(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 1 月 9 日 (09.01.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/007256 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/094170

(22) 国际申请日: 2019 年 7 月 1 日 (01.07.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810710037.1 2018年7月2日 (02.07.2018) 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: 马亚辉 (MA, Yahui); 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)。 张浩宇 (ZHANG, Haoyu); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 韩龙 (HAN, Long); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 邵启云 (SHAO, Qiyun); 中国上海市闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 杜振兴 (DU, Zhenxing); 中国江苏省连

WO 2020/007256 A1

(54) **Title:** CRYSTAL FORMS OF OXYPYRIDINE AMIDE DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种氧代吡啶酰胺类衍生物的晶型及制备方法

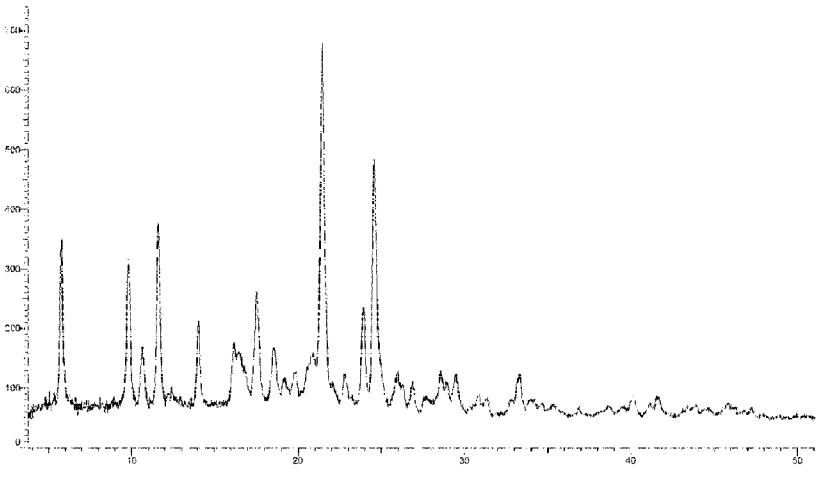
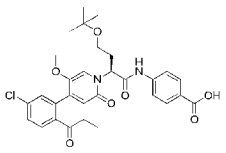


图21



(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to crystal forms of an oxypyridine amide derivative and a preparation method therefor. In particular, the present invention relates to crystal forms A, B, C, D, E and F of a compound represented by formula (I) and a preparation method therefor. The crystal forms of the compound represented by formula (I) as described in the present invention have good crystal form stability and may be better for clinical use.

(57) 摘要: 本发明涉及一种氧代吡啶酰胺类衍生物的晶型及制备方法。具体地，本发明涉及式(I)化合物的A、B、C、D、E、F晶型及制备方法。本发明式(I)化合物的晶型具备良好的晶型稳定性，可更好地用于临床。

[见续页]

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)。 **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))。

一种氧代吡啶酰胺类衍生物的晶型及制备方法

本申请要求申请日为2018年7月2日的中国专利申请CN201810710037.1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，涉及一种凝血XIa抑制剂(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸的晶型及其制备方法。

背景技术

全球每年脑血管、脑梗塞、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化等心脑血管疾病夺走近1200万人的生命，接近世界总死亡人数的1/4。中国每年死于心血管疾病的人数达到260万人以上，存活的患者75%致残，其中40%以上重残。由心脑血管疾病和糖尿病及其并发症引起的血栓问题，成为当今要解决的刻不容缓的问题。

据独立市场分析机构Datamonitor 2011年数据预计，随着仿制药的生产，心血管及代谢疾病在七大主要市场的份额将在2011年达到顶峰，之后逐渐降低，其销售额将从2010年的1090亿美元降至2019年的1010亿美元。其中血栓市场保持基本稳定，由2010年的195亿美元微降至2019年的189亿美元(Datamonitor:HC00034-001、HC00139-001)。广州标点2011年的调研报告也显示，2011年中国抗血栓药物市场规模可达81.35亿元，同比增长20.52%，具有巨大的市场潜力(抗血栓药物市场研究报告：广州标点(2011))。

人体血液凝固过程由内源性途径(intrinsic pathway)、外源性途径(extrinsic pathway)和共同通路组成(Annu.Rev.Med.2011.62:41–57)，是通过多种酶原被顺序激活而过程不断得到加强和放大的一种连锁反应。凝血级联反应由内源性途径(又称接触激活途径)及外源性途径(又称组织因子途径)启动生成FXa，再经共同途径生成凝血酶(FIIa)，最终形成纤维蛋白。

内源性途径是指由XII因子被激活形XIa-VIIIa-Ca2±PL复合物、并激活X因子的过程，外源性凝血途径则是从组织因子(TF)释放到TF-VIIaCa2+复合物形成并激活因子X的过程。共同通路是指因子Xa形成后，两条途径合二为一，激活凝血酶原并最终生成纤维蛋白的过程，其中FXI是维持内源性途径所必需的，而且在凝血级联反应放大过程中发挥关键作用。在凝血级联反应中，凝血酶可反馈激活FXI，活化的FXI(FXIa)又促使凝血

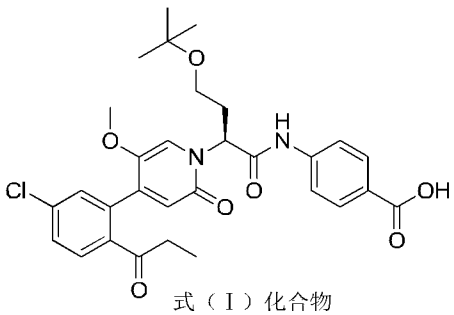
酶的大量产生，从而使凝血级联反应放大。因此，FXI 的拮抗剂被广泛开发，用于各种血栓的治疗。

传统的抗凝药物，如华法林、肝素、低分子量肝素(LMWH)，以及近年上市的新药，如 FXa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班等)和凝血酶抑制剂(达比加群酯、水蛭素等)，对减少血栓形成均具有较好效果，以其显著有效性占据广大心脑血管市场，然而其副作用也越来越显著，其中“出血风险(bleeding risk)”是首当其冲最为严峻的问题之一(N Engl J Med 1991；325:153-8、Blood.2003；101:4783-4788)。

人类 FXI 缺陷症(FXI 活性＜15U/dL)又称 C 型血友病，该类病人出血表型温和，少许发生自发性出血，即使在受伤或手术中机体的止血功能也不受影响，血友病 C 患者可以正常怀孕分娩(Arterioscler Thromb Vasc Biol.2010；30:388-392)。由此可知 FXIa 安全性显著优于 FXa。因此，靶点 FXIa 成为各大公司及研究机构的研究热门。研究发现，在血栓模型中，抑制 FXIa 因子可以有效抑制血栓的形成，但在更为严重的血栓情况下，FXIa 的作用微乎其微(Blood.2010；116(19):3981-3989)。临床统计显示，提高 FXIa 的量会增加 VTE 的患病率(Blood 2009；114:2878-2883)，而 FXIa 严重不足者其患有 DVT 的风险性减少(Thromb Haemost 2011；105:269–273)。

FXIa 作为新兴靶点，公开具有 FXIa 抑制活性的化合物的专利申请有 WO9630396、WO9941276、WO2013093484、WO2004002405、WO2013056060、WO2017005725 和 US20050171148、WO2017023992、WO2018039094。其中，仅拜耳公司的反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides，ASO)BAY-2306001 进入了临床二期研究，并取得良好效果。在该药的临床 I 期试验中，受试者 FXI 活性出现持续的、剂量依赖地减少，并伴随着 aPTT 延长，即使体内 FXI 降至不能被检测的水平时，也不会出现与药物相关的出血症状，显示出 FXIa 作为新兴靶点的潜力(Arterioscler Thromb Vasc Biol,2013,33(7)1670-1678)。但 FXI ASO 需注射给药，且起效较慢，需要数周时间才能形成抗栓效果，在作为防治药物时可能会受到一定限制。在小分子抑制剂方面，仅有 BMS 公司的 FXIa 抑制剂 BMS-962212 目前进入临床二期研究，因此新型 FXIa 抑制剂的研究具有重要意义。

WO2018041122 公开了一系列氧代吡啶酰胺类 FXIa 抑制剂，并进行了结构表征，其中包括式(I)化合物。另外，该申请还对式(I)化合物进行了生物学评价，结果显示该化合物对 FXIa 具有明显的抑制作用，对人血液具有明显的抗凝血作用，而且发现上述化合物的药代吸收良好，具有明显的药代吸收效果，



式（Ⅰ）化合物 。

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

为了探究 FXIa 抑制剂化合物的具体药用形式与其理化性质之间的关系，进而开发出更加适合作为药品的特定药用形式，本发明提供了一种 FXIa 抑制剂(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸（式(I)化合物）的晶型、制备方法和应用。

本发明提供一种式(I)化合物 A 晶型，所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.420、8.000、8.642、12.900、22.400 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.420、8.000、8.642、12.900、16.281、18.280、20.018、21.119、22.400 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 A 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.420、8.000、8.642、12.900、16.281、18.280、20.018、21.119、22.400、24.458、26.100 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

本发明提供一种式(I)化合物 B 晶型，所述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.620、8.680、11.042、11.638、12.339、16.320、19.381 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.620、8.680、11.042、11.638、12.339、14.461、16.320、18.123、18.381、19.381 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 B 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.620、8.680、11.042、11.638、12.339、14.461、16.320、18.123、18.381、19.381、22.020、25.038、26.460 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

本发明提供一种式(I)化合物 C 晶型，所述 C 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.283、8.780、10.664、11.264、14.744、15.456、16.587、17.598 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 C 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.283、8.780、10.664、11.264、14.744、15.456、16.587、17.598、18.165、18.915、20.158、21.025、22.363 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 C 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 5.312、6.704、7.283、8.780、9.544、10.664、11.264、12.335、14.124、14.744、15.456、16.587、17.598、18.165、18.915、20.158、21.025、22.363、23.211、24.504、24.713、26.042、27.534 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

本发明提供一种式(I)化合物 D 晶型，所述 D 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.021、7.901、8.259、9.200、10.639、12.320、13.821、14.180、14.580、15.519、16.120、16.661、18.500、19.919、20.600 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 D 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.021、7.901、8.259、9.200、10.639、12.320、13.821、14.180、14.580、15.519、16.120、16.661、18.500、19.919、20.600、21.320、21.700、22.358、22.820、23.221、23.538、24.241、25.060 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 D 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 7.021、7.901、8.259、9.200、10.639、12.320、13.821、14.180、14.580、15.519、16.120、16.661、18.500、19.919、20.600、21.320、21.700、22.358、22.820、23.221、23.538、24.241、25.060、25.520、26.920、27.420、27.940、28.720、29.020、29.420、30.560、31.402、32.460、35.380、35.919、37.261 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

本发明提供一种式(I)化合物 E 晶型，所述 E 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 6.460、7.480、7.977、16.220、19.360、21.720 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±

0.2 或±0.1。

进一步地，所述 E 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 6.460、7.480、7.977、8.662、11.299、12.140、14.038、16.220、17.440、18.560、19.360、21.720 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 E 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 6.460、7.480、7.977、8.662、11.299、12.140、14.038、16.220、17.440、18.560、19.360、21.720、22.664、24.922、25.940、26.840、29.620 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

本发明提供一种式(I)化合物 F 晶型，所述 F 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 5.761、9.800、10.640、11.621、14.021、16.180、16.460、17.520、21.460、24.580 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 F 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 5.761、9.800、10.640、11.621、14.021、16.180、16.460、16.740、17.520、21.460、22.820、23.939、24.580、26.280 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

进一步地，所述 F 晶型的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 5.761、9.800、10.640、11.621、14.021、16.180、16.460、16.740、17.520、18.560、19.142、19.820、21.460、22.820、23.939、24.580、25.981、26.280、26.861、27.700、28.580、28.921、29.480、30.840、31.340、32.801、33.300、33.921、35.321、36.843、38.660、40.101、41.121 、41.600 处具有特征峰，误差范围可以是±0.3、±0.2 或±0.1。

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 晶型或 F 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、正己烷、正庚烷、甲苯、邻二甲苯、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、甲酸乙酯、乙酸叔丁酯、丙酸乙酯、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、2-丁酮、甲基异丁酮；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，加入适量乙酸乙酯溶解，升温溶清，加入正己烷至恰好浑浊，缓慢降至室温，搅拌析晶，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，加入适量二氯甲烷溶解，升温溶清，加入适量异丙醚，缓慢降至室温，搅拌析晶，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，加入适量丙酮溶解，升温溶清，加入适量正庚烷，缓慢降至室温，搅拌析晶，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，加入适量乙酸乙酯溶解，升温溶清，加入适量正庚烷，缓慢降至室温，搅拌析晶，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，加入适量甲苯溶解，升温溶清，加入适量正庚烷，缓慢降至室温，搅拌析晶，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，加入适量甲酸乙酯溶解，升温溶清，加入适量正己烷，有少量固体析出，缓慢降至室温，搅拌析晶，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，加入适量乙酸乙酯溶解，升温溶清，加入适量正己烷，有固体析出，继续在升温状态下搅拌一段时间，缓慢降至室温，搅拌析晶，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 B 晶型，加入适量甲苯中，室温打浆，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，加入适量四氢呋喃/甲基叔丁基醚混合溶剂中，室温打浆，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，加入适量乙酸乙酯/正己烷混合溶剂中，室温打浆，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，加入适量乙酸乙酯/正庚烷混合溶剂中，室温打浆，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 A 晶型和 B 晶型，加入适量二氧六环/水混合溶剂中，室温打浆，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 A 晶型和 B 晶型，加入适量乙腈中，室温打浆，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 A 晶型，加入适量水中，室温打浆，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，加入适量乙酸乙酯溶解，升温溶清，加入正庚烷至恰好浑浊，继续在升温状态下搅拌一段时间，缓慢降温至 50℃，有固体析出，继续加入适量正庚烷，缓慢降至 10℃，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，加入适量四氢呋喃，室温下将该溶液滴入含一定量 A 晶型晶种的异丙醚溶液中，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)化合物无定形，加入适量乙酸叔丁酯/甲基叔丁基醚/正己烷混合溶剂中，室温打浆，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)化合物无定形，加入适量三氟乙醇/异丙醚混合溶剂中，升温打浆，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)化合物无定形，加入适量正庚烷中，升温打浆，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)化合物无定形，加入适量氯仿/甲基叔丁基醚混合溶剂中，升温打浆，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)化合物无定形，加入适量甲基叔丁基醚，室温打浆，升温不溶，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)化合物无定形，加入适量环己烷，室温打浆，升温不溶，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 A 晶型和 B 晶型，加入适量乙酸乙酯/正庚烷混合溶剂中，室温打浆，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 A 晶型和 B 晶型，加入适量丙酮/甲基叔丁基醚/正己烷混合溶剂中，室温打浆，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 A 晶型和 B 晶型，加入适量乙酸丁酯/甲基叔丁基醚/正己烷混合溶剂中，室温打浆，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，加入适量对二甲苯，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，加入适量乙酸乙酯溶解，升温溶清，降温搅拌析晶，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，加入适量乙酸乙酯溶解，升温溶清，滴加适量正己烷，缓慢降温，搅拌析晶，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，加入适量丙酮溶解，升温溶清，

滴加适量正庚烷，缓慢降温，搅拌析晶，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，加入适量乙酸乙酯溶解，滴加适量约含有4mg A晶型的正己烷，搅拌析晶，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，加入适量丙酮溶解，滴加适量约含有4mg A晶型的异丙醚，搅拌析晶，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，加入适量丙酮/异丙醚混合溶剂，室温下缓慢挥发析晶，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)化合物无定形，加入适量乙腈中，室温打浆，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，加入适量丙酮/环己烷混合溶剂，室温下缓慢挥发析晶，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，加入适量乙酸乙酯，升温溶清，继续搅拌有固体析出，滴加适量正己烷，缓慢降温，搅拌析晶，得到F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，加入适量甲酸乙酯，加入至回流溶清，滴加适量正己烷，加入F晶型晶种，回流溶清，缓慢降温，搅拌析晶，得到F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)化合物无定形，加入适量1,4-二氧六环/水混合溶剂中，室温打浆，得到F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A晶型，加入适量乙腈/水混合溶剂中，室温打浆，得到F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A晶型，加入适量四氢呋喃/水混合溶剂中，室温打浆，得到F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A晶型，加入适量丙酮/水混合溶剂中，室温打浆，得到F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A晶型，加入适量异丙醇/水混合溶剂中，室温打浆，得到F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)化合物无定形，加入适量丙酸乙酯/正庚烷混合溶剂中，室温打浆，得到F晶型。

本发明还涉及包括式(I)化合物的A晶型、B晶型、C晶型、D晶型、E晶型或F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)化合物的A晶型、B晶型、C晶型、

D 晶型、E 晶型或 F 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)化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型或 F 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)化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型或 F 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)化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型或 F 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)化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型或 F 晶型在制备用于治疗和/或预防 XIa 因子介导的疾病的药物中的用途。

本发明进一步涉及所述式(I)化合物的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型或 F 晶型在制备用于治疗和/或预防心脑血管疾病的药物中的用途，所述心脑血管疾病选自血栓栓塞性疾病，优选心肌梗塞、心绞痛、血管成形术或主动脉冠状动脉分流术后的再阻塞和再狭窄、弥散性血管内凝血、中风、短暂的局部缺血发作、周围动脉闭塞性疾病、肺栓塞或深部静脉血栓形成。

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、甲酸乙酯、乙酸叔丁酯、丙酸乙酯、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、2-丁酮、甲基异丁酮。

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、1,2-二氯乙烷、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-Kα 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“2θ 或 2θ 角度”是指衍射角，θ 为布拉格角，单位为°或度，所述 2θ 的误差范围为±0.1~±0.5，优选±0.1~±0.3，更优选±0.2。

发明的有益效果

本发明提供的(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸（式(I)化合物）的 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型和 F 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 为以无定形形式存在的式(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 XRPD 图；

图 3 为以 A 晶型形式存在的式(I)化合物的 DSC 图；

图 4 为以 A 晶型形式存在的式(I)化合物的 TGA 图；

图 5 为以 A 晶型形式存在的式(I)化合物的 DVS 吸湿图；

图 6 为以 A 晶型形式存在的式(I)化合物 DVS 检测前后 XRPD 对比图；

图 7 为以 B 晶型形式存在的式(I)化合物的 XRPD 图；

图 8 为以 B 晶型形式存在的式(I)化合物的 DSC 图；

图 9 为以 B 晶型形式存在的式(I)化合物的 TGA 图；

图 10 为以 B 晶型形式存在的式(I)化合物的 DVS 吸湿图；

图 11 为以 B 晶型形式存在的式(I)化合物 DVS 检测前后 XRPD 对比图；

图 12 为以 C 晶型形式存在的式(I)化合物的 XRPD 图；

图 13 为以 C 晶型形式存在的式(I)化合物的 DSC 图；

图 14 为以 C 晶型形式存在的式(I)化合物的 TGA 图；

图 15 为以 D 晶型形式存在的式(I)化合物的 XRPD 图；

图 16 为以 D 晶型形式存在的式(I)化合物的 DSC 和 TGA 图；

图 17 为以 D 晶型形式存在的式(I)化合物的 DVS 吸湿图；

图 18 为以 D 晶型形式存在的式(I)化合物 DVS 检测前后 XRPD 对比图；

图 19 为以 D 晶型形式存在的式(I)化合物单晶解析分子立体结构椭球图；

图 20 为以 E 晶型形式存在的式(I)化合物的 XRPD 图；

图 21 为以 F 晶型形式存在的式(I)化合物的 XRPD 图；

图 22 为以 F 晶型形式存在的式(I)化合物的 DSC 图；

图 23 为以 F 晶型形式存在的式(I)化合物的 TGA 图；

图 24 为以 F 晶型形式存在的式(I)化合物的 DVS 吸湿图；

图 25 为以 F 晶型形式存在的式(I)化合物 DVS 检测前后 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，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砜(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(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 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-Kα1 射线（λ=1.54060Å），Kα2 射线（λ=1.54439Å），Kβ 射线（λ=1.39222Å）。扫描范围(2q 范围)：3~64°、扫描步长 0.02、狭缝宽度（准直器）1.0mm。采用分步扫描法，扫描步数为 3 步，每步扫描范围 19°，起始度数 10°，终止度数 48°，每步时长 45s。

DSC 为差示扫描量热：测定采用 METTLER TOLEDO DSC 3+差示扫描量热仪，升温速率 10℃/min，温度具体范围参照相应图谱（多为 25-300 或 25-350℃），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℃/min，温度具体范围参照相应图谱（多为 25-300 或 25-350℃），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℃，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 0.02%，Tmax 不大于 360min。

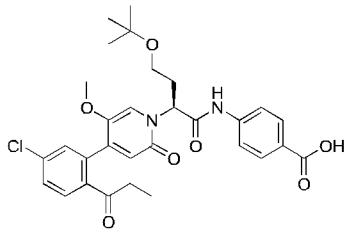
实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃～30℃。

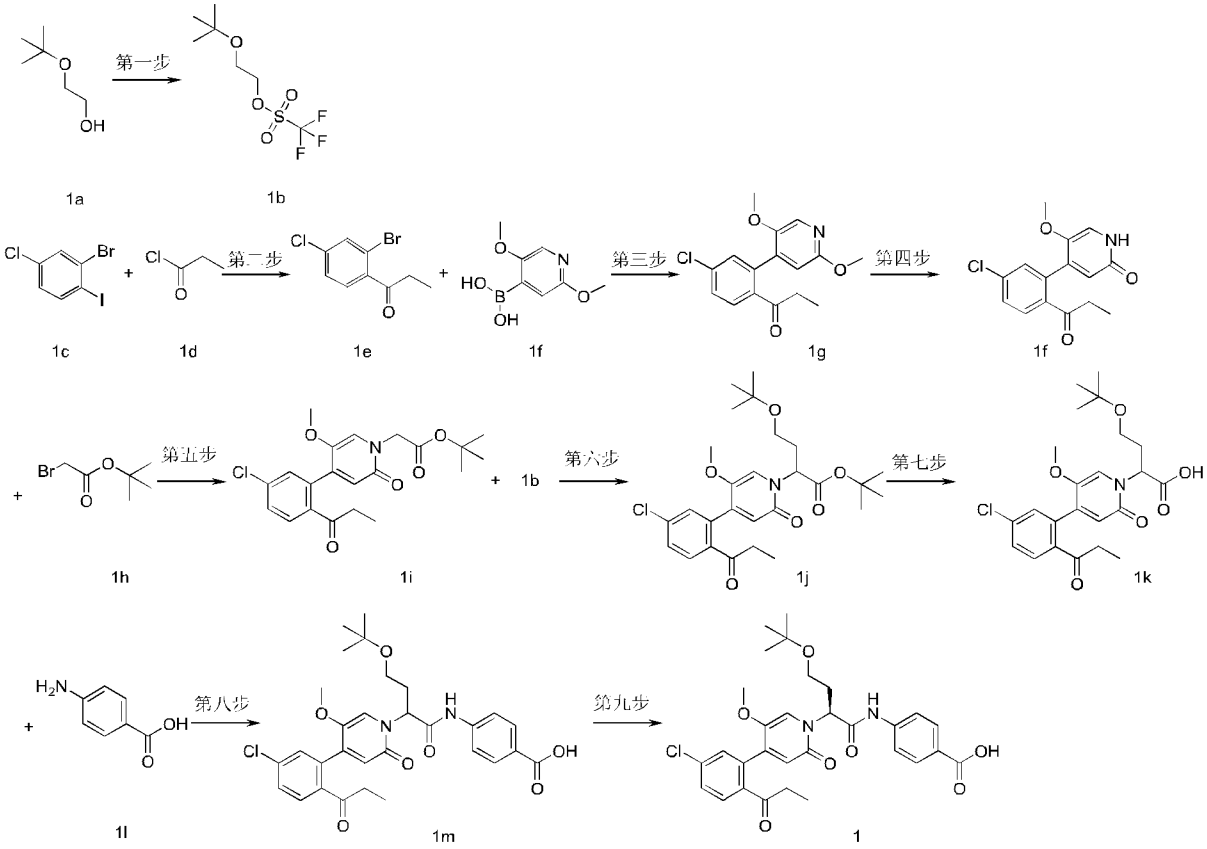
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

式(I)化合物制备例（WO2018041122A 中实施例 108 的制备方法）

(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸 **1**



1 式(I)化合物



第一步

2-(叔丁氧基)乙基 三氟甲磺酸酯 **1b**

将 2-叔丁氧基乙醇 **1a** (300 mg，2.54 mmol)溶于 8 mL 二氯甲烷中，冰浴下加入 2,6-二甲基吡啶 (299.22 mg，2.79 mmol)，滴加三氟甲磺酸酐(787.87 mg，2.79 mmol)，滴加完后在冰浴下搅拌反应 1 小时，自然升温至室温搅拌反应 1 小时。反应液中加入 30 mL 二氯甲烷，用 20mL 水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品标题化合物 **1b** (550 mg)，产物不经纯化直接下步反应。

第二步

1-(2-溴-4-氯苯基)丙烷-1-酮 **1e**

将 2-溴-4-氯-1-碘苯 **1c** (1.0 g，3.15 mmol，采用公知的方法“*Angewandte Chemie, International Edition*, 2010, 49(46), 8729-8732”制备而得) 溶于 1 mL 四氢呋喃中，冷却至-20℃，加入异丙基氯化镁(421.15 mg，4.10 mmol)，预先反应 1 小时。将丙酰氯 **1d** (378.89 mg，4.10 mmol)、氯化锂(11.42 mg，189.00 μmol)、氯化亚铜(9.36 mg，94.50 μmol) 和三氯化铝(12.61 mg，94.50 μmol)加入 1 mL 四氢呋喃中，室温搅拌均匀，将预先反应了 1 小时的反应液滴加到以上混合液中，室温反应 2 小时。反应液中加入 20 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂 B 纯化所得残余物，制得标题化合物 **1e**(640 mg，产率：82.0%)

第三步

1-(4-氯-2-(2,5-二甲氧基吡啶-4-基)苯基)丙烷-1-酮 **1g**

将化合物 **1e** (640 mg，2.59 mmol)、化合物 **1f** (520.41 mg，2.84 mmol，采用专利申请“WO2015063093”公开的方法制备而得)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(191.8 mg，0.259 mmol)和碳酸钠(822.16 mg，7.76 mmol)加入到 20 mL 1,4-二氧六环和 4 mL 水的混合溶剂中，加毕，反应液加热至 85℃，搅拌反应 16 小时。反应液自然冷却至室温，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，有机相分别用水(30 mL)，饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **1g** (600 mg，产率：75.9%)。

MS m/z (ESI): 306.0 [M+1]

第四步

4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮 **1f**

将化合物 **1g** (600 mg，1.96 mmol) 加入到 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入吡啶氢溴酸盐 (1.51 g，9.81 mmol)，加毕，加热至 100℃，搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂，所得残余物中加入 30 mL 水，用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗品标题化合物 **1f** (550 mg)，产物不经纯化直接下一步反应。

MS m/z (ESI): 292.0 [M+1]

第五步

2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯 **1i**

将粗品化合物 **1f** (550 mg，1.89 mmol)、碳酸铯(1.84 g，5.67 mmol)和化合物 **1h** (551.61 mg，2.83 mmol，采用公知的方法"*Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2012, 48(22), 2803-2805 合成得到)溶于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺，加毕，反应液温度升至 65℃，搅拌反应 2 小时。冷却反应液温度至室温，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×3)无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **1i** (350 mg，产率：51.0%)。

MS m/z (ESI): 405.4 [M+1]

第六步

4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酸叔丁酯 **1j**

将化合物 **1i** (148 mg，364.65 μmol)和粗品化合物 **1b** (182.50 mg，729.30 μmol)溶于 15 mL 四氢呋喃中，反应液冷却至-78℃，滴加二(三甲基硅基)氨基锂溶液(1.46 mL，1.46 mmol)，搅拌反应 2 小时。-78℃下，向反应液中缓慢加入 5 mL 水淬灭反应，反应液温度自然升至室温，加入 20mL 水，用乙酸乙酯萃取(35 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得标题化合物 **1j** (120 mg，产率：65.0%)。

MS m/z (ESI): 506.5 [M+1]

第七步

4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酸 **1k**

将化合物 **1j** (120 mg，237.14 μmol)溶于 8 mL 乙醇和 4 mL 四氢呋喃的混合溶剂中，加入氢氧化锂 (49.75 mg，1.19 mmol)，升温至 50℃搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩旋去大部分有机溶剂，加入 15 mL 水，用 3*M* 盐酸调节 pH 至 3，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，得到粗品标题化合物 **1k** (106 mg)，产物不经纯化直接下步反应。

MS m/z (ESI):450.4 [M+1]

第八步

4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰氨基)苯甲酸 **1m**

将粗品化合物 **1k** (106 mg，235.59 μmol)溶于 15 mL 乙酸乙酯中，依次加入 *N,N*-二异

丙基乙胺(304.48 mg，2.36 mmol)、化合物 **1l** (35.54 mg，259.16 μmol，采用公知的方法“*Angewandte Chemie -International Edition*，2012 , 51(34), 8564-8567”制备而得)和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，599.70 mg，942.38 μmol)，加毕，反应升温至 80°C，搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温，加入 20 mL 水，用 3*M* 盐酸调节 pH 至 5，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用高效液相制备(Waters 2767-SQ detecor2，洗脱体系：乙腈，水)纯化所得残余物，制得标题化合物 **1m** (60 mg，产率：44.8%)。

MS m/z (ESI):569.5 [M+1]

第九步

(S)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酰氨基)苯甲酸 **1**

将化合物 **1m** (60 mg，105.44 μmol)进行手性制备(分离条件：色谱柱 Superchiral S-AD (Chiralway), 2cm I.D. * 25 cm Length, 5 um；流动相：二氧化碳：乙醇：二乙胺=60：40：0.05，流速：50 g/min)，收集其相应组分，减压浓缩，得到标题化合物 **1** (22 mg)。

经 X-射线粉末衍射检测，该产物为无定形，如图 1。

实施例 1、A 晶型的制备

将式(I)化合物(3.3 g)加入到 10 mL 乙酸乙酯中，反应液升温至 80℃，搅拌溶清，缓慢加入正己烷至恰好浑浊(约 15 mL)，缓慢降至室温，析出白色固体，室温继续搅拌 3 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(2 g)。

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 2。

DSC 谱图如图 3，吸热峰峰值 150.77℃，TGA 谱图如图 4，25-140℃失重 2.51%。

DVS 表征：样品在 25℃条件下，根据相对质量变化曲线，在 10%RH-80%RH 之间，随着湿度增加，质量增加约为 1.781%，小于 2%但不小于 0.2%，根据《中华人民共和国药典》2015 年版药物引湿性试验指导原则，该样品略有引湿性。在正常储存条件（即 25℃ 60%RH），质量增加约为 1.156%；在加速试验条件（即 70%RH），质量增加约为 1.479%；在极端条件（即 90%RH），质量增加约为 2.199%。在 0%-95%的湿度变化过程中，该样品的解吸附过程与吸附过程基本重合。DVS 检测谱图如图 5，DVS 检测前后 X-射线粉末衍射对比如图 6，DVS 检测前后晶型未转变。

表 1、A 晶型的特征峰

峰序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	7.420	11.905	6.0

峰 2	8.000	11.043	100.0
峰 3	8.642	10.224	14.8
峰 4	12.900	6.857	12.6
峰 5	16.281	5.440	4.0
峰 6	18.280	4.849	3.8
峰 7	20.018	4.432	2.9
峰 8	21.119	4.203	1.7
峰 9	22.400	3.966	4.6
峰 10	24.458	3.636	6.2
峰 11	26.100	3.411	1.6

实施例 2、A 晶型的制备

将式(I)化合物(100 mg)加入到 1 mL 二氯甲烷中，升温至 50℃，搅拌溶清，缓慢滴加 0.8 mL 异丙醚，缓慢降至室温，继续搅拌 17 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(82 mg)。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(100 mg)加入到 1 mL 丙酮中，升温至 50℃，搅拌溶清，缓慢滴加 1.4 mL 正庚烷，缓慢降至室温，继续搅拌 17 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(75 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 4、A 晶型的制备

将式(I)化合物(100 mg)加入到 0.8 mL 乙酸乙酯中，升温至 80℃，搅拌溶清，缓慢滴加 0.7 mL 正庚烷，缓慢降至室温，继续搅拌 17 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(74 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 5、A 晶型的制备

将式(I)化合物(100 mg)加入到 1 mL 甲苯中，升温至 110℃，搅拌溶清，缓慢滴加 0.25 mL 正庚烷，缓慢降至室温，继续搅拌 17 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(41 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 6、A 晶型的制备

将式(I)化合物(200 mg)加入到 4 mL 甲酸乙酯中，升温至 60℃，搅拌溶清，缓慢滴加 5 mL 正己烷，搅拌 15 分钟有少量固体析出，缓慢降至 20℃(约 3 小时)，继续搅拌 13 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(100 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 7、A 晶型的制备

将式(I)化合物(200 mg)加入到 1 mL 乙酸乙酯中，升温至 80℃，搅拌溶清，缓慢滴加

1.5 mL 正己烷，有固体析出，继续在 80℃下搅拌 3 小时，缓慢降至 15℃(约 3 小时)，继续搅拌 14 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(130 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 8、B 晶型的制备

将式(I)化合物(4 g)加入到 8 mL 乙酸乙酯中，升温至 80℃，搅拌溶清，缓慢滴加 6 mL 正庚烷，有少量浑浊析出，继续在 80℃下搅拌 10 分钟，缓慢降至 50℃，有固体析出，继续缓慢滴加 6 mL 正庚烷，缓慢降至 10℃，继续搅拌 17 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(3.5 g)。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 B 晶型，谱图如图 7。

DSC 表征如图 8，吸热峰峰值 146.17℃，TGA 表征如图 9，25-130℃失重 2.90%。DVS 表征：样品在 25℃条件下，根据相对质量变化曲线，在 10%RH-80%RH 之间，随着湿度增加，质量增加约为 1.968%，小于 2%但不小于 0.2%，根据《中华人民共和国药典》2015 年版药物引湿性试验指导原则，该样品略有引湿性。在正常储存条件（即 25℃ 60%RH），质量增加约为 1.155%；在加速试验条件（即 70%RH），质量增加约为 1.530%；在极端条件（即 90%RH），质量增加约为 3.963%。在 0%-95%的湿度变化过程中，该样品的解吸附过程与吸附过程基本重合。DVS 检测谱图如图 10，DVS 检测前后 X-射线粉末衍射对比如图 11，DVS 检测后晶型转变为 A 晶型。

表 2、B 晶型的特征峰

峰序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	7.620	11.593	100.0
峰 2	8.680	10.179	83.4
峰 3	11.042	8.006	8.6
峰 4	11.638	7.598	8.3
峰 5	12.339	7.167	9.2
峰 6	14.461	6.120	7.7
峰 7	16.320	5.427	16.6
峰 8	18.123	4.891	6.1
峰 9	18.381	4.823	4.9
峰 10	19.381	4.576	15.3
峰 11	22.020	4.033	9.8
峰 12	25.038	3.554	14.4
峰 13	26.460	3.366	4.6

实施例 9、B 晶型的制备

将式(I)化合物(100 mg)溶于 0.5 mL 四氢呋喃中，室温下将该溶液缓慢滴加到 2 mL 异

丙醚(约含 4 mg A 晶种)中，有固体析出，继续搅拌 16 小时。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 B 晶型。

实施例 10、B 晶型的制备

将式(I)化合物 (100mg)加入到 5 mL 甲基叔丁基醚中，不溶，室温打浆 24 小时，50℃加热 2 小时不溶，降至室温，离心，固体样品真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 11、B 晶型的制备

将式(I)化合物 (100 mg)加入到 5 mL 环己烷中，不溶，室温打浆 24 小时，50℃加热 2 小时不溶，降至室温，离心，固体样品真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 12、C 晶型的制备

将式(I)化合物(100 mg)加入到 5 mL 对二甲苯中，不溶，室温打浆 24 小时，50℃加热 2 小时不溶，降至室温，离心，固体样品真空干燥，得到产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 C 晶型，XRPD 谱图如图 12。

DSC 谱图如图 13，吸热峰峰值 141.44℃；TGA 谱图如图 14，25-130℃失重 5.22%。

表 3、C 晶型的特征峰

峰序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	5.312	16.624	3.6
峰 2	6.704	13.173	3.8
峰 3	7.283	12.129	100.0
峰 4	8.780	10.063	28.7
峰 5	9.544	9.260	3.3
峰 6	10.664	8.289	9.0
峰 7	11.264	7.849	7.5
峰 8	12.335	7.170	4.4
峰 9	14.124	6.266	3.6
峰 10	14.744	6.004	9.7
峰 11	15.456	5.728	7.2
峰 12	16.587	5.340	18.8
峰 13	17.598	5.036	13.6
峰 14	18.165	4.880	9.1
峰 15	18.915	4.688	7.0
峰 16	20.158	4.402	17.4
峰 17	21.025	4.222	11.8
峰 18	22.363	3.972	19.9

峰 19	23.211	3.829	2.4
峰 20	24.504	3.630	7.6
峰 21	24.713	3.600	7.5
峰 22	26.042	3.419	3.1
峰 23	27.534	3.237	7.9

实施例 13、D 晶型的制备

将式(I)化合物(1.7 g)加入到 3.4 mL 乙酸乙酯中，加热至 80℃，搅拌溶清，继续搅拌 1 小时，有固体析出，缓慢降至 15℃，继续在 15℃搅拌 4 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(1.5 g)。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 D 晶型，谱图如图 15。

DSC 和 TGA 谱图如图 16，DSC 表征吸热峰峰值 118.4℃，TGA 表征 24.2-140℃失重 5.25%。

DVS 表征：样品在 25℃条件下，根据相对质量变化曲线，在 10%RH-80%RH 之间，随着湿度增加，质量增加约为 2.420%，小于 15%但不小于 2%，根据《中华人民共和国药典》2015 年版药物引湿性试验指导原则，该样品有引湿性。在正常储存条件（即 25℃ 60%RH），质量增加约为 2.143%；在加速试验条件（即 70%RH），质量增加约为 2.494%；在极端条件（即 90%RH），质量增加约为 3.422%。在 0%-95%的湿度变化过程中，该样品的解吸附过程与吸附过程不重合。DVS 检测谱图如图 17，DVS 检测前后 X-射线粉末衍射对比如图 18，DVS 检测后晶型的结晶度变差。

表 4、D 晶型的特征峰

峰序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	7.021	12.581	23.1
峰 2	7.901	11.181	31.2
峰 3	8.259	10.696	76.3
峰 4	9.200	9.605	78.8
峰 5	10.639	8.308	34.0
峰 6	12.320	7.178	22.7
峰 7	13.821	6.402	19.6
峰 8	14.180	6.241	38.9
峰 9	14.580	6.070	22.7
峰 10	15.519	5.705	41.7
峰 11	16.120	5.494	100.0
峰 12	16.661	5.317	58.9
峰 13	18.500	4.792	72.3
峰 14	19.919	4.454	33.3

峰 15	20.600	4.308	47.0
峰 16	21.320	4.164	48.0
峰 17	21.700	4.092	20.2
峰 18	22.358	3.973	19.9
峰 19	22.820	3.894	60.4
峰 20	23.221	3.827	30.5
峰 21	23.538	3.777	19.3
峰 22	24.241	3.669	20.2
峰 23	25.060	3.551	13.1
峰 24	25.520	3.488	14.3
峰 25	26.920	3.309	12.1
峰 26	27.420	3.250	28.3
峰 27	27.940	3.191	10.6
峰 28	28.720	3.106	13.1
峰 29	29.020	3.074	19.9
峰 30	29.420	3.034	20.9
峰 31	30.560	2.923	9.3
峰 32	31.402	2.846	7.2
峰 33	32.460	2.756	10.0
峰 34	35.380	2.535	6.5
峰 35	35.919	2.498	4.4
峰 36	37.261	2.411	4.0

实施例 14、D 晶型的制备

将式(I)化合物(1 g)加入到于 4.5 mL 乙酸乙酯中，加热至 80℃，搅拌溶清，80℃下缓慢滴加 4 mL 正己烷，无固体析出，缓慢降至 70℃，有固体析出，缓慢降至 20℃(约 5 小时)，继续在 20℃搅拌 15 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(0.89 g)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 15、D 晶型的制备

将式(I)化合物(200 mg)加入到 2 mL 丙酮中，加热至 50℃，搅拌溶清，缓慢滴加 3.5 mL 正庚烷，无固体析出，缓慢降至 20℃，溶液浑浊，缓慢降至 15-20℃，继续搅拌 16 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(130 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 16、D 晶型的制备

将式(I)化合物(100 mg)溶于 1 mL 乙酸乙酯中，缓慢滴加入 2 mL 正己烷(加有约 4 mg A 晶型晶种，15-20℃)，有固体析出，继续搅拌 3 小时。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 D 晶型。

实施例 17、D 晶型的制备

将式(I)化合物(100 mg)溶于 0.5 mL 丙酮中，缓慢滴加入 2 mL 异丙醚(加有约 4 mg A 晶型晶种，15-20℃)，有固体析出，继续搅拌 5 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(60 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 18、D 晶型的制备

将式(I)化合物(60 mg)溶于 0.8 mL 丙酮和异丙醚(V:V=1:3)混合溶剂中，滤膜过滤，PE 膜覆盖，扎孔，慢挥发，析出立方体颗粒，取样单晶解析分子立体结构椭球图如图 19。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 19、E 晶型的制备

将式(I)化合物(20 mg)溶于 0.5 mL 丙酮和环己烷(V:V=1:3)混合溶剂中，滤膜过滤，PE 膜覆盖，扎孔，自然慢挥发，析出固体，反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(8mg)。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为 E 晶型，谱图如图 20。

表 5、E 晶型的特征峰

峰序号	2-Theta	d(A)	I%
峰 1	6.460	13.671	14.7
峰 2	7.480	11.810	100.0
峰 3	7.977	11.074	11.6
峰 4	8.662	10.200	3.9
峰 5	11.299	7.825	1.2
峰 6	12.140	7.285	1.6
峰 7	14.038	6.303	2.0
峰 8	16.220	5.460	7.1
峰 9	17.440	5.081	1.7
峰 10	18.560	4.777	1.2
峰 11	19.360	4.581	7.9
峰 12	21.720	4.088	10.6
峰 13	22.664	3.920	0.7
峰 14	24.922	3.570	1.1
峰 15	25.940	3.432	1.2
峰 16	26.840	3.319	1.6
峰 17	29.620	3.014	1.6

实施例 20、F 晶型的制备

将式(I)化合物(1 g)加入到于 3 mL 乙酸乙酯中，加热至 80℃，搅拌溶清，继续搅拌 30 分钟，有固体析出，80℃下缓慢滴加 4.5 mL 正己烷，缓慢降至 20℃(约 3 小时)，20℃继续搅拌 3 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(855 mg)。经 X-射线粉

末衍射检测，将该产物定义为F晶型，谱图如图21。

DSC谱图如图22，吸热峰峰值为214.68℃；TGA谱图如图23。

DVS表征：样品在25℃条件下，根据相对质量变化曲线，在10%RH-80%RH之间，随着湿度增加，质量增加约为0.1464%，小于2%，根据《中华人民共和国药典》2015年版药物引湿性试验指导原则，该样品几乎无引湿性。在正常储存条件（即25℃ 60%RH），质量增加约为0.0457%；在加速试验条件（即70%RH），质量增加约为0.0701%；在极端条件（即90%RH），质量增加约为0.2744%。在0%-95%的湿度变化过程中，该样品的解吸附过程与吸附过程基本重合，DVS 检测前后晶型没有发生变化。DVS 曲线如图 24，DVS检测前后X-射线粉末衍射对比如图25。

表6、F晶型的特征峰

峰序号	2-Theta	d(A)	I%
峰1	5.761	15.329	46.9
峰2	9.800	9.018	41.5
峰3	10.640	8.308	15.7
峰4	11.621	7.609	51.6
峰5	14.021	6.311	23.9
峰6	16.180	5.474	15.3
峰7	16.460	5.381	12.9
峰8	16.740	5.292	7.7
峰9	17.520	5.058	29.6
峰10	18.560	4.777	14.1
峰11	19.142	4.633	4.7
峰12	19.820	4.476	6.4
峰13	21.460	4.137	100.0
峰14	22.820	3.894	8.2
峰15	23.939	3.714	25.8
峰16	24.580	3.619	70.0
峰17	25.981	3.427	9.2
峰18	26.280	3.388	6.4
峰19	26.861	3.316	6.6
峰20	27.700	3.218	2.8
峰21	28.580	3.121	8.0
峰22	28.921	3.085	6.6
峰23	29.480	3.028	8.0
峰24	30.840	2.897	5.1
峰25	31.340	2.852	3.8
峰26	32.801	2.728	3.5
峰27	33.300	2.688	9.9
峰28	33.921	2.641	2.6

峰 29	35.321	2.539	1.9
峰 30	36.843	2.438	2.3
峰 31	38.660	2.327	2.1
峰 32	40.101	2.247	5.4
峰 33	41.121	2.193	2.8
峰 34	41.600	2.169	5.6

实施例 21、F 晶型的制备

将式(I)化合物(12 g)加入到 240 mL 甲酸乙酯中，加热至内温 54℃回流，搅拌溶清，回流条件下缓慢滴加 300 mL 正己烷，清液，回流条件下加入 F 晶型晶种，固体未溶解，继续回流搅拌 30 分钟，有固体慢慢析出，缓慢降至室温，继续搅拌 16 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(8.2 g)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 22、A 晶型的制备

将式(I)化合物 B 晶型 (25 mg)加入到 0.4 mL 甲苯中，室温打浆搅拌 90 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(13 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 23、A 晶型的制备

将式(I)化合物 B 晶型(50 mg)加入到 0.4 mL 四氢呋喃和甲基叔丁基醚(V:V=1:3)混合溶剂中，室温打浆搅拌 90 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(24 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 24、A 晶型的制备

将式(I)化合物 B 晶型 (25 mg)加入到 0.4 mL 乙酸乙酯和正己烷(V:V=1:1)混合溶剂中，室温打浆搅拌 90 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(18 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 25、A 晶型的制备

将式(I)化合物 B 晶型 (25 mg)加入到 0.4 mL 乙酸乙酯和正庚烷(V:V=1:1)混合溶剂中，室温打浆搅拌 90 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(17mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 26、A 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (20 mg)和 B 晶型(20 mg)加入到 0.5 mL 1,4-二氧六环和水(V:V=1:2)混合溶剂中，室温打浆搅拌 90 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(25 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 27、A 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型(20 mg)和 B 晶型(20 mg)加入到 0.5 mL 乙腈中，室温打浆搅拌 90 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(18 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 28、A 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (10 mg)加入到 1 mL 水中，室温打浆搅拌 18 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(5 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 A 晶型。

实施例 29、B 晶型的制备

将式(I)化合物无定形(200 mg)加入到 4 mL 乙酸叔丁酯、甲基叔丁基醚和正己烷(V:V:V=1:1:2)混合物溶剂中，室温打浆搅拌 72 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(80mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 30、B 晶型的制备

将式(I)化合物无定形(200 mg)加入到 0.27 mL 三氟乙醇和异丙醚(V:V=2:25)混合物溶剂中，室温升温至 50℃，打浆搅拌 72 小时。反应液冷却至室温，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(18mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 31、B 晶型的制备

将式(I)化合物无定形(50 mg)加入到 0.5 mL 正庚烷中，室温升温至 50℃，打浆搅拌 72 小时。反应液冷却至室温，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 B 晶型。

实施例 32、B 晶型的制备

将式(I)化合物无定形(50 mg)加入到 0.5 mL 氯仿和甲基叔丁基醚(V:V=1:8)混合物溶剂中，室温升温至 50℃，打浆搅拌 72 小时。反应液冷却至室温，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(28mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 33、B 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (20 mg)和 B 晶型(20 mg)加入到 0.5 mL 乙酸乙酯和正庚烷(V:V=2:3)混合溶剂中，室温打浆搅拌 90 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(28 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 34、B 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (20 mg)和 B 晶型(20 mg)加入到 0.5 mL 丙酮、甲基叔丁基醚和正己烷(V:V:V=1:1:4)混合溶剂中，室温打浆搅拌 90 小时。反应液过滤，收集滤饼，真

空干燥，得到产物(20 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 35、B 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (20 mg)和 B 晶型(20 mg)加入到 0.5 mL 乙酸丁酯、甲基叔丁基醚和正己烷(V:V:V=1:1:2)混合溶剂中，室温打浆搅拌 90 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(21 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 B 晶型。

实施例 36、D 晶型的制备

将式(I)化合物 B 晶型 (1.4 g)加入到 14 mL 乙腈中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(1.25 g)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 D 晶型。

实施例 37、F 晶型的制备

将式(I)化合物无定形(30 mg)加入到 0.5 mL 1,4-二氧六环和水(V:V=1:2)混合物溶剂中，室温打浆搅拌 72 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(21 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 38、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (30 mg)加入到 1 mL 乙腈和水(V:V=1:4)混合物溶剂中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(18 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 39、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (30 mg)加入到 0.8 mL 四氢呋喃和水(V:V=1:3)混合物溶剂中，室温打浆，粉末状固体变粘状固体，继续打浆，粘状固体转变为粉末状固体，打浆搅拌共计 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(16 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 40、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (30 mg)加入到 1 mL 丙酮和水(V:V=1:4)混合物溶剂中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(17 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 41、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (40 mg)加入到 0.6 mL 异丙醇和水(V:V=1:3)混合物溶剂中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(24mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 42、F 晶型的制备

将式(I)化合物无定形(20 mg)加入到 0.3 mL 丙酸乙酯和正庚烷(V:V=1:0.5)混合物溶剂中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(14 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 43、F 晶型的制备

将式(I)化合物无定形(20 mg)加入到 0.3 mL 正丙醇和异丙醚(V:V=1:5)混合物溶剂中，室温打浆搅拌 96 小时。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 F 晶型。

实施例 44、F 晶型的制备

将式(I)化合物无定形(20 mg)加入到 0.3 mL 邻二甲苯中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(15 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 45、F 晶型的制备

将式(I)化合物无定形(20 mg)加入到 0.5 mL 2-丁酮和正庚烷(V:V=1:4)混合物溶剂中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(7 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 46、F 晶型的制备

将式(I)化合物无定形(20 mg)加入到 0.5 mL 1,4-二氧六环和异丙醚(V:V=1:4)混合物溶剂中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(10 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 47、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (15 mg)、D 晶型 (15 mg)和 F 晶型 (15 mg)加入到 0.4 mL 正庚烷中，升温至 50℃，打浆搅拌 120 小时。反应液冷却至室温，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(24 mg)。X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 48、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (15 mg)、D 晶型 (15 mg)和 F 晶型 (15 mg)加入到 0.4 mL 异丙醚中，升温至 50℃，打浆搅拌 120 小时。反应液冷却至室温，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(21 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 49、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (15 mg)、D 晶型 (15 mg)和 F 晶型 (15 mg)加入到 0.4 mL 氯

仿和正庚烷(V:V=1:1.5)混合溶剂中，升温至 50℃，打浆搅拌 120 小时。反应液冷却至室温，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(20 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 50、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (15 mg)、D 晶型 (15 mg)和 F 晶型 (15 mg)加入到 0.4 mL 甲基异丁酮和正庚烷(V:V=1:5)混合溶剂中，升温至 50℃，打浆搅拌 120 小时。反应液冷却至室温，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(22 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 51、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (10 mg)、D 晶型 (10 mg)和 F 晶型 (10 mg)加入到 0.5 mL 异丙醇和异丙醚(V:V=1:4)混合溶剂中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(18 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 52、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (10 mg)、D 晶型 (10 mg)和 F 晶型 (10 mg)加入到 0.5 mL 丙酮和正己烷(V:V=1:4)混合溶剂中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(22 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 53、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (10 mg)、D 晶型 (10 mg)和 F 晶型 (10 mg)加入到 0.5 mL 氯仿和异丙醚(V:V=1:4)混合溶剂中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(21 mg)。X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 54、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (10 mg)、D 晶型 (10 mg)和 F 晶型 (10 mg)加入到 0.3 mL 甲苯中，室温打浆搅拌 96 小时。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 F 晶型。

实施例 55、F 晶型的制备

将式(I)化合物 A 晶型 (10 mg)、D 晶型 (10 mg)和 F 晶型 (10 mg)加入到 0.3 mL 乙腈中，室温打浆搅拌 96 小时。反应液过滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物(22 mg)。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 56、F 晶型的制备

将式(I)化合物 F 晶型 (10 mg)加入到 1 mL 水中，室温打浆搅拌 18 小时。反应液过

滤，收集滤饼，真空干燥，得到产物。X-射线粉末衍射检测，该产物为 F 晶型。

实施例 57、本发明 A、B、D、F 晶型影响因素实验

将式(I)化合物 A、B、D、F 晶型样品敞口平摊放置，考察在高温(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 7、式(I)化合物 A 晶型和 B 晶型影响因素实验结果

条件	时间	A 晶型				B 晶型			
	(天)	色泽、性状	纯度%	增重%	晶型	色泽、性状	纯度%	增重%	晶型
起始	0	黄色固体	98.76		A	淡黄色固体	99.65		B
4500 Lux	5	黄色固体	98.74			--	--		--
	10	黄色固体	98.74			--	--		--
	15	--	--			黄色固体	99.01		
	30	黄色固体	98.75		A	黄色固体	98.71		A
40℃	5	黄色固体	98.74			--	--		--
	10	黄色固体	98.70			--	--		--
	15	--	--			淡黄色固体	98.99		
	30	黄色固体	98.48		A	淡黄色固体	98.57		A
60℃	5	黄色固体	98.73			--	--		--
	10	黄色固体	98.68			--	--		--
	15	--	--			淡黄色固体	99.10		
	30	黄色固体	98.50		A	淡黄色固体	98.60		A
RH 75%	5	黄色固体	98.76	1.15		--	--	--	--
	10	黄色固体	98.76	3.30		--	--	--	--
	15	--	--	--		淡黄色固体	99.62	6.76	
	30	黄色固体	98.76	5.85	A	淡黄色固体	99.59	8.34	A
RH 90%	5	黄色固体	98.75	3.18		--	--	--	--
	10	黄色固体	98.75	8.14		--	--	--	--
	15	--	--	--		淡黄色固体	99.64	14.89	
	30	黄色固体	98.76	11.37	A	淡黄色固体	99.56	19.11	A

表 8、式(I)化合物 D 晶型和 F 晶型影响因素实验结果

条件	时间	D 晶型				F 晶型			
	(天)	色泽、性状	纯度%	增重%	晶型	色泽、性状	纯度%	增重%	晶型
起始	0	类白色固体	99.59		D		99.67		F
4500 Lux	5	类白色固体	99.58				99.66		
	10	类白色固体	99.57				99.64		
	30	类白色固体	99.26		无定形		99.64		F
40℃	5	类白色固体	99.53				99.67		
	10	类白色固体	99.02				99.62		
	30	类白色固体	98.95		无定形		99.57		F

	5	类白色固体	99.40				99.68		
60℃	10	类白色固体	99.31				99.65		
	30	类白色固体	99.09		无定形		99.59		F
	5	类白色固体	99.56	5.30			99.65	5.23	
RH 75%	10	类白色固体	99.53	5.48			99.63	5.34	
	30	类白色固体	99.55	5.56	无定形		99.62	10.03	F
	5	类白色固体	99.57	7.45			99.66	7.26	
RH 90%	10	类白色固体	99.54	8.67			99.63	8.40	
	30	类白色固体	99.55	9.53	无定形		99.65	12.83	F

实验结论：

由表 7、8 的影响因素实验结果表明：在光照、高温 40℃、高温 60℃、高湿 75%RH、高湿 90%RH 条件下，放置 30 天，A 晶型和 F 晶型的物理化学稳定性好。

实施例 58、本发明 A 晶型和 F 晶型长期加速稳定性实验

式(I)化合物 A 晶型和 F 晶型进行 3 个月的长期(25℃、60%RH)、加速(40℃、75%RH)稳定性考察。

实验结果：

表 9、式(I)化合物 A 晶型和 F 晶型长期加速稳定性实验结果：

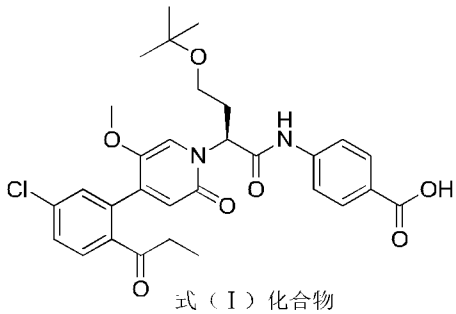
样品	放置条件	纯度%	纯度%	纯度%	纯度%	晶型
		起始	1 个月	2 个月	3 个月	
A 晶型	25℃，60%RH	98.79	98.80	98.77	98.76	A
	40℃，75%RH	98.79	98.79	98.75	98.74	A
F 晶型	25℃，60%RH	99.69	99.68	99.65	99.65	F
	40℃，75%RH	99.69	99.68	99.67	99.66	F

由表 9 的长期加速稳定性实验结果显示：A 晶型及 F 晶型长期(25℃、60%RH)、加速(40℃、75%RH)稳定性条件下放置 3 个月物理化学稳定性好。

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(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸的 A 晶型，其特征在于，其 X-射线粉末衍射图谱中，在 2θ 为 7.420、8.000、8.642、12.900、22.400 处有特征峰，



式（Ⅰ）化合物

。

2. 如权利要求 1 所述的 A 晶型，其特征在于，其 X-射线粉末衍射图谱中，在 2θ 为 7.420、8.000、8.642、12.900、16.281、18.280、20.018、21.119、22.400、24.458、26.100 处有特征峰。

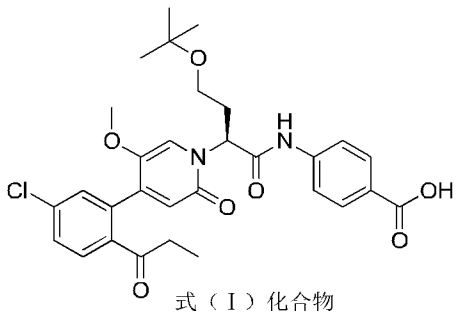
3. 式(I)化合物(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸的 B 晶型，其特征在于，其 X-射线粉末衍射图谱中，在 2θ 为 7.620、8.680、11.042、11.638、12.339、16.320、19.381 处有特征峰，



式（Ⅰ）化合物

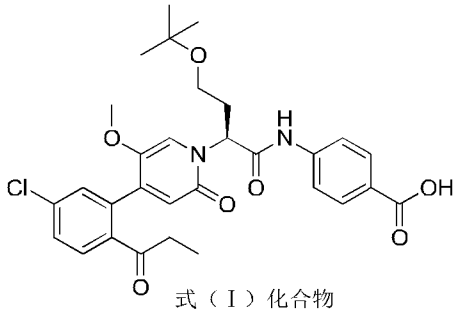
。

4. 式(I)化合物(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸的 C 晶型，其特征在于，其 X-射线粉末衍射图谱中，在 2θ 为 7.283、8.780、10.664、11.264、14.744、15.456、16.587、17.598 处有特征峰，



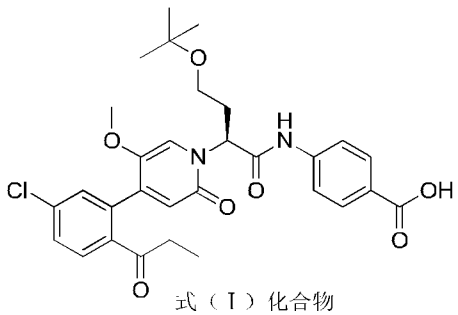
式（I）化合物 。

5. 式(I)化合物(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸的 D 晶型，其特征在于，其 X-射线粉末衍射图谱中，在 2θ 为 7.021、7.901、8.259、9.200、10.639、12.320、13.821、14.180、14.580、15.519、16.120、16.661、18.500、19.919、20.600 处有特征峰，



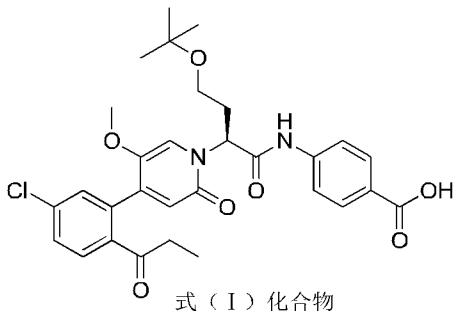
式（I）化合物 。

6. 式(I)化合物(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸的 E 晶型，其特征在于，其 X-射线粉末衍射图谱中，在 2θ 为 6.460、7.480、7.977、16.220、19.360、21.720 处有特征峰，



式（I）化合物 。

7. 式(I)化合物(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸的 F 晶型，其特征在于，其 X-射线粉末衍射图谱中，在 2θ 为 5.761、9.800、10.640、11.621、14.021、16.180、16.460、17.520、21.460、24.580 处有特征峰，



式（I）化合物 。

8. 如权利要求 7 所述的 F 晶型，其特征在于，其 X-射线粉末衍射图谱中，在 2θ 为 5.761、9.800、10.640、11.621、14.021、16.180、16.460、16.740、17.520、21.460、22.820、23.939、24.580、26.280 处有特征峰。

9. 如权利要求 7 所述的 F 晶型，其特征在于，其 X-射线粉末衍射图谱中，在 2θ 为 5.761、9.800、10.640、11.621、14.021、16.180、16.460、16.740、17.520、18.560、19.142、19.820、21.460、22.820、23.939、24.580、25.981、26.280、26.861、27.700、28.580、28.921、29.480、30.840、31.340、32.801、33.300、33.921、35.321、36.843、38.660、40.101、41.121、41.600 处有特征峰。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的式(I)化合物(*S*)-4-(4-(叔丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙酰基苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰氨基)苯甲酸的 A、B、C、D、E 或 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 A 晶型、B 晶型、C 晶型、D 晶型、E 晶型或 F 晶型。

11. 如权利要求 1-9 任一项所述的晶型，其特征在于其 2θ 值误差范围为±0.2。

12. 一种药物组合物，其特征在于含有至少一种如权利要求 1-9、11 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。

13. 一种制备如权利要求 12 所述的药物组合物的方法，其特征在于使至少一种如权利要求 1-9、11 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。

14. 如权利要求 1-9、11 任一项所述的晶型在制备用于治疗和/或预防 XIa 因子介导的疾病的药物中的用途。

15. 如权利要求 1-9、11 任一项所述的晶型在制备用于治疗和/或预防心脑血管疾病的药物中的用途，所述心脑血管疾病选自血栓栓塞性疾病，优选心肌梗塞、心绞痛、血管成形术或主动脉冠状动脉分流术后的再阻塞和再狭窄、弥散性血管内凝血、中风、短暂的局部缺血发作、周围动脉闭塞性疾病、肺栓塞或深部静脉血栓形成。

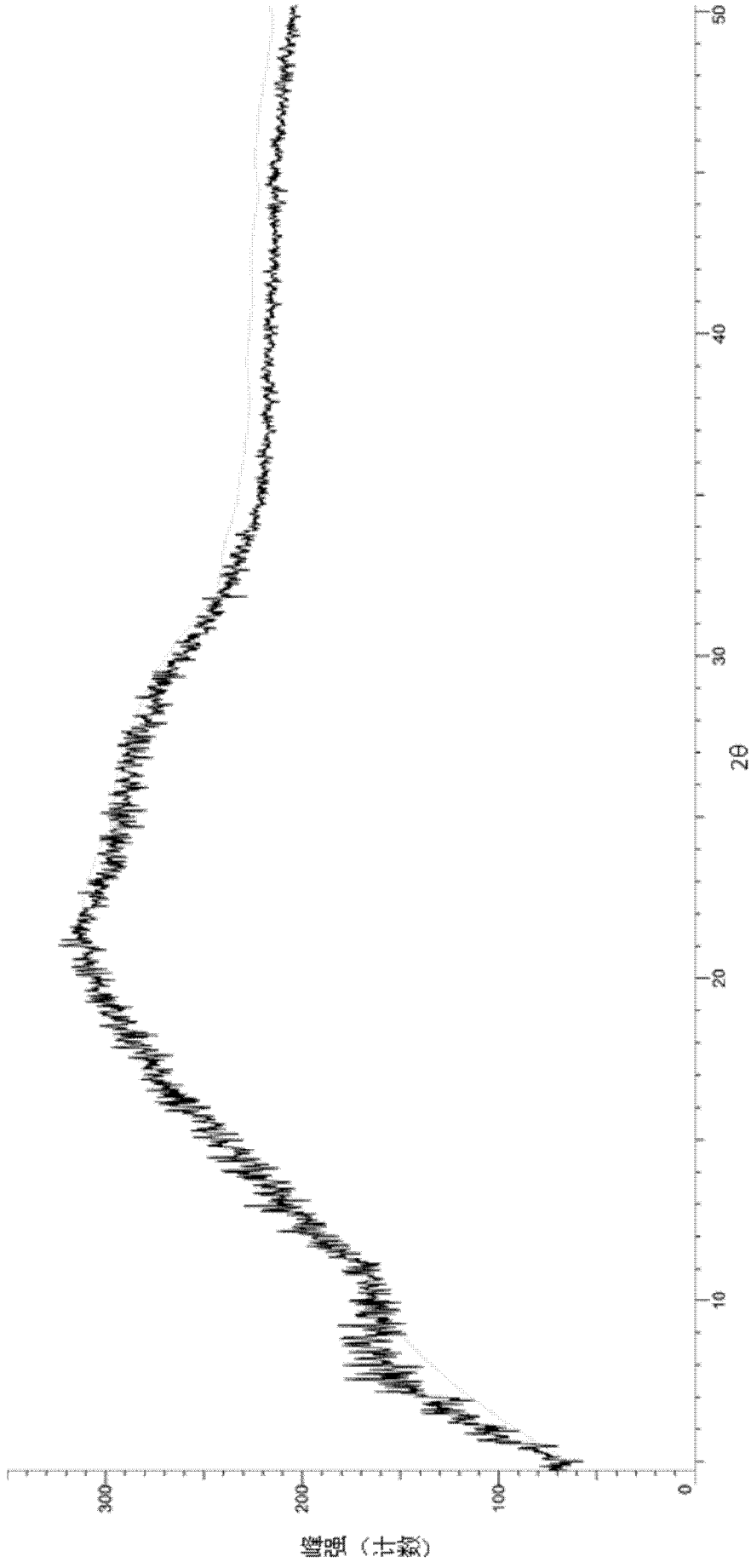


图 1

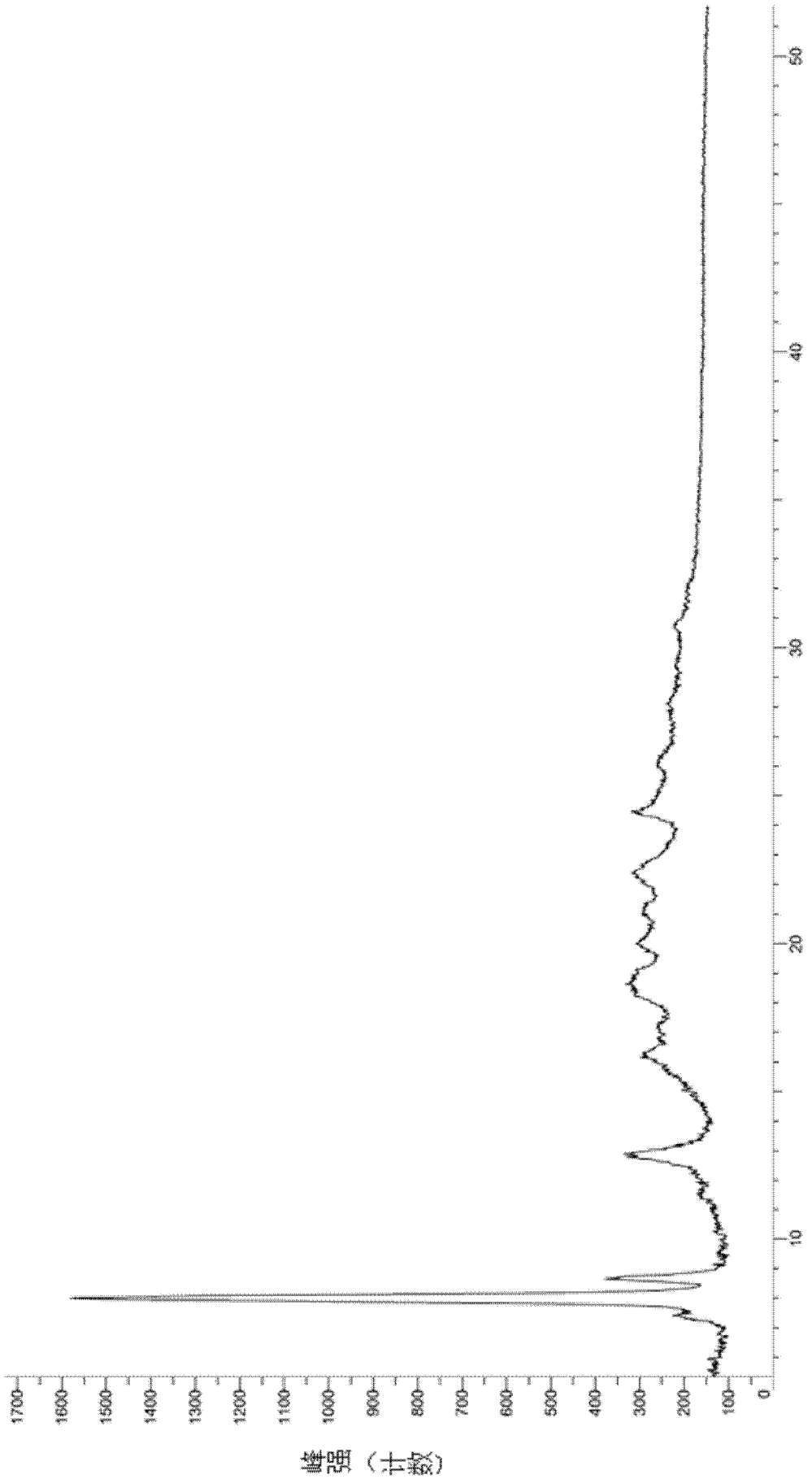

强度（计数）
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
10
20
30
40
50
2θ

图2

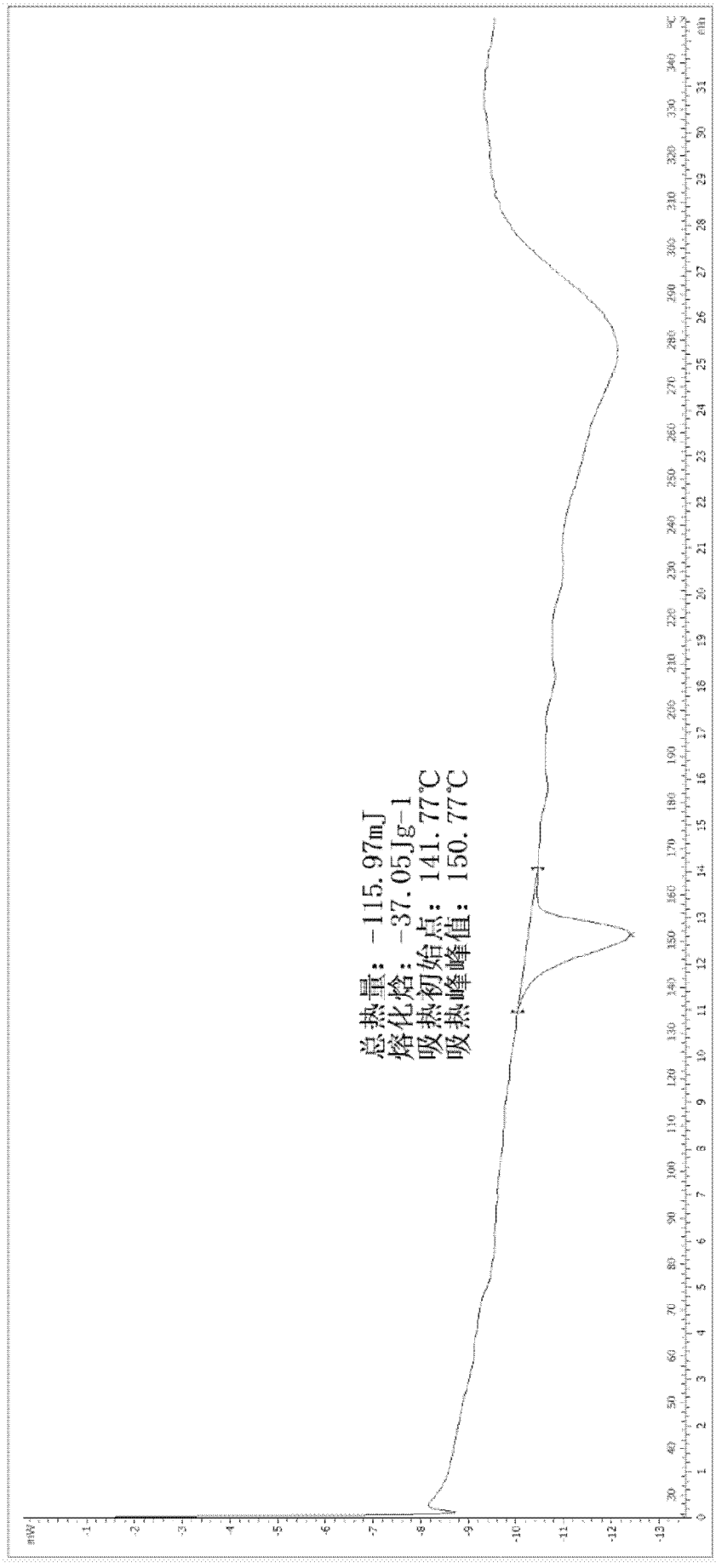


图3

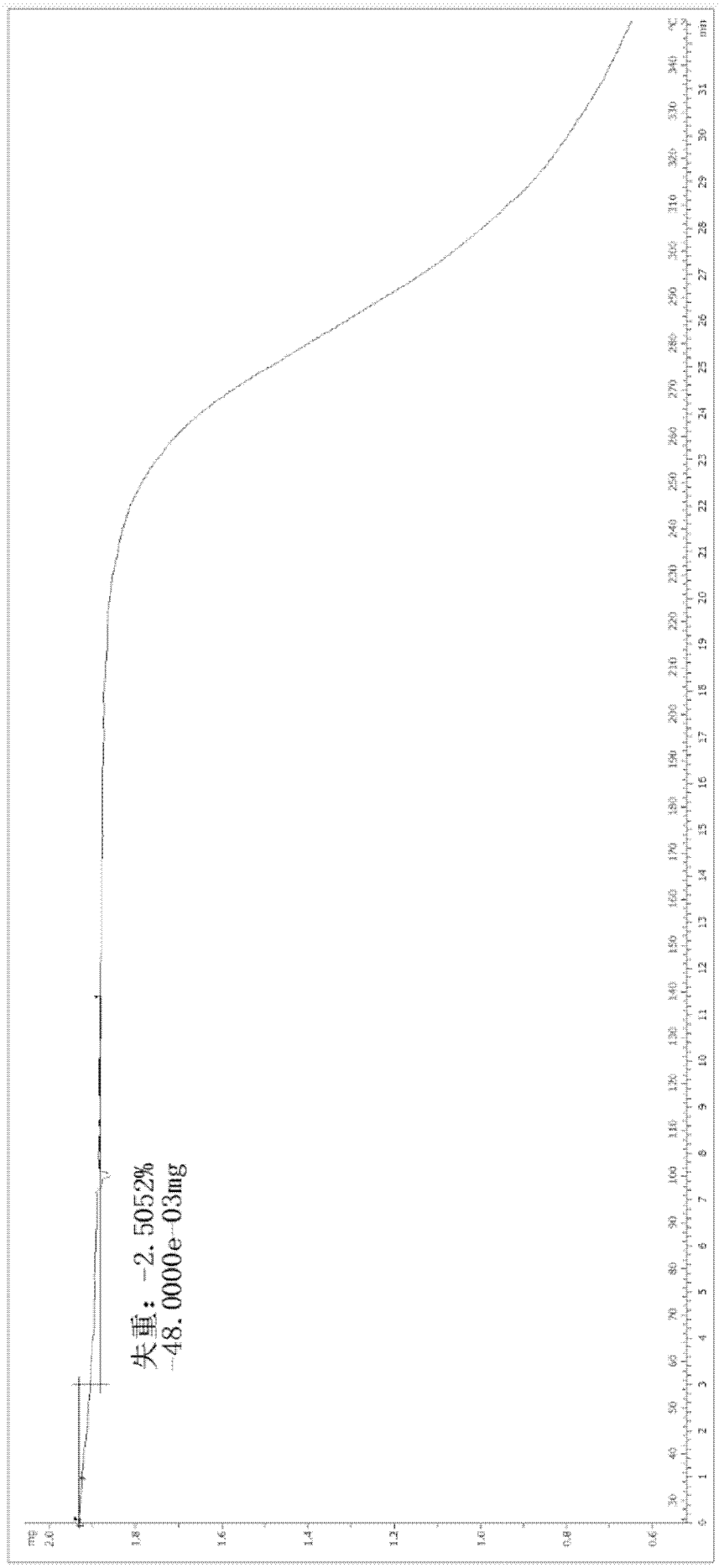


图4

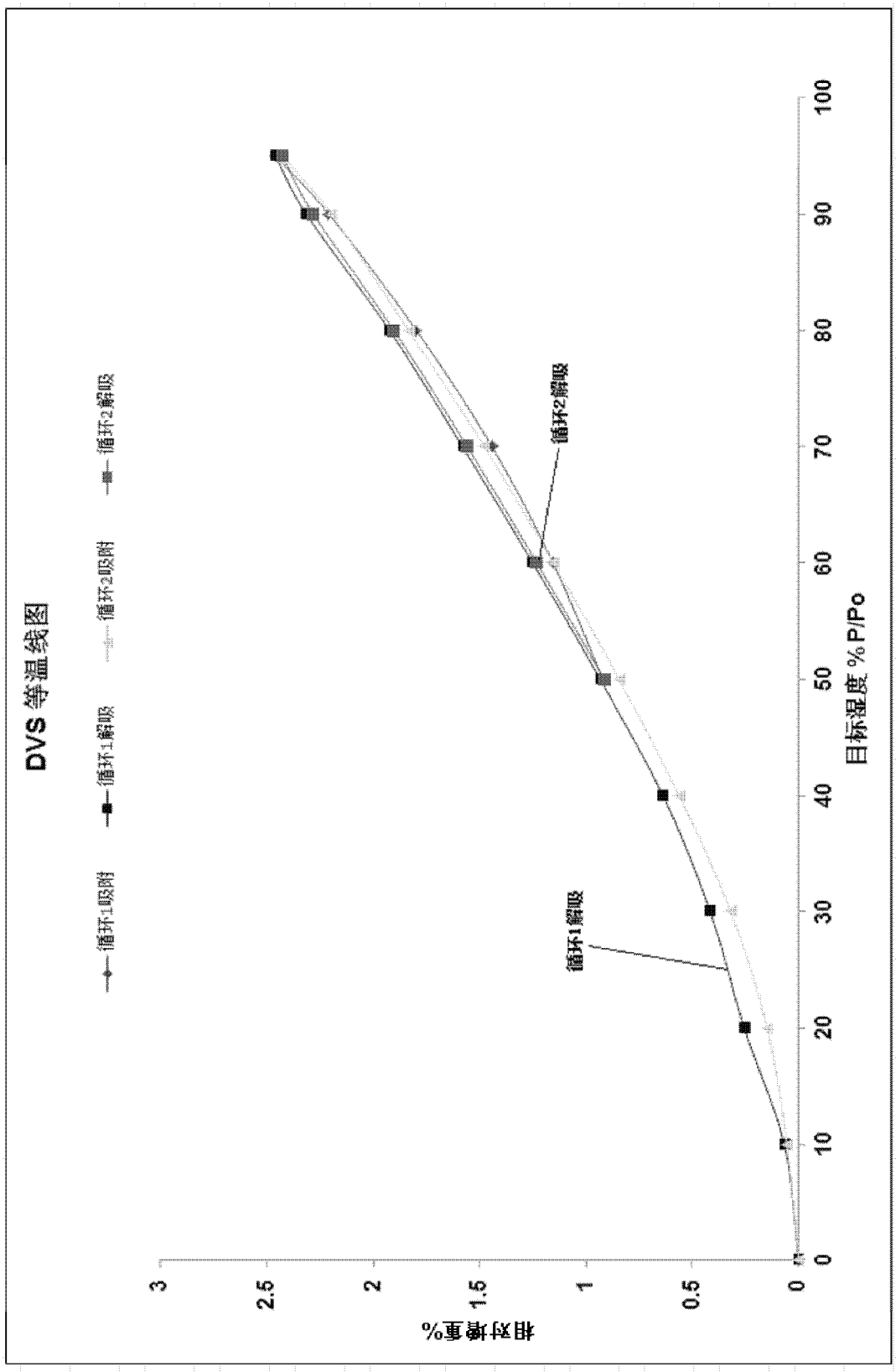

DVS 等温线图
循环1吸附
循环1解吸
循环2吸附
循环2解吸
相对增重%
目标湿度 % P/Po
循环1解吸
循环2解吸
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图5

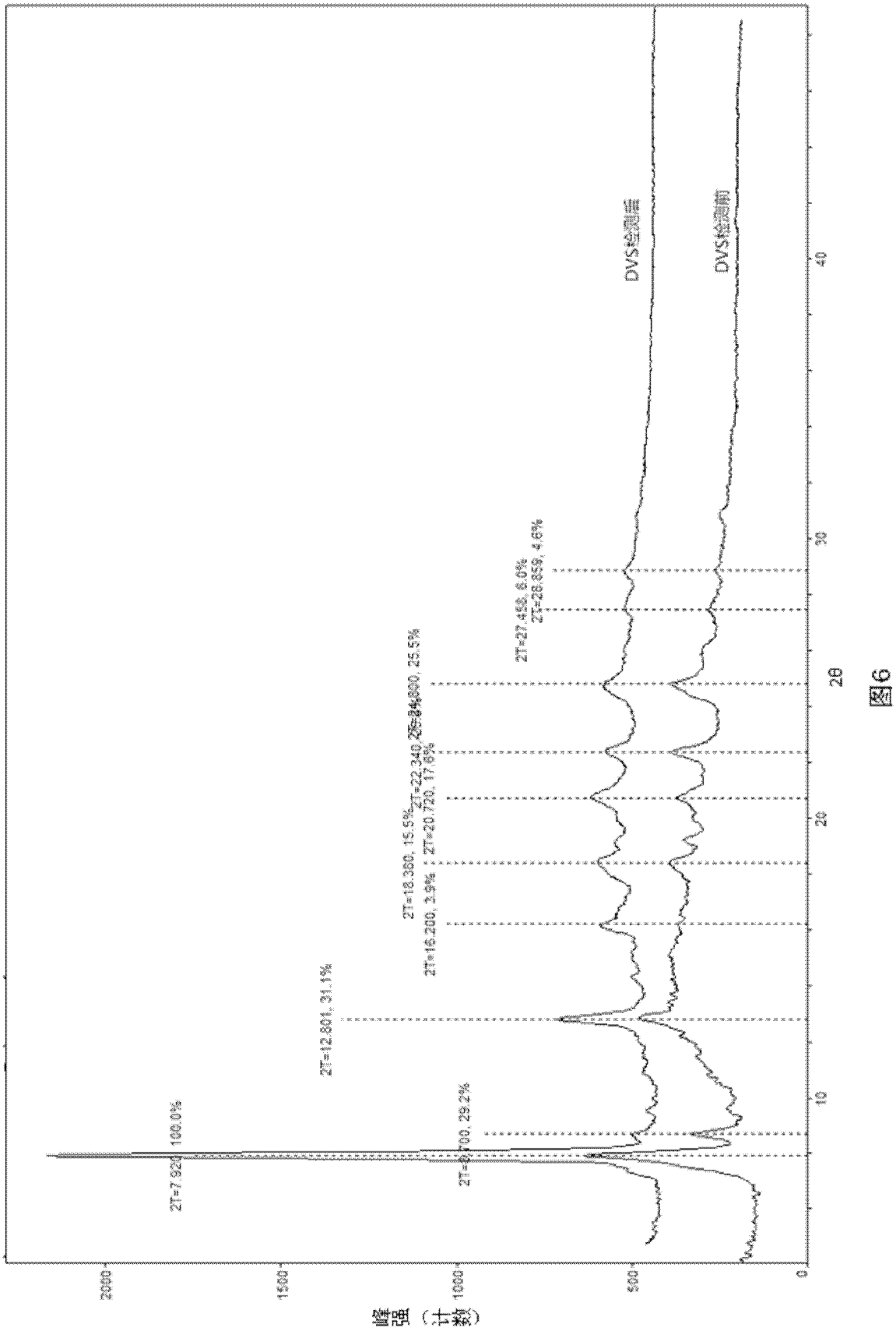

DVS检测后
DVS检测前
2T=7.920, 100.0%
2T=12.801, 31.1%
2T=18.360, 15.5%
2T=16.200, 3.9%
2T=20.720, 17.6%
2T=22.340, 25.5%
2T=27.458, 6.0%
2T=28.859, 4.6%
峰强（计数）
2θ

图6

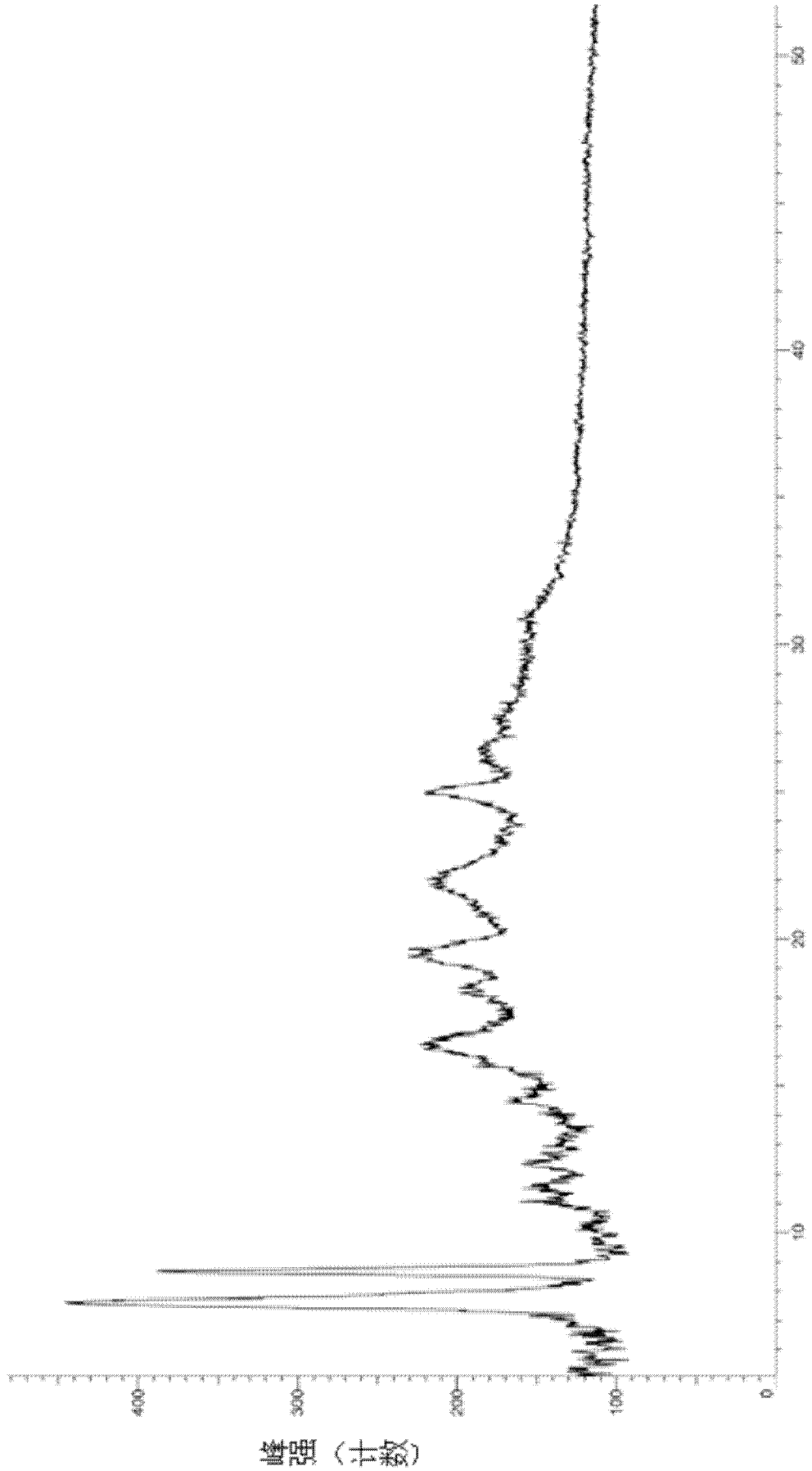


图7

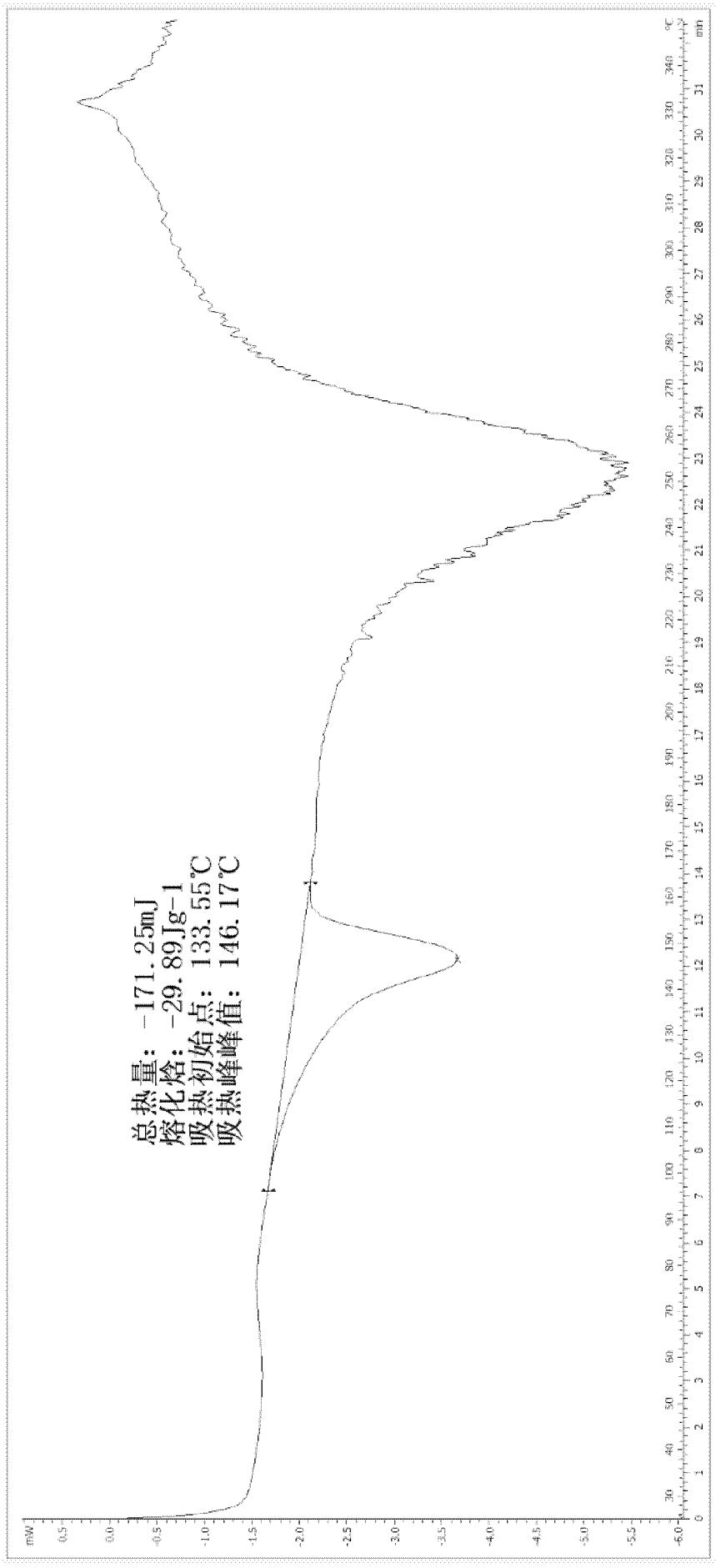


图8

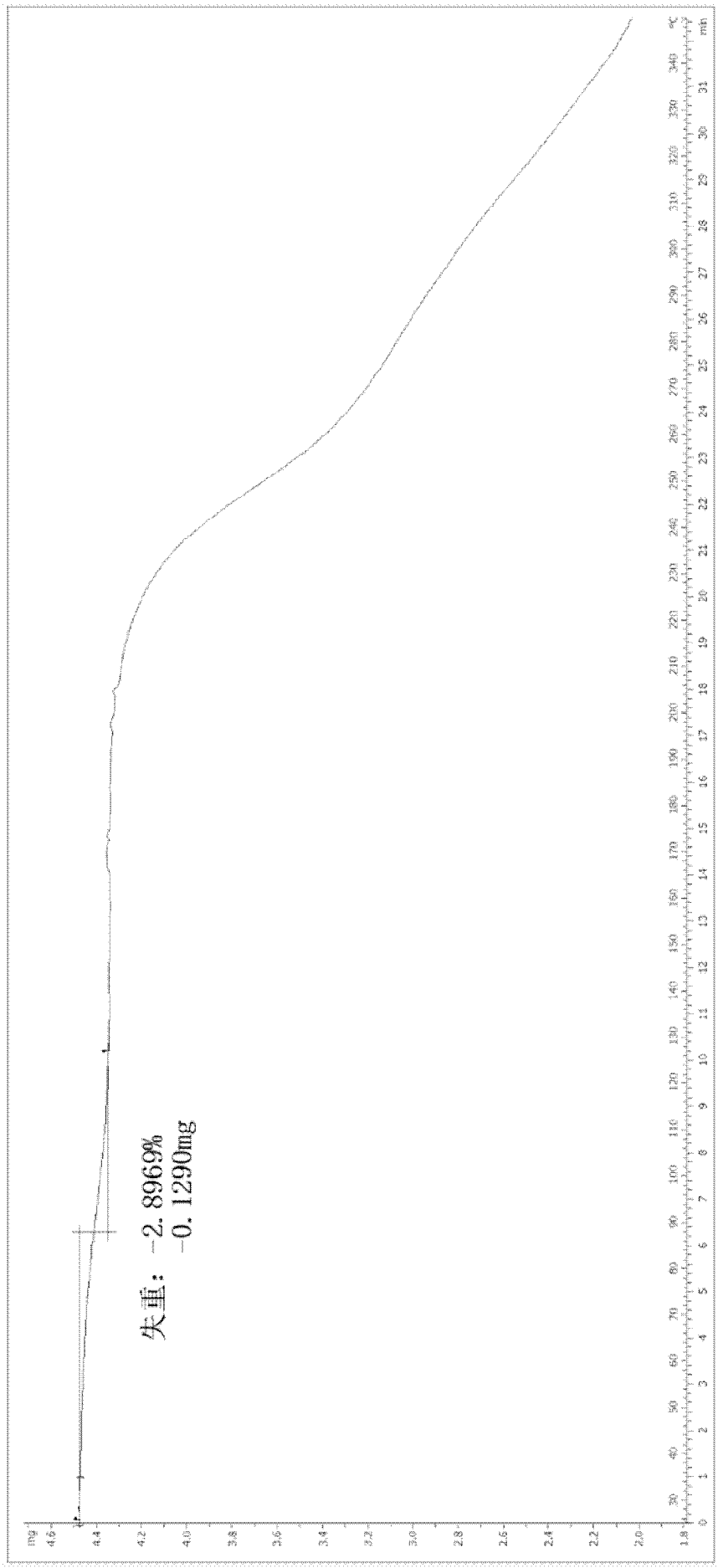


图9

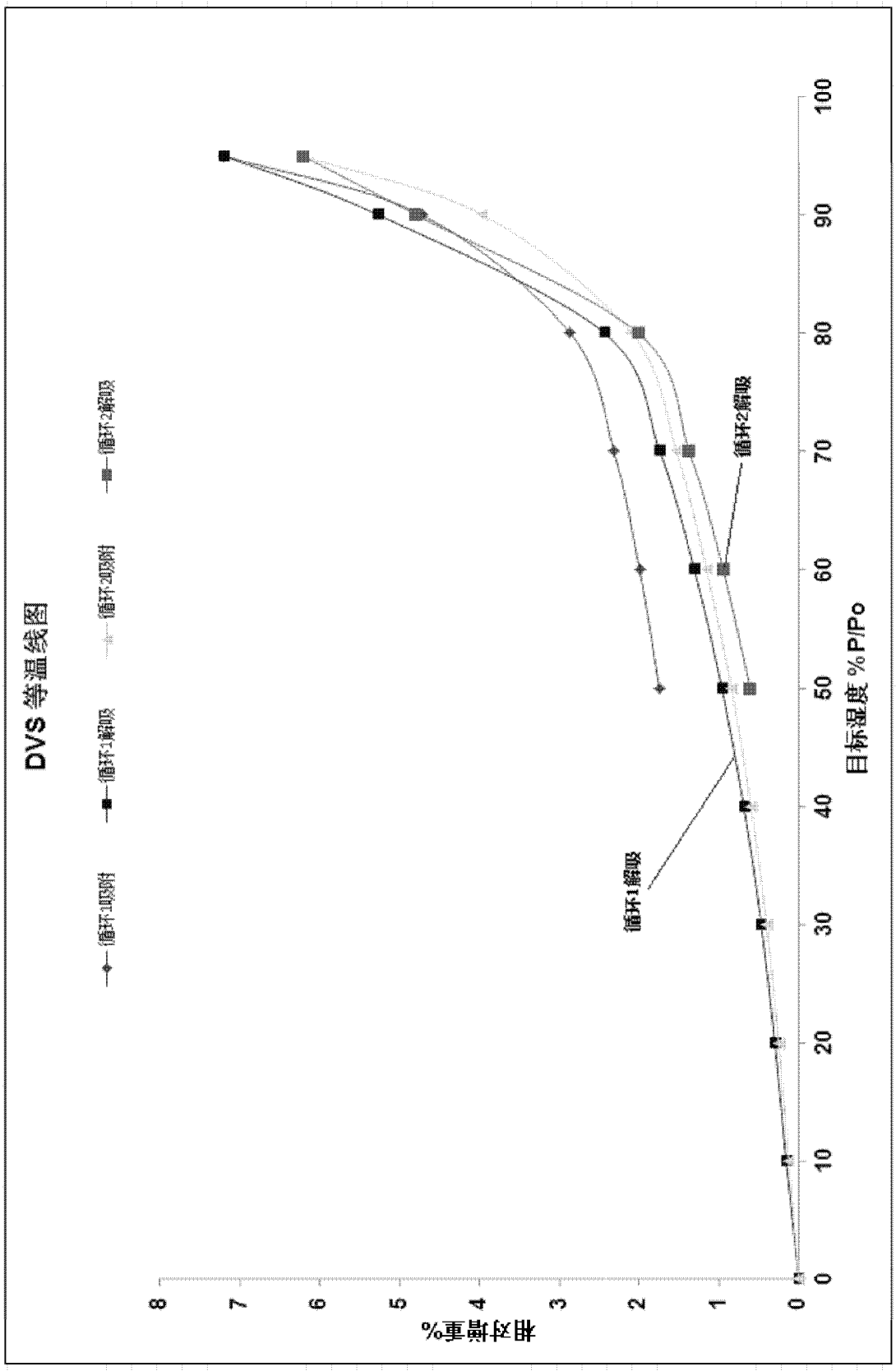

DVS 等温线图
循环1吸附
循环1解吸
循环2吸附
循环2解吸
相对增重%
目标湿度 %P/Po
0
1
2
3
4
5
6
7
8
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图10

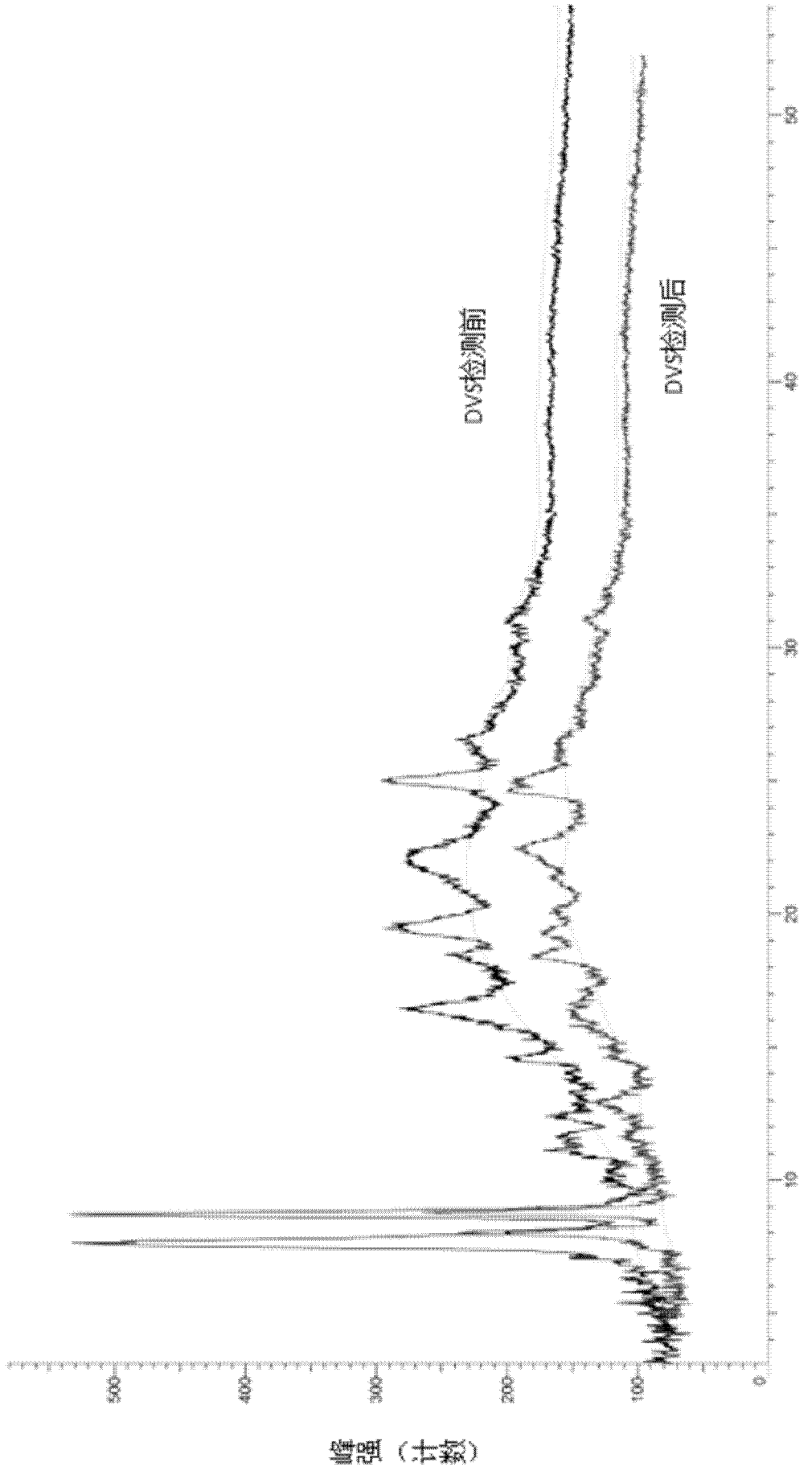


图11

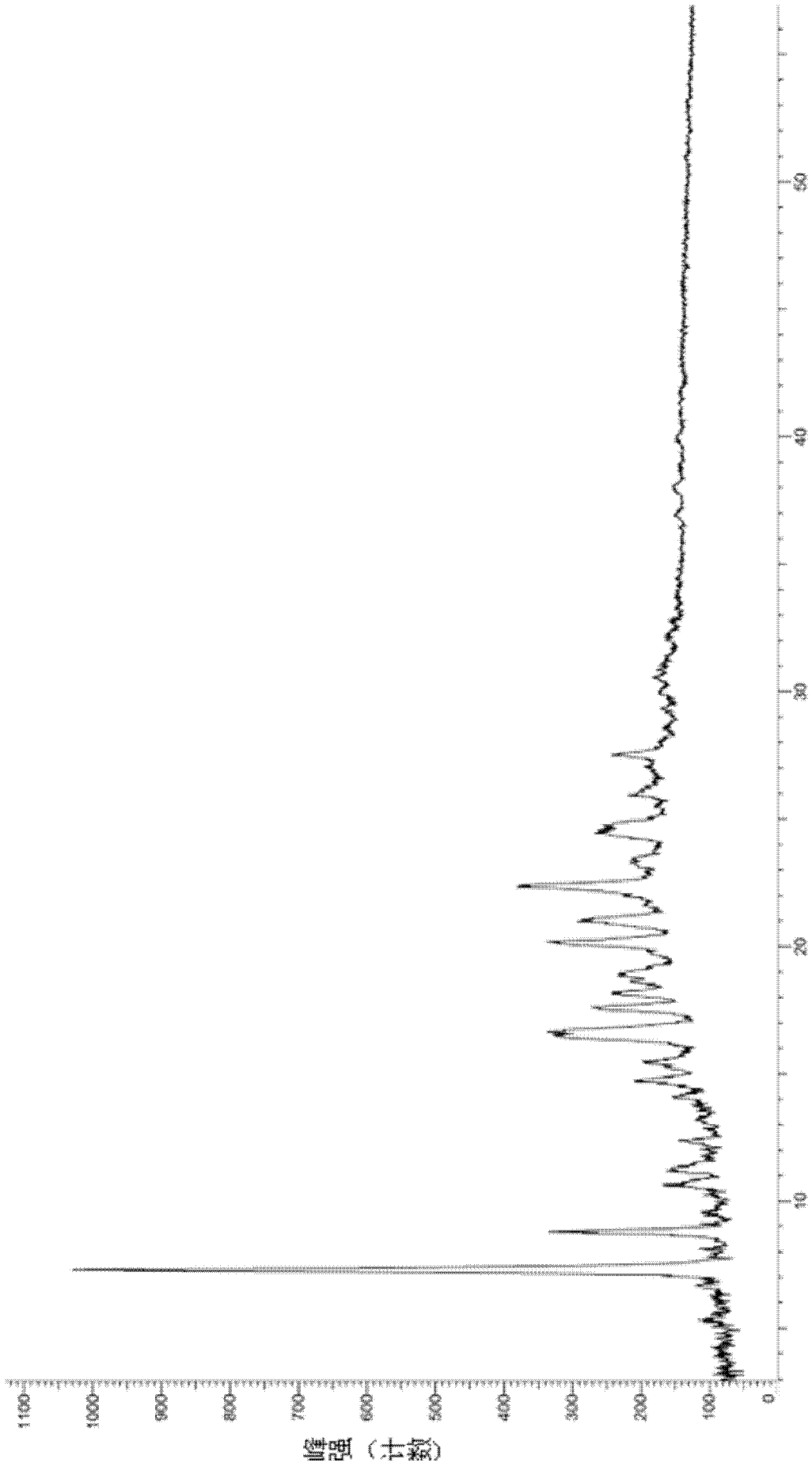

强度（计数）
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
10
20
30
40
50
2θ

图12

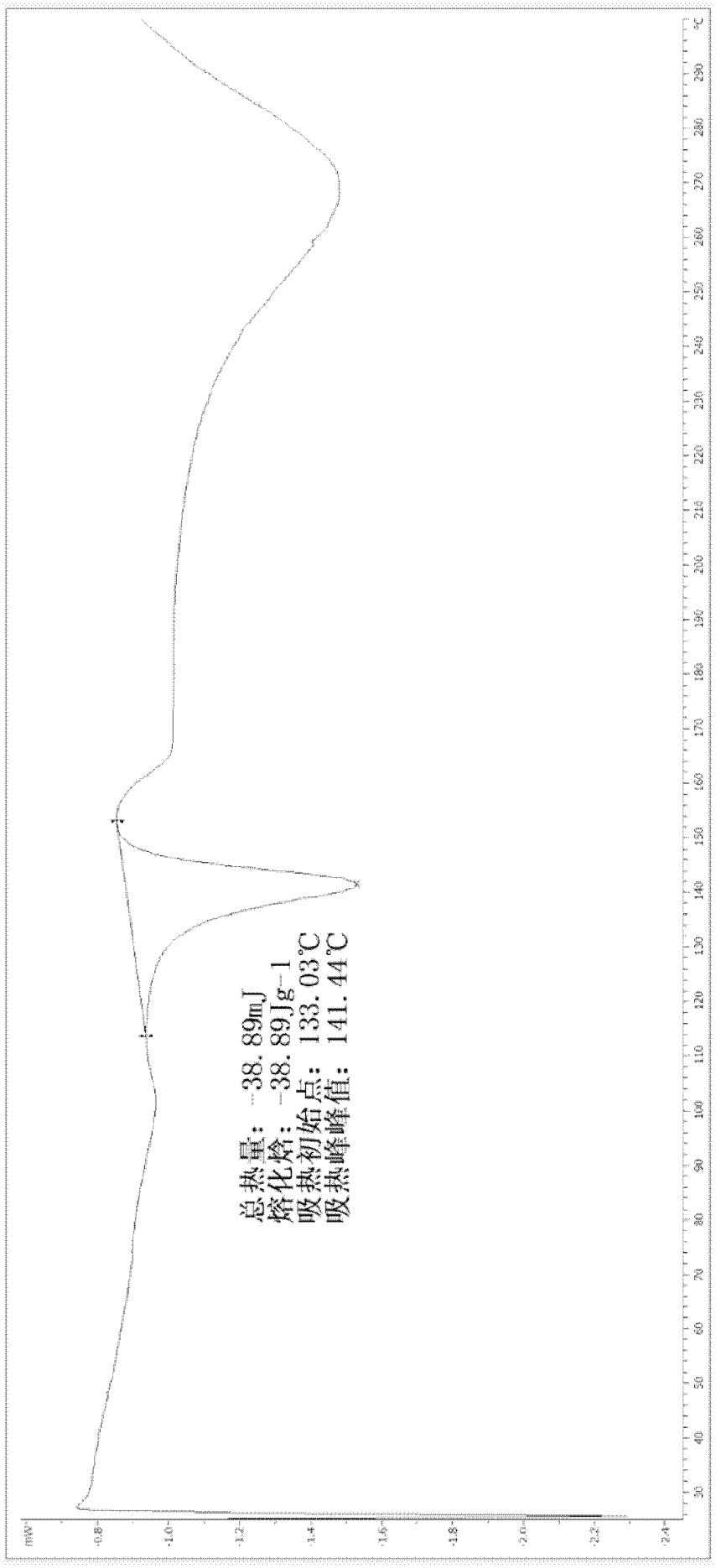


图13

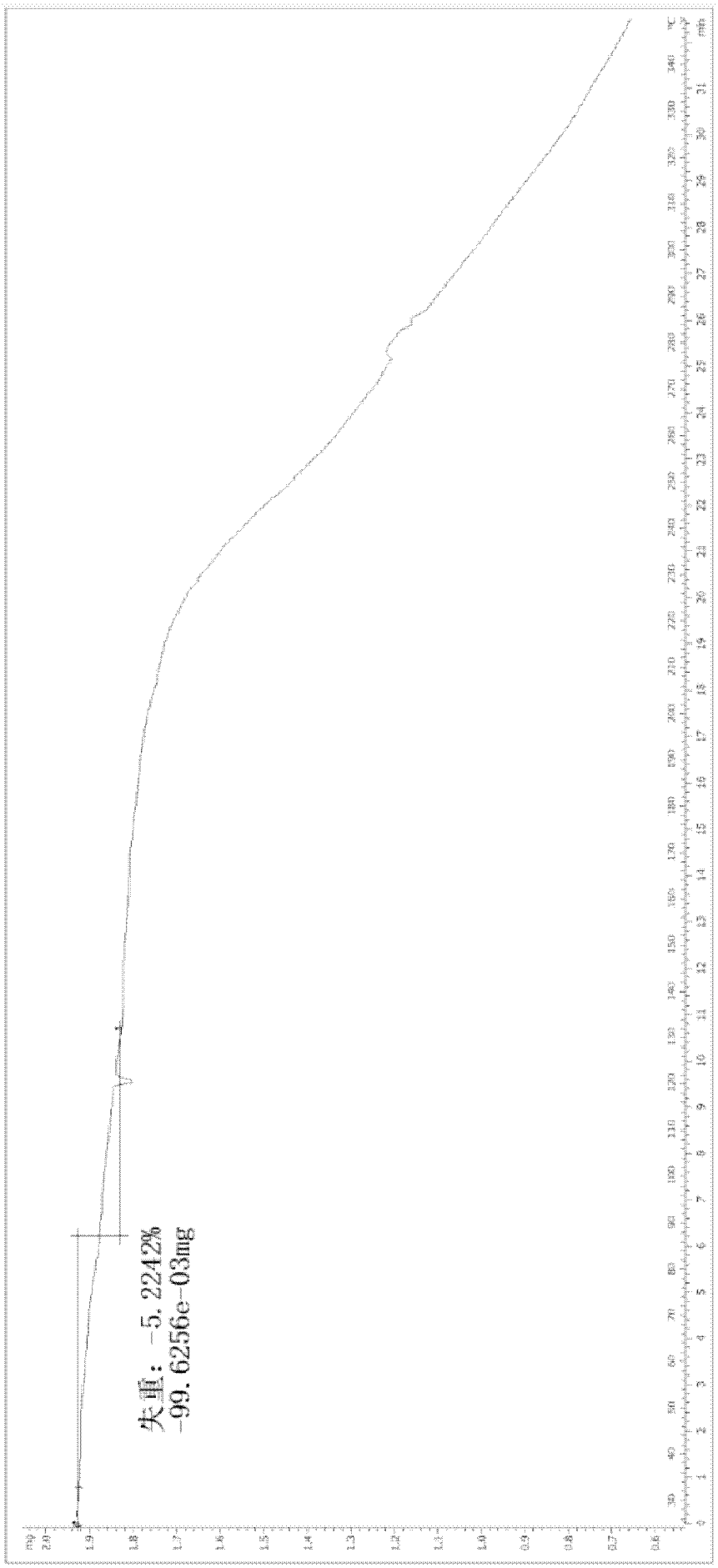


图14

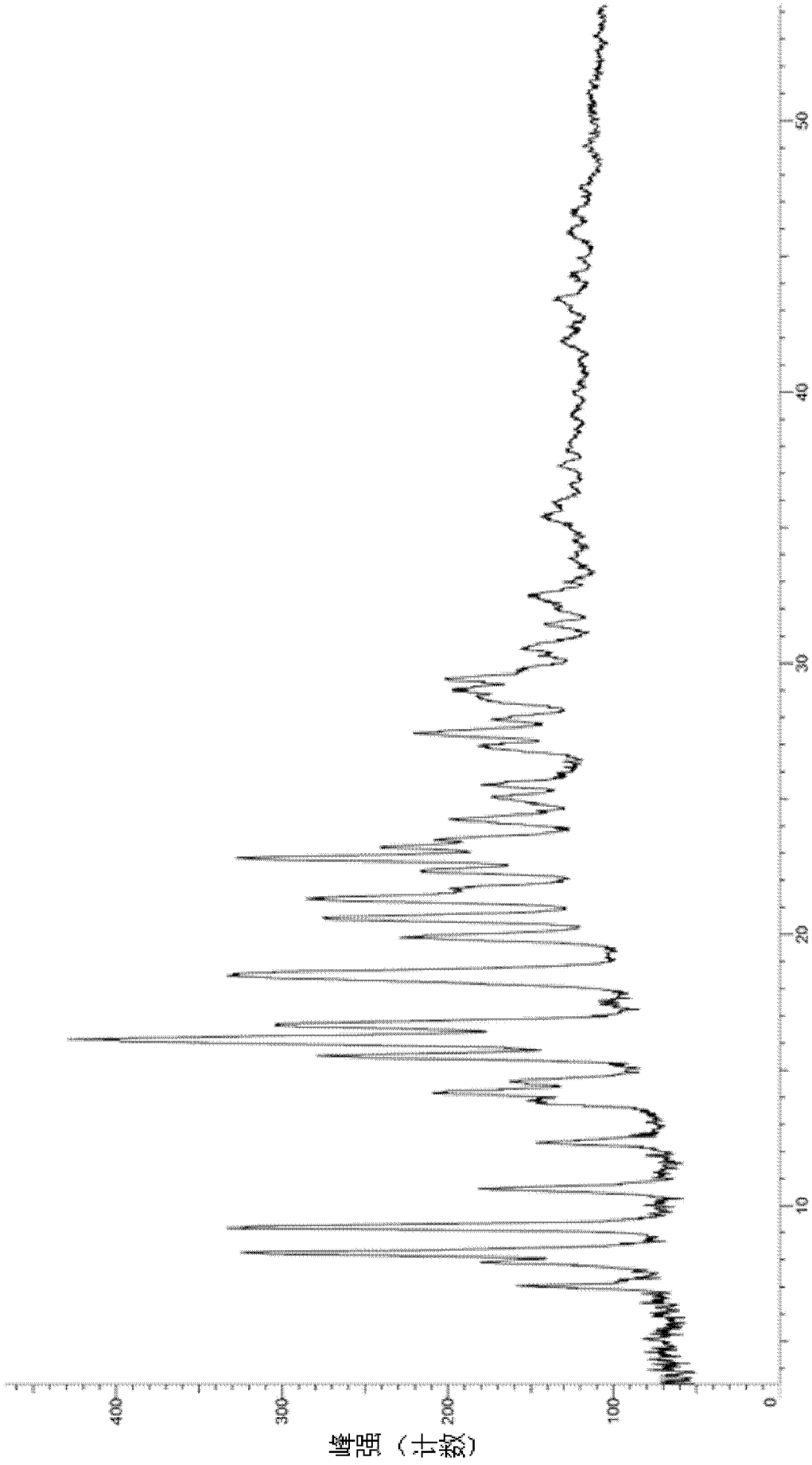


图15

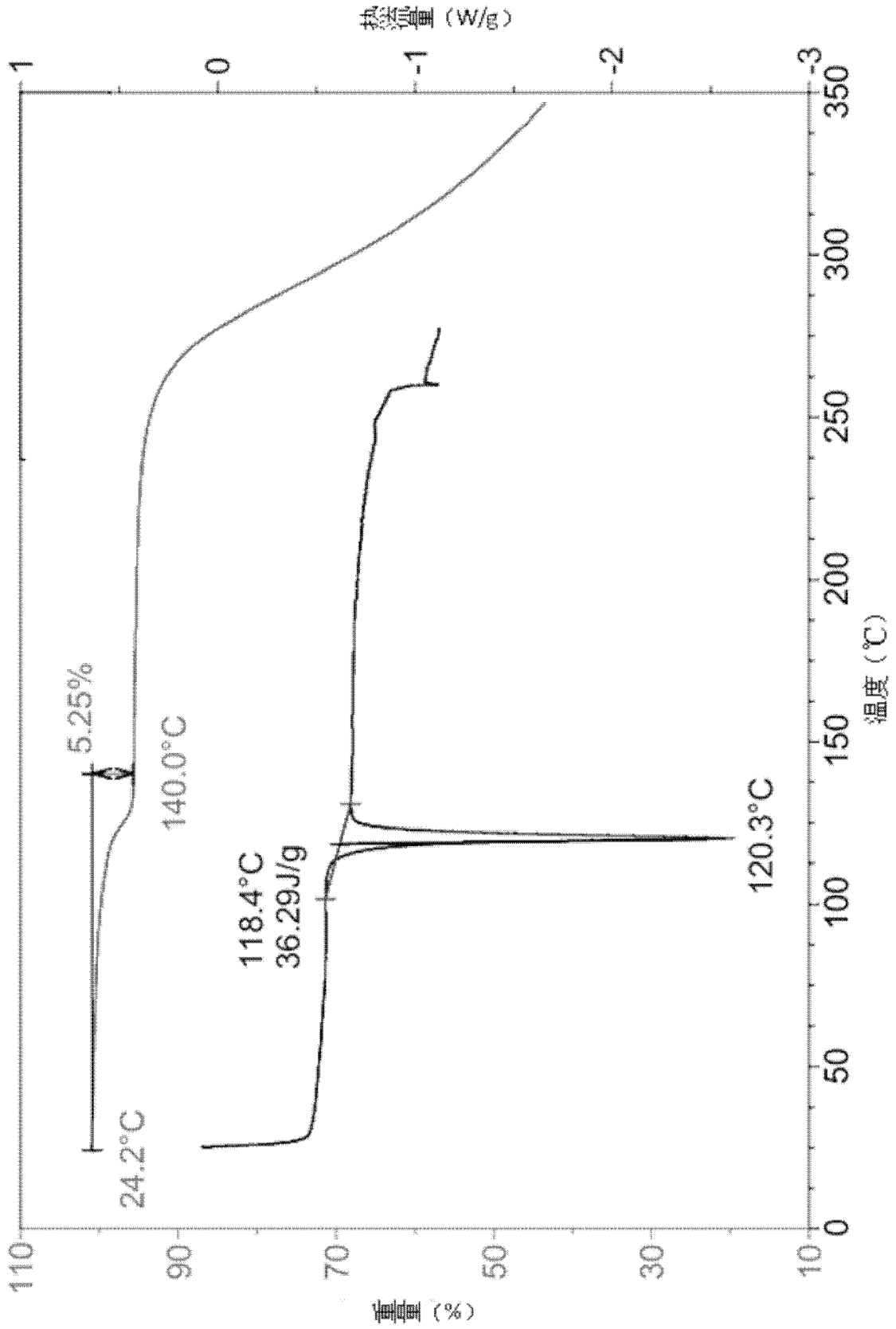

热流量（W/g）
1
0
-1
-2
-3
350
300
250
200
150
100
50
0
温度（℃）
110
90
70
50
30
10
重量（%）
5.25%
140.0°C
24.2°C
118.4°C
36.29J/g
120.3°C

图16

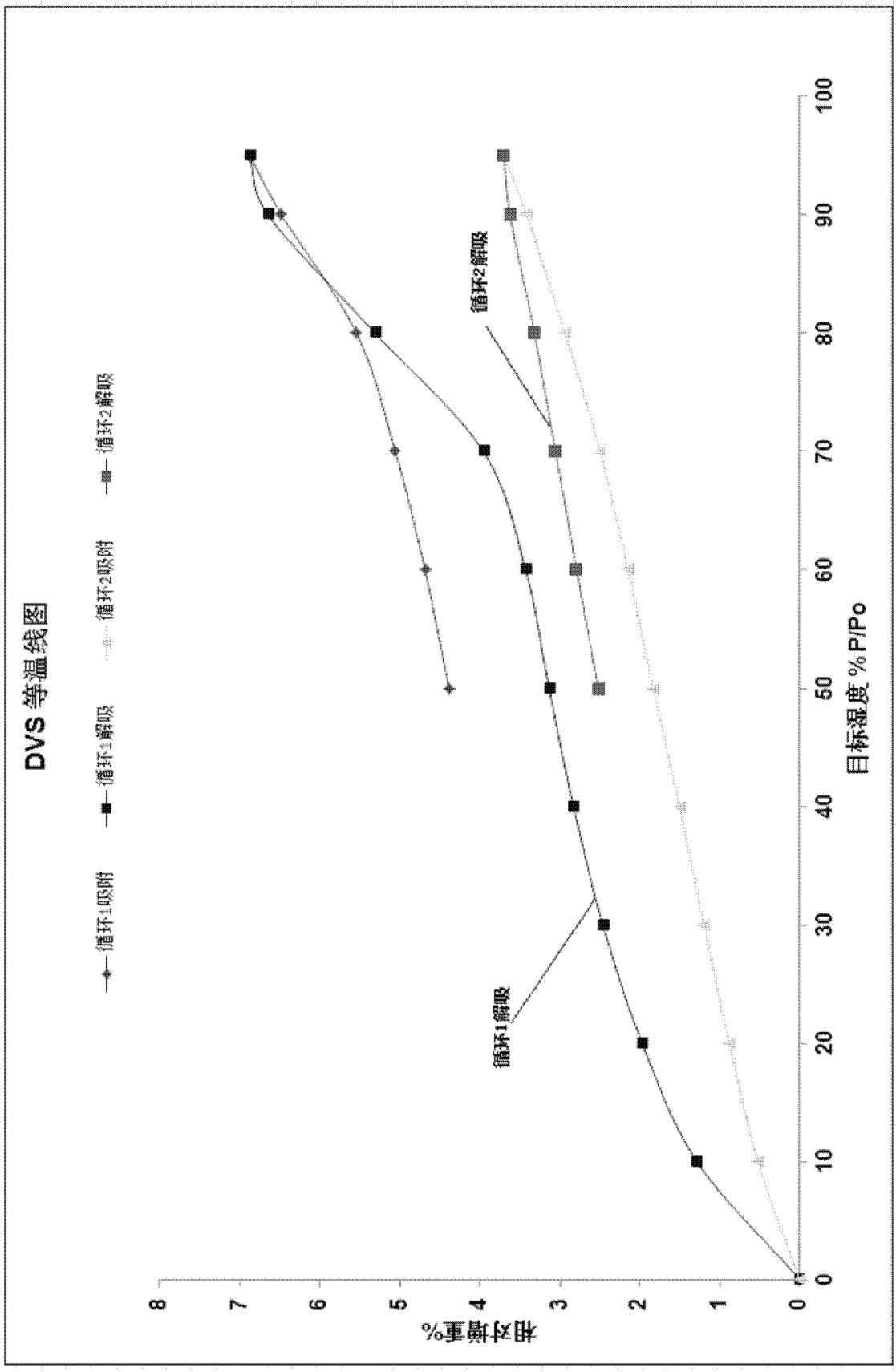

DVS 等温线图
循环1吸附
循环1解吸
循环2吸附
循环2解吸
相对增重%
目标湿度 % P/Po
0
1
2
3
4
5
6
7
8
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
循环1解吸
循环2解吸

图17

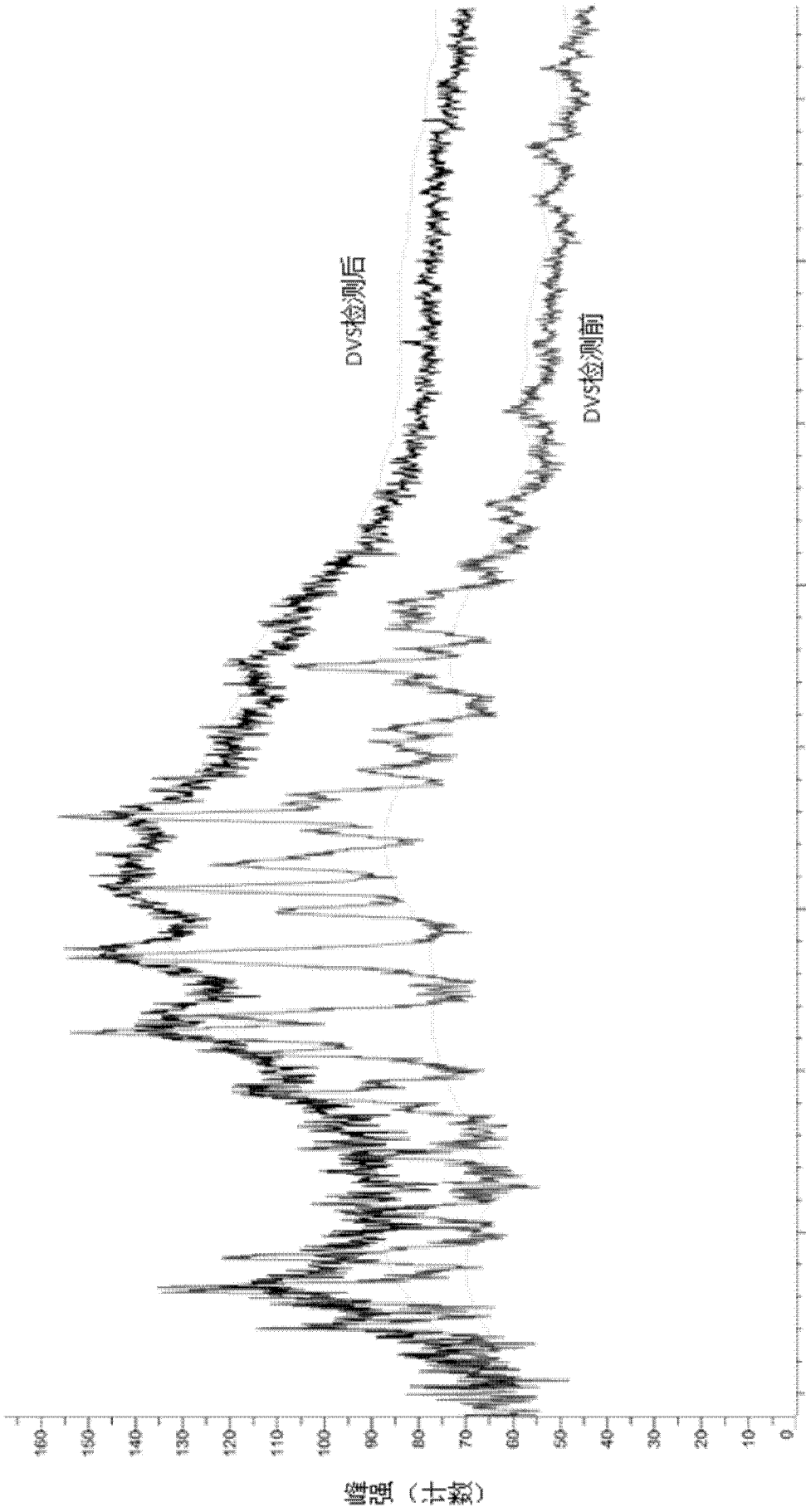

DVS检测后
DVS检测前
强度（计数）
2θ
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160

图18

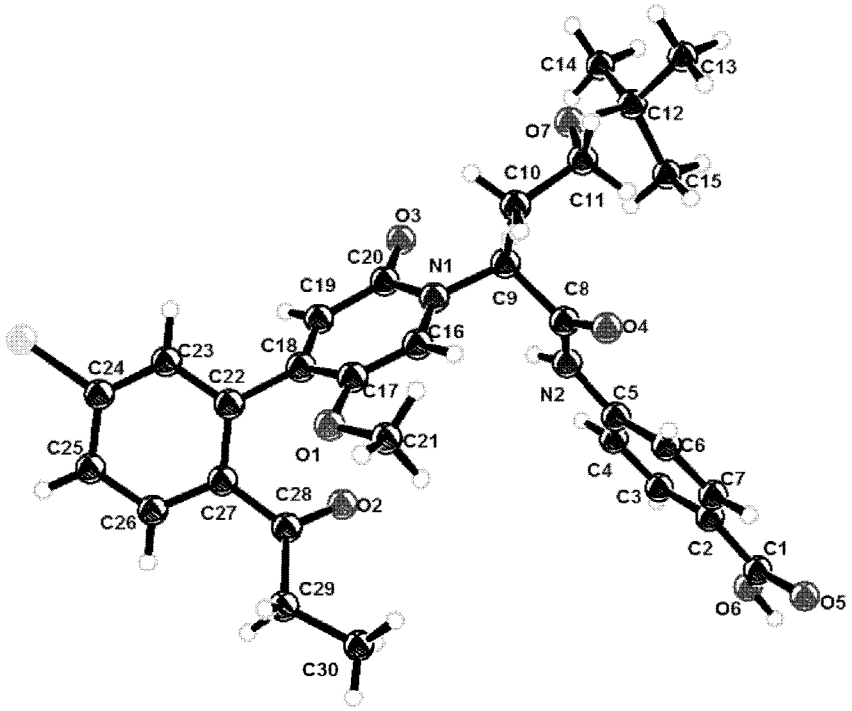

C14
C13
C12
O7
C10
C15
C11
O3
C20
N1
C19
C9
C8
C16
O4
C18
C23
C24
C22
C17
N2
C5
C25
O1
C21
C6
C4
C7
C3
C28
O2
C26
C27
C2
C1
C29
O6
O5
C30

图 19

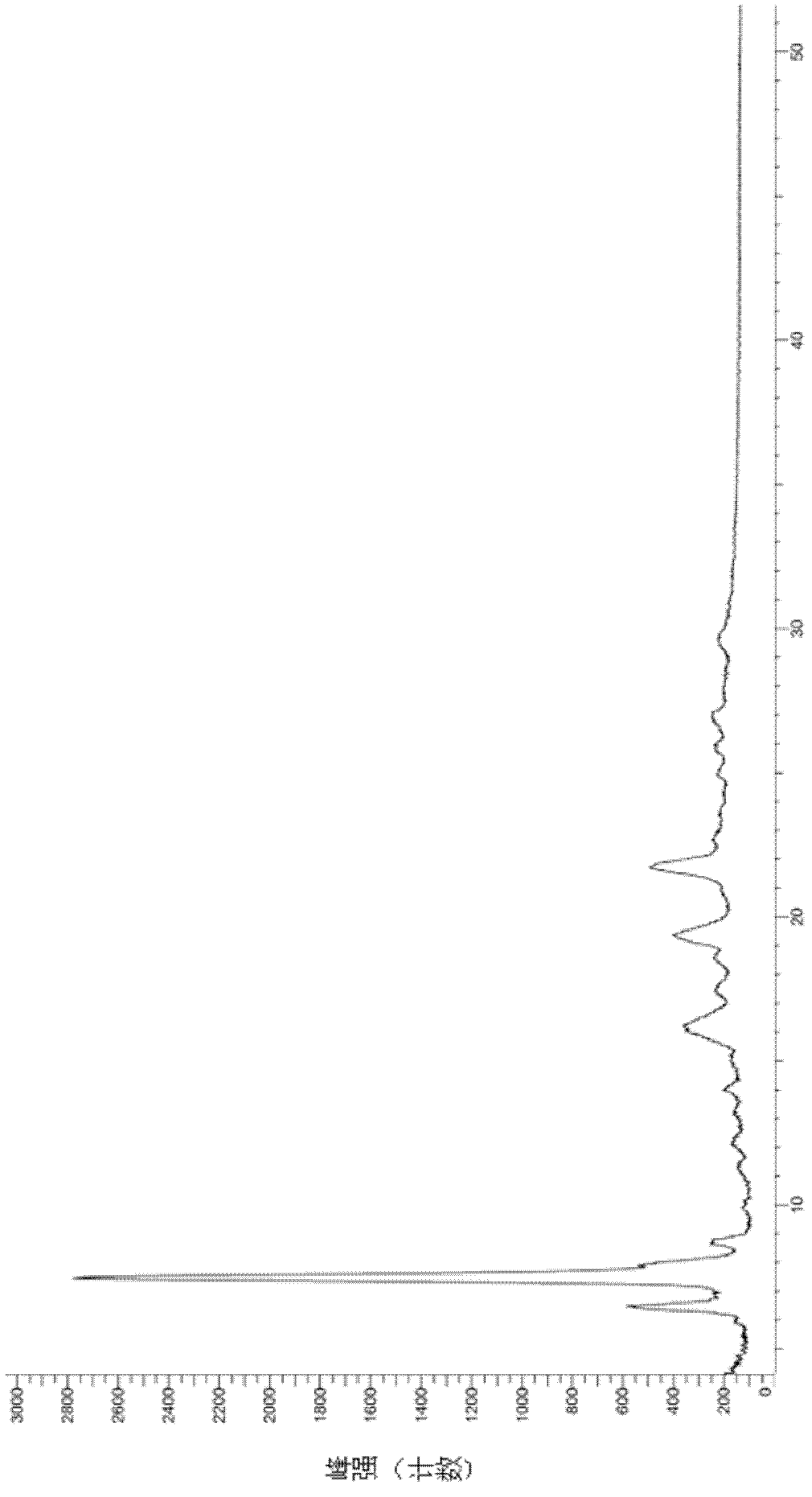

强度（计数）
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
40
50
2θ

图20

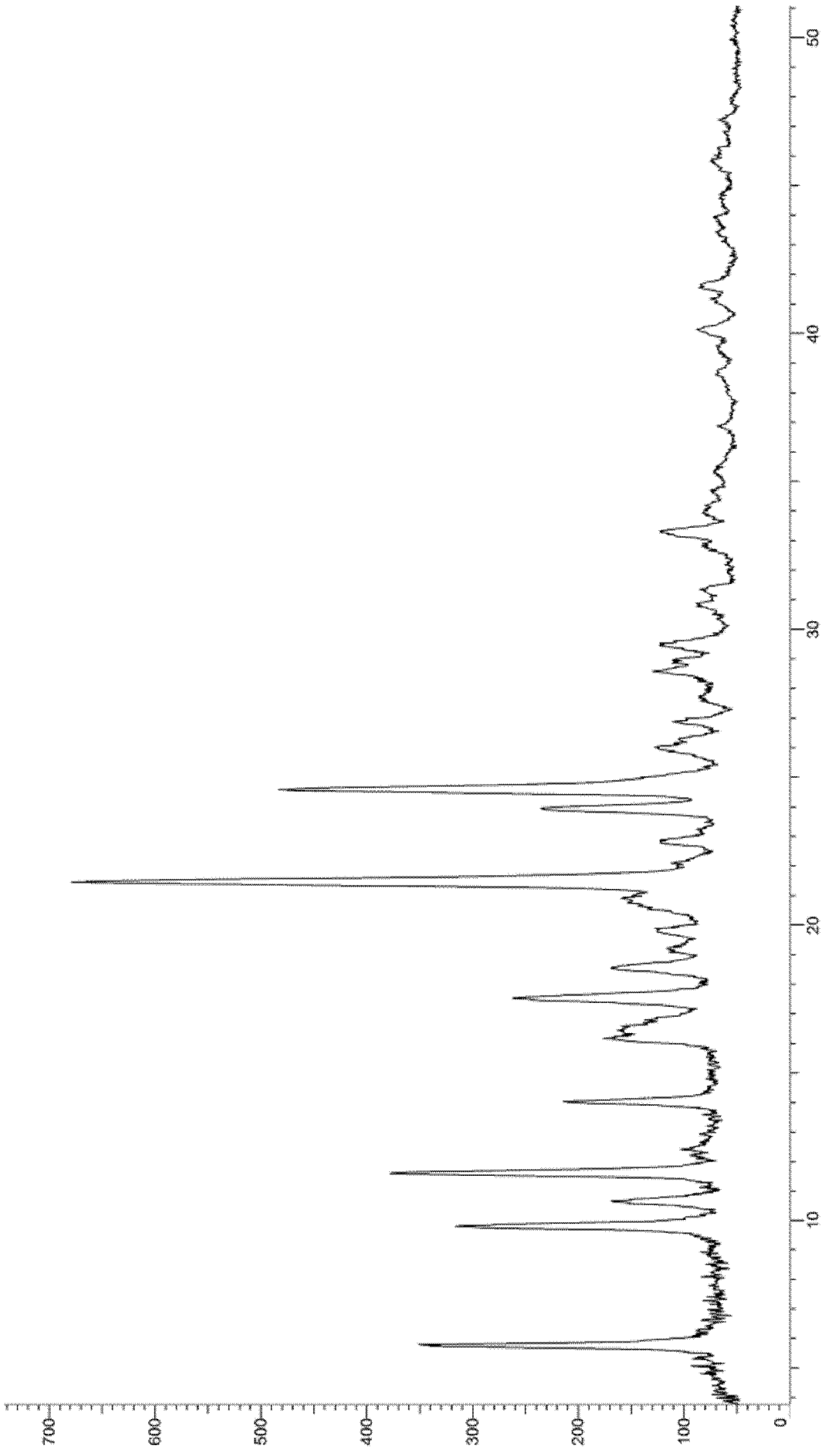


图21

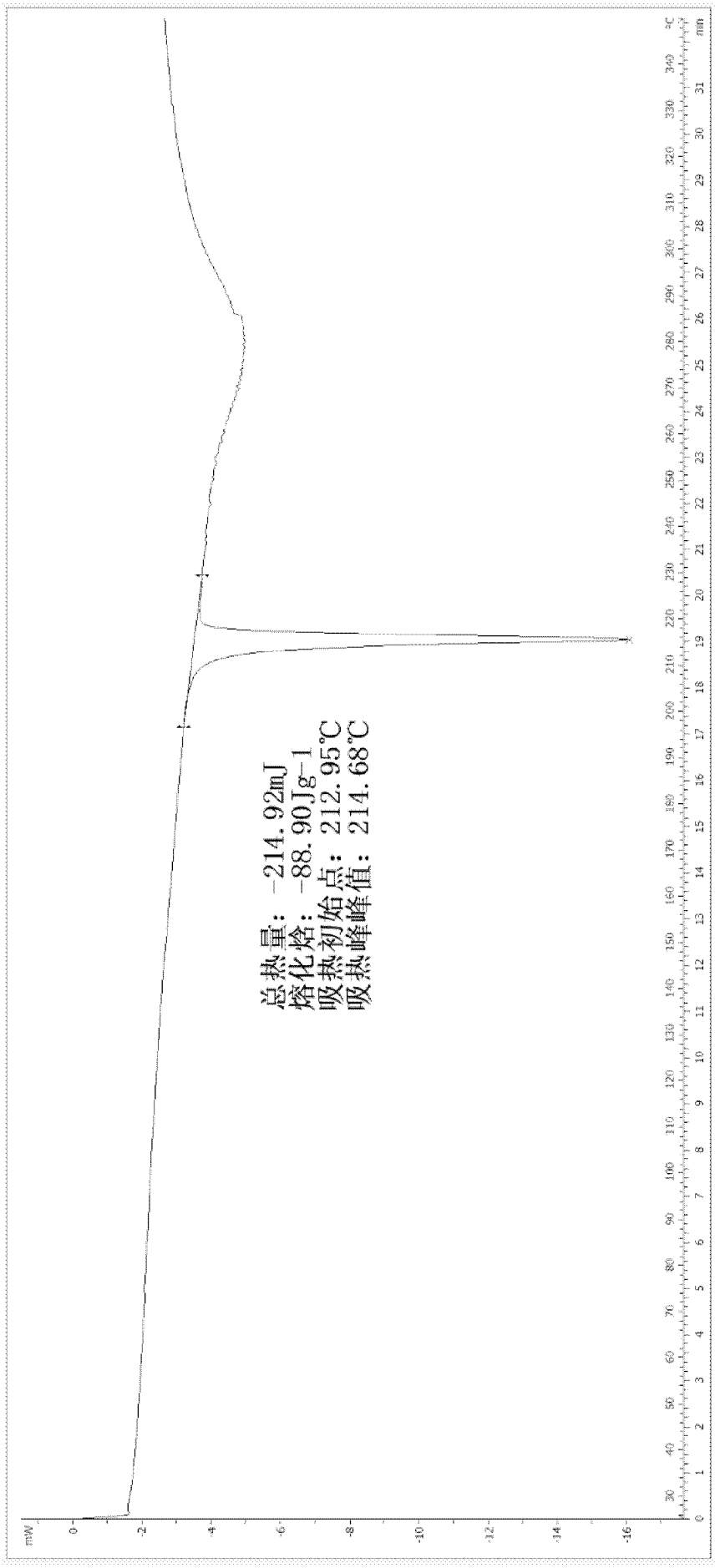


图22

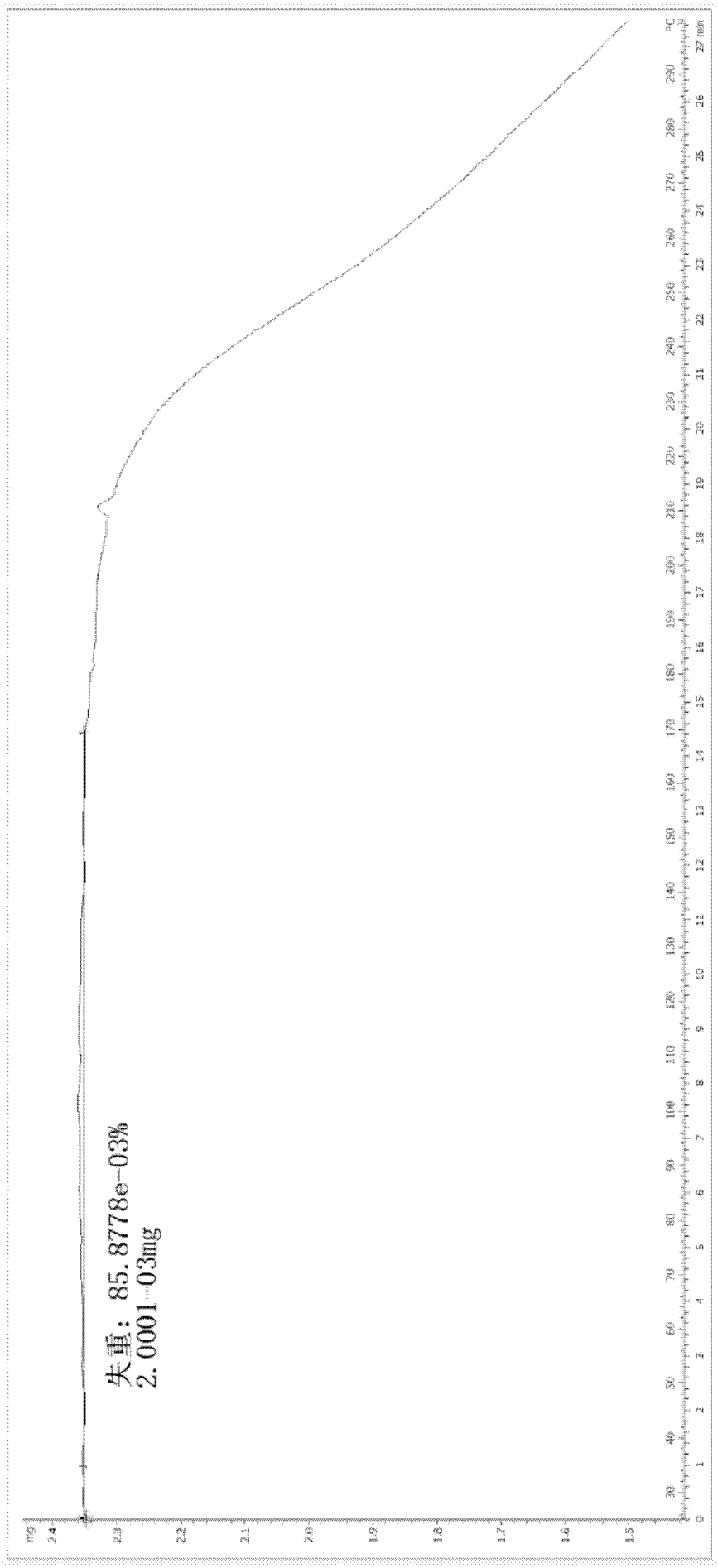


图23

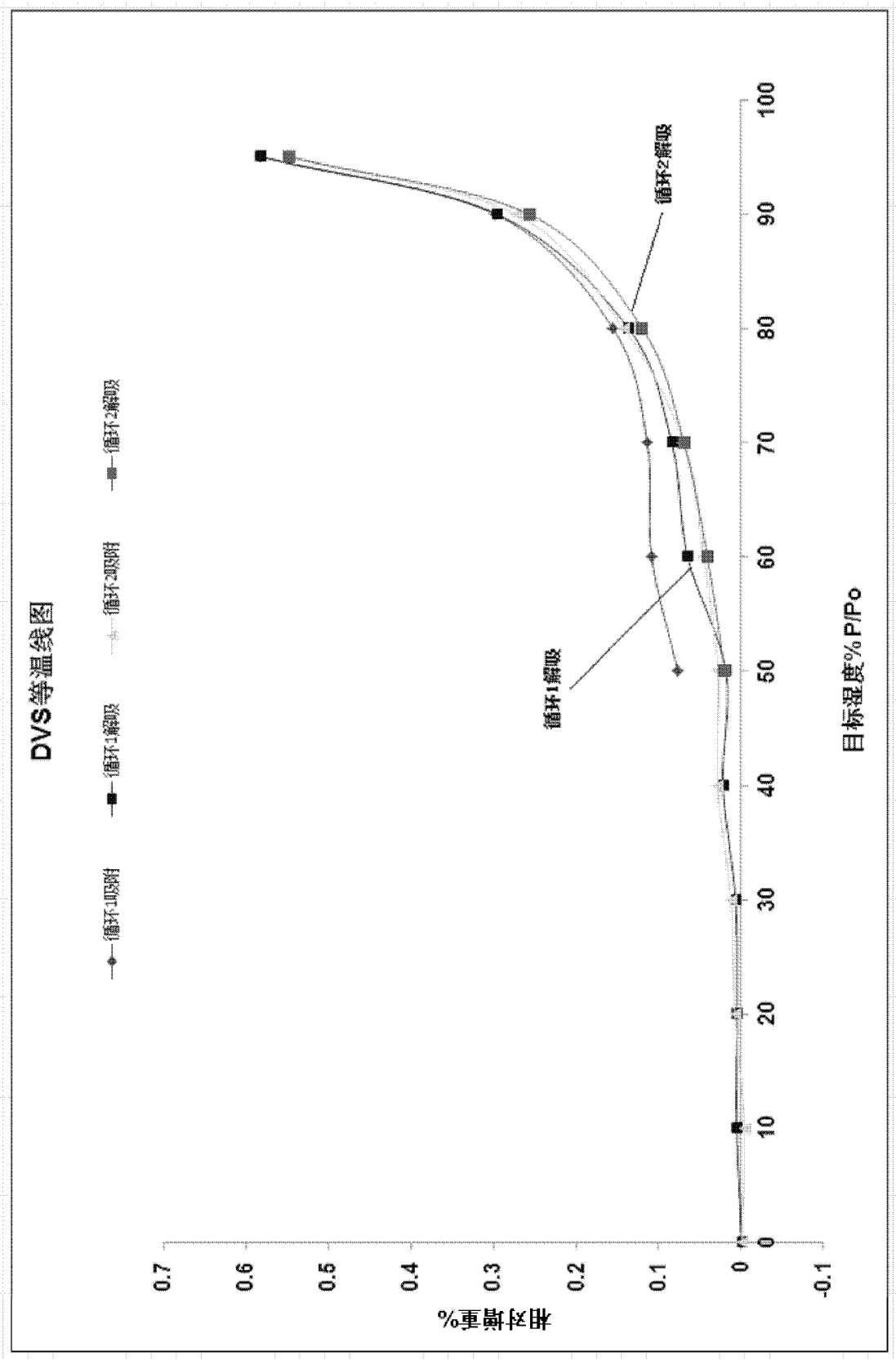

DVS等温线图
循环1吸附
循环1解吸
循环2吸附
循环2解吸
相对增重%
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
-0.1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
目标湿度% P/Po
循环1解吸
循环2解吸

图24

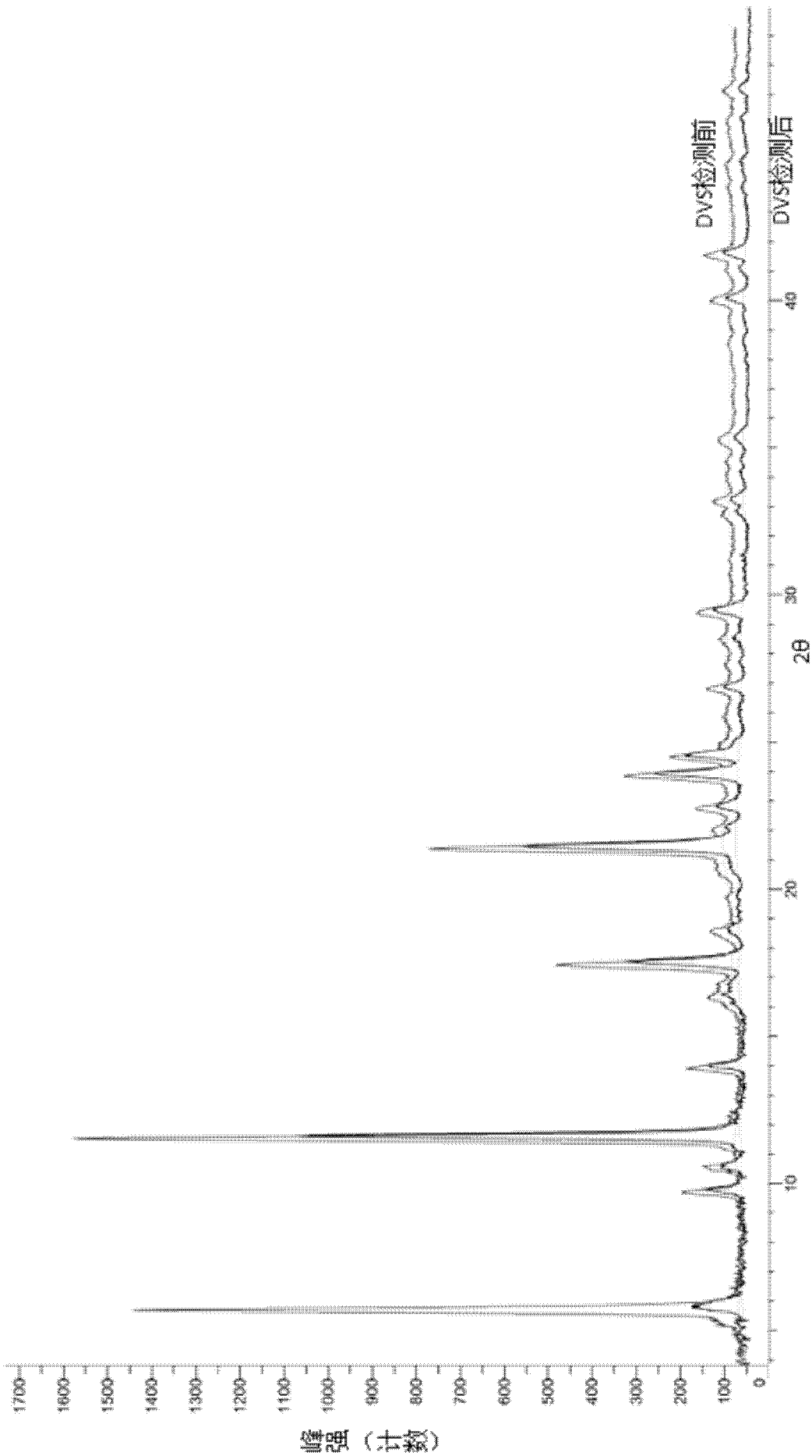


图25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/094170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 7/02(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)

C07D401; A61K31; A61P9; A61P11; A61P7

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; DWPI; SIPOABS; CNTXT; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; 万方, WANFAGN; ISI-WEB OF SCIENCE; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS: 江苏恒瑞医药股份有限公司, 江苏恒瑞医药有限公司, 马亚辉, 张浩宇, 韩龙, 邵启云, 杜振兴, 王捷, 冯君, 贺峰, 结构式（I）, 晶体, 晶型, 结晶, crystal, crystallization

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018041122 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 08 March 2018 (2018-03-08) description, page 30, compound 108 and page 125, lines 22-33	1-15
A	CN 107793396 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 13 March 2018 (2018-03-13) entire document	1-15

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 August 2019	**20 September 2019**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing** **100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/094170

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

[1] I: claims 1, 2 and 10-15 (in part) relate to form A of a compound of formula (I), a preparation method and pharmaceutical composition thereof, and a preparation and pharmaceutical use of the pharmaceutical composition;

[2] II: claims 3 and 10-15 (in part) relate to form B of a compound of formula (I), a preparation method and pharmaceutical composition thereof, and a preparation and pharmaceutical use of the pharmaceutical composition;

[3] III: claims 4 and 10-15 (in part) relate to form C of a compound of formula (I), a preparation method and pharmaceutical composition thereof, and a preparation and pharmaceutical use of the pharmaceutical composition;

[4] IV: claims 5 and 10-15 (in part) relate to form D of a compound of formula (I), a preparation method and pharmaceutical composition thereof, and a preparation and pharmaceutical use of the pharmaceutical composition;

[5] V: claims 6 and 10-15 (in part) relate to form E of a compound of formula (I), a preparation method and pharmaceutical composition thereof, and a preparation and pharmaceutical use of the pharmaceutical composition; and

[6] VI: claims 7-9 and 10-15 (in part) relate to form F of a compound of formula (I), a preparation method and pharmaceutical composition thereof, and a preparation and pharmaceutical use of the pharmaceutical composition.

[7] The same technical feature of the above groups of claims is the compound of formula (I). However, the compound is disclosed in the prior art WO 2018041122 A1 (description, page 30, compound 108). Therefore, the above groups of claims do not share the same or corresponding special technical feature, are not linked technically, do not belong to a single general inventive concept, and lack unity of invention (PCT Rule 13.1).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☑ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/094170

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2018041122 A1	08 March 2018	AU 2017317988 A1	21 February 2019
		CN 108495850 A	04 September 2018
		BR 112019003557 A2	21 May 2019
		US 2019185464 A1	20 June 2019
		EP 3486242 A1	22 May 2019
		CA 3031592 A1	08 March 2018
		KR 20190040037 A	16 April 2019
		IN 201917003243 A	24 May 2019
CN 107793396 A	13 March 2018	None	

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2019/094170

A. 主题的分类

C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 7/02(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)

C07D401; A61K31; A61P9; A61P11; A61P7

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;DWPI;SIPOABS;CNTXT;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;万方;ISI-Web of Science;STN-REGISTRY;STN-CAPLUS：江苏恒瑞医药股份有限公司，江苏恒瑞医药有限公司，马亚辉，张浩宇，韩龙，邵启云，杜振兴，王捷，冯君，贺峰，结构式（I），晶体，晶型，结晶，crystal，crystallization

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
A	WO 2018041122 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2018年 3月 8日 (2018-03-08) 说明书第30页化合物108，第125页第22-33行	1-15
A	CN 107793396 A (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2018年 3月 13日 (2018-03-13) 全文	1-15

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2019年 8月 26日	2019年 9月 20日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 李洪雪 电话号码 （86-512）88996520

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/094170

第III栏　缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

[1] I：权利要求1、2、10-15（部分），涉及式（I）化合物的A晶型，其制备方法、药物组合物、药物组合物的制备方法及制药用途；

[2] II：权利要求3、10-15（部分），涉及式（I）化合物的B晶型，其制备方法、药物组合物、药物组合物的制备方法及制药用途；

[3] III：权利要求4、10-15（部分），涉及式（I）化合物的C晶型，其制备方法、药物组合物、药物组合物的制备方法及制药用途；

[4] IV：权利要求5、10-15（部分），涉及式（I）化合物的D晶型，其制备方法、药物组合物、药物组合物的制备方法及制药用途；

[5] V：权利要求6、10-15（部分），涉及式（I）化合物的E晶型，其制备方法、药物组合物、药物组合物的制备方法及制药用途；

[6] VI：权利要求7-9、10-15（部分），涉及式（I）化合物的F晶型，其制备方法、药物组合物、药物组合物的制备方法及制药用途。

[7] 以上各组权利要求之间的相同技术特征为式（I）化合物，然而该化合物已经被现有技术WO2018041122A1公开（说明书第30页化合物108），因而以上各组发明之间没有相同或相应的特定技术特征，不存在技术关联，不属于一个总的发明构思，不满足PCT细则13.1规定的发明单一性的要求。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☑ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

对异议的意见

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/094170

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	2018041122	A1	2018年 3月 8日	AU	2017317988	A1	2019年 2月 21日
				CN	108495850	A	2018年 9月 4日
				BR	112019003557	A2	2019年 5月 21日
				US	2019185464	A1	2019年 6月 20日
				EP	3486242	A1	2019年 5月 22日
				CA	3031592	A1	2018年 3月 8日
				KR	20190040037	A	2019年 4月 16日
				IN	201917003243	A	2019年 5月 24日
CN	107793396	A	2018年 3月 13日		无		