

(21)申請案號：112143895

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/11/14

中國大陸

2022114177213

(71)申請人：康百達（四川）生物醫藥科技有限公司（中國大陸）KANGBAIDA (SICHUAN) BIOTECHNOLOGY CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：劉兆軍 LIU, ZHAOJUN (CN)；楚洪柱 CHU, HONGZHU (CN)；朱鈺沁 ZHU, YUQIN (CN)；曹鑫 CAO, XIN (CN)；魏用剛 WEI, YONGGANG (CN)；孫毅 SUN, YI (CN)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

CN 112424188A

WO 2022242750A1

審查人員：藍昇軒

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：15 共 59 頁

(54)名稱

取代的哌啉衍生物的晶型及其製備方法、藥物組合物和製藥用途

(57)摘要

本發明涉及一種取代的哌啉衍生物的晶型及其製備方法。具體而言，本發明提供式 所示化合物的 A 晶型至 I 晶型及其等的製備方法。

指定代表圖：

符號簡單說明：

無

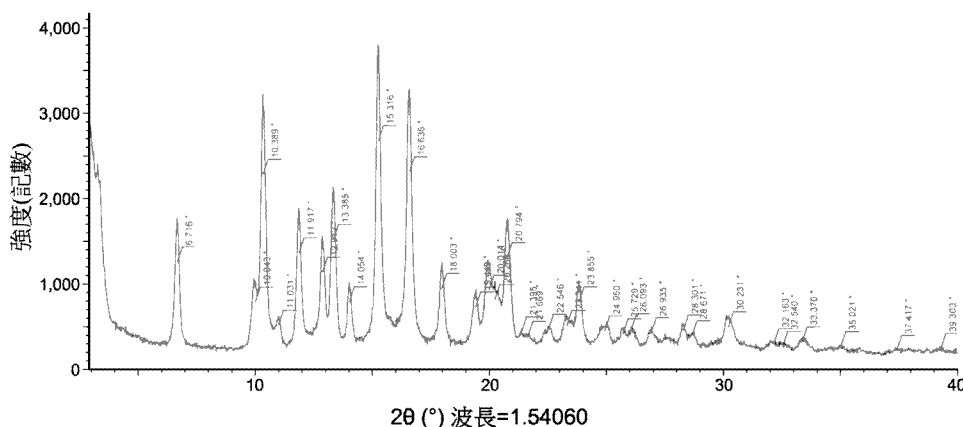


圖 1

特徵化學式：



I879228

【發明摘要】

【中文發明名稱】 取代的哌啶衍生物的晶型及其製備方法、藥物組合物和製藥用途

【中文】

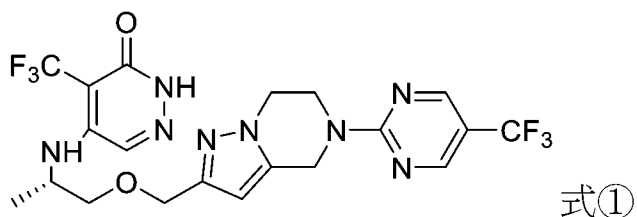
本發明涉及一種取代的哌啶衍生物的晶型及其製備方法。具體而言，本發明提供式①所示化合物的A晶型至I晶型及其等的製備方法。

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 取代的哌啶衍生物的晶型及其製備方法、藥物組合物和製藥用途

【技術領域】

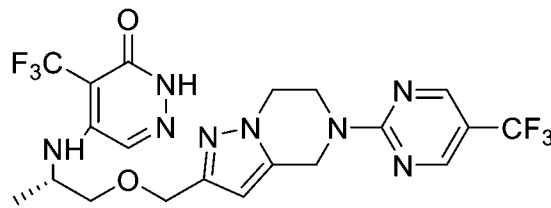
【0001】 本發明涉及一種取代的哌啶衍生物的晶型及其製備方法。具體而言，本發明提供式①所示化合物的晶型A至晶型I及其等的製備方法。

【先前技術】

【0002】 二磷酸腺核苷核糖基化(ADP-ribosylation, ADP-核糖基化)是蛋白質轉譯後修飾過程，將單個或多個二磷酸腺核苷核糖(ADP核糖)基團嵌入蛋白質的胺基酸殘基上。ADP-核糖基化是可逆過程，涉及細胞訊號傳導、DNA損傷修復、轉錄、基因表達調控和細胞凋亡等生理調控。ADP-核糖來源於氧化還原輔因子：菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)，介導ADP核糖嵌入修飾的酶為ADP-核糖基化酶。在該生理反應調節中，連接ADP-核糖分子和菸鹼醯胺(nicotinamide)基團的NAD⁺的N-糖苷鍵發生裂解，隨後其與靶蛋白相應胺基酸殘基捕捉成鍵。ADP-核糖基酶可以進行兩種類型的修飾：單-ADP核糖基化和聚-ADP核糖基化。當DNA損傷或細胞受到壓力應激時，聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶(Poly ADP-ribose Polymerase, PARP, 聚ADP-核糖聚合酶)會被啟動，導致聚ADP-核糖量增加，而NAD⁺量減少。十多年來，人們一直認為PARP1是哺乳動物細胞中唯一的聚ADP-核糖聚合酶，因此對該酶的研究最多。迄今為止，科學家已經鑒定出17個不同的PARP。MonoPARP佔據了PARP家族的大部分，並介導重要的生物學功能和各種應激反應，例如：未折疊的蛋白質反應、NF- κ B訊號傳導、抗病毒反應和細

胞因子訊號傳導。2,3,7,8-四氯二苯并對噁辛(戴奧辛)(Dibenzo-P-Dioxin, TCDD)誘導型聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP-7)是MonoPARP家族成員之一，其表達受TCDD啟動芳香烴受體(Aryl hydrocarbon receptor, AHR)的調節，AHR是一種配體啟動的轉錄因子，可介導許多環境異源生物的毒性活性。AHR上調PARP-7的表達，PARP-7通過與激酶TANK結合激酶1 (TANK binding kinase 1, TBK1)相互作用並使其ADP-核糖基化，導致TBK1活性受抑制、IFN-I (I型干擾素)反應的下調，進而導致有機體抗病毒和腫瘤免疫反應受到抑制。在PARP7抑制劑方面，到目前為止尚無臨床結果報導，因此PARP7抑制劑的研究具有重要意義。

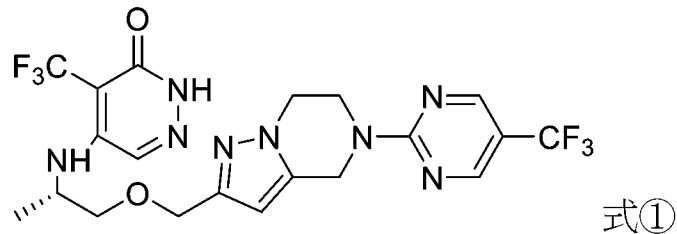
【0003】 PCT/CN2022/094124提供了一種哌啶衍生物，其化學名為(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(5-(三氟甲基)噁啶-2-基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)胺基)嗒吡-3(2H)-酮，為患者提供新的治療選擇。



【0004】 作為藥用活性成分的晶型結構往往影響到該藥物的化學和物理穩定性，結晶形式、製備方法及儲存條件的不同有可能導致化合物的晶型結構的變化，有時還會伴隨著產生其他形態的晶型。一般來說，無定型的藥物產品沒有規則的晶型結構，往往具有其它缺陷，例如：產物穩定性較差，過濾較難，易結塊，流動性差等。鑒於固體藥物晶型及其穩定性在臨床治療中的重要性，深入研究化合物(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(5-(三氟甲基)噁啶-2-基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)胺基)嗒吡-3(2H)-酮的晶型，對開發適合工業生產且生物活性良好的藥物是具有重要意義。

【發明內容】

【0005】 本發明提供了(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)胺基)嗒吡啶-3(2H)-酮(化合物①)的晶型，化合物①具有以下化學結構：



【0006】 本發明的晶型表現出了以下至少一方面優勢：溶解度好，穩定性高，易於處理、加工、純化，改善藥物口服生物利用度，延長藥物儲存期限，易於各種劑型製造。

【0007】 本發明的晶型表現出優於化合物①的無定形態的製藥學優勢。尤其是，晶型增強了化學和物理的穩定性，更有利於製備包含藥理學活性成分的固體藥物劑型。

【0008】 本發明的晶型以原料藥的約5重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約10重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約15重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約20重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約25重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約30重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約35重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約40重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約45重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約50重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約55重量%至約100重量%存在。在某

些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約60重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約65重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約70重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約75重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約80重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約85重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約90重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約95重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約98重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，本發明的晶型以原料藥的約99重量%至約100重量%存在。在某些實施方案中，基本上所有的原料藥都是本發明的晶型，即原料藥基本上是相純晶體。

【0009】 本發明化合物①無特殊說明，則為化合物①的無定形型態。

【0010】 本發明所述晶型的一個實施方案為化合物①的A晶型，其特徵在於，A晶型的X射線粉末繞射圖在以下 2θ 位置具有特徵繞射峰： $10.389^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $11.917^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $12.912^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $13.385^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $14.054^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $15.316^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $16.636^\circ \pm 0.3^\circ$ 。

【0011】 進一步的，A晶型其X射線粉末繞射圖在以下 2θ 位置具有特徵繞射峰： $6.716^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $10.043^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $10.389^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $11.917^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $12.912^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $13.385^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $14.054^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $15.316^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $16.636^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $18.003^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $20.014^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $20.794^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $23.855^\circ \pm 0.3^\circ$ 。

【0012】 更進一步的，A晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖1所示。

【0013】 本發明所述的A晶型，其熱重分析(Thermogravimetric analysis, TGA)曲線實質上如圖10所示。

【0014】 本發明所述的A晶型，其示差掃描量熱(Differential scanning calorimetry, DSC)曲線實質上如圖11所示。

【0015】 本發明還涉及A晶型的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物於溶劑(①-A)中，結晶得A晶型；所述溶劑(①-A)選自乙腈、乙醇、正丙醇、丙酮和水中的任一種或任幾種任意比例的混合溶劑。

【0016】 進一步的，A晶型的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物或其粗品加入溶劑(①-A-1)中，升溫溶解，再加入溶劑(①-A-2)、溶劑(①-A-3)，升溫溶解，降溫繼續攪拌，靜置結晶得A晶型；所述溶劑(①-A-1)、溶劑(①-A-2)、溶劑(①-A-3)選自乙腈、乙醇、正丙醇、丙酮和水中的任一種。

【0017】 本發明所述晶型的一個實施方案為化合物①的B晶型，其特徵在於，B晶型的X射線粉末繞射圖在以下 2θ 位置具有特徵繞射峰： $6.498^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.326^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.229^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.426^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.195^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 。

【0018】 進一步的，B晶型的X射線粉末繞射圖在以下 2θ 位置具有特徵繞射峰： $6.498^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $9.657^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.420^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.027^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.326^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.882^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.075^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.315^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.669^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.229^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.426^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.195^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.118^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.362^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 。

【0019】 更進一步的，B晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖2所示。

【0020】 本發明還涉及B晶型的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物於溶劑(①-B)中，打漿得B晶型；所述溶劑(①-B)選自正己烷。

【0021】 本發明所述晶型的一個實施方案為化合物①的C晶型，其特徵在於，C晶型的X射線粉末繞射圖在以下 2θ 位置具有特徵繞射峰： $19.066^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.300^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.978^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.616^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 。

【0022】 進一步的，C晶型的X射線粉末繞射圖在以下 2θ 位置具有特徵繞射峰： $6.790^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $9.917^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.533^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $12.600^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.556^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、

13.793°±0.3°、14.275°±0.3°、15.008°±0.3°、16.452°±0.3°、17.877°±0.3°、19.066°±0.3°、19.774°±0.3°、20.300°±0.3°、20.978°±0.3°、21.616°±0.3°、22.585°±0.3°、23.407°±0.3°。

【0023】 更進一步的，C晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖3所示。

【0024】 本發明還涉及C晶型的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物於溶劑(①-C)中，結晶得C晶型；所述溶劑(①-C)選自醋酸異丙酯(Isopropyl Ethanoate，IPAc)、正己烷之任一，或醋酸異丙酯與正己烷的混合溶劑。

【0025】 本發明所述晶型的一個實施方案為化合物①的D晶型，其特徵在於，D晶型的X射線粉末繞射圖在以下2θ位置具有特徵繞射峰：6.646°±0.3°、13.175°±0.3°。

【0026】 進一步的，D晶型的X射線粉末繞射圖在以下2θ位置具有特徵繞射峰：6.646°±0.3°、13.175°±0.3°、13.489°±0.3°、16.450°±0.3°、20.950°±0.3°、21.585°±0.3°、22.369°±0.3°、23.036°±0.3°、23.281°±0.3°。

【0027】 更進一步的，D晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖4所示。

【0028】 本發明還涉及D晶型的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物經溶劑(①-D)萃取，濃縮真空乾燥得D晶型；所述溶劑(①-D)選自乙酸乙酯(ethyl acetate，EA)。

【0029】 本發明所述晶型的一個實施方案為化合物①的E晶型，其特徵在於，E晶型的X射線粉末繞射圖在以下2θ位置具有特徵繞射峰：18.227°±0.3°、19.954°±0.3°、22.449°±0.3°。

【0030】 進一步的，E晶型的X射線粉末繞射圖在以下2θ位置具有特徵繞射峰：8.129°±0.3°、11.118°±0.3°、11.360°±0.3°、11.749°±0.3°、13.482°±0.3°、14.730°±0.3°、18.227°±0.3°、19.954°±0.3°、20.712°±0.3°、21.092°±0.3°、

22.449°±0.3°、22.813°±0.3°、24.399°±0.3°、24.560°±0.3°、25.923°±0.3°、
26.429°±0.3°、27.060°±0.3°、27.446°±0.3°。

【0031】 更進一步的，E晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖5所示。

【0032】 本發明還涉及E晶型的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物於溶劑(①-E)中，結晶得E晶型；所述溶劑(①-E)選自乙酸乙酯、正己烷之任一，或乙酸乙酯與正己烷的混合溶劑。

【0033】 本發明所述晶型的一個實施方案為化合物①的F晶型，其特徵在於，F晶型的X射線粉末繞射圖在以下2 θ 位置具有特徵繞射峰：6.717°±0.3°、
13.484°±0.3°。

【0034】 進一步的，F晶型的X射線粉末繞射圖在以下2 θ 位置具有特徵繞射峰：6.717°±0.3°、9.812°±0.3°、11.426°±0.3°、12.501°±0.3°、13.484°±0.3°、
14.915°±0.3°、16.374°±0.3°、16.884°±0.3°、17.828°±0.3°、18.975°±0.3°、
20.241°±0.3°、20.902°±0.3°、21.593°±0.3°、22.506°±0.3°、22.918°±0.3°、
23.412°±0.3°。

【0035】 更一步的，F晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖6所示。

【0036】 本發明所述的F晶型，其TGA曲線實質上如圖12所示。

【0037】 本發明所述的F晶型，其DSC曲線實質上如圖13所示。

【0038】 本發明還涉及F晶型的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物於溶劑(①-F)中，結晶得F晶型；所述溶劑(①-F)選自正丙醇、正庚烷之任一，或正丙醇與正庚烷的混合溶劑。

【0039】 本發明所述晶型的一個實施方案為化合物①的G晶型，其特徵在於，G晶型的X射線粉末繞射圖在以下2 θ 位置具有特徵繞射峰：6.743°±0.3°、
13.503°±0.3°。

【0040】 進一步的，G晶型的X射線粉末繞射圖在以下2 θ 位置具有特徵繞射峰： $6.743^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.503^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.901^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $18.996^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.260^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.920^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.604\pm 0.3^{\circ}$ 。

【0041】 更進一步的，G晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖7所示。

【0042】 本發明還涉及G晶型的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物於溶劑(①-G)中，結晶得G晶型；所述溶劑(①-G)選自乙醇、正庚烷之任一，或乙醇與正庚烷的混合溶劑。

【0043】 本發明所述晶型的一個實施方案為化合物①的H晶型，其特徵在於，H晶型的X射線粉末繞射圖在以下2 θ 位置具有特徵繞射峰： $12.366^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.115^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.359^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.617^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.909^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 。

【0044】 進一步的，H晶型的X射線粉末繞射圖在以下2 θ 位置具有特徵繞射峰： $6.514^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $10.074^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $10.684^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $12.366^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.115^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.359^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.617^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.909^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.839^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.092^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.687^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.919^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 。

【0045】 更進一步的，H晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖8所示。

【0046】 本發明所述的H晶型，其TGA曲線實質上如圖14所示。

【0047】 本發明所述的H晶型，其DSC曲線實質上如圖15所示。

【0048】 本發明還涉及H晶型的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物於溶劑(①-H)中，結晶得H晶型；所述溶劑(①-H)選自乙腈、乙醇、正丙醇、丙酮和水中的任一種或任幾種任意比例的混合溶劑。

【0049】 本發明所述晶型的一個實施方案為化合物①的I晶型，其特徵在於，I晶型的X射線粉末繞射圖在以下2 θ 位置具有特徵繞射峰： $4.968^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.770^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.752^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 。

【0050】 進一步的，I晶型的X射線粉末繞射圖在以下2 θ 位置具有特徵繞射峰：4.968°±0.3°、8.863°±0.3°、12.739°±0.3°、13.896°±0.3°、14.848°±0.3°、18.840°±0.3°、19.179°±0.3°、19.770°±0.3°、21.155°±0.3°、21.752°±0.3°、24.053°±0.3°。

【0051】 更進一步的，I晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖9所示。

【0052】 本發明還涉及I晶型的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物於溶劑(①-I)中，結晶得I晶型；所述溶劑(①-I)選自乙腈、水之任一，或乙腈與水的混合溶劑。

【0053】 本發明還涉及一種藥物組合物，包含治療有效量的本發明中所述晶型的化合物，以及一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0054】 本發明所述晶型的化合物作為活性藥物成分，或其作為活性成分的藥物組合物可以製備用於治療和/或預防癌症的藥物中的用途。

【0055】 在一個或多個實施方式中，提供本發明所述晶型的化合物作為活性藥物成分，或其作為活性成分的藥物組合物在製備用於治療和/或預防實體瘤的藥物中的用途。

【0056】 在一個或多個實施方式中，本發明所述實體瘤選自非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、激素受體陽性(hormone receptor-positive, HR+)乳腺癌、結腸癌或PARP7擴增的晚期實體瘤。

【0057】 本發明公開的X-射線粉末繞射圖，與其實質上相同的也屬於本發明的範圍。

【0058】 可以理解的是，示差掃描量熱(DSC)領域中所熟知的，DSC曲線的熔融峰高取決於與樣品製備和儀器幾何形狀有關的許多因素，而峰位置對實驗細節相對不敏感。因此，在一些實施方案中，本發明的結晶化合物的特徵在

於具有特徵峰位置的DSC圖，具有與本發明圖式中提供的DSC圖實質上相同的性質，誤差容限為 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。

【0059】 除非有相反的陳述，在說明書和請求項中使用的術語具有下述含義。

【0060】 「有效劑量」指引起組織、系統或受試者生理或醫學反應的化合物的量，此量是所尋求的，包括在受治療者身上施用時足以預防受治療的疾病或病症的一種或幾種症狀發生或使其減輕至某種程度的化合物的量。

【0061】 「 IC_{50} 」指半數抑制濃度，指達到最大抑制效果一半時的濃度。

【0062】 本發明晶型結構可以使用所屬技術領域普通技術人員已知的各種分析技術分析，包括但不限於，X-射線粉末繞射(X-ray diffractometer, XRD)。

【0063】 可以理解的是，本發明描述的和保護的數值為近似值。數值內的變化可能歸因於設備的校準、設備誤差、晶體的純度、晶體大小、樣本大小以及其他因素。

【0064】 可以理解的是，本發明的晶型不限於與本發明公開的圖式中描述的特徵圖譜完全相同的特徵圖譜，例如：XRD，具有與圖式中描述的那些圖譜實質上相同或本質上相同的特徵圖譜的任何晶型均落入本發明的範圍內。

【0065】 在不背離本發明的範圍和主旨下，通過考慮本發明的說明書和實施例操作內容後，對本發明進行各種不同的改進和改變對所屬技術領域技術人員將是顯而易見的。

【0066】 除非有相反陳述，在說明書和請求項中使用的英文縮寫具有下述含義。

縮寫	中文名
----	-----

XRPD	X 射線粉末繞射
TGA	熱重分析
DSC	示差掃描量熱分析

【圖式簡單說明】**【0067】**

圖1是A晶型的X-射線粉末繞射圖。

圖2是B晶型的X-射線粉末繞射圖。

圖3是C晶型的X-射線粉末繞射圖。

圖4是D晶型的X-射線粉末繞射圖。

圖5是E晶型的X-射線粉末繞射圖。

圖6是F晶型的X-射線粉末繞射圖。

圖7是G晶型的X-射線粉末繞射圖。

圖8是H晶型的X-射線粉末繞射圖。

圖9是I晶型的X-射線粉末繞射圖。

圖10是A晶型的TGA圖。

圖11是A晶型的DSC圖。

圖12是F晶型的TGA圖。

圖13是F晶型的DSC圖。

圖14是H晶型的TGA圖。

圖15是H晶型的DSC圖。

【實施方式】

【0068】 以下通過具體實施例詳細說明本發明的實施過程和產生的有益效果，旨在幫助閱讀者更好地理解本發明的實質內容和特點，且不構成對本案可實施範圍的限定。

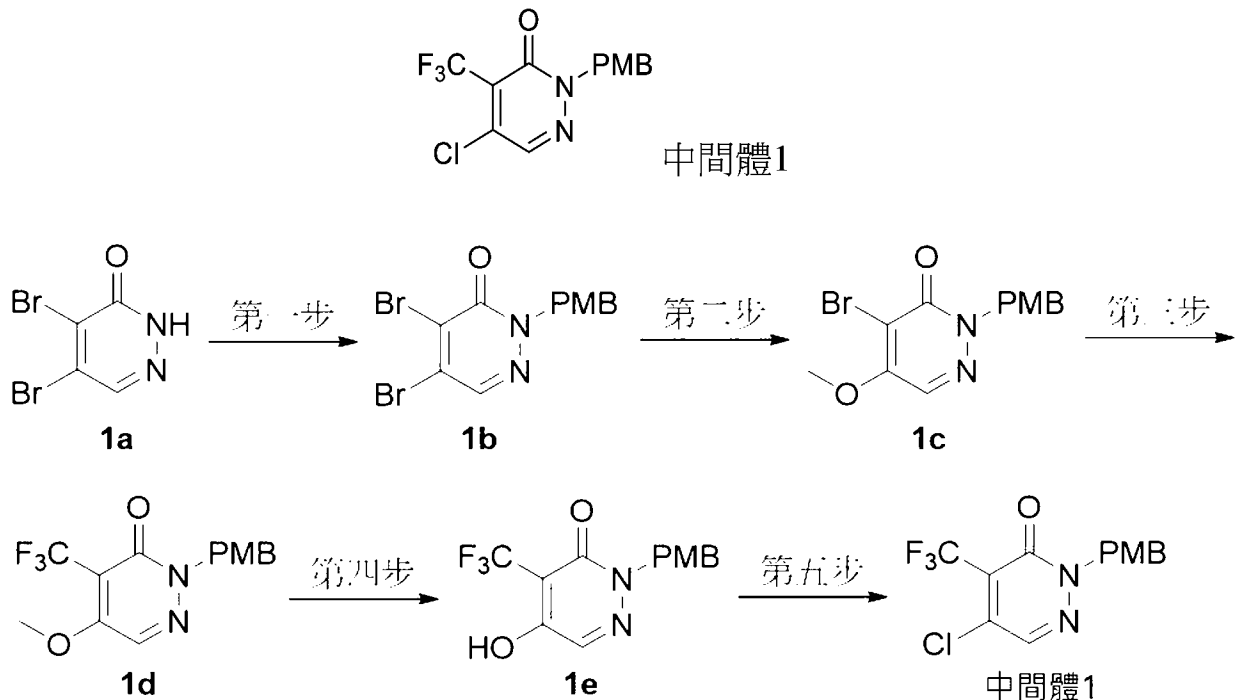
【0069】 實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

【0070】 除非特殊說明，結晶的實驗條件一般為室溫 (20°C-30°C)，相對濕度(Relative Humidity)為30%-70%，溶劑比例是指體積比。

【0071】 中間體1

5-氯-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)嗒吡啶-3(2H)-酮(中間體1)

5-chloro-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2H)-one



【0072】 第一步：

4,5-二溴-2-(4-甲氧基苄基)嗒吡啶-3(2H)-酮 (1b)

4,5-dibromo-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-one

在0°C至10°C下，向4,5-二溴-2,3-二氫嗒吡啶-3-酮(1a，50 g，196.94 mmol，1.0 equiv)的N,N-二甲基甲醯胺(500 mL)溶液中，分批次加入氫化鈉(11.82 g，

295.41 mmol, 1.5 equiv, 60%), 隨後在0°C下加入1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(46.06 g, 294.11 mmol, 1.49 equiv)。添加完畢後, 將反應混合液於室溫下攪拌3小時。待反應完全後將反應液緩慢傾倒入1.0 L冰水混合物中淬火, 並用二氯甲烷(2 × 500 mL)萃取。合併有機層並濃縮。用甲醇(500 mL×2)洗滌固體, 得1b, 為黃色固體(48.4 g, 產率66%)。

LC-MS m/z (ESI) = 375.00 [M+1]。

【0073】 第二步：

4-溴-5-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)嗒吡啶-3(2H)-酮 (1c)

4-bromo-5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-one

將1b (48.4 g, 129.40 mmol, 1.0 equiv), 氫氧化鉀(21.78 g, 388.30 mmol, 3.00 equiv)溶解於甲醇(417 mL)中, 反應液於室溫下攪拌2小時。將所得反應混合物濃縮至80 mL, 過濾得粗品濾餅。將所得粗品濾餅在水(160 mL)中製漿1小時, 過濾得1c, 為白色固體(38.72 g, 產率92%)。

LC-MS m/z (ESI) = 326.30 [M+1]。

【0074】 第三步：

5-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)嗒吡啶-3(2H)-酮 (1d)

5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2H)-one

稱取1c (14 g, 43.04 mmol, 1.0 equiv)和CuI(4.10 g, 21.52 mmol, 0.50 equiv)於250 mL反應燒瓶中, 以N-甲基吡咯烷酮(72 mL)溶解, 隨後緩慢加入2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(16.4 mL, 129.11 mmol, 3.0 equiv)。添加完畢後, 將反應燒瓶置於100°C油浴中攪拌反應3小時。待反應完全後, 向反應液中加入90 mL水淬火。採用二氯甲烷(3×60 mL)萃取所得溶液。合併有機層, 無水硫酸鈉乾燥, 真空濃縮, 將殘留物通過管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯=1:1)純化得1d, 為白色固體(12.1 g, 產率89%)。

第13頁, 共 38 頁(發明說明書)

LC-MS m/z (ESI) = 315.10 [M+1]。

【0075】 第四步：

5-羥基-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)嗒吡啶-3(2H)-酮 (1e)

5-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2H)-one

在室溫下，向1d (12.1 g, 38.52 mmol, 1.0 equiv)的N,N-二甲基-甲醯胺(60 mL)溶液中，逐滴加入三甲基碘矽烷(9.97 g, 50.07 mmol, 1.3 equiv)。所得反應液在85°C下攪拌20小時。待反應完畢，向反應混合物中加入60 mL水淬火反應，隨後採用二氯甲烷(3×60 mL)萃取所得溶液。合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮，殘留物通過管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯=1:1)純化得1e，為白色固體(10.4 g, 產率90%)。

LC-MS m/z (ESI) = 301.07 [M+1]。

【0076】 第五步：

5-氯-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)嗒吡啶-3(2H)-酮(中間體1)

5-chloro-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2H)-one

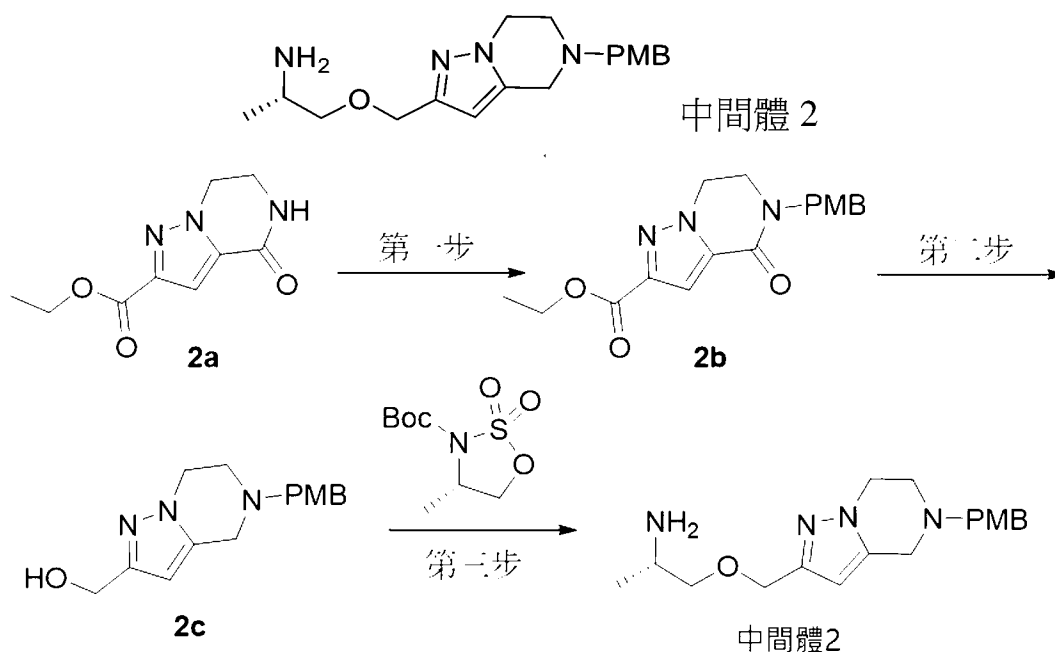
在0°C下，向化合物1e (10.4 g, 34.66 mmol, 1.0 equiv)的N,N-二甲基甲醯胺(52 mL)溶液中，緩慢滴加草醯氯(8.79 g, 69.32 mmol, 2.0 equiv)。添加完畢後，將反應混合液於室溫下攪拌8小時。待反應完全，向反應液中加入550 mL水淬火。過濾混合液，得中間體1，為白色固體(11.04 g, 99%)。

LC-MS m/z (ESI) = 319.68 [M+1]。

【0077】 中間體2

(S)-1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)丙-2-胺(中間體2)

(S)-1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine



【0078】 第一步：

5-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (2b)

ethyl-5-(4-methoxybenzyl)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-

carboxylate

秤取4-氧代-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯(2a，5.0 g，24 mmol，1.0 equiv)，對甲氧基苄溴(4.2 mL，28.8 mmol，1.2 equiv)溶於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)，於冰浴下緩慢加入氫化鈉(1.15 g，28.8 mmol，1.2 equiv)，添加完畢後，室溫下反應3小時。反應完全，加水淬火，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾有機相。粗品經快速管柱層析法(二氯甲烷:甲醇=20:1)純化得2b，為白色固體(7.5 g，產率92%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 3.76 – 3.69 (m, 5H), 1.29 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 330.10 [M+1]。

【0079】 第二步：

(5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(2c)

(5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

秤取2b (4.1 g, 12.5 mmol, 1.0 equiv)溶解於四氫呋喃中(100 mL)。氮氣保護，冰浴下緩慢滴加含四氫鋰鋁的四氫呋喃溶液(50 mL, 50 mmol, 4.0 equiv)。滴加完畢後，升至70°C反應10分鐘。反應完全，冷卻至室溫，於冰水浴中淬火反應，抽濾，旋乾濾液，粗品經快速管柱層析法(二氯甲烷:甲醇=10:1)，純化得2c，為黃色固體(2.45 g, 產率71%)。

LC-MS m/z (ESI) = 274.10 [M+1]。

【0080】 第三步：

(S)-1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)丙-2-胺(中間體2)

(S)-1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

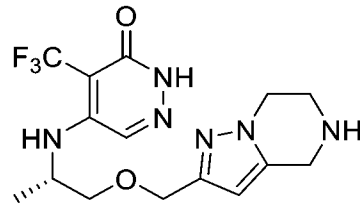
向25 mL反應瓶中，加入2c (864 mg, 3.16 mmol, 1.0 equiv)，無水N,N-二甲基甲醯胺(18 mL)溶解。氮氣保護，0°C下分批加入氫化鈉(300 mg, 7.51 mmol, 2.5 eq)，添加完畢後，於該溫度下繼續攪拌30分鐘。隨後，向反應體系中緩慢滴加(S)-4-甲基-1,2,3-氧雜噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物的N,N-二甲基甲醯胺溶液(18 mL)，保持滴加過程溫度為0°C並繼續攪拌2小時。待反應完全，調節反應體系的pH=3，並室溫攪拌0.5小時。反應混合物以乙酸乙酯(3×120 mL)萃取。合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮，得粗品，管柱層析法(二氯甲烷:甲醇=40:1)純化得中間體2，為白色固體(252 mg, 產率24%)。

LC-MS m/z (ESI) = 331.50 [M+1]。

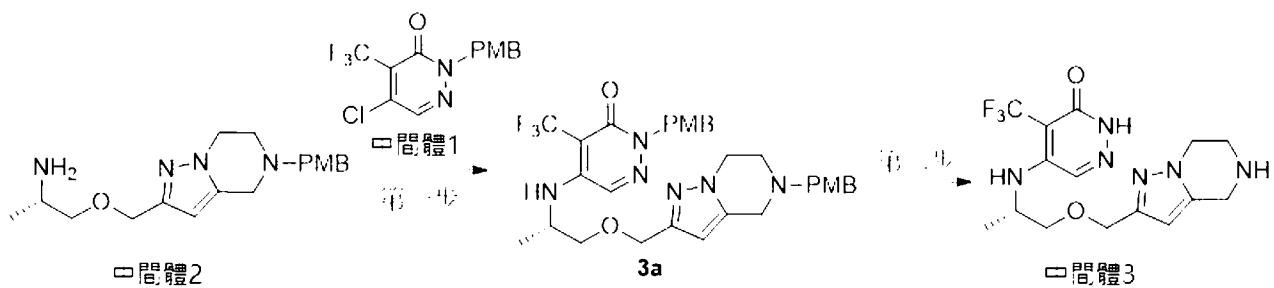
【0081】 中間體3

(S)-5-((1-((4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡啶-3(2H)-酮(中間體3)

(S)-5-((1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2H)-one



中間體 3



【0082】 第一步：

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-5-((1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)丙-2-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡啶-3(2H)-酮(3a)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-5-((1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2H)-one

秤取中間體2(252 mg, 0.764 mmol, 1.0 eq)與中間體1(291.4 mg, 0.916 mmol, 1.1 equiv)於10 mL反應瓶中，並加入N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)溶解。隨後，加入N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL, 3.06 mmol, 4.0 equiv)。將混合物於100°C下攪拌反應4小時。待反應完全後，真空濃縮，將殘留物通過管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯=1:1.5)純化得3a，為白色固體(359.8 mg, 產率77%)。

LC-MS m/z (ESI) = 613.62 [M+1]。

【0083】 第二步：

(S)-5-((1-(((4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)胺基)-4-(三氟甲基)嗒吡啶-3(2H)-酮(中間體3)

(S)-5-((1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2H)-one

向裝有3a (359.8 mg, 0.588 mmol, 1.0 equiv)的10 mL反應燒瓶中依次加入三氟乙酸(3.4 mL)和三氟甲磺酸(0.42 mL, 4.7 mmol, 8.0 equiv)。添加完畢後，反應燒瓶於25°C下攪拌1小時。隨後，將反應液置於70°C油浴下攪拌。待反應完畢，向反應液中加入15 mL水淬火。所得溶液用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。通過碳酸鉀水溶液將有機層的pH值調整至8到9。合併有機層，真空濃縮，殘留物經中壓液相層析法(Medium pressure liquid chromatography, MPLC)(水:乙腈=1:1)純化得中間體3，為白色固體(48 mg, 產率 22%)。

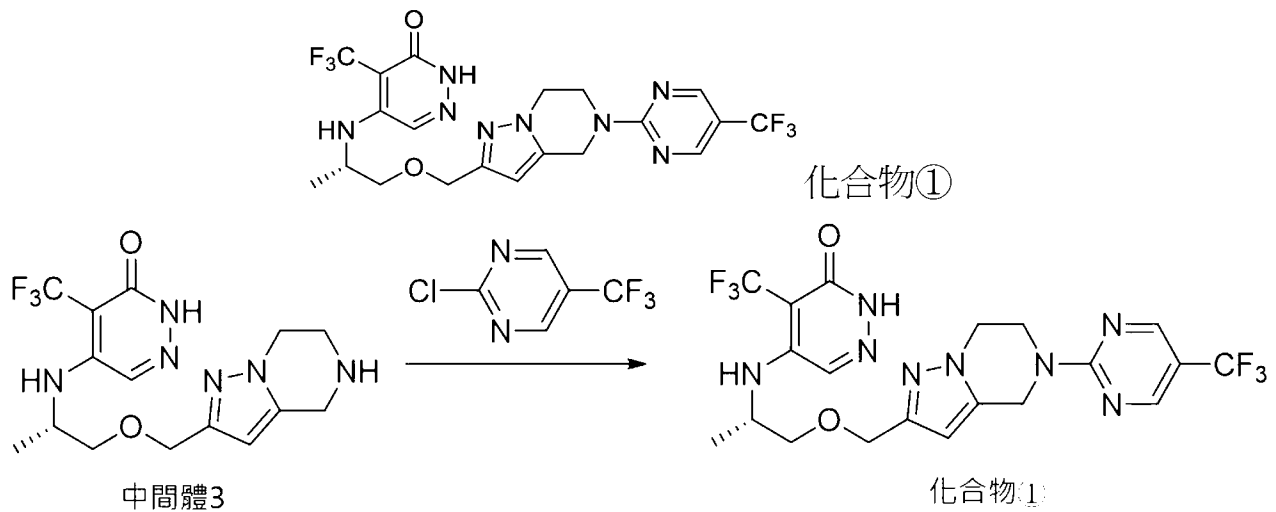
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 373.1 [M+1]。

【0084】 實施例1 化合物①的製備

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)胺基)嗒吡啶-3(2H)-酮(化合物①)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2H)-one



分別秤取中間體3(48 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv), 2-氯-5-三氟甲基嘧啶(24 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv)於10 mL的反應瓶中, 並以N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)溶解。向混合物中加入N,N-二異丙基乙胺(0.086 mL, 0.52 mmol, 4 equiv), 反應瓶於90°C下攪拌1小時。待反應完全後, 真空濃縮反應混合物。殘留物經MPLC(水:乙腈=1:1)純化得化合物①, 為白色固體(40 mg, 產率59%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.46 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)。

LCMS $m/z = 519.40$ [M+] $^+$ 。

【0085】 實施例2 化合物① A晶型的製備

【0086】 方法一：

【0087】 室溫下將化合物①(7.8g)於乙腈(16 mL)中攪拌溶解至澄清後加入水(24 mL), 室溫攪拌下結晶4小時。抽濾, 濾餅於55°C下真空乾燥得A晶型。

【0088】 方法二：

【0089】 氮氣保護下, 將化合物①粗品(5.20 g)加入乙腈(16.50 g)中, 升溫至60°C至65°C溶解0.5小時; 再依次加入水(52.43g)、正丙醇(8.40g), 升溫至

65±5°C溶解0.5小時，降溫至30±5°C繼續攪拌11小時，靜置16小時結晶，保持25±5°C繼續結晶6小時，過濾，水(6.09g)洗滌，於55±5°C乾燥16小時，得A晶型。

【0090】 X-射線粉末繞射分析：

【0091】 化合物①的A晶型用X-射線繞射儀(Bruker D8 advance)測試，室溫下石墨單色Cu K α 輻射 ($\lambda=1.54$)。方法參數：電流電壓-40 mA，40 Kv；步長：0.02°；掃描速率：0.2 sec/step；掃描範圍：3°-40°2 θ 。得粉末繞射圖，並對數據進行分析。A晶型的X-射線粉末繞射數據如表1所示。

【0092】 表1 A晶型的X-射線粉末繞射數據

峰號	2 θ 角(°)	晶面間距	峰高	半峰寬	相對峰高(%)
1	6.716	13.15137	971.810	1269.07	42.0
2	10.043	8.80085	526.529	796.125	22.8
3	10.389	8.50788	2009.58	2287.76	86.9
4	11.031	8.01415	234.582	524.733	10.1
5	11.917	7.42058	1060.73	1376.04	45.9
6	12.912	6.85086	801.864	1146.11	34.7
7	13.385	6.60991	1178.69	1532.42	51.0
8	14.054	6.29663	438.239	800.657	18.9
9	15.316	5.78038	2312.95	2684.47	100.0
10	16.636	5.32472	1950.19	2317.13	84.3
11	18.003	4.92319	613.197	957.360	26.5
12	19.442	4.56191	407.384	740.181	17.6
13	20.014	4.43280	596.936	935.388	25.8
14	20.266	4.37846	485.880	825.544	21.0
15	20.794	4.26832	980.436	1320.10	42.4
16	21.395	4.14976	114.583	450.057	5.0

17	21.669	4.09796	65.3330	397.429	2.8
18	22.546	3.94054	147.695	478.010	6.4
19	23.341	3.80810	193.412	525.366	8.4
20	23.855	3.72713	473.983	802.844	20.5
21	24.950	3.56597	137.456	460.036	5.9
22	25.729	3.45974	111.060	426.429	4.8
23	26.093	3.41236	175.423	484.866	7.6
24	26.935	3.30750	135.387	440.202	5.9
25	28.301	3.15091	172.468	469.672	7.5
26	28.671	3.11106	112.206	403.383	4.9
27	30.231	2.95397	236.105	507.981	10.2
28	32.163	2.78084	65.7828	311.226	2.8
29	32.540	2.74942	34.6202	279.562	1.5
30	33.370	2.68297	92.9555	330.622	4.0
31	35.021	2.56012	52.5080	273.920	2.3
32	37.417	2.40150	26.3253	29.153	1.1
33	39.303	2.29050	48.2425	253.239	2.1

【0093】 化合物① A晶型的X-射線粉末繞射圖如圖1所示。

【0094】 TGA和DSC分析：

【0095】 將化合物①的A晶型分別進行熱重分析(TGA)和示差掃描量熱分析(DSC)，TGA和DSC分別在梅特勒熱重分析儀(梅特勒 TGA/DSC 3+)和梅特勒示差掃描量熱儀(梅特勒 DSC 3)上採集，表2列出了TGA及DSC測試參數。測試結果分別如圖10和圖11所示，TGA圖譜顯示加熱至105°C失重0.1737%；DSC圖譜顯示吸熱峰峰值為139.02°C。

【0096】 表2 TGA和DSC測試參數

參數	TGA	DSC
方法	線性升溫	線性升溫
樣品盤	鋁盤，敞開	鋁盤，壓蓋
溫度範圍	室溫至 350°C	25°C 至 300°C

參數	TGA	DSC
加熱速率	10°C/min	10°C/min
保護氣體	氮氣	氮氣

【0097】 實施例3 化合物① B晶型的製備

【0098】 取反向製備所得的化合物①(10 g)於正己烷(100 mL)中，室溫下打漿2小時，抽濾，固體於55°C下真空乾燥得B晶型。

【0099】 X-射線粉末繞射分析：

【0100】 化合物①的B晶型用X-射線繞射儀(Bruker D8 advance)測試，室溫下石墨單色Cu K α 輻射 ($\lambda=1.54$)。方法參數：電流電壓-40 mA，40 Kv；步長：0.02°；掃描速率：0.2 sec/step；掃描範圍：3°-40°2 θ 。得粉末繞射圖，並對數據進行分析。B晶型的X-射線粉末繞射數據如表3所示。

【0101】 表3 B晶型的X-射線粉末繞射數據

峰號	2 θ 角(°)	晶面間距	峰高	半峰寬	相對峰高(%)
1	6.498	13.59189	689.350	1013.65	65.6
2	9.657	9.15101	523.132	857.262	49.8
3	11.176	7.91080	256.917	633.967	24.4
4	11.420	7.74228	429.831	812.442	40.9
5	12.469	7.09333	121.776	527.769	11.6
6	13.027	6.79053	399.069	821.224	38.0
7	13.326	6.63906	1051.05	1480.58	100.0
8	14.020	6.31153	153.152	596.469	14.6
9	15.016	5.89508	103.978	567.504	9.9
10	14.489	5.71637	171.491	645.671	16.3
11	15.882	5.57569	360.702	842.080	34.3
12	16.245	5.45186	289.822	776.495	27.6
13	17.444	5.07991	52.3168	547.243	5.0
14	18.654	4.75303	220.011	734.270	20.9

15	19.075	4.65889	386.326	907.044	36.8
16	19.315	4.59168	355.661	879.275	33.8
17	20.086	4.41715	280.044	809.118	26.6
18	20.669	4.29396	487.007	1016.32	46.3
19	21.229	4.18186	701.484	1227.88	66.7
20	21.426	4.14394	883.346	1407.98	84.0
21	22.195	4.00202	686.478	1200.58	65.3
22	23.118	3.84426	511.216	1004.99	48.6
23	23.362	3.80467	537.891	1024.90	51.2
24	24.433	3.64028	150.351	600.683	14.3
25	25.086	3.54698	122.546	544.974	11.7
26	26.850	3.31785	217.435	577.303	20.7
27	27.391	3.25345	79.9943	428.410	7.6
28	27.932	3.19173	58.7867	392.904	5.6
29	28.921	3.08474	59.6694	380.069	5.7
30	29.628	3.01269	56.6703	369.640	5.4
31	31.016	2.88101	54.4981	340.968	5.2
32	31.343	2.85164	60.8633	338.310	5.8
33	33.937	2.63937	58.5601	292.580	5.6

【0102】 化合物① B晶型的X-射線粉末繞射圖如圖2所示。

【0103】 實施例4 化合物① C晶型的製備

【0104】 室溫下取化合物①(5.1 g)溶於醋酸異丙酯(5 mL)中，保持室溫將化合物①的醋酸異丙酯溶液緩慢滴加到正己烷(120 mL)中，添加完畢後將混合液升溫到60°C攪拌溶解至澄清，然後關閉加熱，自然冷卻到室溫析出白色絮狀固體，抽濾，濾餅於55°C下真空乾燥得C晶型。

【0105】 X-射線粉末繞射分析：

【0106】 化合物①的C晶型用X-射線繞射儀(Bruker D8 advance)測試，室溫下石墨單色Cu K α 輻射 ($\lambda=1.54$)。方法參數：電流電壓-40 mA，40 Kv；步

長：0.02°；掃描速率：0.2 sec/step；掃描範圍：3°-40°2θ。得粉末繞射圖，並對數據進行分析。C晶型的X-射線粉末繞射數據如表4所示。

【0107】 表4 化合物① C晶型的X-射線粉末繞射數據

峰號	2θ 角(°)	晶面間距	峰高	半峰寬	相對峰高(%)
1	6.790	13.00738	240.982	612.075	33.6
2	9.917	8.91160	436.447	813.771	60.9
3	10.551	8.37750	89.9581	498.499	12.5
4	11.533	7.66644	445.866	893.380	62.2
5	12.600	7.01947	190.324	667.285	26.5
6	13.556	6.52664	363.746	855.653	50.7
7	13.793	6.41524	207.245	701.185	28.9
8	14.275	6.19954	170.742	666.783	23.8
9	15.008	5.89843	156.695	674.482	21.8
10	15.912	5.56518	106.030	660.383	14.8
11	16.452	5.38381	257.378	828.947	35.9
12	16.941	5.22940	87.1279	671.334	12.1
13	17.877	4.95765	450.838	1063.77	62.9
14	19.066	4.65110	535.650	1186.86	74.7
15	19.774	4.48627	354.795	1020.86	49.5
16	20.300	4.37101	661.429	1334.72	92.2
17	20.978	4.23124	717.225	1394.99	100.0
18	21.616	4.10788	651.879	1328.89	90.9
19	22.585	3.93369	362.113	1028.78	50.5
20	23.407	3.79745	382.646	1031.86	53.4
21	25.877	3.44032	84.2856	640.036	11.8
22	28.238	3.15774	49.6080	486.235	6.9
23	30.621	2.91726	108.816	472.516	15.2
24	30.838	2.89722	65.3740	421.254	9.1

【0108】 化合物① C晶型的X-射線粉末繞射圖如圖3所示。

【0109】 實施例5化合物①晶型D的製備

【0110】 粗品經乙腈和水反向製備、濃縮，乙酸乙酯萃取、再濃縮，55°C下真空乾燥得到類白色固體化合物①(34 g)，經XRD檢測為晶型D。

【0111】 X-射線粉末繞射分析：

【0112】 化合物①的D晶型用X-射線繞射儀(Bruker D8 advance)測試，室溫下石墨單色Cu K α 輻射 ($\lambda=1.54$)。方法參數：電流電壓-40 mA，40 Kv；步長：0.02°；掃描速率：0.2 sec/step；掃描範圍：3°-40°2 θ 。得粉末繞射圖，並對數據進行分析。化合物①晶型D的X-射線粉末繞射數據如表5所示。

【0113】 表5 化合物①晶型D的X-射線粉末繞射數據

峰號	2 θ 角(°)	晶面間距	峰高	半峰寬	相對峰高(%)
1	5.000	17.65804	519.142	1003.63	8.0
2	6.646	13.28987	4520.01	4959.97	69.7
3	8.920	9.90524	93.4109	523.481	1.4
4	9.869	8.95507	1167.24	1625.83	18.0
5	10.255	8.61898	91.6051	568.602	1.4
6	11.340	7.79661	493.671	996.433	7.5
7	11.859	7.45634	197.196	718.727	3.0
8	12.638	6.99866	838.576	1397.22	12.9
9	13.175	6.71478	6488.71	7073.40	100.0
10	13.489	6.55875	1700.32	2297.59	26.2
11	14.165	6.24744	232.638	850.237	3.6
12	14.870	5.95264	173.095	802.156	2.7
13	15.555	5.69212	124.800	786.784	1.9
14	16.042	5.52047	719.118	1408.06	11.1
15	16.450	5.38455	1549.64	2257.51	23.9
16	17.328	5.11347	217.791	976.556	3.4

17	17.583	5.03982	373.357	1146.94	5.8
18	18.185	4.87447	608.362	1415.79	9.4
19	18.808	4.71429	172.619	1009.21	2.7
20	19.225	4.61299	451.149	1302.89	7.0
21	19.562	4.53428	672.101	1533.55	10.4
22	19.807	4.47870	807.190	1674.26	12.4
23	20.371	4.35599	435.293	1310.74	6.7
24	20.950	4.23689	1394.77	2272.20	21.5
25	21.585	4.11377	2212.26	3084.13	34.1
26	22.369	3.97131	2183.42	3037.26	33.6
27	23.036	3.85775	1727.18	2555.99	26.6
28	23.281	3.81777	1704.69	2522.09	26.3
29	24.141	3.68368	495.404	1263.16	7.6
30	24.850	3.58013	228.252	940.918	3.5
31	25.392	3.50495	353.338	1022.41	5.4
32	25.764	3.45514	65.8463	709.413	1.0
33	26.519	3.35844	272.556	888.475	4.2
34	27.005	3.29910	326.830	918.919	5.0
35	27.668	3.22150	116.565	668.482	1.8
36	27.969	3.18771	127.278	658.180	2.0
37	29.121	3.06404	76.2929	542.059	1.2
38	29.613	3.01420	785.567	1255.31	12.1
39	30.115	2.96513	209.518	678.315	3.2
40	30.956	2.88641	153.699	609.577	2.4
41	31.490	2.83869	46.8668	487.194	0.7
42	32.570	2.74701	151.866	582.158	2.3
43	32.798	2.72839	145.395	574.945	2.2
44	34.247	2.61623	89.3799	497.906	1.4
45	35.528	2.52478	60.3312	422.563	0.9
46	36.148	2.48290	69.1802	407.510	1.1

【0114】 化合物① 晶型D的X-射線粉末繞射圖如圖4所示。

【0115】 實施例6化合物① E晶型的製備

【0116】 取化合物①(2.0 g)於反應瓶內，室溫下加入乙酸乙酯(4 mL)並升溫60°C下攪拌溶解，保持內溫60°C下加入正己烷(6 mL)繼續攪拌2小時，出現大量白色絮狀物，抽濾，所得濾餅於55°C真空乾燥得E晶型。

【0117】 X-射線粉末繞射分析：

【0118】 化合物①的E晶型用X-射線繞射儀(Bruker D8 advance)測試，室溫下石墨單色Cu K α 輻射 ($\lambda=1.54$)。方法參數：電流電壓-40 mA，40 Kv；步長：0.02°；掃描速率：0.2 sec/step；掃描範圍：3°-40°2 θ 。得粉末繞射圖，並對數據進行分析。E晶型的X-射線粉末繞射數據如表6所示。

【0119】 表6 E晶型的X-射線粉末繞射數據

峰號	2 θ 角(°)	晶面間距	峰高	半峰寬	相對峰高(%)
1	4.955	17.81808	415.303	855.689	9.0
2	6.106	14.46322	399.812	809.667	8.7
3	8.129	10.86709	833.962	1255.08	18.1
4	9.489	9.31289	228.693	673.241	5.0
5	11.118	7.95215	726.088	1237.08	15.8
6	11.360	7.78299	683.785	1202.96	14.8
7	11.749	7.52585	1224.73	1754.96	26.6
8	12.065	7.32992	196.946	734.201	4.3
9	12.700	6.96472	209.517	755.726	4.6
10	13.482	6.56243	758.947	1306.64	16.5
11	14.730	6.00908	1663.98	2226.96	36.1
12	15.256	5.80300	434.647	1016.00	9.4
13	16.369	5.41099	385.387	989.908	8.4
14	17.354	5.10589	59.0790	696.464	1.3
15	18.227	4.86327	2414.96	3108.97	52.4

16	19.073	4.64955	127.661	864.010	2.8
17	19.362	4.58077	277.403	1025.40	6.0
18	19.954	4.44616	4604.65	5372.02	100.0
19	20.712	4.28512	1378.69	2162.03	29.9
20	21.092	4.20870	735.185	1522.82	16.0
21	21.400	4.14887	388.856	1178.13	8.4
22	22.449	3.95736	2349.36	3131.99	51.0
23	22.813	3.89491	535.644	1311.53	11.6
24	23.659	3.75754	163.549	924.723	3.6
25	24.399	3.64526	762.480	1512.85	16.6
26	24.560	3.62170	839.335	1586.09	18.2
27	25.253	3.52388	285.987	1012.15	6.2
28	25.923	3.43427	698.967	1397.34	15.2
29	26.429	3.36963	586.940	1259.20	12.7
30	27.060	3.29250	464.489	1098.02	10.1
31	27.446	3.24712	553.589	1160.08	12.0
32	28.020	3.18183	144.118	705.553	3.1
33	29.708	3.00480	206.550	709.041	4.5
34	30.131	2.96360	155.774	648.686	3.4
35	30.694	2.91049	81.5822	562.943	1.8
36	31.368	2.84944	139.165	607.243	3.0
37	32.127	2.78389	208.190	651.976	4.5
38	32.906	2.71973	162.042	570.552	3.5
39	33.368	2.68308	187.943	570 · 564	4.1
40	35.142	2.55164	43.6476	394.460	0.9
41	35.935	2.49708	60.9710	422.245	1.3
42	37.809	2.37754	80.3217	443.244	1.7
43	38.353	2.34507	42.9184	395.392	0.9

【0120】 化合物① 晶型E的X-射線粉末繞射圖如圖5所示。

【0121】 實施例7 化合物① F晶型的製備

【0122】 秤取化合物①(500 mg)於50 mL反應瓶中，加入2 mL正丙醇。升溫至回流溶解，滴入2 mL正庚烷，待溶液再次溶解至澄清，降至室溫結晶30分鐘，抽濾，濾餅於55°C真空乾燥9小時，得F晶型(420 mg)。

【0123】 X-射線粉末繞射分析：

【0124】 化合物①的F晶型用X-射線繞射儀(Bruker D8 advance測試，室溫下石墨單色Cu K α 輻射 ($\lambda=1.54$)。方法參數：電流電壓-40 mA，40 Kv；步長：0.02°；掃描速率：0.2 sec/step；掃描範圍：3°-40°2 θ 。得粉末繞射圖，並對數據進行分析。F晶型的X-射線粉末繞射數據如表7所示。

【0125】 表7 F晶型的X-射線粉末繞射數據

峰號	2 θ 角(°)	晶面間距	峰高	半峰寬	相對峰高(%)
1	6.717	13.14950	3128.30	3478.01	88.3
2	9.812	9.00713	614.584	965.350	17.3
3	10.067	8.77952	147.069	503.389	4.2
4	10.502	8.41646	83.6918	447.243	2.4
5	10.702	8.25988	52.5999	418.514	1.5
6	11.426	7.73829	793.138	1162.62	22.4
7	12.501	7.07521	574.498	964.319	16.2
8	13.484	6.56131	3543.02	3968.31	100.0
9	14.199	6.23273	245.355	687.348	6.9
10	14.915	5.93491	369.779	820.827	10.4
11	15.144	5.84569	183.155	635.476	5.2
12	15.749	5.62234	91.3901	552.380	2.6
13	16.374	5.40911	459.916	934.800	13.0
14	16.884	5.24706	640.597	1122.48	18.1
15	17.828	4.97113	656.939	1141.51	18.5
16	18.975	4.67311	978.922	1479.24	27.6
17	19.703	4.50211	343.527	856.725	9.7

18	20.241	4.38366	1291.08	1808.70	36.4
19	20.902	4.24646	1377.77	1894.89	38.9
20	21.593	4.11226	960.803	1470.41	27.1
21	22.506	3.94745	629.907	1118.61	17.8
22	22.918	3.87736	367.060	842.238	10.4
23	23.412	3.79658	428.937	884.530	12.1
24	23.735	3.74575	305.117	745.973	8.6
25	24.019	3.70199	273.549	700.096	7.7
26	24.337	3.65445	96.6887	505.857	2.7
27	25.595	3.47753	164.786	514.024	4.7
28	25.779	3.45321	266.436	606.681	7.5
29	26.218	3.39635	86.3708	403.021	2.4
30	27.245	3.27056	67.5274	361.092	1.9
31	28.185	3.16363	32.2744	316.254	0.9
32	28.388	3.14140	89.8839	375.507	2.5
33	28.786	3.09893	161.028	448.067	4.5
34	30.510	2.92757	109.478	375.259	3.1
35	30.713	2.90868	116.520	376.868	3.3
36	32.016	2.79326	58.0219	273.413	1.6
37	33.537	2.66997	66.1289	280.026	1.9
38	33.778	2.65144	78.3998	294.551	2.2
39	35.164	2.55008	68.2875	280.462	1.9

【0126】 化合物① F晶型的X-射線粉末繞射圖如圖6所示。

【0127】 TGA和DSC分析：

【0128】 採用化合物①的A晶型的測試條件，將化合物①的F晶型分別進行熱重分析(TGA)和示差掃描量熱分析(DSC)，測試結果分別如圖12和圖13所示，TGA圖譜顯示加熱至105°C增重0.697%；DSC圖譜顯示吸熱峰峰值為126.78°C。

【0129】 實施例8 化合物① G晶型的製備

第30頁，共 38 頁(發明說明書)

【0130】 取化合物① (500 mg)於50 mL反應瓶中，加入2 mL乙醇。升溫至回流，溶解至澄清後，滴入2 mL正庚烷，待溶液再次溶解至澄清後，降溫至室溫攪拌60分鐘結晶，抽濾，濾餅於55°C真空乾燥9小時，得350 mg白色固體(化合物① G晶型)。

【0131】 X-射線粉末繞射分析：

【0132】 化合物①的G晶型用X-射線繞射儀(Bruker D8 advance)測試，室溫下石墨單色Cu K α 輻射 ($\lambda=1.54$)。方法參數：電流電壓-40 mA，40 Kv；步長：0.02°；掃描速率：0.2 sec/step；掃描範圍：3°-40°2 θ 。得粉末繞射圖，並對數據進行分析。G晶型的X-射線粉末繞射數據如表8所示。

【0133】 表8 G晶型的X-射線粉末繞射數據

峰號	2 θ 角(°)	晶面間距	峰高	半峰寬	相對峰高(%)
1	6.743	13.09752	6955.11	7322.73	82.2
2	7.172	12.31633	82.3872	446.157	1.0
3	9.661	9.14789	136.255	498.600	1.6
4	9.830	8.99057	255.518	620.828	3.0
5	10.118	8.73530	323.729	692.594	3.8
6	10.720	8.24635	35.2406	405.507	0.4
7	11.448	7.72310	515.082	882.288	6.1
8	12.516	7.06650	373.446	766.037	4.4
9	12.710	6.95923	118.354	520.537	1.4
10	13.503	6.55222	8465.96	8898.57	100.0
11	13.896	6.36788	34.613	767.047	3.8
12	14.201	6.23178	142.963	590.628	1.7
13	14.982	5.90848	311.094	769.301	3.7
14	15.178	5.83256	250.982	710.953	3.0
15	15.783	5.61032	79.2374	548.014	0.9
16	16.396	5.40189	533.422	1014.76	6.3

17	16.901	5.24166	1609.14	2094.47	19.0
18	17.415	5.08821	141.271	624.747	1.7
19	17.865	4.96091	654.078	1131.04	7.7
20	18.996	4.66802	932.146	1429.40	11.0
21	19.343	4.58523	158.053	667.076	1.9
22	19.700	4.50276	269.561	787.911	3.2
23	20.260	4.37974	1422.16	1949.31	16.8
24	20.920	4.24287	1392.94	1921.41	16.5
25	21.604	4.11003	908.939	1428.39	10.7
26	22.513	3.94610	563.624	1054.78	6.7
27	22.929	3.87555	329.614	801.638	3.9
28	23.469	3.78752	365.940	807.245	4.3
29	23.744	3.74428	552.245	975.390	6.5
30	24.033	3.70000	398.621	800.892	4.7
31	24.363	3.65049	141.439	517.452	1.7
32	25.268	3.52185	34.3551	362.195	0.4
33	25.606	3.47611	232.235	550.635	2.7
34	25.810	3.44913	353.200	664.663	4.2
35	26.260	3.39102	74.0289	366.854	0.9
36	26.786	3.32556	48.9860	330.568	0.6
37	27.236	3.27167	115.839	390.882	1.4
38	28.138	3.16879	50.7672	314.451	0.6
39	28.379	3.14240	98.6973	365.283	1.2
40	28.815	3.09582	237.517	506.029	2.8
41	29.306	3.04505	89.0091	354.544	1.1
42	30.484	2.93010	144.463	395.649	1.7
43	30.797	2.90101	157.270	403.538	1.9
44	31.976	2.79668	55.1173	267.886	0.7
45	33.531	2.67044	97.0757	309.549	1.1
46	33.798	2.64991	133.231	347.962	1.6
47	34.175	2.62158	45.8969	261.080	0.5

48	34.538	2.59482	41.8055	254.377	0.5
49	35.167	2.54988	89.8113	290.856	1.1
50	38.912	2.31261	77.4143	247.923	0.9

【0134】 化合物① G晶型的X-射線粉末繞射圖如圖7所示。

【0135】 實施例9 化合物① H晶型的製備

【0136】 將化合物①粗品(2.2 kg)於反應釜內，室溫下加入乙腈(4.1 kg)攪拌溶解，然後加入水(7.8 kg)攪拌結晶20小時，補加乙腈/水混合溶劑5 L(混合溶劑比例：乙腈4.1 kg+水 7.8kg)，保持攪拌1小時後離心，濾餅於55°C下真空乾燥，得化合物① H晶型(1.54 kg)。

【0137】 X-射線粉末繞射分析：

【0138】 化合物①的H晶型用X-射線繞射儀(Bruker D8 advance)測試，室溫下石墨單色Cu K α 輻射 ($\lambda=1.54$)。方法參數：電流電壓-40 mA，40 Kv；步長：0.02°；掃描速率：0.2 sec/step；掃描範圍：3°-40°2 θ 。得粉末繞射圖，並對數據進行分析。晶型H的X-射線粉末繞射數據如表9所示。

【0139】 表9 H晶型的X-射線粉末繞射數據

峰號	2 θ 角(°)	晶面間距	峰高	半峰寬	相對峰高(%)
1	6.514	13.55902	1011.66	1482.87	43.8
2	10.074	8.77369	983.689	1536.17	42.6
3	10.684	8.27358	1269.58	1849.10	55.0
4	11.433	7.73331	104.602	710.730	4.5
5	12.366	7.15226	1535.62	2164.81	66.5
6	13.115	6.74502	1276.52	1916.16	55.3
7	14.359	6.16368	1267.70	1926.79	54.9
8	15.617	5.66979	2309.33	2989.38	100.0
9	16.909	5.23937	1560.43	2240.84	67.6
10	18.305	4.84280	425.604	1138.42	18.4

11	19.147	4.63155	197.987	962.156	8.6
12	19.839	4.47162	1100.22	1899.72	47.6
13	20.092	4.41594	1662.30	2473.18	72.0
14	20.687	4.29017	1403.38	2237.82	60.8
15	22.919	3.87716	1348.88	2231.12	58.4
16	24.006	3.70402	388.325	1270.67	16.8
17	25.749	3.45714	414.621	1265.44	18.0
18	27.318	3.26200	340.101	1129.15	14.7
19	27.741	3.21324	214.440	981.435	9.3
20	29.177	3.05821	194.893	872.631	8.4
21	29.802	2.99552	365.341	1002.94	15.8
22	32.803	2.72799	72.8044	583.628	3.2

【0140】 化合物① H晶型的X-射線粉末繞射圖如圖8所示。

【0141】 TGA和DSC分析：

【0142】 採用化合物①的A晶型的測試條件，將化合物①的H晶型分別進行熱重分析(TGA)和示差掃描量熱分析(DSC)，測試結果分別如圖14和圖15所示，TGA圖譜顯示加熱至101.42°C失重0.6674%；DSC圖譜顯示吸熱峰峰值為130.05°C。

【0143】 實施例10 化合物① I晶型的製備

【0144】 將化合物①粗品(60 g)於反應瓶內，室溫下加入乙腈(120 mL)攪拌溶解，再加入水(180 mL)攪拌結晶3小時，補加乙腈(120 mL)/水(180 mL)混合溶劑，繼續結晶2小時，抽濾，濾餅於55°C下真空乾燥，得I晶型(40.5 g)。

【0145】 X-射線粉末繞射分析：

【0146】 化合物①的I晶型用X-射線繞射儀(Bruker D8 advance)測試，室溫下石墨單色Cu K α 輻射 ($\lambda=1.54$)。方法參數：電流電壓-40 mA，40 Kv；步

長：0.02°；掃描速率：0.2 sec/step；掃描範圍：3°-40°2 θ 。得粉末繞射圖，並對數據進行分析。I晶型的X-射線粉末繞射數據如表10所示。

【0147】 表10 I晶型的X-射線粉末繞射數據

峰號	2 θ 角(°)	晶面間距	峰高	半峰寬	相對峰高(%)
1	4.968	17.77162	5143.76	5677.95	100.0
2	8.863	9.96933	1558.15	1990.41	30.3
3	9.895	8.93159	881.271	1345.81	17.1
4	10.224	8.64522	698.937	1172.59	13.6
5	10.603	8.33713	369.419	851.065	7.2
6	11.841	7.46761	743.075	1268.43	14.4
7	12.739	6.94315	1465.12	2047.07	28.5
8	13.167	6.71847	951.656	1555.22	18.5
9	13.896	6.36772	1375.98	2008.41	26.8
10	14.234	6.21740	462.608	1105.01	9.0
11	14.676	6.03106	258.453	910.675	5.0
12	14.848	5.96148	1281.30	1936.34	24.9
13	15.229	5.81334	271.102	930.408	5.3
14	16.177	5.47466	409.307	1067.35	8.0
15	16.530	5.35868	72.2338	725.471	1.4
16	17.349	5.10734	402.953	1071.72	7.8
17	17.743	4.99490	297.555	991.060	5.8
18	18.203	4.86965	600.703	1320.78	11.7
19	18.840	4.70643	1578.88	2330.26	30.7
20	19.179	4.62391	2500.06	3265.01	48.6
21	19.770	4.48708	3800.51	4583.86	73.9
22	20.232	4.38571	229.055	1022.22	4.5
23	20.491	4.33074	526.429	1323.35	10.2
24	20.853	4.25646	450.554	1250.58	8.8
25	21.155	4.19632	1706.83	2507.56	33.2

26	21.752	4.08240	3723.80	4520.86	72.4
27	22.082	4.02218	357.542	1149.69	7.0
28	22.465	3.95450	664.408	1448.28	12.9
29	22.985	3.86627	74.0109	843.106	1.4
30	23.629	3.76230	811.018	1559.92	15.8
31	24.053	3.69693	1461.42	2192.77	28.4
32	24.647	3.60918	258.445	959.496	5.0
33	24.920	3.57023	618.695	1303.58	12.0
34	25.703	3.46317	874.631	1505.34	17.0
35	26.437	3.36873	108.589	690.804	2.1
36	26.870	3.31539	533.222	1090.61	10.4
37	27.188	3.27726	198.957	735.228	4.8
38	27.741	3.21318	123.212	626.480	2.4
39	27.958	3.18878	245.526	735.228	4.8
40	28.280	3.15316	51.8301	519.700	1.0
41	28.615	3.11708	53.9955	497.147	1.0
42	28.905	3.08647	109.477	539.861	2.1
43	29.128	3.06327	389.472	817.329	7.6
44	29.525	3.02301	197.330	618.389	3.8
45	29.904	2.98553	431.934	843.724	8.4
46	20.546	2.92423	183.047	572.947	3.6

【0148】 化合物① I晶型的X-射線粉末繞射圖如圖9所示。

【0149】 生物實施例

【0150】 一、體內藥代動力學研究

【0151】 秤取適量化合物，使用5%DMSO+30%羥丙基-β-環糊精(2-Hydroxypropyl)-β-cyclodextrin，HP-β-CD)將其分別配置成1 mg/mL的混懸液。ICR雄鼠禁食過夜後，灌胃給藥，並於0、5分鐘、0.25小時、0.5小時、1小時、2小時、4小時、8小時、24小時不同時間點分別從頸靜脈叢採血。經乙二胺四

乙酸二鉀(EDTA-K2)抗凝，離心分離血漿，採用LC/MS/MS法測定血漿中的原型藥物濃度。

【0152】 結果表明：化合物①的A晶型、B晶型、C晶型、D晶型、E晶型、F晶型、G晶型、H晶型、I晶型均具有良好的藥代動力學特性。

【0153】 二、穩定性研究

【0154】 2.1 影響因素試驗

【0155】 2.1.1 光照試驗

【0156】 秤取適量化合物置於合適的白色透明開口容器中(如稱量瓶或培養皿)，在光照藥品穩定性試驗箱中，照度為 $4500lx \pm 500lx$ 條件下放置。放置樣品後5天、10天、30天取樣檢測。

【0157】 2.1.2 高溫試驗

【0158】 秤取適量化合物置於合適的開口容器中(如稱量瓶或培養皿)，在電熱鼓風乾燥箱中，於 $60^{\circ}C$ 溫度條件下放置。放置樣品後5天、10天、30天取樣檢測。

【0159】 2.1.3 高濕試驗

【0160】 秤取適量化合物置於合適的開口容器中(如稱量瓶或培養皿)，在 KNO_3 飽和溶液乾燥器中，於溫度 $25^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ ，相對濕度分別為92.5%和72.5%的條件下放置。放置樣品後5天、10天、30天取樣檢測。

【0161】 2.2 加速試驗

【0162】 將適量化合物用內包裝(藥用低密度聚乙烯膜、袋)和外包裝(聚酯/鋁/聚乙烯藥用複合膜、袋)包裝後，於溫度 $40^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ ，相對濕度 $75\% \pm 5\%$ 條件下考察。

【0163】 2.3 中間條件

【0164】 將適量化合物用內包裝(藥用低密度聚乙烯膜、袋)和外包裝(聚酯/鋁/聚乙烯藥用複合膜、袋)包裝後，於溫度 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相對濕度 $65\%\pm 5\%$ 條件下考察。

【0165】 2.4 長期試驗

【0166】 將適量化合物用內包裝(藥用低密度聚乙烯膜、袋)和外包裝(聚酯/鋁/聚乙烯藥用複合膜、袋)包裝後，於溫度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相對濕度 $60\%\pm 5\%$ 條件下考察。

【0167】 結果表明：化合物①的A晶型、B晶型、C晶型、D晶型、E晶型、F晶型、G晶型、H晶型、I晶型均具有良好的物理和化學穩定性。

【0168】 本發明說明書對具體實施方案進行了詳細描述，所屬技術領域技術人員應認識到，上述實施方案是例示性的，不能理解為對本發明的限制，對於所屬技術領域技術人員來說，在不脫離本發明原理的前提下，通過對本發明進行若干改進和修飾，這些改進和修飾所獲得的技術方案也落在本發明的請求項的保護範圍內。

【符號說明】

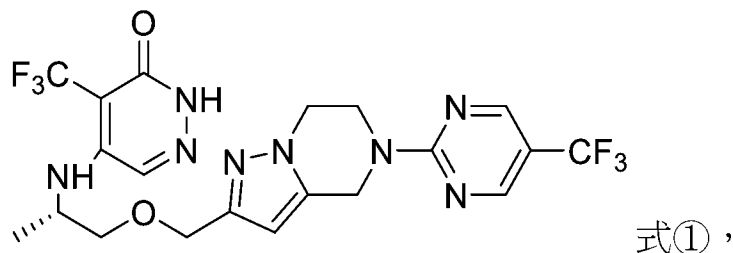
【0169】 無

【生物材料寄存】

【0170】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種如式①所示化合物的晶體：



所述晶體選自A晶型、B晶型、C晶型、D晶型、E晶型、F晶型、G晶型、H晶型和I晶型；其中，

所述A晶型的X射線粉末繞射圖在複數 2θ 位置具有特徵繞射峰： $6.716^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $10.043^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $10.389^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.917^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $12.912^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.385^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.054^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.316^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.636^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $18.003^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.014^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.794^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $23.855^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ ；

所述B晶型的X射線粉末繞射圖在複數 2θ 位置具有特徵繞射峰，所述複數 2θ 位置包含 $6.498^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $9.657^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.420^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.027^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.326^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.882^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.075^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.315^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.669^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.229^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.426^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.195^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.118^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $23.362^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ ；

所述C晶型的X射線粉末繞射圖在複數 2θ 位置具有特徵繞射峰，所述複數 2θ 位置包含 $6.790^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $9.917^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.533^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $12.600^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.556^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.793^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.275^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.008^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.452^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.877^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.066^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.774^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.300^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.978^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.616^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.585^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $23.407^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ ；

所述D晶型的X射線粉末繞射圖在複數 2θ 位置具有特徵繞射峰，所述複數 2θ 位置包含 $6.646^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.175^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.489^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.450^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.950^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.585^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.369^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.036^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $23.281^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ ；

所述E晶型的X射線粉末繞射圖在複數2 θ 位置具有特徵繞射峰，所述複數2 θ 位置包含 $8.129^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.118^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.360^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.749^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.482^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.730^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $18.227^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.954^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.712^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.092^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.449^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.813^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $24.399^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $24.560^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $25.923^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $26.429^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $27.060^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $27.446^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ ；

所述F晶型的X射線粉末繞射圖在複數2 θ 位置具有特徵繞射峰，所述複數2 θ 位置包含 $6.717^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $9.812^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $11.426^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $12.501^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.484^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.915^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.374^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.884^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.828^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $18.975^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.241^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.902^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.593^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.506^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.918^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $23.412^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ ；

所述G晶型的X射線粉末繞射圖在複數2 θ 位置具有特徵繞射峰，所述複數2 θ 位置包含 $6.743^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.503^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.901^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $18.996^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.260^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.920^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $21.604^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ ；

所述H晶型的X射線粉末繞射圖在複數2 θ 位置具有特徵繞射峰，所述複數2 θ 位置包含 $6.514^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $10.074^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $10.684^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $12.366^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.115^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.359^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $15.617^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $16.909^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.839^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.092^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.687^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $22.919^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ ；以及

所述I晶型的X射線粉末繞射圖在複數2 θ 位置具有特徵繞射峰，所述複數2 θ 位置包含 $4.968^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $8.863^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $12.739^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $13.896^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.848^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $18.840^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.179^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.770^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.155^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 、 $21.752^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 和 $24.053^{\circ}\pm 0.3^{\circ}$ 。

【請求項2】如請求項1所述之晶體，其特徵在於，其具有一A晶型，所述A晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖1所示。

【請求項3】如請求項1或2所述之晶體，其特徵在於，所述A晶型的熱重分析(Thermogravimetric analysis, TGA)曲線實質上如圖10所示。

【請求項4】如請求項1或2所述之晶體，其特徵在於，所述A晶型的示差掃描量熱(Differential scanning calorimetry, DSC)曲線實質上如圖11所示。

【請求項5】一種如請求項1至4中任一項所述之晶體的製備方法，其特徵在於，

所述式①化合物於一①-A溶劑中，結晶得所述A晶型；其中，所述①-A溶劑選自乙腈、乙醇、正丙醇、丙酮和水中的任一種或任幾種任意比例的混合溶劑。

【請求項6】如請求項5所述之製備方法，其特徵在於，①-A溶劑包含一①-A-1溶劑、一①-A-2和一①-A-3溶劑；其中，式①化合物或其粗品加入所述①-A-1溶劑中，升溫溶解，再加入所述①-A-2溶劑和所述①-A-3溶劑，升溫溶解，降溫繼續攪拌，靜置結晶得所述A晶型；其中，所述①-A-1溶劑、所述①-A-2溶劑和所述①-A-3溶劑選自乙腈、乙醇、正丙醇、丙酮和水中的任一種。

【請求項7】如請求項1所述之晶體，其特徵在於，其具有一B晶型，所述B晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖2所示。

【請求項8】一種如請求項1或7所述之晶體的製備方法，其特徵在於，所述式①化合物於一①-B溶劑中，打漿得所述B晶型；其中，所述①-B溶劑選自正己烷。

【請求項9】如請求項1所述之晶體，其特徵在於，其具有一C晶型，所述C晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖3所示。

【請求項10】一種如請求項1或9所述之晶體的製備方法，其特徵在於，式①所示化合物於溶劑(①-C)中，析晶得C晶型；所述溶劑(①-C)選自醋酸異丙酯、正己烷或醋酸異丙酯與正己烷的混合溶劑。

【請求項11】如請求項1所述之晶體，其特徵在於，其具有一D晶型，所述D晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖4所示。

【請求項12】一種如請求項1或11所述之晶體的製備方法，其特徵在於，所述式①化合物經一①-D溶劑萃取，濃縮真空乾燥得所述D晶型；其中，所述①-D溶劑選自乙酸乙酯。

【請求項13】如請求項1所述之晶體，其特徵在於，其具有一E晶型，所述E晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖5所示。

【請求項14】一種如請求項1或13所述之晶體的製備方法，其特徵在於，所述式①化合物於一①-E溶劑中，結晶得所述E晶型；其中，所述①-E溶劑選自乙酸乙酯或正己烷的單一溶劑，或是乙酸乙酯與正己烷的混合溶劑。

【請求項15】如請求項1所述之晶體，其特徵在於，其具有一F晶型，所述F晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖6所示。

【請求項16】如請求項1或15所述之晶體，其特徵在於，所述F晶型的TGA曲線實質上如圖12所示。

【請求項17】如請求項1或15所述之晶體，其特徵在於，所述F晶型的DSC曲線實質上如圖13所示。

【請求項18】一種如請求項1或15所述之晶體的製備方法，其特徵在於，所述式①化合物於一①-F溶劑中，結晶得所述F晶型；所述①-F溶劑選自正丙醇或正庚烷的單一溶劑，或是正丙醇與正庚烷的混合溶劑。

【請求項19】如請求項1所述之晶體，其特徵在於，其具有一G晶型，所述G晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖7所示。

【請求項20】一種如請求項1或19所述之晶體的製備方法，其特徵在於，所述式①化合物於一①-G溶劑中，結晶得所述G晶型；所述①-G溶劑選自乙醇或正庚烷的單一溶劑，或是乙醇與正庚烷的混合溶劑。

【請求項21】如請求項1所述之晶體，其特徵在於，其具有一H晶型，所述H晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖8所示。

【請求項22】如請求項1或21所述之晶體，其特徵在於，所述H晶型的TGA曲線實質上如圖14所示。

【請求項23】如請求項1或21所述之晶體，其特徵在於，所述H晶型的DSC曲線實質上如圖15所示。

【請求項24】一種如請求項1或21所述之晶體的製備方法，其特徵在於，所述式①化合物於一①-H溶劑中，結晶得所述H晶型；所述①-H溶劑選自乙腈、乙醇、正丙醇、丙酮和水中的任一種或任幾種任意比例的混合溶劑。

【請求項25】如請求項1所述之晶體，其特徵在於，其具有一I晶型，所述I晶型的X射線粉末繞射圖譜實質上如圖9所示。

【請求項26】一種如請求項1或25所述之晶體的製備方法，其特徵在於，所述式①化合物於一①-I溶劑中，結晶得所述I晶型；所述①-I溶劑選自乙腈或水的單一溶劑，或是乙腈與水的混合溶劑。

【請求項27】一種藥物組合物，包含一治療有效量的如請求項1至4、7、9、11、13、15至17、19、21至23，以及25中任一項所述之晶體，以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

【請求項28】一種如請求項1至4、7、9、11、13、15至17、19、21至23，以及25中任一項所述晶體，或如請求項27所述的藥物組合物在製備用於治療和/或預防癌症的藥物中的用途。

【發明圖式】

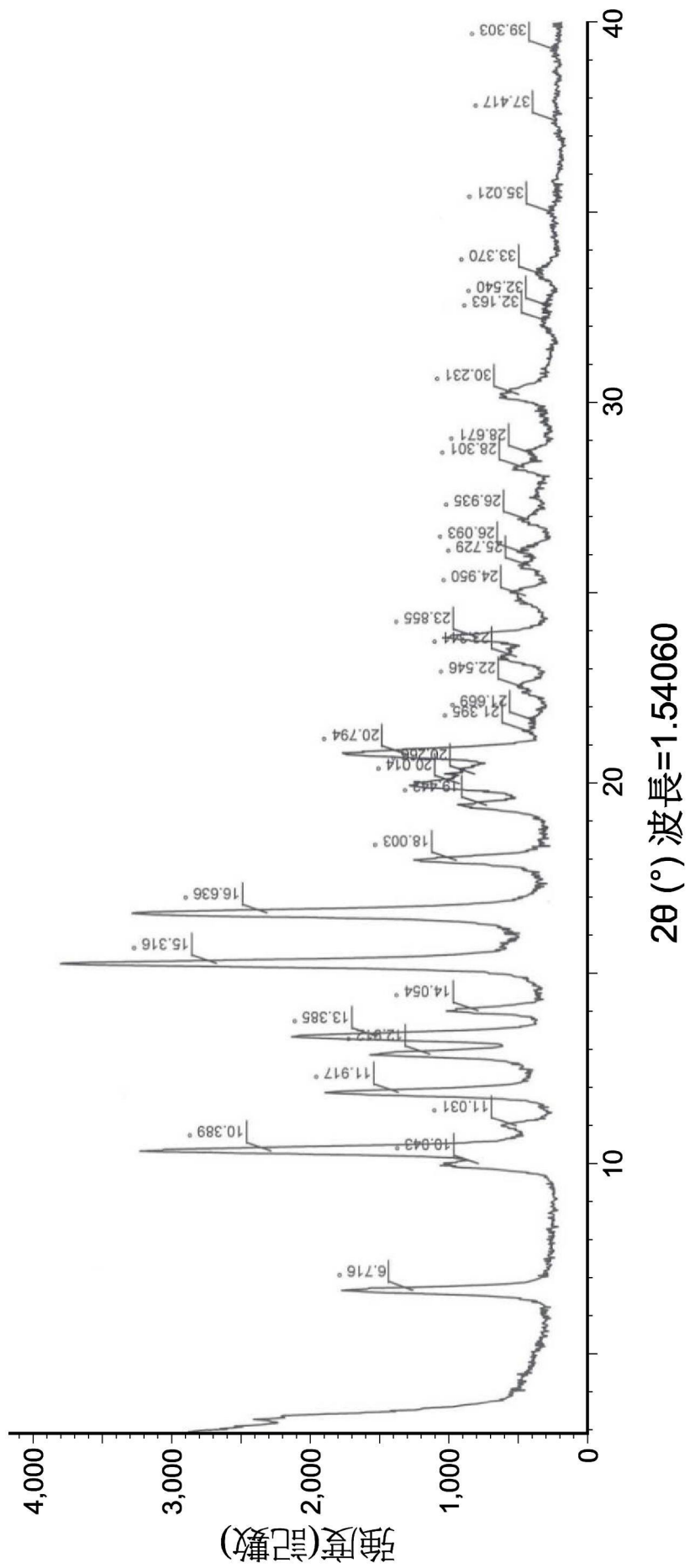
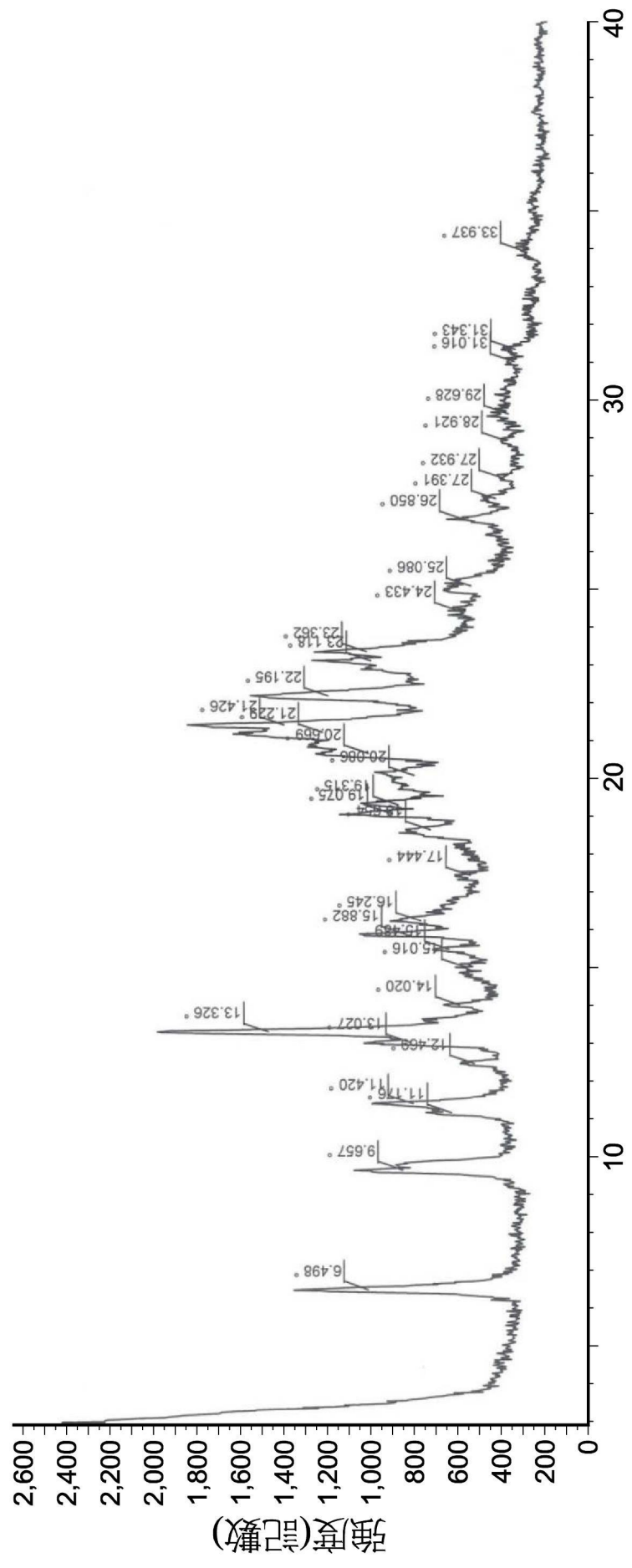
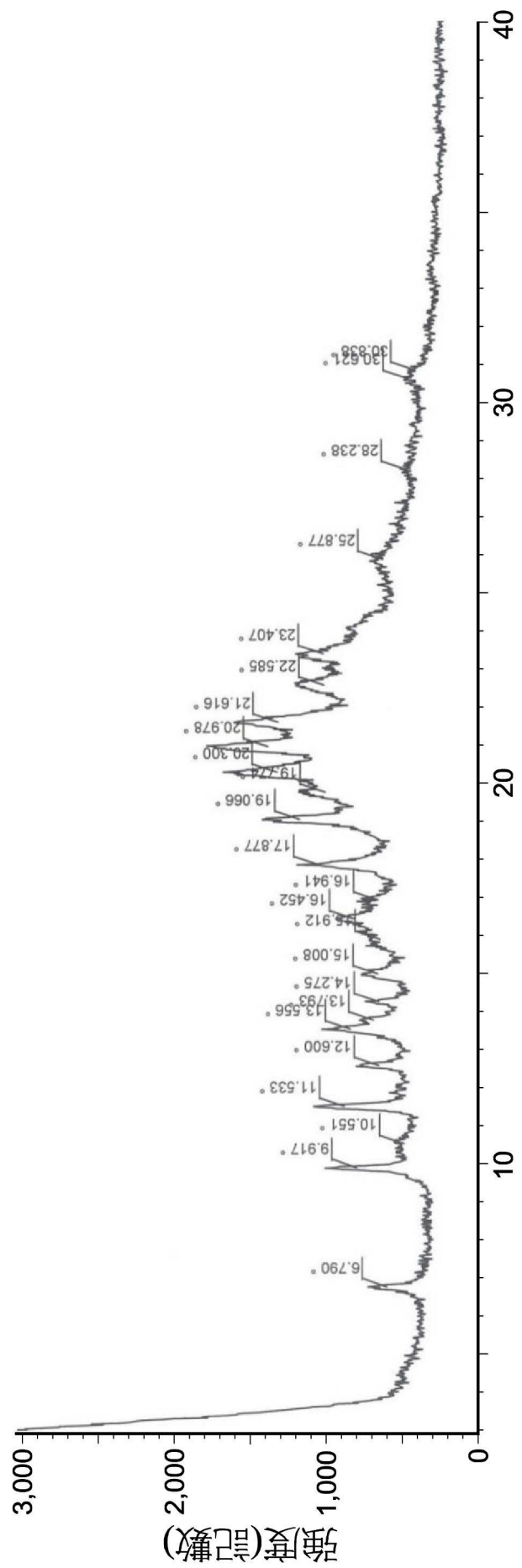


圖 1



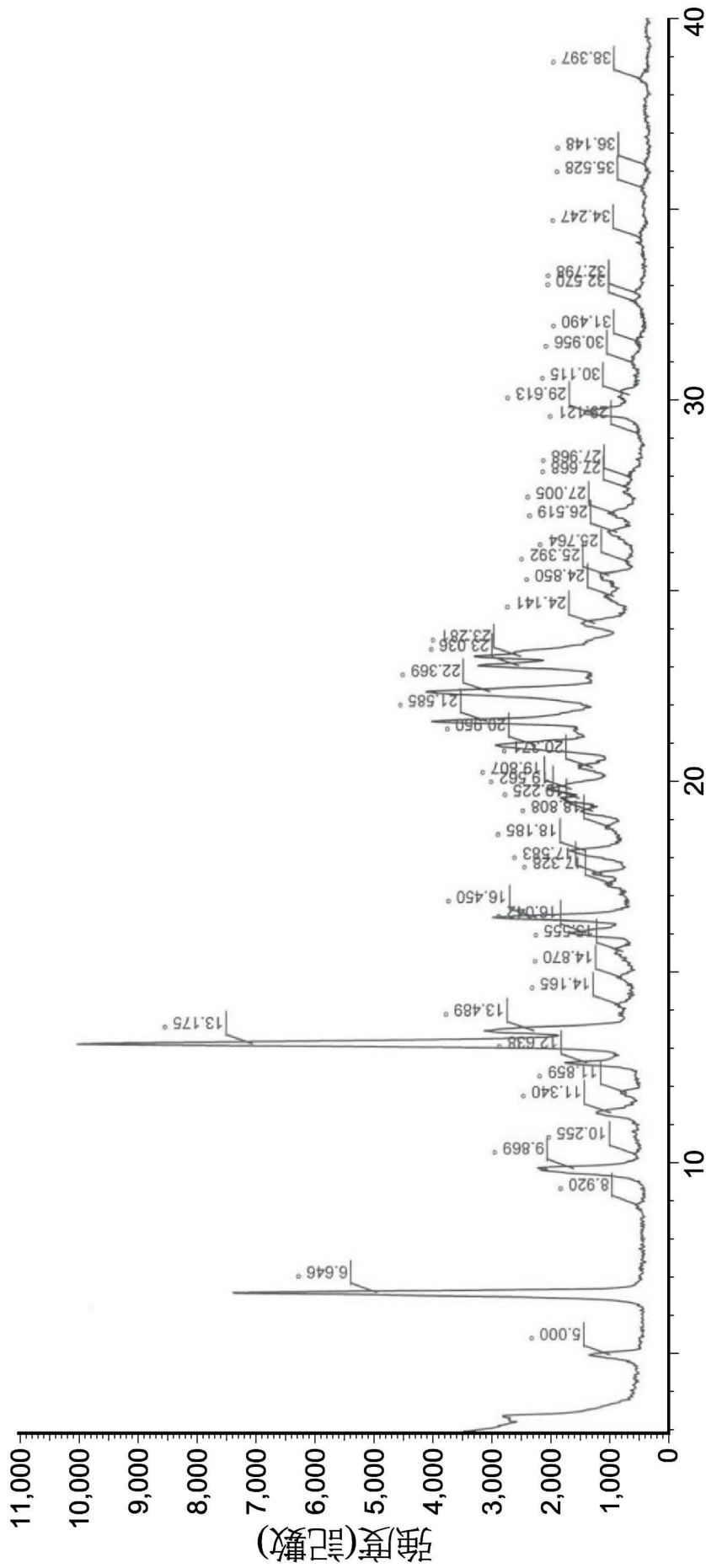
2 θ ($^{\circ}$) 波長=1.54060

圖 2



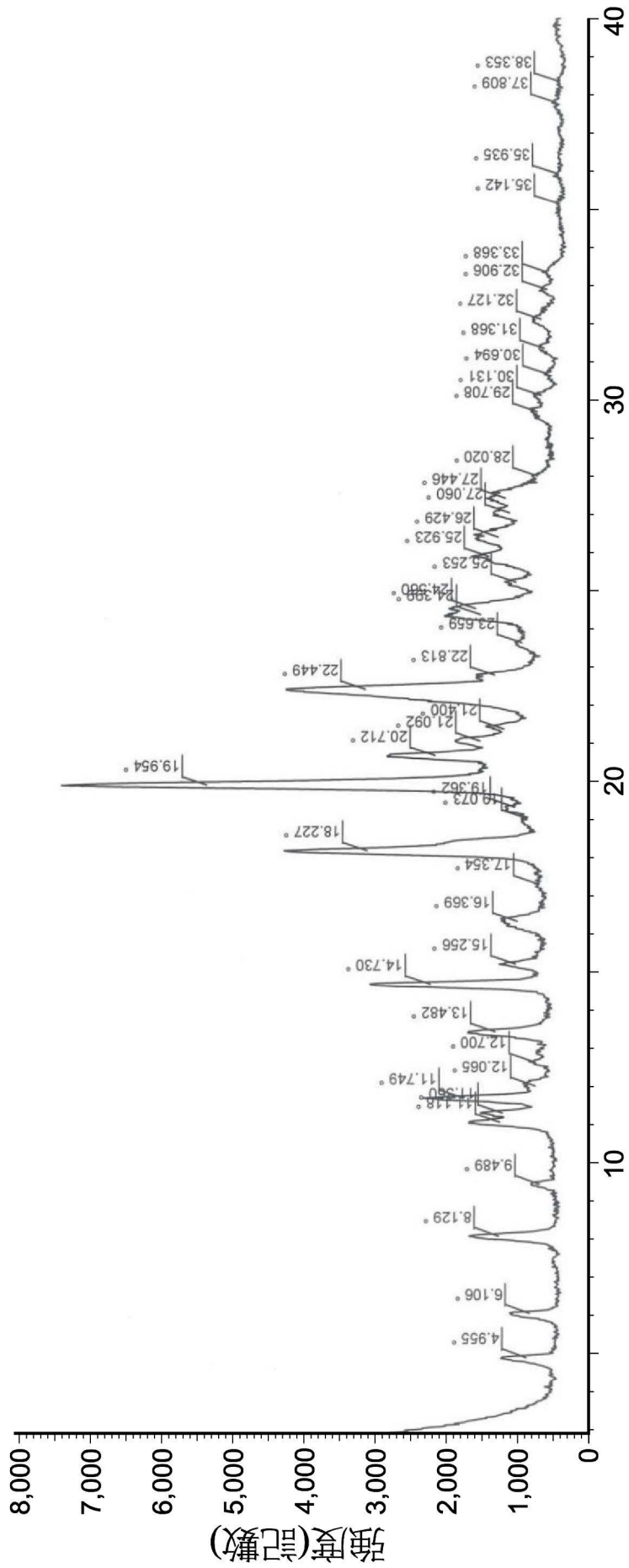
2θ ($^{\circ}$) 波長=1.54060

圖 3



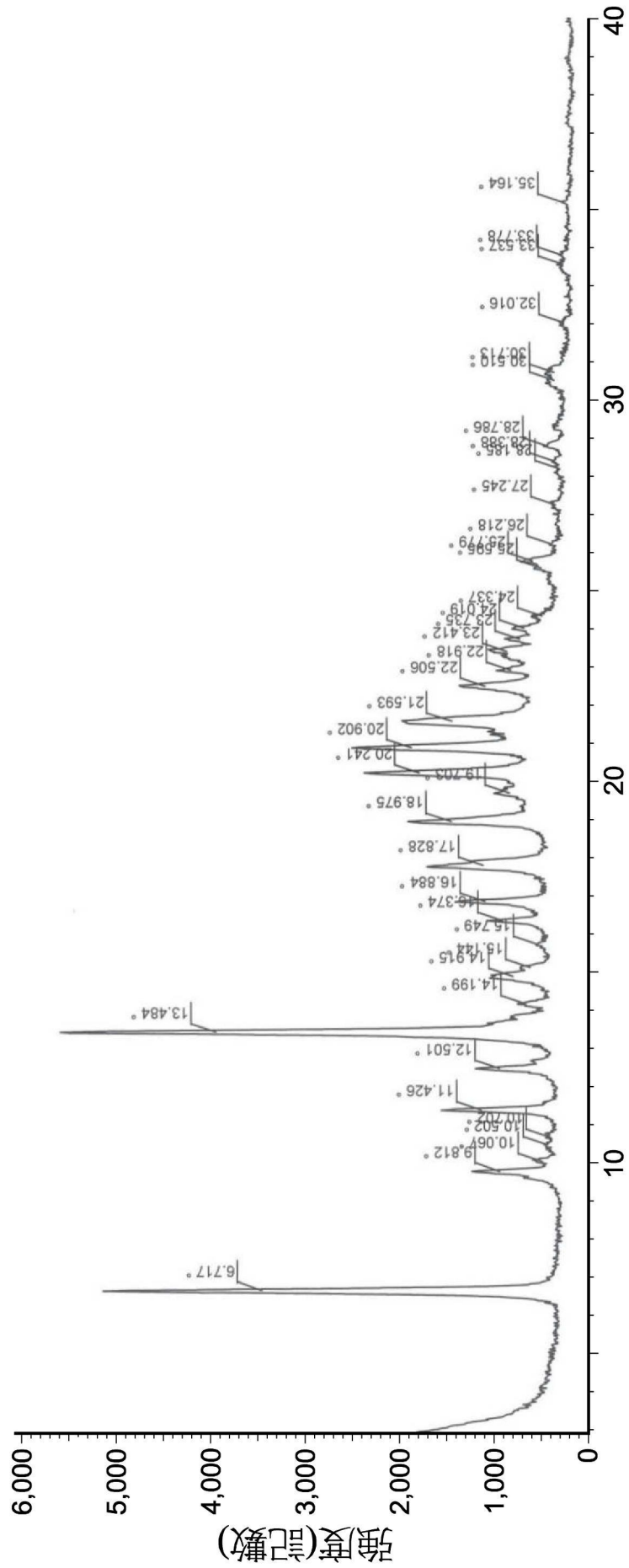
2θ (°) 波長=1.54060

圖 4



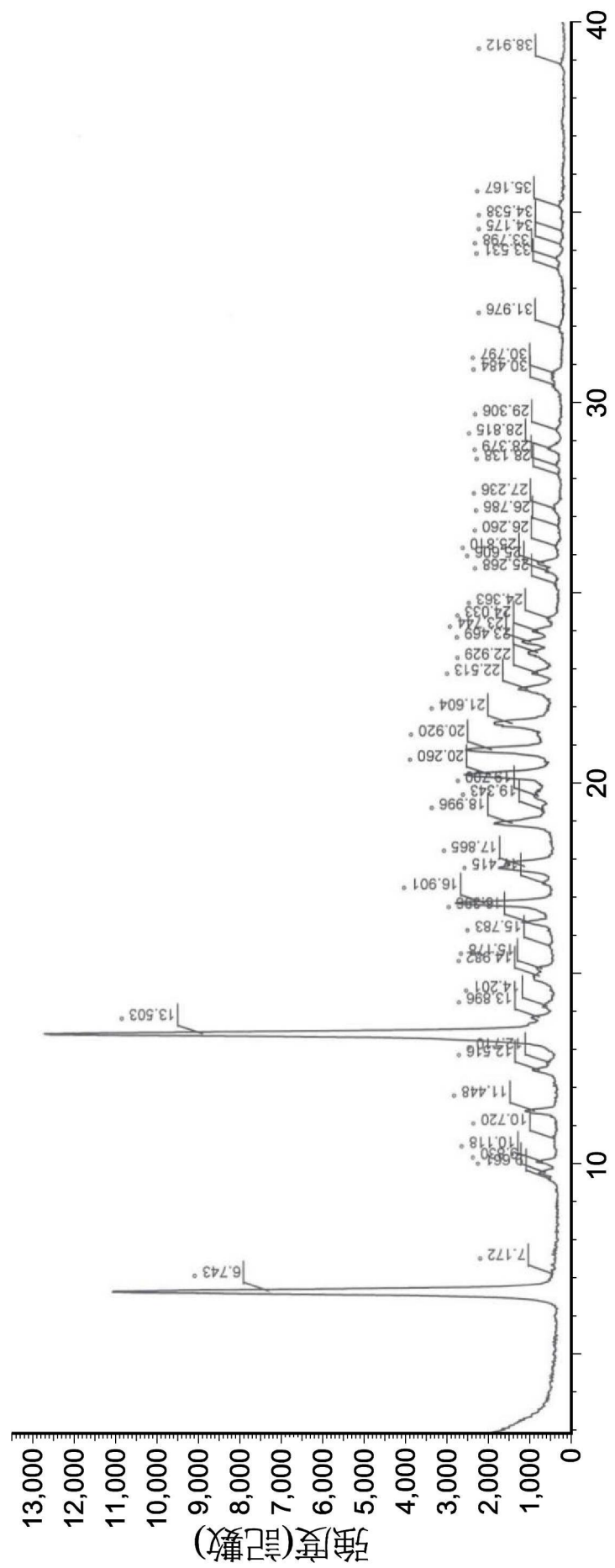
2θ ($^\circ$) 波長=1.54060

圖 5



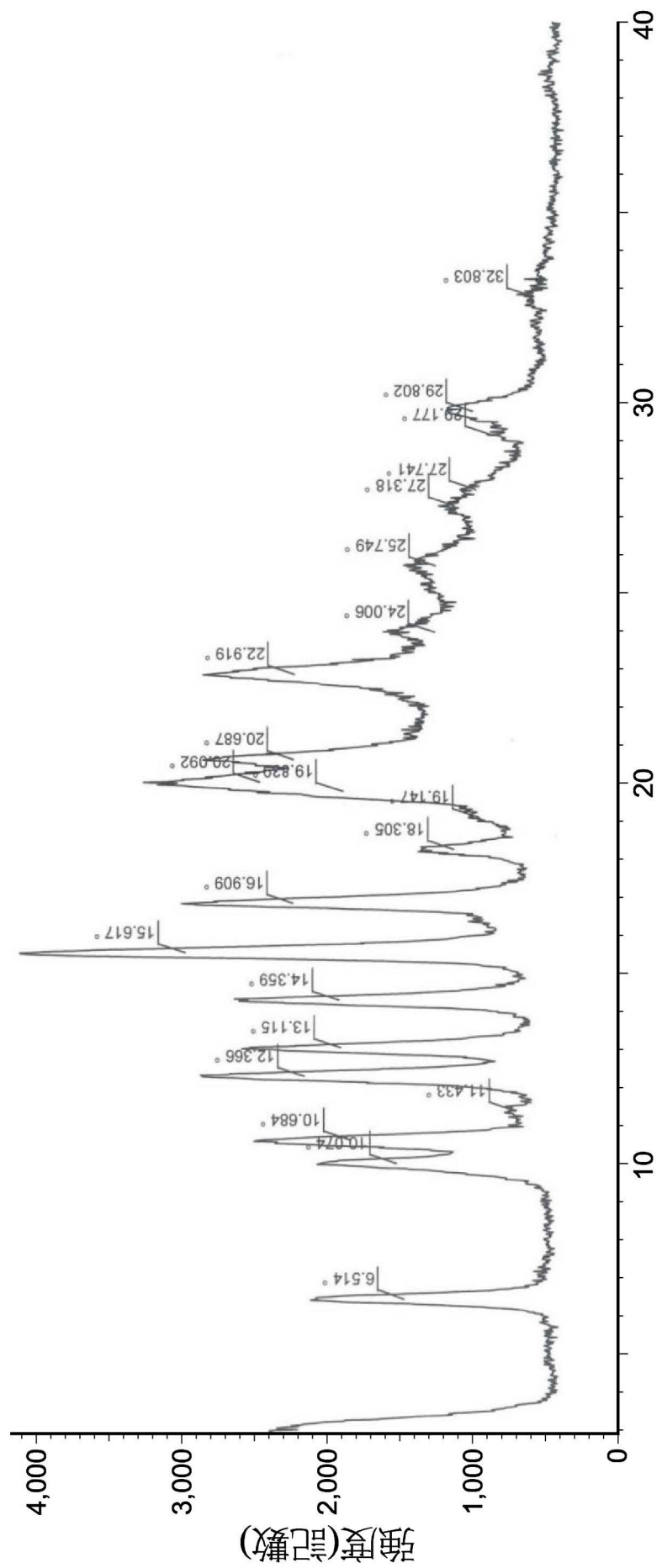
2θ ($^{\circ}$) 波長=1.54060

圖 6



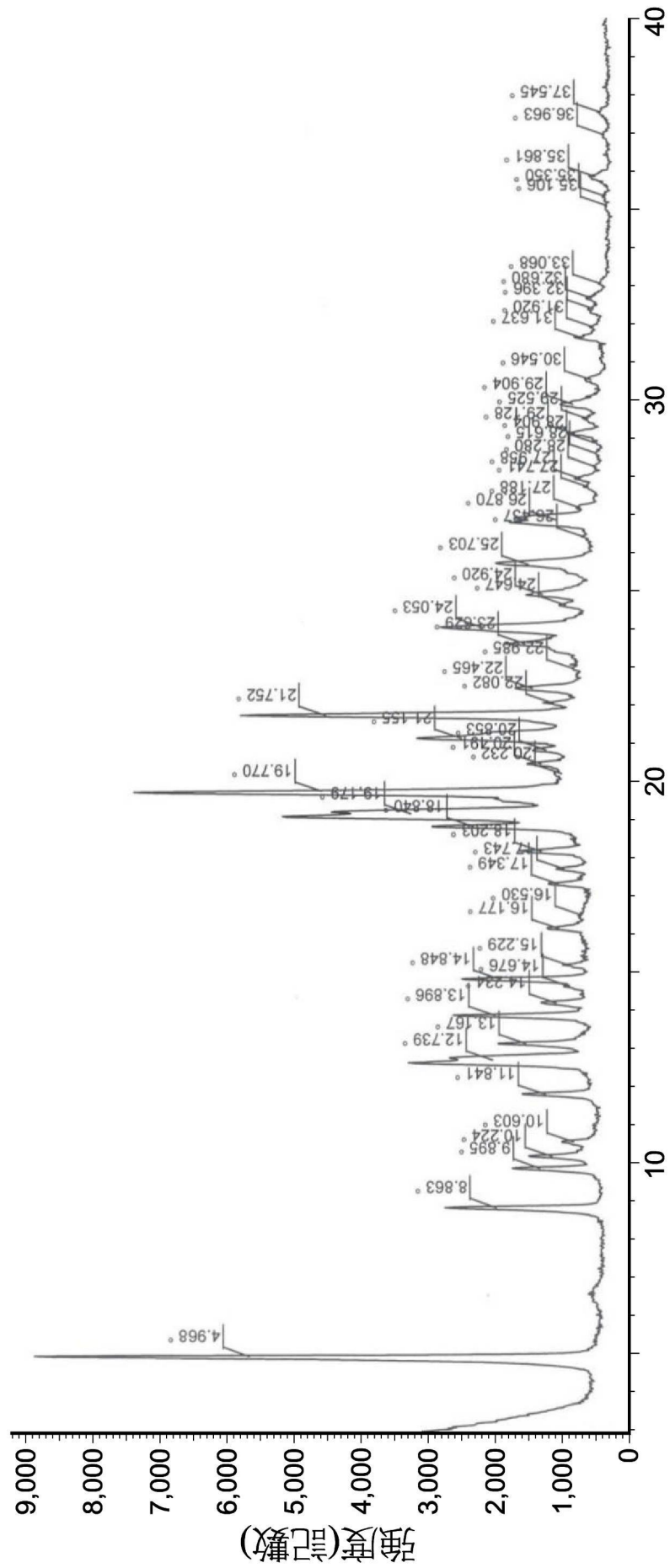
2θ (°) 波長=1.54060

圖 7



2θ (°) 波長=1.54060

圖 8



2θ ($^\circ$) 波長=1.54060

圖 9

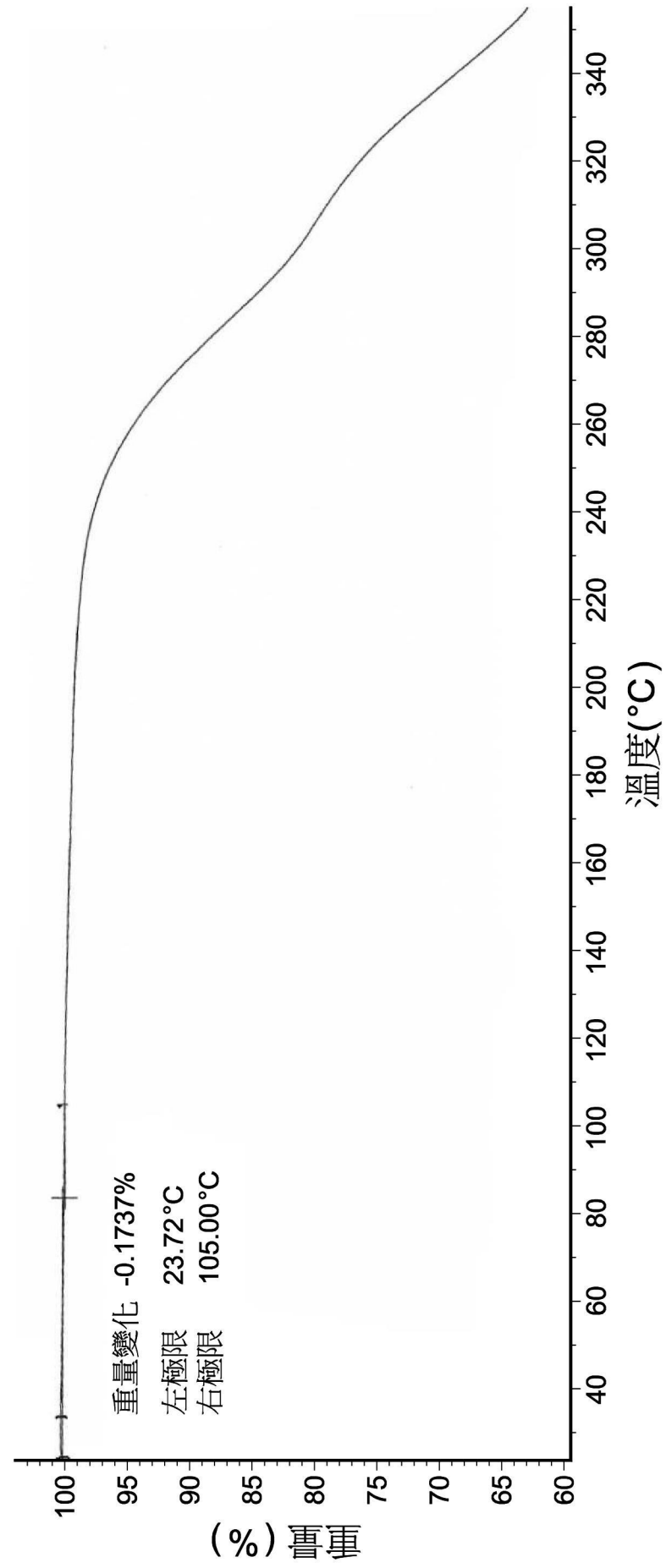


圖10

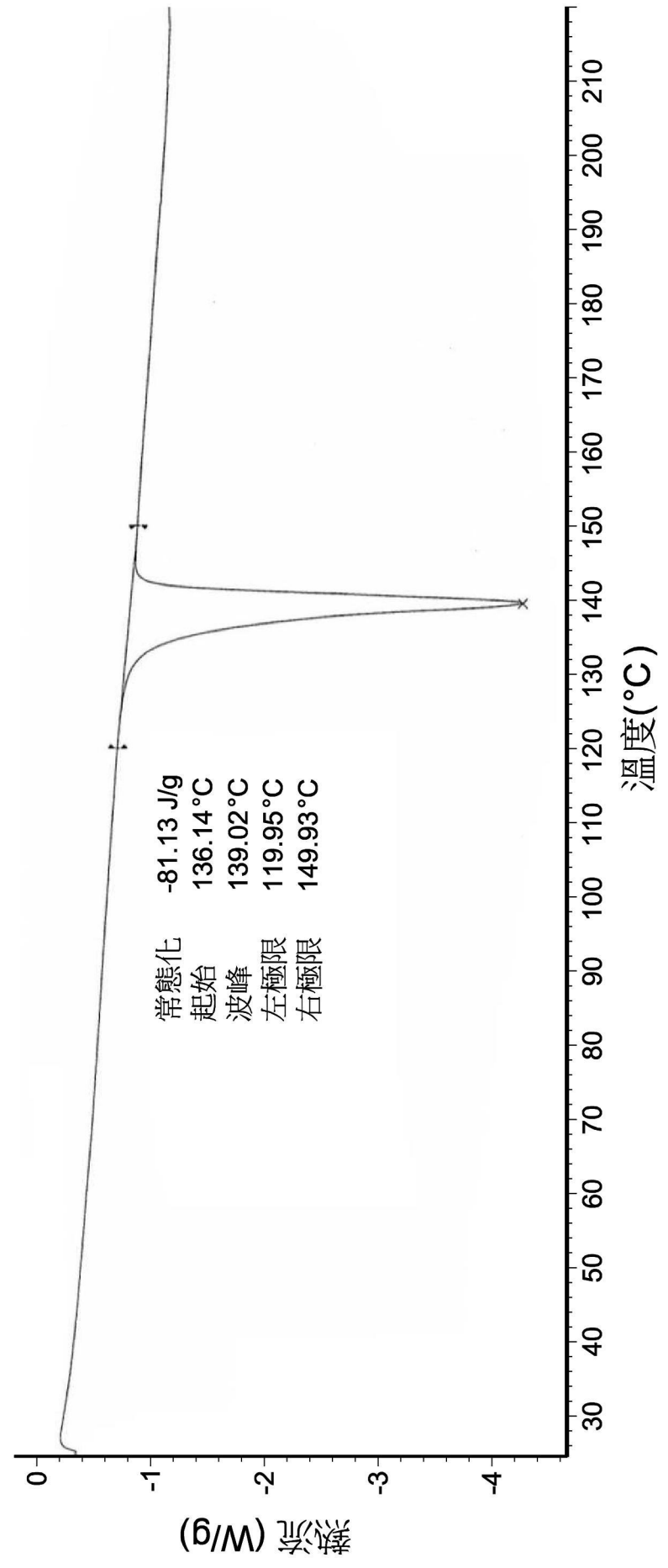


圖11

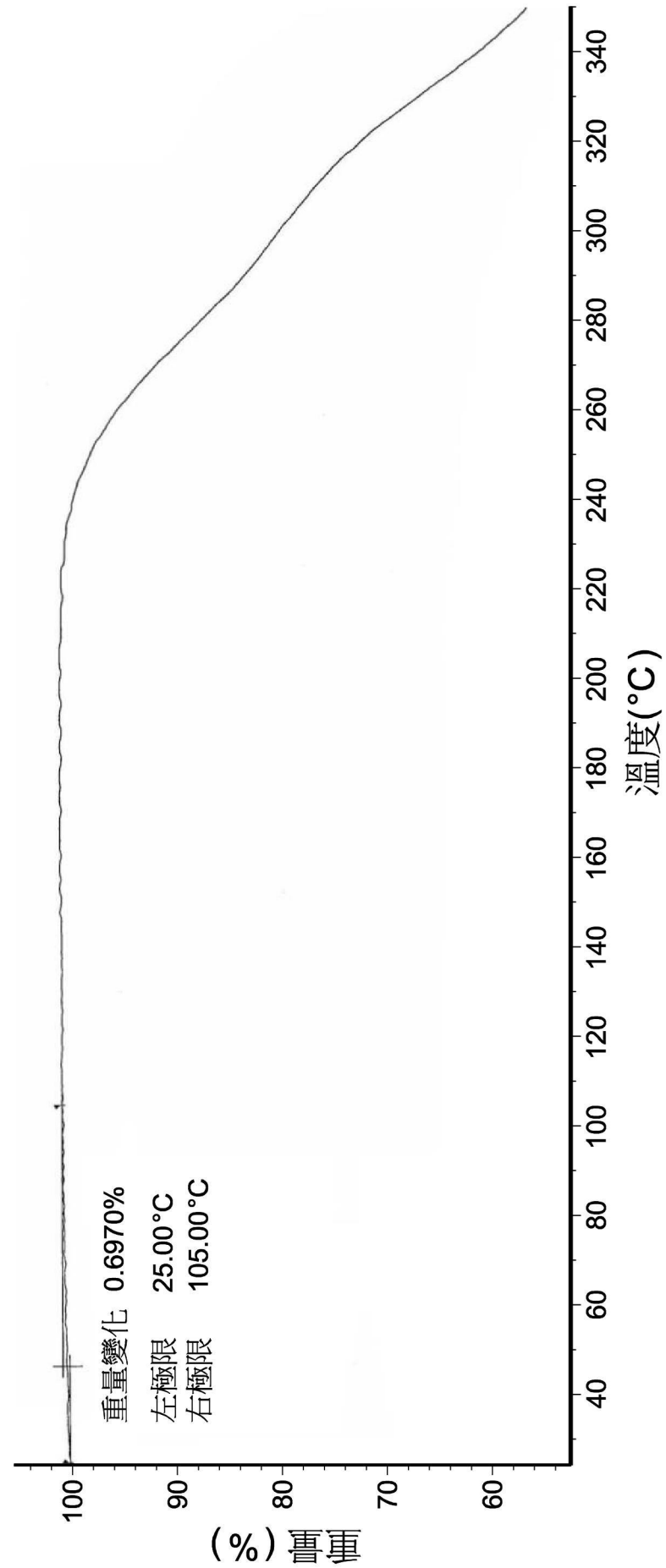


圖12

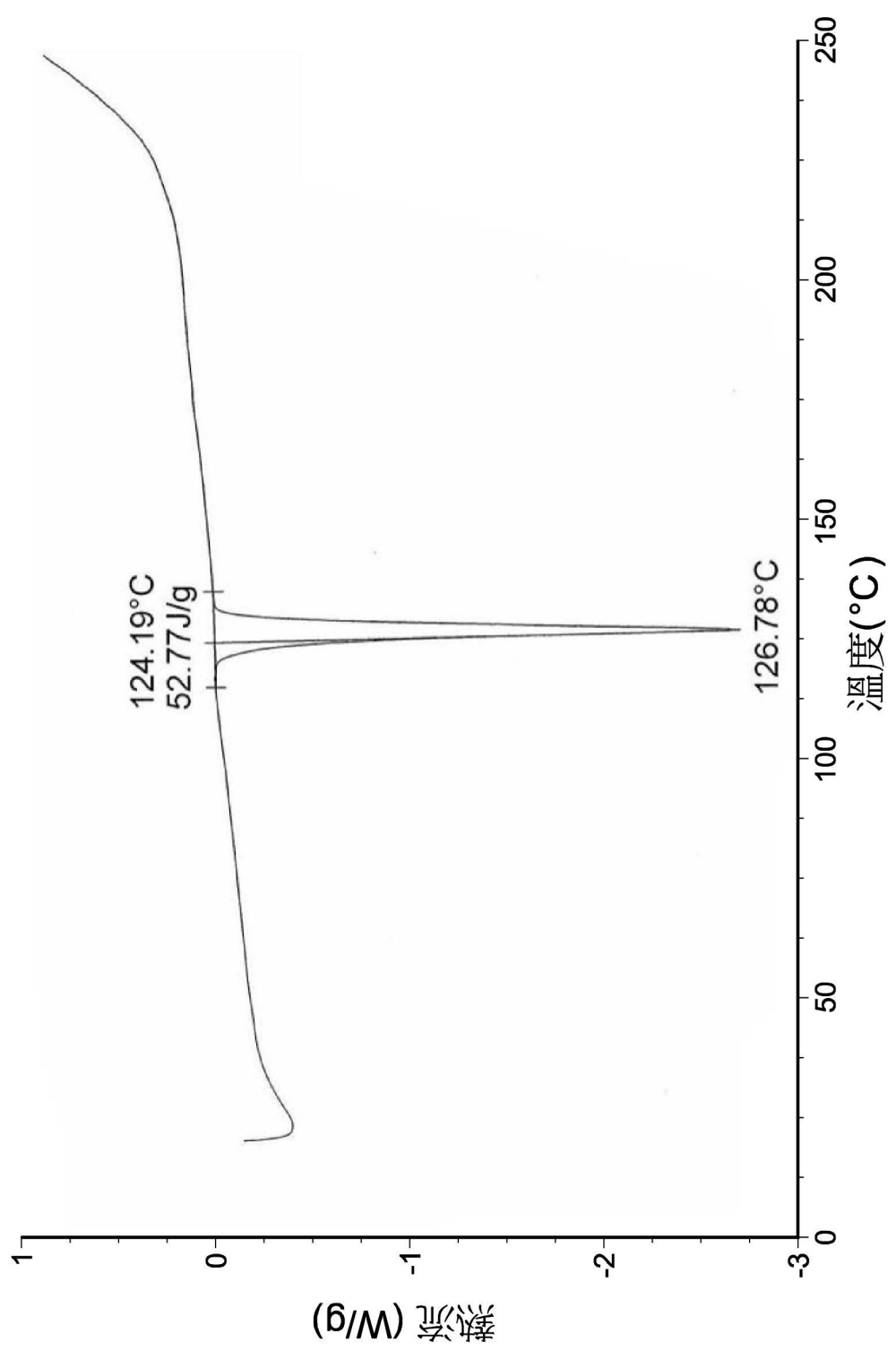


圖13

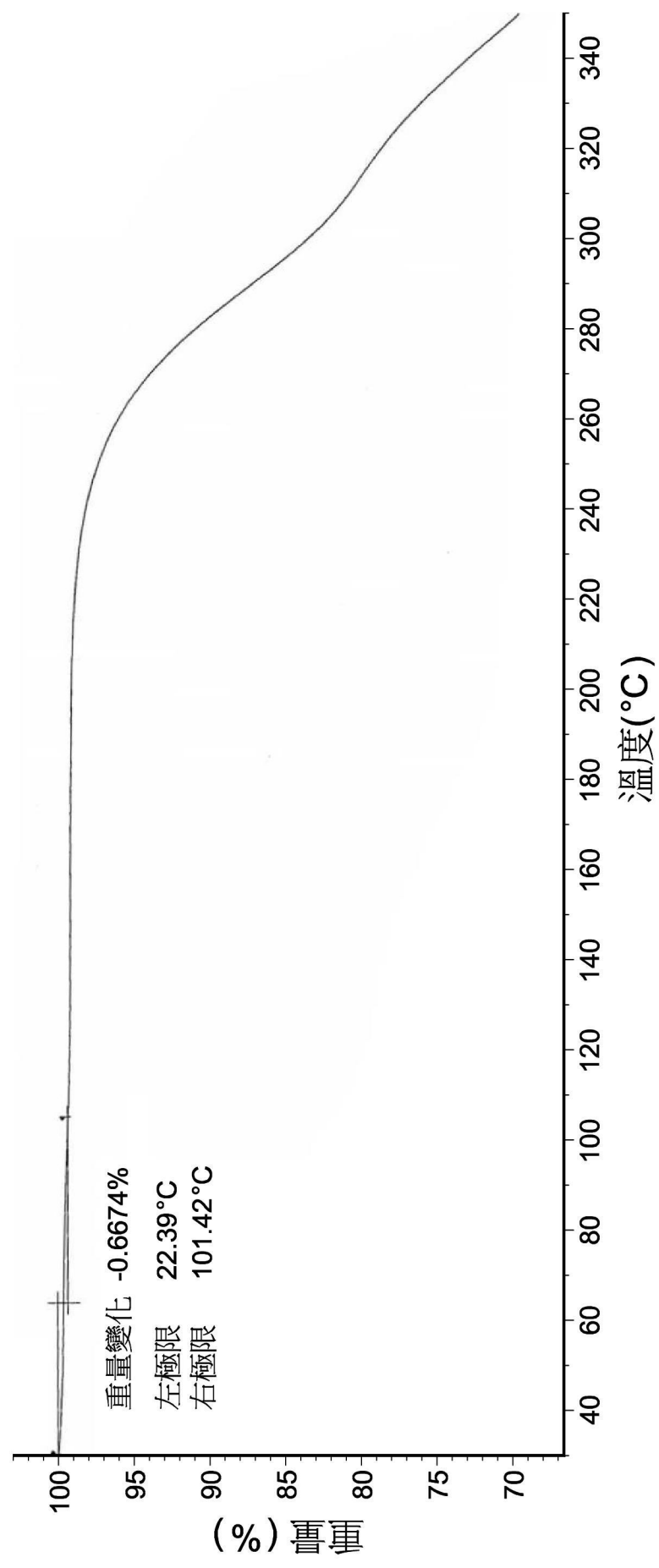


圖14

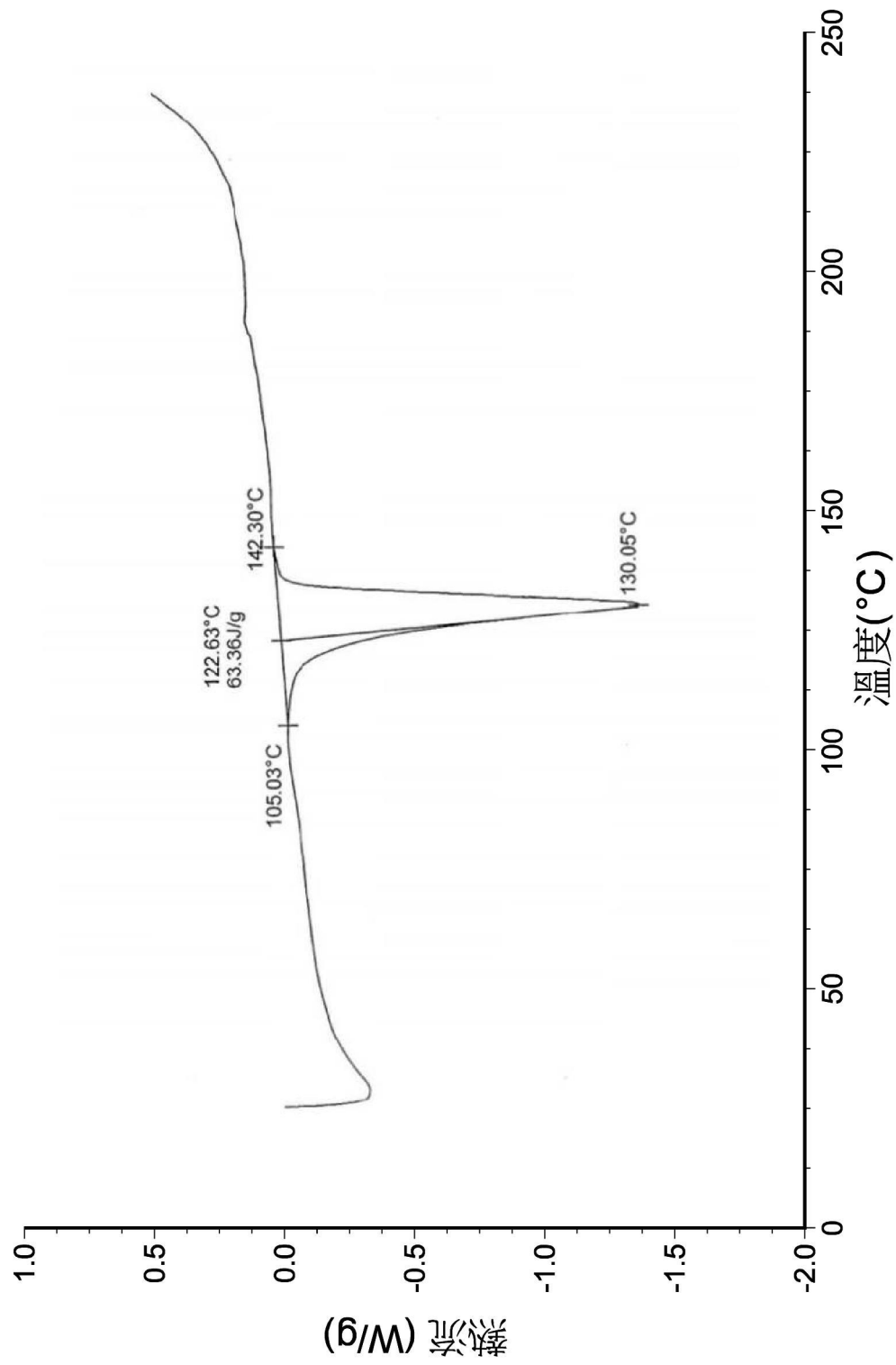


圖15