

(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
2021 年 12 月 23 日 (23.12.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/254449 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/100673

(22) 国际申请日: 2021 年 6 月 17 日 (17.06.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

PCT/CN2020/096778

2020 年 6 月 18 日 (18.06.2020) CN

(71) 申请人: 上海奕拓医药科技有限责任公司 (ETERN BIOPHARMA (SHANGHAI) CO., LTD.)
[CN/CN]; 中国上海市自由贸易试验区芳春路
400 号 1 幢三层, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 郑乾刚 (ZHENG, Qiangang); 中国上海市
浦东新区祖冲之路 1505 弄 80 号 13 幢 2 层, Shanghai
201203 (CN)。 诸葛浩 (ZHUGE, Hao); 中国上
海市浦东新区祖冲之路 1505 弄 80 号 13 幢 2 层,
Shanghai 201203 (CN)。 赵晔 (ZHAO, Ye); 中国
江苏省苏州市苏州工业园区星湖街 218 号生物
纳米园 B4-101, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 北京市君合律师事务所 (JUN HE LAW
OFFICES); 中国北京市建国门北大街 8 号华
润大厦 20 层, Beijing 100005 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

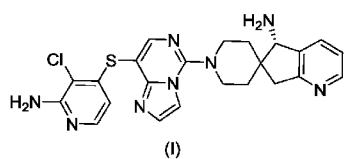
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF SHP2 INHIBITOR, AND COMPOSITION THEREOF, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种 SHP2 抑制剂的晶型及其组合物、制备方法和用途



(57) Abstract: The present application relates to a compound 1 ((S)-1'-(8-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl)-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,4'-piperidine]-5-amine) represented by formula (I), a novel crystalline form of a hydrate or a solvate thereof, and a pharmaceutical composition comprising the novel crystalline form. The present application further relates to a preparation method for the novel crystalline form and a use of the novel crystalline form.

(57) 摘要: 涉及一种式 (I) 所示的化合物 1 ((S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并 [1,2-c] 嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺 [环戊二烯并 [b] 吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺)、其水合物或溶剂化物的新型晶型以及包含所述新型晶型的药物组合物, 还涉及所述新型晶型的制备方法及其用途。



WO 2021/254449 A1

一种 SHP2 抑制剂的晶型及其组合物、制备方法和用途

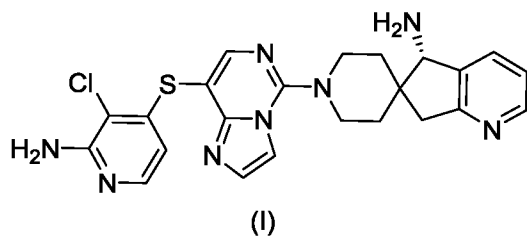
技术领域

本申请提供了(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺、其水合物和溶剂化物的新型晶型以及包含所述新型晶型的药物组合物。本申请也公开了所述新型晶型的制备方法及其用途。

背景技术

SHP2（含 SH2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶-2）在细胞信号传导过程中占据及其重要的位置，是开发治疗糖尿病、自身免疫疾病和癌症等重大疾病的靶点。

如公开号为 WO2020094018 的 PCT 专利申请中所述，(S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺（下文称为“化合物 1”）为一种有效的 SHP2 抑制剂，可用于预防或治疗与 SHP2 相关的疾病和病症，该 PCT 专利申请在此以全文引用的方式并入本文。化合物 1 的结构如下式 (I) 所示：



化合物可能以一种或多种晶型存在，作为药用活性成分的晶型可具有不同的化学和物理性质，例如熔点、溶解度、溶出率、吸湿性、密度、流动性、稳定性和生物利用度等，这些性质对作为药物产品的化合物加工和/或制造能力具有直接影响。此外，结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物晶体结构的变化，有时还会伴随着产生其他形态的晶型。为了确保药物产品的质量、安全和效能，重要的是选择稳定、可再生产地制造和具有有利物理化学性质的晶型。

因此，仍然需要具有有利的化学和物理性质的化合物 1 的稳定形式。

发明内容

在一方面，本申请提供了化合物 1、其水合物和溶剂化物的多种新型晶型。

在一个实施方案中，本申请提供了化合物 1 的晶型 A，其特征在于，所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱具有一个或多个选自下组的峰：约 6.46°、约 12.64°和约 12.93° 2 θ 。

在一个实施方案中，本申请提供了化合物 1 的水合物的晶型 B，其特征在于，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱具有一个或多个选自下组的峰：约 7.36°、约 10.82°和约 11.10° 2 θ 。

在一个实施方案中，本申请提供了化合物 1 的水合物的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱具有一个或多个选自下组的峰：约 7.33°、约 11.08°和约 14.70° 2 θ 。

在一个实施方案中，本申请提供了化合物 1 的二氯甲烷溶剂化物的晶型 D，其特征在于，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱具有一个或多个选自下组的峰：约 8.24°、约 13.46°和约 15.32° 2 θ 。

在一个实施方案中，本申请提供了化合物 1 的异丙醇溶剂化物的晶型 E，其特征在于，所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱具有一个或多个选自下组的峰：约 9.10°、约 13.49°和约 18.24° 2 θ 。

在另一方面，本申请提供了包含化合物 1 的新型晶型的药物组合物。

在又一方面，本申请提供了化合物 1 的新型晶型和包含所述新型晶型的药物组合物的制备方法。

在另一方面，本申请提供了化合物 1 的新型晶型和包含所述新型晶型的药物组合物的用途。

附图简述

图 1 显示了化合物 1 的晶型 A 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

图 2 显示了化合物 1 的晶型 A 的差示扫描量热/热重分析(DSC/TGA)图谱。

图 3 显示了化合物 1 的水合物的晶型 B 的 XRPD 图谱。

图 4 显示了化合物 1 的水合物的晶型 B 的 DSC/TGA 图谱。

图 5 显示了化合物 1 的水合物的晶型 C 的 XRPD 图谱。

图 6 显示了化合物 1 的水合物的晶型 C 的 DSC/TGA 图谱。

图 7 显示了化合物 1 的二氯甲烷溶剂化物的晶型 D 的 XRPD 图谱。

图 8 显示了化合物 1 的二氯甲烷溶剂化物的晶型 D 的 DSC/TGA 图谱。

图 9 显示了化合物 1 的异丙醇溶剂化物的晶型 E 的 XRPD 图谱。

图 10 显示了化合物 1 的异丙醇溶剂化物的晶型 E 的 DSC/TGA 图谱。

图 11A~11E 显示了化合物 1 的晶型 A 在三种稳定性试验条件(25°C/60% RH/1 周、40°C/75% RH/1 周及 60°C/闭口/24 小时)下的高效液相色谱(HPLC)图谱。

图 12 显示了化合物 1 的晶型 A 在三种稳定性试验条件(25°C/60% RH/1 周、40°C/75% RH/1 周及 60°C/闭口/24 小时)下的 XRPD 图谱。

图 13 显示了在化合物 1 的晶型 A 的引湿性考察试验中,晶型 A 的动态蒸汽吸附(DVS)测试图谱。

图 14 显示了在化合物 1 的晶型 A 的引湿性考察试验中,晶型 A 在 DVS 测试之前和之后的 XRPD 图谱对比。

图 15 显示了分别将化合物 1 的晶型 A 置于氮气保护下加热至不同温度(分别为 30°C、92°C、118°C、132°C、175°C)并降温后的 XRPD 图谱对比。

图 16 显示了化合物 1 的水合物晶型 B 的 ^1H NMR 图谱。

图 17 显示了化合物 1 的水合物晶型 C 的 ^1H NMR 图谱。

图 18 显示了化合物 1 的二氯甲烷溶剂化物种型 D 的 ^1H NMR 图谱。

图 19 显示了化合物 1 的异丙醇溶剂化物种型 E 的 ^1H NMR 图谱。

图 20 显示了分别将化合物 1 的水合物晶型 B 置于氮气保护下加热至不同温度（分别为 130°C、180°C）并降温后的 XRPD 图谱对比。

图 21 显示了分别将化合物 1 的水合物晶型 C 置于氮气保护下加热至不同温度（分别为 130°C、160°C）并降温后的 XRPD 图谱对比。

图 22 显示了分别将化合物 1 的二氯甲烷溶剂化物晶型 D 置于氮气保护下加热至不同温度（分别为 100°C、160°C）并降温后的 XRPD 图谱对比。

图 23 显示了分别将化合物 1 的异丙醇溶剂化物晶型 E 置于氮气保护下加热至不同温度（分别为 96°C、180°C）并降温后的 XRPD 图谱对比。

发明详述

本申请中所述的化合物 1 为公开号为 WO2020094018 的 PCT 专利申请中记载的实施例六化合物 6，其合成详细描述于该 PCT 专利申请的实施例六中。在本申请中所述的化合物 1 也涵盖化合物 1 的所有互变异构形式和同位素取代形式。

在本申请的说明书和权利要求书中，除非另有说明，否则本申请中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。然而，为了更好地理解本发明，下面提供了部分相关术语的定义和解释。另外，当本申请所提供的术语的定义和解释与本领域技术人员所通常理解的含义不一致时，以本申请所提供的术语的定义和解释为准。

定义

除非上下文另有说明，否则在整个说明书和权利要求书中，术语“包含”或“包括”应以开放的含义来理解，即“包括但不限于”。

本申请所用的术语“溶剂化物”是指由化合物 1 与溶剂组合所形成的复合物，其包含化学计量的或非化学计量的溶剂。如果溶剂为水，则所述溶剂化物为水合物。可形成溶剂化物的溶剂的例子包括但不限于水、异丙醇、二氯甲烷、甲醇、乙醇、乙酸乙酯等。

本申请中使用的术语“药学上可接受的”是指这样的化合物、材料、组合物和/或剂型：其在合理的医学判断范围内适合用于与人和动物的组织接触而无过多毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

本申请中使用的术语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料，其涉及将治疗剂（例如，化合物 1 及其各种晶型）从一个位置、体液、组织、器官（内部或外部）或身体的一部分携带或运输至另一个位置、体液、组织、器官或身体的一部分，而不干扰治疗剂的结构和性质。药学上可接受的载体可以是媒介物、稀释剂、赋形剂或可用于接触动物的组织而无过多毒性或副作用的其他材料。某些此类载体能使治疗剂（例如，化合物 1 及其各种晶型）配制成例如片剂、丸剂、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆剂、浆液、混悬液和锭剂以给给药对象口服摄入。某些此类载体能使治疗剂（例如，化合物 1 及其各种晶型）配制成注射、输注或局部给药。示例性的药学上可接受的载体包括糖、淀粉、纤维素、麦芽、黄耆胶、明胶、林格氏溶液、海藻酸、等渗盐水、缓冲剂等。可用于本申请的药学上可接受的载体包括本领域通常已知的载体，例如在“Remington Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991) 中公开的载体，该文章通过引入并入本文。

本申请中使用的术语“施用”是指将治疗剂（例如，化合物 1 及其各种晶型）引入患者体内。当术语“施用”与化合物或药物组合物联用时，是指直接施用和/或间接施用，所述直接施用可以通过医疗专业人员给患者施用或患者自己施用，所述间接施用可以是开药物处方的行为。例如，医师指示患者自己施用药物和/或给患者提供药物的处方为给患者施用所述药物。在任何情况下，施用需要将药物递送给患者。

本申请中使用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指可以实现抑制或缓解受试者或患者的疾病或症状，或者可以预防性地抑制或防止疾病或症状发生的药物的量。治疗有效量可以是受试者或患者的一种或多种疾病或症状缓解到一定程度的药物的量；可以将那些跟疾病或症状成因相关的一种或多种生理或生物化学参数部分或完全恢复到正常的药物的量；和/或可以降低疾病或症状发生的可能性的药物的量。

本申请中使用的术语“受试者”或“患者”是指已经是或将要是治疗、观察或实验对象的动物，包括人类和非人类的动物。非人类的动物包括所有的脊椎动物，例如哺乳动物和非哺乳动物。“受试者”或“患者”也可以是家畜动物，例如牛、猪、羊、家禽和马；或啮齿类动物，例如大鼠、小鼠；或灵长类动物，例如猿、猴子；或家养动物，例如狗和猫。在一些实施方案中，所述受试者或患者是人。“有此需要的受试者”是指可能患有或怀疑患有将受益于某些治疗的疾病或病症的受试者。

就化合物的特定晶型而言，在某些实施方式中，本申请中使用的术语“基本上纯的”是指包含该晶型的组合物含有小于 99%、小于 95%、小于 90%、小于 85%、小于 80%、小于 75%、小于 70%、小于 65%、小于 60%、小于 55%、小于 50%、小于 45%、小于 40%、小于 35%、小于 30%、小于 25%、小于 20%、小于 15%、小于 10%、小于 9%、小于 8%、小于 7%、小于 6%、小于 5%、小于 4%、小于 3%、小于 2%、小于 1%重量的其他物质，所述其他物质包括其他晶型和/或杂质，例如，杂质可能包括副产物、反应起始物质、来自化学反应的试剂、污染物、降解产物、水或溶剂等。

本申请中使用的术语“多晶型物”是指化合物可以结晶的（溶剂化或非溶剂化形式的）不同晶体结构。例如，本申请中的化合物 1 可以结晶形成不同晶体结构，即为多晶型物。

本申请中使用的术语“C₁₋₆烷基”是指直链或支链的含有 1-6 个碳原子的烷基，具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。

本申请中使用的术语“羟基”是指-OH 等基团。

本申请中使用的术语“醚类溶剂”是指含有醚键-O-且碳原子数为 1 至 10 个的链状化合物或环状化合物，具体实例包括但不限于：四氢呋喃、乙醚、丙二醇甲醚、甲基叔丁基醚或 1,4-二氧六环。

本申请中使用的术语“醇类溶剂”是指一个或多个“羟基”取代“C₁₋₆烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“羟基”和“C₁₋₆烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、异戊醇或三氟乙醇。

本申请中使用的术语“酯类溶剂”是指含碳原子数为 1 至 4 个的低级有机酸与含碳原子数为 1 至 6 个的低级醇的结合物，具体实例包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸丁酯。

本申请中使用的术语“混合溶剂”是指一种或多种不同种类的有机溶剂按照一定比例混合而成的溶剂，或有机溶剂与水按照一定比例混合而成的溶剂。所述混合溶剂可以为醇类与醚类的混合溶剂。所述醇类与醚类的混合溶剂可以为甲醇与乙醚的混合溶剂。

本申请中使用的术语“X-射线粉末衍射图谱”或“XRPD”为在 x-轴上具有衍射角（即 2θ ）并在 y-轴上具有强度的 x-y 图。这种图谱中的峰可以用于表征晶体固态形态。在任何数据测量结果的情况下，XRPD 数据存在可变性。数据经常唯一地由峰的衍射角来表示，而不包括峰的强度，因为峰的强度可能对样品的制备特别敏感（例如，粒径、水分含量、溶剂含量和优选的取向效果影响敏感性），因此在不同条件下制备的相同材料的样品可能产生略微不同的图谱；这一可变性通常大于衍射角的可变性。衍射角的可变性也可以对样品的制备敏感。其他可变性的来源来自仪器参数和对原始 X-射线数据的处理：不同的 X-射线仪器操作使用不同的参数并且这些可能导致与相同的固体形态略微不同的 XRPD 图谱，并且类似地，不同软件包以不同方式处理 X-射线数据并且这也导致可变性。可变性的这些和其他的来源对药学领域中的技术人员来说是已知的。由于该可变性的来源，通常对 XRPD 图谱中的衍射角分配 $\pm 0.3^\circ 2\theta$ 的可变性。例如，在本申请中，当提及 2θ 角度时使用的“约”是指在提及的数值基础上可以有 $\pm 0.3^\circ$ 的误差，例如，可以为 -0.30° 、 -0.29° 、 -0.28° 、 -0.27° 、 -0.26° 、 -0.25° 、 -0.24° 、 -0.23° 、 -0.22° 、 -0.21° 、 -0.20° 、 -0.19° 、 -0.18° 、 -0.17° 、 -0.16° 、 -0.15° 、 -0.14° 、 -0.13° 、 -0.12° 、 -0.11° 、 -0.10° 、 -0.09° 、 -0.08° 、 -0.07° 、 -0.06° 、 -0.05° 、 -0.04° 、 -0.03° 、 -0.02° 、 -0.01° 、 0.00° 、 0.01° 、 0.02° 、 0.03° 、 0.04° 、 0.05° 、 0.06° 、 0.07° 、 0.08° 、 0.09° 、 0.10° 、 0.11° 、 0.12° 、 0.13° 、 0.14° 、 0.15° 、 0.16° 、 0.17° 、 0.18° 、 0.19° 、 0.20° 、

0.21°、0.22°、0.23°、0.24°、0.25°、0.26°、0.27°、0.28°、0.29°、0.30°，优选为 $\pm 0.2^\circ$ 。

本申请中使用的术语“晶面间距”或“d 值”是指空间点阵选择 3 个不相平行的连结相邻两个点阵点的单位矢量 a, b, c, 它们将点阵划分成并置的平行六面体单位, 称为晶面间距。空间点阵按照确定的平行六面体单位连线划分, 获得一套直线网格, 称为空间格子或晶格。点阵和晶格是分别用几何的点和线反映晶体结构的周期性, 不同的晶面, 其面间距各不相同, 单位为 Å 或埃。

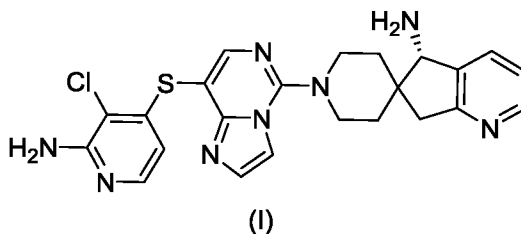
本申请中使用的术语“差示扫描量热”或“DSC”是指在样品升温或恒温过程中, 测量样品与参考物之间的温度差、热流差, 以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化, 得到样品的相变信息。

本申请中使用的术语“热重分析”或“TGA”是指在程序控制温度下, 测量物质的质量与温度或时间的关系的方法。通过分析热重曲线, 可以知道样品及其可能产生的中间产物的组成、热稳定性、热分解情况及生成的产物等与质量相联系的信息。

在本申请中, 当提及图谱(例如, XRPD 图谱、DSC 图谱、TGA 图谱、HPLC 图谱、¹H NMR 图谱、DVS 图谱等)时, 使用的术语“实质上类似于”或者“基本上如...所示”是指图谱的基本特征信息或主要特征信息(例如, 主峰位置、强度等)与所提及的图谱所描绘的信息一致, 而不要求图谱的所有特征均与所提及的图谱所描绘的信息完全一致。

发明内容

在一个方面, 本申请提供一种式(I)所示的化合物 1 (即, (S)-1'-(8-((2-氨基-3-氯吡啶-4-基)硫代)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-5,7-二氢螺[环戊二烯并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺)的晶型 A、化合物 1 的水合物晶型 B 和水合物晶型 C、化合物 1 的二氯甲烷溶剂化物晶型 D 以及化合物 1 的异丙醇溶剂化物晶型 E。



晶型 A

在一个方面，本申请提供化合物 1 的晶型 A。在某些实施方式中，本申请提供了基本上纯的化合物 1 的晶型 A。在某些实施方式中，化合物 1 具有非溶剂化晶体形式，例如，所述晶型 A 是化合物 1 的无水合物晶型。

在某些实施方式中，所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有一个或多个（例如，两个、三个）选自下组的峰：约 6.46°、约 12.64° 和约 12.93° 2θ。例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱在约 6.46° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱在约 12.64° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱在约 12.93° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱在约 6.46° 2θ 和约 12.64° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱在约 6.46° 2θ 和约 12.93° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱在约 12.64° 2θ 和约 12.93° 2θ 处具有峰。在某些实施方式中，所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有所有选自下组的峰：约 6.46°、约 12.64° 和约 12.93° 2θ。

在某些实施方式中，所述晶型 A 的 XRPD 图谱还具有一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个）选自下组的峰：约 13.50°、约 14.60°、约 16.49°、约 17.66°、约 18.27° 和约 23.04° 2θ。例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 14.60° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 16.49° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 17.66° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 18.27° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 23.04° 2θ 处具有峰。

在某些实施方式中，所述晶型 A 的 XRPD 图谱还具有两个或更多个（例如，3 个、4 个、5 个、6 个）选自下组的峰：约 13.50°、约 14.60°、约 16.49°、约 17.66°、约 18.27° 和约 23.04° 2θ。例如，所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50°

2 θ 和约 14.60° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 和约 16.49° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 和约 17.66° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 和约 18.27° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 和约 23.04° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 14.60° 2 θ 和约 16.49° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 14.60° 2 θ 和约 17.66° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 14.60° 2 θ 和约 18.27° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 14.60° 2 θ 和约 23.04° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 16.49° 2 θ 和约 17.66° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 16.49° 2 θ 和约 18.27° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 16.49° 2 θ 和约 23.04° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 17.66° 2 θ 和约 18.27° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 17.66° 2 θ 和约 23.04° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 18.27° 2 θ 和约 23.04° 2 θ 处具有峰。

在某些实施方式中, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还具有三个或更多个(例如, 4 个、5 个、6 个) 选自下组的峰: 约 13.50°、约 14.60°、约 16.49°、约 17.66°、约 18.27° 和约 23.04° 2 θ 。例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 、约 14.60° 2 θ 和约 16.49° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 、约 14.60° 2 θ 和约 17.66° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 、约 14.60° 2 θ 和约 18.27° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 、约 14.60° 2 θ 和约 23.04° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 、约 16.49° 2 θ 和约 17.66° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 、约 16.49° 2 θ 和约 18.27° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 、约 16.49° 2 θ 和约 23.04° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 、约 17.66° 2 θ 和约 18.27° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 、约 17.66° 2 θ 和约 23.04° 2 θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 13.50° 2 θ 、约 18.27° 2 θ 和约 23.04° 2 θ 处具有峰。又例

如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $14.60^{\circ} 2\theta$ 、约 $16.49^{\circ} 2\theta$ 和约 $17.66^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $14.60^{\circ} 2\theta$ 、约 $16.49^{\circ} 2\theta$ 和约 $18.27^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $14.60^{\circ} 2\theta$ 、约 $16.49^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.04^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $14.60^{\circ} 2\theta$ 、约 $17.66^{\circ} 2\theta$ 和约 $18.27^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $14.60^{\circ} 2\theta$ 、约 $17.66^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.04^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $14.60^{\circ} 2\theta$ 、约 $18.27^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.04^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $16.49^{\circ} 2\theta$ 、约 $17.66^{\circ} 2\theta$ 和约 $18.27^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $16.49^{\circ} 2\theta$ 、约 $17.66^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.04^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $17.66^{\circ} 2\theta$ 、约 $18.27^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.04^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $16.49^{\circ} 2\theta$ 、约 $18.27^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.04^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $17.66^{\circ} 2\theta$ 、约 $18.27^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.04^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还具有所有选自下组的峰:约 13.50° 、约 14.60° 、约 16.49° 、约 17.66° 、约 18.27° 和约 $23.04^{\circ} 2\theta$ 。

在某些实施方式中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还具有一个或多个(例如,2 个、3 个、4 个)选自下组的峰:约 23.61° 、约 25.42° 、约 25.79° 和约 $27.83^{\circ} 2\theta$ 。例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $23.61^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $25.42^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $25.79^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $27.83^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还具有两个或更多个(例如,3 个、4 个)选自下组的峰:约 23.61° 、约 25.42° 、约 25.79° 和约 $27.83^{\circ} 2\theta$ 。例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $23.61^{\circ} 2\theta$ 和约 $25.42^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $23.61^{\circ} 2\theta$ 和约 $25.79^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $23.61^{\circ} 2\theta$ 和约 $27.83^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $25.42^{\circ} 2\theta$ 和约 $25.79^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $25.42^{\circ} 2\theta$ 和约 $27.83^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 $25.79^{\circ} 2\theta$ 和约 $27.83^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还具有三个或更多个(例如,4 个)选自下组的峰:约 23.61°、约 25.42°、约 25.79°和约 27.83° 2 θ 。例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 23.61° 2 θ 、约 25.42° 2 θ 和约 25.79° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 23.61° 2 θ 、约 25.42° 2 θ 和约 27.83° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 25.42° 2 θ 、约 25.79° 2 θ 和约 27.83° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还在约 23.61° 2 θ 、约 25.79° 2 θ 和约 27.83° 2 θ 处具有峰。

在某些实施方式中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱还具有所有选自下组的峰:约 23.61°、约 25.42°、约 25.79°和约 27.83° 2 θ 。

在某些实施方式中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有所有选自下组的峰:

°2 θ	°2 θ	°2 θ	°2 θ
6.46	17.30	23.04	28.23
11.70	17.66	23.61	28.90
12.64	18.27	24.36	29.45
12.93	18.69	25.42	30.75
13.27	19.30	25.79	32.67
13.50	20.06	26.52	34.98
14.60	21.71	27.41	
16.49	22.34	27.83	。

在某些实施方式中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱实质上类似于图 1 中所描绘的 XRPD 图谱。在某些实施方式中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱如图 1 所示。在某些实施方式中,所述晶型 A 具有以最大强度显示至少 2 个、至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个 2 θ 角度的 XRPD 图谱。

在某些实施方式中,所述晶型 A 的 DSC 图谱包括于约 262.0°C (峰值温度) 处的吸热峰。在某些实施方式中,所述晶型 A 的 DSC 图谱还包括于约 153.7°C (峰值温度) 处的放热峰。在某些实施方式中,所述晶型 A 的 DSC 图谱实质上类似于图 2 所描绘的 DSC 图谱。在某些实施方式中,所述晶型 A 的 DSC 图谱如图 2 所示。

在某些实施方式中，所述晶型 A 的 TGA 图谱显示，加热至约 120°C，样品失重为约 1.5%~2.0%，例如，约 1.5%、约 1.6%、约 1.61%、约 1.62%、约 1.63%、约 1.64%、约 1.65%、约 1.66%、约 1.67%、1.68%、约 1.69%、约 1.70%、约 1.71%、约 1.72%、约 1.8%、约 1.9%、约 2.0%。在某些实施方式中，所述晶型 A 的 TGA 图谱显示，加热至 120°C，样品失重为约 1.69%。在某些实施方式中，所述晶型 A 的 TGA 图谱实质上类似于图 2 所描绘的 TGA 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 A 的 TGA 图谱如图 2 所示。

在某些实施方式中，所述晶型 A 适用以下 (a)~(c) 中的至少一项、两项或三项：

- (a) 所述晶型 A 具有基本上如图 1 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 A 具有基本上如图 2 所示的 DSC 图谱；
- (c) 所述晶型 A 具有基本上如图 2 所示的 TGA 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 A 基本上具有以下特征：

- (a) 所述晶型 A 具有基本上如图 1 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 A 具有基本上如图 2 所示的 DSC 图谱；和
- (c) 所述晶型 A 具有基本上如图 2 所示的 TGA 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 A 是基本上纯的，例如，所述晶型 A 的纯度大于 90wt%、大于 91wt%、大于 92wt%、大于 93wt%、大于 94wt%、大于 95wt%、大于 96wt%、大于 97wt%、大于 98wt%或大于 99wt%。在某些实施方式中，所述晶型 A 的纯度通过高效液相色谱法 (HPLC) 测定。例如，相对于 HPLC 色谱图的总面积，化合物 1 含有不大于约 5.0 面积百分比 HPLC 的总有机杂质；在某些实施方式中，含有不大于约 3.0 面积百分比 HPLC 的总有机杂质；在某些实施方式中，含有不大于约 1.5 面积百分比 HPLC 的总有机杂质。在其它实施方式中，相对于 HPLC 色谱图的总面积，化合物 1 含有不大于约 1.0 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质；不大于约 0.6 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质；在某些实施方式中，不大于约 0.5 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质。

在某些实施方式中,所述晶型 A 在 60 °C/闭口条件下放置 24 小时后的 HPLC 纯度相对于晶型 A 的起始 HPLC 纯度的比例大于 99%,例如大于 99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或者更高。

在某些实施方式中,所述晶型 A 在 25 °C/60%RH 条件下敞口放置 1 周后的 HPLC 纯度相对于晶型 A 的起始 HPLC 纯度的比例大于 99%,例如大于 99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或者更高。

在某些实施方式中,所述晶型 A 在 40 °C/75%RH 条件下敞口放置 1 周后的 HPLC 纯度相对于晶型 A 的起始 HPLC 纯度的比例大于 99%,例如大于 99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或者更高。

晶型 B

在一个方面,本申请提供化合物 1 的晶型 B。在某些实施方式中,本申请提供了基本上纯的化合物 1 的晶型 B。在某些实施方式中,所述晶型 B 是化合物 1 的水合物结晶形式。

在某些实施方式中,所述晶型 B 的 XRPD 图谱具有一个或多个(例如,两个、三个)选自下组的峰:约 7.36°、约 10.82°和约 11.10° 2 θ 。例如,所述晶型 B 的 XRPD 图谱在约 7.36° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 B 的 XRPD 图谱在约 10.82° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 B 的 XRPD 图谱在约 11.10° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 B 的 XRPD 图谱在约 7.36° 2 θ 和约 10.82° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 B 的 XRPD 图谱在约 7.36° 2 θ 和约 11.10° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 B 的 XRPD 图谱在约 10.82° 2 θ 和约 11.10° 2 θ 处具有峰。在某些实施方式中,所述晶型 B 的 XRPD 图谱具有所有选自下组的峰:约 7.36°、约 10.82°和约 11.10° 2 θ 。

在某些实施方式中,所述晶型 B 的 XRPD 图谱还具有一个或多个(例如,2 个、3 个、4 个)选自下组的峰:约 14.70°、约 15.99°、约 20.96°和约 23.78° 2 θ 。例如,所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 14.70° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 15.99° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 20.96° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 23.78° 2 θ 处具有峰。

在某些实施方式中，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还具有两个或更多个（例如，3 个、4 个）选自下组的峰：约 14.70°、约 15.99°、约 20.96°和约 23.78° 2θ。例如，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 14.70° 2θ 和约 15.99° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 14.70° 2θ 和约 20.96° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 14.70° 2θ 和约 23.78° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 15.99° 2θ 和约 20.96° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 15.99° 2θ 和约 23.78° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 20.96° 2θ 和约 23.78° 2θ 处具有峰。

在某些实施方式中，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还具有三个或更多个（例如，4 个）选自下组的峰：约 14.70°、约 15.99°、约 20.96°和约 23.78° 2θ。例如，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 14.70°、约 15.99°和约 20.96° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 14.70° 2θ、约 15.99° 2θ 和约 23.78° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 14.70° 2θ、约 20.96° 2θ 和约 23.78° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还在约 15.99° 2θ、约 20.96° 2θ 和约 23.78° 2θ 处具有峰。

在某些实施方式中，所述晶型 B 的 XRPD 图谱还具有所有选自下组的峰：约 14.70°、约 15.99°、约 20.96°和约 23.78° 2θ。

在某些实施方式中，所述晶型 B 的 XRPD 图谱具有所有选自下组的峰：

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
7.36	15.25	19.80	25.15
10.82	15.99	20.96	27.20
11.10	17.13	21.73	28.38
11.51	18.42	23.35	29.07
14.70	18.81	23.78	。

在某些实施方式中，所述晶型 B 的 XRPD 图谱实质上类似于图 3 中所描绘的 XRPD 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 B 的 XRPD 图谱如图 3 所示。在某些实施方式中，所述晶型 B 具有以最大强度显示至少 2 个、至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少

11 个、至少 12 个、至少 13 个 2 θ 角度的 XRPD 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 B 的 DSC 图谱包括于约 113.5°C（峰值温度）和约 266.8°C（峰值温度）处的吸热峰。在某些实施方式中，所述晶型 B 的 DSC 图谱还包括于约 161.8°C（峰值温度）处的放热峰。在某些实施方式中，所述晶型 B 的 DSC 图谱实质上类似于图 4 所描绘的 DSC 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 B 的 DSC 图谱如图 4 所示。

在某些实施方式中，所述晶型 B 的 TGA 图谱显示，加热至 120°C，样品失重为约 10%~14%，例如，约 10%、约 11%、约 12%、约 12.1%、约 12.2%、约 12.3%、约 12.4%、约 12.5%、约 12.6%、约 12.7%、约 12.75%、约 12.8%、约 12.9%、约 13%、约 14%。在某些实施方式中，所述晶型 B 的 TGA 图谱显示，加热至 120°C，样品失重为约 12.75%。在某些实施方式中，所述晶型 B 的 TGA 图谱实质上类似于图 4 所描绘的 TGA 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 B 的 TGA 图谱如图 4 所示。在某些实施方式中，在所述晶型 B 中水分子与化合物 1 的摩尔比为约 3.9:1，例如，3:1、3.1:1、3.2:1、3.3:1、3.4:1、3.5:1、3.6:1、3.7:1、3.8:1、3.9:1、4:1、4.1:1、4.2:1、4.3:1、4.4:1、4.5:1、4.6:1、4.7:1、4.8:1、4.9:1、或 5:1，或者以上任意比例范围之间的任意比例。

在某些实施方式中，所述晶型 B 的 ^1H NMR 图谱基本上类似于图 16 所示的 ^1H NMR 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 B 的 ^1H NMR 图谱如图 16 所示。

在某些实施方式中，所述晶型 B 适用以下 (a)~(d) 中的至少一项、两项、三项或四项：

- (a) 所述晶型 B 具有基本上如图 3 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 B 具有基本上如图 4 所示的 DSC 图谱；
- (c) 所述晶型 B 具有基本上如图 4 所示的 TGA 图谱；
- (d) 所述晶型 B 具有基本上如图 16 所示的 ^1H NMR 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 B 基本上具有以下特征：

- (a) 所述晶型 B 具有基本上如图 3 所示的 XRPD 图谱；

(b) 所述晶型 B 具有基本上如图 4 所示的 DSC 图谱；和

(c) 所述晶型 B 具有基本上如图 4 所示的 TGA 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 B 基本上具有以下特征：

(a) 所述晶型 B 具有基本上如图 3 所示的 XRPD 图谱；

(b) 所述晶型 B 具有基本上如图 4 所示的 DSC 图谱；

(c) 所述晶型 B 具有基本上如图 4 所示的 TGA 图谱；和

(d) 所述晶型 B 具有基本上如图 16 所示的 ^1H NMR 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 B 是基本上纯的，例如，所述晶型 B 的纯度大于 90wt%、大于 91wt%、大于 92wt%、大于 93wt%、大于 94wt%、大于 95wt%、大于 96wt%、大于 97wt%、大于 98wt%或大于 99wt%。在某些实施方式中，所述晶型 B 的纯度通过高效液相色谱法 (HPLC) 测定。例如，相对于 HPLC 色谱图的总面积，化合物 1 含有不大于约 5.0 面积百分比 HPLC 的总有机杂质；在某些实施方式中，含有不大于约 3.0 面积百分比 HPLC 的总有机杂质；在某些实施方式中，含有不大于约 1.5 面积百分比 HPLC 的总有机杂质。在其它实施方式中，相对于 HPLC 色谱图的总面积，化合物 1 含有不大于约 1.0 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质；不大于约 0.6 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质；在某些实施方式中，不大于约 0.5 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质。

晶型 C

在一个方面，本申请提供化合物 1 的晶型 C。在某些实施方式中，本申请提供了基本上纯的化合物 1 的晶型 C。在某些实施方式中，所述晶型 C 是化合物 1 的水合物结晶形式。

在某些实施方式中，所述晶型 C 的 XRPD 图谱具有一个或多个（例如，两个、三个）选自下组的峰：约 7.33° 、约 11.08° 和约 14.70° 2θ 。例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱在约 7.33° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱在约 11.08° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱在约 14.70° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱在约 7.33° 2θ 和约 11.08° 2θ 处具有峰。

又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱在约 $7.33^{\circ} 2\theta$ 和约 $14.70^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱在约 $11.08^{\circ} 2\theta$ 和约 $14.70^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 XRPD 图谱具有所有选自下组的峰：约 7.33° 、约 11.08° 和约 $14.70^{\circ} 2\theta$ 。

在某些实施方式中，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还具有一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个）选自下组的峰：约 16.23° 、约 18.85° 、约 21.20° 、约 22.03° 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 。例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还具有两个或更多个（例如，3 个、4 个、5 个）选自下组的峰：约 16.23° 、约 18.85° 、约 21.20° 、约 22.03° 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 。例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 和约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 和约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 和约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 和约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 和约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 和约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还具有三个或更多个（例如，4 个、5 个）选自下组的峰：约 16.23° 、约 18.85° 、约 21.20° 、约 22.03° 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 。例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 、约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 和约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 、约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 和约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 、

约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 、约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 和约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 、约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $16.23^{\circ} 2\theta$ 、约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 、约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 和约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 、约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $21.20^{\circ} 2\theta$ 、约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $18.85^{\circ} 2\theta$ 、约 $22.03^{\circ} 2\theta$ 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还具有所有选自下组的峰: 约 16.23° 、约 18.85° 、约 21.20° 、约 22.03° 和约 $24.33^{\circ} 2\theta$ 。

在某些实施方式中, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还具有一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个) 选自下组的峰: 约 15.20° 、约 20.05° 、约 23.70° 和约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 。例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $15.20^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $20.05^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $23.70^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还具有两个或更多个 (例如, 3 个、4 个) 选自下组的峰: 约 15.20° 、约 20.05° 、约 23.70° 和约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 。例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $15.20^{\circ} 2\theta$ 和约 $20.05^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $15.20^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.70^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $15.20^{\circ} 2\theta$ 和约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $20.05^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.70^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $20.05^{\circ} 2\theta$ 和约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $23.70^{\circ} 2\theta$ 和约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还具有三个或更多个 (例如, 4 个) 选自下组的峰: 约 15.20° 、约 20.05° 、约 23.70° 和约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 。例如, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $15.20^{\circ} 2\theta$ 、约 $20.05^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.70^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $15.20^{\circ} 2\theta$ 、约 $20.05^{\circ} 2\theta$ 和约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $20.05^{\circ} 2\theta$ 、约 $23.70^{\circ} 2\theta$ 和约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还在约 $15.20^{\circ} 2\theta$ 、约 $23.70^{\circ} 2\theta$ 和约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中，所述晶型 C 的 XRPD 图谱还具有所有选自下组的峰：
约 15.20° 、约 20.05° 、约 23.70° 和约 $29.13^{\circ} 2\theta$ 。

在某些实施方式中，所述晶型 C 的 XRPD 图谱具有所有选自下组的峰：

$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$
7.33	18.85	25.73	32.51
11.08	20.05	27.07	33.61
14.70	21.20	27.51	35.08
15.20	22.03	28.35	37.61
16.23	23.70	29.13	
17.33	24.33	29.63	
17.60	25.09	30.72	。

在某些实施方式中，所述晶型 C 的 XRPD 图谱实质上类似于图 5 中所描绘的 XRPD 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 XRPD 图谱如图 5 所示。在某些实施方式中，所述晶型 C 具有以最大强度显示至少 2 个、至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个 2θ 角度的 XRPD 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 DSC 图谱包括于约 117.2°C （峰值温度）和约 265.6°C （峰值温度）处的吸热峰。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 DSC 图谱还包括于约 46.4°C （峰值温度）处的吸热峰。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 DSC 图谱还包括于约 147.0°C （峰值温度）处的放热峰。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 DSC 图谱实质上类似于图 6 所描绘的 DSC 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 DSC 图谱如图 6 所示。

在某些实施方式中，所述晶型 C 的 TGA 图谱显示，加热至 120°C ，样品失重为约 10%~14%，例如，约 10%、约 11%、约 11.5%、约 12%、约 12.1%、约

12.2%、约 12.3%、约 12.4%、约 12.5%、约 12.6%、约 12.7%、约 12.8%、约 12.9%、约 13%、约 13.5%、约 14%。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 TGA 图谱显示，加热至 120°C，样品失重为约 12.23%。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 TGA 图谱实质上类似于图 6 所描绘的 TGA 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 TGA 图谱如图 6 所示。在某些实施方式中，在所述晶型 C 中水分子与化合物 1 的摩尔比为约 3.7:1，例如，3:1、3.1:1、3.2:1、3.3:1、3.4:1、3.5:1、3.6:1、3.7:1、3.8:1、3.9:1、4:1、4.1:1、4.2:1、4.3:1、4.4:1、4.5:1、4.6:1、4.7:1、4.8:1、4.9:1、或 5:1。

在某些实施方式中，所述晶型 C 的 ^1H NMR 图谱实质上类似于图 17 所示的 ^1H NMR 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 C 的 ^1H NMR 图谱如图 17 所示。

在某些实施方式中，所述晶型 C 适用以下 (a) ~ (d) 中的至少一项、两项、三项或四项：

- (a) 所述晶型 C 具有基本上如图 5 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 C 具有基本上如图 6 所示的 DSC 图谱；
- (c) 所述晶型 C 具有基本上如图 6 所示的 TGA 图谱；
- (d) 所述晶型 C 具有基本上如图 17 所示的 ^1H NMR 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 C 基本上具有以下特征：

- (a) 所述晶型 C 具有基本上如图 5 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 C 具有基本上如图 6 所示的 DSC 图谱；和
- (c) 所述晶型 C 具有基本上如图 6 所示的 TGA 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 C 基本上具有以下特征：

- (a) 所述晶型 C 具有基本上如图 5 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 C 具有基本上如图 6 所示的 DSC 图谱；
- (c) 所述晶型 C 具有基本上如图 6 所示的 TGA 图谱；和
- (d) 所述晶型 C 具有基本上如图 17 所示的 ^1H NMR 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 C 是基本上纯的，例如，所述晶型 C 的纯度大于 90wt%、大于 91wt%、大于 92wt%、大于 93wt%、大于 94wt%、大于 95wt%、大于 96wt%、大于 97wt%、大于 98wt%或大于 99wt%。在某些实施方式中，所述晶型 C 的纯度通过高效液相色谱法（HPLC）测定。例如，相对于 HPLC 色谱图的总面积，化合物 1 含有不大于约 5.0 面积百分比 HPLC 的总有机杂质；在某些实施方式中，含有不大于约 3.0 面积百分比 HPLC 的总有机杂质；在某些实施方式中，含有不大于约 1.5 面积百分比 HPLC 的总有机杂质。在其它实施方式中，相对于 HPLC 色谱图的总面积，化合物 1 含有不大于约 1.0 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质；不大于约 0.6 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质；在某些实施方式中，不大于约 0.5 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质。

晶型 D

在一个方面，本申请提供化合物 1 的晶型 D。在某些实施方式中，本申请提供了基本上纯的化合物 1 的晶型 D。在某些实施方式中，所述晶型 D 是化合物 1 的溶剂化物结晶形式。在某些实施方式中，所述晶型 D 是化合物 1 的二氯甲烷溶剂化物结晶形式。

在某些实施方式中，所述晶型 D 的 XRPD 图谱具有一个或多个（例如，两个、三个）选自下组的峰：约 8.24°、约 13.46°和约 15.32° 2 θ 。例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱在约 8.24° 2 θ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱在约 13.46° 2 θ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱在约 15.32° 2 θ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱在约 8.24° 2 θ 和约 13.46° 2 θ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱在约 8.24° 2 θ 和约 15.32° 2 θ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱在约 13.46° 2 θ 和约 15.32° 2 θ 处具有峰。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 XRPD 图谱具有所有选自下组的峰：约 8.24°、约 13.46°和约 15.32° 2 θ 。

在某些实施方式中，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还具有一个或多个（例如，两个、三个）选自下组的峰：约 12.89°、约 15.90°和约 16.84° 2 θ 。例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 12.89° 2 θ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图

谱还在约 $15.90^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $16.84^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还具有两个或更多个（例如，三个）选自下组的峰：约 12.89° 、约 15.90° 和约 $16.84^{\circ} 2\theta$ 。例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $12.89^{\circ} 2\theta$ 和约 $15.90^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $12.89^{\circ} 2\theta$ 和约 $16.84^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $15.90^{\circ} 2\theta$ 和约 $16.84^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还具有所有选自下组的峰：约 12.89° 、约 15.90° 和约 $16.84^{\circ} 2\theta$ 。

在某些实施方式中，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还具有一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个）选自下组的峰：约 18.45° 、约 21.83° 、约 23.08° 、约 23.80° 和约 $25.59^{\circ} 2\theta$ 。例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $18.45^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $21.83^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $23.08^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $23.80^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $25.59^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还具有两个或更多个（例如，3 个、4 个、5 个）选自下组的峰：约 18.45° 、约 21.83° 、约 23.08° 、约 23.80° 和约 $25.59^{\circ} 2\theta$ 。例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $18.45^{\circ} 2\theta$ 和约 $21.83^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $18.45^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.08^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $18.45^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.80^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $18.45^{\circ} 2\theta$ 和约 $25.59^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $21.83^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.08^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $21.83^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.80^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $21.83^{\circ} 2\theta$ 和约 $25.59^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $23.08^{\circ} 2\theta$ 和约 $23.80^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $23.08^{\circ} 2\theta$ 和约 $25.59^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。又例如，所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 $23.80^{\circ} 2\theta$ 和约 $25.59^{\circ} 2\theta$ 处具有峰。

在某些实施方式中,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还具有三个或更多个(例如,4 个、5 个)选自下组的峰:约 18.45°、约 21.83°、约 23.08°、约 23.80°和约 25.59° 2 θ 。例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 18.45° 2 θ 、约 21.83° 2 θ 和约 23.08° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 18.45° 2 θ 、约 21.83° 2 θ 和约 23.80° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 18.45° 2 θ 、约 21.83° 2 θ 和约 25.59° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 18.45° 2 θ 、约 23.08° 2 θ 和约 23.80° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 18.45° 2 θ 、约 23.08° 2 θ 和约 25.59° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 18.45° 2 θ 、约 23.80° 2 θ 和约 25.59° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 21.83° 2 θ 、约 23.08° 2 θ 和约 23.80° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 21.83° 2 θ 、约 23.08° 2 θ 和约 25.59° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 21.83° 2 θ 、约 23.80° 2 θ 和约 25.59° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 23.08° 2 θ 、约 23.80° 2 θ 和约 25.59° 2 θ 处具有峰。

在某些实施方式中,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还具有四个或更多个(例如,5 个)选自下组的峰:约 18.45°、约 21.83°、约 23.08°、约 23.80°和约 25.59° 2 θ 。例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 18.45° 2 θ 、约 21.83° 2 θ 、约 23.08° 2 θ 和约 23.80° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 18.45° 2 θ 、约 21.83° 2 θ 、约 23.08° 2 θ 和约 25.59° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 18.45° 2 θ 、约 21.83° 2 θ 、约 23.80° 2 θ 和约 25.59° 2 θ 处具有峰。又例如,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还在约 21.83° 2 θ 、约 23.08° 2 θ 、约 23.80° 2 θ 和约 25.59° 2 θ 处具有峰。

在某些实施方式中,所述晶型 D 的 XRPD 图谱还具有所有选自下组的峰:约 18.45°、约 21.83°、约 23.08°、约 23.80°和约 25.59° 2 θ 。

在某些实施方式中,所述晶型 D 的 XRPD 图谱具有所有选自下组的峰:

°2 θ	°2 θ
8.24	18.45
9.13	20.26

$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$
12.89	21.83
13.46	23.08
15.32	23.80
15.90	25.59
16.84	。

在某些实施方式中，所述晶型 D 的 XRPD 图谱实质上类似于图 7 中所描绘的 XRPD 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 XRPD 图谱如图 7 所示。在某些实施方式中，所述晶型 D 具有以最大强度显示至少 2 个、至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个 2θ 角度的 XRPD 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 DSC 图谱包括于约 124.1°C （峰值温度）处的吸热峰。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 DSC 图谱还包括于约 59.8°C （峰值温度）处的吸热峰。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 DSC 图谱还包括于约 129.8°C （峰值温度）处的吸热峰。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 DSC 图谱实质上类似于图 8 所示的 DSC 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 DSC 图谱如图 8 所示。

在某些实施方式中，所述晶型 D 的 TGA 图谱显示，加热至 150°C ，样品失重为约 11% ~ 15%，例如，约 11%、11.5%、12%、12.5%、13%、13.1%、13.2%、13.3%、13.4%、13.5%、13.6%、13.7%、13.8%、13.9%、14%、14.5%、15%。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 TGA 图谱显示，加热至 150°C ，样品失重为约 13.08%。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 TGA 图谱实质上类似于图 8 所描绘的 TGA 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 TGA 图谱如图 8 所示。在某些实施方式中，在所述晶型 D 中二氯甲烷分子与化合物 1 的摩尔比为约 0.8:1，例如，0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1、0.9:1、1:1、1.1:1 或 1.2:1。

在某些实施方式中，所述晶型 D 的 ^1H NMR 图谱实质上类似于图 18 所描绘的 ^1H NMR 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 D 的 ^1H NMR 图谱如图 18 所示。

在某些实施方式中，所述晶型 D 适用以下 (a) ~ (d) 中的至少一项、两项、三项或四项：

- (a) 所述晶型 D 具有基本上如图 7 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 D 具有基本上如图 8 所示的 DSC 图谱；
- (c) 所述晶型 D 具有基本上如图 8 所示的 TGA 图谱；
- (d) 所述晶型 D 具有基本上如图 18 所示的 ^1H NMR 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 D 基本上具有以下特征：

- (a) 所述晶型 D 具有基本上如图 7 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 D 具有基本上如图 8 所示的 DSC 图谱；和
- (c) 所述晶型 D 具有基本上如图 8 所示的 TGA 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 B 基本上具有以下特征：

- (a) 所述晶型 D 具有基本上如图 7 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 D 具有基本上如图 8 所示的 DSC 图谱；
- (c) 所述晶型 D 具有基本上如图 8 所示的 TGA 图谱；和
- (d) 所述晶型 D 具有基本上如图 18 所示的 ^1H NMR 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 D 是基本上纯的，例如，所述晶型 D 的纯度大于 90wt%、大于 91wt%、大于 92wt%、大于 93wt%、大于 94wt%、大于 95wt%、大于 96wt%、大于 97wt%、大于 98wt% 或大于 99wt%。在某些实施方式中，所述晶型 D 的纯度通过高效液相色谱法 (HPLC) 测定。例如，相对于 HPLC 色谱图的总面积，化合物 1 含有不大于约 5.0 面积百分比 HPLC 的总有机杂质；在某些实施方式中，含有不大于约 3.0 面积百分比 HPLC 的总有机杂质；在某些实施方式中，含有不大于约 1.5 面积百分比 HPLC 的总有机杂质。在其它实施方式中，相对于 HPLC 色谱图的总面积，化合物 1 含有不大于约 1.0 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质；不大于约 0.6 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质；在某些实施方式中，不大于约 0.5 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质。

晶型 E

在一个方面，本申请提供化合物 1 的晶型 E。在某些实施方式中，本申请提供了基本上纯的化合物 1 的晶型 E。在某些实施方式中，所述晶型 E 是化合物 1 的溶剂化物结晶形式。在某些实施方式中，所述晶型 E 是化合物 1 的异丙醇溶剂化物结晶形式。

在某些实施方式中，所述晶型 E 的 XRPD 图谱具有一个或多个（例如，两个、三个）选自下组的峰：约 9.10° 、约 13.49° 和约 18.24° 2θ 。例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱在约 9.10° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱在约 13.49° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱在约 18.24° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱在约 9.10° 2θ 和约 13.49° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱在约 9.10° 2θ 和约 18.24° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱在约 13.49° 2θ 和约 18.24° 2θ 处具有峰。在某些实施方式中，所述晶型 E 的 XRPD 图谱具有所有选自下组的峰：约 9.10° 、约 13.49° 和约 18.24° 2θ 。

在某些实施方式中，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还具有一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个）选自下组的峰：约 13.03° 、约 20.13° 、约 22.63° 、约 23.35° 、约 25.06° 、约 27.51° 和约 29.46° 2θ 。例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 13.03° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 20.13° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 22.63° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 23.35° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 25.06° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 27.51° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 29.46° 2θ 处具有峰。

在某些实施方式中，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还具有两个或更多个（例如，3 个、4 个、5 个、6 个、7 个）选自下组的峰：约 13.03° 、约 20.13° 、约 22.63° 、约 23.35° 、约 25.06° 、约 27.51° 和约 29.46° 2θ 。例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 13.03° 2θ 和约 20.13° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 13.03° 2θ 和约 22.63° 2θ 处具有峰。又例如，所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在

约 13.03° 2θ 和约 23.35° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 13.03° 2θ 和约 25.06° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 13.03° 2θ 和约 27.51° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 13.03° 2θ 和约 29.46° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 20.13° 2θ 和约 22.63° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 20.13° 2θ 和约 23.35° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 20.13° 2θ 和约 25.06° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 20.13° 2θ 和约 27.51° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 20.13° 2θ 和约 29.46° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 22.63° 2θ 和约 23.35° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 22.63° 2θ 和约 25.06° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 22.63° 2θ 和约 27.51° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 22.63° 2θ 和约 29.46° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 23.35° 2θ 和约 25.06° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 23.35° 2θ 和约 27.51° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 23.35° 2θ 和约 29.46° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 25.06° 2θ 和约 27.51° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 25.06° 2θ 和约 29.46° 2θ 处具有峰。又例如, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还在约 27.51° 2θ 和约 29.46° 2θ 处具有峰。

在某些实施方式中, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱还具有所有选自下组的峰:
约 13.03°、约 20.13°、约 22.63°、约 23.35°、约 25.06°、约 27.51° 和约 29.46° 2θ。

在某些实施方式中, 所述晶型 E 的 XRPD 图谱具有所有选自下组的峰:

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
5.85	15.30	22.63	30.90
8.00	16.35	23.35	34.20
9.10	17.56	24.12	35.51
11.69	18.24	25.06	36.24
13.03	20.13	25.52	36.93
13.49	20.60	27.51	

$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$
14.75	21.05	29.46	。

在某些实施方式中，所述晶型 E 的 XRPD 图谱实质上类似于图 9 中所描绘的 XRPD 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 E 的 XRPD 图谱如图 9 所示。在某些实施方式中，所述晶型 E 具有以最大强度显示至少 2 个、至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 11 个、至少 12 个、至少 13 个 2θ 角度的 XRPD 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 E 的 DSC 图谱包括于约 269.0°C （峰值温度）处的吸热峰。在某些实施方式中，所述晶型 E 的 DSC 图谱还包括于约 123.6°C （峰值温度）处的吸热峰。在某些实施方式中，所述晶型 E 的 DSC 图谱实质上类似于图 10 所描绘的 DSC 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 E 的 DSC 图谱如图 10 所示。

在某些实施方式中，所述晶型 E 的 TGA 图谱显示，在 100°C 之前失重为约 4% ~6%，例如为约 4%、约 4.5%、约 4.6%、约 4.7%、约 4.8%、约 4.9%、约 4.96%、约 5%、约 5.5%、约 6%；在 100°C 至 150°C 之间失重为约 11% ~14%，例如，为约 11%、约 11.5%、约 12%、约 12.1%、约 12.2%、约 12.3%、约 12.4%、约 12.5%、约 12.54%、约 12.6%、约 12.7%、约 12.8%、约 12.9%、约 13%、约 13.5%、约 14%。在某些实施方式中，所述晶型 E 的 TGA 图谱显示，在 100°C 之前失重为约 4.96%，在 100°C 至 150°C 之间失重为约 12.54%。在某些实施方式中，所述晶型 E 的 TGA 图谱实质上类似于图 10 所描绘的 TGA 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 E 的 TGA 图谱如图 10 所示。在某些实施方式中，在所述晶型 E 中异丙醇分子与化合物 1 的摩尔比为约 1:1，例如，0.7:1、0.8:1、0.9:1、1:1、1.1:1、1.2:1、1.3:1。

在某些实施方式中，所述晶型 E 的 ^1H NMR 图谱实质上类似于图 19 所描绘的 ^1H NMR 图谱。在某些实施方式中，所述晶型 E 的 ^1H NMR 图谱如图 19 所示。

在某些实施方式中，所述晶型 E 适用以下 (a) ~ (d) 中的至少一项、两项、三项或四项：

- (a) 所述晶型 E 具有基本上如图 9 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 E 具有基本上如图 10 所示的 DSC 图谱；
- (c) 所述晶型 E 具有基本上如图 10 所示的 TGA 图谱；
- (d) 所述晶型 E 具有基本上如图 19 所示的 ^1H NMR 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 E 基本上具有以下特征：

- (a) 所述晶型 E 具有基本上如图 9 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 E 具有基本上如图 10 所示的 DSC 图谱；和
- (c) 所述晶型 E 具有基本上如图 10 所示的 TGA 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 E 基本上具有以下特征：

- (a) 所述晶型 E 具有基本上如图 9 所示的 XRPD 图谱；
- (b) 所述晶型 E 具有基本上如图 10 所示的 DSC 图谱；
- (c) 所述晶型 E 具有基本上如图 10 所示的 TGA 图谱；和
- (d) 所述晶型 E 具有基本上如图 19 所示的 ^1H NMR 图谱。

在某些实施方式中，所述晶型 E 是基本上纯的，例如，所述晶型 E 的纯度大于 90wt%、大于 91wt%、大于 92wt%、大于 93wt%、大于 94wt%、大于 95wt%、大于 96wt%、大于 97wt%、大于 98wt%或大于 99wt%。在某些实施方式中，所述晶型 E 的纯度通过高效液相色谱法（HPLC）测定。例如，相对于 HPLC 色谱图的总面积，化合物 1 含有不大于约 5.0 面积百分比 HPLC 的总有机杂质；在某些实施方式中，含有不大于约 3.0 面积百分比 HPLC 的总有机杂质；在某些实施方式中，含有不大于约 1.5 面积百分比 HPLC 的总有机杂质。在其它实施方式中，相对于 HPLC 色谱图的总面积，化合物 1 含有不大于约 1.0 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质；不大于约 0.6 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质；在某些实施方式中，不大于约 0.5 面积百分比 HPLC 的任何单一杂质。

晶型 A~E 的制备方法

在另一个方面，本申请还提供了化合物 1 的晶型 A-E 的制备方法。示例性的方法包括，例如，打浆法（室温或者 50°C）、气-固扩散法、温度循环法、缓慢挥发法、气-液扩散法、高聚物诱导法、反溶剂添加法、研磨法等。

本申请所述的晶型制备方法中所用的起始原料可以是任意形式的化合物 1，例如无定形、任意晶型等。化合物 1 可通过公开号为 WO2020072656A1 或 WO2020094018A1 的 PCT 专利申请（其通过全文引用的方式并入本文）中公开的方法制得。

在某些实施方式中，化合物 1 的晶型 A-D 可通过室温打浆法制得。例如，将化合物 1 溶解于第一溶剂中并在室温下悬浮搅拌，随后结晶、过滤收集晶体。所述第一溶剂可以选自下组：醚类（例如，四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚、苯甲醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环等）、醇类（例如，甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇等）、酯类（例如，乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯等）、酮类（例如，丙酮、丁酮、甲基乙基酮、甲基异丁酮、N-甲基吡咯烷酮等）、砜类（例如，二甲亚砜）、烷烃（例如，C₁₋₇ 烷烃，包括甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、戊烷、己烷、正庚烷等）、卤代烃（例如，二氯甲烷、氯仿等）、乙腈、水，及其任意组合形成的混合溶剂。所述混合溶剂中的至少两种溶剂体积比可以是任意比例，例如 1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1、95:1 或以上任意两个比例范围之间的任意比例。所述混合溶剂可以选自下组：乙酸异丙酯/氯仿、2-甲基四氢呋喃/甲醇、环戊基甲醚/乙醇、异丙醇/二氯甲烷、苯甲醚/丁酮、乙酸乙酯/二甲亚砜、甲基叔丁基醚/甲醇、正庚烷/氯仿、丙酮/水、乙腈/甲醇、甲醇/四氢呋喃、2-丁醇/乙腈、二氯甲烷/正己烷、1,4-二氧六环/乙醇、苯甲醚/氯仿、乙酸甲酯/甲醇、甲基异丁酮/乙醇。

在某些实施方式中，化合物 1 的晶型 A、C 和无定形形式可通过 50°C 打浆法制得。例如，将化合物 1 溶解于第二溶剂中并在室温下悬浮搅拌，随后结晶、过滤收集晶体。所述第二溶剂可以选自下组：醚类（例如，四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚、苯甲醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环等）、醇类（例如，甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇等）、酯类（例如，乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯等）、酮类（例如，丙酮、丁酮、甲基乙基酮、甲基异丁

酮、N-甲基吡咯烷酮等)、烷烃(例如, C₁₋₇ 烷烃, 包括甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、戊烷、己烷、正庚烷等)、卤代烃(例如, 二氯甲烷、氯仿等)、乙腈、水, 及其任意组合形成的混合溶剂。所述混合溶剂中的至少两种溶剂体积比可以是任意比例, 例如 1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1、95:1 或以上任意两个比例范围之间的任意比例。所述混合溶剂可以选自下组: 甲醇/四氢呋喃、乙酸甲酯/甲醇、2-丁醇/乙腈、二氯甲烷/正己烷、甲醇/甲苯、1,4-二氧六环/乙醇、四氢呋喃/水、苯甲醚/氯仿、甲基异丁酮/乙醇、乙腈/甲醇或正庚烷/氯仿。

在某些实施方式中, 化合物 1 的晶型 A 可通过气-固扩散法制得。例如, 将化合物 1 放入第一容器中, 然后将所述第一容器敞口置于放有第三溶剂的第二容器中, 所述第二容器的体积大于所述第一容器的体积, 然后将所述第二容器密封, 室温下静置, 得到化合物 1 的晶型。所述第三溶剂可以选自下组: 醇类(例如, 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇等)、醚类(例如, 四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚、苯甲醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环等)、酯类(例如, 乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯等)、酮类(例如, 丙酮、丁酮、甲基乙基酮、甲基异丁酮、N-甲基吡咯烷酮等)、卤代烃(例如, 二氯甲烷、氯仿等)、乙腈、水。

在某些实施方式中, 化合物 1 的晶型 A 和 C 可通过温度循环法制得。例如, 将化合物 1 加入至第四溶剂中, 所得悬浮液进行循环升降温悬浮搅拌(例如, 一个循环为以 4.5°C/min 升温至 50°C, 恒温 30 min, 以 0.1°C/min 降温至 5°C, 恒温 30 min, 进行 3 个循环), 析晶得到化合物 1 的晶型。所述第四溶剂可以选自下组: 醇类(例如, 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇等)、醚类(例如, 四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚、苯甲醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环等)、酯类(例如, 乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯等)、酮类(例如, 丙酮、丁酮、甲基乙基酮、甲基异丁酮、N-甲基吡咯烷酮等)、砜类(例如, 二甲亚砜)、烷烃(例如, C₁₋₇ 烷烃, 包括甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、戊烷、己烷、正庚烷等)、甲苯、乙腈、二甲基甲酰胺, 及其任意混合形成的混合溶剂。所述混合溶剂中的至少两种溶剂体积比可以是任意比例, 例如 1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1、95:1 或以上

任意两个比例范围之间的任意比例。所述混合溶剂可以选自下组：水/二甲基甲酰胺、正己烷/二甲亚砜、乙腈/N-甲基吡咯烷酮。

在某些实施方式中，化合物 1 的晶型 A-E 和无定形形式可通过缓慢挥发法制得。例如，将化合物 1 加入第五溶剂中，得到澄清溶液，缓慢挥发得到化合物 1 的晶型。所述第五溶剂可以选自下组：醇类（例如，甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇等）、醚类（例如，四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚、苯甲醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环等）、酯类（例如，乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯等）、酮类（例如，丙酮、丁酮、甲基乙基酮、甲基异丁酮、N-甲基吡咯烷酮等）、卤代烃（例如，二氯甲烷、氯仿等）、乙腈、水，及其任意混合形成的混合溶剂。所述混合溶剂中的至少两种溶剂体积比可以是任意比例，例如 1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1、95:1 或以上任意两个比例范围之间的任意比例。所述混合溶剂可以选自下组：水/乙醇、乙酸乙酯/甲醇、乙腈/甲醇、甲基叔丁基醚/甲醇、丙酮/二氯甲烷、异丙醇/氯仿。

在某些实施方式中，化合物 1 的晶型 A 和 C 还可通过气-液扩散法制得。例如，将化合物 1 放入第三容器中，并用第六溶剂溶解，然后过滤，将滤液至于第四容器中，然后将所述第四容器敞口置于放有第六溶剂的反溶剂的第五容器中，所述第五容器的体积大于所述第四容器的体积，然后将所述第五容器密封，室温下静置，得到化合物 1 的晶型。所述第六溶剂可以选自下组：醇类（例如，甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇等）、酮类（例如，丙酮、丁酮、甲基乙基酮、甲基异丁酮、N-甲基吡咯烷酮等）、二甲基甲酰胺。所述第六溶剂的反溶剂可以选自下组：乙腈、酯类（例如，乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯等）、烷烃（例如，C₁₋₇ 烷烃，包括甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、戊烷、己烷（例如，环己烷）、正庚烷等）。在某些实施方式中，该方法中的反溶剂体系可以选自下组：乙醇/乙腈、乙醇/正庚烷、乙醇/乙酸乙酯、N-甲基吡咯烷酮/乙酸异丙酯、二甲基甲酰胺/乙腈、二甲基甲酰胺/环己烷。

在某些实施方式中，化合物 1 的晶型 A、D 和无定形形式可通过高聚物诱导出法制得。例如，将化合物 1 溶解于第七溶剂中，得到澄清溶液，然后向溶液中加入混合高聚物，放置在室温下缓慢挥发，得到化合物 1 的晶型。所述第七溶剂可

以选自下组：醇类（例如，甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇等）、卤代烃（例如，二氯甲烷、氯仿等）、乙腈。所述混合高聚物可选自如下：聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚氯乙烯、聚醋酸乙烯酯、羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素的等质量混合物，或者聚己酸内酯、聚乙二醇、聚甲基丙烯酸甲酯、海藻酸钠和羟乙基纤维素的等质量混合物。

在某些实施方式中，化合物 1 的晶型 A-C 和无定形形式可通过反溶剂添加法制得。例如，将化合物 1 溶解于第八溶剂中，随后在搅拌下逐滴加入所述第八溶剂的反溶剂，析晶得到化合物 1 的晶型。所述第八溶剂可以选自下组：醇类（例如，甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇等）、卤代烃（例如，二氯甲烷、氯仿等）、酮类（例如，丙酮、丁酮、甲基乙基酮、甲基异丁酮、N-甲基吡咯烷酮等）、砜类（例如，二甲亚砜）。所述第八溶剂的反溶剂可以选自下组：甲苯、醚类（例如，四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲醚、苯甲醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环等）、醇类（例如，甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、丁醇等）、酯类（例如，乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯等）、酮类（例如，丙酮、丁酮、甲基异丁酮、N-甲基吡咯烷酮等）、水。在某些实施方式中，反溶剂体系可以选自下组：氯仿/甲苯、氯仿/乙酸乙酯、氯仿/环戊基甲醚、甲醇/水、甲醇/四氢呋喃、甲醇/丙酮、二甲亚砜/异丙醇、二甲亚砜/水。

在某些实施方式中，化合物 1 的晶型 A 和 B 可通过研磨法制得。例如，将化合物 1 置于研钵中，任选加入水进行研磨，得到化合物 1 的晶型。

在某些实施方式中，本申请中晶型的制备方法还包括过滤、洗涤或干燥等步骤。

药物组合物

在另一方面，本申请提供了一种药物组合物，其包含化合物 1 和药学上可接受的载体，所述化合物 1 具有选自如下的一种或多种晶型：晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D 以及异丙醇溶剂化物晶型 E。

本申请的化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D 以及异丙醇溶剂化物晶型 E 或药物组合物可以根据需要而配制为所

需的形式，例如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、注射剂（包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液）、栓剂、吸入剂或喷雾剂。

本申请的化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D 以及异丙醇溶剂化物晶型 E 或药物组合物可以以任何合适的给药方式施用于有需要的患者或受试者，例如口服、肠胃外、直肠、经肺或局部给药等方式。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，本申请的化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D 或异丙醇溶剂化物晶型 E 与至少一种常规惰性赋形剂或载体混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，微晶纤维素、淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、碳酸钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型（如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂）可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其他本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性成分的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性成分也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型可包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性成分外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂（如水或其他溶剂）、增溶剂和乳化剂（例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油（特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、

橄榄油、蓖麻油和芝麻油))、甜味剂(例如,甘油、丙二醇、山梨醇、天冬甜素或蔗糖)、防腐剂、增味剂、着色剂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包括生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液,和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂,包括水、乙醇、多元醇林格氏溶液、等渗氯化钠溶液或这些物质的混合物。

用于直肠给药的组合物可包括栓剂等。

用于经肺给药的组合物可包括吸入剂和喷雾剂等。

用于局部给药的组合物可包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体(例如,动物油、植物油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石、氧化锌等)及任何防腐剂、缓冲剂,或必要时可能需要的推进剂一起混合。

除了上述代表性的剂型之外,本领域已知的药学上可接受的载体也可包括在本申请中。这样的载体描述于,例如,“Remingtons Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991), in “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Ed. University of the Sciences in Philadelphia, 21st Edition, LWW (2005), 其以全文引用的方式并入本文。

在某些实施方式中,本申请的化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D 以及异丙醇溶剂化物晶型 E 以治疗和/或预防有效量存在于药物组合物或药物中。在某些实施方案中,本申请的药物组合物可配制为单位剂型。为了清楚起见,本申请提及的含量是指游离碱形式的化合物 1 的当量,不包括所含的溶剂(如果晶型中存在的话)所产生的额外重量。

例如,在单次或多次给药的情况下,本申请化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D 以及异丙醇溶剂化物晶型 E 的剂量可为约 0.01 至约 100 mg/kg 体重/天,约 0.05 至约 100 mg/kg 体重/天,约 0.1 至约 100 mg/kg 体重/天,约 0.5 至约 100 mg/kg 体重/天,约 1 至约 100 mg/kg 体重/天,约 1 至约 90 mg/kg 体重/天,约 1 至约 80 mg/kg 体重/天,约 1 至约 70 mg/kg

体重/天，约 1 至约 60 mg/kg 体重/天，约 1 至约 50 mg/kg 体重/天，约 1 至约 45 mg/kg 体重/天，约 1 至约 40 mg/kg 体重/天，约 1 至约 35 mg/kg 体重/天，或约 1 至约 30 mg/kg 体重/天。在一些情况中，低于上述范围的下限的剂量水平可能也是足够的，而在其他情况中，也可使用高于上述范围的上限的剂量水平而无任何副作用。在一些情况中，单位剂型（如片剂、胶囊）可含有例如约 1-1000 mg，约 1-900 mg，约 1-800 mg，约 1-700 mg，约 1-600 mg，约 1-500 mg，约 1-400 mg，约 1-300 mg，约 1-200 mg，或约 1-100 mg 的本申请的化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D 或异丙醇溶剂化物晶型 E。

本申请化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D 以及异丙醇溶剂化物晶型 E 在药物组合物中的含量可取决于多种因素而不同，例如效力、生物半衰期、疾病类型及其严重程度、待治疗的受试者（如年龄和体重）、特定的施用方式等，本领域技术人员能够根据需要而常规确定所需含量。

同样，本申请化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D 以及异丙醇溶剂化物晶型 E 以及包含其的药物组合物的治疗持续时间和给药时间（剂量之间的时间段、剂量时间点（如饭前、饭后、饭中））也取决于待治疗的受试者、特定晶型及其性质（例如药代动力学性质）、疾病类型及其严重程度、所用的特定组合物和方法而不同，本领域技术人员能够根据需要而常规确定。

在某些实施方式中，本申请所述的药物组合物中至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99%、至少约 99.5%、至少约 99.9%或至少约 99.99%的化合物 1 具有晶型 A。

在某些实施方式中，本申请所述的药物组合物中至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99%、至少约 99.5%、至少约 99.9%或至少约 99.99%的化合物 1 具有晶型 B。

在某些实施方式中，本申请所述的药物组合物中至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99%、至少约 99.5%、至少约 99.9%或至少约 99.99%的化合物 1 具有晶型 C。

在某些实施方式中，本申请所述的药物组合物中至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99%、至少约 99.5%、至少约 99.9%或至少约 99.99%的化合物 1 具有晶型 D。

在某些实施方式中，本申请所述的药物组合物中至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99%、至少约 99.5%、至少约 99.9%或至少约 99.99%的化合物 1 具有晶型 E。

在某些实施方式中，本申请所述的药物组合物进一步包括其他治疗剂。所述其他治疗剂包括抗癌药物，例如，阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿伦单抗(alemtuzumab)、亚利崔托宁(alitretinoin)、安乐普利诺(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、胺磷汀(amifostine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、BCG Live、贝伐单抗(bevacuzimab)、氟尿嘧啶、贝瑟罗汀(bexarotene)、博莱霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、卡普睾酮(calusterone)、卡培他滨(capecitabine)、喜树碱、卡铂、卡莫司汀(carmustine)、塞内昔布(celecoxib)、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、环磷酰胺、阿糖胞苷(cytarabine)、放线菌素 D、达贝泊汀 α (darbepoetin alfa)、道诺霉素、地尼白介素(denileukin)、右雷佐生(dexrazoxane)、多烯紫杉醇、小红莓(中性)、盐酸小红莓、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、表柔比星(epirubicin)、依泊汀 α (epoetin alfa)、埃罗替尼、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷氟达拉滨(floxuridine fludarabine)、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸组胺瑞林(histreltin acetate)、羟基脲(hydroxyurea)、替伊莫单抗(ibrutinomab)、艾达霉素(idarubicin)、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、伊立替康(irinotecan)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、乙酸甲地孕酮

(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤(mercaptopurine)、6-MP、美司钠(mesna)、甲氨蝶呤、甲氧沙林(methoxsalen)、丝裂霉素 C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、诺龙(nandrolone)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸盐(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他汀(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡霉素(plicamycin)、卟吩姆钠(porfimer sodium)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗(rituximab)、沙格司亭(sargramostim)、索拉非尼(sorafenib)、链佐星(streptozocin)、顺丁烯二酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、滑石、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷、VM-26、睾内酯(testolactone)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、6-TG、噻替派(thiotepa)、拓朴替康、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、ATRA、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、伐柔比星(valrubicin)、长春碱、长春新碱、长春瑞滨(vinorelbine)、唑来膦酸盐(zoledronate)或唑来膦酸。

在另一方面，本申请还提供了一种药物组合物的制备方法，包括将化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D、异丙醇溶剂化物晶型 E 或由前述方法制备获得的化合物 1 的晶型 A-E 与药学上可接受的载体混合。

用途

在另一方面，本申请还提供了本申请所述的化合物 1 的晶型 A-E 以及药物组合物在以下中的用途：

- (a) 制备预防或治疗与 SHP2 活性/水平异常相关的疾病或病症的药物；
- (b) 制备预防或治疗 SHP2-介导的疾病或病症的药物；
- (c) 制备抑制 SHP2 活性/水平的抑制剂药物；
- (d) 体外非治疗性地抑制 SHP2 活性/水平；

(e) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；或

(f) 治疗与 SHP2 活性/水平异常相关的疾病或病症。

所述“SHP2-介导的疾病或病症”是指与 SHP2 活性/水平异常相关的疾病或病症，可能是由于受试者体内的 SHP2 异常活化或破坏而引起的 SHP2 活性/水平的异常升高或降低。在某些实施方式中，所述 SHP2-介导的疾病或病症与 SHP2 活性/水平的异常升高相关。在某些实施方式中，所述 SHP2-介导的疾病或病症为癌症。在某些实施方式中，所述癌症选自下组：努南综合征、豹皮综合征、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、头颈的鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤、成胶质细胞瘤、肝细胞癌（HCC）、急性淋巴细胞白血病、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型类畸形/类瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌（骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤）、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、脑和脊髓肿瘤、支气管肿瘤、伯基特（Burkitt）淋巴瘤、子宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、结肠直肠癌、颅咽管瘤、胚胎肿瘤、子宫内膜癌、上皮细胞瘤、室管膜瘤、尤因肉瘤家族肿瘤、眼癌、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤（GIST）、胃肠道间质细胞瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、胰岛细胞瘤（内分泌胰腺）、卡波济肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、白血病、毛细胞白血病、肝癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、间皮瘤、口腔癌、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、口咽癌、骨肉瘤、恶性骨纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、乳头状瘤病、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、松果体中间分化肿瘤、成骨细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞（肾）癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤因肉瘤家族肿瘤、肉瘤、卡波西氏病、Sezary 综合征、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、T 细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、Waldenstrom 巨球蛋白血症和 Wilms 肿瘤。

在另一方面,本申请还提供了一种治疗或预防 SHP2-介导的疾病或病症的方法,包括给予有需要的受试者本申请所述的化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D、异丙醇溶剂化物晶型 E,或者本申请所述的药物组合物。

在另一方面,本申请还提供了用于治疗或预防 SHP2-介导的疾病或病症的化合物 1 的晶型 A、水合物晶型 B、水合物晶型 C、二氯甲烷溶剂化物晶型 D、异丙醇溶剂化物晶型 E,或者包含所述晶型中任意一种或多种的药物组合物。

在另一方面,本申请还提供了一种抑制 SHP2 活性的方法,其包括以下步骤:对此有需要的受试者施用有效量的本申请所述的化合物 1 的晶型 A-E,或对此有需要的受试者施用有效量的本申请所述的药物组合物。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本发明,本申请的实施例仅用于说明本发明的技术方案,并非限定本发明的实质和范围。

在如下实施例的描述中使用的缩写为:

缩写	含义	缩写	含义
MeOH	甲醇	DCM	二氯甲烷
EtOH	乙醇	Anisole	苯甲醚
THF	四氢呋喃	MEK	甲乙酮
ACN	乙腈	IPAc	乙酸异丙酯
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃	CHCl ₃	氯仿
CPME	环戊基甲醚	EtOAc	乙酸乙酯
IPA	异丙醇	DMSO	二甲基亚砷
MTBE	甲基叔丁基醚	n-Heptane	正庚烷
Acetone	丙酮	1,4-Dioxane	1,4-二氧六环
Methyl acetate	乙酸甲酯	2-Butanol	2-丁醇
n-Hexane	正己烷	Toluene	甲苯
NMP	N-甲基吡咯烷酮	Cyclohexane	环己烷

实施例中使用的仪器以及实验条件

1、差示扫描量热仪 (Differential Scanning Calorimeter, DSC)

仪器型号: Mettler Toledo DSC3 + Star e System

吹扫气: 氮气 (50mL/min)

升温速率: 10.0°C/min

温度范围: 20-250°C

2、X-射线粉末衍射谱 (X-ray Powder Diffraction, XRPD)

仪器型号: Rigaku UltimaIV X-射线粉末衍射仪

射线: 单色 Cu-K α 射线 ($\lambda=1.5418\text{\AA}$)

扫描方式: $\theta/2\theta$, 扫描范围: 3-45°

电压: 40kV, 电流: 40mA

3、热重分析仪 (Thermogravimetric Analysis, TGA)

仪器型号: Mettler Toledo TGA2STAR eSystem

吹扫气: 氮气

升温速率: 10.0°C/min

温度范围: 20-250°C

4、动态蒸汽吸附 (Dynamic Vapour Sorption, DVS)

仪器型号: TAQ5000VSA

温度: 25°C

溶剂: 水

湿度变化: 0-95-0-95-0%RH, 步进为 10%, 判断标准为 10000min 之内质量变化小于 0.01%

4、HPLC 方法

仪器型号: Agilent 1100, 具有 VWD 检测器

色谱柱: poroshell 120 EC C18, 3.0 mm/50 mm/2.7 μ m

流动相: A: 0.03% NH_4OH (25%~28%)在水中

B: 0.03% NH_4OH (25%~28%)在乙腈中

洗脱梯度:	时间(min)	%B
	0.0	5
	7.0	95
	8.0	95
	8.1	5
	10.0	5

流动相流速: 1.0 mL/min

运行时间: 10.0 min

进样体积: 2 μ L

检测波长: UV, 254 nm

柱温: 25°C

进样器温度: RT

稀释剂: 乙腈:水 = 1:1 (v:v)

实施例 1: 化合物 1 的晶型 A 的制备、表征与稳定性考察

(i). 化合物 1 的晶型 A 的制备 (室温打浆法)

实施例 1.1

将化合物 1 (20 mg) 放置在玻璃小瓶中, 加入 0.5 mL 甲醇, 得到的浑浊液置于室温下磁力悬浮搅拌 (1000 rpm) 约 4 天后, 离心 (10000 rpm, 2min) 收集固体。对所收集的固体进行 XRPD 表征, 确定所得固体为化合物 1 的晶型 A。

实施例 1.2 ~ 1.15

参照实施例 1.1 的方法, 用不同的溶剂替换实施例 1.1 中的甲醇 (具体如表 1 所示), 经 XRPD 检测确定所得固体均为化合物 1 的晶型 A。

表 1: 选用不同溶剂制备化合物 1 的晶型

实施例编号	选用的溶剂 (v:v)	实施例编号	选用的溶剂 (v:v)
实施例 1.2	EtOH	实施例 1.9	IPAc/CHCl ₃ , 9:1
实施例 1.3	THF	实施例 1.10	EtOAc/DMSO, 9:1
实施例 1.4	ACN	实施例 1.11	MTBE/MeOH, 9:1
实施例 1.5	2-MeTHF/MeOH, 9:1	实施例 1.12	n-Heptane/CHCl ₃ , 9:1
实施例 1.6	CPME/EtOH, 4:1	实施例 1.13	Acetone
实施例 1.7	IPA/DCM, 9:1	实施例 1.14	Acetone/H ₂ O, 986:14
实施例 1.8	Anisole/MEK, 9:1	实施例 1.15	Acetone/H ₂ O, 95:5

(ii). 化合物 1 的晶型 A 的制备 (反溶剂添加法)

实施例 1.16

称取 20 mg 化合物 1 加入到 20 mL 的小瓶内, 用氯仿溶解, 并使用 0.45 μ m 的 PTFE 滤头过滤至另一 20 mL 瓶中。向该澄清溶液中边搅拌 (~750 rpm) 边逐步滴加反溶剂甲苯, 直至有固体析出。当反溶剂总体积加至 5 mL 后, 停止滴加反溶剂。分离析出的固体并进行 XRPD 测试。经 XRPD 检测确定所得固体为化合物 1 的晶型 A。

实施例 1.17 ~ 1.19

参照实施例 1.16 的制备方法, 用不同的反溶剂体系替换实施例 1.16 中的氯仿/甲苯反溶剂体系 (具体如表 2 所示), 经 XRPD 检测确定所得固体均为化合物 1 的晶型 A。

表 2: 选用不同溶剂制备化合物 1 的晶型

实施例编号	选用的反溶剂体系
实施例 1.17	CHCl ₃ /EtOAc
实施例 1.18	CHCl ₃ /CPME
实施例 1.19	DMSO/IPA

(iii). 化合物 1 的晶型 A 的制备 (50°C 打浆法)

实施例 1.20

将 20 mg 化合物 1 放置在玻璃小瓶中, 加入 0.5 mL 异丙醇, 得到的浑浊液置于 50°C 下磁力悬浮搅拌 (750 rpm) 约 1 周, 离心 (10000 rpm, 2min) 收集固体, 经 XRPD 检测确定所得固体为化合物 1 的晶型 A。

实施例 1.21 ~ 1.31

参照实施例 1.20 的制备方法, 将实施例 1.20 中的异丙醇用不同的溶剂替换 (具体如表 3 所示), 经 XRPD 检测确定所得固体均为化合物 1 的晶型 A。

表 3: 选用不同溶剂制备化合物 1 的晶型

实施例编号	选用的溶剂 (v:v)	实施例编号	选用的溶剂 (v:v)
实施例 1.21	MIBK	实施例 1.29	Methyl acetate/MeOH, 4:1
实施例 1.22	2-MeTHF	实施例 1.30	2-Butanol/ACN, 1:1
实施例 1.23	1,4-Dioxane	实施例 1.31	DCM/n-Hexane, 1:1
实施例 1.24	IPAc	实施例 1.32	1,4-Dioxane/EtOH, 9:1
实施例 1.25	MTBE	实施例 1.33	Anisole/CHCl ₃ , 9:1
实施例 1.26	Acetone	实施例 1.34	MIBK/EtOH, 9:1
实施例 1.27	EtOAc	实施例 1.35	ACN/MeOH, 9:1
实施例 1.28	MeOH/THF, 1:9	实施例 1.36	n-Heptane/CHCl ₃ , 1:1

(iv). 化合物 1 的晶型 A 的制备 (缓慢挥发法)

实施例 1.37

将 20 mg 化合物 1 放置在 3mL 小瓶中，加入 0.2~3.0 mL 甲醇溶解，并使用 0.45 μm 的 PTFE 滤头过滤至另一 3mL 小瓶中，用封口膜封住小瓶，并在上面扎 1 个针孔，放置在室温下缓慢挥发。收集所得固体并进行 XRPD 测试，确定为化合物 1 的晶型 A。

实施例 1.38 ~ 1.41

参照实施例 1.37 的制备方法，用不同的溶剂替换实施例 1.37 中的甲醇（具体如表 4 所示），经 XRPD 检测确定所得固体均为化合物 1 的晶型 A。

表 4：选用不同溶剂制备化合物 1 的晶型

实施例编号	选用的溶剂 (v:v)
实施例 1.38	EtOH
实施例 1.39	CHCl_3
实施例 1.40	EtOAc/MeOH, 9:1
实施例 1.41	ACN/MeOH, 9:1

*(v). 化合物 1 的晶型 A 的制备（温度循环法）**实施例 1.42*

称取 20 mg 化合物 1 放置在玻璃小瓶中，加入 0.5 mL 乙醇，得到的悬浮液进行温度循环后（50°C~5°C，0.1°C/min，4 个循环），离心（10000 rpm，2min）收集固体并进行 XRPD 测试，所得固体确定为化合物 1 的晶型 A。

实施例 1.43 ~ 1.51

参照实施例 1.42 的制备方法，用不同的溶剂替换实施例 1.42 中的乙醇（具体如表 5 所示），经 XRPD 检测确定所得固体均为化合物 1 的晶型 A。

表 5：选用不同溶剂制备化合物 1 的晶型

实施例编号	选用的溶剂 (v:v)
实施例 1.43	1,4-Dioxane

实施例 1.44	Anisole
实施例 1.45	IPA
实施例 1.46	MIBK
实施例 1.47	IPAc
实施例 1.48	MTBE
实施例 1.49	Toluene
实施例 1.50	n-Hexane/DMSO, 4:1
实施例 1.51	ACN/NMP, 9:1

(vi). 化合物1的晶型A的制备(气-固扩散法)

实施例 1.52

称取 20 mg 化合物 1 放置在 3 mL 小瓶中, 另在 20 mL 小瓶中加入约 4 mL 水, 将 3 mL 小瓶敞口置于 20 mL 小瓶中后, 将 20 mL 小瓶密封。室温下静置约两周后收集固体并进行 XRPD 测试, 确定所得固体为化合物 1 的晶型 A。

实施例 1.53 ~ 1.59

参照实施例 1.52 的制备方法, 用不同的溶剂替换实施例 1.52 中的水(具体如表 6 所示), 经 XRPD 检测确定所得固体均为化合物 1 的晶型 A。

表 6: 选用不同溶剂制备化合物 1 的晶型

实施例编号	选用溶剂
实施例 1.53	DCM
实施例 1.54	EtOH
实施例 1.55	Acetone
实施例 1.56	EtOAc
实施例 1.57	ACN
实施例 1.58	MTBE
实施例 1.59	THF

(vii). 化合物1的晶型A的制备(气-液扩散法)

实施例 1.60

称取 20 mg 化合物 1 放置在 3 mL 小瓶中，加入 0.2~3.0 mL 乙醇溶解，并使用 0.45 μm 的 PTFE 滤头过滤至另一 3 mL 小瓶中，另取 20 mL 的小瓶向其中加入约 3 mL 的反溶剂乙腈，将装有清液的 3 mL 小瓶敞口置于 20 mL 小瓶后，密封 20 mL 的小瓶并于室温下静置。收集得到的固体并进行 XRPD 测试，确定所得固体为化合物 1 的晶型 A。

实施例 1.61 ~ 1.63

参照实施例 1.60 的制备方法，将实施例 1.60 中的乙醇/乙腈反溶剂体系用不同的反溶剂体系替换（具体如表 7 所示），经 XRPD 检测确定所得固体均为化合物 1 的晶型 A。

表 7：选用不同的反溶剂体系制备化合物 1 的晶型

实施例编号	选用的反溶剂体系
实施例 1.61	NMP/IPAc
实施例 1.62	DMF/ACN
实施例 1.63	DMF/Cyclohexane

(viii). 化合物 1 的晶型 A 的制备（高聚物诱导法）

实施例 1.64

称取 20 mg 化合物 1 于 3 mL 小瓶中，加入 0.2~5.0 mL 乙醇溶解，并使用 0.45 μm 的 PTFE 滤头过滤至另一 3 mL 小瓶中，加入~2 mg 混合高聚物 A，用封口膜封住小瓶，并在上面扎 1 个针孔，放置在室温下缓慢挥发。混合高聚物 A 的组成为：聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚氯乙烯、聚醋酸乙烯酯、羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素（等质量混合）。收集得到的固体并进行 XRPD 测试，确定所得固体为化合物 1 的晶型 A。

实施例 1.65

称取 20 mg 化合物 1 于 3 mL 小瓶中，加入 0.2~5.0 mL 氯仿溶解，并使用 0.45 μm 的 PTFE 滤头过滤至另一 3 mL 小瓶中，加入~2 mg 混合高聚物 B，用封口膜封住小瓶，并在上面扎 1 个针孔，放置在室温下缓慢挥发。混合高聚物 B 的组成

为：聚己酸内酯、聚乙二醇、聚甲基丙烯酸甲酯、海藻酸钠和羟乙基纤维素（等质量混合）。收集得到的固体并进行 XRPD 测试，确定所得固体为化合物 1 的晶型 A。

(ix). 化合物 1 的晶型 A 的制备（研磨法）

实施例 1.66

称取 20 mg 化合物 1 置于研钵中，研磨 15 分钟后收集固体并进行 XRPD 测试，确定所得固体为化合物 1 的晶型 A。

(x). 化合物 1 的晶型 A 的表征数据

XRPD 数据

化合物 1 的晶型 A 的 XRPD 图谱如图 1 所示，在 XRPD 图谱中的峰及其相关强度以及晶面间距数据如表 8 所示。

表 8：化合物 1 的晶型 A 的 XRPD 图谱中的峰

位置[°2 θ]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
6.46	13.68	100.00
11.70	7.56	2.33
12.64	7.00	53.42
12.93	6.85	42.42
13.27	6.67	8.99
13.50	6.56	21.88
14.60	6.07	23.69
16.49	5.38	20.76
17.30	5.12	8.64
17.66	5.02	23.10
18.27	4.86	21.43
18.69	4.75	4.86
19.30	4.60	6.95
20.06	4.43	2.22
21.71	4.09	7.66
22.34	3.98	9.59

位置[°2 θ]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
23.04	3.86	22.77
23.61	3.77	15.49
24.36	3.65	6.50
25.42	3.50	17.15
25.79	3.45	17.75
26.52	3.36	9.30
27.41	3.25	5.11
27.83	3.21	14.89
28.23	3.16	4.39
28.90	3.09	3.84
29.45	3.03	2.46
30.75	2.91	3.01
32.67	2.74	1.91
34.98	2.56	2.14

DSC 和 TGA 数据

化合物 1 的晶型 A 的 DSC 图谱和 TGA 图谱如图 2 所示。DSC 图谱显示化合物 1 的晶型 A 在 153.7°C（峰值温度）处有一个非常浅的放热峰，随后在约 262.0°C（峰值温度）处具有一个急剧的吸热峰，该急剧的吸热峰对应于晶型 A 的熔化。TGA 图谱显示化合物 1 的晶型 A 在 120°C 之前失重为 1.69%，表明化合物 1 的晶型 A 为无水合物晶型。

DVS 引湿性数据

通过 DVS 测试对化合物 1 的晶型 A 进行了引湿性评估。DVS 图谱如图 13 所示。DVS 测试结果显示，化合物 1 的晶型 A 在相对湿度 80.0% 下吸湿增重为 1.88%，表明其略有引湿性。化合物 1 的晶型 A 在 DVS 测试前后的 XRPD 图谱如图 14 所示，其中显示晶型 A 在 DVS 测试前后晶型一致。

(xi). 化合物 1 的晶型 A 的稳定性考察

实施例 1.67

将化合物 1 的晶型 A 分别在 60°C/闭口条件下放置 24 小时、25°C/60% RH 和 40°C/75% RH 条件下敞口放置 1 周后，通过 XRPD 和 HPLC 检测样品的物理和化学稳定性，结果汇总于如下表 9。

HPLC 测试结果如图 11A~11E 所示。由 HPLC 测试结果可以看出，化合物 1 的晶型 A 在上述三种稳定性试验条件下放置后均未发生明显的纯度变化，保持极高的纯度（约 98%），表现出良好的化学稳定性。XRPD 测试结果如图 12 所示，化合物 1 的晶型 A 在 60°C/闭口条件下放置 24 小时以及在 25°C/60% RH 条件下敞口放置 1 周后，均未出现晶型转变，在 40°C/75% RH 条件下敞口放置 1 周后，仅有部分晶型 A 转为水合物晶型 B。

表 9：晶型 A 样品稳定性的试验结果汇总 (HPLC 纯度)

起始晶型	试验条件	HPLC 纯度			晶型变化
		起始 (area %)	放置后 (area %)	相对于起始 (%)	
晶型 A	25°C/60%RH, 1 周	98.41	97.99	99.6	无
	40°C/75%RH, 1 周		97.89	99.5	有
	60°C/闭口, 24 小时	98.60	98.55	99.9	无

实施例 1.68

将化合物 1 的晶型 A 置于氮气保护下加热至不同温度（分别为 30°C、92°C、118°C、132°C 和 175°C）并降温后进行 XRPD 测试。变温 XRPD 图谱如图 15 所示，结果表明，化合物 1 的晶型 A 在加热过程中未发生晶型转变（在高温下观察到的微小偏移由高温下晶格伸缩引起）。

由以上稳定性考察可以看出，化合物 1 的晶型 A 具有极好的稳定性。

实施例 2：化合物 1 的晶型 B 的制备、表征与稳定性考察

(i). 化合物 1 的晶型 B 的制备（反溶剂添加法）

实施例 2.1

将称取 29.8 mg 化合物 1 加入到 20mL 瓶中，加入 4.0 mL 甲醇将其溶解，并使用 0.45 μm 的 PTFE 滤头过滤至另一 20mL 瓶中，后加入 8.0 mL 水至析出沉淀，继续加入 2.0 mL 水至无更多沉淀析出。室温下搅拌 1 h 后，离心分离固体（10000 rpm，2 min）并测试其 XRPD。经 XRPD 检测确定所得固体为化合物 1 的晶型 B。

实施例 2.2

参照实施例 2.1 的制备方法，用二甲亚砜/水反溶剂体系替换实施例 2.1 中的甲醇/水反溶剂体系，经 XRPD 检测确定所得固体为化合物 1 的晶型 B。

(ii). 化合物 1 的晶型 B 的制备（缓慢挥发法）

将 20 mg 化合物 1 放置在玻璃小瓶中，加入 0.2~3.0 mL 甲基叔丁基醚/甲醇（9:1，v:v）溶解，并使用 0.45 μm 的 PTFE 滤头过滤至另一 3mL 小瓶中，用封口膜封住小瓶，并在上面扎 1 个针孔，放置在室温下缓慢挥发。收集所得固体并进行 XRPD 测试，确定为化合物 1 的晶型 B。

(iii). 化合物 1 的晶型 B 的表征数据

^1H NMR 数据

化合物 1 的晶型 B 的 ^1H NMR 图谱如图 16 所示。由 ^1H NMR 图谱可知，化合物 1 的晶型 B 在制备过程中未发生分解，且观察到明显的水信号。

XRPD 数据

化合物 1 的晶型 B 的 XRPD 图谱如图 3 所示，在 XRPD 图谱中的峰及其相关强度以及晶面间距数据如表 10 所示。

表 10: 化合物 1 的晶型 B 的 XRPD 图谱中的峰

位置[2θ]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
7.36	12.02	47.97
10.82	8.17	100.00
11.10	7.97	19.54
11.51	7.69	4.61

14.70	6.03	10.75
15.25	5.81	2.14
15.99	5.54	8.75
17.13	5.18	3.47
18.42	4.82	5.69
18.81	4.72	1.49
19.80	4.48	5.35
20.96	4.24	12.01
21.73	4.09	5.91
23.35	3.81	3.68
23.78	3.74	8.69
25.15	3.54	2.61
27.20	3.28	3.11
28.38	3.14	2.94
29.07	3.07	1.19

DSC 和 TGA 数据

化合物 1 的晶型 B 的 DSC 图谱和 TGA 图谱如图 4 所示。DSC 图谱显示化合物 1 的晶型 B 在 113.5°C 和 266.8°C（峰值温度）处共有两个急剧的吸热峰，另外在 161.8°C（峰值温度）有一个放热峰。TGA 图谱显示化合物 1 的晶型 B 在 120°C 前失重为 12.75%。

(iv). 化合物 1 的晶型 B 的稳定性考察

实施例 2.2

将化合物 1 的晶型 B 置于氮气保护下加热至不同温度（分别为 130°C 和 180°C）并冷却至室温后进行 XRPD 测试。变温 XRPD 图谱如图 20 所示，结果表明，当将晶型 B 加热至 130°C 并冷却至室温后，晶型 B 转化无定形形式；当将晶型 B 加热至 180°C 并冷却至室温后，晶型 B 转化为晶型 A。

根据化合物 1 的晶型 B 的制备方法、热分析数据、¹H NMR 测试和变温 XRPD 测试结果，推测晶型 B 为水合物，其中水分子与化合物 1 的摩尔比为约 3.9:1，

其在高温加热过程中首先脱水转化为无定形形式，随后经过高温重结晶转化为晶型 A。

实施例 3：化合物 1 的晶型 C 的制备、表征与稳定性考察

(i). 化合物 1 的晶型 C 的制备（室温打浆法）

实施例 3.1

将化合物 1（20 mg）放置在玻璃小瓶中，加入 0.5 mL 丙酮/水（6:4，v:v）配成悬浊液，于室温下以~ 750 rpm 转速悬浮搅拌约 48 小时后，离心（10000 rpm，2min）收集固体。对所收集的固体进行 XRPD 表征，确定所得固体为化合物 1 的晶型 C。

实施例 3.2

参照实施例 3.1 的制备方法，用 1,4-二氧六环/水（4:1，v:v）替换实施例 3.1 中的丙酮/水，经 XRPD 检测确定所得固体为化合物 1 的晶型 C。

(ii). 化合物 1 的晶型 C 的制备（缓慢挥发法）

实施例 3.3

称取 20 mg 的化合物 1 至 3 mL 小瓶中，加入 3.0 mL 水/乙醇（4:1，v:v）溶解，并使用 0.45 μm 的 PTFE 滤头过滤至另一 3 mL 小瓶中，用封口膜封住小瓶，并在上面扎 1 个针孔，放置在室温下缓慢挥发。收集所得固体并进行 XRPD 测试，确定所得固体为化合物 1 的晶型 C。

(iii). 化合物 1 的晶型 C 的制备（温度循环法）

实施例 3.4

称取 20 mg 化合物 1 放置在玻璃小瓶中，加入 0.5 mL 水，得到的悬浮液进行温度循环后（50°C~5°C，0.1°C/min，4 个循环），离心（10000 rpm，2min）收集固体并进行 XRPD 测试，确定所得固体为化合物 1 的晶型 C。

(iv). 化合物 1 的晶型 C 的制备（气-液扩散法）

实施例 3.5

称取 20 mg 化合物 1 放置在 3 mL 小瓶中，加入 0.2~3.0 mL 乙醇溶解，并使用 0.45 μm 的 PTFE 滤头过滤至另一 3 mL 小瓶中，另取 20 mL 的小瓶向其中加入约 3 mL 的反溶剂正庚烷，将装有清液的 3 mL 小瓶敞口置于 20 mL 小瓶后，密封 20 mL 的小瓶并于室温下静置。收集得到的固体并进行 XRPD 测试，确定所得固体为化合物 1 的晶型 C。

实施例 3.6

参照实施例 3.5 的制备方法，用乙醇/乙酸乙酯反溶剂体系替换实施例 3.5 中的乙醇/正庚烷反溶剂体系，经 XRPD 检测确定所得固体均为化合物 1 的水合物晶型 C。

(v). 化合物 1 的晶型 C 的表征数据

^1H NMR 数据

化合物 1 的晶型 C 的 ^1H NMR 图谱如图 17 所示。由 ^1H NMR 图谱可知，化合物 1 的晶型 C 在制备过程中未发生分解，且观察到明显的水信号。

XRPD 数据

化合物 1 的晶型 C 的 XRPD 图谱如图 5 所示，在 XRPD 图谱中的峰及其相关强度以及晶面间距数据如表 11 所示。

表 11：化合物 1 的晶型 C 的 XRPD 图谱中的峰

位置[2θ]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
7.33	12.06	100.00
11.08	7.98	76.17
14.70	6.03	33.10
15.20	5.83	11.20
16.23	5.46	25.00
17.33	5.12	4.75
17.60	5.04	3.59
18.85	4.71	27.24
20.05	4.43	12.06
21.20	4.19	29.31

位置[°2 θ]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
22.03	4.04	22.90
23.70	3.75	8.45
24.33	3.66	26.38
25.09	3.55	3.17
25.73	3.46	6.99
27.07	3.29	3.25
27.51	3.24	5.74
28.35	3.15	3.89
29.13	3.07	12.08
29.63	3.01	3.22
30.72	2.91	2.84
32.51	2.75	1.80
33.61	2.67	1.20
35.08	2.56	0.75
37.61	2.39	1.01

DSC 和 TGA 数据

化合物 1 的晶型 C 的 DSC 图谱和 TGA 图谱如图 6 所示。DSC 图谱显示化合物 1 的晶型 C 在 46.4°C (峰值温度) 处有一个非常浅的吸热峰, 随后在 117.2°C、265.6°C (峰值温度) 处有两个急剧的吸热峰, 另外还在 147.0°C (峰值温度) 处有一个放热峰。TGA 图谱显示化合物 1 的晶型 C 在 120°C 之前失重为 12.23%。

(vi). 化合物 1 的晶型 C 的稳定性考察

实施例 3.7

将化合物 1 的晶型 C 置于氮气保护下加热至不同温度 (分别为 130°C 和 160°C) 并冷却至室温后进行 XRPD 测试。变温 XRPD 图谱如图 21 所示, 结果表明, 当将晶型 C 加热至 130°C 并冷却至室温后, 晶型 C 转化为无定形形式; 当晶型 C 加热至 160°C 并冷却至室温后, 晶型 C 转化为晶型 A。

根据化合物 1 的晶型 C 的制备方法、热分析数据、¹H NMR 测试和变温 XRPD 测试结果, 推测晶型 C 为水合物, 其中水分子与化合物 1 的摩尔比为约 3.7:1,

其在高温加热过程中首先脱水转化为无定形形式，随后经过高温重结晶转化为晶型 A。

实施例 4：化合物 1 的晶型 D 的制备、表征与稳定性考察

(i). 化合物 1 的晶型 D 的制备（室温打浆法）

实施例 4.1

将化合物 1 (20 mg) 放置在玻璃小瓶中，加入 0.5 mL 二氯甲烷配成悬浊液，于室温下以~750 rpm 转速悬浮搅拌约一周后，离心（10000 rpm，2min）收集固体。对所收集的固体进行 XRPD 表征，确定所得固体为化合物 1 的晶型 D。

(ii). 化合物 1 的晶型 D 的制备（缓慢挥发法）

实施例 4.2

称取 20 mg 的化合物 1 至 3 mL 小瓶中，加入 3.0 mL 二氯甲烷溶解，并使用 0.45 μm 的 PTFE 滤头过滤至另一 3 mL 小瓶中，用封口膜封住小瓶，并在上面扎 1 个针孔，放置在室温下缓慢挥发。收集所得固体并进行 XRPD 测试，确定所得固体为化合物 1 的晶型 D。

(iii). 化合物 1 的晶型 D 的表征数据

^1H NMR 数据

化合物 1 的晶型 D 的 ^1H NMR 图谱如图 18 所示。由 ^1H NMR 图谱可知，化合物 1 的晶型 D 在制备过程中未发生分解，且观察到明显的二氯甲烷信号。

XRPD 数据

化合物 1 的晶型 D 的 XRPD 图谱如图 7 所示，在 XRPD 图谱中的峰及其相关强度以及晶面间距数据如表 12 所示。

表 12：化合物 1 的晶型 D 的 XRPD 图谱中的峰

位置[2θ]	晶面间距[Å]	相对高度[%]
8.24	10.73	68.92
9.13	9.68	13.34

12.89	6.87	39.97
13.46	6.58	100.00
15.32	5.78	81.91
15.90	5.57	66.31
16.84	5.26	68.01
18.45	4.81	29.75
20.26	4.38	6.79
21.83	4.07	27.99
23.08	3.85	24.30
23.80	3.74	22.51
25.59	3.48	25.10

DSC 和 TGA 数据

化合物 1 的晶型 D 的 DSC 图谱和 TGA 图谱如图 8 所示。DSC 图谱显示化合物 1 的晶型 D 在 59.8°C、124.1°C 和 129.8°C (峰值温度) 处共有三个吸热峰。TGA 图谱显示化合物 1 的晶型 D 在 150°C 前失重为 13.08%。

(iv). 化合物 1 的晶型 D 的稳定性考察

将化合物 1 的晶型 D 置于氮气保护下加热至不同温度 (分别为 100°C 和 160°C) 并冷却至室温后进行 XRPD 测试。变温 XRPD 图谱如图 22 所示, 结果表明, 当将晶型 D 加热至 100°C 并冷却至室温后, 结晶度明显下降; 当将晶型 D 加热至 160°C 并冷却至室温后, 观察到晶型 A 的衍射信号。

根据化合物 1 的晶型 D 的制备方法、热分析数据、¹H NMR 测试和变温 XRPD 测试结果, 推测晶型 D 为二氯甲烷溶剂化物, 其中二氯甲烷与化合物 1 的摩尔比为约 0.8:1, 其在高温加热过程中脱溶剂并经过高温重结晶转化为晶型 A。

实施例 5: 化合物 1 的晶型 E 的制备、表征与稳定性考察

(i). 化合物 1 的晶型 E 的制备 (缓慢挥发法)

实施例 5.1

称取 20 mg 的化合物 1 至 3 mL 小瓶中, 加入 3.0 mL 异丙醇/氯仿 (9:1, v:v) 溶解, 并使用 0.45 μm 的 PTFE 滤头过滤至另一 3 mL 小瓶中, 用封口膜封住小

瓶，并在上面扎 1 个针孔，放置在室温下缓慢挥发。收集所得固体并进行 XRPD 测试，确定所得固体为化合物 1 的晶型 E。

(ii). **化合物 1 的晶型 E 的表征数据**

¹H NMR 数据

化合物 1 的晶型 E 的 ¹H NMR 图谱如图 19 所示。由 ¹H NMR 图谱可知，化合物 1 的晶型 E 在制备过程中未发生分解，且观察到明显的异丙醇信号。

XRPD 数据

化合物 1 的晶型 E 的 XRPD 图谱如图 9 所示，在 XRPD 图谱中的峰及其相关强度以及晶面间距数据如表 13 所示。

表 13：化合物 1 的晶型 E 的 XRPD 图谱中的峰

位置[°2θ]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
5.85	15.10	7.79
8.00	11.05	5.64
9.10	9.72	19.29
11.69	7.57	8.77
13.03	6.79	12.30
13.49	6.56	64.45
14.75	6.00	7.47
15.30	5.79	1.33
16.35	5.42	7.58
17.56	5.05	3.48
18.24	4.86	100.00
20.13	4.41	12.59
20.60	4.31	4.52
21.05	4.22	6.18
22.63	3.93	19.44
23.35	3.81	10.00
24.12	3.69	2.94
25.06	3.55	19.12
25.52	3.49	3.43

位置[°2 θ]	晶面间距[Å]	相对强度[%]
27.51	3.24	15.47
29.46	3.03	16.79
30.90	2.89	2.00
34.20	2.62	5.58
35.51	2.53	8.84
36.24	2.48	0.15
36.93	2.43	8.51

DSC 和 TGA 数据

化合物 1 的晶型 E 的 DSC 图谱和 TGA 图谱如图 10 所示。DSC 图谱显示化合物 1 的晶型 E 在 123.6°C 和 269.0°C（峰值温度）处共有两个吸热峰。TGA 图谱显示化合物 1 的晶型 E 在 100°C 之前失重为 4.96%，在 100 至 150°C 之间失重为 12.54%。

(iii). 化合物 1 的晶型 E 的稳定性考察

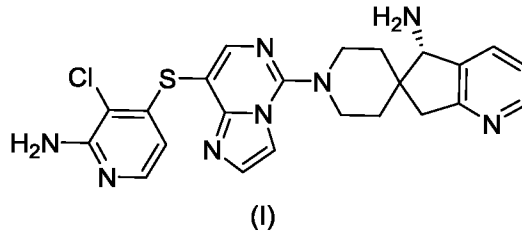
实施例 5.2

将化合物 1 的晶型 E 置于氮气保护下加热至不同温度（分别为 96°C 和 180°C）并冷却至室温后进行 XRPD 测试。变温 XRPD 图谱如图 23 所示，结果表明，当将晶型 E 加热至 96°C 并冷却至室温后，观察到少量晶型 A 的衍射信号；当将晶型 E 加热至 180°C 并冷却至室温后，晶型 E 完全转化为晶型 A。

根据化合物 1 的晶型 E 的制备方法、热分析数据、¹H NMR 测试和变温 XRPD 测试结果，推测晶型 E 为异丙醇溶剂化物，其中异丙醇分子与化合物 1 的摩尔比为约 1:1，其在高温加热过程中经过重结晶转化为晶型 A。

权 利 要 求 书

1. 一种式 (I) 所示的化合物 1 的晶型 A, 其特征在于, 所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱具有一个或多个选自下组的峰: 约 6.46°、约 12.64°和约 12.93° 2 θ



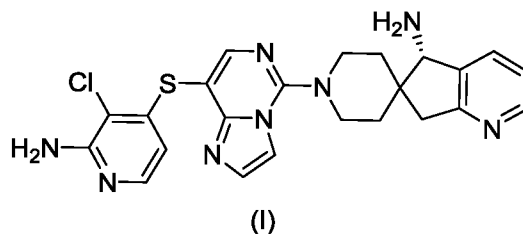
2. 如权利要求 1 所述的晶型 A, 其特征在于, 所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱具有所有选自下组的峰: 约 6.46°、约 12.64°和约 12.93° 2 θ 。
3. 如权利要求 1 所述的晶型 A, 其特征在于, 所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱还具有一个或多个选自下组的峰: 约 13.50°、约 14.60°、约 16.49°、约 17.66°、约 18.27°和约 23.04° 2 θ 。
4. 如权利要求 3 所述的晶型 A, 其特征在于, 所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱还具有两个或更多个选自下组的峰: 约 13.50°、约 14.60°、约 16.49°、约 17.66°、约 18.27°和约 23.04° 2 θ 。
5. 如权利要求 3 所述的晶型 A, 其特征在于, 所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱还具有三个或更多个选自下组的峰: 约 13.50°、约 14.60°、约 16.49°、约 17.66°、约 18.27°和约 23.04° 2 θ 。
6. 如权利要求 3 所述的晶型 A, 其特征在于, 所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱还具有所有选自下组的峰: 约 13.50°、约 14.60°、约 16.49°、约 17.66°、约 18.27°和约 23.04° 2 θ 。
7. 如前述权利要求中任一项所述的晶型 A, 其特征在于, 所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱还具有一个或多个选自下组的峰: 约 23.61°、约 25.42°、约 25.79°和约 27.83° 2 θ 。

8. 如前述权利要求中任一项所述的晶型 A，其特征在于，所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱还具有两个或更多个选自下组的峰：约 23.61°、约 25.42°、约 25.79°和约 27.83° 2 θ 。
9. 如前述权利要求中任一项所述的晶型 A，其特征在于，所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱还具有三个或更多个选自下组的峰：约 23.61°、约 25.42°、约 25.79°和约 27.83° 2 θ 。
10. 如前述权利要求中任一项所述的晶型 A，其特征在于，所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱还具有所有选自下组的峰：约 23.61°、约 25.42°、约 25.79°和约 27.83° 2 θ 。
11. 如前述权利要求中任一项所述的晶型 A，其特征在于，所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱具有所有选自下组的峰：

°2 θ	°2 θ	°2 θ	°2 θ
6.46	17.30	23.04	28.23
11.70	17.66	23.61	28.90
12.64	18.27	24.36	29.45
12.93	18.69	25.42	30.75
13.27	19.30	25.79	32.67
13.50	20.06	26.52	34.98
14.60	21.71	27.41	
16.49	22.34	27.83	。

12. 如前述权利要求中任一项所述的晶型 A，其特征在于，所述晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。
13. 如前述权利要求中任一项所述的晶型 A，其特征在于，所述晶型 A 的差示扫描量热（DSC）图谱包括于约 262.0°C 处的吸热峰。
14. 如权利要求 13 所述的晶型 A，其特征在于，所述晶型 A 的差示扫描量热（DSC）图谱如图 2 所示。
15. 一种式 (I) 所示的化合物 1 的水合物的晶型 B，其特征在于，所述晶型

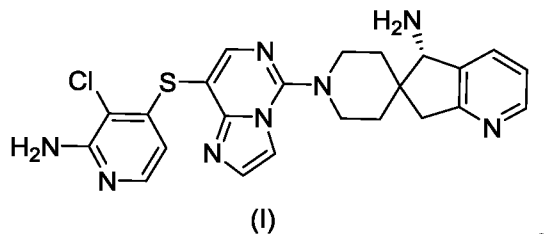
B 的 X-射线粉末衍射图谱具有一个或多个选自下组的峰：约 7.36°、约 10.82°和约 11.10° 2θ



16. 如权利要求 15 所述的晶型 B，其特征在于，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱具有所有选自下组的峰：约 7.36°、约 10.82°和约 11.10° 2θ。
17. 如权利要求 15 所述的晶型 B，其特征在于，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱还具有一个或多个选自下组的峰：约 14.70°、约 15.99°、约 20.96°和约 23.78° 2θ。
18. 如权利要求 15 所述的晶型 B，其特征在于，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱还具有两个或更多个选自下组的峰：约 14.70°、约 15.99°、约 20.96°和约 23.78° 2θ。
19. 如权利要求 15 所述的晶型 B，其特征在于，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱还具有三个或更多个选自下组的峰：约 14.70°、约 15.99°、约 20.96°和约 23.78° 2θ。
20. 如权利要求 15 所述的晶型 B，其特征在于，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱还具有所有选自下组的峰：约 14.70°、约 15.99°、约 20.96°和约 23.78° 2θ。
21. 如权利要求 15 所述的晶型 B，其特征在于，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱具有所有选自下组的峰：

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
7.36	15.25	19.80	25.15
10.82	15.99	20.96	27.20
11.10	17.13	21.73	28.38
11.51	18.42	23.35	29.07
14.70	18.81	23.78	。

22. 如权利要求 15-21 中任一项所述的晶型 B，其特征在于，所述晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示。
23. 如权利要求 15-22 中任一项所述的晶型 B，其特征在于，所述晶型 B 的差示扫描量热（DSC）图谱包括于约 113.5°C 和约 266.8°C 处的吸热峰。
24. 如权利要求 23 所述的晶型 B，其特征在于，所述晶型 B 的差示扫描量热（DSC）图谱如图 4 所示。
25. 如权利要求 15-24 中任一项所述的晶型 B，其特征在于，在所述晶型 B 中水分子与所述化合物 1 的摩尔比为约 3.9:1。
26. 一种式 (I) 所示的化合物 1 的水合物的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱具有一个或多个选自下组的峰：约 7.33°、约 11.08°和约 14.70° 2θ



27. 如权利要求 26 所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱具有所有选自下组的峰：约 7.33°、约 11.08°和约 14.70° 2θ。
28. 如权利要求 26 所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱还具有一个或多个选自下组的峰：约 16.23°、约 18.85°、约 21.20°、约 22.03°和约 24.33° 2θ。
29. 如权利要求 26 所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱还具有两个或更多个选自下组的峰：约 16.23°、约 18.85°、约 21.20°、约 22.03°和约 24.33° 2θ。
30. 如权利要求 26 所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱还具有三个或更多个选自下组的峰：约 16.23°、约 18.85°、约 21.20°、

约 22.03°和约 24.33° 2 θ 。

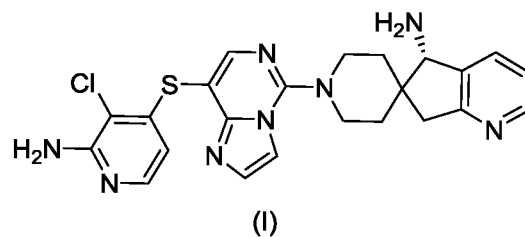
31. 如权利要求 26 所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱还具有所有选自下组的峰：约 16.23°、约 18.85°、约 21.20°、约 22.03°和约 24.33° 2 θ 。
32. 如权利要求 26-31 中任一项所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱还具有一个或多个选自下组的峰：约 15.20°、约 20.05°、约 23.70°和约 29.13° 2 θ 。
33. 如权利要求 26-32 中任一项所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱还具有两个或更多个选自下组的峰：约 15.20°、约 20.05°、约 23.70°和约 29.13° 2 θ 。
34. 如权利要求 26-33 中任一项所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱还具有三个或更多个选自下组的峰：约 15.20°、约 20.05°、约 23.70°和约 29.13° 2 θ 。
35. 如权利要求 26-34 中任一项所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱还具有所有选自下组的峰：约 15.20°、约 20.05°、约 23.70°和约 29.13° 2 θ 。
36. 如权利要求 26-35 中任一项所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱具有所有选自下组的峰：

°2 θ	°2 θ	°2 θ	°2 θ
7.33	18.85	25.73	32.51
11.08	20.05	27.07	33.61
14.70	21.20	27.51	35.08
15.20	22.03	28.35	37.61
16.23	23.70	29.13	
17.33	24.33	29.63	
17.60	25.09	30.72	。

37. 如权利要求 26-36 中任一项所述的晶型 C，其特征在于，所述晶型 C 的

X-射线粉末衍射图谱如图 5 所示。

38. 如权利要求 26-37 中任一项所述的晶型 C, 其特征在于, 所述晶型 C 的差示扫描量热 (DSC) 图谱包括于约 117.2°C 和约 265.6°C 处的吸热峰。
39. 如权利要求 38 所述的晶型 C, 其特征在于, 所述晶型 C 的差示扫描量热 (DSC) 图谱如图 6 所示。
40. 如权利要求 26-39 中任一项所述的晶型 C, 其特征在于, 在所述晶型 C 中水分子与所述化合物 1 的摩尔比为约 3.7:1。
41. 一种式 (I) 所示的化合物 1 的二氯甲烷溶剂化物的晶型 D, 其特征在于, 所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱具有一个或多个选自下组的峰: 约 8.24°、约 13.46°和约 15.32° 2θ



42. 如权利要求 41 所述的晶型 D, 其特征在于, 所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱具有所有选自下组的峰: 约 8.24°、约 13.46°和约 15.32° 2θ。
43. 如权利要求 41 所述的晶型 D, 其特征在于, 所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱还具有一个或多个选自下组的峰: 约 12.89°、约 15.90°和约 16.84° 2θ。
44. 如权利要求 41 所述的晶型 D, 其特征在于, 所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱还具有两个或更多个选自下组的峰: 约 12.89°、约 15.90°和约 16.84° 2θ。
45. 如权利要求 41 所述的晶型 D, 其特征在于, 所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱还具有所有选自下组的峰: 约 12.89°、约 15.90°和约 16.84° 2θ。
46. 如权利要求 41-45 中任一项所述的晶型 D, 其特征在于, 所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱还具有一个或多个选自下组的峰: 约 18.45°、约

21.83°、约 23.08°、约 23.80°和约 25.59° 2θ。

47. 如权利要求 41-46 中任一项所述的晶型 D，其特征在于，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱还具有两个或更多个选自下组的峰：约 18.45°、约 21.83°、约 23.08°、约 23.80°和约 25.59° 2θ。

48. 如权利要求 41-47 中任一项所述的晶型 D，其特征在于，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱还具有三个或更多个选自下组的峰：约 18.45°、约 21.83°、约 23.08°、约 23.80°和约 25.59° 2θ。

49. 如权利要求 41-48 中任一项所述的晶型 D，其特征在于，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱还具有所有选自下组的峰：约 18.45°、约 21.83°、约 23.08°、约 23.80°和约 25.59° 2θ。

50. 如权利要求 41-49 中任一项所述的晶型 D，其特征在于，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱具有所有选自下组的峰：

°2θ	°2θ
8.24	18.45
9.13	20.26
12.89	21.83
13.46	23.08
15.32	23.80
15.90	25.59
16.84	

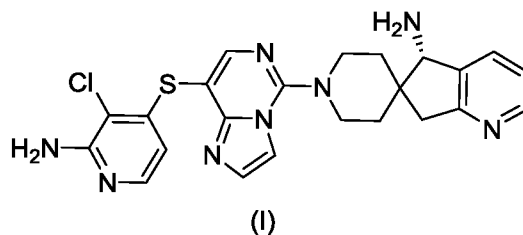
51. 如权利要求 41-50 中任一项所述的晶型 D，其特征在于，所述晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱如图 7 所示。

52. 如权利要求 41-52 中任一项所述的晶型 D，其特征在于，所述晶型 D 的差示扫描量热（DSC）图谱包括于约 124.1°C 处的吸热峰。

53. 如权利要求 41-53 中任一项所述的晶型 D，其特征在于，所述晶型 D 的差示扫描量热（DSC）图谱如图 8 所示。

54. 如权利要求 41-53 中任一项所述的晶型 D，其特征在于，在所述晶型 D 中二氯甲烷分子与所述化合物 1 的摩尔比为约 0.8:1。

55. 一种式 (I) 所示的化合物 1 的异丙醇溶剂化物的晶型 E, 其特征在于, 所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱具有一个或多个选自下组的峰: 约 9.10°、约 13.49°和约 18.24° 2θ



56. 如权利要求 55 所述的晶型 E, 其特征在于, 所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱具有所有选自下组的峰: 约 9.10°、约 13.49°和约 18.24° 2θ。
57. 如权利要求 55 所述的晶型 E, 其特征在于, 所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱还具有一个或多个选自下组的峰: 约 13.03°、约 20.13°、约 22.63°、约 23.35°、约 25.06°、约 27.51°和约 29.46° 2θ。
58. 如权利要求 55 所述的晶型 E, 其特征在于, 所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱还具有两个或更多个选自下组的峰: 约 13.03°、约 20.13°、约 22.63°、约 23.35°、约 25.06°、约 27.51°和约 29.46° 2θ。
59. 如权利要求 55 所述的晶型 E, 其特征在于, 所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱还具有三个或更多个选自下组的峰: 约 13.03°、约 20.13°、约 22.63°、约 23.35°、约 25.06°、约 27.51°和约 29.46° 2θ。
60. 如权利要求 55 所述的晶型 E, 其特征在于, 所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱还具有所有选自下组的峰: 约 13.03°、约 20.13°、约 22.63°、约 23.35°、约 25.06°、约 27.51°和约 29.46° 2θ。
61. 如权利要求 55-60 中任一项所述的晶型 E, 其特征在于, 所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱具有所有选自下组的峰:

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
5.85	15.30	22.63	30.90
8.00	16.35	23.35	34.20
9.10	17.56	24.12	35.51
11.69	18.24	25.06	36.24

$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$
13.03	20.13	25.52	36.93
13.49	20.60	27.51	
14.75	21.05	29.46	。

62. 如权利要求 55-62 中任一项所述的晶型 E, 其特征在于, 所述晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱如图 9 所示。

63. 如权利要求 55-62 中任一项所述的晶型 E, 其特征在于, 所述晶型 E 的差示扫描量热 (DSC) 图谱包括于约 123.6°C 和约 269.0°C 处的吸热峰。

64. 如权利要求 55-63 中任一项所述的晶型 E, 其特征在于, 所述晶型 E 的差示扫描量热 (DSC) 图谱如图 10 所示。

65. 如权利要求 55-64 中任一项所述的晶型 E, 其特征在于, 在所述晶型 E 中异丙醇分子与所述化合物 1 的摩尔比为约 1:1。

66. 如权利要求 1-65 中任一项所述的晶型, 其特征在于, 所述晶型是基本上纯的晶型, 其中所述基本上纯是指具有大于 90wt% 的纯度。

67. 一种药物组合物, 其包含式 (I) 所示的化合物 1 和药学上可接受的载体, 所述化合物 1 具有选自如下的晶型: 如权利要求 1-14 中任一项所述的晶型 A、如权利要求 15-25 中任一项所述的晶型 B、如权利要求 26-40 中任一项所述的晶型 C、如权利要求 41-54 中任一项所述的晶型 D 以及如权利要求 55-65 中任一项所述的晶型 E。

68. 如权利要求 67 所述的药物组合物, 其中至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99%、至少约 99.5%、至少约 99.9% 或至少约 99.99% 的化合物 1 具有晶型 A。

69. 如权利要求 67 所述的药物组合物, 其中至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99%、至少约 99.5%、至少约 99.9% 或至少约 99.99% 的化合物 1 具有晶型 B。

70. 如权利要求 67 所述的药物组合物, 其中至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99%、至少约 99.5%、至少约 99.9% 或至少约 99.99% 的

化合物 1 具有晶型 C。

71. 如权利要求 67 所述的药物组合物，其中至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99%、至少约 99.5%、至少约 99.9%或至少约 99.99%的化合物 1 具有晶型 D。

72. 如权利要求 67 所述的药物组合物，其中至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99%、至少约 99.5%、至少约 99.9%或至少约 99.99%的化合物 1 具有晶型 E。

73. 如权利要求 67 所述的药物组合物，其进一步包括其他治疗剂。

74. 一种药物组合物的制备方法，其包括将如权利要求 1-66 中任一项所述的晶型和药学上可接受的载体进行混合。

75. 如权利要求 1-66 中任一项所述的晶型或如权利要求 67-73 中任一项所述的药物组合物在以下中的用途：

(a) 制备预防或治疗与 SHP2 活性/水平异常相关的疾病或病症的药物；

(b) 制备预防或治疗 SHP2-介导的疾病或病症的药物；

(c) 制备抑制 SHP2 活性/水平的抑制剂药物；

(d) 体外非治疗性地抑制 SHP2 活性/水平；

(e) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；或

(f) 治疗与 SHP2 活性/水平异常相关的疾病或病症。

76. 根据权利要求 75 所述的用途，其中，所述与 SHP2 活性/水平异常相关的疾病或病症或者 SHP2-介导的疾病或病症为癌症，所述癌症选自下组：努南综合征、豹皮综合征、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、乳腺癌、食道癌、肺癌、结肠癌、头癌、头颈的鳞状细胞癌、胃癌、间变性大细胞淋巴瘤、成胶质细胞瘤、肝细胞癌(HCC)、急性淋巴细胞白血病、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型类畸形/类瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌（骨肉瘤和恶性纤维

维组织细胞瘤)、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、脑和脊髓肿瘤、支气管肿瘤、伯基特(Burkitt)淋巴瘤、子宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、结肠直肠癌、颅咽管瘤、胚胎肿瘤、子宫内膜癌、上皮细胞瘤、室管膜瘤、尤因肉瘤家族肿瘤、眼癌、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、胃肠道间质细胞瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、胰岛细胞瘤(内分泌胰腺)、卡波济肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、白血病、毛细胞白血病、肝癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、间皮瘤、口腔癌、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、口咽癌、骨肉瘤、恶性骨纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、乳头状瘤病、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、松果体中间分化肿瘤、成骨细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾)癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤因肉瘤家族肿瘤、肉瘤、卡波西氏病、Sezary 综合征、皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、T 细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、Waldenstrom 巨球蛋白血症和 Wilms 肿瘤。

77. 一种抑制 SHP2 活性的方法，其包括以下步骤：对此需要的受试者施用有效量的如权利要求 1-66 中任一项所述的晶型，或对此需要的受试者施用有效量的如权利要求 67-73 中任一项所述的药物组合物。

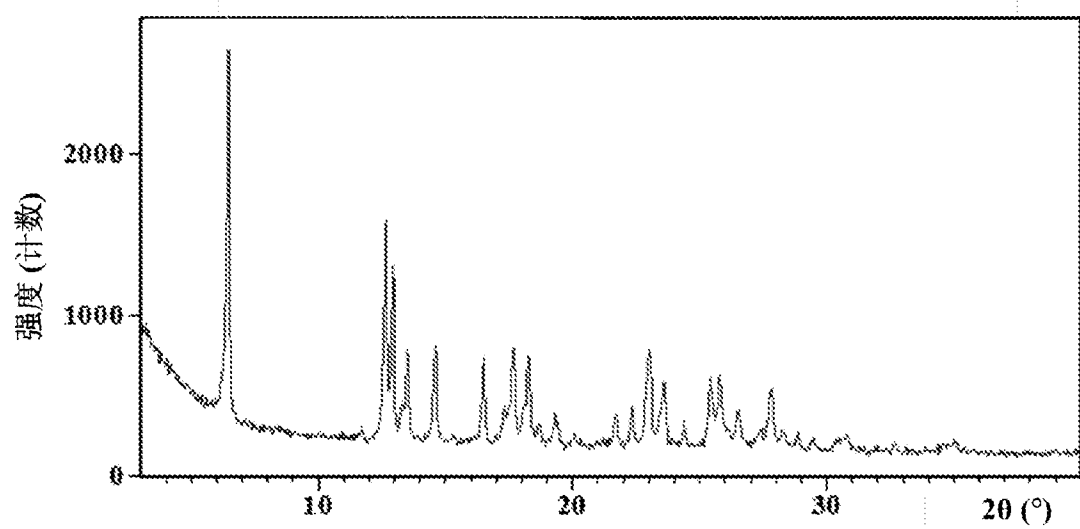


图 1

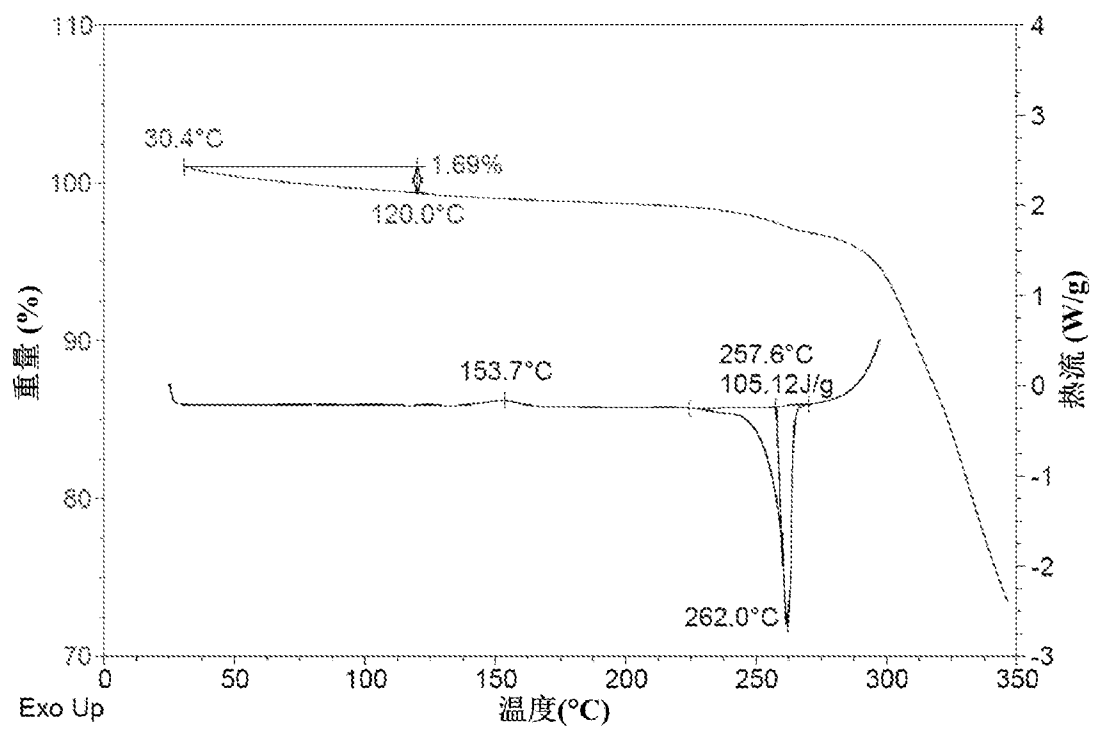


图 2

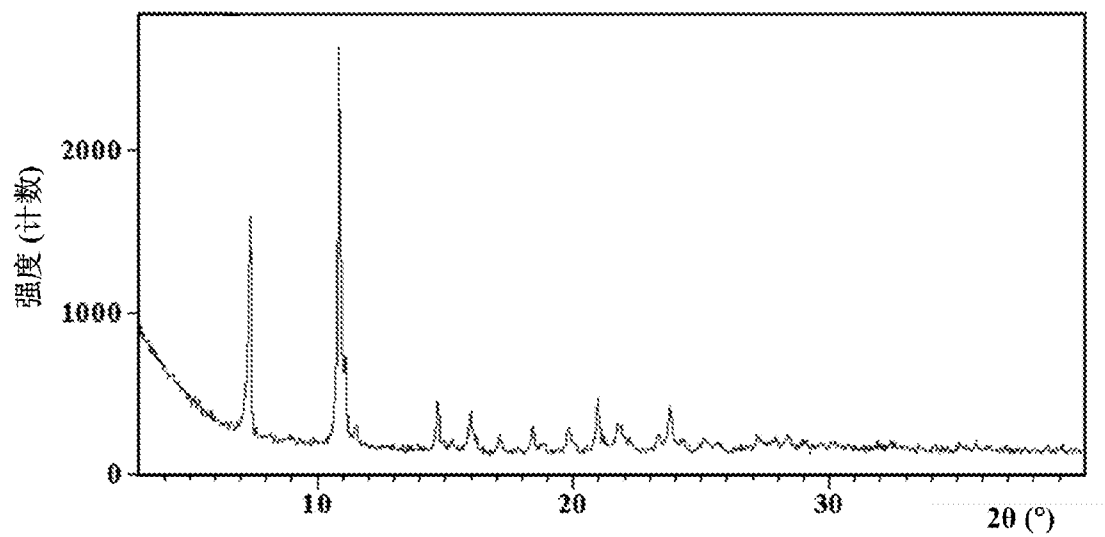


图 3

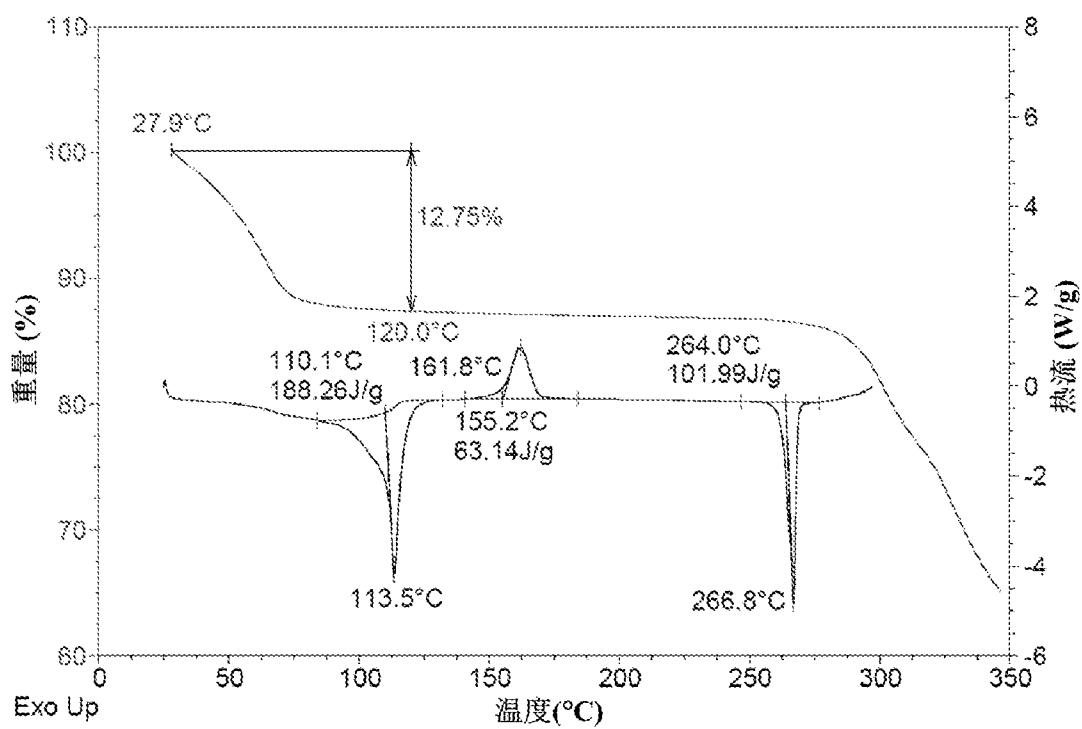


图 4

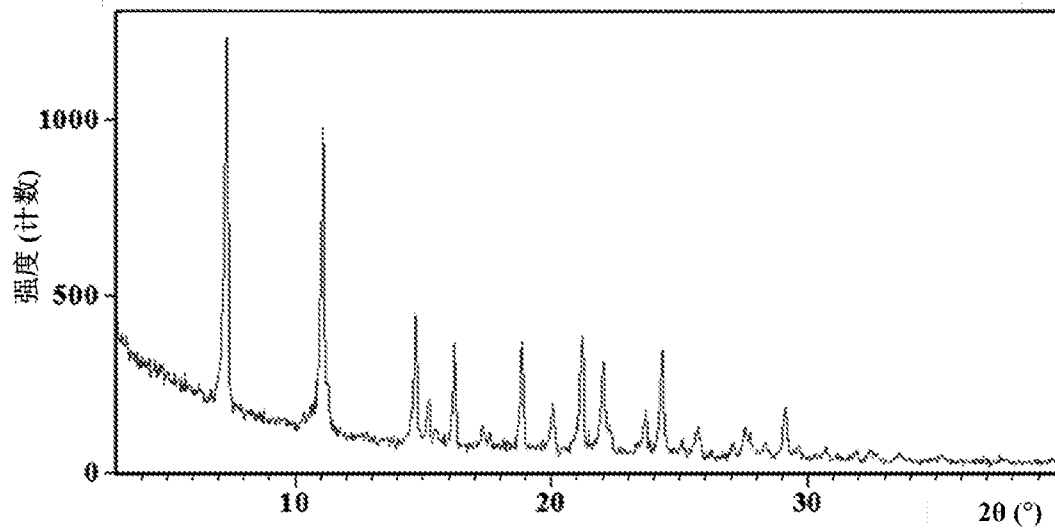


图 5

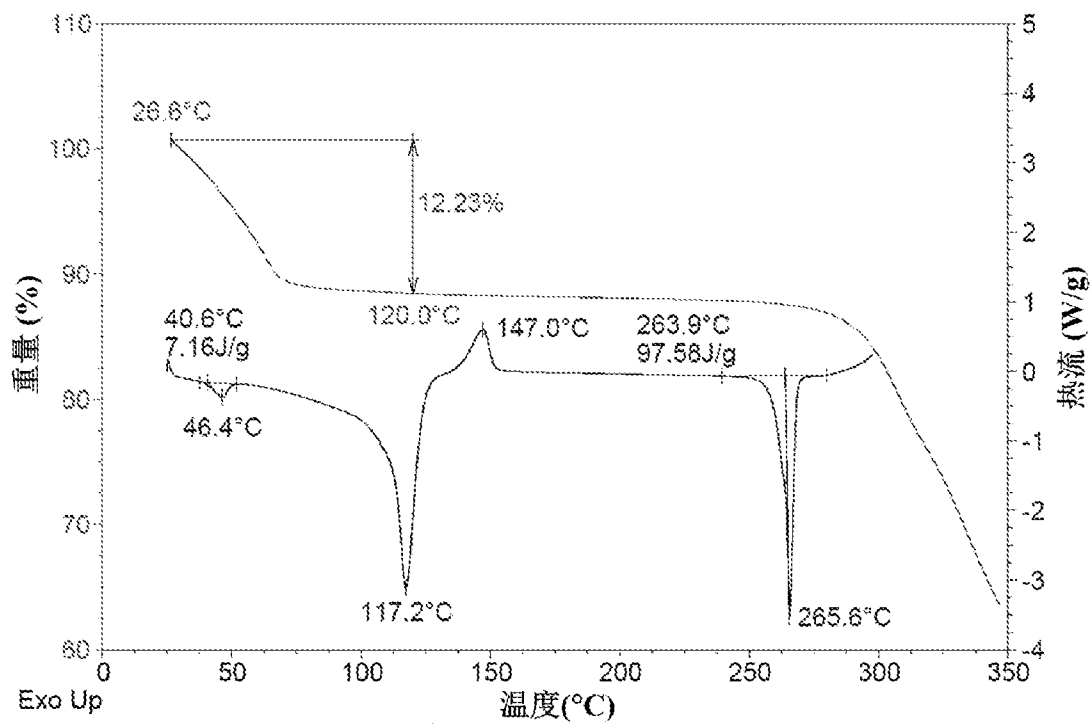


图 6

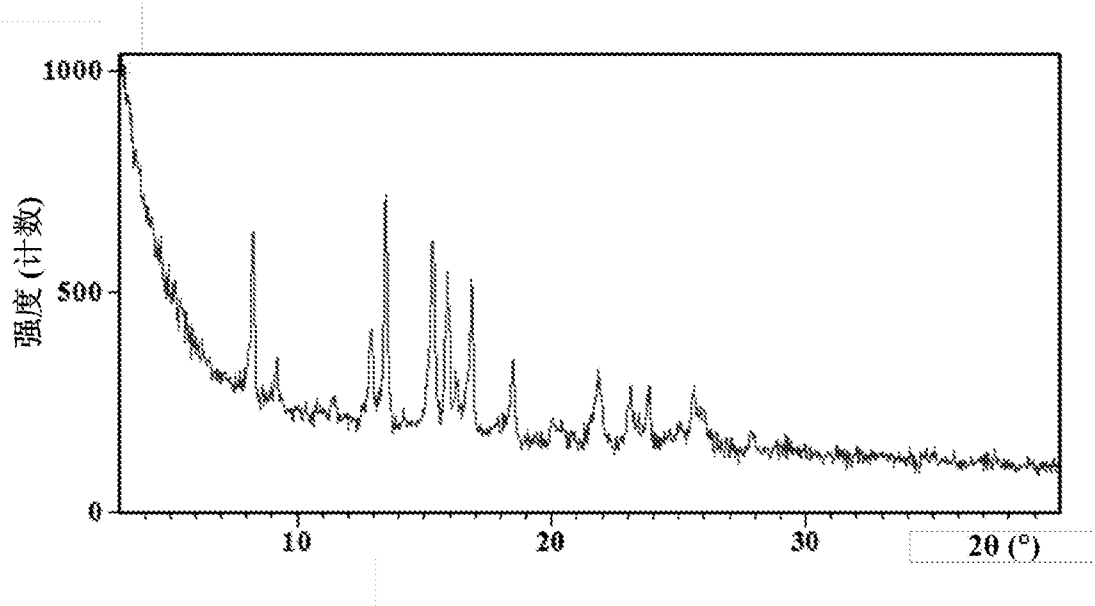


图 7

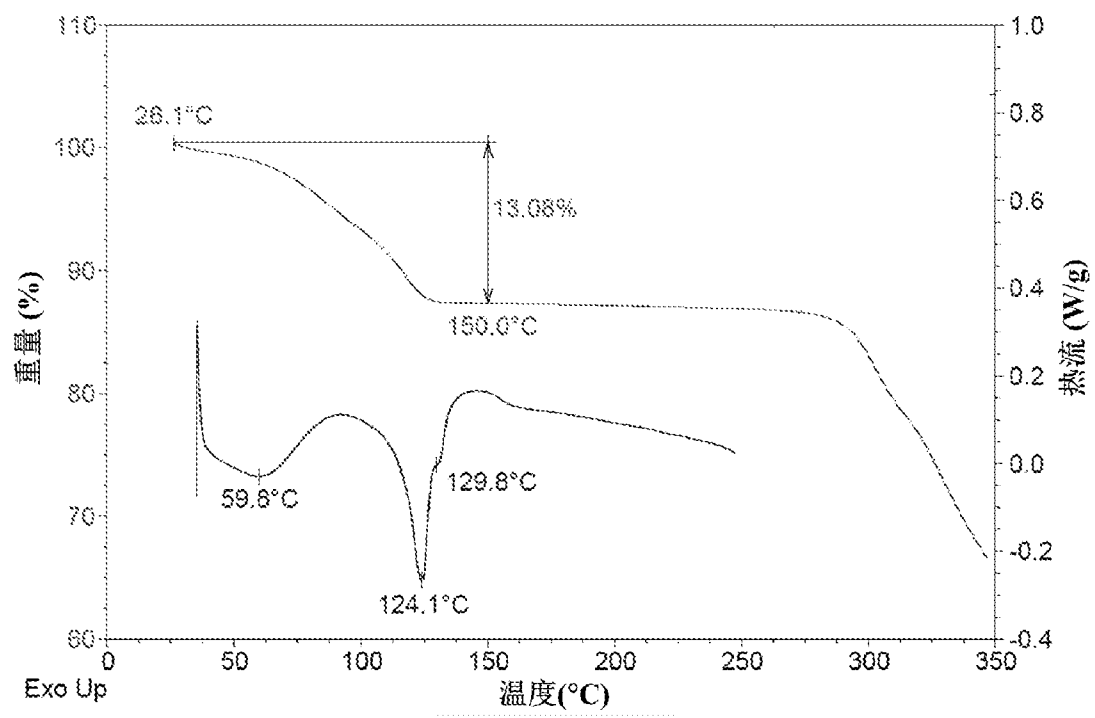


图 8

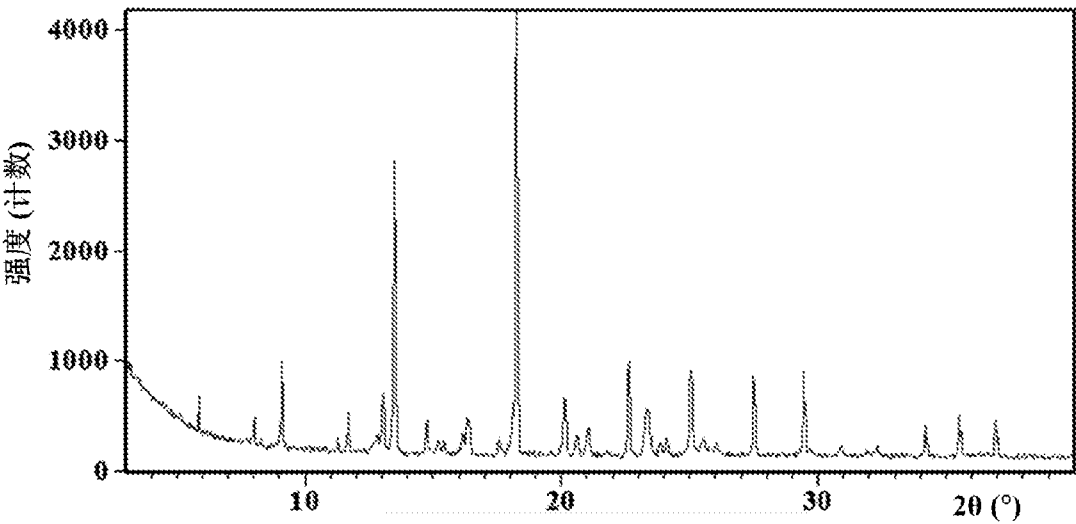


图 9

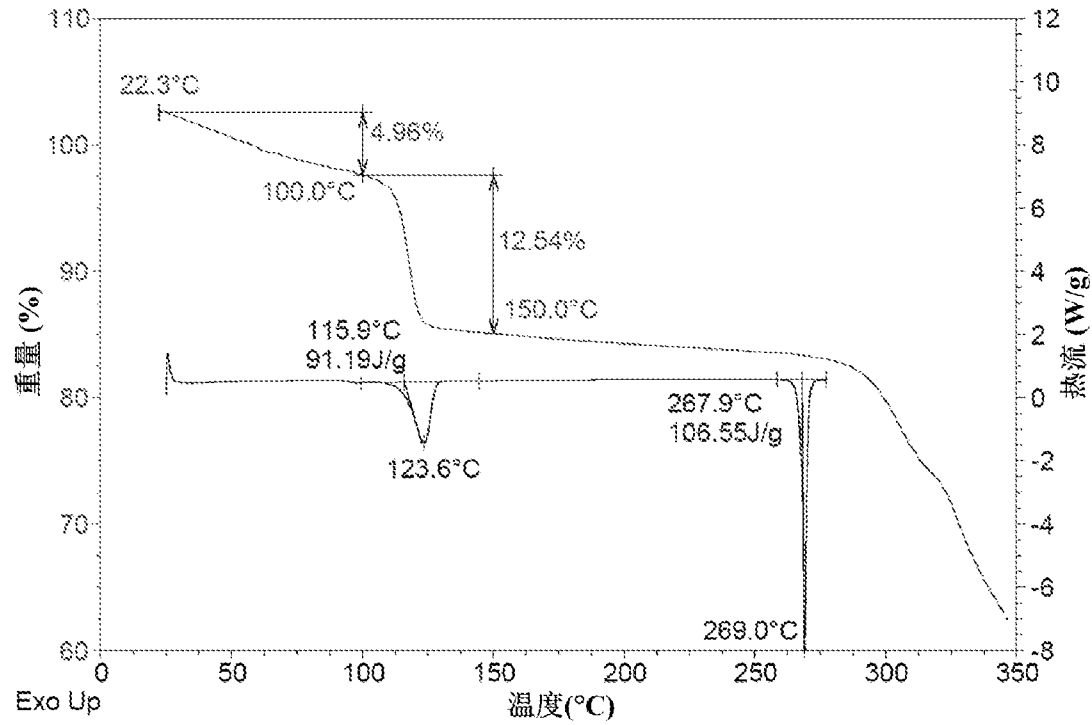
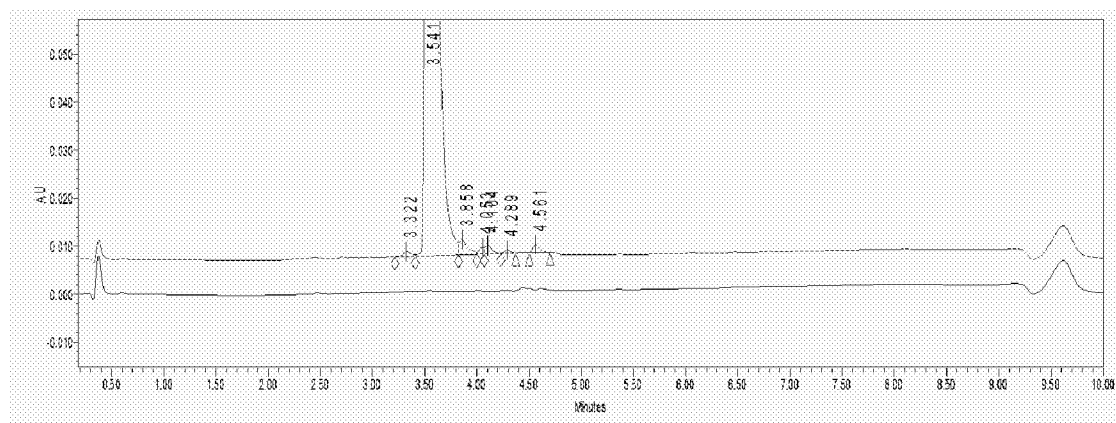


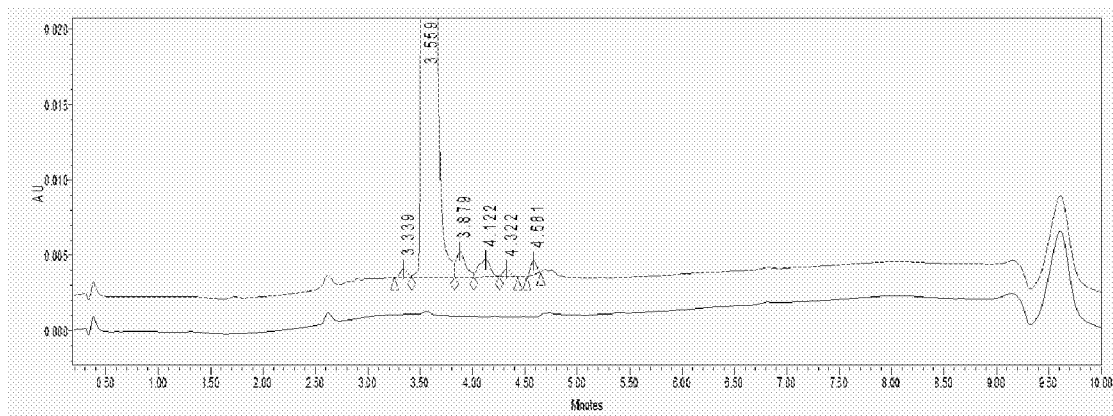
图 10



化合物 1 的晶型 A 稳定性测试（一周）起始样品的 HPLC 单杂汇总

峰#	RRT	面积 (%)
1	0.94	0.21
2	1.00	98.41
3	1.09	0.61
4	1.14	0.16
5	1.16	0.27
6	1.21	0.10
7	1.29	0.25

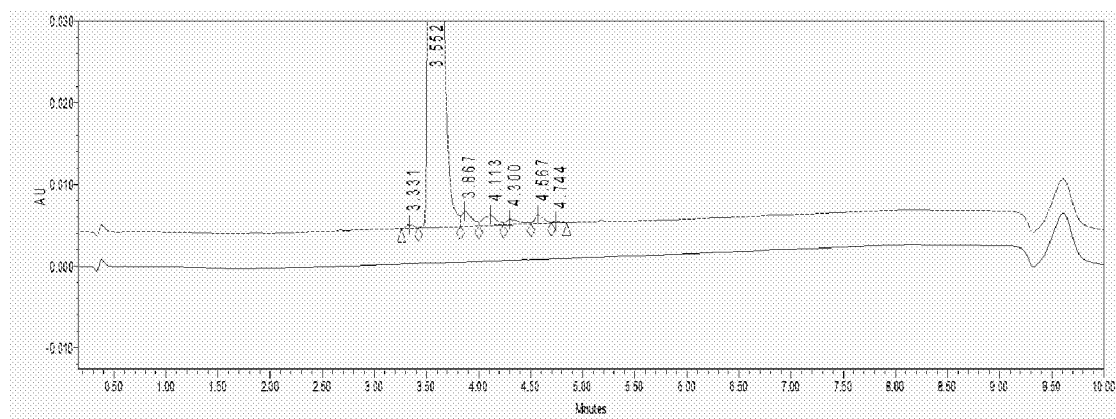
图 11A



化合物 1 的晶型 A 稳定性测试(24 小时)起始样品的 HPLC 单杂汇总

峰#	RRT	面积 (%)
1	0.94	0.13
2	1.00	98.60
3	1.09	0.52
4	1.16	0.45
5	1.21	0.13
6	1.29	0.17

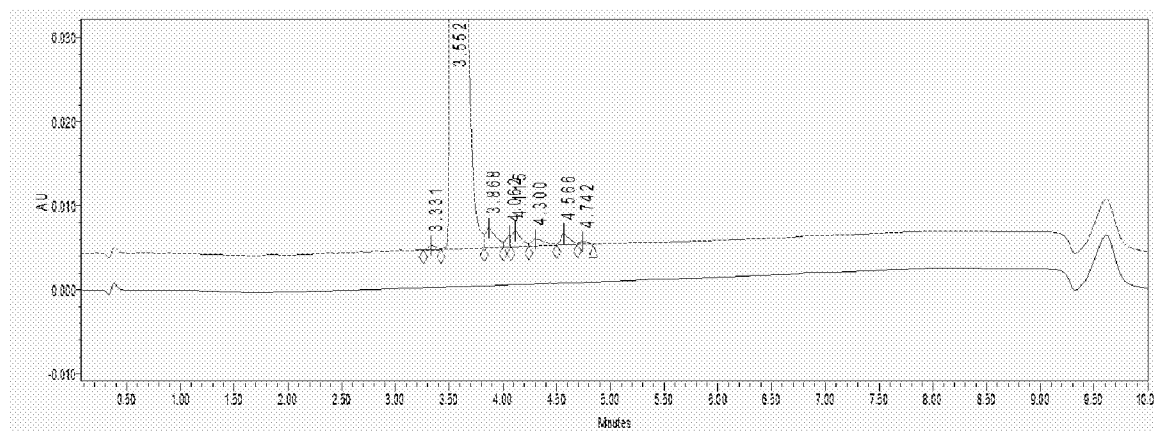
图 11B



化合物 1 的晶型 A 在 25 °C/60%RH 放置 1 周后样品的 HPLC 单杂汇总

峰#	RRT	面积 (%)
1	0.94	0.12
2	1.00	97.99
3	1.09	0.63
4	1.16	0.58
5	1.21	0.30
6	1.29	0.32
7	1.34	0.06

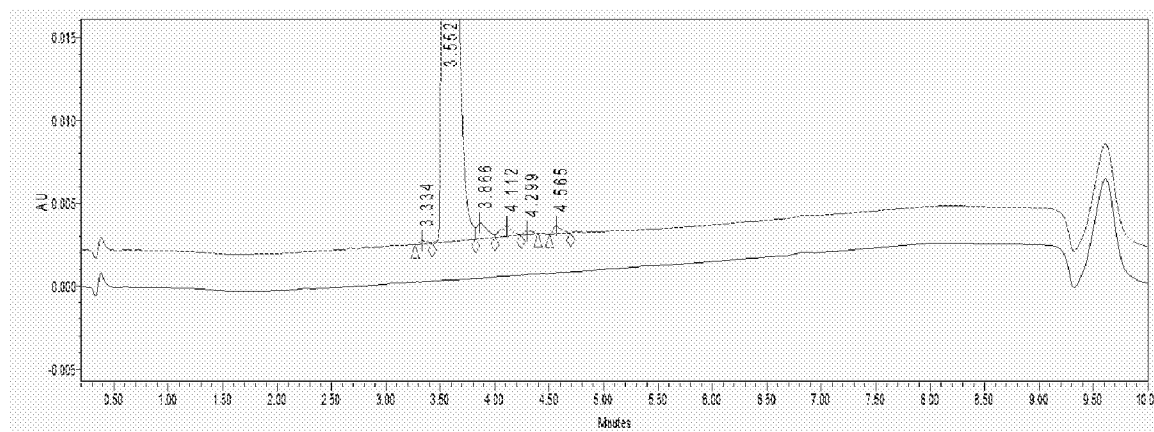
图 11C



化合物 1 的晶型 A 在 40 °C/75%RH 放置 1 周后样品的 HPLC 单杂汇总

峰#	RRT	面积 (%)
1	0.94	0.12
2	1.00	97.89
3	1.09	0.66
4	1.14	0.18
5	1.16	0.46
6	1.21	0.31
7	1.29	0.32
8	1.34	0.06

图 11D



化合物 1 的晶型 A 在 60 °C/闭口放置 24 小时后样品的 HPLC 单杂汇总

峰#	RRT	面积 (%)
1	0.94	0.10
2	1.00	98.55
3	1.09	0.58
4	1.16	0.44
5	1.21	0.10
6	1.29	0.23

图 11E

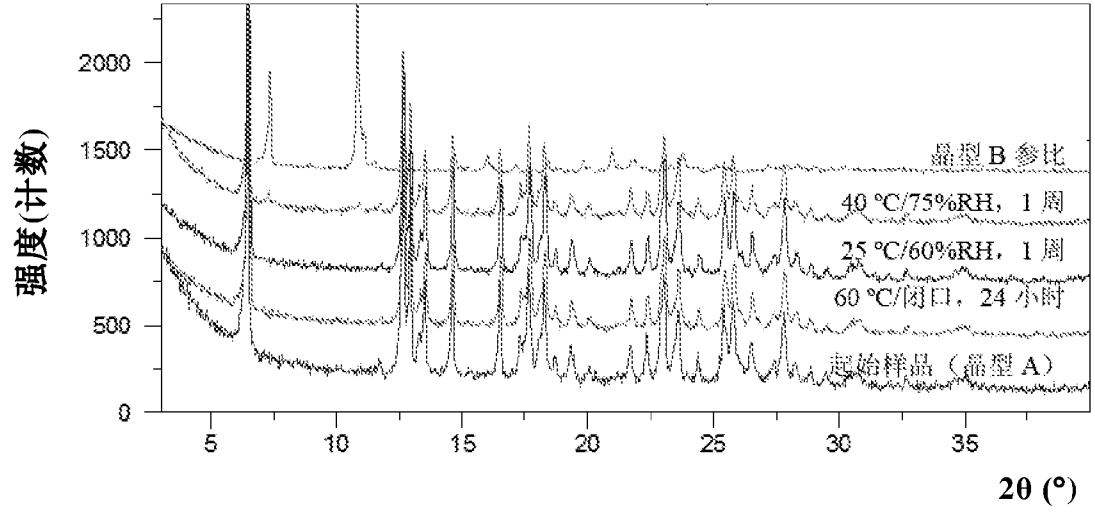


图 12

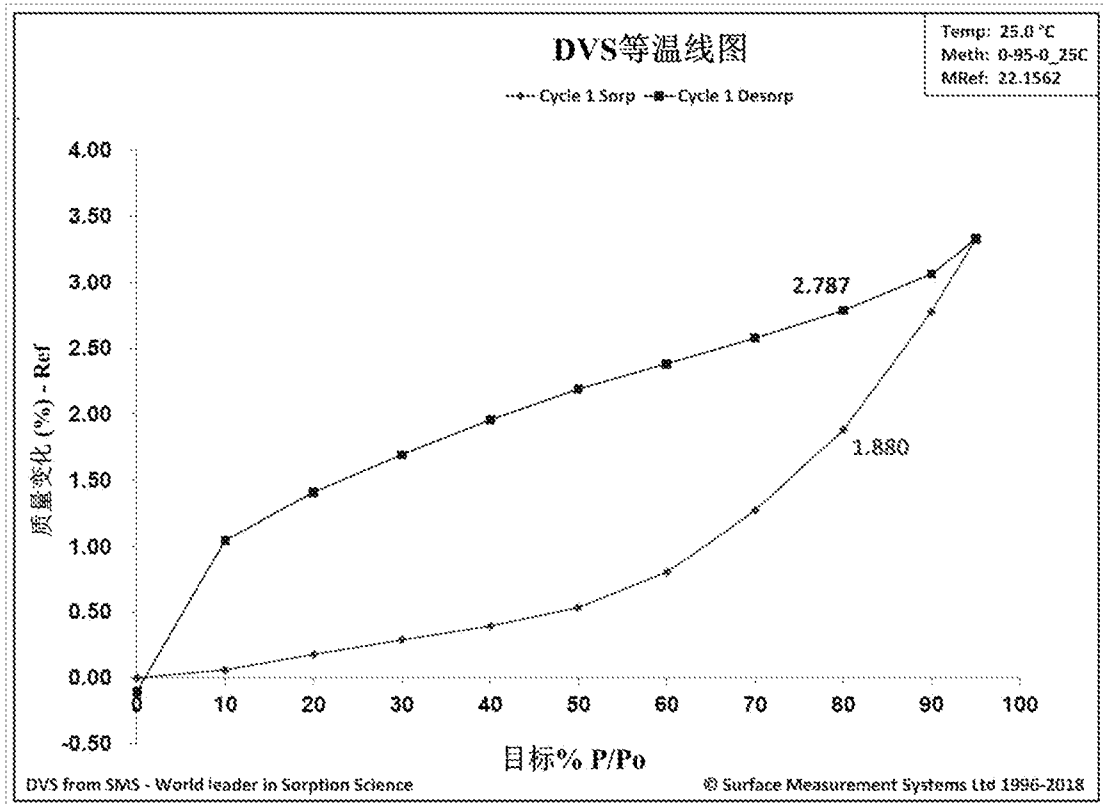


图 13

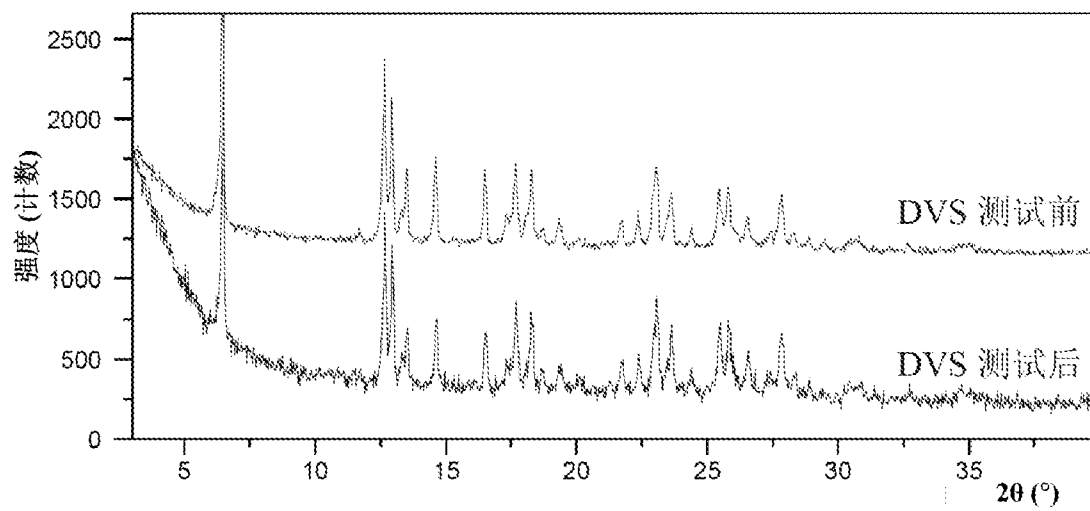


图 14

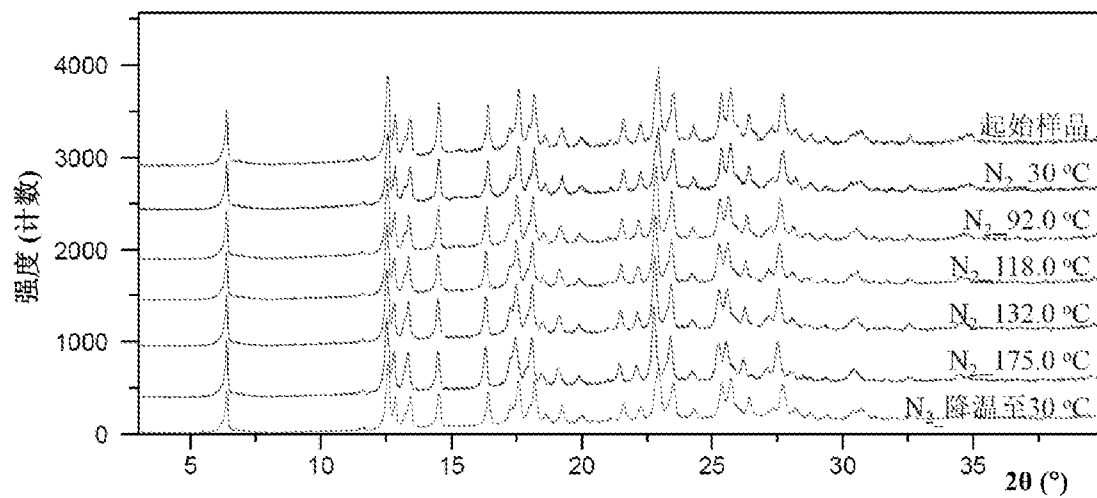


图 15

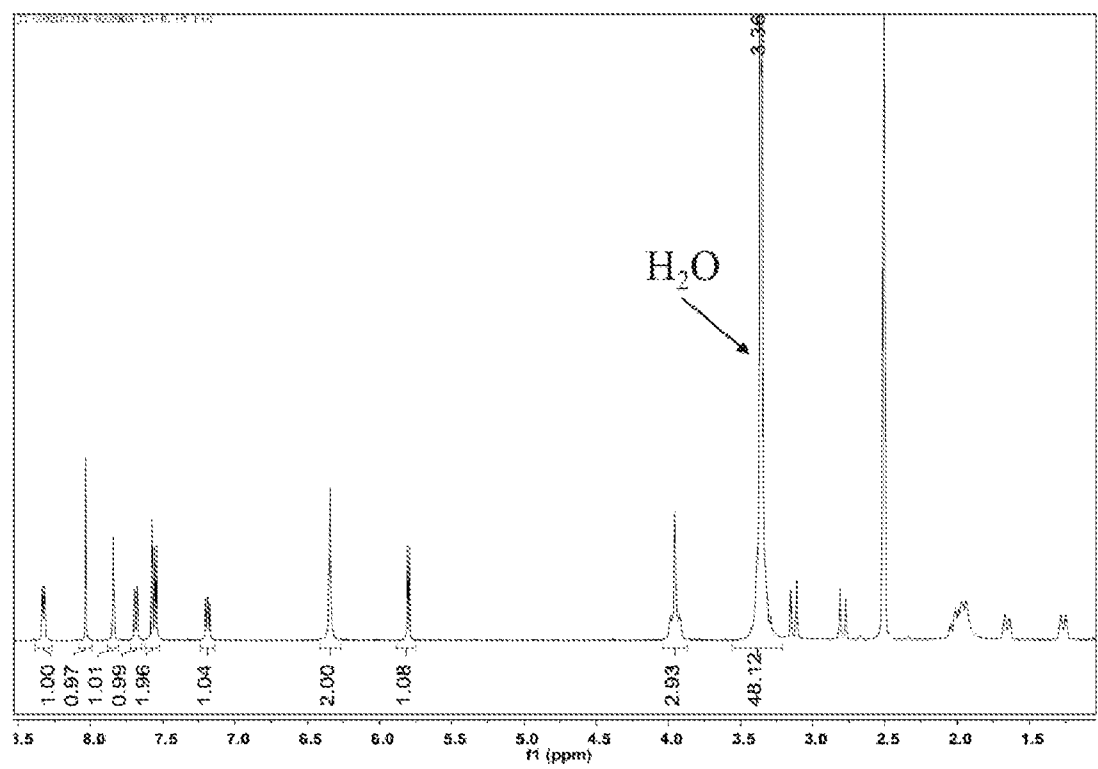


图 16

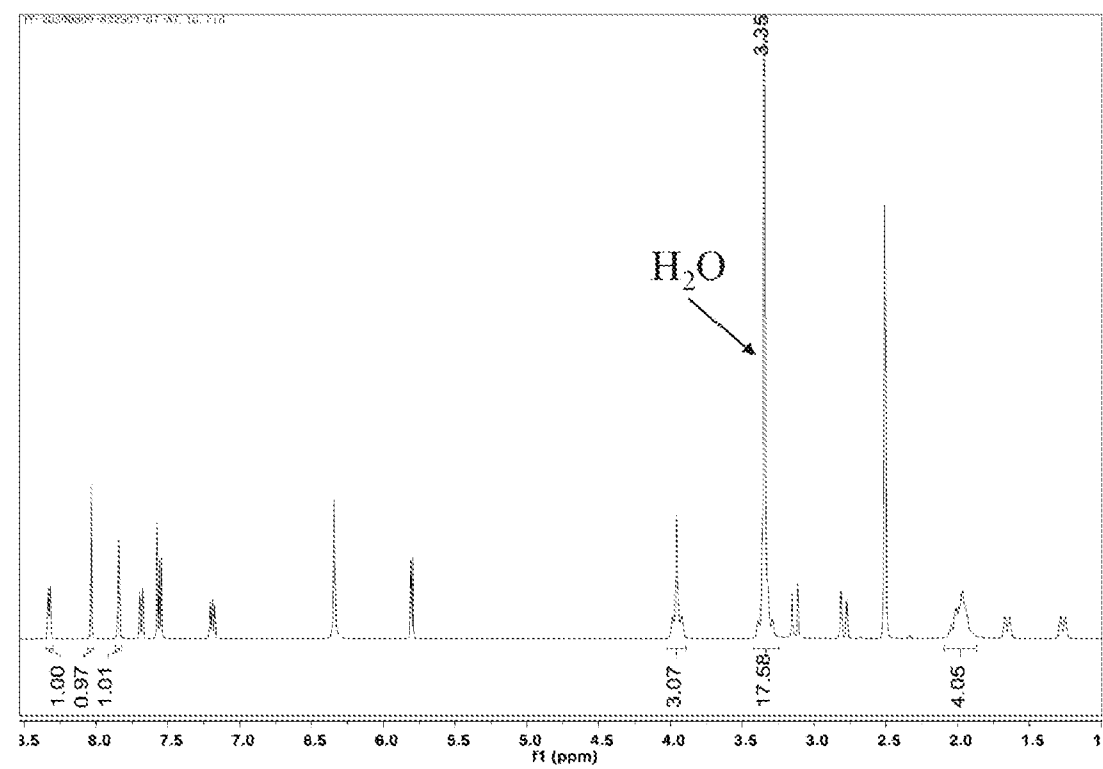


图 17

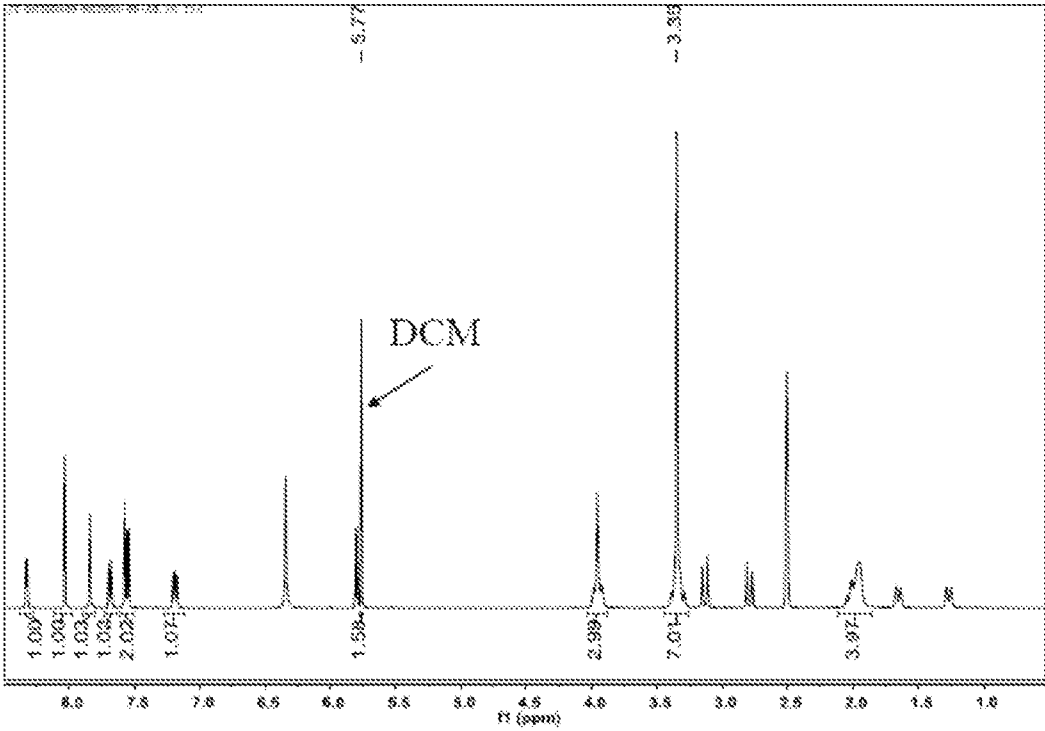


图 18

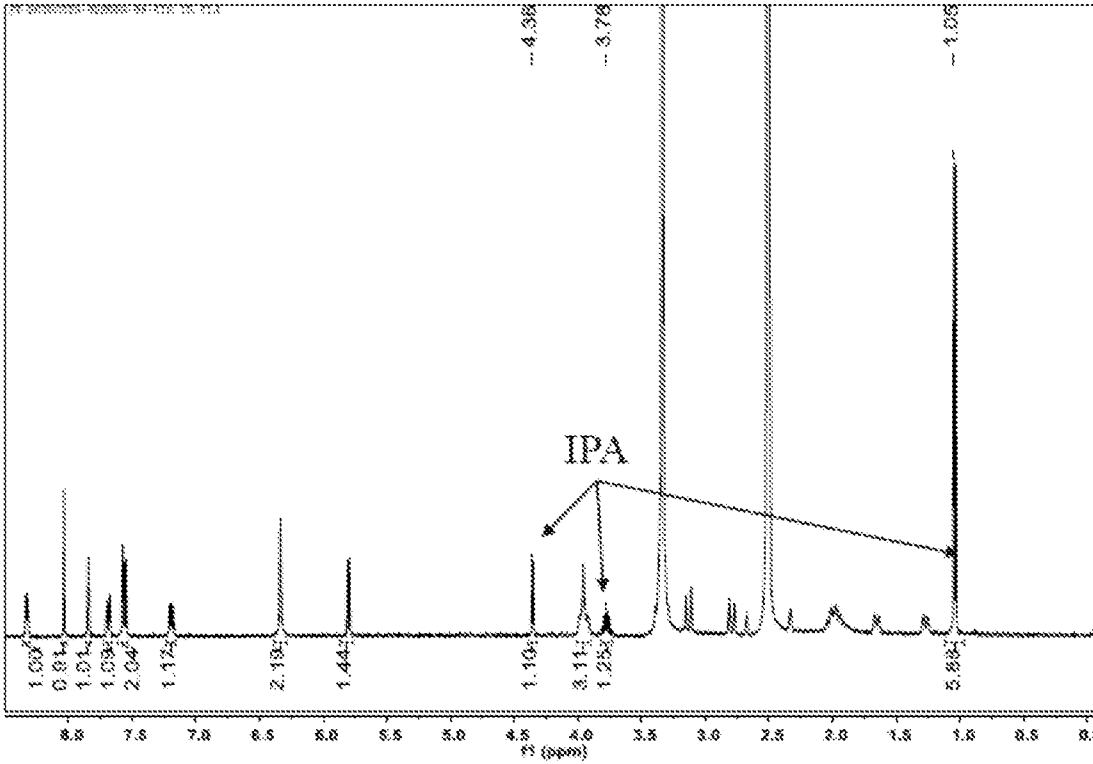


图 19

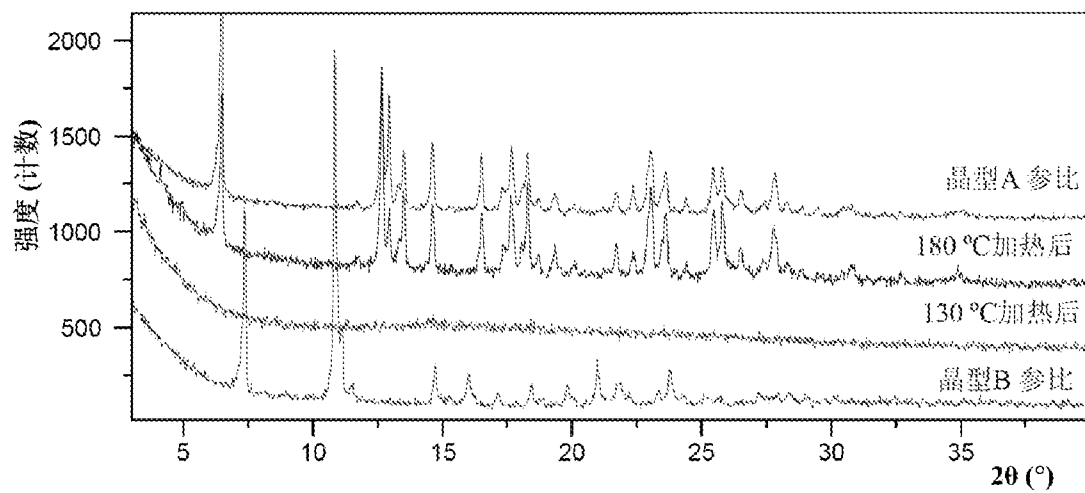


图 20

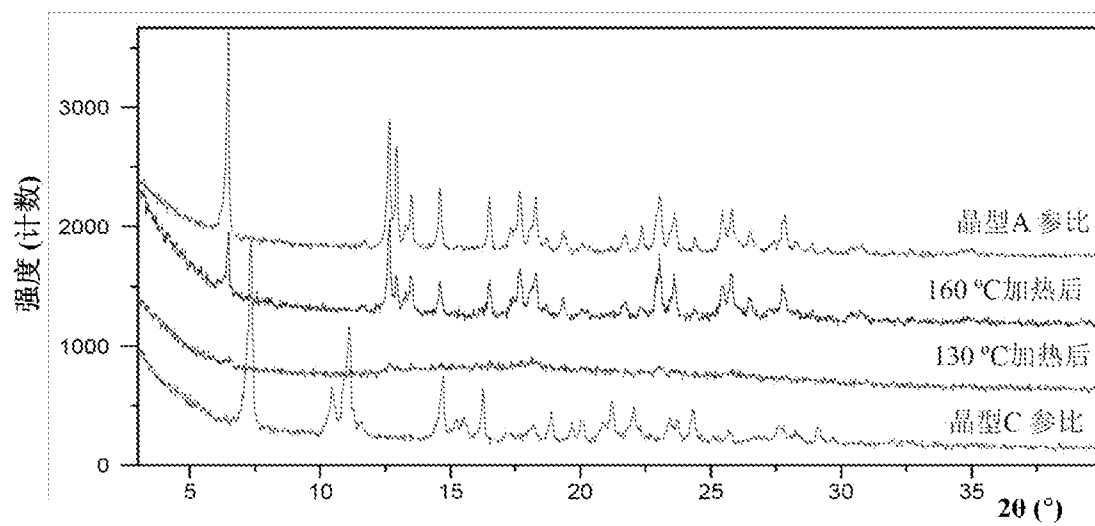


图 21

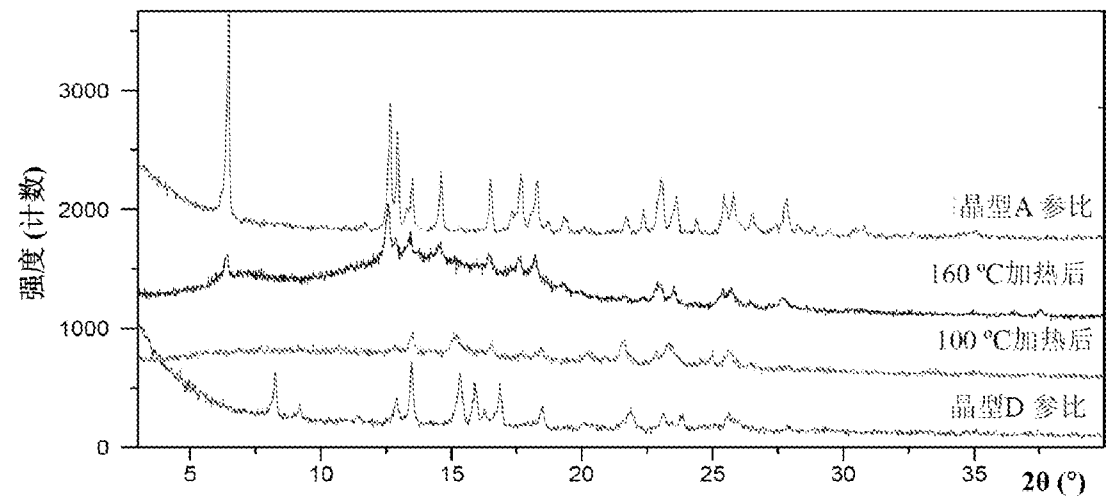


图 22

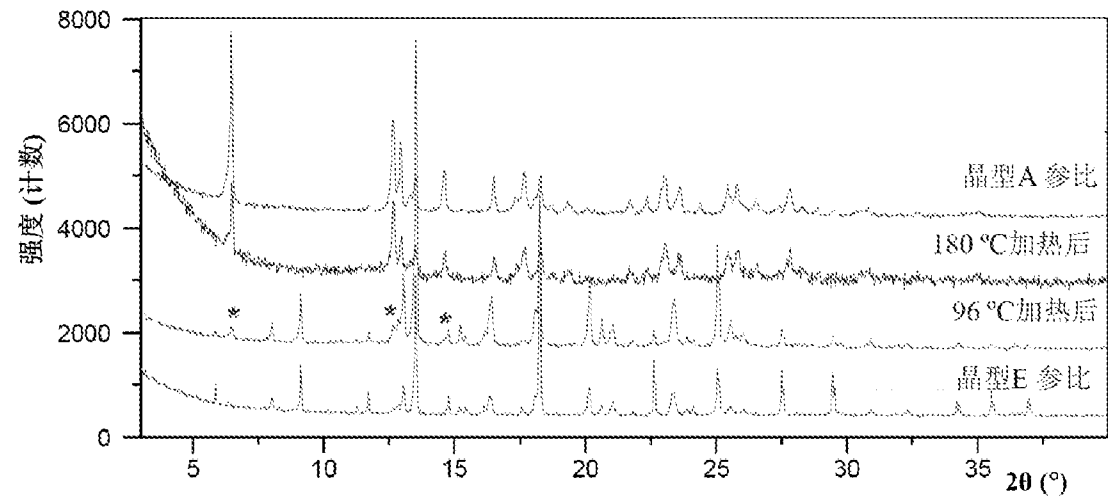


图 23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/100673

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4427(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; 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)

CNABS, CNTXT, WPI, EPODOC, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: structural formula search, 奕拓医药, 2414519-56-3, 2414519-54-1, SHP2, 抑制剂, 螺环, 咪唑并 6w 嘧啶, 环戊二烯并 3w 吡啶, 晶型

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020094018 A1 (SHANGHAI YITUO PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 14 May 2020 (2020-05-14) abstract, claim 1, description pages 41-42 embodiment 6	1-77
X	WO 2020108590 A1 (TUOJIE BIOTECH (SHANGHAI) CO., LTD.) 04 June 2020 (2020-06-04) abstract, description page 18, embodiment 43	1-77
X	WO 2020072656 A1 (GILEAD SCIENCES INC.) 09 April 2020 (2020-04-09) description, paragraphs [0113], [0122], [0701], page 340, table	1-77
A	CN 111153901 A (RUDONG LINGDA BIOMEDICAL TECH. CO., LTD.) 15 May 2020 (2020-05-15) abstract, description page 43 line 5	1-77
PX	WO 2020259679 A1 (SHANGHAI YITUO PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 30 December 2020 (2020-12-30) embodiment 1	1-77

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 September 2021

Date of mailing of the international search report

15 September 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/100673

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 77
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The subject matter of claim 77 belongs to human disease treatment methods, as in PCT Rule 39.1(iv).
This search is made on the basis of the use of said compound or pharmaceutical composition in the preparation of a drug for treating corresponding diseases.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/100673

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020094018	A1	14 May 2020	CN	111592525	B	08 December 2020
				CN	111592525	A	28 August 2020
				US	10844079	B2	24 November 2020
				US	2020317695	A1	08 October 2020
				EP	3712151	A4	30 December 2020
				CN	111138412	A	12 May 2020
				CN	111566104	A	21 August 2020
				EP	3712151	A1	23 September 2020
WO	2020108590	A1	04 June 2020	TW	202039498	A	01 November 2020
WO	2020072656	A1	09 April 2020	US	2020108071	A1	09 April 2020
CN	111153901	A	15 May 2020	WO	2020094104	A1	14 May 2020
WO	2020259679	A1	30 December 2020	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/100673

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4427(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNXT, WPI, EPDOC, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: 结构式检索, 奕拓医药, 2414519-56-3, 2414519-54-1, SHP2, 抑制剂, 螺环, 咪唑并 6w 嘧啶, 环戊二烯并 3w 吡啶, 晶型

C. 相关文件

类 型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求
X	W0 2020094018 A1 (上海奕拓医药科技有限责任公司) 2020年 5月 14日 (2020 - 05 - 14) 摘要, 权利要求1, 说明书第41-42页实施例六	1-77
X	W0 2020108590 A1 (上海拓界生物医药科技有限公司) 2020年 6月 4日 (2020 - 06 - 04) 摘要, 说明书第18页、实施例43	1-77
X	W0 2020072656 A1 (GILEAD SCIENCES INC.) 2020年 4月 9日 (2020 - 04 - 09) 说明书第[0113]、[0122]、[0701]段, 第340页表格	1-77
A	CN 111153901 A (如东凌达生物医药科技有限公司) 2020年 5月 15日 (2020 - 05 - 15) 摘要, 说明书第43页第5行	1-77
PX	W0 2020259679 A1 (上海奕拓医药科技有限责任公司) 2020年 12月 30日 (2020 - 12 - 30) 实施例1	1-77

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2021年 9月 1日

国际检索报告邮寄日期

2021年 9月 15日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

甘雨

电话号码 (86-10)53962246

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 77
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求77的主题属于PCT实施细则39.1(IV)所述的人体疾病的治疗方法。检索是基于所述化合物或药物组合物在制备治疗相应疾病的药物中的用途进行的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/100673

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020094018	A1	2020年 5月 14日	CN	111592525	B	2020年 12月 8日
				CN	111592525	A	2020年 8月 28日
				US	10844079	B2	2020年 11月 24日
				US	2020317695	A1	2020年 10月 8日
				EP	3712151	A4	2020年 12月 30日
				CN	111138412	A	2020年 5月 12日
				CN	111566104	A	2020年 8月 21日
				EP	3712151	A1	2020年 9月 23日
WO	2020108590	A1	2020年 6月 4日	TW	202039498	A	2020年 11月 1日
WO	2020072656	A1	2020年 4月 9日	US	2020108071	A1	2020年 4月 9日
CN	111153901	A	2020年 5月 15日	WO	2020094104	A1	2020年 5月 14日
WO	2020259679	A1	2020年 12月 30日	无			