



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111484497 B

(45) 授权公告日 2021.07.02

(21) 申请号 202010072869.2	A61P 31/12 (2006.01)
(22) 申请日 2020.01.22	A61P 31/20 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61P 31/16 (2006.01)
申请公布号 CN 111484497 A	A61P 31/18 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.08.04	A61P 31/22 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	(56) 对比文件
201910071865.X 2019.01.25 CN	WO 2019020070 A1, 2019.01.31
(73) 专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司	CN 105916855 A, 2016.08.31
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开	CN 101686989 A, 2010.03.31
发区昆仑山路7号	WO 2016113273 A1, 2016.07.21
专利权人 上海恒瑞医药有限公司	CN 108144065 A, 2018.06.12
(72) 发明人 周先强 杜振兴 王捷 王林	CN 105452251 A, 2016.03.30
邵启云 冯君 贺峰	US 2007088039 A1, 2007.04.19
(51) Int. Cl.	李俊 等.HIV 衣壳蛋白结构及其药物小分
C07D 487/04 (2006.01)	子研究进展.《药学学报》.2015, 第50卷(第9期),
A61K 31/4985 (2006.01)	第1088-1095页.
	审查员 韦丹青
	权利要求书2页 说明书20页 附图7页

(54) 发明名称

咪唑并[1,5-a]吡嗪类衍生物的可药用盐、晶型及其制备方法

(57) 摘要

本公开提供了咪唑并[1,5-a]吡嗪类衍生物的可药用盐、晶型及其制备方法。具体而言,本公开提供了化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺的可药用盐、晶型及其制备方法。本公开中的晶型具备良好的晶型稳定性,可更好地用于临床治疗。

1. 化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺的可药用盐,所述可药用盐选自盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、苯甲磺酸盐、乙基磺酸盐或富马酸盐。

2. 根据权利要求1所述的可药用盐,所述盐选自盐酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐。

3. 根据权利要求1所述的可药用盐,其特征在于,所述化合物与酸分子的化学配比为1:2~2:1。

4. 根据权利要求3所述的可药用盐,所述化合物与酸分子的化学配比为1:2、1:1、2:1。

5. 制备权利要求1-4中任意一项所述的可药用盐的方法,包括:化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺与酸成盐的步骤。

6. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,所述成盐反应所用溶剂选自甲醇、正丙醇、异丙醇、乙醇、异丙醚、四氢呋喃、乙酸异丙酯、丙酮、甲基叔丁基醚、乙腈、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、正己烷中的至少一种。

7. 一种药物组合物,含有权利要求1所述的可药用盐和任选自药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂中的至少一种的药用辅料。

8. 权利要求1所述的可药用盐在制备用于预防和/或治疗病毒性感染疾病的药物中的用途,所述病毒选自乙型肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒和艾滋病毒。

9. 化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐的晶型A,其特征在于,以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在12.181、17.201、18.899、20.200、25.079和27.560处有特征峰。

10. 权利要求9所述的晶型A,其特征在于,以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在12.181、13.600、16.220、17.201、18.899、20.200、25.079和27.560处有特征峰。

11. 权利要求9所述的晶型A,其特征在于,以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在12.181、13.600、15.697、16.220、17.201、18.899、20.200、22.479、23.898、24.400、25.079和27.560处有特征峰。

12. 权利要求9所述的晶型A,其特征在于,以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图2所示。

13. 制备权利要求9所述的晶型A的方法,选自:

方法一:

(a) 将化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐无定型加入溶剂(II)中,所述溶剂(II)为异丙醇和乙酸异丙酯的混合物,

(b) 搅拌溶清后,静止析晶或继续搅拌析晶;

或,方法二:

(a) 将化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐晶型B加入溶剂(III)中,所述溶剂

(III) 选自乙酸异丙酯、乙酸乙酯、异丙醚、异丙醇、石油醚中的一种或多种，

(b) 打浆搅拌。

14. 根据权利要求13所述的方法，其中所述溶剂(III)选自乙酸异丙酯、乙酸乙酯、异丙醚/异丙醇混合溶剂、乙酸乙酯/石油醚混合溶剂。

15. 化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐的晶型B，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在10.678、12.501、13.521、19.301、20.959、23.820、24.140处有特征峰。

16. 制备权利要求15所述的晶型B的方法，选自：

方法一：

(a) 将化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺加入溶剂(IV)中，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂(IV)选自四氢呋喃、乙酸乙酯、正己烷中的一种或多种，(b) 滴加氯化氢溶液；

或，方法二：

(a) 将化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐无定型加入溶剂(V)中，所述溶剂(V)为乙酸丁酯，

(b) 搅拌溶清后，静止析晶或搅拌析晶。

17. 化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺氢溴酸盐的晶型a，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在7.151、16.216、17.378、19.737、20.351、22.382和26.945处有特征峰。

18. 化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺甲磺酸盐的晶型A，其特征在于，以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱，在10.790、13.930、15.165、15.885、21.805、23.485和24.385处有特征峰。

19. 根据权利要求9-12、15、17-18中任一项所述的晶型，其中所述2θ角误差范围为±0.20。

20. 一种药物组合物，含有权利要求9-12、15、17-19中任一项所述的晶型和任选自药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

21. 一种药物组合物，由权利要求9-12、15、17-19中任一项所述的晶型和任选自药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂制备。

22. 权利要求9-12、15、17-19中任一项所述的晶型，权利要求20或21所述的组合物在制备用于预防和/或治疗病毒性感染疾病的药物中的用途。

23. 权利要求22所述的用途，所述病毒选自乙型肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒和艾滋病毒。

咪唑并[1,5-a]吡嗪类衍生物的可药用盐、晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本公开中提供了化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺的可药用盐及其制备方法。

背景技术

[0002] PCT/CN2018/097170(申请日2018年7月26日)描述了一种化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺,药效实验显示了该化合物对HBV衣壳蛋白正常装配具有明显的抑制作用,并且其药代吸收良好,生物利用度高。同时该新型结构的化合物对HepG2细胞体外增殖抑制没有影响或影响较小,表现出较好的安全性。

[0003] 近一半药物分子都是以盐的形式存在,同时,成盐可改善药物某一些不理想的物理化学或生物学性质。开发出相对于(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺,在理化性质或药学性质方面具有更优异的性质的盐是具有重要意义的。

[0004] 同时,鉴于固体药物晶型及其稳定性对其在临床治疗中的重要性,深入研究化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺的可药用盐的多晶型,对开发适合工业生产且生物活性良好的药物是具有重要意义。

发明内容

[0005] 本公开(the disclosure)提供了化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺的可药用盐,其中,所述可药用盐选自盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、磷酸盐、乙酸、柠檬酸盐、马来酸盐、酒石酸、琥珀酸、苯甲酸、苯甲磺酸盐、乙基磺酸盐或富马酸,优选盐酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、氢溴酸盐。

[0006] 在可选实施方案中,所述化合物与酸分子的化学配比约为1:2~2:1,可以约为1:2、1:1、2:1。

[0007] 在可选实施方案中,所述化合物与氯化氢的化学配比约为1:1。

[0008] 在可选实施方案中,所述化合物与硫酸的化学配比约为1:1或2:1。

[0009] 在可选实施方案中,所述化合物与磷酸的化学配比约为1:1、2:1。

[0010] 在可选实施方案中,所述化合物与甲磺酸的化学配比约为1:1。

[0011] 在可选实施方案中,所述化合物与氢溴酸的化学配比约为1:1。

[0012] 本公开还提供了制备前述可药用盐的方法,包括:化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺与酸成盐的步骤,所述酸选自盐酸(或氯化氢溶液),硫酸、氢溴酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、磷酸、柠檬酸、乙酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸、苯甲酸、苯甲磺酸盐、乙基磺酸盐或富马

酸,优选盐酸(或氯化氢溶液)、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、氢溴酸。

[0013] 本公开成盐所用溶剂选自甲醇、正丙醇、异丙醇、异丙醚、四氢呋喃、乙酸异丙酯、丙酮、甲基叔丁基醚、乙腈、乙醇、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、正己烷中的至少一种。

[0014] 进一步地,在可选实施方案中,制备前述可药用盐的方法还包括挥发溶剂或搅拌析晶,过滤、干燥等步骤。

[0015] 本公开还提供了一种药物组合物,其含有前述化合物的可药用盐和任选自药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂中的至少一种的药用辅料。

[0016] 本公开还提供了前述可药用盐在制备用于预防和/或治疗病毒性感染疾病的药物中的用途,所述病毒可以为乙型肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒和艾滋病毒,所述疾病可以为乙型肝炎、流感、疱疹和艾滋病。

[0017] 本公开还提供了前述可药用盐在制备用于衣壳蛋白抑制剂的药物中的用途。

[0018] 本公开提供了化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐的晶型A,以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在12.181、17.201、18.899、20.200、25.079和27.560处有特征峰。

[0019] 在可选实施方案中,所述晶型A,以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在12.181、13.600、16.220、17.201、18.899、20.200、25.079和27.560处有特征峰。

[0020] 在可选实施方案中,所述晶型A,以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在12.181、13.600、15.697、16.220、17.201、18.899、20.200、22.479、23.898、24.400、25.079和27.560处有特征峰。

[0021] 在可选实施方案中,所述晶型A,以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图2所示。

[0022] 制备化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐的晶型A的方法,选自,

[0023] 方法一:

[0024] (a) 将化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺加入溶剂(I)中,搅拌溶解或加热溶解,所述溶剂(I)选自乙酸异丙酯、异丙醇、异丙醚、四氢呋喃、丙酮、甲基叔丁基醚、乙腈、乙醇、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、正己烷中的至少一种,

[0025] (b) 滴加氯化氢溶液。

[0026] 本法所述溶剂(I)所用体积(ml)为化合物重量(g)的1~50倍,可以为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍。

[0027] 或,方法二:

[0028] (a) 将化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐无定型加入溶剂(II)中,所述溶剂(II)选自异丙醇、乙酸丁酯,

[0029] (b) 搅拌溶清后,静止析晶或继续搅拌析晶。

[0030] 本法所述溶剂(II)所用体积(ml)为化合物重量(g)的1~50倍,可以为1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍。

[0031] 或,方法三:

[0032] (a) 将化合物(S) -N⁷- (3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹- ((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐晶型B加入溶剂(III)中,所述溶剂(III)选自乙酸异丙酯、乙酸乙酯、异丙醚、异丙醇、石油醚中至少一种,优选乙酸异丙酯、乙酸乙酯、异丙醚/异丙醇混合溶剂、乙酸乙酯/石油醚混合溶剂,

[0033] (b) 打浆搅拌。

[0034] 本法所述溶剂(III)所用体积(ml)为化合物重量(g)的1~50倍,可以为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍。

[0035] 本公开所述氯化氢溶液选自但不限于氯化氢/异丙醇溶液、氯化氢/四氢呋喃溶液、氯化氢/乙醇溶液。

[0036] 本公开提供了化合物(S) -N⁷- (3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹- ((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐的晶型B,以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在10.678、12.501、13.521、19.301、20.959、23.820和24.140处有特征峰。

[0037] 在可选实施方案中,所述的晶型B,以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在10.678、12.501、13.521、14.939、19.301、20.959、23.820、24.140、25.201和27.500处有特征峰。

[0038] 在可选实施方案中,所述的晶型B,以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在10.678、12.501、13.521、14.939、16.019、19.301、20.959、21.561、23.820、24.140、25.201和27.500处有特征峰。

[0039] 优选地,所述的晶型B,以衍射角2θ角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图4所示。

[0040] 制备化合物(S) -N⁷- (3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹- ((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐的晶型B的方法,选自:

[0041] 方法一:

[0042] (a) 将化合物(S) -N⁷- (3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹- ((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺加入溶剂(IV)中,搅拌溶解或加热溶解,所述溶剂(IV)选自乙酸异丙酯、异丙醇、异丙醚、四氢呋喃、丙酮、甲基叔丁基醚、乙腈、乙醇、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、正己烷中的至少一种,

[0043] (b) 滴加氯化氢溶液。

[0044] 本法所述溶剂(IV)所用体积(ml)为化合物重量(g)的1~50倍,可以为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50倍。

[0045] 或,方法二:

[0046] (a) 将化合物(S) -N⁷- (3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹- ((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺盐酸盐无定型加入溶剂(V)中,所述溶剂(V)选自异丙醇、乙酸丁酯,

[0047] (b) 搅拌溶清后, 静止析晶或继续搅拌析晶。

[0048] 另一方面, 本公开提供了化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺氢溴酸盐的晶型a, 以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱, 在7.151、16.216、17.378、19.737、20.351、22.382和26.945处有特征峰。

[0049] 在可选实施方案中, 所述氢溴酸盐的晶型a, 以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱, 在7.151、13.770、16.216、17.378、18.843、19.737、20.351、22.382、23.643、26.090和26.945处有特征峰。

[0050] 在可选实施方案中, 所述氢溴酸盐的晶型a, 以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图8所示。

[0051] 本公开提供了化合物(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺甲磺酸盐的晶型A, 以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱, 在10.790、13.930、15.165、15.885、21.805、23.485和24.385处有特征峰。

[0052] 在可选实施方案中, 所述甲磺酸盐的晶型A, 以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱, 在10.790、12.625、13.930、15.165、15.885、16.260、20.280、21.805、23.485和24.385处有特征峰。

[0053] 进一步地, 所述甲磺酸盐的晶型A, 以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱, 在10.790、12.625、13.930、15.165、15.885、16.260、16.950、20.280、21.160、21.805、23.485和24.385处有特征峰。

[0054] 在可选实施方案中, 所述硫酸盐的晶型A, 以衍射角2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图11所示。

[0055] 进一步地, 本公开中晶型的制备方法中还包括过滤, 洗涤或干燥等步骤。

[0056] 本公开还提供了一种药物组合物, 其含有前述可药用盐的晶型和任选自药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂中的药用辅料。

[0057] 本公开还提供了由前述晶型制备而成的药物组合物, 优选地, 所述药物组合物含有任选自药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂中的药用辅料。

[0058] 本公开还提供了前述可药用盐的晶型在制备用于衣壳蛋白抑制剂的药物中的用途。

[0059] 本公开还提供了一种预防和/或治疗病毒性感染疾病的方法, 其包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的前述晶型, 所述病毒可以为乙型肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒和艾滋病毒, 所述疾病可以为乙型肝炎、流感、疱疹和艾滋病。

[0060] 本公开还提供了前述可药用盐的晶型或前述药物组合物在制备用于拮抗催产素的药物中的用途。

[0061] 依据《中国药典》2015年版四部中“9103药物引湿性指导原则”中引湿性特征描述与引湿性增重的界定,

[0062] 潮解: 吸收足量水分形成液体;

[0063] 极具引湿性: 引湿增重不小于15%;

[0064] 有引湿性: 引湿增重小于15%但不小于2%;

[0065] 略有引湿性：引湿增重小于2%但不小于0.2%；

[0066] 无或几乎无引湿性：引湿增重小于0.2%。

[0067] 本公开所述(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺酸盐的晶型A在10.0%RH-80.0%RH条件下,引湿增重0.7188%,略有引湿性。

[0068] 本公开所述(S)-N⁷-(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺酸盐的晶型B在10.0%RH-80.0%RH,引湿增重1.9898%,略有引湿性。

[0069] 本公开所述的“X-射线粉末衍射图谱”为使用Cu-K α 辐射测量得到。

[0070] 本公开所述的“X-射线粉末衍射图谱或XRPD”是指根据布拉格公式 $2d \sin\theta = n\lambda$ (式中, λ 为X射线的波长, $\lambda=1.54060\text{\AA}$,衍射的级数 n 为任何正整数,一般取一级衍射峰, $n=1$),当X射线以掠角 θ (入射角的余角,又称为布拉格角)入射到晶体或部分晶体样品的某一具有 d 点阵平面间距的原子面上时,就能满足布拉格方程,从而测得了这组X射线粉末衍射图。

[0071] 本公开中所述的“ 2θ 或 2θ 角度”是指衍射角, θ 为布拉格角,单位为 $^\circ$ 或度;每个特征峰 2θ 的误差范围为 ± 0.20 ,可以为-0.20、-0.19、-0.18、-0.17、-0.16、-0.15、-0.14、-0.13、-0.12、-0.11、-0.10、-0.09、-0.08、-0.07、-0.06、-0.05、-0.04、-0.03、-0.02、-0.01、0.00、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20。

[0072] 本公开中所述的“晶面间距或晶面间距(d 值)”是指空间点阵选择3个不相平行的连结相邻两个点阵点的单位矢量 a, b, c ,它们将点阵划分成并置的平行六面体单位,称为晶面间距。空间点阵按照确定的平行六面体单位连线划分,获得一套直线网格,称为空间格子或晶格。点阵和晶格是分别用几何的点和线反映晶体结构的周期性,不同的晶面,其面间距(即相邻的两个平行晶面之间的距离)各不相同;单位为 \AA 或埃。

[0073] 本公开中所述的“差示扫描量热分析或DSC”是指在样品升温或恒温过程中,测量样品与参考物之间的温度差、热流差,以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化,得到样品的相变信息。

[0074] 本公开中所述干燥温度一般为 $25^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$,优选 $40^\circ\text{C} \sim 70^\circ\text{C}$,可以常压干燥,也可以减压干燥。优选的,干燥在减压下干燥。

[0075] 本公开中化合物与酸分子的化学配比测定存在一定程度的误差,一般而言,正负10%均属于合理误差范围内。随其所用之处的上下文而有一定程度的误差变化,该误差变化不超过正负10%,可以为正负9%、正负8%、正负7%、正负6%、正负5%、正负4%、正负3%、正负2%或正负1%,优选正负5%”。本公开“约”所表示的数值在前述合理误差范围内。

[0076] 本公开中所用化学试剂、生物试剂可通过商业途径获得获得。

[0077] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷/甲醇体系,B:正己烷/乙酸乙酯体系,C:石油醚/乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。本公开中实验所用仪器的测试条件:

[0078] XRPD为X射线粉末衍射检测:测定使用BRUKER D8型X射线衍射仪进行,具体采集信息:Cu阳极(40kV,40mA),Cu-K α 1射线($\lambda=1.54060\text{\AA}$),K α 2射线($\lambda=1.54439\text{\AA}$),K β 射线($\lambda=1.39222\text{\AA}$)。扫描范围(2 θ 范围):3~64°、扫描步长0.02、狭缝宽度(准直器)1.0mm。采用分步扫描法,扫描步数为3步,每步扫描范围19°,起始度数5°,终止度数48°,每步时长75s。

[0079] DSC为差示扫描量热:测定采用METTLER TOLEDO DSC 3+示差扫描量热仪,升温速率10°C/min,温度具体范围参照相应图谱(多为25-300或25-350°C),氮气吹扫速度50mL/min。

[0080] TGA为热重分析:检测采用METTLER TOLEDO TGA 2型热重分析仪,升温速率10°C/min,温度具体范围参照相应图谱(多为25-300°C),氮气吹扫速度20mL/min。

[0081] DVS为动态水分吸附:检测采用SMS DVS Advantage,在25°C,湿度变化为50%-95%-0%-95%-50%,步进为10%(最后一步为5%)(湿度具体范围以相应图谱为准,此处所列大多使用方法),判断标准为dm/dt不大于0.2%。

[0082] HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 \times 4.6mm色谱柱)和Waters 2695-2996高压液相色谱仪(Gimini C18 150 \times 4.6mm色谱柱)。

[0083] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移(δ)以10-6(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿(CDCl $_3$)、氘代甲醇(CD $_3$ OD),内标为四甲基硅烷(TMS);MS的测定用FINNIGAN LCQAd(ESI)质谱仪(生产商:Thermo,型号:Finnigan LCQ advantage MAX)。

附图说明

[0084] 图1:化合物A盐酸盐无定型。

[0085] 图2:化合物A盐酸盐的晶型A的XRPD谱图。

[0086] 图3:化合物A盐酸盐的晶型A的DVS检测前后XRPD对比谱图。

[0087] 图4:化合物A盐酸盐的晶型B的XRPD谱图。

[0088] 图5:化合物A盐酸盐的晶型B的DVS检测前后XRPD对比谱图。

[0089] 图6:实施例22结晶样品的XRPD谱图。

[0090] 图7:化合物A氢溴酸盐无定型。

[0091] 图8:化合物A氢溴酸盐的晶型a的XRPD谱图。

[0092] 图9:化合物A氢溴酸盐的晶型a的DVS检测前后XRPD对比谱图。

[0093] 图10:化合物A甲磺酸盐无定型。

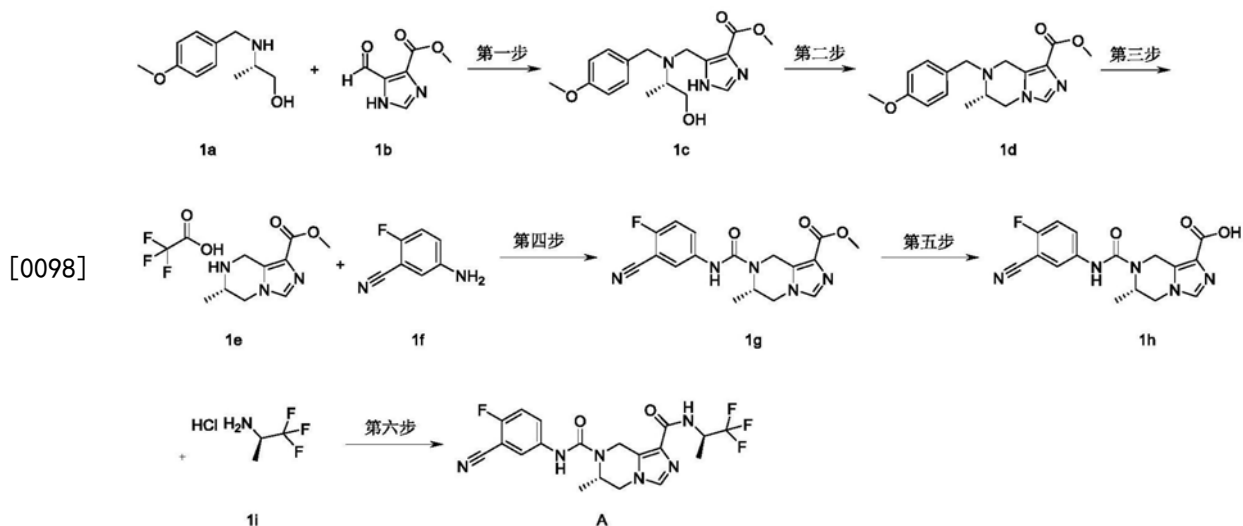
[0094] 图11:化合物A甲磺酸盐的晶型A。

[0095] 图12:化合物A硫酸盐无定型。

具体实施方式

[0096] 以下将结合实施例或实验例更详细地解释本公开中,本公开中的实施例或实验例仅用于说明本公开中的技术方案,并非限定本公开中的实质和范围。

[0097] 实施例1:(S)-N 7 -(3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N 1 -((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺的制备



(16.84g,产率:100%)。MS m/z (ESI):358.1[M+1]。

[0108] 第五步:(S)-7-甲基((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸1h

[0109] 将粗品化合物1g(16.84g,47.13mmol)溶解于50mL甲醇中。氢氧化钠(12g,282.76mmol)溶解于60mL水,于0℃,滴加至上述溶液中。缓慢升至室温搅拌反应4小时。反应液减压浓缩,用二氯甲烷洗,二氯甲烷层丢弃,水相用6NHCl调节PH至1-2,水相浓缩干,得标题化合物1h(16.18g,产率:100%)。MS m/z (ESI):344.1[M+1]。

[0110] 第六步:(S)-N⁷-((3-氰基-4-氟苯基)-6-甲基-N¹-(R)-1,1,1-三氟丙-2-基)-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-1,7(8H)-二甲酰胺A

[0111] 将粗品化合物1h(13g,37.87mmol),(2R)-1,1,1-三氟丙基-2-胺盐酸盐1i(7.4g,49.23mmol,采用专利申请“CN102875270A”公开的方法制备而得)和三乙胺(11.6g,113.6mmol),溶解于200mL N,N-二甲基甲酰胺中。冷却到0℃,加入O-(7-氮杂苯并三氮唑基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(29g,75.73mmol)。缓慢升至室温搅拌反应12小时。反应液加入300mL乙酸乙酯,用100mL水洗3次。有机相浓缩干,经HPLC制备得化合物A(1.8g,产率:10.8%)。

[0112] MS m/z (ESI):439.0[M+1]。

[0113] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):7.87-7.85(m,1H),7.73-7.70(m,1H),7.69-7.27(m,1H),5.30-5.26(d,1H),4.83-4.82(m,1H),4.85-4.72(m,2H),4.23-4.21(m,2H),3.35(s,2H),1.43(d,3H),1.20(d,3H)。

[0114] 测试例1:体外抗HBV活性测试(细胞内HBV DNA定量分析)

[0115] 一、实验材料及仪器

[0116] 1.QIAamp 96 DNA QIAcube HT Kit(Qiagen)

[0117] 2.QIAcube HT plasticware(Qiagen)

[0118] 3.乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒(泰普生物)

[0119] 4.DNA提取设备(QIAcube)(Qiagen)

[0120] 5.QuantStudio 6 Fiex(ABI,ThermFisher)

[0121] 6.酶标仪(BMG)

[0122] 7.HepG2.2.15细胞(上海瑞鹿生物技术有限公司)

[0123] 二、实验步骤

[0124] HepG2.2.15细胞是整合了HBV基因组的稳定表达细胞株,可通过复制、转录、翻译、并包装成带有HBV DNA的病毒颗粒分泌到细胞外。本研究采用定量PCR的方法对HepG2.2.15体外增殖产生的HBV DNA进行定量分析,测定本公开中化合物通过对HBV衣壳蛋白装配抑制进而抑制HBV DNA复制的活性。

[0125] HepG2.2.15细胞在DMEM/高葡萄糖培养基(10%FBS,400μg/ml G418)中培养,每3天传代一次。实验当天以新鲜细胞培养基制取细胞悬液,以40,000细胞/孔96孔板(Corning,#3599),5%二氧化碳,于37℃培养。第二天先将化合物溶解在纯DMSO中浓度为20mM,再用DMSO配制成首个浓度2mM,并以4倍依次稀释成8个浓度,设置对照的孔加入90μl DMSO。用含DMEM/高葡萄糖培养基稀释200倍。取出第一天接种的细胞培养板,用负压吸取装置吸出孔板内的培养基,再将配制好的含有各浓度的化合物培养基分别加入各孔中,以200

μl /孔,于 37°C 培养72小时。第五天,用含有同样化合物的新鲜培养基对该培养细胞进行换液,方法等同第二天,再于 37°C 培养72小时。第八天,取出细胞培养板,以 300g 离心3分钟,收集培养上清液 $200\mu\text{l}$ /孔。采用Qiagen自动DNA提取设备进行细胞培养上清液内HBV DNA提取,具体方法参考试剂和仪器使用说明。最后以 $100\mu\text{l}$ /孔,用DNA洗脱缓冲液洗脱提取的DNA。采用泰普生物的乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒对提取的DNA进行HBV DNA定量PCR分析,具体方法参考试剂盒说明。定量标准曲线采用试剂盒自带标准样品,平行进行实验。根据标准曲线对各个样品进行定量换算。最后用Graphpad Prism软件根据化合物各浓度与相应的DNA值计算化合物的 EC_{50} 值。 E_{max} 为化合物最大限度抑制HBV DNA复制的效应值。

[0126] 本公开中化合物A通过对HBV衣壳蛋白装配抑制进而抑制HBV DNA复制体外活性通过以上的试验进行测定,测得的 $\text{EC}_{50}=18\text{nM}$, $\text{E}_{\text{max}}=100\%$,表明对HBV DNA复制具有明显的抑制作用。

[0127] 测试例2:对HepG2细胞体外增殖的影响

[0128] 一、实验材料及仪器

[0129] 1. HepG2细胞 (ATCC)

[0130] 2. CellTiter-GloTM细胞增殖试剂盒 (Promega)

[0131] 3. 自动移液工作站 (Bravo): Agilent Technologies 公司

[0132] 4. 酶标仪 (VICTOR 3): PerkinElmer 公司

[0133] 5. CO_2 培养箱 (Fisher Scientific)

[0134] 6. 离心机 (Fisher Scientific)

[0135] 二、实验步骤

[0136] 取对数生长期的HepG2细胞,用胰蛋白酶消化制备细胞悬液,以 $6,000$ 细胞/孔96孔板(底透白色96孔板,PerkinElmer), 5% 二氧化碳,于 37°C 培养16-20小时。第二天,化合物溶解在纯DMSO中浓度为 20mM ,利用自动移液工作站(Bravo)对化合物进行梯度稀释,3倍稀释,每个化合物设8个浓度点,对照的孔为DMSO;接着用EMEM(含 10% FBS)培养基对DMSO配制的各浓度点化合物进行200倍稀释。取出第一天接种的细胞培养板,用负压吸取装置吸出孔板内的培养基,再将配制好的含有各浓度的化合物培养基分别加入各孔中,以 $100\mu\text{l}$ /孔,于 37°C 培养72小时。第五天,取出96孔细胞培养板,向各孔中加入新鲜配制的CellTiter Glo,以 $100\mu\text{l}$ /孔,放置5-10分钟,用白色封底膜(PerkinElmer)将该96孔板底部封膜,置于酶标仪中,用酶标仪测定Luminescence信号。用Graphpad Prism软件根据化合物各浓度与相应的增殖抑制信号值计算化合物的 CC_{50} 值, $\text{CC}_{50}>100\mu\text{M}$,表明对HepG2细胞体外增殖抑制没有影响或影响较小,表现出高的安全性。

[0137] 实施例2:盐酸盐无定型

[0138] 将化合物A(1.5g , 3.4mmol)加入到 5mL 乙酸乙酯中,加入 4M 氯化氢/异丙醇溶液(10mL),搅拌溶清,将反应液缓慢滴加到 25mL 甲基叔丁基醚中,析出白色固体,搅拌,过滤,干燥得到产物 3.35g ,产率: 66.7% 。该结晶样品的XRPD图谱见图1。

[0139] 实施例3:盐酸盐晶型A

[0140] 将 1mL 浓盐酸(含量 $36\%-38\%$)加入到 36mL 无水乙醇中,搅拌均匀备用。将化合物A(40mg , 0.091mmol)加入到 0.6mL 乙酸异丙酯中,加入(0.3mL , 0.096mmol)上述配置的氯化氢/乙醇溶液,搅拌反应2h,滴加 1.2mL 正己烷,搅拌析晶,过滤,干燥,得到产物 30mg ,产率:

69.2%。该结晶样品的XRPD图谱见图2。离子色谱检测结果,氯离子含量为7.02%,其特征峰位置如下表1所示:

[0141] 表1

峰序号	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
峰 1	10.061	8.7848	4.3
峰 2	12.181	7.2603	100.0
峰 3	12.840	6.8887	22.3
峰 4	13.600	6.5054	5.2
峰 5	15.697	5.6408	5.0
峰 6	16.220	5.4602	9.1
峰 7	17.201	5.1510	30.7
峰 8	18.899	4.6916	26.3
峰 9	20.200	4.3925	22.2
峰 10	21.121	4.2029	6.5
[0142] 峰 11	22.479	3.9520	7.1
峰 12	23.898	3.7205	5.7
峰 13	24.400	3.6451	11.3
峰 14	25.079	3.5479	11.1
峰 15	26.040	3.4190	3.1
峰 16	27.560	3.2338	19.4
峰 17	28.722	3.1056	9.4
峰 18	30.280	2.9493	3.9
峰 19	31.299	2.8555	8.6
峰 20	33.381	2.6820	3.2
峰 21	34.361	2.6077	1.4
峰 22	35.179	2.5490	6.6
峰 23	37.498	2.3965	4.2

[0143] 实施例4: 盐酸盐晶型A

[0144] 将1mL浓盐酸(含量36%-38%)加入到36mL无水乙醇中,搅拌均匀备用。将化合物A(40mg,0.091mmol)加入到0.8mL乙酸异丙酯中,然后加入(0.3mL,0.096mmol)上述配置的氯化氢的/乙醇溶液,加热搅拌反应1h,加入0.5mL正己烷,出现少量固体,继续搅拌析晶,过滤,干燥,得到产物25mg,产率:57.7%。

[0145] 引湿性研究

[0146] 采用Surface Measurement Systems advantage,样品在25℃条件下,在P/P0 80开始迅速吸湿;根据相对质量变化曲线,在10%RH-80%RH之间,随着湿度增加,质量增加约为2.244%,小于15%但不小于2%,根据《中华人民共和国药典》2015年版药物引湿性试验指导原则,该样品有引湿性。在正常储存条件(即25℃湿度60%),吸水约为2.326%;在加速试验条件(即湿度70%),吸水约为2.544%;在极端条件(即湿度90%),吸水约为5.261%。

[0147] 在0%-95%的湿度变化过程中,该样品的解吸附过程与吸附过程不重合。DVS检测前后晶型未转变,见图3(a为DVS检测后XRPD图谱,b为DVS检测前XRPD图谱)。

[0148] 实施例5:盐酸盐晶型A

[0149] 将化合物A盐酸盐无定型 (200mg, 0.42mmol, 来自实施例1) 加入到2.4mL乙酸丁酯中, 搅拌溶清, 将液体缓慢滴加4.8mL正己烷中, 搅拌, 有些油状物析出, 静置析出固体颗粒, 过滤, 干燥得到产物127mg。经XRPD检测为盐酸盐晶型A。

[0150] 实施例6:盐酸盐晶型A

[0151] 将化合物A盐酸盐无定型 (40mg, 0.084mmol, 按实施例1制备) 加入到0.8mL乙酸异丙酯中, 再加入0.4mL异丙醇搅拌溶清, 室温搅拌析晶, 过滤, 干燥得到产物10mg。经XRPD检测为盐酸盐晶型A。

[0152] 实施例7:盐酸盐晶型B

[0153] 将化合物A (1g, 2.3mmol) 加入到3.3mL乙酸乙酯中, 加入0.6mL 4M氯化氢/异丙醇溶液, 搅拌溶清, 继续搅拌16小时, 过滤, 干燥得到产物888mg, 产率:82%。该结晶样品的XRPD图谱见图4, 110°C-180°C失重5.35%。其特征峰位置如下表2所示:

[0154] 表2

峰序号	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
峰 1	10.678	8.2782	27.6
峰 2	12.501	7.0748	14.4
峰 3	13.521	6.5434	17.9
峰 4	14.939	5.9252	11.6
峰 5	16.019	5.5283	15.2
峰 6	16.799	5.2733	0.2
峰 7	19.301	4.5949	20.9
峰 8	19.957	4.4453	5.8
峰 9	20.959	4.2349	100.0
峰 10	21.561	4.1180	17.8
峰 11	22.561	3.9378	11.7
峰 12	23.301	3.8143	8.3
峰 13	23.820	3.7324	81.0
峰 14	24.140	3.6837	57.9
峰 15	25.201	3.5310	9.8
峰 16	27.500	3.2407	19.9
峰 17	28.039	3.1796	18.5
峰 18	29.252	3.0505	0.8
峰 19	29.920	2.9839	19.4
峰 20	30.339	2.9436	11.2
峰 21	31.460	2.8412	9.0
峰 22	33.339	2.6853	8.2
峰 23	35.781	2.5075	5.7

[0157] 引湿性研究

[0158] 采用Surface Measurement Systems advantage,样品在25℃条件下,在P/P0 80开始迅速吸湿;根据相对质量变化曲线,在10%RH-80%RH之间,随着湿度增加,质量增加约为0.1727%,小于2%,根据《中华人民共和国药典》2015年版药物引湿性试验指导原则,该样品不具有引湿性。在正常储存条件(即25℃湿度60%),吸水约为0.1181%;在加速试验条件(即湿度70%),吸水约为0.1490%;在极端条件(即湿度90%),吸水约为0.2975%。在0%-95%的湿度变化过程中,该样品的解吸附过程与吸附过程基本重合。DVS检测前后晶型未转变,见图5。

[0159] 实施例8:盐酸盐晶型B

[0160] 将1mL浓盐酸(含量36%-38%)加入到36mL无水乙醇中,搅拌均匀备用。将化合物A(40mg,0.091mmol)加入到0.8mL正己烷中,加入(0.3mL,0.096mmol)上述配置的氯化氢/乙醇溶液,加热溶清,降温搅拌析晶,过滤,干燥得到产物20mg,产率:46.2%。经XRPD检测为盐酸盐晶型B。

[0161] 实施例9:盐酸盐晶型B

[0162] 将化合物A(40mg,0.091mmol)加入到0.8mL正己烷中,加入0.022mL 4M氯化氢/异丙醇溶液,加热溶清,降温搅拌析晶,过滤,干燥得到产物20mg,产率:46.2%。经XRPD检测为盐酸盐晶型B。

[0163] 实施例10:盐酸盐晶型B

[0164] 将化合物A(40mg,0.091mmol)加入到1mL正己烷和乙酸异丙酯(V:V=10:1)混合溶剂中,加入0.022mL 4M氯化氢/异丙醇溶液,室温搅拌析出固体,过滤,干燥得到产物20mg,产率:46.2%。经XRPD检测为盐酸盐晶型B,离子色谱检测结果,氯离子含量为7.27%。

[0165] 实施例11:盐酸盐晶型B

[0166] 将化合物A(40mg,0.091mmol)加入到1mL四氢呋喃中,加入0.022mL 4M氯化氢/异丙醇溶液,室温搅拌16小时,加入1mL正己烷,搅拌析晶,过滤,干燥得到产物20mg,产率:46.2%。

[0167] 实施例12:盐酸盐晶型B

[0168] 将化合物A(1.4g,3.2mmol)加入到6mL乙酸异丙酯中,加入0.84mL 4M氯化氢异丙醇溶液,搅拌溶清,继续搅拌16小时,过滤,干燥得到产物1g,产率:66%。

[0169] 实施例13:盐酸盐晶型B

[0170] 将化合物A盐酸盐无定型(500mg,1.1mmol)加入到6mL乙酸丁酯中,搅拌溶清,继续搅拌24小时,过滤,干燥得到产物432mg,产率:86%。

[0171] 实施例14:盐酸盐晶型B

[0172] 将化合物A盐酸盐无定型样品(700mg,1.47mmol)加入到7mL乙酸丁酯中,搅拌溶清,继续搅拌16h,过滤,干燥得到产物600mg,产率:86%。

[0173] 实施例15:盐酸盐晶型A

[0174] 将化合物A盐酸盐晶型B(550mg,1.16mmol)加入到8mL异丙醇和异丙醚(V:V=1:15)混合溶剂中,打浆搅拌92小时,过滤,干燥得到产物540mg,产率:98%。

[0175] 实施例16:盐酸盐晶型A

[0176] 将化合物A盐酸盐晶型B(18mg,0.038mmol)加入到1mL乙酸异丙酯中,搅拌不溶清,

打浆搅拌60小时,过滤,干燥得到产物10mg,产率:55.5%。

[0177] 实施例17:盐酸盐晶型A

[0178] 将化合物A盐酸盐晶型B (18mg,0.038mmol) 加入到1mL乙酸乙酯中,打浆搅拌60小时,过滤,干燥得到产物10mg,产率:55.5%。

[0179] 实施例18:盐酸盐晶型A

[0180] 将化合物A盐酸盐晶型B (18mg,0.038mmol) 加入到1mL异丙醚和异丙醇 (V:V=15:1) 混合溶剂中,打浆搅拌60小时,过滤,干燥得到产物10mg,产率:55.5%。

[0181] 实施例19:盐酸盐晶型A

[0182] 将化合物A盐酸盐晶型B (18mg,0.038mmol) 加入到1mL乙酸乙酯和石油醚 (V:V=1:1) 混合溶剂中,打浆搅拌60小时,过滤,干燥得到产物10mg,产率:55.5%。

[0183] 实施例20:盐酸盐晶型A

[0184] 将化合物A盐酸盐晶型B (40mg,0.084mmol) 加入到1mL甲苯和水 (V:V=15:1) 混合溶剂中,打浆搅拌72小时,过滤,干燥得到产物10mg,产率:50%。

[0185] 实施例21:盐酸盐晶型A

[0186] 将化合物A盐酸盐晶型B (20mg,0.042mmol) 加入到0.5mL二氧六环和水 (V:V=200:1) 混合溶剂中,打浆搅拌24小时,过滤,干燥得到产物10mg,产率:50%。

[0187] 实施例22:盐酸盐晶型A

[0188] 将化合物A盐酸盐晶型B (20mg,0.042mmol) 加入到0.5mL二氧六环中,打浆搅拌72小时,过滤,干燥得到产物10mg,产率:50%。

[0189] 实施例23:

[0190] 将晶型A样品于高温60℃放置30天,样品检测XRPD图谱见图6,其特征峰位置如下表3所示:

[0191] 表3

峰	2θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
峰 1	10.321	8.564	25.8
峰 2	12.560	7.042	83.8
峰 3	13.240	6.6814	100
峰 4	13.761	6.43	37.5
峰 5	15.659	5.6543	9.2
峰 6	16.040	5.5209	18.3
峰 7	16.361	5.4135	16.7
峰 8	17.500	5.0636	29.6
峰 9	17.980	4.9294	27.5
[0192] 峰 10	18.380	4.823	38.3
峰 11	18.822	4.7108	19.6
峰 12	20.420	4.3456	23.8
峰 13	20.719	4.2835	20.8
峰 14	21.561	4.1182	30
峰 15	24.039	3.6989	19.6
峰 16	25.720	3.4609	21.3
峰 17	26.642	3.3432	9.2
峰 18	27.461	3.2452	15.4
峰 19	28.981	3.0784	7.1
峰 20	29.941	2.9819	6.3
[0193] 峰 21	31.462	2.8411	8.3

[0194] 实施例24:化合物A盐酸盐的晶型A、B影响因素实验

[0195] 将化合物A盐酸盐的无定型、晶型A和晶型B样品敞口平摊放置,考察在加热(40°C、60°C)、光照(4500Lux)、高湿(RH 75%、RH 90%)条件下样品的稳定性,取样考察期为30或45天。

[0196] 实验结果:

[0197] 表4

条件	时间(天)	无定型			
		纯度%	增重%	晶型	
[0198]	起始	0	96.31	NA	
	4500 Lux	5	96.22	NA	
		10	95.91	NA	
		20	94.58	NA	
		30	NA	NA	
		45	96.25	NA	
	40°C	5	96.10	NA	
		10	94.56	NA	
		20	NA	NA	
		30	95.77	NA	
		45	95.23	NA	
	60°C	5	93.38	NA	
		10	NA	NA	
		20	96.12	2.25	NA
		30	95.89	5.96	NA
45		95.04	9.16	NA	
RH 75%	5	NA	NA		
	10	96.27	6.57	NA	
	20	96.15	16.73	NA	
	30	95.57	20.03	NA	
	45	NA	NA		
RH 90%	5	96.31	NA		
	10	96.22	NA		
	20	95.91	NA		
	30	94.58	NA		
	45	NA	NA		
条件	时间(天)	晶型 A			
		纯度%	增重%	晶型	
起始	0	99.72			
4500 Lux	5	99.73			

[0199]		10	99.70		
		20	NA		
		30	99.48		
		45	99.71		未转变
		5	99.69		
		10	NA		
	40°C	20	98.61		
		30	99.58		
		45	99.44		未转变
		5	NA		
		10	97.72		
	60°C	20	99.72	3.06	
		30	99.72	3.65	
		45	NA		晶型转变
		5	99.66	4.39	
		10	99.72	6.83	
	RH 75%	20	99.72	8.10	
		30	NA		
		45	99.65	8.55	未转变
		5	99.72		
	10	99.73			
RH 90%	20	99.70			
	30	NA			
	45	99.48		未转变	
		晶型 B			
条件	时间(天)	纯度%	增重%	晶型	
起始	0	99.70			
	5	99.67			
	10	99.68			
4500 Lux	20	99.52			
	30	NA			未转变
	45	99.69			
	5	99.69			
	10	99.31			
40°C	20	NA			
	30	99.69			未转变
	45	99.66			
	5	99.15			
60°C	10	NA			
	20	99.70	0.19		

		30	99.70	0.79	未转变
		45	99.69	1.32	
		5	NA		
		10	99.67	4.70	
	RH 75%	20	99.69	8.59	
[0200]		30	99.68	12.26	未转变
		45	NA		
		5	99.70		
		10	99.67		
	RH 90%	20	99.68		
		30	99.52		转变为晶型 A
		45	NA		

[0201] 注:NA为未检测

[0202] 实验结论:

[0203] 表4的影响因素实验结果表明:在光照、40℃、60℃、RH75%、RH 90%条件下,盐酸盐无定型化学稳定性差,盐酸盐晶型A和晶型B化学稳定性良好;物理稳定性方面,晶型A于高温60℃放置30天转变为晶型B,晶型B于RH90%条件下放置30天转变为晶型A,都展现较无定形好的物理稳定性。

[0204] 长期/加速稳定性

[0205] 将化合物A盐酸盐的无定型、晶型A和晶型B分别放置25℃,60%RH和40℃,75%RH条件考察其稳定性

[0206] 表5

样品	放置条件	纯度%			
		起始	1个月	2个月	3个月
无定型	25℃, 60%RH	98.72	98.69	98.39	98.35
	40℃, 75%RH	98.72	98.34	98.08	97.98
晶型 A	25℃, 60%RH	99.72	99.70	99.64	99.61
	40℃, 75%RH	99.72	99.66	99.42	99.40
晶型 B	25℃, 60%RH	99.73	99.76	99.73	99.74
	40℃, 75%RH	99.73	99.71	99.72	99.70

[0208] 实验结论:

[0209] 表5的长期加速稳定性实验结果显示:无定型样品在长期(25℃、60%RH)、加速(40℃、75%RH)稳定性条件下纯度有下降明显,稳定性较差;盐酸盐晶型A和晶型B在长期(25℃、60%RH)、加速(40℃、75%RH)条件下放置3个月,经检测晶型保持不变,同时,纯度无变化,,具有较好的化学、物理稳定性。

[0210] 实施例25:

[0211] 将化合物A(1.0g,2.28mmol)溶于5mL乙酸异丙酯中,加入485mg氢溴酸溶液

(40%)，搅拌2小时，缓慢滴加到30mL甲基叔丁基醚，析出固体，搅拌，过滤，收集滤饼，干燥，得到氢溴酸盐无定型(1.1g,产率:92.9%)。该结晶样品的XRPD图谱见图7。

[0212] 实施例26:化合物A氢溴酸盐晶型a

[0213] 将化合物A(0.6g,1.37mmol)溶于20mL异丙醚中，加入290mg氢溴酸溶液(40%)，搅拌10分钟，加入盐酸盐晶型B晶种约10mg，搅拌，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到标题产物(0.67g,产率:94.3%)。

[0214] 该结晶样品的XRPD图谱见图8，离子色谱检测结果，溴离子含量为15.4%，其特征峰位置如下所示：

[0215] 表6

峰序号	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
峰 1	7.151	12.3512	10.80
峰 2	12.262	7.2123	8.70
峰 3	13.770	6.4256	25.20
峰 4	16.216	5.4615	11.00
峰 5	17.378	5.0989	11.90
峰 6	18.843	4.7056	26.40
峰 7	19.737	4.4943	29.80
峰 8	20.351	4.3602	38.60
峰 9	22.382	3.9689	100.00
峰 10	23.643	3.7600	26.40
峰 11	25.139	3.5395	6.90
峰 12	26.090	3.4127	22.50
峰 13	26.945	3.3063	11.00
峰 14	32.124	2.7840	10.50

[0217] DVS表征:样品在25℃条件下，在10%RH-80%RH之间，随着湿度增加，质量增加约为2.123%，小于15%但不小于2%，根据《中华人民共和国药典》2015年版药物引湿性试验指导原则，该样品有引湿性。在正常储存条件(即25℃湿度70%)，吸水约为2.928%；在湿度60%，吸水约为2.526%；在极端条件(即湿度90%)，吸水约为5.153%。在0%-95%的湿度变化过程中，该样品的解吸附过程与吸附过程重合。DVS检测前后晶型未转变，DVS检测前后X-射线粉末衍射谱图如图9。

[0218] 实施例27:化合物A氢溴酸盐晶型a

[0219] 将化合物A氢溴酸盐晶型a样品敞口平摊放置，考察在加热(40℃、60℃)、光照(4500Lux)、高湿(RH 75%、RH 90%)条件下样品的稳定性，取样考察期为30或45天。

[0220] 实验结果：

[0221] 表7

条件	时间(天)	晶型 a
----	-------	------

		纯度%	增重%	晶型
[0223]	起始	0	99.62	晶 a
		5	99.48	--
	4500 Lux	10	99.17	--
		30	96.92	未变化
		5	99.33	--
	40°C	10	99.00	--
		30	98.46	未变化
		5	99.37	--
	60°C	10	98.96	--
		30	98.53	未变化
		5	99.59	6.69
	RH 75%	10	99.52	7.66
		30	99.56	12.68
		5	99.58	8.18
	RH 90%	10	99.56	10.08
		30	99.53	16.61

[0224] 实验结论:

[0225] 由表7的影响因素实验结果表明:在光照、高温40°C、高温60°C、高湿75%、高湿90%条件下,放置30天,氢溴酸盐晶型a光照、高温条件下放置稳定性略有下降,高湿条件稳定性好,物理稳定性好,建议避光、低温保存。

[0226] 实施例28

[0227] 式(I)化合物氢溴酸盐晶型a进行3个月的长期(25°C、60%RH)、加速(40°C、75%RH)稳定性考察。

[0228] 实验结果

[0229] 表8

样品	放置条件	纯度%	
		起始	1个月
[0230] 氢溴酸盐晶型a	25°C, 60%RH	99.62	99.57
	40°C, 75%RH	99.62	99.49

[0231] 由表8的长期加速稳定性实验结果显示:氢溴酸盐晶型a在长期(25°C、60%RH)、加速(40°C、75%RH)稳定性条件下放置一个月稳定性好。

[0232] 实施例29

[0233] 将化合物A(100mg)加入到1mL正己烷中,加入20uL浓盐酸,放置40°C,过滤,干燥得产物。经XRPD检测为盐酸盐晶型A。

[0234] 实施例30

[0235] 将化合物A(100mg)加入到2mL正己烷中,加入0.75氯化氢/乙醇溶液,45°C搅拌,过滤,干燥得产物。经XRPD检测为盐酸盐晶型A。

[0236] 实施例31

[0237] 将化合物A(20mg)加入到0.2mL正己烷中,加入0.311uL甲磺酸,放置40°C,过滤,干

燥得产物。该结晶样品的XRPD图谱见图10。

[0238] 实施例32

[0239] 将化合物A (20mg) 加入到0.2mL甲基叔丁醚中, 搅拌溶解, 加入3.11u1甲磺酸, 搅拌, 过滤, 干燥得产物。该结晶样品的XRPD图谱见图11, 其特征峰位置如下表9所示:

[0240] 表9

峰序号	2 θ 值[°或度]	D[Å]	相对强度%
峰 1	10.79	8.1928	29.9
峰 2	11.65	7.5896	25.5
峰 3	12.625	7.0056	29.7
峰 4	13.93	6.3522	31.9
峰 5	15.165	5.8375	29.1
峰 6	15.885	5.5745	44.6
峰 7	16.26	5.4466	75.4
峰 8	16.95	5.2266	27.8
峰 9	19.435	4.5635	19.1
峰 10	20.28	4.3753	43.2
峰 11	21.16	4.1952	74
峰 12	21.805	4.0726	99.5
峰 13	22.79	3.8987	83.5
峰 14	23.485	3.7849	100
峰 15	24.015	3.7026	88.5
峰 16	24.385	3.6472	96.7
峰 17	25.45	3.4969	16.1
峰 18	27.755	3.2116	55.2
峰 19	28.475	3.1319	55
峰 20	29.425	3.033	57.3
峰 21	31.755	2.8155	61.3
峰 22	33.61	2.6643	19.2
峰 23	36.16	2.482	16.5

[0241]

[0242] 实施例33

[0243] 将化合物A (20mg) 加入到0.2mL甲基叔丁醚中, 搅拌溶解, 加入2.60u1浓硫酸, 搅拌, 过滤, 干燥得产物。该结晶样品的XRPD图谱见图12。

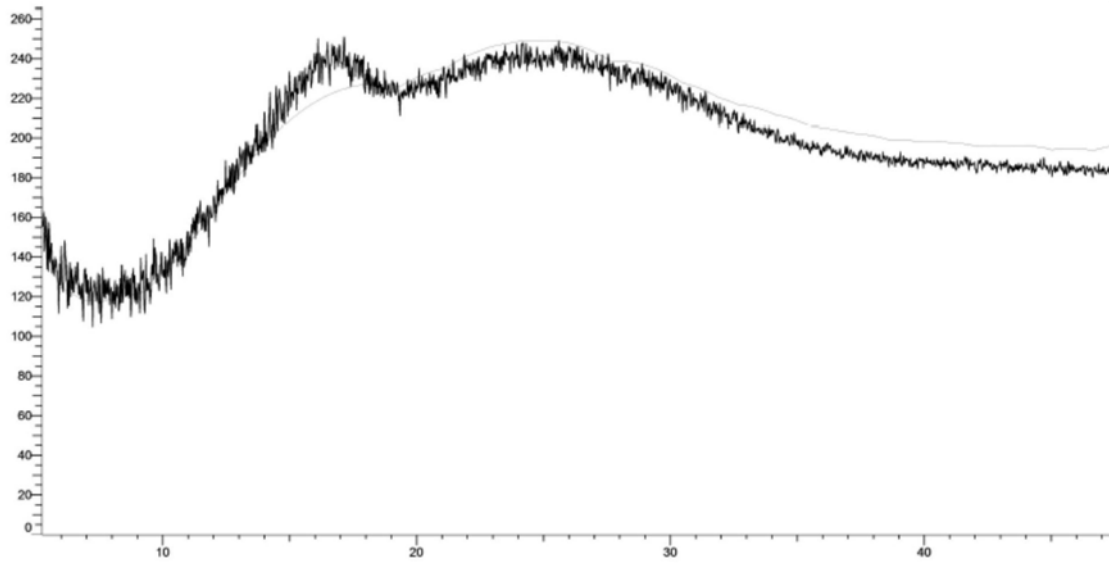


图1

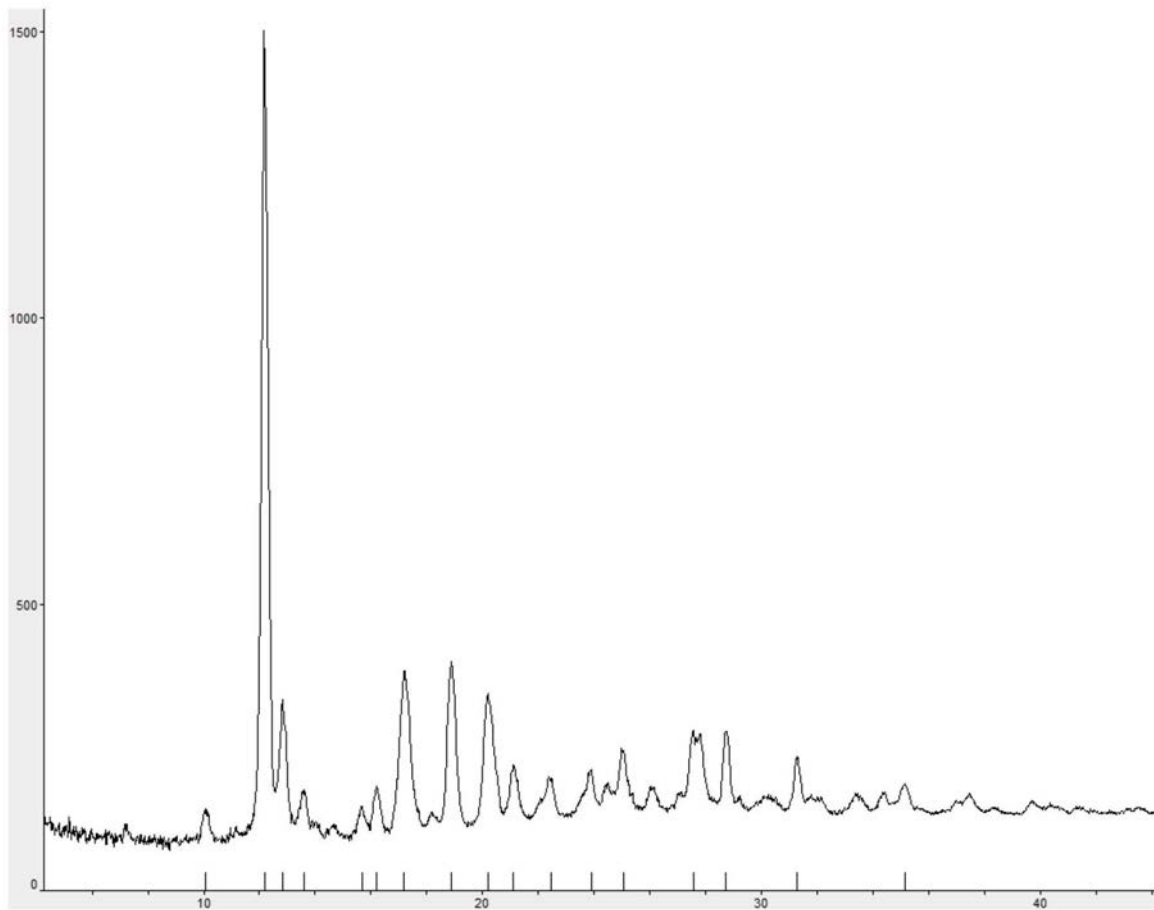


图2

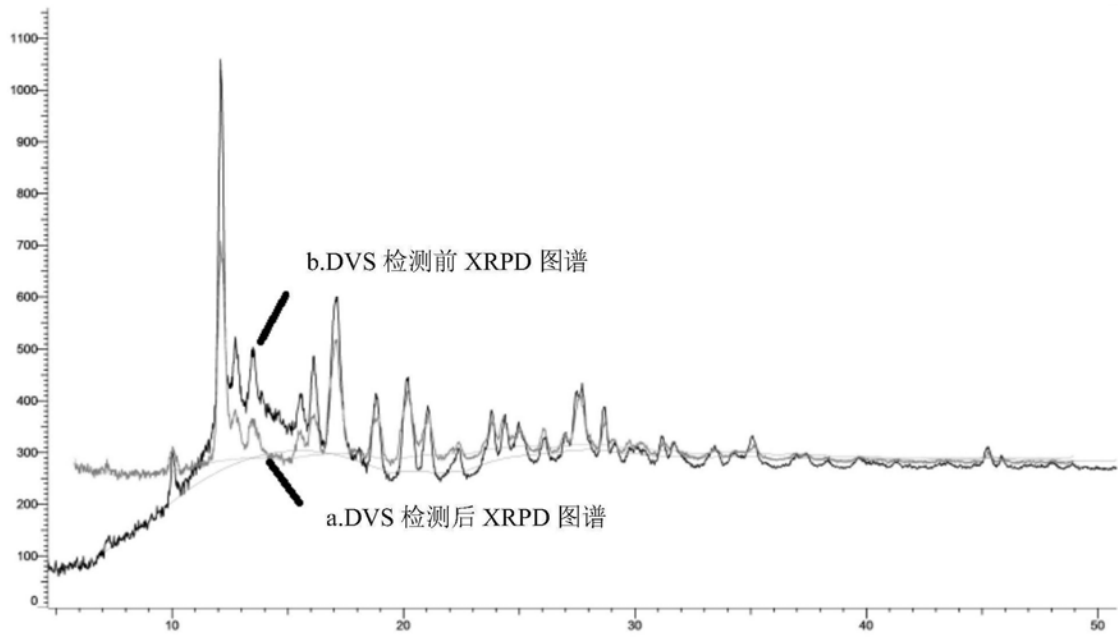


图3

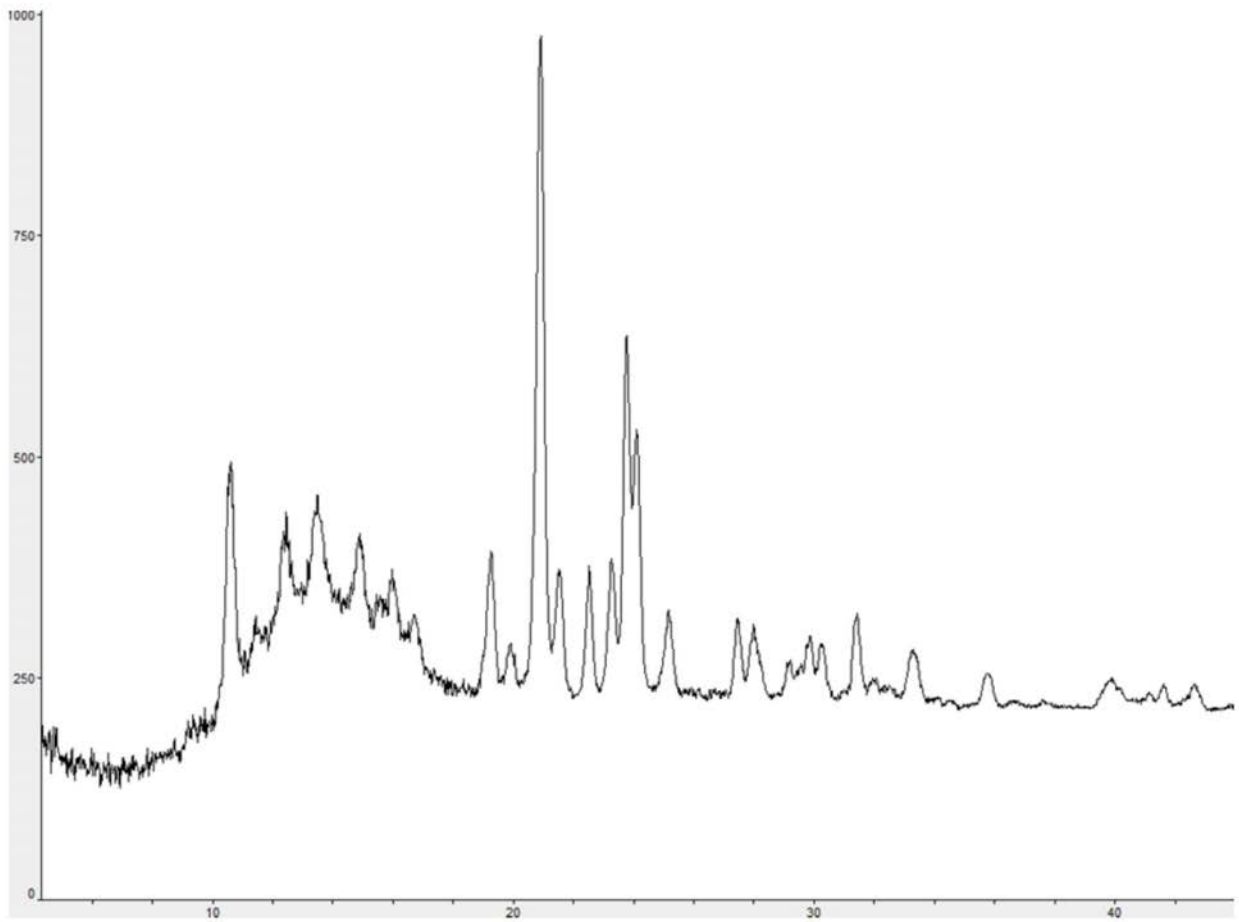


图4

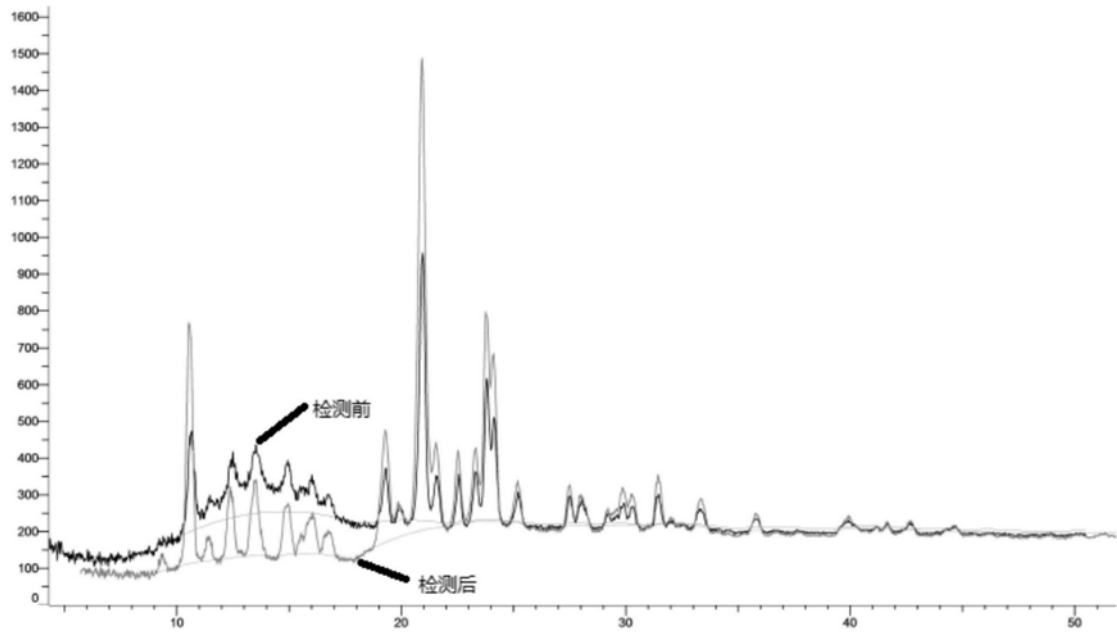


图5

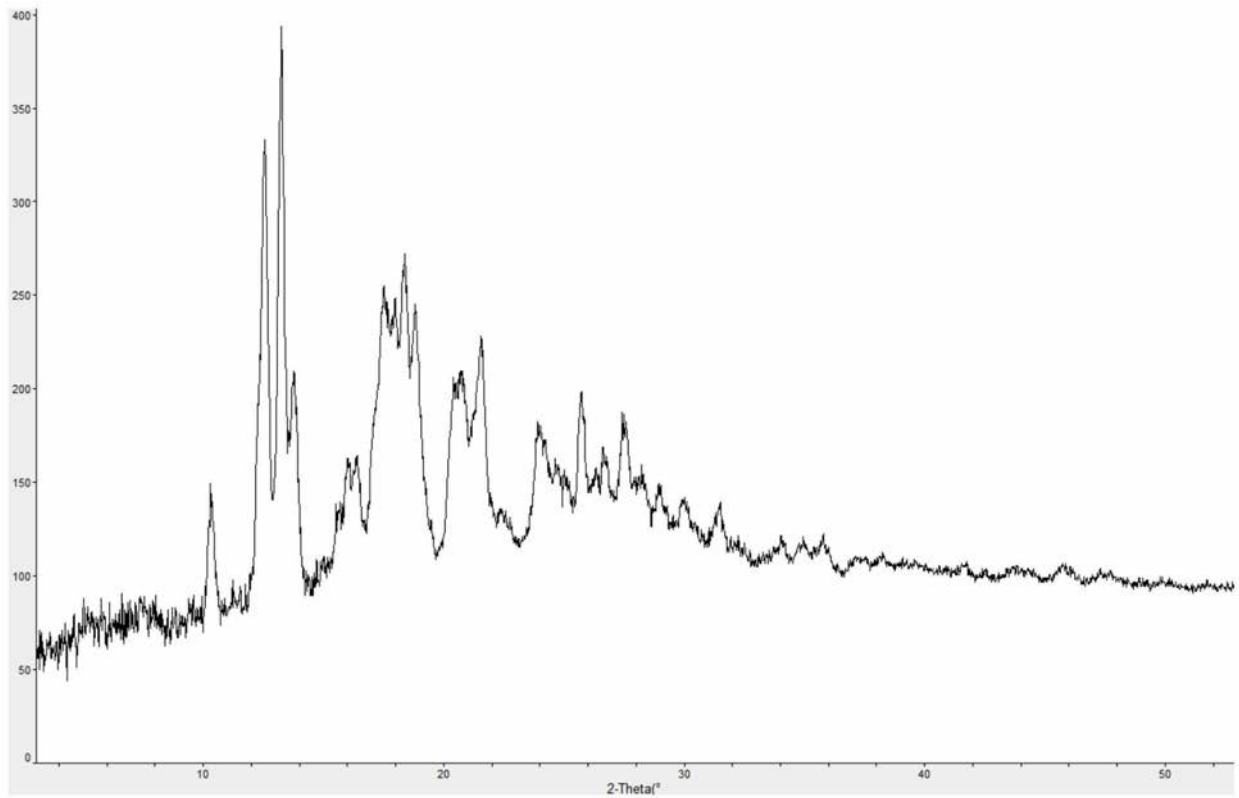


图6

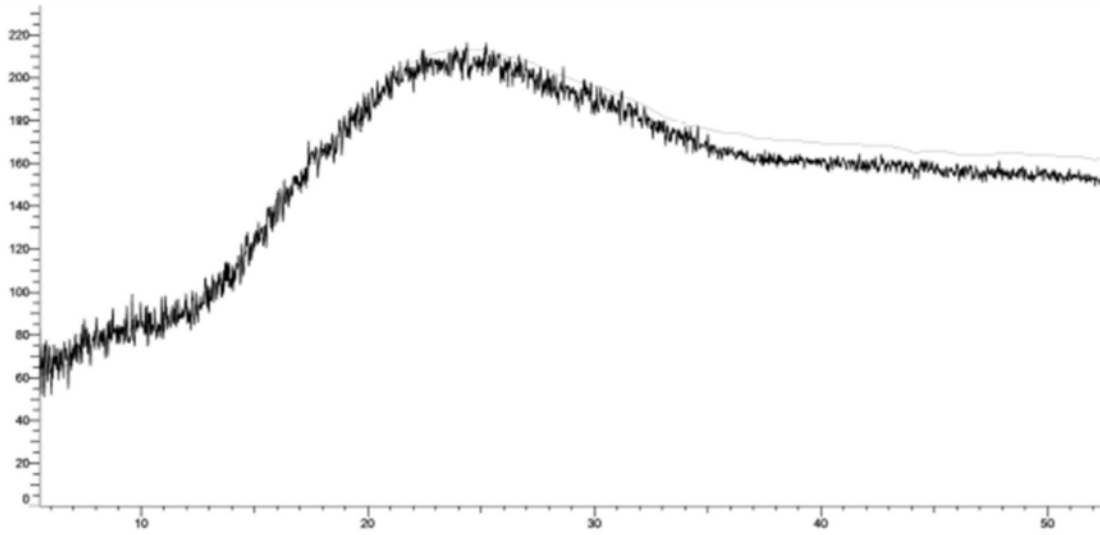


图7

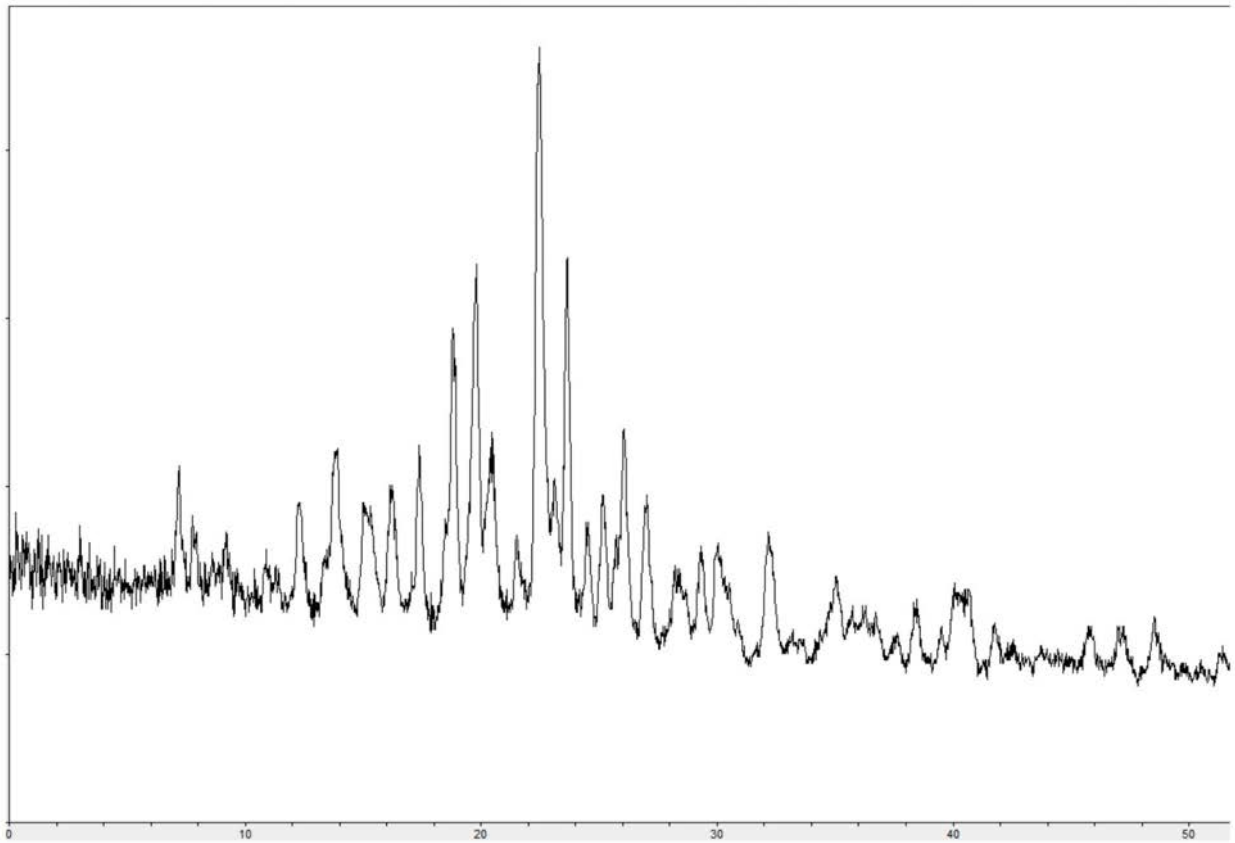


图8

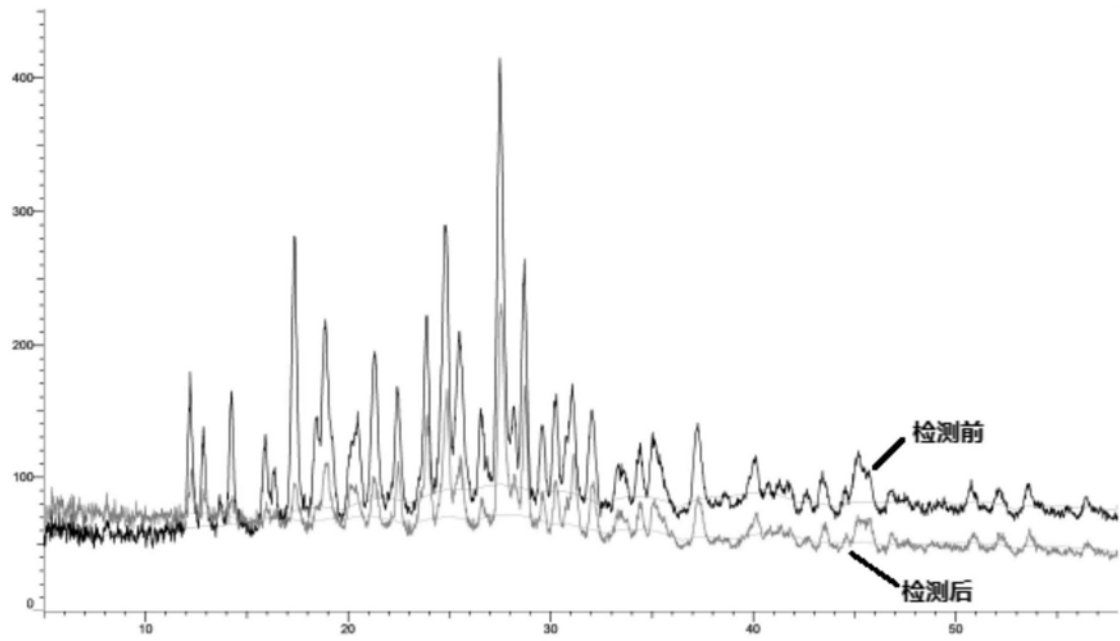


图9

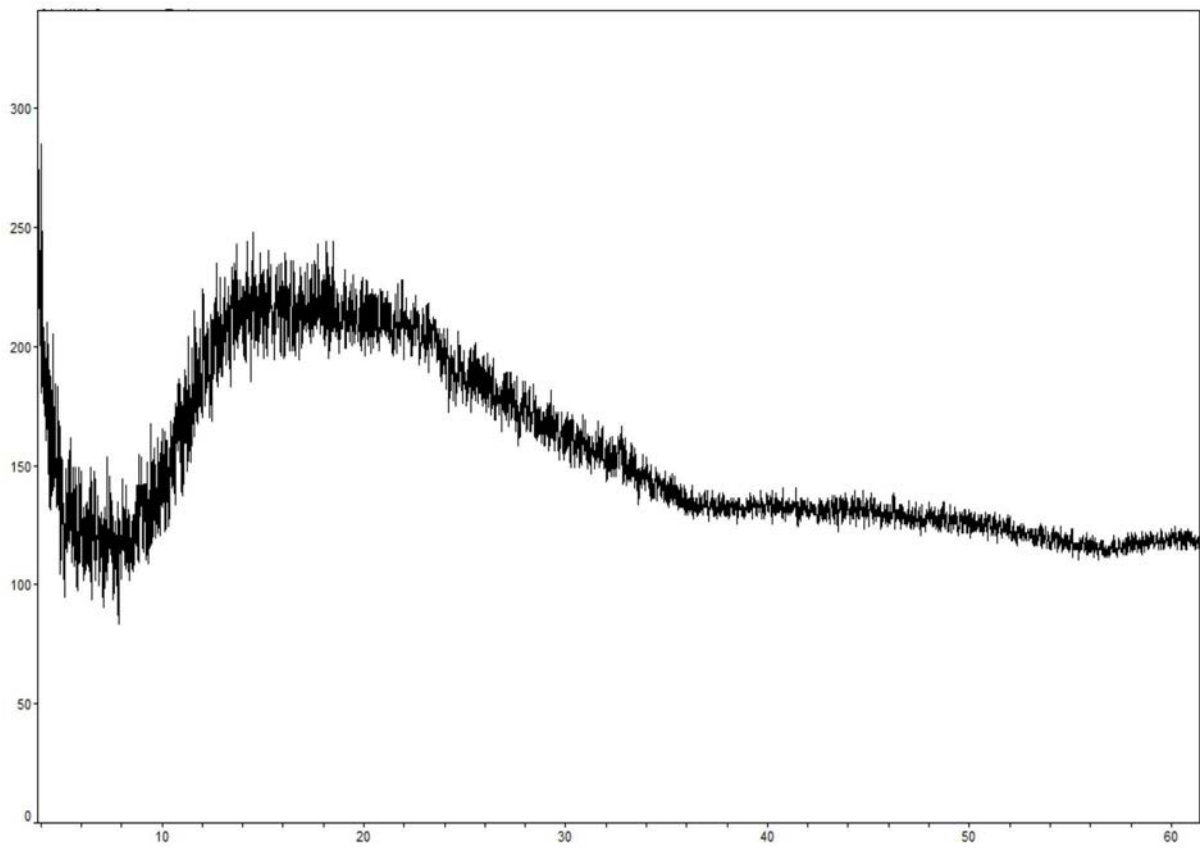


图10

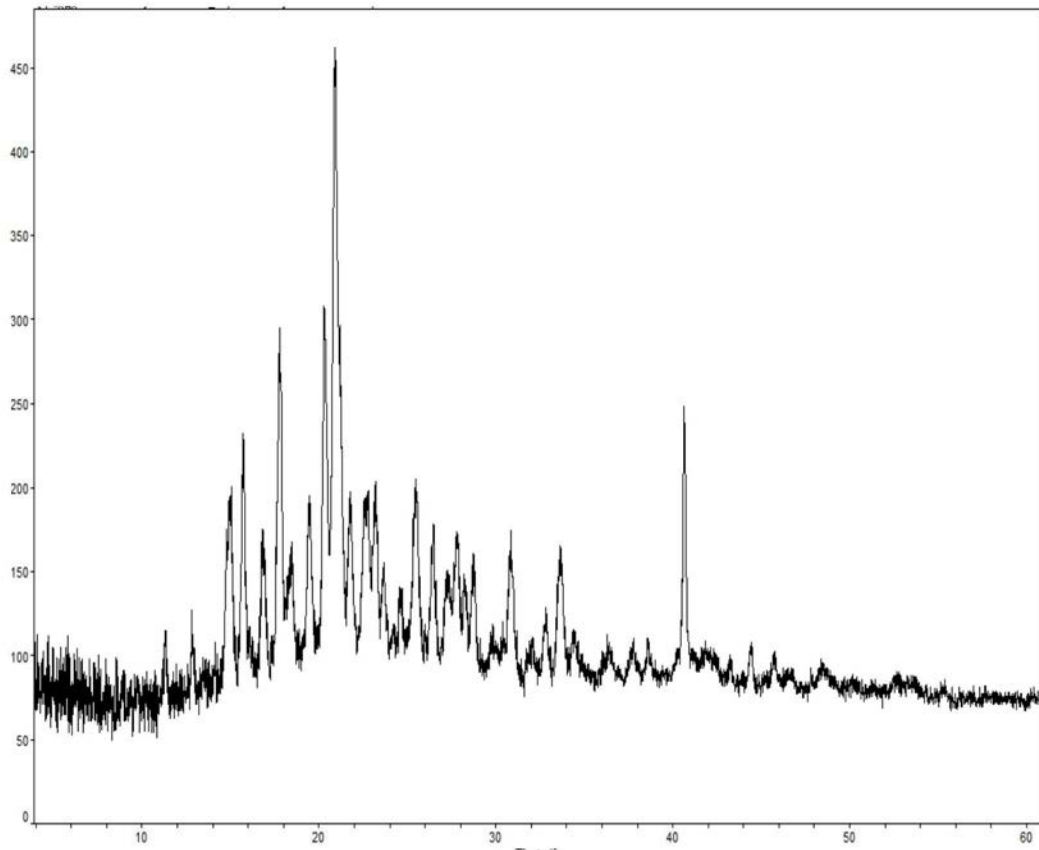


图11

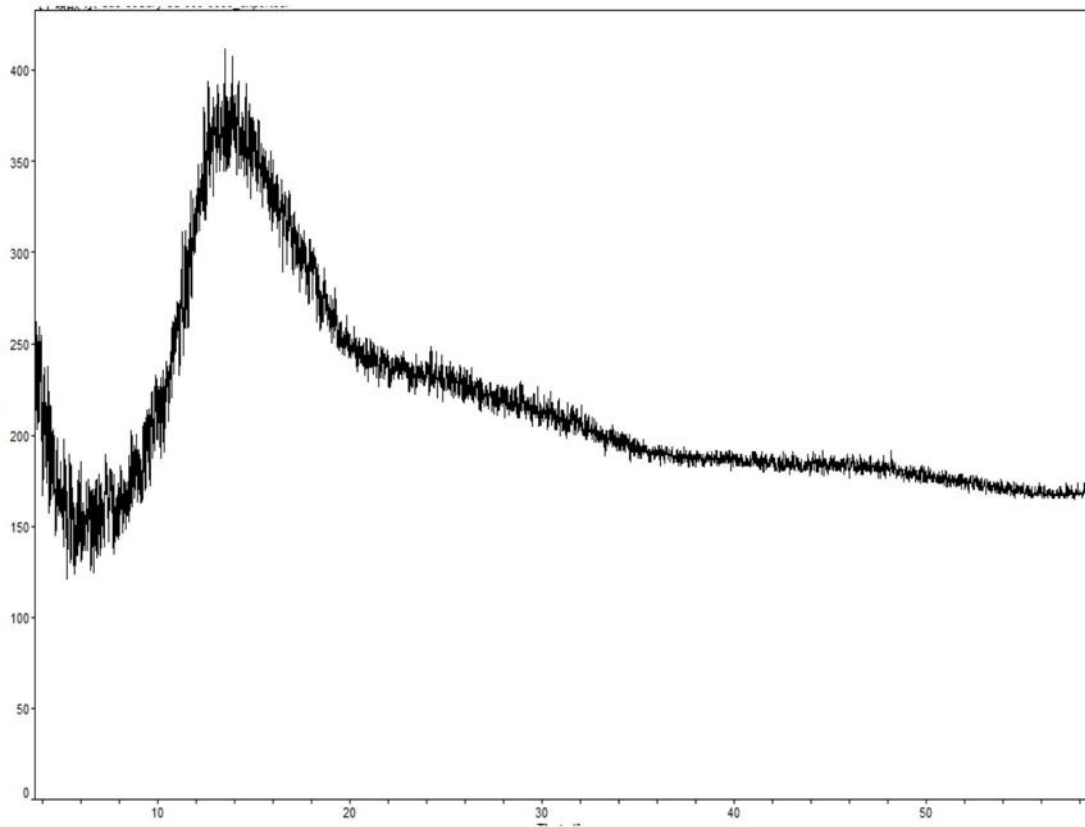


图12