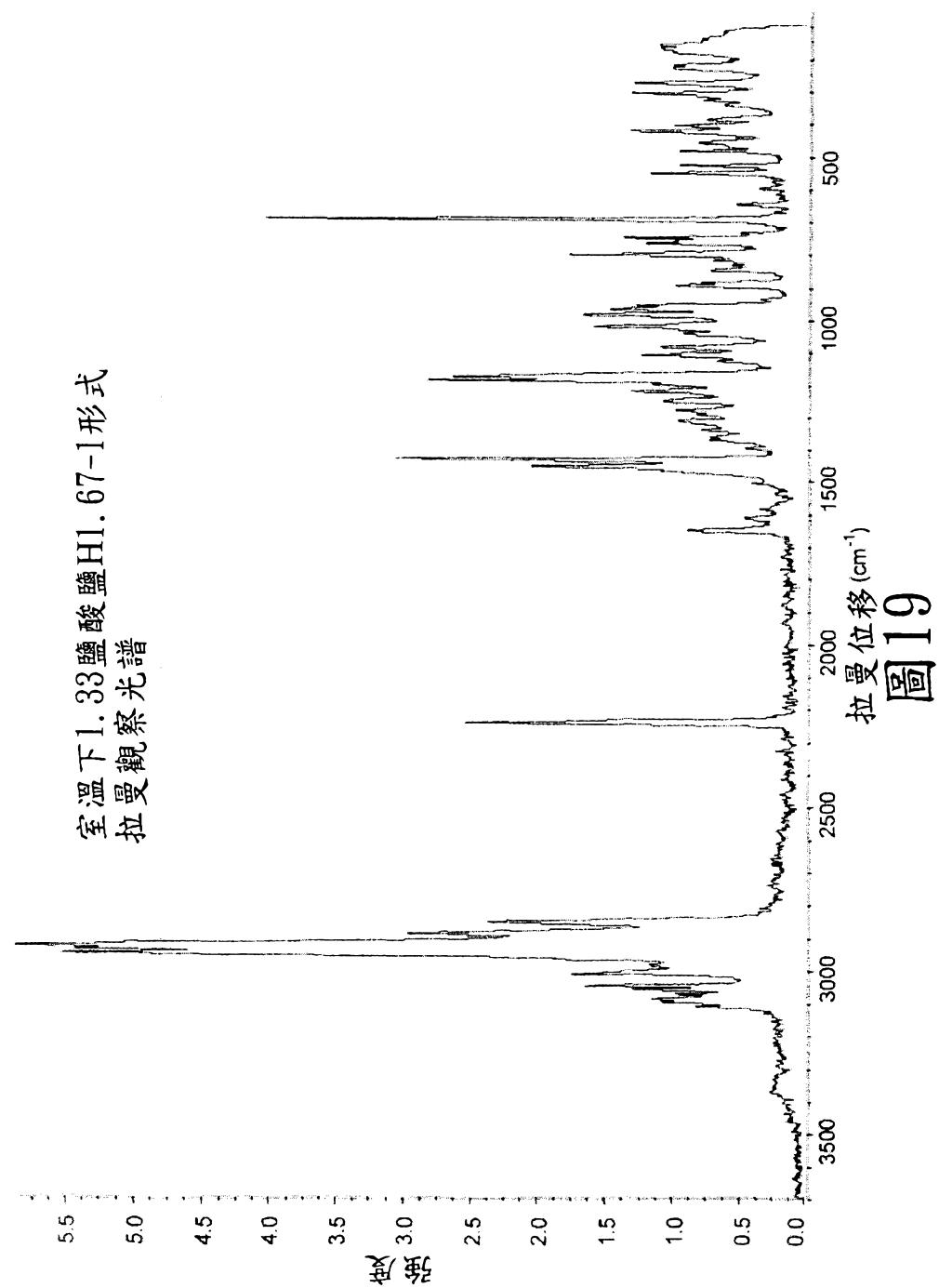


圖19
拉曼位移(cm^{-1})

1. 33 鹽酸鹽 H1. 67-1 形式紅外光譜

室溫下 1. 33 鹽酸鹽 H1. 67-1 形式紅
觀察光譜

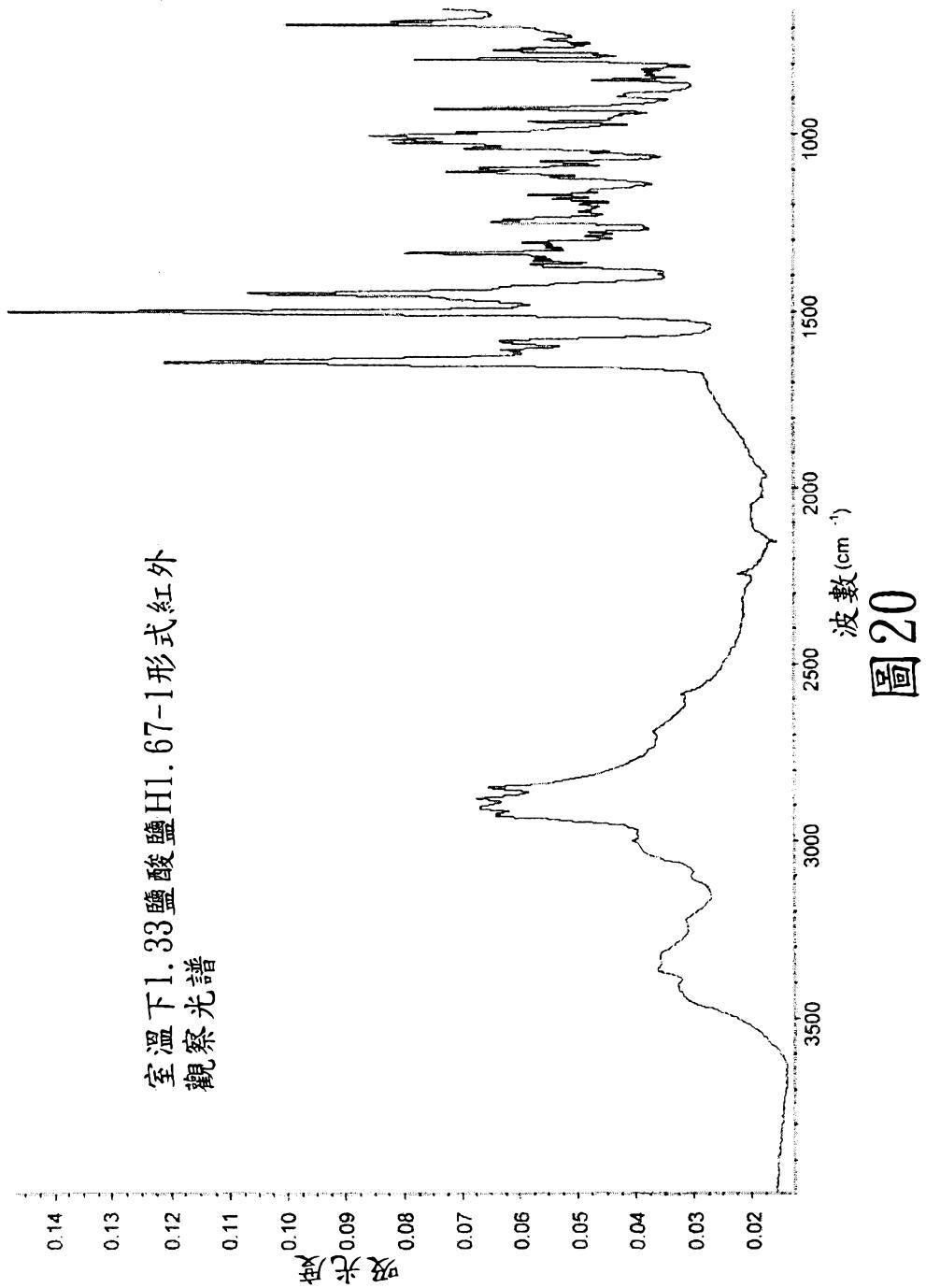


圖 20

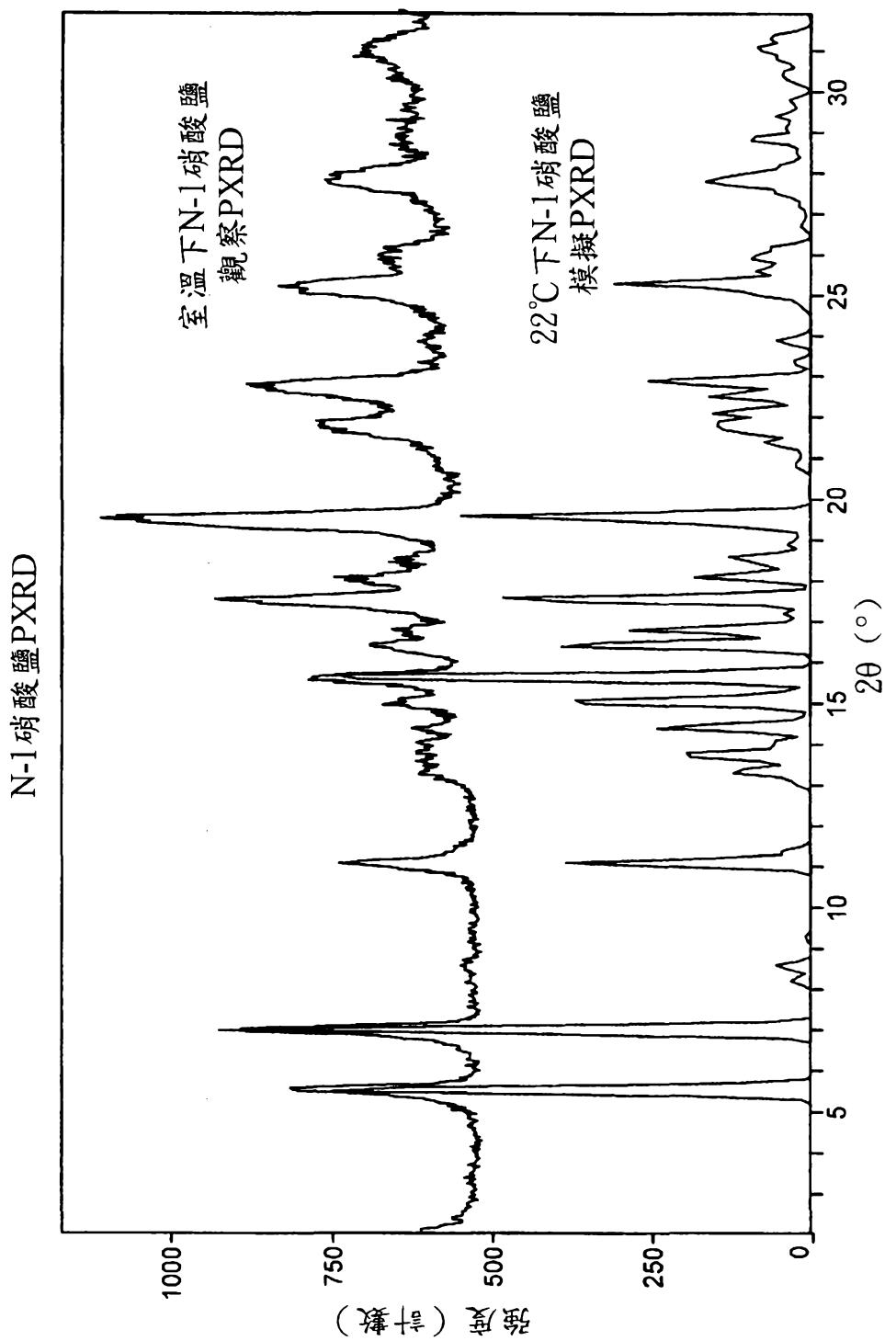


圖 21

200906391

沙克列汀H-1苯甲酸鹽PXRD

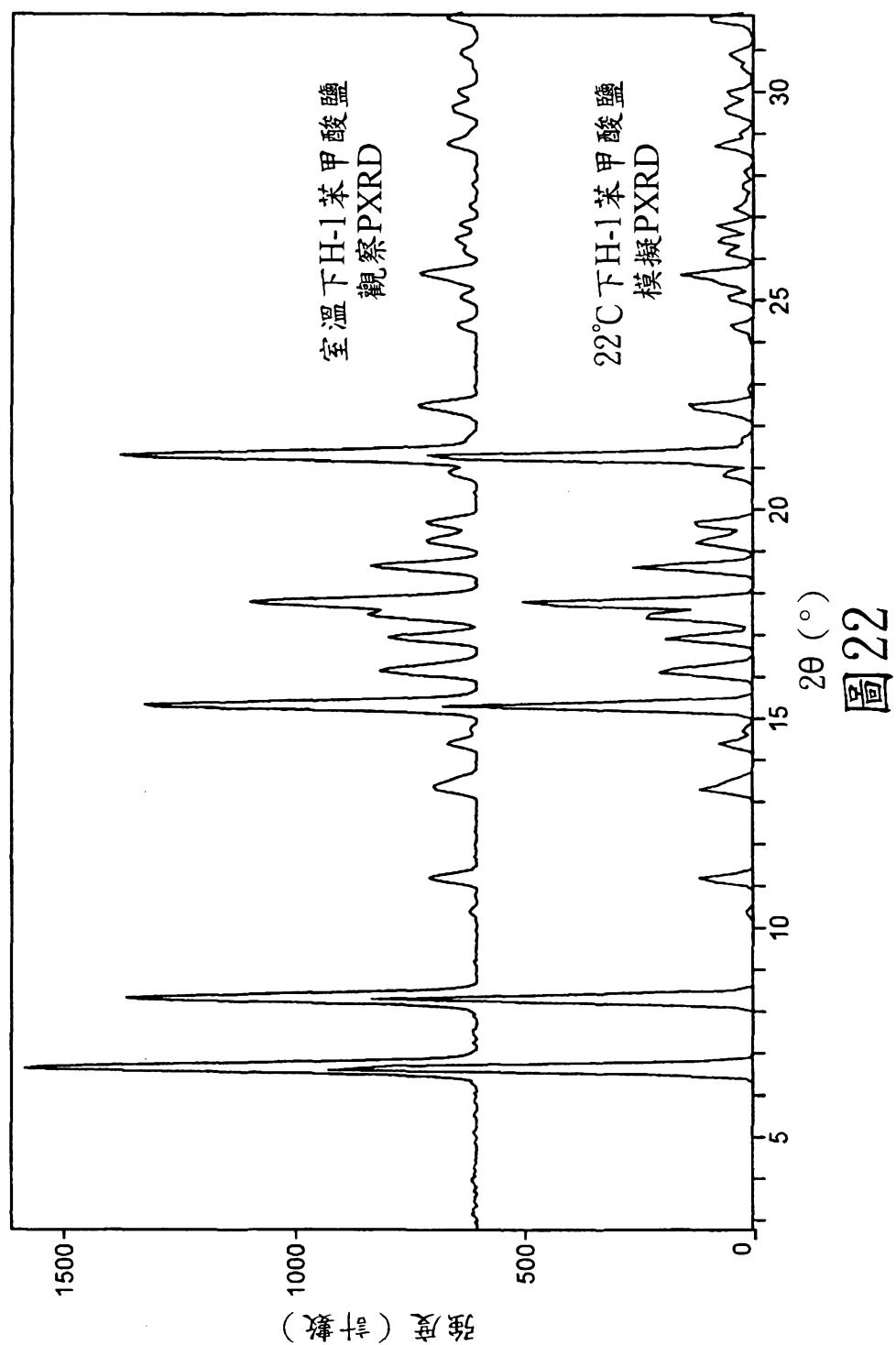


圖 22

200906391

H-1 芳甲酸鹽 DSC

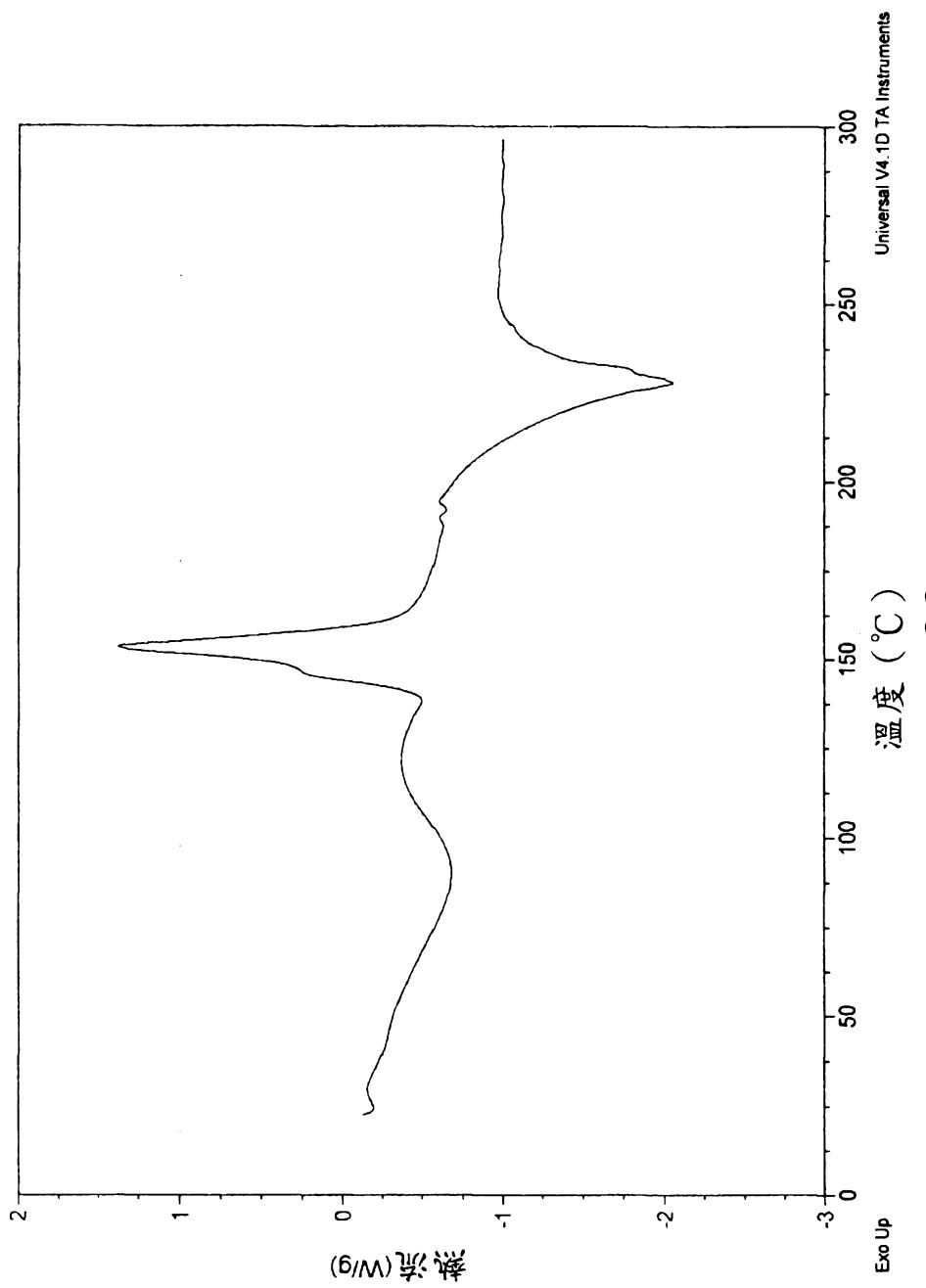


圖 23

200906391

H-1 芬甲酸鹽 TGA

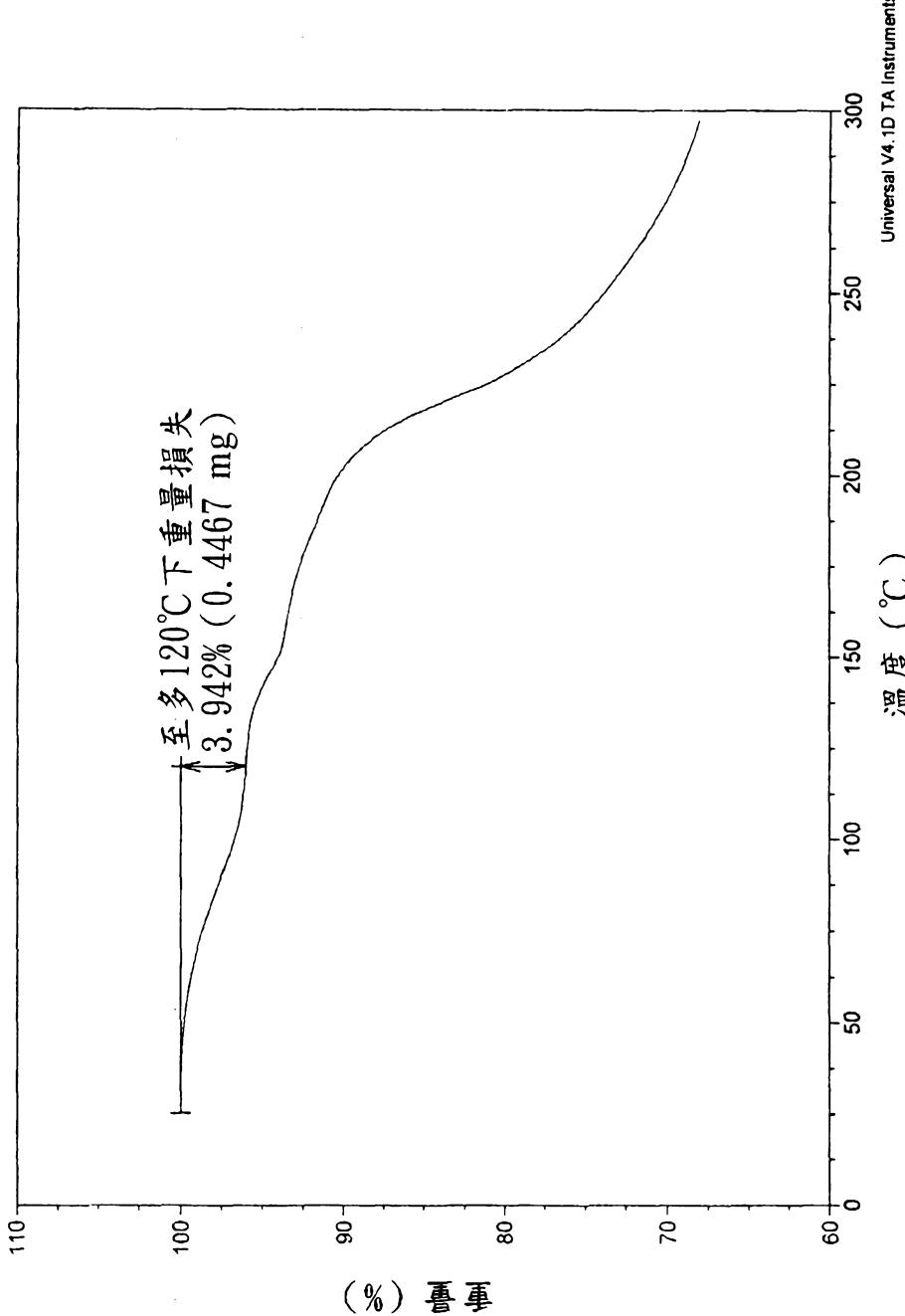
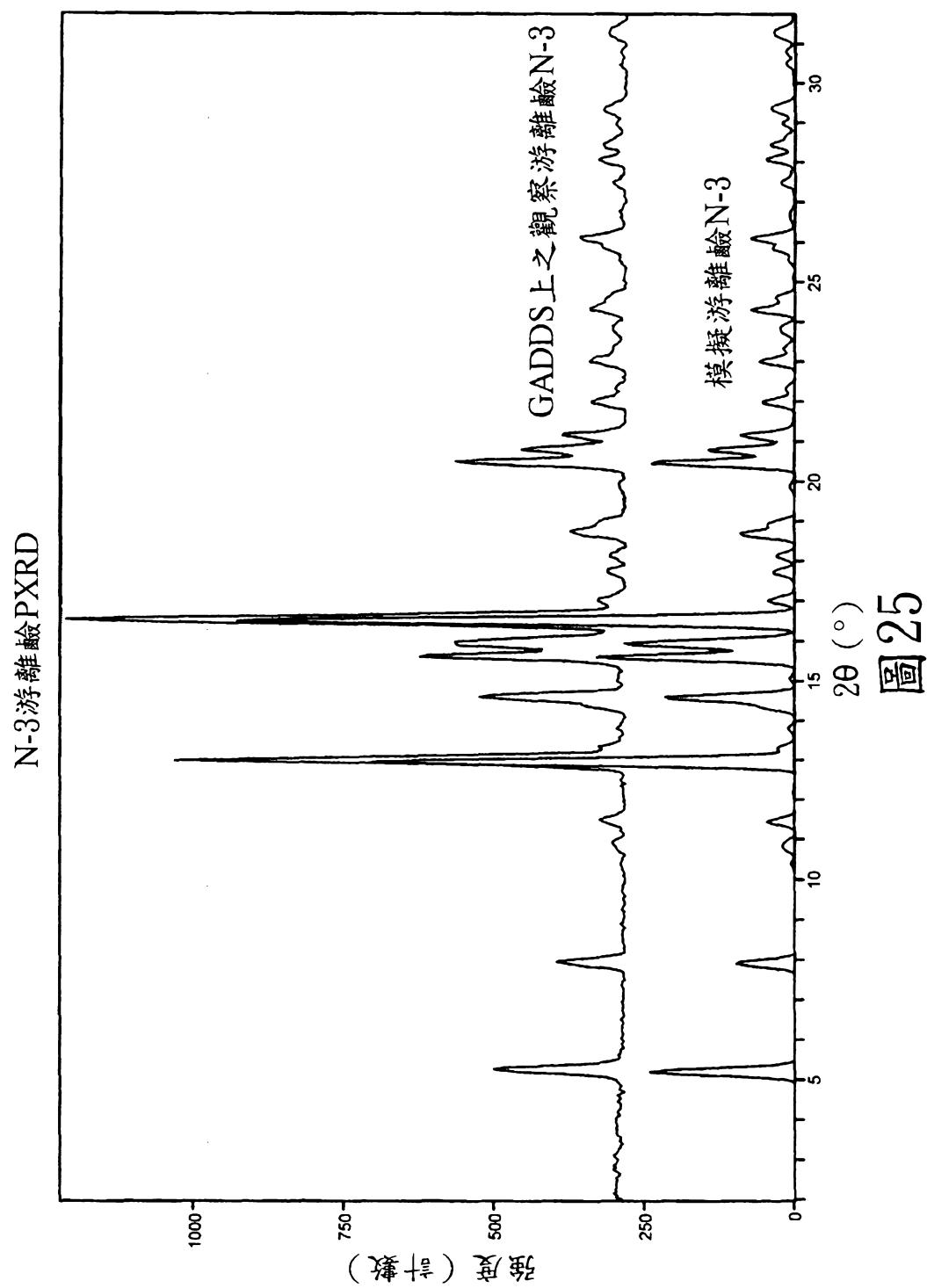


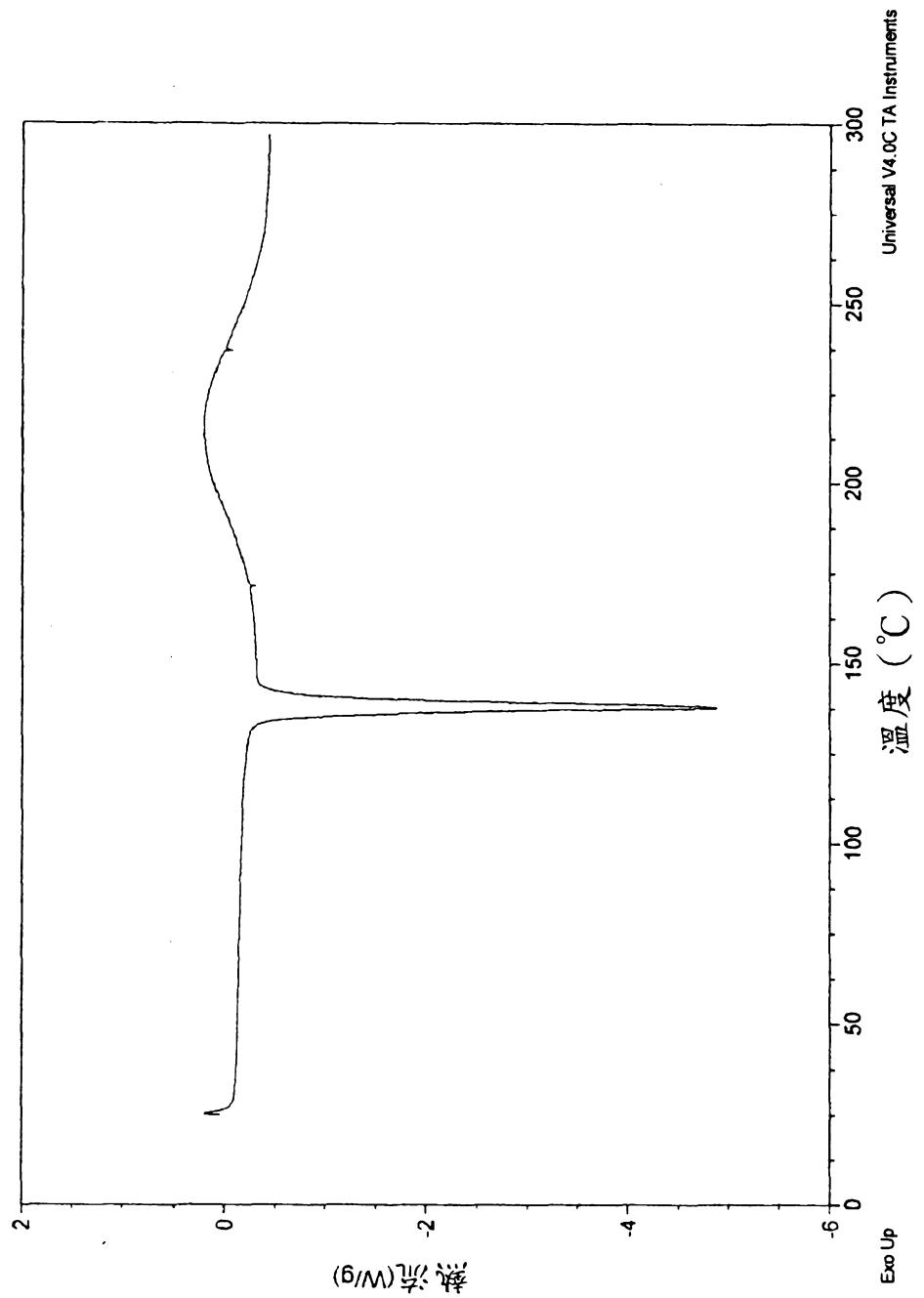
圖 24

200906391



200906391

N-3游離鹼DSC



200906391

N-3游離鹼TGA

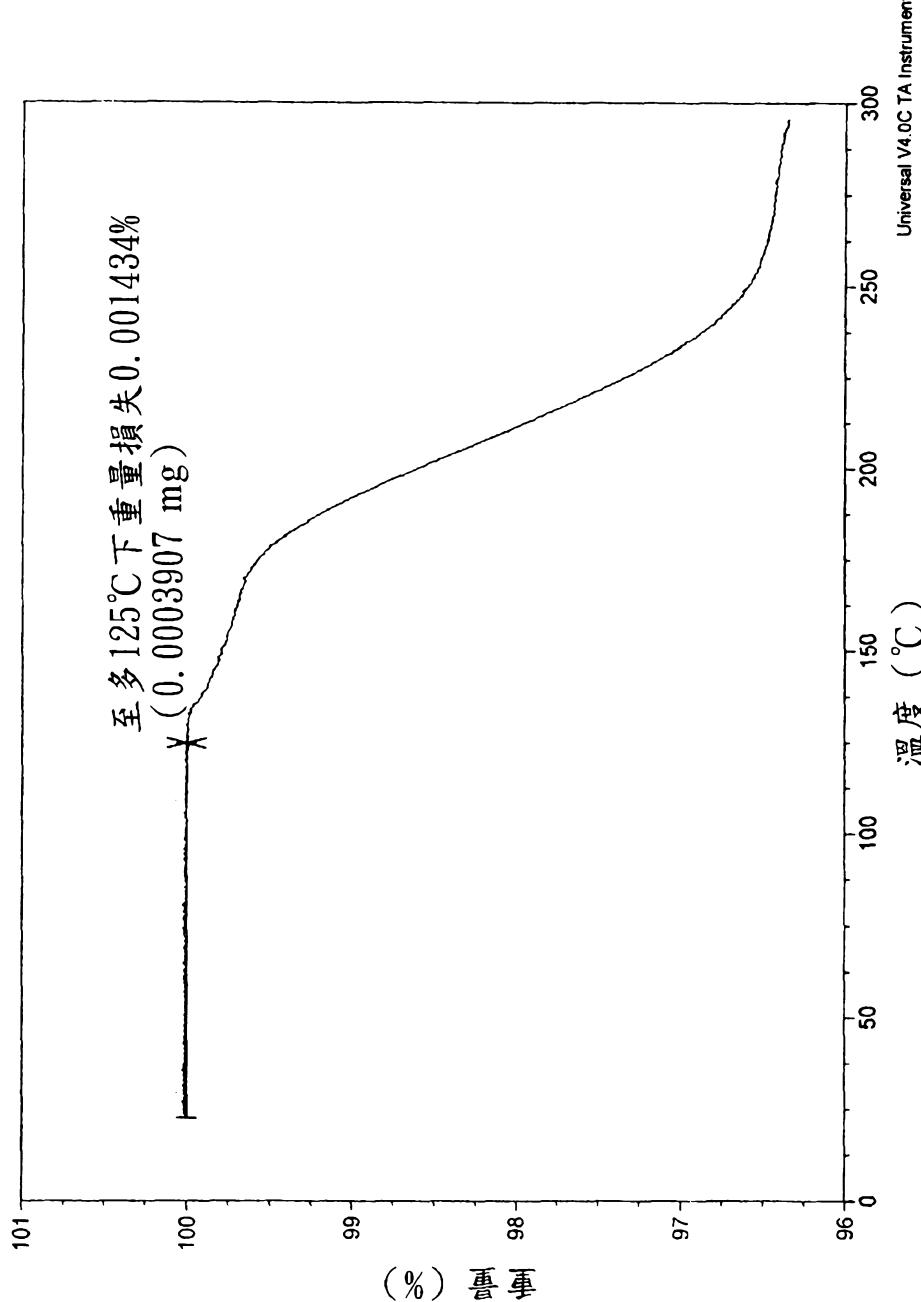
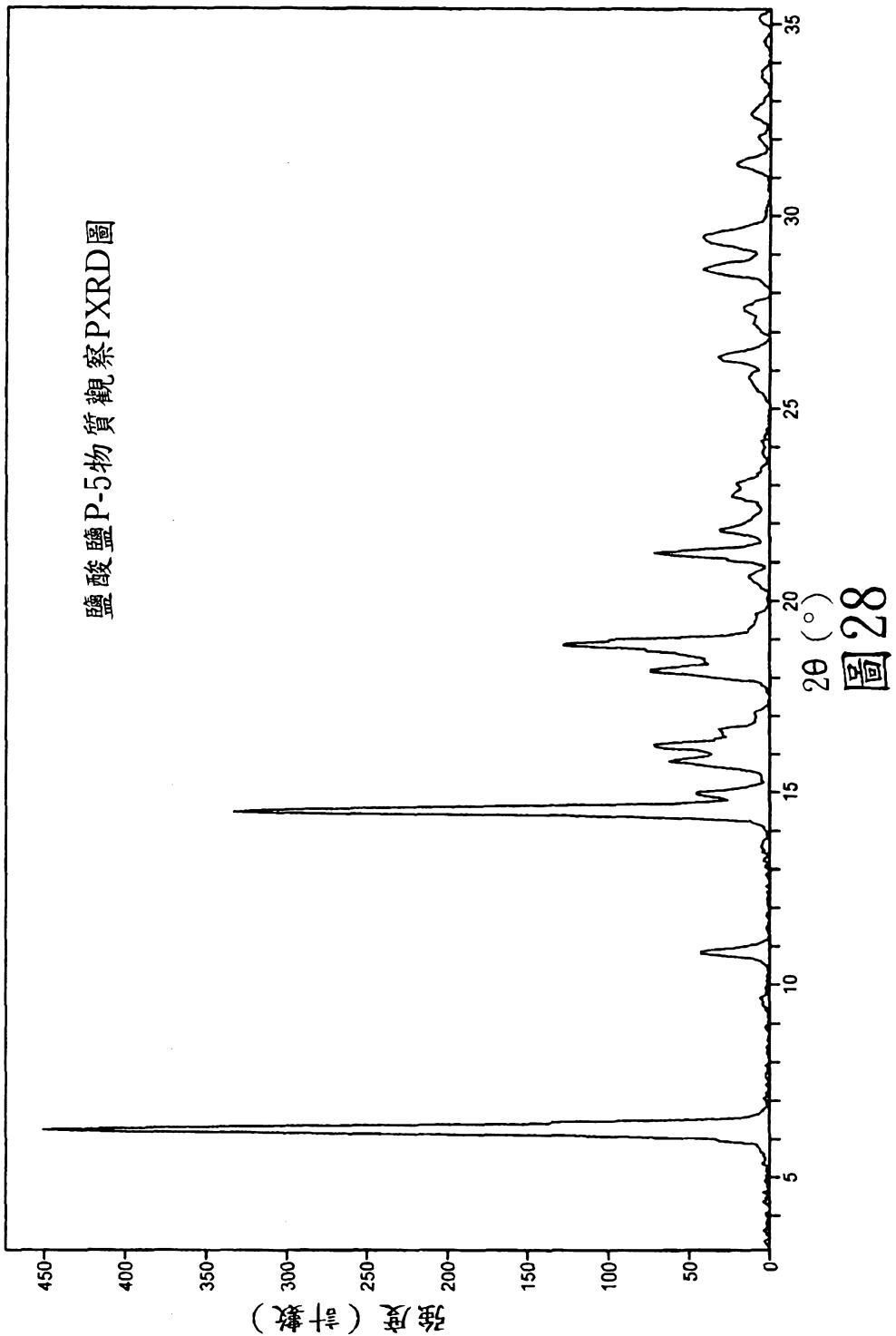


圖 27

200906391

鹽酸鹽P-5物質觀察PXRD圖



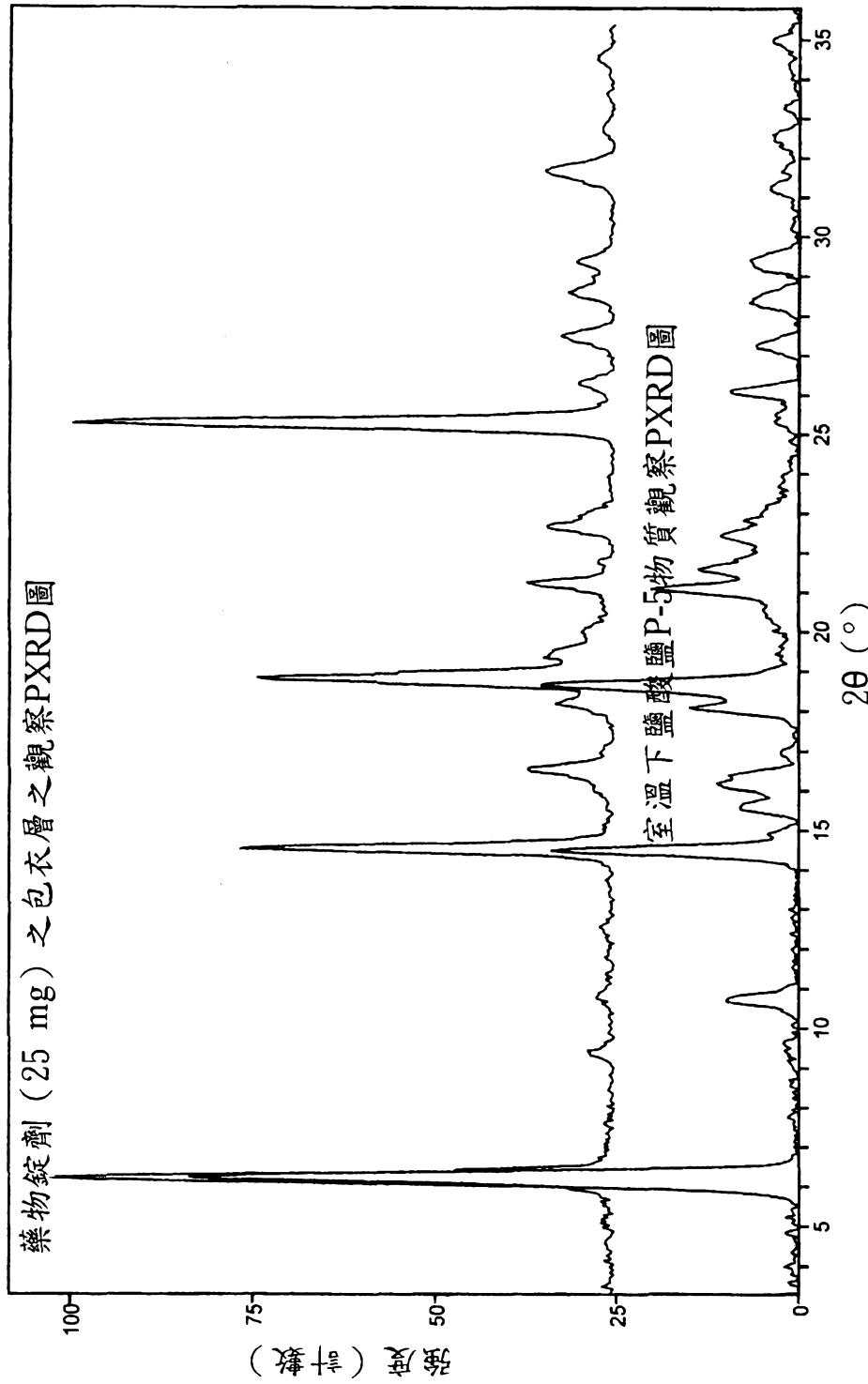


圖 29
(關於漿液樣品所收集之資料)

25 mg錠劑中之鹽酸鹽P-5型式之FT-NIR光譜之特徵區

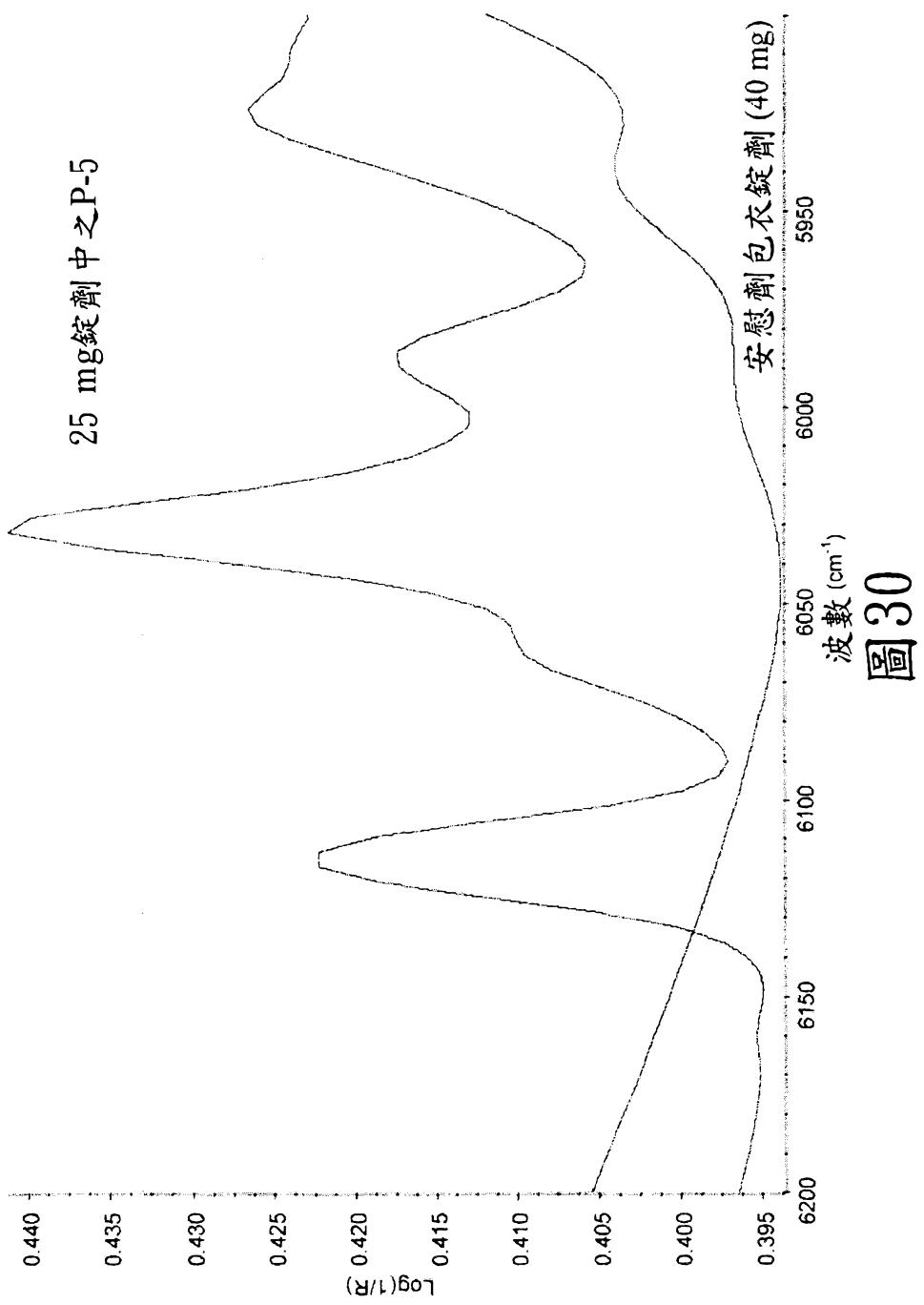


圖 30

200906391

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)