

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 3 月 19 日 (19.03.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/052648 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/105682

(22) 国际申请日: 2019 年 9 月 12 日 (12.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811071438.3 2018 年 9 月 14 日 (14.09.2018) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市闵行经济技术开发区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 杨式波 (YANG, Shibo); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。杨俊然 (YANG, Junran); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。杜振兴 (DU, Zhenxing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。王捷 (WANG, Jie); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。尤凌峰 (YOU, Lingfeng); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。冯君 (FENG, Jun); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰 (HE, Feng); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则 4.17 的声明:

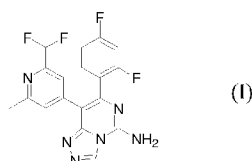
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则 4.17(ii))
- 发明人资格 (细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) **Title:** HETEROARYL[4,3-C]PYRIMIDINE-5-AMINE DERIVATIVE CRYSTALLINE FORMS, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种杂芳基并[4,3-c]嘧啶-5-胺类衍生物的晶型及制备方法



(57) **Abstract:** Crystalline forms of a heteroaryl[4,3-c]pyrimidine-5-amine compound as shown in formula (I), and a preparation method therefor, the crystalline forms specifically being crystalline forms A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O and P. The crystalline forms have good crystalline form stability, and are better for clinical use.

(57) 摘要: 式 (I) 杂芳基并[4,3-c]嘧啶-5-胺化合物的晶型及制备方法, 所述晶型具体为 A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M、N、O、P 晶型。这些晶型具备良好的晶型稳定性, 可更好地用于临床。



WO 2020/052648 A1

一种杂芳基并[4,3-c]嘧啶-5-胺类衍生物的晶型及制备方法

本申请要求申请日为 2018 年 9 月 14 日的中国专利申请 CN201811071438.3 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于药物化学领域，涉及 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M、N、O、P 晶型及制备方法。

背景技术

腺苷是天然存在的嘌呤核苷，是许多生理功能的内源性调节剂。在心血管系统、中枢神经、呼吸系统、肾脏、脂肪和血小板的功能调节中发挥重要作用。

腺苷的作用由 G 蛋白偶联受体家族介导，目前已知至少有四种亚型的腺苷受体，分类为 A1、A2a、A2b 和 A3。其中 A1 和 A3 受体抑制酶腺苷酸环化酶的活性，而 A2a 和 A2b 受体刺激该酶的活性，由此调节细胞中环 AMP 水平，通过这些受体，腺苷调节广泛的生理功能。

A2a 受体(A2aR)在机体分布较为广泛，在中枢神经系统主要表达于纹状体，在外周、心、肝、肺、肾等组织也均有表达。数个临床前研究表明，腺苷 A2a 受体拮抗剂对于治疗神经变性疾病，主要是帕金森病、亨廷顿病或阿尔茨海默病具有惊人疗效(Trends in Neurosci. 2006, 29(11), 647-654; Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2007, 17, 979-991 等)。而且也可以用于治疗其他中枢神经系统(CNS)相关的疾病例如抑郁、多动综合征、睡眠障碍和焦虑症(Clin. Neuropharmacol. 2010, 33, 55-60; J. Neurosci. 2010, 30 (48), 16284-16292; Parkinsonism Relat. Disord. 2010, 16 (6), 423-426; 及其中的参考文献: Mov. Disorders, 2010, 25(2), S305)。此外，腺苷 A2a 受体拮抗剂还具有作为神经保护剂的治疗潜力(参见 Jenner P. J Neuro l. 2000; 24 7Suppl2: 1143-50)。

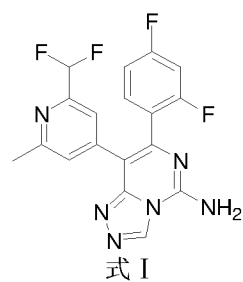
近来研究表明，在缺血低氧、炎症、创伤、移植等诸多病理过程中，腺苷 A2a 受体的激活可以发挥重要的免疫调节作用，这可能与 A2a 受体在 T 细胞、B 细胞、单核巨噬细胞、中性粒细胞等多种免疫细胞上表达水平较高有关。此外，A2a 受体的活化可以促使机体产生免疫耐受，密切参与了肿瘤细胞“免疫逃逸”或“免疫抑制”的形成，为肿瘤的发生发展创造了有利条件。Lokshin 及其同事 (Cancer Res. 2006 Aug1; 66(15): 7758-65) 证实

自然杀伤细胞上的 A2a 受体活化可以通过升高 cAMP, 激活 PKA 抑制自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤。还有研究表明, 激活 A2a 受体的活化可以促进黑色素瘤 A375 细胞、成纤维瘤 NIH3T3 细胞及嗜铬细胞瘤 PC12 细胞等肿瘤细胞的增殖, 其可能与 T 细胞上 A2a 受体的活化可以抑制 T 细胞活化、增殖、与肿瘤细胞的黏附及对肿瘤细胞产生细胞毒性作用相关; 而 A2a 受体基因敲除的小鼠则可以加强 CD8+T 细胞抗肿瘤的免疫作用, 显著抑制肿瘤的增殖。因此, A2a 受体拮抗剂也可用于肿瘤的治疗。

尽管对多种腺苷受体亚型具有显著生物学活性的化合物可具有治疗作用, 但它们可导致不想要的副作用。例如腺苷 A1 受体在组织缺血/缺氧时, 在中枢、循环、消化系统和骨骼肌中, 细胞在处于缺氧和低氧的应激环境时, 胞外聚集的腺苷通过激活胞膜上的 A1 受体启动相应的保护机制, 从而增加细胞对缺氧低氧的耐受。位于免疫细胞上的 A1 受体在低氧环境中能促进细胞免疫应答。另外, A1 受体还能降低游离脂肪酸和甘油三酯, 参与调节血糖。因此, A1 受体的持续阻断可能会引起机体组织中各种不良反应的发生 (Chinese Pharmacological Bulletin, 2008, 24(5), 573-576)。如有文献报道, 在动物模型上, 阻断 A1 受体将会产生焦虑、觉醒等不良反应 (Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2011, 109(3), 203-7)。腺苷受体 A3 (如 Gessi S 等人, Pharmacol. Ther. 117 (1), 2008, 123-140 所述) 在心肌缺血期间释放的腺苷在心脏中发挥强力的保护作用, A3 受体的持续阻断可能增加由任何预先存在的或正在发展的缺血性心脏病引起的并发症的可能性, 所述缺血性心脏病诸如心绞痛或心衰。

目前已有许多化合物被开发为 A2a 受体拮抗剂用于治疗很多疾病, 如 WO2007116106、WO2009080197、WO2011159302、WO2011095625、WO2014101373、WO2015031221 中所述。

申请号为 PCT/CN2018/079086 (申请日 2018 年 3 月 15 日) 的申请中提供了一种腺苷 A2a 受体拮抗剂, 结构如下所示:



该申请的全部内容并入本文。

作为药用活性成分的晶型往往影响到该药物的化学稳定性, 结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶型结构的变化, 有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般

来说,无定形的药物产品没有规则的晶型结构,往往具有其它缺陷,比如产物稳定性较差,析晶较细,过滤较难,易结块,流动性差等。药物的多晶型对产品储存、生产及放大有不同的要求。因此,深入研究式I化合物的晶型,改善式I化合物的各方面性质是很有必要的。

发明内容

本发明提供式I化合物的A晶型、B晶型、C晶型、D晶型、E晶型、F晶型、G晶型、H晶型、J晶型、K晶型、L晶型、M晶型、N晶型、O晶型、P晶型及其制备方法,本发明的晶型具备良好的晶型稳定性。

本发明提供一种式I化合物的A晶型,其特征在于,A晶型的X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为4.985、10.167、15.393、26.651、27.364处有特征峰。

进一步地,所述A晶型的X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为4.985、10.167、15.393、26.651、27.364、30.581、31.154处有特征峰。

更进一步地,所述A晶型的X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为4.985、10.167、10.698、12.693、13.528、15.393、16.605、20.170、20.580、21.382、22.678、23.612、24.048、24.704、25.227、25.880、26.651、27.364、30.559、30.581、31.154、32.527处有特征峰。

本发明提供一种式I化合物的B晶型,其特征在于,B晶型的X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为7.953、11.138、13.618、16.256、17.985、18.949、20.588、21.924、22.853处有特征峰。

进一步地,所述B晶型的X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为7.953、11.138、11.976、13.618、16.256、17.985、18.949、20.207、20.588、21.924、22.853、24.285处有特征峰。

更进一步地,所述B晶型的X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为7.953、9.549、11.138、11.976、13.618、16.256、17.985、18.949、20.207、20.588、21.924、22.853、24.285、25.227、27.587、28.628、30.525、32.645、34.100处有特征峰。

本发明提供一种式I化合物的C晶型,其特征在于,C晶型的X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为12.285、12.836、14.372、14.755、17.813、18.557、20.665、21.668、23.153处有特征峰。

进一步地,所述C晶型的X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为12.285、12.836、14.372、14.755、17.813、18.557、19.463、20.665、21.668、23.153、24.996、27.028、28.824处有特征峰。

更进一步地,所述 C 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.386、6.437、7.901、9.405、10.112、12.285、12.836、14.372、14.755、15.810、16.309、17.355、17.813、18.557、19.463、20.665、21.668、23.153、23.645、24.996、27.028、27.722、28.824、30.557、31.233、32.127 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 D 晶型,其特征在于,D 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.084、7.308、12.665、15.285、16.459、20.481、25.514 处有特征峰。

进一步地,所述 D 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.084、7.308、10.195、12.665、15.285、16.354、16.459、18.266、20.481、21.083、21.800、22.699、25.514 处有特征峰。

更进一步地,所述 D 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.084、7.308、10.195、12.665、15.285、16.354、16.459、18.266、19.607、20.481、21.083、21.800、22.699、24.387、25.514、26.160、27.327、28.471、29.227、30.202、31.219 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 E 晶型,其特征在于,E 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 7.054、11.059、11.521、14.993、22.653、22.994、24.548 处有特征峰。

进一步地,所述 E 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 7.054、8.944、11.059、11.521、13.813、14.993、16.313、17.852、19.208、19.811、21.265、22.653、22.994、24.548 处有特征峰。

更进一步地,所述 E 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 7.054、7.244、8.944、11.059、11.521、13.813、14.993、16.313、17.852、19.208、19.811、21.265、22.653、22.994、23.921、24.548、25.382、25.878、26.521、29.300、30.832、32.474 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 F 晶型,其特征在于,F 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.822、8.156、8.903、10.334、14.521、16.270、20.985、24.239、25.044 处有特征峰。

进一步地,所述 F 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.822、8.156、8.903、10.334、11.266、12.306、12.959、14.521、15.044、16.270、18.314、20.985、23.526、24.239、25.044、25.615、29.804 处有特征峰。

更进一步地,所述 F 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.822、8.156、8.903、10.334、11.266、12.306、12.959、14.521、15.044、16.270、18.314、19.501、20.985、21.684、22.176、22.889、23.526、24.239、25.044、25.615、26.686、27.536、28.383、29.804、31.013 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 G 晶型,其特征在于,G 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,

在衍射角 2θ 为 6.706、7.865、16.373 处有特征峰。

进一步地,所述 G 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.706、7.865、16.373、21.764、23.986、25.692、27.524、32.236 处有特征峰。

更进一步地,所述 G 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.304、6.706、7.865、11.064、12.286、16.373、18.840、21.764、23.986、25.692、27.524、32.236 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 H 晶型,其特征在于,H 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 5.938、6.514、8.860、11.414、18.259、19.298、21.426、23.438、25.296 处有特征峰。

进一步地,所述 H 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 5.938、6.514、8.860、11.414、13.931、17.582、18.259、19.298、21.426、22.612、23.438、25.296 处有特征峰。

更进一步地,所述 H 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 4.695、5.938、6.514、8.860、11.414、13.931、14.565、15.555、16.703、17.582、18.259、19.298、21.426、22.612、23.438、24.418、25.296、27.101、28.338、29.103、30.645、31.480、33.604 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 J 晶型,其特征在于,J 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.938、11.345、15.342、16.132、16.716、18.589、19.726、20.878、21.233、23.948、26.167、28.431 处有特征峰。

进一步地,所述 J 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.938、10.293、10.620、11.345、15.342、16.132、16.716、17.922、18.589、19.726、20.878、21.233、23.626、23.948、25.108、26.167、27.448、28.004、28.431、28.737、32.933 处有特征峰。

更进一步地,所述 J 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.938、10.293、10.620、11.345、15.342、16.132、16.716、17.922、18.589、19.726、20.878、21.233、22.090、22.933、23.626、23.948、25.108、26.167、27.448、28.004、28.431、28.737、29.779、31.136、31.880、32.933、34.164、36.879、38.004 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 K 晶型,其特征在于,K 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.803、10.699、11.277、16.478、18.414、21.039、23.619、28.333 处有特征峰。

进一步地,所述 K 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.803、10.315、10.699、11.277、12.346、16.478、18.414、19.520、21.039、23.619、25.718、27.752、28.333 处有特征峰。

更进一步地,所述 K 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.803、10.315、10.699、11.277、12.346、12.867、16.478、18.414、19.520、21.039、21.813、22.860、23.619、25.075、25.718、27.193、27.752、28.333、32.384、33.853 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 L 晶型,其特征在于,L 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.805、11.278、16.518、18.364、19.550、20.620、21.261、23.604、28.262 处有特征峰。

进一步地,所述 L 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.805、10.158、10.682、11.278、16.040、16.518、18.364、19.550、20.620、21.261、21.725、23.604、25.761、27.805、28.262、28.396、32.388 处有特征峰。

更进一步地,所述 L 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.805、10.158、10.682、11.278、15.195、16.040、16.518、18.364、19.550、20.620、21.261、21.725、22.537、23.604、24.573、25.761、27.057、27.805、28.262、28.396、30.822、32.388、33.835、36.218、37.261 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 M 晶型,其特征在于,M 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 8.419、9.906、16.265、17.061、17.785、19.525、19.798、22.686、25.456、26.512 处有特征峰。

进一步地,所述 M 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 8.419、9.906、10.344、13.686、14.097、14.968、16.265、17.061、17.785、19.525、19.798、21.236、21.979、22.686、25.078、25.456、26.030、26.512、27.759、29.273、30.360 处有特征峰。

更进一步地,所述 M 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 7.757、8.419、9.906、10.344、12.359、13.686、14.097、14.968、16.265、17.061、17.785、19.525、19.798、21.236、21.979、22.686、23.743、25.078、25.456、26.030、26.512、26.948、27.759、28.561、29.273、29.942、30.360、31.845、33.805、35.071、35.595、37.904、45.322 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 N 晶型,其特征在于,N 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.587、9.559、13.320、17.312、18.158、22.641、23.080 处有特征峰。

进一步地,所述 N 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.587、7.640、9.559、11.023、12.134、13.320、17.312、18.158、20.615、21.491、21.747、22.641、23.080、24.143、25.075 处有特征峰。

更进一步地,所述 N 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.587、7.640、9.559、11.023、12.134、13.320、16.862、17.312、18.158、21.491、21.747、22.641、23.080、24.143、25.075、26.498、27.046、27.848、29.291、31.331 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 O 晶型,其特征在于,O 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 7.885、12.357、17.921、18.927、20.484、20.600、24.062、24.101 处有特征峰。

进一步地,所述 O 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 7.885、12.357、17.921、18.927、20.484、20.600、21.781、22.904、24.062、24.101 处有特征峰。

更进一步地,所述 O 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 7.261、7.885、9.411、11.113、12.357、13.632、14.386、17.108、17.921、18.927、20.484、20.600、21.781、22.904、24.062、24.101、28.940 处有特征峰。

本发明提供一种式 I 化合物的 P 晶型,其特征在于,P 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.780、10.661、11.005、13.537、18.267、20.851、21.075、21.835、22.561 处有特征峰。

进一步地,所述 P 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.780、10.661、11.005、13.537、18.267、19.461、20.851、21.075、21.835、22.561、24.714、26.661 处有特征峰。

更进一步地,所述 P 晶型的 X-射线粉末衍射图谱,在衍射角 2θ 为 6.780、10.661、11.005、11.939、13.537、15.077、16.456、18.267、19.158、19.461、20.851、21.075、21.835、22.561、23.195、24.119、24.714、25.726、26.661、27.337、27.960、28.372、30.430、32.498、33.749、36.142 处有特征峰。

本发明还涉及式 I 化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型、P 晶型的制备方法,包括:取一定量的式 I 化合物,加入适量溶剂,析晶、过滤、干燥,得到式 I 化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型或 P 晶型。

式 I 化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型、P 晶型的结晶溶剂选自烃类溶剂、醚类溶剂、醇类溶剂、酯类溶剂、酮类溶剂、腈类溶剂、卤代烃类溶剂、含氮溶剂、水、二甲基亚砜的一种或者多种。所述烃类溶剂包括但不限于环己烷、正庚烷、对二甲苯;所述醚类溶剂包括但不限于四氢呋喃、乙醚、丙二醇甲醚、甲基叔丁基醚、异丙醚或 1,4-二氧六环;所述醇类溶包括但不限于甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、异戊醇或三氟乙醇;所述酯类溶剂包括但不限于乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸丁酯;所述酮类溶剂包括但不限于丙酮、苯乙酮、4-甲基-2-戊酮;所述腈类溶剂包括但不限于乙腈、丙腈;所述卤代烃类

溶剂包括但不限于氯甲烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿或四氯化碳；所述含氮溶剂包括但不限于硝基甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺。

式 I 化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型、P 晶型的析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 A 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 A 晶型。所述溶剂选自丙酮、二氯甲烷、甲醇、水的一种或多种。所述 A 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 A 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量丙酮溶解，室温挥发溶剂析晶，得到 A 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 A 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量二氯甲烷与甲醇的混合溶剂，固体未全溶，减压浓缩，得到 A 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 A 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物 B 晶型，在水中打浆析晶，得到 A 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 B 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 B 晶型。所述溶剂选自丙酮、二氯甲烷、甲醇、异丙醇、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二氯乙烷、正丙醇、水的一种或多种。所述 B 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 B 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量二氯甲烷与甲醇的混合溶剂，固体全溶，减压浓缩，得到 B 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 B 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量异丙醇、四氢呋喃、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷，升降温，室温搅拌析晶，得到 B 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 B 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或正丙醇，室温打浆析晶，得到 B 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 B 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量丙酮或丙酮/水溶清，室温挥发溶剂析晶，得到 B 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 B 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物 B 晶型，加入适量四氢呋喃、异丙醇、1,4-二氧六环、二氯甲烷或丙酮，室温打浆析晶，得到 B 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 C 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 C 晶型。所述溶剂选自乙腈、丙酮、二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、异丙醚、4-甲基-2-戊酮、甲基叔丁基醚、二

甲基亚砷、异戊醇、正庚烷、乙酸丁酯、环己烷、水的一种或多种。所述 C 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 C 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量乙腈、乙酸乙酯、乙醇、水、甲基叔丁基醚、异戊醇、乙酸乙酯/正庚烷、甲醇/水或环己烷，升降温，室温搅拌析晶，得到 C 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 C 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量二氯甲烷/甲醇、二甲基亚砷或水/甲醇，搅拌溶清，室温挥发溶剂析晶，得到 C 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 C 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量乙醇、甲醇或异丙醇，升降温，加水继续搅拌，降至室温搅拌析晶，得到 C 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 C 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量乙酸乙酯，升降温，加正庚烷继续搅拌，降至室温搅拌析晶，得到 C 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 C 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量水、异丙醇、甲基叔丁基醚、乙腈、异戊醇、乙酸乙酯/正庚烷、4-甲基-2-戊酮、乙酸丁酯或环己烷，室温打浆析晶，得到 C 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 C 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量乙酸乙酯，室温缓慢溶清，室温挥发溶剂析晶，得到 C 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 C 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物 B 晶型，加入适量异丙醚、乙酸乙酯、乙醇、4-甲基-2-戊酮、乙腈或水，室温打浆析晶，得到 C 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 C 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物 G 并 C 混晶，加入适量乙醇/水或乙酸丁酯，室温打浆析晶，得到 C 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 D 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 D 晶型。所述溶剂为乙酸异丙酯。所述 D 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 D 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量乙酸异丙酯，室温打浆析晶，得到 D 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 D 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量乙酸异丙酯，升降温，室温搅拌析晶，得到 D 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 E 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 E 晶型。所述溶剂选自乙腈、硝基甲烷。所述 E 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 E 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量乙腈或硝基甲烷，室温打浆析晶，得到 E 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 E 晶型

的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量硝基甲烷，升降温，室温搅拌析晶，得到 E 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 F 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 F 晶型。所述溶剂为 4-甲基-2-戊酮。所述 F 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 F 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量 4-甲基-2-戊酮，室温打浆析晶，得到 F 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 G 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 G 晶型。所述溶剂为异丙醇。所述 G 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 G 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量异丙醇，升温至溶清，加入一定量的 C 晶型，搅拌不溶清，降至室温搅拌析晶，得到 G 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 H 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 H 晶型。所述溶剂选自 2-丁酮、乙醇、丙二醇甲醚、水、乙酸乙酯、乙腈、甲醇、N,N-二甲基甲酰胺的一种或多种。所述 H 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 H 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量 2-丁酮、乙醇、丙二醇甲醚、水/乙醇、乙酸乙酯/乙醇或 N,N-二甲基甲酰胺溶解，室温挥发溶剂析晶，得到 H 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 H 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量乙醇，升降温，室温搅拌析晶，得到 H 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 J 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 J 晶型。所述溶剂为对二甲苯。所述 J 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 J 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量对二甲苯，室温打浆析晶，得到 J 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 J 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量对二甲苯，升降温，室温搅拌析晶，得到 J 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 K 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 K 晶型。所述溶剂为正庚烷。所述 K 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 K 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量正庚烷，室温打浆析晶，得到 K 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 K 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量正庚烷，升降温，室温搅拌析晶，得到 K 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 L 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 L 晶型。所述溶剂选自 1,4-二氧六环、四氢呋喃。所述 L 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 L 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量 1,4-二氧六环或四氢呋喃，室温打浆析晶，得到 L 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 L 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量 1,4-二氧六环或四氢呋喃，升降温，室温搅拌析晶，得到 L 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 L 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量四氢呋喃溶解，室温挥发溶剂析晶，得到 L 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 M 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 M 晶型。所述溶剂为甲醇。所述 M 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 M 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量甲醇溶解，室温挥发溶剂析晶，得到 M 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 N 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 N 晶型。所述溶剂为硝基甲烷。所述 N 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 N 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量硝基甲烷，室温打浆析晶，得到 N 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 O 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 O 晶型。所述溶剂选自异丙醇、正丙醇、丙酮。所述 O 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 O 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量异丙醇，室温溶解，过滤溶液，滤液室温挥发溶剂析晶，得到 O 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 O 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量正丙醇

溶解，室温挥发溶剂析晶，得到 O 晶型。本发明还涉及式 I 化合物的 O 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量丙酮，升降温，降至室温，过滤溶液，滤液室温挥发溶剂析晶，得到 O 晶型。

本发明还涉及式 I 化合物的 P 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 P 晶型。所述溶剂为 4-甲基-2-戊酮。所述 P 晶型析晶方法选自室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶或加入晶种诱导析晶。

本发明还涉及式 I 化合物的 P 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量 4-甲基-2-戊酮，室温打浆析晶，得到 P 晶型。

本发明还涉及包括式 I 化合物 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型或 P 晶型和任选的一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物。所述药物组合物可以制成药学上可接受的任一剂型。例如，本发明所述包含式 I 化合物 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型或 P 晶型的药物制剂可以配制为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、注射剂(包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液)、栓剂、吸入剂或喷雾剂。

此外，本发明所述药物组合物还可以以任何合适的给药方式，例如口服、肠胃外、直肠、经肺或局部给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。当用于口服给药时，所述药物组合物可制成口服制剂，例如口服固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；或，口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。当制成口服制剂时，所述药物制剂还可包含适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。当用于肠胃外给药时，所述药物制剂可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。当制成注射剂时，所述药物组合物可采用现有制药领域中的常规方法来进行生产。当配制注射剂时，所述药物制剂中可以不加入附加剂，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。当用于直肠给药时，所述药物制剂可制成栓剂等。用于经肺给药时，所述药物制剂可制成吸入剂或喷雾剂等。在某些实施方案中，本发明式 I 化合物 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型或 P 晶型以治疗和/或预防有效量存在于药物组合物或药物中。在某些实施方案中，本发明所述式 I 化合物 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型或 P 晶型以单位剂量的形式存在于药物组合物或药物中。

本发明进一步涉及一种制备药物组合物的方法，包括使选自本发明的式 I 化合物 A

晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型或 P 晶型中的一种或多种晶型与至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合。

本发明进一步涉及所述式 I 化合物 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型或 P 晶型在制备用于治疗通过对 A2a 受体抑制而改善的病况或病症的药物中的用途。本发明进一步涉及所述式 I 化合物 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型、P 晶型或包含前述晶型的药物组合物在制备治疗选自肿瘤、抑郁症、认知功能病症、神经退行性病症、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为的疾病的药物中的应用。本发明中所述的肿瘤选自黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤；优选为肺癌。本发明中所述的神经退行性病症选自帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、共济失调毛细血管扩张症、牛海绵状脑病、克雅二氏病、小脑萎缩症、多发性硬化症、原发性侧索硬化、脊髓性肌萎缩症。

发明详述

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

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

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

本发明所述的“酯类溶剂”是指含碳原子数为 1 至 4 个的低级有机酸与含碳原子数为

1 至 6 个的低级醇的结合物，具体实例包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸丁酯。

本发明所述的“酮类溶剂”是指羰基(-C(O)-)与两个烃基相连的化合物，根据分子中烃基的不同，酮可分为脂肪酮、脂环酮、芳香酮、饱和酮和不饱和酮，具体实例包括但不限于：丙酮、苯乙酮、4-甲基-2-戊酮。

本发明所述的“腈类溶剂”是指一个或多个“氰基”取代“C1-6 烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“氰基”和“C1-6 烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：乙腈或丙腈。

本发明所述的“卤代烃类溶剂”是指一个或多个“卤素原子”取代“C1-6 烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“卤素原子”和“C1-6 烷基”如前文所定义，具体实例包括但不限于：氯甲烷、二氯甲烷、氯仿或四氯化碳。

本发明所述的“X-射线粉末衍射图谱或 XRPD”是经 Cu-K α 射线衍射得到。

本发明所述的“差示扫描量热分析或 DSC”是指在样品升温或恒温过程中，测量样品与参考物之间的温度差、热流差，以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化，得到样品的相变信息。

本发明所述的“2 θ 或 2 θ 角度”是指衍射角， θ 为布拉格角，单位为°或度，所述 2 θ 的误差范围可以是 ± 0.3 、 ± 0.2 或 ± 0.1 。

发明的有益效果

本发明提供的 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺（式 I 化合物）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、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型和 P 晶型的溶解度、稳定性、吸湿性方面更有优势，更适合于药物开发，满足生物利用度和药效要求，能够满足生产运输储存的药用要求，生产工艺稳定、可重复可控，能够适应于工业化生产。

附图说明

图 1 为以 A 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；

图 2 为以 A 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；

图 3 为以 A 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；

图 4 为以 A 晶型形式存在的式 I 化合物的 DVS 吸湿谱图；

图 5 为以 A 晶型形式存在的式 I 化合物的 DVS 检测前后 XRPD 对比图；

图 6 为以 B 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 7 为以 B 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 8 为以 B 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 9 为以 B 晶型形式存在的式 I 化合物的 DVS 吸湿谱图；
图 10 为以 B 晶型形式存在的式 I 化合物的 DVS 检测前后 XRPD 对比图；
图 11 为以 C 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 12 为以 C 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 13 为以 C 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 14 为以 C 晶型形式存在的式 I 化合物的 DVS 吸湿谱图；
图 15 为以 C 晶型形式存在的式 I 化合物的 DVS 检测前后 XRPD 对比图；
图 16 为以 C 晶型形式存在的式 I 化合物的 X-单晶衍射分子立体结构椭球图；
图 17 为以 D 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 18 为以 D 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 19 为以 D 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 20 为以 D 晶型形式存在的式 I 化合物的 DVS 吸湿谱图；
图 21 为以 D 晶型形式存在的式 I 化合物的 DVS 检测前后 XRPD 对比图；
图 22 为以 E 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 23 为以 E 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 24 为以 E 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 25 为以 F 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 26 为以 F 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 27 为以 F 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 28 为以 G 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 29 为以 G 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 30 为以 G 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 31 为以 H 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 32 为以 H 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 33 为以 H 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 34 为以 J 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 35 为以 J 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 36 为以 J 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；

图 37 为以 K 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 38 为以 K 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 39 为以 K 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 40 为以 L 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 41 为以 L 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 42 为以 L 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 43 为以 M 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 44 为以 M 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 45 为以 M 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 46 为以 N 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 47 为以 N 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 48 为以 N 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 49 为以 O 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 50 为以 O 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 51 为以 O 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 52 为以 O 晶型形式存在的式 I 化合物的 DVS 吸湿谱图；
图 53 为以 O 晶型形式存在的式 I 化合物的 DVS 检测前后 XRPD 对比图；
图 54 为以 P 晶型形式存在的式 I 化合物的 XRPD 图；
图 55 为以 P 晶型形式存在的式 I 化合物的 DSC 图；
图 56 为以 P 晶型形式存在的式 I 化合物的 TGA 图；
图 57 为以 B 晶型形式存在的式 I 化合物影响因素试验前后 XRPD 对比图；
图 58 为以 C 晶型形式存在的式 I 化合物影响因素试验前后 XRPD 对比图。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，本发明的实质和范围并不局限于此。

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

实验所用仪器的测试条件：

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲

基亚砷($\text{DMSO-}d_6$)、氘代氯仿(CDCl_3)、氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Agilent SB C18 250×4.6mm 色谱柱)和 Thermo Dionex Ultimate 3000 高压液相色谱仪(Kromasil 100-5-C18 200×4.6mm 色谱柱)。

XRPD 为 X 射线粉末衍射检测: 测定使用 BRUKER D8 型 X 射线衍射仪进行, 具体采集信息: Cu 阳极(40kV, 40mA), Cu-K α 射线 ($\lambda=1.5418\text{\AA}$)。扫描方式: $\theta/2\theta$, 扫描范围: 5-48°。

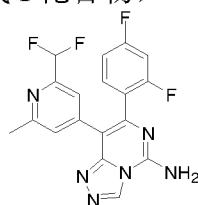
DSC 为差示扫描量热: 测定采用 METTLER TOLEDO DSC 3+示差扫描量热仪, 升温速率 10°C/min, 温度具体范围参照相应图谱(多为 25-300 或 25-350°C), 氮气吹扫速度 50 mL/min。

TGA 为热重分析: 检测采用 METTLER TOLEDO TGA 2 型热重分析仪, 升温速率 10°C/min, 温度具体范围参照相应图谱(多为 25-300°C), 氮气吹扫速度 20 mL/min。

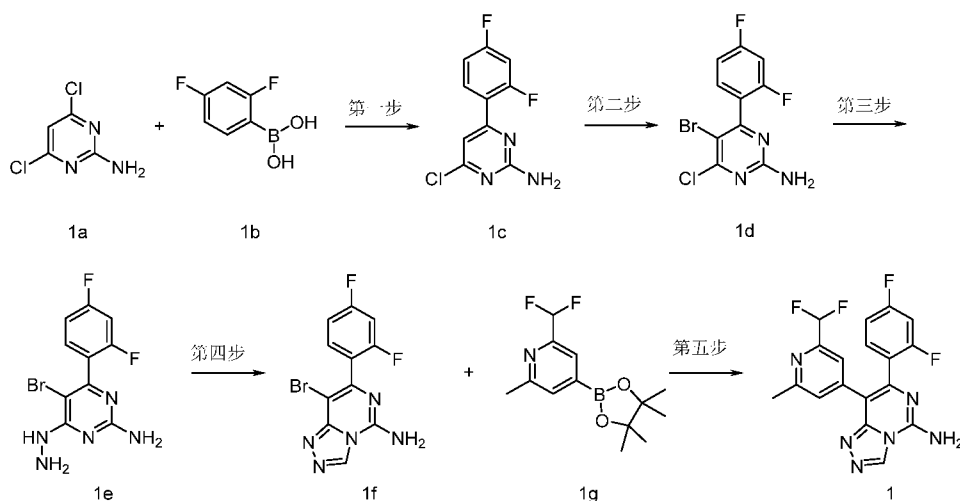
DVS 为动态水分吸附: 检测采用 SMS DVS Advantage, 在 25°C, 湿度变化为 50%-95%-0%-95%-50%, 步进为 10% (最后一步为 5%) (湿度具体范围以相应图谱为准, 此处所列为大多使用方法), 判断标准为 dM/dT 不大于 0.002。

式 I 化合物制备例(申请号为 PCT/CN2018/079086 的申请中实施例 20 的制备方法)
8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 1 (即

式 I 化合物)



式 I 化合物



第一步

4-氯-6-(2,4-二氟苯基)嘧啶-2-胺 **1c**

在氩气氛下，依次将化合物 **1a** (11 g, 63.72 mmol, 韶远科技上海有限公司)、(2,4-二氟苯基)硼酸 **1b** (10.06 g, 63.72 mmol, 上海书亚科技有限公司)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(4.66 g, 6.37 mmol)和碳酸钾(26.42 g, 191.17 mmol)加入 500 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=4:1)的混合溶剂中，90℃条件下，搅拌反应 2 小时。反应液过滤，滤液分液，水相用乙酸乙酯萃取(200 mL×2)，合并有机相，减压浓缩，残余物用硅胶色谱法以洗脱剂体系 A (二氯甲烷/甲醇体系) 纯化，得标题化合物 **1c** (14.04 g, 产率: 91.19%)。

MS m/z (ESI): 242.3 [M+1]

第二步

5-溴-4-氯-6-(2,4-二氟苯基)嘧啶-2-胺 **1d**

将化合物 **1c** (14.04 g, 58.11 mmol)溶于 300 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(11.38 g, 63.92 mmol)，搅拌反应 1 小时。反应液倒入 1 L 水中，搅拌 30 分钟，过滤，收集滤饼，真空干燥，得粗品标题化合物 **1d** (16 g)，产品不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 320.0 [M+1]

第三步

5-溴-4-(2,4-二氟苯基)-6-胍基嘧啶-2-胺 **1e**

将粗品化合物 **1d** (16 g, 49.92 mmol)溶于 250 mL 乙醇中，加入 50 mL 85%水合肼，搅拌反应 17 小时。反应液过滤，滤饼依次用乙醇(20 mL×2)、正己烷(20 mL×2)洗涤，干燥滤饼，得标题化合物 **1e** (12 g, 产率: 76.05%)。

MS m/z (ESI): 316.0 [M+1]

第四步

8-溴-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺 **1f**

将化合物 **1e** (4 g, 12.65 mmol) 和原甲酸(三)乙酯(2.25 g, 15.18 mmol) 溶解于 50 mL 乙醇中, 回流条件下, 搅拌反应 2 小时。停止反应, 冷却至室温, 反应液减压浓缩, 所得残余物用 5 mL 乙醇打浆 0.5 小时, 过滤, 滤饼用无水乙醚(10 mL×2) 洗涤, 干燥滤饼, 得标题化合物 **1f** (3.85 g, 产率: 93.37%)。

MS *m/z* (ESI): 326.2 [M+1]

第五步

8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺 **1**
氩气氛下, 依次将 2-(二氟甲基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶 **1g** (247.56 mg, 919.96 μ mol, 采用专利申请“WO2011095625A1”公开的方法制备而得)、化合物 **1f** (200 mg, 613.31 μ mol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(44.88 mg, 61.33 μ mol)、碳酸钾(254.29 mg, 1.84 mmol) 加入 12 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1) 的混合溶剂中, 加热至 90℃, 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A (二氯甲烷/甲醇体系) 纯化, 所得粗品用高效液相色谱制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 碳酸氢铵, 水, 乙腈) 纯化, 得标题化合物 **1**, 即式 I 化合物 (26 mg, 产率: 11.98%)。

MS *m/z* (ESI): 389.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.44 (brs, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40-7.18 (m, 4H), 6.96-6.69 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)。

式 I 化合物生物活性测试例 (申请号为 PCT/CN2018/079086 的部分测试例)

式 I 化合物对腺苷 A_{2a} 受体 (adenosine A_{2a} receptor, A_{2a}R) cAMP 信号通路, 腺苷 A_{2b} 受体 (adenosine A_{2b} receptor, A_{2b}R) cAMP 信号通路, 腺苷 A₁ 受体 (adenosine A₁ receptor, A₁R) cAMP 信号通路和腺苷 A₃ 受体 (adenosine A₃ receptor, A₃R) cAMP 信号通路抑制活性。

腺苷 A_{2a} 受体

CHO-K1/A_{2a}R 细胞用含有 10% 胎牛血清和 800 μ g/mL 博来霉素的 DMEM/F12 培养基进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞, 用含有 20 mM HEPES 和 0.1% 牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数, 将细胞密度调整为 10⁶ 个/mL。在 384 孔板中每孔加入 5 μ L 细胞悬液, 2.5 μ L 用含有 20 mM HEPES, 0.1% 牛血清白蛋白, 54 μ M 咯利普兰和 2.7 U/mL 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4×浓度的受试化合物, 室温孵育 30 分钟。每孔再加入 2.5 μ L 用含有 20 mM HEPES, 0.1% 牛血清白蛋白, 54 μ M 咯利普兰和

2.7 U/mL 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4×浓度的乙基咪唑，室温孵育 30 分钟。化合物终浓度是：10000，2000，400，80，16，3.2，0.64，0.128，0.0256，0.00512，0.001024 nM，乙基咪唑终浓度是 20 nM。细胞内 cAMP 浓度使用 cAMP 动态 2 试剂盒检测。用 cAMP 裂解缓冲液按 1: 4 的比例分别稀释 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴状化合物(Anti-cAMP-Eu-Cryptate)。每孔加入 5 μ L 稀释后的 cAMP-d2，再加入 5 μ L 稀释后的抗 cAMP-Eu-穴状化合物，室温避光孵育 1 小时。采用 PHERAstar 多功能酶标仪读取 HTRF 信号值。用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值。

腺苷 A₁ 受体

CHO-K1/A₁R 用含有 10% 胎牛血清和 1 mg/mL G418 的 DMEM/F12 培养基进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞，然后用含有 20 mM HEPES 和 0.1% 牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数，将细胞密度调整为 5×10⁵ 个/mL。在 384 孔板中每孔加入 12.5 μ L 细胞悬液，6.25 μ L 用含有 20 mM HEPES，0.1% 牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普兰和 2.7 U/mL 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4×浓度的受试化合物，室温孵育 30 分钟。每孔再加入 6.25 μ L 用含有 20 mM HEPES，0.1% 牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普兰和 2.7 U/mL 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4×浓度的毛喉素和 N6-环戊基腺苷，室温孵育 30 分钟。化合物终浓度是：100000，10000，1000，100，10，1，0.1 和 0 nM，毛喉素的终浓度是 10 μ M，CPA 的终浓度是 10 nM。细胞内 cAMP 浓度使用 cAMP 动态 2 试剂盒检测。用 cAMP 裂解缓冲液按照 1: 4 的比例分别稀释 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴状化合物。每孔加入 12.5 μ L 稀释后的 cAMP-d2，再加入 12.5 μ L 稀释后的抗 cAMP-Eu-穴状化合物，室温避光孵育 1 小时。采用 PHERAstar 多功能酶标仪读取 HTRF 信号值。用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值。

腺苷 A₃ 受体

CHO-K1/A₃R 用含有 10% 胎牛血清和 10 μ g/mL 嘌呤霉素的 DMEM/F12 培养基进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞，用含有 20 mM HEPES 和 0.1% 牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数，将细胞密度调整为 5×10⁵/mL。在 384 孔板中每孔加入 12.5 μ L 细胞悬液，6.25 μ L 用含有 20 mM HEPES，0.1% 牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普兰和 2.7 U/mL 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4×浓度的受试化合物，室温孵育 30 分钟。每孔再加入 6.25 μ L 用含有 20 mM HEPES，0.1% 牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普兰和 2.7 U/mL 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4×浓度的毛喉素和 2Cl-IB-MECA，室温孵育 30 分钟。化合物终浓度是：100000，10000，1000，100，10，1，0.1 和 0 nM，毛喉素的终浓度是 10 μ M，2Cl-IB-MECA 的终浓度是 5 nM。细胞内 cAMP 浓度使用 cAMP 动

态 2 试剂盒检测。用 cAMP 裂解缓冲液按照 1: 4 的比例分别稀释 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴状化合物。每孔加入 12.5 μ L 稀释后的 cAMP-d2, 再加入 12.5 μ L 稀释后的抗 cAMP-Eu-穴状化合物, 室温避光孵育 1 小时。采用 PHERAstar 多功能酶标仪读取 HTRF 信号值。用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值。

腺苷 A_{2b} 受体 (adenosine A_{2b} receptor, A_{2b}R)

CHO-K1/A_{2b}R 用含有 10%胎牛血清和 1 mg/mL G418 的 DMEM/F12 培养基进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞, 用含有 20 mM HEPES 和 0.1%牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数, 将细胞密度调整为 10⁶ 个/mL。在 384 孔板中每孔加入 5 μ L 细胞悬液, 2.5 μ L 用含有 20 mM HEPES, 0.1%牛血清白蛋白, 54 μ M 咯利普兰和 2.7 U/mL 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4 $\times$ 浓度的受试化合物, 室温孵育 30 分钟。每孔再加入 2.5 μ L 用含有 20 mM HEPES, 0.1%牛血清白蛋白, 54 μ M 咯利普兰和 2.7 U/mL 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4 $\times$ 浓度的乙基咪唑(Torcis, 1691/10), 室温孵育 30 分钟。化合物终浓度是: 100000, 10000, 1000, 100, 10, 1, 0.1 和 0 nM, 乙基咪唑终浓度是 1 μ M。细胞内 cAMP 浓度使用 cAMP 动态 2 试剂盒检测。用 cAMP 裂解缓冲液按 1: 4 的比例分别稀释 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴状化合物。每孔加入 5 μ L 稀释后的 cAMP-d2, 再加入 5 μ L 稀释后的抗 cAMP-Eu-穴状化合物, 室温避光孵育 1 小时。采用 PHERAstar 多功能酶标仪读取 HTRF 信号值。用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值。

表 1、式 I 化合物对 A_{2a}R、A₁R 和 A₃R 的抑制活性

化合物	IC ₅₀ /nM (A _{2a} R)	IC ₅₀ /nM (A ₁ R)	IC ₅₀ 比率 (A ₁ R /A _{2a} R)	IC ₅₀ /nM (A ₃ R)	IC ₅₀ 比率 (A ₃ R /A _{2a} R)
式 I 化合物	2.33	519	223	>104	>4.3 $\times 10^3$

表 2、式 I 化合物对 A_{2a}R 和 A_{2b}R 的抑制活性

化合物	IC ₅₀ /nM (A _{2a} R)	IC ₅₀ /nM (A _{2b} R)	IC ₅₀ 比率 (A _{2b} R /A _{2a} R)
式 I 化合物	2.33	522.3	224

式 I 化合物小鼠脑通透性的测定

实验动物操作: C57小鼠4只, 雌性, 12/12小时光/暗调节, 温度24 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C恒温, 湿度50-60%, 自由进食饮水。禁食一夜后分别灌胃给药。给药剂量20 mg/kg, 给药组于给药后0.5 h采血后处死(采血量0.5 ml), 血样置于肝素化试管中, 3500 rpm离心10 min分离血浆, 记

为血浆1，于-80℃保存；处死后的动物心脏灌流生理盐水，去除脑组织中多余血液，取脑组织，滤纸吸干残留的血液，记为脑组织1，-80℃保存。另取3只动物取空白血浆和脑组织2，处理方法同给药组。

血浆蛋白结合平衡透析过程：

1) 样品制备

用 DMSO 溶解药物化合物至 20 mM，得到储备液 I；移取适量储备液 I，用甲醇稀释得到 200 μ M 稀释储备液 II；移取 10 μ L 储备液 II 于 1.5 mL Eppendorf 管中，加入 990 μ L 空白血浆，混匀得到 2 μ M 血浆样品 2 (DMSO 含量 $\leq$ 0.2%)，用于该浓度血浆蛋白结合率的测定。移取上述配好的 50 μ L 血浆样品，记为 T₀，置于-4℃冰箱保存待测。

2) 实验过程

取 RED 装置将平衡透析管插至于 96 孔的底板中。取上述配制好的含待测物血浆样品 2 及相应空白血浆样品 300 μ L，置于红色标记的孔中(plasma chamber)。取 500 μ L pH 7.4 磷酸缓冲盐溶液，置于并排红色标记的另一孔中(buffer chamber)。按上述步骤处理方法，每个化合物每一个浓度为 2 个样本。完毕用封条 (sealing tape) 覆盖 96 孔板，并将整块底板放至热混仪中，以 400 rpm 转速，于 37℃ 平衡 4 h。孵化结束后，从热混仪中取出 96 孔底板装置，完成平衡透析。取 25 μ L 平衡后的血浆样品或透析液样品，加入 25 μ L 相对应的未平衡的不含药的空白磷酸盐缓冲液或不含药的空白血浆，加入内标(乙腈配制)200 μ L，涡旋混合 5 min，离心 10 min (4000 rpm)，取上清液进行 LC/MS/MS 分析。T₀ 样品不经孵化，直接采用上述建立的 LC/MS/MS 法分别测定总药物(plasma chamber)及游离药物(buffer chamber)与内标物色谱峰面积比，计算游离百分率 (f_u plasma %)。

脑组织蛋白结合平衡透析过程：空白脑组织 2 按照稀释因子=11 的比例用 pH7.4 PBS 将脑组织制成空白脑匀浆，加入化合物配制成 2 μ M 脑匀浆，其余与血浆蛋白结合的操作相同，采用建立的 LC/MS/MS 法分别测定总药物(brain homo chamber)及游离药物(buffer chamber)与内标物色谱峰面积比，计算游离百分率 (f_u brain hom%)。

脑通透试验数据计算方法：

1) 采用建立的LC/MS/MS法分别测定小鼠给药后0.5 h的血浆1和脑组织1中的药物浓度，此为总浓度($C_{total, p}$ 和 $C_{total, b}$)；

2) 采用RED Device Inserts装置，用平衡透析法分别测定化合物在小鼠血浆和脑组织中的蛋白结合率，从而计算出游离百分率(f_u plasma %, f_u brain %)；

血浆游离百分率 (f_u plasma %) = $C_{buffer} / C_{plasma} \times 100\%$ ；

脑匀浆游离百分率 (f_u brain hom%) = $C_{buffer} / C_{brain\ hom} \times 100\%$ ；

脑组织游离百分率 ($f_{u, \text{brain}} \%$) = $f_{u, \text{brain hom}} / (Df - (Df - 1) \times f_{u, \text{brain hom}}) \times 100\%$; 此处 $Df=11$

3) 采用以下公式计算血脑通透指数 $Kp\text{-unbound}$ 。

$$Kp, \text{unbound} = \frac{C_{u,b}}{C_{u,p}} = \frac{C_{\text{total},b} \times f_{u,b}}{C_{\text{total},p} \times f_{u,p}} = Kp \times \left(\frac{f_{u,b}}{f_{u,p}} \right)$$

表3、式 I 化合物的血脑通透指数

化合物	血脑通透指数($Kp\text{-unbound}$)
式 I 化合物	0.015

实施例 1 A 晶型的制备

将式 I 化合物(17 mg)加入到 1.5 mL 丙酮中, 搅拌溶清, 室温慢挥发直至大部分溶剂挥干。收集固体, 真空干燥, 得到产物(10 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为 A 晶型, XRPD 谱图如图 1。DSC 谱图如图 2, 吸热峰峰值为 247.16°C, 放热峰峰值 250.40°C; TGA 谱图如图 3。

DVS 表征: 样品在 25°C 的条件下, 在 20.0%RH-80.0%RH 之间, 随着湿度的增加吸水量也在增加, 重量变化为 0.1259%, 引湿增重小于 0.2%, 该样品无或几乎无引湿性。在正常储存条件(即 25°C 湿度 60%), 吸水约为 0.1134%; 在加速试验条件(即湿度 70%), 吸水约为 0.1299%; 在极端条件(即湿度 90%), 吸水约为 0.2097%。DVS 检测前后晶型未转变。DVS 吸湿谱图如图 4, DVS 检测前后 X-射线粉末衍射对比谱图如图 5。

表 4. A 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	4.985	17.71212	42.4
峰 2	10.167	8.69336	100.0
峰 3	10.698	8.26342	5.0
峰 4	12.693	6.96861	1.2
峰 5	13.528	6.54001	2.0
峰 6	15.393	5.75163	43.3
峰 7	16.605	5.33466	1.2
峰 8	20.170	4.39895	1.3
峰 9	20.580	4.31221	2.0
峰 10	21.382	4.15237	4.9
峰 11	22.678	3.91781	8.1

峰 12	23.612	3.76487	7.8
峰 13	24.048	3.69759	3.9
峰 14	24.704	3.60099	3.4
峰 15	25.227	3.52750	4.8
峰 16	25.880	3.43987	3.7
峰 17	26.651	3.34215	20.1
峰 18	27.364	3.25659	23.4
峰 19	30.559	2.92300	8.3
峰 20	30.581	2.92093	8.8
峰 21	31.154	2.86852	8.6
峰 22	32.527	2.75056	1.3

实施例 2 A 晶型的制备

按对比例 1 的方法合成得到的粗品式 I 化合物(12 g)采用 combiflash 制备纯化(流动相: DCM: MeOH 梯度淋洗), 洗脱液减压浓缩, 将得到的固体使用 DCM 和 MeOH 混合溶剂转移到小单口瓶中, 固体未全溶, 减压浓缩, 得到产物(1.42 g)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 A 晶型。

实施例 3 A 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型 (50 mg)加入到 0.5 mL 水中, 室温打浆 72 小时。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(40 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 A 晶型。

实施例 4 B 晶型的制备

按对比例 1 的方法合成得到的粗品式 I 所示化合物(21 g)采用 combiflash 制备纯化(流动相: DCM: MeOH 梯度淋洗), 洗脱液减压浓缩, 将得到的固体使用 DCM 和 MeOH 混合溶剂转移到小单口瓶中, 固体全溶, 减压浓缩, 得到产物(2.68 g)。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为 B 晶型, XRPD 谱图如图 6。DSC 谱图如图 7, 第一放热峰峰值 219.39℃, 吸热峰峰值: 256.51℃, 第二放热峰峰值 259.65℃; TGA 谱图如图 8。

DVS 表征: 样品在 25℃的条件下, 在 20.0%RH-80.0%RH 之间, 随着湿度的增加吸水量也在增加, 重量变化为 0.1747%, 引湿增重小于 0.2%, 该样品无或几乎无引湿性。在正常储存条件(即 25℃ 湿度 60%), 吸水约为 0.1771%; 在加速试验条件(即湿度 70%),

吸水约为 0.2044%；在极端条件（即湿度 90%），吸水约为 0.2948%。DVS 检测前后晶型未转变。DVS 吸湿谱图如图 9，DVS 检测前后 X-射线粉末衍射对比谱图如图 10。

表 5、B 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	7.953	11.10848	100.0
峰 2	9.549	9.25504	8.7
峰 3	11.138	7.93782	61.6
峰 4	11.976	7.38404	15.1
峰 5	13.618	6.49707	53.9
峰 6	16.256	5.44825	61.8
峰 7	17.985	4.92824	97.1
峰 8	18.949	4.67963	41.5
峰 9	20.207	4.39110	31.5
峰 10	20.588	4.31062	49.0
峰 11	21.924	4.05081	45.6
峰 12	22.853	3.88818	34.1
峰 13	24.285	3.66203	17.1
峰 14	25.227	3.52743	13.8
峰 15	27.587	3.23082	13.6
峰 16	28.628	3.11567	11.1
峰 17	30.525	2.92620	12.4
峰 18	32.645	2.74085	11.1
峰 19	34.100	2.62717	2.0

实施例 5 B 晶型的制备

将式 I 化合物(50 mg)加入到 1.5 mL 异丙醇中，升温至 80℃，搅拌溶清，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，室温搅拌 16 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物 (33.9 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 6 B 晶型的制备

将式 I 化合物(50 mg)加入到 1.5 mL 四氢呋喃中，升温至 66℃，搅拌溶清，继续搅拌

30 分钟，缓慢降至室温，室温搅拌 16 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(32.2 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 7 B 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型 (40 mg)加入到 0.5 mL 四氢呋喃中，室温打浆 4 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(31.8 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 8 B 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL 二氯甲烷中，升温至 50℃不溶，，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温搅拌 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(6.5 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 9 B 晶型的制备

将式 I 化合物(100 mg)加入到 3 mL 二氯甲烷中，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(78 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 10 B 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 1 mL 1,2-二氯乙烷中，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(6.8 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 11 B 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL1,2-二氯乙烷中，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温搅拌 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(7.0 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 12 B 晶型的制备

将式 I 化合物(50 mg)加入到 0.5 mL 正丙醇中，室温打浆 3 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(33 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 13 B 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.6 mL 丙酮中, 搅拌溶清, 室温下缓慢挥发析晶, 得到产物(9.0 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 B 晶型。

实施例 14 B 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.2 mL 10%水/丙酮中, 搅拌溶清, 室温下缓慢挥发析晶, 得到产物(8.6 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 B 晶型。

实施例 15 B 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型 (40 mg)加入到 1 mL 异丙醇中, 室温打浆 4 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(25.6 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 B 晶型。

实施例 16 B 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型 (40 mg)加入到 1 mL 1,4-二氧六环中, 室温打浆 4 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(34.3 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 B 晶型。

实施例 17 B 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型 (40 mg)加入到 1.5 mL 二氯甲烷中, 室温打浆 4 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(37.2 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 B 晶型。

实施例 18 B 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型 (40 mg)加入到 1 mL 丙酮中, 室温打浆 4 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(19.6 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 B 晶型。

实施例 19 C 晶型的制备

将式 I 化合物(50 mg)加入到 1.5 mL 乙腈中, 升温至 80℃, 搅拌溶清, 继续搅拌 30 分钟, 缓慢降至室温, 室温搅拌 16 小时。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物 (32.4 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为 C 晶型, XRPD 谱图如图 11。DSC 谱图如图 12, 吸热峰峰值: 250.92℃, 放热峰峰值 253.18℃; TGA 谱图如图 13。

DVS 表征：样品在 25℃ 的条件下，在 20.0%RH-80.0%RH 之间，随着湿度的增加吸水量也在增加，重量变化为 0.1222%，引湿增重小于 0.2%，该样品无或几乎无引湿性。在正常储存条件(即 25℃ 湿度 60%)，吸水约为 0.1147%；在加速试验条件(即湿度 70%)，吸水约为 0.1243%；在极端条件（即湿度 90%），吸水约为 0.2238%。DVS 检测前后晶型未转变。DVS 吸湿谱图如图 14，DVS 检测前后 X-射线粉末衍射谱图如图 15。

表 6、C 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	6.386	13.83038	5.5
峰 2	6.437	13.71932	6.4
峰 3	7.901	11.18140	10.9
峰 4	9.405	9.39615	4.2
峰 5	10.112	8.74024	5.2
峰 6	12.285	7.19879	100.0
峰 7	12.836	6.89121	31.9
峰 8	14.372	6.15795	17.8
峰 9	14.755	5.99911	11.0
峰 10	15.810	5.60087	7.8
峰 11	16.309	5.43078	12.5
峰 12	17.355	5.10550	10.6
峰 13	17.813	4.97547	18.1
峰 14	18.557	4.77744	26.0
峰 15	19.463	4.55718	8.7
峰 16	20.665	4.29463	43.7
峰 17	21.668	4.09817	19.9
峰 18	23.153	3.83851	47.1
峰 19	23.645	3.75976	11.8
峰 20	24.996	3.55946	10.9
峰 21	27.028	3.29635	13.8
峰 22	27.722	3.21540	6.0
峰 23	28.824	3.09492	10.7
峰 24	30.557	2.92321	4.0

峰 25	31.233	2.86149	3.9
峰 26	32.127	2.78382	3.4

实施例 20 C 晶型的制备

将式 I 化合物(17 mg)加入到 0.5 mL 二氯甲烷和甲醇(V:V=1:1)的混合溶剂中,搅拌溶清,室温慢挥发析出固体。取部分样品检测单晶,分子立体结构椭球图如图 16;取部分样品经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 21 C 晶型的制备

将式 I 化合物(100 mg)加入到 2 mL 乙酸乙酯中,升温至 70℃,搅拌 30 分钟,溶液先溶清后有固体析出,缓慢降至室温,室温搅拌 1 小时。反应液过滤,收集滤饼,真空干燥,得到产物(43.9 mg)。经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 22 C 晶型的制备

将式 I 化合物(100 mg)加入到 1 mL 乙醇中,升温至 70℃,搅拌溶清,滴加 2 mL 水,有轻微浑浊搅拌后又溶清,缓慢降至室温,室温搅拌 1 小时。反应液过滤,收集滤饼,真空干燥,得到产物(68.4 mg)。经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 23 C 晶型的制备

将式 I 化合物(200 mg)加入到 2 mL 甲醇中,升温至回流,搅拌溶清,滴加 1.5 mL 水,开始出现浑浊,继续搅拌未溶清,回流状态继续搅拌 30 分钟,缓慢降至室温,室温搅拌 16 小时。反应液过滤,收集滤饼,真空干燥,得到产物(125 mg)。经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 24 C 晶型的制备

将式 I 化合物(200 mg)加入到 4 mL 异丙醇中,升温至回流,搅拌溶清,滴加 5 mL 水,未出现浑浊,回流状态继续搅拌 30 分钟,缓慢降至室温,室温搅拌 16 小时。反应液过滤,收集滤饼,真空干燥,得到产物(96 mg)。经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 25 C 晶型的制备

将式 I 化合物(200 mg)加入到 2.4 mL 乙醇中,升温至回流,搅拌溶清,滴加 4 mL 水,出现浑浊,继续搅拌未溶清,回流状态继续搅拌 30 分钟,缓慢降至室温,室温搅拌 16 小时。反应液过滤,收集滤饼,真空干燥,得到产物(158 mg)。经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 26 C 晶型的制备

将式 I 化合物(200 mg)加入到 8 mL 乙酸乙酯中,升温至回流,搅拌溶清,滴加 4 mL 正庚烷,出现浑浊,继续搅拌未溶清,回流状态继续搅拌 30 分钟,缓慢降至室温,室温搅拌 2 小时。反应液过滤,收集滤饼,真空干燥,得到产物(135 mg)。经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 27 C 晶型的制备

将粗品式 I 化合物(200 mg)加入到 1.4 mL 乙醇中,升温至回流,搅拌溶清,回流状态继续搅拌 30 分钟,缓慢降至室温,室温搅拌 16 小时。反应液过滤,收集滤饼,真空干燥,得到产物(85 mg)。经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 28 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 1 mL 水中,室温打浆 2 天。反应液过滤,收集滤饼,真空干燥,得到产物(6.1 mg)。经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 29 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL 水中,升温至 50℃不溶,继续搅拌 30 分钟,缓慢降至室温,再升温至 50℃半小时,缓慢降至室温,室温打浆 2 天。反应液过滤,收集滤饼,真空干燥,得到产物(6.9 mg)。经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 30 C 晶型的制备

将式 I 化合物(50 mg)加入到 0.5 mL 异丙醇中,室温打浆 3 天。反应液过滤,收集滤饼,真空干燥,得到产物(32 mg)。经 X-射线粉末衍射检测,该产物为 C 晶型。

实施例 31 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 1 mL 乙酸乙酯中,大部分化合物溶解,室温打浆 2 天后

溶清，缓慢挥发析晶，得到产物(8.5 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 32 C 晶型的制备

将式 I 化合物(100 mg)加入到 2 mL 乙酸乙酯中，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(62 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 33 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 1 mL 甲基叔丁基醚中，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(6.0 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 34 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL 甲基叔丁基醚中，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(5.5 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 35 C 晶型的制备

将式 I 化合物(50 mg)加入到 1 mL 乙腈中，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(31 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 36 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 40 μ L 二甲基亚砷中溶解，室温下缓慢挥发析晶。离心，收集固体，得到产物(4.2 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 37 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 1 mL 异戊醇中，室温打浆 2 天。离心，收集固体，得到产物(5.2 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 38 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL 异戊醇中，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，

缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。离心，收集固体，得到产物(5.0 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 39 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.3 mL 10%水/甲醇中溶解，室温下缓慢挥发析晶。离心，收集固体，得到产物(5.3 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 40 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 1 mL 乙酸乙酯/正庚烷 (1:1) 中，室温打浆 2 天。离心，收集固体，得到产物(5.1 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 41 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL 乙酸乙酯/正庚烷 (1:1) 中，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。离心，收集固体，得到产物(4.5 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 42 C 晶型的制备

将式 I 化合物(50 mg)加入到 1 mL 4-甲基-2-戊酮中，室温打浆 3 天。离心，收集固体，得到产物(31 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 43 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 1 mL 甲醇/水 (1:1) 中，室温打浆 2 天。离心，收集固体，得到产物(5.4 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 44 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL 甲醇/水 (1:1) 中，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。离心，收集固体，得到产物(4.9 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 45 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL 乙酸丁酯中，室温打浆 2 天。离心，收集固体，

得到产物(5.7 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 46 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 1 mL 环己烷中, 室温打浆 2 天。离心, 收集固体, 得到产物(6.7 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 47 C 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL 环己烷中, 升温至 50℃不溶, 继续搅拌 30 分钟, 缓慢降至室温, 再升温至 50℃半小时, 缓慢降至室温, 室温打浆 2 天。离心, 收集固体, 得到产物(4.2 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 48 C 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型 (40 mg)加入到 1.5 mL 异丙醚中, 室温打浆 4 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(12 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 49 C 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型 (40 mg)加入到 0.5 mL 乙酸乙酯中, 室温打浆打浆 4 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(27.6 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 50 C 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型 (40 mg)加入到 0.5 mL 乙醇中, 室温打浆打浆 4 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(16.3 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 51 C 晶型的制备

将式 I 化合物 C 晶型 (400 mg)加入到 10 mL 4-甲基-2-戊酮中, 室温打浆 3.5 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(290 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 52 C 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型 (40 mg) 加入到 0.5 mL 乙腈中, 室温打浆 3.5 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(26 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 53 C 晶型的制备

将式 I 化合物 C 晶型 (100 mg) 加入到 1 mL 水中, 室温打浆 3 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(80 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 54 C 晶型的制备

将式 I 化合物 G 并 C 混晶(50 mg)加入到 1 mL 乙醇和水(V:V=1:1)混合溶剂中, 室温打浆 2 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(38 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 55 C 晶型的制备

将式 I 化合物 G 并 C 混晶(50 mg)加入到 2.5 mL 乙酸丁酯中, 室温打浆 2 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(35 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 C 晶型。

实施例 56 D 晶型的制备

将式 I 化合物(40 mg)加入到 1 mL 乙酸异丙酯中, 室温打浆 4 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(39.3 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为 D 晶型, XRPD 谱图如图 17。DSC 谱图如图 18, 第一吸热峰峰值 77.43℃, 第二吸热峰峰值 125.41℃, 第一放热峰峰值 217.56℃, 第三吸热峰峰值: 254.09℃, 第二放热峰峰值 256.87℃; TGA 谱图如图 19。

DVS 表征: 样品在 25℃的条件下, 在 20.0%RH-80.0%RH 之间, 随着湿度的增加吸水量也在增加, 重量变化为 0.666%, 引湿增重小于 2%但不小于 0.2%, 该样品略有引湿性。在正常储存条件(即 25℃ 湿度 60%), 吸水约为 0.556%; 在加速试验条件(即湿度 70%), 吸水约为 0.703%; 在极端条件(即湿度 90%), 吸水约为 1.063%。DVS 检测后晶型未发生转变。DVS 谱图如图 20, DVS 检测前后 X-射线粉末衍射对比谱图如图 21。

表 7、D 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	6.084	14.51502	100.0

峰 2	7.308	12.08598	38.3
峰 3	10.195	8.66987	7.4
峰 4	12.665	6.98393	17.0
峰 5	15.285	5.79205	59.8
峰 6	16.354	5.41587	10.3
峰 7	16.459	5.38163	11.3
峰 8	18.266	4.85312	8.4
峰 9	19.607	4.52399	3.0
峰 10	20.481	4.33287	53.3
峰 11	21.083	4.21058	10.9
峰 12	21.800	4.07362	8.6
峰 13	22.699	3.91425	13.9
峰 14	24.387	3.64696	5.9
峰 15	25.514	3.48843	11.7
峰 16	26.160	3.40376	5.0
峰 17	27.327	3.26090	8.4
峰 18	28.471	3.13247	5.2
峰 19	29.227	3.05312	5.9
峰 20	30.202	2.95677	8.6
峰 21	31.219	2.86274	2.1

实施例 57 D 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL 乙酸异丙酯中，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(5.8 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 58 E 晶型的制备

将式 I 化合物(40 mg)加入到 0.5 mL 乙腈中，室温打浆 4 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(29.7 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 E 晶型，XRPD 谱图如图 22。DSC 检测谱图如图 23，第一吸热峰峰值 126.27℃，第二吸热峰峰值为

254.49℃，放热峰峰值 257.82℃；TGA 谱图如图 24。

表 8、E 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	7.054	12.52094	13.1
峰 2	7.244	12.19278	6.9
峰 3	8.944	9.87882	10.3
峰 4	11.059	7.99440	12.2
峰 5	11.521	7.67441	26.2
峰 6	13.813	6.40596	6.0
峰 7	14.993	5.90407	100.0
峰 8	16.313	5.42944	6.2
峰 9	17.852	4.96472	7.6
峰 10	19.208	4.61704	3.3
峰 11	19.811	4.47791	3.8
峰 12	21.265	4.17496	3.8
峰 13	22.653	3.92210	12.9
峰 14	22.994	3.86475	13.2
峰 15	23.921	3.71707	6.6
峰 16	24.548	3.62340	19.6
峰 17	25.382	3.50627	8.8
峰 18	25.878	3.44015	5.7
峰 19	26.521	3.35816	3.0
峰 20	29.300	3.04572	4.0
峰 21	30.832	2.89778	3.0
峰 22	32.474	2.75486	4.7

实施例 59 E 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 1 mL 硝基甲烷中，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(5.9 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 E 晶型。

实施例 60 E 晶型的制备

将式 I 化合物(10 mg)加入到 0.5 mL 硝基甲烷中, 升温至 50℃不溶, 继续搅拌 30 分钟, 缓慢降至室温, 再升温至 50℃半小时, 缓慢降至室温, 室温打浆 2 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(5.9 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 E 晶型。

实施例 61 F 晶型的制备

将式 I 化合物(40 mg)加入到 1 mL 4-甲基-2-戊酮中, 室温打浆 4 天。反应液过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到产物(29.9 mg)。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为 F 晶型, XRPD 谱图如图 25。DSC 谱图如图 26, 第一吸热峰峰值 157.22℃, 第一放热峰峰值为 161.94℃, 第二吸热峰峰值为 249.50℃, 第二放热峰峰值 253.58℃; TGA 谱图如图 27。

表 9、F 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	6.822	12.94711	64.0
峰 2	8.156	10.83162	62.7
峰 3	8.903	9.92470	28.5
峰 4	10.334	8.55343	28.2
峰 5	11.266	7.84775	11.9
峰 6	12.306	7.18683	10.9
峰 7	12.959	6.82595	10.0
峰 8	14.521	6.09490	40.3
峰 9	15.044	5.88440	10.5
峰 10	16.270	5.44352	100.0
峰 11	18.314	4.84045	13.4
峰 12	19.501	4.54845	8.6
峰 13	20.985	4.22991	27.5
峰 14	21.684	4.09522	8.5
峰 15	22.176	4.00530	4.7
峰 16	22.889	3.88213	7.1
峰 17	23.526	3.77856	10.8
峰 18	24.239	3.66898	66.0
峰 19	25.044	3.55280	27.0
峰 20	25.615	3.47489	12.4

峰 21	26.686	3.33786	7.6
峰 22	27.536	3.23666	7.4
峰 23	28.383	3.14204	2.1
峰 24	29.804	2.99530	18.3
峰 25	31.013	2.88127	2.8

实施例 62 G 晶型的制备

将粗品式 I 化合物(6.67 g)加入到 67 mL 异丙醇中，升温至回流，回流状态下继续搅拌 1 小时，反应液溶清，加入 67 mg 晶种(C 晶型)，搅拌不溶清，缓慢降至室温，室温搅拌 1 小时。反应液过滤，滤饼用 6 mL 异丙醇漂洗，收集滤饼，真空干燥，得到产物(3.13 g)。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 G 晶型，XRPD 谱图如图 28。DSC 谱图如图 29，第一放热峰峰值 195.54℃，第二放热峰峰值为 260.97℃，吸热峰峰值为 258.74℃；TGA 谱图如图 30。

表 10、G 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	6.304	14.00907	5.6
峰 2	6.706	13.16938	100.0
峰 3	7.865	11.23188	33.5
峰 4	11.064	7.99034	1.1
峰 5	12.286	7.19865	2.4
峰 6	16.373	5.40949	7.3
峰 7	18.840	4.70636	1.8
峰 8	21.764	4.08023	2.1
峰 9	23.986	3.70705	3.2
峰 10	25.692	3.46468	2.8
峰 11	27.524	3.23810	1.8
峰 12	32.236	2.77469	1.9

实施例 63 H 晶型的制备

将式 I 化合物约 100 mg，加 2-丁酮 2.5 ml 溶解，室温下缓慢挥发析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 H 晶型，XRPD 谱图如图 31。DSC 谱图如图

32, 第一吸热峰峰值 106.90℃, 第二吸热峰峰值 253.57℃, 放热峰峰值为 256.23℃; TGA 谱图如图 33。

表 11、H 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	4.695	18.80622	3.8
峰 2	5.938	14.87203	80.8
峰 3	6.514	13.55902	88.7
峰 4	8.860	9.97321	78.1
峰 5	11.414	7.74654	17.8
峰 6	13.931	6.35195	13.2
峰 7	14.565	6.07660	9.2
峰 8	15.555	5.69210	7.1
峰 9	16.703	5.30333	3.6
峰 10	17.582	5.04024	12.4
峰 11	18.259	4.85496	15.5
峰 12	19.298	4.59565	22.4
峰 13	21.426	4.14377	100.0
峰 14	22.612	3.92913	11.6
峰 15	23.438	3.79255	38.4
峰 16	24.418	3.64252	11.0
峰 17	25.296	3.51805	24.7
峰 18	27.101	3.28762	7.0
峰 19	28.338	3.14690	4.8
峰 20	29.103	3.06591	6.2
峰 21	30.645	2.91499	9.9
峰 22	31.480	2.83961	3.6
峰 23	33.604	2.66482	1.4

实施例 64 H 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg, 加乙醇 0.5 ml 溶解, 室温下缓慢挥发析晶, 得到产物。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 H 晶型。

实施例 65 H 晶型的制备

将式 I 化合物约 20 mg，加乙醇 0.6 ml，升温至 50℃ 不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃ 半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 H 晶型。

实施例 66 H 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加丙二醇甲醚 0.1 ml 溶解，室温下缓慢挥发析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 H 晶型。

实施例 67 H 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加 7% 水/乙醇 0.4 ml 溶解，室温下缓慢挥发析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 H 晶型。

实施例 68 H 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加乙酸乙酯/乙醇 (1:1) 0.25 ml 溶解，室温下缓慢挥发析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 H 晶型。

实施例 69 H 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加乙腈/甲醇 (1:1) 0.1 ml 溶解，室温下缓慢挥发析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 H 晶型。

实施例 70 H 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加 N,N-二甲基甲酰胺 20 μ L 溶解，室温下缓慢挥发析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 H 晶型。

实施例 71 J 晶型的制备

将式 I 化合物约 100 mg，加对二甲苯 3 mL，室温打浆 2 天，离心，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 J 晶型，XRPD 谱图如图 34。DSC 谱图如图 35，第一吸热峰峰值 175.35℃，第二吸热峰峰值 257.04℃，放热峰峰值为 259.80℃；TGA 谱图如图 36。

表 12、J 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	6.938	12.73100	100.0
峰 2	10.293	8.58755	17.0
峰 3	10.620	8.32325	9.2
峰 4	11.345	7.79324	40.1
峰 5	15.342	5.77066	27.2
峰 6	16.132	5.48994	37.9
峰 7	16.716	5.29925	93.4
峰 8	17.922	4.94545	13.8
峰 9	18.589	4.76947	70.7
峰 10	19.726	4.49703	50.2
峰 11	20.878	4.25140	48.7
峰 12	21.233	4.18108	54.5
峰 13	22.090	4.02070	1.7
峰 14	22.933	3.87483	12.1
峰 15	23.626	3.76272	15.9
峰 16	23.948	3.71290	58.5
峰 17	25.108	3.54386	17.2
峰 18	26.167	3.40286	23.2
峰 19	27.448	3.24690	16.6
峰 20	28.004	3.18364	20.5
峰 21	28.431	3.13684	25.4
峰 22	28.737	3.10410	32.1
峰 23	29.779	2.99782	5.7
峰 24	31.136	2.87015	6.8
峰 25	31.880	2.80489	3.2
峰 26	32.933	2.71758	12.5
峰 27	34.164	2.62239	8.4
峰 28	36.879	2.43532	4.1

峰 29	38.004	2.36575	1.2
------	--------	---------	-----

实施例 72 J 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加对二甲苯 0.5 ml，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 J 晶型。

实施例 73 K 晶型的制备

将式 I 化合物约 100 mg，加正庚烷 3 mL 不溶，室温打浆 2 天，离心，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 K 晶型，XRPD 谱图如图 37。DSC 谱图如图 38，第一吸热峰峰值 104.06℃，第二吸热峰峰值 254.89℃，放热峰峰值为 257.21℃；TGA 谱图如图 39。

表 13、K 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	6.803	12.98257	100.0
峰 2	10.315	8.56928	8.6
峰 3	10.699	8.26217	16.3
峰 4	11.277	7.84036	19.4
峰 5	12.346	7.16373	7.0
峰 6	12.867	6.87483	2.5
峰 7	16.478	5.37546	63.3
峰 8	18.414	4.81437	27.1
峰 9	19.520	4.54389	10.9
峰 10	21.039	4.21911	39.5
峰 11	21.813	4.07117	8.2
峰 12	22.860	3.88708	5.6
峰 13	23.619	3.76378	33.6
峰 14	25.075	3.54845	6.2
峰 15	25.718	3.46122	10.0
峰 16	27.193	3.27673	4.7
峰 17	27.752	3.21197	10.2

峰 18	28.333	3.14743	21.8
峰 19	32.384	2.76231	7.3
峰 20	33.853	2.64573	2.7

实施例 74 K 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加正庚烷 0.5 ml，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 K 晶型。

实施例 75 L 晶型的制备

将式 I 化合物约 50 mg，加 1,4-二氧六环 1.5 ml 不溶，室温打浆 2 天，离心，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 L 晶型，XRPD 谱图如图 40。DSC 谱图如图 41，第一吸热峰峰值 138.95℃，第一放热峰峰值为 206.73℃，第二吸热峰峰值为 259.47℃，第二放热峰峰值 262.28℃；TGA 谱图如图 42。

表 14、L 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	6.805	12.97913	100.0
峰 2	10.158	8.70093	7.9
峰 3	10.682	8.27529	7.7
峰 4	11.278	7.83909	11.6
峰 5	15.195	5.82620	4.8
峰 6	16.040	5.52099	9.2
峰 7	16.518	5.36235	97.9
峰 8	18.364	4.82742	28.5
峰 9	19.550	4.53696	19.3
峰 10	20.620	4.30404	40.8
峰 11	21.261	4.17568	21.8
峰 12	21.725	4.08745	14.5
峰 13	22.537	3.94198	3.8
峰 14	23.604	3.76617	45.6
峰 15	24.573	3.61986	9.4

峰 16	25.761	3.45552	17.4
峰 17	27.057	3.29284	7.3
峰 18	27.805	3.20594	11.3
峰 19	28.262	3.15514	21.7
峰 20	28.396	3.14062	16.7
峰 21	30.822	2.89871	2.6
峰 22	32.388	2.76203	14.8
峰 23	33.835	2.64711	9.2
峰 24	36.218	2.47824	3.7
峰 25	37.261	2.41125	1.7

实施例 76 L 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加四氢呋喃 1.5 ml，搅拌溶清，室温下缓慢挥发溶剂析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 L 晶型。

实施例 77 L 晶型的制备

将式 I 化合物约 100 mg，加四氢呋喃 3 mL，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 L 晶型。

实施例 78 L 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加 1,4-二氧六环 0.5 mL，升温至 50℃不溶，继续搅拌 30 分钟，缓慢降至室温，再升温至 50℃半小时，缓慢降至室温，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 L 晶型。

实施例 79 M 晶型的制备

将式 I 化合物约 100 mg，加甲醇 1.5 mL 溶解，室温下缓慢挥发析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 M 晶型，XRPD 谱图如图 43。DSC 谱图如图 44，第一吸热峰峰值 89.61℃，第二吸热峰峰值 254.62℃，放热峰峰值为 258.26℃；TGA 谱图如图 45。

表 15、M 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	7.757	11.38871	3.2
峰 2	8.419	10.49365	63.0
峰 3	9.906	8.92186	19.7
峰 4	10.344	8.54536	6.2
峰 5	12.359	7.15611	4.0
峰 6	13.686	6.46515	7.8
峰 7	14.097	6.27755	7.7
峰 8	14.968	5.91422	6.6
峰 9	16.265	5.44537	13.0
峰 10	17.061	5.19289	100.0
峰 11	17.785	4.98328	15.2
峰 12	19.525	4.54274	21.7
峰 13	19.798	4.48068	20.9
峰 14	21.236	4.18059	11.8
峰 15	21.979	4.04091	10.6
峰 16	22.686	3.91642	39.9
峰 17	23.743	3.74442	4.9
峰 18	25.078	3.54813	12.4
峰 19	25.456	3.49618	17.4
峰 20	26.030	3.42038	10.5
峰 21	26.512	3.35933	20.8
峰 22	26.948	3.30592	2.9
峰 23	27.759	3.21116	8.2
峰 24	28.561	3.12283	1.3
峰 25	29.273	3.04840	12.2
峰 26	29.942	2.98182	6.9
峰 27	30.360	2.94177	13.4
峰 28	31.845	2.80782	2.8
峰 29	33.805	2.64940	2.0

峰 30	35.071	2.55659	7.1
峰 31	35.595	2.52020	4.2
峰 32	37.904	2.37177	1.5
峰 33	45.322	1.99935	4.8

实施例 80 N 晶型的制备

将式 I 化合物约 100 mg，加入硝基甲烷 3 mL，室温打浆 2 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 N 晶型，XRPD 谱图如图 46。DSC 谱图如图 47，第一吸热峰峰值 106.07℃，第二吸热峰峰值 162.39℃，第一放热峰峰值为 170.48℃，第三吸热峰峰值为 249.21℃，第二放热峰峰值 251.61℃；TGA 谱图如图 48。

表 16、N 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	6.587	13.40890	34.4
峰 2	7.640	11.56169	3.4
峰 3	9.559	9.24506	6.9
峰 4	11.023	8.01981	5.0
峰 5	12.134	7.28815	4.9
峰 6	13.320	6.64174	100.0
峰 7	16.862	5.25366	2.1
峰 8	17.312	5.11830	8.3
峰 9	18.158	4.88161	7.6
峰 10	20.615	4.30494	2.4
峰 11	21.491	4.13155	3.3
峰 12	21.747	4.08346	4.2
峰 13	22.641	3.92421	10.7
峰 14	23.080	3.85054	9.6
峰 15	24.143	3.68332	5.0
峰 16	25.075	3.54849	7.3
峰 17	26.498	3.36104	2.9
峰 18	27.046	3.29418	2.6

峰 19	27.848	3.20114	1.7
峰 20	29.291	3.04666	2.0
峰 21	31.331	2.85276	2.0

实施例 81 O 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加异丙醇 1 mL，大部分溶解，室温打浆 2 天溶清，缓慢挥发溶剂析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 O 晶型，XRPD 谱图如图 49。DSC 谱图如图 50，第一放热峰峰值为 195.29℃，吸热峰峰值为 258.71℃，第二放热峰峰值 260.52℃；TGA 谱图如图 51。

DVS 表征：样品在 25℃的条件下，在 20.0%RH-80.0%RH 之间，随着湿度的增加吸水量也在增加，重量变化为 0.1255%，引湿增重小于 0.2%，该样品无或几乎无引湿性。在正常储存条件（即 25℃ 湿度 60%），吸水约为 0.1076 %；在加速试验条件（即湿度 70%），吸水约为 0.1350%；在极端条件（即湿度 90%），吸水约为 0.2271%。DVS 检测后晶型未发生转变。DVS 谱图如图 52，DVS 检测前后 X-射线粉末衍射对比谱图如图 53。

表 17、O 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	7.261	12.16449	4.1
峰 2	7.885	11.20308	100.0
峰 3	9.411	9.38996	1.7
峰 4	11.113	7.95530	3.7
峰 5	12.357	7.15739	10.8
峰 6	13.632	6.49067	2.0
峰 7	14.386	6.15200	1.5
峰 8	17.108	5.17890	2.5
峰 9	17.921	4.94567	6.3
峰 10	18.927	4.68498	13.7
峰 11	20.484	4.33233	7.6
峰 12	20.600	4.30805	7.0
峰 13	21.781	4.07717	2.3
峰 14	22.904	3.87967	4.9
峰 15	24.101	3.68972	14.3

峰 16	24.062	3.69560	14.1
峰 17	28.940	3.08276	3.6

实施例 82 O 晶型的制备

将式 I 化合物约 10 mg，加正丙醇 0.6 mL，搅拌溶清，室温下缓慢挥发析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 O 晶型。

实施例 83 O 晶型的制备

将式 I 化合物约 20 mg，加丙酮 1.2 mL，升温至 50℃，搅拌溶清，缓慢降至室温，溶液过滤，收集滤液，室温下缓慢挥发析晶，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 O 晶型。

实施例 84 P 晶型的制备

将式 I 化合物 B 晶型约 150 mg，加 4-甲基-2-戊酮 3 mL，室温打浆 4 天。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 P 晶型，XRPD 谱图如图 54。DSC 谱图如图 55，第一吸热峰峰值 121.49℃，第二吸热峰峰值 254.40℃，放热峰峰值为 256.84℃；TGA 谱图如图 56。

表 18、P 晶型的特征峰

序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	6.780	13.02723	100.0
峰 2	10.661	8.29184	18.8
峰 3	11.005	8.03356	16.4
峰 4	11.939	7.40694	5.4
峰 5	13.537	6.53574	78.9
峰 6	15.077	5.87141	7.8
峰 7	16.456	5.38263	9.1
峰 8	18.267	4.85266	23.6
峰 9	19.158	4.62898	6.5
峰 10	19.461	4.55759	11.8
峰 11	20.851	4.25679	22.5
峰 12	21.075	4.21198	61.6

峰 13	21.835	4.06707	21.7
峰 14	22.561	3.93795	16.4
峰 15	23.195	3.83170	5.8
峰 16	24.119	3.68696	7.9
峰 17	24.714	3.59946	11.7
峰 18	25.726	3.46018	7.7
峰 19	26.661	3.34086	12.8
峰 20	27.337	3.25983	9.5
峰 21	27.960	3.18860	4.3
峰 22	28.372	3.14318	9.7
峰 23	30.430	2.93513	3.4
峰 24	32.498	2.75293	9.4
峰 25	33.749	2.65370	4.4
峰 26	36.142	2.48325	1.1

实施例 85 A 晶型、B 晶型和 C 晶型混合晶浆实验

将式 I 所示化合物晶型 A(7.2 mg)、晶型 B(7.3 mg)和晶型 C(7.3 mg)加入到 0.6 mL 二氧六环中，室温打浆 140 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 86 A 晶型、B 晶型和 C 晶型混合晶浆实验

将式 I 所示化合物晶型 A(8.2 mg)、晶型 B(7.1 mg)和晶型 C(8.1 mg)加入到 0.75 mL 四氢呋喃中，室温打浆 140 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 87 A 晶型、B 晶型和 C 晶型混合晶浆实验

将式 I 所示化合物晶型 A(8.7 mg)、晶型 B(8.1 mg)和晶型 C(8.2 mg)加入到 1 mL 4-甲基-2-戊酮中，室温打浆 140 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 88 A 晶型、B 晶型和 C 晶型混合晶浆实验

将式 I 所示化合物晶型 A(8.4 mg)、晶型 B(6.8 mg)和晶型 C(7.4 mg)加入到 0.5 mL 乙腈中，室温打浆 140 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 89 A 晶型、B 晶型和 C 晶型混合晶浆实验

将式 I 所示化合物晶型 A(7.5 mg)、晶型 B(7.6 mg)和晶型 C(8.8 mg)加入到 0.6 mL 乙酸乙酯中，室温打浆 140 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 90 A 晶型、B 晶型和 C 晶型混合晶浆实验

将式 I 所示化合物晶型 A(7.6 mg)、晶型 B(7.3 mg)和晶型 C(7.3 mg)加入到 1 mL 异丙醇中，室温打浆 140 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 C 晶型。

实施例 91 A 晶型、B 晶型和 C 晶型混合晶浆实验

将式 I 所示化合物晶型 A(8.1 mg)、晶型 B(8.3 mg)和晶型 C(7.8 mg)加入到 1 mL 乙酸异丙酯中，室温打浆 140 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 92 影响因素实验

将式 I 化合物 B 晶型和 C 晶型样品敞口平摊放置，考察在加热(40℃、60℃)、光照(4500Lux)、高湿(RH 75%、RH 90%)条件下样品的稳定性，取样考察期为 30 天。

实验结果：

表 19、式 I 化合物 B 晶型和 C 晶型影响因素实验结果

条件	时间 (天)	B 晶型				C 晶型			
		色泽、性状	纯度%	增重%	晶型	色泽、性状	纯度%	增重%	晶型
起始	0	白色固体	99.25		B	白色固体	99.96		C
	5	白色固体	97.68		NA	白色固体	99.89		NA
	10	白色固体	97.87		NA	白色固体	99.72		NA
	30	类白色固体	95.03		转变	淡黄色固体	99.59		C
40℃	5	白色固体	99.28		NA	白色固体	99.91		NA

	10	白色固体	99.33		NA	白色固体	99.91		NA
	30	白色固体	99.29		转变	白色固体	99.94		C
	5	白色固体	99.25		NA	白色固体	99.86		NA
60°C	10	白色固体	99.39		NA	白色固体	99.92		NA
	30	白色固体	99.33		转变	白色固体	99.91		C
	5	白色固体	99.29	6.28	NA	白色固体	99.94	0.71	NA
RH 75%	10	白色固体	99.33	13.47	NA	白色固体	99.91	4.03	NA
	30	白色固体	99.23	20.28	转变	白色固体	99.94	7.49	C
	5	白色固体	99.26	12.01	NA	白色固体	99.95	5.10	NA
RH 90%	10	白色固体	99.38	25.32	NA	白色固体	99.91	9.43	NA
	30	白色固体	99.33	46.38	转变	白色固体	99.91	20.88	C

NA 表示 not available。

实验结论：

由表 19 的影响因素实验结果表明：在光照、高温 40°C、高温 60°C、高湿 75%、高湿 90%条件下，放置 30 天，C 晶型的物理化学稳定性好，优于 B 晶型。B 晶型影响因素实验前后 X-射线粉末衍射对比如图 57，C 晶型影响因素实验前后 X-射线粉末衍射对比如图 58。

实施例 93 C 晶型长期加速稳定性实验

式 I 化合物 C 晶型进行 6 个月的长期(25°C、60%RH)、加速(40°C、75%RH)稳定性考察。

表 20、式 I 化合物 C 晶型长期加速稳定性实验结果：

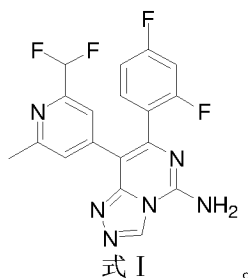
样品	放置条件	纯度%				
		起始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
	起始	99.95	-	-	-	-
C 晶型	25°C, 60%RH	99.95	99.95	99.96	99.95	99.93
	40°C, 75%RH	99.95	99.96	99.92	99.95	99.92

由表 20 的长期加速稳定性实验结果显示：C 晶型在长期(25°C、60%RH)、加速(40°C、75%RH)条件下，6 个月稳定，晶型复测未转变。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 式 I 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 A 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 4.985、10.167、15.393、26.651、27.364 处有特征峰,



2. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 B 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 7.953、11.138、13.618、16.256、17.985、18.949、20.588、21.924、22.853 处有特征峰。

3. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 C 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 12.285、12.836、14.372、14.755、17.813、18.557、20.665、21.668、23.153 处有特征峰。

4. 如权利要求 3 所述的 C 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 12.285、12.836、14.372、14.755、17.813、18.557、19.463、20.665、21.668、23.153、24.996、27.028、28.824 处有特征峰。

5. 如权利要求 3 所述的 C 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 6.386、6.437、7.901、9.405、10.112、12.285、12.836、14.372、14.755、15.810、16.309、17.355、17.813、18.557、19.463、20.665、21.668、23.153、23.645、24.996、27.028、27.722、28.824、30.557、31.233、32.127 处有特征峰。

6. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 D 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 6.084、7.308、12.665、15.285、16.459、20.481、25.514 处有特征峰。

7. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 E 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 7.054、11.059、11.521、14.993、22.653、22.994、24.548 处有特征峰。

8. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 F 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 6.822、8.156、8.903、10.334、14.521、16.270、20.985、24.239、25.044 处有特征峰。

9. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 G 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 6.706、7.865、16.373 处有特征峰。

10. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 H 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 5.938、6.514、8.860、11.414、18.259、19.298、21.426、23.438、25.296 处有特征峰。

11. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 J 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 6.938、11.345、15.342、16.132、16.716、18.589、19.726、20.878、21.233、23.948、26.167、28.431 处有特征峰。

12. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 K 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 6.803、10.699、11.277、16.478、18.414、21.039、23.619、28.333 处有特征峰。

13. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 L 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 6.805、11.278、16.518、18.364、19.550、20.620、21.261、23.604、28.262 处有特征峰。

14. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 M 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 8.419、9.906、16.265、17.061、17.785、19.525、19.798、22.686、25.456、26.512 处有特征峰。

15. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 N 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 6.587、9.559、13.320、17.312、18.158、22.641、23.080 处有特征峰。

16. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 O 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 7.885、12.357、17.921、18.927、20.484、20.600、24.062、24.101 处有特征峰。

17. 化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 P 晶型, 其特征在于, 其 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2θ 为 6.780、10.661、11.005、13.537、18.267、20.851、21.075、21.835、22.561 处有特征峰。

18. 如权利要求 1-17 任一项所述的晶型, 其特征在于其 2θ 值误差范围为 ± 0.2 。

19. 如权利要求 1-18 任一项所述的化合物 8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-4-基)-7-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺的 A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M、

N、O 或 P 晶型的制备方法，包括：取一定量的式 I 化合物，加入适量溶剂，析晶、过滤、干燥，得到式 I 化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、J 晶型、K 晶型、L 晶型、M 晶型、N 晶型、O 晶型或 P 晶型。

20. 一种药物组合物，其特征在于，其含有至少一种如权利要求 1-18 任一项所述的晶型，还包含一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

21. 一种制备药物组合物的方法，其特征在于，其使至少一种如权利要求 1-18 任一项所述的晶型与至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合。

22. 如权利要求 1-18 任一项所述的晶型或如权利要求 20 所述的药物组合物在制备用于治疗通过对 A2a 受体抑制而改善的病况或病症的药物中的用途。

23. 如权利要求 1-18 任一项所述的晶型或如权利要求 20 所述的药物组合物在制备治疗选自肿瘤、抑郁症、认知功能病症、神经退行性病症、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为中的一种或多种的疾病的药物中的用途。

24. 根据权利要求 23 所述的用途，其中肿瘤选自黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤中的一种或多种。

25. 根据权利要求 23 所述的用途，其中神经退行性病症选自帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、共济失调毛细血管扩张症、牛海绵状脑病、克雅二氏病、小脑萎缩症、多发性硬化症、原发性侧索硬化和脊髓性肌萎缩症中的一种或多种。

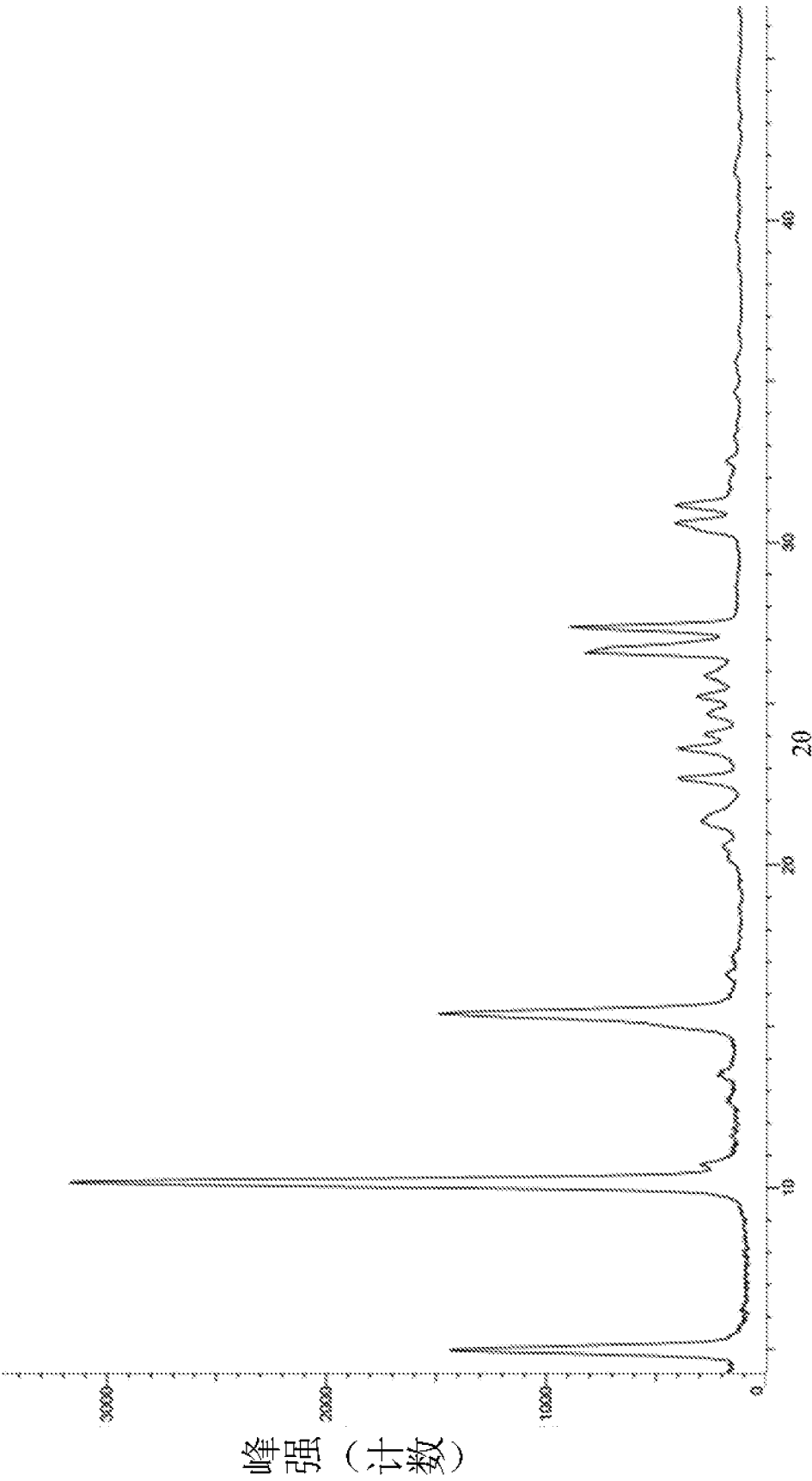


图 1

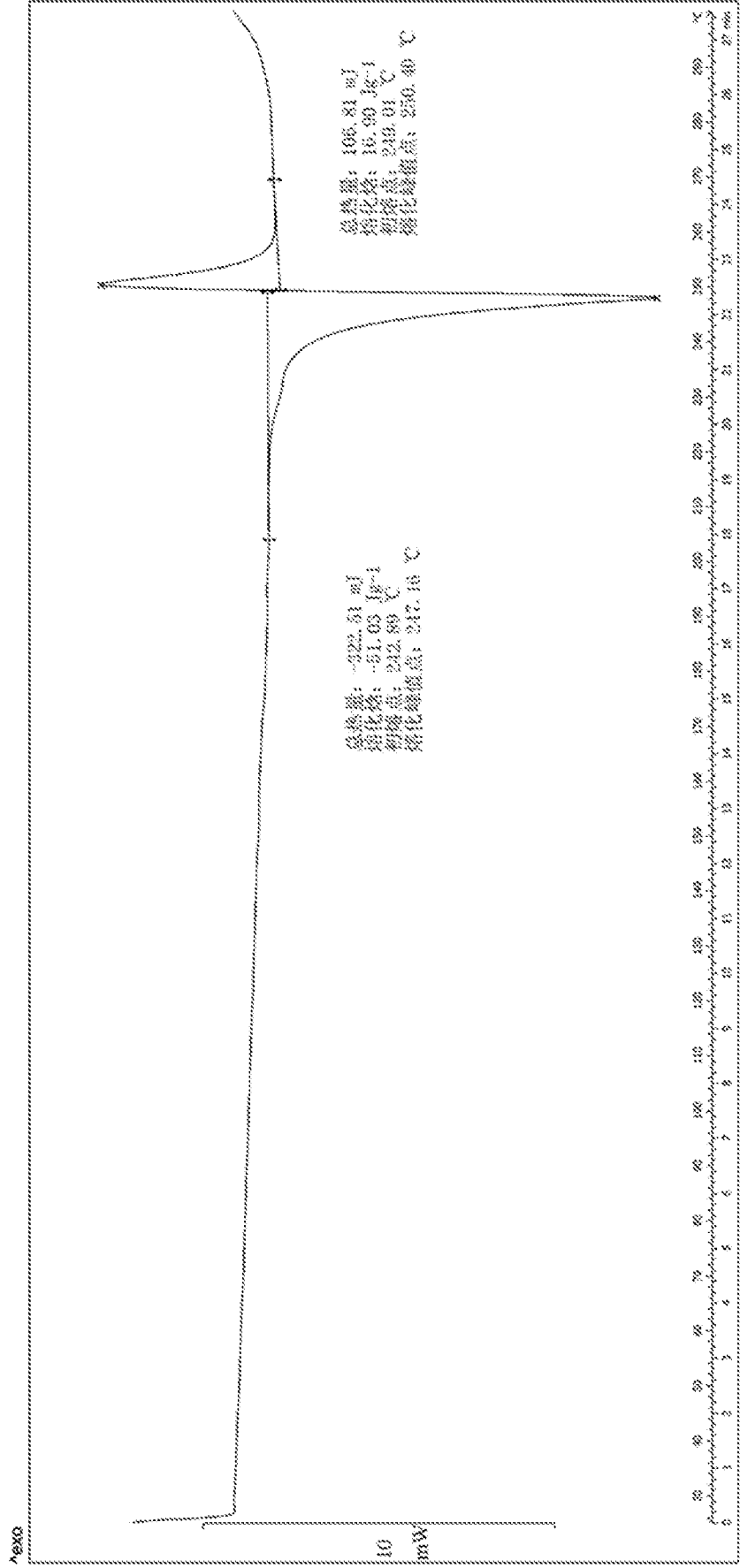


图 2

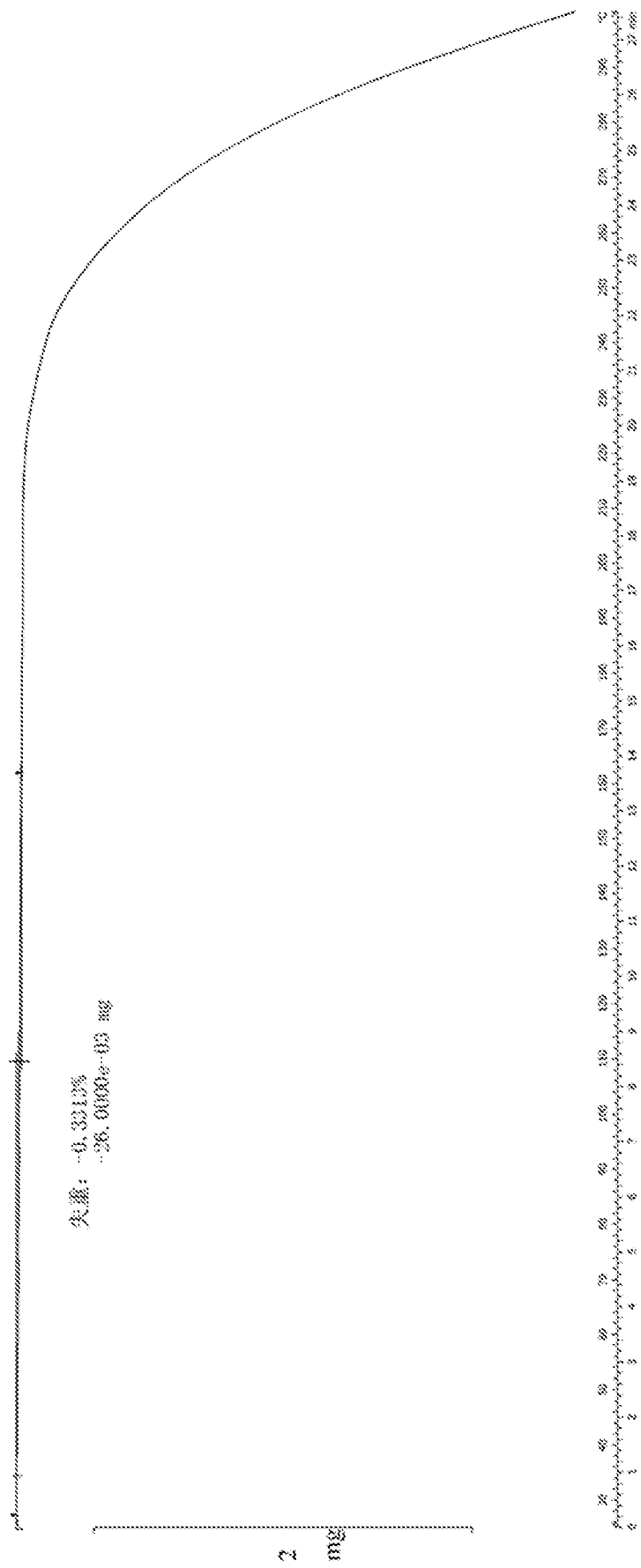


图 3

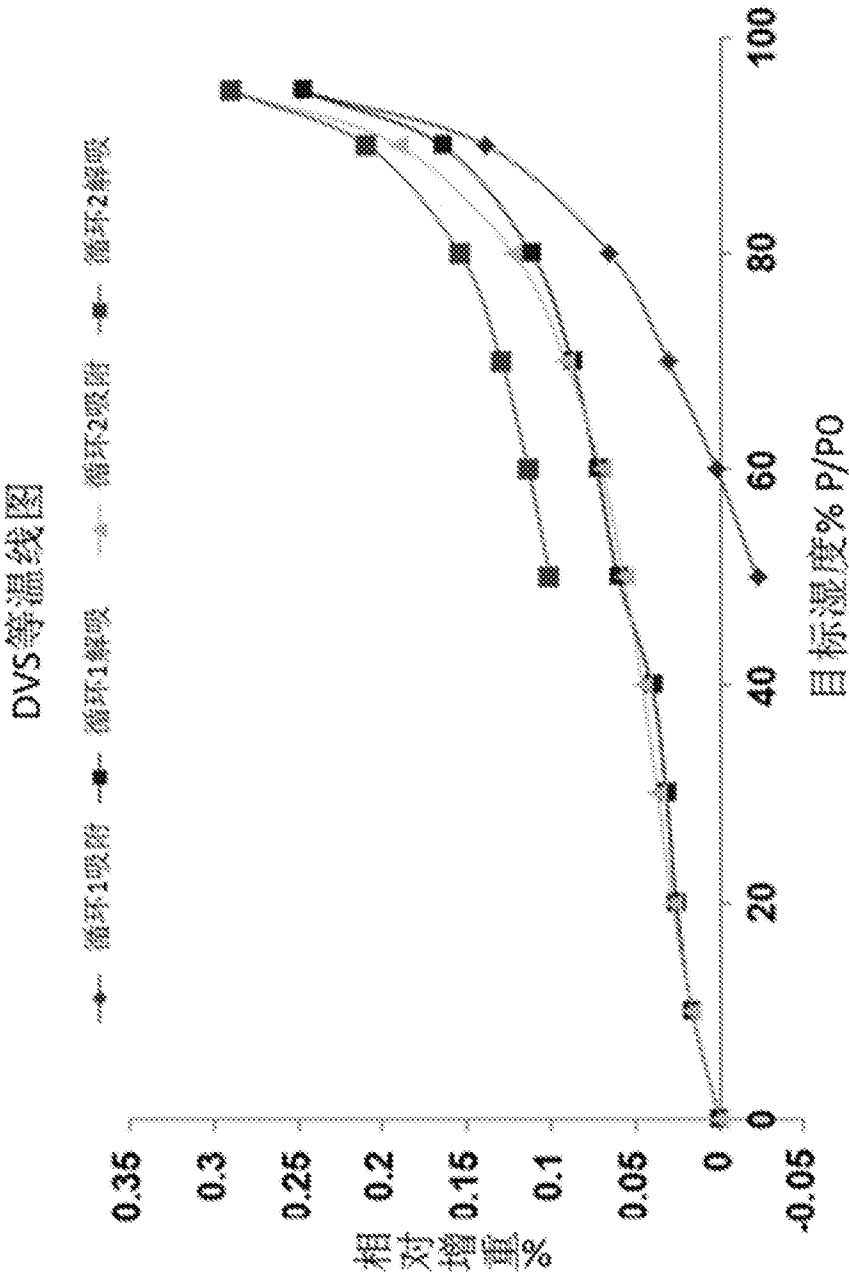


图 4

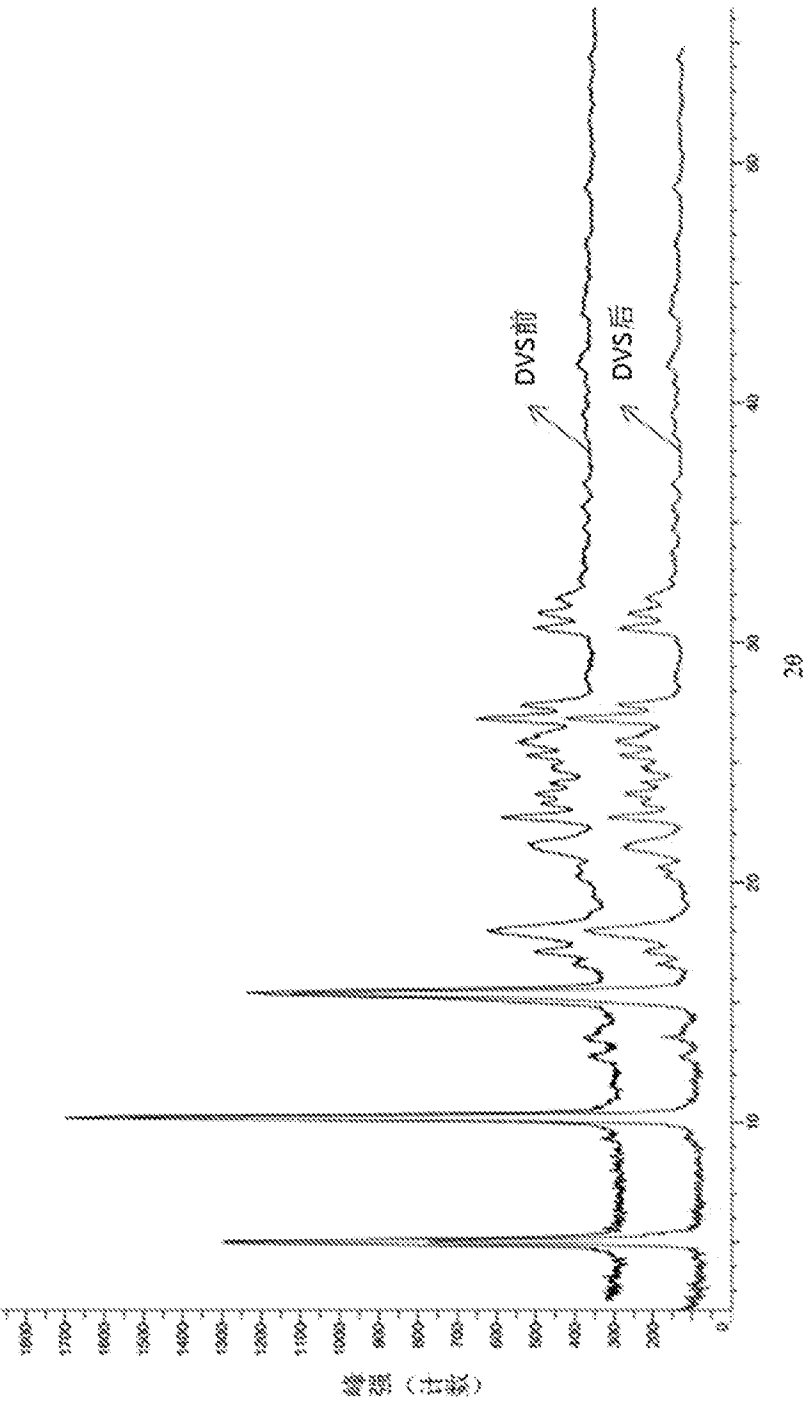


图 5

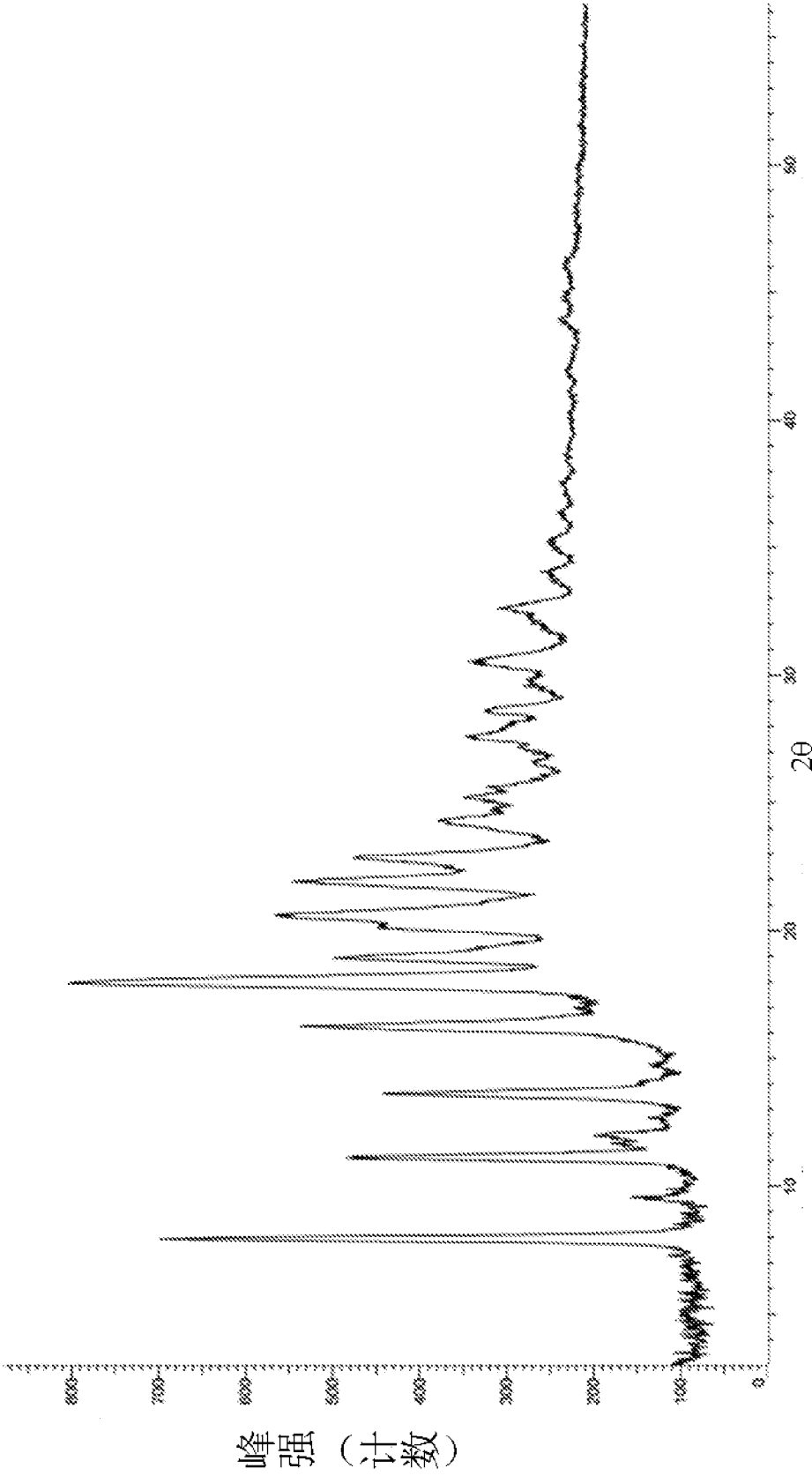


图 6

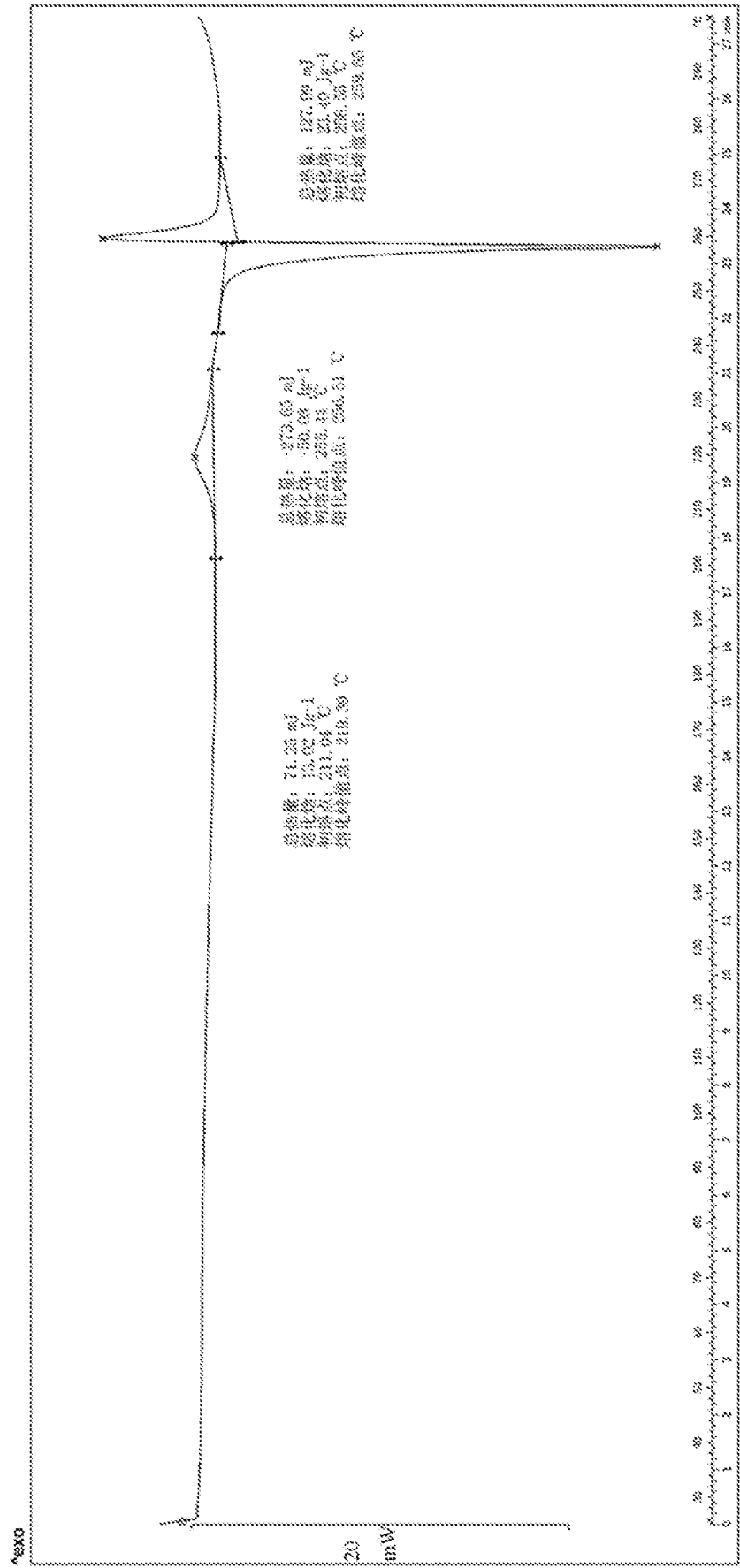


图 7

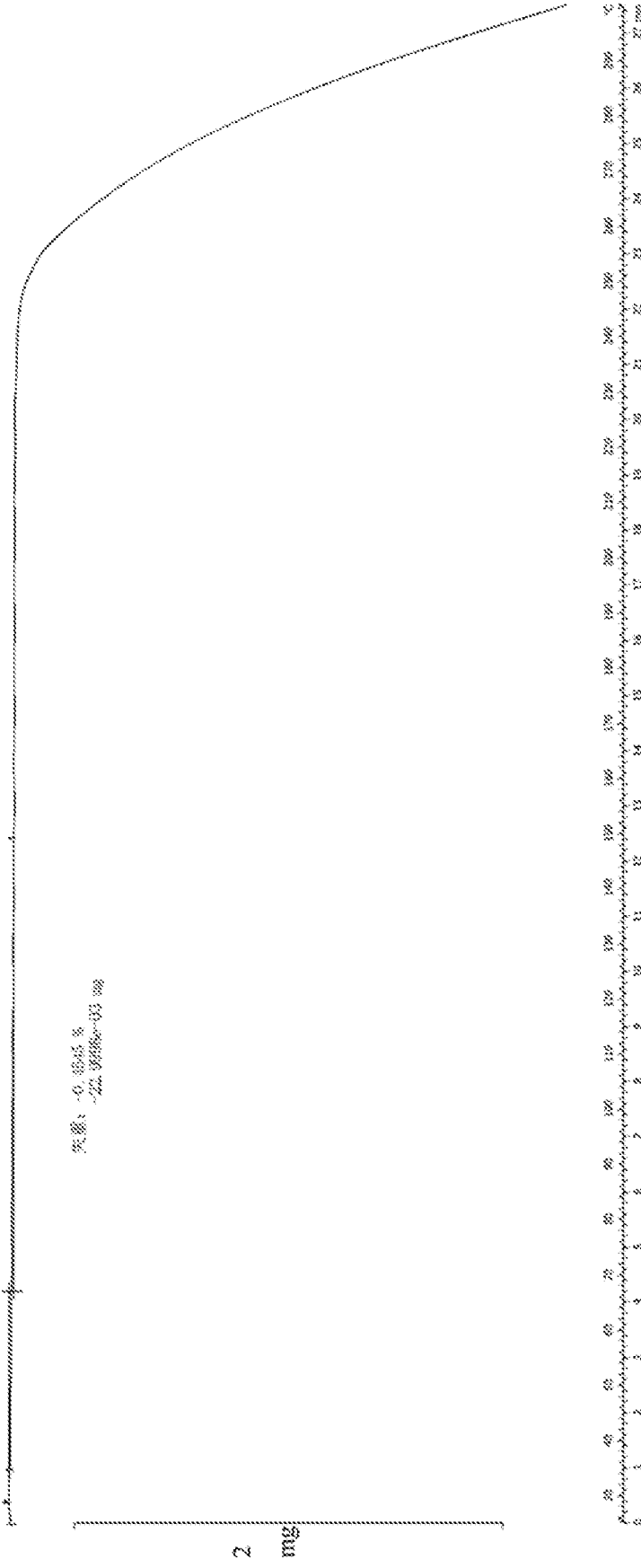


图 8

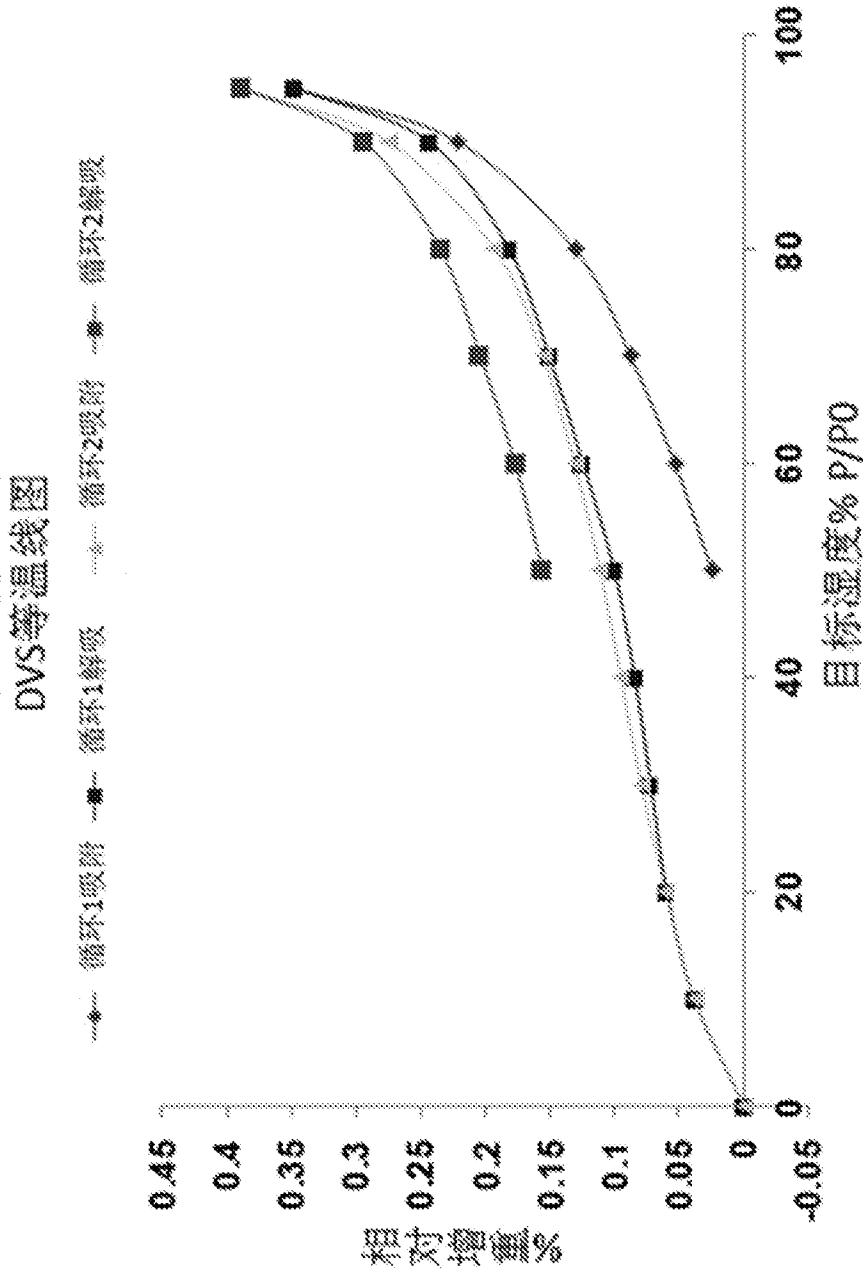


图 9

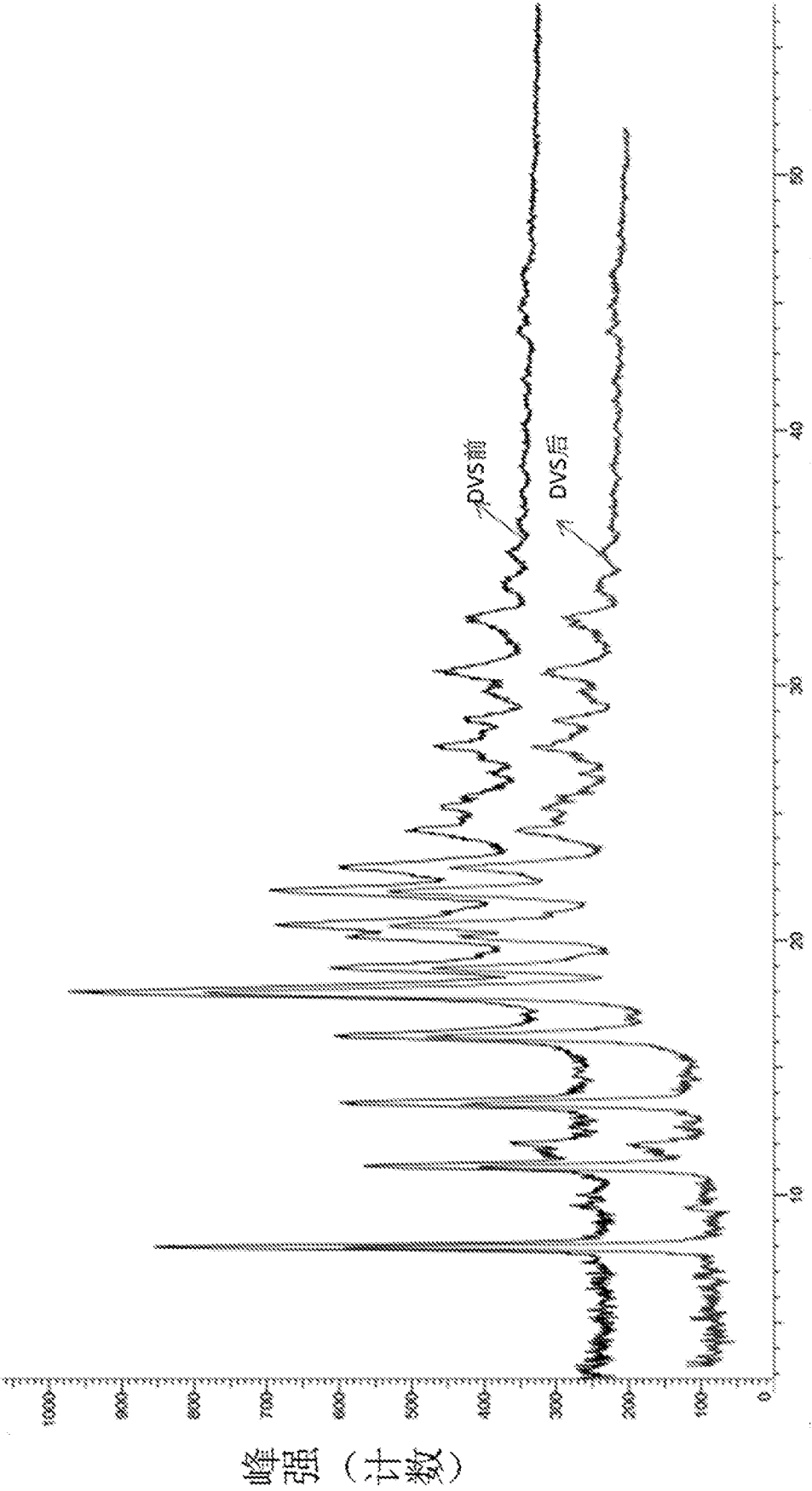


图 10

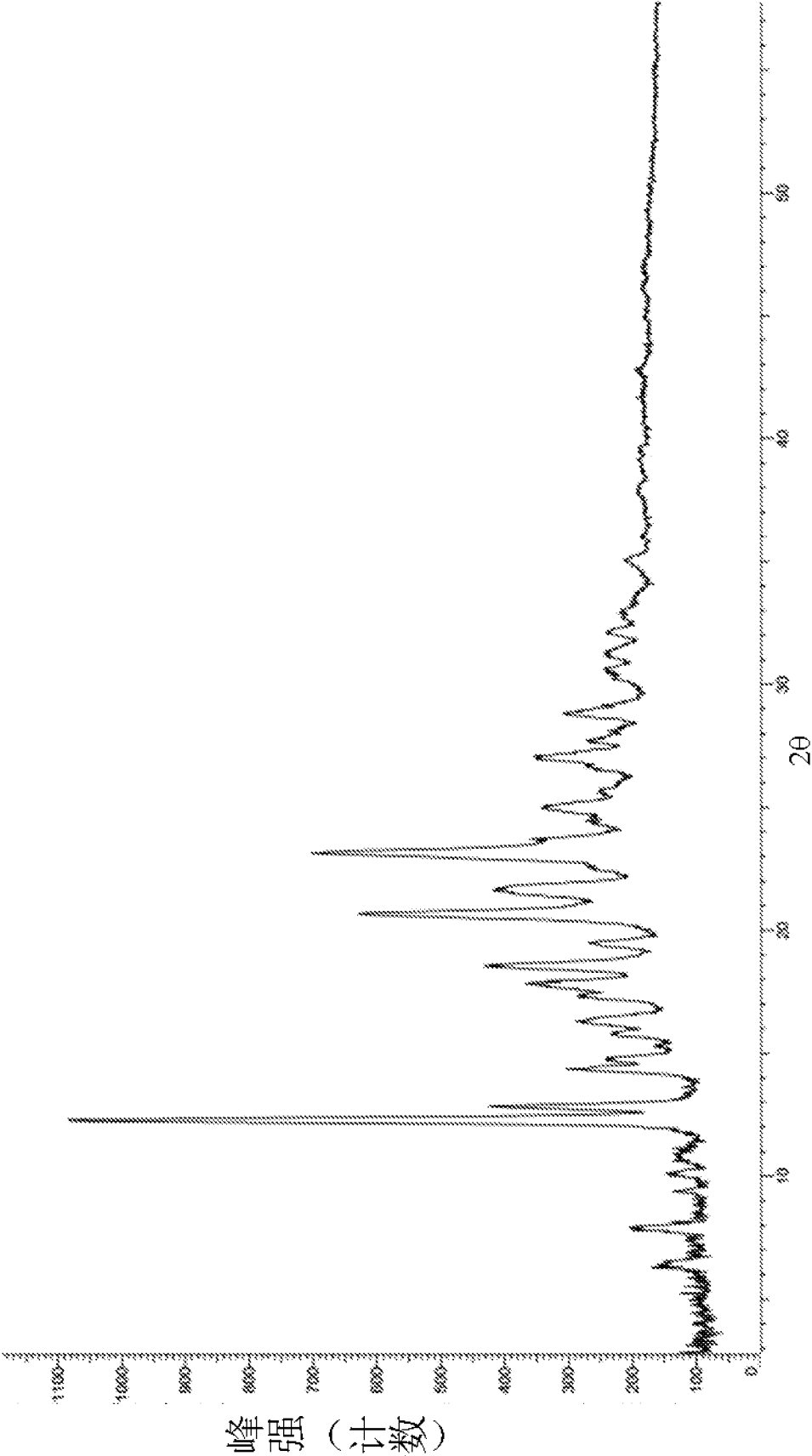


图 11

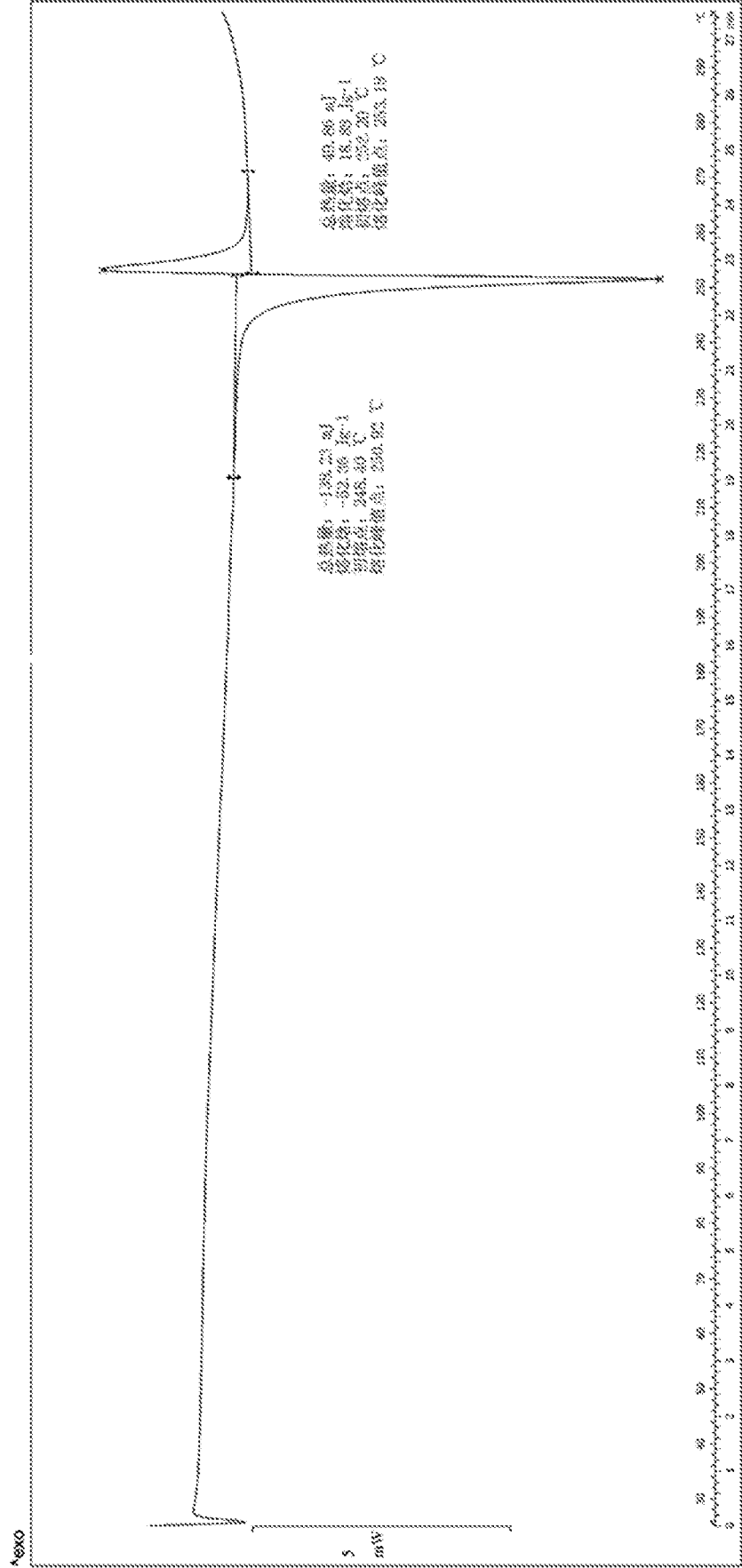


图 12

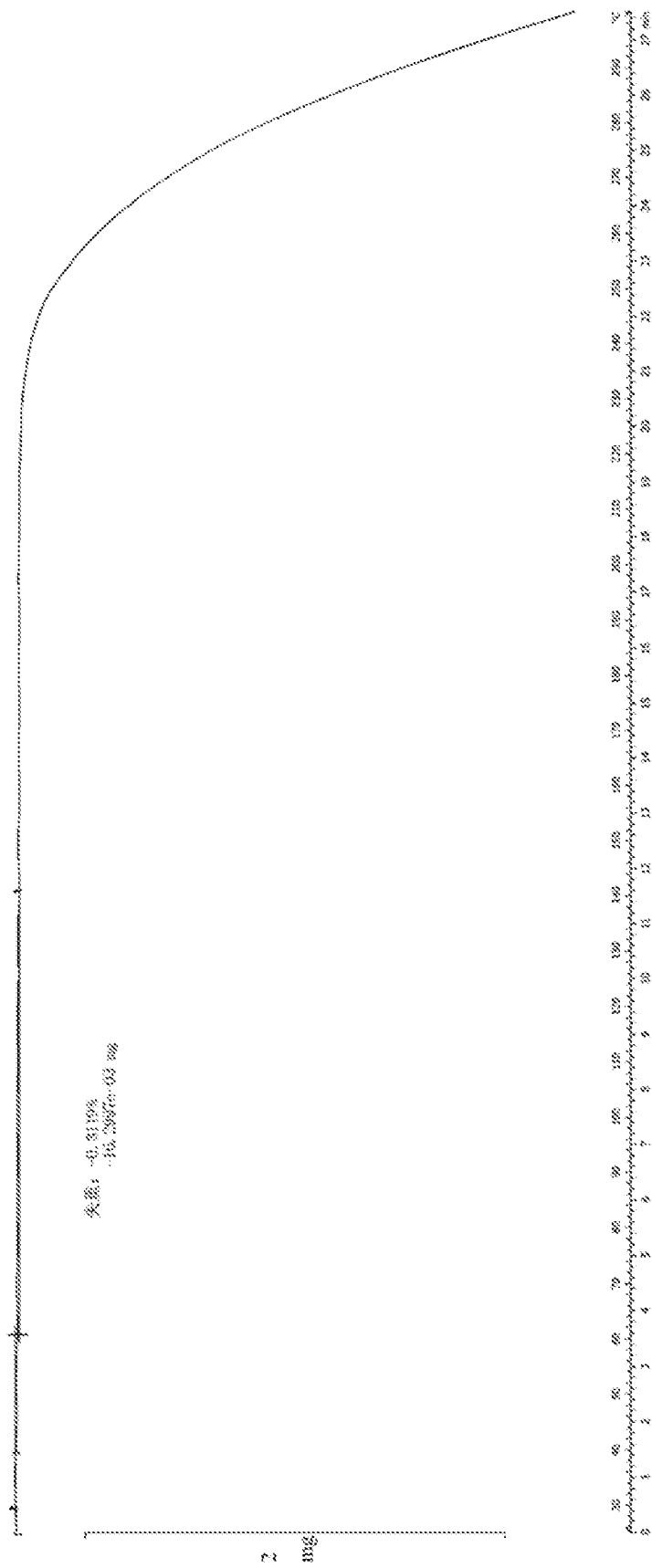


图 13

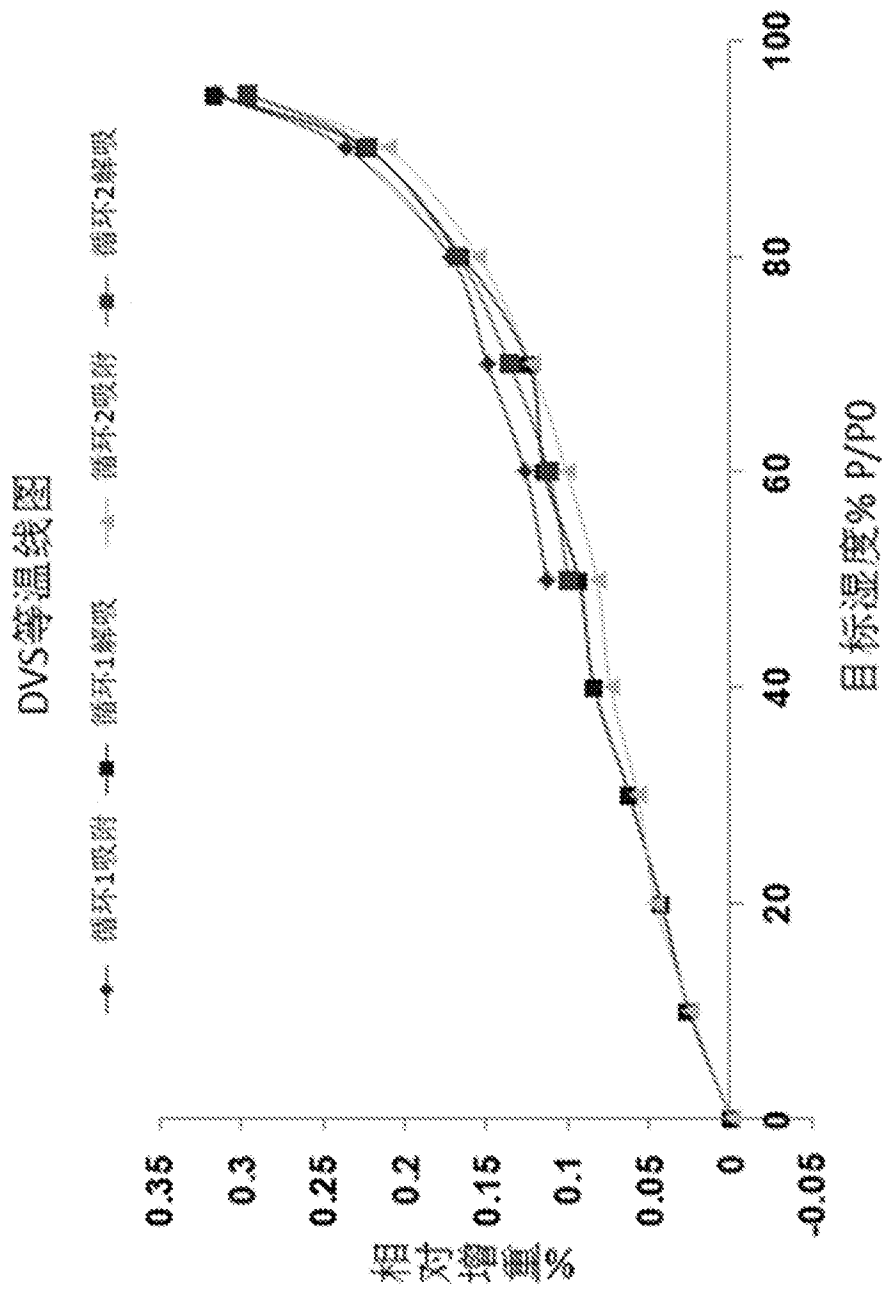


图 14

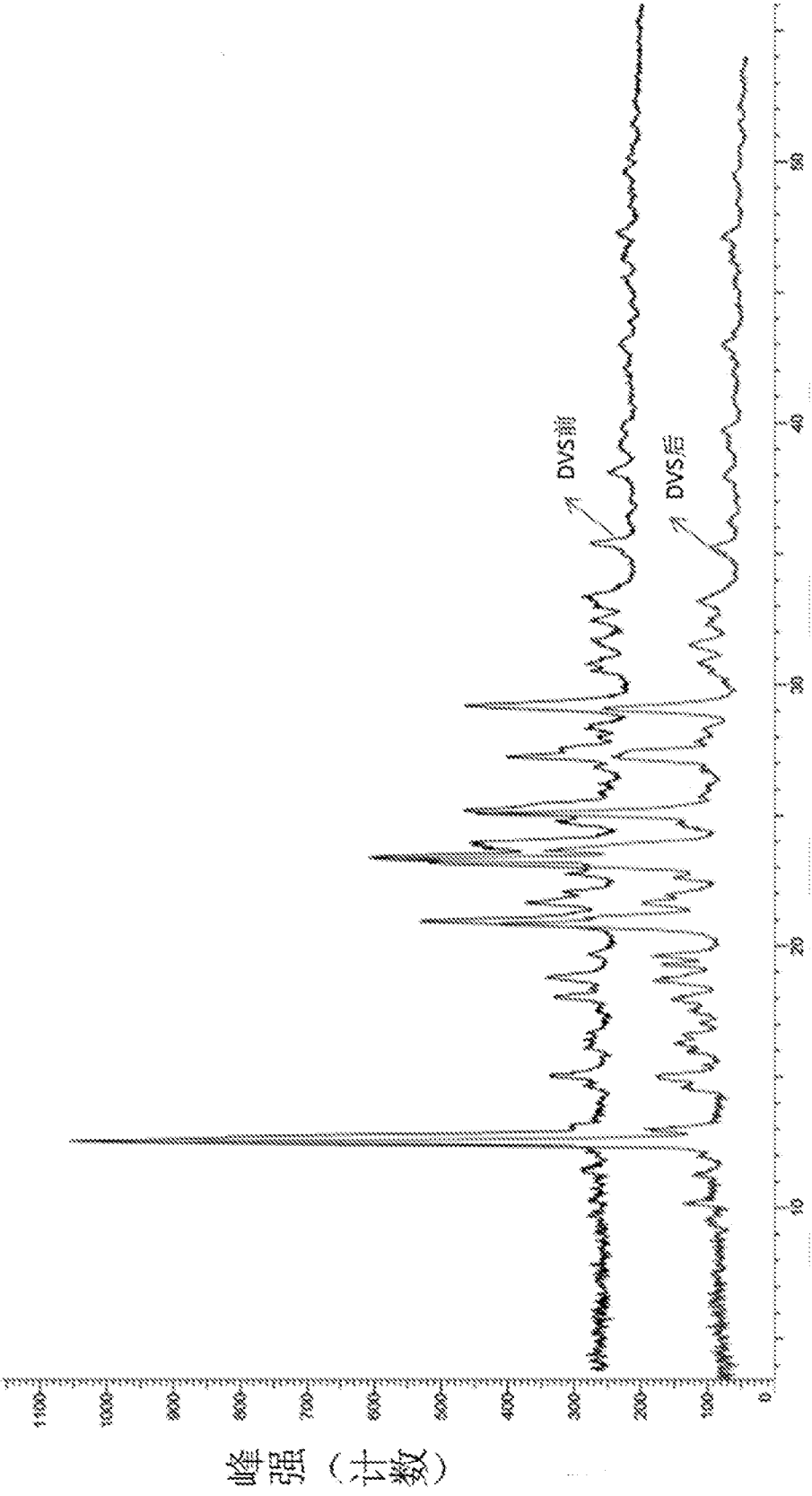


图 15

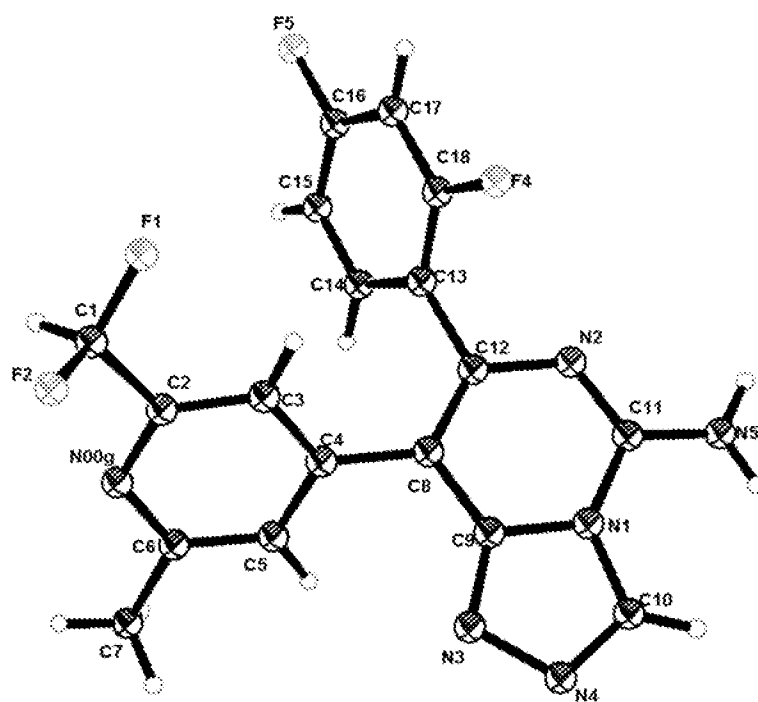


图 16

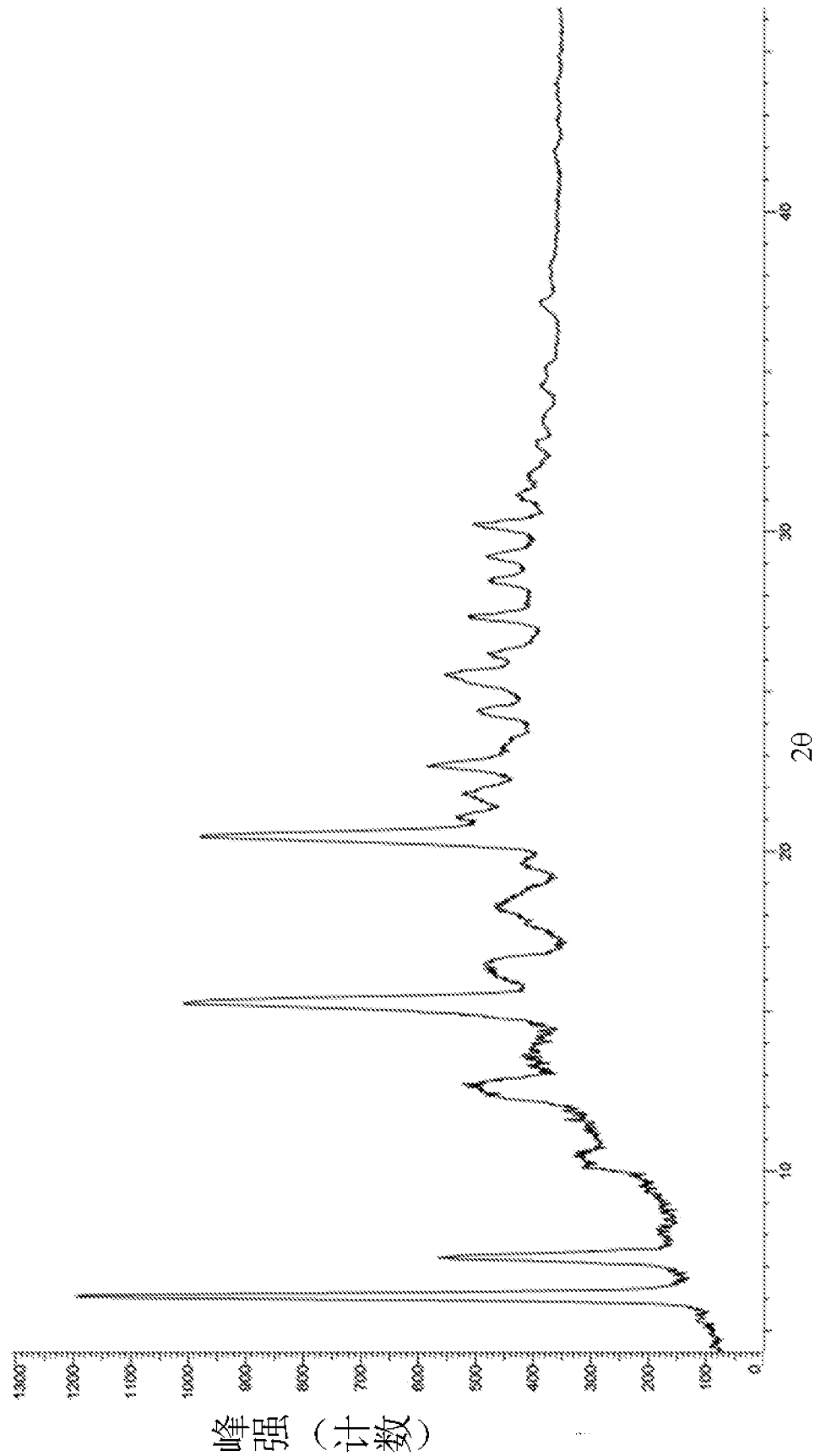


图 17

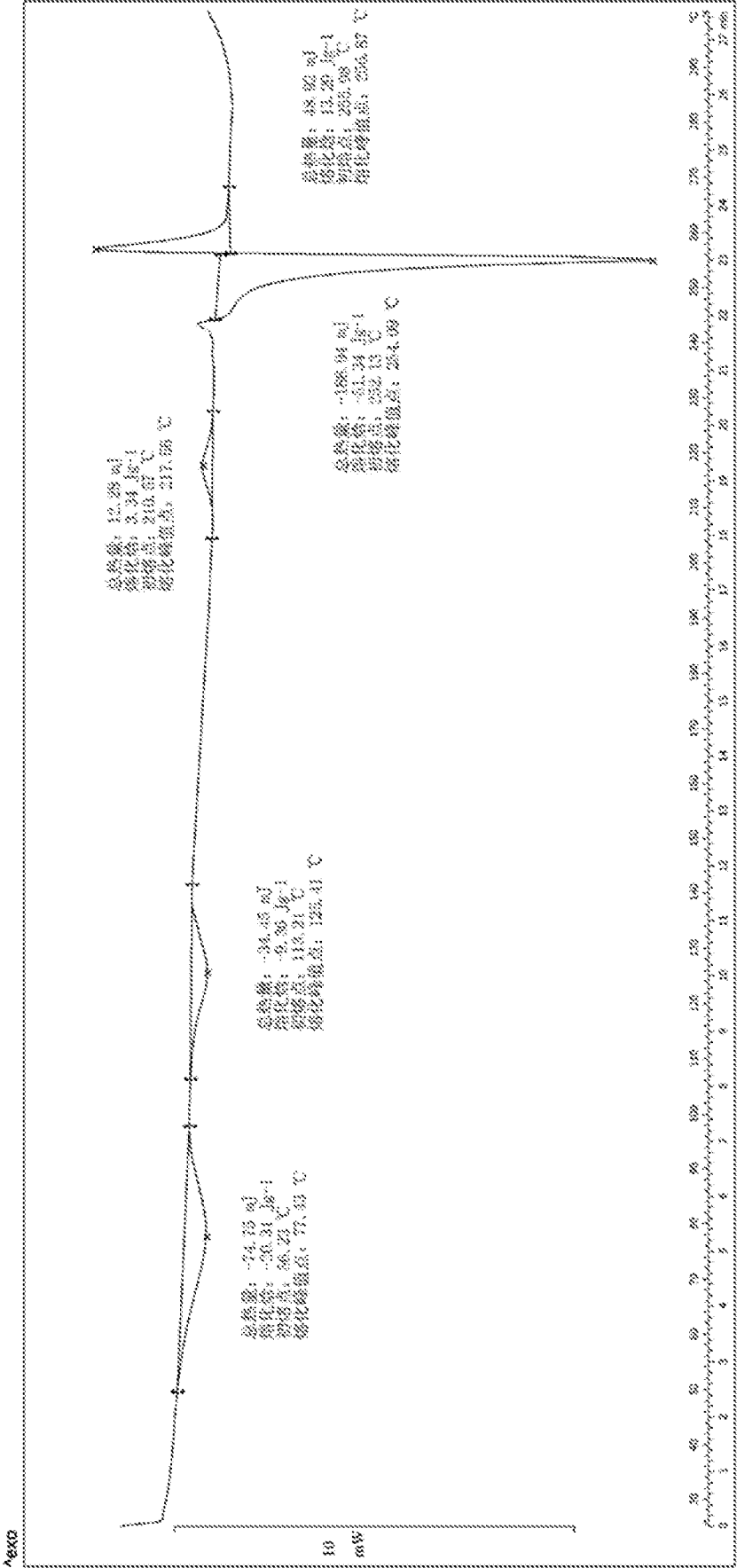


图 18

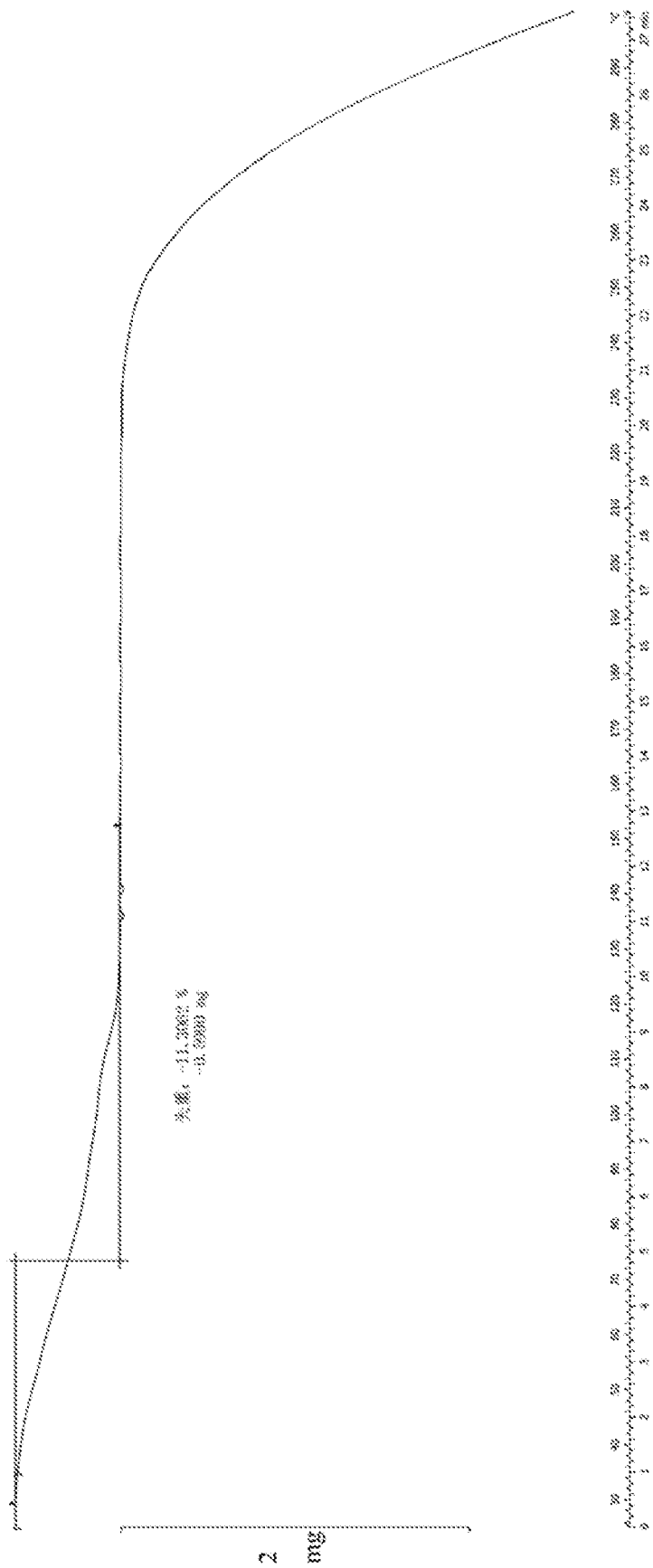


图 19

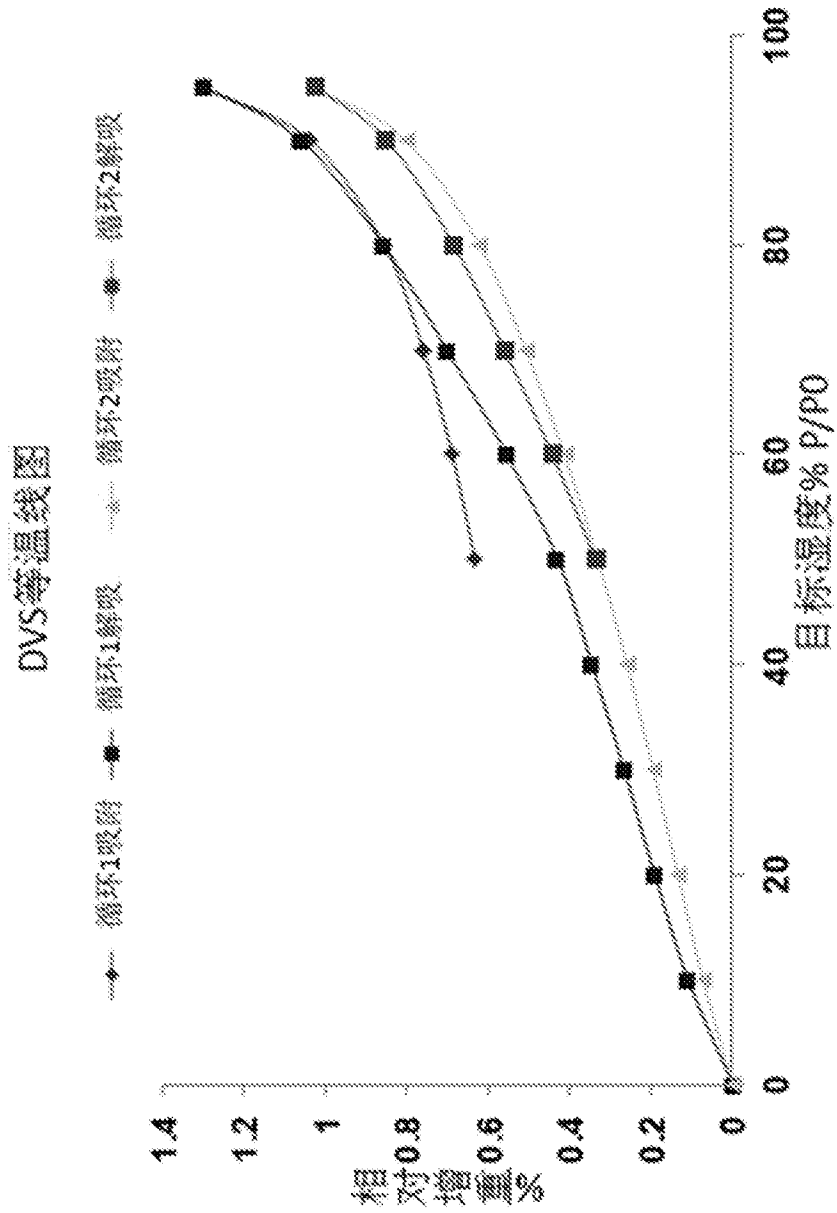


图 20

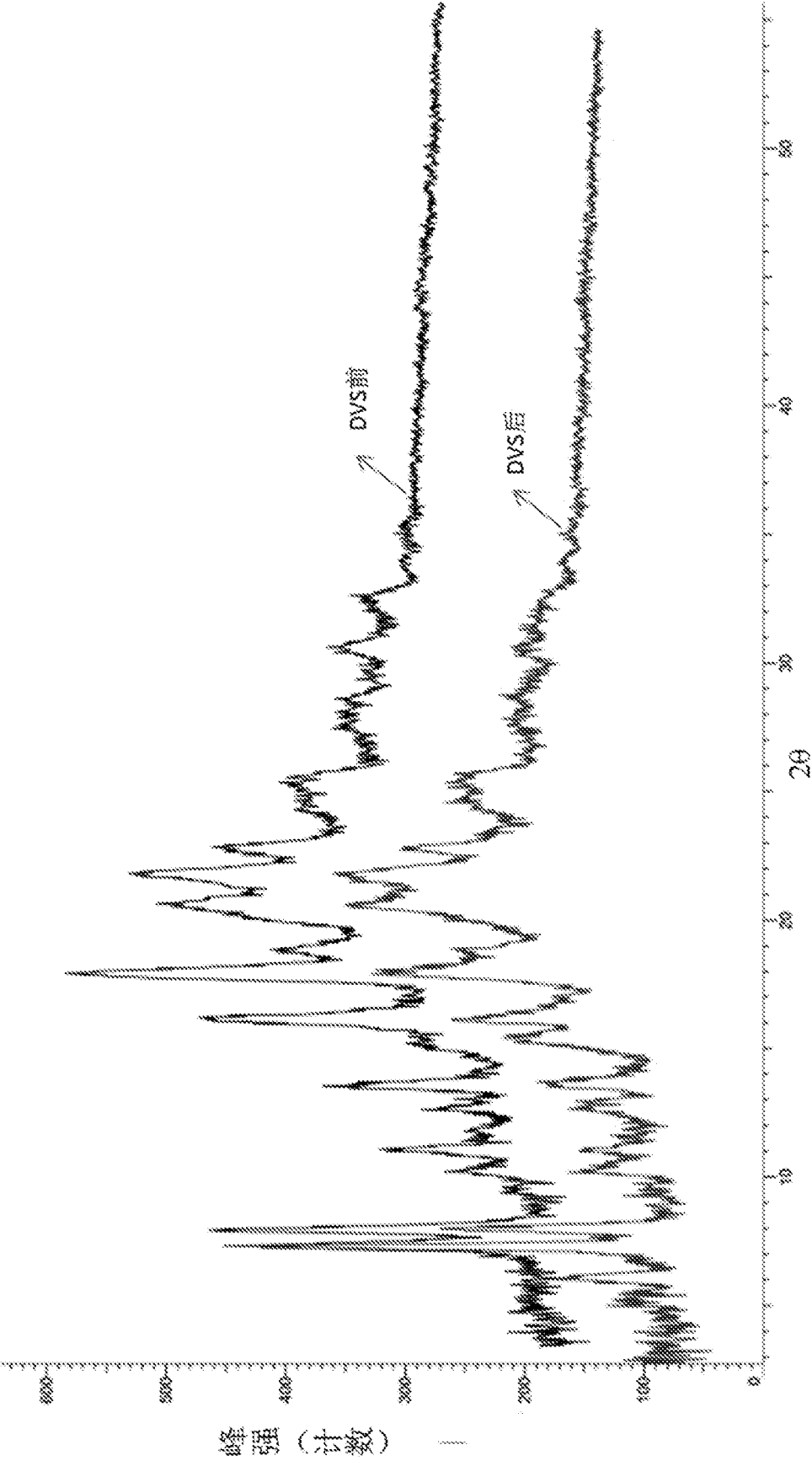


图 21

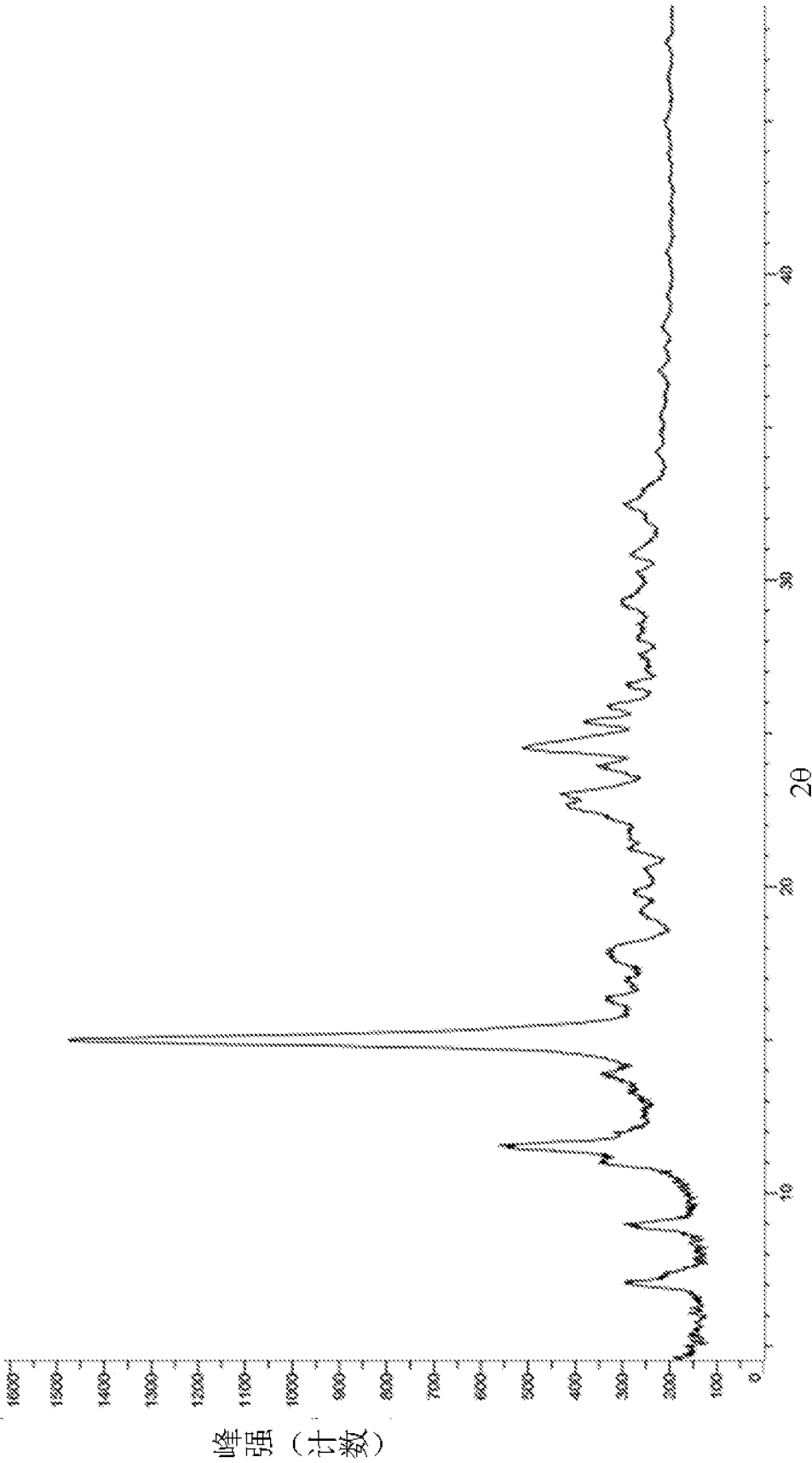


图 22

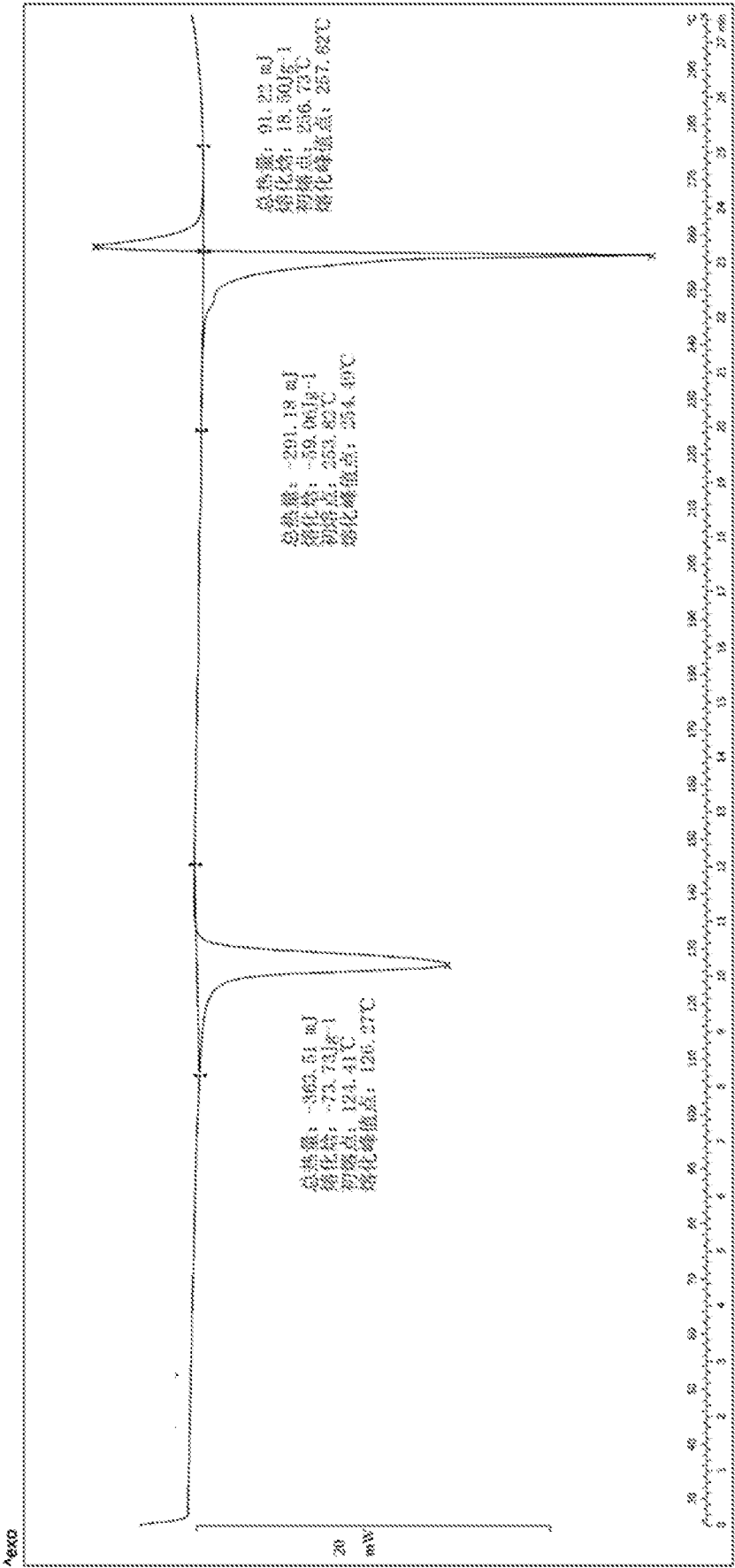


图 23

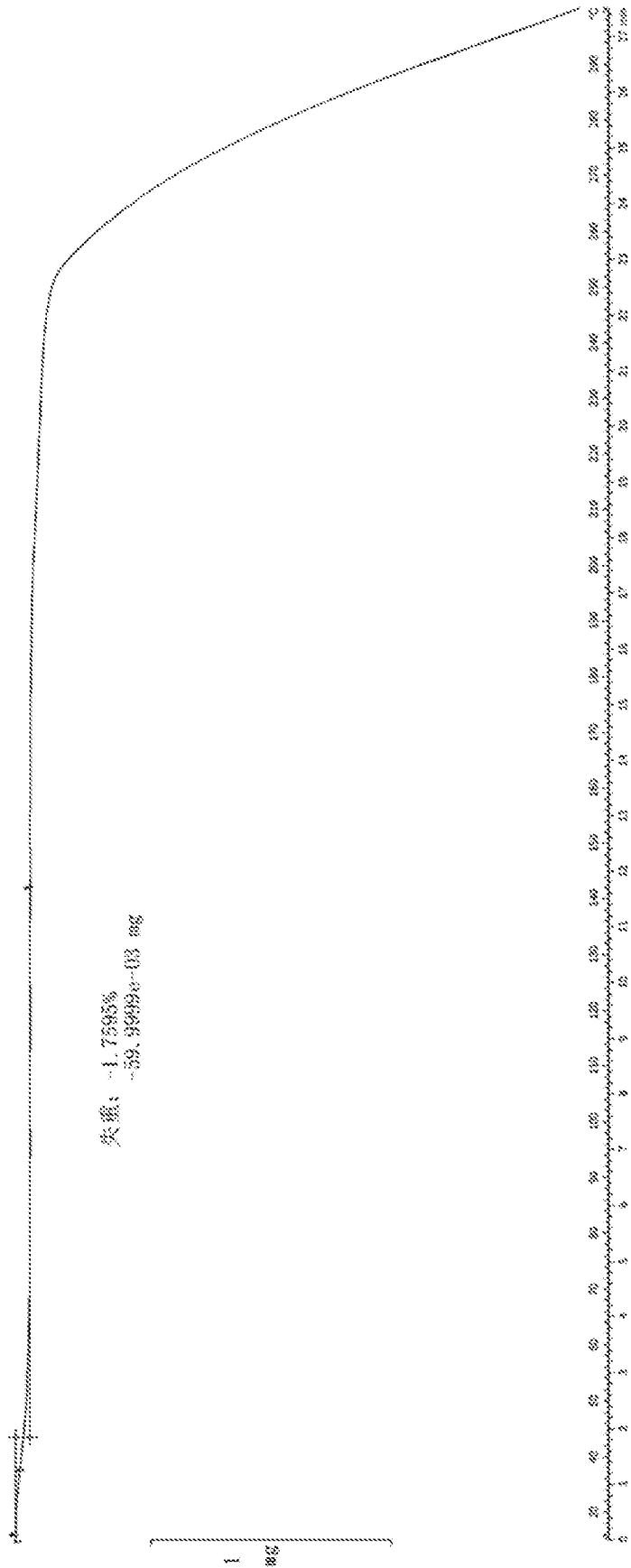


图 24

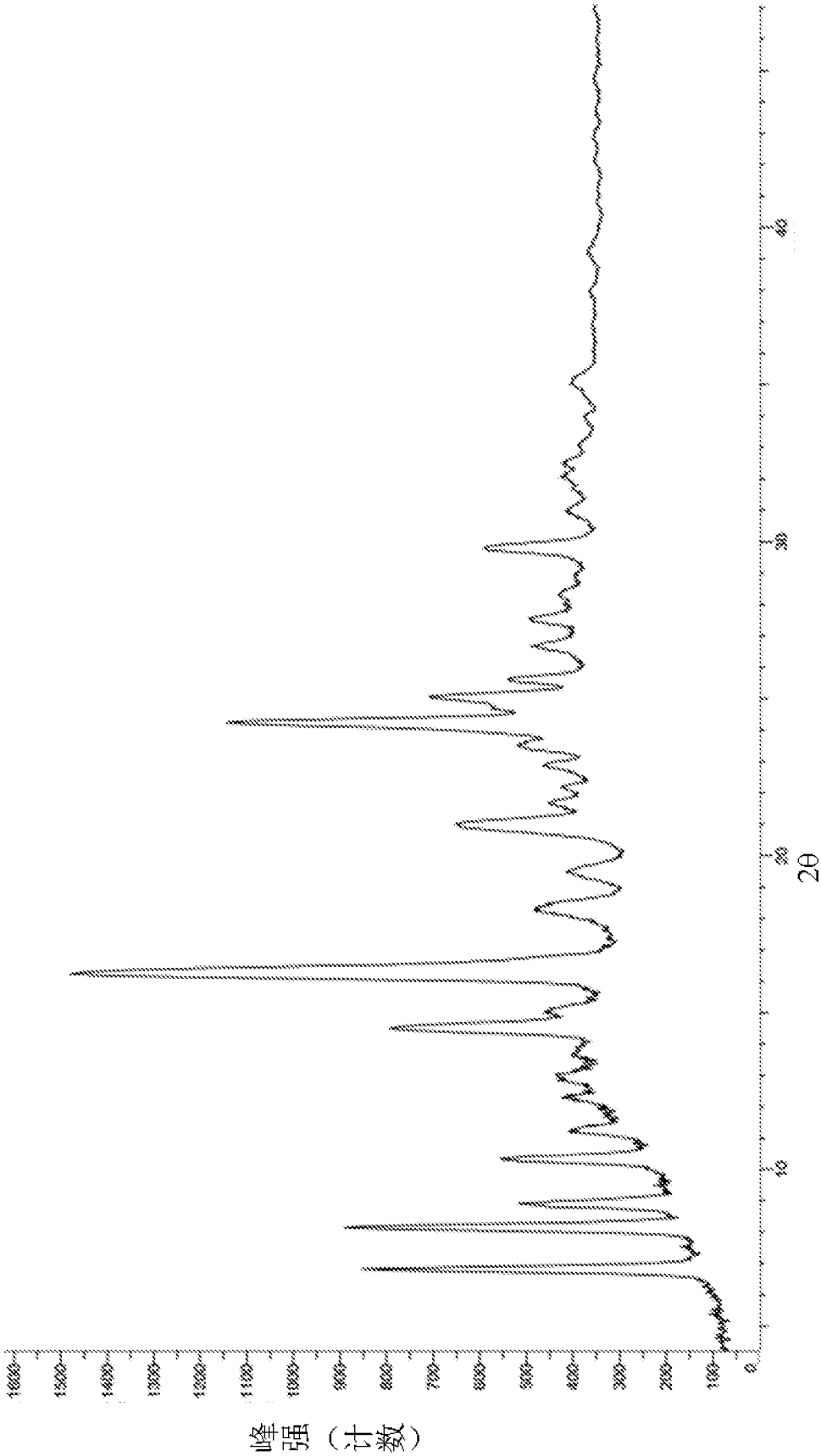


图 25

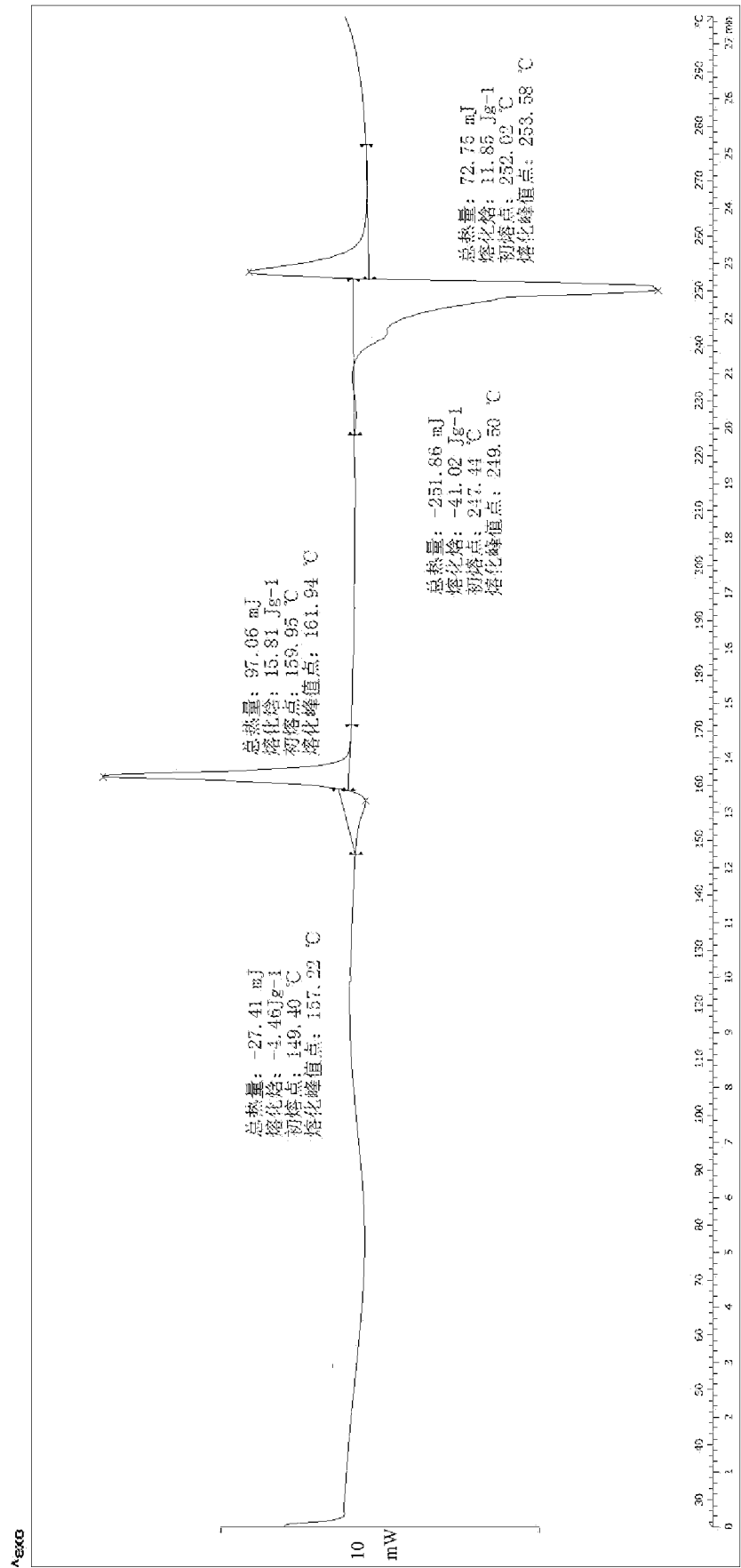


图 26

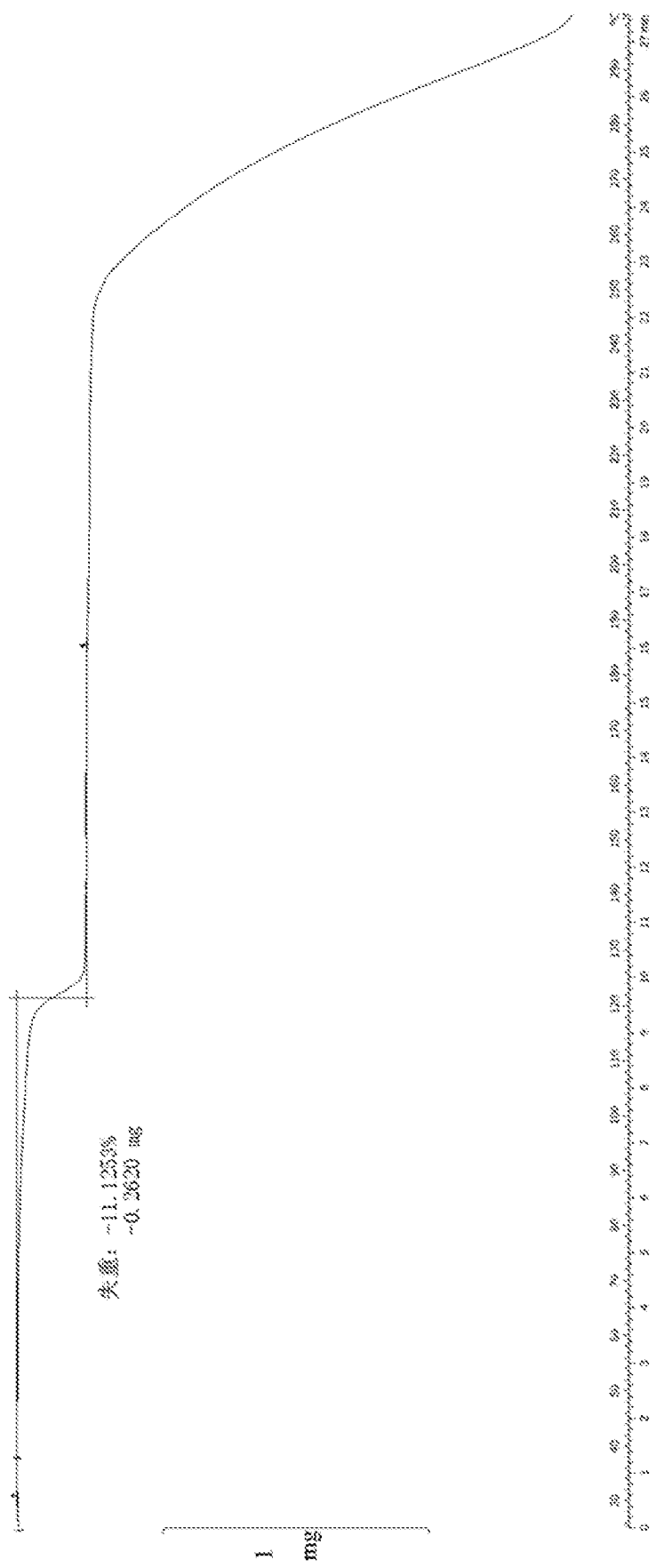


图 27

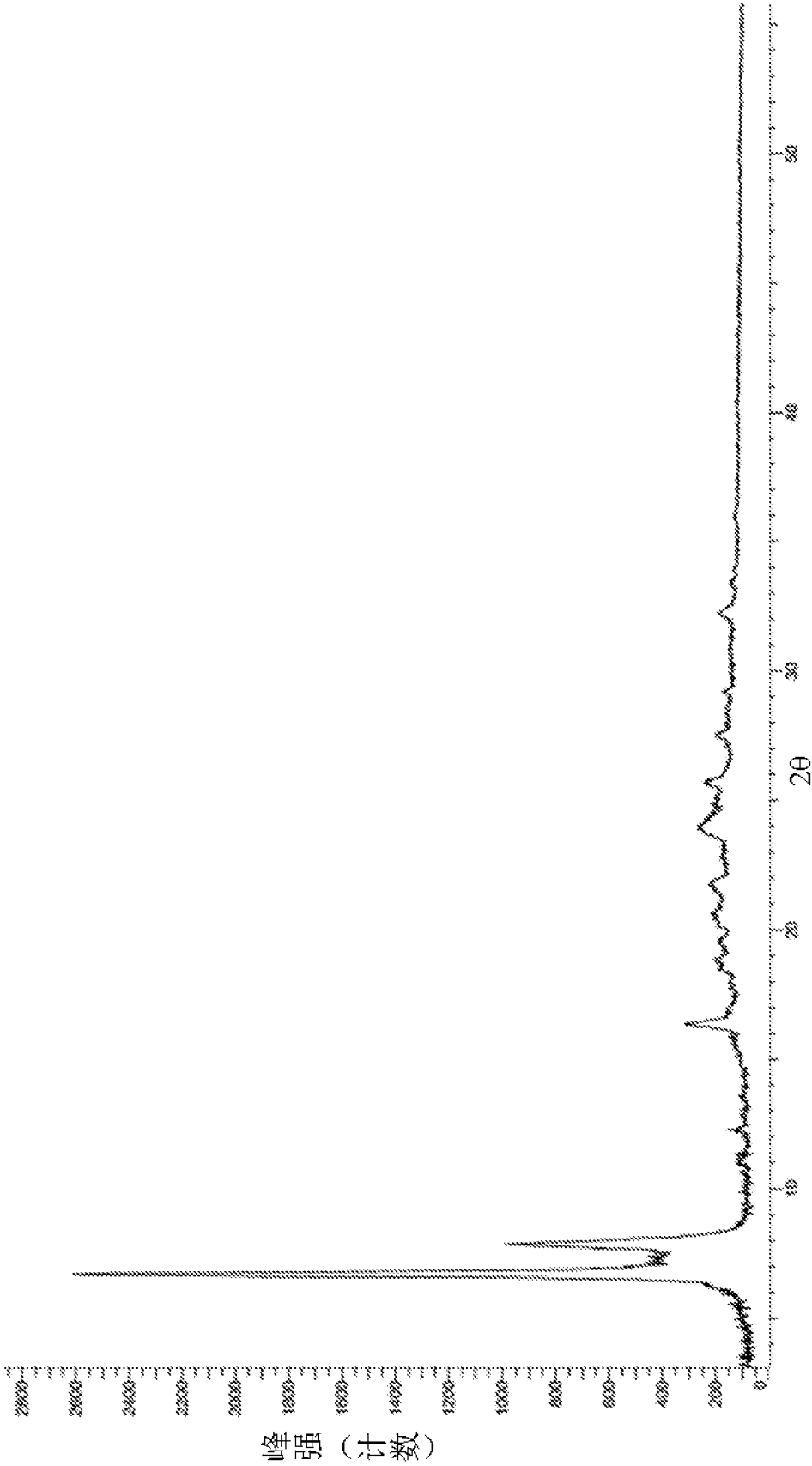


图 28

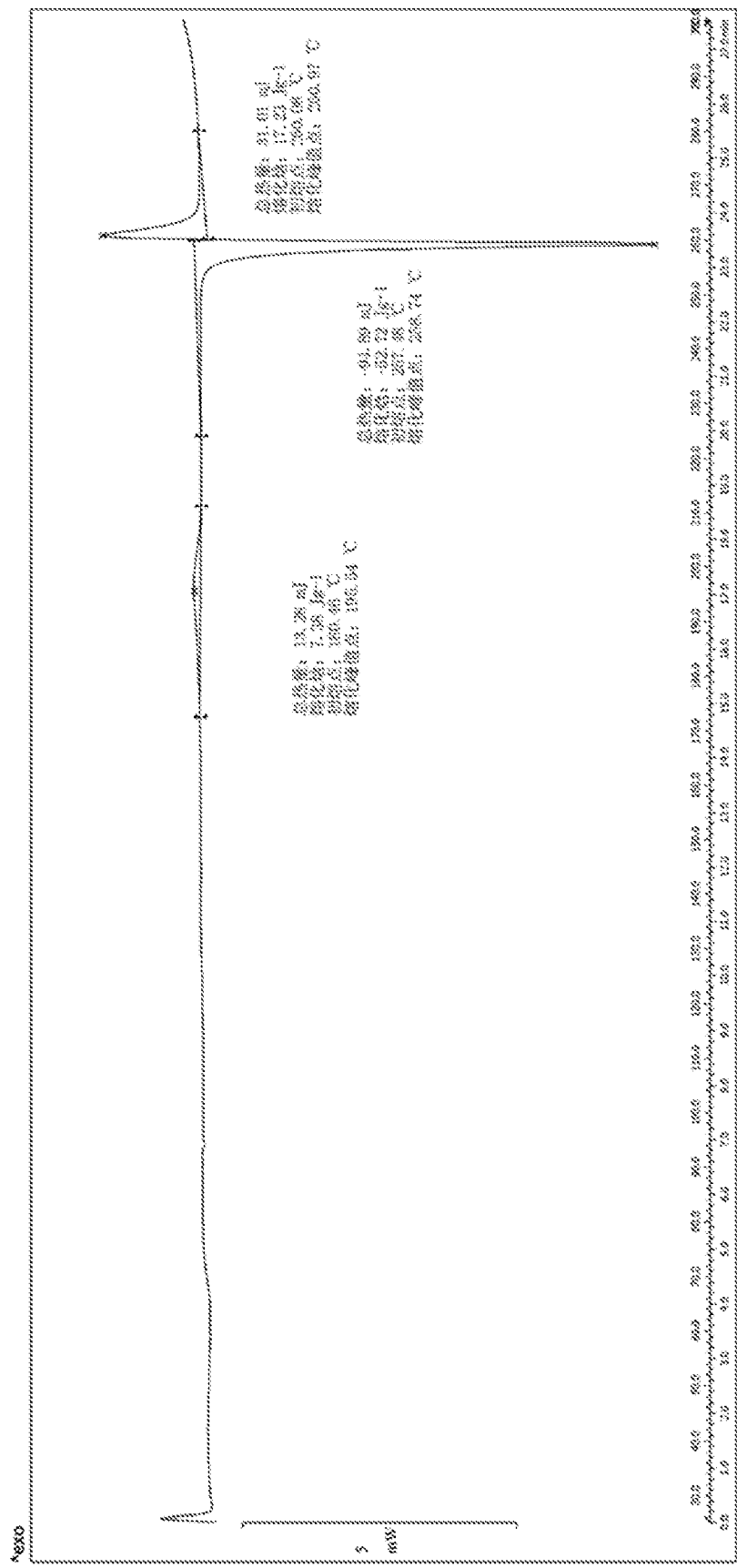


图 29

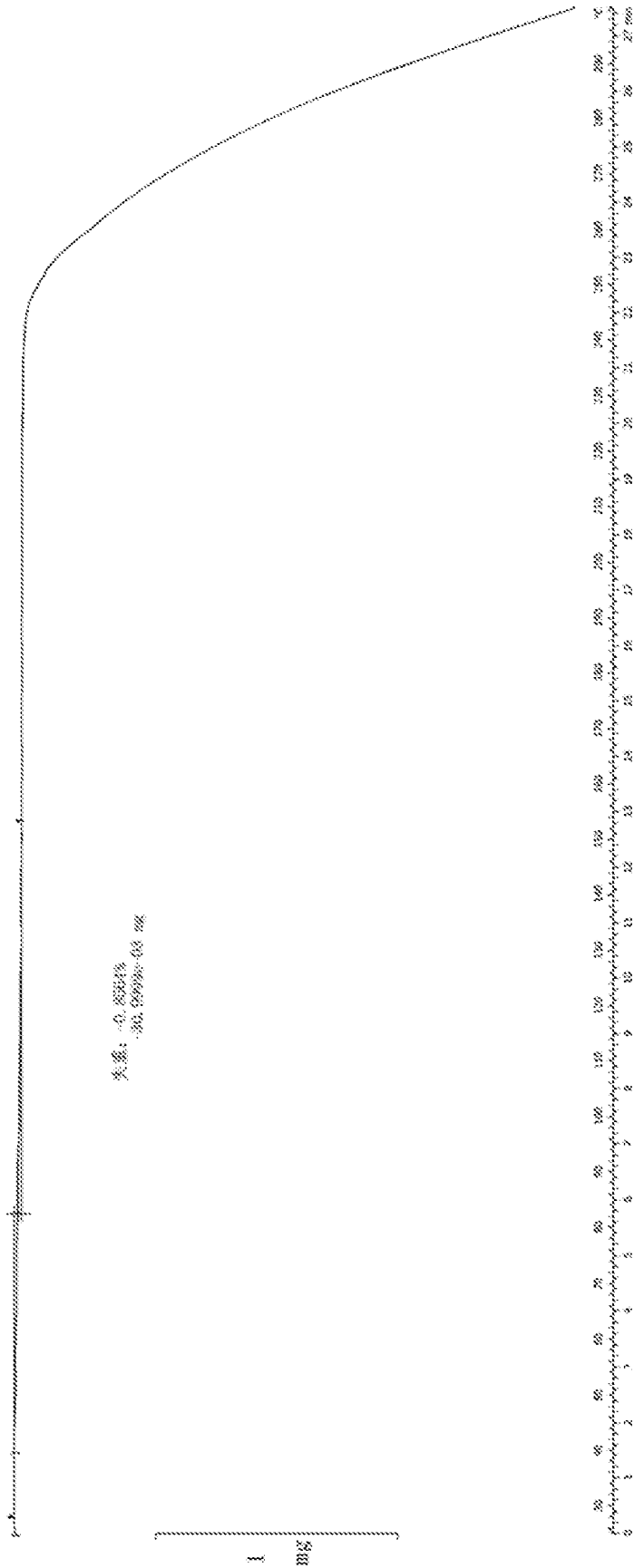


图 30

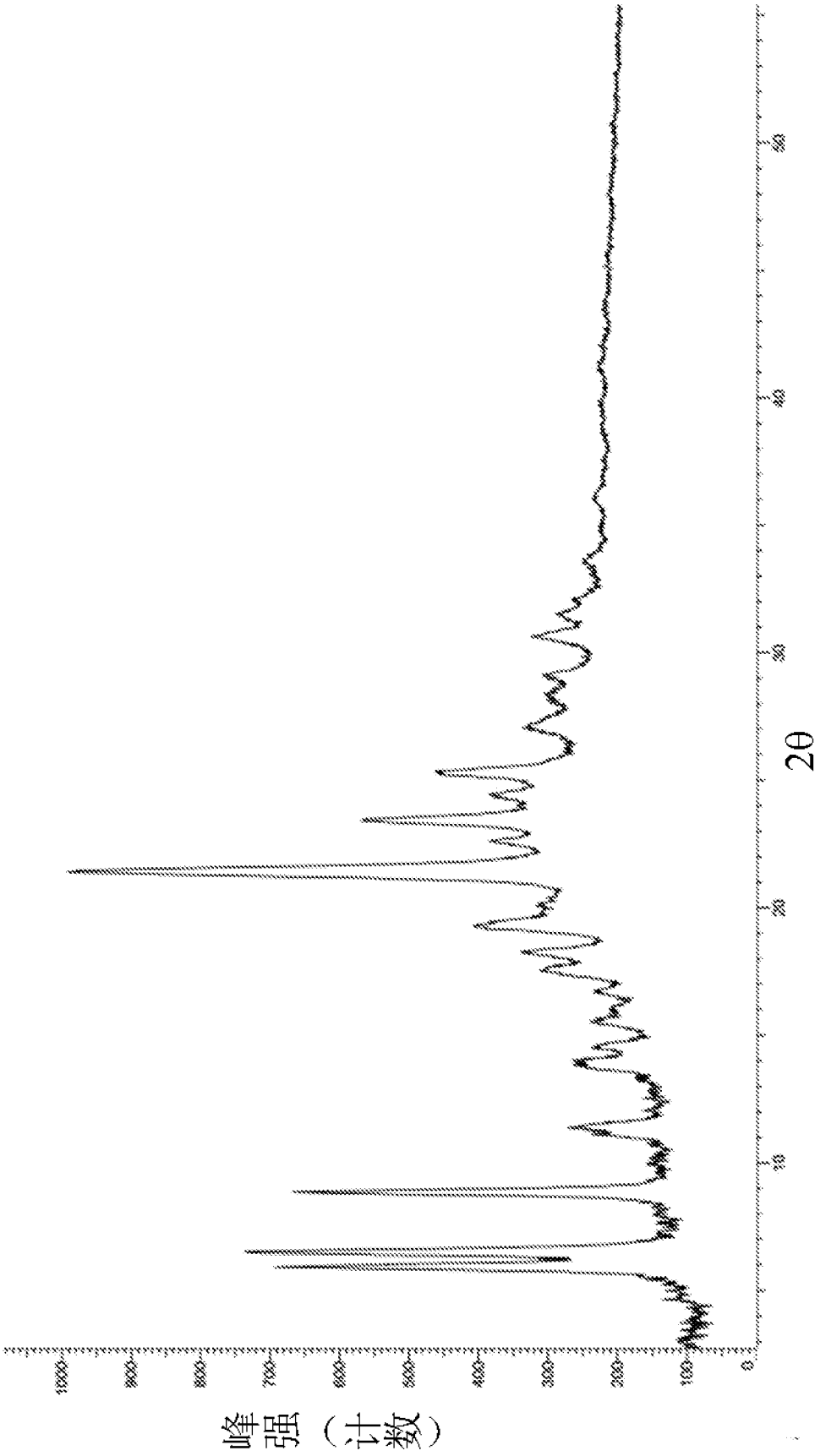


图 31

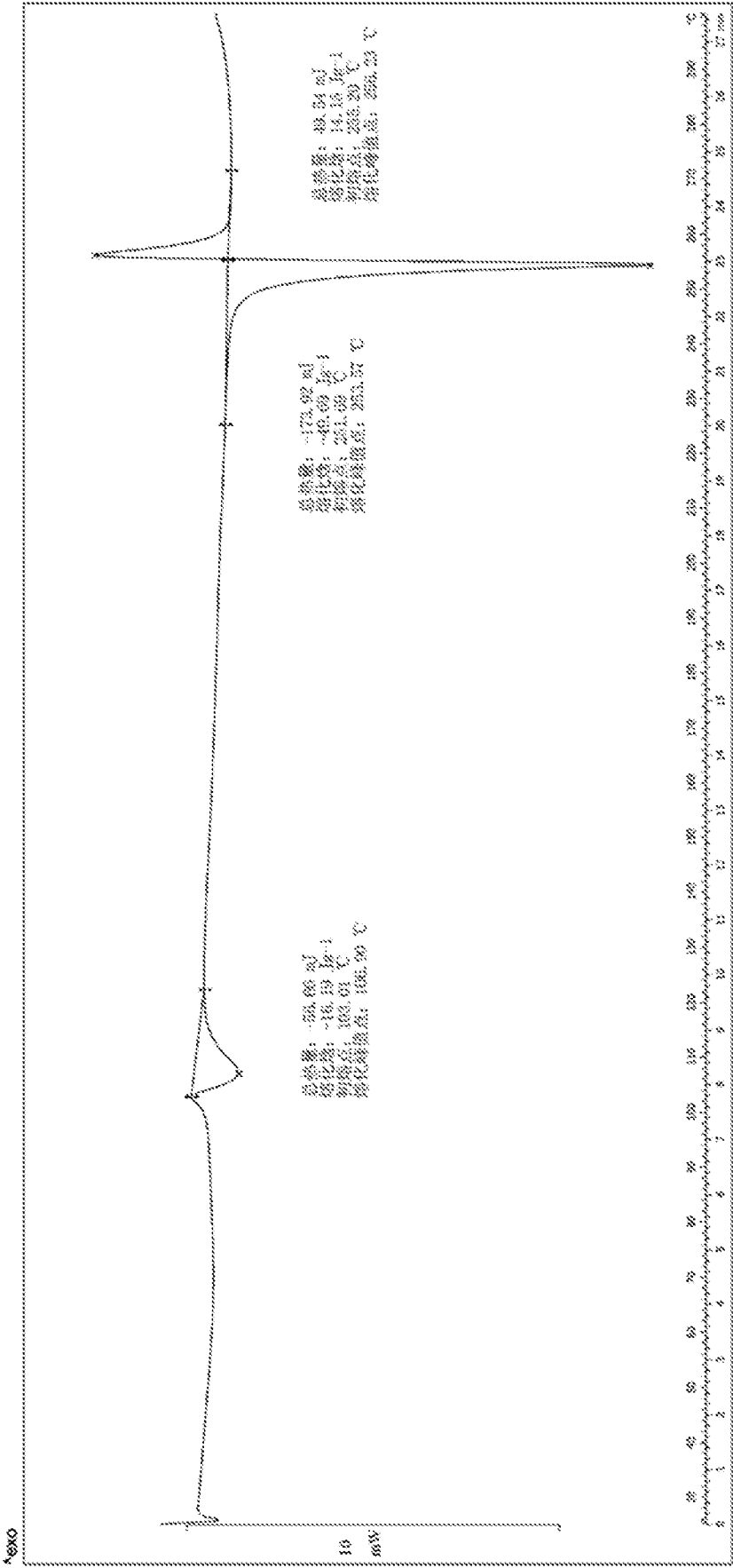


图 32

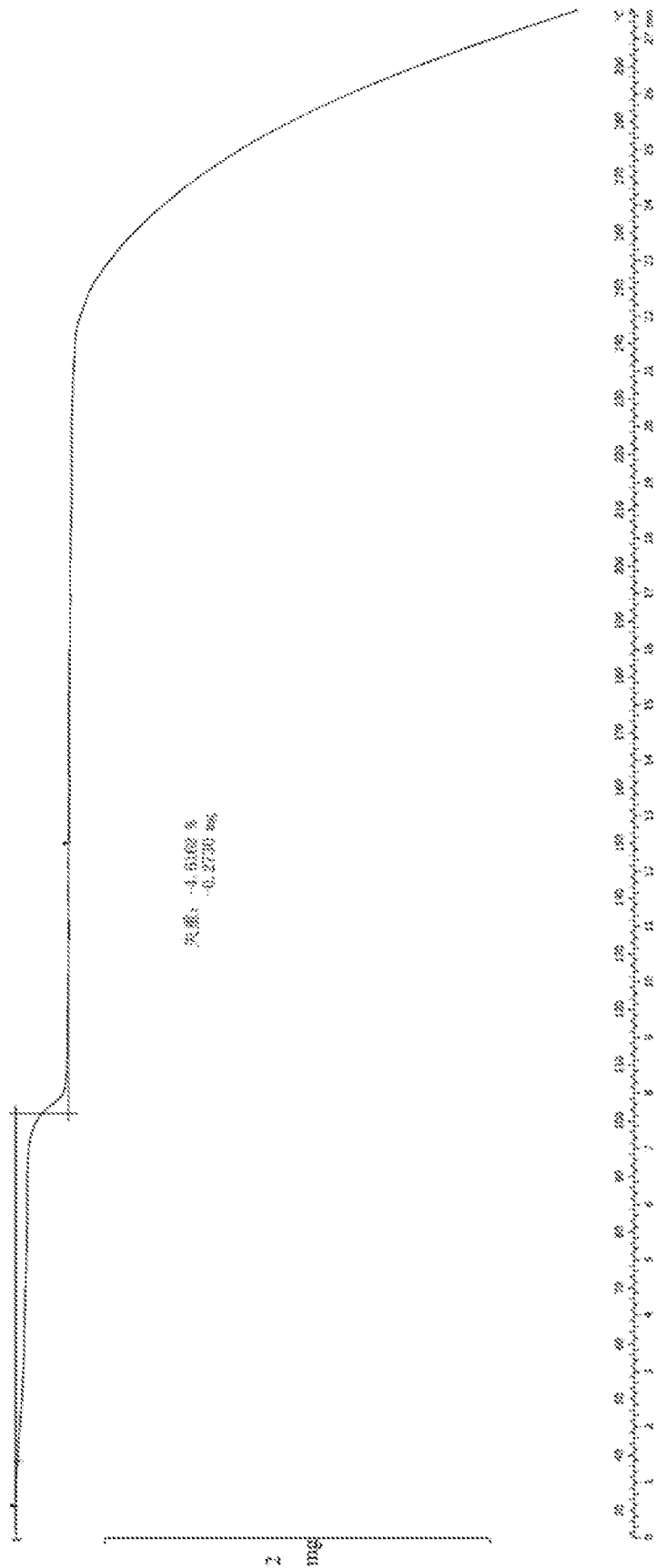


图 33

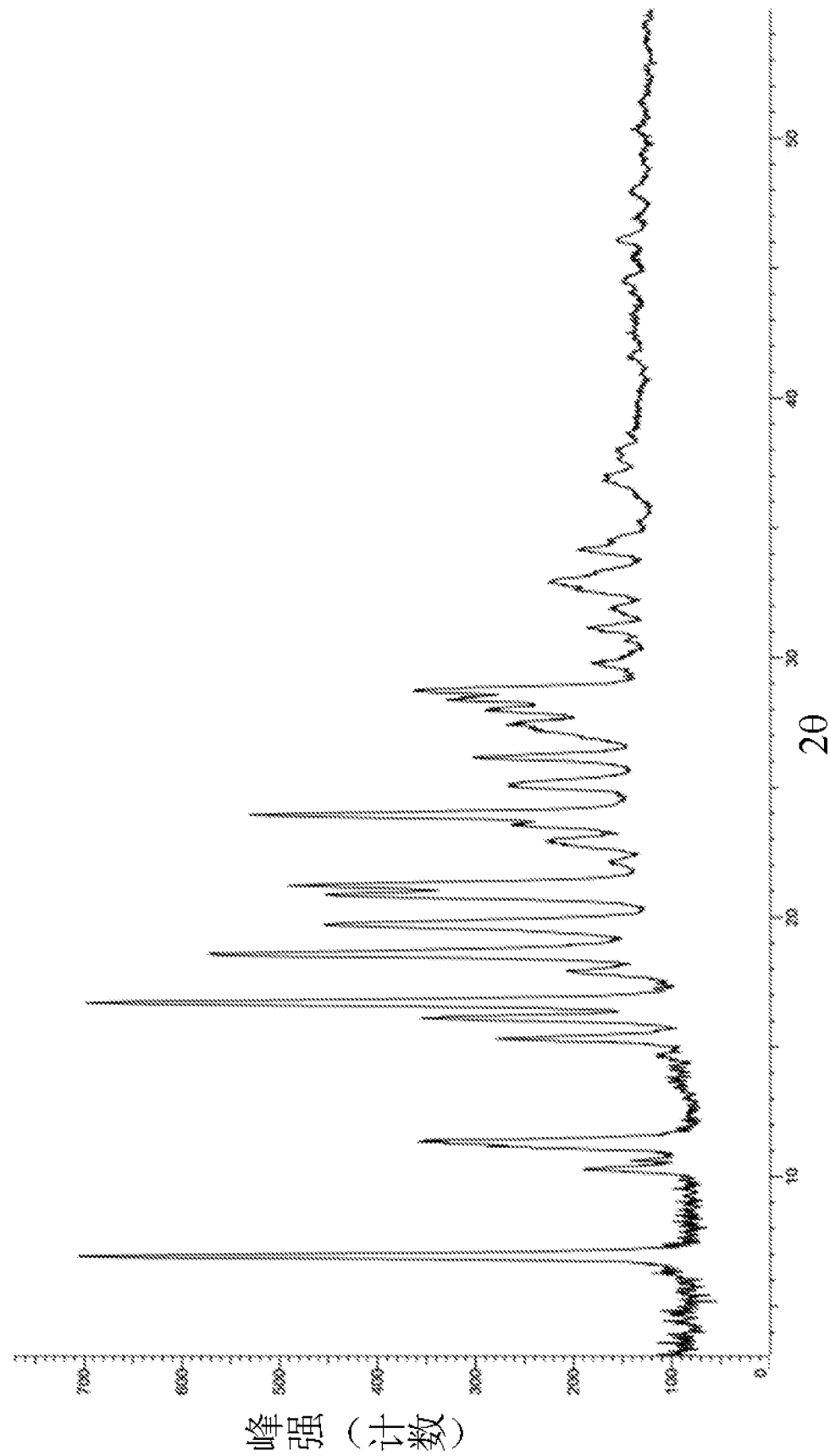


图 34

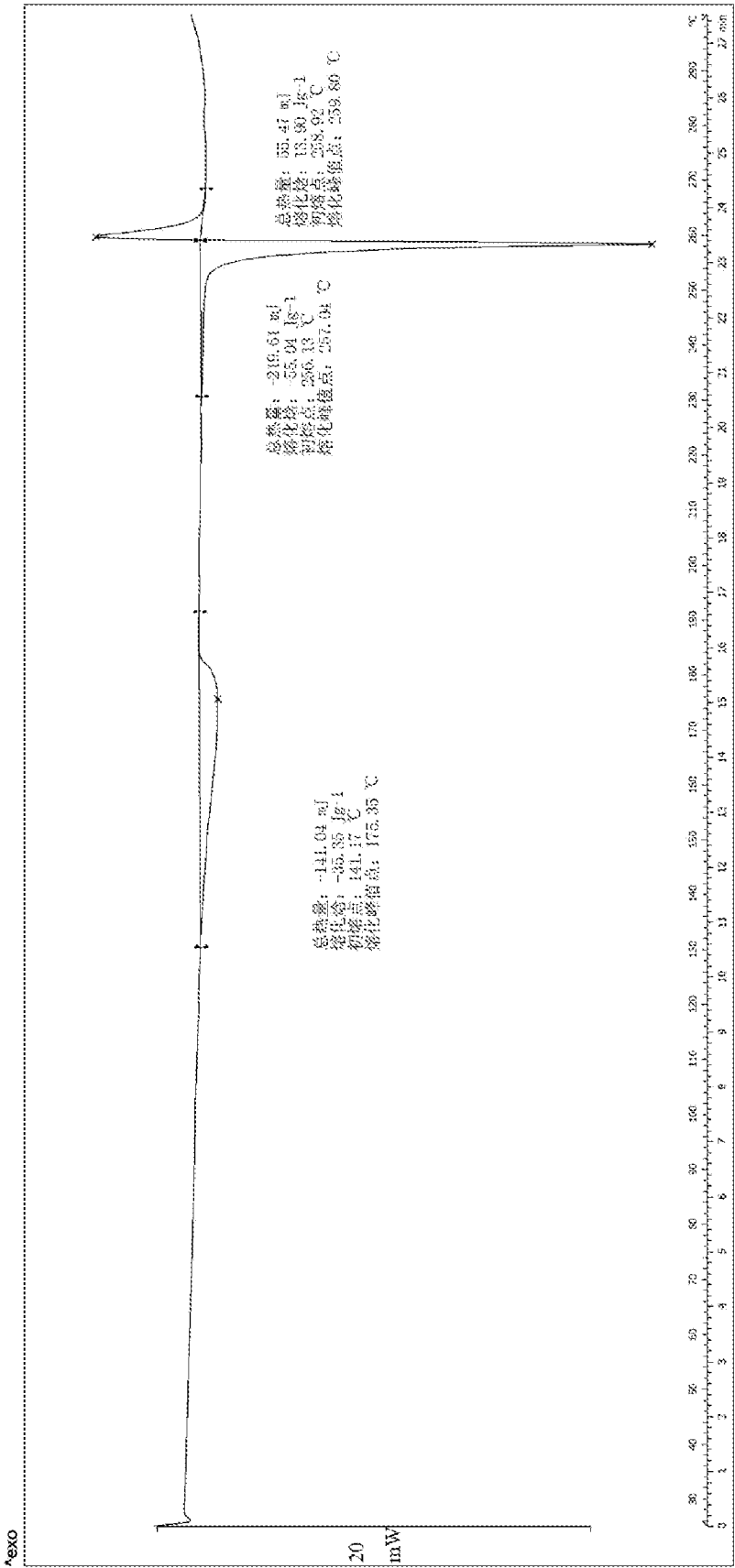


图 35

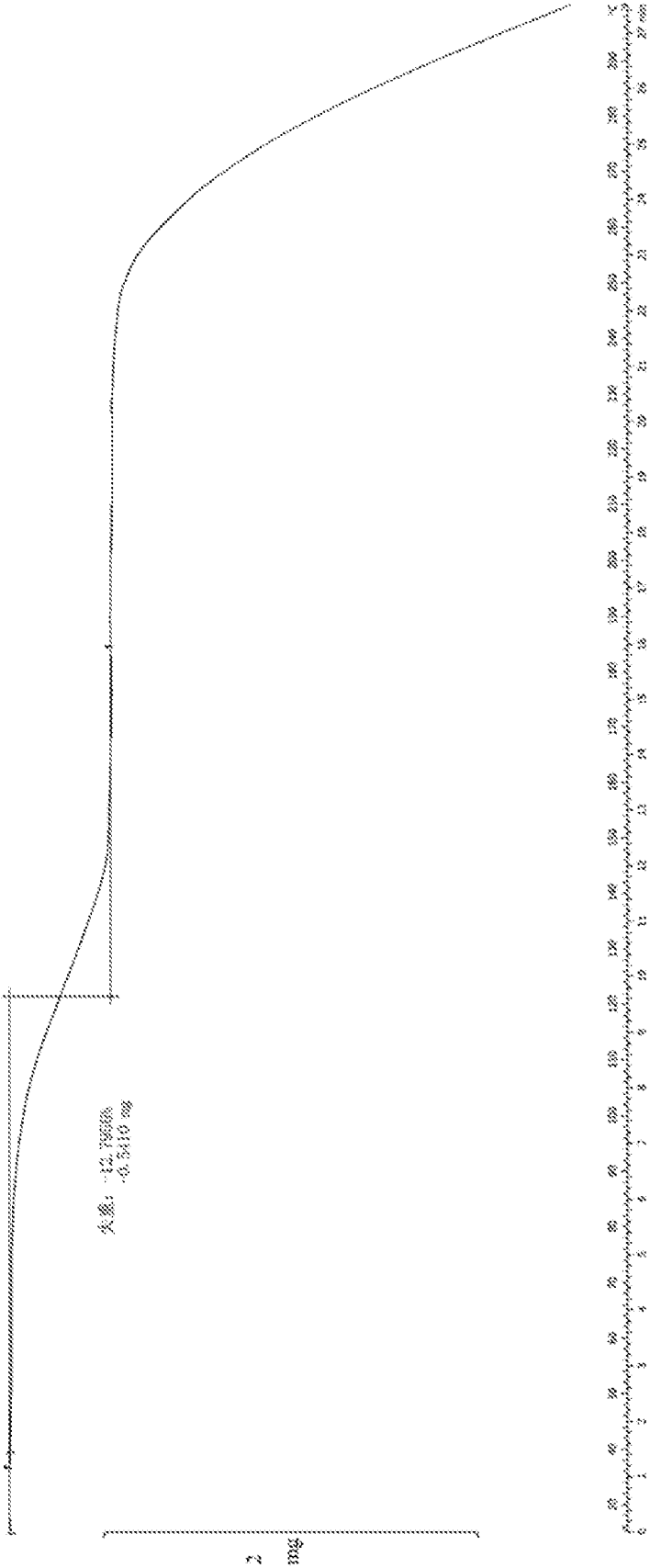


图 36

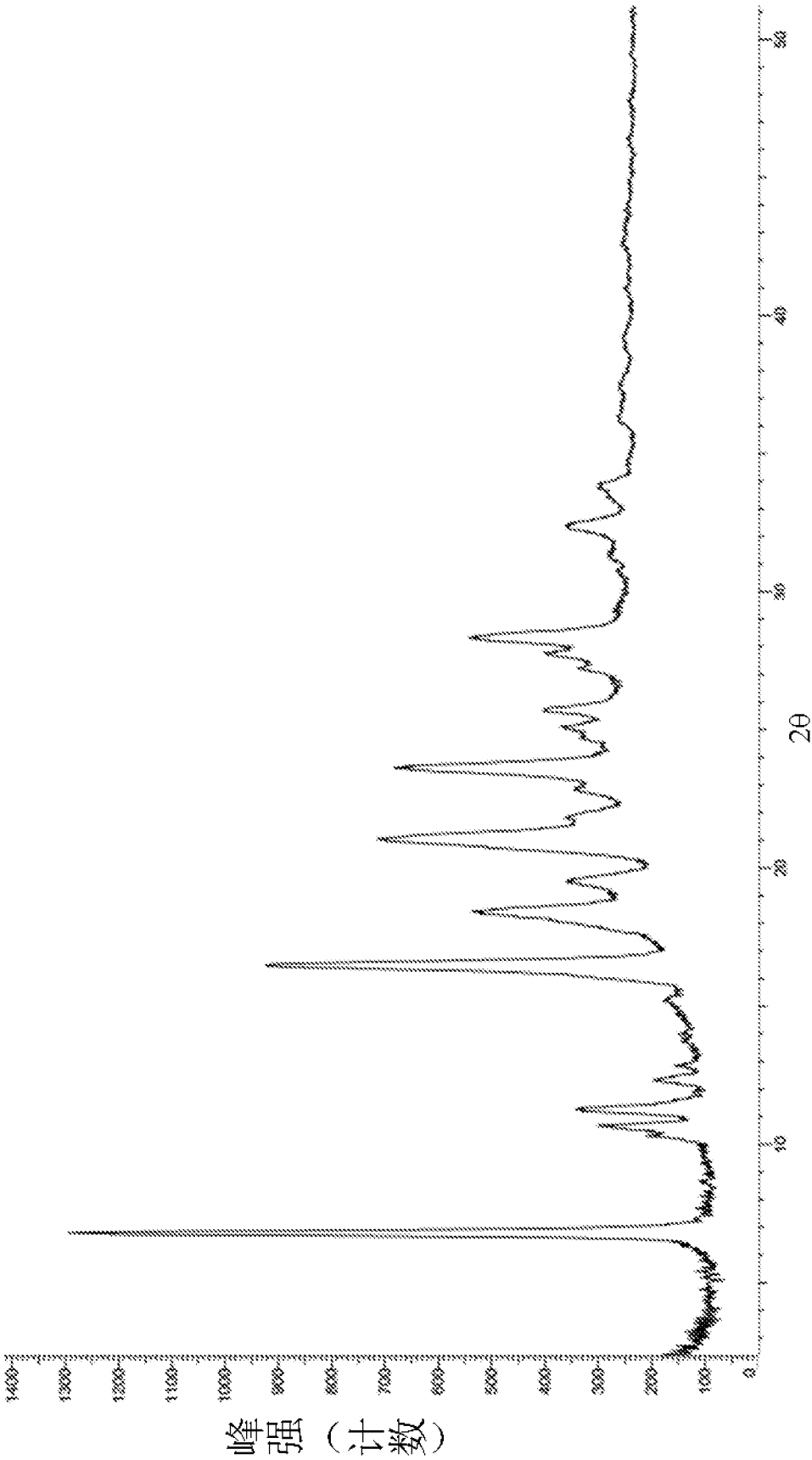


图 37

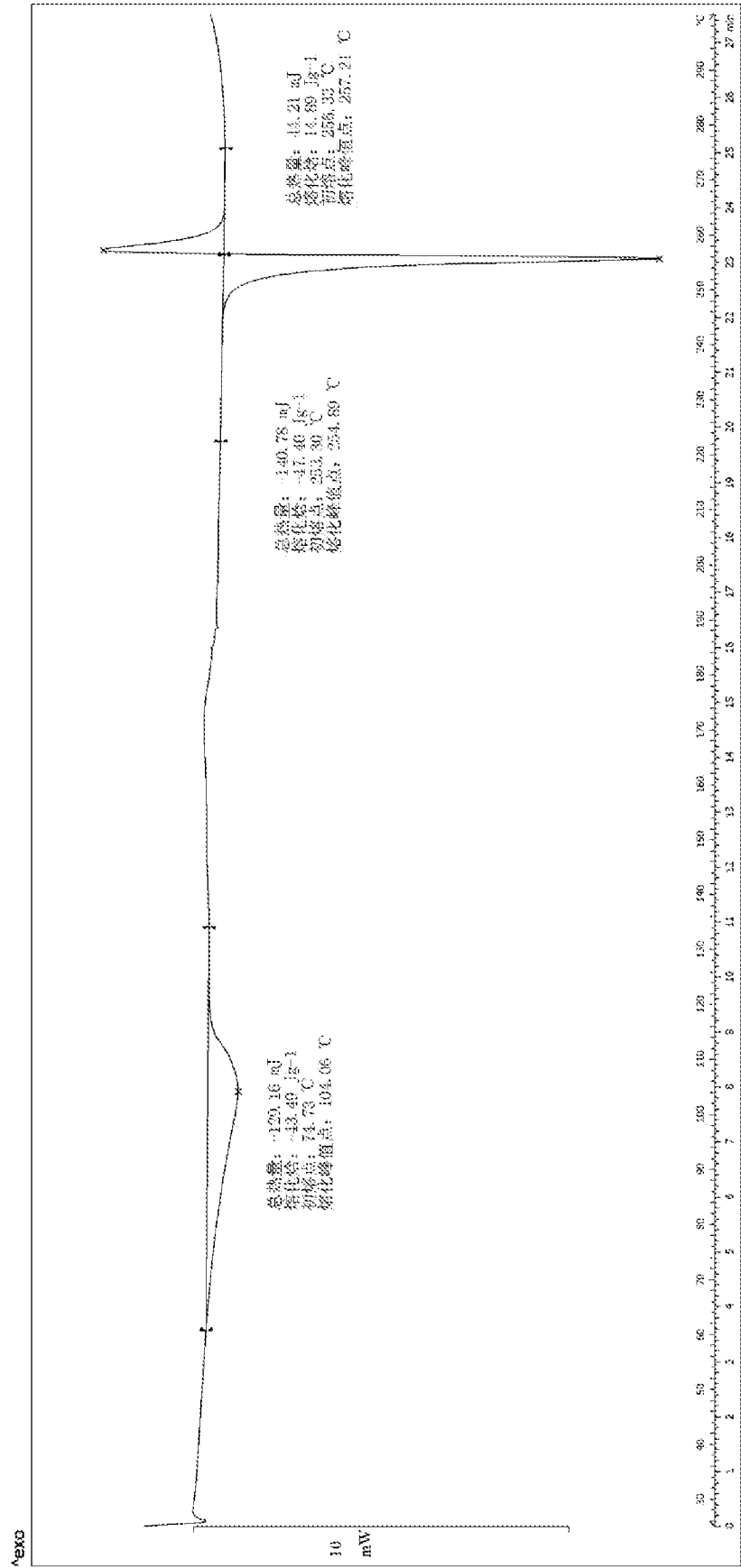


图 38

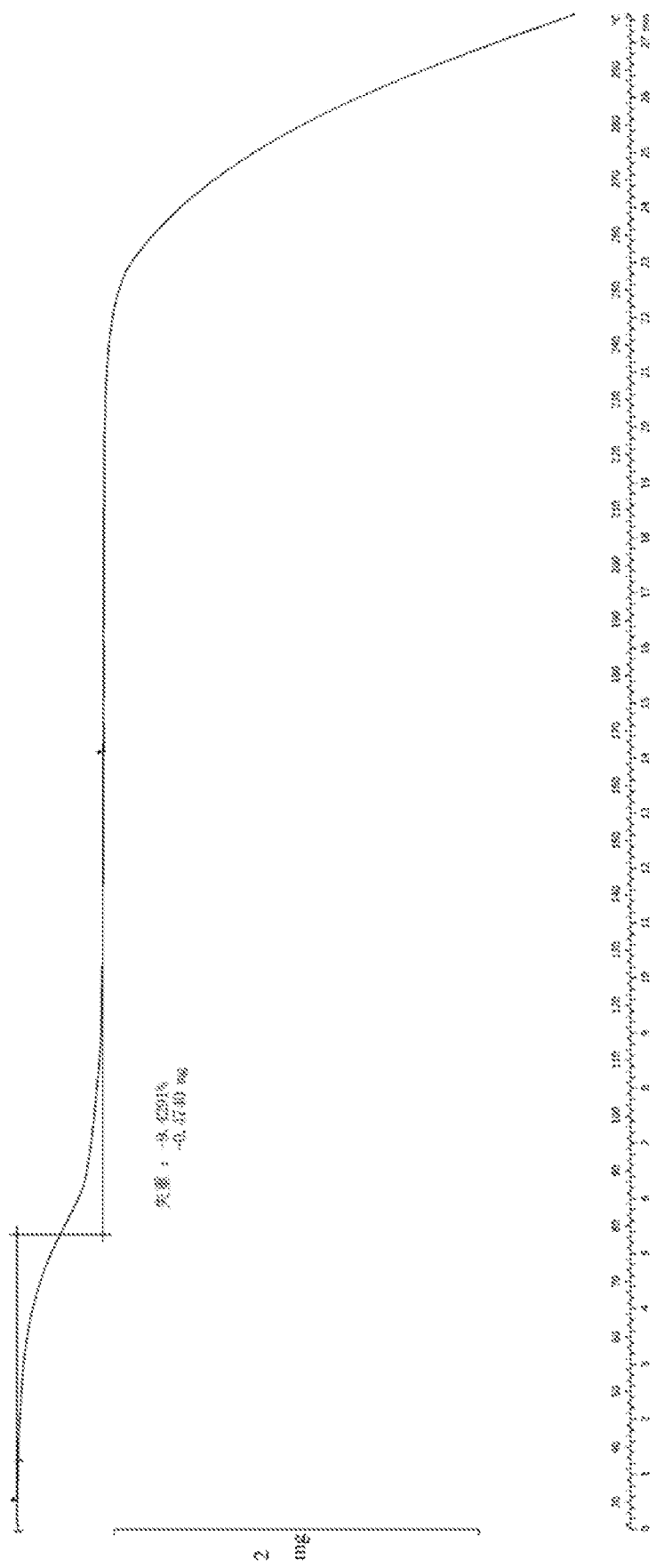


图 39

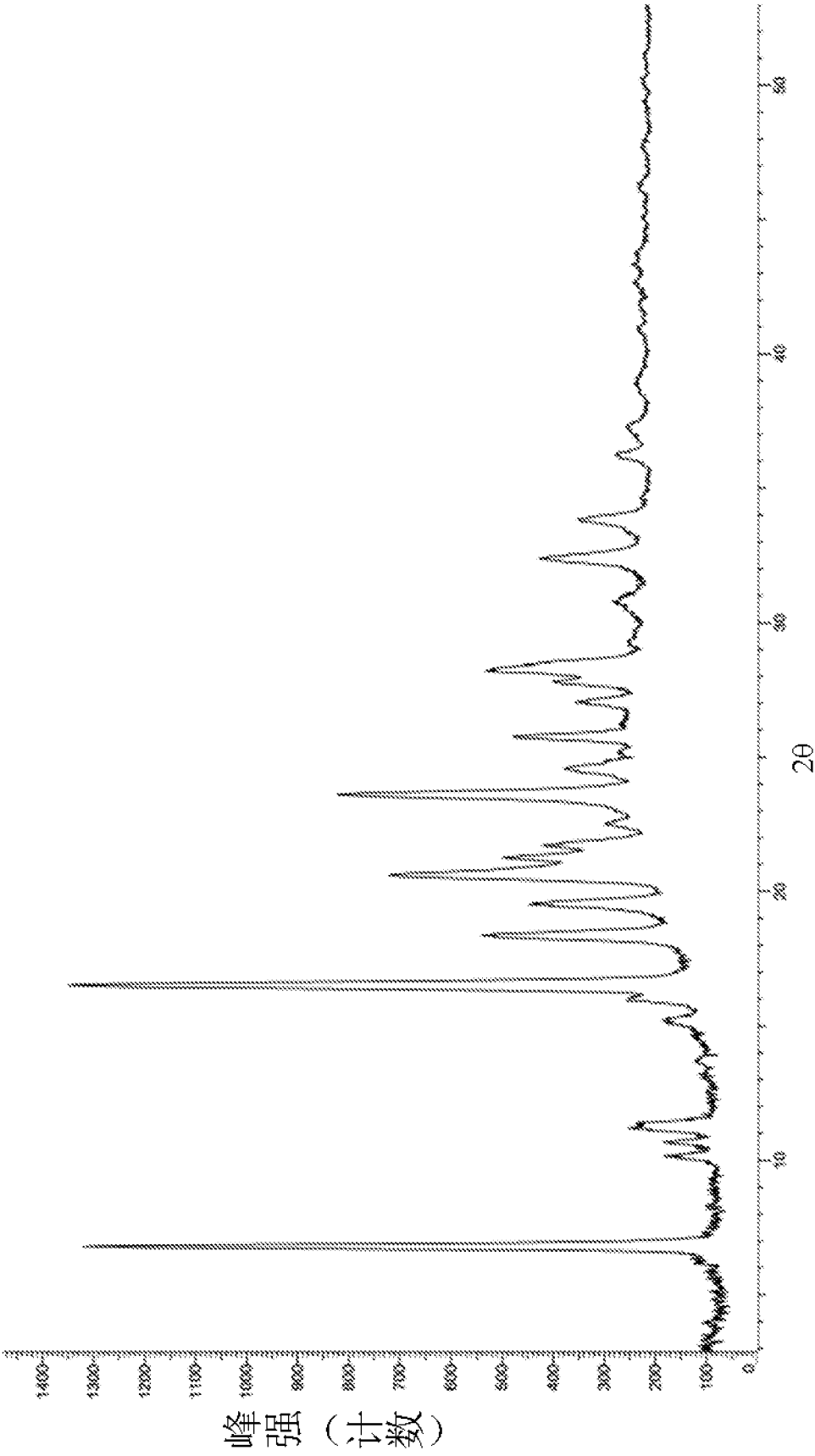


图 40

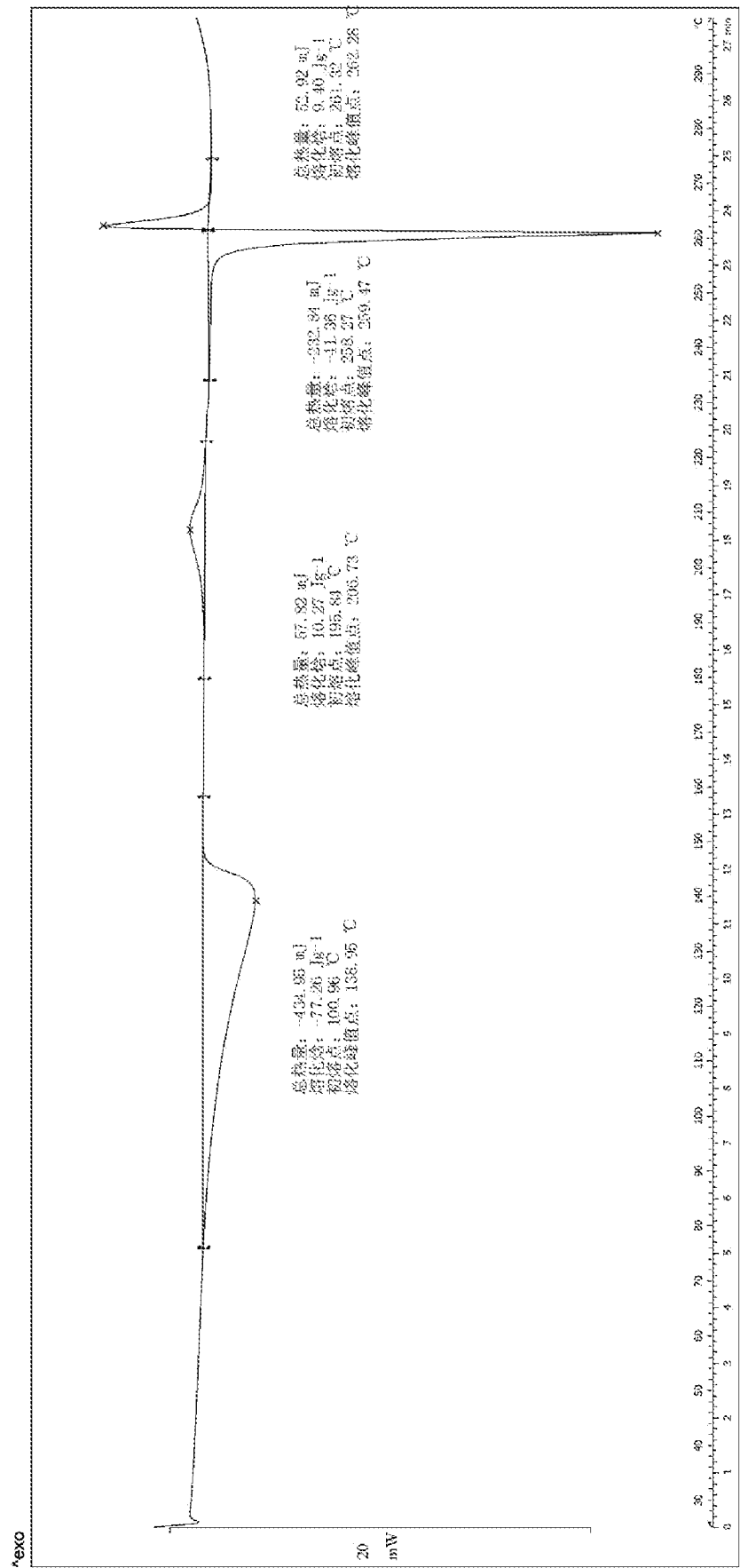


图 41

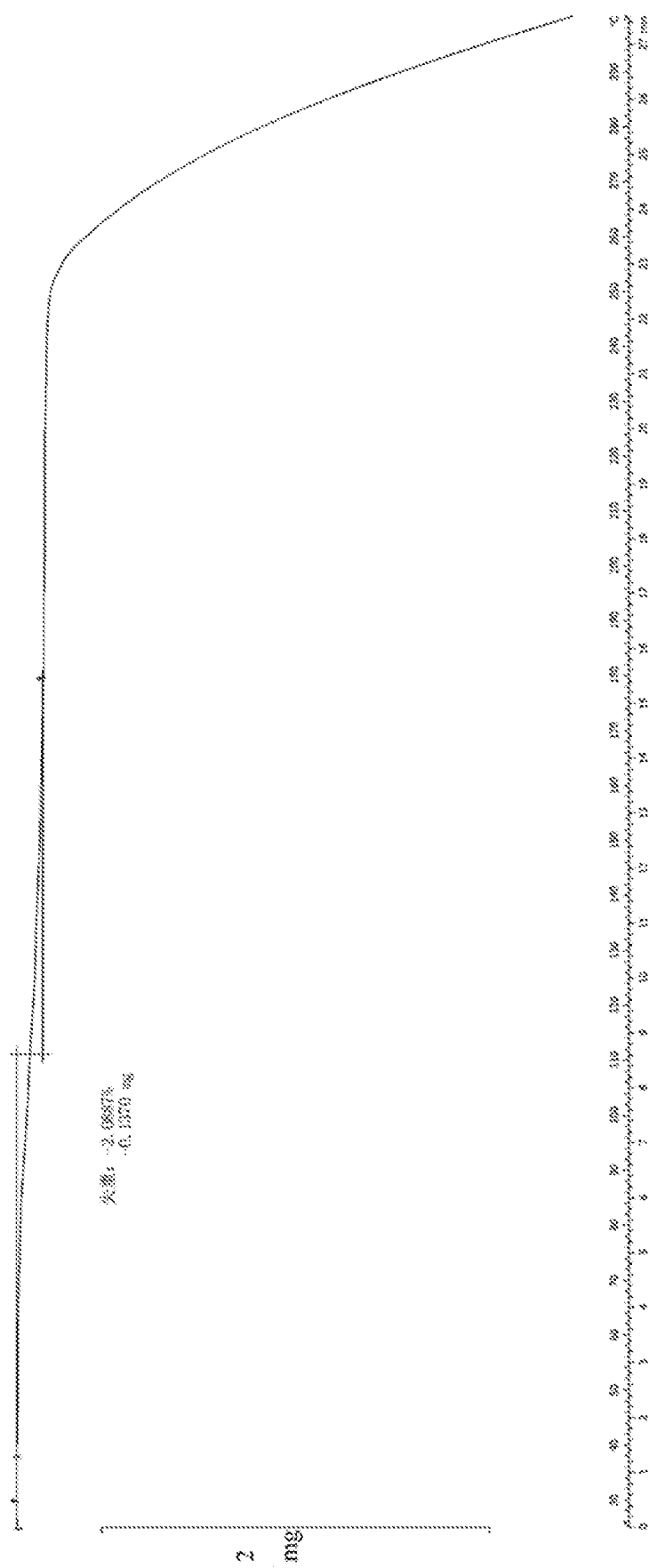


图 42

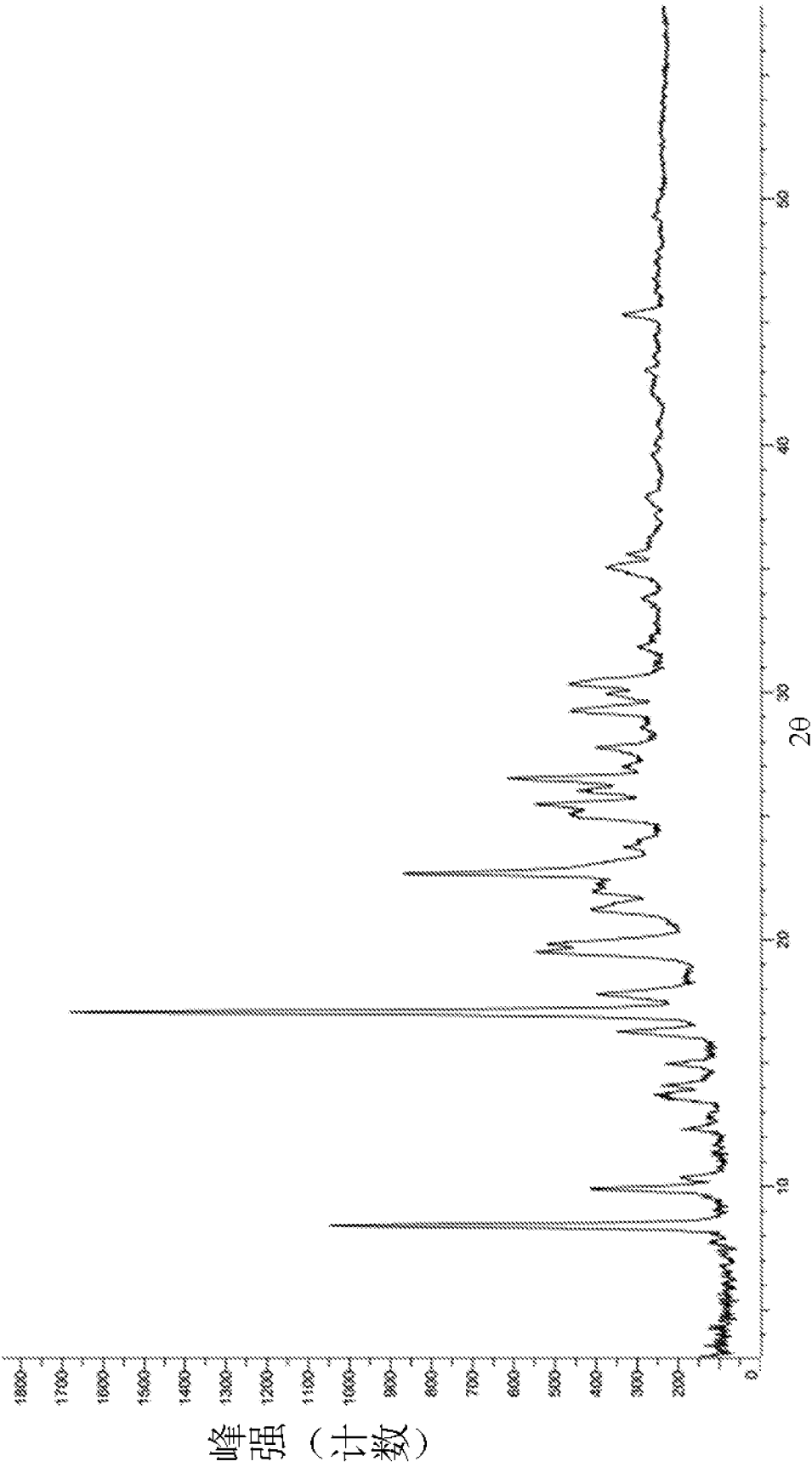


图 43

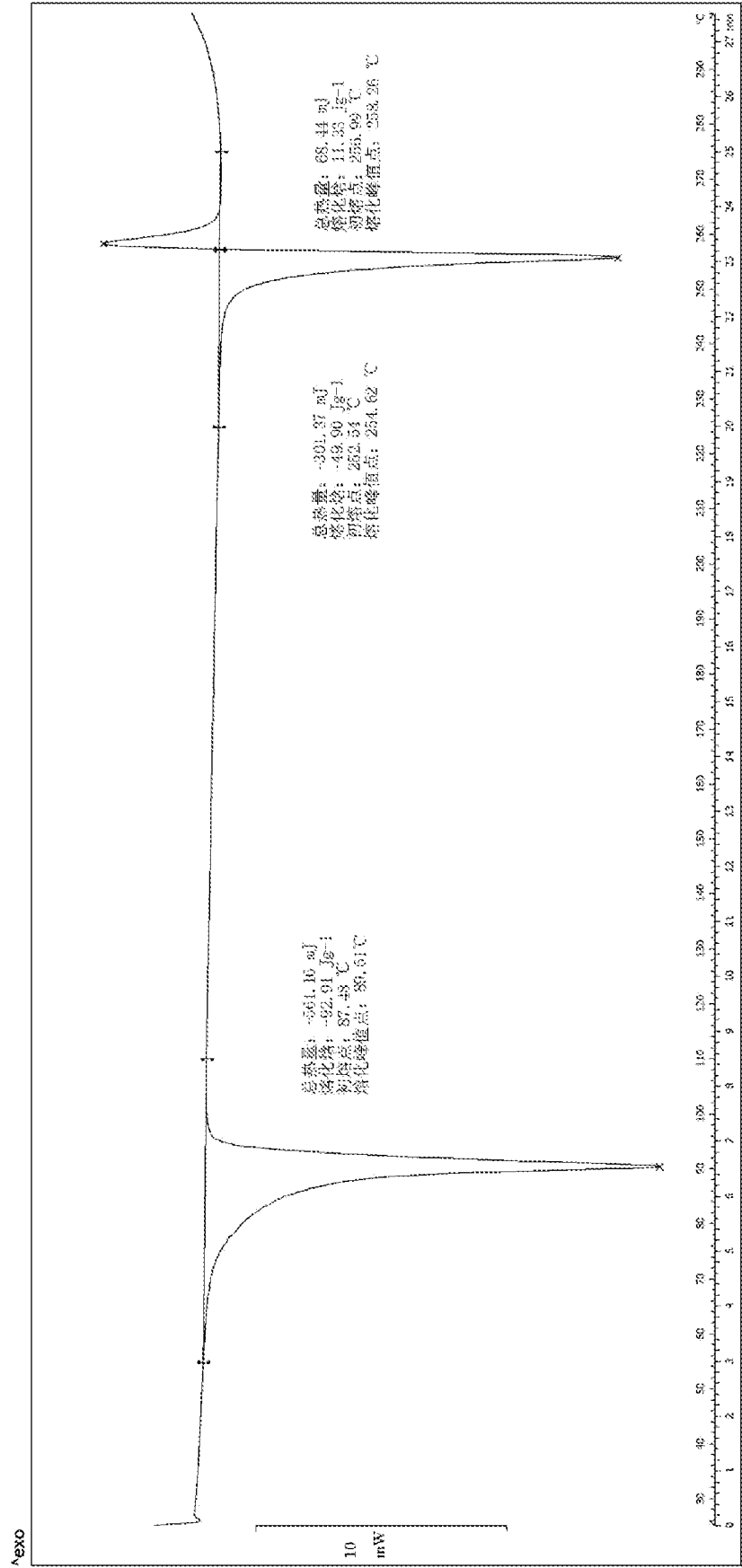


图 44

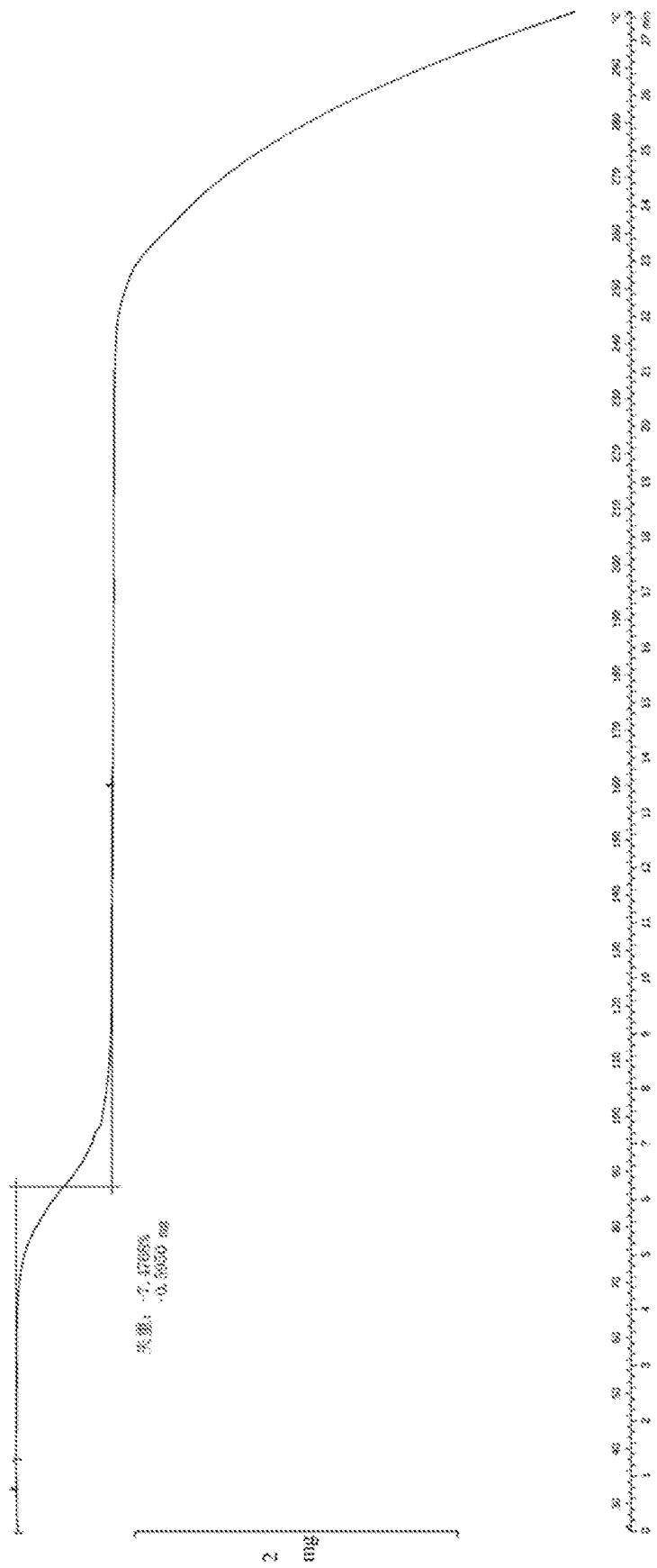


图 45

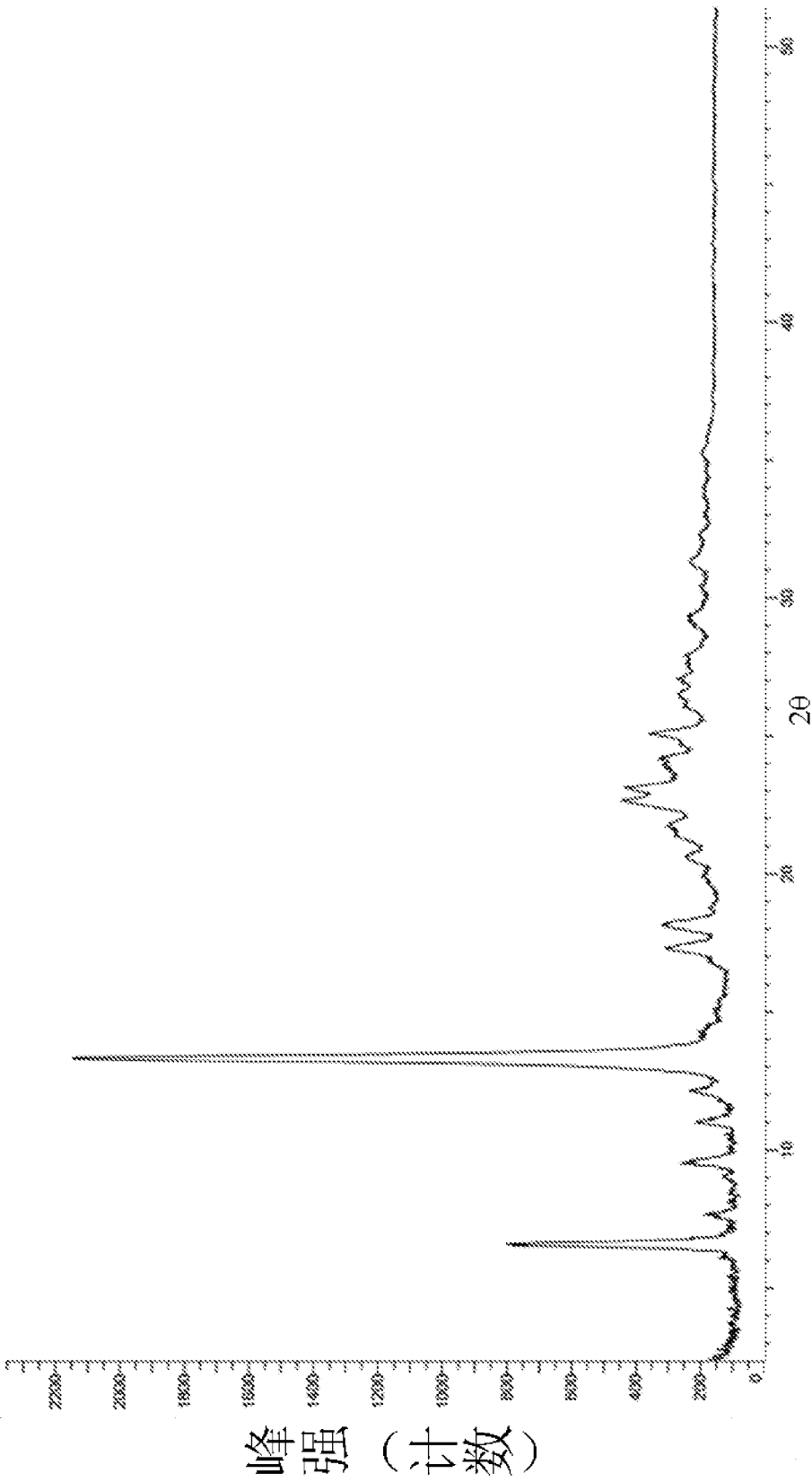


图 46

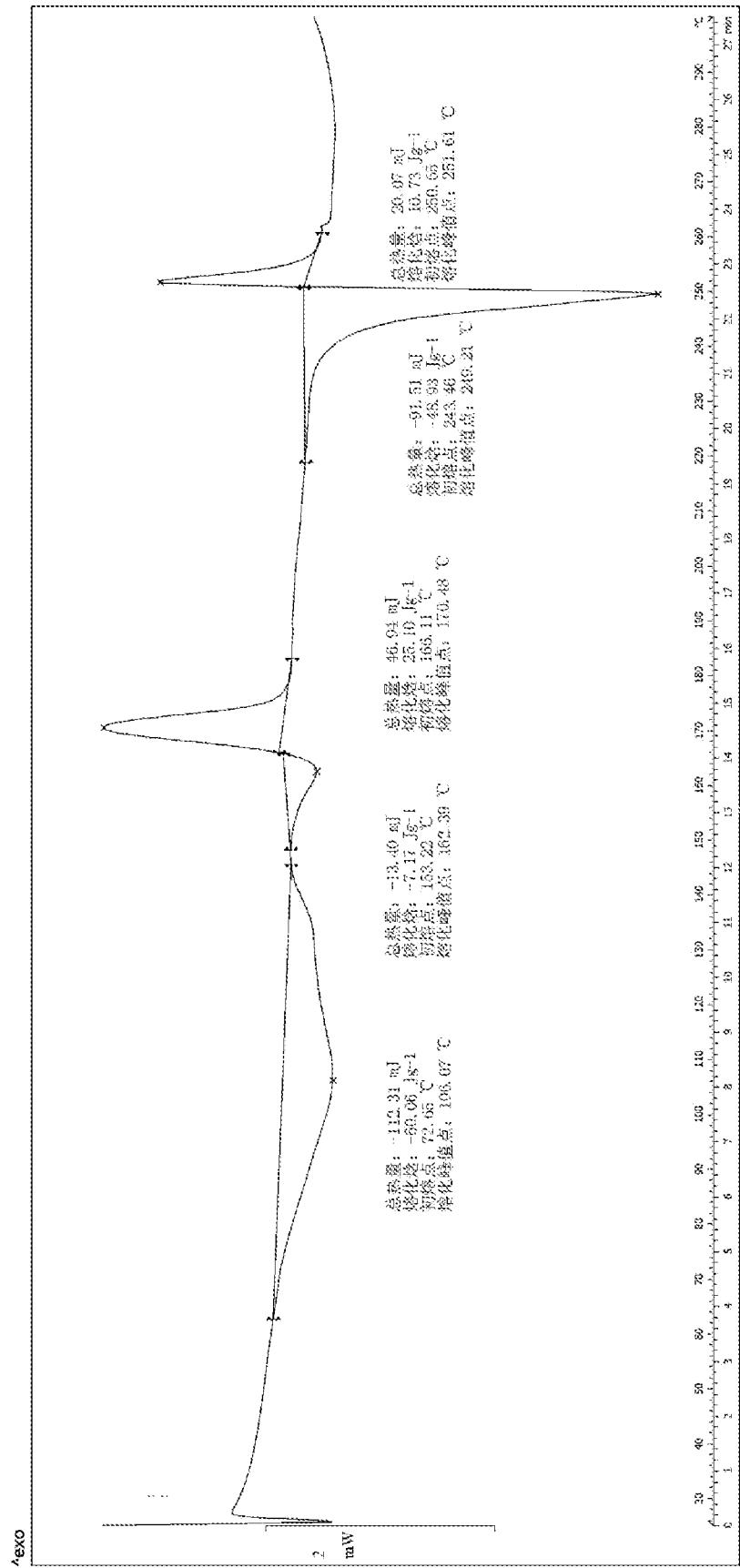


图 47

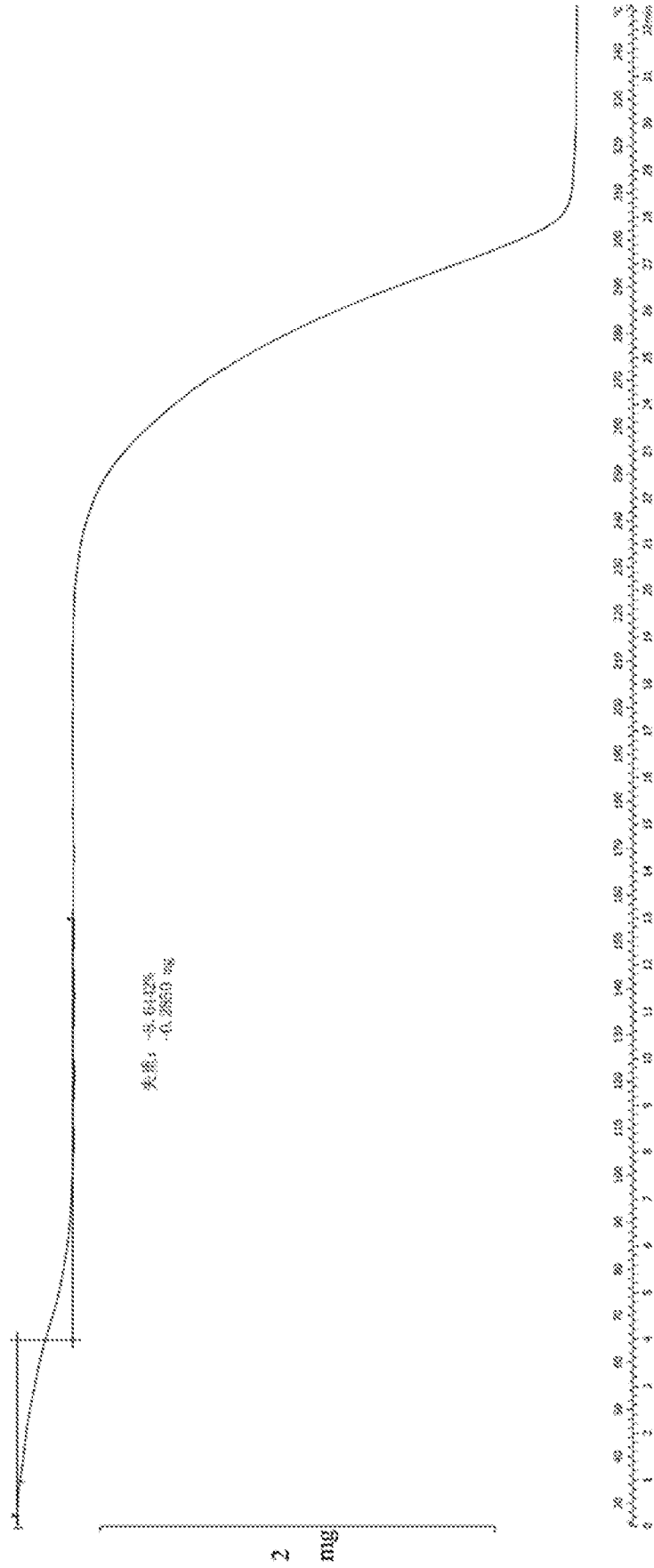


图 48

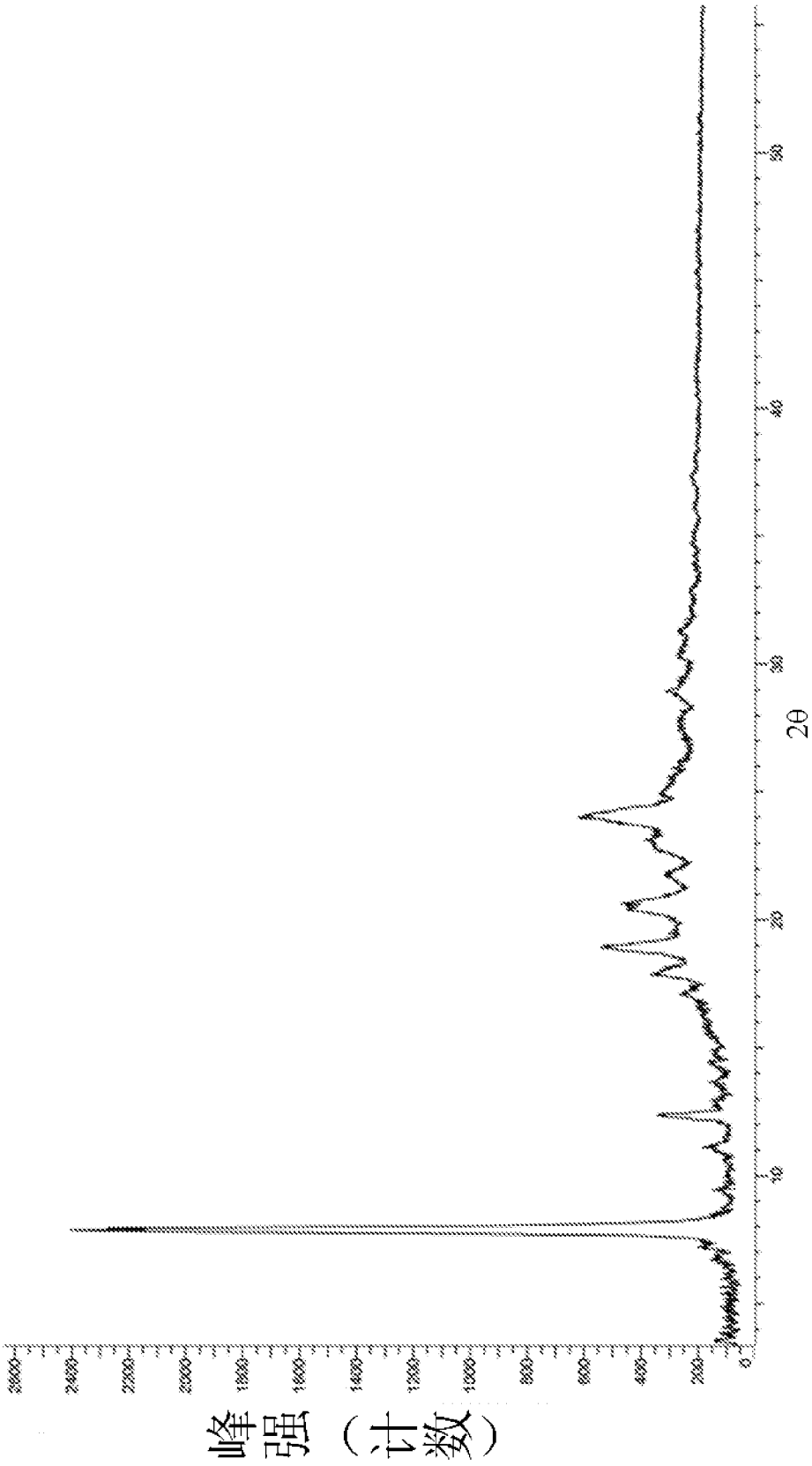


图 49

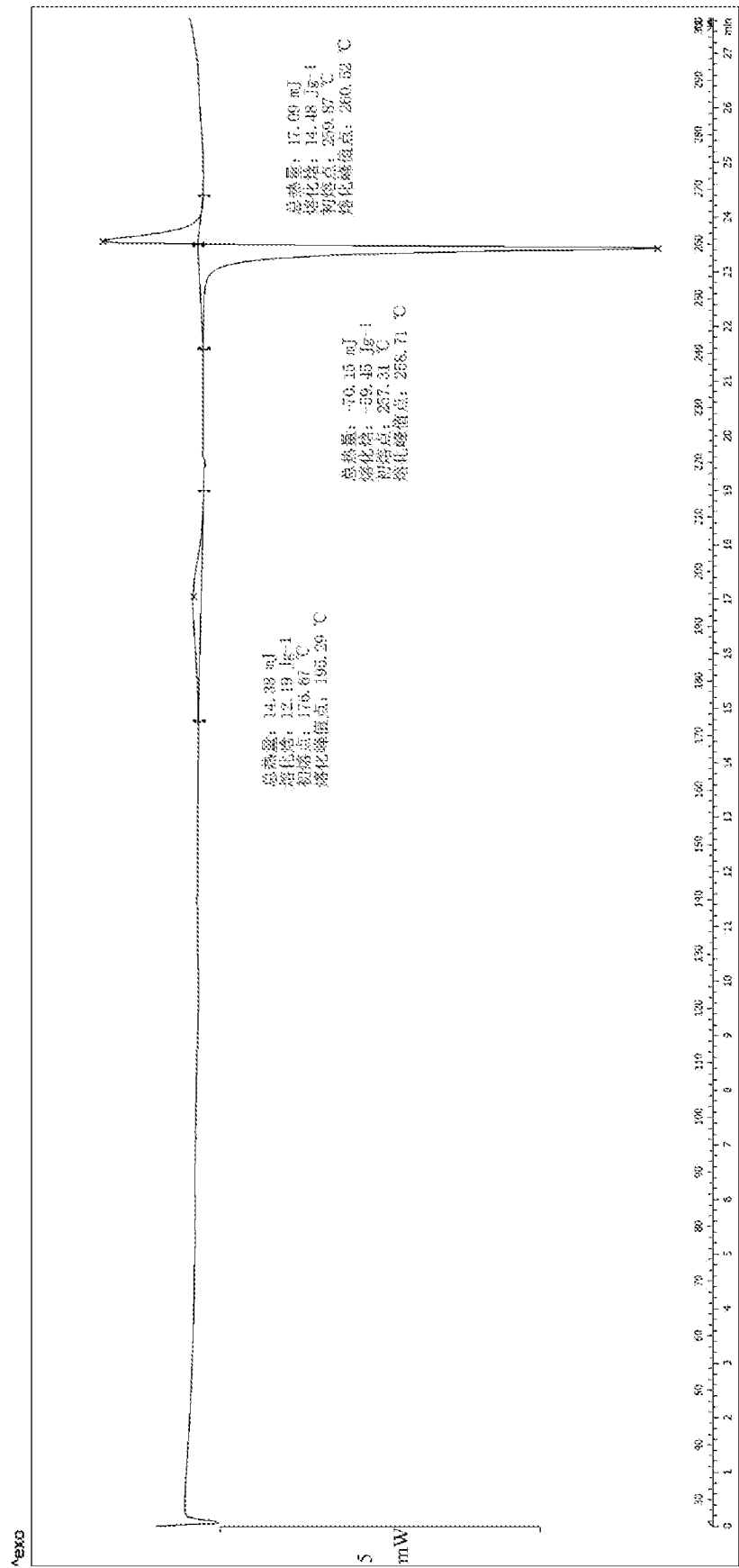


图 50

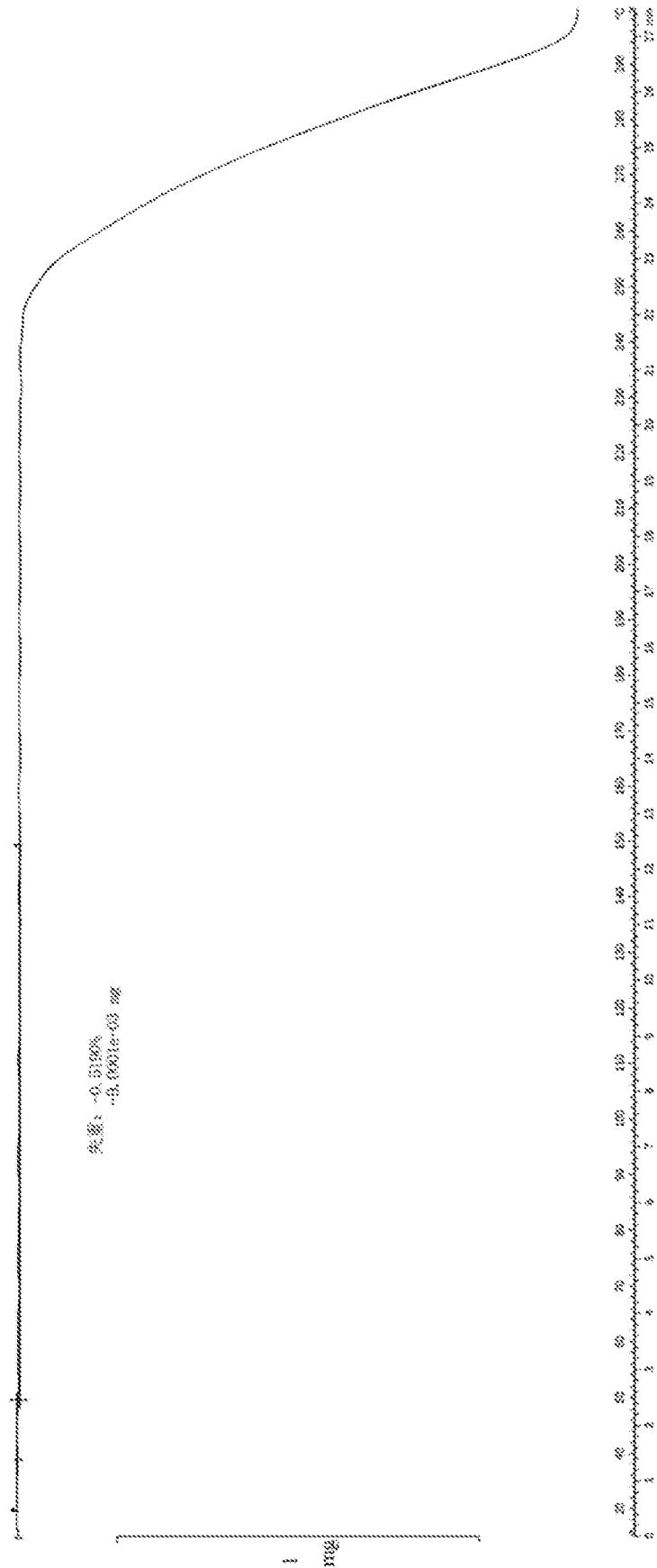


图 51

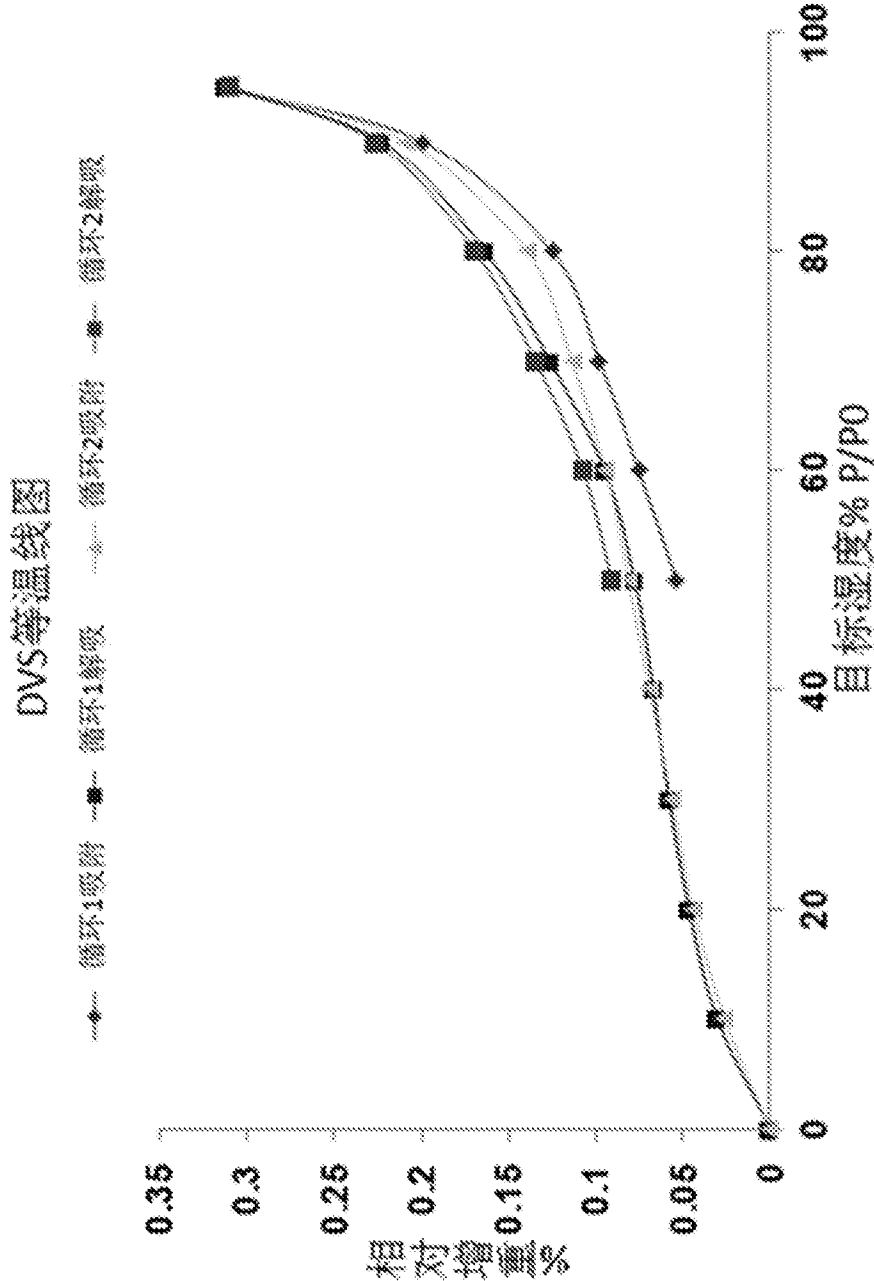


图 52

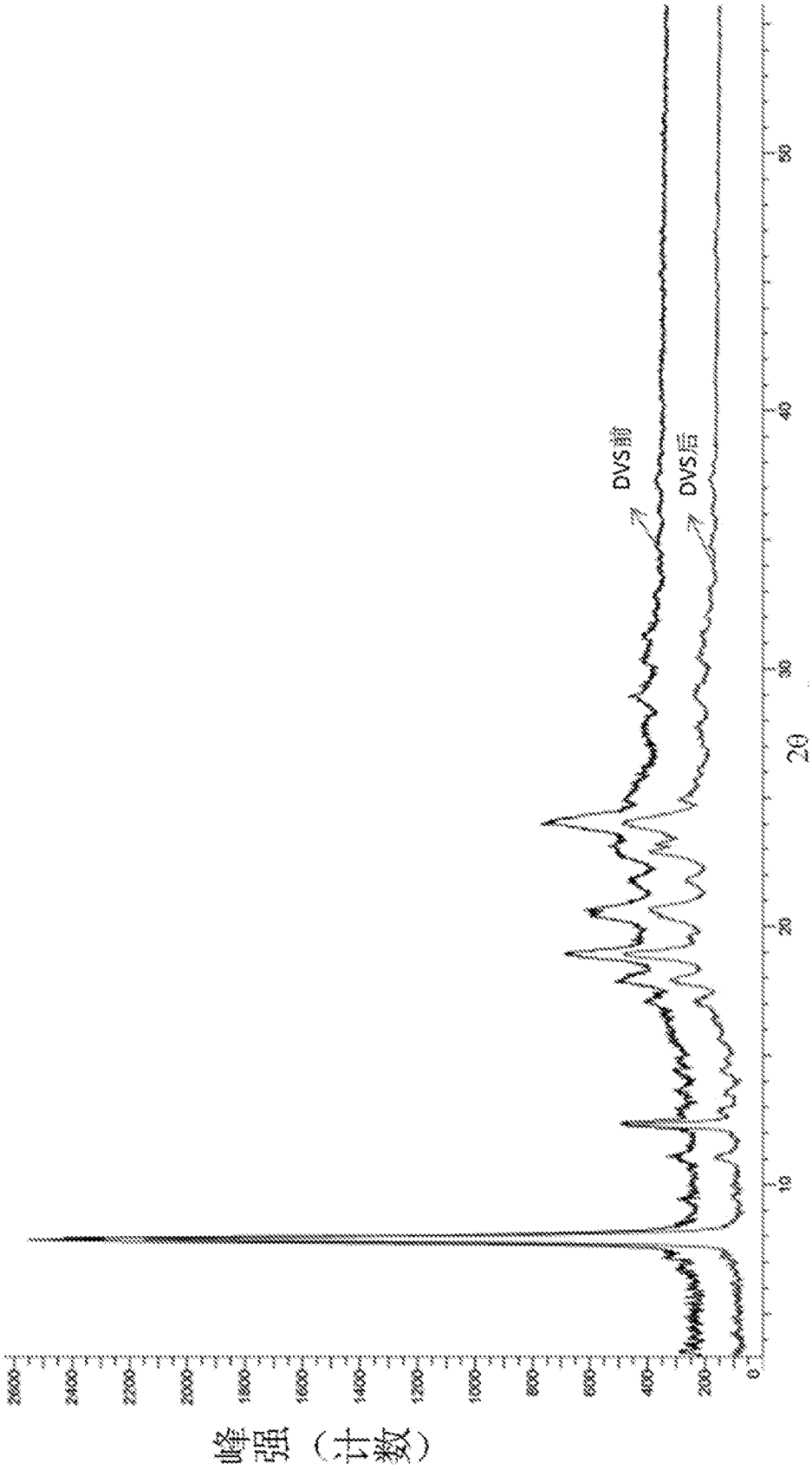


图 53

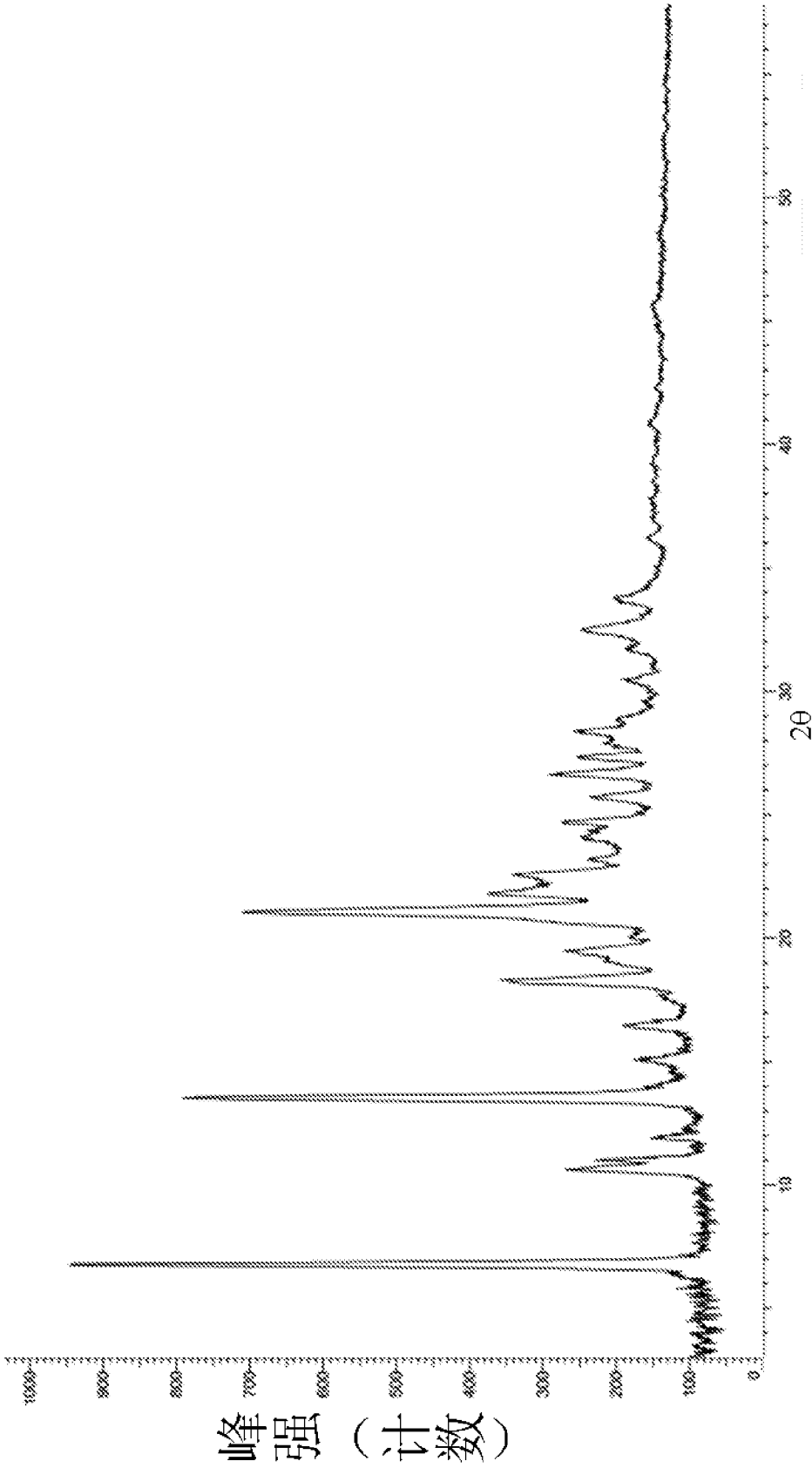


图 54

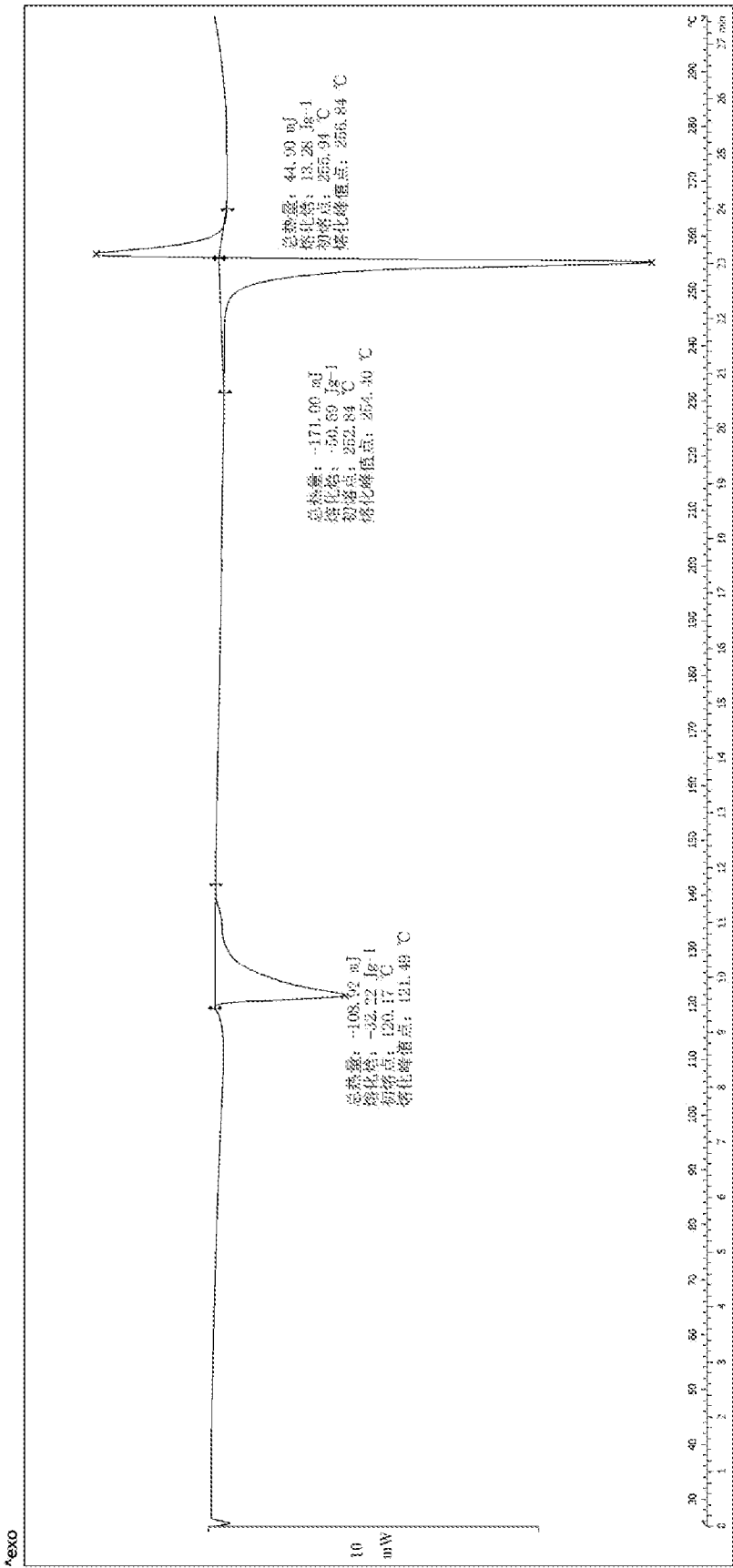


图 55

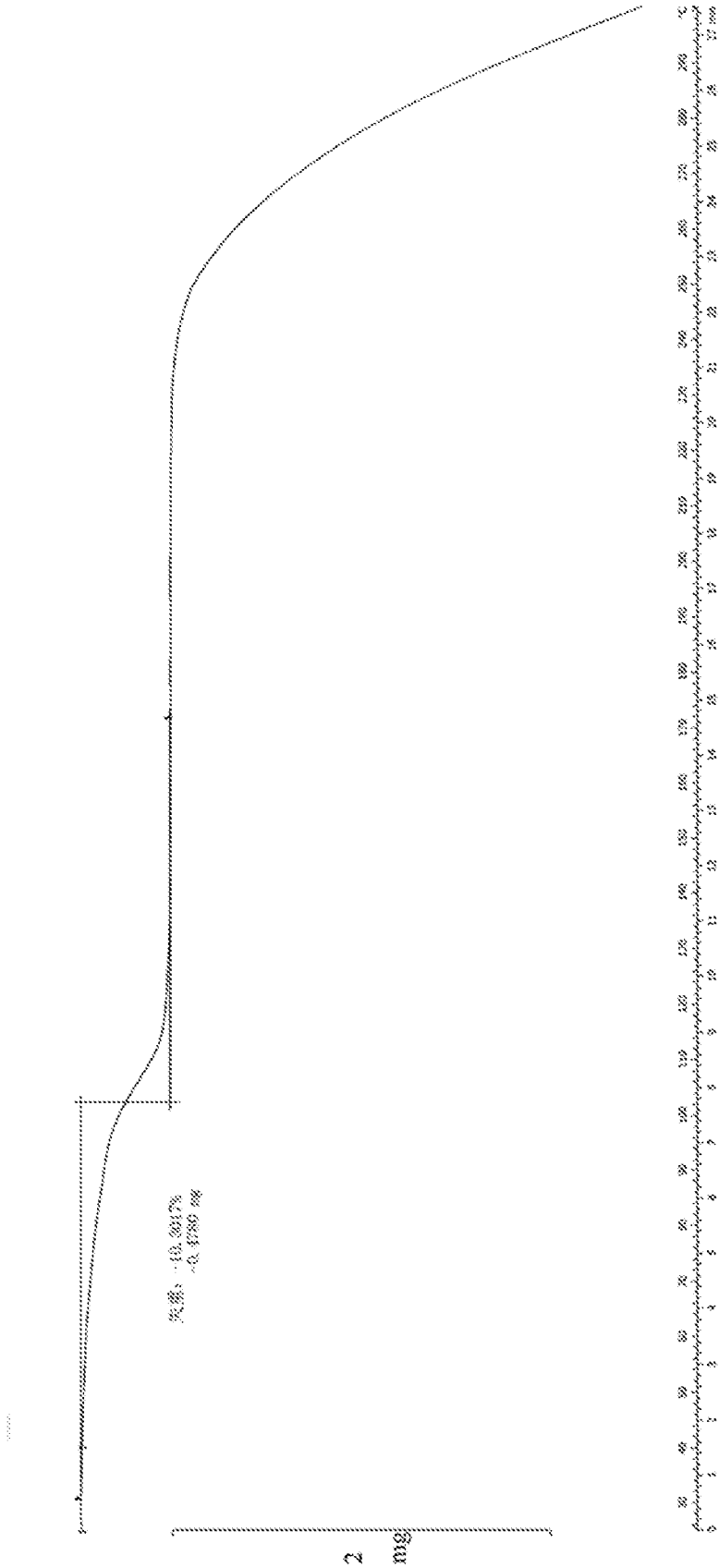


图 56

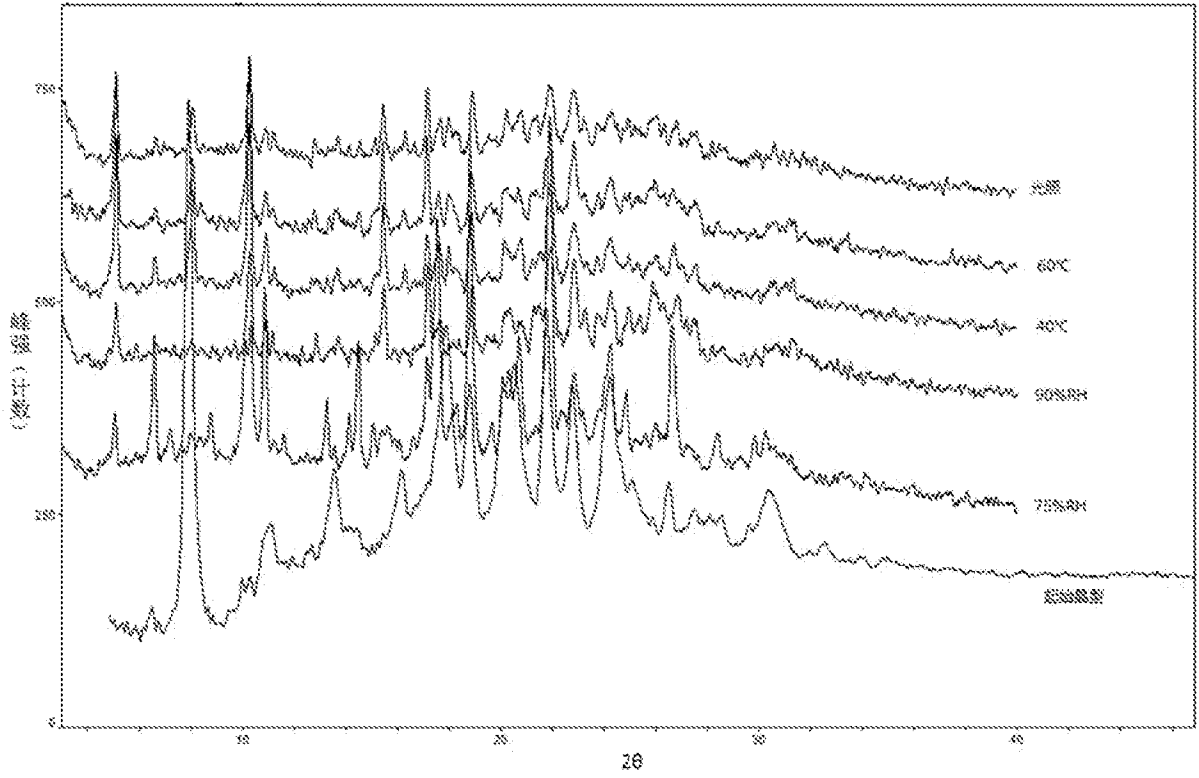


图 57

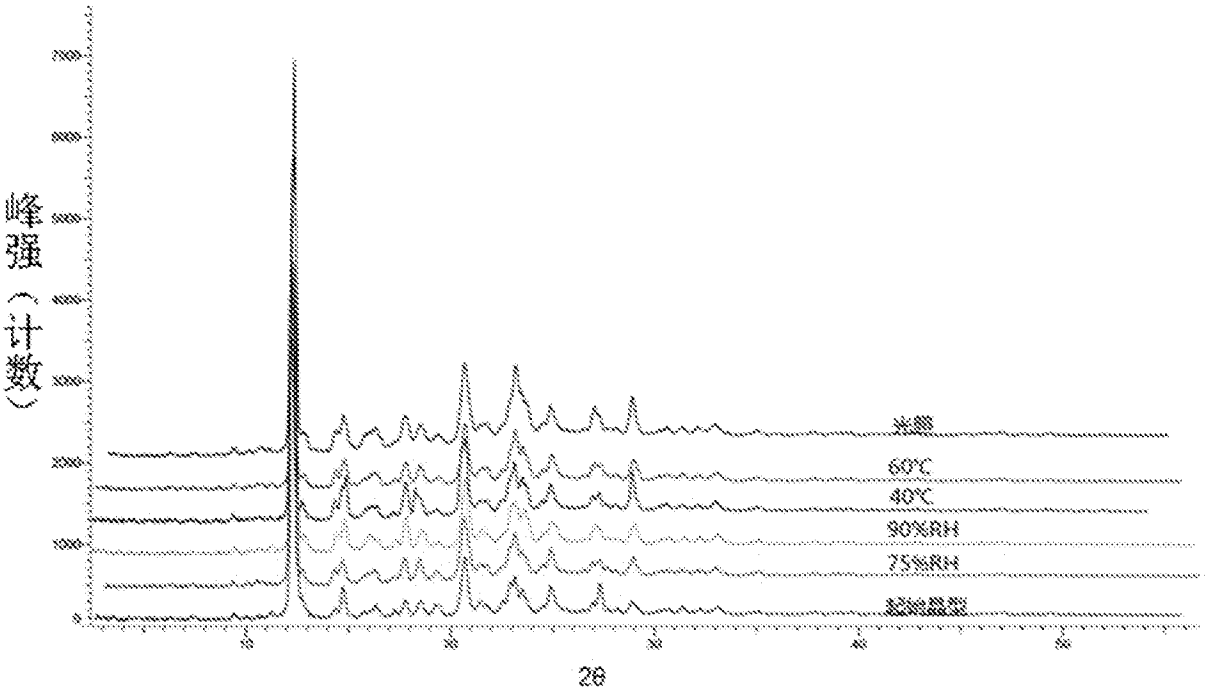


图 58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/105682

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487, A61K 31

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, DWPI, USTXT, EPTXT, WOTXT, SIPOABS, STN, CAPlus: 恒瑞, 三唑, 嘧啶, 吡啶, XRD, 晶体, 晶型, hengrui medicine, triazol+, pyrimidin+, pyrid+, crystal+, RN 2244404-27-9

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018166493 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 20 September 2018 (2018-09-20) claims 10 and 14-17, and description, page 54, embodiment 10	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 2019

Date of mailing of the international search report

21 November 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

TRANSLATION

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/105682

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018166493	A1	20 September 2018	TW	201835083	A	01 October 2018
				CN	109963854	A	02 July 2019
				AU	2018233367	A1	29 August 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/105682

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 487, A61K 31

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, DWPI, USTXT, EPTXT, WOTXT, SIPOABS, STN, CAPlus:恒瑞, 三唑, 嘧啶, 吡啶, XRD, 晶体, 晶型, heng-rui medicine, triazol+, pyrimidin+, pyrid+, crystal+, RN 2244404-27-9

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2018166493 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO等) 2018年 9月 20日 (2018 - 09 - 20) 权利要求10、14-17, 说明书第54页实施例10	1-25
A	WO 2004013140 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2014年 2月 12日 (2014 - 02 - 12) 说明书摘要	1-25

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 10月 14日

国际检索报告邮寄日期

2019年 12月 25日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

冯钰战

电话号码 (86-10) 62411145

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/105682

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018166493	A1	2018年 9月 20日	TW	201835083	A	2018年 10月 1日
				CN	109963854	A	2019年 7月 2日
				AU	2018233367	A1	2019年 8月 29日
WO	2004013140	A1	2014年 2月 12日	US	7491730	B2	2009年 2月 17日
				US	7872129	B2	2011年 1月 18日
				US	2004039007	A1	2004年 2月 26日
				EP	1532145	B1	2006年 9月 13日
				CN	1319968	C	2007年 6月 6日
				US	2009118278	A1	2009年 5月 7日
				JP	2010280729	A	2010年 12月 16日
				JP	2005539012	A	2005年 12月 22日
				JP	4733388	B2	2011年 7月 27日
				CN	1681815	A	2005年 10月 12日
				JP	2006273872	A	2006年 10月 12日
				EP	1739087	A1	2007年 1月 3日