

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号
WO 2020/224208 A1

(43) 国际公布日
2020 年 11 月 12 日 (12.11.2020)

(51) 国际专利分类号:

C07D 498/14 (2006.01) *A61P 31/16* (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/115641

(22) 国际申请日: 2019 年 11 月 5 日 (05.11.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910381020.0 2019 年 5 月 8 日 (08.05.2019) CN

(71) 申请人: 江西彩石医药科技有限公司 (JIANGXI CAISHI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江西省赣州市章贡区青峰大道 196 号 2 号楼 201 室, Jiangxi 341000 (CN)。

(72) 发明人: 邵庆 (SHAO, Qing); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号 C11 楼 3 楼, Jiangsu 215123 (CN)。甘立斌 (GAN, Libin); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号 C11 楼 3 楼, Jiangsu 215123 (CN)。陈力 (CHEN, Li); 中

国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号 C11 楼 3 楼, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司 (SUZHOU CREATOR PATENT AND TRADEMARK AGENCY, LTD); 中国江苏省苏州市干将西路 93 号, Jiangsu 215002 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,

(54) Title: PYRIDONE DERIVATIVE CRYSTAL FORM AND PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREFOR

(54) 发明名称: 吡啶酮衍生物的晶型及制备方法和应用

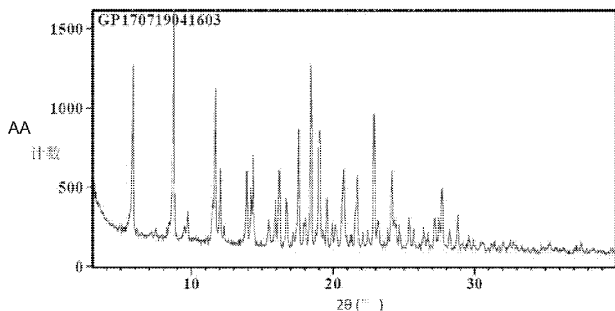
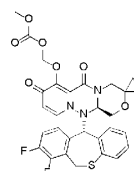


图 19

AA

Count



式 (1)

(57) Abstract: Provided are crystals of (((R)-12'-((S)-7,8-difluoro-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-6',8'-dioxo-6',8',12',12a'tetrahydro-1'H-,4'H-spiro[cyclopropane-1,3'-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazine]-7'-yl)oxy)methyl methyl carbonate, i.e. the compound of formula (1) or a solvate thereof and a preparation method therefor, the crystals comprising type A crystals, type B crystals, type C crystals, type D crystals, type E crystals, type F crystals, and single crystals. The crystals of the compound of formula (1) or a solvate therefor can be individually used for clinical treatment or in combination with other anti-influenza drugs such as neuraminidase inhibitors, nucleoside drugs, and PB2 inhibitors, being capable of clinically curing influenza patients quickly, and having very good activity and good bioavailability compared to existing pyridone derivatives. In addition, the stability, hygroscopicity, and storability of the crystals meet the requirements for pharmaceutical use.

[见续页]

AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 提供了(((R)-12'-((S)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,c]噻庚英-11-基)-6',8'-二氧代-6',8',12',12a'四氢-1'H-,4'H-螺[环丙烷-1,3'-[1,4]恶嗪并[3,4-c]吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪]-7'-基)氧基)甲基碳酸甲酯即式(1)化合物或其溶剂合物的结晶及其制备方法, 结晶包括A型晶型、B型晶型、C型晶型、D型晶型、E型晶型、F型晶型以及单晶。式(1)化合物或其溶剂合物的结晶可以单独用于临床治疗或和其他抗流感药物例如神经氨酸酶抑制剂、核苷类药物、PB2抑制剂联合用药, 在临床上可能快速治愈流感病人, 与现有的吡啶酮衍生物相比, 不仅具有非常好的活性, 而且具有好的生物利用度。同时, 这些晶体的稳定性、引湿性以及存储性等符合药用要求。