

(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
2017 年 2 月 23 日 (23.02.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/028762 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 213/70 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
C07D 213/24 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/095150

(22) 国际申请日: 2016 年 8 月 14 日 (14.08.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510501223.0 2015 年 8 月 14 日 (14.08.2015) CN
201610051054.X 2016 年 1 月 25 日 (25.01.2016) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省东莞市松山湖科技产业园区, Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 朱文民 (ZHU, Wenmin); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 刘地发 (LIU, Difa); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 许国彬 (XU, Guobin); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 区锦旺 (OU, Jinwang); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号

东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 樊玉平 (FAN, Yuping); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: CRYSTAL FORM OF NAPHTHALENE CYCLIC COMPOUND

(54) 发明名称: 一种萘环化合物的晶型

(57) Abstract: The present invention provides a crystal form of a naphthalene cyclic compound, belonging to the field of medicinal chemistry. The crystal form is a crystal form 1, a crystal form 2, a crystal form 3, a crystal form 4, a crystal form 5, a crystal form 6, a crystal form 7, a crystal form 8, a crystal form 9, or a crystal form 10, and all kinds of crystal forms have different X-ray powder diffraction characteristic peaks. The crystal form is non-hygroscopic, has better properties in aspects of stability or liquidity and the like, and can be used for preparing medicine for treating hyperuricemia or gout. The present invention also provides a preparation method of each crystal form. Products in different crystal forms can be obtained by using different solvents or operation methods.

(57) 摘要: 本发明提供了一种萘环化合物的晶型, 属于药物化学领域。所述晶型为晶型 1, 晶型 2, 晶型 3, 晶型 4, 晶型 5, 晶型 6, 晶型 7, 晶型 8, 晶型 9, 或晶型 10, 各种晶型具有不同的 X-射线粉末衍射特征峰。所述晶型不吸湿, 在稳定性或流动性等方面具有较好的性质, 可以用于制备治疗高尿酸血症或者痛风的药物。本发明还提供了各种晶型的制备方法, 通过不同的溶剂或操作方法, 可以获得不同的晶型产物。



WO 2017/028762 A1

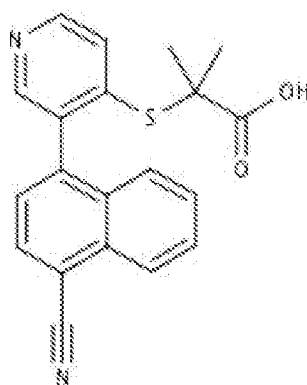
一种萘环化合物的晶型

技术领域

本发明涉及一种用于治疗痛风的萘环化合物的晶型及其制备方法，属于药物化学领域。

背景技术

化合物 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸，本发明中也称为化合物(1)，是一种尿酸盐阴离子转运体 1 抑制剂，可用于治疗高尿酸血症和痛风，其结构如式(1)所示：



(1)。

专利申请 WO2011159839 和 WO2013067425 公开了化合物(1)的制备方法、用途等，但未公开其晶型相关的信息。因药物多晶型是药品研发中的常见现象，是影响药品质量的重要因素。同一药物的不同晶型在外观、流动性、溶解度、储存稳定性、生物利用度等理化性质方面可能会有显著不同，可能存在极大差异，会对药物的储存转移、应用、稳定性、疗效等产生不同的影响；为了得到有效的利于药物制剂的晶型，需要对药物的结晶行为进行全面的考察，以得到满足生产要求的晶型。

发明内容

发明概述

本发明提供了化合物(1)的新晶型及其制备方法。

术语定义

术语“包含”或“包括”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

术语“晶型”用来描述固体化合物的存在状态，描述晶体内部的离子、原子或分子组成、对称性质与周期排列规律的多种参量集合体。

术语“相对强度”是指将归属于某一晶型的一组衍射峰中的第一强峰的强度定义为 100%时，其它峰的

强度与第一强峰的强度的比值。

在本发明的上下文中，X-射线粉末衍射图中的 2θ (又称 2θ 或衍射峰)值均以度($^{\circ}$)为单位。

当提及图谱和/或图中数据，术语“衍射峰”是指本领域的技术人员不会归属于背景噪音的一个特征。

所述晶型的 X-射线粉末衍射峰，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 或衍射峰的量度有实验误差，在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间，X-射线粉末衍射图谱的 2θ 或衍射峰的量度可能会略有差别，所述实验误差或差别的数值可能是 ± 0.2 个单位或 ± 0.1 个单位或 ± 0.05 个单位，因此所述 2θ 或衍射峰的数值不能视为绝对的。

所述晶型的差示扫描量热曲线(DSC)有实验误差，在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间，吸热峰的位置和峰值可能会略有差别，实验误差或差别的数值可能小于等于 5°C ，或小于等于 4°C ，或小于等于 3°C ，或小于等于 2°C ，或小于等于 1°C ，因此所述 DSC 吸热峰的峰位置或峰值的数值不能视为绝对的。

所述晶型的热重分析(TGA)有实验误差，在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间，失重温度和失重的量可能会略有差别，实验误差或差别的数值可能是大约 ± 0.1 个单位，大约 ± 0.05 个单位，或者大约 ± 0.01 个单位，因此所述失重温度和失重的量的数值不能视为绝对的。

在本发明上下文中，无论是否使用“大约”或“约”等字眼，所有在此公开了的数字均为近似值。每一个数字的数值有可能会出现 1%，2%，或 5% 等差异。

“室温”是指温度在大约 15°C - 32°C 或大约 20°C - 30°C 或大约 23°C - 28°C 或大约 25°C 。

术语“良溶剂”可以是单一溶剂或混合溶剂，指样品在该单一溶剂或混合溶剂中的溶解度大于 1 g/L，或大于 2 g/L，或大于 3 g/L，或大于 4 g/L，或大于 5 g/L，或大于 6 g/L，或大于 7 g/L，或大于 8 g/L，或大于 9 g/L，或大于 10 g/L，或大于 15 g/L，或大于 20 g/L，或大于 30 g/L，或大于 40 g/L，或大于 50 g/L，或大于 60 g/L，或大于 70 g/L，或大于 80 g/L，或大于 100 g/L。在一些实施方案中，样品在良溶剂中的溶解度比不良溶剂大；在一些实施方案中，良溶剂和不良溶剂对样品的溶解度之差大约为 10%，20%，30%，40%，50%，60%，70%，80% 或 90%；在一些实施方案中，良溶剂对样品的溶解度比不良溶剂大，大于 10%，20%，30%，40%，50%，60%，70%，80% 或 90%。

术语“不良溶剂”是指能促进溶液达到过度饱和状态或结晶的溶剂。在一些实施方案中，样品在不良溶剂中的溶解度小于 0.001 g/L，或小于 0.01 g/L，或小于 0.1 g/L，或小于 0.2 g/L，或小于 0.3 g/L，或小于 0.4 g/L，或小于 0.5 g/L，或小于 0.6 g/L，或小于 0.8 g/L，或小于 1 g/L，或小于 2 g/L，或小于 3 g/L，或小于 4 g/L，或小于 5 g/L，或小于 6 g/L，或小于 7 g/L，或小于 8 g/L，或小于 9 g/L，或小于 10 g/L。

发明详述

第一方面，发明人通过研究开发了化合物(1)的新晶型，称为晶型 1。

化合物(1)的晶型 1，具有如下特性：其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.36, 13.89, 17.50, 24.17 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.36, 13.89, 17.51, 19.41, 22.46, 24.17 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.48, 10.36, 13.89, 17.51, 19.41, 20.62, 22.46, 24.17, 28.96, 29.39 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.38, 13.92, 17.54, 24.20, 28.15 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.38, 13.92, 17.54, 19.48, 20.65, 22.51, 24.20, 28.15 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.48, 10.36, 13.89, 14.94, 16.51, 17.51, 19.41, 20.62, 22.46, 24.17, 26.51, 28.96, 29.39, 33.79, 34.85 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.48, 8.30, 10.36, 13.89, 14.94, 16.51, 17.51, 19.41, 20.62, 22.46, 24.17, 25.81, 26.51, 28.96, 29.39, 31.29, 32.4, 33.79, 34.85 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.48, 8.30, 10.36, 12.42, 13.89, 14.94, 15.29, 16.17, 16.51, 17.51, 18.58, 19.41, 20.62, 21.73, 22.46, 24.17, 25.36, 25.81, 26.51, 28.96, 29.39, 31.29, 32.4, 33.79, 34.85 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.48, 8.30, 10.36, 12.42, 13.89, 14.94, 15.29, 16.17, 16.51, 17.51, 18.58, 19.41, 20.62, 21.73, 22.46, 23.76, 24.17, 25.36, 25.81, 26.51, 28.96, 29.39, 30.19, 31.29, 32.0, 32.4, 33.79, 34.85 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图如图 1 所示，其中，在 2θ 为 13.89 度的峰的相对强度大于 50%，或大于 70%，或大于 80%，或大于 90%，或大于 99%。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图如图 1 所示。

所述化合物(1)的晶型 1，还具有如下特性：其差示扫描量热曲线(DSC)在 200°C-220°C 处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的差示扫描量热曲线(DSC)在 205°C-215°C 处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的差示扫描量热曲线(DSC)在 209°C-213°C 处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的差示扫描量热曲线(DSC)在 210°C-212°C 处具有吸热峰，吸热峰峰顶值

为 212℃。在一些实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的差示扫描量热曲线(DSC)如图 2 所示。

一个实施方案中，化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图如图 3 所示。

对本发明所述晶型 1 进行研究，发现晶型 1 不吸湿，在稳定性、流动性方面均具有良好的性能，有利于储存、转移、生产工艺中操作，可用于制备药物制剂。

所述化合物(1)的晶型 1 或制备成盐后可与药学上可接受的辅料，如填充剂，粘合剂，崩解剂，或润滑剂等混合，制备成各种剂型，如片剂，胶囊，颗粒剂等适合的剂型，用于治疗高尿酸血症或痛风等。

第二方面，本发明提供了制备所述化合物(1)的晶型 1 的方法。

一种制备晶型 1 的方法包括：化合物(1)与第一溶剂混合，在一定温度搅拌，然后分离固体，得到晶型 1。所述第一溶剂为甲基叔丁基醚、环己烷、正庚烷、异丙醚、或四氢呋喃；或所述第一溶剂为甲醇与甲基叔丁基醚(MTBE)、环己烷、乙酸异丙酯、或正庚烷的混合溶剂；或所述第一溶剂为四氢呋喃与正己烷或环己烷的混合溶剂。所述温度为室温至溶剂的回流温度。所述搅拌的时间为 0.5 小时-6 小时。

在一些实施方案中，化合物(1)与甲基叔丁基醚、环己烷、正庚烷、异丙醚、或四氢呋喃混合，在室温搅拌 3 小时-5 小时，然后分离固体，除去溶剂，得到晶型 1。

在一些实施方案中，化合物(1)在甲醇与 MTBE、环己烷、乙酸异丙酯、或正庚烷的混合溶剂中，在一定温度搅拌 1 小时-5 小时，分离固体，得到晶型 1。

另一方面，一种制备晶型 1 的方法包括：化合物(1)与第二溶剂混合，加热使其完全溶解，然后降温至 -10℃到室温的任意温度，析晶，分离固体，得到晶型 1。所述第二溶剂为乙二醇二甲醚，甲醇，乙醇，异丙醇，乙腈，丙酮，水，甲苯，或其组合。

在一些实施方案中，所述第二溶剂为乙二醇二甲醚与甲醇、丙酮、水、或甲苯的混合溶剂。

在一些实施方案中，所述第二溶剂为水与甲醇的混合溶剂，或水与丙酮的混合溶剂。

在一些实施方案中，所述第二溶剂为甲醇，乙醇，异丙醇或乙腈。

另一方面，一种制备晶型 1 的方法包括：化合物(1)溶解于乙二醇二甲醚，然后与第一不良溶剂混合，搅拌析晶，分离固体，得到晶型 1；所述第一不良溶剂为正庚烷或乙酸异丙酯。

另一方面，一种制备晶型 1 的方法包括：化合物(1)溶于第三溶剂中，然后加入第二不良溶剂，敞口使溶剂挥发至干，得到晶型 1。所述第三溶剂为乙二醇二甲醚，甲醇，乙醇，乙腈，乙酸乙酯，异丙醇。所述第二不良溶剂为水，二氯甲烷，甲基叔丁基醚，甲苯，乙腈，正己烷，乙酸乙酯，丙酮，或异丙醇。

在一些实施方案中，所述第三溶剂为乙二醇二甲醚，所述第二不良溶剂为水，二氯甲烷，甲基叔丁基醚，或甲苯。在一些实施方案中，所述第三溶剂为甲醇，所述第二不良溶剂为水，甲基叔丁基醚，乙腈，二氯甲烷，甲苯，或丙酮。在一些实施方案中，所述第三溶剂为乙醇，所述第二不良溶剂为水，甲苯，正己烷，二氯甲烷，乙酸乙酯，甲基叔丁基醚，丙酮，或异丙醇。在一些实施方案中，所述第三溶剂为异丙

醇, 所述第二不良溶剂为二氯甲烷, 甲基叔丁基醚, 甲苯, 或正己烷。在一些实施方案中, 所述第三溶剂为乙腈, 所述第二不良溶剂为水。在一些实施方案中, 所述第三溶剂为乙酸乙酯, 所述第二不良溶剂为二氯甲烷。

第三方面, 本发明提供了化合物(1)的新晶型, 称为晶型 3。

化合物(1)的晶型 3, 具有如下特性: 其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.41, 13.13, 13.89, 15.27, 16.58, 20.06, 24.17 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中, 化合物(1)的晶型 3 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.41, 13.13, 13.89, 15.27, 16.58, 17.57, 19.16, 20.06, 20.80, 22.31, 24.17 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中, 化合物(1)的晶型 3 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.54, 10.41, 10.88, 13.13, 13.89, 15.27, 16.58, 17.57, 19.16, 20.06, 20.80, 21.31, 22.31, 23.73, 24.17 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中, 化合物(1)的晶型 3 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.54, 10.41, 10.88, 13.13, 13.89, 15.27, 16.58, 17.57, 19.16, 20.06, 20.80, 21.31, 22.31, 24.17, 27.56, 28.34, 29.41, 31.35 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中, 化合物(1)的晶型 3 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 6.89, 7.54, 9.54, 10.41, 10.88, 13.13, 13.89, 15.27, 16.58, 17.57, 19.16, 20.06, 20.80, 21.31, 22.31, 23.05, 23.73, 24.17, 26.32, 27.56, 28.34, 29.41, 31.35, 32.97 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中, 化合物(1)的晶型 3 的 X-射线粉末衍射图如图 4 所示, 其中, 在 2θ 为 16.58 度的峰的相对强度大于 50%, 或大于 70%, 或大于 80%, 或大于 90%, 或大于 99%。

一些实施方案中, 化合物(1)的晶型 3 的 X-射线粉末衍射图如图 4 所示。

对本发明所述晶型 3 进行研究, 发现晶型 3 不吸湿, 在流动性方面均具有良好的性能, 有利于储存、转移、生产工艺中操作, 可用于制备药物制剂。

所述化合物(1)的晶型 3 或制备成盐后可与药学上可接受的辅料, 如填充剂, 粘合剂, 崩解剂, 或润滑剂等混合, 制备成各种剂型, 如片剂, 胶囊, 颗粒剂等适合的剂型, 用于治疗高尿酸血症或痛风等。

第四方面, 本发明提供了所述化合物(1)的晶型 3 的制备方法。

一种制备晶型 3 的方法包括: 化合物(1)溶于乙二醇二甲醚, 然后加入甲基叔丁基醚, 搅拌 3 小时-6 小时, 分离固体, 除去溶剂, 得到晶型 3。

化合物(1)溶于乙二醇二甲醚时, 可以采取加热或超声或其它有利于溶解的方法。

一种制备晶型 3 的方法包括: 化合物(1)溶于乙酸乙酯, 然后加入甲基叔丁基醚, 混合均匀后敞口使溶剂挥发至干, 得到晶型 3。

一种制备晶型 3 的方法包括：化合物(1)与氯仿或异丙醇混合，加热，形成溶液，再滴加甲基叔丁基醚；然后搅拌或降温搅拌至固体析出，搅拌析晶 0.1 小时-12 小时，分离固体，除去溶剂，得到晶型 3 产物。

第五方面，本发明提供了化合物(1)的新晶型，称为晶型 4。

化合物(1)的晶型 4，具有如下特性：其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.79, 13.20, 13.85, 15.94, 17.46, 20.32, 23.06, 28.68 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 4 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.79, 11.35, 13.20, 13.85, 15.94, 17.46, 19.81, 20.32, 20.72, 21.66, 22.70, 23.06, 25.56, 28.68 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 4 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.79, 11.35, 13.20, 13.85, 15.94, 16.47, 17.07, 17.46, 19.81, 20.32, 20.72, 21.66, 22.70, 23.06, 24.03, 25.56, 27.91, 28.68, 29.64, 32.44 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 4 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 8.00, 9.79, 11.35, 12.05, 13.20, 13.85, 15.94, 16.47, 17.07, 17.46, 18.79, 19.81, 20.32, 20.72, 21.66, 22.12, 22.70, 23.06, 24.03, 24.50, 25.56, 27.91, 28.68, 29.64, 32.44, 35.22 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 4 的 X-射线粉末衍射图如图 5 所示，其中，在 2θ 为 23.06 度的峰的相对强度大于 50%，或大于 70%，或大于 80%，或大于 90%，或大于 99%。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 4 的 X-射线粉末衍射图如图 5 所示。

所述化合物(1)的晶型 4，还具有如下特性：其差示扫描量热曲线(DSC)在约 200°C-215°C 处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 4 的差示扫描量热曲线(DSC)在约 202°C-213°C 处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 4 的差示扫描量热曲线(DSC)在约 203°C-210°C 处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 208°C。在一些实施方案中，化合物(1)的晶型 4 的差示扫描量热曲线(DSC)如图 6 所示。

对本发明所述晶型 4 进行研究，发现晶型 4 不吸湿，在流动性方面具有良好的性能，但晶型 4 在室温放置一定时间后向晶型 1 转变。所述化合物(1)的晶型 4 或制备成盐后可与药学上可接受的辅料，如填充剂，粘合剂，崩解剂，或润滑剂等混合，制备成各种剂型，如片剂，胶囊，颗粒剂等适合的剂型，用于治疗高尿酸血症或痛风等。

第六方面，本发明提供了所述化合物(1)的晶型 4 的制备方法。

一种制备晶型 4 的方法包括：化合物(1)溶于乙酸乙酯，然后加入甲苯，混合均匀后敞口使溶剂挥发至干，得到晶型 4。

一种制备晶型 4 的方法包括：化合物(1)加热溶于 2-甲基四氢呋喃中，然后在室温下滴加正己烷、环己烷、正庚烷或其组合溶剂，析出固体，搅拌析晶 0.5 小时-8 小时，分离固体，除去溶剂，得到晶型 4 产

物。

第七方面，本发明提供了化合物(1)的新晶型，称为晶型 5。

化合物(1)的晶型 5，具有如下特性：其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 8.77, 17.55, 19.82, 23.74, 27.33, 35.48 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 5 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 8.77, 11.09, 12.48, 15.38, 16.16, 17.55, 18.89, 19.82, 20.97, 22.22, 23.74, 27.33, 28.88, 35.48 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 5 的 X-射线粉末衍射图如图 7 所示，其中，在 2θ 为 17.55 度的峰的相对强度大于 50%，或大于 70%，或大于 80%，或大于 90%，或大于 99%。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 5 的 X-射线粉末衍射图如图 7 所示。

所述化合物(1)的晶型 5，还具有如下特性：其差示扫描量热曲线(DSC)在约 130°C-155°C 处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 5 的差示扫描量热曲线(DSC)在约 132°C-150°C 处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 5 的差示扫描量热曲线(DSC)在约 132°C-149°C 处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 148.6°C。

对本发明所述晶型 5 进行研究，发现晶型 5 也不吸湿，在稳定性、流动性等方面均具有良好的性能，有利于储存、转移、生产工艺中操作，可用于制备药物制剂。

所述化合物(1)的晶型 5 或制备成盐后可与药学上可接受的辅料，如填充剂，粘合剂，崩解剂，或润滑剂等混合，制备成各种剂型，如片剂，胶囊，颗粒剂等适合的剂型，用于治疗高尿酸血症或痛风等。

第八方面，本发明提供了所述化合物(1)的晶型 5 的制备方法。

在一些实施方式中，一种制备晶型 5 的方法包括：化合物(1)在 40°C-60°C 溶于乙二醇二甲醚，然后控温 30°C-60°C，加入环己烷，加毕，混合液在 10°C-40°C 搅拌 4 小时-6 小时，分离固体，所得固体除去溶剂，得到晶型 5。

在一些实施方式中，一种制备晶型 5 的方法包括：化合物(1)与氯仿混合，加热形成溶液，然后在室温下滴加环己烷，有固体析出，继续搅拌 0.5 小时-8 小时，然后分离固体，除去溶剂，得到晶型 5 产物。

第九方面，本发明提供了所述化合物(1)的单钠盐、单钠盐的晶型 A。所述化合物(1)的单钠盐的晶型 A 具有如下特性：其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.15, 13.04, 15.42, 16.88, 20.07, 21.86, 24.62, 26.69, 31.11, 34.47 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.15, 12.19, 13.04, 15.42, 15.64, 16.88, 18.67, 19.23, 20.07, 21.86, 22.93, 23.57, 24.62, 25.81, 26.69, 27.13, 28.72, 29.23,

31.11, 34.47 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中, 化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.10, 10.15, 12.19, 13.04, 15.42, 15.64, 16.88, 18.67, 19.23, 20.07, 20.91, 21.43, 21.86, 22.52, 22.93, 23.57, 24.62, 25.81, 26.69, 27.13, 28.72, 29.23, 29.59, 31.11, 31.69, 32.97, 34.47 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中, 化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 5.15, 7.10, 10.15, 12.19, 13.04, 14.24, 15.42, 15.64, 16.88, 18.25, 18.67, 19.23, 20.07, 20.55, 20.91, 21.43, 21.86, 22.52, 22.93, 23.57, 24.62, 25.81, 26.69, 27.13, 27.63, 28.72, 29.23, 29.59, 31.11, 31.69, 32.00, 32.41, 32.97, 34.47, 39.05 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中, 化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图如图 8 所示, 其中, 在 2θ 为 13.04 度的峰的相对强度大于 50%, 或大于 70%, 或大于 80%, 或大于 90%, 或大于 99%。

一些实施方案中, 化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图如图 8 所示。

所述化合物(1)的单钠盐的晶型 A, 还具有如下特性: 其差示扫描量热曲线(DSC)在 100°C-125°C 处具有吸热峰和 165°C-195°C 处有吸热峰。在一具体实施方案中, 化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的差示扫描量热曲线(DSC)在 105°C-120°C 处具有吸热峰和 170°C-190°C 处具有吸热峰。在一具体实施方案中, 化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的差示扫描量热曲线(DSC)在 110°C-120°C 处具有吸热峰, 吸热峰峰顶值为 120°C, 在 175°C-190°C 处具有吸热峰, 吸热峰峰顶值为 186°C。在一些实施方案中, 化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的差示扫描量热曲线(DSC)如图 9 所示。

对本发明所述化合物(1)的单钠盐的晶型 A 进行研究, 发现化合物(1)的单钠盐的晶型 A 在水中具有较好的溶解度, 且晶型 A 不吸湿, 在稳定性、流动性等方面均具有良好的性能, 有利于储存、转移、生产工艺中操作, 可用于制备药物制剂。

所述化合物(1)的单钠盐的晶型 A 可与药学上可接受的辅料, 如填充剂, 粘合剂, 崩解剂, 或润滑剂等混合, 制备成各种剂型, 如片剂, 胶囊, 颗粒剂等适合的剂型, 用于治疗高尿酸血症或痛风等。

第十方面, 本发明提供了所述化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的制备方法。

一种制备化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的方法包括: 化合物(1)的单钠盐溶于水, 然后加入氯化钠固体, 在室温搅拌 3 小时-15 小时, 然后分离固体, 所得固体除去残余溶剂, 得到晶型 A, 其中, 氯化钠与水的质量比为不高于 20%。在一些实施方式中, 其中, 氯化钠与水的质量比为 1%-10%。在一些实施方式中, 其中, 氯化钠与水的质量比为 1%-5%。在一些实施方式中, 其中, 氯化钠与水的质量比为 5%-10%。

第十一方面, 本发明提供了所述化合物(1)的新晶型, 称为晶型 6。所述化合物(1)的晶型 6 具有如下特性: 其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 13.84, 14.52, 16.01, 18.41, 18.82, 21.30, 22.00, 24.37, 25.36 度的位

置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 6 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.30, 10.57, 13.84, 14.52, 16.01, 17.08, 17.45, 18.41, 18.82, 19.76, 20.12, 21.30, 22.00, 23.49, 24.37, 25.36, 32.49, 39.23 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 6 的 X-射线粉末衍射图如图 10 所示。

化合物(1)的晶型 6 还具有如下特性：其差示扫描量热曲线(DSC)在 130℃-150℃处具有吸热峰和 210℃-220℃处有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 6 的差示扫描量热曲线(DSC)在 135℃-145℃处具有吸热峰和 215℃-219℃处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 6 的差示扫描量热曲线(DSC)在 140℃-145℃处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 144℃，在 215℃-219℃处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 218℃。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 6 的差示扫描量热曲线(DSC)如图 11 所示。

化合物(1)的晶型 6 还具有如下特性：其热重分析曲线(TGA)显示在 100℃-150℃有失重，失重量约为 8%-10%。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 6 的热重分析曲线(TGA)显示在 100℃-150℃有失重，失重量约为 10%。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 6 的热重分析曲线(TGA)如图 12 所示。

对本发明所述晶型 6 进行研究，晶型 6 不吸湿，在稳定性和流动性等方面均具有良好的性能，有利于储存、转移、生产工艺中操作，可用于制备药物制剂。

所述化合物(1)的晶型 6 或制备成盐后可与药学上可接受的辅料，如填充剂，粘合剂，崩解剂，或润滑剂等混合，制备成各种剂型，如片剂，胶囊，颗粒剂等适合的剂型，用于治疗高尿酸血症或痛风等。

第十二方面，本发明提供了所述化合物(1)的晶型 6 的制备方法。

一种制备晶型 6 的方法包括：化合物(1)与冰醋酸混合，加热回流，然后向所得混合液加入水，将混合液降温至有固体析出，保温搅拌；然后将混合液降温至室温，保温搅拌；分离固体并除去溶剂，得到晶型 6 产物。

第十三方面，本发明提供了所述化合物(1)的新晶型，称为晶型 7。所述化合物(1)的晶型 7 具有如下特性：其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.30, 13.83, 14.87, 16.06, 18.06, 19.76, 21.03, 23.02, 24.18, 25.25 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 7 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 8.25, 10.30, 13.83, 14.87, 16.06, 16.97, 18.06, 19.76, 20.31, 20.67, 21.03, 23.02, 24.18, 25.25, 28.43, 29.06, 31.66 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 7 的 X-射线粉末衍射图如图 13 所示，其中，在 2θ 为 13.83 度的峰的相对强度大于 50%，或大于 70%，或大于 80%，或大于 90%，或大于 99%。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 7 的 X-射线粉末衍射图如图 13 所示。

化合物(1)的晶型 7 还具有如下特性：其差示扫描量热曲线(DSC)在 215℃-225℃处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 7 的差示扫描量热曲线(DSC)在 215℃-219℃处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 217℃。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 7 的差示扫描量热曲线(DSC)如图 14 所示。

化合物(1)的晶型 7 还具有如下特性：其热重分析曲线(TGA)显示在 100℃-150℃有失重，失重量约为 0.5%-2%。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 7 的热重分析曲线(TGA) 显示在 100℃-150℃有失重，失重量约为 1.8%。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 7 的热重分析曲线(TGA)如图 15 所示。

对本发明所述晶型 7 进行研究，发现晶型 7 不吸湿，易于过滤分离，在稳定性、流动性等方面均具有良好的性能，有利于储存、转移、生产工艺中操作，可用于制备药物制剂。

所述化合物(1)的晶型 7 或制备成盐后可与药学上可接受的辅料，如填充剂，粘合剂，崩解剂，或润滑剂等混合，制备成各种剂型，如片剂，胶囊，颗粒剂等适合的剂型，用于治疗高尿酸血症或痛风等。

第十四方面，本发明提供了所述化合物(1)的晶型 7 的制备方法。

一种制备晶型 7 的方法包括：化合物(1)与冰醋酸混合，加热回流；然后向所得混合液中加入水，降温至室温或者降温至 0℃-5℃，保温搅拌；分离固体并除去溶剂，得到晶型 7 产物。

第十五方面，本发明提供了所述化合物(1)的新晶型，称为晶型 8。所述化合物(1)的晶型 8 具有如下特性：其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.26, 13.83, 14.31, 19.08, 19.46, 20.14, 21.91, 23.87, 24.19, 29.10 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 8 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.52, 10.26, 13.83, 14.31, 15.01, 16.06, 16.91, 17.48, 18.61, 19.08, 19.46, 20.14, 21.91, 22.49, 23.87, 24.19, 29.10 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 8 的 X-射线粉末衍射图如图 16 所示。

化合物(1)的晶型 8 还具有如下特性：其差示扫描量热曲线(DSC)在 206℃-215℃处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 8 的差示扫描量热曲线(DSC)在 207℃-212℃处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 210.5℃。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 8 的差示扫描量热曲线(DSC)如图 17 所示。

化合物(1)的晶型 8 还具有如下特性：其热重分析曲线(TGA)显示在 100℃-150℃有失重，失重量约为 2.5%-4.5%。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 8 的热重分析曲线(TGA) 显示在 100℃-150℃有失重，失重量约为 4%。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 8 的热重分析曲线(TGA)如图 18 所示。

对本发明所述晶型 8 进行研究，发现晶型 8 不吸湿，在流动性等方面均具有良好的性能，有利于储存、转移、生产工艺中操作，可用于制备药物制剂。

所述化合物(1)的晶型 8 或制备成盐后可与药学上可接受的辅料，如填充剂，粘合剂，崩解剂，或润滑剂等混合，制备成各种剂型，如片剂，胶囊，颗粒剂等适合的剂型，用于治疗高尿酸血症或痛风等。

第十六方面，本发明提供了所述化合物(1)的晶型 8 的制备方法。

一种制备晶型 8 的方法包括：化合物(1)溶于氯仿，然后加入正庚烷或环己烷或其混合物，析出固体，搅拌析晶，然后分离固体，除去溶剂，得到晶型 8 产物。

第十七方面，本发明提供了所述化合物(1)的新晶型，称为晶型 9。所述化合物(1)的晶型 9 具有如下特性：其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.97, 12.66, 15.56, 16.54, 17.69, 18.31, 21.80, 25.14, 25.67 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 9 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.97, 12.66, 14.92, 15.56, 16.54, 17.69, 18.31, 19.19, 20.77, 21.80, 22.84, 25.14, 25.67, 27.36, 30.12 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 9 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 6.79, 9.97, 12.66, 13.54, 14.92, 15.56, 16.54, 17.32, 17.69, 18.31, 19.19, 19.79, 20.77, 21.80, 22.84, 24.27, 25.14, 25.67, 26.23, 27.36, 27.94, 28.60, 29.61, 30.12 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 9 的 X-射线粉末衍射图如图 19 所示，其中，在 2θ 为 12.66 度的峰的相对强度大于 50%，或大于 70%，或大于 80%，或大于 90%，或大于 99%。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 9 的 X-射线粉末衍射图如图 19 所示。

化合物(1)的晶型 9 还具有如下特性：其差示扫描量热曲线(DSC)在 155°C-175°C 处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 9 的差示扫描量热曲线(DSC)在 155°C-170°C 处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 165°C。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 9 的差示扫描量热曲线(DSC)如图 20 所示。

化合物(1)的晶型 9 还具有如下特性：其热重分析曲线(TGA)显示在 100°C-150°C 有失重，失重量约为 5%-7%。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 9 的热重分析曲线(TGA)显示在 100°C-150°C 有失重，失重量约为 6.6%。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 9 的热重分析曲线(TGA)如图 21 所示。

对本发明所述晶型 9 进行研究，发现晶型 9 不吸湿，在流动性等方面均具有良好的性能，有利于储存、转移、生产工艺中操作，可用于制备药物制剂。

所述化合物(1)的晶型 9 或制备成盐后可与药学上可接受的辅料，如填充剂，粘合剂，崩解剂，或润滑剂等混合，制备成各种剂型，如片剂，胶囊，颗粒剂等适合的剂型，用于治疗高尿酸血症或痛风等。

第十八方面，本发明提供了所述化合物(1)的晶型 9 的制备方法。

一种制备晶型 9 的方法包括：化合物(1)溶于 N,N-二甲基甲酰胺中，加入甲基叔丁基醚至固体析出，降温至 -5°C-5°C 搅拌析晶，然后分离固体，除去溶剂，得到晶型 9 产物。

第十九方面，本发明提供了所述化合物(1)的新晶型，称为晶型 10。所述化合物(1)的晶型 10 具有如

下特性：其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.38, 13.44, 13.95, 16.31, 17.62, 20.48, 22.50, 22.86, 24.26 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 10 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.90, 10.38, 13.44, 13.95, 16.02, 16.31, 16.58, 16.96, 17.62, 20.48, 22.50, 22.86, 24.26, 25.79, 32.20 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 10 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.49, 8.22, 9.90, 10.38, 11.17, 13.44, 13.95, 15.06, 16.02, 16.31, 16.58, 16.96, 17.62, 19.78, 20.48, 22.50, 22.86, 24.26, 25.79, 32.20 度的位置有衍射峰。

一些实施方案中，化合物(1)的晶型 10 的 X-射线粉末衍射图如图 22 所示。

化合物(1)的晶型 10 还具有如下特性：其差示扫描量热曲线(DSC)在 209℃-215℃处具有吸热峰。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 10 的差示扫描量热曲线(DSC)在 209℃-212℃处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 211.5℃。在一具体实施方案中，化合物(1)的晶型 10 的差示扫描量热曲线(DSC)如图 23 所示。

对本发明所述晶型 10 进行研究，发现晶型 10 不吸湿，在稳定性、流动性等方面均具有良好的性能，有利于储存、转移、生产工艺中操作，可用于制备药物制剂。

所述化合物(1)的晶型 10 或制备成盐后可与药学上可接受的辅料，如填充剂，粘合剂，崩解剂，或润滑剂等混合，制备成各种剂型，如片剂，胶囊，颗粒剂等适合的剂型，用于治疗高尿酸血症或痛风等。

第二十方面，本发明提供了所述化合物(1)的晶型 10 的制备方法。

一种制备晶型 10 的方法包括：化合物(1)与四氢呋喃、异丙醇、二氧六环或其组合溶剂混合，加热，形成溶液，室温下向溶液中加入甲基叔丁基醚、环己烷、正己烷、正庚烷、乙酸异丙酯或其混合溶剂至有固体析出，室温搅拌 0.1 小时-12 小时，然后分离固体，除去溶剂，得到晶型 10 产物。

附图说明

图 1 示化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图。

图 2 示化合物(1)的晶型 1 的差示扫描量热曲线图(DSC)。

图 3 示一种实施方案中化合物(1)的晶型 1 的 X-射线粉末衍射图。

图 4 示化合物(1)的晶型 3 的 X-射线粉末衍射图。

图 5 示化合物(1)的晶型 4 的 X-射线粉末衍射图。

图 6 示化合物(1)的晶型 4 的差示扫描量热曲线图(DSC)。

图 7 示化合物(1)的晶型 5 的 X-射线粉末衍射图。

图 8 示化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的 X-射线粉末衍射图。

图 9 示化合物(1)的单钠盐的晶型 A 的差示扫描量热曲线图(DSC)。

图 10 示化合物(1)的晶型 6 的 X-射线粉末衍射图。

图 11 示化合物(1)的晶型 6 的差示扫描量热曲线图(DSC)。

图 12 示化合物(1)的晶型 6 的热重分析曲线图。

图 13 示化合物(1)的晶型 7 的 X-射线粉末衍射图。

图 14 示化合物(1)的晶型 7 的差示扫描量热曲线图(DSC)。

图 15 示化合物(1)的晶型 7 的热重分析曲线图(TGA)。

图 16 示化合物(1)的晶型 8 的 X-射线粉末衍射图。

图 17 示化合物(1)的晶型 8 的差示扫描量热曲线图(DSC)。

图 18 示化合物(1)的晶型 8 的热重分析曲线图(TGA)。

图 19 示化合物(1)的晶型 9 的 X-射线粉末衍射图。

图 20 示化合物(1)的晶型 9 的差示扫描量热曲线图(DSC)。

图 21 示化合物(1)的晶型 9 的热重分析曲线图(TGA)。

图 22 示化合物(1)的晶型 10 的 X-射线粉末衍射图。

图 23 示化合物(1)的晶型 10 的差示扫描量热曲线图(DSC)。

具体实施方式

为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案，下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过现有技术的方法制备或者通过本发明所描述的方法制备而得。

本发明中，℃表示摄氏度，g 表示克，mL 表示毫升。

仪器参数

除非参数中另行规定，以下所有分析都在室温下进行。

X-射线粉末衍射(XRPD)

使用配有具有 120°的 2 θ 范围的x'celerator 检测器进行X-射线粉末衍射(XRPD)分析。使用Cu-K α 辐射在 2 θ 为 3°开始以 0.0167 2 θ 分辨率收集实时数据。将管电压和安培数分别设定为 45 kV 和 40 mA。防散射狭缝设定为 6.6 mm，发散狭缝为 1 度。显示 3°-40° 2 θ 的图案。取适量的晶型样品置于零背景样品架圆形凹槽处，用干净的载玻片轻压，得到一个平整的平面，并将零背景样品架固定，即得，将样品置于自动进样装置上，依次进样。使用硅参考标样进行仪器校准。在SSCI,Inc.根据cGMP规格收集实验XRPD图。在X-射线粉末衍射图中，纵坐标为用计数(counts)表示的衍射强度，横坐标为用度(°)表示的衍射角 2 θ 。

差示扫描量热法(DSC)

使用 TA Instruments 差示扫描量热计 Q2000 进行差示扫描量热法(DSC)。将样品放入铝 DSC 盘中并精确记录重量。该盘用盖子覆盖,然后压接。将样品池在 25℃下平衡并在氮气吹扫下以 10℃/min 的速率加热至 300℃的最终温度。使用铟金属作为校准标样。在 DSC 图中,横坐标表示温度(Temperature,℃),纵坐标表示单位质量的物质放出的热流量(Heat Flow, W/g)。

热重分析法(TGA)

使用热重分析仪 Q500 进行热重分析,将适量样品放置在铂样品盘中,在氮气氛下,以 10℃/分钟速率升温,温度范围为 25℃至 300℃。在 TGA 图中,横坐标表示温度(Temperature,℃),纵坐标表示质量百分数(Weight, %)。

实施例 1

将化合物(1) 0.3 克加入到 10 mL 甲基叔丁基醚中,室温搅拌打浆 4 小时;过滤,所得固体在 50℃真空干燥至干,得到固体 0.24 g,检测固体,为晶型 1,参见图 1 和图 2。

用环己烷、正庚烷或异丙醚 10 mL 替代甲基叔丁基醚,同样操作获得晶型 1 产物。

实施例 2

将化合物(1) 0.3 克加入到 3 mL 四氢呋喃中,室温搅拌打浆 4 小时;过滤,所得固体在 50℃真空干燥至干,得到固体 0.24 g,检测,为晶型 1。

实施例 3

化合物(1) 0.4 克加入到 8 mL 甲醇和甲基叔丁基醚的混合溶液(体积比 1:1)中,50℃加热搅拌 4 小时;然后降温至 10℃-20℃,过滤,所得固体在 50℃真空干燥至干,得到固体 0.35 g,检测,为晶型 1。

用体积比为 1:1 的甲醇环己烷混合液、甲醇乙酸异丙酯混合液、甲醇正庚烷混合液 8 mL 替代甲醇和甲基叔丁基醚的混合溶液,同样操作,得到晶型 1 产物。

用体积比为 1:5 的四氢呋喃正己烷混合液或四氢呋喃环己烷混合液 6 mL 替代甲醇和甲基叔丁基醚的混合溶液,同样操作,得到晶型 1 产物。

实施例 4

化合物(1) 0.5 g 中加入乙二醇二甲醚 1 mL 和甲醇 15 mL,搅拌,升温至 60℃搅拌澄清;然后降温至 0℃,过滤,所得固体在 50℃真空干燥,得到产物 0.38 g,经过检测,为晶型 1。

以乙二醇二甲醚 1 mL 和甲醇 15 mL,或乙二醇二甲醚 3 mL 和丙酮 20 mL,或乙二醇二甲醚 3 mL 和甲苯 20 mL 替代乙二醇二甲醚 1 mL 和甲醇 15 mL,同样操作,得到晶型 1 产物。

实施例 5

化合物(1) 0.5 g 中加入乙二醇二甲醚 2 mL，搅拌溶解；滴加正庚烷 12 mL，固体析出，室温搅拌 4 小时。过滤，所得固体在 50℃真空干燥，得到晶型 1 产物 0.37 g。

以乙酸异丙酯替代正庚烷，同样操作，得到晶型 1 产物。

实施例 6

化合物(1) 4.0 g 中加入 4 mL 水和 40 mL 甲醇，加热回流至完全溶解；然后将混合液缓慢降温至 5℃，搅拌 2 小时后过滤，所得固体在 50℃真空干燥至干，得到晶型 1 产物 3.1 g。

以丙酮或乙二醇二甲醚替代甲醇，同样操作，得到晶型 1 产物。

实施例 7

化合物(1) 0.2 g 中加入甲醇 5 mL，加热回流至完全溶解；然后将溶液降温至 0℃-5℃，析出固体，过滤，所得固体在 50℃真空干燥至干，得到晶型 1 产物 0.15 g。

以乙醇，异丙醇或乙腈替代甲醇，同样操作，得到晶型 1 产物。

实施例 8

将化合物(1) 0.1 g 超声条件下溶于 6 mL 乙醇中，然后加入 6 mL 乙酸乙酯，搅拌 10 分钟，无固体析出。然后将溶液静止敞口置于空气中，溶剂挥发干后，得到干燥粉末 0.1 g，检测确认为晶型 1。

实施例 9

化合物(1) 0.3 g 中加入 10 mL 乙酸异丙酯，室温搅拌打浆 4 小时，过滤，所得固体在 50℃真空干燥至干，得到粉末 0.2 g，经过检测确认，为图 3 所示的晶型 1，参见图 3。

以正己烷替代乙酸异丙酯，同样操作，得到晶型 1 产物。

实施例 10

化合物(1) 0.5 g 与 2 mL 乙二醇二甲醚混合，室温搅拌溶解；滴加甲基叔丁基醚 12 mL，固体析出，室温搅拌 4 小时，然后过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得到产物 0.35 g，经过检测，为晶型 3，参见图 4。

实施例 11

化合物(1) 0.3 g 加入至 3 mL 氯仿中，搅拌，加热至回流，有少量固体不溶，趁热过滤；向所得滤液中滴加甲基叔丁基醚 18 mL，滴毕无固体析出。继续搅拌至固体开始析出，再搅拌 6 小时；然后过滤，所得固体 50℃真空干燥 12 小时，得到晶型 3 产物 0.2 g。

实施例 12

化合物(1) 0.3 g 和 3 mL 异丙醇混合，加热至 85℃使固体溶解。停止加热，反应体系转移至室温下，向溶液中缓慢滴加甲基叔丁基醚 18 mL，滴毕无固体析出。冷却至 0℃，搅拌 1.5 小时有固体析出，继续搅拌 6 小时。然后过滤，所得固体 50℃真空干燥 12 小时，得到晶型 3 产物 0.2 g。

实施例 13

化合物(1) 0.1 g 在超声条件下溶于 8 mL 乙酸乙酯中，加入甲基叔丁基醚 8 mL，室温搅拌 30 分钟，无固体析出。将溶液室温敞口静置于空气中，溶液挥发至干，得到干燥粉末 0.1 g，经过检测确认为晶型 3。

实施例 14

化合物(1) 0.1 g 在超声条件下溶于 8 mL 乙酸乙酯中，加入甲苯 8 mL，室温搅拌 30 分钟，无固体析出。将溶液室温敞口静置于空气中，溶液挥发至干，得到干燥粉末 0.11 g，经过检测确认为晶型 4，参见图 5 和图 6。

实施例 15

化合物(1) 0.25 g 在 40℃-60℃条件下溶于和 3 mL 的 2-甲基四氢呋喃中，然后将溶液降温至 25℃-30℃；向溶液中滴加正己烷 18 mL，有固体析出，加毕继续搅拌 6 小时；然后过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得到晶型 4 产物 0.16 g。

以环己烷或正庚烷替代正己烷，同样操作，也得到晶型 4 产物。

实施例 16

化合物(1) 0.5 g 加入至 4 mL 乙二醇二甲醚中，室温搅拌不溶解，加热至 40℃-60℃。固体溶解后，在 30℃-60℃范围内滴加环己烷 24 mL 至上述体系中，期间有固体析出，滴毕，在 10℃-40℃继续搅拌 4 小时-6 小时，过滤，所得固体在 50℃真空干燥，得到干燥粉末 0.4 g，经过检测确认为晶型 5，参见图 7。

实施例 17

化合物(1) 0.3 g 加入至 3 mL 氯仿中，加热，有部分固体不溶，趁热过滤；室温下向所得滤液中滴加环己烷 18 mL，滴加过程中即有固体析出；加毕，继续搅拌 6 小时；然后过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得到晶型 5 产物 0.17 g。

实施例 18

化合物(1)的单钠盐 10 g 溶解在 100 mL 水中，缓慢加入氯化钠固体 5 g，室温（25℃）搅拌，此过程有固体析出并逐渐增多，搅拌 12h 后过滤，所得固体在 60℃真空干燥，得产物 8.5 g，检测为化合物(1)的单钠盐晶型 A，参见图 8 和图 9。

所得化合物(1)的单钠盐单钠盐晶型 A 以甲基叔丁基醚、环己烷、正己烷、乙酸异丙酯在室温打浆 4 小时，过滤干燥后检测，晶型未见变化，仍然为晶型 A。

实施例 19

化合物(1) 2.0 g 和冰乙酸 12 mL 混合，加热至回流，固体全部溶解。停止加热，向所形成的溶液中分批加入水 3 mL、5 mL、3 mL，体系仍然澄清。搅拌下缓慢降温，当温度为 80℃时有少量固体析出，保温搅拌 3 小时。然后搅拌下降至室温，在室温搅拌析晶 6 小时，过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得到产物 1.6 g，经过检测，为晶型 6，参见图 10，图 11 和图 12。

实施例 20

反应瓶中，加入化合物(1) 2.0 g，冰乙酸 12 mL，加热至回流，固体全部溶解。停止加热，向所形成的溶液中分批加入水 3 mL、5 mL、3 mL，体系仍然澄清。然后将反应瓶移至 5℃冰水浴中搅拌，有固体析出；搅拌析晶 6 小时，过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得产物 1.6 g，经过检测，为晶型 7，参见图 13，图 14 和图 15。

实施例 21

化合物(1) 2.0 g 和冰乙酸 12 mL 混合，加热至回流，固体全部溶解。停止加热，向所形成的溶液中分批加入水 3 mL、5 mL、3 mL，体系仍然澄清。然后将混合液在空气中搅拌降温至室温，有固体析出，搅拌析晶 6 小时，过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得晶型 7 产物 1.5 g。

实施例 22

化合物(1) 0.3 g 和氯仿 3 mL 混合，加热仍有少量固体不溶，趁热过滤得澄清溶液，向所得滤液中缓慢滴加正庚烷 18 mL，滴加过程中即有固体析出，加毕，继续搅拌 6 小时；过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得到的产物 0.15 g，经过检测确认为晶型 8，参见图 16，图 17 和图 18。

以正己烷替代正庚烷，同样操作，也得到晶型 8 产物。

实施例 23

化合物(1) 0.4 g 在室温下搅拌溶解于 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中。向溶液中缓慢滴加甲基叔丁基醚 20 mL，无固体析出；降温至 0℃，搅拌 1 小时有少量固体析出，补加甲基叔丁基醚 6 mL，再降温至-5℃搅拌 3 小时，过滤，所得固体在 60℃真空干燥 12 小时，得到产物 0.3 g，经过检测确认为晶型 9，参见图 19，图 20 和图 21。

实施例 24

化合物(1) 0.4 g 和四氢呋喃 2 mL 混合，加热至 40℃-50℃，固体完全溶解。将所得溶液降至室温，

缓慢滴加甲基叔丁基醚 12 mL，有固体析出，加毕继续搅拌 6 小时；过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得到产物 0.3 g，经过检测确认为晶型 10，参见图 22 和图 23。

实施例 25

化合物(1) 0.3 g 和异丙醇 3 mL 混合，加热至 85℃，固体完全溶解。所得溶液转移至室温环境中，向其中缓慢滴加环己烷 18 mL，滴毕有固体析出，继续室温搅拌 6 小时；过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得到晶型 10 产物，0.2 g。

实施例 26

化合物(1) 0.4 g 和二氧六环 4 mL 混合，加热至回流，固体全部溶解。所得溶液转移至室温环境中，向其中缓慢滴加正庚烷 20 mL，有固体析出，继续室温搅拌 6 小时；过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得到晶型 10 产物 0.3 g。

以乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、正己烷、或环己烷替代正庚烷，同样操作，也得到晶型 10 产物。

实施例 27

化合物(1) 0.3 g 和二氧六环 5 mL 混合，50℃-60℃加热至固体全部溶解。停止加热，在空气中将溶液搅拌降温至室温，搅拌析晶 6 小时；过滤，所得固体在 50℃真空干燥 12 小时，得到晶型 10 产物 0.2 g。

实施例 28 稳定性测试

方法：样品置单层聚乙烯袋(PE 袋)扎口，再置铝箔袋中密封；置于 60℃相对湿度 75%的环境放置 3 个月，分别在第 0 天和第 91 天取样检测。

结果：HPLC(高效液相色谱)检测样品纯度，发现纯度、杂质含量无变化，发现晶型变化如下表：

化合物(1)的晶型	0 天	第 91 天
晶型 1	晶型 1	晶型 1
晶型 3	晶型 3	晶型 1
晶型 4	晶型 4	晶型 1
晶型 5	晶型 5	晶型 5
晶型 6	晶型 6	晶型 6
晶型 7	晶型 7	晶型 7
晶型 8	晶型 8	晶型 1
晶型 9	晶型 9	晶型 9
晶型 10	晶型 10	晶型 10
单钠盐晶型 A	单钠盐晶型 A	单钠盐晶型 A

根据检测结果可看出，晶型 1，晶型 5，晶型 6，晶型 7，晶型 9，晶型 10 和单钠盐晶型 A 在测试条

件下晶型无变化，较为稳定；而晶型 3，晶型 4，晶型 8 出现了晶型转变，变为晶型 1。

本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明内。

1. 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸的一种晶型, 所述晶型为晶型 1, 晶型 3, 晶型 4, 晶型 5, 晶型 6, 晶型 7, 晶型 8, 晶型 9, 或晶型 10; 其中, 晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.36, 13.89, 17.50, 24.17 度的位置有衍射峰; 晶型 3 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.41, 13.13, 13.89, 15.27, 16.58, 20.06, 24.17 度的位置有衍射峰; 晶型 4 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.79, 13.20, 13.85, 15.94, 17.46, 20.32, 23.06, 28.68 度的位置有衍射峰; 晶型 5 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 8.77, 17.55, 19.82, 23.74, 27.33, 35.48 度的位置有衍射峰; 晶型 6 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 13.84, 14.52, 16.01, 18.41, 18.82, 21.30, 22.00, 24.37, 25.36 度的位置有衍射峰; 晶型 7 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.30, 13.83, 14.87, 16.06, 18.06, 19.76, 21.03, 23.02, 24.18, 25.25 度的位置有衍射峰; 晶型 8 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.26, 13.83, 14.31, 19.08, 19.46, 20.14, 21.91, 23.87, 24.19, 29.10 度的位置有衍射峰; 晶型 9 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.97, 12.66, 15.56, 16.54, 17.69, 18.31, 21.80, 25.14, 25.67 度的位置有衍射峰; 晶型 10 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.38, 13.44, 13.95, 16.31, 17.62, 20.48, 22.50, 22.86, 24.26 度的位置有衍射峰。
2. 权利要求 1 所述的晶型, 其中, 晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.36, 13.89, 17.51, 19.41, 22.46, 24.17 度的位置有衍射峰, 或晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.48, 10.36, 13.89, 17.51, 19.41, 20.62, 22.46, 24.17, 28.96, 29.39 度的位置有衍射峰, 或晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.38, 13.92, 17.54, 19.48, 20.65, 22.51, 24.20, 28.15 度的位置有衍射峰; 或晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.48, 10.36, 13.89, 14.94, 16.51, 17.51, 19.41, 20.62, 22.46, 24.17, 26.51, 28.96, 29.39, 33.79, 34.85 度的位置有衍射峰, 或晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.48, 8.30, 10.36, 13.89, 14.94, 16.51, 17.51, 19.41, 20.62, 22.46, 24.17, 25.81, 26.51, 28.96, 29.39, 31.29, 32.4, 33.79, 34.85 度的位置有衍射峰, 或晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.48, 8.30, 10.36, 12.42, 13.89, 14.94, 15.29, 16.17, 16.51, 17.51, 18.58, 19.41, 20.62, 21.73, 22.46, 24.17, 25.36, 25.81, 26.51, 28.96, 29.39, 31.29, 32.4, 33.79, 34.85 度的位置有衍射峰, 或晶型 1 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.48, 8.30, 10.36, 12.42, 13.89, 14.94, 15.29, 16.17, 16.51, 17.51, 18.58, 19.41, 20.62, 21.73, 22.46, 23.76, 24.17, 25.36, 25.81, 26.51, 28.96, 29.39, 30.19, 31.29, 32.0, 32.4, 33.79, 34.85 度的位置有衍射峰, 或晶型 1 的 X-射线粉末衍射图如图 1 或图 2 所示。
3. 权利要求 1 所述的晶型, 其中, 晶型 1 的差示扫描量热曲线在 209°C-213°C 处具有吸热峰。
4. 权利要求 1 所述的晶型, 其中, 晶型 3 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.41, 13.13, 13.89, 15.27, 16.58, 17.57, 19.16, 20.06, 20.80, 22.31, 24.17 度的位置有衍射峰, 或晶型 3 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.54, 10.41, 10.88, 13.13, 13.89, 15.27, 16.58, 17.57, 19.16, 20.06, 20.80, 21.31, 22.31, 23.73, 24.17 度的位置有衍射峰, 或晶型 3 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.54, 10.41, 10.88, 13.13, 13.89, 15.27, 16.58, 17.57, 19.16, 20.06, 20.80, 21.31, 22.31, 24.17, 27.56, 28.34, 29.41, 31.35 度的位置有衍射峰, 或晶型 3

的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 6.89, 7.54, 9.54, 10.41, 10.88, 13.13, 13.89, 15.27, 16.58, 17.57, 19.16, 20.06, 20.80, 21.31, 22.31, 23.05, 23.73, 24.17, 26.32, 27.56, 28.34, 29.41, 31.35, 32.97 度的位置有衍射峰, 或晶型 3 的 X-射线粉末衍射图如图 4 所示。

5. 权利要求 1 所述的晶型, 其中, 晶型 4 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.79, 11.35, 13.20, 13.85, 15.94, 17.46, 19.81, 20.32, 20.72, 21.66, 22.70, 23.06, 25.56, 28.68 度的位置有衍射峰, 或晶型 4 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.79, 11.35, 13.20, 13.85, 15.94, 16.47, 17.07, 17.46, 19.81, 20.32, 20.72, 21.66, 22.70, 23.06, 24.03, 25.56, 27.91, 28.68, 29.64, 32.44 度的位置有衍射峰, 或晶型 4 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 8.00, 9.79, 11.35, 12.05, 13.20, 13.85, 15.94, 16.47, 17.07, 17.46, 18.79, 19.81, 20.32, 20.72, 21.66, 22.12, 22.70, 23.06, 24.03, 24.50, 25.56, 27.91, 28.68, 29.64, 32.44, 35.22 度的位置有衍射峰, 或晶型 4 的 X-射线粉末衍射图如图 5 所示。

6. 权利要求 1 所述的晶型, 其中, 晶型 4 的差示扫描量热曲线在 203°C-210°C 处具有吸热峰。

7. 权利要求 1 所述的晶型, 其中, 晶型 5 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 8.77, 11.09, 12.48, 15.38, 16.16, 17.55, 18.89, 19.82, 20.97, 22.22, 23.74, 27.33, 28.88, 35.48 度的位置有衍射峰。

8. 一种制备权利要求 1-3 任一所述晶型 1 的方法, 包括: 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸与第一溶剂混合, 在一定温度搅拌, 然后分离固体, 得到晶型 1; 所述第一溶剂为甲基叔丁基醚、环己烷、正庚烷、异丙醚、或四氢呋喃; 或所述第一溶剂为甲醇与甲基叔丁基醚、环己烷、乙酸异丙酯、或正庚烷的混合溶剂; 或所述第一溶剂为四氢呋喃与正己烷或环己烷的混合溶剂; 所述温度为室温至溶剂的回流温度; 或

一种制备权利要求 1-3 任一所述晶型 1 的方法, 包括: 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸与第二溶剂混合, 加热使其完全溶解, 然后降温至 -10°C 到室温的任意温度, 析晶, 分离固体, 得到晶型 1; 所述第二溶剂为乙二醇二甲醚, 甲醇, 乙醇, 异丙醇, 乙腈, 丙酮, 水, 甲苯, 或其组合; 或

一种制备权利要求 1-3 任一所述晶型 1 的方法, 包括: 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸溶解于乙二醇二甲醚, 然后与第一不良溶剂混合, 搅拌析晶, 分离固体, 得到晶型 1; 所述第一不良溶剂为正庚烷或乙酸异丙酯。

9. 一种制备权利要求 1 或 4 所述晶型 3 的方法, 包括: 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸溶于乙二醇二甲醚, 然后加入甲基叔丁基醚, 搅拌 3 小时-6 小时, 分离固体, 除去溶剂, 得到晶型 3。

10. 一种制备权利要求 1 或 5 或 6 所述晶型 4 的方法, 包括: 化合物(1)加热溶于 2-甲基四氢呋喃中, 然后在室温下滴加正己烷、环己烷、正庚烷或其组合溶剂, 析出固体, 搅拌析晶 0.5 小时-8 小时, 分离固体,

除去溶剂，得到晶型 4 产物。

11. 一种制备权利要求 1 或 7 所述晶型 5 的方法，包括：2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸在 40℃-60℃ 溶于乙二醇二甲醚，然后控温 30℃-60℃，加入环己烷，加毕，混合液在 10℃-40℃ 搅拌 4 小时-6 小时，分离固体，所得固体除去溶剂，得到晶型 5。

12. 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸单钠盐的晶型，其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.15, 13.04, 15.42, 16.88, 20.07, 21.86, 24.62, 26.69, 31.11, 34.47 度的位置有衍射峰。

13. 权利要求 12 所述的晶型，其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.15, 12.19, 13.04, 15.42, 15.64, 16.88, 18.67, 19.23, 20.07, 21.86, 22.93, 23.57, 24.62, 25.81, 26.69, 27.13, 28.72, 29.23, 31.11, 34.47 度的位置有衍射峰，或其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.10, 10.15, 12.19, 13.04, 15.42, 15.64, 16.88, 18.67, 19.23, 20.07, 20.91, 21.43, 21.86, 22.52, 22.93, 23.57, 24.62, 25.81, 26.69, 27.13, 28.72, 29.23, 29.59, 31.11, 31.69, 32.97, 34.47 度的位置有衍射峰，或其 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 5.15, 7.10, 10.15, 12.19, 13.04, 14.24, 15.42, 15.64, 16.88, 18.25, 18.67, 19.23, 20.07, 20.55, 20.91, 21.43, 21.86, 22.52, 22.93, 23.57, 24.62, 25.81, 26.69, 27.13, 27.63, 28.72, 29.23, 29.59, 31.11, 31.69, 32.00, 32.41, 32.97, 34.47, 39.05 度的位置有衍射峰，或其 X-射线粉末衍射图如图 8 所示。

14. 权利要求 12 所述的 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸单钠盐的晶型，其差示扫描量热曲线在 110℃-120℃ 处具有吸热峰，吸热峰峰值为 120℃，在 175℃-190℃ 处具有吸热峰，吸热峰峰值为 186℃。

15. 一种制备权利要求 12-14 任一所述的晶型的方法，包括：2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸的单钠盐与溶剂混合，搅拌 3 小时-5 小时，分离固体，所得固体除去残余溶剂，得到晶体；所述溶剂为甲基叔丁基醚、环己烷、正己烷、或乙酸异丙酯。

16. 权利要求 1 所述的晶型，其中，晶型 6 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 10.30, 10.57, 13.84, 14.52, 16.01, 17.08, 17.45, 18.41, 18.82, 19.76, 20.12, 21.30, 22.00, 23.49, 24.37, 25.36, 32.49, 39.23 度的位置有衍射峰；或者晶型 6 的 X-射线粉末衍射图如图 10 所示。

17. 权利要求 1 所述的晶型，其中，晶型 6 的差示扫描量热曲线在 135℃-145℃ 处具有吸热峰和 215℃-219℃ 处具有吸热峰。

18. 一种制备权利要求 1、16 或 17 所述晶型 6 的方法，包括：2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸与冰醋酸混合，加热回流，然后向所得混合液中加入水，将混合液降温至有固体析出，保温搅拌；然后将混合液降温至室温，保温搅拌；分离固体并除去溶剂，得到晶型 6 产物。

19. 权利要求 1 所述的晶型,其中,晶型 7 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 8.25, 10.30, 13.83, 14.87, 16.06, 16.97, 18.06, 19.76, 20.31, 20.67, 21.03, 23.02, 24.18, 25.25, 28.43, 29.06, 31.66 度的位置有衍射峰;或者晶型 7 的 X-射线粉末衍射图如图 13 所示。
20. 权利要求 1 所述的晶型,其中,晶型 7 的差示扫描量热曲线在 215°C - 219°C 处具有吸热峰。
21. 一种制备权利要求 1、19 或 20 所述的晶型 7 的方法,包括: 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸与冰醋酸混合,加热回流,然后向所得混合液中加入水,降温至室温或 0°C - 5°C ,保温搅拌;分离固体并除去溶剂,得到晶型 7 产物。
22. 权利要求 1 所述的晶型,其中,晶型 8 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.52, 10.26, 13.83, 14.31, 15.01, 16.06, 16.91, 17.48, 18.61, 19.08, 19.46, 20.14, 21.91, 22.49, 23.87, 24.19, 29.10 度的位置有衍射峰;或者晶型 8 的 X-射线粉末衍射图如图 16 所示。
23. 权利要求 1 所述的晶型,其中,晶型 8 的差示扫描量热曲线在 207°C - 212°C 处具有吸热峰。
24. 一种制备权利要求 1、22 或 23 所述的晶型 8 的方法,包括: 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸溶于氯仿,然后加入正庚烷或环己烷或其混合物,析出固体,搅拌析晶,然后分离固体,除去溶剂,得到晶型 8 产物。
25. 权利要求 1 所述的晶型,其中,晶型 9 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.97, 12.66, 14.92, 15.56, 16.54, 17.69, 18.31, 19.19, 20.77, 21.80, 22.84, 25.14, 25.67, 27.36, 30.12 度的位置有衍射峰;或者晶型 9 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 6.79, 9.97, 12.66, 13.54, 14.92, 15.56, 16.54, 17.32, 17.69, 18.31, 19.19, 19.79, 20.77, 21.80, 22.84, 24.27, 25.14, 25.67, 26.23, 27.36, 27.94, 28.60, 29.61, 30.12 度的位置有衍射峰;或者晶型 9 的 X-射线粉末衍射图如图 19 所示。
26. 权利要求 1 所述的晶型,其中,晶型 9 的差示扫描量热曲线在 155°C - 170°C 处具有吸热峰。
27. 一种制备权利要求 1、25 或 26 所述的晶型 9 的方法,包括: 2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸溶于 N,N-二甲基甲酰胺中,加入甲基叔丁基醚至固体析出,降温至 -5°C - 5°C 搅拌析晶,然后分离固体,除去溶剂,得到晶型 9 产物。
28. 权利要求 1 所述的晶型,其中,晶型 10 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 9.90, 10.38, 13.44, 13.95, 16.02, 16.31, 16.58, 16.96, 17.62, 20.48, 22.50, 22.86, 24.26, 25.79, 32.20 度的位置有衍射峰;或者晶型 10 的 X-射线粉末衍射图中在 2θ 为 7.49, 8.22, 9.90, 10.38, 11.17, 13.44, 13.95, 15.06, 16.02, 16.31, 16.58, 16.96, 17.62, 19.78, 20.48, 22.50, 22.86, 24.26, 25.79, 32.20 度的位置有衍射峰;或者晶型 10 的 X-射线粉末衍射图如图 22 所示。

29. 权利要求 1 所述的晶型，其中，晶型 10 的差示扫描量热曲线在 209℃-212℃处具有吸热峰。
30. 一种制备权利要求 1、28 或 29 所述的晶型 10 的方法，包括：2-[[3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基]硫代]-2-甲基丙酸与四氢呋喃、异丙醇、二氧六环或其组合溶剂混合，加热，形成溶液，室温下向溶液中加入甲基叔丁基醚、环己烷、正己烷、正庚烷、乙酸异丙酯或其混合溶剂至有固体析出，室温搅拌 0.1 小时-12 小时，然后分离固体，除去溶剂，得到晶型 10 产物。

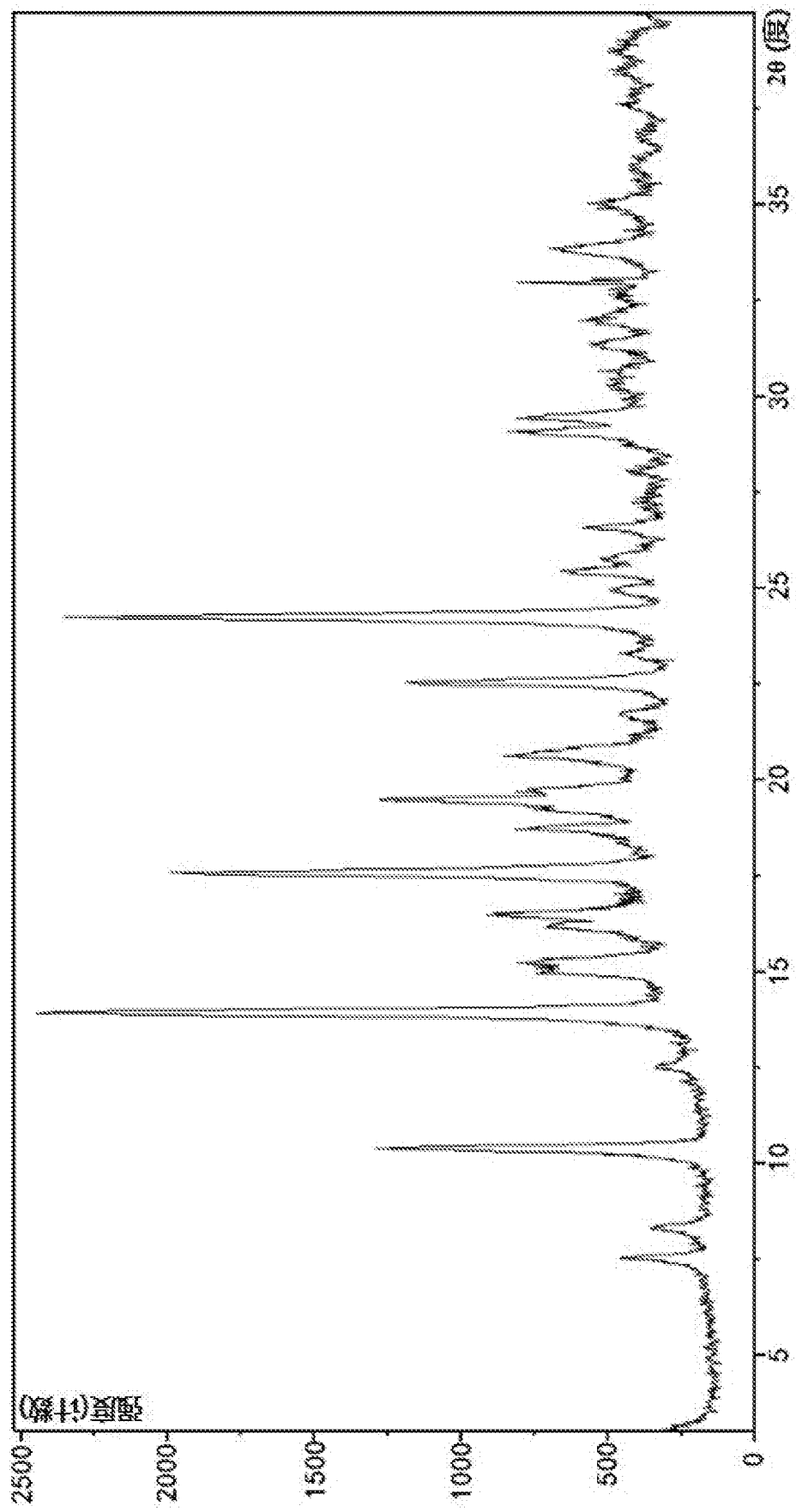


图 1

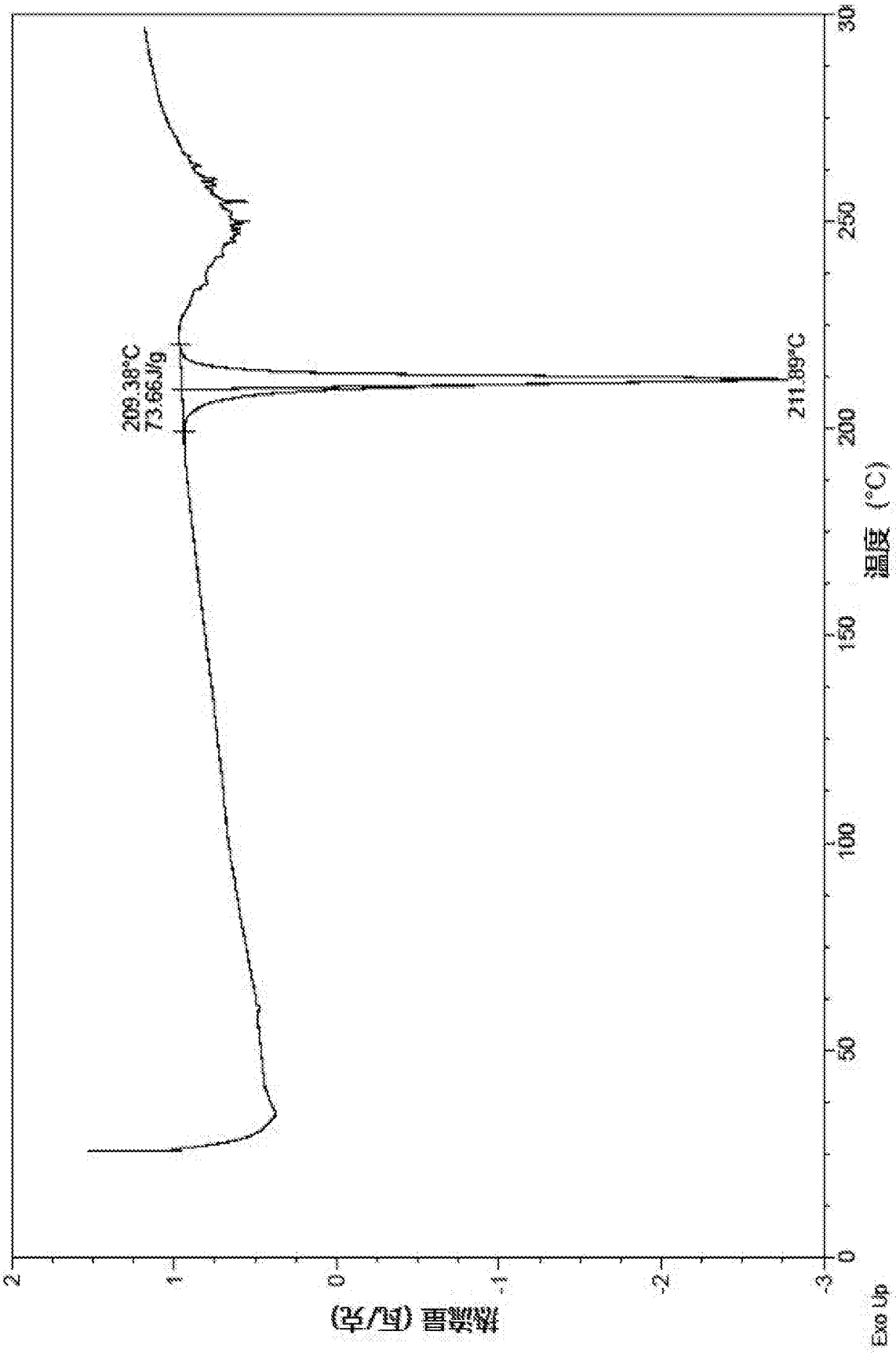


图 2

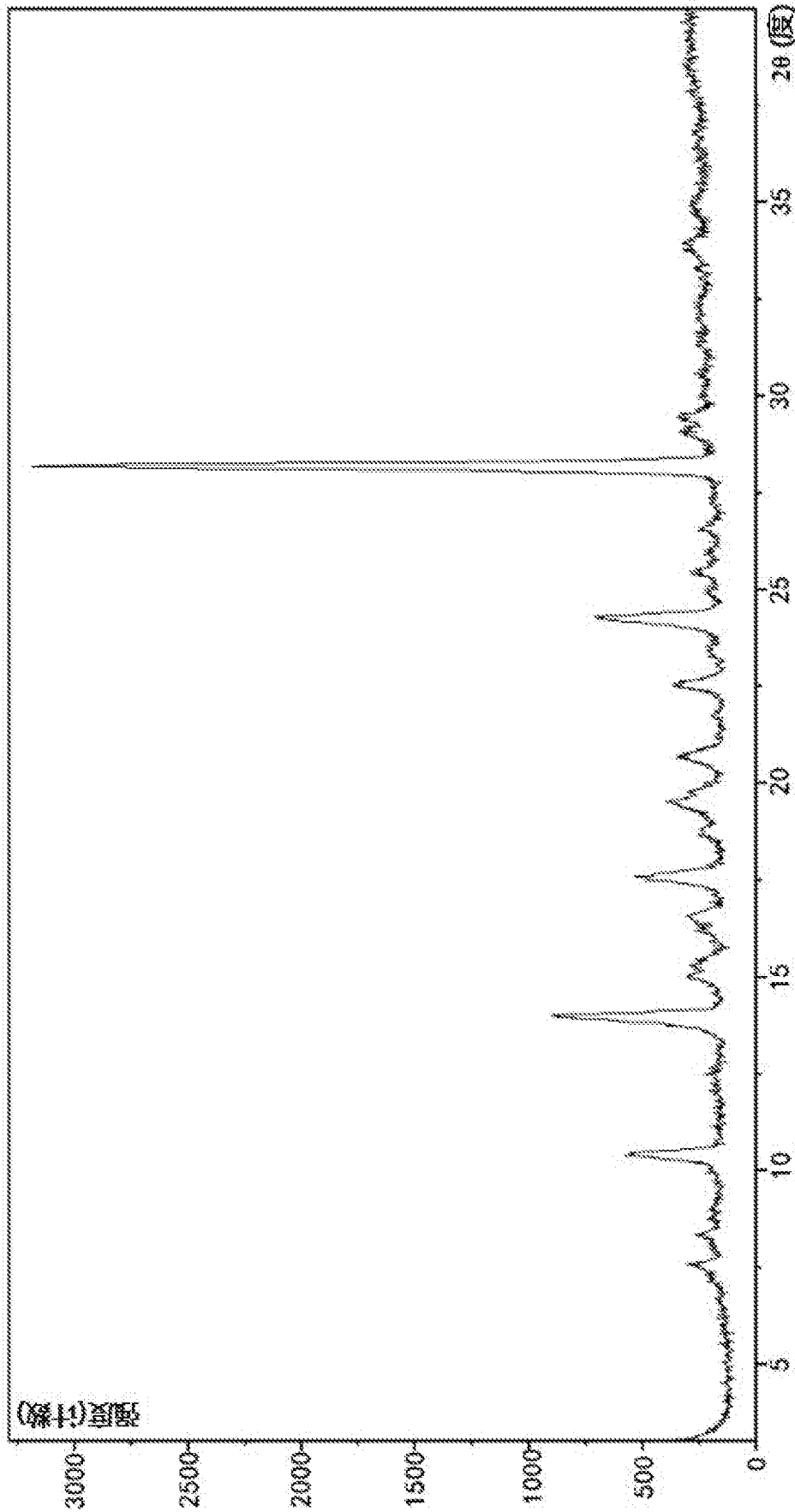


图 3

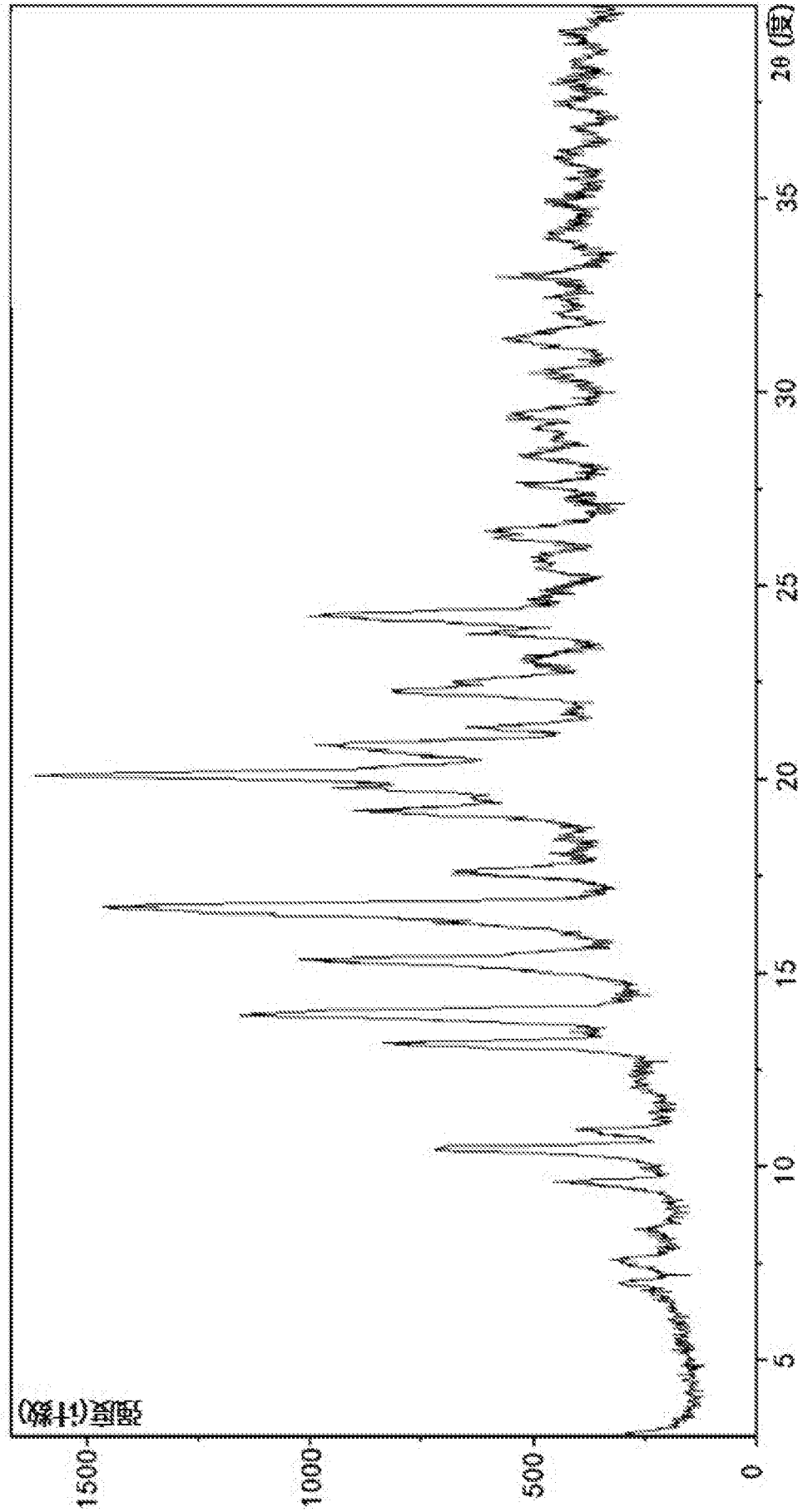


图 4

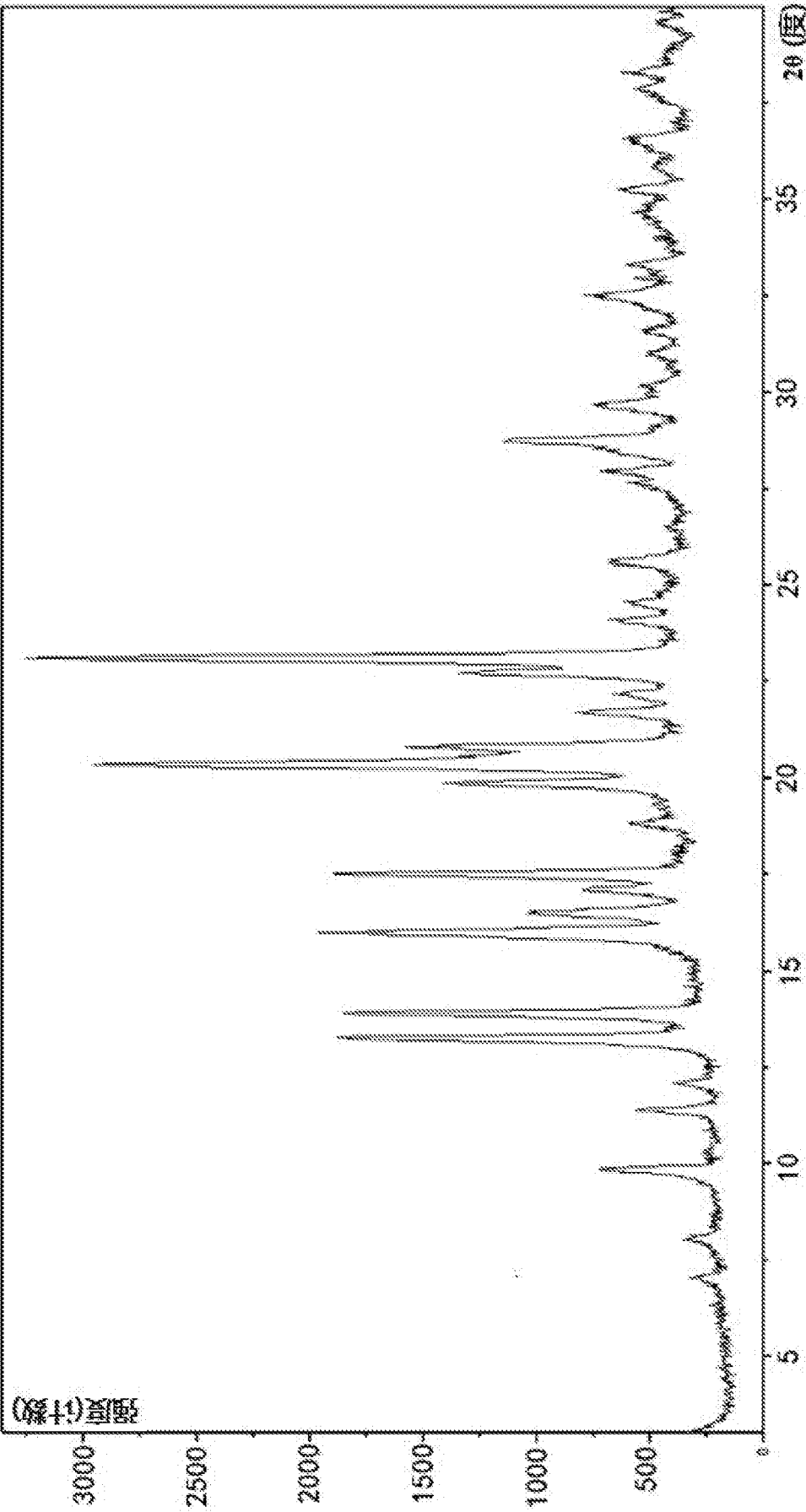
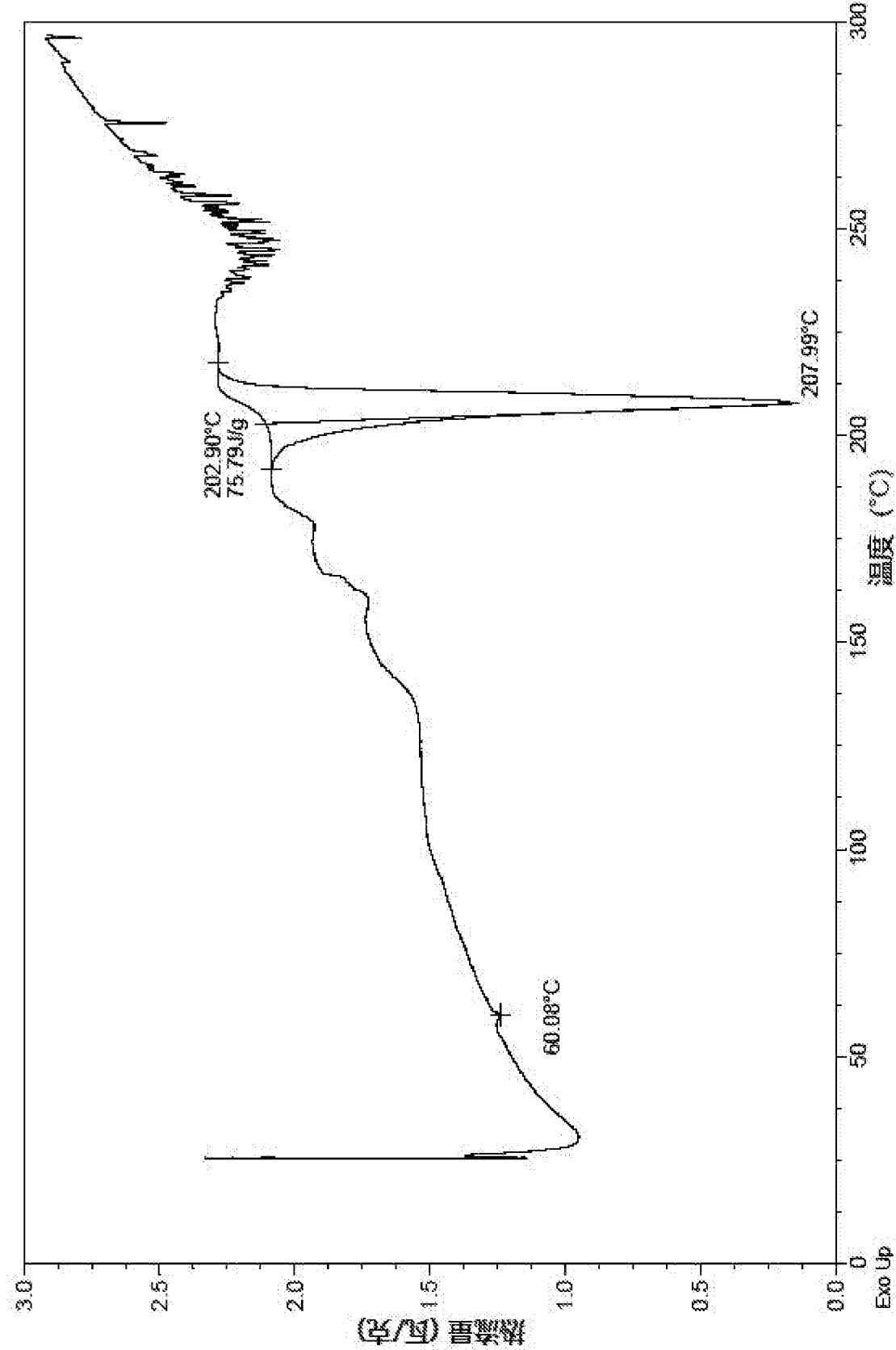


图 5



附图 6

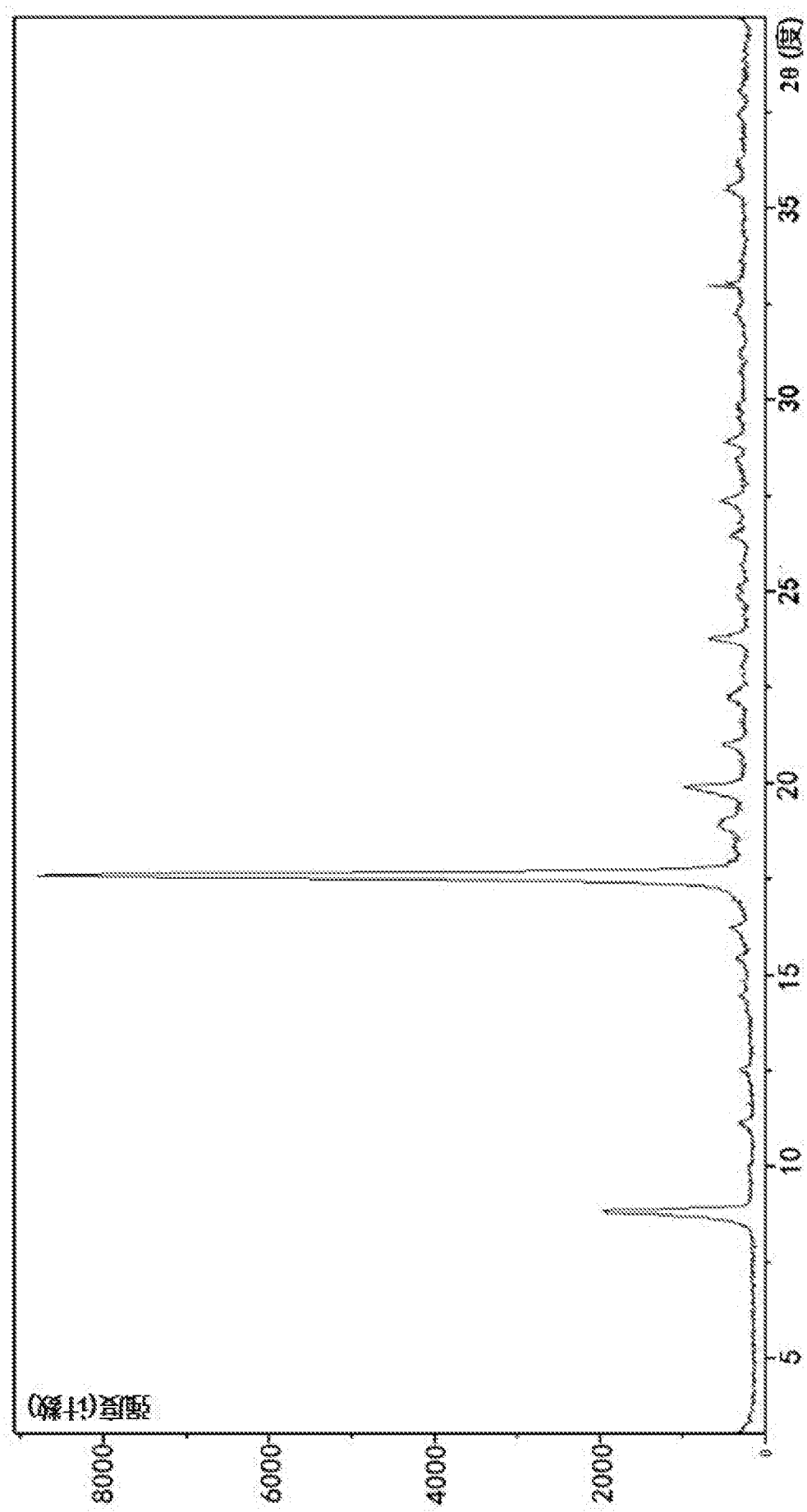


图 7

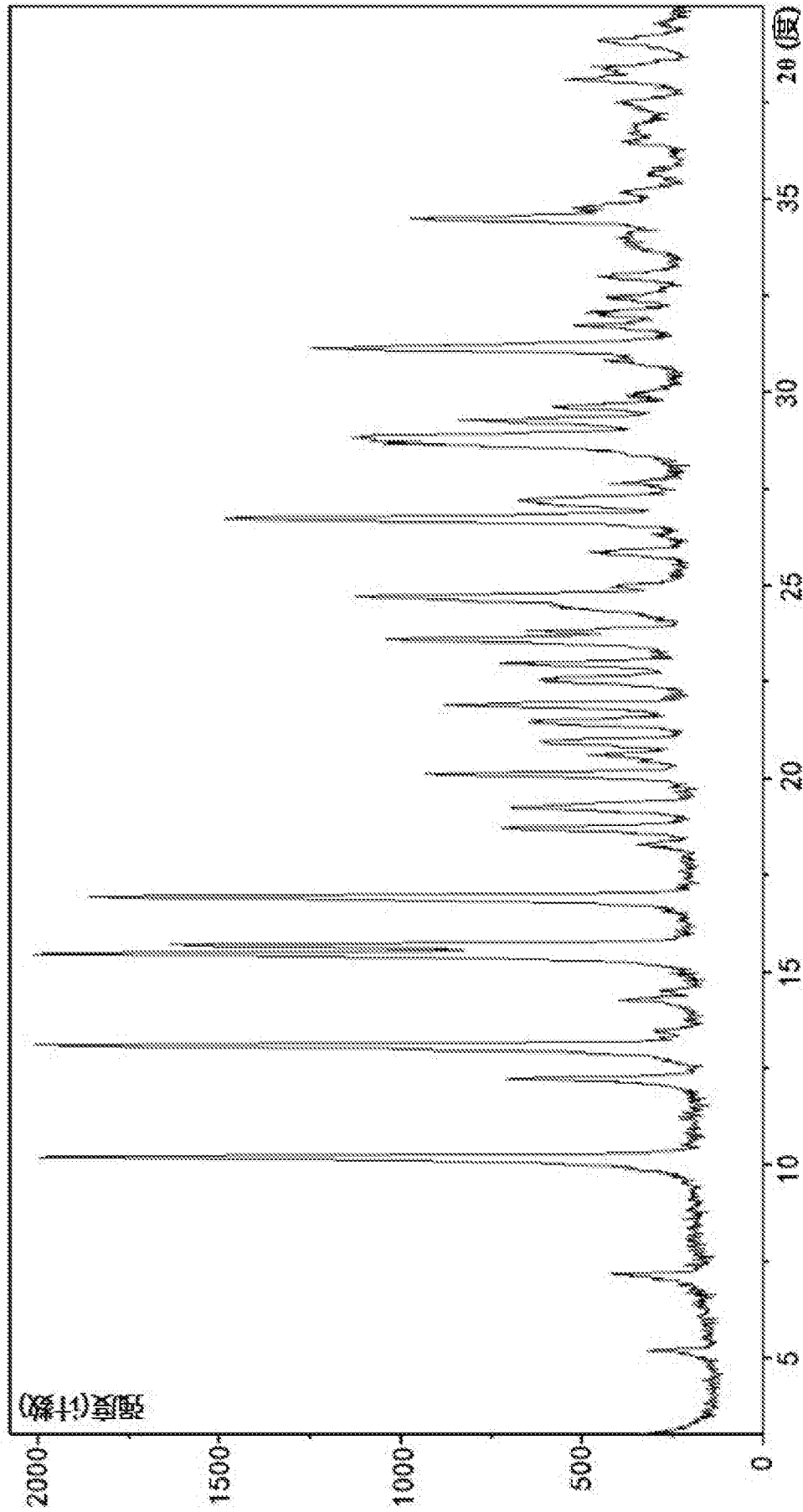


图 8

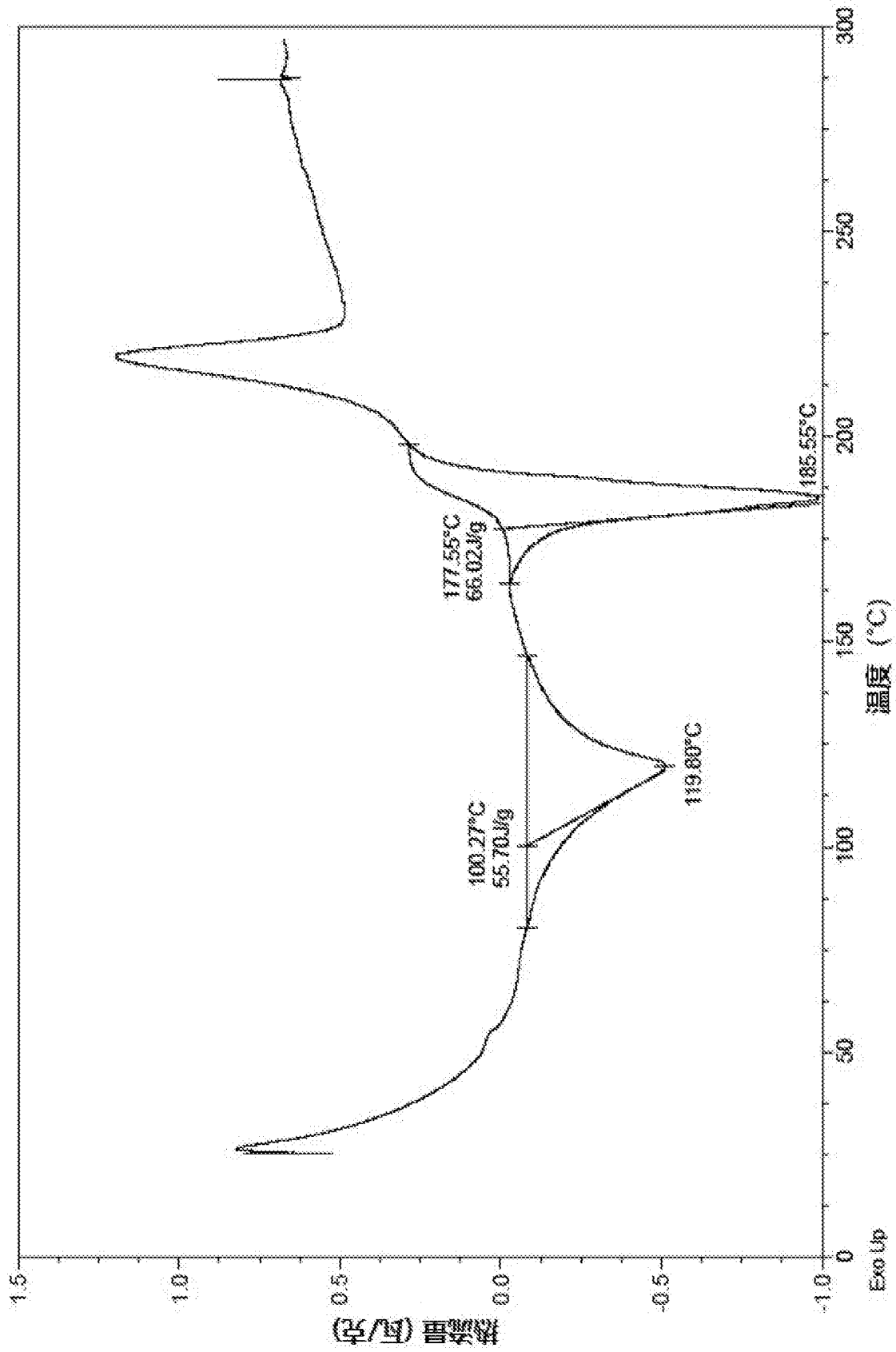


图 9

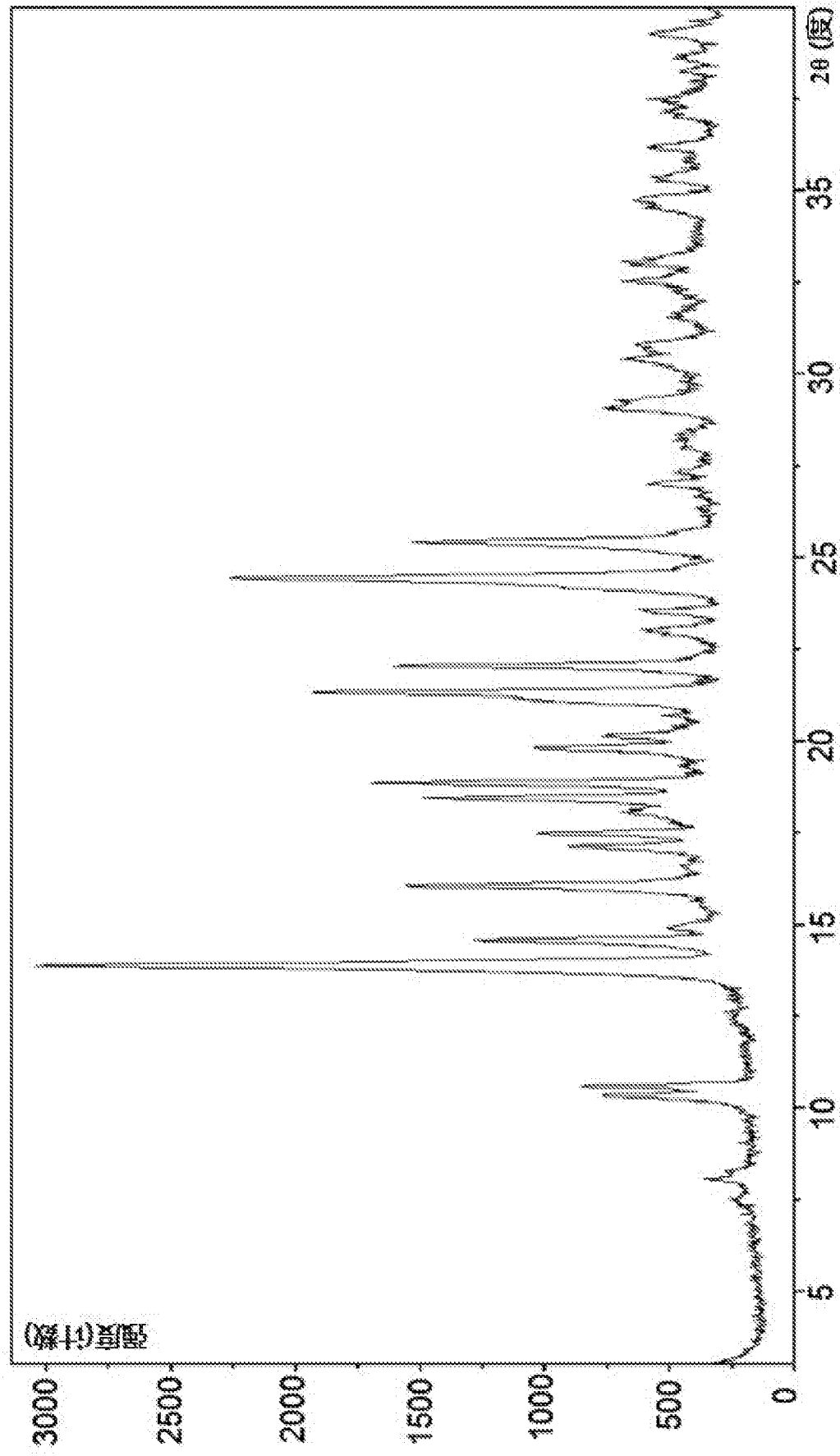


图 10

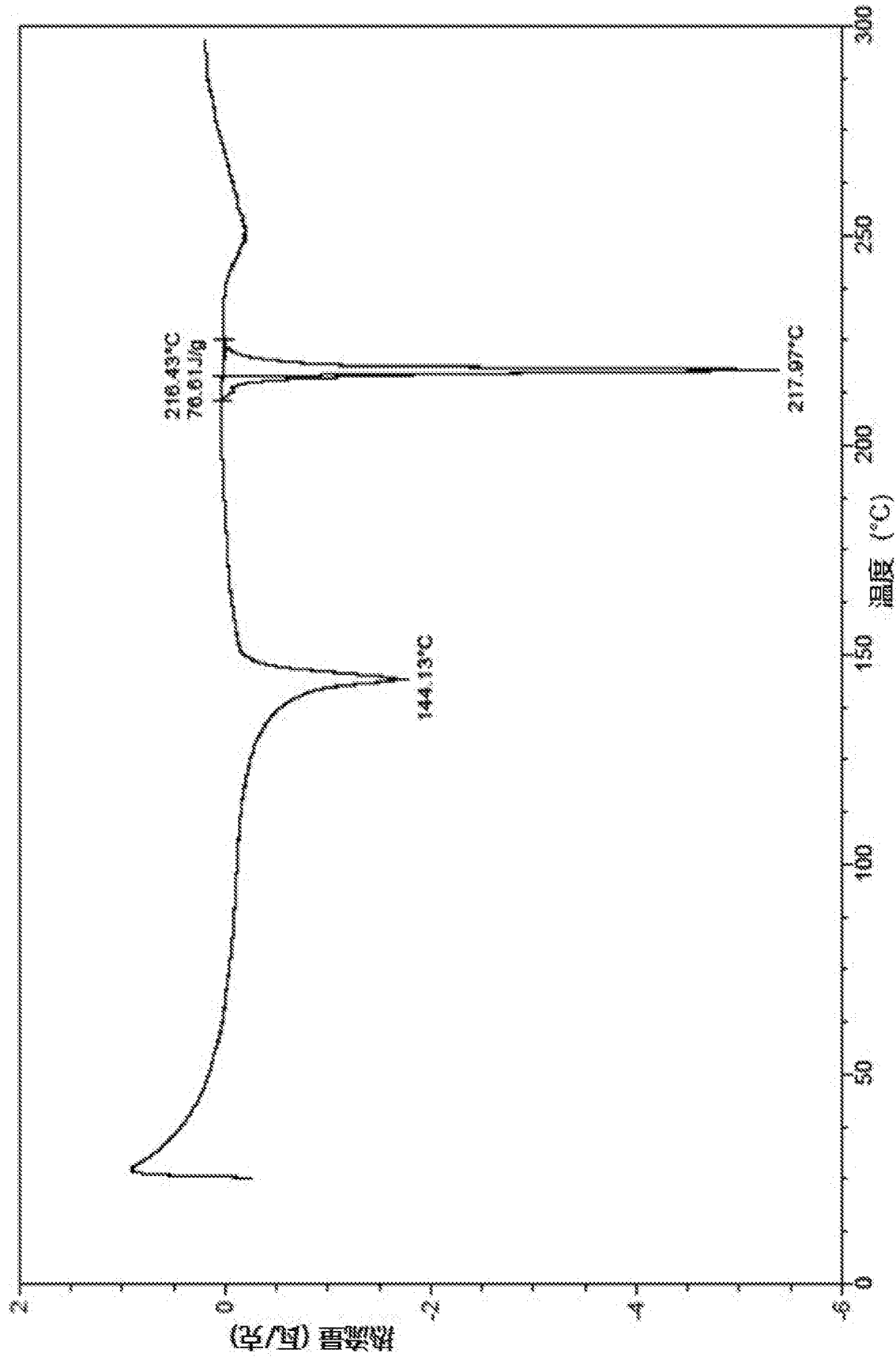


图 11

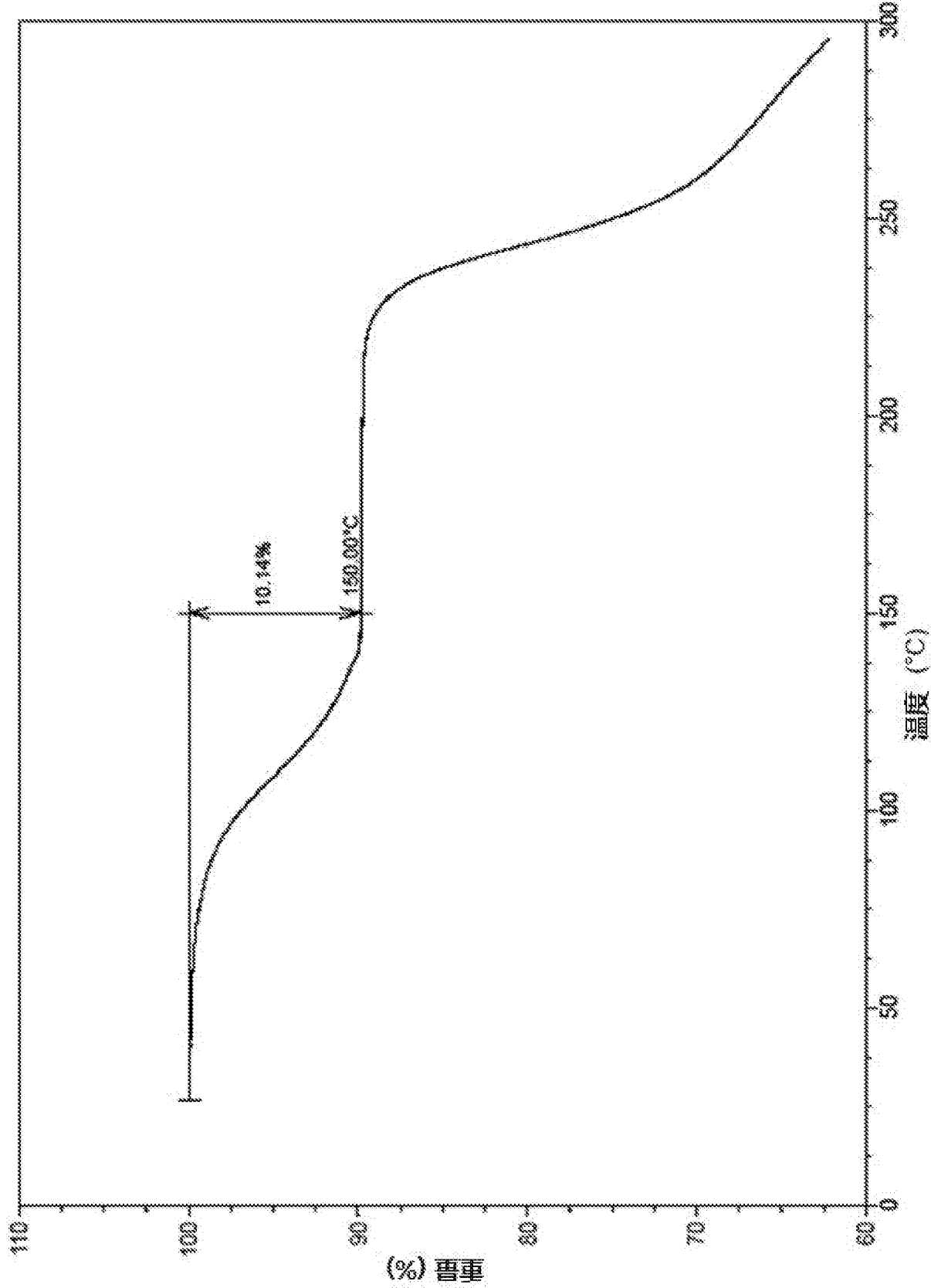


图 12

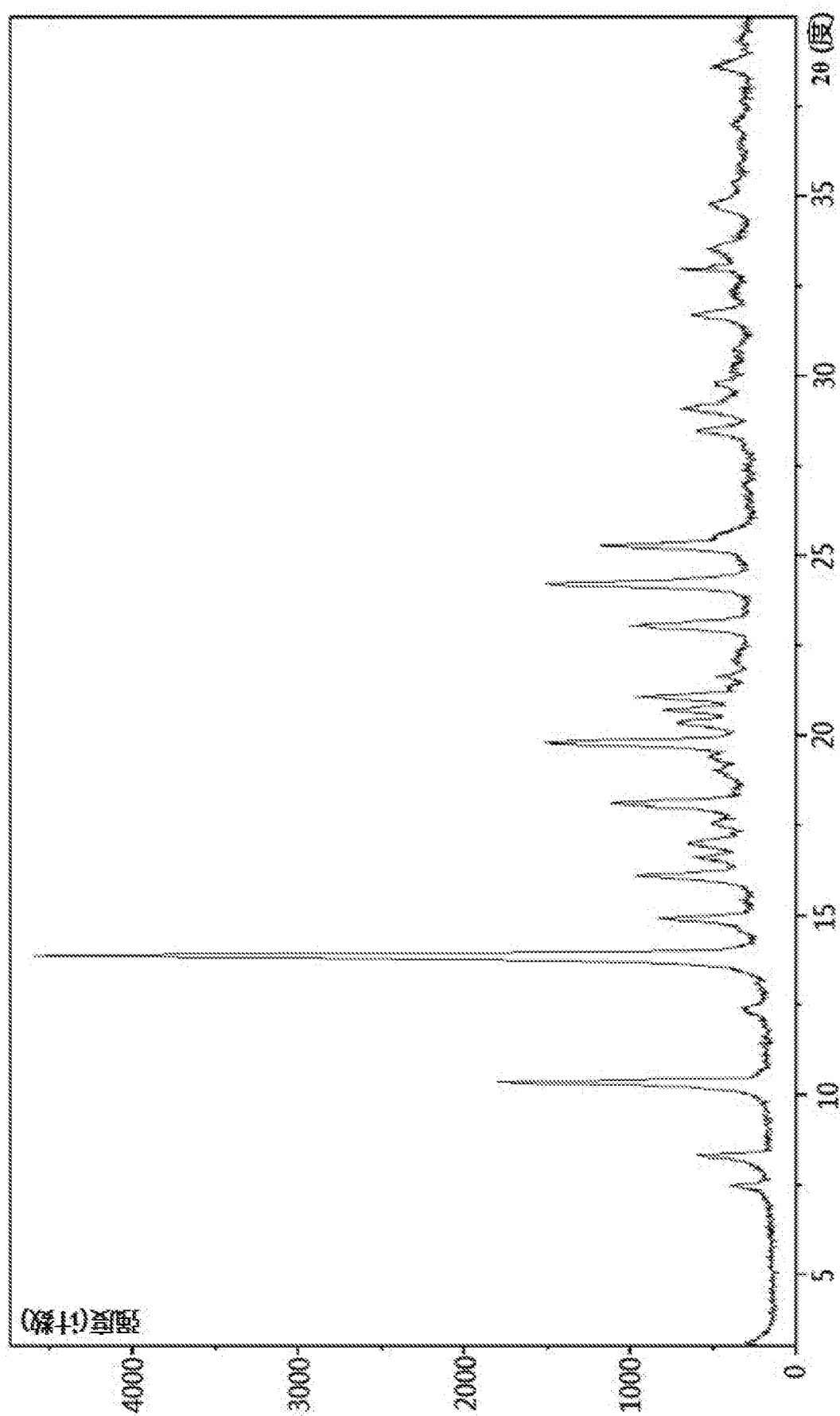


图 13

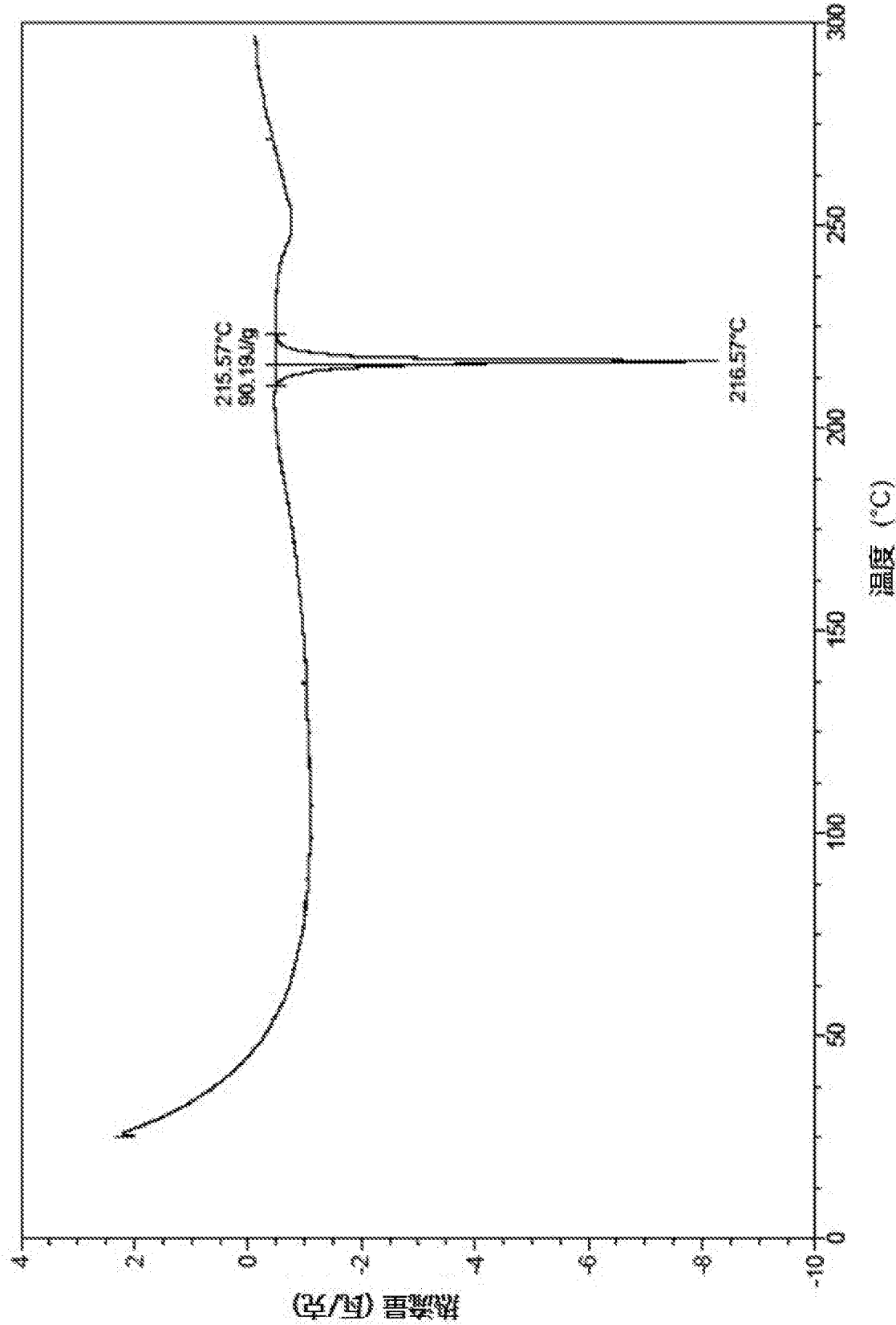


图 14

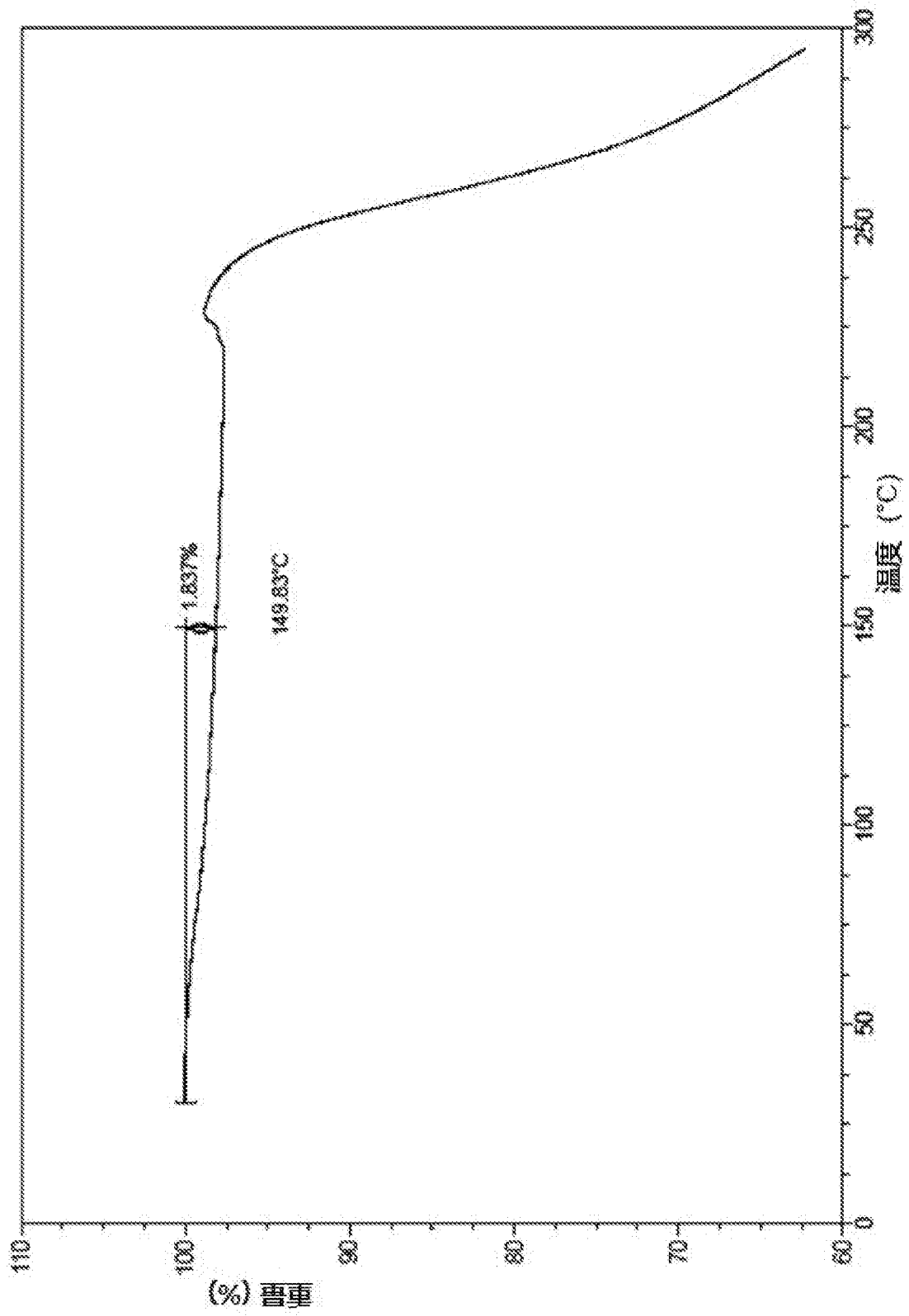


图 15

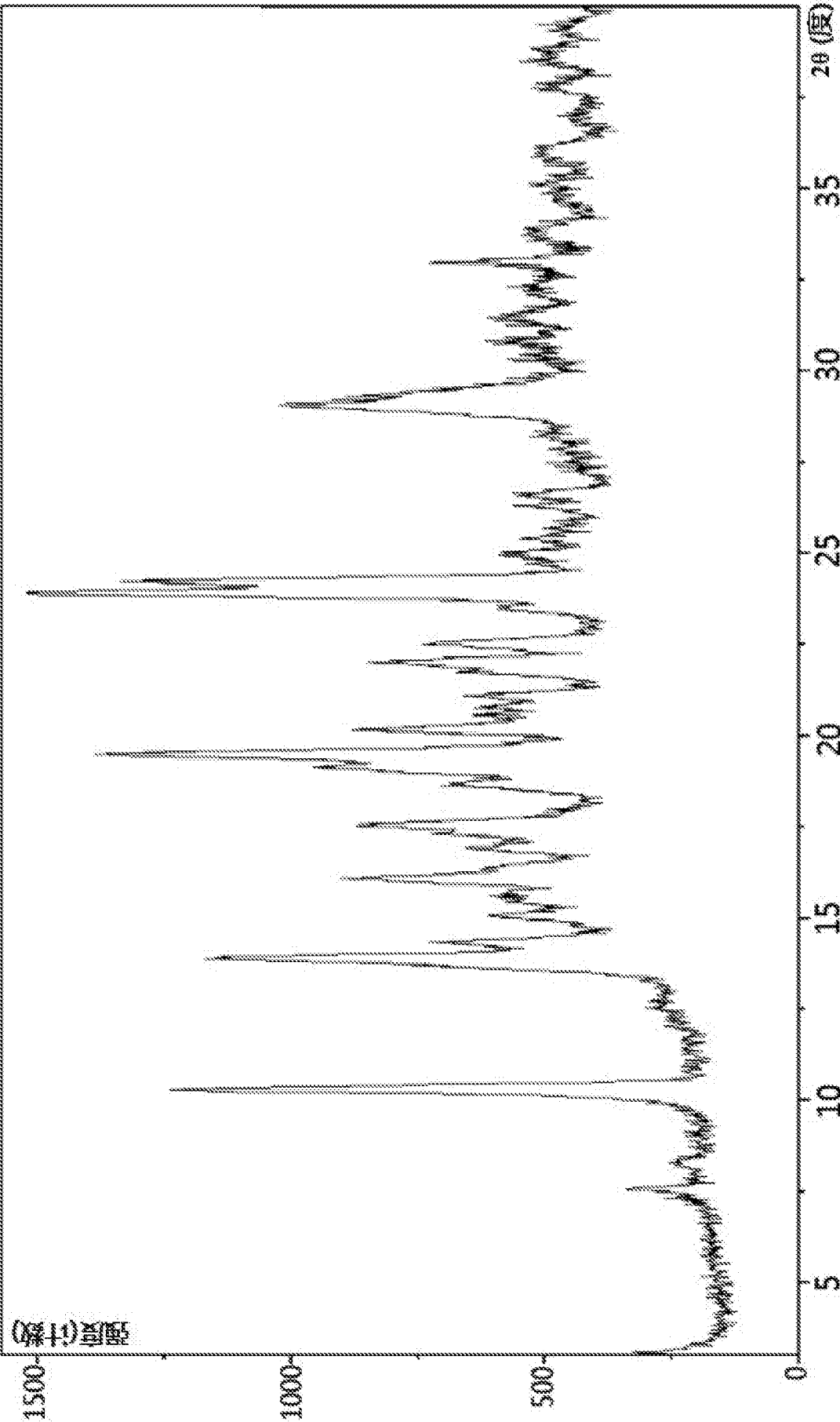


图 16

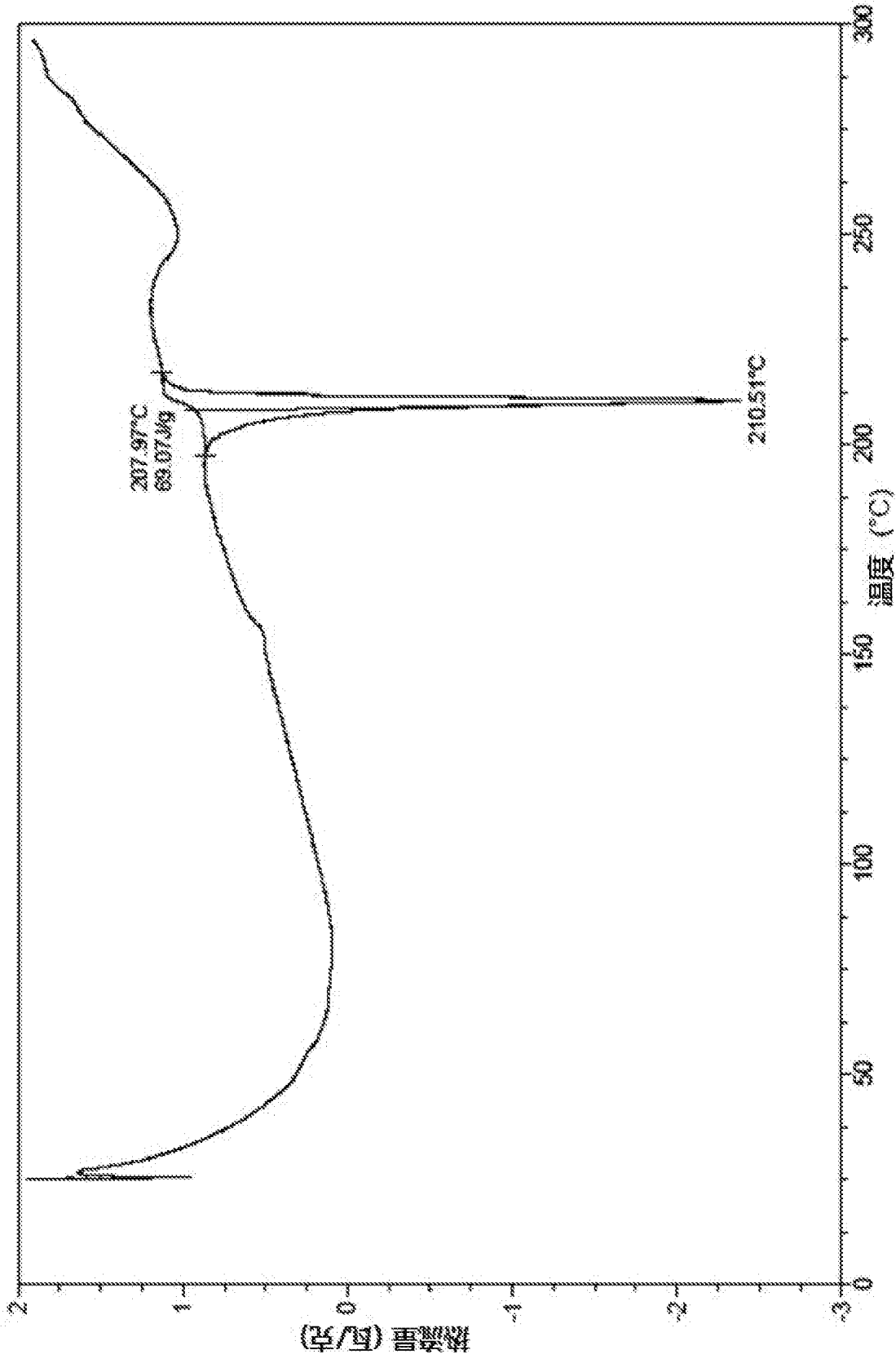


图 17

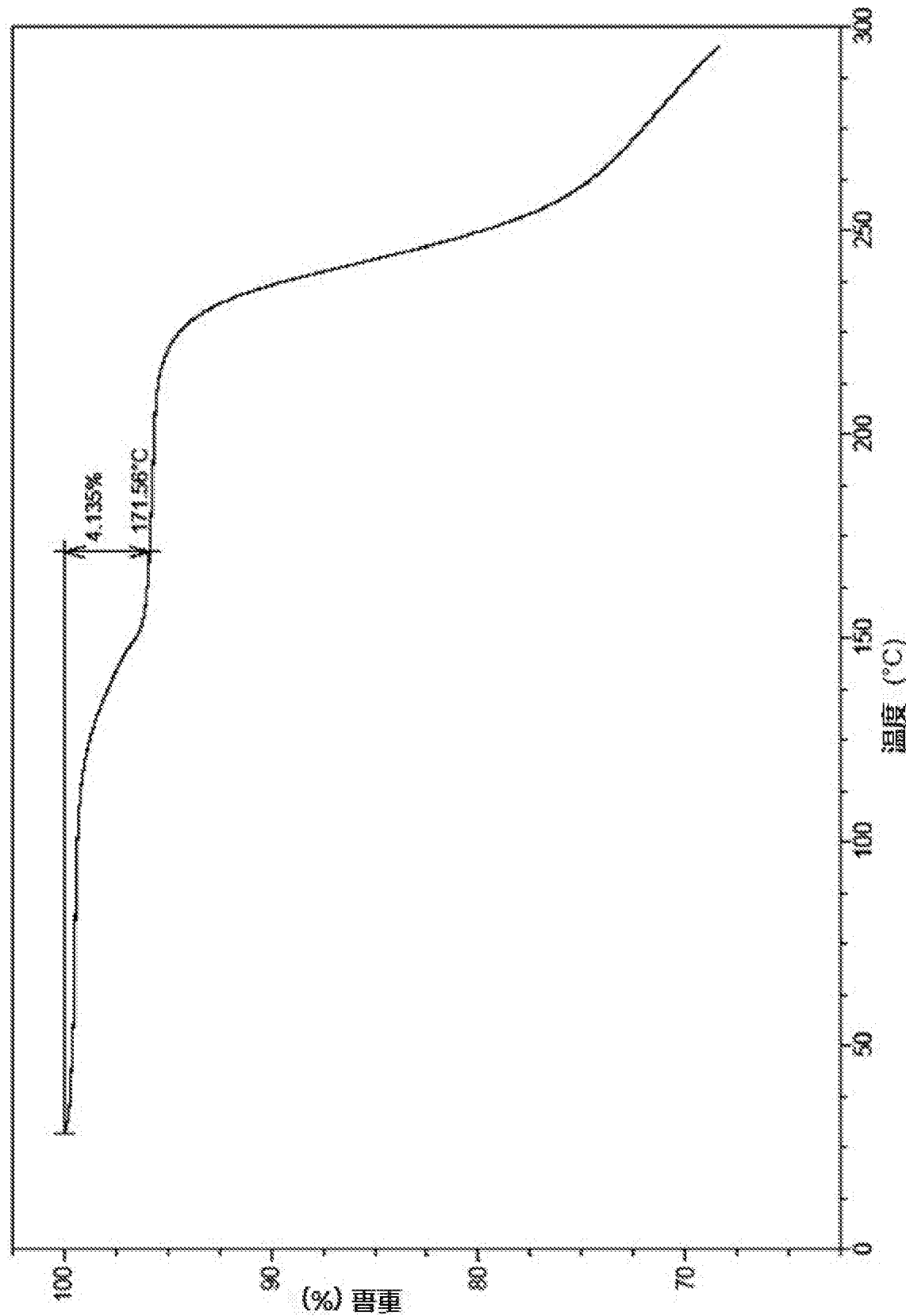


图 18

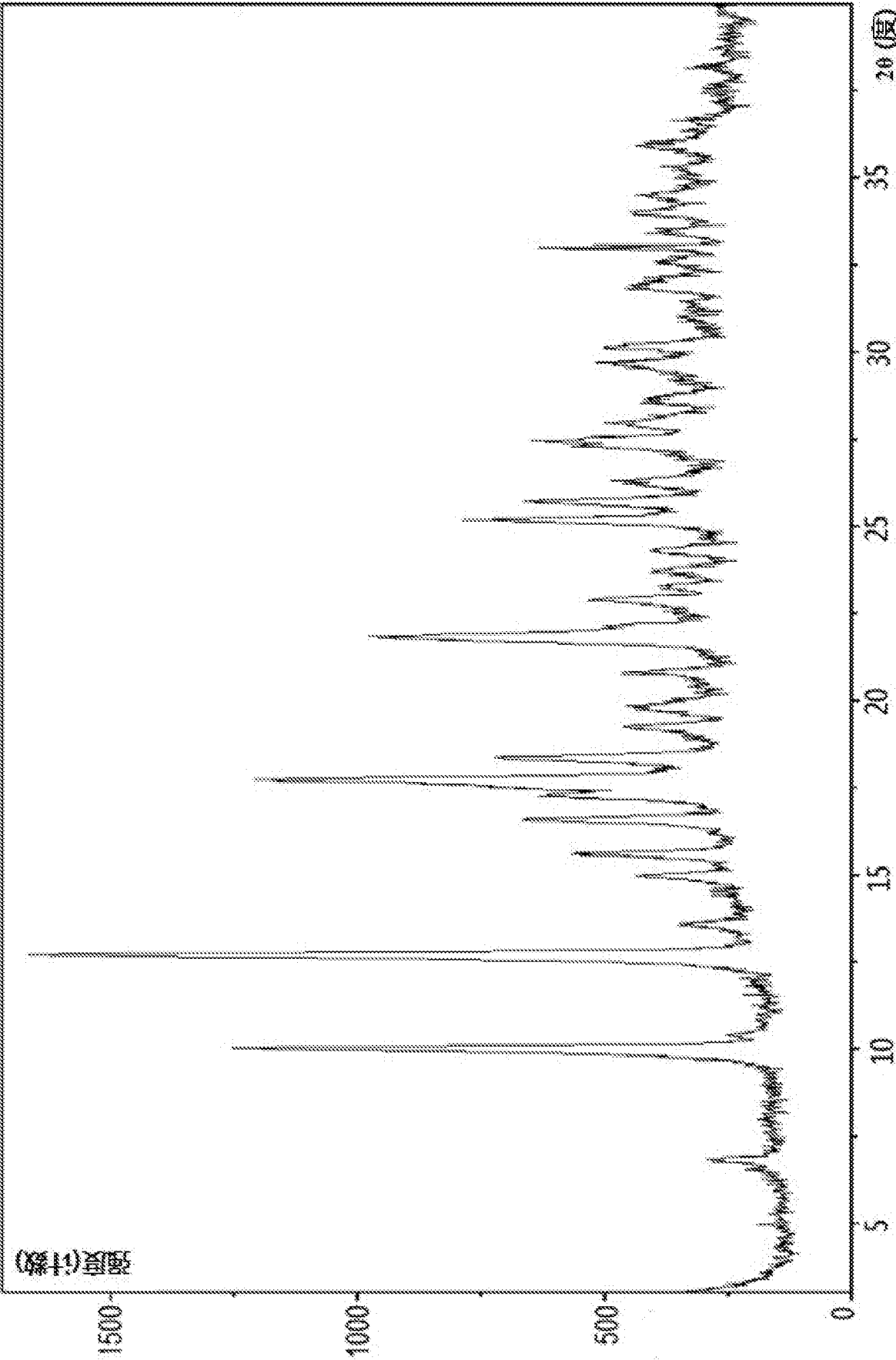


图 19

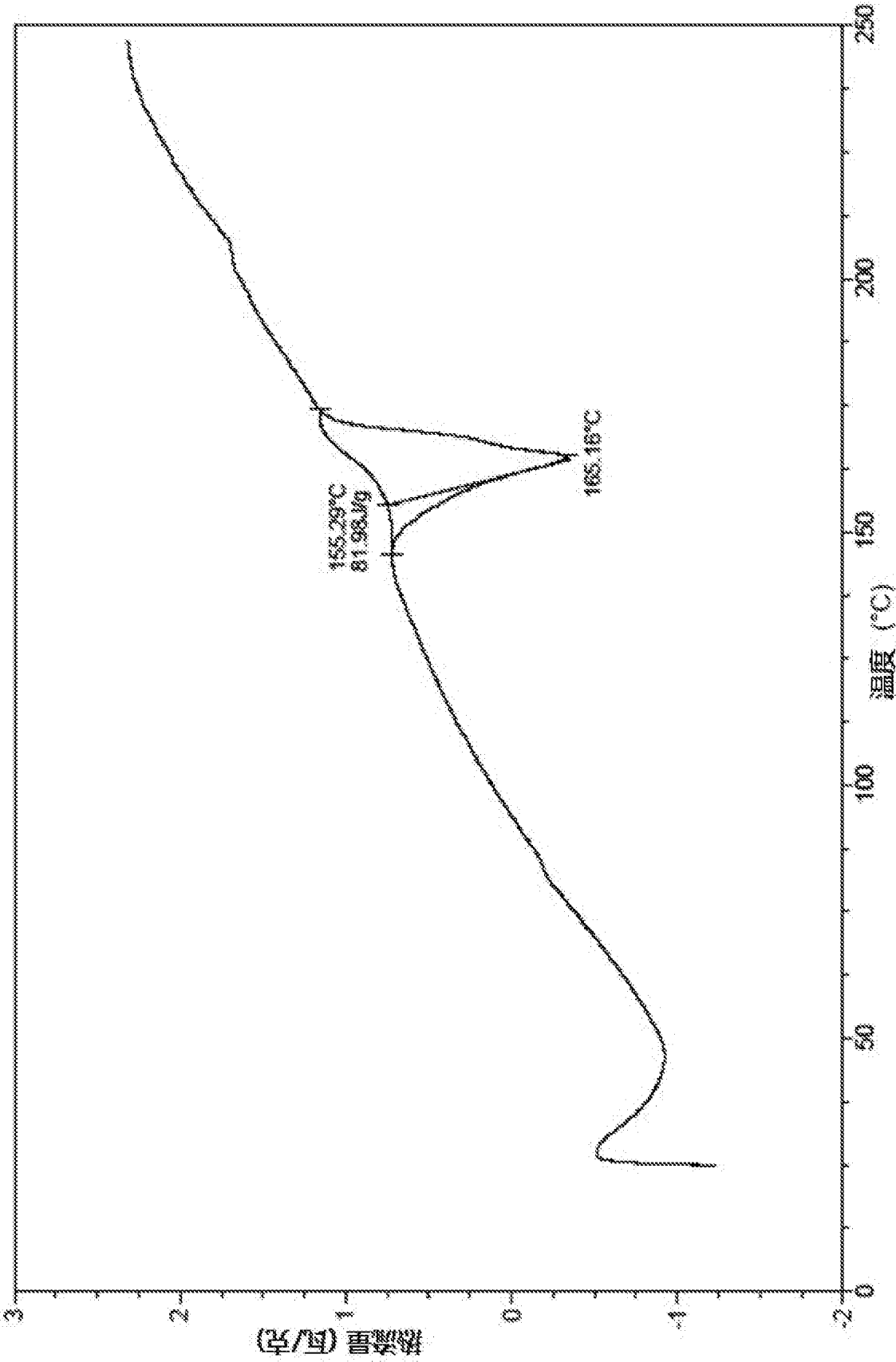


图 20

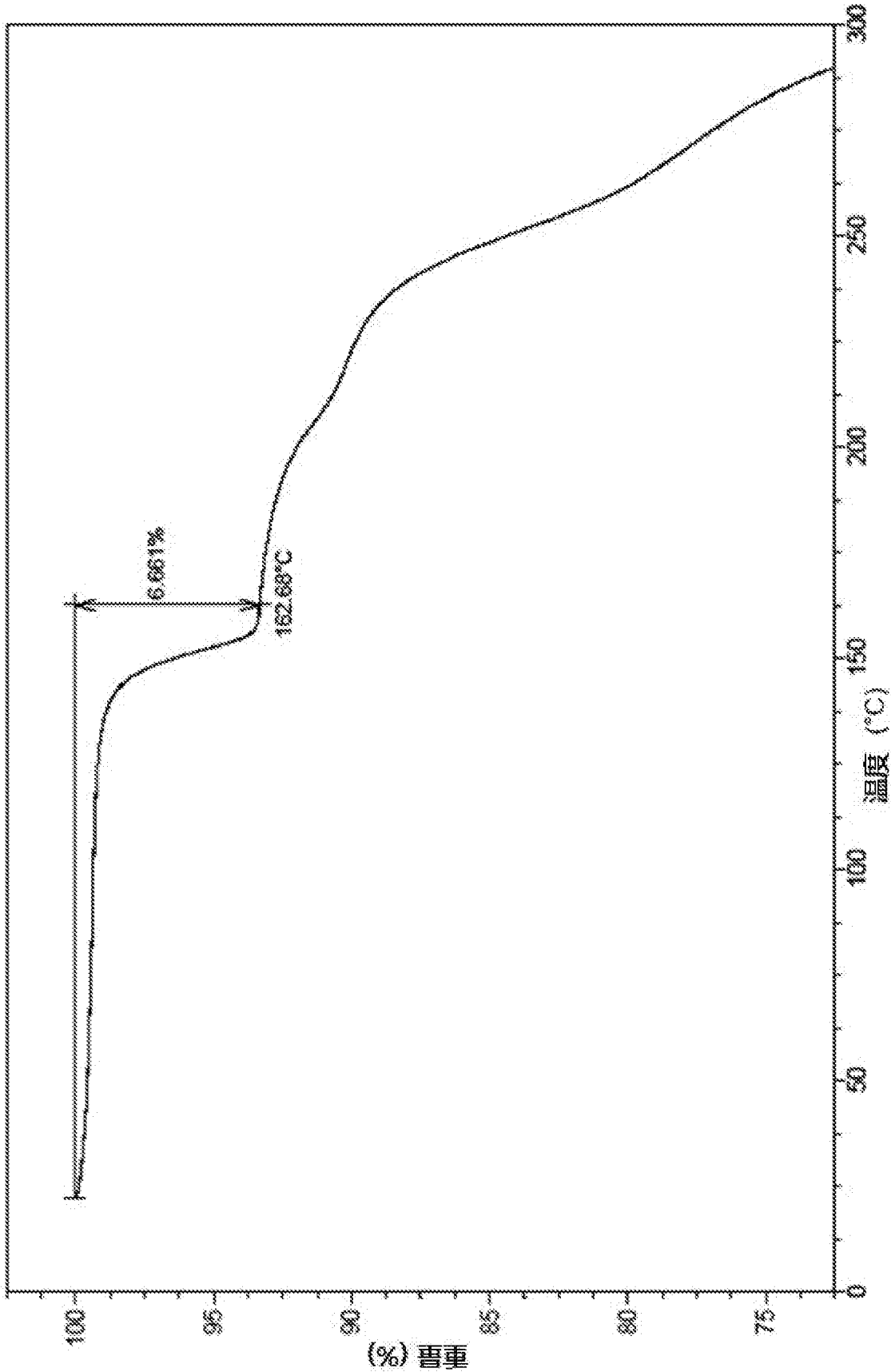


图 21

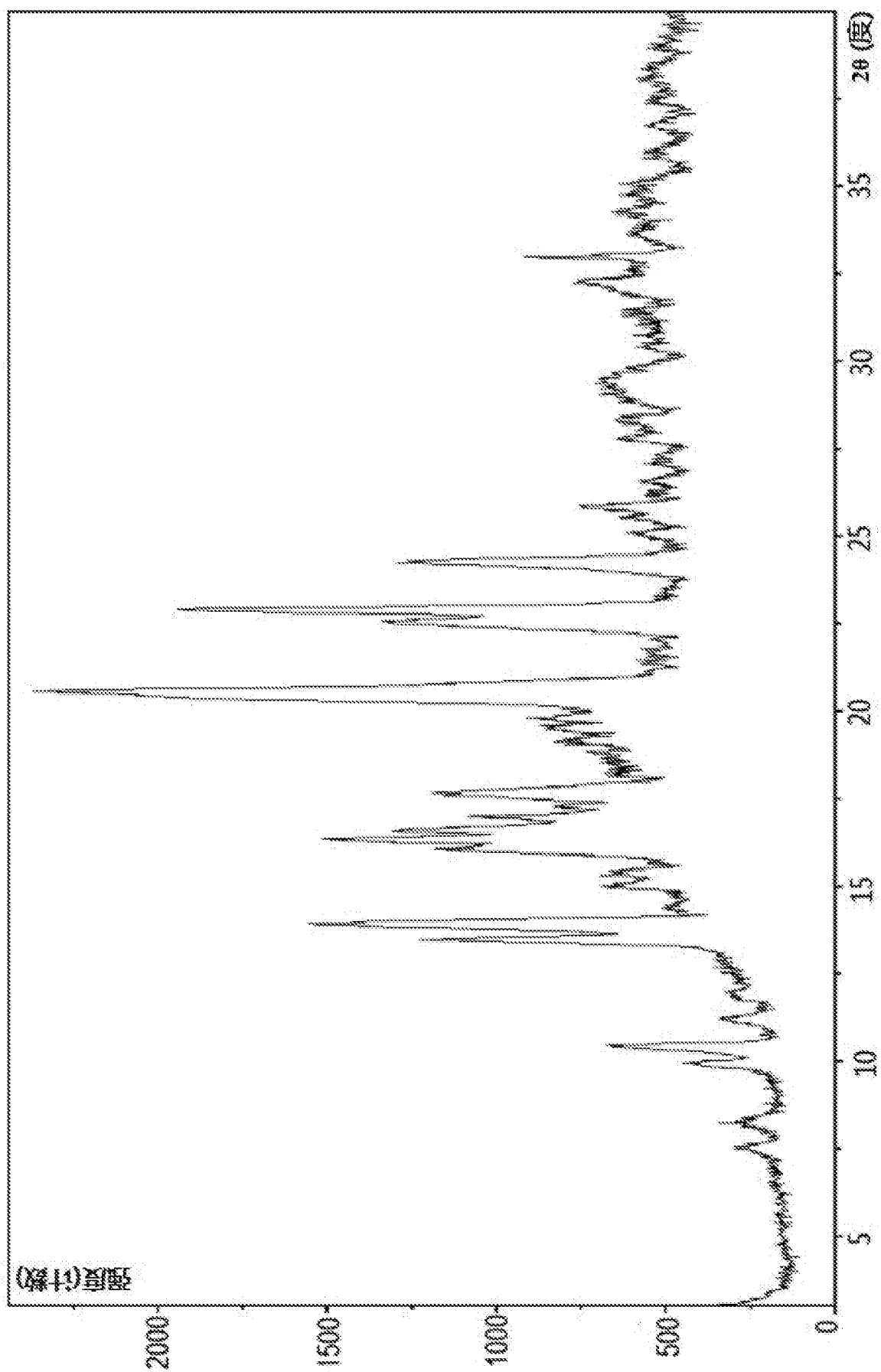


图 22

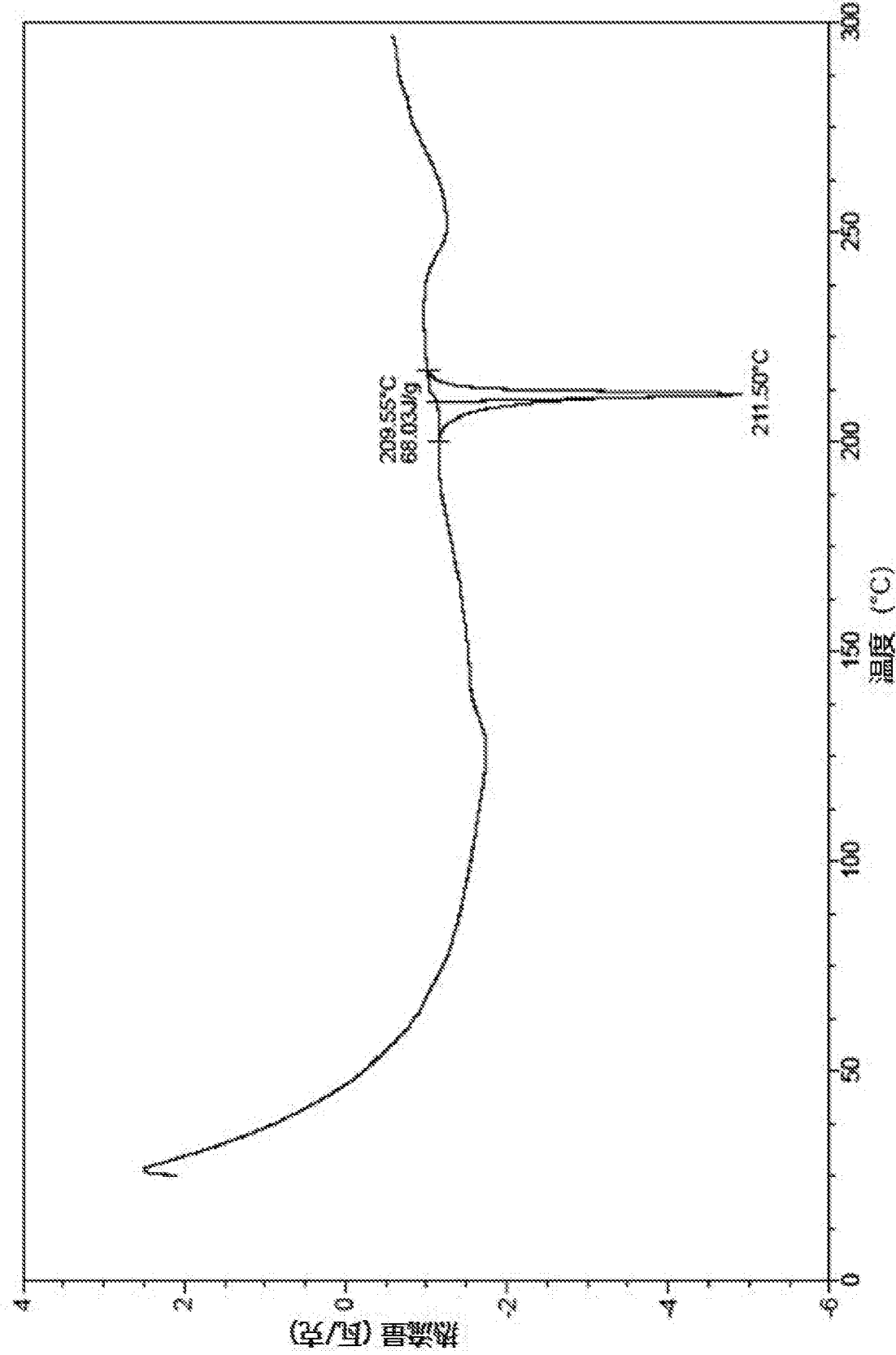


图 23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/095150

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/70 (2006.01) i; C07D 213/24 (2006.01) i; A61K 31/44 (2006.01) i; A61P 19/06 (2006.01) i; A61P 19/00 (2006.01) i;
A61P 9/12 (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 213/-; A61K 31/-; A61P 19/-; A61P 9/-

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)

CNPAT, WPI, EPODOC, CNKI, CA: crystal form, cyanonaphthalen S pyridin S thio, serum unc acid, uric acid, thioacetic acid

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104023723 A (ARDEA BIOSCIENCES, INC.) 03 September 2014 (03.09.2014) embodiment 1	1-30
A	CN 103864677 A (ARDEA BIOSCIENCES, INC.) 18 June 2014 (18.06.2014) the whole document	1-30
A	CN 102939279 A (ARDEA BIOSCIENCES, INC.) 20 February 2013 (20.02.2013) the whole document	1-30
A	CN 103068801 A (ARDEA BIOSCIENCES, INC.) 24 April 2013 (24.04.2013) the whole document	1-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“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	“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
“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)	“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
“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	“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 17 October 2016	Date of mailing of the international search report 27 October 2016
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer WANG, Xian Telephone No. (86-10) 61648347

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2016/095150

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 104447589 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 March 2015 (25.03.2015) the whole document	1-30
A	CN103819419 A (ARDEA BIOSCIENCES, INC.) 28 May 2014 (28.05.2014) the whole document	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
CN2016095150

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104023723 A	03 September 2014	MX 2014005343 A	08 September 2014
		IL 232105 D0	28 May 2014
		SG 11201402016P A	29 May 2014
		AU 2012332154 A1	01 May 2014
		WO 2013067425 A1	10 May 2013
		HK 1198929 A1	19 June 2015
		EP 2776028 A1	17 September 2014
		PH 12014500997 A1	04 August 2014
		KR 20140095078 A	31 July 2014
		EA 201490795 A1	30 September 2014
		CA 2852490 A1	10 May 2013
		US 2014256748 A1	11 September 2014
		JP 2014532726 A	08 December 2014
		SI 2712861 T1	31 March 2016
CN 103864677 A	18 June 2014	PT 2712861 E	20 November 2015
		IL 236039 D0	31 May 2015
		EP 2585437 A4	03 July 2013
		ZA 201209574 B	28 May 2014
		EP 2712861 B1	29 July 2015
		IL 223435 A	29 January 2015
		JP 5768166 B2	26 August 2015
		TWI 460173 B	11 November 2014
		DOP 2012000314 A	30 June 2013
		AU 2011268360 A1	10 January 2013
		KR 101608604 B1	01 April 2016
		MY 153039 A	31 December 2014
		SMT 201500260 B	08 January 2016
		SG 186298 A1	30 January 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
CN2016095150

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CN 103068801 B	14 May 2014
		EP 2585437 A2	01 May 2013
		KR 20140037292 A	26 March 2014
		CA 2802535 C	12 August 2014
		ES 2459146 T3	08 May 2014
		US 2013203779 A1	08 August 2013
		US 2013281469 A1	24 October 2013
		EA 201270803 A1	30 May 2013
		CN 103068801 A	24 April 2013
		IL 236039 A	May 31 2015
		RS 53301 B	29 August 2014
		SMT 201400055 B	07 July 2014
		JP 5551310 B2	16 July 2014
		UA 107115 C2	25 November 2014
		CL 2012003546 A1	12 April 2013
		MX 2012014863 A	15 February 2013
		PE 10472013 A1	04 October 2013
		HRP 20140391 T1	06 June 2014
		US 2013202573 A1	08 August 2013
		AU 201 1268360 B2	10 October 2013
		HN 2012002664 A	29 June 2015
		EP 2712861 A1	02 April 2014
		EP 2975025 A1	20 January 2016
		CN 103864677 B	18 May 2016
		SI 2585437 T1	31 July 2014
		KR 101432950 B1	21 August 2014
		RS 54375 B1	28 April 2016
		JP 2014237639 A	18 December 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
CN2016095150

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102939279 A	20 February 2013	TWI 501949 B	01 October 2015
		GT 201200339 A	11 February 2015
		WO 2011159839 A2	22 December 2011
		US 8629278 B2	14 January 2014
		EP 2585437 B1	12 February 2014
		CR 20120649 A	17 April 2013
		EP 2582664 A4	09 July 2014
		TWI 499412 B	11 September 2015
		EP 2582664 A2	24 April 2013
		TW 201210585 A	16 March 2012
		US 2015322006 A1	12 November 2015
		WO 2011159840 A2	22 December 2011
		US 2013150381 A1	13 June 2013
		WO 2011159840 A3	05 April 2012
		CA 2802692 A1	22 December 2011
		CN 102939279 B	16 July 2014
CN 103068801 A	24 April 2013	JP 5709146 B2	30 April 2015
		CA 2802692 C	05 January 2016
		JP 2013530186 A	25 July 2013
		US 9212135 B2	15 December 2015
		SI 2712861 T1	31 March 2016
		PT 2712861 E	20 November 2015
		IL 236039 D0	31 May 2015
		EP 2585437 A4	03 July 2013
		ZA 201209574 B	28 May 2014
		EP 2712861 B1	29 July 2015
		IL 223435 A	29 January 2015
		JP 5768166 B2	26 August 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
CN2016095150

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		TWI 460173 B	11 November 2014
		DOP 2012000314 A	30 June 2013
		AU 2011268360 A1	10 January 2013
		KR 101608604 B1	01 April 2016
		MY 153039 A	31 December 2014
		SMT 201500260 B	08 January 2016
		SG 186298 A1	30 January 2013
		CN 103068801 B	14 May 2014
		EP 2585437 A2	01 May 2013
		KR 20140037292 A	26 March 2014
		CA 2802535 C	12 August 2014
		ES 2459146 T3	08 May 2014
		US 2013203779 A1	08 August 2013
		US 2013281469 A1	24 October 2013
		EA 201270803 A1	30 May 2013
		IL 236039 A	31 May 2015
		RS 53301 B	29 August 2014
		SMT 201400055 B	07 July 2014
		JP 5551310 B2	16 July 014
		UA 107115 C2	25 November 2014
		CL 2012003546 A1	12 April 2013
		MX 2012014863 A	15 February 2013
		PE 10472013 A1	04 October 2013
		HRP 20140391 T1	06 June 2014
		US 2013202573 A1	08 August 2013
		AU 201 1268360 B2	10 October 2013
		HN 2012002664 A	29 June 2015
		EP 2712861 A1	02 April 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
CN2016095150

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 2975025 A1	20 January 2016
		CN 103864677 B	18 May 2016
		SI 2585437 T1	31 July 2014
		KR 101432950 B1	21 August 2014
		CN 103864677 A	18 June 2014
		RS 54375 B1	28 April 2016
		JP 2014237639 A	18 December 2014
		TWI 501949 B	1 October 2015
		GT 201200339 A	11 February 2015
		WO 2011159839 A2	22 December 2011
		US 8629278 B2	14 January 2014
		EP 2585437 B1	12 February 2014
		CR 20120649 A	17 April 2013
		None	
CN 104447589 A	25 March 2015		
CN103819419 A	28 May 2014	EP 2328874 A2	08 June 2011
		JP 2012502050 A	26 January 2012
		US 8344012 B2	01 January 2013
		IL 211429 D0	31 May 2011
		EA 023500 B1	30 June 2016
		BRPI 0918586 A2	01 December 2015
		WO 2010028189 A3	17 June 2010
		MX 2011002450 A	25 May 2011
		TW 201018463 A	16 May 2010
		CN 102186827 A	14 September 2011
		JP 2015042647 A	05 March 2015
		WO 2010028189 A2	11 March 2010
		JP 2012502049 A	26 January 2012
		US 8193234 B2	05 June 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
CN2016095150

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		WO 2010028190 A3	01 July 2010
		WO 2010028190 A2	11 March 2010
		KR 101294872 B1	08 August 2013
		AU 2009289646 B2	05 July 2012
		JP 5918327 B2	18 May 2016
		EP 2328879 A4	09 May 2012
		TWI 377200 B	21 November 2012
		AU 2009289647 B2	20 September 2012
		CA 2735828 A1	11 March 2010
		ZA 201203779 B	29 January 2014
		ZA 201204031 B	26 February 2014
		HK 1160843 A1	05 December 2014
		CA 2736117 C	19 November 2013
		KR 20110050708 A	16 May 2011
		EP 2328879 A2	08 June 2011
		IL 211429 A	30 September 2014
		US 2013040963 A1	14 February 2013
		AU 2009289646 A1	11 March 2010
		EA 201100441 A1	31 October 2011
		US 2010056593 A1	04 March 2010
		US 2010056542 A1	04 March 2010
		AU 2009289647 A1	11 March 2010
		CA 2736117 A1	11 March 2010
		EA 201100440 A1	31 October 2011
		ZA 201101626 B	29 August 2012
		CN 102186832 B	02 April 2014
		CA 2735828 C	23 July 2013
		EP 2328874 A4	09 May 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
CN2016095150

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		TW 201022216 A	16 June 2010
		AR 073548 A1	17 November 2010
		MX 2011002449 A	25 May 2011
		KR 20110050709 A	16 May 2011
		AU 2009289647 C1	21 March 2013
		CN 102186832 A	14 September 2011
		IL 211428 D0	31 May 2011

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/095150

A. 主题的分类

C07D 213/70(2006.01)i ; C07D 213/24(2006.01)i ; A61K 31/44(2006.01)i ; A61P 19/06(2006.01)i ; A61P 19/00(2006.01)i ; A61P 9/12(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 213/-, A61K 31/-, A61P 19/-, A61P 9/-

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))

CNPAT,WPI,EPODOC,CNKI,CA: 萘环化合物,晶型,硫代乙酸,尿酸,氰基萘 S 吡啶 S 硫基,cyanonaphthalen S pyridin S thio, serum uric acid, uric acid

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 104023723 A (阿迪亚生命科学公司) 2014年 9月 3日 (2014-09-03) 实施例1	1-30
A	CN 103864677 A (亚德生化公司) 2014年 6月 18日 (2014-06-18) 全文	1-30
A	CN 102939279 A (亚德生化公司) 2013年 2月 20日 (2013-02-20) 全文	1-30
A	CN 103068801 A (亚德生化公司) 2013年 4月 24日 (2013-04-24) 全文	1-30
A	CN 104447589 A (广东东阳光药业有限公司) 2015年 3月 25日 (2015-03-25) 全文	1-30
A	CN 103819419 A (亚德生化公司) 2014年 5月 28日 (2014-05-28) 全文	1-30

☐ 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

2016年 10月 17日

国际检索报告邮寄日期

2016年 10月 27日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(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

王险

电话号码 (86-10)61648347

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/095150

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)
CN	104023723	A	2014年 9月 3日	MX	2014005343	A	2014年 9月 8日
				IL	232105	D0	2014年 5月 28日
				SG	11201402016P	A	2014年 5月 29日
				AU	2012332154	A1	2014年 5月 1日
				WO	2013067425	A1	2013年 5月 10日
				HK	1198929	A1	2015年 6月 19日
				EP	2776028	A1	2014年 9月 17日
				PH	12014500997	A1	2014年 8月 4日
				KR	20140095078	A	2014年 7月 31日
				EA	201490795	A1	2014年 9月 30日
				CA	2852490	A1	2013年 5月 10日
				US	2014256748	A1	2014年 9月 11日
				JP	2014532726	A	2014年 12月 8日
CN	103864677	A	2014年 6月 18日	SI	2712861	T1	2016年 3月 31日
				PT	2712861	E	2015年 11月 20日
				IL	236039	D0	2015年 5月 31日
				EP	2585437	A4	2013年 7月 3日
				ZA	201209574	B	2014年 5月 28日
				EP	2712861	B1	2015年 7月 29日
				IL	223435	A	2015年 1月 29日
				JP	5768166	B2	2015年 8月 26日
				TW	1460173	B	2014年 11月 11日
				DO	P2012000314	A	2013年 6月 30日
				AU	2011268360	A1	2013年 1月 10日
				KR	101608604	B1	2016年 4月 1日
				MY	153039	A	2014年 12月 31日
				SM	T201500260	B	2016年 1月 8日
				SG	186298	A1	2013年 1月 30日
				CN	103068801	B	2014年 5月 14日
				EP	2585437	A2	2013年 5月 1日
				KR	20140037292	A	2014年 3月 26日
				CA	2802535	C	2014年 8月 12日
				ES	2459146	T3	2014年 5月 8日
				US	2013203779	A1	2013年 8月 8日
				US	2013281469	A1	2013年 10月 24日
				EA	201270803	A1	2013年 5月 30日
				CN	103068801	A	2013年 4月 24日
				IL	236039	A	2015年 5月 31日
				RS	53301	B	2014年 8月 29日
				SM	T201400055	B	2014年 7月 7日
				JP	5551310	B2	2014年 7月 16日
				UA	107115	C2	2014年 11月 25日
				CL	2012003546	A1	2013年 4月 12日
				MX	2012014863	A	2013年 2月 15日
				PE	10472013	A1	2013年 10月 4日
				HR	P20140391	T1	2014年 6月 6日
				US	2013202573	A1	2013年 8月 8日
				AU	2011268360	B2	2013年 10月 10日
				HN	2012002664	A	2015年 6月 29日
				EP	2712861	A1	2014年 4月 2日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/095150

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)	
				EP	2975025	A1	2016年 1月 20日		
				CN	103864677	B	2016年 5月 18日		
				SI	2585437	T1	2014年 7月 31日		
				KR	101432950	B1	2014年 8月 21日		
				RS	54375	B1	2016年 4月 28日		
				JP	2014237639	A	2014年 12月 18日		
				TW	1501949	B	2015年 10月 1日		
				GT	201200339	A	2015年 2月 11日		
				WO	2011159839	A2	2011年 12月 22日		
				US	8629278	B2	2014年 1月 14日		
				EP	2585437	B1	2014年 2月 12日		
				CR	20120649	A	2013年 4月 17日		
				CN	102939279	A	2013年 2月 20日	EP	2582664
				TW	1499412	B	2015年 9月 11日		
				EP	2582664	A2	2013年 4月 24日		
				TW	201210585	A	2012年 3月 16日		
				US	2015322006	A1	2015年 11月 12日		
				WO	2011159840	A2	2011年 12月 22日		
				US	2013150381	A1	2013年 6月 13日		
				WO	2011159840	A3	2012年 4月 5日		
				CA	2802692	A1	2011年 12月 22日		
				CN	102939279	B	2014年 7月 16日		
				JP	5709146	B2	2015年 4月 30日		
				CA	2802692	C	2016年 1月 5日		
				JP	2013530186	A	2013年 7月 25日		
				US	9212135	B2	2015年 12月 15日		
CN	103068801	A	2013年 4月 24日	SI	2712861	T1	2016年 3月 31日		
				PT	2712861	E	2015年 11月 20日		
				IL	236039	D0	2015年 5月 31日		
				EP	2585437	A4	2013年 7月 3日		
				ZA	201209574	B	2014年 5月 28日		
				EP	2712861	B1	2015年 7月 29日		
				IL	223435	A	2015年 1月 29日		
				JP	5768166	B2	2015年 8月 26日		
				TW	1460173	B	2014年 11月 11日		
				DO	P2012000314	A	2013年 6月 30日		
				AU	2011268360	A1	2013年 1月 10日		
				KR	101608604	B1	2016年 4月 1日		
				MY	153039	A	2014年 12月 31日		
				SM	T201500260	B	2016年 1月 8日		
				SG	186298	A1	2013年 1月 30日		
				CN	103068801	B	2014年 5月 14日		
				EP	2585437	A2	2013年 5月 1日		
				KR	20140037292	A	2014年 3月 26日		
				CA	2802535	C	2014年 8月 12日		
				ES	2459146	T3	2014年 5月 8日		
				US	2013203779	A1	2013年 8月 8日		
				US	2013281469	A1	2013年 10月 24日		
				EA	201270803	A1	2013年 5月 30日		
				IL	236039	A	2015年 5月 31日		

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/095150

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)
				RS 53301 B	2014年 8月 29日
				SM T201400055 B	2014年 7月 7日
				JP 5551310 B2	2014年 7月 16日
				UA 107115 C2	2014年 11月 25日
				CL 2012003546 A1	2013年 4月 12日
				MX 2012014863 A	2013年 2月 15日
				PE 10472013 A1	2013年 10月 4日
				HR P20140391 T1	2014年 6月 6日
				US 2013202573 A1	2013年 8月 8日
				AU 2011268360 B2	2013年 10月 10日
				HN 2012002664 A	2015年 6月 29日
				EP 2712861 A1	2014年 4月 2日
				EP 2975025 A1	2016年 1月 20日
				CN 103864677 B	2016年 5月 18日
				SI 2585437 T1	2014年 7月 31日
				KR 101432950 B1	2014年 8月 21日
				CN 103864677 A	2014年 6月 18日
				RS 54375 B1	2016年 4月 28日
				JP 2014237639 A	2014年 12月 18日
				TW I501949 B	2015年 10月 1日
				GT 201200339 A	2015年 2月 11日
				WO 2011159839 A2	2011年 12月 22日
				US 8629278 B2	2014年 1月 14日
				EP 2585437 B1	2014年 2月 12日
				CR 20120649 A	2013年 4月 17日
CN	104447589	A	2015年 3月 25日	无	
CN	103819419	A	2014年 5月 28日	EP 2328874 A2	2011年 6月 8日
				JP 2012502050 A	2012年 1月 26日
				US 8344012 B2	2013年 1月 1日
				IL 211429 D0	2011年 5月 31日
				EA 023500 B1	2016年 6月 30日
				BR PI0918586 A2	2015年 12月 1日
				WO 2010028189 A3	2010年 6月 17日
				MX 2011002450 A	2011年 5月 25日
				TW 201018463 A	2010年 5月 16日
				CN 102186827 A	2011年 9月 14日
				JP 2015042647 A	2015年 3月 5日
				WO 2010028189 A2	2010年 3月 11日
				JP 2012502049 A	2012年 1月 26日
				US 8193234 B2	2012年 6月 5日
				WO 2010028190 A3	2010年 7月 1日
				WO 2010028190 A2	2010年 3月 11日
				KR 101294872 B1	2013年 8月 8日
				AU 2009289646 B2	2012年 7月 5日
				JP 5918327 B2	2016年 5月 18日
				EP 2328879 A4	2012年 5月 9日
				TW I377200 B	2012年 11月 21日
				AU 2009289647 B2	2012年 9月 20日
				CA 2735828 A1	2010年 3月 11日
				ZA 201203779 B	2014年 1月 29日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/095150

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)
		ZA 201204031 B	2014年 2月 26日
		HK 1160843 A1	2014年 12月 5日
		CA 2736117 C	2013年 11月 19日
		KR 20110050708 A	2011年 5月 16日
		EP 2328879 A2	2011年 6月 8日
		IL 211429 A	2014年 9月 30日
		US 2013040963 A1	2013年 2月 14日
		AU 2009289646 A1	2010年 3月 11日
		EA 201100441 A1	2011年 10月 31日
		US 2010056593 A1	2010年 3月 4日
		US 2010056542 A1	2010年 3月 4日
		AU 2009289647 A1	2010年 3月 11日
		CA 2736117 A1	2010年 3月 11日
		EA 201100440 A1	2011年 10月 31日
		ZA 201101626 B	2012年 8月 29日
		CN 102186832 B	2014年 4月 2日
		CA 2735828 C	2013年 7月 23日
		EP 2328874 A4	2012年 5月 9日
		TW 201022216 A	2010年 6月 16日
		AR 073548 A1	2010年 11月 17日
		MX 2011002449 A	2011年 5月 25日
		KR 20110050709 A	2011年 5月 16日
		AU 2009289647 C1	2013年 3月 21日
		CN 102186832 A	2011年 9月 14日
		IL 211428 D0	2011年 5月 31日