



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119698409 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 25

(21) 申请号 202380060028.1

(22) 申请日 2023.08.15

(66) 本国优先权数据

202210984344.5 2022.08.16 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.02.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/113085 2023.08.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/037532 ZH 2024.02.22

(71) 申请人 深圳市康哲生物科技有限公司

地址 518052 广东省深圳市南山区南头街
道马家龙社区南山大道3186号莲花广
场B栋801

(72) 发明人 胡伯羽 陈新海 刘斌

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 杨利权

(51) Int.Cl.

C07D 313/00 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

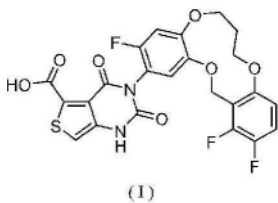
A61P 5/02 (2006.01)

(54) 发明名称

一种噻吩并嘧啶酮衍生物的盐型及晶型

(57) 摘要

本发明公开了一种噻吩并嘧啶酮衍生物的盐型、晶型及其制备方法,具体公开了式(I)化合物的盐型、晶型及其制备方法。



(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
2024 年 2 月 22 日 (22.02.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/037532 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 313/00 (2006.01) **A61P 5/02** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/113085

(22) 国际申请日: 2023 年 8 月 15 日 (15.08.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210984344.5 2022年8月16日 (16.08.2022) CN

(71) 申请人: 深圳市康哲生物科技有限公司 (SHENZHEN KANGZHE BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区南头街道马家龙社区南山大道3186号莲花广场B栋801, Guangdong 518052 (CN)。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区

保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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))。

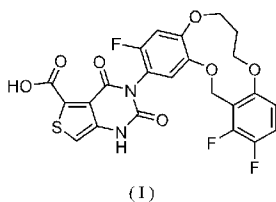
(72) 发明人: 胡伯羽 (HU, Boyu); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。陈新海 (CHEN, Kevin X); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。刘斌 (LIU, Bin); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 北京市柳沈律师事务所 (LIU, SHEN & ASSOCIATES); 中国北京市海淀区彩和坊路 10 号 1 号楼 10 层, Beijing 100080 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) Title: SALT TYPE AND CRYSTAL FORM OF THIENOPYRIMIDINONE DERIVATIVE

(54) 发明名称: 一种噻吩并嘧啶酮衍生物的盐型及晶型



(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a salt form and a crystal form of a thienopyrimidinone derivative and a preparation method therefor. Specifically, disclosed are a salt form and a crystal form of a compound of formula (I), and a preparation method therefor.

(57) 摘要: 本发明公开了一种噻吩并嘧啶酮衍生物的盐型、晶型及其制备方法, 具体公开了式(I)化合物的盐型、晶型及其制备方法。

WO 2024/037532 A1

一种噻吩并嘧啶酮衍生物的盐型及晶型

本发明主张如下优先权：

CN202210984344.5，申请日 2022 年 08 月 16 日。

技术领域

本发明涉及一种噻吩并嘧啶酮衍生物的盐型、晶型及其制备方法，具体公开了式（I）化合物的盐型、晶型及其制备方法。

背景技术

子宫内膜异位症是子宫内膜腺体或间质出现在子宫以外的部位，子宫内膜异位症带来的症状有慢性盆腔疼痛，痛经，不孕不育等，极难治愈，容易复发，被认为是妇科疑难病之一。该疾病临床用药存在用药时间长，副作用多，给药不便等缺点。据悉，2021 年全球约有 1.76 亿女性患有子宫内膜异位症。

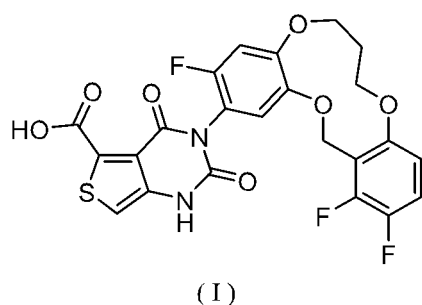
子宫内膜异位症发生的原因非常复杂，其发病机制尚未完全明确，临床药物治疗方案要么是控制雌激素水平，要么是控制炎症，或者两者兼而有之。治疗的药物主要分为非甾体类抗炎药、孕激素类、复方口服避孕药、促性腺素释放激素（GnRH）激动剂等。其中口服避孕药有将近三分之一到四分之一的患者无响应率，孕激素则有容易发生肥胖的副作用，特别是想要怀孕的患者需要禁用，促性腺素释放素则有围绝经期副作用。多肽类的 GnRH 受体激动剂或拮抗剂化合物存在许多问题，如口服吸收性、剂型、剂量体积、药物稳定性、持续作用以及代谢稳定性等问题。

GnRH 受体拮抗剂通过竞争性结合 GnRH 受体，阻断 GnRH 与受体结合，直接抑制下丘脑-垂体-卵巢轴，进而抑制卵泡刺激素和黄体生成素的分泌，降低雌激素水平，起效快，副作用小。目前，小分子 GnRH 受体拮抗剂研发处于最靠前的除了最先上市的 Elagolix 之外，2020 年 12 月 FDA 批准了第二款小分子口服拮抗剂 Relugolix 第一个适应症治疗晚期前列腺癌，治疗子宫肌瘤的适应症已经在日本获批，子宫内膜异位症已经进入临床三期，第三个拮抗剂 Linzagolix 治疗子宫内膜异位症和子宫肌瘤的适应症均以处于临床三期。

药用的活性成分的晶型结构往往会影响到该化合物的稳定性，一般来说，无定型的药物产品没有规则的晶型结构，往往具有缺陷，譬如稳定性差，易结块，颗粒小，过滤困难等等。另外，药物分子的溶解性的高低与口服吸收的高低密切相关，药物通过与合适的酸或者碱成盐后能够增加溶解度，同时易氧化的药物分子通过成盐还能帮助药物分子增加稳定性，利于储存和运输。因此，我们需要深入的研究并找到药物分子合适的盐型和晶型，特别是具有良好稳定性的新晶型。

发明内容

本发明提供了式（I）化合物的 B 晶型，



所述 B 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：4.62 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，7.35 $\pm$ 0.20 $^\circ$

和 18.34±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.62±0.20°，7.35±0.20°，11.45±0.20°，12.33±0.20°和 18.34±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.62±0.20°，7.35±0.20°，11.45±0.20°，12.33±0.20°，18.34±0.20°，22.41±0.20°，26.54±0.20°和 27.08±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.62±0.20°，7.35±0.20°，11.45±0.20°，12.33±0.20°，13.75±0.20°，17.89±0.20°，18.34±0.20°，20.92±0.20°，22.41±0.20°，25.43±0.20°，26.54±0.20°和 27.08±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.62±0.20°，7.35±0.20°，9.17±0.20°，11.45±0.20°，12.33±0.20°，13.75±0.20°，17.89±0.20°，18.34±0.20°，20.92±0.20°，22.41±0.20°，23.57±0.20°，24.46±0.20°，25.43±0.20°，26.54±0.20°，27.08±0.20°和 28.81±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.62±0.20°，7.35±0.20°，18.34±0.20°，和/或 9.17±0.20°，和/或 11.45±0.20°，和/或 12.33±0.20°，和/或 13.17±0.20°，和/或 13.75±0.20°，和/或 14.34±0.20°，和/或 14.67±0.20°，和/或 16.50±0.20°，和/或 17.43±0.20°，和/或 17.89±0.20°，和/或 19.45±0.20°，和/或 20.92±0.20°，和/或 22.41±0.20°，和/或 23.57±0.20°，和/或 24.46±0.20°，和/或 25.43±0.20°，和/或 25.89±0.20°，和/或 26.54±0.20°，和/或 27.08±0.20°，和/或 28.81±0.20°，和/或 31.69±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.62°，7.35°，9.17°，11.45°，12.33°，13.17°，13.75°，14.34°，14.67°，16.50°，17.43°，17.89°，18.34°，19.45°，20.92°，21.68°，22.41°，23.57°，24.46°，25.43°，25.89°，26.54°，27.08°和 28.81°。

本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.62°，7.35°，9.17°，11.45°，12.33°，13.17°，13.75°，14.34°，14.67°，16.50°，17.43°，17.89°，18.34°，19.45°，20.92°，21.68°，22.41°，23.57°，24.46°，25.43°，25.89°，26.54°，27.08°，28.81°，30.27°，31.69°，33.32°，33.71°，33.99°，35.25°，36.92°和 37.69°。

本发明的一些方案中，上述 B 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 1 所示。

本发明的一些实施方案中，上述 B 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 1 所示：

表 1 式 (I) 化合物 B 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	左半高宽[°2θ]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	4.6176	7764.48	0.1791	19.14	100.00
2	7.3516	2436.15	0.1791	12.03	31.38
3	9.1718	968.48	0.1279	9.64	12.47
4	11.4452	1679.55	0.1279	7.73	21.63
5	12.3266	2308.77	0.1535	7.18	29.73
6	13.1713	258.23	0.1535	6.72	3.33
7	13.7523	1241.19	0.1535	6.44	15.99
8	14.3445	670.23	0.1791	6.17	8.63
9	14.6676	554.09	0.1279	6.04	7.14

编号	2θ[°]	峰高[cts]	左半高宽[°2θ]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
10	16.4957	475.43	0.1023	5.37	6.12
11	17.4348	607.16	0.1535	5.09	7.82
12	17.8903	1067.77	0.1535	4.96	13.75
13	18.3367	6232.24	0.1791	4.84	80.27
14	19.4470	463.18	0.1791	4.56	5.97
15	20.9207	1075.81	0.1279	4.25	13.86
16	21.6806	207.64	0.2047	4.10	2.67
17	22.4067	1632.82	0.1791	3.97	21.03
18	23.5677	936.32	0.1279	3.78	12.06
19	24.4607	879.36	0.1791	3.64	11.33
20	25.4287	1234.01	0.1791	3.50	15.89
21	25.8940	788.90	0.1279	3.44	10.16
22	26.5394	1356.36	0.2047	3.36	17.47
23	27.0844	1762.08	0.2558	3.29	22.69
24	28.8123	911.37	0.2814	3.10	11.74
25	30.2663	185.91	0.2047	2.95	2.39
26	31.6866	377.11	0.1535	2.82	4.86
27	33.3166	159.07	0.1535	2.69	2.05
28	33.7081	236.58	0.1535	2.66	3.05
29	33.9866	220.96	0.1535	2.64	2.85
30	35.2528	119.10	0.3582	2.55	1.53
31	36.9151	171.26	0.2047	2.44	2.21
32	37.6890	467.62	0.1791	2.39	6.02

本发明的一个实施方案中，上述 B 晶型的差示扫描量热 (DSC) 曲线显示在 224.4°C±3°C处具有放热峰的峰值。

本发明的一个实施方案中，上述 B 晶型的 DSC 图谱基本上如图 2 所示。

本发明的一个实施方案中，上述 B 晶型的热重分析 (TGA) 曲线在 150°C±3°C时失重 1.12%。

本发明的一个实施方案中，上述 B 晶型的 TGA 图谱基本上如图 3 所示。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 B 晶型的制备方法，包括如下步骤：

- (a) 70°C~95°C下将式 (I) 化合物加入水或乙腈/水（体积比 1：5~1：50）的混合溶剂中；
- (b) 搅拌 10~48 小时；
- (c) 过滤；
- (d) 滤饼在 50°C-70°C下干燥。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 C 晶型，所述 C 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ

角处具有特征衍射峰：7.18±0.20°，8.47±0.20°和 12.8±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 C 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：7.18±0.20°，8.47±0.20°，12.80±0.20°，15.80±0.20°和 23.30±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 C 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：7.18±0.20°，8.47±0.20°，11.55±0.20°，12.80±0.20°，15.80±0.20°，16.96±0.20°，19.23±0.20°和 20.12±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 C 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：7.18±0.20°，8.47±0.20°，11.55±0.20°，12.80±0.20°，15.80±0.20°，16.96±0.20°，19.23±0.20°，20.12±0.20°，23.30±0.20°和 26.31±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 C 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：7.18±0.20°，8.47±0.20°，12.80±0.20°，和/或 11.55±0.20°，和/或 15.80±0.20°，和/或 16.96±0.20°，和/或 19.23±0.20°，和/或 20.12±0.20°，和/或 23.30±0.20°和/或 26.31±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 C 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：7.18°，8.47°，11.55°，12.80°，15.80°，16.96°，19.23°，20.12°，23.30°和 26.31°。

本发明的一些方案中，上述 C 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 4 所示。

本发明的一些实施方案中，上述 C 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 2 所示：

表 2 式 (I) 化合物 C 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	7.1836	809.66	12.31	100.00
2	8.4748	302.29	10.43	37.34
3	11.5506	135.10	7.66	16.69
4	12.7958	463.54	6.92	57.25
5	15.7963	229.83	5.61	28.39
6	16.9615	156.58	5.23	19.34
7	19.2265	135.51	4.62	16.74
8	20.1160	170.60	4.41	21.07
9	23.2970	187.73	3.82	23.19
10	26.3104	109.49	3.39	13.52

本发明的一个实施方案中，上述 C 晶型的差示扫描量热 (DSC) 曲线显示在 225.1°C±3°C处具有放热峰的峰值。

本发明的一个实施方案中，上述 C 晶型的 DSC 图谱基本上如图 5 所示。

本发明的一个实施方案中，上述 C 晶型的热重分析 (TGA) 曲线在 150°C±3°C时失重 1.13%。

本发明的一个实施方案中，上述 C 晶型的 TGA 图谱基本上如图 6 所示。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 A1 晶型，所述 A1 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：7.15±0.20°，9.13±0.20°，11.01±0.20°，21.60±0.20°和 22.10±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 A1 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：7.15±0.20°，9.13±0.20°，11.01±0.20°，16.15±0.20°，21.60±0.20°，22.10±0.20°，23.66±0.20°和 24.60±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 A1 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：7.15 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，9.13 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，9.71 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，11.01 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，11.81 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，15.17 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，16.15 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，21.60 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，22.10 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，23.01 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，23.66 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 和 24.60 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述 A1 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：7.15 $^\circ$ ，7.85 $^\circ$ ，9.13 $^\circ$ ，9.71 $^\circ$ ，11.01 $^\circ$ ，11.81 $^\circ$ ，12.63 $^\circ$ ，13.12 $^\circ$ ，15.17 $^\circ$ ，15.72 $^\circ$ ，16.15 $^\circ$ ，16.90 $^\circ$ ，17.43 $^\circ$ ，18.30 $^\circ$ ，18.81 $^\circ$ ，19.32 $^\circ$ ，19.67 $^\circ$ ，20.39 $^\circ$ ，21.60 $^\circ$ ，22.10 $^\circ$ ，23.01 $^\circ$ ，23.66 $^\circ$ ，24.60 $^\circ$ ，25.40 $^\circ$ ，26.17 $^\circ$ ，26.94 $^\circ$ ，27.42 $^\circ$ ，28.16 $^\circ$ ，29.94 $^\circ$ ，30.54 $^\circ$ ，32.96 $^\circ$ ，33.50 $^\circ$ ，35.54 $^\circ$ ，37.22 $^\circ$ 和 38.58 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述 A1 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 7 所示。

本发明的一些实施方案中，上述 A1 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 3 所示：

表 3 式 (I) 化合物 A1 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2 θ [$^\circ$]	峰高[cts]	晶面间距[$\text{\AA}$]	相对强度[%]
1	7.1547	5243.4	12.36	100.00
2	7.8533	203.24	11.26	3.88
3	9.1274	1827.36	9.69	34.85
4	9.7122	948.46	9.11	18.09
5	11.0148	1270.53	8.03	24.23
6	11.8063	707.4	7.50	13.49
7	12.6328	139.85	7.01	2.67
8	13.1169	117.8	6.75	2.25
9	15.166	914.56	5.84	17.44
10	15.717	419.33	5.64	8.00
11	16.1478	1192.54	5.49	22.74
12	16.9048	391.32	5.24	7.46
13	17.4283	432.4	5.09	8.25
14	18.3039	341.81	4.85	6.52
15	18.8089	288.82	4.72	5.51
16	19.319	327.77	4.59	6.25
17	19.6703	338.78	4.51	6.46
18	20.3918	419.96	4.36	8.01
19	21.5978	1663.42	4.11	31.72
20	22.0973	1772.04	4.02	33.80
21	23.0083	849.73	3.87	16.21
22	23.6583	1101.06	3.76	21.00
23	24.5952	1239.79	3.62	23.64
24	25.3972	480.55	3.51	9.16
25	26.1724	184.87	3.40	3.53

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
26	26.938	342.05	3.31	6.52
27	27.416	257.91	3.25	4.92
28	28.16	451.58	3.17	8.61
29	29.9376	222.75	2.98	4.25
30	30.536	376.26	2.93	7.18
31	32.9615	193.49	2.72	3.69
32	33.4971	163.51	2.68	3.12
33	35.5373	146.83	2.53	2.80
34	37.2248	74.92	2.42	1.43
35	38.5826	49.07	2.33	0.94

本发明还提供了式 (I) 化合物的 D 晶型, 所述 D 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 7.35±0.20°, 13.02±0.20°, 16.18±0.20°, 20.10±0.20°和 21.91±0.20°。

本发明的一些方案中, 上述 D 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 7.35±0.20°, 13.02±0.20°, 16.18±0.20°, 20.10±0.20°, 21.91±0.20°, 24.41±0.20°, 25.03±0.20°和 27.49±0.20°。

本发明的一些方案中, 上述 D 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 7.35±0.20°, 9.36±0.20°, 10.90±0.20°, 13.02±0.20°, 16.18±0.20°, 18.80±0.20°, 20.10±0.20°, 21.91±0.20°, 22.40±0.20°, 24.41±0.20°, 25.03±0.20°和 27.49±0.20°。

本发明的一些方案中, 上述 D 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 7.35°, 8.41°, 9.36°, 10.49°, 10.90°, 11.55°, 12.11°, 13.02°, 13.79°, 14.68°, 15.07°, 16.18°, 16.53°, 16.77°, 17.83°, 18.80°, 20.10°, 20.75°, 21.75°, 21.91°, 22.40°, 23.45°, 24.41°, 25.03°, 26.48°, 26.86°, 27.49°, 28.45°和 29.04°。

本发明的一些方案中, 上述 D 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 7.35°, 8.41°, 9.36°, 10.49°, 10.90°, 11.55°, 12.11°, 13.02°, 13.79°, 14.68°, 15.07°, 16.18°, 16.53°, 16.77°, 17.83°, 18.80°, 20.10°, 20.75°, 21.75°, 21.91°, 22.40°, 23.45°, 24.41°, 25.03°, 26.48°, 26.86°, 27.49°, 28.45°, 29.04°, 30.16°, 30.67°, 31.56°和 34.26°。

本发明的一些方案中, 上述 D 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 8 所示。

本发明的一些实施方案中, 上述 D 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中, 衍射峰数据如表 4 所示:

表 4 式 (I) 化合物 D 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	7.3536	7424.20	12.02	100.00
2	8.4059	193.22	10.52	2.60
3	9.3633	444.05	9.45	5.98
4	10.4885	297.47	8.43	4.01
5	10.8998	382.39	8.12	5.15

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
6	11.5534	224.38	7.66	3.02
7	12.1052	196.50	7.31	2.65
8	13.0168	895.98	6.80	12.07
9	13.7880	99.41	6.42	1.34
10	14.6811	192.67	6.03	2.60
11	15.0709	179.33	5.88	2.42
12	16.1836	824.30	5.48	11.10
13	16.5306	419.38	5.36	5.65
14	16.7680	374.78	5.29	5.05
15	17.8279	151.96	4.98	2.05
16	18.7964	576.47	4.72	7.76
17	20.1003	1164.60	4.42	15.69
18	20.7532	126.41	4.28	1.70
19	21.7468	888.00	4.09	11.96
20	21.9120	1114.17	4.06	15.01
21	22.4001	375.62	3.97	5.06
22	23.4468	218.72	3.79	2.95
23	24.4050	659.41	3.65	8.88
24	25.0309	583.13	3.56	7.85
25	26.4846	360.94	3.37	4.86
26	26.8557	265.41	3.32	3.57
27	27.4917	694.29	3.24	9.35
28	28.4548	221.36	3.14	2.98
29	29.0399	163.18	3.07	2.20
30	30.1629	207.14	2.96	2.79
31	30.6696	154.08	2.92	2.08
32	31.5640	154.79	2.83	2.08
33	34.2623	57.49	2.62	0.77

。 本发明的一个实施方案中，上述 D 晶型的差示扫描量热 (DSC) 曲线显示在 220.0°C±3°C处具有放热峰的峰值。

本发明的一个实施方案中，上述 D 晶型的 DSC 图谱基本上如图 9 所示。

本发明的一个实施方案中，上述 D 晶型的热重分析 (TGA) 曲线在 150.0°C±3°C时失重 2.05%。

本发明的一个实施方案中，上述 D 晶型的 TGA 图谱基本上如图 10 所示。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 E 晶型，所述 E 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ

角处具有特征衍射峰：4.49±0.20°， 6.15±0.20°， 13.40±0.20°， 17.26±0.20°和 26.04±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 E 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.49±0.20°， 6.15±0.20°， 8.92±0.20°， 11.47±0.20°， 12.30±0.20°， 13.40±0.20°， 17.26±0.20°和 26.04±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 E 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.49±0.20°， 6.15±0.20°， 8.92±0.20°， 11.47±0.20°， 12.30±0.20°， 13.40±0.20°， 16.56±0.20°， 17.26±0.20°， 19.03±0.20°， 21.01±0.20°， 26.04±0.20°和 26.60±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 E 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.49°， 6.15°， 8.92°， 11.47°， 12.30°， 13.40°， 14.59°， 16.56°， 17.26°， 19.03°， 21.01°， 22.16°， 23.88°， 24.54°， 26.04°， 26.60°， 27.47°和 27.96°。

本发明的一些方案中，上述 E 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.49°， 6.15°， 8.92°， 11.47°， 12.30°， 13.40°， 14.59°， 16.56°， 17.26°， 19.03°， 21.01°， 22.16°， 23.88°， 24.54°， 26.04°， 26.60°， 27.47°， 27.96°， 30.60°， 31.71°， 33.61°和 37.65°。

本发明的一些方案中，上述 E 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 11 所示。

本发明的一些实施方案中，上述 E 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 5 所示：

表 5 式 (I) 化合物 E 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	4.4892	6698.37	19.68	100.00
2	6.1517	1627.46	14.37	24.30
3	8.9240	741.97	9.91	11.08
4	11.4651	747.07	7.72	11.15
5	12.3004	781.86	7.20	11.67
6	13.3971	923.52	6.61	13.79
7	14.5899	211.88	6.07	3.16
8	16.5557	518.85	5.35	7.75
9	17.2588	1013.47	5.14	15.13
10	19.0287	721.66	4.66	10.77
11	21.0068	738.37	4.23	11.02
12	22.1602	362.74	4.01	5.42
13	23.8815	306.05	3.73	4.57
14	24.5384	312.65	3.63	4.67
15	26.0409	791.75	3.42	11.82
16	26.6003	562.16	3.35	8.39
17	27.4661	397.58	3.25	5.94
18	27.9643	336.90	3.19	5.03
19	30.5974	185.03	2.92	2.76
20	31.7122	95.74	2.82	1.43

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
21	33.6097	137.54	2.67	2.05
22	37.6458	91.61	2.39	1.37

本发明的一个实施方案中，上述 E 晶型的差示扫描量热 (DSC) 曲线显示在 211.8°C±3°C 处具有放热峰的峰值。

本发明的一个实施方案中，上述 E 晶型的 DSC 图谱基本上如图 12 所示。

本发明的一个实施方案中，上述 E 晶型的热重分析 (TGA) 曲线在 150.0°C±3°C 时失重 2.61%。

本发明的一个实施方案中，上述 E 晶型的 TGA 图谱基本上如图 13 所示。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 F 晶型，所述 F 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.20±0.20°，16.73±0.20°，21.84±0.20°，23.99±0.20°和 24.56±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 F 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.20±0.20°，16.73±0.20°，17.90±0.20°，19.03±0.20°，20.38±0.20°，21.84±0.20°，23.99±0.20°和 24.56±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 F 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.20±0.20°，13.49±0.20°，16.73±0.20°，17.90±0.20°，19.03±0.20°，20.38±0.20°，21.84±0.20°，22.38±0.20°，23.99±0.20°，24.56±0.20°，25.45±0.20°和 29.34±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 F 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.20°，10.86°，11.79°，12.41°，13.49°，14.79°，16.73°，17.90°，19.03°，20.38°，21.84°，22.38°，22.91°，23.99°，24.56°，25.45°，26.43°，27.33°，28.76°和 29.34°。

本发明的一些方案中，上述 F 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 14 所示。

本发明的一些实施方案中，上述 F 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 6 所示：

表 6 式 (I) 化合物 F 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	8.1989	297.16	10.78	100.00
2	10.8648	142.43	8.14	47.93
3	11.7912	143.16	7.51	48.18
4	12.4117	168.01	7.13	56.54
5	13.4865	169.65	6.57	57.09
6	14.7927	154.54	5.99	52.01
7	16.7345	251.21	5.30	84.54
8	17.9025	216.97	4.95	73.01
9	19.0262	227.77	4.66	76.65
10	20.3761	210.54	4.36	70.85
11	21.8395	243.47	4.07	81.93
12	22.3811	176.11	3.97	59.26
13	22.9104	162.97	3.88	54.84

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
14	23.9905	238.48	3.71	80.25
15	24.5598	234.91	3.62	79.05
16	25.4508	186.56	3.50	62.78
17	26.4299	113.07	3.37	38.05
18	27.3339	91.24	3.26	30.71
19	28.7636	93.11	3.10	31.33
20	29.3388	180.07	3.04	60.60

。

本发明的一个实施方案中，上述 F 晶型的差示扫描量热 (DSC) 曲线显示在 225.8°C±3°C处具有放热峰的峰值。

本发明的一个实施方案中，上述 F 晶型的 DSC 图谱基本上如图 15 所示。

本发明的一个实施方案中，上述 F 晶型的热重分析 (TGA) 曲线在 150.0°C±3°C时失重 2.20%。

本发明的一个实施方案中，上述 F 晶型的热重分析 (TGA) 曲线在 150.0°C±3°C时失重 2.20%，在 220.0°C±3°C时继续失重 4.01%。

本发明的一个实施方案中，上述 F 晶型的 TGA 图谱基本上如图 16 所示。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 G 晶型，所述 G 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.55±0.20°，12.62±0.20°，24.96±0.20°和 25.39±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 G 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.55±0.20°，12.62±0.20°，14.95±0.20°，15.64±0.20°，19.90±0.20°，24.96±0.20°，25.39±0.20°和 26.90±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 G 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰 8.55±0.20°，12.62±0.20°，14.95±0.20°，15.64±0.20°，18.87±0.20°，19.90±0.20°，22.54±0.20°，24.96±0.20°，25.39±0.20°，25.85±0.20°，26.90±0.20°和 28.15±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 G 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：6.34°，8.31°，8.55°，9.05°，10.71°，11.67°，12.22°，12.62°，12.86°，14.18°，14.95°，15.64°，16.02°，16.49°，17.15°，17.66°，18.16°，18.87°，19.34°，19.90°，21.16°，21.49°，22.54°，22.77°，23.34°，24.20°，24.61°，24.96°，25.39°，25.85°，26.90°，28.15°，29.12°和 29.80°。

本发明的一些方案中，上述 G 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：6.34°，8.31°，8.55°，9.05°，10.71°，11.67°，12.22°，12.62°，12.86°，14.18°，14.95°，15.64°，16.02°，16.49°，17.15°，17.66°，18.16°，18.87°，19.34°，19.90°，21.16°，21.49°，22.54°，22.77°，23.34°，24.20°，24.61°，24.96°，25.39°，25.85°，26.90°，28.15°，29.12°，29.80°，30.59°，31.76°，32.57°，33.72°，35.90°和 37.86°。

本发明的一些方案中，上述 G 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 17 所示。

本发明的一些实施方案中，上述 G 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 7 所示：

表 7 式 (I) 化合物 G 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	6.3390	131.38	13.94	5.95

编号	2 θ [°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
2	8.3100	928.32	10.64	42.07
3	8.5500	2206.41	10.34	100.00
4	9.0489	130.69	9.77	5.92
5	10.7067	297.30	8.26	13.47
6	11.6672	174.91	7.58	7.93
7	12.2189	586.63	7.24	26.59
8	12.6223	1123.66	7.01	50.93
9	12.8564	481.07	6.89	21.80
10	14.1770	204.15	6.25	9.25
11	14.9500	473.04	5.93	21.44
12	15.6434	653.89	5.66	29.64
13	16.0173	272.10	5.53	12.33
14	16.4906	300.48	5.38	13.62
15	17.1469	134.52	5.17	6.10
16	17.6551	119.86	5.02	5.43
17	18.1608	180.76	4.88	8.19
18	18.8675	427.83	4.70	19.39
19	19.3424	266.55	4.59	12.08
20	19.8999	576.83	4.46	26.14
21	21.1631	247.74	4.20	11.23
22	21.4937	178.99	4.13	8.11
23	22.5365	458.09	3.95	20.76
24	22.7681	456.95	3.91	20.71
25	23.3426	266.43	3.81	12.08
26	24.1992	161.47	3.68	7.32
27	24.6147	682.13	3.62	30.92
28	24.9597	1375.40	3.57	62.34
29	25.3940	801.94	3.51	36.35
30	25.8537	301.56	3.45	13.67
31	26.8983	552.00	3.31	25.02
32	28.1500	372.89	3.17	16.90
33	29.1169	152.70	3.07	6.92
34	29.8037	177.11	3.00	8.03
35	30.5929	197.20	2.92	8.94
36	31.7605	113.70	2.82	5.15

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
37	32.5730	98.52	2.75	4.47
38	33.7173	187.70	2.66	8.51
39	35.8968	57.54	2.50	2.61
40	37.8595	85.83	2.38	3.89

。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 H 晶型，所述 H 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：9.57±0.20°，12.16±0.20°，12.58±0.20°，16.74±0.20°和 25.02±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 H 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：9.57±0.20°，12.16±0.20°，12.58±0.20°，16.14±0.20°，16.74±0.20°，19.10±0.20°，25.02±0.20°和 25.79±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 H 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：9.57±0.20°，11.52±0.20°，12.16±0.20°，12.58±0.20°，16.14±0.20°，16.74±0.20°，19.10±0.20°，21.39±0.20°，23.69±0.20°，25.02±0.20°，25.79±0.20°和 26.86±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 H 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：6.42°，8.37°，9.57°，11.52°，12.16°，12.58°，12.97°，13.99°，16.14°，16.74°，17.94°，19.10°，19.46°，21.07°，21.39°，21.96°，23.69°，25.02°，25.79°和 26.86°。

本发明的一些方案中，上述 H 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 18 所示。

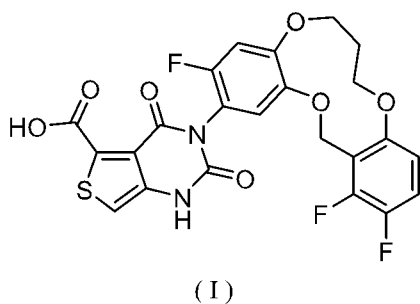
本发明的一些实施方案中，上述 H 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 8 所示：

表 8 式 (I) 化合物 H 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	6.4202	101.81	13.77	10.84
2	8.3698	172.44	10.56	18.36
3	9.5654	939.14	9.25	100.00
4	11.5243	249.78	7.68	26.60
5	12.1638	536.55	7.28	57.13
6	12.5758	785.85	7.04	83.68
7	12.9685	387.92	6.83	41.31
8	13.9912	126.57	6.33	13.48
9	16.1427	371.82	5.49	39.59
10	16.7443	485.10	5.29	51.65
11	17.9412	174.74	4.94	18.61
12	19.1006	368.73	4.65	39.26
13	19.4609	261.19	4.56	27.81
14	21.0739	245.39	4.22	26.13
15	21.3889	259.47	4.15	27.63
16	21.9595	201.77	4.05	21.48

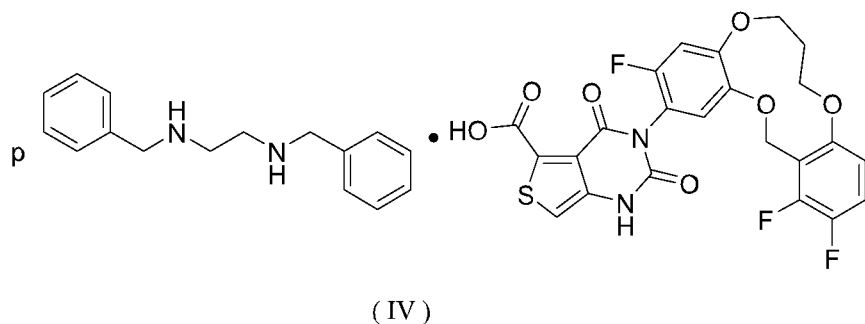
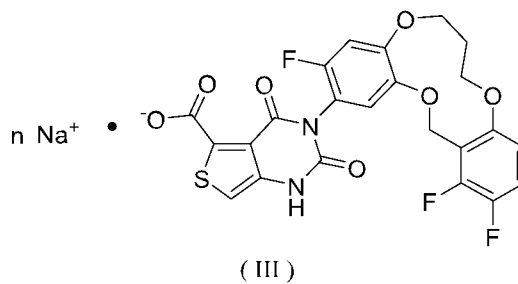
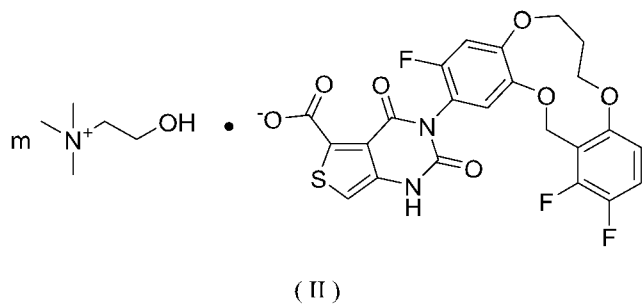
编号	2 θ [°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
17	23.6908	214.83	3.76	22.88
18	25.0239	820.99	3.56	87.42
19	25.7893	299.00	3.45	31.84
20	26.8576	210.32	3.32	22.40
21	30.9168	183.43	2.89	19.53
22	31.3679	136.03	2.85	14.48

本发明还提供了式 (I) 化合物药学上可接受的盐，



所述化合物药学上可接受的盐为赖氨酸盐、二苄基乙二胺盐、胆碱盐、葡甲胺盐、三乙胺盐、铝盐、锌盐、锂盐、钠盐、钾盐、钙盐或镁盐。

本发明的一些实施方案中，上述式 (I) 化合物的胆碱盐的结构为式 (II) 所示，上述式 (I) 化合物的钠盐的结构为式 (III) 所示，上述式 (I) 化合物的二苄基乙二胺盐的结构如式 (IV) 所示，



其中，m 选自 0.5~1.5；n 选自 0.5~1.5；p 选自 0.4~1.5。本发明的一些实施方案中，上述 m 选自 0.5，0.6，0.7，0.8，0.9，1.0，1.1，1.2，1.3，1.4 和 1.5。

本发明的一些实施方案中，上述 m 选自 0.8，0.9，1.0、1.1 和 1.2。

本发明的一些实施方案中，上述 m 选自 1.0。

本发明的一些实施方案中，上述 n 选自 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 和 1.5。

本发明的一些实施方案中，上述 n 选自 0.8, 0.9, 1.0、1.1 和 1.2。

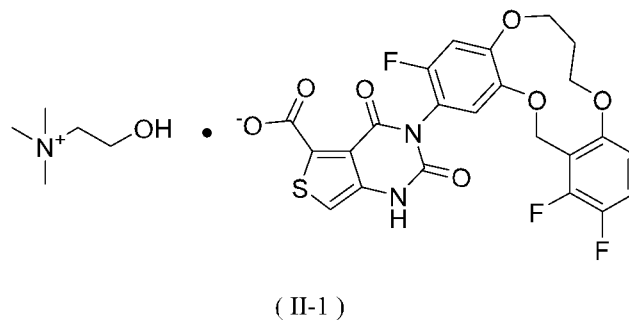
本发明的一些实施方案中，上述 n 选自 1.0。

本发明的一些实施方案中，上述 p 选自 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 和 1.5。

本发明的一些实施方案中，上述 p 选自 0.4, 0.5, 0.6, 0.9, 1.0 和 1.1。

本发明的一些实施方案中，上述 p 选自 0.5 和 1.0。

本发明的一些实施方案中，上述式 (II) 化合物选自式 (II-1) 化合物，



本发明还提供了式 (II-1) 化合物的 S1 晶型，所述 S1 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.68 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，12.70 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，18.12 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，19.43 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 和 24.41 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述 S1 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.68 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，12.27 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，12.70 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，15.20 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，18.12 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，18.95 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，19.43 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 和 24.41 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述 S1 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：8.68 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，12.27 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，12.70 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，15.20 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，16.94 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，17.37 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，18.12 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，18.95 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，19.43 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，24.41 $\pm$ 0.20 $^\circ$ ，25.51 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 和 27.62 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述 S1 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：5.98 $^\circ$ ，8.68 $^\circ$ ，9.67 $^\circ$ ，11.39 $^\circ$ ，12.27 $^\circ$ ，12.70 $^\circ$ ，13.61 $^\circ$ ，15.20 $^\circ$ ，16.09 $^\circ$ ，16.94 $^\circ$ ，17.37 $^\circ$ ，18.12 $^\circ$ ，18.95 $^\circ$ ，19.43 $^\circ$ ，19.93 $^\circ$ ，20.35 $^\circ$ ，20.91 $^\circ$ ，21.44 $^\circ$ ，21.69 $^\circ$ ，22.05 $^\circ$ ，23.32 $^\circ$ ，23.85 $^\circ$ ，24.41 $^\circ$ ，25.51 $^\circ$ ，27.11 $^\circ$ ，27.62 $^\circ$ ，29.05 $^\circ$ 和 29.85 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述 S1 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：5.98 $^\circ$ ，8.68 $^\circ$ ，9.67 $^\circ$ ，11.39 $^\circ$ ，12.27 $^\circ$ ，12.70 $^\circ$ ，13.61 $^\circ$ ，15.20 $^\circ$ ，16.09 $^\circ$ ，16.94 $^\circ$ ，17.37 $^\circ$ ，18.12 $^\circ$ ，18.95 $^\circ$ ，19.43 $^\circ$ ，19.93 $^\circ$ ，20.35 $^\circ$ ，20.91 $^\circ$ ，21.44 $^\circ$ ，21.69 $^\circ$ ，22.05 $^\circ$ ，23.32 $^\circ$ ，23.85 $^\circ$ ，24.41 $^\circ$ ，25.51 $^\circ$ ，27.11 $^\circ$ ，27.62 $^\circ$ ，29.05 $^\circ$ ，29.85 $^\circ$ ，30.91 $^\circ$ ，32.34 $^\circ$ ，32.68 $^\circ$ ，34.67 $^\circ$ ，36.58 $^\circ$ ，37.86 $^\circ$ 和 39.38 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述 S1 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 19 所示。

本发明的一些方案中，上述 S1 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 9 所示：

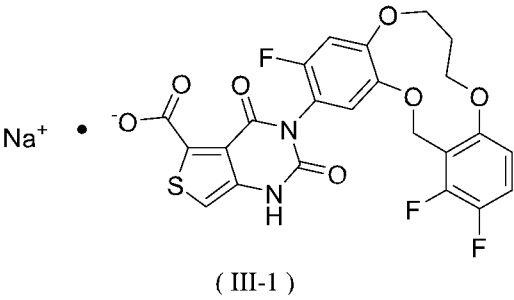
表 9 式 (II-1) 化合物 S1 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2 θ [$^\circ$]	峰高[cts]	晶面间距[$\text{\AA}$]	相对强度[%]
1	5.9826	104.23	14.77	3.45
2	8.6824	1869.35	10.18	61.94
3	9.6684	291.64	9.15	9.66

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
4	11.3851	173.31	7.77	5.74
5	12.2664	930.12	7.22	30.82
6	12.6968	1415.99	6.97	46.92
7	13.6102	405.65	6.51	13.44
8	15.2027	1306.30	5.83	43.28
9	16.0867	155.98	5.51	5.17
10	16.9416	737.19	5.23	24.43
11	17.3740	835.52	5.10	27.68
12	18.1201	3018.11	4.90	100.00
13	18.9517	866.34	4.68	28.70
14	19.4287	1850.65	4.57	61.32
15	19.9261	330.66	4.46	10.96
16	20.3473	362.08	4.36	12.00
17	20.9073	156.84	4.25	5.20
18	21.4435	274.07	4.14	9.08
19	21.6905	388.25	4.10	12.86
20	22.0454	544.01	4.03	18.02
21	23.3178	323.86	3.81	10.73
22	23.8493	363.18	3.73	12.03
23	24.4113	1686.89	3.65	55.89
24	25.5099	776.37	3.49	25.72
25	27.1114	410.43	3.29	13.60
26	27.6234	854.52	3.23	28.31
27	29.0481	141.10	3.07	4.67
28	29.8500	542.88	2.99	17.99
29	30.9135	172.48	2.89	5.71
30	32.3447	97.54	2.77	3.23
31	32.6808	107.16	2.74	3.55
32	34.6734	176.87	2.59	5.86
33	36.5832	139.35	2.46	4.62
34	37.8560	117.14	2.38	3.88
35	39.3798	114.32	2.29	3.79

。

本发明的一些实施方案中，上述式（III）化合物选自式（III-1）化合物，



本发明还提供了式 (III-1) 化合物的 S2 晶型, 所述 S2 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 5.20 $\pm$ 0.20 $^\circ$, 7.63 $\pm$ 0.20 $^\circ$, 16.00 $\pm$ 0.20 $^\circ$, 19.53 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 和 20.97 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中, 上述 S2 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 5.20 $^\circ$, 16.00 $^\circ$, 20.97 $^\circ$, 19.53 $^\circ$, 7.63 $^\circ$, 12.65 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中, 上述 S2 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 21 所示。

本发明的一些实施方案中, 上述 S2 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱中, 衍射峰数据如表 10 所示:

表 10 式 (III-1) 化合物 S2 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2 θ [$^\circ$]	峰高[cts]	晶面间距[$\text{\AA}$]	相对强度[%]
1	5.2025	847.30	16.99	100.00
2	7.6322	59.65	11.58	7.04
3	12.6484	55.54	7.00	6.56
4	16.0019	115.54	5.54	13.64
5	19.5290	88.58	4.55	10.45
6	20.9731	100.61	4.24	11.87

本发明还提供了式 (III-1) 化合物的 S3 晶型, 所述 S3 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 4.36 $\pm$ 0.20 $^\circ$, 8.45 $\pm$ 0.20 $^\circ$, 11.94 $\pm$ 0.20 $^\circ$, 21.94 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 和 23.41 $\pm$ 0.20 $^\circ$ 。

本发明的一些方案中, 上述 S3 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 4.36 $^\circ$, 8.45 $^\circ$, 11.94 $^\circ$, 21.94 $^\circ$ 和 23.41 $^\circ$ 。

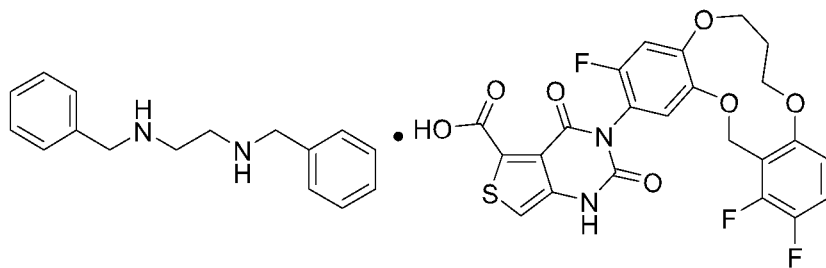
本发明的一些方案中, 上述 S3 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 22 所示。

本发明的一些实施方案中, 上述 S3 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱中, 衍射峰数据如表 11 所示:

表 11 式 (III-1) 化合物 S3 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2 θ [$^\circ$]	峰高[cts]	晶面间距[$\text{\AA}$]	相对强度[%]
1	4.3611	1210.06	20.26	100.00
2	8.4469	763.56	10.47	63.10
3	11.9416	116.55	7.41	9.63
4	21.9435	84.37	4.05	6.97
5	23.4155	147.92	3.80	12.22

本发明的一些实施方案中, 上述式 (IV) 化合物选自式 (IV-1) 化合物,



(IV-1)

本发明还提供了式 (IV-1) 化合物的 S4 晶型, 所述 S4 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: $4.48\pm 0.20^\circ$, $7.81\pm 0.20^\circ$, $11.07\pm 0.20^\circ$, $12.32\pm 0.20^\circ$, $17.23\pm 0.20^\circ$, $18.30\pm 0.20^\circ$, $19.02\pm 0.20^\circ$ 和 $21.46\pm 0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中, 上述 S4 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: $4.48\pm 0.20^\circ$, $7.81\pm 0.20^\circ$, $9.30\pm 0.20^\circ$, $11.07\pm 0.20^\circ$, $12.32\pm 0.20^\circ$, $16.62\pm 0.20^\circ$, $17.23\pm 0.20^\circ$, $18.30\pm 0.20^\circ$, $19.02\pm 0.20^\circ$, $21.46\pm 0.20^\circ$, $24.10\pm 0.20^\circ$ 和 $25.19\pm 0.20^\circ$ 。

本发明的一些方案中, 上述 S4 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 4.48° , 7.81° , 9.30° , 11.07° , 11.44° , 12.32° , 13.40° , 14.63° , 15.92° , 16.62° , 17.23° , 18.30° , 19.02° , 20.10° , 21.46° , 24.10° , 25.19° , 26.24° 和 29.80° 。

本发明的一些方案中, 上述 S4 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 23 所示。

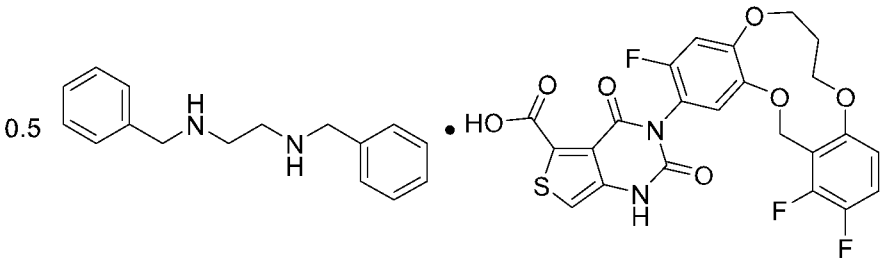
本发明的一些实施方案中, 上述 S4 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱中, 衍射峰数据如表 12 所示:

表 12 式 (IV-1) 化合物 S4 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2 θ [$^\circ$]	峰高[cts]	晶面间距[$\text{\AA}$]	相对强度[%]
1	4.4848	3600.21	19.70	100.00
2	7.8063	1494.35	11.33	41.51
3	9.3008	271	9.51	7.53
4	11.0678	300.31	7.99	8.34
5	11.4444	231.12	7.73	6.42
6	12.3177	308.31	7.19	8.56
7	13.3987	152.98	6.61	4.25
8	14.6349	160.51	6.05	4.46
9	15.919	199.14	5.57	5.53
10	16.6151	206.05	5.34	5.72
11	17.2262	323.98	5.15	9.00
12	18.2973	280.88	4.85	7.80
13	19.0173	285.64	4.67	7.93
14	20.1025	193.31	4.42	5.37
15	21.4583	697.89	4.14	19.38
16	24.1016	226.56	3.69	6.29

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
17	25.1925	206.54	3.54	5.74
18	26.2412	177.5	3.40	4.93
19	29.7967	69.93	3.00	1.94

本发明的一些实施方案中，上述式（IV）化合物选自式（IV-2）化合物，



(IV-2)

本发明还提供了式（IV-2）化合物的 S5 晶型，所述 S5 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.76±0.20°，8.21±0.20°，9.60±0.20°，15.81±0.20°，16.90±0.20°，22.18±0.20°，22.98±0.20°和 25.74±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 S5 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.76±0.20°，8.21±0.20°，9.60±0.20°，15.81±0.20°，16.90±0.20°，20.28±0.20°，21.15±0.20°，22.18±0.20°，22.98±0.20°，23.92±0.20°，24.93±0.20°和 25.74±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 S5 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.76°，8.21°，9.60°，11.60°，13.44°，14.38°，15.81°，16.90°，19.79°，20.28°，21.15°，22.18°，22.98°，23.92°，24.93°，25.74°，28.46°和 30.72°。

本发明的一些方案中，上述 S5 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 25 所示。

本发明的一些方案中，上述 S5 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 13 所示：

表 13 式（IV-2）化合物 S5 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	4.7612	832.04	18.56	59.31
2	8.2088	1402.92	10.77	100.00
3	9.6014	686.31	9.21	48.92
4	11.5996	70.65	7.63	5.04
5	13.4411	109.96	6.59	7.84
6	14.3758	152.87	6.16	10.90
7	15.8116	436.78	5.60	31.13
8	16.9	500.42	5.25	35.67
9	19.7919	153.56	4.49	10.95
10	20.2791	200.1	4.38	14.26
11	21.1453	161.47	4.20	11.51

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
12	22.182	1066.1	4.01	75.99
13	22.9765	563.35	3.87	40.16
14	23.9179	175.3	3.72	12.50
15	24.926	196.32	3.57	13.99
16	25.7386	200.16	3.46	14.27
17	28.4605	127.63	3.14	9.10
18	30.7247	110.78	2.91	7.90

。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 A2 晶型, 所述 A2 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 6.94±0.20°, 13.39±0.20°, 13.93±0.20°, 17.88±0.20°, 20.41±0.20°, 22.09±0.20°, 24.08±0.20°和 25.04±0.20°。

本发明的一些方案中, 上述 A2 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 6.94°, 13.39°, 13.93°, 17.88°, 20.41°, 22.09°, 24.08°和 25.04°。

本发明的一些方案中, 上述 A2 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 27 所示。

本发明的一些实施方案中, 上述 A2 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中, 衍射峰数据如表 14 所示:

表 14 式 (I) 化合物 A2 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	6.9442	102.40	12.73	30.56
2	13.3861	158.54	6.61	47.32
3	13.9282	170.21	6.36	50.80
4	17.8842	182.37	4.96	54.43
5	20.4147	290.80	4.35	86.79
6	22.0877	246.75	4.02	73.64
7	24.0774	325.71	3.70	97.21
8	25.0406	335.05	3.56	100.00
9	31.7213	49.46	2.82	14.76

。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 A3 晶型, 所述 A3 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 4.47±0.20°, 5.75±0.20°, 8.16±0.20°, 10.04±0.20°, 14.71±0.20°, 15.81±0.20°, 21.67±0.20°和 23.30±0.20°。

本发明的一些方案中, 上述 A3 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 4.47°, 5.75°, 8.16°, 10.04°, 14.71°, 15.81°, 21.67°和 23.30°。

本发明的一些方案中, 上述 A3 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 28 所示。

本发明的一些实施方案中, 上述 A3 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中, 衍射峰数据如表 15 所示:

表 15 式 (I) 化合物 A3 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	4.4740	407.42	19.75	100.00
2	5.7545	161.36	15.36	39.60
3	8.1558	61.78	10.84	15.16
4	10.0359	73.91	8.81	18.14
5	14.7076	62.07	6.02	15.23
6	15.8073	111.45	5.61	27.35
7	21.6688	65.39	4.10	16.05
8	23.3020	62.14	3.82	15.25

本发明还提供了式 (I) 化合物的 A4 晶型，所述 A4 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.07±0.20°，16.82±0.20°，13.30±0.20°，19.08±0.20°，17.66±0.20°，20.54±0.20°，21.99±0.20°和 25.61±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 A4 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：8.07°，10.87°，12.40°，13.30°，16.82°，17.66°，19.08°，20.54°，21.99°和 25.61°。

本发明的一些方案中，上述 A4 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 29 所示。

本发明的一些实施方案中，上述 A4 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 16 所示：

表 16 式 (I) 化合物 A4 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	8.0697	224.83	10.96	100.00
2	10.8676	51.41	8.14	22.87
3	12.3958	52.13	7.14	23.18
4	13.3004	102.11	6.66	45.42
5	16.8219	108.08	5.27	48.07
6	17.6567	66.03	5.02	29.37
7	19.0798	71.51	4.65	31.81
8	20.5443	64.31	4.32	28.61
9	21.9865	59.51	4.04	26.47
10	25.6132	54.39	3.48	24.19

本发明还提供了式 (I) 化合物的 A5 晶型，所述 A5 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.71±0.20°，9.86±0.20°，13.43±0.20°，14.61±0.20°，17.32±0.20°18.66±0.20°，24.52±0.20°和 26.82±0.20°。

本发明还提供了式 (I) 化合物的 A5 晶型，所述 A5 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰：4.71±0.20°，9.34±0.20°，9.86±0.20°，10.45±0.20°，11.34±0.20°，13.43±0.20°，14.61±0.20°，17.32±0.20°26.82±0.20°，18.66±0.20°，24.52±0.20°和 25.85±0.20°。

本发明的一些方案中，上述 A5 晶型的 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰：4.71°，9.34°，9.86°，10.45°，11.34°，11.48°，12.50°，13.43°，13.99°，14.61°，16.36°，16.98°，17.32°，18.66°，19.06°，19.50°，20.01°，20.45°，20.76°，21.34°，22.04°，23.32°，23.68°，24.52°，25.09°，25.85°，26.28°，26.82°，28.10°，28.43°，29.47°，30.21°，30.75°，31.96°，32.44°，32.86°和 33.49°。

本发明的一些方案中，上述 A5 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 30 所示。

本发明的一些实施方案中，上述 A5 晶型的 Cu K α 辐射的 XRPD 图谱中，衍射峰数据如表 17 所示：

表 17 式 (I) 化合物 A5 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2 θ [°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	4.7102	2614.63	18.76	100.00
2	9.3357	822.07	9.47	31.44
3	9.8594	1182.94	8.97	45.24
4	10.4538	904.64	8.46	34.60
5	11.3381	880.31	7.80	33.67
6	11.4807	698.67	7.71	26.72
7	12.4988	519.34	7.08	19.86
8	13.4345	1131.24	6.59	43.27
9	13.9868	701.52	6.33	26.83
10	14.6071	1305.99	6.06	49.95
11	16.3609	317.00	5.42	12.12
12	16.9764	603.12	5.22	23.07
13	17.3211	1167.45	5.12	44.65
14	18.6645	1955.56	4.75	74.79
15	19.0646	806.07	4.66	30.83
16	19.5012	205.21	4.55	7.85
17	20.0057	804.70	4.44	30.78
18	20.4481	745.91	4.34	28.53
19	20.7600	515.58	4.28	19.72
20	21.3403	475.96	4.16	18.20
21	22.0447	675.37	4.03	25.83
22	23.3188	294.80	3.81	11.28
23	23.6770	474.69	3.76	18.16
24	24.5233	1630.75	3.63	62.37
25	25.0865	264.04	3.55	10.10
26	25.8474	1114.53	3.45	42.63
27	26.2826	732.58	3.39	28.02
28	26.8193	2022.49	3.32	77.35

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
29	28.1015	736.51	3.18	28.17
30	28.4308	338.23	3.14	12.94
31	29.4700	214.61	3.03	8.21
32	30.2107	731.78	2.96	27.99
33	30.7538	154.63	2.91	5.91
34	31.9555	175.42	2.80	6.71
35	32.4416	138.18	2.76	5.28
36	32.8619	189.84	2.73	7.26
37	33.4922	308.51	2.68	11.80
38	34.2690	102.71	2.62	3.93
39	34.7701	89.44	2.58	3.42
40	38.0552	53.09	2.36	2.03
41	39.2586	239.71	2.29	9.17

本发明还提供了式 (I) 化合物的 A6 晶型, 所述 A6 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 6.16±0.20°, 7.28±0.20°, 10.66±0.20°, 14.02±0.20°, 17.37±0.20°, 24.56±0.20°和 25.76±0.20°。

本发明的一些方案中, 上述 A6 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 6.16°, 7.28°, 10.66°, 14.02°, 17.37°, 24.56°和 25.76°。

本发明的一些方案中, 上述 A6 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 31 所示。

本发明的一些实施方案中, 上述 A6 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中, 衍射峰数据如表 18 所示:

表 18 式 (I) 化合物 A6 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	6.1565	1097.30	14.36	100.00
2	7.2826	541.81	12.14	49.38
3	10.6601	137.68	8.30	12.55
4	14.0199	265.72	6.32	24.22
5	17.3703	283.14	5.11	25.80
6	24.5631	256.02	3.62	23.33
7	25.7559	213.62	3.46	19.47

本发明还提供了式 (I) 化合物的 A7 晶型, 所述 A7 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 8.03±0.20°, 12.00±0.20°, 16.10±0.20°, 17.58±0.20°, 18.35±0.20°, 20.76±0.20°, 23.98±0.20°和 25.42±0.20°。

本发明的一些方案中, 上述 A7 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍

射峰: 8.03±0.20°, 10.41±0.20°, 12.00±0.20°, 16.10±0.20°, 17.58±0.20°, 18.35±0.20°, 20.76±0.20°, 21.23±0.20°, 22.87±0.20°, 23.98±0.20°, 24.98±0.20°和 25.42±0.20°。

本发明的一些方案中, 上述 A7 晶型的 Cu Kα 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 8.03°, 10.41°, 12.00°, 13.44°, 14.74°, 16.10°, 16.60°, 17.23°, 17.58°, 18.35°, 20.76°, 21.23°, 22.25°, 22.87°, 23.98°, 24.98°, 25.42°, 27.16°, 29.39°, 29.81°, 31.93°和 33.38°。

本发明的一些方案中, 上述 A7 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱基本上如图 32 所示。

本发明的一些实施方案中, 上述 A7 晶型的 Cu Kα 辐射的 XRPD 图谱中, 衍射峰数据如表 19 所示:

表 19 式 (I) 化合物 A7 晶型的 XRPD 衍射数据

编号	2θ[°]	峰高[cts]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
1	8.0292	360.10	11.01	72.30
2	10.4086	285.67	8.50	57.36
3	11.9958	380.33	7.38	76.36
4	13.4379	215.40	6.59	43.25
5	14.7424	184.96	6.01	37.14
6	16.0950	299.65	5.51	60.16
7	16.5997	226.70	5.34	45.52
8	17.2346	217.48	5.15	43.67
9	17.5828	324.57	5.04	65.17
10	18.3525	428.76	4.83	86.09
11	20.7636	498.05	4.28	100.00
12	21.2299	288.49	4.19	57.92
13	22.2528	196.77	4.00	39.51
14	22.8656	270.83	3.89	54.38
15	23.9767	354.61	3.71	71.20
16	24.9795	269.71	3.56	54.15
17	25.4153	383.64	3.50	77.03
18	27.1616	136.78	3.28	27.46
19	29.3934	120.69	3.04	24.23
20	29.8097	160.33	3.00	32.19
21	31.9326	43.61	2.80	8.76
22	33.3754	41.12	2.68	8.26

。

本发明的一些方案中, 上述 G 晶型、H 晶型、A1 晶型、A2 晶型、A3 晶型、A4 晶型、A5 晶型、A6 晶型、A7 晶型、S1 晶型、S2 晶型、S3 晶型、S4 晶型或 S5 晶型可以是非溶剂合物的形式, 也可以是溶剂合物的形式, 例如水合物、有机溶剂合物、或有机溶剂合物与水合物结合的形式。

本发明的一些方案中, 上述有机溶剂合物的有机溶剂选自乙酸乙酯、正己烷、环己烷、正庚烷、二甲

亚砷、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮或 N-甲基吡咯烷酮。

本发明的一些方案中，上述 G 晶型为水合物，其水合系数为 0~5.0。本发明的一些方案中，上述 H 晶型为水合物，其水合系数为 0~5.0。

本发明的一些方案中，上述 A1 晶型为有机溶剂合物，所述有机溶剂选自乙酸乙酯、正庚烷或者乙酸乙酯/正庚烷混合物。本发明的一些方案中，上述 A2 晶型为二甲亚砷溶剂合物。本发明的一些方案中，上述 A3 晶型为甲基叔丁基醚溶剂合物。本发明的一些方案中，上述 A4 晶型为丙酮溶剂合物。本发明的一些方案中，上述 A5 晶型为 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物。本发明的一些方案中，上述 A6 晶型为甲基叔丁基醚溶剂合物。本发明的一些方案中，上述 A7 晶型为二甲亚砷溶剂合物。

本发明还提供了上述 B 晶型、C 晶型或 S1 晶型在制备 GnRH 受体拮抗剂相关的药物中的应用。

本发明的一些方案中，上述 GnRH 受体拮抗剂相关的药物是用于预防和/或治疗子宫内膜异位症和/或子宫肌瘤相关疾病的药物。

技术效果

本发明化合物对人源促性腺激素释放激素受体具有显著的抑制作用，且在血浆中的暴露量高，清除率低，半衰期长，口服生物利用度高，展现了优秀的药代动力学性质。本发明的盐型、晶型制备工艺简单，并且所述盐型及晶型稳定，受热、湿度、和光照影响小，便于制剂。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在含有下列含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时，旨在指代其对应的商品或其活性成分。

本发明的中间体化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

下面会通过实施例具体描述本发明，这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法（SXRD），把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： φ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本发明采用下述缩略词：ACN 代表乙腈；DMSO 代表二甲基亚砷。N₂：氮气；RH：相对湿度；mL：毫升；L：升；min：分钟；°C：摄氏度； μ m：微米；mm：毫米； μ L：微升；mol/L：摩尔每升；mg：毫克；s：秒；nm：纳米；MPa：兆帕；lux：勒克斯； μ W/cm²：微瓦每平方厘米；h：小时；Kg：千克；nM：纳摩尔，rpm：转速；XRPD 代表 X 射线粉末衍射；DSC 代表差示扫描量热分析；TGA 代表热重分析；¹H NMR 代表核磁共振氢谱。

本发明化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称，本发明所使用的所有溶剂是市售可得的。

仪器及分析方法

(1) 本发明 X-射线粉末衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD) 仪器

XRPD 仪器及测试参数见表 20。

表 20 XRPD 测试参数

型号	X'Pert3 型
X 射线类型	Cu, K α , K α 1 (Å): 1.540598; K α 2 (Å): 1.544426 K α 2/K α 1 强度比例: 0.50
X 射线光管设定	45 kV, 40 mA
发散狭缝	1/8 度
扫描模式	连续
扫描范围	自 3.0 至 40.0 度
每步扫描时间	46.7 秒
扫描步长	0.0263 度
测试时间	~5 分钟

(2) 本发明热重分析 (Thermal Gravimetric Analyzer, TGA) 仪器和差示扫描量热 (Differential Scanning Calorimeter, DSC) 仪器

TGA 和 DSC 仪器及测试参数见表 21。

表 21 TGA 和 DSC 测试参数

参数	TGA	DSC
仪器型号	TA Q5000/5500 热重分析仪	TA 2500 差示扫描量热仪
方法	线性升温	线性升温
样品盘	铝盘, 敞开	铝盘, 压盖/不压盖
温度范围	室温-设置终点温度	25 °C-设置终点温度
扫描速率(°C/min)	10	10
保护气体	氮气	氮气

(3) 动态水分吸附分析 (Dynamic Vapor Sorption, DVS)

仪器型号: SMS DVS intrinsic plus 动态水分吸附仪。详细的 DVS 参数如下:

温度: 25°C;

保护气体及流量: 氮气, 200 mL/min;

dm/dt=0.002 %/min;

RH (%) 测试梯级: 10%RH;

最小 dm/dt 平衡时间: 10 min;

最大平衡时间: 180 min;

RH (%) 测试梯级范围：0% - 95% 。

引湿性评价分类如下：

吸收足量水分形成液体：潮解； $\Delta W\% \geq 15\%$ ：极具吸湿性； $15\% > \Delta W\% \geq 2\%$ ：有吸湿性； $2\% > \Delta W\% \geq 0.2\%$ ：略有吸湿性； $\Delta W\% < 0.2\%$ ：无或几乎无吸湿性。 $\Delta W\%$ 表示受试品在 $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 和 $80 \pm 2\%$ RH 下的吸湿增重。

(4) 液态核磁 (Solution NMR)

液态核磁谱图在 Bruker 400M 核磁共振仪上采集，DMSO-d6 作为溶剂。

(5) 高效液相色谱/离子色谱 (HPLC/IC) 仪器

试验中摩尔比测试是由 Agilent 1260 高效液相色谱仪和离子色谱仪测试，分析条件如表 22 和表 23。

表 22 高效液相色谱测试条件

液相色谱仪	Agilent 1260 with DAD detector	
色谱柱	Kinetex EVOC18 100A, 150×4.6 mm, 5 μm	
流动相	A 相: 0.0375%三氟乙酸的水溶液；B 相: 0.01875%三氟乙酸的乙腈溶液	
梯度	时间 (min)	%B
	0.0	10
	20.0	80
	22.0	80
	22.1	10
	26.0	10
运行时间	26.0 分钟	
流动相流速	1毫升/分钟	
进样体积	5 微升	
检测波长	220 纳米	
柱温	50°C	
稀释剂	乙腈/水(1:1, 体积比)	

表 23 离子色谱测试条件

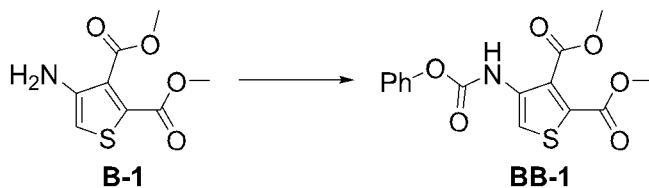
离子色谱仪	ThermoFisher ICS-1100
色谱柱	Dionex IonPac™ CS12A RFIC™ 4×250mm Analytical
流动相	20 mM 甲烷磺酸
运行时间	7.0 分钟
流速	1.0毫升/分钟
进样体积	25 微升
电流	80 毫安
柱温	35°C

- 图 1: 式 (I) 化合物 B 晶型的 XRPD 谱图。
- 图 2: 式 (I) 化合物 B 晶型的 DSC 谱图。
- 图 3: 式 (I) 化合物 B 晶型的 TGA 谱图。
- 图 4: 式 (I) 化合物 C 晶型的 XRPD 谱图。
- 图 5: 式 (I) 化合物 C 晶型的 DSC 谱图。
- 图 6: 式 (I) 化合物 C 晶型的 TGA 谱图。
- 图 7: 式 (I) 化合物 A1 晶型的 XRPD 谱图。
- 图 8: 式 (I) 化合物 D 晶型的 XRPD 谱图。
- 图 9: 式 (I) 化合物 D 晶型的 DSC 谱图。
- 图 10: 式 (I) 化合物 D 晶型的 TGA 谱图。
- 图 11: 式 (I) 化合物 E 晶型的 XRPD 谱图。
- 图 12: 式 (I) 化合物 E 晶型的 DSC 谱图。
- 图 13: 式 (I) 化合物 E 晶型的 TGA 谱图。
- 图 14: 式 (I) 化合物 F 晶型的 XRPD 谱图。
- 图 15: 式 (I) 化合物 F 晶型的 DSC 谱图。
- 图 16: 式 (I) 化合物 F 晶型的 TGA 谱图。
- 图 17: 式 (I) 化合物 G 晶型的 XRPD 谱图。
- 图 18: 式 (I) 化合物 H 晶型的 XRPD 谱图。
- 图 19: 式 (II-1) 化合物 S1 晶型的 XRPD 图。
- 图 20: 式 (II-1) 化合物 S1 晶型的 ¹H NMR 谱图。
- 图 21: 式 (III-1) 化合物的 S2 晶型的 XRPD 图。
- 图 22: 式 (III-1) 化合物的 S3 晶型的 XRPD 图。
- 图 23: 式 (IV-1) 化合物的 S4 晶型的 XRPD 图。
- 图 24: 式 (IV-1) 化合物的 S4 晶型的 ¹H NMR 谱图。
- 图 25: 式 (IV-2) 化合物的 S5 晶型的 XRPD 图。
- 图 26: 式 (IV-2) 化合物的 S5 晶型的 ¹H NMR 谱图。
- 图 27: 式 (I) 化合物的 A2 晶型的 XRPD 图。
- 图 28: 式 (I) 化合物的 A3 晶型的 XRPD 图。
- 图 29: 式 (I) 化合物的 A4 晶型的 XRPD 图。
- 图 30: 式 (I) 化合物的 A5 晶型的 XRPD 图。
- 图 31: 式 (I) 化合物的 A6 晶型的 XRPD 图。
- 图 32: 式 (I) 化合物的 A7 晶型的 XRPD 图。
- 图 33: 式 (I) 化合物的 B 晶型的 DVS 图。

具体实施方式

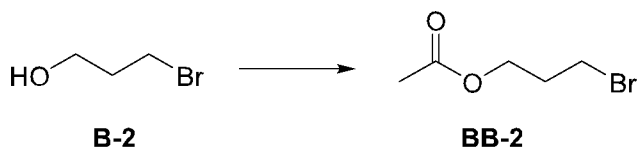
下面通过实施例对本发明进行详细描述,但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

参考例 1：中间体 BB-1



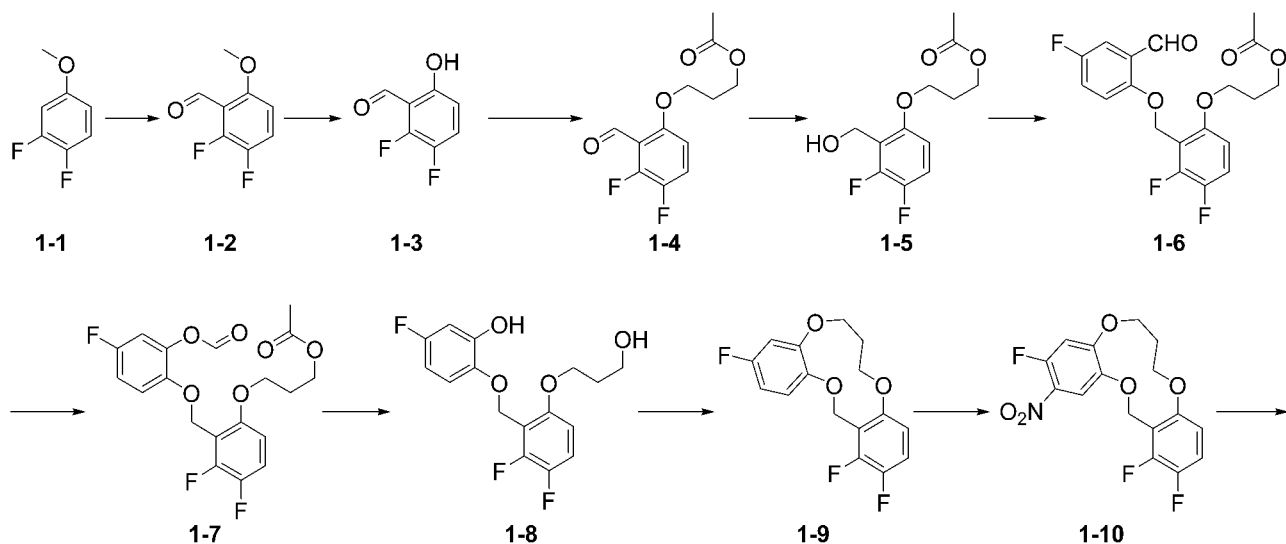
向化合物 **B-1** (2克, 7.95毫摩尔, 盐酸盐) 的四氢呋喃 (20毫升) 和水 (10毫升) 中, 加碳酸钾 (1.65克, 11.92毫摩尔), 在5-10℃滴加氯甲酸苯酯 (2.49克, 15.89毫摩尔), 反应液在5-10℃下搅拌1小时。向反应液中加入50毫升水, 用乙酸乙酯萃取两次, 每次50毫升, 合并有机相, 用50毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩干, 加入乙酸乙酯 (5毫升), 石油醚 (50毫升), 30℃打浆30分钟, 过滤, 减压干燥滤饼得到化合物 **BB-1**。MS-ESI计算值[M+H]⁺ 336.1, 实测值336.1。

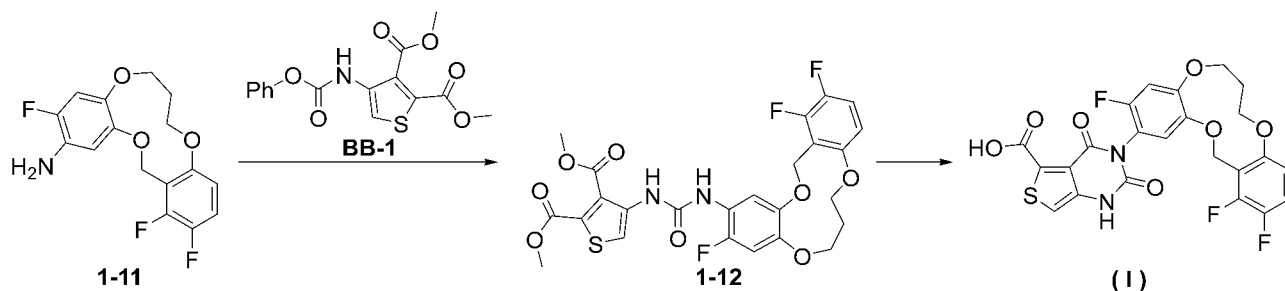
参考例 2：中间体 BB-2



向化合物 **B-2** (3-溴丙醇, 5 克, 35.97 毫摩尔) 和 4-二甲氨基吡啶 (439.49 毫克, 3.6 毫摩尔) 的二氯甲烷 (25 毫升) 的溶液中, 逐滴加入醋酸酐 (4.04 克, 39.57 毫摩尔) 的二氯甲烷溶液 (5 毫升)。该混合物升温至 25℃ 并在 25℃ 下搅拌 4 小时。该反应液用 1 摩尔/升的盐酸洗涤 (10 毫升×2), 收集水相用二氯甲烷 (30 毫升×3) 萃取, 合并有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (10 毫升×2) 洗涤, 饱和食盐水 (10 毫升×2) 洗涤, 收集有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到中间体化合物 **BB-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=4.18 - 4.25 (m, 2 H), 3.44 - 3.51 (m, 2 H), 2.15 - 2.23 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H)。

实施例 1：式 (I) 化合物的制备





步骤 1

在 -70°C 下，向化合物**1-1**（3,4-二氟苯甲醚，40 克，277.5毫摩尔）的四氢呋喃（400毫升）溶液中滴加二异丙基胺基锂（166.53毫升，浓度：2摩尔/升），该反应体系在 -70°C 下搅拌0.5小时。在 -70°C 至 -60°C 下，向反应液中逐滴滴加N,N-二甲基甲酰胺（25.62毫升，333.06毫摩尔）的四氢呋喃（24毫升）溶液，该反应体系在 -70°C 下搅拌1小时。在 -65°C 向反应体系中加入醋酸（25毫升）和水（100毫升），用乙酸乙酯（200毫升 $\times 3$ ）萃取，合并有机相用水（100毫升 $\times 3$ ），饱和食盐水（100毫升 $\times 3$ ）依次洗涤。收集有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到化合物**1-2**。

步骤 2

在 -20°C 下，向化合物**1-2**（10 克，58.10毫摩尔）的二氯甲烷（100毫升）溶液中，逐滴加入三溴化硼（29.11克，116.19毫摩尔）。该混合物缓慢升温至 25°C ，并在 25°C 下搅拌12小时。向反应体系中逐滴加入甲醇（200毫升）和水（100毫升），该混合物升温至 40°C 并在 40°C 下搅拌2小时。分液，水相用二氯甲烷（300毫升 $\times 2$ ）萃取，合并有机相用氢氧化钠水溶液（1摩尔/升，400毫升 $\times 3$ ）萃取。萃取液用浓盐酸酸化pH至2~3，用乙酸乙酯萃取（300毫升 $\times 3$ ），收集有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到化合物**1-3**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.13 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.37 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H)。

步骤 3

向化合物**1-3**（1.5 克，9.49毫摩尔）的N,N-二甲基甲酰胺（20毫升）溶液中加入碘化钠（284.42 毫克，1.90毫摩尔）和碳酸钾（1.97 克，14.23毫摩尔）。该混合物在 25°C 下搅拌0.5小时。然后加入化合物**BB-2**（2.06克，11.39毫摩尔），该混合物升温至 60°C 并在 60°C 下搅拌12 小时。将该反应体系倒入30毫升水中，用乙酸乙酯（50毫升 $\times 5$ ）萃取，合并有机相用水（20毫升 $\times 5$ ）洗涤，饱和食盐水洗涤1次。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到化合物**1-4**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.45 - 10.38 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 1H), 4.28 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.16 - 4.13 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。

步骤 4

在 0°C 下，向化合物**1-4**（3.25 克，12.59毫摩尔）的四氢呋喃（30毫升）溶剂中加入硼氢化钠（490毫克，12.95毫摩尔）的水溶液（3毫升），该反应体系在 0°C 下搅拌0.5小时。在 0°C 下，向反应体系中加入水（10毫升），用乙酸乙酯（30毫升 $\times 3$ ）萃取，合并有机相用水（10毫升 $\times 2$ ）洗涤，饱和食盐水（10毫升 $\times$ ）洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到化合物**1-5**。

步骤 5

向化合物**1-5**（2.65 克，10.18毫摩尔）和5-氟-2-羟基苯甲醛（1.57克，11.2毫摩尔）的四氢呋喃（20毫升）溶液中，加入三正丁基磷（3.71 克，18.33毫摩尔），搅拌0.1小时，然后在 0°C 下逐滴加入偶氮二甲酰二哌啶（4.62克，18.33毫摩尔）的四氢呋喃（5毫升）溶液。该混合物升至 25°C 并在 25°C 下搅拌12小时。将该

反应体系倒入10毫升的水中，用乙酸乙酯（30毫升×3）萃取，合并有机相用水（10毫升×3），食盐水（10毫升×3）洗涤。收集有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品经柱层析纯化（硅胶，石油醚：乙酸乙酯 = 1/0 ~ 20/1）得到化合物**1-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 3.2, 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 1H), 5.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)。

步骤 6

在0°C下，向化合物**1-6**（1.04 克，2.72毫摩尔）的二氯甲烷（10毫升）溶液中，加入间氯过氧苯甲酸（1.66 克，85% 纯度，8.16毫摩尔），该混合物升温至25°C并在25°C下搅拌12小时。向该反应液中加入2毫升饱和亚硫酸钠水溶液，在加入10毫升水，用乙酸乙酯（30毫升×3）萃取，合并有机相用水（10毫升×2）洗涤，饱和食盐水（10毫升×2）洗涤，并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，得到的粗品制备色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 3:1）得到化合物**1-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.19 (s, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 3.2, 8.4 Hz, 1H), 6.63 - 6.57 (m, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。

步骤 7

向化合物**1-7**（1克，2.51毫摩尔）的甲醇10毫升溶液中加入氢氧化钾（1毫升，20% 纯度，489.03微摩尔）的水溶液，该混合物在25°C下搅拌6小时。将该反应液倒入10毫升水中，然后用乙酸乙酯（30毫升×3）萃取，合并有机相用水（10毫升×2）洗涤，饱和食盐水（10毫升×2）洗涤，收集有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品经柱层析纯化（硅胶，石油醚：乙酸乙酯 = 5/1-3/1）得到化合物**1-8**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.69 - 6.62 (m, 2H), 6.53 (dt, *J* = 3.0, 8.6 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.88 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.49 (br s, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H)。

步骤 8

在0°C下，向化合物**1-8**（421毫克，1.28毫摩尔）的四氢呋喃（400毫升）溶剂中，加入钠氢（135.04 毫克，60%纯度，3.38毫摩尔），该混合物在0°C下搅拌0.5小时。在0°C下，将对甲苯磺酰氯（244.50 毫克，1.28毫摩尔）的四氢呋喃溶液（5毫升）逐滴加入反应体系中，该混合物在25°C下搅拌12小时。向该反应液中加入10毫升水，用乙酸乙酯（30毫升×3）萃取，合并有机相用水（10毫升×2）洗涤，饱和食盐水（10毫升×2）洗涤，并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，粗品用制备色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 3:1）得到化合物**1-9**。

步骤 9

在80°C下，向化合物**1-9**（53毫克，170.82微摩尔）的醋酸（1毫升）溶液中，逐滴加入硝酸（1.46毫升，60% 纯度，19.51毫摩尔），该混合物在80°C下搅拌2小时。将该反应液倒入40毫升冰水中，用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH至7，水相用乙酸乙酯（30毫升×5）萃取，合并有机相用水（30毫升×3）洗涤，饱和食盐水（20毫升×1）洗涤，并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到化合物**1-10**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.76 - 6.73 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.57 - 6.12 (m, 1H), 5.20 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 2.17 - 2.14 (m, 2H)。

步骤 10

向化合物**1-10**（46 毫克，129.48微摩尔）的乙酸乙酯（10毫升）溶液中，加入湿钨碳（10毫克，10% 纯度），

用氢气置换三次。该混合物在氢气氛围下（15 psi），24°C下搅拌12小时。反应液用硅藻土助滤，过滤，滤液浓缩得到化合物**1-11**。ESI计算值 $[M+H]^+$ 326.1，实测值326.1； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 5.07 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 2H)。

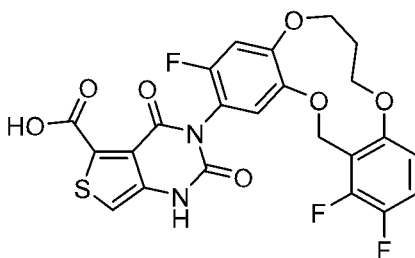
步骤 11

向化合物**1-11**（41 毫克，78.41微摩尔）的四氢呋喃（3毫升）溶液中，加入化合物BB-1（26.29毫克，78.41微摩尔）和三乙胺（7.93 毫克，78.41微摩尔）。该混合物在70°C下搅拌10小时。将该反应液中倒入10毫升水中，用乙酸乙酯（30毫升×5）萃取，合并有机相用水（10毫升×3）洗涤，饱和食盐水（10毫升×1）洗涤，并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后制备色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=2/1）得到化合物**1-12**。MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 567.1，实测值567.1； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.86 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 6.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.57 (br s, 1H), 5.16 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.11 (m, 2H)。

步骤 12

向化合物**1-12**（22 毫克，28.57微摩尔，73.57%纯度）的四氢呋喃（2毫升）和甲醇（1毫升）的溶液中加入一水合氢氧化锂（5.99 毫克，142.85微摩尔）水溶液（1毫升），该混合物在26°C下搅拌2小时。向该反应液中加入1摩尔/升稀盐酸调节pH至6左右，然后用乙酸乙酯（5毫升×5）萃取，合并有机相用水（5毫升×3）洗涤，收集有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品用制备色谱纯化（二氯甲烷：甲醇 = 10/1）得到式（I）化合物。MS-ESI计算值 $[M+H]^+$ 521.0，实测值521.1。

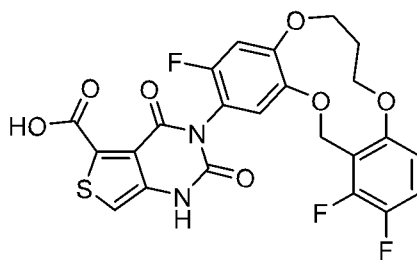
实施例 2：式（I）化合物 A1 晶型的制备



(I)

将式（I）化合物（25 g）悬浮于 45°C~50°C 乙酸乙酯（80 mL）中，搅拌状态下加入正庚烷（40 mL），然后自然冷却到 15°C~20°C，并搅拌 0.5 小时。过滤，用乙酸乙酯（20 mL）和正庚烷（10 mL）混合溶剂洗涤滤饼，再用正庚烷（20 mL）洗涤，收集滤饼，真空干燥得到固体，经 XRPD 检测为式（I）化合物 A1 晶型，XRPD 谱图如图 7 所示。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 521.0，实测值 521.1； ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 14.54 (br s, 1H), 12.02 (s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.05 (br dd, J = 2.0, 9.4 Hz, 1H), 5.17 - 5.01 (m, 2H), 4.48 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.30 (br t, J = 4.6 Hz, 2H), 1.97 (br s, 2H)。

实施例 3：式（I）化合物 B 晶型的制备

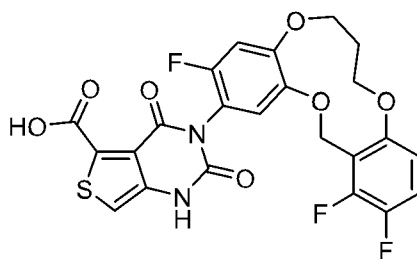


(I)

方法一：称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (1 克)，在水 (10 毫升) 中 90°C 混悬搅拌 14 小时，然后过滤，滤饼 50°C 减压干燥得到固体，经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 B 晶型。XRPD 谱图如图 1 所示，DSC 谱图如图 2 所示，TGA 谱图如图 3 所示。

方法二：称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (0.3 克)，在乙腈 (1 毫升) 和水 (5 毫升) 的混合溶剂中，70°C 混悬搅拌 12 小时，然后过滤，滤饼 50°C 减压干燥得到固体，经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 B 晶型。

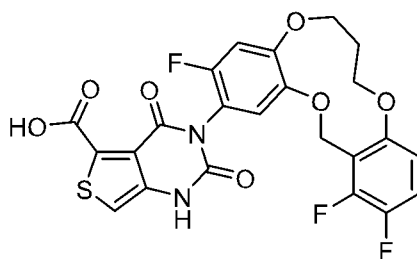
实施例 4：式 (I) 化合物 C 晶型的制备



(I)

称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (24.8 毫克)，在乙腈 (0.5 毫升) 中室温 (25±3°C) 混悬搅拌 3 天，然后离心分离，得到湿样，在室温下晾干得到固体，经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 C 晶型。XRPD 谱图如图 4 所示，DSC 谱图如图 5 所示，TGA 谱图如图 6 所示。

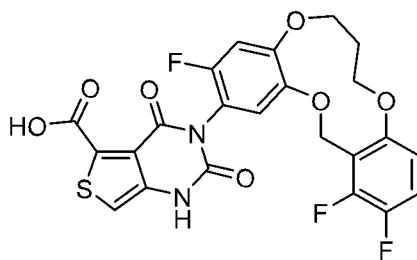
实施例 5：式 (I) 化合物 D 晶型的制备



(I)

称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (24.5 毫克)，加入二氯甲烷 (0.5 毫升)，于室温 (25±3°C) 下混悬搅拌 3 天，然后离心分离，得到湿样，在室温下晾干得到固体，经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 D 晶型。XRPD 谱图如图 8 所示，DSC 谱图如图 9 所示，TGA 谱图如图 10 所示。

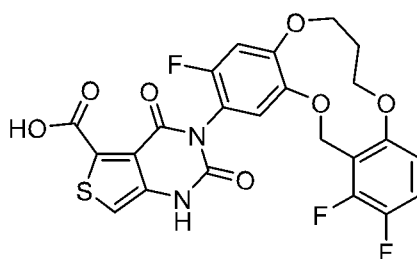
实施例 6：式 (I) 化合物 E 晶型的制备



(I)

称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (25.1 毫克), 在 0.5 毫升四氢呋喃/正庚烷 (体积比为 1: 4) 中室温 ($25\pm 3^{\circ}\text{C}$) 混悬搅拌 3 天, 然后离心分离, 得到湿样, 在室温下晾干得到固体, 经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 E 晶型。XRPD 谱图如图 11 所示, DSC 谱图如图 12 所示, TGA 谱图如图 13 所示。

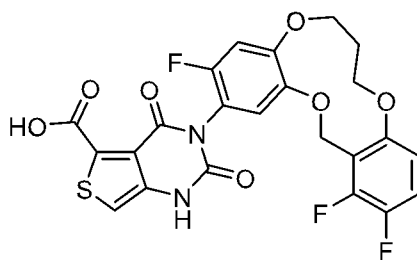
实施例 7: 式 (I) 化合物 F 晶型的制备



(I)

称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (52.3 毫克), 在 0.75 毫升二甲基亚砜/水 (体积比为 1: 4) 中室温 ($25\pm 3^{\circ}\text{C}$) 混悬搅拌 5 天, 然后离心分离, 得到湿样, 在室温下晾干得到固体, 再加热到 180°C , 冷却到室温得到固体, 经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 F 晶型。XRPD 谱图如图 14 所示, DSC 谱图如图 15 所示, TGA 谱图如图 16 所示。

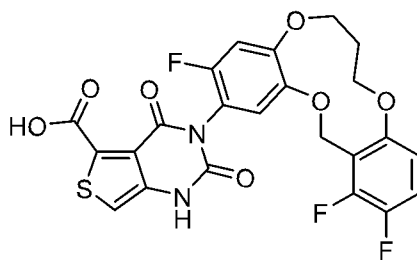
实施例 8: 式 (I) 化合物 G 晶型的制备



(I)

称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (24.4 毫克), 在 0.5 毫升甲醇/水 (体积比为 69: 31) 中室温 ($25\pm 3^{\circ}\text{C}$) 混悬搅拌 3 天, 然后离心分离, 得到湿样, 在室温下晾干得到固体, 经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 G 晶型。XRPD 谱图如图 17 所示。

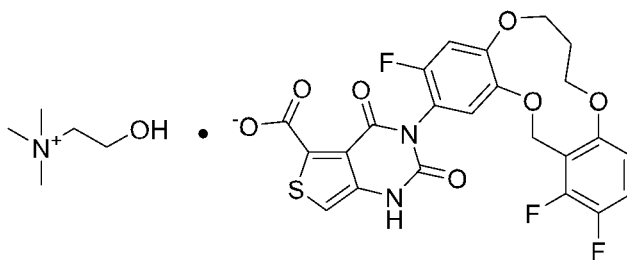
实施例 9: 式 (I) 化合物 H 晶型的制备



(I)

式 (I) 化合物 G 晶型, 加热到 180°C, 再冷却到室温得到固体, 经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 H 晶型。XRPD 谱图如图 18 所示。

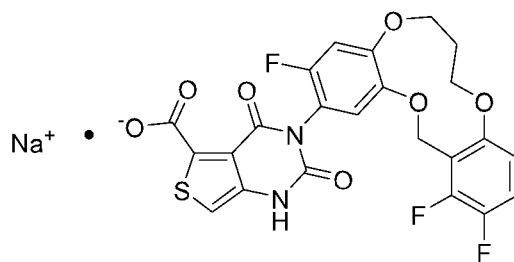
实施例 10: 式 (II) 化合物 S1 晶型的制备



(II)

式 (I) 化合物的 A1 晶型 (25.0 毫克) 与 11.7 毫克胆碱在 2-甲基四氢呋喃 (0.5 毫升) 中室温 (25±3°C) 悬浮搅拌 3 天, 转移到 5°C 搅拌 1 天, 再转移到 -20°C 搅拌 2 天, 离心分离后在室温真空干燥得到固体, 经 XRPD 检测为式 (II) 化合物 S1 晶型, ¹H NMR 显示胆碱与式 (I) 化合物的摩尔比为 1.0。XRPD 谱图如图 19 所示, ¹H NMR 谱图如图 20 所示。

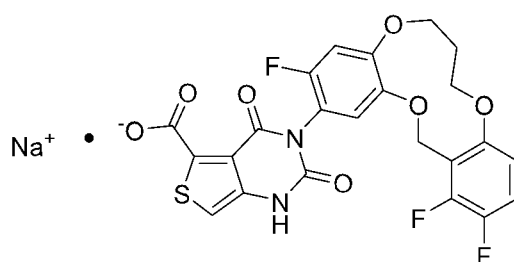
实施例 11: 式 (III) 化合物 S2 晶型的制备



(III)

式 (I) 化合物 A1 晶型 (25.0 毫克) 与 2.0 毫克氢氧化钠在乙腈 (0.5 毫升) 中室温 (25±3°C) 悬浮搅拌 4 天, 离心分离后在室温真空干燥得到固体, 经 XRPD 检测为式 (III) 化合物 S2 晶型, HPLC/IC 显示碱酸摩尔比为 1.0。XRPD 谱图如图 21 所示。

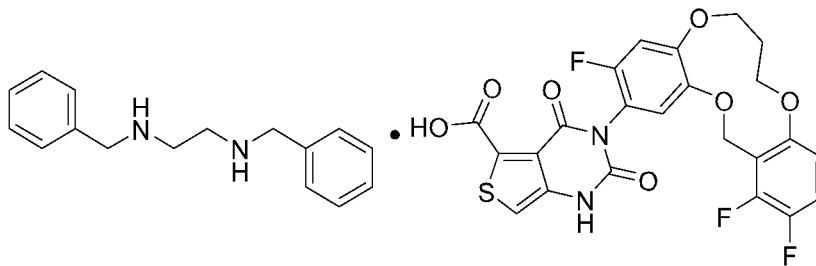
实施例 12: 式 (III) 化合物 S3 晶型的制备



(III)

式(I)化合物A1晶型(25.1毫克)与2.0毫克氢氧化钠在四氢呋喃(0.5毫升)中室温($25\pm 3^{\circ}\text{C}$)悬浮搅拌4天,离心分离后在室温真空干燥得到固体,经XRPD检测为式(III)化合物S3晶型,HPLC/IC显示碱酸摩尔比为1.2。XRPD谱图如图22所示。

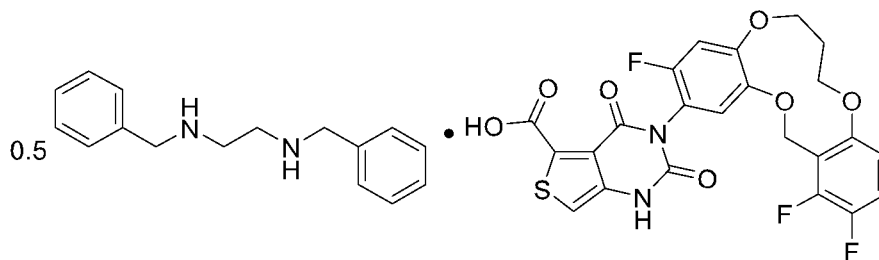
实施例13: 式(IV-1)化合物S4晶型的制备



(IV-1)

式(I)化合物的A1晶型(25.1毫克)与11.5毫克二苄基乙二胺在异丙醇(0.5毫升)中室温($25\pm 3^{\circ}\text{C}$)悬浮搅拌3天,离心分离后在室温真空干燥得到固体,经XRPD检测为式(IV-1)化合物S4晶型, ^1H NMR显示二苄基乙二胺与式(I)化合物的摩尔比为0.9。XRPD谱图如图23所示, ^1H NMR谱图如图24所示。

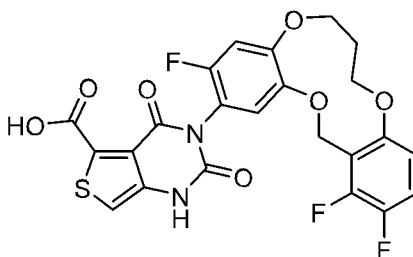
实施例14: 式(IV-2)化合物S5晶型的制备



(IV-2)

式(I)化合物的A1晶型(25.0毫克)与11.5毫克二苄基乙二胺在乙腈(0.5毫升)中室温($25\pm 3^{\circ}\text{C}$)悬浮搅拌3天,离心分离后在室温真空干燥得到固体,经XRPD检测为式(IV-2)化合物S5晶型, ^1H NMR显示二苄基乙二胺与式(I)化合物的摩尔比为0.6。XRPD谱图如图25所示, ^1H NMR谱图如图26所示。

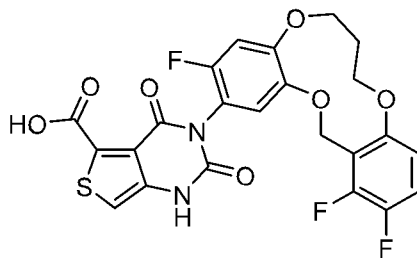
实施例15: 式(I)化合物A2晶型的制备



(I)

称取式(I)化合物A1晶型(24.7克),在0.5毫升二甲基亚砜/水(体积比为1:4)中室温($25\pm 3^{\circ}\text{C}$)混悬搅拌3天,然后离心分离,得到湿样,在室温下晾干得到固体,经XRPD检测为式(I)化合物A2晶型。XRPD谱图如图27所示。

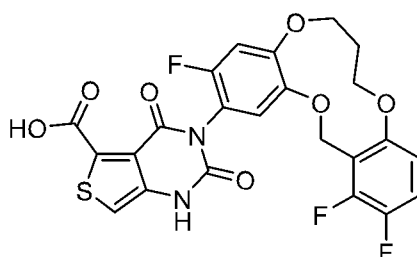
实施例16: 式(I)化合物A3晶型的制备



(I)

称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (25.1 毫克), 溶于 0.2 毫升四氢呋喃, 添加 1.5 毫升甲基叔丁基醚, 然后离心分离, 得到湿样, 在室温下晾干得到固体, 经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 A3 晶型。XRPD 谱图如图 28 所示。

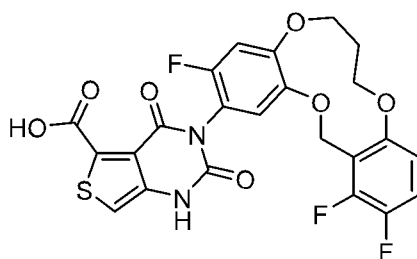
实施例 17: 式 (I) 化合物 A4 晶型的制备



(I)

称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (24.6 毫克), 溶于 0.2 毫升的丙酮, 添加 1.5 毫升正庚烷, 5°C 下搅拌 1 天, 转移到 -20°C 搅拌 2 天, 然后离心分离, 得到湿样, 在室温下晾干得到固体, 经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 A4 晶型。XRPD 谱图如图 29 所示。

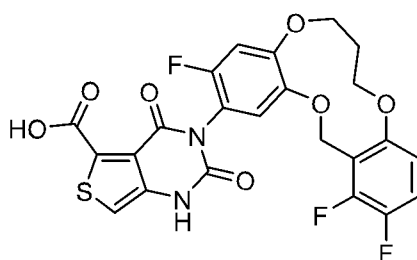
实施例 18: 式 (I) 化合物 A5 晶型的制备



(I)

称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (25.2 毫克), 溶于 0.2 毫升 N-甲基吡咯烷酮, 添加 1.0 毫升的水, 然后离心分离, 得到湿样, 在室温下晾干得到固体, 经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 A5 晶型。XRPD 谱图如图 30 所示。

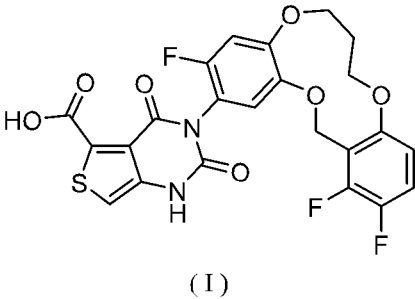
实施例 19: 式 (I) 化合物 A6 晶型的制备



(I)

称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (25.6 毫克), 在 0.5 毫升的甲醇/甲基叔丁基醚 (体积比为 1: 4) 中室温 (25 ± 3°C) 混悬搅拌 3 天, 然后离心分离, 得到湿样, 在室温下晾干得到固体, 经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 A6 晶型。XRPD 谱图如图 31 所示。

实施例 20: 式 (I) 化合物 A7 晶型的制备



称取式 (I) 化合物 A1 晶型 (52.3 毫克), 在 0.75 毫升二甲亚砜/水 (体积比为 1: 4) 中室温 (25 ± 3°C) 混悬搅拌 5 天, 然后离心分离, 得到湿样, 在室温下晾干得到固体, 经 XRPD 检测为式 (I) 化合物 A7 晶型。XRPD 谱图如图 32 所示。

实施例 21: 式 (I) 化合物 B 晶型的固体稳定性试验

依据《原料药与制剂稳定性试验指导原则》(中国药典2020版四部通则9001), 为评估式 (I) 化合物B晶型的固体稳定性, 对B晶型进行了影响因素(高温、高湿及光照)、加速 (40 °C/75%RH) 及长期 (25°C/60% RH) 条件的稳定性考察。影响因素试验: 除非另有说明, 每份样品放入敞口的称量瓶中, 放入对应的储存容器中考察5天和10天时间点的稳定性。光稳定性试验遵守ICH Q1B的要求: 光照样品置于可见光和紫外光下照射; 放置条件: 在5000±500 lux (可见光) 与90 μw/cm² (紫外) 条件下照射5天和10天。10天样品所接受总照度不低于1.2×10⁶ Lux·h, 近紫外能量不低于200 w·h/m²。光照样品放入干净的称量瓶中, 平铺成单层, 不被任何东西覆盖, 敞口放入光照箱中进行光照。对照样品的包装方式与光照样品一致, 但在称量瓶外面覆盖铝膜。长期加速试验: 每份样品分别装入双层LDPE袋, 每层LDPE袋分别用扎扣密封, 再放入铝箔袋中, 热封。加速试验放置1、2和3个月, 长期条件放置3个月。对所有稳定性样品进行XRPD测试检测晶型变化。

取样品约25 mg, 精密称定, 置于10 mL容量瓶中, 加6mL乙腈超声使溶解, 放至室温后加水至刻度, 摇匀, 使样品溶解, 得浓度约为2.5 mg/mL溶液, 使用液相进行进样分析, 检测结果与0天的初始检测结果进行比较, 具体试验结果见下表24所示。HPLC测试仪器和分析条件见表25所示。

表24 式 (I) 化合物B晶型的固体稳定性试验结果

试验条件	取点条件	纯度(%)	晶型
-	0 天	99.4	B 晶型
高温 (60 °C, 敞口)	10 天	99.4	B 晶型
高湿 (25°C, 相对湿度 92.5%, 敞口)	10 天	99.4	B 晶型
可见光+紫外 (ICH 条件)	可见光总照度达到 1200000 Lux·h 紫外光总照度达到 200 w·h/m ²	99.4	B 晶型

遮光对照组	与可见光+紫外同时放置，并用锡箔纸包裹	99.4	B 晶型
加速 (40 °C，相对湿度 75%，敞口)	1 月	99.4	B 晶型
	2 月	99.4	B 晶型
	3 月	99.4	B 晶型
长期 (25 °C，相对湿度 60%，敞口)	3 月	99.4	B 晶型

表25 HPLC仪器信息及分析方法

参数	设定值		
色谱柱	Agilent ZORBAX SB C18, 4.6mm×150mm, 3.5µm		
流动相	流动相 A：0.1%三氟醋酸水溶液（体积比）；B：0.1%三氟醋酸乙腈溶液（体积比）		
梯度	时间(分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
	0.00	90	10
	2.00	90	10
	17.00	10	90
	22.00	10	90
	22.1	90	10
	30.00	90	10
流速	1.0 mL/min		
进样量	3 µL		
检测波长	220 nm		
柱温	35°C		

结论：式（I）化合物 B 晶型在所有稳定性（高温，高湿，光照，长期和加速）条件下纯度和晶型均未发生明显变化，具有很好的化学稳定性。

实施例22：式（I）化合物B晶型的吸湿性研究

使用 SMS DVS intrinsic plus 动态水分吸附仪进行测试。取式（I）化合物 B 晶型（10-20 mg）置于 DVS 样品盘内进行测试。

实验结果：式（I）化合物 B 晶型的 DVS 谱图如图 33 所示，ΔW% 为 0.535%。

实验结论：式（I）化合物 B 晶型在 25°C/80%RH 的水分吸附 2% > ΔW% ≥ 0.2%，略有引湿性。

生物测试数据

实验例 1 本发明化合物对人源促性腺素释放激素受体活性的测试

实验目的：应用FLIPR检测技术，在细胞水平上检测受试化合物对促性腺激素释放激素受体的抑制活性

主要实验材料及来源:

- Fluo-4 Direct™试剂盒——Invitrogen-F10471公司
- 384孔多聚赖氨酸包被细胞板——Greiner-781946公司
- 384孔化合物板——Greiner-781280公司
- 化合物制备ECHO（声波移液系统）——Labcyte公司
- FLIPR（荧光成像读板仪）——Molecular Devices公司

实验步骤:

取对数生长期的 GnRH/HEK293（人胚胎肾细胞 293）培养细胞，用 DPBS（杜氏磷酸缓冲盐）缓冲液清洗，加入适量 0.05%的 EDTA（乙二胺四乙酸）-胰酶放置于 37°C 二氧化碳培养箱中消化，1~2 分钟取出细胞加入培养基终止消化。反复吹打分散细胞后离心收取细胞，以每孔 20,000 个细胞，20 μL 的密度种入 384 孔多聚赖氨酸包被细胞板，5% CO₂，37°C 培养箱孵育过夜。

第二天每孔加入 20 μL 2× Fluo-4 Direct™缓冲液，5% CO₂，37°C 培养箱孵育 50 分钟，室温放置细胞 10 min。将 0.2 mM Leuprolide acetate（醋酸亮瑞丙林）用 ECHO 做 4 倍 10 个点的梯度稀释，并转移 900 nL 到化合物板。添加 30 μL FLIPR 缓冲盐溶液至化合物板中，1000 rpm 离心 1 min。运行 FLIPR 仪器软件，按照设定程序，加入 10 μL 实验用缓冲盐溶液，读取荧光信号。然后再加入 10 μL 激动剂参考化合物（醋酸亮瑞丙林），读取荧光信号，计算 EC₈₀，准备 6× EC₈₀ 浓度的激动剂。

将2 mM受试化合物及合适浓度的参考化合物（Cetorelix Acetate）用ECHO做4倍10个点的梯度稀释，并转移900 nL至化合物板。添加30 μL FLIPR缓冲盐溶液至化合物板中，1000 rpm离心1 min。运行FLIPR仪器软件，按照设定程序，添加10 μL受试及参考化合物到细胞板中，读取荧光信号。再添加10 μL 6× EC₈₀浓度的激动剂到细胞板中，读取荧光信号。

计算化合物对促性腺激素释放激素受体的钙流抑制的 IC₅₀，即在稳定表达 GnRH 受体的细胞内 Ca²⁺流动被抑制一半时的药物浓度，应用 GraphPad Prism 5.0 软件计算药物的 IC₅₀。

实验结果:

本发明中化合物对人源促性腺激素释放激素受体抑制活性通过以上试验方法进行测定，测得的 IC₅₀ 见表 26:

表 26 本发明中化合物对人源促性腺激素释放激素受体活性抑制 IC₅₀

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
式 (I) 化合物	3.2

结论: 本发明化合物对人源促性腺激素释放激素受体具有显著的抑制作用。

实验例2 药代动力学评价

实验目的: 研究本发明化合物在小鼠体内药代动力学性质。

试验方案:

各受试化合物分别与 DMAC 混合，涡旋 2 分钟，再将受试化合物的 DMAC 溶液混合后涡旋 2 分钟，制备得到 10 mg/mL 的澄清溶液。取 0.0600 mL 的 10 mg/mL 溶液加入 0.300 mL Solutol，涡旋 2 分钟，再加入 2.400 mL 的生理盐水，涡旋 2 分钟得到 0.2 mg/mL 的澄清溶液，用于 PO 组给药。取 0.500 mL 的 PO 组给药溶液，涡旋 2 分钟，加入 0.0500 mL 的 DMAC，混合后涡旋 2 分钟，然后加入 0.0500 mL 的 solutol，涡旋 2 分钟，最后加入 0.400 mL 的生理盐水，涡旋两分钟得到 0.1 mg/mL 的澄清溶液，微孔滤膜过滤后得到注射（IV）组给药溶液。

将 4 只雄性 CD-1 小鼠分为 2 组。第 1 组动物单次静脉给药，剂量为 0.5 mg/kg，溶媒为

10%DMAC/10%Solutol/80%生理盐水，给药体积为 5 mL/kg。第 2 组动物单次灌胃口服 2 mg/kg 的受试化合物，口服溶媒为 10%DMAC/10%Solutol/80%生理盐水，口服体积为 10 mL/kg。在给药后 0.033（仅静脉注射）、0.083、0.25、0.5、1、2、4 和 12 小时采集全血。全血在 3200 g, 2-8°C离心 10 min 后得到血浆，用 LC/MS/MS 法测定血浆中受试化合物的浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件计算药代参数。

实验结果：

测试结果见表 27。各参数含义：IV：静脉注射；PO：口服；C₀：初始血药浓度；C_{max}：体循环中最大药物浓度；T_{max}：达到 C_{max} 所需的时间；T_{1/2}：半衰期；V_{dss}：表观分布容积；Cl：清除率；AUC_{0-last}：药时曲线下面积。

表 27 式 (I) 化合物在血浆中的药物代谢动力学 (PK) 测试结果

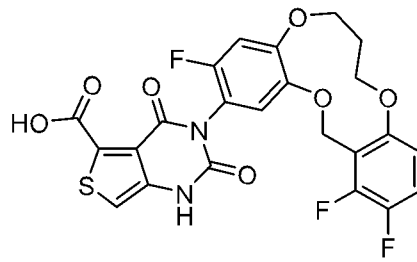
PK 参数	IV (0.5 mg/kg)	PO (2 mg/kg)
C ₀ (nmol/L)	13513	--
C _{max} (nmol/L)	--	25800
T _{max} (h)	--	0.500
T _{1/2} (h)	5.66	5.03
V _{dss} (L/kg)	0.159	--
Cl (mL/min/kg)	0.332	--
AUC _{0-last} (h*nmol/L)	48307	142824
生物利用度 (%)	--	95.3

--”是指未测试或未获得数据。

结论：本发明化合物在血浆中的暴露量高，清除率低，半衰期长，口服生物利用度高，展现了优秀的药代动力学性质。

权 利 要 求

1. 式 (I) 化合物的 B 晶型,



(I)

其特征在于,所述 B 晶型其 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $4.62\pm 0.20^\circ$, $7.35\pm 0.20^\circ$ 和 $18.34\pm 0.20^\circ$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $4.62\pm 0.20^\circ$, $7.35\pm 0.20^\circ$, $11.45\pm 0.20^\circ$, $12.33\pm 0.20^\circ$, $18.34\pm 0.20^\circ$, $22.41\pm 0.20^\circ$, $26.54\pm 0.20^\circ$ 和 $27.08\pm 0.20^\circ$ 。

3. 根据权利要求 2 所述的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $4.62\pm 0.20^\circ$, $7.35\pm 0.20^\circ$, $11.45\pm 0.20^\circ$, $12.33\pm 0.20^\circ$, $13.75\pm 0.20^\circ$, $17.89\pm 0.20^\circ$, $18.34\pm 0.20^\circ$, $20.92\pm 0.20^\circ$, $22.41\pm 0.20^\circ$, $25.43\pm 0.20^\circ$, $26.54\pm 0.20^\circ$ 和 $27.08\pm 0.20^\circ$ 。

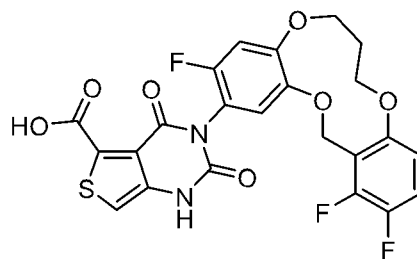
4. 根据权利要求 3 所述的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $4.62\pm 0.20^\circ$, $7.35\pm 0.20^\circ$, $9.17\pm 0.20^\circ$, $11.45\pm 0.20^\circ$, $12.33\pm 0.20^\circ$, $13.75\pm 0.20^\circ$, $17.89\pm 0.20^\circ$, $18.34\pm 0.20^\circ$, $20.92\pm 0.20^\circ$, $22.41\pm 0.20^\circ$, $23.57\pm 0.20^\circ$, $24.46\pm 0.20^\circ$, $25.43\pm 0.20^\circ$, $26.54\pm 0.20^\circ$, $27.08\pm 0.20^\circ$ 和 $28.81\pm 0.20^\circ$ 。

5. 根据权利要求 4 所述的 B 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 4.62° , 7.35° , 9.17° , 11.45° , 12.33° , 13.17° , 13.75° , 14.34° , 14.67° , 16.50° , 17.43° , 17.89° , 18.34° , 19.45° , 20.92° , 21.68° , 22.41° , 23.57° , 24.46° , 25.43° , 25.89° , 26.54° , 27.08° 和 28.81° 。

6. 根据权利要求 1~5 中任意一项所述的 B 晶型, 其特征在于, 具备下列任意一项特征:

- (1) 其 XRPD 图谱基本上如图 1 所示;
- (2) 其差示扫描量热曲线在 $224.4^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 处具有放热峰的峰值;
- (3) 其 DSC 图谱基本上如图 2 所示;
- (4) 其热重分析曲线在 $150^\circ\text{C}\pm 3^\circ\text{C}$ 时失重 1.12%;
- (5) 其 TGA 图谱基本上如图 3 所示。

7. 式 (I) 化合物的 C 晶型,



(I)

其特征在于,所述 C 晶型其 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列任意一组 2θ 角处具有特征衍射峰:

- (1) $7.18\pm 0.20^\circ$, $8.47\pm 0.20^\circ$ 和 $12.80\pm 0.20^\circ$;

(2) $7.18 \pm 0.20^\circ$, $8.47 \pm 0.20^\circ$, $12.80 \pm 0.20^\circ$, $15.80 \pm 0.20^\circ$, $16.96 \pm 0.20^\circ$, $19.23 \pm 0.20^\circ$, $20.12 \pm 0.20^\circ$ 和 $23.30 \pm 0.20^\circ$;

(3) $7.18 \pm 0.20^\circ$, $8.47 \pm 0.20^\circ$, $11.55 \pm 0.20^\circ$, $12.80 \pm 0.20^\circ$, $15.80 \pm 0.20^\circ$, $16.96 \pm 0.20^\circ$, $19.23 \pm 0.20^\circ$, $20.12 \pm 0.20^\circ$, $23.30 \pm 0.20^\circ$ 和 $26.31 \pm 0.20^\circ$;

(4) 7.18° , 8.47° , 11.55° , 12.80° , 15.80° , 16.96° , 19.23° , 20.12° , 23.30° 和 26.31° 。

8. 根据权利要求7所述的C晶型, 其特征在于, 具备下列任意一项特征:

(1) 其 XRPD 图谱基本上如图 4 所示;

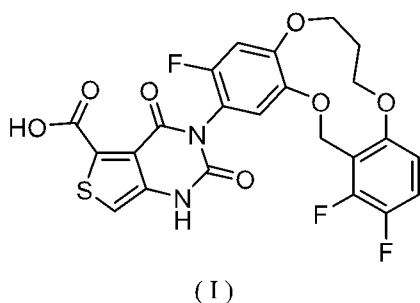
(2) 其差示扫描量热曲线在 $225.1^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有放热峰的峰值;

(3) 其 DSC 图谱基本上如图 5 所示:

(4) 其热重分析曲线在 $150^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ 时失重 1.13%;

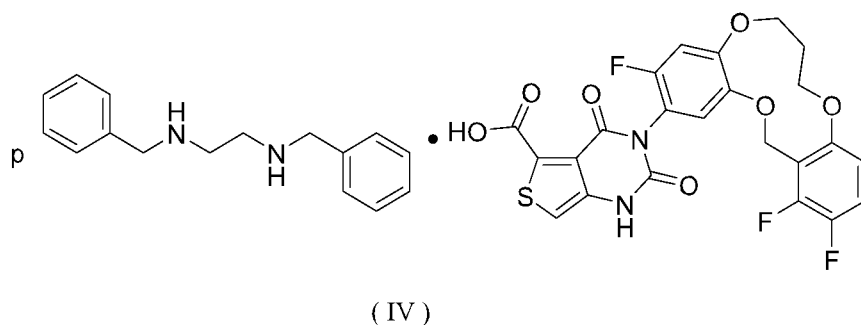
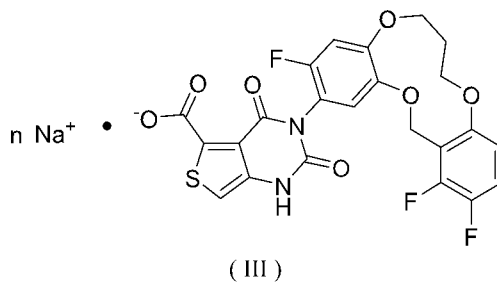
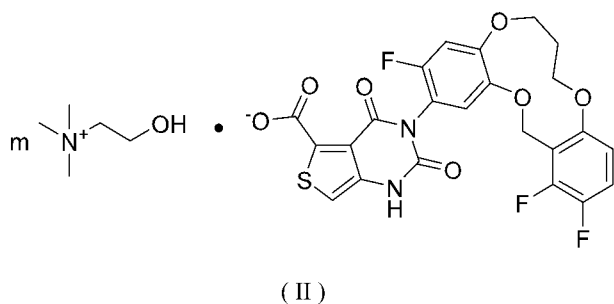
(5) 其 TGA 图谱基本上如图 6 所示。

9. 式 (I) 化合物药学上可接受的盐,



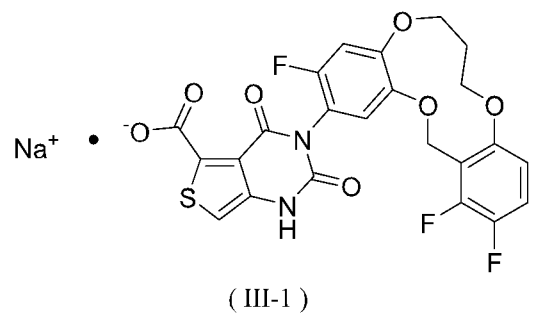
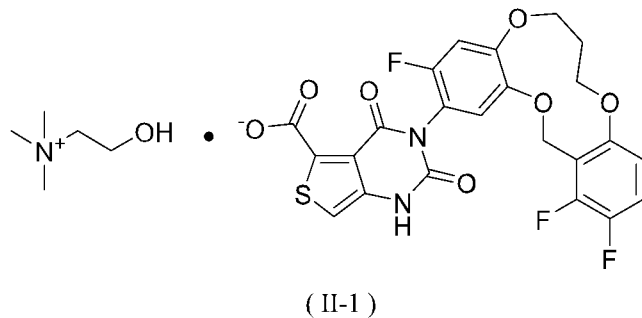
其特征在于,所述药学上可接受的盐为赖氨酸盐、二苄基乙二胺盐、胆碱盐、葡甲胺盐、三乙胺盐、铝盐、锌盐、锂盐、钠盐、钾盐、钙盐或镁盐。

10. 根据权利要求 9 所述式 (I) 化合物药学上可接受的盐, 其中, 式 (I) 化合物的胆碱盐结构为式 (II) 所示, 式 (I) 化合物的钠盐结构为式 (III) 所示, 式 (I) 化合物的二苄基乙二胺盐结构如式 (IV) 所示,

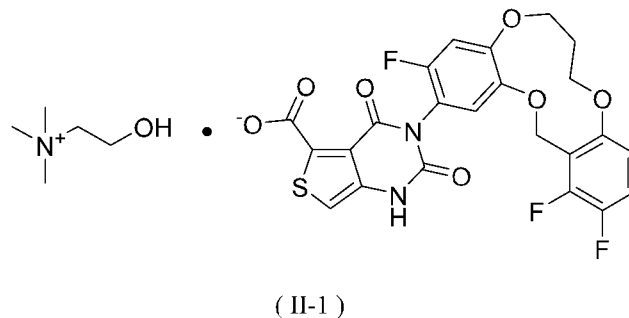


其中, m 选自 $0.5 \sim 1.5$; n 选自 $0.5 \sim 1.5$; p 选自 $0.4 \sim 1.5$ 。

11. 根据权利要求 10 所述式 (I) 化合物药学上可接受的盐, 其中, 式 (II) 化合物选自式 (II-1) 化合物, 式 (III) 化合物选自式 (III-1) 化合物,



12. 式 (II-1) 化合物的 S1 晶型,



其特征在于, 所述 S1 晶型其 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列任意一组 2 θ 角处具有特征衍射峰:

- (1) $8.68 \pm 0.20^\circ$, $12.70 \pm 0.20^\circ$, $18.12 \pm 0.20^\circ$, $19.43 \pm 0.20^\circ$ 和 $24.41 \pm 0.20^\circ$;
- (2) $8.68 \pm 0.20^\circ$, $12.27 \pm 0.20^\circ$, $12.70 \pm 0.20^\circ$, $15.20 \pm 0.20^\circ$, $18.12 \pm 0.20^\circ$, $18.95 \pm 0.20^\circ$, $19.43 \pm 0.20^\circ$ 和 $24.41 \pm 0.20^\circ$;
- (3) $8.68 \pm 0.20^\circ$, $12.27 \pm 0.20^\circ$, $12.70 \pm 0.20^\circ$, $15.20 \pm 0.20^\circ$, $16.94 \pm 0.20^\circ$, $17.37 \pm 0.20^\circ$, $18.12 \pm 0.20^\circ$, $18.95 \pm 0.20^\circ$, $19.43 \pm 0.20^\circ$, $24.41 \pm 0.20^\circ$, $25.51 \pm 0.20^\circ$ 和 $27.62 \pm 0.20^\circ$;
- (4) 5.98° , 8.68° , 9.67° , 11.39° , 12.27° , 12.70° , 13.61° , 15.20° , 16.09° , 16.94° , 17.37° , 18.12° , 18.95° , 19.43° , 19.93° , 20.35° , 20.91° , 21.44° , 21.69° , 22.05° , 23.32° , 23.85° , 24.41° , 25.51° , 27.11° , 27.62° , 29.05° 和 29.85° .

13. 根据权利要求 12 所述的 S1 晶型, 其 XRPD 图谱基本上如图 19 所示。

14. 根据权利要求 1~6 任意一项所述的 B 晶型、权利要求 7 或 8 所述的 C 晶型、权利要求 12 或 13 所述的 S1 晶型或权利要求 9~11 任意一项所述的盐在制备 GnRH 受体拮抗剂相关药物中的应用。

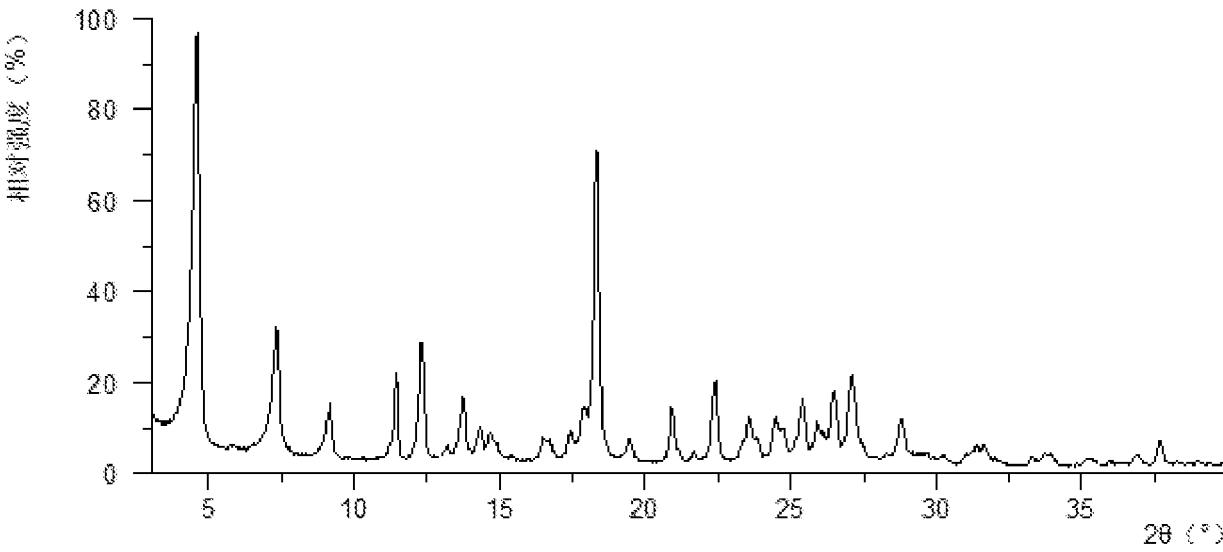


图 1

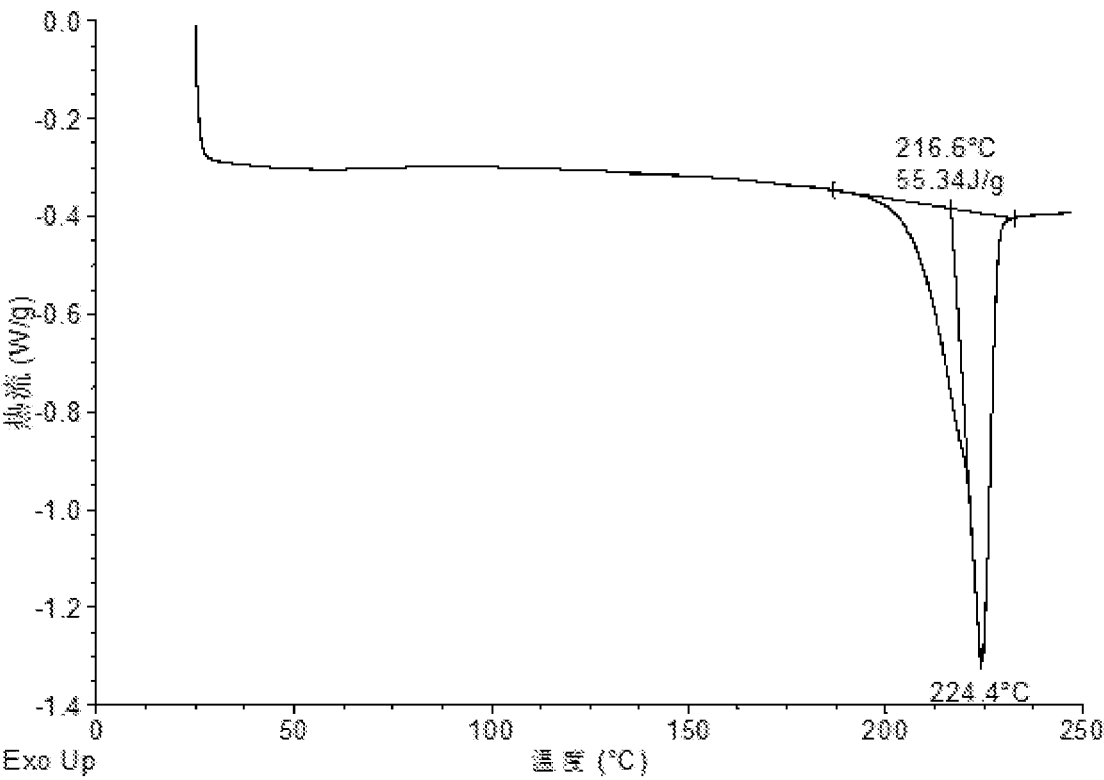


图 2

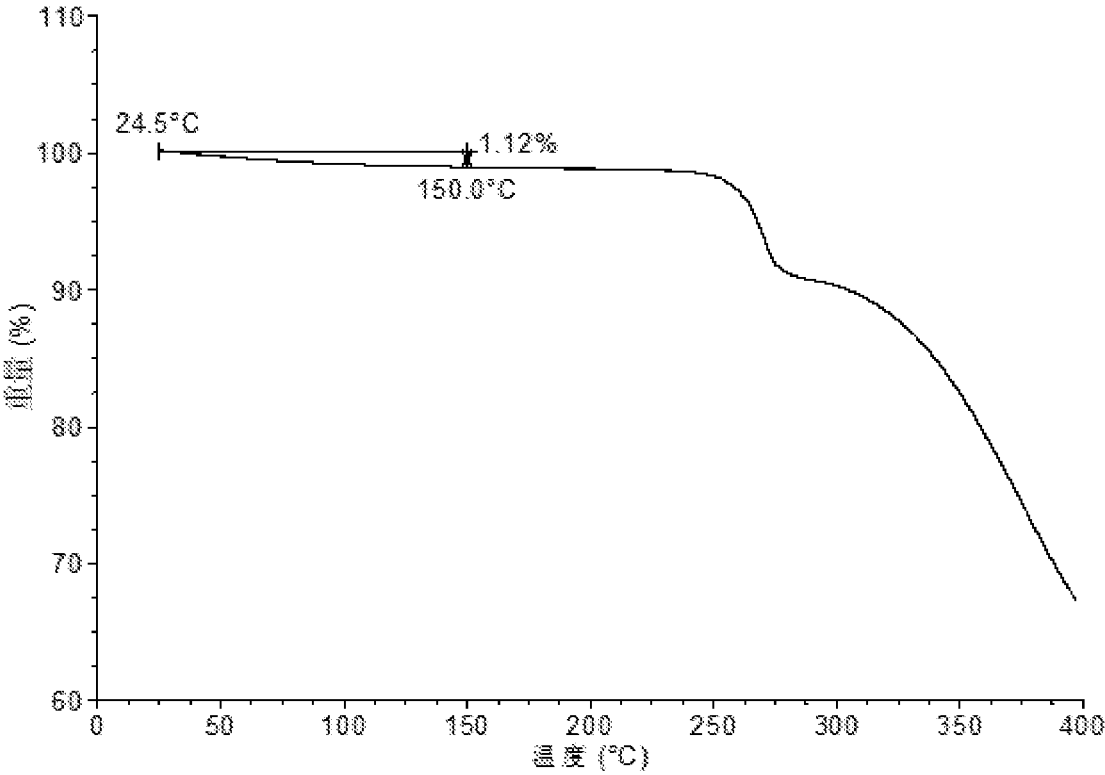


图 3

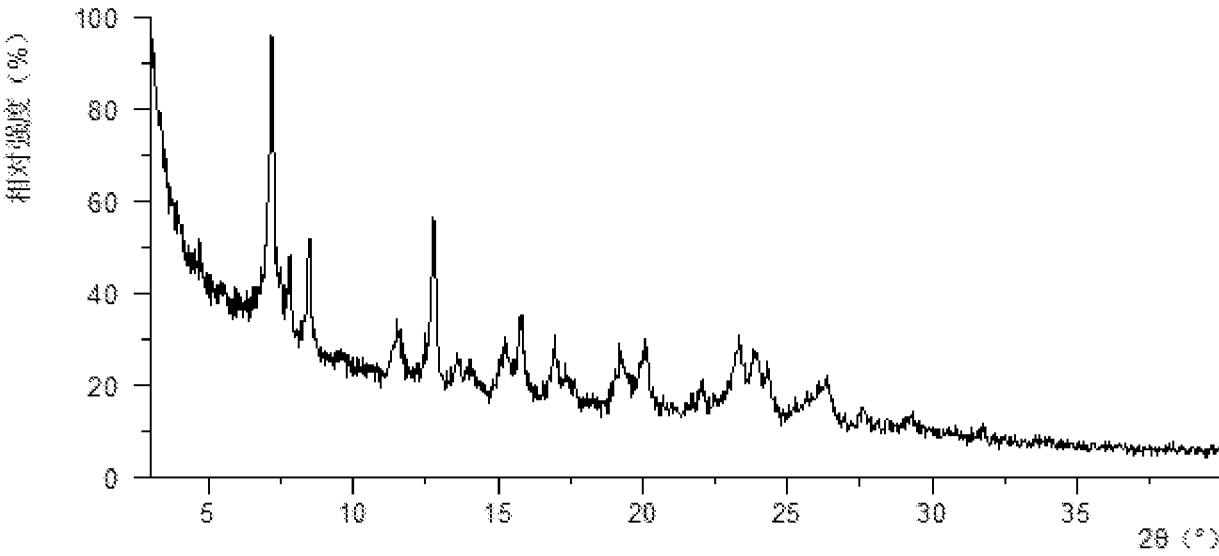


图 4

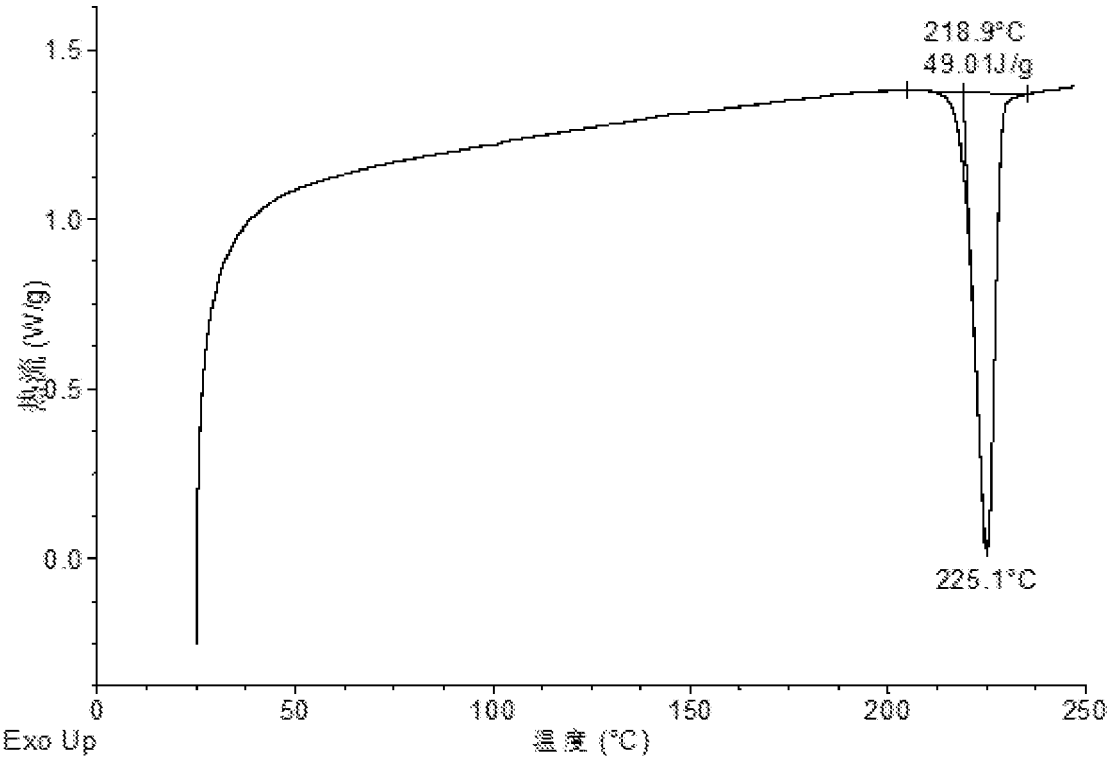


图 5

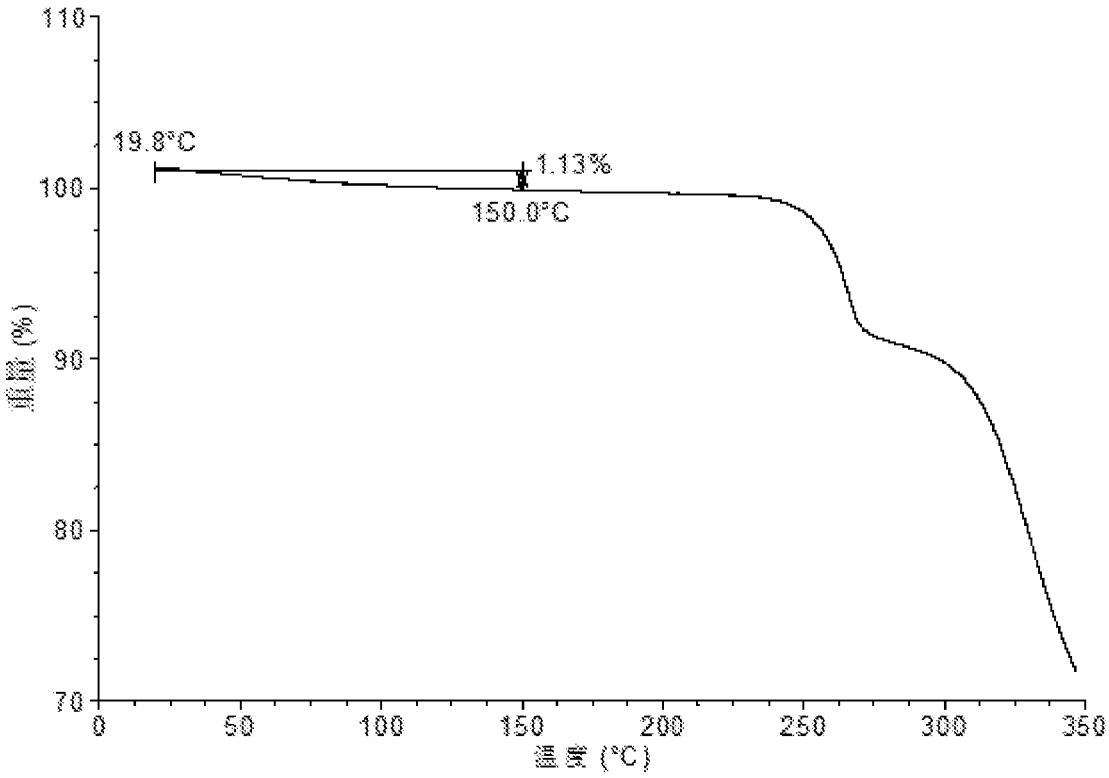


图 6

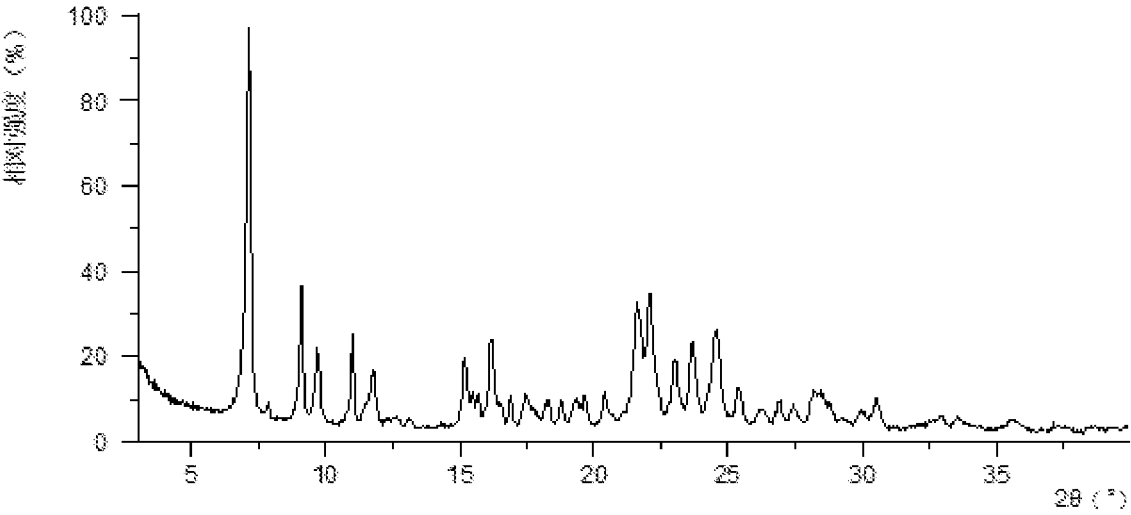


图 7

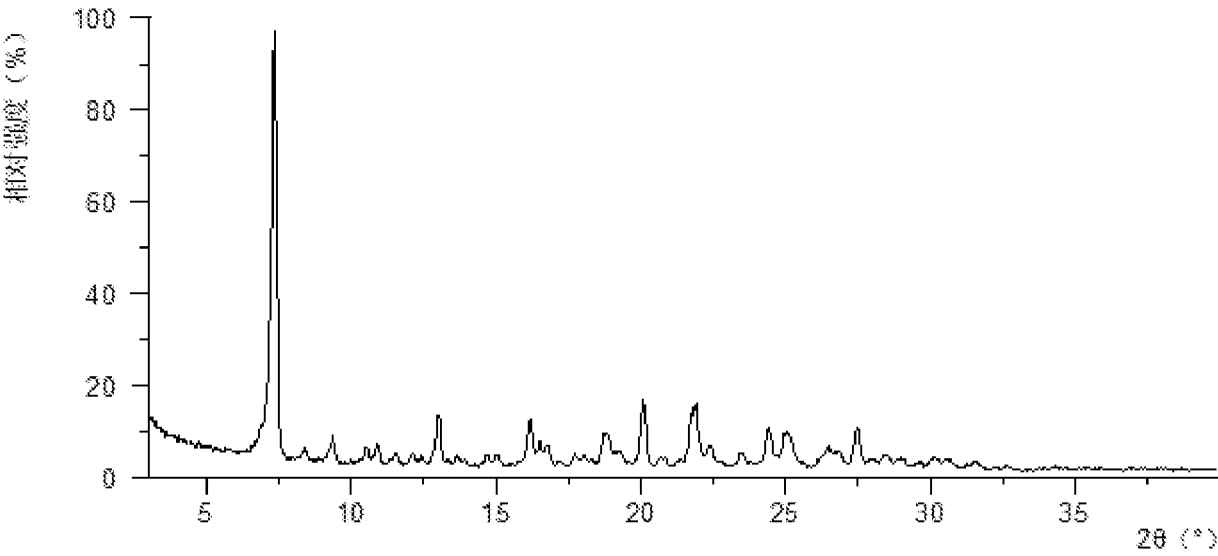


图 8

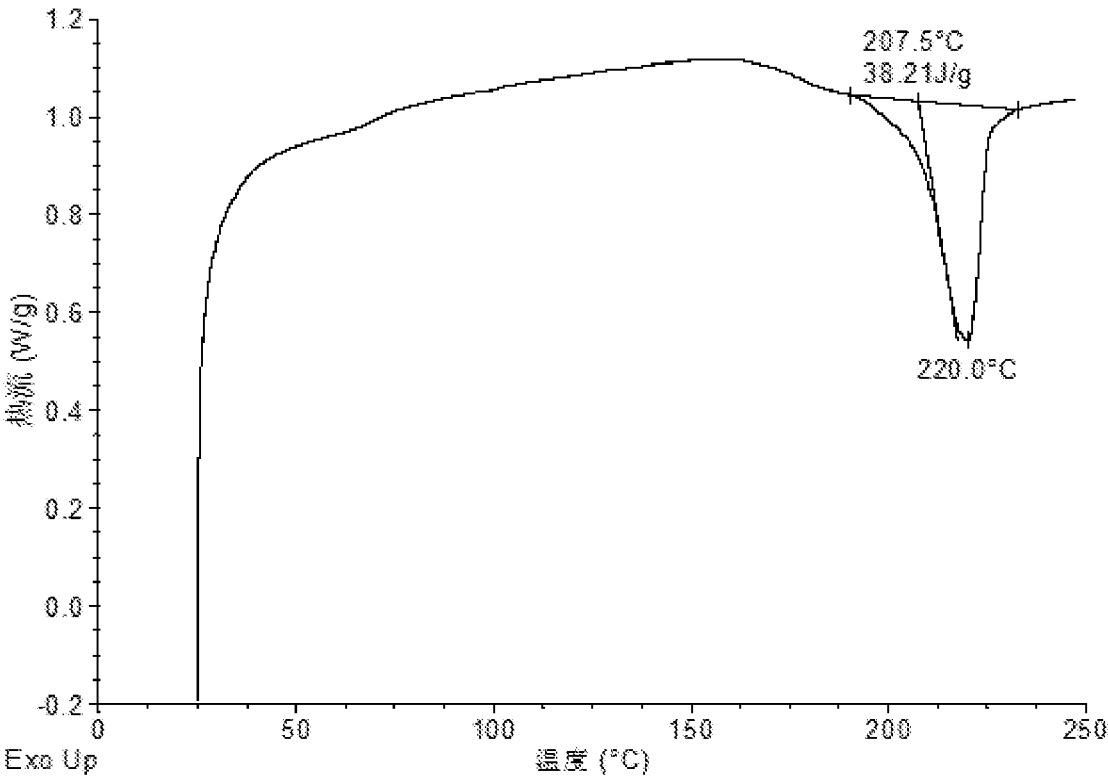


图 9

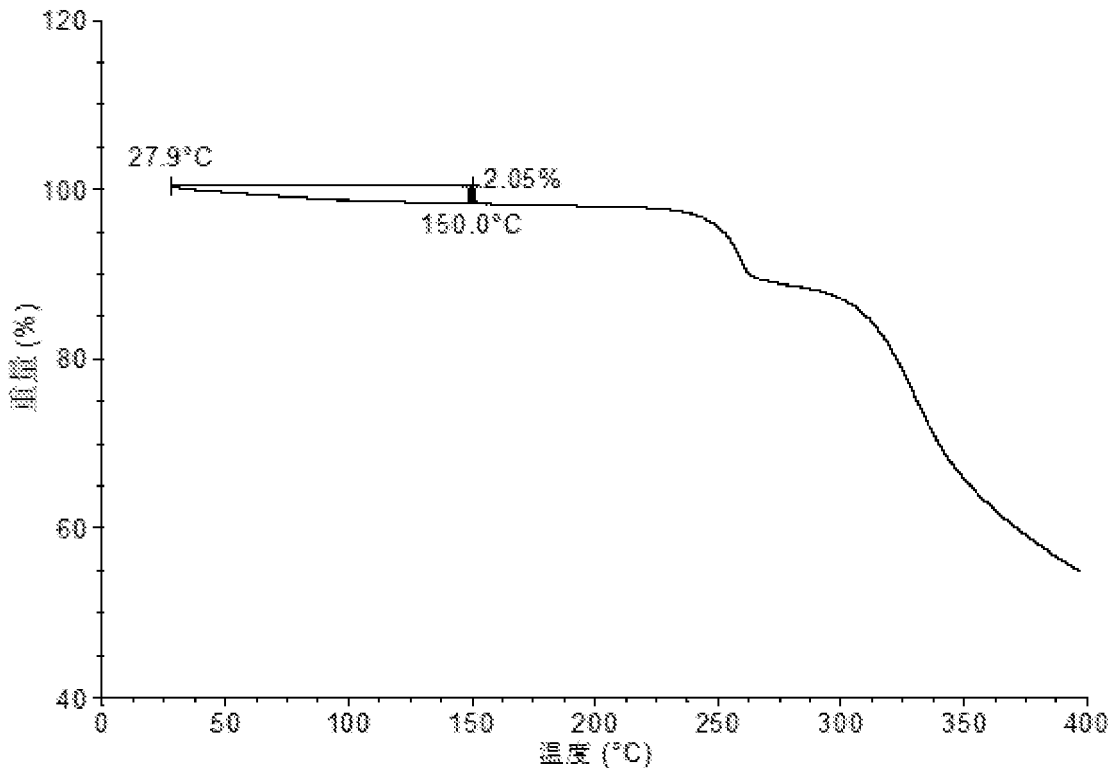


图 10

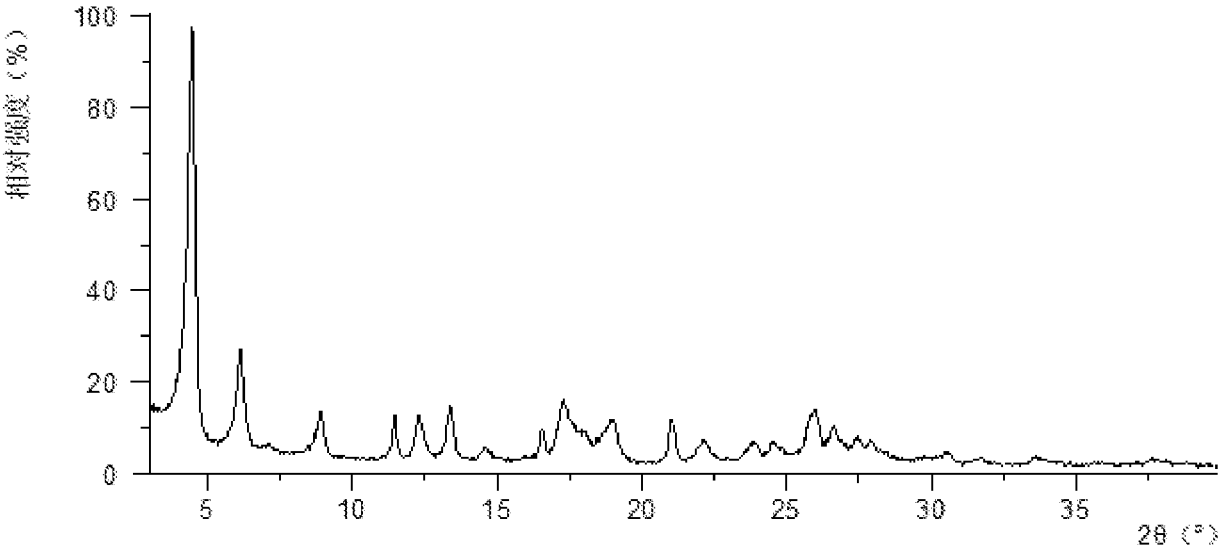


图 11

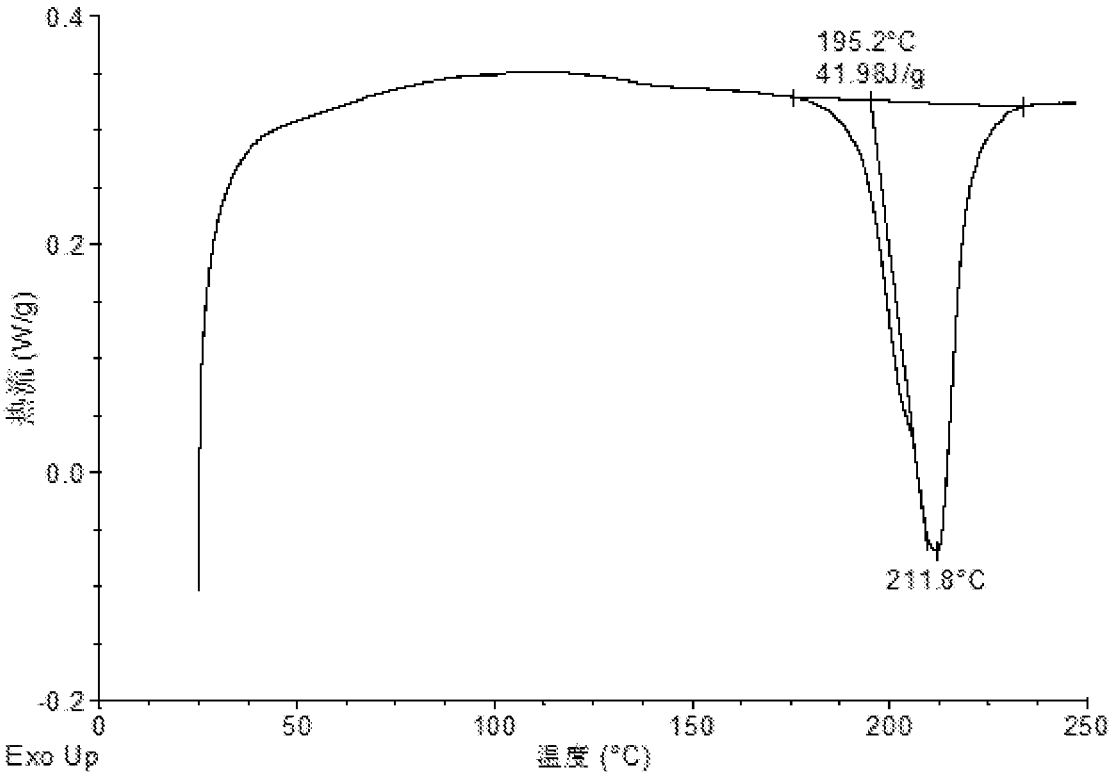


图 12

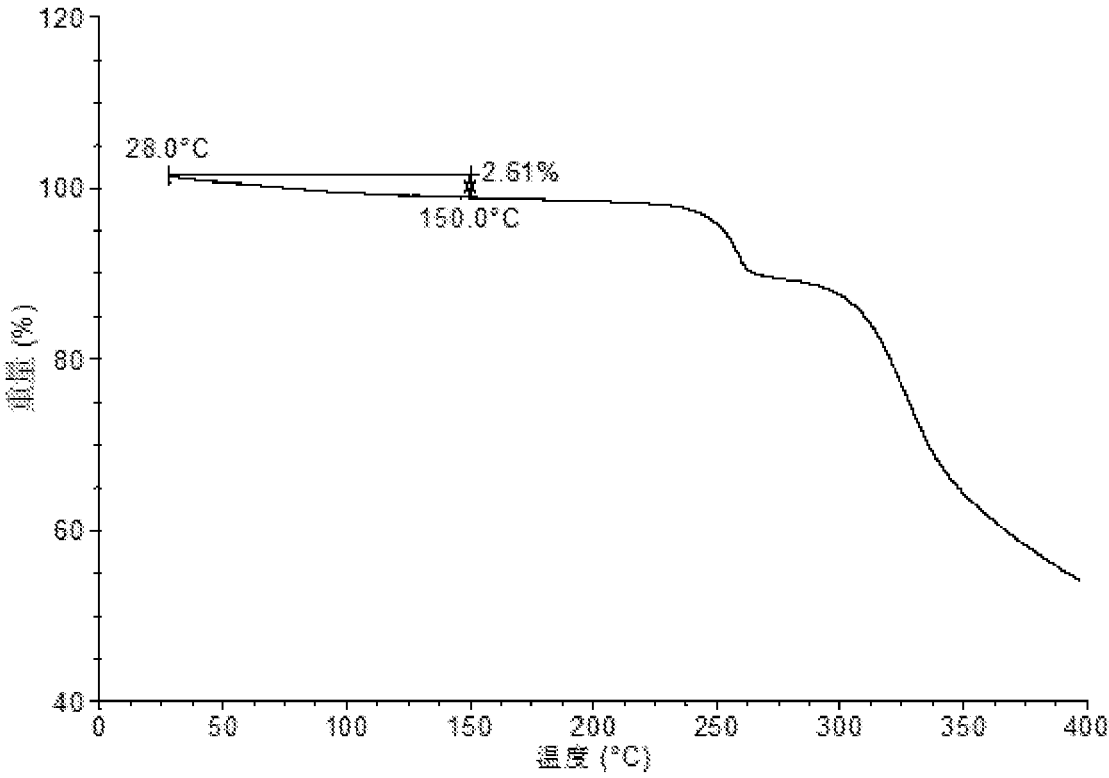


图 13

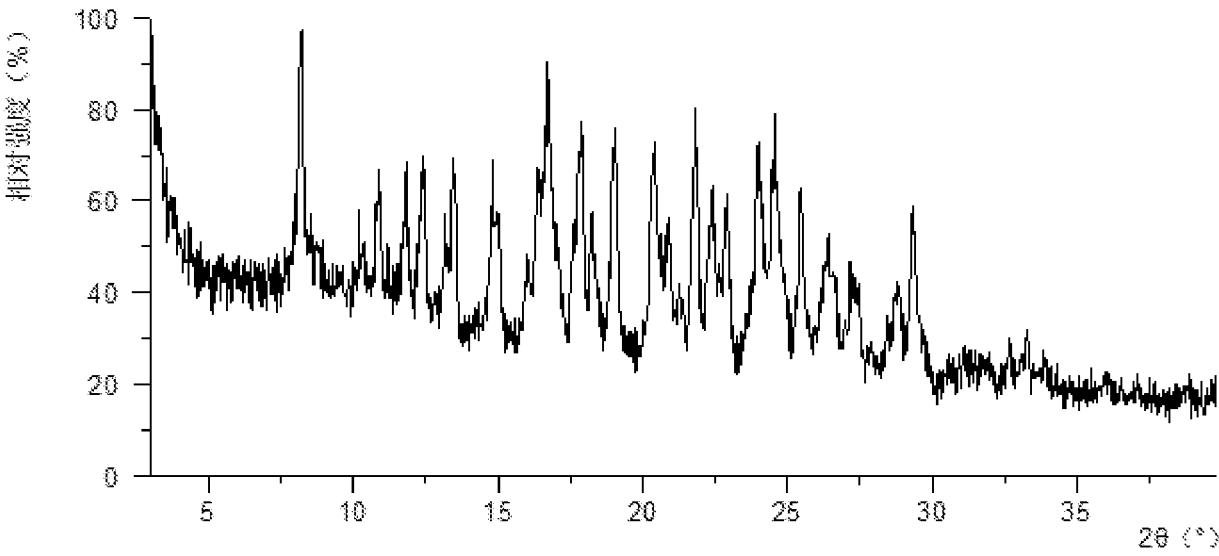


图 14

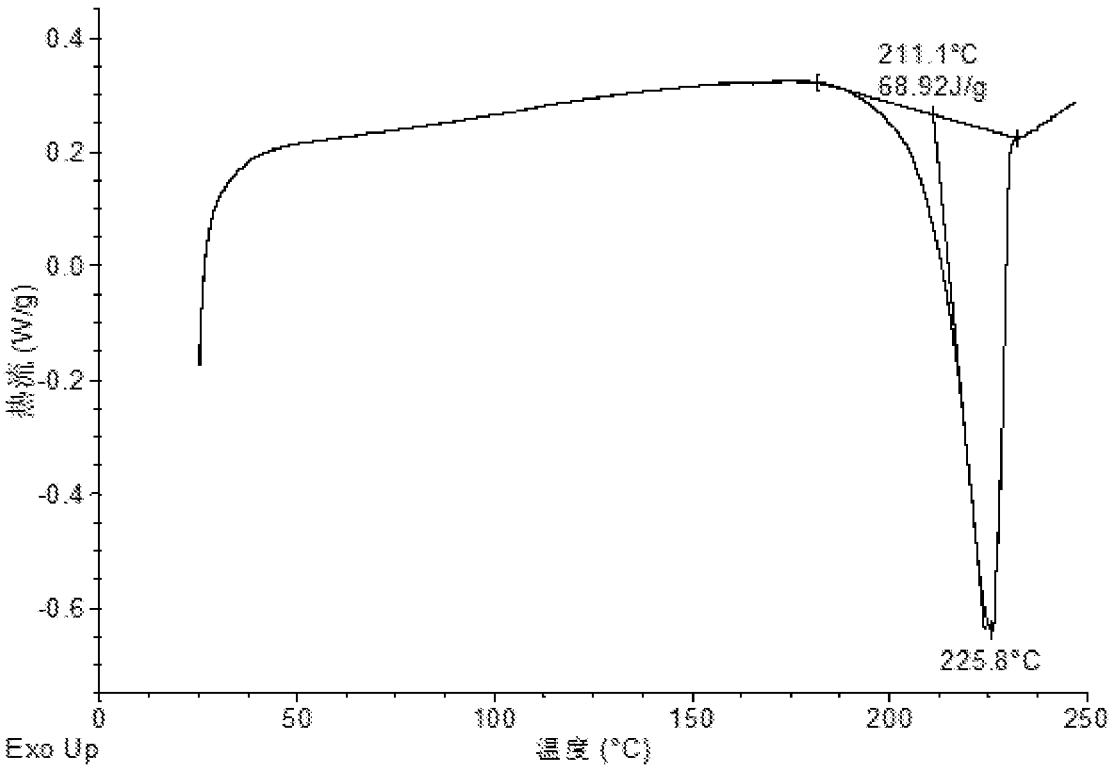


图 15

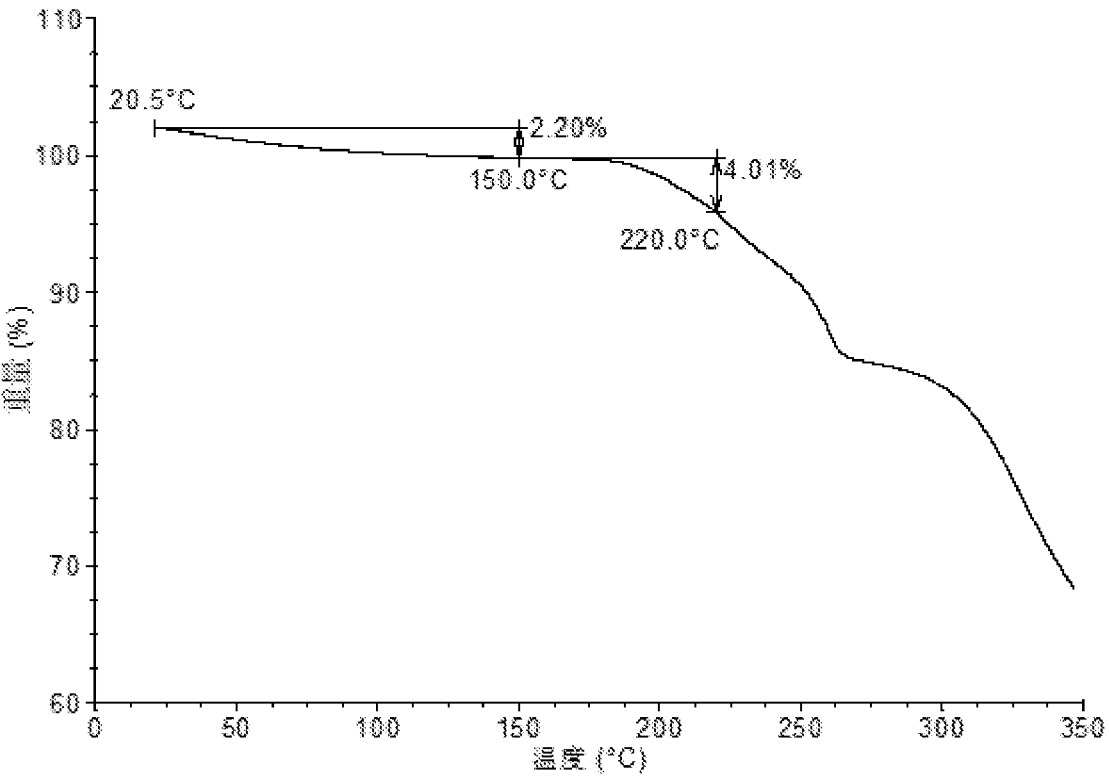


图 16

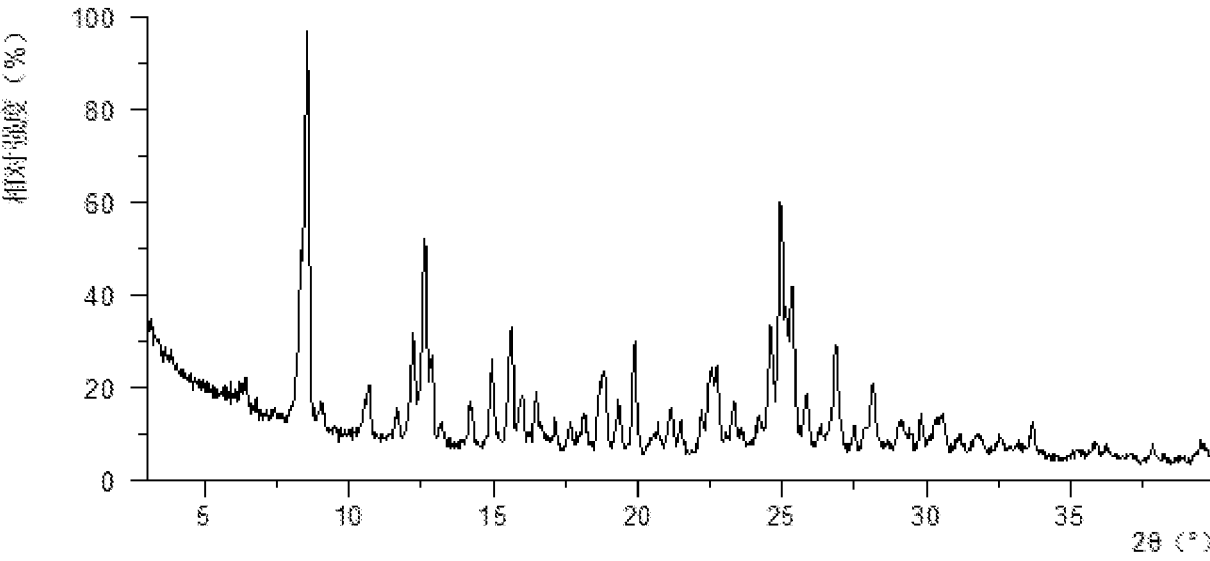


图 17

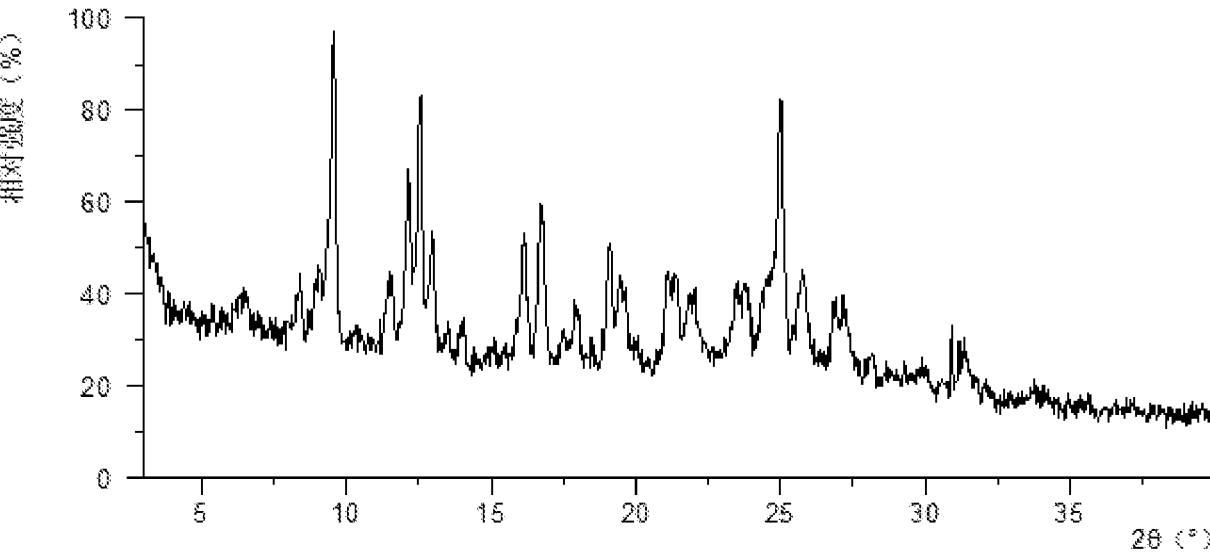


图 18

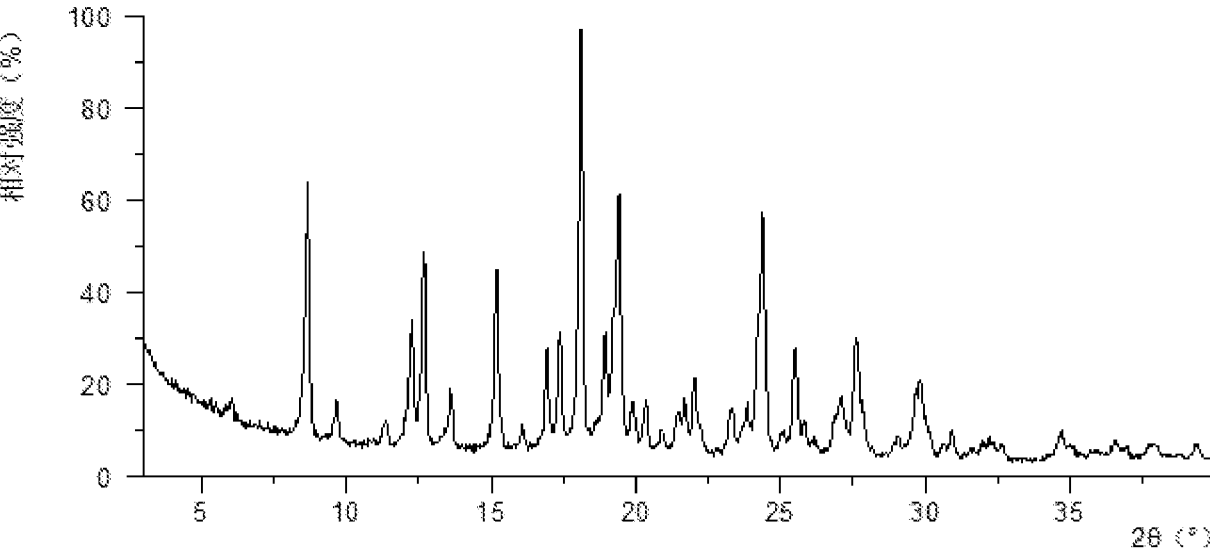


图 19

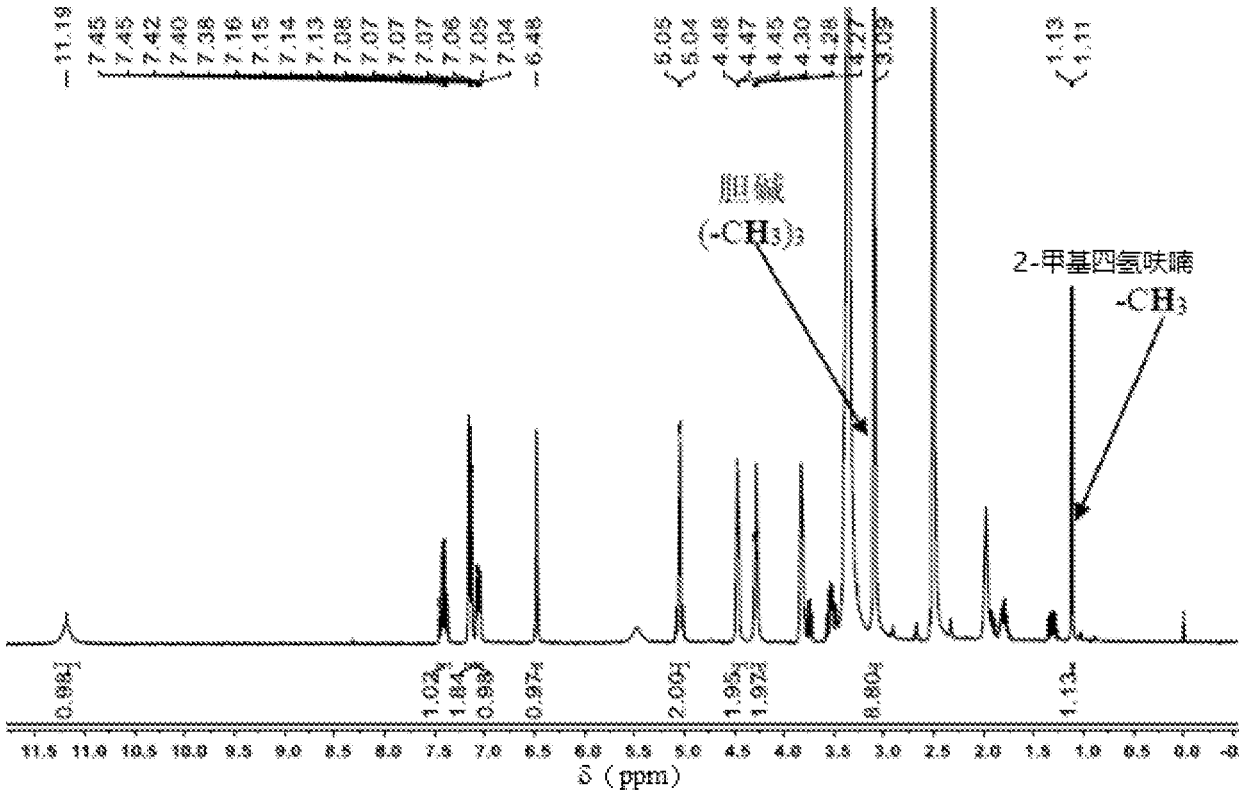


图 20

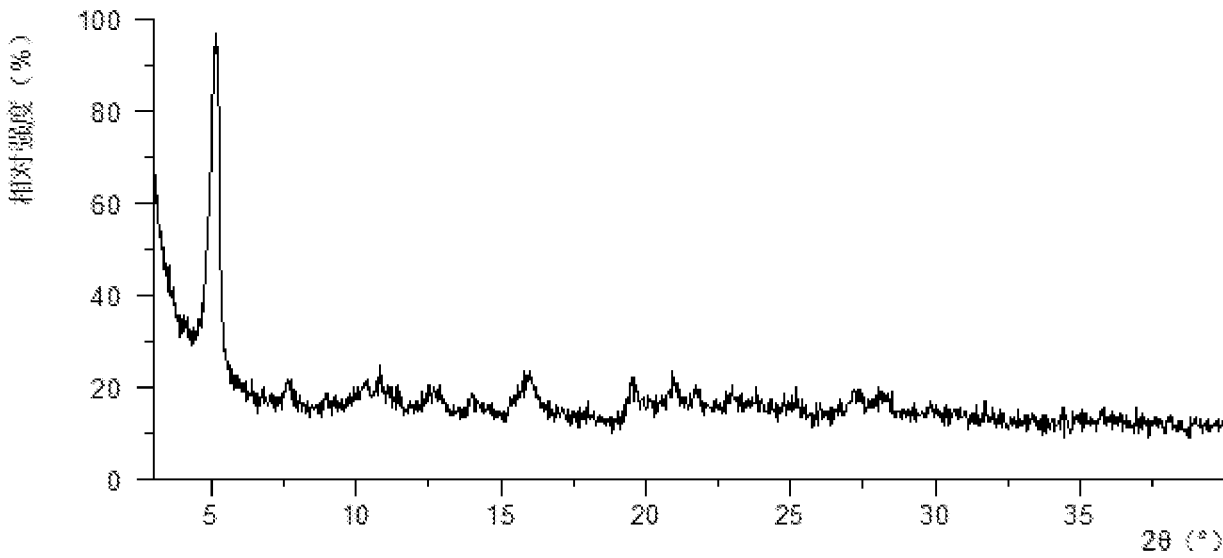


图 21

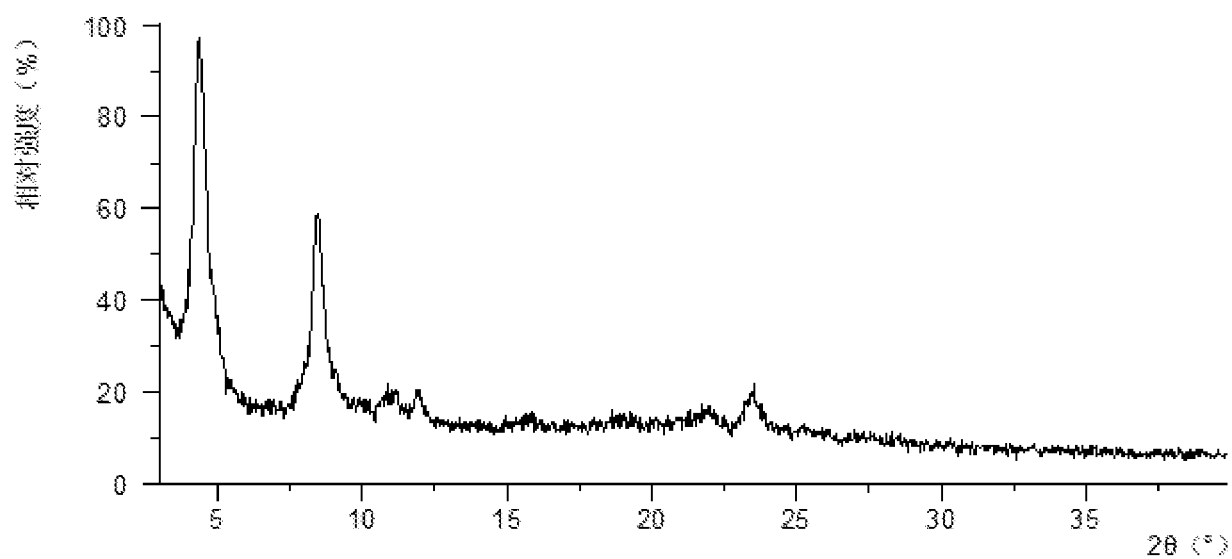


图 22

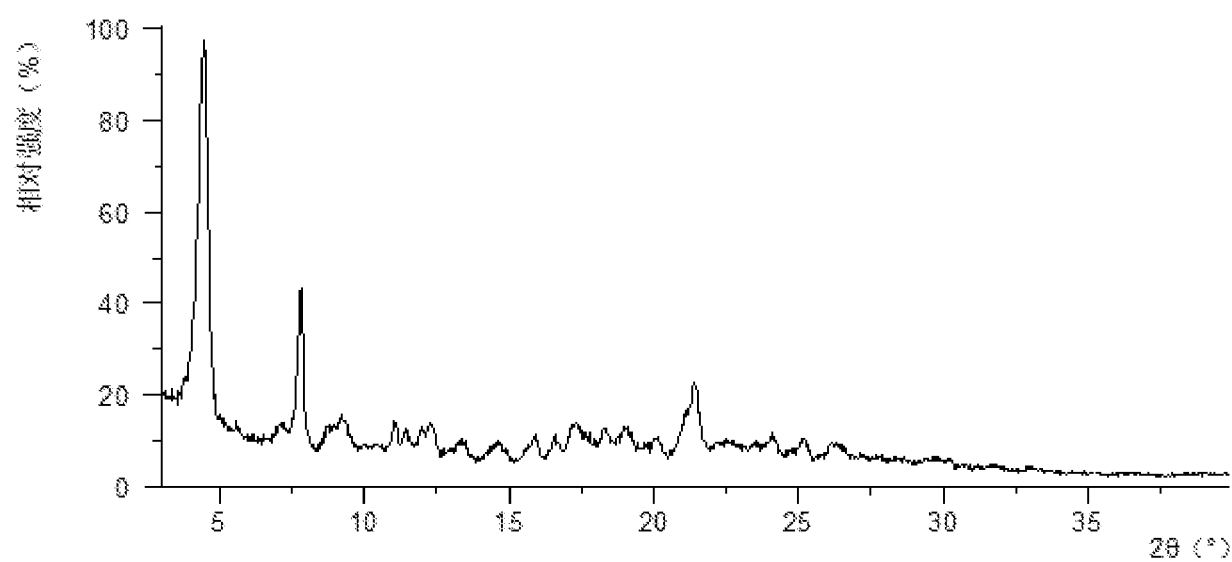


图 23

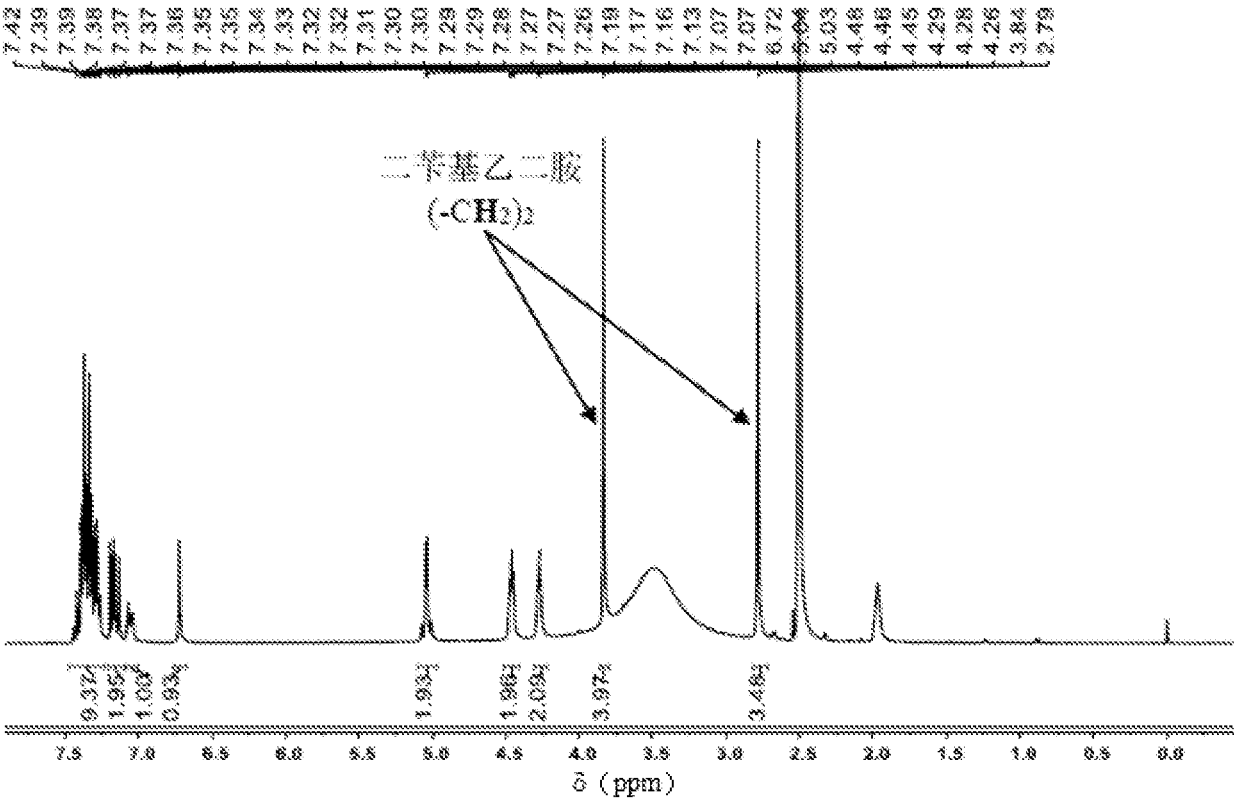


图 24

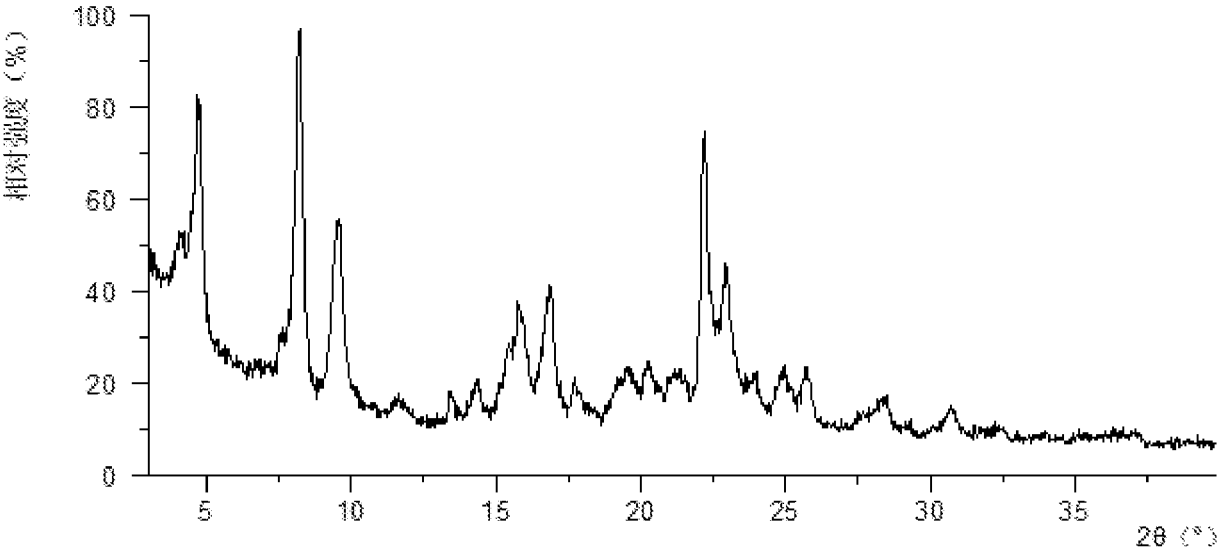


图 25

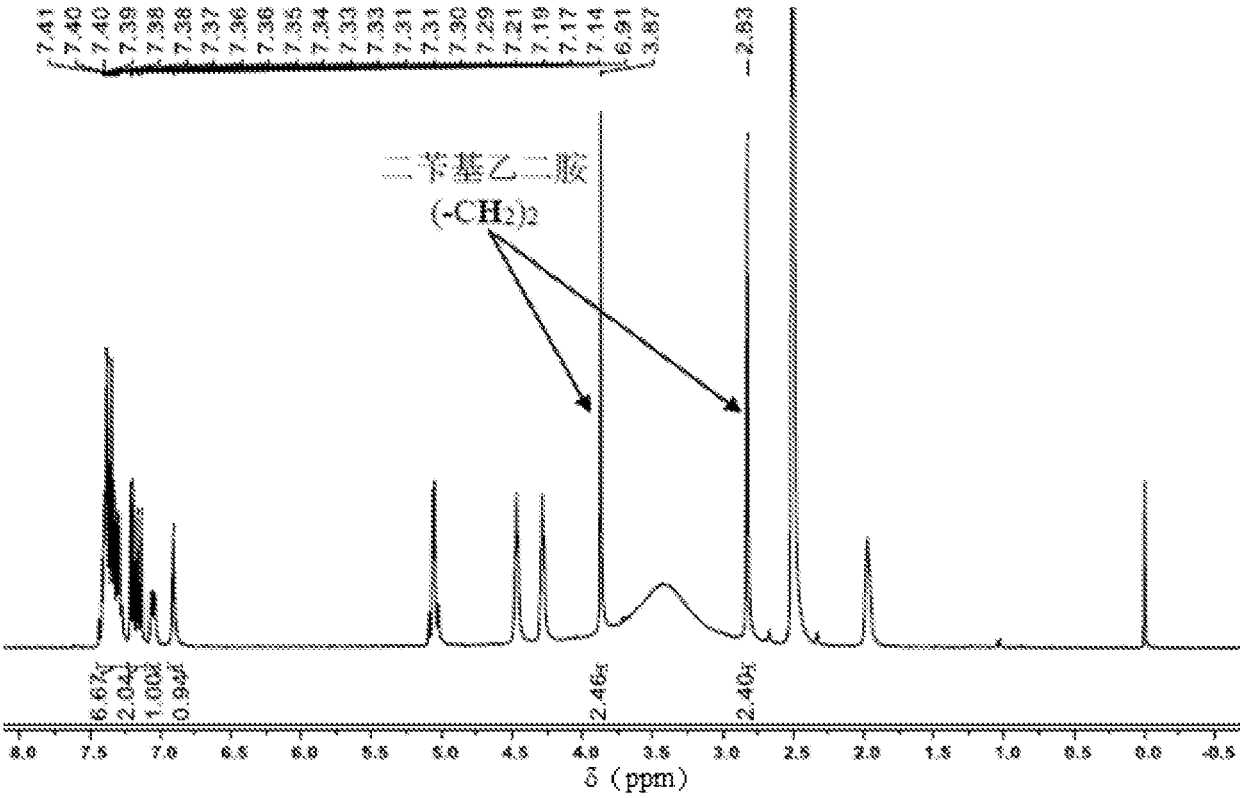


图 26

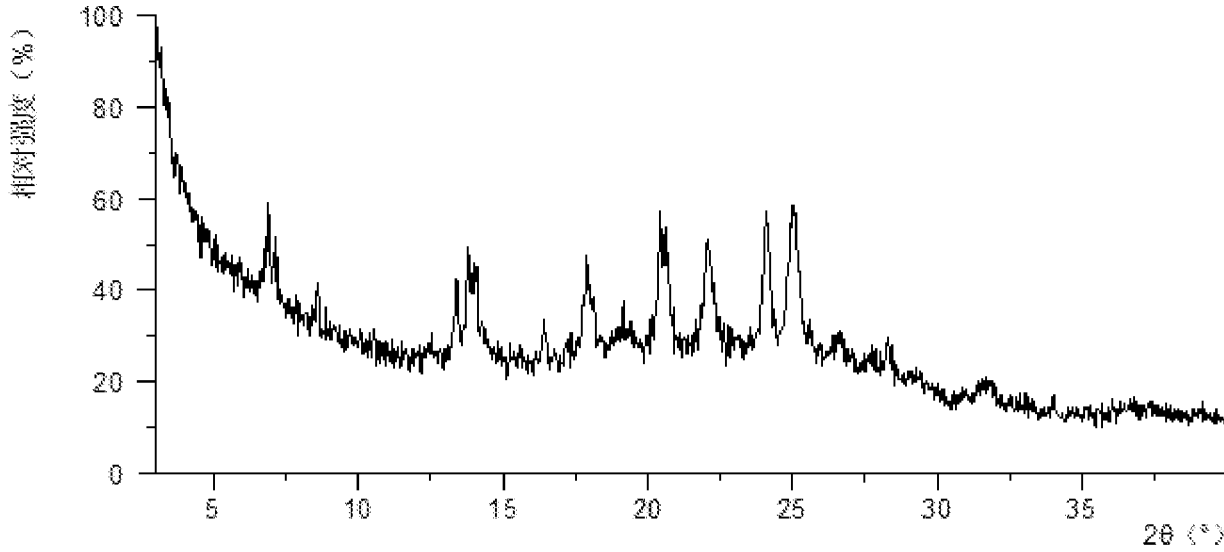


图 27

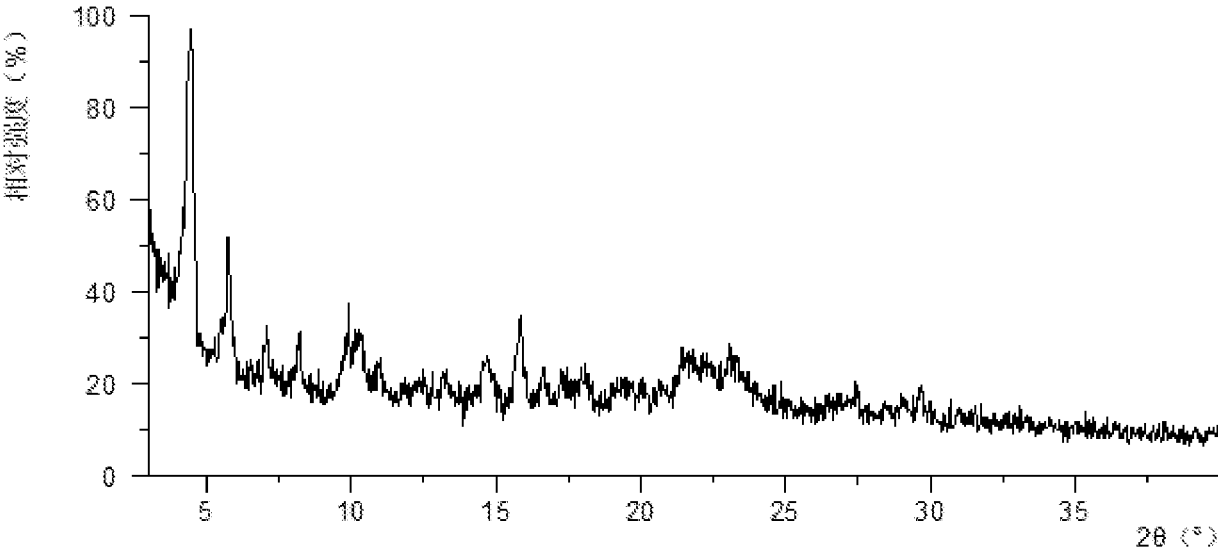


图 28

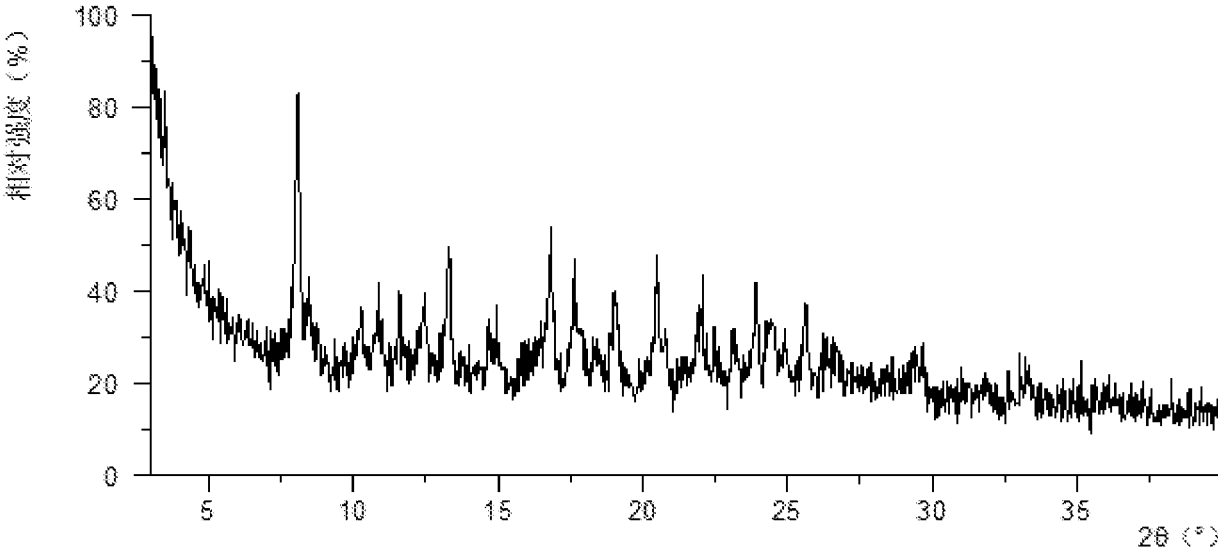


图 29

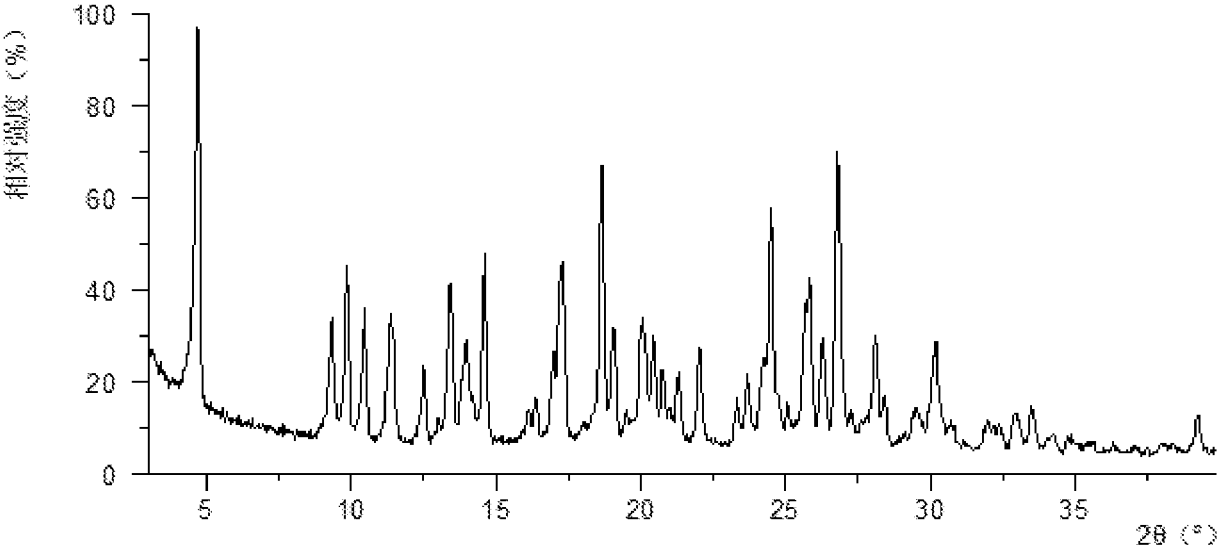


图 30

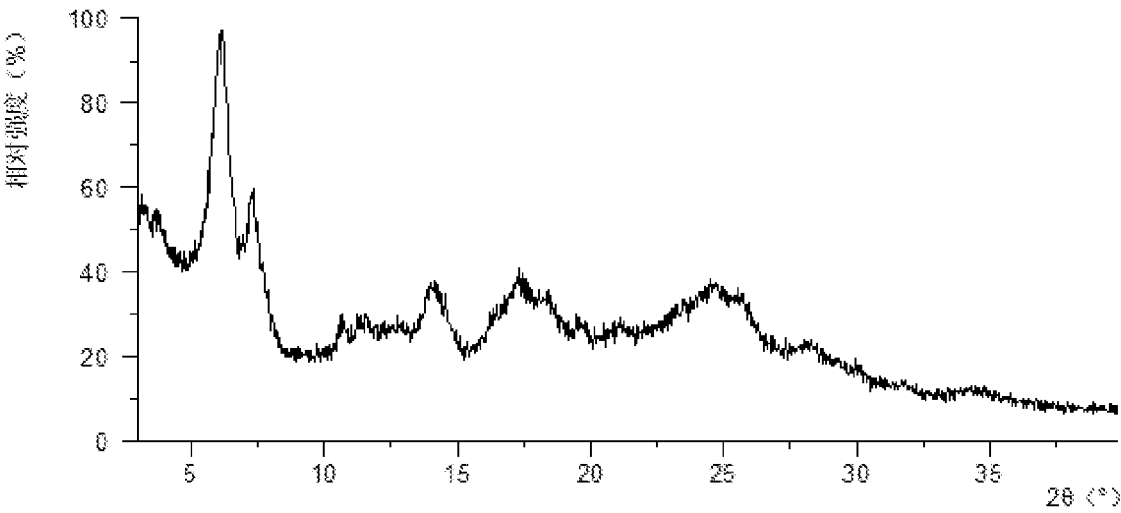


图 31

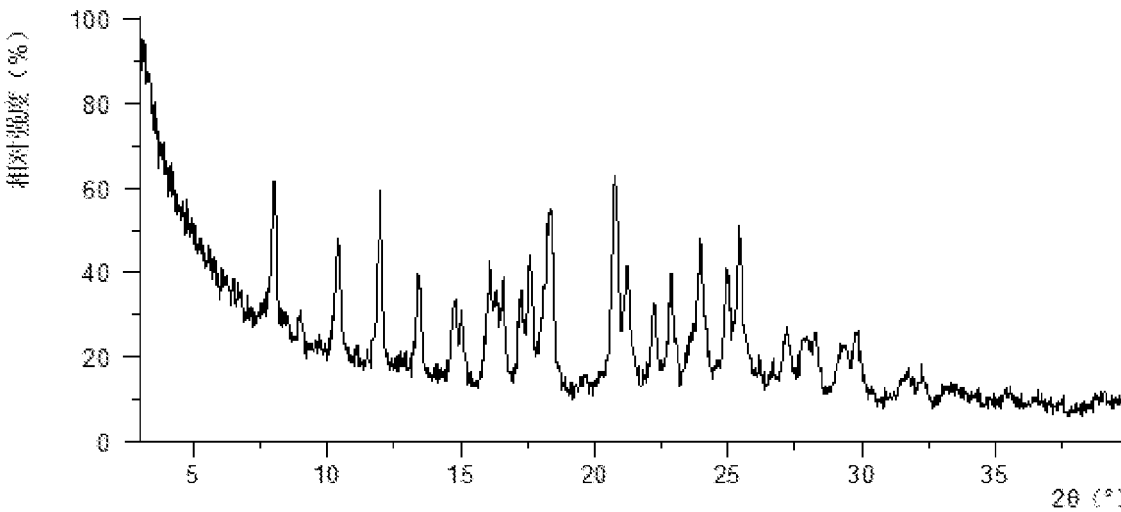


图 32

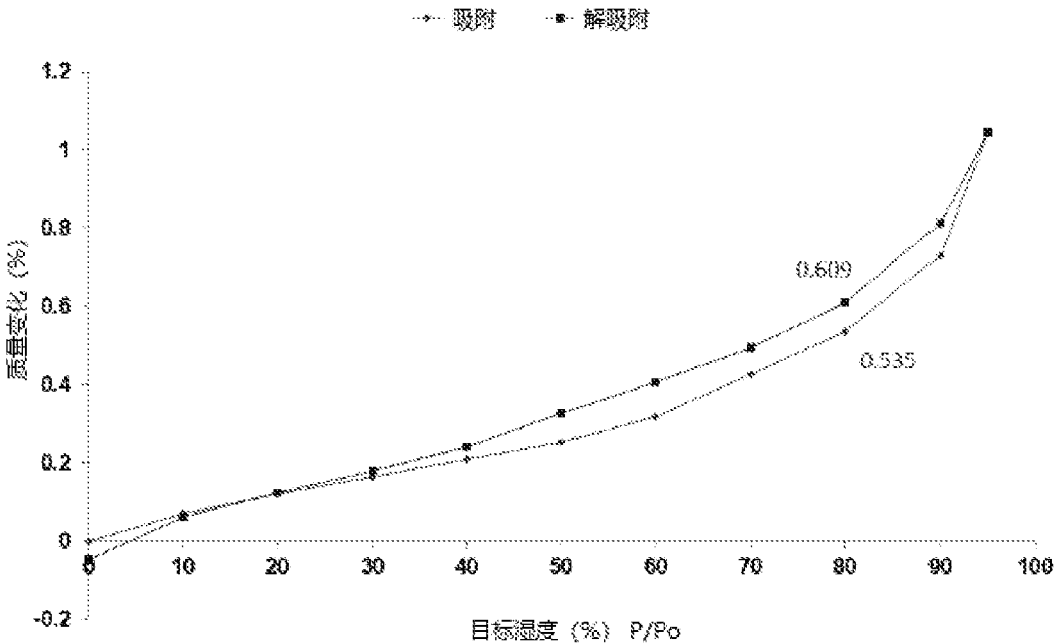


图 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/113085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D313/00(2006.01)i; C07D495/04(2006.01)i; A61P5/02(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)

IPC:C07D313/-,C07D495/-,A61P5/-

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)

CNKI; CNTXT; WPABS; DWPI; ENTXT; STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT); 南京明德新药研发有限公司, 噻吩, 嘧啶酮, pyrimid+, GnRH, 依据权利要求1式(I)化合物进行结构检索, structure search conducted according to the compound of formula (I) of claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022179476 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 01 September 2022 (2022-09-01) entire document, in particular, embodiment 1, and claims 1 and 16-17	1-14
A	CN 114364384 A (OBSEVA S.A.) 15 April 2022 (2022-04-15) entire document, in particular, description, paragraph 5, and tables 1-3, and claim 34	1-14
A	US 2009325900 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 31 December 2009 (2009-12-31) entire document, in particular, description, paragraph 15, and tables 47-74, and claim 1	1-14
A	CN 105793267 A (BAYER PHARMA AG) 20 July 2016 (2016-07-20) entire document	1-14
A	CN 114466665 A (OBSEVA S.A.) 10 May 2022 (2022-05-10) entire document	1-14



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	“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
“D” document cited by the applicant in the international application	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search

20 November 2023

Date of mailing of the international search report

20 November 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/113085

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022179476	A1	01 September 2022	AU	2022227642	A1	14 September 2023
				TW	202241429	A	01 November 2022
				TWI	791388	B	01 February 2023
CN	114364384	A	15 April 2022	CA	3150089	A1	11 February 2021
				JP	2022543757	A	14 October 2022
				AU	2020325721	A1	03 March 2022
				US	2022288154	A1	15 September 2022
				KR	20220045198	A	12 April 2022
				EP	4009976	A1	15 June 2022
				WO	2021023876	A1	11 February 2021
US	2009325900	A1	31 December 2009	PT	1939204	E	14 March 2013
				IL	190754	A0	03 November 2008
				IL	190754	A	31 October 2012
				AU	2006305271	A1	26 April 2007
				AU	2006305271	B2	17 November 2011
				NO	20082249	L	18 July 2008
				NO	343185	B1	26 November 2018
				US	9040693	B2	26 May 2015
				CY	1113898	T1	27 July 2016
				SI	1939204	T1	31 May 2013
				ES	2398917	T3	22 March 2013
				ES	2398917	T7	26 October 2022
				TW	200732309	A	01 September 2007
				TWI	400074	B	01 July 2013
				NZ	567300	A	26 November 2010
				BRPI	0617436	A2	26 July 2011
				BRPI	0617436	B1	06 April 2021
				BRPI	0617436	B8	25 May 2021
				PL	1939204	T3	28 June 2013
				DK	1939204	T3	11 March 2013
				DK	1939204	T6	05 September 2022
				CA	2624492	A1	26 April 2007
				CA	2624492	C	18 February 2014
				EP	1939204	A1	02 July 2008
				EP	1939204	A4	01 September 2010
				EP	1939204	B1	02 January 2013
				EP	1939204	B3	24 August 2022
				RU	2008119462	A	27 November 2009
				RU	2418803	C2	20 May 2011
				JPWO	2007046392	A1	23 April 2009
				JP	4955566	B2	20 June 2012
				HK	1125110	A1	31 July 2009
				NL	301202	I1	09 November 2022
				NL	301202	I2	24 January 2023
				JP	2012102140	A	31 May 2012
				JP	5319797	B2	16 October 2013
				KR	20080063827	A	07 July 2008
				KR	101384132	B1	10 April 2014
				WO	2007046392	A1	26 April 2007
CN	105793267	A	20 July 2016	AU	2014334040	A1	28 April 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/113085

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		PE 20160562 A1	05 June 2016
		DOP 2016000076 A	15 May 2016
		PH 12016500608 A1	13 June 2016
		EA 201600318 A1	30 September 2016
		UY 35771 A	30 April 2015
		SG 11201602397 XA	30 May 2016
		CA 2926223 A1	16 April 2015
		JP 2016532721 A	20 October 2016
		CR 20160155 A	21 July 2016
		TN 2016000121 A1	06 October 2017
		WO 2015052065 A1	16 April 2015
		US 2016244461 A1	25 August 2016
		US 9604996 B2	28 March 2017
		CU 20160044 A7	30 September 2016
		TW 201607950 A	01 March 2016
		ES 2659043 T3	13 March 2018
		US 2017145029 A1	25 May 2017
		EP 3055313 A1	17 August 2016
		EP 3055313 B1	22 November 2017
		BR 112016007238 A2	01 August 2017
		IL 244751 A0	21 April 2016
		KR 20160065957 A	09 June 2016
		MX 2016004250 A	12 July 2016
		AP 201609128 D0	30 April 2016
		AP 201609128 A0	30 April 2016
		NI 201600047 A	21 September 2016
CN 114466665 A	10 May 2022	AU 2020325655 A1	03 March 2022
		KR 20220061120 A	12 May 2022
		EP 4009977 A2	15 June 2022
		US 2022305017 A1	29 September 2022
		JP 2022543308 A	11 October 2022
		CA 3148939 A1	11 February 2021
		WO 2021023877 A2	11 February 2021
		WO 2021023877 A3	18 March 2021

A. 主题的分类

C07D313/00(2006.01)i; C07D495/04(2006.01)i; A61P5/02(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)

IPC:C07D313/-,C07D495/-,A61P5/-

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))

CNKI;CNTXT;WPABS;DWPI;ENTXT;STN(CAPLUS,REGISTRY,MARPAT): 南京明德新药研发有限公司, 噻吩, 嘧啶酮, pyrimid+, GnRH, 依据权利要求1式(I)化合物进行结构检索

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
PX	WO 2022179476 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2022年9月1日 (2022 - 09 - 01) 全文, 特别是实施例1, 权利要求1、16-17	1-14
A	CN 114364384 A (奥布赛瓦股份公司) 2022年4月15日 (2022 - 04 - 15) 全文, 特别是说明书第5段、表1-3, 权利要求34	1-14
A	US 2009325900 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL) 2009年12月31日 (2009 - 12 - 31) 全文, 特别是说明书第15段、表47-74, 权利要求1	1-14
A	CN 105793267 A (拜耳制药股份公司) 2016年7月20日 (2016 - 07 - 20) 全文	1-14
A	CN 114466665 A (奥布赛瓦股份公司) 2022年5月10日 (2022 - 05 - 10) 全文	1-14

☐ 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

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“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

2023年11月20日

国际检索报告邮寄日期

2023年11月20日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

张楠

电话号码 (+86) 010-62086351

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/113085

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	2022179476	A1	2022年9月1日	AU	2022227642	A1	2023年9月14日
				TW	202241429	A	2022年11月1日
				TWI	791388	B	2023年2月1日
CN	114364384	A	2022年4月15日	CA	3150089	A1	2021年2月11日
				JP	2022543757	A	2022年10月14日
				AU	2020325721	A1	2022年3月3日
				US	2022288154	A1	2022年9月15日
				KR	20220045198	A	2022年4月12日
				EP	4009976	A1	2022年6月15日
				WO	2021023876	A1	2021年2月11日
US	2009325900	A1	2009年12月31日	PT	1939204	E	2013年3月14日
				IL	190754	A0	2008年11月3日
				IL	190754	A	2012年10月31日
				AU	2006305271	A1	2007年4月26日
				AU	2006305271	B2	2011年11月17日
				NO	20082249	L	2008年7月18日
				NO	343185	B1	2018年11月26日
				US	9040693	B2	2015年5月26日
				CY	1113898	T1	2016年7月27日
				SI	1939204	T1	2013年5月31日
				ES	2398917	T3	2013年3月22日
				ES	2398917	T7	2022年10月26日
				TW	200732309	A	2007年9月1日
				TWI	400074	B	2013年7月1日
				NZ	567300	A	2010年11月26日
				BR-	0617436	A2	2011年7月26日
				PI			
				BR-	0617436	B1	2021年4月6日
				PI			
				BR-	0617436	B8	2021年5月25日
				PI			
				PL	1939204	T3	2013年6月28日
				DK	1939204	T3	2013年3月11日
				DK	1939204	T6	2022年9月5日
				CA	2624492	A1	2007年4月26日
				CA	2624492	C	2014年2月18日
				EP	1939204	A1	2008年7月2日
				EP	1939204	A4	2010年9月1日
				EP	1939204	B1	2013年1月2日
				EP	1939204	B3	2022年8月24日
				RU	2008119462	A	2009年11月27日
				RU	2418803	C2	2011年5月20日
				JPWO	2007046392	A1	2009年4月23日
				JP	4955566	B2	2012年6月20日
				HK	1125110	A1	2009年7月31日
				NL	301202	I1	2022年11月9日
				NL	301202	I2	2023年1月24日
				JP	2012102140	A	2012年5月31日
				JP	5319797	B2	2013年10月16日
				KR	20080063827	A	2008年7月7日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/113085

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)
						KR 101384132	B1 2014年4月10日
						WO 2007046392	A1 2007年4月26日
CN	105793267	A	2016年7月20日			AU 2014334040	A1 2016年4月28日
						PE 20160562	A1 2016年6月5日
						DOP 2016000076	A 2016年5月15日
						PH 12016500608	A1 2016年6月13日
						EA 201600318	A1 2016年9月30日
						UY 35771	A 2015年4月30日
						SG 11201602397	XA 2016年5月30日
						CA 2926223	A1 2015年4月16日
						JP 2016532721	A 2016年10月20日
						CR 20160155	A 2016年7月21日
						TN 2016000121	A1 2017年10月6日
						WO 2015052065	A1 2015年4月16日
						US 2016244461	A1 2016年8月25日
						US 9604996	B2 2017年3月28日
						CU 20160044	A7 2016年9月30日
						TW 201607950	A 2016年3月1日
						ES 2659043	T3 2018年3月13日
						US 2017145029	A1 2017年5月25日
						EP 3055313	A1 2016年8月17日
						EP 3055313	B1 2017年11月22日
						BR 112016007238	A2 2017年8月1日
						IL 244751	A0 2016年4月21日
						KR 20160065957	A 2016年6月9日
						MX 2016004250	A 2016年7月12日
						AP 201609128	D0 2016年4月30日
						AP 201609128	A0 2016年4月30日
						NI 201600047	A 2016年9月21日
CN	114466665	A	2022年5月10日			AU 2020325655	A1 2022年3月3日
						KR 20220061120	A 2022年5月12日
						EP 4009977	A2 2022年6月15日
						US 2022305017	A1 2022年9月29日
						JP 2022543308	A 2022年10月11日
						CA 3148939	A1 2021年2月11日
						WO 2021023877	A2 2021年2月11日
						WO 2021023877	A3 2021年3月18日