



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113121498 A

(43) 申请公布日 2021.07.16

(21) 申请号 202110278700.7	A61P 25/24 (2006.01)
(22) 申请日 2016.11.11	A61P 25/28 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 25/18 (2006.01)
201680051883.6 2016.11.11	A61P 25/00 (2006.01)
(71) 申请人 杭州领业医药科技有限公司	A61P 15/00 (2006.01)
地址 310018 浙江省杭州市钱塘新区6号大街260号1幢1层	A61P 25/08 (2006.01)
(72) 发明人 盛晓红 盛晓霞 姜夏伟	A61P 25/32 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 25/34 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)	A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	
A61P 25/06 (2006.01)	
A61P 25/04 (2006.01)	
A61P 25/22 (2006.01)	
A61P 25/20 (2006.01)	

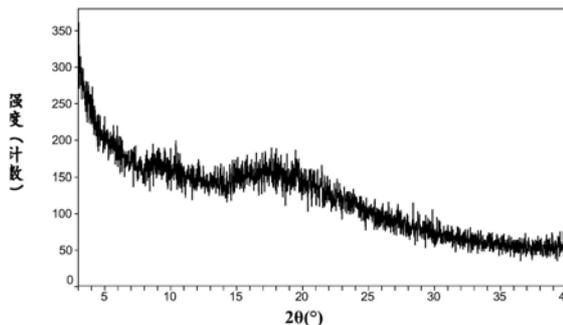
权利要求书2页 说明书27页 附图26页

(54) 发明名称

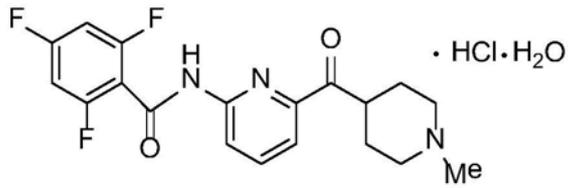
一种受体激动剂的晶型及其制备方法和药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种5-HT<sub>1F</sub>受体激动剂2,4,6-三氟-N-[6-[(1-甲基-哌啶-4-基)羰基]吡啶-2-基]-苯甲酰胺(Lasmiditan)及其盐酸盐的晶型。与Lasmiditan及其盐酸盐已知的固体形式相比,本发明的晶型在结晶度、吸湿性、形貌、晶型稳定性和化学稳定性等方面具有优势。本发明还公开了所述Lasmiditan及其盐酸盐的晶型的制备方法,其药物组合物及其在制备用于治疗或/或预防患者偏头痛和其它与5-HT<sub>1F</sub>受体机能障碍有关的疾病或症状的药物中的用途。



1. 结构式如下所示的式 (IV) 化合物的晶型C,



其特征在于,所述晶型C为一水合物,使用Cu-K $\alpha$ 辐射,所述晶型C以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰: $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 和 $22.2\pm 0.2^\circ$ 。

2. 根据权利要求1所述的化合物的晶型C,其特征在于,所述晶型C以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰: $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.7\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.4\pm 0.2^\circ$ 、 $21.6\pm 0.2^\circ$ 、 $22.2\pm 0.2^\circ$ 、 $24.6\pm 0.2^\circ$ 和 $27.5\pm 0.2^\circ$ 。

3. 根据权利要求2所述的化合物的晶型C,其特征在于,所述晶型C以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰及其相对强度:

$2\theta$	相对强度% (I)
$8.9\pm 0.2^\circ$	5.0
$13.1\pm 0.2^\circ$	40.4
$13.8\pm 0.2^\circ$	45.8
$14.9\pm 0.2^\circ$	11.5
$16.6\pm 0.2^\circ$	100.0
$17.0\pm 0.2^\circ$	5.6
$17.7\pm 0.2^\circ$	13.8
$18.0\pm 0.2^\circ$	33.2
$19.1\pm 0.2^\circ$	4.3
$19.6\pm 0.2^\circ$	11.6
$20.4\pm 0.2^\circ$	8.4
$21.6\pm 0.2^\circ$	11.7
$22.2\pm 0.2^\circ$	32.9
$24.6\pm 0.2^\circ$	7.7
$25.9\pm 0.2^\circ$	9.9
$26.7\pm 0.2^\circ$	5.9
$27.5\pm 0.2^\circ$	12.7
$28.3\pm 0.2^\circ$	11
$29.1\pm 0.2^\circ$	5.2
$31.1\pm 0.2^\circ$	7.1。

4. 权利要求1~3中任一项所述化合物晶型C的制备方法,所述制备方法包括下述方法中的任意一种:

1) 将式 (II) 化合物在溶剂中形成溶液,挥发至溶剂干,得到所述化合物的晶型C;

优选地,所述溶剂选自三氟乙醇与水的混合溶剂、异丙醇与水的混合溶剂、水饱和的正

丁醇或水饱和的仲丁醇；

优选地,所述混合溶剂中水的体积百分比为2%~10%；

优选地,所述式(II)化合物与溶剂的质量体积比为10~50mg:1mL,更优选为25~50mg:1mL；

优选地,所述挥发过程在室温下进行；

2) 将式(II)化合物在溶剂中形成溶液,冷却静置析晶,进而分离晶体,干燥,得到所述化合物的晶型C；

优选地,所述溶剂选自水与丙酮的混合溶剂；

优选地,所述混合溶剂中水的体积百分比为2%~5%；

优选地,所述式(II)化合物与溶剂的质量体积比为25~50mg:1mL；

优选地,所述静置析晶时间为1~7天,更优选为3~7天；

优选地,所述析晶温度为低于配制溶液的温度,更优选为4℃；

优选地,所述干燥的温度为10℃~40℃,更优选为室温；

优选地,所述干燥的时间为1~12小时,更优选为1~5小时。

5. 一种药物组合物,其包含治疗和/或预防有效量一种或多种选自权利要求1~3中任一项所述的化合物晶型C以及至少一种药学上可接受的载体或助剂。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物为片剂、丸剂、锭剂、粉剂、香囊、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆、气溶胶(为固体或在液体介质中)、喷雾剂、软膏、软和硬胶囊、凝胶、栓剂、无菌注射液和无菌封装粉剂。

7. 权利要求1~3中任一项所述的化合物晶型C在制备用于治疗 and/或预防偏头痛和其它与5-HT<sub>1F</sub>受体机能障碍有关的疾病或症状的药物中的用途；所述疾病选自以下的至少一种：偏头痛、一般性疼痛、三叉神经痛、牙痛或颞下颌关节机能障碍疼痛、焦虑、焦虑症、恐慌症、疲劳症、抑郁症、睡眠紊乱、经前综合症或黄体期综合症、季节性情感障碍、创伤后综合症、记忆丧失、痴呆(包括老年痴呆)、社交恐慌、孤独症、精神分裂症、注意力缺失机能亢进症、破坏性行为障碍、冲动控制障碍、边缘人格障碍、强迫性神经症、性功能障碍、食欲紊乱、癫痫、神经性厌食、酒精中毒、烟草滥用、缄默症和拔毛发癖。

## 一种受体激动剂的晶型及其制备方法和药物组合物

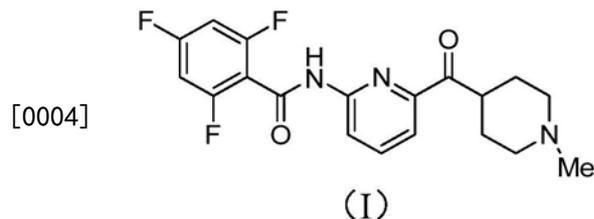
[0001] 本申请是申请日为2016年11月11日、申请号为201680051883.6、发明名称为“一种受体激动剂的晶型及其制备方法和药物组合物”的发明申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本申请涉及药物化学结晶技术领域。具体而言，本申请涉及一种5-HT<sub>1F</sub>受体激动剂2,4,6-三氟-N-[6-[(1-甲基-哌啶-4基)羰基]-吡啶-2-基]-苯甲酰胺 (Lasmiditan)的晶型及其盐酸盐的晶型、其制备方法、药物组合物和用途。

### 背景技术

[0003] Lasmiditan又称COL-144、LY573144，是一种5-HT<sub>1F</sub>受体激动剂。可用于抑制神经元蛋白外渗，治疗或预防患者的偏头痛与其它5-HT<sub>1F</sub>受体机能障碍有关的疾病或症状。化学名称为2,4,6-三氟-N-[6-[(1-甲基-哌啶-4-基)羰基]-吡啶-2-基]-苯甲酰胺，其化学结构式如下(I)所示：



[0005] Lasmiditan是新的选择性和高效的5-HT<sub>1F</sub>受体激动剂。其通过增强5-HT<sub>1F</sub>受体激活、同时避免血管收缩活性，抑制神经元蛋白外渗的作用机理，用以治疗与预防患者的偏头痛和其它与5-HT<sub>1F</sub>受体相关的疾病，例如偏头痛(包括偏头痛、与血管性疾病有关的头痛、神经血管性头痛)、一般性疼痛、三叉神经痛、焦虑、恐慌症、抑郁症、创伤后综合症、痴呆等疾病。

[0006] 专利文献CN100352817C报道了Lasmiditan、Lasmiditan半丁二酸盐和Lasmiditan盐酸盐及其合成制备方法，并公开了Lasmiditan、Lasmiditan半丁二酸盐和Lasmiditan盐酸盐的质谱、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR检测数据以及Lasmiditan半丁二酸盐和Lasmiditan盐酸盐的熔点。其中本发明人研究发现，按照CN100352817C中实施例17和实施例21的制备方法得到的Lasmiditan的为浅棕色油状无定型物，其具有晶型不稳定、易吸湿、形貌差的缺点。

[0007] 专利文献CN100352817C的实施例8报道了Lasmiditan盐酸盐的制备方法，其中提到了Lasmiditan游离碱为油状。按照CN100352817C中实例8的制备方法得到的Lasmiditan盐酸盐为白色无定型物，其同样具有晶型不稳定、易吸湿、形貌差的缺点。

[0008] 专利文献US8697876B2例2中报道了Lasmiditan半丁二酸盐中间体的合成方法，其中包括Lasmiditan和Lasmiditan盐酸盐。本发明人研究发现，按照US8697876B2制备得到的Lasmiditan也为浅棕色油状无定型物，Lasmiditan盐酸盐也为白色无定型物。

[0009] 鉴于现有技术尚存不足，本领域仍需要开发具有更多改进性能的结晶态的Lasmiditan固体形态，以满足药物制剂对于活性物质的形态、稳定性等物化性质的严格要

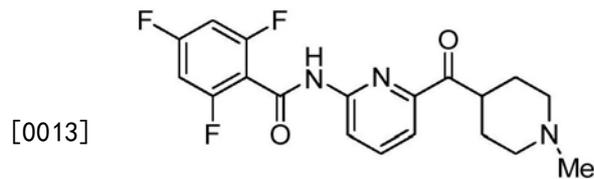
求。

### 发明内容

[0010] 针对现有技术的不足,本发明的目的是提供Lasmiditan及其盐酸盐的晶型以及它们的制备方法、包含所述晶型的药物组合物和用途。所述晶型为稳定的结晶态固体,应具有一种或多种改进的特性,特别在结晶度、吸湿性、形貌、制剂可加工性、晶型稳定性和化学稳定性等方面。此外,本发明还涉及所述晶型的制备方法、包含所述晶型的药物组合物及其用途。

[0011] 根据本发明目的,本发明的内容之一是提供固态的Lasmiditan晶型1及其制备方法。

[0012] 本发明提供结构式如下式(I)所示的Lasmiditan的晶型1:



(I)

[0014] 使用Cu-K $\alpha$ 辐射,所述晶型1以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰: $5.3\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $13.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 和 $19.8\pm 0.2^\circ$ 。

[0015] 在本发明优选的一个实施方案中,所述Lasmiditan的晶型1以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰: $5.0\pm 0.2^\circ$ 、 $5.3\pm 0.2^\circ$ 、 $7.2\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $13.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $15.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.8\pm 0.2^\circ$ 、 $21.7\pm 0.2^\circ$ 和 $22.4\pm 0.2^\circ$ 。

[0016] 在本发明进一步优选的一个实施方案中,所述Lasmiditan的晶型1以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰及其相对强度:

$2\theta$	相对强度% (I)
$5.0\pm 0.2^\circ$	50.0
$5.3\pm 0.2^\circ$	96.2
$7.2\pm 0.2^\circ$	37.4
$10.1\pm 0.2^\circ$	52.9
[0017] $10.7\pm 0.2^\circ$	31.7
$12.5\pm 0.2^\circ$	62.0
$13.3\pm 0.2^\circ$	81.1
$14.9\pm 0.2^\circ$	77.3
$15.2\pm 0.2^\circ$	89.5
$15.9\pm 0.2^\circ$	46.2

	16.6±0.2°	100.0
	18.6±0.2°	39.9
	19.8±0.2°	59.7
	21.7±0.2°	26.1
[0018]	22.4±0.2°	60.5
	22.8±0.2°	46.2
	24.0±0.2°	49.4
	24.5±0.2°	29.0
	25.5±0.2°	41.2

[0019] 非限制性地,所述Lasmiditan的晶型1的一个典型实例具有如图6所示的 XRPD图谱。

[0020] 非限制性地,所述Lasmiditan晶型1的DSC图谱如图7所示。

[0021] 非限制性地,所述Lasmiditan晶型1的TGA图谱如图8所示。

[0022] 非限制性地,所述Lasmiditan晶型1的PLM图谱如图9所示,显示:该晶型为颗粒状形貌,粒径较均匀,基本介于10-50微米之间。

[0023] 非限制性地,所述Lasmiditan晶型1的等温吸附曲线如图10所示,显示:该晶型在0-80%相对湿度范围内重量变化为0.1%。

[0024] 与现有技术的Lasmiditan无定型物相比,本发明的Lasmiditan的晶型1具有以下有益性质:

[0025] 1) 由XRPD图谱和PLM图谱可知,Lasmiditan的晶型1为结晶态固体,结晶度高,具有规则的形貌;

[0026] 2) 由等温吸附曲线可知,Lasmiditan晶型1和Lasmiditan无定型物在20%~80%相对湿度范围内重量变化分别为0.1%和9.5%,本发明的Lasmiditan晶型1更不易吸湿,其吸湿性远低于Lasmiditan无定型物;

[0027] 3) 由对比例1实验得知,Lasmiditan无定型物放置1天开始结晶出现晶态,本发明的Lasmiditan晶型1放置10天晶型不变,说明本发明的Lasmiditan晶型1具有更好的晶型稳定性。

[0028] 4) 由对比例2实验得知,Lasmiditan无定型物在40℃干燥放置10天其化学纯度降低超过2%,本发明的Lasmiditan晶型1放置10天化学纯度基本不变,说明本发明的Lasmiditan晶型1具有更好的化学稳定性。

[0029] 上述有益性质表明:与现有技术的Lasmiditan无定型物相比,本发明的Lasmiditan晶型1具有多种优势性能,更适合作为药物制剂中活性成分的固体形态。无定型物不稳定,易受环境因素影响如温湿度而结晶,进而影响制剂的质量和稳定性。而Lasmiditan的晶型1为结晶态固体,晶型稳定性明显更优。结晶态固体通常具有更好的流动性和更优良的加工特性(如过滤、干燥、称量、过筛等操作),有利于提高制剂均一性。Lasmiditan的晶型1具有更低的吸湿性,能更好地保证药物活性成分自身和含有Lasmiditan的制剂剂型在制造和存储等过程中质量、安全性和稳定性,例如活性成分含量不均匀、杂质增加等问题。避免特殊和昂贵的包装。

[0030] 本发明提供Lasmiditan的晶型1的制备方法,包括以下方法中的任意一种:

[0031] 1) 将Lasmiditan在混合溶剂中形成溶液,挥发至干,得到所述Lasmiditan的晶型1;

[0032] 优选地,所述混合溶剂为水及与水混溶的有机溶剂的混合,更优选为水与甲醇、水与丙酮或水与乙腈的混合溶剂;

[0033] 优选地,所述Lasmiditan与溶剂的质量体积比为50~500mg:1mL,更优选为 200~500mg:1mL;

[0034] 优选地,所述溶剂中水的体积百分比为1%-10%,更优选为5%-10%;

[0035] 优选地,所述的挥发在室温下进行。

[0036] 2) 将Lasmiditan在溶剂中形成混悬液,搅拌析晶,分离晶体,干燥,得到所述Lasmiditan的晶型1。

[0037] 优选地,所述溶剂选自含水的溶剂,更优选为乙醇与水的混合溶剂、四氢呋喃与水的混合溶剂或水饱和的乙酸乙酯。

[0038] 优选地,所述溶剂中水的体积百分比为1%-100%,更优选为80%-100%。

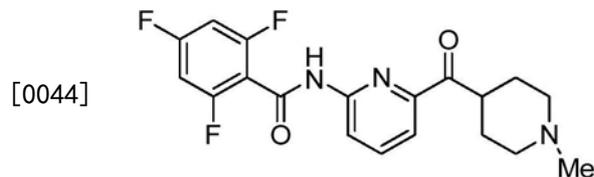
[0039] 优选地,所述Lasmiditan与溶剂的质量体积比为10~1000mg:1mL,更优选为 100~1000mg:1mL。

[0040] 优选地,所述搅拌时间为0.5小时~3天,更优选为1~3天。

[0041] 优选地,所述搅拌在室温下进行。

[0042] 本发明的内容之二是提供固态的Lasmiditan晶型2及其制备方法。

[0043] 本发明提供结构式如下所示的Lasmiditan的晶型2:



[0045] 使用Cu-K $\alpha$ 辐射,所述Lasmiditan晶型2以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰: $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $13.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 和 $17.7\pm 0.2^\circ$ 。

[0046] 在本发明优选的一个实施方案中,所述Lasmiditan的晶型2以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰: $4.9\pm 0.2^\circ$ 、 $9.0\pm 0.2^\circ$ 、 $9.8\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.5\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.7\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.2\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 和 $23.7\pm 0.2^\circ$ 。

[0047] 在本发明进一步优选的一个实施方案中,所述Lasmiditan的晶型2以 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰及其相对强度:

	2θ	相对强度(%)
	4.9±0.2°	60.9
	9.0±0.2°	44.5
	9.8±0.2°	49.7
[0048]	12.9±0.2°	27.7
	13.5±0.2°	100.0
	14.9±0.2°	20.8
	15.8±0.2°	77.1
	17.7±0.2°	87.8
	18.2±0.2°	37.9
	18.5±0.2°	69.2
	19.3±0.2°	18.7
	19.7±0.2°	59.9
	20.5±0.2°	34.7
	21.7±0.2°	31.0
[0049]	22.2±0.2°	55.5
	22.7±0.2°	51.7
	23.3±0.2°	24.6
	23.7±0.2°	52.4
	25.2±0.2°	28.1
	26.8±0.2°	18.8

[0050] 非限制性地,所述Lasmiditan晶型2的一个典型实例具有如图11所示的XRPD 图谱。

[0051] 非限制性地,所述Lasmiditan晶型2的DSC图谱如图12所示。

[0052] 非限制性地,所述Lasmiditan晶型2的TGA图谱如图13所示。

[0053] 非限制性地,所述Lasmiditan晶型2的PLM图谱如图14所示:该晶型为颗粒状形貌,粒径较均匀,基本介于10-50微米之间。

[0054] 非限制性地,所述Lasmiditan的晶型2的等温吸附曲线如图15所示,显示:该晶型在0-80%相对湿度范围内重量变化0.1%。

[0055] 与现有技术的Lasmiditan无定型物相比,本发明的Lasmiditan晶型2具有以下有益性质:

[0056] 1) 由XRPD图谱和PLM图谱可知,Lasmiditan晶型2为结晶态固体,结晶度高,具有规则的形貌。

[0057] 2) 由等温吸附曲线可知,Lasmiditan的晶型2和Lasmiditan无定型物在 20%~80%相对湿度范围内重量变化分别为0.1%和9.5%,本发明的晶型2更不易吸湿,其吸湿性远低于Lasmiditan无定型物。

[0058] 3) 由对比例1实验得知,Lasmiditan无定型物放置1天开始结晶出现晶态,本发明的Lasmiditan晶型2放置10天晶型不变,说明本发明的晶型2具有更好的晶型稳定性。

[0059] 4) 由对比例2实验得知,Lasmiditan无定型物在40℃干燥条件下放置10天其化学纯度降低超过2%,本发明的Lasmiditan晶型2放置10天化学纯度基本不变,说明本发明的Lasmiditan晶型2具有更好的化学稳定性。

[0060] 上述有益性质表明：与现有技术的Lasmiditan无定型物相比，本发明的Lasmiditan晶型2具有多种优势性能，更适合作为药物制剂中的活性成分的固体形态。无定型物不稳定，易受外来因素影响如温湿度而发生结晶，进而影响制剂的质量和稳定性，而Lasmiditan的晶型2为结晶态固体，晶型稳定性明显更优。结晶态固体通常具有更好的流动性和更优良的加工特性（如过滤、干燥、称量、过筛等操作），有利于提高制剂均一性。Lasmiditan的无水物晶型2具有更低的吸湿性，能够更好地保证药物活性成分自身和含有Lasmiditan的制剂剂型在能够更好地在药物制造和/或存储等过程中质量、安全性和稳定性，例如活性成分含量不均匀、杂质等问题。避免特殊和昂贵的包装。

[0061] 本发明提供Lasmiditan晶型2的制备方法，包括以下步骤：将Lasmiditan在溶剂中形成混悬液，搅拌析晶，分离晶体，干燥，得到所述Lasmiditan的晶型2；

[0062] 优选地，所述溶剂选自C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>醚、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>酮、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>酯、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>烷烃，更优选为甲基叔丁基醚、丙酮、异丙醇、乙酸乙酯、正庚烷或其混合物。

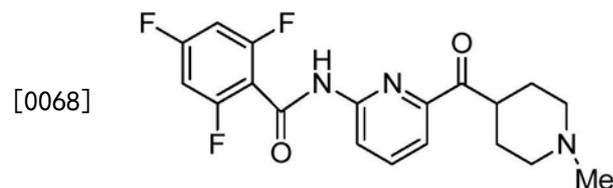
[0063] 优选地，所述Lasmiditan与溶剂的质量体积比为10~1000mg:1mL，更优选为 10~100mg:1mL。

[0064] 优选地，所述搅拌时间为1~7天，更优选为3~7天。

[0065] 优选地，所述搅拌在室温下进行。

[0066] 根据本发明目的，本发明的内容之三是提供固态的Lasmiditan的晶型3及其制备方法。

[0067] 本发明提供结构式如下所示的Lasmiditan的晶型3：



[0069] 使用Cu-K $\alpha$ 辐射，所述晶型3以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰：3.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和18.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

[0070] 在本发明优选的一个实施方案中，所述Lasmiditan的晶型3以2 $\theta$ 角度表示的 X-射线粉末衍射图具有以下特征峰：3.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、9.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、11.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和24.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

[0071] 在本发明进一步优选的一个实施方案中，所述Lasmiditan的晶型3以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰及其相对强度：

	2 $\theta$	相对强度% (I)
	3.8±0.2°	100.0
	5.0±0.2°	5.3
	7.5±0.2°	4.0
	9.8±0.2°	10.2
	11.2±0.2°	15.4
	12.8±0.2°	4.6
	13.6±0.2°	4.4
[0072]	14.6±0.2°	12.4
	16.1±0.2°	26.0
	17.1±0.2°	4.9
	17.8±0.2°	9.2
	18.5±0.2°	23.0
	18.9±0.2°	5.1
	19.6±0.2°	11.6
	20.7±0.2°	6.6
	21.6±0.2°	5.5
	22.3±0.2°	13.3
[0073]	23.0±0.2°	8.5
	23.9±0.2°	8.7
	24.5±0.2°	16.5

[0074] 非限制性地,所述Lasmiditan的晶型3的一个典型实例具有如图39所示的 XRPD图谱。

[0075] 非限制性地,所述Lasmiditan的晶型3的DSC图谱如图40所示。

[0076] 非限制性地,所述Lasmiditan的晶型3的TGA图谱如图41所示。

[0077] 非限制性地,所述Lasmiditan的晶型3的PLM图谱如图42所示。

[0078] 非限制性地,所述Lasmiditan的晶型3的等温吸附曲线如图43所示。

[0079] 与现有技术的Lasmiditan无定型物相比,本发明的Lasmiditan的晶型3具有以下有益性质:

[0080] 1) 由XRPD图谱和PLM图谱可知,Lasmiditan的晶型3为结晶态固体,结晶度高,具有规则的形貌;

[0081] 2) 由等温吸附曲线可知,Lasmiditan的晶型3和Lasmiditan无定型物在0%~80%相对湿度范围内重量变化分别为0.7%和9.5%,本发明的Lasmiditan的晶型3更不易吸湿,其吸湿性远低于Lasmiditan无定型物;

[0082] 3) 由对比例1实验得知,Lasmiditan无定型物放置1天后开始出现晶态,本发明的Lasmiditan晶型3放置10天晶型不变,说明本发明的Lasmiditan的晶型3具有更好的晶型稳定性。

[0083] 4) 由对比例2实验得知,Lasmiditan无定型物在40℃干燥条件下放置10天其化学纯度降低超过2%,本发明的Lasmiditan晶型3放置10天化学纯度基本不变,说明本发明的Lasmiditan晶型3具有更好的化学稳定性。

[0084] 上述有益性质表明:与现有技术的Lasmiditan无定型物相比,本发明的

Lasmiditan的晶型3具有多种优势性能,更适合作为药物制剂的活性成分。无定型物不稳定,易受外来因素影响发生晶型转化,进而影响制剂的质量和稳定性,而Lasmiditan的晶型3为结晶态固体,晶型稳定性明显更优。结晶态固体通常具有更好的流动性和更优良的可加工性(如药物制造过程中的过滤、干燥、称量、过筛等操作),有利于提高制剂均一性。Lasmiditan的晶型3具有更低的吸湿性,能够更好地保证药物活性成分自身和含有Lasmiditan的晶型3的制剂剂型在药物制造和/或存储等过程中质量、安全性和稳定性,例如活性成分含量不均匀、杂质等问题。避免特殊和昂贵的包装。

[0085] 本发明提供Lasmiditan的晶型3的制备方法,包括以下方法中的任意一种:

[0086] 1) 将Lasmiditan在溶剂中形成澄清溶液,加入1~10% (wt%) 的聚乙二醇 4000,超声溶解,挥发至溶剂干,得到所述Lasmiditan的晶型3;

[0087] 优选地,所述溶剂选自C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>醇,更优选为乙醇;

[0088] 优选地,所述Lasmiditan与溶剂的质量体积比为50~100mg:1mL;

[0089] 优选地,所述挥发过程在40℃下进行。

[0090] 2) 将Lasmiditan在溶剂中形成溶液,挥发至溶剂干,得到所述Lasmiditan的晶型3;

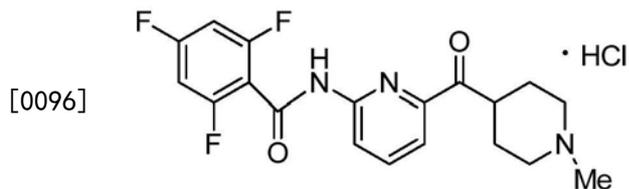
[0091] 优选地,所述溶剂选自异丙醚、乙酸异丙酯和甲苯;

[0092] 优选地,所述Lasmiditan与溶剂的质量体积比为2~50mg:1mL

[0093] 优选地,所述挥发过程在室温下进行。

[0094] 根据本发明目的,本发明的内容之四是提供固态的Lasmiditan盐酸盐的晶型 A及其制备方法。

[0095] 本发明提供结构式如下所示的Lasmiditan盐酸盐的晶型A:



[0097] 使用Cu-K $\alpha$ 辐射,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型A以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:12.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和25.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

[0098] 在本发明优选的一个实施方案中,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型A以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:9.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和27.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

[0099] 在本发明进一步优选的一个实施方案中,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型A以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰及其相对强度:

	2 $\theta$	相对强度% (I)
	9.3 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	1.9
	12.1 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	3.3
	13.1 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	11.3
	15.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	2.0
	18.9 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	100.0
	19.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	2.6
[0100]	20.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	2.5
	21.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	3.4
	22.0 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	1.9
	23.5 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	5.8
	25.3 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	11.7
	25.8 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	3.2
	27.3 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	3.6
	27.6 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$	5.1

[0101] 非限制性地,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型A的一个典型实例具有如图22所示的XRPD图谱。

[0102] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型A的DSC图谱如图23所示。

[0103] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型A的TGA图谱如图24所示。

[0104] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型A的PLM图谱如图25所示。

[0105] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型A的等温吸附曲线如图26所示。

[0106] 与现有技术的Lasmiditan盐酸盐无定型物相比,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型A具有以下有益性质:

[0107] 1) 由XRPD图谱和PLM图谱可知,Lasmiditan盐酸盐的晶型A为结晶态固体,结晶度高,具有规则的形貌;

[0108] 2) 由等温吸附曲线可知,Lasmiditan盐酸盐的晶型A和Lasmiditan盐酸盐无定型物在0%~80%相对湿度范围内重量变化分别为0.1%和8.1%,本发明的晶型A 更不易吸湿,其吸湿性远低于Lasmiditan盐酸盐无定型物。

[0109] 3) 由对比例1实验得知,Lasmiditan盐酸盐无定型物放置1天后开始出现晶态,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型A放置10天晶型不变,说明本发明的晶型A具有更好的晶型稳定性。

[0110] 4) 由对比例2实验得知,Lasmiditan盐酸盐无定型物在40 $^{\circ}$ C干燥条件下放置10 天其化学纯度降低超过1.5%,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型A放置10天化学纯度基本不变,说明本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型A具有更好的化学稳定性。

[0111] 上述有益性质表明:与现有技术的Lasmiditan盐酸盐无定型物相比,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型A具有多种优势性能,更适合作为药物制剂的活性成分。无定型物不稳定,易受外来因素影响发生晶型转化,进而影响制剂的质量和稳定性,而Lasmiditan盐酸盐的晶型A为结晶态固体,晶型稳定性明显更优。结晶态固体通常具有更好的流动性和更优良的可加工性(如药物制造过程中的过滤、干燥、称量、过筛等操作),有利于提高制剂均一性。Lasmiditan盐酸盐的晶型A具有更低的吸湿性,能够更好地保证药物活性成分自身和

含有 Lasmiditan 盐酸盐的晶型A的制剂剂型在药物制造和/或存储等过程中质量、安全性和稳定性,例如活性成分含量不均匀、杂质等问题。避免特殊和昂贵的包装。

[0112] 本发明提供Lasmiditan盐酸盐的晶型A的制备方法,包括下述方法中的任意一种:

[0113] 1) 将Lasmiditan盐酸盐在溶剂中形成溶液,挥发至溶剂干,得到所述 Lasmiditan 盐酸盐的晶型A;

[0114] 优选地,所述溶剂为醇类、硝基甲烷、二氯甲烷、1,4-二氧六环、乙腈,或其混合物,更优选为乙醇、硝基甲烷或其混合物;

[0115] 优选地,所述Lasmiditan盐酸盐与溶剂的质量体积比为5~25mg:1mL;

[0116] 优选地,所述挥发过程在室温下进行;

[0117] 2) 将Lasmiditan盐酸盐在溶剂中形成混悬液,搅拌析晶,进而分离晶体,干燥,得到所述Lasmiditan盐酸盐的晶型A;

[0118] 优选地,所述溶剂为醇类、醚类、酯类、酮类、烷烃类、四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯或其混合物,更优选为丙酮、乙腈或其混合物;

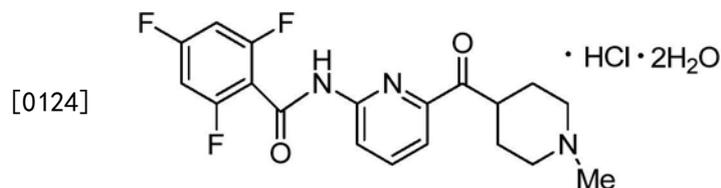
[0119] 优选地,所述Lasmiditan盐酸盐与溶剂的质量体积比为50~200mg:1mL,更优选为50~100mg:1mL;

[0120] 优选地,所述搅拌时间为1天~7天,更优选为3~7天;

[0121] 优选地,所述搅拌过程在室温下进行。

[0122] 根据本发明目的,本发明的内容之五是提供固态的Lasmiditan盐酸盐的晶型B及其制备方法。

[0123] 本发明提供结构式如下所示的Lasmiditan盐酸盐的晶型B:



[0125] 使用Cu-K $\alpha$ 辐射,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型B以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:14.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和29.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

[0126] 在本发明优选的一个实施方案中,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型B以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:14.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、15.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、31.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、32.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和38.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

[0127] 在本发明进一步优选的一个实施方案中,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型B以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰及其相对强度:

	2 $\theta$	相对强度% (I)
	14.3±0.2°	100.0
	15.6±0.2°	76.1
	17.0±0.2°	7.0
	18.7±0.2°	20.1
	19.3±0.2°	19.9
	21.7±0.2°	8.0
	21.9±0.2°	10.7
	23.8±0.2°	70.1
[0128]	24.4±0.2°	12.7
	26.0±0.2°	27.3
	27.7±0.2°	6.3
	28.3±0.2°	10.5
	29.0±0.2°	10.9
	29.5±0.2°	54.3
	30.3±0.2°	12.3
	31.4±0.2°	17.9
	32.8±0.2°	36.4
	38.2±0.2°	44.9。

[0129] 非限制性地,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型B的一个典型实例具有如图27所示的XRPD图谱。

[0130] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型B的DSC图谱如图28所示。

[0131] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型B的TGA图谱如图29所示。

[0132] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型B的PLM图谱如图30所示。

[0133] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型B的等温吸附曲线如图31所示。

[0134] 与现有技术的Lasmiditan盐酸盐无定型物相比,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型B具有以下有益性质:

[0135] 1) 由XRPD图谱和PLM图谱可知,Lasmiditan盐酸盐的晶型B为结晶态固体,结晶度高,具有规则的形貌;

[0136] 2) 由等温吸附曲线可知,Lasmiditan盐酸盐的晶型B和Lasmiditan盐酸盐无定型物在0%~80%相对湿度范围内重量变化分别为4.2%和8.1%,本发明的Lasmiditan盐酸盐晶型B吸湿性低于Lasmiditan盐酸盐无定型物。

[0137] 3) 由对比例1实验得知,Lasmiditan盐酸盐无定型物放置1天开始出现晶态,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型B放置10天晶型不变,说明本发明的Lasmiditan盐酸盐晶型B具有更好的晶型稳定性。

[0138] 4) 由对比例2实验得知,Lasmiditan盐酸盐无定型物在40℃干燥条件下放置10天其化学纯度降低超过1.5%,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型B放置10天化学纯度基本不变,说明本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型B具有更好的化学稳定性。

[0139] 上述有益性质表明:与现有技术的Lasmiditan盐酸盐无定型物相比,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型B具有多种优势性能,更适合作为药物制剂的活性成分。无定型物不稳定,易受外来因素影响发生晶型转化,进而影响制剂的质量和稳定性,而Lasmiditan盐

酸盐的晶型B为结晶态固体,晶型稳定性明显更优。结晶态固体通常具有更好的流动性和更优良的可加工性(如药物制造过程中的过滤、干燥、称量、过筛等操作),有利于提高制剂均一性。Lasmiditan盐酸盐的晶型B具有更低的吸湿性,能够更好地保证药物活性成分自身和含有 Lasmiditan盐酸盐的晶型B的制剂剂型在药物制造和/或存储等过程中质量、安全性和稳定性,避免例如活性成分含量不均匀、杂质等问题。避免特殊和昂贵的包装。

[0140] 本发明提供Lasmiditan盐酸盐的晶型B的制备方法,包括下述方法中的任意一种:

[0141] 1) 将Lasmiditan盐酸盐在溶剂中形成溶液,冷却静置析晶,进而分离晶体,干燥,得到所述Lasmiditan盐酸盐的晶型B;

[0142] 优选地,所述溶剂选自含水的溶剂,更优选为水与乙醇的混合溶剂;

[0143] 优选地,所述混合溶剂中水的体积百分比为40%-100%,更优选为 60%-100%;

[0144] 优选地,所述Lasmiditan盐酸盐与溶剂的质量体积比为100~200mg:1mL;

[0145] 优选地,所述析晶时间为3~5天,析晶温度为低于配制溶液的温度,更优选为4℃;

[0146] 优选地,所述干燥的温度为10℃~40℃,更优选为室温;

[0147] 优选地,所述干燥的时间为1~12小时,更优选为1~5小时。

[0148] 2) 将Lasmiditan盐酸盐在溶剂中形成溶液,缓慢挥发至干,得到所述 Lasmiditan盐酸盐的晶型B;

[0149] 优选地,所述溶剂选自含水的溶剂,更优选为水与乙醇的混合溶剂;

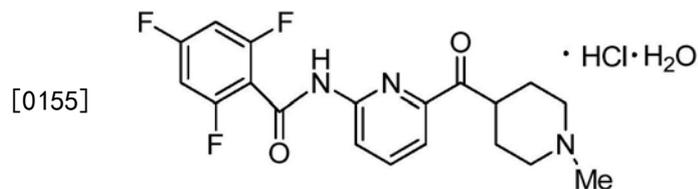
[0150] 优选地,所述混合溶剂中水的体积百分比为40%-100%;

[0151] 优选地,所述Lasmiditan盐酸盐与溶剂的质量体积比为100~150mg:1mL;

[0152] 优选地,所述挥发过程在室温下进行。

[0153] 本发明的内容之六是提供固态的Lasmiditan盐酸盐的晶型C及其制备方法。

[0154] 本发明提供结构式如下所示的Lasmiditan盐酸盐的晶型C:



[0156] 使用Cu-K $\alpha$ 辐射,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型C以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:13.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 22.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

[0157] 在本发明优选的一个实施方案中,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型C以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:13.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、19.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、22.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和27.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

[0158] 在本发明进一步优选的一个实施方案中,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型C以 2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰及其相对强度:

	2 $\theta$	相对强度% (I)
	8.9±0.2°	5.0
	13.1±0.2°	40.4
	13.8±0.2°	45.8
	14.9±0.2°	11.5
	16.6±0.2°	100.0
	17.0±0.2°	5.6
	17.7±0.2°	13.8
	18.0±0.2°	33.2
	19.1±0.2°	4.3
[0159]	19.6±0.2°	11.6
	20.4±0.2°	8.4
	21.6±0.2°	11.7
	22.2±0.2°	32.9
	24.6±0.2°	7.7
	25.9±0.2°	9.9
	26.7±0.2°	5.9
	27.5±0.2°	12.7
	28.3±0.2°	11
	29.1±0.2°	5.2
	31.1±0.2°	7.1

[0160] 非限制性地,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型C的一个典型实例具有如图32所示的XRPD图谱。

[0161] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型C的DSC图谱如图33所示。

[0162] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型C的TGA图谱如图34所示。

[0163] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型C的PLM图谱如图35所示。

[0164] 所述Lasmiditan盐酸盐的晶型C的等温吸附曲线如图36所示。

[0165] 与现有技术的Lasmiditan盐酸盐无定型物相比,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型C具有以下有益性质:

[0166] 1) 由XRPD图谱和PLM图谱可知,Lasmiditan盐酸盐的晶型C为结晶态固体,结晶度高,具有规则的形貌;

[0167] 2) 由等温吸附曲线可知,Lasmiditan盐酸盐的晶型C和Lasmiditan盐酸盐无定型物在0%~80%相对湿度范围内重量变化分别为0.9%和8.1%,本发明的晶型C更不易吸湿,其吸湿性远低于Lasmiditan盐酸盐无定型物。

[0168] 3) 由对比例1实验得知,Lasmiditan盐酸盐无定型物放置1天后开始出现晶态,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型C放置10天晶型不变,说明本发明的Lasmiditan盐酸盐晶型C具有更好的晶型稳定性。

[0169] 4) 由对比例2实验得知,Lasmiditan盐酸盐无定型物在40℃干燥条件下放置10天其化学纯度降低超过1.5%,本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型C放置10天化学纯度基本不变,说明本发明的Lasmiditan盐酸盐的晶型C具有更好的化学稳定性。

[0170] 上述有益性质表明:与现有技术的Lasmiditan盐酸盐无定型物相比,本发明的

Lasmiditan盐酸盐的晶型C具有多种优势性能,更适合作为药物制剂的活性成分。无定型物不稳定,易受外来因素影响发生晶型转化,进而影响制剂的质量和稳定性,而Lasmiditan盐酸盐的晶型C为结晶态固体,晶型稳定性明显更优。结晶态固体通常具有更好的流动性和更优良的可加工性(如药物制造过程中的过滤、干燥、称量、过筛等操作),有利于提高制剂均一性。Lasmiditan盐酸盐的晶型C具有更低的吸湿性,能够更好地保证药物活性成分自身和含有 Lasmiditan盐酸盐的晶型C的制剂剂型在药物制造和/或存储等过程中质量、安全性和稳定性,避免例如活性成分含量不均匀、杂质等问题。避免特殊和昂贵的包装。

[0171] 本发明提供Lasmiditan盐酸盐的晶型C的制备方法,包括下述方法中的任意一种:

[0172] 1) 将Lasmiditan盐酸盐在溶剂中形成溶液,挥发至干,得到所述Lasmiditan盐酸盐的晶型C;

[0173] 优选地,所述溶剂选自三氟乙醇与水的混合溶剂、异丙醇与水的混合溶剂或水饱和的正丁醇、水饱和的仲丁醇,

[0174] 优选地,所述混合溶剂中水的体积百分比为2%-10%;

[0175] 优选地,所述Lasmiditan盐酸盐与溶剂的质量体积比为10~50mg:1mL,更优选为25~50mg:1mL;

[0176] 优选地,所述挥发过程在室温下进行;

[0177] 2) 将Lasmiditan盐酸盐在溶剂中形成溶液,冷却静置析晶,进而分离晶体,干燥,得到所述Lasmiditan盐酸盐的晶型C;

[0178] 优选地,所述溶剂选自水与丙酮的混合溶剂;

[0179] 优选地,所述混合溶剂中水的体积百分比为2%-5%;

[0180] 优选地,所述Lasmiditan盐酸盐与溶剂的质量体积比为25~50mg:1mL;

[0181] 优选地,所述静置析晶时间为1-7天,更优选为3~7天,析晶温度为低于配制溶液的温度,更优选为4℃;

[0182] 优选地,所述干燥的温度为10℃~40℃,更优选为室温;

[0183] 优选地,所述干燥的时间为1~12小时,更优选为1~5小时。

[0184] 本发明的内容之七是提供固态的Lasmiditan盐酸盐的晶型E以及它的制备方法。

[0185] 使用Cu-K $\alpha$ 辐射,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型E以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:11.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、18.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、21.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、26.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、28.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、29.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和35.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

[0186] 非限制性地,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型E的一个典型实例具有如图37所示的XPPD图谱。

[0187] 本发明提供Lasmiditan盐酸盐晶型E的制备方法,包括以下步骤:室温下,将Lasmiditan盐酸盐在卤代烷烃中形成溶液,挥发至干,得到Lasmiditan盐酸盐晶型E。卤代烷烃优选氯仿、二氯甲烷。

[0188] 本发明的内容之八是提供固态的Lasmiditan盐酸盐的晶型G以及它们的制备方法。

[0189] 使用Cu-K $\alpha$ 辐射,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型G以2 $\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图具有以下特征峰:8.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、12.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、13.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、14.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、16.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、17.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、20.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、23.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、27.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和29.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。

[0190] 非限制性地,所述Lasmiditan盐酸盐的晶型G的一个典型实例具有如图38所示的XPPD图谱。

[0191] 本发明提供Lasmiditan盐酸盐晶型G的制备方法,包括以下步骤:将一定量Lasmiditan盐酸盐的晶型B至于80℃热台上,放置5min,得到所述Lasmiditan盐酸盐晶型G。

[0192] 本发明的Lasmiditan的晶型和Lasmiditan盐酸盐的晶型的各制备方法中:原料“Lasmiditan和Lasmiditan盐酸盐”可以为已公开的Lasmiditan化合物、其晶型或其无定型物,例如包括但不限于参照专利文献CN100352817C、US8697876B2中任意一种制备方法得到的Lasmiditan和Lasmiditan盐酸盐。这些专利文献通过引用其全文的方式并入到本申请中。

[0193] 本发明中使用的术语有:

[0194] 所述“室温”,是指10~30℃。

[0195] 所述“搅拌”可以采用本领域的常规方法,例如搅拌方式包括磁力搅拌、机械搅拌,搅拌速度为50~1800转/分,优选300~900转/分。

[0196] 所述“分离”可以采用本领域的常规方法,例如离心或过滤。优选减压过滤,一般是在室温下以小于大气压的压力进行抽滤,优选压力小于0.09MPa。

[0197] 所述“干燥”,可以采用本领域的常规技术完成,例如常温干燥、鼓风干燥或减压干燥。干燥仪器和方法不受限制,可以是通风橱、鼓风烘箱、喷雾干燥器、流化床干燥或真空烘箱;可以减压或常压,优选压力小于0.09MPa。干燥温度为10~40℃,干燥时间为10~72小时,优选为2~24小时,更优选为2~8小时。

[0198] 本发明中所述的“晶型”是指化合物被所示X-射线粉末衍射图谱表征所证实的,在晶格内具有独特有序的分子排列或构型。本领域技术人员公知,其中的实验误差取决于仪器条件、样品准备和样品纯度。XRD图谱中的峰的2 $\theta$ 角度通常会随着仪器和样品不同而略有不同。峰角度的差值根据不同仪器,不同样品等可能相差1°,0.8°,0.5°,0.3°,0.1°等,通常允许误差 $\pm 0.2^\circ$ ,所以峰角度的差别不能作为唯一标准。峰的相对强度可能随样品、样品制备和其他实验条件而变化,所以峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。样品高度等实验因素的影响会造成峰角度整体偏移,通常允许一定的偏移。因而,本领域技术人员可以理解的是,任何具有与本发明X射线粉末衍射图谱相同或相似特征峰的晶型均属于本发明的范畴。“单一晶型”是指经X-射线粉末衍射检测为单一晶型。

[0199] 本发明所述Lasmiditan的晶型或其盐酸盐的晶型是基本纯的、单一的,基本没有混合任何其他晶型或非晶态。本发明中“基本纯的”当用来指新晶型时,指这个新晶型占所存在的化合物的至少80%(重量),更指至少90%(重量),尤其指至少95%(重量),特别是指至少99%(重量)。

[0200] 本发明的内容之九是根据本发明目的,提供一种药物组合物。所述药物组合物含有治疗和/或预防有效量的药物活性成分选自本发明的Lasmiditan晶型和 Lasmiditan盐酸盐的晶型或者由本发明制备方法制备得到的Lasmiditan晶型和 Lasmiditan盐酸盐的晶型,以及至少一种药学上可接受的载体或助剂。其中所述本发明的Lasmiditan晶型包括Lasmiditan的晶型1、晶型2和晶型3,Lasmiditan盐酸盐的晶型包括晶型A、晶型B、晶型C、晶型E和晶型G。此外,所述药物组合物还可以包含Lasmiditan的其它可药用盐、晶型或无定型物。本发明方法中使用的化合物的给药剂型可以通过所选择的特定化合物固体形态、给药

途径及患者的状态来确定。本发明的化合物晶型可控制药领域的公认方法制备适合于一种或多种下列途径给药：口服、舌下、肠胃外（包括皮下注射、静脉内、肌肉内、胸骨内注射或输液技术）、通过吸入、鼻内或直肠的组合物，并且所述制剂含有至少一种活性化合物。

[0201] 本文所用的术语“患者”是指作为治疗、观察或实验目标的动物，优选哺乳动物，更优选人。

[0202] 术语“有效量”是指足以发挥治疗或预防作用的量。所述“药学上可接受”是指该药物组合物的成分彼此相容并适合其接受者。

[0203] 所述“药物组合物”或“组合物”意在包括由包含本发明的Lasmiditan晶型的一种或多种药物活性成分与任何非医药活性赋形剂一起组成的散装组合物和/或个别剂量单位。散装组合物和个别剂量单位可以含有固定量的上述一种或多种医药活性成分。散装组合物是指还未形成个别剂量单位的物质。非限制性的剂量单位例子如片剂、丸剂和及其类似物的口服剂量单位。相似地，通过给予有需要的个体本发明的药物组合物还意在包括前述所说的散装组合物和单个剂量单位。

[0204] 一般而言，本发明的组合物包括活性组分，并通常与赋型剂混合、被赋型剂稀释或包封在可呈胶囊、小药囊、纸或其他容器状的载体中。当赋型剂用作稀释剂时，其可以是固体、半固体或液体物料，对活性组分起赋型剂、载体或介质的作用。因此，制剂可以是片剂、丸剂、锭剂、粉剂、香囊、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆、气溶胶（为固体或在液体介质中）、喷雾剂、软膏、软和硬胶囊、凝胶、栓剂、无菌注射液和无菌封装粉剂。

[0205] 在制剂的制备中，在与其他组分混合之前，可能需要研磨活性化合物，以提供合适的粒度。如果活性化合物基本不溶，则通常将其研磨至小于75微米的粒度。如果活性化合物基本上是水溶性的，则通常研磨调节其粒度，以使制剂中具有均匀粒度分布，例如，约425微米。

[0206] 一些合适口服给药的固体制剂的赋型剂实例包括糖例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、高岭土、纤维素、甲基纤维素、粘合剂、崩解剂等。一些适合口服给药的液体制剂（例如悬浮剂、糖浆、酏剂等）可使用如水、二醇、油、醇之类的介质。肠胃外组合物通常使用无菌水作为载体和任选使用其它成分，例如溶解助剂。可注射溶液可例如使用包含盐溶液、葡萄糖溶液或含盐水和葡萄糖的混合物的溶液的载体制备。制剂还可包括：诸如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油的润滑剂，润湿剂，乳化剂和悬浮剂，诸如羟基苯甲酸丙酯的防腐剂，甜味剂和矫味剂。可以采用本领域的已知方法来配制本发明化合物，以便患者给药后能快速、持续或延缓放出活性组份。

[0207] 根据本发明目的，本发明提供本发明的Lasmiditan晶型或其盐酸盐的晶型或者由本发明制备方法得到的Lasmiditan晶型和Lasmiditan盐酸的晶型在制备用治疗或预防患者偏头痛和/或其它与5-HT<sub>1F</sub>受体机能障碍有关的疾病的药物中的用途。所述疾病选自以下的至少一种：偏头痛、一般性疼痛、三叉神经痛、牙痛或颞下颌关节机能障碍疼痛、焦虑、焦虑症、恐慌症、疲劳症、抑郁症、睡眠紊乱、经前综合症或黄体期综合症、季节性情感障碍、创伤后综合症、记忆丧失、痴呆（包括老年痴呆）、社交恐慌、孤独症、精神分裂症、注意力缺失机能亢进症、破坏性行为障碍、冲动控制障碍、边缘人格障碍、强迫性神经症、性功能障碍、食欲紊乱、癫痫、神经性厌食、酒精中毒、烟草滥用、缄默症和拔毛发癖。

[0208] 根据本发明目的,治疗或预防患者偏头痛和/或其它与5-HT<sub>1F</sub>受体机能障碍有关的疾病或症状的方法,所述方法包括给予需要的患者预防、抑制和/或治疗有效量的选自本发明的Lasmiditan晶型1、Lasmiditan晶型2、Lasmiditan晶型3、Lasmiditan盐酸盐的晶型A、Lasmiditan盐酸盐的晶型B、Lasmiditan盐酸盐的晶型C或者含有本发明Lasmiditan晶型1、Lasmiditan晶型2、Lasmiditan晶型3、Lasmiditan盐酸盐的晶型A、Lasmiditan盐酸盐的晶型B、Lasmiditan盐酸盐的晶型C的前述药物组合物;所述疾病同本说明书的前述内容。

[0209] 活性化合物通常在很大剂量范围内有效。例如,活性化合物每天的剂量(可为单剂量或分剂量)一般为约0.001-30mg/kg/体重。对于人类患者的成人治疗,特别优选的剂量(单剂量或分剂量)为约0.1-15mg/kg/天。然而,应当理解,任何特定患者的实际给药的化合物量和给药频率可变,并取决于多种因素,包括所用的化合物的活性、该化合物的代谢和作用时长、实际要服用的一种或多种化合物、所治疗的疾病及其严重性、给药途径、具体患者的年龄、体重、排泄速率和整体响应而调整,因此,以上剂量范围不应以任何方式限制本发明范围。在某些情况下,低于上述剂量范围的剂量水平可能更为合适,而在其它情况下,可采用不产生任何副作用的更高剂量,其前提条件是,首先将这种较大剂量分成数个较小剂量供全天给药。

#### 附图说明

[0210] 图1参照CN100352817C制备得到的Lasmiditan无定型物的XRPD图谱

[0211] 图2参照CN100352817C制备得到的Lasmiditan无定型物的DSC图谱

[0212] 图3参照CN100352817C制备得到的Lasmiditan无定型物TGA图谱

[0213] 图4参照CN100352817C制备得到的Lasmiditan无定型物PLM图谱

[0214] 图5参照CN100352817C制备得到的Lasmiditan无定型物等温吸附曲线

[0215] 图6本发明Lasmiditan晶型1的XRPD图谱

[0216] 图7本发明Lasmiditan晶型1的DSC图谱

[0217] 图8本发明Lasmiditan晶型1的TGA图谱

[0218] 图9本发明Lasmiditan晶型1的PLM图谱

[0219] 图10本发明Lasmiditan晶型1的等温吸附曲线

[0220] 图11本发明Lasmiditan的晶型2的XRPD图谱

[0221] 图12本发明Lasmiditan的晶型2的DSC图谱

[0222] 图13本发明Lasmiditan的晶型2的TGA图谱

[0223] 图14本发明Lasmiditan的晶型2的PLM图谱

[0224] 图15本发明Lasmiditan的晶型2的等温吸附曲线

[0225] 图16参照CN100352817C制备得到Lasmiditan无定型物晶型稳定性实验 XRD对比图谱

[0226] 图17本发明Lasmiditan晶型1稳定性实验XRD对比图谱

[0227] 图18本发明Lasmiditan晶型2稳定性放置实验XRD对比图谱

[0228] 图19参照CN100352817C制备得到的Lasmiditan盐酸盐无定型物的XRPD图谱

[0229] 图20参照CN100352817C制备得到的Lasmiditan盐酸盐无定型物的PLM图谱

- [0230] 图21参照CN100352817C制备得到的Lasmiditan盐酸盐无定型物的等温吸附曲线
- [0231] 图22本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型A的XRPD图谱
- [0232] 图23本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型A的DSC图谱
- [0233] 图24本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型A的TGA图谱
- [0234] 图25本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型A的PLM图谱
- [0235] 图26本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型A的等温吸附曲线
- [0236] 图27本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型B的XRPD图谱
- [0237] 图28本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型B的DSC图谱
- [0238] 图29本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型B的TGA图谱
- [0239] 图30本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型B的PLM图谱
- [0240] 图31本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型B的等温吸附曲线
- [0241] 图32本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型C的XRPD图谱
- [0242] 图33本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型C的DSC图谱
- [0243] 图34本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型C的TGA图谱
- [0244] 图35本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型C的PLM图谱
- [0245] 图36本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型C的等温吸附曲线
- [0246] 图37本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型E的XRPD图谱
- [0247] 图38本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型G的XRPD图谱
- [0248] 图39本发明Lasmiditan的晶型3的XRPD图谱
- [0249] 图40本发明Lasmiditan的晶型3的DSC图谱
- [0250] 图41本发明Lasmiditan的晶型3的TGA图谱
- [0251] 图42本发明Lasmiditan的晶型3的PLM图谱
- [0252] 图43本发明Lasmiditan的晶型3的等温吸附曲线
- [0253] 图44参照CN100352817C制备得到Lasmiditan盐酸盐无定型物的晶型稳定性实验XRD对比图谱
- [0254] 图45本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型A稳定性实验XRD对比图谱
- [0255] 图46本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型B稳定性实验XRD对比图谱
- [0256] 图47本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型C稳定性实验XRD对比图谱
- [0257] 图48本发明Lasmiditan盐酸盐的晶型3稳定性实验的XRD对比图谱

### 具体实施方案

[0258] 通过下述实施例将有助于进一步理解本发明,但是不用于限制本发明的内容。

[0259] 检测仪器及方法:

[0260] X-射线粉末衍射(XRPD):仪器为Bruker D8 Advance diffractometer。样品在室温下测试。检测条件如下,角度范围: $3\sim 40^{\circ}2\theta$ ,步长: $0.02^{\circ}2\theta$ ,速度:0.2 秒/步。

[0261] 偏振光显微镜(PLM)图谱采自于XP~500E偏振光显微镜。取少量粉末样品置于载玻片上,滴加少量矿物油分散样品,盖上盖玻片,放置在载物台上进行观测并拍照。

[0262] 差热分析数据采自于TA Instruments Q200 MDSC。检测方法为:取1~10毫克的样品放置于密闭小孔铝坩埚内,以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的升温速度在 $40\text{mL}/\text{min}$ 干燥 $\text{N}_2$ 的保护下将样品从

室温升至300℃。

[0263] 热重分析数据采自于TA Instruments Q500 TGA。检测方法为：取5~15mg的样品放置于白金坩埚内，采用分段高分辨检测的方式，以10℃/min的升温速度在 40mL/min干燥 N<sub>2</sub>的保护下将样品从室温升至300℃。

[0264] 动态水份吸附分析数据和等温吸附分析数据采自于TA Instruments Q5000 TGA。检测方法为：取1~10mg的样品放置于白金坩埚内，检测相对湿度从0%到80%到0%变化过程中的重量变化。

[0265] 核磁氢谱数据 (<sup>1</sup>H NMR) 采自于Bruker Avance II DMX 400MHz核磁共振波谱仪。称量1~5mg样品，用约0.5mL氘代试剂溶解到核磁样品管中进行检测。

[0266] 离子色谱仪 (IC) 数据采自于Dionex ICS-900，工作站和分析软件均为Chromeleon Console，采用外标法进行离子含量检测。

[0267] HPLC纯度数据采自于Agilent 1260高效液相色谱仪。色谱柱为Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 (4.6\*150mm, 5μm)，检测波长为220nm，检测柱温40℃，流速为1mL/min，进样量2μL。取样品溶于乙腈中，配置成浓度约为1.5mg/mL样品溶液，按下列梯度方法进行HPLC检测，从而测得样品纯度：

	时间 (min)	%流动相A	%流动相B
	0.00	100	0.0
	0.50	100	0.0
梯度	30.00	0.0	90
[0268]	35.00	0.0	90
	35.10	100	0.0
	40.00 (停止)	100	0.0
流动相A		水:乙腈:三氟乙酸=950:50:1	
流动相B		乙腈:水:三氟乙酸=950:50:1	

[0269] 实施例中所用的各种试剂如无特别说明均为市售购买。

[0270] 实施例中如无特别说明均为室温操作。

[0271] 制备例1 Lasmiditan的制备 (现有技术)

[0272] 参照CN100352817C中实施例21方法制备得到Lasmiditan，具体操作如下：在氮气气氛下，将三乙胺 (10.67mL, 76.70mmol, 2.4当量) 加入到2-氨基- (6- (1-甲基哌啶-4-基)-羰基)-吡啶 (7g, 31.96mmol, 1当量) 的无水THF (100mL) 溶液中。在室温下滴加2,4,6-三氟苯甲酰氯 (7.46g, 5mL, 38.35mmol, 1.20当量)。2小时后，向反应混合物中再另加入2,4,6-三氟苯甲酰氯 (0.75mL, 0.15当量) 和三乙胺 (1.32mL, 0.3当量)，并再搅拌混合物3小时。用蒸馏水 (10mL) 和30%NaOH (15mL) 淬灭反应。搅拌所得二相体系1小时，然后分离两相。通过加入H<sub>2</sub>O (75mL) 和乙酸 (12mL)，然后加入环己烷 (70mL) 来萃取有机部分。用含乙酸 (1mL) 的水 (50mL) 洗涤有机部分。合并所有水相，洗涤并用30%NaOH (15mL) 中和混合物。用甲基叔丁基醚 (MTBE) (3×50mL) 萃取。合并有机相，用MgSO<sub>4</sub>干燥，过滤，减压浓缩并在室温真空干燥，得到浅棕色固体标题化合物 (11.031g, 91%收率)。

[0273] 产物的<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 数据如下：

[0274] <sup>1</sup>HNMR (400MHz, 氯仿-D) ppm 1.54 (m, 2H) 2.02 (m, 2H) 2.13 (t, J=18.37 Hz, 2H) 2.29 (s, 3H) 2.80 (m, J=19.14Hz, 1H) 3.56 (m, 1H) 4.26 (d, J=12.59Hz, 1H) 6.17 (d, J=

13.6Hz, 1H) 6.75 (m, 2H) 7.45 (t, J=12.59Hz, 1H) 7.53 (m, 1H) 7.95 (s, 1H)。

[0275] 其XRPD图谱如图1所示,无衍射峰,为无定型物。

[0276] 其DSC图谱如图2所示。

[0277] 其TGA图谱如图3所示。

[0278] 其PLM图谱如图4所示,为无偏振光的不规则玻璃态固体。

[0279] 其等温吸附曲线如图5所示,在0%~80%相对湿度范围内重量变化为9.5%。

[0280] 以上表征结果表明:参照CN100352817C实施例21制备方法得到的 Lasmiditan为无定型物。

[0281] 制备例2 Lasmiditan盐酸盐的制备(现有技术)

[0282] 参照CN100352817C中实例8方法制备得到Lasmiditan盐酸盐,具体操作如下:将2-氨基-6-(1-甲基哌啶-4-基酰基)吡啶(2.0g, 9.2mmol)、2,4,6-三氟苯甲酰氯(3.57g, 18.4mmol)和1,4-二氧六环(100mL)混合,并加热搅拌至加热回流。3小时后,冷却反应混合物至室温,减压并浓缩。将浓缩的混合物加载到SCX柱(10g)上,用甲醇洗涤,并用2M氨的甲醇溶液洗脱。浓缩洗脱液,得到标题化合物的油状游离碱(3.65g (>100%))。将油状物溶解于甲醇(50mL)中并用氯化铵(0.5g, 9.2mmol)处理。浓缩混合物并真空干燥,得到白色无定型物。

[0283] IC表征显示,Lasmiditan盐酸盐为Lasmiditan和盐酸以摩尔比为1:1反应成盐。

[0284] 其XRPD图谱如图19所示,无衍射峰,为无定型物。

[0285] 其PLM图谱如图20所示,为无偏振光的不规则固体。

[0286] 其等温吸附曲线如图21所示,在0%~80%相对湿度范围内重量变化为8.1%。

[0287] 以上表征结果表明:参照CN100352817C实施例8制备方法得到的 Lasmiditan盐酸盐为无定型物。

[0288] 实施例1

[0289] 取500mg制备例1的Lasmiditan,加1mL含5%水的甲醇溶液溶清,室温挥发析晶,1天后挥发干得到487mg Lasmiditan晶型1,产率为95%。

[0290] XRPD图谱如图6所示。

[0291] DSC图谱如图7所示。

[0292] TGA图谱如图8所示。

[0293] PLM图谱如图9所示。

[0294] 等温吸附曲线如图10所示。

[0295] 实施例2

[0296] 取500mg制备例1的Lasmiditan,加2.5mL含10%水的丙酮溶液溶清,室温挥发析晶,1天后挥发干得到474mg Lasmiditan晶型1,产率为93%。

[0297] 实施例3

[0298] 取200mg制备例1的Lasmiditan,加4mL含1%水的乙腈溶液溶清,室温挥发析晶,3天后挥发干得到152mg Lasmiditan晶型1,产率为74%。

[0299] 实施例4

[0300] 取200mg制备例1的Lasmiditan,加2mL含80%水的乙醇溶液形成混悬液,室温搅拌析晶,1天后过滤,室温真空干燥8小时得到165mg Lasmiditan晶型1,产率为80%。

[0301] 实施例5

[0302] 取500mg制备例1的Lasmiditan,加0.5mL含80%水的四氢呋喃溶液形成混悬液,室温搅拌析晶,3天后过滤,室温真空干燥8小时得到171mg Lasmiditan 晶型1,产率为83%。

[0303] 实施例6

[0304] 取50mg制备例1的Lasmiditan,加5mL水饱和乙酸乙酯溶液形成混悬液,室温搅拌析晶,0.5天后过滤,室温真空干燥8小时得到22mg Lasmiditan晶型1,产率为43%。

[0305] 实施例7

[0306] 取50mg制备例1的Lasmiditan,加1mL水形成混悬液,室温搅拌析晶,3 天后过滤,室温真空干燥8小时得到34mg Lasmiditan晶型1,产率为66%。

[0307] 实施例2~7制备得到的样品与实施例1的样品具有相同或相似的XRPD图谱、PLM图谱、DSC图谱、TGA图谱(未示出),说明实施例2~7样品与实施例1样品是相同的晶型。

[0308] 实施例8

[0309] 取200mg本发明的Lasmiditan晶型1,先后加入1.0mL丙酮和1.0mL甲基叔丁基醚形成混悬液,室温搅拌析晶,1天后过滤,室温真空干燥8小时得到174mg Lasmiditan的晶型2,产率为87%。

[0310] 其XRPD图谱如图11所示。

[0311] 其DSC图谱如图12所示。

[0312] 其TGA图谱如图13所示。

[0313] 其PLM图谱如图14所示。

[0314] 其等温吸附曲线如图15所示。

[0315] 实施例9

[0316] 取500mg制备例1的Lasmiditan,加0.5mL乙酸乙酯形成混悬液,室温搅拌析晶,3天后过滤,室温真空干燥8小时得到325mg Lasmiditan的晶型2,产率为 65%。

[0317] 实施例10

[0318] 取50mg本发明中Lasmiditan晶型1,先后加入4.5mL正庚烷和0.5mL异丙醇形成混悬液,7天后过滤,室温真空干燥8小时得到37mg Lasmiditan的晶型2,产率为74%。

[0319] 实施例11

[0320] 对实施例10中的溶剂按以下表格进行替换均可获得Lasmiditan的晶型2。

	编号	溶剂 1	溶剂 2
	实验 1	甲醇	异丙醚
	实验 2	甲酸甲酯	正己烷
[0321]	实验 3	丁酮	乙醚
	实验 4	丙酸丙酯	正辛烷
	实验 5	3-戊酮	甲基叔丁基醚
	实验 6	正丁醇	正庚烷

[0322] 实施例9~11制备得到的样品与实施例8的样品具有相同或相似的XRPD图谱、PLM图谱、DSC图谱、TGA图谱(未示出),说明实施例9~11样品与实施例 8的样品是相同的晶型。

[0323] 实施例12

[0324] 取50mg制备例1的Lasmiditan,加入0.5mL乙醇溶清,加入0.5mg的聚乙二醇4000,超声溶解,于40℃下挥发至干,得到48mg Lasmiditan的晶型3,产率为96%。

[0325] 其XRPD图谱如图39所示。

[0326] 其DSC图谱如图40所示。

[0327] 其TGA图谱如图41所示。

[0328] 其PLM图谱如图42所示。

[0329] 其等温吸附曲线如图43所示。

[0330] 实施例13

[0331] 取500mg制备例1的Lasmiditan,加入10mL甲醇溶清,加入50mg的聚乙二醇4000,超声溶解,于室温条件下挥发至溶剂干,得到460mg Lasmiditan的晶型3,产率为92%。

[0332] 实施例14

[0333] 取400mg制备例1的Lasmiditan,加入5mL正丁醇溶清,加入20mg的聚乙二醇4000,超声溶解,于40℃条件下挥发至溶剂干,得到340mg Lasmiditan的晶型3,产率为85%。

[0334] 实施例15

[0335] 取20mg制备例1的Lasmiditan,加入10mL异丙醚溶解,室温挥发至溶剂干,得到14mg Lasmiditan的晶型3,产率为70%。

[0336] 实施例16

[0337] 取200mg制备例1的Lasmiditan,加入4mL乙酸异丙酯溶解,室温挥发至溶剂干,得到155mg Lasmiditan的晶型3,产率为78%。

[0338] 实施例17

[0339] 取50mg制备例1的Lasmiditan,加入2mL甲苯溶解,室温挥发至溶剂干,得到40mg Lasmiditan的晶型3,产率为80%。

[0340] 实施例13~17制备得到的样品与实施例12的样品具有相同或相似的XRPD图谱、PLM图谱、DSC图谱、TGA图谱(未示出),说明实施例13~17样品与实施例12样品是相同的晶型。

[0341] 实施例18

[0342] 取50mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,加2mL乙醇溶清,室温挥发至溶剂干,得到46mg Lasmiditan盐酸盐的晶型A,产率为92%。

[0343] 其XRPD图谱如图22所示。

[0344] 其DSC图谱如图23所示。

[0345] 其TGA图谱如图24所示。

[0346] 其PLM图谱如图25所示。

[0347] 其等温吸附曲线如图26所示。

[0348] 实施例19

[0349] 取20mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,加4mL硝基甲烷溶清,室温挥发至溶剂干,得到17mg Lasmiditan盐酸盐的晶型A,产率为85%。

[0350] 实施例20

[0351] 对实施例19中的溶剂按以下表格进行替换均可获得Lasmiditan盐酸盐的晶型 A。

	编号	溶剂 1	溶剂 2
	实验 1	甲醇	二氯甲烷
	实验 2	乙醇	1,4-二氧六环
[0352]	实验 3	异丙醇	乙腈
	实验 4	乙二醇	硝基甲烷
	实验 5	硝基甲烷	乙腈
	实验 6	二氯甲烷	乙腈

## [0353] 实施例21

[0354] 取500mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,加5mL丙酮形成混悬液,室温搅拌析晶,3天后过滤,室温真空干燥,得到425mg Lasmiditan盐酸盐的晶型A,产率为85%。

## [0355] 实施例22

[0356] 取100mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,加0.5mL乙腈形成混悬液,室温搅拌析晶,7天后过滤,室温真空干燥,得到80mg Lasmiditan盐酸盐的晶型A,产率为80%。

## [0357] 实施例23

[0358] 取300mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,加3mL乙腈和3mL丙酮形成混悬液,室温搅拌析晶,1天后过滤,室温真空干燥,得到180mg Lasmiditan盐酸盐的晶型A,产率为60%。

## [0359] 实施例24

[0360] 对实施例23中的溶剂按以下表格进行替换均可获得Lasmiditan盐酸盐的晶型 A。

	编号	溶剂 1	溶剂 2
	实验 1	甲醇	异丙醚
	实验 2	乙醇	甲苯
	实验 3	异丙醇	丙酮
[0361]	实验 4	仲丁醇	甲基环己烷
	实验 5	乙酸乙酯	异丙醚
	实验 6	四氢呋喃	乙醇
	实验 7	正庚烷	甲基叔丁基醚
	实验 8	1,4-二氧六环	正庚烷

[0362] 实施例19~24制备得到的样品与实施例18的样品具有相同或相似的XRPD图谱、PLM图谱、DSC图谱、TGA图谱(未示出),说明实施例19~24样品与实施例18的样品是相同的晶型。

## [0363] 实施例25

[0364] 取50mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在45℃条件下,加入0.25mL含60%水的乙醇溶液形成清液,冷却至4℃静置析晶,5天后过滤,室温真空干燥1小时,得到32mg Lasmiditan盐酸盐的晶型B,产率为59%。

[0365] 其XRPD图谱如图27所示。

[0366] 其DSC图谱如图28所示。

[0367] 其TGA图谱如图29所示。

[0368] 其PLM图谱如图30所示。

[0369] 其等温吸附曲线如图31所示。

[0370] 实施例26

[0371] 取60mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在60℃条件下,加入0.6mL水形成清液,4℃静置析晶,3天后过滤,室温25℃真空干燥5小时,得到56mg Lasmiditan 盐酸盐的晶型B,产率为86%。

[0372] 实施例27

[0373] 取60mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在60℃条件下,加入0.60mL含40%水的乙醇溶液形成清液,冷却至4℃静置析晶,3天后过滤,40℃真空干燥1小时,得到30mg Lasmiditan盐酸盐的晶型B,产率为46%。

[0374] 实施例28

[0375] 对实施例27中的溶剂按以下表格进行替换均可获得Lasmiditan盐酸盐的晶型B。

	编号	溶剂 1	溶剂 2
	实验 1	甲醇	水
[0376]	实验 2	三氟乙醇	水
	实验 3	异丙醇	水
	实验 4	丙酮	水
	实验 6	乙腈	水

[0377] 实施例29

[0378] 取60mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在50℃条件下,加入0.40mL含40%水的乙醇溶液形成清液,室温挥发至溶剂干,得到46mg Lasmiditan盐酸盐的晶型 B,产率为71%。

[0379] 实施例30

[0380] 取60mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在50℃条件下,加入0.60mL含60%水的正丙醇溶液形成清液,室温挥发至溶剂干,得到40mg Lasmiditan盐酸盐的晶型B,产率为67%。

[0381] 实施例31

[0382] 对实施例30中的溶剂按以下表格进行替换均可获得Lasmiditan盐酸盐的晶型 B。

	编号	溶剂 1	溶剂 2
[0383]	实验 1	无	水
	实验 2	甲醇	水
	实验 3	三氟乙醇	水
	实验 4	异丙醇	水
[0384]	实验 5	丙酮	水
	实验 6	乙腈	水

[0385] 实施例26~31制备得到的样品与实施例25的样品具有相同或相似的XRPD图谱、PLM图谱、DSC图谱、TGA图谱(未示出),说明实施例26~31样品与实施例25的样品是相同的晶型。

[0386] 实施例32

[0387] 取50mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在50℃条件下,加入2.0mL含10%水的异丙醇溶液形成清液,室温挥发至干,得到40mg Lasmiditan盐酸盐的晶型 C,产率为77%。

[0388] 其XRPD图谱如图32所示。

[0389] 其DSC图谱如图33所示。

[0390] 其TGA图谱如图34所示。

[0391] 其PLM图谱如图35所示。

[0392] 其等温吸附曲线如图36所示。

[0393] 实施例33

[0394] 取50mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在60℃条件下,加1.0mL含2%水的三氟乙醇溶液形成清液,室温挥发至溶剂干,得到38mg Lasmiditan盐酸盐的晶型C,产率为73%。

[0395] 实施例34

[0396] 取50mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在55℃条件下,加入5mL水饱和的正丁醇形成清液,室温挥发至溶剂干,得到43mg Lasmiditan盐酸盐的晶型C,产率为82%。

[0397] 实施例35

[0398] 取50mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在60℃条件下,加入5mL水饱和的仲丁醇形成清液,室温挥发至溶剂干,得到41mg Lasmiditan盐酸盐的晶型C,产率为79%。

[0399] 实施例36

[0400] 取100mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在55℃条件下,加入2.0mL含2%水的丙酮溶液形成清液,冷却至4℃静置析晶,3天后过滤晶体,室温真空干燥5 小时,得到60mg Lasmiditan盐酸盐的晶型C,产率为57%。

[0401] 实施例37

[0402] 取50mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在60℃条件下,加入2.0mL含5%水的丙酮溶液形成清液,冷却至4℃静置析晶,7天后过滤晶体,10℃真空干燥 12小时,得到26mg Lasmiditan盐酸盐晶型C,产率为71%。

[0403] 实施例38

[0404] 取50mg制备例2的Lasmiditan盐酸盐,在60℃条件下,加入2.0mL含2%水的丙酮溶液形成清液,冷却至4℃静置析晶,1天后过滤晶体,40℃真空干燥1 小时,得到16mg Lasmiditan盐酸盐晶型C,产率为30%。

[0405] 实施例33~38制备得到的样品与实施例32的样品具有相同或相似的XRPD图谱、PLM图谱、DSC图谱、TGA图谱(未示出),说明实施例33~38样品与实施例32的样品是相同的晶型。

[0406] 实施例39

	组分	用量(mg)
[0407]	Lasmiditan 晶型 1 或晶型 2 或晶型 3 或 Lasmiditan 盐酸盐晶型 A 或晶型 B 或晶型 C (以有效成分计)	100
	淀粉	235
	硬脂酸镁	5
	总计	340

[0408] 将Lasmiditan晶型1或Lasmiditan晶型2或Lasmiditan晶型3或Lasmiditan 盐酸

盐晶型A或Lasmiditan盐酸盐晶型B或Lasmiditan盐酸盐晶型C和淀粉和硬脂酸镁进行混合后填充到胶囊中。

[0409] 实施例40

	组分	用量(mg)
[0410]	Lasmiditan 晶型 1 或晶型 2 或晶型 3 或 Lasmiditan 盐酸盐晶型 A 或晶型 B 或晶型 C (以有效成分计)	50
	微晶纤维素	175
	二氧化硅胶体	10
	硬脂酸	5
	总计	240

[0411] 将Lasmiditan晶型1或Lasmiditan晶型2或Lasmiditan晶型3或Lasmiditan 盐酸盐晶型A或Lasmiditan盐酸盐晶型B或Lasmiditan盐酸盐晶型C和微晶纤维素、二氧化硅胶体、硬脂酸进行混合后压制成片剂。

[0412] 实施例41

	组分	用量(mg)
[0413]	Lasmiditan 晶型 1 或晶型 2 或晶型 3 或 Lasmiditan 盐酸盐晶型 A 或晶型 B 或晶型 C (以有效成分计)	200
	微晶纤维素	270
	二氧化硅胶体	20
	硬脂酸	10
	总计	500

[0414] 将Lasmiditan晶型1或Lasmiditan晶型2或Lasmiditan晶型3或Lasmiditan 盐酸盐晶型A或Lasmiditan盐酸盐晶型B或Lasmiditan盐酸盐晶型C和微晶纤维素、二氧化硅胶体、硬脂酸进行混合后压制成片剂。

[0415] 对比例1

[0416] 晶型稳定性放置实验:分别取20mg的制备例1的Lasmiditan无定型物、制备例2的Lasmiditan盐酸盐无定型物、本发明的Lasmiditan的晶型1、Lasmiditan 晶型2、Lasmiditan晶型3、Lasmiditan盐酸盐晶型A、Lasmiditan盐酸晶型B、Lasmiditan盐酸晶型C、Lasmiditan盐酸晶型E,在室温干燥条件下进行放置,于对应时间进行XRD晶型检测,相关图谱见图16-图18和图46-图48。

	晶型	1 天检测结果	10 天检测结果
[0417]	Lasmiditan 无定型物	变为晶态	未检测
	Lasmiditan 晶型 1	晶型 1	晶型 1
	Lasmiditan 晶型 2	晶型 2	晶型 2
	Lasmiditan 晶型 3	晶型 3	晶型 3
	Lasmiditan 盐酸盐无定型物	变为晶态	未检测
	Lasmiditan 盐酸盐晶型 A	晶型 A	晶型 A
	Lasmiditan 盐酸盐晶型 B	晶型 B	晶型 B
	Lasmiditan 盐酸盐晶型 C	晶型 C	晶型 C
	Lasmiditan 盐酸盐晶型 E	变为晶型 A	未检测

[0418] 结果显示:Lasmiditan无定型物在放置1天后,开始转晶出现晶态;Lasmiditan 盐酸盐无定型物在放置1天后,开始转晶出现晶态;Lasmiditan盐酸盐的晶型E,放置1天后转晶为Form A;而本发明的Lasmiditan晶型1、Lasmiditan晶型2、Lasmiditan晶型3、和Lasmiditan盐酸晶型A、Lasmiditan盐酸晶型B、Lasmiditan 盐酸晶型C在放置10天后,仍各自保持原有晶型。说明本发明制备得到的Lasmiditan 晶型1、Lasmiditan晶型2、Lasmiditan晶型3、和Lasmiditan盐酸盐的晶型A、Lasmiditan盐酸盐的晶型B和Lasmiditan盐酸盐的晶型C相比于现有技术具有更好的晶型稳定性。

[0419] 对比例2

[0420] 化学稳定性实验:分别取20mg制备例1的Lasmiditan无定型物、制备例2 的Lasmiditan盐酸盐无定型物、本发明的Lasmiditan的晶型1、Lasmiditan的晶型2、Lasmiditan的晶型3、Lasmiditan盐酸盐的晶型A、Lasmiditan盐酸盐的晶型B和Lasmiditan盐酸盐的晶型C,在40℃干燥条件下进行放置10天,对样品进行HPLC纯度检测,结果如下表所示:

	Lasmiditan	纯度(%)		Lasmiditan 盐酸盐	纯度(%)	
		1 天	10 天		1 天	10 天
[0421]	无定型物	99.65	97.22	无定型物	99.34	97.67
	晶型 1	99.63	99.64	晶型 A	99.02	99.05
	晶型 2	99.64	99.62	晶型 B	99.15	99.24
	晶型 3	99.24	99.23	晶型 C	99.73	99.65

[0422] 结果显示:在放置10天后,Lasmiditan无定型物化学纯度降低超过2%,Lasmiditan盐酸盐无定型物化学纯度降低超过1.5%。本发明的Lasmiditan晶型1、Lasmiditan晶型2、Lasmiditan晶型3、Lasmiditan盐酸晶型A、Lasmiditan盐酸晶型B、Lasmiditan盐酸晶型C,仍各自保持原有纯度。说明本发明制备得到的 Lasmiditan晶型1、Lasmiditan晶型2、Lasmiditan晶型3、Lasmiditan盐酸盐的晶型A、Lasmiditan盐酸盐的晶型B和Lasmiditan盐酸盐的晶型C相比于现有技术具有更好的化学稳定性。

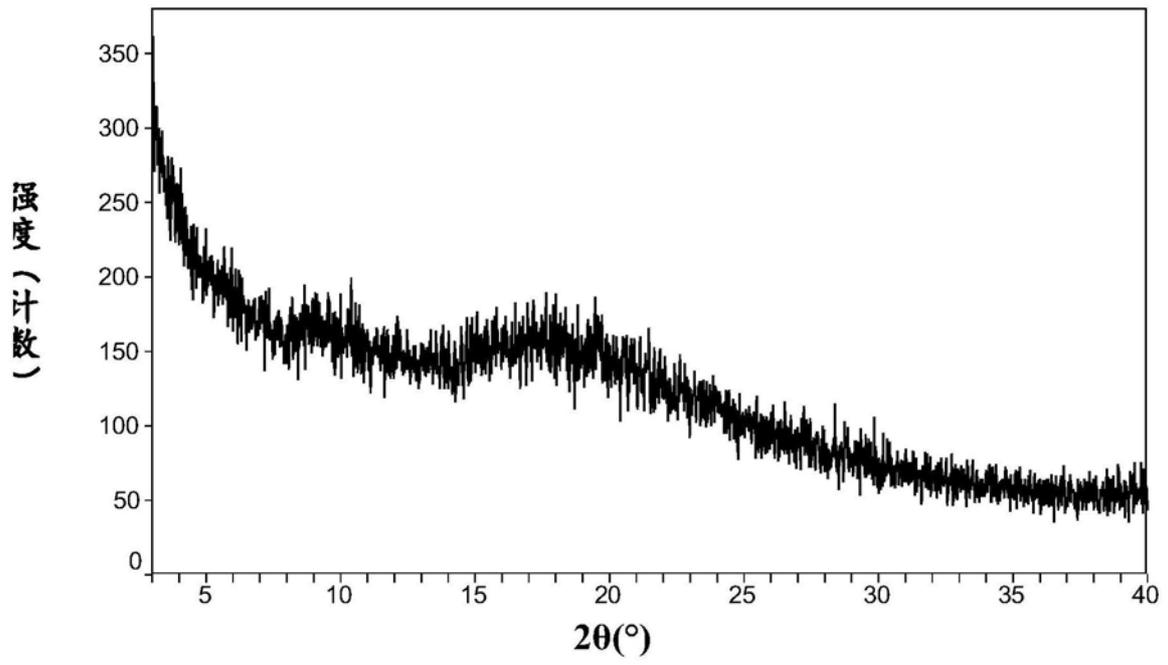


图1

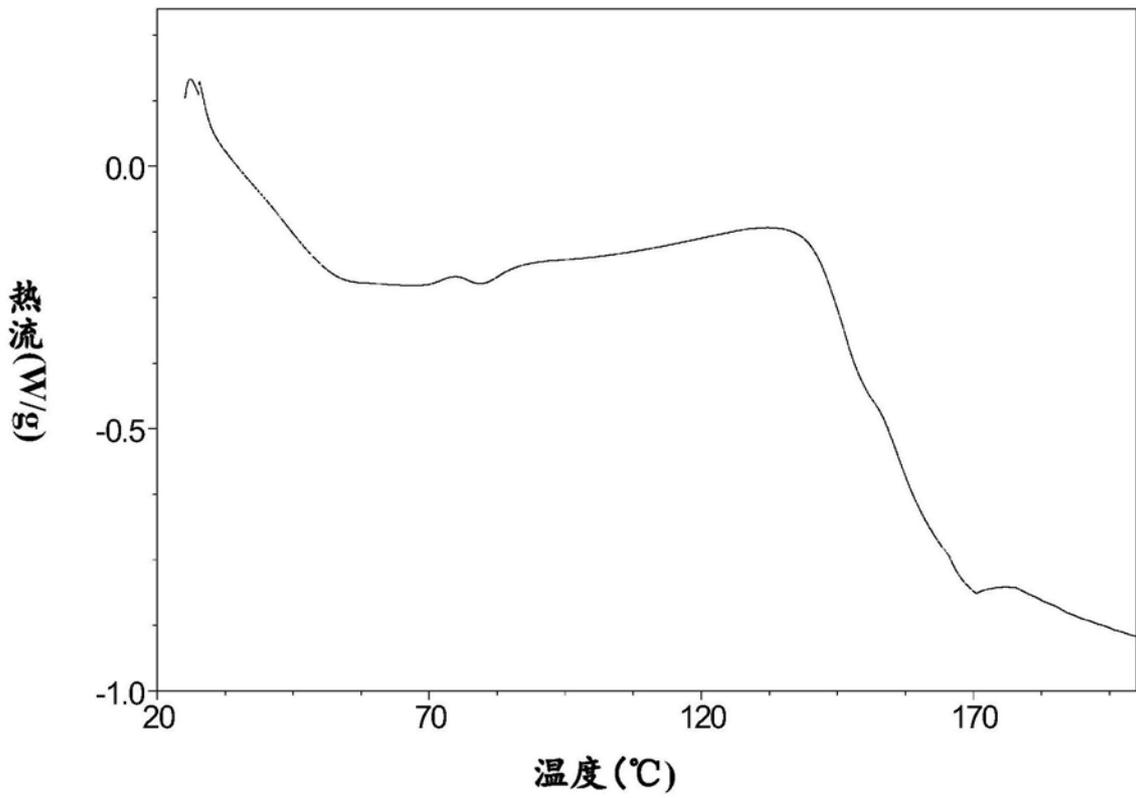


图2

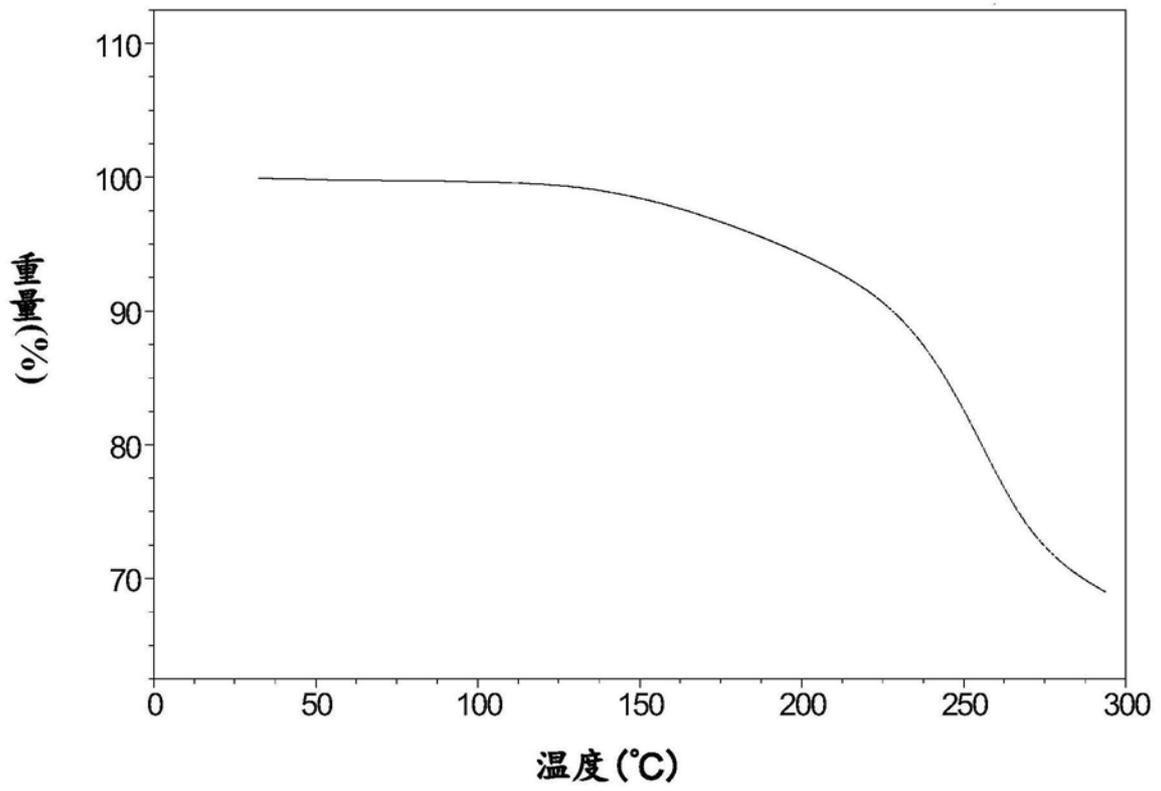


图3

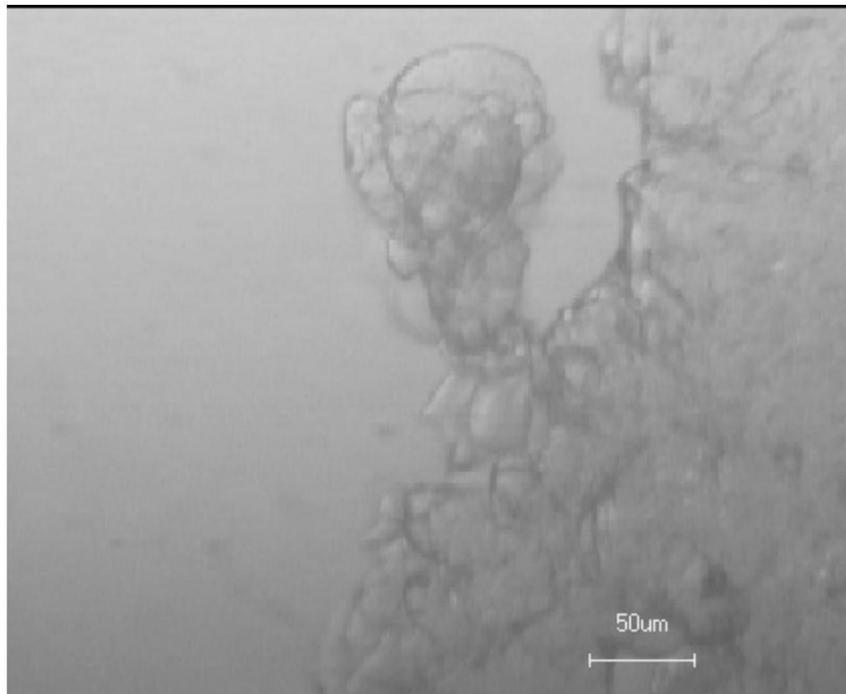


图4

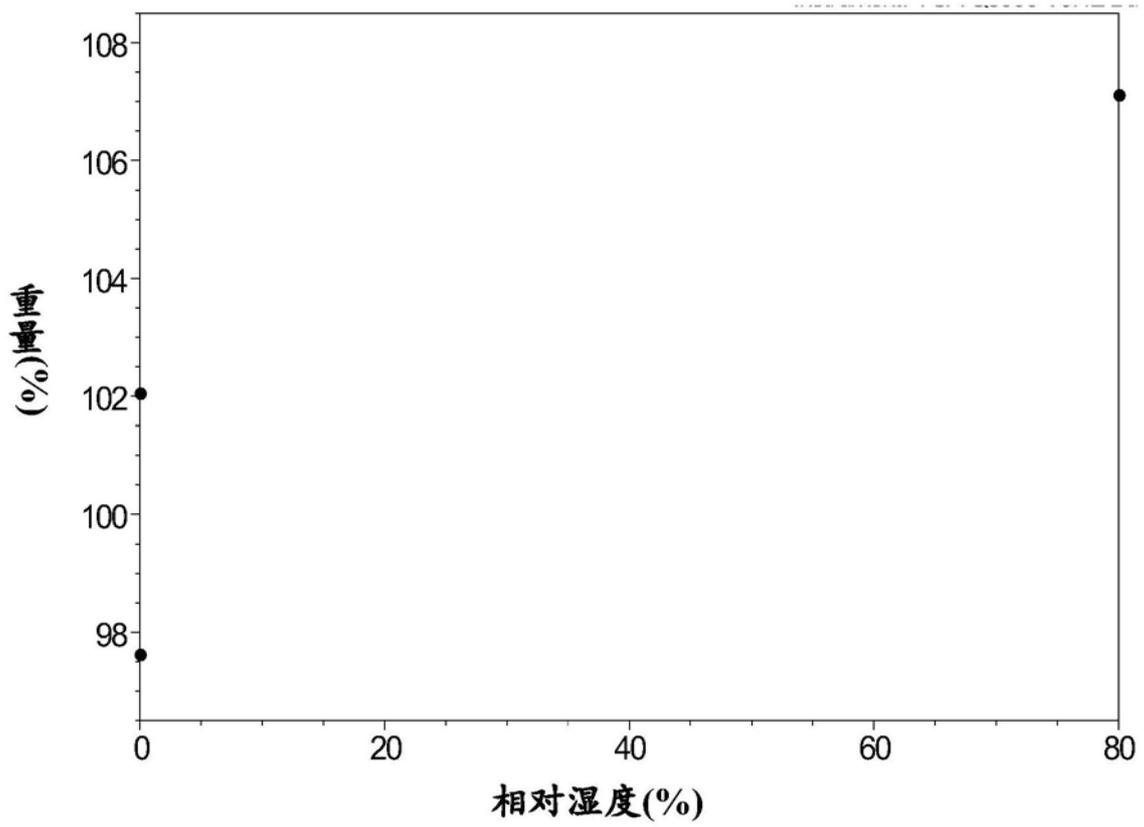


图5

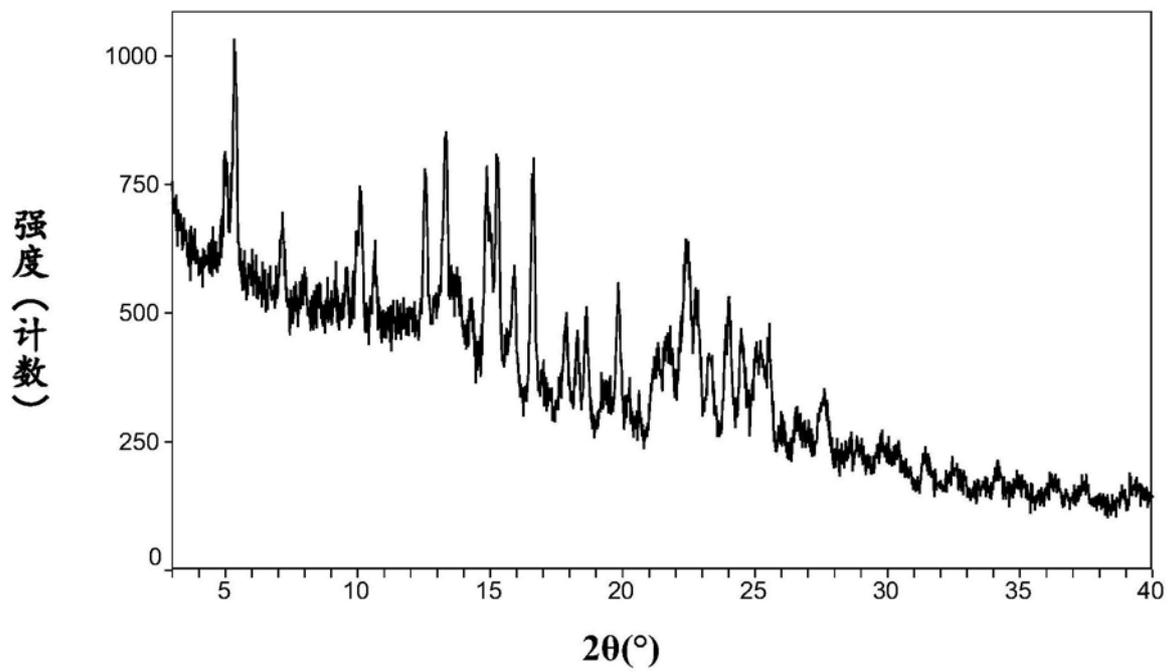


图6

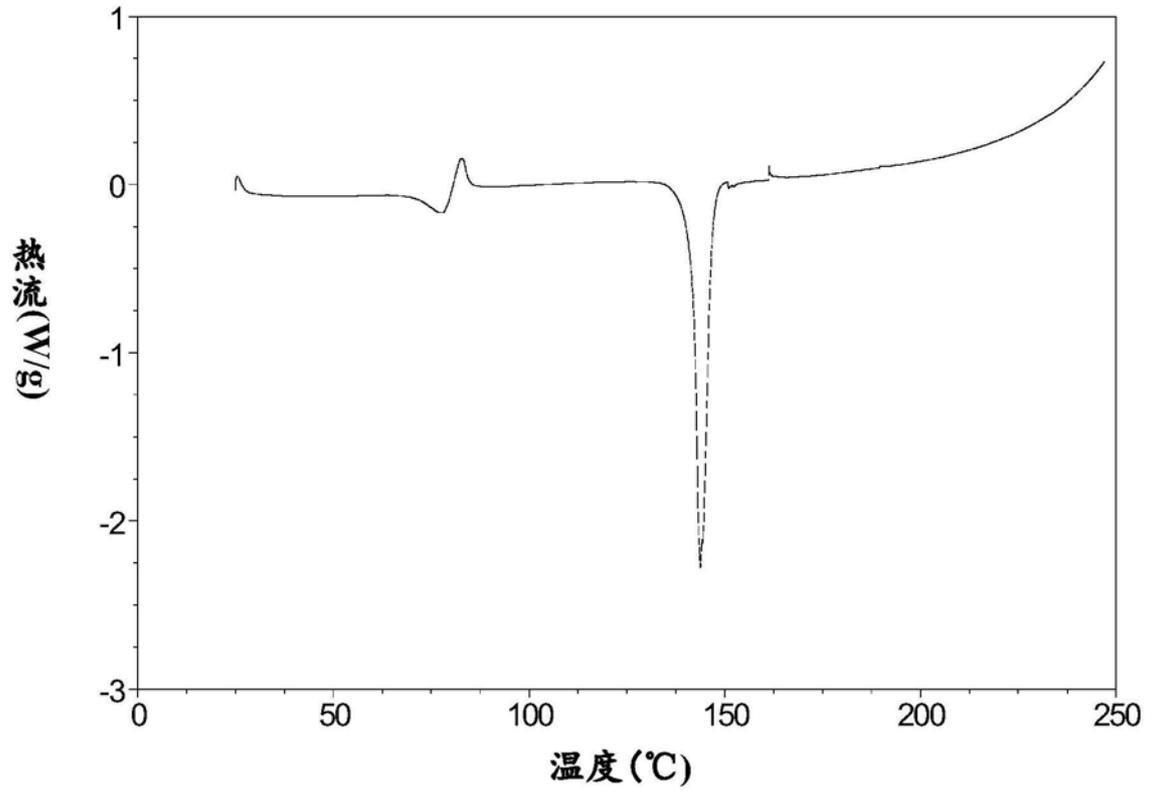


图7

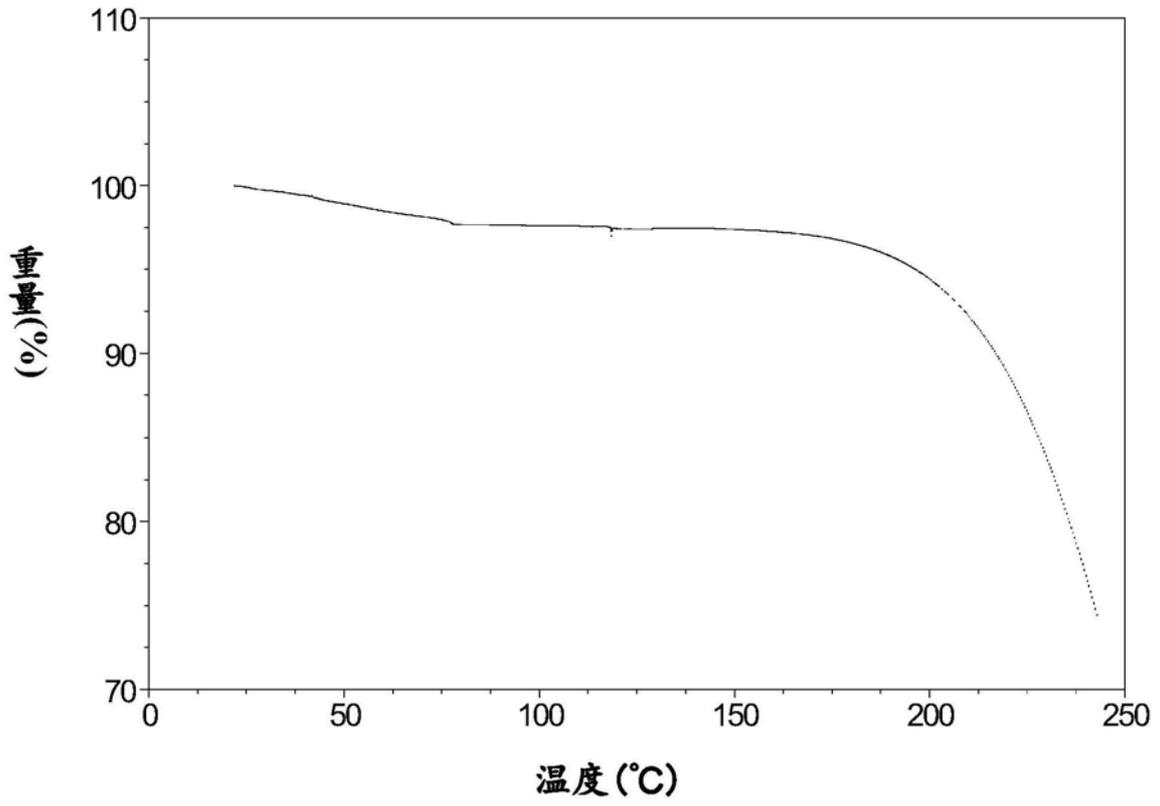


图8

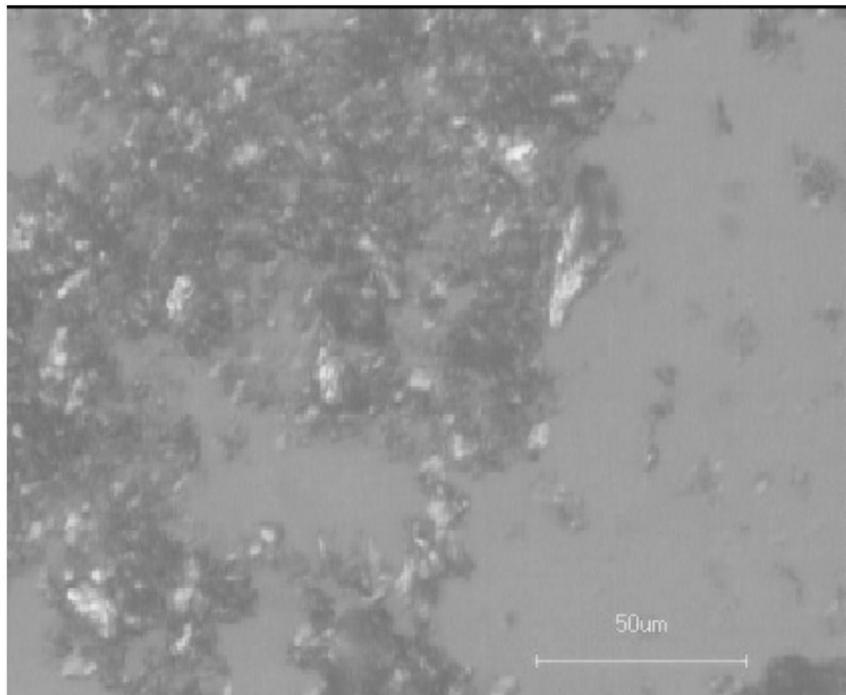


图9

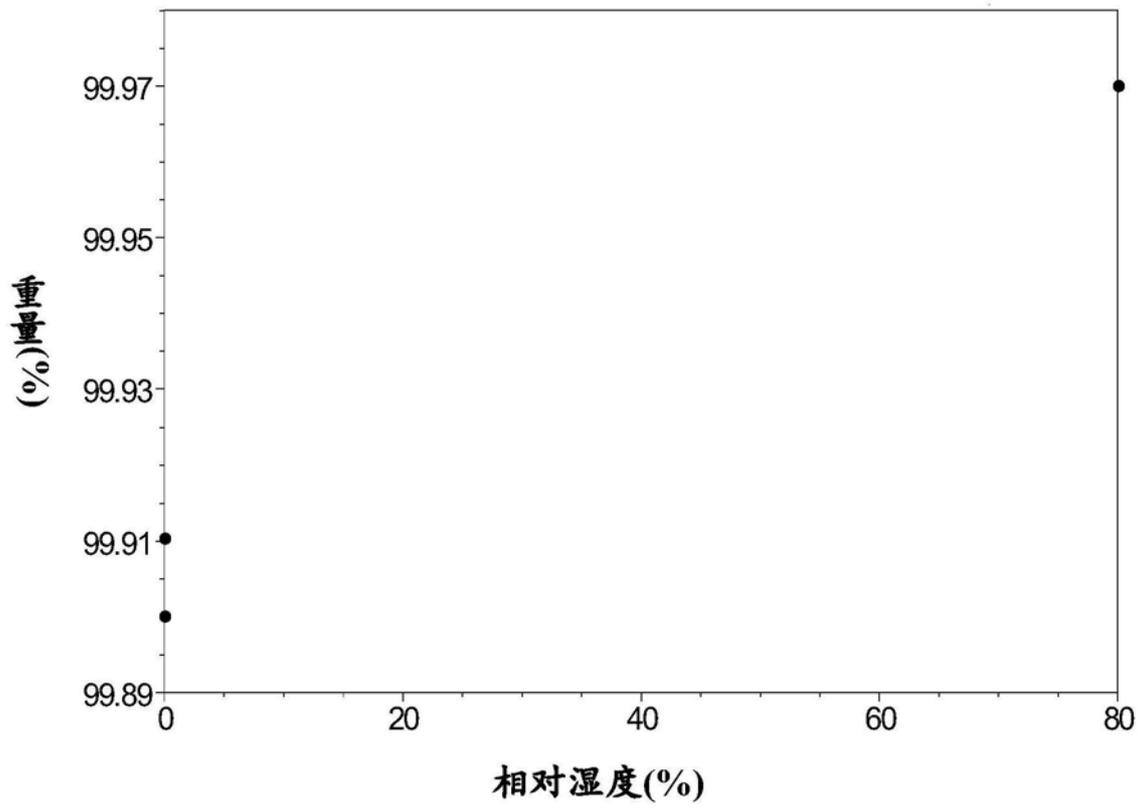


图10

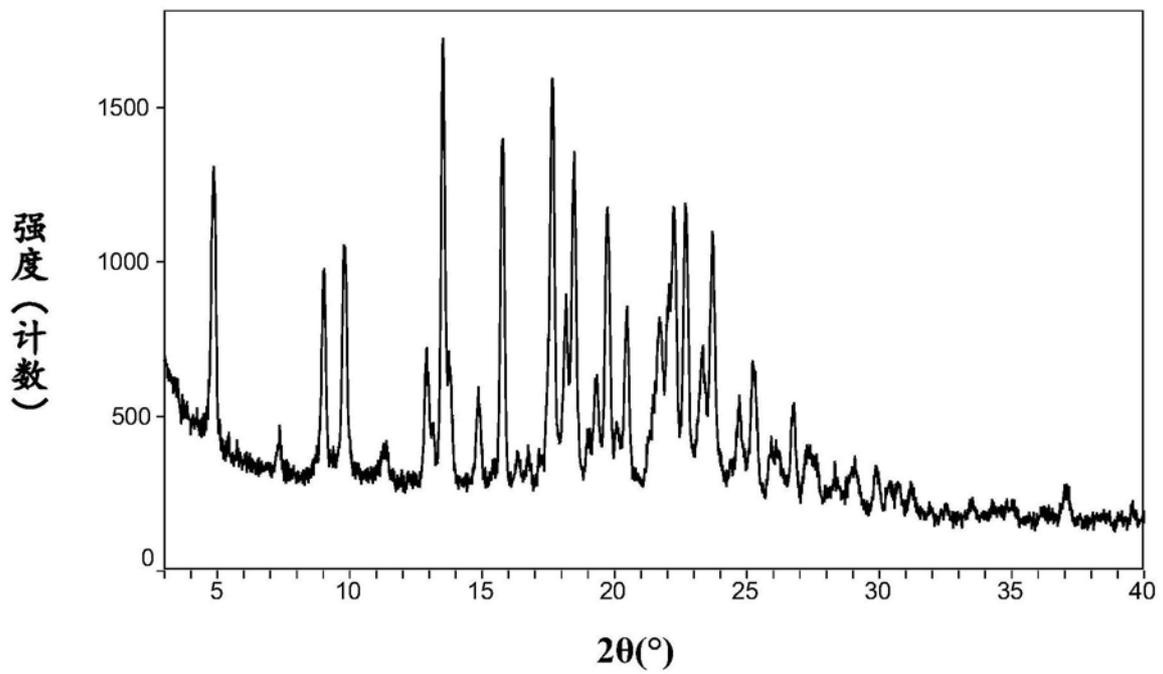


图11

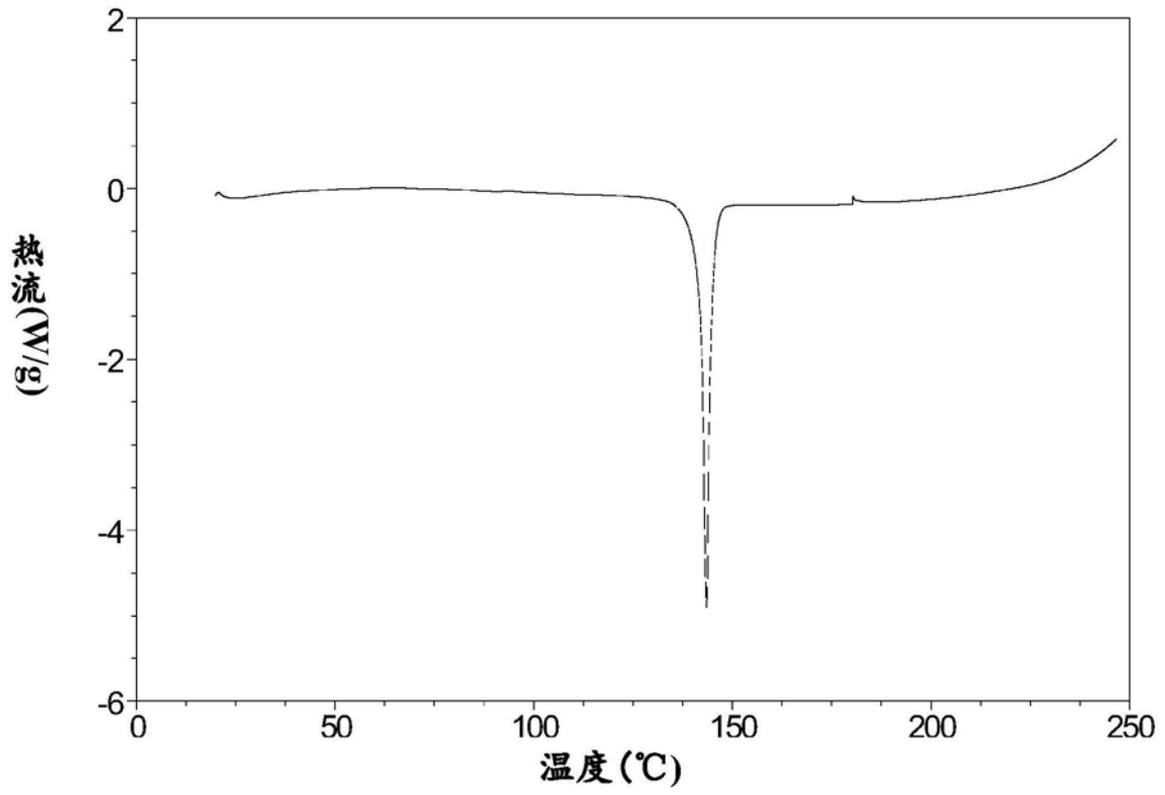


图12

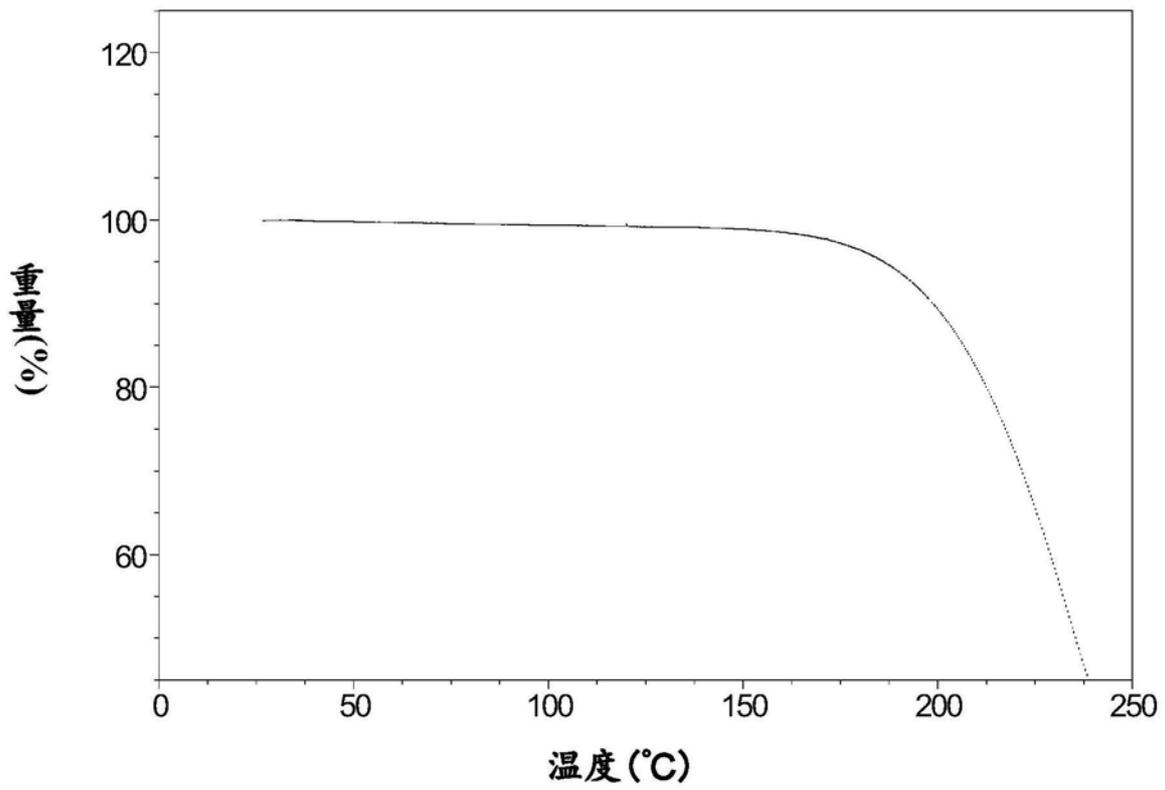


图13

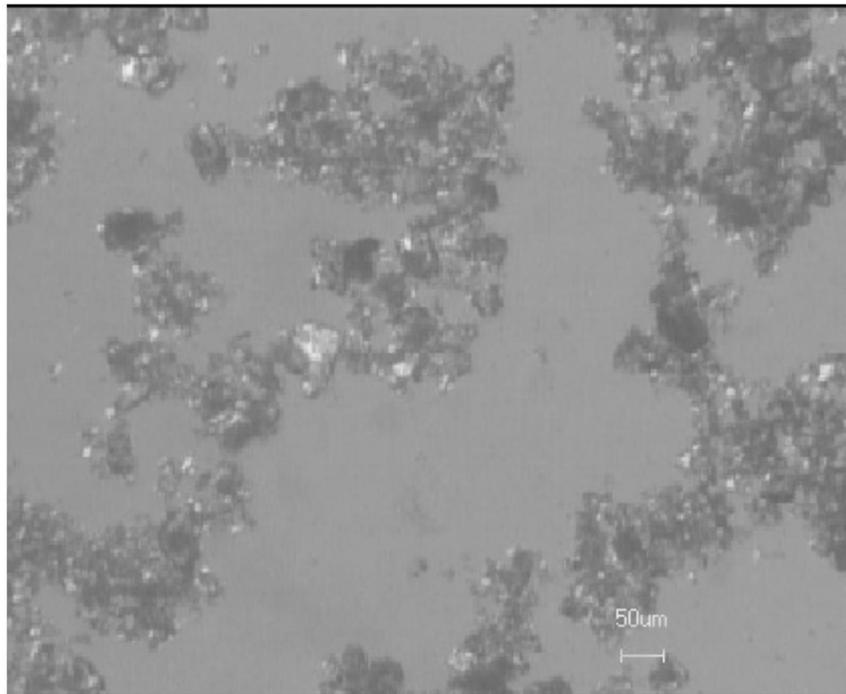


图14

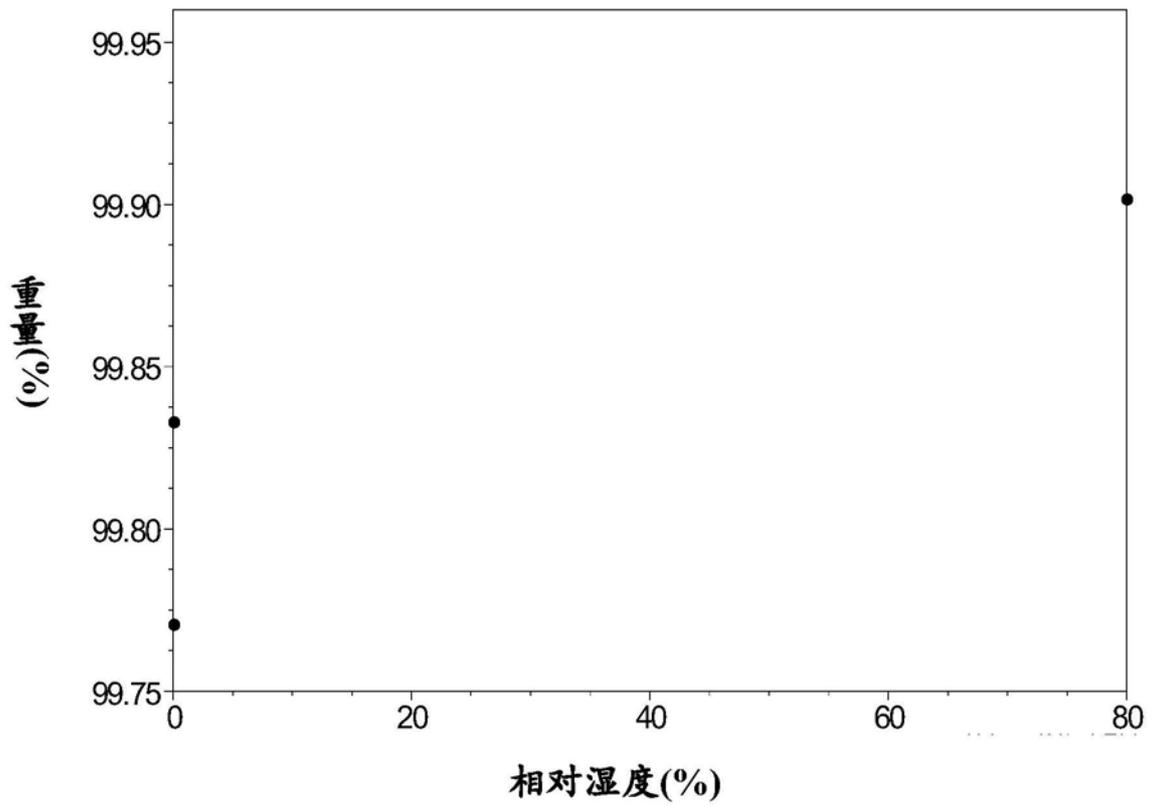


图15

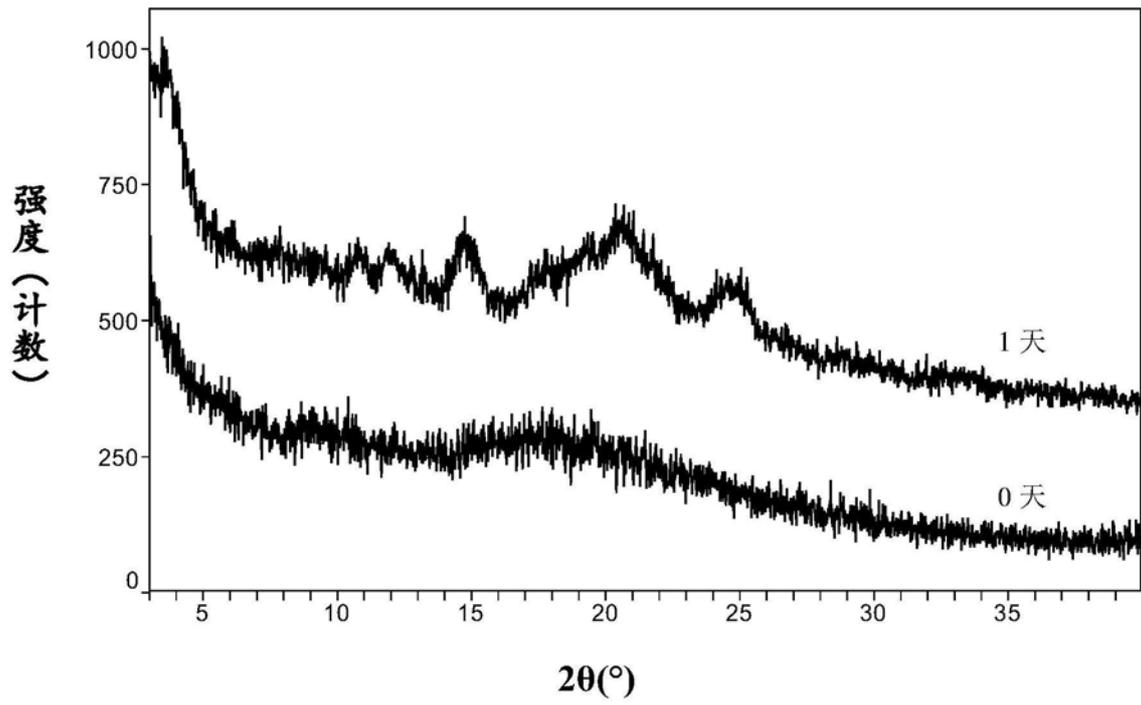


图16

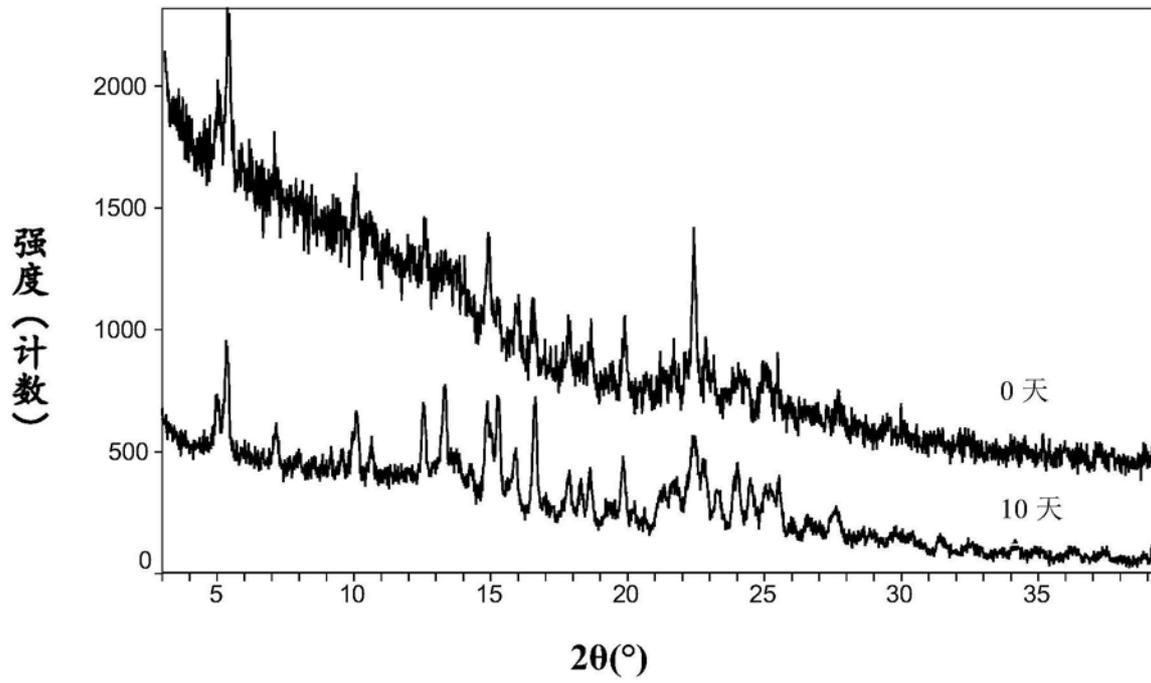


图17

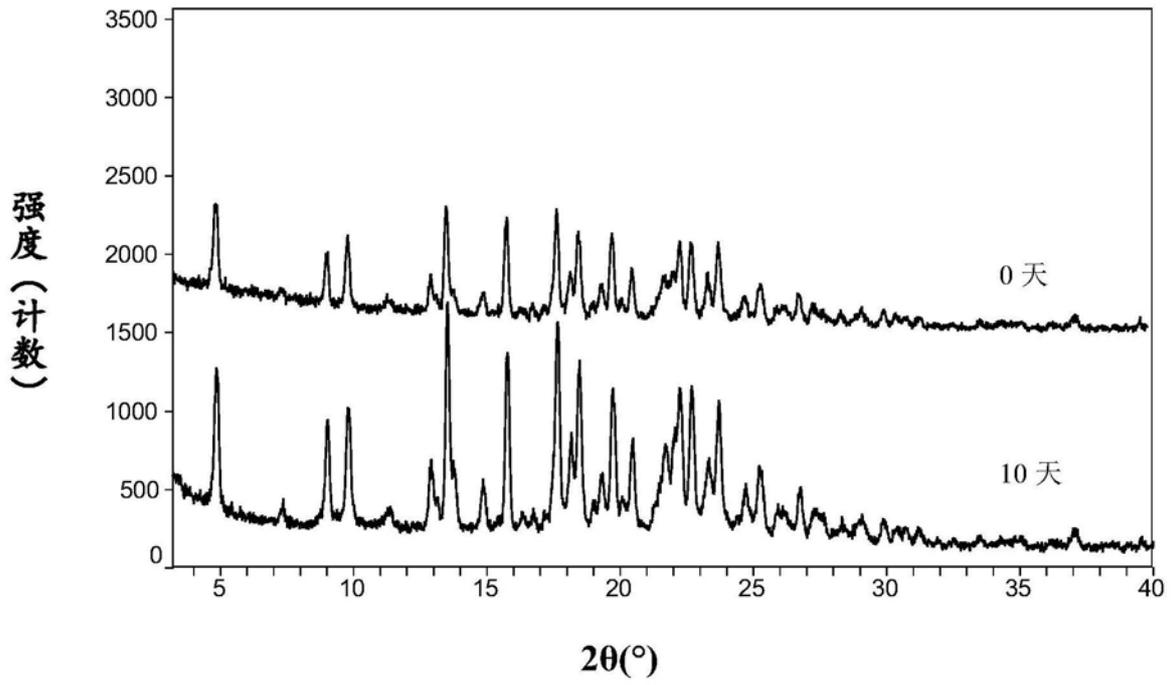


图18

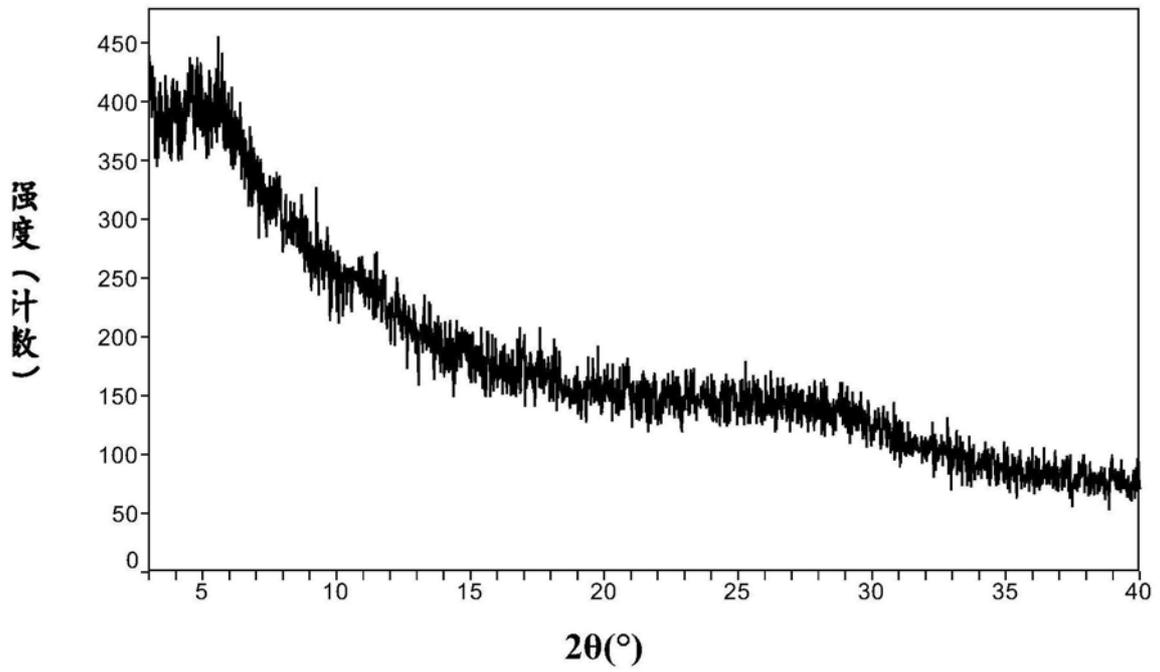


图19

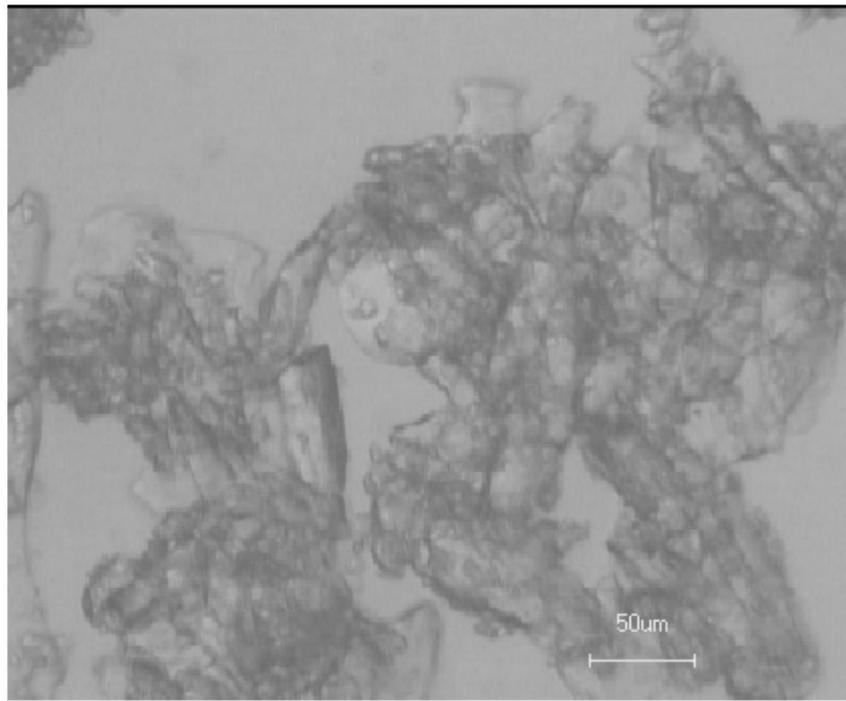


图20

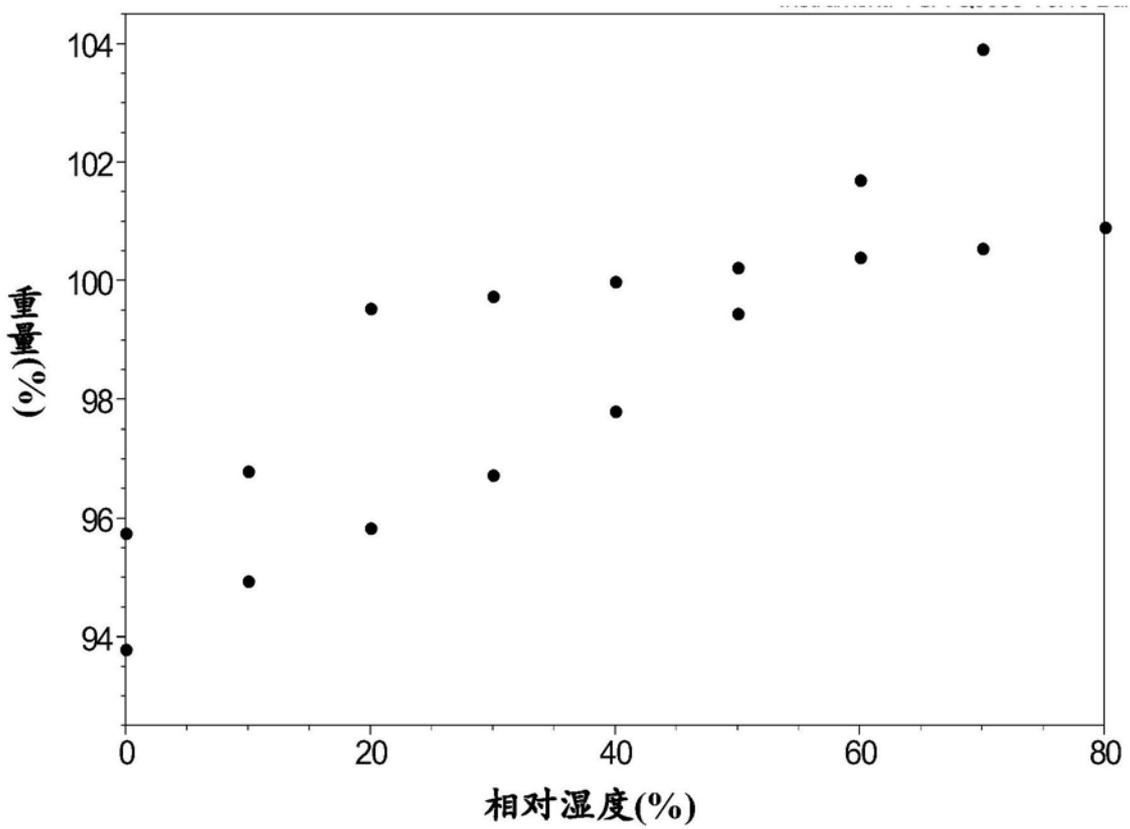


图21

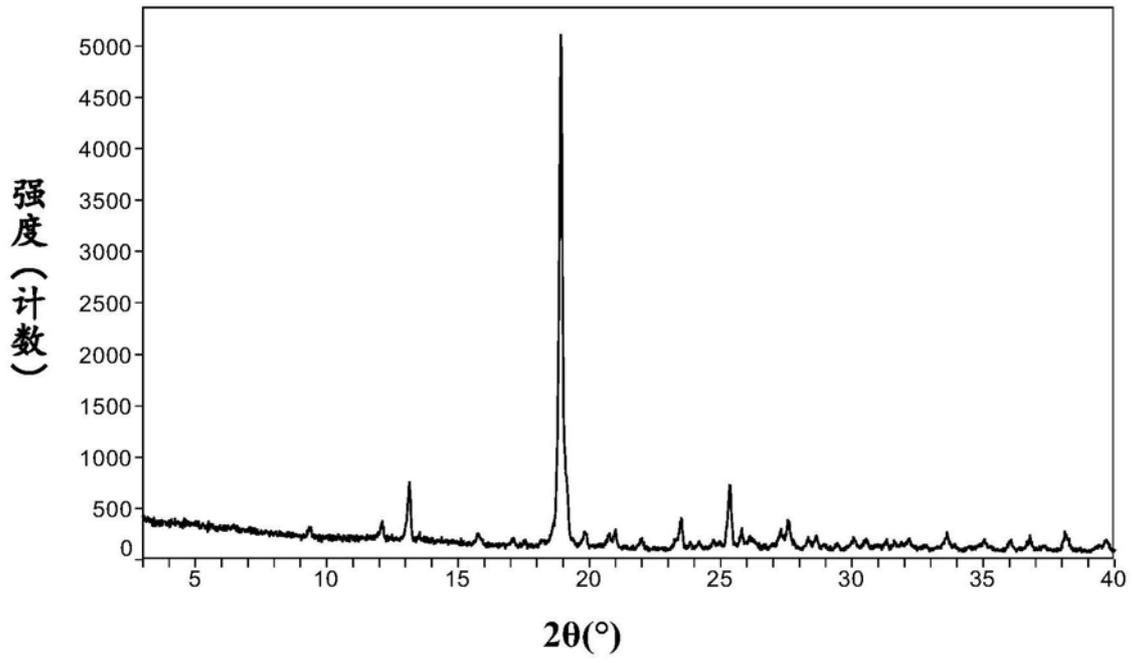


图22

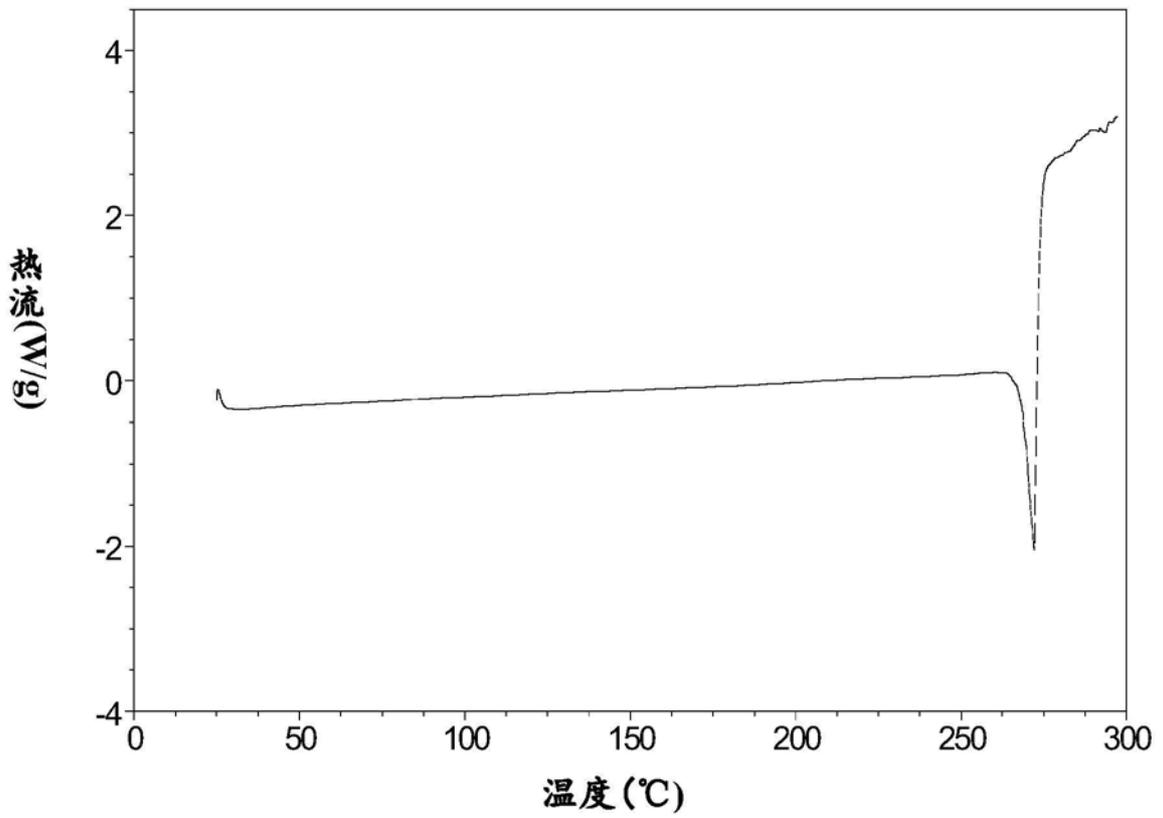


图23

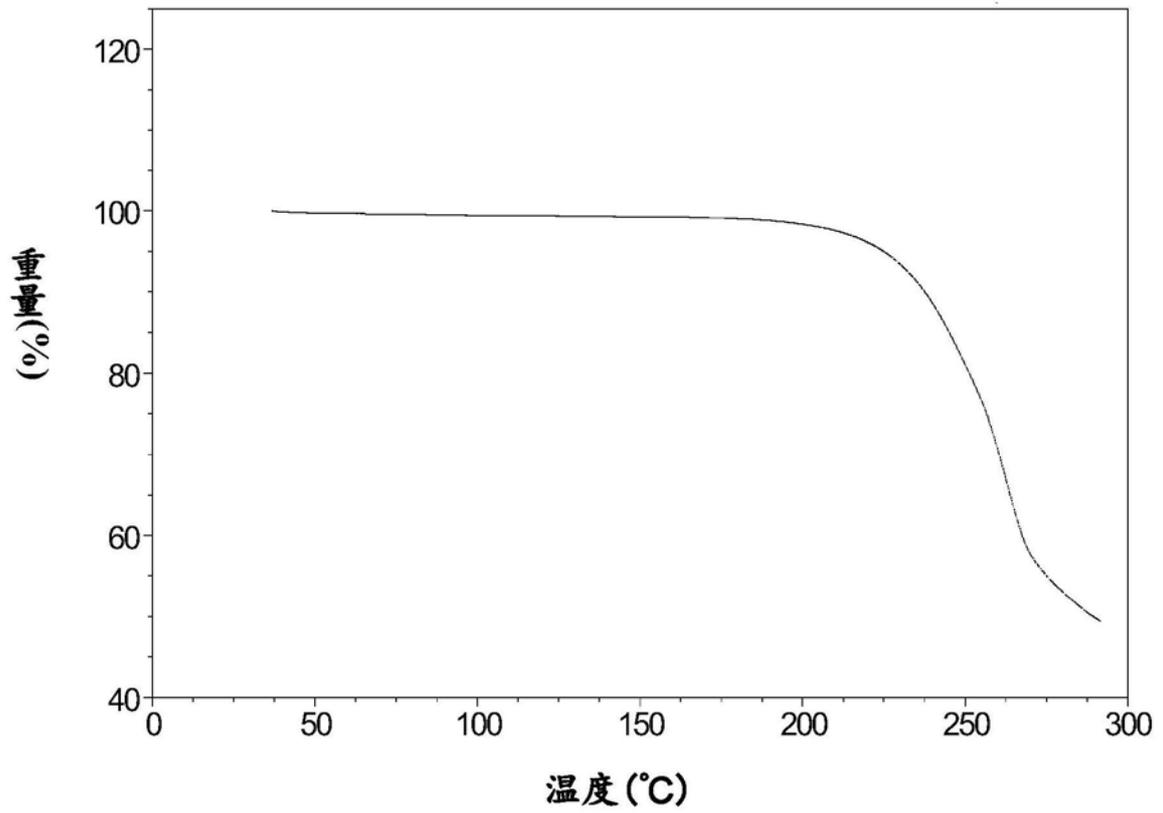


图24

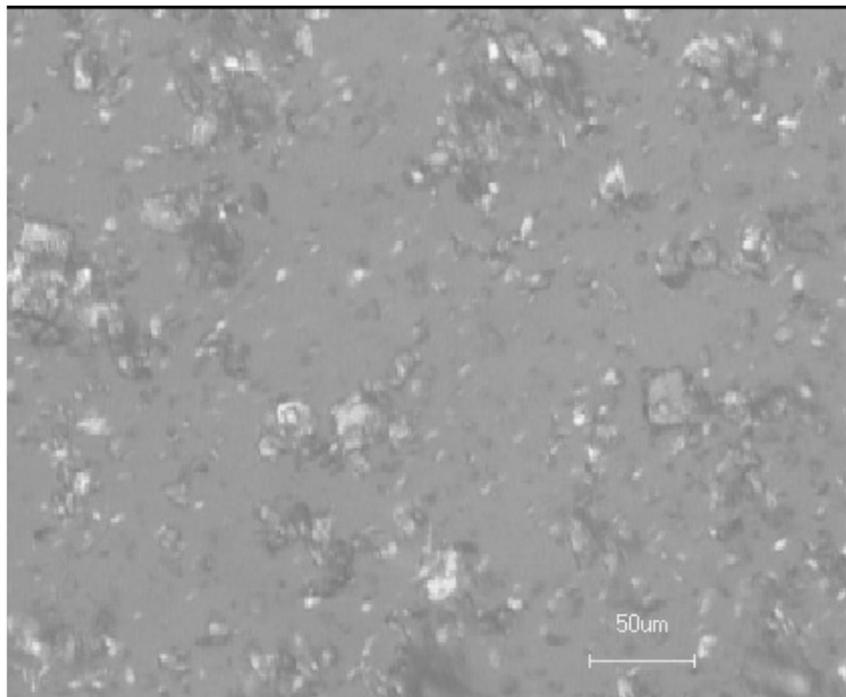


图25

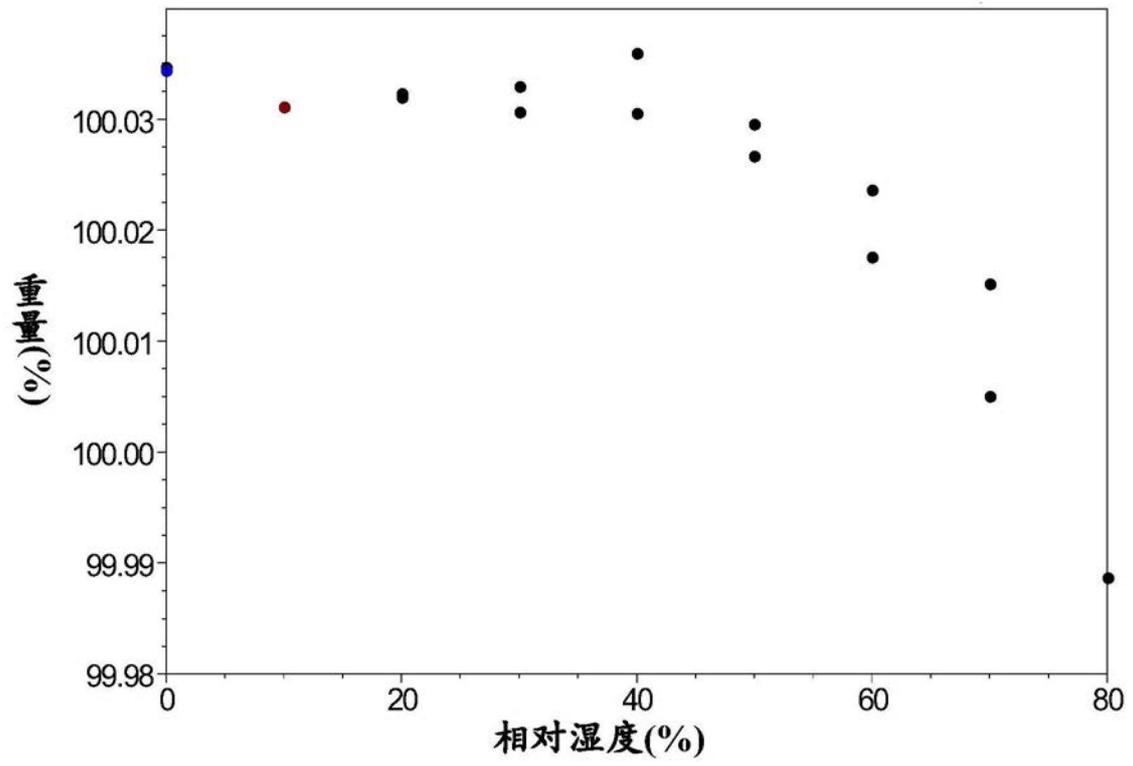


图26

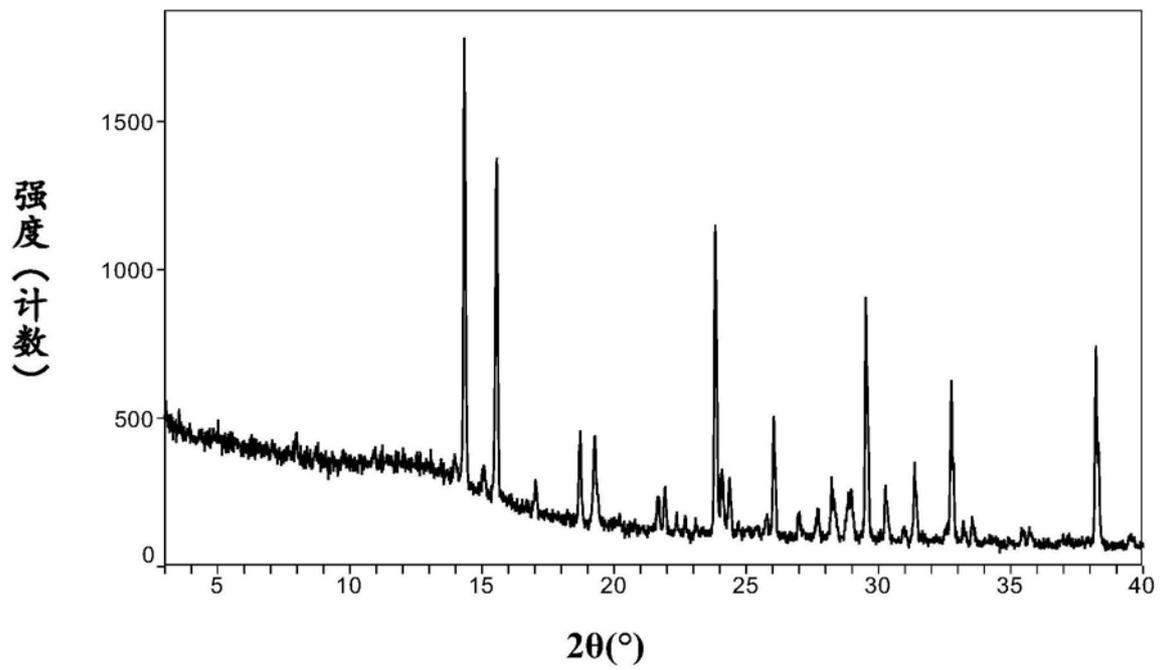


图27

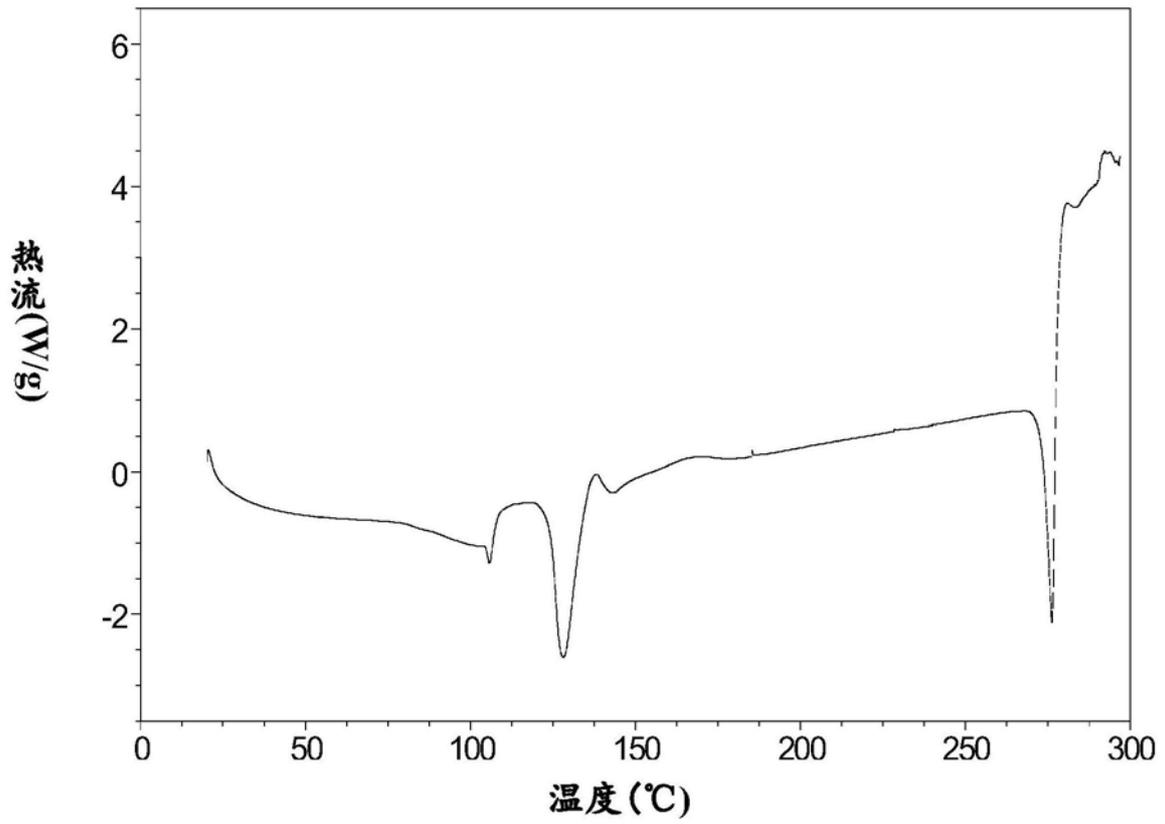


图28

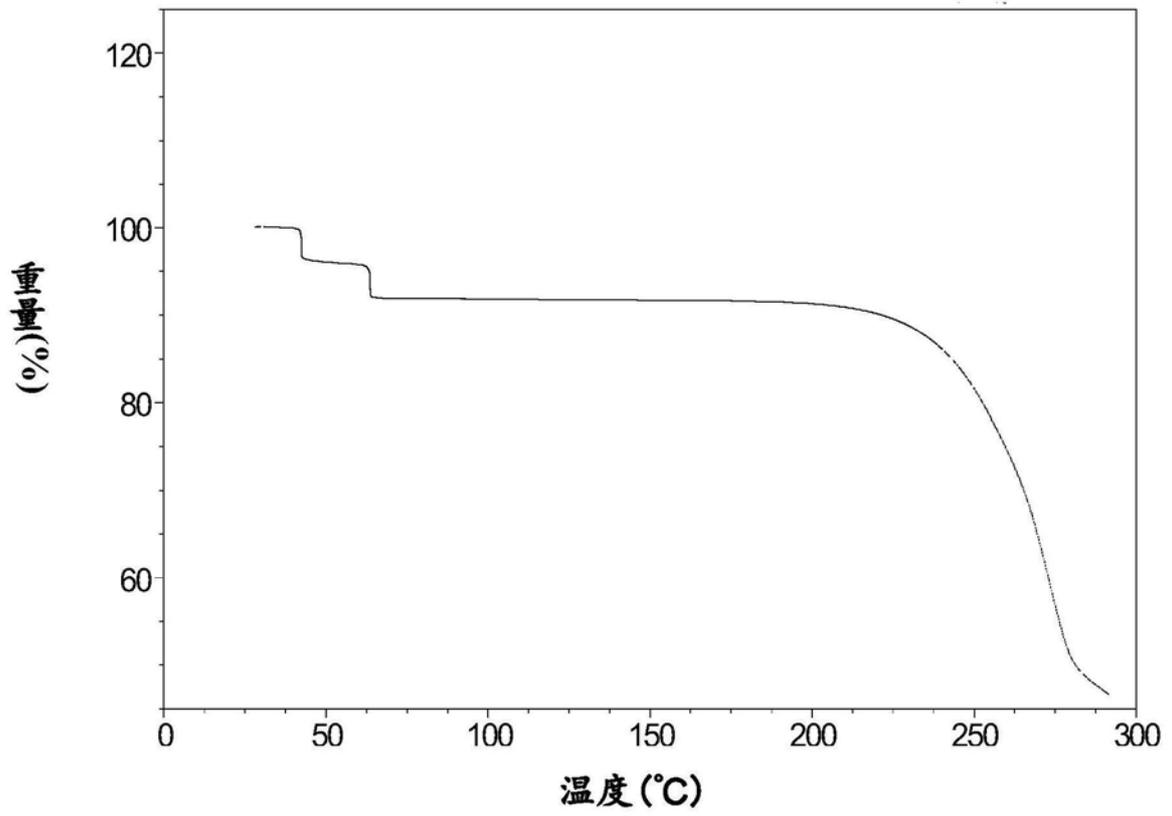


图29

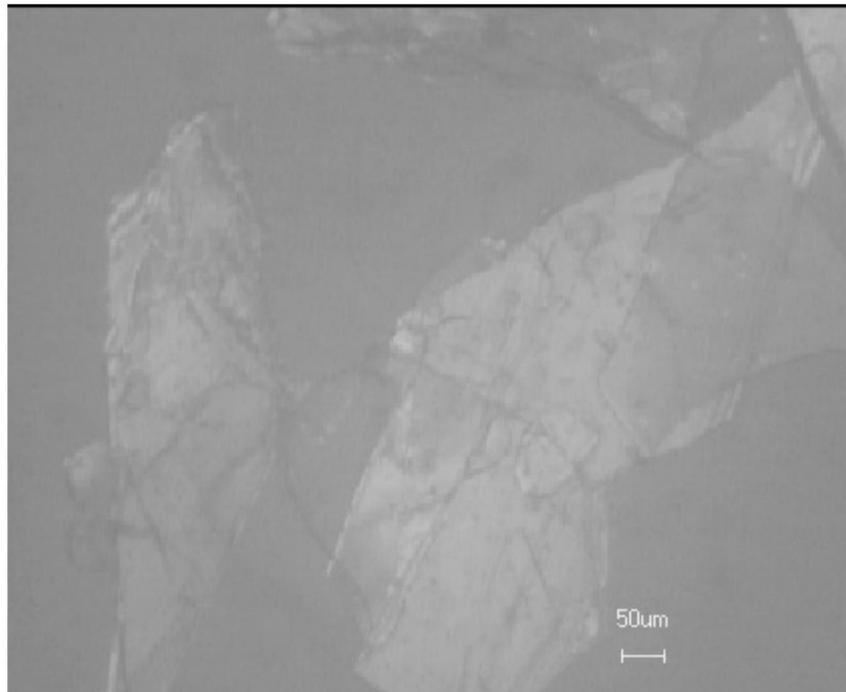


图30

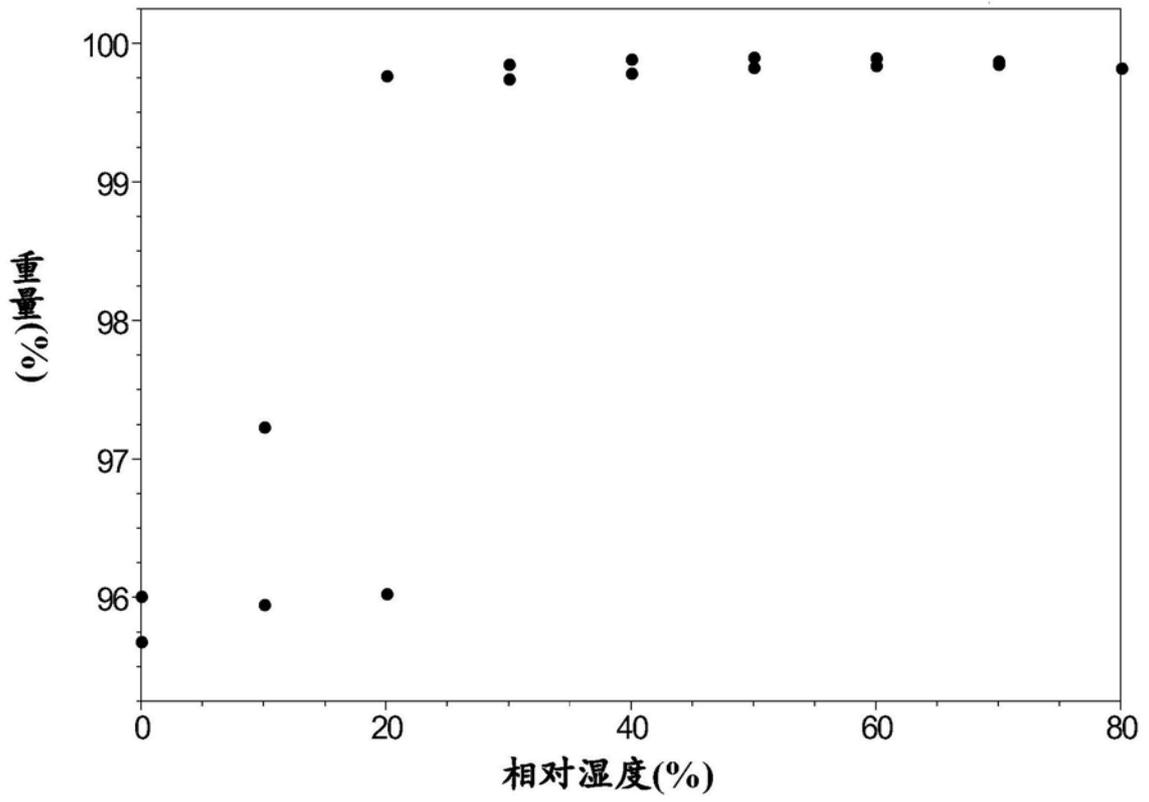


图31

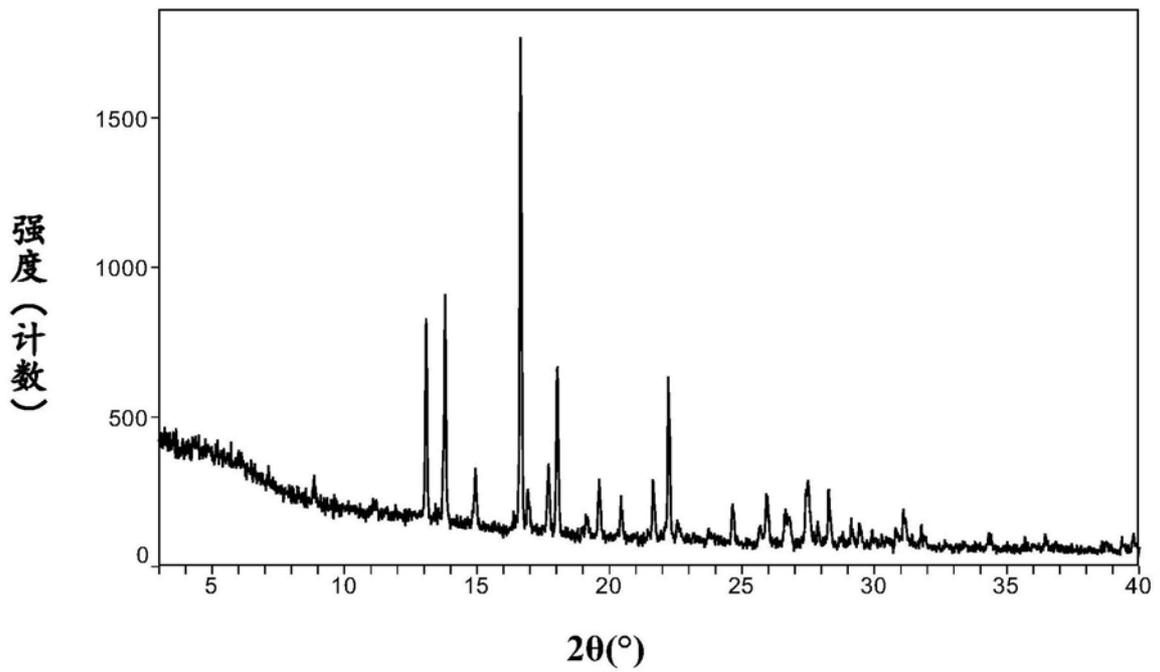


图32

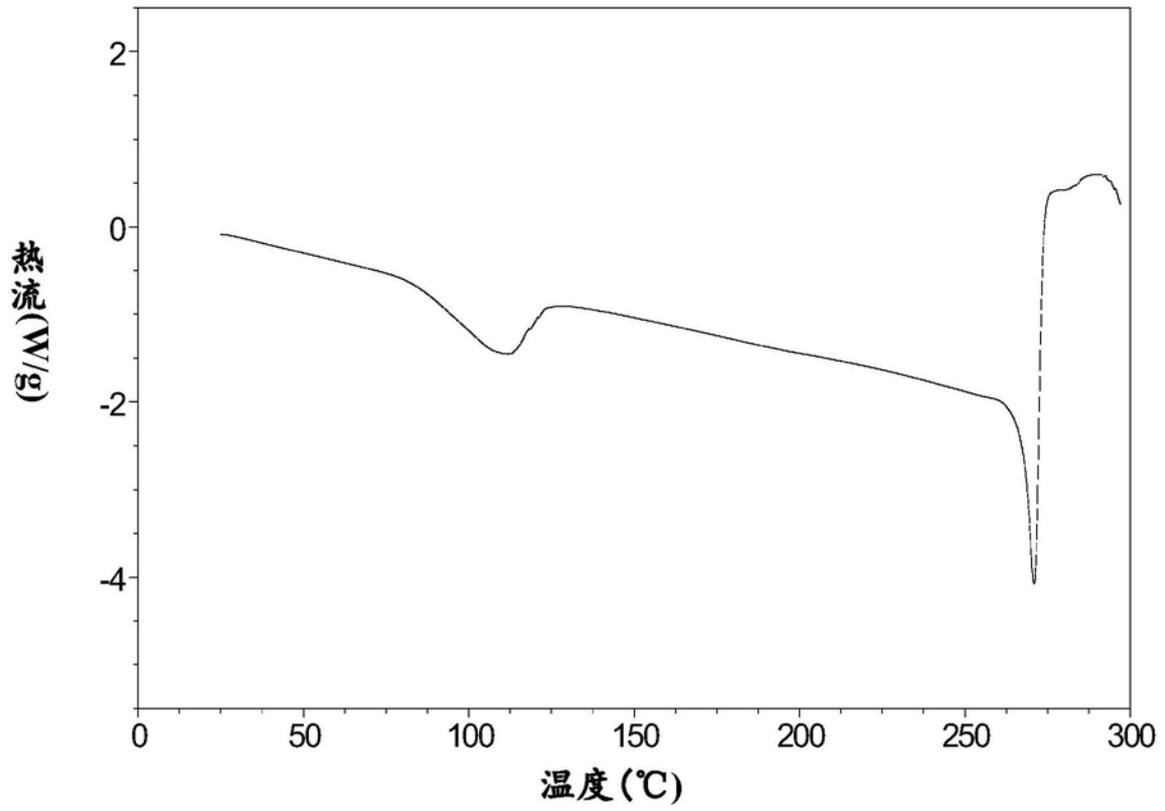


图33

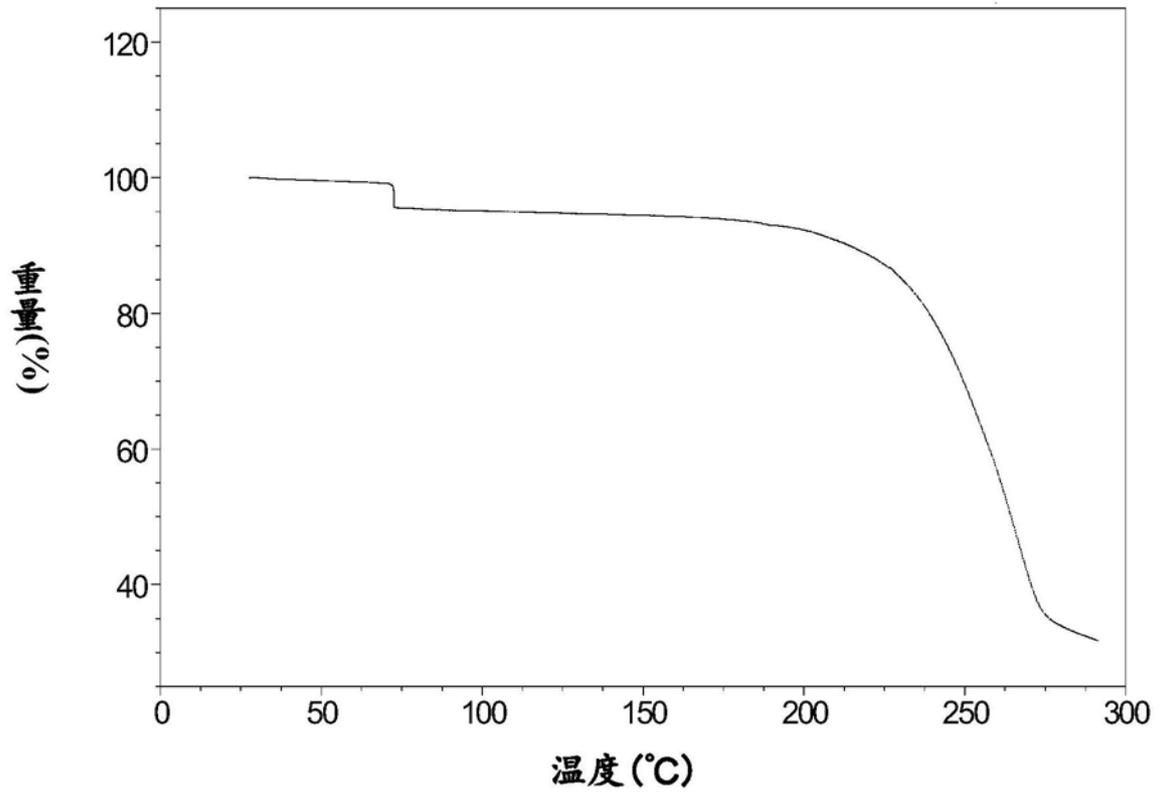


图34

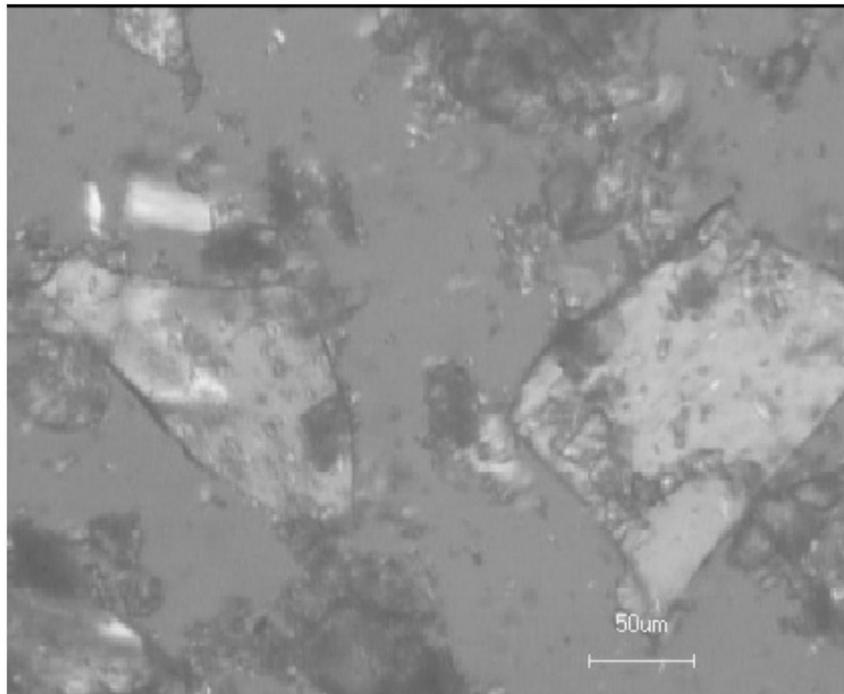


图35

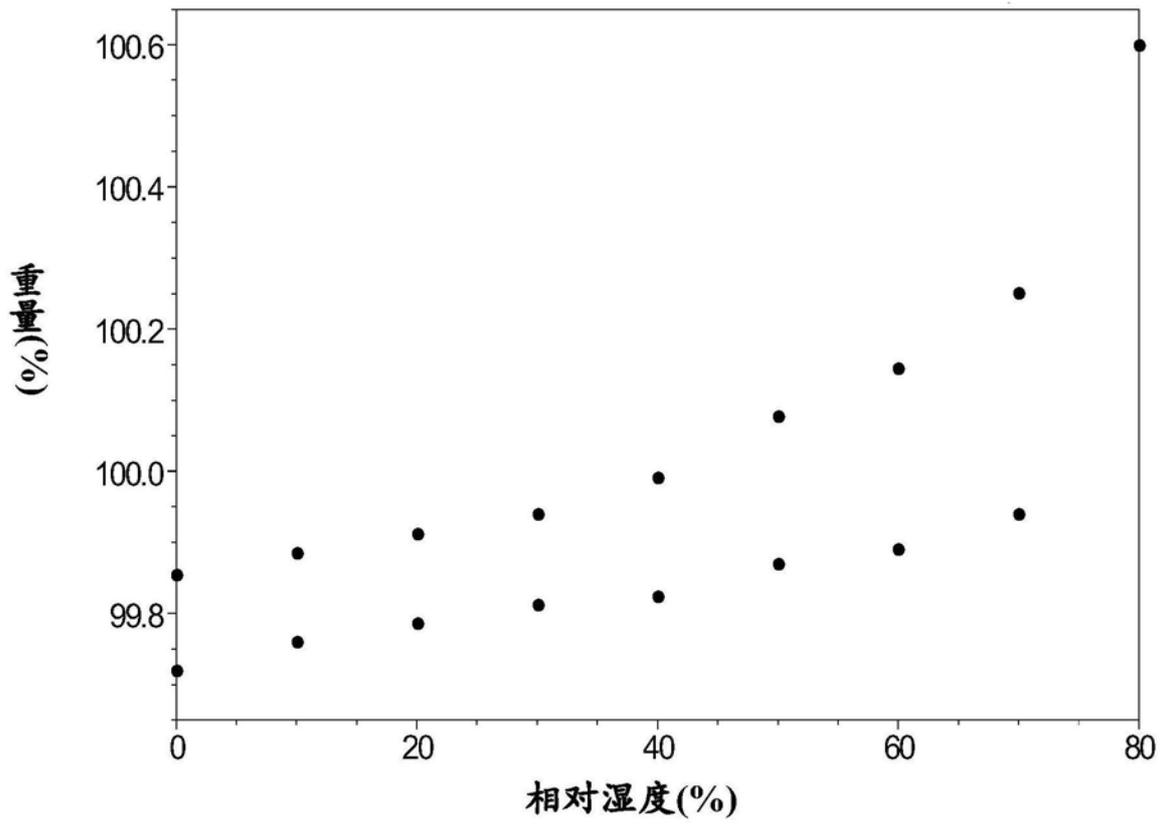


图36

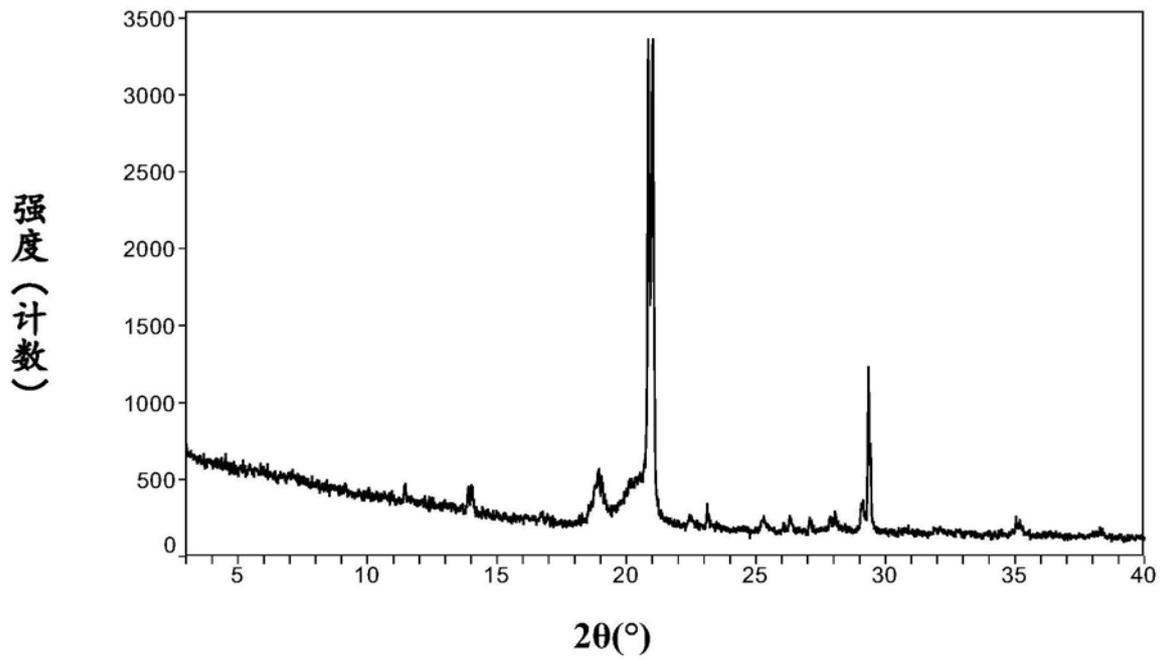


图37

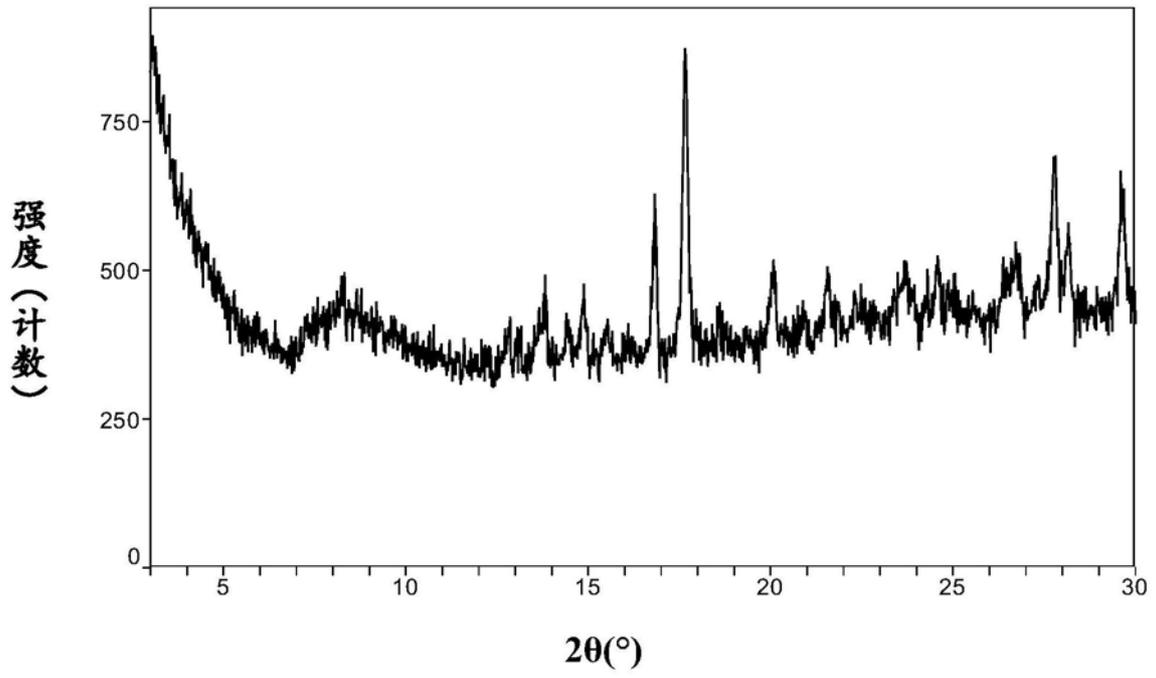


图38

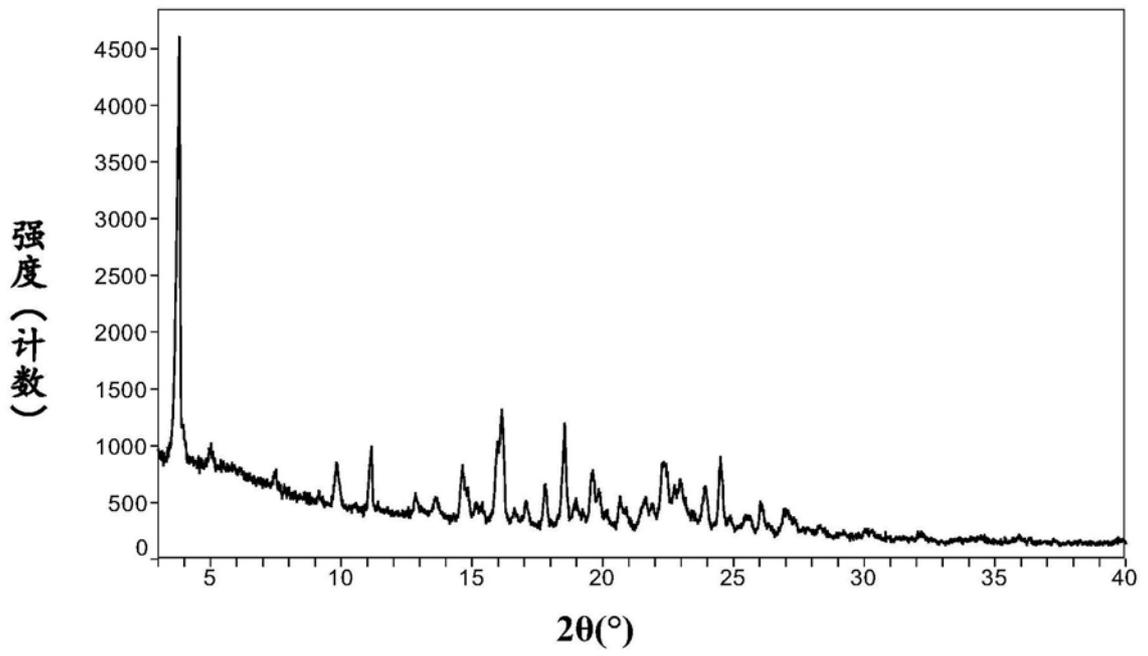


图39

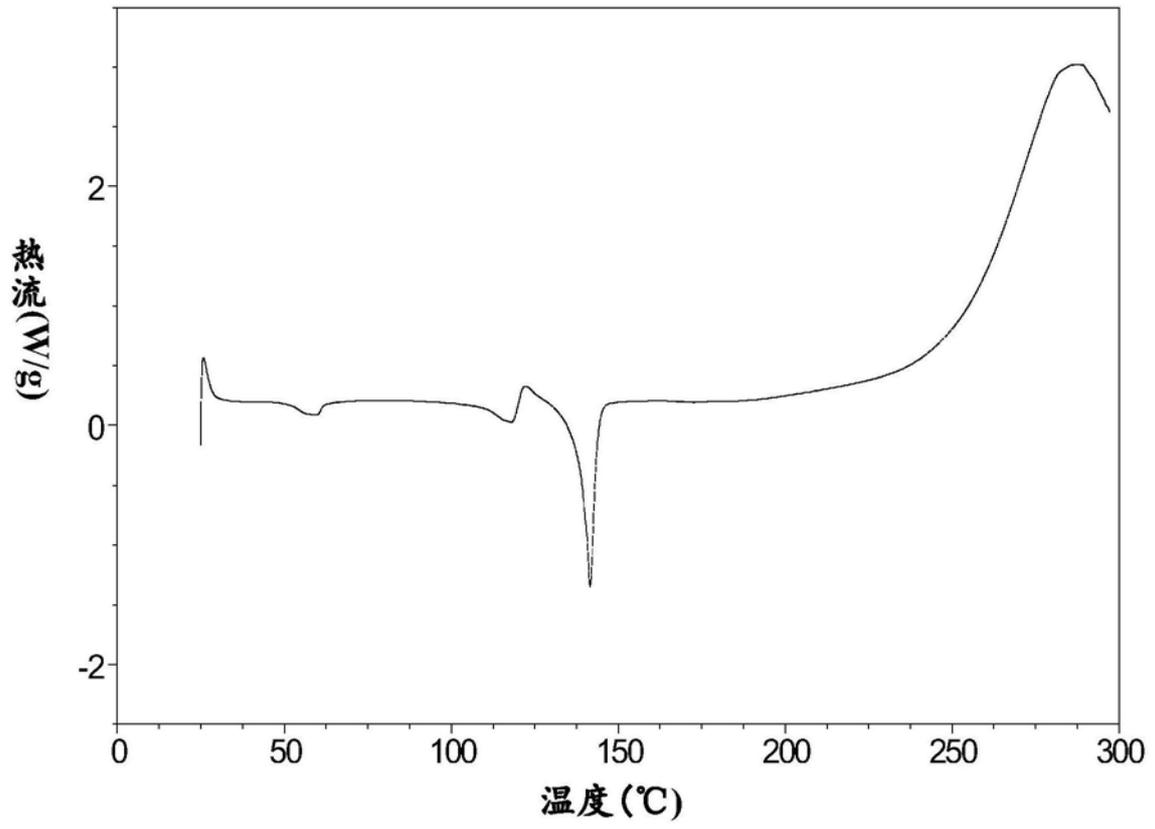


图40

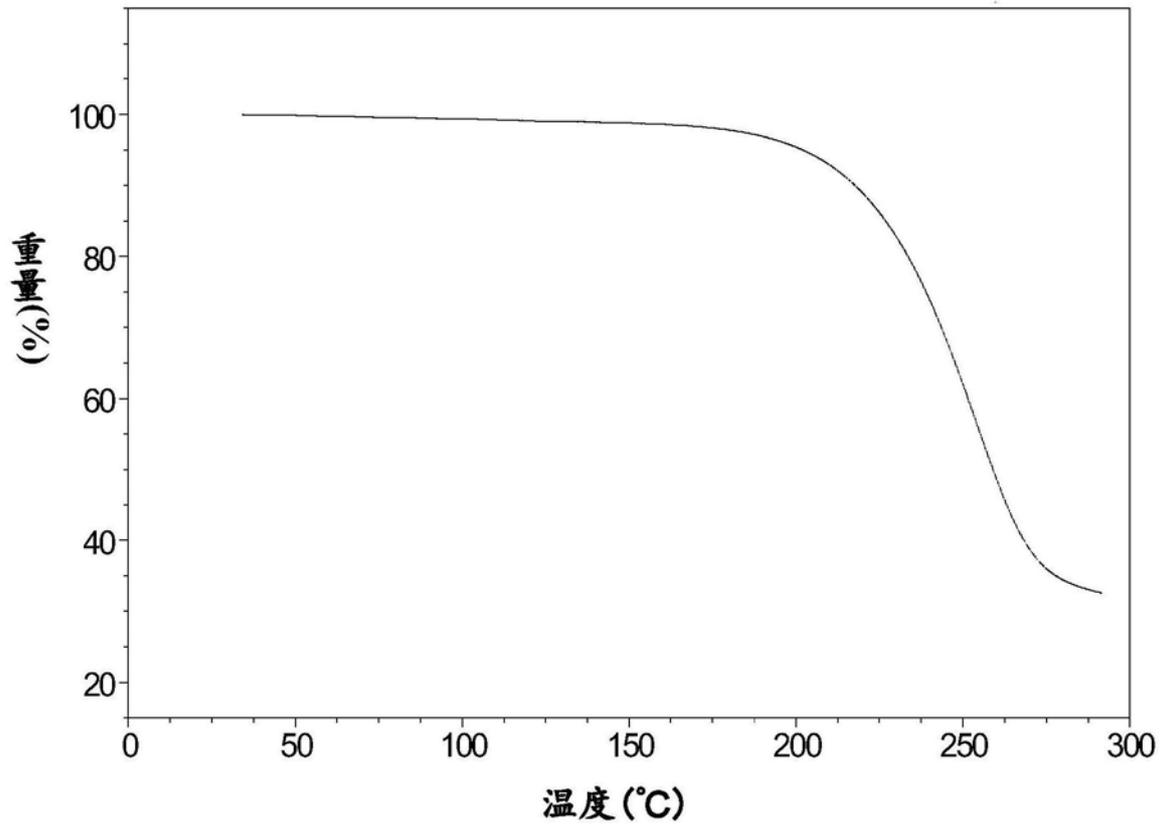


图41

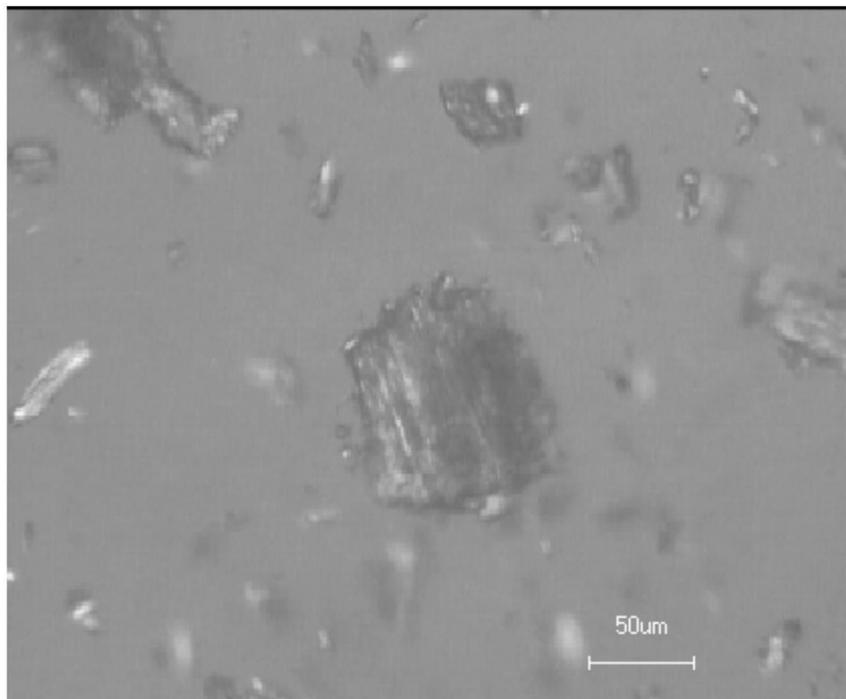


图42

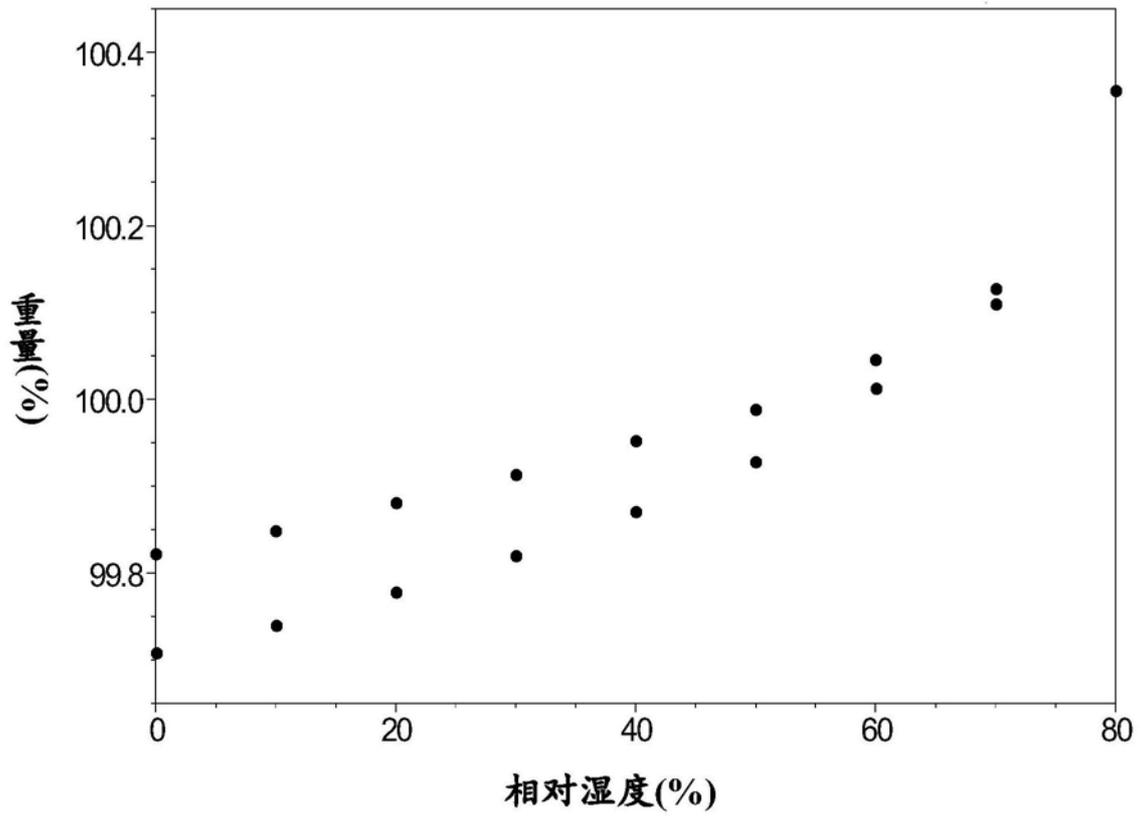


图43

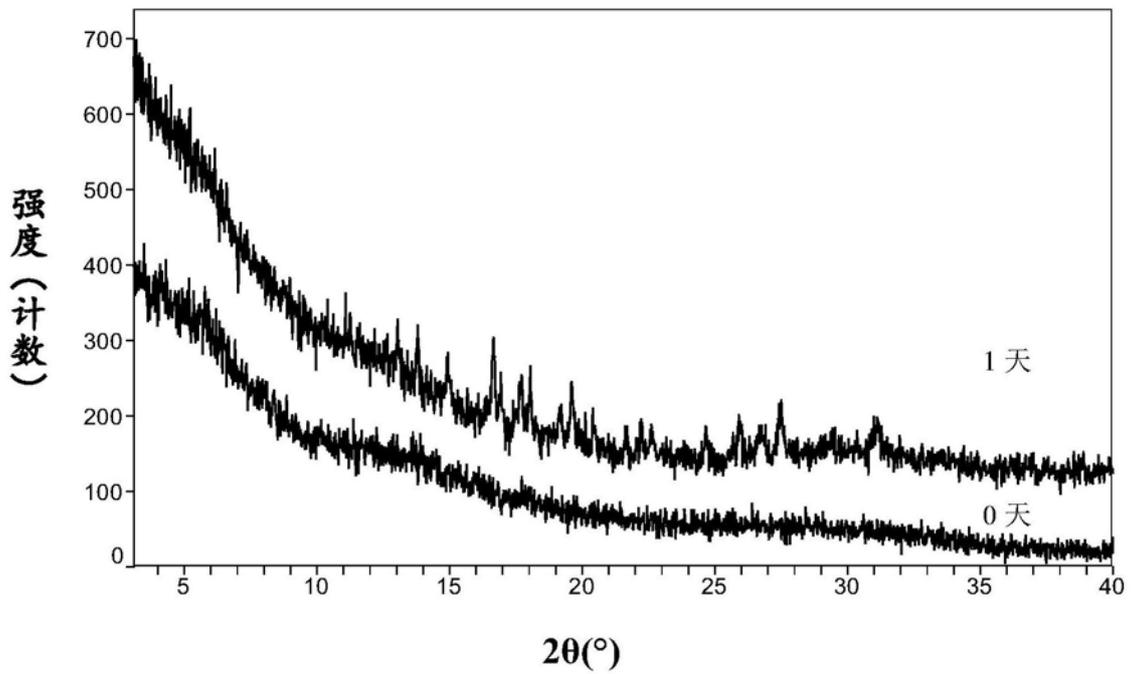


图44

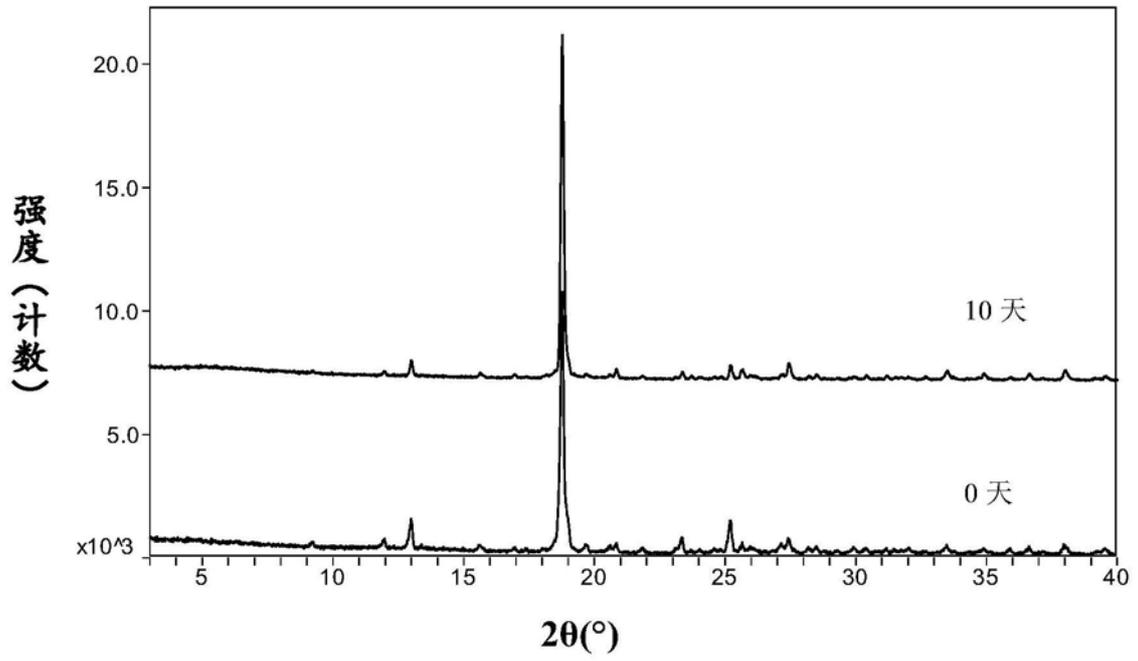


图45

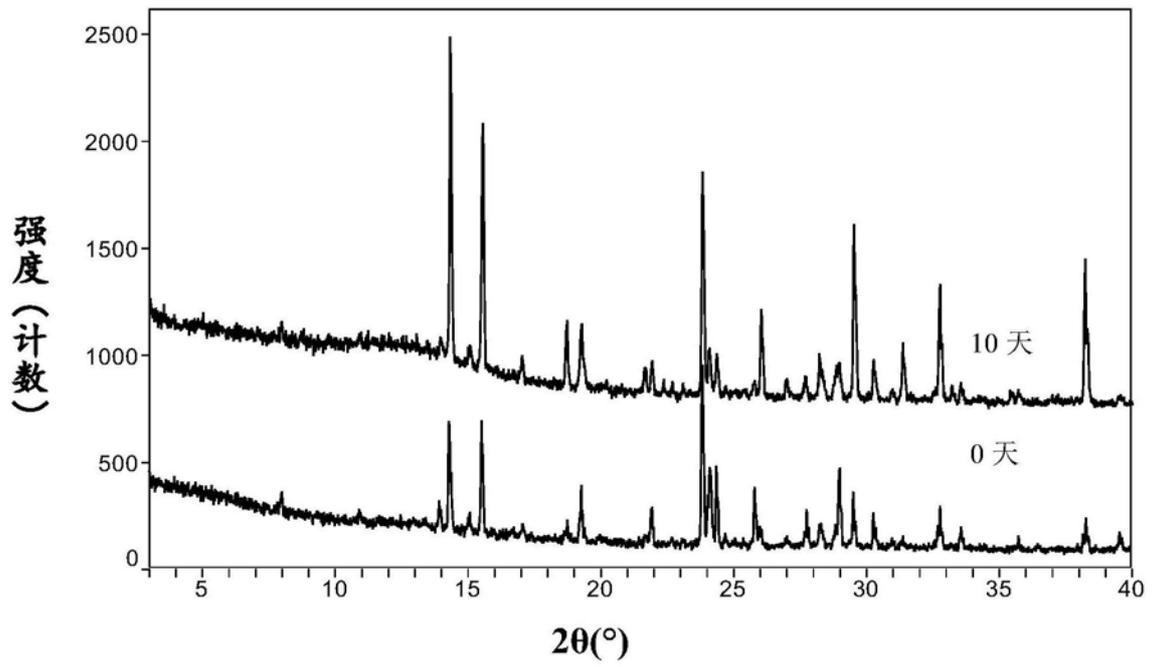


图46

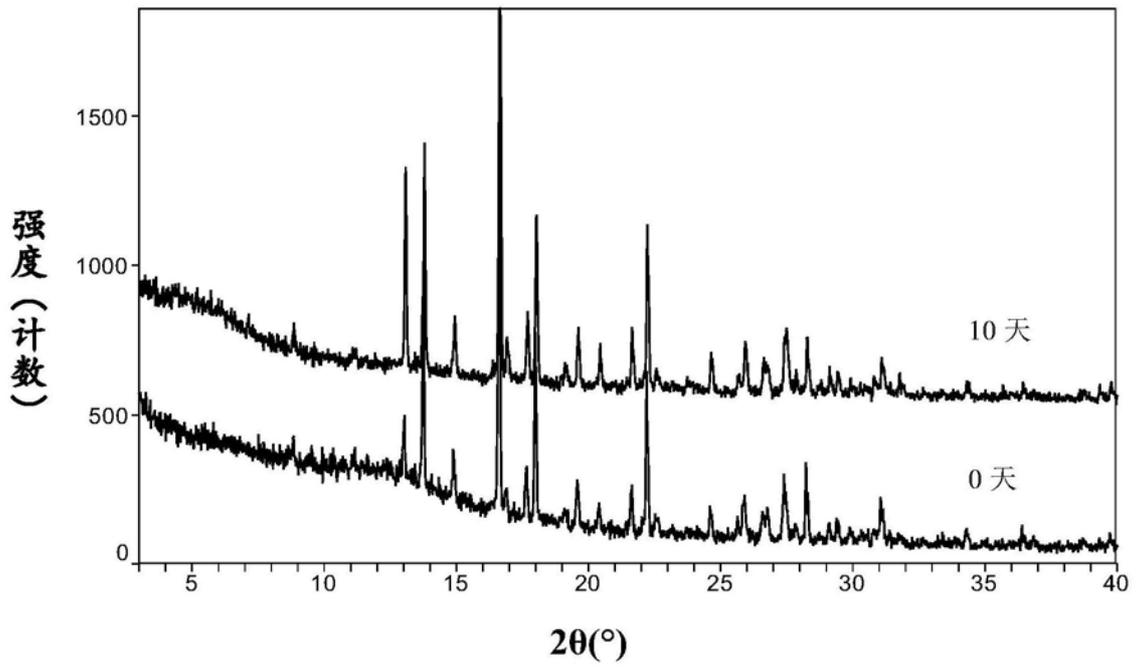


图47

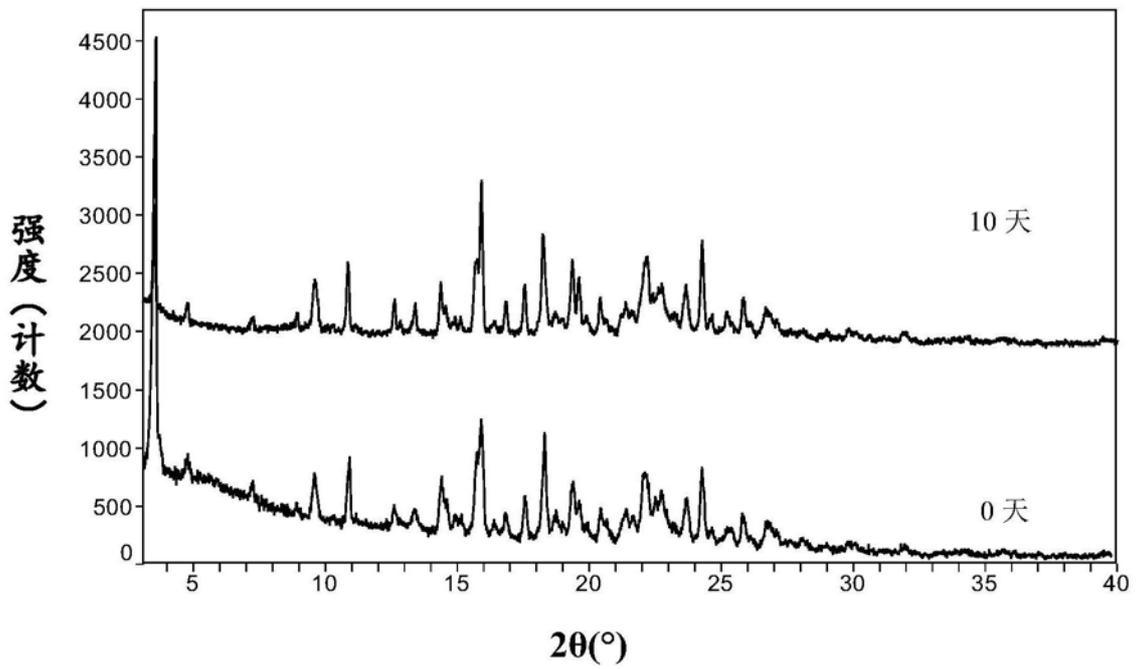


图48