



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104945394 B

(45)授权公告日 2017.12.05

(21)申请号 201510364423.6

(22)申请日 2013.09.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104945394 A

(43)申请公布日 2015.09.30

(66)本国优先权数据

201210369019.4 2012.09.27 CN

201310117076.8 2013.04.04 CN

(62)分案原申请数据

201310446506.0 2013.09.26

(73)专利权人 广东东阳光药业有限公司

地址 523000 广东省东莞市松山湖科技产
业园区(松山湖北部工业园工业北路1
号)

(72)发明人 张英俊 任青云 刘辛昌 王超磊

王天明 S·戈尔德曼

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事

务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

(51)Int.Cl.

C07D 417/04(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61P 31/20(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 101328171 A,2008.12.24,

CN 1777606 A,2006.05.24,

CN 101744823 A,2010.06.23,

饶伟.可激活并使HBV错配的杂环二氢嘧啶
类药物..《国外医学情报》.2005,第26卷第9-11
页..

赵国明等,.新型二氢嘧啶类化合物的合成
及其抗乙型肝炎病毒活性研究..《中国科学:生
命科学》.2011,第41卷(第10期),第971-977页..

审查员 吴慧

权利要求书1页 说明书16页 附图12页

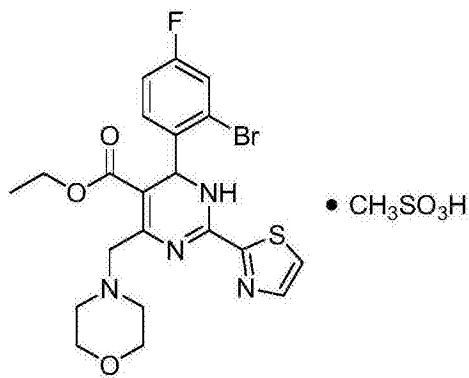
(54)发明名称

二氢嘧啶衍生物的晶型

(57)摘要

本发明涉及二氢嘧啶衍生物的晶型,并提供
包含这些结晶化合物或使用这些化合物制备的
药物组合物,在制备用于防护、处理、治疗或减轻
患者病毒性疾病的药物中的用途,特别是乙型肝
炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病。

1. 式(I)所示化合物的晶型B,其中晶型B的X射线粉末衍射图包含 2θ 角为 $6.68^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.77^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.98^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.65^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.66^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.08^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.65^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.26^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.81^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.97^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.45^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.80^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.19^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.79^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.78^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.13^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.92^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $32.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 的主峰,



2. 根据权利要求1所述的晶型,其中晶型B的X射线粉末衍射图包含 2θ 角为 $6.68^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.77^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.98^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.62^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.65^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.66^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.08^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.65^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.26^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.81^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.97^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.07^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.45^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.80^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.45^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.19^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.85^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.15^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.79^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.35^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.78^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.13^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.51^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.29^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.92^\circ \pm 0.2^\circ$, $32.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $35.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 的主峰。

3. 根据权利要求1所述的晶型,其中晶型B的X射线粉末衍射图具有与图3实质上相同的X射线粉末衍射图。

4. 根据权利要求1所述的晶型,其中晶型B的差示扫描量热图包含 $165.8^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

5. 根据权利要求1所述的晶型,其中晶型B的差示扫描量热图具有与图4实质上相同的差示扫描量热图。

6. 一种药物组合物,包含权利要求1-5任一所述的晶型,及其药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物或它们的组合。

7. 一种使用权利要求1-5任一所述的晶型或权利要求6所述的药物组合物,在制备预防、处理、治疗或减轻患者病毒性疾病的药物中的用途。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中病毒性疾病是指乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中乙型肝炎感染引起的疾病是指肝硬化或肝细胞癌变。

二氢嘧啶衍生物的晶型

[0001] 本申请是中国发明申请(发明名称:二氢吡啶衍生物的晶型;申请日:2013年9月26日;申请号:201310446506.0)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及二氢嘧啶衍生物的晶型,和包含本发明晶型化合物或其互变异构的药物组合物,作为用于预防、处理、治疗或减轻患者病毒性疾病的药物的应用,其中病毒性疾病是指乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病。

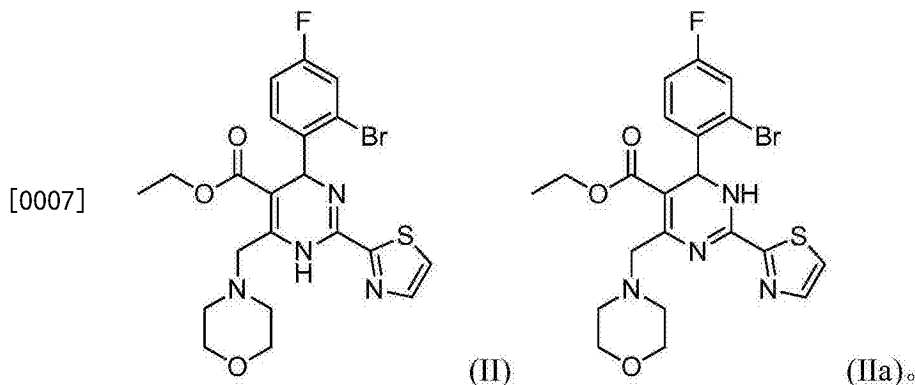
背景技术

[0003] 药物物质的化学稳定性、固态稳定性和“贮存期限”在药物的制备中是特别重要的因素。鉴别能够方便地制备、配制和施用至患者的药物的形式就显得重要。理想的药物物质和含有它的组合物在评估期内能被有效贮存,而不显示活性成分物理化学性状(例如化学组成、密度、吸湿度、溶解度和溶出度等)的明显变化。

[0004] 已知无定形药物物质并不能很好地解决以上问题。例如无定形药物物质通常难以处理和配制、提供不可靠的溶解度,并且通常发现无定形态物理与化学性质不稳定。

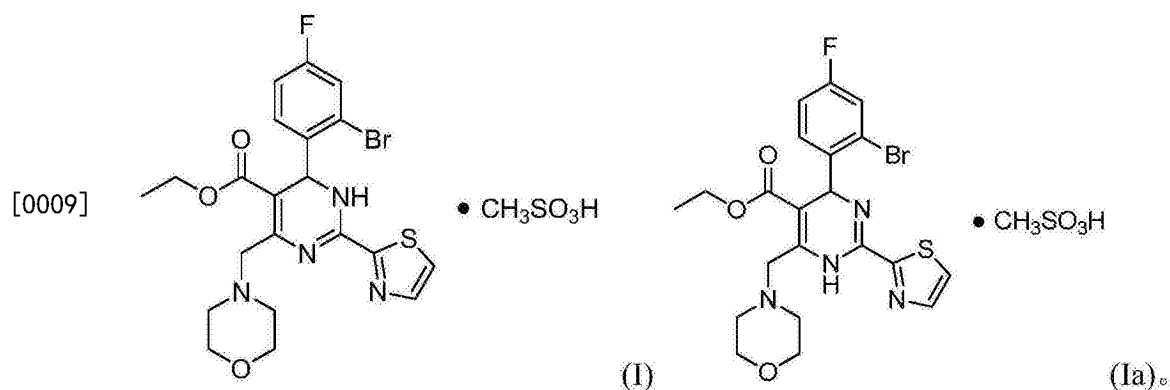
[0005] 因此,技术研发人员在药物的开发过程中,找到稳定的晶型,许多上述问题可以得到解决。在商业可用的和药学上可接受的药物组合物的制备中,如有可能以基本上结晶和稳定形式提供药物是重要的。然而,应当指出的是所述目标并不总是能够实现。实际上,仅根据分子结构,通常不可能预测化全物(化合物本身或盐形式)的结晶行为及结果,需要通过大量的实验探索才能得到有益的结果。

[0006] 专利W0 2008154817公开了一系列具有预防、处理、治疗或减轻患者病毒性疾病的化合物,特别是用于乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病。专利W0 2008154817公开了具体的化合物4[R,S]-4-(2-溴-4-氟苯基)-6-(吗啉甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(式(II)),式(II)化合物同时存在互变异构体6[R,S]-6-(2-溴-4-氟苯基)-4-(吗啉甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,6-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(式(IIa))。由于室温条件下式(II)所示化合物与其互变异构体(式(IIa))之间的转换速度过快,室温下以4[R,S]-4-(2-溴-4-氟苯基)-6-(吗啉甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯结构存在(具体请参考W0 2008154817)。其结构如下所示:



发明内容

[0008] 本发明通过式 (II) 所示的化合物与式 (II) 所示的化合物的甲磺酸盐的X射线单晶衍射对比研究,发现式 (II) 所示的化合物的甲磺酸盐以6-[R,S]-6-(2-溴-4-氟苯基)-4-(吗啉甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,6-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯的甲磺酸盐的结构存在(如式 (I) 所示)。



[0010] 式 (I) 化合物相较化合物的游离体(式 (II))和其它易见的盐形式,具有突出的溶解性、稳定性与成药性质。

[0011] 本发明在大量试验的基础上,提供了式 (I) 所示化合物的晶型或其互变异构体(式 (Ia))或其组合。

[0012] 本发明所述的式 (I) 化合物的晶型,所述的晶型为晶型A、晶型B、晶型C、晶型G、晶型H、晶型I或其组合。

[0013] 本发明所述的晶型,其中,晶型A的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $6.57^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.13^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.38^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.73^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.18^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.90^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.90^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.63^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $29.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 的主峰。

[0014] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型A的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $6.57^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.13^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.38^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.73^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.18^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.90^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.43^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.38^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.90^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.63^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.93^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $29.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 的主峰。

[0015] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型A的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $6.57^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.73^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.14^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.13^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.38^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.73^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.18^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.90^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.43^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.20^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.38^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.90^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.63^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.93^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.84^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.78^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $31.68^\circ \pm 0.2^\circ$ 的主峰。

[0016] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型A的X射线粉末衍射(XRPD)图具有与图1实质上相同的X射线粉末衍射图。

[0017] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型A的差示扫描量热(DSC)图包含 $162.3^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

[0018] 同时,在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型A的差示扫描量热(DSC)图具有与图2实质上相同的差示扫描量热图。

[0019] 一方面,本发明还提供一种药物组合物,包含本发明所述的晶型A,及其药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物或它们的组合。

[0020] 一方面,本发明所述的晶型A或包含晶型A的药物组合物,在制备预防、处理、治疗或减轻患者乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病的药物中的用途。

[0021] 本发明所述的晶型,其中,晶型B的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $6.68^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.65^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.26^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.45^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.80^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.19^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.61^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $28.79^\circ \pm 0.2^\circ$ 的主峰。

[0022] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型B的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $6.68^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.77^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.98^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.65^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.66^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.08^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.65^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.26^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.81^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.97^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.45^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.80^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.19^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.79^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.78^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.13^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.92^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $32.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 的主峰。

[0023] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型B的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $6.68^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.77^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.98^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.62^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.65^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.66^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.08^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.65^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.26^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.81^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.97^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.07^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.45^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.80^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.01^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.45^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.19^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.85^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.15^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.79^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.35^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.78^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.13^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.51^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.29^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.61^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.92^\circ \pm 0.2^\circ$, $32.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $35.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 的主峰。

[0024] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型B的X射线粉末衍射(XRPD)图具有与图3实质上相同的X射线粉末衍射图。

[0025] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型B的差示扫描量热(DSC)图包含 $165.8^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

[0026] 同时,在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型B的差示扫描量热(DSC)图具有与图4实质上相同的差示扫描量热图。

[0027] 一方面,本发明还提供一种药物组合物,包含本发明所述的晶型B,及其药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物或它们的组合。

[0028] 另一方面,本发明所述的晶型B或包含晶型B的药物组合物,在制备预防、处理、治疗或减轻患者乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病的药物中的用途。

[0029] 本发明所述的晶型,其中,晶型C的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $5.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.25^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.00^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.27^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.33^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.92^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.53^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.47^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.56^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.87^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $32.22^\circ \pm 0.2^\circ$ 的主峰。

[0030] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型C的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $5.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.25^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.00^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.27^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.31^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.33^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.92^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.53^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.47^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.58^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.56^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.87^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.41^\circ \pm 0.2^\circ$, $30.52^\circ \pm 0.2^\circ$, $31.35^\circ \pm 0.2^\circ$, $32.05^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $32.22^\circ \pm 0.2^\circ$ 的主峰。

[0031] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型C的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $5.39^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $10.42^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $10.69^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $12.04^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $13.25^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $13.56^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $16.00^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $17.27^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $19.61^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $19.86^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $20.02^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $20.31^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $21.33^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $21.92^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $22.17^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $22.29^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $22.53^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $23.47^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $23.58^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $24.35^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $24.96^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $25.10^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $26.39^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $26.56^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $26.87^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $27.25^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $27.64^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $29.41^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $29.90^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $30.31^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $30.52^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $31.35^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $32.05^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $32.22^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $32.96^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $33.71^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $34.11^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $34.88^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $36.23^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $36.46^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的主峰。

[0032] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型C的X射线粉末衍射(XRPD)图具有与图5实质上相同的X射线粉末衍射图。

[0033] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型C的差示扫描量热(DSC)图包含 $172.6^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的吸热峰。

[0034] 同时,在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型C的差示扫描量热(DSC)图具有与图6实质上相同的差示扫描量热图。

[0035] 一方面,本发明还提供一种药物组合物,包含本发明所述的晶型C,及其药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物或它们的组合。

[0036] 另一方面,本发明所述的晶型C或包含晶型C的药物组合物,在制备用于预防、处理、治疗或减轻患者乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病的药物中的用途。

[0037] 本发明所述的晶型,其中,晶型G的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $16.47^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $19.40^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $20.61^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $22.37^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $22.82^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $23.21^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $25.66^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $25.94^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $26.87^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $27.02^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $28.11^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $30.27^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的主峰。

[0038] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型G的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $9.99^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $10.30^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $16.47^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $17.30^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $19.40^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $20.61^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $21.26^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $22.37^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $22.82^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $23.21^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $23.58^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $25.66^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $25.94^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $26.87^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $27.02^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $27.18^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $28.11^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $28.40^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $29.98^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $30.27^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $31.14^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $32.42^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $33.11^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $33.34^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的主峰。

[0039] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型G的X射线粉末衍射(XRPD)图包含 2θ 角为 $7.07^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $7.80^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $9.99^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $10.30^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $11.14^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $14.20^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $15.36^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $16.47^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $17.30^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $19.40^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $19.73^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $19.85^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $20.40^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $20.61^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $21.26^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $22.37^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $22.82^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $23.21^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $23.58^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $23.83^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $24.58^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $25.66^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $25.94^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $26.87^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $27.02^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $27.18^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $27.79^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $28.11^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $28.40^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $29.98^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $30.27^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $30.66^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $31.14^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $32.11^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $32.42^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $32.76^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $33.11^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $33.34^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的主峰。

[0040] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型G的X射线粉末衍射(XRPD)图具有与图7实质上相同的X射线粉末衍射图。

[0041] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型G的差示扫描量热 (DSC) 图包含 $134.3^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 的吸热峰。

[0042] 同时,在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型G的差示扫描量热 (DSC) 图具有与图8实质上相同的差示扫描量热图。

[0043] 一方面,本发明还提供一种药物组合物,包含本发明所述的晶型G,及其药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅料,媒介物或它们的组合。

[0044] 另一方面,本发明所述的晶型G或包含晶型G的药物组合物,在制备用于预防、处理、治疗或减轻患者乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病的药物中的用途。

[0045] 本发明所述的晶型,其中,晶型H的X射线粉末衍射 (XRPD) 图包含 2θ 角为 $7.58^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.29^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.00^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.07^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.93^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.33^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.48^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.76^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.59^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.82^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.01^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $26.58^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的主峰。

[0046] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型H的X射线粉末衍射 (XRPD) 图包含 2θ 角为 $7.58^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.29^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.00^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.69^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.07^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.93^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.13^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.33^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.48^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.60^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.40^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.58^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.76^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.59^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.82^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.01^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.58^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $27.15^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $27.31^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $27.49^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $27.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $31.69^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $31.98^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的主峰。

[0047] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型H的X射线粉末衍射 (XRPD) 图包含 2θ 角为 $7.58^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.29^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.00^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.83^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.49^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.69^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.07^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.24^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.93^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.13^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.33^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.48^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.88^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.35^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.60^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.37^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.77^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.40^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.58^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.76^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.59^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.82^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.01^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.58^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $27.15^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $27.31^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $27.49^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $27.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $29.28^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $29.77^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $30.17^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $31.69^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $31.98^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $32.30^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $33.28^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 的主峰。

[0048] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型H的X射线粉末衍射 (XRPD) 图具有与图9实质上相同的X射线粉末衍射图。

[0049] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型H的差示扫描量热 (DSC) 图包含 $132.1^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 的吸热峰。

[0050] 同时,在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型H的差示扫描量热 (DSC) 图具有与图10实质上相同的差示扫描量热图。

[0051] 一方面,本发明还提供一种药物组合物,包含本发明所述的晶型H,及其药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅料,媒介物或它们的组合。

[0052] 另一方面,本发明所述的晶型H或包含晶型H的药物组合物,在制备预防、处理、治疗或减轻患者乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病的药物中的用途。

[0053] 本发明所述的晶型,其中,晶型I的X射线粉末衍射 (XRPD) 图包含 2θ 角为 $9.41^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.59^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.37^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.72^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.15^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.90^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.59^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.99^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $26.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $27.09^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $29.68^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和

30.53°±0.2°的主峰。

[0054] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)图包含2θ角为9.41°±0.2°,10.13°±0.2°,12.64°±0.2°,13.04°±0.2°,17.59°±0.2°,21.37°±0.2°,21.72°±0.2°,21.90°±0.2°,22.15°±0.2°,22.50°±0.2°,23.76°±0.2°,23.90°±0.2°,24.59°±0.2°,24.99°±0.2°,26.32°±0.2°,26.95°±0.2°,27.09°±0.2°,27.90°±0.2°,28.54°±0.2°,29.10°±0.2°,29.68°±0.2°,30.53°±0.2°,32.18°±0.2°和33.03°±0.2°的主峰。

[0055] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)图包含2θ角为4.41°±0.2°,9.26°±0.2°,9.41°±0.2°,10.13°±0.2°,11.25°±0.2°,12.64°±0.2°,13.04°±0.2°,17.59°±0.2°,18.29°±0.2°,20.17°±0.2°,20.29°±0.2°,21.37°±0.2°,21.72°±0.2°,21.90°±0.2°,22.15°±0.2°,22.50°±0.2°,23.76°±0.2°,23.90°±0.2°,24.59°±0.2°,24.99°±0.2°,25.71°±0.2°,26.32°±0.2°,26.95°±0.2°,27.09°±0.2°,27.66°±0.2°,27.90°±0.2°,28.54°±0.2°,29.10°±0.2°,29.68°±0.2°,30.53°±0.2°,30.93°±0.2°,32.18°±0.2°,33.03°±0.2°和33.56°±0.2°的主峰。

[0056] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型I的X射线粉末衍射(XRPD)图具有与图11实质上相同的X射线粉末衍射图。

[0057] 在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型I的差示扫描量热(DSC)图包含82.0℃±3℃的吸热峰。

[0058] 同时,在一些实施例中,本发明所述的晶型,其中,晶型I的差示扫描量热(DSC)图具有与图12实质上相同的差示扫描量热图。

[0059] 一方面,本发明还提供一种药物组合物,包含本发明所述的晶型I,及其药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物或它们的组合。

[0060] 另一方面,本发明所述的晶型I或包含晶型I的药物组合物,在制备预防、处理、治疗或减轻患者乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病的药物中的用途。

[0061] 同时,本发明提供一种药物组合物,包含本发明所述的晶型化合物或其互变异构体或其组合,及其药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物或它们的组合。

[0062] 本发明也提供一种使用本发明所述的晶型化合物或其互变异构体或其组合或其药物组合物,在制备预防、处理、治疗或减轻患者病毒性疾病的药物中的用途。

[0063] 在一些实施方案中,其中所述病毒性疾病是指乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起的疾病。

[0064] 在另一些实施方案中,其中乙型肝炎感染引起疾病是指肝硬化或肝细胞癌变。

[0065] 本发明也提供一种使用本发明所述的晶型化合物或其组合或其药物组合物,在制备预防、处理、治疗或减轻患者乙型肝炎感染或乙型肝炎感染引起疾病的药物中的用途,包括给予患者本发明所述的晶型化合物或其组合或包含本发明晶型化合物的药物组合物的有效治疗剂量。

[0066] 正如在X射线粉末衍射(XRPD)领域中所熟知的,XRPD图谱的相对峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素,而峰位置对实验细节相对不敏感。因此,在一些实施方案中,本发明的结晶化合物的特征在于具有某些峰位置的XRPD图,具有与本发明附图

中提供的XRPD图实质上相同的特征。根据本试验所用仪器状况,衍射峰存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

[0067] 同样,正如差示扫描量热(DSC)领域中所熟知的,DSC曲线的熔融峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素,而峰位置对实验细节相对不敏感。因此,在一些实施方案中,本发明的结晶化合物的特征在于具有特征峰位置的DSC图,具有与本发明附图中提供的DSC图实质上相同的性质。根据本试验所用仪器状况,熔融峰存在 $\pm 3^\circ$ 的误差容限。

[0068] 每当公开一个具有N值的数字时,任何具有 $N \pm 0.01$, $N \pm 0.02$, $N \pm 0.03$, $N \pm 0.05$, $N \pm 0.07$, $N \pm 0.08$, $N \pm 0.1$, $N \pm 0.15$, $N \pm 0.2$, $N \pm 1$, $N \pm 2$, $N \pm 1.5$, $N \pm 3$, $N \pm 4$, $N \pm 5$, $N \pm 6$, $N \pm 7$, $N \pm 8$, $N \pm 9$, $N \pm 10$, $N \pm 15$, $N \pm 20$ 值的数字会被明确地公开,其中“ $\pm$ ”是指加或减。每当公开一个数值范围中的一个下限,RL,和一个上限,RU,时,任何处于该公开了的范围之内的数值会被明确地公开。

[0069] 本发明所述的6[R,S]-6-(2-溴-4-氟苯基)-4-(吗啉甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,6-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯的甲磺酸盐的新晶型,所述新晶型为晶型A、晶型B、晶型C、晶型G、晶型H或晶型I,它们以基本上纯净的结晶形态存在。

[0070] 在本发明的上下文中,X-射线粉末衍射图中的 2θ 值均以度($^\circ$)为单位。

[0071] X-射线粉末衍射或DSC图“实质上相同”是指X-射线粉末衍射图或DSC图中至少有50%,或至少60%,或至少70%,或至少80%,或至少90%,或至少95%,或至少99%的峰显示在图中。

[0072] “基本上纯净的”是指一种晶型基本上不含另外一种或多种晶型,即晶型的纯度至少60%,或至少70%,或至少80%,或至少85%,或至少90%,或至少93%,或至少95%,或至少98%,或至少99%,或至少99.5%,或至少99.6%,或至少99.7%,或至少99.8%,或至少99.9%,或晶型中含有其它晶型,所述其它晶型在晶型的总体积或总重量中的百分比少于20%,或少于10%,或少于5%,或少于3%,或少于1%,或少于0.5%,或少于0.1%,或少于0.01%。

[0073] “基本上不含”是指一种或多种其它晶型在晶型的总体积或总重量中的百分比少于20%,或少于10%,或少于5%,或少于4%,或少于3%,或少于2%,或少于1%,或少于0.5%,或少于0.1%,或少于0.01%。

[0074] “相对强度”是指X-射线粉末衍射图(XRPD)的所有衍射峰中第一强峰的强度为100%时,其它峰的强度与第一强峰的强度的比值。

[0075] “组合”是指一种晶型中含有其互变异构体,即该晶型相对其互变异构体的纯度至少60%,或至少70%,或至少80%,或至少85%,或至少90%,或至少93%,或至少95%,或至少98%,或至少99%,或至少99.5%,或至少99.6%,或至少99.7%,或至少99.8%,或至少99.9%;或是指一种晶型中可以含另外一种或多种晶型,即该晶型相对另外一种或多种晶型的纯度至少60%,或至少70%,或至少80%,或至少85%,或至少90%,或至少93%,或至少95%,或至少98%,或至少99%,或至少99.5%,或至少99.6%,或至少99.7%,或至少99.8%,或至少99.9%;或是指该晶型中含有其它晶型,所述其它晶型在晶型的总体积或总重量中的百分比少于20%,或少于10%,或少于5%,或少于3%,或少于1%,或少于0.5%,或少于0.1%,或少于0.01%。

[0076] 当提及谱图或/和出现在图中的数据时,“峰”指本领域技术人员能够识别的不会

归属于背景噪音的一个特征。

[0077] 在本发明的上下文中,当使用或者无论是否使用“大约”或“约”等字眼时,表示每一个数字的数值有可能会出现1%、2%、5%、7%、8%、10%、15%或20%等差异。每当公开一个具有N值的数字时,任何具有 $N\pm 1\%$, $N\pm 2\%$, $N\pm 3\%$, $N\pm 5\%$, $N\pm 7\%$, $N\pm 8\%$, $N\pm 10\%$, $N\pm 15\%$ 或 $N\pm 20\%$ 值的数字会被明确地公开,其中“+/-”是指加或减。每当公开一个数值范围中的一个下限,RL,和一个上限,RU,时,任何处于该公开了的范围之内的数值会被明确地公开。特别是,包含了该范围内的以下数值: $R=RL+K*(RU-RL)$,其中K是一个按1%的增量增加的从1%到100%的变量;如:1%、2%、3%、4%、5%、.....、50%、51%、52%、.....、95%、96%、97%、98%、99%或100%。另外,还特别包含了在此公开了的上述以两个R数字定义的数值范围。

[0078] 除非其他方面表明,本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构,和几何异构(或构象异构)):例如含有不对称中心的R、S构型,双键的(Z)、(E)异构体,和(Z)、(E)的构象异构体。因此,本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体,非对映异构体,或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

[0079] 除非其他方面表明,本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外,除非其他方面表明,本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0080] 本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献:S.P.Parker,Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984) McGraw-Hill Book Company, New York;and Eliel,E.and Wilen,S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994. 本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心,因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式,包括但绝不限于,非对映异构体,对映异构体,阻转异构体,和它们的混合物,如外消旋混合物,组成了本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在,即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时,前缀D、L或R、S用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀d、l或(+)、(-)用来命名化合物平面偏振光旋转的符号,(-)或l是指化合物是左旋的,前缀(+)或d是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的,但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体,异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物,缺乏光学活性。

[0081] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”表示不同能量的同分异构体可以通过较低的能垒互相转化。这样的实例包括,但并不限于,质子互变异构体(即质子移变异构体)包括通过质子迁移的互变,例如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的异构化作用。原子价互变异构体包括一些成键电子的重组互变。

[0082] 像本发明所描述的,本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体,辅剂,或赋形剂,这些像本发明所应用的,包括任何溶剂,稀释剂,或其他液体赋形剂,分散剂或悬浮剂,表面活性剂,等渗剂,增稠剂,乳化剂,防腐剂,固体粘合剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的:In Remington:The Science and Practice

of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容, 表明不同的载体可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的载体媒介与本发明的化合物不相容的范围, 例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用, 它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0083] 可作为药学上可接受载体的物质包括, 但并不限于, 离子交换剂; 铝; 硬脂酸铝; 卵磷脂; 血清蛋白, 如人血清蛋白; 缓冲物质如磷酸盐; 甘氨酸; 山梨酸; 山梨酸钾; 饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物; 水; 盐或电解质, 如硫酸鱼精蛋白, 磷酸氢二钠, 磷酸氢钾, 氯化钠, 锌盐; 胶体硅; 三硅酸镁; 聚乙烯吡咯烷酮; 聚丙烯酸酯; 蜡; 聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体; 羊毛脂; 糖, 如乳糖, 葡萄糖和蔗糖; 淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉; 纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠, 乙基纤维素和乙酸纤维素; 树胶粉; 麦芽; 明胶; 滑石粉; 辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物; 油如花生油, 棉子油, 红花油, 麻油, 橄榄油, 玉米油和豆油; 二醇类化合物, 如丙二醇和聚乙二醇; 酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯; 琼脂; 缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝; 海藻酸; 无热原的水; 等渗盐; 林格(氏)溶液; 乙醇; 磷酸缓冲溶液; 和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁; 着色剂; 释放剂; 包衣衣料; 甜味剂; 调味剂; 香料; 防腐剂和抗氧化剂。

[0084] 本发明的组合物可以是口服给药, 注射给药, 局部给药, 含服给药, 或通过植入性药盒给药。此处所使用的术语“经注射的”包括皮下的, 静脉的, 肌内的, 关节内的, 滑膜(腔)内的, 胸骨内的, 膜内的, 眼内的, 肝内的, 病灶内的, 和颅内的注射或输注技术。优选的组合物为口服给药, 向腹膜内给药或静脉注射。本发明的组合物无菌的注射方式可以是水的或油脂性的悬浮液。这些悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按配方制造。

[0085] 本发明药学上可接受的组合物可以是以任何可接受的口服剂型进行口服给药, 其中包括, 但并不限于, 胶囊, 片剂, 水制悬浮液或溶液。关于片剂口服使用, 载体一般包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂, 如硬脂酸镁, 都典型地被添加。对于胶囊口服给药, 合适的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当口服给药为水制悬浮液时, 其有效成分由乳化剂和悬浮剂组成。如果想得到这些剂型, 某些甜味剂、调味剂或着色剂也可以被添加。

[0086] 口服给药的液体剂型包括, 但并不限于, 药学上可接受的乳剂, 微乳剂, 溶液, 悬浮液, 糖浆剂和酏剂。除活性化合物外, 液体剂型可以包含公知的一般的惰性稀释剂, 例如, 水或其他溶剂, 增溶剂和乳化剂, 如乙醇, 异丙醇, 碳酸乙酯, 乙酸乙酯, 苯甲醇, 苯甲酸苄酯, 丙二醇, 1,3-丁二醇, 二甲基甲酰胺, 油脂(特别是棉籽, 落花生, 玉米, 微生物, 橄榄, 蓖麻和麻油), 甘油, 2-四氢呋喃甲醇, 聚乙二醇, 去水山梨糖醇脂肪酸酯, 以及它们的混合物。除惰性的稀释剂之外, 口服组合物也可以包含辅剂如湿润剂, 乳化剂或悬浮剂, 甜味剂, 调味剂和芳香剂。

[0087] 注射剂, 如无菌注射液或油脂性的悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按制剂配方制备得到。无菌注射剂可以是无毒的经注射地可接受的稀释剂或溶剂制成的无菌注射液、悬浮液或乳液, 例如, 1,3-丁二醇溶液。可接受的赋形剂和溶剂

可以是水,林格(氏)溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的非挥发性的油按照惯例作为溶剂或悬浮介质。以此为目的任何温和的非挥发性的油可以包括合成的单或二葡基甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸可以应用于注射剂。

[0088] 注射剂可以是无菌的,如通过细菌防卫过滤器过滤,或以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂,在使用前灭菌剂可以溶解于或分散于消毒水或其他无菌注射介质中。为了延长本发明的化合物的效果,通常需要通过皮下注射或肌肉注射来减缓化合物的吸收。这样可以实现利用液体悬浮液解决晶体或非晶体物质水溶性差的问题。化合物的吸收率取决于它的溶出度,依次取决于晶粒大小和晶体形状。另外,可以通过化合物在油类赋形剂中溶解或分散来完成化合物注射给药的延迟吸收。

[0089] 注射剂储藏形式是通过可生物降解的聚合物,如多乳酸-聚乙醇酸交酯形成化合物的微胶囊基质完成的。化合物的控释比例取决于化合物形成聚合物的比例和特殊聚合物的性质。其他可生物降解聚合物包括聚(正酯类)和聚(酸酐)。注射剂储藏形式也可以通过化合物嵌入与身体组织相容的脂质体或微乳剂制备得到。

[0090] 口服给药的固体剂型包括胶囊,片剂,丸剂,粉剂和粒剂。在这些剂型中,活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体混合,如柠檬酸钠或磷酸钙或充填剂或a)填充剂如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇和硅酸,b)粘合剂如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯酮,蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂如甘油,d)崩解剂如琼脂,碳酸钙,土豆淀粉或木薯淀粉,海藻酸,某些硅酸盐和碳酸钠,e)阻滞剂溶液如石蜡,f)吸收促进剂如季胺类化合物,g)湿润剂如十六醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂如白陶土和皂土,i)润滑剂如滑石粉,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂硫酸钠,及它们的混合物。至于胶囊,片剂和丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。

[0091] 相似类型的固体组合物可以是填充剂充满于软的或硬的胶囊,所使用的辅料有乳糖和高分子的聚乙二醇等等。固体剂型像片剂,锭剂,胶囊,丸剂和粒剂可以通过包衣、加壳如肠溶包衣和其他药物制剂上公知的包衣方法制备得到。它们可以任选地包含遮光剂,或优选地,在肠道的某一部分,任意地,以延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。如植入组合物可以包含多聚体物质和蜡状物。

[0092] 活性化合物可以与本发明所描述的一个或多个赋形剂一起形成微胶囊剂型。固体剂型像片剂、锭剂、胶囊、丸剂和粒剂可以通过包衣或加壳,如肠溶包衣、控释包衣和其他公知的药物制剂方法。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合,如蔗糖,乳糖或淀粉。这样的剂型作为一般的应用也可以包含除惰性稀释剂之外的添加物质,如压片润滑剂和其他压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。至于胶囊,片剂和丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含镇静剂,或优选地,在肠道的某一部分,以任意延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。可应用的植入组合物可以包括,但并不限于,多聚体和蜡状物。

[0093] 本发明的化合物通过局部的或经皮肤给药的剂型包括软膏,糊剂,乳剂,洗剂,凝胶剂,粉剂,溶液,喷雾剂,吸入剂,贴片。活性成分在无菌的条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或必需的缓冲剂相混合。眼科的药物制剂,滴耳剂和滴眼剂都是本发明考虑的范围。另外,本发明还考虑透皮贴剂的应用,它在控制化合物传递到体内方面有着更多的优点,这样的剂型可以通过溶解或分散化合物到合适的介质中来制备得到。吸收促

进剂可以增加化合物穿过皮肤的流量,通过速率控制薄膜或将化合物分散于聚合体基质或明胶来控制其速率。

[0094] 本发明的化合物优选地按制剂配方制备成剂量单位型以减轻给药量和剂量的均匀性。术语“剂量单位型”在此处是指患者得到适当治疗所需药物的物理分散单位。然而,应了解本发明的化合物或组合物每日总的用法将通过主治医生根据可靠的医学范围判断来确定。具体的有效剂量水平对于任何一个特殊的患者或有机体将取决于许多因素包括被治疗的病症和病症的严重性,具体化合物的活性,所用的具体组合物,患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食习惯,给药时间,给药途径和所用具体化合物的排泄速率,治疗的持续时间,药物应用于联合用药或与有特效的化合物联用,以及其他一些药学领域公知的因素。

附图说明

- [0095] 图1:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型A的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;
- [0096] 图2:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型A的差示扫描量热 (DSC) 图;
- [0097] 图3:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型B的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;
- [0098] 图4:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型B的差示扫描量热 (DSC) 图;
- [0099] 图5:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型C的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;
- [0100] 图6:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型C的差示扫描量热 (DSC) 图;
- [0101] 图7:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型G的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;
- [0102] 图8:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型G的差示扫描量热 (DSC) 图;
- [0103] 图9:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型H的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;
- [0104] 图10:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型H的差示扫描量热 (DSC) 图;
- [0105] 图11:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型I的X射线粉末衍射 (XRPD) 图;
- [0106] 图12:为按照本发明制备二氢嘧啶衍生物晶型I的差示扫描量热 (DSC) 图。

具体实施方式

[0107] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

[0108] 本发明所用X射线粉末衍射分析方法为:Empyrean衍射仪,使用Cu-K α 辐射(45KV, 40mA)获得X射线粉末衍射图。在单晶硅样本架上将粉末状样品制备成薄层,放在旋转样品台上,在0°-40°的范围内以0.0168°步长进行分析。

[0109] 本发明所用差示扫描量热 (DSC) 分析方法为:使用带有热分析控制器的TA Q2000 模件进行差示扫描量热。收集数据并使用TA Instruments Thermal Solutions软件进行分析。将约1-5mg样品准确地称重到带有盖的特制铝坩埚中,使用10℃/分钟的线形加热装置,从室温至大约200℃进行样品分析。在使用期间,将DSC小室用干燥氮气吹扫。

[0110] 实施例1:非晶型6[R,S]-6-(2-溴-4-氟苯基)-4-(吗啉甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,6-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯的甲磺酸盐(化合物Z)的制备

[0111] 于1000mL茄形瓶中加入4[R,S]-4-(2-溴-4-氟苯基)-6-(吗啉甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(100g, 196mmol, 具体合成方法参照专利WO 2008154817)与丙酮(600mL),磁力搅拌,加热至回流,待固体全部溶解后过滤,滤液缓慢加入甲磺酸

(25.5mL, 392mmol), 溶液颜色逐渐加深, 由黄色变为橙黄色, 搅拌1小时后, 减压除去溶剂。残留红色油状物加入二氯甲烷(1000mL)溶解, 待澄清后, 饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥后减压除去溶剂得泡沫状固体, 55℃真空干燥得黄色产物76.8g, 收率64.8%。

[0112] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.18 (br.s, 1H), 9.67 (br.s, 1H), 8.13 (br.s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.31-7.61 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.97 (br.s, 4H), 3.49 (br.s, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.10 (t, 3H)。

[0113] 实施例2: 晶型A

[0114] 1、晶型A的制备

[0115] 于500mL茄形瓶中依次加入4[R,S]-4-(2-溴-4-氟苯基)-6-(吗啉甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(5g, 9.8mmol, 具体合成方法参照专利W0 2008154817)和2,2-二甲氧基丙烷(200mL), 氮气保护下加热至90℃, 待固体完全溶解后缓慢滴加甲磺酸(1.88g, 19.6mmol), 滴毕继续回流反应4小时。自然降温析晶, 过滤, 用2,2-二甲氧基丙烷润洗, 滤饼50℃真空干燥至恒重, 得黄色产物2.9g, 产率48.9%。

[0116] 2、晶型A的鉴定

[0117] 1) 通过Empyrean X射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定, 使用Cu-K α 辐射, 具有下列以角度 2θ 表示的特征峰: 6.57°, 9.73°, 11.14°, 13.13°, 13.38°, 19.73°, 20.18°, 20.90°, 22.43°, 23.20°, 24.38°, 24.90°, 26.63°, 27.93°, 29.01°, 29.84°, 30.78°和31.68°, 存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

[0118] 2) 通过TA Q2000差示扫描量热(DSC)分析鉴定, 扫描速度为10℃/分钟, 包含162.3℃的吸热峰, 存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

[0119] 实施例3: 晶型B

[0120] 1、晶型B的制备

[0121] 于1000mL茄形瓶中依次加入4[R,S]-4-(2-溴-4-氟苯基)-6-(吗啉甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(5g, 9.8mmol, 具体合成方法参照专利W0 2008154817)和异丙醚(500mL), 氮气保护下加热至75℃, 待固体溶解完全后缓慢滴加甲磺酸(2.35g, 24.5mmol), 滴毕继续回流反应3小时。自然降温析晶, 过滤, 用异丙醚润洗, 滤饼50℃真空干燥至恒重, 得黄色产物3.3g, 产率55.6%。

[0122] 2、晶型B的鉴定

[0123] 1) 通过Empyrean X射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定, 使用Cu-K α 辐射, 具有下列以角度 2θ 表示的特征峰: 6.68°, 9.77°, 9.98°, 11.88°, 13.39°, 14.62°, 16.65°, 17.66°, 19.08°, 19.65°, 20.26°, 20.81°, 20.97°, 22.07°, 22.45°, 24.80°, 25.01°, 25.45°, 26.19°, 26.61°, 27.85°, 28.15°, 28.79°, 29.35°, 29.78°, 30.13°, 30.51°, 31.29°, 31.61°, 31.92°, 32.45°和35.41°, 存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

[0124] 2) 通过TA Q2000差示扫描量热(DSC)分析鉴定, 扫描速度为10℃/分钟, 包含165.8℃的吸热峰, 存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

[0125] 实施例4: 晶型C

[0126] 1、晶型C的制备

[0127] 于100mL茄形瓶中依次加入4[R,S]-4-(2-溴-4-氟苯基)-6-(吗啉甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(5g, 9.8mmol, 具体合成方法参照专利W0 2008154817)和

乙腈(50mL),加热至回流,溶解完全后缓慢滴加甲磺酸(2.17g,22.5mmol)的乙腈(5mL)溶液,滴毕继续回流反应3小时。自然降温析晶,过滤,用乙腈润洗,滤饼50℃真空干燥至恒重,得黄色产物3.56g,产率60.0%。

[0128] 2、晶型C的鉴定

[0129] 1)通过EmpyreanX射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定,使用Cu-K α 辐射,具有下列以角度2 θ 表示的特征峰:5.39°,10.42°,10.69°,12.04°,13.25°,13.56°,16.00°,17.27°,19.61°,19.86°,20.02°,20.31°,21.33°,21.92°,22.17°,22.29°,22.53°,23.47°,23.58°,24.35°,24.96°,25.10°,26.39°,26.56°,26.87°,27.25°,27.64°,29.41°,29.90°,30.31°,30.52°,31.35°,32.05°,32.22°,32.96°,33.71°,34.11°,34.88°,36.23°和36.46°,存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

[0130] 2)通过TA Q2000差示扫描量热(DSC)分析鉴定,扫描速度为10℃/分钟,包含172.6℃的吸热峰,存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

[0131] 实施例5:晶型G

[0132] 1、晶型G的制备

[0133] 于250mL茄形瓶中依次加入化合物Z(30g,49.5mmol)与1,2-乙二醇(30mL),80℃溶解完全后,降至室温后加1,2-乙二醇(120mL),室温继续搅拌12小时。过滤,用石油醚润洗,得黄色固体,滤饼50℃真空干燥至恒重,得黄色产物15g,产率42.2%。

[0134] 2、晶型G的鉴定

[0135] 1)通过EmpyreanX射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定,使用Cu-K α 辐射,具有下列以角度2 θ 表示的特征峰:7.07°,7.80°,9.99°,10.30°,11.14°,14.20°,15.36°,16.47°,17.30°,19.40°,19.73°,19.85°,20.40°,20.61°,21.26°,22.37°,22.82°,23.21°,23.58°,23.83°,24.58°,25.66°,25.94°,26.87°,27.02°,27.18°,27.79°,28.11°,28.40°,29.98°,30.27°,30.66°,31.14°,32.11°,32.42°,32.76°,33.11°和33.34°,存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

[0136] 2)通过TA Q2000差示扫描量热(DSC)分析鉴定,扫描速度为10℃/分钟,包含134.3℃的吸热峰,存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

[0137] 实施例6:晶型H

[0138] 1、晶型H的制备

[0139] 于250mL茄形瓶中依次加入化合物Z(30g,49.5mmol)与N-甲基吡咯烷酮(30mL),80℃溶解完全后,降至室温后加乙醚(100mL),室温继续搅拌12小时。过滤,用乙醚润洗,滤饼50℃真空干燥至恒重,得黄色产物18g,产率50.6%。

[0140] 2、晶型H的鉴定

[0141] 1)通过Empyrean X射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定,使用Cu-K α 辐射,具有下列以角度2 θ 表示的特征峰:7.58°,10.29°,12.00°,14.78°,15.83°,16.49°,17.69°,18.32°,19.07°,19.24°,19.93°,20.13°,20.78°,21.33°,21.48°,21.88°,22.35°,22.60°,23.37°,23.77°,24.40°,24.58°,24.76°,25.59°,25.82°,26.01°,26.58°,27.15°,27.31°,27.49°,27.78°,29.28°,29.77°,30.17°,31.69°,31.98°,32.30°和33.28°,存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

[0142] 2)通过TA Q2000差示扫描量热(DSC)分析鉴定,扫描速度为10℃/分钟,包含132.1℃的吸热峰,存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

[0143] 实施例7:晶型I

[0144] 1、晶型I的制备

[0145] 于5000mL茄形瓶中依次加入化合物Z(300g,495mmol)与水(3000mL),50℃下搅拌溶解完全后,室温继续搅拌1小时,缓慢降温至10℃,该温度下继续搅拌12小时。过滤,用水洗涤,滤饼50℃真空干燥至恒重,得黄色产物250g,产率70.3%。

[0146] 2、晶型I的鉴定

[0147] 1)通过Empyrean X射线粉末衍射(XRPD)分析鉴定,使用Cu-K α 辐射,具有下列以角度2 θ 表示的特征峰:4.41°,9.26°,9.41°,10.13°,11.25°,12.64°,13.04°,17.59°,18.29°,20.17°,20.29°,21.37°,21.72°,21.90°,22.15°,22.50°,23.76°,23.90°,24.59°,24.99°,25.71°,26.32°,26.95°,27.09°,27.66°,27.90°,28.54°,29.10°,29.68°,30.53°,30.93°,32.18°,33.03°和33.56°,存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

[0148] 2)通过TA Q2000差示扫描量热(DSC)分析鉴定,扫描速度为10℃/分钟,包含82.0℃的吸热峰,存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 的误差容限。

[0149] 实施例8:溶解性试验

[0150] 取600mg样品,加入2mL水中,在 $25\pm 5^\circ\text{C}$ 温度下超声振荡,观察溶解情况。如无目视可见的溶质颗粒,即视为完全溶解;若有目视可见的溶质颗粒,则视为析出。记录溶解情况,具体见表1。

[0151] 表1:不同晶型的溶解性

[0152]

晶型	300mg/mL制样的溶解情况
B	完全溶解,1小时有少量析出
C	完全溶解,4小时无析出

[0153] 结论:从表1中数据分析可知,晶型B和晶型C的溶解性均较好。

[0154] 实施例9:稳定性试验

[0155] 取样品适量,平铺于洁净培养皿中,摊成厚度 $\leq 5\text{mm}$ 的薄层,分别在高温($60\pm 2^\circ\text{C}$)、加速($40\pm 2^\circ\text{C}$,75% $\pm 5\%$ 湿度)、中间($30\pm 2^\circ\text{C}$,65% $\pm 5\%$ 湿度)、高湿($25\pm 2^\circ\text{C}$,90% $\pm 5\%$ 湿度)和光照(可见光4500lx $\pm 500\text{lx}$,紫外光不低于 $0.7\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$, $25\pm 2^\circ\text{C}$,60% $\pm 5\%$ RH)条件下进行稳定性试验(其中高温、加速和中间条件放置30天,高湿和光照条件放置10天),分别于第10天、20天、30天取样进行检验,采用HPLC仪通过峰面积归一化法计算杂质含量,具体见表2和表3。

[0156] 表2:晶型B中杂质测定结果

[0157]

	0 天	10 天	20 天	30 天
高温	0.0 6%	0.13%	0.20%	0.24%
加速	0.0 6%	0.09%	0.08%	0.10%
中间	0.0 6%	0.10%	0.13%	0.12%
高湿	0.0 6%	0.06%	N/A	N/A
光照	0.0 6%	0.12%	N/A	N/A

[0158] 注:N/A表示未在该时间点取样进行考察。

[0159] 表3:晶型C中杂质测定结果

[0160]

	0 天	10 天	20 天	30 天
高温	0.0 3%	0.06%	0.03%	0.03%

[0161]

加速	0.0 3%	0.04%	0.04%	0.04%
中间	0.0 3%	0.03%	0.03%	0.03%
高湿	0.0 3%	0.04%	N/A	N/A
光照	0.0 3%	0.03%	N/A	N/A

[0162] 注:N/A表示未在该时间点取样进行考察。

[0163] 结果显示,在试验所选的条件下,晶型B和晶型C未发生变化,含有的杂质未明显增加,晶型的稳定性均较好,符合药用需求。

[0164] 虽然,上文中已经用一般性说明、具体实施方式及试验,对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见

的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的
范围。

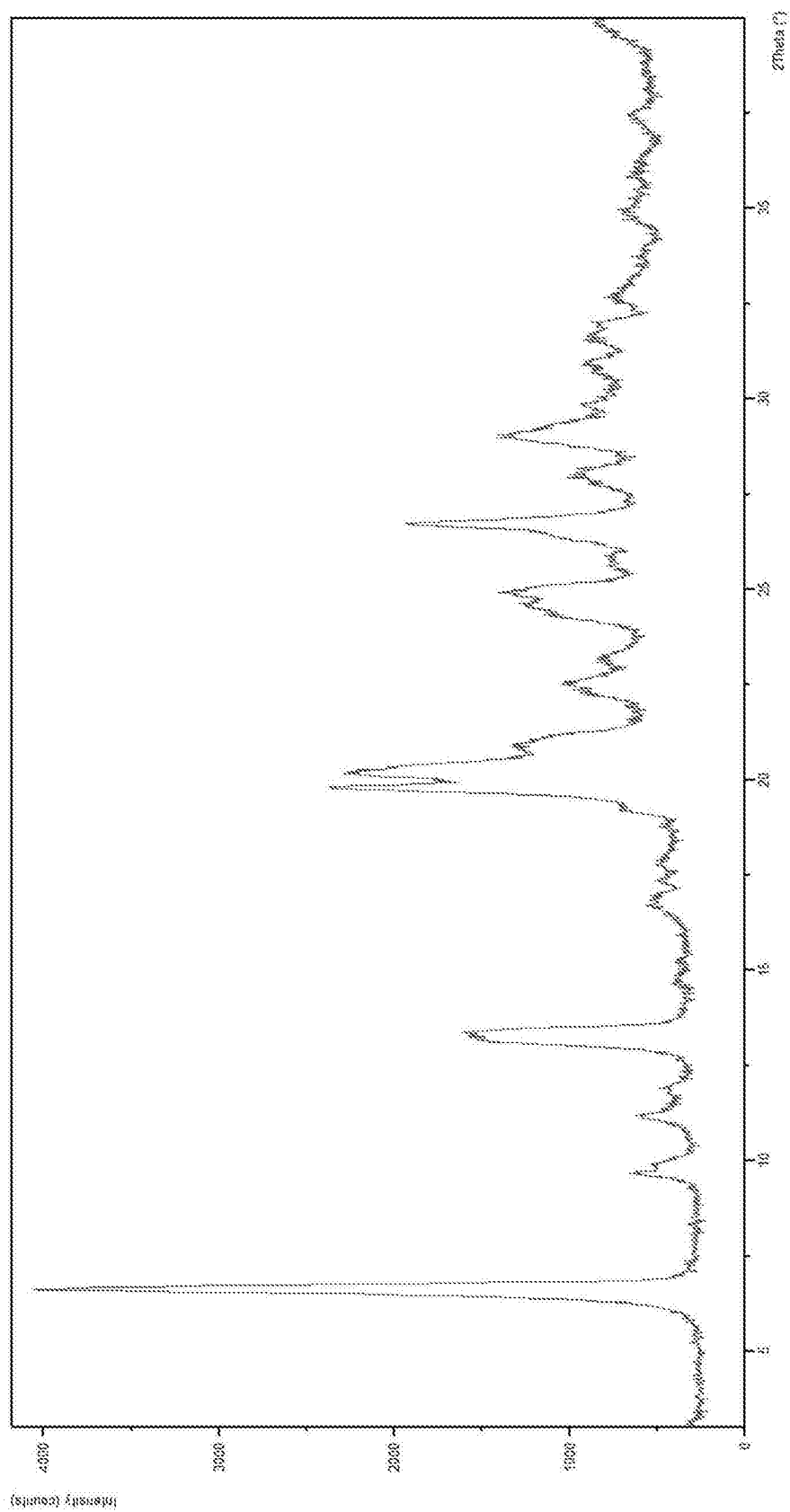


图1

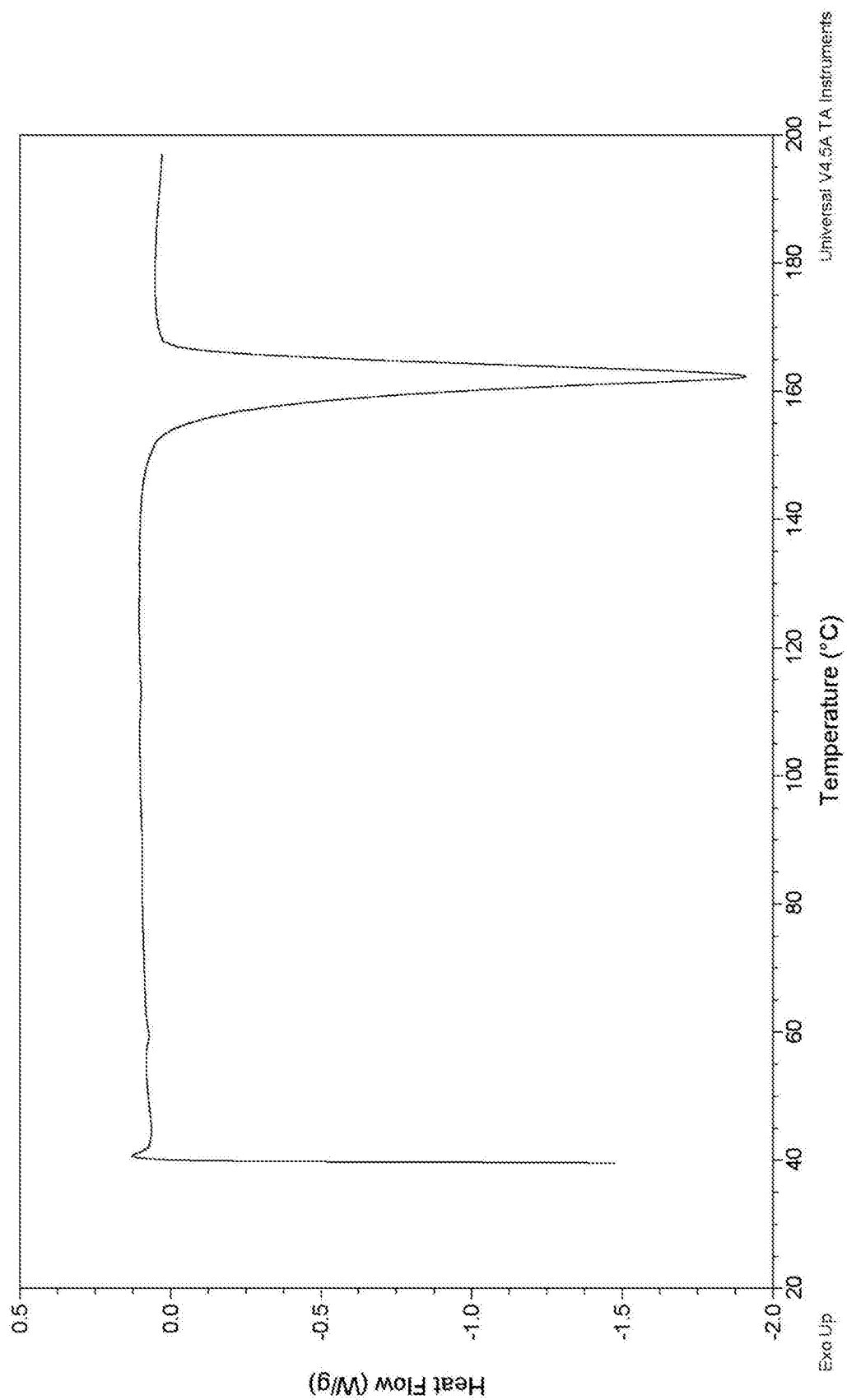


图2

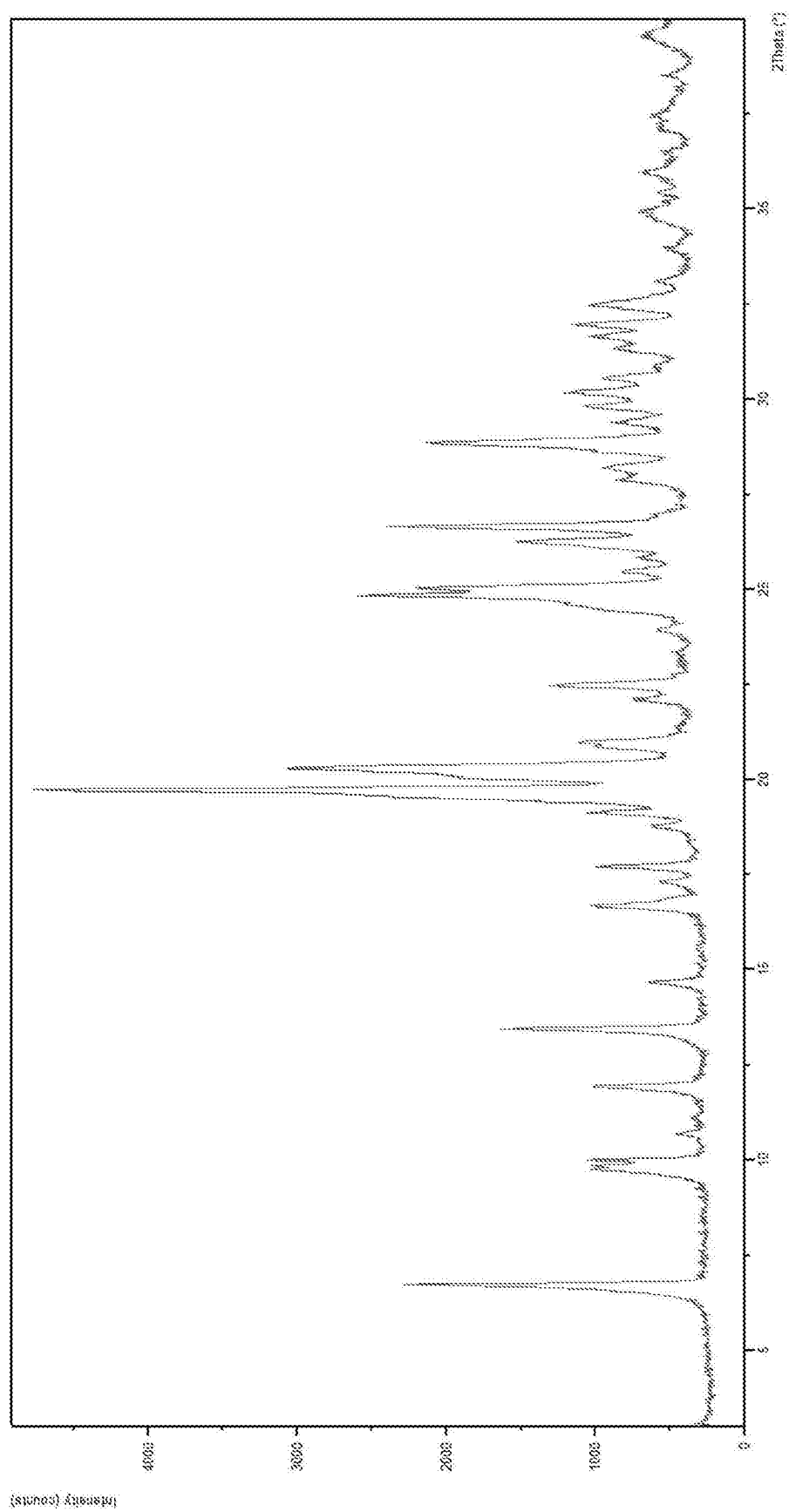


图3

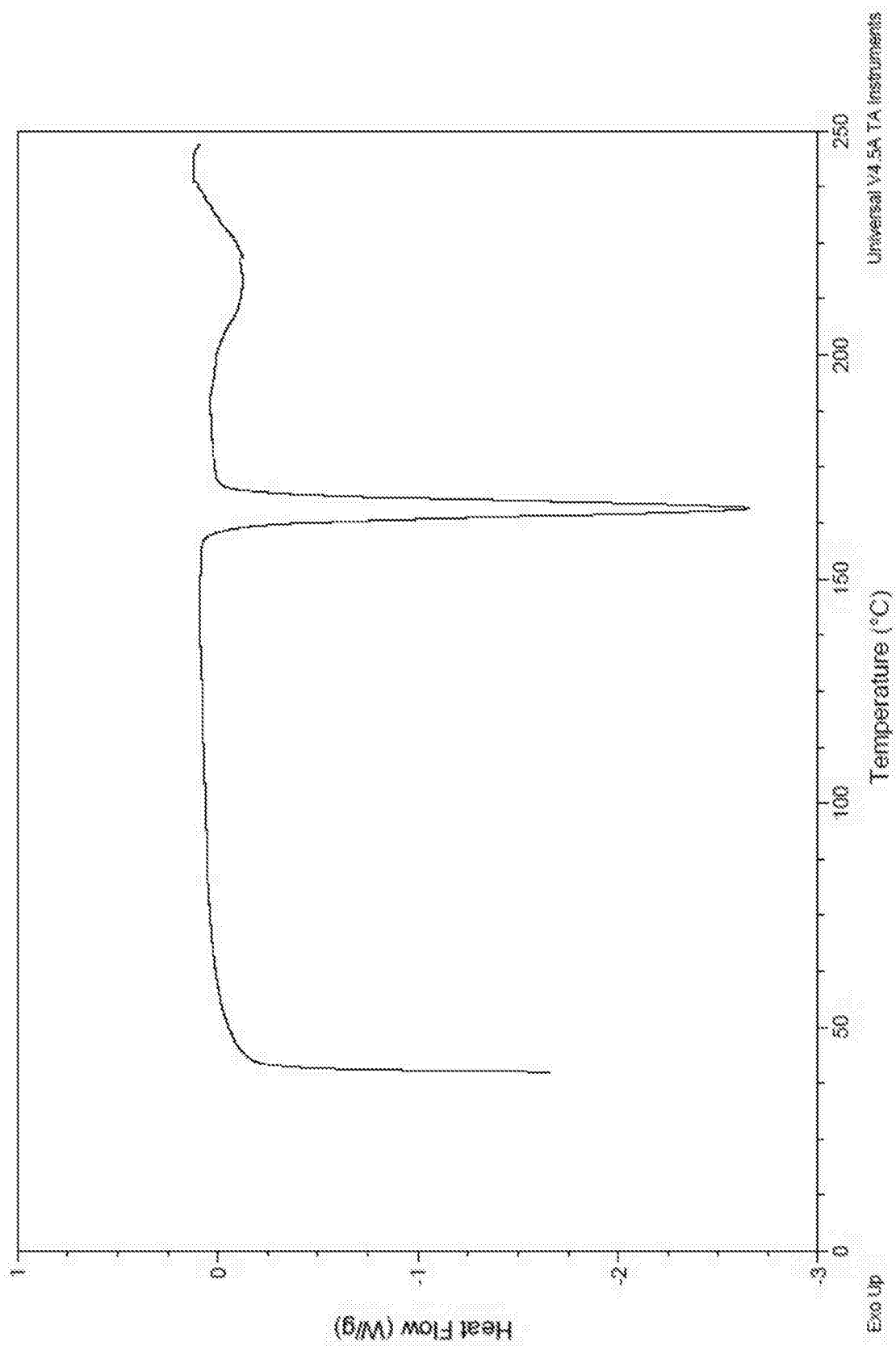


图4

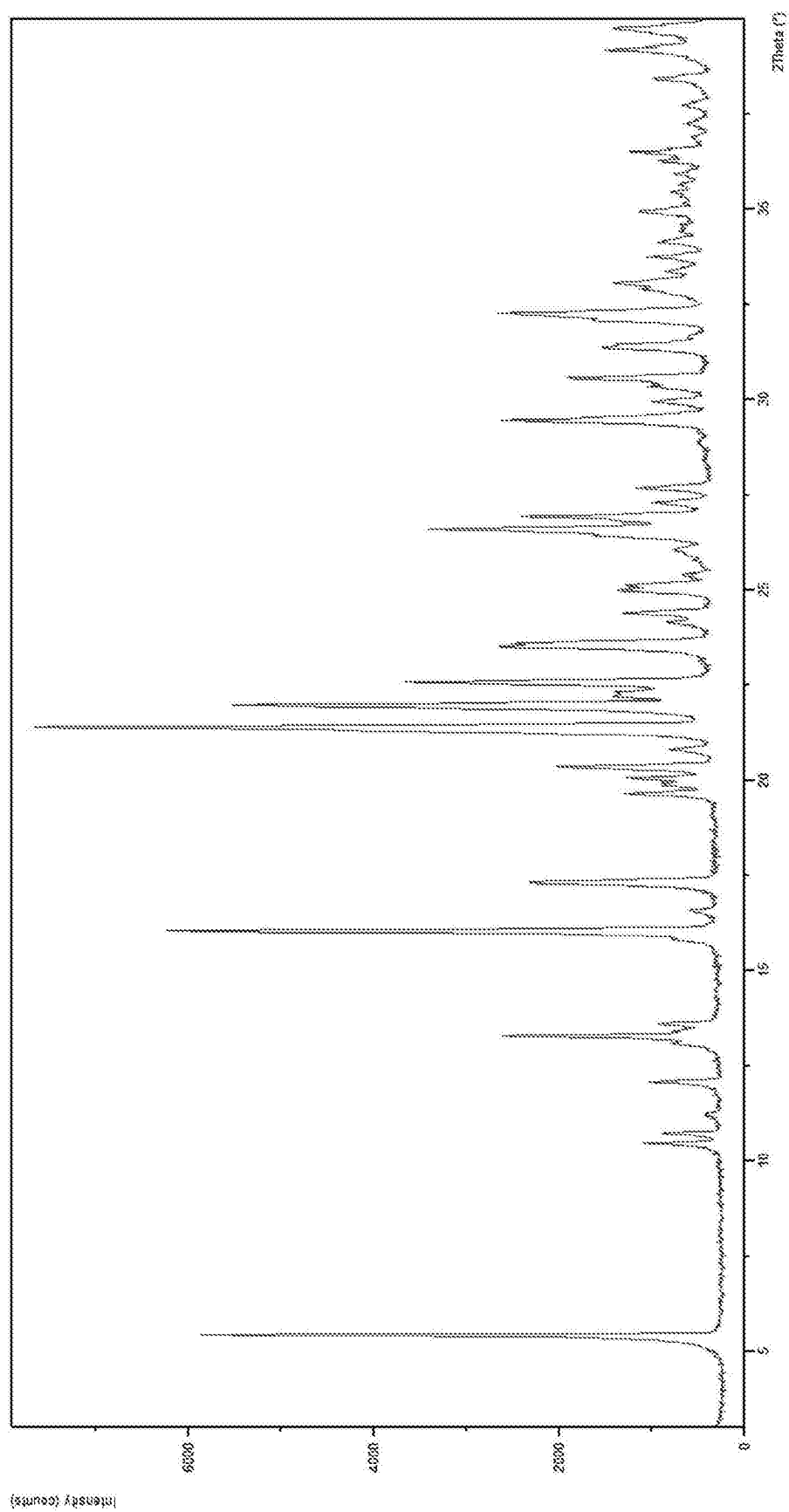


图5

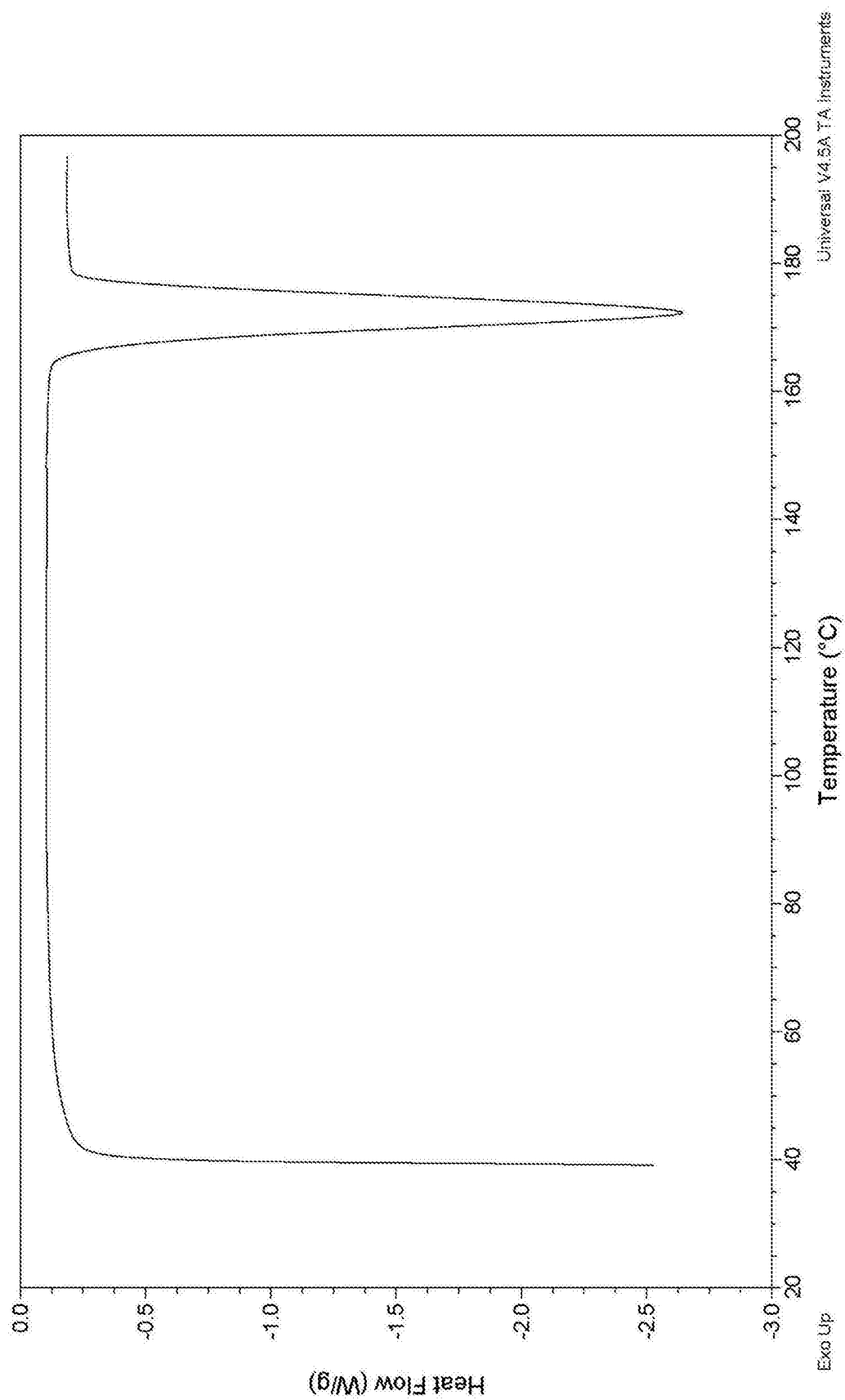


图6

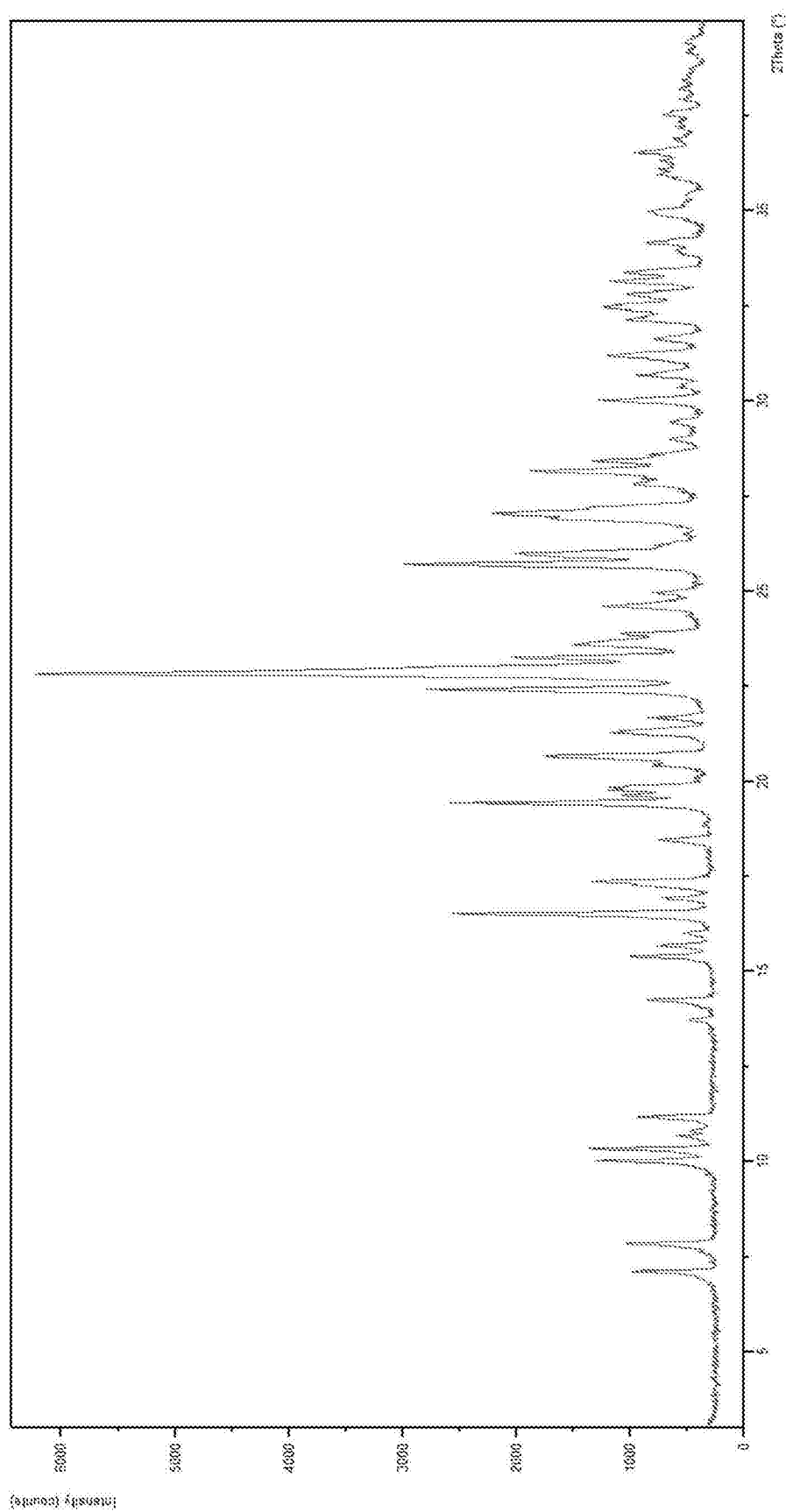


图7

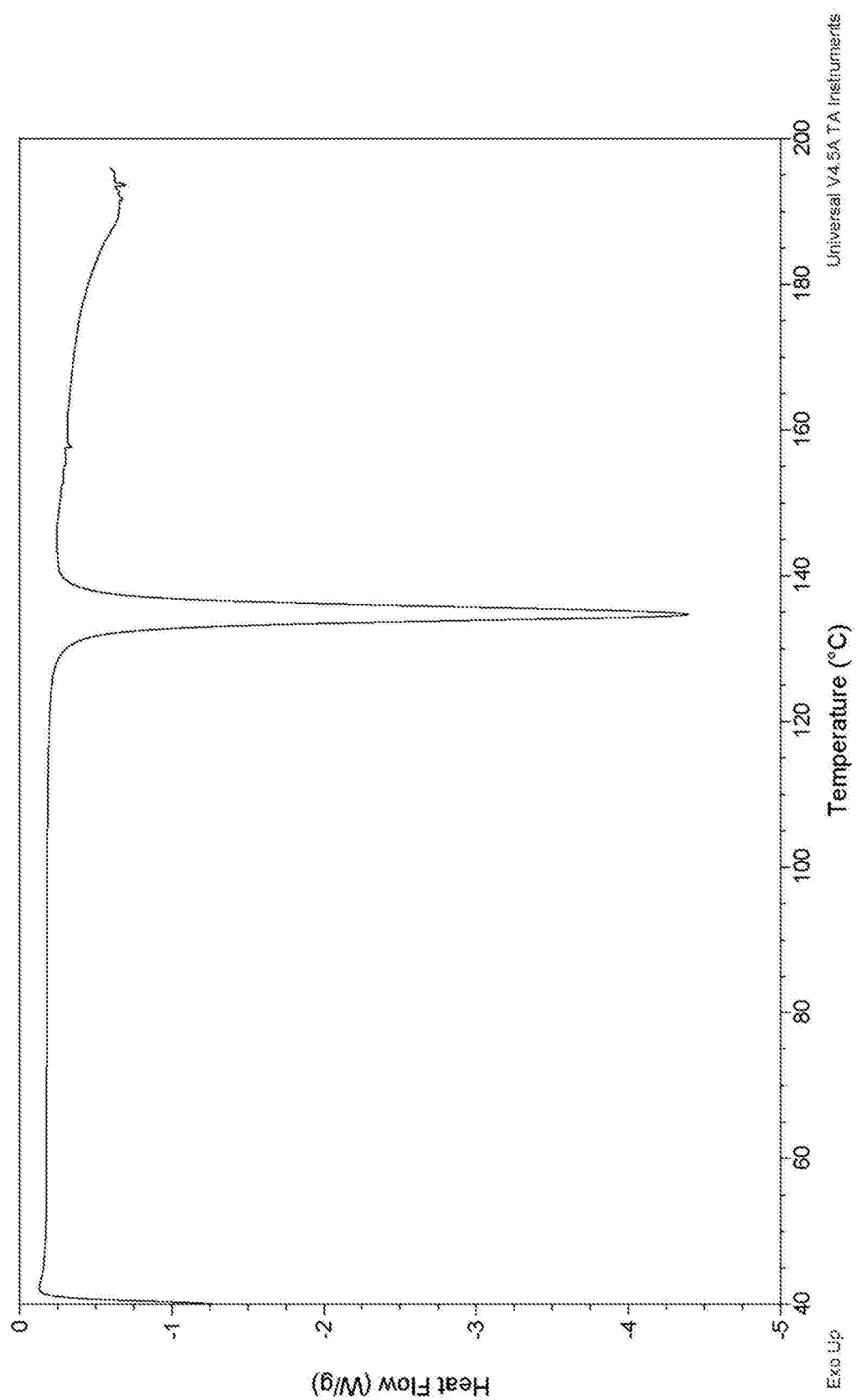


图8

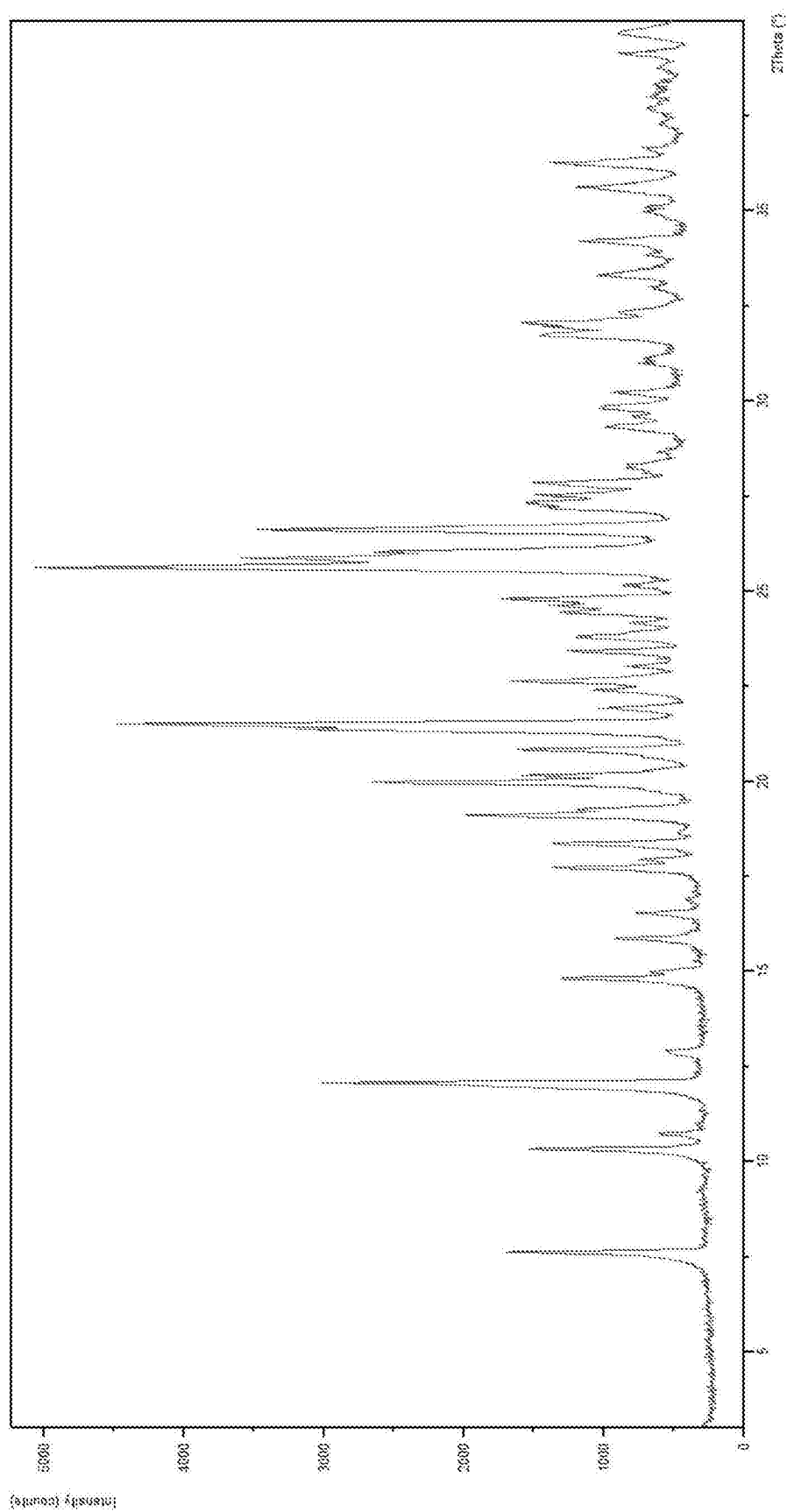


图9

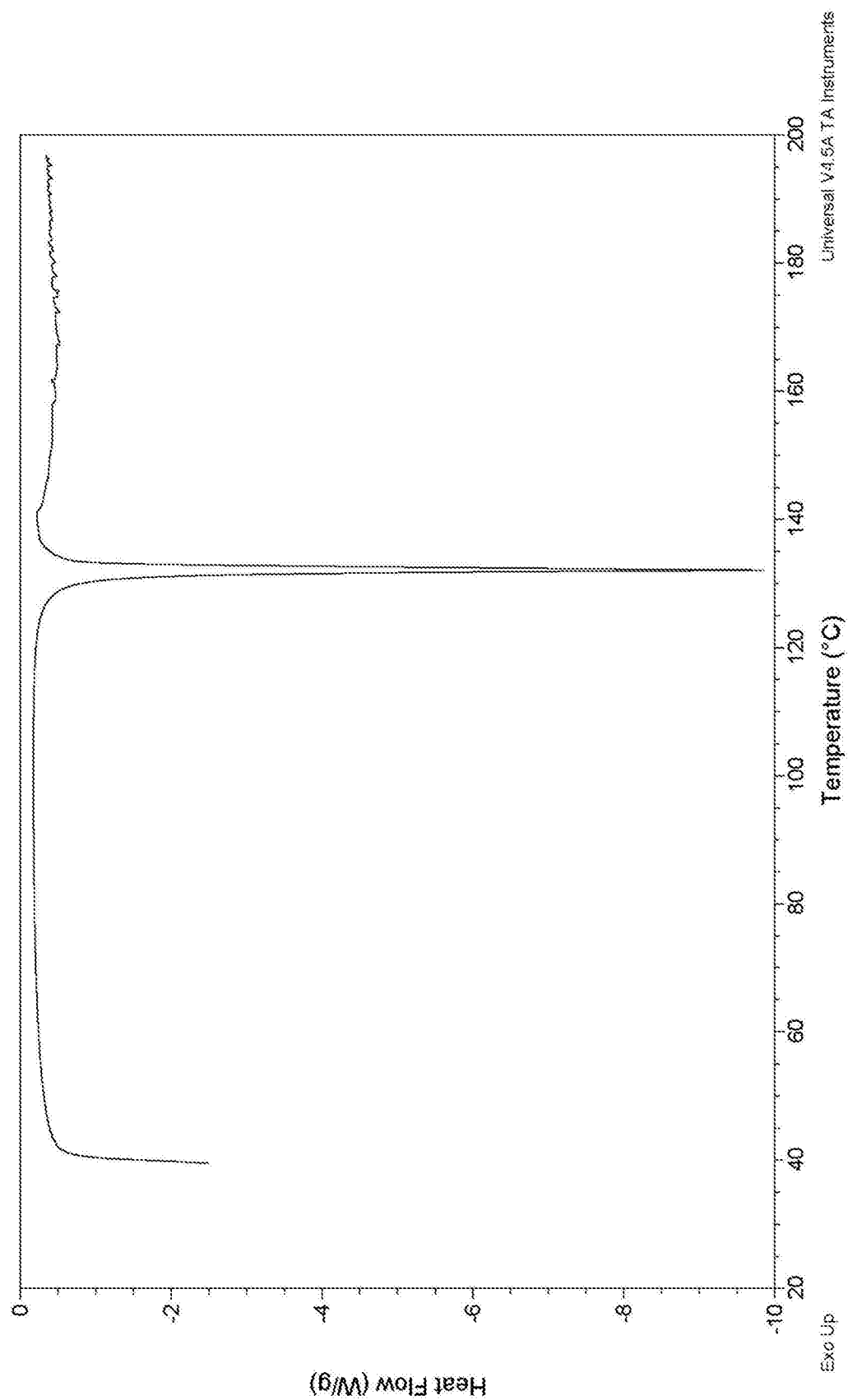


图10

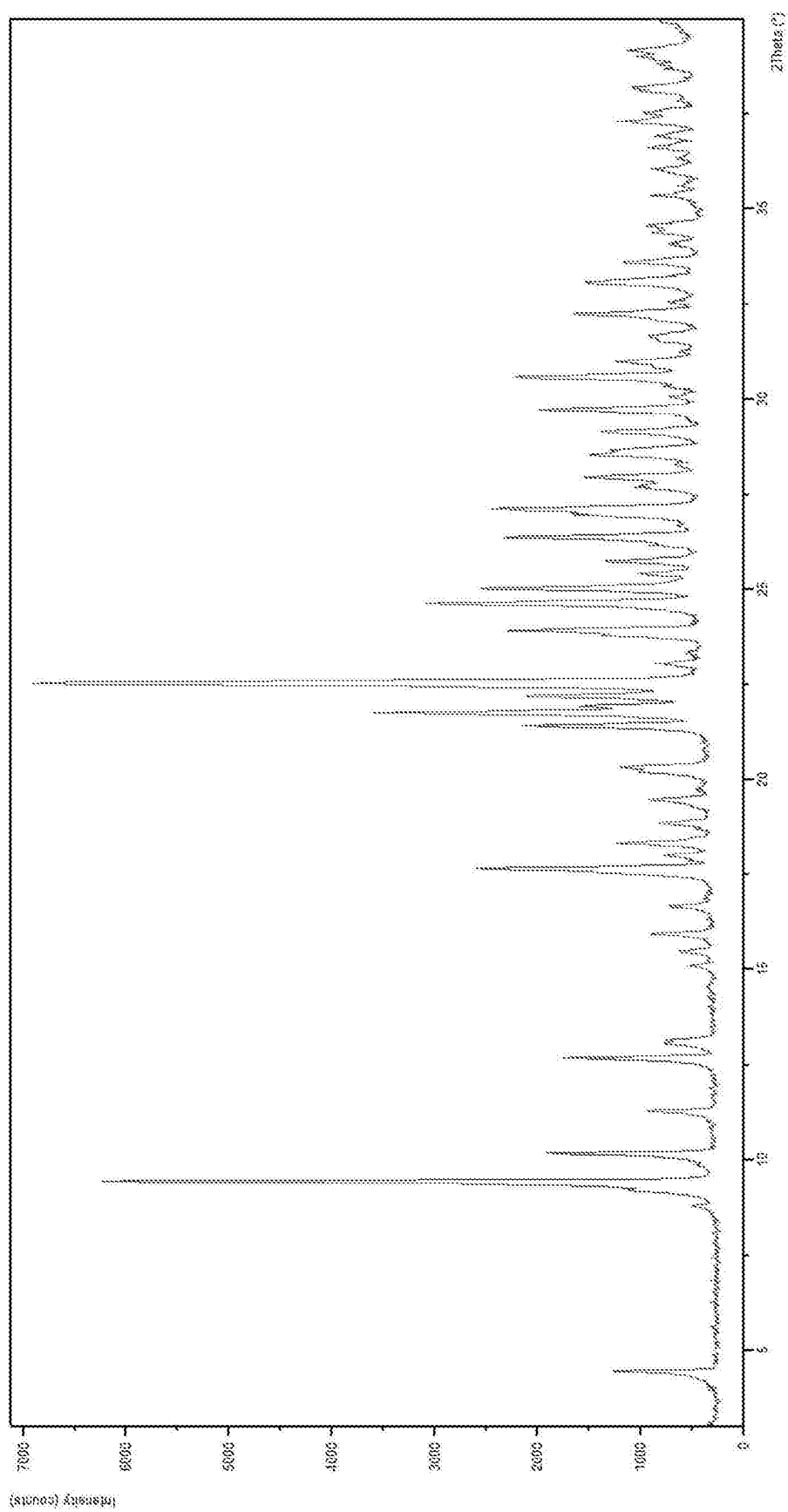


图11

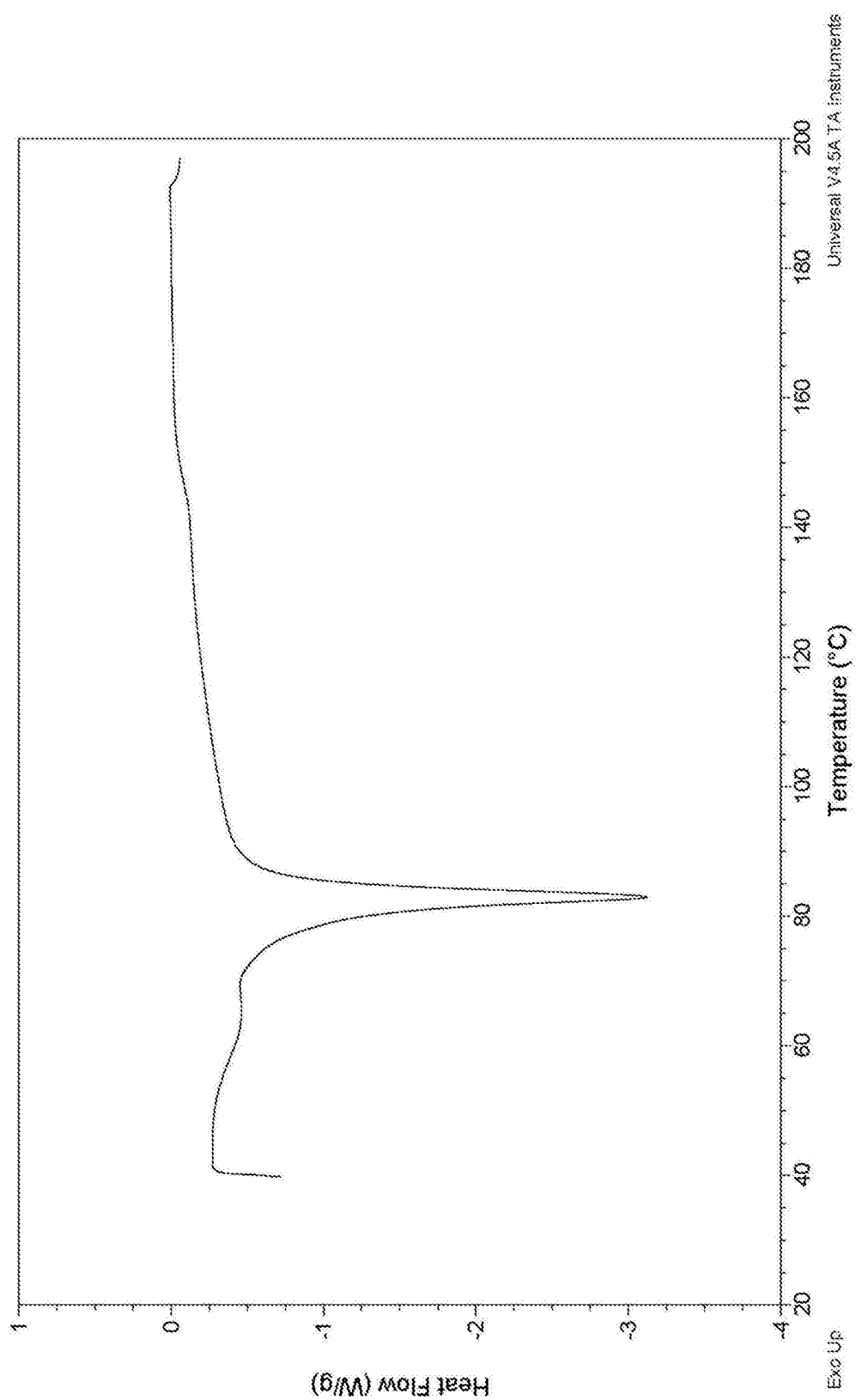


图12