

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780016135.5

[51] Int. Cl.

C07D 473/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

[43] 公开日 2009年5月20日

[11] 公开号 CN 101437823A

[22] 申请日 2007.4.30

[21] 申请号 200780016135.5

[30] 优先权

[32] 2006.5.4 [33] EP [31] 06009202.0

[86] 国际申请 PCT/EP2007/054201 2007.4.30

[87] 国际公布 WO2007/128721 德 2007.11.15

[85] 进入国家阶段日期 2008.11.4

[71] 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 彼得·西格 德克·凯默

彼得·科尔鲍尔 托马斯·尼古拉

马丁·伦兹

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元

权利要求书2页 说明书10页 附图6页

[54] 发明名称

多晶型

[57] 摘要

本发明涉及 1 - [(4 - 甲基 - 喹啉 - 2 - 基) 甲基] - 3 - 甲基 - 7 - (2 - 丁炔 - 1 - 基) - 8 - (3 - (R) - 氨基 - 哌啶 - 1 - 基) - 黄嘌呤的多晶型晶体变体、其制备方法及其在制备药物中的用途。

1. 化合物 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤的无水多晶型 A, 其特征在于, 其在 $206 \pm 3^\circ\text{C}$ 融化。

2. 如权利要求 1 所述的多晶型 A, 其特征在于, 在 X 射线粉末图中, 其尤其在以下 d 值处具有特征性衍射: 11.49\AA 、 7.60\AA 、 7.15\AA 、 3.86\AA 、 3.54\AA 及 3.47\AA 。

3. 化合物 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤的无水多晶型 B, 其特征在于, 在 $10-40^\circ\text{C}$ 的温度, 其可逆地转换为如权利要求 1 所述的多晶型 A。

4. 如权利要求 3 所述的多晶型 B, 其特征在于, 在 X 射线粉末图中, 其尤其在以下 d 值处具有特征性衍射: 11.25\AA 、 9.32\AA 、 7.46\AA 、 6.98\AA 及 3.77\AA 。

5. 化合物 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤的多晶型 C, 其特征在于, 其在 $30-100^\circ\text{C}$ 的温度失水, 且在 DSC 图中, 其在约 150°C 及 175°C 处显示进一步的热效应。

6. 如权利要求 5 所述的多晶型 C, 其特征在于, 在 X 射线粉末图中, 其尤其在以下 d 值处具有特征性衍射: 12.90\AA 、 11.10\AA 、 6.44\AA 、 3.93\AA 及 3.74\AA 。

7. 化合物 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤的无水多晶型 D, 其特征在于, 其在 $150 \pm 3^\circ\text{C}$ 融化。

8. 化合物 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤的无水多晶型 E, 其特征在于, 其在 $175 \pm 3^\circ\text{C}$ 融化。

9. 一种制备如权利要求 5 所述的多晶型 C 的方法, 其特征在于:

(a) 将 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤在甲醇中回流,

(b) 将该甲醇溶液冷却至 $40-60^\circ\text{C}$ 的温度,

- (c) 添加溶剂例如叔丁基甲基醚,
- (d) 首先将所得悬浮液冷却至 15-25°C, 且然后冷却至 0-5°C,
- (e) 对该晶体进行抽滤, 及
- (f) 在 70°C 的温度下真空干燥。

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于, 在步骤(a)之后过滤该热溶液。

11. 化合物 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤的多晶型 A、B 或 C 之一在制备药物组合物中的用途, 该药物组合物用于治疗患有 I 型及 II 型糖尿病、前驱糖尿病或葡萄糖耐受性降低、类风湿性关节炎、肥胖或降钙素引发的骨质疏松症的患者, 以及实施了同种异体移植的患者。

12. 药物, 含有化合物 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤以及一或多种惰性载体及/或稀释剂, 其特征在于, 其含有至少 0.1%至 0.5%的多晶型 A、B 或 C 之一。

多晶型

本发明涉及 DPP-IV 抑制剂的多晶型晶体变体、其制备方法及其在制备药物中的用途。

酶 DPP-IV(已知亦称为 CD26)是丝氨酸蛋白酶,其促进在 N-终端具有脯氨酸或丙氨酸基的蛋白中的二肽裂解。DPP-IV 抑制剂因此影响生物活性肽(包括肽 GLP-1)的血浆水平。此类化合物可用于预防或治疗与 DPP-IV 活性提高相关或可通过降低 DPP-IV 活性来预防或缓解的疾病或病症,尤其 I 型或 II 型糖尿病、前驱糖尿病或低葡萄糖耐受性。

WO 2004/018468 描述具有有价值药理性质的 DPP-IV 抑制剂。其中所公开抑制剂的一个实例为 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤。

在本发明的范畴内,已发现 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤可具有各种多晶型晶体变体,且在 WO 2004/018468 中所制备的该化合物在环境温度下是以两种互变性多晶型的混合物存在。该两种多晶型彼此转换的温度为 $25 \pm 15^\circ\text{C}$ (参看附图 1 及附图 2)。

可通过加热该混合物至大于 40°C 的温度获得的纯的高温形态(多晶型 A)在 $206 \pm 3^\circ\text{C}$ 熔化。在 X 射线粉末图(参看附图 3)中,此形态显示以下 d 值处的特征性衍射: 11.49\AA 、 7.60\AA 、 7.15\AA 、 3.86\AA 、 3.54\AA 与 3.47\AA (亦参看表 1 及表 2)。

可通过以下步骤制备无水多晶型 A:

- (a) 在无水乙醇中回流 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤,且任选地过滤该混合物,
- (b) 将该热溶液或该热滤液冷却,直至开始结晶,
- (c) 使用溶剂例如叔丁基甲基醚将其稀释,
- (d) 对该溶剂混合物进行抽滤,及
- (e) 在 45°C 下真空干燥该多晶型 A。

低温形态(多晶型 B)是通过冷却至小于 10°C 的温度而获得。在 X 射线

粉末图(参看附图 4)中, 该形态显示以下 d 值处的特征性衍射: 11.25Å、9.32 Å、7.46 Å、6.98 Å 及 3.77 Å(亦参看表 3 及表 4)。

可通过以下步骤制备无水多晶型 B:

(a) 在无水乙醇中溶解 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤且使其回流, 且任选地过滤该混合物,

(b) 将该热溶液或热滤液冷却至低于 10°C 的温度以进行结晶,

(c) 使用溶剂例如叔丁基甲基醚将其稀释,

(d) 对该溶剂混合物进行抽滤, 及

(e) 在低于 10°C 的温度下真空干燥该多晶型。

在 X 射线粉末图(参看附图 5)中, 另一多晶型(多晶型 C)显示以下 d 值处的特征性衍射: 12.90Å、11.10 Å、6.44 Å、3.93 Å 及 3.74 Å(亦参看表 5)。

如下获得多晶型 C:

(a) 在甲醇中溶解 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤且使其回流, 且任选地在活性炭的存在下过滤,

(b) 将该甲醇溶液冷却至 40-60°C 的温度,

(c) 添加溶剂例如叔丁基甲基醚或二异丙醚,

(d) 首先将所得悬浮液缓慢冷却至 15-25°C, 且然后冷却至 0-5°C,

(e) 对所形成的晶体进行抽滤, 且使用叔丁基甲基醚或二异丙醚再次洗涤之, 及

(f) 在真空干燥器中在 70°C 的温度下干燥如此获得的晶体。

另一多晶型(多晶型 D)在 $150 \pm 3^\circ\text{C}$ 熔化。若将多晶型 C 加热至 30-100°C 的温度或在此温度下干燥, 则获得多晶型 D。

最后, 亦存在多晶型 E, 其在 $175 \pm 3^\circ\text{C}$ 熔化。若将多晶型 D 熔化, 则形成无水多晶型 E。进一步加热后, 多晶型 E 自熔融物中结晶出。

如此获得的多晶型可以与 WO 2004/018468 中所述的两种多晶型 A 及 B 的混合物相同的方式用于制备药物组合物, 其适于治疗患有 I 型及 II 型糖尿病、前驱糖尿病或葡萄糖耐受性降低、患有类风湿性关节炎、肥胖或降钙素引发的骨质疏松症的患者, 以及实施了同种异体移植的患者。除一或多种惰性载体外, 这些药物含有至少 0.1% 至 0.5%, 优选至少 0.5% 至 1.5%

且尤其优选至少 1%至 3%的该多晶型 A、B 或 C 之一。

实施方式

以下实施例欲更详细说明本发明。

实施例 1: 多晶型 A 的结晶

使用 5 倍的无水乙醇回流粗制的 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤, 且经由活性炭将热溶液过滤干净。在滤液冷却至 20°C 且开始结晶之后, 以叔丁基甲基醚将该溶液稀释为两倍体积。然后该悬浮液经冷却至 2°C、搅拌 2 小时、抽滤且将其在真空干燥器中在 45°C 下干燥。

多晶型 A 于 $206 \pm 3^\circ\text{C}$ 融化。在 DSC 图中, 在约 25°C 处可看到另一轻微吸热信号。此为在两个互变性晶体变体 A 与 B 之间完全可逆的固-固相变。该形态 A 为在此转换温度以上的热力学稳定变体, 而形态 B 为在此转换温度以下的热力学稳定变体。

附图 2 显示循环 DSC 图, 其中进行总共三次自 -40°C 至 120°C 的相转变及相反的转变。加热期间, 相转变是作为吸热信号而被观测到, 且相应地, 冷却期间其是作为放热信号而被观测到。在第一加热周期期间, 该相转变可以双吸热信号或作为极宽的信号而被观测到, 而在所有其他周期中, 该信号作为极尖的吸热或放热信号而发生, 取决于加热或冷却。

表 1: 至 30° 2θ 的具有强度(标准化)的标记 X 射线衍射(无水多晶型 A)

2 θ [$^\circ$]	强度 I/I ₀ [%]	d _{hkl} [\AA]	晶面指标			d _{exp-calc} [\AA]
			h	k	l	
5.56	1	15.89	1	0	0	-0.008
7.18	32	12.31	0	1	1	0.005
7.62	100	11.59	1	1	0	0.007
8.49	20	10.41	-1	1	1	0.002
9.91	24	8.92	0	0	2	0.003
10.41	18	8.49	0	2	0	0.024
11.18	24	7.91	2	0	0	0.038
11.63	41	7.60	-1	1	2	0.003

12.37	59	7.15	-1	2	1	-0.003
13.19	6	6.71	1	2	1	-0.014
13.45	3	6.58	-2	0	2	0.007
14.05	6	6.30	2	1	1	0.011
14.38	6	6.16	0	2	2	0.003
14.71	10	6.02	-1	2	2	-0.008
15.26	13	5.80	2	2	0	0.001
15.76	10	5.62	-1	1	3	0.008
16.09	1	5.51	1	2	2	-0.010
16.32	1	5.43	2	0	2	0.035
16.69	4	5.31	2	2	1	-0.007
17.03	3	5.20	-1	3	1	0.026
17.63	6	5.03	1	3	1	0.006
18.17	5	4.88	-1	2	3	-0.004
18.78	7	4.72	-1	3	2	-0.014
19.30	1	4.60	-2	3	1	-0.019
19.61	2	4.52	-3	2	1	0.036
19.86	20	4.47	-2	2	3	0.040
20.29	10	4.37	2	0	3	0.019
20.57	4	4.31	0	1	4	0.006
21.12	1	4.20	3	0	2	0.048
21.57	12	4.12	-2	1	4	0.028
22.46	10	3.96	1	4	1	0.035
23.03	35	3.86	4	1	0	0.022
23.39	21	3.80	-1	4	2	0.019
24.08	2	3.69	-3	1	4	-0.006
24.51	1	3.63	-4	0	3	0.036
24.91	10	3.57	-2	4	2	0.003
25.14	39	3.54	3	1	3	0.043
25.69	36	3.47	-3	3	3	0.041
26.68	3	3.34	0	5	1	0.035
26.90	2	3.31	3	4	0	0.027
27.10	2	3.29	0	2	5	0.030
27.42	3	3.25	4	3	0	0.006
28.19	2	3.16	-1	5	2	-0.035

28.54	2	3.12	3	0	4	0.047
28.94	11	3.08	0	4	4	-0.036
29.18	5	3.06	-4	3	3	0.017
29.50	4	3.03	-1	0	6	0.041
30.18	7	2.96	-1	5	2	-0.042

表 2: 无水形态 A 的晶格参数

对称性:	单斜
空间群:	P
a:	16.16(2)Å
b:	17.02(1)Å
c:	18.18(2)Å
β :	100.95(6)°
晶胞体积:	4907(11)Å ³

实施例 2: 多晶型 B 的结晶

多晶型 B 是通过将来自实施例 1 的形态 A 冷却至小于 10°C 的温度而获得。

表 3: 至 30° 2θ 的具有强度(标准化)的标记 X 射线衍射(无水多晶型 B)

2θ [$^\circ$]	强度 I/I_0 [%]	d_{hkl} [\AA]	晶面指标			$d_{\text{exp-calc}}$ [\AA]
			h	k	l	
5.82	3	15.17	1	0	0	-0.007
7.04	33	12.55	0	1	1	0.001
7.82	100	11.3	1	1	0	-0.004
8.84	11	10	-1	1	1	0.001
9.44	40	9.36	1	1	1	0.011
10.62	14	8.32	-1	0	2	0.013
10.79	24	8.19	0	1	2	-0.005
11.82	39	7.48	-1	1	2	-0.003
12.64	53	7	-1	2	1	-0.009
13.07	11	6.77	1	2	1	-0.006
13.24	6	6.68	-2	1	1	0.004
14.04	16	6.3	2	1	1	0.003
15.23	17	5.81	-2	1	2	0.003
15.70	22	5.64	2	2	0	0.016
16.38	2	5.41	0	3	1	-0.010
16.73	6	5.3	2	2	1	0.008
17.67	8	5.02	0	2	3	0.014
18.16	3	4.88	-1	2	3	0.005
18.33	9	4.84	3	1	0	0.016
18.48	10	4.8	-3	1	1	-0.003
18.97	15	4.68	0	0	4	-0.001
19.56	6	4.54	1	3	2	0.013
20.00	17	4.44	2	1	3	0.000
20.42	9	4.35	1	0	4	0.009
20.76	4	4.27	3	0	2	-0.014
20.97	4	4.23	0	4	0	0.010
21.07	5	4.21	1	1	4	-0.009
21.22	12	4.18	0	3	3	0.001
21.40	7	4.15	3	2	1	0.004

21.66	4	4.1	-1	3	3	0.018
21.98	7	4.04	2	2	3	-0.003
22.16	10	4.01	-3	1	3	0.008
22.97	3	3.87	1	2	4	-0.006
23.58	43	3.77	-2	3	3	-0.003
23.78	15	3.74	-2	2	4	-0.004
24.05	6	3.7	4	1	0	-0.002
24.29	8	3.66	-2	4	1	-0.008
24.46	5	3.64	3	3	1	0.018
24.71	7	3.6	0	3	4	0.001
24.96	23	3.56	2	3	3	-0.001
25.45	12	3.5	-2	4	2	-0.010
25.75	35	3.46	4	2	0	0.011
25.99	4	3.43	3	2	3	0.014
26.15	6	3.41	3	3	2	0.010
26.57	12	3.35	-2	3	4	-0.001
26.82	4	3.32	-3	2	4	0.011
27.20	6	3.28	1	2	5	-0.010
27.43	4	3.25	-2	4	3	-0.003
27.60	3	3.23	-2	2	5	-0.005
28.19	4	3.16	3	4	1	0.010
28.40	15	3.14	0	4	4	-0.013
28.64	12	3.11	0	0	6	0.016
29.18	6	3.06	-4	3	2	0.004
29.42	2	3.03	1	4	4	0.002
29.99	10	2.98	0	5	3	-0.008
30.77	3	2.9	-4	3	3	0.018

表 4: 无水形态 B 的晶格参数

对称性:	单斜
空间群:	P2 ₁ /c(#14)
a:	15.23(1)Å
b:	16.94(1)Å
c:	18.79(1)Å
β:	95.6(2)°
晶胞体积:	4823(3)Å ³

实施例 3: 多晶型 C 的结晶

使用 157 升甲醇(与 1.3kg 活性炭混合)回流粗制的 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(26kg), 且在搅拌 30 分钟之后, 过滤该混合物且使用 26 升甲醇洗涤。自滤液蒸馏出 122 升甲醇, 然后将残余物冷却至 45-55°C。经 30 分钟添加 52 升叔丁基甲基醚至该残余物中。然后在 45-55°C 下搅拌该混合物另外 60 分钟。结晶发生于此时间内。经 30 分钟添加另外 78 升叔丁基甲基醚至该悬浮液中, 且然后在 45-55°C 下将其再次搅拌另外 60 分钟。将其稀释为四倍体积。缓慢冷却该悬浮液至 15-25°C, 且在此温度下将其搅拌过夜。在该悬浮液冷却至 0-5°C 之后, 对该晶体进行抽滤, 使用 2 批叔丁基甲基醚洗涤, 且在真空干燥器中于 70°C 下干燥。

表 5: 至 30° 2 Θ 的具有强度(标准化)的标记 X 射线衍射(无水多晶型 C)

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	强度 I/I ₀ [%]
3.38	26.16	4
6.85	12.90	100
7.18	12.31	11
7.52	11.74	14
7.96	11.10	36
9.80	9.02	3
11.11	7.96	2
11.58	7.64	3
12.30	7.19	5
13.30	6.65	16
13.75	6.44	26

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	强度 I/I ₀ [%]
14.38	6.16	17
14.74	6.01	11
14.95	5.92	10
15.63	5.66	6
16.28	5.44	5
17.81	4.98	10
18.33	4.83	6
18.75	4.73	15
20.51	4.33	8
20.77	4.27	8
21.47	4.14	3

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	强度 I/I ₀ [%]
21.96	4.05	4
22.59	3.93	26
23.76	3.74	29
24.68	3.60	6
25.01	3.56	7
25.57	3.48	4
25.96	3.43	4
26.93	3.31	18
27.22	3.27	13
27.92	3.19	10

实施例 4: 多晶型 D 的结晶

若将来自实施例 3 的多晶型 C 加热至 30-100°C 的温度或在此温度下干燥, 则获得多晶型 D。

实施例 5: 多晶型 E 的结晶

若将多晶型 D 熔化, 则获得无水多晶型 E。进一步加热后, 多晶型 E 自熔融物中结晶出。

在形态 C 的 DSC 图中, 可观测到完整范围的信号。最强信号为在约 206°C 处无水形态 A 的熔点, 该形态是于 DSC 实验中产生。在该熔点之前, 可观测到多个其他吸热及放热信号。因此, 例如, 在 30°C 与 100°C 之间可看到极宽且弱的吸热信号, 其与热重量法(TR)中的主要失重相关。TG/IR 联合实验提供在此温度范围内仅水分自样品中逸出的信息。

对于维持在 100°C 的温度下的样本所测得的 X 射线粉末图显示不同于起始物质的 X 射线衍射, 说明形态 C 为水合物相, 具有半水合物或单水合

物的区域中某处的化学计量。温度受控的样本为另一无水变体 D，其仅在水条件下稳定。D 形态于约 150°C 熔化。另一无水晶体变体 E 自该熔融物结晶而得，且当加热时于约 175°C 进一步熔化。最后，形态 A 自形态 E 的熔融物结晶而得。形态 E 亦为亚稳晶体变体，其仅存在于高温下。

图 1: 无水形态 A/B 的热分析

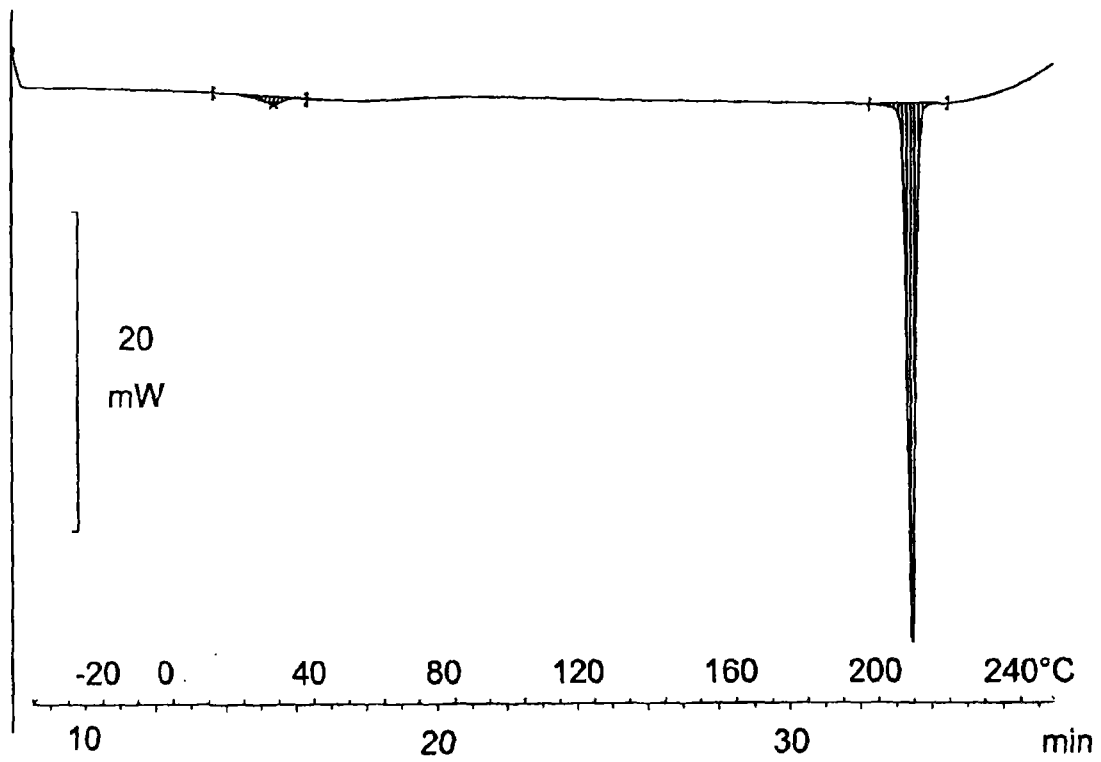


图 2: 互变性相转变的循环 DSC 图

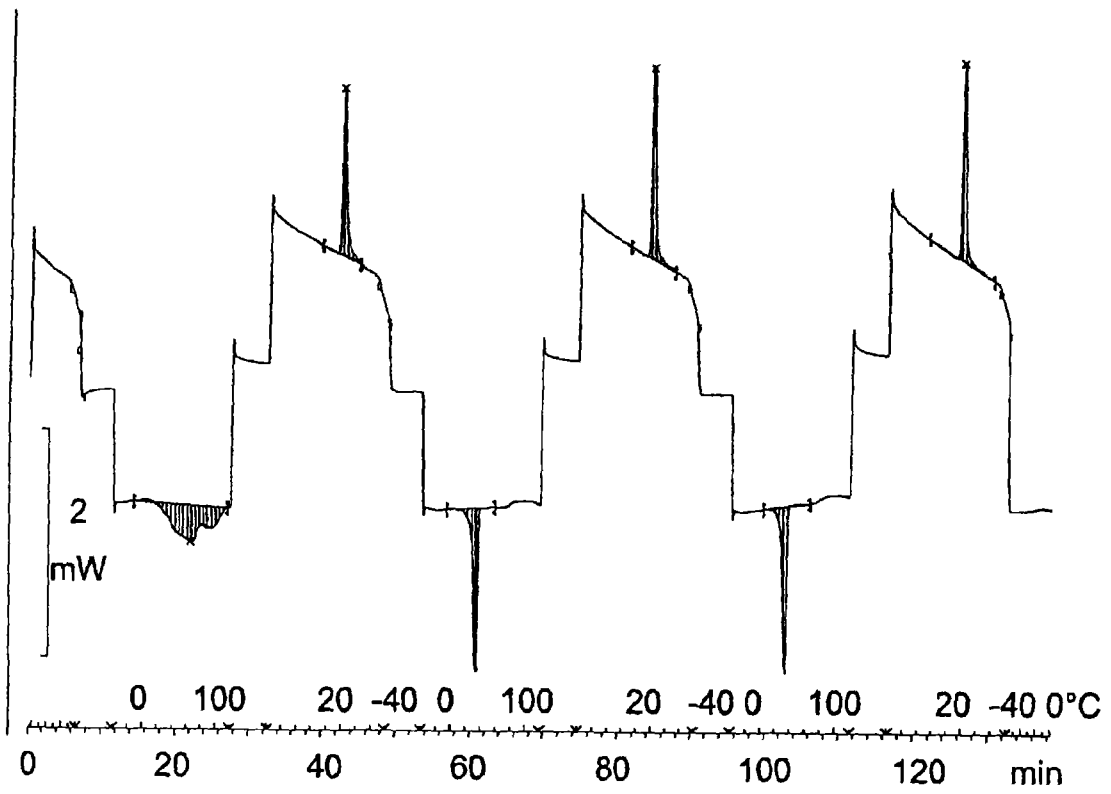


图 3: 无水形态 A 的 X 射线粉末图

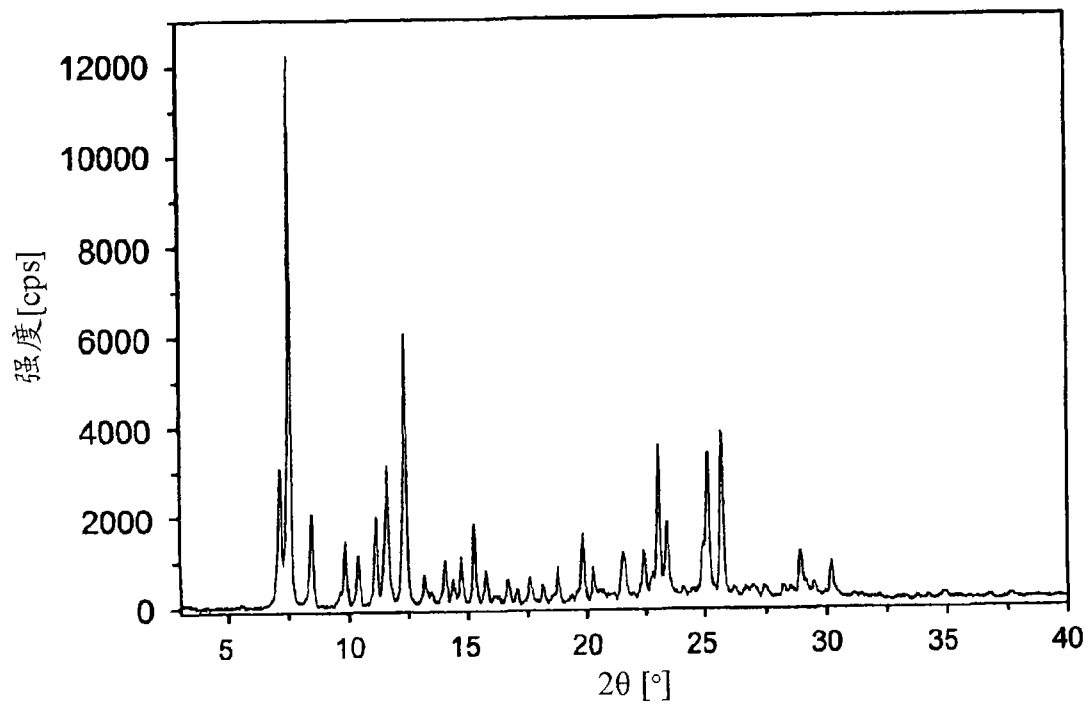


图 4: 无水形态 B 的 X 射线粉末图

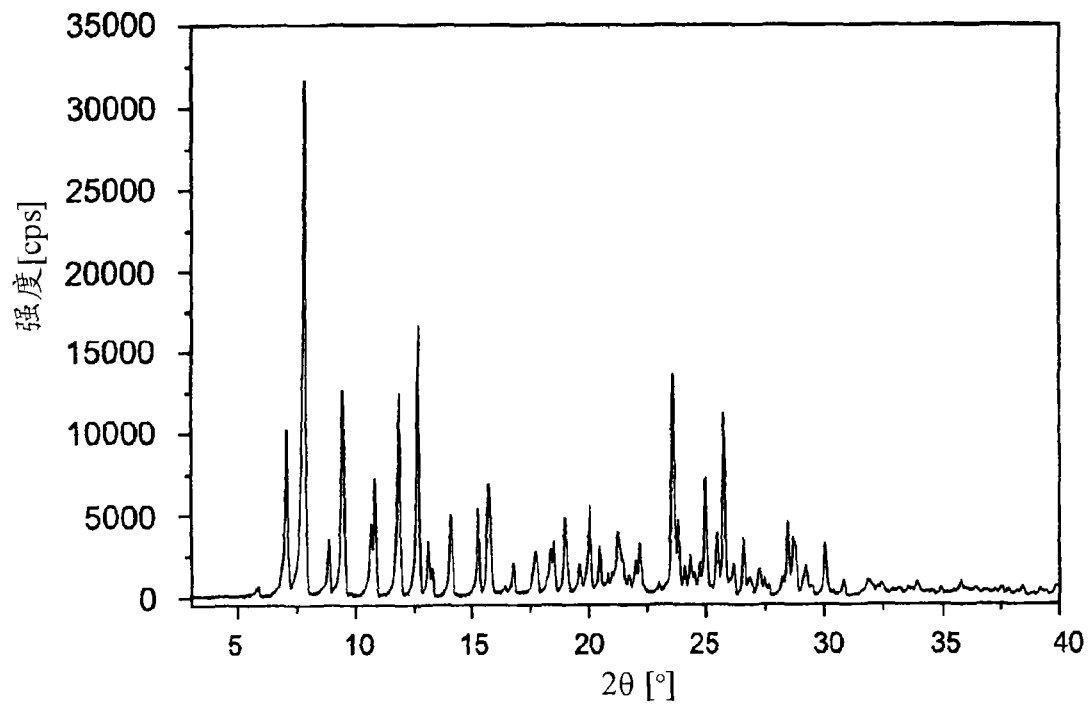


图 5: 无水形态 C 的 X 射线粉末图

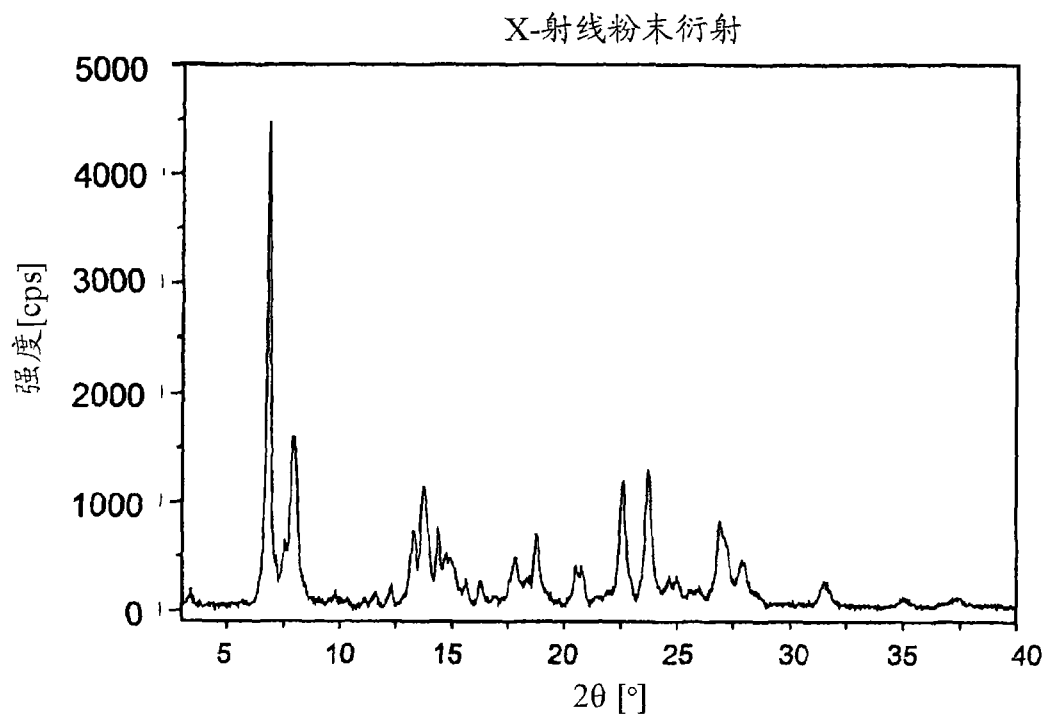


图 6: 形态 C 的热分析

