



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106928232 B

(45)授权公告日 2019.07.09

(21)申请号 201611245708.9	C07C 309/30(2006.01)
(22)申请日 2016.12.29	C07C 303/32(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号	C07C 57/145(2006.01)
申请公布号 CN 106928232 A	C07C 57/15(2006.01)
(43)申请公布日 2017.07.07	C07C 59/255(2006.01)
(66)本国优先权数据	C07C 59/245(2006.01)
201511030013.4 2015.12.31 CN	C07C 309/05(2006.01)
(73)专利权人 上海医药集团股份有限公司	C07C 309/34(2006.01)
地址 201203 上海市浦东新区张江路92号	C07C 55/06(2006.01)
(72)发明人 余建鑫 郝宇 张晶 赵菲	C07C 55/10(2006.01)
张乐多 刘振营 李供省 王余吉	C07C 309/08(2006.01)
陈娜 白蕊 范艺	C07C 65/03(2006.01)
(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283	A61K 31/4985(2006.01)
代理人 薛琦 王卫彬	A61P 35/00(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 35/02(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)	(56)对比文件
C07C 59/265(2006.01)	CN 104109166 A,2014.10.22,权利要求1-
C07C 51/41(2006.01)	22,说明书第[0389]-[0390]段,第[0416]段,第
C07C 51/43(2006.01)	[0420]段,第107-108页实施例164.

审查员 吴永英

权利要求书2页 说明书68页 附图14页

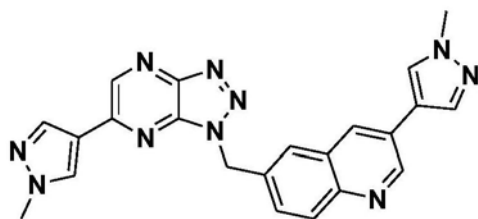
(54)发明名称

喹啉类化合物及其盐的晶型、制备方法、组合物与应用

(57)摘要

本发明公开了一种喹啉类化合物及其盐的晶型、制备方法、组合物与应用。所述的SPH1772及其盐的晶型表现出了以下至少一方面优势:改善的生物利用率,良好的力学、多晶型和/或化学稳定性,优秀的流动性质,良好的压缩性和改善的溶解特征。

1. 一种喹啉类化合物SPH1772的晶型A, 其特征在于: 其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在在 $9.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $12.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.7\pm 0.2^\circ$ 、 $23.7\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、 $27.0\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $35.8\pm 0.2^\circ$ 和 $38.2\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶;



SPH1772

2. 如权利要求1所述的喹啉类化合物SPH1772的晶型A, 其特征在于, 所述的SPH1772的晶型A的熔点为 270.5°C , 和/或所述的SPH1772的晶型A的DSC显示 273.0°C 处有主要吸热峰。

3. 一种如权利要求1或2所述的喹啉类化合物SPH1772的晶型A的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤: (1) 将SPH1772与有机溶剂A的混合物加热至澄清, 降温静置、过滤; (2) 将步骤(1)制得的滤饼与有机溶剂B混合、加热搅拌、冷却, 过滤, 得到所述的SPH1772的晶型A, 即可; 其中, 所述的有机溶剂A为DMF、DMAc和DMSO中的一种或者几种; 有机溶剂B为醇类有机溶剂或乙酸乙酯。

4. 如权利要求3所述的制备方法, 其特征在于, 所述的SPH1772的晶型A的制备方法是在保护气体的保护下进行, 所述的保护气体为氮气、氦气、氩气、氪气和氙气中的一种或几种。

5. 如权利要求3或4所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)中:

所述的加热温度为 $100^\circ\text{C}\sim 130^\circ\text{C}$;

和/或, 所述的加热时间为 $20\sim 40\text{min}$;

和/或, 所述的静置时间为6小时 $\sim$ 18小时;

和/或, 所述的有机溶剂A与所述的SPH1772的体积质量比为 $15\sim 40\text{mL/g}$ 。

6. 如权利要求5所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)中:

所述的加热温度为 110°C ;

和/或, 所述的加热时间为 30min ;

和/或, 所述的有机溶剂A与所述的SPH1772的体积质量比为 20mL/g 。

7. 如权利要求3或4所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(2)中:

所述的醇类有机溶剂为甲醇和/或乙醇;

和/或, 所述的有机溶剂B与所述的SPH1772的体积质量比为 $20\text{mL/g}\sim 40\text{mL/g}$;

和/或, 所述的加热的温度为 $40^\circ\text{C}\sim 80^\circ\text{C}$; 所述的加热搅拌的时间为 $1\text{h}\sim 4\text{h}$;

和/或, 所述的冷却温度为 $10\sim 30^\circ\text{C}$;

和/或, 所述的过滤后还包括用有机溶剂B洗涤滤饼的过程;

和/或, 所述的过滤之后还包括干燥滤饼的过程。

8. 如权利要求7所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(2)中:

所述的加热的温度为 50°C ; 所述的加热搅拌的时间为 2h ;

和/或, 所述的过滤之后还包括干燥滤饼的过程, 所述的干燥为真空干燥。

9. 一种如权利要求1或2所述的喹啉类化合物SPH1772的晶型A在制备c-Met抑制剂的应
用。

10. 一种如权利要求1或2所述的喹啉类化合物SPH1772的晶型A在制备治疗和/或预防
与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

11. 一种药物组合物, 其特征在于, 包括有效量的如权利要求1或2所述的喹啉类化合物
SPH1772的晶型A以及药学上可接受辅料。

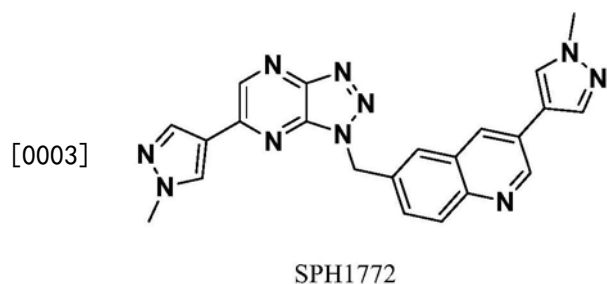
喹啉类化合物及其盐的晶型、制备方法、组合物与应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种喹啉类化合物及其盐的晶型、制备方法、组合物与应用。

背景技术

[0002] 化合物3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基喹啉,简称SPH1772(结构如下式所示),该化合物已经公开于专利CN104109166A中。SPH1772是肝细胞生长因子(HGF)受体酪氨酸激酶c-Met的高效选择性的研究性口服不可逆抑制剂。SPH1772正在被开发治疗若干实体肿瘤,包括非小细胞肺癌(NSCLC)、肝癌、肠癌和卵巢癌,和各种其他癌症。



[0004] 多晶型现象(不同晶体形式的出现)是某些分子和分子复合体的性质。单分子可能导致具有不同晶体结构和物理性质的各种多晶型,所述物理性质像熔点、热行为(例如通过热重分析-“TGA”、或差示扫描量热法(DSC)测定)、X射线粉末衍射(XRPD或粉末XRD)图、红外线吸收指纹以及固态核磁共振(NMR)光谱。这些技术中的一种或多种可以用于区别化合物的不同多晶型物。

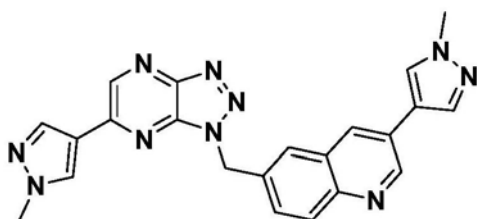
[0005] 发现可以提供具有合意加工性质的材料,所述的合意处理性质如易于处理、易于加工、存储稳定性和易于提纯或用作促进转化成其他多晶型物的合意的中间晶体形式。可药用化合物或其盐的多晶型物和溶剂化物也可提供改进药物的性能特征的机会。其扩展了制剂研究员可用于例如通过向产品提供不同的性质(例如,更佳加工或处理特征,改善的溶解特征,或改善的储存期限)来制剂优化的材料清单。至少出于这些原因,需要SPH1772游离碱和其盐的固态形式。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种喹啉类化合物及其盐的晶型、制备方法、组合物与应用。所述的SPH1772或SPH1772盐的晶型表现出了以下至少一方面优势:改善的生物利用率,良好的力学、多晶型和/或化学稳定性,优秀的流动性质,良好的压缩性和改善的溶解特征。

[0007] 本发明提供了一种喹啉类化合物SPH1772的苯磺酸盐,SPH1772的1,5-萘二磺酸盐,SPH1772的羟乙基磺酸盐,SPH1772的乙二磺酸盐,SPH1772的龙胆酸盐或SPH1772的一酒石酸盐,

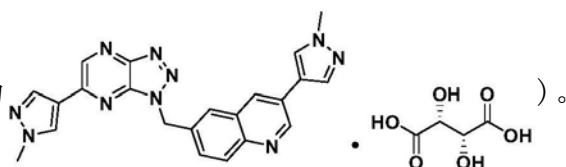
[0008]



SPH1772

[0009] 所述的喹啉类化合物SPH1772的一酒石酸盐中的酒石酸优选为L-酒石酸(即所述

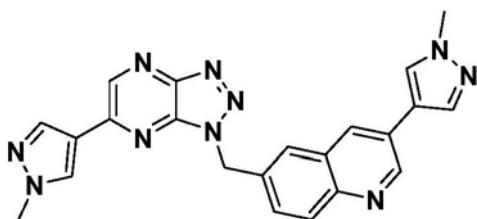
的喹啉类化合物SPH1772的一酒石酸盐的结构为



[0010] 所述的SPH1772的苯磺酸盐,SPH1772的1,5-萘二磺酸盐,SPH1772的羟乙基磺酸盐,SPH1772的乙二磺酸盐,SPH1772的龙胆酸盐或SPH1772的一酒石酸盐的制备,本领域技术人员可以根据本申请实施例公开的部分,结合本领域常识制备得到。

[0011] 本发明提供了一种喹啉类化合物SPH1772的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $9.4\pm 0.2^\circ$ 、 $10.8\pm 0.2^\circ$ 、 $12.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.7\pm 0.2^\circ$ 、 $23.7\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 、 $27.0\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $35.8\pm 0.2^\circ$ 和 $38.2\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶;

[0012]



SPH1772

[0013] 作为优选,所述的SPH1772的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表1所示;

[0014] 表1:SPH1772的晶型A的XRPD峰列表

[0015]

$2\theta^\circ [\pm 0.2^\circ]$	相对强度%
9.374	31.0
10.811	42.6
12.219	1.6
14.321	100.0
16.239	72.2
18.813	11.3
19.546	44.8
21.682	12.3
23.673	9.5

24.813	7.0
27.005	29.4
28.567	1.6
35.797	1.9
38.200	1.9

[0016] 作为优选,所述的SPH1772的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图1所示。

[0017] 作为优选,所述的SPH1772的晶型A的熔点为 270.5°C ,或DSC显示 273.0°C 处有主要吸热峰。

[0018] 本发明提供了一种SPH1772柠檬酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $6.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.8\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.7\pm 0.2^{\circ}$ 和 $37.0\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0019] 作为优选,所述的SPH1772柠檬酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表2所示;

[0020] 表2:SPH1772柠檬酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0021]

$2\theta^{\circ}[\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
6.380	100.0
9.583	6.5
11.574	41.8
13.118	13.7
14.705	87.7
15.559	10.8
17.425	34.2
19.131	44.7
19.421	46.3
22.087	10.9
23.418	15.6
24.762	20.2
25.666	9.0

[0022]

26.985	5.2
29.722	3.9
32.663	3.9
37.011	5.4

[0023] 作为优选,所述的SPH1772柠檬酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图2所示。

[0024] 作为优选,所述的SPH1772的柠檬酸盐的晶型A的熔点为 196°C ,或DSC显示 201.8°C 处为主要吸热峰。

[0025] 本发明提供了一种SPH1772苯磺酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $5.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0\pm 0.2^{\circ}$ 和 $22.9\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0026] 作为优选,所述的SPH1772苯磺酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在如表3左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0027] 表3:SPH1772苯磺酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0028]

$2\theta[\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
5.011	39.9
7.130	23.6
8.344	5.3
10.062	1.6
12.124	21.6
13.367	23.2
14.330	5.6
15.130	15.3
16.228	100.0

[0029]

16.612	36.4
18.301	32.2
18.482	29.9
18.979	16.2
19.964	36.2
20.365	12.2
20.858	7.5
21.590	12.4
21.984	47.0
22.877	30.3
23.177	20.5
23.892	16.1
24.248	10.9
24.588	8.8
25.084	13.7
25.302	22.7
25.793	30.7
25.928	32.4
27.499	13.9
28.958	8.9
30.493	3.4
31.186	5.9
32.715	2.0
33.529	4.0
35.021	1.3
36.677	1.3

[0030]

39.225	1.5
--------	-----

[0031] 作为优选,所述的SPH1772苯磺酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表3所示。

[0032] 作为优选,所述的SPH1772苯磺酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图3所示。

[0033] 作为优选,所述的SPH1772苯磺酸盐的晶型A的熔点为 256°C ,或DSC显示 258.0°C 处有主要吸热峰。

[0034] 本发明提供了一种SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $4.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.9\pm 0.2^{\circ}$ 和 $24.1\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0035] 作为优选,所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在如表4左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0036] 表4:SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0037]

$2-\theta^{\circ}[\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
4.713	100.0
4.961	22.2
7.367	35.3
8.391	5.3
9.972	7.4
14.035	24.9
14.285	27.3
14.762	13.8
15.979	95.4
16.397	31.2

[0038]

16.990	66.9
17.997	41.8
18.476	46.5
19.280	36.6
20.383	26.6
20.652	22.0
20.987	50.1
21.760	42.6
22.322	25.8
22.892	66.9
24.069	52.6
24.879	27.3
25.911	24.7
26.391	27.7
26.968	28.2
27.920	15.2
28.719	24.5
28.945	24.0
30.074	10.3
32.137	4.4
33.030	7.6
36.406	5.8

[0039] 作为优选,所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表4所示。

[0040] 作为优选,所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图4所示。

[0041] 作为优选,所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A的熔点为 252°C ,或DSC显示 254.6°C 处有主要吸热峰。

[0042] 本发明提供了一种SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $10.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.7\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 和 $22.1\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0043] 作为优选,所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在如表5左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0044] 表5:SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B的XRPD峰列表

[0045]

$2\theta[\pm 0.2^\circ]$	相对强度%
3.349	11.7
7.188	7.0
8.879	22.3
9.140	16.5
10.027	12.6
10.685	75.5
12.141	8.3
13.075	18.8
14.432	48.1
14.888	85.5
17.694	100.0
18.319	21.5
18.632	95.5
19.030	9.1
19.606	26.2

[0046]

20.086	2.9
21.441	21.1
22.055	38.0
22.377	16.5
23.333	13.7
23.720	9.3
24.601	8.9
25.032	5.5
25.781	10.5
26.301	7.1
26.863	28.7
27.607	3.6
28.053	7.3
28.718	6.7
30.257	7.7
30.752	6.7
32.501	4.1
36.808	1.7

[0047] 作为优选,所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表5所示。

[0048] 作为优选,所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图5所示。

[0049] 作为优选,所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B的熔点为 222°C ,或DSC显示 94.0°C 和 226.2°C 处有主要吸热峰。

[0050] 本发明提供了一种SPH1772马来酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $3.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.1\pm 0.2^{\circ}$ 和 $26.8\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0051] 所述的SPH1772马来酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表6左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0052] 表6:SPH1772马来酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0053]

$2\theta[\pm 0.2^\circ]$	相对强度%
3.372	92.5
4.964	100.0
7.949	32.2
9.249	32.3
9.978	46.3
10.716	28.9
11.439	27.9
12.901	25.4
13.812	37.4
14.215	37.4
15.690	35.5
16.116	41.5
17.899	49.9
19.013	28.7
21.132	38.1
22.914	36.9
24.580	62.0
26.771	58.6
27.778	45.5

[0054]

29.902	16.2
30.872	15.7
32.853	5.6
33.625	5.7
35.458	3.8

[0055] 作为优选,所述的SPH1772马来酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表6所示。

[0056] 作为优选,所述的SPH1772马来酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图6所示。

[0057] 作为优选,所述的SPH1772马来酸盐的晶型A的熔点为 163°C ,或DSC显示 94.0°C 和 226.2°C 处有主要吸热峰。

[0058] 本发明提供了一种SPH1772富马酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $3.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.0\pm 0.2^{\circ}$ 和 $18.8\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0059] 所述的SPH1772富马酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表7左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0060] 表7:SPH1772富马酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0061]

$2\theta[\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
3.412	26.6
8.048	29.0
9.456	32.6
10.404	38.1
11.693	10.6
12.846	10.4

[0062]

16.179	100.0
17.234	88.8
18.044	25.4
18.787	35.0
20.519	18.8
24.253	14.4
27.084	9.7
28.820	16.9
33.207	3.0

[0063] 作为优选,所述的SPH1772富马酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表7所示。

[0064] 作为优选,所述的SPH1772富马酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图7所示。

[0065] 作为优选,所述的SPH1772富马酸盐的晶型A的熔点为 256°C ,或DSC显示 258.6°C 处有主要吸热峰。

[0066] 本发明提供了一种SPH1772硫酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $14.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.7\pm 0.2^{\circ}$ 和 $20.7\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0067] 所述的SPH1772硫酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表8左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0068] 表8:SPH1772硫酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0069]

$2\theta^{\circ}[\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
6.970	11.1
10.442	5.4
11.321	16.1

[0070]

14.011	44.7
16.658	29.4
17.527	100.0
18.182	49.4
19.691	41.4
20.729	14.8
22.870	4.3
24.148	2.5
25.123	3.8
26.176	10.0
27.137	6.2
30.465	3.2
31.740	1.2
34.364	1.9
36.688	1.4
37.701	0.9

[0071] 作为优选,所述的SPH1772硫酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表8所示。

[0072] 作为优选,所述的SPH1772硫酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图8所示。

[0073] 作为优选,所述的SPH1772硫酸盐的晶型A的熔点为 268°C ,或DSC显示 78.5°C 处有主要吸热峰。

[0074] 本发明提供了一种SPH1772硝酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $17.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.8\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.7\pm 0.2^{\circ}$ 和 $27.3\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0075] 所述的SPH1772硝酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表9左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0076] 表9:SPH1772硝酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0077]

$2-\theta^{\circ} [\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
6.321	17.4

9.480	9.7
10.979	18.5
12.057	13.1
14.045	22.1
16.190	3.6
17.579	40.2
18.407	57.8
19.089	52.5
19.803	50.5
22.176	21.8
23.719	100.0
25.208	24.3
26.198	27.4
26.743	87.5
27.307	23.1
28.188	12.5
29.460	9.7
30.122	10.9
37.684	1.5

[0078] 作为优选,所述的SPH1772硝酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表9所示。

[0079] 作为优选,所述的SPH1772硝酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图9所示。

[0080] 作为优选,所述的SPH1772硝酸盐的晶型A的熔点为 223°C ,或DSC显示 227.5°C 处有主要吸热峰。

[0081] 本发明提供了一种SPH1772磷酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $17.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.3\pm 0.2^{\circ}$ 和 $25.5\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0082] 所述的SPH1772磷酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表10左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0083] 表10:SPH1772磷酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0084]

$2\theta^{\circ} [\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
3.182	25.0
7.227	10.9
9.110	6.0
10.961	23.6
13.742	13.2
17.086	40.7

18.324	47.7
19.356	61.0
20.554	45.4
24.328	100.0
25.476	46.8
26.946	15.0
28.983	15.9
32.594	2.3

[0085] 作为优选,所述的SPH1772磷酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表10所示。

[0086] 作为优选,所述的SPH1772磷酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图10所示。

[0087] 作为优选,所述的SPH1772磷酸盐的晶型A的熔点为 150°C ,或DSC显示 252.5°C 处有主要吸热峰。

[0088] 本发明提供了一种SPH1772磷酸盐的晶型B,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $3.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.8\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.8\pm 0.2^{\circ}$ 和 $27.6\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0089] 所述的SPH1772磷酸盐的晶型B在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表11左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0090] 表11:SPH1772磷酸盐的晶型B的XRPD峰列表

[0091]	2 θ [$\pm 0.2^\circ$]	相对强度%
	3.267	100.0
	5.703	21.4
	10.364	17.0
	12.397	9.2
	13.472	4.5
	14.191	3.6
	15.230	9.3
	16.774	31.0
	17.423	17.4
	18.610	19.4
	20.145	10.9
	21.724	10.8
[0092]	23.284	17.4
	25.775	19.5
	27.628	16.9
	33.364	0.9

[0093] 作为优选,所述的SPH1772磷酸盐的晶型B的在以衍射角为2 θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表11所示。

[0094] 作为优选,所述的SPH1772磷酸盐的晶型B在以衍射角为2 θ 表示的X-射线粉末衍射图如图11所示。

[0095] 作为优选,所述的SPH1772磷酸盐的晶型B的熔点为245 $^\circ\text{C}$,或DSC显示74 $^\circ\text{C}$ 和244.7 $^\circ\text{C}$ 处有主要吸热峰。

[0096] 本发明提供了一种SPH1772盐酸盐的晶型A,其以衍射角为2 θ 表示的X-射线粉末衍射图在3.4 $\pm 0.2^\circ$ 、14.0 $\pm 0.2^\circ$ 、17.6 $\pm 0.2^\circ$ 、20.1 $\pm 0.2^\circ$ 、23.1 $\pm 0.2^\circ$ 和26.6 $\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0097] 所述的SPH1772盐酸盐的晶型A在以衍射角为2 θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表12左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0098] 表12:SPH1772盐酸盐的晶型A的XRPD峰列表

	$2\theta[\pm 0.2^\circ]$	相对强度%
[0099]	3.443	97.6
	6.916	12.8
	10.244	26.7
	11.920	22.7
	13.038	49.3
	14.028	94.8
	16.224	3.2
	17.621	68.8
	18.763	17.5
[0100]	20.107	64.2
	23.104	34.1
	24.077	47.6
	25.963	35.5
	26.591	100.0
	28.334	19.0
	29.368	12.6
	31.074	5.4
	33.716	4.7

[0101] 作为优选,所述的SPH1772盐酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表12所示。

[0102] 作为优选,所述的SPH1772盐酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图12所示。

[0103] 作为优选,所述的SPH1772盐酸盐的晶型A的熔点为 266°C ,或DSC显示 154.5°C 和 266.5°C 处有主要吸热峰。

[0104] 本发明提供了一种SPH1772盐酸盐的晶型B,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $4.5\pm 0.2^\circ$ 、 $5.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ 、 $25.8\pm 0.2^\circ$ 和 $27.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰;优选在如表13左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0105] 表13:SPH1772盐酸盐的晶型B的XRPD峰列表

[0106]	2- θ [$\pm 0.2^\circ$]	相对强度%
	4.548	73.3
	5.684	22.6
	9.170	24.1
	10.903	9.1
[0107]	11.470	12.4
	12.300	8.8
	13.749	3.6
	16.587	26.2
	17.897	14.3
	18.461	20.0
	19.300	9.7
	21.955	44.2
	22.683	52.6
	23.198	52.6
	24.412	26.6
	25.805	93.1
	27.352	100.0
	29.137	15.5
	29.650	19.9
	33.446	4.9
	37.809	2.5

[0108] 作为优选,所述的SPH1772盐酸盐的晶型B的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表13所示。

[0109] 作为优选,所述的SPH1772盐酸盐的晶型B在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图13所示。

[0110] 作为优选,所述的SPH1772盐酸盐的晶型B的DSC显示:77.2℃、116.0℃、172.6℃和257.3℃下有吸热峰,191.5℃处有放热峰。

[0111] 本发明提供了一种SPH1772氢溴酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $5.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.9\pm 0.2^\circ$ 、 $22.2\pm 0.2^\circ$ 、 $24.7\pm 0.2^\circ$ 和 $27.1\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0112] 所述的SPH1772氢溴酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表14左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0113] 表14:SPH1772氢溴酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0114]

$2\theta^\circ[\pm 0.2^\circ]$	相对强度%
4.969	100.0
7.843	15.8
9.999	11.2
12.774	10.7
14.034	26.9
14.299	40.9
15.771	30.9
15.947	51.8
17.698	25.8
17.960	16.7
18.268	37.0
19.003	10.8
20.135	7.2
21.425	45.7
21.839	11.7
22.210	59.9
22.508	37.4
22.830	26.5
23.069	26.8
23.406	24.8
24.169	45.0

[0115]

24.673	46.3
25.474	49.2
26.413	68.2
27.136	80.5
28.493	20.4
29.176	39.4
30.898	3.2
32.726	3.2
33.634	5.5
35.972	2.1

[0116] 作为优选,所述的SPH1772氢溴酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表14所示。

[0117] 作为优选,所述的SPH1772氢溴酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图14所示。

[0118] 作为优选,所述的SPH1772氢溴酸盐的晶型A的DSC显示:102.6℃、238.8℃和255.9℃处有主要吸热峰,205.4℃处有放热峰。

[0119] 本发明提供了一种SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $4.9\pm0.2^\circ$ 、 $9.8\pm0.2^\circ$ 、 $16.0\pm0.2^\circ$ 、 $25.3\pm0.2^\circ$ 、 $26.3\pm0.2^\circ$ 和 $26.9\pm0.2^\circ$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0120] 所述的SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表15左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0121] 表15:SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0122]

$2\theta[\pm0.2^\circ]$	相对强度%
4.880	100.0
6.451	39.1

[0123]

6.656	36.6
9.813	43.7
12.226	10.9
12.894	11.5
13.520	39.2
13.934	21.4
14.895	20.4
15.970	87.3
16.896	42.2
18.702	25.0
19.648	27.4
20.120	33.4
20.411	30.0
21.749	11.2
22.564	24.7
24.033	27.5
25.312	46.2
26.349	75.5
26.894	53.7
28.240	27.2
28.894	15.0
29.900	6.1
30.971	5.3
32.394	5.5
38.681	4.9

[0124] 作为优选,所述的SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-

射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表15所示。

[0125] 作为优选,所述的SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图15所示。

[0126] 作为优选,所述的SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A的DSC显示在 254.0°C 下有宽放热峰。

[0127] 本发明提供了一种SPH1772草酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $4.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.4\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.5\pm 0.2^{\circ}$ 和 $26.9\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0128] 所述的SPH1772草酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表16左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0129] 表16:SPH1772草酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0130]

$2\theta^{\circ}[\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
4.722	100.0
5.033	43.5
5.443	20.2
8.109	22.2
8.913	13.2
9.295	20.6
10.707	33.0
14.197	74.9
14.656	9.3
15.316	8.7
16.134	60.6
16.508	60.0
17.676	35.8

[0131]

19.030	22.1
19.438	34.0
20.024	11.6
22.873	34.1
23.380	39.8
24.710	27.9
25.535	66.6
26.901	86.6
28.111	16.4
29.687	21.4
30.901	6.8
31.711	4.9
33.141	2.8
35.749	3.6
37.051	5.9

[0132] 作为优选,所述的SPH1772草酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表16所示。

[0133] 作为优选,所述的SPH1772草酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图16所示。

[0134] 作为优选,所述的SPH1772草酸盐的晶型A的熔点为 222°C ,或DSC显示在 94.0° 和 226.2°C 下有主要吸热峰。

[0135] 本发明提供了一种SPH1772琥珀酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $4.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.3\pm 0.2^{\circ}$ 和 $26.8\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0136] 所述的SPH1772琥珀酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表17左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0137] 表17:SPH1772琥珀酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0138]

2 θ [$\pm 0.2^\circ$]	相对强度%
4.728	57.8
4.957	13.9
7.376	21.5
8.296	3.2
9.270	30.7
10.713	42.3
14.217	100.0
14.831	7.3
16.121	94.8
17.054	42.1
18.044	19.6
18.496	28.2
19.420	52.6
20.445	20.1
21.074	27.6
21.833	31.2
22.885	43.1
23.307	48.0
24.167	36.7
24.947	32.3
25.974	26.7
26.379	33.7
26.833	77.0

[0139]

28.778	20.4
30.164	10.8
31.050	7.4
32.313	2.4
33.060	3.2
35.702	4.0
38.296	5.3
39.110	2.1

[0140] 作为优选,所述的SPH1772琥珀酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表17所示。

[0141] 作为优选,所述的SPH1772琥珀酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图17所示。

[0142] 作为优选,所述的SPH1772琥珀酸盐的晶型A的熔点为 227°C ,或DSC显示在 233.0°C 和 264.5°C 有吸热峰。

[0143] 本发明提供了一种SPH1772羟乙基磺酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $3.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $4.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.3\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.2\pm 0.2^{\circ}$ 和 $19.4\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0144] 所述的SPH1772羟乙基磺酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表18左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0145] 表18:SPH1772羟乙基磺酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0146]

$2\theta[\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
3.683	91.0
4.725	100.0
7.623	92.9
9.263	38.6

[0147]

11.247	44.1
12.215	30.5
13.943	28.9
15.340	63.5
16.956	24.1
17.719	39.2
18.217	28.4
19.429	73.7
20.586	20.2
21.686	14.2
22.768	20.5
23.684	24.2
25.996	25.1
27.416	15.8
29.310	4.9
30.672	7.1

[0148] 作为优选,所述的SPH1772羟乙基磺酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表18所示。

[0149] 作为优选,所述的SPH1772羟乙基磺酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图18所示。

[0150] 作为优选,所述的SPH1772羟乙基磺酸盐的晶型A的熔点为 237°C ,或DSC显示在 97.0°C 和 241.3°C 有吸热峰。

[0151] 本发明提供了一种SPH1772乙二磺酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $6.0\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.7\pm 0.2^{\circ}$ 和 $24.8\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0152] 所述的SPH1772乙二磺酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表19左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0153] 表19:SPH1772乙二磺酸盐的结晶A的XRPD峰列表

[0154]

2 θ [$\pm 0.2^\circ$]	相对强度%
5.984	48.7
9.825	6.0
10.534	6.7
12.034	21.0
12.323	5.5
12.887	4.1
13.280	16.0
14.401	17.8
14.768	4.1
15.520	28.2
16.657	100.0
17.470	60.1
18.109	66.2
19.086	8.2
19.423	26.1
19.653	59.7
19.900	36.9
20.145	14.0
21.210	34.4
21.852	8.0
22.387	42.8
22.845	12.1

[0155]

23.031	15.8
23.392	16.8
23.822	14.1
24.240	11.1
24.843	62.9
25.445	37.2
25.844	21.7
26.094	62.6
26.271	48.4
26.606	16.7
26.856	12.9
27.571	4.9
28.118	15.3
28.525	26.2
28.974	7.7
29.815	8.5
31.268	8.7
32.076	3.2
33.016	7.6
33.673	3.5
35.715	3.3
36.554	2.6
37.731	0.8
38.724	2.3
32.076	3.2
33.016	7.6

[0156]

33.673	3.5
35.715	3.3
36.554	2.6
37.731	0.8

[0157] 作为优选,所述的SPH1772乙二磺酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表19所示。

[0158] 作为优选,所述的SPH1772乙二磺酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图19所示。

[0159] 作为优选,所述的SPH1772乙二磺酸盐的晶型A的熔点为 204°C ,或DSC显示在 177.4°C 和 204.1°C 有吸热峰。

[0160] 本发明提供了一种SPH1772苹果酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $5.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.1\pm 0.2^{\circ}$ 和 $26.7\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0161] 所述的SPH1772苹果酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表20左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0162] 表20:SPH1772苹果酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0163]

$2\theta[\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
5.688	100.0
7.373	16.2
10.045	6.6
12.582	6.2
13.726	30.9
14.361	27.5
15.750	23.8
16.425	21.3

[0164]

17.163	40.0
18.182	51.5
19.068	22.1
21.587	45.6
23.142	38.1
24.143	43.3
25.476	29.4
26.705	40.5
27.264	30.5
27.763	37.6
29.646	6.8
30.767	6.0
32.629	3.3
34.086	4.3
35.406	8.7

[0165] 作为优选,所述的SPH1772苹果酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表20所示。

[0166] 作为优选,所述的SPH1772苹果酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图20所示。

[0167] 作为优选,所述的SPH1772苹果酸盐的晶型A的DSC显示在 136.1° 、 211.6° 、 249.6° 和 260.5°C 有吸热峰,和 163.7°C 处有放热峰。

[0168] 本发明提供了一种SPH1772龙胆酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在在 $7.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.9\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1\pm 0.2^{\circ}$ 和 $17.6\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0169] 所述的SPH1772龙胆酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表21左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0170] 表21:SPH1772龙胆酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0171]

2θ [$\pm 0.2^{\circ}$]	相对强度%
7.568	49.3
7.854	9.6

9.430	3.4
10.970	7.2
11.897	23.1
13.718	10.1
15.201	100.0
15.736	17.2
16.066	16.3
17.090	17.9
17.592	10.5
19.928	2.1
22.638	2.9
23.647	3.0
24.843	2.9
27.360	4.9
30.510	1.7

[0172] 作为优选,所述的SPH1772龙胆酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表21所示。

[0173] 作为优选,所述的SPH1772龙胆酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图21所示。

[0174] 作为优选,所述的SPH1772龙胆酸盐的晶型A的熔点为 225°C ,或DSC显示 227.4°C 处有吸热峰。

[0175] 本发明提供了一种SPH1772一酒石酸盐的晶型A,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $6.9\pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.9\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.6\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9\pm 0.2^{\circ}$ 和 $21.0\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0176] 所述的SPH1772的一酒石酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表22左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0177] 表22 SPH1772的一酒石酸盐的晶型A的XRPD峰列表

[0178]

$2\theta^{\circ} [\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
6.892	19.8
12.924	20.2
13.525	21.3
14.512	100.0
15.639	37.3
16.990	14.4
17.912	14.9
19.098	11.0
21.024	18.9

[0179] 作为优选,所述的SPH1772的一酒石酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线

粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表22所示。

[0180] 作为优选,所述的SPH1772的一酒石酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图22所示。

[0181] 作为优选,所述的SPH1772的一酒石酸盐的晶型A的熔点为 202.1°C ,或DSC显示 209.2°C 处有吸热峰。

[0182] 本发明提供了一种SPH1772的晶型B,其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $10.5\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.2\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.6\pm 0.2^{\circ}$ 和 $28.8\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0183] 所述的SPH1772的晶型B在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在如表23左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0184] 表23 SPH1772的晶型B的XRPD峰列表:

[0185]

$2\theta^{\circ}[\pm 0.2^{\circ}]$	相对强度%
10.511	24.3
13.156	19.6
17.057	100.0
18.631	27.0
28.781	3.1

[0186] 作为优选,所述的SPH1772的晶型B在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表23所示。

[0187] 作为优选,所述的SPH1772的晶型B在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图23所示。

[0188] 作为优选,所述的SPH1772的晶型B的熔点为 263.2°C ,或DSC显示 113.9°C 、 171.7°C 和 268.8°C 处有吸热峰。

[0189] 本发明还提供了一种所述的SPH1772的晶型A的制备方法:(1)将SPH1772与有机溶剂A的混合物加热至澄清,降温静置、过滤;(2)将步骤(1)制得的滤饼与有机溶剂B混合、加热搅拌、冷却,过滤,得到所述的SPH1772的晶型A,即可;其中,所述的有机溶剂A为DMF、DMAC和DMSO中的一种或者几种;有机溶剂B为醇类有机溶剂或酯类溶剂。

[0190] 所述的SPH1772的晶型A的制备方法可以在保护气体的保护下进行,所述的保护气体优选氮气、氦气、氩气、氦气和氩气中的一种或几种。

[0191] 所述的SPH1772的晶型A的制备方法的步骤(1)中,所述的加热温度优选 $100^{\circ}\text{C}\sim 130^{\circ}\text{C}$,更优选 110°C ;所述的加热时间优选 $20\sim 40\text{min}$,更优选 30min 。所述的静置时间优选6小时 ~ 18 小时。所述的有机溶剂A与所述的SPH1772的体积质量比优选 $15\sim 40\text{mL/g}$,更优选 20mL/g 。所述的过滤后还可包括用有机溶剂A洗涤滤饼的过程。

[0192] 所述的SPH1772的晶型A的制备方法的步骤(2)中,所述的醇类有机溶剂优选甲醇和/或乙醇;所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯。所述的有机溶剂B与所述的SPH1772的体积质量比优选 $20\text{mL/g}\sim 40\text{mL/g}$;所述的加热的温度为优选 $40^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$,更优选 50°C ;所述的加热搅拌的时间优选1h $\sim 4\text{h}$,更优选2h。所述的冷却温度优选 $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。所述的过滤后还可包括用有机溶剂B洗涤滤饼的过程。所述的过滤之后还可包括干燥滤饼的过程,其中所述的干燥条

件可以参照本领域的常规进行选择,本发明优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~80℃,更优选50℃;所述的真空干燥的时间优选1~3小时,更优选2小时。

[0193] 本发明还提供了一种SPH1772柠檬酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与柠檬酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为酮类溶剂、或DCM:MeOH=6:1~9:1v/v。

[0194] 所述的SPH1772柠檬酸盐的晶型A的制备方法中,所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的柠檬酸的摩尔比优选1:1.0~1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0195] 所述的SPH1772柠檬酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的柠檬酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的柠檬酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的柠檬酸还可以以柠檬酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的柠檬酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选7.9:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0196] 所述的SPH1772柠檬酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括以下的后处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772柠檬酸盐的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0197] 本发明还提供了一种SPH1772苯磺酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与苯磺酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为酯类溶剂、DCM:MeOH=6:1~9:1v/v、醚类溶剂或酮类溶剂。

[0198] 所述的SPH1772苯磺酸盐的晶型A的制备方法中,所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的苯磺酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选40~60℃,更优选50℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0199] 所述的SPH1772苯磺酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的苯磺酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的苯磺酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的苯磺酸还可以以苯磺酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的苯磺酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选7.9:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0200] 所述的SPH1772苯磺酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772苯磺酸盐的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步

包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0201] 本发明还提供了一种SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与对甲苯磺酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为酮类溶剂。

[0202] 所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A的制备方法中,所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的对甲苯磺酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选40~60℃,更优选50℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0203] 所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的对甲苯磺酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的对甲苯磺酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的对甲苯磺酸还可以以对甲苯磺酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的对甲苯磺酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选8:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0204] 所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0205] 本发明还提供了一种SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与对甲苯磺酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为DCM:MeOH=6:1~9:1v/v。

[0206] 所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B的制备方法中,所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的对甲苯磺酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h,更优选48h。

[0207] 所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的对甲苯磺酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的对甲苯磺酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的对甲苯磺酸还可以以对甲苯磺酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的对甲苯磺酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选8:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0208] 所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选

40~60℃,更优选50℃。

[0209] 本发明还提供了一种SPH1772马来酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与马来酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为酯类溶剂。

[0210] 所述的SPH1772马来酸盐的晶型A的制备方法中,所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的马来酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选40~60℃,更优选50℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0211] 所述的SPH1772马来酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的马来酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的马来酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的马来酸还可以以马来酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的马来酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选8.2:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0212] 所述的SPH1772马来酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括以下步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772马来酸的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0213] 本发明还提供了一种SPH1772富马酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与富马酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为酯类溶剂、DCM:MeOH=6:1~9:1v/v、或酮类溶剂。

[0214] 所述的SPH1772富马酸盐的晶型A的制备方法中,所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯;所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的富马酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0215] 所述的SPH1772富马酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的富马酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的富马酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的富马酸还可以以富马酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的富马酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选8.3:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0216] 所述的SPH1772富马酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括以下步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772富马酸的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0217] 本发明还提供了一种SPH1772硫酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与硫酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为酯类溶剂、DCM:MeOH=6:1~9:1v/v、醚类溶剂或酮类溶剂。

[0218] 所述的SPH1772硫酸盐的晶型A的制备方法中,所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的硫酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选40~60℃,更优选50℃;所述的反应的时间优选24~72h,更优选48h。

[0219] 所述的SPH1772硫酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的硫酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的硫酸的加入时间优选1~5min,更优选2min。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0220] 所述的SPH1772硫酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772硫酸盐的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0221] 本发明还提供了一种SPH1772硝酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与硝酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为酯类溶剂、DCM:MeOH=6:1~9:1v/v、醚类溶剂或酮类溶剂。

[0222] 所述的SPH1772硝酸盐的晶型A的制备方法中,所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的硝酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h,更优选48h。

[0223] 所述的SPH1772硝酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的硝酸加入到所述的“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的硝酸的加入时间优选1~5min,更优选2min。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0224] 所述的SPH1772硝酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772硝酸盐的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0225] 本发明还提供了一种SPH1772磷酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与磷酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为DCM:MeOH=6:1~9:1v/v。

[0226] 所述的SPH1772磷酸盐的晶型A的制备方法中,所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的磷酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h,更优选48h。

[0227] 所述的SPH1772磷酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的磷酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的磷酸的加入时间优选1~5min,更优选2min。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0228] 所述的SPH1772磷酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772磷酸盐的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0229] 本发明还提供了一种SPH1772磷酸盐的晶型B的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与磷酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为醇类溶剂、醚类溶剂或酮类溶剂。

[0230] 所述的SPH1772磷酸盐的晶型B的制备方法中,所述的醇类溶剂优选甲醇;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的磷酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选40~60℃,更优选50℃;所述的反应的时间优选24h~72h,更优选48h。

[0231] 所述的SPH1772磷酸盐的晶型B的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的磷酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的磷酸的加入时间优选1~5min,更优选2min。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0232] 所述的SPH1772磷酸盐的晶型B的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772磷酸盐的晶型B,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0233] 本发明还提供了一种SPH1772盐酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与盐酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为DCM:MeOH=6:1~9:1v/v。

[0234] 所述的SPH1772盐酸盐的晶型A的制备方法中,所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的盐酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选40~60℃,更优选50℃;所述的反应的时间优选24h~72h,更优选48h。

[0235] 所述的SPH1772盐酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的盐酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的盐酸的加入时间优选1~5min,更优选2min。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0236] 所述的SPH1772盐酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772盐酸盐的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0237] 本发明还提供了一种SPH1772盐酸盐的晶型B的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与盐酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为酯类溶剂、醚类溶剂或酮类溶剂。

[0238] 所述的SPH1772盐酸盐的晶型B的制备方法中,所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的盐酸的摩尔比优选1:2.0~1:2.2,更优选1:2.1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0239] 所述的SPH1772盐酸盐的晶型B的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的盐酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的盐酸的加入时间优选1~5min,更优选2min。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0240] 所述的SPH1772盐酸盐的晶型B的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772盐酸盐的晶型B,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0241] 本发明还提供了一种SPH1772氢溴酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与氢溴酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为DCM:MeOH=6:1~9:1v/v。

[0242] 所述的SPH1772氢溴酸盐的晶型A的制备方法中,所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的氢溴酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1.1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0243] 所述的SPH1772氢溴酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的氢溴酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的氢溴酸的加入时间优选1~5min,更优选2min。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物

SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0244] 所述的SPH1772氢溴酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括以下步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772氢溴酸盐的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0245] 本发明还提供了一种SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与1,5-萘二磺酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为DCM:MeOH=6:1~9:1v/v、醚类溶剂或酮类溶剂。

[0246] 所述的SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A的制备方法中,所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的1,5-萘二磺酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0247] 所述的SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的1,5-萘二磺酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的1,5-萘二磺酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的1,5-萘二磺酸还可以以1,5-萘二磺酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的1,5-萘二磺酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选8.2:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0248] 所述的SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括以下步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772的1,5-萘二磺酸的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0249] 本发明还提供了一种SPH1772草酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与草酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为脂类溶剂、DCM:MeOH=6:1~9:1v/v、或酮类溶剂。

[0250] 所述的SPH1772草酸盐的晶型A的制备方法中,所述的脂类溶剂优选乙酸乙酯;所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的草酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0251] 所述的SPH1772草酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的草酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的草酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的草酸还可以以草酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的草酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选8.2:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772

加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0252] 所述的SPH1772草酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772草酸的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0253] 本发明还提供了一种SPH1772琥珀酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与琥珀酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为醚类溶剂。

[0254] 所述的SPH1772琥珀酸盐的晶型A的制备方法中,所述的醚类溶剂优选四氢呋喃。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的琥珀酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0255] 所述的SPH1772琥珀酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的琥珀酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的琥珀酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的琥珀酸还可以以琥珀酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的琥珀酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选8.2:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0256] 所述的SPH1772琥珀酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772琥珀酸的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0257] 本发明还提供了一种SPH1772羟基乙磺酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与羟基乙磺酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为酮类溶剂。

[0258] 所述的SPH1772羟基乙磺酸盐的晶型A的制备方法中,所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的羟基乙磺酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1;所述的反应的温度优选40~60℃,更优选50℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0259] 所述的SPH1772羟基乙磺酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的羟基乙磺酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的羟基乙磺酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的羟基乙磺酸还可以以羟基乙磺酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的羟基乙磺酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选8.2:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0260] 所述的SPH1772羟基乙磺酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包

括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772羟基乙磺酸的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0261] 本发明还提供了一种SPH1772乙二磺酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与乙二磺酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为醚类溶剂或酮类溶剂。

[0262] 所述的SPH1772乙二磺酸盐的晶型A的制备方法中,所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的乙二磺酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1;所述的反应的温度优选40~60℃,更优选50℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0263] 所述的SPH1772乙二磺酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的乙二磺酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的乙二磺酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的乙二磺酸还可以以乙二磺酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的乙二磺酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选8.2:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0264] 所述的SPH1772乙二磺酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772乙二磺酸的晶型A,即可。其中,所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作;所述的干燥优选真空干燥;所述的真空干燥的温度优选40~60℃,更优选50℃。

[0265] 本发明还提供了一种SPH1772苹果酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与苹果酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为酯类溶剂。

[0266] 所述的SPH1772苹果酸盐的晶型A的制备方法中,所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g,更优选60~70mL/g;所述的SPH1772与所述的苹果酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5,更优选1:1;所述的反应的温度优选10~50℃,更优选10~35℃;所述的反应的时间优选24h~72h。

[0267] 所述的SPH1772苹果酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的苹果酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中,反应即可。所述的苹果酸的加入时间优选1~5min,更优选2min;所述的苹果酸还可以以苹果酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应;所述有机溶剂与所述的苹果酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol,更优选8:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中,得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0268] 所述的SPH1772苹果酸盐的晶型A的制备方法中,所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤:将反应液过滤,得到所述的SPH1772苹果酸的晶型A,即可。其中,所述的过

滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作；所述的干燥优选真空干燥；所述的真空干燥的温度优选40~60℃，更优选50℃。

[0269] 本发明还提供了一种SPH1772龙胆酸盐的晶型A的制备方法，包括以下步骤：有机溶剂中，将化合物SPH1772与龙胆酸进行反应，即可；其中，所述的有机溶剂为DCM:MeOH=6:1~9:1v/v。

[0270] 所述的SPH1772龙胆酸盐的晶型A的制备方法中，所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选40mL/g~80mL/g，更优选60~70mL/g；所述的SPH1772与所述的龙胆酸的摩尔比优选1:1.0~1:1.5，更优选1:1；所述的反应的温度优选10~50℃，更优选10~35℃；所述的反应的时间优选48h~96h。

[0271] 所述的SPH1772龙胆酸盐的晶型A的制备方法中，优选包括以下步骤：将所述的苹果酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中，反应即可。所述的龙胆酸的加入时间优选1~5min，更优选2min；所述的龙胆酸还可以以龙胆酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应；所述有机溶剂与所述的龙胆酸的体积摩尔比优选7:1~9:1mL/mmol，更优选8:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中，得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0272] 所述的SPH1772龙胆酸盐的晶型A的制备方法中，所述的反应结束之后还可包括以下步骤：将反应液过滤，得到所述的SPH1772龙胆酸的晶型A，即可。其中，所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作；所述的干燥优选真空干燥；所述的真空干燥的温度优选40~60℃，更优选50℃。

[0273] 本发明还提供了一种如上所述的SPH1772的一酒石酸盐的晶型A的制备方法：将上述制备得到的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的良溶剂的溶液中，加入反溶剂，析出固体后，经固液分离，即可；其中，所述的良溶剂为丙酮:水=4:1v/v；所述的反溶剂为乙酸乙酯。

[0274] 本发明所述的SPH1772一酒石酸盐的晶型A的制备方法中，所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A与所述的良溶剂的质量体积比优选2.5~3.5mg/mL，更优选3mg/mL；所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A与所述的反溶剂的质量体积比优选1~2mg/mL，更优选1.5mg/mL。

[0275] 本发明还提供了一种所述的SPH1772的晶型B的制备方法，其包括以下步骤：向SPH1772二酒石酸盐的晶型A的DMAc澄清溶液中，加入甲基叔丁基醚(MTBE)，于0~35℃下搅拌，固液分离，得到所述的SPH1772的晶型B，即可；

[0276] 本发明所述的SPH1772的晶型B的制备方法中，所述的DMAc与所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的体积质量比优选1:6~1:8mL/mg，更优选1:7.5mL/mg；所述的甲基叔丁基醚与所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的体积质量比优选1.2:1~1:1；所述的温度优选10~35℃，更优选5℃；所述的甲基叔丁基醚的加入方式优选滴加；所述的搅拌时间优选1小时~18小时。

[0277] 本发明还提供一种所述的SPH1772的晶型A的制备方法，其由以下任一方法制备：

[0278] 方法1：将上述制备得到的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的良溶剂的溶液中，加入反

溶剂,收集固体,即可;其中,所述的良溶剂为N-甲基吡咯烷酮(NMP)和/或N,N-二甲基乙酰胺(DMAc);所述的反溶剂为丁酮和/或醋酸异丙酯(IPAc);

[0279] 方法2:将上述制备得到的SPH1772二酒石酸盐的晶型A进行气液渗透结晶实验,即可;其中,良溶剂为N-甲基吡咯烷酮(NMP);反溶剂为甲醇(MeOH)和/或乙腈(ACN)。

[0280] 本发明所述的SPH1772的晶型A的制备方法的方法1中,所述的良溶剂与所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的体积质量比优选1:7.5~1:25mL/mg;所述的反溶剂与所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的体积质量比优选1:1.2~1:1mL/mg;所述的温度优选10~35℃;所述的反溶剂的加入方式优选滴加;所述的搅拌时间优选1小时~18小时。

[0281] 本发明所述的SPH1772的晶型A的制备方法的方法2中,所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的良溶剂的饱和溶液的制备方法可以为将SPH1772二酒石酸盐的晶型A与所述的良溶剂混合均匀,取上层清液即可;其中,所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A与所述的良溶剂的质量体积比优选4~6mg/mL。

[0282] 本发明上述涉及到的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的表征数据如下:其以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图在 $7.5\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 和 $20.3\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰;所述的X-射线粉末衍射中使用的靶型为Cu靶。

[0283] 所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图优选在 $7.5\pm 0.2^\circ$ 、 $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.5\pm 0.2^\circ$ 、 $16.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 和 $28.8\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰;更优选如表24左侧栏所示的数值处有特征峰:

[0284]

$2\theta[\pm 0.2^\circ]$	相对强度%
7.089	30.7
7.541	100.0
9.150	31.2
11.019	28.8
14.163	22.3
14.545	75.7
16.589	29.4
17.130	24.5
17.825	10.6
19.752	8.1
20.283	32.9
21.389	24.9

[0285]

21.598	21.7
22.783	12.8
23.161	6.3
25.314	29.5
25.789	22.3
26.670	8.5
26.927	8.9
28.264	6.3
28.758	25.1
29.348	10.5
31.248	3.4
32.305	6.5
33.048	3.1
33.842	4.6
35.343	3.5
38.305	4.4

[0286] 作为优选,所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图的特征峰和相对强度值如表24所示。

[0287] 作为优选,所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A在以衍射角为 2θ 表示的X-射线粉末衍射图如图27所示。

[0288] 作为优选,所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的熔点为 202°C ,或DSC显示 199.4°C 处有主要吸热峰。

[0289] 本发明上述涉及到的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的制备方法,包括以下步骤:有机溶剂中,将化合物SPH1772与酒石酸进行反应,即可;其中,所述的有机溶剂为醇类溶剂、酯类溶剂、DCM:MeOH=6:1~9:1v/v、醚类溶剂或酮类溶剂。

[0290] 所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的制备方法中,所述的醇类溶剂优选甲醇;所述的酯类溶剂优选乙酸乙酯;所述的醚类溶剂优选四氢呋喃;所述的酮类溶剂优选丙酮。所述的有机溶剂与所述的SPH1772的体积质量比优选 $40\text{mL/g}\sim 80\text{mL/g}$,更优选 $60\sim 70\text{mL/g}$;所述的SPH1772与所述的酒石酸的摩尔比优选 $1:2.0\sim 1:2.2$,更优选 $1:2.1$;所述的反应的温度优选 $40\sim 60^{\circ}\text{C}$,更优选 50°C ;所述的反应的时间优选 $24\text{h}\sim 72\text{h}$,更优选 48h 。

[0291] 所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的制备方法中,优选包括以下步骤:将所述的

酒石酸加入到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”中，反应即可。所述的酒石酸的加入时间优选1~5min，更优选2min；所述的酒石酸还可以以酒石酸的所述有机溶剂的溶液形式参与反应；所述有机溶剂与所述的酒石酸的体积摩尔比优选3.5:1~4.5:1mL/mmol，更优选4:1mL/mmol。所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合方式优选为将所述的化合物SPH1772加入到所述的有机溶剂中，得到“所述的化合物SPH1772和所述的有机溶剂的混合物”。

[0292] 所述的SPH1772二酒石酸盐的晶型A的制备方法中，所述的反应结束之后还可包括后以下处理的步骤：将反应液过滤，得到所述的SPH1772二酒石酸的晶型A，即可。其中，所述的过滤之后还可进一步包括用所述的有机溶剂洗涤滤饼的操作。所述的过滤之后还可进一步包括干燥滤饼的操作；所述的干燥优选真空干燥；所述的真空干燥的温度优选40~60℃，更优选50℃。

[0293] 本发明提供一种上述的SPH1772的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0294] 本发明提供一种上述的SPH1772的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0295] 本发明提供一种上述的SPH1772的晶型B在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0296] 本发明提供一种上述的SPH1772的晶型B在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0297] 本发明提供一种上述的SPH1772柠檬酸的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0298] 本发明提供一种上述的SPH1772柠檬酸的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0299] 本发明提供一种上述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0300] 本发明提供一种上述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0301] 本发明提供一种上述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0302] 本发明提供一种上述的SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0303] 本发明提供一种上述的SPH1772马来酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0304] 本发明提供一种上述的SPH1772马来酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0305] 本发明提供一种上述的SPH1772富马酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0306] 本发明提供一种上述的SPH1772富马酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0307] 本发明提供一种上述的SPH1772硫酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0308] 本发明提供一种上述的SPH1772硫酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0309] 本发明提供一种上述的SPH1772硝酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0310] 本发明提供一种上述的SPH1772硝酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激

酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0311] 本发明提供一种上述的SPH1772磷酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0312] 本发明提供一种上述的SPH1772磷酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0313] 本发明提供一种上述的SPH1772磷酸盐的晶型B在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0314] 本发明提供一种上述的SPH1772磷酸盐的晶型B在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0315] 本发明提供一种上述的SPH1772盐酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0316] 本发明提供一种上述的SPH1772盐酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0317] 本发明提供一种上述的SPH1772盐酸盐的晶型B在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0318] 本发明提供一种上述的SPH1772盐酸盐的晶型B在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0319] 本发明提供一种上述的SPH1772氢溴酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0320] 本发明提供一种上述的SPH1772氢溴酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0321] 本发明提供一种上述的SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0322] 本发明提供一种上述的SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0323] 本发明提供一种上述的SPH1772草酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0324] 本发明提供一种上述的SPH1772草酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0325] 本发明提供一种上述的SPH1772琥珀酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0326] 本发明提供一种上述的SPH1772琥珀酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0327] 本发明提供一种上述的SPH1772羟基乙磺酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0328] 本发明提供一种上述的SPH1772羟基乙磺酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0329] 本发明提供一种上述的SPH1772乙二磺酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0330] 本发明提供一种上述的SPH1772乙二磺酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0331] 本发明提供一种上述的SPH1772苹果酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0332] 本发明提供一种上述的SPH1772苹果酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0333] 本发明提供一种上述的SPH1772龙胆酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0334] 本发明提供一种上述的SPH1772龙胆酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸

激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0335] 本发明提供一种上述的SPH1772一酒石酸盐的晶型A在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0336] 本发明提供一种上述的SPH1772一酒石酸盐的晶型A在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0337] 本发明还提供一种药物组合物,其包括有效量的SPH1772的晶型A、SPH1772的晶型B、SPH1772柠檬酸的晶型A、SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A、SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B、SPH1772马来酸盐的晶型A、SPH1772富马酸盐的晶型A、SPH1772一酒石酸盐的晶型A、SPH1772硫酸盐的晶型A、SPH1772硝酸盐的晶型A、SPH1772磷酸盐的晶型A、SPH1772磷酸盐的晶型B、SPH1772盐酸盐的晶型A、SPH1772盐酸盐的晶型B、SPH1772氢溴酸盐的晶型A、SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A、SPH1772草酸盐的晶型A、SPH1772琥珀酸盐的晶型A、SPH1772羟基乙磺酸盐的晶型A、SPH1772乙二磺酸盐的晶型A、SPH1772苹果酸盐的晶型A和SPH1772龙胆酸盐的晶型A中的一种或者几种,以及药学上可接受辅料。

[0338] 本发明还提供了所述的SPH1772的苯磺酸盐,SPH1772的1,5-萘二磺酸盐,SPH1772的羟乙基磺酸盐,SPH1772的乙二磺酸盐,SPH1772的龙胆酸盐和SPH1772的一酒石酸盐中的一种或者几种在制备c-Met抑制剂中的应用。

[0339] 本发明还提供了所述的SPH1772的苯磺酸盐,SPH1772的1,5-萘二磺酸盐,SPH1772的羟乙基磺酸盐,SPH1772的乙二磺酸盐,SPH1772的龙胆酸盐和SPH1772的一酒石酸盐中的一种或者几种在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的过表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0340] 本发明还提供一种药物组合物,其包括有效量的所述的SPH1772的苯磺酸盐,SPH1772的1,5-萘二磺酸盐,SPH1772的羟乙基磺酸盐,SPH1772的乙二磺酸盐,SPH1772的龙胆酸盐和SPH1772的一酒石酸盐中的一种或者几种,以及药学上可接受辅料。

[0341] 本发明中,所述的药用辅料为本领域中的常规药用辅料,其选择因施用途和作特点而异,较佳的包括填充剂、稀释剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂。

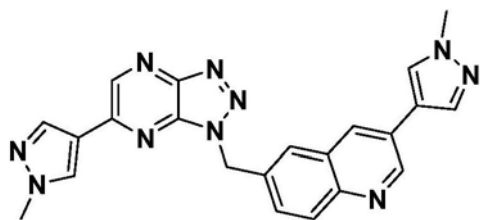
[0342] 本发明中,所述的药物组合物可以口服、注射(静脉、肌肉、皮下和冠状动脉内)、舌下、经颊、经直肠、经尿道、经阴道、经鼻、吸入或局部途径施用。优选的途径是口服。

[0343] 本发明还提供了所述的药物组合物在制备治疗和/或预防与酪氨酸激酶c-Met的表达或活性相关的疾病的药物中的应用。

[0344] 本发明中,所述的与酪氨酸激酶c-Met的表达或活性相关的疾病为本领域中常规的由酪氨酸激酶c-Met的变化所引起的疾病,较佳的包括癌症、肌肉骨骼肉瘤、软组织肉瘤、造血系统恶性肿瘤和其他肿瘤。所述的癌症较佳的包括膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和甲状腺癌;所述的肌肉骨骼肉瘤较佳的包括:骨肉瘤、滑膜肉瘤和横纹肌肉瘤;所述的软组织肉瘤较佳的包括:恶性纤维组织细胞瘤/纤维肉瘤、平滑肌肉瘤和卡波济氏肉瘤;所述的造血系统恶性肿瘤较佳的包括:多发性骨髓瘤、淋巴瘤、成人型T细胞白血病、急性骨髓性白血病和慢性粒细胞白血病;所述的其他肿瘤较佳的包括:胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、间皮瘤和胚胎性癌肉瘤。

[0345] 本发明的详细说明:

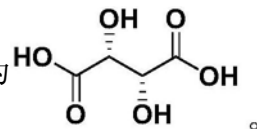
[0346] 本发明所述的喹啉类化合物SPH1772的不同盐及其晶型中,SPH1772的结构均为:



SPH1772

[0347] 本发明中的酒石酸如无特殊说明,一般指L-酒石酸。例如,所述的SPH1772的一酒

石酸盐以及其晶型中的酒石酸一般均为L-酒石酸盐。L-酒石酸的结构为



[0348] 固态可以在本文中被称为大体上通过“如图中所示”的图形数据表征。这些数据包括(例如)粉末X射线衍射图、FTIR光谱和固态NMR光谱。技术人员将理解,由于技术人员熟知的诸如仪器响应的变化和样品浓度和纯度变化之类因素,数据的这些图示可能经受诸如峰相对强度和峰位置之类的小变化。尽管如此,技术人员将容易能够将本文图中的图形数据与未知结晶形式产生的图形数据比较并且确认两组图形数据是表征相同的晶体形式或还是两种不同的晶体形式。SPH1772或SPH1772的晶体形式在本文被称为通过“如图中所示”图形数据表征,因此将被理解为包括用具有与附图相比的这些变化(如技术人员熟知)的图形数据表征的SPH1772或SPH1772盐的任何结晶形式。

[0349] 术语XRPD和PXRD在科学文献中被粉末X射线衍射分析领域技术人员互换地使用,并且本申请在这两种表述或其缩写之间未做区别。

[0350] 如本文中所用,除非另外说明,否则使用铜K α 辐射波长 $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ 进行XRPD测定。

[0351] 物品(例如反应混合物)可能在本文中特征在于处于、或允许达到“室温”,通常缩写为“RT”。这意味着物品的温度接近于空间的温度,或与空间的温度相同,该空间例如该物品所位于的房间或通风橱。典型地,室温为约20℃至约30℃,或约22℃至约27℃,或约25℃。

[0352] 方法或步骤在本文可以被称为“过夜”。这是指例如方法或步骤的时间间隔,其跨越方法或步骤可能未被积极地观察时的夜晚时间。该时间间隔为约8至约20小时,或约10至18小时,典型地约16小时。

[0353] 如本文中所用,术语“减压”是指约10mbar至约50mbar的压力。

[0354] 如本文中所用,术语“分离”是关于以下任一种:本发明的SPH1772或SPH1772盐或其多晶型,并且对应于从其形成的反应混合物中物理分离的所述SPH1772或SPH1772盐多晶型。

[0355] 本发明提供具有超过SPH1772或SPH1772盐的其他固态形式的有利性质的新的SPH1772盐的结晶形式,所述有利性质选自以下至少一种:化学纯度、流动性、溶解度、溶解速率、形态或晶体习性,稳定性如向多晶型转化的热稳定性和力学稳定性,脱水稳定性和/或存储稳定性,残余溶剂的低含量,较低程度的吸湿性,流动性,和有利的加工和处理特征例如压缩性和堆密度。

[0356] 在本法明的另一方面中,该盐中酸化合物与SPH1772游离碱化合物的比率一般为1:3至3:1,优选比率是1:2至2:1,更优选1:1.5至1.5:1,特别是1:1至2:1。

[0357] 优选地,本发明涉及活性药用成分(包括SPH1772晶型、SPH1772的盐或其晶型,下文简称为“API”)、特别是本发明SPH1772的盐及其晶型呈结晶形式,或至少呈部分结晶形式。更高程度的结晶度导致SPH1772更稳定的盐。

[0358] 更优选地,本发明的API、特别是SPH1772的盐的水含量小于0.1至8重量%、更优选地0.5至5重量%、还更优选0.8至3.5重量%。根据本发明的API的溶剂化物以及水合物可能(例如)分别地作为半、单、二、三、四、五、六溶剂化物或水合物存在。

[0359] 根据本发明的API优选以分离和基本上纯的形式例如>95重量%、优选>98重量%、更优选>99重量%的纯度存在。

[0360] 通常,本发明的药用可接受的API(特别是SPH1772的盐)是以结晶形式获得。然而,取决于酸式化合物,SPH1772的药用可接受的盐可以不同的多晶型物获得。在具有相同化学组成的结晶固体中,不同的所得晶格的出现称为多晶型现象。

[0361] 当API和/或盐经受差示扫描量热法(DSC)时,吸热峰表明分子重排或转化。此外,下示图中没有峰与残余溶剂或其他杂质有关。

[0362] 本发明所述的API,特别是所述的SPH1772盐,优选以微粒形式存在。

[0363] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0364] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0365] 本发明的积极进步效果在于:本发明的目的是提供SPH1772游离碱的新的药用可接受的盐。相比于SPH1772游离碱的现有技术形式,所提供的SPH1772盐的形式示出至少一种以下优点:改善的生物利用率,良好的力学、多晶型和/或化学稳定性,优秀的流动性质,良好的压缩性和改善的溶解特征。已发现,根据本发明的SPH1772和SPH1772盐的形式在上述性质的至少一个方面是有利的。

附图说明

[0366] 图1为SPH1772的晶型A的X射线粉末衍射图(XRPD图)。

[0367] 图2为SPH1772柠檬酸盐的晶型A的XRPD图。

[0368] 图3为SPH1772苯磺酸盐的晶型A的XRPD图。

[0369] 图4示SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A的XRPD图。

[0370] 图5为SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B的XRPD图。

[0371] 图6为SPH1772马来酸盐的晶型A的XRPD图。

[0372] 图7为SPH1772富马酸盐的晶型A的XRPD图。

[0373] 图8为SPH1772硫酸盐的晶型A的XRPD图。

[0374] 图9为SPH1772硝酸盐的晶型A的XRPD图。

[0375] 图10为SPH1772磷酸盐的晶型A的XRPD图。

[0376] 图11为SPH1772磷酸盐的晶型B的XRPD图。

[0377] 图12为SPH1772盐酸盐的晶型A的XRPD图。

[0378] 图13为SPH1772盐酸盐的晶型B的XRPD图。

- [0379] 图14为SPH1772氢溴酸盐的晶型A的XRPD图。
- [0380] 图15为SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A的XRPD图。
- [0381] 图16为SPH1772草酸盐的晶型A的XRPD图。
- [0382] 图17为SPH1772琥珀酸盐的晶型A的XRPD图。
- [0383] 图18为SPH1772羟乙基磺酸盐的晶型A的XRPD图。
- [0384] 图19为SPH1772乙二磺酸盐的晶型A的XRPD图。
- [0385] 图20为SPH1772苹果酸盐的晶型A的XRPD图。
- [0386] 图21为SPH1772龙胆酸盐的晶型A的XRPD图。
- [0387] 图22为SPH1772一酒石酸盐的晶型A的XRPD图。
- [0388] 图23为SPH1772的晶型B的XRPD图。
- [0389] 图24为效果实施例3中受试化合物的药-时浓度曲线。
- [0390] 图25为效果实施例3中受试化合物在大鼠体内的药-时浓度分布柱状图。
- [0391] 图26为效果实施例3中受试化合物在大鼠体内达峰浓度柱状图。
- [0392] 图27为SPH1772二酒石酸盐的晶型A的XRPD图。

具体实施方式

[0393] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0394] 本发明的实施例中,使用的酒石酸均为L-酒石酸。

[0395] 本申请效果实施例中,单位M的含义为mol/L,nM的含义为nmol/L,mM的含义为mmol/L。

[0396] 除了特别声明,本发明的实施例涉及的设备及测试方法如下:

[0397] XRPD图:在PANalytical Empyrean粉末X射线衍射仪上分析样品;测定条件如下:

参数	XRPD
X 射线	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1.540598; $\text{K}\alpha_2$ (Å): 1.544426
X 射线光管设定	$\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$ 强度比例: 0.50
发散狭缝	45 千伏, 40 毫安
单色器	自动
扫描模式	无
扫描范围(2θ)	连续
扫描步长(2θ)	$3^\circ \sim 40^\circ$
扫描时间(分钟)	0.013

[0399] 残余水分含量:根据如Ph.Eur.第6版,2008,章节2.5.12中所述Karl Fischer方法测定。使用Mettler Toledo DL31Karl Fischer滴定器进行测定。通常,分析50mg至100mg盐样品。

[0400] IR:漫反射模式的Perkin Elmer型

[0401] DSC:TA Q200/2000差示扫描量热仪;

[0402] TGA:TA Q500/5000热重分析仪

[0403]

参数	TGA	DSC
方法	线性升温	线性升温
样品盘	铂金盘,敞开	铝盘,压盖
温度范围	室温-设定温度	25°C-设定温度
扫描速率(°C/分钟)	10	10
保护气体	氮气	氮气

[0404] 熔点:Lab India Visual熔化范围装置;

[0405] HPLC:高效液相色谱

[0406] 高效液相色谱在Agilent 1100和1260HPLC上采集。

[0407]

参数	纯度	
色谱柱	Agilent C18 (4.6 × 150 毫米 3.5 微米)	
流动相	A: 0.1%三氟乙酸的水溶液	
	B: 0.1%三氟乙酸的乙腈溶液	
梯度	时间 (分钟)	% B
	0.0	10
	10.0	30
	20.0	90
	22.0	90
	22.1	10
	25.0	10
时间	25.0 分钟	

[0408]

后运行时间	0.0 分钟
流速	1.0 毫升/分钟
进样量	5 微升
检测波长	250 纳米(空白: 500 纳米)
柱温	30 °C
样品室温度	室温
稀释液	50 微升+乙腈

[0409] 液态核磁 (Solution NMR): 液态核磁谱图在Bruker 400M核磁共振仪上采集, DMSO-d₆作为溶剂。

[0410] 实施例1SPH1772的晶型A

[0411] 向配备有磁针、温度计和氮气球的三颈圆底烧瓶装填5.0g (11.8mmol) SPH1772和100ml DMF的混合物加热至110℃, 慢慢溶解至澄清溶液, 在此温度下继续搅拌30分钟, 停止加热并在室温下静置过夜。过滤, 滤饼用20ml DMF洗涤。将上述滤饼转移至配备有磁针、温度计和氮气球的三颈圆底烧瓶, 加入100ml无水乙醇。混合物加热至50℃, 并在此温度下继续搅拌2小时, 停止加热并在冷却至室温。过滤, 滤饼用20ml无水乙醇洗涤。置于真空干燥箱内50℃干燥2小时以提供4.0g (80%) 白色产品。

[0412] DSC显示273.0℃处的主要吸热峰。

[0413] IR (cm⁻¹): 3432.3, 1618.2, 1575.9, 1541.7, 1195.9, 1126.6, 1099.6, 917.8, 817.7 和616.9。

[0414] XRPD图如图1所示。

[0415] 残余溶剂-未检测到。

[0416] 熔点=270.5℃。

[0417] ¹H NMR确认SPH1772游离碱形式。

[0418] ¹H NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz) 9.22 (s, 1H), 9.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.76 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=2.0Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)

[0419] 实施例2SPH1772柠檬酸盐的晶型A

[0420] 将DCM/MeOH (9ml/1ml) 加入SPH1772游离碱250.6mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液, 经历两分钟的过程添加132.2mg (0.63mmol) 柠檬酸在DCM/MeOH (4.5ml/0.5ml) 中的溶液。该混合物在室温下搅拌24小时。过滤, 滤饼用DCM/MeOH (4.5ml/0.5ml) 漂洗, 将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜, 得305.8mg (83.9%收率) 的淡黄色固体。

[0421] DSC显示201.8℃下的主要吸热峰。

[0422] XRPD如图2所示。

[0423] IR (cm^{-1}): 3392.1, 3107.0, 2950.3, 1732.5, 1578.0, 1337.6, 1285.1, 1099.0, 1001.7, 920.2, 778.0和600.6。

[0424] 残余溶剂-未检测到。

[0425] 熔点=196℃。

[0426] ^1H NMR表明存在柠檬酸盐。

[0427] ^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6 , 400MHz) 9.23 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.79 (d, J=2.0Hz, 2H), 2.69 (d, J=2.0Hz, 2H)

[0428] 实施例3:SPH1772苯磺酸盐的晶型A

[0429] 将乙酸乙酯(10ml)加入SPH1772游离碱250.8mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加96.4mg (0.61mmol) 苯磺酸在乙酸乙酯(5ml)中的溶液。该混合物在50℃下搅拌24小时。过滤,滤饼用MeOH (5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得280.5mg (81.4%收率)的白色固体。

[0430] DSC显示258.0℃下有主要吸热峰。

[0431] XRPD图如图3所示。

[0432] 熔点=256℃。

[0433] 实施例4:SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型A

[0434] 将丙酮(10ml)加入SPH1772游离碱250.5mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加106.6mg (0.62mmol) 对甲苯磺酸在丙酮(5ml)中的溶液。该混合物在50℃下搅拌24小时。过滤,滤饼用丙酮(5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得290.5mg (82.4%收率)的白色固体。

[0435] DSC显示254.6℃下的主要吸热峰。

[0436] XRPD图如图4所示。

[0437] 熔点=252℃。

[0438] 实施例5:SPH1772对甲苯磺酸盐的晶型B

[0439] 将DCM/MeOH (9ml/1ml) 加入SPH1772游离碱250.2mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加105.9mg (0.62mmol) 对甲苯磺酸在DCM/MeOH (4.5ml/0.5ml) 中的溶液。该混合物在室温搅拌48小时。过滤,滤饼用DCM/MeOH (4.5ml/0.5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得258.1mg (73.2%收率)的白色固体。

[0440] DSC显示94.0℃和226.2℃下的两个主要吸热峰。

[0441] XRPD图如图5所示。

[0442] 熔点=222℃。

[0443] 实施例6:SPH1772马来酸盐的晶型A

[0444] 将乙酸乙酯(10ml)加入SPH1772游离碱250.6mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加70.8mg (0.61mmol) 酒石酸在乙酸乙酯(5ml)中的溶液。该混合物在50℃下搅拌24小时。过滤,滤饼用MeOH (5ml) 漂洗,将固体样品

转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得250.5mg (78.4%收率)的白色固体。

[0445] DSC显示94.0℃和226.2℃下的两个主要吸热峰。

[0446] XRPD图如图6所示。

[0447] 熔点=163℃。

[0448] 实施例7:SPH1772富马酸盐晶型A

[0449] 将MeOH (10ml) 加入SPH1772游离碱250.1mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加70mg (0.60mmol) 富马酸在MeOH (5ml) 中的溶液。该混合物在室温下搅拌24小时。过滤,滤饼用MeOH (5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得280.8mg (88.1%收率)的白色固体。

[0450] DSC显示258.6℃下的主要吸热峰。

[0451] XRPD图如图7所示。

[0452] IR (cm⁻¹): 3116.9, 2945.8, 2364.2, 1714.1, 1577.2, 1541.2, 1280.0, 1199.8, 1162.2, 1121.6, 946.7, 785.8, 775.4和669.5。

[0453] 残余溶剂-未检测到。

[0454] 熔点=256℃。

[0455] ¹H NMR表明存在富马酸盐。

[0456] ¹H NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz) 9.22 (s, 1H), 9.18 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (dd, J₁=0.8Hz, J₂=0.4Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.16 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)

[0457] 实施例8:SPH1772硫酸盐的晶型A

[0458] 将MeOH (10ml) 加入SPH1772游离碱246.8mg (0.58mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加35微升 (0.64mmol) 硫酸。该混合物在50℃搅拌48小时。过滤,滤饼用MeOH (5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得228.1mg (75%收率)的白色固体。

[0459] DSC显示78.5℃下的主要吸热峰。

[0460] XRPD图如图8所示。

[0461] IR (cm⁻¹): 3449.9, 3017.9, 3075.9, 1597.9, 1574.4, 1539.4, 1194.5, 999.9, 867.7, 775.8, 697.9和572.9。

[0462] 残余溶剂-未检测到。

[0463] 熔点=268℃。

[0464] ¹H NMR表明存在硫酸盐。

[0465] ¹H NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz) 9.42 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.2Hz, 2H), 7.98 (d, J=1.2Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)

[0466] 实施例9:SPH1772硝酸盐的晶型A

[0467] 将DCM/MeOH (9ml/1ml) 加入SPH1772游离碱250.2mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加40微升 (0.62mmol) 硝酸。该混合物在室温搅拌48小时。过滤,滤饼用DCM/MeOH (4.5ml/0.5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空

烘箱干燥过夜,得228.1mg (79.3%收率)的白色固体。

[0468] DSC显示227.5下的主要吸热峰。

[0469] XRPD图如图9所示。

[0470] 熔点=223℃。

[0471] 实施例10:SPH1772磷酸盐的晶型A

[0472] 将DCM/MeOH (9ml/1ml) 加入SPH1772游离碱250.4mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加42微升 (0.62mmol) 磷酸。该混合物在室温搅拌48小时。过滤,滤饼用DCM/MeOH (4.5ml/0.5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得216.5mg (70.2%收率)的白色固体。

[0473] DSC显示252.5℃下的主要吸热峰。

[0474] XRPD图如图10所示。

[0475] 残余溶剂-未检测到。

[0476] 熔点=150℃。

[0477] 实施例11:SPH1772磷酸盐的晶型B

[0478] 将MeOH (10ml) 加入SPH1772游离碱250.6mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加42微升 (0.62mmol) 磷酸。该混合物在50℃搅拌48小时。过滤,滤饼用MeOH (5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得222.0mg (72.3%收率)的白色固体。

[0479] DSC显示74℃和244.7℃下的两个主要吸热峰。

[0480] XRPD图如图11所示。

[0481] 熔点=245℃。

[0482] 实施例12:SPH1772盐酸盐的晶型A

[0483] 将DCM/MeOH (9ml/1ml) 加入SPH1772游离碱250.8mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加52微升 (0.62mmol) 盐酸。该混合物在50℃搅拌48小时。过滤,滤饼用DCM/MeOH (4.5ml/0.5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得201.1mg (73.9%收率)的白色固体。

[0484] DSC显示154.5℃和266.5℃下的两个主要吸热峰。

[0485] XRPD图如图12所示。

[0486] 熔点=266℃。

[0487] 实施例13:SPH1772盐酸盐的晶型B

[0488] 将乙酸乙酯 (10ml) 加入SPH1772游离碱250.8mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加104微升 (1.24mmol) 盐酸。该混合物在室温下搅拌24小时。过滤,滤饼用乙酸乙酯 (5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得208.5mg (71.0%收率)的白色固体。

[0489] DSC显示77.2℃、116.0℃、172.6℃和257.3℃下的四个吸热峰,和191.5℃下的放热峰。

[0490] XRPD图如图13所示。

[0491] 实施例14:SPH1772氢溴酸盐的晶型A

[0492] 将DCM/MeOH (9ml/1ml) 加入SPH1772游离碱250.2mg (0.59mmol) 并且该混合物在室

温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加73微升(0.63mmol)氢溴酸。该混合物在室温下搅拌24小时。过滤,滤饼用DCM/MeOH(4.5ml/0.5ml)漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得208.8mg(70.1%收率)的白色固体。

[0493] DSC显示102.6℃、238.8℃和255.9℃下的三个主要吸热峰,和205.4℃下的放热峰。

[0494] XRPD图如图14所示。

[0495] 实施例15:SPH1772的1,5-萘二磺酸盐的晶型A

[0496] 将DCM/MeOH(9ml/1ml)加入SPH1772游离碱250.2mg(0.59mmol)并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加202.5mg(0.61mmol)1,5-萘二磺酸在DCM/MeOH(4.5ml/0.5ml)中的溶液。该混合物在室温下搅拌24小时。过滤,滤饼用DCM/MeOH(4.5ml/0.5ml)漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得350.4mg(78.4%收率)的白色固体。

[0497] DSC显示254.0℃下的宽放热峰。

[0498] XRPD图如图15所示。

[0499] 实施例16:SPH1772草酸盐的晶型A

[0500] 将乙酸乙酯(10ml)加入SPH1772游离碱250.8mg(0.59mmol)并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加55mg(0.61mmol)草酸在乙酸乙酯(5ml)中的溶液。该混合物在室温下搅拌24小时。过滤,滤饼用乙酸乙酯(5ml)漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得202.5mg(66.5%收率)的白色固体。

[0501] DSC显示94.0°和226.2℃下的两个主要吸热峰。

[0502] XRPD图如图16所示。

[0503] 熔点=222℃。

[0504] 实施例17:SPH1772琥珀酸盐的晶型A

[0505] 将四氢呋喃(10ml)加入SPH1772游离碱250.5mg(0.59mmol)并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加71mg(0.61mmol)琥珀酸在四氢呋喃(5ml)中的溶液。该混合物在室温下搅拌24小时。过滤,滤饼用四氢呋喃(5ml)漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得236.5mg(73.8%收率)的白色固体。

[0506] DSC显示233.0℃和264.5℃下的两个主要吸热峰。

[0507] XRPD图如图17所示。

[0508] 熔点=227℃。

[0509] 实施例18:SPH1772的羟基乙磺酸盐的晶型A

[0510] 将丙酮(10ml)加入SPH1772游离碱250.6mg(0.59mmol)并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加76.9mg(0.61mmol)羟基乙磺酸在丙酮(5ml)中的溶液。该混合物在50℃下搅拌24小时。过滤,滤饼用丙酮(5ml)漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得262.5mg(80.7%收率)的白色固体。

[0511] DSC显示97.0℃和241.3℃下的两个主要吸热峰。

[0512] XRPD图如图18所示。

[0513] 熔点=237℃。

[0514] 实施例19:SPH1772乙二磺酸盐的晶型A

[0515] 将丙酮(10ml)加入SPH1772游离碱250.3mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加116mg (0.61mmol) 乙二磺酸在丙酮(5ml) 中的溶液。该混合物在50℃下搅拌24小时。过滤,滤饼用丙酮(5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得292.5mg (80.6%收率) 的白色固体。

[0516] DSC显示177.4℃和204.1℃下的两个主要吸热峰。

[0517] XRPD图如图19所示。

[0518] 熔点=204℃。

[0519] 实施例20:SPH1772苹果酸盐的晶型A

[0520] 将乙酸乙酯(10ml) 加入SPH1772游离碱250.5mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加81.7mg (0.61mmol) 苹果酸在乙酸乙酯(5ml) 中的溶液。该混合物在室温下搅拌24小时。过滤,滤饼用乙酸乙酯(5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得262.5mg (79.5%收率) 的白色固体。

[0521] DSC显示136.1°、211.6°、249.6°和260.5℃下的主要吸热峰和163.7℃下的主要放热峰。

[0522] XRPD图如图20所示。

[0523] 熔点=212℃。

[0524] 实施例21:SPH1772龙胆酸盐的晶型A

[0525] 将DCM/MeOH(9ml/1ml) 加入SPH1772游离碱250.8mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加94mg (0.61mmol) 龙胆酸在DCM/MeOH(4.5ml/0.5ml) 中的溶液。该混合物在室温下搅拌96小时。过滤,滤饼用DCM/MeOH(4.5ml/0.5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得288.6mg (84.3%收率) 的白色固体。

[0526] DSC显示227.4℃下的主要吸热峰。

[0527] XRPD图如图21所示。

[0528] 熔点=225℃。

[0529] 实施例22SPH1772晶型A、SPH1772晶型B和SPH1772一酒石酸盐的晶型A的制备

[0530] (一) 将乙酸乙酯(10ml) 加入SPH1772游离碱250.8mg (0.59mmol) 并且该混合物在室温下搅拌以获得白色悬浊液,经历两分钟的过程添加187.5mg (1.25mmol) 酒石酸在乙酸乙酯(5ml) 中的溶液。该混合物在50℃下搅拌24小时。过滤,滤饼用MeOH(5ml) 漂洗,将固体样品转移至50℃真空烘箱干燥过夜,得370.5mg (86.3%收率) 的白色固体。

[0531] DSC显示199.4℃下的主要吸热峰。

[0532] XRPD图如图27所示,具体XRPD峰列表如下:

[0533]

$2\theta[\pm 0.2^\circ]$	相对强度%
7.089	30.7
7.541	100.0
9.150	31.2
11.019	28.8
14.163	22.3
14.545	75.7
16.589	29.4
17.130	24.5
17.825	10.6
19.752	8.1
20.283	32.9
21.389	24.9
21.598	21.7
22.783	12.8
23.161	6.3
25.314	29.5
25.789	22.3
26.670	8.5
26.927	8.9

[0534]

28.264	6.3
28.758	25.1
29.348	10.5
31.248	3.4
32.305	6.5
33.048	3.1
33.842	4.6
35.343	3.5
38.305	4.4

[0535] IR (cm^{-1}): 3415.3, 3225.4, 3117.1, 2356.6, 1742.6, 1714.0, 1579.5, 1541.8, 1191.2, 1135.7, 1076.4, 873.7 和 608.2。

[0536] 残余溶剂-未检测到。

[0537] 熔点 = 202°C。

[0538] ^1H NMR 表明存在酒石酸盐。

[0539] ^1H NMR (δ ppm, DMSO- d_6 , 400MHz) 9.22 (s, 1H), 9.18 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

[0540] (二) 反溶剂添加法:

[0541] 称取15毫克(一)中制得的SPH1772二酒石酸盐的晶型A于20毫升小瓶中,加入相应良溶剂溶解固体后,边搅拌边逐滴添加反溶剂,有固体析出后离心分离固体。若加入15毫升反溶剂且搅拌过夜后仍无固体析出,则放置室温挥发分离出固体。具体反应的结果见下表:

[0542]

试验编号	良溶剂/反溶剂	良溶剂 (mL) /反溶剂 (mL)	晶型
SPH-A-9	(acetone:H ₂ O) /EtOAc	5.0/10.0	SPH1772 一酒石酸盐晶型 A

[0543]

SPH-A-12*	NMP/MEK	0.6/15.0	SPH1772 的晶型 A
SPH-A-14	DMAc/MTBE	2.0/15.0	SPH1772 的晶型 B
SPH-A-15*	DMAc/IPAc	2.0/15.0	SPH1772 的晶型 A

[0544] 注:表中acetone:H₂O=4:1, v/v

[0545] *表示固体由5°C搅拌过夜得到

[0546] (三) 气液渗透试验:

[0547] 称取15毫克(一)中制备的SPH1772二酒石酸盐的晶型A于3毫升小瓶中,分别加入2.5毫升下表中的良溶剂,过滤取上清液于3毫升小瓶中,另取20毫升的小瓶并向其中加入约3毫升的反溶剂,将3毫升小瓶敞口置于20毫升小瓶中,密封并于室温下静置。当观察到有固体析出时则取出固体测XRPD。具体结果见下表:

[0548]

试验编号	良溶剂/反溶剂	晶型
SPH-F-A7	NMP/MeOH	SPH1772的晶型A
SPH-F-A9	NMP/ACN	SPH1772的晶型A

[0549] 本实施例中,制备得到的SPH1772的晶型A的XRPD图如图1所示(具体表征数据同实施例1)。SPH1772一酒石酸盐的晶型A和SPH1772的晶型B的表征数据如下:

[0550] (1) SPH1772一酒石酸盐的晶型A

[0551] DSC显示209.2℃处的主要吸热峰。残余溶剂:丙酮、乙酸乙酯-未检测到。熔点=202.1℃。¹H NMR确认SPH1772一酒石酸盐的晶型A。

[0552] ¹H NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz) 9.22 (s, 1H), 9.18 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.76 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=2.0Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

[0553] XRPD图如图22所示,具体XRPD峰列表如下:

[0554]	2θ[±0.2°]	相对强度%
	6.892	19.8
[0555]	12.924	20.2
	13.525	21.3
	14.512	100.0
	15.639	37.3
	16.990	14.4
	17.912	14.9
	19.098	11.0
	21.024	18.9

[0556] (2) SPH1772的晶型B

[0557] 熔点为263.2℃。DSC显示113.9℃、171.7℃和268.8℃处有主要吸热峰。残余溶剂:DMAc=51.5%。¹H NMR确认SPH1772的晶型B

[0558] ¹H NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz) 9.22 (s, 1H), 9.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.64 (s, 1H),

8.46 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.76 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=2.0Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.94 (s, 15H), 2.79 (s, 15H), 1.96 (s, 15H)。

[0559] XRPD图如图23所示, XRPD峰列表如下:

[0560]

2- θ ° [$\pm 0.2^\circ$]	相对强度%
10.511	24.3
13.156	19.6
17.057	100.0
18.631	27.0
28.781	3.1

[0561] 效果实施例1c-Met酪氨酸激酶活性的抑制活性

[0562] 材料与试剂:

[0563] c-Met激酶, 购自Carna Biosciences, Inc. 货号: 08-151;

[0564] 二甲基亚砜, 购自Sigma-Aldrich, 货号: D8418;

[0565] ATP, 购自Sigma-Aldrich, 货号: A7699;

[0566] DTT溶液, 购自Sigma-Aldrich, 货号: 43816;

[0567] EDTA溶液, 购自GIBCO, 货号: 15575;

[0568] 检测试剂盒HTRF kinEASE-TK kit及相关组分, 购自Cisbio Bioassays, 其中HTRF kinEASE-TK kit货号为: 62TKOPEC;

[0569] 96孔化合物板, 购自Thermo Scientific, 货号: 267245;

[0570] 384孔检测板, 购自Greiner Bio-One, 货号: 784075;

[0571] 其他常规化学药品购自国药集团化学试剂有限公司。

[0572] 体外激酶分析采用均相时间分辨荧光HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) 技术, 在ATP浓度为K_m情况下, 分别在c-Met激酶上对受试化合物进行筛选。(其中, K_m代表米氏常数, 单位是mol/L, 酶促反应速度是最大反应速度一半时ATP的浓度。)

[0573] 本实施例中, 在c-Met激酶上进行了6个化合物的筛选, 以评价受试化合物的激酶抑制活性。检测过程中, 受试化合物初始浓度均选择为111.11nM, 各化合物均选择10个梯度稀释浓度, 梯度稀释倍数为3倍, 每浓度2个复孔进行检测, 采用INCB28060 (Capmatinib) 作为标准对照。

[0574] 所有样品采用DMSO配制成10⁻²M的贮备液, 小量分装后保存于-80℃备用。

[0575] 实验方法:

[0576] 1、配制1×反应缓冲液(购买的反应缓冲液为高浓度的, 使用时需要稀释, 稀释成最终实验时所需浓度称为1x反应缓冲液。)

[0577] 采用HTRF kinEASE-TK kit中的5×Enzymatic buffer, 配制适合每种激酶所需要的1×反应缓冲液。

[0578] 2、5×化合物的配制与转移(例如: 最终实验所需化合物浓度为1μm, 先配制成5μm浓度的样品, 称为5×化合物。)

[0579] 1) 化合物稀释: 取10mM的受试化合物储存液, 在96孔化合物板中, 用DMSO将化合物

分多步稀释,获得为初始浓度100×的化合物,之后再以此浓度化合物为第一个浓度,采用DMSO进行3倍梯度稀释,共稀释10个浓度;之后分别取1ul的梯度稀释液加入19ul的1×反应缓冲液中,配制成5×化合物备用;

[0580] 2) 5×化合物的转移:从96孔板中转移2ul的5×化合物进入384孔板中;无化合物对照孔中加入2ul的如下液体:1ul的DMSO加入19ul的1×反应缓冲液;Min对照孔中加入2ul的250mM的EDTA。

[0581] 本效果实施例中,受试化合物的c-Met酪氨酸激酶活性的抑制活性数据如表25所示:

[0582] 表25受试化合物对c-Met酪氨酸激酶活性的抑制活性数据

[0583]

化合物	c-Met IC50 (nM)
INCB28060	0.56
SPH1772 硫酸盐的晶型 A	0.30
SPH1772 柠檬酸盐的晶型 A	0.33
SPH1772 富马酸盐的晶型 A	0.31
SPH1772 的晶型 A	0.27

[0584] 在本次c-Met激酶测试中,受试的SPH1772的不同盐型对c-Met激酶的抑制活性基本一致,并均与阳性参照化合物INCB28060 (Capmatinib) 相当。试验结果显示SPH1772不同盐型均具有较强的生物活性,并在nM水平以下就能有效抑制c-Met酪氨酸激酶活性。

[0585] 效果实施例2人肺癌H1993细胞的增殖抑制活性

[0586] 材料与试剂:

[0587] Cell Counting Kit-8试剂盒,购自Dojindo,货号:CK04;

[0588] H1993人肺癌细胞,购自ATCC,货号:CRL-5909;

[0589] RPMI 1640,购自GIBCO,货号:11875-093;

[0590] Strep/pen,购自GIBCO,货号:15240-062;

[0591] 胎牛血清FBS,购自GIBCO,货号:10099-141;

[0592] 96孔细胞培养板,购自Corning,货号:3599;

[0593] 96孔化合物板,购自Thermo Scientific,货号:267245;

[0594] 其他常规化学药品购自国药集团化学试剂有限公司。

[0595] 本效果实施例中,我们采用Cell Counting Kit-8 (CCK-8) 试剂,在人肺癌H1993细胞株上进行了化合物SPH1772及其不同盐型的5个化合物对肿瘤细胞增殖的抑制筛选,以评价受试化合物对该细胞株体外增殖的抑制活性。

[0596] CCK-8是检测细胞增殖、细胞存活和细胞毒性的试剂盒,为MTT法的替代方法。检测过程中,受试化合物的初始浓度选择为111.11nM,选择9个梯度稀释浓度,梯度稀释倍数为3

倍,每浓度2个复孔进行检测,采用INCB28060 (Capmatinib) 作为标准对照。

[0597] 所有样品采用DMSO配制成10-2M的贮备液,小量分装后保存于-80℃备用。

[0598] 实验方法:

[0599] 1、细胞培养与接种:实验第一天,取正常培养的细胞,在其指数生长状态下,消化分散后按照 5.5×10^4 cells/mL (表示55000个细胞每毫升)的密度,接种于96孔细胞培养板中,每孔接种90μl;接种完成后将微孔板放置于37摄氏度,5%的CO₂的条件下培养过夜;

[0600] 2、加药处理细胞:实验的第二天,从培养箱中取出微孔板,向微孔板中的每个孔中各加入10×化合物,每孔加入10μL,其中每个给药浓度2个复孔,每个化合物共9个给药浓度。根据不同的细胞株,各化合物的起始浓度有所不同。

[0601] 3、数据的采集:化合物与细胞共同孵育72小时后,将含有细胞的微孔板从培养箱中取出,向每孔中加入10μl Cell Counting Kit-8反应液,将微孔板放入培养箱孵育2-3个小时。于Flexstation 3上测定在450nm处的吸光度值,设定650nm为参比波长。

[0602] 4、按下列公式对化合物的体外抑制活性进行计算:细胞增殖抑制率:抑制率(%) = (信号值对照-信号值给药)/信号值对照×100%。并根据各浓度的抑制率,采用LOGIT法计算50%抑制浓度(50% inhibitory concentration, IC₅₀)。

[0603] 表26:受试化合物对H1993细胞株的体外增殖抑制作用

[0604]

化合物	IC ₅₀ (nM)
INCB28060	2.1
SPH1772硫酸盐的晶型A	0.6
SPH1772柠檬酸盐的晶型A	0.6
SPH1772富马酸盐的晶型A	0.5
SPH1772的晶型A	0.5

[0605] 在本次的人肺癌H1993细胞体外增殖抑制试验中,受试的SPH1772的不同盐型对H1993细胞的增殖抑制活性基本一致,并且均略优于阳性参照化合物INCB28060。试验结果显示SPH1772不同盐型都在nM水平以下就对H1993细胞株的体外增殖有较强的抑制作用。

[0606] 效果实施例3大鼠体内药物动力学分析

[0607] 药物、动物及试剂:

[0608] 分析用和动物实验用化合物由中央研究院药化室提供。乙腈为HPLC纯试剂(Merck),甲酸(HCOOH)为CNW公司生产的HPLC纯试剂。其它分析纯有机试剂均由中国医药(集团)上海化学试剂公司提供。分析用纯水由去离子水经MilliQ纯水仪制备而成。

[0609] SD大鼠,雄性,180~200g,由上海西普尔必凯实验动物有限公司提供。

[0610] 实验仪器:液相-质谱联用分析系统(LC/MS/MS)由Waters AcQuity UPLC串联API 4000Q-trap质谱检测器组成。

[0611] 实验方法:

[0612] 所有样品均使用DMSO超声加热至澄清,并配制成25nM溶液。

[0613] 所有样品均按照20μmol/kg的剂量给药。

[0614] SD大鼠5组,每组3只,分别灌胃给予20μmol/kg的SPH1772硫酸盐的晶型A、SPH1772柠檬酸盐的晶型A、SPH1772富马酸盐的晶型A、SPH1772的晶型A和INCB28060盐酸盐(8mL/

kg, 2.5mM), 分别于给药前和给药后5、15、30、60、90、120、240、360、480、720、1440min于大鼠眼底静脉丛取血0.4mL。血样于8000rpm离心5min, 取血浆于离心管中-20℃保存备用。

[0615] 血浆样品处理: 血浆样品50μL, 加入200μL含内标的乙腈(普萘洛尔(PRO), 2.5ng/ml) 沉淀蛋白。涡旋10min, 6000g离心10min, 取上清用流动相5倍稀释后, 于96孔板中进样。

[0616] 样品测定方法:

[0617] 1、仪器

[0618] 液相色谱系统: Acquity UPLC液相色谱系统(包括二元输液泵、自动进样器、柱温箱、脱气机), 美国Waters公司。

[0619] MS/MS系统: API 4000Q-Trap型三重四极杆串联质谱仪, 配备电喷雾电离源(ESI), 美国Applied Biosystems公司

[0620] 数据采集: Analyst 1.5.1软件, 美国Applied Biosystems公司

[0621] 2、LC条件

[0622] 分析柱: BEH C18column, 1.7μm粒径, 50x 2.1mm I.D., 美国Waters公司

[0623] 流速: 0.3ml/min; 进样量: 2μl; 柱温45℃。采用的梯度洗脱程序为:

[0624]

时间 (min)	A (1MmNH ₄ FA-0.025%FA-H ₂ O)	B (1MmNH ₄ FA-0.025%FA-METH)
0	95%	5%
0.5	95%	5%
1	5%	95%
2	5%	95%
2.5	95%	5%
3	95%	5%

[0625] 3、MS条件

[0626] 离子源为电喷雾电离源(Turbo IonSpray, ESI); 源喷射电压为5500V; 温度为500℃; 离子源气体1(N₂) 压力为50psi; 离子源气体2(N₂) 压力为50psi; 气帘气体(N₂) 压力为20psi; 碰撞气压力(CAD) 为Medium; 扫描时间为100ms; 正离子方式检测; 扫描方式为多反应监测(MRM), 用于定量分析的离子反应及碰撞能量(CE)、去簇电压(DP) 如下表所示:

[0627]

化合物	Parent	product	DP	CE
普萘洛尔	260.1	116	76	26
SPH1772	423.2	222.1	60	23
INCB28060 盐酸盐	413.2	382.1	100	35

[0628] SPH1772在大鼠血浆中标准曲线线性范围为0.01~22.5μM, 定量下限0.01μM。INCB28060盐酸盐在大鼠血浆中标准曲线线性范围为0.002~5μM, 定量下限0.002μM。具体药代参数参见表27~表32。受试化合物的药-时浓度曲线(血浆药物浓度) 如图24所示, 受试化合物在大鼠体内药-时浓度分布柱状图(AUC(0-t)) 如图25所示; 受试化合物在大鼠体内

的达峰浓度 (C_{max}) 的分布柱状图26所示。

[0629] 表27 SPH1772硫酸盐的晶型A在大鼠体内血浆药物浓度

[0630]

时间(min)	血浆药物浓度 (uM)			均值 (uM)	标准差
	Rat1	Rat 2	Rat 3		
5	0.259	0.182	0.138	0.19	0.06
15	1.32	1.09	0.794	1.07	0.26
30	2.48	2.03	1.46	1.99	0.51
60	4.32	3.37	2.42	3.37	0.95
90	7.14	5.14	2.97	5.08	2.09
120	8.9	6.4	3.98	6.43	2.46
240	14.5	11	11.2	12.23	1.97
360	11.4	6.68	15.2	11.09	4.27
480	8.81	5.09	8.79	7.56	2.14
720	5.74	2.51	4.34	4.20	1.62
1440	0.907	0.372	0.411	0.56	0.30

[0631] 表28 SPH1772柠檬酸盐的晶型A在大鼠体内血浆药物浓度

[0632]

时间(min)	血浆药物浓度 (uM)			均值 (uM)	标准差
	Rat1	Rat 2	Rat 3		
5	0.233	0.342	0.486	0.35	0.13
15	1.31	1.96	2.52	1.93	0.61
30	3.82	4.12	5.07	4.34	0.65
60	6.16	6.92	7.49	6.86	0.67
90	7.16	9.21	12	9.46	2.43
120	8.36	9.48	14.2	10.68	3.10
240	10.8	13.6	14.5	12.97	1.93
360	18.3	11.8	14.4	14.83	3.27
480	13.2	8.23	12.7	11.38	2.74
720	4.13	4.25	4.82	4.40	0.37
1440	0.495	0.489	0.646	0.54	0.09

[0633] 表29 SPH1772富马酸盐的晶型A在大鼠体内血浆药物浓度

[0634]

时间(min)	血浆药物浓度 (uM)			均值 (uM)	标准差 SD
	Rat1	Rat 2	Rat 3		
5	0.105	0.168	0.0556	0.11	0.06
15	0.436	0.704	0.506	0.55	0.14
30	1.13	1.48	1.12	1.24	0.21
60	2.05	2.88	2.17	2.37	0.45
90	3.05	3.98	2.97	3.33	0.56
120	4.01	5.88	3.94	4.61	1.10
240	8.36	10.4	7.46	8.74	1.51
360	8.17	6.32	10.2	8.23	1.94
480	6.72	4.04	8.14	6.30	2.08
720	3.94	2.24	2.98	3.05	0.85
1440	0.638	0.282	0.323	0.41	0.19

[0635] 表30 SPH1772的晶型A在大鼠体内血浆药物浓度

[0636]

时间(min)	血浆药物浓度 (uM)			均值 (uM)	标准差 SD
	Rat1	Rat 2	Rat 3		
5	0.0466	0.0589	0.0196	0.04	0.02
15	0.345	0.547	0.0526	0.31	0.25
30	0.834	0.982	0.153	0.66	0.44

[0637]

60	1.4	1.77	0.327	1.17	0.75
90	2.45	2.86	0.449	1.92	1.29
120	3.68	3.91	0.538	2.71	1.88
240	8.06	13.2	1.22	7.49	6.01
360	6.67	17.1	1.56	8.44	7.92
480	3.28	13.3	0.922	5.83	6.57
720	1.38	5.78	0.228	2.46	2.93
1440	0.195	0.185	0.0208	0.13	0.10

[0638] 表31 INCB28060盐酸盐的晶型A在大鼠体内血浆药物浓度

[0639]

时间(min)	血浆药物浓度 (uM)			均值 (uM)	标准差 SD
	Rat1	Rat 2	Rat 3		
5	0.0153	0.0425	0.0222	0.03	0.01
15	0.399	0.732	0.448	0.53	0.18
30	0.784	1.32	0.99	1.03	0.27
60	0.616	1.21	0.897	0.91	0.30
90	0.394	0.961	0.835	0.73	0.30
120	0.305	0.725	0.758	0.60	0.25
240	0.465	0.333	0.495	0.43	0.09
360	0.193	0.148	0.211	0.18	0.03
480	0.0885	0.042	0.107	0.08	0.03
720	0.0626	0.0131	0.0257	0.03	0.03
1440	0.00808	0.00699	0.0156	0.01	0.00

[0640] 表32受试化合物在大鼠体内主要PK数据:

[0641]

		SPH177 2 硫酸 盐的晶 型 A	SPH17 72 柠檬 酸盐的 晶型 A	SPH177 2 富马酸 盐的晶 型 A	SPH17 72 的晶 型 A	INCB2 8060 盐 酸盐
AUC(0-t)	uM* min	6690.35	8506.03	4974.71	4057.55	223.81
AUCextra	uM* min	215.90	177.28	154.80	36.83	4.29
AUCtot	uM* min	6906.26	8683.32	5129.51	4094.37	228.10
thalf	min	254.09	225.35	248.63	185.79	283.79
MRT	min	512.33	471.76	516.40	448.80	271.69

[0642]

Clearance	L/min/kg	0.003	0.002	0.004	0.013	0.089
V _Z	L/kg	1.108	0.756	1.407	3.448	35.978
V _{ss}	L/kg	1.539	1.096	2.015	5.688	24.325
C _{max}	uM	13.57	15.47	9.65	8.91	1.03
T _{max}	min	280.00	280.00	280.00	320.00	30.00
Dose	umol/kg	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00

[0643] 如表所示,剂量为20μmol/Kg时,SPH1772的晶型A的AUC (0-24h) 为4057.55μM*min,

SPH1772柠檬酸盐的晶型A的AUC (0-24h) 为8506.03 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ 。与SPH1772的晶型A相比，SPH1772柠檬酸盐的晶型A相应的AUC值分别增加了2.17倍和2.10倍，同时，达峰浓度分别增加了1.80倍和1.74倍。相同摩尔剂量下，INCB28060盐酸盐在大鼠体内的暴露量不如SPH1772及其各个盐型。

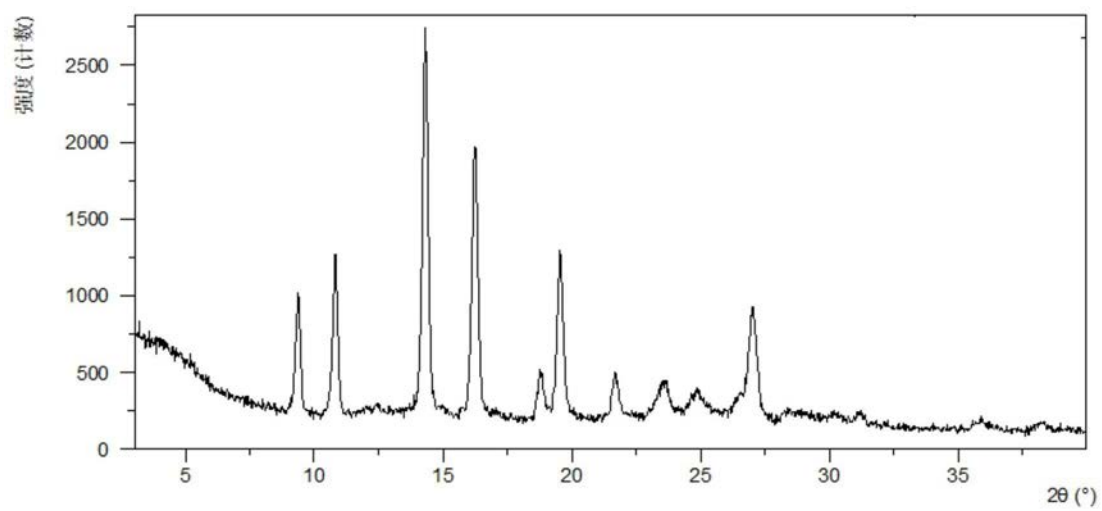


图1

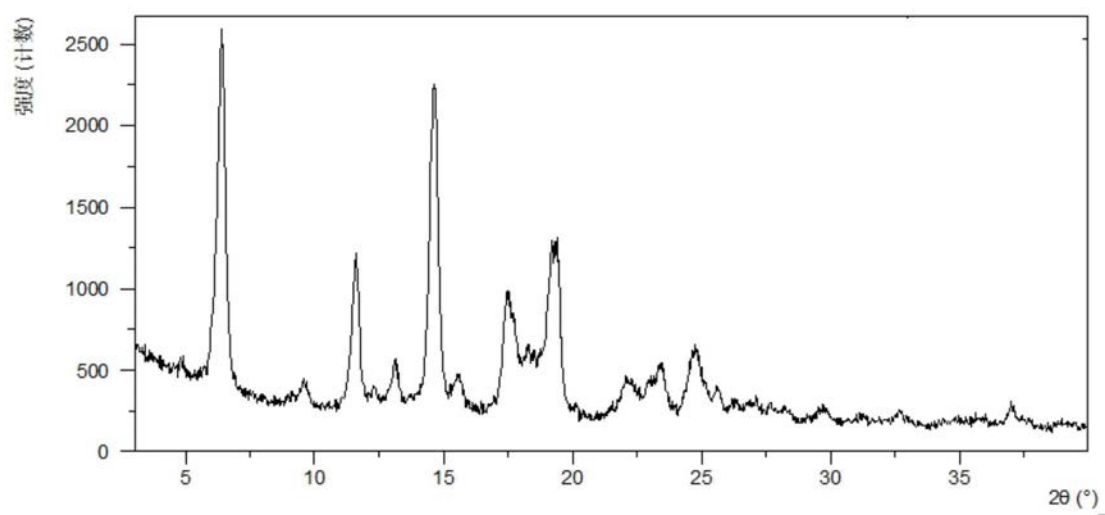


图2

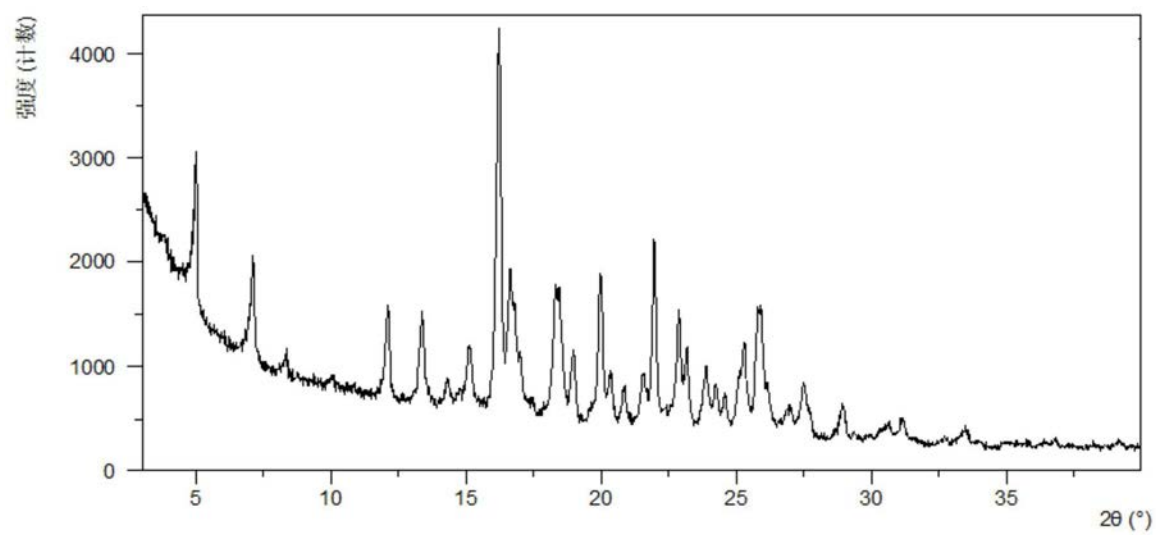


图3

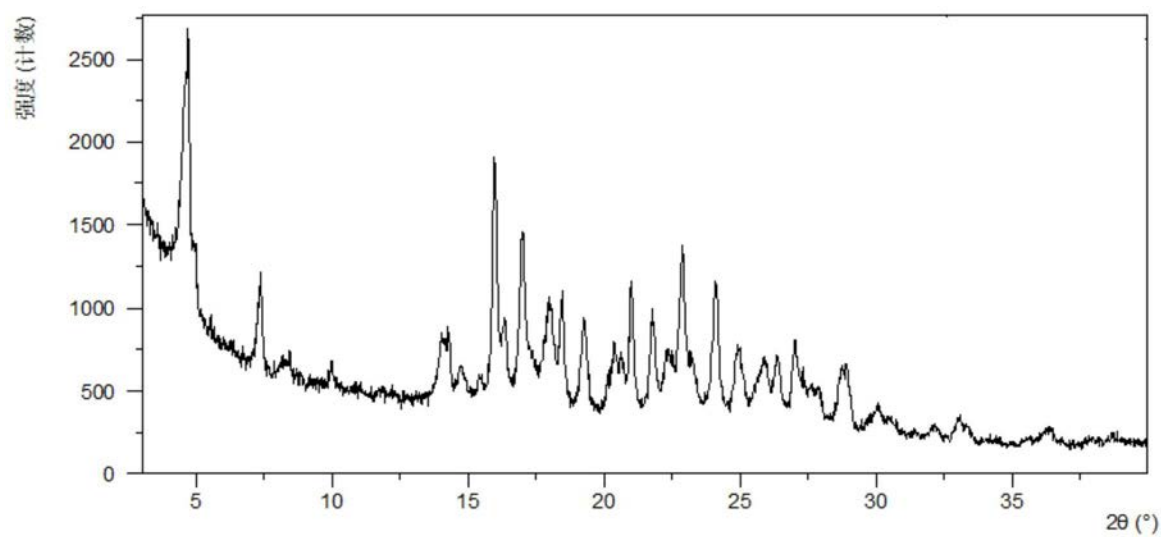


图4

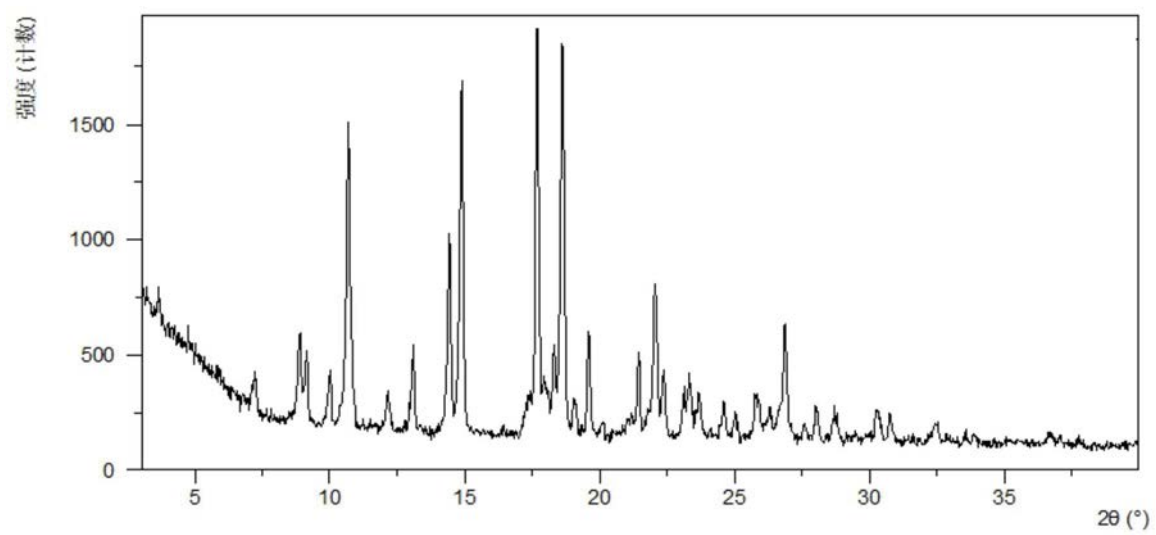


图5

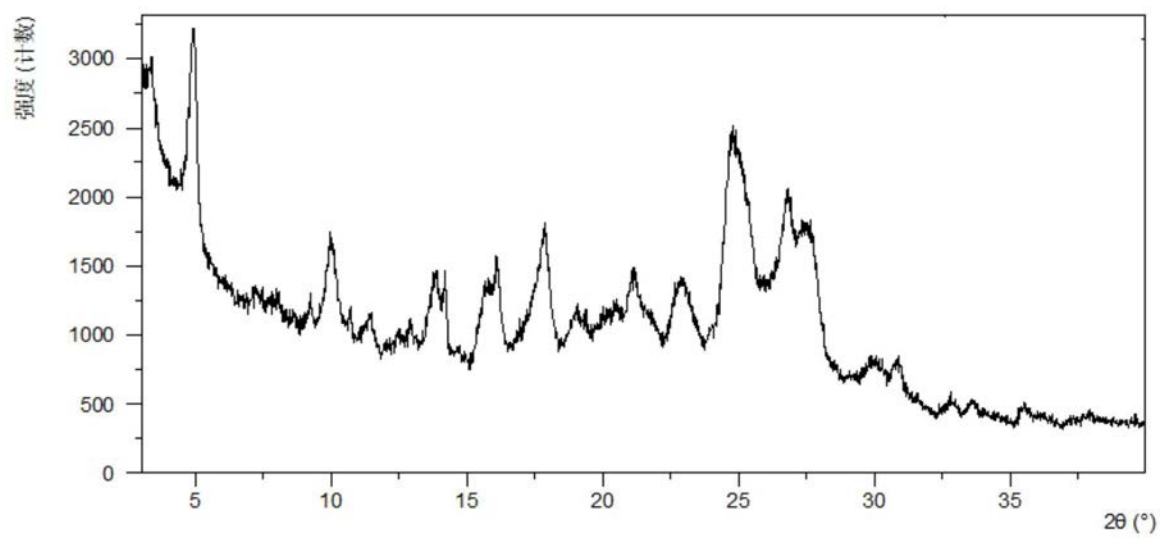


图6

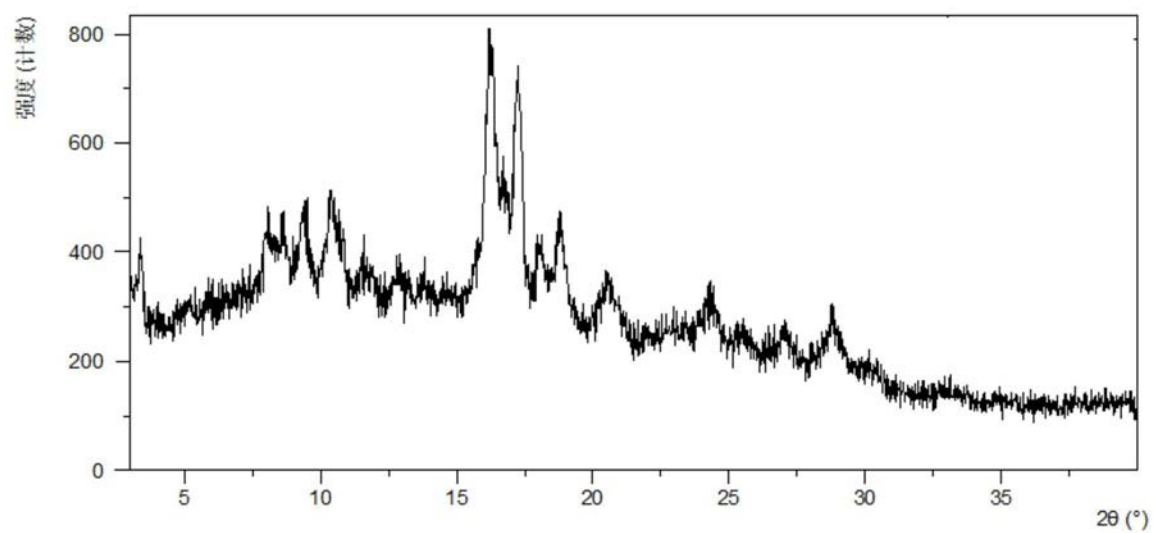


图7

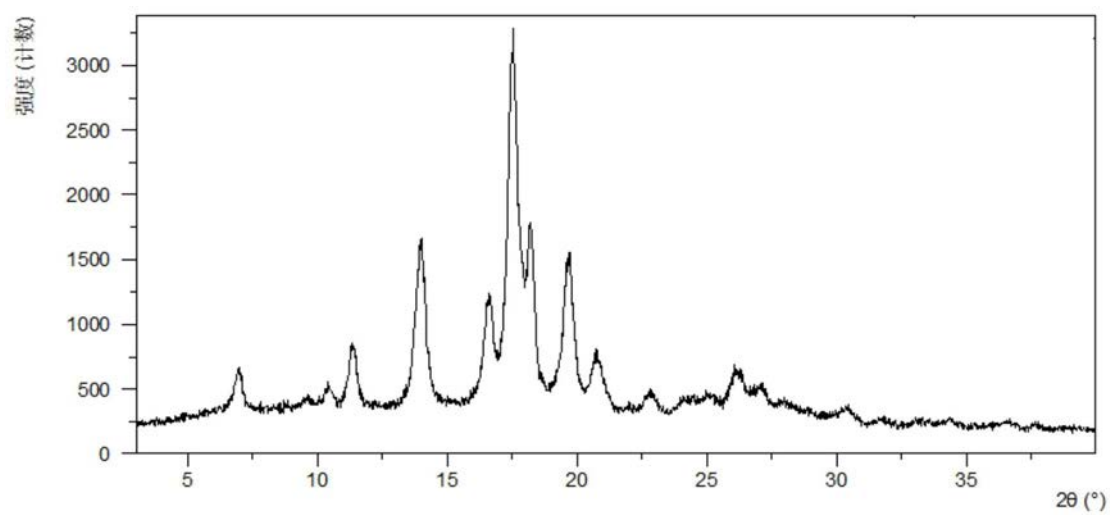


图8

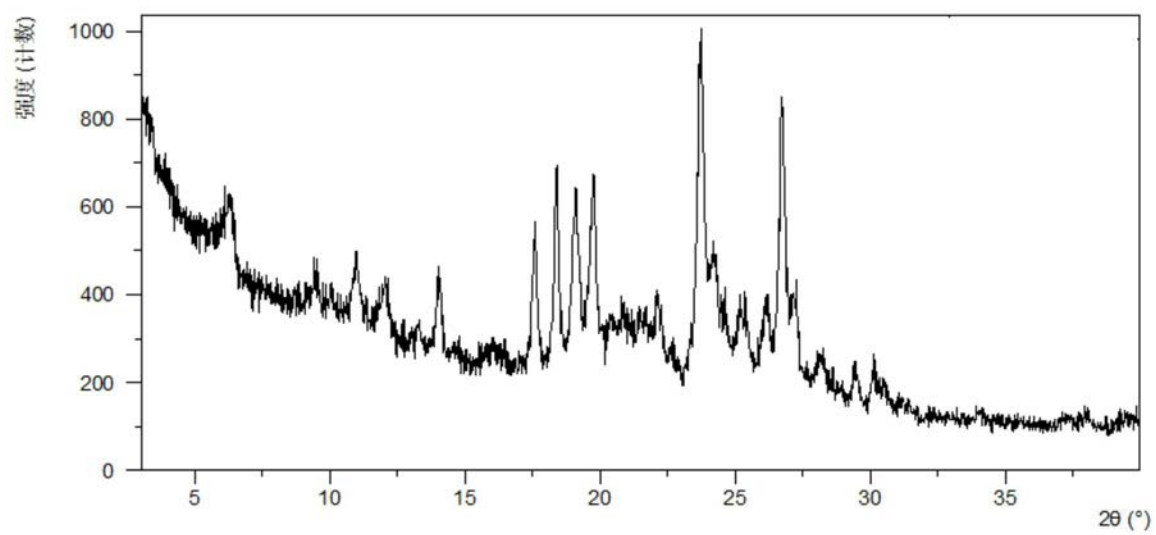


图9

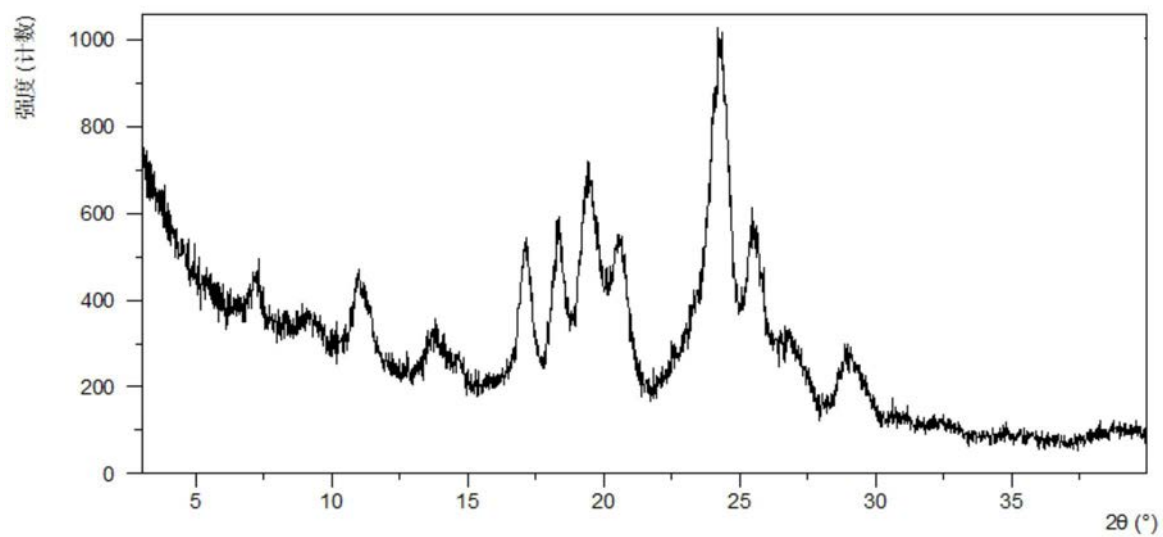


图10

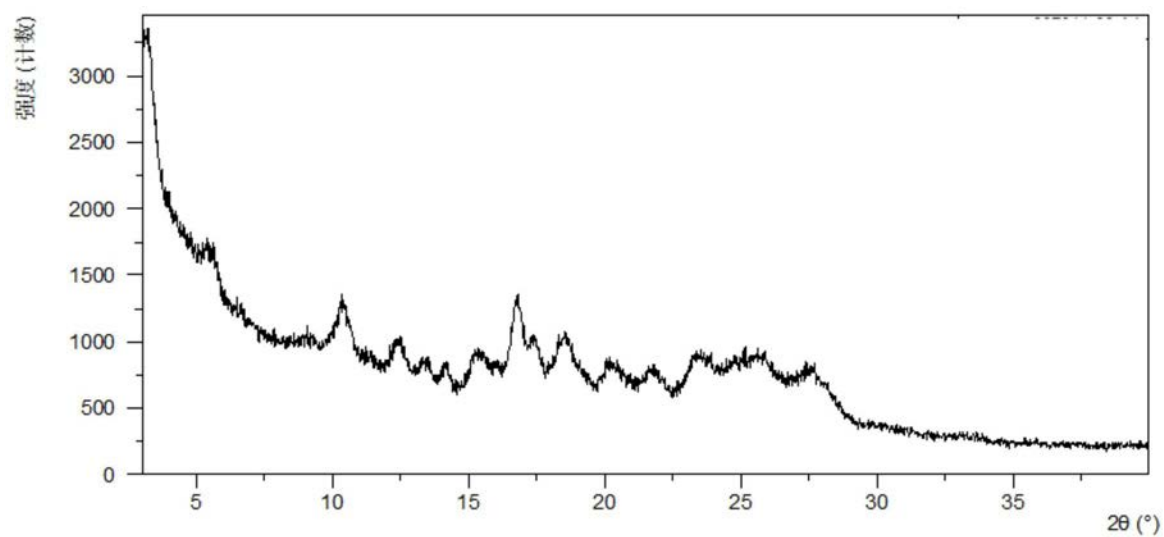


图11

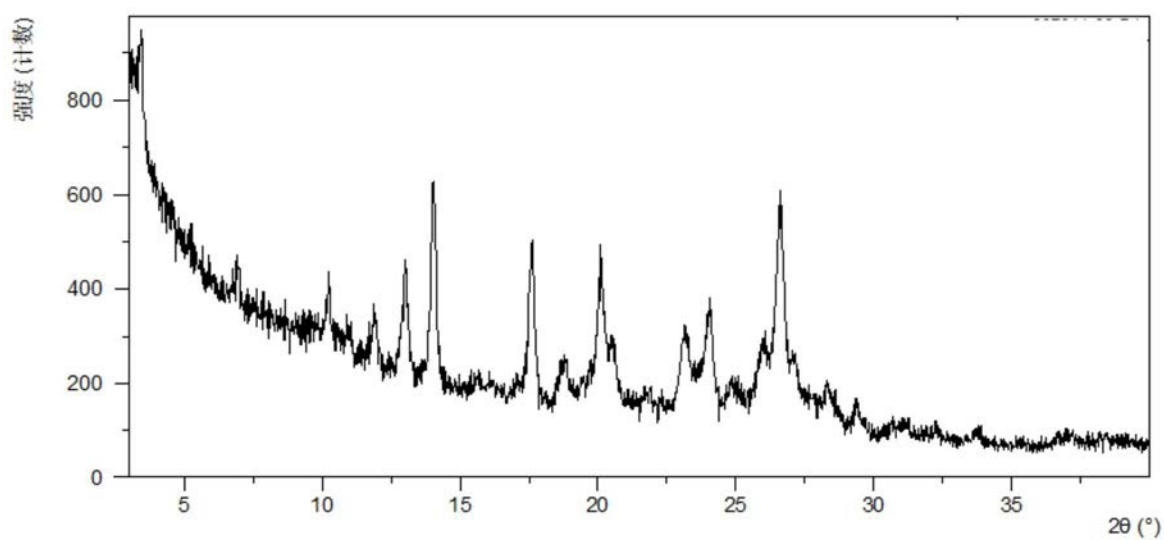


图12

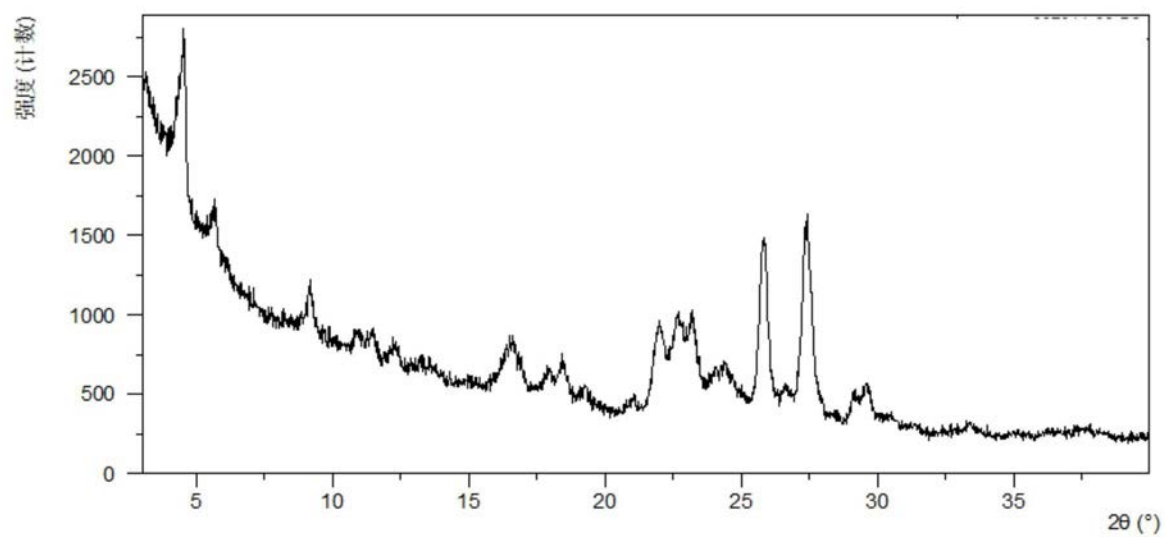


图13

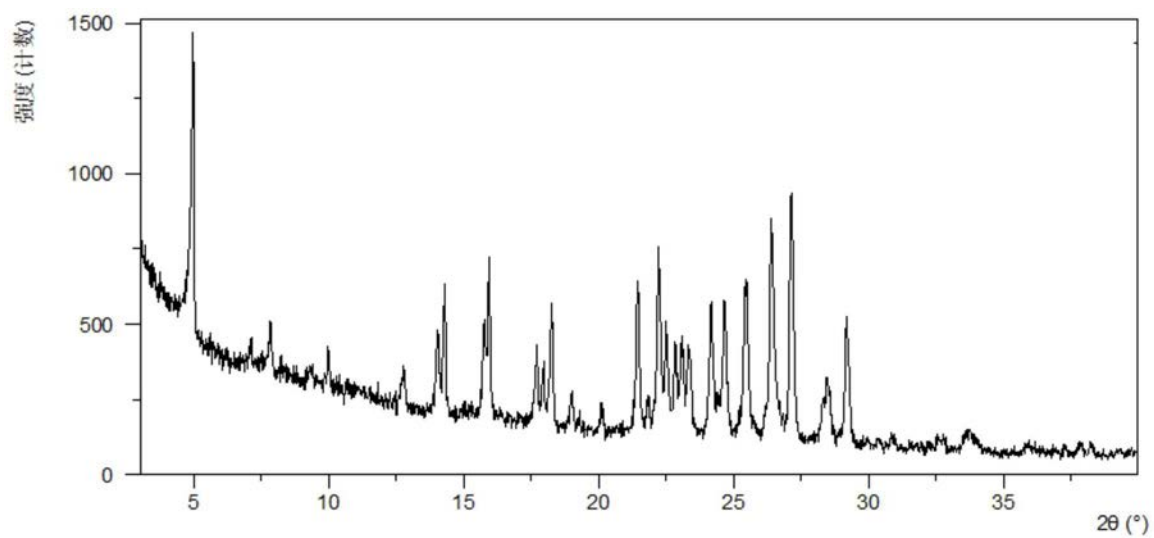


图14

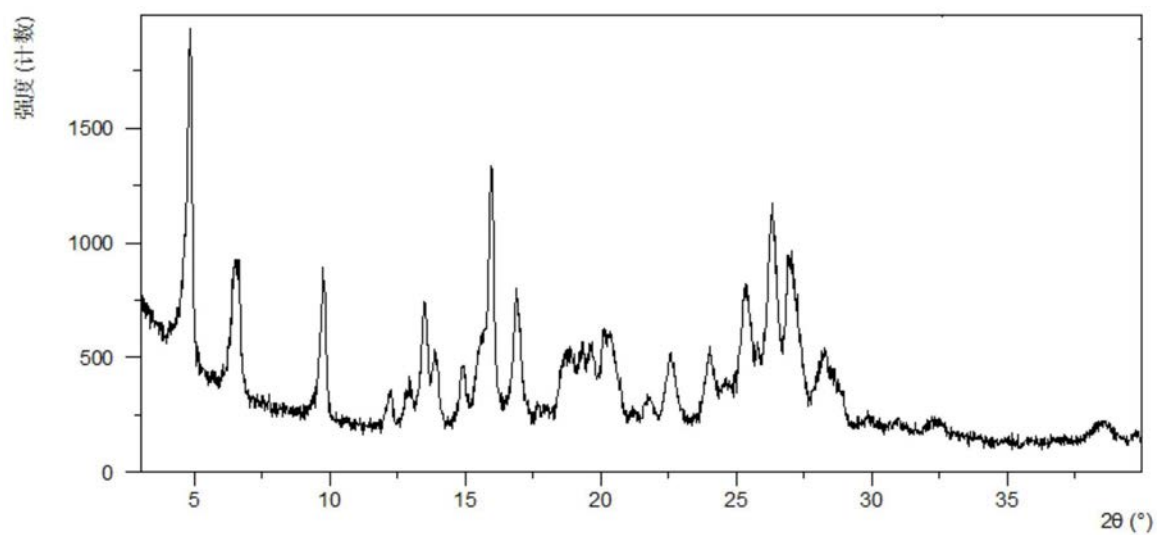


图15

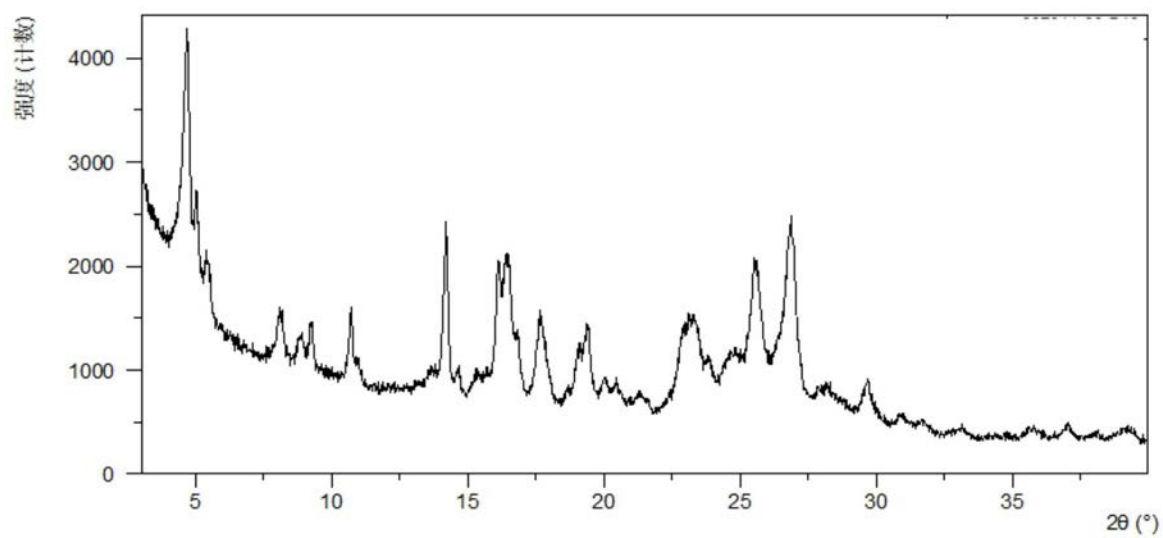


图16

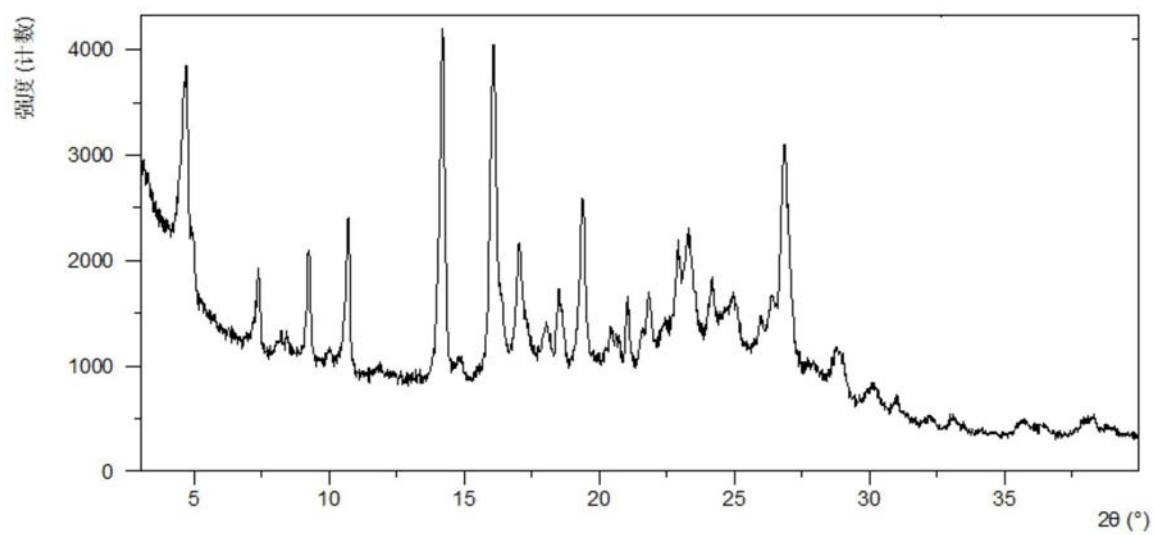


图17

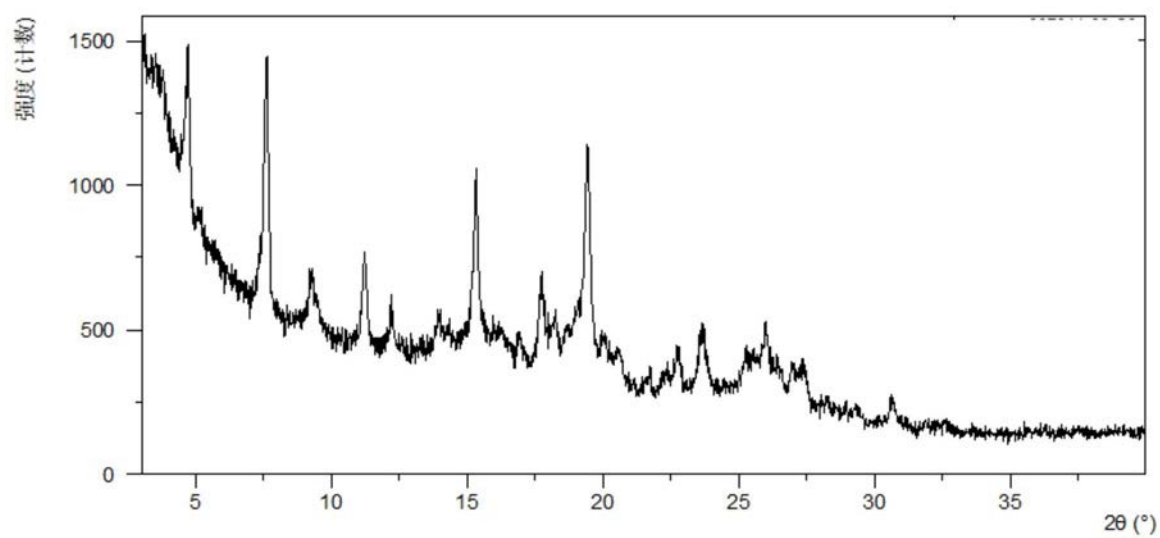


图18

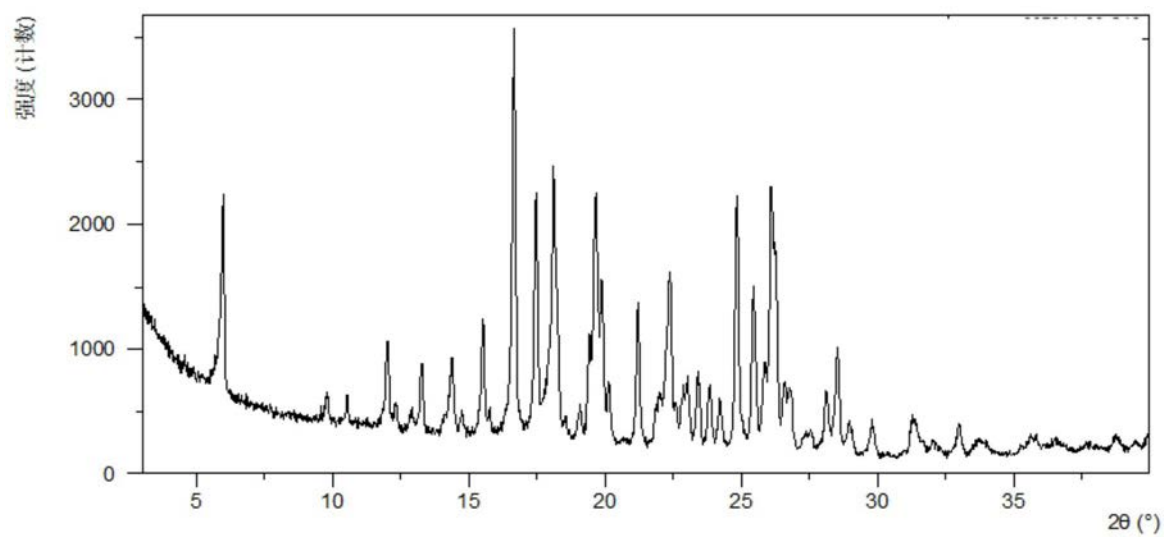


图19

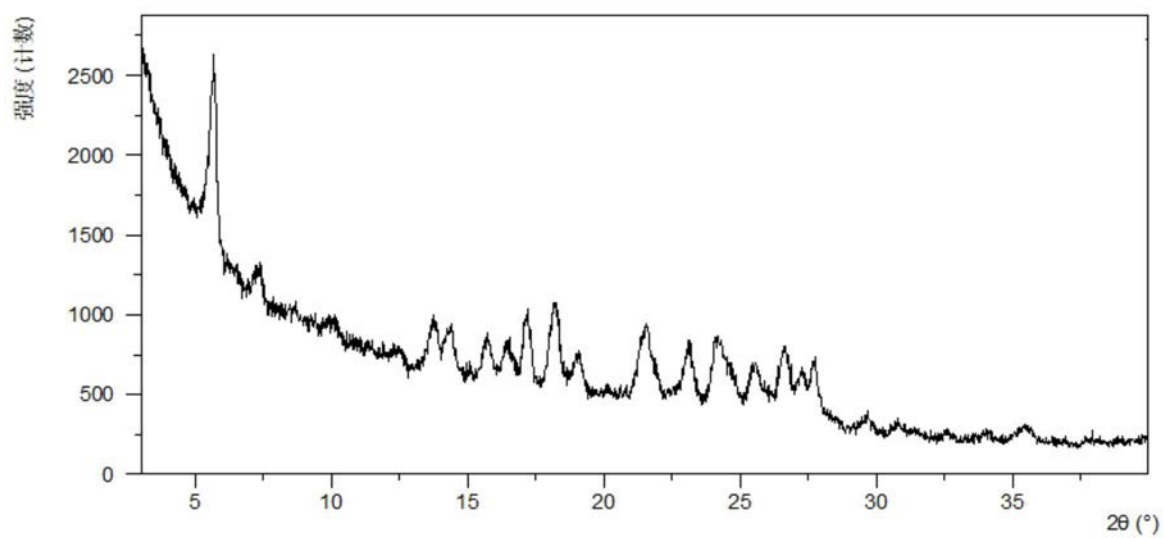


图20

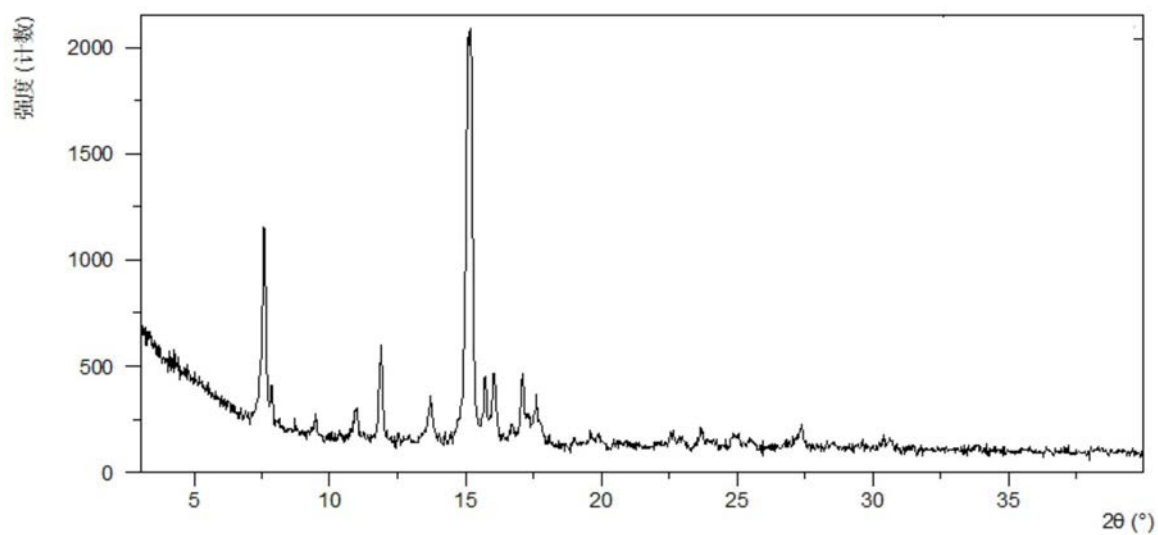


图21

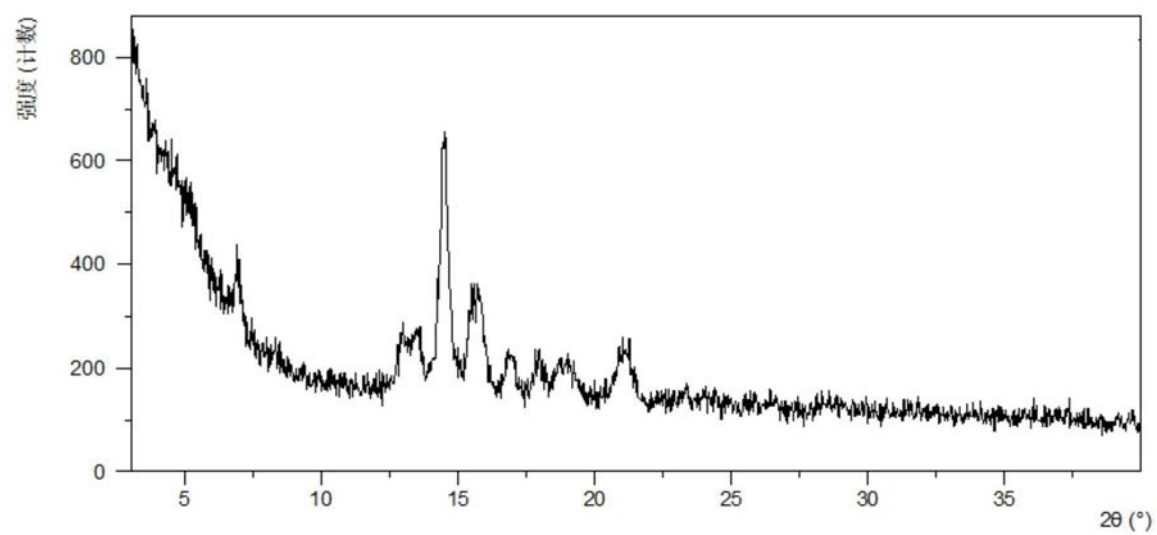


图22

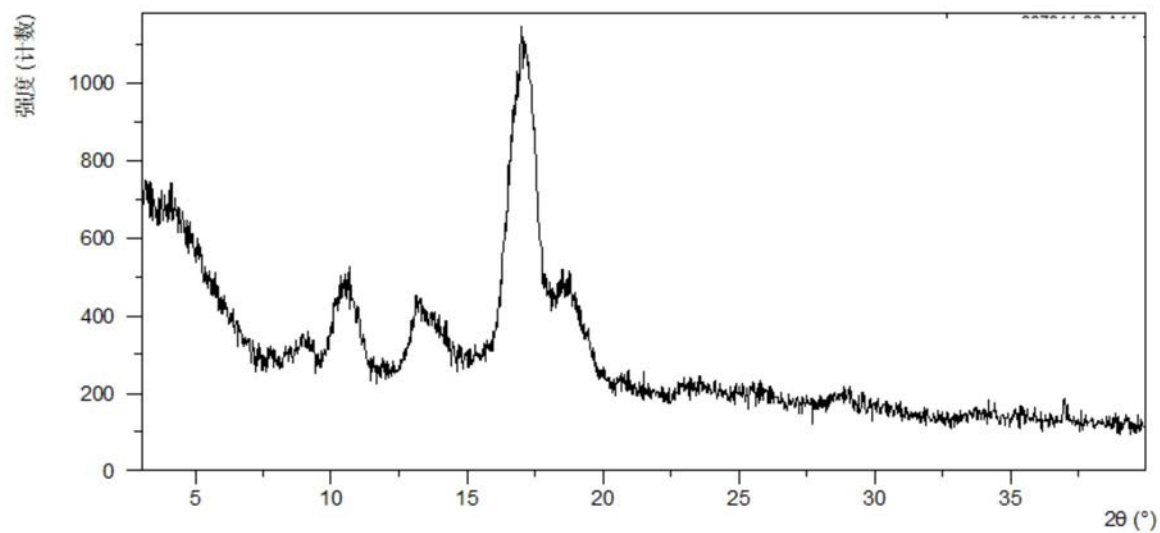


图23

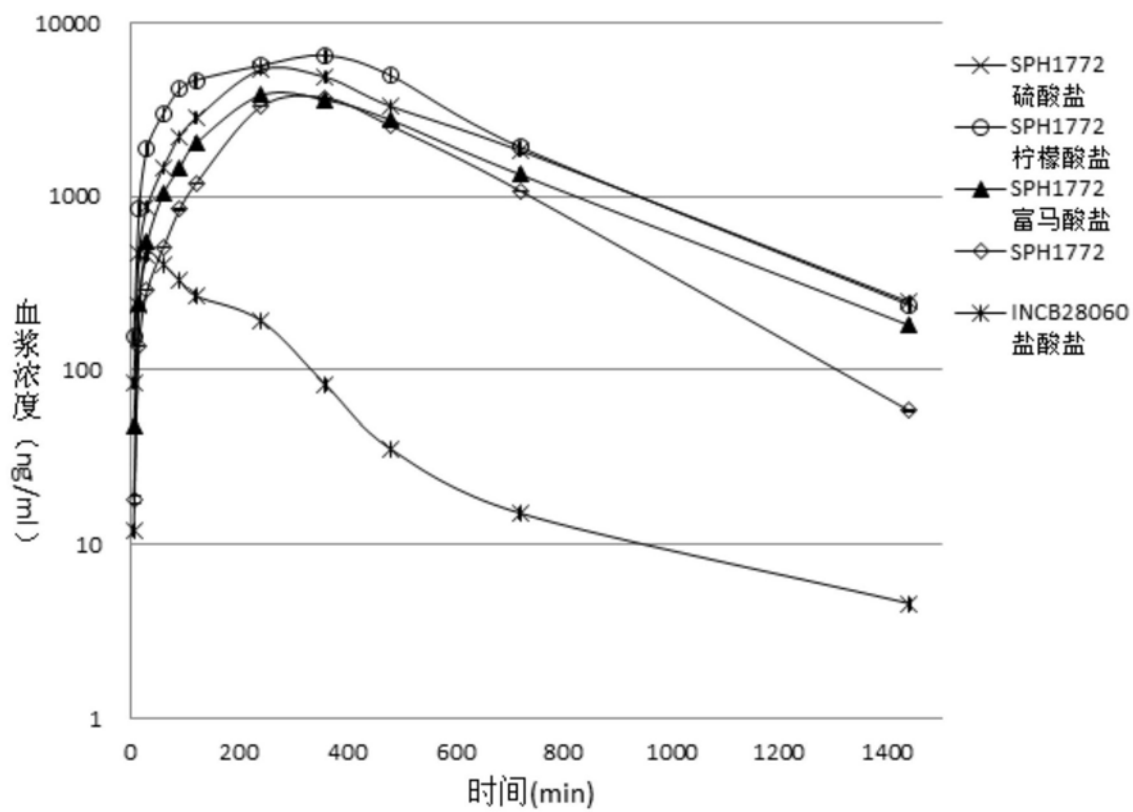


图24

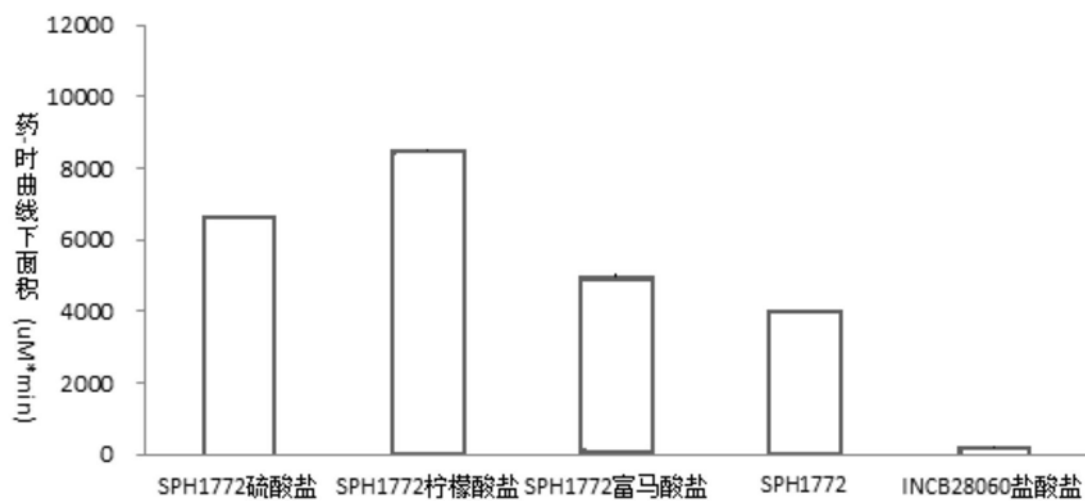


图25

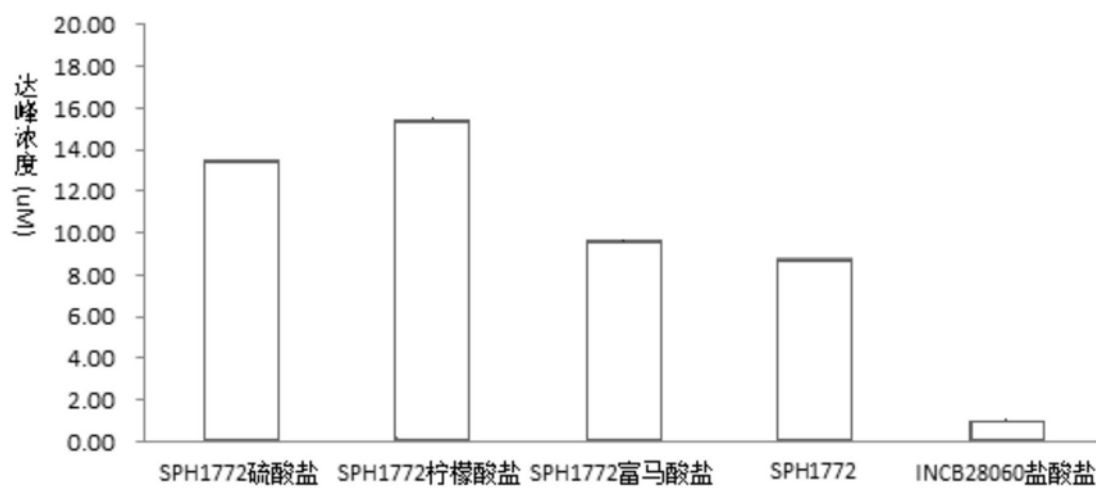


图26

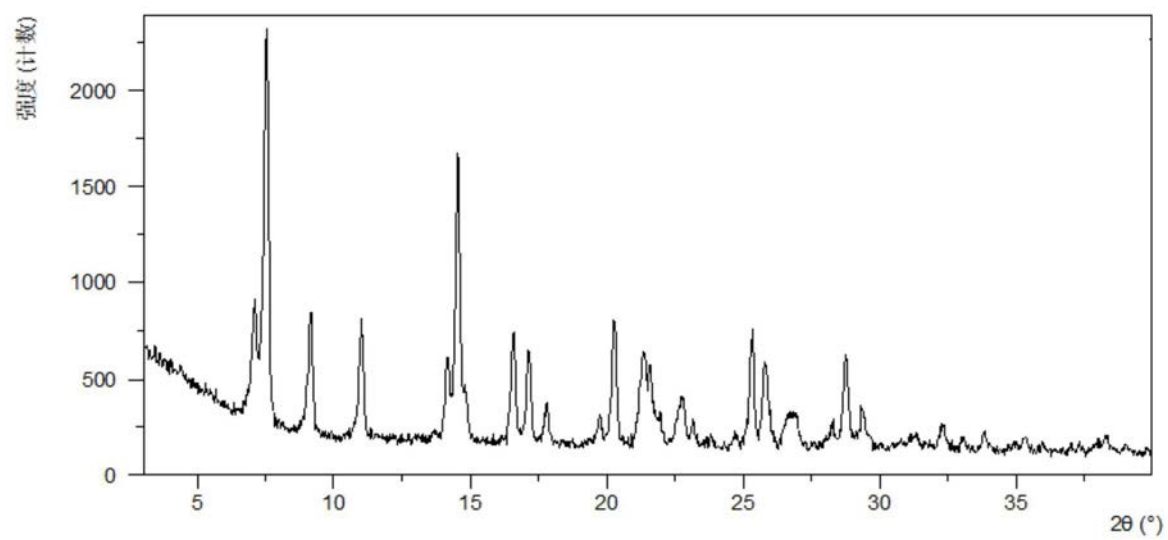


图27