



(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 I866495 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：112136978

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K31/40 (2006.01)

A61K31/17 (2006.01)

A61K31/12 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2022/10/13

中國大陸

2022112532460

(71)申請人：大陸商廣東眾生睿創生物科技有限公司 (中國大陸) GUANGDONG RAYNOVENT BIOTECH CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：陳小新 CHEN, XIAOXIN (CN)；劉呈武 LIU, CHENGWU (CN)；劉卓偉 LIU, ZHUOWEI (CN)；黃建洲 HUANG, JIANZHOU (CN)；龐道林 PANG, DAOLIN (CN)；李波 LI, BO (CN)；周光強 ZHOU, GUANGQIANG (CN)；蔡澤綿 CAI, ZEMIAN (CN)；龍超峰 LONG, CHAOFENG (CN)

(74)代理人：趙嘉文

(56)參考文獻：

WO 2021226546A1

審查人員：陳琬瑜

申請專利範圍項數：55 項 圖式數：27 共 59 頁

(54)名稱

酮醯胺衍生物的晶型以及其製備方法

(57)摘要

本發明涉及一種酮醯胺衍生物的晶型及其製備方法，該化合物的系列晶型表現為具有較好的成藥性（穩定性、流動性、可壓性、溶解度、生物利用度等），為後續藥品開發提供多種原料藥的選擇。

指定代表圖：

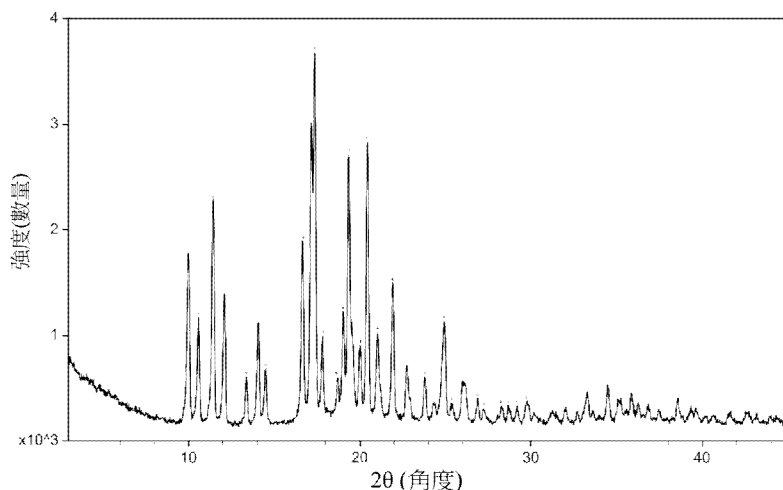


圖 1



I866495

【發明摘要】

【中文發明名稱】 酮醯胺衍生物的晶型以及其製備方法

【中文】

本發明涉及一種酮醯胺衍生物的晶型及其製備方法，該化合物的系列晶型表現為具有較好的成藥性（穩定性、流動性、可壓性、溶解度、生物利用度等），為後續藥品開發提供多種原料藥的選擇。

【指定代表圖】 圖1

【發明說明書】

【中文發明名稱】 酮醯胺衍生物的晶型以及其製備方法

【技術領域】

【0001】 本發明屬於藥物化學領域，特別涉及一系列酮醯胺衍生物的晶型以及其製備方法，及含有該晶型的原料藥及藥物組合物。

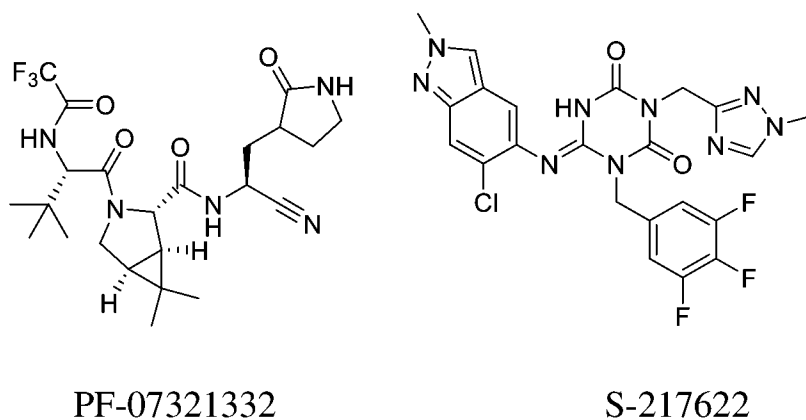
【先前技術】

【0002】 SARS-CoV-2(急性呼吸綜合症冠狀病毒2)是一種高致病性、大規模流行的人畜共患病毒，其與SARS-CoV-1和MERS-CoV同屬於冠狀病毒科。這三種病毒與其他幾種冠狀病毒 HCoV-NL63、HCoV-229E、HCoV-OC43 和 HCoVHKU1 不同，它們能夠導致嚴重的呼吸道疾病。COVID-19 的病原體是 SARS-CoV-2，屬於冠狀病毒科病毒的成員，該病毒會在哺乳動物中引起呼吸系統，肝臟，腸道和神經系統疾病。人類感染 SARS-CoV-2 後呈現多種臨床表現，主要常見症狀有發熱、呼吸道症狀、咳嗽、氣促等，感染的持續遷延可發展為重症肺炎，引起呼吸衰竭、休克和器官衰竭等嚴重併發症，部分輕症或出院患者在恢復後會出現病情反復。更嚴重的是，這種病毒不僅具有高度傳染性，而且可以通過無症狀感染者和那些處於症狀期和症狀前階段的人進行傳播。

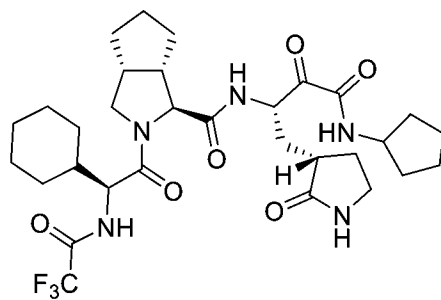
【0003】 在冠狀病毒感染宿主的過程中，病毒複製所必需的酶——主蛋白酶（M_{pro}，又稱為 3CL_{pro}）是一類半胱氨酸水解酶，能夠在病毒中的多個位點切割多蛋白體，生成多個有活性的功能蛋白。3CL_{pro} 序列在冠狀病毒中高度保守，對冠狀病毒的正常功能至關重要，抑制 3CL_{pro} 不僅可以有效殺死冠狀病毒

還可以減少感染的宿主細胞內免疫失衡，因此，3CLpro是目前廣譜抗冠狀病毒藥物研發的關鍵靶標之一，而3CLpro抑制劑成為抗病毒化學治療領域的令人關注的目標。

【0004】 如下化合物為已有報導的3CLpro抑制劑化合物，S-217622是由日本鹽野義公司開發的一種治療新冠肺炎口服藥物，具有高效抑制新冠病毒3CLpro並發揮抗病毒的作用。臨床前試驗表明，S-217622在體外對3CLpro活性作用較強， IC_{50} 值為 $0.013\mu M$ ， EC_{50} 值為 $0.37\mu M$ 。新冠口服藥物Paxlovid是由美國輝瑞公司開發的一種治療新冠肺炎口服藥物，由3CL蛋白酶抑制劑奈瑪特韋(Nirmatrelvir)(PF-07321332)和利托那韋(Ritonavir)組成。該款藥物作為目前已上市且療效最好的口服類藥物，經臨床試驗驗證，可使新冠相關的死亡風險降低89%。



【0005】 專利PCT/CN2022/117124報導了一系列酮醯胺衍生物，體外活性資料表明，部分化合物具有較好的細胞水準的體外抗冠狀病毒的活性，且無細胞毒性，且暴露量明顯提高，清除速率更緩慢，半衰期更長，具有更好的藥代動力學性質。其中，化合物1（實施例1，式（I））的綜合表現相對突出，被認為具有較好的成藥前景。

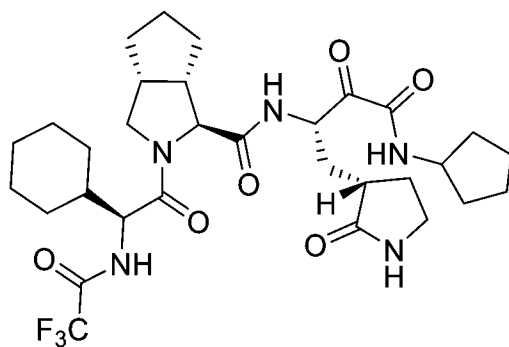


式 (I)

【0006】 晶型篩選是藥品開發的重要環節之一，對於特定的化合物，其游離態、各種鹽型以及對應的晶型的理化性質的優劣均未可知，基於其成藥性的進一步考慮，尋找合適的晶型，為後續藥品開發提供多種中間產物和/或原料藥選擇對藥品開發意義重大。

【發明內容】

【0007】 本發明公開了一系列式 (I) 化合物的晶型，該系列化合物晶型表現為具有較好的成藥性（穩定性、流動性、可壓性、溶解度、生物利用度等），為後續藥品開發提供多種原料藥的選擇。



式 (I)

【0008】 本發明的上述目的通過如下技術方案予以實現：

【0009】 對於化合物晶型的表徵，本領域的技術人員可以理解，對於特定化合物的特定晶型，由於在表徵過程中受儀器設備、操作方法、樣品純度、人為因素等影響，其X-射線粉末衍射圖譜（XRPD）中各衍射峰的2θ角在重複實驗中

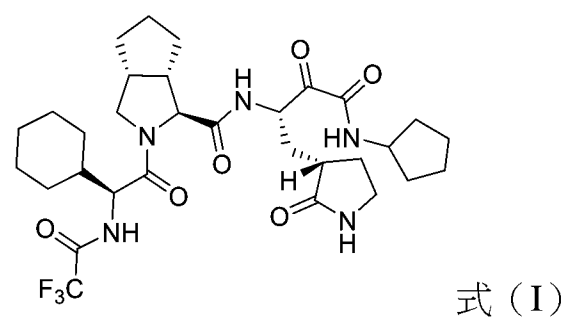
會存在一定波動，該波動範圍（誤差範圍）通常在 $\pm 0.2^\circ$ ；另外，本領域的技術人員也可以理解，綜合X-射線粉末衍射圖譜各衍射峰的 2θ 角、吸收強度（峰高）等因素，衍射峰的穩定性及可重複性會受其影響；具體的，吸收強度越強、分離越好、 2θ 角越小的衍射峰，其具有越好的穩定性和可重複性，越可以用於表徵該特定晶型；而對於 2θ 角較大和/或分離較差和/或相對強度較弱的衍射峰，其受到儀器設備、操作方法、樣品純度、人為因素等影響可能出現較大波動，也可能在重複實驗中不能重複出現，因此對於本領域技術人員來說，此類吸收峰不是表徵本品型時必要的衍射峰；更具體的，本發明遵照本領域的對於晶型表徵的共識，衍射峰的選擇均綜合考量了 2θ 角、吸收強度（峰高）等因素，並按照穩定性和可重複性進行分組。

【0010】本領域的技術人員同樣可以理解，對於樣品的差示掃描量熱曲線（DSC）和熱重分析曲線（TGA），其同批次和/或批間樣品同樣會受到來自儀器設備、檢測條件、檢測人員等影響而出現檢測結果的波動，因此本發明遵照本領域的對於晶型表徵的共識，將DSC 圖譜中吸熱峰、放熱峰起始點的波動範圍設定為 $\pm 3^\circ\text{C}$ ，將TGA圖譜中失重數值的波動範圍設定為 $\pm 1\%$ 。

【0011】如無特別說明，本發明中的「室溫」指代 $25\pm 5^\circ\text{C}$ ，本發明中的熱重分析曲線（TGA）「未顯示有明顯失重」指代在檢測終點溫度前失重 $\leq 1\%$ 。

【0012】本領域的技術人員可以理解，在化合物完成製備的此時，技術人員不能對化合物（I）的晶型具體形式作進一步研究，因此，式（I）化合物可以存在無水合物、水合物、溶劑合物，所述溶劑合物中的「溶劑」為有機溶劑，所述有機溶劑包括但不限於本領域常見之甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、丙酮、丁酮、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯、甲苯等。

【0013】 本發明的第一個目的在於提供了式（I）化合物的晶型I及其製備方法，該晶型表現為具有較好的成藥性。



【0014】 具體的，前述式（I）化合物的晶型I其XRPD圖譜在2θ為10.0, 10.6, 11.5, 12.1, 14.1, 16.7, 17.4, 19.0, 19.4, 20.5, 21.9, 24.9（±0.2°）處具有穩定出現的衍射峰。

【0015】 進一步地，前述式（I）化合物的晶型I，其XRPD圖譜還在2θ為13.4, 14.5, 17.8, 18.7, 20.0, 21.1, 22.8, 23.8, 26.0, 26.9（±0.2°）處具有衍射峰。

【0016】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式（I）化合物的晶型I，其XRPD圖譜的衍射峰如下表所示：

編號	2θ（±0.2°）	峰高%	編號	2θ（±0.2°）	峰高%
1	10.0	47.6	16	21.1	28.1
2	10.6	32.0	17	21.9	41.2
3	11.5	63.5	18	22.8	19.4
4	12.1	37.9	19	23.8	16.8
5	13.4	16.8	20	24.3	9.8
6	14.1	30.7	21	24.9	30.9
7	14.5	18.6	22	25.4	9.8
8	16.7	51.7	23	26.0	15.7
9	17.4	100.0	24	26.9	11.2
10	17.8	27.1	25	27.3	8.6
11	18.7	16.3	26	28.3	9.0
12	19.0	33.5	27	28.7	9.0
13	19.4	74.0	28	29.2	9.1
14	20.0	24.6	29	29.9	9.7
15	20.5	77.1			

【0017】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式（I）化合物的晶型I，其

第5頁，共 32 頁(發明說明書)

XRPD圖譜基本如圖1所示。

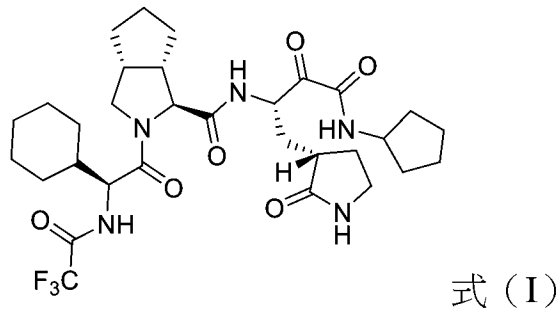
【0018】 前述式（I）化合物的晶型I，其差示掃描量熱曲線（DSC）在188.1±3°C處具有吸熱峰的起始點。

【0019】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式（I）化合物的晶型I，其DSC圖譜基本如圖2所示。

【0020】 前述式（I）化合物的晶型I，其熱重分析曲線（TGA）在100°C時失重0.3±1%。

【0021】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式（I）化合物的晶型I，其TGA 圖譜基本如圖3所示。

【0022】 本發明的第二個目的在於提供了式（I）化合物的晶型II及其製備方法，該晶型表現為具有較好的成藥性。



【0023】 具體的，前述式（I）化合物的晶型II，其XRPD圖譜在2θ為10.9, 12.1, 16.1, 17.0, 17.5, 18.3, 23.4（±0.2°）處具有穩定出現的衍射峰。

【0024】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式（I）化合物的晶型II，其XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ（±0.2°）	峰高%	編號	2θ（±0.2°）	峰高%
1	10.9	48.2	5	17.5	70.5
2	12.1	40.3	6	18.3	100.0
3	16.1	55.3	7	23.4	51.9
4	17.0	68.4			

【0025】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式（I）化合物的晶型II，其XRPD圖譜基本如圖5所示。

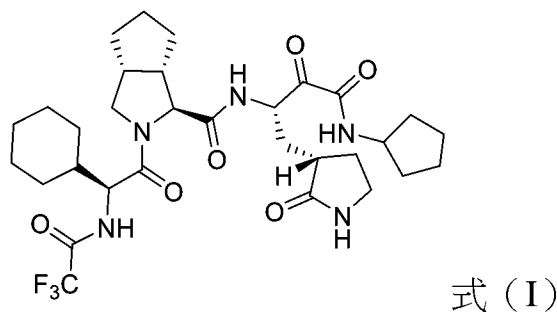
【0026】 前述式（I）化合物的晶型II，其差示掃描量熱曲線（DSC）在72.7, 115.0, 177.3, 262.0±3°C處具有吸熱峰的起始點，在150.8±3°C處具有放熱峰的起始點。

【0027】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式（I）化合物的晶型II，其DSC圖譜基本如圖6所示。

【0028】 前述式（I）化合物的晶型II，其熱重分析曲線（TGA）在230°C時失重7.8±1%。

【0029】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式（I）化合物的晶型II，其TGA圖譜基本如圖7所示。

【0030】 本發明的第三個目的在於提供了式（I）化合物的晶型III及其製備方法，該晶型表現為具有較好的成藥性。



【0031】 具體的，前述式(I)化合物的晶型III，其XRPD圖譜在2θ為6.1, 10.6, 12.3, 16.6, 17.9, 18.7（±0.2°）處具有穩定出現的衍射峰。

【0032】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式（I）化合物的晶型III，其XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ（±0.2°）	峰高%	編號	2θ（±0.2°）	峰高%
----	-----------	-----	----	-----------	-----

1	6.1	100.0	4	16.6	16.9
2	10.6	12.5	5	17.9	17.0
3	12.3	8.5	6	18.7	18.4

【0033】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型III，其XRPD圖譜基本如圖8所示。

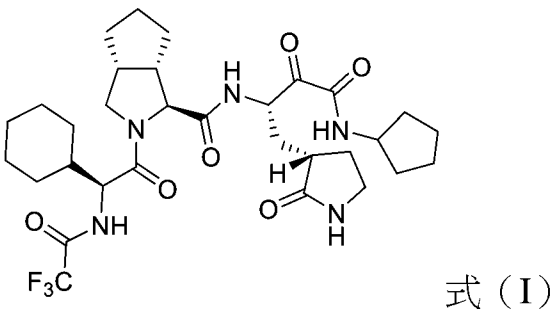
【0034】 前述式 (I) 化合物的晶型III，其差示掃描量熱曲線 (DSC) 在86.0, 130.8, 186.3 (±3°C) 處具有吸熱峰的起始點。

【0035】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型III，其DSC圖譜基本如圖9所示。

【0036】 前述式 (I) 化合物的晶型III，其熱重分析曲線 (TGA) 在100°C 時失重6.3±1%，在200°C時失重4.5±1%。

【0037】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型III，其TGA 圖譜基本如圖10所示。

【0038】 本發明的第四個目的在於提供了式 (I) 化合物的晶型IV及其製備方法，該晶型表現為具有較好的成藥性。



【0039】 具體的，前述式 (I) 化合物的晶型IV，其XRPD圖譜在2θ為6.2, 8.1, 10.7, 16.4, 17.1, 18.6, 19.4, 21.3 (±0.2°) 處具有穩定出現的衍射峰。

【0040】 進一步地，前述式 (I) 化合物的晶型IV，其XRPD圖譜還在2θ為7.1, 11.2, 16.7, 17.7, 18.8, 19.8, 20.4, 22.0, 22.3, 22.5, 23.1, 24.7 (±0.2°) 處具有衍

射峰。

【0041】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型IV，其XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ (±0.2°)	峰高%	編號	2θ (±0.2°)	峰高%
14	6.2	100.0	27	18.6	25.6
15	7.1	9.3	28	18.8	14.1
16	8.1	13.3	29	19.4	10.8
17	10.7	22.4	30	19.8	9.8
18	11.2	7.2	31	20.4	8.9
19	11.9	4.9	32	21.3	10.6
20	12.8	5.6	33	22.0	8.0
21	13.4	5.5	34	22.3	8.7
22	14.1	4.4	35	22.5	9.6
23	16.4	33.3	36	23.1	8.7
24	16.7	13.2	37	24.7	6.2
25	17.1	15.0	38	27.0	5.2
26	17.7	7.9	39	28.4	4.8

【0042】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型IV，其XRPD圖譜基本如圖12所示。

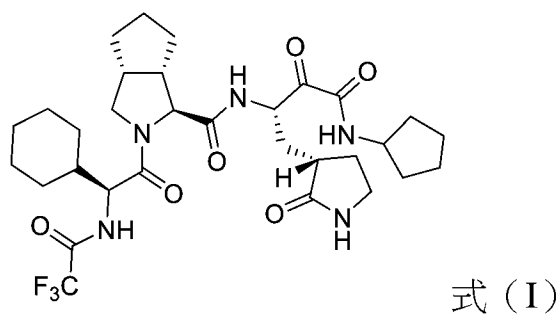
【0043】 前述式 (I) 化合物的晶型IV，其差示掃描量熱曲線 (DSC) 在49.6, 130.5±3°C處具有吸熱峰的起始點。

【0044】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型IV，其DSC圖譜基本如圖13所示。

【0045】 前述式 (I) 化合物的晶型IV，其熱重分析曲線 (TGA) 在110°C時失重3.8±1%，在190°C時失重4.2±1%。

【0046】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型IV，其TGA圖譜基本如圖14所示。

【0047】 本發明的第五個目的在於提供了式 (I) 化合物的晶型V及其製備方法，該晶型表現為具有較好的成藥性。



【0048】 具體的，前述式 (I) 化合物的晶型V，其XRPD圖譜在2θ為6.2, 8.1, 10.6, 16.2, 18.5, 19.1 (±0.2°) 處具有穩定出現的衍射峰。

【0049】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型V，其XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ (±0.2°)	峰高%	編號	2θ (±0.2°)	峰高%
1	6.2	100.0	4	16.2	16.9
2	8.1	9.3	5	18.5	12.1
3	10.6	14.3	6	19.1	12.1

【0050】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型V，其XRPD圖譜基本如圖16所示。

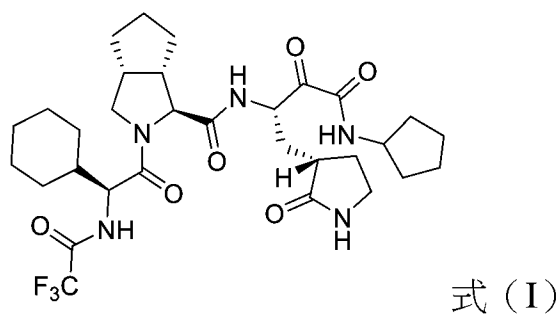
【0051】 前述式 (I) 化合物的晶型V，其差示掃描量熱曲線 (DSC) 在 148.4±3°C處具有吸熱峰的起始點。

【0052】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型V，其DSC圖譜基本如圖17所示。

【0053】 前述式 (I) 化合物的晶型V，其熱重分析曲線 (TGA) 在190°C時失重10.5±1%。

【0054】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型V，其TGA圖譜基本如圖18所示。

【0055】 本發明的第六個目的在於提供了式 (I) 化合物的晶型VI及其製備方法，該晶型表現為具有較好的成藥性。



【0056】 具體的，其XRPD圖譜在2θ為5.5, 5.8, 10.7, 16.9, 17.9, 18.3 (±0.2°) 處具有穩定出現的衍射峰。

【0057】 進一步地，前述式 (I) 化合物的晶型VI，其XRPD圖譜還在2θ為9.1, 10.4, 15.9, 20.0, 20.9, 21.6 (±0.2°) 處具有衍射峰。

【0058】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型VI，其XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ (±0.2°)	峰高%	編號	2θ (±0.2°)	峰高%
7	5.5	100.0	13	16.9	27.4
8	5.8	59.2	14	17.9	27.8
9	9.1	15.8	15	18.3	24.9
10	10.4	19.4	16	20.0	18.0
11	10.7	20.3	17	20.9	17.6
12	15.9	17.1	18	21.6	16.9

【0059】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型VI，其XRPD圖譜基本如圖20所示。

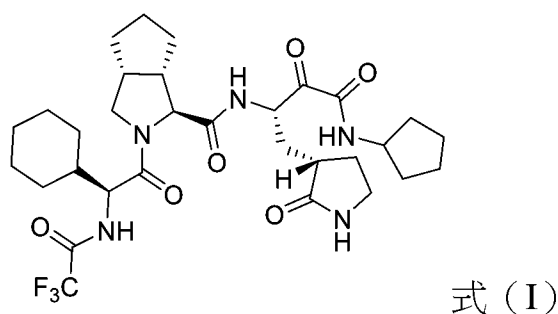
【0060】 前述式(I)化合物的晶型VI，其差示掃描量熱曲線(DSC)在134.2, 184.3 (±3°C) 處具有吸熱峰的起始點。

【0061】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型VI，其DSC圖譜基本如圖21所示。

【0062】 前述式 (I) 化合物的晶型VI，其熱重分析曲線 (TGA) 在200°C 時失重16.2±1%。

【0063】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式(I)化合物的晶型VI，其TGA圖譜基本如圖22所示。

【0064】 本發明的第七個目的在於提供了式(I)化合物的晶型VII及其製備方法，該晶型表現為具有較好的成藥性。



【0065】 具體的，其XRPD圖譜在 2θ 為 $6.3, 10.9 (\pm 0.2^\circ)$ 處具有穩定出現的衍射峰。

【0066】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式(I)化合物的晶型VII，其XRPD圖譜基本如圖23所示。

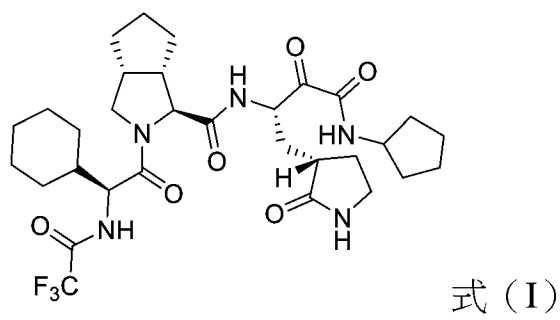
【0067】 前述式(I)化合物的晶型VII，其差示掃描量熱曲線(DSC)在 $130.2 \pm 3^\circ\text{C}$ 處具有吸熱峰的起始點。

【0068】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式(I)化合物的晶型VII，其DSC圖譜基本如圖24所示。

【0069】 前述式(I)化合物的晶型VII，其熱重分析曲線(TGA)在 190°C 時失重 $8.6 \pm 1\%$ ；

【0070】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式(I)化合物的晶型VII，其TGA圖譜基本如圖25所示。

【0071】 本發明的第八個目的在於提供了一種式(I)化合物的晶型VIII及其製備方法。



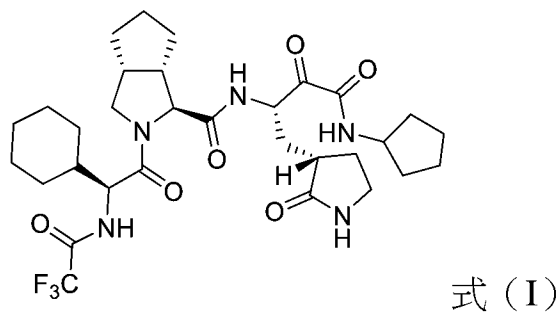
【0072】 具體的，前述式 (I) 化合物的晶型VIII，其XRPD圖譜在2θ為5.3, 11.7, 15.8, 16.6, 17.4, 18.8, 20.3 (±0.2°) 處具有穩定出現的衍射峰。

【0073】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型VIII，其XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ (±0.2°)	峰高%	編號	2θ (±0.2°)	峰高%
1	5.3	100.0	5	17.4	13.9
2	11.7	5.6	6	18.8	17.7
3	15.8	8.8	7	20.3	12.2
4	16.6	16.2			

【0074】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型VIII，其XRPD 圖譜基本如圖26所示。

【0075】 本發明的第九個目的在於提供了一種式 (I) 化合物的晶型IX及其製備方法。



【0076】 具體的，前述式(I)化合物的晶型IX，其XRPD圖譜在2θ為6.1, 10.6, 16.6 (±0.2°) 處具有穩定出現的衍射峰。

【0077】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式 (I) 化合物的晶型IX，

其XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ (±0.2°)	峰高%
1	6.1	100.0
2	10.6	15.7
3	16.6	18.0

【0078】 進一步地，本發明的一些方案中，前述式（I）化合物的晶型IX，其XRPD圖譜基本如圖27所示。

【0079】 本發明的第十個目的在於提供了一種原料藥，該原料藥含有本發明所述式（I）化合物晶型I~晶型IX中的至少一種。

【0080】 基於前述本發明所述化合物式（I）化合物晶型I~晶型IX的有益效果，含有所述晶型的原料藥亦體現為與晶型基本一致的有益效果（如穩定性、水溶性等），具體的，所述原料藥可以是化合物式（I）化合物，也可以是化合物式（I）化合物和/或化合物式（I）化合物的水合物，也可以是化合物式（I）化合物和/或化合物式（I）化合物的無水合物，化合物式（I）化合物和/或化合物式（I）化合物的溶劑合物；更具體的，所述原料藥中含有化合物式（I）化合物晶型I和/或化合物式（I）化合物晶型II和/或化合物式（I）化合物晶型III和/或化合物式（I）化合物晶型IV和/或化合物式（I）化合物晶型V和/或化合物式（I）化合物晶型VI和/或化合物式（I）化合物晶型VII和/或化合物式（I）化合物晶型VIII和/或化合物式（I）化合物晶型IX的品質百分數為0.01~99.99%的任意數值。進一步地，所述原料藥中含有化合物式（I）化合物晶型I和/或化合物式（I）化合物晶型II和/或化合物式（I）化合物晶型III和/或化合物式（I）化合物晶型IV和/或化合物式（I）化合物晶型V和/或化合物式（I）化合物晶型VI和/或化合物式（I）化合物晶型VII和/或化合物式（I）化合物晶型VIII和/或化合物式（I）化合物晶型IX的品質百分數為1.00~99.00%的任意數值。

【0081】 本發明的第十一個目的在於提供了一種藥物組合物，所述藥物組合物由前述原料藥和藥學上可接受的輔料組成，所述藥學上可接受的輔料包括但不限於填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑等中的至少一種。具體的，基於前述本發明所述化合物式(I)化合物晶型I~晶型IX的有益效果，其有益效果最終體現在藥物組合物中；更具體的，所述藥物組合物中含有前述原料藥的品質百分數為1.00~99.00%的任意數值，進一步地，所述藥物組合物中含有前述原料藥的品質百分數為5.00~95.00%的任意數值，更進一步地，所述藥物組合物中含有前述原料藥的品質百分數為10.00~90.00%的任意數值。

【0082】 本發明的第十二個目的在於提供了一種藥物，該藥物包括以上所述的晶型或以上所述的原料藥或如以上所述的藥物組合物中的至少一種。

【0083】 本發明的第十三個目的在於提供了一種藥物組合物在製備治療冠狀病毒感染藥物中的應用，具體的，所述冠狀病毒是HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV或SARS-CoV-2及其變種。

【0084】 綜上可知，本發明化合物式(I)化合物晶型I~晶型IX具有一定的成藥前景，因此，如果通過檢測手段證明化合物式(I)化合物的晶型I~晶型IX在前述原料藥和/或藥物組合物中存在，則應被視為使用了本發明提供的化合物式(I)化合物的晶型I~晶型IX。所述檢測手段除了前述提及的X-射線粉末衍射外，還可以進一步包括差示掃描量熱法(DSC)，紅外光譜法(IR)，拉曼光譜法(Raman)，固體核磁共振法(SSNMR)等方法及其他一切單獨或綜合可以佐證使用了本發明所述化合物式(I)化合物的晶型I~晶型IX的檢測方法，並可以採用本領域技術人員常用方法去除諸如藥物輔料等所帶來的影響，如差減圖譜法等。

【0085】 本發明相對於現有技術具有如下的優點及有益效果：

【0086】 1、首次公開了一種式(I)化合物的晶型I及其製備方法，該晶型具有穩定性高等特點，具有相當的成藥前景；

【0087】 2、首次公開了一種式(I)化合物的晶型II及其製備方法，該晶型具有穩定性高等特點，具有相當的成藥前景；

【0088】 3、首次公開了一種式(I)化合物的晶型III及其製備方法，該晶型具有穩定性高等特點，具有相當的成藥前景；

【0089】 4、首次公開了一種式(I)化合物的晶型IV及其製備方法，該晶型具有穩定性高等特點，具有相當的成藥前景；

【0090】 5、首次公開了一種式(I)化合物的晶型V及其製備方法，該晶型具有穩定性高等特點，具有相當的成藥前景；

【0091】 6、首次公開了一種式(I)化合物的晶型VI及其製備方法，為原料藥的規模化生產及製藥產品的下游工藝(如製劑工藝)提供了多種中間產物和/或原料藥的選擇；

【0092】 7、首次公開了一種式(I)化合物的晶型VII及其製備方法，為原料藥的規模化生產及製藥產品的下游工藝(如製劑工藝)提供了多種中間產物和/或原料藥的選擇；

【0093】 8、首次公開了一種式(I)化合物的晶型VIII及其製備方法，為原料藥的規模化生產及製藥產品的下游工藝(如製劑工藝)提供了多種中間產物和/或原料藥的選擇；

【0094】 9、首次公開了一種式(I)化合物的晶型IX及其製備方法，為原料藥的規模化生產及製藥產品的下游工藝(如製劑工藝)提供了多種中間產物和/或原料藥的選擇；

【0095】 10、提供了一種原料藥，該原料藥含有本發明所述化合物式（I）化合物晶型I~晶型IX中的至少一種，所述原料藥體現為與本發明所述化合物式（I）化合物晶型I~晶型IX基本一致的有益效果；

【0096】 11、提供了一種藥物組合物，所述藥物組合物由本發明所述原料藥和藥學上可接受的輔料組成，其具有與本發明所述化合物式（I）化合物晶型I~晶型IX基本一致的有益效果。

【圖式簡單說明】

【0097】

[圖1]為式（I）化合物晶型I的XRPD譜圖。

[圖2]為式（I）化合物晶型I的DSC譜圖。

[圖3]為式（I）化合物晶型I的TGA譜圖。

[圖4]為式（I）化合物晶型I的XRPD比較圖。

[圖5]為式（I）化合物晶型II的XRPD譜圖。

[圖6]為式（I）化合物晶型II的DSC譜圖。

[圖7]為式（I）化合物晶型II的TGA譜圖。

[圖8]為式（I）化合物晶型III的XRPD譜圖。

[圖9]為式（I）化合物晶型III的DSC譜圖。

[圖10]為式（I）化合物晶型III的TGA譜圖。

[圖11]為式（I）化合物晶型III的XRPD比較圖。

[圖12]為式（I）化合物晶型IV的XRPD譜圖。

[圖13]為式（I）化合物晶型IV的DSC譜圖。

[圖14]為式(I)化合物晶型IV的TGA譜圖。

[圖15]為式(I)化合物晶型IV的XRPD比較圖。

[圖16]為式(I)化合物晶型V的XRPD譜圖。

[圖17]為式(I)化合物晶型V的DSC譜圖。

[圖18]為式(I)化合物晶型V的TGA譜圖。

[圖19]為式(I)化合物晶型V的XRPD比較圖。

[圖20]為式(I)化合物晶型VI的XRPD譜圖。

[圖21]為式(I)化合物晶型VI的DSC譜圖。

[圖22]為式(I)化合物晶型VI的TGA譜圖。

[圖23]為式(I)化合物晶型VII的XRPD譜圖。

[圖24]為式(I)化合物晶型VII的DSC譜圖。

[圖25]為式(I)化合物晶型VII的TGA譜圖。

[圖26]為式(I)化合物晶型VIII的XRPD譜圖。

[圖27]為式(I)化合物晶型IX的XRPD譜圖。

【實施方式】

【0098】 下面結合實施例和附圖對本發明作進一步詳細的描述，但發明的實施方式不限於此。

【0099】 檢測條件

【0100】 X-射線粉末衍射

【0101】 X-射線粉末衍射儀：Bruker D8 Advance；

【0102】 2 θ 掃描角度：從3°到45°；

【0103】 掃描步長：0.02°；

【0104】 曝光時間：0.2秒；

【0105】 光管電壓和電流：40 KV、40 mA。

【0106】 差示掃描量熱分析

【0107】 差示掃描量熱分析儀：TA Discovery 2500 (TA, US)；

【0108】 加熱速率：10°C/min；

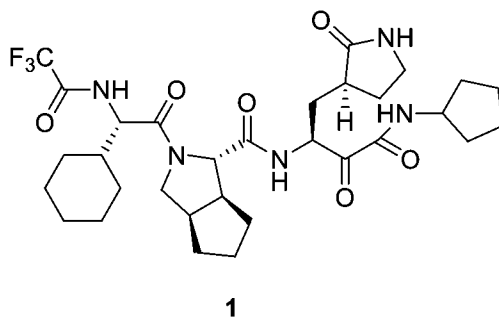
【0109】 檢測方法：樣品經精確稱重後置於DSC Tzero樣品盤中，加熱至350°C，爐內氮氣吹掃速度為50mL/min。

【0110】 熱重分析

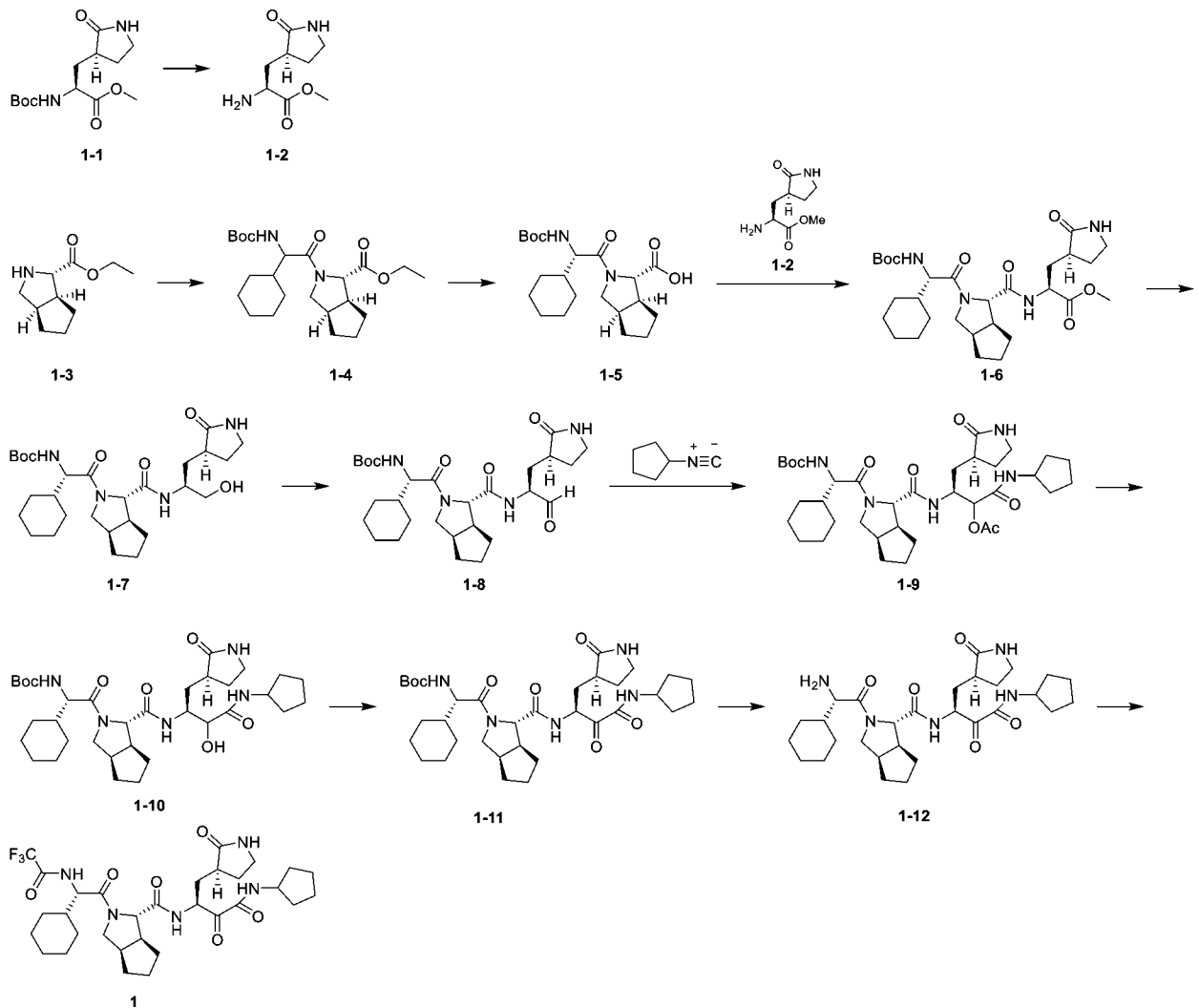
【0111】 熱重分析儀：TA Discovery 55 (TA, US)；

【0112】 檢測方法：將樣品置於已平衡的開口鋁制樣品盤中，在加熱爐內自動稱量。樣品以10°C/min的速率加熱至400°C，樣品處氮氣吹掃速度為60mL/min，天平處氮氣吹掃速度為40 mL/min。

【0113】 實施例1 式(I)化合物的製備方法



【0114】 合成路線：



【0115】 步驟1：化合物1-2的鹽酸鹽的合成

【0116】 將化合物1-1 (500mg, 1.75mmol)溶解於乙酸乙酯(5mL)中，加入氯化氫的乙酸乙酯溶液(10mL，4N)，反應在20℃攪拌2小時。減壓濃縮，未經純化，得到化合物1-2的鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H)。

【0117】 步驟2：化合物1-4的合成

【0118】 將化合物Boc-L-環己基甘氨酸(1g, 3.89mmol)加入至N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中，加入2-(7-偶氮苯並三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯

(1.77g, 4.66mmol)，反應攪拌0.5hr，加入二異丙基乙胺(1.26g, 9.72mmol)，化合物1-3的鹽酸鹽(1.02g, 4.66mmol)，反應在20°C攪拌16小時。反應液中加入甲基叔丁基醚(50mL)，水(20mL)洗，3%檸檬酸(20mL×2)洗，飽和氯化鈉溶液(20mL)洗，有機層經無水硫酸鈉乾燥後，過濾，減壓濃縮。經矽膠柱層析純化(石油醚：乙酸乙酯= 3:1)，得到化合物1-4。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 5.22 - 5.11 (m, 1H), 4.36 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J*=6.9, 9.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.83 (dd, *J*=7.8, 10.4 Hz, 1H), 3.70 (br dd, *J*=3.6, 10.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 6H), 1.68 - 1.61 (m, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 9H), 1.29 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 0.98 (m, 4H)。

【0119】 步驟3：化合物1-5的合成

【0120】 化合物1-4(1.41g, 3.34mmol)加入至四氫呋喃(14mL)中，加入一水合氫氧化鋰LiOH·H₂O (280.03mg, 6.67mmol)的水(5mL)溶液，反應在20°C攪拌16小時。3%檸檬酸溶液(50mL)中和粗品，乙酸乙酯(50mL)萃取，有機相經飽和氯化鈉溶液(30mL)洗，有機層經無水硫酸鈉乾燥後，過濾，減壓濃縮。未經純化。得到化合物1-5。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.58 - 12.23 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 1.92 - 1.42 (m, 12H), 1.40 - 1.32 (m, 9H), 1.18 - 1.06 (m, 3H), 1.00 - 0.81 (m, 2H)。

【0121】 步驟4：化合物1-6的合成

【0122】 將化合物1-5(650mg, 1.65mmol)加入至2-丁酮(7mL)中，加入1-羥基苯並三唑(222.63mg, 1.65mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(379.03mg, 1.98mmol)，二異丙基乙胺(638.84mg, 4.94mmol)，反應在20°C攪拌

0.5hr，加入化合物1-2的鹽酸鹽(366.88mg, 1.65mmol)，反應在20°C攪拌16小時。反應液中加入水(20mL)，二氯甲烷：甲醇(30 mL×2，10:1)萃取，合併有機相，有機相經3%檸檬酸(20mL×2)洗，飽和氯化鈉溶液(20mL)洗，有機層經無水硫酸鈉乾燥後，過濾，減壓濃縮。經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇= 20:1)，得到化合物1-6。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.49 - 7.42 (m, 1H), 6.23 - 6.05 (m, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 2.94 - 2.75 (m, 2H), 2.57 - 2.36 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.50 (m, 14H), 1.49 - 1.41 (m, 9H), 1.27 - 0.95 (m, 6H)。

【0123】 步驟5：化合物1-7的合成

【0124】 將化合物1-6(3.10g, 5.51mmol)溶於四氫呋喃(31mL)中，在0°C加入硼氫化鋰(240.02mg, 11.02mmol)，緩慢升溫至20°C反應2h。反應液中加入水(10mL)和乙酸乙酯(20mL)攪拌10min，有白色固體析出過濾，得到濾餅，即為目標產物1-7粗品。 $[M+1]^+ = 535.4$ 。

【0125】 步驟6：化合物1-8的合成

【0126】 將化合物1-7(0.5g, 935.13 μ mol)溶於二氯甲烷(10mL)，然後將戴斯-馬丁氧化劑(594.94mg, 1.40mmol)加入到反應體系，反應在25°C攪拌16h。向反應體系中加入飽和硫代硫酸鈉(15mL)和飽和碳酸氫鈉溶液(15mL)攪拌10min，用二氯甲烷(50mL×2)萃取，有機相用飽和食鹽水(15mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到化合物1-8粗品。 $[M+1]^+ = 533.4$ 。

【0127】 步驟7：化合物1-9的合成

【0128】 將化合物1-8(436mg, 818.52 μ mol)溶於二氯甲烷(5mL)，並把冰乙酸(58.98mg, 982.22mmol)，環戊基異氰(94.44mg, 982.22 μ mol)加入到反應體系中，

反應在25°C下攪拌2h。向反應體系中加入飽和氯化銨溶液(10mL)攪拌10min，加入二氯甲烷(20mL)萃取，有機相用水(10mL)洗後，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。經矽膠柱層析純化（二氯甲烷:甲醇 =10:1），得到化合物1-9。 $[M+1]^+ = 688.4$ 。

【0129】 步驟8：化合物1-10的合成

【0130】 將化合物1-9(190mg, 276.22 μ mol)溶於甲醇(3mL)，然後將碳酸鉀(95.44mg, 690.54 μ mol)的水(2mL)溶液。反應在20°C攪拌16h。向反應體系中加入3%檸檬酸(20mL)，用二氯甲烷(40mL)萃取3次，有機相用飽和氯化鈉溶液(30mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。得到1-10粗品。 $[M+1]^+ = 646.5$ 。

【0131】 步驟9：化合物1-11的合成

【0132】 將化合物1-10 (238.00mg, 368.52 μ mol)溶於二氯甲烷(24mL)，然後將戴斯-馬丁氧化劑(203.19mg, 479.08 μ mol)加入。反應在20°C攪拌18h。向反應體系中加入硫代硫酸鈉(15mL)和碳酸氫鈉溶液(15mL)攪拌10min，用二氯甲烷萃取（50mL $\times$ 2）萃取，有機相用飽和食鹽水（15mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。經矽膠柱層析純化（二氯甲烷:甲醇= 20:1），得到產物1-11。 $[M+1]^+ = 644.5$ 。

【0133】 步驟10：化合物1-12的合成

【0134】 將化合物1-11 (125mg, 194.16 μ mol)溶於四氫呋喃(3mL)，然後將鹽酸乙酸乙酯(4M, 2.91mL)加入。反應在20°C攪拌1h。反應液直接用油泵旋蒸，用少量二氯甲烷重複旋蒸，得到化合物1-12。 $[M+1]^+ = 544.4$ 。

【0135】 步驟11：化合物1的合成

將化合物 1-12(125mg, 229.91 μ mol)溶於四氫呋喃(2.5mL)，0°C，將三氟乙酸酐(193.15mg, 919.63 μ mol)，吡啶(127.30mg, 1.61mmol)加入。反應在 20°C攪拌 16h。

向反應體系中加入水(20mL)，用二氯甲烷萃取(40mL×2)，有機相用依次用3%檸檬酸(40mL)和飽和氯化鈉溶液(40mL×2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品用製備 HPLC 分離得到化合物 1。 $[M+1]^+ = 640.0$ ， ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.94 - 1.10 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 3 H) 1.32 - 1.46 (m, 1 H), 1.47 - 1.57 (m, 3 H), 1.59 - 1.68 (m, 4 H), 1.69 - 1.81 (m, 6 H), 1.83 - 2.00 (m, 5 H), 2.01 - 2.17 (m, 1 H), 2.19 - 2.38 (m, 1 H), 2.49 - 2.57 (m, 1 H), 2.58 - 2.70 (m, 1 H), 2.73 - 2.89 (m, 1 H), 3.20 - 3.26 (m, 1 H), 3.37 - 3.45 (m, 1 H), 3.73 - 3.86 (m, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 4.11 - 4.18 (m, 1 H), 4.19 - 4.29 (m, 1 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 4.39 - 4.47 (m, 1 H), 4.57 - 4.60 (m, 2 H)。

【0136】 實施例2 式(I) 化合物的晶型I的製備方法

【0137】 稱取20.0mg採用實施例1方法製備得到的式(I) 化合物，加入0.5mL丙酮/正庚烷(v/v, 1:9)中製備得到混懸液，將所得混懸液置於室溫($\sim 25^\circ\text{C}$)條件下混懸攪拌7天，將懸浮液離心分離，並在室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型I，所得晶型I的XRPD譜圖如圖1所示，DSC譜圖如圖2所示，TGA譜圖如圖3所示。

【0138】 實施例3 式(I) 化合物的晶型I的製備方法

【0139】 稱取50.2mg採用實施例1方法製備得到的式(I) 化合物，加入0.5mL丙酮/異丙醚(v/v, 1:4)中製備得到混懸液，將所得混懸液置於 10°C 條件下混懸攪拌24h，將懸浮液離心分離，並在室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型I。

【0140】 所得晶型I的XRPD譜圖的比較如圖4所示。

【0141】 實施例4式(I) 化合物的晶型II的製備方法

【0142】 稱取40.1mg採用實施例1方法製備得到的式(I)化合物，在50°C與2.0mL環己烷混合，形成懸濁液，逐漸滴加已經預熱的甲苯4.2mL，直至固體剛好完全溶解或大部分溶解，趁熱過濾，將溶液轉移至室溫冷卻。室溫靜置2h以上，無足量固體析出，將溶液置於4°C進一步冷卻，無足量固體析出，將溶液置於-15°C進一步冷卻。足量固體析出的體系離心分離後，並將固體室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型II，所得晶型II的XRPD譜圖如圖5所示，DSC譜圖如圖6所示，TGA譜圖如圖7所示。

【0143】 實施例5式(I)化合物的晶型III的製備方法

【0144】 稱取19.9mg採用實施例1方法製備得到的式(I)化合物，加入0.5mL甲醇/異丙醚(v/v，1:4)中製備得到混懸液，將所得混懸液置於10°C條件下混懸攪拌24h，將懸浮液離心分離，並在室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型III，所得晶型III的XRPD譜圖如圖8所示，DSC譜圖如圖9所示，TGA譜圖如圖10所示。

【0145】 實施例6式(I)化合物的晶型III的製備方法

【0146】 稱取20.0mg採用實施例1方法製備得到的式(I)化合物，在50°C下，與1.0mL異丙醚混合，形成懸濁液，逐漸滴加已經預熱的甲醇0.1mL，直至固體剛好完全溶解或大部分溶解，趁熱過濾，將溶液轉移至室溫冷卻。室溫靜置2h以上，足量固體析出的體系離心分離後，並將固體室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型III。

【0147】 所得晶型III的XRPD譜圖的比較如圖11所示。

【0148】 實施例7式(I)化合物的晶型IV的製備方法

【0149】 將19.5mg採用實施例1方法製備得到的式(I)化合物溶解在0.1mL

乙醇中，所得澄清溶液在室溫敞口靜置，直至溶劑完全揮發得到固體，並在室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型IV，所得晶型IV的XRPD譜圖如圖12所示，DSC譜圖如圖13所示，TGA譜圖如圖14所示。

【0150】 實施例8式(I)化合物的晶型IV的製備方法

【0151】 稱取20.6mg採用實施例1方法製備得到的式(I)化合物，加入0.5mL乙醇/環己烷(v/v，1:9)中製備得到混懸液，將所得混懸液置於室溫(~25°C)條件下混懸攪拌7天，將懸浮液離心分離，並在室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型IV。

【0152】 所得晶型IV的XRPD譜圖的比較如圖15所示。

【0153】 實施例9式(I)化合物的晶型V的製備方法

【0154】 將19.5mg採用實施例1方法製備得到的式(I)化合物溶解在0.1mL正丙醇中，所得澄清溶液在室溫敞口靜置，直至溶劑完全揮發得到固體，並在室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型V，所得晶型V的XRPD譜圖如圖16所示，DSC譜圖如圖17所示，TGA譜圖如圖18所示。

【0155】 實施例10式(I)化合物的晶型V的製備方法

【0156】 稱取19.4mg採用實施例1方法製備得到的式(I)化合物，加入0.5mL正丙醇/水(v/v，1:9)中製備得到混懸液，將所得混懸液置於室溫(~25°C)條件下混懸攪拌7天，將懸浮液離心分離，並在室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型V。

【0157】 所得晶型V的XRPD譜圖的比較如圖19所示。

【0158】 實施例11式(I)化合物的晶型VI的製備方法

【0159】 稱取20.2mg採用實施例1方法製備得到的式(I)化合物，室溫下

滴加一定量0.1mL乙二醇甲醚，使樣品完全溶解，再滴加1.0mL異丙醚至有固體析出。室溫攪拌1h後將有固體析出的體系離心分離後，並將固體室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型VI。所得晶型VI的XRPD譜圖如圖20所示，DSC譜圖如圖21所示，TGA譜圖如圖22所示。

【0160】 實施例12式（I）化合物的晶型VII的製備方法

【0161】 稱取20.0mg採用實施例1方法製備得到的式（I）化合物，在50°C與1.0mL環己烷混合，形成懸濁液，逐漸滴加已經預熱的氯仿0.4mL，直至固體剛好完全溶解或大部分溶解，趁熱過濾，將溶液轉移至室溫冷卻。室溫靜置2h以上，無足量固體析出，將溶液置於4°C進一步冷卻，無足量固體析出，將溶液置於-15°C進一步冷卻。足量固體析出的體系離心分離後，並將固體室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型VII，所得晶型VII的XRPD譜圖如圖23所示，DSC譜圖如圖24所示，TGA譜圖如圖25所示。

【0162】 實施例13式（I）化合物的晶型VIII的製備方法

【0163】 稱取20.5mg採用實施例1方法製備得到的式（I）化合物，在50°C與1.0mL環己烷混合，形成懸濁液，逐漸滴加已經預熱的正丙醇0.05mL，直至固體剛好完全溶解或大部分溶解，趁熱過濾，將溶液轉移至室溫冷卻。室溫靜置2h以上，固體析出，足量固體析出的體系離心分離後，並將固體室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型VIII，所得晶型VIII的XRPD譜圖如圖26所示。經對比，晶型VIII與採用實施例1方法製備得到的式（I）化合物晶型基本一致。所得晶型VIII具有一定的引濕性，且粉體形狀較差難成型。

【0164】 實施例14式（I）化合物的晶型IX的製備方法

【0165】 稱取19.8mg採用實施例1方法製備得到的式（I）化合物，在50°C

與1.0mL正庚烷混合，形成懸濁液，逐漸滴加已經預熱的甲酸丁酯0.9mL，直至固體剛好完全溶解或大部分溶解，趁熱過濾，將溶液轉移至室溫冷卻。室溫靜置2h以上，無足量固體析出，將溶液置於4°C進一步冷卻，無足量固體析出，將溶液置於-15°C進一步冷卻。足量固體析出的體系離心分離後，並將固體室溫真空乾燥，得到白色固體，為晶型IX，所得晶型IX的XRPD譜圖如圖27所示。

【0166】 實施例15式(I)化合物晶型I、晶型IV和晶型V在高溫、高濕條件下的固體穩定性試驗

【0167】 平行分別稱取2份式(I)化合物晶型I，晶型IV和晶型V樣品，每份大約100mg，置於玻璃樣品瓶的底部，攤成薄薄一層。樣品用鋁箔紙封瓶口，並在鋁箔紙上紮些小孔，保證樣品能與環境空氣充分接觸，置於40°C/75%濕度條件恆溫恆濕箱。在上述條件下放置的樣品於第0天，12天，30天取樣檢測，檢測結果與0天的初始檢測結果進行比較，試驗結果見下表1至表3所示：

[表1] 式(I)化合物晶型I的固體穩定性試驗

放置條件			0 天	高溫（60℃）		高溫/高濕 （40℃/75%RH）		高濕 （92.5%RH）	
放置時間				12 天	30 天	12 天	30 天	12 天	30 天
性狀	外觀	應為白色至淡黃色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
檢查	總雜質	≤5.0%	0.36	0.66	0.83	0.69	0.72	0.60	0.81
	水分	≤5.0%	0.55	0.56	0.55	0.66	0.69	0.90	0.83
晶型		應與 0 天一致	-	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致
吸濕增重		報告值%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.72	0.56

* N/A 為未測

[表2] 式(I)化合物晶型IV的固體穩定性試驗

放置條件			0 天	高溫（60℃）		高溫/高濕 （40℃/75%RH）		高濕 （92.5%RH）	
放置時間				12 天	30 天	12 天	30 天	12 天	30 天
性狀	外觀	應為白色至淡黃色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
檢查	總雜質	≤5.0%	0.65	0.51	0.62	0.58	0.63	0.81	0.92
	水分	≤5.0%	1.84	1.80	1.76	3.92	3.75	4.92	7.19
晶型		應與 0 天一致	-	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致
吸濕增重		報告值%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1.9	2.0

* N/A 為未測

[表3] 式(I)化合物晶型V的固體穩定性試驗

放置條件			0 天	高溫 （60℃）		高溫/高濕 （40℃/75%RH）		高濕（92.5%RH）	
放置時間				12 天	30 天	12 天	30 天	12 天	30 天
性狀	外觀	應為白色至淡黃色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
檢查	總雜質	≤5.0%	0.95	1.4	1.4	1.7	1.5	2.1	1.7
	水分	≤5.0%	1.15	0.78	0.77	3.71	3.44	2.43	4.15
晶型		應與 0 天一致	-	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致	與 0 天一致
吸濕增重		報告值%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1.0	1.1

* N/A 為未測

【0168】 本品檢測項目與0天比較。

【0169】 式I化合物晶型I在高溫60°C條件下放置30天，晶型無差異，性狀無差異，總雜略有增長，水分無增長。

【0170】 在高濕92.5%RH條件下放置30天，晶型無差異，性狀無差異，總雜略有增加，水分略有增長，樣品高濕條件下敞口放置30天，吸濕增重0.56%，引濕性不明顯。

【0171】 在高溫高濕40°C、75%RH條件下放置30天，晶型無差異，性狀無差異，總雜略有增長，水分略有增長。

【0172】 與實施例1所製備的式(I)化合物相比，式(I)化合物的晶型I在高溫、高溫高濕、高濕條件下相對穩定。

【0173】 式I化合物晶型IV在高溫60°C條件下放置30天，晶型無差異，性狀無差異，總雜無增長，水分無增長。

【0174】 在高濕92.5%RH條件下放置30天，晶型無差異，性狀無差異，總雜略有增加，水分有增長，樣品高濕條件下敞口放置30天，吸濕增重2.0%，引濕性明顯。

【0175】 在高溫高濕40°C、75%RH條件下放置30天，晶型無差異，性狀無差異，總雜無增長，水分略有增長。

【0176】 與實施例1所製備的式(I)化合物相比，式(I)化合物的晶型IV在高溫條件下相對穩定。

【0177】 式I化合物晶型V在高溫60°C條件下放置30天，晶型無差異，性狀無差異，總雜略有增長，水分無增長。

【0178】 在高濕92.5%RH條件下放置30天，晶型無差異，性狀無差異，總雜略有增加，水分有增長，樣品高濕條件下敞口放置30天，吸濕增重1.1%，引濕

性不明顯。

【0179】 在高溫高濕40°C、75%RH條件下放置30天，晶型無差異，性狀無差異，總雜略有增長，水分略有增長。

【0180】 與實施例1所製備的式(I)化合物相比，式(I)化合物的晶型V在高溫條件下相對穩定。

【0181】 綜上所述，式(I)化合物晶型I敞口放置，在高溫、高溫高濕、高濕條件下相對穩定，晶型IV和晶型V在高溫條件下相對穩定。

【0182】 此外，發明人在實驗過程及進一步研究中還發現：

【0183】 晶型II可以通過在環己烷和甲苯的溶劑體系中先降溫再揮發得到，將揮發得到的晶型II室溫真空乾燥後，樣品晶型依然為晶型II，認為晶型II具有較高穩定性。晶型III可通過在甲醇/異丙醚體系中10°C下長時間攪拌、析晶後得到，本領域的技術人員可以理解，晶型III具有較高穩定性。

【0184】 晶型VIII為不穩定晶型，其在後處理過程中（常溫真空乾燥）即發生轉晶，變為晶型V，可知晶型V為從中間態亞穩晶型（晶型VIII）過渡最終得到，具有較高的穩定性。

【0185】 實施例16 熱轉晶實驗

【0186】 以不同晶型為原料，將樣品置於BTS500熱台，室溫下進行XRPD測試，隨後以10°C/min加熱至選定溫度，等穩定10 min後在該溫度下進行XRPD測試，隨後降溫至室溫再進行XRPD測試。結果如表4所示。

[表 4] 熱轉晶結果

樣品晶型	目標溫度 (°C)	結果
晶型 V	110	晶型 V
晶型 VI	100	晶型 VI

晶型 II	105，120，160	105℃：晶型 I 120℃：晶型 I 160℃：晶型 I
-------	-------------	-------------------------------------

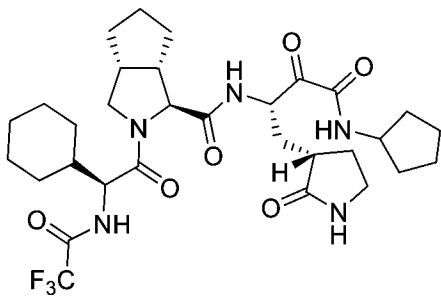
【0187】 綜合實驗結果，晶型V與晶型VI在加熱條件下，晶型具有較高穩定性，晶型II在加熱條件下，會轉化為晶型I，可見，晶型I在高溫條件下，晶型具有較高穩定性。

【0188】 進一步證明，晶型II的作用還在於可以作為中間體晶型，進一步製備部分本發明所述的其他穩定晶型。綜上可知，本發明所述的式（I）化合物的晶型具有穩定性等效果中的至少一種，為原料藥的規模化生產及製藥產品的下游工藝（如製劑工藝）提供了多種中間產物和/或原料藥的選擇。

【0189】 上述實施例為本發明較佳的實施方式，但本發明的實施方式並不受上述實施例的限制，其他的任何未背離本發明的精神實質與原理下所作的改變、修飾、替代、組合、簡化，均應為等效的置換方式，都包含在本發明的保護範圍之內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式 (I) 化合物的晶型I，



式 (I)

其中，所述式 (I) 化合物的晶型I的XRPD圖譜在2θ為10.0, 10.6, 11.5, 12.1, 14.1, 16.7, 17.4, 19.0, 19.4, 20.5, 21.9, 24.9 (±0.2°) 處具有衍射峰。

【請求項2】 如請求項1所述式 (I) 化合物的晶型I，其中，所述式 (I) 化合物的晶型I的XRPD圖譜還在2θ為13.4, 14.5, 17.8, 18.7, 20.0, 21.1, 22.8, 23.8, 26.0, 26.9 (±0.2°) 處具有衍射峰。

【請求項3】 如請求項2所述式 (I) 化合物的晶型I，其中，所述式 (I) 化合物的晶型I的XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ (±0.2°)	編號	2θ (±0.2°)
1	10.0	16	21.1
2	10.6	17	21.9
3	11.5	18	22.8
4	12.1	19	23.8
5	13.4	20	24.3
6	14.1	21	24.9
7	14.5	22	25.4
8	16.7	23	26.0
9	17.4	24	26.9
10	17.8	25	27.3
11	18.7	26	28.3
12	19.0	27	28.7
13	19.4	28	29.2
14	20.0	29	29.9
15	20.5		

【請求項4】 如請求項3所述式 (I) 化合物的晶型I，其中，所述式 (I) 化合

物的晶型I，其XRPD圖譜基本如圖1所示。

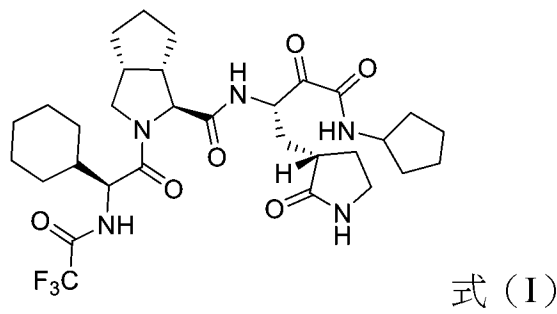
【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述式（I）化合物的晶型I，其中，所述式（I）化合物的晶型I的DSC圖譜在 $188.1\pm3^{\circ}\text{C}$ 處具有吸熱峰的起始點。

【請求項6】 如請求項5所述式（I）化合物的晶型I，其中，所述式（I）化合物的晶型I的DSC圖譜如圖2所示。

【請求項7】 如請求項1至4中任一項所述式（I）化合物的晶型I，其中，所述式（I）化合物的晶型I的TGA圖譜在 100°C 時失重 $0.3\pm1\%$ 。

【請求項8】 如請求項7所述式（I）化合物的晶型I，其中，所述式（I）化合物的晶型I的TGA圖譜如圖3所示。

【請求項9】 一種式（I）化合物的晶型II，



其中，所述式（I）化合物的晶型II的XRPD圖譜在 2θ 為10.9, 12.1, 16.1, 17.0, 17.5, 18.3, 23.4（ $\pm 0.2^{\circ}$ ）處具有衍射峰。

【請求項10】 如請求項9所述式（I）化合物的晶型II，其中，所述式（I）化合物的晶型II的XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ （ $\pm 0.2^{\circ}$ ）	編號	2θ （ $\pm 0.2^{\circ}$ ）
1	10.9	5	17.5
2	12.1	6	18.3
3	16.1	7	23.4
4	17.0		

【請求項11】 如請求項10所述式（I）化合物的晶型II，其中，所述式（I）化

合物的晶型II，其XRPD圖譜基本如圖5所示。

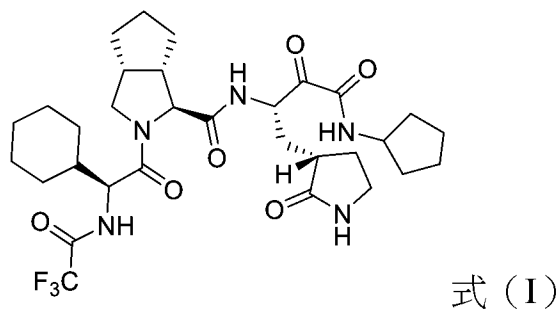
【請求項12】 如請求項9至11中任一項所述式（I）化合物的晶型II，其中，所述式（I）化合物的晶型II的DSC圖譜在72.7, 115.0, 177.3, 262.0（±3℃）處具有吸熱峰的起始點，在150.8±3℃處具有放熱峰的起始點。

【請求項13】 如請求項12所述式（I）化合物的晶型II，其中，所述式（I）化合物的晶型II的DSC圖譜如圖6所示。

【請求項14】 如請求項9至11中任一項所述式（I）化合物的晶型II，其中，所述式（I）化合物的晶型II的TGA圖譜在230℃時失重7.8±1%。

【請求項15】 如請求項14所述式（I）化合物的晶型II，其中，所述式（I）化合物的晶型II的TGA圖譜如圖7所示。

【請求項16】 一種式（I）化合物的晶型III，



其中，所述式（I）化合物的晶型III的XRPD圖譜在2θ為6.1, 10.6, 12.3, 16.6, 17.9, 18.7（±0.2°）處具有衍射峰。

【請求項17】 如請求項16所述式（I）化合物的晶型III，其中，所述式（I）化合物的晶型III的XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

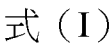
編號	2θ（±0.2°）	編號	2θ（±0.2°）
1	6.1	4	16.6
2	10.6	5	17.9
3	12.3	6	18.7

【請求項18】 如請求項17所述式（I）化合物的晶型III，其中，所述式（I）

【請求項19】 如請求項16至18中任一項所述式(I)化合物的晶型III，其中，
所述式(I)化合物的晶型III的DSC圖譜在86.0, 130.8, 186.3 (±3°C)處具有吸熱
峰的起始點。

【請求項21】 如請求項16至18中任一項所述式(I)化合物的晶型III，其中，所述式(I)化合物的晶型III的TGA圖譜在100°C時失重 $6.3\pm 1\%$ ，200°C時失重 $4.5\pm 1\%$ 。

【請求項23】 一種式(I)化合物的晶型IV，



【請求項24】如請求項23所述式(I)化合物的晶型IV，其中，所述式(I)化合物的晶型IV的XRPD圖譜還在 2θ 為7.1, 11.2, 16.7, 17.7, 18.8, 19.8, 20.4, 22.0, 22.3, 22.5, 23.1, 24.7 ($\pm 0.2^\circ$)處具有衍射峰。

【請求項25】 如請求項24所述式(I)化合物的晶型IV，其中，所述式(I)

化合物的晶型IV的XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ (±0.2°)	編號	2θ (±0.2°)
1	6.2	14	18.6
2	7.1	15	18.8
3	8.1	16	19.4
4	10.7	17	19.8
5	11.2	18	20.4
6	11.9	19	21.3
7	12.8	20	22.0
8	13.4	21	22.3
9	14.1	22	22.5
10	16.4	23	23.1
11	16.7	24	24.7
12	17.1	25	27.0
13	17.7	26	28.4

【請求項26】 如請求項25所述式(I)化合物的晶型IV，其中，所述式(I)化合物的晶型IV，其XRPD圖譜基本如圖12所示。

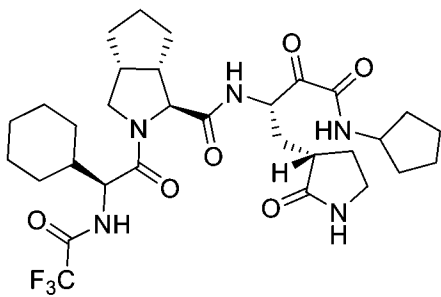
【請求項27】 如請求項23至26中任一項所述式(I)化合物的晶型IV，其中，所述式(I)化合物的晶型IV的DSC圖譜在49.6, 130.5 (±3°C) 處具有吸熱峰的起始點。

【請求項28】 如請求項27所述式(I)化合物的晶型IV，其中，所述式(I)化合物的晶型IV的DSC圖譜如圖13所示。

【請求項29】 如請求項23至26中任一項所述式(I)化合物的晶型IV，其中，所述式(I)化合物的晶型IV的TGA圖譜在110°C時失重3.8±1%，190°C時失重4.2±1%。

【請求項30】 如請求項29所述式(I)化合物的晶型IV，其中，所述式(I)化合物的晶型IV的TGA圖譜如圖14所示。

【請求項31】 一種式(I)化合物的晶型V，



式 (I)

其中，所述式(I)化合物的晶型V的XRPD圖譜在2θ為6.2, 8.1, 10.6, 16.2, 18.5, 19.1 (±0.2°) 處具有衍射峰。

【請求項32】 如請求項31所述式 (I) 化合物的晶型V，其中，所述式 (I) 化合物的晶型V的XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ (±0.2°)	編號	2θ (±0.2°)
1	6.2	4	16.2
2	8.1	5	18.5
3	10.6	6	19.1

【請求項33】 如請求項32所述式 (I) 化合物的晶型V，其中，所述式 (I) 化合物的晶型V，其XRPD圖譜基本如圖16所示。

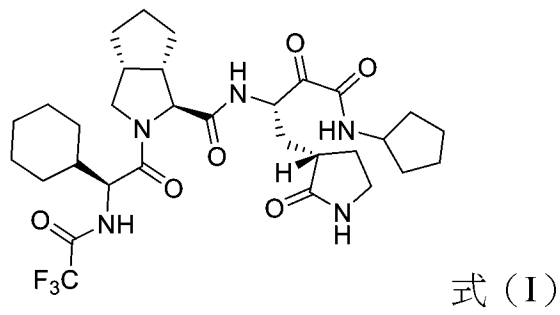
【請求項34】 如請求項31至33中任一項所述式 (I) 化合物的晶型V，其中，所述式 (I) 化合物的晶型V的DSC圖譜在148.4±3℃處具有吸熱峰的起始點。

【請求項35】 如請求項34所述式 (I) 化合物的晶型V，其中，所述式 (I) 化合物的晶型V的DSC圖譜如圖17所示。

【請求項36】 如請求項31至33中任一項所述式 (I) 化合物的晶型V，其中，所述式 (I) 化合物的晶型V的TGA圖譜在190℃時失重10.5±1%。

【請求項37】 如請求項36所述式 (I) 化合物的晶型V，其中，所述式 (I) 化合物的晶型V的TGA圖譜如圖18所示。

【請求項38】 一種式 (I) 化合物的晶型VI，



其中，所述式 (I) 化合物的晶型VI的XRPD圖譜在2θ為5.5, 5.8, 10.7, 16.9, 17.9, 18.3 (±0.2°) 處具有衍射峰。

【請求項39】 如請求項38所述式 (I) 化合物的晶型VI，其中，所述式 (I) 化合物的晶型VI的XRPD圖譜還在2θ為9.1, 10.4, 15.9, 20.0, 20.9, 21.6 (±0.2°) 處具有衍射峰。

【請求項40】 如請求項39所述式 (I) 化合物的晶型VI，其中，所述式 (I) 化合物的晶型VI的XRPD圖譜的衍射峰情況如下表所示：

編號	2θ (±0.2°)	編號	2θ (±0.2°)
1	5.5	7	16.9
2	5.8	8	17.9
3	9.1	9	18.3
4	10.4	10	20.0
5	10.7	11	20.9
6	15.9	12	21.6

【請求項41】 如請求項40所述式 (I) 化合物的晶型VI，其中，所述式 (I) 化合物的晶型VI，其XRPD圖譜基本如圖20所示。

【請求項42】 如請求項38至41中任一項所述式 (I) 化合物的晶型VI，其中，所述式 (I) 化合物的晶型VI的DSC圖譜在134.2, 184.3 (±3°C) 處具有吸熱峰的起始點。

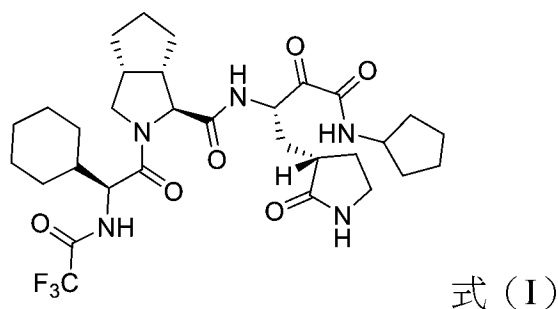
【請求項43】 如請求項42所述式 (I) 化合物的晶型VI，其中，所述式 (I) 化合物的晶型VI的DSC圖譜如圖21所示。

【請求項44】 如請求項38至41中任一項所述式 (I) 化合物的晶型VI，其中，

所述式(I)化合物的晶型VI的TGA圖譜在200°C時失重 $16.2\pm 1\%$ 。

【請求項45】如請求項44所述式(I)化合物的晶型VI，其中，所述式(I)化合物的晶型VI的TGA圖譜如圖22所示。

【請求項46】一種式(I)化合物的晶型VII，



其中，所述式(I)化合物的晶型VII的XRPD圖譜在 2θ 為6.3,10.9 ($\pm 0.2^\circ$)處具有衍射峰，所述式(I)化合物的晶型VII的DSC圖譜在 $130.2\pm 3^\circ\text{C}$ 處具有吸熱峰的起始點。

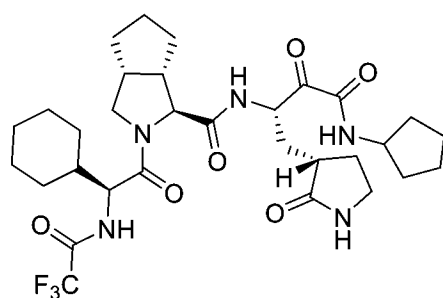
【請求項47】如請求項46所述式(I)化合物的晶型VII，其中，所述式(I)化合物的晶型VII，其XRPD圖譜基本如圖23所示。

【請求項48】如請求項46所述式(I)化合物的晶型VII，其中，所述式(I)化合物的晶型VII的DSC圖譜如圖24所示。

【請求項49】如請求項46至48中任一項所述式(I)化合物的晶型VII，其中，所述式(I)化合物的晶型VII的TGA圖譜在190°C時失重 $8.6\pm 1\%$ 。

【請求項50】如請求項49所述式(I)化合物的晶型VII，其中，所述式(I)化合物的晶型VII的TGA圖譜如圖25所示。

【請求項51】一種包括式(I)化合物和/或其水合物、溶劑合物的原料藥，其中，所述原料藥包括如請求項1至50中任一項所述式(I)化合物的晶型中的至少一種；



式 (I)。

【請求項52】 一種藥物組合物，其中所述藥物組合物包括藥學上可接受的輔料和如請求項51所述的原料藥。

【請求項53】 如請求項52所述的藥物組合物，其中，所述藥學上可接受的輔料包括填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑中的至少一種。

【請求項54】 一種藥物，其中，所述藥物包括如請求項1至50中任一項所述的晶型或如請求項51所述的原料藥或如請求項52或53所述的藥物組合物中的至少一種。

【請求項55】 一種如請求項1至50中任一項所述的晶型或如請求項51所述的原料藥或如請求項52或53所述的藥物組合物在製備治療冠狀病毒感染藥物中的應用，其中，所述冠狀病毒是HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV或SARS-CoV-2及其變種。

【發明圖式】

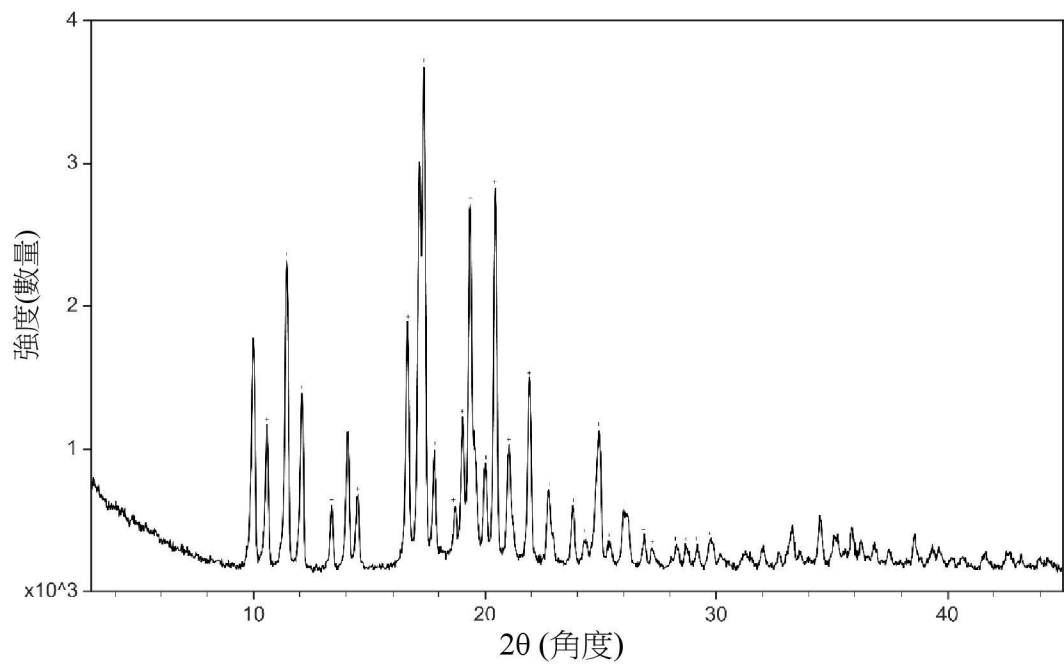


圖 1

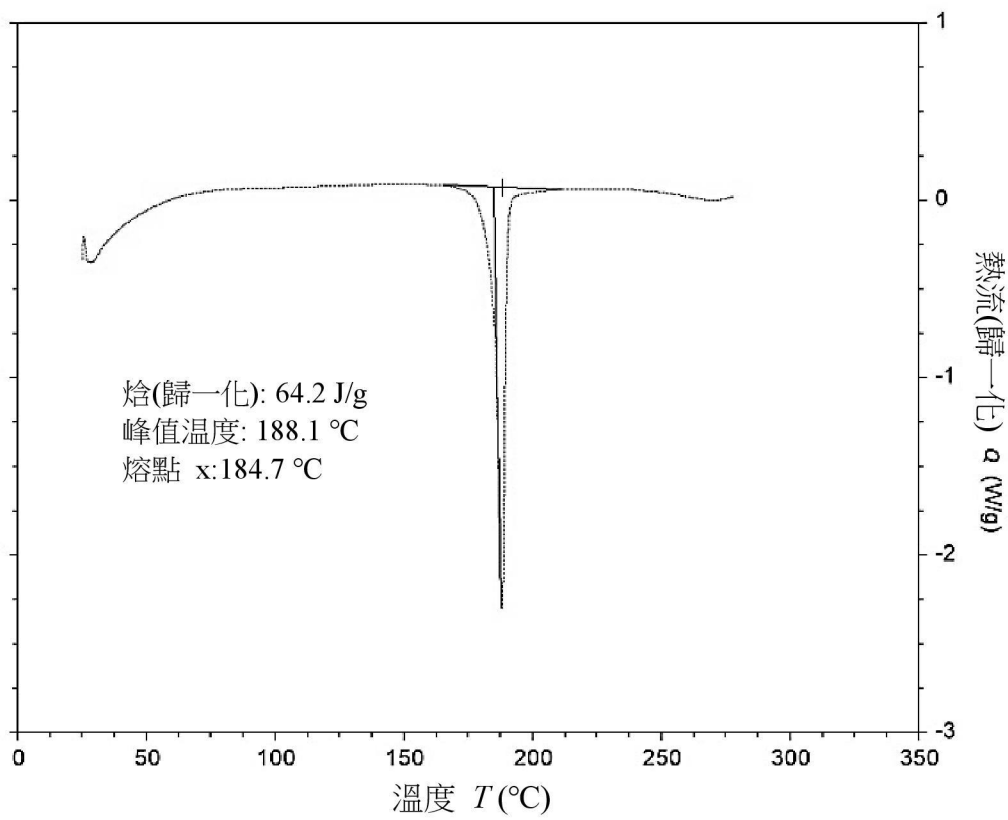


圖 2

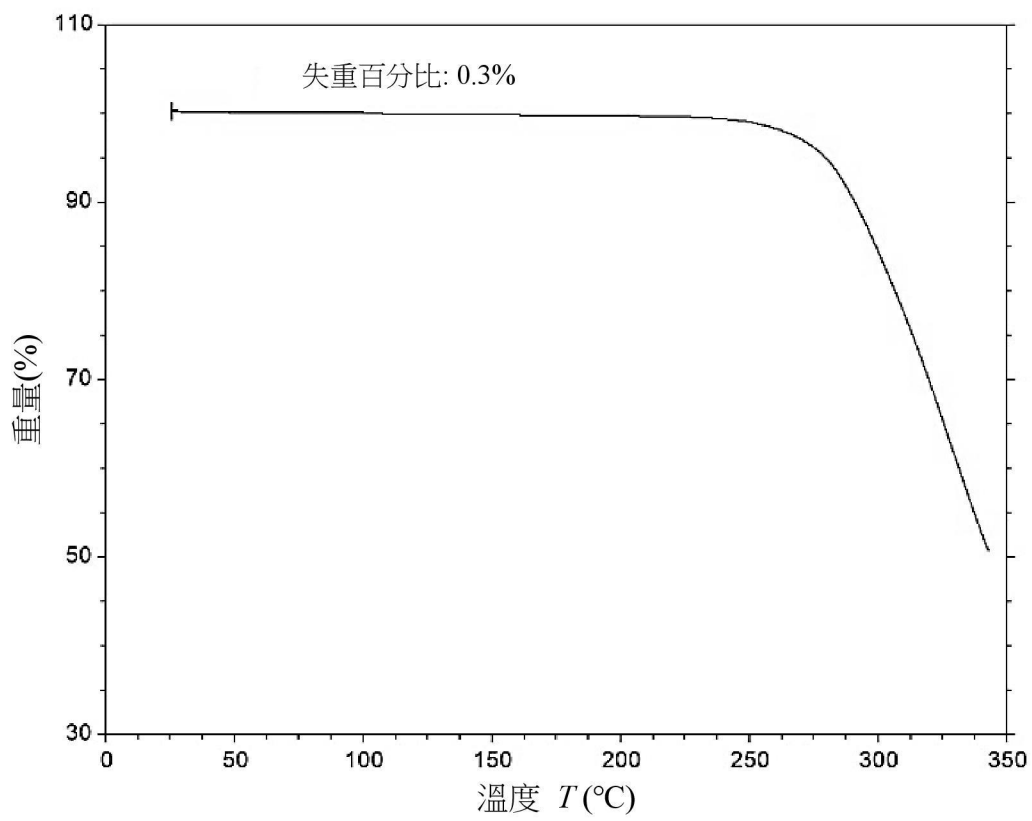


圖 3

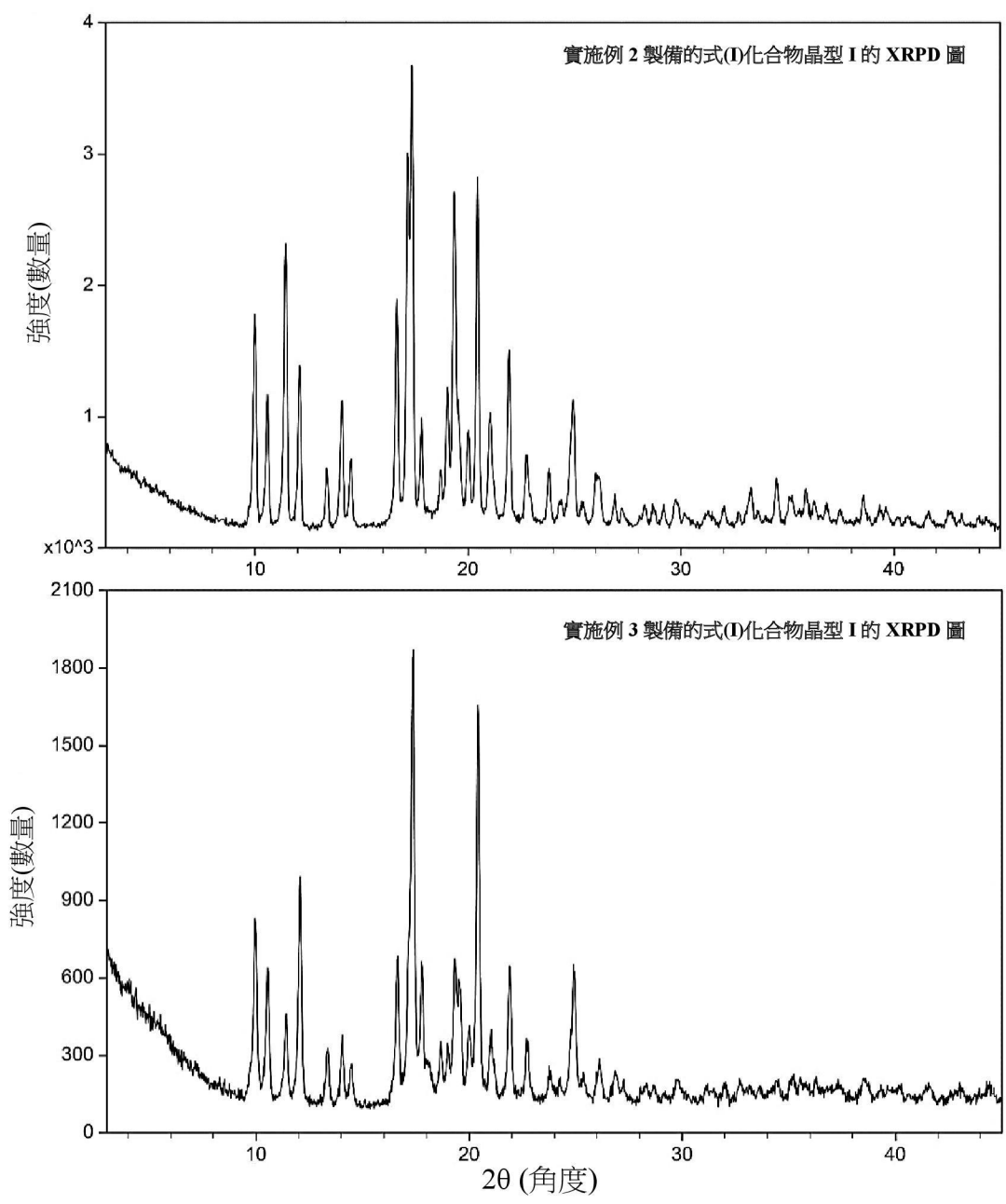


圖 4

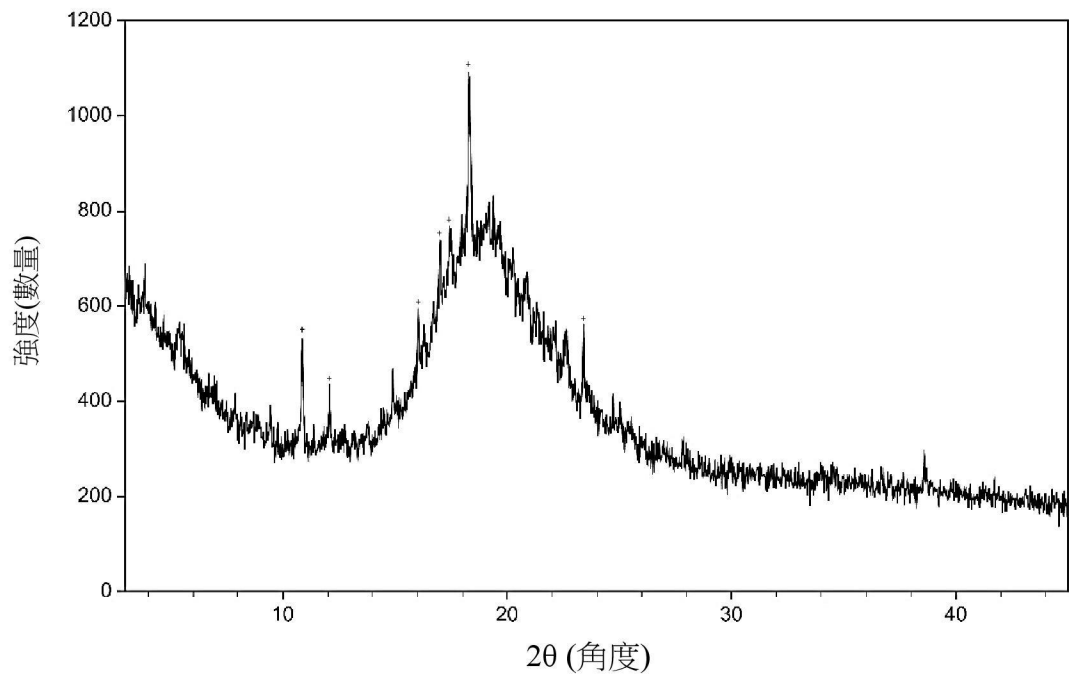


圖 5

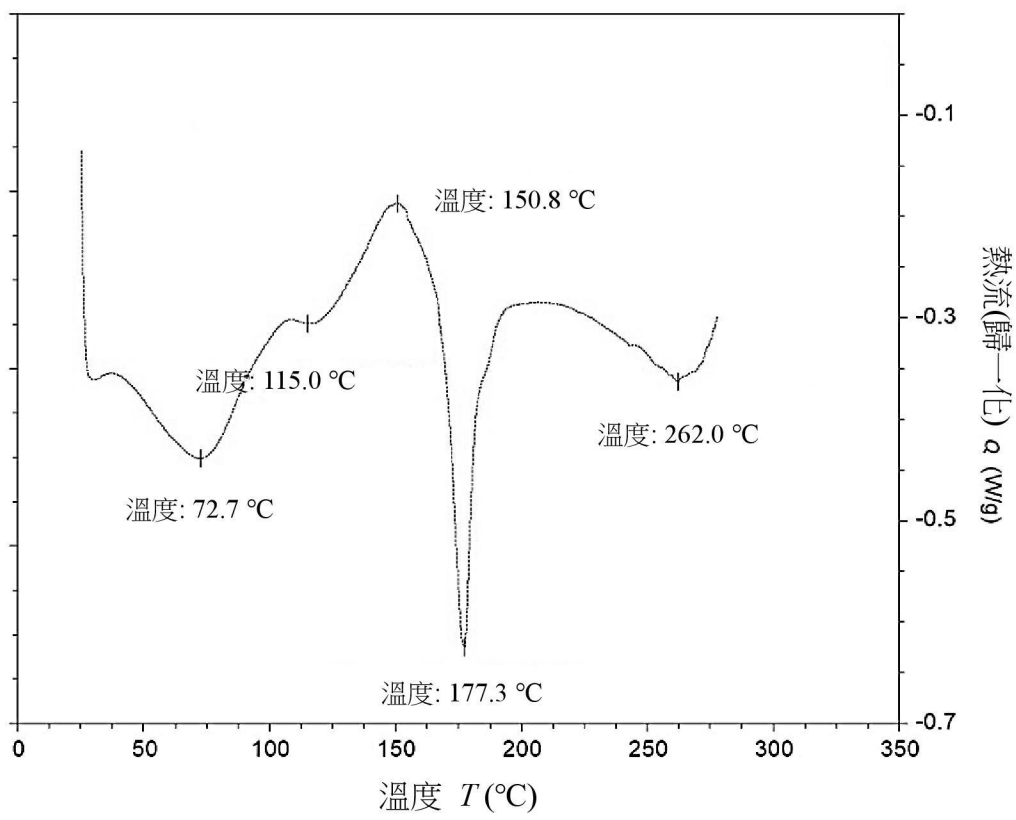


圖 6

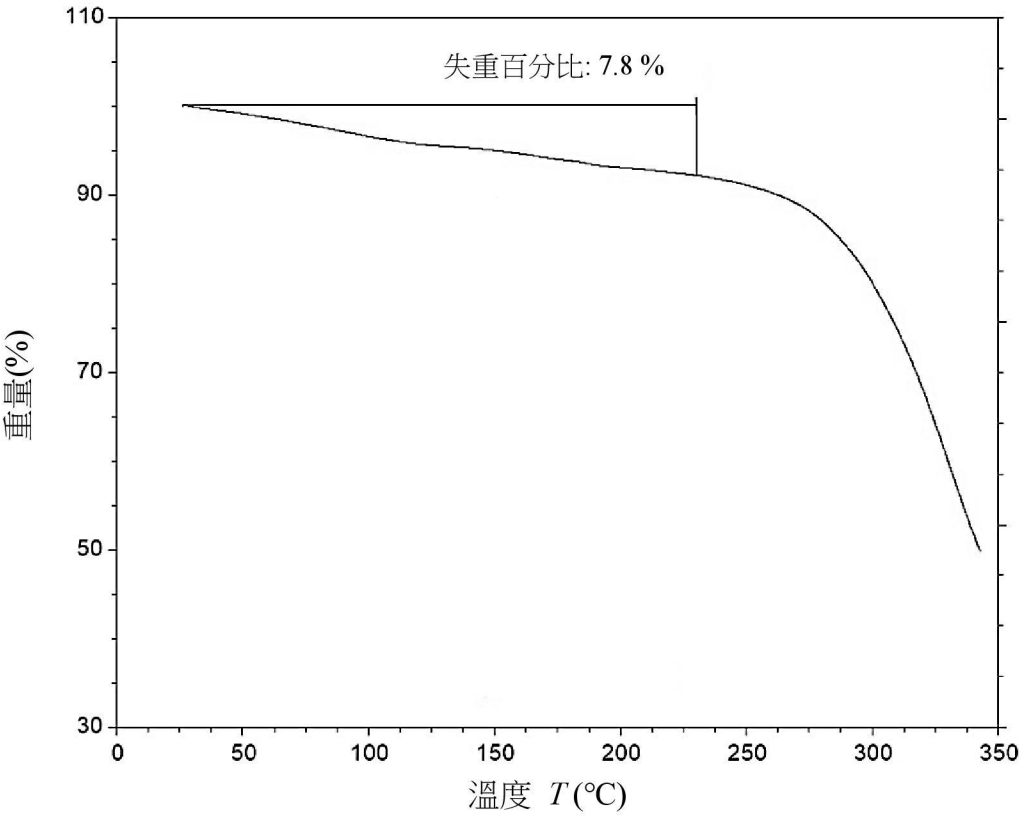


圖 7

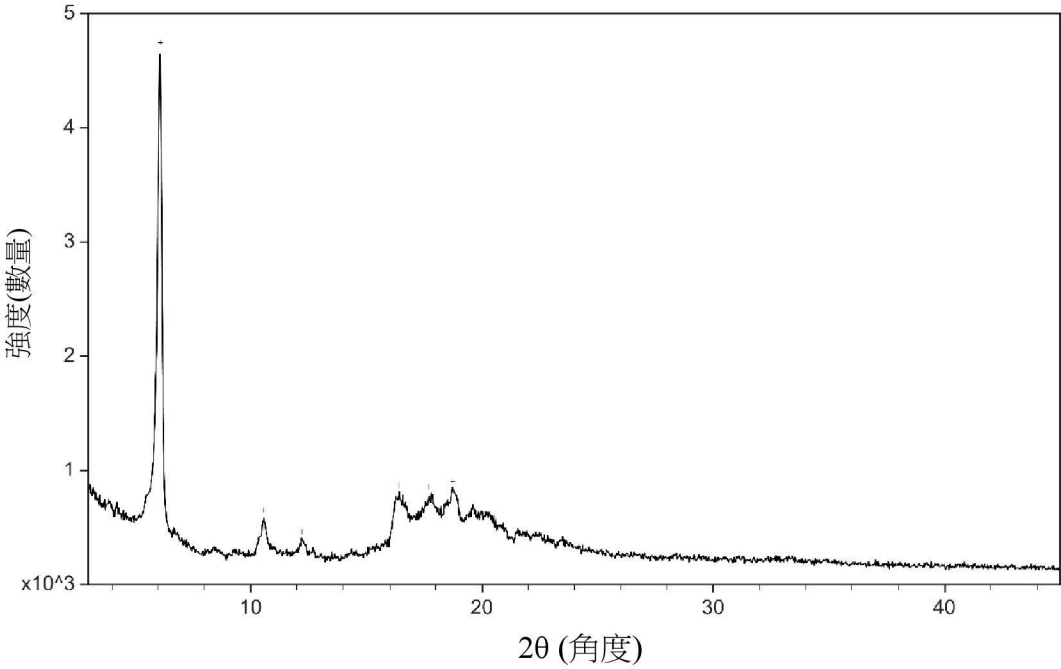


圖 8

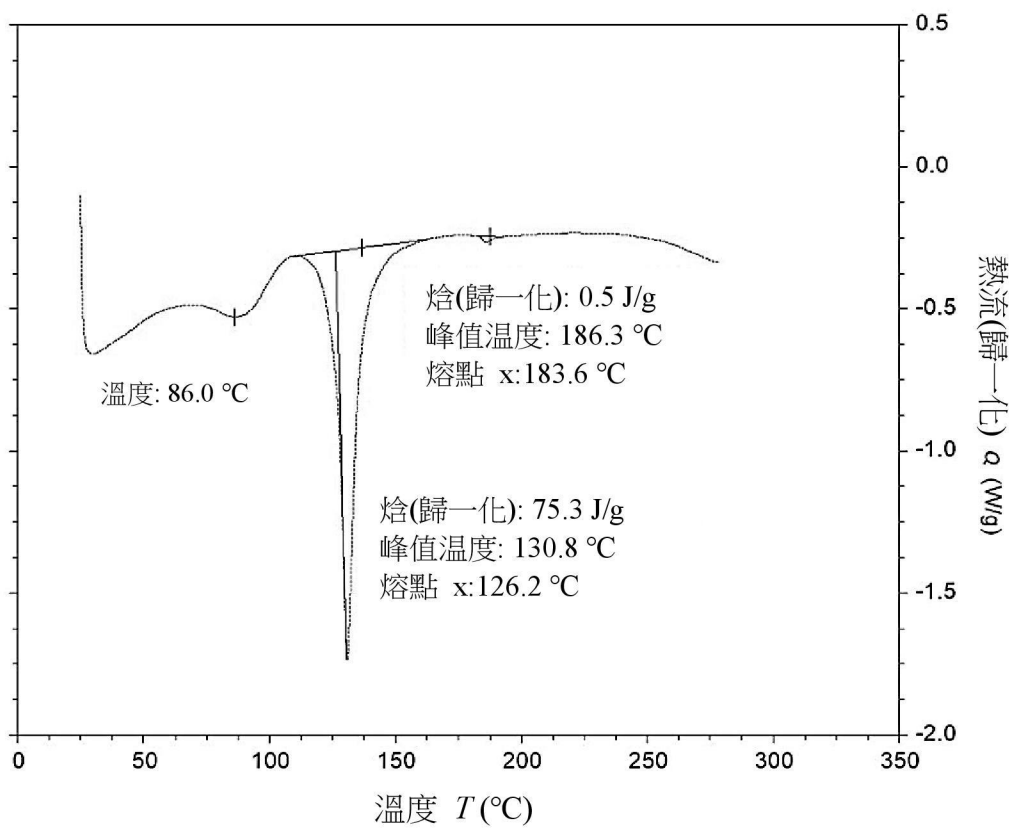


圖 9

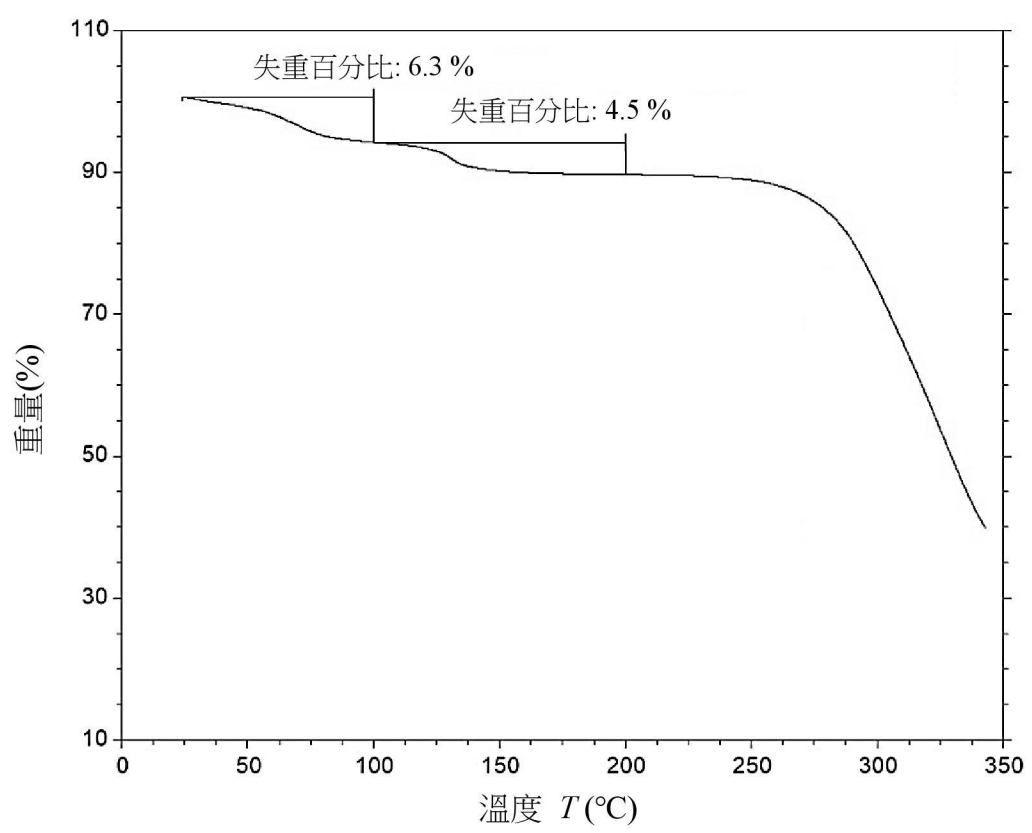


圖 10

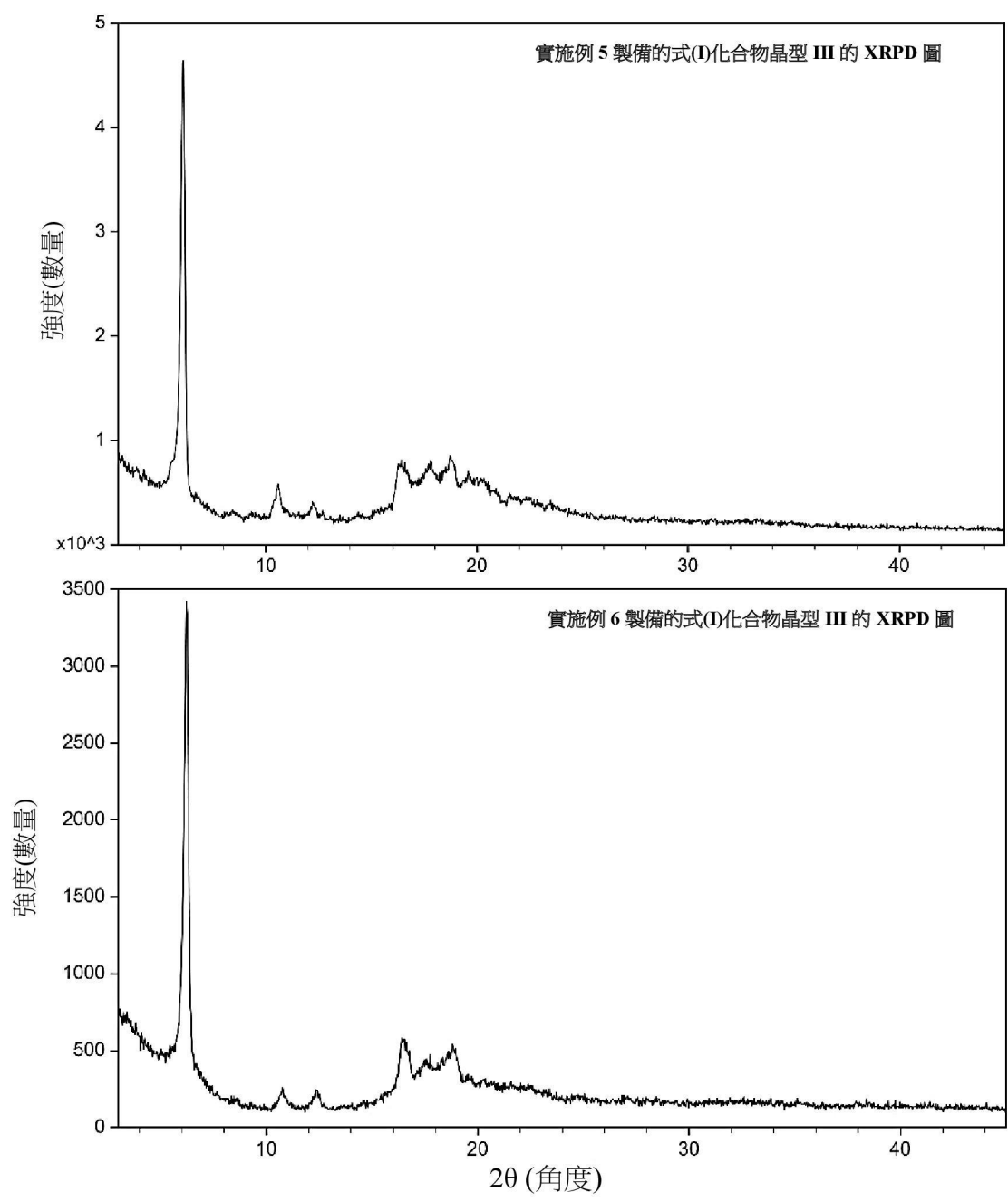


圖 11

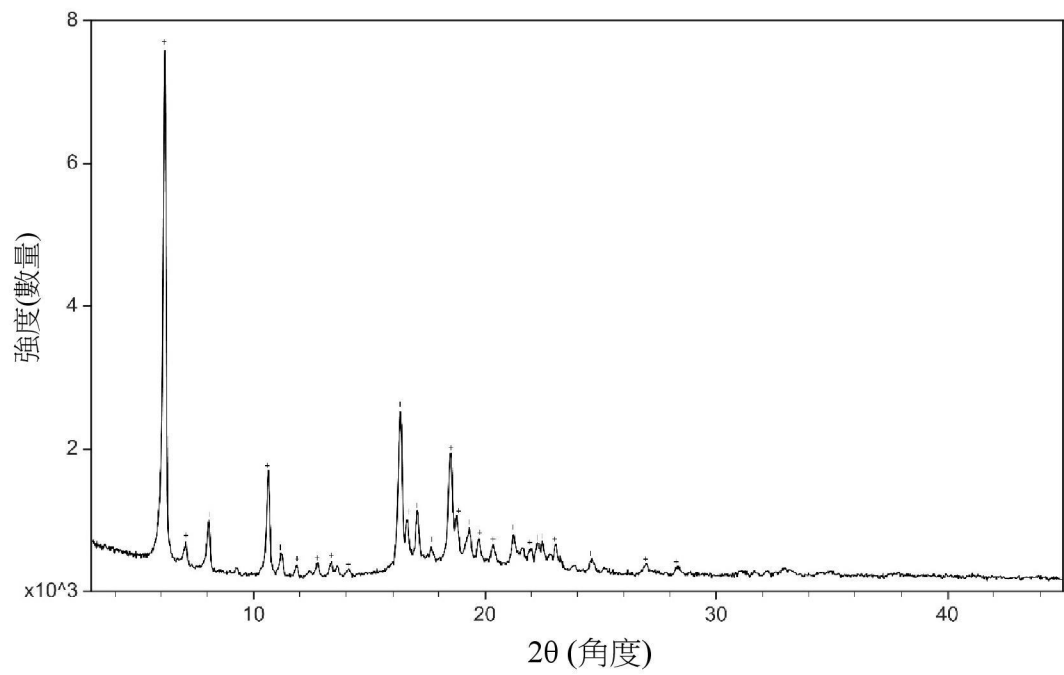


圖 12

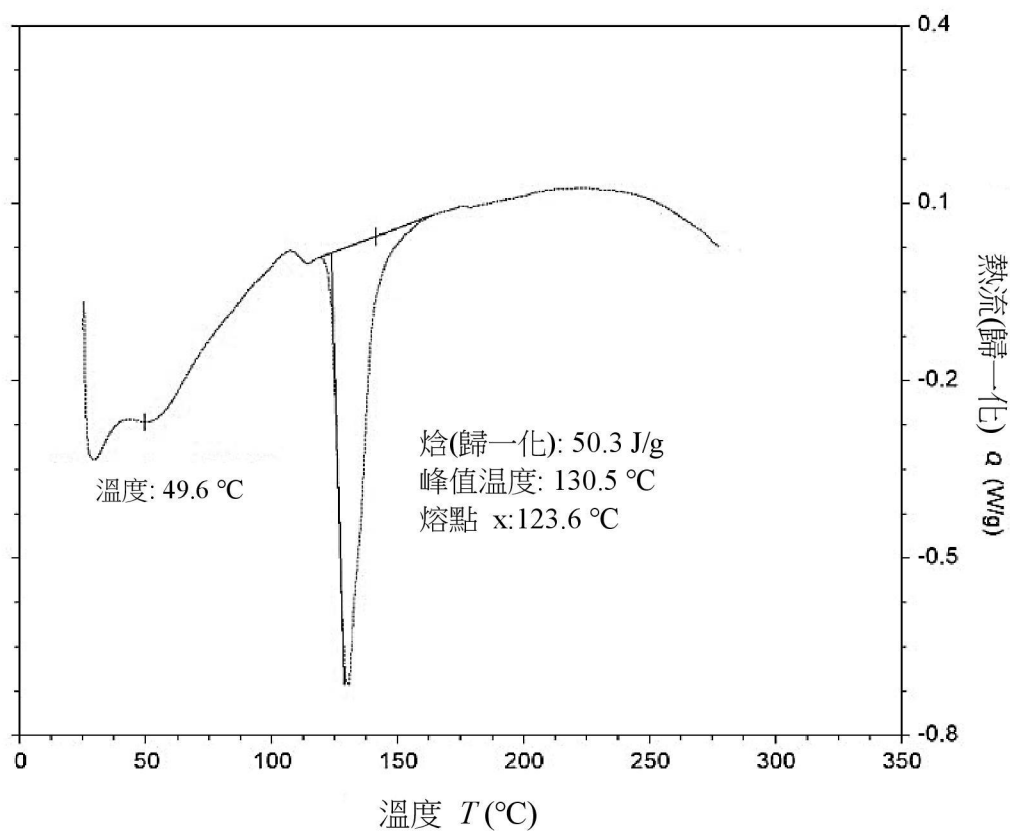


圖 13

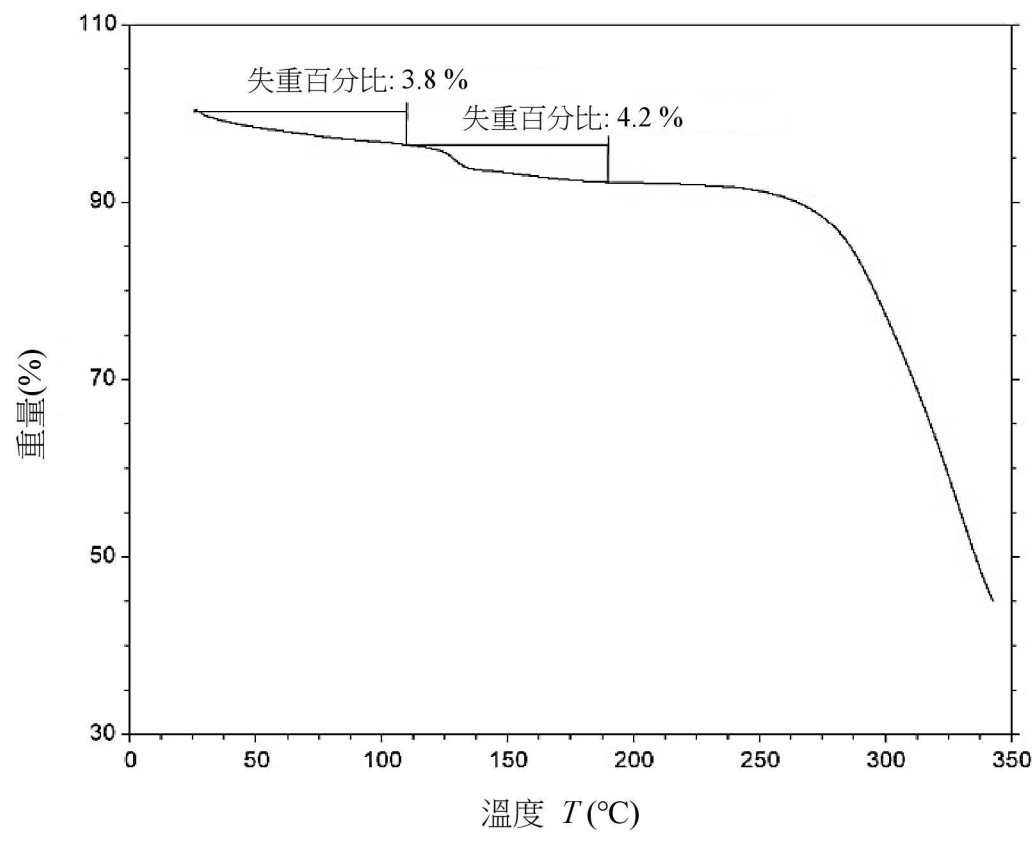


圖 14

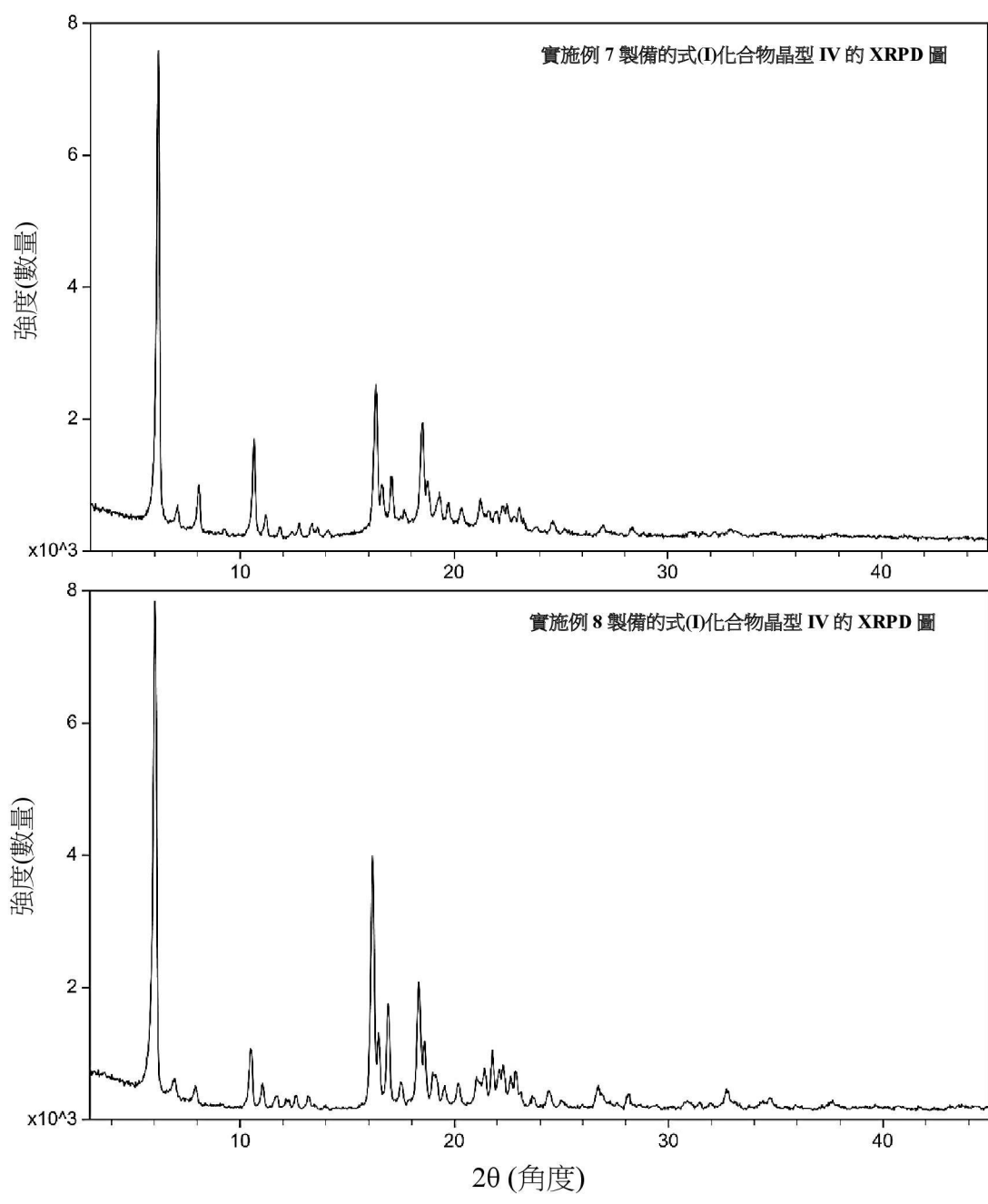


圖 15

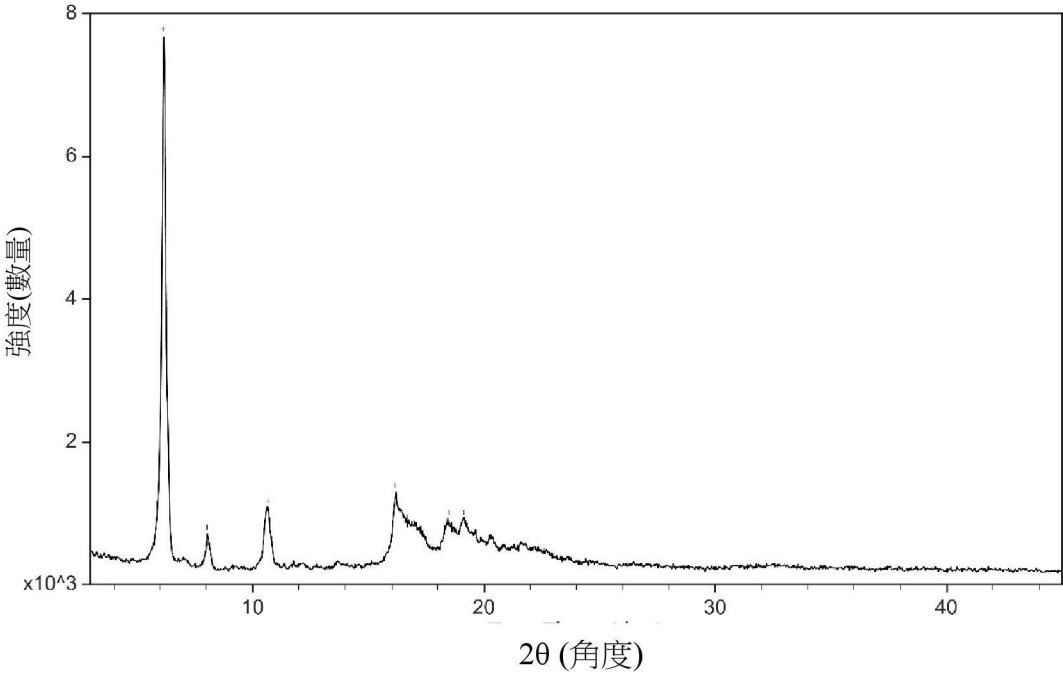


圖 16

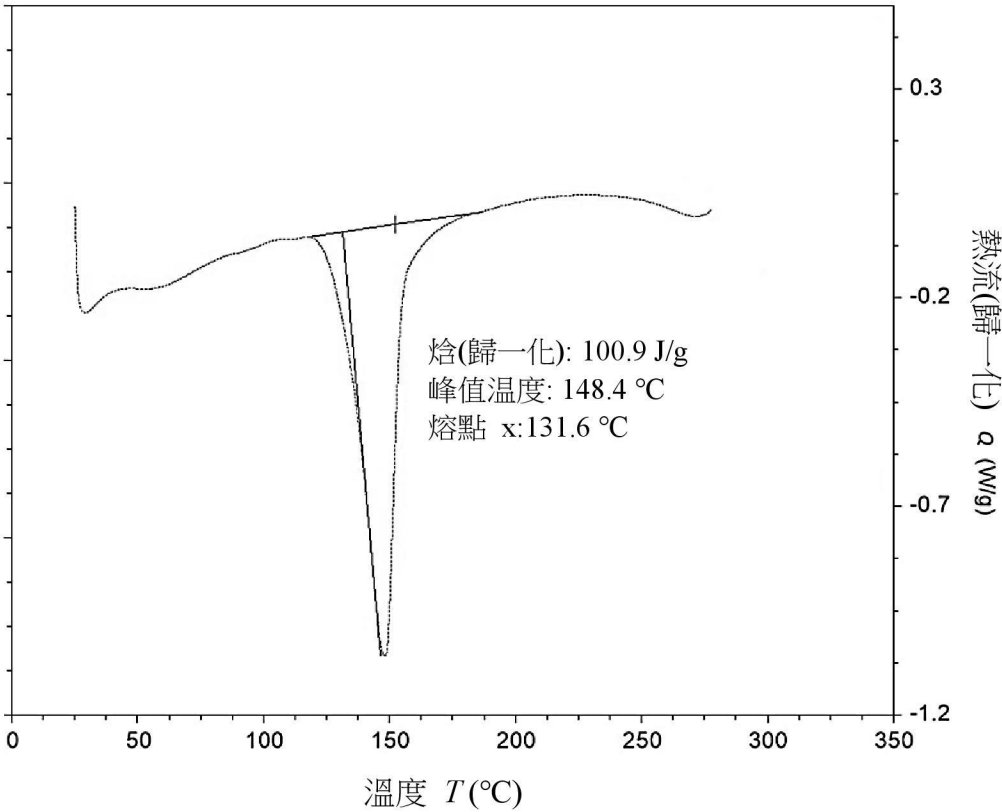


圖 17

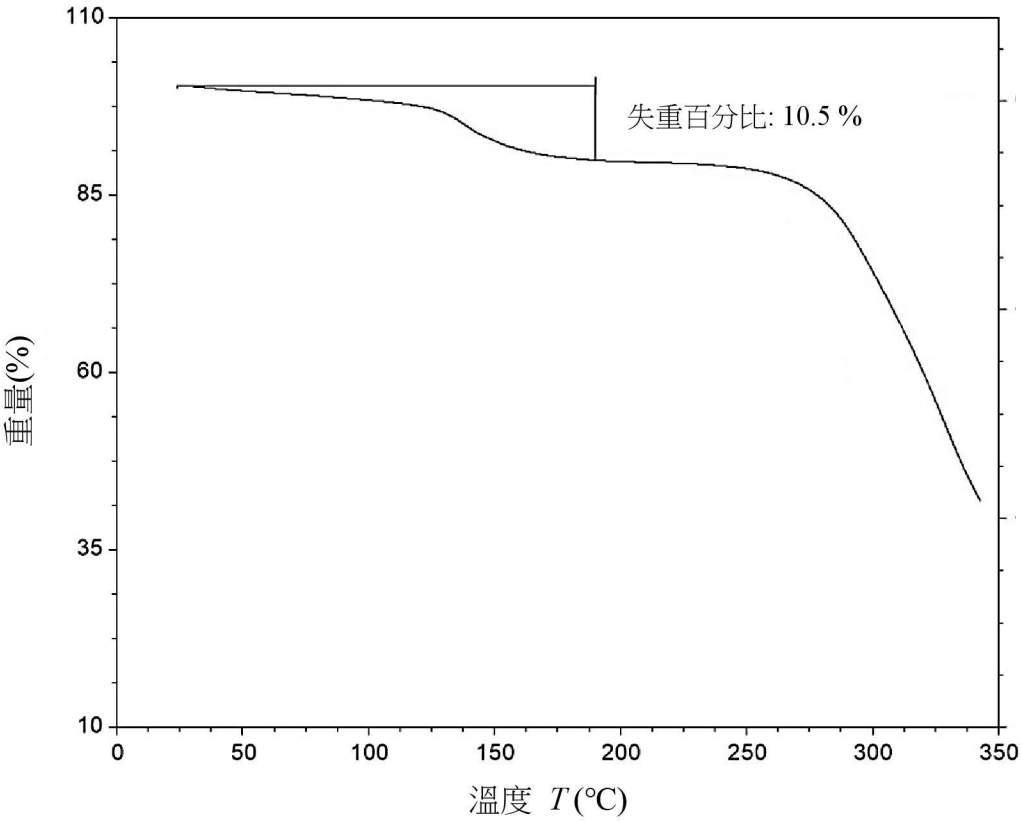


圖 18

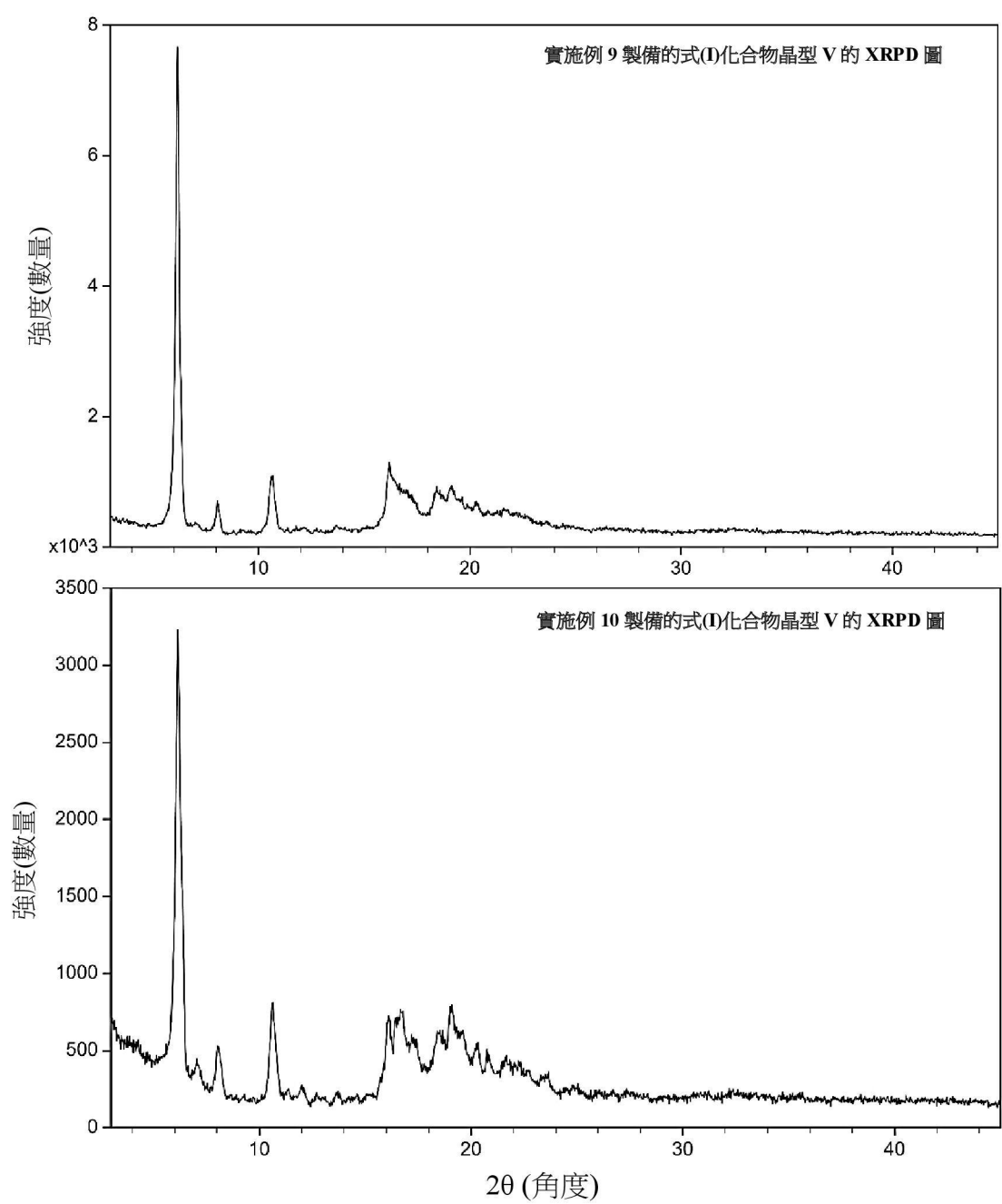


圖 19

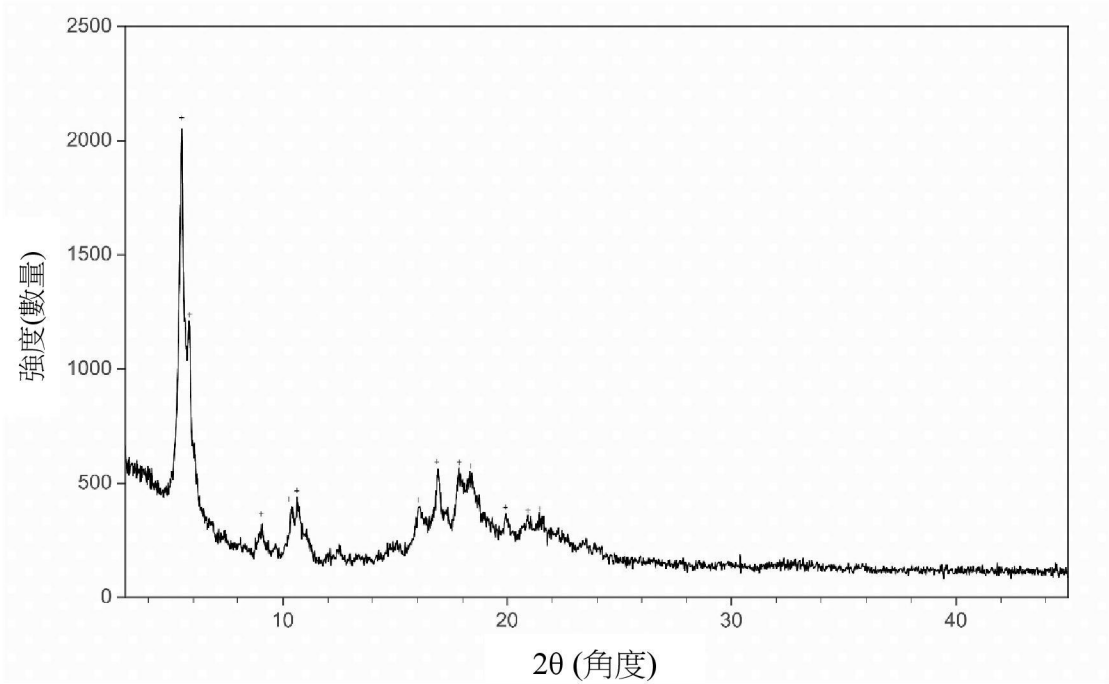


圖 20

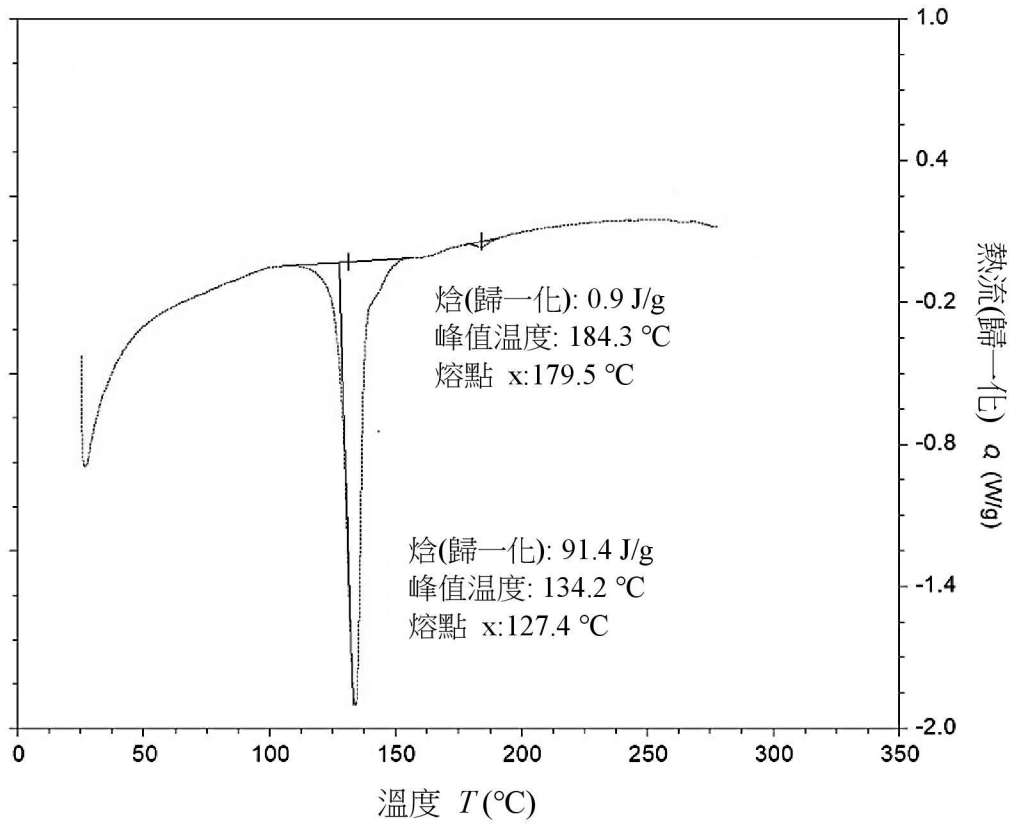


圖 21

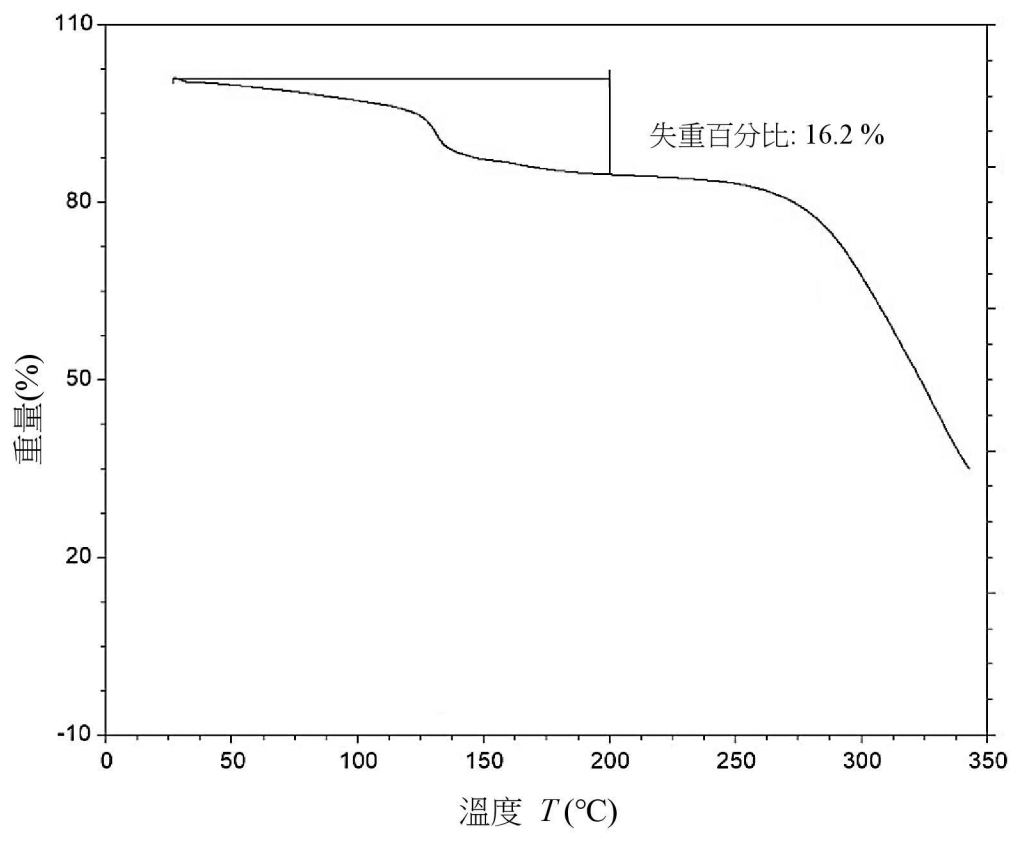


圖 22

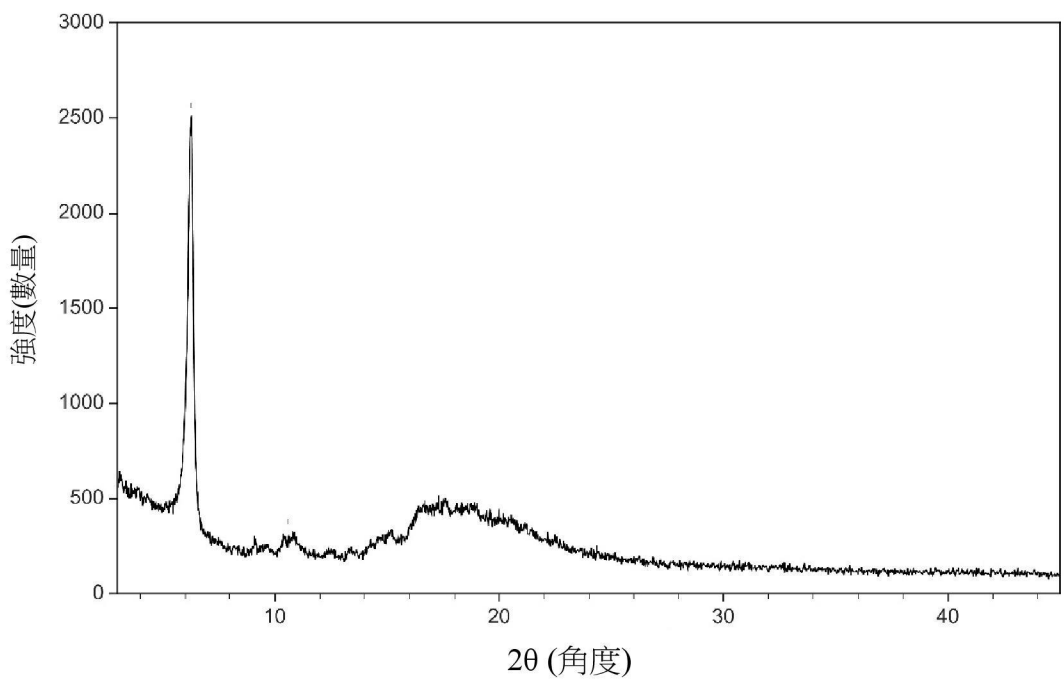


圖 23

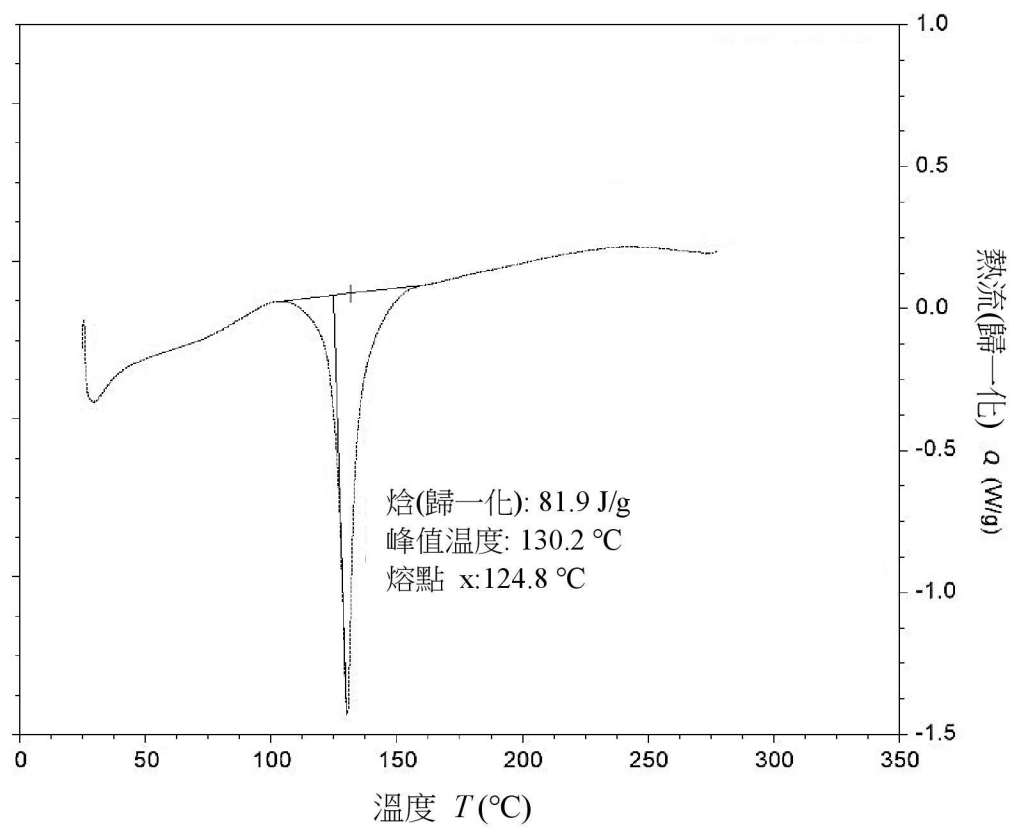


圖 24

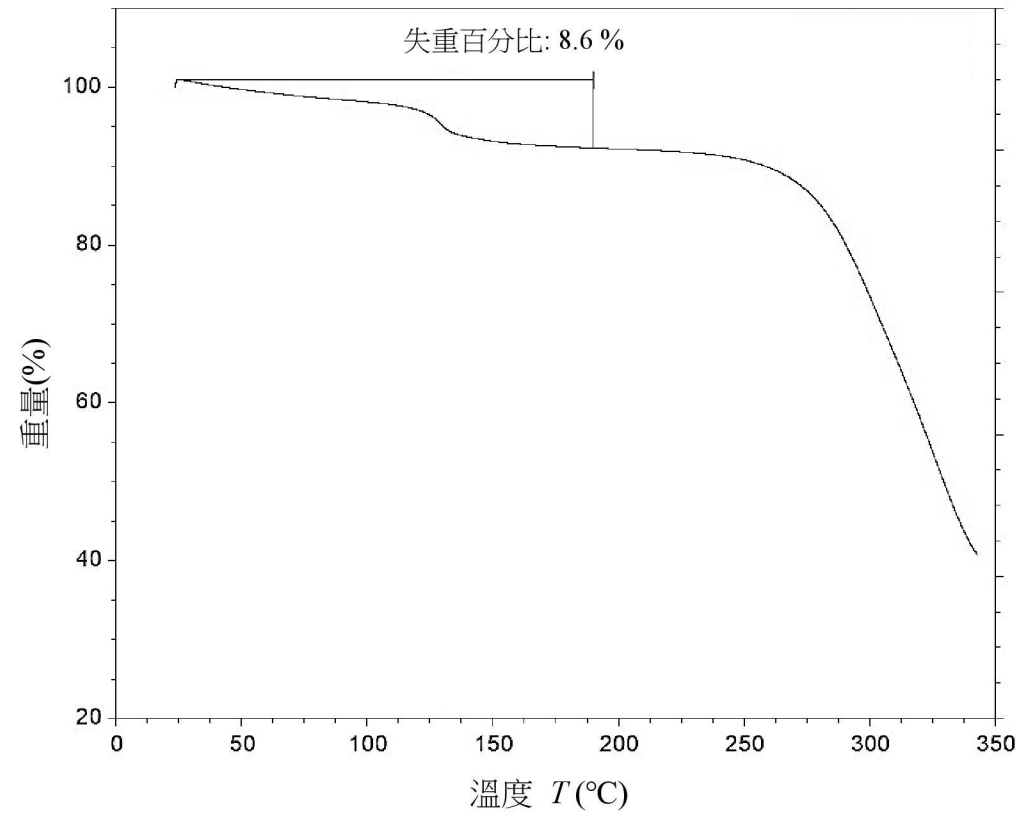


圖 25

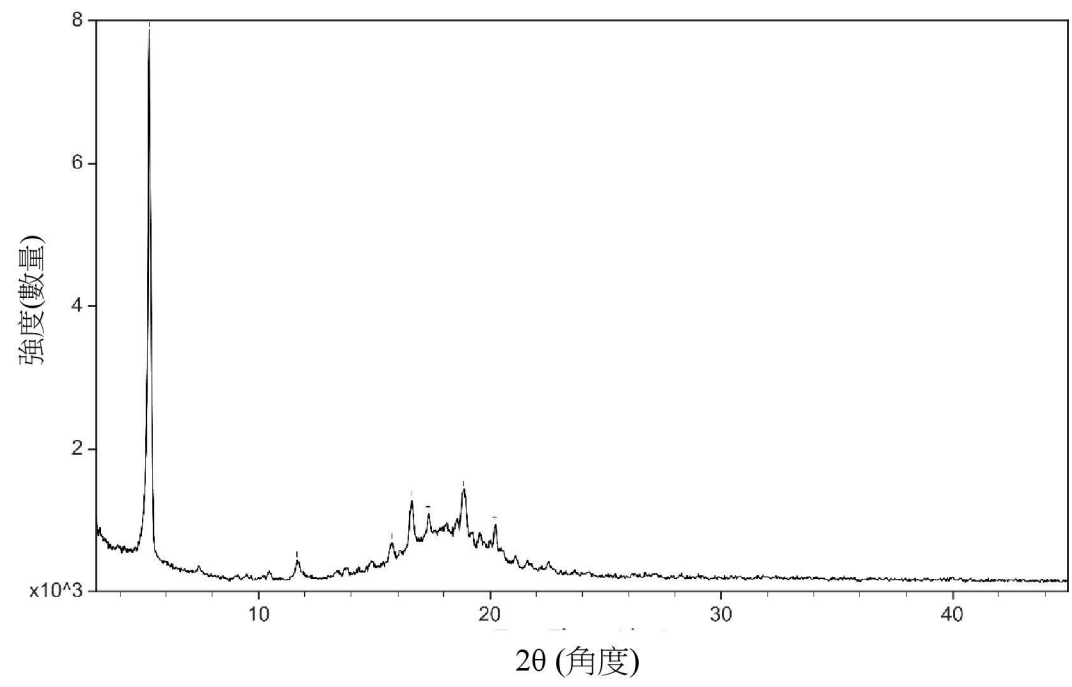


圖 26

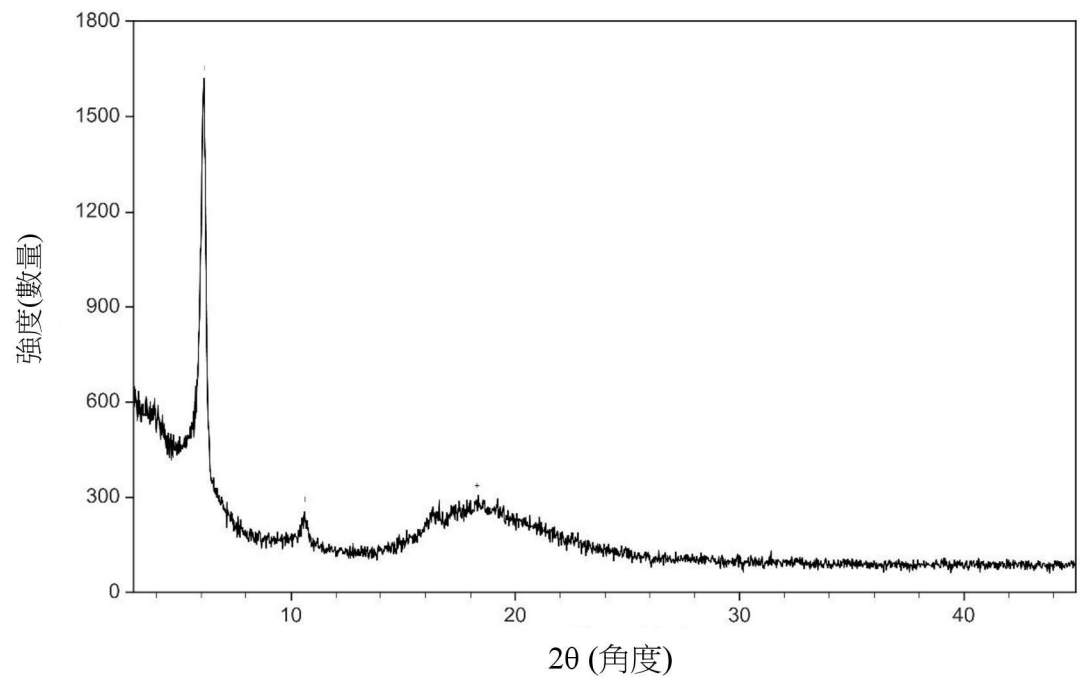


圖 27