

【11】證書號數：I938414

【45】公告日：中華民國 115 (2026) 年 09 月 11 日

【51】Int. Cl. : C07D241/26 (2006.01) A61K49/10 (2006.01)

發明 全 19 頁

【54】名稱：吡嗪類衍生物的鹽的晶型及其製備方法、藥物組合物和用途

【21】申請案號：111142375

【22】申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 07 日

【11】公開編號：202334098

【43】公開日期：中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

【30】優先權：2021/11/08

中國大陸

202111314399.7

【72】發明人：鄭駿浩 (CN) ZHENG, JUNHAO；章杜前 (CN) ZHANG, DUQIAN；胡海文 (CN) HU, HAIWEN

【71】申請人：中國大陸商杭州中美華東製藥有限公司
HANGZHOU ZHONGMEIHUADONG
PHARMACEUTICAL CO., LTD.
中國大陸

【74】代理人：陳長文

【56】參考文獻：

TW 202319052A

CN 110494167A

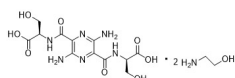
WO 2016/183351A1

期刊 Jeng-Jong Shieh Characterization of MB-102, a New
Fluorescent Tracer Agent for Point-of-Care Renal Function
Monitoring Journal of Pharmaceutical Sciences 109 Elsevier
February 2020 1191-1198

審查人員：陳庭瑀

【57】申請專利範圍

1. 一種具有下式的化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I，



其特徵在於所述乙醇胺鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜包括在 $10.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 及 $28.2 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)處的衍射峰。

2. 如請求項 1 的化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I，其特徵在於所述乙醇胺鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜還包括在 $9.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 或 $29.8 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)處的衍射峰。
3. 如請求項 2 的化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I，其特徵在於所述乙醇胺鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜還包括在 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $34.8 \pm 0.2^\circ$ 或 $35.9 \pm 0.2^\circ$ 的衍射角(2 θ)處的衍射峰。
4. 如請求項 3 的化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I，其特徵在於所述乙醇胺鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜基本上如圖 25 所示。
5. 如請求項 4 的化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I，其特徵在於所述乙醇胺鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜如圖 25 所示。
6. 一種製備如請求項 1 至 5 中任一項所述的化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I 之方法，其特徵在於所述方法包括：

(2)

- (1) 提供化合物 I 在適當的溶劑中的混懸液；
- (2) 向所述混懸液中加入 2 倍當量或過量的乙醇胺並攪拌，在化合物 I 完全轉化成乙醇胺鹽後進行固液分離，乾燥所得的固體，得到所述化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I。
7. 如請求項 6 之方法，其特徵在於，在所述步驟(1)中，所述化合物 I 在所述混懸液中的含量為 1-200 mg/mL。
8. 如請求項 6 之方法，其特徵在於，在所述步驟(1)中，所述適當的溶劑選自甲醇、四氫呋喃及乙酸乙酯。
9. 一種藥物組合物，其包含如請求項 1 至 5 中任一項所述的化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I，以及一種或多種藥學上可接受的載體。
10. 一種如請求項 1 至 5 中任一項所述的化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I、或如請求項 9 所述的藥物組合物在製備用於腎功能監測的藥物中之用途，其中所述腎功能監測是 GFR 監測。
11. 如請求項 10 之用途，其中所述腎功能監測是即時 GFR 監測。

圖式簡單說明

圖 1：化合物 I 的鹽酸鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜。

圖 2：化合物 I 的鹽酸鹽的晶型 I 的熱重量分析(TGA)圖譜和差示掃描量熱(DSC)圖譜。

圖 3：化合物 I 的鹽酸鹽的晶型 I 與化合物 I 的晶型 A 的 ^1H NMR 圖譜。

圖 4：化合物 I 的鹽酸鹽的晶型 I 在動態水分吸附(DVS)測試前後的 XRPD 圖譜。

圖 5：化合物 I 的鹽酸鹽的晶型 I 的 PLM 圖像。

圖 6：化合物 I 的硫酸鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜。

圖 7：化合物 I 的硫酸鹽的晶型 I 的 TGA 和 DSC 圖譜。

圖 8：化合物 I 的硫酸鹽的晶型 I 與化合物 I 的晶型 A 的 ^1H NMR 圖譜。

圖 9：化合物 I 的甲磺酸鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜。

圖 10：化合物 I 的甲磺酸鹽的晶型 I 的 TGA 和 DSC 圖譜。

圖 11：化合物 I 的甲磺酸鹽的晶型 I 與化合物 I 的晶型 A 的 ^1H NMR 圖譜。

圖 12：化合物 I 的對甲苯磺酸鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜。

圖 13：化合物 I 的對甲苯磺酸鹽的晶型 I 的 TGA 和 DSC 圖譜。

圖 14：化合物 I 的對甲苯磺酸鹽的晶型 II 的 XRPD 圖譜。

圖 15：化合物 I 的對甲苯磺酸鹽的晶型 II 的 TGA 和 DSC 圖譜。

圖 16：化合物 I 的對甲苯磺酸鹽的晶型 II 與化合物 I 的晶型 A 的 ^1H NMR 圖譜。

圖 17：化合物 I 的對甲苯磺酸鹽的晶型 II 在 DVS 測試前後的 XRPD 圖譜。

圖 18：化合物 I 的對甲苯磺酸鹽的晶型 II 的 PLM 圖像。

圖 19：化合物 I 的對甲苯磺酸鹽的晶型 III 的 XRPD 圖譜。

圖 20：化合物 I 的鈉鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜。

圖 21：化合物 I 的鈉鹽的晶型 I 的 TGA 和 DSC 圖譜。

圖 22：化合物 I 的鈉鹽的晶型 II 的 XRPD 圖譜。

圖 23：化合物 I 的鈉鹽的晶型 II 的 TGA 和 DSC 圖譜。

圖 24：化合物 I 的鈉鹽的晶型 II 與化合物 I 的晶型 A 的 ^1H NMR 圖譜。

圖 25：化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I 的 XRPD 圖譜。

圖 26：化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I 的 TGA 和 DSC 圖譜。

圖 27：化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I 與化合物 I 的晶型 A 的 ^1H NMR 圖譜。

圖 28：化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I 在 DVS 測試前後的 XRPD 圖譜。

圖 29：化合物 I 的乙醇胺鹽的晶型 I 的 PLM 圖像。

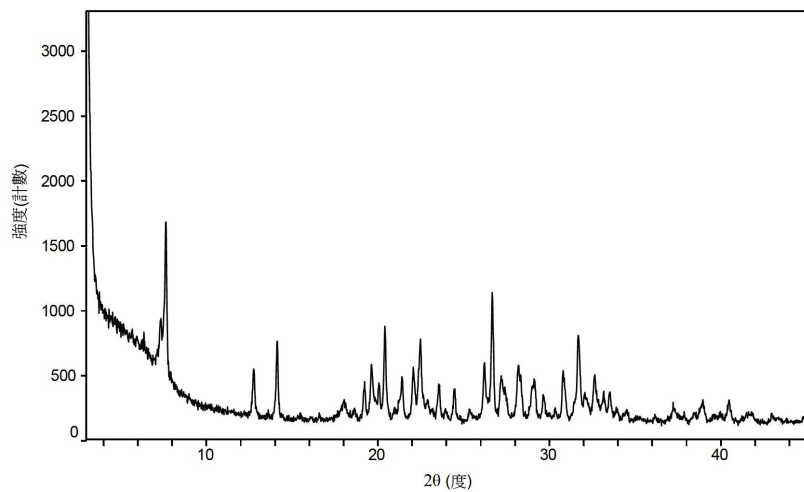
(3)

圖 30：化合物 I 的晶型 A 的 XRPD 圖譜。

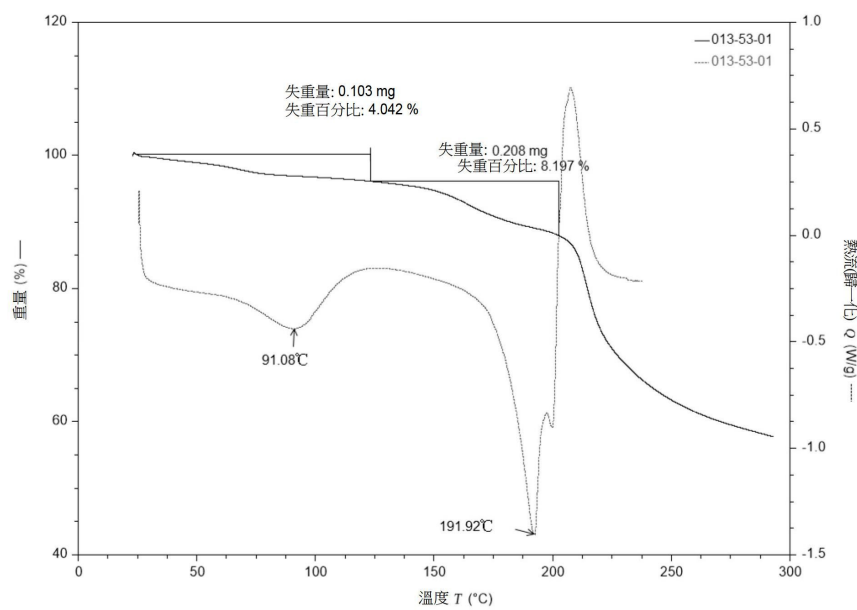
圖 31：化合物 I 的晶型 A 的 TGA 和 DSC 圖譜。

圖 32：化合物 I 的晶型 A 的 ^1H NMR 圖譜。

圖 33：化合物 I 的晶型 A 的 PLM 圖像。

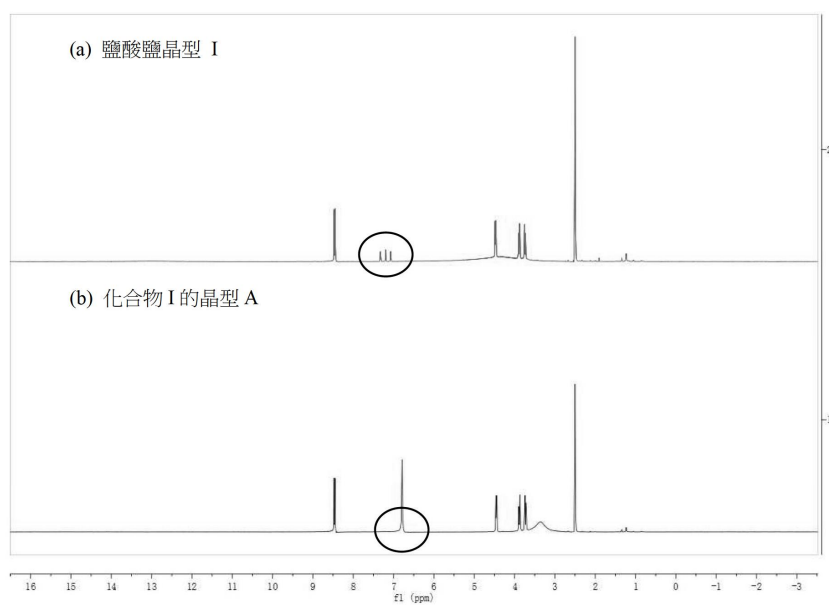


【圖 1】

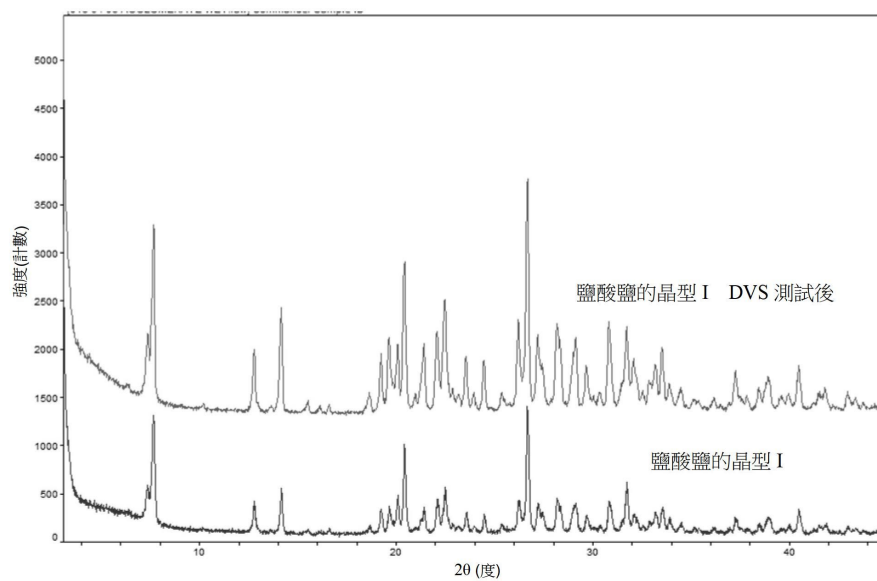


【圖 2】

(4)

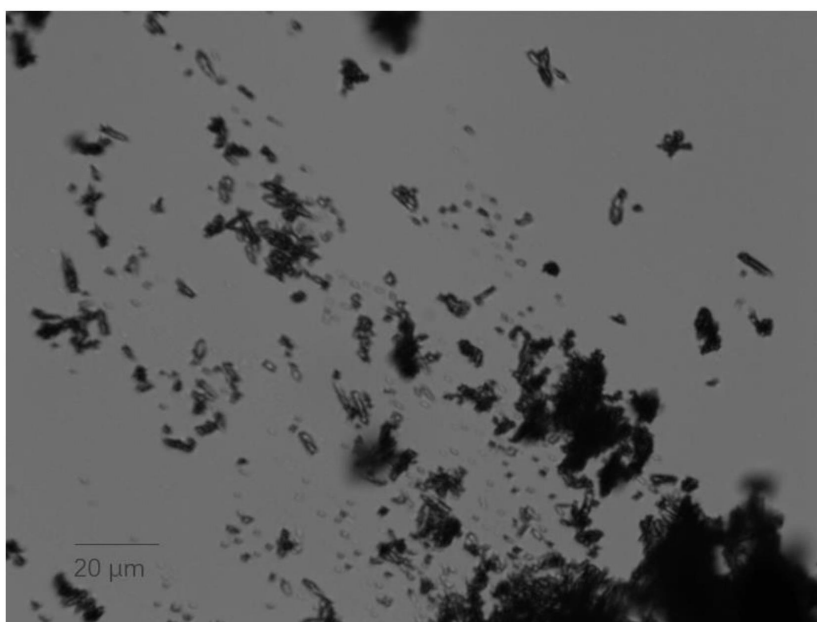


【圖 3】

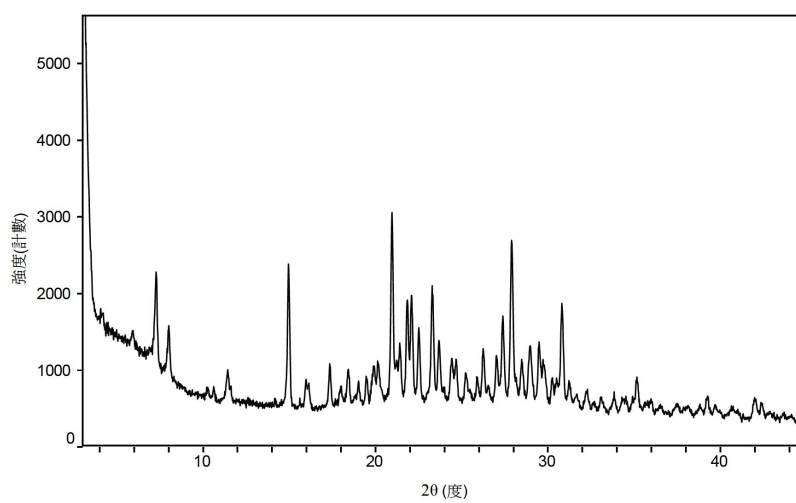


【圖 4】

(5)

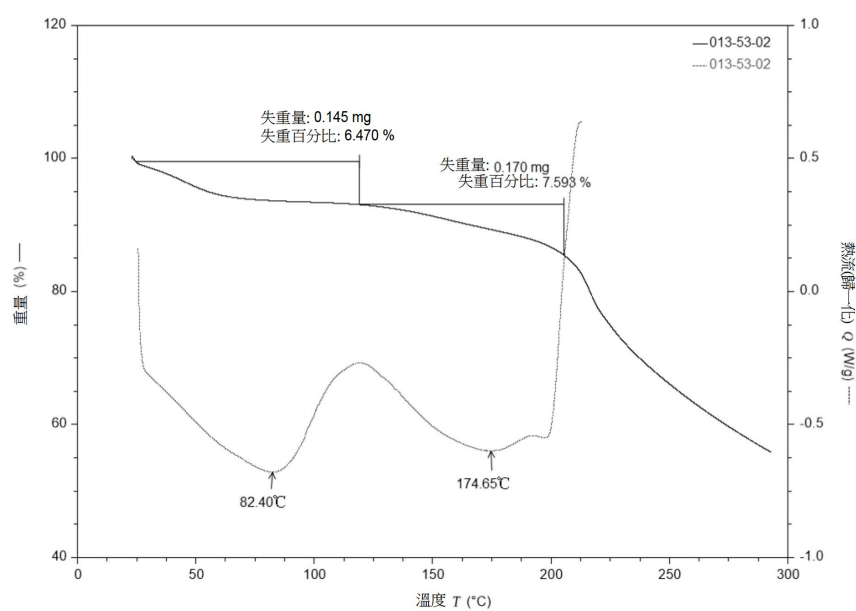


【圖 5】

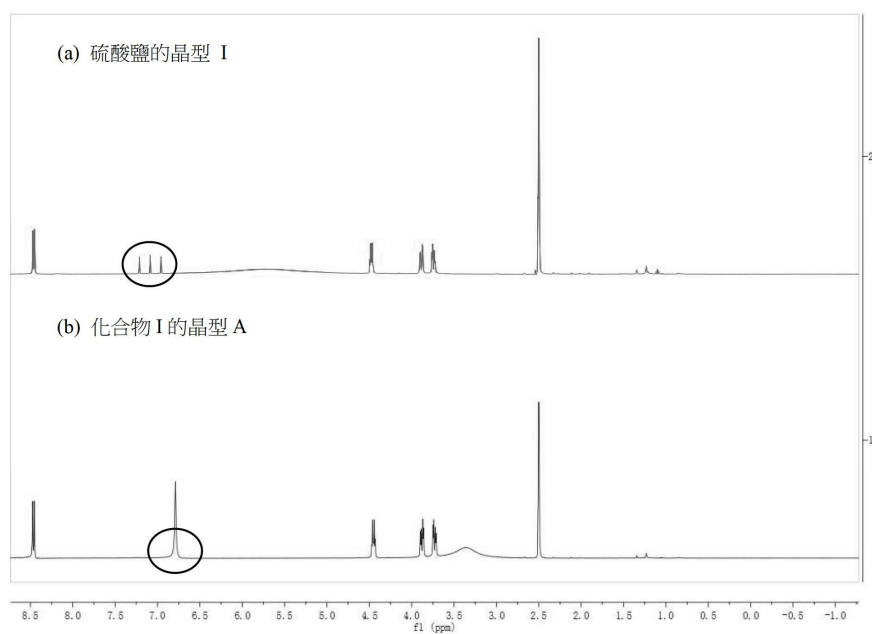


【圖 6】

(6)

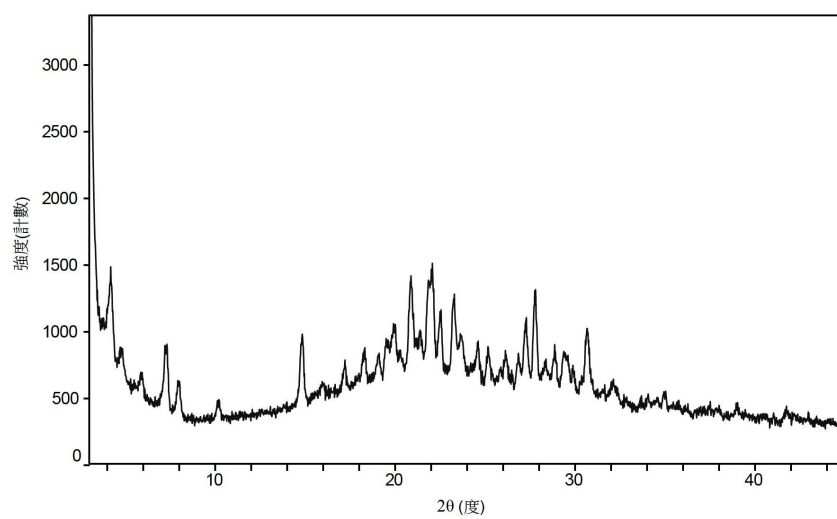


【圖 7】

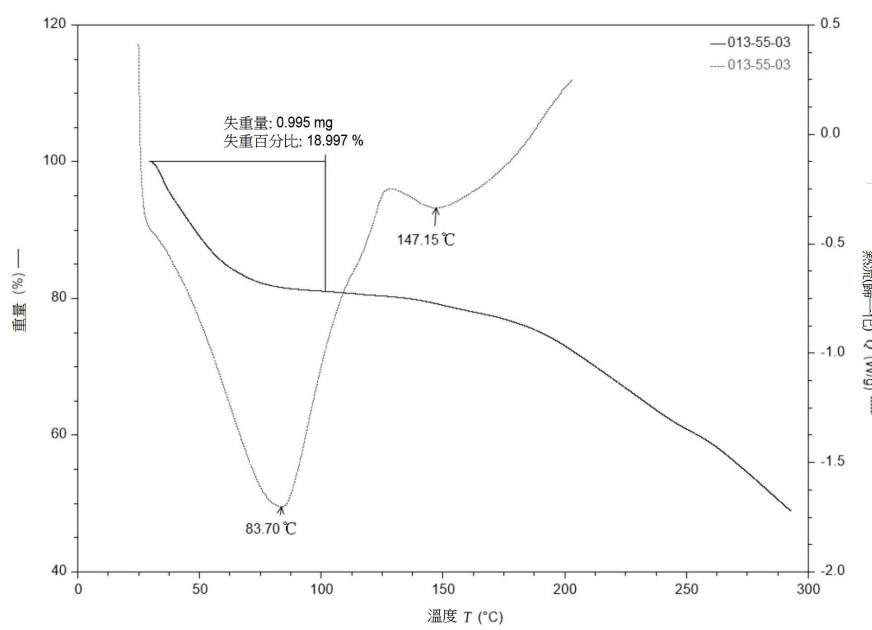


【圖 8】

(7)

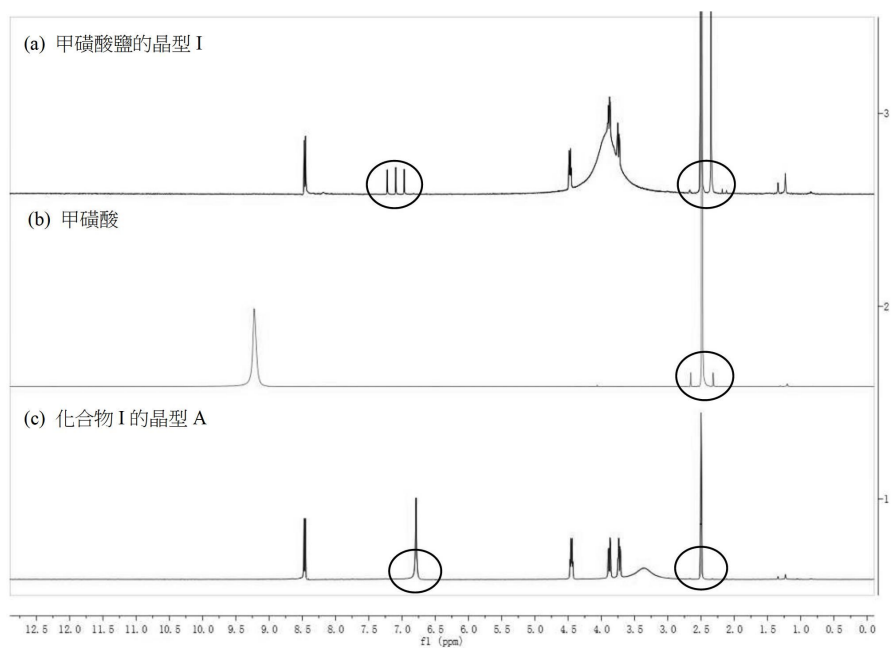


【圖 9】

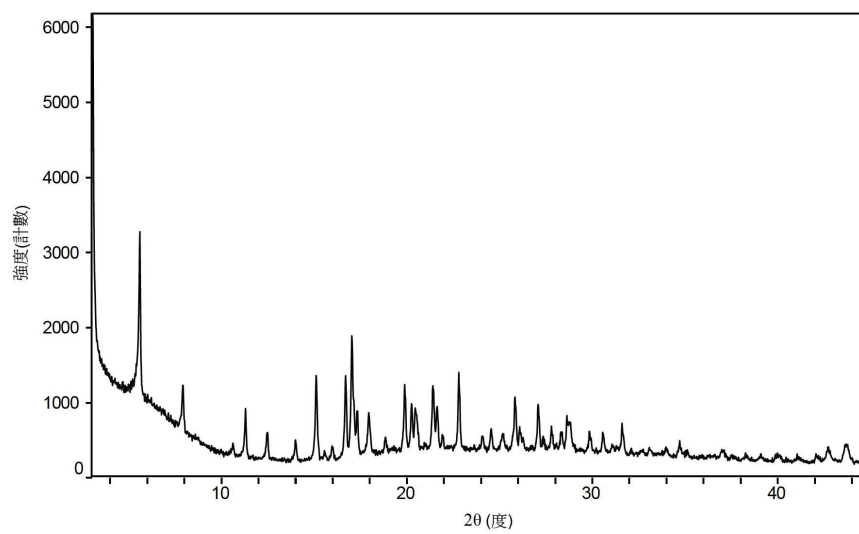


【圖 10】

(8)

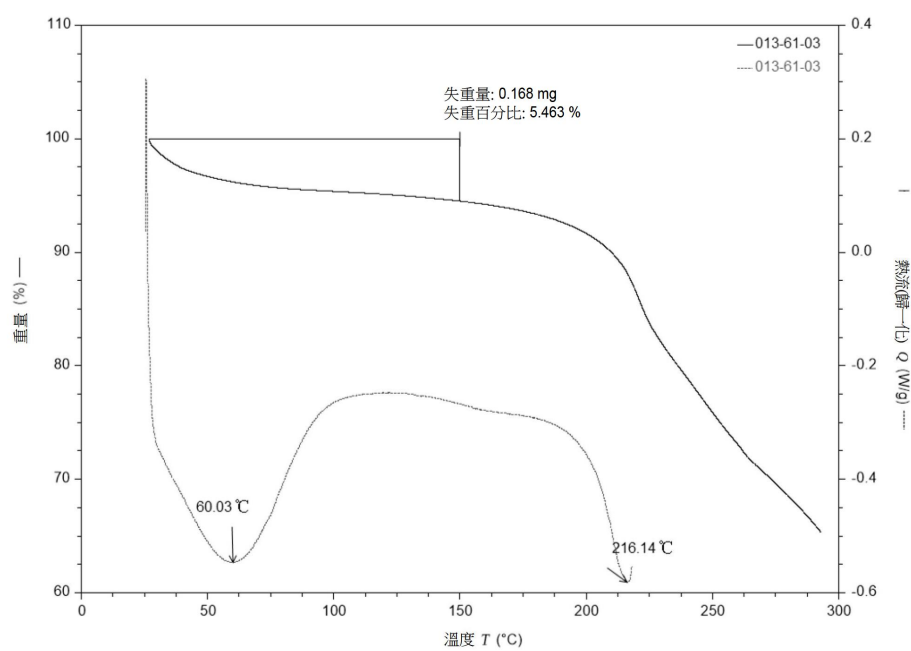


【圖 11】

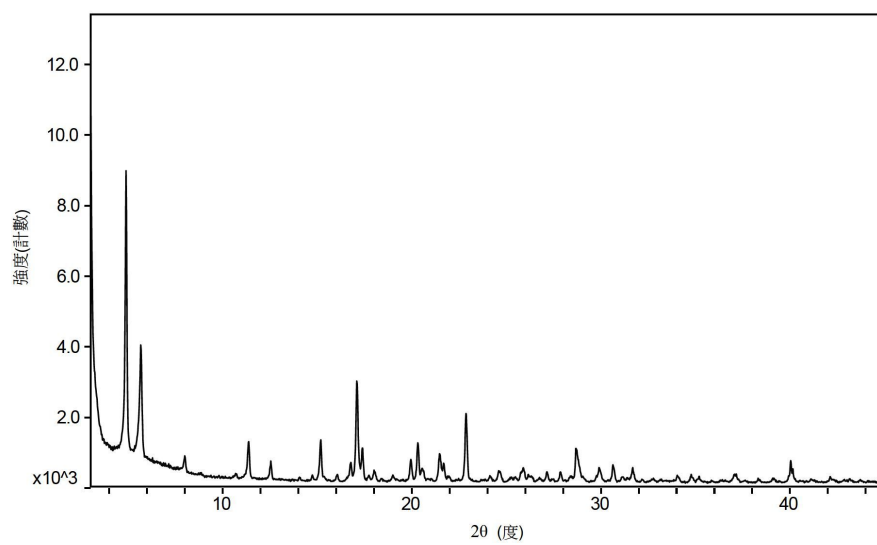


【圖 12】

(9)

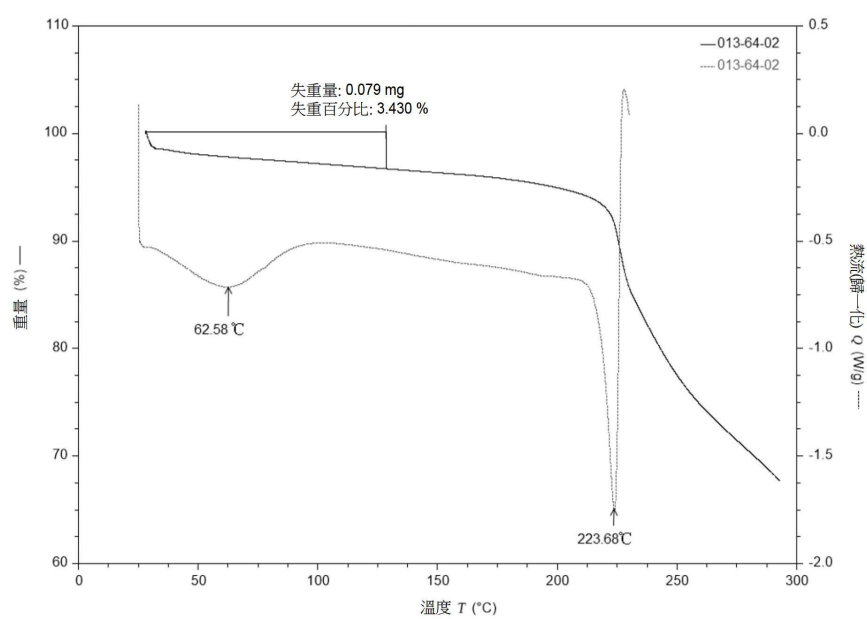


【圖 13】

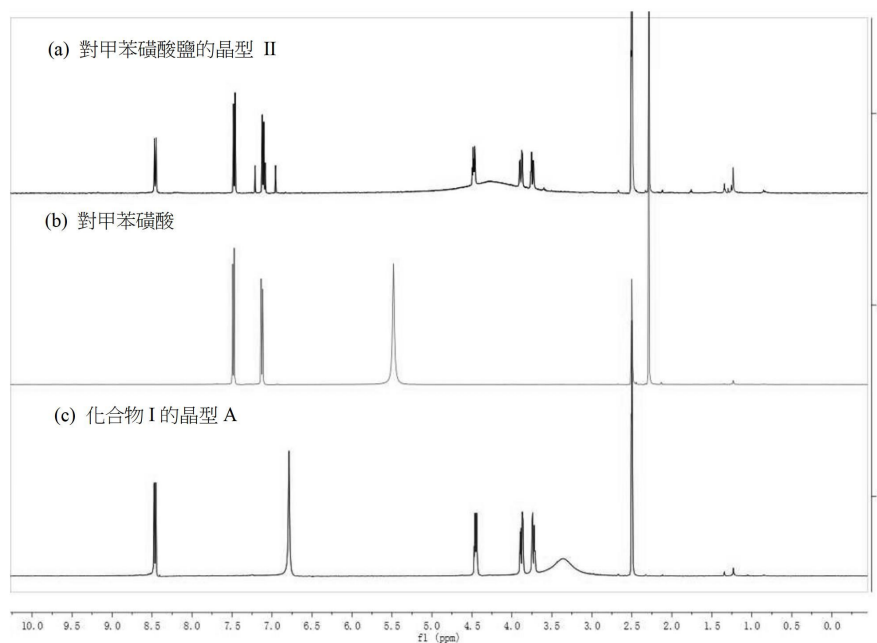


【圖 14】

(10)

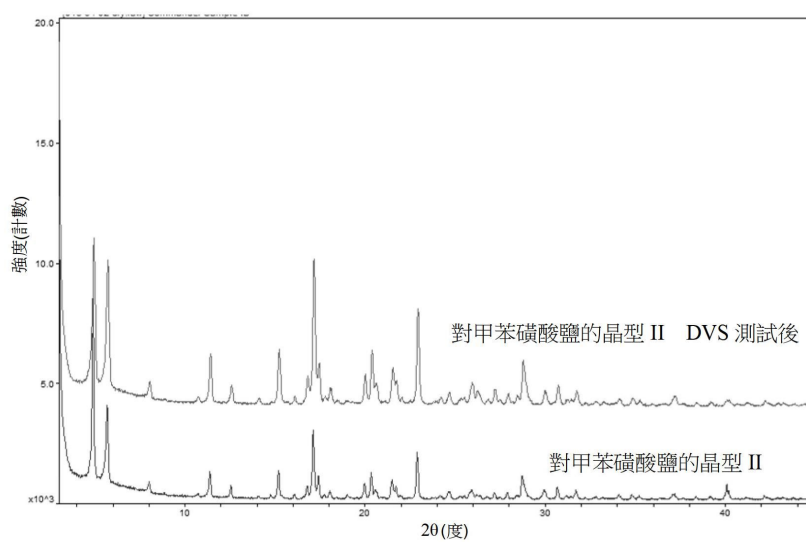


【圖 15】



【圖 16】

(11)

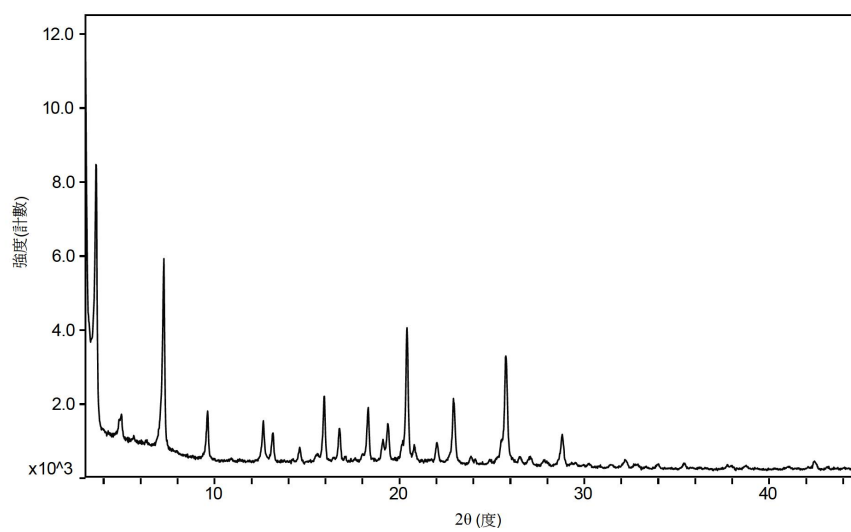


【圖 17】

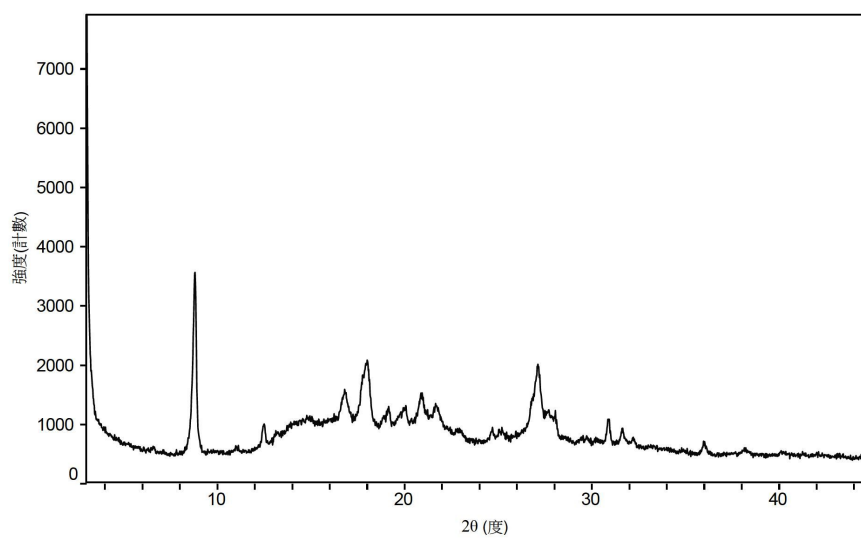


【圖 18】

(12)

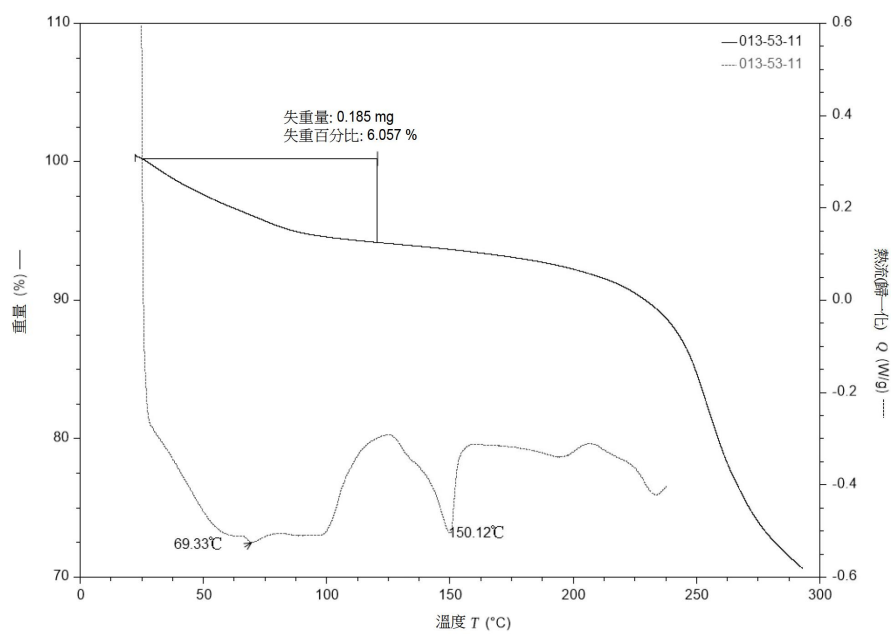


【圖 19】

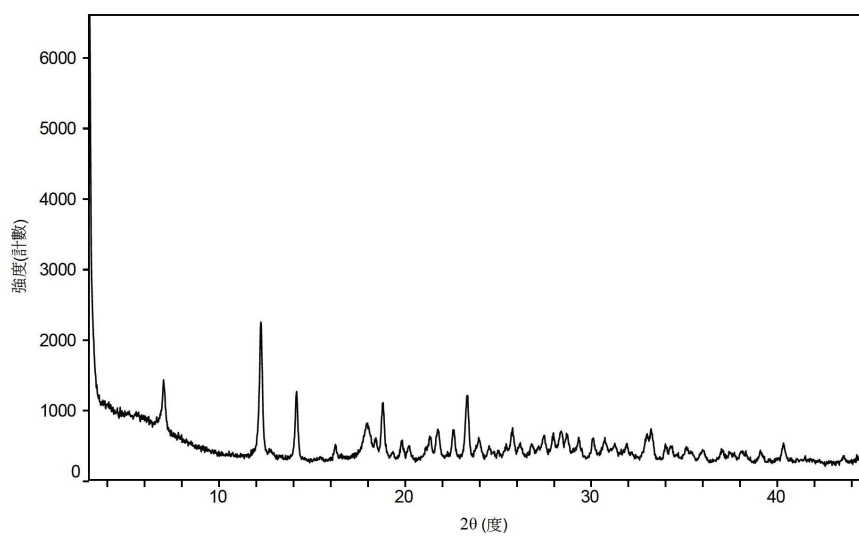


【圖 20】

(13)

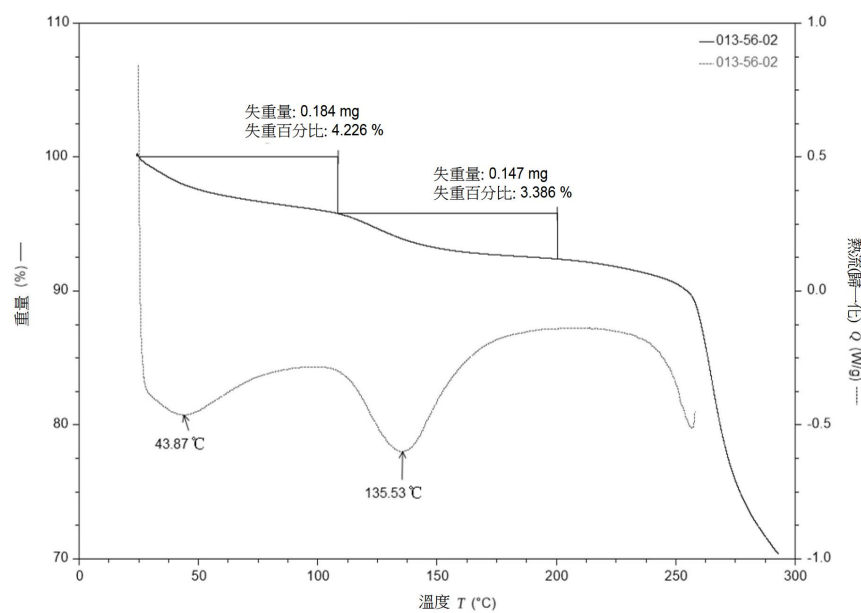


【圖 21】

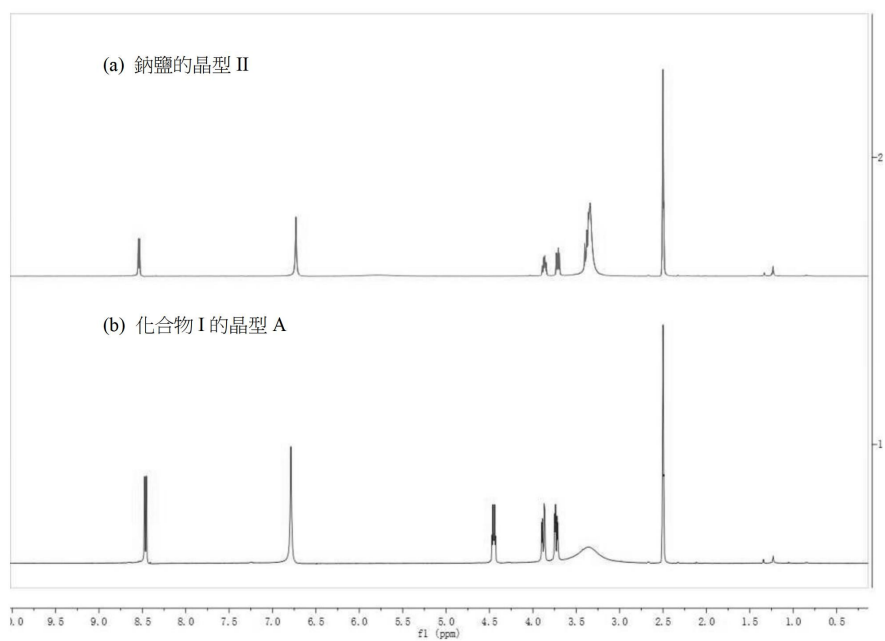


【圖 22】

(14)

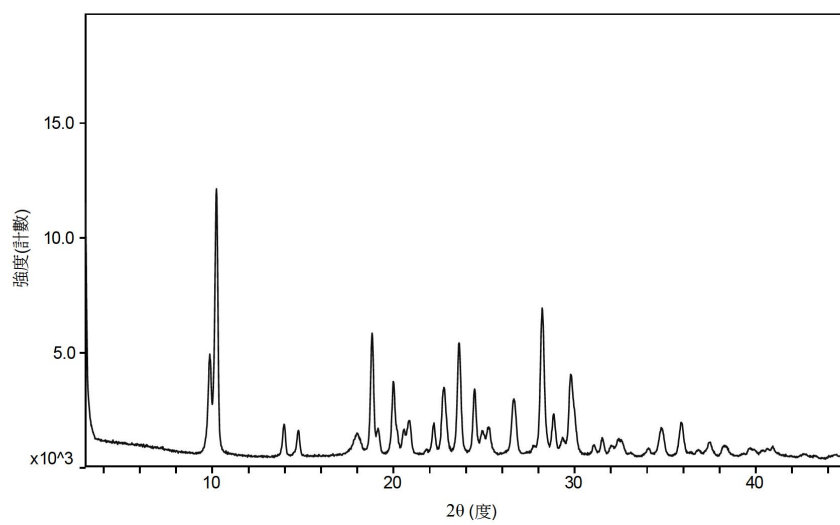


【圖 23】

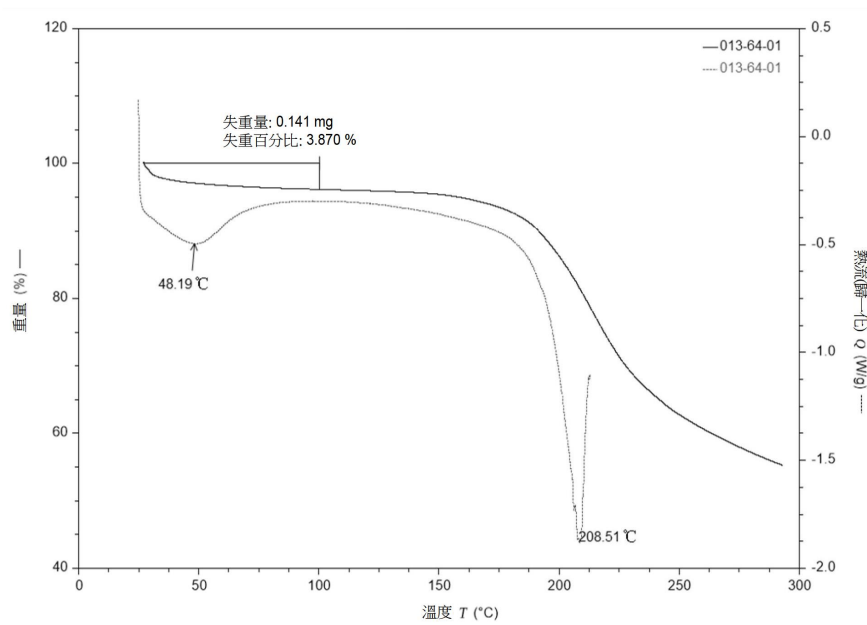


【圖 24】

(15)

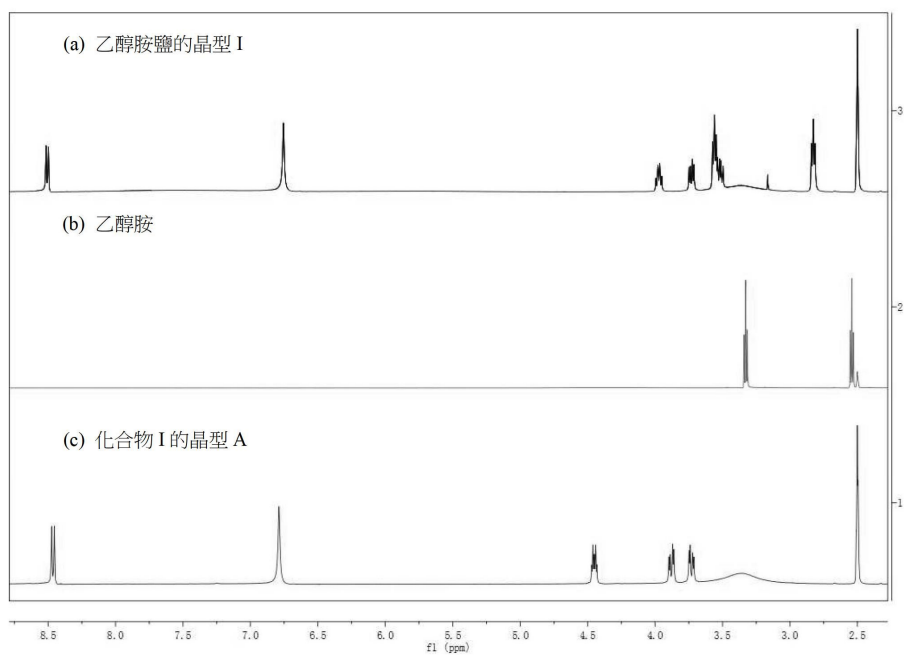


【圖 25】

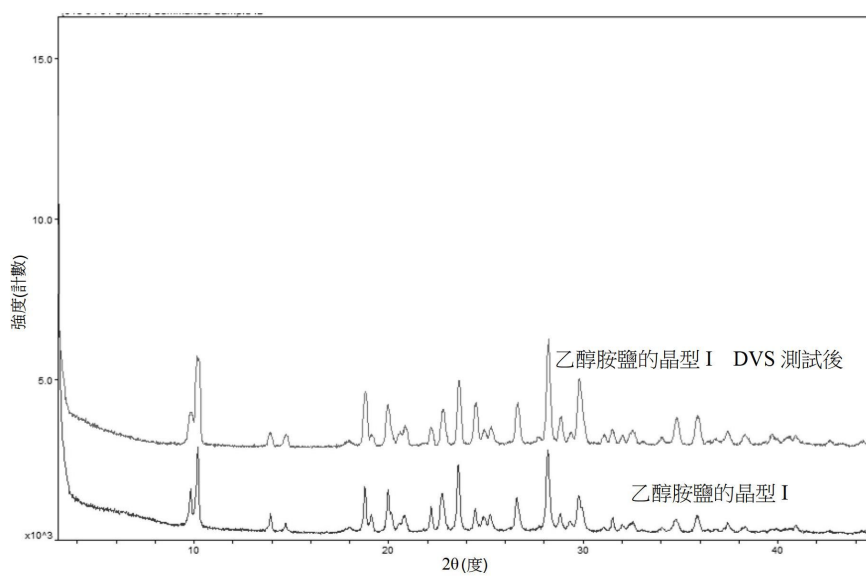


【圖 26】

(16)

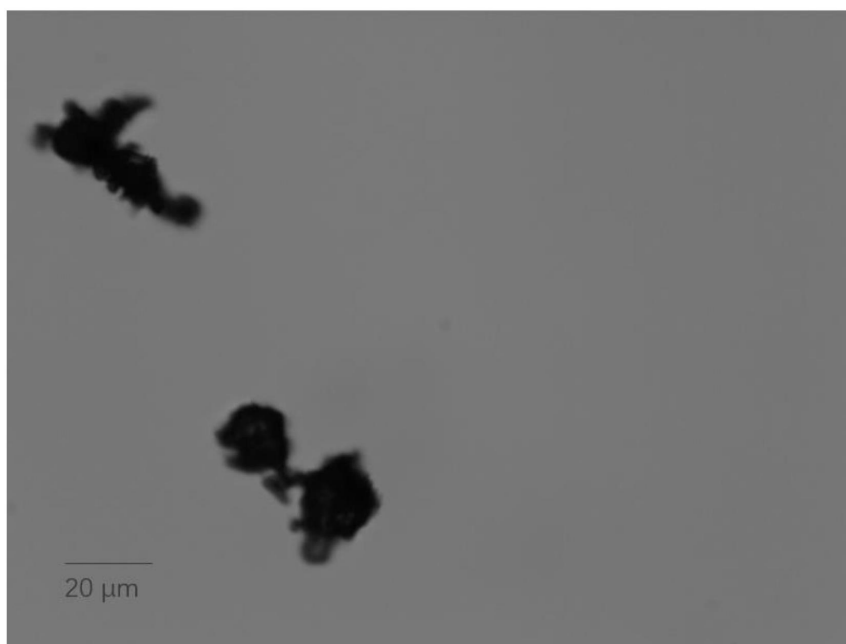


【圖 27】

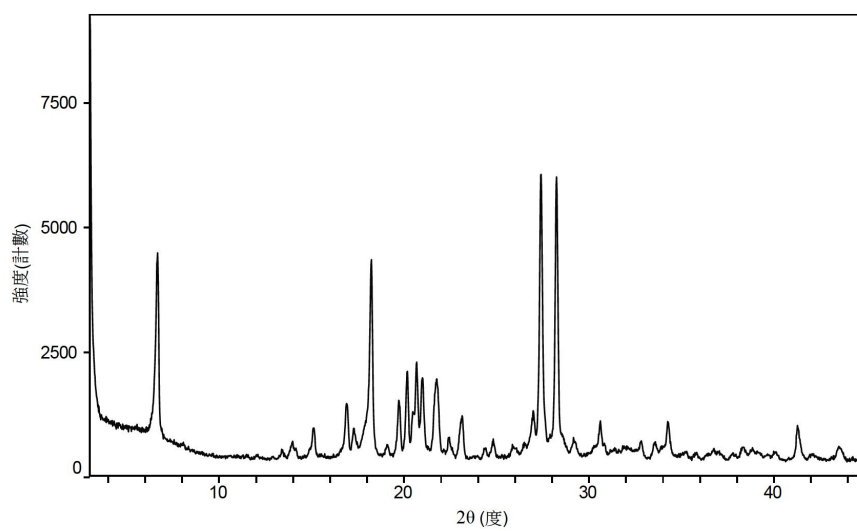


【圖 28】

(17)

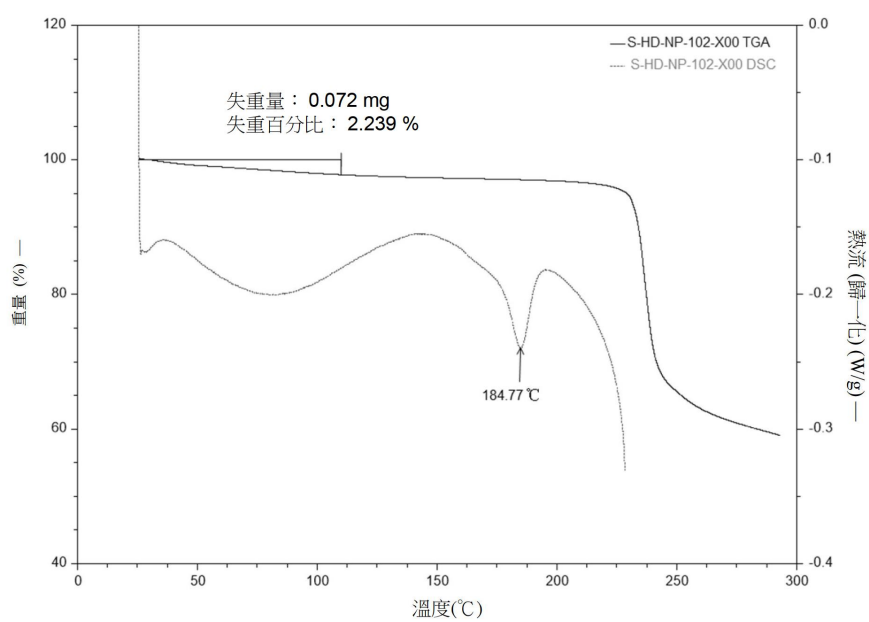


【圖 29】

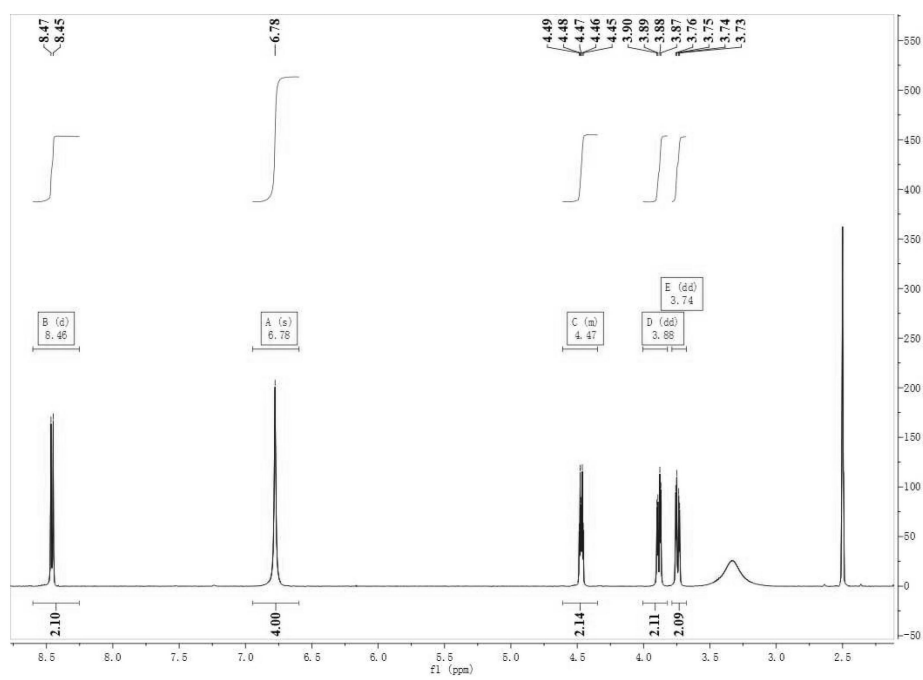


【圖 30】

(18)

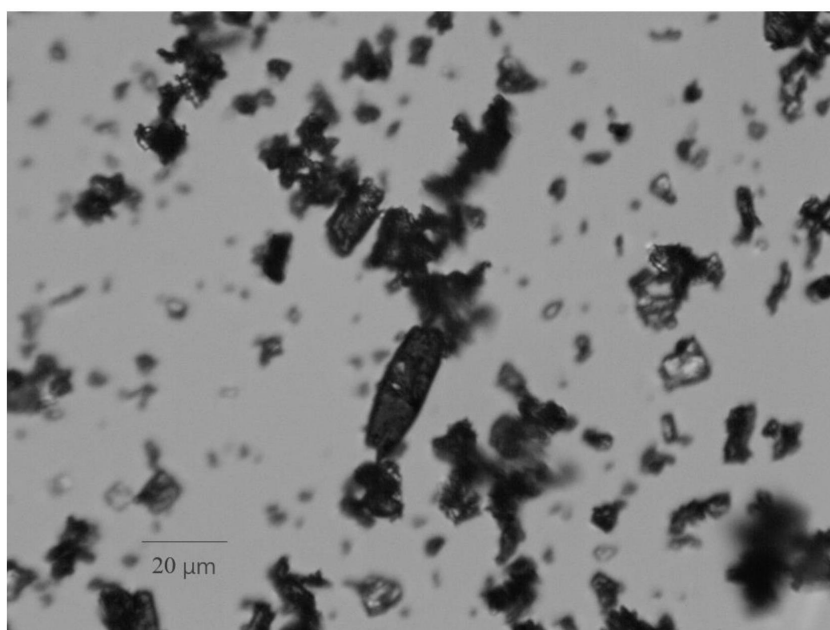


【圖 31】



【圖 32】

(19)



【圖 33】