

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年12月19日 (19.12.2024)



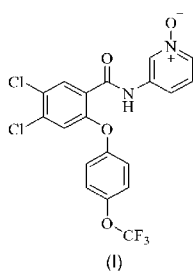
(10) 国际公布号
WO 2024/255834 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 213/89 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *A61P 11/14* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2024/099160
- (22) 国际申请日: 2024年6月14日 (14.06.2024)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
202310705174.7 2023年6月14日 (14.06.2023) CN
- (71) 申请人: 上海济煜医药科技有限公司 (SHANGHAI JEMINCARE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区环桥路535弄2号1层, Shanghai 201315 (CN)。
- (72) 发明人: 张勇 (ZHANG, Yong); 中国上海市浦东新区环桥路535弄2号1层, Shanghai 201315 (CN)。程宏明 (CHENG, Hongming); 中国上海市浦东新区环桥路535弄2号1层, Shanghai 201315 (CN)。王明力 (WANG, Mingli); 中国上海市浦东新区环桥路535弄2号1层, Shanghai 201315 (CN)。

- (74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM); 中国北京市海淀区上地东路35号院1号楼4层3-509, Beijing 100085 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(54) Title: SALT FORM AND CO-CRYSTAL OF PYRIDINE-N-OXIDE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 吡啶氮氧化合物的盐型、共晶及其制备方法和应用



(I)

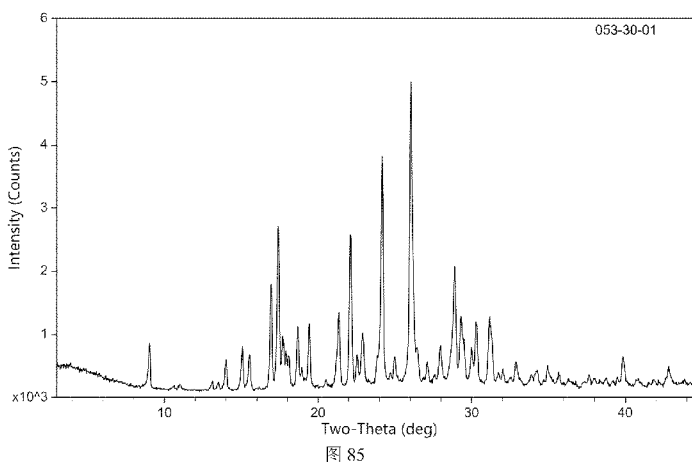


图 85

(57) Abstract: Provided in the present invention are a salt form or co-crystal of a pharmaceutically acceptable salt of a compound as represented by formula (I) and a preparation method therefor. The salt form or co-crystal has a good effect of inhibiting a voltage-gated sodium channel, has good stability, can meet the requirement of developing clinical pharmaceutical preparations, and has a very important clinical application value.

(57) 摘要: 本发明提供式 (I) 化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶及其制备方法, 该盐型或共晶具有较好的抑制电压门控型钠通道的作用, 且稳定性好, 能够满足临床药物制剂开发需要, 具有非常重要的临床应用价值。

[见续页]

WO 2024/255834 A1

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

吡啶氮氧化合物的盐型、共晶及其制备方法和应用

本申请要求享有申请人于2023年6月14日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310705174.7，名称为“吡啶氮氧化合物的盐型、共晶及其制备方法和应用”的在先申请的优先权权益。该在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及吡啶氮氧化合物的盐型、共晶及其制备方法和应用。

背景技术

疼痛是临床上最常见的症状之一，是继呼吸、脉搏、血压和体温之后的第五生命体征，严重影响患者的生活质量。据统计，2018年全球镇痛药市场约为360亿美元，预计2023年将达到560亿美元。其中急性中重度主要依赖于阿片类药物，占镇痛药市场份额的三分之二左右，未来将以2.5%的年复合增长率稳定增长。而以神经病理性疼痛（neuropathic pain）和关节炎疼痛为主的慢性疼痛患者数量逐年增加，预计市场将呈现18%左右的年复合增长率，是驱动未来十年全球疼痛市场持续增长的主要推动力。

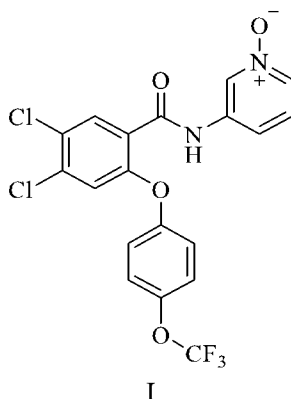
近年来的研究成果逐步揭示了钠离子通道亚型1.8（NaV1.8）在痛觉的发生和传递方面起重要作用。NaV1.8是一种电压门控钠离子通道，主要表达在包括感觉神经元在内的传入神经元上，通过控制钠离子进出细胞，在维持伤害性感觉神经元的兴奋性、动作电位的发放和持续以及痛觉敏感性的调节等方面，发挥着重要作用。NaV1.8激活性突变病人出现小纤维神经病变（主要负责痛觉传递的A δ 纤维和无髓纤维C型纤维受损）导致的阵发性疼痛。慢性炎症和糖尿病等疾病会引起NaV1.8表达增加或性质改变从而敏化伤害感受神经元，引起多种疼痛。而NaV1.8基因敲除小鼠对痛觉不敏感。

创新药JMKX000623是上海济煜自主研发的高选择性钠离子通道阻滞剂，通过阻滞钠离子内流而阻止痛觉发生和传递，在多个临床前动物疼痛模型中显示出显著的镇痛作用，并可减少阿片类镇痛药物的用量。2022年3月12日，其新药临床试验申请（IND）获得中国国家药监局药品审评中心（CDE）批准1。

药物共晶是指活性药物分子与共晶配体以一定比例，通过分子间非共价相互作用力形成的晶体。药物通过形成共晶，一方面可以改善其理化性质和提高临床治疗作用，另一方面共晶可以丰富其结晶形式。然而药物共晶体的开发难度较大，需要对共晶配体选择、制备工艺和物性表征等方面进行深入研究和评估。

发明内容

本发明提供了一种式I所示化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶；



所述药学上可接受的盐的盐型或共晶为式I化合物与酸或碱形成的盐型或共晶，优选式I化合物与酸形成的盐型或共晶。

根据本发明的实施方案，所述酸可以选自无机酸或有机酸，例如盐酸、氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、焦硫酸、磷酸、硝酸，甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羟基-2-萘甲酸、3,5-二羟基苯甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对羟基苯甲酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、L-酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、龙胆酸、反式乌头酸、半硫酸或硫酸，以及烟酰胺、1,4-苯二酚或双羟萘酸。作为实例，所述酸可以选自盐酸、氢溴酸、硫酸、富马酸、马来酸、酒石酸、3,5-二羟基苯甲酸、龙胆酸、对羟基苯甲酸、草酸、对甲苯磺

酸和反式乌头酸中的一种。

根据本发明的实施方案，所述碱可以选自无机碱，例如碱金属氢氧化物或碱土金属的氢氧化物，优选为氢氧化钠或氢氧化钾。

根据本发明优选的实施方案，所述式I化合物药学上可接受的盐的盐型选自其盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐和对甲苯磺酸盐中的一种。

根据本发明优选的实施方案，所述式I化合物药学上可接受的盐的共晶选自其富马酸共晶、马来酸共晶、酒石酸共晶（L-酒石酸共晶）、3,5-二羟基苯甲酸共晶、龙胆酸共晶、对羟基苯甲酸共晶、草酸共晶和反式乌头酸共晶中的一种。

根据本发明更优选的实施方案，所述式I化合物药学上可接受的盐的共晶是式I化合物与富马酸形成的共晶，即式I化合物富马酸共晶。

根据本发明的实施方案，所述式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶中，式I化合物与所述的酸或碱的摩尔比可以独立地选自1:1、2:1或3:1，条件是所述盐型或共晶中式I化合物的离子与酸或碱的离子电荷平衡。例如，当所述的酸（如盐酸、对甲苯磺酸、）中可电离的氢原子数为1时，式I化合物与所述的酸的摩尔比为1:1；当所述的酸（如硫酸、富马酸、马来酸、对羟基苯甲酸、酒石酸、草酸）中可电离的氢原子数为2时，式I化合物与所述的酸的摩尔比可以为1:1或2:1；当所述的酸（如3,5-二羟基苯甲酸、龙胆酸、反式乌头酸）中可电离的氢原子数为3时，式I化合物与所述的酸的摩尔比为1:1、2:1或3:1。

本发明还提供一种式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶的制备方法，所述制备方法包括将式I化合物与所述的酸或碱反应，制备得到式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶。

根据本发明的实施方案，所述制备方法包括将式I化合物与所述的酸或碱在溶剂中反应，制备得到式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶。

根据本发明的实施方案，所述酸或碱彼此独立地具有上文所述的定义。

根据本发明的实施方案，所述溶剂可以选自醇类、酮类、酯类、醚类，所述溶剂中两种以上的组合，或上述溶剂或组合分别与水的混合物。

根据本发明的实施方案，所述醇类可以选自具有1-8个碳原子的醇，例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、新戊醇或其中两种以上的组合；所述酮类可以选自具有3-10个碳原子的酮，例如丙酮、丁酮、戊酮、甲基乙基酮、4-甲基-2-戊酮或其中两种以上的组合；所述酯类可以选自有机羧酸酯，例如甲酸甲酯、乙酸乙酯、甲酸异丁酯、乙酸异丙酯或其中两种以上的组合；所述醚类可以为直链或支链烷基醚或环醚类化合物，例如甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基-四氢呋喃或其中两种以上的组合。

根据本发明的实施方案，所述式I化合物与所述的酸或碱的摩尔比可以为1:0.2~1:3，1:0.8~1:1.5，优选为1:0.5~1:1.5，更优选为1:0.6~1:1.3。

根据本发明的实施方案，式I所示化合物药学上可接受的盐的盐型和/或共晶可以选自：

盐酸盐Type A；氢溴酸盐Type A、氢溴酸盐Type B、氢溴酸盐Type C、氢溴酸盐Type D、氢溴酸盐Type E；硫酸盐Type A；富马酸共晶Type A；马来酸共晶Type A、马来酸共晶Type B；酒石酸共晶Type A、酒石酸共晶Type B、酒石酸共晶Type C；3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A、3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B；龙胆酸共晶Type A；对羟基苯甲酸共晶Type A；草酸共晶Type A；对甲苯磺酸盐Type A；反式乌头酸共晶Type A、反式乌头酸共晶Type B。

一种式I化合物的盐酸盐Type A，所述盐酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在18.06 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.80 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.24 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在18.06 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.80 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.35 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.24 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.67 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在18.06 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.80 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.35 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.24 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.67 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.02 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.68 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.67 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在18.06 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.80 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.35 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.24 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.67 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.02 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.26 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.68 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.67 \pm 0.2 $^\circ$ 、30.19 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-1所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ 。

表1-1 盐酸盐Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	11.12	23.7	25	24.73	20.3
2	11.32	16.9	26	25.14	25.0
3	12.35	25.0	27	25.68	43.3

4	12.82	16.6	28	26.07	32.2
5	13.07	13.9	29	26.67	58.0
6	13.28	22.7	30	27.45	16.8
7	14.31	9.4	31	28.27	16.7
8	15.46	10.2	32	28.83	22.2
9	17.65	25.4	33	29.12	32.4
10	18.06	73.8	34	30.19	43.1
11	18.80	100.0	35	30.58	22.0
12	19.21	13.3	36	30.75	30.4
13	19.73	15.8	37	33.61	20.5
14	20.47	30.1	38	34.23	19.2
15	21.13	20.0	39	34.95	28.0
16	21.35	63.3	40	36.08	14.7
17	21.83	32.3	41	36.78	15.4
18	22.24	79.5	42	37.13	16.4
19	22.67	49.4	43	39.75	16.7
20	23.02	45.8	44	40.28	16.7
21	23.37	20.3	45	40.86	14.6
22	23.70	18.8	46	41.56	14.3
23	23.89	31.3	47	42.92	15.9
24	24.26	39.0			

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A具有基本如图4所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度160.6°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A具有基本如图5所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A的热重分析(TGA)显示在100°C至200°C区间内具有约4.6%的失重。

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A具有基本如图5所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A为式I化合物盐酸盐的无水物或水合物。

根据本发明的实施方案，所述盐酸盐Type A中式I化合物与盐酸盐的摩尔比为1:1，例如为式I化合物单盐酸盐的水合物。

一种式I化合物的氢溴酸盐Type A，所述氢溴酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.95 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.08 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.95 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.50 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.08 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.77 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.95 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.50 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.08 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.77 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.89 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.61 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.95 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.50 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.08 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.77 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.51 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.89 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-2所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ 。

表1-2 氢溴酸盐Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	4.19	62.0	32	29.08	23.5
2	10.48	13.4	33	29.34	36.2
3	14.31	8.8	34	29.61	30.4
4	14.76	10.9	35	29.98	19.3
5	16.41	37.5	36	30.48	12.6
6	16.72	16.3	37	30.73	18.6
7	17.13	10.3	38	31.10	13.5
8	17.38	13.4	39	31.26	14.8
9	18.61	51.5	40	31.84	20.8

10	19.99	13.1	41	32.23	15.8
11	20.26	14.8	42	32.48	14.6
12	20.45	46.8	43	32.89	35.3
13	21.02	25.1	44	33.65	10.4
14	21.39	32.3	45	34.64	21.2
15	21.95	97.5	46	34.99	15.6
16	22.53	61.5	47	35.15	13.2
17	22.94	37.3	48	35.34	12.9
18	23.80	32.7	49	35.65	14.5
19	24.36	40.6	50	36.43	11.9
20	24.50	82.9	51	36.82	15.3
21	24.55	88.2	52	36.93	13.9
22	25.08	100.0	53	38.31	16.3
23	25.58	13.2	54	38.66	19.0
24	25.97	43.5	55	40.22	14.9
25	26.46	20.5	56	41.17	12.3
26	26.77	63.0	57	41.54	13.9
27	27.51	55.5	58	42.44	17.4
28	28.01	46.7	59	42.86	11.8
29	28.34	22.4	60	43.54	28.1
30	28.75	27.8	61	43.95	16.1
31	28.89	61.3	62	44.55	11.9

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A具有基本如图9所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度90.1°C和/或183.7°C附近出现吸热峰，峰值温度128.2°C附近出现放热峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A具有基本如图10所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A的热重分析（TGA）显示在室温至150°C区间内具有约4.1%的失重。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A具有基本如图10所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A为式I化合物氢溴酸盐的无水物或水合物。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type A中式I化合物与氢溴酸盐的摩尔比为1:1，例如为式I化合物单氢溴酸盐的水合物。

一种式I化合物的氢溴酸盐Type B，所述氢溴酸盐Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在18.30 \pm 0.2°、25.23 \pm 0.2°、27.55 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在18.30 \pm 0.2°、21.54 \pm 0.2°、25.23 \pm 0.2°、27.41 \pm 0.2°、27.55 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.73 \pm 0.2°、14.64 \pm 0.2°、18.30 \pm 0.2°、21.54 \pm 0.2°、25.23 \pm 0.2°、26.94 \pm 0.2°、27.41 \pm 0.2°、27.55 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.73 \pm 0.2°、14.64 \pm 0.2°、18.30 \pm 0.2°、21.54 \pm 0.2°、24.55 \pm 0.2°、25.23 \pm 0.2°、26.94 \pm 0.2°、27.16 \pm 0.2°、27.41 \pm 0.2°、27.55 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-3所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°。

表1-3 氢溴酸盐Type B的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	4.11	35.7	23	22.94	15.4
2	4.24	35.2	24	23.14	27.9
3	4.59	40.2	25	24.55	42.0
4	4.73	49.7	26	25.23	92.2
5	9.18	26.6	27	25.97	16.0
6	13.98	8.5	28	26.94	47.0
7	14.64	47.0	29	27.16	47.0
8	14.80	33.7	30	27.41	57.8

9	15.17	15.7	31	27.55	58.8
10	15.42	15.8	32	28.03	20.2
11	16.41	11.1	33	28.48	23.4
12	16.76	32.6	34	28.89	20.0
13	18.30	100.0	35	29.47	22.6
14	18.65	12.5	36	30.19	16.3
15	19.64	10.1	37	31.01	14.3
16	20.43	24.7	38	31.36	14.2
17	21.00	17.8	39	31.47	16.0
18	21.17	26.3	40	32.52	11.7
19	21.54	57.0	41	32.97	18.2
20	21.95	19.8	42	34.04	11.0
21	22.26	19.2	43	34.82	12.3
22	22.53	13.5	44	35.32	12.4

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B具有基本如图14所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度91.5°C附近出现吸热峰，峰值温度220.3°C附近出现放热峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B具有基本如图16所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B的热重分析（TGA）显示在室温至150°C区间内具有约3.3%的失重。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B具有基本如图16所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B为式I化合物氢溴酸盐的无水物或水合物。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type B为式I化合物氢溴酸盐的水合物。

一种式I化合物的氢溴酸盐Type C，所述氢溴酸盐Type C使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.09 \pm 0.2°、22.26 \pm 0.2°、26.56 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.09 \pm 0.2°、17.52 \pm 0.2°、21.25 \pm 0.2°、22.26 \pm 0.2°、26.56 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.09 \pm 0.2°、6.34 \pm 0.2°、17.52 \pm 0.2°、18.45 \pm 0.2°、21.25 \pm 0.2°、22.26 \pm 0.2°、22.82 \pm 0.2°、26.56 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.09 \pm 0.2°、6.34 \pm 0.2°、11.10 \pm 0.2°、17.52 \pm 0.2°、18.45 \pm 0.2°、21.25 \pm 0.2°、22.26 \pm 0.2°、22.82 \pm 0.2°、23.64 \pm 0.2°、26.56 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-4所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°。

表1-4 氢溴酸盐Type C的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	4.09	57.7	21	24.50	16.8
2	6.34	38.5	22	24.77	21.8
3	11.10	30.7	23	25.02	16.0
4	12.33	25.5	24	25.43	15.4
5	12.66	13.4	25	25.76	12.4
6	13.22	22.5	26	26.56	55.3
7	15.23	14.4	27	28.19	12.4
8	17.52	50.9	28	28.64	13.6
9	18.45	39.1	29	28.85	11.1
10	19.07	15.9	30	29.57	12.5
11	19.50	15.6	31	29.80	18.0
12	20.47	14.0	32	29.88	16.9
13	20.92	27.2	33	30.58	20.3
14	21.25	41.8	34	31.03	10.2
15	21.87	25.1	35	33.71	9.5
16	22.26	100.0	36	33.96	8.7
17	22.65	29.1	37	34.76	10.5

18	22.82	39.4	38	35.05	14.7
19	23.64	30.3	39	37.03	14.4
20	23.93	26.6			

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C具有基本如图18所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度90.4°C和/或177.6°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C具有基本如图19所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C的热重分析（TGA）显示在室温至150°C区间内具有约2.2%的失重。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C具有基本如图19所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C为式I化合物氢溴酸盐的无水物或水合物。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type C为式I化合物氢溴酸盐的无水物。

一种式I化合物的氢溴酸盐Type D，所述氢溴酸盐Type D使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在3.72 \pm 0.2°、17.89 \pm 0.2°、28.71 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type D使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在3.72 \pm 0.2°、17.89 \pm 0.2°、21.48 \pm 0.2°、25.08 \pm 0.2°、28.71 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type D使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在3.72 \pm 0.2°、17.89 \pm 0.2°、20.71 \pm 0.2°、21.48 \pm 0.2°、22.34 \pm 0.2°、25.08 \pm 0.2°、27.31 \pm 0.2°、28.71 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type D使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在3.72 \pm 0.2°、17.89 \pm 0.2°、19.79 \pm 0.2°、20.71 \pm 0.2°、21.48 \pm 0.2°、22.34 \pm 0.2°、22.53 \pm 0.2°、25.08 \pm 0.2°、27.31 \pm 0.2°、28.71 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type D使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-5所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°。

表1-5 氢溴酸盐Type D的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	3.72	75.0	21	25.91	17.3
2	7.26	12.8	22	26.40	14.7
3	9.55	7.9	23	27.31	35.3
4	10.77	8.6	24	28.71	100.0
5	14.35	11.1	25	29.02	20.6
6	17.07	15.4	26	29.61	20.9
7	17.42	13.4	27	30.37	17.8
8	17.89	59.2	28	30.66	16.8
9	18.96	15.0	29	31.18	22.7
10	19.79	23.0	30	31.47	15.1
11	20.71	25.3	31	32.56	16.0
12	21.48	40.6	32	33.18	16.6
13	21.78	22.5	33	33.55	14.1
14	22.34	29.1	34	34.04	22.2
15	22.53	24.9	35	34.23	15.1
16	22.90	21.3	36	35.48	15.4
17	23.23	18.5	37	36.06	13.1
18	23.74	16.5	38	37.11	10.5
19	24.65	20.1	39	38.22	10.8
20	25.08	56.9			

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type D具有基本如图21所示的X射线粉末衍射图。

一种式I化合物的氢溴酸盐Type E，所述氢溴酸盐Type E使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.00 \pm 0.2°、21.46 \pm 0.2°、27.22 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type E使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.00 \pm 0.2°、21.46 \pm 0.2°、22.92 \pm 0.2°、27.22 \pm 0.2°、28.21 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type E使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.00 \pm 0.2°、21.46 \pm 0.2°、22.92 \pm 0.2°、23.19 \pm 0.2°、24.94 \pm 0.2°、26.61 \pm 0.2°、27.22 \pm 0.2°、28.21 \pm 0.2°

处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type E使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.00 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.46 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.92 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.76 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.94 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.61 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.22 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.21 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.14 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type E使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-6所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ 。

表1-6 氢溴酸盐Type E的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	8.46	8.2	24	26.61	45.0
2	12.95	9.3	25	27.22	73.1
3	13.36	16.5	26	28.21	50.9
4	14.56	14.6	27	28.85	15.9
5	15.57	7.3	28	29.14	31.2
6	16.72	23.7	29	29.70	13.7
7	17.23	18.7	30	29.88	18.1
8	18.00	8.0	31	30.81	19.9
9	18.43	8.5	32	31.28	14.7
10	19.81	14.9	33	32.89	13.7
11	20.12	25.0	34	34.04	19.4
12	20.71	22.9	35	34.82	11.9
13	21.00	100.0	36	35.19	13.8
14	21.46	67.6	37	35.75	13.7
15	21.99	10.8	38	36.02	12.6
16	22.30	11.0	39	36.12	13.1
17	22.92	50.6	40	36.55	10.7
18	23.19	38.7	41	37.32	11.7
19	23.76	28.2	42	39.56	14.6
20	24.32	27.5	43	40.36	11.0
21	24.94	36.3	44	41.93	10.3
22	25.56	22.0	45	42.28	10.9
23	26.01	13.9	46	43.31	10.1

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type E具有基本如图23所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type E的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度199.5 $^\circ$ C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type E具有基本如图24所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type E具有基本如图24所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type E为式I化合物氢溴酸盐的无水物。

根据本发明的实施方案，所述氢溴酸盐Type E中式I化合物与氢溴酸盐的摩尔比为1:(0.5-1)，例如为1:0.6，如为式I化合物0.6氢溴酸盐的无水物。

一种式I化合物的硫酸盐Type A，所述硫酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在25.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.16 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.63 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.87 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.16 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.70 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.63 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.05 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.87 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.97 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.16 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.70 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.63 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.05 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.87 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.80 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.97 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.16 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.70 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.63 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-7所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ 。

表1-7 硫酸盐Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	4.19	21.5	23	24.63	12.3

2	4.30	31.1	24	25.10	100.0
3	8.29	10.4	25	25.16	91.3
4	8.40	13.3	26	26.03	13.8
5	12.39	4.8	27	26.89	23.3
6	13.86	6.4	28	27.61	27.5
7	14.84	19.7	29	27.80	20.9
8	15.11	5.5	30	28.19	13.2
9	15.59	13.9	31	29.63	56.3
10	16.74	11.9	32	29.70	38.7
11	17.05	30.4	33	30.35	18.5
12	17.29	9.9	34	31.36	20.5
13	17.87	52.2	35	31.55	20.8
14	18.30	28.9	36	32.00	8.1
15	18.65	10.3	37	33.44	8.7
16	19.44	20.8	38	33.73	11.1
17	20.16	8.0	39	34.64	8.8
18	20.80	28.4	40	36.00	7.7
19	21.48	9.0	41	36.97	5.9
20	21.97	37.2	42	37.91	5.8
21	22.51	20.1	43	38.74	7.3
22	23.04	23.1			

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A具有基本如图26所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度81.1°C和/或156.9°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A具有基本如图27所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A的热重分析(TGA)显示在室温至150°C区间内具有约6.2%的失重。

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A具有基本如图27所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A为式I化合物硫酸盐的水合物。

根据本发明的实施方案，所述硫酸盐Type A为式I化合物单硫酸盐的水合物。

一种式I化合物的富马酸共晶Type A，所述富马酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.34 \pm 0.2°、24.09 \pm 0.2°、25.95 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述富马酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.93 \pm 0.2°、17.34 \pm 0.2°、22.03 \pm 0.2°、24.09 \pm 0.2°、25.95 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述富马酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.93 \pm 0.2°、16.86 \pm 0.2°、17.34 \pm 0.2°、22.03 \pm 0.2°、22.46 \pm 0.2°、24.09 \pm 0.2°、25.95 \pm 0.2°、30.21 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述富马酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.93 \pm 0.2°、16.86 \pm 0.2°、17.34 \pm 0.2°、21.27 \pm 0.2°、22.03 \pm 0.2°、22.46 \pm 0.2°、24.09 \pm 0.2°、25.95 \pm 0.2°、28.83 \pm 0.2°、30.21 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述富马酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-8所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°。

表1-8 富马酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	8.93	30.6	23	24.90	7.3
2	10.93	3.1	24	25.95	100.0
3	12.99	3.6	25	26.40	10.4
4	13.44	7.3	26	27.02	17.3
5	13.92	7.0	27	27.90	12.7
6	14.99	10.1	28	28.62	9.9
7	15.46	7.7	29	28.83	17.5
8	16.86	19.6	30	29.22	12.1
9	17.34	33.2	31	29.94	7.3
10	17.65	9.8	32	30.21	22.9

11	17.83	7.4	33	31.07	17.2
12	18.00	12.4	34	31.63	3.7
13	18.61	10.7	35	31.98	5.5
14	18.86	5.7	36	32.78	6.5
15	19.35	15.1	37	33.81	4.3
16	20.43	3.6	38	34.14	3.7
17	21.27	18.9	39	34.58	3.5
18	22.03	28.8	40	34.86	4.5
19	22.46	22.0	41	35.59	3.4
20	23.76	9.4	42	39.75	8.9
21	24.09	46.1	43	42.75	4.5
22	24.61	4.5			

根据本发明的实施方案，所述富马酸共晶Type A具有基本如图85所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述富马酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度170.1°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述富马酸共晶Type A具有基本如图86所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述富马酸共晶Type A具有基本如图86所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述富马酸共晶Type A为式I化合物富马酸共晶无水物。

根据本发明的实施方案，所述富马酸共晶Type A中式I化合物与富马酸的摩尔比为1:1，例如为式I化合物单富马酸共晶无水物。

一种式I化合物的马来酸共晶Type A，所述马来酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在19.58 \pm 0.2°、22.36 \pm 0.2°、25.31 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在19.58 \pm 0.2°、22.36 \pm 0.2°、22.73 \pm 0.2°、23.45 \pm 0.2°、25.31 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.11 \pm 0.2°、19.58 \pm 0.2°、21.50 \pm 0.2°、22.36 \pm 0.2°、22.73 \pm 0.2°、23.45 \pm 0.2°、25.31 \pm 0.2°、29.28 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在15.42 \pm 0.2°、17.11 \pm 0.2°、19.58 \pm 0.2°、21.50 \pm 0.2°、22.36 \pm 0.2°、22.73 \pm 0.2°、23.45 \pm 0.2°、24.26 \pm 0.2°、25.31 \pm 0.2°、29.28 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-9所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°。

表1-9 马来酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	3.74	20.2	24	23.84	16.8
2	7.31	19.9	25	24.26	32.0
3	8.33	11.1	26	25.02	24.7
4	10.68	8.1	27	25.31	65.5
5	10.91	9.0	28	25.72	18.4
6	12.60	7.8	29	26.54	19.5
7	14.47	13.7	30	26.94	26.7
8	15.42	33.6	31	27.55	17.5
9	15.69	8.3	32	28.52	21.8
10	16.20	21.9	33	28.97	22.8
11	16.45	9.8	34	29.28	35.6
12	17.11	33.8	35	29.86	19.3
13	18.06	17.5	36	30.09	15.2
14	18.22	19.0	37	30.48	12.9
15	19.58	100.0	38	30.91	18.4
16	20.41	13.6	39	31.26	14.5
17	20.92	14.9	40	32.23	12.1
18	21.31	18.5	41	32.68	13.9
19	21.50	35.9	42	33.98	12.1
20	21.89	22.7	43	35.73	9.5

21	22.36	92.2	44	36.41	10.7
22	22.73	37.3	45	37.91	11.1
23	23.45	42.5			

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A具有基本如图34所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度107.8°C、118.5°C和/或155.6°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A具有基本如图35所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A的热重分析（TGA）显示在100°C至200°C区间内具有约11.4%的失重。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A具有基本如图35所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A为式I化合物马来酸共晶的无水物。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type A中式I化合物与马来酸的摩尔比为1:(0.5-1)，例如1:0.6，如为式I化合物0.6马来酸共晶的无水物。

一种式I化合物的马来酸共晶Type B，所述马来酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在22.57 \pm 0.2°、25.78 \pm 0.2°、26.94 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.92 \pm 0.2°、22.57 \pm 0.2°、24.92 \pm 0.2°、25.78 \pm 0.2°、26.94 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.31 \pm 0.2°、16.92 \pm 0.2°、20.32 \pm 0.2°、22.57 \pm 0.2°、24.92 \pm 0.2°、25.78 \pm 0.2°、26.94 \pm 0.2°、27.22 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.17 \pm 0.2°、16.31 \pm 0.2°、16.92 \pm 0.2°、18.80 \pm 0.2°、20.32 \pm 0.2°、22.57 \pm 0.2°、24.92 \pm 0.2°、25.78 \pm 0.2°、26.94 \pm 0.2°、27.22 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-10所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°。

表1-10 马来酸共晶Type B的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	8.17	46.4	22	24.92	74.6
2	11.49	12.0	23	25.78	100.0
3	12.45	13.6	24	26.52	20.1
4	13.90	36.2	25	26.94	78.3
5	15.61	29.4	26	27.22	58.6
6	16.08	36.8	27	27.80	16.5
7	16.31	55.2	28	28.40	27.5
8	16.59	27.9	29	28.66	15.1
9	16.92	75.1	30	29.63	13.1
10	17.58	39.9	31	30.00	17.4
11	18.49	13.0	32	30.44	14.8
12	18.80	46.5	33	31.03	23.8
13	19.42	32.6	34	31.73	11.7
14	20.32	58.2	35	32.17	14.6
15	21.19	26.1	36	33.88	12.8
16	22.14	13.6	37	34.89	14.5
17	22.57	85.7	38	37.79	10.0
18	22.88	11.8	39	38.14	12.3
19	23.66	43.7	40	38.70	10.4
20	23.95	14.1	41	40.18	8.7
21	24.55	18.5	42	41.00	8.9

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B具有基本如图37所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度127.3°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B具有基本如图38所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B的热重分析（TGA）显示在100°C至200°C区间内具有约

19.5%的失重。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B具有基本如图38所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B为式I化合物马来酸共晶的无水物。

根据本发明的实施方案，所述马来酸共晶Type B中式I化合物与马来酸的摩尔比为1:1，例如为式I化合物单马来酸共晶的无水物。

一种式I化合物的酒石酸共晶Type A，所述酒石酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.79 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.43 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.38 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在13.38 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.84 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.79 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.43 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.38 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在13.38 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.84 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.00 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.79 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.74 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.43 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.38 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在13.38 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.84 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.58 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.00 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.79 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.74 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.43 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.38 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.85 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-11所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ 。

表1-11 酒石酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	6.77	33.2	27	25.66	33.8
2	7.20	33.0	28	26.38	100.0
3	9.67	10.5	29	26.83	24.0
4	12.78	9.2	30	27.49	28.4
5	13.38	75.4	31	28.85	48.7
6	13.94	20.2	32	29.59	28.9
7	14.95	18.4	33	29.86	25.3
8	15.71	14.7	34	30.56	14.7
9	16.74	9.6	35	31.08	24.4
10	17.05	15.1	36	31.28	20.0
11	17.54	18.2	37	31.88	21.1
12	18.28	25.2	38	32.37	28.8
13	18.84	69.5	39	33.09	16.1
14	19.15	29.4	40	33.79	16.5
15	19.58	54.3	41	34.33	17.7
16	20.14	36.7	42	34.93	17.0
17	20.59	43.9	43	35.55	21.6
18	21.00	66.3	44	36.33	14.5
19	21.35	15.8	45	38.35	16.7
20	21.79	87.6	46	38.68	22.6
21	22.24	23.5	47	39.58	12.1
22	23.19	47.2	48	40.63	20.1
23	23.74	66.2	49	41.04	15.9
24	24.26	26.5	50	41.74	14.9
25	24.73	61.0	51	42.61	18.6
26	25.43	98.8	52	43.17	12.1

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A具有基本如图40所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度87.5 $^\circ$ C、102.6 $^\circ$ C、135.7 $^\circ$ C和/或187.5 $^\circ$ C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A具有基本如图41所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A的热重分析（TGA）显示在室温至150 $^\circ$ C区间内具有约2.2%的失重。

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A具有基本如图41所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A为式I化合物酒石酸共晶的无水物。

根据本发明的实施方案，所述酒石酸共晶Type A中式I化合物与酒石酸的摩尔比为1:(1-2)，例如1:1.1，如

为式I化合物1.1酒石酸共晶的无水物。

一种式I化合物的酒石酸共晶Type B, 所述酒石酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.18 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.30 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.18 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.20 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.30 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.18 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.28 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.27 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.50 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.20 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.30 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.18 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.28 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.27 \pm 0.2 $^\circ$ 、16.27 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.50 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.20 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.04 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-12所示的特征峰, 其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.2 $^\circ$ 。

表1-12 酒石酸共晶Type B的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	4.03	70.4	25	22.44	20.6
2	5.18	100.0	26	22.84	19.9
3	5.53	51.2	27	23.50	19.0
4	6.28	43.5	28	23.97	20.9
5	7.92	18.2	29	24.34	25.1
6	9.67	12.3	30	24.75	24.2
7	10.42	12.1	31	25.20	20.5
8	11.86	19.2	32	25.56	29.8
9	12.27	44.5	33	26.48	29.5
10	12.64	18.5	34	27.04	39.3
11	13.48	12.7	35	27.47	25.3
12	14.51	22.5	36	28.34	22.9
13	14.84	26.3	37	29.41	15.3
14	15.40	26.6	38	29.84	20.6
15	15.83	26.5	39	30.87	14.6
16	16.27	36.5	40	31.49	14.1
17	16.68	23.9	41	32.02	12.7
18	17.11	26.7	42	32.64	13.0
19	17.50	42.6	43	33.65	12.3
20	18.20	47.4	44	34.91	11.2
21	19.02	17.1	45	35.92	13.9
22	20.30	90.6	46	36.51	12.0
23	20.92	24.6	47	37.44	11.9
24	21.58	18.9			

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B具有基本如图44所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B的差示扫描量热法 (DSC) 分析显示在加热至峰值温度88.4 $^\circ$ C和/或172.5 $^\circ$ C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B具有基本如图45所示的DSC图。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B的热重分析 (TGA) 显示在室温至150 $^\circ$ C区间内具有约3.3%的失重。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B具有基本如图45所示的TGA图。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B为式I化合物酒石酸共晶的无水物或水合物。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type B中式I化合物与酒石酸的摩尔比为1:(1-2), 例如1:1.3, 如为式I化合物1.3酒石酸共晶的水合物。

一种式I化合物的酒石酸共晶Type C, 所述酒石酸共晶Type C使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在6.85 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.99 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.27 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案, 所述酒石酸共晶Type C使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在6.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.85 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.99 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.27 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案,所述酒石酸共晶Type C使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在3.51 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.85 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.99 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.78 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.27 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.88 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案,所述酒石酸共晶Type C使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在3.51 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.85 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.99 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.16 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.78 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.98 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.27 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.88 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案,所述酒石酸共晶Type C使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-13所示的特征峰,其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ 。

表1-13 酒石酸共晶Type C的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	3.51	52.1	23	20.98	45.8
2	6.17	35.5	24	21.27	77.1
3	6.73	60.4	25	21.66	40.2
4	6.85	67.2	26	22.03	30.7
5	9.74	26.3	27	22.63	19.9
6	12.19	58.2	28	23.15	24.1
7	12.45	23.6	29	23.41	25.6
8	12.99	100.0	30	23.99	36.8
9	13.94	19.0	31	24.46	21.9
10	14.16	29.9	32	24.81	38.0
11	14.60	16.7	33	25.08	35.2
12	15.85	29.4	34	25.88	53.9
13	16.20	25.6	35	26.38	33.3
14	16.72	28.6	36	28.03	25.3
15	17.69	22.6	37	28.48	26.4
16	18.08	29.5	38	29.30	28.7
17	18.30	33.4	39	29.53	21.1
18	18.96	30.6	40	29.82	24.2
19	19.13	30.7	41	29.90	24.0
20	19.44	26.4	42	31.36	22.7
21	20.16	43.7	43	32.13	28.9
22	20.78	47.9	44	33.81	16.8

根据本发明的实施方案,所述酒石酸共晶Type C具有基本如图49所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案,所述酒石酸共晶Type C的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度87.4 $^\circ$ C、113.2 $^\circ$ C、137.2 $^\circ$ C和/或189.5 $^\circ$ C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案,所述酒石酸共晶Type C具有基本如图50所示的DSC图。

根据本发明的实施方案,所述酒石酸共晶Type C的热重分析(TGA)显示在室温至150 $^\circ$ C区间内具有约1.9%的失重。

根据本发明的实施方案,所述酒石酸共晶Type C具有基本如图50所示的TGA图。

根据本发明的实施方案,所述酒石酸共晶Type C为式I化合物酒石酸共晶的无水物或水合物。

根据本发明的实施方案,所述酒石酸共晶Type C中式I化合物与酒石酸的摩尔比为1:1,例如为式I化合物单酒石酸共晶的水合物。

一种式I化合物的3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A,所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.92 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.49 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案,所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.80 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.23 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.92 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.49 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案,所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.80 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.23 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.70 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.92 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.66 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.13 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.49 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案,所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.80 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.23 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.70 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.50 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.92 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.66 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.90 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.13 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.49 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案,所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-14所示的特征峰,其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ 。

表1-14 3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2θ [°]	相对强度%	峰编号	2θ [°]	相对强度%
1	8.83	6.8	20	25.41	8.7
2	10.06	7.7	21	25.66	15.0
3	12.74	7.4	22	25.90	10.5
4	13.71	5.2	23	26.13	11.1
5	14.12	6.2	24	26.75	7.5
6	15.73	6.5	25	27.49	100.0
7	16.33	8.3	26	28.48	8.8
8	16.80	25.4	27	29.12	6.6
9	17.30	9.1	28	30.42	6.5
10	18.26	7.2	29	31.55	5.8
11	19.23	23.0	30	32.54	8.1
12	19.70	12.3	31	33.86	5.6
13	21.19	42.1	32	35.03	7.1
14	21.50	10.1	33	35.44	4.9
15	22.32	8.2	34	36.08	6.7
16	22.92	37.0	35	37.65	5.3
17	23.50	6.7	36	38.35	5.8
18	24.20	5.2	37	40.61	6.5
19	24.77	8.7	38	43.93	6.8

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图52所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度203.1°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图53所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图53所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A为式I化合物3,5-二羟基苯甲酸共晶的无水物。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A中式I化合物与3,5-二羟基苯甲酸的摩尔比为1:1，例如为式I化合物单3,5-二羟基苯甲酸共晶的无水物。

一种式I化合物的3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B使用Cu-Kα辐射，以2θ角度表示的X-射线粉末衍射在14.10±0.2°、23.47±0.2°、28.05±0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B使用Cu-Kα辐射，以2θ角度表示的X-射线粉末衍射在14.10±0.2°、17.40±0.2°、21.79±0.2°、23.47±0.2°、28.05±0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B使用Cu-Kα辐射，以2θ角度表示的X-射线粉末衍射在14.10±0.2°、17.40±0.2°、17.56±0.2°、21.79±0.2°、23.17±0.2°、23.47±0.2°、28.05±0.2°、28.31±0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B使用Cu-Kα辐射，以2θ角度表示的X-射线粉末衍射在14.10±0.2°、17.40±0.2°、17.56±0.2°、21.79±0.2°、23.17±0.2°、23.47±0.2°、24.32±0.2°、26.73±0.2°、28.05±0.2°、28.31±0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B使用Cu-Kα辐射，以2θ角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-15所示的特征峰，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°。

表1-15 3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B的XRPD解析数据

峰编号	2θ [°]	相对强度%	峰编号	2θ [°]	相对强度%
1	10.50	9.3	24	25.23	12.0
2	12.33	15.2	25	25.70	12.2
3	12.60	12.1	26	26.09	27.9
4	14.10	77.1	27	26.73	48.8
5	14.86	26.9	28	27.41	19.7
6	15.42	18.6	29	28.05	100.0
7	16.10	33.3	30	28.31	53.4
8	17.01	31.1	31	29.53	36.7
9	17.40	62.3	32	29.90	25.4
10	17.56	60.5	33	30.31	26.5
11	19.35	12.7	34	31.14	17.5

12	19.56	21.0	35	31.73	9.2
13	20.10	31.4	36	32.46	12.8
14	20.80	16.1	37	33.84	9.3
15	21.15	20.0	38	34.52	14.1
16	21.79	75.2	39	35.50	13.1
17	22.36	26.8	40	37.97	10.5
18	22.79	41.1	41	38.70	11.9
19	23.17	58.4	42	39.50	10.0
20	23.47	92.8	43	41.00	9.5
21	24.32	43.0	44	42.14	13.2
22	24.63	11.7	45	44.09	14.3
23	25.00	12.1			

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B具有基本如图55所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度170.5和/或203.6°C附近出现吸热峰，峰值温度172.5°C附近出现放热峰。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B具有基本如图56所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B的热重分析（TGA）显示在室温至200°C区间内具有约0.2%的失重。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B具有基本如图56所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B为式I化合物3,5-二羟基苯甲酸共晶的无水物。

根据本发明的实施方案，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B中式I化合物与3,5-二羟基苯甲酸的摩尔比为1:1，例如为式I化合物单3,5-二羟基苯甲酸共晶的无水物。

一种式I化合物的龙胆酸共晶Type A，所述龙胆酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在19.29 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.45 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.47 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在15.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.29 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.45 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.47 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.80 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在13.26 \pm 0.2 $^\circ$ 、15.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.29 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.45 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.63 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.98 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.47 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.80 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在13.26 \pm 0.2 $^\circ$ 、15.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.29 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.25 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.45 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.63 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.98 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.47 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.80 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.39 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-16所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ 。

表1-16 龙胆酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	6.69	29.6	26	26.63	63.7
2	7.57	11.7	27	26.98	51.5
3	9.47	25.4	28	27.47	89.4
4	13.26	50.1	29	27.80	64.7
5	13.85	26.6	30	28.46	11.4
6	14.33	9.1	31	28.83	19.8
7	15.03	64.8	32	29.39	42.1
8	16.10	19.8	33	29.88	17.6
9	17.17	13.2	34	30.15	14.6
10	17.71	34.6	35	30.50	11.3
11	17.91	16.4	36	30.75	14.3
12	18.24	18.3	37	30.91	14.8
13	19.29	70.9	38	32.25	12.9
14	19.91	31.5	39	32.97	12.1
15	20.18	39.1	40	33.51	22.8
16	20.51	17.1	41	33.71	18.0
17	21.25	40.5	42	33.86	16.4
18	22.18	33.7	43	34.60	9.2

19	23.45	100.0	44	35.57	9.8
20	24.19	17.8	45	35.81	10.0
21	24.73	11.0	46	36.37	10.1
22	25.37	29.3	47	37.58	10.2
23	25.58	31.9	48	38.72	12.7
24	25.88	17.4	49	41.02	10.2
25	26.25	17.6			

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A具有基本如图58所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度166.7°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A具有基本如图59所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A的热重分析（TGA）显示在室温至150°C区间内具有约0.2%的失重。

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A具有基本如图59所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A为式I化合物龙胆酸共晶的无水物。

根据本发明的实施方案，所述龙胆酸共晶Type A中式I化合物与龙胆酸的摩尔比为1:1，例如为式I化合物单龙胆酸共晶的无水物。

一种式I化合物的对羟基苯甲酸共晶Type A，所述对羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.93 \pm 0.2°、24.77 \pm 0.2°、26.85 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.68 \pm 0.2°、21.93 \pm 0.2°、23.43 \pm 0.2°、24.77 \pm 0.2°、26.85 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.31 \pm 0.2°、17.52 \pm 0.2°、21.68 \pm 0.2°、21.93 \pm 0.2°、23.43 \pm 0.2°、24.77 \pm 0.2°、26.32 \pm 0.2°、26.85 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.31 \pm 0.2°、17.13 \pm 0.2°、17.52 \pm 0.2°、21.68 \pm 0.2°、21.93 \pm 0.2°、23.43 \pm 0.2°、24.77 \pm 0.2°、25.00 \pm 0.2°、26.32 \pm 0.2°、26.85 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-17所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°。

表1-17 对羟基苯甲酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	9.04	15.7	25	25.62	22.7
2	12.47	12.1	26	26.32	37.8
3	13.77	19.1	27	26.85	98.7
4	14.35	9.6	28	27.66	19.1
5	15.21	19.0	29	28.27	27.5
6	16.31	30.3	30	28.97	24.5
7	17.13	29.2	31	30.29	13.1
8	17.52	38.9	32	30.73	14.0
9	17.93	16.3	33	31.12	14.0
10	18.28	25.3	34	31.55	13.8
11	18.86	12.0	35	32.15	13.0
12	19.17	11.0	36	32.46	10.7
13	19.54	11.9	37	32.76	10.9
14	20.36	14.8	38	33.59	9.3
15	20.76	14.3	39	34.39	15.3
16	21.37	22.5	40	34.76	10.1
17	21.68	46.6	41	35.34	12.9
18	21.93	100.0	42	35.94	10.7
19	22.46	18.1	43	38.26	10.5
20	22.75	18.0	44	38.94	15.9
21	23.43	40.6	45	40.41	7.3
22	23.74	28.4	46	42.86	9.3
23	24.77	55.3	47	43.89	10.1

24	25.00	28.5			
----	-------	------	--	--	--

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图61所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度124.4°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图62所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A的热重分析（TGA）显示在室温至150°C区间内具有约0.1%的失重。

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图62所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A为式I化合物对羟基苯甲酸共晶的无水物。

根据本发明的实施方案，所述对羟基苯甲酸共晶Type A中式I化合物与对羟基苯甲酸的摩尔比为1:(0.5-1)，例如1:0.5，如为式I化合物0.5对羟基苯甲酸共晶的无水物。

一种式I化合物的草酸共晶Type A，所述草酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.64 \pm 0.2°、26.69 \pm 0.2°、27.96 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.64 \pm 0.2°、17.01 \pm 0.2°、20.96 \pm 0.2°、26.69 \pm 0.2°、27.96 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在14.37 \pm 0.2°、16.64 \pm 0.2°、17.01 \pm 0.2°、20.96 \pm 0.2°、22.57 \pm 0.2°、26.69 \pm 0.2°、27.96 \pm 0.2°、29.04 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在14.37 \pm 0.2°、16.64 \pm 0.2°、17.01 \pm 0.2°、17.67 \pm 0.2°、20.96 \pm 0.2°、22.57 \pm 0.2°、25.90 \pm 0.2°、26.69 \pm 0.2°、27.96 \pm 0.2°、29.04 \pm 0.2°处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-18所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°。

表1-18 草酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	4.92	35.7	23	25.49	22.4
2	9.78	10.4	24	25.90	45.0
3	11.44	12.4	25	26.69	85.4
4	14.37	51.1	26	27.59	18.8
5	16.64	100.0	27	27.96	90.2
6	17.01	75.4	28	28.17	35.8
7	17.19	35.2	29	29.04	59.6
8	17.67	46.8	30	29.53	13.3
9	17.97	20.4	31	30.05	18.1
10	18.53	38.7	32	30.31	16.7
11	19.60	15.6	33	30.79	10.9
12	19.95	15.4	34	31.40	14.3
13	20.96	66.6	35	31.71	25.3
14	21.29	44.8	36	32.13	13.7
15	21.97	25.8	37	33.81	16.1
16	22.57	48.3	38	34.52	19.5
17	22.94	34.8	39	35.61	11.8
18	23.93	24.1	40	36.59	16.7
19	24.26	32.4	41	38.49	9.3
20	24.44	40.4	42	40.12	12.8
21	24.75	19.1	43	41.06	8.3
22	25.25	31.1	44	42.55	13.8

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A具有基本如图64所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度105.0°C、160.7°C和/或203.7°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A具有基本如图65所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A的热重分析（TGA）显示在室温至150°C区间内具有约0.8%的失重，和/或在150°C至250°C区间内具有约9.0%的失重。

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A具有基本如图65所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A为式I化合物草酸共晶的无水物。

根据本发明的实施方案，所述草酸共晶Type A中式I化合物与草酸的摩尔比为1:(0.5-1)，例如1:0.5，如为式I化合物0.5草酸共晶的无水物。

一种式I化合物的对甲苯磺酸盐Type A，所述对甲苯磺酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.36 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.93 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述对甲苯磺酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.36 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.93 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.49 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.82 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述对甲苯磺酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在7.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.36 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.93 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.49 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.82 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.77 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述对甲苯磺酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在7.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.36 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.35 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.93 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.49 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.82 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.77 \pm 0.2 $^\circ$ 、31.20 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述对甲苯磺酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-19所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ 。

表1-19 对甲苯磺酸盐Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	3.66	23.1	24	24.83	23.0
2	7.10	45.6	25	25.82	63.3
3	10.56	9.9	26	26.54	15.4
4	10.81	9.6	27	27.04	23.1
5	11.65	12.9	28	27.47	14.3
6	13.42	7.8	29	28.03	21.7
7	14.31	17.0	30	28.42	22.4
8	14.68	14.6	31	28.77	40.7
9	15.96	12.8	32	29.10	16.2
10	16.80	12.4	33	29.28	17.9
11	17.36	97.5	34	31.20	28.2
12	17.81	10.8	35	31.80	12.5
13	18.53	41.3	36	32.37	11.8
14	18.80	13.6	37	32.81	11.1
15	19.13	13.7	38	34.43	21.9
16	19.35	30.2	39	35.21	8.1
17	21.00	22.5	40	37.03	12.3
18	21.43	21.2	41	38.06	9.9
19	21.93	100.0	42	38.88	8.9
20	22.86	24.7	43	39.40	8.3
21	23.10	25.0	44	40.80	9.2
22	23.49	51.5	45	41.85	7.0
23	24.55	75.6	46	43.48	9.8

根据本发明的实施方案，所述对甲苯磺酸盐Type A具有基本如图67所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述对甲苯磺酸盐Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度127.7 $^\circ$ C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述对甲苯磺酸盐Type A具有基本如图68所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述对甲苯磺酸盐Type A具有基本如图68所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述对甲苯磺酸盐Type A为式I化合物对甲苯磺酸盐的无水物。

根据本发明的实施方案，所述对甲苯磺酸盐Type A中式I化合物与对甲苯磺酸的摩尔比为1:1，例如为式I化合物单对甲苯磺酸盐的无水物。

一种式I化合物的反式乌头酸共晶Type A，所述反式乌头酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.54 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.21 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.54 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.32 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在5.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.21 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.20 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.54 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.32 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.28 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在5.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.82 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.88 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.21 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.20 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.49 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.54 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.32 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.28 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.98 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-20所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ 。

表1-20 反式乌头酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	5.55	79.4	25	22.49	69.5
2	8.48	44.8	26	22.73	87.2
3	8.99	23.6	27	23.54	100.0
4	11.10	67.9	28	24.32	86.0
5	11.82	73.4	29	25.23	41.5
6	11.88	71.2	30	26.28	85.4
7	12.19	26.5	31	26.75	35.3
8	13.05	19.0	32	27.24	34.5
9	14.00	21.2	33	27.98	71.2
10	14.10	22.3	34	28.21	57.2
11	14.53	33.5	35	28.60	48.1
12	15.44	50.2	36	29.20	37.2
13	16.29	34.3	37	29.69	26.6
14	17.21	86.7	38	29.94	26.6
15	17.44	87.6	39	30.93	26.4
16	17.89	33.5	40	31.69	27.2
17	19.03	28.1	41	32.13	24.9
18	19.35	35.6	42	33.53	34.5
19	19.58	46.2	43	36.55	28.3
20	19.77	37.4	44	38.12	23.6
21	20.10	29.7	45	39.64	23.0
22	20.73	33.0	46	40.74	22.9
23	21.33	64.8	47	41.85	19.8
24	22.20	80.0	48	42.94	17.8

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A具有基本如图70所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度55.6 $^\circ$ C、104.9 $^\circ$ C、114.9 $^\circ$ C、129.9 $^\circ$ C、136.1 $^\circ$ C和/或149.9 $^\circ$ C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A具有基本如图71所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A的热重分析（TGA）显示在室温至120 $^\circ$ C区间内具有约5.7%的失重。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A具有基本如图71所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A为式I化合物反式乌头酸共晶的乙醇溶剂合物。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type A中式I化合物与反式乌头酸的摩尔比为1:1，例如为式I化合物单反式乌头酸共晶的乙醇溶剂合物。

一种式I化合物的反式乌头酸共晶Type B，所述反式乌头酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在11.69 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.09 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.47 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.29 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.69 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.09 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.47 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.28 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.29 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.69 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.09 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.47 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.28 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.90 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.29 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.69 \pm 0.2 $^\circ$ 、16.26 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.09 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.21 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.47 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.28 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.90 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-21所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$ 。

表1-21 反式乌头酸共晶Type B的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	8.29	70.5	17	23.47	100.0
2	11.69	95.5	18	24.22	35.0
3	12.95	23.9	19	24.81	28.0
4	13.85	20.6	20	26.28	61.0
5	14.39	33.1	21	26.89	23.9
6	15.54	31.4	22	27.90	50.8
7	15.69	30.2	23	28.66	21.8
8	16.26	40.5	24	29.06	30.3
9	16.72	37.7	25	29.76	21.0
10	17.09	71.6	26	31.42	18.0
11	18.32	16.5	27	33.34	23.1
12	18.92	21.7	28	34.31	19.2
13	19.44	46.6	29	36.31	17.0
14	19.68	38.3	30	37.85	16.1
15	21.21	42.2	31	39.46	17.2
16	22.03	56.2	32	40.36	15.6

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B具有基本如图75所示的X射线粉末衍射图。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度78.3°C、106.5°C、118.0°C、137.1°C和/或148.0°C附近出现吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B具有基本如图76所示的DSC图。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B的热重分析（TGA）显示在室温至120°C区间内具有约3.0%的失重。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B具有基本如图76所示的TGA图。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B为式I化合物反式乌头酸共晶的水合物。

根据本发明的实施方案，所述反式乌头酸共晶Type B中式I化合物与反式乌头酸的摩尔比为1:(1-2)，例如1:1.1，如为式I化合物1.1反式乌头酸共晶的水合物。

本发明还提供式I所示化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶的制备方法，包括以下步骤：

将式I所示化合物与所述酸溶于有机溶剂中，搅拌，得到所述盐型或共晶；

和/或，将式I所示化合物与所述酸溶于有机溶剂中，搅拌，析晶，得到所述盐型或共晶；

和/或，将式I所示化合物与所述酸溶于有机溶剂中，搅拌，析晶，挥发，得到所述盐型或共晶；

和/或，将式I所示化合物与所述酸溶于有机溶剂中，搅拌，析晶，反滴，得到所述盐型或共晶；

根据本发明的实施方案，所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、正庚烷、甲基叔丁基醚、乙二醇甲醚、二甲基亚砜、二氯甲烷、四氢呋喃中的至少一种；优选乙酸乙酯、乙醇、正庚烷、甲醇、甲基叔丁基醚、丙酮中的至少一种；例如选自乙酸乙酯、乙醇/正庚烷（1/9，v/v）、甲醇/MTBE（1/9，v/v）或丙酮/MTBE（1/9，v/v）。

根据本发明的实施方案，式I所示化合物与所述酸的摩尔比可以为1:(0.2-3)，1:(0.5-1.5)，例如1:(0.6-1.3)，如1:0.6、1:1、1:1.1、1:1。

根据本发明的实施方案，式I所示化合物与所述有机溶剂的质量体积比可以为(10-50)mg:1mL，例如(20-40)mg:1mL，如28mg:1mL、29mg:1mL、30mg:1mL、31mg:1mL、32mg:1mL、33mg:1mL、34mg:1mL。

根据本发明的实施方案，所述搅拌的温度可以为0-40°C，如10-30°C，例如为室温（25°C）；所述搅拌的时间可以为5min-5天，例如2-3天。

根据本发明的实施方案，所述析晶的方法为在低温下静置，所述析晶的温度可以为-20°C至10°C，如-15°C至5°C；所述析晶的时间可以为4h-5天，例如1-4天；例如先置于4°C冰箱降温析晶，然后置于-15°C静置1-4天。

根据本发明的实施方案，所述挥发为室温挥发。

根据本发明的实施方案，所述反滴是将反应溶液滴加到反溶剂中；所述反溶剂可以选自正庚烷或甲基叔丁基醚中的至少一种。

本发明还提供一种药物组合物，包含所述式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶中的至少一种，以及任选存在的药学上可接受的辅料。优选地，所述药物组合物为制剂形式。

本发明还提供一种制剂，包含所述式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶中的至少一种，以及任选存在的药学上可接受的辅料。

本发明还提供上述任一所述的式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶或上述药物组合物在制备用于抑制电压门控型钠通道的药物中的用途。

根据本发明的实施方案，所述电压门控型钠通道是NaV1.8。

本发明还提供上述任一所述的式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶或上述药物组合物在制备用于治疗/或预防和/或减轻和/或缓解疾病的药物中的用途，所述疾病优选为疼痛、咳嗽。

根据本发明的实施方案，所述疾病选自慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、原发性疼痛、手术后疼痛、内脏痛、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁和心律失常。

根据本发明的实施方案，所述肠痛选自炎性肠病疼痛、克罗恩病疼痛和间质性膀胱炎疼痛。

根据本发明的实施方案，所述神经性疼痛选自疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、HIV相关性感觉神经病、三叉神经痛、口灼伤综合症、截肢术后疼痛、幻痛、痛性神经瘤、创伤性神经瘤、Morto神经瘤、神经挤压损伤、食管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂丛撕脱伤、复杂性区域疼痛综合症、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、脊髓损伤后疼痛、原发性小纤维神经病、原发性感觉神经病和三叉自主神经性头痛。

根据本发明的实施方案，所述肌肉骨骼痛选自骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、烧伤疼痛和牙痛。

根据本发明的实施方案，所述炎性疼痛选自类风湿性关节炎疼痛和外阴痛。

根据本发明的实施方案，所述原发性疼痛选自纤维肌痛。

本发明还提供一种与电压门控型钠通道相关的疾病的预防和/或治疗方法，包括向有此需要的个体施用治疗有效量的如上所述式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶或所述药物组合物中的至少一种。

本发明的治疗方法可包括单独给予本发明式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶或所述药物组合物，以及将本发明式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶或所述药物组合物的一种、两种或更多种与一种、两种或更多种其它化学治疗剂组合给药。多种药物的给药可以同时或相继进行。

有益效果

本发明提供式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶及其制备方法，该盐型或共晶具有较好的抑制电压门控型钠通道的作用，且稳定性好，能够满足临床药物制剂开发需要，具有非常重要的临床应用价值。

附图说明

图1 游离态式I化合物的XRPD图。

图2 游离态式I化合物的TGA和DSC图。

图3 游离态式I化合物的¹H NMR图。

图4 盐酸盐Type A的XRPD图。

图5 盐酸盐Type A的DSC和TGA图。

图6 盐酸盐Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。

图7 盐酸盐Type A热台实验前后XRPD对比图。

图8 盐酸盐Type A热台实验后样品的TGA图。

图9 氢溴酸盐Type A的XRPD图。

图10 氢溴酸盐Type A的DSC和TGA图。

图11 氢溴酸盐Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。

图12 氢溴酸盐Type A热台实验前后XRPD对比图。

图13 氢溴酸盐Type A热台实验后样品的TGA图。

图14 氢溴酸盐Type B的XRPD图。

图15 氢溴酸盐Type A和氢溴酸盐Type B的对比图。

图16 氢溴酸盐Type B的DSC和TGA图。

图17 氢溴酸盐Type B的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。

图18 氢溴酸盐Type C的XRPD图。

图19 氢溴酸盐Type C的DSC和TGA图。

图20 氢溴酸盐Type C的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。

图21 氢溴酸盐Type D的XRPD图。

图22 氢溴酸盐Type D放置1天后的XRPD对比图。

图23 氢溴酸盐Type E的XRPD图。

图24 氢溴酸盐Type E的DSC和TGA图。

图25 氢溴酸盐Type E的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。

- 图26 硫酸盐Type A的XRPD图
- 图27 硫酸盐Type A的DSC和TGA图。
- 图28 硫酸盐Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图29 硫酸盐Type A热台实验前后XRPD对比图。
- 图30 硫酸盐Type A热台实验后样品的TGA图。
- 图31 富马酸共晶Type A的XRPD图。
- 图32 富马酸共晶Type A的DSC和TGA图。
- 图33 富马酸共晶Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图34 马来酸共晶Type A的XRPD图。
- 图35 马来酸共晶Type A的DSC和TGA图。
- 图36 马来酸共晶Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图37 马来酸共晶Type B的XRPD图。
- 图38 马来酸共晶Type B的DSC和TGA图。
- 图39 马来酸共晶Type B的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图40 酒石酸共晶Type A的XRPD图。
- 图41 酒石酸共晶Type A的DSC和TGA图。
- 图42 酒石酸共晶Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图43 酒石酸共晶Type A热台前后XRPD对比图。
- 图44 酒石酸共晶Type B的XRPD图。
- 图45 酒石酸共晶Type B的DSC和TGA图。
- 图46 酒石酸共晶Type B的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图47 酒石酸共晶Type B热台前后XRPD对比图。
- 图48 酒石酸共晶Type B热台实验后样品的TGA图。
- 图49 酒石酸共晶Type C的XRPD图。
- 图50 酒石酸共晶Type C的DSC和TGA图。
- 图51 酒石酸共晶Type C的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图52 3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A的XRPD图。
- 图53 3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A的DSC和TGA图。
- 图54 3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图55 3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B的XRPD图。
- 图56 3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B的DSC和TGA图。
- 图57 3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图58 龙胆酸共晶Type A的XRPD图。
- 图59 龙胆酸共晶Type A的DSC和TGA图。
- 图60 龙胆酸共晶Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图61 对羟基苯甲酸共晶Type A的XRPD图。
- 图62 对羟基苯甲酸共晶Type A的DSC和TGA图。
- 图63 对羟基苯甲酸共晶Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图64 草酸共晶Type A的XRPD图。
- 图65 草酸共晶Type A的DSC和TGA图。
- 图66 草酸共晶Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图67 对甲苯磺酸盐Type A的XRPD图。
- 图68 对甲苯磺酸盐Type A的DSC和TGA图。
- 图69 对甲苯磺酸盐Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图70 反式乌头酸共晶Type A的XRPD图。
- 图71 反式乌头酸共晶Type A的DSC和TGA图。
- 图72 反式乌头酸共晶Type A的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图73 反式乌头酸共晶Type A热台前后XRPD对比图。
- 图74 反式乌头酸共晶Type A热台后样品的TGA图。
- 图75 反式乌头酸共晶Type B的XRPD图。
- 图76 反式乌头酸共晶Type B的DSC和TGA图。
- 图77 反式乌头酸共晶Type B的¹H NMR图：(a)与游离态对比图；(b)积分结果。
- 图78 反式乌头酸共晶Type B热台前后XRPD对比图。
- 图79 草酸共晶Type A在水中振荡2 h后剩余固体XRPD对比图。

图80 草酸共晶Type A水中振荡2 h后剩余固体的¹H NMR图：(a)与草酸共晶Type A对比图；(b)积分结果。

图81 对甲苯磺酸盐Type A在水中振荡2 h后剩余固体XRPD对比图。

图82 对甲苯磺酸盐Type A水中振荡2 h后剩余固体的¹H NMR图：(a)与对甲苯磺酸盐Type A对比图；(b)积分结果。

图83 马来酸共晶Type B和盐酸盐Type A、氢溴酸盐Type E在水中振荡2 h后剩余固体XRPD对比图。

图84 马来酸共晶Type B水中振荡2 h后剩余固体的¹H NMR图：(a)与马来酸共晶Type B对比图；(b)积分结果。

图85 富马酸共晶Type A的XRPD图。

图86 富马酸共晶Type A的TGA和DSC图。

图87 富马酸共晶Type A的NMR图。

图88 富马酸共晶Type A (a) DVS曲线；(b) DVS测试前后的XRPD图。

图89 富马酸共晶Type A的PLM图像。

图90 富马酸共晶Type A稳定性研究的XRPD图。

图91 富马酸共晶Type A在生物介质中振荡24 h后剩余固体XRPD对比图。

图92 马来酸共晶Type B在生物介质中振荡24 h后剩余固体XRPD对比图。

图93 盐酸盐Type A在生物介质中振荡24 h后剩余固体XRPD对比图。

图94 游离态Form A在生物介质中振荡24 h后剩余固体XRPD对比图。

术语定义与说明

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当被理解为本申请说明书和/或权利要求书记载的范围内。

“API”或“游离态”均是指式I所示化合物的游离碱形式。

“共晶”是指以特定化学计量比包含两种或更多种组分的单相结晶材料，其中晶格中的排列不是基于离子键(如与盐形成的离子键)并且所述组分中至少两种在室温下为固体。

本发明的“盐型”或“共晶”包括化合物的水合物、非溶剂合物(无水合物)以及溶剂合物的晶型形式。

“溶剂”是指一种物质(典型地是一种液体)，该物质能够完全地或部分地溶解另一种物质(典型地是一种固体)。用于本发明实施的溶剂包括但不限于，水、乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N,N*-二甲基甲酰胺、甲酰胺、蚁酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、2-丙酮、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、它们的混合物等等。

“反溶剂”是指促进产物(或产物前体)从溶剂中沉淀的流体。反溶剂可以包括冷气体、或通过化学反应促进沉淀的流体、或降低产物在溶剂中的溶解度的流体；其可以是与溶剂相同的液体但是处于不同温度，或者它可以是与溶剂不同的液体。

“溶剂化物”是指晶体在表面上、或在晶格中、或者在表面上和在晶格中具有溶剂，其中，所述溶剂可以是水、乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N,N*-二甲基甲酰胺、甲酰胺、蚁酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮、甲基吡咯烷酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、2-丙酮、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯以及它们的混合物等等。溶剂化物的一个具体例子是水合物，其中在表面上、或在晶格中、或者在表面上和在晶格中的溶剂是水。在物质的表面上、或在晶格中、或者在表面上和在晶格中，水合物可以具有或者不具有除了水以外的其它溶剂。

X射线粉末衍射(XRPD)可检测晶型的变化、结晶度、晶构状态等信息，是鉴别晶型的常用手段。XRPD图谱的峰位置主要取决于晶型的结构，对实验细节相对不敏感，而其相对峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素。因此，在一些实施例中，本发明的晶型的特征在于具有某些峰位置的XRPD图，其基本上如本发明附图中提供的XRPD图所示。同时，XRPD图谱的2θ的量度可以有实验误差，不同仪器以及不同样品之间，XRPD图谱的2θ的量度可能会略有差别，因此所述2θ的数值不能视为绝对的。根据本发明试验所用仪器状况，衍射峰存在±0.2°的误差容限。

差示扫描量热(DSC)是在程序控制下，通过不断加热或降温，测量样品与惰性参比物(常用α-Al₂O₃)之间的能量差随温度变化的一种技术。DSC曲线的熔化峰高取决于与样品制备和仪器几何形状有关的许多因素，而峰位置对实验细节相对不敏感。因此，在一些实施例中，本发明所述晶型的特征在于具有特征峰位置的DSC图，其基本上如本发明附图中提供的DSC图所示。同时，DSC图谱可以有实验误差，不同仪器以及不同样品之间，DSC图谱的峰位置和峰值可能会略有差别，因此所述DSC吸热峰的峰位置或峰值的数值不能视为绝对的。根据本发明试验所用仪器状况，熔化峰存在±3 °C的误差容限。

差示扫描量热 (DSC) 还可用于检测分析晶型是否有转晶或混晶现象。

化学组成相同的固体, 在不同的热力学条件下, 常会形成晶体结构不同的同质异构体, 或称为变体, 这种现象称为同质多晶或同质多相现象。当温度和压力条件变化时, 变体之间会发生相互转变, 此现象称为晶型转变。由于晶型转变, 晶体的力学、电学、磁学等性能会发生巨大的变化。当晶型转变的温度在可测范围内时, 在差示扫描量热 (DSC) 图上可观察到这一转变过程, 其特征在于, DSC图具有反映这一转变过程的放热峰, 且同时具有两个或多个吸热峰, 分别为转变前后的不同晶型的特征吸热峰。本发明化合物的晶型或无定形在适当条件下可发生晶型转变。

热重分析 (TGA) 是在程序控制下, 测定物质的质量随温度变化的一种技术, 适用于检查晶体中溶剂的丧失或样品升华、分解的过程, 可推测晶体中含结晶水或结晶溶剂的情况。TGA曲线显示的质量变化取决于样品制备和仪器等许多因素; 不同仪器以及不同样品之间, TGA检测的质量变化略有差别。根据本发明试验所用的仪器状况, 质量变化存在 $\pm 0.3\%$ 的误差容限。

水分吸附脱附等温线测定(DVS)是通过测定对象的固体于各相对湿度条件下测定重量变化而计测水分的吸附、脱附行为的测定法。

在本发明的上下文中, X射线粉末衍射图中的 2θ 值均以度($^\circ$)为单位。

当提及谱图或/和出现在图中的数据时, “峰”指本领域技术人员能够识别的不会归属于背景噪音的一个特征。

术语“基本上如图所示”是指X射线粉末衍射图或DSC图或TGA结果中至少50%, 或至少60%, 或至少70%, 或至少80%, 或至少90%, 或至少95%, 或至少99%的峰显示在其图中。

“相对强度”是指X-射线粉末衍射图 (XRPD) 的所有衍射峰中第一强峰的强度为100%时, 其它峰的强度与第一强峰的强度的比值。

在本发明的上下文中, 当使用或者无论是否使用“大约”或“约”等字眼时, 表示在给定的值或范围的10%以内, 适当地在5%以内, 特别是在1%以内。或者, 对于本领域普通技术人员而言, 术语“大约”或“约”表示在平均值的可接受的标准误差范围内。每当公开一个具有N值的数字时, 任何具有 $N\pm 1\%$, $N\pm 2\%$, $N\pm 3\%$, $N\pm 5\%$, $N\pm 7\%$, $N\pm 8\%$ 或 $N\pm 10\%$ 值以内的数字会被明确地公开, 其中“+/-”是指加或减。

术语“包含”为开放式表达, 即包括本发明所指明的内容, 但并不排除其他方面的内容。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本公开的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解, 下列实施例仅为示例性地说明和解释本公开, 而不应被解释为对本公开保护范围的限制。凡基于本公开上述内容所实现的技术均涵盖在本公开旨在保护的范围内。

除非另有说明, 以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品, 或者可以通过已知方法制备。

分析方法

1. 核磁分析 ($^1\text{H NMR}$)

将若干毫克固体样品溶解于二甲基亚砜- d_6 溶剂中, 在Bruker AVANCE NEO 400 (Bruker, GER) 上进行核磁分析。

2. X射线粉末衍射 (XRPD)

实验所得固体样品用X射线粉末衍射仪Bruker D8 Advance (Bruker, GER) 进行分析。 2θ 扫描角度从 3° 到 45° ; 扫描步长为 0.02° ; 曝光时间为0.08秒。测试样品时光管电压和电流分别为40 kV和40 mA, 样品盘为零背景样品盘。

3. 热重分析 (TGA)

热重分析仪的型号为TA Discovery 55 (TA, US)。将2-5 mg样品置于已平衡的开口铝制样品盘中, 在TGA加热炉内自动称量。样品以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率加热至最终温度, 样品处氮气吹扫速度为60 mL/min, 天平处氮气吹扫速度为40 mL/min。

4. 差式扫描量热分析 (DSC)

差示扫描量热分析仪的型号为TA Discovery 2500 (TA, US)。1-2 mg样品经精确称重后置于扎孔的DSC Tzero样品盘中, 以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率加热至最终温度, 炉内氮气吹扫速度为50 mL/min。

5. 动态水分吸脱附分析 (DVS)

动态水分吸脱附分析采用DVS Intrinsic (SMS, UK) 进行测定。测试采用梯度模式, 湿度变化为50%-95%-0%-50%, 在0%至90%范围内每个梯度的湿度变化量为10%, 梯度终点采用 dm/dt 方式进行判断, 以 dm/dt 小于0.002%并维持10分钟为梯度终点。测试完成后, 对样品进行XRPD分析确认固体形态是否发生变化。

6. 偏光显微镜分析 (PLM)

偏光显微镜的型号为Nikon Ci-POL (Nikon, JP)。将少量样品放置在载玻片上, 选择合适的镜头观察样品形貌。

7. 高效液相色谱 (HPLC)

高效液相色谱型号为Waters Acquity Arc-2489 (Waters, US), 测试条件如表1所示。

表1 HPLC测试条件

色谱柱	Waters CORTECS C18, 4.6 × 150 mm, 2.7 μm		
流动相	A: 0.1%甲酸水溶液 B: 0.1%甲酸的乙腈溶液		
梯度	时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
	0.00	70	30
	5.00	50	50
	10.00	50	50
	14.00	10	90
	16.00	10	90
	16.10	70	30
	20.00	70	30
流速	1.0 mL/min		
检测波长	251 nm		
柱温	35 °C		

8. 离子色谱 (IC)

离子色谱型号为ICS 5000 (Thermo Fisher, US), 仪器参数如表2所示。

表2 IC测试参数

色谱柱	Dionex IonPac™ AS11-HC Analytical (4×250 mm)	
检测离子	氯离子、溴离子、硫酸根	草酸根离子
流动相	20 mmol/L氢氧化钠溶液	25 mmol/L氢氧化钠溶液
流速	1.0 mL/min	
进样量	50 μL	
柱温	30°C	
运行时间	20 min	

其中, 式I化合物可根据现有技术制备得到。例如根据专利申请公开WO2021047622A1中所记载的方法制备获得, 但起始物并非制备本发明共晶体的限定条件。相关表征数据如图1至图3所示。XRPD结果显示式I化合物为结晶性较好的固体, 命名为游离态Form A。TGA结果显示其在加热至200°C过程中无失重, 在300°C以上可能发生分解。DSC结果显示在90°C有吸热信号, 在151°C有熔融吸热峰。NMR结果用于后续样品成盐和成共晶判断。

本发明使用的原料药 (式I化合物) 的相关信息见下表:

化合物	相对分子质量	批号	样品量	性状
式I化合物	459.2	J10126-027	10.0 g	白色粉末
式I化合物	459.2	J10126-015	5.065 g	白色粉末
式I化合物	459.2	J10126-015	15.79 g	白色粉末

实验方法

1. 原料溶解度测试

称取20 mg左右样品, 加入EP管中, 室温下 (~25°C) 逐次加入一定量溶剂, 搅拌溶液并观察固体是否完全溶解, 若加到10.0 mL溶剂后仍未溶清, 则停止实验。根据固体完全溶解时所用的溶剂体积估算化合物在该溶剂中的溶解度。

2. 反应结晶法

将约32.1 mg (0.07 mmol) 左右样品和1.1当量的酸加入至一定量所选溶剂体系中, 室温混悬2-3天, 将悬

浮液离心分离，并将固体室温真空干燥。

3. 降温析晶法

若反应结晶法中溶液室温悬浮后无固体析出，将溶液置于4℃冰箱降温析晶1天，然后将降温后的澄清液置于-15℃冰箱降温析晶1-4天。将有固体析出的溶液离心分离，并将固体室温真空干燥。

4. 反滴析晶法

若降温析晶法中溶液无足量固体析出，将所得溶液分成两份，一份加入一定体积的反溶剂中，室温搅拌1天。对部分反滴后固体量不足的溶液于-15℃静置1天。将有足量固体析出的溶液离心分离，并将固体室温真空干燥。

5. 溶剂挥发法

若降温析晶法中溶液无足量固体析出，将所得溶液分成两份，一份在室温敞口静置，直至溶剂完全挥发得到固体。

6. 热转晶法

采用Instec HCS424GXY热台（Instec Inc., US）进行，将6-8 mg样品置于玻璃片放在热台上，以20℃/min的速率加热至目标温度，并恒温10 min，然后自然降温冷却至室温后对固体进行XRPD测试。

7. 稳定性研究方法

称取20 mg左右样品置于称量瓶中，分别放置在高温（60℃）、高湿（25℃/92.5% RH）、光照（25℃/4500 Lux）、加速（40℃/75% RH）下，于7天和15天取样进行XRPD表征和HPLC测试。

8. 溶解度测试

8.1 水溶解度评估

将不同盐型、共晶或游离态的样品加入2.0 mL水中在25℃恒温震荡2 h后取样；将取样的溶液用0.22 μm水系滤膜过滤，对部分浓度较高的样品用稀释剂进行适当稀释，用HPLC测量溶液的信号峰面积，最后根据峰面积、原料的HPLC标准曲线和稀释倍数计算溶液中化合物的浓度。此外，对剩余固体进行XRPD测试。

8.2 生物介质溶解度测试

生物介质的配置过程如表3所示。将不同盐型、共晶或游离态的样品加入4.0 mL 生物介质中在37℃恒温震荡24 h，分别于0.5 h，2 h和24 h取样。将取样的溶液用0.22 μm水系滤膜过滤，对部分浓度较高的样品用稀释剂进行适当稀释，用HPLC测量溶液的信号峰面积，最后根据峰面积、原料的HPLC标准曲线和稀释倍数计算溶液中化合物的浓度。此外，取测试后的上清液测试其pH值，对剩余固体进行XRPD测试。

表 3 生物介质的配制过程

介质	样品	浓缩液 质量 (g)	FaSSIF/FeSSIF /FaSSGF 粉末 质量 (mg)	配制过程
FaSSIF	富马酸共晶 Type A	2.0764	111.9	用 50 mL 容量瓶，称取 FaSSIF 溶液浓缩液，加入 FaSSIF 粉末，用纯水定容至 50 mL (pH 为 6.5)。
	马来酸共晶 Type B			
	盐酸盐 Type A			
	游离态 Form A	1.0492	55.9	用 25 mL 容量瓶，称取 FaSSIF 溶液浓缩液，加入 FaSSIF 粉末，用纯水定容至 25 mL (pH 为 6.5)。
FeSSIF	富马酸共晶 Type A	4.0725	560.1	用 50 mL 容量瓶，称取 FeSSIF 溶液浓缩液，加入 FeSSIF 粉末，用纯水定容至 50 mL (pH 为 5.0)。
	马来酸共晶 Type B			
	盐酸盐 Type A			
	游离态 Form A	2.0317	280.0	用 25 mL 容量瓶，称取 FeSSIF 溶液浓缩液，加入 FeSSIF 粉末，用纯水定容至 25 mL (pH 为 5.0)。
FaSSGF	富马酸共晶 Type A	3.6817	6.0	用 100 mL 容量瓶，称取 FaSSGF 溶液浓缩液，加入 FaSSGF 粉末，用纯水定容至 100 mL (pH 为 1.6)。
	马来酸共晶 Type B			
	盐酸盐 Type A			

介质	样品	浓缩液 质量 (g)	FaSSIF/FeSSIF /FaSSGF 粉末 质量 (mg)	配制过程
	游离态 Form A	3.6659	6.0	用 100 mL 容量瓶, 称取 FaSSGF 溶液浓缩液, 加入 FaSSGF 粉末, 用纯水定容至 100 mL (pH 为 1.6)。

实施例1

盐酸盐Type A通过原料(式I化合物)与盐酸在乙酸乙酯中悬浮后的溶液于正庚烷中反滴得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图4至图8所示。

XRPD结果显示盐酸盐Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在室温至100°C过程中无失重, 100°C至200°C失重4.6%, 在300°C后可能发生分解。DSC结果显示在130°C至190°C有较宽的吸热信号。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的在10.8 ppm、8.6 ppm、8.0 ppm和7.4 ppm附近的核磁峰发生偏移, NMR积分结果与原料基本一致, 暗示样品成盐; 无明显残留有机溶剂信号峰。热台实验(053-25-17)中盐酸盐Type A加热至120°C并恒温10 min, 自然降温至室温后样品XRPD无显著变化。热台实验后的样品在TGA中的失重未明显减少。离子色谱结果显示样品中氯离子含量为7.1%, 计算可得原料药和盐酸摩尔比例近似为1: 1。

实施例2-1

氢溴酸盐Type A可以通过原料与氢溴酸在乙酸乙酯中悬浮后的溶液于正庚烷中反滴得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图9至图13所示。

XRPD结果显示氢溴酸盐Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中失重4.1%, 在225°C后可能发生分解。DSC结果显示在90°C和184°C有吸热信号, 在128°C有放热信号。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的在10.8 ppm、8.6 ppm、8.0 ppm和7.4 ppm附近的核磁峰发生偏移, NMR积分结果与原料基本一致, 暗示样品成盐; 无明显残留有机溶剂信号峰。热台实验(053-25-18)中氢溴酸盐Type A加热至100°C熔融, 热台实验后的样品在TGA中的失重未明显减少; 然后加热至70°C并恒温10 min, 自然降温至室温后样品XRPD无显著变化, TGA中的失重未明显减少。离子色谱结果显示样品中溴离子含量为14.8%, 计算可得原料药和氢溴酸摩尔比例近似为1: 1。

实施例2-2

氢溴酸盐Type B通过原料与氢溴酸在乙醇/正庚烷(1/9, v/v)中悬浮后的溶液于正庚烷中反滴得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图14至图17所示。

XRPD结果显示氢溴酸盐Type B为结晶性好的固体。氢溴酸盐Type A和氢溴酸盐Type B的XRPD对比图暗示氢溴酸盐Type B可能含有少量的氢溴酸盐Type A。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中失重3.3%, 在225°C后可能发生分解。DSC结果显示在92°C有吸热信号, 在220°C有对应分解的放热信号。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的在10.8 ppm、8.6 ppm、8.0 ppm和7.4 ppm附近的核磁峰发生偏移, NMR积分结果与原料基本一致, 暗示样品成盐; 无明显残留有机溶剂信号峰。

实施例2-3

氢溴酸盐Type C通过原料与氢溴酸在甲醇/MTBE(1/9, v/v)中悬浮后的溶液于MTBE中反滴得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图18至图20所示。

XRPD结果显示氢溴酸盐Type C为结晶性一般的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中失重2.2%, 在200°C后可能发生分解。DSC结果显示在90°C有吸热信号, 在178°C有对应分解的吸热信号。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的在8.6 ppm、8.0 ppm和7.4 ppm附近的核磁峰发生偏移, NMR积分结果与原料基本一致, 暗示样品成盐; 无明显残留有机溶剂信号峰。

实施例2-4

氢溴酸盐Type D通过原料与氢溴酸在甲醇/MTBE(1/9, v/v)中悬浮后的溶液在挥发实验中得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图21至图22所示。

XRPD结果显示氢溴酸盐Type D为结晶性一般的固体。氢溴酸盐Type D在室温放置1天后转变为可能混有氢溴酸盐Type A的固体。

实施例2-5

在重复制备氢溴酸盐Type B的实验中, 通过原料与氢溴酸在乙醇/正庚烷(1/9, v/v)中悬浮后的溶液于正庚烷中反滴得到氢溴酸盐Type E, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图23至图25所示。

XRPD结果显示氢溴酸盐Type E为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中无失重, 在250°C后可能发生分解。DSC结果显示在200°C有吸热信号。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的在10.8 ppm、8.6 ppm、8.0 ppm和7.4 ppm附近的核磁峰发生偏移, NMR积分结果与原料基本一致, 暗示样品成盐; 在3.4 ppm和1.1 ppm附近的峰对应乙醇的特征信号峰, 暗示样品有少量乙醇残留。离子色谱结果显示样

品中溴离子含量为8.7%，计算可得原料药和氢溴酸摩尔比例近似为1: 0.6。

实施例3

硫酸盐Type A通过原料与硫酸在乙醇/正庚烷（1/9, v/v）中悬浮得到，具体条件见实施例13，相关表征数据如图26至图30所示。

XRPD结果显示硫酸盐Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中失重6.2%，在250°C后可能发生分解。DSC结果显示在81°C和157°C有较宽的吸热信号。NMR结果显示，与游离态相比，对应原料药的在10.8 ppm、8.6 ppm、8.0 ppm和7.4 ppm附近的核磁峰发生偏移，NMR积分结果与原料基本一致，暗示样品成盐；在1.1 ppm和3.7 ppm附近的核磁峰对应乙基硫酸的特征信号峰，根据1.1 ppm附近峰的积分结果判断原料药和乙基硫酸的摩尔比例近似为1: 0.1，暗示样品中可能含有少量乙基硫酸盐。热台实验（053-23-48）表明硫酸盐Type A加热至120°C并恒温10 min，自然降温至室温后样品XRPD发生变化。热台实验后的样品在TGA中的失重显著减少。

实施例4

富马酸共晶Type A通过原料与富马酸在四种所用溶剂体系中悬浮得到，比如在乙酸乙酯中悬浮得到，具体条件见实施例13，相关表征数据如图31至图33所示。

XRPD结果显示富马酸共晶Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中有0.1%的失重，在210°C后可能发生分解。DSC结果显示在169.7°C有熔融吸热峰。NMR结果显示，与游离态相比，对应原料药的核磁峰无明显偏移，NMR积分结果与原料基本一致；在6.6 ppm附近的峰对应富马酸的特征信号峰，根据积分结果计算原料药和富马酸摩尔比例近似为1:1；未见明显残留有机溶剂。

实施例5-1

马来酸共晶Type A通过原料与马来酸在乙醇/正庚烷（1/9, v/v）中室温悬浮得到，具体条件见实施例13，相关表征数据如图34至图36所示。

XRPD结果显示马来酸共晶Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至100°C过程中无失重，在100°C至200°C过程中失重11.4%，在150°C后可能发生马来酸共晶分解。DSC结果显示在108°C和119°C有吸热信号，在156°C有较宽的吸热信号。NMR结果显示，与游离态相比，对应原料药的核磁峰无明显偏移，NMR积分结果与原料基本一致；在6.25 ppm附近的峰对应马来酸的特征信号峰，根据积分结果计算原料药和马来酸的摩尔比例近似为1: 0.6，计算得马来酸理论含量为13.2%，和TGA中失重接近；未见明显残留有机溶剂信号峰。

实施例5-2

马来酸共晶Type B可以通过将游离态原料与马来酸在乙酸乙酯中悬浮后的溶液于正庚烷中反滴得到，具体条件见实施例13，相关表征数据如图37至图39所示。

XRPD结果显示马来酸共晶Type B为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至100°C过程中无失重，100°C至200°C过程中失重19.5%，在150°C后可能发生马来酸共晶分解。DSC结果显示在127°C有吸热信号。NMR结果显示，与游离态相比，对应原料药的核磁峰无明显偏移，NMR积分结果与原料基本一致；在6.25 ppm附近的峰对应马来酸的特征信号峰，根据积分结果判断原料药和马来酸的摩尔比例近似为1: 1，计算得马来酸理论含量为20.2%，和TGA中失重接近；在4.0 ppm、2.0 ppm和1.2 ppm附近可见乙酸乙酯的特征信号峰，暗示样品有少量乙酸乙酯残留。

实施例6-1

酒石酸共晶Type A通过原料与酒石酸在乙醇/正庚烷（1/9, v/v）中室温悬浮得到，具体条件见实施例13，相关表征数据如图40至图43所示。

XRPD结果显示酒石酸共晶Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中失重2.2%，在200°C后可能发生分解。DSC结果显示在88°C、103°C和136°C有吸热信号，在188°C有较宽的吸热信号。NMR结果显示，与游离态相比，对应原料药的核磁峰无明显偏移，NMR积分结果与原料基本一致；在4.3 ppm附近的峰对应酒石酸的特征信号峰，根据积分结果判断原料药和酒石酸的摩尔比例近似为1: 1.1；在1.05 ppm附近可见乙醇的特征信号峰，由积分值可得原料药和乙醇的摩尔比例近似为1: 0.25，乙醇理论含量为1.8%，和TGA中失重接近。热台实验中（053-23-33）酒石酸共晶Type A加热至100 °C并恒温10 min，自然降温至室温后XRPD结果无显著变化。

实施例6-2

酒石酸共晶Type B通过原料与酒石酸在乙酸乙酯中室温悬浮后的溶液反滴于正庚烷中得到，具体条件见实施例13，相关表征数据如图44至图48所示。

XRPD结果显示酒石酸共晶Type B为结晶性一般的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中失重3.3%，在200°C后可能发生分解。DSC结果显示在88°C有对应失重的吸热峰，在173°C有对应分解的吸热信号。NMR结果显示，与游离态相比，对应原料药的核磁峰无明显偏移，NMR积分结果与原料基本一致；在4.3 ppm附近的峰对应酒石酸的特征信号峰，根据积分结果判断原料药和酒石酸的摩尔比例近似为1: 1.3；在0.9 ppm和1.25 ppm附近可见正庚烷的特征信号峰，由0.9 ppm附近峰的积分值可得原料药和正庚烷摩尔比例近似

为1: 0.15, 正庚烷理论含量为2.2%, 略低于TGA中失重。热台实验中(053-23-45)酒石酸共晶Type B加热至70 °C并恒温10 min, 自然降温至室温后XRPD结果无显著变化, 热台实验后的样品在TGA中失重减少; 加热至100 °C后样品熔融。

实施例6-3

酒石酸共晶Type C通过原料与酒石酸在乙酸乙酯中室温反应后的澄清溶液在挥发实验中得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图49至图51所示。

XRPD结果显示酒石酸共晶Type C为结晶性一般的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中失重1.9%, 在180°C后可能发生分解。DSC结果显示在87°C、113°C、137°C和190°C有吸热信号。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的核磁峰无明显偏移, NMR积分结果与原料基本一致; 在4.3 ppm附近的峰对应酒石酸的特征信号峰, 根据积分结果判断原料药和酒石酸的摩尔比例近似为1: 1; 在4.0 ppm、2.0 ppm和1.2 ppm附近可见乙酸乙酯的特征信号峰, 由4.0 ppm附近峰的积分值可得原料药和乙酸乙酯摩尔比例近似为1: 0.09, 乙酸乙酯理论含量为1.5%, 和TGA中失重接近。

实施例7-1

3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A通过原料与3,5-二羟基苯甲酸在乙酸乙酯中悬浮得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图52至图54所示。

XRPD结果显示3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中无失重, 在275°C后可能发生分解。DSC结果显示在203°C有熔融吸热峰。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的核磁峰无明显偏移, NMR积分结果与原料基本一致; 在9.5 ppm、6.8 ppm和6.4 ppm附近的核磁峰对应3,5-二羟基苯甲酸的特征信号峰, 根据6.4 ppm附近峰的积分结果判断原料药和3,5-二羟基苯甲酸摩尔比例近似为1: 1; 未见明显残留有机溶剂。

实施例7-2

3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B通过原料与3,5-二羟基苯甲酸在乙醇/正庚烷(1/9, v/v)中悬浮得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图55至图57所示。

XRPD结果显示3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至200°C过程中失重0.2%, 在275°C后可能发生分解。DSC结果显示在171°C和173°C有熔融伴随重结晶的信号, 在204°C有熔融吸热峰。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的核磁峰无明显偏移, NMR积分结果与原料基本一致; 在9.5 ppm、6.8 ppm和6.4 ppm附近的核磁峰对应3,5-二羟基苯甲酸的特征信号峰, 根据6.4 ppm附近峰的积分结果判断原料药和3,5-二羟基苯甲酸摩尔比例近似为1: 1; 未见明显残留有机溶剂。

实施例8

龙胆酸共晶Type A通过原料与龙胆酸在乙酸乙酯中悬浮得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图58至图60所示。

XRPD结果显示龙胆酸共晶Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中有0.2%的失重, 在200°C后可能发生分解。DSC结果显示在167°C有熔融吸热峰。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的核磁峰无明显偏移, NMR积分结果与原料基本一致; 在9.1 ppm、7.1 ppm、6.9 ppm和6.8 ppm附近的核磁峰对应龙胆酸的特征信号峰, 根据6.8 ppm附近峰的积分结果判断原料药和龙胆酸的摩尔比例近似为1: 1; 未见明显残留有机溶剂。

实施例9

对羟基苯甲酸共晶Type A通过原料与对羟基苯甲酸在乙酸乙酯中悬浮后的溶液于正庚烷中反滴得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图61至图63所示。

XRPD结果显示对羟基苯甲酸共晶Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程失重0.1%, 在200°C后可能发生分解。DSC结果显示在124°C有熔融吸热峰。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的核磁峰无明显偏移, NMR积分结果与原料基本一致; 在10.2 ppm、7.8 ppm和6.8 ppm附近的核磁峰对应对羟基苯甲酸的特征信号峰, 根据6.8 ppm附近峰的积分结果计算原料药和对羟基苯甲酸的摩尔比例近似为1: 0.5; 未见明显残留有机溶剂。

实施例10

草酸共晶Type A通过原料与草酸在乙酸乙酯中悬浮得到, 具体条件见实施例13, 相关表征数据如图64至图66所示。

XRPD结果显示草酸共晶Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至150°C过程中有0.8%的失重, 150°C至250°C有9.0%的失重, 可能对应草酸共晶分解、脱去草酸的过程。DSC结果显示在105°C有吸热信号, 161°C有熔融吸热峰, 在204°C有对应TGA失重的较宽的吸热信号。NMR结果显示, 与游离态相比, 对应原料药的核磁峰无明显偏移, NMR积分结果与原料基本一致; 未见明显残留有机溶剂。离子色谱结果显示样品中草酸根含量为7.9%, 计算可得原料药和草酸摩尔比例近似为1: 0.5(与TGA信号中的9.0%失重量吻合)。

实施例11

对甲苯磺酸盐Type A通过原料与对甲苯磺酸在乙醇/正庚烷（1/9，v/v）中悬浮得到，具体条件见实施例13，相关表征数据如图67至图69所示。

XRPD结果显示对甲苯磺酸盐Type A为结晶性好的固体。TGA结果显示样品在加热至200°C过程中无失重，在250°C后可能发生分解。DSC结果显示在128°C有熔融吸热峰。NMR结果显示，与游离态相比，对应原料药的在10.8 ppm、8.6 ppm、8.0 ppm和7.4 ppm核磁峰发生偏移，NMR积分结果与原料基本一致，暗示样品成盐；在7.5 ppm、7.1 ppm和2.3 ppm附近的核磁峰对应应对甲苯磺酸的特征信号峰，根据7.1 ppm附近峰的积分结果判断原料药和对甲苯磺酸的摩尔比例近似为1: 1；未见明显残留有机溶剂。

实施例12-1

反式乌头酸共晶Type A通过原料与反式乌头酸在乙醇/正庚烷（1/9，v/v）中室温悬浮得到，具体条件见实施例13，相关表征数据如图70至图74所示。

XRPD结果显示反式乌头酸共晶Type A为结晶性一般的固体。TGA结果显示样品在加热至120°C过程中失重5.7%，在125°C后可能发生分解。DSC结果显示在80°C至180°C有熔融伴随分解的吸热信号。NMR结果显示，与游离态相比，对应原料药的核磁峰无明显偏移，NMR积分结果与原料基本一致；在6.7 ppm和3.7 ppm附近的峰对应反式乌头酸的特征信号峰，根据6.7 ppm附近峰的积分结果计算原料药和反式乌头酸的摩尔比例近似为1: 1；在1.1 ppm和3.4 ppm附近可见乙醇的特征信号峰，根据1.1 ppm附近峰的积分结果判断原料药和乙醇的摩尔比例近似为1: 0.8，乙醇理论含量为5.5%，和TGA中失重接近。热台实验中（053-23-34）反式乌头酸共晶Type A加热至120 °C并恒温10 min，自然降温至室温后XRPD结果发生变化。热台实验后的样品在TGA中的失重明显减少。

实施例12-2

反式乌头酸共晶Type B通过原料与反式乌头酸在乙酸乙酯中反应后的澄清溶液于正庚烷中反滴得到，具体条件见实施例13，相关表征数据如图75至图78所示。

XRPD结果显示反式乌头酸共晶Type B为结晶性一般的固体。TGA结果显示样品在加热至120°C过程中失重3.0%，在125°C后可能发生分解。DSC结果显示在70°C至180°C有熔融伴随分解的吸热信号。NMR结果显示，与游离态相比，对应原料药的核磁峰无明显偏移，NMR积分结果与原料基本一致；在6.7 ppm和3.7 ppm附近的峰对应反式乌头酸的特征信号峰，根据6.7 ppm附近峰的积分结果判断原料药和反式乌头酸的摩尔比例近似为1: 1.1；在4.0 ppm、2.0 ppm和1.2 ppm附近可见乙酸乙酯的特征信号峰，暗示样品有少量乙酸乙酯残留。热台实验中（053-23-47）反式乌头酸共晶Type B加热至110 °C并恒温10 min，自然降温至室温后XRPD结果变为无定型。

以上实施例中制备的式I化合物的盐型和共晶的相关信息汇总于下表：

盐型	API 和配体比例	TGA (失重%/°C)	DSC (峰值) /°C	溶剂化信息
盐酸盐 Type A	1:1 ^a	0.0/室温~100 4.6/100~200	吸热: 160.6	/
氢溴酸盐 Type A	1:1	4.1/室温~150	吸热: 90.1、183.7; 放热: 128.2	/
氢溴酸盐 Type B	/	3.3/室温~150	吸热: 91.5; 放热: 220.3	/
氢溴酸盐 Type C	/	2.2/室温~150	吸热: 90.4、177.6	/
氢溴酸盐 Type D	/	/	/	亚稳态
氢溴酸盐 Type E	1:0.6 ^a	0.0/室温~150	吸热: 199.5	无水物
硫酸盐 Type A	/	6.2/室温~150	吸热: 81.1、156.9	水合物
富马酸共晶 Type A	1:1	0.0/室温~150	吸热: 170.1	无水物
马来酸共晶 Type A	1:0.6	0.0/室温~100 11.4/100~200	吸热: 107.8、118.5、155.6	无水物
马来酸共晶 Type B	1:1	0.0/室温~100 19.5/100~200	吸热: 127.3	无水物

盐型	API 和配体比例	TGA (失重%/°C)	DSC (峰值) /°C	溶剂化信息
酒石酸共晶 Type A	1:1.1	2.2/室温~150	吸热: 87.5、102.6、135.7、187.5	无水物
酒石酸共晶 Type B	1:1.3	3.3/室温~150	吸热: 88.4、172.5	/
酒石酸共晶 Type C	1:1	1.9/室温~150	吸热: 87.4、113.2、137.2、189.5	/
3,5-二羟基苯甲酸共晶 Type A	1:1	0.0/室温~150	吸热: 203.1	无水物
3,5-二羟基苯甲酸共晶 Type B	1:1	0.2/室温~200	吸热: 170.5、203.6; 放热: 172.5	无水物
龙胆酸共晶 Type A	1:1	0.2/室温~150	吸热: 166.7	无水物
对羟基苯甲酸共晶 Type A	1:0.5	0.1/室温~150	吸热: 124.4	无水物
草酸共晶 Type A	1:0.5 ^a	0.8/室温~150 9.0/150~250	吸热: 105.0、160.7、203.7	无水物
对甲苯磺酸盐 Type A	1:1	0.0/室温~200	吸热: 127.7	无水物
反式乌头酸共晶 Type A	1:1	5.7/室温~120	吸热: 55.6、104.9、114.9、129.9、136.1、149.9	乙醇溶剂合物
反式乌头酸共晶 Type B	1:1.1	3.0/室温~120	吸热: 78.3、106.5、118.0、137.1、148.0	水合物

^a根据离子色谱结果计算的近似值, 其余均依据NMR结果

实施例13

分别称取31.2 mg (0.07 mmol) 左右样品和1.1当量的酸, 加入乙酸乙酯、乙醇/正庚烷 (1/9, v/v)、甲醇/MTBE (1/9, v/v) 和丙酮/MTBE (1/9, v/v), 室温条件下搅拌2-3天; 若为澄清溶液, 则将溶液置于4°C冰箱降温析晶, 然后置于-15°C静置1-4天。若降温后仍为澄清溶液, 则将溶液分为两份, 一份进行两周挥发实验 (保留原实验编号), 一份加入6倍体积的反溶剂中, 室温搅拌1天 (新实验编号), 对部分加入反溶剂后固体量不足的溶液于-15°C静置1天。实验过程中将有固体析出的溶液离心分离, 并将固体室温真空干燥。对挥发实验得到的湿样直接进行XRPD测试, 对其余实验得到的样品在室温真空干燥后进行XRPD测试。实验结果如表4至表6所示。

表 4 盐型和共晶初筛实验结果 (1)

实验编号 ^a	样品量 (mg)	酸	配体量 (mg)	溶剂体系	悬浮/降温结果	挥发结果
053-23-01	31.9	HCl ^b	77 μL	乙酸乙酯	无固体	胶状物
053-23-02	32.3	HBr ^b	77 μL		无固体	胶状物
053-23-03	32.2	H ₂ SO ₄ ^b	77 μL		无固体	硫酸盐 Type A
053-23-06	32.6	富马酸	9.3		富马酸共晶 Type A	/
053-23-07	32.8	马来酸	9.0		无固体	胶状物
053-23-08	32.8	L-酒石酸	11.5		无固体	酒石酸共晶 Type C
053-23-09	32.4	3, 5-二羟基苯甲酸	12.0		3, 5-二羟基苯甲酸共晶 Type A	/
053-23-10	32.0	龙胆酸	11.8		龙胆酸共晶 Type A	/

实验编号 ^a	样品量 (mg)	酸	配体量 (mg)	溶剂体系	悬浮/降温结果	挥发结果
053-23-11	32.2	对羟基苯甲酸	10.9	乙醇/正庚烷 (1/9, v/v)	无固体	胶状物
053-23-12	32.9	草酸	7.2		草酸共晶 Type A	/
053-23-14	32.8	对甲苯磺酸	15.0		无固体	胶状物
053-23-15	32.3	反式乌头酸	13.8		无固体	胶状物
053-23-16	32.8	HCl ^b	77 μL		无固体	胶状物
053-23-17	31.5	HBr ^b	77 μL		无固体	胶状物
053-23-18	33.0	H ₂ SO ₄ ^b	77 μL		硫酸盐 Type A	/
053-23-21	32.9	富马酸	8.6		富马酸共晶 Type A	/
053-23-22	32.7	马来酸	9.0		马来酸共晶 Type A	/
053-23-23	31.6	L-酒石酸	11.8		酒石酸共晶 Type A	/
053-23-24	32.2	3, 5-二羟基苯甲酸	11.6		3, 5-二羟基苯甲酸共晶 Type B	/
053-23-25	32.4	龙胆酸	11.9		龙胆酸共晶 Type A	/
053-23-27	32.5	草酸	6.8		草酸共晶 Type A	/
053-23-29	32.8	对甲苯磺酸	15.0		对甲苯磺酸盐 Type A	/
053-23-30	32.3	反式乌头酸	14.0		反式乌头酸共晶 Type A	/

^a 所有实验溶剂总体积均为 1.0 mL, 在室温下悬浮 2 天, 在-15°C静置 1 天

^b 用乙醇稀释至 1 M 后使用

表 5 盐型和共晶初筛实验结果 (2)

实验编号 ^a	样品量 (mg)	酸	配体量 (mg)	溶剂体系	悬浮/降温结果	挥发结果
053-24-01	32.7	HCl ^b	77 μL	甲醇/MTBE (1/9, v/v)	盐酸盐 Type A	/
053-24-02	31.9	HBr ^b	77 μL		无固体	氢溴酸盐 Type D
053-24-06	33.0	富马酸	9.3		富马酸共晶 Type A	/
053-24-12	31.7	草酸	7.4		草酸共晶 Type A	/
053-24-14	32.8	对甲苯磺酸	15.5		对甲苯磺酸盐 Type A	/
053-24-16	32.8	HCl ^b	77 μL	丙酮/MTBE (1/9, v/v)	盐酸盐 Type A	/
053-24-17	33.1	HBr ^b	77 μL		无固体	氢溴酸盐 Type A
053-24-18	32.0	H ₂ SO ₄ ^b	77 μL		硫酸盐 Type A ^d	/
053-24-21	31.9	富马酸	8.7		富马酸共晶 Type A	/
053-24-24	32.7	3, 5-二羟基苯甲酸	12.4		3, 5-二羟基苯甲酸共晶 Type A	/
053-24-25	32.3	龙胆酸	12.2		龙胆酸共晶 Type A	/
053-24-27	32.8	草酸	7.2		草酸共晶 Type A	/
053-24-29	32.8	对甲苯磺酸	14.7		对甲苯磺酸盐 Type A	/

^a 所有实验溶剂总体积均为 1.0 mL, 在室温下悬浮 3 天, 在-15°C静置 4 天

^b 用乙醇稀释至 1 M 后使用

^c -15°C降温后的结果

^d 4°C降温后的结果

^e 根据核磁结果判断, 数据未显示

表 6 盐型和共晶制备实验反滴析晶实验结果

实验编号	澄清溶液来源	反溶剂	结果
053-23-35	053-23-01	正庚烷	盐酸盐 Type A
053-23-36	053-23-02	正庚烷	氢溴酸盐 Type A
053-23-37	053-23-03	正庚烷	硫酸盐 Type A + 多峰
053-23-38	053-23-07	正庚烷	马来酸共晶 Type B
053-23-39	053-23-08	正庚烷	酒石酸共晶 Type B
053-23-40	053-23-11	正庚烷	对羟基苯甲酸共晶 Type A
053-23-41	053-23-14	正庚烷	对甲苯磺酸盐 Type A
053-23-42	053-23-15	正庚烷	反式乌头酸共晶 Type B
053-23-43	053-23-16	正庚烷	盐酸盐 Type A
053-23-44	053-23-17	正庚烷	氢溴酸盐 Type B ^a
053-24-33	053-24-02	MTBE	氢溴酸盐 Type C
053-24-37	053-24-17	MTBE	氢溴酸盐 Type A

^a反滴后-15°C降温的结果

实施例14

为确保式I化合物盐型或共晶的制备具有可重现性，本发明重复进行了制备实验。分别称取一定量原料和1.1当量的酸，加入乙酸乙酯、乙醇/正庚烷（1/9，v/v）、甲醇/MTBE（1/9，v/v）或丙酮/MTBE（1/9，v/v）中，室温条件下搅拌2-3天；若为澄清溶液或固体量不足，则将溶液置于-15°C冰箱静置1天。若降温后仍为澄清溶液或固体量不足，则将溶液加入4倍体积的反溶剂中，室温搅拌1天，或者直接将室温悬浮后得到的澄清或固体量不足的溶液加入4倍体积的反溶剂中。实验过程中将有足量固体析出的溶液离心分离，并将固体室温真空干燥。实验结果如表7所示。

表 7 重复制备实验结果

实验编号	样品量 (mg)	酸 ^a	配体量 (mg)	溶剂体系	体积 (mL)	悬浮结果	反滴溶剂	反滴结果
053-25-01	63.9	草酸	14.1	乙酸乙酯	2.0	草酸共晶 Type A	/	/
053-25-02	64.0	H ₂ SO ₄	154 μL	乙醇/正庚烷 (1/9, v/v)	2.0	固体量不足	正庚烷	硫酸盐 Type A+多峰
053-25-03	63.9	HCl	154 μL	甲醇/MTBE (1/9, v/v)	2.0	无固体	MTBE	盐酸盐 Type A+多峰
053-25-04	64.4	HCl	154 μL	丙酮/MTBE (1/9, v/v)	2.0	盐酸盐 Type A	/	/
053-25-05	64.2	HBr	154 μL	乙酸乙酯	2.0	固体量不足	正庚烷	氢溴酸盐 Type A
053-25-07 ^d	64.6	H ₂ SO ₄	154 μL	乙醇/正庚烷 (1/9, v/v)	1.0	硫酸盐 Type A+多峰	/	/
053-25-08 ^d	32.6	H ₂ SO ₄	77 μL	乙醇/正庚烷 (1/9, v/v)	1.0	硫酸盐 Type A+多峰	/	/
053-25-10 ^d	64.6	HBr	77 μL	乙醇/正庚烷 (1/9, v/v)	1.0	固体量不足	正庚烷	氢溴酸盐 Type E ^b
053-25-12	64.6	H ₂ SO ₄	154 μL	乙醇/正庚烷 (1/9, v/v)	1.0	固体量不足	正庚烷	硫酸盐 Type A+多峰
053-25-13	64.1	H ₂ SO ₄	154 μL	甲醇/MTBE (1/9, v/v)	1.0	无固体	MTBE	甲基硫酸盐

实验编号	样品量 (mg)	酸 ^a	配体量 (mg)	溶剂体系	体积 (mL)	悬浮结果	反滴溶剂	反滴结果
053-25-14	95.7	HBr	231 μ L	乙醇/正庚烷 (1/9, v/v)	1.0	氢溴酸盐 Type E	/	/
053-25-15	64.9	HBr	154 μ L	甲醇/MTBE (1/9, v/v)	1.0	氢溴酸盐 Type E	/	/
053-25-16	96.2	H ₂ SO ₄	231 μ L	甲醇/MTBE (1/9, v/v)	1.0	无固体	MTBE	甲基硫酸盐
053-23-49 ^d	32.7	马来酸	8.9	乙酸乙酯	1.0	/	正庚烷	马来酸共晶 Type B ^c
053-25-20 ^d	32.7	氢溴酸	77 μ L	乙酸乙酯	1.0	氢溴酸盐 Type E	/	/

^a 盐酸、硫酸和氢溴酸均用乙醇稀释至 1 M 后使用

^b 悬浮后清液未进行降温实验，直接进行反滴的结果

^c 反溶剂体积为良溶剂 6 倍

^d 室温悬浮 2 天，其余实验均为 3 天

实施例 15

对式 I 化合物的盐型和共晶进行实验室级别的放大制备，制备过程如表 8 所示。

表 8 目标盐型和共晶的放大制备

实验编号	过程	结果
053-30-01	将 481.8 mg 原料药 (J10126-027) 和 133.7 mg 的富马酸于室温悬浮于 15.0 mL 乙酸乙酯中，搅拌 2 天后抽滤，将固体室温真空干燥 3 天	512.3 mg 富马酸共晶 Type A
053-30-02	将 481.4 mg 原料药 (J10126-027) 和 133.5 mg 的马来酸于室温悬浮于 15.0 mL 乙酸乙酯中，搅拌 1 天后将溶液反滴加入 90.0 mL 正庚烷中，继续搅拌 1 天后抽滤，将固体室温真空干燥 3 天	459.6 mg 马来酸共晶 Type B
053-30-03	将 482.2 mg 原料药 (J10126-027) 和 1155 μ L 的 1 M 盐酸乙醇溶液于室温悬浮于 15.0 mL 丙酮/MTBE (1/9, v/v) 中，搅拌 2 天后抽滤，将固体室温真空干燥 3 天	323.6 mg 盐酸盐 Type A
053-30-13	将 963.1 mg 原料药 (J10126-015) 和 266.8 mg 的富马酸于室温悬浮于 30.0 mL 乙酸乙酯中，搅拌 2 天后抽滤，将固体室温真空干燥 4 天	750.4 mg 富马酸共晶 Type A
053-30-14	将 1155.6 mg 原料药 (J10126-015) 和 320.1 mg 的马来酸于室温悬浮于 36.0 mL 乙酸乙酯中，搅拌 1 天后将溶液反滴加入 218.0 mL 正庚烷中，继续搅拌 1 天后抽滤，将固体室温真空干燥 4 天	1140.3 mg 马来酸共晶 Type B
053-30-15	将 1605.0 mg 原料药 (J10126-015) 和 3850 μ L 的 1 M 盐酸乙醇溶液于室温悬浮于 50.0 mL 丙酮/MTBE (1/9, v/v) 中，搅拌 1 天后投入 31.7 mg 盐酸盐 Type A 固体晶种 (来自 053-30-03)，继续搅拌 1 天后抽滤，将固体室温真空干燥 4 天	1401.2 mg 盐酸盐 Type A
053-31-01	将 4014.1 mg 原料药 (J10126-015) 和 1117.6 mg 的富马酸于室温悬浮于 125.0 mL 乙酸乙酯中，搅拌 2 天后抽滤，将固体室温真空干燥 1 天	3940.5 mg 富马酸共晶 Type A
053-31-02	将 4017.3 mg 原料药 (J10126-015) 和 1117.7 mg 的马来酸于室温悬浮于 125.0 mL 乙酸乙酯中，搅拌 1 天后投入 79.0 mg 马来酸共晶 Type B (来自 053-30-02)，继续搅拌 1 天后抽滤，将固体室温真空干燥 1 天	4206.8 mg 马来酸共晶 Type B

进一步，对富马酸共晶 Type A (053-30-01) 进行了 XRPD、TGA、DSC、NMR、和 PLM 表征，表征结果如图 85 至图 89 所示。XRPD 结果显示富马酸共晶 Type A 为结晶性好的固体。TGA 结果显示富马酸共晶 Type A 在加热至 150 $^{\circ}$ C 过程无失重，在 210 $^{\circ}$ C 以上可能发生分解。DSC 结果显示富马酸共晶 Type A 在 170.1 $^{\circ}$ C 有熔融吸热峰。NMR 结果显示，与游离态相比，对应原料药的核磁峰无明显偏移，NMR 积分结果与原料基本一

致：在6.6 ppm附近的峰对应富马酸的特征信号峰，根据积分结果计算原料药和富马酸摩尔比例近似为1:0.9；未见明显残留有机溶剂。DVS结果显示放大制备的富马酸共晶Type A在95%湿度下增重0.04%，在0%湿度下失重0.04%，在吸附过程中，80%湿度下增重0.00%，表明富马酸共晶Type A几乎没有引湿性。PLM图像显示富马酸共晶Type A为棒状颗粒，粒径普遍小于10 μm 。富马酸共晶Type A为结晶性好的无水物，几乎无引湿性。

测试例1 热台实验

将6-8 mg 样品置于玻璃片放在热台上，以20°C/min的速率加热至目标温度，并恒温10 min，然后自然降温冷却至室温后对固体进行XRPD测试，结果如表9所示。

表 9 热台实验结果

实验编号	初始原料	原料命名	目标温度 (°C)	结果
053-23-33	053-23-23	酒石酸共晶 Type A	100	XRPD 无显著变化
053-23-34	053-23-30	反式乌头酸共晶 Type A	120	XRPD 发生变化
053-23-45	053-23-39	酒石酸共晶 Type B	70	XRPD 无显著变化
053-23-47	053-23-42	反式乌头酸共晶 Type B	110	XRPD 显示样品变为无定型
053-23-48	053-23-18	硫酸盐 Type A	120	XRPD 发生变化
053-25-17	053-25-04	盐酸盐 Type A	120	XRPD 无显著变化
053-25-18	053-25-05	氢溴酸盐 Type A	70	XRPD 无显著变化

测试例2 水中溶解度测试

为了便于比较不同盐型和共晶的优势，对不同盐型、共晶和游离态在水中溶解度评估，相应结果见表10和图79至图84。

结果显示，除马来酸共晶Type B外，其余盐和共晶在25 °C水中2 h后的溶解度均小于游离态Form A。游离态Form A、富马酸共晶Type A和龙胆酸共晶Type A在溶解度测试后剩余固体的XRPD无显著变化。草酸共晶Type A在溶解度测试后剩余固体的XRPD发生变化；对甲苯磺酸盐Type A在溶解度测试后剩余固体的XRPD发生变化，转变为新的固体形态；盐酸盐Type A、氢溴酸盐Type E和马来酸共晶Type B在溶解度测试后剩余固体的XRPD发生变化，均转变为另一种相同的固体形态（命名为游离态Type C）。NMR结果显示草酸共晶Type A溶解度测试后的剩余固体与游离态的积分一致；对甲苯磺酸盐Type A和马来酸共晶Type B溶解度测试后的剩余固体与游离态的积分一致，未见明显配体信号峰，暗示样品均已解离为游离态的其它晶型。

表 10 水溶解度测试结果

实验编号	盐型/共晶	起始原料	样品量 (mg)	溶解度 ($\mu\text{g/mL}$) ^b	剩余固体 XRPD
053-26-01	游离态 Form A	J10126-27	10.1	0.25	无变化
053-26-02	富马酸共晶 Type A	053-23-21	10.1	0.20	无变化
053-26-03	龙胆酸共晶 Type A	053-24-25	10.6	0.13	无变化
053-26-04	草酸共晶 Type A ^a	053-23-12	9.5	0.06	发生变化
053-26-06	对甲苯磺酸盐 Type A ^a	053-23-14	9.5	0.08	游离态 Type B + 多峰
053-26-07	盐酸盐 Type A ^a	053-24-01	9.8	0.18	游离态 Type C
053-26-08	氢溴酸盐 Type E ^a	053-25-14	10.2	0.11	游离态 Type C
053-26-09	马来酸共晶 Type B ^a	053-23-49	10.5	0.28	游离态 Type C

^a 起始原料在实验前无转晶发生

^b 根据标准曲线计算的游离态的浓度

测试例3 生物介质溶解度测试

对富马酸共晶Type A、马来酸共晶Type B、盐酸盐Type A和游离态Form A在3种生物介质（FaSSiF、FeSSiF和FaSSGF）中进行动态溶解度测定，相应结果见表11和图91至图94。

结果显示，富马酸共晶Type A、马来酸共晶Type B、盐酸盐Type A和游离态Form A在介质中的24 h溶解度排序均为FeSSiF > FaSSiF > FaSSGF；富马酸共晶Type A、马来酸共晶Type B和游离态Form A在FaSSiF和

FeSSIF中的溶解度在24 h的值低于2 h的值，在FaSSGF中未检出；盐酸盐Type A在三种介质中的溶解度在24 h的值均低于2 h的值。富马酸共晶Type A在FaSSGF 24 h后的剩余固体仍为富马酸共晶Type A，其余样品在三种生物介质中24 h后的剩余固体均为游离态Type B。富马酸共晶Type A、马来酸共晶Type B和盐酸盐Type A在FaSSIF和FeSSIF中24 h后溶液pH减小，其余样品24 h后介质的pH均无显著变化。

表 11 生物介质中的动态溶解度测试

固体形态	介质	pH	样品量 (mg)	溶解度 (µg/mL) ^b			最终 pH	剩余固体 XRPD
				0.5 h	2 h	24 h		
富马酸共晶 Type A	FaSSIF	6.5	19.7	26.2	25.2	13.5	4.1	游离态 Type B
	FeSSIF	5.0	19.9	202.2	190.5	105.1	4.8	游离态 Type B
	FaSSGF	1.6	20.4	< LOQ ^a	< LOQ ^a	< LOQ ^a	1.6	富马酸共晶 Type A
马来酸共晶 Type B	FaSSIF	6.5	20.6	15.6	14.3	13.5	5.0	游离态 Type B
	FeSSIF	5.0	20.1	115.9	114.4	109.9	4.8	游离态 Type B
	FaSSGF	1.6	19.6	< LOQ ^a	< LOQ ^a	< LOQ ^a	1.6	游离态 Type B
盐酸盐 Type A	FaSSIF	6.5	20.5	27.9	22.0	13.9	4.7	游离态 Type B
	FeSSIF	5.0	20.6	165.9	165.2	109.0	4.8	游离态 Type B
	FaSSGF	1.6	20.0	0.3	0.2	< LOQ ^c	1.5	游离态 Type B
游离态 Form A	FaSSIF	6.5	20.1	22.0	20.4	13.5	6.4	游离态 Type B
	FeSSIF	5.0	20.0	205.5	165.4	108.7	5.0	游离态 Type B
	FaSSGF	1.6	20.1	< LOQ ^a	< LOQ ^a	< LOQ ^a	1.6	游离态 Type B

^a 标准曲线下限为 0.1 µg/mL

^b 根据标准曲线计算溶液中对对应游离态的浓度

测试例4 稳定性研究

对富马酸共晶Type A进行高温（60°C）、高湿（25°C/92.5% RH）、光照（25°C/4500 Lux）、加速（40°C/75% RH）条件下的稳定性研究，分别于7天和15天取样进行XRPD和HPLC表征，结果如表12、表13和图90所示。XRPD结果显示，富马酸共晶Type A在高温、高湿、光照、加速条件下7天和15天均稳定，没有发生晶型转变，外观无显著变化。化学纯度方面，富马酸共晶Type A在所有测试条件均无显著变化。

表 12 稳定性研究结果

固体形态	条件	7 天		15 天	
		XRPD 结果	纯度/%	XRPD 结果	纯度/%
富马酸共晶 Type A (99.96%)	高温 60 °C	无变化	99.97	无变化	99.96
	高湿 25 °C/92.5% RH	无变化	99.98	无变化	99.98
	光照 25 °C/4500 Lux	无变化	99.97	无变化	99.98
	加速 40°C/75% RH	无变化	99.98	无变化	99.98

表 13 富马酸共晶 Type A 稳定性样品的 HPLC 纯度分析结果

条件	RRT	0.12	0.36	0.56	1.00	1.52
0 天	相对峰面积 %	0.01	0.01	/	99.96	0.01
高温 7 天		0.01	0.01	/	99.97	0.01
高温 15 天		/	0.01	0.01	99.96	0.01
高湿 7 天		/	0.01	/	99.98	0.01
高湿 15 天		/	0.01	/	99.98	0.01
光照 7 天		/	0.01	/	99.97	0.01
光照 15 天		/	0.01	/	99.98	0.01
加速 7 天		/	0.01	/	99.98	0.01

条件	RRT	0.12	0.36	0.56	1.00	1.52
加速 15 天		/	0.01	/	99.98	0.01

对富马酸共晶Type A的系统评估中，除了对样品进行基本表征和溶解度评估外，还考察了吸湿性和稳定性，评估结果显示：

- 1) 引湿性方面，富马酸共晶Type A几乎无引湿性。
- 2) 稳定性方面，富马酸共晶Type A在高温、高湿、光照、加速条件下7天和15天均没有发生晶型转变，外观和纯度也无显著变化。

测试例 5 药代动力学实验

• 溶媒是 0.5%MC。比格犬禁食过夜，给药后 4h 喂食。n=4，给药前称重，根据体重，计算给药量。给药剂量 10mg/kg、30mg/kg；给药体积 5mL/kg。采血时间点：给药前和给药后 0.25h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h, 24h, 48h, 72h。

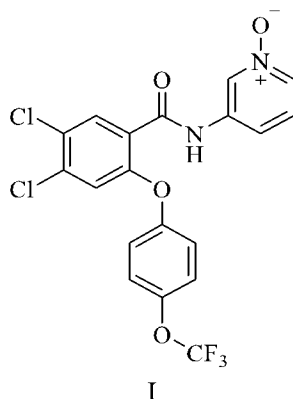
• 经前肢静脉采血，每个样品采集约 1mL，肝素钠抗凝，采集后放置冰上，并于 1 小时之内离心分离血浆（离心条件，2200g，10 分钟，2-8℃）。血浆样本在分析前存放时则放于-80℃冰箱内。

• 采用LC-MS/MS法测定比格犬血浆中目标分析物的浓度。通过不同时间点的血药浓度数据，运用Phoenix WinNonlin7.0计算药代动力学参数，提供AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、C_{max}、T_{max}、和T_{1/2}等参数及其平均值和标准差。

以上对本公开技术方案的实施方式进行了示例性的说明。应当理解，本公开的保护范围不拘囿于上述实施方式。凡在本公开的精神和原则之内，本领域技术人员所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请权利要求书的保护范围之内。

权 利 要 求

1. 一种式I所示化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶；



所述药学上可接受的盐的盐型或共晶为式I化合物与酸或碱形成的盐型或共晶，优选式I化合物与酸形成的盐型或共晶；

优选地，所述酸可以选自无机酸或有机酸，例如盐酸、氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、焦硫酸、磷酸、硝酸、甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羟基-2-萘甲酸、3,5-二羟基苯甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对羟基苯甲酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、L-酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、龙胆酸、反式乌头酸、半硫酸或硫氰酸，以及烟酰胺、1,4-苯二酚或双羟萘酸。作为实例，所述酸可以选自盐酸、氢溴酸、硫酸、富马酸、马来酸、酒石酸、3,5-二羟基苯甲酸、龙胆酸、对羟基苯甲酸、草酸、对甲苯磺酸和反式乌头酸中的一种；

优选地，所述碱可以选自无机碱，例如碱金属氢氧化物或碱土金属的氢氧化物，优选为氢氧化钠或氢氧化钾。

2. 根据权利要求1所述的盐型或共晶，其特征在于，所述式I化合物药学上可接受的盐的盐型选自其盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐和对甲苯磺酸盐中的一种；

优选地，所述式I化合物药学上可接受的盐的共晶选自其富马酸共晶、马来酸共晶、酒石酸共晶（L-酒石酸共晶）、3,5-二羟基苯甲酸共晶、龙胆酸共晶、对羟基苯甲酸共晶、草酸共晶和反式乌头酸共晶中的一种。

3. 根据权利要求1或2所述的盐型或共晶，其特征在于，所述式I化合物药学上可接受的盐的共晶是式I化合物与富马酸形成的共晶，即式I化合物富马酸共晶。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的盐型或共晶，其特征在于，式I所示化合物药学上可接受的盐的盐型和/或共晶可以选自：

盐酸盐Type A；氢溴酸盐Type A、氢溴酸盐Type B、氢溴酸盐Type C、氢溴酸盐Type D、氢溴酸盐Type E；硫酸盐Type A；富马酸共晶Type A；马来酸共晶Type A、马来酸共晶Type B；酒石酸共晶Type A、酒石酸共晶Type B、酒石酸共晶Type C；3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A、3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B；龙胆酸共晶Type A；对羟基苯甲酸共晶Type A；草酸共晶Type A；对甲苯磺酸盐Type A；反式乌头酸共晶Type A、反式乌头酸共晶Type B；

一种式I化合物的盐酸盐Type A，所述盐酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $18.06 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.24 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述盐酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $18.06 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.67 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述盐酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $18.06 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.67 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.02 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.67 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；

优选地,所述盐酸盐Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $18.06 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.67 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.02 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.26 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.67 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.19 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述盐酸盐Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-1所示的特征峰,其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

表1-1 盐酸盐Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	11.12	23.7	25	24.73	20.3
2	11.32	16.9	26	25.14	25.0
3	12.35	25.0	27	25.68	43.3
4	12.82	16.6	28	26.07	32.2
5	13.07	13.9	29	26.67	58.0
6	13.28	22.7	30	27.45	16.8
7	14.31	9.4	31	28.27	16.7
8	15.46	10.2	32	28.83	22.2
9	17.65	25.4	33	29.12	32.4
10	18.06	73.8	34	30.19	43.1
11	18.80	100.0	35	30.58	22.0
12	19.21	13.3	36	30.75	30.4
13	19.73	15.8	37	33.61	20.5
14	20.47	30.1	38	34.23	19.2
15	21.13	20.0	39	34.95	28.0
16	21.35	63.3	40	36.08	14.7
17	21.83	32.3	41	36.78	15.4
18	22.24	79.5	42	37.13	16.4
19	22.67	49.4	43	39.75	16.7
20	23.02	45.8	44	40.28	16.7
21	23.37	20.3	45	40.86	14.6
22	23.70	18.8	46	41.56	14.3
23	23.89	31.3	47	42.92	15.9
24	24.26	39.0			

优选地,所述盐酸盐Type A具有基本如图4所示的X射线粉末衍射图;

优选地,所述盐酸盐Type A的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度 160.6°C 附近出现吸热峰;

优选地,所述盐酸盐Type A具有基本如图5所示的DSC图;

优选地,所述盐酸盐Type A的热重分析(TGA)显示在 100°C 至 200°C 区间内具有约4.6%的失重;

优选地,所述盐酸盐Type A具有基本如图5所示的TGA图;

优选地,所述盐酸盐Type A为式I化合物盐酸盐的无水物或水合物;

一种式I化合物的氢溴酸盐Type A,所述氢溴酸盐Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $21.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.08 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述氢溴酸盐Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $21.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.77 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述氢溴酸盐Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $4.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.77 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.89 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述氢溴酸盐Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $4.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.95 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.77 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.89 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述氢溴酸盐Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-2所示的特征峰,其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

表1-2 氢溴酸盐Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
-----	----------------	-------	-----	----------------	-------

1	4.19	62.0	32	29.08	23.5
2	10.48	13.4	33	29.34	36.2
3	14.31	8.8	34	29.61	30.4
4	14.76	10.9	35	29.98	19.3
5	16.41	37.5	36	30.48	12.6
6	16.72	16.3	37	30.73	18.6
7	17.13	10.3	38	31.10	13.5
8	17.38	13.4	39	31.26	14.8
9	18.61	51.5	40	31.84	20.8
10	19.99	13.1	41	32.23	15.8
11	20.26	14.8	42	32.48	14.6
12	20.45	46.8	43	32.89	35.3
13	21.02	25.1	44	33.65	10.4
14	21.39	32.3	45	34.64	21.2
15	21.95	97.5	46	34.99	15.6
16	22.53	61.5	47	35.15	13.2
17	22.94	37.3	48	35.34	12.9
18	23.80	32.7	49	35.65	14.5
19	24.36	40.6	50	36.43	11.9
20	24.50	82.9	51	36.82	15.3
21	24.55	88.2	52	36.93	13.9
22	25.08	100.0	53	38.31	16.3
23	25.58	13.2	54	38.66	19.0
24	25.97	43.5	55	40.22	14.9
25	26.46	20.5	56	41.17	12.3
26	26.77	63.0	57	41.54	13.9
27	27.51	55.5	58	42.44	17.4
28	28.01	46.7	59	42.86	11.8
29	28.34	22.4	60	43.54	28.1
30	28.75	27.8	61	43.95	16.1
31	28.89	61.3	62	44.55	11.9

优选地，所述氢溴酸盐Type A具有基本如图9所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述氢溴酸盐Type A的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度90.1°C和/或183.7°C附近出现吸热峰，峰值温度128.2°C附近出现放热峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type A具有基本如图10所示的DSC图；

优选地，所述氢溴酸盐Type A的热重分析(TGA)显示在室温至150°C区间内具有约4.1%的失重；

优选地，所述氢溴酸盐Type A具有基本如图10所示的TGA图；

优选地，所述氢溴酸盐Type A为式I化合物氢溴酸盐的无水物或水合物；

一种式I化合物的氢溴酸盐Type B，所述氢溴酸盐Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在18.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.23 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.55 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在18.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.54 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.23 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.41 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.55 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.64 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.54 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.23 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.94 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.41 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.55 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.64 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.54 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.23 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.94 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.16 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.41 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.55 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type B使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-3所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ ；

表1-3 氢溴酸盐Type B的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
-----	-------------------------	-------	-----	-------------------------	-------

1	4.11	35.7	23	22.94	15.4
2	4.24	35.2	24	23.14	27.9
3	4.59	40.2	25	24.55	42.0
4	4.73	49.7	26	25.23	92.2
5	9.18	26.6	27	25.97	16.0
6	13.98	8.5	28	26.94	47.0
7	14.64	47.0	29	27.16	47.0
8	14.80	33.7	30	27.41	57.8
9	15.17	15.7	31	27.55	58.8
10	15.42	15.8	32	28.03	20.2
11	16.41	11.1	33	28.48	23.4
12	16.76	32.6	34	28.89	20.0
13	18.30	100.0	35	29.47	22.6
14	18.65	12.5	36	30.19	16.3
15	19.64	10.1	37	31.01	14.3
16	20.43	24.7	38	31.36	14.2
17	21.00	17.8	39	31.47	16.0
18	21.17	26.3	40	32.52	11.7
19	21.54	57.0	41	32.97	18.2
20	21.95	19.8	42	34.04	11.0
21	22.26	19.2	43	34.82	12.3
22	22.53	13.5	44	35.32	12.4

优选地, 所述氢溴酸盐Type B具有基本如图14所示的X射线粉末衍射图;

优选地, 所述氢溴酸盐Type B的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度91.5°C附近出现吸热峰, 峰值温度220.3°C附近出现放热峰;

优选地, 所述氢溴酸盐Type B具有基本如图16所示的DSC图;

优选地, 所述氢溴酸盐Type B的热重分析(TGA)显示在室温至150°C区间内具有约3.3%的失重;

优选地, 所述氢溴酸盐Type B具有基本如图16所示的TGA图;

优选地, 所述氢溴酸盐Type B为式I化合物氢溴酸盐的无水物或水合物;

一种式I化合物的氢溴酸盐Type C, 所述氢溴酸盐Type C使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.09 \pm 0.2°、22.26 \pm 0.2°、26.56 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述氢溴酸盐Type C使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.09 \pm 0.2°、17.52 \pm 0.2°、21.25 \pm 0.2°、22.26 \pm 0.2°、26.56 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述氢溴酸盐Type C使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.09 \pm 0.2°、6.34 \pm 0.2°、17.52 \pm 0.2°、18.45 \pm 0.2°、21.25 \pm 0.2°、22.26 \pm 0.2°、22.82 \pm 0.2°、26.56 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述氢溴酸盐Type C使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.09 \pm 0.2°、6.34 \pm 0.2°、11.10 \pm 0.2°、17.52 \pm 0.2°、18.45 \pm 0.2°、21.25 \pm 0.2°、22.26 \pm 0.2°、22.82 \pm 0.2°、23.64 \pm 0.2°、26.56 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述氢溴酸盐Type C使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-4所示的特征峰, 其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°;

表1-4 氢溴酸盐Type C的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	4.09	57.7	21	24.50	16.8
2	6.34	38.5	22	24.77	21.8
3	11.10	30.7	23	25.02	16.0
4	12.33	25.5	24	25.43	15.4
5	12.66	13.4	25	25.76	12.4
6	13.22	22.5	26	26.56	55.3
7	15.23	14.4	27	28.19	12.4
8	17.52	50.9	28	28.64	13.6
9	18.45	39.1	29	28.85	11.1

10	19.07	15.9	30	29.57	12.5
11	19.50	15.6	31	29.80	18.0
12	20.47	14.0	32	29.88	16.9
13	20.92	27.2	33	30.58	20.3
14	21.25	41.8	34	31.03	10.2
15	21.87	25.1	35	33.71	9.5
16	22.26	100.0	36	33.96	8.7
17	22.65	29.1	37	34.76	10.5
18	22.82	39.4	38	35.05	14.7
19	23.64	30.3	39	37.03	14.4
20	23.93	26.6			

优选地，所述氢溴酸盐Type C具有基本如图18所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述氢溴酸盐Type C的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度90.4°C和/或177.6°C附近出现吸热峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type C具有基本如图19所示的DSC图；

优选地，所述氢溴酸盐Type C的热重分析(TGA)显示在室温至150°C区间内具有约2.2%的失重；

优选地，所述氢溴酸盐Type C具有基本如图19所示的TGA图；

优选地，所述氢溴酸盐Type C为式I化合物氢溴酸盐的无水物或水合物；

一种式I化合物的氢溴酸盐Type D，所述氢溴酸盐Type D使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在3.72 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.89 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.71 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type D使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在3.72 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.89 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.48 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.08 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.71 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type D使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在3.72 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.89 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.71 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.48 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.34 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.08 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.31 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.71 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type D使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在3.72 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.89 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.79 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.71 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.48 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.34 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.08 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.31 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.71 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type D使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-5所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ ；

表1-5 氢溴酸盐Type D的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	3.72	75.0	21	25.91	17.3
2	7.26	12.8	22	26.40	14.7
3	9.55	7.9	23	27.31	35.3
4	10.77	8.6	24	28.71	100.0
5	14.35	11.1	25	29.02	20.6
6	17.07	15.4	26	29.61	20.9
7	17.42	13.4	27	30.37	17.8
8	17.89	59.2	28	30.66	16.8
9	18.96	15.0	29	31.18	22.7
10	19.79	23.0	30	31.47	15.1
11	20.71	25.3	31	32.56	16.0
12	21.48	40.6	32	33.18	16.6
13	21.78	22.5	33	33.55	14.1
14	22.34	29.1	34	34.04	22.2
15	22.53	24.9	35	34.23	15.1
16	22.90	21.3	36	35.48	15.4
17	23.23	18.5	37	36.06	13.1
18	23.74	16.5	38	37.11	10.5
19	24.65	20.1	39	38.22	10.8
20	25.08	56.9			

优选地，所述氢溴酸盐Type D具有基本如图21所示的X射线粉末衍射图；

一种式I化合物的氢溴酸盐Type E，所述氢溴酸盐Type E使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.00 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.46 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.22 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type E使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.00 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.46 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.92 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.22 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.21 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type E使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.00 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.46 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.92 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.94 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.61 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.22 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.21 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type E使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.00 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.46 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.92 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.76 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.94 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.61 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.22 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.21 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.14 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type E使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-6所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ ；

表1-6 氢溴酸盐Type E的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	8.46	8.2	24	26.61	45.0
2	12.95	9.3	25	27.22	73.1
3	13.36	16.5	26	28.21	50.9
4	14.56	14.6	27	28.85	15.9
5	15.57	7.3	28	29.14	31.2
6	16.72	23.7	29	29.70	13.7
7	17.23	18.7	30	29.88	18.1
8	18.00	8.0	31	30.81	19.9
9	18.43	8.5	32	31.28	14.7
10	19.81	14.9	33	32.89	13.7
11	20.12	25.0	34	34.04	19.4
12	20.71	22.9	35	34.82	11.9
13	21.00	100.0	36	35.19	13.8
14	21.46	67.6	37	35.75	13.7
15	21.99	10.8	38	36.02	12.6
16	22.30	11.0	39	36.12	13.1
17	22.92	50.6	40	36.55	10.7
18	23.19	38.7	41	37.32	11.7
19	23.76	28.2	42	39.56	14.6
20	24.32	27.5	43	40.36	11.0
21	24.94	36.3	44	41.93	10.3
22	25.56	22.0	45	42.28	10.9
23	26.01	13.9	46	43.31	10.1

优选地，所述氢溴酸盐Type E具有基本如图23所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述氢溴酸盐Type E的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度199.5 $^\circ$ C附近出现吸热峰；

优选地，所述氢溴酸盐Type E具有基本如图24所示的DSC图；

优选地，所述氢溴酸盐Type E具有基本如图24所示的TGA图；

优选地，所述氢溴酸盐Type E为式I化合物氢溴酸盐的无水物；

一种式I化合物的硫酸盐Type A，所述硫酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在25.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.16 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.63 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述硫酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.87 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.16 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.70 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.63 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述硫酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.05 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.87 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.97 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.16 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.70 \pm 0.2 $^\circ$ 、29.63 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述硫酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.05 \pm

0.2°、17.87±0.2°、18.30±0.2°、20.80±0.2°、21.97±0.2°、25.10±0.2°、25.16±0.2°、29.70±0.2°、29.63±0.2°处具有特征峰；

优选地，所述硫酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-7所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为±0.20°

表1-7 硫酸盐Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	4.19	21.5	23	24.63	12.3
2	4.30	31.1	24	25.10	100.0
3	8.29	10.4	25	25.16	91.3
4	8.40	13.3	26	26.03	13.8
5	12.39	4.8	27	26.89	23.3
6	13.86	6.4	28	27.61	27.5
7	14.84	19.7	29	27.80	20.9
8	15.11	5.5	30	28.19	13.2
9	15.59	13.9	31	29.63	56.3
10	16.74	11.9	32	29.70	38.7
11	17.05	30.4	33	30.35	18.5
12	17.29	9.9	34	31.36	20.5
13	17.87	52.2	35	31.55	20.8
14	18.30	28.9	36	32.00	8.1
15	18.65	10.3	37	33.44	8.7
16	19.44	20.8	38	33.73	11.1
17	20.16	8.0	39	34.64	8.8
18	20.80	28.4	40	36.00	7.7
19	21.48	9.0	41	36.97	5.9
20	21.97	37.2	42	37.91	5.8
21	22.51	20.1	43	38.74	7.3
22	23.04	23.1			

优选地，所述硫酸盐Type A具有基本如图26所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述硫酸盐Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度81.1°C和/或156.9°C附近出现吸热峰；

优选地，所述硫酸盐Type A具有基本如图27所示的DSC图；

优选地，所述硫酸盐Type A的热重分析（TGA）显示在室温至150°C区间内具有约6.2%的失重；

优选地，所述硫酸盐Type A具有基本如图27所示的TGA图；

优选地，所述硫酸盐Type A为式I化合物硫酸盐的水合物；

一种式I化合物的富马酸共晶Type A，所述富马酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.34±0.2°、24.09±0.2°、25.95±0.2°处具有特征峰；

优选地，所述富马酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.93±0.2°、17.34±0.2°、22.03±0.2°、24.09±0.2°、25.95±0.2°处具有特征峰；

优选地，所述富马酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.93±0.2°、16.86±0.2°、17.34±0.2°、22.03±0.2°、22.46±0.2°、24.09±0.2°、25.95±0.2°、30.21±0.2°处具有特征峰；

优选地，所述富马酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.93±0.2°、16.86±0.2°、17.34±0.2°、21.27±0.2°、22.03±0.2°、22.46±0.2°、24.09±0.2°、25.95±0.2°、28.83±0.2°、30.21±0.2°处具有特征峰；

优选地，所述富马酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-8所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为±0.20°

表1-8 富马酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	8.93	30.6	23	24.90	7.3
2	10.93	3.1	24	25.95	100.0
3	12.99	3.6	25	26.40	10.4

4	13.44	7.3	26	27.02	17.3
5	13.92	7.0	27	27.90	12.7
6	14.99	10.1	28	28.62	9.9
7	15.46	7.7	29	28.83	17.5
8	16.86	19.6	30	29.22	12.1
9	17.34	33.2	31	29.94	7.3
10	17.65	9.8	32	30.21	22.9
11	17.83	7.4	33	31.07	17.2
12	18.00	12.4	34	31.63	3.7
13	18.61	10.7	35	31.98	5.5
14	18.86	5.7	36	32.78	6.5
15	19.35	15.1	37	33.81	4.3
16	20.43	3.6	38	34.14	3.7
17	21.27	18.9	39	34.58	3.5
18	22.03	28.8	40	34.86	4.5
19	22.46	22.0	41	35.59	3.4
20	23.76	9.4	42	39.75	8.9
21	24.09	46.1	43	42.75	4.5
22	24.61	4.5			

优选地，所述富马酸共晶Type A具有基本如图85所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述富马酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度170.1°C附近出现吸热峰；

优选地，所述富马酸共晶Type A具有基本如图86所示的DSC图；

优选地，所述富马酸共晶Type A具有基本如图86所示的TGA图；

优选地，所述富马酸共晶Type A为式I化合物富马酸共晶无水物；

一种式I化合物的马来酸共晶Type A，所述马来酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在19.58 \pm 0.2°、22.36 \pm 0.2°、25.31 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述马来酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在19.58 \pm 0.2°、22.36 \pm 0.2°、22.73 \pm 0.2°、23.45 \pm 0.2°、25.31 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述马来酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.11 \pm 0.2°、19.58 \pm 0.2°、21.50 \pm 0.2°、22.36 \pm 0.2°、22.73 \pm 0.2°、23.45 \pm 0.2°、25.31 \pm 0.2°、29.28 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述马来酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在15.42 \pm 0.2°、17.11 \pm 0.2°、19.58 \pm 0.2°、21.50 \pm 0.2°、22.36 \pm 0.2°、22.73 \pm 0.2°、23.45 \pm 0.2°、24.26 \pm 0.2°、25.31 \pm 0.2°、29.28 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述马来酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-9所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°；

表1-9 马来酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	3.74	20.2	24	23.84	16.8
2	7.31	19.9	25	24.26	32.0
3	8.33	11.1	26	25.02	24.7
4	10.68	8.1	27	25.31	65.5
5	10.91	9.0	28	25.72	18.4
6	12.60	7.8	29	26.54	19.5
7	14.47	13.7	30	26.94	26.7
8	15.42	33.6	31	27.55	17.5
9	15.69	8.3	32	28.52	21.8
10	16.20	21.9	33	28.97	22.8
11	16.45	9.8	34	29.28	35.6
12	17.11	33.8	35	29.86	19.3
13	18.06	17.5	36	30.09	15.2

14	18.22	19.0	37	30.48	12.9
15	19.58	100.0	38	30.91	18.4
16	20.41	13.6	39	31.26	14.5
17	20.92	14.9	40	32.23	12.1
18	21.31	18.5	41	32.68	13.9
19	21.50	35.9	42	33.98	12.1
20	21.89	22.7	43	35.73	9.5
21	22.36	92.2	44	36.41	10.7
22	22.73	37.3	45	37.91	11.1
23	23.45	42.5			

优选地, 所述马来酸共晶Type A具有基本如图34所示的X射线粉末衍射图;

优选地, 所述马来酸共晶Type A的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度107.8°C、118.5°C和/或155.6°C附近出现吸热峰;

优选地, 所述马来酸共晶Type A具有基本如图35所示的DSC图;

优选地, 所述马来酸共晶Type A的热重分析(TGA)显示在100°C至200°C区间内具有约11.4%的失重;

优选地, 所述马来酸共晶Type A具有基本如图35所示的TGA图;

优选地, 所述马来酸共晶Type A为式I化合物马来酸共晶的无水物;

一种式I化合物的马来酸共晶Type B, 所述马来酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在22.57 \pm 0.2°、25.78 \pm 0.2°、26.94 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述马来酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.92 \pm 0.2°、22.57 \pm 0.2°、24.92 \pm 0.2°、25.78 \pm 0.2°、26.94 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述马来酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.31 \pm 0.2°、16.92 \pm 0.2°、20.32 \pm 0.2°、22.57 \pm 0.2°、24.92 \pm 0.2°、25.78 \pm 0.2°、26.94 \pm 0.2°、27.22 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述马来酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.17 \pm 0.2°、16.31 \pm 0.2°、16.92 \pm 0.2°、18.80 \pm 0.2°、20.32 \pm 0.2°、22.57 \pm 0.2°、24.92 \pm 0.2°、25.78 \pm 0.2°、26.94 \pm 0.2°、27.22 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述马来酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-10所示的特征峰, 其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°;

表1-10 马来酸共晶Type B的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	8.17	46.4	22	24.92	74.6
2	11.49	12.0	23	25.78	100.0
3	12.45	13.6	24	26.52	20.1
4	13.90	36.2	25	26.94	78.3
5	15.61	29.4	26	27.22	58.6
6	16.08	36.8	27	27.80	16.5
7	16.31	55.2	28	28.40	27.5
8	16.59	27.9	29	28.66	15.1
9	16.92	75.1	30	29.63	13.1
10	17.58	39.9	31	30.00	17.4
11	18.49	13.0	32	30.44	14.8
12	18.80	46.5	33	31.03	23.8
13	19.42	32.6	34	31.73	11.7
14	20.32	58.2	35	32.17	14.6
15	21.19	26.1	36	33.88	12.8
16	22.14	13.6	37	34.89	14.5
17	22.57	85.7	38	37.79	10.0
18	22.88	11.8	39	38.14	12.3
19	23.66	43.7	40	38.70	10.4
20	23.95	14.1	41	40.18	8.7
21	24.55	18.5	42	41.00	8.9

优选地, 所述马来酸共晶Type B具有基本如图37所示的X射线粉末衍射图;

优选地, 所述马来酸共晶Type B的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度127.3°C附近出现吸热峰;

优选地, 所述马来酸共晶Type B具有基本如图38所示的DSC图;

优选地, 所述马来酸共晶Type B的热重分析(TGA)显示在100°C至200°C区间内具有约19.5%的失重;

优选地, 所述马来酸共晶Type B具有基本如图38所示的TGA图;

优选地, 所述马来酸共晶Type B为式I化合物马来酸共晶的无水物;

一种式I化合物的酒石酸共晶Type A, 所述酒石酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.79 \pm 0.2°、25.43 \pm 0.2°、26.38 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在13.38 \pm 0.2°、18.84 \pm 0.2°、21.79 \pm 0.2°、25.43 \pm 0.2°、26.38 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在13.38 \pm 0.2°、18.84 \pm 0.2°、21.00 \pm 0.2°、21.79 \pm 0.2°、23.74 \pm 0.2°、24.73 \pm 0.2°、25.43 \pm 0.2°、26.38 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在13.38 \pm 0.2°、18.84 \pm 0.2°、19.58 \pm 0.2°、21.00 \pm 0.2°、21.79 \pm 0.2°、23.74 \pm 0.2°、24.73 \pm 0.2°、25.43 \pm 0.2°、26.38 \pm 0.2°、28.85 \pm 0.2°处具有特征峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-11所示的特征峰, 其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°;

表1-11 酒石酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	6.77	33.2	27	25.66	33.8
2	7.20	33.0	28	26.38	100.0
3	9.67	10.5	29	26.83	24.0
4	12.78	9.2	30	27.49	28.4
5	13.38	75.4	31	28.85	48.7
6	13.94	20.2	32	29.59	28.9
7	14.95	18.4	33	29.86	25.3
8	15.71	14.7	34	30.56	14.7
9	16.74	9.6	35	31.08	24.4
10	17.05	15.1	36	31.28	20.0
11	17.54	18.2	37	31.88	21.1
12	18.28	25.2	38	32.37	28.8
13	18.84	69.5	39	33.09	16.1
14	19.15	29.4	40	33.79	16.5
15	19.58	54.3	41	34.33	17.7
16	20.14	36.7	42	34.93	17.0
17	20.59	43.9	43	35.55	21.6
18	21.00	66.3	44	36.33	14.5
19	21.35	15.8	45	38.35	16.7
20	21.79	87.6	46	38.68	22.6
21	22.24	23.5	47	39.58	12.1
22	23.19	47.2	48	40.63	20.1
23	23.74	66.2	49	41.04	15.9
24	24.26	26.5	50	41.74	14.9
25	24.73	61.0	51	42.61	18.6
26	25.43	98.8	52	43.17	12.1

优选地, 所述酒石酸共晶Type A具有基本如图40所示的X射线粉末衍射图;

优选地, 所述酒石酸共晶Type A的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度87.5°C、102.6°C、135.7°C和/或187.5°C附近出现吸热峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type A具有基本如图41所示的DSC图;

优选地, 所述酒石酸共晶Type A的热重分析(TGA)显示在室温至150°C区间内具有约2.2%的失重;
 优选地, 所述酒石酸共晶Type A具有基本如图41所示的TGA图;
 优选地, 所述酒石酸共晶Type A为式I化合物酒石酸共晶的无水物;

一种式I化合物的酒石酸共晶Type B, 所述酒石酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.18 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.30 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.18 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.20 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.30 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.18 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.28 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.27 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.50 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.20 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.30 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.18 \pm 0.2 $^\circ$ 、5.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.28 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.27 \pm 0.2 $^\circ$ 、16.27 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.50 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.20 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.30 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.04 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-12所示的特征峰, 其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$;

表1-12 酒石酸共晶Type B的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	4.03	70.4	25	22.44	20.6
2	5.18	100.0	26	22.84	19.9
3	5.53	51.2	27	23.50	19.0
4	6.28	43.5	28	23.97	20.9
5	7.92	18.2	29	24.34	25.1
6	9.67	12.3	30	24.75	24.2
7	10.42	12.1	31	25.20	20.5
8	11.86	19.2	32	25.56	29.8
9	12.27	44.5	33	26.48	29.5
10	12.64	18.5	34	27.04	39.3
11	13.48	12.7	35	27.47	25.3
12	14.51	22.5	36	28.34	22.9
13	14.84	26.3	37	29.41	15.3
14	15.40	26.6	38	29.84	20.6
15	15.83	26.5	39	30.87	14.6
16	16.27	36.5	40	31.49	14.1
17	16.68	23.9	41	32.02	12.7
18	17.11	26.7	42	32.64	13.0
19	17.50	42.6	43	33.65	12.3
20	18.20	47.4	44	34.91	11.2
21	19.02	17.1	45	35.92	13.9
22	20.30	90.6	46	36.51	12.0
23	20.92	24.6	47	37.44	11.9
24	21.58	18.9			

优选地, 所述酒石酸共晶Type B具有基本如图44所示的X射线粉末衍射图;

优选地, 所述酒石酸共晶Type B的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度88.4°C和/或172.5°C附近出现吸热峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type B具有基本如图45所示的DSC图;

优选地, 所述酒石酸共晶Type B的热重分析(TGA)显示在室温至150°C区间内具有约3.3%的失重;

优选地, 所述酒石酸共晶Type B具有基本如图45所示的TGA图;

优选地, 所述酒石酸共晶Type B为式I化合物酒石酸共晶的无水物或水合物;

一种式I化合物的酒石酸共晶Type C, 所述酒石酸共晶Type C使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在6.85 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.99 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.27 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地, 所述酒石酸共晶Type C使用Cu-K α 辐射, 以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在6.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、6.85 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.19 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.99 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.27 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述酒石酸共晶Type C使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $3.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.73 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.78 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.27 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.88 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述酒石酸共晶Type C使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $3.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.73 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.78 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.27 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.88 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述酒石酸共晶Type C使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-13所示的特征峰,其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

表1-13 酒石酸共晶Type C的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	3.51	52.1	23	20.98	45.8
2	6.17	35.5	24	21.27	77.1
3	6.73	60.4	25	21.66	40.2
4	6.85	67.2	26	22.03	30.7
5	9.74	26.3	27	22.63	19.9
6	12.19	58.2	28	23.15	24.1
7	12.45	23.6	29	23.41	25.6
8	12.99	100.0	30	23.99	36.8
9	13.94	19.0	31	24.46	21.9
10	14.16	29.9	32	24.81	38.0
11	14.60	16.7	33	25.08	35.2
12	15.85	29.4	34	25.88	53.9
13	16.20	25.6	35	26.38	33.3
14	16.72	28.6	36	28.03	25.3
15	17.69	22.6	37	28.48	26.4
16	18.08	29.5	38	29.30	28.7
17	18.30	33.4	39	29.53	21.1
18	18.96	30.6	40	29.82	24.2
19	19.13	30.7	41	29.90	24.0
20	19.44	26.4	42	31.36	22.7
21	20.16	43.7	43	32.13	28.9
22	20.78	47.9	44	33.81	16.8

优选地,所述酒石酸共晶Type C具有基本如图49所示的X射线粉末衍射图;

优选地,所述酒石酸共晶Type C的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度 87.4°C 、 113.2°C 、 137.2°C 和/或 189.5°C 附近出现吸热峰;

优选地,所述酒石酸共晶Type C具有基本如图50所示的DSC图;

优选地,所述酒石酸共晶Type C的热重分析(TGA)显示在室温至 150°C 区间内具有约1.9%的失重;

优选地,所述酒石酸共晶Type C具有基本如图50所示的TGA图;

优选地,所述酒石酸共晶Type C为式I化合物酒石酸共晶的无水物或水合物;

一种式I化合物的3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A,所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $21.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.92 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.49 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $16.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.92 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.49 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $16.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.92 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.66 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.49 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $16.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.92 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.66 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.49 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-14所示的特征峰,其中所述2 θ 角度的误差范围为 $\pm 0.20^\circ$;

表1-14 3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2θ [°]	相对强度%	峰编号	2θ [°]	相对强度%
1	8.83	6.8	20	25.41	8.7
2	10.06	7.7	21	25.66	15.0
3	12.74	7.4	22	25.90	10.5
4	13.71	5.2	23	26.13	11.1
5	14.12	6.2	24	26.75	7.5
6	15.73	6.5	25	27.49	100.0
7	16.33	8.3	26	28.48	8.8
8	16.80	25.4	27	29.12	6.6
9	17.30	9.1	28	30.42	6.5
10	18.26	7.2	29	31.55	5.8
11	19.23	23.0	30	32.54	8.1
12	19.70	12.3	31	33.86	5.6
13	21.19	42.1	32	35.03	7.1
14	21.50	10.1	33	35.44	4.9
15	22.32	8.2	34	36.08	6.7
16	22.92	37.0	35	37.65	5.3
17	23.50	6.7	36	38.35	5.8
18	24.20	5.2	37	40.61	6.5
19	24.77	8.7	38	43.93	6.8

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图52所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度203.1°C附近出现吸热峰；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图53所示的DSC图；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图53所示的TGA图；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type A为式I化合物3,5-二羟基苯甲酸共晶的无水物；

一种式I化合物的3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B使用Cu-Kα辐射，以2θ角度表示的X-射线粉末衍射在14.10±0.2°、23.47±0.2°、28.05±0.2°处具有特征峰；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B使用Cu-Kα辐射，以2θ角度表示的X-射线粉末衍射在14.10±0.2°、17.40±0.2°、21.79±0.2°、23.47±0.2°、28.05±0.2°处具有特征峰；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B使用Cu-Kα辐射，以2θ角度表示的X-射线粉末衍射在14.10±0.2°、17.40±0.2°、17.56±0.2°、21.79±0.2°、23.17±0.2°、23.47±0.2°、28.05±0.2°、28.31±0.2°处具有特征峰；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B使用Cu-Kα辐射，以2θ角度表示的X-射线粉末衍射在14.10±0.2°、17.40±0.2°、17.56±0.2°、21.79±0.2°、23.17±0.2°、23.47±0.2°、24.32±0.2°、26.73±0.2°、28.05±0.2°、28.31±0.2°处具有特征峰；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B使用Cu-Kα辐射，以2θ角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-15所示的特征峰，其中所述2θ角度的误差范围为±0.20°；

表1-15 3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B的XRPD解析数据

峰编号	2θ [°]	相对强度%	峰编号	2θ [°]	相对强度%
1	10.50	9.3	24	25.23	12.0
2	12.33	15.2	25	25.70	12.2
3	12.60	12.1	26	26.09	27.9
4	14.10	77.1	27	26.73	48.8
5	14.86	26.9	28	27.41	19.7
6	15.42	18.6	29	28.05	100.0
7	16.10	33.3	30	28.31	53.4
8	17.01	31.1	31	29.53	36.7
9	17.40	62.3	32	29.90	25.4
10	17.56	60.5	33	30.31	26.5
11	19.35	12.7	34	31.14	17.5

12	19.56	21.0	35	31.73	9.2
13	20.10	31.4	36	32.46	12.8
14	20.80	16.1	37	33.84	9.3
15	21.15	20.0	38	34.52	14.1
16	21.79	75.2	39	35.50	13.1
17	22.36	26.8	40	37.97	10.5
18	22.79	41.1	41	38.70	11.9
19	23.17	58.4	42	39.50	10.0
20	23.47	92.8	43	41.00	9.5
21	24.32	43.0	44	42.14	13.2
22	24.63	11.7	45	44.09	14.3
23	25.00	12.1			

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B具有基本如图55所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度170.5和/或203.6°C附近出现吸热峰，峰值温度172.5°C附近出现放热峰；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B具有基本如图56所示的DSC图；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B的热重分析（TGA）显示在室温至200°C区间内具有约0.2%的失重；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B具有基本如图56所示的TGA图；

优选地，所述3,5-二羟基苯甲酸共晶Type B为式I化合物3,5-二羟基苯甲酸共晶的无水物；

一种式I化合物的龙胆酸共晶Type A，所述龙胆酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在19.29 \pm 0.2°、23.45 \pm 0.2°、27.47 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述龙胆酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在15.03 \pm 0.2°、19.29 \pm 0.2°、23.45 \pm 0.2°、27.47 \pm 0.2°、27.80 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述龙胆酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在13.26 \pm 0.2°、15.03 \pm 0.2°、19.29 \pm 0.2°、23.45 \pm 0.2°、26.63 \pm 0.2°、26.98 \pm 0.2°、27.47 \pm 0.2°、27.80 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述龙胆酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在13.26 \pm 0.2°、15.03 \pm 0.2°、19.29 \pm 0.2°、21.25 \pm 0.2°、23.45 \pm 0.2°、26.63 \pm 0.2°、26.98 \pm 0.2°、27.47 \pm 0.2°、27.80 \pm 0.2°、29.39 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述龙胆酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-16所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°；

表1-16 龙胆酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	6.69	29.6	26	26.63	63.7
2	7.57	11.7	27	26.98	51.5
3	9.47	25.4	28	27.47	89.4
4	13.26	50.1	29	27.80	64.7
5	13.85	26.6	30	28.46	11.4
6	14.33	9.1	31	28.83	19.8
7	15.03	64.8	32	29.39	42.1
8	16.10	19.8	33	29.88	17.6
9	17.17	13.2	34	30.15	14.6
10	17.71	34.6	35	30.50	11.3
11	17.91	16.4	36	30.75	14.3
12	18.24	18.3	37	30.91	14.8
13	19.29	70.9	38	32.25	12.9
14	19.91	31.5	39	32.97	12.1
15	20.18	39.1	40	33.51	22.8
16	20.51	17.1	41	33.71	18.0
17	21.25	40.5	42	33.86	16.4
18	22.18	33.7	43	34.60	9.2

19	23.45	100.0	44	35.57	9.8
20	24.19	17.8	45	35.81	10.0
21	24.73	11.0	46	36.37	10.1
22	25.37	29.3	47	37.58	10.2
23	25.58	31.9	48	38.72	12.7
24	25.88	17.4	49	41.02	10.2
25	26.25	17.6			

优选地，所述龙胆酸共晶Type A具有基本如图58所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述龙胆酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度166.7°C附近出现吸热峰；

优选地，所述龙胆酸共晶Type A具有基本如图59所示的DSC图；

优选地，所述龙胆酸共晶Type A的热重分析（TGA）显示在室温至150°C区间内具有约0.2%的失重；

优选地，所述龙胆酸共晶Type A具有基本如图59所示的TGA图；

优选地，所述龙胆酸共晶Type A为式I化合物龙胆酸共晶的无水物；

一种式I化合物的对羟基苯甲酸共晶Type A，所述对羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.93 \pm 0.2°、24.77 \pm 0.2°、26.85 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述对羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在21.68 \pm 0.2°、21.93 \pm 0.2°、23.43 \pm 0.2°、24.77 \pm 0.2°、26.85 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述对羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.31 \pm 0.2°、17.52 \pm 0.2°、21.68 \pm 0.2°、21.93 \pm 0.2°、23.43 \pm 0.2°、24.77 \pm 0.2°、26.32 \pm 0.2°、26.85 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述对羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.31 \pm 0.2°、17.13 \pm 0.2°、17.52 \pm 0.2°、21.68 \pm 0.2°、21.93 \pm 0.2°、23.43 \pm 0.2°、24.77 \pm 0.2°、25.00 \pm 0.2°、26.32 \pm 0.2°、26.85 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述对羟基苯甲酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-17所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°

表1-17 对羟基苯甲酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	9.04	15.7	25	25.62	22.7
2	12.47	12.1	26	26.32	37.8
3	13.77	19.1	27	26.85	98.7
4	14.35	9.6	28	27.66	19.1
5	15.21	19.0	29	28.27	27.5
6	16.31	30.3	30	28.97	24.5
7	17.13	29.2	31	30.29	13.1
8	17.52	38.9	32	30.73	14.0
9	17.93	16.3	33	31.12	14.0
10	18.28	25.3	34	31.55	13.8
11	18.86	12.0	35	32.15	13.0
12	19.17	11.0	36	32.46	10.7
13	19.54	11.9	37	32.76	10.9
14	20.36	14.8	38	33.59	9.3
15	20.76	14.3	39	34.39	15.3
16	21.37	22.5	40	34.76	10.1
17	21.68	46.6	41	35.34	12.9
18	21.93	100.0	42	35.94	10.7
19	22.46	18.1	43	38.26	10.5
20	22.75	18.0	44	38.94	15.9
21	23.43	40.6	45	40.41	7.3
22	23.74	28.4	46	42.86	9.3
23	24.77	55.3	47	43.89	10.1
24	25.00	28.5			

优选地，所述对羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图61所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述对羟基苯甲酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度124.4°C附近出现吸热峰；

优选地，所述对羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图62所示的DSC图；

优选地，所述对羟基苯甲酸共晶Type A的热重分析（TGA）显示在室温至150°C区间内具有约0.1%的失重；

优选地，所述对羟基苯甲酸共晶Type A具有基本如图62所示的TGA图；

优选地，所述对羟基苯甲酸共晶Type A为式I化合物对羟基苯甲酸共晶的无水物；

一种式I化合物的草酸共晶Type A，所述草酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.64 \pm 0.2°、26.69 \pm 0.2°、27.96 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述草酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在16.64 \pm 0.2°、17.01 \pm 0.2°、20.96 \pm 0.2°、26.69 \pm 0.2°、27.96 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述草酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在14.37 \pm 0.2°、16.64 \pm 0.2°、17.01 \pm 0.2°、20.96 \pm 0.2°、22.57 \pm 0.2°、26.69 \pm 0.2°、27.96 \pm 0.2°、29.04 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述草酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在14.37 \pm 0.2°、16.64 \pm 0.2°、17.01 \pm 0.2°、17.67 \pm 0.2°、20.96 \pm 0.2°、22.57 \pm 0.2°、25.90 \pm 0.2°、26.69 \pm 0.2°、27.96 \pm 0.2°、29.04 \pm 0.2°处具有特征峰；

优选地，所述草酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-18所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20°；

表1-18 草酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [°]	相对强度%	峰编号	2 θ [°]	相对强度%
1	4.92	35.7	23	25.49	22.4
2	9.78	10.4	24	25.90	45.0
3	11.44	12.4	25	26.69	85.4
4	14.37	51.1	26	27.59	18.8
5	16.64	100.0	27	27.96	90.2
6	17.01	75.4	28	28.17	35.8
7	17.19	35.2	29	29.04	59.6
8	17.67	46.8	30	29.53	13.3
9	17.97	20.4	31	30.05	18.1
10	18.53	38.7	32	30.31	16.7
11	19.60	15.6	33	30.79	10.9
12	19.95	15.4	34	31.40	14.3
13	20.96	66.6	35	31.71	25.3
14	21.29	44.8	36	32.13	13.7
15	21.97	25.8	37	33.81	16.1
16	22.57	48.3	38	34.52	19.5
17	22.94	34.8	39	35.61	11.8
18	23.93	24.1	40	36.59	16.7
19	24.26	32.4	41	38.49	9.3
20	24.44	40.4	42	40.12	12.8
21	24.75	19.1	43	41.06	8.3
22	25.25	31.1	44	42.55	13.8

优选地，所述草酸共晶Type A具有基本如图64所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述草酸共晶Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度105.0°C、160.7°C和/或203.7°C附近出现吸热峰；

优选地，所述草酸共晶Type A具有基本如图65所示的DSC图；

优选地，所述草酸共晶Type A的热重分析（TGA）显示在室温至150°C区间内具有约0.8%的失重，和/或在150°C至250°C区间内具有约9.0%的失重；

优选地，所述草酸共晶Type A具有基本如图65所示的TGA图；

优选地，所述草酸共晶Type A为式I化合物草酸共晶的无水物；

一种式I化合物的对甲苯磺酸盐Type A，所述对甲苯磺酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.36 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.93 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述对甲苯磺酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.36 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.93 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.49 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.82 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述对甲苯磺酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在7.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.36 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.93 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.49 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.82 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.77 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述对甲苯磺酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在7.10 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.36 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.53 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.35 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.93 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.49 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.82 \pm 0.2 $^\circ$ 、28.77 \pm 0.2 $^\circ$ 、31.20 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述对甲苯磺酸盐Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-19所示的特征峰，其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$ ；

表1-19 对甲苯磺酸盐Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	3.66	23.1	24	24.83	23.0
2	7.10	45.6	25	25.82	63.3
3	10.56	9.9	26	26.54	15.4
4	10.81	9.6	27	27.04	23.1
5	11.65	12.9	28	27.47	14.3
6	13.42	7.8	29	28.03	21.7
7	14.31	17.0	30	28.42	22.4
8	14.68	14.6	31	28.77	40.7
9	15.96	12.8	32	29.10	16.2
10	16.80	12.4	33	29.28	17.9
11	17.36	97.5	34	31.20	28.2
12	17.81	10.8	35	31.80	12.5
13	18.53	41.3	36	32.37	11.8
14	18.80	13.6	37	32.81	11.1
15	19.13	13.7	38	34.43	21.9
16	19.35	30.2	39	35.21	8.1
17	21.00	22.5	40	37.03	12.3
18	21.43	21.2	41	38.06	9.9
19	21.93	100.0	42	38.88	8.9
20	22.86	24.7	43	39.40	8.3
21	23.10	25.0	44	40.80	9.2
22	23.49	51.5	45	41.85	7.0
23	24.55	75.6	46	43.48	9.8

优选地，所述对甲苯磺酸盐Type A具有基本如图67所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述对甲苯磺酸盐Type A的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度127.7 $^\circ$ C附近出现吸热峰；

优选地，所述对甲苯磺酸盐Type A具有基本如图68所示的DSC图；

优选地，所述对甲苯磺酸盐Type A具有基本如图68所示的TGA图；

优选地，所述对甲苯磺酸盐Type A为式I化合物对甲苯磺酸盐的无水物；

一种式I化合物的反式乌头酸共晶Type A，所述反式乌头酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.54 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述反式乌头酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在17.21 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.54 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.32 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地，所述反式乌头酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射，以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在5.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.21 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.20 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.54 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.32 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.28 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰；

优选地,所述反式乌头酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在5.55 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.82 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.88 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.21 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.20 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.49 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.73 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.54 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.32 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.28 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.98 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述反式乌头酸共晶Type A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-20所示的特征峰,其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$;

表1-20 反式乌头酸共晶Type A的XRPD解析数据

峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%	峰编号	2 θ [$^\circ$]	相对强度%
1	5.55	79.4	25	22.49	69.5
2	8.48	44.8	26	22.73	87.2
3	8.99	23.6	27	23.54	100.0
4	11.10	67.9	28	24.32	86.0
5	11.82	73.4	29	25.23	41.5
6	11.88	71.2	30	26.28	85.4
7	12.19	26.5	31	26.75	35.3
8	13.05	19.0	32	27.24	34.5
9	14.00	21.2	33	27.98	71.2
10	14.10	22.3	34	28.21	57.2
11	14.53	33.5	35	28.60	48.1
12	15.44	50.2	36	29.20	37.2
13	16.29	34.3	37	29.69	26.6
14	17.21	86.7	38	29.94	26.6
15	17.44	87.6	39	30.93	26.4
16	17.89	33.5	40	31.69	27.2
17	19.03	28.1	41	32.13	24.9
18	19.35	35.6	42	33.53	34.5
19	19.58	46.2	43	36.55	28.3
20	19.77	37.4	44	38.12	23.6
21	20.10	29.7	45	39.64	23.0
22	20.73	33.0	46	40.74	22.9
23	21.33	64.8	47	41.85	19.8
24	22.20	80.0	48	42.94	17.8

优选地,所述反式乌头酸共晶Type A具有基本如图70所示的X射线粉末衍射图;

优选地,所述反式乌头酸共晶Type A的差示扫描量热法(DSC)分析显示在加热至峰值温度55.6 $^\circ$ C、104.9 $^\circ$ C、114.9 $^\circ$ C、129.9 $^\circ$ C、136.1 $^\circ$ C和/或149.9 $^\circ$ C附近出现吸热峰;

优选地,所述反式乌头酸共晶Type A具有基本如图71所示的DSC图;

优选地,所述反式乌头酸共晶Type A的热重分析(TGA)显示在室温至120 $^\circ$ C区间内具有约5.7%的失重;

优选地,所述反式乌头酸共晶Type A具有基本如图71所示的TGA图;

优选地,所述反式乌头酸共晶Type A为式I化合物反式乌头酸共晶的乙醇溶剂合物;

一种式I化合物的反式乌头酸共晶Type B,所述反式乌头酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在11.69 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.09 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.47 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述反式乌头酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.29 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.69 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.09 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.47 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.28 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述反式乌头酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.29 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.69 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.09 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.47 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.28 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.90 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述反式乌头酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射在8.29 \pm 0.2 $^\circ$ 、11.69 \pm 0.2 $^\circ$ 、16.26 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.09 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.44 \pm 0.2 $^\circ$ 、21.21 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.03 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.47 \pm 0.2 $^\circ$ 、26.28 \pm 0.2 $^\circ$ 、27.90 \pm 0.2 $^\circ$ 处具有特征峰;

优选地,所述反式乌头酸共晶Type B使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射具有如表1-21所示的特征峰,其中所述2 θ 角度的误差范围为 \pm 0.20 $^\circ$;

表1-21 反式乌头酸共晶Type B的XRPD解析数据

峰编号	2θ [°]	相对强度%	峰编号	2θ [°]	相对强度%
1	8.29	70.5	17	23.47	100.0
2	11.69	95.5	18	24.22	35.0
3	12.95	23.9	19	24.81	28.0
4	13.85	20.6	20	26.28	61.0
5	14.39	33.1	21	26.89	23.9
6	15.54	31.4	22	27.90	50.8
7	15.69	30.2	23	28.66	21.8
8	16.26	40.5	24	29.06	30.3
9	16.72	37.7	25	29.76	21.0
10	17.09	71.6	26	31.42	18.0
11	18.32	16.5	27	33.34	23.1
12	18.92	21.7	28	34.31	19.2
13	19.44	46.6	29	36.31	17.0
14	19.68	38.3	30	37.85	16.1
15	21.21	42.2	31	39.46	17.2
16	22.03	56.2	32	40.36	15.6

优选地，所述反式乌头酸共晶Type B具有基本如图75所示的X射线粉末衍射图；

优选地，所述反式乌头酸共晶Type B的差示扫描量热法（DSC）分析显示在加热至峰值温度78.3°C、106.5°C、118.0°C、137.1°C和/或148.0°C附近出现吸热峰；

优选地，所述反式乌头酸共晶Type B具有基本如图76所示的DSC图；

优选地，所述反式乌头酸共晶Type B的热重分析（TGA）显示在室温至120°C区间内具有约3.0%的失重；

优选地，所述反式乌头酸共晶Type B具有基本如图76所示的TGA图；

优选地，所述反式乌头酸共晶Type B为式I化合物反式乌头酸共晶的水合物。

5. 权利要求1-4任一项所述盐型或共晶的制备方法，所述制备方法包括将式I化合物与所述酸或碱反应，制备得到式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶；

优选地，所述制备方法包括将式I化合物与所述酸或碱在溶剂中反应，制备得到式I化合物药学上可接受的盐的盐型或共晶；

优选地，所述式I化合物与所述酸或碱的摩尔比可以为1:0.2~1:3，1:0.8~1:1.5，优选为1:0.5~1:1.5，更优选为1:0.6~1:1.3。

6. 根据权利要求5所述的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

将式I所示化合物与所述酸溶于有机溶剂中，搅拌，得到所述盐型或共晶；

和/或，将式I所示化合物与所述酸溶于有机溶剂中，搅拌，析晶，得到所述盐型或共晶；

和/或，将式I所示化合物与所述酸溶于有机溶剂中，搅拌，析晶，挥发，得到所述盐型或共晶；

和/或，将式I所示化合物与所述酸溶于有机溶剂中，搅拌，析晶，反滴，得到所述盐型或共晶；

优选地，所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、正庚烷、甲基叔丁基醚、乙二醇甲醚、二甲基亚砜、二氯甲烷、四氢呋喃中的至少一种；优选乙酸乙酯、乙醇、正庚烷、甲醇、甲基叔丁基醚、丙酮中的至少一种；例如选自乙酸乙酯、乙醇/正庚烷（1/9，v/v）、甲醇/MTBE（1/9，v/v）或丙酮/MTBE（1/9，v/v）；

优选地，式I所示化合物与所述酸的摩尔比可以为1:(0.2-3)，1:(0.5-1.5)，例如1:(0.6-1.3)，如1:0.6、1:1、1:1.1、1:1；

优选地，式I所示化合物与所述有机溶剂的质量体积比可以为(10-50)mg:1mL，例如(20-40)mg:1mL；

优选地，所述反滴是将反应溶液滴加到反溶剂中；所述反溶剂可以选自正庚烷或甲基叔丁基醚中的至少一种。

7. 一种药物组合物，包含权利要求1-4任一项所述盐型或共晶中的至少一种，以及任选存在的药学上可接受的辅料。

8. 一种制剂，包含权利要求1-4任一项所述盐型或共晶中的至少一种，以及任选存在的药学上可接受

的辅料。

9. 权利要求1-4任一项所述盐型或共晶或权利要求7所述药物组合物在制备用于抑制电压门控型钠通道的药物中的用途；

优选地，所述电压门控型钠通道是NaV1.8。

10. 权利要求1-4任一项所述盐型或共晶或权利要求7所述药物组合物在制备用于治疗 and/或预防和/或减轻和/或缓解疾病的药物中的用途，所述疾病优选为疼痛、咳嗽；

优选地，所述疾病选自慢性疼痛、肠痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、原发性疼痛、手术后疼痛、内脏痛、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁和心律失常；

优选地，所述肠痛选自炎性肠病疼痛、克罗恩病疼痛和间质性膀胱炎疼痛；

优选地，所述神经性疼痛选自疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、HIV相关性感觉神经病、三叉神经痛、口灼伤综合症、截肢术后疼痛、幻痛、痛性神经瘤、创伤性神经瘤、Morton神经瘤、神经挤压损伤、脊管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂丛撕脱伤、复杂性区域疼痛综合症、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、脊髓损伤后疼痛、原发性小纤维神经病、原发性感觉神经病和三叉自主神经性头痛；

优选地，所述肌肉骨骼痛选自骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、烧伤疼痛和牙痛；

优选地，所述炎性疼痛选自类风湿性关节炎疼痛和外阴痛；

优选地，所述原发性疼痛选自纤维肌痛。

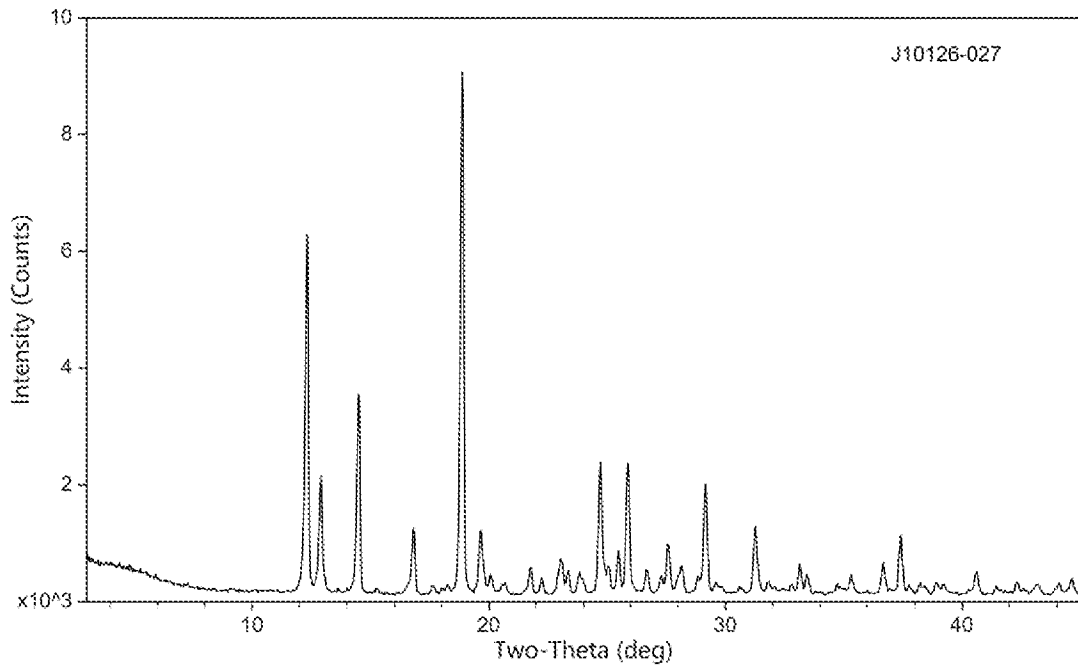


图 1

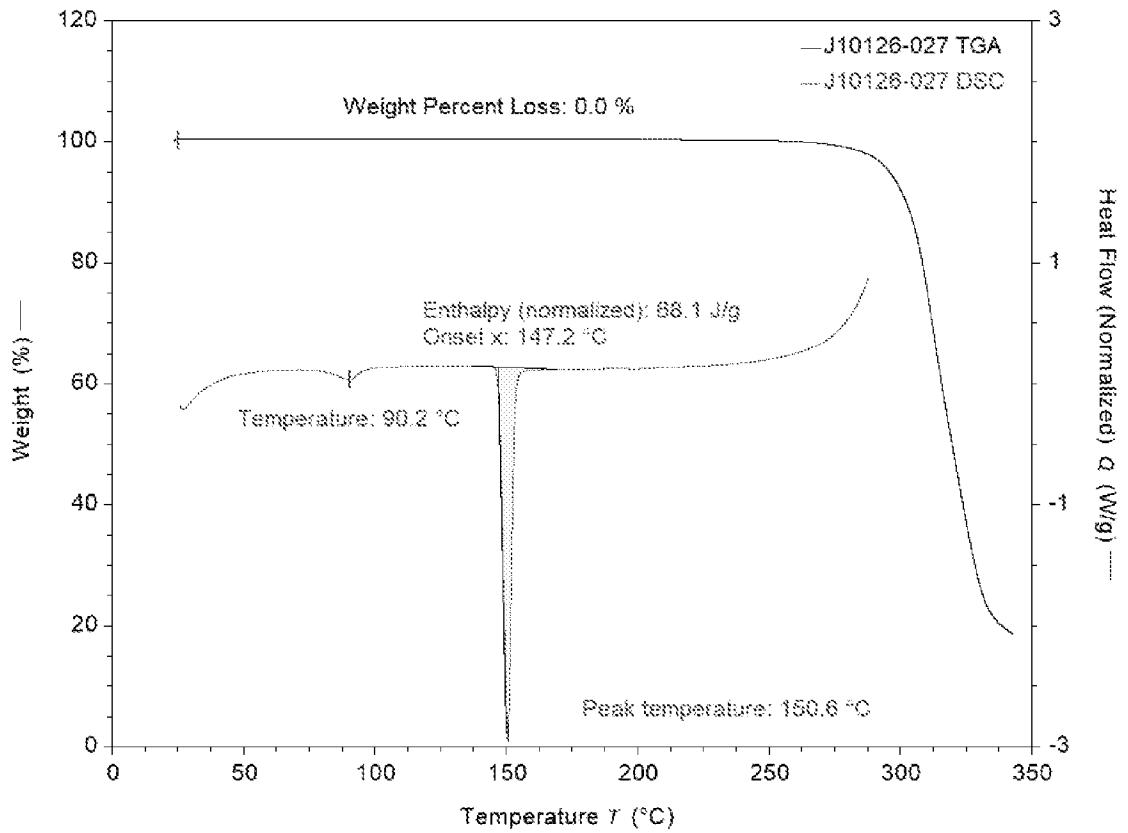


图 2

J10128-027

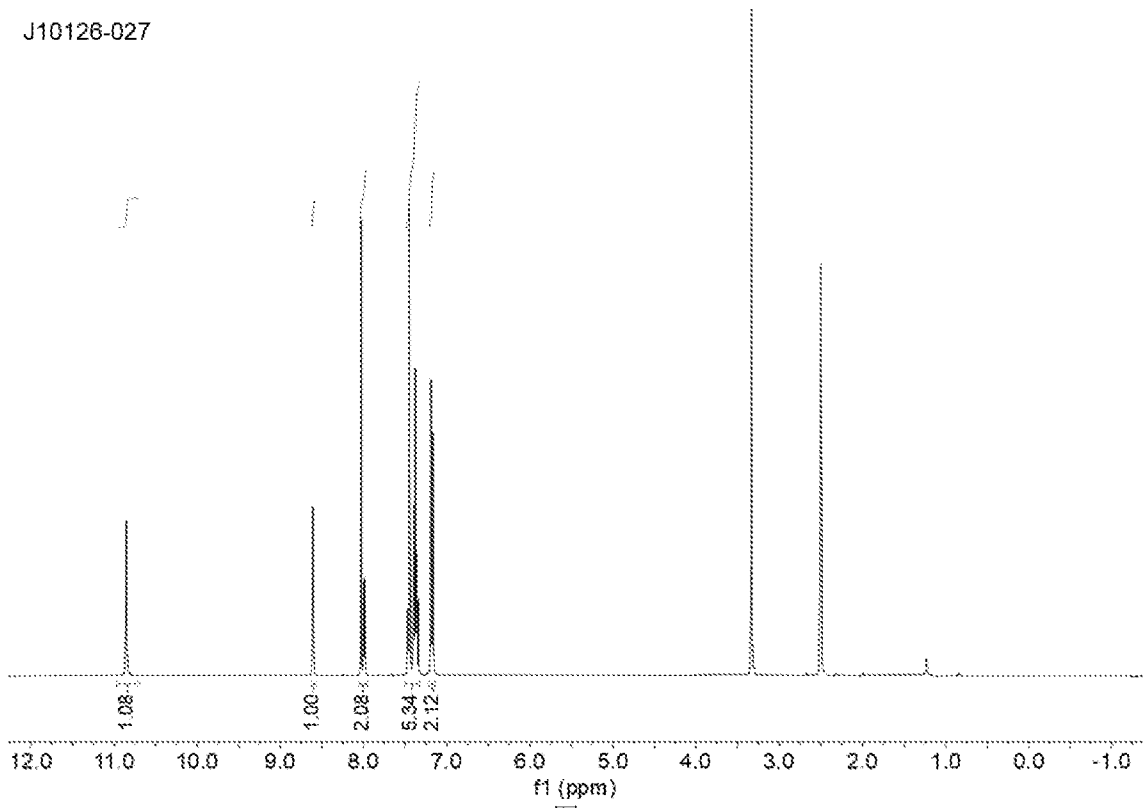


图 3

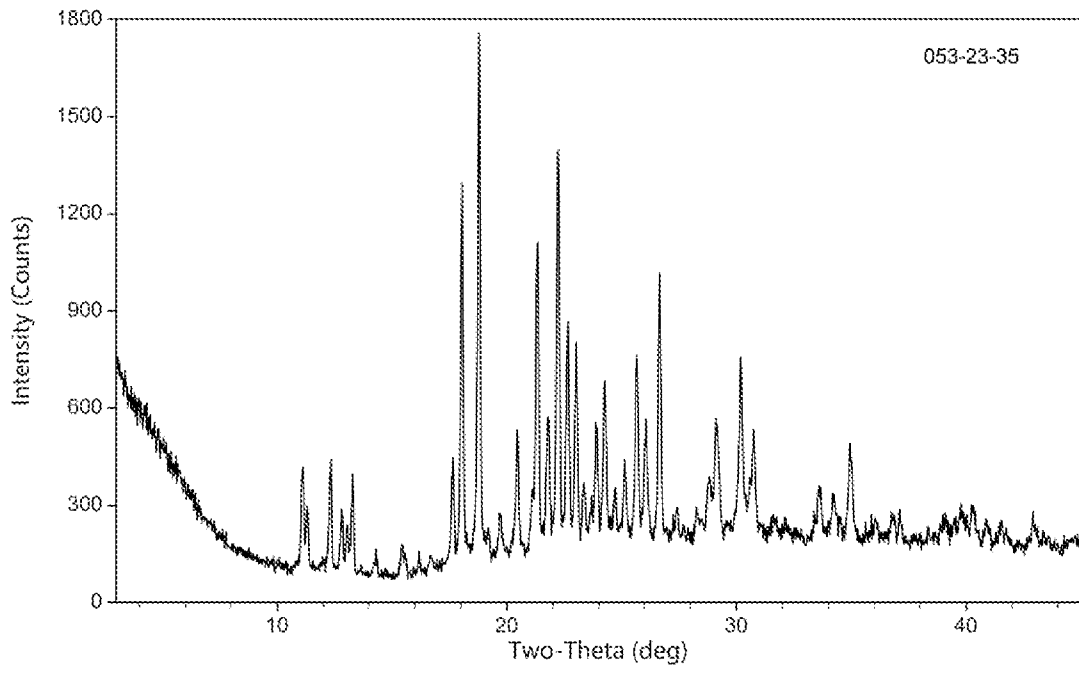


图 4

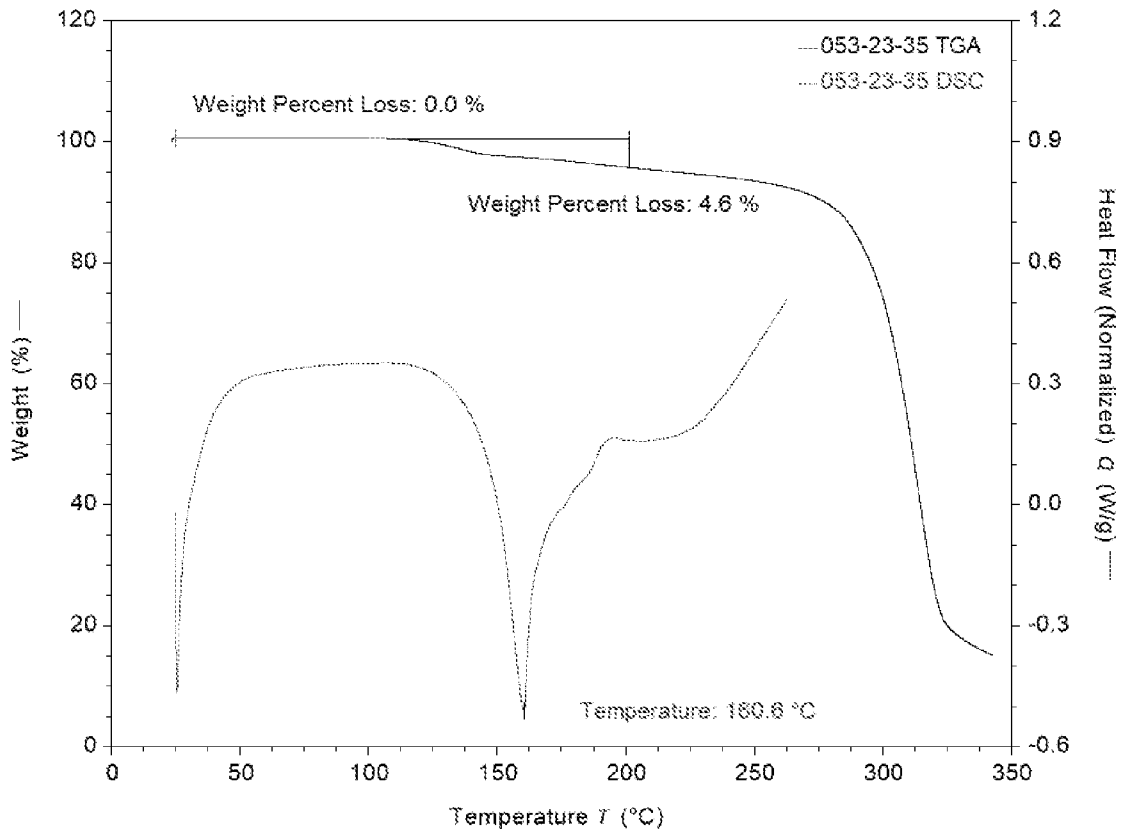
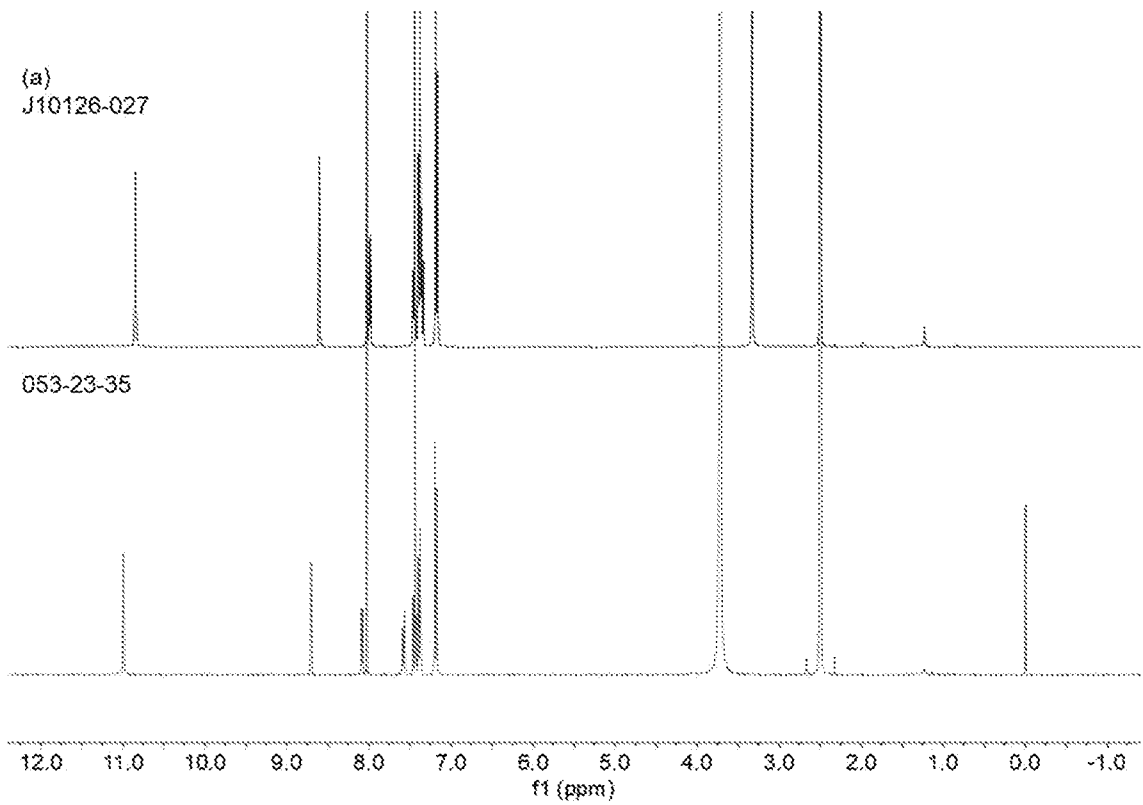


图 5



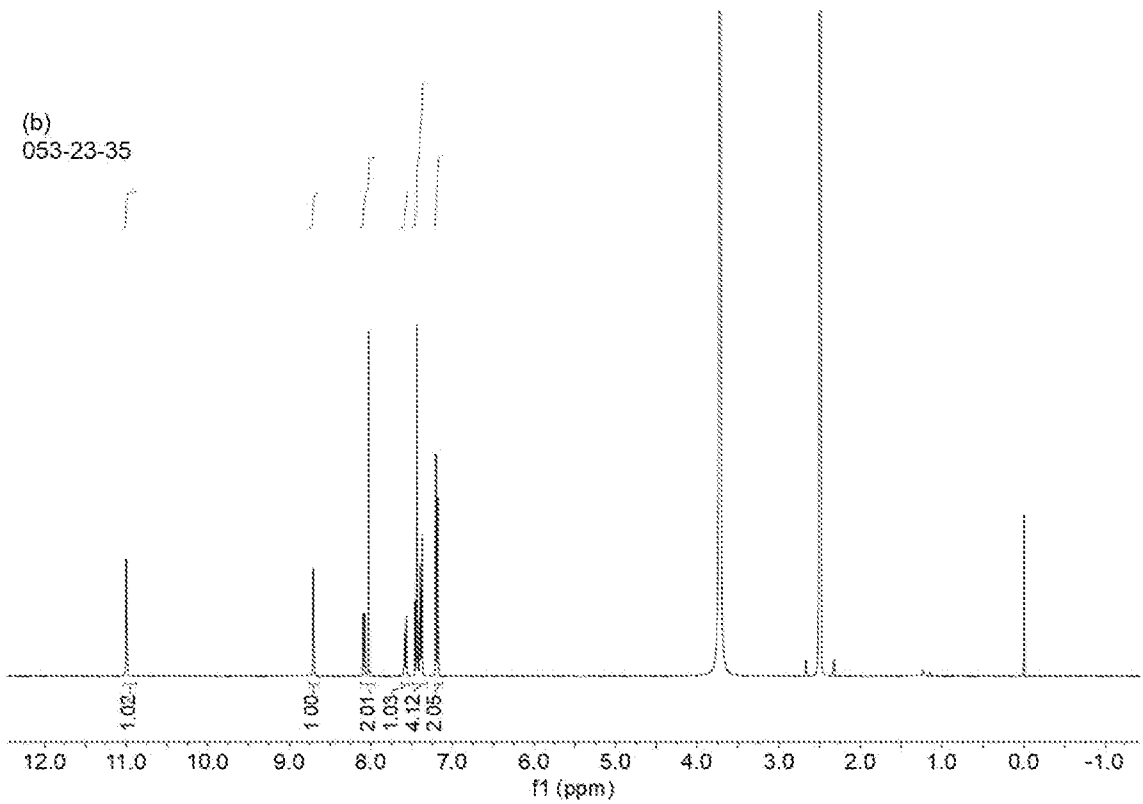


图 6

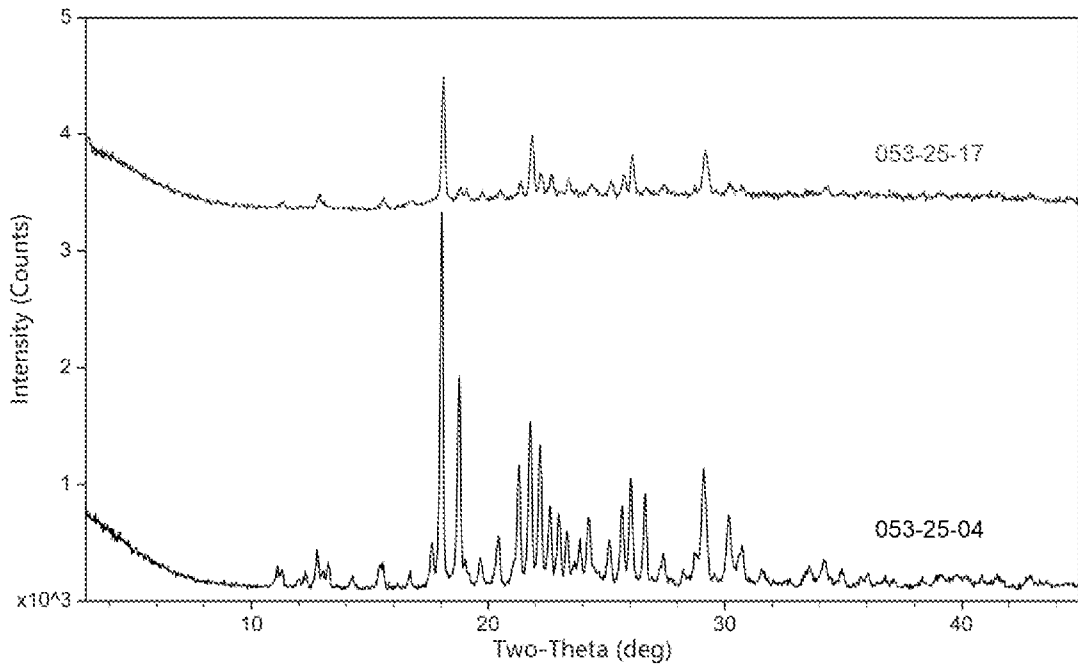


图 7

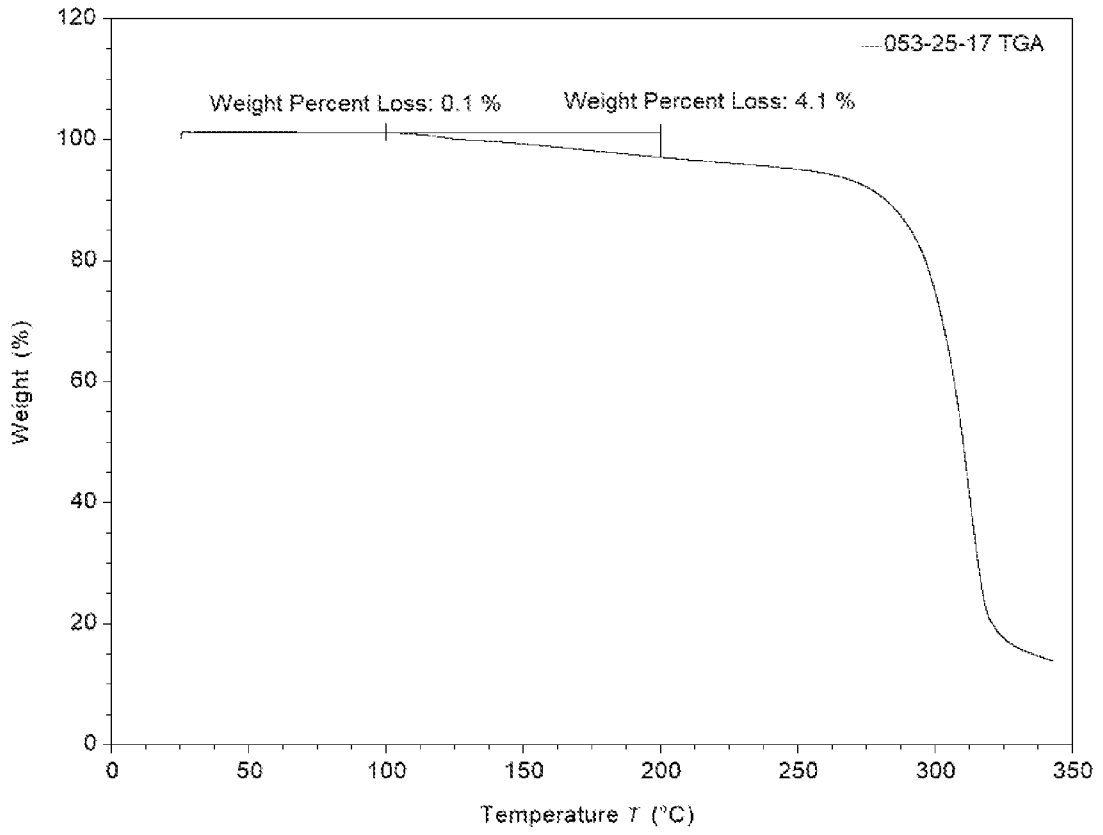


图 8

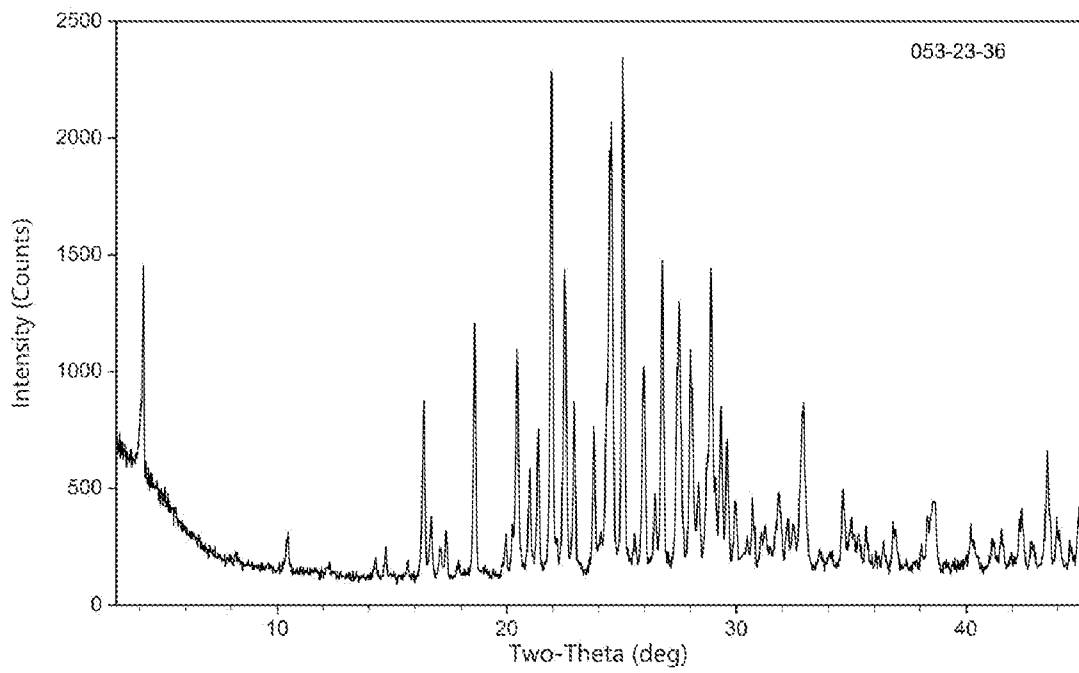


图 9

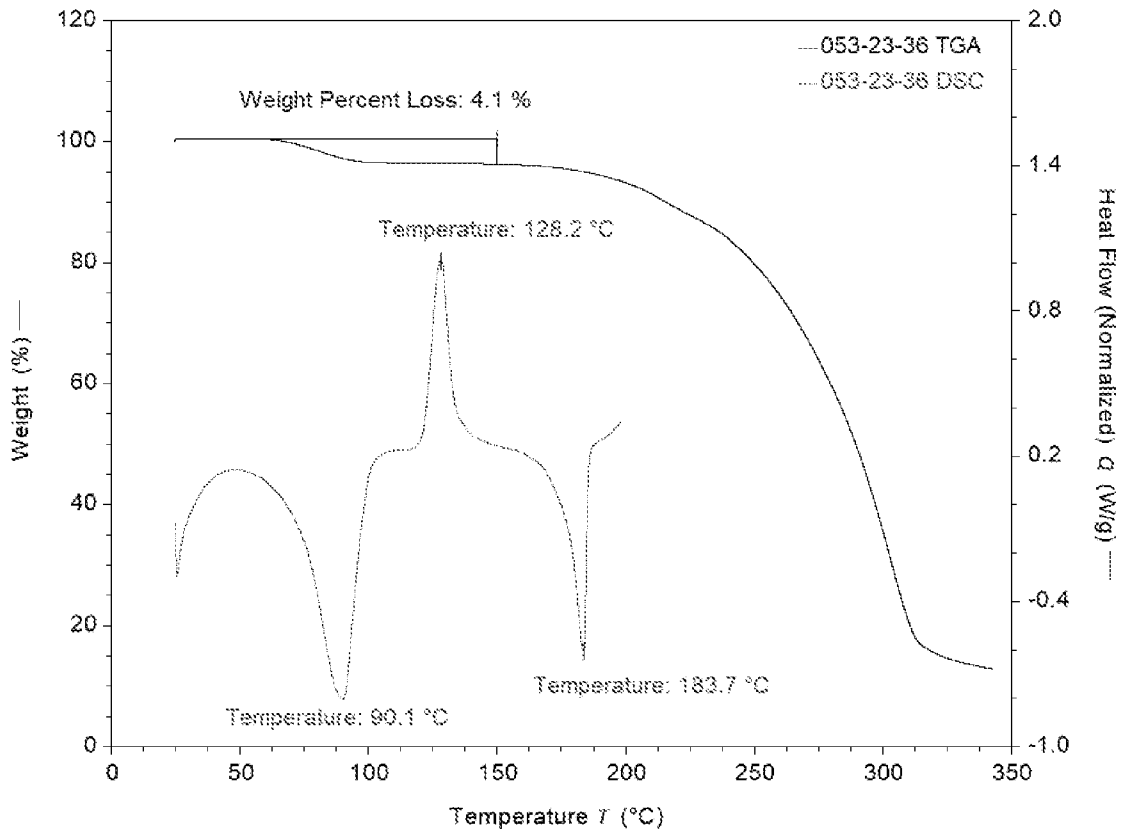
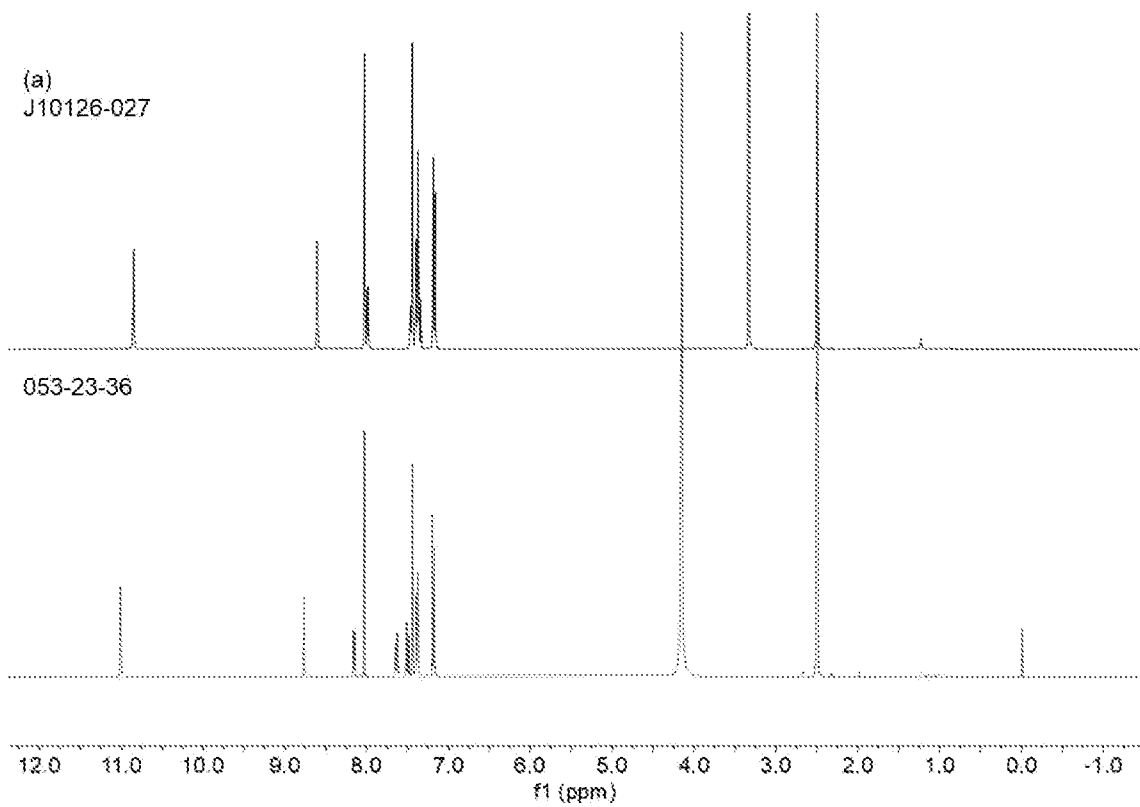


图 10



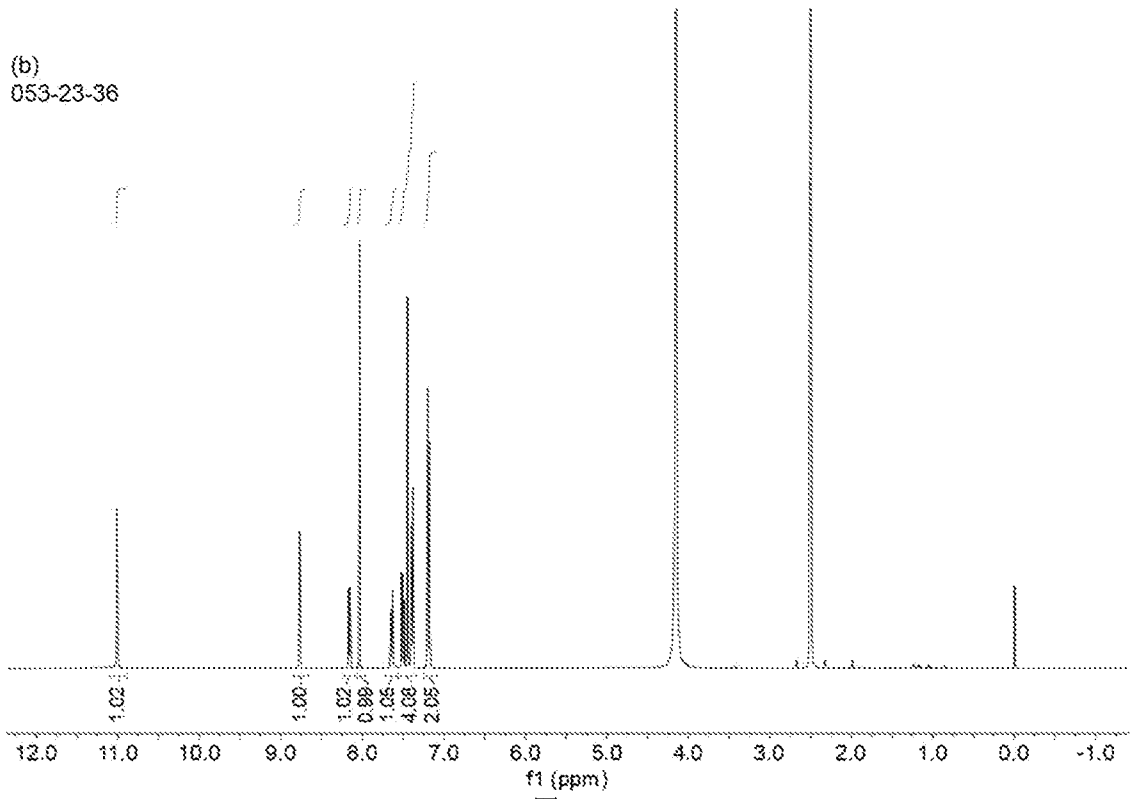


图 11

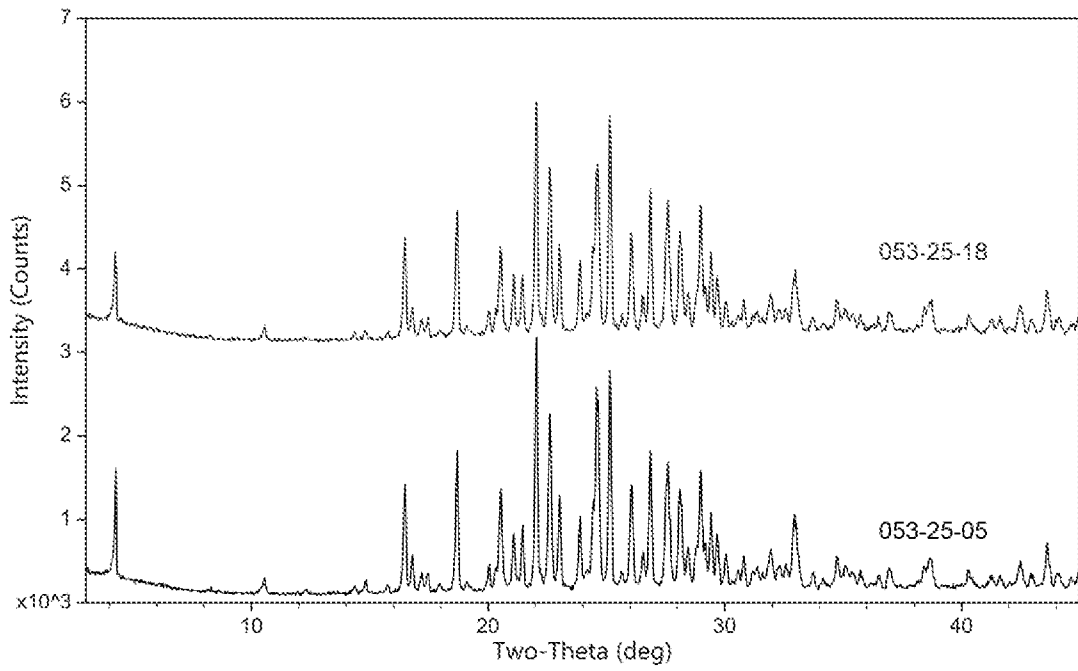


图 12

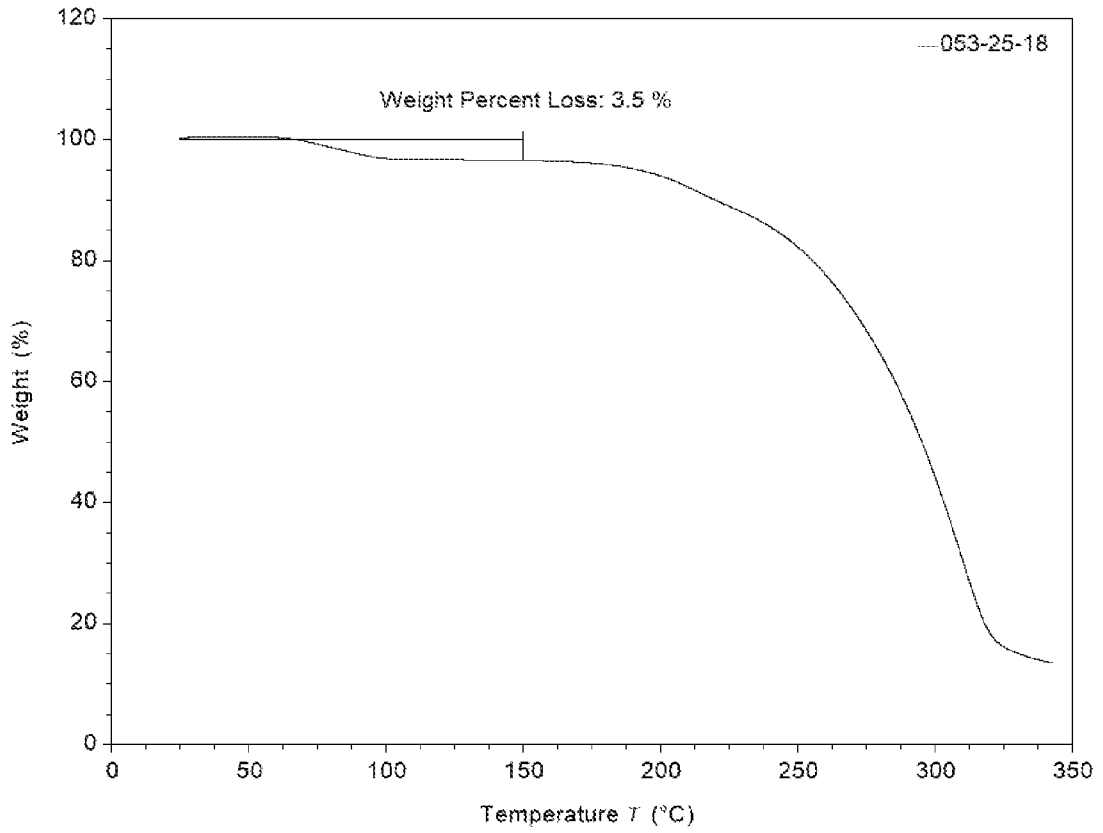


图 13

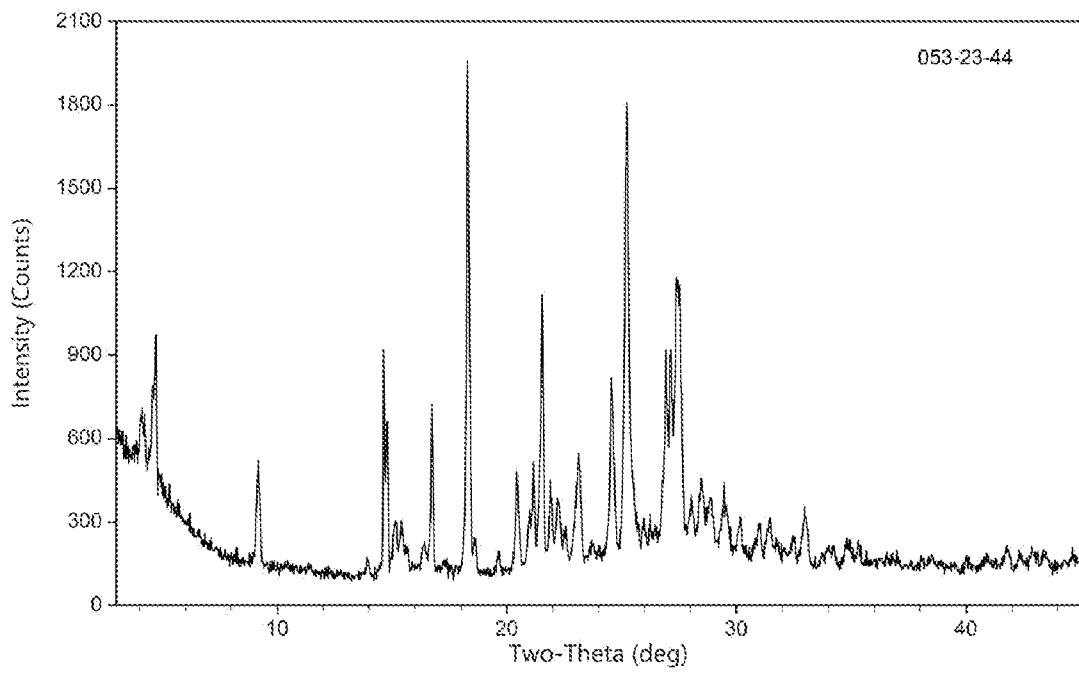


图 14

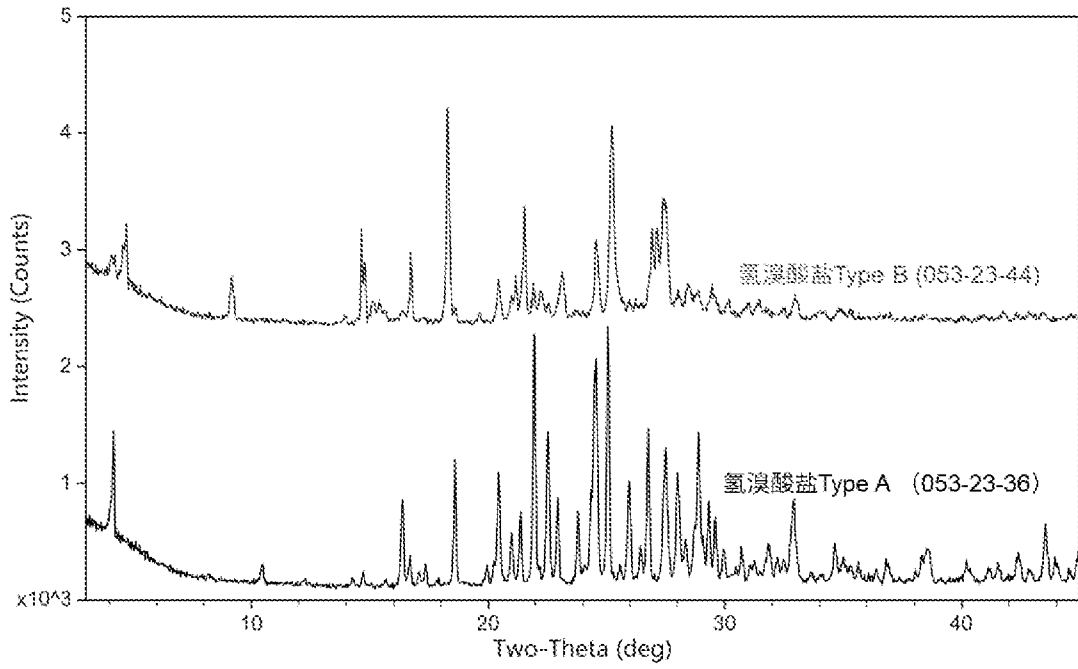


图 15

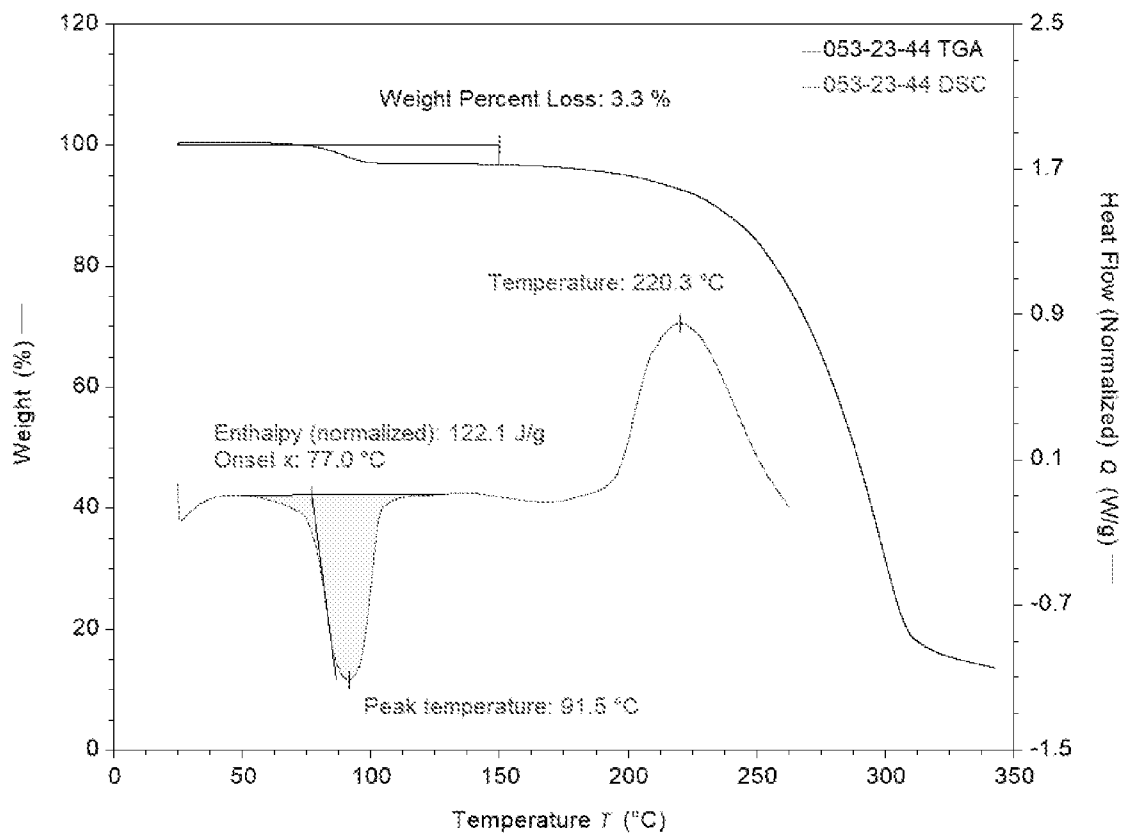


图 16

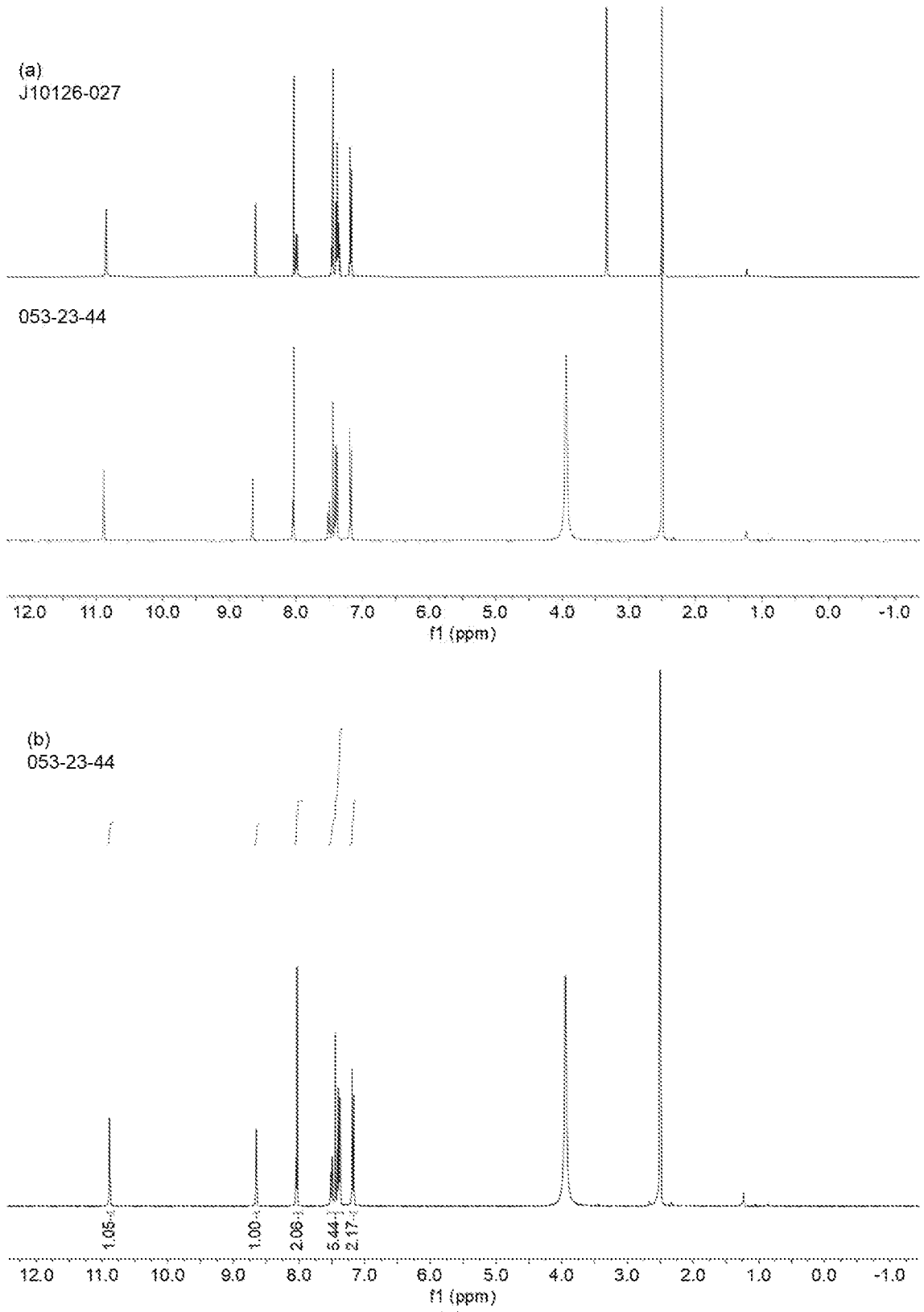


图 17

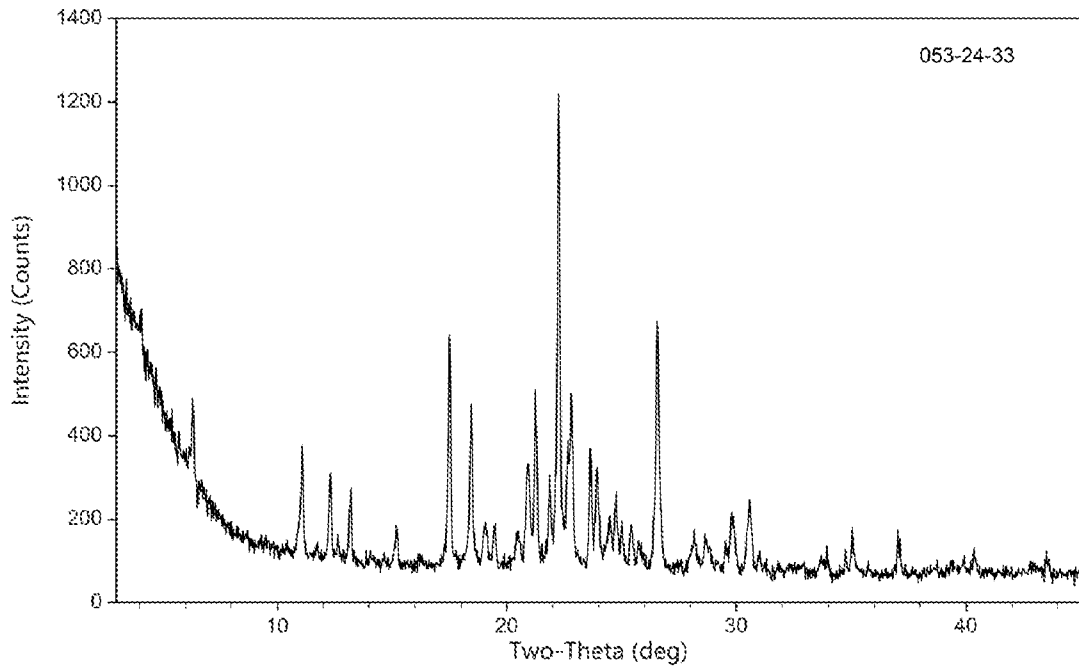


图 18

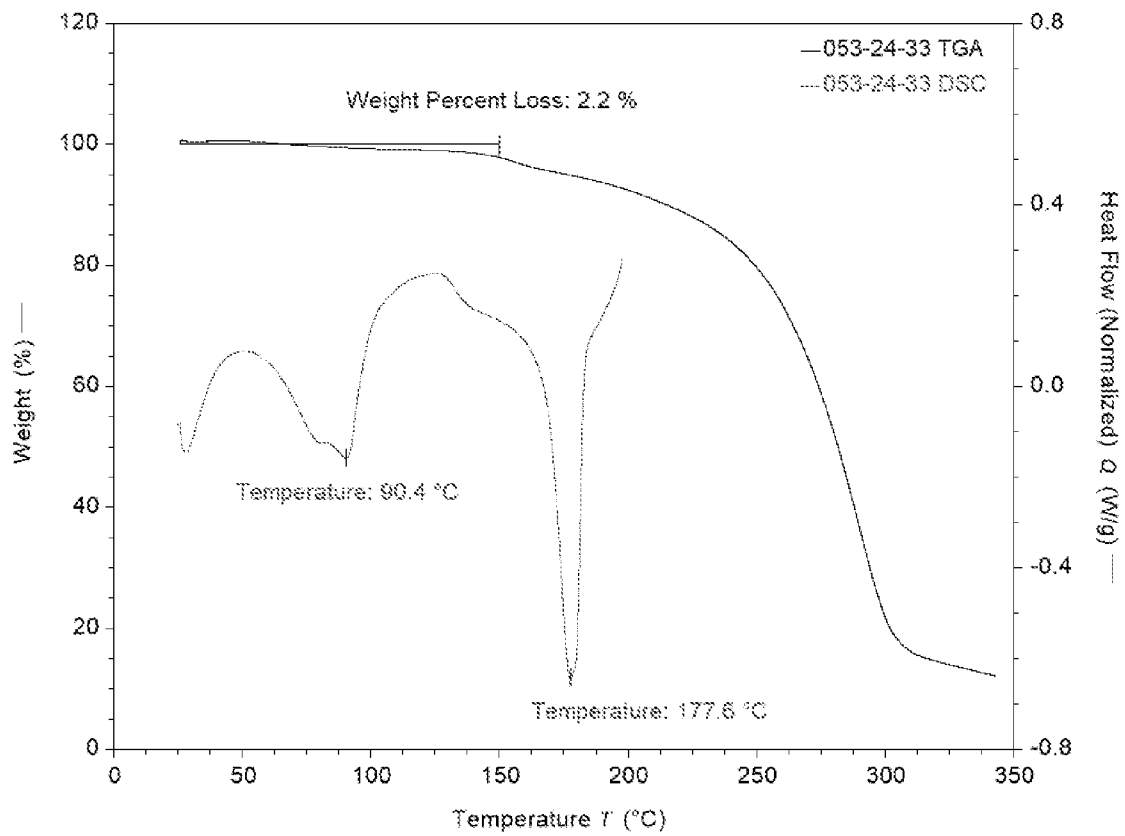


图 19

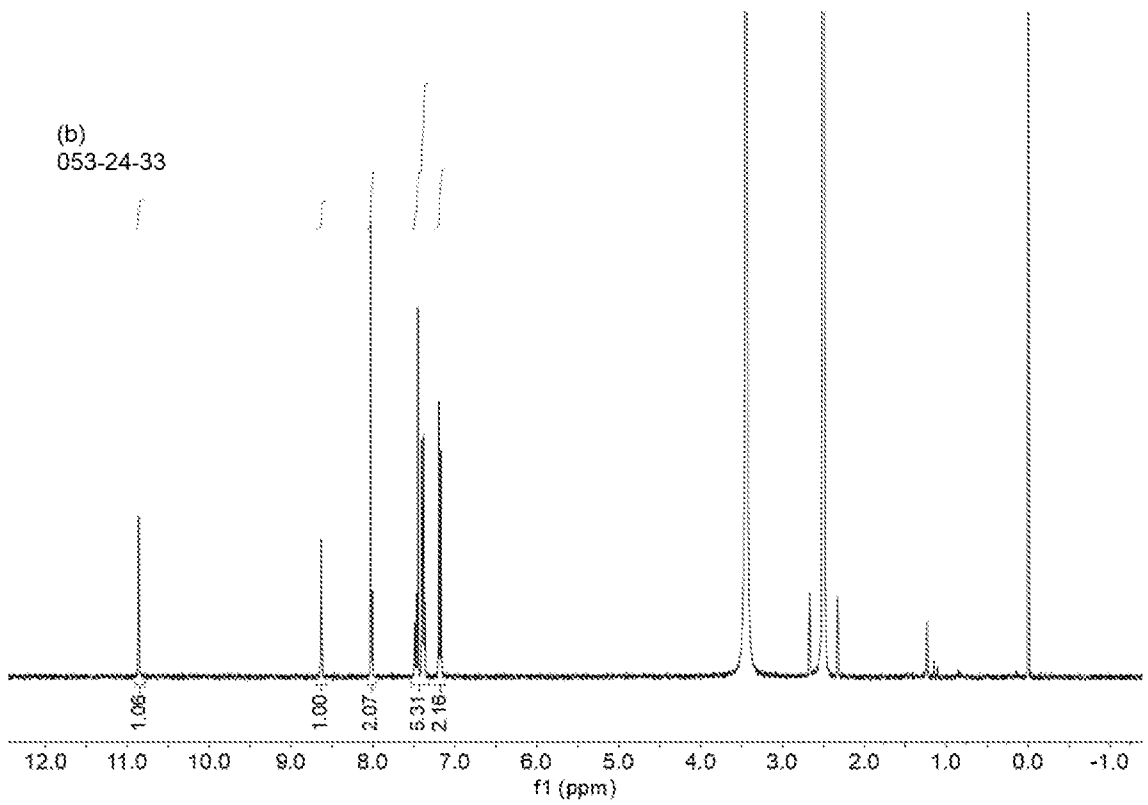
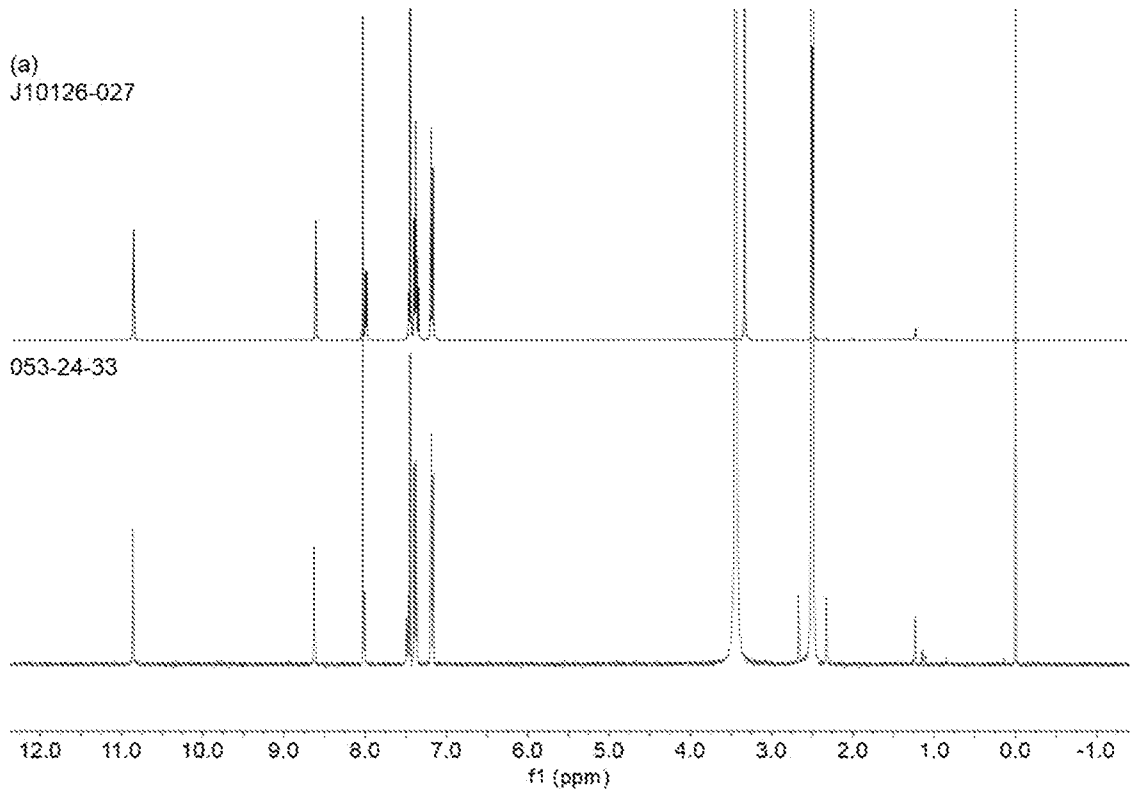


图 20

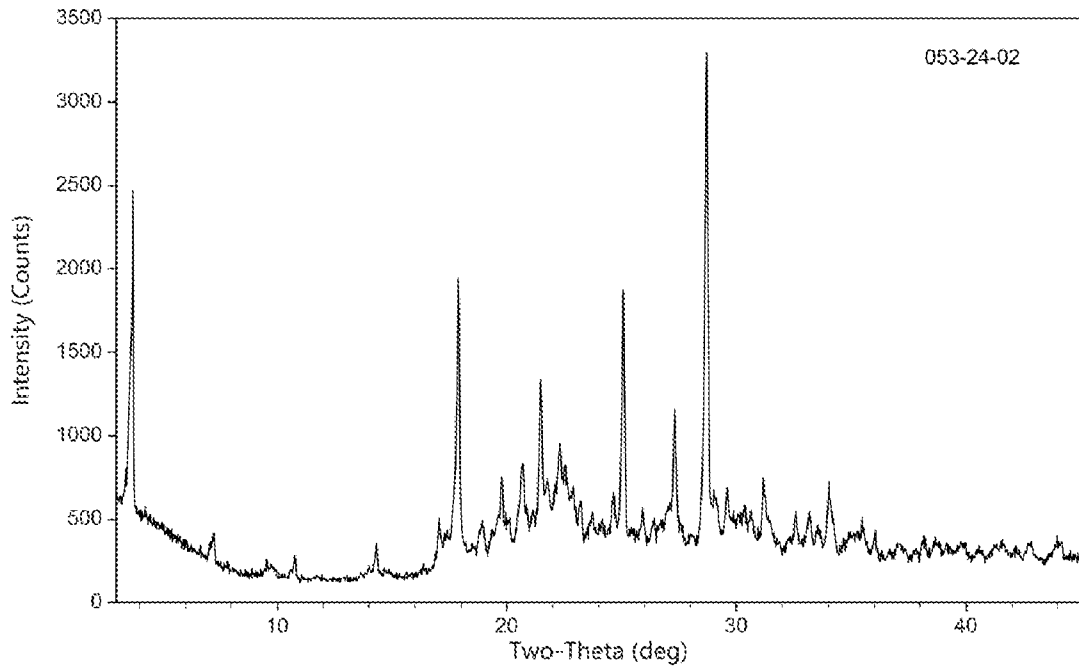


图 21

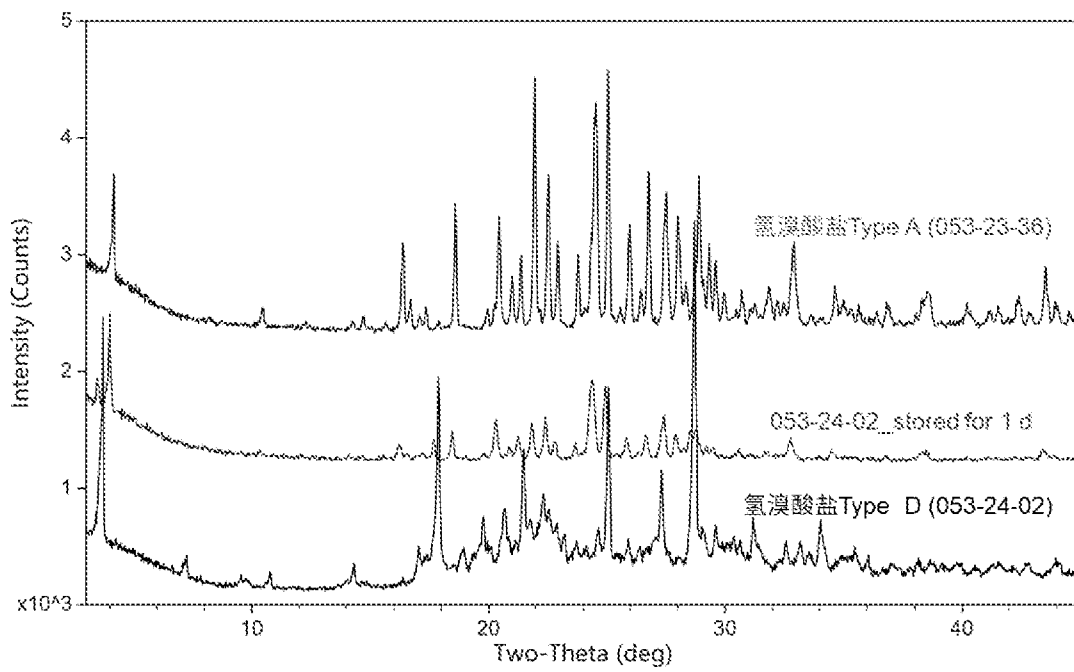


图 22

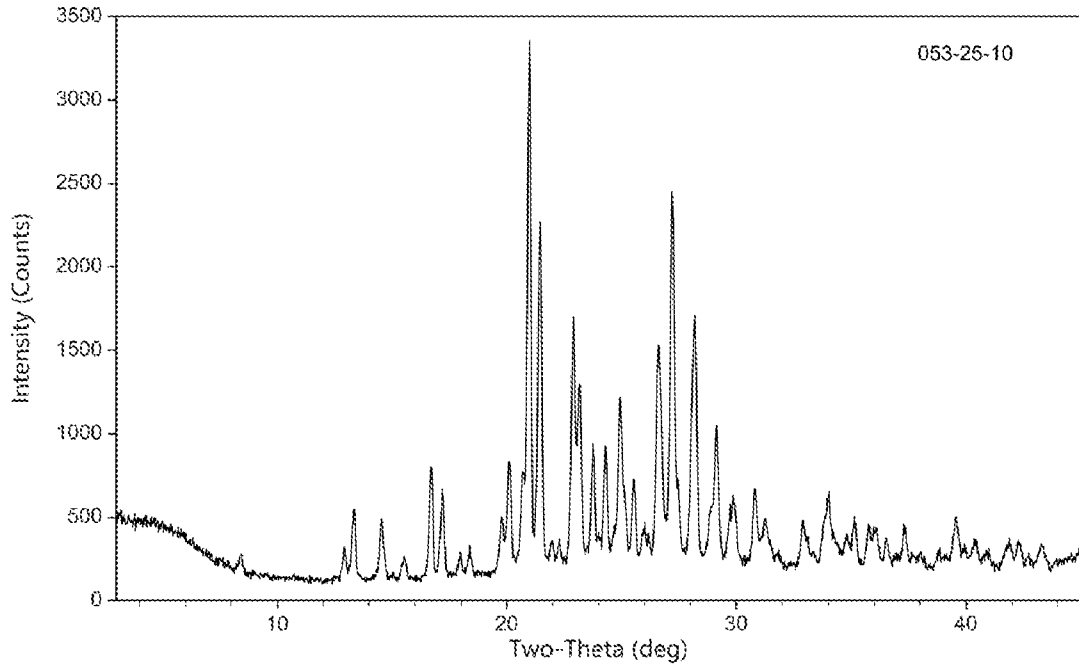


图 23

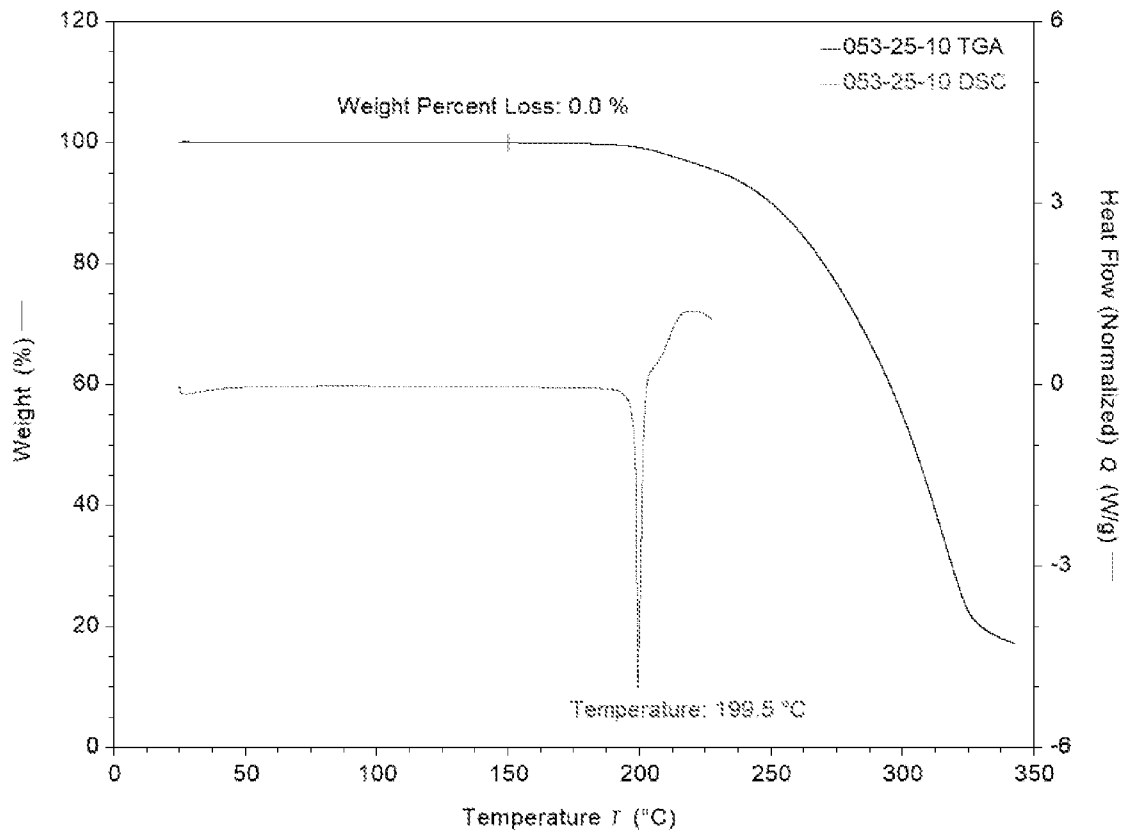


图 24

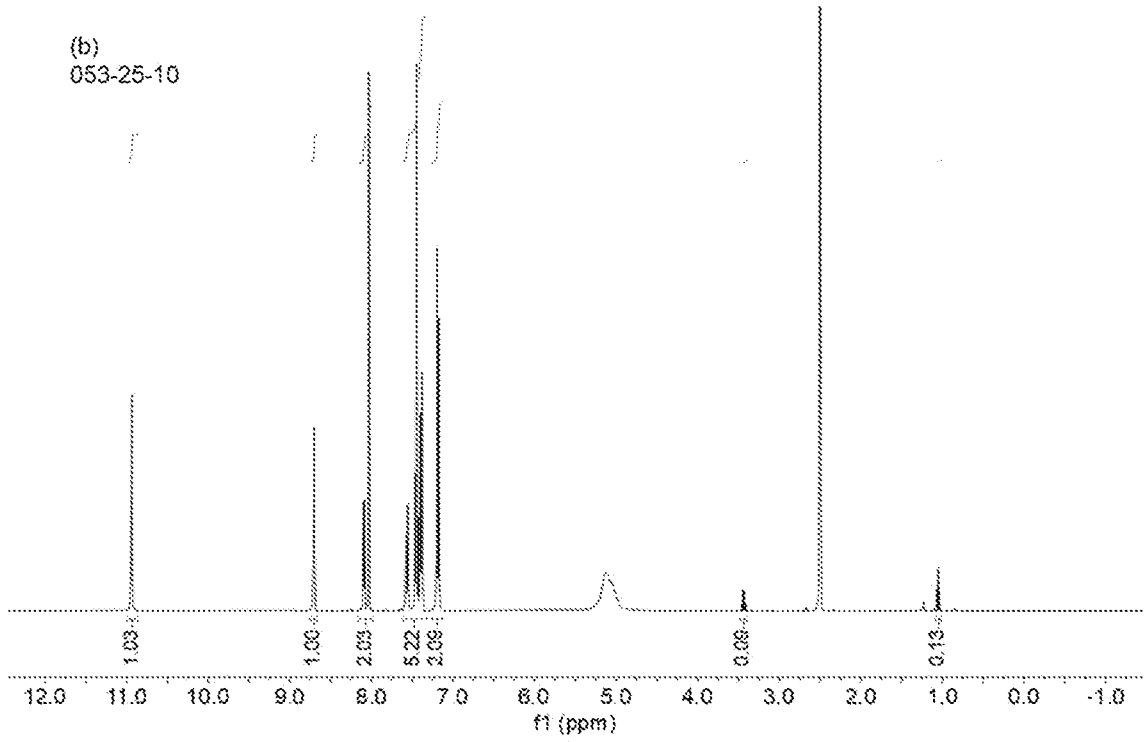
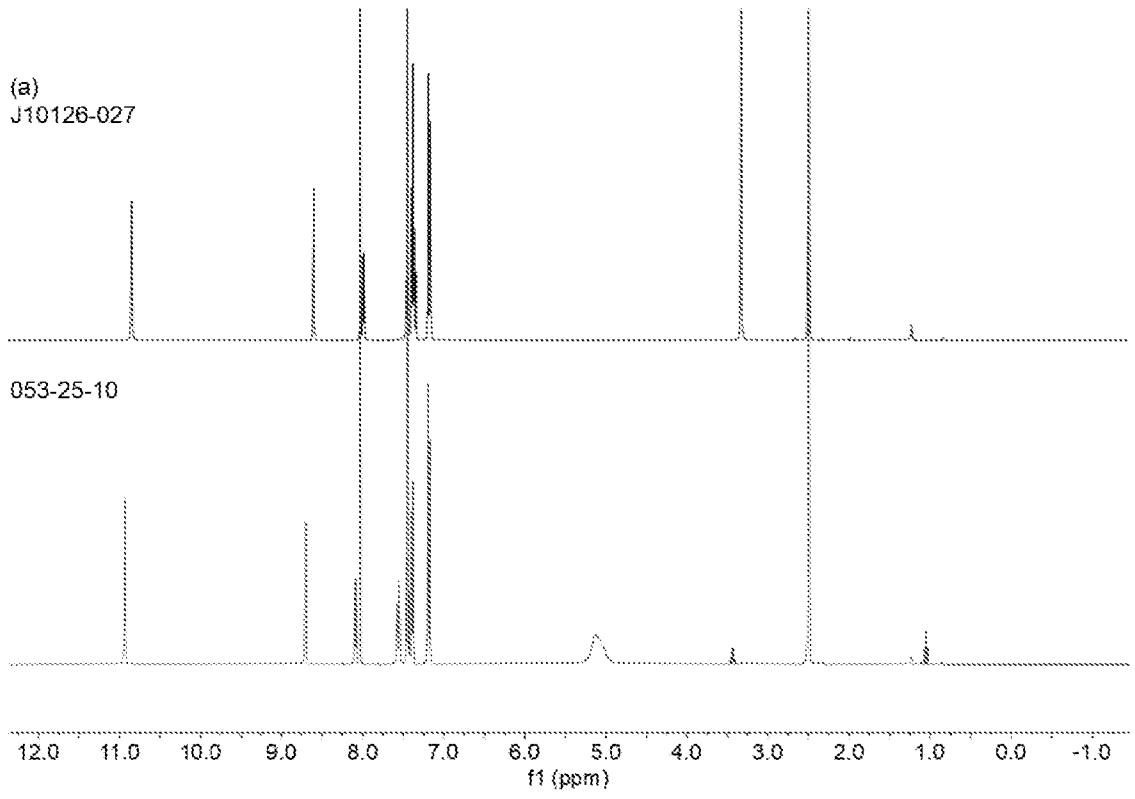


图 25

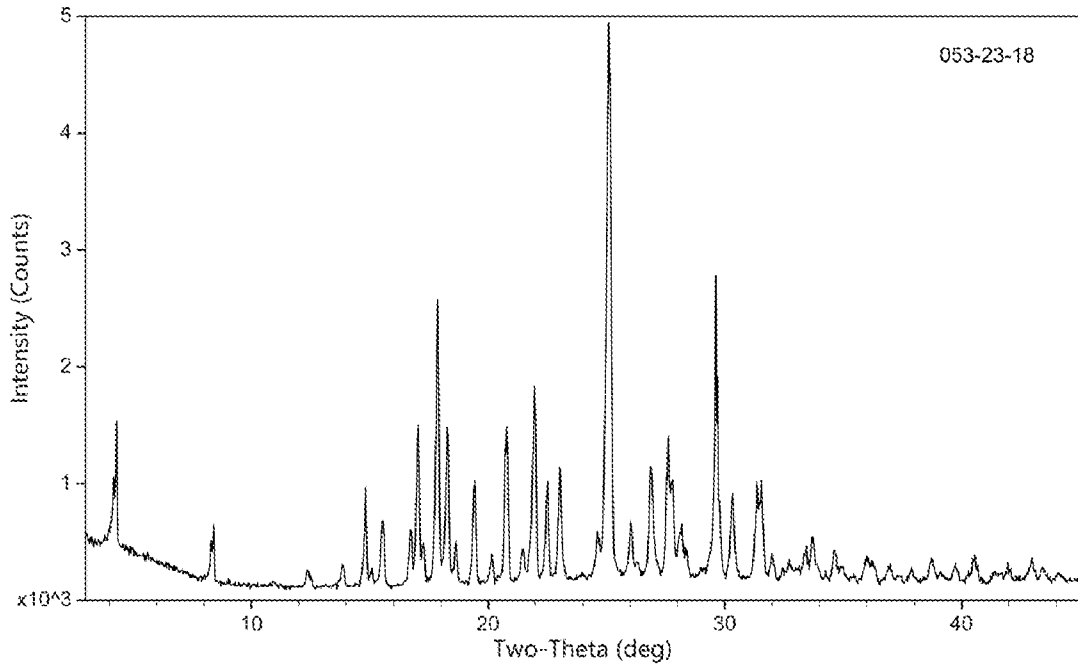


图 26

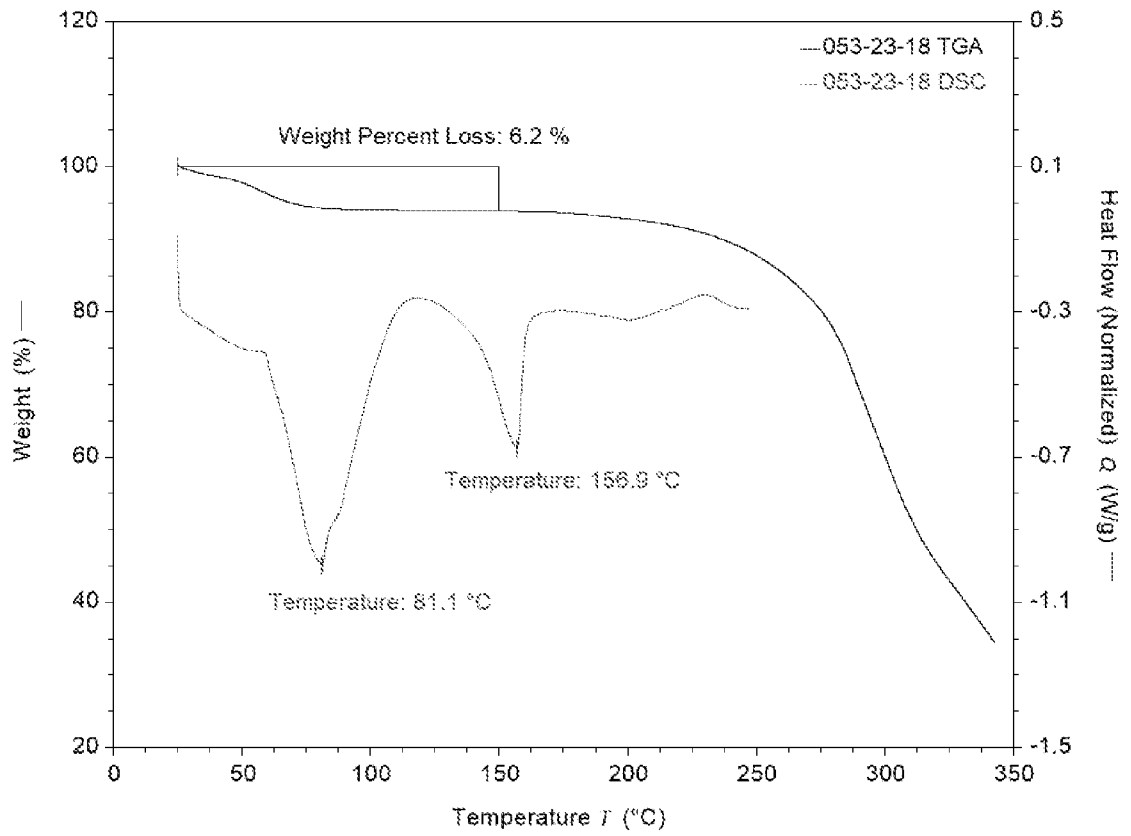


图 27

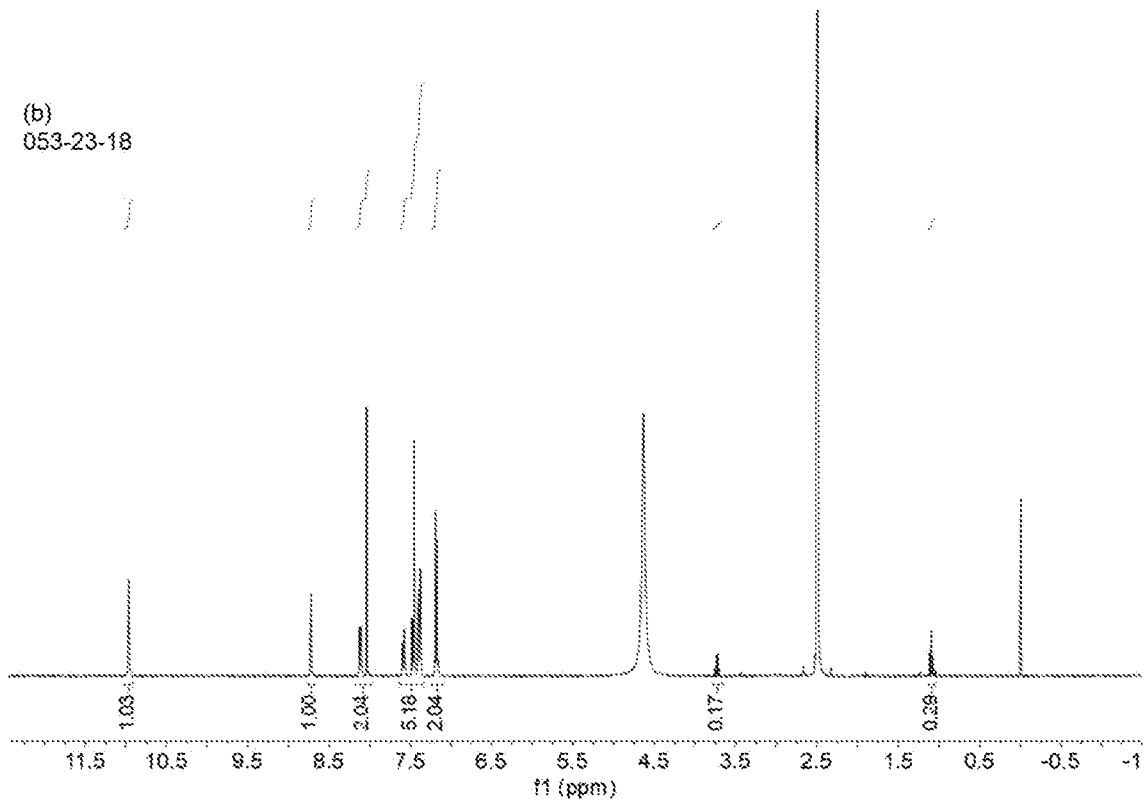
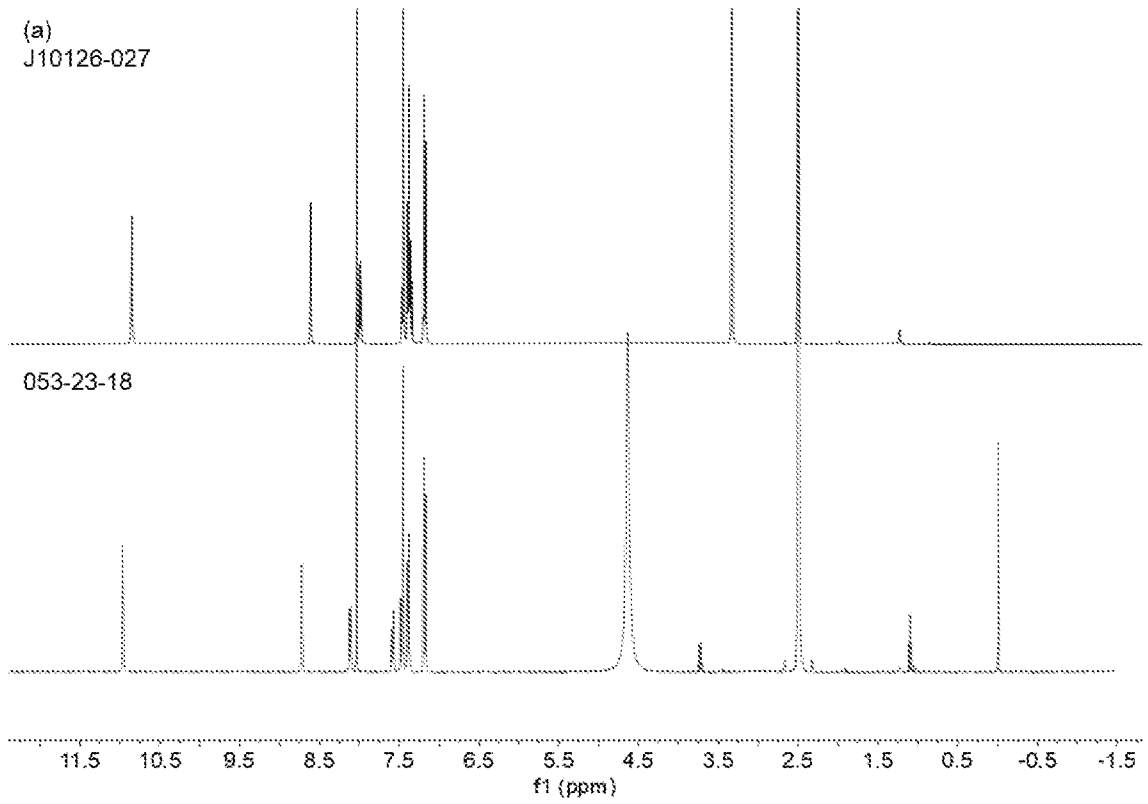


图 28

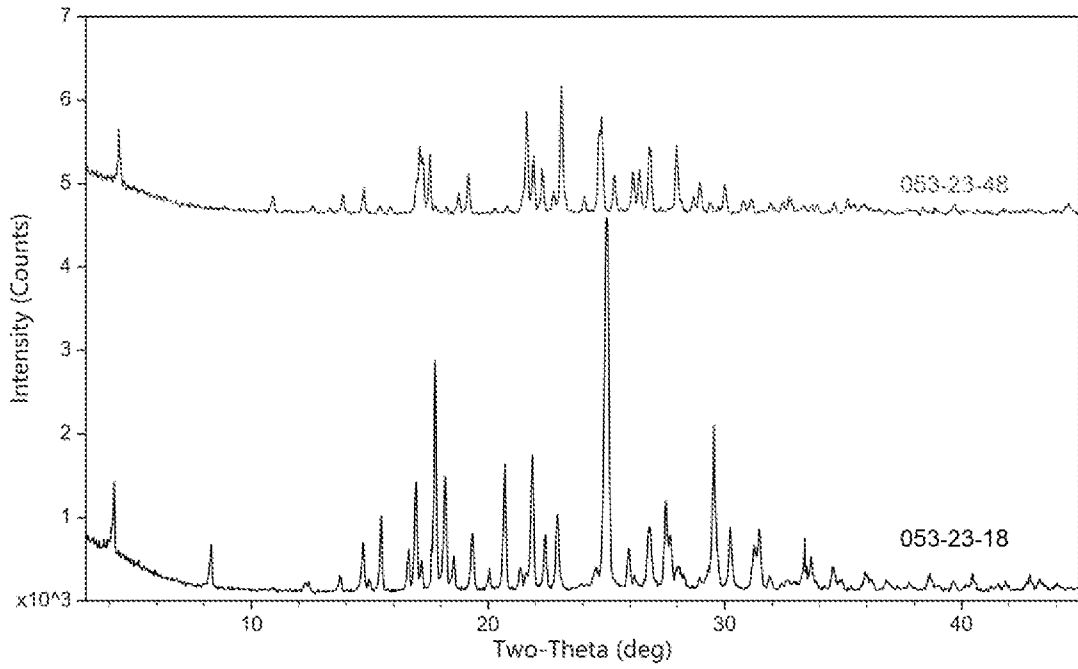


图 29

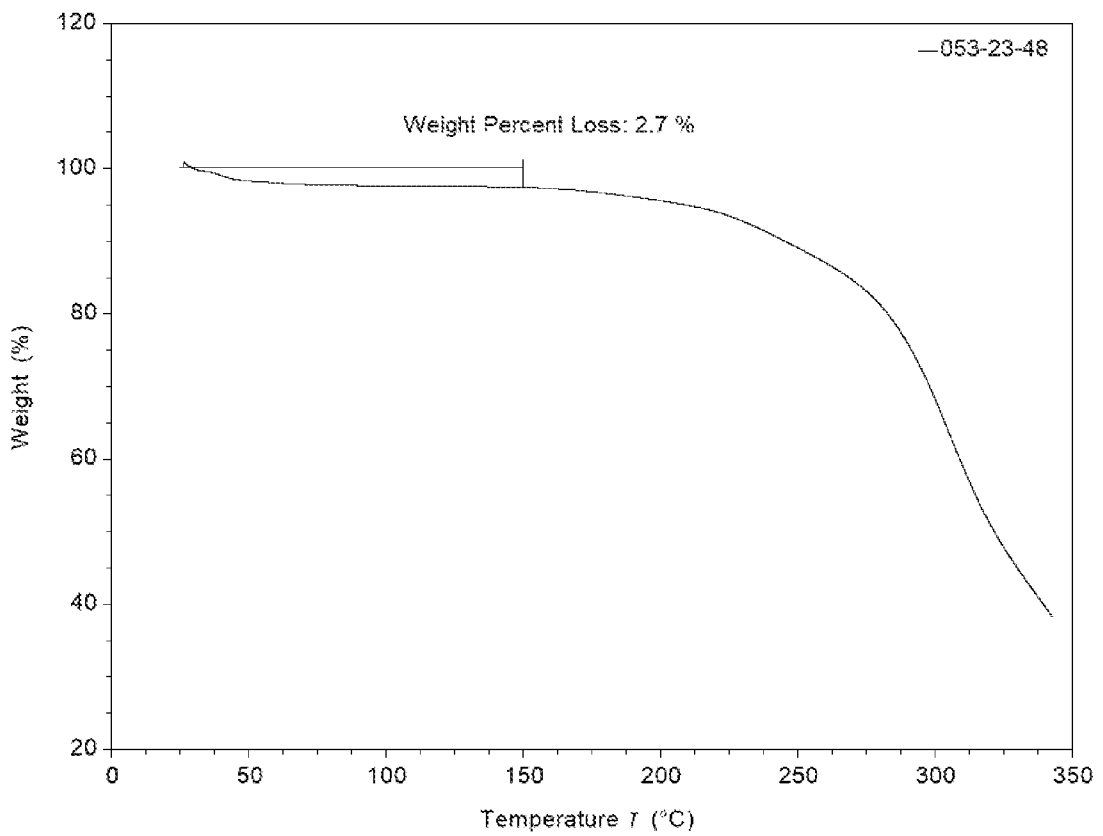


图 30

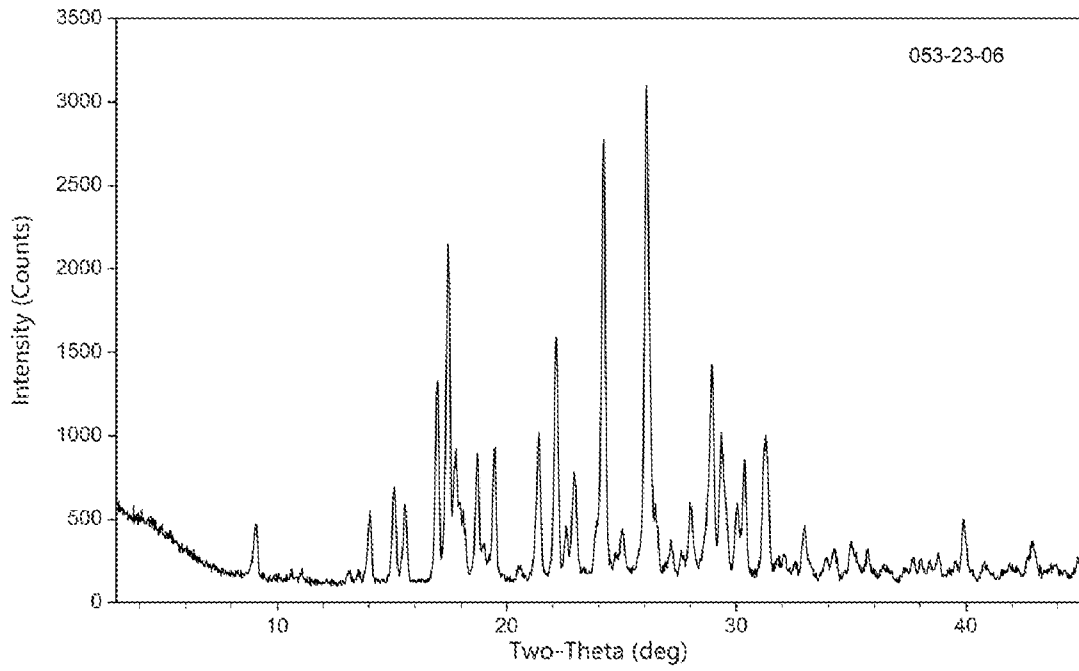


图 31

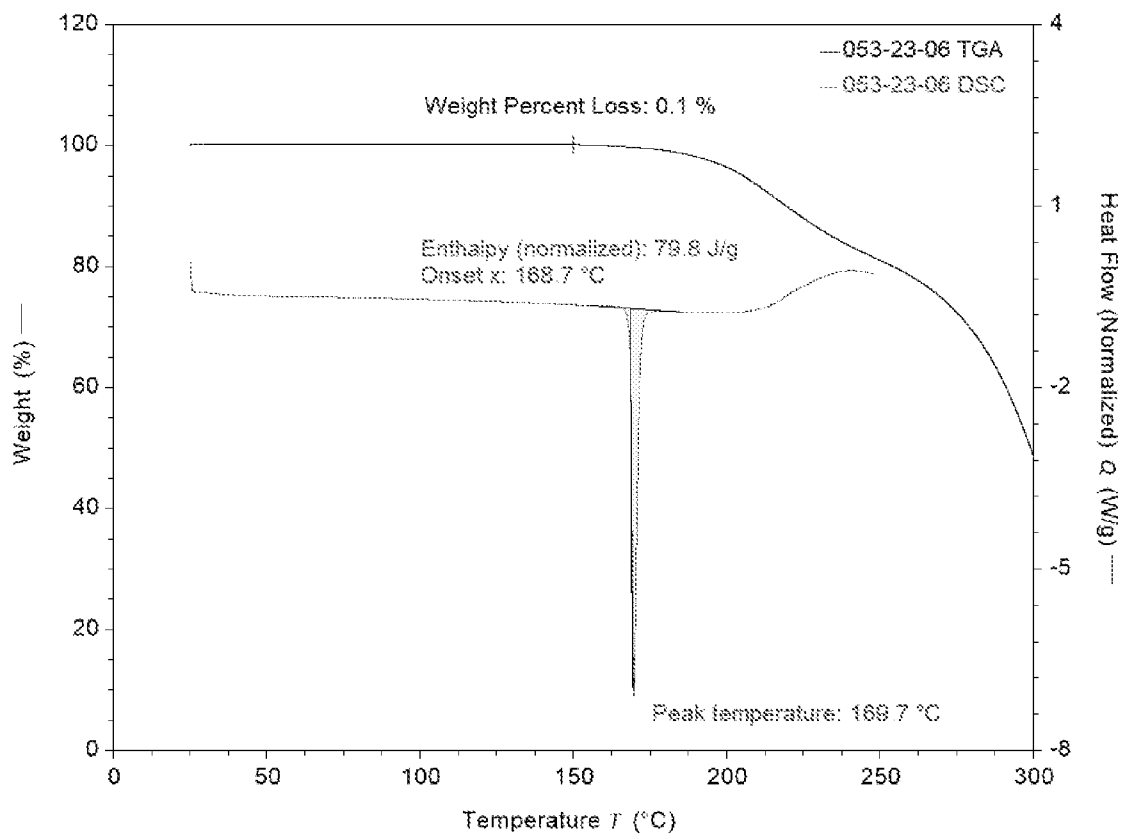


图 32

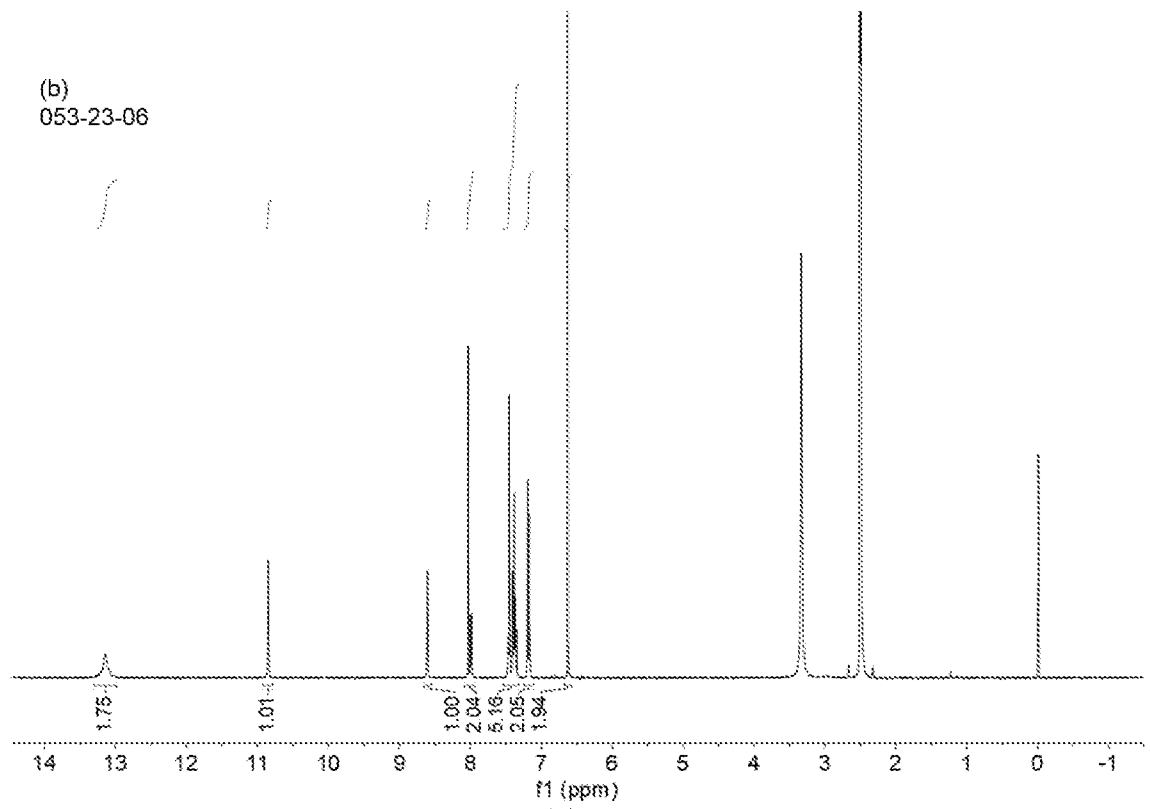
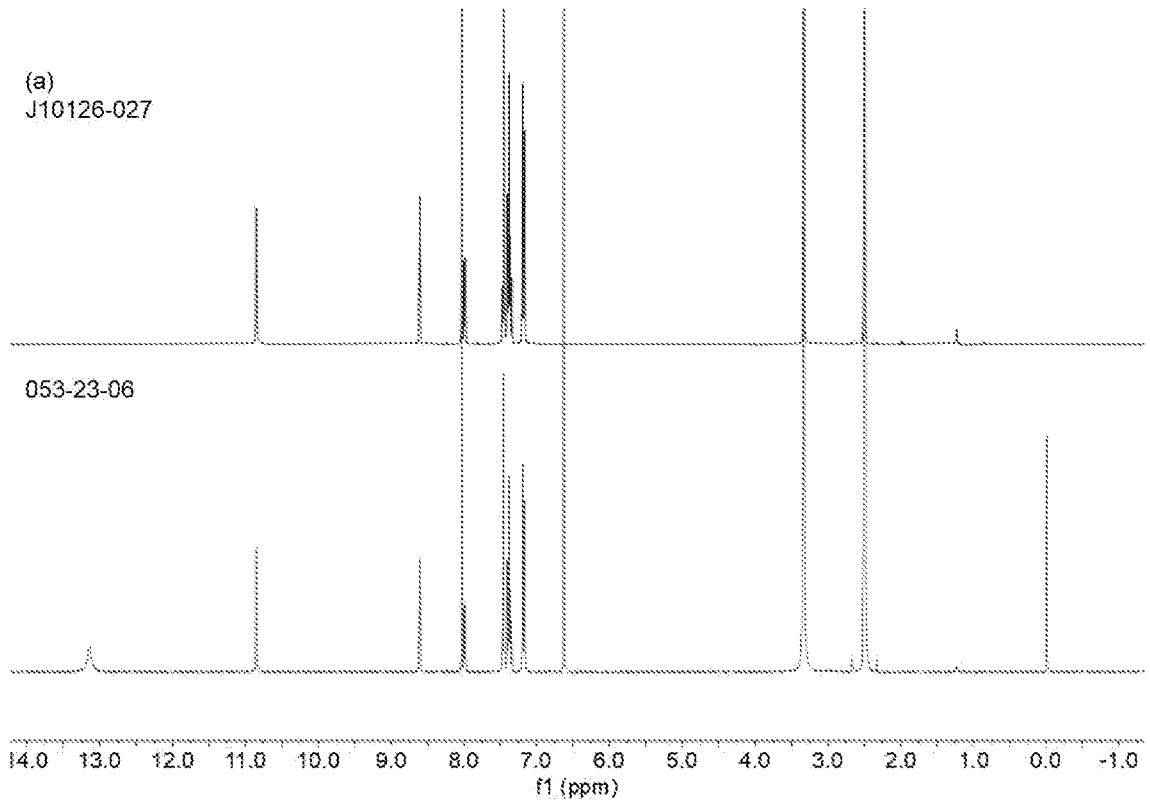


图 33

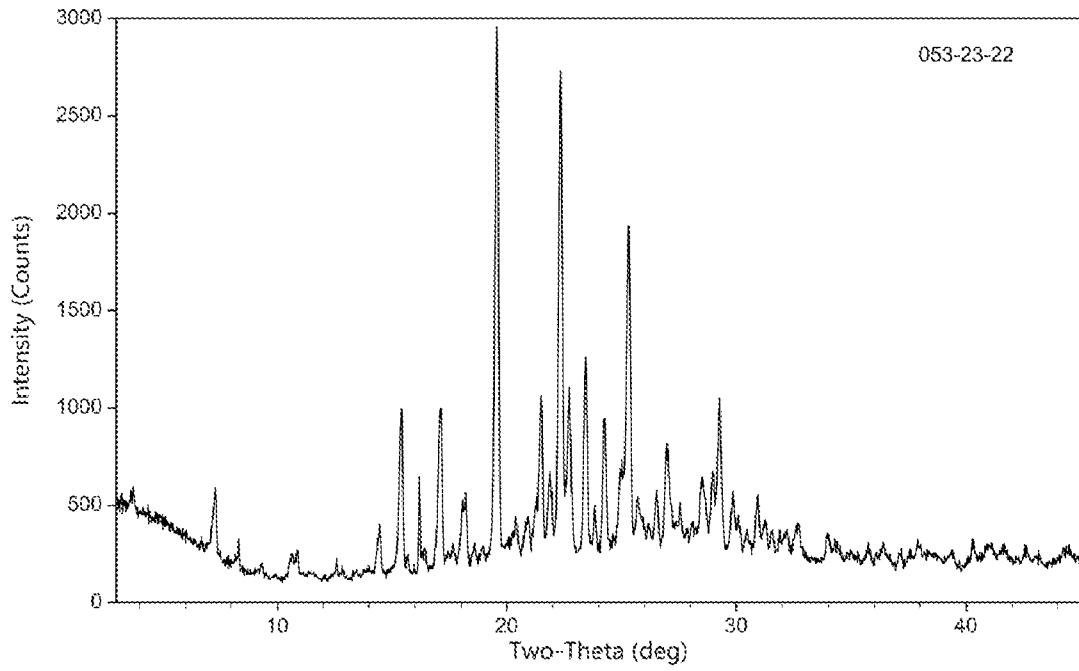


图 34

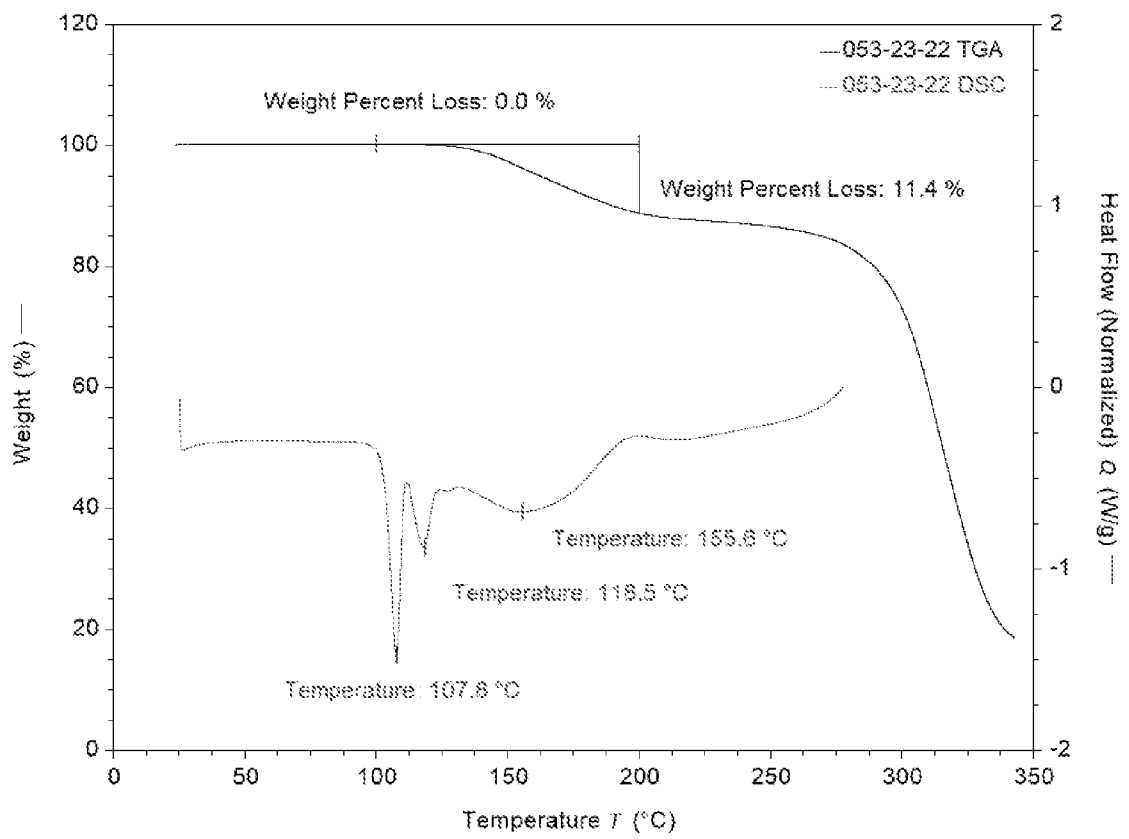


图 35

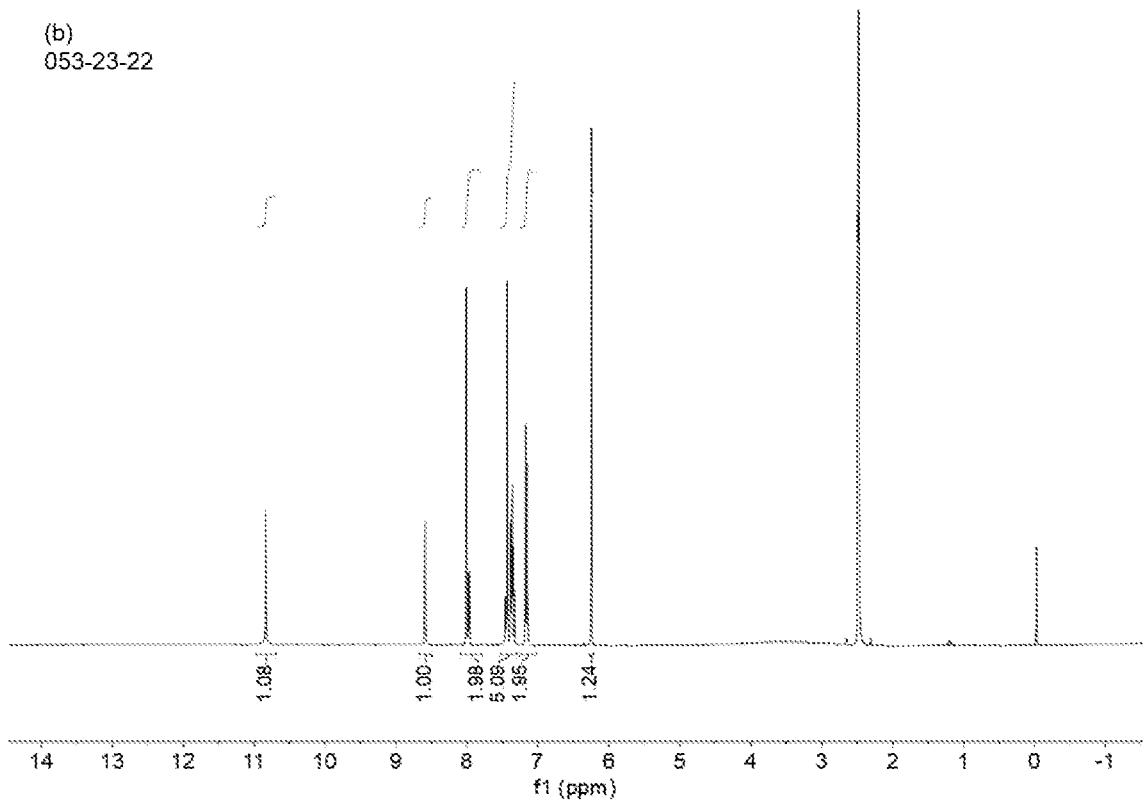
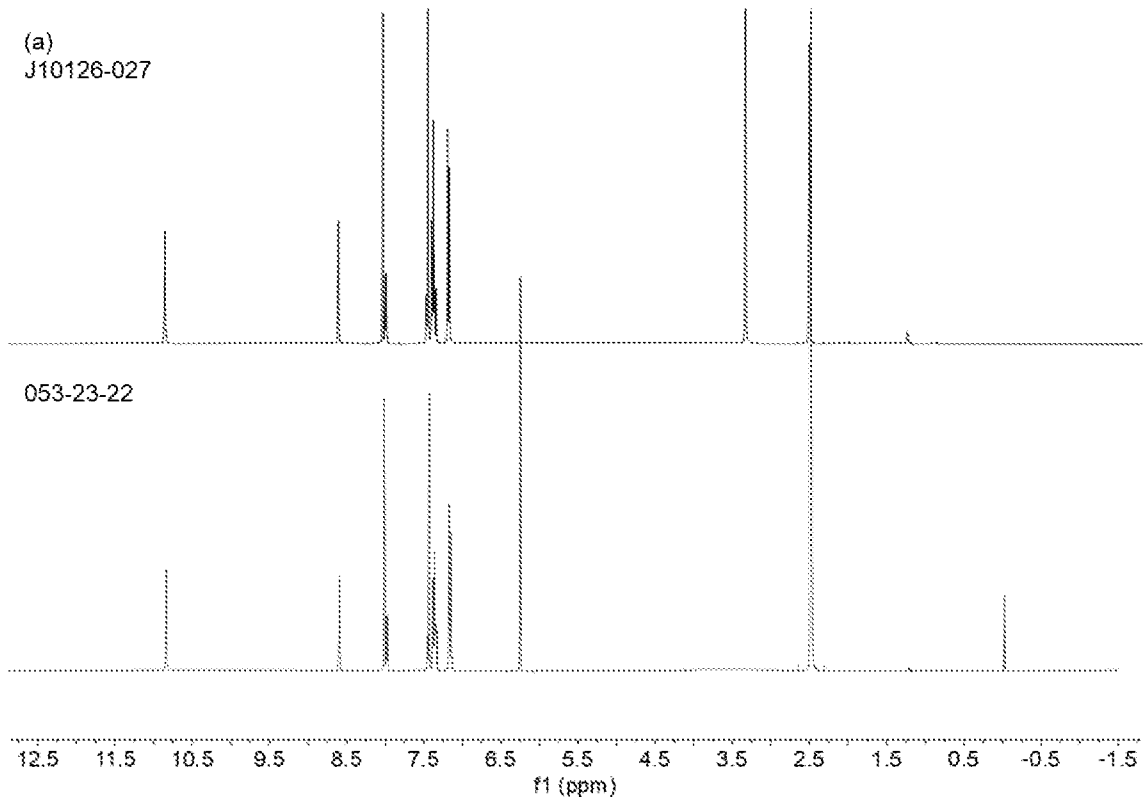


图 36

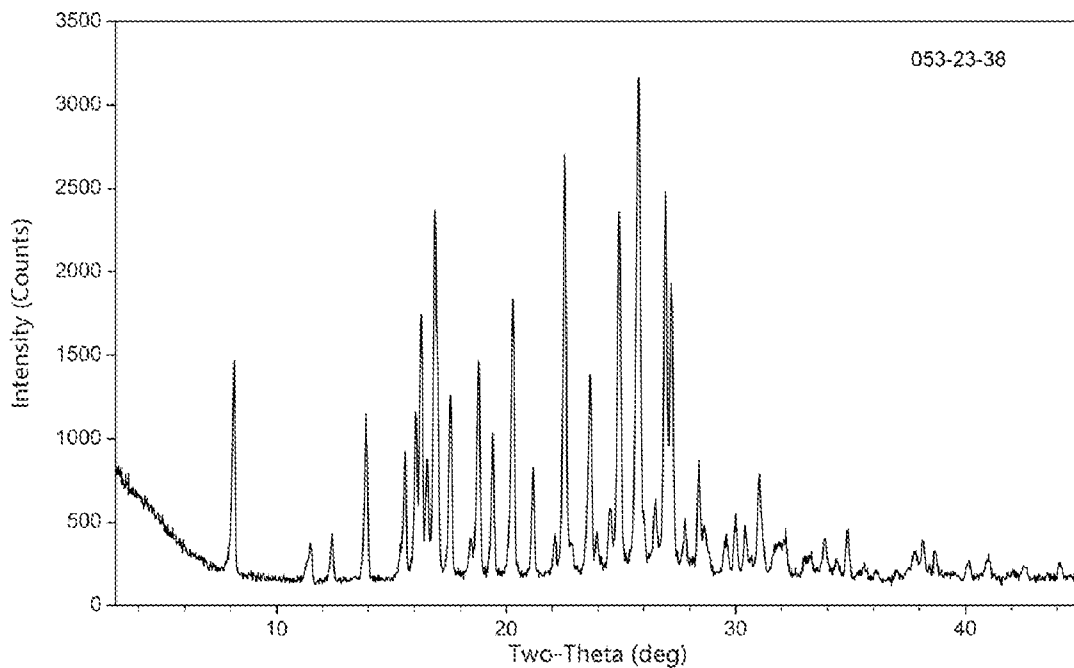


图 37

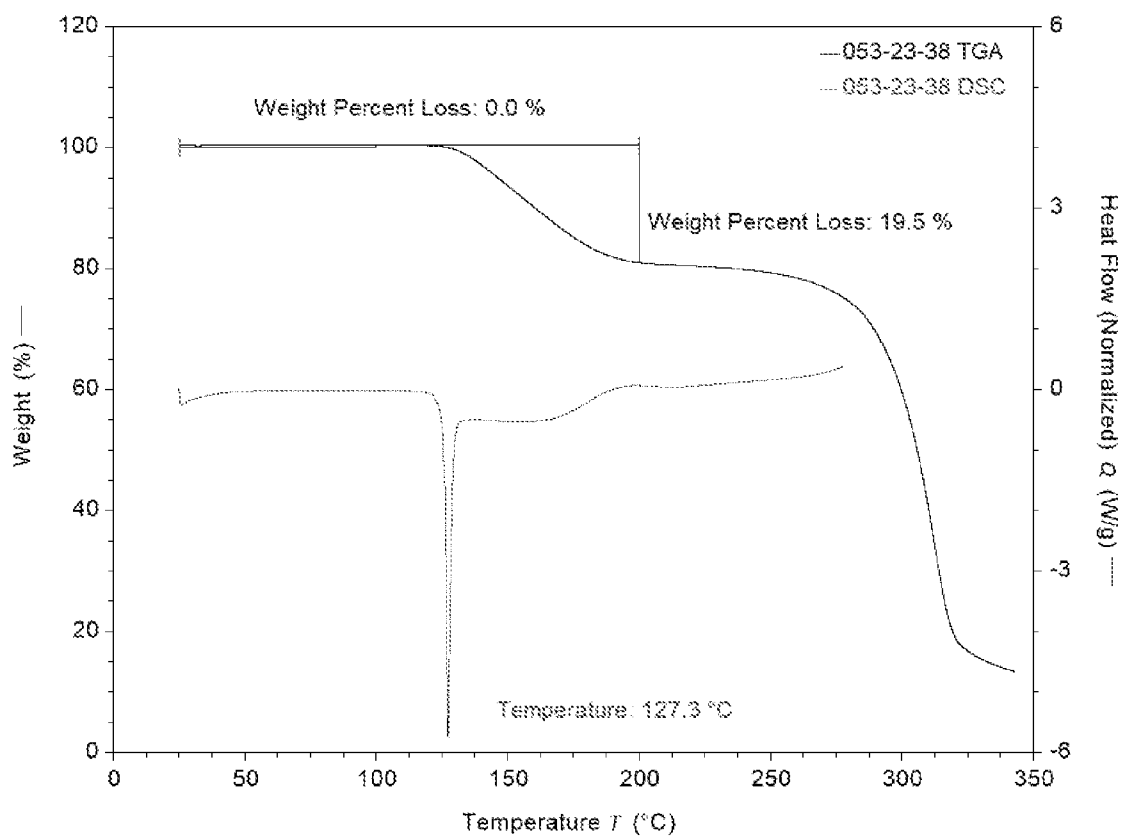


图 38

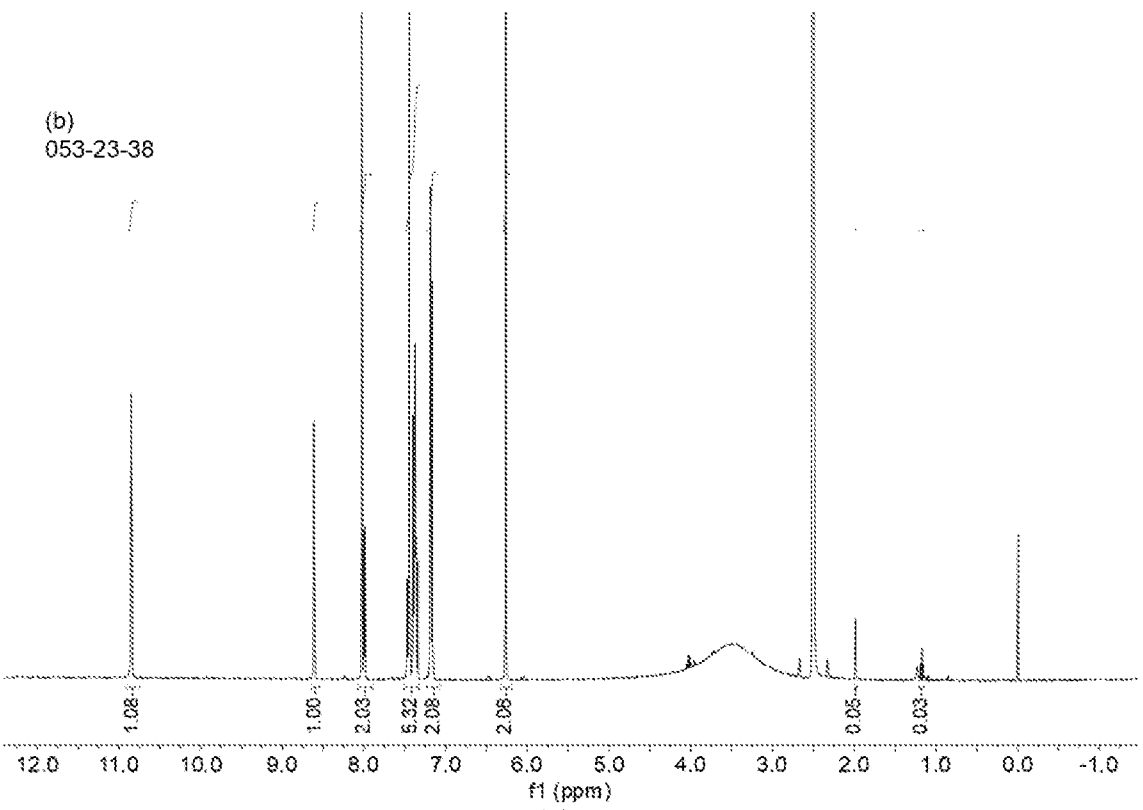
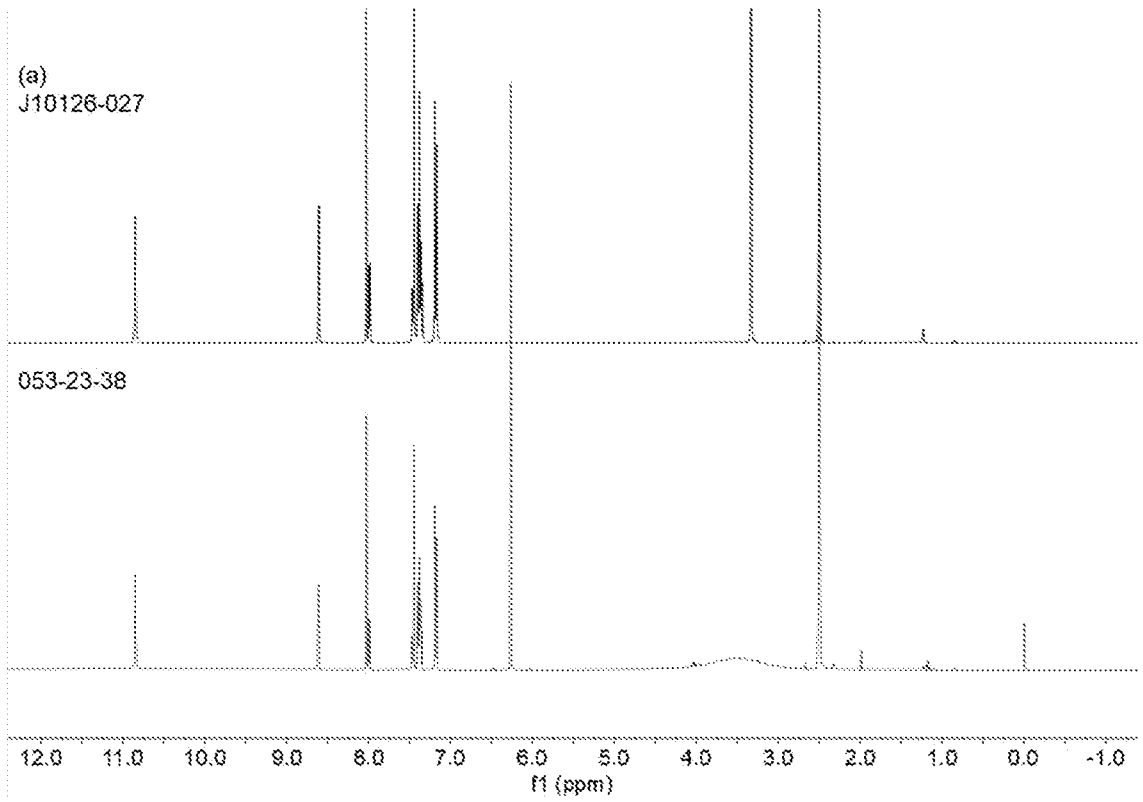


图 39

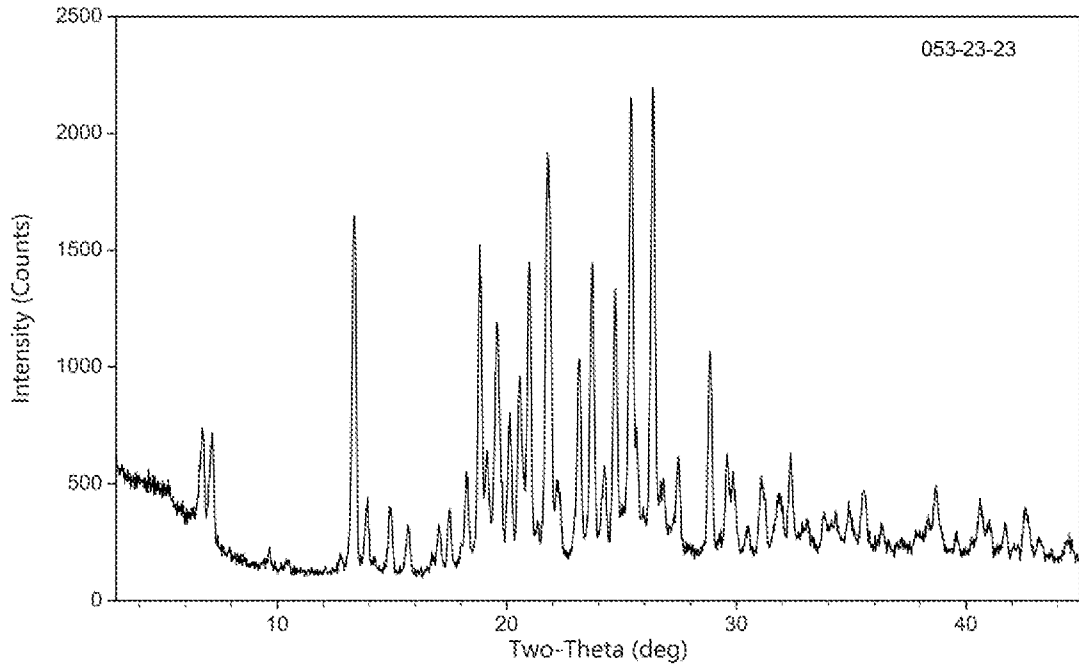


图 40

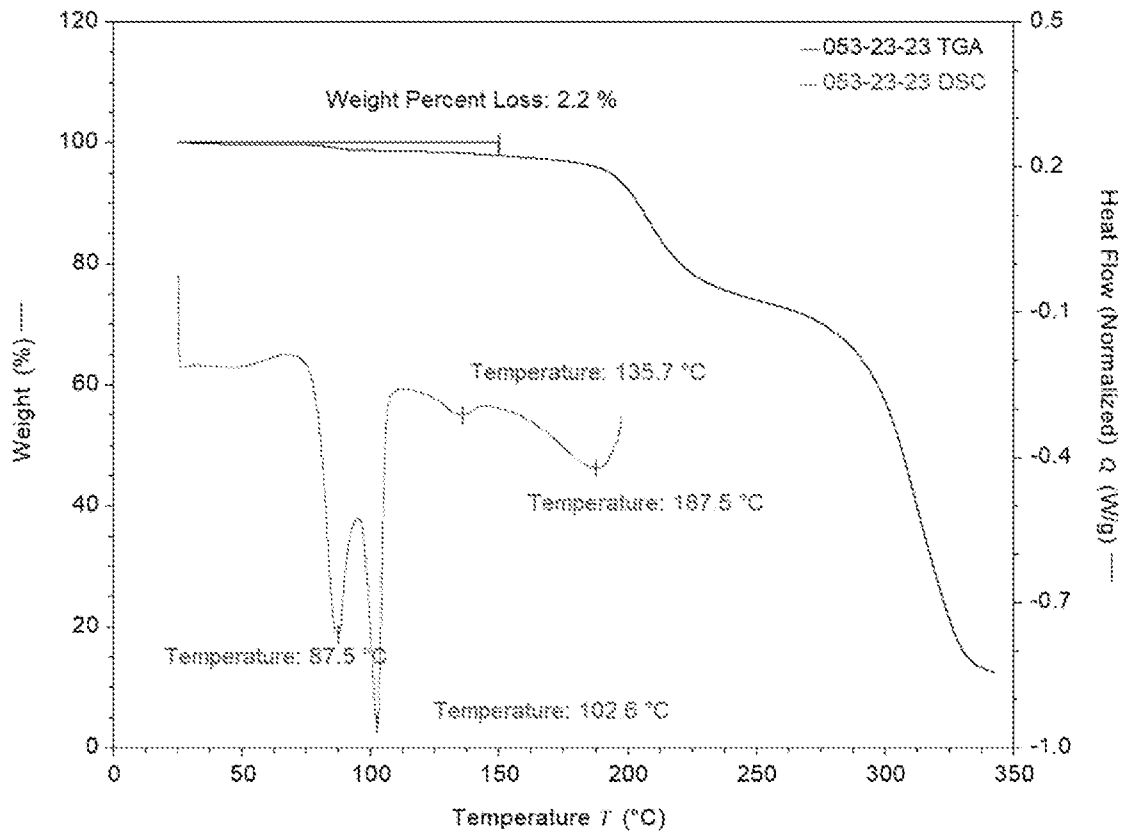


图 41

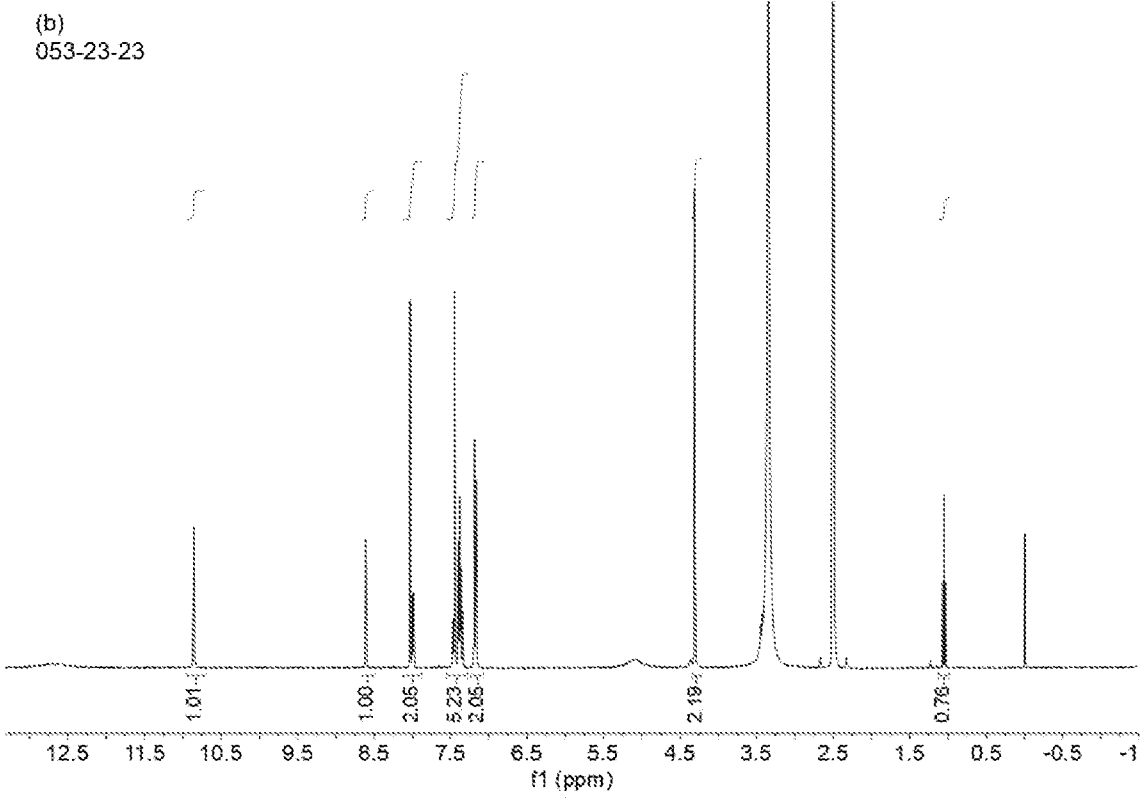
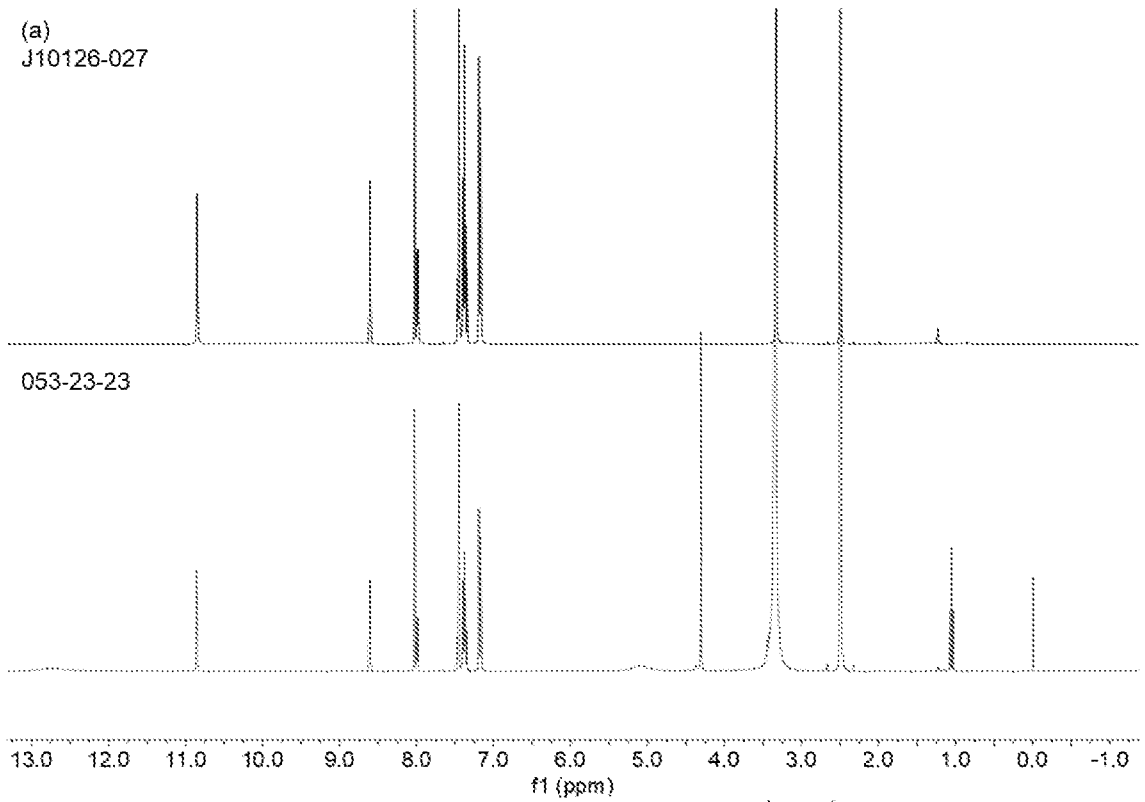


图 42

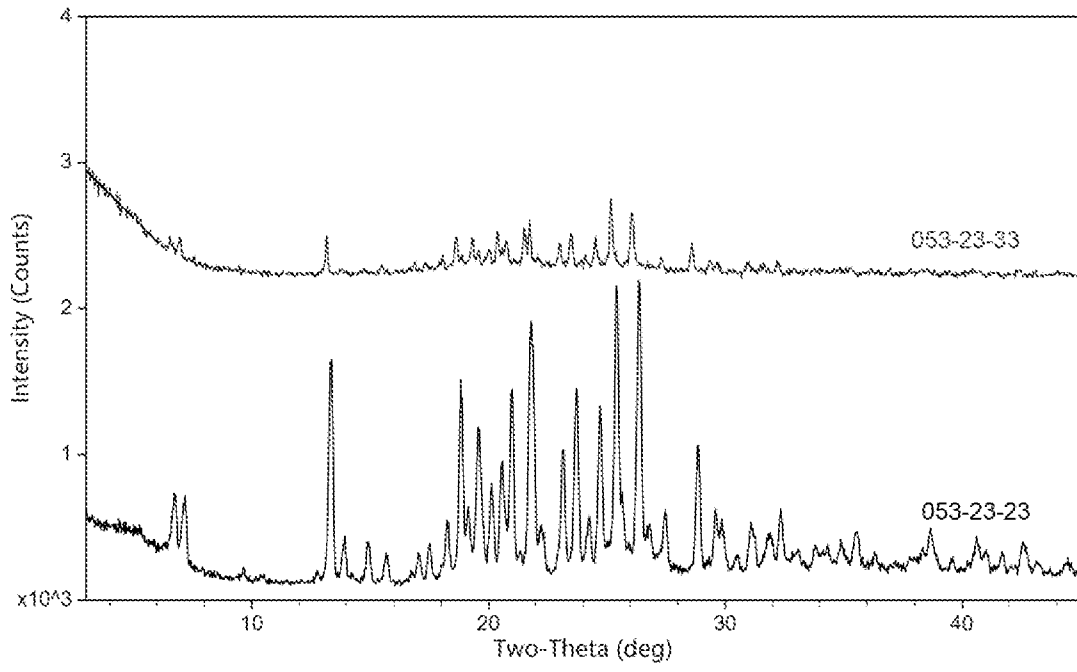


图 43

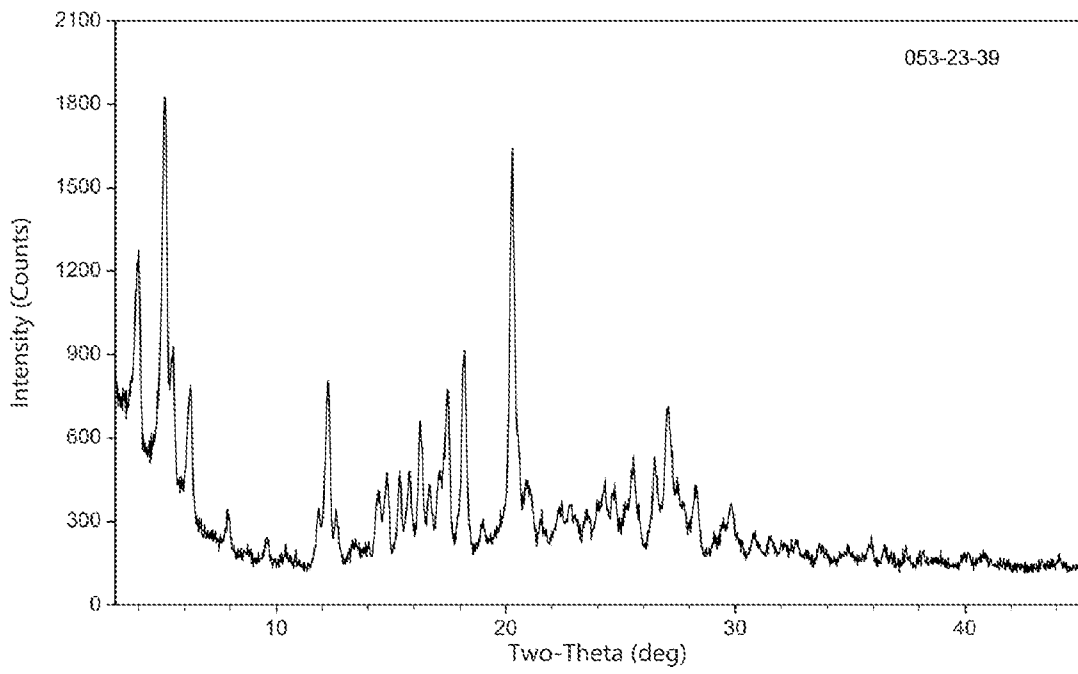


图 44

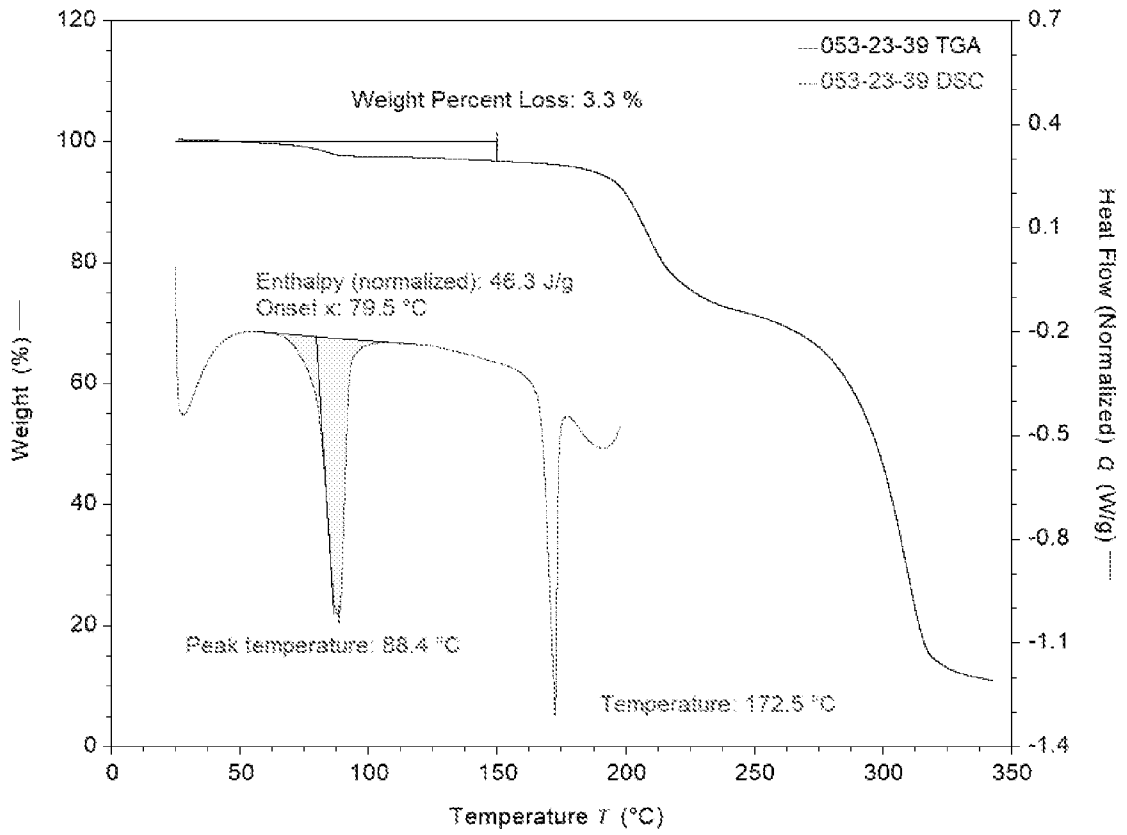
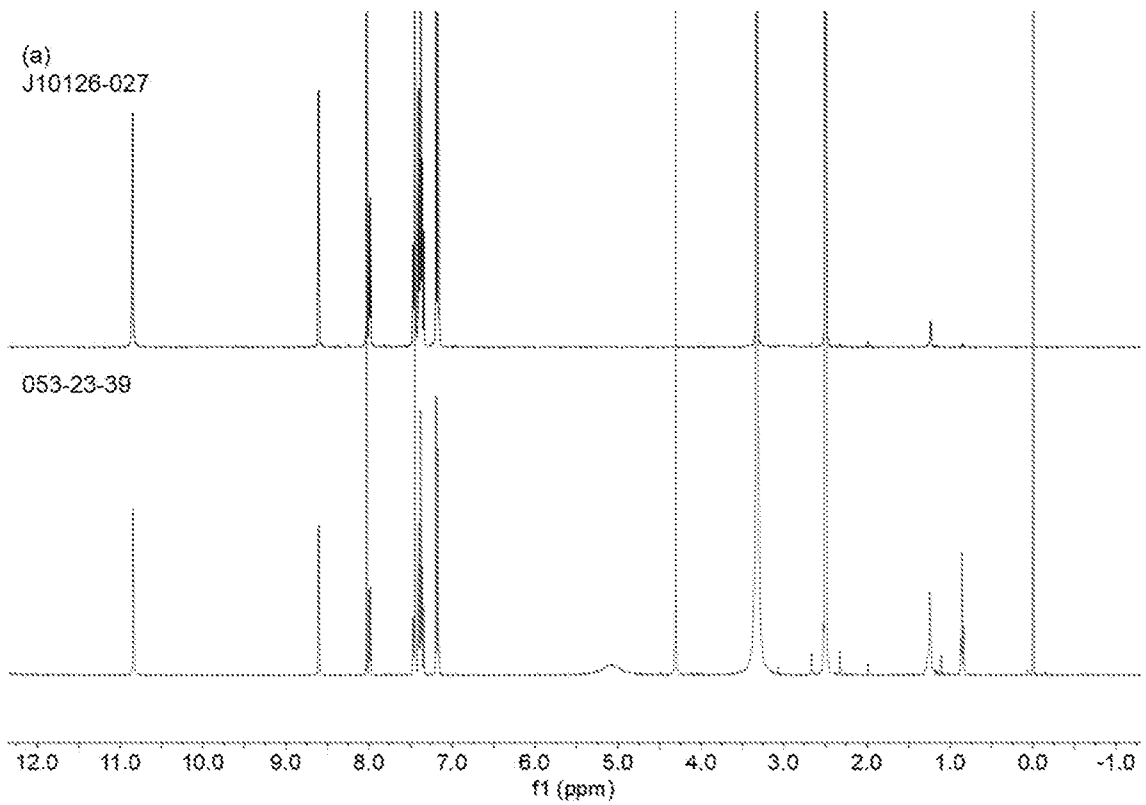


图 45



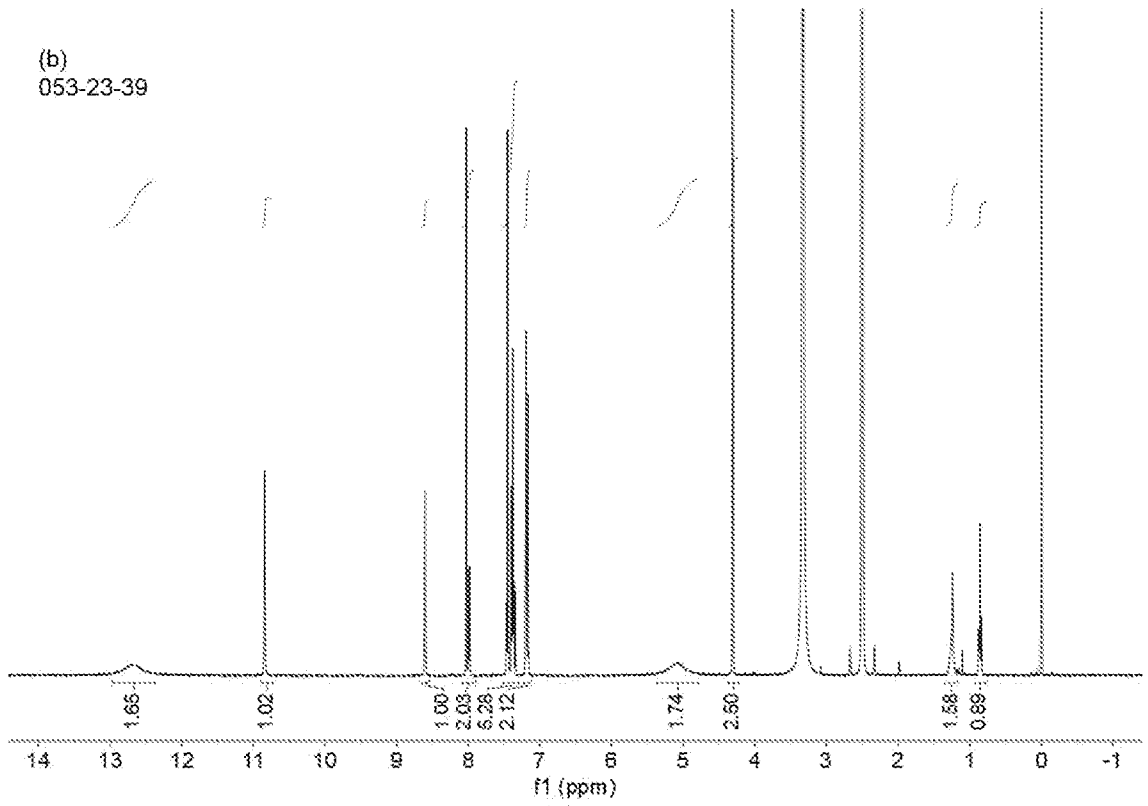


图 46

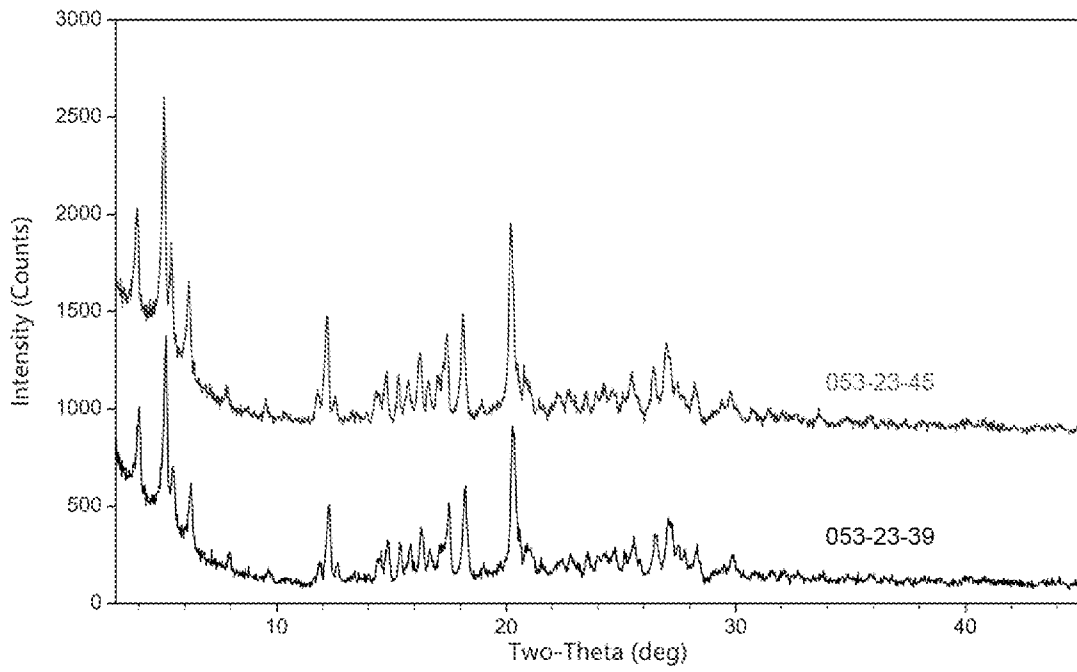


图 47

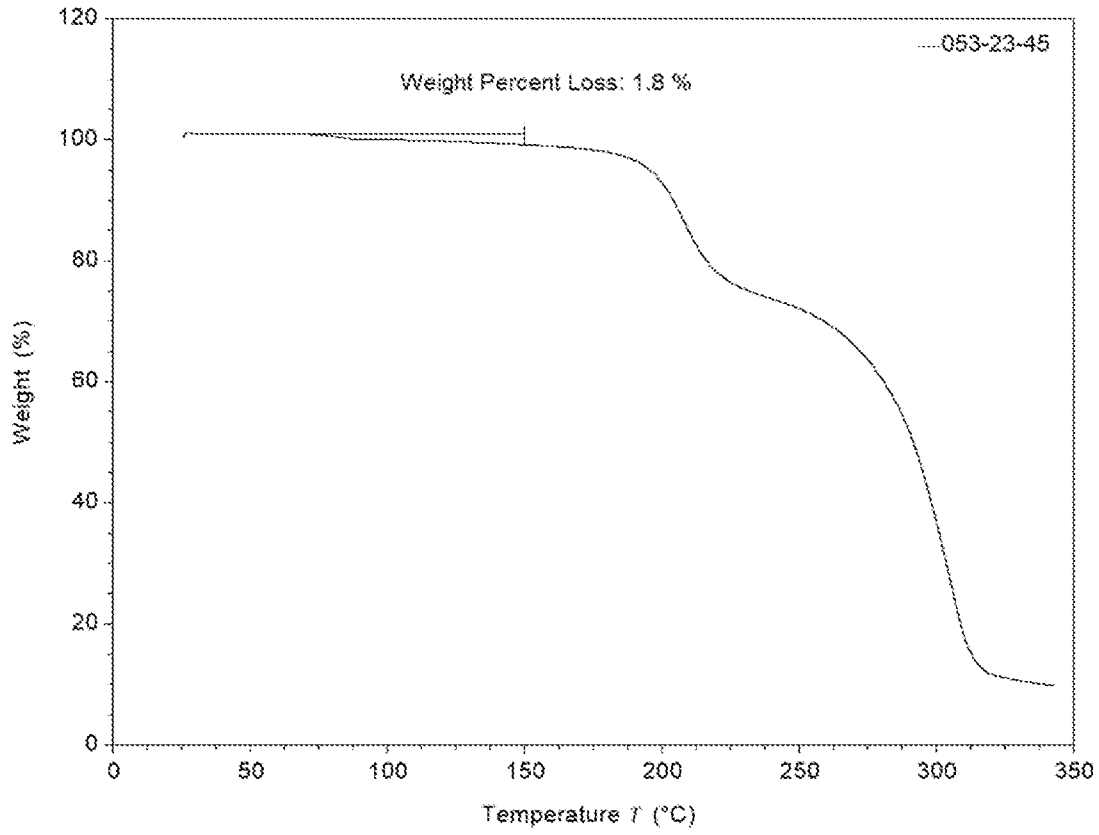


图 48

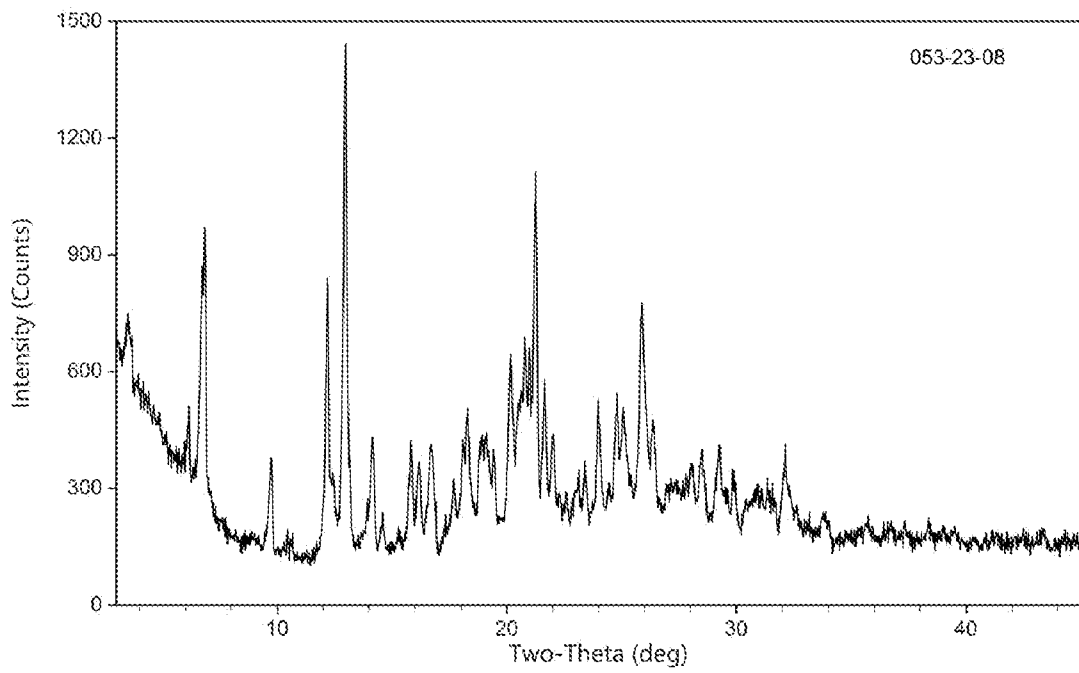


图 49

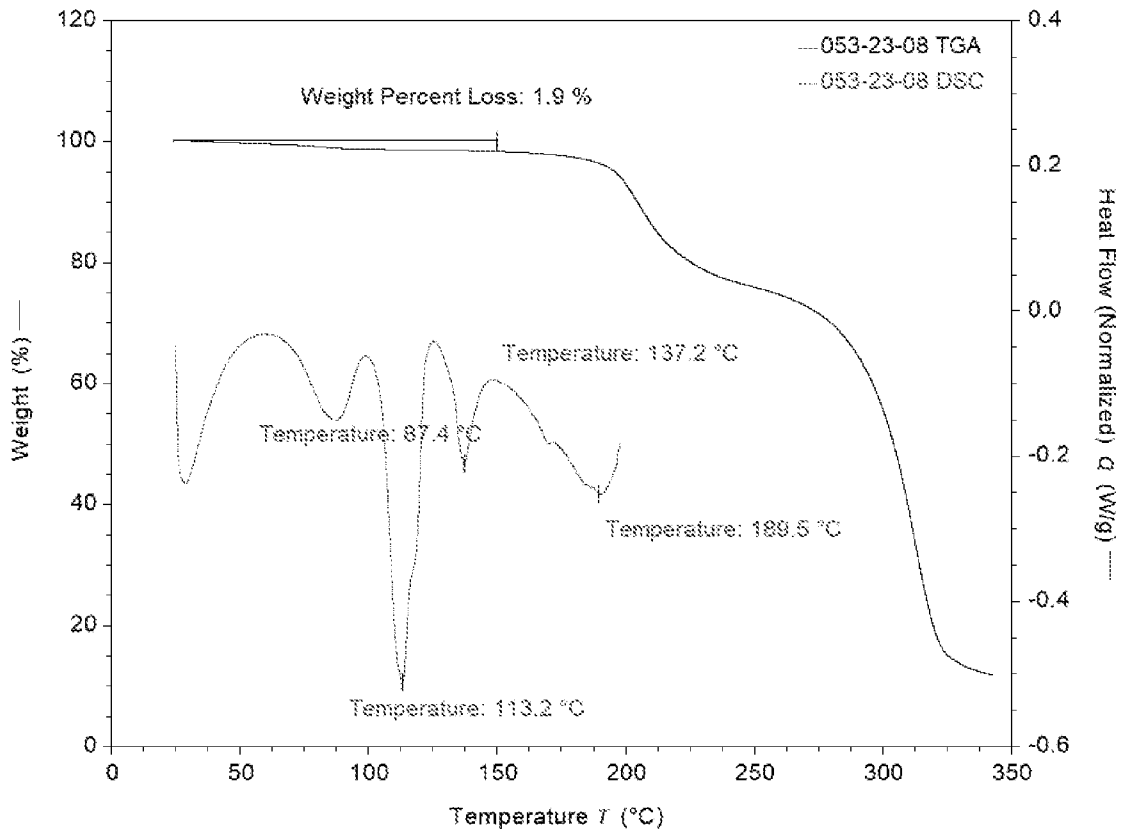
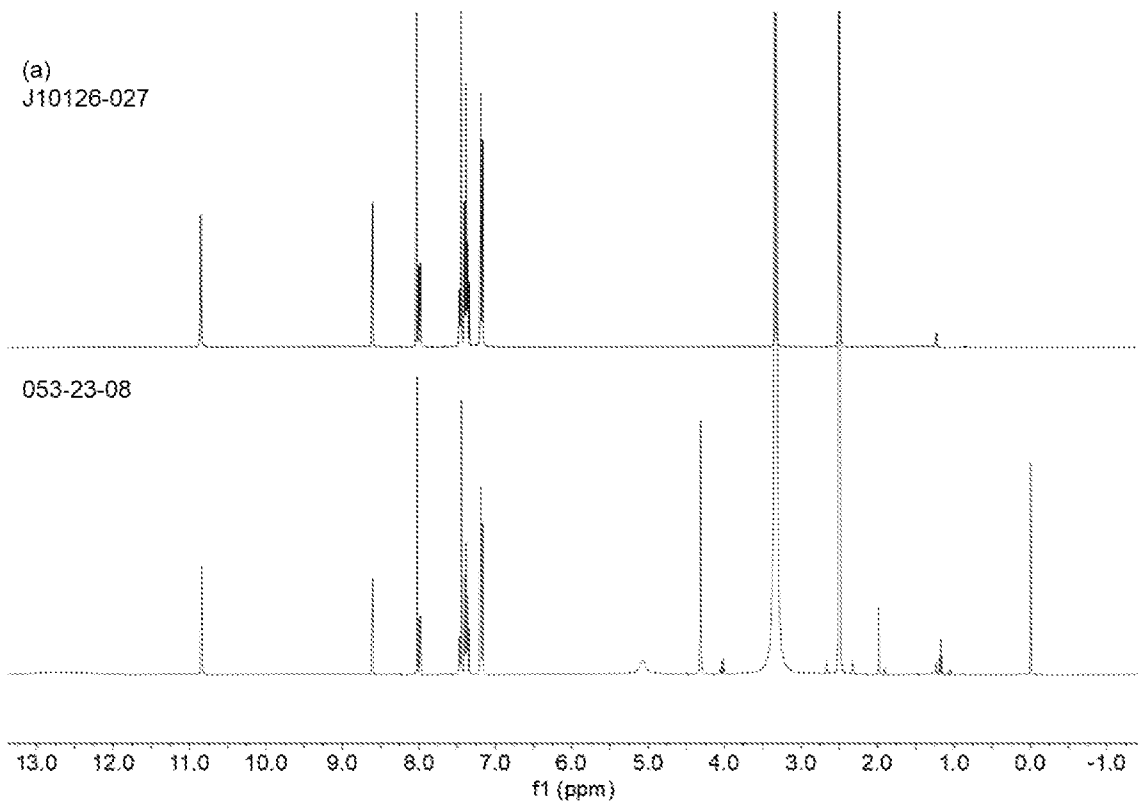


图 50



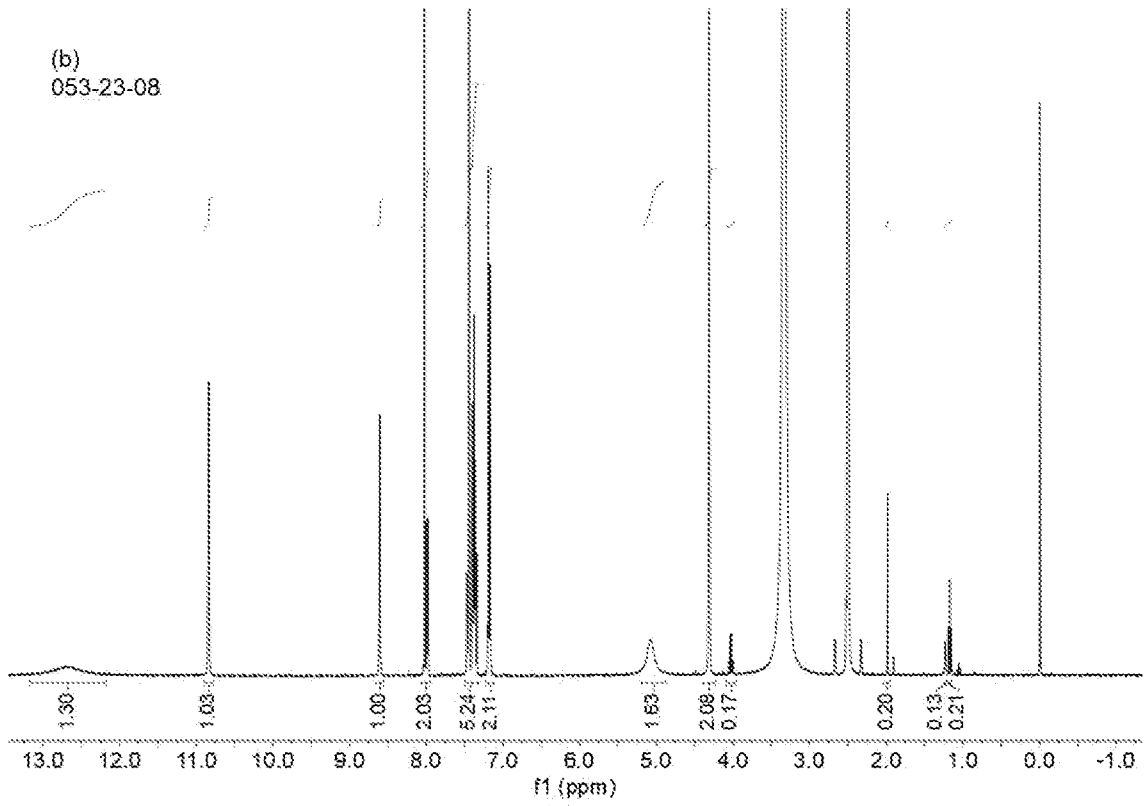


图 51

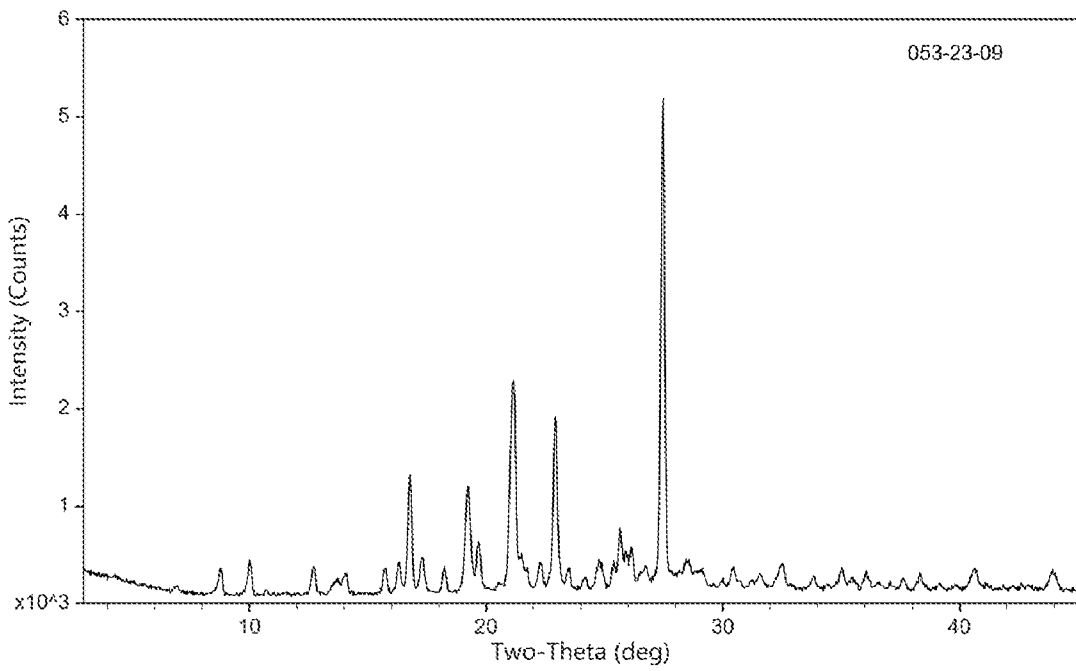


图 52

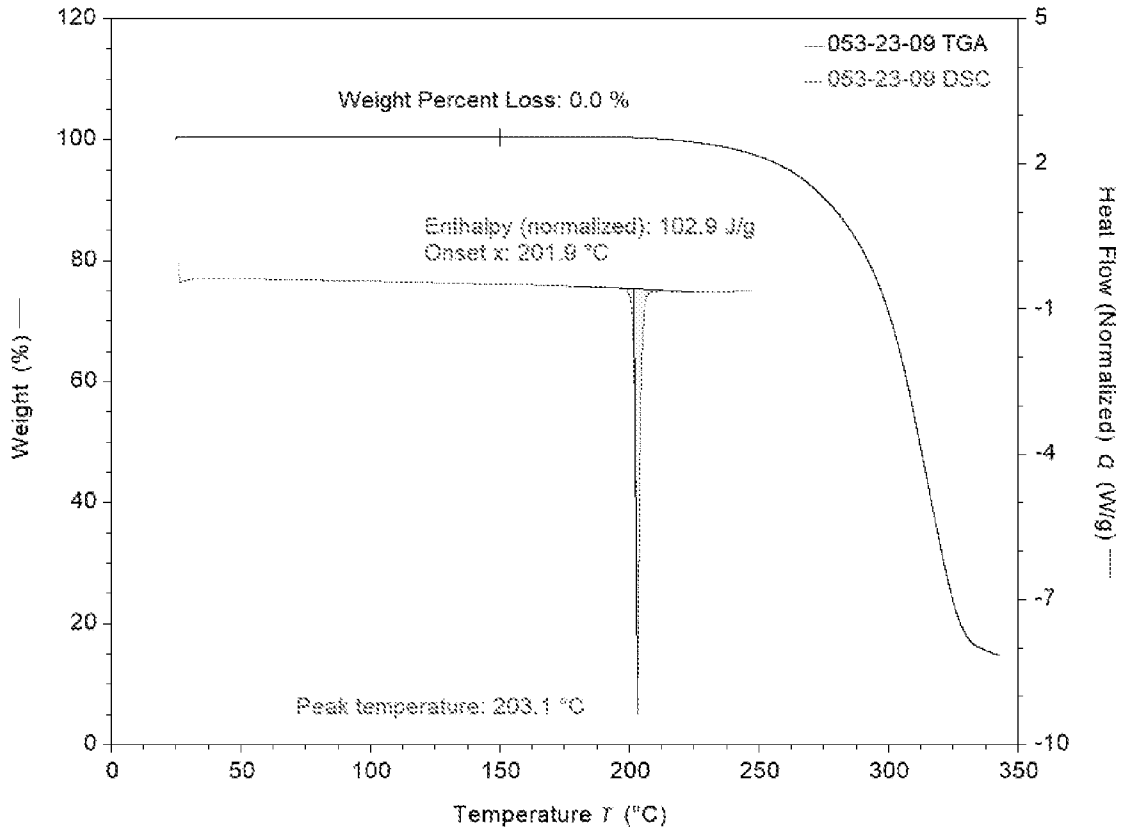
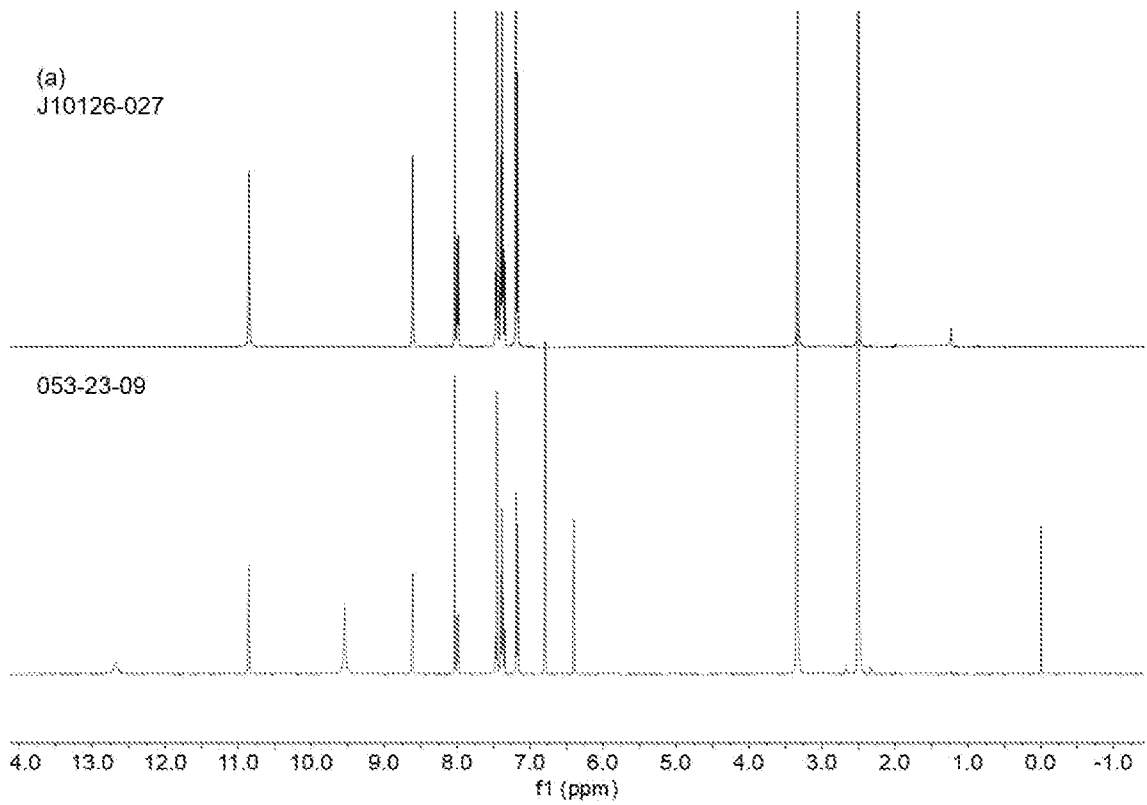


图 53



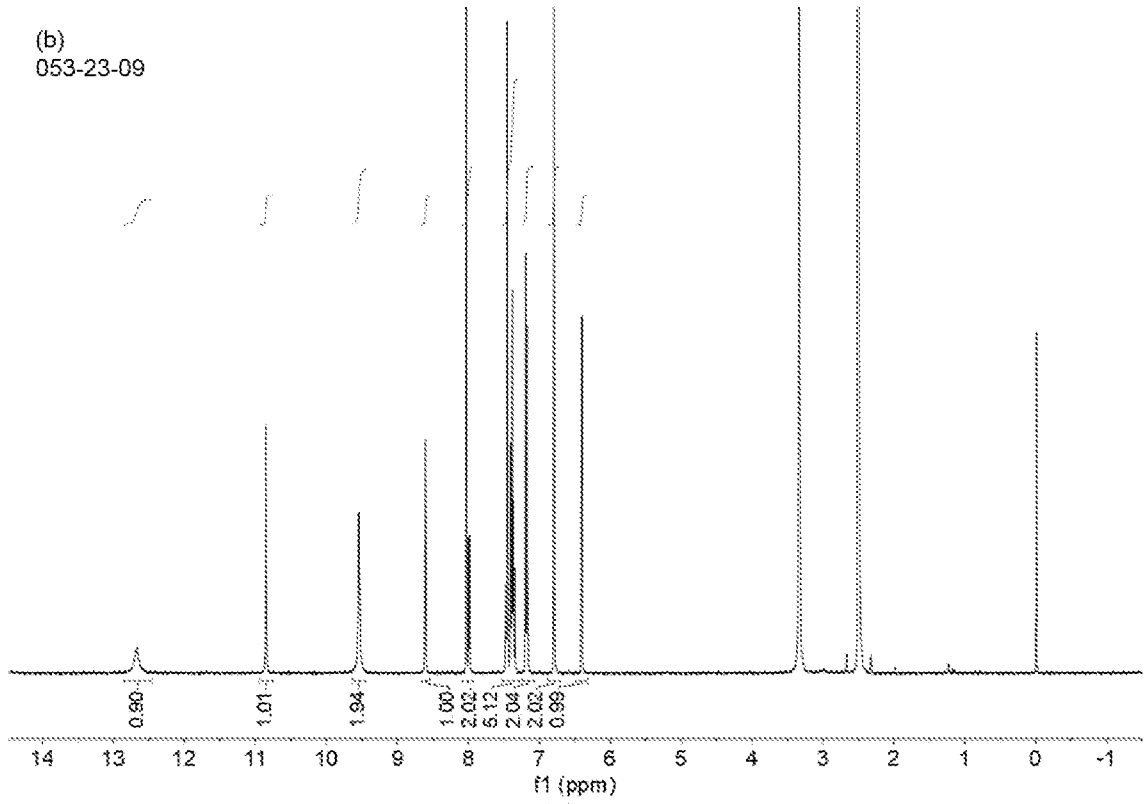


图 54

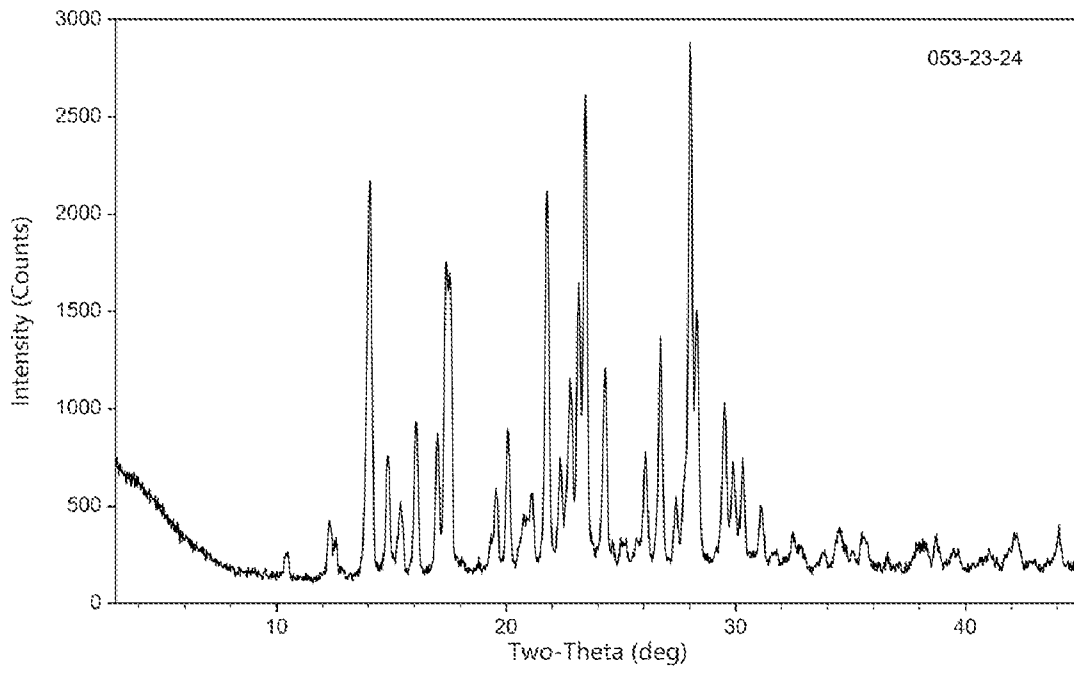


图 55

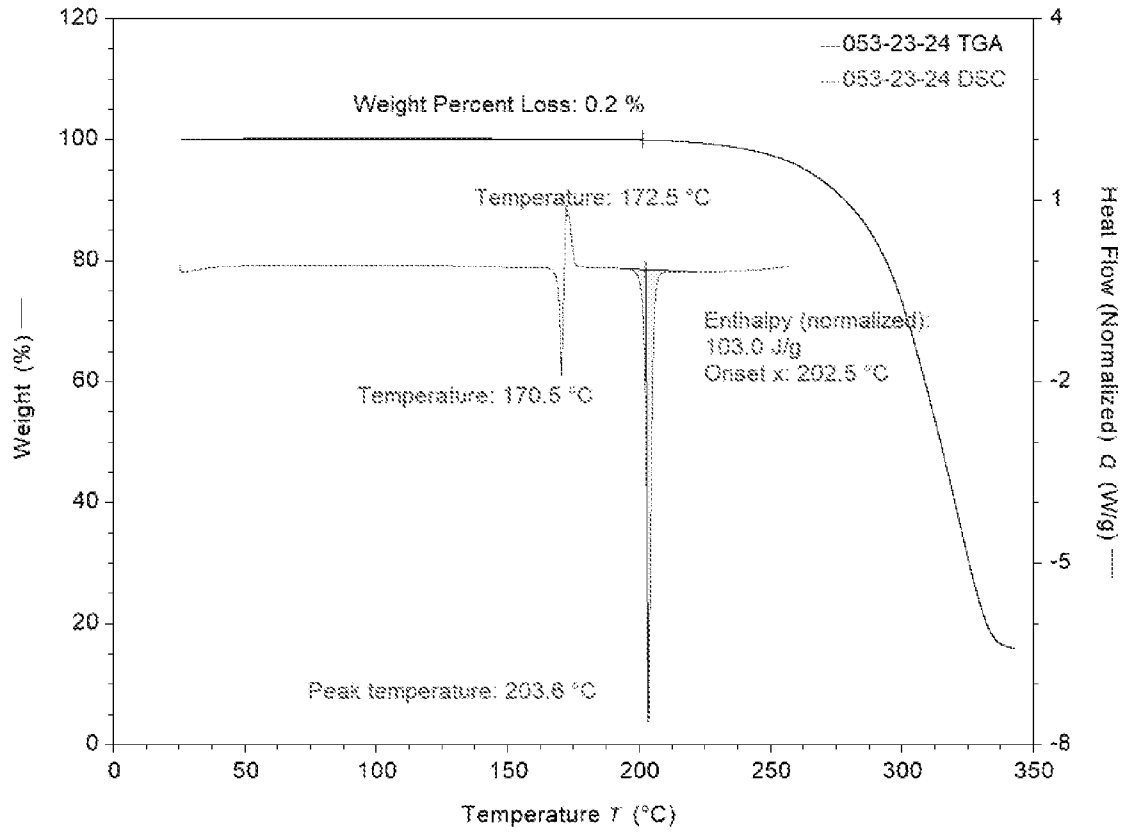
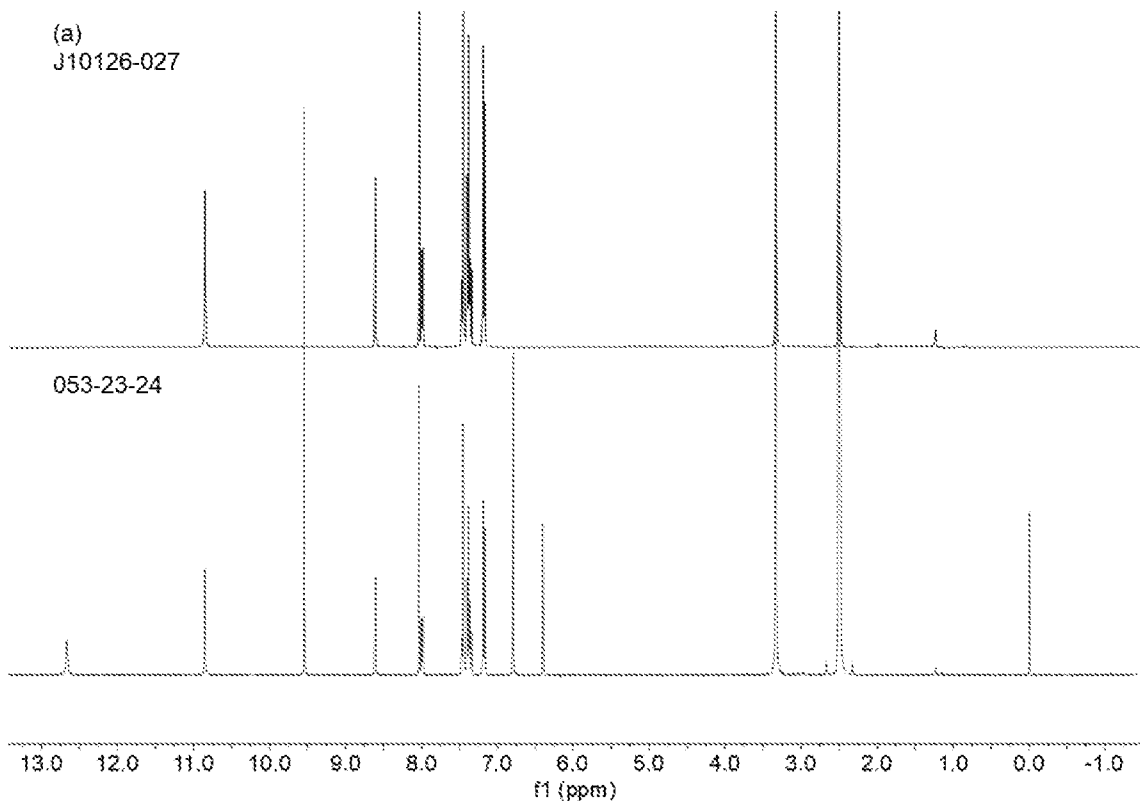


图 56



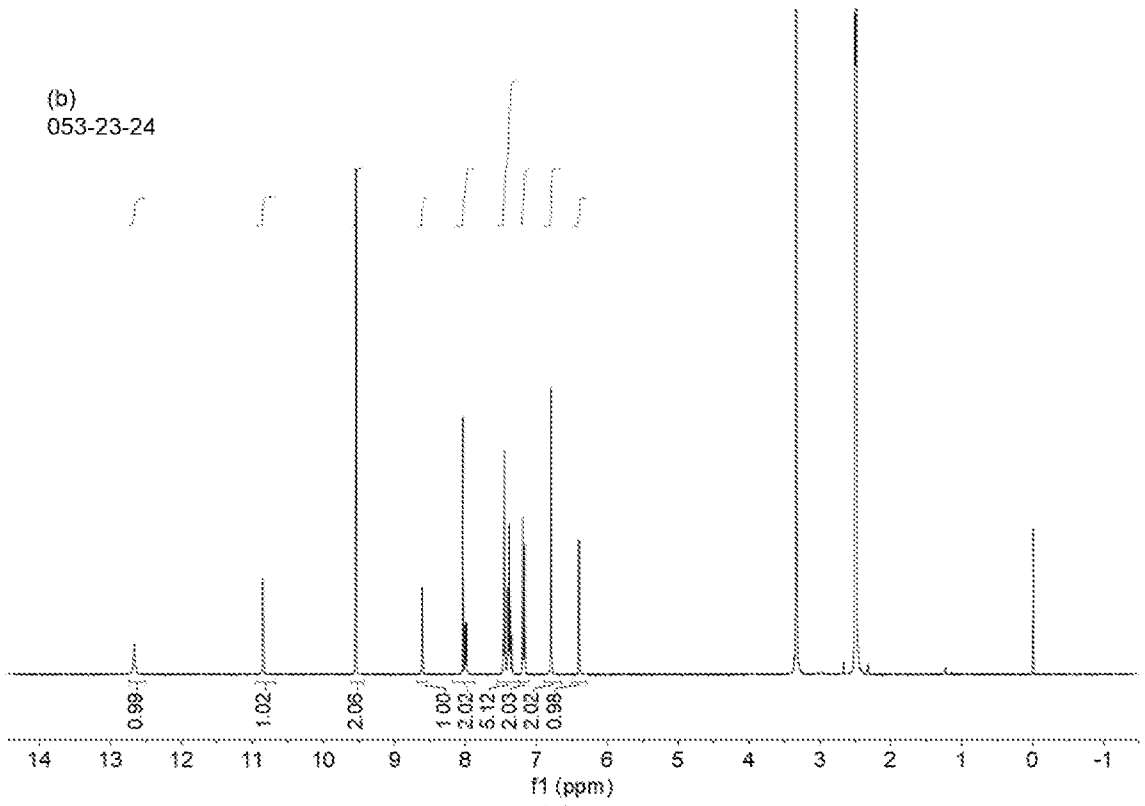


图 57

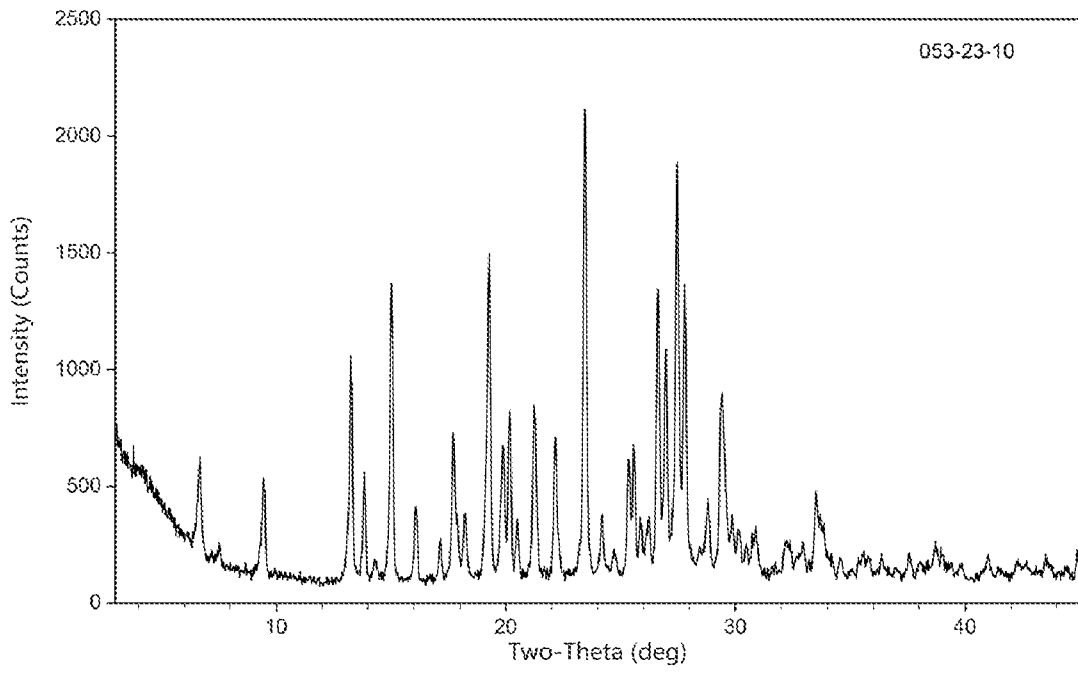


图 58

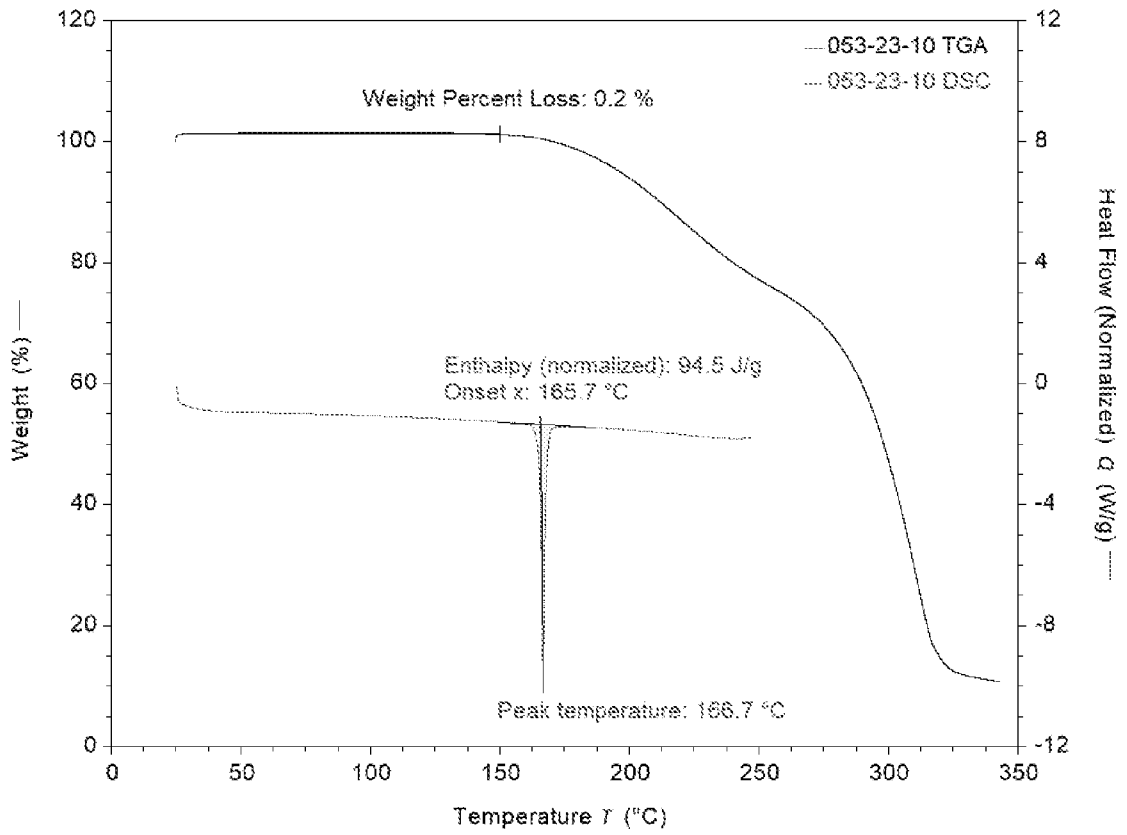
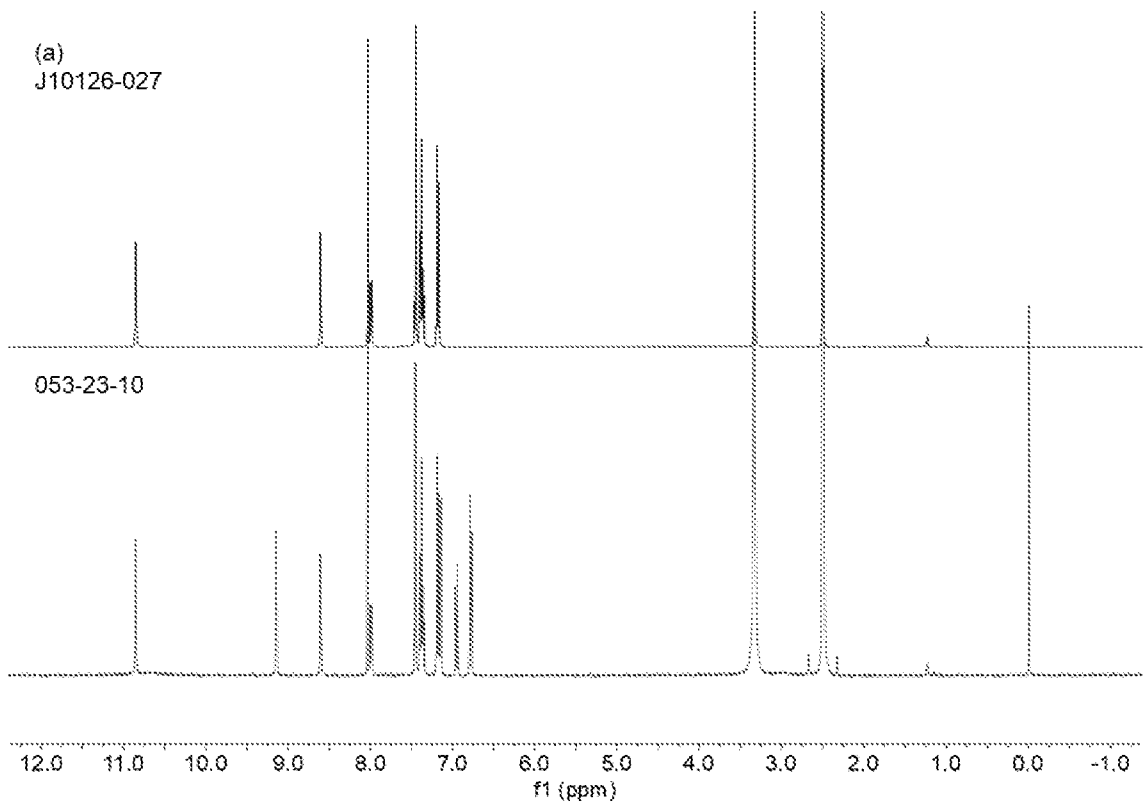


图 59



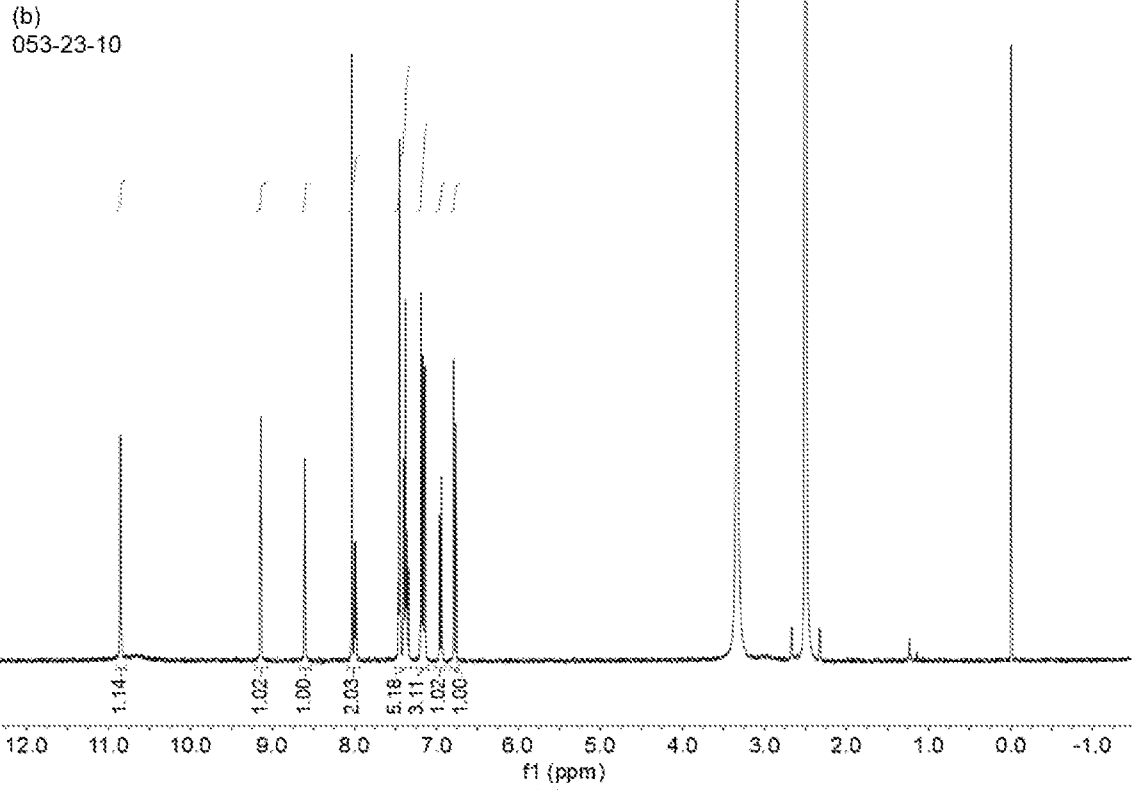


图 60

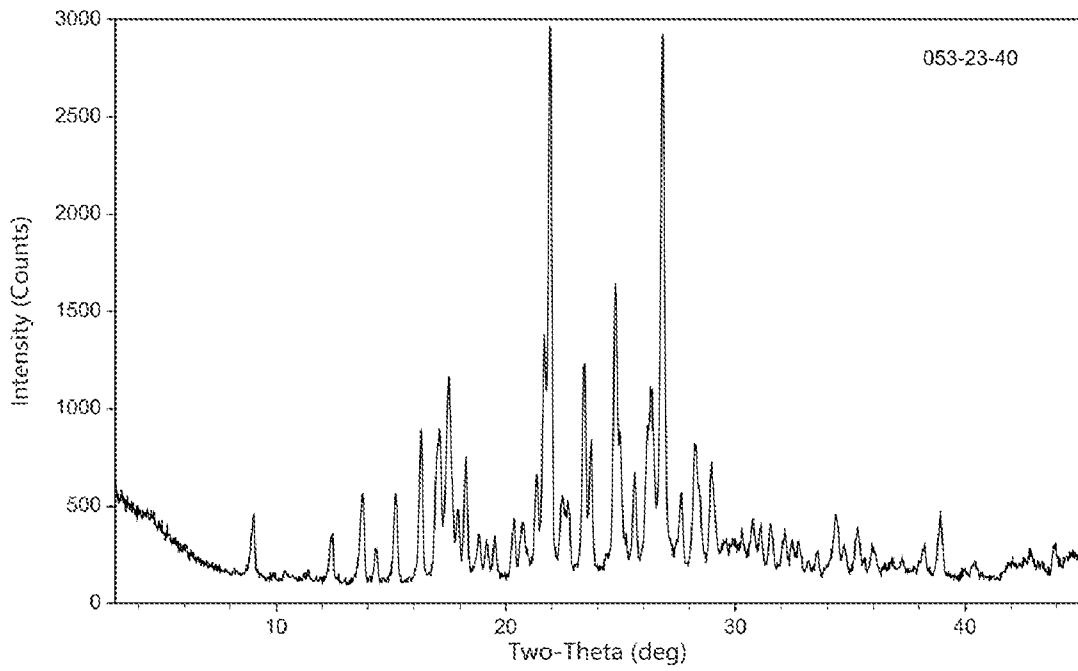


图 61

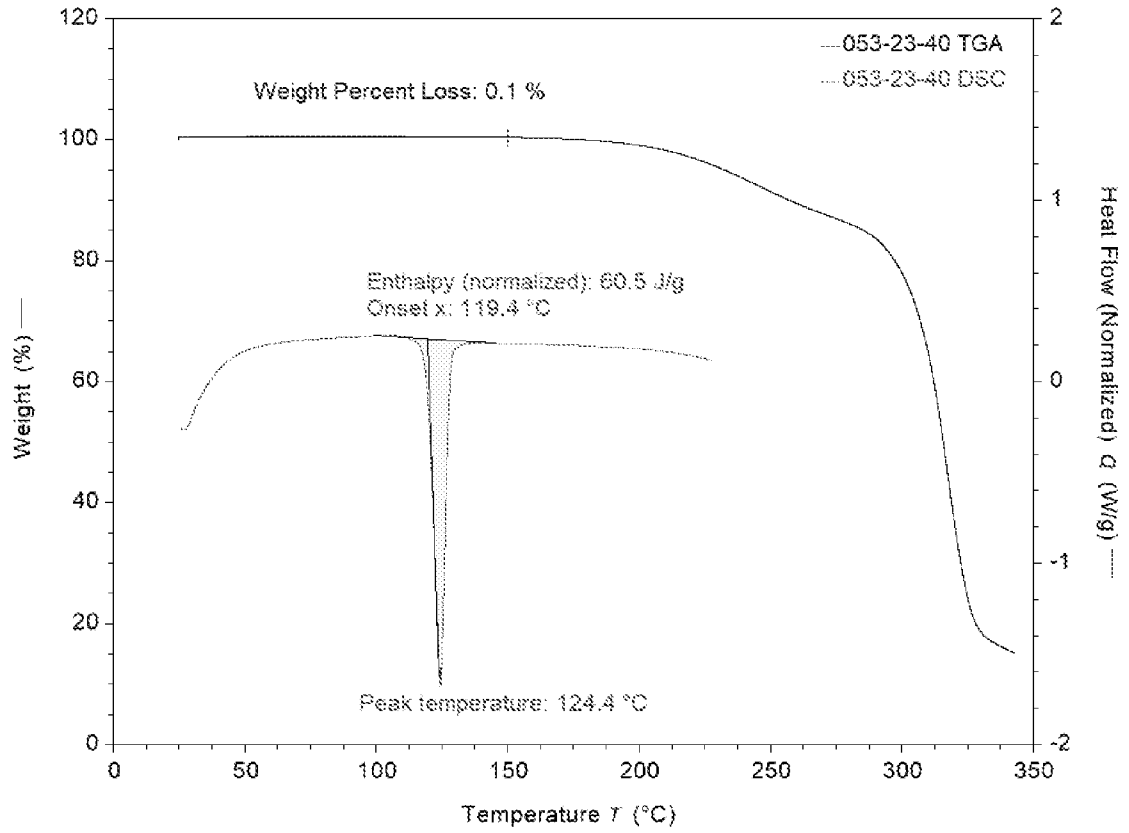
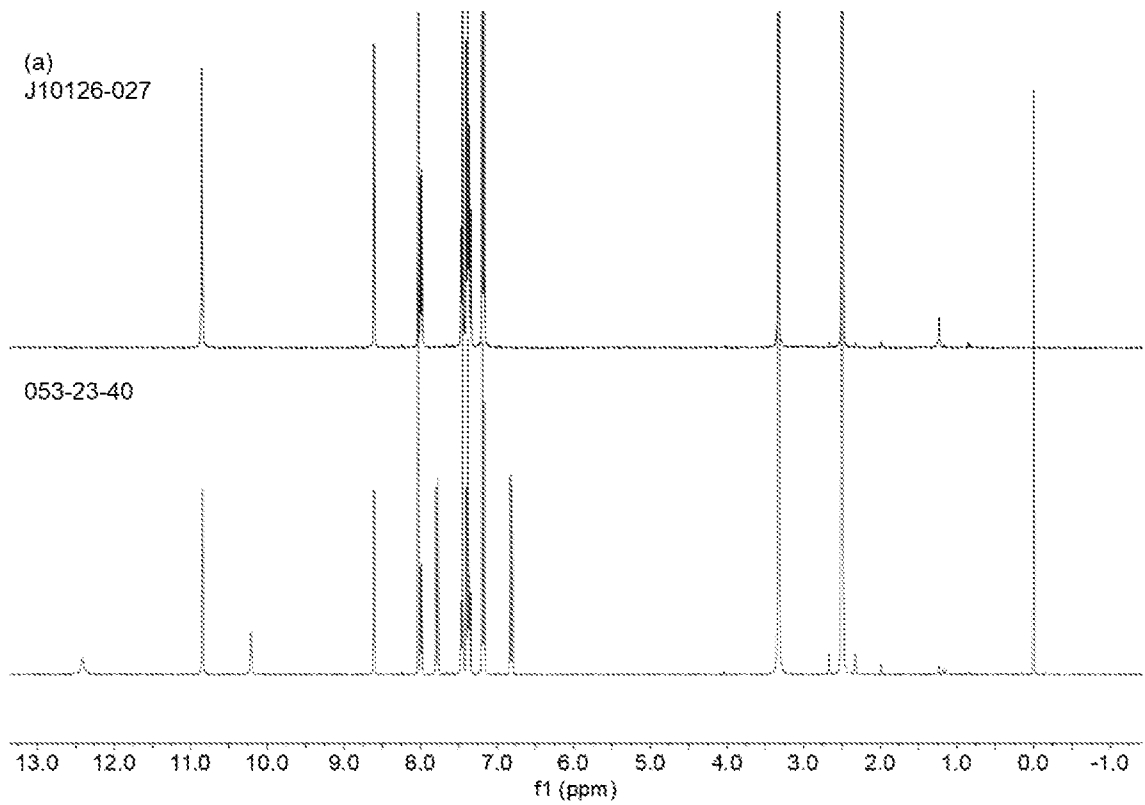


图 62



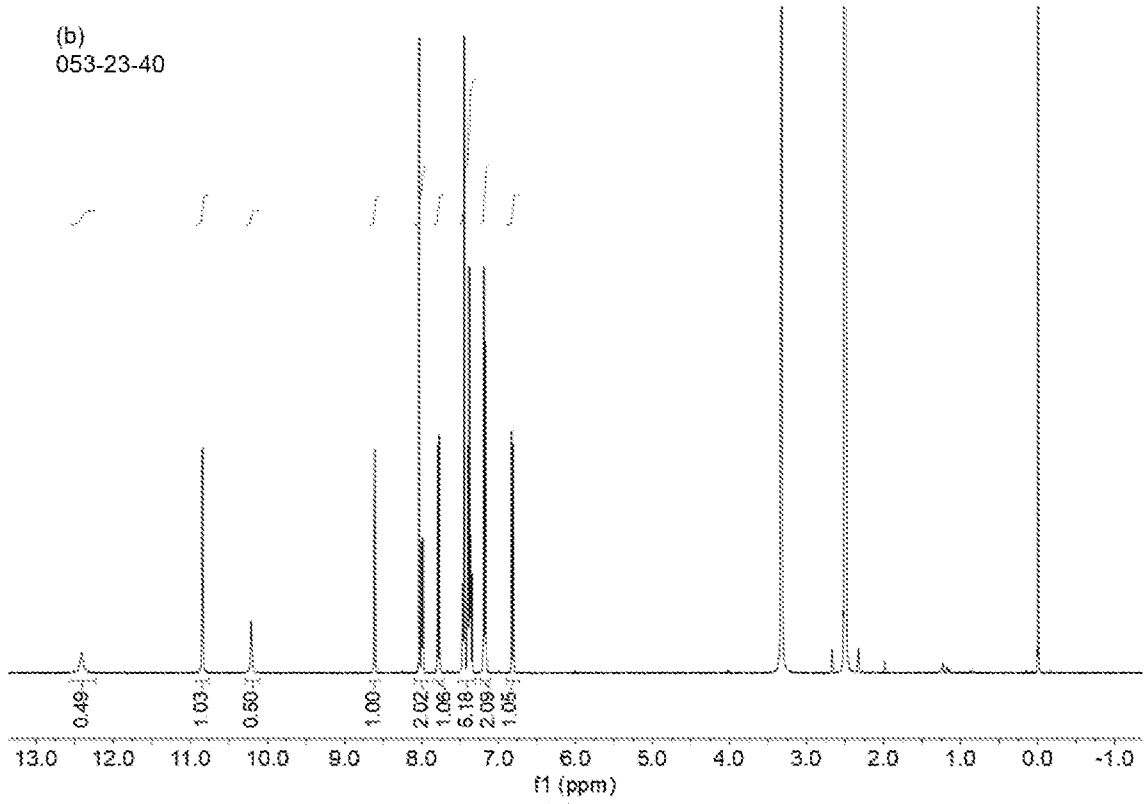


图 63

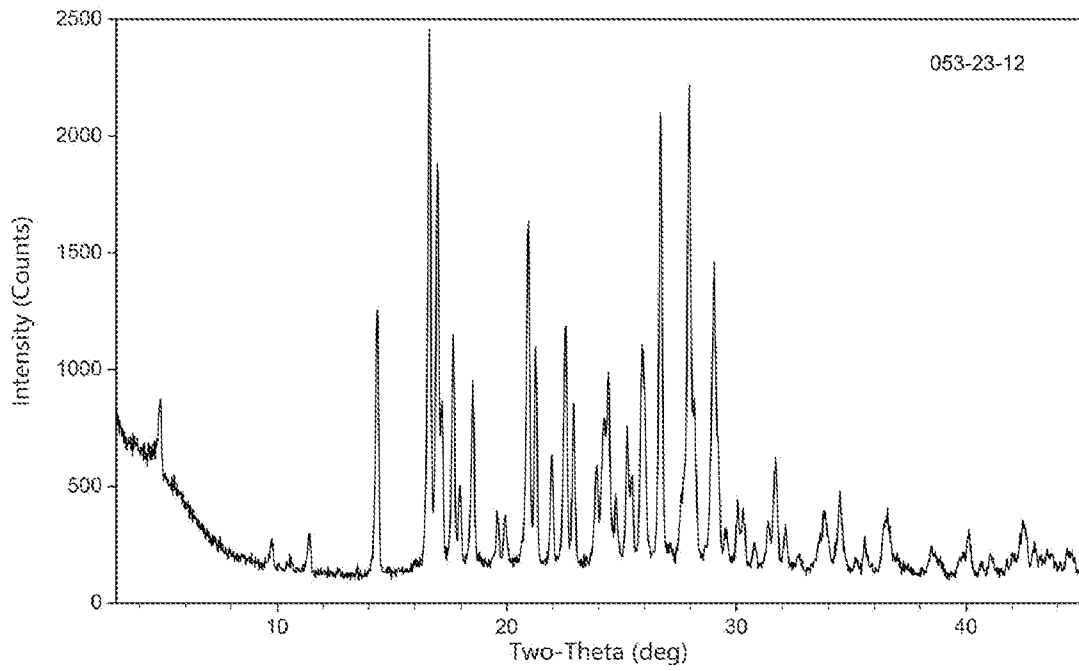


图 64

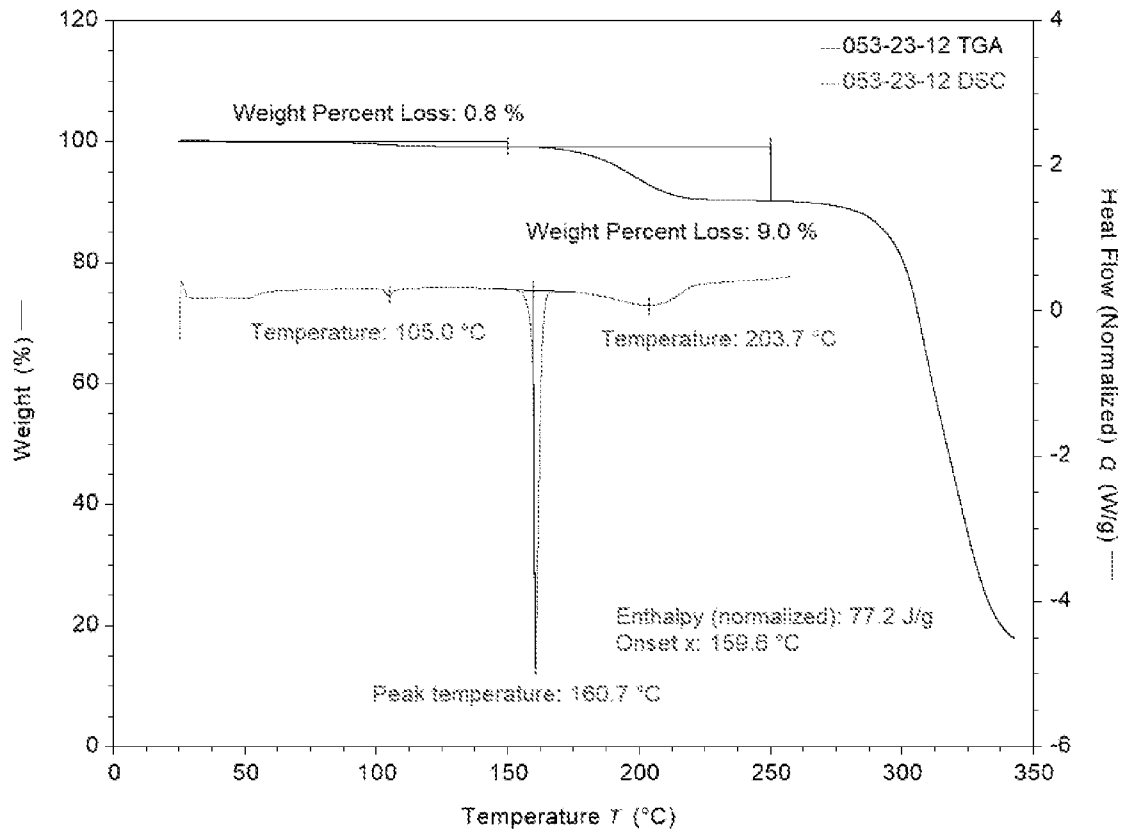
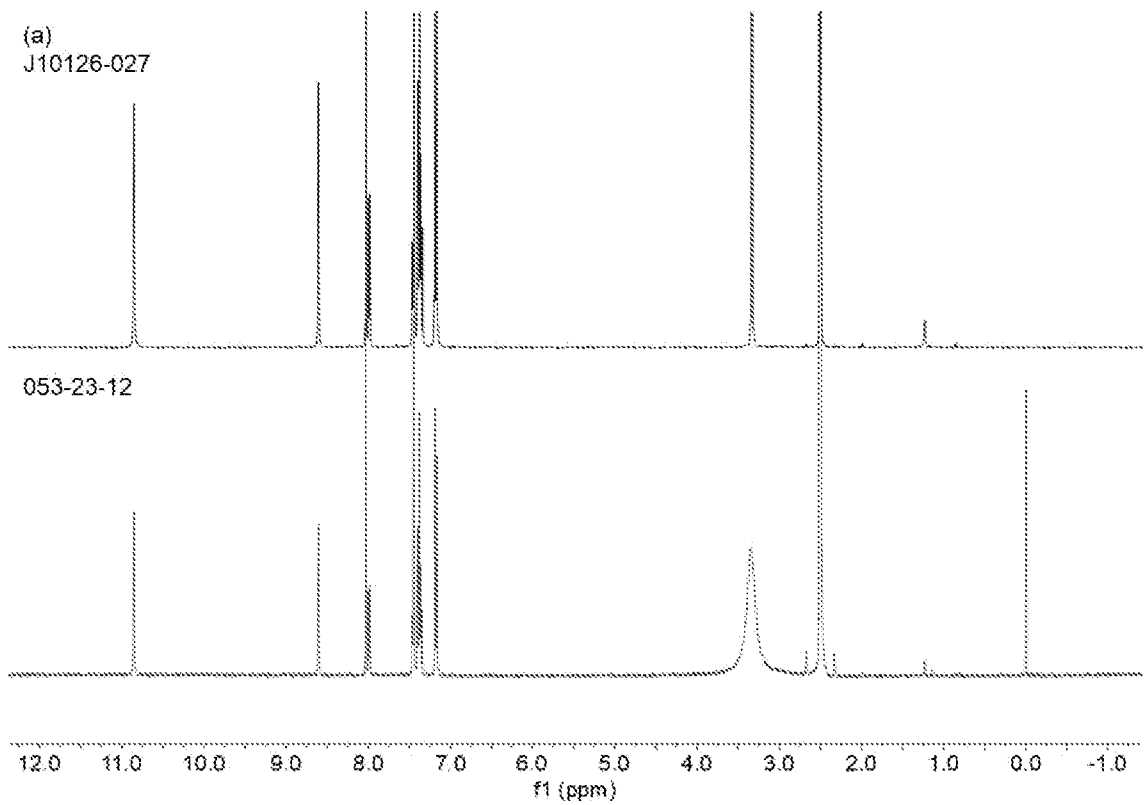


图 65



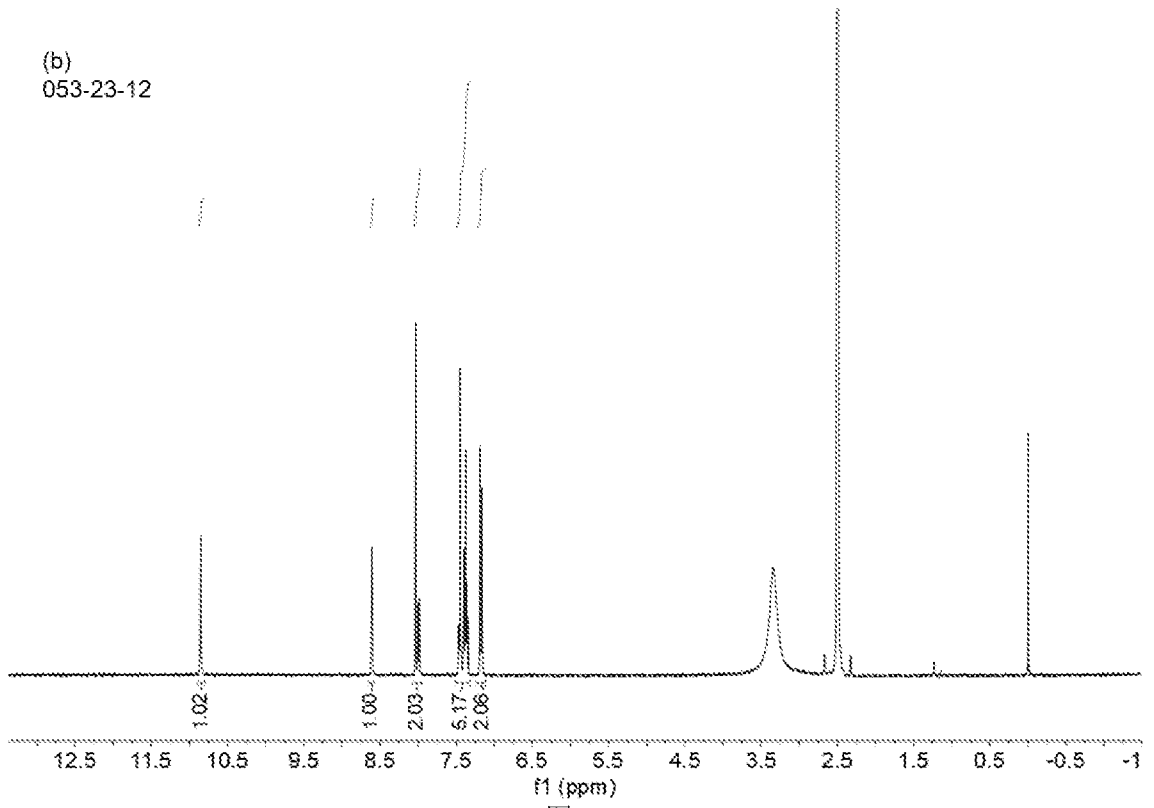


图 66

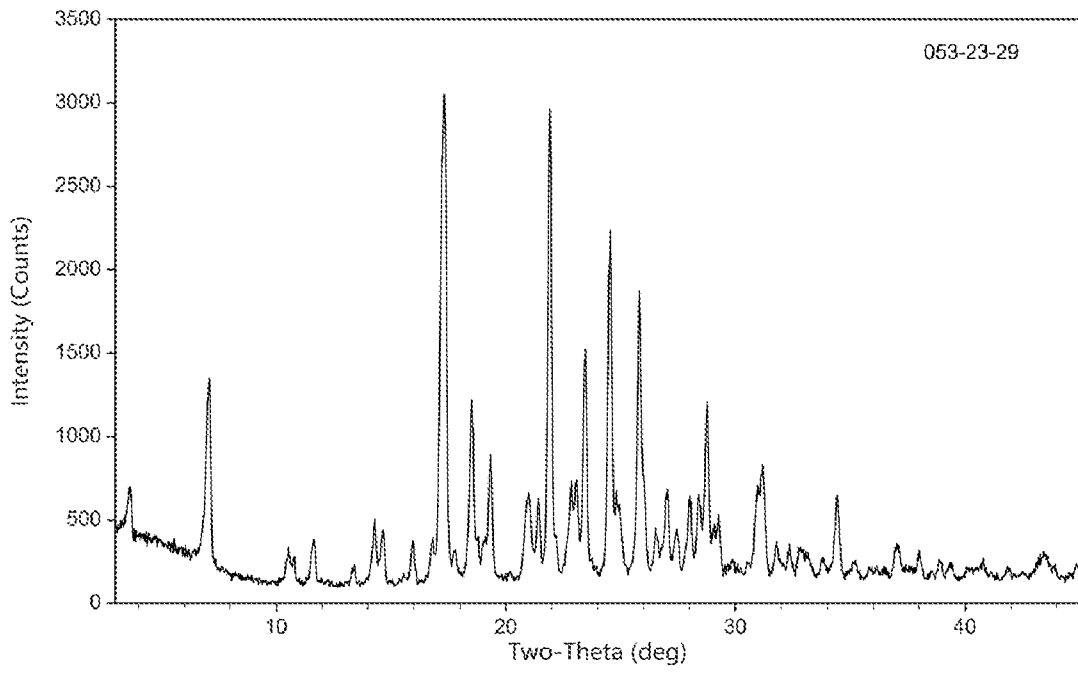


图 67

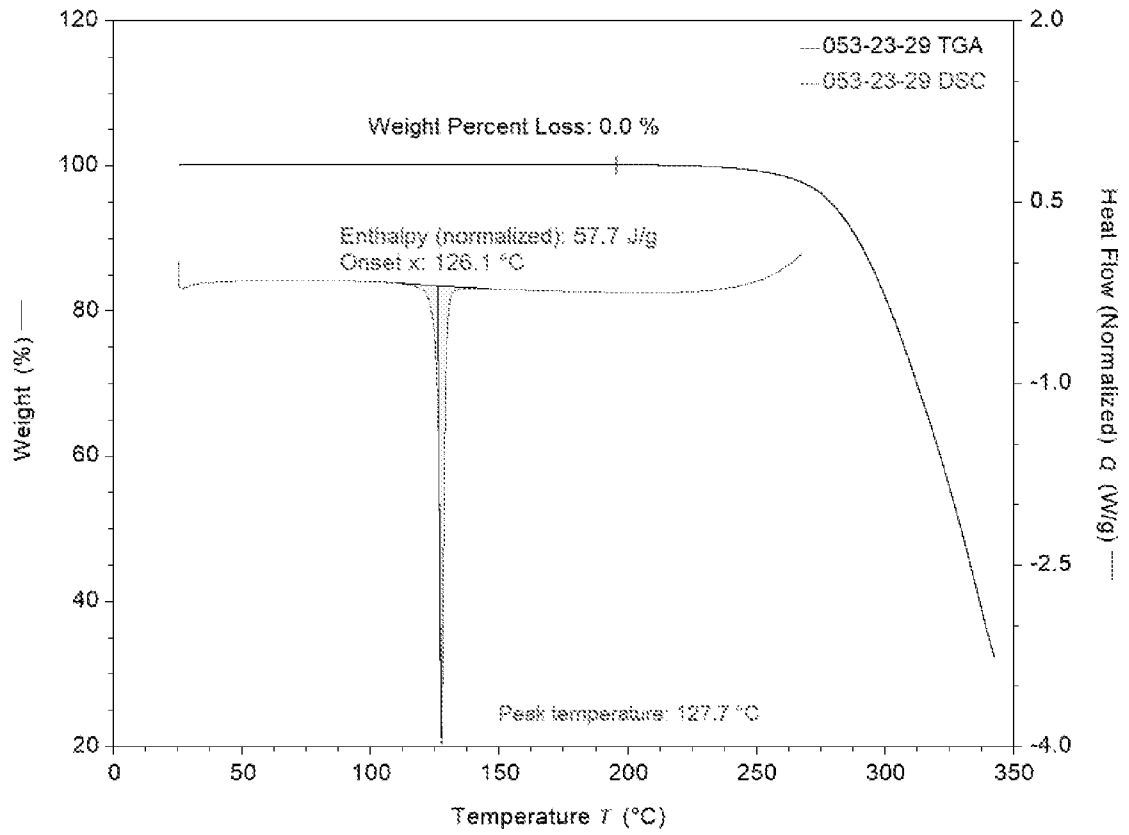
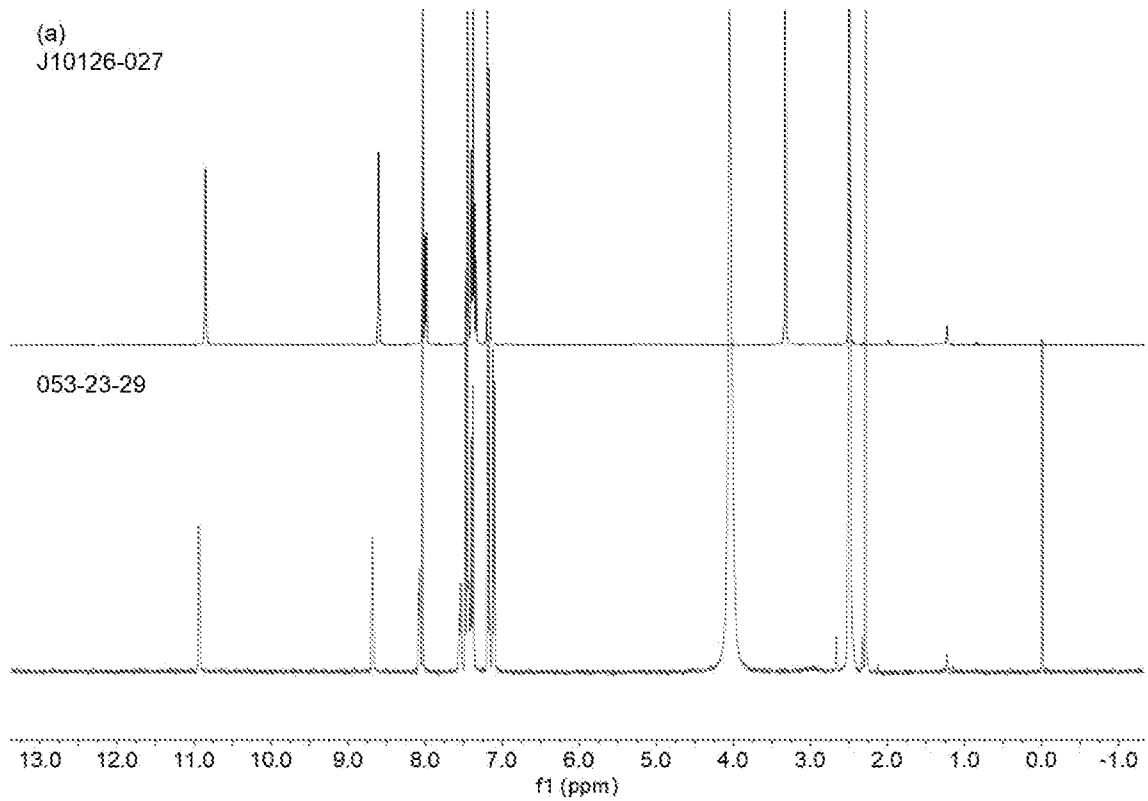


图 68



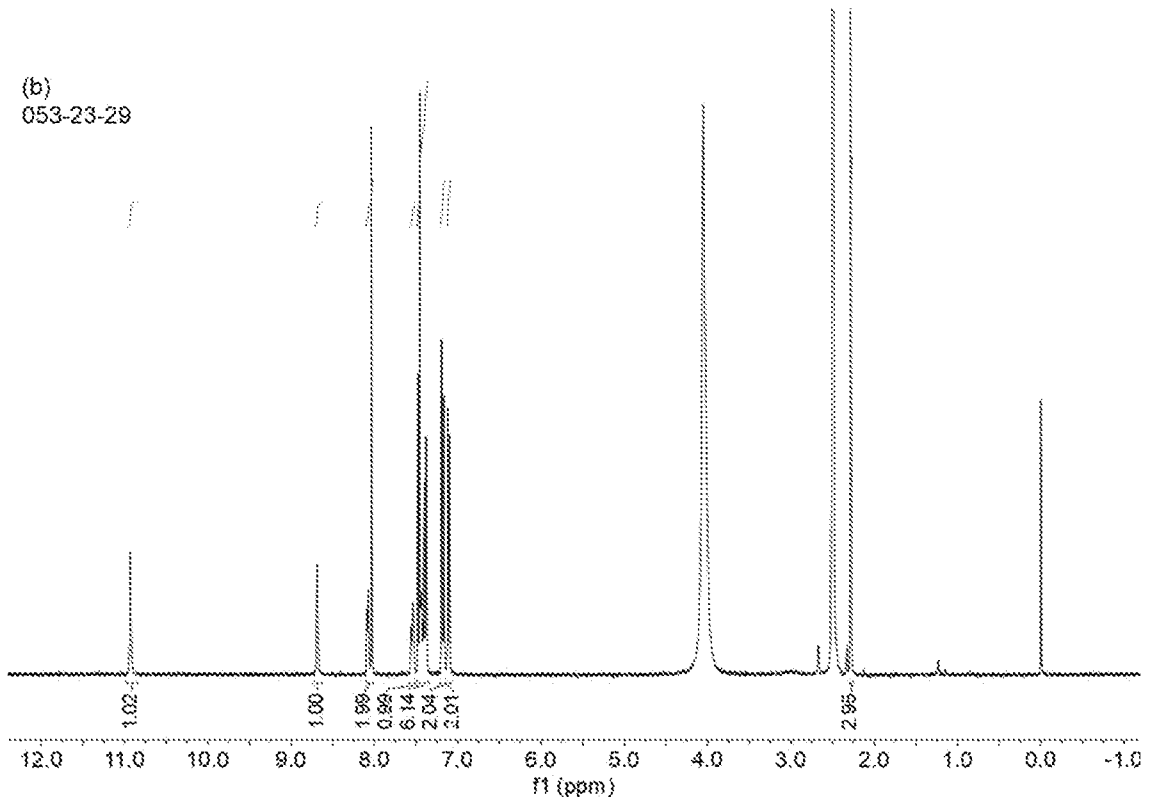


图 69

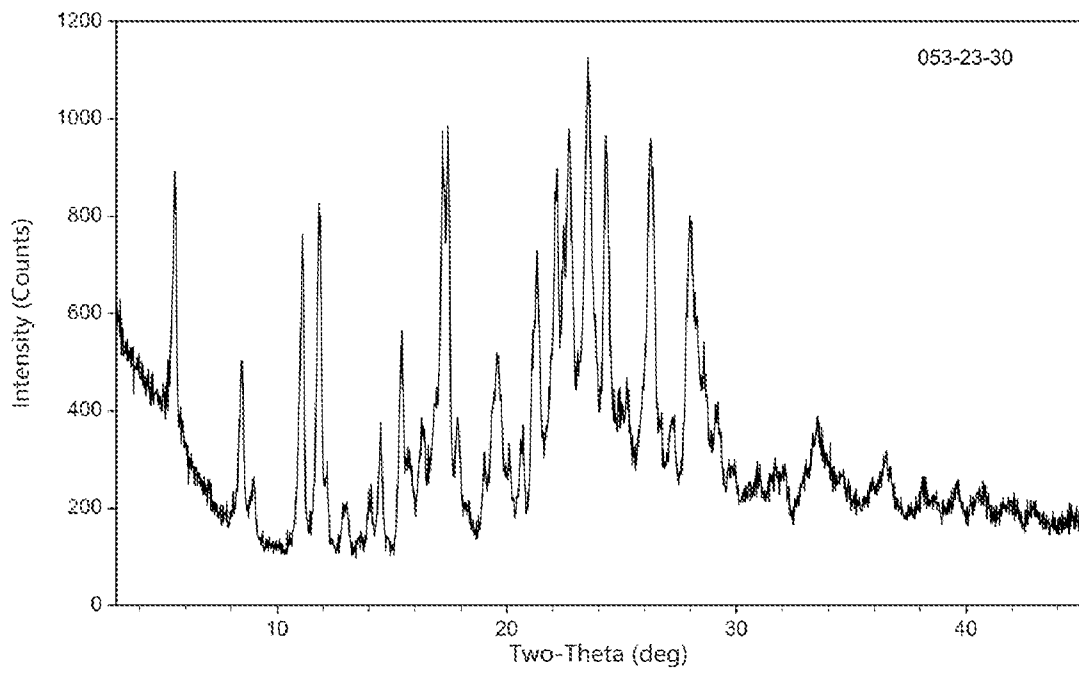


图 70

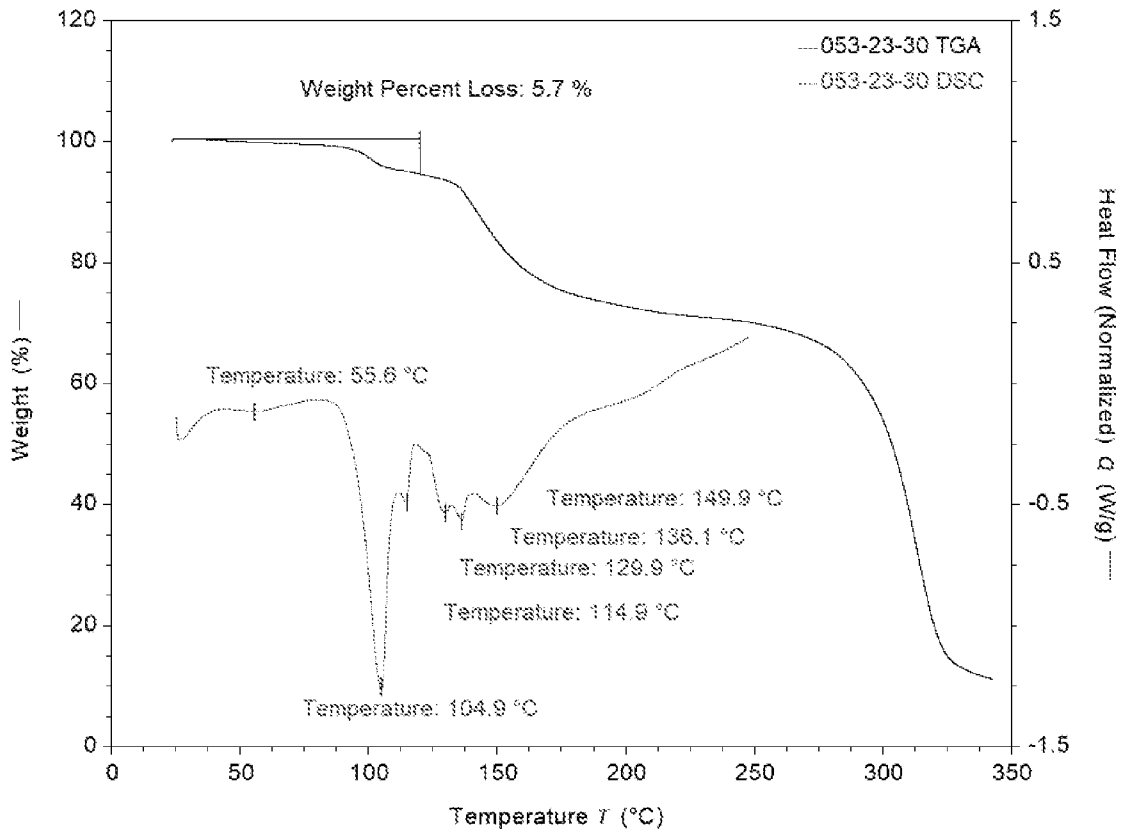
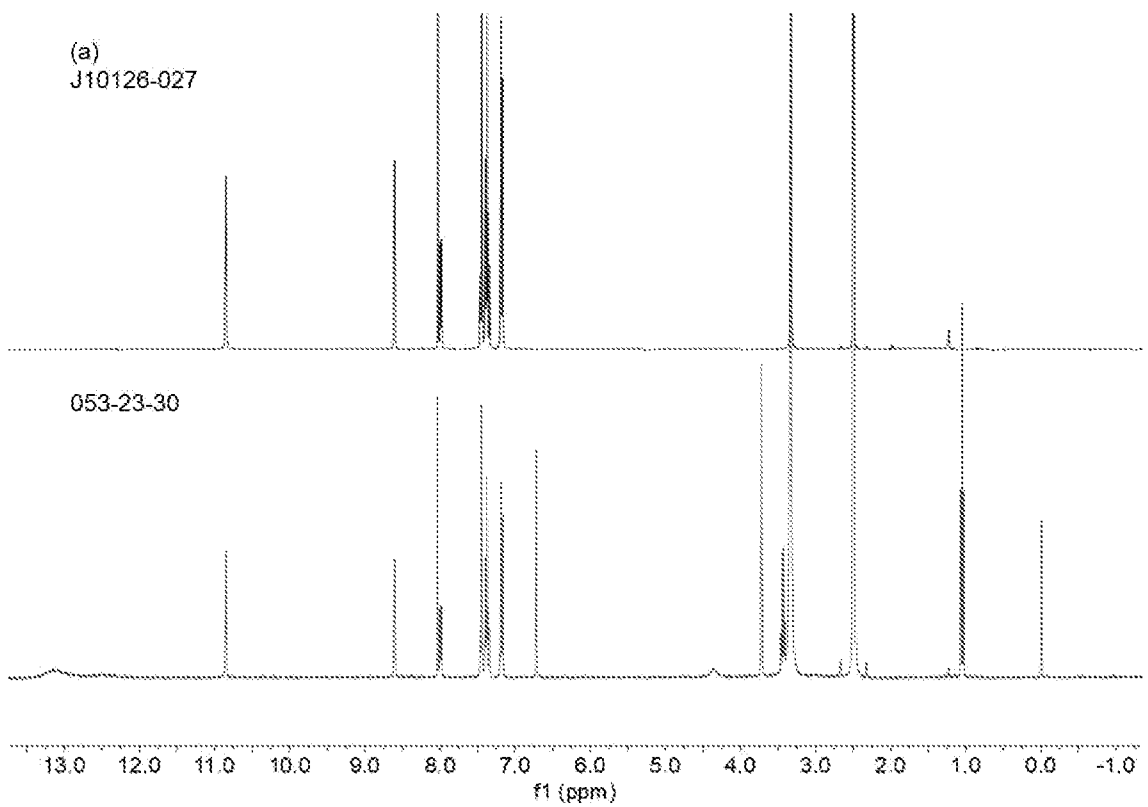


图 71



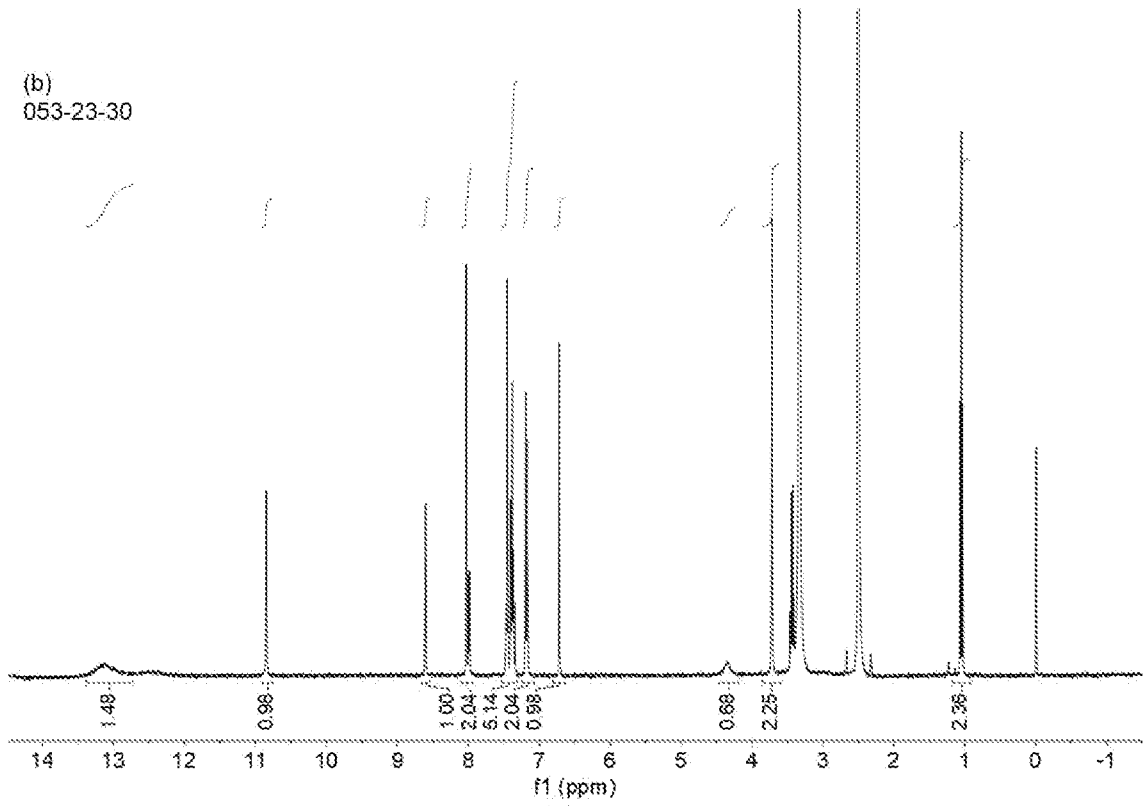


图 72

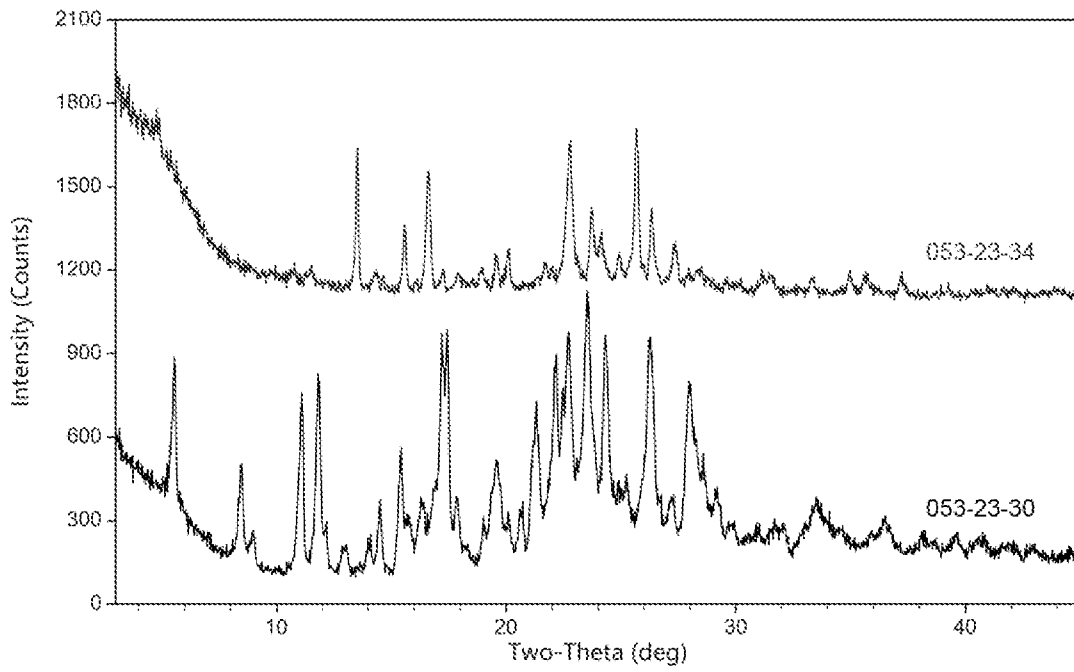


图 73

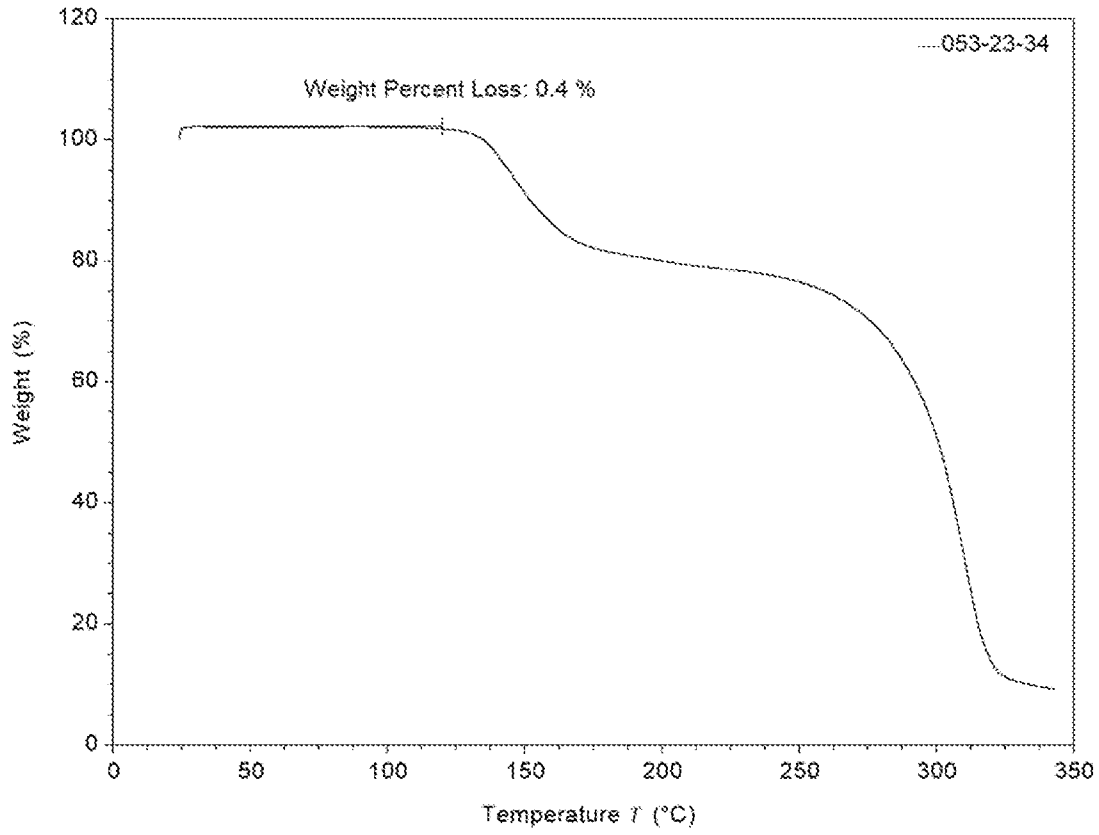


图 74

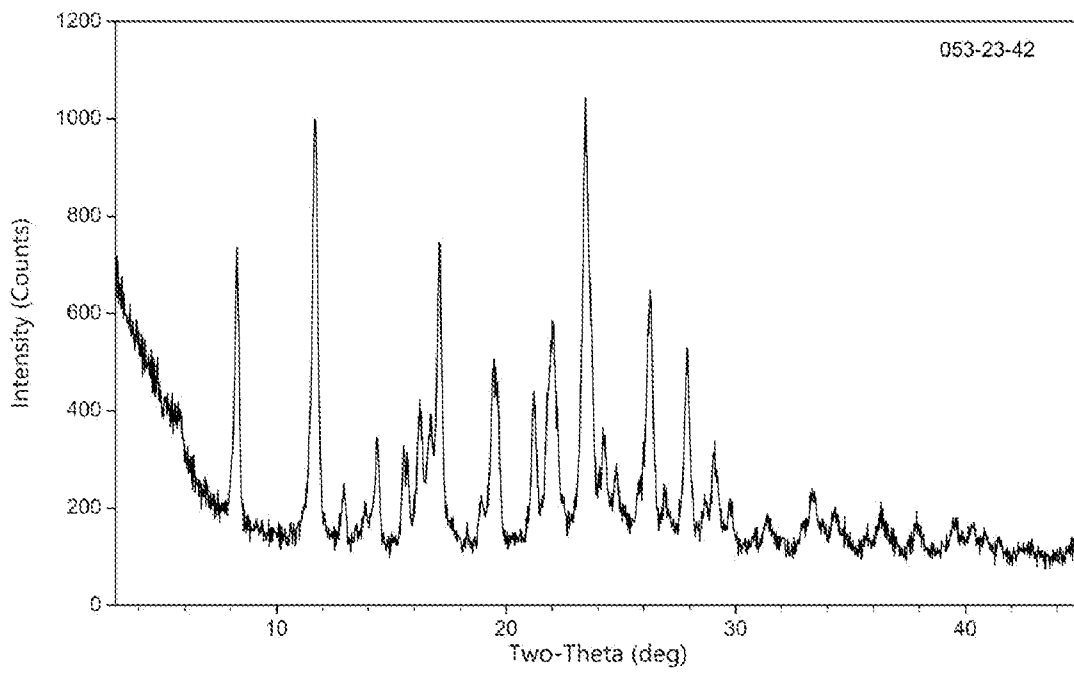


图 75

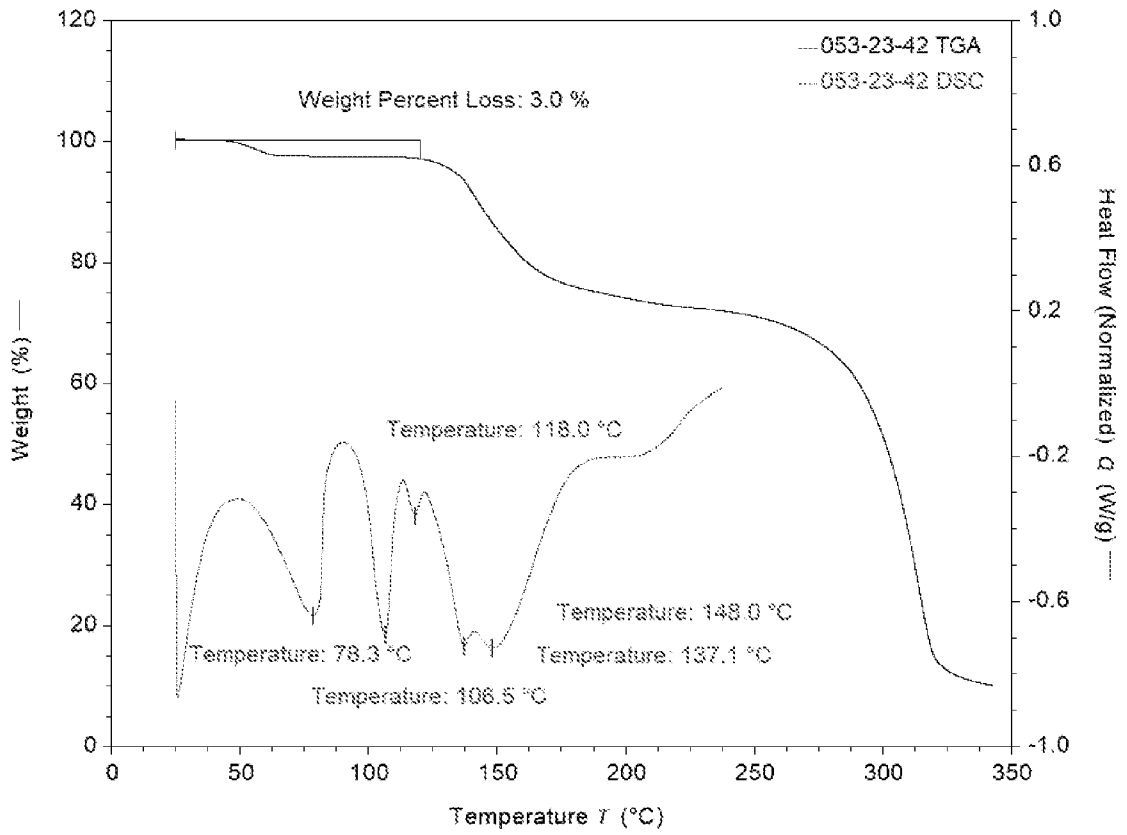
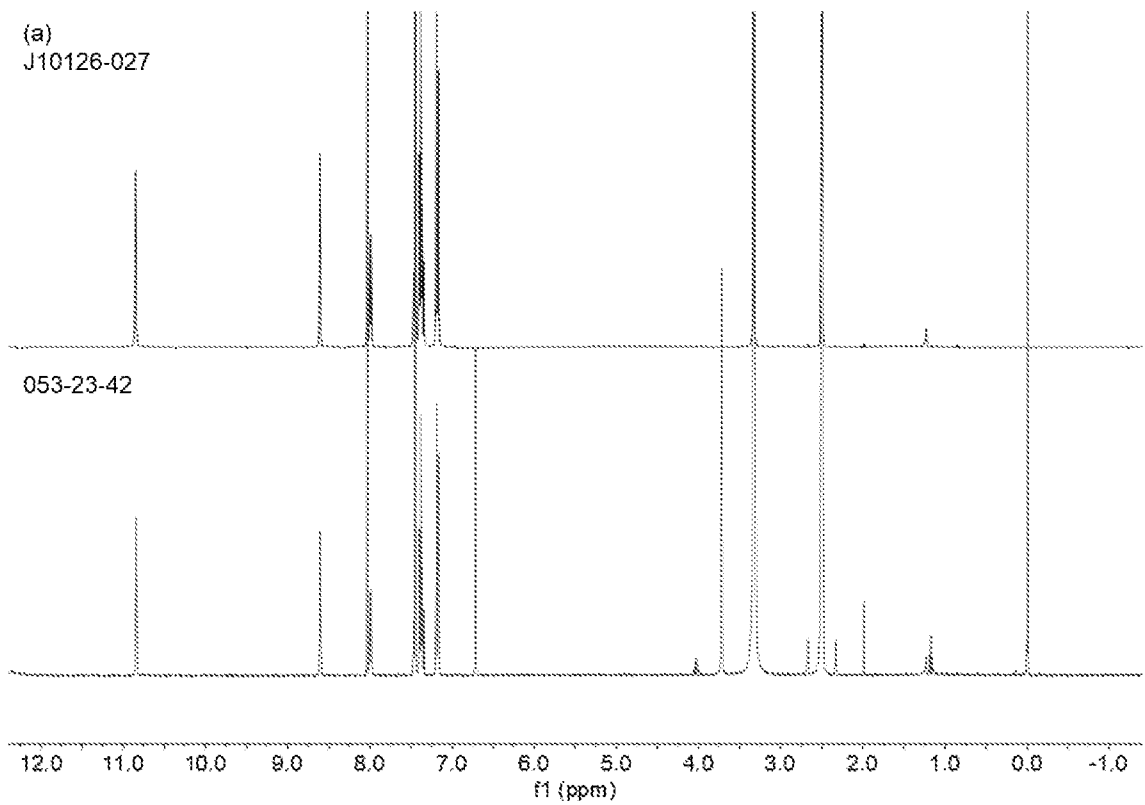


图 76



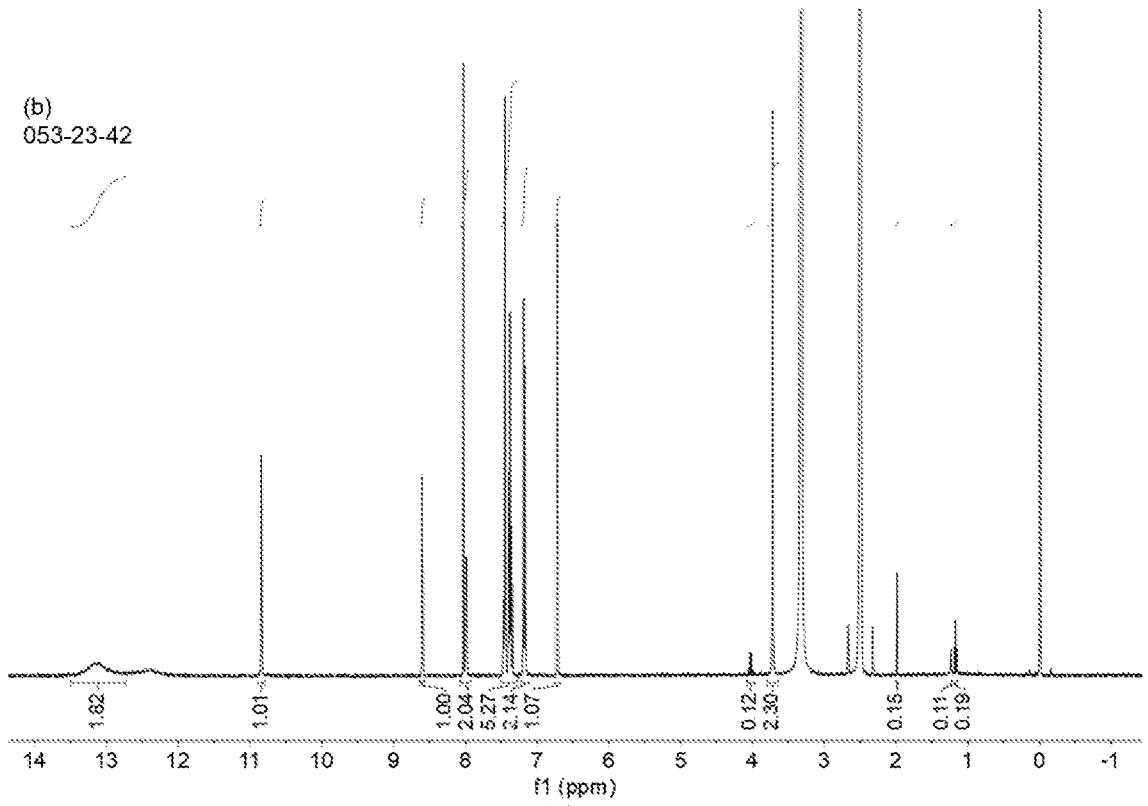


图 77

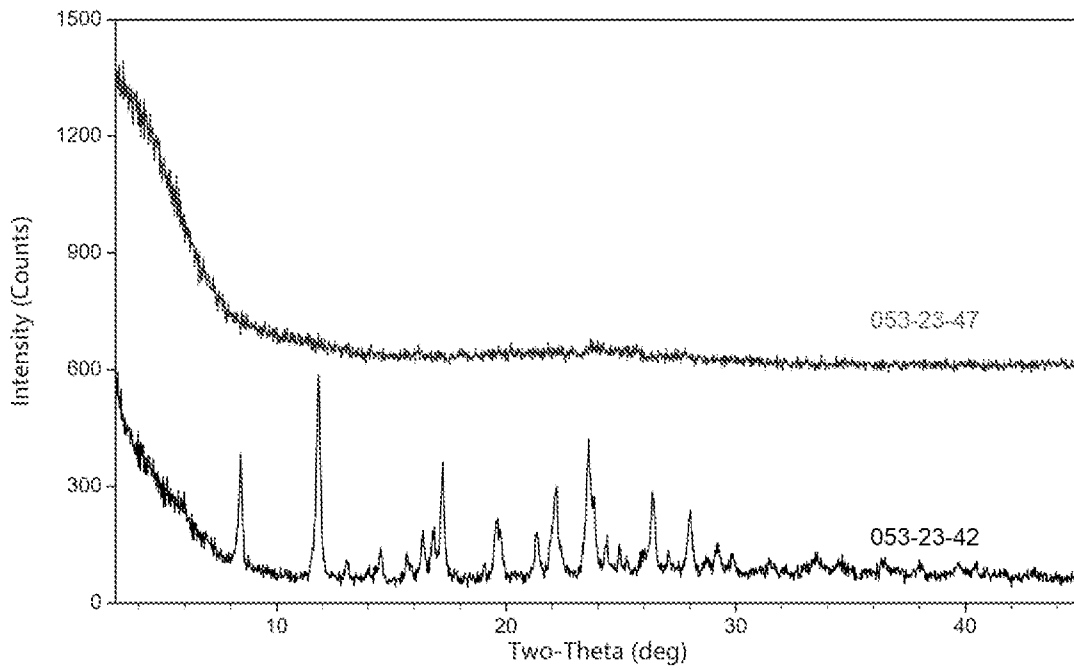


图 78

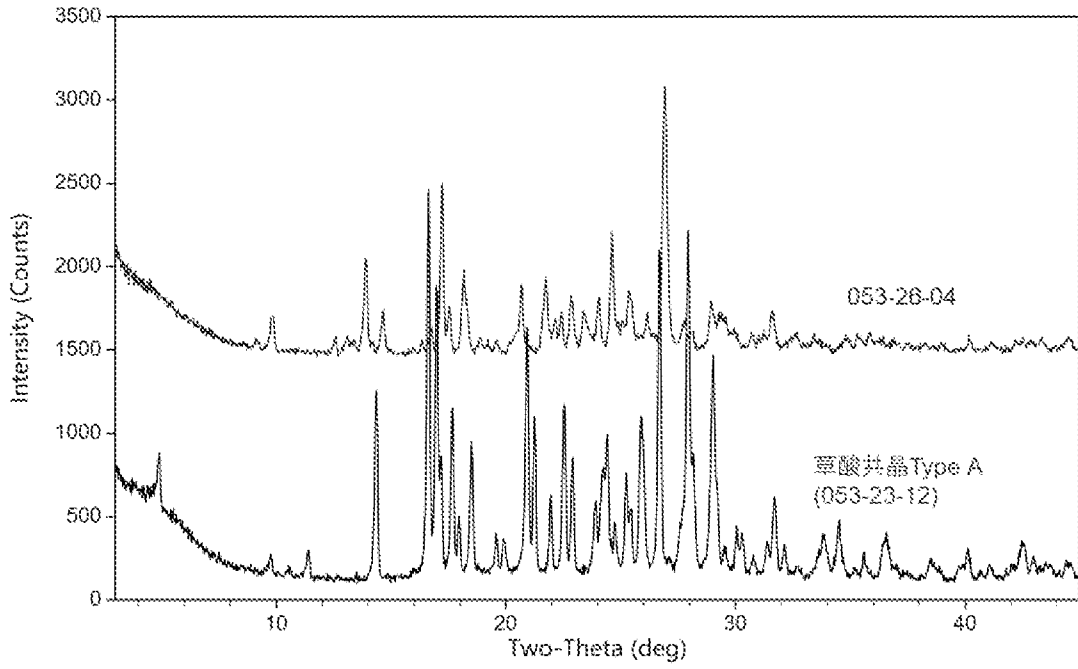
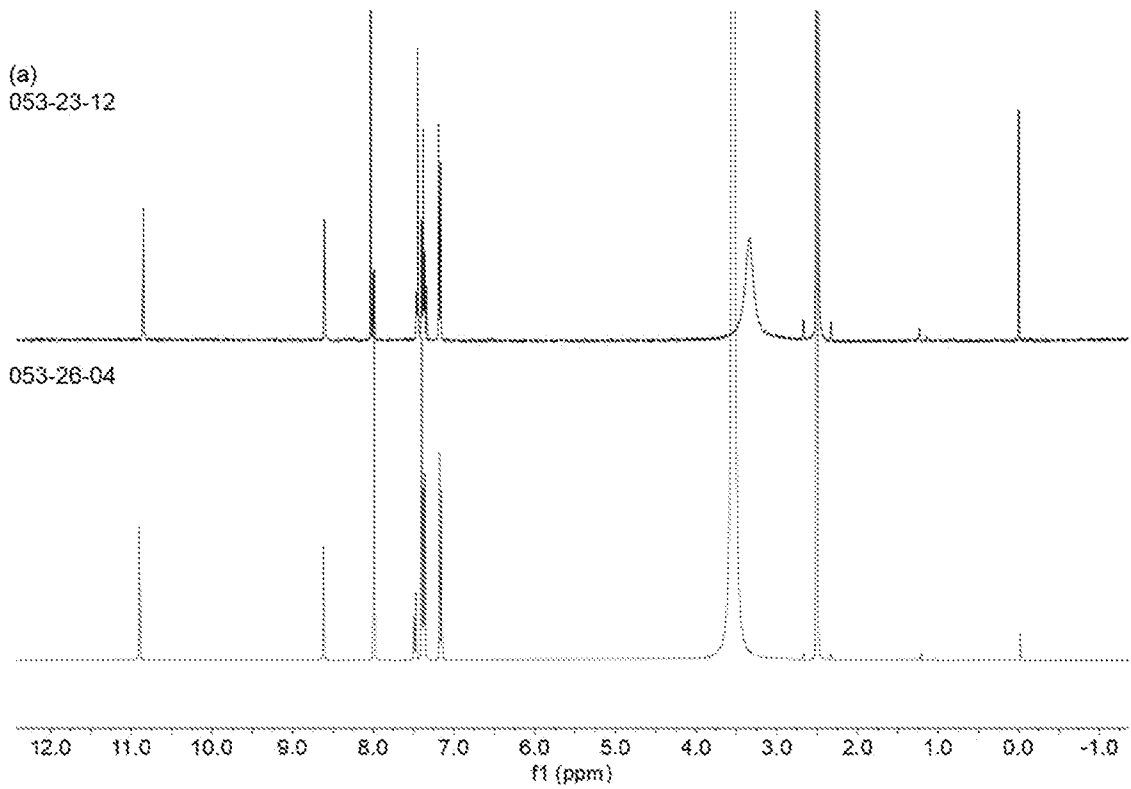


图 79



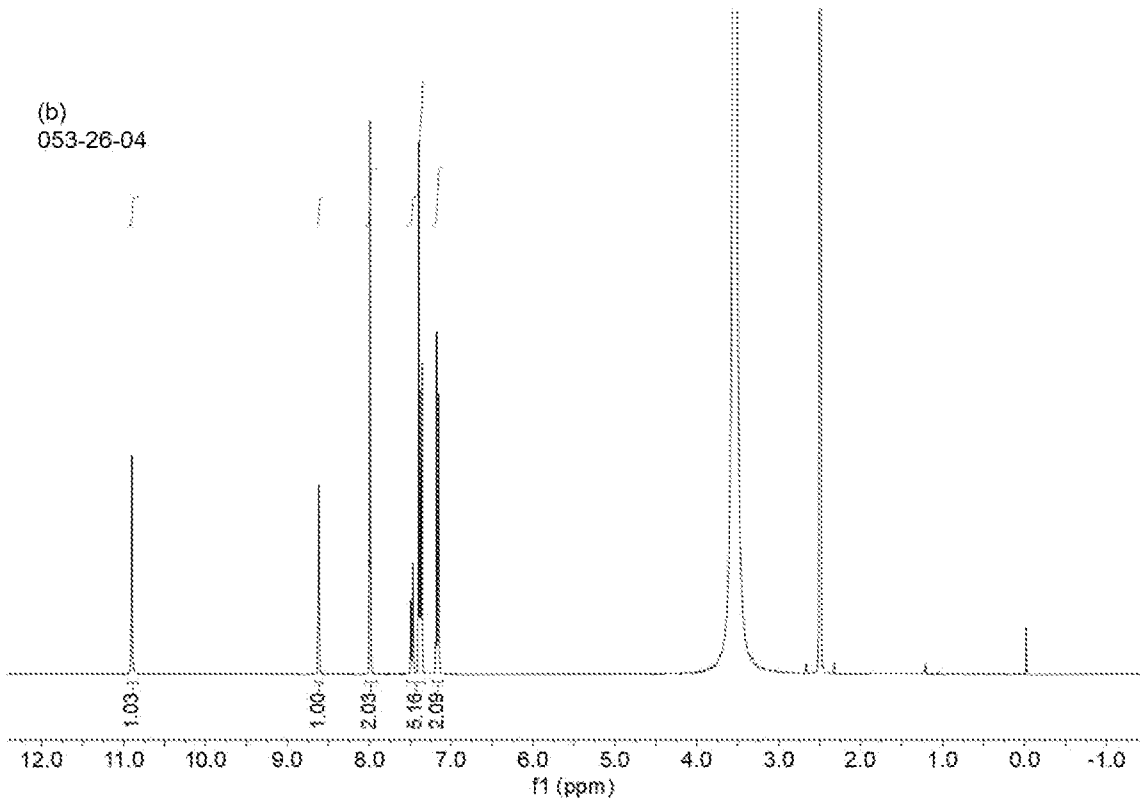


图 80

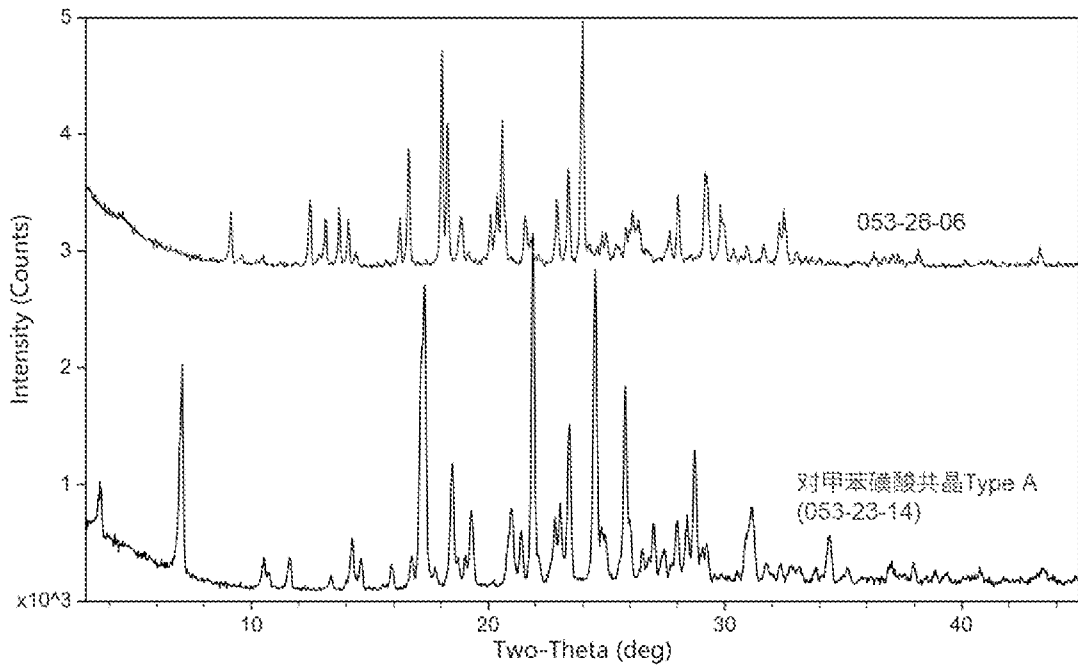


图 81

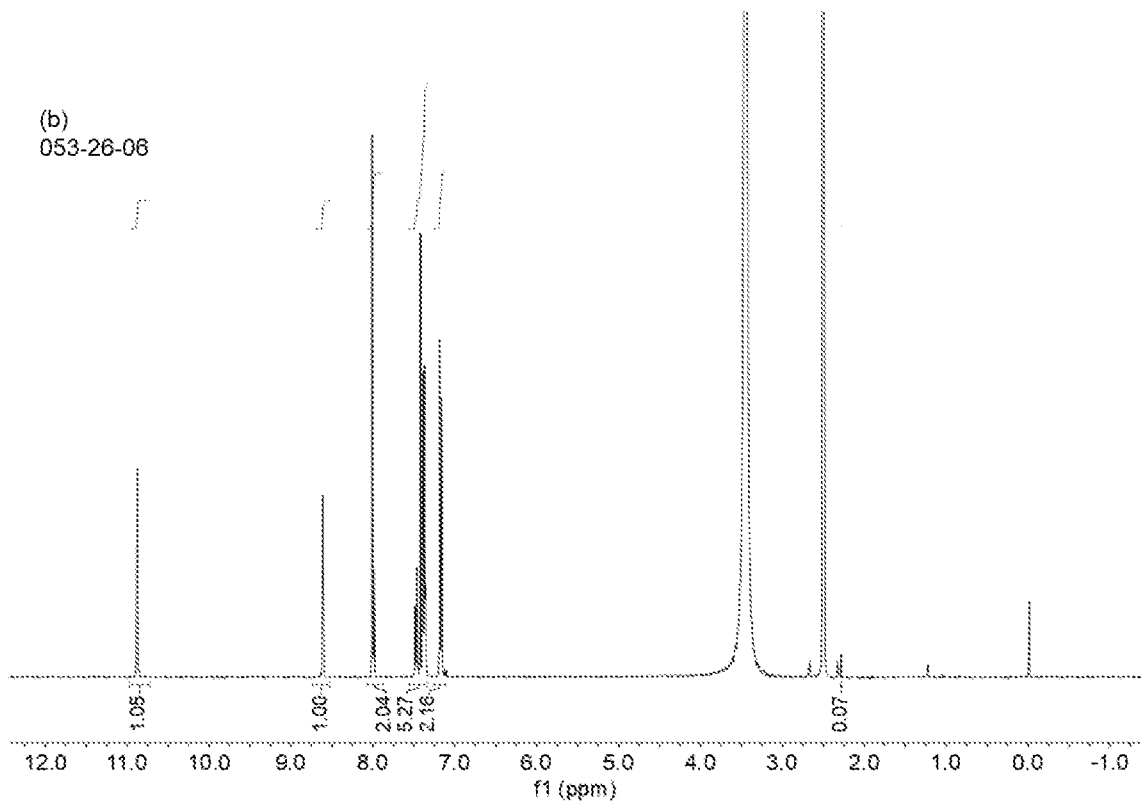
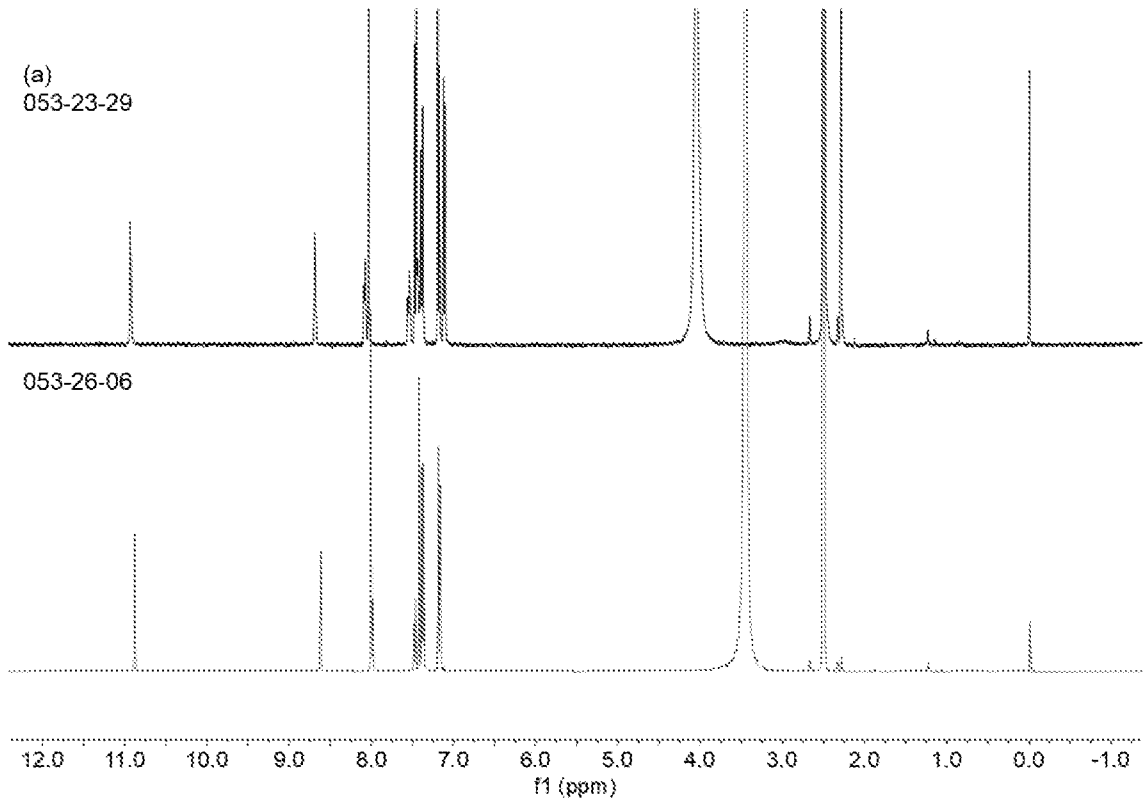


图 82

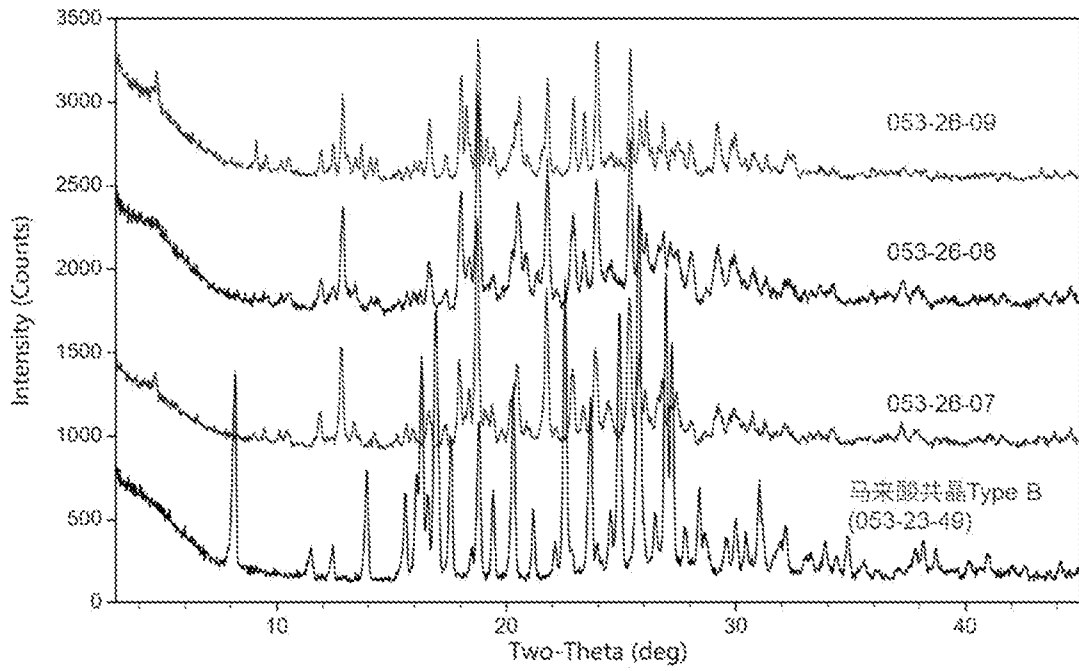
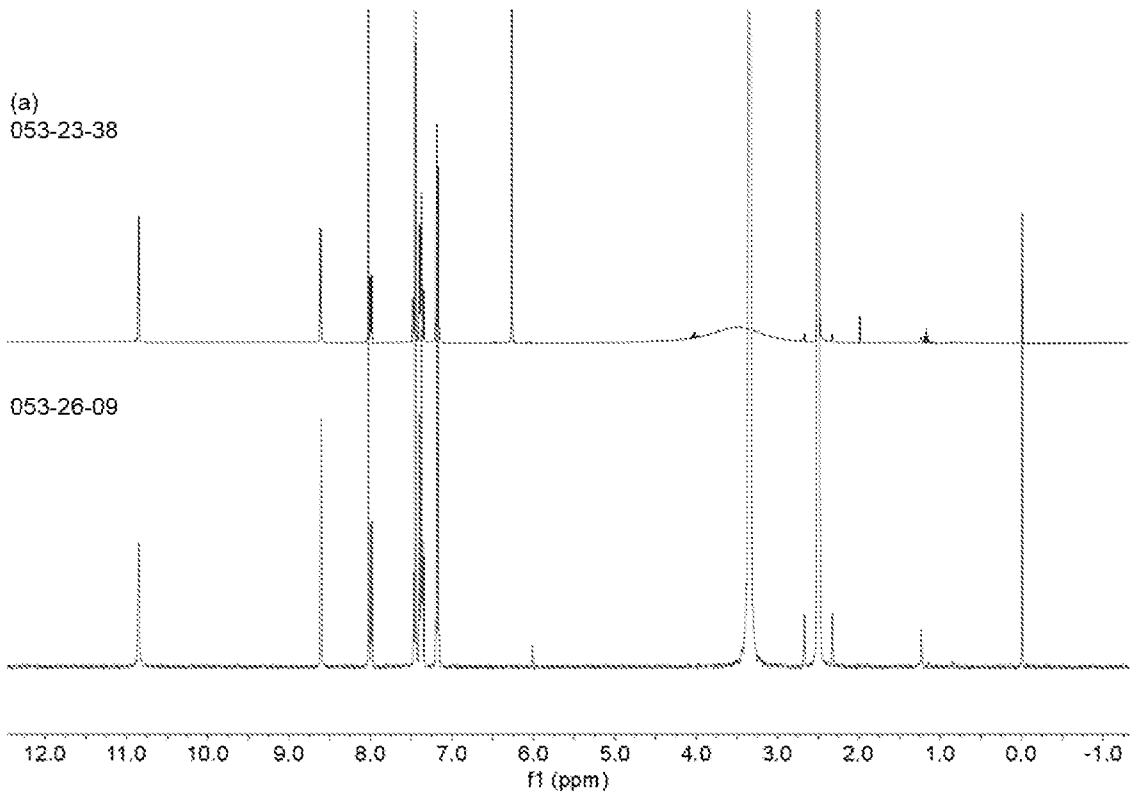


图 83



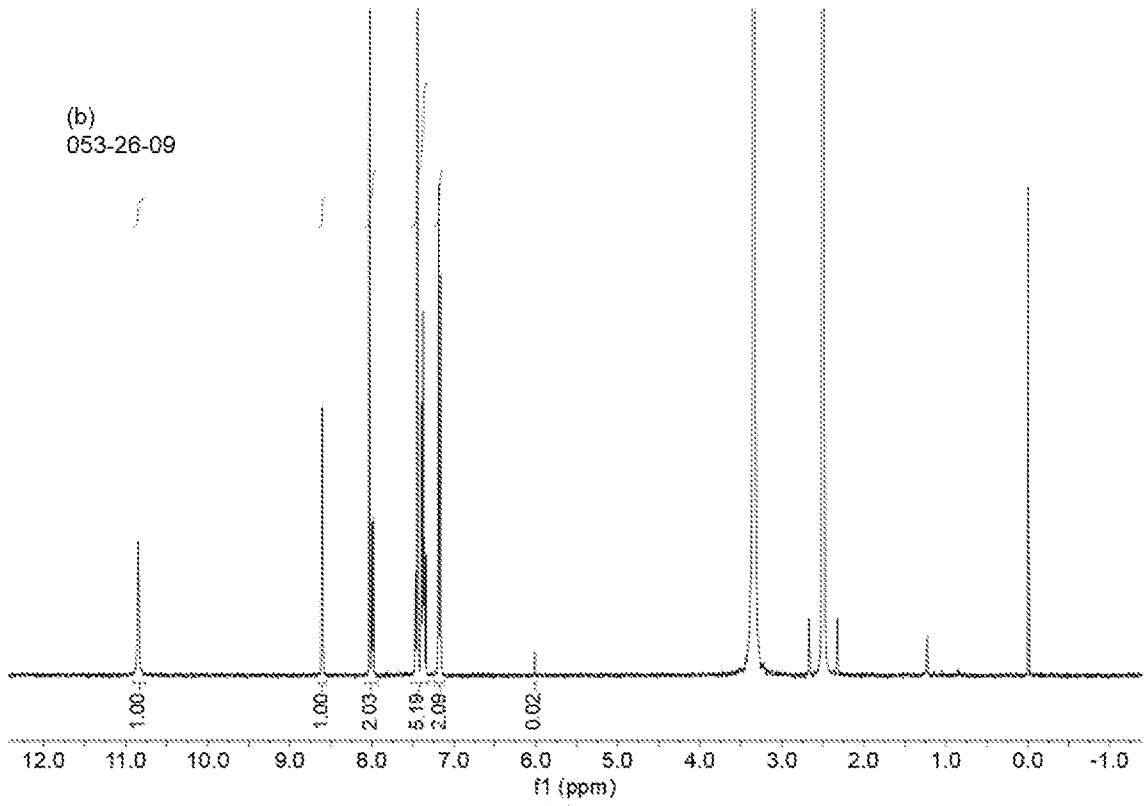


图 84

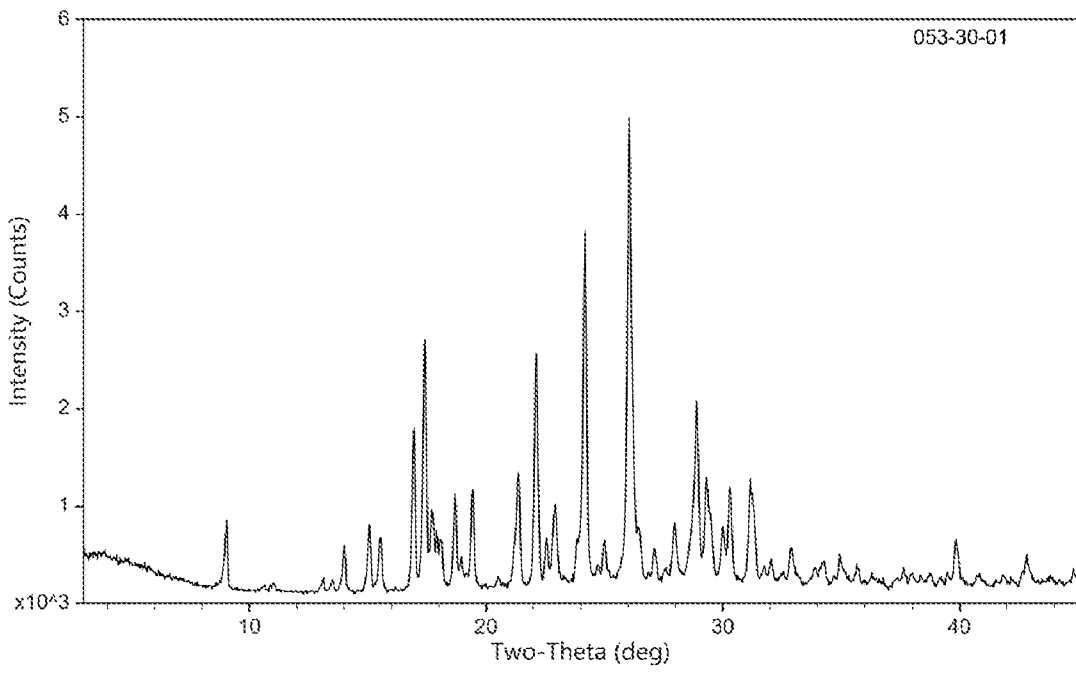


图 85

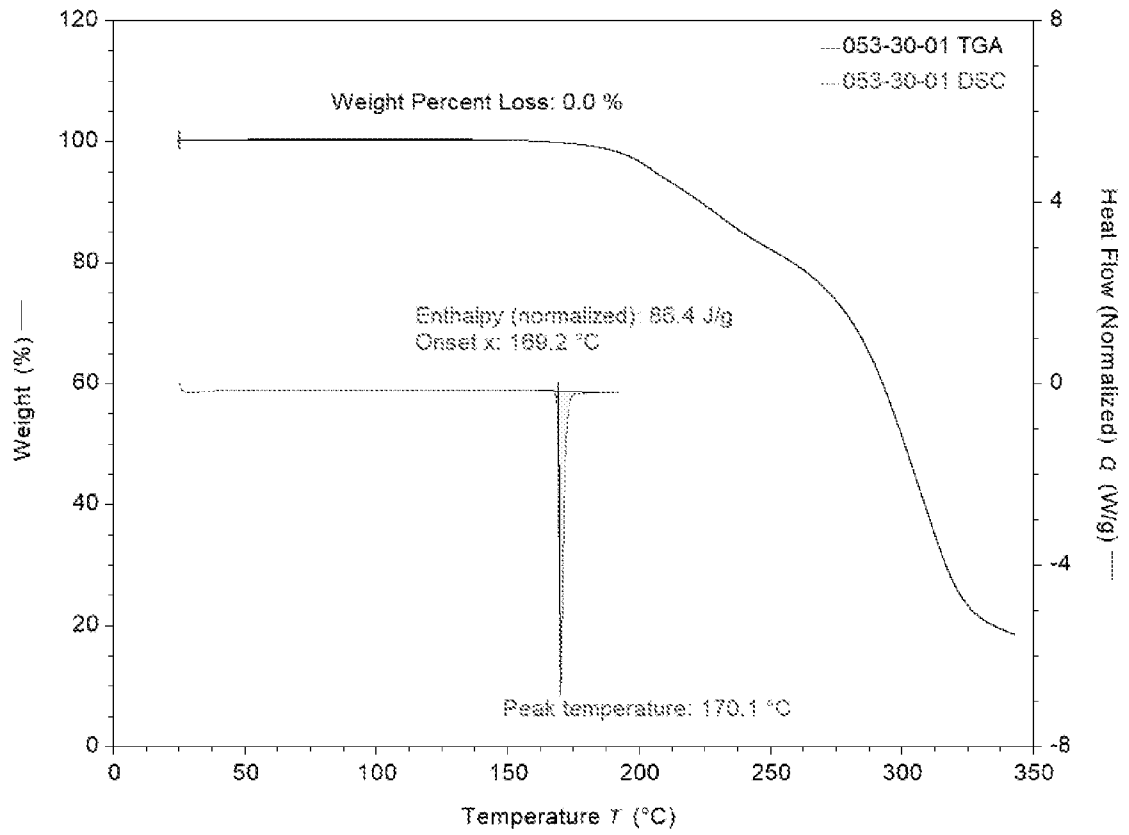
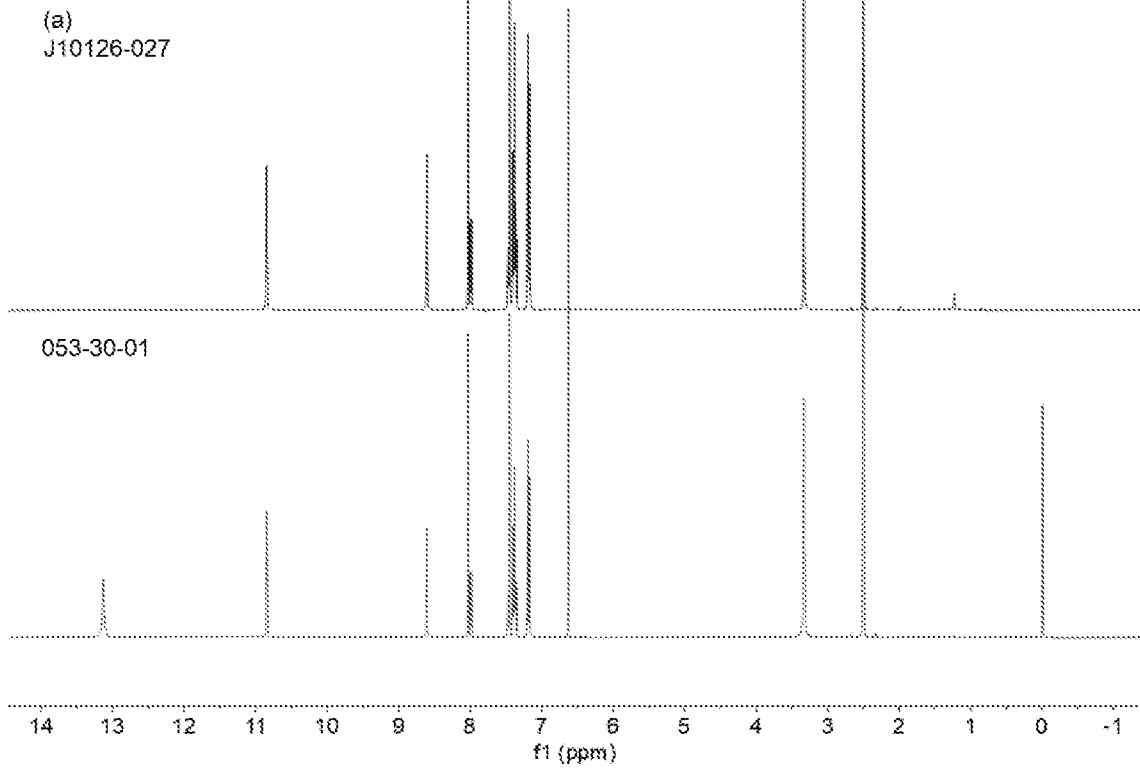
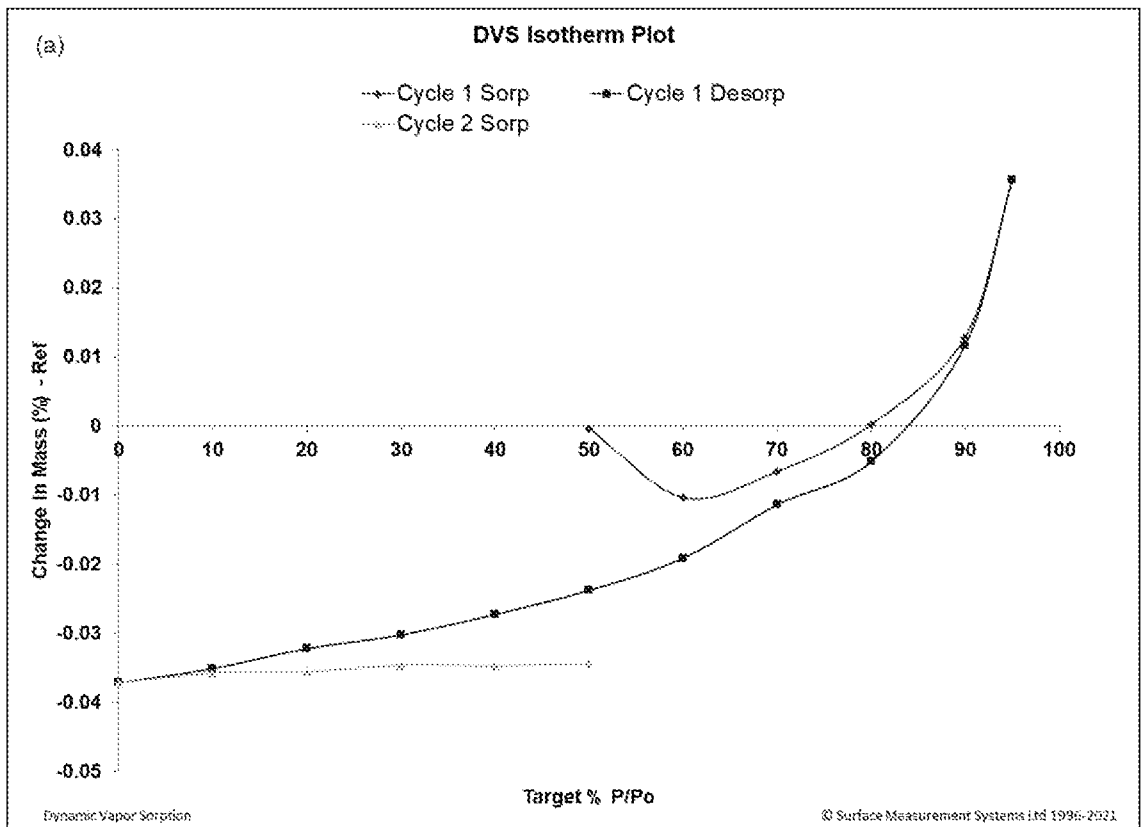
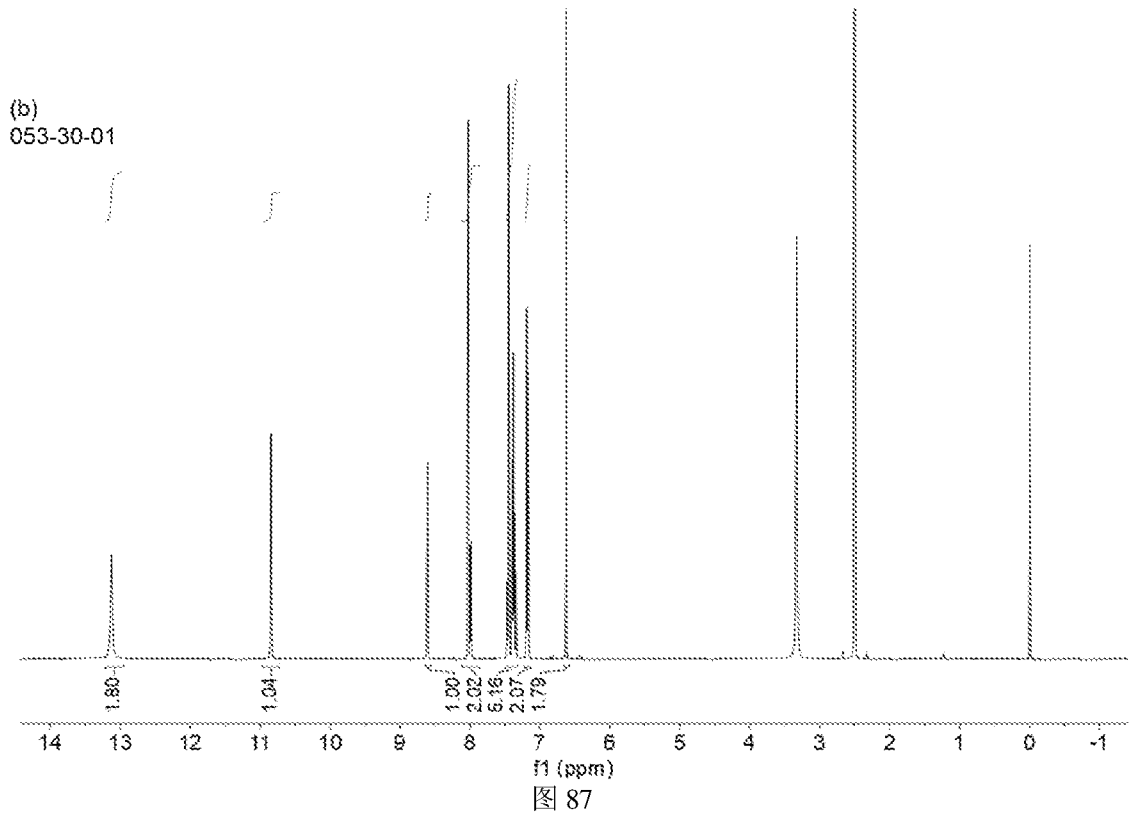


图 86





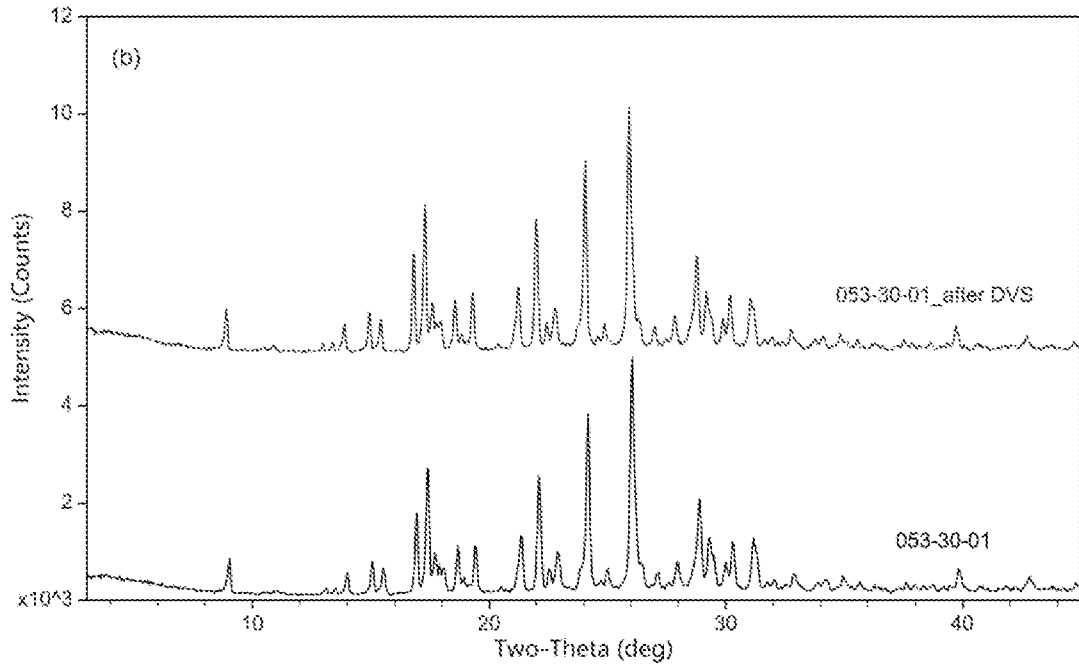


图 88

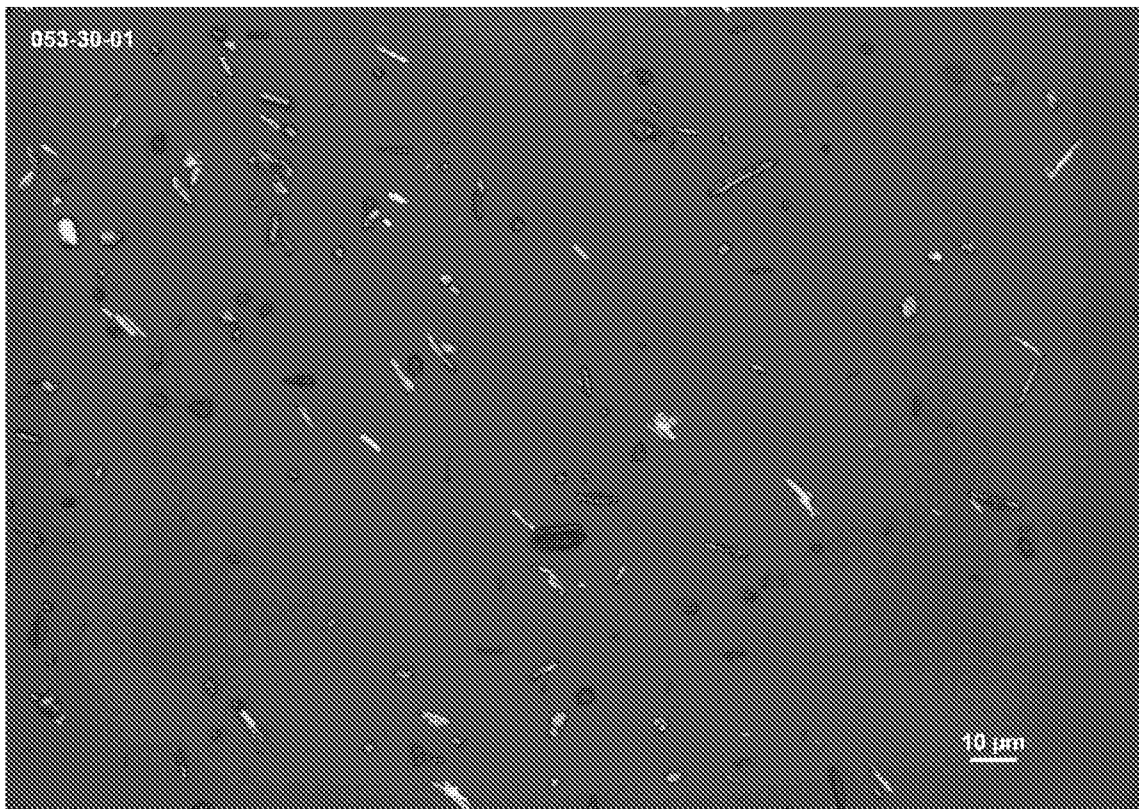


图 89

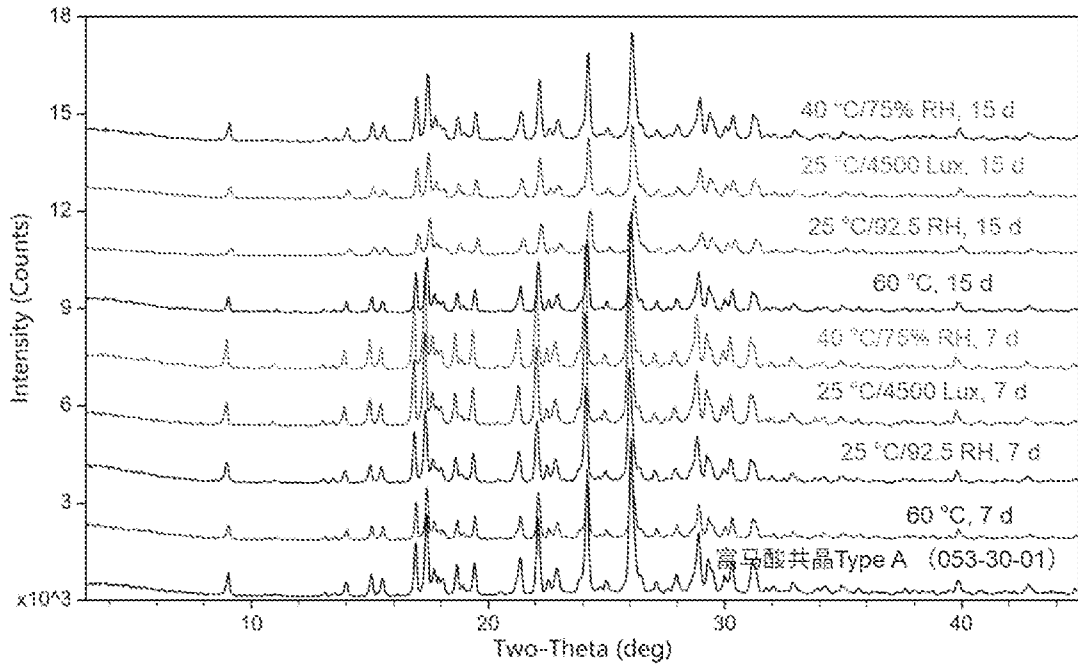


图 90

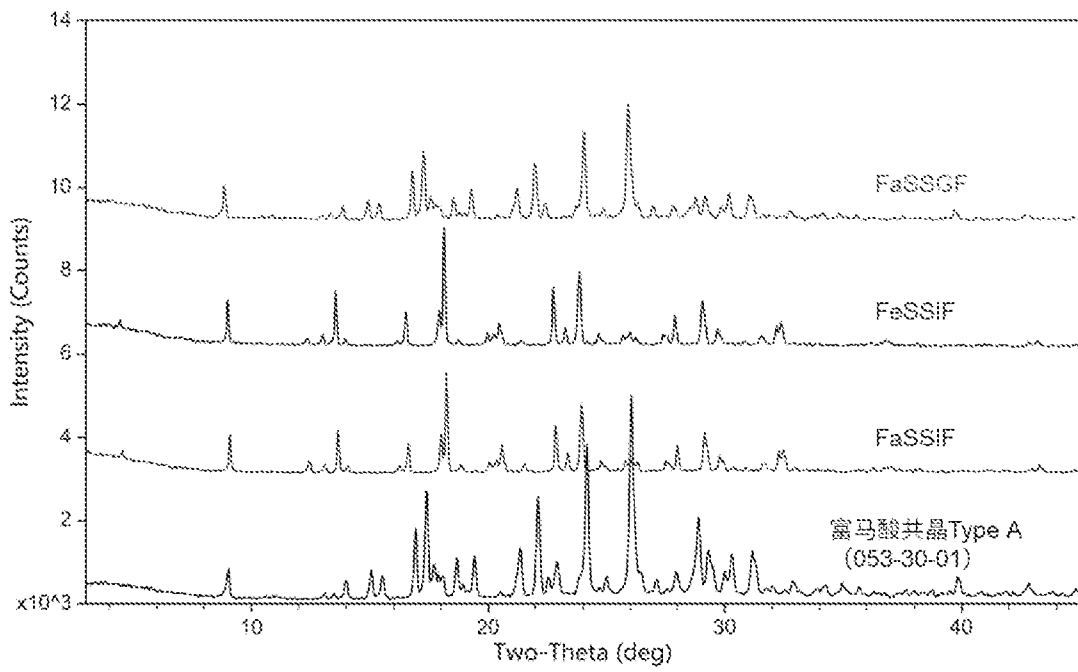


图 91

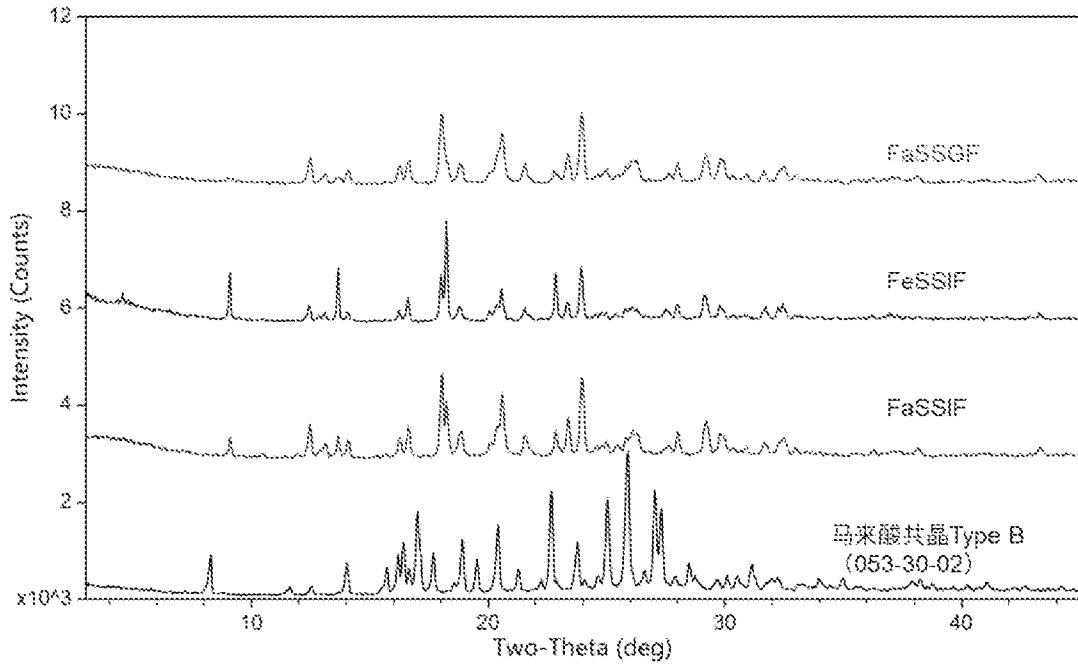


图 92

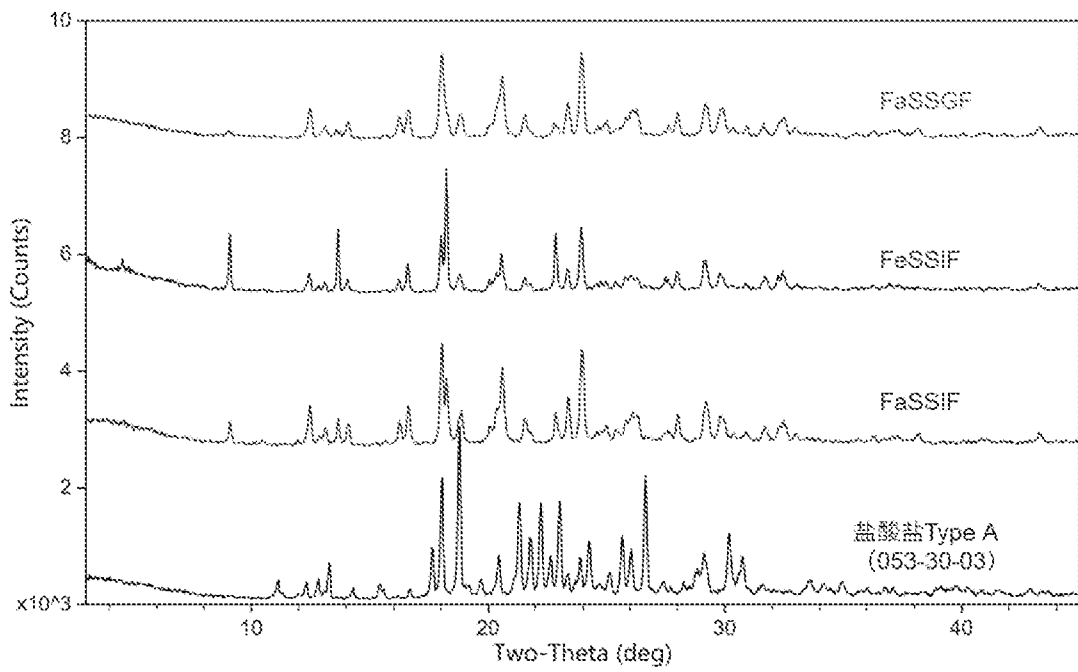


图 93

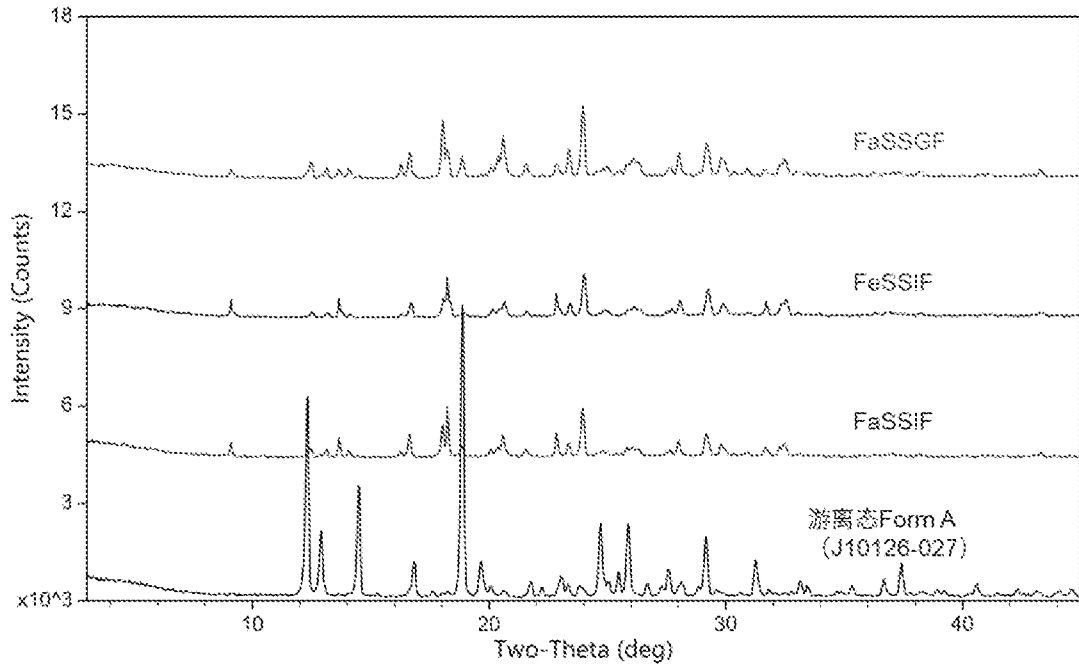


图 94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/099160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/89(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 11/14(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: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)

CNTXT, WPABS, ENTXT, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN): 上海济煜医药科技有限公司, 吡啶, 氮氧化物, 酰胺, 钠离子通道, 疼痛, JMKX000623, pyridine, oxynitride, sodium ion channel, ache, pain, NaV1.8, 结构式检索, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 112479996 A (SHANGHAI JIYU PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 12 March 2021 (2021-03-12) description, paragraphs [0016]-[0070], [0105]-[0106], [0135] and [0207]-[0208]	1-3, 5-10
A	WO 2022188872 A1 (SHANGHAI JIYU PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 15 September 2022 (2022-09-15) claims 1-32	1-10
A	WO 2019014352 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 17 January 2019 (2019-01-17) claims 1-106	1-10
PA	WO 2023232117 A1 (SHANGHAI JIYU PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 07 December 2023 (2023-12-07) description, page 8, paragraphs 1 and 3 and page 12, paragraph 1, and embodiment 1	1-10

 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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

13 September 2024

Date of mailing of the international search report

23 September 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/099160

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112479996	A	12 March 2021	AU	2020346951	A1	28 April 2022
				MX	2022003032	A	12 July 2022
				ZA	202204100	B	24 April 2024
				KR	20220101606	A	19 July 2022
				CA	3150400	A1	18 March 2021
				CO	2022004594	A2	08 July 2022
				TW	202114990	A	16 April 2021
				TWI	770607	B	11 July 2022
				BR	112022004495	A2	31 May 2022
				BR	112022004495	A8	18 April 2023
				US	2023026907	A1	26 January 2023
				US	2023303495	A9	28 September 2023
				PE	20221515	A1	04 October 2022
				WO	2021047622	A1	18 March 2021
				CL	2022000619	A1	28 October 2022
				EP	4043437	A1	17 August 2022
				EP	4043437	A4	04 October 2023
JP	2022548104	A	16 November 2022				
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	2022188872	A1	15 September 2022	CA	3211594	A1	15 September 2022
				EP	4306511	A1	17 January 2024
				JP	2024509939	A	05 March 2024
				BR	112023018348	A2	05 December 2023
				US	2024208908	A1	27 June 2024
				AU	2022233221	A1	26 October 2023
				MX	2023010704	A	07 December 2023
				TW	202300147	A	01 January 2023
				KR	20240019064	A	14 February 2024
				CL	2023002687	A1	08 March 2024
				CO	2023013445	A2	15 February 2024
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	2019014352	A1	17 January 2019	KR	20200026987	A	11 March 2020
				CO	2020000145	A2	17 January 2020
				UY	37806	A	31 January 2020
				AU	2018300150	A1	30 January 2020
				JP	2020526561	A	31 August 2020
				JP	7277431	B2	19 May 2023
				CA	3069720	A1	17 January 2019
				DOP	2020000004	A	15 July 2020
				CL	2020000075	A1	31 July 2020
				PE	20201164	A1	28 October 2020
				CR	20200064	A	03 August 2020
				SG	11202000230	VA	27 February 2020
				TN	2020000001	A1	04 October 2021
				JOP	20200001	A1	30 October 2022
				PH	12020500066	A1	28 September 2020
				BR	112020000553	A2	21 July 2020
				EP	3651752	A1	20 May 2020
				IL	271948	A	27 February 2020
				MA	49566	A	20 May 2020
TW	201920081	A	01 June 2019				
US	2023286907	A1	14 September 2023				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/CN2024/099160

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		ECSP 20003147 A	28 February 2020
		US 2019016671 A1	17 January 2019
		US 10647661 B2	12 May 2020
		US 2021094906 A1	01 April 2021
		US 11603351 B2	14 March 2023
-----	-----	-----	-----
WO 2023232117 A1	07 December 2023	TW 202348229 A	16 December 2023
-----	-----	-----	-----

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 213/89(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 11/14(2006.01)i</p> <p>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</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC:C07D,A61K,A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNTEXT,WPABS,ENTXT,CAPLUS(STN),REGISTRY(STN):上海济煜医药科技有限公司,吡啶,氮氧化物,酰胺,钠离子通道,疼痛, JMKX000623, pyridine, oxynitride,sodium ion channel,ache, pain, NaV1.8,结构式检索</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 112479996 A (上海济煜医药科技有限公司等) 2021年3月12日 (2021 - 03 - 12) 说明书第[0016]-[0070],[0105]-[0106], [0135], [0207]-[0208]段</td> <td>1-3,5-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2022188872 A1 (上海济煜医药科技有限公司等) 2022年9月15日 (2022 - 09 - 15) 权利要求1-32</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2019014352 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2019年1月17日 (2019 - 01 - 17) 权利要求1-106</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>WO 2023232117 A1 (上海济煜医药科技有限公司) 2023年12月7日 (2023 - 12 - 07) 说明书第8页第1,3段, 说明书第12页第1段, 实施例1</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 112479996 A (上海济煜医药科技有限公司等) 2021年3月12日 (2021 - 03 - 12) 说明书第[0016]-[0070],[0105]-[0106], [0135], [0207]-[0208]段	1-3,5-10	A	WO 2022188872 A1 (上海济煜医药科技有限公司等) 2022年9月15日 (2022 - 09 - 15) 权利要求1-32	1-10	A	WO 2019014352 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2019年1月17日 (2019 - 01 - 17) 权利要求1-106	1-10	PA	WO 2023232117 A1 (上海济煜医药科技有限公司) 2023年12月7日 (2023 - 12 - 07) 说明书第8页第1,3段, 说明书第12页第1段, 实施例1	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 112479996 A (上海济煜医药科技有限公司等) 2021年3月12日 (2021 - 03 - 12) 说明书第[0016]-[0070],[0105]-[0106], [0135], [0207]-[0208]段	1-3,5-10															
A	WO 2022188872 A1 (上海济煜医药科技有限公司等) 2022年9月15日 (2022 - 09 - 15) 权利要求1-32	1-10															
A	WO 2019014352 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2019年1月17日 (2019 - 01 - 17) 权利要求1-106	1-10															
PA	WO 2023232117 A1 (上海济煜医药科技有限公司) 2023年12月7日 (2023 - 12 - 07) 说明书第8页第1,3段, 说明书第12页第1段, 实施例1	1-10															
国际检索实际完成的日期	2024年9月13日	国际检索报告邮寄日期	2024年9月23日														
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员	秦雪 电话号码 (+86) 010-53962164														

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/099160

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	112479996	A	2021年3月12日	AU	2020346951	A1	2022年4月28日
				MX	2022003032	A	2022年7月12日
				ZA	202204100	B	2024年4月24日
				KR	20220101606	A	2022年7月19日
				CA	3150400	A1	2021年3月18日
				CO	2022004594	A2	2022年7月8日
				TW	202114990	A	2021年4月16日
				TWI	770607	B	2022年7月11日
				BR	112022004495	A2	2022年5月31日
				BR	112022004495	A8	2023年4月18日
				US	2023026907	A1	2023年1月26日
				US	2023303495	A9	2023年9月28日
				PE	20221515	A1	2022年10月4日
				WO	2021047622	A1	2021年3月18日
				CL	2022000619	A1	2022年10月28日
				EP	4043437	A1	2022年8月17日
				EP	4043437	A4	2023年10月4日
JP	2022548104	A	2022年11月16日				
WO	2022188872	A1	2022年9月15日	CA	3211594	A1	2022年9月15日
				EP	4306511	A1	2024年1月17日
				JP	2024509939	A	2024年3月5日
				BR	112023018348	A2	2023年12月5日
				US	2024208908	A1	2024年6月27日
				AU	2022233221	A1	2023年10月26日
				MX	2023010704	A	2023年12月7日
				TW	202300147	A	2023年1月1日
				KR	20240019064	A	2024年2月14日
				CL	2023002687	A1	2024年3月8日
CO	2023013445	A2	2024年2月15日				
WO	2019014352	A1	2019年1月17日	KR	20200026987	A	2020年3月11日
				CO	2020000145	A2	2020年1月17日
				UY	37806	A	2020年1月31日
				AU	2018300150	A1	2020年1月30日
				JP	2020526561	A	2020年8月31日
				JP	7277431	B2	2023年5月19日
				CA	3069720	A1	2019年1月17日
				DOP	2020000004	A	2020年7月15日
				CL	2020000075	A1	2020年7月31日
				PE	20201164	A1	2020年10月28日
				CR	202000064	A	2020年8月3日
				SG	11202000230	VA	2020年2月27日
				TN	2020000001	A1	2021年10月4日
				JOP	20200001	A1	2022年10月30日
				PH	12020500066	A1	2020年9月28日
				BR	112020000553	A2	2020年7月21日
				EP	3651752	A1	2020年5月20日
				IL	271948	A	2020年2月27日
				MA	49566	A	2020年5月20日
TW	201920081	A	2019年6月1日				
US	2023286907	A1	2023年9月14日				

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/099160

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)
		ECSP 20003147 A	2020年2月28日
		US 2019016671 A1	2019年1月17日
		US 10647661 B2	2020年5月12日
		US 2021094906 A1	2021年4月1日
		US 11603351 B2	2023年3月14日
WO 2023232117 A1	2023年12月7日	TW 202348229 A	2023年12月16日