(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
2022 年 1 月 6 日 (06.01.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/001820 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 13/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/102068

(22) 国际申请日: 2021 年 6 月 24 日 (24.06.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010610052.6 2020年6月29日 (29.06.2020) CN

(71) 申请人: 武汉朗来科技发展有限公司 (**WUHAN LL SCIENCE AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。

(72) 发明人: **王亮(WANG, Liang)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **娄军(LOU, Jun)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **洪华云(HONG, Huayun)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **郭晓丹(GUO, Xiaodan)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **钱丽娜(QIAN, Lina)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **张轶涵(ZHANG, Yihan)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **陈永凯(CHEN, Yongkai)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **王朝东(WANG, Chaodong)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。

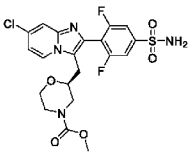
(74) 代理人: **上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE)**; 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(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, IT, 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,

(54) **Title:** CRYSTALLINE FORM OF HETEROCYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) **发明名称**: 杂环类化合物的晶型及其制备方法和应用



A

(57) **Abstract:** Provided are a crystalline form of a compound represented by formula A, the crystalline form being crystalline form I, crystalline form II, crystalline form III, crystalline form IV, crystalline form V, crystalline form VI, crystalline form VII, crystalline form VIII or crystalline form IX, a preparation method therefor, a composition thereof, and an application thereof in the preparation of a P2X3 receptor antagonist or an application thereof in the preparation of drugs preventing and/or treating pains, urinary tract illness or respiratory system illness. The compound has high P2X3 antagonist activity, and has good selectivity, low toxicity, good metabolic stability and little taste influence.

(57) **摘要**: 提供了一种如式A所示的化合物的晶型：所述晶型是晶型I、晶型II、晶型III、晶型IV、晶型V、晶型VI、晶型VII、晶型VIII或晶型IX，及其制备方法、组合物以及其在制备P2X3受体拮抗剂中的应用，或者在制备用于预防和/或治疗疼痛、泌尿道疾病或呼吸系统疾病的药物中的应用。所述化合物具有高的P2X3拮抗活性，且具有较好的选择性，毒性较低、代谢稳定性较好、味觉影响较小。

[见续页]

WO 2022/001820 A1

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))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
- 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))。

杂环类化合物的晶型及其制备方法和应用

本申请要求申请日为 2020/6/29 的中国专利申请 2020106100526 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及一种杂环类化合物的晶型及其制备方法和应用。

背景技术

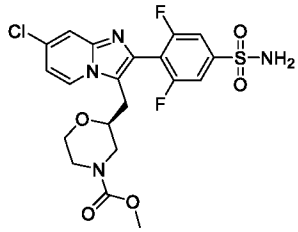
ATP 受体基于分子结构、转导机理和药理学特性被分类成两个主要家族，P2Y-和 P2X-嘌呤受体。P2X-嘌呤受体是 ATP-门控的阳离子通道的家族，已克隆数种亚型，包括：六种同聚受体，P2X1；P2X2；P2X3；P2X4；P2X5；和 P2X7；和三种杂聚受体 P2X2/3，P2X4/6，P2X1/5。研究发现，P2X3 受体特别表达于“中空内脏”的初级传入神经纤维，例如下尿路和呼吸道。

咳嗽是呼吸系统疾病的主要症状表现，呼吸科门诊中，70%~80%的患者都具有咳嗽症状。随着 COPD、IPF 等患病率逐渐升高，而咳嗽作为大多数呼气道疾病的主要表现症状，需求也随之增大。作为机体的防御性神经反射，咳嗽有利于清除呼吸道分泌物和有害因子，但频繁剧烈的咳嗽会对患者的工作、生活和社会活动造成严重影响。

P2X3 拮抗剂明确针对咳嗽适应症进行开发的品种并不多，目前进展较快的项目为罗氏的 AF-219 项目，其在已最新完成的 II 期临床试验针对难治性咳嗽疗效较好，但味觉障碍问题严重。

目前尚无 P2X3 抑制途径治疗包括慢性咳嗽在内的众多病症的药物上市。因此，开发新的可抑制 P2X3 活性的化合物对于疾病的治疗具有积极意义。

专利申请 CN201911379293.8 中涉及一种如下所示的 P2X3 拮抗剂，具有高的 P2X3 拮抗活性，且具有较好的选择性，毒性较低、代谢稳定性较好、味觉影响较小。具有良好的药物开发前景。但是其并未涉及上述化合物的晶型。



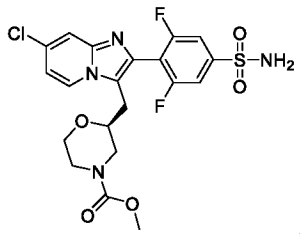
化合物普遍存在多晶现象，一般药物可能存在两种或是两种以上的不同晶型物质状态。多晶型化合物的存在形态和数量是不可预期的，同一药物的不同晶型在溶解度、熔点、密度、稳定性等方面有显著的差异，从而不同程度地影响药物的温度型、均一性、生

物利用度、疗效和安全性。因此，在新药研发过程中需要对化合物进行全面的多晶型筛选，选择适合药物制剂开发的晶型具有重要的临床意义。

发明内容

本发明提供了一种杂环类化合物的晶型及其制备方法和应用。本发明的晶型具有良好的稳定性，对药物的优化和开发具有重要的价值。

本发明提供了一种式 A 所示化合物或其溶剂化物的晶型：



A，

其选自晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V、晶型 VI、晶型 VII、晶型 VIII 和晶型 IX。

本发明提供式 A 化合物的晶型 III，其 X 射线粉末衍射图(XRPD)在 2θ 值为 12.91°±0.20°、16.77±0.20°、19.27°±0.20°和 22.80°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述的晶型 III 以 2θ 角表示的 XRPD 还在 13.75°±0.20°、14.46°±0.20°和 20.86°±0.20°处具有特征峰；进一步地，在 21.08°±0.20°、23.75°±0.20°和 24.05°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述的晶型 III 以 2θ 角表示的 XRPD 图基本如图 1 所示。所述的晶型 III 的热重分析图谱(TGA)中，在室温(RT)-100 ℃区间重量损失梯度为 1.5%，所述“%”为重量百分比。所述的晶型 III 的示差扫描量热图谱(DSC)中第一处吸热峰为脱去 0.4 个水，第二处吸热峰归结于样品脱水后的熔融吸热峰，其 TGA 和 DSC 图谱优选如图 2 所示。所述的晶型 III 脱水后，在环境湿度下又很快吸湿重新变为晶型 III，其加热至脱水前后 XRPD 图谱优选如图 3 所示。所述的晶型 III 的动态水分吸附图谱(DVS)图谱中显示样品具有一定的有吸湿性，在较宽的湿度范围内水含量变化不大，其 DVS 图谱优选如图 4 所示。所述的晶型 III 在 DVS 测试前后的 XPRD 图谱中，DVS 测试前后 XRPD 没有明显变化，其 DVS 测试前后的 XPRD 图谱优选如图 5 所示。所述的晶型 III 的偏光显微镜图谱(PLM)中，晶型是约 2μm 不规则晶体，团聚为 20-50 μm，其 PLM 图优选基本如图 6 所示。所述的晶型 III 的纯度一般为 90%以上，优选 95%以上。

本发明提供式 A 化合物的晶型 V，其 XRPD 在 2θ 值为 8.38°±0.20°、9.15°±0.20°、13.52°±0.20°和 18.44±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 V 以 2θ 角表示的 XRPD 图还在 16.26°±0.20°、16.89°±0.20°和 17.86°±0.20°处有特征峰；进一步地，在 22.35°±0.20°、23.56°±0.20°、24.74°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 V 以 2θ 角表示的 XRPD 图基本如图 7 所示。所述晶型 V 的 TGA 图谱中，RT-230℃温度区间内没有失重。所述的晶型 V 的 DSC 图谱中，在 166℃±2℃具有吸热峰，熔化焓为 70±2J/g，其 TGA 和 DSC 图谱优选如图 8 所示。结合 DSC 和 TGA 图可知该产品为无水晶型。所述的晶型 V 的 DVS 图谱中显示样品具有一定的有吸湿性（0.7%，80%RH），其 DVS 图谱优选如图 9 所示。所述的晶型 V 在 DVS 测试前后的 XPRD 图谱中，DVS 测试前后 XRPD 没有明显变化，其 DVS 测试前后 XPRD 图谱优选如图 10 所示。所述的晶型 V 的 PLM 中，晶型是约 5μm 不规则晶体，其 PLM 图优选基本如图 11 所示。所述的晶型 V 的纯度一般为 90%以上，优选 95%以上。

本发明提供式 A 化合物的晶型 I，其 XRPD 图在 2θ 值为 8.56°±0.20°、12.48±0.20°和 22.13°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述的晶型 I，其 X 射线粉末衍射图还在 2θ 值为 13.53°±0.20°、14.25±0.20°、25.18°±0.20°和 26.07°±0.20°处有特征峰；进一步地，在 22.32°±0.20°、23.23°±0.20°和 23.42°±0.20°处有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述的晶型 I 以 2θ 角表示的 XRPD 图基本如图 12 所示。所述的晶型 I 的 DSC 图中，在 152℃±2℃具有吸热峰，熔化焓为 44±2J/g。所述的晶型 I 的 TGA 图中，在 RT-230℃温度区间内没有失重。其 TGA 和 DSC 图谱优选基本如图 13 所示。结合 DSC 和 TGA 图可知该产品为无水晶型。所述晶型 I 的 DVS 图如图 14 所示，当相对湿度大于 40%时，晶型 I 的重量急剧增加。当相对湿度降至 40%时，吸收的水分全部排出。所述的晶型 I 的吸湿后的 XRPD 图中，晶型 I 在高湿度环境下吸湿转晶，转变为水合物晶型 IV，将其置于 30 ℃真空干燥箱中干燥后又转晶为初始晶型 I，其吸湿前后的 XRPD 图优选基本如图 15 所示。可知，结合 DVS 测试结果（图 14），当环境相对湿度高于 40%时，晶型 I 快速吸湿转晶为水合物；在相对湿度低于 50%时，吸附的水快速脱去转变为晶型 I。即，晶型 I 和 IV 之间相互转变时可逆的。所述的晶型 I 表现为吸湿性（6.8%，80%RH），所述的晶型 I 的 DVS 测试后晶型不变，其 DVS 测试前后的 XRPD 优选图如图 16 所示。所述的晶型 I 的 PLM 中，晶型是约 5μm 不规则晶体，其 PLM 优选基本如图 17 所示。所述的晶型 I 的纯度一般为 90%以上，优选 95%以上。

本发明提供式 A 化合物的 MTBE 溶剂化物的晶型 II，其 XRPD 图在 2θ 值为 8.42°±0.20°、12.09°±0.20°、13.68°±0.20°和 20.87°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述的晶型II以2θ角表示的XRPD还在16.17°±0.20°、16.93°±0.20°、17.55°±0.20°和 21.20°±0.20°处有特征峰；进一步地，在 22.60°±0.20°、23.23°±0.20°和 24.40°±0.20°处有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述的晶型II以 2θ 角表示的 XRPD 基本如图 18 所示。所述晶型 II 的核磁共振氢谱(HNMR)图谱中，化学位移在 1.11 和 3.08 处有 MTBE 的残留信号，其残留 MTBE 的 HNMR 谱图如图 19 所示。所述晶型 II 的 TGA 图谱中，在 100-160℃温度区间内失重 3.5%，在 160-200℃区间内失重 2.9%。所述的晶型 II 的 DSC 图谱中，有两个相邻的吸热峰，其 TGA 和 DSC 图谱优选如图 20 所示。与图 19 所示的残留 MTBE 氢谱，可知该产品为一种 MTBE 溶剂化物。所述的晶型 II 的 PLM 中，晶型是约 2μm 不规则晶体，其 PLM 优选基本如图 21 所示。

本发明提供式 A 化合物的水合物的晶型 IV，其 XRPD 图在 2θ 值为 8.65°±0.20°、12.69°±0.20°和 22.56°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 IV 以 2θ 角表示的 XRPD 还在 13.48°±0.20°、17.39°±0.20°、21.04°±0.20°和 23.63°±0.20°处具有特征峰；进一步地，在 14.39°±0.20°、25.60°±0.20°和 26.52°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 IV 以 2θ 角表示的 XRPD 基本如图 22 所示。所述晶型 IV 的 TGA 图谱中，RT-60℃温度区间内失重 1.2%。所述的晶型 IV 的 DSC 图谱中，有两个吸热峰，第一个宽吸热峰推测为脱水导致，后面的吸热峰为熔融峰，其 TGA 和 DSC 图谱优选如图 23 所示。所述的晶型 IV 只在高湿环境下稳定，其脱水后，在环境湿度下又很快吸湿重新变为晶型 I，其加热至脱水前后 XRPD 图谱优选如图 24 所示。所述的晶型 IV 的 PLM 中，晶型是约 5μm 不规则晶体，其 PLM 图优选基本如图 25 所示。所述的晶型 IV 的纯度一般为 90%以上，优选 95%以上。

本发明提供式 A 化合物的水合物的晶型 VI，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.62°±0.20°、12.69°±0.20°和 22.59°±0.02°处具有特征峰；

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 VI 以 2θ 角表示的 XRPD 还在 13.46°±0.20°、17.41°±0.20°、26.51°±0.02°、25.62°±0.02°和 25.24°±0.20°处具有特征峰；进一步地，在 23.64°±0.20°、21.00°±0.20°和 27.85°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 VI 以 2θ 角表示的 XRPD 基本如图 26 所示。所述晶型 VI 的 XRPD 图谱叠加图中，该晶型样品在环境湿度（35% RH）下放置几分钟后转晶为晶型 I。其 XRPD 图谱叠加图如图 27 所示。这表明晶型 VI 可能是一种极不稳定的水合物。所述的晶型 VI 的纯度一般为 90%以上，优选 95%以上。

本发明提供式 A 化合物的乙二醇溶剂化物的晶型 VII，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.36°±0.20°、12.13°±0.20°、12.45°±0.20°、16.84°±0.20°和 21.66°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 VII 的 XRPD 还在下列 2θ 值处具有特征峰：21.07°±0.20°、24.82°±0.20°；进一步地，在 13.61°±0.20°、23.22°±0.20°和 24.57°±0.20°。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 VII 以 2θ 角表示的 XRPD 基本如图 28 所示。所述晶型 VII 的 ^{1}HNMR 图谱中，化学位移 δ 在 3.39 和 4.44 处显示有乙二醇溶剂残

留，其残留乙二醇的 ^{1}HNMR 图谱优选如图 29 所示。所述晶型 VII 的 TGA 图谱中，在 rt-120℃区间内有 25.7%的失重。所述的晶型 VII 的 DSC 图谱中，有两个宽的吸热峰，第一处的吸热峰推测为脱溶剂导致，其 TGA 和 DSC 图谱优选如图 30 所示。结合 DSC 和 TGA 图可知该产品为一种乙二醇的溶剂化物。所述的晶型 VII 的纯度一般为 90%以上，优选 95%以上。

本发明提供式 A 化合物的 THF 溶剂化物的晶型 VIII，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为在 8.53°±0.20°、12.38°±0.20°、13.66°±0.20°和 21.49°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 VIII 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图还在 20.99°±0.20°、24.94°±0.20°和 25.31°±0.20°处具有特征峰；进一步地，在 17.14°±0.20°、21.72°±0.20°和 23.00°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 VIII 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 31 所示。所述晶型 VIII 的 TGA 图谱中，rt-160℃温度区间内失重 5.7%。所述的晶型 VIII 的 DSC 图谱中，只有一个吸热峰，为样品脱溶剂后的熔融峰。所以，晶型 VIII 是含有 THF 的溶剂化物，其 TGA 和 DSC 图谱优选如图 32 所示。所述晶型 VIII 的 ^{1}HNMR 图谱中，化学位移 δ 在 1.76,和 3.60 处显示有 THF 溶剂残留，其 ^{1}HNMR 图谱优选如图 33 所示。所述的晶型 VIII 不稳定，在脱溶剂（40℃真空干燥 3 小时）后转晶，转变为晶型 I，其干燥前后 XRPD 图谱优选如图 34 所示。所述的晶型 VIII 的纯度一般为 90%以上，优选 95%以上。

本发明提供式 A 化合物的 DMSO 溶剂化物的晶型 IX，其 XRPD 图在 2θ 值为 8.55°±0.20°、12.43°±0.20°、21.75°±0.20°和 25.07°±0.20°处具有特征峰。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 IX 以 2θ 角表示的 XRPD 图还在 13.57°±0.20°、17.18°±0.20°、20.94°±0.20°和 25.57°±0.20°；进一步地，在 21.37°±0.20°和 23.12°±0.20°。

在本发明某些优选实施方案中，所述晶型 IX 以 2θ 角表示的 XRPD 图基本如图 35 所示。所述晶型 IX 的 TGA 图谱中，rt-160℃温度区间失重 18.23%，DSC 谱图上对应 TGA 失重有相应的吸热峰，其 TGA 和 DSC 图谱优选如图 36 所示。所述晶型 IX 的 ^{1}HNMR 图谱中，化学位移 δ 在 2.68 处显示有 DMSO 溶剂残留，其残留 DMSO 的 ^{1}HNMR 图谱优选如图 60 所示。结合 DSC 和 TGA 图可知该产品为一种 DMSO 溶剂化物。所述的晶型 IX 的纯度一般为 90%以上，优选 95%以上。

本发明中，所述的 XRPD 中使用的射线为 Kα 射线。

本发明中，所述的 X 射线粉末衍射中使用的靶型为 Cu 靶。

本发明还提供了一种物质 A 的晶型III的制备方法，其为方案一、方案二或方案三；

方案一，其包括如下步骤：将式 A 所示化合物的无定型与溶剂的混悬液进行转晶，得到物质 A 的晶型 III 即可；所述的溶剂为水或醇类溶剂；

方案二，其包括如下步骤：将反溶剂加入到式 A 所示化合物与溶剂的溶液中，进行析晶，得到物质 A 的晶型 III 即可；所述的溶剂为醇类、呋喃类或 DMSO 中的一种或多种；所述的反溶剂为水；

方案三，其包括如下步骤：将化合物 A 与溶剂的溶液加入到水溶液 A 中，析晶，得到物质 A 的晶型 III 即可，所述的水溶液 A 为所述的物质 A 的晶型 III 的晶种与水的混悬液；所述的溶剂为 DMSO。

所述的晶型 III 的制备方法中，当采用所述的方案一时，所述的溶剂优选水或甲醇。

所述的晶型 III 的制备方法中，当采用所述的方案一时，所述的析晶温度为 20-50℃，优选地 40℃或 50℃。

所述的晶型 III 的制备方法中，当采用所述的方案一时，所述的化合物 A 的无定型与溶剂的质量体积比为 50mg/mL。

所述的晶型 III 的制备方法中，当采用所述的方案二时，所述的溶剂优选甲醇、四氢呋喃或 DMSO 中的一种或多种。

所述的晶型 III 的制备方法中，当采用所述的方案二时，所述的溶剂的溶剂与水的体积比为 3:1-1:1(例如 1:1 或 3:1)。

所述的晶型 III 的制备方法中，当采用所述的方案三时，所述的溶剂的溶剂与水的体积比为 1:1-1:4(例如 1:1、2:3、1:2 或 1:4)。

所述的晶型 III 的制备方法，当采用所述的方案一时，其优选包括以下步骤：将化合物 A 的无定型与溶剂的混悬液进行转晶；所述的溶剂水或甲醇。所述的搅拌温度为 20-50℃，优选 40℃。所述的所述的化合物 A 的无定型与溶剂的质量体积比为 50mg/mL。

所述的晶型 III 的制备方法，当采用所述的方案二时，其优选包括以下步骤：将化合物 A 与溶剂混合，然后以缓慢滴加的方式加入到反溶剂中；所述的溶剂为甲醇、四氢呋喃或 DMSO 中的一种或多种；所述的反溶剂为水；所述的溶剂与水的体积比为 3:1-1:1(例如 3:1 或 1:1)。

所述的晶型 III 的制备方法，当采用所述的方案三时，其优选包括以下步骤：将化合物 A 与溶剂的溶液加入到水溶液 A 中，析晶，所述的水溶液 A 为所述的物质 A 的晶型 III 的晶种与水的混悬液；所述的溶剂为 DMSO；所述的 DMSO 与水的体积比为 1:1-1:4(例如 1:1、2:3、1:2 或 1:4)。

本发明还提供了一种化合物 A 的晶型V的制备方法，其为方案 A 或方案 B；

方案 A，其包括如下步骤：将式 A 所示化合物的无定型在 20-50℃下与溶剂的混悬液进行转晶，得到化合物 A 的晶型 V 即可；所述的溶剂为水或腈类溶剂。

方案 B，其包括如下步骤：将式 A 所示化合物与溶剂的溶液中的溶剂挥发，得到化合物 A 的晶型 V 即可；所述的溶剂为醇类溶剂。

方案 A 中，所述的化合物 A 的无定型与溶剂的质量体积比优选 3.0mg/mL 或 50mg/mL。

方案 A 中，所述的溶剂优选水或乙腈。

方案 A 中，所述的转晶的温度优选 50℃。

方案 B 中，所述的溶剂优选甲醇。

所述的方案 A 的某一方案中，其包括以下步骤：将化合物 A 的无定型在 20-50℃下与溶剂的混悬液进行转晶，得到化合物的晶型 V；所述的溶剂为水或乙腈；所述的结晶温度优选 50℃，所述的化合物 A 的无定型与溶剂的质量体积比为 50mg/mL 或 3.0mg/mL。

所述的方案 B 的某一方案中，其包括以下步骤：将化合物 A 与溶剂的溶液中的溶剂挥发，得到化合物 A 的晶型 V；所述的溶剂甲醇，所述的温度为 50℃。

本发明中，所述式 A 所示化合物的无定型参照专利申请 CN201911379293.8 中的方法制备获得（具体见实施例）。

一种药物组合物，其包括如上所述的如式 A 所示化合物或其溶剂化物的晶型（例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型IV、晶型V、晶型VI、晶型VII、晶型VIII和晶型IX中的一种或多种）和/或如上所述的物质 A 的晶型 III，和药用辅料。其中，所述的晶型的剂量可为治疗有效量。

所述的药用辅料可为药物生产领域中广泛采用的那些辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能性的药物组合物，还可以提供方法，使受试者接受给药后活性成分以所期望速率溶出，或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂，或者提供某种功能，例如稳定该组合物的整体 pH 值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种：粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

可作为药学上可接受辅料的物质包括，但并不限于，离子交换剂，铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白，如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶体硅，三硅酸镁， 聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸脂，蜡，聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体，羊毛脂，糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素；树胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物；油如花生油，棉子油，红花油，麻油，橄榄油，玉米油和豆油；二醇类化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐；林格(氏)溶液；乙醇，磷酸缓冲溶液，和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁，着色剂，释放剂，包衣衣料，甜味剂，调味剂和香料，防腐剂和抗氧化剂。

本发明的药物组合物可根据公开的内容使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。

例如，常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋或冻干工艺。

本发明的提供了一种如上所述的如式 A 所示化合物或其溶剂化物的晶型（例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型IV、晶型V、晶型VI、晶型VII、晶型VIII和晶型IX中的一种或多种）、如上所述的物质 A 的晶型 III 在制备 P2X3 抑制剂中的应用。在所述的应用中，所述的 P2X3 抑制剂可用于哺乳动物生物体内；也可用于生物体外，主要作为实验用途，例如：作为标准样或对照样提供比对，或按照本领域常规方法制成试剂盒，为 P2X3 的抑制效果提供快速检测。

本发明还提供了一种上述的如式 A 所示化合物或其溶剂化物的晶型（例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型IV、晶型V、晶型VI、晶型VII、晶型VIII和晶型IX中的一种或多种）、如上所述的物质 A 的晶型 III 在制备药物中的应用；所述的药物为用于防护、处理、治疗或减轻动物的至少部分由 P2X3 介导的或活性相关的疾病的药物；或者，所述的药物为用于治疗疼痛、泌尿道疾病或呼吸系统疾病的药物。

本发明的提供了一种上述的如式 A 所示化合物或其溶剂化物的晶型（例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型IV、晶型V、晶型VI、晶型VII、晶型VIII和晶型IX中的一种或多种）、如上所述的物质 A 的晶型 III 或如上所述的药物组合物在用于防护、处理、治疗或减轻动物（例如人类）的至少部分由 P2X3 介导的或活性相关的疾病中的应用。所述的疾病包括但不限于，呼吸系统疾病、咳嗽、慢性咳嗽、特发性肺纤维化、慢性肺阻塞、哮喘、疼痛、尿失禁、自身免疫病、膀胱过度活动症、排尿困难、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病；胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、系统性障碍疾病。

在一些实施方案中，所述疾病包括疼痛；所述疼痛包括但不限于：炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、或簇性头痛。

在一些实施方案中，所述疾病包括泌尿系统疾病；所述的泌尿道疾病包括：尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难、膀胱炎；

在一些实施方案中，所述疾病包括呼吸系统疾病，所述呼吸系统疾病包括但不限于：呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛、或慢性咳嗽。

本发明的提供了一种上述的如式 A 所示化合物或其溶剂化物的晶型（例如晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型IV、晶型V、晶型VI、晶型VII、晶型VIII和晶型IX中的一种或多种）、如上所述的物质 A 的晶型 III 或如上所述的药物组合物防护、处理、治疗或减轻动物（例如人类）的至少部分由 P2X3 介导的或活性相关的疾病的方法。所述的疾病包括但不限于，呼吸系统疾病、咳嗽、慢性咳嗽、特发性肺纤维化、慢性肺阻塞、哮喘、疼痛、尿失禁、自身免疫病、膀胱过度活动症、排尿困难、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障

碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病；胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、系统性障碍疾病。

在一些实施方案中，所述疾病包括疼痛；所述疼痛包括但不限于：炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、或簇性头痛。

在一些实施方案中，所述疾病包括泌尿系统疾病；所述的泌尿道疾病包括：尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难、膀胱炎；

在一些实施方案中，所述疾病包括呼吸系统疾病，所述呼吸系统疾病包括但不限于：呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛、或慢性咳嗽。

上述的药物组合物，其特征在于，通过给药所述药物组合物，减少了与治疗相关的味觉障碍的副作用。

在符合本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：

1、现有技术中并没有报道该杂环类化合物的晶型，本申请首次发现该化合物多种新晶型。通过大量的实验与筛选，本发明首次制备得到晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型IV、晶型V、晶型VI、晶型VII、晶型VIII或晶型IX，并将其作为候选对象。

2、本发明制备得到的部分晶型的稳定性好，方便保存，能够避免药物开发或是生产过程中发生转晶的风险，避免生物利用度以及药效发生改变，可以开发成适合临床使用的剂型，具有很强的经济价值。

3、本发明还同时提供了晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型IV、晶型V、晶型VI、晶型VII、晶型VIII、晶型IX的盐或溶剂合物的晶型的制备方法，操作简便且重现性高，溶剂不易残留，对环境友好，适合不同规模化生产。

附图说明

图 1 为晶型 III 的 XRPD 图；

图 2 为晶型 III 的 TGA/DSC 叠加图；

图 3 为加热至脱水前后晶型 III 的 XRPD 叠加图；

图 4 为晶型 III 的 DVS 图；

图 5 为晶型 III 的 DVS 测试前后的 XRPD 叠加图；

图 6 为晶型 III 的 PLM 图；

图 7 为晶型 V 的 XRPD 图；

图 8 为晶型 V 的 TGA/DSC 叠加图；

图 9 为晶型 V 的 DVS 测试前后的 XRPD 叠加图；

图 10 为晶型 V 的 DVS 图；

图 11 为晶型 V 的 PLM 图；

图 12 为晶型 I 的 XRPD 图；

图 13 为晶型 I 的 TGA/DSC 叠加图；

图 14 为晶型 I 的 DVS 图；

图 15 为晶型 I 吸湿后 XPRD 图；

图 16 为晶型 I 的 DVS 测试前后的 XRPD 叠加图；

图 17 为晶型 I 的 PLM 图；

图 18 为晶型 II 的 XRPD 图；

图 19 为晶型 II 的残留 MTBE 的 HNMR 谱；

图 20 为晶型 II 的 TGA/DSC 叠加图；

图 21 为晶型 II 的 PLM 图；

图 22 为晶型 IV 的 XRPD 图；

图 23 为晶型 IV 的 TGA/DSC 叠加图；

图 24 为晶型 IV 脱水前后的 XRPD 叠加图；

图 25 为晶型 IV 的 PLM 图；

图 26 为晶型 VI 的 XRPD 图；

图 27 为晶型 VI 的 XRPD 叠加图；

图 28 为晶型 VII 的 XRPD 图；

图 29 为晶型 VII 的残留乙二醇 HNMR 谱；

图 30 为晶型 VII 的 TGA/DSC 叠加图；

图 31 为晶型 VIII 的 XRPD 图；

图 32 为晶型 VIII 的 TGA/DSC 叠加图；

图 33 为晶型 VIII 和原料的 HNMR 谱；

图 34 为晶型 VIII 及干燥后前样品的 XRPD 叠加图；

图 35 为晶型 IX 的 XRPD 图；

图 36 为晶型 IX 的 TGA/DSC 叠加图；

图 37 为由无定型样品得到的晶型 III 的 XRPD 叠加图；

图 38 为由无定型样品得到的晶型 III 的 DSC&TGA 叠加图；

图 39 为晶型 III 在不同体积比的混合溶剂中打浆的 XRPD 叠加图；

图 40 为 200 mg 级晶型 III 的 XRPD 叠加图；

图 41 为 200 mg 级晶型 III 的 PLM 图；

图 42 为晶型 III（3 g）的 XRPD 叠加图；

图 43 为晶型 III 在水中室温打浆前后的 XRPD 叠加图；

图 44 为晶型 I 的水活度实验结果图；

图 45 为晶型 V 的水活度实验结果图；

图 46 为晶型 I、晶型 V 竞争打浆实验的 XRPD 叠加图；

图 47 为晶型 I 与 V 固态下稳定性数据结果图；

图 48 为晶型 I 稳定性测试样品的 XRPD 叠加图；

图 49 为晶型 III 稳定性测试样品的 XRPD 叠加图；

图 50 为晶型 I 研磨测试前后的 XRPD 叠加图；

图 51 为晶型 I 压力测试前后 XRPD 叠加图；

图 52 为晶型 III 研磨测试前后的 XRPD 叠加图；

图 53 为晶型 III 压力测试前后 XRPD 叠加图；

图 54 为晶型 I、III 和 V 的溶解度数据图；

图 55 为晶型 I 溶解度测试剩余固体的 XRPD 叠加图；

图 56 为晶型 V 溶解度测试剩余固体的 XRPD 叠加图；

图 57 为晶型 III 溶解度测试剩余固体的 XRPD 叠加图；

图 58 为无定型样品的 PLM 图；

图 59 为无定型样品的 DSC&TGA 叠加图；

图 60 为晶型 IX 的 ^{1}HNMR 图谱；

图 61 为晶型 V 稳定性测试样品的 XRPD 叠加图。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

以下结合具体实施例对本发明做进一步详细说明。应理解，这些实施例是用于说 明本发明的基本原理、主要特征和优点，而本发明不受以下实施例的限制。实施例中采用的实施条件可以根据具体要求做进一步调整，未注明的实施条件通常为常规实验中的条件。

下列实施例中，所述的实验方法通常按照常规条件或是常规测试条件完成，所述化合物可以通过有机合成或是通过市售的方法获得。以下实施例所用的化合物通过市售的方法获得，纯度达到 99%。

本发明中所使用的缩写解释如下：

XPRD—X 射线粉末衍射

TGA—热重分析

DSC—差示扫描量热分析

DVS—动态水分吸脱附分析

PLM—偏光显微镜分析

其测试条件如下：

XRPD

使用 X 射线粉末衍射仪（布鲁克 D8 advance 或 D2 Phase）对固体进行表征。

扫描角度：3°(2θ) - 40°(2θ)。

步长：0.02°(2θ)。

扫描速度：0.3 sec/step（D8），0.2 sec/step（D2）。

光管电压：40KV（D8），30 KV（D2）。

光管电流：40 mA（D8），10 mA（D2）。

旋转：开。

样品盘：零背景样品盘。

TGA

使用 TA Instrument 热重分析 Q500 或 Discovery TGA 55 对固体样品进行热重分析。平衡样品盘后，将样品悬挂于挂丝上并升上炉子。待稳定后，以 10℃/min 的速率加热样品至不同终点温度。

DSC

使用 TA Instrument 差示扫描量热仪 Q200 和 Discovery DSC 250 对固体样品进行 DSC 分析。称量样品并记录数值，然后将样品置于样品室中。以 10℃/min 的速率将样品从 25℃加热至不同终点温度。

DVS

使用 IGAsorp 动态水吸附仪对固体进行 DVS 分析。

温度：25℃。

气流：250 mL/min。

扫描循环：2。

最短测试时间：30 min。

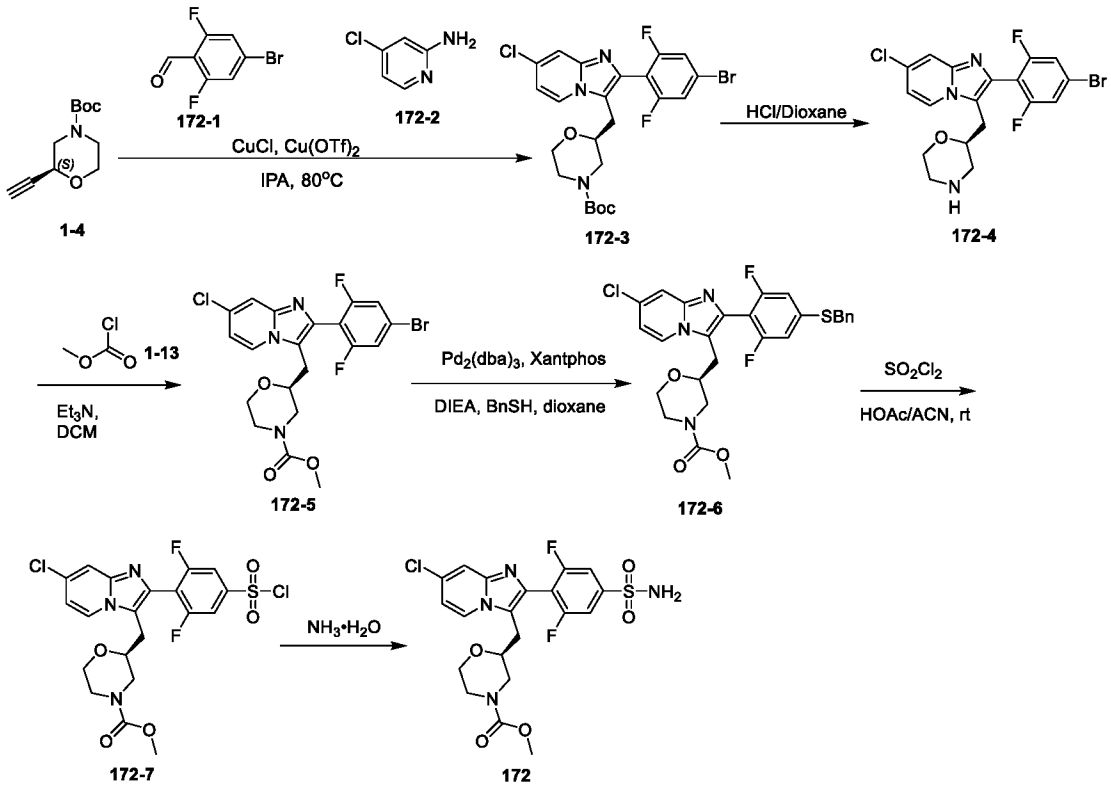
最长测试时间：2 h。

等待平衡：98%。

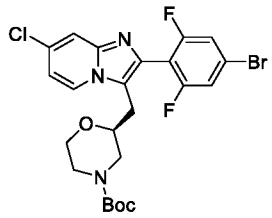
PLM

使用尼康 Eclipse LV100N POL 型偏光显微镜对样品进行观察。

实施例 1：式 A 化合物的制备

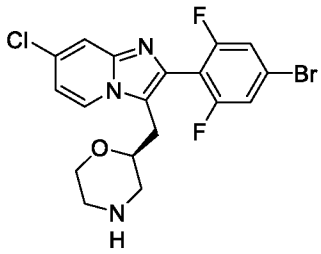


步骤 1 (S)-2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



在 100 mL 圆底瓶中依次加入(S)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯（3.1 g，1.0 eq，中间体 1-4），4-溴-2,6-二氟苯甲醛（2.76 g，1.0 eq，化合物 172-1），4-氯吡啶-2-胺（1.61 g，1.0 eq，化合物 172-2），CuCl（0.37 g，0.3 eq），$Cu(OTf)_2$（1.36 g，0.3 eq），异丙醇（50 mL），氮气置换 3 次，80 °C油浴加热过夜，TLC 检测原料化合物 172-2 消失。旋干异丙醇，依次用 EA 和氨水萃取，取 EA 相，依次用饱和食盐水，柠檬酸洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得中间体 172-3，白色固体（3.0 g，纯度为 78%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 542.2$。

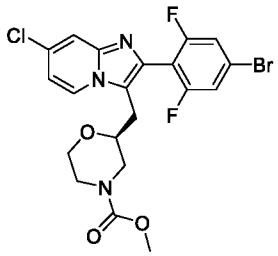
步骤 2 (S)-2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



172-4

将中间体 172-3（2.67g）溶于二氯甲烷（24 mL），再加入盐酸二氧六环（24 mL），室温搅拌 1.0 h，LC-MS 检测反应完。将反应液旋干，往反应液中加入水（15 mL）和二氯甲烷（15 mL），萃取完去水相，用碳酸氢钠水溶液调 pH 至水相呈弱碱性（pH=8~9）。分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷萃取（10 mL×2）。合并二氯甲烷相，用饱和食盐水洗涤，旋干得中间体 172-4，白色固体（1.70 g，纯度 88.6%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =442.1。

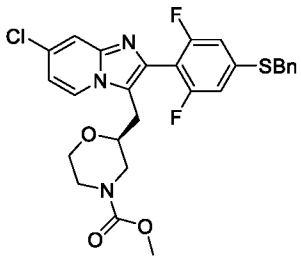
步骤 3.(S)-2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



172-5

将中间体 172-4（1.4 g，1.0 eq）溶于二氯甲烷（10 mL）中，加入三乙胺（480 mg，1.5 eq），滴加氯乙酸甲酯（388 mg，1.3 eq）。反应 1.0 h 后 LC-MS 显示产物生成。反应完后加水（10 mL）搅拌 30min 后分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷萃取（10 mL×2）。合并二氯甲烷相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得中间体 172-5，白色固体（1.01 g，纯度 93.02%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.8。

步骤 4 (S)-2-((2-(4-(苯甲硫基)-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

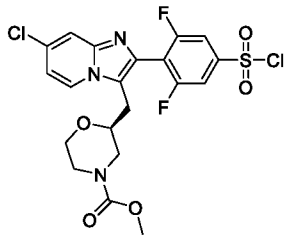


172-6

将中间体 172-5（0.73 g，1.0 eq）溶于二氧六环（4 mL）中，加入 BnSH （0.24 g，1.3 eq），Pd2(dba)3 （0.04 g，0.03 eq），Xantphos（0.04 g，0.05 eq），DIEA（0.60 g，3.0 eq），

并置换 N_2 三次，在 80 ℃下反应过夜。LCMS 监测原料消失完全。往反应液加入二氯甲烷（10 mL）和水（10 mL），分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷萃取（10 mL×2）。合并二氯甲烷相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得中间体 172-6，白色固体（0.82 g，纯度 91.53%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =544.2。

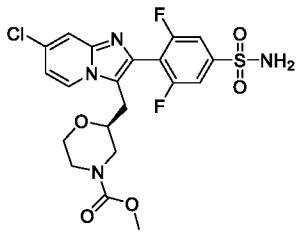
步骤 5 (S)-2-((7-氯-2-(4-(氯磺酰)-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



172-7

将中间体 172-6（510 mg）加入到反应瓶中，加乙腈（3 mL）溶解，再加入冰醋酸（281 mg，5.0 eq），在冰浴下滴加 $SO2Cl_2$（506 mg，4.0 eq）。并在 0℃反应 1h。LCMS 显示原料消失，有中间体 172-7 生成。该反应未加处理，反应液直接用于下一步。

步骤 6 (S)-2-((7-氯-2-(2,6-二氟-4-氨磺酰苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



(A)

在 0℃下，将氨水（2 mL）用乙腈（1 mL）稀释滴加到上述反应液中，并在室温下反应 0.5 h。LCMS 显示原料消失完全，有目标产物生成。将反应液用水和乙酸乙酯萃取 2 次，食盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，利用 C18 色谱柱(水/乙腈，RRt=22.5min)分离纯化。得到无定型状态化合物 A，白色固体。（185 mg，纯度 99.74%）。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 501.1。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.11 (d, J=7.4, 1H), 7.29 (d, J=1.6, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.14 (d, J=6.6, 2H), 6.60 (dd, J=7.4, 2.1, 1H), 3.33 (d, J=12.8, 1H), 3.13 (d, J=11.3, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (d, J=7.8, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.53 (dd, J=15.5, 8.3, 1H).

实施例 2：原料后处理

参照实施例 1 制备获得化合物 A 共 11.1g，加入 20 mL 丙酮，65℃（氮气保护）回流 2.0 h，直接旋干丙酮，40℃真空干燥 12 h，核磁显示有 1%左右丙酮残余。80℃再次真空干燥 12 h，核磁显示仍有丙酮残余。取其中 5.3g 再次用 80℃真空干燥 12h，核磁

显示仍有丙酮残余。将该批次产物加入乙腈（16 mL），85℃（氮气保护）回流 2.0h，直接旋干乙腈，再用 80℃真空干燥 12 h，核磁显示合格无溶残，入库 5.2 g。产品纯度 99.29%，呈白色粉末状。

PLM 图和 XRPD 结果显示，原料为 10-50 μm 的不规则形状晶体，结晶度一般，为无定型状态型。如图 37，DSC 图谱显示原料在约 150-180 ℃之间处有两个相连的吸热峰，峰温分别为 164±2℃和 173 ℃±2℃，如图 38，TGA 图谱显示样品在 230℃前基本无失重。

实施例 3：式 A 化合物无定型的制备与表征

3.1 将化合物 A 溶解在一定量的 THF 中，减压浓缩至干，得到无定型样品。XRPD 表征参见附图 37。

实施例 4：式 A 化合物晶型 I 的制备与表征

4.1 分别选用 9 种溶剂：EtOH、IPA、NBA、MEK、ACN、丙酮、EA、IPAc、Hept，室温下混悬打浆，打浆浓度为 60mg/mL，得到晶型 I；

4.2 分别选用 6 种溶剂：IPA、NBA、MEK、丙酮、Tol、EA，50℃下混悬打浆，打浆浓度为 100mg/mL，得到晶型 I；

4.3 选用溶剂：IPAc，50℃下混悬打浆，打浆浓度为 50mg/mL，得到晶型 I；

4.4 在甲醇和乙醇中缓慢冷却结晶，冷却温度从 50℃至 RT，均可得到晶型 I；

4.5 将四氢呋喃作为良溶剂用于溶解样品形成一定浓度的样品溶液，分别将 Tol、Hept、水作为反溶剂缓慢滴加到样品溶液中，体积比均为 1：10，以提高过饱和度，从而使固体析出，得到晶型 I；

4.6 选择 EtOH 为溶剂进行挥发结晶试验，得到晶型 I。

晶型 I 以 2θ 角表示的 XRPD 如图 12 所示。所述的晶型 I 的 DSC 图中，在 152℃具有吸热峰，熔化焓为 44±2J/g。所述的晶型 I 的 TGA 图谱中，在 RT-230℃温度区间内没有失重。其 TGA 和 DSC 图谱如图 13 所示。结合 DSC 和 TGA 图可知该产品为无水晶型。所述晶型 I 的 DVS 图谱如图 14 所示，当相对湿度大于 40%时，晶型 I 的重量急剧增加。当相对湿度降至 40%时，吸收的水分全部排出。所述的晶型 I 的吸湿后的 XRPD 图中，晶型 I 在高湿度环境下吸湿转晶，转变为水合物晶型 IV，将其置于 30℃真空干燥箱中干燥后又转晶为初始晶型 I，其吸湿后的 XRPD 图如图 15 所示。可知，结合 DVS 测试结果（图 14），当环境相对湿度高于 40%时，晶型 I 快速吸湿转晶为水合物；在相对湿度低于 50%时，吸附的水快速脱去转变为晶型 I。即，晶型 I 和 IV 之间相互转变时可逆的。所述的晶型 I 表现为吸湿性（6.8%，80%RH），所述的晶型 IDVS 测试后晶型不变，其 DVS 测试前后的 XRPD 图如图 16 所示。所述的晶型 I 的 PLM 图中，晶型是约 5μm 不规则晶体，其 PLM 如图 17 所示。

实施例 5：式 A 化合物晶型 II 的制备与表征

5.1 在 MTBE 中，室温下混悬打浆，得到晶型 II：

5.2 选用溶剂：MTBE，50℃下混悬打浆，打浆浓度为 100mg/mL，得到晶型 II；

5.3 将四氢呋喃作为良溶剂用于溶解样品形成一定浓度的样品溶液，MTBE 作为反溶剂缓慢滴加到样品溶液中，体积比为 1：10，提高过饱和度，从而使固体析出，得到晶型 II。

晶型II以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图如图 18 所示。所述晶型 II 的核磁共振氢谱图谱中，化学位移 1.10 和 3.08 处 MTBE 的溶剂残留信号；其摩尔比为 0.39，其 HNMR 谱图如图 19 所示。所述晶型 II 的 TGA 图谱中，在 100-160℃温度区间内失重 3.5%，在 160-200℃区间内失重 2.9%。所述的晶型 II 的 DSC 图谱中，有两个相邻的吸热峰，其 TGA 和 DSC 图谱如图 20 所示。与图 19 所示的残留 MTBE 氢谱约 6.0%相当，可知该产品为一种 MTBE 溶剂化物。所述的晶型 II 的 PLM 中，晶型是约 2μm 不规则晶体，其偏光显微镜图如图 21 所示。

实施例 6：式 A 化合物晶型 III 的制备与表征

6.1 选用溶剂：水，50℃下混悬打浆，打浆浓度为 50mg/mL，得到晶型 III；

6.2 通过无定型样品在水中 40℃混悬打浆制备，得到晶型 III；具体为：将样品溶解在甲醇中，过滤得到样品溶液，然后旋蒸得到 250 mg 无定型样品。在水中混悬打浆 20 小时后得到晶型 III。通过 XRPD、DSC、TGA 表征测试，确定成功制备出纯的晶型 III 并作为后续放大实验的晶种。

6.3 通过溶剂-反溶剂沉淀结晶，并加入晶种诱导成核的方法制备晶型 III。具体为：预先将样品溶解在表 1 所示的特定比例的混合溶剂中，过滤得到饱和溶液，晶型 III 作为晶种加入到上述饱和溶液中，然后缓慢加入水作为反溶剂使析出固体并诱导结晶。对过滤得到固体样品进行 XRPD 测试。实验结果如表 1 所示，结果表明晶型 III 在上述体系中不稳定，转变为溶剂化物或不稳定的水合物。从溶解度和溶剂残留限度角度考虑，DMSO 作为第三类溶剂且溶解度高于 100 mg/mL，因此选择 DMSO 进行下一步的研究。

表 1 溶剂-反溶剂沉淀结晶实验结果

溶剂/反溶剂	V/V	温度（℃）	实验过程	实验结果
MeOH/水	3/1	40	晶型 III 作为晶种加入到饱和溶液中，然后缓慢加入水，固体缓慢析出	晶型 IV 水合物
THF/水	1/1	40-RT	晶型 III 作为晶种加入到饱和溶液中，然后缓慢加入水出现油析；冷却至室温后析出固体	晶型 VIII 干燥后转变为晶型 I

DMSO/水	3/1	40	缓慢加入水出现油析	N/A
DMSO/水	1/1	40	晶型 III 作为晶种加入到饱和溶液中，然后缓慢加入水，固体缓慢析出	晶型 IX DMSO 溶剂化物

6.4 从上述 6.3 的实验结果可以看出，将反溶剂加入到良溶剂的样品溶液中的结晶方式难以得到目标晶型 III，所以考虑采用通过滴加溶解在有机溶剂中的样品于分散有晶种的水溶液中对化合物 A 进行结晶制备的方式制备目标晶型。具体的操作方法为：首先将样品溶解在 DMSO 中过滤得到 DMSO 溶液，然后以缓慢滴加的方式加入到分散有晶种的水溶液中。析出的固体在晶种的诱导下转晶为目标晶型 III。如表 2 和图 1 所示，分别考察了晶型 III 在不同比例的 DMSO/水混合溶剂体系中的稳定性，以确定出合适的溶剂/反溶剂比例保证晶型 III 在该体系中能够稳定存在。实验结果表明，室温下晶型 III 能够在水含量高于 60%（体积百分比）的 DMSO/水混合溶剂中稳定存在而不发生转晶。而当水含量低于 60%时，晶型 III 转晶为 DMSO 的溶剂化物（晶型 IX）。

表 2 晶型 III 在不同体积比的混合溶剂中的稳定性结果

溶剂/反溶剂	V/V	实验过程	实验结果
DMSO/水	1/1	室温下晶型 III 在混合溶剂中打浆三天	晶型 IX DMSO 溶剂化物
	2/3		晶型 III
	1/2		
	1/4		

从目标产物收率角度考虑，分别计算了上述比例下晶型 III 的理论收率以进一步确定混合溶剂的比例。如表 3 所示，对于 DMSO/水 1:2、1:3、1:4 而言，由于晶型 III 在这三种比例的溶剂中溶解度均比较小，所以理论收率相差不大，收率均在 99%以上。

表 3 晶型 III 在不同比例 DMSO/水混合溶剂中的理论收率

溶剂	溶解度（mg/mL, RT）	理论收率（%）
DMSO	>200	/
DMSO/水 1: 2	~ 0.5	99.3%
DMSO/水 1: 3	~ 0.28	99.4%
DMSO/水 1: 4	< 0.25	99.4%

6.5 晶型 III 的放大（200 mg）

室温下，样品溶解在 DMSO 中过滤得到 DMSO 溶液中，以 25μL/min 的速度缓慢滴加到分散有晶种晶型 III 的水中，随着 DMSO 溶液滴加量的增大，固体析出逐渐增多（DMSO/水 1:2，体积比）。经 XRPD 确认（图 2），刚析出的固体样品几乎为无定型，随着反应时间的延长以及晶种的诱导，室温下磁力搅拌 16 小时后，全部转晶为晶型 III。实验观察到，反应结束后，停止搅拌，固体很快沉降在底部，上层液体基本呈透明状。经过 PLM（图 6）观察，发现得到的晶型 III 样品本身为 2 μm 左右的晶体，但容易团聚为 20-50 μm 的大颗粒，所以一旦停止搅拌，固体因为团聚而沉降。因而，该晶型容易过滤。综上，通过反反溶剂沉淀结晶的方式成功制备得到了 200 mg 的晶型 III 样品，收率为 93.0%，且 ^{1}HNMR 显示 DMSO 溶残为 0.1% wt，符合溶残限度（< 0.5% wt）。

6.6 克级晶型 III 的放大制备

降低 DMSO 的体积、升高反应温度以及转晶结束后降至室温并适当延长打浆实验有利于降低溶残并提高收率。基于上述考虑，放大制备 3 g 的晶型 III 时采用 40℃下 1:4 DMSO/水的体系，晶种的加入量为 2% wt，DMSO（5V）溶液的滴加速度控制在 25 μL/min。为模拟生产放大，采用锚式搅拌桨，转速为 150 rpm。反应体系在 40 ℃下混悬打浆 22 小时，XRPD 结果显示固体已转晶为晶型 III。为进一步提高收率，将反应温度降至室温，并继续在室温下混悬打浆，22 小时后过滤得到固体样品，并对其在水中打浆以除去 DMSO 溶残。如图 42 所示，成功放大制备得到了 3 g 的晶型 III，收率为 96.7%。如图 43 所示，0.7%的 DMSO 溶残可以通过在水中室温打浆除去，且晶型不变。

考虑到该化合物生产、溶剂使用量、溶残以及产品收率等问题，最终晶型 III 的结晶工艺温度为 40 ℃，反应体系为 1: 4 DMSO/水，溶剂体积 25 V。综上所述，晶型 III 可进行克级放大制备，且收率高达 97%。

晶型 III 以 2θ 角表示的 XRPD 图如图 1 所示。所述的晶型 III 的 TGA 图谱中，在 RT-100 ℃区间重量损失梯度为 1.5%，所述“%”为重量百分比。所述的晶型 III 的 DSC 图谱中第一处吸热峰为脱 0.4 个水，第二处吸热峰归结于样品脱水后的熔融吸热峰，其 TGA 和 DSC 图谱如图 2 所示。所述的晶型 III 脱水后，在环境湿度下又很快吸湿重新变为晶型 III，其加热至脱水前后 XRPD 图谱如图 3 所示。所述的晶型 III 的 DVS 图谱中显示样品具有一定的有吸湿性，在较宽的湿度范围内水含量变化不大，其 DVS 图谱如图 4 所示。所述的晶型 III 在 DVS 测试前后的 XPRD 图谱中，DVS 测试前后 XRPD 没有明显变化，其 XPRD 图谱如图 5 所示。所述的晶型 III 的 PLM 中，晶型是约 2μm 不规则晶体，团聚为 20-50 μm，其 PLM 图如图 6 所示。

实施例 7：式 A 化合物晶型 IV 的制备与表征

7.1 将晶型 I 产品在高湿条件下吸湿得到晶型 IV；

7.2 将晶型 I 产品料浆在 50~95%的水/丙酮（V/V）中打浆得到晶型 IV。

IV 以 2θ 角表示的 XRPD 图基本如图 22 所示。所述晶型 IV 的 TGA 图谱中，RT-60℃温度区间内失重 1.2%。所述的晶型 IV 的 DSC 图谱中，有两个吸热峰，第一个宽吸热峰推测为脱水导致，后面的吸热峰为熔融峰，其 TGA 和 DSC 图谱如图 23 所示。结合 DSC 和 TGA 图可以知该产品为水合物晶型，月 0.34 个水分子。所述的晶型 IV 只在高湿环境下稳定，其脱水后，在环境湿度下又很快吸湿重新变为晶型 I，其加热至脱水前后 XRPD 图谱如图 24 所示。所述的晶型 IV 的 PLM 中，晶型是约 5μm 不规则晶体，其 PLM 图如图 25 所示。

实施例 8：式 A 化合物晶型 V 的制备与表征

8.1 选用溶剂：水，50℃下混悬打浆，打浆浓度为 50mg/mL，得到晶型 V；

8.2 选用溶剂：ACN，50℃下混悬打浆，打浆浓度为 3.0mg/mL，得到晶型 V；

8.3 选择 MeOH 为溶剂进行挥发结晶试验，得到晶型 V。

晶型 V 以 2θ 角表示的 XRPD 图如图 7 所示。所述晶型 V 的 TGA 图谱中，RT-230℃温度区间内没有失重。所述的晶型 II 的 DSC 图谱中，在 166℃±2℃具有吸热峰，熔化焓为 70±2J/g，其 TGA 和 DSC 图谱如图 8 所示。结合 DSC 和 TGA 图可知该产品为无水晶型。所述的晶型 V 的 DVS 图谱中显示样品具有一定的有吸湿性（0.7%，80%RH），其 DVS 图谱如图 9 所示。所述的晶型 V 在 DVS 测试前后的 XPRD 图谱中，DVS 测试前后 XRPD 没有明显变化，其 XPRD 图谱如图 10 所示。所述的晶型 V 的 PLM 中，晶型是约 5μm 不规则晶体，其 PLM 图如图 11 所示。

实施例 9：式 A 化合物晶型 VI 的制备与表征

9.1 晶型 VI 是 60 °C 下晶型 I 或晶型 V 在含水量 10%（体积比）的水/丙酮混合溶剂中在 60 °C 下打浆得到。

晶型 VI 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图如图 26 所示。所述晶型 VI 的 XRPD 图谱叠加图中，该晶型样品在环境湿度（35% RH）下放置几分钟后转晶为晶型 I。其 XRPD 图谱叠加图如图 27 所示。这表明晶型 VI 可能是一种极不稳定的水合物。

实施例 10：式 A 化合物晶型 VII 的制备与表征

10.1 选用溶剂：乙二醇，90℃下混悬打浆，打浆浓度为 320mg/mL，得到晶型 VII；

10.2 在乙二醇中缓慢冷却结晶，冷却温度从 50℃至 RT，得到晶型 VII。

晶型 VII 以 2θ 角表示的 XRPD 基本如图 28 所示。所述晶型 VII 的 ^{1}HNMR 图谱中化学位移 δ 在 3.39 和 4.44 处有乙二醇的溶残，其 ^{1}HNMR 图谱如图 29 所示。所述晶型 VII 的 TGA 图谱中，在 rt-120℃区间内有 25.7%的失重。所述的晶型 VII 的 DSC 图谱中，有两个宽的吸热峰，第一处的吸热峰推测为脱溶剂导致，其 TGA 和 DSC 图谱如图 30 所示。结合 DSC 和 TGA 图可知该产品为一种含有 2.79 个分子乙二醇的溶剂化物。实施例 11：式 A 化合物晶型 VIII 的制备与表征。

实施例 11：式 A 化合物晶型VIII的制备与表征

11.1 晶型 III 作为晶种，40 °C 向饱和的 50% THF/水溶液中滴加水作为反溶剂，发生油状，降温至室温后继续打浆得到晶型 VIII（湿滤饼）

晶型 VIII 以 2θ 角表示的 XRPD 图基本如图 31 所示。所述晶型 VIII 的 TGA 图谱中，Rt-160℃温度区间内失重 5.7%。所述的晶型 VIII 的 DSC 图谱中，只有一个吸热峰，为样品脱溶剂后的熔融峰。所以，晶型 VIII 是溶剂化物，其 TGA 和 DSC 图谱如图 32 所示。所述晶型 VIII 的 ^{1}HNMR 图谱中，化学位移 δ 在 1.76,和 3.60 处有 THF 的溶残，其 ^{1}HNMR 图谱如图 33 所示。所述的晶型 VIII 中，含有 0.42 个分子 THF。所述的晶型 VIII 不稳定，在脱水（40℃真空干燥 3 小时）后转晶，转变为晶型 I，其加热前后 XRPD 图谱如图 34 所示。

实施例 12：式 A 化合物晶型 IX 的制备与表征

12.1 晶型 IX 是晶型 III 在 40 °C 的 50% DMSO/水饱和溶液中打浆制备

所述晶型 IX 的 TGA 图谱中，rt-160℃温度区间失重 18.23%，所述的晶型 IX 的 DSC 图谱中，DSC 谱图上对应 TGA 失重有相应的吸热峰，其 TGA 和 DSC 图谱如图 36 所示。所述晶型 IX 的 ^{1}HNMR 图谱中，化学位移 δ 在 2.68 处显示有 DMSO 溶剂残留，其残留 DMSO 的 ^{1}HNMR 图谱如图 60 所示。结合 DSC 和 TGA 图可知该产品为一种 DMSO 溶剂化物。结合 DSC 和 TGA 图可知该产品为一种 DMSO 溶剂化物。

实施例 13：晶型相互转化研究

通过筛选实验共得到九种不同的晶型，其中包括两种无水晶型（晶型 I、晶型 V）、四种溶剂化物（晶型 II、晶型 VII、晶型 IX、晶型 VIII）、以及三种水合物（晶型 III、晶型 IV、晶型 VI）。

13.1 晶型 I 与晶型 IV 之间的转换

晶型 I 可以通过不同的结晶方法重复得到，然而晶型 I 表现为吸湿型在相对湿度高于 40%RH 时吸湿转晶为水合物晶型 IV。因而晶型 I 在 API 生产和放大时存在转晶的风险。

13.2 其它水合物晶型与晶型 I 之间的转换

除晶型 III 外，其余水合物均不稳定，脱水后转变为晶型 I。

晶型 III（为半水合物），转晶风险低。

晶型 IV（为水合物），脱水后转变为晶型 I；

晶型 VI（为水合物），极不稳定，环境湿度下很快转晶为晶型 I。

13.3 无水晶型与水合物之间的转化研究

开展水活度实验。将晶型 I 和 V（均为无水晶型）分别在不同水含量的丙酮/水混合溶剂中室温和 60 ℃下打浆三天，三天后，过滤得到固体样品测试 XRPD，实验结果如表 4 所示。如图 44 和 45 所示，无论室温还是高温，晶型 I 和 V 在含水量 50-90%的丙酮/水体系中均转变为水合物晶型 IV。当水含量为 10%，高温下晶型 I 或 V 均转晶为另外一种水合物（晶型 VI）。研究发现该水合物在环境湿度（35% RH）下极不稳定，放置几分钟

后转晶为晶型 I。室温下，晶型 V 在该溶剂体系下转晶为晶型 I。

表 4 晶型 I 和晶型 V 的水活度实验结果

样品	水含量（%）	反应温度（℃）	实验结果	备注
晶型 I	10	RT	晶型 I	N/A
	50		晶型 IV	N/A
	90		晶型 IV	N/A
	10	60	晶型 VI	极不稳定
	50		晶型 IV	N/A
	90		晶型 IV	N/A
晶型 V	10	RT	晶型 I	N/A
	50		晶型 IV	N/A
	90		晶型 IV	N/A
	10	60	晶型 VI	极不稳定
	50		晶型 IV	N/A
	90		晶型 IV	N/A

N/A 表示：无法得到

13.4 无水晶型间的竞争打浆实验

开展竞争打浆实验：称取等量的晶型 I 和 V 混合均匀后，测试 XRPD 其结果作为竞争打浆实验的 T_0。将混合物分别在丙酮、乙醇、水中打浆，反应温度为室温和 60℃。三天后，过滤得到固体样品，测试 XRPD。如图 46 所示，在有机溶剂体系（丙酮或乙醇），室温或高温得到的均为晶型 I；晶型 I 和 V 在水中竞争打浆，室温下由于溶解度过低没有转晶仍为两者的混晶，而在 60℃下转变为晶型 V。结合水活度实验结果，可以推断晶型 I 在有机溶剂体系或者在水含量低（≤10%）的混合溶剂中是更为稳定，而晶型 V 在水中高温（60 ℃）稳定。

13.5 无水晶型之间的转化

等量的晶型 I 和晶型 V 轻微研磨使其混合均匀后，将混合物分别放置于 60℃烘箱和室温干燥器（避免晶型 I 吸湿转晶）中，一周后测试 XRPD 研究其晶型有无相互转变。如图 47 所示，在上述条件下放置一周后，晶型 I 和晶型 V 没有相互转变的趋势，表明晶型 I 与 V 在固态下均稳定。

实施例 14：晶型稳定性研究

相比于其它晶型，晶型 I、III 和 V 表现良好的固态性质，所以分别对其进行了稳定性测试。

14.1 物理和化学稳定性研究

约 10 mg 的晶型 I、III 和 V 分别置于 40 ℃/75 %RH（敞口）和 60 ℃（加盖） 的稳定性箱中七天，分别于 0 天和 7 天时取出部分样品测试 XRPD 和 HPLC，分别考察其物理和化学稳定性。结果如表 5、图 48、49 和 61 所示，晶型 III 和晶型 V 在上述测试条件下七天后晶型未发生改变，同时化学纯度无明显降低。这表明晶型 III 和晶型 V 的物理和化学稳定性良好。而对于晶型 I，在 40℃/75%RH（敞口）条件下吸湿转晶，转变为水合物晶型 IV。这一结果与 DVS 结果是一致的。在 60℃下放置一周后，晶型 I 的 XRPD 谱图显示在 22-28°（2θ）有变化，根据 TGA 结果显示在室温至 60 ℃区间内有 1.5%的失重，推测为吸水导致衍射峰的变化。但晶型 I 的化学稳定性良好。

表 5 稳定性评价结果

样品	初始纯度（峰面积%）	纯度-7 天（峰面积%）		XRPD	
		40 ℃/75%RH	60 ℃	40 ℃/75%RH	60 ℃
晶型 I (A10570-037)	99.38	99.38	99.37	转变为晶型 IV	与晶型 I 相似
晶型 V (A10570-031A1)	99.29	99.28	99.30	不变	不变
晶型 III (A10571-096B1)	99.34	99.35	99.35	不变	不变

14.2 机械稳定性测试

通过研磨和压片，分别考察了晶型 I 和 III 的机械稳定性。研磨测试方法为：将待测样品置于研钵中分别研磨 2 分钟和 5 分钟后测试 XRPD，观察晶型和结晶度的变化情况。压力测试方法为：将样品置于压片机的模具中，在 40 MPa 下保持一分钟后，取出测试 XRPD。

晶型 I、晶型 III 在研磨（2 分钟和 5 分钟）和压片（40 MPa，1 分钟）后的稳定性结果如图 50 和 51 所示，研磨后晶型 I 结晶度明显下降明显，但晶型未变。对于晶型 III，研磨后晶型和结晶度未见明显变化（图 52），然而压片后结晶度下降明显（图 53）。

实施例 15：溶解度研究

相比于其它晶型，晶型 I、III 和 V 表现良好的固态性质，所以分别对其进行了溶解度测试。晶型 I、III 和 V 分别在 SGF、FaSSIF、FeSSIF 中的溶解度测试温度模拟的人体体温 37℃，测试时长为 24 小时。

称取 10 mg 的样品，然后加入 2.0 mL 的生物媒介缓冲液（即目标浓度为 5 mg/mL）形成混悬液。将其置于恒温水浴摇床中（37℃，100 rpm），分别在 0.5、2 和 24 小时时取样 500 mL。过滤后分别测试滤液的 pH 值和 HPLC 浓度，同时对过滤得到的固体样品测试 XRPD。

晶型 I、III 和 V 在 SGF、FaSSIF、FeSSIF 中的生物媒介中的溶解度测试结果如表 6 和图 54 所示。上述三种晶型在不同生物媒介中的溶解度相差不大，在 SGF 中的溶解度均高于 5 mg/mL。在 FeSSIF 中的溶解度约是 FaSSIF 中的 3 倍，表明食物可能有助于药物的吸收。测试过程中，生物媒介缓冲液的 pH 值无明显变化。

如图 55 所示，晶型 I 在 FaSSIF 和 FeSSIF 缓冲液中 0.5 小时时转晶为水合物晶型 IV。而晶型 III 和 V 在测试过程中晶型未发生改变，结果见图 56 和图 57。

表 6 溶解度测试结果

样品（批次号）	媒介	溶解度（mg/mL）			pH				XRPD		
		0.5 h	2 h	24 h	0h	0.5h	2 h	24h	0.5 h	2 h	24 h
晶型 I (A10570-037)	SGF	溶清	/	/		1.2	1.3	1.2	N/A	N/A	N/A
	FaSSIF	0.026	0.025	0.034		6.4	6.4	6.4	晶型 IV	晶型 IV	晶型 IV
	FeSSIF	0.072	0.083	0.107		5.0	5.1	5.1	晶型	晶型	晶型
晶型 V (A10570-031)	SGF	4.331	溶清	/		1.2	1.1	1.2	N/A	N/A	N/A
	FaSSIF	0.030	0.034	0.045		6.4	6.4	6.4	未改变	未改变	未改变
	FeSSIF	0.091	0.093	0.121		5.0	5.0	5.1	未改变	未改变	未改变
晶型 III (A10570-096)	SGF	溶清	/	/		1.0	/	/	N/A	N/A	N/A
	FaSSIF	0.023	0.025	0.033		6.4	6.4	6.4	未改变	未改变	未改变
	FeSSIF	0.074	0.088	0.120		4.9	4.8	4.9	未改变	未改变	未改变

“溶清”：表示通过肉眼观察，样品在媒介中的溶解度大于 5 mg/mL；

“N/A”：表示无固体样品以测试 XRPD.

实施例 16：药代动力学研究

比格犬（普通级，北京玛斯生物技术有限公司）经单次经口灌胃给予化合物 A 后，研究该化合物在血浆内的药代动力学状况。将受试药物（以 100 mg/kg 剂量，5 mL/kg 给药体积）灌胃，给药后 10 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、10 小时、24 小时和 48 小时采集样品：进行外周静脉穿刺，每只动物每个时间点采集~1.0 mL 全血，将血样采集到 K_2EDTA 采血管中，上下颠倒数次充分混匀，置于室温。并于采血后 60 分钟内，分离出 0.2 mL 全血于冻存管内，1:1 加入去离子水，上下颠倒混匀后冻存。剩余样品在 2-8°C 下 2000 g，离心 10 分钟，得到血浆样品，记录每个样品的溶血情况，评估对检测的影响，观察血浆颜色并记录在采血表上（“-”为无溶血”，“+”为粉红色上清，

“++”为红色上清）。

血浆样品中化合物 A 的浓度用 LC-MS/MS 方法（Non-GLP）测定。用 WinNonlin（PhoenixTM，8.1 版本）或其它类似软件进行药代动力学参数计算。如有适用的血浆的药物浓度-时间数据，将计算以下药代动力学参数：CL（清除率）、Vss（稳态表观分布容积）、T1/2（消除半衰期）、Cmax（达峰浓度）、Tmax（达峰时间）、AUC（血药浓度-时间曲线下面积）、MRT（平均滞留时间）。药代动力学数据通过描述性统计学如平均值、标准偏差和样本量进行描述。用 Microsoft Excel 2007 或 2010 进行计算。

16.1 对比晶型 I 和晶型 V 的 PK 性质差异

晶型 I 与晶型 V 的比较为相同的 3 只犬（雄性），10mg/kg po，禁食，0.5%CMC-Na 搅拌 3h 后给药（混悬），获得的数据示于表 7 中。

表 7 晶型 I 与晶型 V 的 PK 对比

组别	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng/mL*hr)	AUC_{INF} (ng/mL*hr)	MRT_{last} （hr）	F（%）
晶型 I	991.33	2.00	11.91	7926.33	8937.13	8.11	35.2%
晶型 V	170.43	4.67	44.35	2637.43	14928.54	10.39	11.7%

计算 AUC（晶型 I）： AUC（晶型 V）=300.53%，结果发现晶型 V 的暴露水平及绝对生物利用度小于晶型 I。

16.2 晶型 III 的药代动力学研究

对比晶型 III 口服给药雌性差异&禁食与否差异，100mg/kg，po，禁食&非禁食，0.5%CMC-Na 搅拌 8h 后给药，混悬，获得的数据示于表 8 中。

表 8 晶型 III 的药代动力学数据

组别	样本	性别	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng/mL*hr)	AUC_{INF} (ng/mL*hr)	AUC_{0-24h} (ng/mL*hr)	MRT_{last}（hr）
晶型 III 100mg/kg (po,fast)	plasma	雄性	5696.67	9.00	N/A	81386.00	40212.50	48827.00	13.62
	plasma	雌性	1683.00	1.33	12.00	8162.67	9205.33	7542.33	8.06
	blood	雄性	14633.33	9.33	14.88	449055.58	521498.85	254535.58	19.48
	blood	雌性	10266.67	1.83	22.38	186670.70	241633.98	133666.70	14.07
晶型	plasm	雄	18866.6	4.6	5.33	365963.0	366780.3	304669.3	11.83

III 100mg/kg (po,Non-fast)	a	性	7	7		0	3	3	
	plasma	雌性	24000.00	7.33	5.14	465025.67	465964.00	377730.67	12.63
	blood	雄性	19000.00	4.67	28.57	557471.56	817608.93	352991.56	18.85
	blood	雌性	23466.67	6.00	25.13	675026.56	954919.17	431706.56	18.69

N/A：无法得到

结果发现：禁食条件下，雌雄犬血浆及全血药物浓度均存在一定差异，血浆中雄性比雌雄高 6 倍左右，全血中雄性比雌雄高 1.9 倍；但在非禁食条件下，雌雄犬血浆及全血药物浓度均无明显差异；禁食条件下，药物在雌雄犬中的红细胞分布存在差异（雌雄 blood：plasma=1452% Vs 521%），但非禁食条件下，药物在雌雄犬中的红细胞分布无显著差异差异（雌雄 blood：plasma=114% Vs 116%）；无论雌雄，非禁食条件下血浆和全血中药物的浓度均高于禁食条件下，非禁食条件下，血浆药物浓度升高水平高于全血，且雌性犬血浆药物浓度受是否禁食影响程度最大。全血药物浓度升高可能是由于非禁食条件下药物吸收增加导致体内整体暴露水平升高，推测饮食有助于化合物 A 吸收；但血浆药物浓度升高水平高于全血可能是由于：1、红细胞中药物浓度饱和，导致血浆药物浓度类似突跃性升高（推测可能性最高）；2、第一天禁食给药后药物持续蓄积于红细胞中，7 天的清洗期不足以使分布于红细胞中的药物代谢完全，所以第二次非禁食给药时导致血浆药物浓度显著升高；3、第一天禁食给药后，对红细胞造成影响，使第二次非禁食给药时红细胞与药物结合的能力下降，导致血浆药物浓度显著升高。

生物试验

实施例 A 体外生物活性评价

对本发明中化合物的拮抗剂特性利用 FLIPR（荧光成像读板仪）法进行测定，所述化合物是由 HEK293 细胞（人肾上皮细胞系，ATCC）中所表达的 hP2X3（人嘌呤能 P2X 受体亚型 3，登录号 NM_002559.4）激活所诱导的细胞内钙升高的抑制剂。

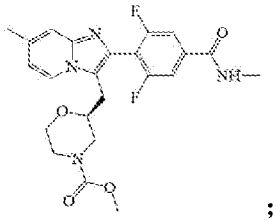
将稳定表达 hP2X3 的 HEK293 细胞置于 37℃，湿度 5%的细胞培养箱中，以含有 10% FBS（胎牛血清，Gibco，10099-141），1%青霉素-链霉素（Gibco，15140-122），和 1 mg/mL G418（Invitrogen，10131027）的 DMEM 高糖培养基进行培养。在 FLIPR 实验前 18-24 小时，将细胞以 400000 cells/mL 的密度接种到 384 孔中(10000 cells/well)，在细胞培养箱中温育过夜。实验当天，弃去培养基，将细胞在 FLIPR 缓冲液（每 30mL 缓冲液中含有 0.3 mL 丙磺舒（Thermo，P36400），0.6mL 1M HEPES（Invitrogen，15630080）和 29.1mL HBSS（Invitrogen，14065056））中进行洗涤。每孔加入 20 μL 0.5×Calcium 6 荧光染料（Molecular Devices，R8190），在 37℃下染料荷载温育 1.5 小时。随后将 10 μL 供试化合物（以 10

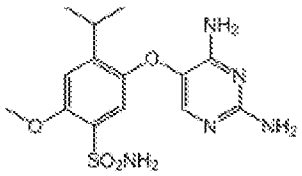
mM 的浓度溶解于 DMSO 中并用缓冲液进行系列稀释）或溶媒加入各孔，并使其在室温下平衡 30 min。然后将细胞板放入 FLIPR 中，进行基线荧光测量（激发波长为 485 nm，发射波长为 525-535 nm）。随后以 10 μL/孔加入激动剂（终浓度 2.5 μM 的 BZ-ATP（Sigma，B6396））或溶媒（超纯水），以 1 秒的时间间隔测量荧光值 2 分钟，最后对输出的荧光计数进行分析。

使用上述方法获得的 IC_{50} 示于下表中。

表 9 使用上述方法 IC_{50} 数据

化合物	P2X3 IC_{50}(μM)
化合物 172	0.0007
阳性化合物 1	0.0115
阳性化合物 2	0.0522

阳性化合物 1：；

阳性化合物 2：。

实施例 B 体外 P2X2/3 受体选择性评价

对本发明中化合物对 P2X2/3 受体的选择性利用 FLIPR（荧光成像读板仪）法进行测定，所述化合物是由 HEK293 细胞（人肾上皮细胞系，ATCC）中所表达的 hP2X2/3（人嘌呤能 P_2X 受体亚型 2 和亚型 3 形成的异源二聚受体，P2X2 的登录号为 NM_002559.4，P2X3 的登录号为 NM_002559.4）激活所诱导的细胞内钙升高的抑制剂。

将稳定表达 hP2X2/3 的 HEK293 细胞置于 37°C，湿度 5%的细胞培养箱中，以含有 10% FBS（胎牛血清，Gibco，10099-141），1%青霉素-链霉素（Gibco，15140-122），和 1 mg/mL G418（Invitrogen，10131027）的 DMEM 高糖培养基进行培养。在 FLIPR 实验前 18-24 小时，将细胞以 250000 cells/mL 的密度接种到 96 孔中(25000 cells/well)，在细胞培养箱中温育过夜。实验当天，弃去培养基，将细胞在 FLIPR 缓冲液（每 30 mL 缓冲液中含有 0.3 mL 丙磺舒（Thermo，P36400），0.6 mL 1M HEPES（Invitrogen，15630080）和 29.1 mL HBSS（Invitrogen，14065056））中进行洗涤。每孔加入 75 μL 1 mM Fluo-4 AM 荧光染料（Thermo，F14202），在 37°C下染料荷载温育 1.0 小时。随后用缓冲液清洗 96 孔板一次，将 50 μL 含有供试化合物或溶媒的缓冲液加入各孔，并使其在室温下孵育 30 min。

然后将细胞板放入 FLIPR 中，进行基线荧光测量（激发波长为 485 nm，发射波长为 525-535 nm）。随后以 50 μL/孔加入激动剂（终浓度 5 μM 的 BZ-ATP（Sigma，B6396））或溶媒（超纯水），以 1 秒的时间间隔测量荧光值 2 分钟，最后对输出的荧光计数进行分析。

使用上述方法获得的 IC_{50} 示于下表中。

表 10 使用上述方法 IC_{50} 数据

化合物	IC_{50}	选择性倍数
化合物 172	>60	>85714
阳性化合物 1	>60	>5217
阳性化合物 2	0.36	6.9

实施例 C 单纯柠檬酸咳嗽模型活性测试

将雄性 Dunkin Hartley 豚鼠（300-350 g）置于动物雾化箱中，关闭雾化箱门，同时开启超声雾化器（广东粤华），以最大雾化量（约 2 mL/min）往雾化箱中充 17.5%的柠檬酸气体，持续雾化 20 s，并从雾化开始时计时，持续观察动物在 10 min 内的咳嗽表现。10 min 观察期间需要进行咳嗽人工计数，根据豚鼠咳嗽姿势如腹部抽动、嘴巴张开、头部下勾等以及咳嗽声音判断咳嗽次数，记录前 5 min 咳嗽次数、10min 咳嗽次数，同时记录豚鼠的咳嗽潜伏期，即从柠檬酸诱导开始至第 1 次咳嗽出现的时间。

表 11 动物实验

组别		平均咳嗽次数	咳嗽抑制率 Vs 溶媒（%）	咳嗽抑制率 Vs 基础值（%）	平均咳嗽潜伏期
溶媒组	给药前	17.22	/	/	108.44
	给药后	18.33			105.78
阳性化合物 1 30mg/kg	给药前	18.63	42.6	47.0	80.13
	给药后	9.88			226.75
化合物 172 30mg/kg	给药前	19.56	43.9	50.6	87.56
	给药后	9.67			118.89

化合物 172 具有减少咳嗽次数，提高咳嗽潜伏期的作用，且与阳性化合物效能相

当。

实施例 D ATP-柠檬酸咳嗽模型活性测试

将雄性 Dunkin Hartley 豚鼠（300-400 g）置于放入全身体积扫描箱适应 3~5mins 后，进行 2min ATP 雾化，间隔 3min，再给予 5min 的柠檬酸雾化，所有雾化速率为 300ul/min 左右。从柠檬酸雾化开始，记录 10mins 内动物的咳嗽次数和咳嗽潜伏期。10 min 观察期间需要进行咳嗽人工计数，根据豚鼠咳嗽姿势如腹部抽动、嘴巴张开、头部下勾等以及咳嗽声音判断咳嗽次数，记录 10min 咳嗽次数，同时记录豚鼠的咳嗽潜伏期。

动物分组为溶媒组、右美沙芬（63mg/kg）阳性组、AF-219（30mg/kg）阳性组、实施例 172 化合物（3、10、30mg/kg）给药组，所有化合物口服给药，除右美沙芬为 ATP-柠檬酸暴露前 40min 给药，其余化合物为 ATP-柠檬酸暴露前 2h 给药。

表 12 对于化合物所获得的奎宁/水饮用比例

化合物		10min 咳嗽次数	咳嗽抑制率 Vs 溶媒(%)
溶媒		20.83	
右美沙芬组（63mg/kg）		8.00	61.60
AF-219	30 mg/kg	11.42	45.20
化合物 172	3 mg/kg	14.42	30.80
	10 mg/kg	10.17	51.20
	30 mg/kg	9.83	52.80

如表 5 所示，所有化合物处理后与溶媒组相比均具有咳嗽次数下降的趋势，其中右美沙芬阳性组和化合物 172 均可获得显著性降低咳嗽次数的作用，且化合物 172 具有剂量依赖的抑制作用。相较于阳性化合物 2，化合物 172 的咳嗽抑制作用更强。

实施例 E 体外细胞毒性测试

对本发明中化合物的体外细胞毒性测试在 HepG2 细胞中利用 CCK-8 法进行测定。收集对数期的 HepG2 细胞（北纳生物），调整细胞悬液浓度，以 50000 cells/well 在 96 孔细胞培养板中铺板，将细胞置于 5%，37°C的细胞培养箱中孵育过夜，待板中细胞融合度达到 80-90%后，换液加入各浓度梯度的供试化合物或溶媒（DMSO），在 5%，37°C的细胞培养箱中孵育 48 小时。处理结束后，弃去板内培养基，用 PBS 洗涤 2 遍，每孔加入 100 μL CCK-8 工作液（碧云天生物技术），37°C避光孵育 1.5 小时，酶标仪上检测 OD_{450nm} 处各孔的吸光值，分析计算各化合物的 CC_{50}。

表 13 各化合物的 IC_{50} 值

化合物	HepG2 CC_{50}（μM）
化合物 172	57.05
阳性化合物 1	128.4
阳性化合物 2	>200

实施例 F 体外代谢稳定性试验

对本发明中化合物的体外代谢稳定性利用各种属肝微粒体温孵法进行测定。在肝微粒体反应体系中（1 mg/mL 肝微粒体蛋白，25 U/mL 6-磷酸葡萄糖脱氢酶，1 mM NADP，6 mM D-6-磷酸葡萄糖，5 mM $MgCl_2$）加入适量供试化合物，放入 37°C水浴锅温孵启动反应，于各时间点取 100 μL 反应液加入至含 400 μL 0°C预冷的内标工作液（含 200 ng/mL 地塞米松、双氯酚酸、甲苯磺丁脲、拉贝洛尔的乙腈溶液）离心管中，终止反应，4°C离心机 10000 g 离心 10 min，取上清液进 LC-MS 进行分析检测，获得供试化合物在各种属肝微粒体中的体外代谢半衰期。

表 14 体外代谢稳定性测试

化合物	人肝微粒体 $T_{1/2}$ min	大鼠肝微粒体 $T_{1/2}$ min	豚鼠肝微粒体 $T_{1/2}$ min
实施例 172	824.3	223.4	410.3
阳性化合物 1	1454.06	53.42	112.04
阳性化合物 2	NA	1090.01	892.21

实施例 G 双瓶法味觉障碍测试

SPF 级雄性 SD 大鼠（6-8 周）入库后随即接受 3 天适应性饮水训练，具体训练内容为动物单笼饲养，每笼放置两瓶水（均为普通饮水），适应性训练期间每天彻夜禁水处理（撤去饮水瓶），8:30 am~5:30 pm 重新给予饮水，如此循环 3 天，每天更换两瓶水左右摆放位置，整个适应性训练期间动物均可自由进食。正式实验开展前 20 小时撤去所有动物饮水瓶，禁水至试验开展时。正式实验时所有动物随机分组，在重新供水前给予供试化合物或溶媒，采用单次腹腔注射方式给药，给药时间根据供试化合物的 T_{max} 确定。随后将动物单笼放置，给予两瓶饮水，一瓶为普通饮水，一瓶为 0.3 mM 的奎宁水，观察 15 min 内动物的饮水量，以奎宁饮水量/普通饮水量进行统计分析，以阳性化合物 2 为味觉障碍阳性对照。

表 15 动物饮水量测试

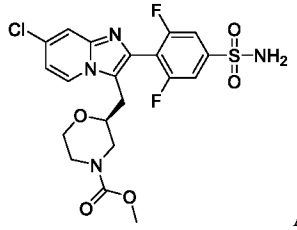
化合物		奎宁/自来水 *100%
溶媒		7.19%
阳性化合物 2	10	18.62%
	20	34.99%
化合物 172	5	7.05%

	10	7.41%
	20	8.66%

结果显示：与空白溶媒组组相比，5、10、20mg/kg 的化合物 172 均对大鼠饮用奎宁/水的比例无明显影响，说明化合物 172 对动物味觉影响较小；与阳性化合物 2 相比，奎宁/水的饮用比例均显著低于阳性化合物 2，说明化合物 172 引起味觉障碍的风险远远优于阳性化合物 2，安全性更佳。

权利要求

1. 一种如式 A 所示化合物或其溶剂化物的晶型：



A，

其选自晶型 I、晶型 II、晶型 III、晶型 IV、晶型 V、晶型 VI、晶型 VII、晶型 VIII 和晶型 IX；

其中，式 A 化合物的水合物的晶型 III，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 12.91°±0.20°、16.77±0.20°、19.27°±0.20°和 22.80°±0.20°处具有特征峰；

式 A 化合物的晶型 V，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.38°±0.20°、9.15°±0.20°、13.52°±0.20°和 18.44±0.20°处具有特征峰；

式 A 化合物的晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.56°±0.20°、12.48±0.20°和 22.13°±0.20°处具有特征峰；

式 A 化合物的 MTBE 溶剂化物的晶型 II，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.42°±0.20°、12.09°±0.20°、13.68°±0.20°和 20.87°±0.20°处具有特征峰；

式 A 化合物的水合物的晶型 IV，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.65°±0.20°、12.69°±0.20°和 22.56°±0.20°处具有特征峰；

式 A 化合物的水合物的晶型 VI，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.62°±0.20°、12.69°±0.20°和 22.59°±0.02°处具有特征峰；

式 A 化合物的乙二醇溶剂化物的晶型 VII，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.36°±0.20°、12.13°±0.20°、12.45°±0.20°、16.84°±0.20°和 21.66°±0.20°处具有特征峰；

式 A 化合物的 THF 溶剂化物的晶型 VIII，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.53°±0.20°、12.38°±0.20°、13.66°±0.20°和 21.49°±0.20°处具有特征峰；

式 A 化合物的 DMSO 溶剂化物的晶型 IX，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.55°±0.20°、12.43°±0.20°、21.75°±0.20°和 25.07°±0.20°处具有特征峰。

2. 如权利要求 1 所述的化合物 A 或其溶剂化物的晶型，其特征在于，

所述的晶型 III，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 12.91°±0.20°、16.77±0.20°、19.27°±0.20°、22.80°±0.20°、13.75°±0.20°、14.46°±0.20°和 20.86°±0.20°处具有特征峰；

和/或，所述的晶型 V，其 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 8.38°±0.20°、9.15°±0.20°、13.52°±0.20°、18.44±0.20°、16.26°±0.20°、16.89°±0.20°和 17.86°±0.20°处具有特征峰；

和/或，所述的晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.56°±0.20°、12.48±0.20°、22.13°±0.20°、13.53°±0.20°、14.25±0.20°、25.18°±0.20°和 26.07°±0.20°处有特征峰；

和/或，所述的晶型 II，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.42°±0.20°、12.09°±0.20°、13.68°±0.20°、20.87°±0.20°、16.17°±0.20°、16.93°±0.20°、17.55°±0.20°和 21.20°±0.20°处有特征峰；

和/或，所述的晶型 IV，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.65°±0.20°、12.69°±0.20°、22.56°±0.20°、13.48°±0.20°、17.39°±0.20°、21.04°±0.20°和 23.63°±0.20°处具有特征峰；

和/或，所述的晶型 VI，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.62°±0.20°、12.69°±0.20°、22.59°±0.02°、13.46°±0.20°、17.41°±0.20°、26.51°±0.02°、25.62°±0.02°和 25.24°±0.20°处具有特征峰；

和/或，所述的晶型 VII，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.36°±0.20°、12.13°±0.20°、12.45°±0.20°、16.84°±0.20°、21.66°±0.20°、21.07°±0.20°和 24.82°±0.20°处具有特征峰；

和/或，式 A 化合物的 THF 溶剂化物的晶型 VIII，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.53°±0.20°、12.38°±0.20°、13.66°±0.20°、21.49°±0.20°、20.99°±0.20°、24.94°±0.20°和 25.31°±0.20°处具有特征峰；

和/或，所述的晶型 IX，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.55°±0.20°、12.43°±0.20°、21.75°±0.20°、25.07°±0.20°、13.57°±0.20°、17.18°±0.20°、20.94°±0.20°和 25.57°±0.20°处具有特征峰。

3. 如权利要求 2 所述的化合物 A 或其溶剂化物的晶型，其特征在于，

所述的晶型 III，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 12.91°±0.20°、16.77±0.20°、19.27°±0.20°、22.80°±0.20°、13.75°±0.20°、14.46°±0.20°、20.86°±0.20°、21.08°±0.20°、23.75°±0.20°和 24.05°±0.20°处具有特征峰；

和/或，所述的晶型 III 的热重分析图谱中，在室温-100 ℃区间重量损失梯度为 1.5%；

和/或，所述的晶型 III 的示差扫描量热图谱中第一处吸热峰为脱去 0.4 个水；

和/或，所述的晶型 V，其 X 射线粉末衍射在 2θ 值为 8.38°±0.20°、9.15°±0.20°、13.52°±0.20°、18.44±0.20°、16.26°±0.20°、16.89°±0.20°、17.86°±0.20°、22.35°±0.20°、23.56°±0.20°、24.74°±0.20°处具有特征峰；

和/或，所述的晶型V的示差扫描量热图谱在 166℃具有吸热峰，熔化焓为 70±2J/g；

和/或，所述的晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.56°±0.20°、12.48±0.20°、22.13°±0.20°、13.53°±0.20°、14.25±0.20°、25.18°±0.20°、26.07°±0.20°、22.32°±0.20°、23.23°±0.20°和 23.42°±0.20°处有特征峰；

和/或，所述的晶型 I 的示差扫描量热图谱中在 152℃具有吸热峰，熔化焓为 44±2J/g；

和/或，所述的晶型 II，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.42°±0.20°、12.09°±0.20°、13.68°±0.20°、20.87°±0.20°、16.17°±0.20°、16.93°±0.20°、17.55°±0.20°、21.20°±0.20°、22.60°±0.20°、23.23°±0.20°和 24.40°±0.20°处有特征峰；

和/或，所述的晶型 II 的热重分析图谱中，在 100-160℃温度区间内失重 3.5%，在 160-

200℃区间内失重 2.9%；

和/或，所述的晶型 IV，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.65°±0.20°、12.69°±0.20°、22.56°±0.20°、13.48°±0.20°、17.39°±0.20°、21.04°±0.20°、23.63°±0.20°、14.39°±0.20°、25.60°±0.20°和 26.52°±0.20°处具有特征峰；

和/或，所述的晶型 IV 的 TGA 图谱中，RT-60℃温度区间内失重 1.2%；

和/或，所述的晶型 VII，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.36°±0.20°、12.13°±0.20°、12.45°±0.20°、16.84°±0.20°、21.66°±0.20°、21.07°±0.20°、24.82°±0.20°、13.61°±0.20°、23.22°±0.20°和 24.57°±0.20°处具有特征峰；

和/或，所述的晶型 VII 的热重分析图谱中，在室温-120℃区间内有 25.7%的失重；

和/或，所述的晶型 VIII，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.53°±0.20°、12.38°±0.20°、13.66°±0.20°、21.49°±0.20°、20.99°±0.20°、24.94°±0.20°、25.31°±0.20°、17.14°±0.20°、21.72°±0.20°和 23.00°±0.20°处具有特征峰；

和/或，所述的晶型 VIII 的热重分析图谱中，在室温-160℃温度区间内失重 5.7%；

和/或，所述的晶型 IX，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 8.55°±0.20°、12.43°±0.20°、21.75°±0.20°、25.07°±0.20°、13.57°±0.20°、17.18°±0.20°、20.94°±0.20°、25.57°±0.20°、21.37°±0.20°和 23.12°±0.20°具有特征峰；

和/或，所述的晶型 IX 的热重分析图谱中，在室温-60℃温度区间失重 18.23%。

4. 如权利要求 3 所述的化合物 A 或其溶剂化物的晶型，其特征在于，

所述的晶型 III 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示；

和/或，所述的晶型 III 的热重分析图谱和示差扫描量热图谱基本为如图 2 所示；

和/或，所述的晶型 III 的动态水分吸附图谱如图 4 所示；

和/或，所述的晶型 III 偏光显微镜图谱基本如图 6 所示；

和/或，所述的晶型 III 中含 0.4 当量的水；

和/或，所述的晶型V以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 7 所示；

和/或，所述的晶型V的动态水分吸附图谱如图 9 所示；

和/或，所述的晶型V的热重分析图谱和示差扫描量热图谱为基本如图 8 所示；

和/或，所述的晶型V偏光显微镜图谱基本如图 11 所示；

和/或，所述的晶型 I 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 12 所示；

和/或，所述的晶型 I 的热重分析图谱和示差扫描量热图谱基本如图 13 所示；

和/或，所述的晶型 I 的动态水分吸附图谱如图 14 所示；

和/或，所述的晶型 I 偏光显微镜图谱基本如图 17 所示；

和/或，所述晶型 II 的核磁共振氢谱图谱图如图 19 所示；

和/或，所述的晶型 II 以 2θ 角表示的 X 射线粉末粉末衍射图基本如图 18 所示；

和/或，所述的晶型 II 偏光显微镜图谱基本如图 21 所示；

和/或，所述的晶型 II 的热重分析图谱和示差扫描量热图谱基本如图 20 所示；

和/或，所述的晶型 IV 的以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 22 所示；

和/或，所述的晶型 IV 的热重分析图谱和示差扫描量热图谱如图 23 所示；

和/或，所述的晶型 IV 的偏光显微镜图谱基本如图 25 所示；

和/或，所述的晶型 VI 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 26 所示；

和/或，所述的晶型 VII 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 28 所示；

和/或，所述的晶型 VII 的核磁共振氢图谱为如图 29 所示；

和/或，所述的晶型 VII 的热重分析图谱和示差扫描量热图谱为基本如图 30 所示；

和/或，所述的晶型 VIII 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 31 所示；

和/或，所述的晶型 VIII 的热重分析图谱和示差扫描量热图谱基本如图 32 所示；

和/或，所述的晶型 VIII 的核磁共振氢谱谱图如图 33 所示；

和/或，所述的晶型 IX 以 2θ 角表示的 X 射线粉末衍射图基本如图 35 所示；

和/或，所述的晶型 IX 的热重分析图谱和示差扫描量热图谱基本如图 36 所示。

5. 一种物质 A 的晶型 III 的制备方法，其特征在于，其为方案一、方案二或方案三；其中，

方案一，其包括如下步骤：将式 A 所示化合物的无定型与溶剂的混悬液进行转晶，得到物质 A 的晶型 III 即可；所述的溶剂为水或醇类溶剂；

方案二，其包括如下步骤：将反溶剂加入到式 A 所示化合物与溶剂的溶液中，进行析晶，得到物质 A 的晶型 III 即可；所述的溶剂为醇类、呋喃类或 DMSO 中的一种或多种；所述的反溶剂为水；

方案三，其包括如下步骤：将式 A 所示化合物与溶剂的溶液加入到水溶液 A 中，析晶，得到物质 A 的晶型 III 即可，所述的水溶液 A 为所述的物质 A 的晶型 III 的晶种与水的混悬液；所述的溶剂为 DMSO。

6. 如权利要求 5 所述的制备方法，其特征在于，所述的方案一中，所述的溶剂为水或甲醇；

和/或，所述的方案一中，所述的析晶温度为 20-50℃，优选地 40℃或 50℃；

和/或，所述的方案一中，所述的化合物 A 的无定型与溶剂的质量体积比为 50mg/mL；

和/或，所述的方案二中，所述的溶剂为甲醇、四氢呋喃或 DMSO 中的一种或多种；

和/或，所述的方案三中，所述的溶剂与水的体积比为 3:1-1:1；

和/或，所述的方案三中，所述的 DMSO 与水的体积比为 1:1-1:4；

和/或，当采用所述的方案一时，其包括以下步骤：将化合物 A 的无定型样品与溶剂混合，混悬进行转晶；所述的溶剂为水或甲醇；所述的搅拌温度为 20-50℃，优选 40℃；所述的化合物 A 的无定型与溶剂的质量体积比为 50mg/mL；

和/或，当采用所述的方案二时，其包括以下步骤：将化合物 A 与溶剂混合，滴加到反溶剂中；所述的溶剂为甲醇、四氢呋喃或 DMSO 中的一种或多种；所述的反溶剂为水；所述的溶剂与水的体积比为 3:1-1:1；

和/或，当采用所述的方案三时，其包括以下步骤：将化合物 A 与溶剂的溶液加入到水溶液 A 中，析晶，所述的水溶液 A 为所述的物质 A 的晶型 III 的晶种与水的混悬液；所述的溶剂为 DMSO；所述的 DMSO 与水的体积比为 1:1-1:4。

7.一种物质 A 的晶型 III，其特征在于，所述的物质 A 的晶型 III 按照如权利要求 5 或 6 的制备方法制备得到。

8.如权利要求 7 所述的物质 A 的晶型 III，其特征在于，所述的物质 A 的晶型 III 为如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物 A 的水合物晶型 III。

9. 一种式 A 所示化合物的晶型V的制备方法，其特征在于，其为方案 A 或方案 B；

方案 A，其包括如下步骤：将式 A 所示化合物的无定型在 20-50℃下与溶剂的混悬液进行转晶，得到化合物 A 的晶型 V 即可；所述的溶剂为水或腈类溶剂；所述的结晶的温度优选为 50℃；

方案 B，其包括如下步骤：将式 A 所示化合物与溶剂的溶液中的溶剂挥发，得到化合物 A 的晶型 V 即可；所述的溶剂为醇类溶剂。

10. 如权利要求 9 所述的制备方法，其特征在于，

方案 A 中，所述的溶剂为水或乙腈；

和/或，方案 A 中，所述化合物 A 的无定型与所述的溶剂的质量体积比为 3.0mg/mL 或 50mg/mL；

和/或，方案 A 中的转晶温度为 50℃；

和/或，方案 B 中，所述的溶剂为甲醇；

和/或，方案 B 中的析晶温度为 50℃；

和/或，当采用所述的方案 A 时，其包括以下步骤：将化合物 A 的无定型在 20-50℃下与溶剂的混悬液进行转晶，得到化合物的晶型 V；所述的转晶温度 50℃；所述的溶剂为水或乙腈；所述的化合物 A 的无定型与溶剂的质量体积比为 50mg/mL 或 3.0mg/mL；

和/或，当采用所述的方案 B 时，其包括以下步骤：将化合物 A 与溶剂的溶液中的溶剂挥发析晶，得到化合物 A 的晶型 V；所述的溶剂甲醇，所述的析晶温度为 50℃。

11. 一种药物组合物，其包括如权利要求 1~4 中任一项所述的式 A 所示化合物或其溶剂化物的晶型和/或如权利要求 7 或 8 所述的物质 A 的晶型 III，和药用辅料。

12. 一种如权利要求 1~4 中任一项所述的式 A 所示化合物或其溶剂化物的晶型、如权利要求 7 或 8 所述的物质 A 的晶型 III 在制备 P2X3 受体拮抗剂或药物中的应用；所述的药物可为用于防护、处理、治疗或减轻动物的至少部分由 P2X3 介导的或活性相关的疾病的药物；或者，所述的药物可为用于治疗疼痛、泌尿道疾病或呼吸系统疾病的药物。

13. 如权利要求 12 所述的应用，其特征在于，所述疾病包括疼痛、泌尿道疾病或呼吸系统疾病；所述疼痛较佳地包括：炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛或簇性头痛；所述的泌尿道疾病包括：尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难、膀胱炎；所述呼吸系统疾病较佳地包括：呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛或慢性咳嗽。

14. 如权利要求 13 所述的药物组合物，其特征在于，通过给药所述药物组合物，减少了与治疗相关的味觉障碍的副作用。

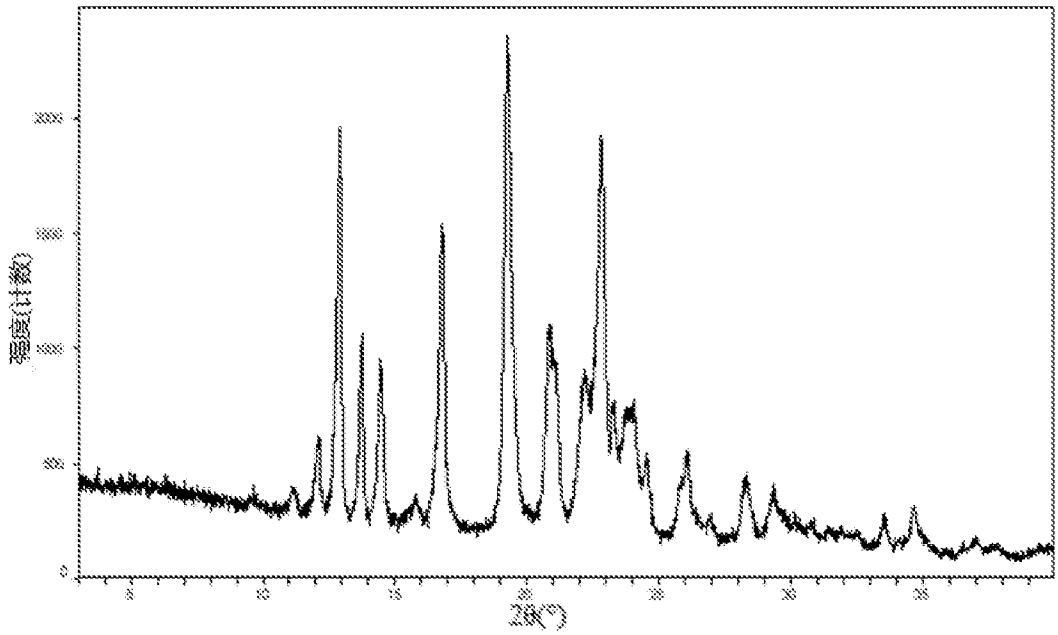


图 1

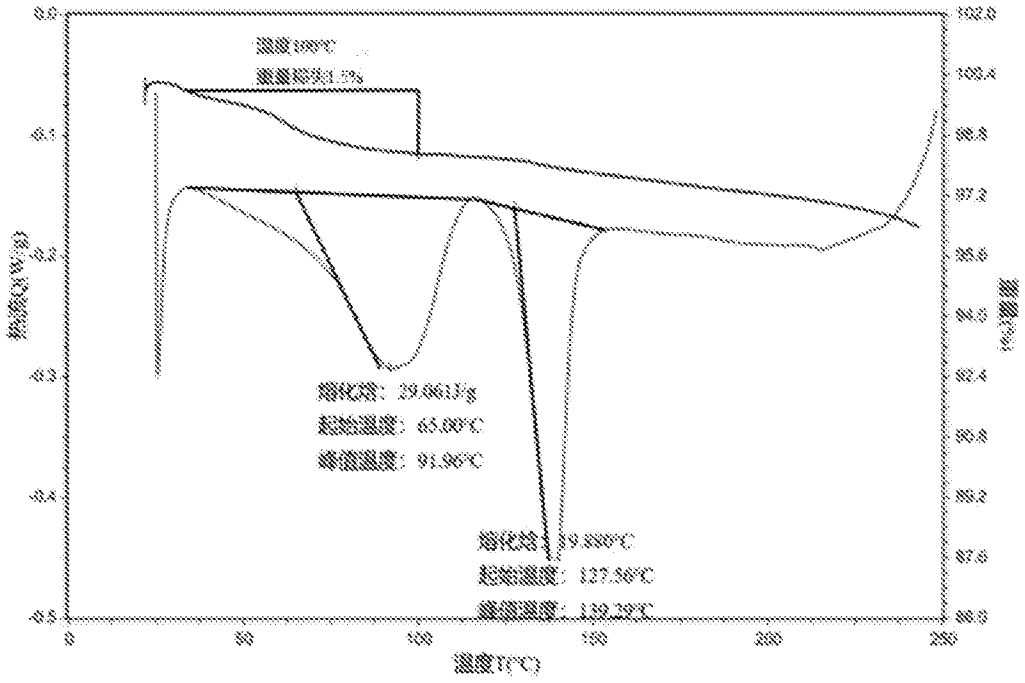

0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
102.0
100.4
98.8
97.2
95.6
94.0
92.4
90.8
89.2
87.6
86.0
0
50
100
150
200
250
温度(℃)
65.00℃
91.96℃
127.56℃
139.29℃

图 2

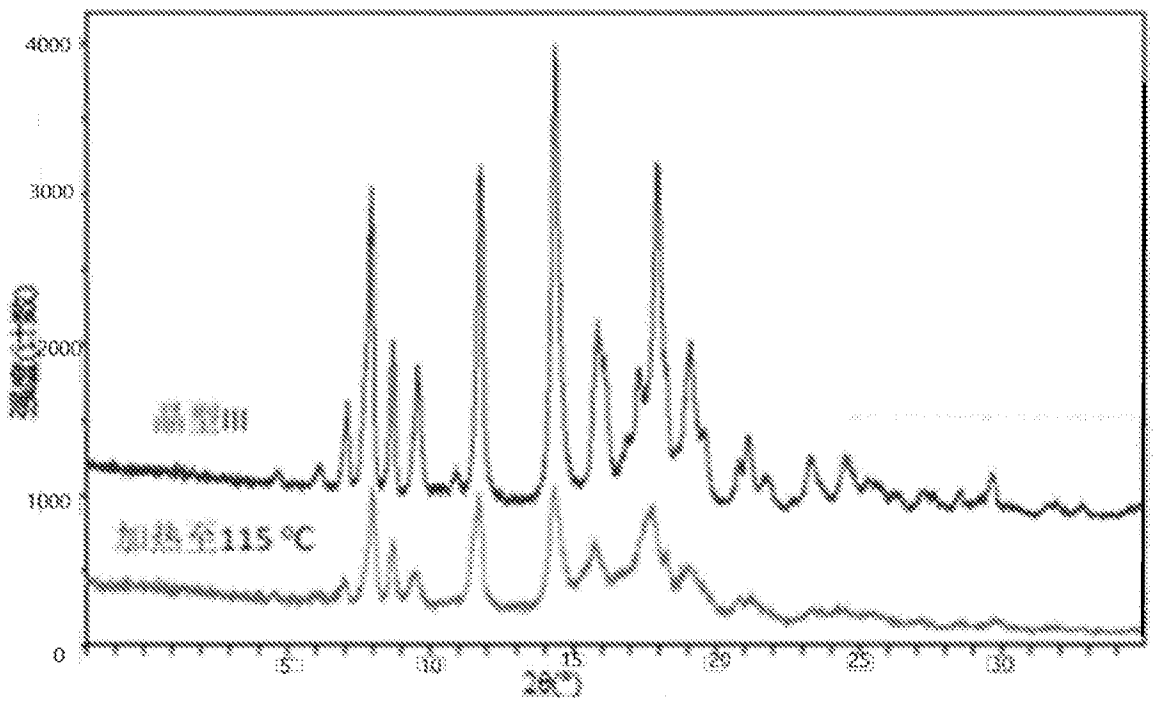

4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
2θ(°)
加热至115 ℃

图 3

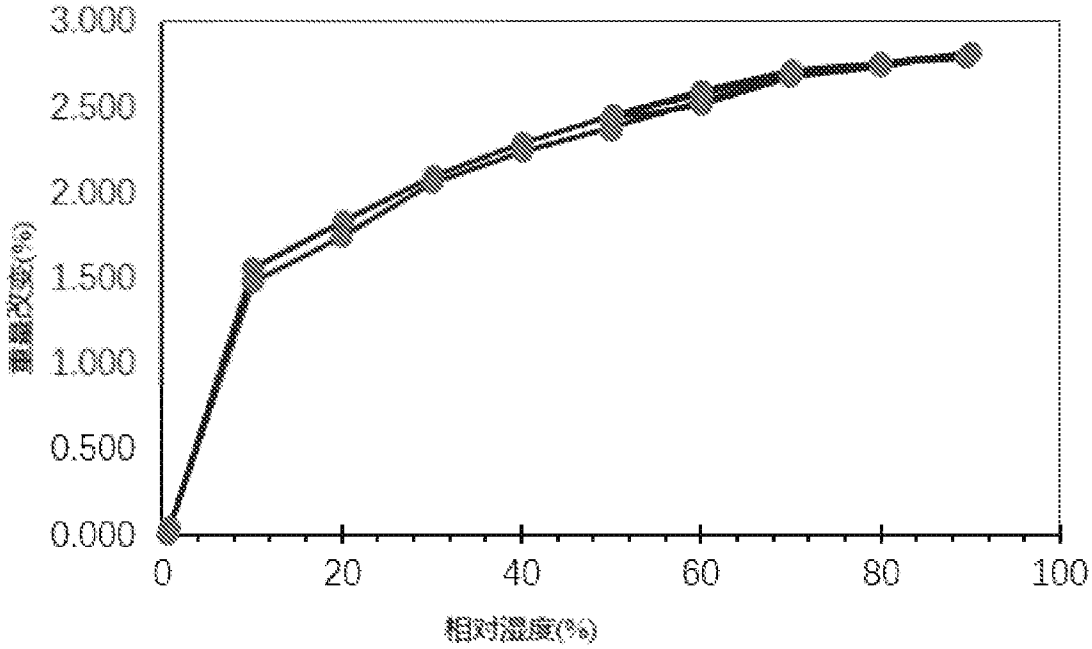

3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
0
20
40
60
80
100
相对湿度(%)

图 4

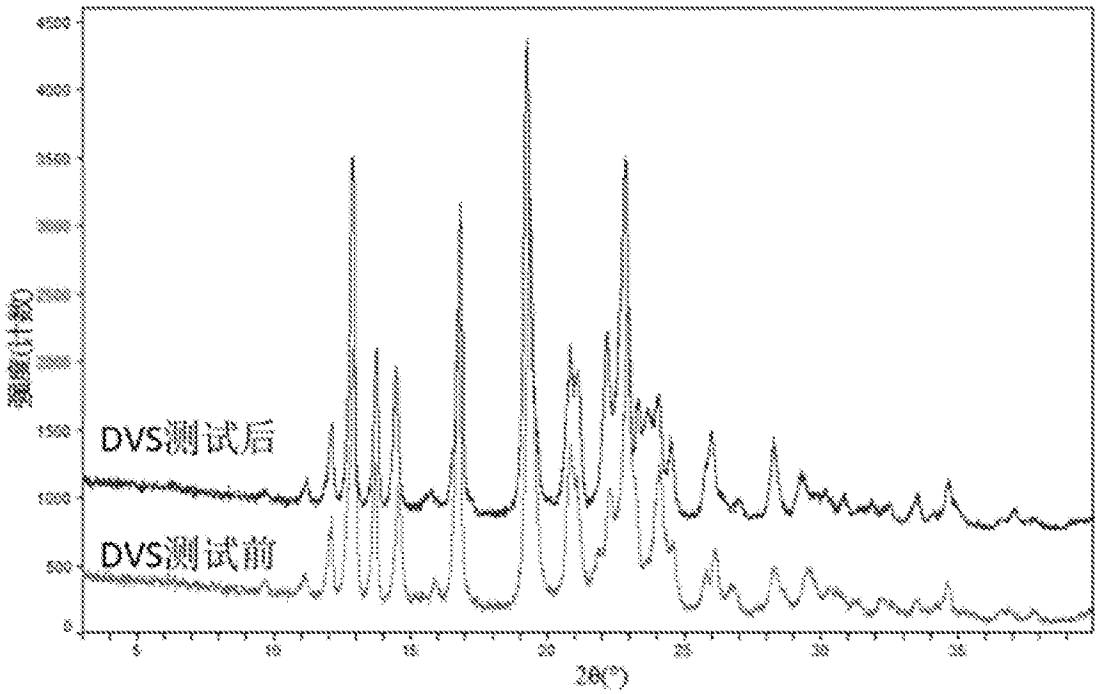

DVS测试后
DVS测试前

图 5

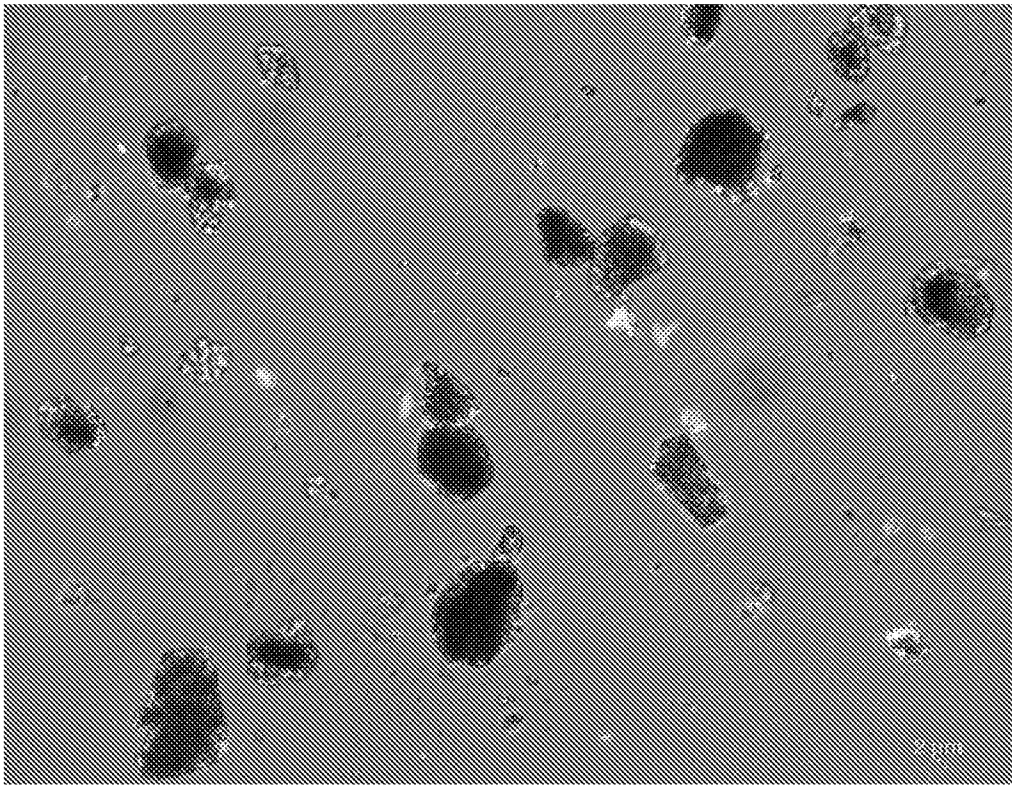


图 6

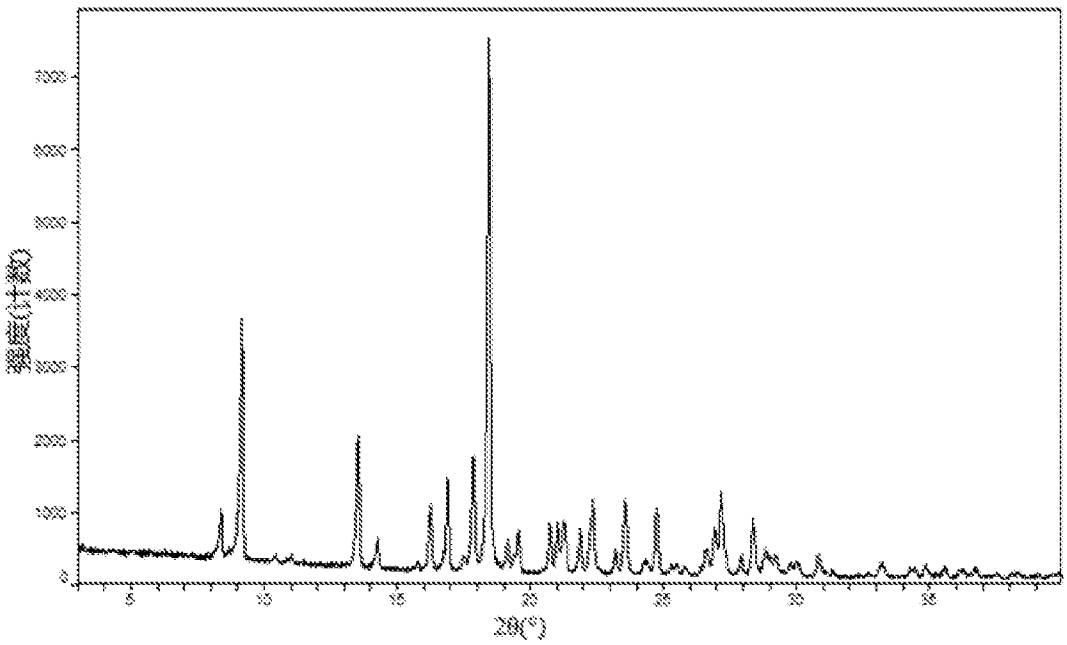


图 7

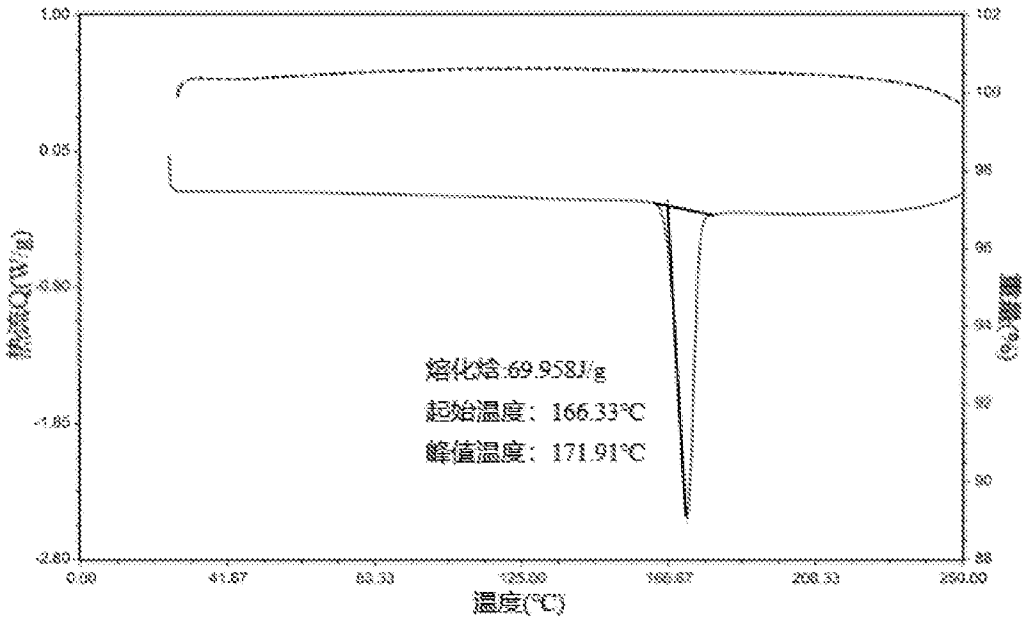


图 8

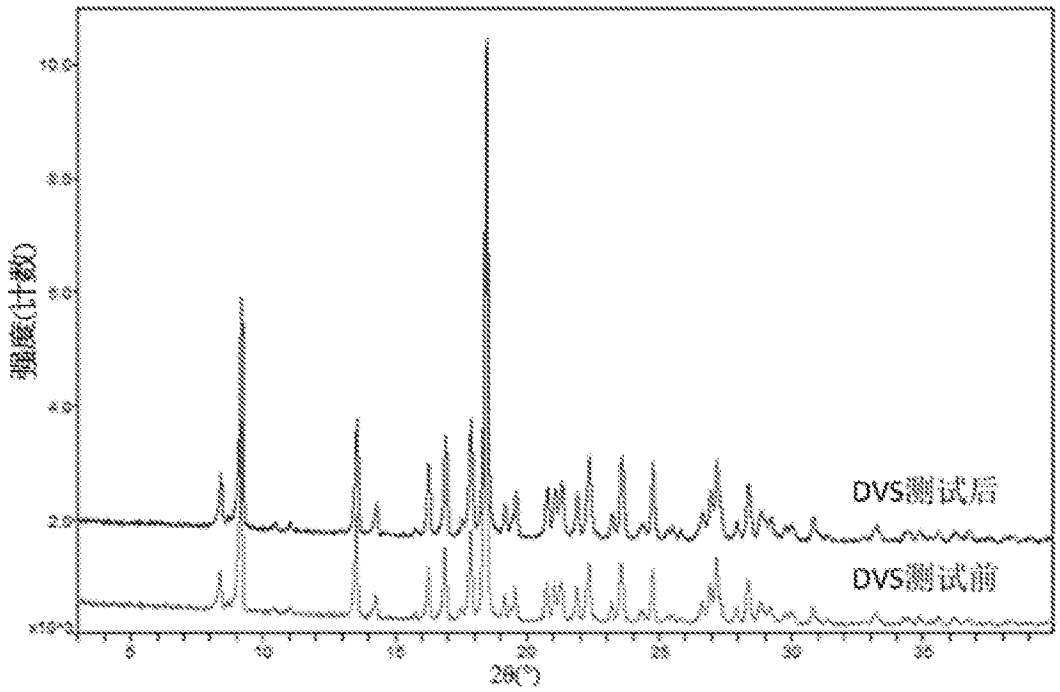


图 9

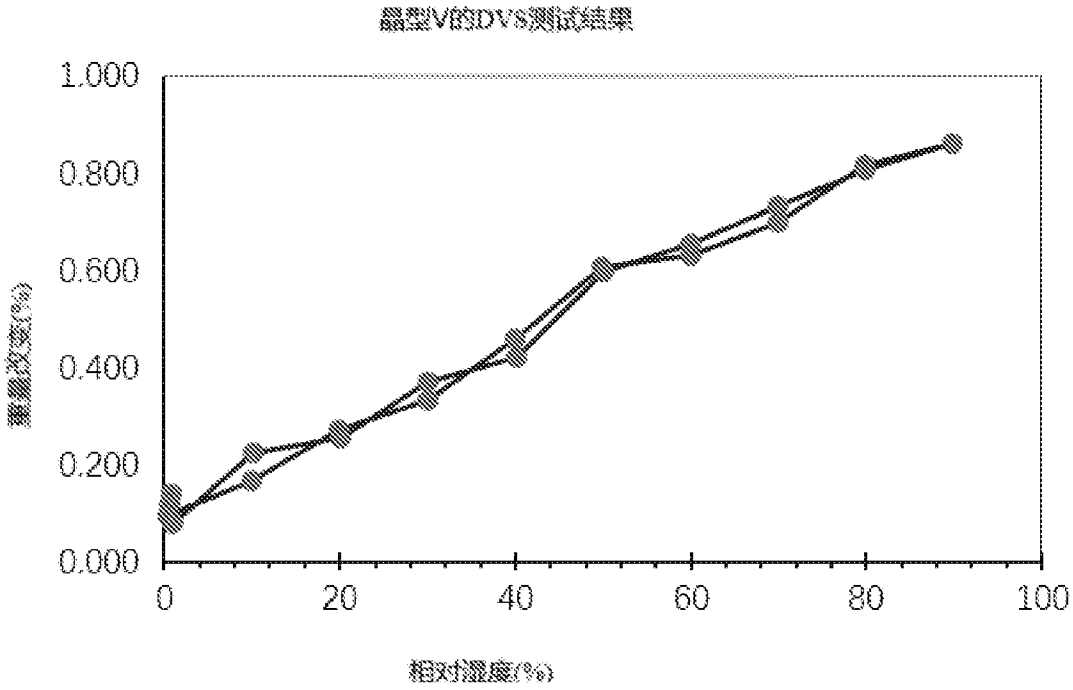

晶型V的DVS测试结果
1.000
0.800
0.600
0.400
0.200
0.000
0
20
40
60
80
100
相对湿度(%)

图 10

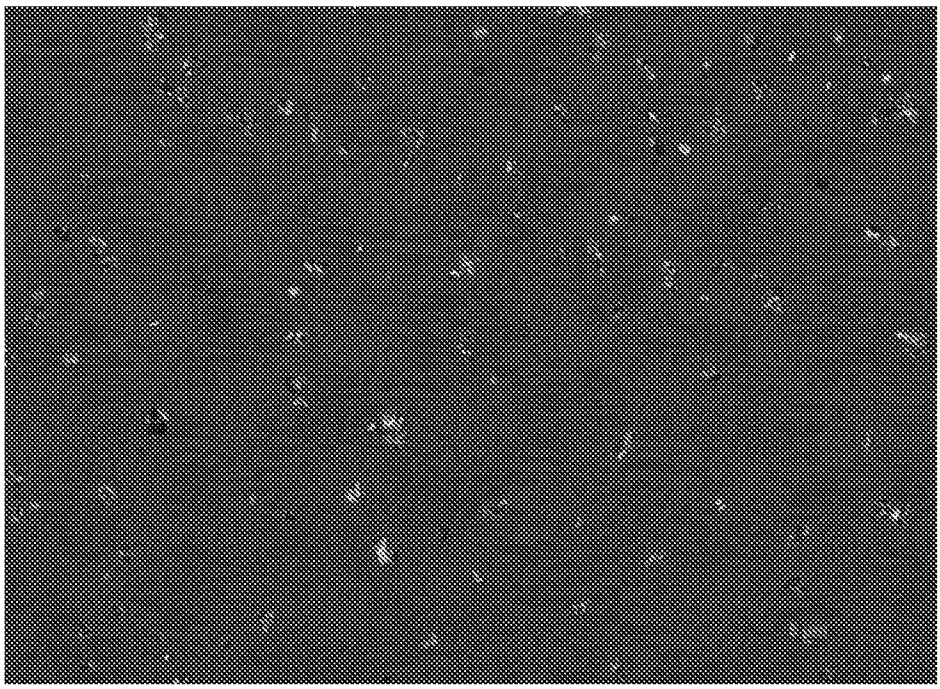


图 11

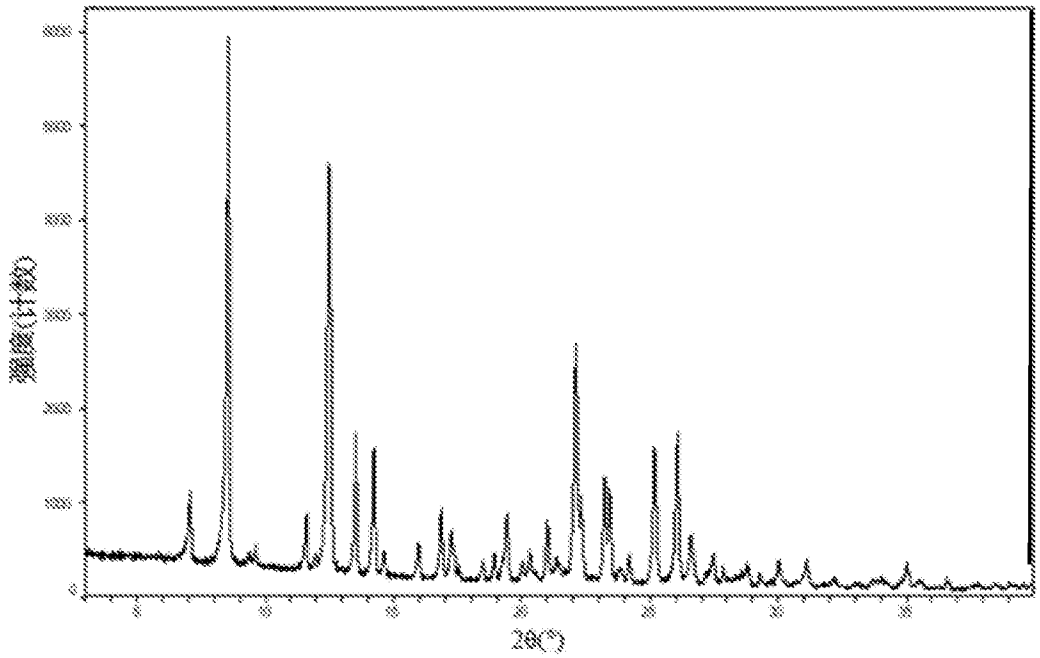

强度(计数)
2θ(°)

图 12

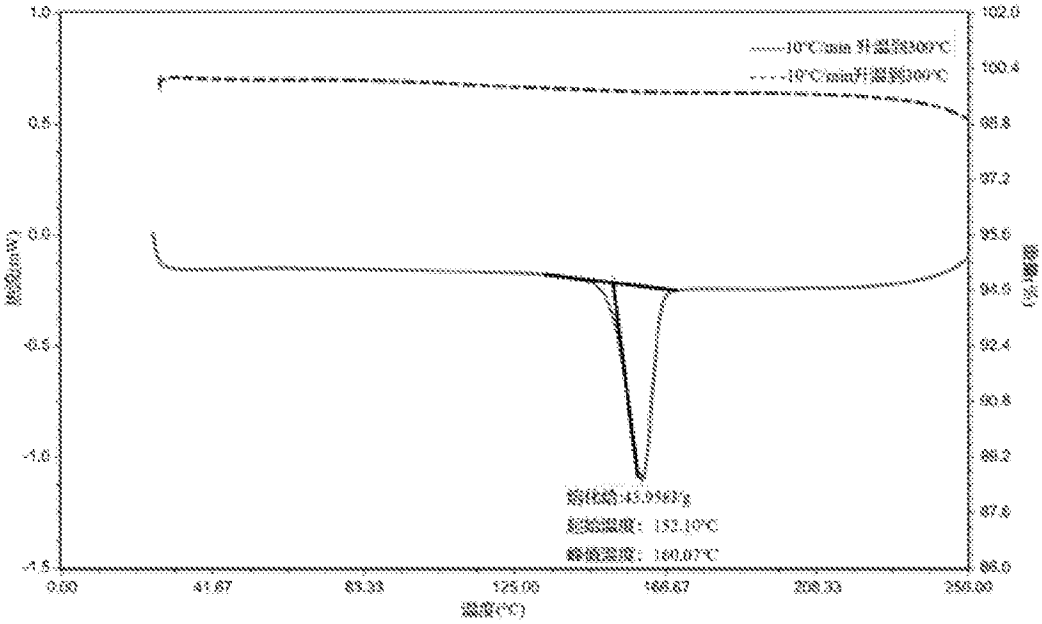

10℃/min 升温到300℃
10℃/min降温到30℃
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
102.0
100.4
98.8
97.2
95.6
94.0
92.4
90.8
89.2
87.6
86.0
0.00
41.67
83.33
125.00
166.67
208.33
250.00
温度(℃)

图 13

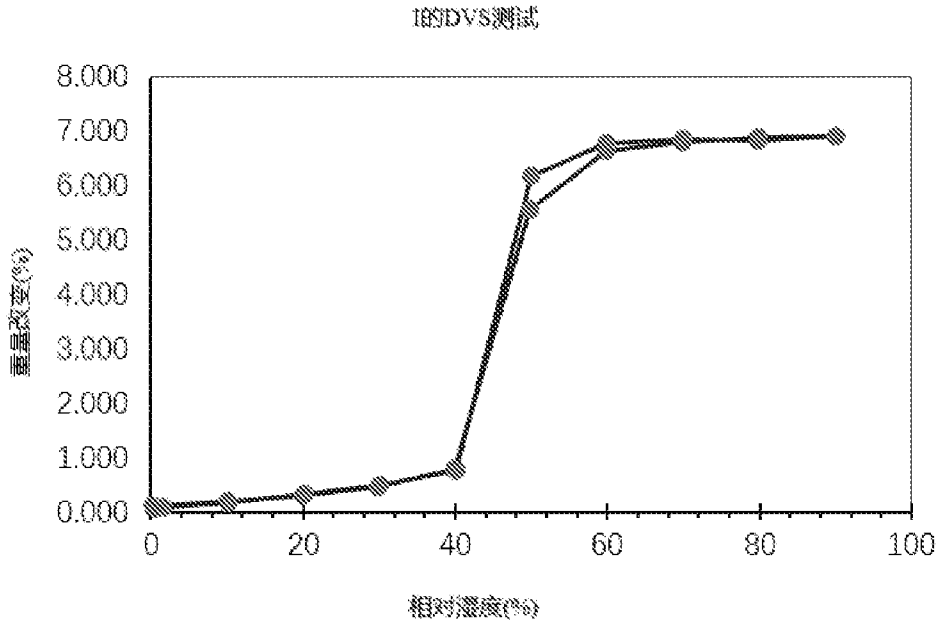

IBDVS测试
8.000
7.000
6.000
5.000
4.000
3.000
2.000
1.000
0.000
重量改变(%)
0
20
40
60
80
100
相对湿度(%)

图 14

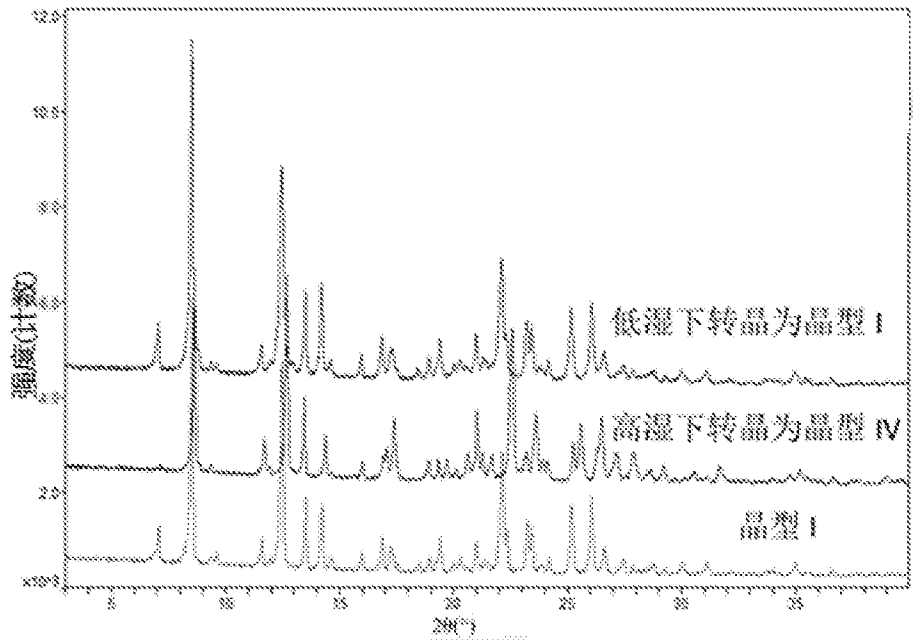

强度(计数)
低湿下转晶为晶型 I
高湿下转晶为晶型 IV
晶型 I

图 15

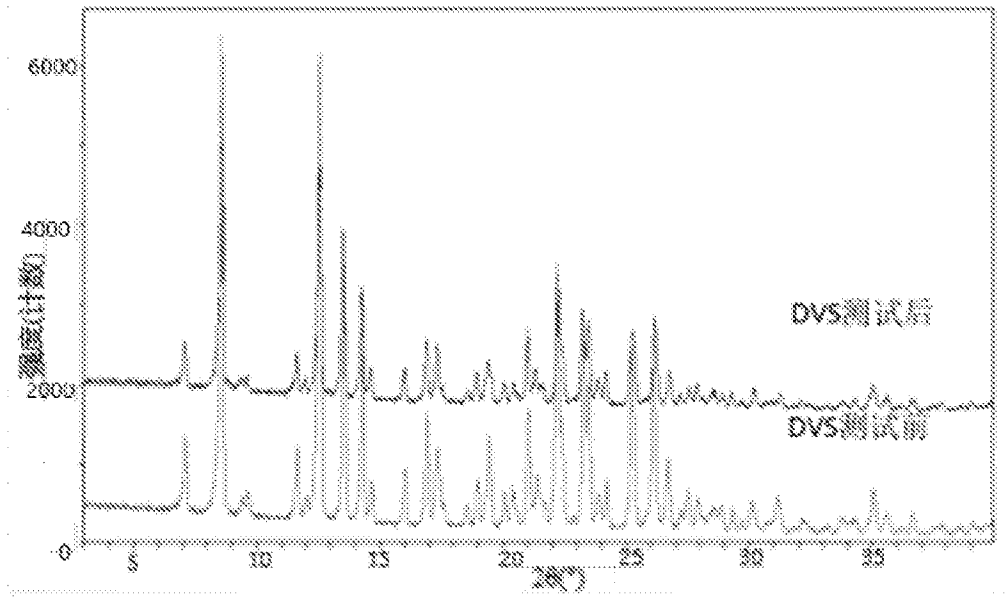


图 16

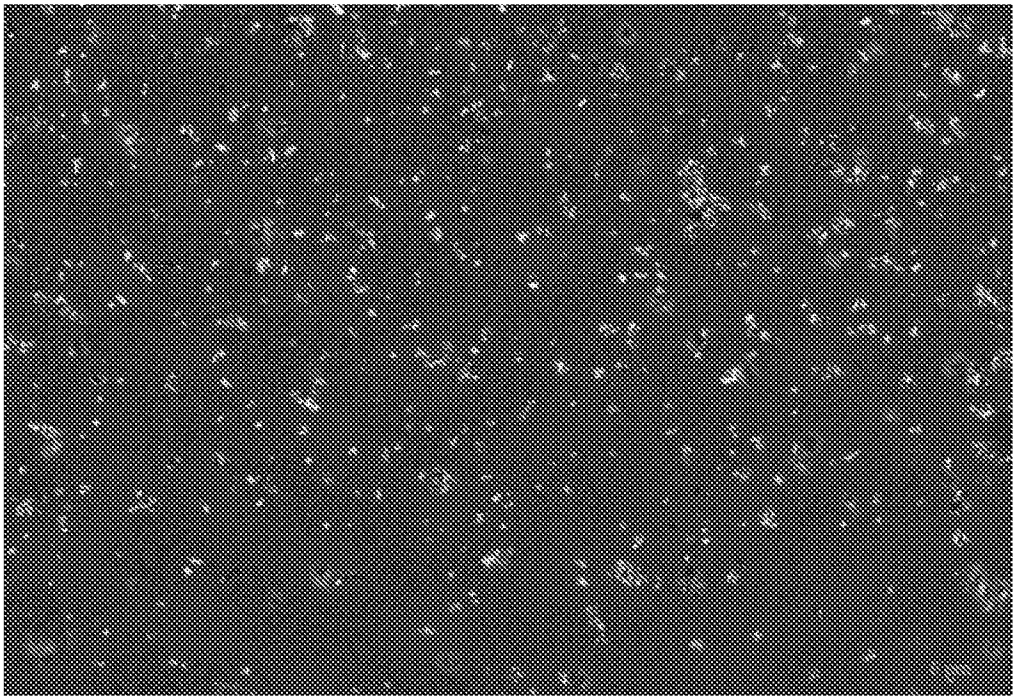


图 17

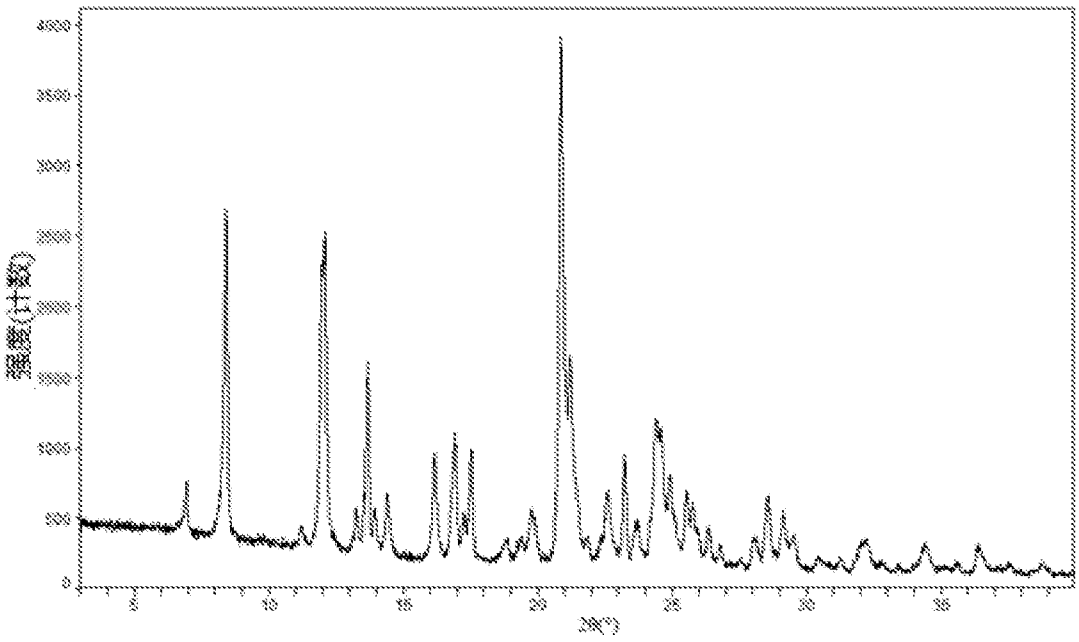


图 18

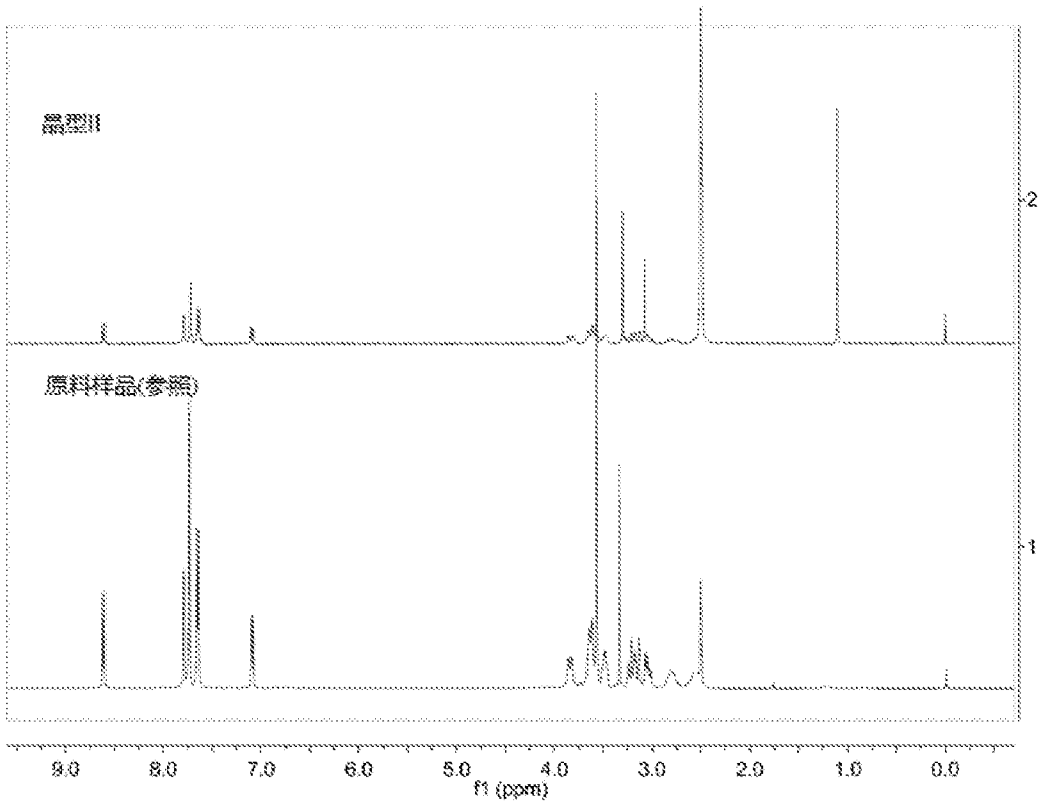


图 19

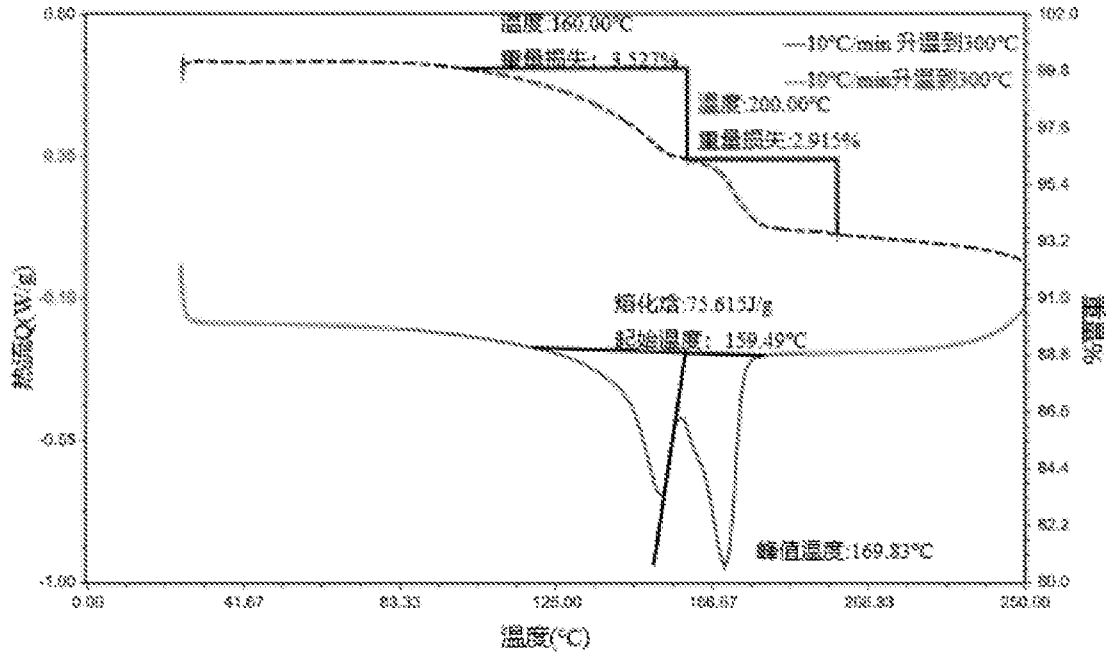

温度:160.00℃
—10℃/min 升温到300℃
—10℃/min升温到300℃
温度:208.00℃
熔化焓:75.615J/g
起始温度：159.49℃
峰值温度:169.83℃
0.60
0.35
-0.15
-0.65
-1.00
102.0
99.8
97.6
95.4
93.2
91.0
88.8
86.6
84.4
82.2
80.0
0.00
41.67
83.33
125.00
166.67
208.33
250.00
温度(℃)

图 20

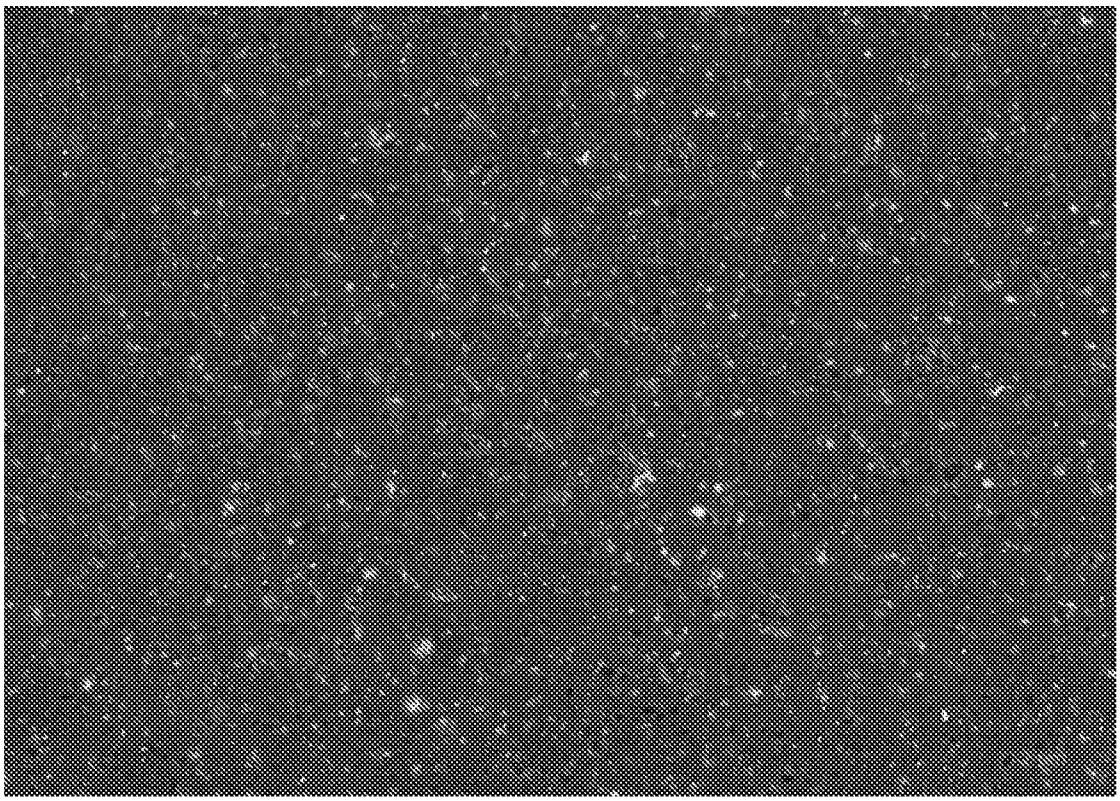


图 21

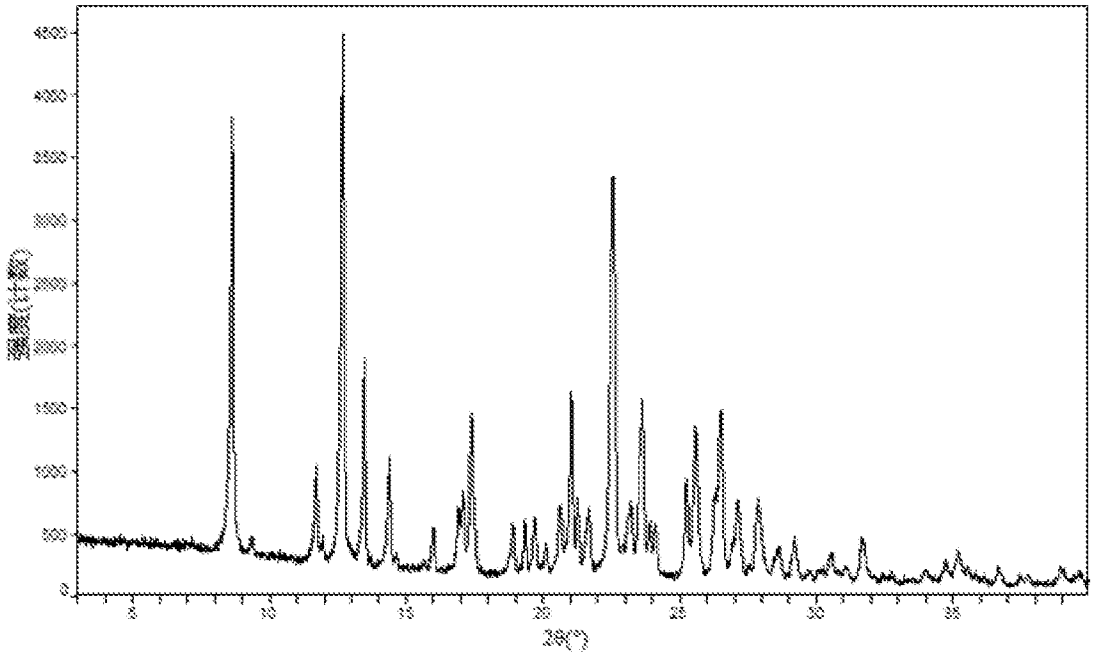

强度(计数)
2θ(°)

图 22

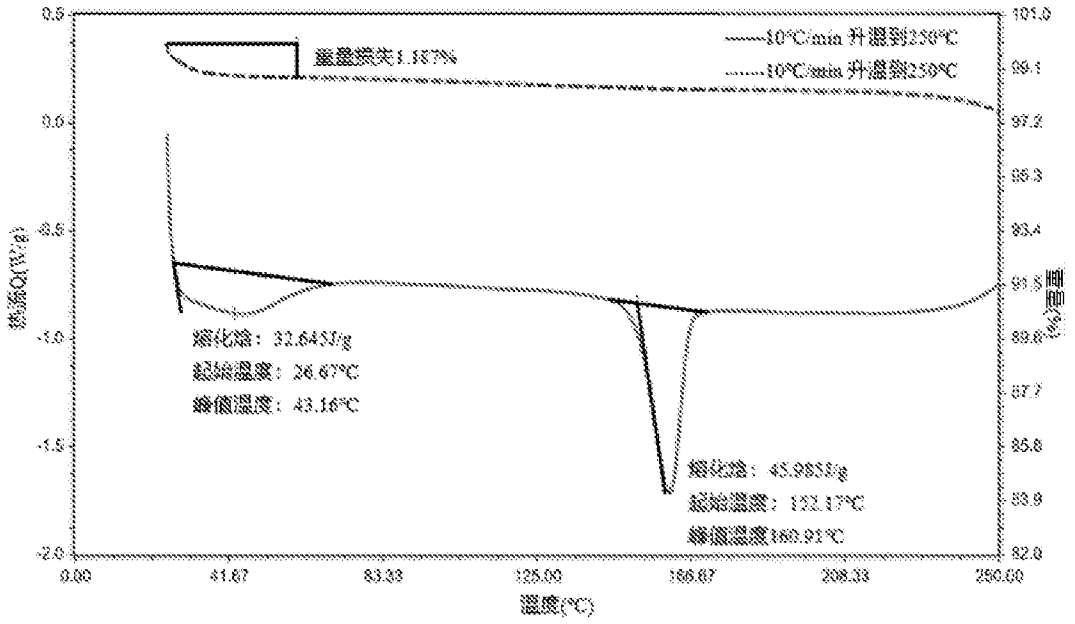

10℃/min 升温到250℃
10℃/min 升温到250℃
重量损失1.567%
熔化焓：32.6451J/g
起始温度：26.67℃
峰值温度：43.16℃
熔化焓：45.9851J/g
起始温度：152.17℃
峰值温度160.91℃
温度(℃)

图 23

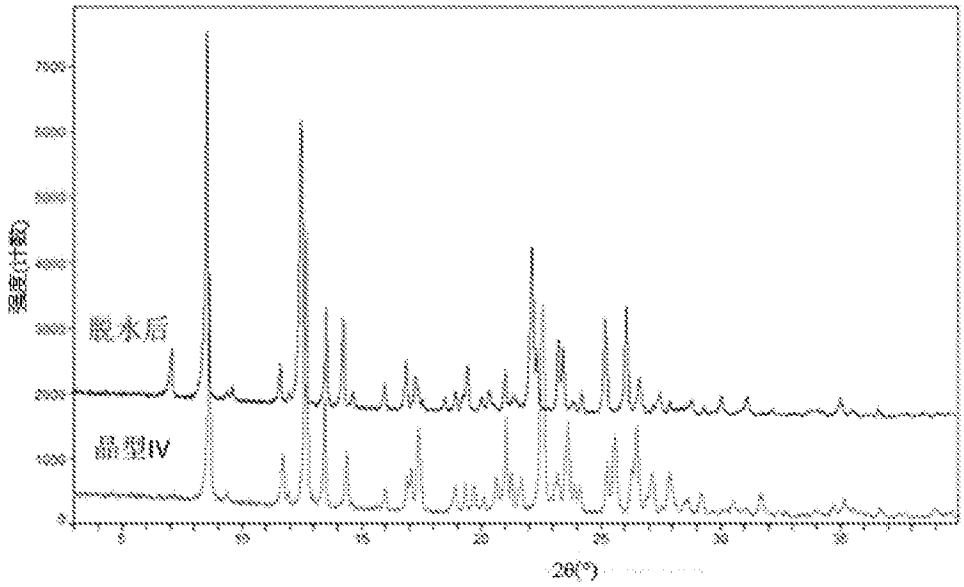


图 24

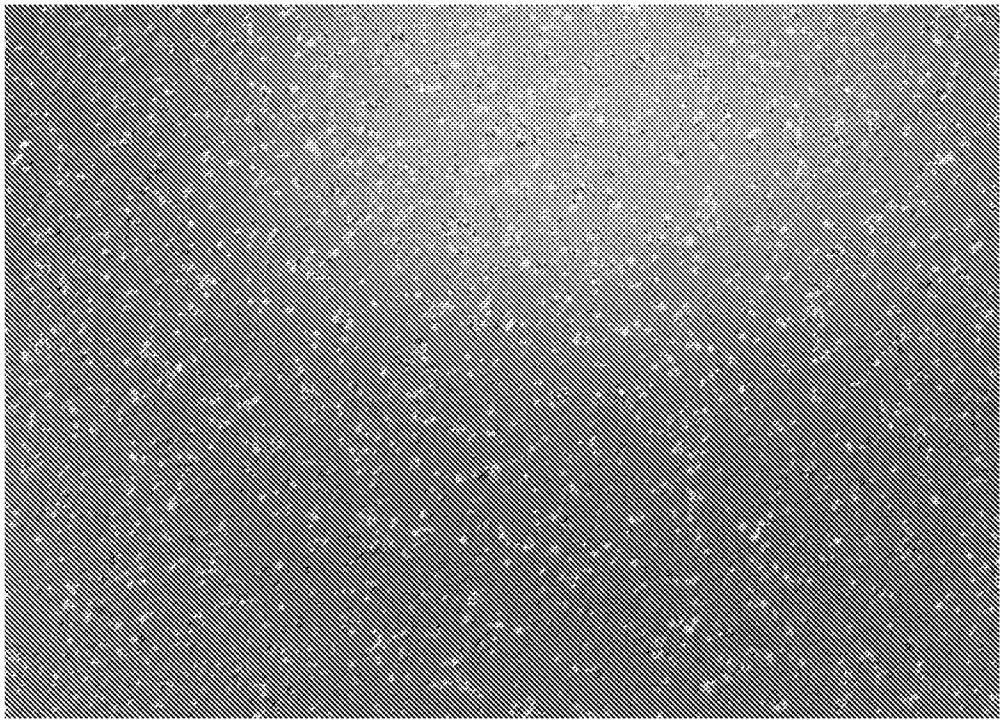


图 25

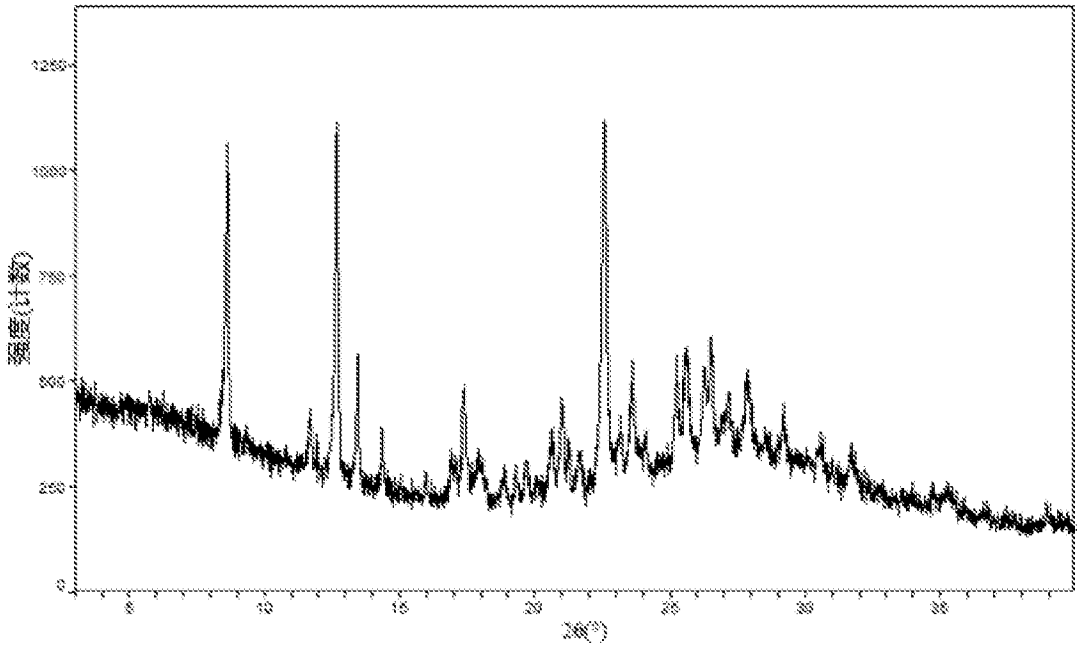


图 26

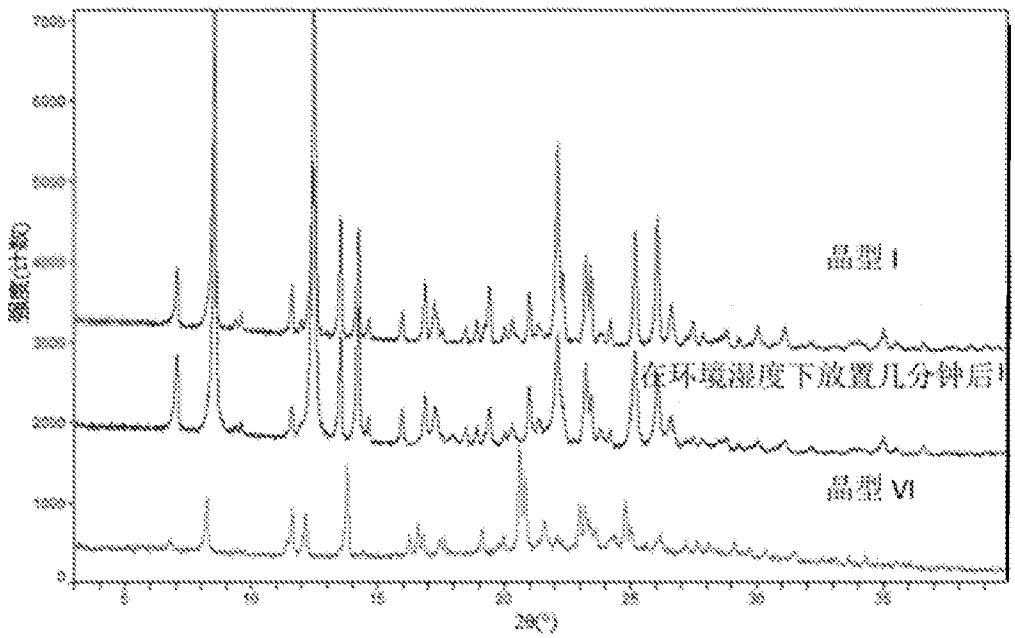


图 27

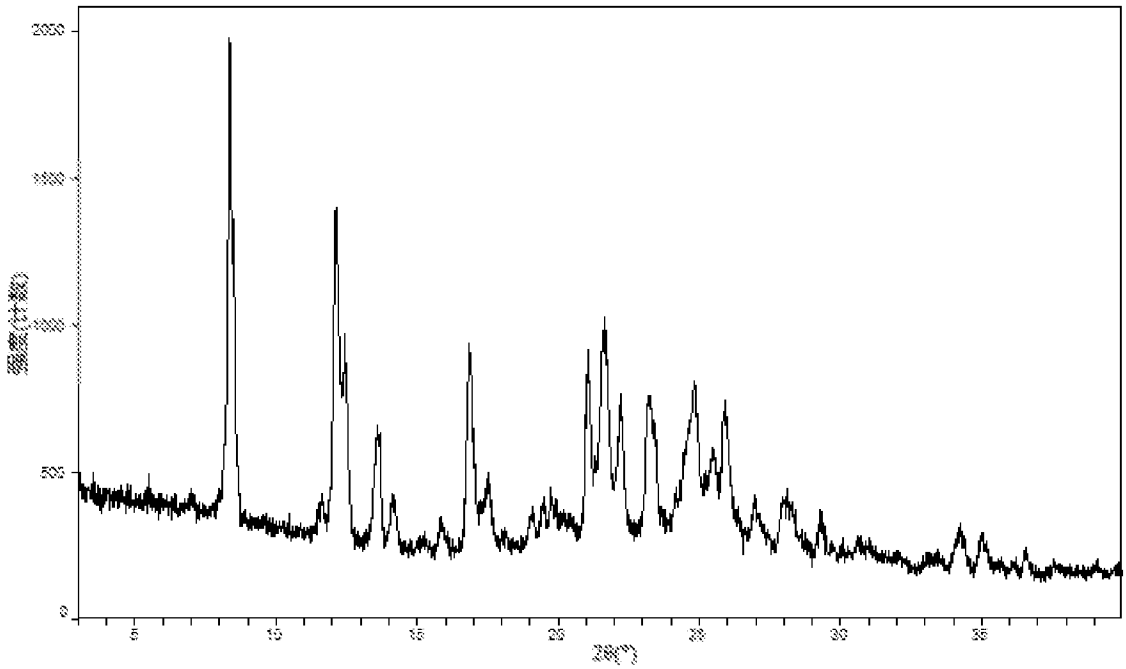

2000
1500
1000
500
0
5
15
25
35
2θ(°)

图 28

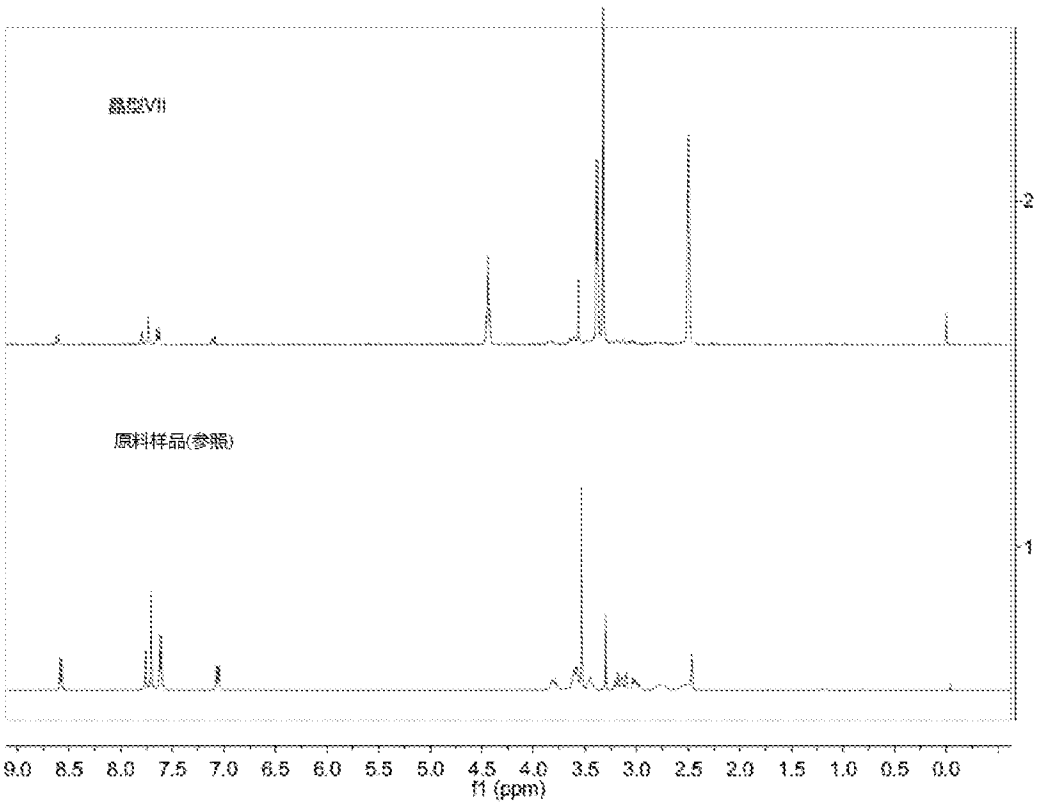

晶型VII
原料样品(参照)
2
1
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

图 29

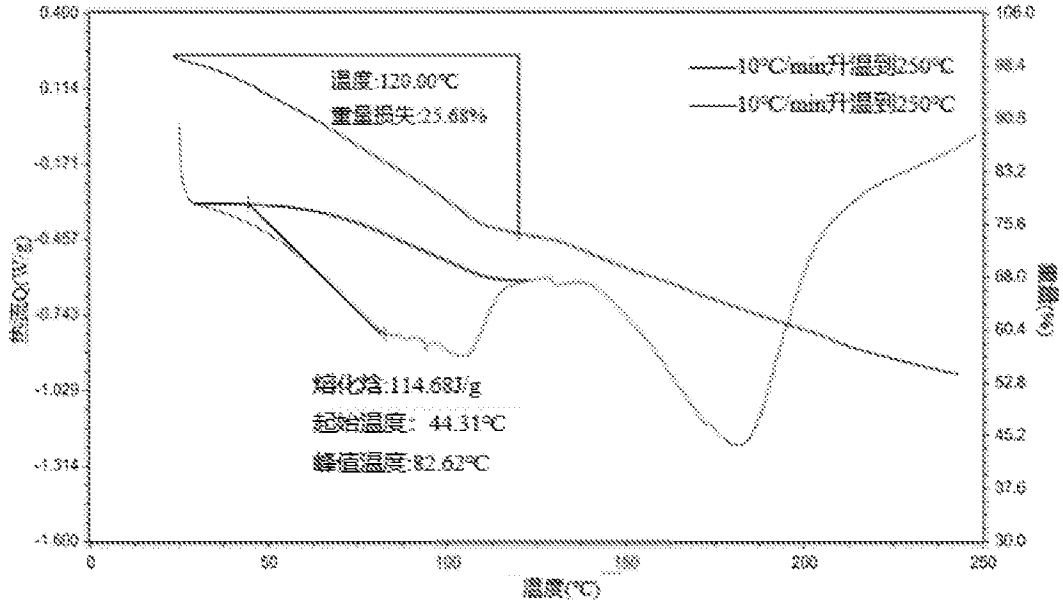

温度:120.00℃
重量损失:23.68%
10℃/min升温到250℃
10℃/min升温到250℃
熔化焓:114.68J/g
起始温度: 44.31℃
峰值温度:82.62℃
温度(℃)

图 30

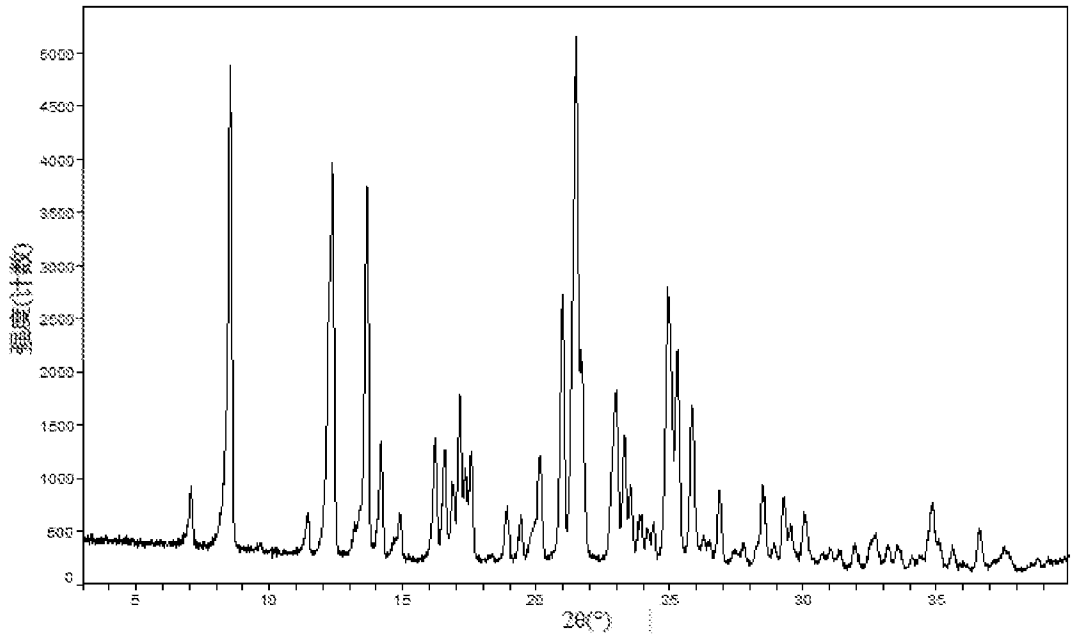

强度(计数)
2θ(°)

图 31

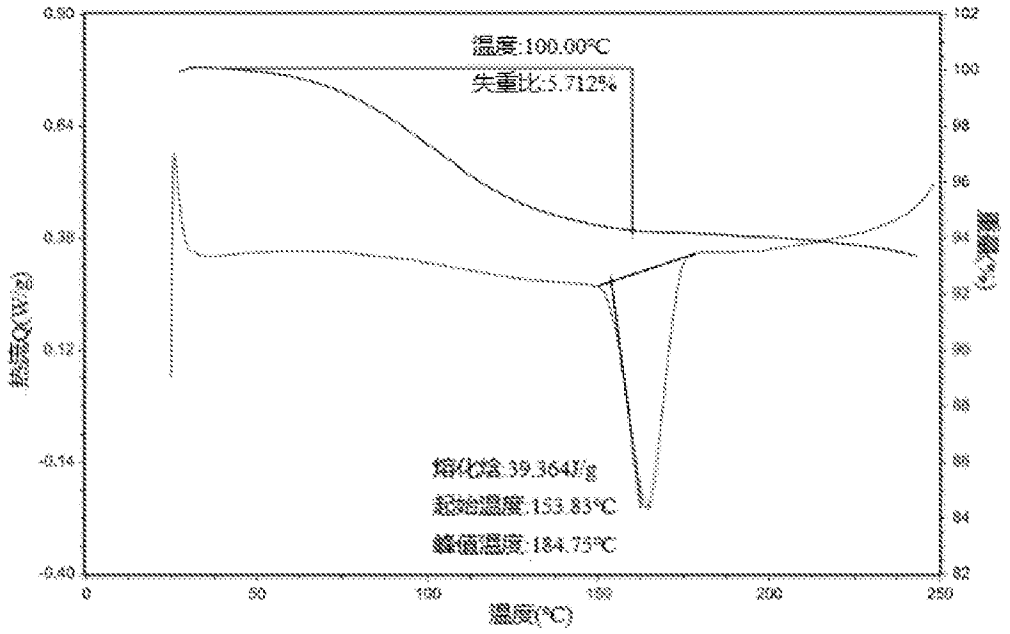

温度:100.00℃
失重比:5.712%
熔化焓:39.364J/g
起始温度:153.83℃
峰值温度:184.75℃
0.80
0.64
0.48
0.32
0.16
-0.00
-0.16
-0.32
-0.48
-0.64
102
100
98
96
94
92
90
88
86
84
82
0
50
100
150
200
250
温度(℃)

图 32

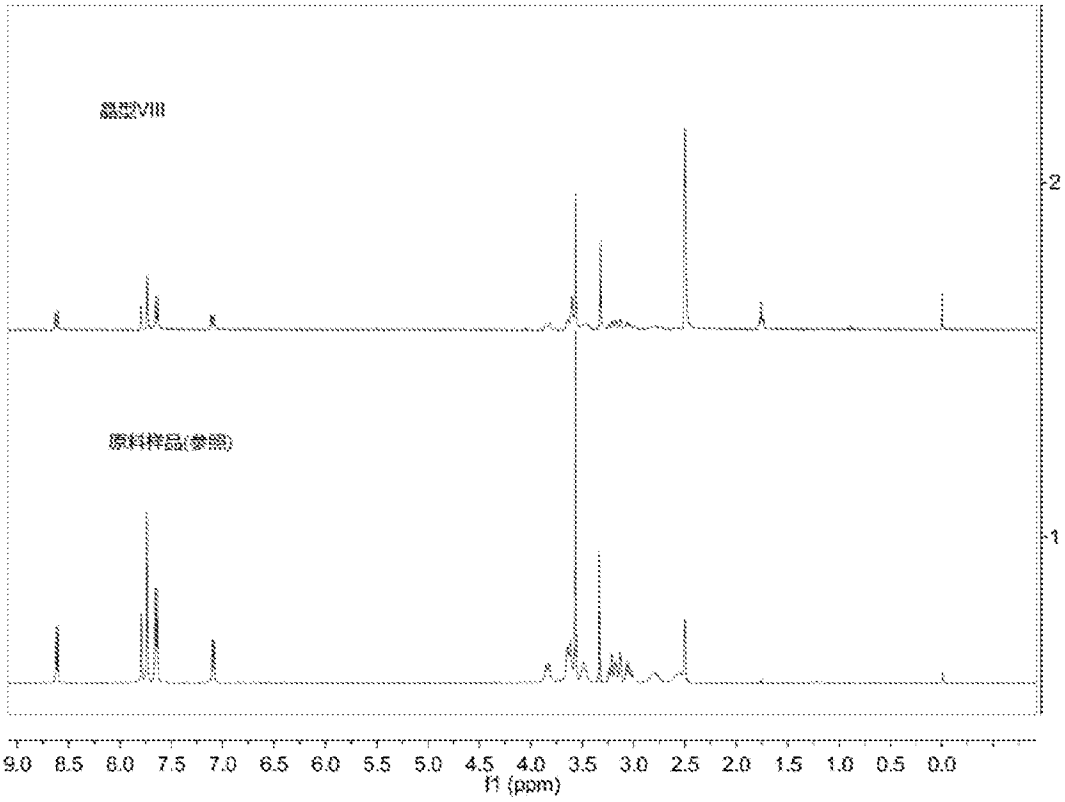

晶型VIII
原料样品(参照)
2
1
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

图 33

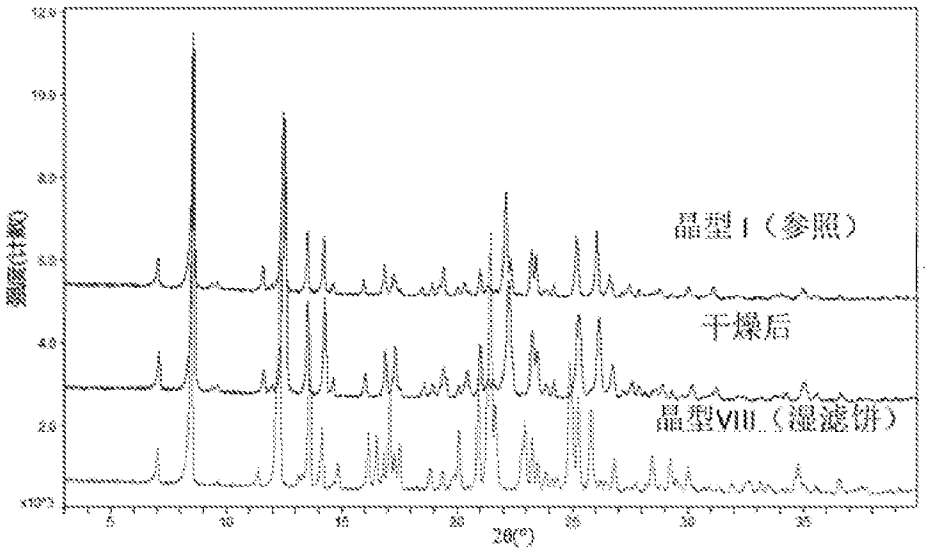


图 34

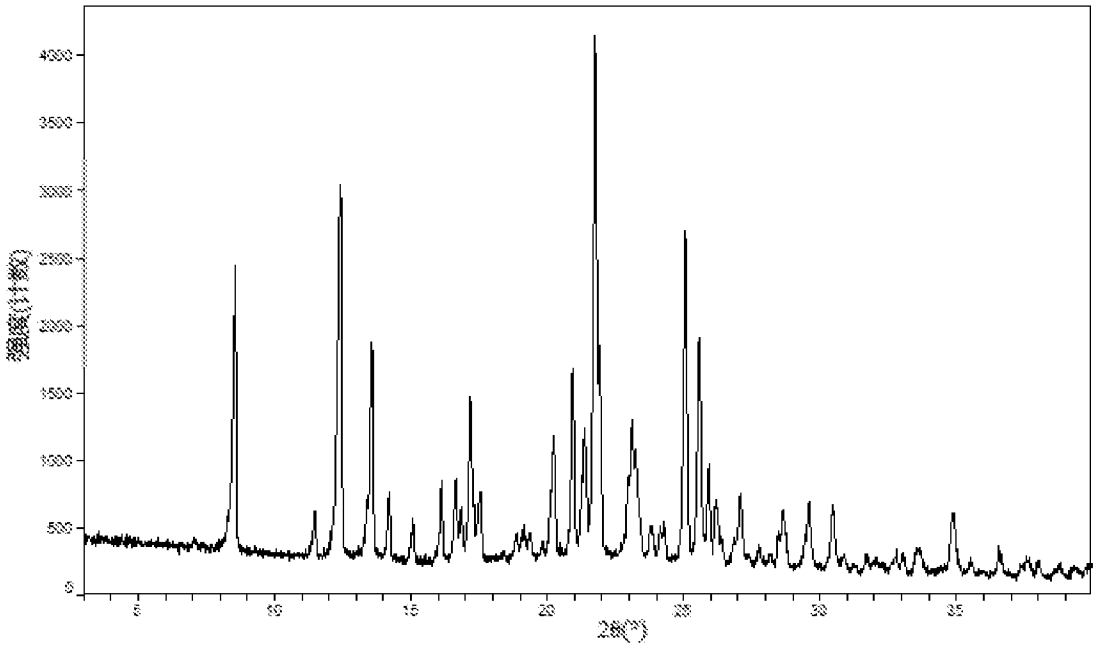


图 35

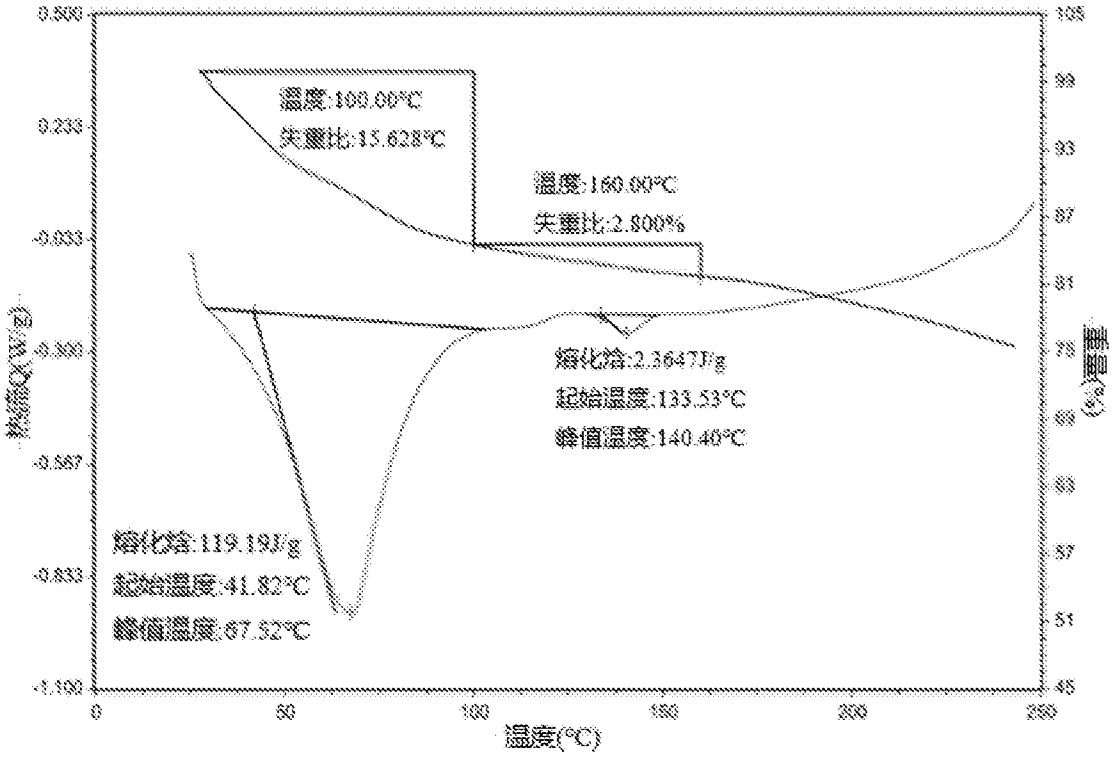

温度:100.00℃
失重比:15.628℃
温度:160.00℃
失重比:2.800%
熔化冷:2.3647J/g
起始温度:133.53℃
峰值温度:140.40℃
熔化冷:119.19J/g
起始温度:41.82℃
峰值温度:67.32℃
温度(℃)

图 36

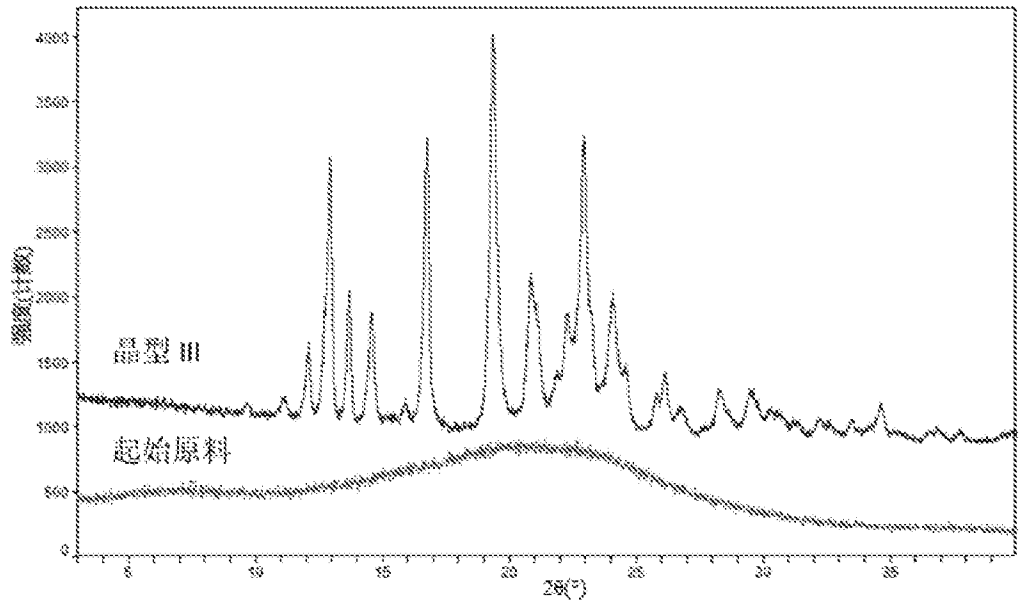

晶型 III
起始原料
2θ(°)

图 37

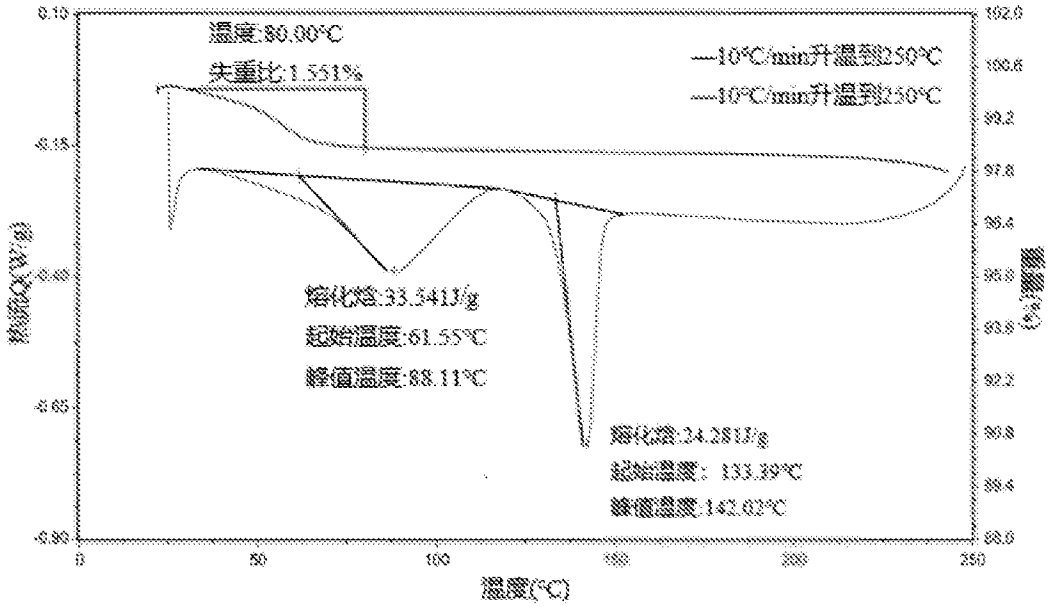

温度:80.00℃
失重比:1.551%
—10℃/min升温到250℃
—10℃/min升温到250℃
熔化热:33.54J/g
起始温度:61.55℃
峰值温度:88.11℃
熔化热:24.28J/g
起始温度: 133.39℃
峰值温度:142.02℃
温度(℃)

图 38

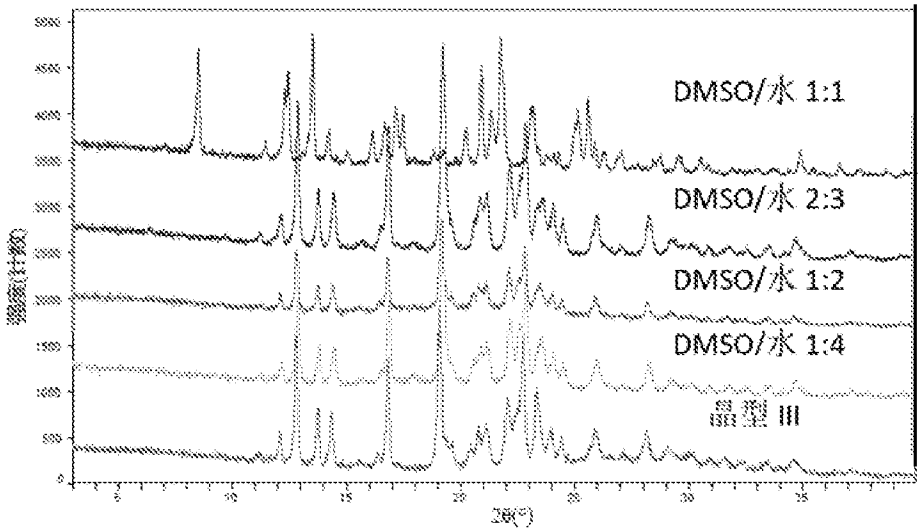

DMSO/水 1:1
DMSO/水 2:3
DMSO/水 1:2
DMSO/水 1:4
晶型 III
2θ(°)

图 39

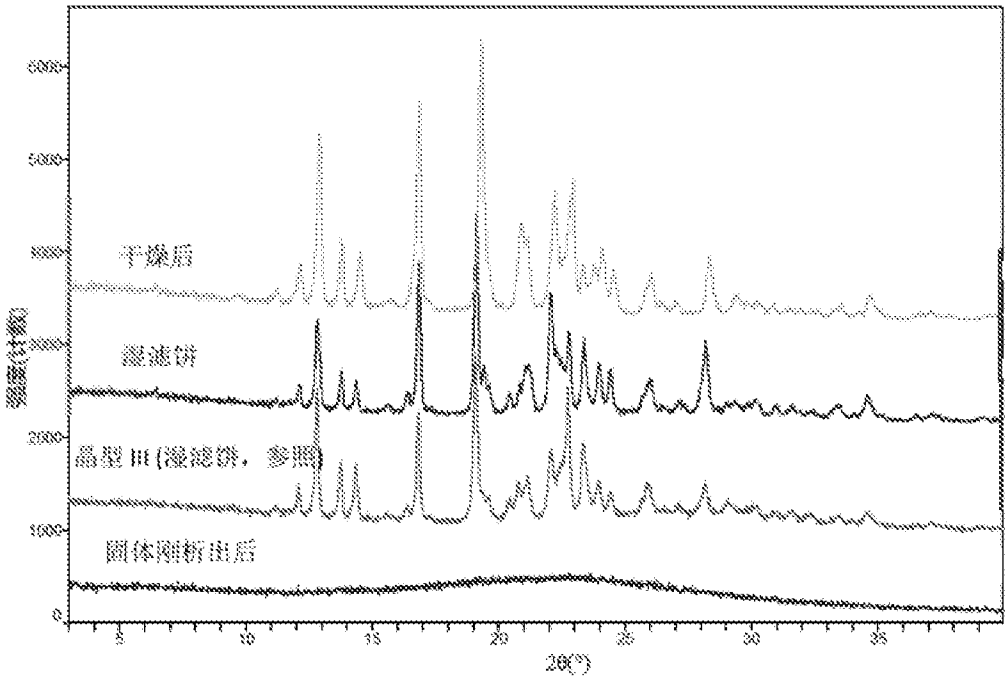


图 40

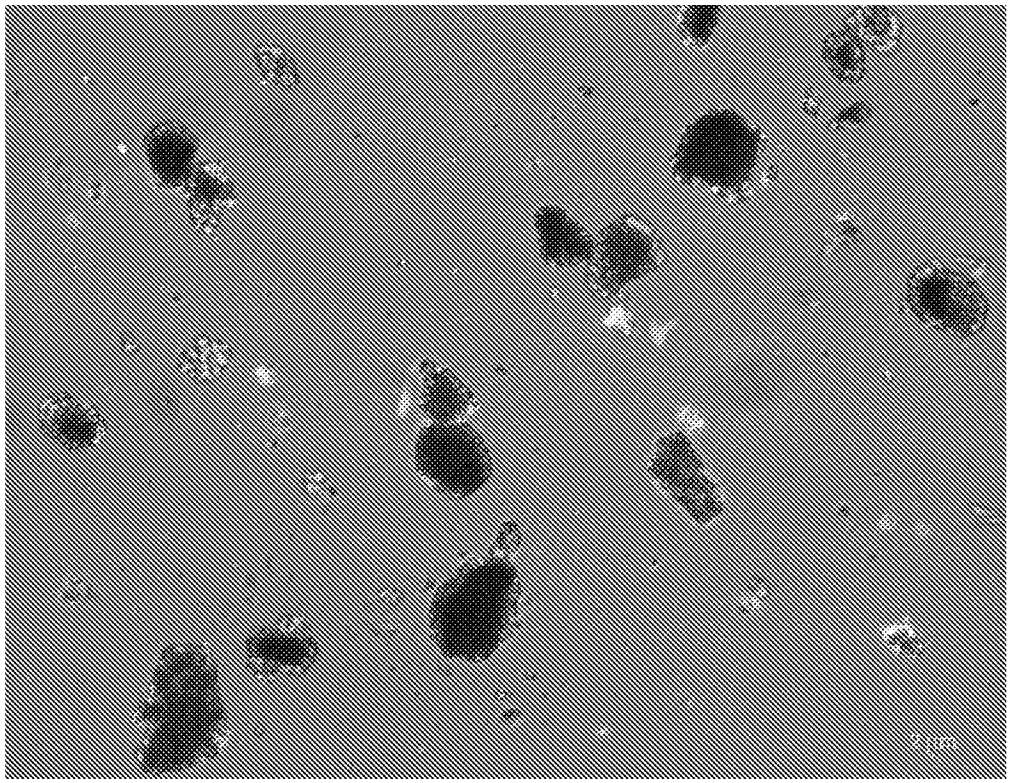


图 41

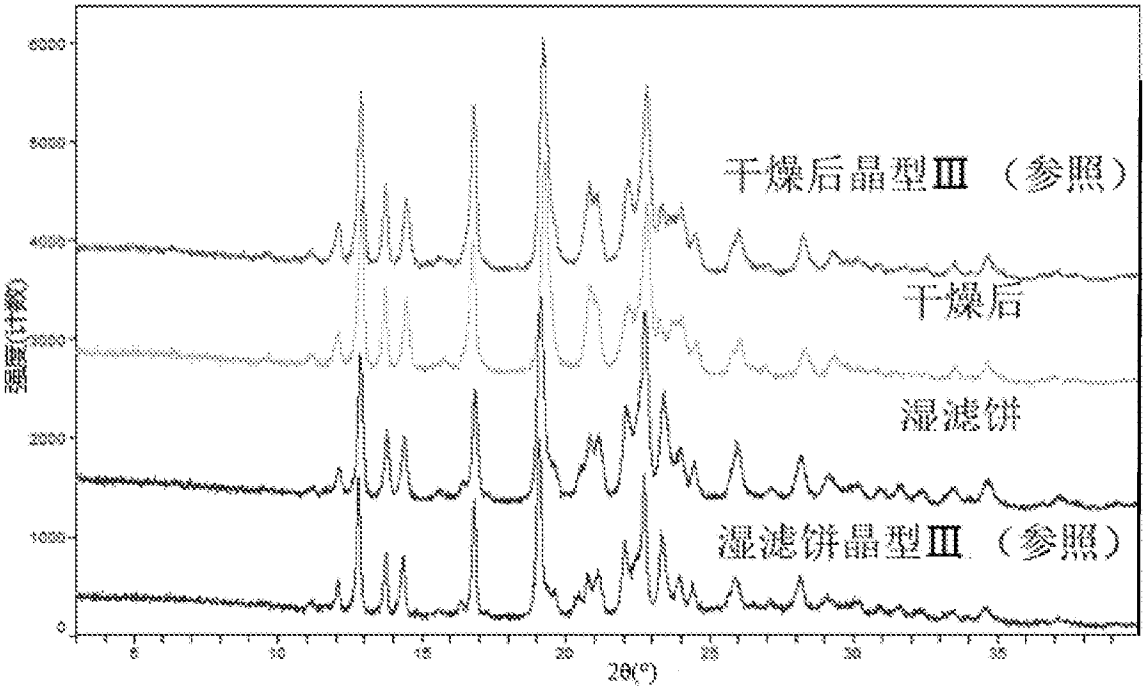


图 42

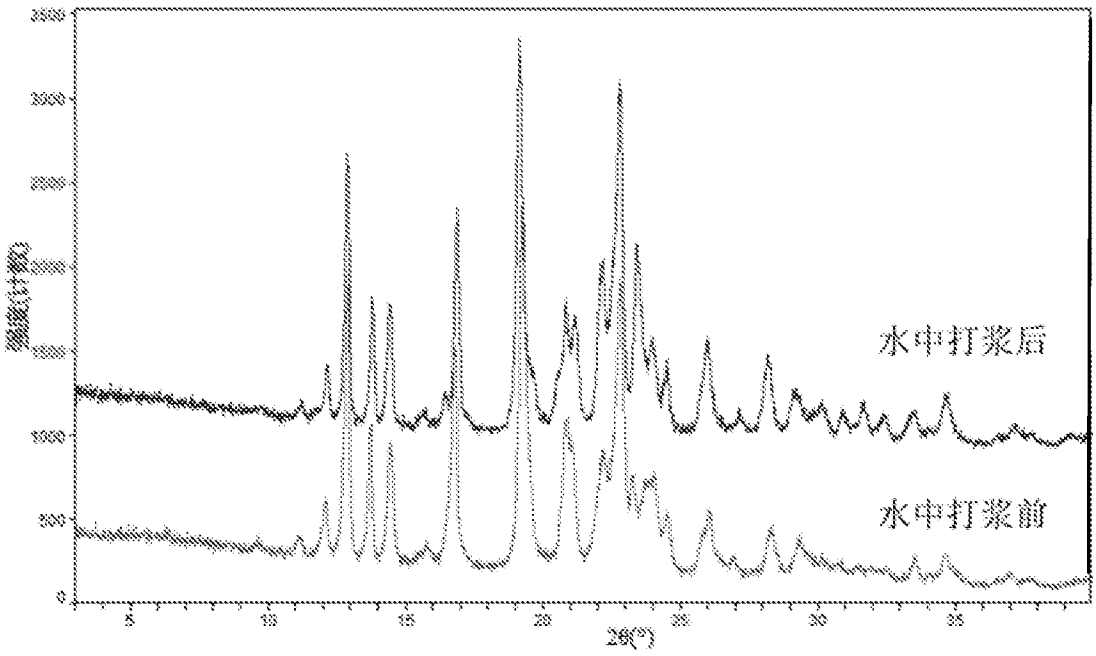


图 43

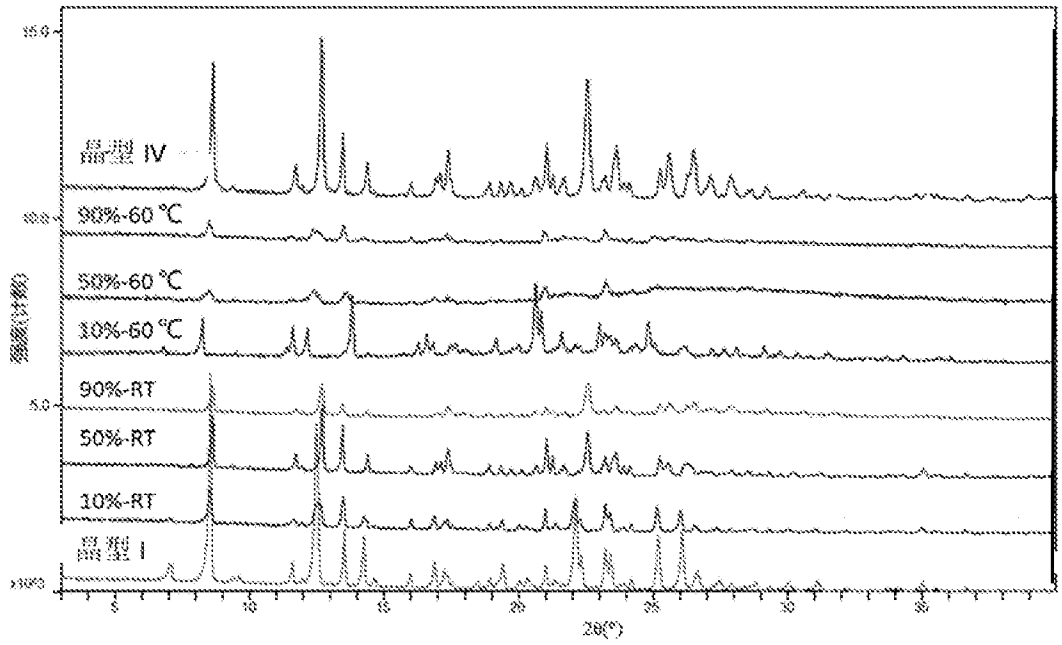

晶型 IV
90%-60 ℃
50%-60 ℃
10%-60 ℃
90%-RT
50%-RT
10%-RT
晶型 I
2θ(°)

图 44

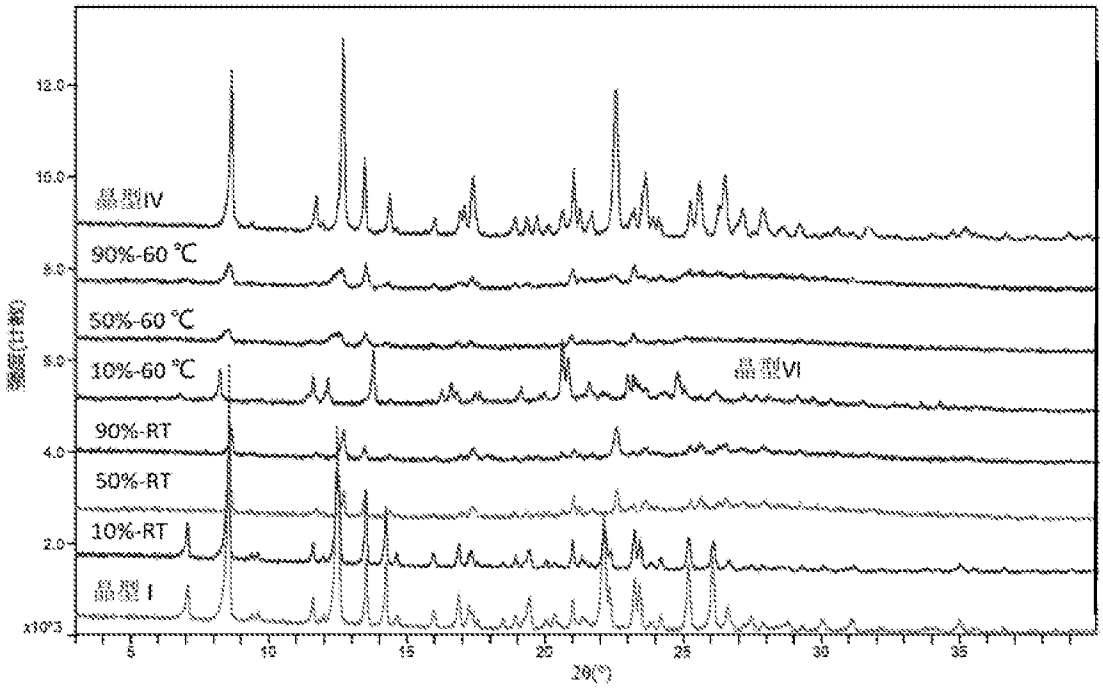

晶型IV
90%-60 ℃
50%-60 ℃
10%-60 ℃
晶型VI
90%-RT
50%-RT
10%-RT
晶型 I
2θ(°)

图 45

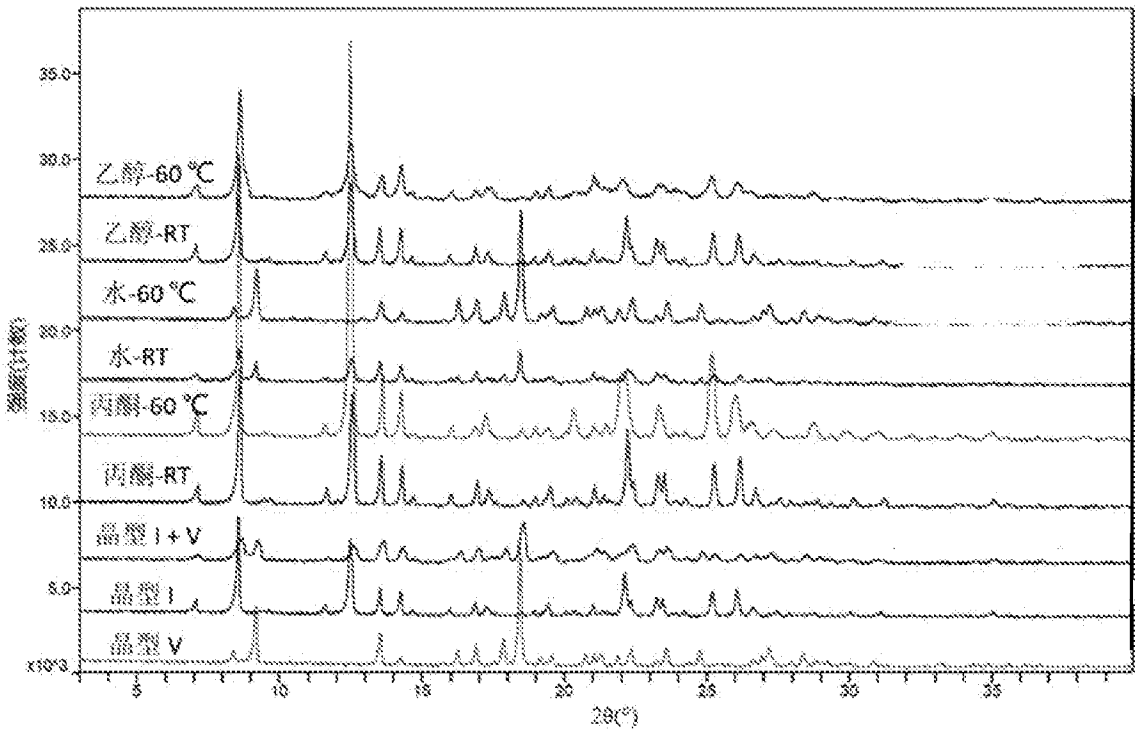

乙醇-60℃
乙醇-RT
水-60℃
水-RT
丙酮-60℃
丙酮-RT
晶型I+V
晶型I
晶型V
2θ(°)

图 46

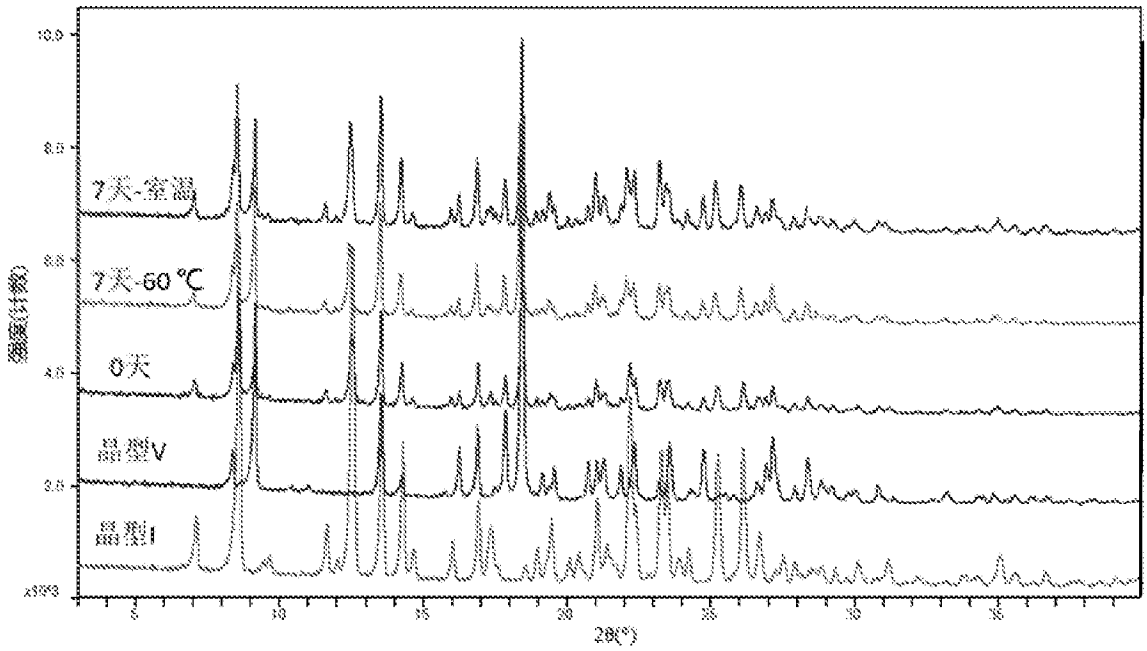

7天-室温
7天-60℃
0天
晶型V
晶型I
2θ(°)

图 47

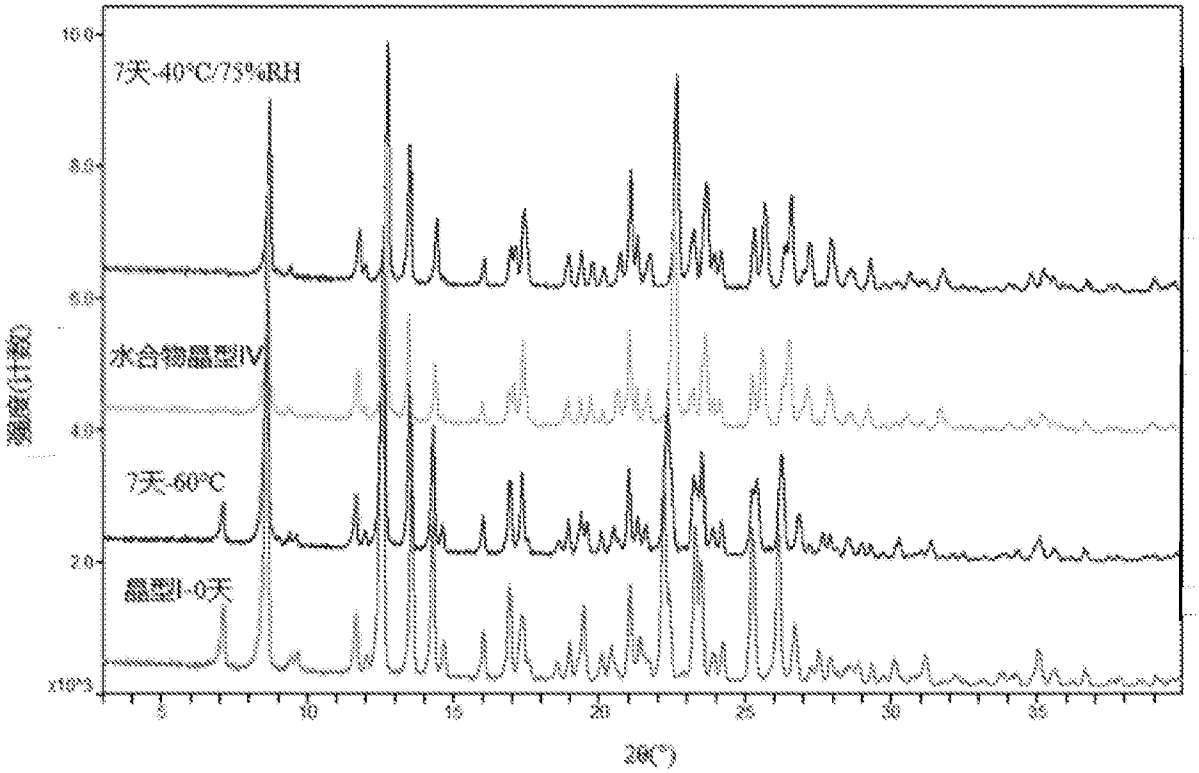

7天-40℃/75%RH
水合物晶型IV
7天-60℃
晶型I-0天
2θ(°)

图 48

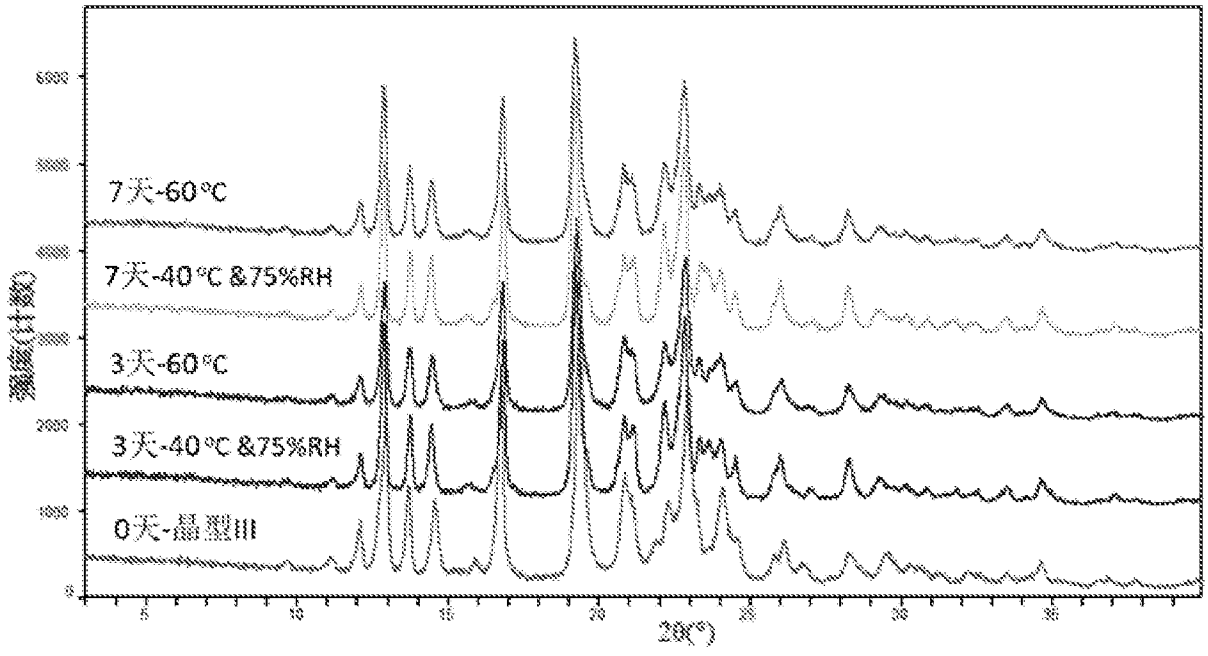

7天-60℃
7天-40℃ &75%RH
3天-60℃
3天-40℃ &75%RH
0天-晶型III
2θ(°)

图 49

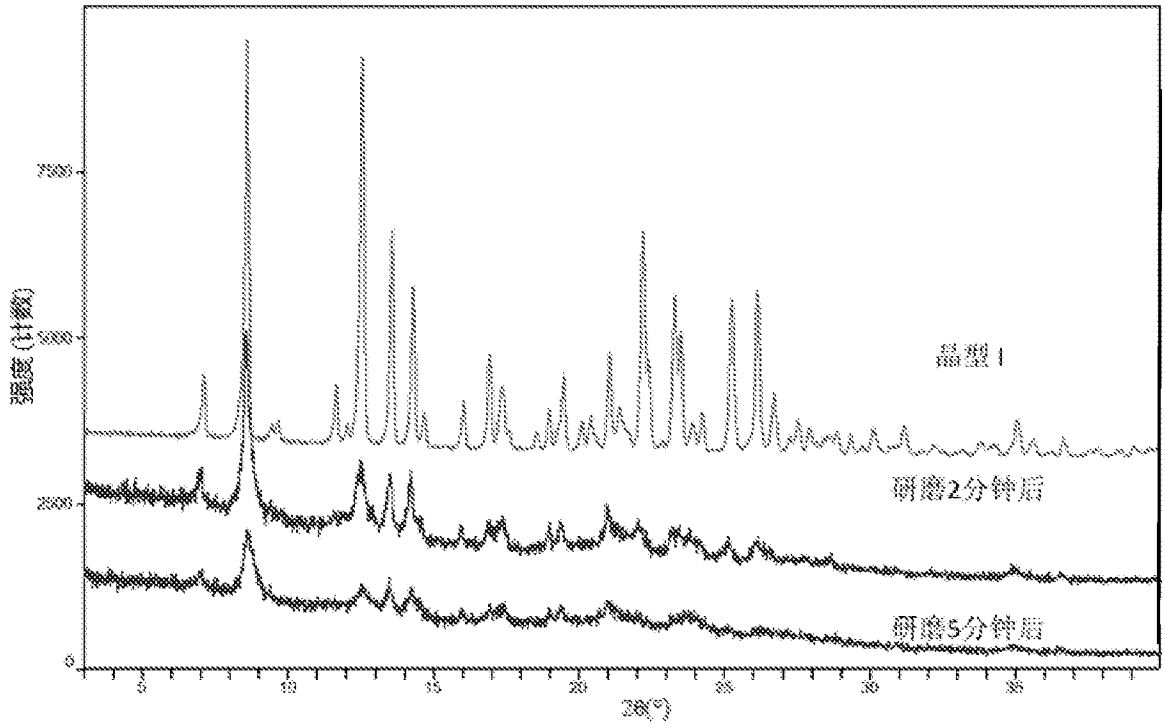


图 50

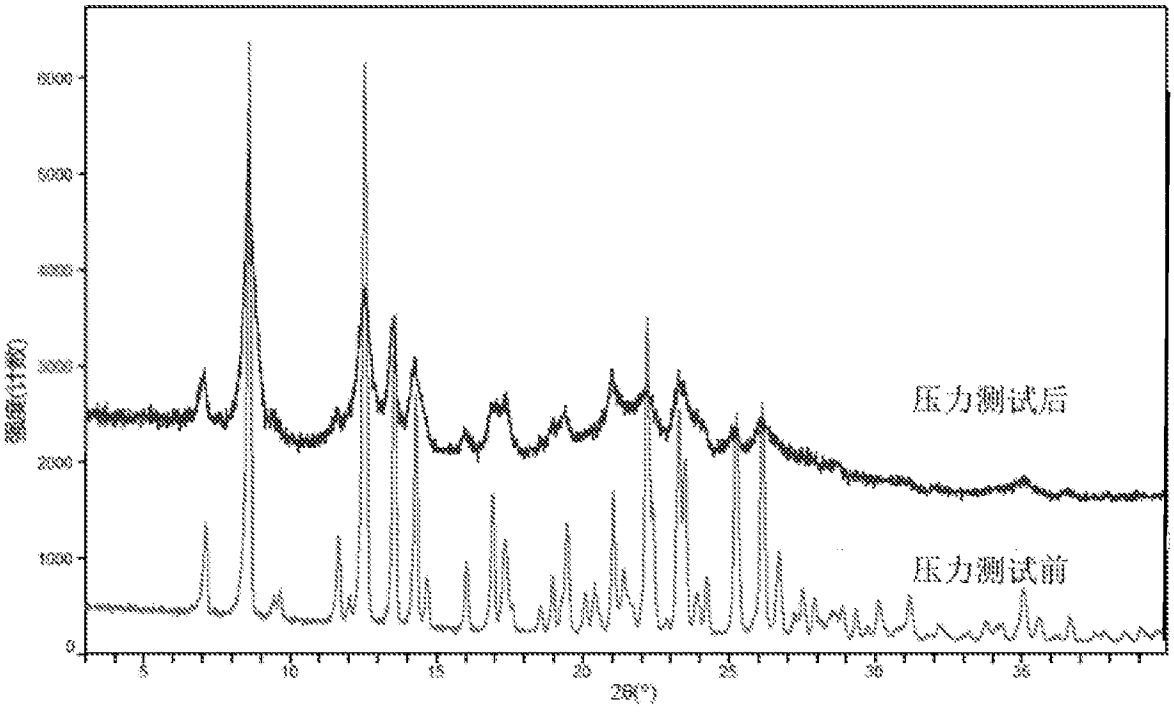


图 51

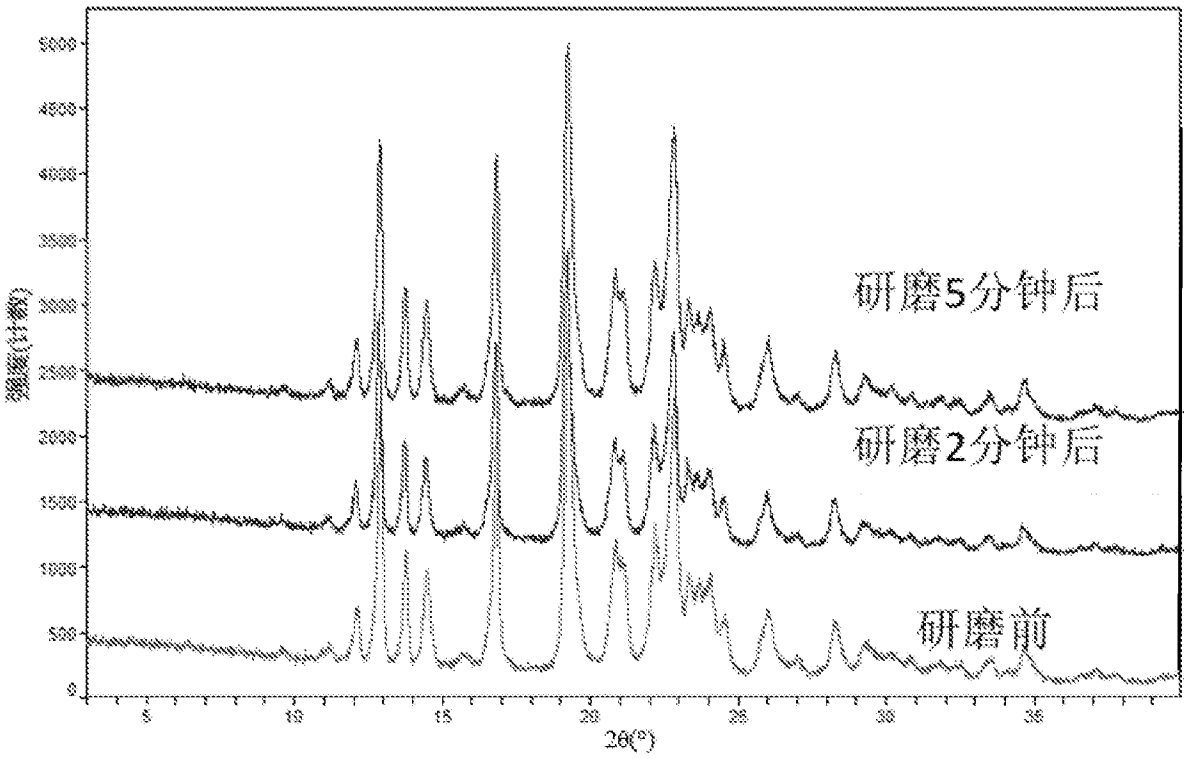


图 52

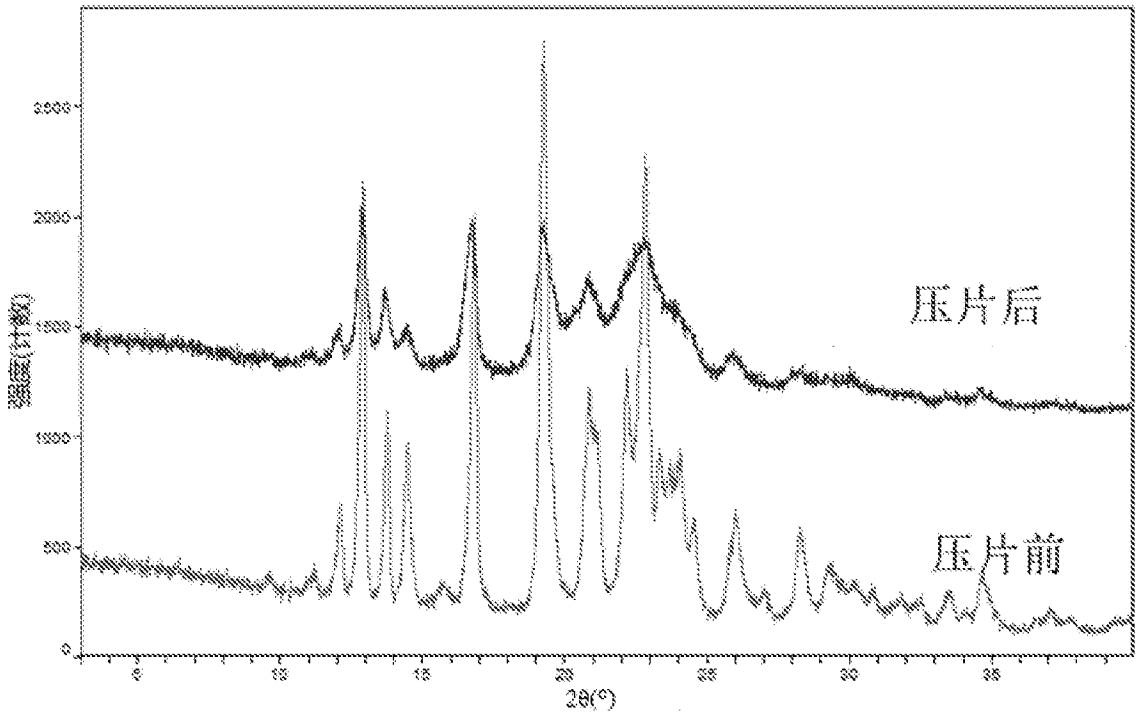


图 53

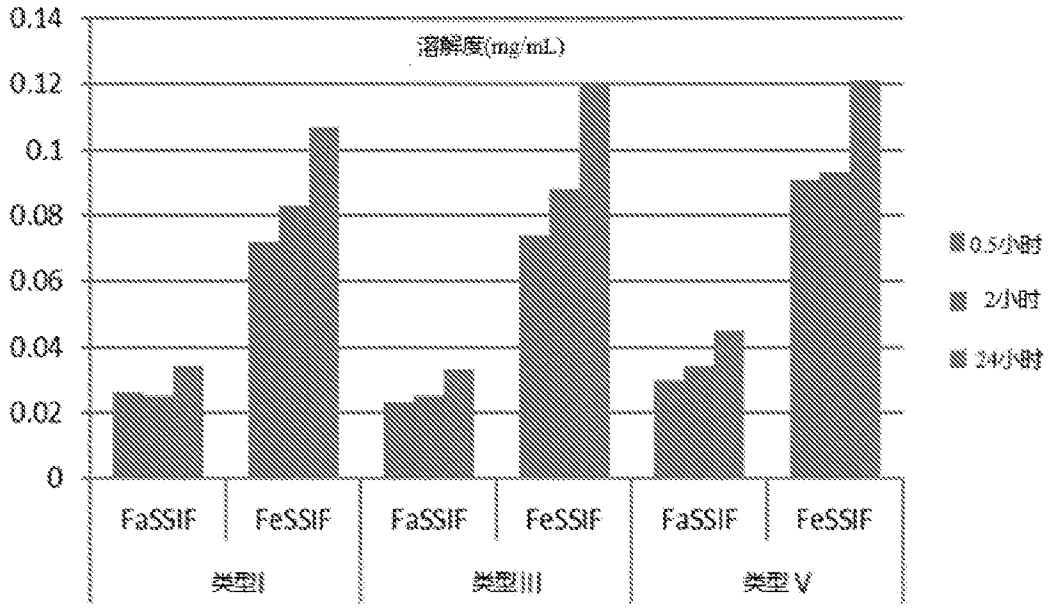

0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
溶解度(mg/mL)
0.5小时
2小时
24小时
FaSSIF
FeSSIF
FaSSIF
FeSSIF
FaSSIF
FeSSIF
类型I
类型III
类型V

图 54

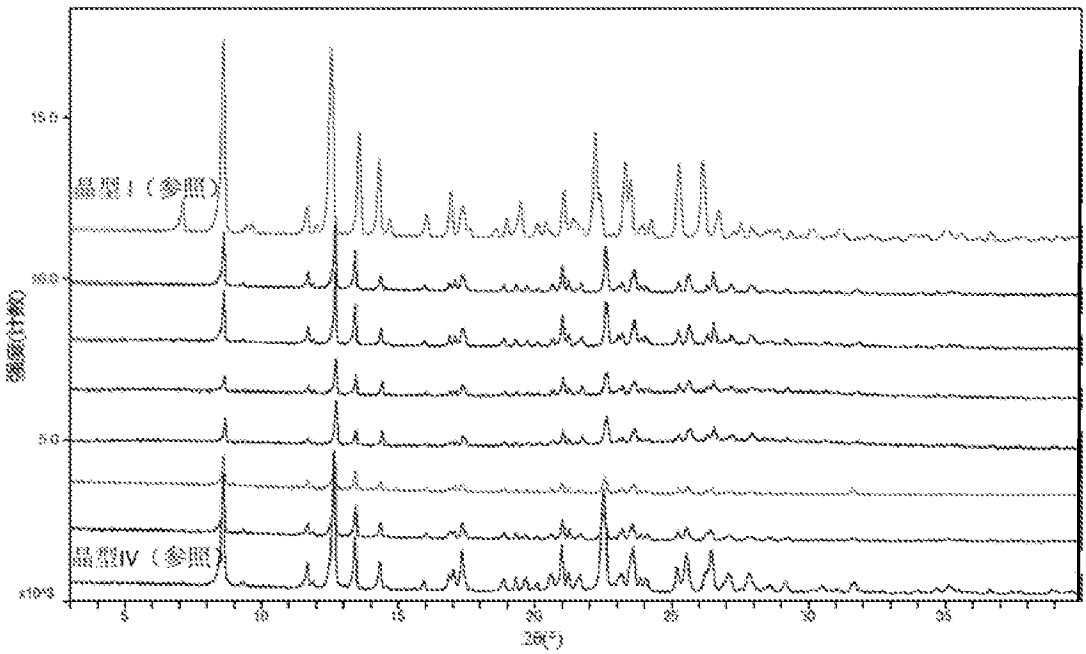

晶型I（参照）
晶型IV（参照）
2θ(°)

图 55

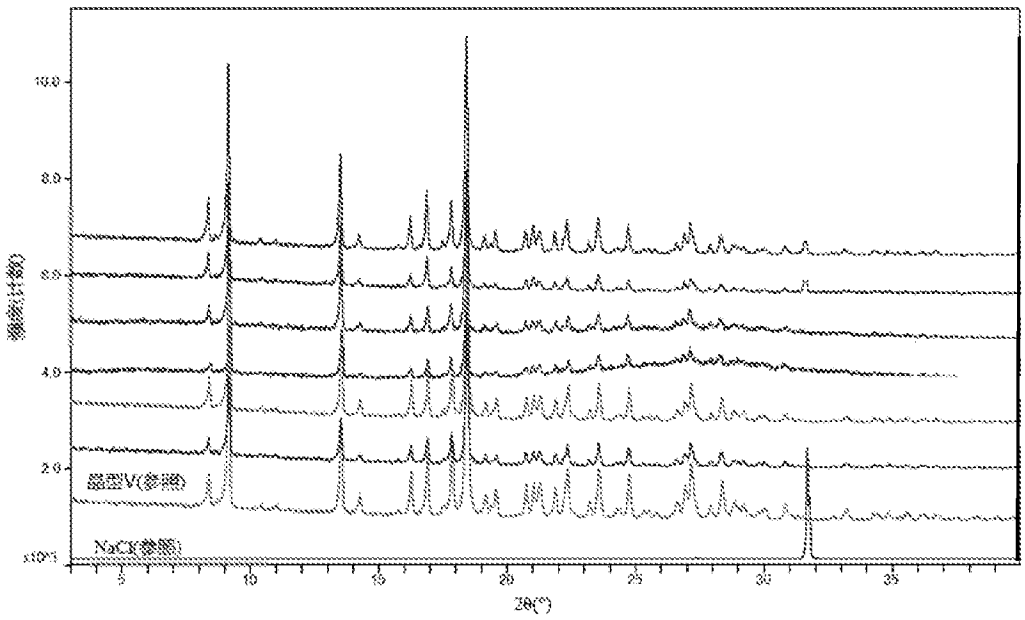

晶型V(参照)
NaCl(参照)
2θ(°)

图 56

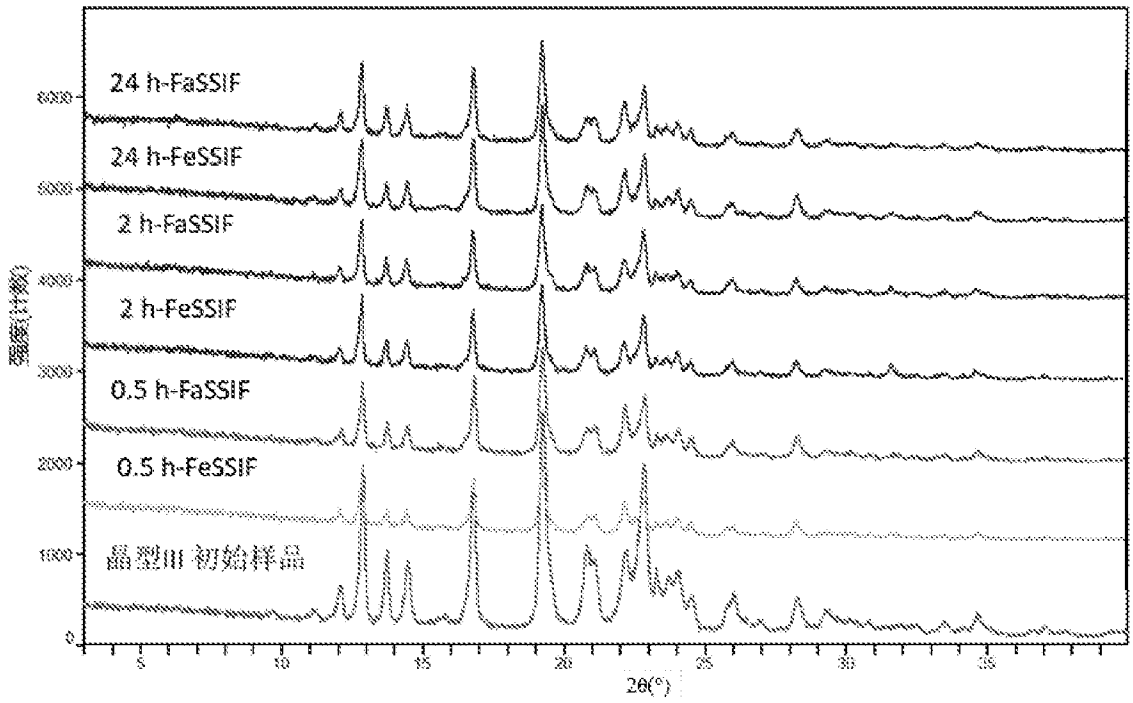

24 h-FaSSIF
24 h-FeSSIF
2 h-FaSSIF
2 h-FeSSIF
0.5 h-FaSSIF
0.5 h-FeSSIF
晶型III 初始样品
2θ(°)

图 57

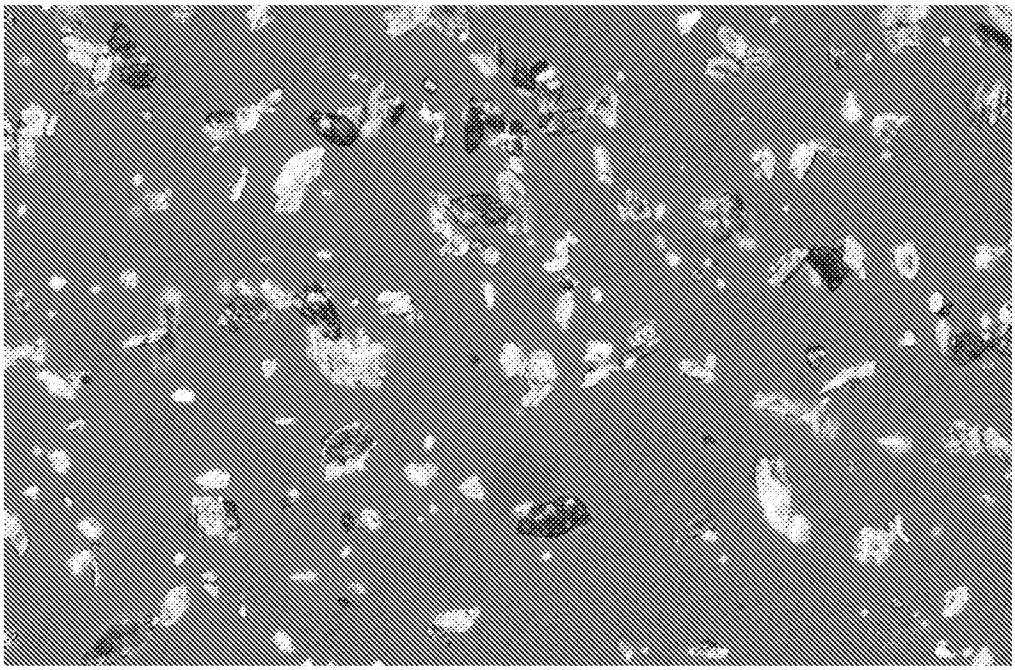


图 58

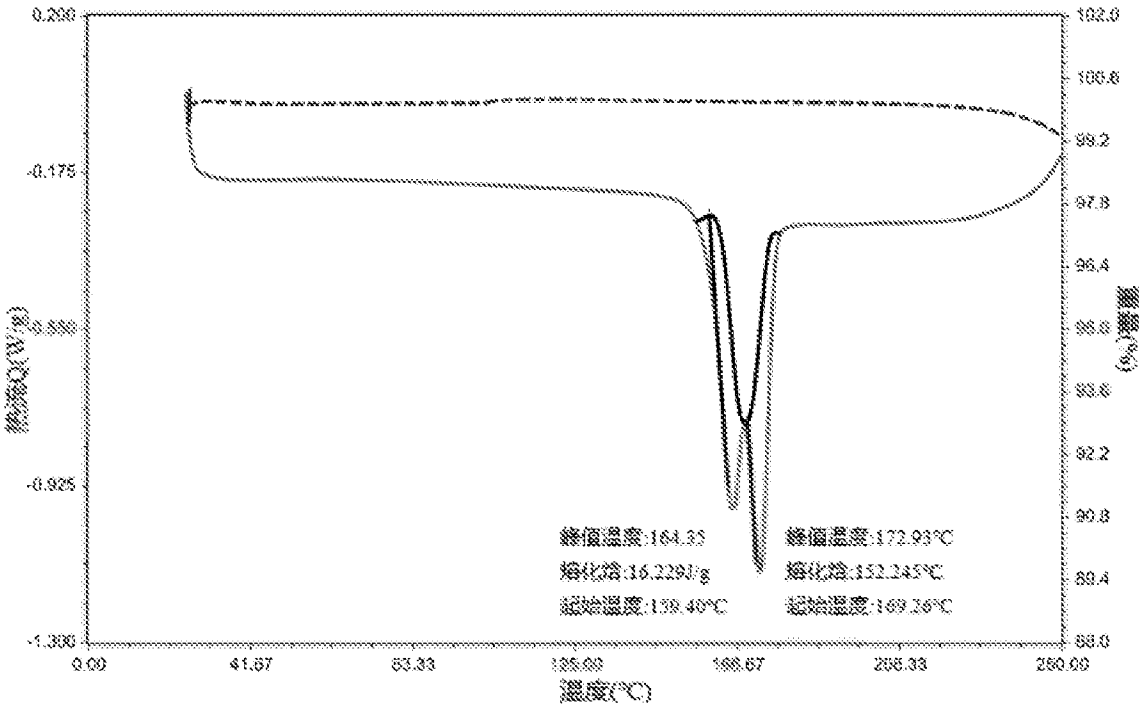

0.200
-0.175
-0.550
-0.925
-1.300
热流(W/g)
102.0
100.6
99.2
97.8
96.4
95.0
93.6
92.2
90.8
89.4
88.0
重量(%)
0.00
41.67
83.33
125.00
166.67
208.33
250.00
温度(℃)
峰值温度:164.33
熔化焓:16.229J/g
起始温度:159.40℃
峰值温度:172.93℃
熔化焓:152.245℃
起始温度:169.36℃

图 59

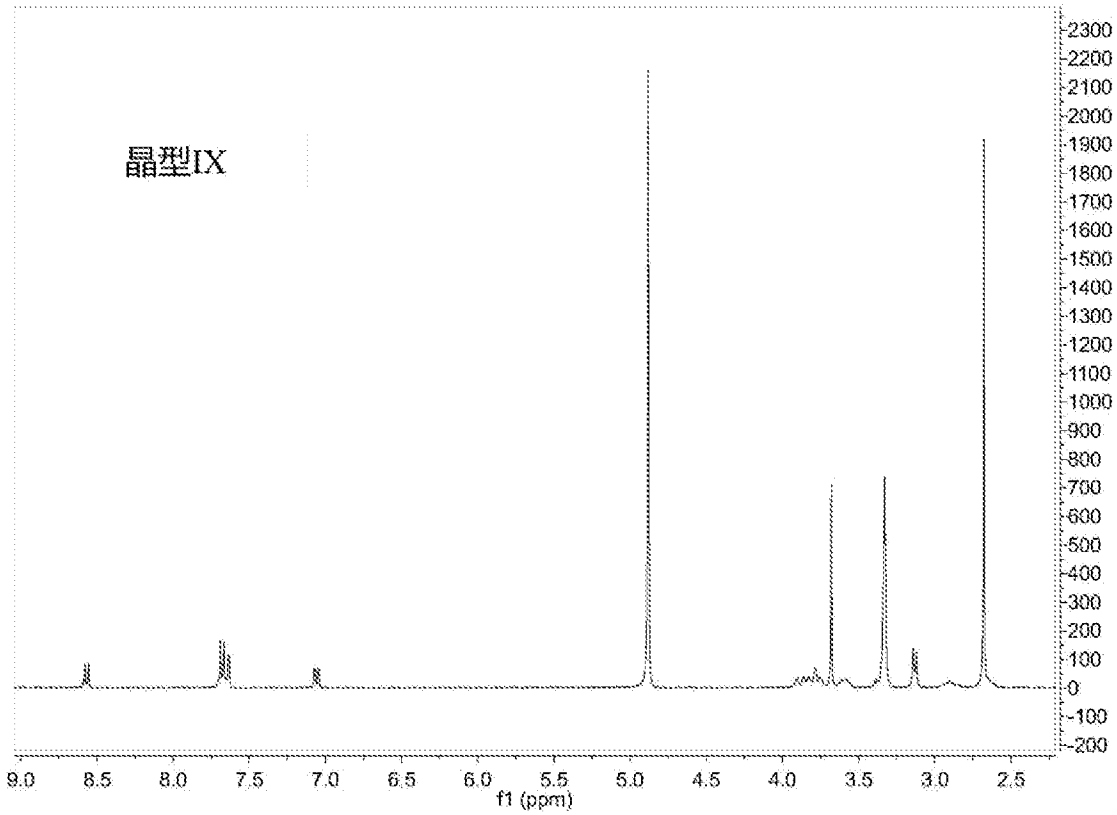


图 60

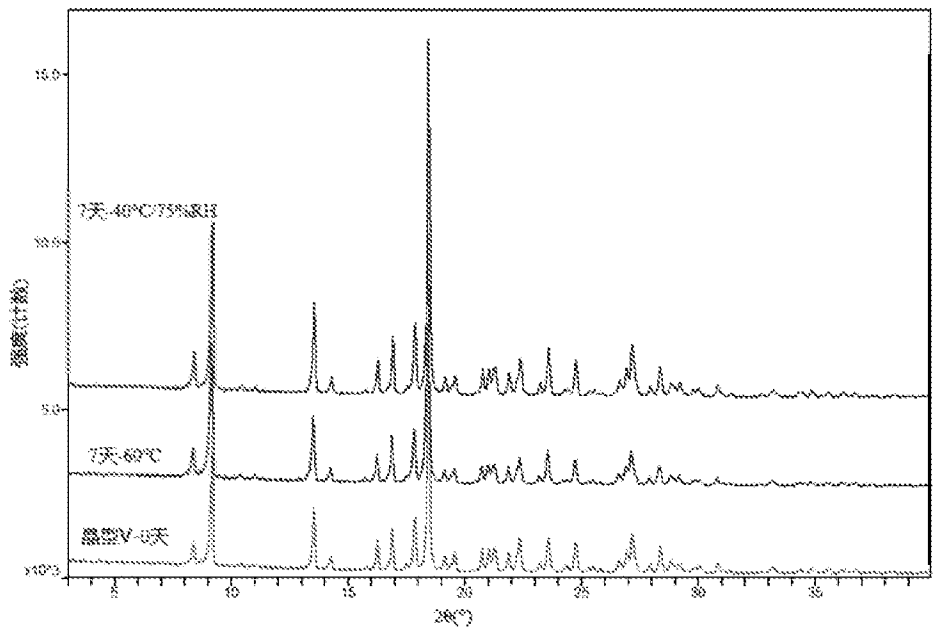


图 61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/102068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 11/14(2006.01)i; A61P 13/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 25/04(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;A61K;A61P

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)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, 百度学术, 谷歌学术, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN) , CASREACT(STN): 武汉朗来科技, 武汉启瑞药业, 娄军, 王亮, P2X3, 晶体, 晶型, crystal?, 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.
PX	CN 111377917 A (WUHAN LANGLAI TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD. et al.) 07 July 2020 (2020-07-07) description, page 93, embodiment 172	1-14
X	WO 2019064079 A2 (BELLUS HEALTH COUGH INC. et al.) 04 April 2019 (2019-04-04) description pages 29, 41-43, claim 9	1-14
X	CN 105246888 A (TECHNOLOGY SG L P) 13 January 2016 (2016-01-13) description pages 16-17, embodiment, table 2, claims 17-32	1-14
A	CN 105237458 A (SHANGHAI INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 13 January 2016 (2016-01-13) entire document	1-14
A	CN 108904507 A (LAI, Yingjie) 30 November 2018 (2018-11-30) 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
"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	Date of mailing of the international search report
04 August 2021	**24 August 2021**
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/CN2021/102068

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 111377917 A	07 July 2020	WO 2020135771 A1	02 July 2020
WO 2019064079 A2	04 April 2019	WO 2019064079 A3	16 May 2019
		US 2020230148 A1	23 July 2020
		IL 273348 D0	31 May 2020
		AU 2018342751 A1	23 April 2020
		US 10111883 B1	30 October 2018
		KR 20200092938 A	04 August 2020
		SG 11202002460 Q A	29 April 2020
		CN 111601601 A	28 August 2020
		JP 2020534355 A	26 November 2020
		EP 3684368 A2	29 July 2020
		US 2021069201 A1	11 March 2021
		CA 3076150 A1	04 April 2019
CN 105246888 A	13 January 2016	AU 2014211962 A1	13 August 2015
		JP 2016506935 A	07 March 2016
		DK 2951177 T3	14 June 2018
		EP 2951177 B1	04 April 2018
		RU 2015133450 A	07 March 2017
		PT 2951177 T	23 May 2018
		CN 107485612 A	19 December 2017
		US 2017143730 A1	25 May 2017
		CN 105246888 B	05 September 2017
		CN 107485612 B	30 March 2021
		AU 2014211962 B2	16 November 2017
		US 2020138826 A1	07 May 2020
		NO 2910833 T3	07 April 2018
		US 2019231789 A1	01 August 2019
		US 9937185 B2	10 April 2018
		EP 3381917 A1	03 October 2018
		US 2019030040 A1	31 January 2019
		WO 2014117274 A1	07 August 2014
		MX 2015009950 A	05 February 2016
		PL 2951177 T3	31 December 2018
		CA 2898665 A1	07 August 2014
		TR 201807602 T4	21 June 2018
		EP 2951177 A4	01 June 2016
		US 9814725 B2	14 November 2017
		RU 2656593 C2	06 June 2018
		CA 2898665 C	16 February 2021
		US 2015361078 A1	17 December 2015
		KR 102120513 B1	08 June 2020
		US 9598409 B2	21 March 2017
		EP 2951177 A1	09 December 2015
		US 2018015099 A1	18 January 2018
		US 2020390779 A1	17 December 2020
		ES 2674087 T3	27 June 2018
		HK 1248138 A1	12 October 2018
		KR 20150123812 A	04 November 2015
		BR 112015018317 A2	18 July 2017
		JP 6373280 B2	15 August 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/102068

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 105237458 A	13 January 2016	CN 105237458 B	26 January 2018
CN 108904507 A	30 November 2018	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/102068

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 11/14(2006.01)i; A61P 13/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 25/04(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;A61K;A61P

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）)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, 百度学术，谷歌学术，REGISTRY(STN), CAPLUS(STN) ，CASREACT(STN)：武汉朗来科技，武汉启瑞药业，娄军，王亮，P2X3，晶体，晶型，crystal?，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
PX	CN 111377917 A (武汉朗来科技发展有限公司 等) 2020年 7月 7日 (2020-07-07) 说明书第93页，实施例172	1-14
X	WO 2019064079 A2 (BELLUS HEALTH COUGH INC. 等) 2019年 4月 4日 (2019-04-04) 说明书第29、41-43页，权利要求9	1-14
X	CN 105246888 A (尼奥迈德研究所) 2016年 1月 13日 (2016-01-13) 说明书第16-17页，实施例，表2，权利要求17-32	1-14
A	CN 105237458 A (上海应用技术学院) 2016年 1月 13日 (2016-01-13) 全文	1-14
A	CN 108904507 A (赖英杰) 2018年 11月 30日 (2018-11-30) 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
“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	国际检索报告邮寄日期
2021年 8月 4日	2021年 8月 24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 康蕾 电话号码 86-(10)-53962326

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/102068

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)
CN	111377917	A	2020年 7月 7日	WO	2020135771	A1	2020年 7月 2日
WO	2019064079	A2	2019年 4月 4日	WO	2019064079	A3	2019年 5月 16日
				US	2020230148	A1	2020年 7月 23日
				IL	273348	D0	2020年 5月 31日
				AU	2018342751	A1	2020年 4月 23日
				US	10111883	B1	2018年 10月 30日
				KR	20200092938	A	2020年 8月 4日
				SG	112020024600	A	2020年 4月 29日
				CN	111601601	A	2020年 8月 28日
				JP	2020534355	A	2020年 11月 26日
				EP	3684368	A2	2020年 7月 29日
				US	2021069201	A1	2021年 3月 11日
				CA	3076150	A1	2019年 4月 4日
CN	105246888	A	2016年 1月 13日	AU	2014211962	A1	2015年 8月 13日
				JP	2016506935	A	2016年 3月 7日
				DK	2951177	T3	2018年 6月 14日
				EP	2951177	B1	2018年 4月 4日
				RU	2015133450	A	2017年 3月 7日
				PT	2951177	T	2018年 5月 23日
				CN	107485612	A	2017年 12月 19日
				US	2017143730	A1	2017年 5月 25日
				CN	105246888	B	2017年 9月 5日
				CN	107485612	B	2021年 3月 30日
				AU	2014211962	B2	2017年 11月 16日
				US	2020138826	A1	2020年 5月 7日
				NO	2910833	T3	2018年 4月 7日
				US	2019231789	A1	2019年 8月 1日
				US	9937185	B2	2018年 4月 10日
				EP	3381917	A1	2018年 10月 3日
				US	2019030040	A1	2019年 1月 31日
				WO	2014117274	A1	2014年 8月 7日
				MX	2015009950	A	2016年 2月 5日
				PL	2951177	T3	2018年 12月 31日
				CA	2898665	A1	2014年 8月 7日
				TR	201807602	T4	2018年 6月 21日
				EP	2951177	A4	2016年 6月 1日
				US	9814725	B2	2017年 11月 14日
				RU	2656593	C2	2018年 6月 6日
				CA	2898665	C	2021年 2月 16日
				US	2015361078	A1	2015年 12月 17日
				KR	102120513	B1	2020年 6月 8日
				US	9598409	B2	2017年 3月 21日
				EP	2951177	A1	2015年 12月 9日
				US	2018015099	A1	2018年 1月 18日
				US	2020390779	A1	2020年 12月 17日
				ES	2674087	T3	2018年 6月 27日
				HK	1248138	A1	2018年 10月 12日
				KR	20150123812	A	2015年 11月 4日
				BR	112015018317	A2	2017年 7月 18日
				JP	6373280	B2	2018年 8月 15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/102068

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)
CN 105237458 A	2016年 1月 13日	CN 105237458 B	2018年 1月 26日
CN 108904507 A	2018年 11月 30日	无	