I874548

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I874548 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：109147161 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 31 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2020/01/02 中國大陸 202010002822.9

(71)申請人：大陸商江蘇恒瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)
中國大陸
大陸商上海恒瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：吳琪 WU, QI (CN) ；杜振興 DU, ZHENXIN (CN) ；王捷 WANG, JIE (CN) ；王林 WANG, LIN (CN) ；陸偉棟 LU, WEIDONG (CN) ；邵啟雲 SHAO, QIYUN (CN) ；馮君 FENG, JUN (CN) ；賀 峰 HE, FENG (US)

(74)代理人：洪蘭心

(56)參考文獻：
CN 107108615A

審查人員：周浩宇

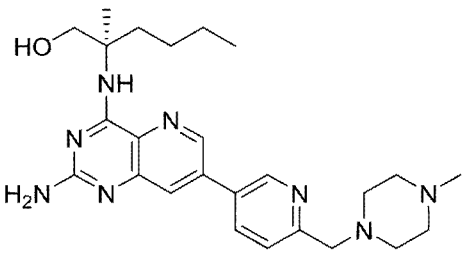
申請專利範圍項數：12 項 圖式數：6 共 39 頁

(54)名稱

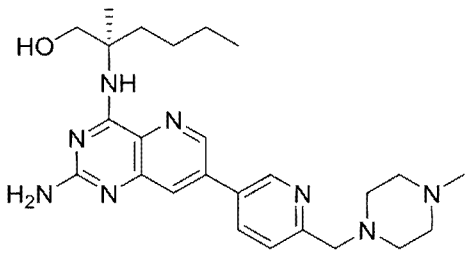
吡啶并嘧啶類衍生物的結晶形式及其製備方法

(57)摘要

本公開涉及一種吡啶并嘧啶類衍生物的結晶形式及其製備方法，具體而言，本公開涉及式（I）化合物的結晶形式及製備方法。本公開的新晶型具備良好的理化性質，更有利於臨床治療。



The present disclosure relates to a crystal form of pyridopyrimidine derivatives and a preparation method thereof. Specifically, the present disclosure relates to a crystal form of a compound of formula (I) and a preparation method thereof. The new crystal form of the present disclosure has good physical and chemical properties and is more conducive to clinical treatment.


HO
NH
N
N
N
H_2N
N
N
N

公告本

I874548

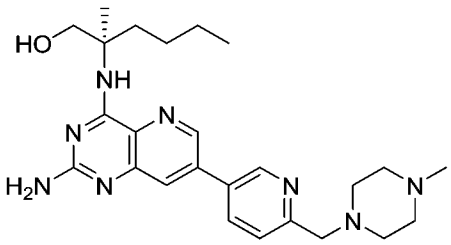
【發明摘要】

【中文發明名稱】 吡啶并嘧啶類衍生物的結晶形式及其製備方法

【英文發明名稱】 Crystal Form of Pyridopyrimidine Derivatives and Preparation Method Thereof

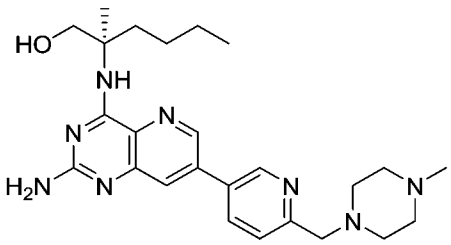
【中文】

本公開涉及一種吡啶并嘧啶類衍生物的結晶形式及其製備方法，具體而言，本公開涉及式（I）化合物的結晶形式及製備方法。本公開的新晶型具備良好的理化性質，更有利於臨床治療。



【英文】

The present disclosure relates to a crystal form of pyridopyrimidine derivatives and a preparation method thereof. Specifically, the present disclosure relates to a crystal form of a compound of formula (I) and a preparation method thereof. The new crystal form of the present disclosure has good physical and chemical properties and is more conducive to clinical treatment.



【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】　無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 吡啶并嘧啶類衍生物的結晶形式及其製備方法

【英文發明名稱】 Crystal Form of Pyridopyrimidine Derivatives and Preparation Method Thereof

【技術領域】

【0001】 本公開涉及一種吡啶并嘧啶類衍生物的結晶形式及其製備方法，具體地涉及式（I）化合物的結晶形式及製備方法。

【先前技術】

【0002】 本申請要求申請日為2020年1月2日的中國專利申請CN202010002822.9的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0003】 Toll樣受體(toll-like receptors; TLRs)是參與先天免疫的一類重要受體。TLRs是單體跨膜的非催化性受體，通常在哨細胞如巨噬細胞和樹突狀細胞中表達，可以識別由微生物產生的結構保守的分子。一旦這些微生物突破如皮膚或腸道粘膜的物理屏障，就會被TLRs識別，繼而激活免疫細胞應答(Mahla, RS. 等人, Front Immunol. 4: 248 (2013))。免疫系統之所以具有廣泛識別病原微生物的能力，某種程度上是由於Toll樣免疫受體的廣泛存在。

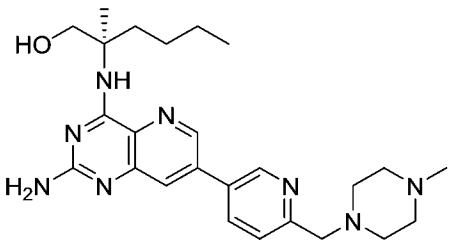
【0004】 在哺乳動物中至少有10種不同的TLRs。一些此類受體的配體和相應的傳訊級聯放大已經被鑒定出。TLR8是TLRs(TLRs 3、7、8和9)亞型的成員，局限於專門識別非己核酸的細胞的內含體隔室。TLR8在人身上主要通過單核細胞，NK細胞和髓樣樹突細胞(mDC) 表達。TLR8激

動劑可以導致各種不同的促炎細胞因子的釋放，如IL-6，IL-12，TNF-α和IFN-γ。

【0005】 TLR8在機體的先天性免疫和後天性免疫都起著重要的作用。TLR8激動劑作為免疫調節劑，可以用於各種不同與免疫相關的疾病的治療，如卵巢癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌、肝細胞癌、基底細胞癌(basalcellcarcinoma)、腎細胞癌、骨髓瘤、變應性鼻炎、哮喘、慢性阻塞性肺炎(COPD)、潰瘍性結腸炎、肝纖維化，HBV、黃病毒科(Flaviviridae)病毒、HCV、HPV、RSV、SARS、HIV或流行性感冒的病毒感染等。

【0006】 由於TLR8和TLR7高度同源，因此TLR8激動劑在大多數情況下也是TLR7激動劑。因此TLR8和TLR7的雙重激動劑在很多專利裡都有報導，如WO2009111337，WO2011017611，WO2011068233，WO2011139348，WO2012066336，WO2013033345和WO2017046112。TLR8選擇性的激動劑報道的比較少，主要有VentiRX公司的VTX-2337（WO2007024612）和Gilead公司的GS-9688（WO2016141092），但這兩個化合物對TLR7仍然有一定的活性，對Cyp和hERG選擇性也較差。所以仍有必要繼續研發安全的和治療上更有效的TLR8激動劑。

【0007】 WO2020007275（申請號：PCT/CN/2019/094310）涉及一種式(I)所示化合物，化學名為(*R*)-2-((2-胺基-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己烷-1-醇，該化合物為新型TLR8激動劑，在臨床療效或適應症，及安全性等方面均有所改善，其結構如下所示：



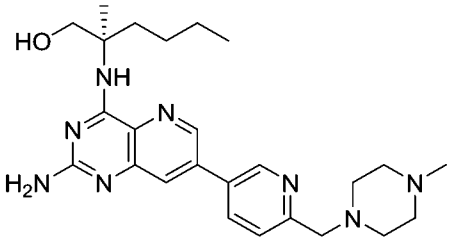
(I)

【0008】 藥用的活性成分的晶型結構往往影響到該藥物的化學穩定性，結晶條件及儲存條件的不同有可能導致化合物的晶型結構的變化，有時還會伴隨著產生其他形態的晶型。一般來說，無定型的藥物產品沒有規則的晶型結構，往往具有其它缺陷，比如產物穩定性較差，析晶較細，過濾較難，易結塊，流動性差等。因此，改善上述產物的各方面性質是很有必要的，我們需要深入研究找到晶型純度較高並且具備良好化學穩定的新晶型。

【發明內容】

【0009】 本公開的目的在於提供一種式(I)所示化合物新的晶型，其具備良好的穩定性，可更好地應用於臨床。

【0010】 本公開一方面提供了一種式(I)所示化合物的A晶型，其X-射線粉末衍射圖譜在2θ角為8.610、9.740、13.903、15.313、16.354、17.675、17.879、19.184、19.905、20.901、21.365、22.319和23.057處有特徵峰，



(I) 。

【0011】 在某些實施方式中，本公開提供一種式(I)所示化合物的A晶型，其X-射線粉末衍射圖譜在2θ角為8.610、9.740、10.949、13.314、

13.903、15.313、16.060、16.354、16.794、17.675、17.879、19.184、19.905、20.901、21.365、22.319、23.057、23.748、24.430、25.428、26.576、27.270、27.863、28.957、29.842和31.506處有特徵峰。

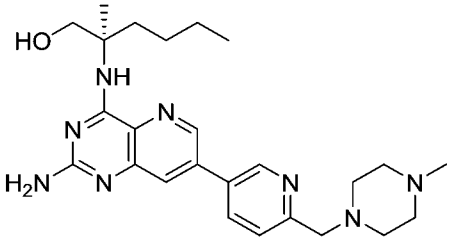
【0012】 在某些的實施方案中，本公開提供一種式(I)所示化合物的A晶型，其X-射線粉末衍射圖譜如圖2所示。

【0013】 本公開進一步提供一種製備上述的式(I)所示化合物的A晶型的方法，所述方法包括：

將式(I)所示化合物與適量的溶劑混合，揮發結晶，所述溶劑可以為甲醇、正庚烷、環己烷、正己烷、石油醚、正丙醇中的一種或多種；或，

將式(I)所示化合物與適量的溶劑混合，升溫溶解，降溫結晶，所述溶劑可以為乙酸乙酯。

【0014】 本公開一方面提供了一種式(I)所示化合物的B晶型，其X-射線粉末衍射圖譜在2θ角為4.60、8.77、9.90、13.86、15.45、16.44、17.74、18.03、19.31、19.91、21.07、21.52、22.48和23.22處有特徵峰，



(I) 。

【0015】 在某些實施方式中，本公開提供一種式(I)所示化合物的B晶型，其X-射線粉末衍射圖譜在2θ角為4.60、8.77、9.20、9.90、11.17、13.86、14.51、15.45、16.44、17.74、18.03、18.19、18.51、19.31、19.91、20.07、21.07、21.52、22.48、23.22、24.00、24.61、25.64、26.78、27.43、28.04、29.31、31.21、32.09、32.57、33.23和34.01處有特徵峰。

【0016】 在某些的實施方案中，本公開提供一種式(I)所示化合物的B晶型，其X-射線粉末衍射圖譜如圖4所示。

【0017】 本公開進一步提供一種製備上述的式(I)所示化合物的B晶型的方法，所述方法包括：

將式(I)所示化合物與適量的溶劑混合，揮發結晶，所述溶劑可以為水、異丙醇、乙酸乙酯、乙腈、苯乙酮、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺和1,2-二氯乙烷中的一種或多種；或，

將式(I)所示化合物與適量的溶劑混合，升溫溶解，降溫結晶，所述溶劑可以為異丙醇或二甲亞碸。

【0018】 通過X-射線粉末衍射圖譜(XRPD)、差示掃描量熱分析(DSC)對本公開所得到晶型進行結構測定、晶型研究。

【0019】 在某些的實施方案中，採用某些溶劑製備可得到A晶型與B晶型的混晶，例如，將式(I)所示化合物與適量的溶劑（例如丙酮、乙酸異丙酯、甲基叔丁基醚、2-丁酮、甲基異丁基酮、硝基甲烷、乙酸乙酯/正庚烷、乙酸丁酯、對二甲苯、丙二醇單甲醚、異戊醇、水/乙醇、水/丙酮、乙酸乙酯/乙醇、三氯甲烷等）混合，揮發結晶可得。其X-射線粉末衍射圖譜如圖6所示。

【0020】 本公開中晶型的析晶方法是常規的，例如揮發析晶、降溫析晶或室溫下析晶。

【0021】 本公開晶型製備方法中所用的起始原料可以是任意形式的式(I)所示化合物，具體形式包括但不限於：無定形、任意晶型、水合物、溶劑合物等。

【0022】 本公開進一步提供一種藥物組合物，其包含上述的式(I)所示化合物的A晶型和/或B晶型，以及一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0023】 本公開進一步提供一種藥物組合物，其通過上述的式(I)所示化合物的A晶型和/或B晶型與一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑混合製備得到。

【0024】 本公開進一步提供一種製備藥物組合物的方法，包括將上述的式(I)所示化合物的A晶型和/或B晶型與一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑混合的步驟。

【0025】 本公開進一步提供本公開所述的式(I)所示化合物的A晶型或B晶型或藥物組合物在製備用於激動TLR8的藥物中的用途。

【0026】 本公開進一步提供本公開所述的式(I)所示化合物的A晶型或B晶型或藥物組合物在製備用於治療由病毒引起的感染的藥物中的用途，所述病毒優選B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、流感病毒、皰疹病毒和愛滋病毒中的一種或多種。

【0027】 本公開進一步提供本公開所述的式(I)所示化合物的A晶型或B晶型或藥物組合物在製備用於調節免疫系統的藥物中的用途。

【0028】 本公開進一步提供本公開所述的式(I)所示化合物的A晶型或B晶型或藥物組合物在製備用於治療或預防腫瘤的藥物中的用途。

【0029】 在本申請的說明書和申請專利範圍中，除非另有說明，否則本文中使用的科學和技術名詞具有本領域通常知識者所通常理解的含義。然而，為了更好地理解本公開，下面提供了部分相關術語的定義和解釋。另外，當本申請所提供的術語的定義和解釋與本領域通常知識者所通常理解的含義不一致時，以本申請所提供的術語的定義和解釋為准。

【0030】 本公開所述的「打漿」是指利用物質在溶劑中溶解性差，但雜質在溶劑中溶解性好的特性進行純化的方法，打漿提純可以去色、改變晶型或去除少量雜質。

【0031】 本公開所述的「X-射線粉末衍射圖譜或XRPD」是指根據布拉格公式2d sin θ = nλ(式中，λ為X射線的波長，衍射的級數n為任何正整數，一般取一級衍射峰，n=1)，當X射線以掠角θ(入射角的餘角，又稱為布拉格角)入射到晶體或部分晶體樣品的某一具有d點陣平面間距的原子面上時，就能滿足布拉格方程，從而測得了這組X射線粉末衍射圖。

【0032】 本公開所述的「X-射線粉末衍射圖譜或XRPD」是通過在X-射線粉末衍射儀中使用Cu-Kα輻射得到的圖譜。

【0033】 本公開所述的「差示掃描量熱分析或DSC」是指在樣品升溫或恒溫過程中，測量樣品與參考物之間的溫度差、熱流差，以表徵所有與熱效應有關的物理變化和化學變化，得到樣品的相變信息。

【0034】 本公開所述的「2θ或2θ角度」是指衍射角，θ為布拉格角，單位為°或度，2θ的誤差範圍為±0.3或±0.2或±0.1。

【0035】 本公開所述的「晶面間距或晶面間距(d值)」是指空間點陣選擇3個不相平行的連結相鄰兩個點陣點的單位矢量a，b，c，它們將點陣劃分成並置的平行六面體單位，稱為晶面間距。空間點陣按照確定的平行六面體單位連線劃分，獲得一套直線網格，稱為空間格子或晶格。點陣和晶格是分別用幾何的點和線反映晶體結構的週期性，不同的晶面，其面間距(即相鄰的兩個平行晶面之間的距離)各不相同；單位為Å或埃。

【0036】 發明的有益效果

【0037】 本公開製備的式(I)所示化合物的A晶型、B晶型純度高，在光照、高溫、高濕的條件下晶型穩定性良好，HPLC純度變化小、物理化學穩定性高，更有利於原料的存儲和使用。

【圖式簡單說明】

【0038】

圖1為式(I)所示化合物的無定形的XRPD圖譜。

圖2為式(I)所示化合物的A晶型的XRPD圖譜。

圖3為式(I)所示化合物的A晶型的DSC圖譜。

圖4為式(I)所示化合物的B晶型的XRPD圖譜。

圖5為式(I)所示化合物的B晶型的DSC圖譜。

圖6為式(I)所示化合物的A晶型與B晶型的混晶的XRPD圖譜。

【實施方式】

【0039】 以下將結合實施例更詳細地解釋本公開，本公開的實施例僅用於說明本公開的技術方案，並非限定本公開的實質和範圍。

【0040】 試驗所用儀器的測試條件：

【0041】 1、差示掃描量熱儀(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

儀器型號：MettlerToledo DSC 1 STAR^{e} System。

吹掃氣：氮氣。

升溫速率：10.0 ℃/min。

溫度範圍：40-300℃。

【0042】 2、差示掃描量熱儀(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

儀器型號：MettlerToledo DSC 3+。

吹掃氣：氮氣。

升溫速率：10.0 ℃/min。

溫度範圍：25-300℃。

【0043】 3、X-射線衍射譜(X-ray Powder Diffraction,XRPD)

儀器型號：BRUKER D8 DISCOVERY X-射線粉末衍射儀。

射線：單色Cu-Kα射線(Cu-Kα1波長為1.5406Å，Cu-Kα2波長為1.54439Å，Cu-Kα波長取Kα1與Kα2的加權平均值λ=1.5418Å)。

掃描方式：θ/2θ，掃描範圍：5-48°。

電壓：40KV，電流：40mA。

【0044】 4、X-射線衍射譜(X-ray Powder Diffraction,XRPD)

儀器型號：BRUKER D8 Focus X-射線粉末衍射儀。

射線：單色Cu-Kα射線(Cu-Kα1波長為1.5406Å，Cu-Kα2波長為1.54439Å，Cu-Kα波長取Kα1與Kα2的加權平均值λ=1.5418Å)。

掃描方式：θ/2θ，掃描範圍：2-40°。

電壓：40KV，電流：40mA。

其中，2θ保留2位小數的數據通過BRUKER D8 Focus X-射線粉末衍射儀測得。

【0045】 實施例中無特殊說明，反應能夠均在氬氣氛或氮氣氛下進行。

【0046】 氬氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約1L容積的氬氣或氮氣氣球。

【0047】 氫氣氛是指反應瓶連接一個約1L容積的氫氣氣球。

【0048】 加壓氫化反應使用Parr 3916EKX型氫化儀和清藍QL-500型氫氣發生器或HC2-SS型氫化儀。

【0049】 氫化反應通常抽真空，充入氫氣，反覆操作3次。

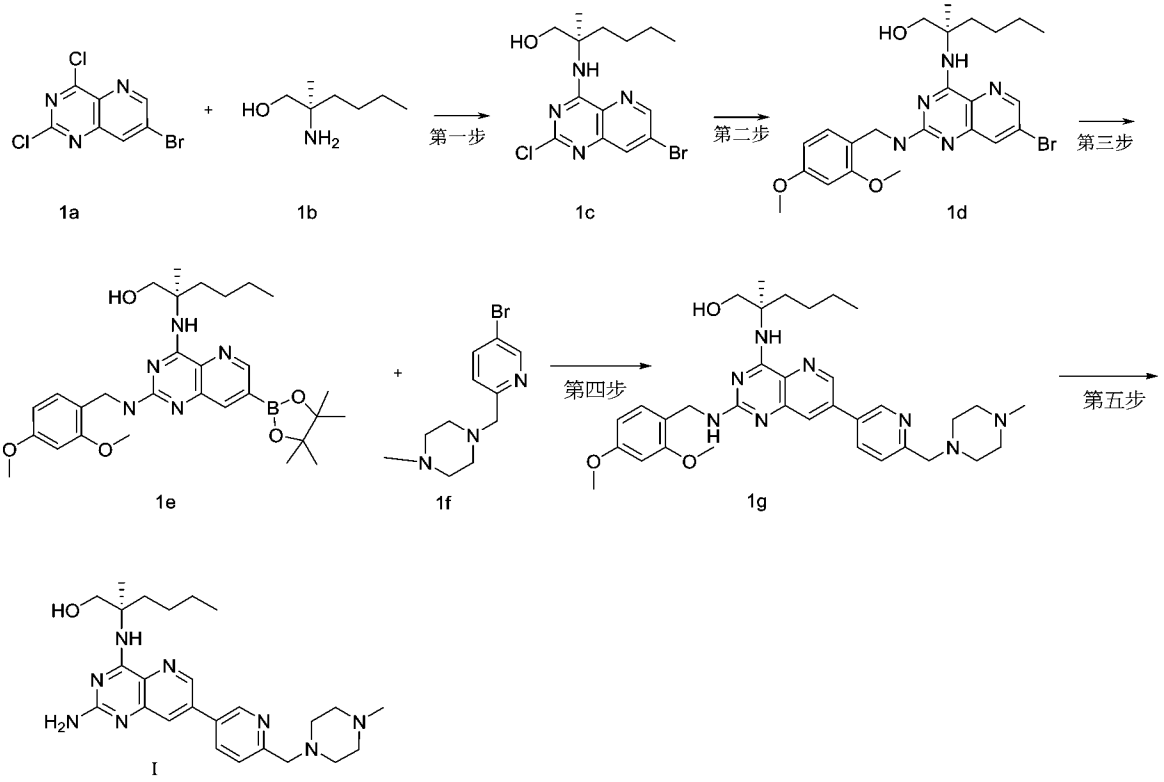
【0050】 微波反應使用CEM Discover-S 908860型微波反應器。

【0051】 實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

【0052】 實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為20℃～30℃。

【0053】 實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法(TLC)，反應所使用的展開劑，純化化合物採用的柱層析的洗脫劑的體系和薄層色譜法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷/甲醇體系，B：正己烷/乙酸乙酯體系，C：石油醚/乙酸乙酯體系溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

【0054】 實施例1



【0055】 第一步

(*R*)-2-((7-溴-2-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己烷-1-醇1c

【0056】 將化合物1a(400 mg, 1.434 mmol, 採用專利申請WO2014022728公開的方法製備而得)加入到10 mL四氫呋喃中，加入(*R*)-2-胺基-2-甲基己烷-1-醇1b (377 mg, 2.873mmol)，加入*N*,*N*-二異丙基

乙胺(556 mg, 4.302 mmol), 100℃封管攪拌反應16小時，反應結束，冷卻到室溫，過濾去不溶物，濾液減壓濃縮，用矽膠柱色譜法以洗脫劑體系A純化所得殘餘物，得到標題產物1c (4.0 g，產率：55.3%)。

MS m/z (ESI): 373.1 [M+1]。

【0057】 第二步

(*R*)-2-((7-溴-2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己烷-1-醇1d

【0058】 將化合物1c (250 mg, 0.669 mmol)加入到10 mL四氫呋喃中，加入2,4-二甲氧基苯甲胺(560 mg, 3.349 mmol)，加入*N*,*N*-二異丙基乙胺(259 mg, 2.004 mmol），封管100℃攪拌16 小時，向反應液中加入20 mL水，用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合併有機相，有機相分別用水(20 mL)，飽和氯化鈉溶液(20 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾除去乾燥劑，濾液減壓濃縮，用矽膠柱色譜法以洗脫劑體系B純化所得殘餘物，得到標題產物1d (295 mg，產率：87.5%)。

MS m/z (ESI):504.1 [M+1]

【0059】 第三步

(*R*)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己烷-1-醇1e

【0060】 將化合物1d (295 mg, 0.54 mmol)加入到5 mL乙二醇二甲醚中，加入聯硼酸頻那醇酯(223 mg, 878.169 μmol)，加入1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈀(43 mg, 0.059mmol），加入乙酸鉀(173 mg, 1.76mmol），置換氬氣三次，升溫到80℃攪拌反應2小時。反應液減壓濃縮後，向體系中加入水20ml，用二氯甲烷萃取(10 mL×3)，合併有機相，有機相分別

用水(20 mL)，飽和氯化鈉溶液(20 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾除去乾燥劑，濾液減壓濃縮得到粗品標題產物1e (322 mg，產率：100%)。

【0061】 第四步

(*R*)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己烷-1-醇1g

【0062】 將化合物1e (650 mg，1.178 mmol)加入到20 mL 1,4-二氧六環和4 mL水中，加入1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-4-甲基哌嗪1f (318 mg，1.170 mmol, 採用專利申請WO20020026052公開的方法製備而得），加入1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈀(86 mg, 0.117mmol），加入碳酸鉀(489 mg, 3.538mmol），置換氬氣三次，升溫到80℃攪拌反應2小時。反應液減壓濃縮後，向體系中加入水30ml，用二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合併有機相，有機相分別用水(30 mL)，飽和氯化鈉溶液(30 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾除去乾燥劑，濾液減壓濃縮用矽膠柱色譜法以洗脫劑體系B純化所得殘餘物得到標題產物1g (650 mg，產率：89.70%)。

MS m/z (ESI): 615.1 [M+1]。

【0063】 第五步

(*R*)-2-((2-胺基-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基己烷-1-醇I

【0064】 將化合物1g (650 mg, 0.138 mmol)加入到5 mL三氟乙酸，室溫反應3小時，反應液減壓濃縮，向反應液中加入20 mL飽和碳酸氫鈉，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液(30 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾除去乾燥劑，濾液減壓濃縮，用矽膠柱色譜法以洗脫劑體系B純化所得殘餘物，得到產物I (320 mg產率：65.14%)。經X-射線粉末衍射檢測，該化合物為無定形，XRPD譜圖如圖1。

MS m/z (ESI): 465.1[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.87-8.88 (d, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H), 8.14-8.16 (d, 1H), 7.79-7.80 (s, 1H), 7.51-7.53(d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.36 (br, 2H), 5.12-5.15 (t, 1H), 3.66(s, 2H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.48-2.53 (m, 1H), 2.32-3.42(m, 8H), 2.12(s, 3H), 1.90-1.92 (m,2H), 1.40(s,3H), 1.22-1.23 (m, 4H), 0.80-0.84(m,3H)。

【0065】 實施例2

【0066】 將實施例1得到的式(I)所示化合物(200 mg，0.43 mmol)加入到10 mL乙酸乙酯中，升溫至回流，攪拌溶解，然後溶液緩慢降至室溫攪拌，過濾，濾餅用乙酸乙酯洗滌，收集濾餅，真空乾燥，得到100 mg式(I)所示化合物的A晶型，其特徵峰位置如下表所示：

表 1：A 晶型的 XRD 特徵峰位置

峰編號	2θ[°]	d[Å]	I[%]
峰 1	8.610	10.26190	10.4
峰 2	9.740	9.07396	12.2
峰 3	10.949	8.07412	6.7
峰 4	13.314	6.64495	26.4
峰 5	13.903	6.36460	18.2
峰 6	15.313	5.78147	77.2
峰 7	16.060	5.51419	28.1
峰 8	16.354	5.41587	58.8
峰 9	16.794	5.27492	24.5
峰 10	17.675	5.01392	83.2
峰 11	17.879	4.95721	100.0
峰 12	19.184	4.62284	33.6
峰 13	19.905	4.45695	27.8
峰 14	20.901	4.24682	25.8
峰 15	21.365	4.15559	67.5

峰 16	22.319	3.98004	50.2
峰 17	23.057	3.85426	42.3
峰 18	23.748	3.74370	13.4
峰 19	24.430	3.64063	31.5
峰 20	25.428	3.49996	47.0
峰 21	26.576	3.35135	22.2
峰 22	27.270	3.26761	26.7
峰 23	27.863	3.19940	25.9
峰 24	28.957	3.08098	4.6
峰 25	29.842	2.99166	1.5
峰 26	31.506	2.83726	13.6
峰 27	32.420	2.75938	12.9

【0067】 實施例3

【0068】 將式(I)所示化合物(400 mg，0.86mmol)加入到8 mL異丙醇中，加熱回流至固體溶清，然後自然冷卻至室溫攪拌，過濾，濾餅用異丙醇洗滌，收集濾餅，真空乾燥，得到200 mg式(I)所示化合物的B晶型，其特徵峰位置如下表所示：

表 2：B 晶型的 XRD 特徵峰位置

峰編號	2θ[°]	d[Å]	I[%]
峰 1	4.60	19.186	100
峰 2	8.77	10.075	0.1
峰 3	9.20	9.605	0.3
峰 4	9.90	8.925	0.2
峰 5	11.17	7.914	0.1
峰 6	13.86	6.386	0.2
峰 7	14.51	6.099	0.1
峰 8	15.45	5.730	0.1
峰 9	16.44	5.386	0.3
峰 10	17.74	4.996	0.7
峰 11	18.03	4.916	0.3

峰 12	18.19	4.873	0.4
峰 13	18.51	4.789	1.8
峰 14	19.31	4.593	0.2
峰 15	19.91	4.456	0.2
峰 16	20.07	4.422	0.1
峰 17	21.07	4.214	0.2
峰 18	21.52	4.126	0.3
峰 19	22.48	3.953	0.6
峰 20	23.22	3.828	0.7
峰 21	24.00	3.705	0.2
峰 22	24.61	3.614	0.1
峰 23	25.64	3.472	0.2
峰 24	26.78	3.326	0.1
峰 25	27.43	3.248	0.4
峰 26	28.04	3.180	0.2
峰 27	29.31	3.045	0.1
峰 28	31.21	2.863	0.1
峰 29	32.09	2.787	0.1
峰 30	32.57	2.747	0.1
峰 31	33.23	2.694	0.1
峰 32	34.01	2.634	0.1

【0069】 實施例4

【0070】 取式(I)所示化合物的A晶型與B晶型於開口的潔淨稱量瓶中，考察在加熱(40℃、60℃)、光照(4500lx±500lx)、高濕(90%±5%、75%±5%)條件下樣品的穩定性，取樣考察期為30天。

表 3：A 晶型影響因素 30 天試驗結果

條件	時間 (天)	純度%	晶型
起始	0	97.83	A
4500 Lux	5	95.82	

	10	94.99	
	30	92.51	A
	5	96.98	
40℃	10	96.98	
	30	95.47	A
	5	95.87	
60℃	10	95.72	
	30	93.74	A
	5	97.83	
RH 75%	10	97.85	
	30	97.47	A
	5	97.91	
RH 90%	10	97.84	
	30	97.53	A

表 4：B 晶型影響因素 30 天試驗結果

條件	時間 (天)	純度%	晶型
起始	0	98.65	B
	5	95.48	
4500 Lux	10	92.61	
	30	88.03	B
	5	98.19	
40℃	10	98.17	
	30	97.23	B
	5	97.87	
60℃	10	97.53	
	30	96.24	B
	5	98.65	
RH 75%	10	98.69	
	30	97.96	B
RH 90%	5	98.69	

	10	98.75	
	30	97.99	B

【0071】 實施例5

【0072】 取式(I)所示化合物的B晶型進行3個月的長期(25℃、60%RH)、加速(40℃、75%RH)穩定性考察，結果如下表：

表5：式(I)所示化合物的B晶型長期加速穩定性

樣品	放置條件	純度%				晶型
		起始	1個月	2個月	3個月	
B晶型	25℃，60%RH	99.71	99.70	99.71	99.62	B
	40℃，75%RH	99.71	99.69	99.68	99.54	B

【0073】 實驗結果顯示：式(I)所示化合物的B晶型長期(25℃、60%RH)、加速(40℃、75%RH)穩定性條件下放置3個月，物理化學穩定性較好。

【0074】 測試例：

【0075】 生物學評價

【0076】 測試例1、本公開化合物對人源TLR8和TLR7激動活性的測定

【0077】 本公開化合物對HEK-Blue™ hTLR8 穩轉株細胞表達的hTLR8激活作用採用如下實驗方法測定：

【0078】 一、實驗材料及儀器

1. DMEM(Gibco，10564-029),

2. 胎牛血清(GIBCO,10099),

3. 台盼藍溶液(Sigma, T8154-100ML),

4. Flexstation 3 多功能酶標儀(Molecµlar Devices),

5. HEK-Blue™ hTLR8 細胞系(InvivoGen, hkb-hTLR8), 或HEK-Blue™ hTLR7 細胞系(InvivoGen, hkb-hTLR7),

6. HEK-Blue 檢測試劑(InvivoGen, hb-det3),

7. 磷酸鹽緩衝液（PBS）pH7.4（上海源培生物科技股份有限公司，B320）。

【0079】 二、實驗步驟

【0080】 a. 對人源TLR8激動活性的測定

【0081】 配製HEK-Blue檢測培養基，取HEK-Blue檢測乾粉一袋，加入50ml去內毒素水溶解，再放入37℃培養箱，10分鐘後無菌過濾。化合物先配製成20mM的原液；再用純DMSO稀釋至最高濃度為6×10^6nM，然後3倍梯度稀釋，共10個點；用培養基先把化合物稀釋20倍，然後每孔加入20 μl稀釋後的化合物。

【0082】 取HEK-Blue™ hTLR8細胞，先去掉上清，加入2-5ml預熱的PBS，放入培養箱1-2分鐘，輕輕吹打細胞，台盼藍染色計數。用HEK-Blue檢測培養基重懸細胞調整濃度為2.2×10^5個細胞/ml，加180μl細胞至上述已加入20μl藥物的96孔細胞培養板中，37℃，培養6-16h。

【0083】 酶標儀讀數，波長為620nm。可獲得相應的OD值，經Graphpad Prism計算得到藥物的EC_{50}值。

【0084】 b. 對人源TLR7激動活性的測定

【0085】 配製HEK-Blue檢測培養基，取HEK-Blue檢測乾粉一袋，加入50ml去內毒素水溶解，再放入37℃培養箱，10分鐘後無菌過濾。化合物先配製成20mM的原液；再用純DMSO稀釋至最高濃度為6×10^6nM，經3倍梯度稀釋，共10個點。

【0086】 用培養基先把上述配製好的化合物稀釋20倍，然後每孔加入20μl稀釋後的化合物。

【0087】 取HEK-Blue™ hTLR7細胞，先去掉上清，再加入2-5ml預熱的PBS，放入培養箱1-2分鐘，輕輕吹打細胞，台盼藍染色計數。用HEK-Blue 檢測培養基重懸細胞調整濃度為2.2× 10^5個細胞/ml，加180μl細胞至上述已加入20μl藥物的96孔細胞培養板中，37℃，培養6-16h。

【0088】 酶標儀讀數，波長為620nm。可獲得相應的OD值，經Graphpad Prism計算得到藥物的EC_{50}值。

【0089】 本公開化合物對人源TLR8和TLR7激活作用可通過以上的試驗進行測定，測得的EC_{50}值見表1-1。

表 1-1：本公開化合物對人源 TLR8 和 TLR7 的 EC_{50}

實施例編號	TLR8		TLR7	
	EC_{50}(μM)	Emax(%)	EC_{50}(μM)	Emax(%)
1	0.10	107	>30	14

【0090】 結論：本公開化合物對人源TLR8具有較好的激活作用，對人源TLR7沒有激活作用，說明本公開化合物對TLR8具有選擇性。

【0091】 測試例2、本公開化合物對人肝微粒體CYP3A4咪達唑侖代謝位點的酶活性的抑制作用

【0092】 本公開化合物對人肝微粒體CYP3A4咪達唑侖代謝位點的酶活性採用如下實驗方法測定：

【0093】 一、實驗材料及儀器

1.磷酸緩衝液(PBS),

2.NADPH(Sigma N-1630),

3.人肝微粒體(Corning Gentest),

4.ABI QTrap 4000 液質兩用儀(AB Sciex),

5.Inertsil C8-3 柱, 4.6×50mm, 5μm(美國迪馬公司),

6.CYP 探針基質（15μM 的咪達唑侖，SIGMA UC429）和陽性對照抑制劑(酮康唑，SIGMA K1003) 。

【0094】 二、實驗步驟

【0095】 配製100mM的PBS緩衝液，用該緩衝液配製2.5mg/ml的微粒體溶液和5mM的NADPH溶液，用PBS梯度稀釋5X濃度的化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用PBS梯度稀釋5X濃度的酮康唑工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用PBS稀釋至15μM濃度的咪達唑侖工作液。

【0096】 分別取2.5mg/ml的微粒體溶液、15μM的咪達唑侖工作液、$MgCl_2$溶液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM，每個濃度設置不同的反應體系)各20μl，混合均勻。陽性對照組用相同濃度的酮康唑代替化合物。同時將5mM的NADPH溶液一起在37℃預孵育5分鐘。5分鐘之後取20μlNADPH加入到個孔中，啟動反應，孵育30分鐘。所有孵育樣品設雙樣本。30分鐘後向所有樣本中加入250μl含內標的乙腈，混勻，800rpm搖10分鐘，然後3700 rpm離心10分鐘。取80μl的上清液，轉移至LC-MS/MS 分析。

【0097】 數值經Graphpad Prism計算得到藥物對CYP3A4咪達唑侖代謝位點的IC_{50}值見表1-2。

表 1-2：本公開化合物對 CYP3A4 咪達唑侖代謝位點的 IC_{50} 值

實施例編號	IC_{50}(μM)
1	>30

【0098】 結論：本公開化合物對人肝微粒體CYP3A4的咪達唑侖代謝位點沒有抑制作用，表現出更好的安全性，提示不會發生基於CYP3A4代謝咪達唑侖代謝位點的代謝性藥物相互作用。

【0099】 測試例3、本公開化合物對人肝微粒體CYP2D6酶活性的抑制作用

【0100】本公開化合物對人肝微粒體CYP2D6酶活性採用如下實驗方法測定：

【0101】一、實驗材料及儀器

1.磷酸緩衝液(PBS),

2.NADPH(Sigma N-1630),

3.人肝微粒體(Corning Gentest),

4.ABI QTrap 4000 液質兩用儀(AB Sciex),

5.Inertsil C8-3 柱, 4.6×50mm,5μm(美國迪馬公司),

6.CYP 探針基質（20μM 的右美沙芬，SIGMA Q0750）和陽性對照抑制劑（奎尼丁，SIGMA D9684)。

【0102】二、實驗步驟

【0103】配製100mM的 PBS緩衝液，用該緩衝液配製2.5mg/ml的微粒體溶液和5mM的NADPH溶液，用PBS梯度稀釋5X濃度的化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用PBS梯度稀釋5X濃度的奎尼丁工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用PBS稀釋至20μM濃度的右美沙芬工作液。

【0104】分別取2.5mg/ml的微粒體溶液、20μM的右美沙芬工作液、$MgCl_2$溶液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM，每個濃度設置不同的反應體系)各20μl，混合均勻。陽性對照組用相同濃度的奎尼丁代替化合物。同時將5mM的NADPH溶液一起在37℃ 預孵育5分鐘，5分鐘之後取20μl NADPH加入到個孔中，啟動反應，孵育30分鐘。所有孵育樣品設雙樣本。30分鐘後向所有樣本中加入250μl含內標的乙

腈，混勻，800rpm搖10分鐘。3700rpm離心10分鐘。取80μl的上清液，轉移至LC-MS/MS分析。

【0105】數值經Graphpad Prism計算得到藥物對CYP2D6代謝位點的IC_{50}值見表1-3。

表 1-3：本公開化合物對 CYP2D6 代謝位點的 IC_{50} 值

實施例編號	IC_{50}(μM)
1	>30

【0106】結論：本公開化合物對人肝微粒體CYP2D6的酶活性抑制作用弱，表現出更好的安全性，提示不會發生基於CYP2D6發生代謝性藥物相互作用。

【0107】測試例4、本公開化合物對人肝微粒體CYP3A4睾酮代謝位點的酶活性的抑制作用

【0108】本公開化合物對人肝微粒體CYP3A4睾酮代謝位點的酶活性採用如下實驗方法測定：

【0109】一、實驗材料及儀器

1.磷酸緩衝液(PBS),

2.NADPH(Sigma N-1630),

3.人肝微粒體(Corning Gentest),

4.ABI QTrap 4000 液質兩用儀(AB Sciex),

5.Inertsil C8-3 柱, 4.6×50mm,5μm(美國迪馬公司),

6.CYP 探針基質(睾酮/100 μM，SIGMA K1003)和陽性對照抑制劑(酮康唑，Dr.Ehrenstorfer GmbH, C17322500)。

【0110】二、實驗步驟

【0111】配製100mM的PBS緩衝液，用該緩衝液配製2.5mg/ml的微粒體溶液和5mM的NADPH溶液，用PBS梯度稀釋5X濃度的化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用PBS梯度稀釋5X濃度的酮康唑工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用PBS稀釋至50μM濃度的右美沙芬工作液。

【0112】分別取2.5mg/ml的微粒體溶液、50μM的睾酮工作液、$MgCl_2$溶液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM，每個濃度設置不同的反應體系)各20μl，混合均勻。陽性對照組用相同濃度的酮康唑代替化合物。同時將5mM的NADPH溶液一起在37℃預孵育5分鐘。5分鐘之後取20 μl NADPH加入到個孔中，啟動反應，孵育30分鐘。所有孵育樣品設雙樣本。30分鐘後向所有樣本中加入250μl含內標的乙腈，混勻，800rpm搖10分鐘。3700rpm離心10分鐘。取80μl的上清液，轉移至LC-MS/MS 分析。

【0113】數值經Graphpad Prism計算得到藥物對CYP3A4睾酮代謝位點的IC_{50}值見表1-4。

表 1-4：本公開化合物對 CYP3A4 睾酮代謝位點的 IC_{50} 值

實施例編號	IC_{50}(μM)
1	>30

【0114】結論：本公開化合物對對人肝微粒體CYP3A4的睾酮代謝位點沒有抑制作用，表現出更好的安全性，提示不會發生基於CYP3A4的睾酮代謝位點的代謝性藥物相互作用。

【0115】測試例5、本公開中化合物刺激外周血單個核細胞(PBMC)分泌IL12 和IFN γ能力的測定

【0116】本公開中化合物刺激PBMC分泌IL12 和IFNγ能力採用如下實驗方法測定：

【0117】一、實驗材料及儀器

1. RPMI 1640(Invitrogen,11875),
2. FBS(Gibco,10099-141),
3. Ficoll-Paque PREMIUM(GE, 17-5442-02),
4. 台盼藍溶液(Sigma, T8154-100ML),
5. SepMateTM-50(Stemcell, 15460),
6. Bright-Line™血細胞計數儀(Sigma, Z359629-1EA),
7. 96 孔平底板(Corning, 3599),
8. 96 孔 v 底板(Corning, 3894),
9. Human IL-12 ELISA kit (欣博盛, EHC152.96),
10. Human IFNγ kit(cisbio, 62HIFNGPEG)
11. PHERAStar 多功能酶標儀(BMG，PHERAStar).

【0118】二、實驗步驟

【0119】化合物用純DMSO稀釋，最高濃度為5mM，4倍梯度稀釋，共9個點。然後取4μl化合物，加入到196μl含10%FBS的RMPI 1640 培養基中，混勻。取50μl至新的96孔細胞培養板。

【0120】所有試劑平衡到室溫，取250ml培養瓶，將60ml 血液和等體積的PBS+2% FBS加入其中，輕輕吹打混勻稀釋。取50ml PBMC分離管SepMateTM-50，加入15ml 淋巴細胞分離液Ficoll-Paque PREMIUM，然後加入30ml稀釋後血液。1200g室溫離心10分鐘。取上清，然後300g，離心8分鐘。用含10%FBS的RMPI 1640 培養基重懸並計數，調整PBMC數量至3.33 $\times 10^6$個細胞/ml，取150μl至已加入化合物的細胞培養板中，

37°C，5.0% CO2的培養箱中培養24h。將細胞培養板放入離心機中，1200rpm，室溫離心10分鐘，每孔取出150μl上清。

【0121】平衡Human IL-12 檢測試劑盒的試劑至常溫，根據試劑盒說明書，標準品的最高濃度為2000pg/ml，二倍梯度稀釋共8個點。待測樣本稀釋20倍。然後100μl/well加入預包被好的板子內。37℃孵育90min。.洗板，加入抗生素化抗體100μl/well。37℃孵育60min。洗板，加入HRP結合酶100μl/well。37℃孵育30min，洗板；加入TMB，室溫孵育5min。最後加入終止液終止反應，酶標儀讀取450nm處的吸光值。

【0122】平衡Human IFN γ檢測試劑盒的試劑至常溫，在避光條件下根據試劑盒說明書，配製標準品及檢測抗體。每孔加入16μl的離心取得的上清液，再每孔加入4μl現配的混合檢測抗體，震盪混勻，室溫避光孵育過夜，PHERAStar使用htrf軟體讀數

【0123】我們將能刺激PBMC產生比未加化合物組平均值高3倍SD（未加化合物組的SD）所對應化合物濃度，定義為該化合物的MEC（Minimal Effective Concentration）值。

【0124】本公開化合物刺激PBMC分泌IL12 和IFNγ的能力通過以上的試驗進行測定，測得的MEC值見表1-5。

表 1-5：本公開化合物刺激 PBMC 分泌 IL12 和 IFNγ 的 MEC

實施例編號	IL12 MEC(nM)	IFNγ MEC(nM)
1	41	-

【0125】結論：從刺激PBMC 分泌IL12 和IFNγ的活性的數據上看，本公開化合物具有起效濃度較低的優勢。

【0126】測試例6

【0127】1、實驗目的

【0128】應用全自動膜片鉗在轉染hERG鉀通道的穩定細胞株上測試本公開化合物對hERG鉀電流的阻斷作用。

【0129】2、實驗方法

【0130】2.1 實驗材料與儀器

【0131】2.1.1實驗材料：

試劑名稱	供貨公司	貨號
FBS	GIBCO	10099
丙酮酸鈉溶液	sigma	S8636-100ML
MEM 非必需胺基酸溶液 (100×)	sigma	M7145-100ML
G418 硫酸鹽	Enzo	ALX-380-013-G005
MEM	Hyclone	SH30024.01B
hERG cDNA	Origene	-

【0132】2.1.2 實驗儀器：

儀器名稱	供貨公司	型號
Patchliner 4 通道	nanion	2-03-03100-002
Patchliner 清洗站	nanion	2-02-03201-005
Patchliner 細胞庫	nanion	2-02-03105-000
Elektrodenchloridierer Patchliner	nanion	3-02-03533-000
HEAK EPC10 膜片鉗放大器	nanion	1-01-10012-000
滲透壓莫耳濃度測定儀	Gonoter	Gonoter 030
pH 計	Mettle Toledo	FE20

【0133】2.2 全自動膜片鉗實驗步驟

【0134】HEK293-hERG穩定細胞株按照1:4的密度在MEM/EBSS培養基（10%FBS，400μg/ml G418, 1% MEM非必需胺基酸溶液 (100×), 1% 丙酮酸鈉溶液）中進行傳代培養，培養48-72小時之內進行全自動膜片鉗實

驗。實驗當天將細胞用0.25%胰酶消化後，離心收集細胞，用細胞外液(140mM NaCl，4mM KCl，1mM $MgCl_2$，2mM $CaCl_2$，5mMD一水葡萄糖，10mM Hepes, pH7.4, 298 mOsmol)重懸細胞製成細胞懸液。將細胞懸液放置在Patchliner儀器的細胞庫上，Patchliner儀器利用負壓控制器將細胞加到晶片（NPC-16）上，負壓將單個細胞吸引在晶片的小孔上。當形成全細胞模式後，儀器將按照設定的hERG電流電壓程序得到hERG電流，然後儀器自動的由低濃度到高濃度，進行化合物灌流。通過HEAK Patchmaster, HEAK EPC10膜片鉗放大器（Nanion）和Pathlinersoftware以及Pathcontrol HTsoftware提供的數據分析軟件，對化合物各濃度下的電流以及空白對照電流進行分析。

【0135】2.3 測試結果

【0136】本公開化合物對hERG鉀電流的阻斷作用通過以上的試驗進行測定，測得的IC_{50}值見表1-6。

表 1-6：本公開化合物對 hERG 鉀電流的阻斷作用的 IC_{50}

實施例編號	IC_{50}(μM)
1	26

【0137】結論：本公開化合物對hERG的抑制作用弱，可降低由hERG通路引起的副作用。

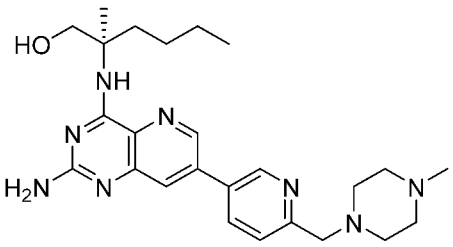
【0138】雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，本發明所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作些許之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】

【0139】無

【發明申請專利範圍】

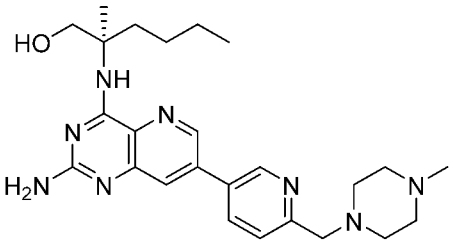
【請求項1】 一種式(I)所示化合物的A晶型，其X-射線粉末衍射圖譜在2θ角為8.610、9.740、13.903、15.313、16.354、17.675、17.879、19.184、19.905、20.901、21.365、22.319和23.057處有特徵峰，



(I) 。

【請求項2】 根據請求項1所述的式(I)所示化合物的A晶型，其X-射線粉末衍射圖譜在2θ角為8.610、9.740、10.949、13.314、13.903、15.313、16.060、16.354、16.794、17.675、17.879、19.184、19.905、20.901、21.365、22.319、23.057、23.748、24.430、25.428、26.576、27.270、27.863、28.957、29.842和31.506處有特徵峰。

【請求項3】 一種式(I)所示化合物的B晶型，其X-射線粉末衍射圖譜在2θ角為4.60、8.77、9.90、13.86、15.45、16.44、17.74、18.03、19.31、19.91、21.07、21.52、22.48和23.22處有特徵峰，



(I) 。

【請求項4】 根據請求項3所述的式(I)所示化合物的B晶型，其X-射線粉末衍射圖譜在2θ角為4.60、8.77、9.20、9.90、11.17、13.86、14.51、15.45、16.44、

17.74、18.03、18.19、18.51、19.31、19.91、20.07、21.07、21.52、22.48、23.22、24.00、24.61、25.64、26.78、27.43、28.04、29.31、31.21、32.09、32.57、33.23和34.01處有特徵峰。

【請求項5】 根據請求項1-4任意一項所述的式(I)所示化合物的晶型，其中所述2θ角的誤差範圍為±0.2。

【請求項6】 一種製備如請求項1-2任意一項所述的式(I)所示化合物的A晶型的方法，所述方法包括：將式(I)所示化合物與適量的溶劑混合，揮發結晶，所述溶劑選自甲醇、正庚烷、環己烷、正己烷、石油醚和正丙醇中的一種或多種；或將式(I)所示化合物與適量的溶劑混合，升溫溶解，降溫結晶，所述溶劑為乙酸乙酯。

【請求項7】 一種製備如請求項3-4任意一項所述的式(I)所示化合物的B晶型的方法，所述方法包括：將式(I)所示化合物與適量的溶劑混合，揮發結晶，所述溶劑選自水、異丙醇、乙酸乙酯、乙腈、苯乙酮、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺和1,2-二氯乙烷中的一種或多種;或將式(I)所示化合物與適量的溶劑混合，升溫溶解，降溫結晶，所述溶劑選自異丙醇或二甲亞碸。

【請求項8】 一種藥物組合物，其包含如請求項1-2任意一項所述的式(I)所示化合物的A晶型和/或如請求項3-4任意一項所述的式(I)所示化合物的B晶型，以及一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【請求項9】 一種藥物組合物，其通過如請求項1-2任意一項所述的式(I)所示化合物的A晶型和/或如請求項3-4任意一項所述的式(I)所示化合物的B晶型與一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑混合製備得到。

【請求項10】 一種如請求項1-5任意一項所述的式(I)所示化合物的A晶型或B晶型或請求項8、9所述的藥物組合物在製備用於治療由病毒引起的感染的藥物中的用途，所述病毒優選B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、流感病毒、皰疹病毒和愛滋病毒中的一種或多種。

【請求項11】 一種如請求項1-5任意一項所述的式(I)所示化合物的A晶型或B晶型或請求項8、9所述的藥物組合物在製備用於治療或預防腫瘤的藥物中的用途。

【請求項12】 一種製備如請求項8或9所述的藥物組合物的方法，其包括將式(I)所示化合物的A晶型和/或B晶型與一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑混合的步驟。

【發明圖式】

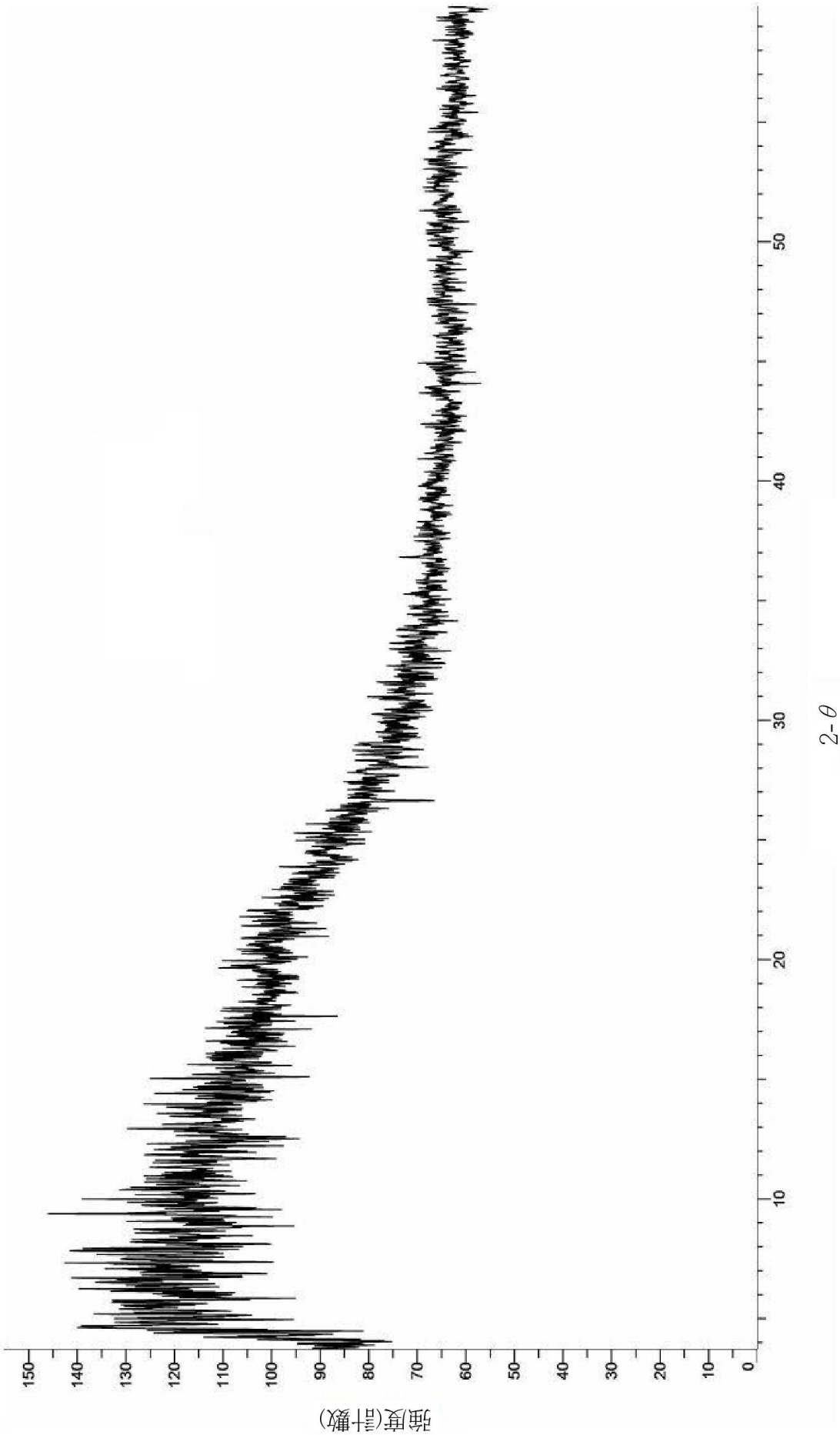

強度(計數)
2-θ
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
10
20
30
40
50

圖1

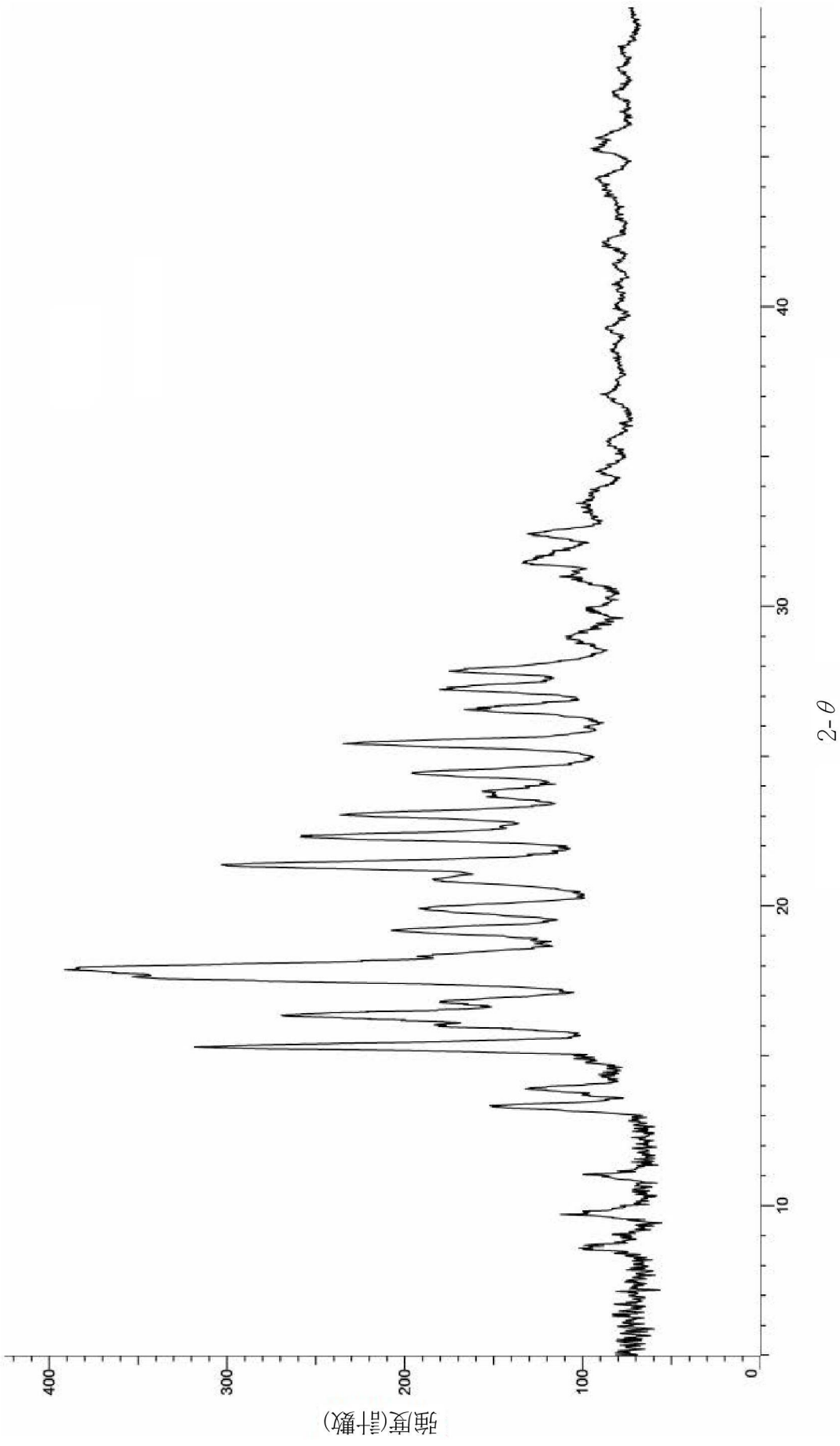


圖2

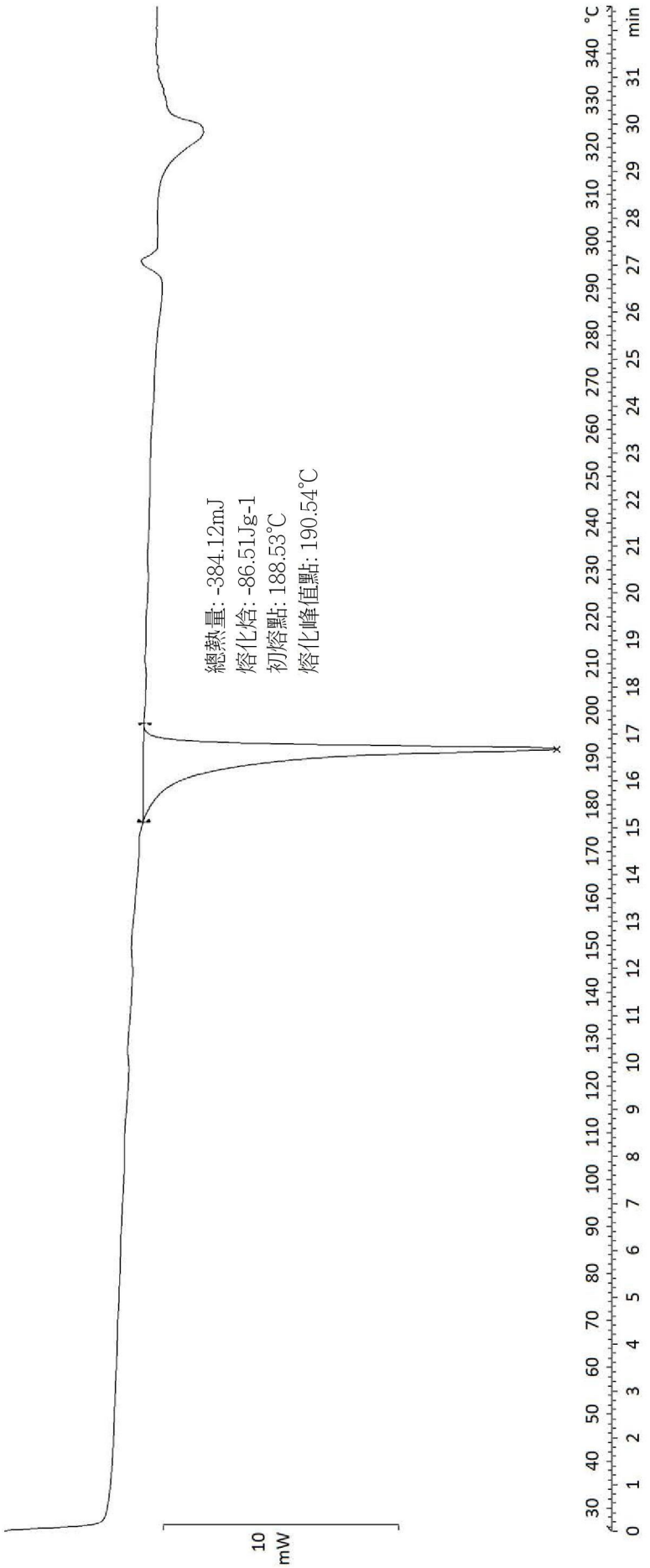


圖3

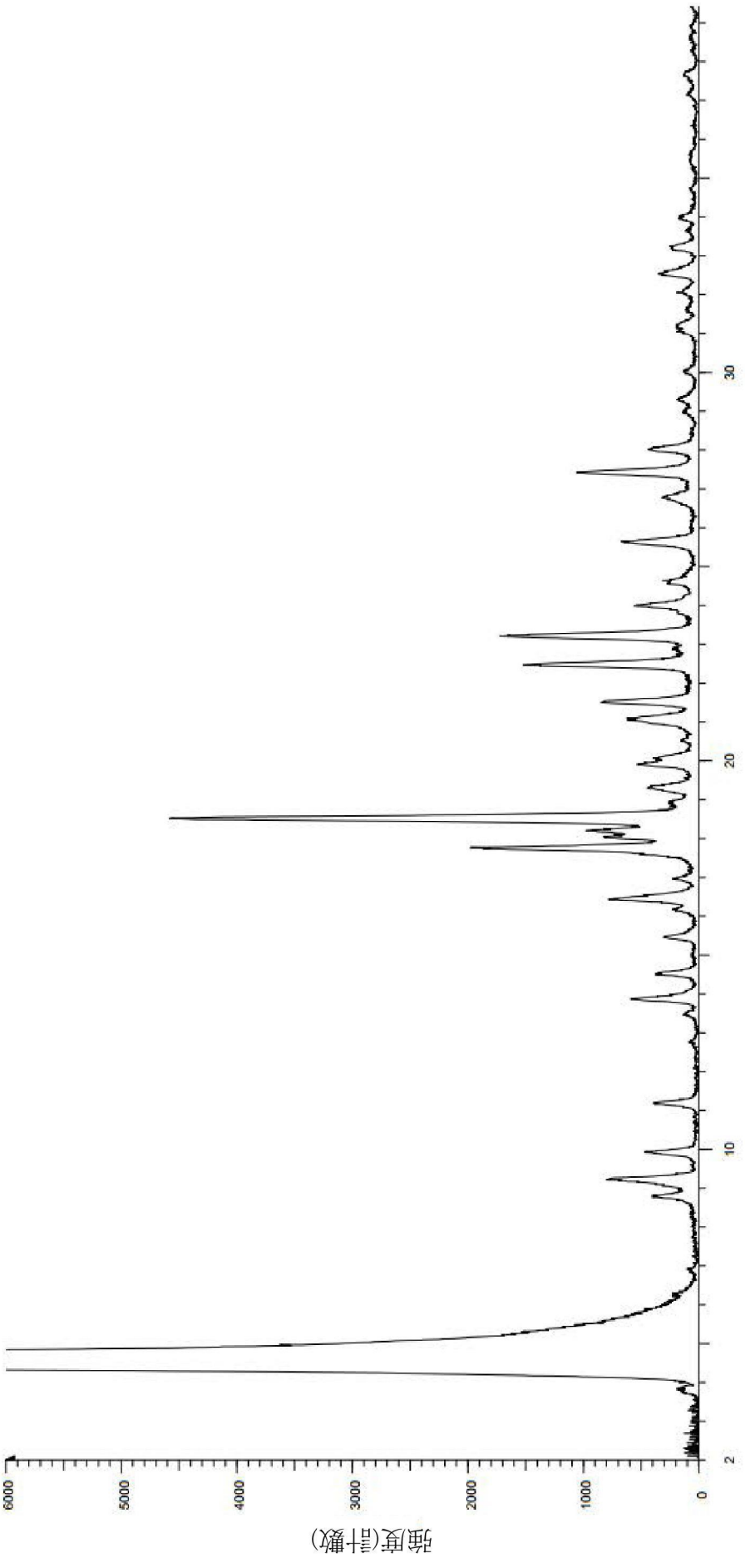


圖4

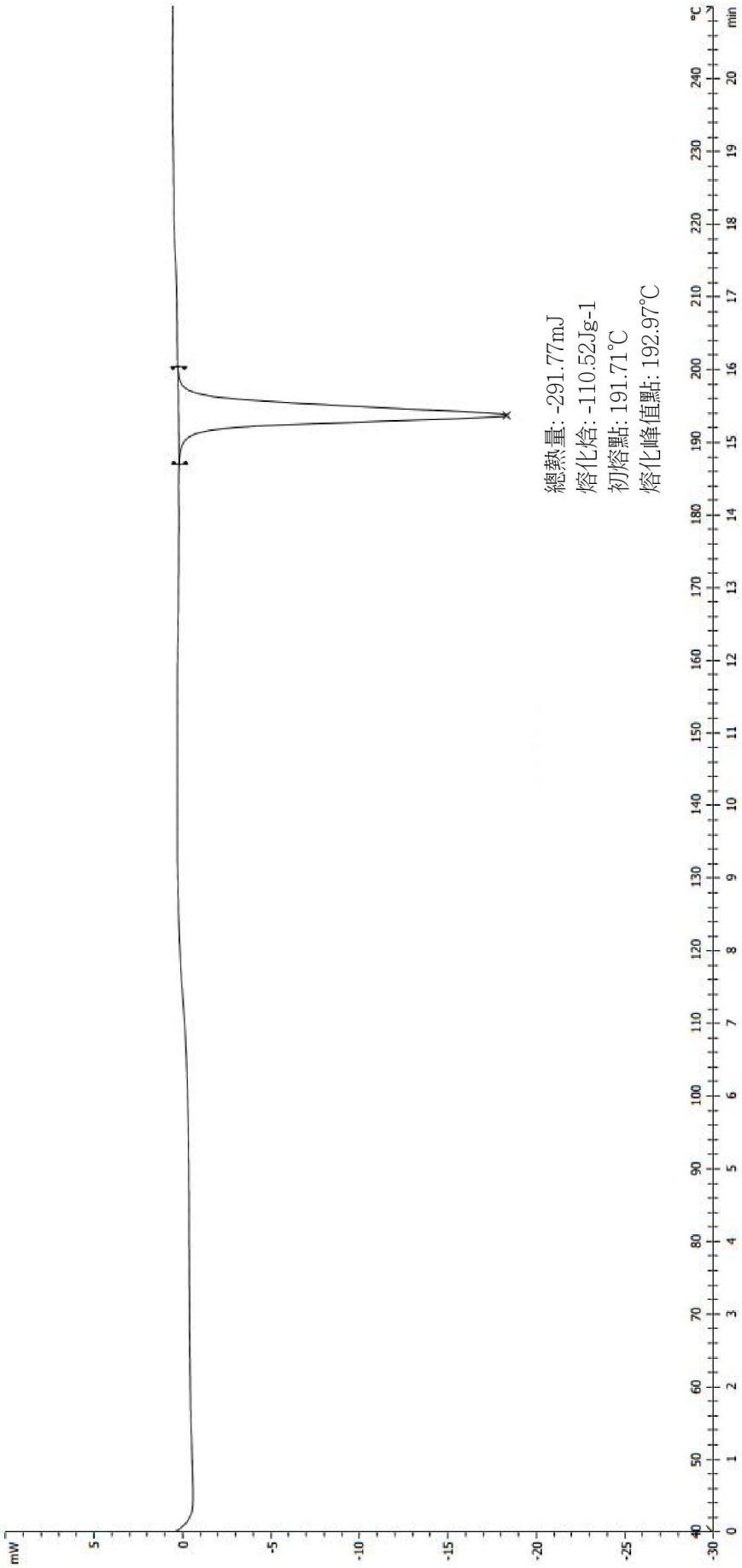


圖5

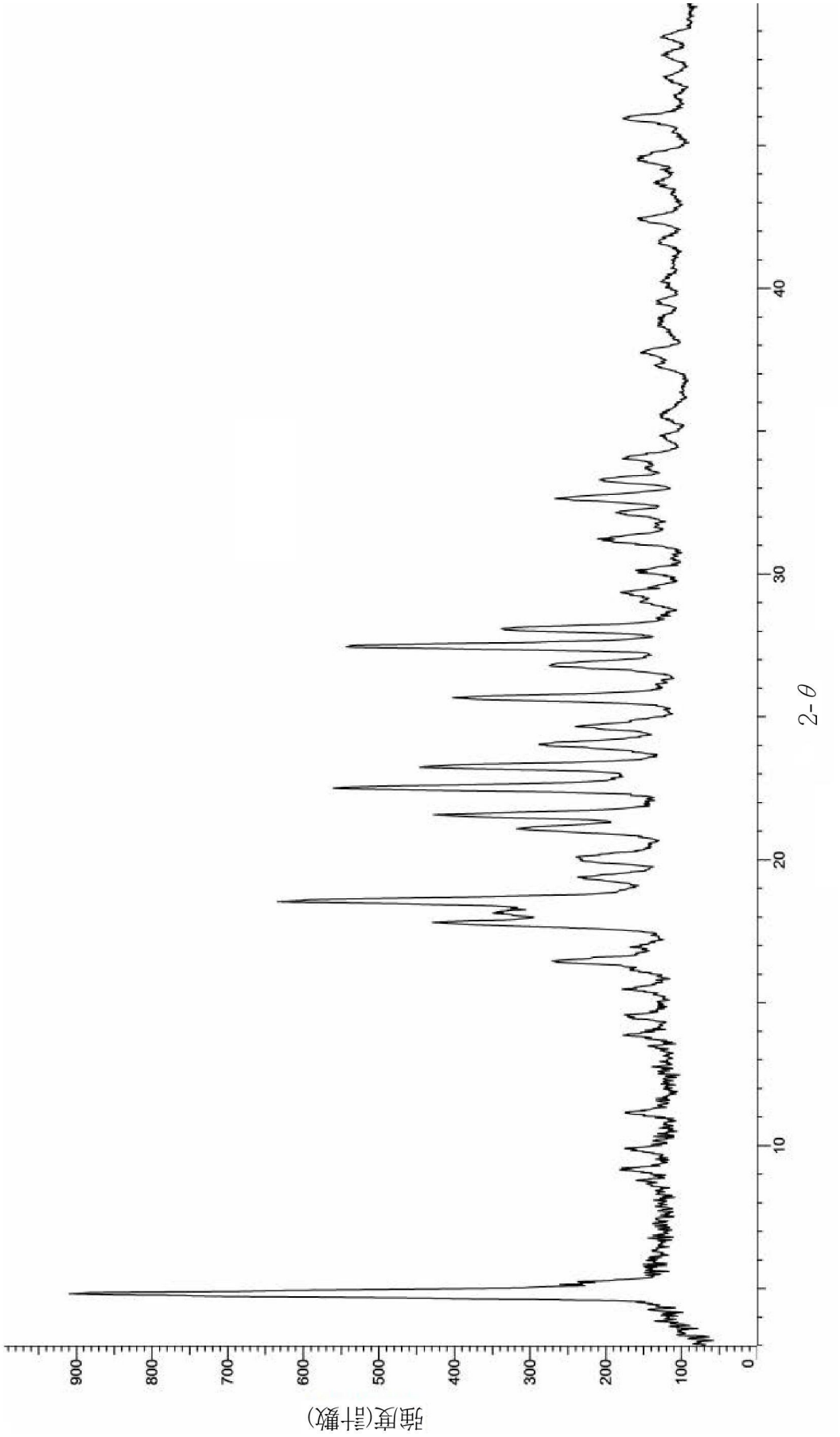


圖6