

(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
2017 年 11 月 23 日 (23.11.2017)

(10) 国际公布号
WO 2017/197904 A2

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) **A61P 5/30** (2006.01)

(72) 发明人; 及

(71) 申请人: 孟 晓 明 (**MENG, Xiaoming**) [CN/CN]; 中国天津市和平区卫津路乐福里 4 号楼 8 门 103 室, Tianjin 300070 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/000339

(22) 国际申请日: 2017 年 5 月 8 日 (08.05.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610300156.0 2016 年 5 月 8 日 (08.05.2016) CN

(71) 申请人: 上海诚妙医药科技有限公司 (**SHANGHAI BEGREAT PHARMATECH**) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区南汇新城镇环湖西二路 888 号, Shanghai 200120 (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, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(54) **Title:** NEW CRYSTAL FORMS OF PALBOCICLIB, AND PREPARATION METHOD AND USE THEREFOR

(54) 发明名称: 帕布昔利布的新晶型及其制备方法及其用途

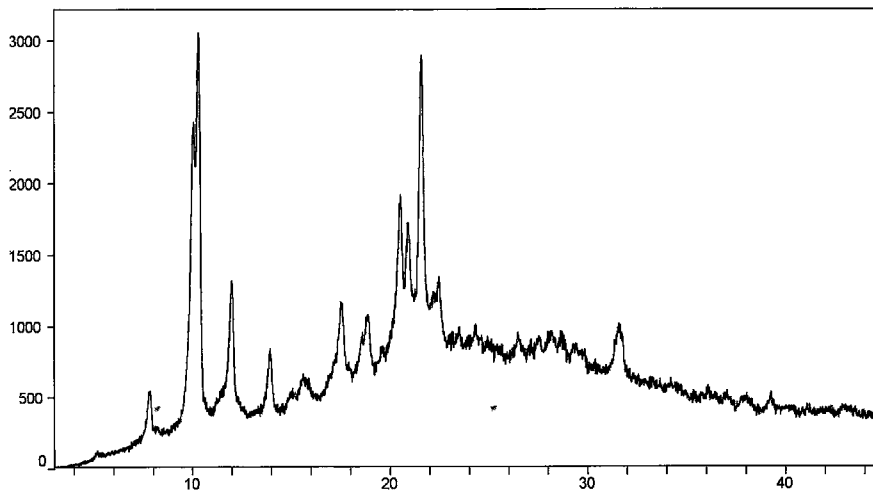


图 8

(57) **Abstract:** A plurality of new crystal forms I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII and XIV of 6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one, as well as a preparation method and medicinal use therefor are disclosed in the present invention. Crystal form VIII is a semi-hydrate crystal form. Compared to crystal forms of the prior art, these new crystal forms are markedly superior in respect of dissolution, stability, and the preparation process.



WO 2017/197904 A2

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于发明人身份(细则4.17(i))
- 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:

- 不包括国际检索报告, 在收到该报告后将重新公布(细则48.2(g))。

(57) 摘要: 本发明公开了6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮的新多晶型I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII和XIV及其制备方法和药用用途。晶型VIII为半水合物晶型, 与现有晶型相比, 新晶型在溶解度、稳定性和制备工艺方面具有明显优势。

帕布昔利布的新晶型及其制备方法及其用途

技术领域

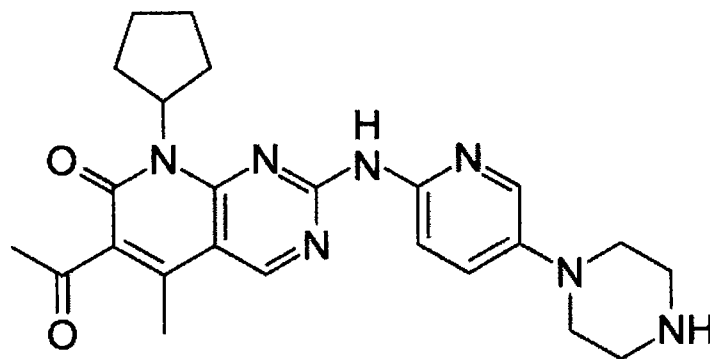
本发明涉及6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的新型晶体及其制备方法和用途。

背景技术

化合物式 1，帕布昔利布 (Palbociclib, 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮) 是美国 FDA 已经批准的药物，是一种口服的细胞周期蛋白依赖性激酶 4、6 (CDK4/6) 的抑制剂。每一个生命个体中都存在一个调控细胞生长、增殖或死亡的精密程序，即细胞周期调控机制。细胞周期调控机制的破坏导致细胞失控性生长是几乎所有肿瘤发生发展的共同特征。在哺乳动物细胞周期中，从 G1 期到 S 期的调控点——R 点

(Restriction point) 是对细胞增殖调控的关键点，只有突破 R 点 才能触发 S 期的脱氧核糖核酸 (DNA) 复制，实现细胞增殖，该点调控的异常与肿瘤的发生、发展关系密切。Palbociclib 即可靶向作用于细胞周期 G1 期，阻断癌症细胞增殖。用于雌激素受体 (ER) 阳性、人类表皮生长因子受体-2 (HER2) 阴性，绝经后妇女的晚期乳腺癌患者。

帕布昔利布的分子式为 $C_{24}H_{29}N_7O_2$ ，其分子量为 447.53。帕布昔利布的化学结构式如下所示：



化学原料药要成制剂，必须具备良好的纯度、稳定性、理化性质以及可操作性。而这些性质都与药物的结晶形态相关，不同晶型具有

不同的理化性质。药物保存的稳定性和提高药物疗效的目的，需要将药物制成晶体的状态。

一种药物可以多种晶型物质状态存在，同一种药物的不同晶型，在体内的溶解和吸收可能不同，从而会对制剂的溶出和释放产生影响。

对药物多晶型的研究，可发现有利于发挥药物作用的药物优势晶型，同时根据晶型的特点确定制剂工艺，有效保证生产的批间药物等效性等。

然而，现有技术中帕布昔利布晶型 A 和 B 的水中溶解度十分小，不利于药物的溶解和释放，造成生物利用度降低和食物效应。

发明内容

本发明的主要目的在于提供6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(帕布昔利布)的新晶型及其制备方法和药用用途。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 I, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 19.1 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 9.5 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 15.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 28.5 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 23.8 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 26.3 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 28.8 ± 0.2 处具有特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 II, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 19.2 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 16.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 8.9 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 17.3 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 和 14.4 ± 0.2 处具有特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 III, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 8.4 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 26.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 16.3 ± 0.2 、 6.4 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 27.7 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 处具有特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 IV, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 11.1 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 12.4 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 25.3 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 20.4 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 30.1 ± 0.2 、 32.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 处具有

特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 V, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 13.3 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 8.52 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 18.9 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 24.3 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 43.9 ± 0.2 、 31.4 ± 0.2 、 37.1 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 处具有特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 VI, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 22.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 18.6 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 28.4 ± 0.2 、 9.1 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 处具有特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 VII, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 17.6 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 12.8 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 处具有特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 VIII, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 10.3 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 20.9 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 31.6 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 7.8 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 5.2 ± 0.2 处具有特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 IX, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 22.2 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 19.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 8.2 ± 0.2 、 28.1 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 33.5 ± 0.2 、 29.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 28.6 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 处具有

特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 X, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 7.7 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 17.4 ± 0.2 、 11.7 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 20.2 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 27.3 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 处具有特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 XI, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 21.5 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 16.9 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 9.1 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 15.3 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 26.7 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 处具有特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 XII, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 10.0 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 9.0 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 22.3 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 12.8 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 25.9 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 处具有特征峰, 更优选的, 还可以在 2θ 值 18.5 ± 0.2 、 29.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 处具有特征峰。

6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 XIV, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 21.4 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 17.8 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 17.4 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 20.1 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 处具有特征峰。

任一项所述的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 I、II、III、IV、V、VI、

VII、VIII、IX、X、XI、XII 和 XIV 的晶体作为有效成分，及其医药组合物的用途：雌激素受体（ER）阳性、人类表皮生长因子受体-2（HER2）阴性，绝经后妇女的晚期乳腺癌患者。

与现有技术相比本发明的有益效果为：6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 VIII，XI，XIV 在 pH6.8 缓冲液中的溶解度和溶解速度均大于现有的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 A 和 B 的溶解度。因此在溶解度方面，新晶型相对于现有晶型有明显优势。

附图说明

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 I 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 II 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 III 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 IV 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的 V 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 VI 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 VII 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的 VIII 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 IX 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 X 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的 XI 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 XII 的 X 射线粉

末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 XIV 的 X 射线粉末衍射图，横坐标为角度 2θ ($^{\circ}$)，纵坐标为强度。

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 I 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 II 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 III 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 IV 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的 V 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 VI 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的 VIII 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 IX 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 X 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的 XI 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 XII 的 DSC 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 I 的 TGA 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 II 的 TGA 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 III 的 TGA 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 IV 的 TGA 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的 V 的 TGA 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 VI 的 TGA 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的 VIII 的 TGA 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 IX 的 TGA 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 X 的 TGA 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的 XI 的 TGA 图

错误！未找到引用源。为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 XII 的 TGA 图

具体实施方式

下面结合附图和实施例，对本发明的具体实施方式作进一步详细描述。以下实施例用于说明本发明，但并不用来限制本发明的范围。本专利中 X 射线粉末衍射，操作和分析步骤如下：

采用 Rigaku Ultima IV 粉末衍射仪，该仪器采用 Cu-K α 照射（40 kV，40 mA），于室温下使用 D/tex Ultra 检测器进行。扫描范围在 2 θ 区间自 3° 至 45°，扫描速度为 20°/分钟

由包括以下的多种因素产生与这类 X 射线粉末衍射分析结果相关的测量差异：(a) 样品制备物(例如样品高度)中的误差，(b) 仪器误差，(c) 校准差异，(d) 操作人员误差(包括在测定峰位置时出现的误差)，和 (e) 物质的性质(例如优选的定向误差)。校准误差和样品高度误差经常导致所有峰在相同方向中的位移。当使用平的支架时，样品高度的小差异将导致 XRPD 峰位置的大位移。系统研究显示 1mm 的样品高度差异可以导致高至 1° 的 2 θ 的峰位移。可以从 X 射线衍射图鉴定这些位移，并且可以通过针对所述位移进行补偿(将系统校准因子用于所有峰位置值)或再校准仪器消除所述位移。如上所述，通过应用系统校准因子使峰位置一致，可校正来自不同仪器的测量误差。

对实施例中的晶型做差示扫描量热(DSC)分析，操作和分析步骤如下，采用 TA Q2000 差示扫描量热仪，采用 N₂ 气氛，升温速度为 10 °C/min。

对实施例中的晶型做热重(TGA)分析，操作和分析步骤如下，采用 TA Q500 热重分析仪，采用 N₂ 气氛，升温速度为 10 °C/min。

实施例 1

将 1.0 g 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮悬浮于 50 ml 草酸二乙酯中，悬浮搅拌 24 小时，得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 I。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 I，其 X 射线粉末衍射图如图 1 所示，晶型 I 的 XRPD 图的衍射峰列于下表：

2 θ (角度)	晶面间距 (Å)	峰强度百分比%
7.76	11.3838	20.2
8.297	10.6476	4.6
9.479	9.3224	50.6
10.141	8.7152	35.9
10.721	8.2454	86.2
11.401	7.7547	12.7
12.581	7.0299	17.4
13.141	6.7317	45.9

13.961	6.3383	8
15.579	5.6832	48.8
16.641	5.323	32.2
17.001	5.211	25.9
18.622	4.761	9.6
19.1	4.6429	100
19.74	4.4937	59.6
20.941	4.2387	6.3
21.699	4.0922	62.7
22.14	4.0118	48
22.381	3.969	46.8
22.921	3.8768	16
23.8	3.7355	26.1
24.8	3.5871	8.9
25.862	3.4422	8.2
26.299	3.3859	17.3
27.265	3.2681	4.2
28.459	3.1337	26.7
28.799	3.0975	10.8
30.117	2.9648	4.3
30.96	2.886	6.3

对实施例 1 中的晶型 I 做差示扫描量热 (DSC) 分析, 操作和分析步骤如下, 采用 TA Q2000 差示扫描量热仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。对实施例 1 中的晶型 I 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。

晶型 I 的 DSC 图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 I 的 TGA 图如错误! 未找到引用源。所示。

实施例 2

将 1.0 g 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮悬浮于 50 ml 甲酸乙酯中, 悬浮搅拌 24 小时, 得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 II。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 II, 其 X 射线粉末衍射图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 II 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距(Å)	峰强度百分比%
7.602	11.6204	28.5
8.517	10.3736	6.1
8.901	9.9266	24.3
9.561	9.2431	74.3

11.42	7.7421	71
12.14	7.2846	51.2
13.02	6.7939	23.8
13.441	6.582	7.5
14.438	6.1297	9.9
15.34	5.7713	20.4
16.261	5.4466	11.6
16.74	5.2917	39.7
17.26	5.1333	19.9
19.22	4.614	100
19.599	4.5257	19
20.738	4.2797	8.7
21.74	4.0846	33
22.479	3.952	57.1
23.82	3.7325	14.5
26.479	3.3634	11
27.182	3.2779	12.1
28.44	3.1357	10.4

对实施例 2 中的晶型 II 做差示扫描量热 (DSC) 分析, 操作和分析步骤如下, 采用 TA Q2000 差示扫描量热仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。对实施例 2 中的晶型 II 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。

晶型 II 的 DSC 图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 II 的 TGA 图如错误! 未找到引用源。所示。

实施例 3

将 10 mg 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮溶解于 120 μl 甲酸中, 缓慢加入乙酸异丙酯 1 mL, 析出得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 III。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 III, 其 X 射线粉末衍射图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 III 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距 (Å)	峰强度百分比%
6.401	13.797	30
8.401	10.5165	100
9.021	9.7953	9.5
9.64	9.1673	37.6
10.138	8.7182	25.6
12.102	7.3075	16.7
12.922	6.8454	53.1

14.45	6.1248	3.3
14.938	5.9257	11
15.158	5.8403	11.2
15.703	5.6387	16.6
16.28	5.4402	37
18.36	4.8283	14.2
18.758	4.7268	13.8
19.102	4.6423	10
19.943	4.4484	5.1
20.48	4.333	11.8
21.381	4.1524	16.2
21.657	4.1	25.2
22.355	3.9737	14.7
22.844	3.8896	12.2
24.28	3.6627	68.5
25.58	3.4795	28.3
26.558	3.3535	55.3
27.74	3.2133	24.9
29.002	3.0762	9.2
32.679	2.738	7.7

对实施例 3 中的晶型 III 做差示扫描量热 (DSC) 分析, 操作和分析步骤如下, 采用 TA Q2000 差示扫描量热仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。对实施例 3 中的晶型 III 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。

晶型 III 的 DSC 图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 III 的 TGA 图如错误! 未找到引用源。所示。

实施例 4

将 10 mg 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮溶解于 120 μl 乙酸中, 缓慢加入 1 mL 乙酸异丙酯, 析出得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 IV。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 IV, 其 X 射线粉末衍射图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 IV 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距 (Å)	峰强度百分比%
7.299	12.1006	19.8
7.878	11.2135	24.5
9.178	9.6279	10.5
9.839	8.9826	13.5
11.12	7.9504	100

12.399	7.1326	32.6
13.437	6.5841	13.5
13.92	6.3566	12.2
14.601	6.0617	27.6
15.742	5.625	31.3
16.52	5.3616	*7
17.04	5.1992	19.2
18.16	4.8808	35.8
18.698	4.7417	38.7
20.382	4.3535	26.2
21.74	4.0847	42.8
22.14	4.0117	26.5
22.704	3.9133	12
24.321	3.6567	83.4
25.301	3.5171	27.4
26.124	3.4083	9.4
27.18	3.2782	25.2
28.2	3.1618	7.2
30.077	2.9687	11.7
32.621	2.7427	11.3

对实施例 4 中的晶型 IV 做差示扫描量热 (DSC) 分析, 操作和分析步骤如下, 采用 TA Q2000 差示扫描量热仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。对实施例 4 中的晶型 IV 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。

晶型 IV 的 DSC 图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 IV 的 TGA 图如错误! 未找到引用源。所示。

实施例 5

将 1.0 g 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮溶解于 10 ml 氯仿中, 逐渐滴加正丁醚至溶液浑浊, 搅拌过夜, 过滤得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 V。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 V, 其 X 射线粉末衍射图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 V 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距 (Å)	峰强度百分比%
7.642	11.5596	7.2
8.524	10.3653	7.9
9.898	8.9292	13.8
11.499	7.6892	46.5
13.26	6.6715	100
15.2	5.8241	7.8

15.882	5.5756	8.3
17.319	5.116	30.8
17.741	4.9952	13.1
18.118	4.8922	4
18.598	4.7669	19
18.94	4.6817	38.8
19.261	4.6045	44.6
20.037	4.4278	8.4
21.243	4.1791	5.5
21.597	4.1113	27.5
22.279	3.987	53.9
23.519	3.7795	14.9
23.741	3.7446	19.3
24.262	3.6654	15.1
25.699	3.4636	18.3
26.939	3.3069	21.1
27.899	3.1953	10.7
28.879	3.089	5.7
29.539	3.0215	2.1
30.257	2.9515	3.3
30.902	2.8913	4.6
31.439	2.8431	12.2
33.857	2.6454	2.6
34.639	2.5875	7.1
36.1	2.486	5
37.119	2.4201	11.6
39.201	2.2962	5.8
39.957	2.2545	3
41.722	2.1631	4.5
43.919	2.0599	12.8

对实施例 5 中的晶型 V 做差示扫描量热 (DSC) 分析, 操作和分析步骤如下, 采用 TA Q2000 差示扫描量热仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。对实施例 5 中的晶型 V 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。

晶型 V 的 DSC 图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 V 的 TGA 图如错误! 未找到引用源。所示。

实施例 6

将 1.0 g 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮溶解于 10 ml 氯仿中, 逐渐滴加正丁醚至溶液浑浊, 搅拌过夜, 过滤得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 VI。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-

基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 VI, 其 X 射线粉末衍射图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 VI 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距 (Å)	峰强度百分比%
7.819	11.2975	25.2
9.078	9.7334	14.7
10.079	8.7687	55
10.681	8.2763	29.3
11.361	7.7819	24.8
12.96	6.8252	11.5
13.92	6.3566	8
15.8	5.6045	24.2
16.919	5.236	47.9
18.58	4.7716	27.1
19.519	4.544	75.5
22.301	3.9832	100
22.901	3.8802	17.1
28.364	3.144	14.5

对实施例 6 中的晶型 VI 做差示扫描量热 (DSC) 分析, 操作和分析步骤如下, 采用 TA Q2000 差示扫描量热仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。对实施例 6 中的晶型 VI 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。

晶型 VI 的 DSC 图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 VI 的 TGA 图如错误! 未找到引用源。所示。

实施例 7

将 1.0 g 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮溶解于 10 mL 氯仿中, 逐渐滴加 3-戊酮至浑浊, 搅拌过夜, 过滤得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 VII。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 VII, 其 X 射线粉末衍射图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 VII 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距 (Å)	峰强度百分比%
7.759	11.3845	83
9.661	9.1477	67.5
10.28	8.5975	7.4
11.982	7.3799	67.4
12.84	6.8891	55
14.174	6.2435	9.9

15.579	5.6832	31.4
17.14	5.1691	33.6
17.599	5.0353	100
19.419	4.5674	85.1
22.242	3.9936	34.7
24.015	3.7026	16.2
25.459	3.4958	26.2

实施例 8

将 1.0 g 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮溶解于 10 ml 三氟乙醇中，将三氟乙醇溶液置于超声水浴中，一边超声一边向溶液中逐渐滴加水至浑浊，超声 2 个小时，产生沉淀，过滤得到 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 VIII。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 VIII，其 X 射线粉末衍射图如错误！未找到引用源。所示，晶型 VIII 的 XRPD 图的衍射峰列于下表：

2 θ (角度)	晶面间距 (Å)	峰强度百分比%
5.181	17.0436	3.4
7.839	11.2687	12.2
10.041	8.8021	76.2
10.32	8.5649	100
12	7.369	34.8
13.959	6.3392	16.5
15.619	5.669	7.4
17.521	5.0575	21.3
18.582	4.771	8.8
18.9	4.6916	14.4
20.539	4.3206	33.5
20.919	4.243	26.1
21.58	4.1145	64.2
22.481	3.9515	11.7
31.638	2.8256	13.1

对实施例 8 中的晶型 VIII 做差示扫描量热 (DSC) 分析，操作和分析步骤如下，采用 TA Q2000 差示扫描量热仪，采用 N₂ 气氛，升温速度为 10 °C/min。对实施例 8 中的晶型 VIII 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪，采用 N₂ 气氛，升温速度为 10 °C/min。

晶型 VIII 的 DSC 图如错误！未找到引用源。所示，晶型 VIII 的 TGA 图如错误！未找到引用源。所示。

实施例 9

将 200 mg 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮溶解于三氟乙醇,向三氟乙醇溶液中逐滴加入异丙醚至产生沉淀,搅拌过夜,过滤得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 IX。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 IX,其 X 射线粉末衍射图如错误!未找到引用源。所示,晶型 IX 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距(Å)	峰强度百分比%
8.18	10.7997	13.5
9.722	9.09	6.5
10.159	8.6997	44.7
10.758	8.2169	3.5
12.419	7.1212	29.6
13.2	6.7019	10.7
15.919	5.5625	5.6
16.221	5.4599	3.9
17.32	5.1159	58.5
18.021	4.9184	6.7
18.279	4.8494	5.3
19.161	4.6282	26.1
19.539	4.5394	74.4
20.7	4.2873	14.6
22.181	4.0044	100
28.119	3.1708	12.6
28.584	3.1203	5.3
29.781	2.9975	7.2
33.521	2.6711	7.5

对实施例 9 中的晶型 IX 做差示扫描量热 (DSC) 分析,操作和分析步骤如下,采用 TA Q2000 差示扫描量热仪,采用 N₂ 气氛,升温速度为 10 °C/min。对实施例 9 中的晶型 IX 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪,采用 N₂ 气氛,升温速度为 10 °C/min。

晶型 IX 的 DSC 图如错误!未找到引用源。所示,晶型 IX 的 TGA 图如错误!未找到引用源。所示。

实施例 10

将 20 mg 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮溶解于 0.5 mL 甲酸中,向甲酸溶液中逐滴滴加甲醇,得到沉淀。过滤得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 X。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-

基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 X, 其 X 射线粉末衍射图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 X 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距(Å)	峰强度百分比%
6.501	13.5851	8.1
7.739	11.4149	34.6
8.58	10.2978	40.7
9.421	9.3797	7.9
10.041	8.802	28
11.699	7.558	78
12.901	6.8564	9
13.539	6.5345	39.7
14.98	5.9092	9.3
15.482	5.7187	6.8
15.781	5.6112	6.3
16.34	5.4203	46.6
17.42	5.0867	100
18.779	4.7215	36.8
19.16	4.6285	38.9
19.675	4.5083	11
20.18	4.3966	24.2
21.8	4.0735	53.2
22.479	3.952	20.2
23.403	3.7979	14.2
23.779	3.7388	24.1
24.301	3.6596	22.4
25.001	3.5587	3.9
26.139	3.4064	11.1
26.622	3.3455	5.2
27.3	3.264	20.1

对实施例 10 中的晶型 X 做差示扫描量热 (DSC) 分析, 操作和分析步骤如下, 采用 TA Q2000 差示扫描量热仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。对实施例 10 中的晶型 X 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。

晶型 X 的 DSC 图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 X 的 TGA 图如错误! 未找到引用源。所示。

实施例 11

将 20 mg 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮溶解于 0.5 mL 乙酸中, 向甲酸溶液中逐滴滴加甲醇, 得到沉淀。过滤得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 XI。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-

基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 XI, 其 X 射线粉末衍射图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 XI 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距 (Å)	峰强度百分比%
9.119	9.6894	21.6
10.84	8.1546	62.9
13.059	6.7739	21.9
15.781	5.6112	20.1
16.941	5.2294	22.5
18.399	4.8182	14.6
19.46	4.5578	68.9
20.04	4.4272	36.6
21.46	4.1373	100
23.02	3.8603	94.9
25.379	3.5066	21.7

对实施例 11 中的晶型 XI 做差示扫描量热 (DSC) 分析, 操作和分析步骤如下, 采用 TA Q2000 差示扫描量热仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。对实施例 11 中的晶型 XI 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。

晶型 XI 的 DSC 图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 XI 的 TGA 图如错误! 未找到引用源。所示。

实施例 12

将 20 mg 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮溶解于 0.5 mL 的三氟乙醇, 将三氟乙醇溶液迅速滴加到 10 mL 正丁醇中, 得到沉淀, 过滤得 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 XII。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 XII, 其 X 射线粉末衍射图如错误! 未找到引用源。所示, 晶型 XII 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距 (Å)	峰强度百分比%
7.819	11.2981	14.9
8.96	9.8619	85
9.582	9.223	26.4
9.959	8.8741	100
10.88	8.1248	88.8
11.399	7.7563	27.8
12.819	6.9002	26.7
13.538	6.535	49.5

15.02	5.8937	8.8
15.501	5.7116	19.8
16.958	5.224	30.9
18.14	4.8864	23.9
18.596	4.7675	19
19.262	4.6041	59.5
20.08	4.4184	22.6
20.498	4.3291	16.9
22.32	3.9798	46.4
22.721	3.9105	31.2

对实施例 12 中的晶型 XII 做差示扫描量热 (DSC) 分析, 操作和分析步骤如下, 采用 TA Q2000 差示扫描量热仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。对实施例 12 中的晶型 XII 做热重 (TGA) 分析。采用 TA Q500 热重分析仪, 采用 N₂ 气氛, 升温速度为 10 °C/min。

晶型 XII 的 DSC 图如**错误! 未找到引用源。**所示, 晶型 XII 的 TGA 图如**错误! 未找到引用源。**所示。

实施例 13

将 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 IX 粉末置于 DSC 铝盘中, 在氮气保护下, 将晶型 IX 加热至 269 °C, 得到晶型 XIV。

本发明制备的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 XIV, 其 X 射线粉末衍射图如**错误! 未找到引用源。**所示, 晶型 XIV 的 XRPD 图的衍射峰列于下表:

2θ (角度)	晶面间距(Å)	峰强度百分比%
7.819	11.2981	14.9
8.96	9.8619	85
9.582	9.223	26.4
9.959	8.8741	100
10.88	8.1248	88.8
11.399	7.7563	27.8*
12.819	6.9002	26.7
13.538	6.535	49.5
15.02	5.8937	8.8
15.501	5.7116	19.8
16.958	5.224	30.9
18.14	4.8864	23.9
18.596	4.7675	19
19.262	4.6041	59.5
20.08	4.4184	22.6
20.498	4.3291	16.9

22.32	3.9798	46.4
22.721	3.9105	31.2

实施例 14

测定上述实施例中制备得到的几种帕布利昔布新晶型与帕布利昔布晶型 A 和 B（按照 WO2014128588A1 专利方法制备）在 pH 缓冲溶液（pH 6.8）中的溶解度。精密称取 20 mg 晶型 I、晶型 II、晶型 V 和晶型 A 置于 2-mL 玻璃小瓶中，分别加入 1mL pH6.8 缓冲液，加盖密闭后，在旋转混悬仪上混匀 1 小时平衡。混悬液平衡后，用 0.45 微米针式过滤器过滤，用 HPLC 分析滤液中帕布利昔布浓度，得到帕布利昔布不同晶型的溶解度。

多晶型	晶型 VIII	晶型 IX	晶型 XIV	晶型 A	晶型 B
pH 6.8 缓冲液中溶解度 (mg/mL)	0.010	0.015	0.012	0.002	0.003

权 利 要 求 书

1、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 I，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 19.1 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 9.5 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 15.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 28.5 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的，还可以在 2θ 值为 23.8 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 26.3 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 28.8 ± 0.2 处具有特征峰。

2、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 II，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 19.2 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 16.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 8.9 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的，还可以在 2θ 值为 17.3 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 26.5 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 和 14.4 ± 0.2 处具有特征峰。

3、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 III，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 8.4 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 26.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 16.3 ± 0.2 、 6.4 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的，还可以在 2θ 值为 27.7 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 处具有特征峰。

4、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 IV，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 11.1 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 12.4 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 25.3 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的，还可以在 2θ 值为 20.4 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 30.1 ± 0.2 、 32.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 处具有特征峰。

5、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 V，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 13.3 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 25.7 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 、 8.52 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 18.9 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的，

还可以在 2θ 值为 24.3 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 43.9 ± 0.2 、 31.4 ± 0.2 、 37.1 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 处具有特征峰。

6、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 VI，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 22.3 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 18.6 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的，还可以在 2θ 值为 28.4 ± 0.2 、 9.1 ± 0.2 、 13.0 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 处具有特征峰。

7、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 VII，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 17.6 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 12.8 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 处具有特征峰。

8、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 VIII，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 10.3 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 20.9 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 31.6 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的，还可以在 2θ 值为 7.8 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 5.2 ± 0.2 处具有特征峰。

9、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 IX，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 22.2 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 19.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 8.2 ± 0.2 、 28.1 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的，还可以在 2θ 值为 33.5 ± 0.2 、 29.8 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 28.6 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 处具有特征峰。

10、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 X，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 7.7 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 17.4 ± 0.2 、 11.7 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的，还可以在 2θ 值为 20.2 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 27.3 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 处具有特征峰。

11、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 XI，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 7.7 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 处具有特征峰。优选的，还可以在 2θ 值为 17.4 ± 0.2 、 11.7 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的，还可以在 2θ 值为 20.2 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 27.3 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 26.1 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 处具有特征峰。

基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 XI, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 21.5 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 16.9 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 9.1 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 15.3 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 26.7 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 处具有特征峰。

12、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 XII, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 10.0 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 9.0 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 22.3 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 12.8 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 25.9 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 处具有特征峰, 更优选的, 还可以在 2θ 值 18.5 ± 0.2 、 29.8 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 处具有特征峰。

13、6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮晶型 XIV, 其特征在于, 其 X 射线粉末衍射图中至少在 2θ 值为 21.4 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 17.8 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 处具有特征峰。优选的, 还可以在 2θ 值为 17.4 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 处具有特征峰。更优选的, 还可以在 2θ 值为 20.1 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 23.7 ± 0.2 处具有特征峰。

14、医药组合物, 其含有权利要求 1~13 任一项所述的晶体作为有效成分。

15、如权利要求 1~13 任一项所述的 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮的晶型 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII 和 XIV 及其医药组合物的用途: 雌激素受体 (ER) 阳性、人类表皮生长因子受体-2 (HER2) 阴性, 绝经后妇女的晚期乳腺癌患者。

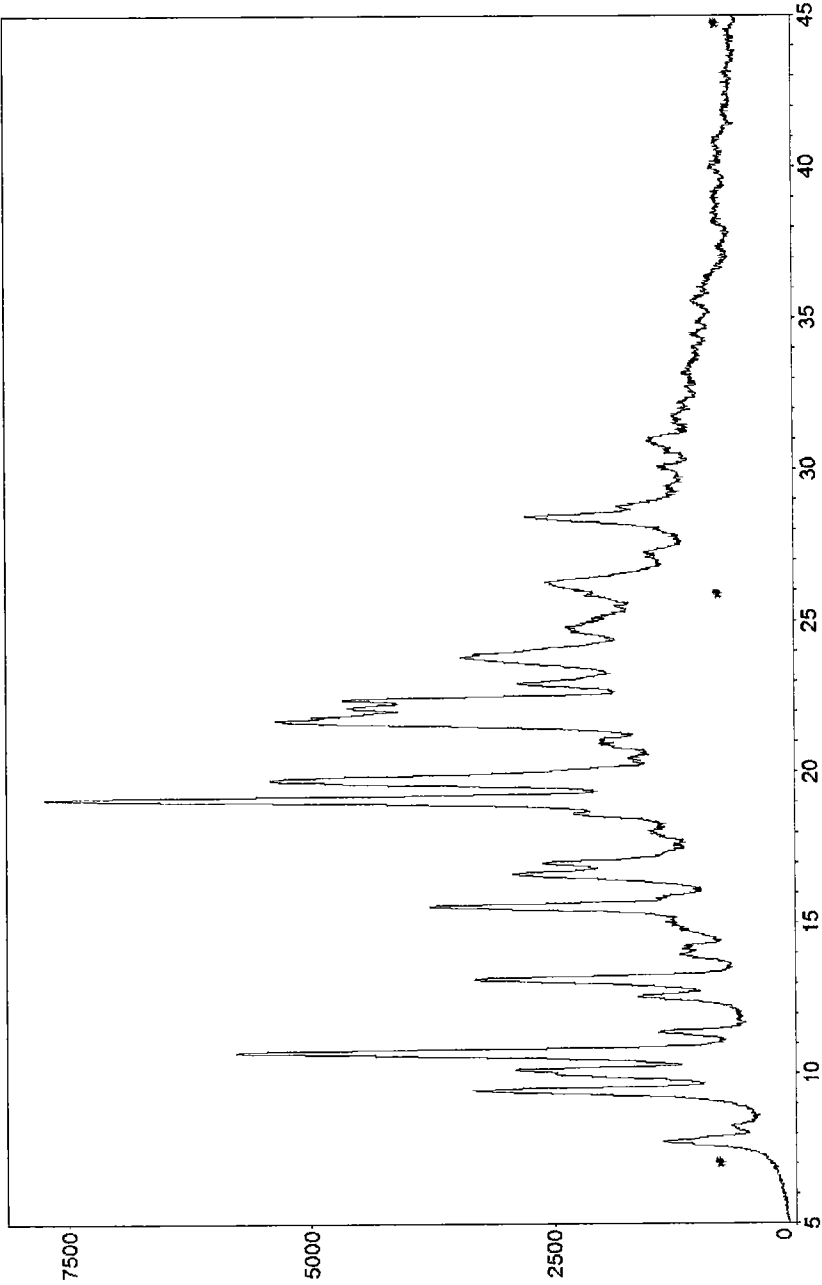


图 1

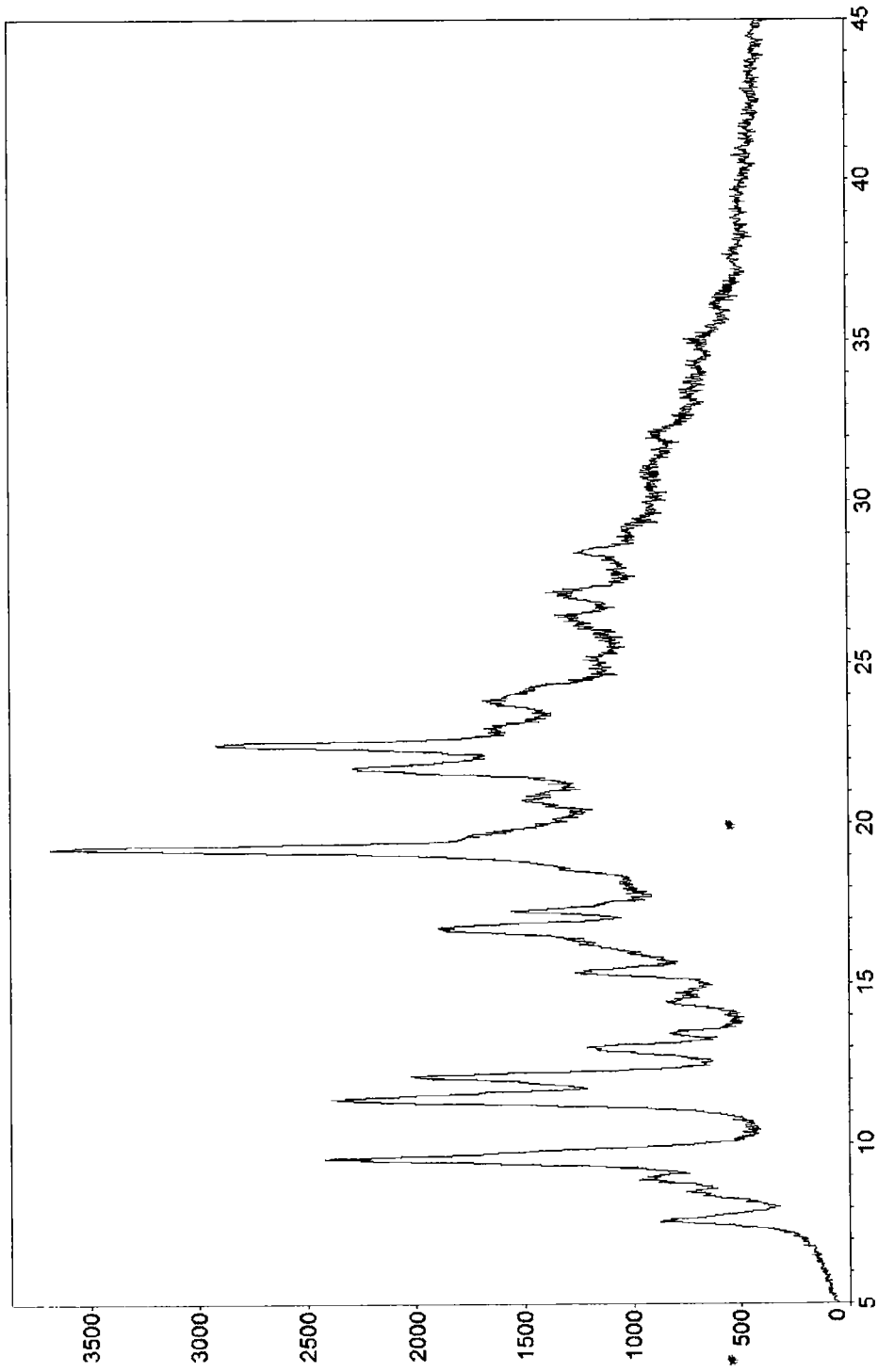


图 2

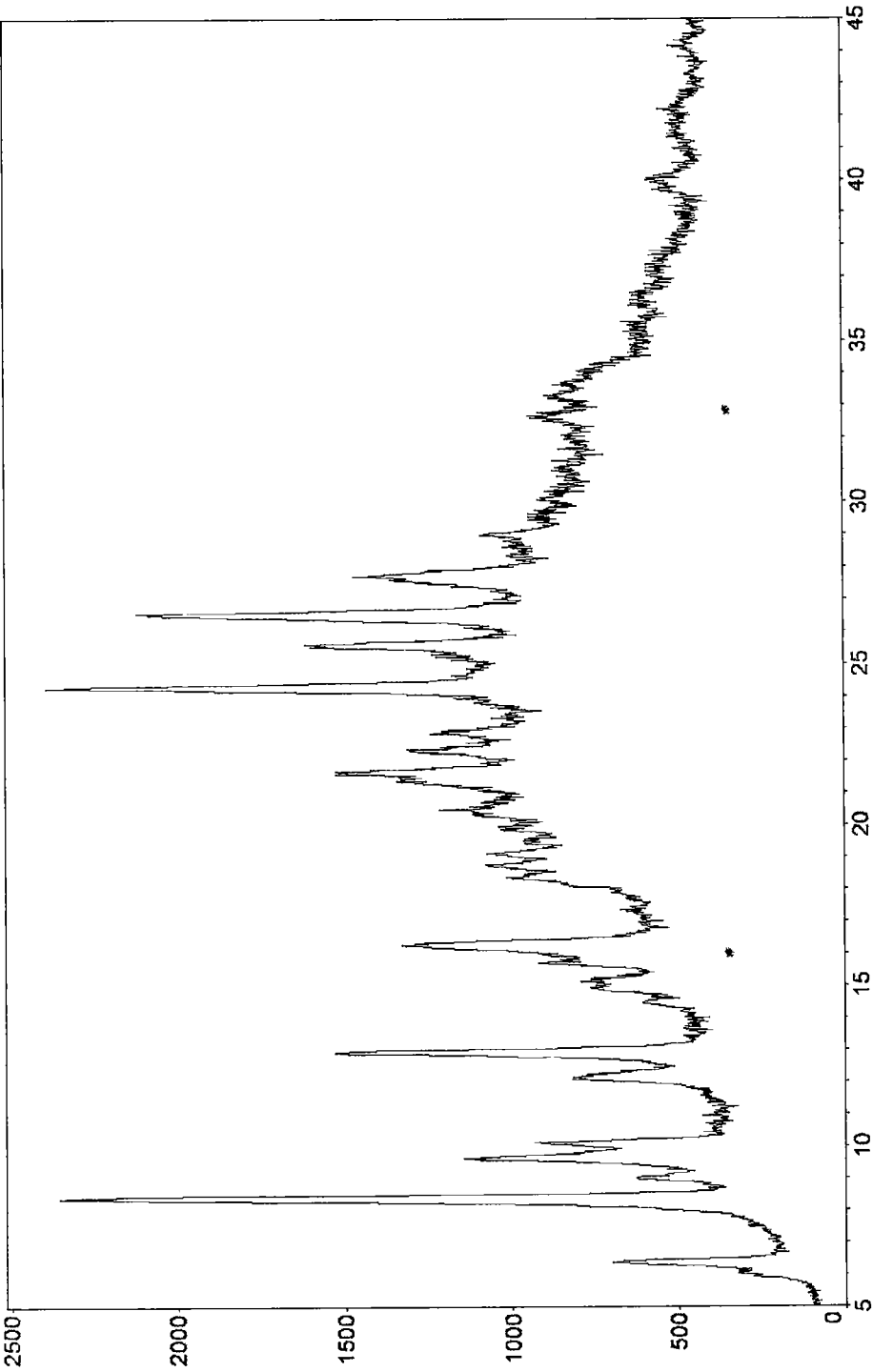


图 3

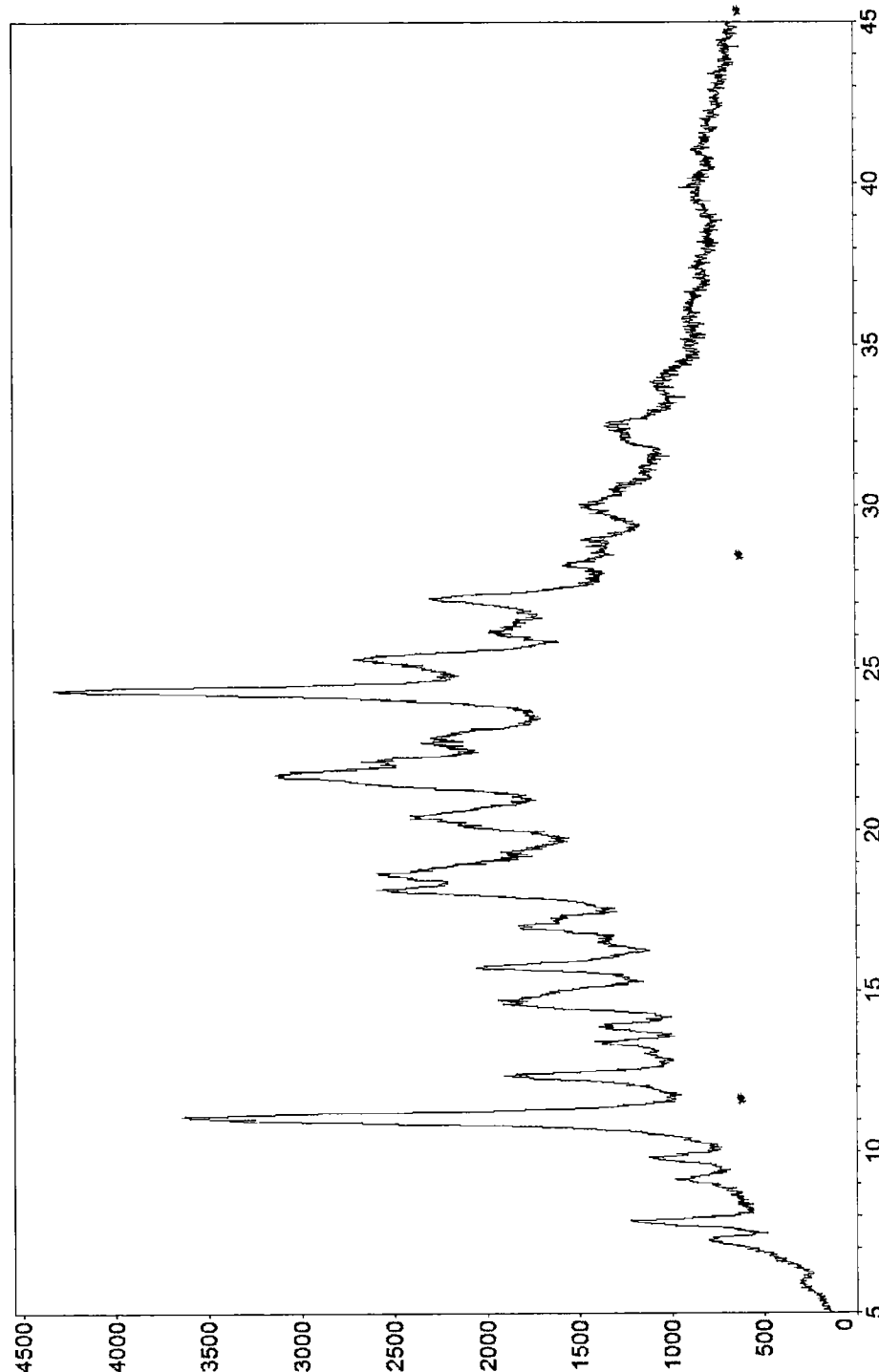


图 4

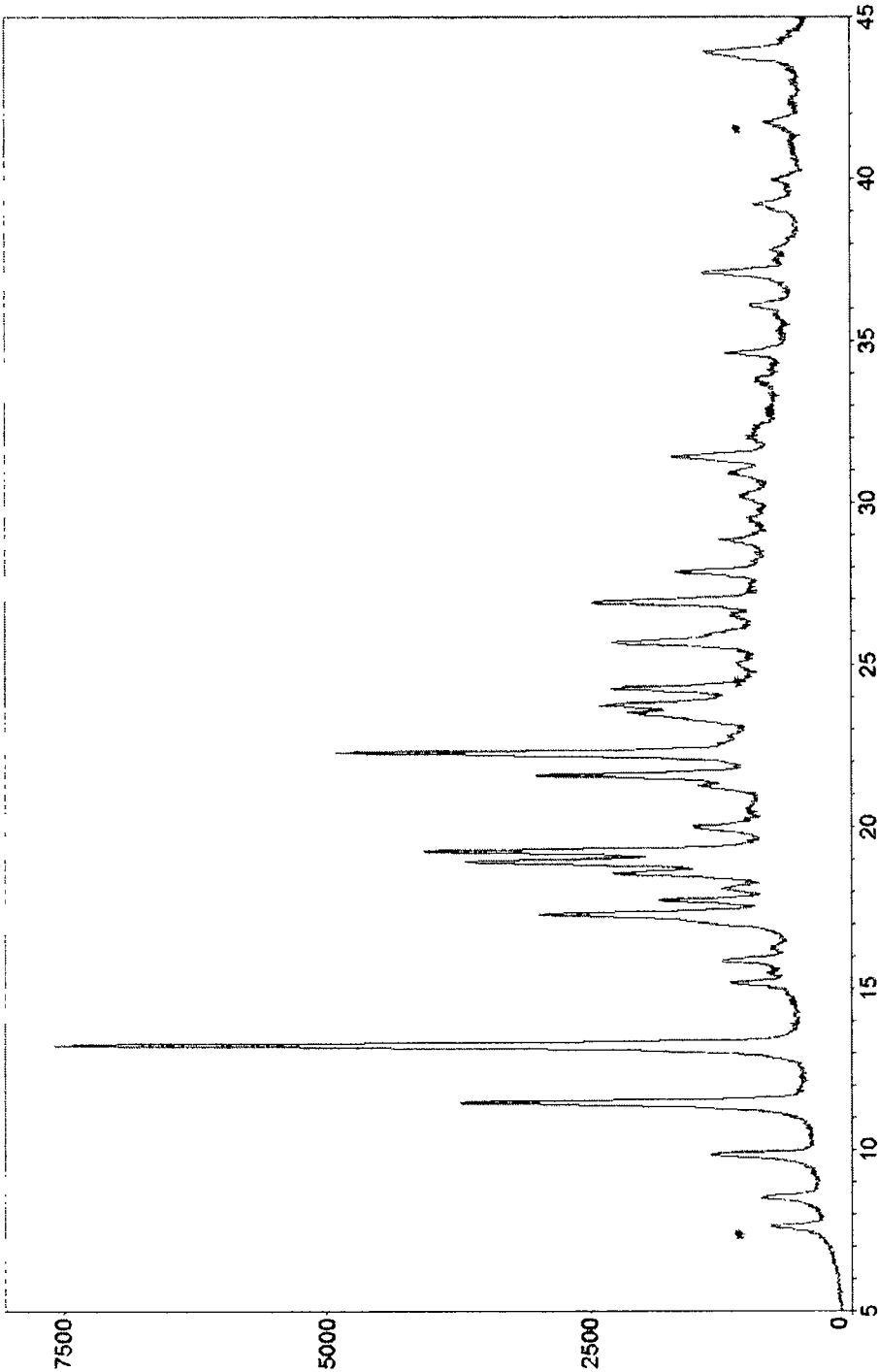


图 5

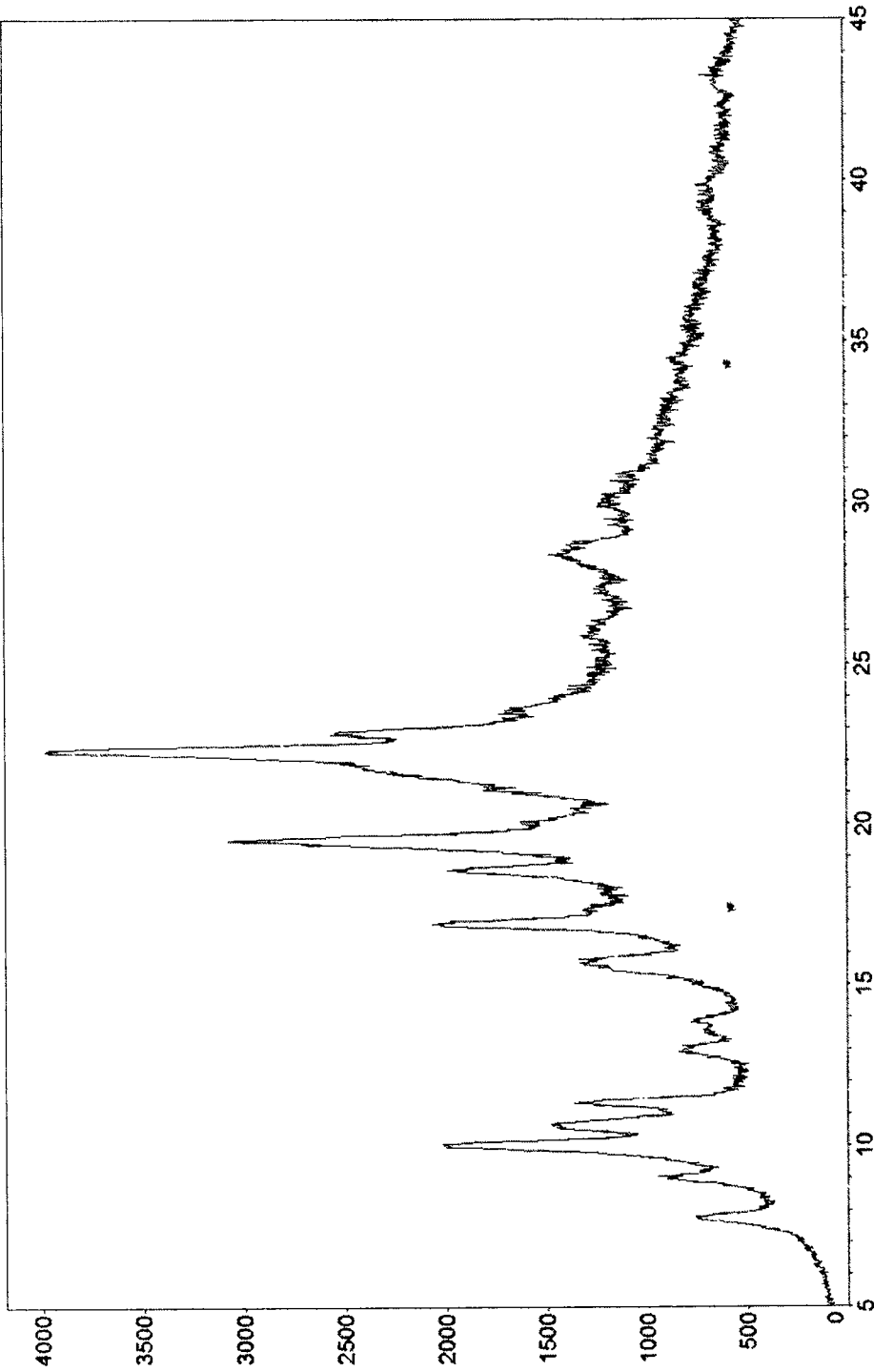


图 6

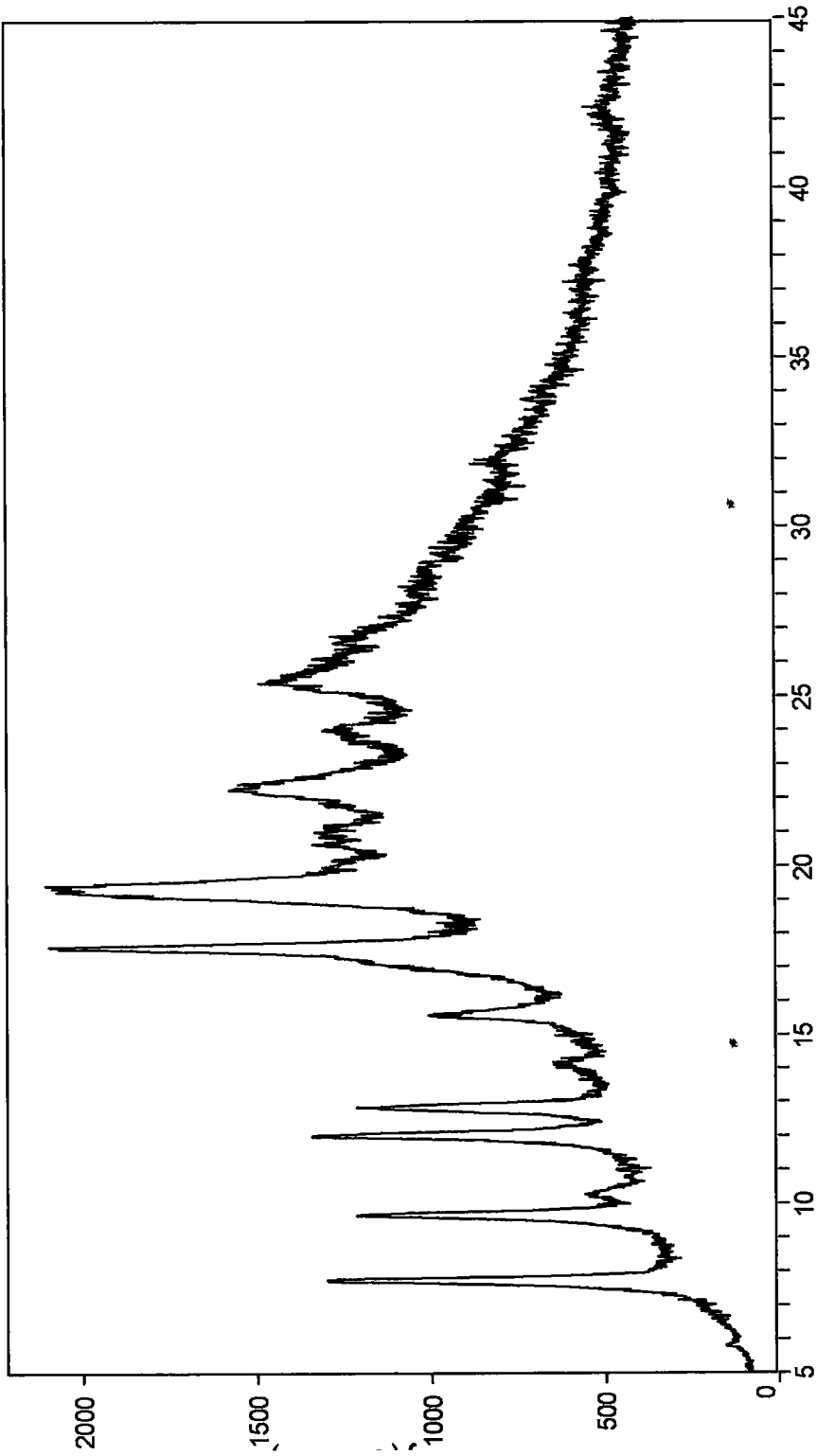


图 7

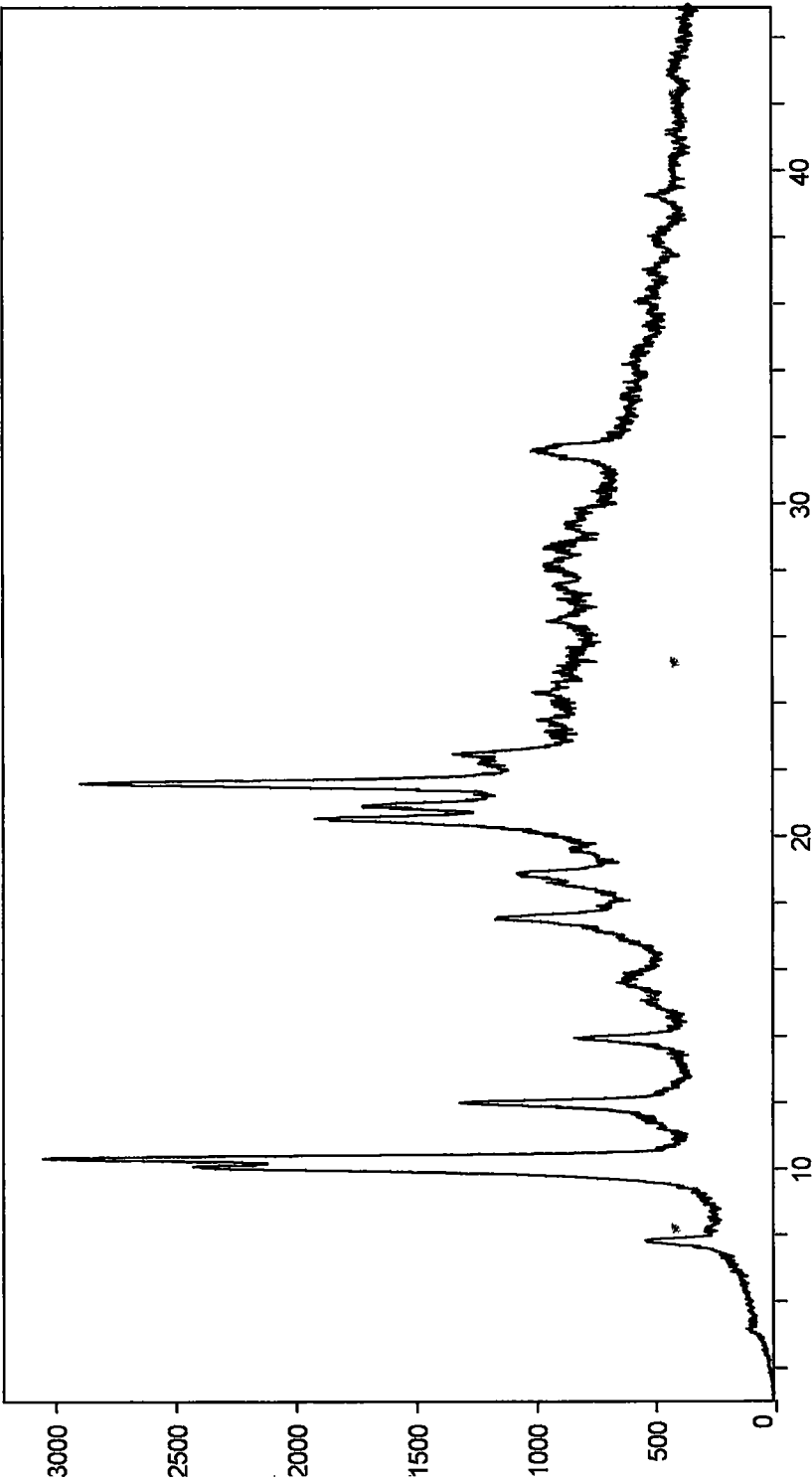


图 8

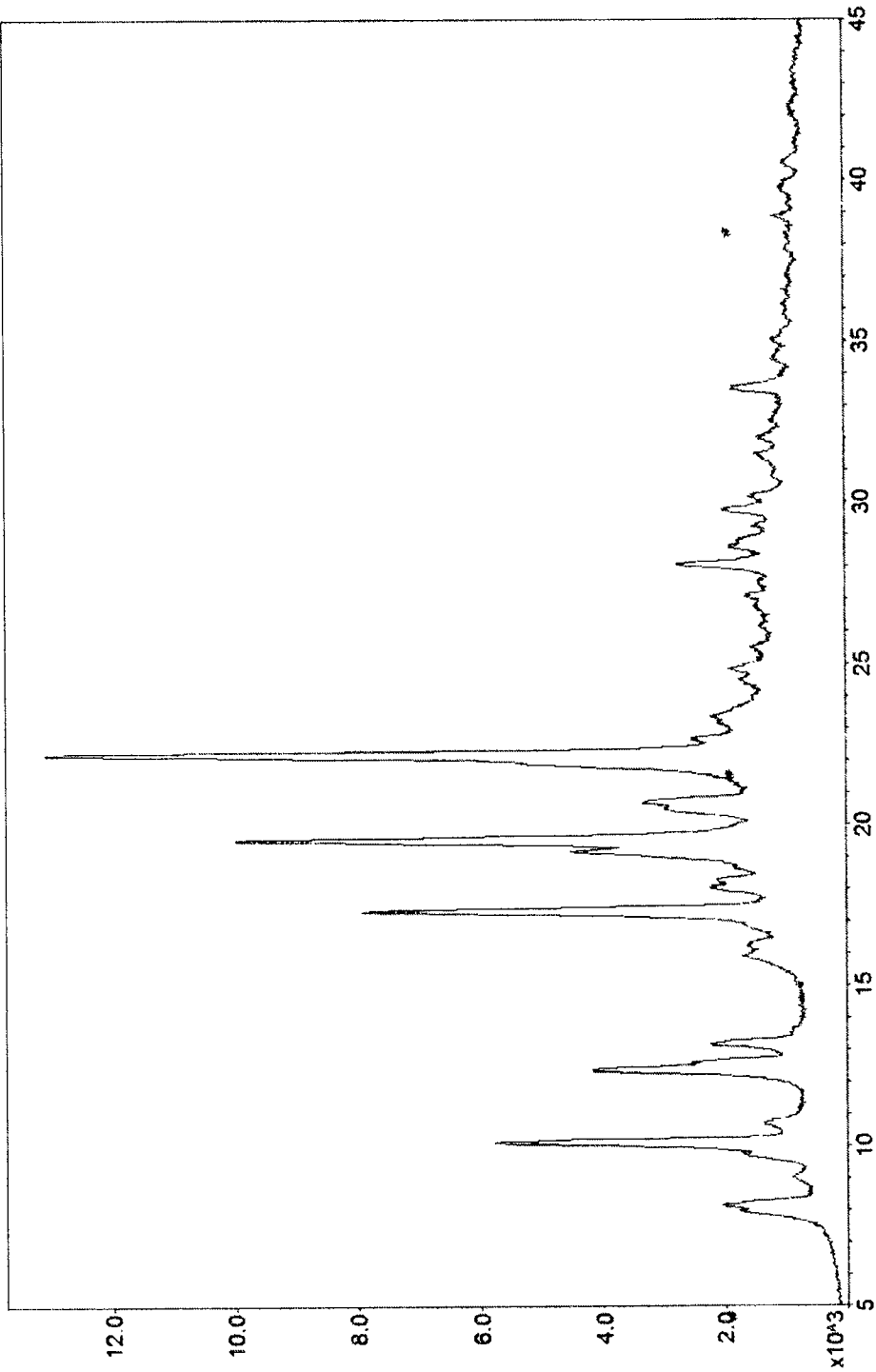


图 9

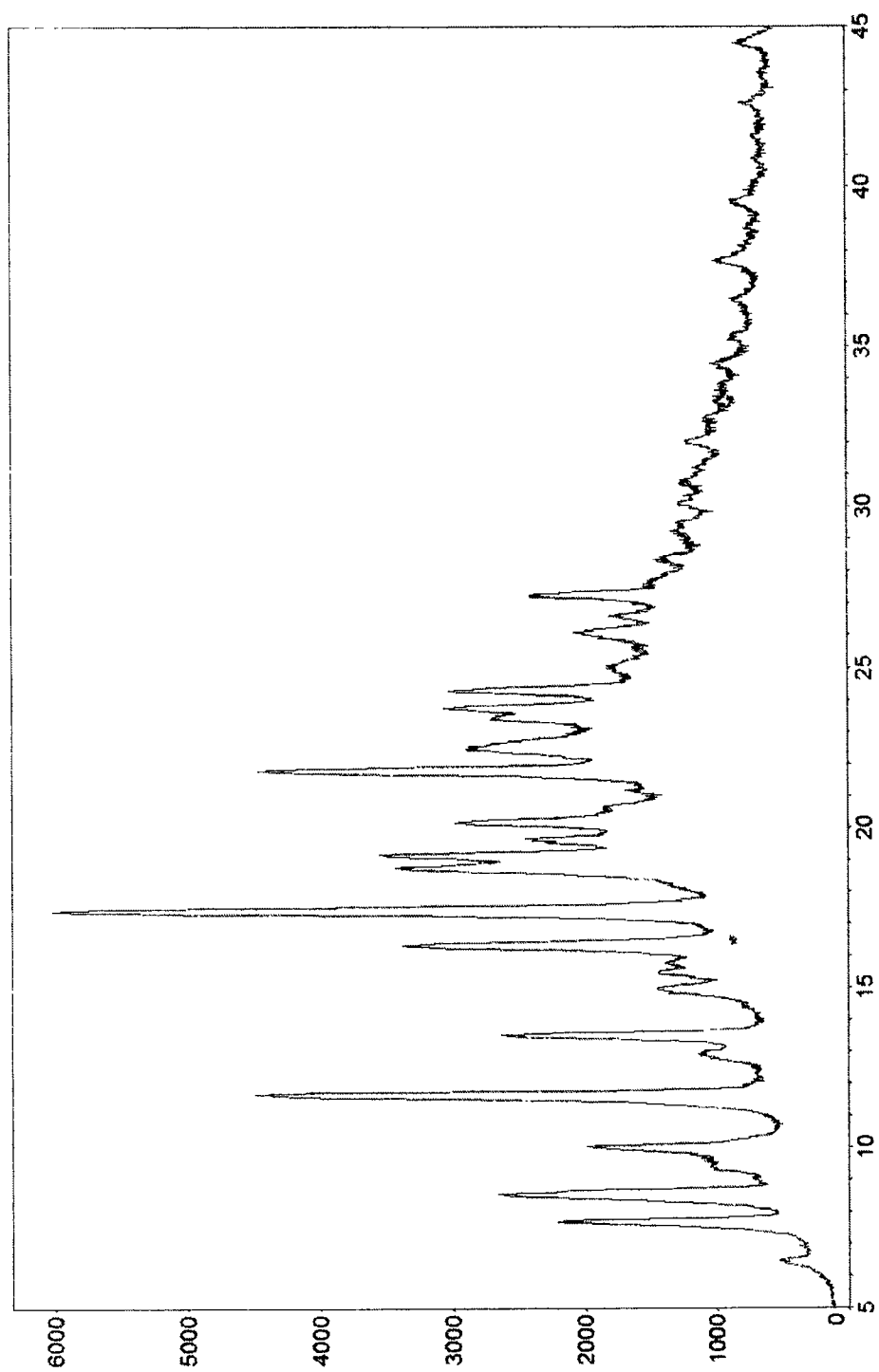


图 10

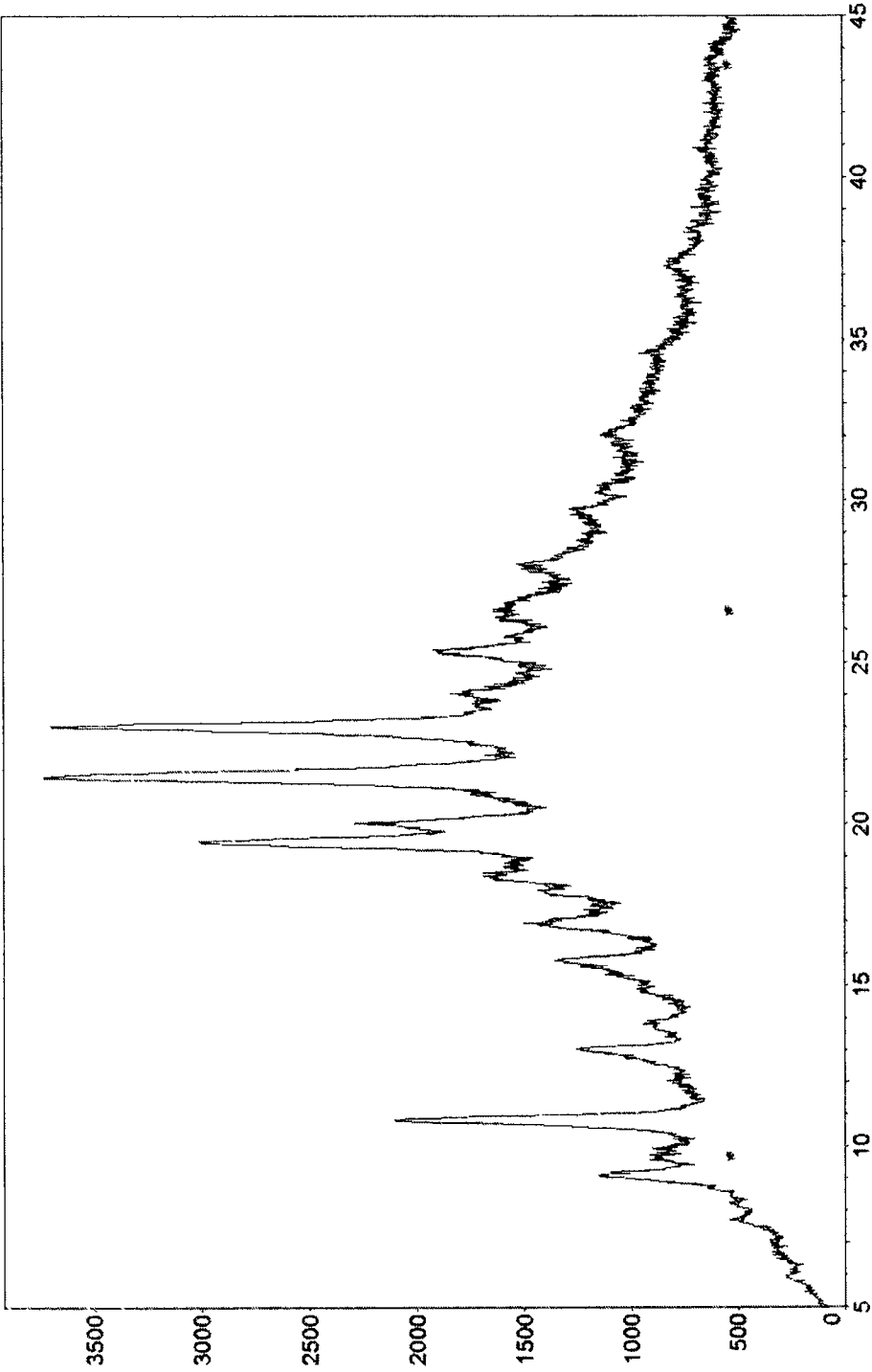


图 11

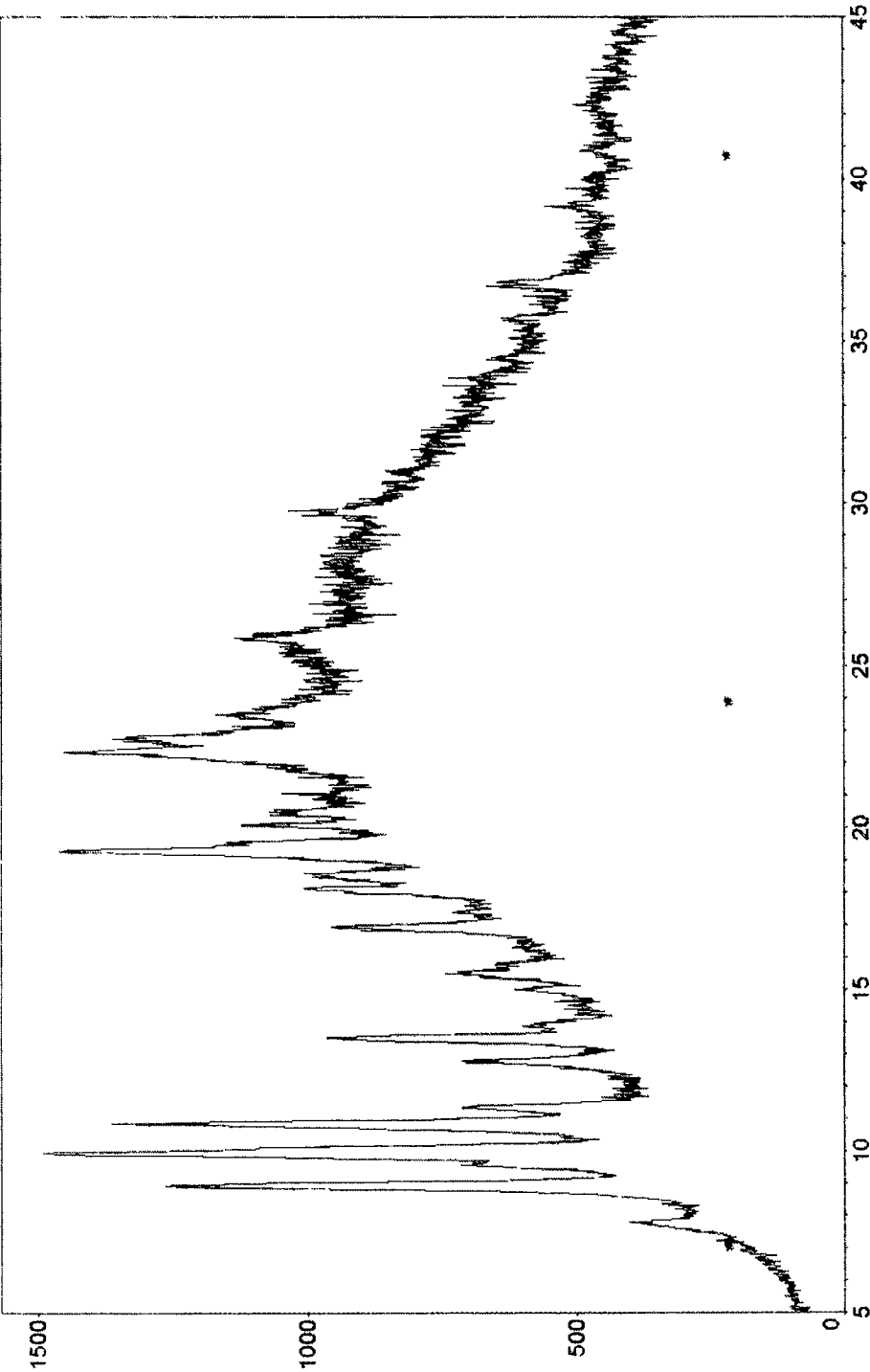


图 12

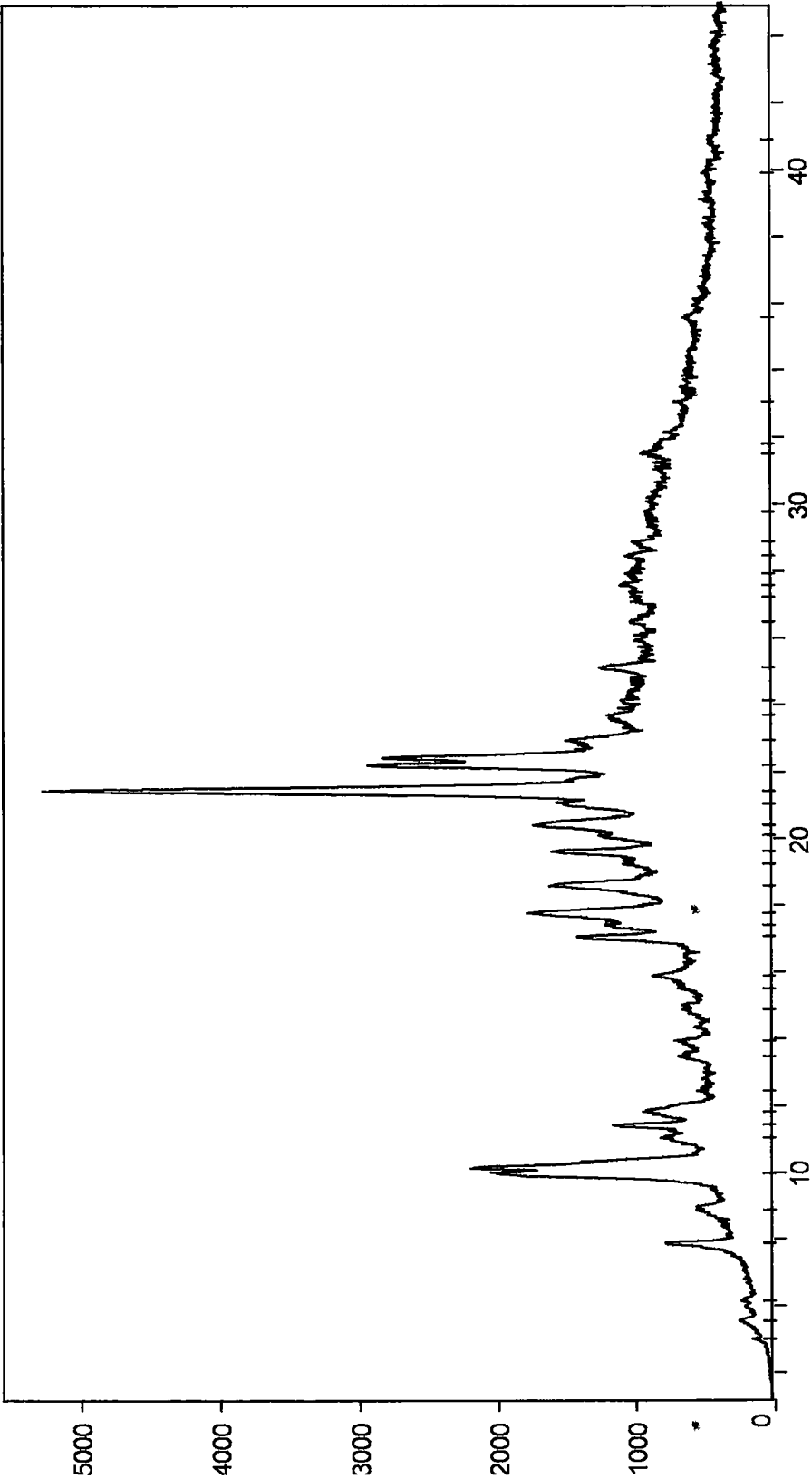


图 13

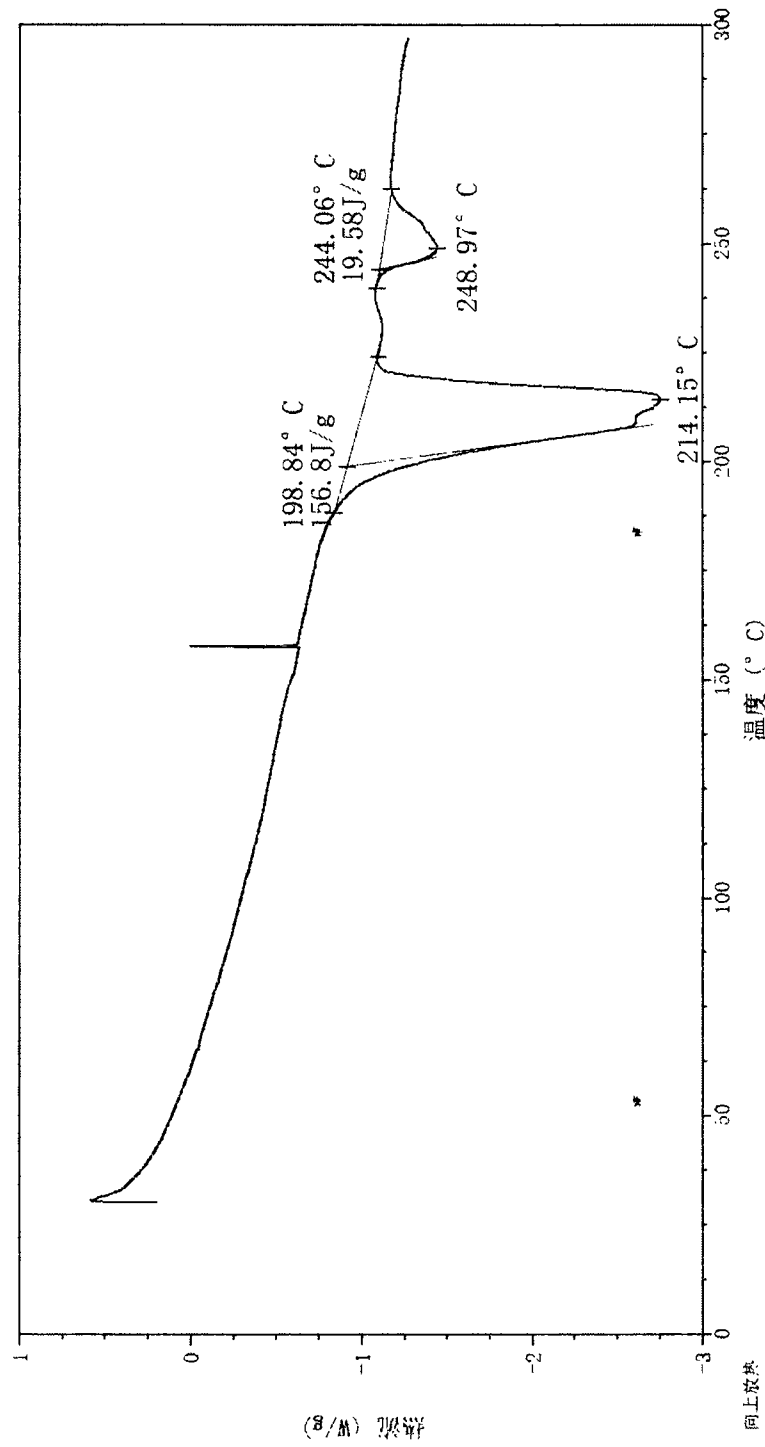


图 14

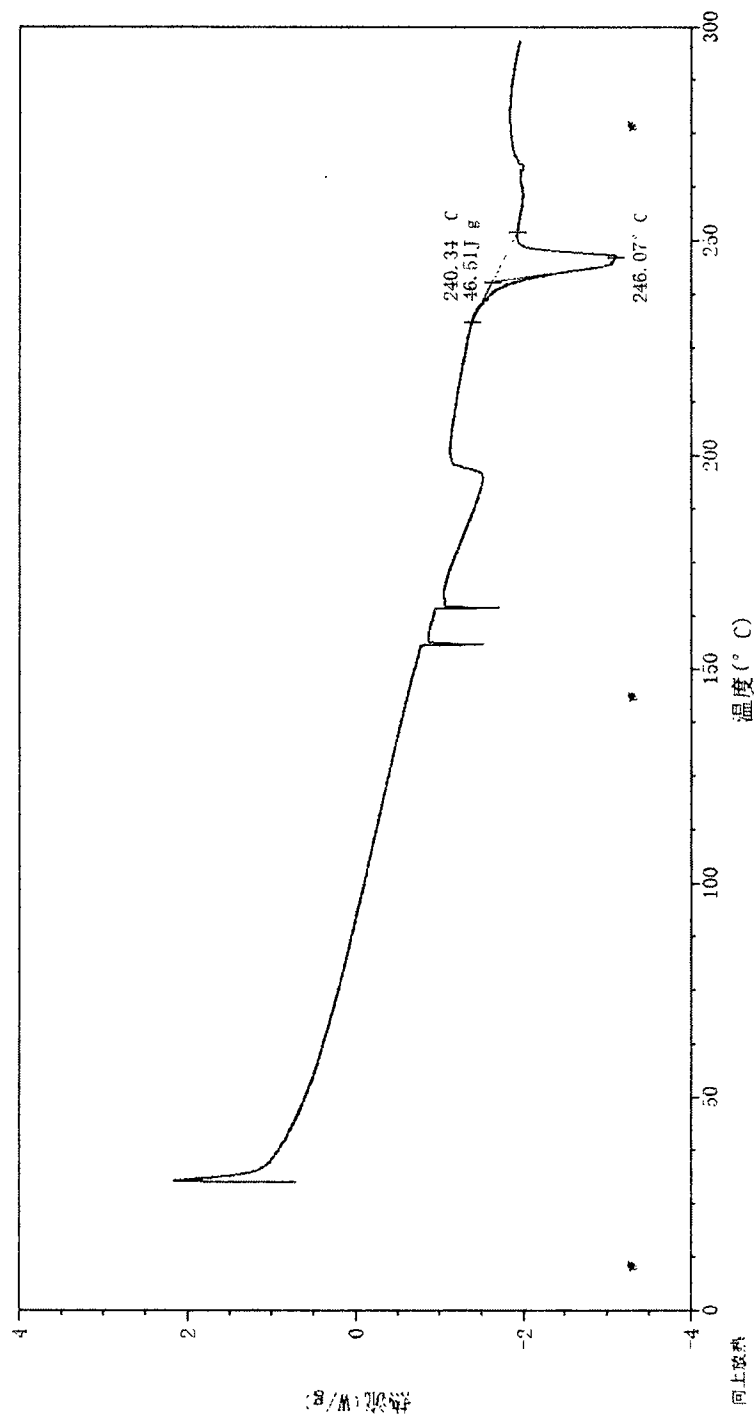


图 15

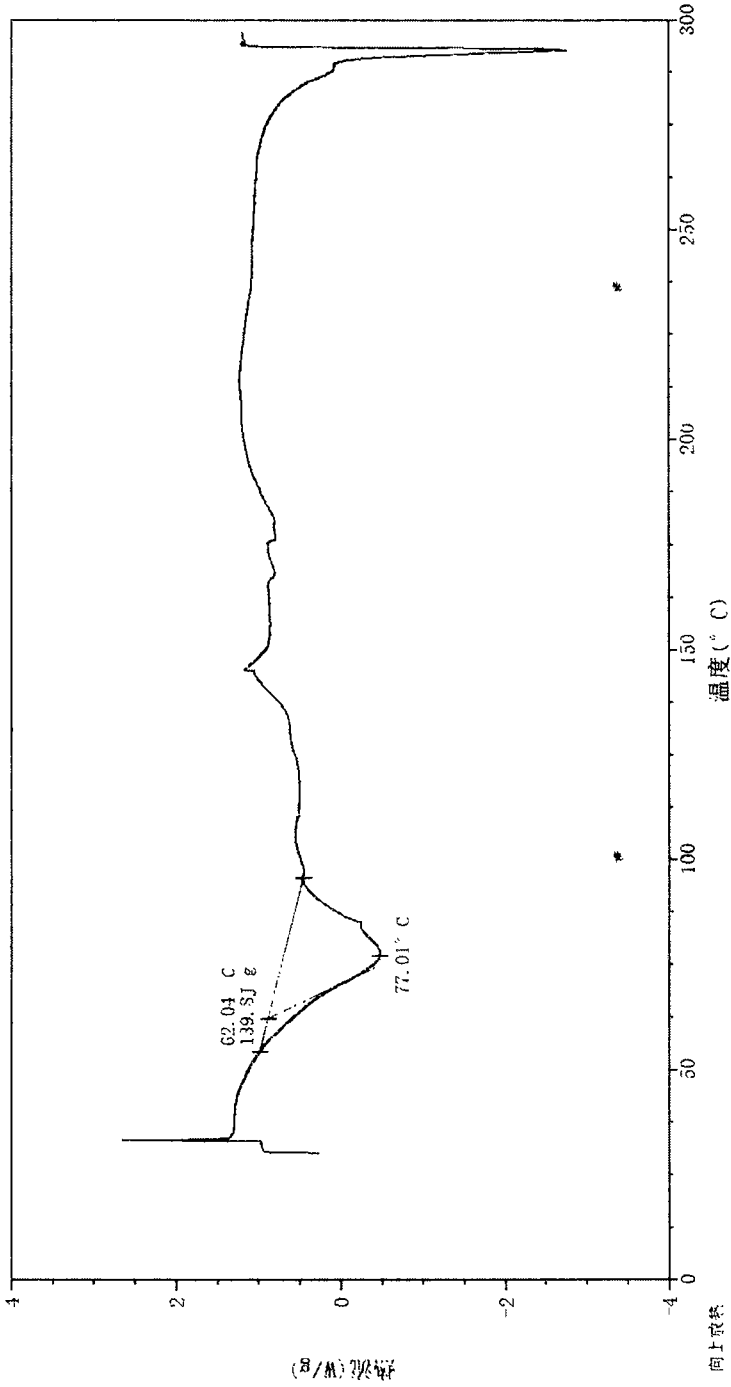


图 16

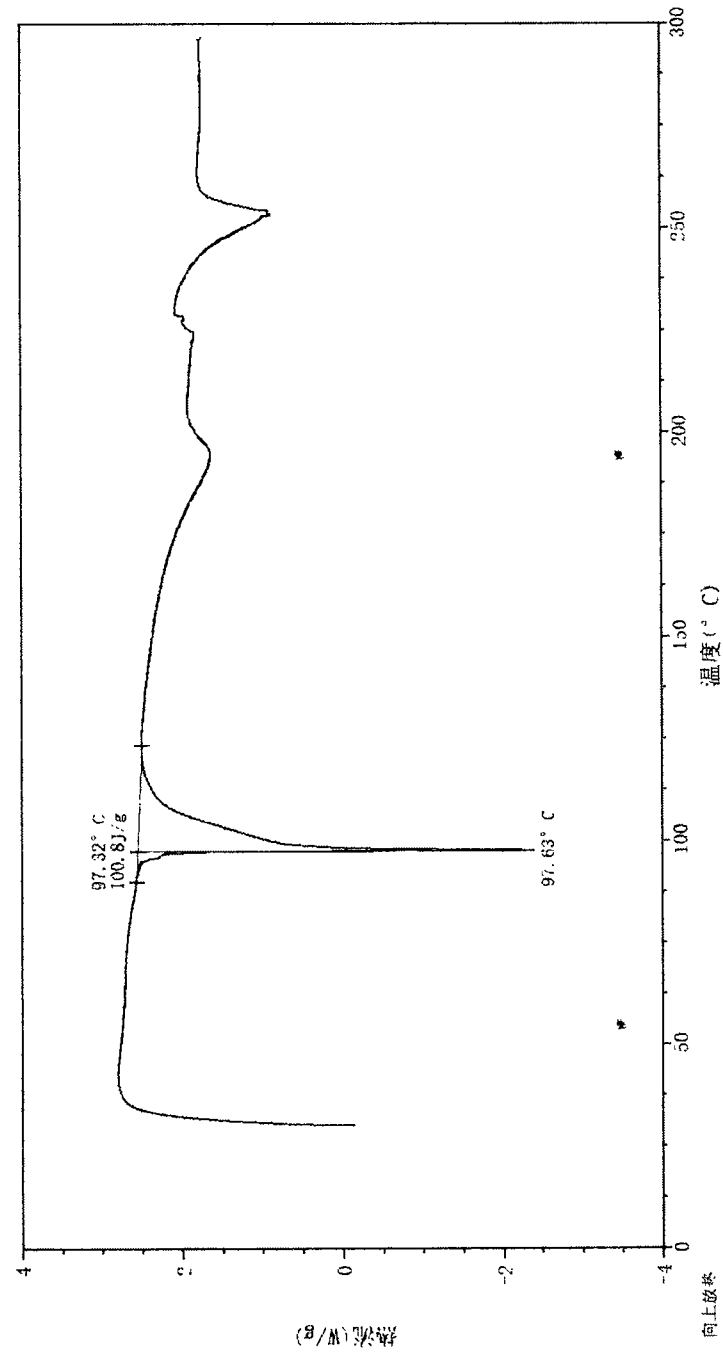


图 17

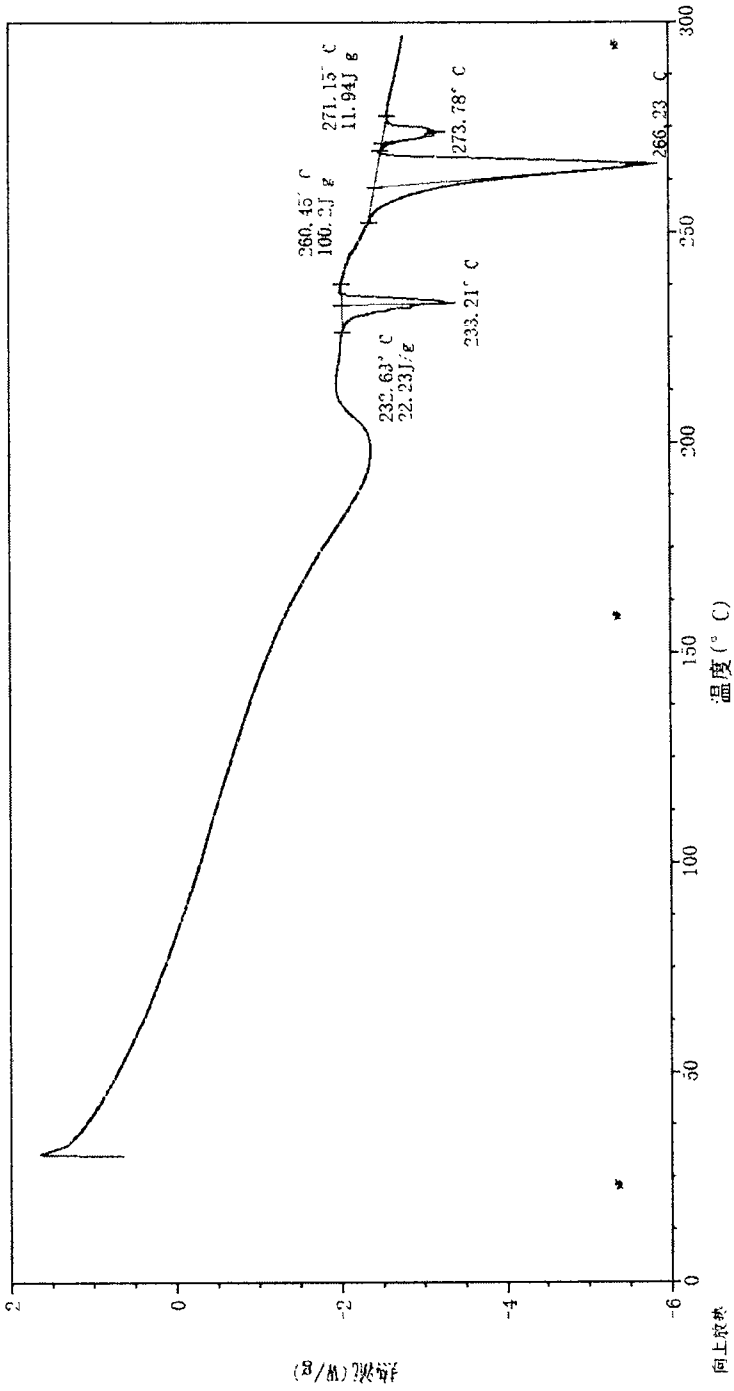


图 18

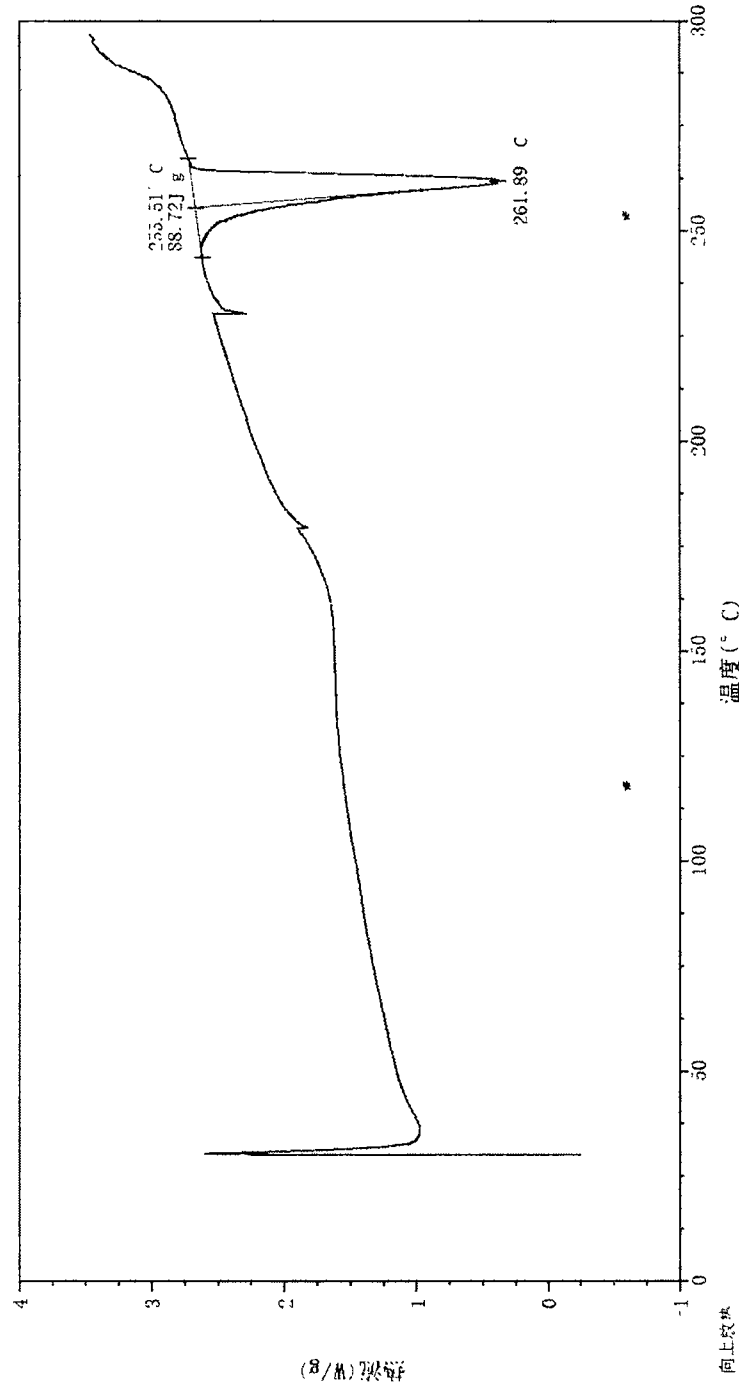


图 19

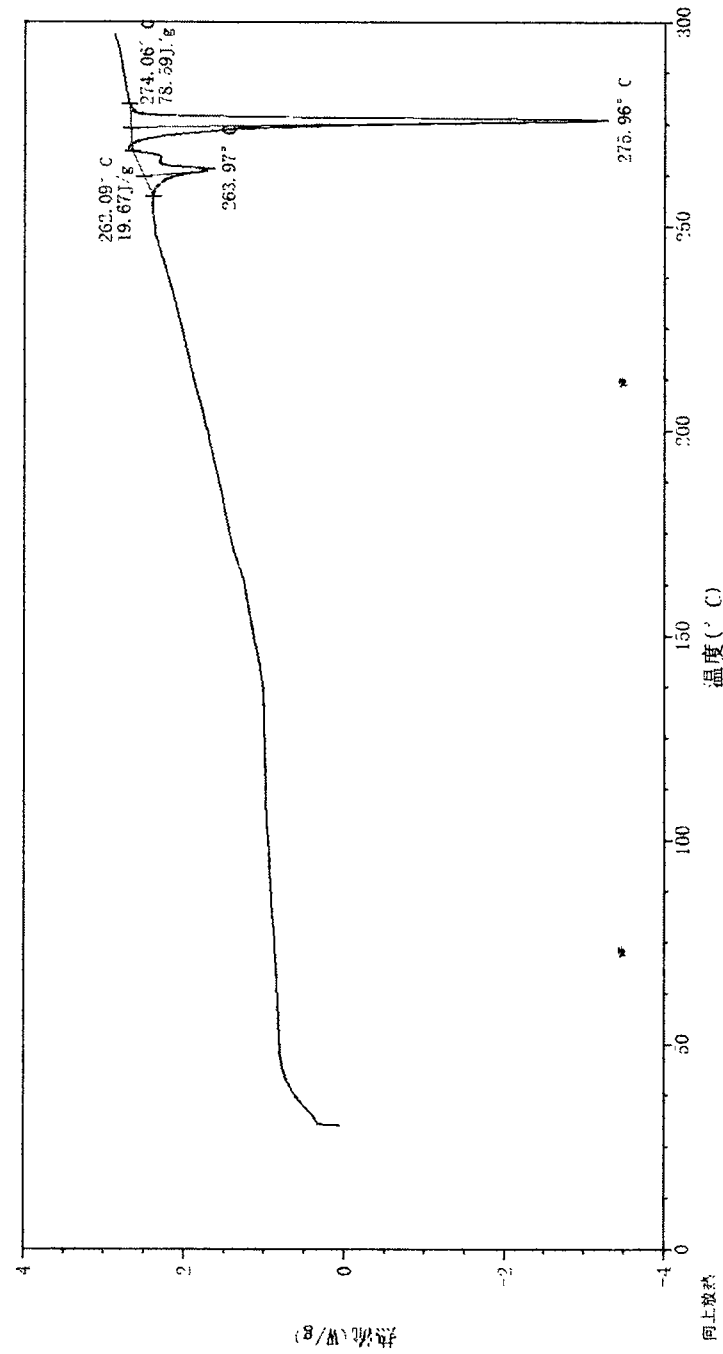


图 20

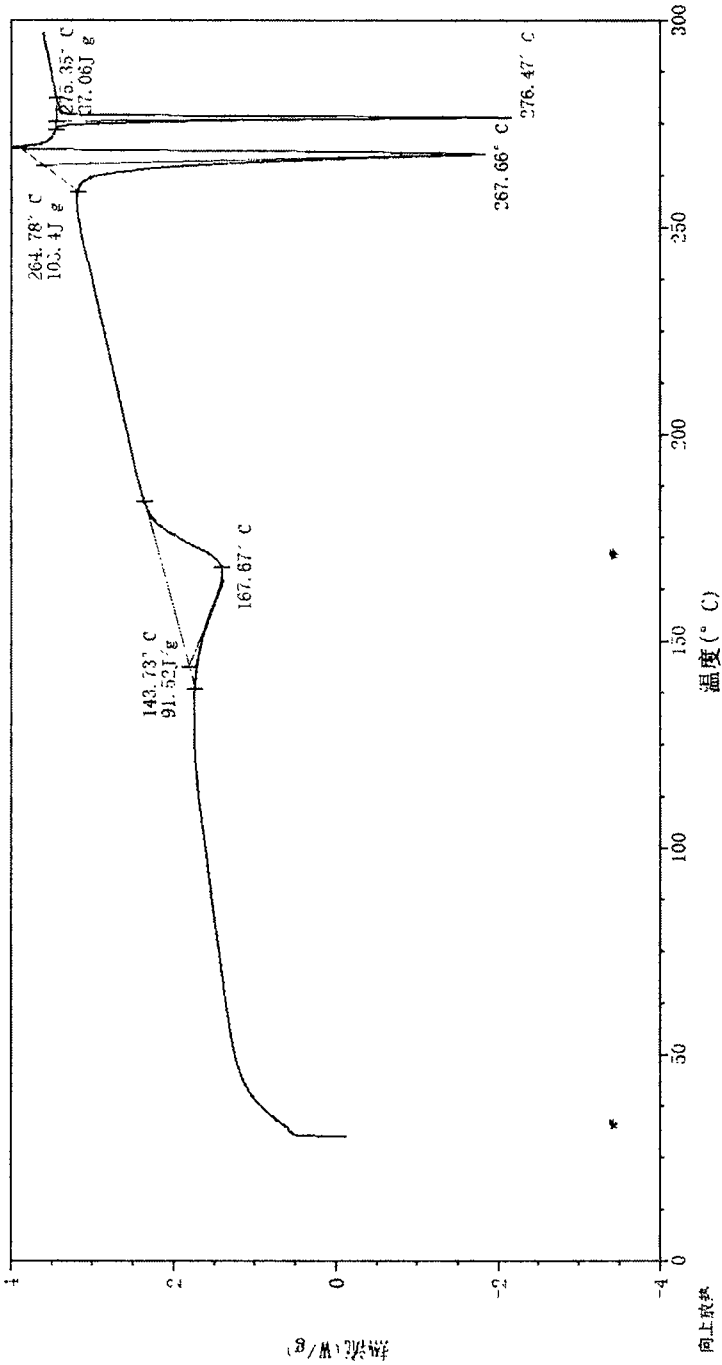


图 21

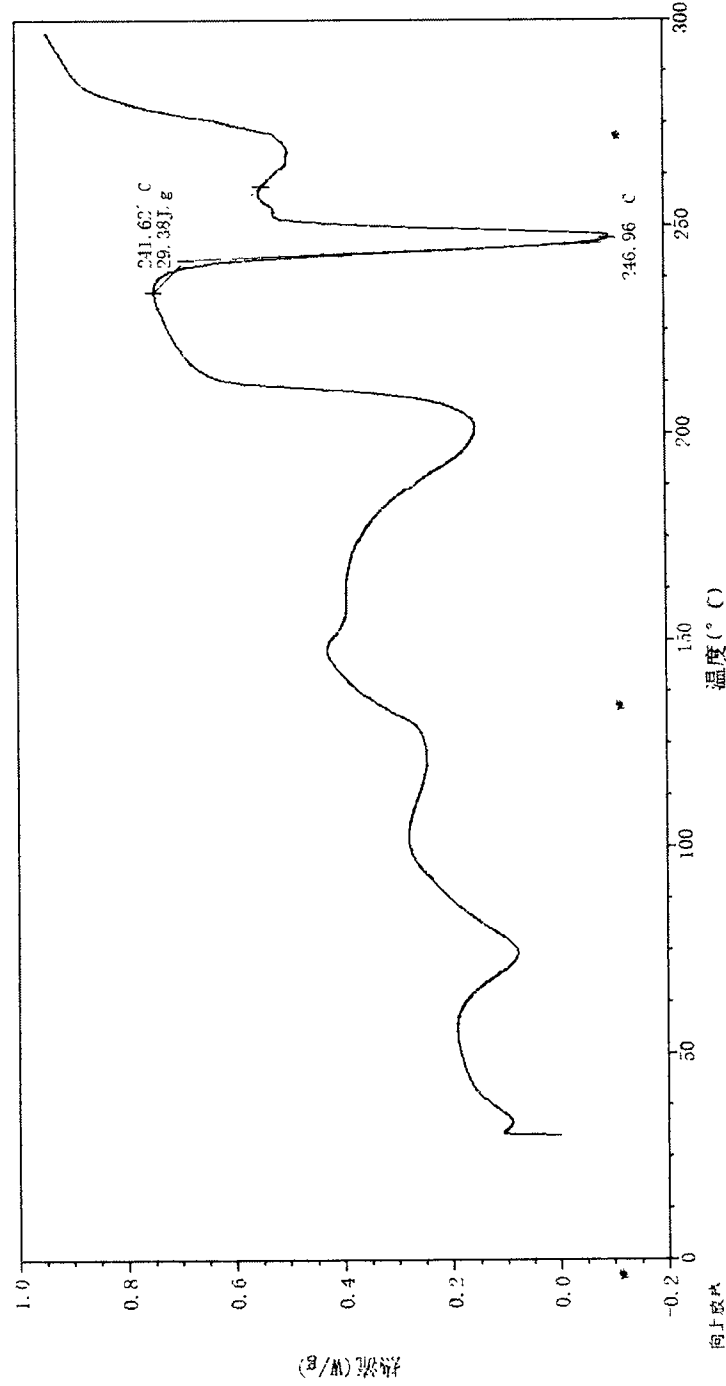


图 22

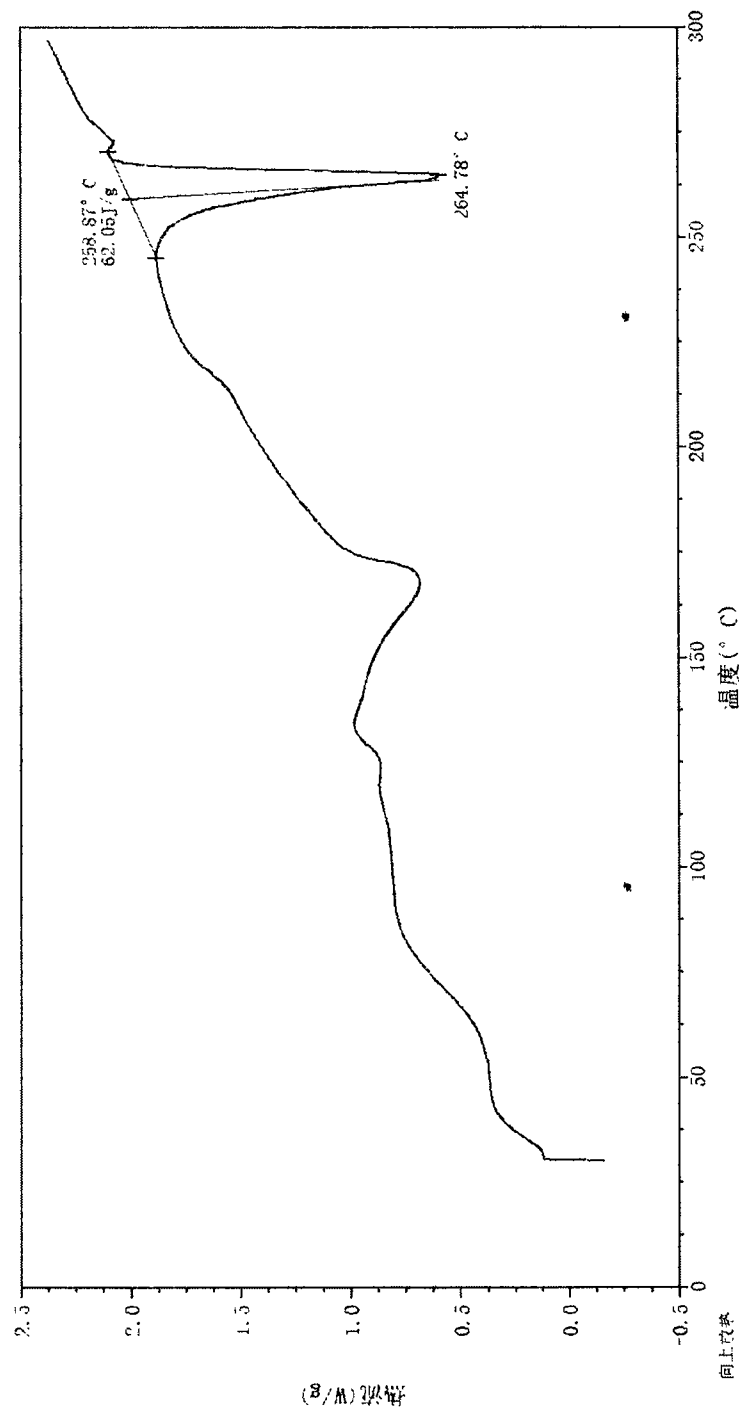


图 23

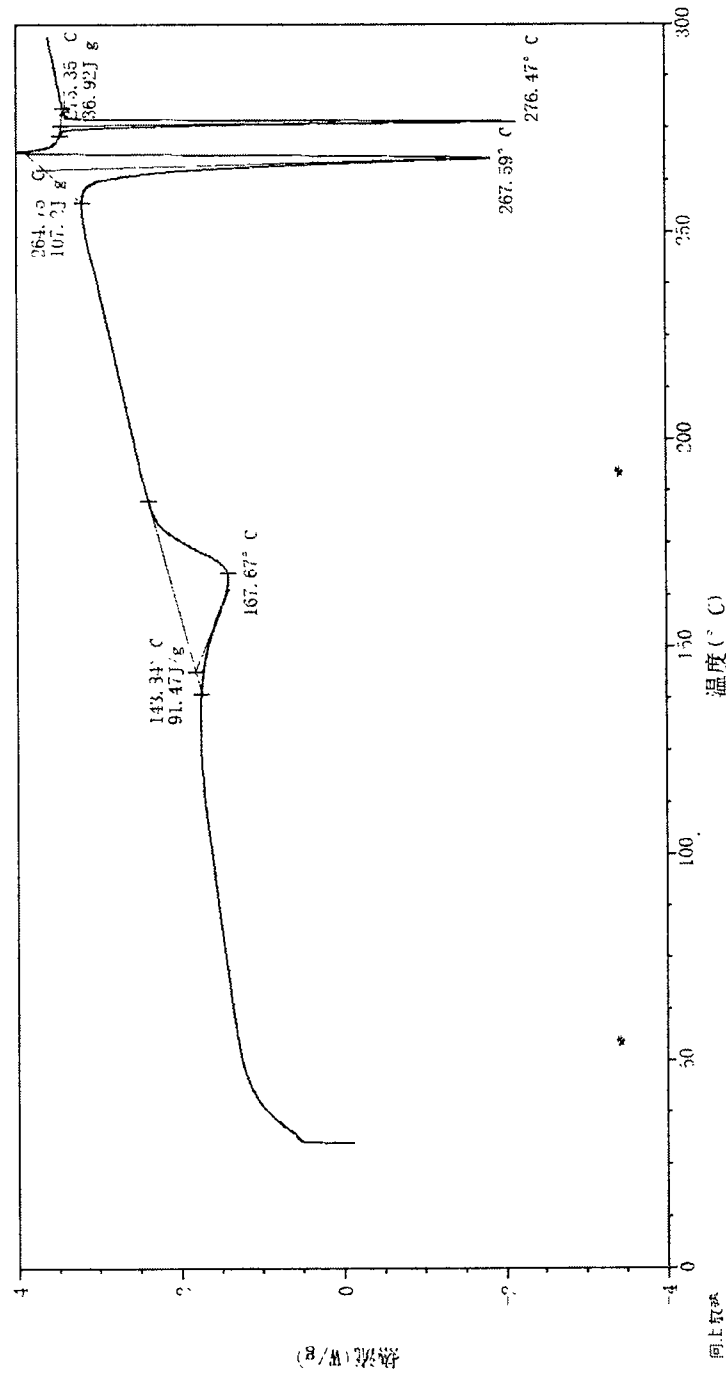


图 24

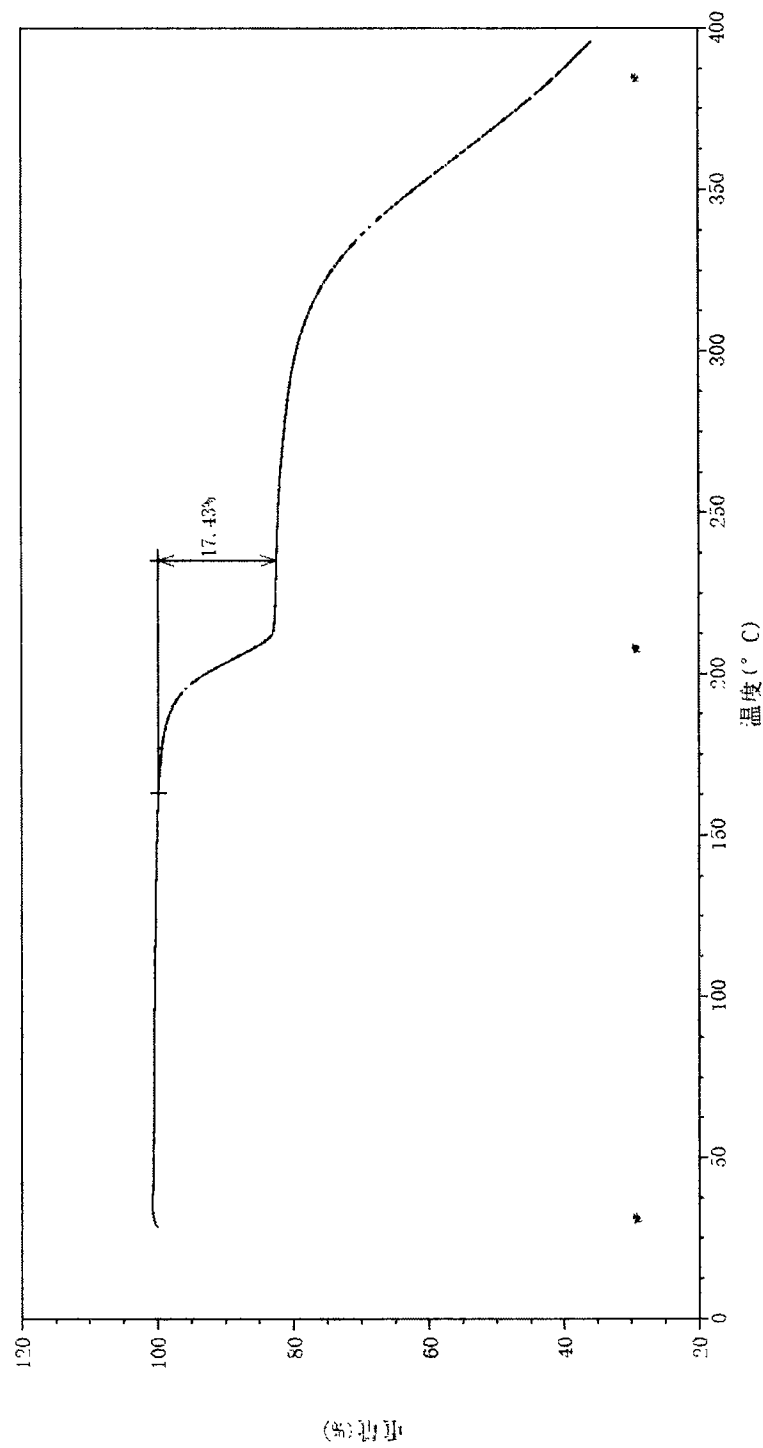


图 25

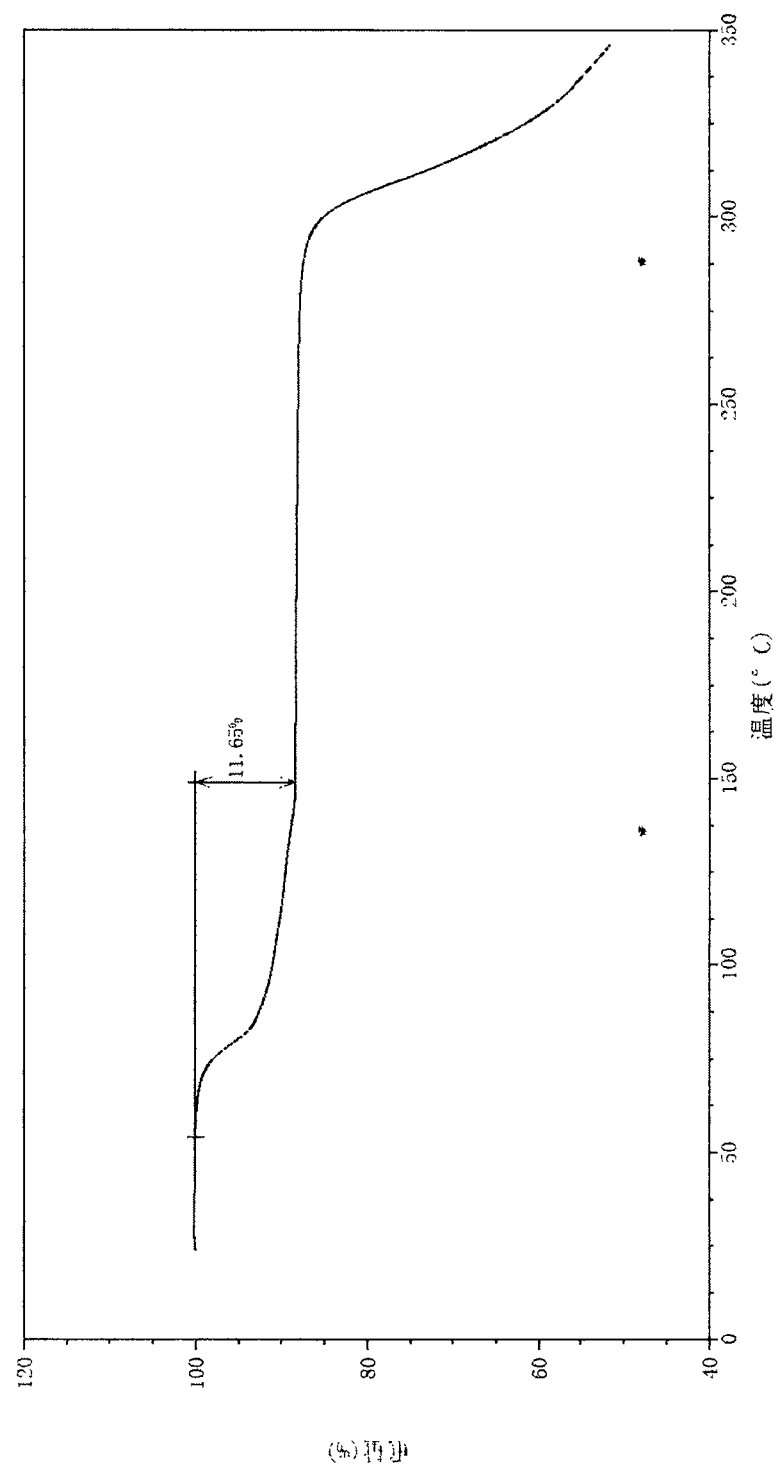


图 26

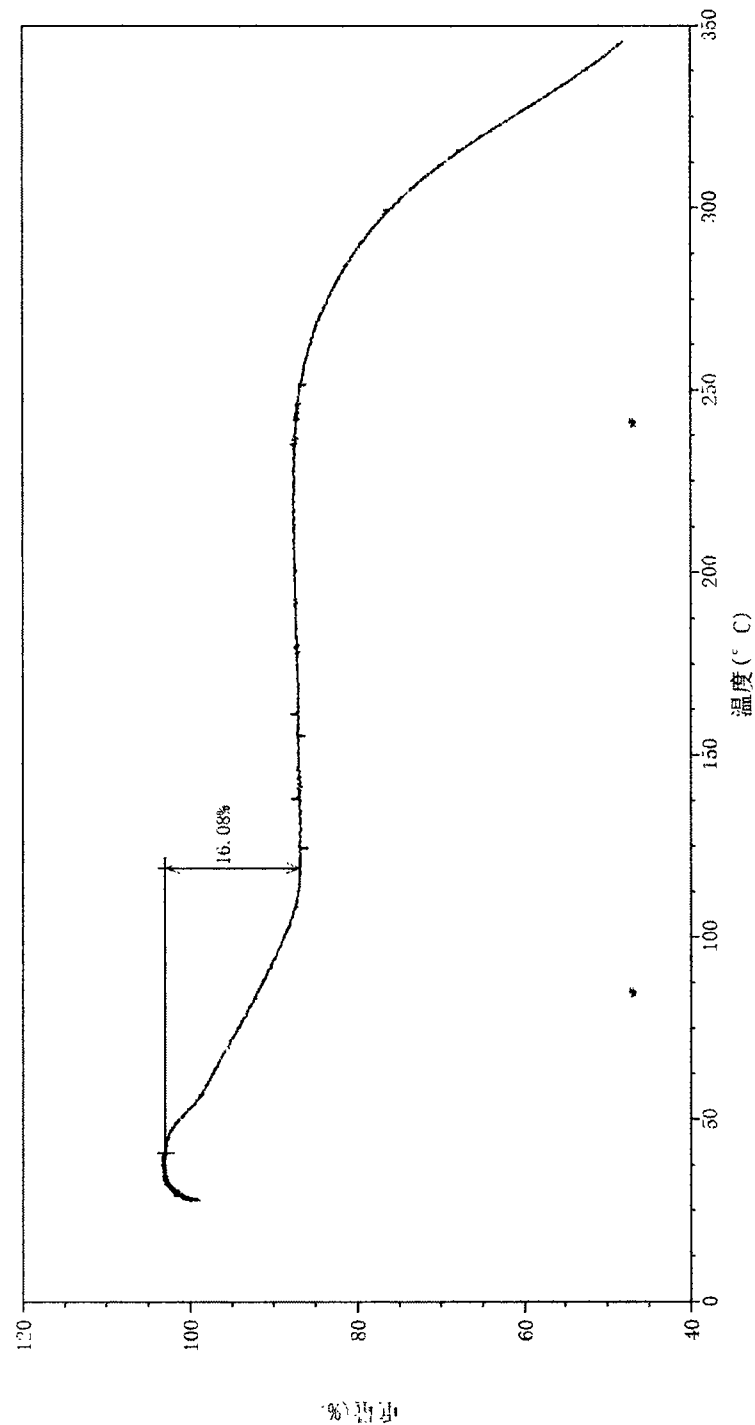


图 27

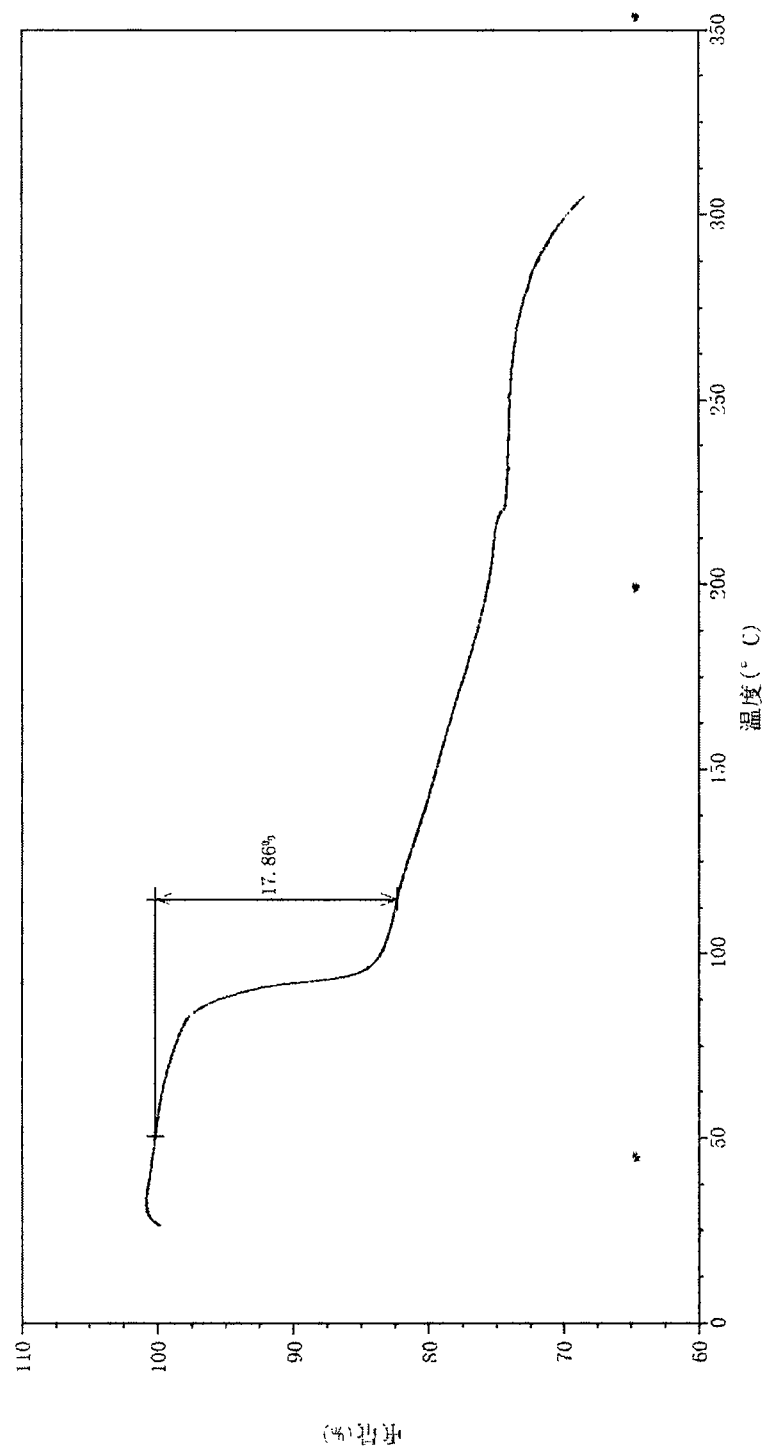


图 28

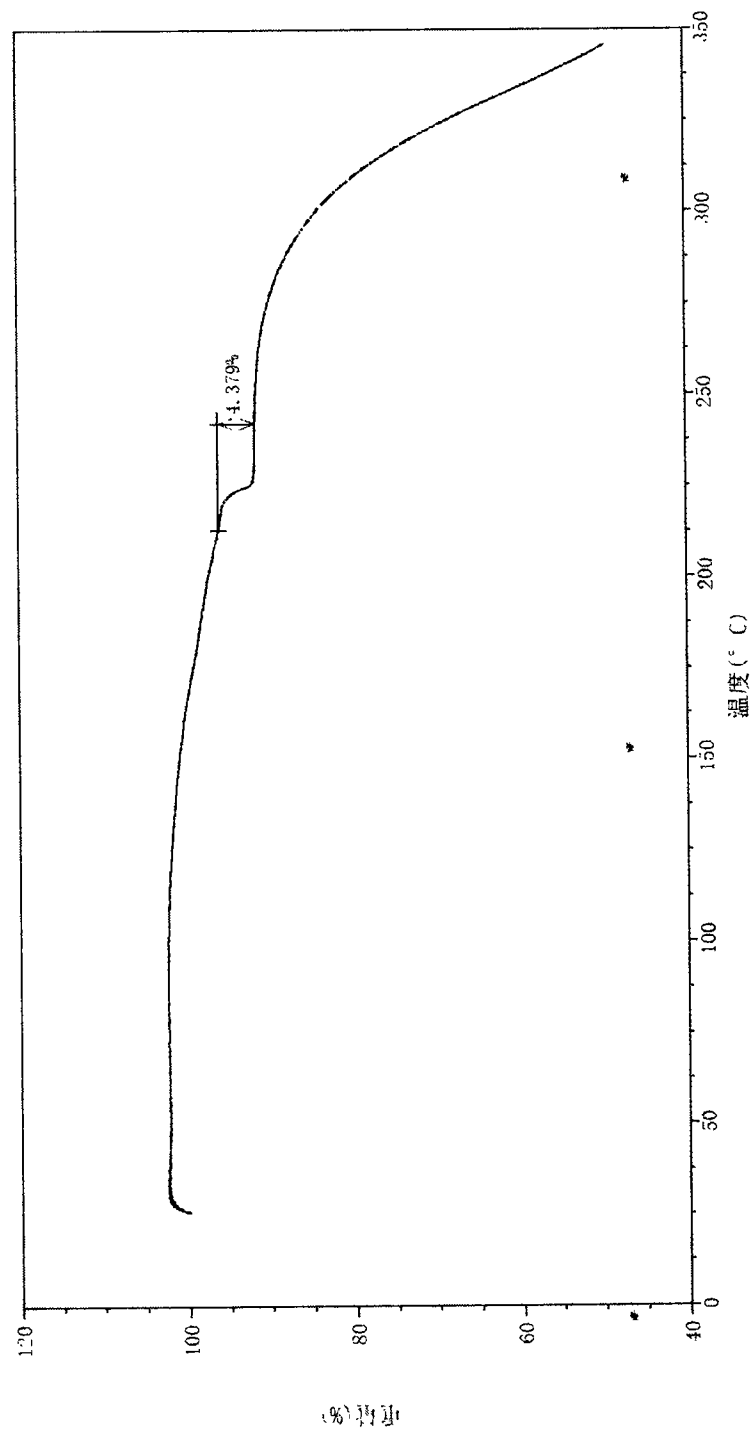


图 29

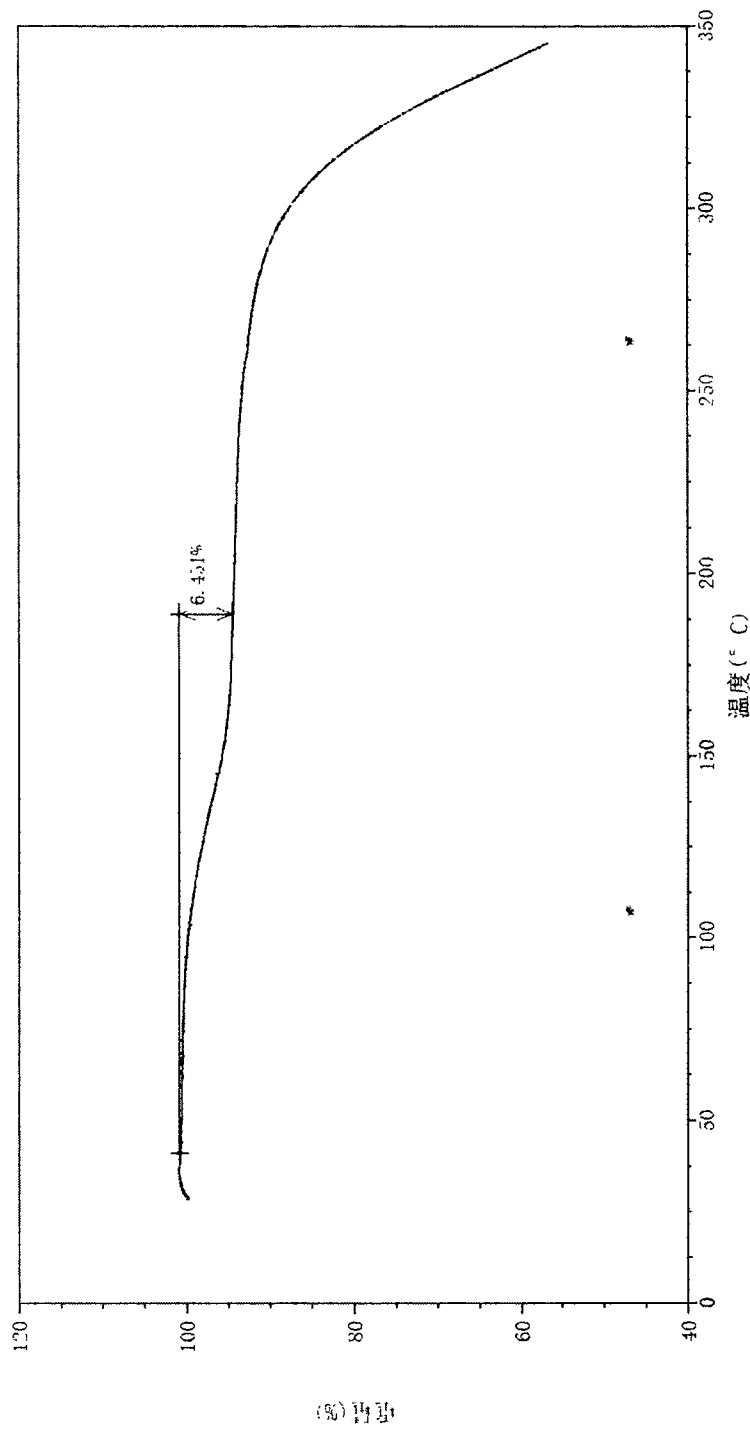


图 30

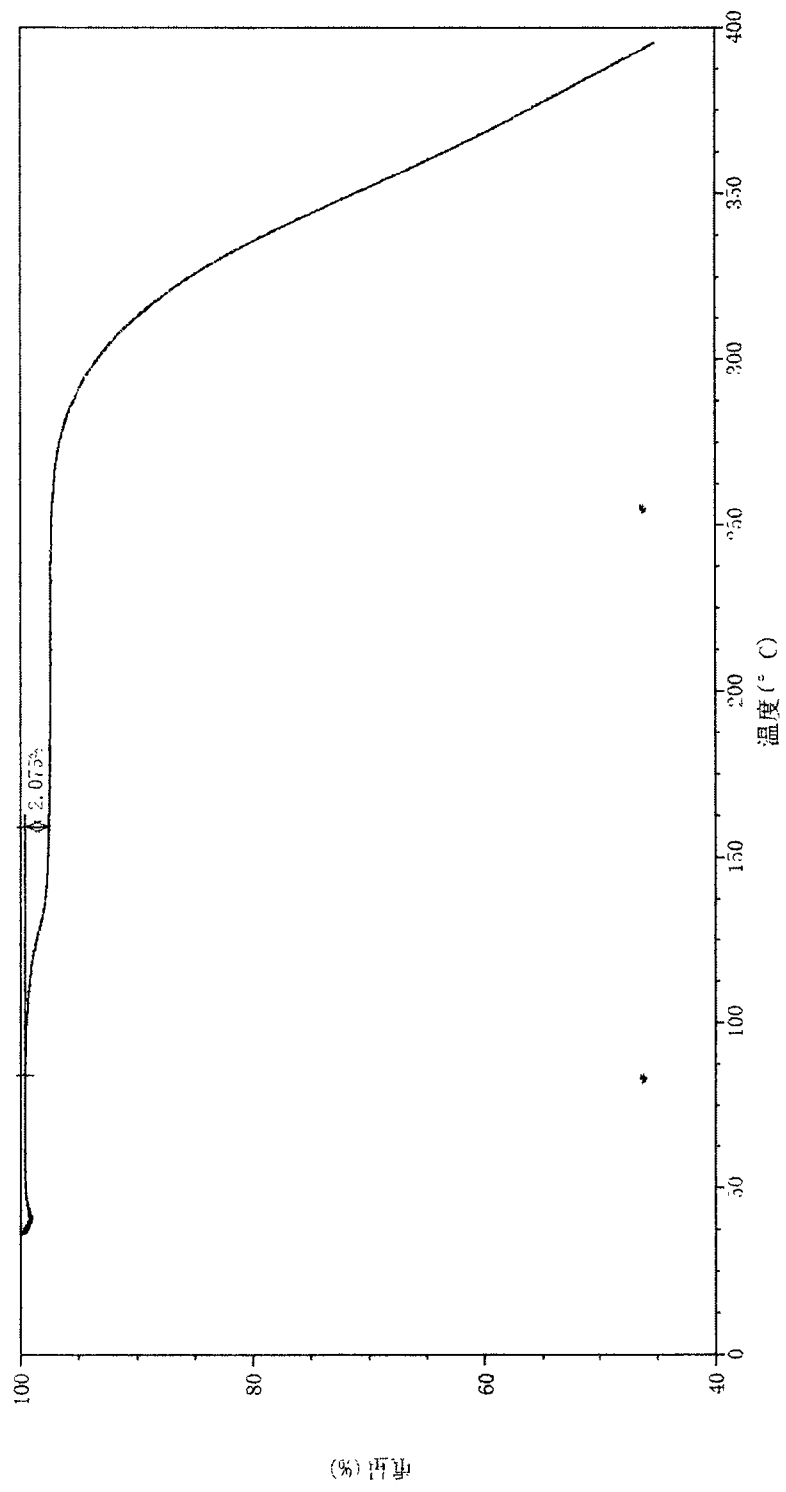


图 31

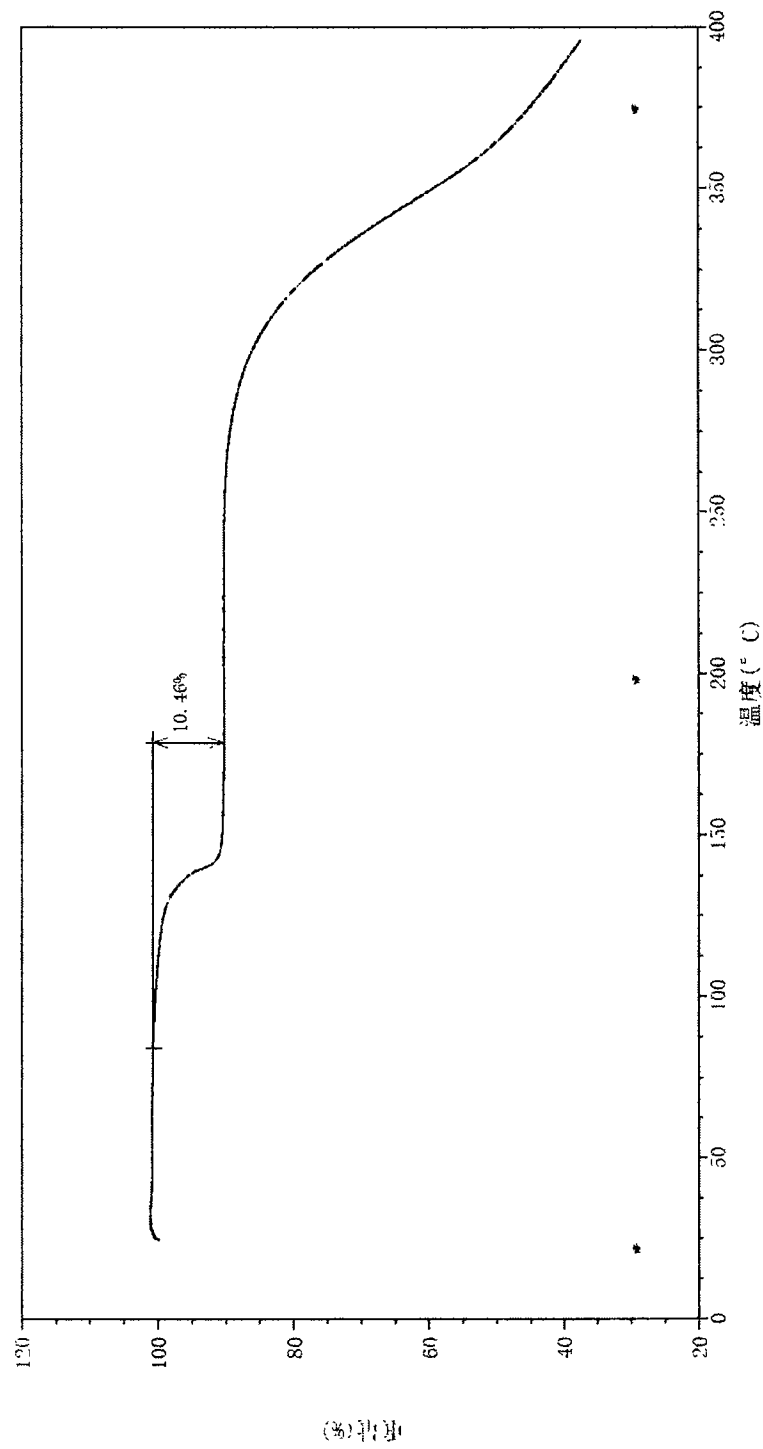


图 32

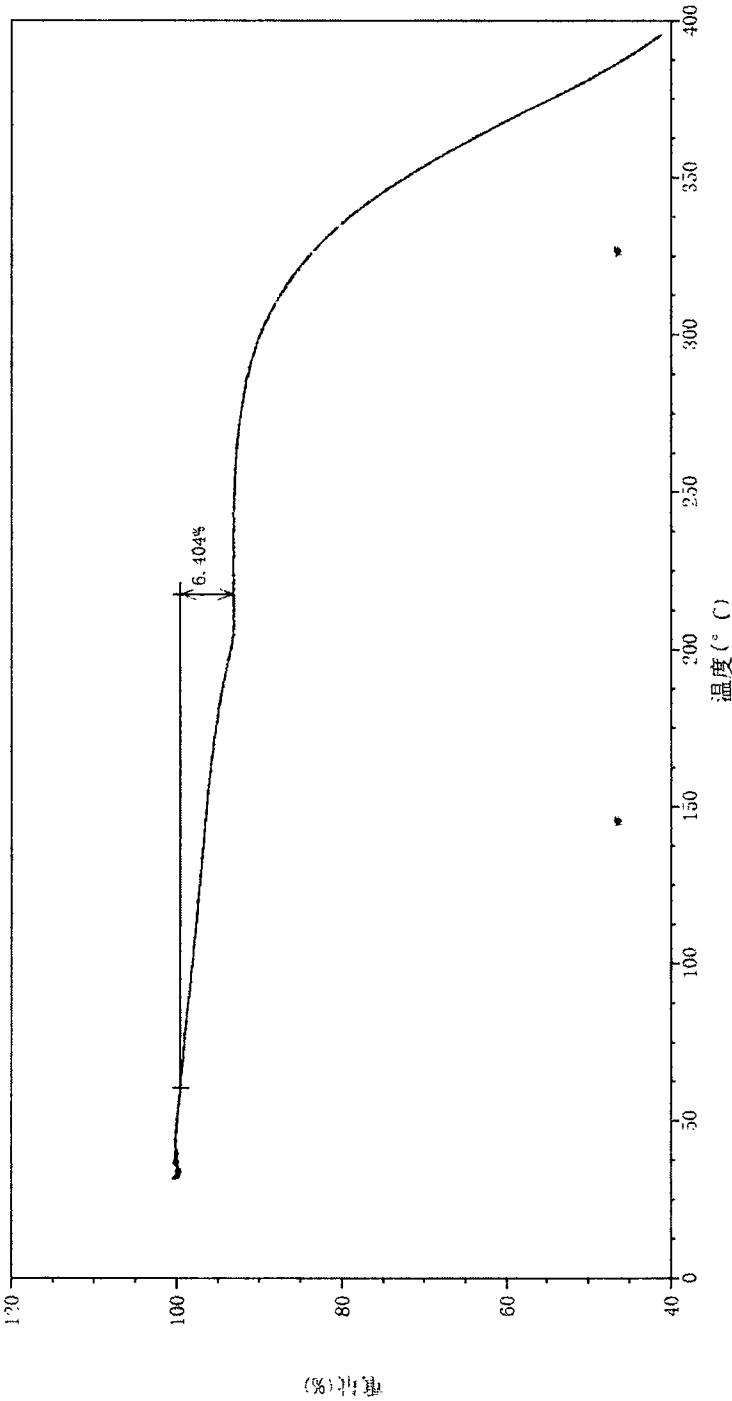


图 33

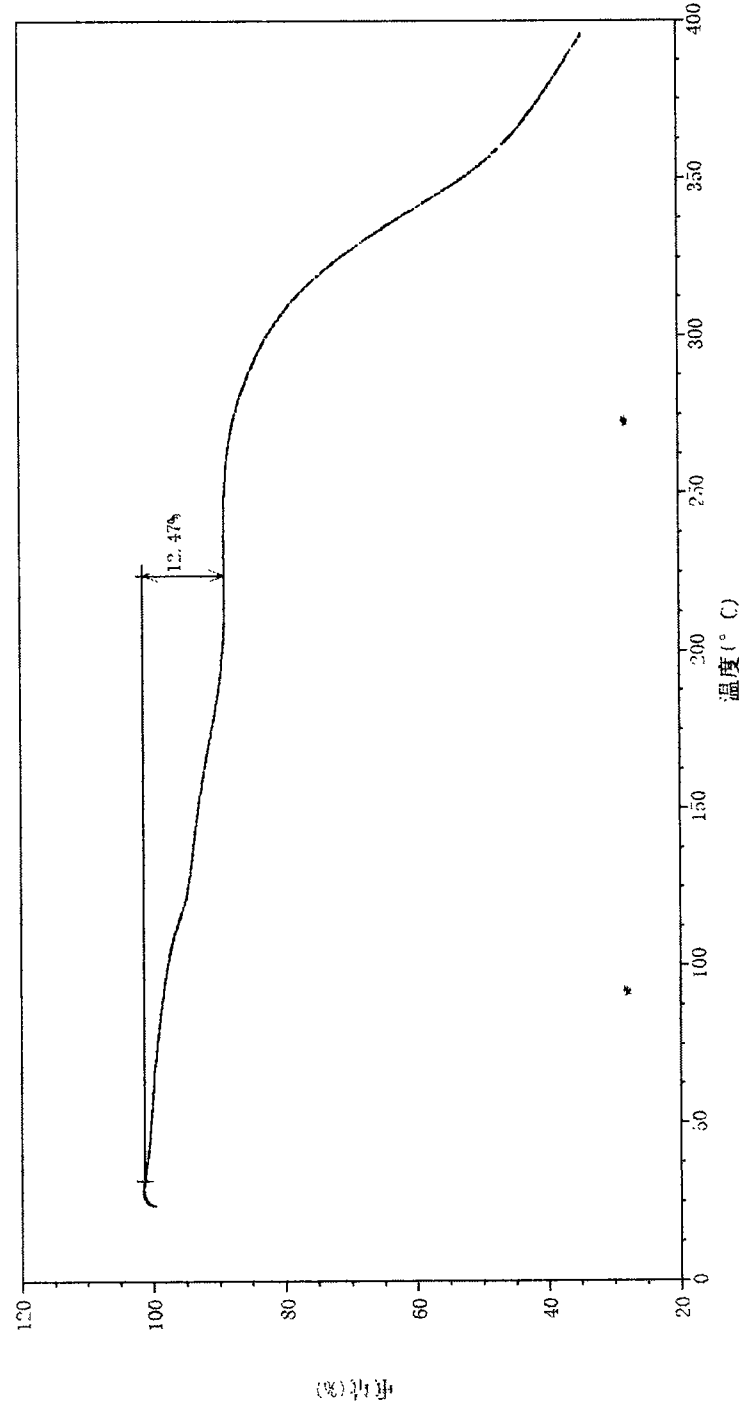


图 34

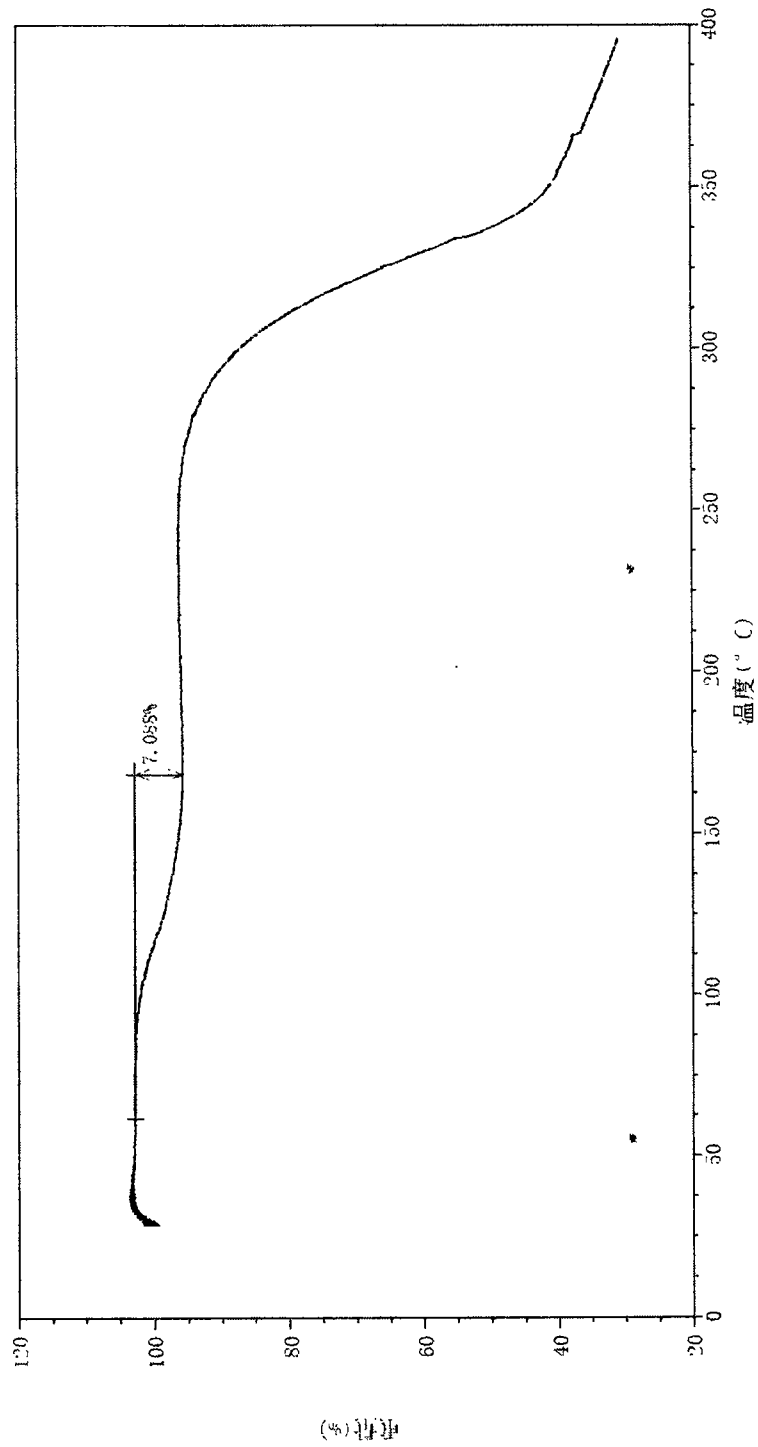


图 35