

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017年12月14日 (14.12.2017)



(10) 国际公布号

WO 2017/211293 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01) A61P 5/48 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/087433

(22) 国际申请日: 2017年6月7日 (07.06.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610411126.7 2016年6月8日 (08.06.2016) CN

(71) 申请人: 山东轩竹医药科技有限公司 (XUANZHU PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新区天辰大街2518号, Shandong 250101 (CN)。

(72) 发明人: 舒楚天 (SHU, Chutian); 中国山东省济南市高新区天辰大街2518号, Shandong 250101 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR,

LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

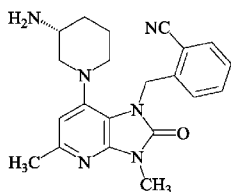
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF SUCCINATE USED AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITOR

(54) 发明名称: 二肽基肽酶-IV抑制剂的丁二酸盐的晶型



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to a crystalline form of a succinate used as a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and a manufacturing method, pharmaceutical composition, and application thereof. The invention specifically relates to a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor compound as represented by formula (1), a crystalline form of a succinate, wherein the succinate is an (R)-2-((7-(3-aminopiperidin-1-yl)-3,5-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo(4,5-b)pyridin-1-yl)methyl)benzoni trile, and a manufacturing method, pharmaceutical composition, and application thereof.

(57) 摘要: 涉及二肽基肽酶-IV抑制剂的丁二酸盐的晶型、其制备方法、药物组合物及应用。具体地涉及作为二肽基肽酶-IV抑制剂的式(1)所示化合物(R)-2-((7-(3-氨基哌啶-1-基)-3,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并(4,5-b)吡啶-1-基)甲基)苯甲腈的丁二酸盐的晶型、其制备方法、药物组合物及应用。



WO 2017/211293 A1

二肽基肽酶-IV 抑制剂的丁二酸盐的晶型

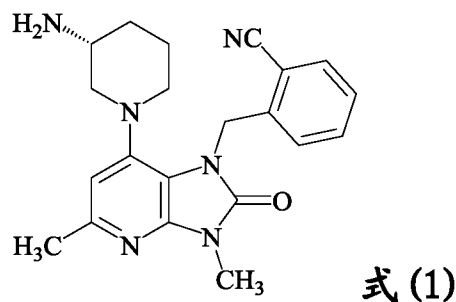
技术领域

本发明涉及一种二肽基肽酶-IV 抑制剂的丁二酸盐的晶型及其制备方法, 药物组合物, 以及其在制备用于治疗 and/或预防非胰岛素依赖型糖尿病、高血糖、高血脂、胰岛素抗性疾病的药物中的应用。

背景技术

二肽基肽酶-IV (DPP-IV) 抑制剂是新一代口服 II 型糖尿病治疗药物, 通过增强肠促胰岛素活性发挥作用, 属于非胰岛素治疗药物。与常规的治疗糖尿病的药物相比, DPP-IV 抑制剂没有体重增加和水肿等不良反应。

式 (1) 所示的化合物 (*R*)-2-((7-(3-氨基哌啶-1-基)-3,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲腈(本申请简称式 (1) 化合物, 在专利申请 CN102127072A 中已有描述) 为 DPP-IV 抑制剂类化合物, 对 DPP-IV 有很强的抑制作用和很高的选择性。



晶型的研究在药物研发过程中发挥着重要的作用, 专利申请 CN102863440A 公开了式 (1) 化合物的二盐酸盐晶型 I, 其具有优异的溶解度, 稳定性, 良好的降糖活性和药代动力学特性。为了满足制剂、生产、运输等情况的要求, 我们进一步对式 (1) 化合物的

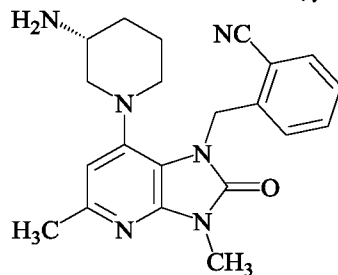
晶型进行了研究，以期发现更好的晶型。

发明内容

本发明人在对式(1)化合物的继续研究过程中，发现了式(1)化合物的丁二酸盐的晶型，并确认了丁二酸盐的晶型 I 及晶型 II。

本发明涉及结构式(1)的二肽基肽酶-IV 抑制剂 (*R*)-2-((7-(3-氨基哌啶-1-基)-3,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲腈的丁二酸盐的晶型。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，以及所述晶型在制备预防和/或治疗非胰岛素依赖型糖尿病、高血糖、高血脂、胰岛素抗性疾病的药物中的应用。

本发明提供式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I: 使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射在 $4.8 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.5 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.3 \pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。



式(1)

所述的式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射，除上文所述的特征峰以外，还在 $12.6 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.6 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.8 \pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。

所述的式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射，除上文所述的特征峰以外，还在 $20.0 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.8 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.4 \pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。

所述的式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射，除上文所述的特征峰以外，还在 $28.0 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.3 \pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。

所述的式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射, 具有如图 1 所示的特征峰。

本发明还提供式(1)化合物的丁二酸盐晶型 II: 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射在 $6.0 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.2 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.4 \pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。

所述的式(1)化合物的丁二酸盐晶型 II, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射, 除上文所述的特征峰以外, 还在 $8.4 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.4 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.7 \pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。

所述的式(1)化合物的丁二酸盐晶型 II, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射, 除上文所述的特征峰以外, 还在 $10.8 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.9 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.5 \pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。

所述的式(1)化合物的丁二酸盐晶型 II, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度($^{\circ}$)表示的 X-射线粉末衍射, 具有如图 2 所示的特征峰。

本发明还提供式(1)化合物的丁二酸盐晶型的制备方法, 通过以下方法可以得到晶型 I 和晶型 II。

式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的制备方法一:

式(1)化合物的晶型 I 在有机溶剂中获得。

式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的制备方法一还可以表述为:

将式(1)化合物加入到有机溶剂中, 升至一定温度, 化合物溶解后, 滴加一定摩尔比的丁二酸, 维持一定温度, 降温, 过滤, 干燥而得到式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I。

上述制备方法中所述的“有机溶剂”, 包括但不限于酯类、酮类、醚类、腈类、芳香烃类、烷烃类中的一种或几种; 选自酯类, 优选脂肪酯类, 更优选为甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯、甲酸异丙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、丙

酸甲酯、丙酸乙酯、丙酸丙酯、丙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯，进一步优选为乙酸丁酯、乙酸异丁酯；选自酮类，优选戊酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮，进一步优选为甲基异丁基酮；选自醚类，优选为乙醚、丙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环、1,3-二氧六环，进一步优选为乙醚、1,4-二氧六环；选自腈类，优选乙腈或丙腈，进一步优选为乙腈；选自芳香烃类，优选为甲苯、二甲苯、二乙苯、三甲苯，优选二甲苯；选自烷烃类，优选丁烷、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷，进一步优选戊烷、己烷、庚烷、环戊烷、环己烷。

上述制备方法中所述的“有机溶剂”更优选为乙腈、甲基异丁酮、乙醚。

上述制备方法中所述的“有机溶剂”还可以是混合溶剂，选自酮类/醚类、芳香烃类/醚类、酯类/醚类、烷类/醚类，优选为甲基异丁酮/乙醚、甲基异丁酮/1,4-二氧六环、二甲苯/乙醚、二甲苯/1,4-二氧六环、乙酸异丁酯/乙醚、乙酸丁酯/乙醚、乙酸丁酯/1,4-二氧六环、乙酸异丁酯/1,4-二氧六环、戊烷/1,4-二氧六环、庚烷/1,4-二氧六环、环己烷/1,4-二氧六环。

上述制备方法中所述“一定温度”是指 40℃-85℃，优选 60℃-85℃，更优选 80℃。

上述制备方法中所述“一定温度”，还可以指室温。

上述制备方法中所述“降温”是指降至 10℃-30℃。若是室温条件下反应，则无需降温操作。

上述制备方法中所述的“一定摩尔比”，是指式(1)化合物与丁二酸的摩尔比 $< 2:1$ ，优选 1:4-2:1，进一步优选为 1:2-2:1，更优选 1:1。

式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的制备方法一还可以表述为：

将式(1)化合物加入到有机溶剂中，升温至 40℃-85℃，优选 60℃-85℃，化合物溶解后，滴加与式(1)化合物的摩尔比小于或等于 2:1 的丁二酸，维持 40℃-85℃，优选 60℃-85℃，降至室温，有晶体析出，将晶体过滤，干燥而得到所述化合物的丁二酸盐的晶型 I。

上述制备方法中，所述干燥可为自然挥干，也可在一定温度下干燥，干燥温度 < 100℃，优选 20-60℃，更优选 40-50℃。

式(1)化合物的丁二酸盐晶型 II 的制备方法一：

将式(1)化合物加入到溶剂中，升温至溶剂回流，化合物溶解后，加入一定摩尔比的丁二酸，维持一定时间后，降温析晶，过滤，得到的固体经 XRPD 测试，为丁二酸盐晶型 II。

上述制备方法中所述的“溶剂”选自水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、丙酮、丁酮、四氢呋喃等；优选甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、丁酮、四氢呋喃；上述“溶剂”还可以是混合溶剂，所述混合溶剂是指两种或两种以上溶剂按一定体积比例组成的混合溶剂，包括但不限于以下混合溶剂体系及比例：甲醇/水、乙醇/水、异丙醇/水、丙酮/水、丁酮/水、乙腈/水、四氢呋喃/水等，所述一定体积比为 2:1-20:1，优选甲醇/水(10:1)、乙醇/水(10:1)、乙腈/水(10:1)、异丙醇/水(19:1)、异丙醇/水(9:1)。

上述制备方法中所述的“溶剂”选自甲醇、乙醇、丙酮、丁酮、四氢呋喃或乙腈/水(10:1)、乙醇/水(10:1)、异丙醇/水(19:1)、异丙醇/水(9:1)。

本发明还提供包含式(1)化合物的丁二酸盐的晶型 I 或晶型 II 与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物，其为药学上可接受的任一剂型，以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式

施用于需要其的患者。用于口服给药时，可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配制注射剂时，可以不加入附加剂，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，可制成栓剂等。用于经肺给药时，可制成吸入剂或喷雾剂等。

本发明还提供式(1)化合物的丁二酸盐的晶型 I 或晶型 II 在制备治疗和/或预防非胰岛素依赖型糖尿病、高血糖、高血脂、胰岛素抗性疾病的药物中的应用。

本发明还提供用于治疗 and/或预防患者的非胰岛素依赖型糖尿病、高血糖、高血脂、胰岛素抗性疾病的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的式(1)化合物的丁二酸盐的晶型 I 或晶型 II。

本发明式(1)化合物的丁二酸盐晶型的主要优点包括：

(1) 本发明提供的 (*R*)-2-((7-(3-氨基吡啶-1-基)-3,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲腈的丁二酸盐晶型 I 和晶型 II 溶解度较高，具有良好的稳定性，质量易控；

(2) 所述本发明提供的丁二酸盐晶型 I 和晶型 II 可压性好，易于制剂；

(3) 所述本发明提供的丁二酸盐晶型 I 和晶型 II 的 pH 值较高，不会对仪器造成腐蚀，利于保护仪器；

(4) 所述本发明提供的丁二酸盐晶型 I 和晶型 II 制备方法操

作简便，适合工业化生产。

(5) 所述本发明提供的丁二酸盐晶型 I 和晶型 II 具有优异的生物利用度，药代动力学性质良好；

(6) 所述本发明提供的丁二酸盐晶型 I 和晶型 II 具有良好的降糖效果，可用于治疗和/或预防非胰岛素依赖型糖尿病。

(7) 所述本发明提供的丁二酸盐晶型 I 和晶型 II 具有良好的溶出度和流动性，易于制剂。

附图说明

图 1 是式 (1) 化合物的丁二酸盐晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱，纵坐标表示衍射强度 (intensity)，横坐标表示衍射角度 (2θ)。

图 2 是式 (1) 化合物的丁二酸盐晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱，纵坐标表示衍射强度 (intensity)，横坐标表示衍射角度 (2θ)。

图 3 是式 (1) 化合物的丁二酸盐晶型 I 的差示扫描量热 (DSC) 热分析图和热重分析 (TGA) 曲线。

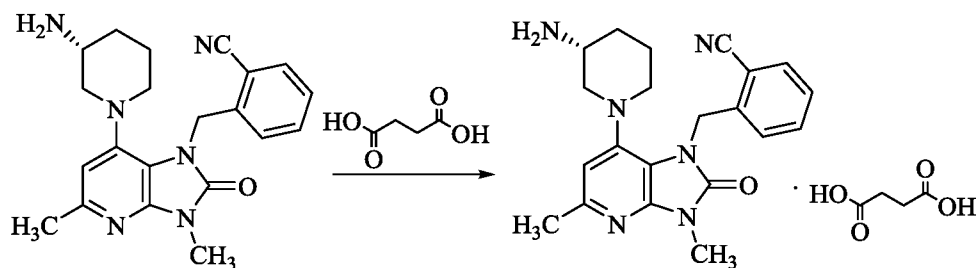
图 4 是式 (1) 化合物的丁二酸盐晶型 I 的 ^1H NMR。

图 5 是式 (1) 化合物的丁二酸盐晶型 I 的压力与硬度曲线图，纵坐标表示硬度 (kg)，横坐标表示压力 (kn)。

具体实施方式

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

实施例 1: 式 (1) 化合物的丁二酸盐晶型 I 的制备一



式(1)化合物式

(1)化合物的丁二酸盐

取式(1)化合物 44.6 g (0.12 mol), 加入到 2 L 圆底烧瓶中, 悬浮于 1593 mL 乙腈中, 升温至 80℃, 游离体溶解, 加入 15.4 g (1.1 当量) 丁二酸, 加入后立即有白色固体析出, 维持 80℃ 1 小时后降至室温, 过滤, 滤饼 40℃ 真空干燥 10 小时, 称重 57.6 g, 收率 98.3%。经 XRPD 测试, 为丁二酸盐晶型 I。

实施例 2: 式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的制备二

称取一定质量的式(1)化合物的丁二酸盐于玻璃小瓶中, 共 26 份。向 26 个小瓶中分别加入一定体积的 26 种溶剂(甲醇、乙醇、异丙醇、异丁醇、2-丁酮、四氢呋喃、乙腈、甲基叔丁基醚、丙酮、水、甲苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、正丙醇、异戊醇、乙酸丁酯、甲酸乙酯、1,4-二氧六环、正丁醇、戊烷、庚烷、环己烷、甲基异丁酮、二甲苯、乙酸异丁酯、乙醚)。经搅拌、超声等手段, 使样品充分溶解。随后, 各瓶中均取出约 2 mL 药液, 过滤至编号为 1-26 的 26 个试剂管中。所得 26 种滤液分别分布于 2 个 96 孔板中。第一个 96 孔板中依次加入上述 1-13 种溶剂中的一种或两种, 第二个 96 孔板中依次加入上述 14-26 种溶剂中的一种或两种, 96 孔板用扎孔的封口膜密封后, 置于通风橱中, 大气环境下自然挥干。其中在以下混合溶剂中得到晶型 I, 铺板后的剩余溶液中, 在甲基异丁基酮中析出的也是晶型 I。

制备丁二酸盐的晶型 I 所用溶剂

混合溶剂	溶剂 1	溶剂 2
1	甲基异丁酮	乙醚
2	二甲苯	乙醚
3	乙酸异丁酯	乙醚
4	乙醚	乙醚
5	1,4-二氧六环	戊烷
6	1,4-二氧六环	庚烷
7	1,4-二氧六环	环己烷
8	1,4-二氧六环	甲基异丁酮
9	1,4-二氧六环	二甲苯
10	1,4-二氧六环	乙酸异丁酯
11	乙酸丁酯	乙醚
12	乙酸丁酯	1,4-二氧六环

实施例 3: 式 (1) 化合物的丁二酸盐晶型 II 的制备一

取式 (1) 化合物 8 份, 每份 200 mg, 置于 10 mL 圆底烧瓶中, 各自加入下表中的溶剂, 升温至溶剂回流, 溶清后, 加入 69 mg (1.1 当量) 丁二酸, 降温至室温, 析出固体, 过滤, 得到的固体经 XRPD 测试, 为丁二酸盐晶型 II。

投料量	溶剂及比例
2mL	四氢呋喃
3mL	丙酮
5.5mL	乙腈: 水=10: 1
2mL	甲醇
4mL	乙醇
1mL	乙醇: 水=10: 1
2mL	异丙醇: 水=19: 1
2mL	异丙醇: 水=9: 1

对通过上述方法制得的晶型 I 和晶型 II, 进行测定:

X-射线粉末衍射测定

X-射线粉末衍射测定的条件: Cu 靶, $K\alpha 1$ (\AA): 1.540598, 步长 0.0262, 每步 1 秒。

使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度 ($^\circ$) 表示的 X-射线粉末衍射的晶型 I 在 $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.4 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $28.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

以 2θ 角度 ($^\circ$) 表示的 X-射线粉末衍射的晶型 II 在 $6.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $8.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

用 X-射线粉末衍射测定本发明的晶型时, 有时由于测定的仪器或测定的条件, 对于测得的峰而言会稍有测定误差, 因此在确定结晶结构时, 应该将此误差考虑在内, 因此本申请人在确定 2θ 角度时考虑了误差范围 ($\pm 0.2^\circ$)。

式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱示于图 1 中, 该晶型 I 在以下衍射角度 2θ ($^\circ$) 处有特征峰: $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 。

式(1)化合物的丁二酸盐晶型 II 的 X-射线粉末衍射图谱示于图 2 中, 晶型 II 在以下衍射角度 2θ ($^\circ$) 处有特征峰: $6.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm$

0.2°、13.4 ± 0.2°、16.9 ± 0.2°、21.7 ± 0.2°、22.5 ± 0.2°。

热重分析

测试条件：取 2-3 mg 样品，精密称重，置于已平衡的铝制样品盘中，样品以 10℃/min 的速率加热至 200-300℃。氮气对天平室和样品室的氮气流量分别是 40 mL/min 和 60 mL/min。

式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的 TGA 曲线显示于图 3 中。

差示扫描量热法

通过差示扫描量热法 (DSC) 研究式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的固态热性能。晶型 I 的 DSC 曲线显示于图 3 中。

测定条件：用氮气以 50 mL/min 吹扫，在室温至 200-250℃ 之间以 10℃/分钟加热速率收集数据，在吸热峰朝下的情况下绘图。

核磁分析 (¹H NMR)

仪器：配备有 B-ACS 120 自动进样系统的 Bruker Advance 300。

溶剂：氘代 DMSO。

式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的核磁氢谱显示于图 4 中。

实施例 4：式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的 pH 值测定

供试品：

式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I，按照实施例中的方法制备；

式(1)化合物的二盐酸盐晶型 I，按照 CN102127072A 中的方法制备。

试验方法：

参照《中国药典》2015 年版四部通则 0631pH 值测定法测定。

精密称取样品，加水 6 mL，超声溶解，制成每 1 mL 中含有式(1)化合物 6.25 mg 的溶液，将溶液按照《中国药典》2015 年版四部通则 0631pH 值测定法测定其 pH 值。

试验结果:

表 1: pH 值测定结果

样品名称	pH 值
式(1)化合物的二盐酸盐晶型 I	2.0
式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I	4.8

试验结论:

二盐酸盐晶型 I 的 pH 值为 2.0, 而丁二酸盐晶型 I 的 pH 值为 4.8, 酸性较弱, 与二盐酸盐晶型 I 相比, 丁二酸盐晶型 I 具有较高的 pH 值, 在大生产中可以降低对仪器的腐蚀, 利于仪器的维护及成本的节约, 且可以保证产品的质量, 更加有利于工业化大生产的进行。

实施例 5: 式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的稳定性考察

供试品:

式(1)化合物丁二酸盐的晶型 I, 按照实施例中的方法制备;
考察条件

将供试品分别在 60℃、40℃/RH75%放置 14 天, 分别于第 7、14 天取样, 测定纯度及 XRD, 与 0 天的样品进行比较。

试验结果:

表 2: 考察结果

试验条件	放置时间	纯度(%)	XRD
	0 天	99.84	—
60℃	7 天	99.90	与 0 天 XRD 图谱一致
	14 天	99.89	与 0 天 XRD 图谱一致
40℃/RH75%	7 天	99.89	与 0 天 XRD 图谱一致
	14 天	99.89	与 0 天 XRD 图谱一致

试验结论:

式(1)化合物的丁二酸盐的晶型 I,在上述条件下放置 14 天,纯度及 XRD 图谱均没有明显变化,说明了式(1)化合物丁二酸盐的晶型 I 具有良好的稳定性,便于药品的制备、运输和储藏,更利于保证药物使用的有效性和安全性。

实施例 6: 式(1)化合物的丁二酸盐晶型 I 的可压性考察

1、试验方法

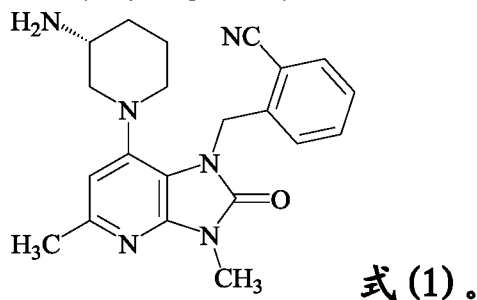
取式(1)化合物的二盐酸盐晶型 I、丁二酸盐晶型 I 适量,分别加入适量的相同辅料充分混合后进行压片,每次称取 100 mg 混粉作为装样量,通过对片厚进行调节,可以获得压片压力与素片硬度的数据,对最终数据进行整理分析,实验结果如图 5 所示。

2、试验结果

二盐酸盐晶型 I 的混粉无论如何增大压力都无法获得完整成型的素片,硬度一直为 0 kg,如图 5 中所示的与横坐标重合的直线;而丁二酸盐晶型 I 的素片硬度随压力增大而增大,如图 5 中所示。所以,丁二酸盐晶型 I 的可压性要远远优于二盐酸盐晶型 I 的可压性,与二盐酸盐晶型 I 相比,优势明显,原料药可压性的提高,可以简化制剂工艺,提高制剂效率,利于进行放大生产,实现工业上的产业化。

权 利 要 求

1、 式(1)所示化合物(*R*)-2-((7-(3-氨基哌啶-1-基)-3,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲腈的丁二酸盐的晶型 I, 其特征在于, 所述式(1)所示化合物与丁二酸的摩尔比为 2:1-1:2, 优选 1:1,



2、 如权利要求 1 所述的晶型 I, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 在 $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

3、 如权利要求 2 所述的晶型 I, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 还在 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

4、 如权利要求 3 所述的晶型 I, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 还在 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.4 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

5、 如权利要求 1 所述的晶型 I 的制备方法, 其特征在于, 将化合物(*R*)-2-((7-(3-氨基哌啶-1-基)-3,5-二甲基-2-氧代

-2,3-二氢-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲腈加入到有机溶剂中,升至一定温度,化合物溶解后,滴加一定摩尔比的丁二酸,维持一定温度,降温,过滤,干燥而得到所述化合物的丁二酸盐的晶型 I。

6、如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,所述的一定温度为 40℃-85℃,或者为室温。

7、如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,将化合物 (*R*)-2-((7-(3-氨基吡啶-1-基)-3,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲腈加入到有机溶剂中,升温至 40℃-85℃,化合物溶解后,滴加与 (*R*)-2-((7-(3-氨基吡啶-1-基)-3,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲腈摩尔比小于或等于 2:1 的丁二酸,维持 40℃-85℃,降温,过滤,干燥而得到所述化合物的丁二酸盐的晶型 I。

8、如权利要求 5 或 6 或 7 所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂选自酯类、酮类、醚类、腈类、芳香烃类或烷烃类中的一种或几种。

9、如权利要求 8 所述的制备方法,其特征在于,所述酯类为甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯、甲酸异丙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丙酸丙酯、丙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯;所述酮类为戊酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮;所述醚类为乙醚、丙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环、1,3-二氧六环;所述腈类为乙腈;

所述芳香烃类溶剂为甲苯、二甲苯、二乙苯、三甲苯；所述烷烃类溶剂为丁烷、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷。

10、 药物组合物，包含如权利要求 1-4 中任一项所述的式 (1) 所示化合物的丁二酸盐的晶型 I 和一种或多种药用载体，其为药学上可接受的任一剂型。

11、 权利要求 1-4 中任一项所述的化合物 (*R*)-2-((7-(3-氨基哌啶-1-基)-3,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲腈的丁二酸盐的晶型 I 或者其与一种或多种降糖药物的组合在制备用于治疗 and / 或预防非胰岛素依赖型糖尿病、高血糖、高血脂、胰岛素抗性疾病的药物中的应用。

12、 治疗和/或预防患者的非胰岛素依赖型糖尿病、高血糖、高血脂、胰岛素抗性疾病的方法，包括给所述患者施用治疗有效量的如权利要求 1-4 中任一项所述的式 (1) 所示化合物的丁二酸盐的晶型 I。

13、 式 (1) 所示的化合物 (*R*)-2-((7-(3-氨基哌啶-1-基)-3,5-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲基)苯甲腈的丁二酸盐的晶型 II，其特征在于，使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射，在 $6.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

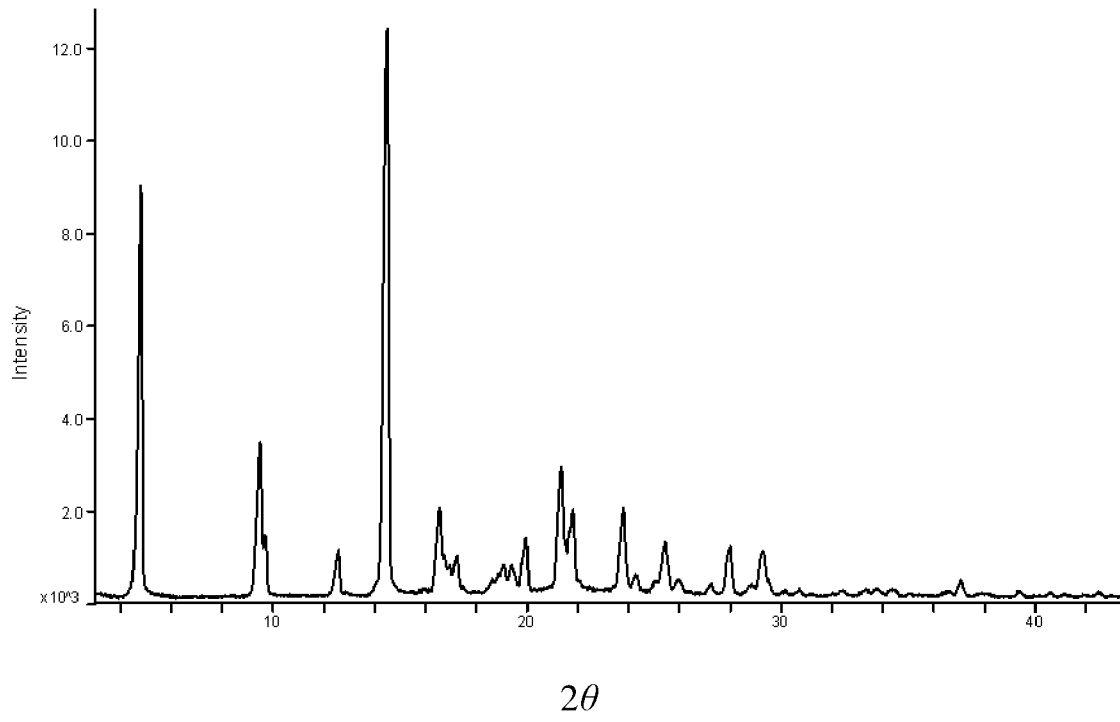


图 1

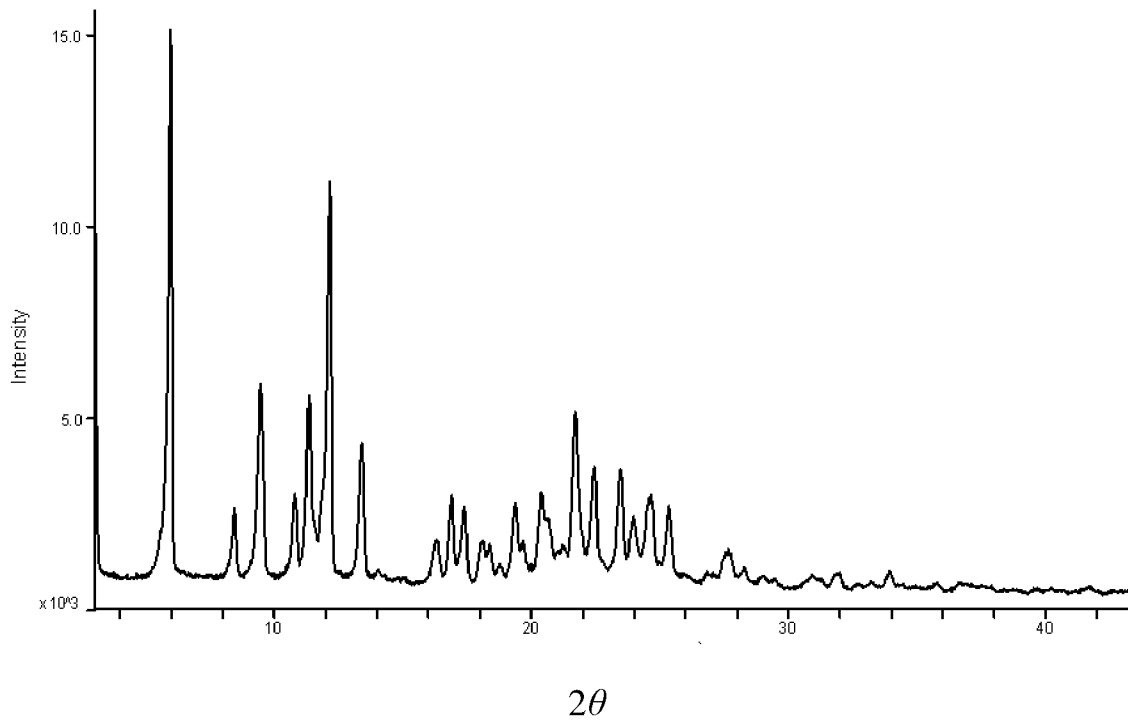


图 2

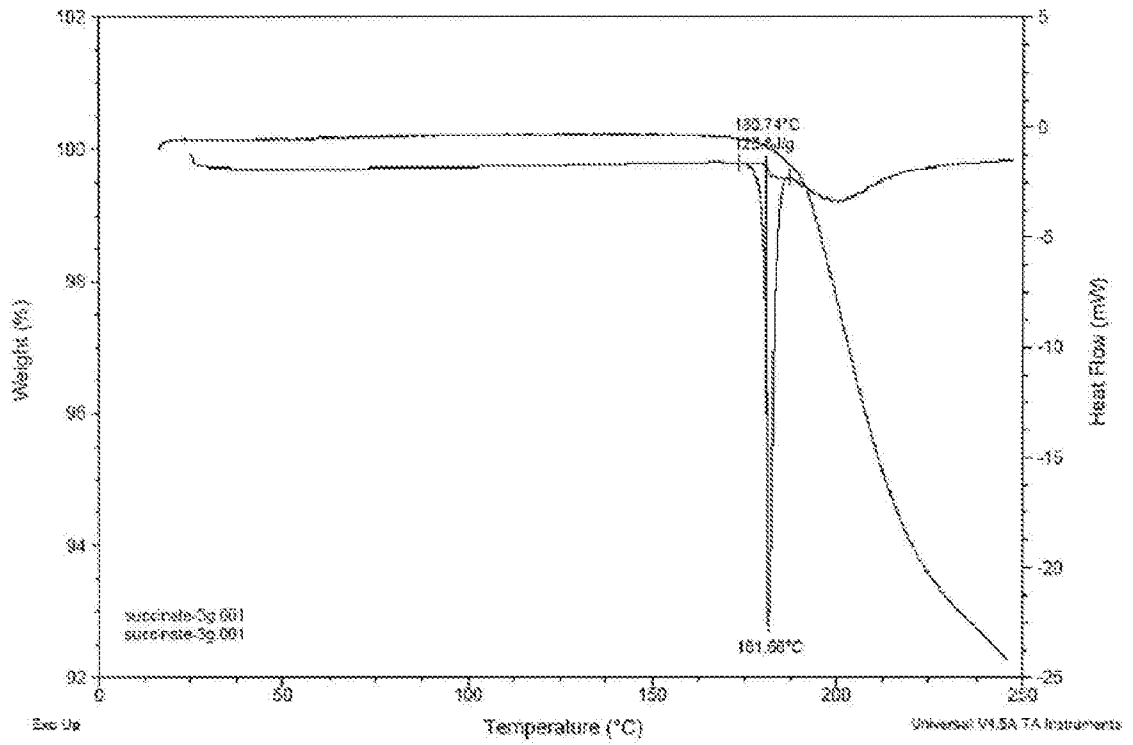


图 3

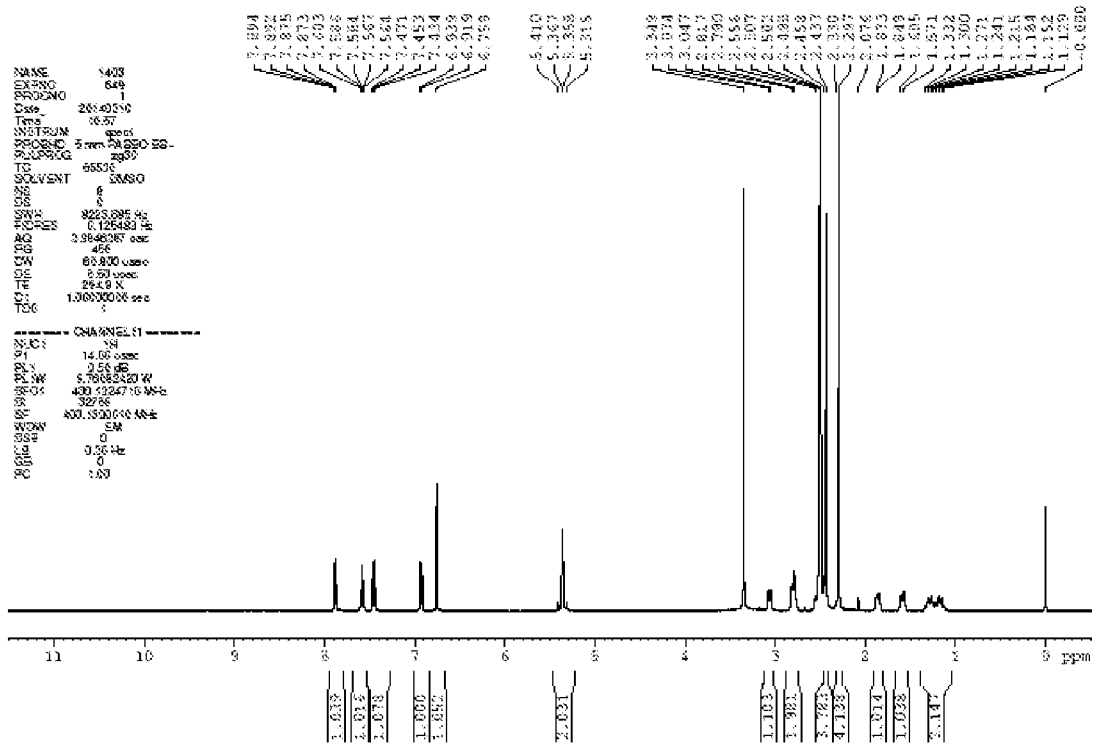


图 4

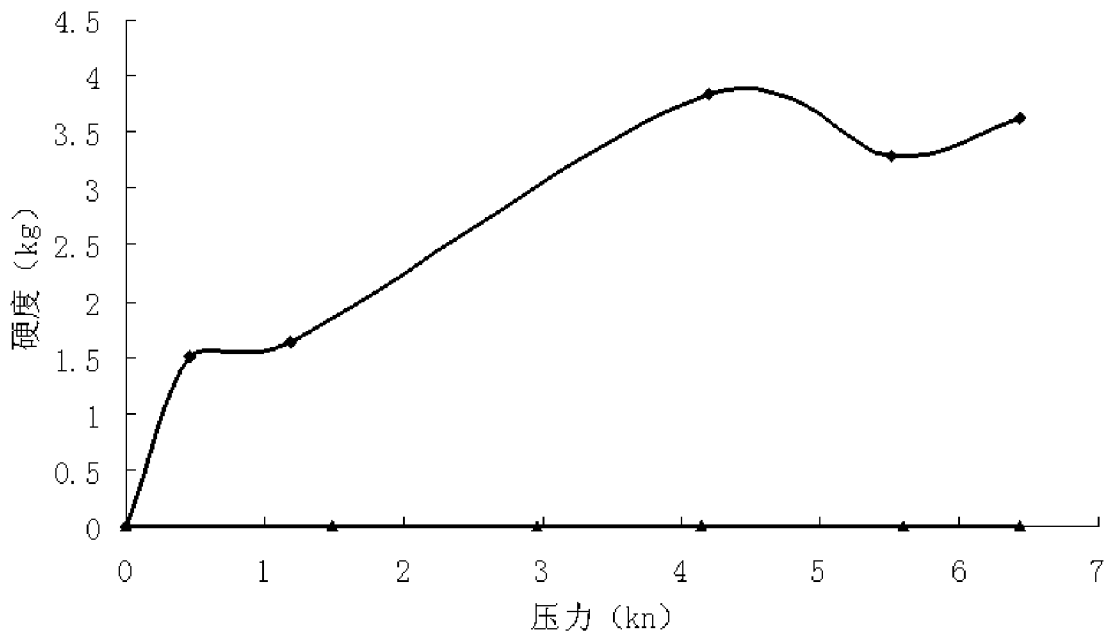


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/087433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; A61K 31/4545 (2006.01) i; A61P 3/10 (2006.01) i; A61P 3/06 (2006.01) i; A61P 5/48 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/-; A61K 31/-; A61P 3/-; A61P 5/-

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

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

WPI, EPODOC, CNTXT, CNABS, CNKI, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), ISI WEB OF KNOWLEDGE: XUANZHU PHARMA CO., LTD.; CHU, Shutian; pyridine, imidazole, amino, piperidin+, imidazo, diabetes, peptidase, 1314944-07-4

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102127072 A (SHANDONG XUANZHUPHARMA CO., LTD.), 20 July 2011 (20.07.2011), description, embodiment 17, and claims 10-11	1-13
A	CN 102863440 A (SHANDONG XUANZHUPHARMA CO., LTD.), 09 January 2013 (09.01.2013), claim 1	1-13
A	SHU, Chutian et al., "Discovery of Imigliptin, a Novel Selective DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 5, no. 8, 16 June 2014 (16.06.2014), ISSN: 1948-5875, pages 921-926, and Scheme 1.	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search
18 July 2017 (18.07.2017)

Date of mailing of the international search report
03 August 2017 (03.08.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
ZHANG, Jianhong
Telephone No.: (86-10) 010-82246675

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/087433

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

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

1. Claims Nos.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] claim 12 relates to a treatment method for diseases; however, the search is made based on the application of the claimed compounds in preparing drugs.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/087433

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
CN 102127072 A	20 July 2011	CN 102127071 A	20 July 2011		
		US 8680089 B2	25 March 2014		
		CN 102741251 B	25 March 2015		
		CN 102741251 A	17 October 2012		
		WO 2011085643 A8	05 July 2012		
		EP 2524917 A4	11 March 2015		
		JP 5719382 B2	20 May 2015		
		US 2012289497 A1	15 November 2012		
		EP 2524917 A1	21 November 2012		
		WO 2011085643 A1	21 July 2011		
		CN 102127070 A	20 July 2011		
		JP 2013517225 A	16 May 2013		
		CN 102863440 A	09 January 2013	ES 2547687 T3	08 October 2015
				EP 2730575 A1	14 May 2014
US 2014206874 A1	24 July 2014				
JP 5695800 B2	08 April 2015				
WO 2013007167 A1	17 January 2013				
EP 2730575 B1	16 September 2015				
CN 102863440 B	27 May 2015				
HK 1192231 A1	29 January 2016				
US 8927572 B2	06 January 2015				
JP 2014520763 A	25 August 2014				
EP 2730575 A4	26 November 2014				

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/087433

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 5/48(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D471/-; A61K31/-; A61P3/-; A61P5/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CNTXT, CNABS, CNKI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), ISI WEB OF KNOWLEDGE; 山东轩竹医药科技有限公司, 舒楚天, 氨基, 吡啶, 咪唑, 糖尿病, 肽酶, amino, piperidin+, imidazo, diabetes, peptidase, 1314944-07-4</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 102127072 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2011年 7月 20日 (2011 - 07 - 20) 说明书实施例17, 权利要求10-11</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102863440 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2013年 1月 9日 (2013 - 01 - 09) 权利要求1</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>SHU, Chutian 等. "Discovery of Imigliptin, a Novel Selective DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes" " ACS Medicinal Chemistry Letters, 第5卷, 第8期, 2014年 6月 16日 (2014 - 06 - 16), ISSN: 1948-5875, 第921 - 926页, Scheme 1.</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 102127072 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2011年 7月 20日 (2011 - 07 - 20) 说明书实施例17, 权利要求10-11	1-13	A	CN 102863440 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2013年 1月 9日 (2013 - 01 - 09) 权利要求1	1-13	A	SHU, Chutian 等. "Discovery of Imigliptin, a Novel Selective DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes" " ACS Medicinal Chemistry Letters, 第5卷, 第8期, 2014年 6月 16日 (2014 - 06 - 16), ISSN: 1948-5875, 第921 - 926页, Scheme 1.	1-13
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	CN 102127072 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2011年 7月 20日 (2011 - 07 - 20) 说明书实施例17, 权利要求10-11	1-13												
A	CN 102863440 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2013年 1月 9日 (2013 - 01 - 09) 权利要求1	1-13												
A	SHU, Chutian 等. "Discovery of Imigliptin, a Novel Selective DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes" " ACS Medicinal Chemistry Letters, 第5卷, 第8期, 2014年 6月 16日 (2014 - 06 - 16), ISSN: 1948-5875, 第921 - 926页, Scheme 1.	1-13												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>														
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期													
2017年 7月 18日	2017年 8月 3日													
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员													
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	张建宏													
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)010-82246675													

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 12
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求12涉及疾病的治疗方法，但检索是基于请求保护化合物在制备药物中的应用做出的。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/087433

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102127072	A	2011年 7月 20日	CN	102127071	A	2011年 7月 20日
				US	8680089	B2	2014年 3月 25日
				CN	102741251	B	2015年 3月 25日
				CN	102741251	A	2012年 10月 17日
				WO	2011085643	A8	2012年 7月 5日
				EP	2524917	A4	2015年 3月 11日
				JP	5719382	B2	2015年 5月 20日
				US	2012289497	A1	2012年 11月 15日
				EP	2524917	A1	2012年 11月 21日
				WO	2011085643	A1	2011年 7月 21日
				CN	102127070	A	2011年 7月 20日
				JP	2013517225	A	2013年 5月 16日
				CN	102863440	A	2013年 1月 9日
EP	2730575	A1	2014年 5月 14日				
US	2014206874	A1	2014年 7月 24日				
JP	5695800	B2	2015年 4月 8日				
WO	2013007167	A1	2013年 1月 17日				
EP	2730575	B1	2015年 9月 16日				
CN	102863440	B	2015年 5月 27日				
HK	1192231	A1	2016年 1月 29日				
US	8927572	B2	2015年 1月 6日				
JP	2014520763	A	2014年 8月 25日				
EP	2730575	A4	2014年 11月 26日				

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)