

(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

(43) 国际公布日
2020 年 9 月 17 日 (17.09.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/182109 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 209/12 (2006.01) **A61K 31/404** (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/078506

(22) 国际申请日: 2020 年 3 月 10 日 (10.03.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910179875.5 2019年3月11日 (11.03.2019) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 陈杰(CHEN, Jie); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。尤凌峰(YOU, Lingfeng); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。冯君(FENG, Jun); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰(HE, Feng); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。刘明明(LIU, Mingming); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。杜振兴(DU, Zhenxing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, 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:

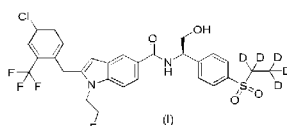
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: CRYSTAL FORM OF DEUTERIUM ATOM-SUBSTITUTED INDOLE FORMAMIDE DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 氘原子取代的吲哚甲酰胺类衍生物的晶型及其制备方法



(57) Abstract: A crystal form of a deuterium atom-substituted indole formamide derivative with structure shown in formula I and a preparation method therefor. The crystal form of the compound represented by formula (I) exhibits good stability and may be better used in clinical treatment.

(57) 摘要: 一种具有式I所示结构的氘原子取代的吲哚甲酰胺类衍生物的晶型及其制备方法。式(I)所示化合物的晶型具备良好的稳定性, 可更好地用于临床治疗。



WO 2020/182109 A1

氘原子取代的吡啶甲酰胺类衍生物的晶型及其制备方法

本申请要求申请日为 2019 年 3 月 11 日的中国专利申请 201910179875.5 的优先权。
本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

氘原子取代的吡啶甲酰胺类衍生物的晶型及其制备方法，属于制药领域。

背景技术

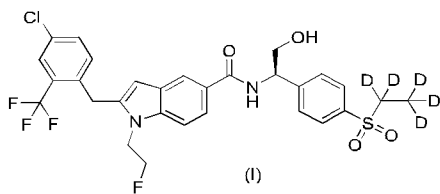
维甲酸相关孤儿核受体(Retinoid-related orphan receptors, ROR)是核受体家族的成员之一，也是一类配体依赖的转录因子，它能够调控多种生理和生化过程，包括生殖发育、新陈代谢、免疫系统调节等 (*Mech Dev.* 1998 Jan, 70 (1-2): 147-53; *EMBO J.* 1998 Jul 15, 17(14): 3867-77)。ROR 家族包括三种类型 ROR α 、ROR β 和 ROR γ (*Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004 Dec, 3(4): 395-412)，其中 ROR γ 可以在许多组织中表达，包括胸腺、肝脏、肾脏、脂肪和骨骼肌等 (*Immunity.* 1998 Dec, 9(6):797-806.)。

ROR γ 有两种亚型：ROR γ 1 和 ROR γ t(ROR γ 2)，其中 ROR γ 1 在许多组织中表达，如：胸腺、肌肉、肾脏和肝脏中表达，而 ROR γ t 则只在免疫细胞内表达 (*Eur J Immunol.* 1999 Dec, 29(12):4072-80)。已有文献报道，ROR γ t 能够调节在免疫细胞分化的过程中 T 细胞的存活，并能激活和促进 CD4⁺、CD8⁺ 的细胞分化成辅助 T 细胞 17(Th17)和细胞毒性 T 细胞 (Tc17) (*J Immunol.* 2014 Mar 15, 192(6):2564-75)，其中 Th17 和 Tc17 细胞是一类效应细胞，通过分泌白介素 17 (IL-17) 和其他炎症因子 (如 IL-21) 促进炎症反应、增强获得性免疫反应和自身免疫应答。此外，现有研究证明，通过将 Th17 和 Tc17 细胞移植到荷瘤小鼠中，可以明显抑制移植瘤的生长 (*J Immunol.* 2010 Apr 15, 184(8):4215-27)。Th17 还可以招募细胞毒性 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞进入肿瘤微环境，从而杀死肿瘤细胞，达到抗肿瘤的目的(*Blood.* 2009 Aug 6, 114(6):1141-9; *Clin Cancer Res.* 2008 Jun 1, 14(11):3254-61)。因此，激活 ROR γ t，有可能成为新的抗肿瘤疗法。

目前，已有医药公司开发出ROR γ t的激动剂，比如Lycera Corp.公司开发的小分子药物LYC-54143。临床前研究表明，LYC-54143可通过两条不同的通路抑制肿瘤生长，表现出优越的抗癌活性。首先，LYC-54143激活ROR γ t后可通过传统途径调节Th17和Tc17细胞的分化，促进IL-17等其他细胞因子的表达，提高T细胞活性。另外，激活的ROR γ t可以调节免疫系统中的多种基因表达，抑制细胞检查受体PD-1的表达，从而降低免疫抑制，提

高抗癌活性 (*Oncoimmunology*. 2016 Nov 4, 5(12): e1254854; *ACS Chem Biol*. 2016 Apr 15, 11(4):1012-8)。虽然该小分子激动目前已经进入临床II期,但是有关该靶点激动剂的药物仍然非常少,并且无上市药物出现,已公开的专利有如WO2015171558、WO2008152260、WO2007068580、WO2007068579、WO2005056516、WO2005056510、WO2005066116、WO00228810,仍需要继续开发更高效的新的ROR γ t激动剂,以期为患者提供新的有效的抗癌药物。

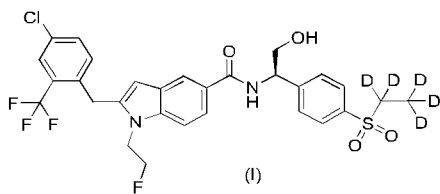
PCT/CN2018/105008(申请日2018.09.11)中描述一种式(I)所示的ROR激动剂,文本中对于其晶型结构未做描述,



作为药用活性成分的晶型结构往往影响到该药物的化学稳定性,结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶型结构的变化,有时还会伴随着产生其他形态的晶型。因此,深入研究式(I)化合物的晶型及相关制备方法,改善式(I)所示化合物的各方面性质是很有必要的。

发明内容

本公开(The disclosure)提供一种式(I)所示化合物的A晶型,以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在6.315、9.039、9.703、12.536、15.165、16.235、17.098和21.706处有特征峰,



在一个实施方案中,所述式(I)所示化合物的A晶型,以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在6.315、9.039、9.703、12.536、13.573、15.165、16.235、17.098、17.876、21.406、21.706、23.248、24.669和25.136处有特征峰。

在一个实施方案中,本公开提供一种式(I)所示化合物的A晶型,以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图2所示。

一种制备式(I)所示化合物A晶型的方法,包括

1) 将式(I)所示化合物混于溶剂中溶解(如加热溶解),析晶(如降温析晶)的步骤,

所述溶剂选自异丙醇、乙醇、乙醇-水混合物；或

2) 将式(I)所示化合物混于第一溶剂中溶解（如加热溶解），滴加第二溶剂析晶（如降温析晶）的步骤；所述第一溶剂选自乙酸乙酯；所述第二溶剂选自正庚烷；或

3) 将式(I)所示化合物 B 晶型混于第一溶剂中溶解，滴加第二溶剂析晶（如降温析晶）的步骤；所述第一溶剂选自乙醇；所述第二溶剂选自水；或

4) 将式(I)所示化合物 A 晶型或含有 A 晶型的式(I)所示化合物混于溶剂中打浆（如 5~25℃条件下打浆，或加热打浆）的步骤，所述溶剂选自乙醇、乙酸异丙酯、异丙醇、异丙醚、水、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、乙酸丁酯、正丁醇、环己烷、乙醇-水混合溶剂。

本公开提供了一种式(I)所示化合物的 B 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 9.874、14.893、15.387、19.202、20.918、24.179 和 25.566 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述式(I)所示化合物的 B 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 9.874、14.893、15.387、19.202、20.918、22.195、24.179、24.689、25.566、26.502 和 28.963 处有特征峰。

在一个优选的实施方案中，所述式(I)所示化合物的 B 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 6 所示。

一种制备式(I)所示化合物 B 晶型的方法，包括

1) 将式(I)所示化合物混于甲醇中，溶解（如加热溶解），析晶（如降温析晶）的步骤；或

2) 将式(I)所示化合物混于第一溶剂中溶解（如加热溶解），滴加第二溶剂析晶（如降温析晶）的步骤；所述第一溶剂为甲醇；所述第二溶剂为水；或

3) 将式(I)所示化合物混于甲醇中，打浆（如 5~25℃条件下打浆）的步骤；或

4) 将式(I)所示化合物混合物混于甲醇中，溶解、挥发析晶的步骤。

发明提供了一种式(I)所示化合物的 C 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 8.302、11.241、14.018、15.861、17.921、19.186 和 22.874 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述化合物的 C 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 7.440、8.302、11.241、13.811、14.018、15.861、17.921、19.186、22.874、24.652 和 26.275 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述式(I)所示化合物的 C 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 8 所示。

一种制备式(I)所示化合物 C 晶型的方法，包括：

1) 将式(I)所示化合物混于溶剂中, 打浆(如 5~25℃条件下打浆)步骤, 所述溶剂为 4-甲基-2-戊酮。

本公开提供了一种式(I)所示化合物的 D 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在 6.625、8.384、14.959、16.453、17.816 和 19.915 处有特征峰。

在一个实施方案中, 所述式(I)所示化合物的 D 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在 6.625、8.384、10.441、11.516、14.959、16.453、17.816、19.915、23.554 和 25.095 处有特征峰。

在一个实施方案中, 所述式(I)所示化合物的 D 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 9 所示。

一种制备式(I)所示化合物 D 晶型的方法, 包括

1) 将式(I)所示化合物 A 晶型混于溶剂中, 打浆(如 5~25℃条件下打浆)步骤, 所述溶剂为二氧六环; 或

2) 将式(I)所示化合物 A 晶型混于溶剂中, 挥发析晶的步骤, 所述溶剂为 2-甲基四氢呋喃。

本公开提供了一种式(I)所示化合物的 E 晶型, 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 13.824、14.967、15.980、16.730、21.684 和 25.212 处有特征峰。

在一个实施方案中, 本公开提供了一种式(I)所示化合物的 E 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在 12.061、13.824、14.967、15.980、16.730、18.216、21.684、23.256、25.212 和 28.150 处有特征峰。

一种制备式(I)所示化合物 E 晶型的方法, 包括

1) 将式(I)所示化合物混于第一溶剂中溶解(如加热溶解), 滴加第二溶剂析晶的步骤; 所述第一溶剂为丙酮; 所述第二溶剂为水; 或

2) 将式(I)所示化合物 A 晶型或者式(I)所示化合物 A 晶型、J 晶型的混合物混于溶剂中, 打浆(如 5~25℃条件下打浆)的步骤, 所述溶剂为丙酮、丙酮-水混合溶剂。

本公开提供了一种式(I)所示化合物的 F 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 在 7.680、11.319、14.200、15.460、16.480、23.000、23.861 和 26.220 处有特征峰。

在一个实施方案中, 所述式(I)所示化合物的 F 晶型, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 11 所示。

本公开提供了一种制备式(I)所示化合物 F 晶型的方法, 包括将式(I)所示化合物混于第一溶剂中溶解(如加热溶解), 滴加第二溶剂析晶的步骤; 所述第一溶剂为四氢呋喃;

所述第二溶剂为水；所述第一溶剂与第二溶剂的体积比例选自 20:1-2:1，包括 20:1、18:1、16:1、14:1、12:1、10:1、8:1、6:1、4:1、2:1 或任意两个数值之间的任意比值。

本公开提供了一种式(I)所示化合物的 G 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 7.480、9.400、12.201、13.238、15.259、16.300、17.859、18.900、22.500 和 25.320 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述式(I)所示化合物的 G 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 12 所示。

一种制备式(I)所示化合物 G 晶型的方法，包括

1) 将式(I)所示化合物混于第一溶剂中溶解（如加热溶解），滴加第二溶剂析晶的步骤；所述第一溶剂为四氢呋喃；所述第二溶剂为水；所述第一溶剂与第二溶剂的体积比例小于 1.5:1；或

2) 将式(I)所示化合物 A 晶型混于溶剂中，打浆（如 5~25℃ 条件下打浆）的步骤，所述溶剂为 2-甲基四氢呋喃。

在一个实施方案中，本公开提供的制备式(I)所示化合物 G 晶型的方法进一步包括降温的步骤。

本公开提供了一种式(I)所示化合物的 H 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 8.265、10.453、12.476、14.633、16.774 和 17.933 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述式(I)所示化合物的 H 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 8.265、8.978、10.453、11.722、12.476、14.633、16.774、17.368、17.933 和 19.211 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述式(I)所示化合物的 H 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 13 所示。

本公开提供一种制备式(I)所示化合物的 H 晶型的方法，包括将式(I)所示化合物 A 晶型、F 晶型的混合物混于 2-甲基四氢呋喃中，打浆（如 5~25℃ 条件下打浆）的步骤。

本公开提供了一种式(I)所示化合物的 I 晶型，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 7.098、10.159、12.487、13.797、17.119、17.797、18.261 和 24.074 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述式(I)所示化合物的 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 7.098、10.159、12.487、13.797、14.489、15.081、17.119、17.797、18.261、21.723、24.074 和 25.319 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述式(I)所示化合物的 I 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线

粉末衍射图谱如图 14 所示。

本公开提供一种制备式(I)所示化合物的 I 晶型的方法，包括将式(I)所示化合物 A 晶型、F 晶型混于丙酮-水混合溶剂中，打浆（如 5~25℃条件下打浆）的步骤。

本公开提供了一种式(I)所示化合物的 J 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 7.268、9.203、14.668、15.024、18.060 和 21.815 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述化合物的 J 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 7.268、9.203、11.542、13.884、14.668、15.024、17.240、18.060、21.815 和 23.981 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述式(I)所示化合物的 J 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 15 所示。

本公开提供一种制备式(I)所示化合物的 J 晶型的方法，包括

- 1) 将式(I)所示化合物 B 晶型混于乙腈中，打浆（如 5~25℃条件下打浆）的步骤；或
- 2) 将式(I)所示化合物 A 晶型混于硝基甲烷中，打浆（如 5~25℃条件下打浆）的步骤；或
- 3) 将式(I)所示化合物 A 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、G 晶型混合物混于乙腈中，打浆（如 5~25℃条件下打浆）的步骤。

本公开提供了一种式(I)所示化合物的 K 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 6.937、12.267、13.747、16.079、18.671 和 20.205 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述式(I)所示化合物的 K 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 6.156、6.937、9.134、12.267、13.747、15.319、16.079、18.671、20.205 和 23.141 处有特征峰。

在一个实施方案中，所述式(I)所示化合物的 K 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 16 所示。

本公开提供一种制备式(I)所示化合物的 K 晶型的方法，包括

- 1) 将式(I)所示化合物 A 晶型混于乙腈中，打浆（如 5~25℃条件下打浆）步骤；或
- 2) 将式(I)所示化合物 B 晶型混于硝基甲烷中，打浆（如 5~25℃条件下打浆）步骤。

本公开中所述的“溶解”指化合物全溶的状态，所述“打浆”指化合物非全溶状态。

本公开中所述晶型的制备方法中还包括过滤、洗涤或干燥等的步骤。

本公开还涉及包括式(I)所示化合物 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型，以及任选的一种或多种药用载体和/或稀

释剂的药物组合物。在本公开一个实施方案中，所述药物组合物进一步含有抗 PD-1 抗体，优选抗鼠 PD-1 抗体。所述药物组合物可以制成药学上可接受的任一剂型。例如，含本公开的式(I)所示化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型的药物制剂可以配制为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、注射剂(包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液)、栓剂、吸入剂或喷雾剂。

此外，本公开所述药物组合物还可以以任何合适的给药方式，例如口服、肠胃外、直肠、经肺或局部给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。当用于口服给药时，所述药物组合物可制成口服制剂，例如口服固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；或，口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。当制成口服制剂时，所述药物制剂还可包含适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。当用于肠胃外给药时，所述药物制剂可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。当制成注射剂时，所述药物组合物可采用现有制药领域中的常规方法来进行生产。当配制注射剂时，所述药物制剂中可以不加入附加剂，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。当用于直肠给药时，所述药物制剂可制成栓剂等。用于经肺给药时，所述药物制剂可制成吸入剂或喷雾剂等。

本公开进一步涉及式(I)所示化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型或含有式(I)所示化合物 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型的组合物在制备 ROR 激动剂中的用途。

本公开进一步涉及式(I)所示化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型作为 ROR 激动剂或含有式(I)所示化合物 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型的组合物在制备用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

本公开进一步涉及式(I)所示化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型联合抗 PD-1 抗体在制备用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

本公开进一步涉及包含式(I)所示化合物 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型与抗 PD-1 抗体的组合物在制备用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

本公开中所述的肿瘤或癌症为实体瘤和血液瘤，优选选自非霍奇金淋巴瘤、弥漫大

B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、滑膜肉瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌中的一种或多种。

本公开还提供一种药物组合物，包含前述的式(I)所示化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型中的一种或多种，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在某些实施方案中，本公开的式(I)所示化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型以治疗和/或预防有效量存在于药物组合物或药物中。在某些实施方案中，本公开的式(I)所示化合物的晶型以单位剂量的形式存在于药物组合物或药物中。

另一方面，本公开还提供一种组合物，其由选自前述的式(I)所示化合物的晶型或其混合物与至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合制得。本公开进一步涉及一种制备药物组合物的方法，包括使选自本公开的式(I)所示化合物的晶型或其混合物与至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合。

在一种实施方案中，本公开提供的式(I)所示化合物的晶型的制备方法中，任意晶形或无定型的式(I)所示化合物混合于溶剂的操作，先加热后降温或者冷却析晶。

本公开提供的制备方法中所述的“加热”是指加热温度不超过使用溶剂对应的沸点温度；本公开中提供的制备方法中所述的“降温”、“冷却”是指体系的内部温度降至低于加热温度的任意温度，该温度可以是点值或者区间值，所述的“降温”、“冷却”过程可以是程序式或非程序式，另外降温或冷却的过程中如本领域技术人员公知任选有搅拌的操作。

通过 X-射线粉末衍射图谱(XRPD)、差示扫描量热分析(DSC)对所得式(I)所示化合物的晶型进行结构测定、晶型研究。

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°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。

附图说明

- 图 1 为式(I)所示化合物无定型 XRPD 图；
图 2 为式(I)所示化合物晶型 A 的 XRPD 图；
图 3 为式(I)所示化合物晶型 A 的 DSC、TGA 图；
图 4 为式(I)所示化合物晶型 A 的 DVS 图；
图 5 为式(I)所示化合物晶型 A DVS 前后的 XRPD 图；
图 6 为式(I)所示化合物晶型 B 的 XRPD 图；
图 7 为式(I)所示化合物晶型 B 的 DSC、TGA 图；
图 8 为式(I)所示化合物晶型 C 的 XRPD 图；
图 9 为式(I)所示化合物晶型 D 的 XRPD 图；
图 10 为式(I)所示化合物晶型 E 的 XRPD 图；
图 11 为式(I)所示化合物晶型 F 的 XRPD 图；
图 12 为式(I)所示化合物晶型 G 的 XRPD 图；
图 13 为式(I)所示化合物晶型 H 的 XRPD 图；
图 14 为式(I)所示化合物晶型 I 的 XRPD 图；
图 15 为式(I)所示化合物晶型 J 的 XRPD 图；
图 16 为式(I)所示化合物晶型 K 的 XRPD 图；
图 17 为式(I)所示化合物晶型 K 的 DSC、TGA 图。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本公开，本公开的实施例仅用于说明本公开的技术方案，并非限定本公开的实质和范围。

实验所用仪器的测试条件：

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(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD)，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)。

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

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 10°, 终止度数 48°, 每步时长 75s。

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 50 mL/min。或者: 测定采用 TA 2500 差示扫描量热仪, 扫描速率: 10 °C/min, 保护气体: 氮气, 温度范围: RT-340°C, 铝盘压盖。

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 20 mL/min。或者: 测定采用 TA 5500 热重分析仪, 扫描速率: 10 °C/min, 保护气体: 氮气, 温度范围: RT-350°C, 铝盘开盖。

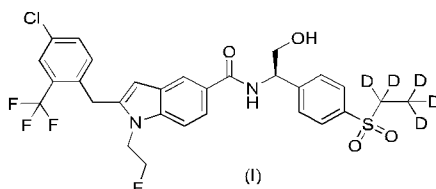
DVS 为动态水分吸附: 检测采用 SMS DVS Advantage, 在 25°C, 湿度变化为 50%-95%-0%-95%-50%, 步进为 10%(最后一步为 5%)(湿度具体范围以相应图谱为准, 此处所列为大多使用方法), 判断标准为 dm/dt 不大于 0.02%。

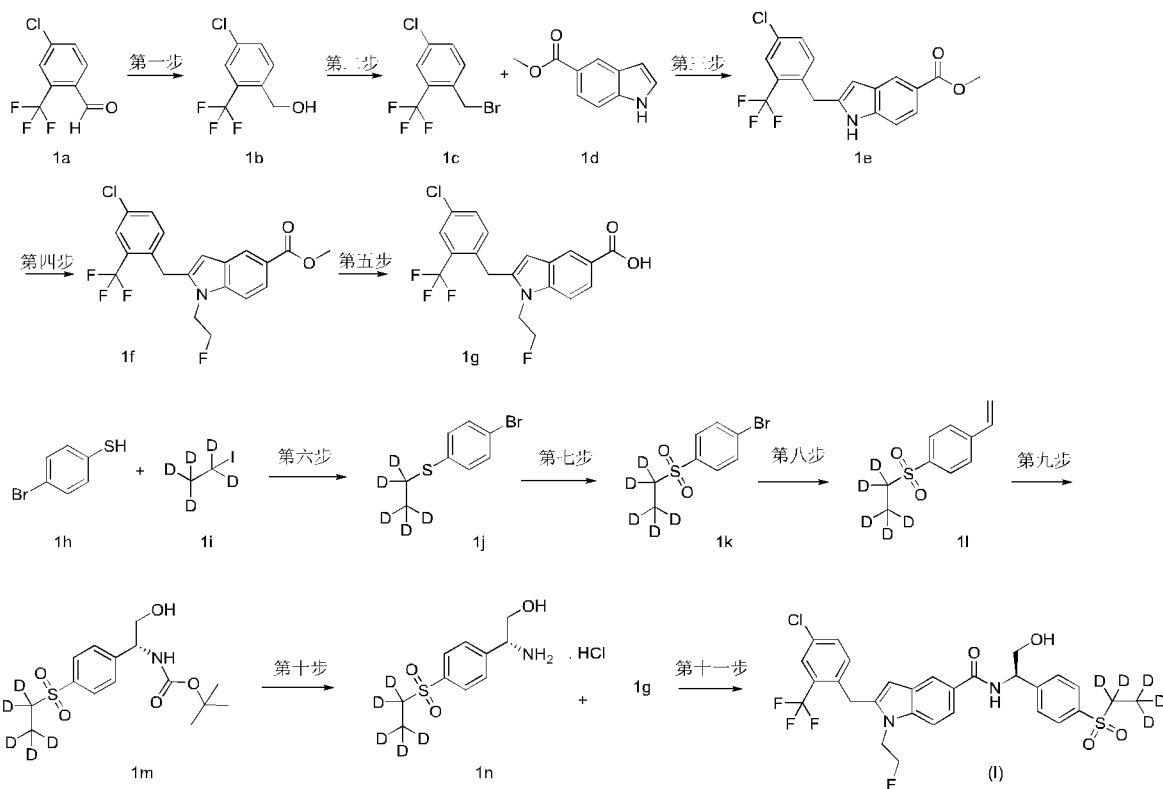
实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20°C~30°C。

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, 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。

实施例 1、式(I)所示化合物的制备及活性测试

2-[[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-(2-氟乙基)-N-[(1R)-2-羟乙基-1-[4-(1,1,2,2,2-五氘代乙基磺酰基)苯基]乙基]吡啶-5-甲酰胺 (I)





第一步

(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)甲醇 **1b**

将 4-氯-2-(三氟甲基)苯甲醛 **1a** (10 g, 48 mmol, 采用专利申请“WO2011021492”公开的方法制备而得)溶于 100 mL 乙醇中, 分批加入硼氢化钠(1.83 g, 48 mmol), 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩, 所得残余物中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得标题化合物 **1b** (9.5 g, 产率: 95%)。

第二步

1-(溴甲基)-4-氯-2-(三氟甲基)苯 **1c**

将化合物 **1b** (9.5 g, 45.2 mmol)溶于 100 mL 二氯甲烷中, 滴加入三溴化磷(24.5 g, 90.5 mmol), 搅拌反应 2 小时。反应液中加入水, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 依次用水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得粗品标题化合物 **1c** (10.5 g), 产品不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯 **1e**

将 1H-吡啶-5-甲酸甲酯 **1d** (4.4 g, 25.8 mmol, 采用公知的方法“*Huaxue Shiji*, 2015, 37(7), 585-589, 594”制备而得)溶于 40 mL *N,N*-二甲基乙酰胺中, 加入二(乙腈)二氯化钯

(1.34 g, 5.16 mmol)、双环[2.2.1]-2-庚烯(4.85 g, 51.6 mmol)和碳酸氢钠(4.25 g, 51 mmol), 再加入粗品化合物 **1c** (7.4 g, 27 mmol), 升温至 70℃ 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 加入 200 mL 水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得标题化合物 **1e** (8.1 g, 产率: 87%)。

MS m/z (ESI): 368.1 [M+1]。

第四步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-(2-氟代乙基)-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯 **1f**

将化合物 **1e** (0.3 g, 815.77 μmol), 1-溴-2-氟乙烷(310.7 mg, 2.45 mmol)溶于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 加入碳酸铯(797.38 mg, 2.45 mmol), 微波 100℃ 搅拌 1 小时。冷却反应液, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **1f** (0.25 g, 产率: 74.06%)。

MS m/z (ESI): 414.1 [M+1]。

第五步

2-(4-氯-2-(三氟甲基)苄基)-1-(2-氟代乙基)-1*H*-吡啶-5-甲酸 **1g**

将化合物 **1f** (0.25 g, 604.17 μmol)溶于 20 mL 甲醇中, 加入 1.5 mL 4*M* 的氢氧化钠溶液, 回流搅拌反应 1 小时。反应液冷却至室温, 滴加入 1*M* 盐酸调节 pH 为 3~4, 加入水和乙酸乙酯各 20 mL, 再用乙酸乙酯萃取(20 mL 乙酸乙酯, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **1g** (0.24 g, 产率: 99.4%)。

MS m/z (ESI): 400.1 [M+1]。

第六步

1-溴-4-(1,1,2,2,2-五氟代乙基硫基)苯 **1j**

将4-溴苯硫酚**1h** (1 g, 5.29 mmol, Adamas)、1,1,1,2,2-五氟代-2-碘-乙烷**1i** (1.1 g, 6.35 mmol, Sigma)和碳酸铯(5.25 g, 15.87 mmol)加入50 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 搅拌16小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系D纯化所得残余物, 得标题化合物**1j** (1.1 g, 产率93.62%)。

第七步

1-溴-4-(1,1,2,2,2-五氟代乙基磺酰基)苯 **1k**

将化合物**1j** (1.17 g, 4.95 mmol)溶于20 mL甲醇中, 加入5 mL预制的过氧硫酸氢钾复合盐(6.1 g, 9.90 mmol)溶液, 搅拌反应2小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色

谱法以洗脱剂体系D纯化所得残余物，得标题化合物**1k** (0.9 g, 产率71.52%)。

MS m/z (ESI): 271 [M+18]。

第八步

1-(1,1,2,2,2-五氟代乙基磺酰基)-4-乙烯基-苯 **1l**

将化合物**1k** (0.8 g, 3.46 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(1 g, 6.92 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司)溶于12 mL 1,4-二氧六环和水(V:V=5:1)的混合溶剂中，加入四三苯基膦铯(400 mg, 346.24 μmol)和碳酸铯(2.3 g, 6.92 mmol)，氩气氛下，反应体系于95℃搅拌18小时。反应液冷却至室温，用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系D纯化所得残余物，得标题化合物**1l** (0.6 g, 产率86.09%)。

MS m/z (ESI): 219 [M+18]。

第九步

N-[2-羟基 1-[4-(1,1,2,2,2-五氟代乙基磺酰基)苯基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 **1m**

将氢氧化钠(410 mg, 10.28 mmol)溶于水(20 mL)中，取其中5 mL溶解二水钨酸钾(60 mg, 137.11 μmol)备用，将15 mL预制的氨基甲酸叔丁酯(98%, 1.5 g, 12.00 mmol)的正丙醇溶液加入上述氢氧化钠溶液，冰水浴冷却，滴加次氯酸叔丁酯(1.2 g, 10.28 mmol)，搅拌5分钟，加入5 mL预制的氢化奎尼定1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚(0.17 g, 205.67 μmol)的正丙醇溶液，加入化合物**1l** (0.6 g, 3.43 mmol)和上述二水钨酸钾溶液，反应体系于25℃搅拌1小时。反应液减压浓缩，加入20 mL水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系D纯化所得残余物，得标题化合物**1m** (R/S=14/1) (0.5 g, 产率43.62%)。

MS m/z (ESI): 235 [M+1-100], 279 [M+1-56]。

第十步

2-氨基-2-[4-(1,1,2,2,2-五氟代乙基磺酰基)苯基]乙醇盐酸盐 **1n**

将化合物**1m**(0.5 g, 1.5 mmol)溶于15 mL甲醇，加入3 mL浓盐酸，搅拌反应1小时。反应液减压浓缩，得粗品标题化合物**1n** (350 mg, 产率: 86.46%)。

MS m/z (ESI): 235 [M+1]

第十一步

2-[[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-(2-氟乙基)-N-[(1R)-2-羟乙基-1-[4-(1,1,2,2,2-五氟代乙基磺酰基)苯基]乙基]吡啶-5-甲酰胺 **1**

将化合物 **1g** (0.15 g, 500.29 μmol)和粗品化合物 **1n** (150 mg, 650.38 μmol)溶于 5 mL

N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脒六氟磷酸酯(0.4 g, 1 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.2 g, 1 mmol), 搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩, 用高效液相色谱法纯化(Waters 2767-SQ 高压液相色谱仪, sunfire OBD, 150*19 mm 5 μ m 色谱柱, 洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈)所得残余物, 得粗品标题化合物 **6** (70 mg), 将粗品进行手性制备(分离条件: 手性制备柱 Amylose-1 20*250mm, 5 μ m; 流动相: 乙醇/正己烷=40/60(v/v), 流速: 20 mL/分钟), 收集其相应组分, 减压浓缩, 得到标题化合物 (I) (55.8 mg, 产率: 18.10%)。

MS m/z (ESI): 616 [M+1]。产物经 X-射线粉末衍射检测为无定型, 其 XRPD 图见图 1。

手性 HPLC: 保留时间 13.798 分钟, (色谱柱: Lux Amylose-1 (AD) 4.6*150 mm 5 μ m; 流动相: 乙醇(含 0.1%二乙胺)/正己烷=40/60(v/v))。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.61-7.59 (d, 2H), 7.47-7.44 (d, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.13-7.11 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.33-5.32 (m, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.08-4.05 (dd, 1H), 4.01-3.97 (dd, 1H)。

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开, 但这些实施例并非意味着限制本公开的范围。

测试例 1、式(I)所示化合物对 ROR γ 体外活性的测定

一、实验材料及仪器

1. LanthaScreen® TR-FRET ROR γ 共激活体系 (Life Technologies)
2. ROR γ LBD (AB Vector)
3. DMSO (SigmaAldrich)
4. 酶标仪 (Tecan)

二、实验步骤

采用 LanthaScreen TR-FRET (时间分辨荧光能量共振转移) ROR γ 共激活体系筛选本公开的化合物对 ROR γ 活性的调节。

首先配制完整缓冲液 D (complete TR-FRET Coregulator) (Life Technologies) 包含终浓度 5mM DTT。DMSO 终浓度为 2%。将待测化合物在含有 2%DMSO 的完整缓冲液 D 中连续稀释为 2x 终浓度, 最高剂量为 60 μ m。10 μ l/孔加入 384 孔板的试验孔 (PerkinElmer)。每个检测化合物在相同浓度下设置 2 个平行对照孔。准备 4X ROR γ LBD (AB Vector)。使用完整缓冲液 D 稀释 ROR γ LBD 浓度为 1ng / μ L。5 μ l/孔加入 384 孔测定

板的试验孔。阴性对照孔为 5 μ L 完整缓冲液 D，无 ROR γ LBD。使用完全缓冲液 D 配制含有 0.6 μ M 荧光素-D22(4X)和 8nM 铽(Tb)标记的抗 GST 抗体(4X)(Life Technologies)混合液，将 5 μ L 混合液加入到 384 孔板中。总反应体系为 20 μ L。在振荡器上轻轻混匀该 384 孔板并在室温下避光孵育 2-4 小时。

使用 Tecan Infinite M1000 检测荧光读数，通过 GraphPad Prism 6.0 软件绘制发射波长 520nm/495nm 的比值与化合物浓度的对数曲线，计算待测化合物的 EC₅₀ 值。

式(I)所示化合物对 ROR γ 体外活性通过以上的试验进行测定，测得的 EC₅₀ (nM)为 33，Emax(%)为 102%。式(I)所示化合物对 ROR γ 体外活性具有明显的激动作用。

测试例 2、式(I)所示化合物对 IL-17A 酶联免疫定量分析活性测定

一、实验材料及仪器

- 1.人外周血单核细胞 (PBMC) (Zenbio)
- 2.淋巴细胞培养基 (Zenbio)
- 3.TexMACS (Miltenyi Biotec)
- 4.人 Cytostim (Miltenyi Biotec)
- 5.人 IL- 17 酶联免疫试剂盒 (R&D Systems)
- 6.CO₂ 培养箱 (Fisher Scientific)
- 7.离心机 (Fisher Scientific)
- 8.酶标仪 (Tecan)

二、实验步骤

将冻存的人外周血单核细胞 (PBMC) 在预热的淋巴细胞培养基中快速复苏，离心 1000rpm，10min，除去细胞培养上清，将细胞轻轻悬浮于 TexMACS 培养基中，计数细胞。在细胞悬液中按比例加入 T 细胞激活试剂 cytoestim (10 μ L/ml)，然后以 1 $\times$ 10⁵ 外周血单核细胞/孔的密度将细胞种植于 96 孔细胞培养板中。使用 TexMACS 培养基梯度稀释待测化合物，分别加入各实验孔中，每组 2-3 个平行孔。准备只含细胞不含 cytoestim 的阴性对照孔，以得到背景读数。将细胞培养板放置于 5%二氧化碳 37 $^{\circ}$ C 培养箱孵育 3 天。药物处理 3 天后收取细胞培养上清液，离心去除悬浮物。然后使用 IL-17A 酶联免疫试剂盒定量上清液中 IL-17A。使用 GraphPad Prism 6.0 计算待测化合物的 EC₅₀ 值。

式(I)所示化合物对 IL-17A 酶联免疫定量分析通过以上的试验进行测定，测得的 EC₅₀ (nM)为 37，Emax(%)为 100%。式(I)所示化合物对 IL-17A 酶联免疫定量分析活性具有明显的调节作用。

药代动力学评价

测试例 3、式(I)所示化合物的小鼠药代动力学测试

1、摘要

以小鼠为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了小鼠灌胃给予式(I)所示化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在小鼠体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

式(I)所示化合物。

2.2 试验动物

C57小鼠18只,雌性,平均分为2组,购自上海杰思捷实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(沪)2013-0006。

2.3 药物配制

称取一定量药物,加5%体积的DMSO、5%体积的吐温80和90%生理盐水配置成0.1mg/ml无色澄清透明液体。

2.4 给药

C57小鼠禁食过夜后灌胃给药,给药剂量均为2.0 mg/kg,给药体积均为0.2mL/10g。

3、操作

小鼠灌胃给药式(I)所示化合物,于给药前及给药后0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0小时采血0.1mL(每个时间点3只动物),置于肝素化试管中,3500转/分钟离心10 分钟分离血浆,于-20°C保存。

测定不同浓度的药物灌胃给药后小鼠血浆中的待测化合物含量:取给药后各时刻的小鼠血浆 25 μ L,加入内标溶液喜树碱 80 μ L (100 ng/mL),乙腈 200 μ L,涡旋混合 5 分钟,离心 10 分钟(3600 转/分钟),血浆样品取上清液 1 μ L 进行 LC/MS/MS 分析。

4、药代动力学参数结果

式(I)所示化合物的药代动力学参数如下表 1:

表 1. 式(I)所示化合物的药代动力学参数

编号	小鼠药代实验(2mg/kg)					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL _z /F (mL/min/kg)	V _z /F (mL/kg)

					)	
式(I)所示化合物	2730	31556	6.29	9.13	1.06	575

结论：式(I)所示化合物的药代吸收较好，具有药代动力学优势。

实施例 2、晶型 A 的制备

将式(I)所示化合物(1.57 g, 2.55 mmol)加入到乙醇(18 mL)中，加热至回流溶清，缓慢降温至室温，室温搅拌 2 小时，过滤，收集滤饼真空干燥，得到标题产物(1.43 g，收率：91%)。

经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为晶型 A，XRPD 谱图如图 2；其特征峰位置如下表 2 所示：

表 2. A 晶型特征峰

峰编号	2 θ [°]	d[Å]	I[%]
1	6.315	13.98418	49.2
2	6.594	13.39307	23.3
3	8.260	10.69543	10.2
4	9.039	9.77596	64.0
5	9.703	9.10767	54.6
6	10.594	8.34417	21.5
7	12.218	7.23830	23.2
8	12.536	7.05559	50.3
9	12.885	6.86510	24.2
10	13.573	6.51876	36.6
11	15.165	5.83750	100.0
12	16.235	5.45529	37.9
13	17.098	5.18192	28.5
14	17.876	4.95810	16.3
15	18.502	4.79165	17.4
16	18.947	4.68006	10.5
17	19.659	4.51218	13.2
18	21.145	4.19836	20.9

19	21.406	4.14761	32.7
20	21.706	4.09104	26.9
21	22.387	3.96809	7.4
22	23.248	3.82308	14.7
23	24.669	3.60594	21.3
24	25.136	3.54004	42.5
25	27.486	3.24241	4.7
26	28.375	3.14283	10.6

式(I)所示化合物 A 晶型的 DSC、TGA 谱图如图 3, DSC 吸热峰峰值 136.1℃, TGA: 24℃-120℃失重 0.24%。

DVS 检测显示在 10%RH-80%RH 之间, 随着湿度增加, 质量增加约为 2.987%, 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 1.505%; 在加速试验条件(即湿度 70%), 吸水约为 2.328%; 在极端条件(即湿度 90%), 吸水约为 3.274%。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(见图 4)。DVS 检测后复测晶型, 晶型未转变(见图 5)。

实施例 3、晶型 A 的制备

将式(I)所示化合物(200 mg, 324.6 μmol), 加入乙酸乙酯(2.4 mL), 加热至回流溶解, 滴加正庚烷只溶液稍浑浊, 缓慢降温至室温, 室温搅拌 16 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(124 mg, 产率: 62.0%), 经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 A。

实施例 4、晶型 B 的制备

将式(I)所示化合物(13.5 g, 21.9 mmol), 加入到甲醇(202 mL)中, 加热至 70℃溶清, 缓慢降温至室温, 室温搅拌 3 小时, 过滤, 滤饼用 20 mL 甲醇淋洗, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(11.7 g, 产率: 86.7%)。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 B, XRPD 谱图如图 6; 其特征峰位置如下表 3 所示:

表 3. B 晶型特征峰

峰编号	2θ[°]	d[Å]	I[%]
1	9.874	8.95046	10.20
2	14.891	5.94464	78.30
3	14.893	5.94363	78.70
4	15.387	5.75376	100

5	19.202	4.61855	23.30
6	20.380	4.35407	17.00
7	20.918	4.24334	20.70
8	22.195	4.00203	18.80
9	24.179	3.67786	54.60
10	24.689	3.60307	30.30
11	25.566	3.48141	34.10
12	26.502	3.36059	33.80
13	26.706	3.33535	18.60
14	27.797	3.20692	19.80
15	28.963	3.08042	20.70
16	29.636	3.01198	13.80

式(I)所示化合物 B 晶型的 DSC、TGA 谱图如图 7, DSC 吸热峰峰值 120.6℃, TGA: 28℃-120℃失重 3.31%。

^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.64 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.79-7.62 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.17 (q, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.74 (br.s.1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.53 (br.s.1H), 4.46 (br.s.1H), 4.35 (s, 2H), 3.82-3.65 (m, 2H)。

实施例 5、晶型 C 的制备

将式(I)所示化合物(200 mg, 1.17 mmol), 加入到 4-甲基-2-戊酮中(2.0 mL), 加热至回流溶清, 缓慢降至室温, 室温搅拌 16 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(106 mg, 产率: 53.0%)。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 C, XRPD 谱图如图 8; 其特征峰位置如下表 4 所示:

表 4. C 晶型特征峰

峰编号	$2\theta[^\circ]$	$d[\text{\AA}]$	$I[\%]$
1	6.045	14.60849	6.70
2	7.440	11.87321	12.80
3	8.302	10.64104	100.00
4	11.241	7.86505	39.30
5	12.202	7.24771	11.20
6	13.811	6.40669	33.70
7	14.018	6.31268	45.00

8	15.861	5.58293	66.30
9	17.075	5.18875	11.10
10	17.921	4.94565	39.90
11	19.186	4.62226	41.40
12	21.859	4.06271	8.50
13	22.874	3.88476	42.00
14	24.652	3.60840	17.80
15	26.275	3.38908	19.00
16	27.197	3.27628	11.10

该晶型 DSC 谱图显示吸热峰峰值为 93.24 °C、112.88 °C；TGA 谱图显示 35 °C-110 °C 失重 9.4%；4-甲基-2-戊酮溶剂残留 8.9wt%。

¹HNMR(400MHz, DMSO) δ 8.62 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91-7.82 (m, 3H), 7.80-7.62 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.19 (q, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.72 (br.s.1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.52 (br.s.1H), 4.45 (br.s.1H), 4.32 (s, 2H), 3.81-3.68 (m, 2H), 0.793-0.778(d, 3.6H)。

实施例 6、晶型 D 的制备

将式(I)所示化合物晶型 A(200 mg, 81.2 umol)，加入到二氧六环中(3.0 mL)，室温打浆搅拌 3 小时，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到标题产物(92 mg，产率：46.0%)。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为晶型 D，XRPD 谱图如图 9；其特征峰位置如下表 5 所示：

表 5. D 晶型特征峰

峰编号	2θ[°]	d[Å]	I[%]
1	5.587	15.80626	9.00
2	6.625	13.33162	56.50
3	8.107	10.89666	42.60
4	8.384	10.53797	42.70
5	10.441	8.46584	22.70
6	11.516	7.67779	18.80
7	14.959	5.91741	25.00
8	16.453	5.38344	100.00
9	17.816	4.97443	31.80

10	19.915	4.45481	65.60
11	21.187	4.18997	17.80
12	23.554	3.77410	20.50
13	25.095	3.54572	24.20
14	26.657	3.34135	16.70

该晶型 DSC 谱图显示吸热峰峰值为 105.86℃; TGA 谱图显示 45℃-110℃失重 8.9%, 120℃-225℃失重 5.38%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.56 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.73 - 7.85 (m, 3 H), 7.56 - 7.72 (m, 4 H), 7.47 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 5.09 (d, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 4.66 (t, 1 H), 4.55 (t, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 4.39 (d, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.58 - 3.73 (m, 2 H), 3.50 (s, 1.46 H)

溶剂二氧六环残留 2.54wt%。

实施例 7、晶型 E 的制备

将式(I)所示化合物(300 mg, 486.95 μmol)加入 2.0 mL 丙酮中, 加热至回流溶清, 滴加水至稍微浑浊, 缓慢降至室温, 室温搅拌 2 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(215 mg, 产率: 71.67%)。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 E, XRPD 谱图如图 10; 其特征峰位置如下表 6 所示:

表 6. E 晶型特征峰

峰编号	2θ[°]	d[Å]	I[%]
1	9.957	8.87592	4.70
2	11.093	7.96981	4.30
3	12.061	7.33206	7.30
4	13.824	6.40079	29.80
5	14.967	5.91455	69.90
6	15.980	5.54182	29.60
7	16.730	5.29479	100.00
8	18.216	4.86610	9.00
9	20.092	4.41598	5.10
10	21.684	4.09521	16.20
11	23.256	3.82177	7.90
12	25.212	3.52951	23.90

13	28.150	3.16747	11.40
14	31.725	2.81824	7.60
15	35.287	2.54144	6.10

该晶型 DSC 谱图显示吸热峰峰值为 123.62℃。

实施例 8、晶型 F 的制备

将式(I)所示化合物(187 mg, 303.5 μ mol)加入 1.0 mL 四氢呋喃中, 加热至回流, 搅拌溶清, 滴加水(约 0.2 mL)至稍微浑浊, 缓慢降至室温, 室温搅拌 2 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(80.2 mg, 产率: 42.89%)。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 F, XRPD 谱图如图 11; 其特征峰位置如表 7 所示:

表 7. F 晶型特征峰

峰编号	2 θ [°]	d[Å]	I[%]
1	7.680	11.5016	16.20
2	11.319	7.811	39.20
3	12.241	7.2243	12.20
4	12.741	6.9422	13.10
5	14.200	6.2319	100.00
6	15.460	5.7267	34.70
7	16.480	5.3745	58.60
8	17.220	5.1452	4.10
9	17.861	4.9619	11.30
10	18.900	4.6915	6.30
11	19.622	4.5204	14.00
12	20.401	4.3497	14.40
13	23.000	3.8636	28.40
14	23.861	3.7262	18.50
15	26.220	3.396	27.90
16	26.521	3.3582	22.10
17	28.600	3.1186	6.80
18	31.300	2.8554	15.30
19	32.441	2.7575	9.50
20	33.440	2.6774	6.30

该晶型 DSC 谱图 DSC 谱图显示吸热峰峰值为 118.51、138.75℃；TGA 谱图显示 40℃-120℃失重 1.90%。

¹HNMR(400MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.79-7.63 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.20 (q, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.73 (br.s.1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.53 (br.s.1H), 4.45 (br.s.1H), 4.31 (s, 2H), 3.82-3.68 (m, 2H)。

实施例 9、晶型 G 的制备

将式(I)所示化合物(300 mg, 486.95 μmol)加入到 1.8 mL 四氢呋喃中，加热至回流溶清，滴加水(约 1.6 mL)至稍微浑浊，降至室温，室温搅拌 1 小时，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到标题产物(196 mg, 产率：65.3%)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物定义为晶型 G，XRPD 谱图如图 12；其特征峰位置如表 8 所示：

表 8. G 晶型特征峰

峰编号	2θ[°]	d[Å]	I[%]
1	6.860	12.8754	17.60
2	7.480	11.8083	44.30
3	8.960	9.861	11.50
4	9.400	9.4011	16.00
5	11.002	8.0349	18.30
6	12.201	7.2482	19.10
7	13.238	6.6828	32.10
8	15.259	5.8016	62.60
9	15.579	5.6831	34.40
10	16.300	5.4334	100.00
11	17.859	4.9624	22.90
12	18.900	4.6916	56.50
13	19.822	4.4754	16.00
14	22.500	3.9484	39.70
15	22.860	3.8869	29.80
16	24.681	3.6041	16.80
17	25.320	3.5146	42.00
18	27.100	3.2876	16.80

该晶型 DSC 谱图显示吸热峰峰值为 123.53℃；TGA 谱图显示 40℃-135℃失重 3.71%。

^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.58 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85-7.73 (m, 3H), 7.73-7.57 (m, 4H), 7.49 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.10 (q, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.47 (br.s, 1H), 4.40 (br.s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.67 (m, 2H)。

实施例 10、晶型 H 的制备

将式(I)所示化合物晶型 A(7 mg, 11 μmol)、晶型 F(7 mg, 11 μmol)加入 0.5 mL 2-甲基四氢呋喃中，为混悬液，室温打浆搅拌 72 小时，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到标题产物(5.2 mg, 产率: 37.14%)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物定义为晶型 H，XRPD 谱图如图 13；其特征峰位置如表 9 所示：

表 9. H 晶型特征峰

峰编号	$2\theta[^\circ]$	$d[\text{\AA}]$	I[%]
1	8.265	10.68944	13.30
2	8.978	9.84216	8.20
3	10.453	8.45621	28.20
4	11.722	7.54370	8.80
5	12.476	7.08902	11.60
6	13.436	6.58488	4.00
7	14.633	6.04882	18.00
8	16.187	5.47118	7.80
9	16.774	5.28126	19.70
10	17.368	5.10182	31.00
11	17.933	4.94230	100.00
12	19.211	4.61644	9.00
13	20.269	4.37764	5.10
14	22.235	3.99488	5.60
15	25.275	3.52080	5.90

该晶型 DSC 谱图显示吸热峰峰值为 123.21 $^\circ\text{C}$ ；TGA 谱图显示 40 $^\circ\text{C}$ -135 $^\circ\text{C}$ 失重 3.69%。

^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.63 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92-7.78 (m, 3H), 7.78-7.61 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.16 (q, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.73 (br.s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.52 (br.s, 1H), 4.45 (br.s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 1.111-1.104(m, 0.98H)。

溶剂残留 2-甲基四氢呋喃 4.4wt%。

实施例 11、晶型 I 的制备

将式(I)所示化合物晶型 A(7 mg, 11 μ mol)、晶型 F(7 mg, 11 μ mol)加入 0.5 mL 丙酮和水(V:V=1:1)混合溶剂中, 为混悬液, 室温打浆搅拌 72 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(8.2 mg, 产率: 58.6%)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物定义为晶型 I, XRPD 谱图如图 14; 其特征峰位置如表 10 所示:

表 10. I 晶型特征峰

峰编号	2 θ [°]	d[Å]	I[%]
1	5.775	15.29160	8.30
2	7.098	12.44342	14.20
3	10.159	8.70014	34.00
4	11.678	7.57197	7.40
5	12.487	7.08293	100.00
6	13.797	6.41322	58.70
7	14.489	6.10852	29.40
8	15.081	5.86996	17.50
9	16.173	5.47614	7.40
10	17.119	5.17536	42.50
11	17.797	4.97974	43.70
12	18.261	4.85430	33.00
13	19.727	4.49677	13.30
14	20.762	4.27495	8.70
15	21.061	4.21476	16.10
16	21.723	4.08790	20.20
17	21.838	4.06663	16.10
18	23.792	3.73678	19.70
19	24.074	3.69376	41.50
20	24.361	3.65090	36.60
21	25.319	3.51489	31.60
22	27.095	3.28834	7.90
23	27.873	3.19831	12.30
24	30.932	2.88865	6.40
25	34.259	2.61531	6.10

该晶型的 DSC 谱图显示吸热峰峰值为 127.4℃; TGA 谱图显示 40℃-135℃失重 3.69%。

实施例 12、晶型 J 的制备

将式(I)所示化合物晶型 A(50 mg, 81 μmol)加入到 1 mL 硝基甲烷中, 混悬, 室温搅拌 72 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(29.5 mg, 产率: 59.0%)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 J, XRPD 谱图如图 15; 其特征峰位置如表 11 所示:

表 11. J 晶型特征峰

峰编号	2θ[°]	d[Å]	I[%]
1	4.214	20.95164	6.30
2	4.387	20.12628	4.60
3	6.019	14.67209	3.90
4	7.268	12.15362	85.70
5	8.626	10.24221	4.60
6	9.203	9.60127	100.00
7	11.325	7.80672	24.20
8	11.542	7.66095	37.30
9	13.330	6.63694	5.80
10	13.884	6.37330	25.30
11	14.668	6.03412	43.20
12	15.024	5.89216	47.20
13	17.240	5.13935	30.40
14	18.060	4.90782	49.70
15	19.486	4.55183	15.00
16	21.815	4.07085	28.60
17	22.835	3.89122	7.90
18	23.311	3.81294	12.30
19	23.981	3.70779	23.20
20	25.350	3.51063	15.70
21	26.020	3.42176	10.50
22	26.898	3.31202	13.70
23	27.852	3.20063	6.40
24	27.867	3.19895	6.90

25	28.672	3.11098	7.70
----	--------	---------	------

该晶型 DSC 谱图显示吸热峰峰值为 146.34℃; TGA 谱图显示 110℃-165℃失重 0.98%。

实施例 13、晶型 K 的制备

将式(I)所示化合物晶型 A(150 mg, 243 μmol)加入到 1 mL 乙腈中, 混悬, 室温搅拌 120 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(77 mg, 产率: 51.33%)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物定义为晶型 K, XRPD 谱图如图 16; 其特征峰位置如表 12 所示:

表 12. K 晶型特征峰

峰编号	2θ[°]	d[Å]	I[%]
1	6.156	14.34483	23.20
2	6.937	12.73277	57.10
3	9.134	9.67460	20.80
4	12.267	7.20952	60.10
5	13.014	6.79751	6.90
6	13.747	6.43638	82.70
7	13.926	6.35399	39.40
8	14.660	6.03743	18.80
9	15.319	5.77915	44.20
10	16.079	5.50796	100.00
11	16.807	5.27088	3.80
12	18.671	4.74863	49.50
13	19.408	4.57005	14.50
14	20.205	4.39137	46.80
15	21.209	4.18585	4.00
16	22.187	4.00347	4.00
17	23.141	3.84052	26.70
18	23.897	3.72068	14.40
19	24.964	3.56404	29.80
20	26.260	3.39094	5.60
21	27.922	3.19275	9.50
22	30.419	2.93612	3.90
23	31.143	2.86956	6.60

式(I)所示化合物 K 晶型的 DSC、TGA 谱图如图 17, 吸热峰峰值为 120.9℃、164.6℃; TGA: 27.8℃-100℃失重 1.58%。

实施例 14、晶型 A 的制备

将式(I)所示化合物晶型 A(7 mg, 11 μmol)、晶型 C(7 mg, 11 μmol)、晶型 D(7 mg, 11 μmol)、晶型 E(7 mg, 11 μmol)、晶型 G(7 mg, 11 μmol)加入到 0.5 mL 异丙醇中, 混悬, 室温搅拌 72 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(21.2 mg, 产率: 60.57%)。

经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 A。

实施例 15、晶型 A 的制备

将式(I)所示化合物晶型 A(7 mg, 11 μmol)、晶型 C(7 mg, 11 μmol)、晶型 D(7 mg, 11 μmol)、晶型 E(7 mg, 11 μmol)、晶型 G(7 mg, 11 μmol)加入到 0.5 mL 乙醇和水(V:V=1:1)混合溶剂中, 混悬, 室温搅拌 72 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(22.7 mg, 产率: 64.86%)。

经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 A。

实施例 16、晶型 A 的制备

将式(I)所示化合物晶型 A(10 mg, 16 μmol)、晶型 J(10 mg, 16 μmol)加入到 0.5 mL 异丙醚中, 混悬, 室温搅拌 72 小时, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物(12.5 mg, 产率: 62.5%)。

经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 A。

实施例 17、晶型 A 影响因素实验

将式(I)化合物晶型 A(实施例 2)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 天。

实验结果:

表 13、式(I)化合物晶型 A 影响因素实验结果

条件	时间 (天)	色泽、性状	纯度%	增重%	晶型
起始	0	淡黄色固体	99.39	-	A
	5	淡黄色固体	99.36	-	
	10	淡黄色固体	99.38	-	
	30	淡黄色固体	99.34	-	
4500 Lux	5	淡黄色固体	99.32	-	A
	10	淡黄色固体	99.3	-	
	30	淡黄色固体	99.28	-	
	5	淡黄色固体	99.31	-	
40℃	10	淡黄色固体	99.3	-	A
	30	淡黄色固体	99.3	-	
60℃	5	淡黄色固体	99.3	-	
	10	淡黄色固体	99.3	-	

RH 75%	30	淡黄色固体	99.26	-	A
	5	淡黄色固体	99.36	16.69	
	10	淡黄色固体	99.37	18.80	
	30	淡黄色固体	99.37	19.78	A
RH 90%	5	淡黄色固体	99.34	37.78	
	10	淡黄色固体	99.39	39.28	
	30	淡黄色固体	99.37	39.43	A

实验结论:

由表 13 的影响因素实验结果表明: 在光照、高温 40℃、高温 60℃、高湿 75%、高湿 90%条件下, 放置 30 天, 晶型 A 的物理化学稳定性较好。

实施例 18、本公开晶型 B 影响因素实验

将式(I)化合物晶型 B(实施例 4)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 天。

实验结果:

表 14、式(I)化合物晶型 B 影响因素实验结果

条件	时间 (天)	色泽、性状	纯度%	增重%	晶型
起始	0	白色固体	99.44		B
	5	白色固体	99.43		
4500 Lux	10	白色固体	99.44		
	30	白色固体	99.46		B
	5	白色固体	99.44		
	10	白色固体	99.36		
40℃	30	白色固体	99.26		B
	5	白色固体	99.44		
60℃	10	白色固体	99.30		
	30	白色固体	99.19		B
	5	白色固体	99.42	1.34	
	10	白色固体	99.42	2.45	
RH 75%	30	白色固体	99.44	6.11	B
	5	白色固体	99.43	3.28	
RH 90%	10	白色固体	99.43	5.76	
	30	白色固体	99.43	10.33	B

实验结论:

由表 14 的影响因素实验结果表明: 在光照、高温 40℃、高温 60℃、高湿 75%、高湿 90%条件下, 放置 30 天, 晶型 B 的物理化学稳定性较好。

实施例 19、本公开晶型 A、晶型 B 长期加速稳定性实验

式(I)化合物晶型 A(实施例 2)和晶型 B(实施例 4)进行 6 个月的长期(25℃、60%RH)、加速(40℃、75%RH)稳定性考察, 已进行两个月, 继续进行中。

实验结果

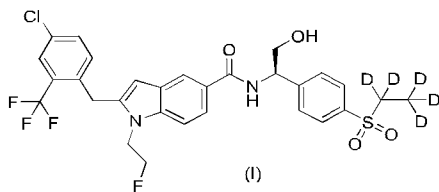
表 15、式(I)化合物晶型 A 和晶型 B 长期加速稳定性实验结果:

样品	放置条件	纯度%				晶型
		起始	1 个月	3 个月	6 个月	
晶型 A	25℃, 60%RH	99.39	99.39	99.29	99.30	A
	40℃, 75%RH	99.39	99.38	99.29	99.30	A
晶型 B	25℃, 60%RH	99.44	99.43	99.41	99.43	B
	40℃, 75%RH	99.44	99.45	99.45	99.41	B

由表 15 的长期加速稳定性实验结果显示: 晶型 A 和晶型 B 长期(25℃、60%RH)、加速(40℃、75%RH)稳定性条件下放置 6 个月的物理化学稳定性好。

权利要求

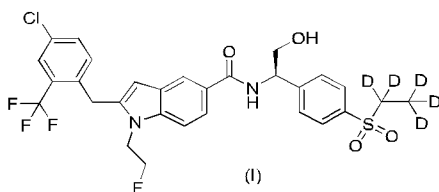
1. 一种式(I)所示化合物的A晶型,其特征在于:以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在6.315、9.039、9.703、12.536、15.165、16.235、17.098和21.706 处有特征峰



2. 根据权利要求1所述的式(I)所示化合物的A晶型,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6.315、9.039、9.703、12.536、13.573、15.165、16.235、17.098、17.876、21.406、21.706、23.248、24.669和25.136处有特征峰。

3. 根据权利要求2所述的式(I)所示化合物的A晶型,其特征在于:以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图2所示。

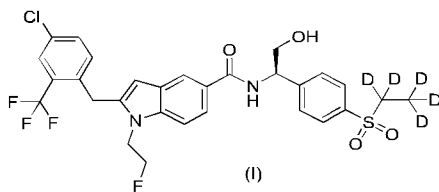
4. 一种式(I)所示化合物的B晶型,其特征在于:以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在9.874、14.893、15.387、19.202、20.918、24.179和25.566处有特征峰



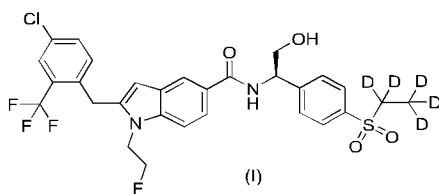
5. 根据权利要求4所述的式(I)所示化合物的B晶型,其特征在于:以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在9.874、14.893、15.387、19.202、20.918、22.195、24.179、24.689、25.566、26.502和28.963处有特征峰。

6. 根据权利要求5所述的式(I)所示化合物的B晶型,其特征在于:以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图6所示。

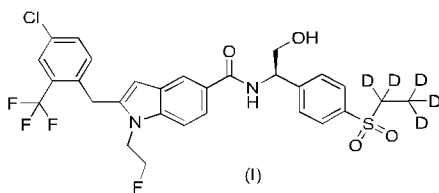
7. 一种式(I)所示化合物的C晶型,其特征在于:以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在8.302、11.241、14.018、15.861、17.921、19.186和22.874处有特征峰



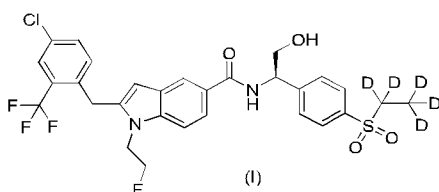
8. 一种式(I)所示化合物的D晶型,其特征在于:以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱,在6.625、8.384、14.959、16.453、17.816和19.915处有特征峰



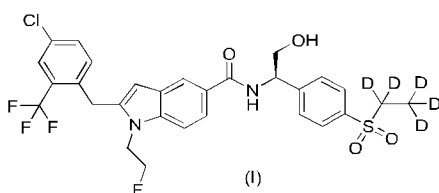
9. 一种式(I)所示化合物的 E 晶型，其特征在于：以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 13.824、14.967、15.980、16.730、21.684 和 25.212 处有特征峰



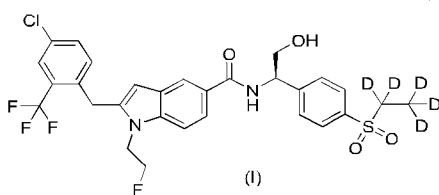
10. 一种式(I)所示化合物的 F 晶型，其特征在于：以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 7.680、11.319、14.200、15.460、16.480、23.000、23.861 和 26.220 处有特征峰



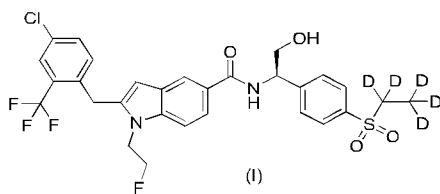
11. 一种式(I)所示化合物的 G 晶型，其特征在于：以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 7.480、9.400、12.201、13.238、15.259、16.300、17.859、18.900、22.500 和 25.320 处有特征峰



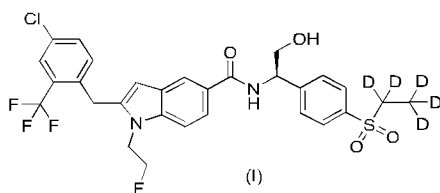
12. 一种式(I)所示化合物的 H 晶型，其特征在于：以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 8.265、10.453、12.476、14.633、16.774 和 17.933 处有特征峰



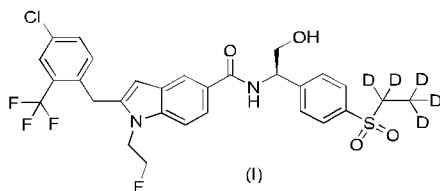
13. 一种式(I)所示化合物的 I 晶型，其特征在于：以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，在 7.098、10.159、12.487、13.797、17.119、17.797、18.261 和 24.074 处有特征峰



14. 一种式(I)所示化合物的 J 晶型, 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 7.268、9.203、14.668、15.024、18.060 和 21.815 处有特征峰



15. 一种式(I)所示化合物的 K 晶型, 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 6.937、12.267、13.747、16.079、18.671 和 20.205 处有特征峰



16. 根据权利要求 1-15 任一项所述的式(I)所示化合物的晶型, 其特征在于所述 2θ 角度的误差范围为 ± 0.2 。

17. 一种式 (I) 所示化合物的 A 晶型的制备方法: 包括

1) 将式(I)所示化合物混于溶剂中溶解, 析晶的步骤, 所述溶剂选自异丙醇、乙醇、乙醇-水混合物; 或

2) 将式(I)所示化合物混于第一溶剂中溶解, 滴加第二溶剂析晶的步骤; 所述第一溶剂选自乙酸乙酯; 所述第二溶剂选自正庚烷; 或

3) 将式(I)所示化合物 B 晶型混于第一溶剂中溶解, 滴加第二溶剂析晶的步骤; 所述第一溶剂选自乙醇; 所述第二溶剂选自水; 或

4) 将式(I)所示化合物 A 晶型或含有 A 晶型的式(I)所示化合物混于溶剂中打浆的步骤, 所述溶剂选自乙醇、乙酸异丙酯、异丙醇、异丙醚、水、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、甲苯、乙酸丁酯、正丁醇、环己烷、乙醇-水混合溶剂。

18. 一种式 (I) 所示化合物的 B 晶型的制备方法: 包括

1) 将式(I)所示化合物混于甲醇中, 溶解, 析晶的步骤; 或

2) 将式(I)所示化合物混于第一溶剂中溶解, 滴加第二溶剂析晶的步骤; 所述第一溶剂为甲醇; 所述第二溶剂为水; 或

3) 将式(I)所示化合物混于甲醇中打浆的步骤; 或

4) 将式(I)所示化合物混合物混于甲醇中, 溶解、挥发析晶的步骤。

19. 一种药物组合物, 包含权利要求 1-16 任一项所述的式(I)所示化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型、J 晶型、K 晶型中的一种或多种, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

20. 一种药物组合物, 由选自权利要求 1-16 任一项所述的式(I)所示化合物的晶型或其混合物与至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合制得。

21. 根据权利要求 19 或 20 所述的药物组合物, 其特征在于所述的组合物进一步含有抗 PD-1 抗体。

22. 权利要求 1-16 任一项所述的式(I)所示化合物的晶型或权利要求 19 或 20 所述的药物组合物在制备 ROR 激动剂中的用途。

23. 权利要求 1-16 任一项所述的式(I)所示化合物的晶型, 或者权利要求 19 或 20 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

24. 权利要求 1-16 任一项所述的式(I)所示化合物的晶型, 或者权利要求 19 或 20 所述的药物组合物与抗 PD-1 抗体联合在制备用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

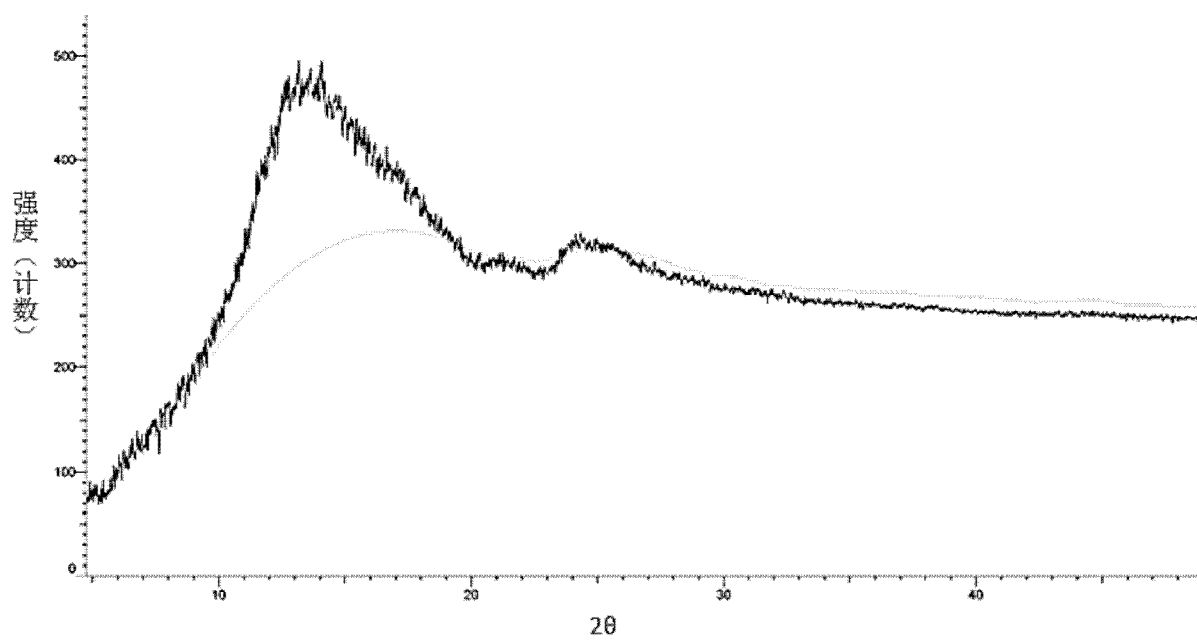


图 1

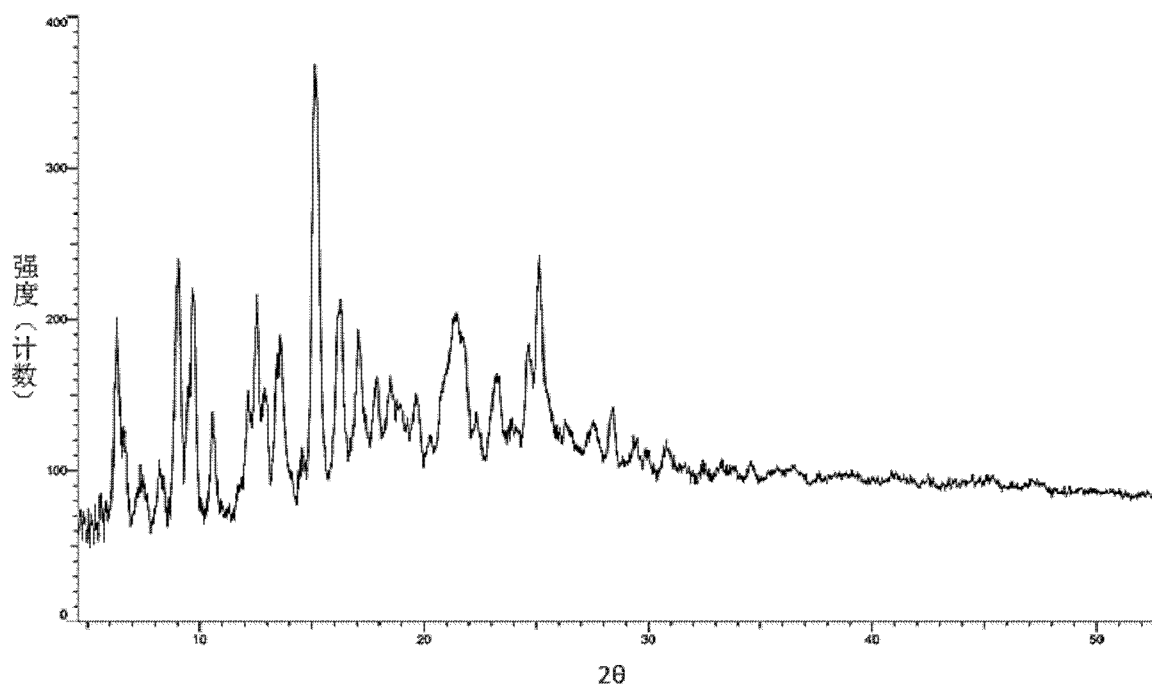


图 2

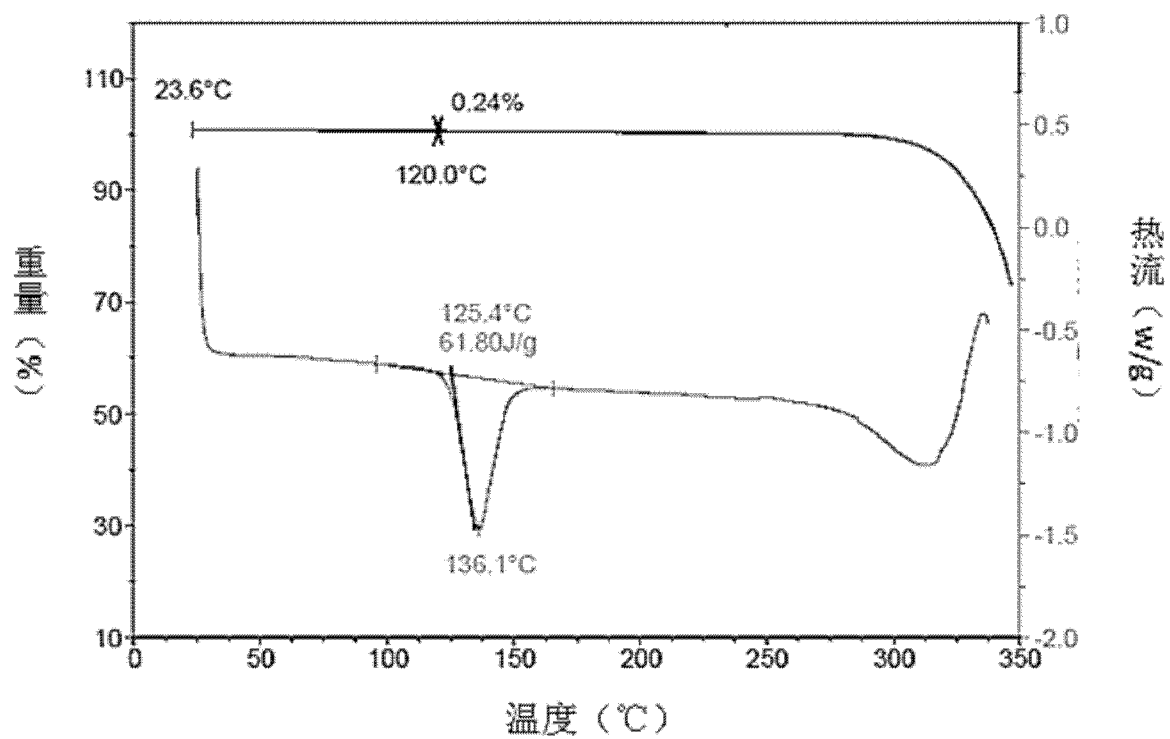


图 3

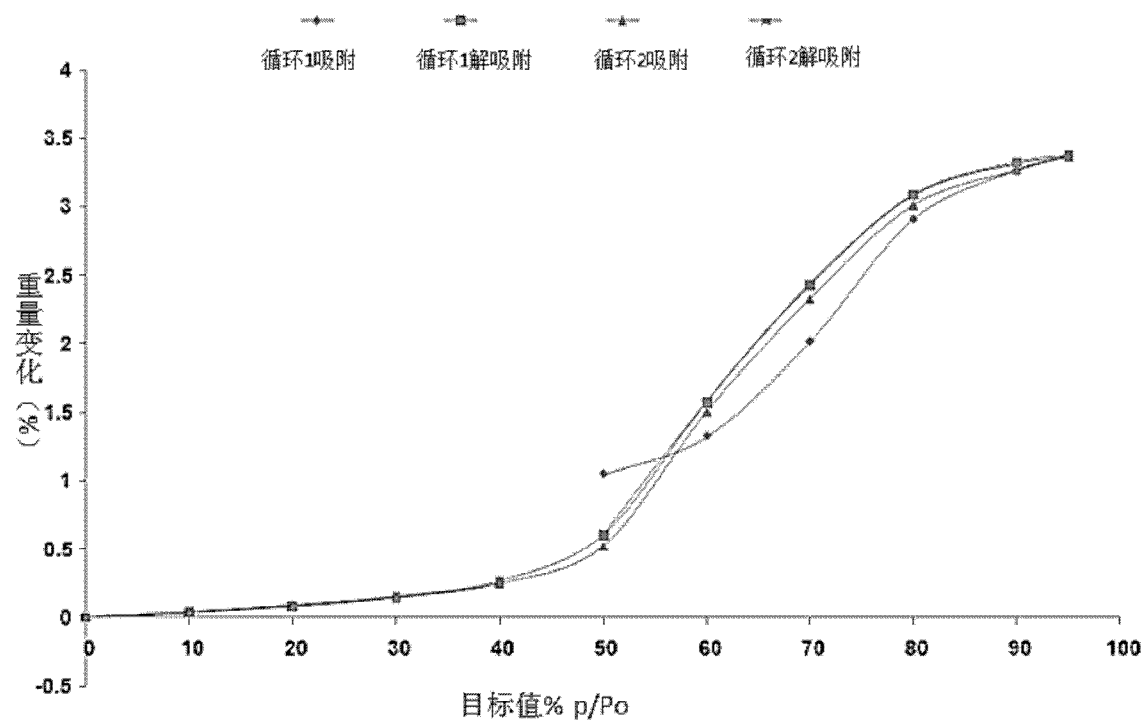


图 4

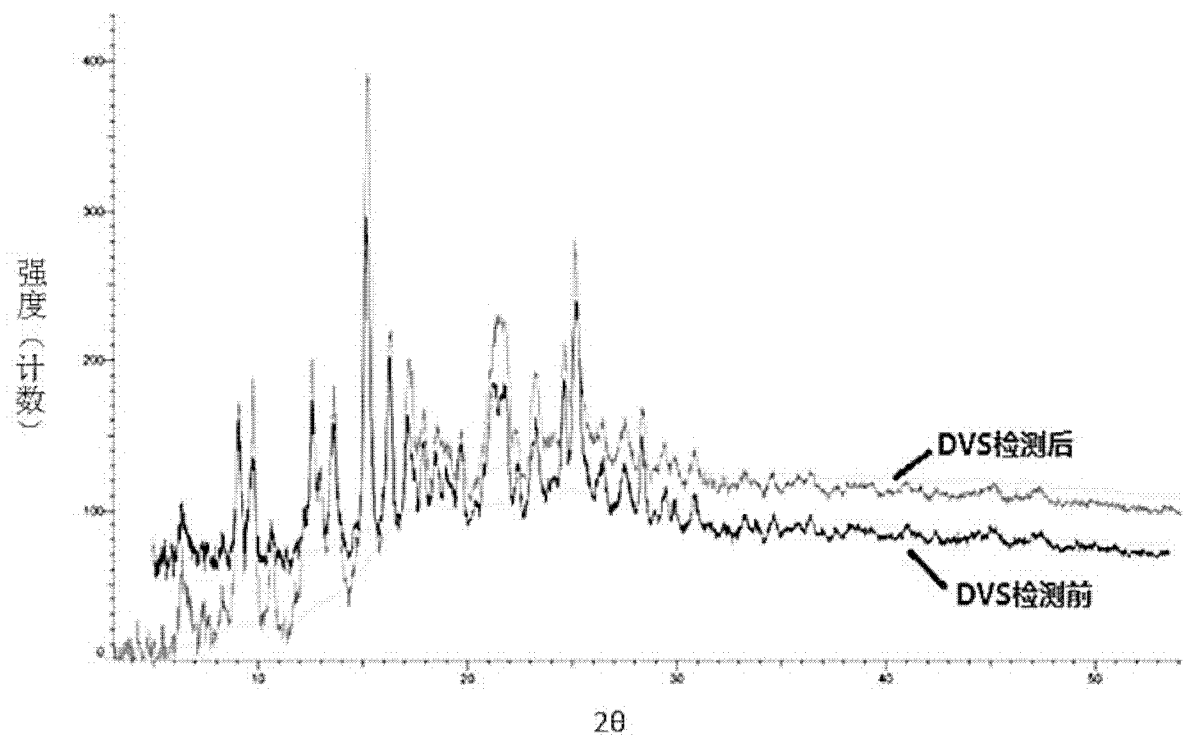


图 5

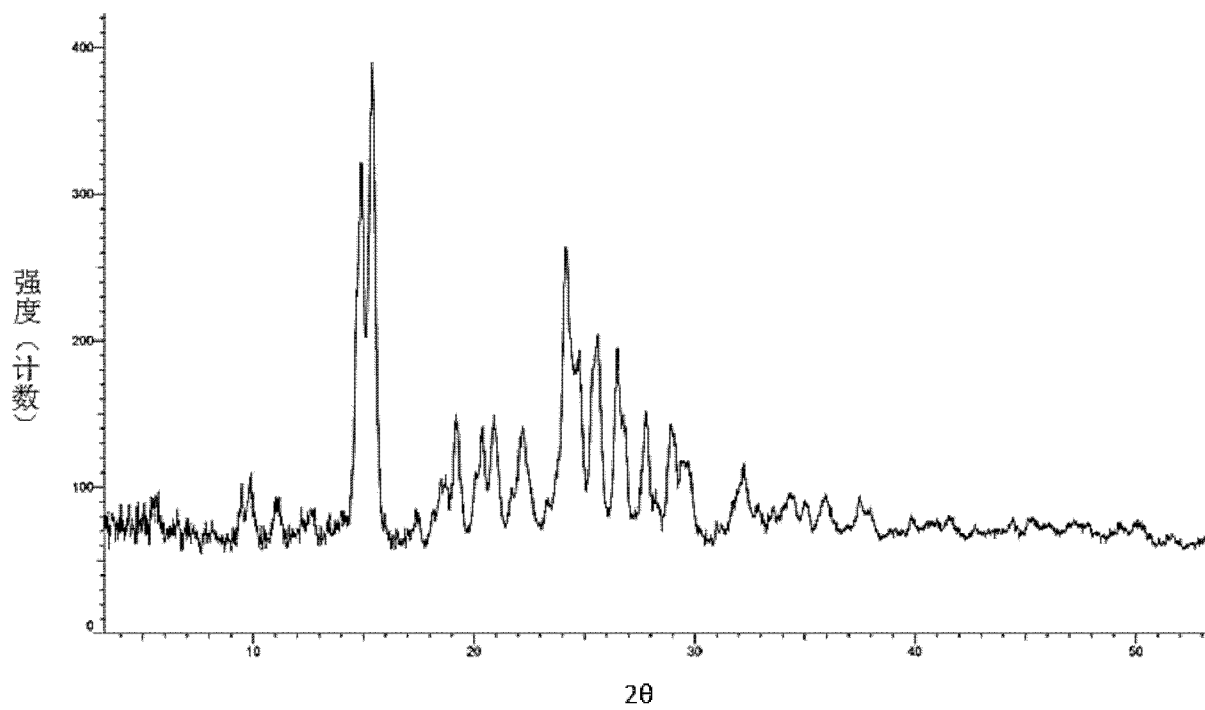


图 6

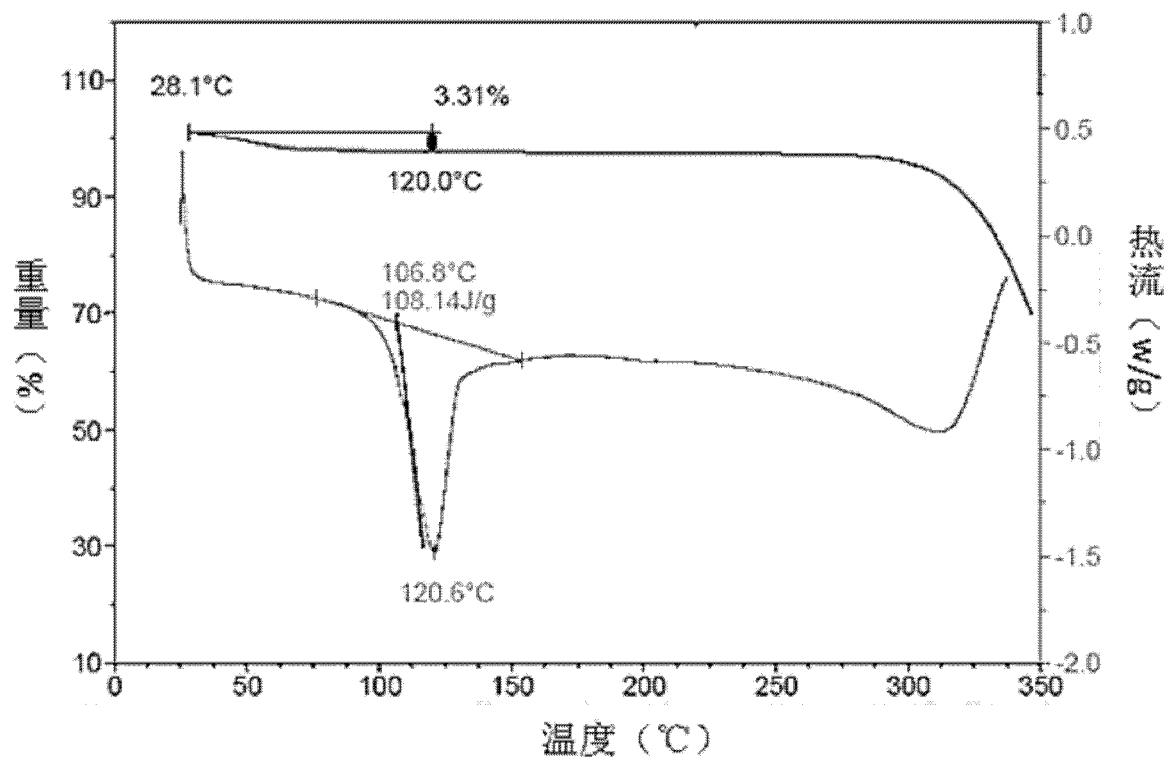


图 7

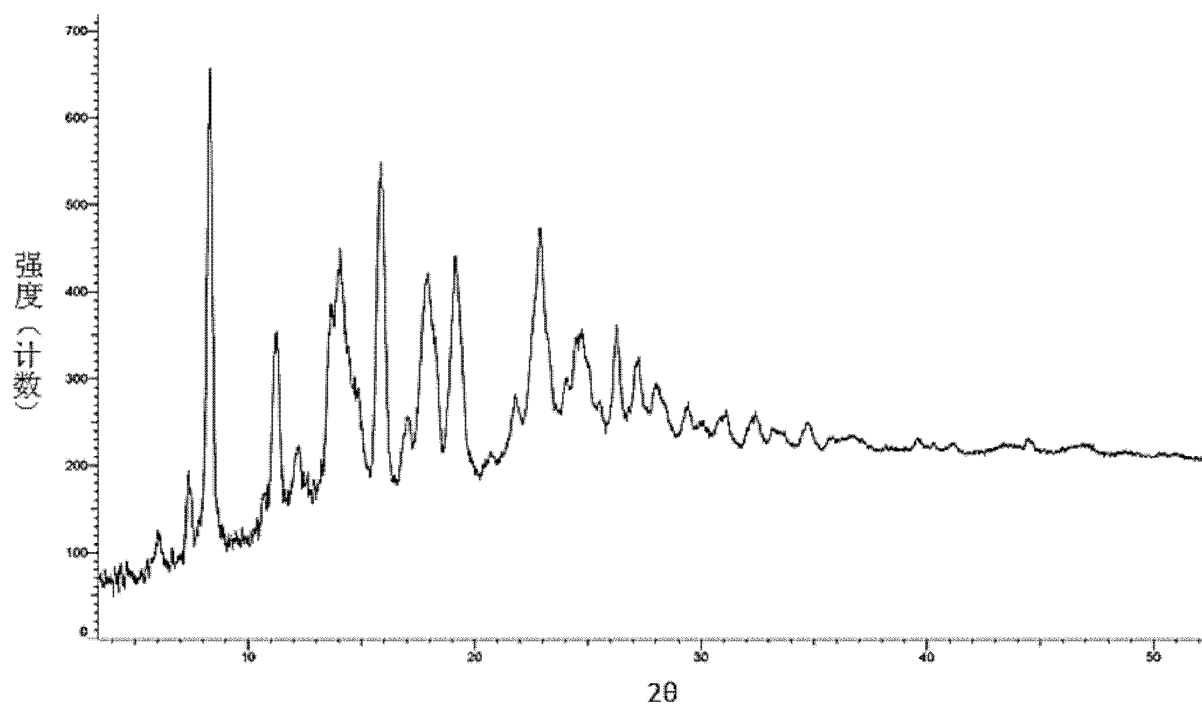


图 8

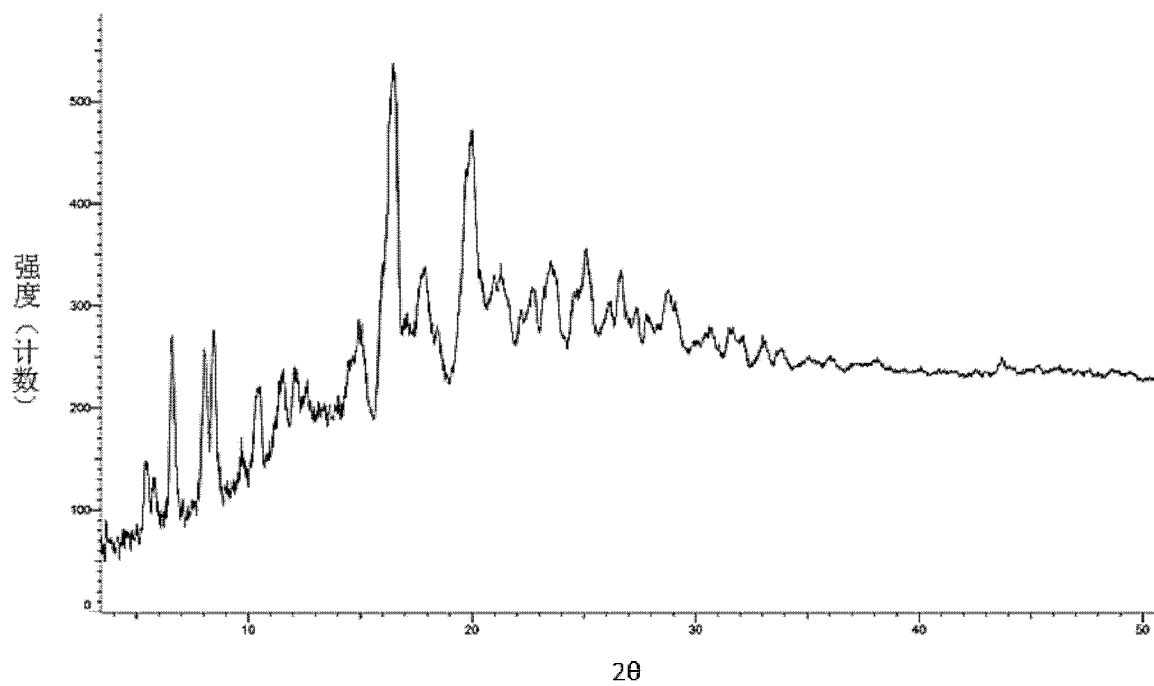


图 9

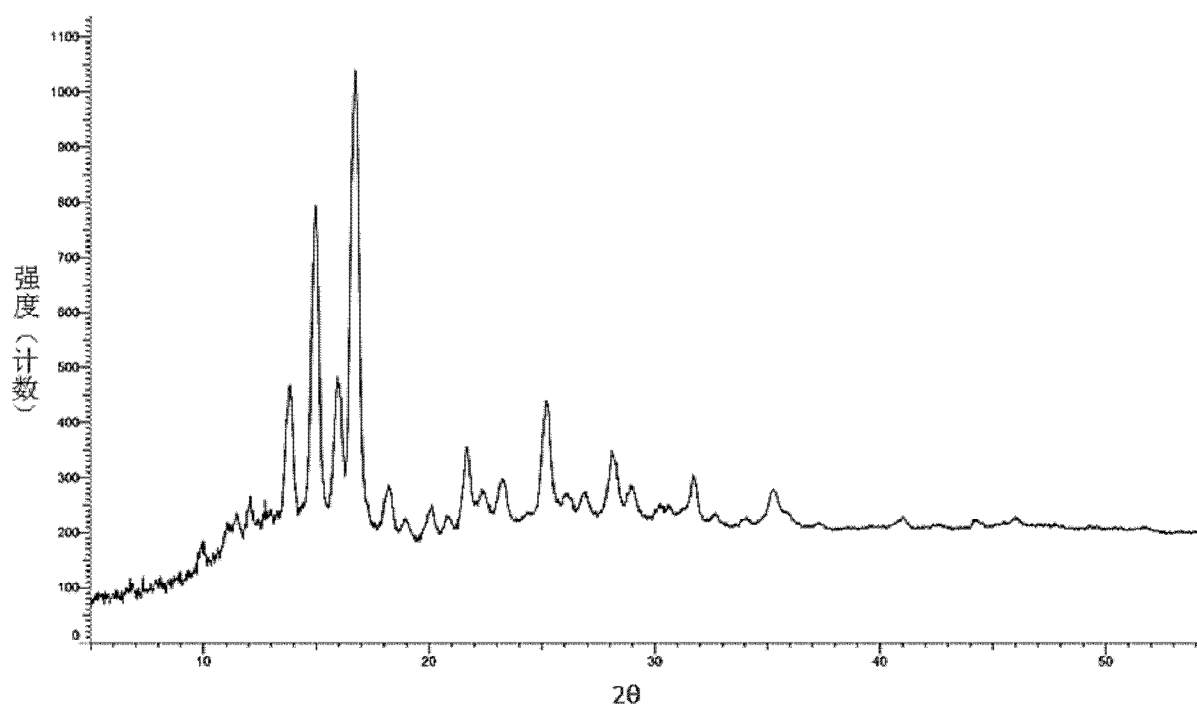


图 10

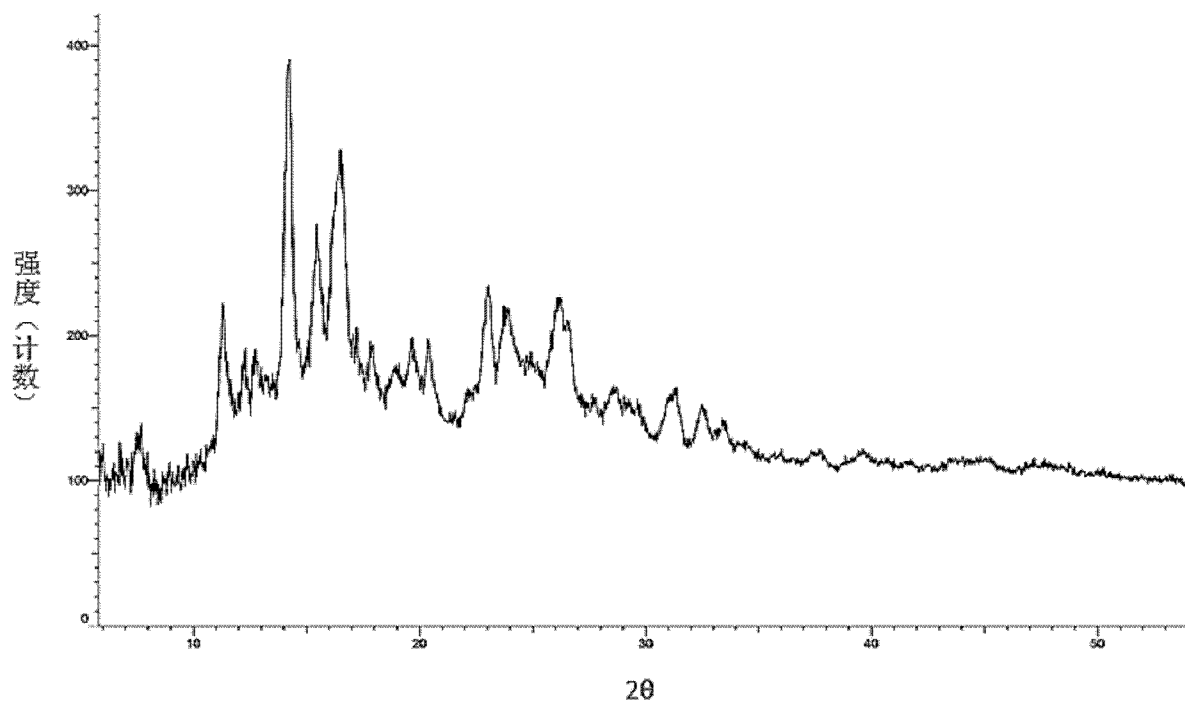


图 11

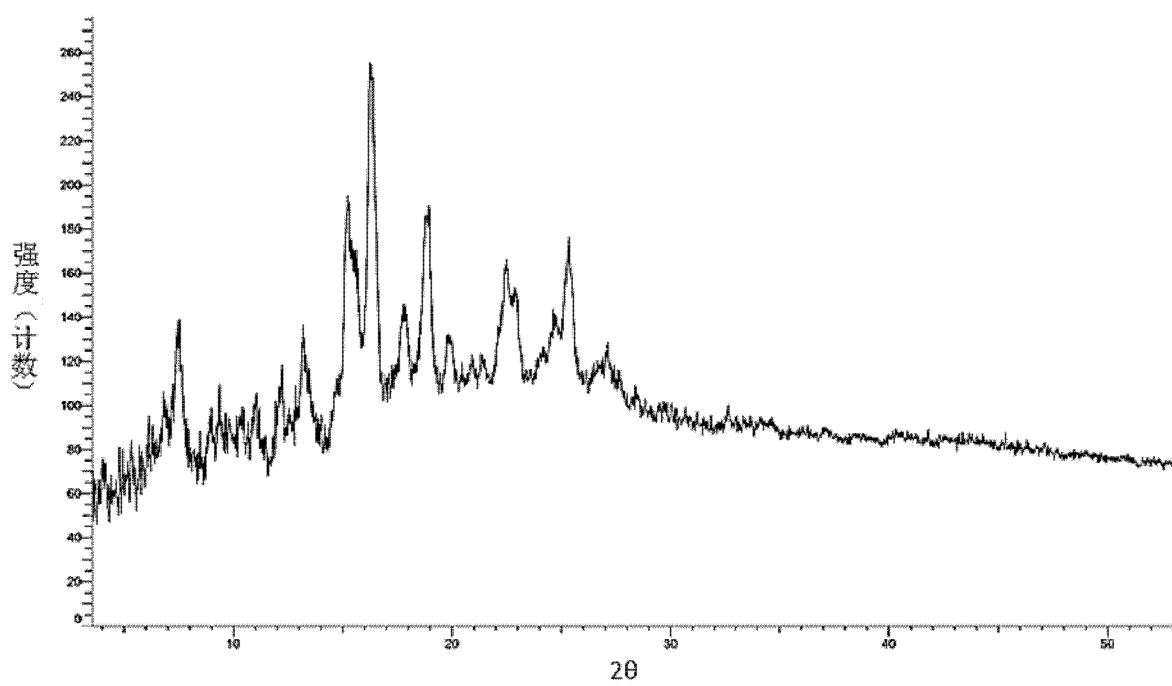


图 12

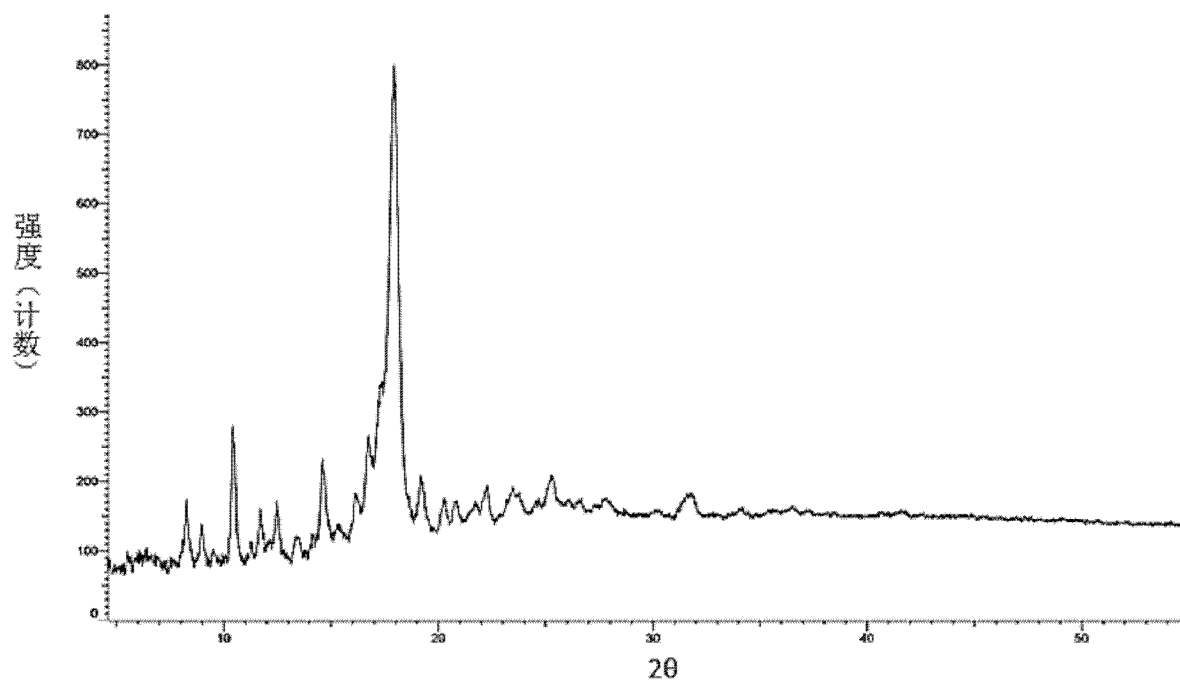


图 13

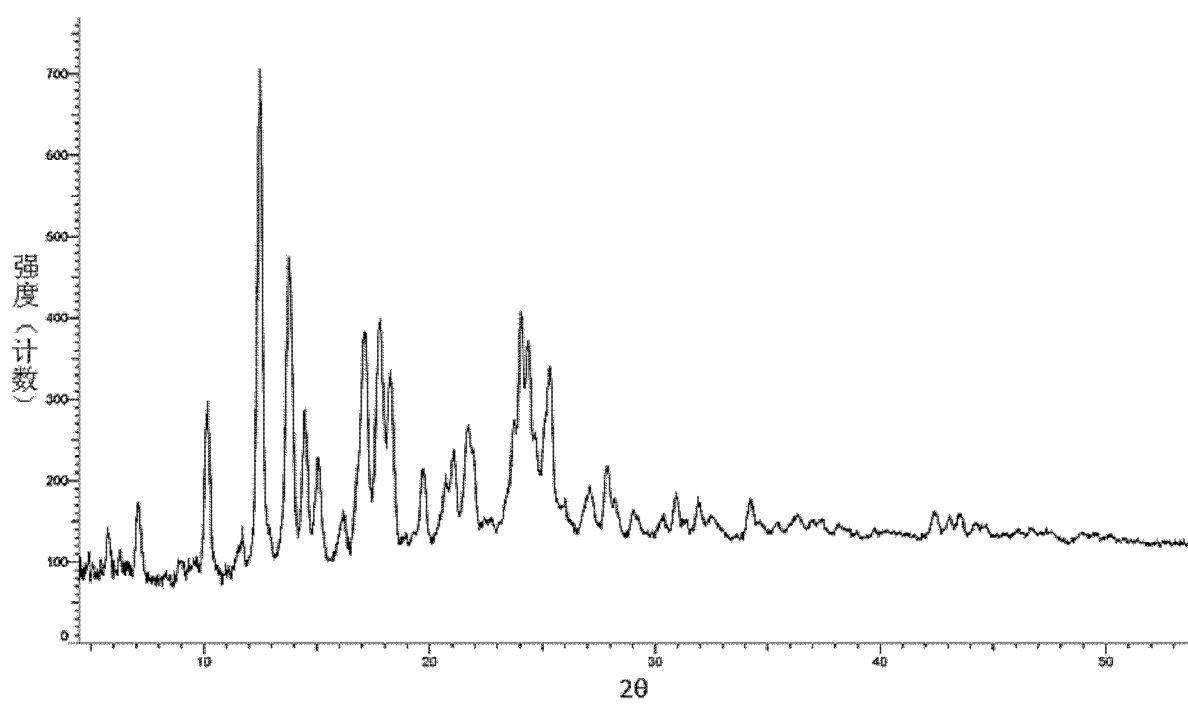


图 14

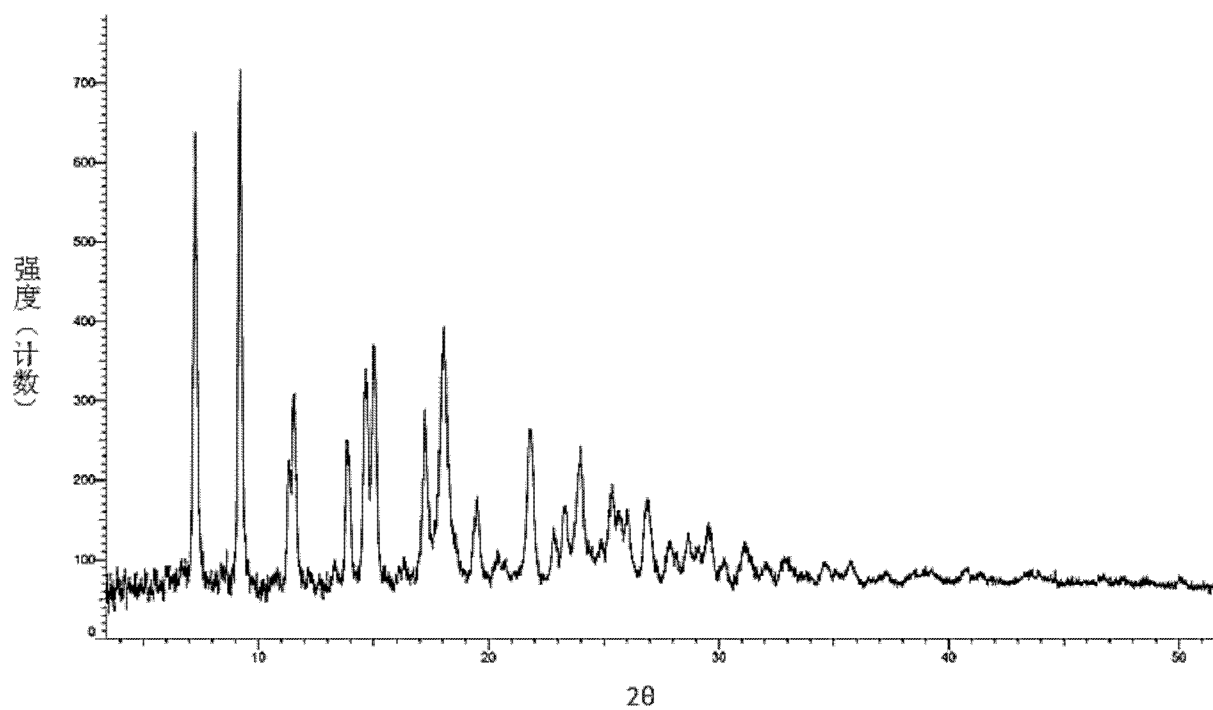


图 15

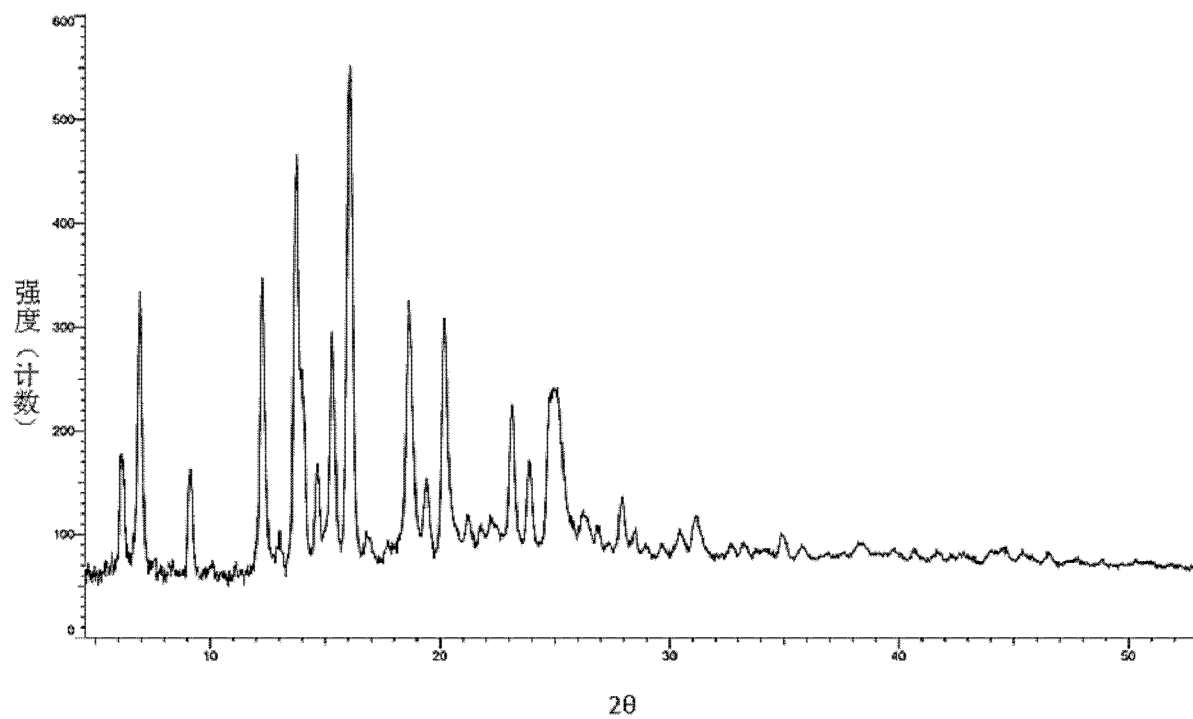


图 16

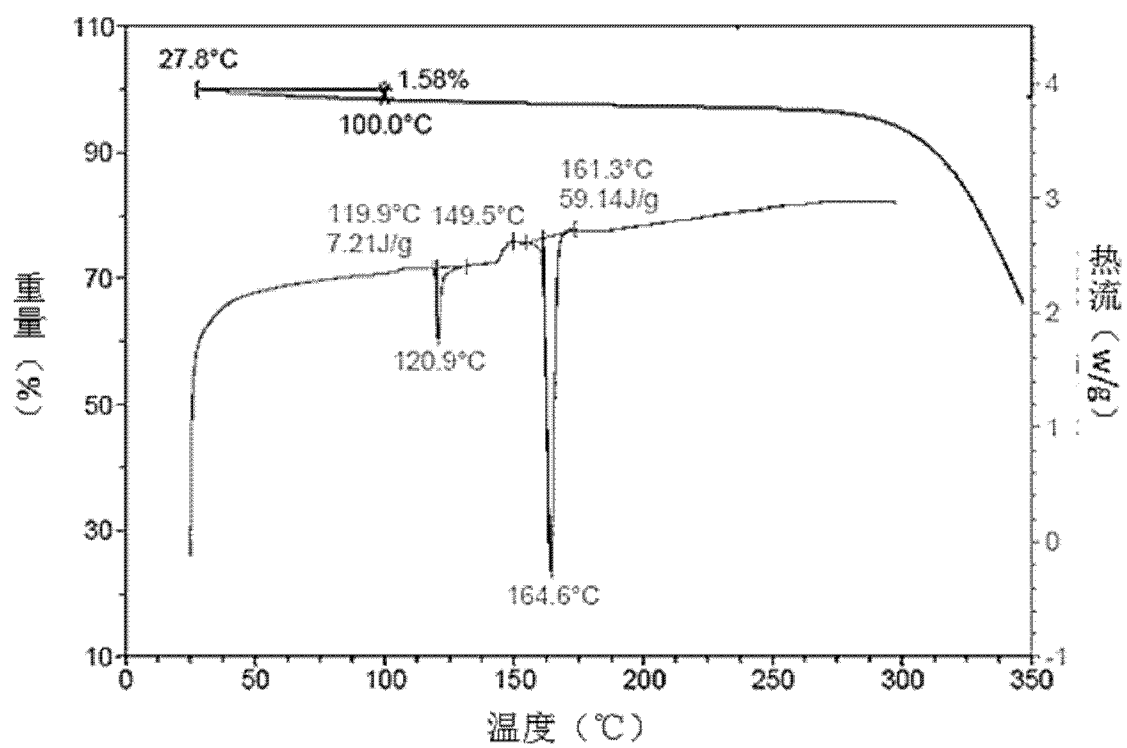


图 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/078506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/12(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/404(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61P; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; WPI; EPODOC; CAPLUS(STN); REG(STN); 恒瑞医药, 吲哚, 甲酰胺, indole, carboxamide, formamide, RN: 2300029-70-1, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019007382 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 10 January 2019 (2019-01-10) description, page 20, embodiment 4, page 8, line 3 to page 9, line 5	1-24
PX	WO 2019052440 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 21 March 2019 (2019-03-21) description, page 37, compound 6, page 13, line 15 to page 14, line 31, page 46, line 5 to page 49, line 3	1-24
A	WO 2017157332 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 21 September 2017 (2017-09-21) description, page 13, compound 30	1-24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 April 2020

Date of mailing of the international search report

26 May 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/078506

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019007382	A1	10 January 2019	TW	201906816	A	16 February 2019
				AU	2018298193	A1	02 January 2020
				CA	3068083	A1	10 January 2019
				CN	109952298	A	28 June 2019
WO	2019052440	A1	21 March 2019	TW	201912627	A	01 April 2019
				CN	109963836	A	02 July 2019
				AU	2018331125	A1	05 March 2020
WO	2017157332	A1	21 September 2017	TW	201733982	A	01 October 2017
				CN	107531679	A	02 January 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/078506

A. 主题的分类

C07D 209/12(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; A61K 31/404(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61P; A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS; WPI; EPDOC; CAPLUS (STN); REG (STN): 恒瑞医药, 吡啶, 甲酰胺, indole, carboxamide, formamide, RN:2300029-70-1, 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	W0 2019007382 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. 等) 2019年 1月 10日 (2019 - 01 - 10) 说明书第20页实施例4, 第8页第3行至第9页第5行	1-24
PX	W0 2019052440 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. 等) 2019年 3月 21日 (2019 - 03 - 21) 说明书第37页化合物6, 第13页第15行至第14页31行, 第46页第5行至第49页第3行	1-24
A	W0 2017157332 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. 等) 2017年 9月 21日 (2017 - 09 - 21) 说明书第13页化合物30	1-24

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 4月 27日

国际检索报告邮寄日期

2020年 5月 26日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

崔明波

电话号码 010-53962248

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/078506

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2019007382	A1	2019年 1月 10日	TW	201906816	A	2019年 2月 16日
				AU	2018298193	A1	2020年 1月 2日
				CA	3068083	A1	2019年 1月 10日
				CN	109952298	A	2019年 6月 28日
WO	2019052440	A1	2019年 3月 21日	TW	201912627	A	2019年 4月 1日
				CN	109963836	A	2019年 7月 2日
				AU	2018331125	A1	2020年 3月 5日
WO	2017157332	A1	2017年 9月 21日	TW	201733982	A	2017年 10月 1日
				CN	107531679	A	2018年 1月 2日