

(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
2024年10月24日 (24.10.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/217545 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/16 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/088832

(22) 国际申请日: 2024年4月19日 (19.04.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310433998.3 2023年4月21日 (21.04.2023) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS 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)。山东盛迪医药有限公司(SHANDONG SUNCADIA MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新区大正路1777号生物医药园中小企业产业化基地5号楼102, Shandong 250104 (CN)。

(72) 发明人: 刘冬青(LIU, Dongqing); 中国山东省济南市高新区大正路1777号生物医药园中小企业产业化基地5号楼102, Shandong 250104 (CN)。吴琪(WU, Qi); 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)。卢玉(LU, Yu); 中国山东省济南市高新区大正路1777号生物医药园中小企业产业化基地5号楼102, Shandong 250104 (CN)。杜振兴(DU, Zhenxing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu

222047 (CN)。朱宁(ZHU, Ning); 中国山东省济南市高新区大正路1777号生物医药园中小企业产业化基地5号楼102, Shandong 250104 (CN)。赵祥虎(ZHAO, Xianghu); 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)。

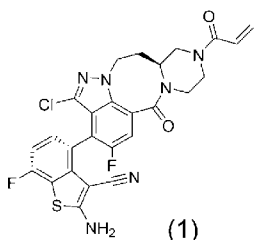
(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层, Beijing 100738 (CN)。

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF NITROGEN-CONTAINING TETRACYCLIC COMPOUND AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种含氮四环化合物的结晶形式及其制备方法



(57) Abstract: The present disclosure relates to a crystalline form of a nitrogen-containing tetracyclic compound and a preparation method therefor. Specifically, provided in the present disclosure are a crystal form C, a crystal form F, a crystal form G, a crystal form H, a crystal form L, a crystal form M, a crystal form N, a crystal form R and a crystal form S of (S)-4-((S)-10-acryloyl-4-chloro-2-fluoro-14-oxo-8,8a,9,10,11,12-hexahydro-7H,14H-pyrazino[1',2':5,6][1,5]diazocin[3,2,1-hi]indazol-3-yl)-2-amino-7-fluorobenzo[b]thiophene-3-carbonitrile (formula 1), which crystal forms have good stability and can be better used in clinical treatment.

(57) 摘要: 本公开涉及一种含氮的四环化合物的结晶形式及其制备方法。具体而言, 本公开提供(S)-4-((S)-10-丙烯酰基-4-氯-2-氟-14-氧代-8,8a,9,10,11,12-六氢-7H,14H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]二氮杂辛环并[3,2,1-hi]吲唑-3-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈(式1)的晶型C、晶型F、晶型G、晶型H、晶型L、晶型M、晶型N、晶型R及晶型S, 其具备良好的稳定性, 可更好地用于临床治疗。

[见续页]

WO 2024/217545 A1

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))。

一种含氮四环化合物的结晶形式及其制备方法

技术领域

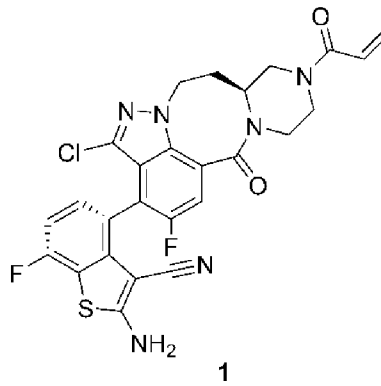
本公开属于医药技术领域，涉及一种含氮四环化合物的结晶形式及其制备方法。

背景技术

RAS (Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) 家族属于小 GTP 酶超家族，广泛表达于各类真核生物。人体中有三种 RAS 基因 (HRAS、KRAS 和 NARS)，可表达为四种高度相关的 RAS 小 GTP 酶 (HRAS、KRAS4A、KARS4B 和 NRAS)。其作为 GDP-GTP 调控的二元开关发生作用。通常情况下它们有两种表现形式：非激活状态下的GDP (二磷酸鸟苷) 结合形式和激活状态下的GTP (三磷酸鸟苷) 结合形式。RAS蛋白通过在两种活性状态间切换，来调控包括RAF-MEK-ERK、PI3K/Akt/mTOR在内的多个下游通路，从而影响细胞的生长、增殖和分化 (Nat Rev Cancer, 2007, 7, 295-308)。RAS基因在胰腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤中突变率较高，激活的突变 RAS 蛋白会促进异常信号转导，从而导致癌症发生和发展，以及对靶向药产生耐药性。其中KRAS突变是人类致癌基因中突变率最高的基因，占有所有肿瘤的20~30%。

KRAS G12C吸引了国内外众多知名的新药研发企业参与其中。虽然进展最快的安进的小分子KRAS G12C抑制剂Sotorasib (AMG510) 已于2021年5月28日被FDA批准上市，用于至少接受过一次系统治疗且携带KRAS G12C突变的非小细胞肺癌患者，但礼来的新一代KRAS G12C抑制剂LY3537982更加备受关注。礼来在2021年4月美国癌症研究协会 (AACR) 年会上报告了LY3537982的临床前数据，数据显示，LY3537982较Sotorasib的细胞活性抑制高出了10余倍，已于2021年7月进入临床一期。可见，临床上仍需高选择性、安全和有效的KRAS G12C抑制剂。

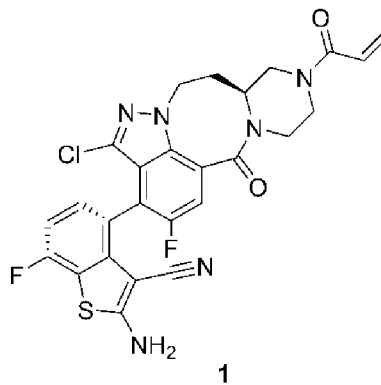
PCT/CN2022/126650 提供一种 KRAS G12C 抑制剂，其化学名为(S)-4-((S)-10-丙烯酰基-4-氯-2-氟-14-氧代-8,8a,9,10,11,12-六氢-7H,14H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]二氮杂辛环并[3,2,1-hi]吡啶-3-基)-2-氨基-7-氟苯并[b]噻吩-3-甲腈，具有式 1 所示结构，



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，
5 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，深入研究前述化合物的晶型，改善前述化合物的各方面性质是很有必要的。

发明内容

10 本公开提供一种式 1 所示化合物的新晶型，其具备良好的稳定性，可更好地应用于临床，



本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 A，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.406、10.960、11.530、18.216 和 22.849 处有特征峰。

15 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 A，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.419、8.406、10.960、11.530、18.216、21.298、22.849 和 28.948 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 A，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.419、8.406、10.960、11.530、18.216、21.298、22.433、22.849、
20 28.948 和 30.452 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 A，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 A 的方法，所述方法包括将式 1 化合物加入溶剂 a 中，搅拌析晶；所述溶剂 a 选自乙酸乙酯、正庚烷中的一种或多种。

5 本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 C，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.150、12.034、17.860、19.920、23.604 和 23.997 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 C，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.150、11.840、12.034、17.860、19.920、23.604、23.997、25.803、27.536 和 28.038 处有特征峰。

10 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 C，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.150、11.840、12.034、17.860、19.920、23.604、23.997、25.803、27.536、28.038、30.743 和 31.353 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 C，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。

15 本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 C 的方法，所述方法包括：

方法一：将式 1 化合物加入溶剂 I 中，搅拌析晶，所述溶剂 I 选自异丙醇、乙醇、正丙醇中的一种或多种；

方法二：将式 1 化合物溶解于 1,4-二氧六环中，加入溶剂 II 搅拌析晶，所述溶剂 II 选自异丙醇、甲基叔丁基醚、正庚烷、乙酸异丙酯、二氯甲烷、环己烷中的一种或多种；

20 方法三：将式 1 化合物溶解于溶剂 III 中，搅拌析晶，所述溶剂 III 选自丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙酸异丙酯、二氯甲烷、四氢呋喃/乙醇 (v/v=2:1) 中的一种或多种。

25 本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 D，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.096、11.735、12.094、17.928 和 23.968 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 D，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.096、11.735、12.094、14.894、16.002、17.928、19.870、23.397 和 23.968 处有特征峰。

30 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 D，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.096、11.735、12.094、14.894、16.002、17.928、19.870、23.397、23.968、24.917 和 29.556 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 D，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示。

35 本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 D 的方法，所述方法包括将式 1 化合物加入溶剂 b 中，搅拌析晶；所述溶剂 b 选自正丁醇、叔丁醇中的一种或多

种。

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 E，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.296、10.626、17.905、23.131 和 25.377 处有特征峰。

5 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 E，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.296、10.626、11.393、12.647、17.905、20.706、23.131 和 25.377 处有特征峰。

10 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 E，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.296、10.626、11.393、12.647、16.030、17.905、20.706、21.483、23.131、24.729、25.377 和 27.267 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 E，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 E 的方法，所述方法包括：

方法一：将式 1 化合物溶于甲醇，挥发溶剂；

15 方法二：将式 1 化合物加入 10%水/甲醇中，搅拌。

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 F，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.947、15.672、18.740、20.712、23.910 和 28.351 处有特征峰。

20 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 F，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.935、9.947、10.339、15.672、18.740、19.933、20.712、23.910、25.504、26.139 和 28.351 处有特征峰。

25 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 F，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.935、9.947、10.339、11.651、11.990、15.672、16.642、18.740、19.933、20.712、21.471、23.910、25.504、26.139、27.660、28.351 和 28.898 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 F，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 5 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 F 的方法，所述方法包括：

方法一：将式 1 化合物加入纯化水中，50°C-5°C循环升-降温搅拌；

30 方法二：将式 1 化合物溶解于 80% 丙酮/水中，加入纯化水搅拌。

本公开中 50°C-5°C升降-温为多次反复从 5°C升温至 50°C，再从 50°C降温 5°C 操作。在一些实施方案中，1 小时内使温度由 50°C降至 5°C，再在 1 小时内从 5°C 升温至 50°C。

35 本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 G，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 10.701、11.896、12.669、17.822、25.246 和 27.288 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 G，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射

线粉末衍射图, 在 7.457、10.701、11.896、12.669、17.822、20.532、21.378、25.246、27.288 和 32.704 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 G, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.457、10.701、11.896、12.669、17.822、20.532、21.015、21.378、
5 22.429、24.516、25.246、27.288 和 32.704 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 G, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 6 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 G 的方法, 所述方法包括:

方法一: 将式 1 化合物加入甲醇中, 50°C-5°C 循环升降温搅拌;

10 方法二: 将式 1 化合物溶解于 80% 丙酮/水中, 加入甲醇/水 (V/V=4:3), 搅拌;

方法三: 将式 1 化合物的晶型 E 加入溶剂 IV 中, 搅拌, 所述溶剂 IV 选自异丙醚、甲基叔丁基醚、环己烷、乙酸异丙酯、水中的一种或多种。

15 本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 H, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.961、13.533、15.180、15.879 和 20.619 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 H, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.961、13.533、15.180、15.879、15.946、20.619、20.902、22.595 和 25.444 处有特征峰。

20 在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 H, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.961、13.533、15.180、15.879、15.946、20.619、20.902、22.595、25.444、29.305 和 30.671 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 H, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 7 所示。

25 本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 H 的方法, 所述方法包括将式 1 化合物加入乙醚中, 打浆的步骤。

在一些实施方案中, 本公开制备式 1 所示化合物晶型 H 的方法还包括将式 1 化合物晶型 E 加入乙醚中, 打浆的步骤。

30 本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 I, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 8.996、12.286、18.112、19.719 和 24.005 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 I, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 8.996、12.286、15.616、16.690、18.112、19.719、22.812 和 24.005 处有特征峰。

35 在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 I, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 8.996、12.286、15.616、16.690、17.786、18.112、19.719、22.812、

24.005、26.757 和 27.698 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 I，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 8 所示。

5 本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 I 的方法，所述方法包括将式 1 化合物加入正戊醇中，打浆的步骤。

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 J，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.928、12.055、17.726、19.533、22.991 和 23.657 处有特征峰。

10 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 J，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.928、11.725、12.055、16.671、17.726、19.533、22.991、23.657 和 26.826 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 J，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.024、8.928、11.725、12.055、15.762、16.671、17.726、19.533、22.991、23.657、26.826 和 27.446 处有特征峰。

15 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 J，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 9 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 J 的方法，所述方法包括将式 1 化合物加入异戊醇中，打浆的步骤。

20 本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 K，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.306、12.132、17.933 和 20.058 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 K，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.121、9.306、12.132、17.933、20.058、24.077 和 34.192 处有特征峰。

25 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 K，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 10 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 K 的方法，所述方法选自下述任一方法：

方法一：将式 1 化合物加入 7%水/乙醇中，搅拌；

30 方法二：将式 1 化合物溶于 1,4-二氧六环或 10%水/丙酮，加入乙醇搅拌；

方法三：将式 1 化合物溶于乙酸乙酯/乙醇 (v/v=1:1)，50°C-5°C升降温，搅拌；

方法四：将式 1 化合物溶于乙腈，65°C加热溶解，降温；

35 本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 L，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 10.645、16.725、17.050、19.513 和 19.780 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 L，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射

线粉末衍射图, 在 6.580、10.645、14.011、14.586、16.725、17.050、19.513、19.780 和 21.862 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 L, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 6.580、10.645、14.011、14.586、16.725、17.050、19.513、19.780、
5 21.862、26.362、26.952 和 27.932 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 L, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 11 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 L 的方法, 所述方法包括将式 1 化合物晶型 F 加入水中, 于 95°C 搅拌的步骤。

10

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 M, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 8.313、11.772、15.173、18.762、20.945 和 25.849 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 M, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.595、8.313、11.772、12.680、13.791、15.173、17.320、18.762、
15 20.945、25.849 和 26.857 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 M, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.595、8.313、11.772、12.680、13.359、13.791、15.173、16.626、17.320、18.762、19.506、20.945、25.849、26.857、29.605 和 30.545 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 M, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 12 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 M 的方法, 所述方法包括:

方法一: 将式 1 化合物加入乙酸异丙酯中, 搅拌;

方法二: 将式 1 化合物溶解于乙酸异丙酯中, 加入正庚烷搅拌。

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 N, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 6.324、13.092、13.626、14.699、19.483、22.429 和 27.407 处有特征峰。
25

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 N, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 6.324、13.092、13.626、14.699、15.566、19.483、20.724、22.429、23.287 和 27.407 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 N, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 6.324、12.664、13.092、13.626、14.699、15.566、19.483、20.724、
30 22.429、23.287、25.042、26.840、27.407 和 30.152 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 N, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 13 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 N 的方法, 所述方法包括:

方法一: 将式 1 化合物加入溶剂 V 中, 搅拌析晶, 所述溶剂 V 选自水、甲基
35 异丁基酮;

方法二：将式 1 化合物溶于溶剂 VI 中，加入晶种析晶，所述溶剂 VI 选自甲基异丁基酮、乙酸异丙酯的一种或多种；

方法三：将式 1 化合物溶于乙酸乙酯中，加入正庚烷，搅拌。

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 O，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.224、8.423、11.843、16.829、19.735 和 20.425 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 O，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 14 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 O 的方法，所述方法包括：将式 1 化合物溶于 2-丁酮，加入水后，搅拌 2 小时离心。

10

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 P，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.848、16.342、19.613、21.305 和 24.786 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 P，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.848、13.063、16.342、19.613、21.305、23.584 和 24.786 处有特征峰。

15

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 P，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 15 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 P 的方法，所述方法包括：将式 1 化合物溶于 2-丁酮，加入水后，搅拌 24 小时，离心的步骤。

20

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 Q，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.921、8.455、15.468、18.035、22.224 和 26.015 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 Q，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 16 所示。

25

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 Q 的方法，包括：将式 1 化合物溶于 2-丁酮，加入水后，搅拌 2 小时离心、干燥的步骤。

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 R，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.598、11.283、13.705、15.045、19.714 和 24.020 处有特征峰。

30

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 R，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.248、9.598、11.283、12.828、13.705、15.045、15.539、19.714、22.430、24.020 和 26.248 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 R，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.248、9.598、9.884、11.283、11.748、12.828、13.705、15.045、15.539、16.670、17.686、19.714、20.791、22.430、24.020、25.017 和 26.248 处有特征峰。

35

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 R，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 17 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 R 的方法，所述方法包括：

步骤一：将式 1 化合物溶于 2-丁酮，加入水，50°C 加热搅拌析晶。

5 步骤二：将步骤一中的晶体加入水中，于 60°C 搅拌析晶。

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 S，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 10.810、13.597、14.706、19.971 和 22.751 处有特征峰。

10 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 S，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.465、10.810、11.872、13.597、14.706、15.563、19.971、22.751、23.881 和 26.322 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 S，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.465、10.810、11.872、12.996、13.597、14.706、15.563、16.385、19.971、20.914、22.751、23.881、25.414、26.322、29.235 和 32.963 处有特征峰。

15 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 S，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 18 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 S 的方法，所述方法包括：

步骤一：将式 1 化合物加入甲基异丁基酮中，搅拌析晶；

步骤二：将步骤一中的晶体于 100°C 真空干燥。

20

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 T，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.431、19.884、21.207、21.993、24.138、24.924 和 25.111 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 T，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 19 所示。

25 本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 T 的方法，所述方法包括将式 1 化合物溶于异丙醇中，蒸发溶剂的步骤。

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 U，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.843、7.185、8.193、13.870、14.416 和 20.769 处有特征峰。

30 在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 U，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.843、7.185、8.193、13.870、14.416、16.683、18.102、18.721 和 20.769 处有特征峰。

在一些实施方案中，式 1 所示化合物的晶型 U，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 20 所示。

35 本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 U 的方法，所述方法包括将式 1 化合物加入 90% 甲醇/水中，打浆的步骤。

本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 B, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 8.587、10.089、11.875、16.987、21.717、23.436 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 B, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.545、8.587、10.089、11.117、11.875、16.601、16.987、17.056、
5 18.838、19.285、21.287、21.717、23.436 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 B, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.545、8.587、10.089、11.117、11.875、15.809、16.601、16.987、17.056、18.397、18.515、18.838、19.285、21.287、21.717、22.527、22.881、23.436、26.541、29.276、30.437 处有特征峰。

10 在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 B, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 22 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 B 的方法, 所述方法包括将式 1 化合物的晶型 E 加入乙酸乙酯中, 搅拌的步骤。

15 本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 α , 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 6.622、9.944、11.103、17.932、22.143、25.120 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 α , 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 6.622、9.944、11.103、15.927、17.932、20.112、22.143、23.602、25.120、29.026 处有特征峰。

20 在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 α , 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 23 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 α 的方法, 所述方法包括将式 1 化合物晶型 N 加入溶剂 c 中, 搅拌; 所述溶剂 c 选自甲醇、50%甲醇/水、7%水/乙醇、50%乙腈/甲醇中的一种或多种。

25 本公开提供的式 1 所示化合物的晶型 β , 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.683、12.400、15.616、19.040、22.856、24.802 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 β , 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.683、11.501、12.400、14.114、15.616、16.527、19.040、22.856、
30 24.200、24.802、26.963、29.420 处有特征峰。

在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 β , 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.683、11.501、12.400、14.114、15.616、16.527、19.040、19.592、19.861、21.815、22.856、24.200、24.802、26.963、28.023、29.420、31.500、33.726 处有特征峰。

35 在一些实施方案中, 式 1 所示化合物的晶型 β , 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 24 所示。

本公开还提供一种制备式 1 所示化合物晶型 β 的方法，所述方法包括将式 1 化合物晶型 B 加入丙二醇甲醚中，搅拌的步骤。

本公开还提供了一种药物组合物，其含有前述晶型 A 至晶型 U、晶型 α 或晶型 β 中任意一种或多种晶型，和任选自药学上可接受的赋形剂中的药用辅料。

本公开还提供了一种药物组合物，其由前述晶型 A 至晶型 U、晶型 α 或晶型 β 中任意一种或多种晶型，和任选药学上可接受的赋形剂制备而成。

本公开还提供了一种药物组合物的制备方法，包括将前述晶型 A 至晶型 U、晶型 α 或晶型 β 中任意一种或多种晶型，与药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

本公开还提供了前述晶型 A 至晶型 U、晶型 α 或晶型 β 中任意一种或多种晶型，或由前述组合物在制备用于预防和/或治疗肿瘤用途。

本公开所述的用途，其中所述的肿瘤选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、子宫内膜癌、骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、听神经瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、支气管癌、肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、颅咽管瘤、囊腺癌、胚胎癌、血管内皮细胞瘤、室管膜瘤、上皮癌、食管癌、原发性血小板增多症、尤文氏瘤、睾丸癌、胶质瘤、重链病、成血管细胞瘤、髓样癌、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、成神经细胞瘤、NUT 中线癌、神经胶质瘤、骨癌、鼻咽癌、口腔癌、甲状腺癌、松果体瘤、真性红细胞增多症、成视网膜细胞瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和维尔姆斯瘤；优选地，所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结直肠癌和肺癌。

本公开所述的“ 2θ 或 2θ 角度”是指衍射角， θ 为布拉格角，单位为度；每个特征峰 2θ 的误差范围为 ± 0.20 (包括超过 1 位小数的数字经过四舍五入后的情况)，具体为 -0.20、-0.19、-0.18、-0.17、-0.16、-0.15、-0.14、-0.13、-0.12、-0.11、-0.10、-0.09、-0.08、-0.07、-0.06、-0.05、-0.04、-0.03、-0.02、-0.01、0.00、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20。

本公开中数值如有关物质含量为测定计算的数据，不可避免存在一定程度的误差。一般而言， $\pm 10\%$ 均属于合理误差范围内。随其所用之处的上下文而有一定程度的误差变化，该误差变化不超过 $\pm 10\%$ ，可以为 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$ ，优选 $\pm 5\%$ 。

本公开晶型制备方法中所用的起始原料可以是任意形式的化合物，具体形式包括但不限于：无定形、任意晶型、水合物、溶剂合物等。

本公开中所述干燥温度一般为 25°C - 100°C ，优选 40°C - 70°C ，可以常压干燥，也可以减压干燥。

本公开中所述的析晶的方法有室温析晶、冷却析晶、挥发溶剂析晶、加入晶种

诱导析晶等，所述冷却的温度选自 65°C 以下，优选 -10°C 至 60°C，所述析晶过程中还可以搅拌。

本公开中所述的“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。

依据《中国药典》2015 年版四部中“9103 药物引湿性指导原则”中引湿性特征描述与引湿性增重的界定，

潮解：吸收足量水分形成液体；

极具引湿性：引湿增重不小于 15%；

10 有引湿性：引湿增重小于 15% 但不小于 2%；

略有引湿性：引湿增重小于 2% 但不小于 0.2%；

无或几乎无引湿性：引湿增重小于 0.2%。

本公开中所述的“赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂或乳化剂。

附图说明

- 图 1 为化合物 1 晶型 A 的 XRPD 谱图。
- 20 图 2 为化合物 1 晶型 C 的 XRPD 谱图。
- 图 3 为化合物 1 晶型 D 的 XRPD 谱图。
- 图 4 为化合物 1 晶型 E 的 XRPD 谱图。
- 图 5 为化合物 1 晶型 F 的 XRPD 谱图。
- 图 6 为化合物 1 晶型 G 的 XRPD 谱图。
- 25 图 7 为化合物 1 晶型 H 的 XRPD 谱图。
- 图 8 为化合物 1 晶型 I 的 XRPD 谱图。
- 图 9 为化合物 1 晶型 J 的 XRPD 谱图。
- 图 10 为化合物 1 晶型 K 的 XRPD 谱图。
- 图 11 为化合物 1 晶型 L 的 XRPD 谱图。
- 30 图 12 为化合物 1 晶型 M 的 XRPD 谱图。
- 图 13 为化合物 1 晶型 N 的 XRPD 谱图。
- 图 14 为化合物 1 晶型 O 的 XRPD 谱图。
- 图 15 为化合物 1 晶型 P 的 XRPD 谱图。
- 图 16 为化合物 1 晶型 Q 的 XRPD 谱图。
- 35 图 17 为化合物 1 晶型 R 的 XRPD 谱图。
- 图 18 为化合物 1 晶型 S 的 XRPD 谱图。

图 19 为化合物 1 晶型 T 的 XRPD 谱图。

图 20 为化合物 1 晶型 U 的 XRPD 谱图。

图 21 为化合物 1 无定形的 XRPD 谱图。

图 22 为化合物 1 晶型 B 的 XRPD 谱图。

5 图 23 为化合物 1 晶型 α 的 XRPD 谱图。

图 24 为化合物 1 晶型 β 的 XRPD 谱图。

具体实施方式

以下将结合实施例或实验例更详细地解释本公开，本公开中的实施例或实验
10 例仅用于说明本公开中的技术方案，并非限定本公开中的实质和范围。

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 NEO 500M 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
15 标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪
(生产商：Agilent, MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-
QD/SQD(生产商：waters, MS 型号：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、
THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商：THERMO, MS 型号：THERMO Q
20 Exactive)。

高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC
1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP
和 Gilson-281 制备型色谱仪。

25 手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法
(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的
规格是 0.4 mm~0.5 mm。

30 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC50 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购
买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化
学科技(Accela ChemBio Inc) 、达瑞化学品等公司。

35 实施例中无特殊说明，反应均能够在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

5 微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

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°C~30°C。

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：石油醚/乙酸乙酯体系，B：二氯甲烷/甲醇体系，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。

10 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(40 kV, 40 mA)，射线：单色 Cu-K α 射线($\lambda=1.5418\text{\AA}$)。扫描方式： $\theta/2\theta$ ，扫描范围(2θ 范围)：3°~45°。

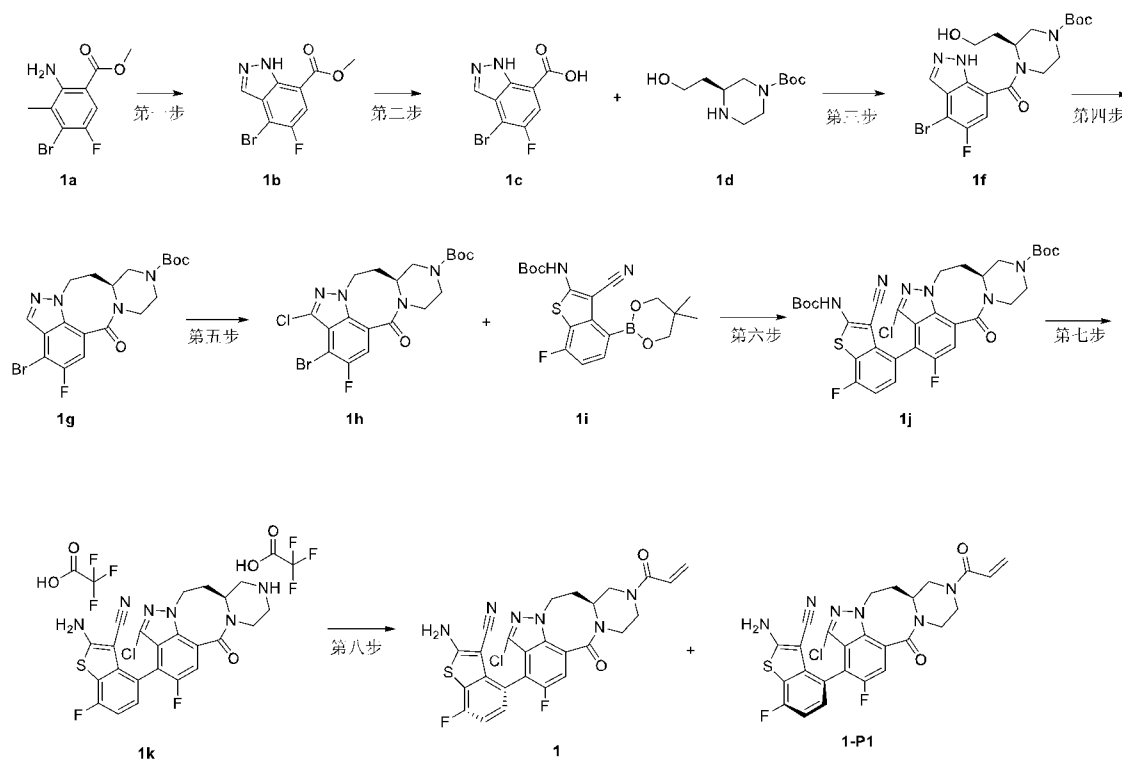
15 DSC 为差示扫描量热：测定采用 METTLER TOLEDO DSC 3+示差扫描量热仪，升温速率 10°C/min，温度具体范围参照相应图谱（多为 25-350°C），氮气吹扫速度 50 mL/min。

20 TGA 为热重分析：检测采用 METTLER TOLEDO TGA2 型热重分析仪，升温速率 10°C/min，温度具体范围参照相应图谱（多为 25-350°C），氮气吹扫速度 50 mL/min。

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

25 实施例 1 式 1 化合物的制备

(S)-4-((S)-10-丙烯酰基-4-氯-2-氟-14-氧代-8,8a,9,10,11,12-六氢-7H,14H-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]二氮杂辛环并[3,2,1-*hi*]吡啶-3-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **1**
(参照申请号为 PCT/CN2022/126650 申请中实施例 7-P2 的制备方法)



第一步

4-溴-5-氟-1*H*-吡唑-7-甲酸甲酯 **1b**

5 将 2-氨基-4-溴-5-氟-3-甲基苯甲酸甲酯 **1a** (2.7 g, 10.3 mmol, 采用专利申请“WO2016020836A1”中说明书第 103 页步骤(iv)公开的方法制备而得)溶于氯仿(50 mL)中, 加入醋酸酐(3.16 g, 30.9 mmol), 温度保持 40°C 以下, 搅拌反应 90 分钟后加入醋酸钾(302 mg, 3.08 mmol)、亚硝酸叔丁酯(2.12 g, 20.6 mmol), 回流反应 14 小时。反应液冷却至室温, 用二氯甲烷(50 mL)稀释, 依次用水(30 mL)、饱和碳酸钠溶液(10 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品标题化合物 **1b** (2.8 g), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 272.9 [M+1].

第二步

4-溴-5-氟-1*H*-吡唑-7-甲酸 **1c**

15 将粗品化合物 **1b** (2.8 g, 10.25 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)、甲醇(10 mL)和水(10 mL)的混合溶剂中, 加入氢氧化锂(2.15 g, 51.26 mmol), 40°C 搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩除去大部分溶剂, 加入水, 用乙酸乙酯(150 mL×6)萃取, 合并有机相, 依次用稀盐酸、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩得粗品化合物 **1c** (1.4 g), 产品不经纯化直接用于下步反应。

20 MS m/z (ESI): 259.0 [M+1].

第三步

(*S*)-4-(4-溴-5-氟-1*H*-吡唑-7-羰基)-3-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **1f**

将粗品化合物 **1c** (600 mg, 2.32 mmol)、(S)-3-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **1d** (586 mg, 2.54 mmol, 采用专利申请“WO2021118877A1”中说明书第 80 页的 preparation 65 公开的方法制备而得)溶于 30 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(898 mg, 6.95 mmol)、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(1.05 g, 2.78 mmol), 搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩后加入乙酸乙酯稀释, 依次用水、饱和碳酸钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1f** (600 mg, 产率: 54.9%)。

MS *m/z* (ESI): 415.2 [M-55]。

10

第四步

(S)-3-溴-2-氟-14-氧代-7,8,8*a*,9,11,12-六氢-10*H*,14*H*-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]二氮杂辛环并[3,2,1-*hi*]吡啶-10-甲酸叔丁酯 **1g**

15

在氮气氛下, 将化合物 **1f** (600 mg, 1.27 mmol)溶于 36 mL 四氢呋喃中, 冰浴下依次加入三苯基膦(667 mg, 2.54 mmol)、偶氮二甲酸二乙酯(514 mg, 2.54 mmol), 保持温度搅拌反应 30 分钟, 反应液加入饱和氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1g** (577 mg, 产率: 99.9%)。

MS *m/z* (ESI): 397.2 [M-55]。

20

第五步

(S)-3-溴-4-氯-2-氟-14-氧代-7,8,8*a*,9,11,12-六氢-10*H*,14*H*-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]二氮杂辛环并[3,2,1-*hi*]吡啶-10-甲酸叔丁基酯 **1h**

25

将化合物 **1g** (630 mg, 1.38 mmol)溶于乙腈(6 mL)中, 加入 *N*-氯代丁二酰亚胺(278 mg, 2.08 mmol), 加热至 60℃ 反应 0.5 小时, 有固体析出, 补加 *N*-氯代丁二酰亚胺(100 mg, 0.75 mmol), 继续反应 20 分钟, 反应液冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1h** (380 mg, 产率: 56%)。

MS *m/z* (ESI): 487.1 [M+1]。

30

第六步

(8*aS*)-3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基-7-氟苯并[*b*]噻吩-4-基)-4-氯-2-氟-14-氧代-7,8,8*a*,9,11,12-六氢-10*H*,14*H*-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]二氮杂辛环并[3,2,1-*hi*]吡啶-10-甲酸叔丁酯 **1j**

35

将化合物 **1h** (150 mg, 0.31 mmol)、化合物 **1i** (186 mg, 0.46 mmol, 采用专利申请“WO2021118877A1”中说明书第 50 页的 preparation 15 公开的方法制备而得)溶于 5 mL 的甲苯中, 加入双(二苯基膦苯基醚)二氯化钯(II) (43 mg, 0.06 mmol)、

碳酸铯(300 mg, 0.92 mmol), 氮气置换, 105°C 搅拌反应 6 小时, 反应液冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1j** (40 mg, 产率: 18.6%)。

MS m/z (ESI): 699.2 [M+1]。

5

第七步

2-氨基-4-((*S*)-4-氯-2-氟-14-氧代-8,8*a*,9,10,11,12-六氢-7*H*,14*H*-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]二氮杂辛环并[3,2,1-*hi*]吡啶-3-基)-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 二(2,2,2-三氟乙酸)盐

1k

10 将化合物 **1j** (40 mg, 57.21 μ mol)溶于 1 mL 二氯甲烷中, 0°C下加入 1 mL 三氟乙酸, 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩得到粗品标题化合物 **1k** (41 mg), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 499.2 [M+1]。

第八步

15 (*S*)-4-((*S*)-10-丙烯酰基-4-氯-2-氟-14-氧代-8,8*a*,9,10,11,12-六氢-7*H*,14*H*-吡嗪并[1',2':5,6][1,5]二氮杂辛环并[3,2,1-*hi*]吡啶-3-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈 **1**

10 将粗品化合物 **1k** (41 mg, 56.4 μ mol)悬浮于 2 mL 乙酸乙酯, 1 mL 四氢呋喃和 2 mL 水中, 加入无水碳酸钾(24 mg, 173.6 μ mol), 冰浴下加入丙烯酰氯(5.4 mg, 59.6 μ mol), 反应 5 分钟后用乙酸乙酯(5 mL \times 2)萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 得到粗品化合物 **1**, 即 4-((*S*)-10-丙烯酰基-4-氯-2-氟-14-氧代-8,8*a*,9,10,11,12-六氢-7*H*,14*H*-吡嗪并[1',2':5][1,5]二氮杂辛环并[3,2,1-*hi*]吡啶-3-基)-2-氨基-7-氟苯并[*b*]噻吩-3-甲腈(39 mg), 用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: SharpSil-T C18, 30*150 mm, 5 μ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物 **1** (5 mg, 产率: 15.1%), 经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为无定形, XRPD 谱图如图 21 所示。

25 单一构型化合物(较短保留时间) **1** (5 mg, 产率: 15.1%)

MS m/z (ESI): 553.2 [M+1]。

HPLC 分析: 保留时间 2.21 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: ACQUITY UPLC@BEH, C18, 1.7 μ m, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

30 1 H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.72-6.28 (m, 1H), 5.81 (t, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.30 (d, -1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.09 (dd, 2H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.94 (s, 1H)。

单一构型化合物(较长保留时间) **1-P1** (2 mg, 产率: 6%)

35 MS m/z (ESI): 553.2 [M+1]。

HPLC 分析: 保留时间 2.29 分钟, 纯度: 95% (色谱柱: ACQUITY UPLC@BEH, C18, 1.7 μ m, 2.1*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈

10%-95%)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.65 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.70-6.26 (m, 1H), 5.81 (t, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.12 (dd, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.92 (s, 1H)。

测试例 1 H358 细胞增殖试验

以下方法用来测定本公开化合物对 H358 细胞增殖的抑制活性，实验方法简述如下：

H358 细胞 (ATCC, CRL-5807) 用含有 10%胎牛血清 (Corning, 35-076-CV) 的 RPMI1640 培养基 (Hyclone, SH30809.01) (即完全培养基) 进行培养。实验第一天，使用完全培养基将 H358 细胞以 1200 个细胞/孔的密度种于 96 孔板，每孔 100 μL 细胞悬液，放置 37℃，5% CO₂ 细胞培养箱培养过夜。第二天，每孔加入 10 μL 用完全培养基配制的梯度稀释的待测化合物，化合物的终浓度是从 10 μM 开始进行 5 倍梯度稀释的 9 个浓度点，设置含有 0.5% DMSO 的空白对照，孔板放置 37℃，5% CO₂ 的细胞培养箱培养 120 小时。第七天，取出 96 孔细胞培养板，每孔加入 50 μL CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega, G7573)，室温放置 10 分钟后，使用多功能微孔板酶标仪 (PerkinElmer, EnVision® 2105) 读取发光信号值，用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值。

表 1 本公开化合物对 H358 细胞增殖的抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	0.74

结论：本公开化合物对 H358 细胞增殖具有抑制作用。

测试例 2 MIA PaCa-2 细胞增殖试验

以下方法用来测定本公开化合物对 MIA PaCa-2 细胞增殖的抑制活性。实验方法简述如下：

MIA PaCa-2 细胞 (ATCC, CRL-1420) 用含有 10%胎牛血清 (Corning, 35-076-CV) 和 2.5%马血清 (碧云天生物技术, C0262) 的 DMEM/HIGH GLUCOSE (GE, SH30243.01) 培养基 (即完全培养基) 进行培养。实验第一天，使用完全培养基将 MIA PaCa-2 细胞以 500 个细胞/孔的密度种于 96 孔板，每孔 90 μL 细胞悬液，放置 37℃，5% CO₂ 细胞培养箱培养过夜。第二天，每孔加入 10 μL 用完全培养基配制的梯度稀释的待测化合物，化合物的终浓度是从 10 μM 开始进行 5 倍梯度稀释的 9 个浓度点，设置含有 0.5% DMSO 的空白对照，孔板放置 37℃、5% CO₂ 的细胞培养箱培养 72 小时。第五天，取出 96 孔细胞培养板，每孔加入 50 μL 发光细胞活性检测试剂 (CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay) (Promega, G7573)，室温放置 10 分钟后，使用多功能微孔板酶标仪 (PerkinElmer, EnVision2015) 读取发光信号值。用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值。

表 2 本公开化合物对 MIA PaCa-2 细胞增殖的抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	0.28

实施例 2 晶型 A 的制备

称取 5 mg 式 1 所示化合物，加入 0.5ml 乙酸乙酯/正庚烷 (v/v=1:1)，室温搅拌 2 天，离心后固体真空干燥，得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为晶型 A，XRPD 谱图如图 1，其特征峰位置如表 3 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 156.75°C、206.08°C。TGA 谱图显示 30°C-140°C失重 10.64%。

表 3

峰序号	2θ[°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.419	11.90635	16.2
2	8.215	10.75473	47.0
3	8.406	10.51010	75.0
4	9.986	8.85030	16.2
5	10.960	8.06635	91.7
6	11.530	7.66838	55.3
7	15.348	5.76847	32.3
8	15.430	5.73805	30.0
9	15.946	5.55335	19.4
10	16.362	5.41318	33.7
11	16.425	5.39256	30.0
12	16.773	5.28135	22.2
13	17.168	5.16092	11.2
14	17.495	5.06513	15.3
15	18.216	4.86614	100.0
16	20.437	4.34218	19.5
17	20.841	4.25876	50.2
18	21.025	4.22191	33.5
19	21.298	4.16845	48.9
20	21.667	4.09839	16.5
21	22.433	3.96011	33.1
22	22.849	3.88883	39.8
23	23.011	3.86189	44.2
24	24.090	3.69124	33.0
25	24.196	3.67538	23.9
26	25.125	3.54158	20.1
27	25.582	3.47926	15.6
28	26.211	3.39716	16.1
29	26.335	3.38155	17.6
30	26.867	3.31574	9.2

31	27.477	3.24348	7.4
32	27.830	3.20320	8.1
33	28.948	3.08191	33.6
34	29.801	2.99564	10.3
35	30.452	2.93302	18.1
36	31.392	2.84731	6.8
37	31.764	2.81486	11.9
38	32.403	2.76076	7.7
39	33.726	2.65544	8.9
40	34.415	2.60383	4.8
41	38.072	2.36171	6.5

实施例 3 晶型 A 的制备

称取 20mg 式 1 所示化合物，加入 0.5 mL 乙酸乙酯，50°C-5°C升降温（速率 $\pm 0.75^\circ\text{C}/\text{min}$ ）搅拌 1 天，离心后固体真空干燥，得到标题产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物为晶型 A。

实施例 4 晶型 C 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物，加入 1 mL 异丙醇，室温搅拌 3 天，离心后真空干燥，得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为晶型 C，XRPD 谱图如图 2，其特征峰位置如表 4 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 239.41°C。

10 TGA 谱图显示 30°C-159°C失重 0.50%，159°C-269°C失重 5.50%。

表 4

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	5.995	14.73075	7.0
2	9.150	9.65671	100.0
3	11.840	7.46855	16.6
4	12.034	7.34861	32.1
5	12.812	6.90404	5.0
6	16.151	5.48354	14.3
7	17.102	5.18053	14.5
8	17.426	5.08498	8.3
9	17.860	4.96246	99.7
10	18.335	4.83495	2.9
11	19.920	4.45364	86.3
12	20.476	4.33382	5.1
13	22.365	3.97196	5.4
14	23.604	3.76620	46.9
15	23.997	3.70536	50.6
16	25.182	3.53369	16.0
17	25.803	3.45003	19.3

18	27.536	3.23670	18.0
19	28.038	3.17988	14.7
20	28.382	3.14210	4.2
21	28.821	3.09520	6.2
22	30.743	2.90595	8.7
23	31.353	2.85076	9.6
24	31.857	2.80681	8.0
25	32.633	2.74181	3.2
26	33.042	2.70886	3.9
27	34.101	2.62712	11.2
28	34.599	2.59039	4.2
29	35.263	2.54313	4.3
30	36.460	2.46234	3.1
31	37.136	2.41908	4.8

实施例 5 晶型 C 的制备

- 称取 10 mg 式 1 所示化合物，加入溶剂，所述溶剂如下表 5 所示，室温溶析后继续搅拌 3 天，离心后固体真空干燥，得到标题产物。经 X-射线粉末衍射检测，
- 5 将该产物为晶型 C。

表 5

溶剂	晶型
0.1 mL 丙酮	C
0.1 mL 四氢呋喃	C
0.1 mL 1,4-二氧六环	C
0.4 mL 乙酸异丙酯	C
1.0 mL 二氯甲烷	C

实施例 6 晶型 C 的制备

- 称取 5 mg 式 1 所示化合物，加入 0.05 mL 1,4-二氧六环室温搅拌溶解，加入 0.45 ml 溶剂，所述溶剂如下表 6 所示，搅拌析晶，室温打浆 3 天，离心后固体真空干燥，得到标题产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物为晶型 C。
- 10

表 6

溶剂	晶型
异丙醇	C
甲基叔丁基醚	C
正庚烷	C
乙酸异丙酯	C
二氯甲烷	C
环己烷	C

实施例 7 晶型 C 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物，加入 0.2 mL 正丙醇，60°C 打浆 1 天，离心后固体真空干燥，得到标题产物。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物为晶型 C。

5

实施例 8 晶型 D 的制备

称取 80 mg 式 1 所示化合物，加入 1 mL 正丁醇，50°C-5°C 升降温（速率 $\pm 0.75^\circ\text{C}/\text{min}$ ）搅拌 2 天，离心后固体真空干燥，得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为晶型 D，XRPD 谱图如图 3，其特征峰位置如表 7 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 235.17°C。TGA 谱图显示 30°C-119°C 失重 1.10%，120°C-266°C 失重 5.62%。

10

表 7

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.042	14.61693	9.4
2	9.096	9.71408	27.1
3	11.735	7.53531	41.6
4	12.094	7.31206	70.1
5	12.833	6.89251	4.0
6	14.894	5.94308	11.4
7	16.002	5.53409	9.9
8	16.610	5.33279	5.4
9	16.976	5.21886	9.8
10	17.222	5.14485	8.1
11	17.928	4.94365	100.0
12	19.870	4.46469	45.6
13	20.317	4.36757	23.9
14	21.905	4.05439	15.6
15	22.032	4.03122	10.0
16	22.870	3.88543	3.8
17	23.397	3.79897	26.0
18	23.968	3.70984	41.1
19	24.605	3.61524	9.7
20	24.917	3.57059	11.0
21	25.560	3.48229	5.9
22	26.212	3.39705	3.4
23	27.253	3.26968	11.9
24	27.473	3.24400	9.8
25	27.951	3.18953	5.7
26	28.396	3.14053	7.0
27	29.556	3.01986	8.6
28	30.874	2.89393	4.3

29	32.367	2.76379	3.3
30	33.991	2.63535	5.0
31	34.281	2.61373	4.9
32	34.913	2.56786	6.7
33	35.830	2.50417	4.4
34	36.583	2.45434	5.9
35	39.081	2.30305	3.7
36	39.392	2.28556	3.3
37	40.063	2.24881	4.3
38	40.448	2.22828	5.4
39	40.896	2.20488	3.8
40	44.358	2.04051	4.6

实施例 9: 晶型 D 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物, 加入 0.2 mL 叔丁醇, 60°C 打浆 1 天, 离心后固体真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 D。

5 实施例 10: 晶型 E 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物, 加入 1 mL 甲醇, 50°C 加热溶解后, 慢挥发得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 E, XRPD 谱图如图 4, 其特征峰位置如表 8 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 229.16°C、259.36°C。TGA 谱图显示 30°C-177°C 失重 2.17%, 177°C-260°C 失重 5.94%。

10

表 8

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.296	12.10588	49.4
2	10.626	8.31891	88.0
3	11.393	7.76066	36.9
4	12.209	7.24359	8.1
5	12.647	6.99389	25.2
6	14.530	6.09146	4.3
7	15.385	5.75485	5.6
8	16.030	5.52469	17.0
9	17.635	5.02520	22.1
10	17.905	4.95005	100.0
11	20.461	4.33707	12.7
12	20.706	4.28624	29.8
13	21.215	4.18465	25.0
14	21.483	4.13301	35.3
15	21.730	4.08664	23.9
16	21.818	4.07021	27.5
17	22.585	3.93381	9.5
18	23.131	3.84208	38.5

19	23.313	3.81261	13.3
20	23.652	3.75865	6.5
21	24.081	3.69265	20.4
22	24.131	3.68519	12.5
23	24.729	3.59739	36.1
24	25.377	3.50695	41.8
25	26.630	3.34467	4.2
26	26.919	3.30940	15.1
27	26.991	3.30081	14.1
28	27.267	3.26797	30.6
29	27.497	3.24118	4.4
30	27.554	3.23455	7.1
31	28.037	3.17997	3.2
32	29.502	3.02530	6.5
33	29.796	2.99611	7.0
34	30.159	2.96088	6.5
35	30.742	2.90601	6.2
36	30.907	2.89092	15.9
37	32.086	2.78734	13.5
38	32.484	2.75408	13.2
39	32.773	2.73047	4.0
40	33.353	2.68427	5.2
41	33.775	2.65171	5.1
42	34.188	2.62060	3.5
43	34.666	2.58552	4.2
44	37.067	2.42342	6.4

实施例 11: 晶型 E 的制备

称取 5 mg 式 1 所示化合物, 加入 0.2 mL 甲醇, 50°C-5°C升降温 (速率 $\pm 0.75^\circ\text{C}/\text{min}$) 搅拌 1 天, 离心后固体真空干燥, 得到标题产物。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 E。

实施例 12: 晶型 E 的制备

称取 5 mg 式 1 所示化合物, 加入 0.125 mL 10%水/甲醇, 50°C-5°C升降温 (速率 $\pm 0.75^\circ\text{C}/\text{min}$) 搅拌 1 天, 离心后固体真空干燥, 得到标题产物。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 E。

实施例 13: 晶型 F 的制备

称取 1 g 式 1 所示化合物, 加入 13 mL 纯化水, 50°C-5°C升降温 (速率 $\pm 0.75^\circ\text{C}/\text{min}$) 搅拌 4 天, 减压过滤后固体真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 F, XRPD 谱图如图 5, 其特征峰位置如表 9 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 85.97°C、150.99°C、222.57°C。TGA 谱图显示

30°C-101°C失重 6.03%。DVS 检测显示在正常存储条件下（即 25°C、60%RH），该样品吸湿增重约 6.35%；在加速实验条件（即 70%RH），吸湿增重约为 6.44%；在极端条件下（90%RH），吸湿增重约为 6.65%。在 0%-95%RH 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 检测后复测晶型，晶型未转变。

5

表 9

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.935	11.13240	21.7
2	9.947	8.88478	69.2
3	10.339	8.54922	41.5
4	11.651	7.58917	26.0
5	11.990	7.37543	23.7
6	14.672	6.03273	5.2
7	15.672	5.64997	65.4
8	16.642	5.32268	37.0
9	17.032	5.20160	19.0
10	17.702	5.00635	27.0
11	18.016	4.91974	8.9
12	18.740	4.73124	77.2
13	19.933	4.45085	60.7
14	20.712	4.28513	100.0
15	21.471	4.13529	40.7
16	22.605	3.93034	6.4
17	23.364	3.80435	35.8
18	23.910	3.71875	73.6
19	25.504	3.48977	70.1
20	26.139	3.40645	60.2
21	26.881	3.31405	34.3
22	27.660	3.22247	33.2
23	27.994	3.18478	14.4
24	28.351	3.14549	62.1
25	28.898	3.08717	33.7
26	29.522	3.02328	7.4
27	29.974	2.97877	18.3
28	30.275	2.94977	12.1
29	30.904	2.89115	31.2
30	31.147	2.86918	11.8
31	31.777	2.81375	14.8
32	32.613	2.74344	18.7
33	33.019	2.71063	8.5
34	33.544	2.66942	12.3
35	34.317	2.61103	13.1
36	35.075	2.55630	5.8

37	35.387	2.53450	8.8
38	35.827	2.50440	5.3
39	36.475	2.46137	8.6
40	36.855	2.43683	12.4
41	37.257	2.41146	7.6
42	38.097	2.36024	20.1

实施例 14: 晶型 F 的制备

称取 100 mg 式 1 所示化合物, 加入 1 mL 80% 丙酮/水, 室温搅拌溶解, 加入 3.8mL 纯化水搅拌析晶, 升温至 50°C 继续搅拌 3 天, 离心后 40°C 鼓风干燥过夜, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 F。

实施例 15: 晶型 G 的制备

称取 80 mg 式 1 所示化合物, 加入 1 mL 甲醇, 50°C-5°C 升降温 (速率 $\pm 0.75^\circ\text{C}/\text{min}$) 搅拌 2 天, 离心后固体 80°C 真空干燥 7.5h, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 G, XRPD 谱图如图 6, 其特征峰位置如表 10 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 237.35°C。TGA 谱图显示 30°C-100°C 失重 0.59%, 100°C-270°C 失重 0.43%。DVS 检测显示在正常存储条件下 (即 25°C、60%RH), 该样品吸湿增重约 1.04%; 在加速实验条件 (即 70%RH), 吸湿增重约为 1.21%; 在极端条件下 (90%RH), 吸湿增重约为 1.60%。在 0%-95%RH 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, 且 DVS 检测后复测晶型, 晶型未转变。

表 10

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.457	11.84545	16.6
2	10.701	8.26043	90.1
3	11.896	7.43324	49.6
4	12.669	6.98160	80.6
5	15.704	5.63861	3.6
6	16.315	5.42872	8.7
7	17.822	4.97297	100.0
8	18.384	4.82211	9.1
9	19.949	4.44719	5.0
10	20.532	4.32227	38.8
11	21.015	4.22399	16.4
12	21.378	4.15310	33.5
13	22.429	3.96080	29.4
14	23.032	3.85850	15.1
15	23.185	3.83334	14.0
16	23.751	3.74314	4.8
17	24.176	3.67840	9.8
18	24.516	3.62806	35.1

19	25.246	3.52480	42.5
20	27.288	3.26554	46.8
21	29.294	3.04633	8.9
22	29.778	2.99784	8.8
23	30.424	2.93571	8.8
24	31.598	2.82922	11.4
25	31.902	2.80301	5.5
26	32.274	2.77148	4.9
27	32.704	2.73601	18.3
28	33.514	2.67172	5.5
29	33.890	2.64295	3.8
30	34.415	2.60382	5.7
31	37.555	2.39301	4.8

实施例 16: 晶型 G 的制备

称取 500 mg 式 1 所示化合物, 加入 2 mL 80%丙酮/水, 室温搅拌溶解, 加入 8mL 甲醇, 6mL 纯化水, 继续搅拌 4 天后, 过滤后 80°C真空干燥过夜, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 G。

实施例 17: 晶型 G 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物 E 晶型, 加入 0.2 mL 溶剂, 所述溶剂如下表 11 所示, 60°C下搅拌 1 天, 离心后 80°C真空干燥过夜, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 G。

表 11

溶剂	晶型
异丙醚	G
甲基叔丁基醚	G
环己烷	G
乙酸异丙酯	G

实施例 18: 晶型 H 的制备

称取 25 mg 式 1 所示化合物的晶型 E, 加入 1 mL 乙醚, 室温或 50°C下打浆 4 小时, 离心后 80°C下真空干燥过夜, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 H, XRPD 谱图如图 7, 其特征峰位置如表 12 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 46.77°C、221.95°C。TGA 谱图显示 30°C-100°C失重 2.23%,100°C-220°C失重 0.20%。

表 12

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.961	11.09720	100.0
2	13.533	6.53782	23.4
3	14.817	5.97382	6.1

4	15.180	5.83196	23.5
5	15.879	5.57683	22.8
6	15.946	5.55333	14.0
7	17.277	5.12846	4.0
8	18.591	4.76897	3.2
9	20.246	4.38272	3.9
10	20.619	4.30416	11.8
11	20.902	4.24646	8.4
12	22.595	3.93205	8.6
13	22.822	3.89344	7.5
14	23.545	3.77543	3.7
15	25.444	3.49784	5.1
16	26.215	3.39669	4.8
17	27.216	3.27400	5.0
18	27.564	3.23343	4.6
19	29.305	3.04521	5.7
20	30.005	2.97575	4.1
21	30.671	2.91258	12.8
22	32.290	2.77018	3.3

实施例 19: 晶型 H 的制备

称取 25 mg 式 1 所示化合物, 加入 1 mL 乙醚, 室温下打浆 5 天, 离心后 40°C 下真空干燥过夜, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 H。

实施例 20: 晶型 I 的制备

- 5 称取 30 mg 式 1 所示化合物, 加入 0.6 mL 正戊醇, 60°C 下打浆 1 天, 离心后 40°C 下真空干燥过夜, 得到标题产物。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 I, XRPD 谱图如图 8, 其特征峰位置如表 13 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 66.03°C、222.56°C、245.19°C。TGA 谱图显示 30°C-100°C 失重 0.97%, 100°C-240°C 失重 8.15%。

10

表 13

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.181	14.28797	7.9
2	8.996	9.82188	40.3
3	11.447	7.72394	6.6
4	11.630	7.60294	16.1
5	12.286	7.19852	54.7
6	12.916	6.84852	7.1
7	14.826	5.97044	8.3
8	15.616	5.67008	12.5
9	16.690	5.30764	21.1
10	17.786	4.98274	24.0
11	18.112	4.89387	100.0

12	18.430	4.81028	11.4
13	19.719	4.49852	63.3
14	20.042	4.42673	11.5
15	20.620	4.30397	8.1
16	21.437	4.14173	5.3
17	21.685	4.09487	4.7
18	22.812	3.89519	24.6
19	23.592	3.76810	11.6
20	24.005	3.70412	45.8
21	24.590	3.61736	5.6
22	25.027	3.55514	7.0
23	25.619	3.47432	4.5
24	25.880	3.43995	7.3
25	26.757	3.32909	15.1
26	27.096	3.28826	4.1
27	27.698	3.21815	10.7
28	28.721	3.10573	5.8
29	31.034	2.87935	5.4
30	31.429	2.84410	4.5
31	31.721	2.81856	6.3
32	34.529	2.59548	8.2

实施例 21: 晶型 J 的制备

称取 30 mg 式 1 所示化合物, 加入 0.6 mL 异戊醇, 60°C 下打浆 1 天, 离心后 40°C 下真空干燥过夜, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 J, XRPD 谱图如图 9, 其特征峰位置如表 14 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 230.96°C、242.37°C。TGA 谱图显示 31°C-100°C 失重 0.46%, 171°C-260°C 失重 7.85%。

表 14

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.024	14.65989	14.5
2	8.928	9.89641	62.5
3	11.494	7.69274	9.2
4	11.725	7.54153	23.6
5	12.055	7.33578	59.3
6	12.655	6.98946	9.5
7	13.268	6.66769	2.8
8	14.807	5.97784	7.7
9	15.762	5.61799	17.2
10	16.671	5.31339	21.0
11	17.074	5.18893	7.3
12	17.555	5.04778	25.6

13	17.726	4.99951	100.0
14	18.123	4.89103	9.2
15	19.533	4.54102	73.6
16	19.781	4.48455	6.7
17	20.251	4.38150	12.9
18	21.589	4.11295	2.9
19	21.753	4.08221	4.3
20	22.714	3.91163	4.1
21	22.991	3.86522	28.4
22	23.333	3.80931	10.5
23	23.657	3.75794	35.0
24	24.540	3.62461	7.4
25	24.864	3.57814	3.4
26	25.118	3.54252	3.7
27	25.816	3.44834	3.8
28	26.826	3.32074	15.8
29	27.446	3.24706	12.3
30	28.293	3.15180	3.0
31	29.131	3.06296	2.9
32	29.539	3.02158	2.9
33	30.530	2.92579	3.0
34	30.970	2.88517	1.7
35	31.315	2.85420	4.9
36	31.904	2.80284	2.1
37	33.189	2.69719	2.9
38	33.931	2.63983	4.7
39	34.536	2.59501	2.2

实施例 22: 晶型 K 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物, 加入 1 mL 7%水/乙醇, 室温搅拌 3 天, 离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 K, XRPD 谱图如图 10, 其特征峰位置如表 15 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 240.73°C。TGA 谱图显示 30°C-108°C失重 1.42%, 108°C-272°C失重 3.32%。

表 15

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.121	14.42868	15.5
2	9.306	9.49607	17.2
3	12.132	7.28917	100.0
4	16.845	5.25902	3.4
5	17.933	4.94237	60.8
6	18.171	4.87803	15.3

7	20.058	4.42327	21.0
8	20.725	4.28238	3.5
9	23.484	3.78510	3.1
10	23.897	3.72072	6.0
11	24.077	3.69329	15.8
12	25.011	3.55739	2.3
13	25.421	3.50096	2.9
14	25.917	3.43503	2.7
15	27.738	3.21351	4.0
16	28.444	3.13538	3.5
17	28.891	3.08787	2.8
18	29.861	2.98973	2.6
19	30.857	2.89545	3.5
20	31.705	2.81991	4.8
21	31.924	2.80108	3.9
22	34.192	2.62034	8.9
23	35.298	2.54069	3.3
24	36.395	2.46656	3.3
25	36.591	2.45386	4.7

实施例 23: 晶型 K 的制备

称取 5 mg 式 1 所示化合物, 加入 0.050 mL 1,4-二氧六环室温搅拌溶解, 加入 0.450 ml 乙醇搅拌析晶, 室温打浆 3 天, 离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 K。

实施例 24: 晶型 K 的制备

称取 5 mg 式 1 所示化合物, 加入 0.075 mL 乙酸乙酯/乙醇混合溶剂(v/v=1:1) 室温搅拌溶解, 50°C-5°C升降温(速率±0.75°C/min) 搅拌 1 天, 离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 K。

实施例 25: 晶型 L 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物的晶型 F, 加入 0.5 ml 水, 95°C 搅拌 2 小时, 离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 L, XRPD 谱图如图 11, 其特征峰位置如表 16 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 98.46°C、237.45°C。TGA 谱图显示 30°C-270°C 失重 2.6%。

表 16

峰序号	2θ[°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.580	13.42226	13.8
2	10.645	8.30407	13.5
3	12.936	6.83822	3.5
4	14.011	6.31574	11.5

5	14.586	6.06811	11.6
6	16.316	5.42819	6.0
7	16.725	5.29658	100.0
8	17.050	5.19613	22.3
9	18.475	4.79850	4.9
10	19.513	4.54549	21.0
11	19.780	4.48480	31.2
12	20.585	4.31122	10.1
13	20.927	4.24154	9.6
14	21.276	4.17277	4.1
15	21.862	4.06213	13.2
16	22.650	3.92259	5.4
17	23.529	3.77800	11.3
18	23.813	3.73358	6.0
20	26.090	3.41274	7.9
21	26.362	3.37808	5.6
22	26.952	3.30547	10.4
23	27.317	3.26209	13.1
24	27.932	3.19164	14.5
25	28.428	3.13710	4.3
26	28.886	3.08844	5.8
27	29.283	3.04738	8.8
28	30.201	2.95688	5.5
29	30.911	2.89054	7.9
32	32.916	2.71893	5.9
35	35.227	2.54563	4.0

实施例 26: 晶型 M 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物, 加入 0.1 ml 乙酸异丙酯, 室温下搅拌 2 天, 离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 M, XRPD 谱图如图 12, 其特征峰位置如表 17 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 254.20°C。TGA 谱图显示 27°C-247°C 失重 0.23%。DVS 检测显示在正常存储条件下(即 25°C、60%RH), 该样品吸湿增重约 0.48%; 在加速实验条件(即 70%RH), 吸湿增重约为 0.55%; 在极端条件下(90%RH), 吸湿增重约为 0.73%。在 0%-95%RH 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, 且 DVS 检测后复测晶型, 晶型未转变。

表 17

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.595	11.63128	25.2
2	8.313	10.62711	34.0
3	10.451	8.45790	21.4
4	11.772	7.51126	72.1
5	12.680	6.97556	46.5
6	13.359	6.62241	39.5
7	13.791	6.41623	66.5
8	13.977	6.33096	36.8
9	15.173	5.83454	100.0
10	16.626	5.32779	26.5
11	17.320	5.11599	44.6
12	17.797	4.97974	35.3
13	18.762	4.72576	70.7
14	19.506	4.54715	23.2
15	20.945	4.23789	52.4
16	22.085	4.02167	11.5
17	22.434	3.95989	16.0
18	22.812	3.89510	24.9
19	23.587	3.76879	30.4
20	24.433	3.64032	21.5
21	25.511	3.48883	74.6
22	25.849	3.44391	88.4
23	26.857	3.31689	45.0
24	27.801	3.20645	9.0
25	28.471	3.13251	5.8
26	29.053	3.07107	7.9
27	29.605	3.01497	30.0
28	30.545	2.92431	22.5
30	31.952	2.79867	6.7
32	33.100	2.70423	6.2
35	34.168	2.62209	7.5
36	34.979	2.56310	6.5
37	36.045	2.48973	7.0
38	37.982	2.36712	8.0

实施例 27: 晶型 M 的制备

称取 100 mg 式 1 所示化合物, 加入 2.5 ml 乙酸异丙酯, 60°C 下搅拌溶解,

降至室温后加入 1mL 正庚烷，室温搅拌过夜。离心后真空干燥，得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，该产物为晶型 M。

实施例 28：晶型 N 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物，加入 0.1 ml 水，95°C 搅拌 3 天，离心后真空干燥，得到固体。经 X-射线粉末衍射检测，将该产物定义为晶型 N，XRPD 谱图如图 13，其特征峰位置如表 18 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 59.31°C、268.68°C。TGA 谱图显示 25°C-213°C 失重 2.1%。DVS 检测显示在正常存储条件下（即 25°C、60%RH），该样品吸湿增重约 3.00%；在加速实验条件（即 70%RH），吸湿增重约为 3.06%；在极端条件下（90%RH），吸湿增重约为 3.18%。在 0%-95%RH 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，且 DVS 检测后复测晶型，晶型未转变。

表 18

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.324	13.96430	39.7
2	11.009	8.03005	11.6
3	11.594	7.62666	17.1
4	12.664	6.98451	23.4
5	13.092	6.75686	46.7
6	13.626	6.49350	100.0
7	14.699	6.02183	42.4
8	15.566	5.68826	36.3
9	18.048	4.91109	11.9
10	18.311	4.84129	6.4
11	19.483	4.55240	42.5
12	20.517	4.32543	24.2
13	20.724	4.28256	50.7
14	21.486	4.13243	9.0
15	21.740	4.08476	12.2
16	22.429	3.96075	51.3
17	23.287	3.81674	39.4
18	23.557	3.77364	20.5
19	24.162	3.68044	14.2
20	25.042	3.55310	23.3
21	25.492	3.49131	4.7
23	26.840	3.31900	23.6
24	27.407	3.25157	44.7
25	28.910	3.08584	19.9

26	29.743	3.00130	6.0
27	30.152	2.96158	21.6
28	30.969	2.88528	6.3
29	31.419	2.84491	15.5
30	32.992	2.71277	14.0
31	33.557	2.66840	7.7
32	34.945	2.56553	8.5

实施例 29: 晶型 N 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物, 溶于 0.5 ml 乙酸乙酯, 加入 1ml 正庚烷, 室温下搅拌过夜。析出固体后过滤, 取固体加入水 95°C 搅拌过夜。离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 N。

实施例 30: 晶型 N 的制备

称取 100 mg 式 1 所示化合物, 溶于 1.0 ml 甲基异丁基酮/乙酸异丙酯(v/v=1:1) 混合溶液, 加入 5mg N 晶型晶种, 室温搅拌过夜。离心后固体真空干燥, 得到标题产物。

10 实施例 31: 晶型 N 的制备

称取 100 mg 式 1 所示化合物, 加入 1.0 ml 甲基异丁基酮, 室温搅拌过夜。离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为晶型 N。

实施例 32: 晶型 O 的制备

称取 50 mg 式 1 所示化合物, 溶于 0.5 mL 2-丁酮, 加入 3.5mL 水, 50°C 搅拌 2 小时, 离心去上清液, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 O, XRPD 谱图如图 14, 其特征峰位置如表 19 所示。

表 19

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.224	12.22765	96.0
2	8.423	10.48885	81.8
3	8.965	9.85560	38.9
4	11.843	7.46655	51.9
5	16.529	5.35886	37.2
6	16.829	5.26404	100.0
7	17.985	4.92807	18.9
8	19.735	4.49488	48.6
9	20.425	4.34469	71.3
10	21.943	4.04745	15.1
11	22.446	3.95775	4.0
12	23.309	3.81314	22.6

13	24.637	3.61060	29.6
14	25.297	3.51786	40.8
15	26.296	3.38646	25.0
16	26.904	3.31124	13.8
17	28.609	3.11766	20.3

实施例 33: 晶型 P 的制备

称取 50 mg 式 1 所示化合物, 溶于 0.5 mL 2-丁酮, 加入 3.5 mL 水, 50°C 搅拌 24 小时, 离心去上清液, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为游离态 P 晶型, XRPD 谱图如图 15, 其特征峰位置如表 20 所示。

表 20

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.848	11.25587	100.0
2	8.105	10.90001	15.7
3	11.266	7.84788	4.3
4	13.063	6.77167	12.7
5	14.625	6.05184	5.7
6	16.342	5.41964	15.6
7	17.230	5.14242	5.3
8	17.961	4.93471	2.5
9	18.479	4.79744	8.5
10	19.322	4.58997	11.5
11	19.613	4.52253	16.8
12	20.149	4.40354	6.2
13	21.305	4.16717	12.3
14	23.584	3.76928	6.1
15	24.786	3.58919	9.3
16	25.468	3.49462	5.5
17	26.013	3.42260	5.8
18	28.796	3.09787	3.9
20	30.323	2.94520	4.3

实施例 34: 晶型 Q 的制备

称取 50 mg 式 1 所示化合物, 溶于 0.5 mL 2-丁酮, 加入 3.5 mL 水, 50°C 搅拌 2 小时, 离心取固体真空干燥, 得到标题产物。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为游离态 Q 晶型, XRPD 谱图如图 16, 其特征峰位置如表 21 所示。

表 21

峰序号	2θ[°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.921	11.15222	43.3
2	8.455	10.44913	100.0
3	11.443	7.72655	12.2
4	14.285	6.19529	12.0
5	15.468	5.72383	33.9
6	18.035	4.91461	31.3
7	19.739	4.49397	13.0
8	20.330	4.36463	14.2
9	22.224	3.99679	19.8
10	25.107	3.54397	14.1
11	26.015	3.42238	16.2

实施例 35: 晶型 R 的制备

称取 50 mg 式 1 所示化合物, 溶于 0.5 mL 2-丁酮, 加入 3.5 mL 水, 50°C 搅拌 2 小时, 离心取固体真空干燥。加入 1.0 mL 水, 60°C 下搅拌 12 小时, 离心取真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 R, XRPD 谱图如图 17, 其特征峰位置如表 22 所示。

表 22

峰序号	2θ[°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.374	13.85604	22.7
2	8.248	10.71132	34.2
3	9.598	9.20703	49.7
4	9.884	8.94195	35.3
5	10.537	8.38915	22.3
6	11.283	7.83613	61.5
7	11.748	7.52673	23.8
8	12.828	6.89533	55.3
9	13.705	6.45627	100.0
10	14.549	6.08350	18.4
11	15.045	5.88375	62.4
12	15.539	5.69803	51.5
13	16.670	5.31388	25.9
14	17.686	5.01069	30.3
15	18.729	4.73417	23.0
16	19.385	4.57530	34.2
17	19.714	4.49968	54.7

18	20.328	4.36510	7.0
19	20.791	4.26899	28.8
20	21.955	4.04527	12.0
21	22.430	3.96062	49.9
22	22.679	3.91765	35.7
23	22.968	3.86904	30.3
24	24.020	3.70196	72.9
25	25.017	3.55656	25.0
27	26.248	3.39255	38.0
28	27.107	3.28695	22.2
30	28.454	3.13434	9.1
31	29.213	3.05458	13.3
32	29.736	3.00199	10.7
33	30.427	2.93545	10.9

实施例 36: 晶型 S 的制备

称取 50 mg 式 1 所示化合物, 加入 0.5 ml 甲基异丁基酮, 室温搅拌过夜。离心后 100°C 真空干燥过夜, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为游离态 S 晶型, XRPD 谱图如图 18, 其特征峰位置如表 23 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 280.11°C。TGA 谱图显示 33°C-333°C 失重 0.52%。

表 23

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.465	13.66047	15.2
2	10.810	8.17794	15.9
3	11.872	7.44871	26.9
4	12.996	6.80661	37.4
5	13.597	6.50722	100.0
6	14.706	6.01894	73.3
7	15.563	5.68913	29.1
8	16.385	5.40577	7.7
9	18.374	4.82481	7.2
10	19.971	4.44233	38.2
11	20.300	4.37109	15.2
12	20.914	4.24412	27.7
13	21.810	4.07166	6.4
14	22.036	4.03055	19.2
15	22.751	3.90545	46.2

16	23.548	3.77505	9.7
17	23.881	3.72310	41.4
18	24.318	3.65715	3.4
19	25.414	3.50188	14.5
21	26.322	3.38309	22.9
22	27.331	3.26048	7.0
23	27.928	3.19211	8.6
24	28.244	3.15710	7.3
25	29.235	3.05228	13.7
28	31.375	2.84885	11.8
29	31.520	2.83605	5.7
30	32.963	2.71511	6.0

实施例 37: 晶型 T 的制备

称取式 1 所示化合物 10 mg, 加入到 1ml 异丙醇中, 溶液体系室温搅拌至澄清, 0.22 μ m 滤膜过滤, 将溶液于室温下缓慢蒸发析晶, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 T, XRPD 谱图如图 19, 其特征峰位置如表 24 所示。

表 24

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.431	13.73215	100.0
2	9.082	9.72921	3.5
3	12.001	7.36868	0.5
4	12.385	7.14131	3.8
5	12.585	7.02804	2.6
6	12.919	6.84687	0.6
7	13.493	6.55702	0.1
8	14.046	6.30014	3.3
9	16.507	5.36586	2.6
10	17.799	4.97926	1.5
11	17.949	4.93804	1.2
12	19.457	4.55859	2.4
13	19.884	4.46170	14.2
14	20.100	4.41409	3.8
15	20.321	4.36666	2.9
16	21.207	4.18611	19.6
17	21.993	4.03836	13.4
18	22.383	3.96881	0.9

19	23.738	3.74522	0.7
20	24.138	3.68400	16.0
21	24.924	3.56965	10.9
22	25.111	3.54348	8.8
23	27.407	3.25161	0.7
24	27.581	3.23154	0.8
25	27.991	3.18506	1.6
26	28.208	3.16113	2.2
27	33.297	2.68865	2.2
28	37.753	2.38094	0.9

实施例 38: 晶型 U 的制备

称取式 1 所示化合物 20 mg, 于 0.18ml 甲醇与 0.02ml 水的混合溶液中搅拌 24 小时, 过滤后, 将产品 50°C 烘干 16h, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为晶型 U, XRPD 谱图如图 20, 其特征峰位置如表 25 所示。

表 25

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.843	12.90763	65.5
2	7.185	12.29405	100.0
3	8.193	10.78342	69.6
4	9.197	9.60841	1.5
5	9.800	9.01794	3.6
6	11.408	7.75015	3.0
7	13.870	6.37970	8.0
8	14.416	6.13935	16.2
9	15.275	5.79573	2.9
10	16.683	5.30959	4.2
11	18.102	4.89653	6.8
12	18.721	4.73596	5.9
13	19.302	4.59474	2.6
14	20.769	4.27344	7.7
15	21.159	4.19561	1.8
16	22.807	3.89594	1.4
17	25.376	3.50712	1.0
18	26.382	3.37558	0.9
19	30.302	2.94724	0.7
20	35.443	2.53065	0.8
21	44.368	2.04007	1.0

实施例 39: 游离态 B 晶型的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物的晶型 E, 加入 0.5ml 乙酸乙酯, 室温搅拌 2 天, 离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为游离态 B 晶型, XRPD 谱图如图 22, 其特征峰位置如表 26 所示。

5

表 26

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.545	11.70784	16.1
2	8.587	10.28860	100.0
3	10.089	8.76042	28.8
4	11.117	7.95224	25.2
5	11.875	7.44642	30.7
6	15.809	5.60109	11.6
7	16.601	5.33584	12.3
8	16.987	5.21539	27.4
9	17.056	5.19456	24.3
10	18.397	4.81875	13.7
11	18.515	4.78831	11.2
12	18.838	4.70691	10.2
13	19.285	4.59884	9.8
14	20.617	4.30465	5.6
15	21.287	4.17051	14.3
16	21.717	4.08904	29.5
17	22.527	3.94376	19.5
18	22.881	3.88355	12.7
19	23.200	3.83088	14.2
20	23.436	3.79274	32.3
21	24.384	3.64746	5.5
22	24.619	3.61313	5.9
23	25.543	3.48456	12.6
24	26.541	3.35571	12.6
25	28.472	3.13238	6.1
26	29.276	3.04812	16.4
27	30.437	2.93450	14.5
28	32.573	2.74678	4.8
29	36.720	2.44552	7.0

实施例 40: 晶型 α 的制备

称取 10 mg 式 1 所示化合物晶型 N, 加入 0.2ml 甲醇, 室温下搅拌析晶, 离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为游离态晶型 α , XRPD 谱图如图 23, 其特征峰位置如表 27 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 42.51°C、262.81°C。TGA 谱图显示 30°C-316°C失重 3.43%。

10

表 27

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	6.622	13.33691	100.0
2	9.944	8.88756	18.4
3	11.103	7.96253	59.4
4	13.332	6.63597	3.5
5	13.840	6.39321	6.0
6	15.927	5.56006	7.9
7	17.932	4.94267	25.5
8	20.112	4.41159	8.6
9	21.551	4.12008	3.7
10	22.143	4.01122	30.4
11	23.602	3.76646	4.9
12	25.120	3.54224	14.4
13	29.026	3.07385	5.2
14	30.154	2.96131	3.6

实施例 41: 晶型 α 的制备

5 称取 10 mg 式 1 所示化合物晶型 N, 加入 0.2ml 溶剂, 所述溶剂如下表 27 所示, 室温下搅拌析晶, 离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为游离态晶型 α 。

表 28

溶剂	晶型
50%甲醇/水	α
7%水/乙醇	α
50%乙腈/甲醇	α

实施例 42: 晶型 β 的制备

10 称取 10 mg 式 1 所示化合物的晶型 B, 加入 0.1 mL 丙二醇甲醚, 室温搅拌析晶, 离心后真空干燥, 得到固体。经 X-射线粉末衍射检测, 将该产物定义为游离态晶型 β , XRPD 谱图如图 24, 其特征峰位置如表 29 所示。DSC 谱图显示吸热峰峰值温度为 157.49°C、221.33°C。TGA 谱图显示 30°C-187°C失重 7.16%。

表 29

峰序号	2 θ [°或度]	d[Å]	相对强度(%)
1	7.683	11.49705	100.0
2	11.501	7.68764	44.3

3	12.400	7.13259	34.6
4	14.114	6.26993	20.1
5	15.099	5.86319	9.9
6	15.616	5.67021	45.3
7	16.527	5.35948	19.4
8	19.040	4.65740	51.8
9	19.592	4.52736	15.0
10	19.861	4.46667	15.8
11	21.013	4.22428	5.5
12	21.815	4.07079	19.3
13	22.242	3.99356	9.8
14	22.856	3.88776	75.2
15	24.200	3.67482	27.8
16	24.802	3.58696	42.7
17	26.348	3.37990	14.8
18	26.963	3.30418	14.1
19	28.023	3.18155	12.6
20	28.906	3.08632	11.2
21	29.420	3.03353	15.8
22	30.692	2.91064	4.1
23	31.500	2.83786	11.6
24	33.726	2.65540	11.3
25	35.883	2.50059	7.9

实施例 43：晶型影响因素稳定性研究

将游离态晶型 C、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 L、晶型 M、晶型 N 敞口平摊放置，分别考察在光照(4500Lux)、高温(40°C、60°C)、高湿(75% RH、92.5% RH)

5 条件下样品的稳定性，取样考察期为 30 天。

表 30 晶型 C 的影响因素稳定性研究

条件	时间 (天)	色泽、性状	纯度%	晶型
起始	0	类白色固体	98.2	C 晶型
光照 (4500 Lux)	5	类白色固体	98.0	未转变
	10	类白色固体	97.9	未转变
	30	类白色固体	97.5	未转变
40°C	5	类白色固体	98.0	未转变
	10	类白色固体	97.6	未转变
	30	类白色固体	97.2	未转变

60°C	5	类白色固体	98.0	未转变
	10	类白色固体	97.9	未转变
	30	类白色固体	97.5	未转变
75% RH	5	类白色固体	98.1	未转变
	10	类白色固体	98.1	未转变
	30	类白色固体	98.1	未转变
92.5% RH	5	类白色固体	98.1	未转变
	10	类白色固体	98.1	未转变
	30	类白色固体	98.1	未转变

表 31 晶型 F 的影响因素稳定性研究

条件	时间 (天)	色泽、性状	纯度%	晶型
起始	0	类白色固体	97.9	F 晶型
光照 (4500 Lux)	5	类白色固体	97.8	未转变
	10	类白色固体	97.8	未转变
	30	类白色固体	97.7	未转变
40°C	5	类白色固体	97.8	未转变
	10	类白色固体	97.5	未转变
	30	类白色固体	96.7	未转变
60°C	5	类白色固体	97.8	未转变
	10	类白色固体	97.7	未转变
	30	类白色固体	97.3	未转变
75% RH	5	类白色固体	97.9	未转变
	10	类白色固体	97.9	未转变
	30	类白色固体	97.9	未转变
92.5% RH	5	类白色固体	97.9	未转变
	10	类白色固体	97.9	未转变
	30	类白色固体	97.9	未转变

表 32 晶型 G 的影响因素稳定性研究

条件	时间 (天)	色泽、性状	纯度%	晶型
起始	0	类白色固体	98.5	G 晶型
光照 (4500 Lux)	7	类白色固体	98.5	未转变
	14	类白色固体	98.4	未转变
	30	类白色固体	98.3	未转变
40°C	7	类白色固体	98.2	未转变
	14	类白色固体	97.8	未转变
	30	类白色固体	97.7	未转变
60°C	7	类白色固体	98.3	未转变
	14	类白色固体	98.1	未转变

	30	类白色固体	98.1	未转变
75% RH	7	类白色固体	98.5	未转变
	14	类白色固体	98.5	未转变
	30	类白色固体	98.5	未转变
	7	类白色固体	98.5	未转变
92.5% RH	14	类白色固体	98.5	未转变
	30	类白色固体	98.5	未转变

表 33 晶型 H 的影响因素稳定性研究

条件	时间 (天)	色泽、性状	纯度%	晶型
起始	0	类白色固体	98.3	H 晶型
光照 (4500 Lux)	7	类白色固体	97.8	未转变
	14	类白色固体	96.8	未转变
	30	类白色固体	94.0	未转变
	7	类白色固体	98.2	未转变
40°C	14	类白色固体	98.1	未转变
	30	类白色固体	97.7	未转变
	7	类白色固体	98.3	未转变
60°C	14	类白色固体	98.2	未转变
	30	类白色固体	97.7	未转变
	7	类白色固体	98.4	未转变
75% RH	14	类白色固体	98.3	未转变
	30	类白色固体	98.4	未转变
	7	类白色固体	98.3	未转变
92.5% RH	14	类白色固体	98.3	未转变
	30	类白色固体	98.3	未转变

表 34 晶型 L 的影响因素稳定性研究

条件	时间 (天)	色泽、性状	纯度%	晶型
起始	0	类白色固体	99.1	L 晶型
光照 (4500 Lux)	7	类白色固体	98.6	未转变
	14	类白色固体	98.2	未转变
	30	类白色固体	98.3	未转变
40°C	7	类白色固体	99.1	未转变
	14	类白色固体	99.0	未转变
	30	类白色固体	98.9	未转变
60 °C	7	类白色固体	99.1	未转变
	14	类白色固体	99.0	未转变
	30	类白色固体	98.9	未转变
75% RH	7	类白色固体	99.1	未转变

	14	类白色固体	99.1	未转变
	30	类白色固体	99.1	未转变
92.5% RH	7	类白色固体	99.1	未转变
	14	类白色固体	99.1	未转变
	30	类白色固体	99.1	未转变

表 35 晶型 M 的影响因素稳定性研究

条件	时间 (天)	色泽、性状	纯度%	晶型
起始	0	类白色固体	99.2	M 晶型
光照 (4500 Lux)	7	类白色固体	99.2	未转变
	14	类白色固体	99.2	未转变
	30	类白色固体	99.0	未转变
40 ℃	7	类白色固体	99.1	未转变
	14	类白色固体	99.1	未转变
	30	类白色固体	98.9	未转变
60 ℃	7	类白色固体	99.1	未转变
	14	类白色固体	99.1	未转变
	30	类白色固体	99.0	未转变
75% RH	7	类白色固体	99.2	未转变
	14	类白色固体	99.2	未转变
	30	类白色固体	99.2	未转变
92.5% RH	7	类白色固体	99.2	未转变
	14	类白色固体	99.2	未转变
	30	类白色固体	99.2	未转变

表 36 晶型 N 的影响因素稳定性研究

条件	时间 (天)	色泽、性状	纯度%	晶型
起始	0	类白色固体	99.1	N 晶型
光照 (4500 Lux)	7	类白色固体	99.1	未转变
	14	类白色固体	99.1	未转变
	30	类白色固体	99.0	未转变
40 ℃	7	类白色固体	99.1	未转变
	14	类白色固体	98.9	未转变
	30	类白色固体	98.6	未转变
60 ℃	7	类白色固体	99.1	未转变
	14	类白色固体	99.1	未转变
	30	类白色固体	98.9	未转变
75% RH	7	类白色固体	99.2	未转变
	14	类白色固体	99.1	未转变
	30	类白色固体	99.1	未转变

92.5% RH	7	类白色固体	99.1	未转变
	14	类白色固体	99.1	未转变
	30	类白色固体	99.2	未转变

结论：影响因素实验表明：在光照、高温(40℃、60℃)、高湿(75%RH、92.5%RH)条件下30天，晶型C、晶型F、晶型G、晶型H、晶型L、晶型M、晶型N的物理和化学稳定性均良好。

5 实施例 44：游离态晶型长期加速稳定性研究

将晶型C、晶型F、晶型G、晶型H、晶型L、晶型M、晶型N放置25℃/60%RH和40℃/75%RH条件考察稳定性。

表 37 晶型 C 的长期加速稳定性研究

试验条件	时间 (月)	纯度 (%)	晶型
初始		98.0	C 晶型
25℃/60%RH	1	98.0	未转变
	2	98.0	未转变
	3	98.0	未转变
	6	98.0	未转变
40℃/75%RH	1	98.0	未转变
	2	98.0	未转变
	3	98.0	未转变
	6	98.0	未转变

10

表 38 晶型 F 的长期加速稳定性研究

试验条件	时间 (月)	纯度 (%)	晶型
初始		97.9	F 晶型
25℃/60%RH	1	98.0	未转变
	2	97.9	未转变
	3	97.9	未转变
	6	97.8	未转变
40℃/75%RH	1	97.9	未转变
	2	97.9	未转变
	3	97.9	未转变
	6	97.8	未转变

表 39 晶型 G 的长期加速稳定性研究

试验条件	时间 (月)	纯度 (%)	晶型
初始		98.5	G 晶型
25℃/60%RH	1	98.4	未转变

	2	98.4	未转变
	3	98.4	未转变
	6	98.4	未转变
40°C/75%RH	1	98.4	未转变
	2	98.4	未转变
	3	98.4	未转变
	6	98.4	未转变

表 40 晶型 H 的长期加速稳定性研究

试验条件	时间 (月)	纯度 (%)	晶型
初始		98.3	H 晶型
25°C/60%RH	1	98.4	未转变
	2	98.3	未转变
	3	98.4	未转变
	6	98.3	未转变
40°C/75%RH	1	98.3	未转变
	2	98.3	未转变
	3	98.4	未转变
	6	98.4	未转变

表 41 晶型 L 的长期加速稳定性研究

试验条件	时间 (月)	纯度 (%)	晶型
初始		99.1	L 晶型
25°C/60%RH	1	99.1	未转变
	2	99.1	未转变
	3	99.1	未转变
	6	99.1	未转变
40°C/75%RH	1	99.1	未转变
	2	99.1	未转变
	3	99.1	未转变
	6	99.1	未转变

5

表 42 晶型 M 的长期加速稳定性研究

试验条件	时间 (月)	纯度 (%)	晶型
初始		99.2	M 晶型
25°C/60%RH	1	99.2	未转变
	2	99.2	未转变
	3	99.2	未转变
	6	99.2	未转变
40°C/75%RH	1	99.2	未转变

	2	99.2	未转变
	3	99.2	未转变
	6	99.2	未转变

表 43 晶型 N 的长期加速稳定性研究

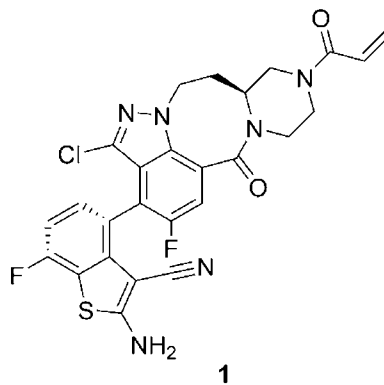
试验条件	时间 (月)	纯度(%)	晶型
初始		99.1	N 晶型
25°C/60%RH	1	99.1	未转变
	2	99.2	未转变
	3	99.1	未转变
	6	99.2	未转变
40°C/75%RH	1	99.1	未转变
	2	99.1	未转变
	3	99.1	未转变
	6	99.1	未转变

结论：长期加速实验表明：在 25°C/60RH 和 40°C/75RH 条件下 6 个月，晶型

- 5 C、晶型 F、晶型 G、晶型 H、晶型 L、晶型 M、晶型 N 的物理化学稳定性均良好。

权利要求书:

1. 一种式 1 所示化合物的晶型 C, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 9.150、12.034、17.860、19.920、23.604 和 23.997 处有特征峰, 优选在 9.150、11.840、12.034、17.860、19.920、23.604、23.997、25.803、27.536 和 28.038 处有特征峰, 更优选在 9.150、11.840、12.034、17.860、19.920、23.604、23.997、25.803、27.536、28.038、30.743 和 31.353 处有特征峰,



2. 根据权利要求 1 所述的晶型 C, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。

3. 一种如权利要求 1 或 2 所述的晶型 C 的制备方法, 所述方法包括:

- 方法一: 将式 1 化合物加入溶剂 I 中, 搅拌析晶, 所述溶剂 I 选自异丙醇、乙醇、正丙醇中的一种或多种;

方法二: 将式 1 化合物溶解于 1,4-二氧六环中, 加入溶剂 II 搅拌析晶, 所述溶剂 II 选自异丙醇、甲基叔丁基醚、正庚烷、乙酸异丙酯、二氯甲烷、环己烷中的一种或多种;

- 方法三: 将式 1 化合物溶解于溶剂 III 中, 搅拌析晶, 所述溶剂 III 选自丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙酸异丙酯、二氯甲烷、四氢呋喃/乙醇 (v/v=2:1) 中的一种或多种。

4. 一种式 1 所示化合物的晶型 F, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 9.947、15.672、18.740、20.712、23.910 和 28.351 处有特征峰, 优选在 7.935、9.947、10.339、15.672、18.740、19.933、20.712、23.910、25.504、26.139 和 28.351 处有特征峰, 更优选在 7.935、9.947、10.339、11.651、11.990、15.672、16.642、18.740、19.933、20.712、21.471、23.910、25.504、26.139、27.660、28.351 和 28.898 处有特征峰。

5. 根据权利要求 4 所述的晶型 F, 其特征在于, 以衍射角 2θ 角度表示的 X-射

线粉末衍射图谱如图 5 所示。

6. 一种如权利要求 4 或 5 所述的晶型 F 的制备方法，所述方法包括：

方法一：将式 1 化合物加入纯化水中，50°C-5°C 循环升降温搅拌；

5 方法二：将式 1 化合物溶解于 80% 丙酮/水中，加入纯化水搅拌。

7. 一种式 1 所示化合物的晶型 G，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 10.701、11.896、12.669、17.822、25.246 和 27.288 处有特征峰，优选在 7.457、10.701、11.896、12.669、17.822、20.532、21.378、25.246、27.288
10 和 32.704 处有特征峰，更优选在 7.457、10.701、11.896、12.669、17.822、20.532、21.015、21.378、22.429、24.516、25.246、27.288 和 32.704 处有特征峰。

8. 根据权利要求 7 所述的晶型 G，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 6 所示。

15

9. 一种如权利要求 7 或 8 所述的晶型 G 的制备方法，所述方法包括：

方法一：将式 1 化合物加入甲醇中，50°C-5°C 循环升降温搅拌；

方法二：将式 1 化合物溶解于 80% 丙酮/水中，加入甲醇/水 (V/V=4:3)，搅
拌；

20 方法三：将式 1 化合物的晶型 E 加入溶剂 IV 中，搅拌，所述溶剂 IV 选自异丙醚、甲基叔丁基醚、环己烷、乙酸异丙酯、水中的一种或多种。

10. 一种式 1 所示化合物的晶型 H，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.961、13.533、15.180、15.879 和 20.619 处有特征峰，优选
25 在 7.961、13.533、15.180、15.879、15.946、20.619、20.902、22.595 和 25.444 处有特征峰，更优选在 7.961、13.533、15.180、15.879、15.946、20.619、20.902、22.595、25.444、29.305 和 30.671 处有特征峰。

11. 根据权利要求 10 所述的晶型 H，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-
30 射线粉末衍射图谱如图 7 所示。

12. 一种如权利要求 10 或 11 所述的晶型 H 的制备方法，所述方法包括将式 1 化合物加入乙醚中，搅拌的步骤。

35 13. 一种式 1 所示化合物的晶型 L，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 10.645、16.725、17.050、19.513 和 19.780 处有特征峰，优选在 6.580、10.645、14.011、14.586、16.725、17.050、19.513、19.780 和 21.862 处

有特征峰,更优选在 6.580、10.645、14.011、14.586、16.725、17.050、19.513、19.780、21.862、23.529、26.952 和 27.932 处有特征峰。

5 14. 根据权利要求 13 所述的晶型 L,其特征在于,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 11 所示。

15 15. 一种如权利要求 13 或 14 所述的晶型 L 的制备方法,所述方法包括将式 1 化合物晶型 F 加入水中,于 95°C 搅拌的步骤。

10 16. 一种式 1 所示化合物的晶型 M,其特征在于,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图,在 8.313、11.772、15.173、18.762、20.945 和 25.849 处有特征峰,优选在 7.595、8.313、11.772、12.680、13.791、15.173、17.320、18.762、20.945、25.849 和 26.857 处有特征峰,更优选在 7.595、8.313、11.772、12.680、13.359、13.791、15.173、16.626、17.320、18.762、19.506、20.945、25.849、26.857、29.605
15 和 30.545 处有特征峰。

17. 根据权利要求 16 所述的晶型 M,其特征在于,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 12 所示。

20 18. 一种如权利要求 16 或 17 所述的晶型 M 的制备方法,所述方法包括:
方法一:将式 1 化合物加入乙酸异丙酯中,搅拌;
方法二:将式 1 化合物溶解于乙酸异丙酯中,加入正庚烷搅拌。

25 19. 一种式 1 所示化合物的晶型 N,其特征在于,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图,在 6.324、13.092、13.626、14.699、19.483、22.429 和 27.407 处有特征峰,优选在 6.324、13.092、13.626、14.699、15.566、19.483、20.724、22.429、23.287 和 27.407 处有特征峰,更优选在 6.324、12.664、13.092、13.626、14.699、15.566、19.483、20.724、22.429、23.287、25.042、26.840、27.407 和 30.152 处有特征峰。

30 20. 根据权利要求 19 所述的晶型 N,其特征在于,以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 13 所示。

21. 一种如权利要求 19 或 20 所述的晶型 N 的制备方法,所述方法包括:
35 方法一:将式 1 化合物加入溶剂 V 中,搅拌析晶,所述溶剂 V 选自水、甲基异丁基酮;
方法二:将式 1 化合物溶于溶剂 VI 中,加入晶种析晶,所述溶剂 VI 选自甲

基异丁基酮、乙酸异丙酯的一种或多种；

方法三：将式 1 化合物溶于乙酸乙酯，加入正庚烷，搅拌。

22. 一种式 1 所示化合物的晶型 R，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-
5 射线粉末衍射图，在 9.598、11.283、13.705、15.045、19.714 和 24.020 处有特征
峰，优选在 8.248、9.598、11.283、12.828、13.705、15.045、15.539、19.714、22.430、
24.020 和 26.248 处有特征峰，更优选在 8.248、9.598、9.884、11.283、11.748、
12.828、13.705、15.045、15.539、16.670、17.686、19.714、20.791、22.430、24.020、
25.017 和 26.248 处有特征峰

10

23. 根据权利要求 22 所述的晶型 R，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-
射线粉末衍射图谱如图 17 所示。

24. 一种如权利要求 22 或 23 所述的晶型 R 的制备方法，所述方法包括：

15

步骤一：将式 1 化合物溶于 2-丁酮，加入水，搅拌析晶。

步骤二：将步骤一中的晶体加入水中，于 60°C 搅拌析晶。

25. 一种式 1 所示化合物的晶型 S，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-
射线粉末衍射图，在 10.810、13.597、14.706、19.971 和 22.751 处有特征峰，优选
20 在 6.465、10.810、11.872、13.597、14.706、15.563、19.971、22.751、23.881 和 26.322
处有特征峰，更优选在 6.465、10.810、11.872、12.996、13.597、14.706、15.563、
16.385、19.971、20.914、22.751、23.881、25.414、26.322、29.235 和 32.963 处有
特征峰

25

26. 根据权利要求 25 所述的晶型 S，其特征在于，以衍射角 2θ 角度表示的 X-
射线粉末衍射图谱如图 18 所示。

27. 一种如权利要求 25 或 26 所述的晶型 S 的制备方法，所述方法包括：

30

步骤一：将式 1 化合物加入甲基异丁基酮中，搅拌析晶；

步骤二：将步骤一中的晶体于 100°C 真空干燥。

28. 根据权利要求 1-2、4-5、7-8、10-11、13-14、16-17、19-20、22-23、25-
26 任一项所述的晶型，所述 2θ 角误差范围为 ± 0.20 。

35

29. 一种药物组合物，含有权利要求 1-2、4-5、7-8、10-11、13-14、16-17、
19-20、22-23、25-26 任一项所述的晶型和任选自药学上可接受的赋形剂。

30. 一种药物组合物的制备方法，包括将权利要求 1-2、4-5、7-8、10-11、13-14、16-17、19-20、22-23、25-26 任一项所述的晶型和药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

- 5 31. 权利要求 1-2、4-5、7-8、10-11、13-14、16-17、19-20、22-23、25-26 任一项所述的晶型，或权利要求 26 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防肿瘤的药物中的用途。

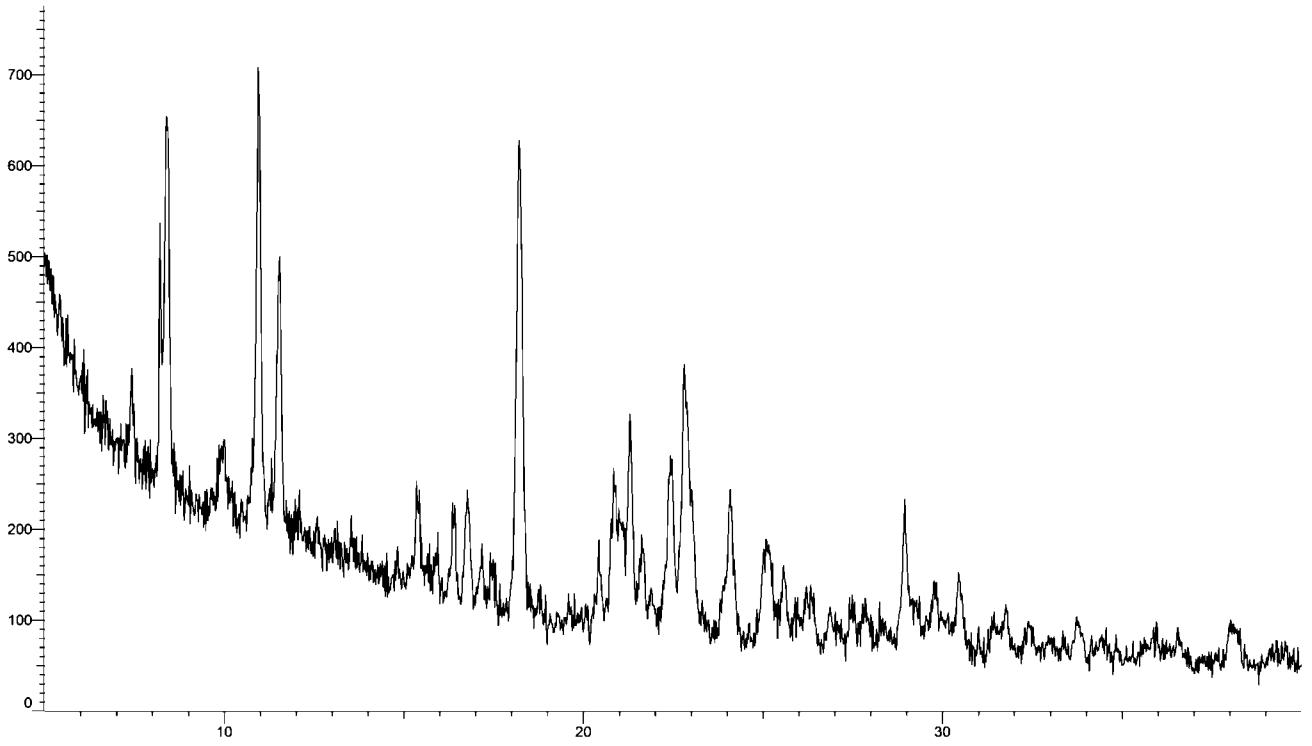


图 1

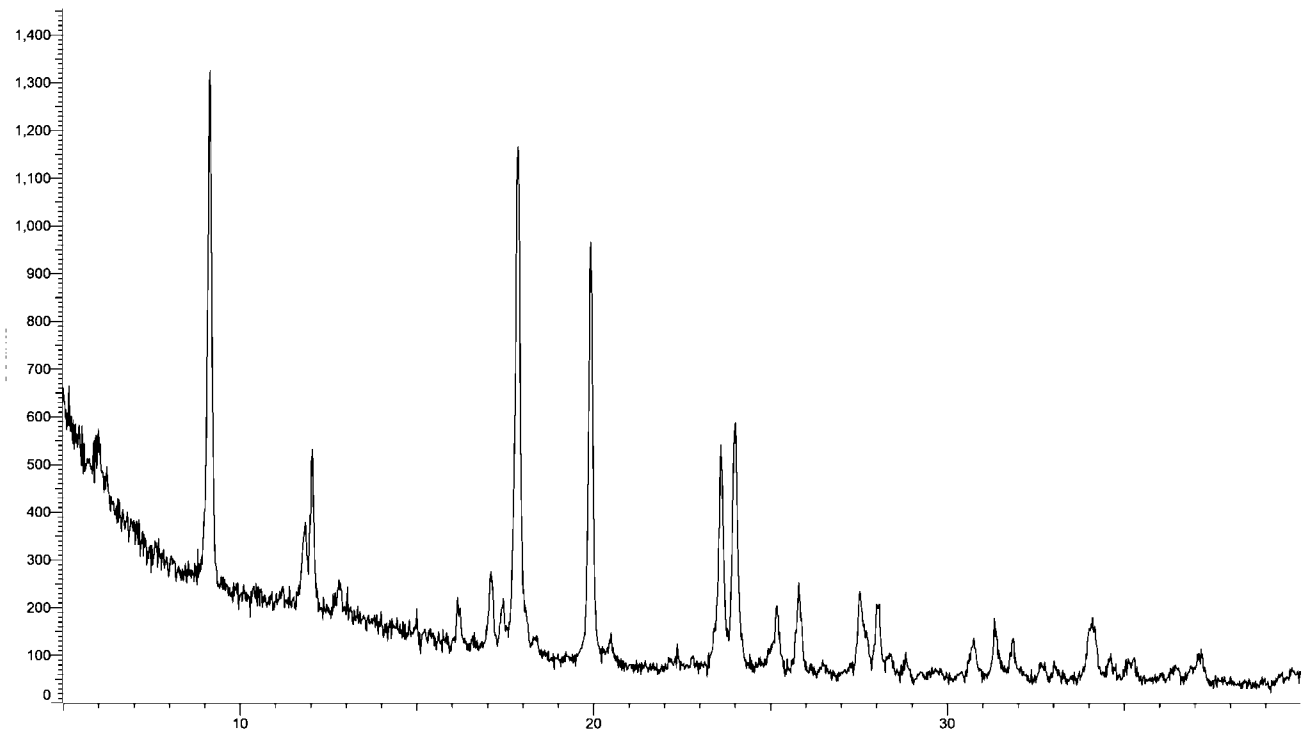


图 2

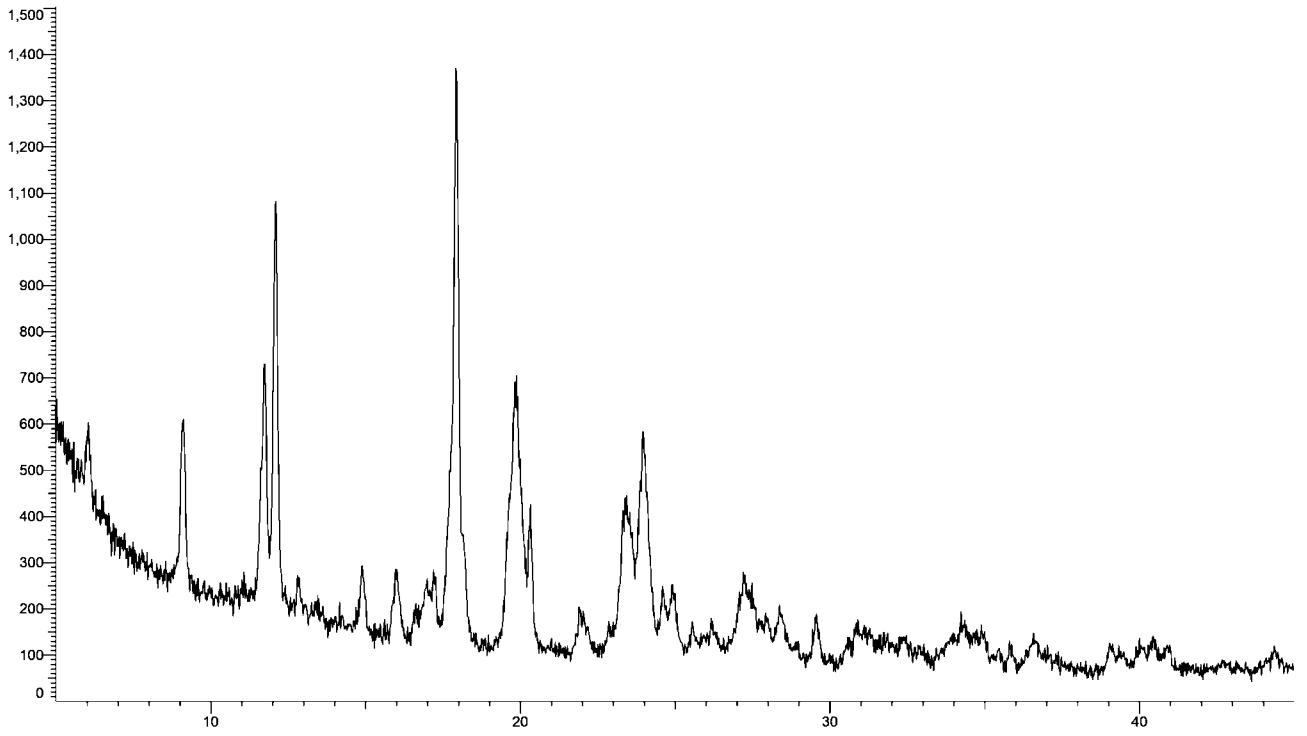


图 3

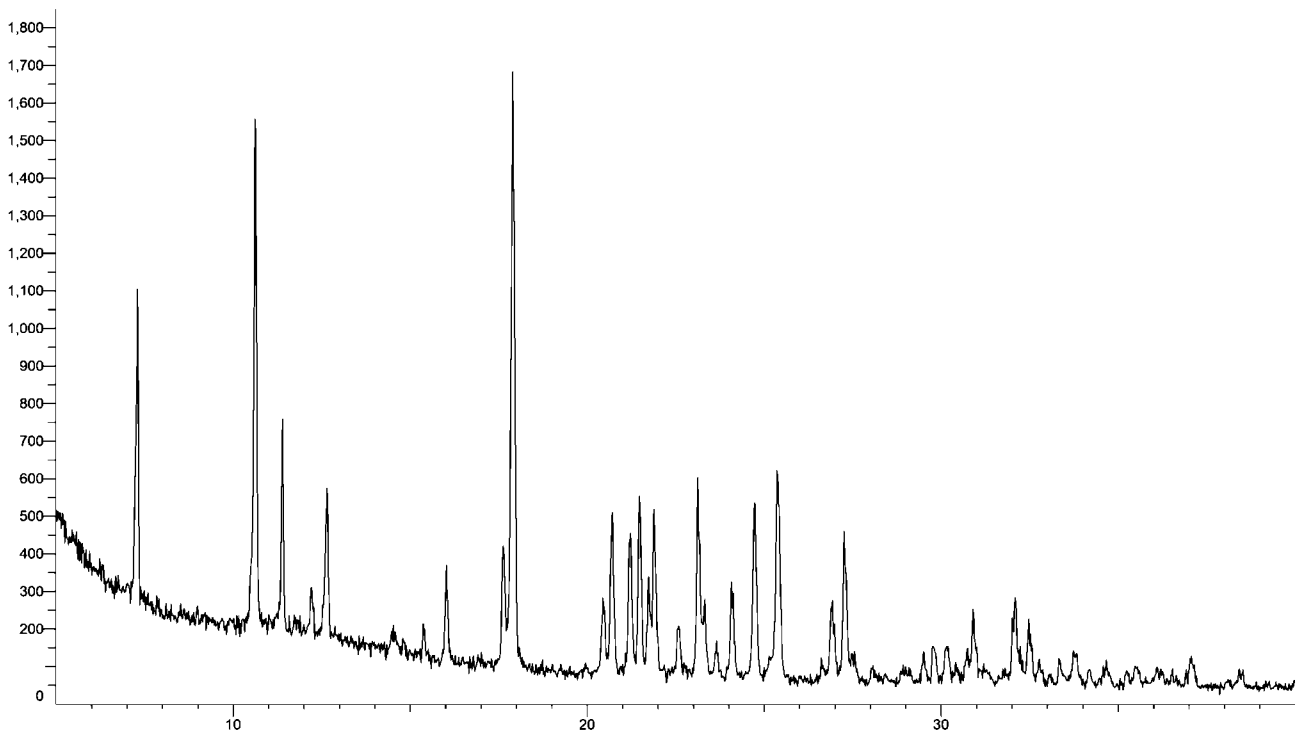


图 4

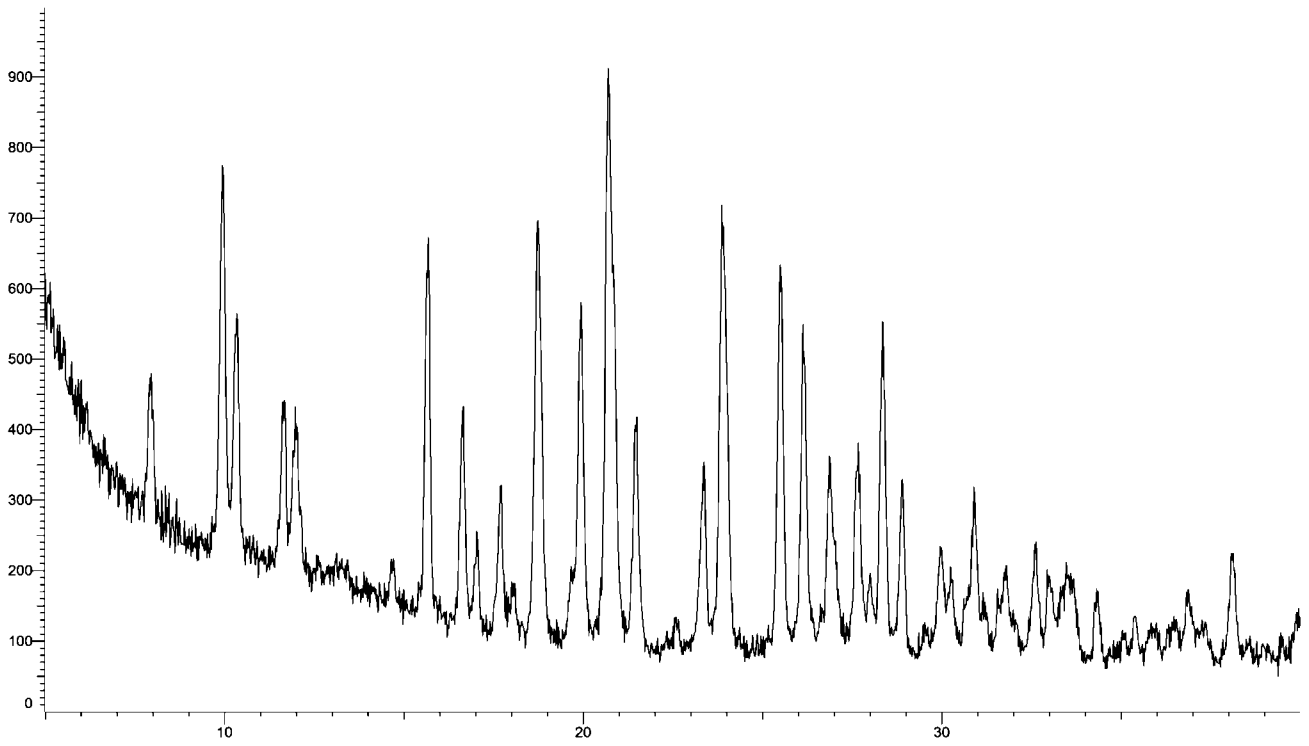


图 5

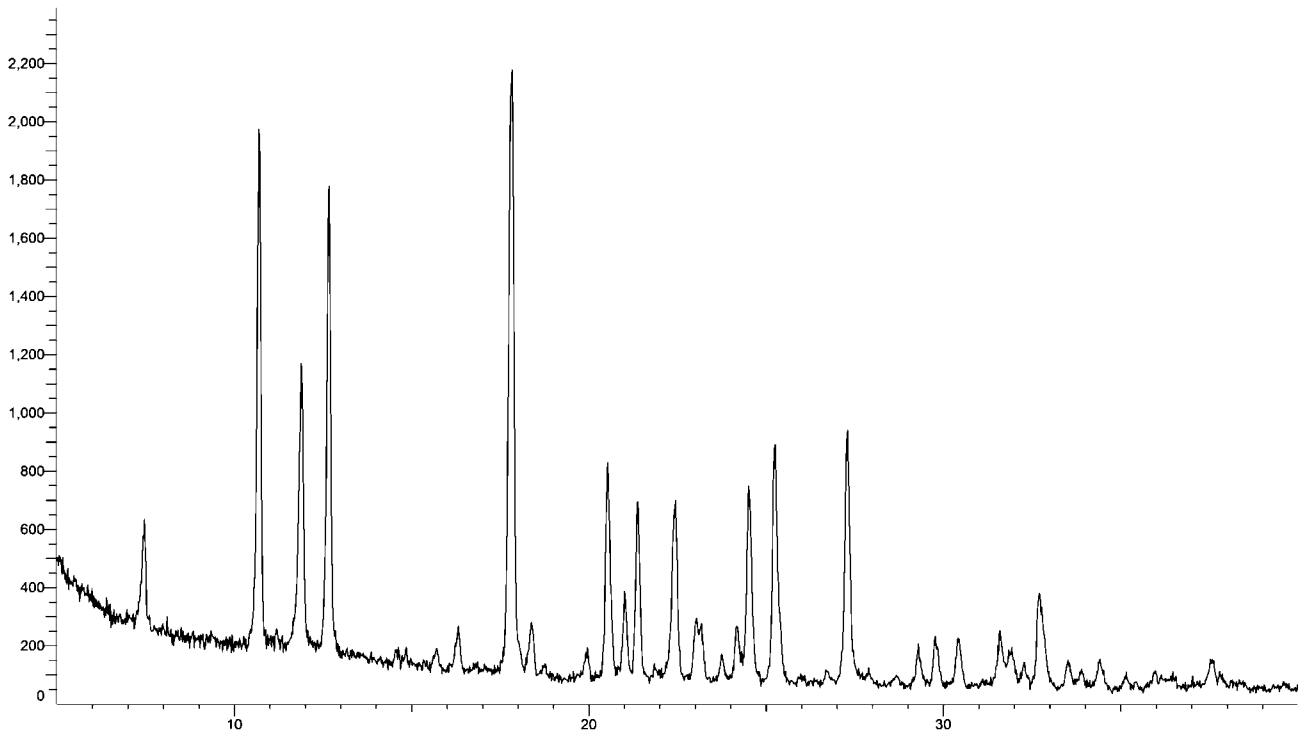


图 6

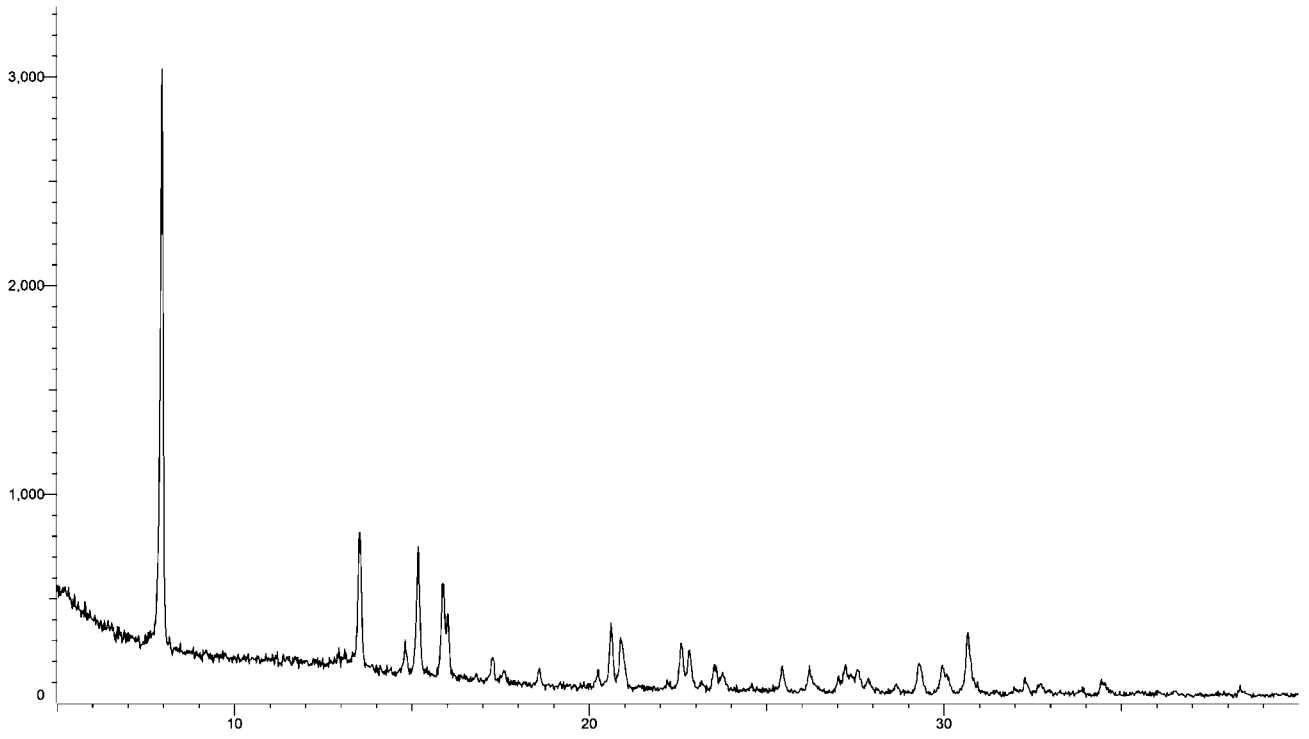


图 7

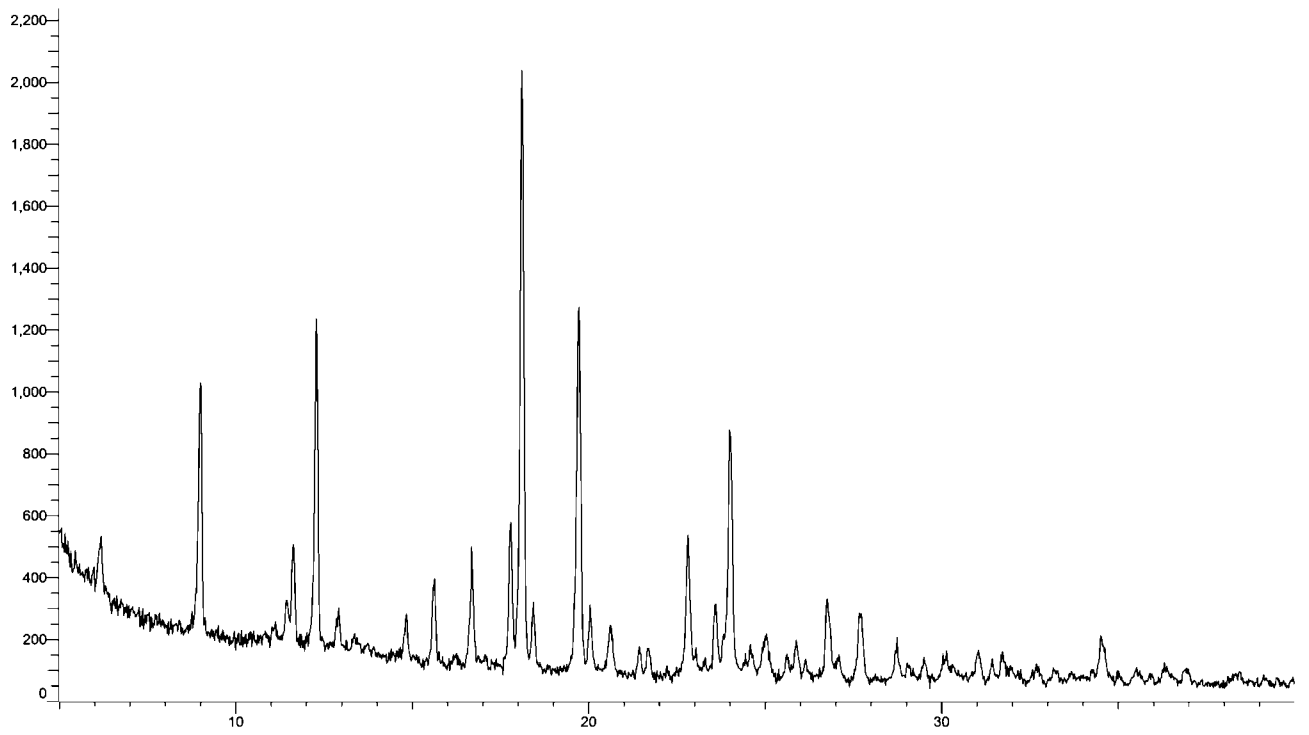


图 8

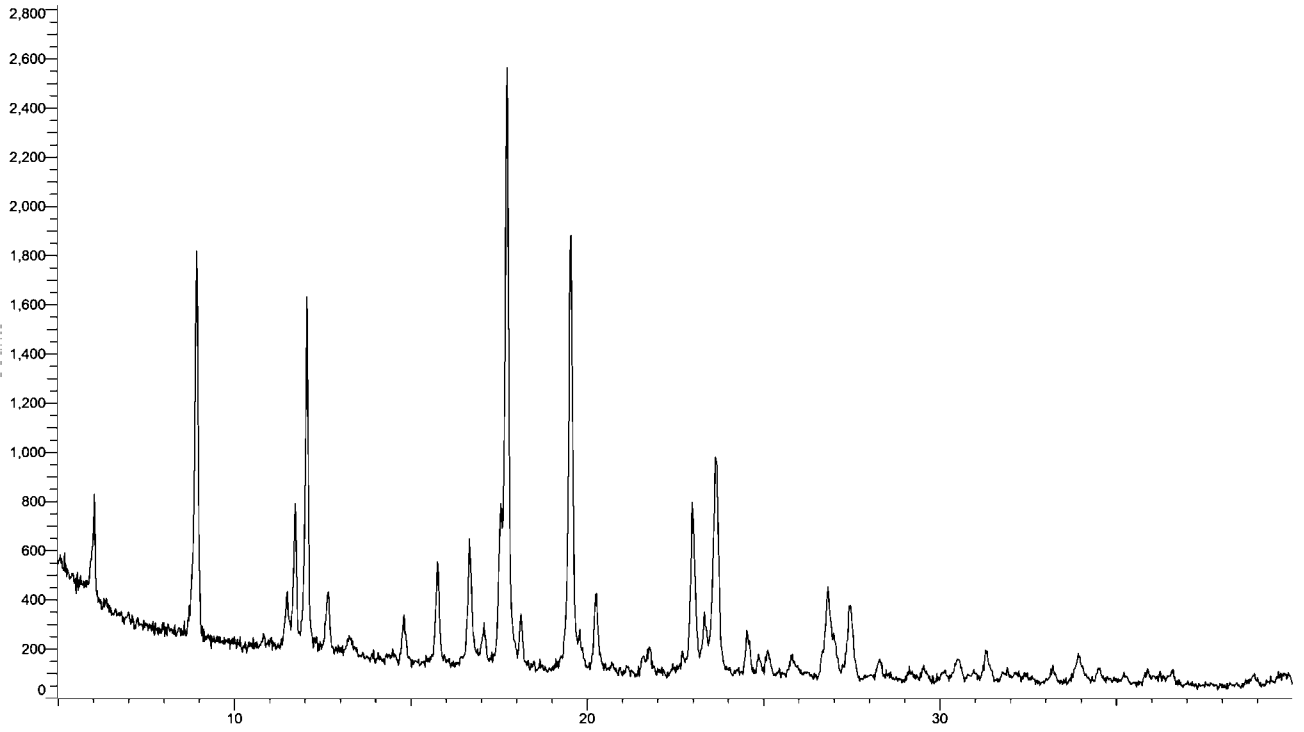


图 9

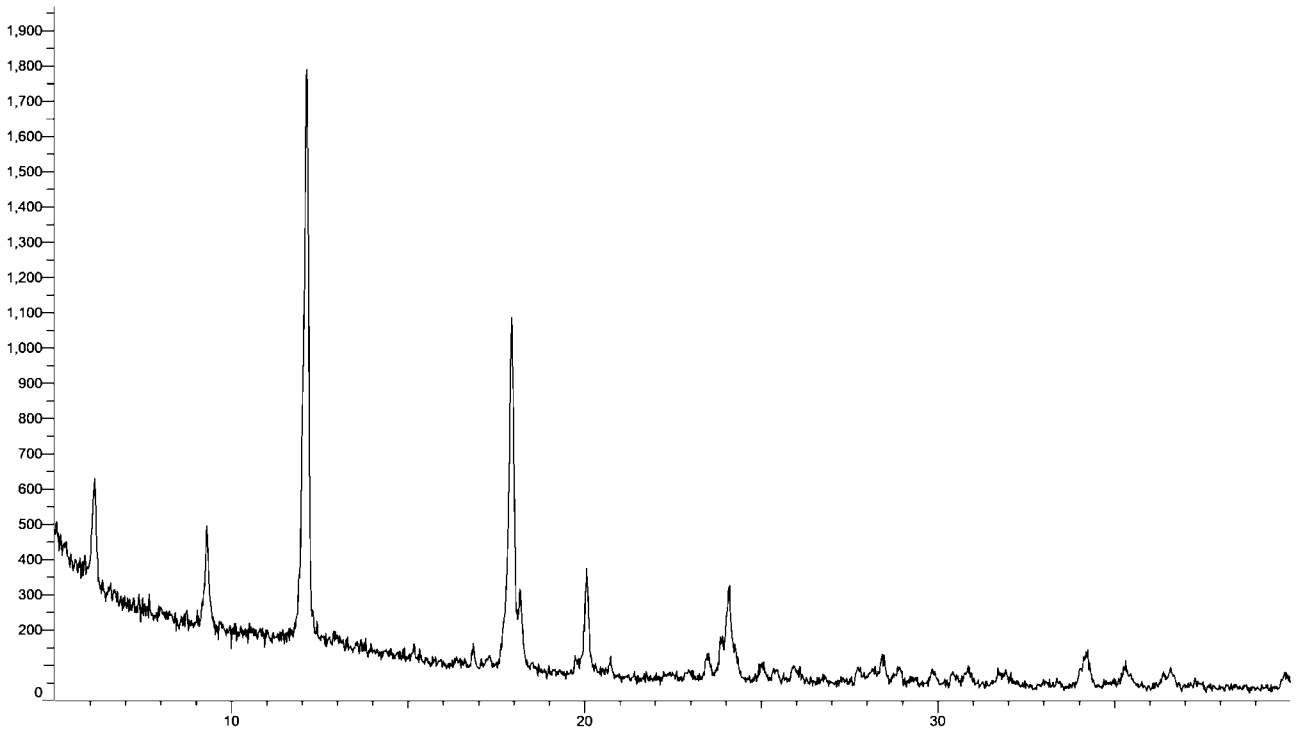


图 10

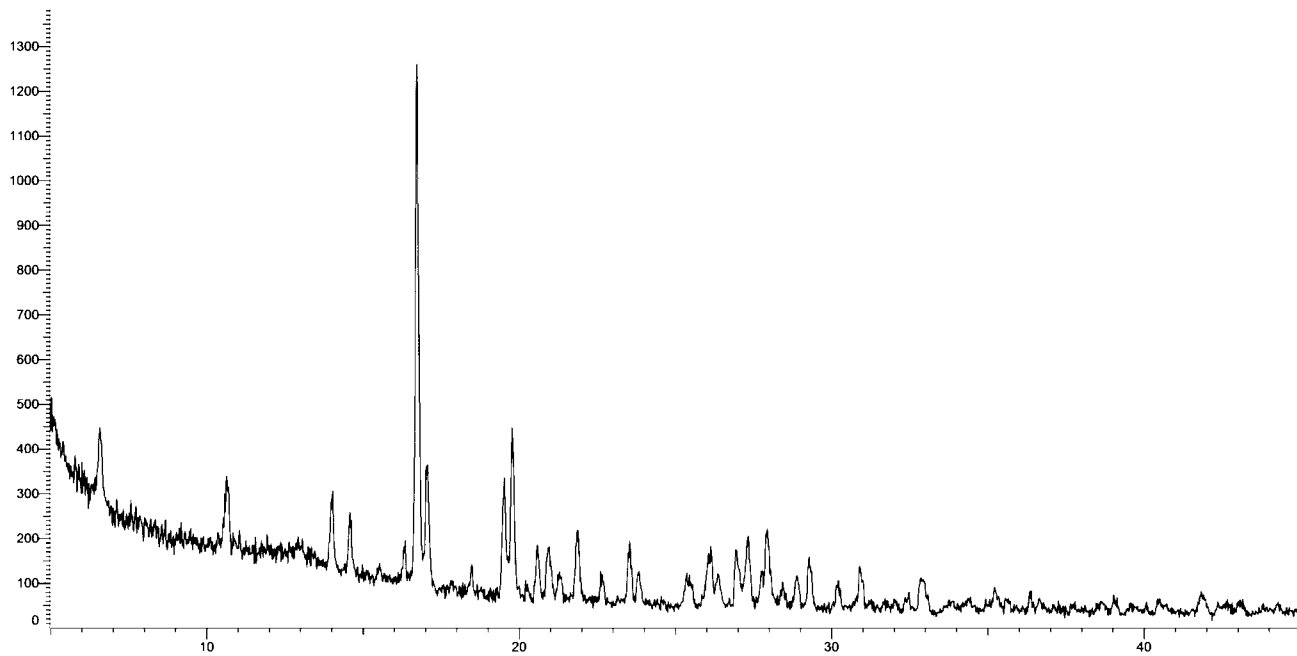


图 11

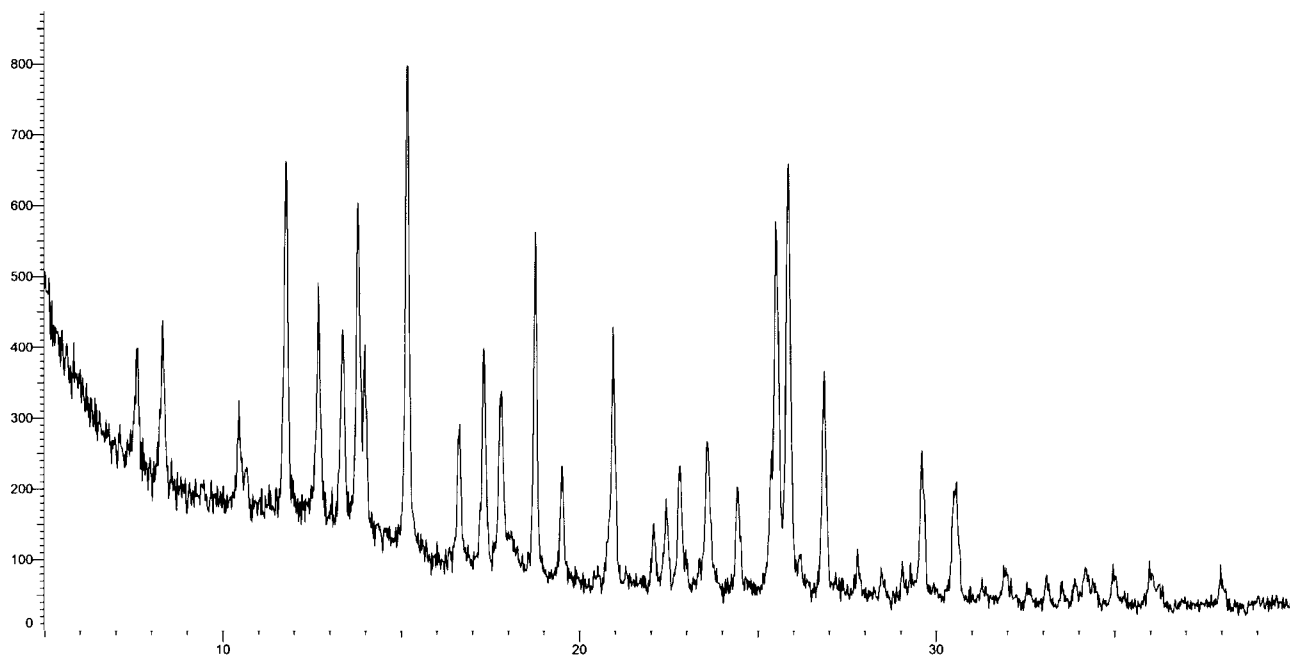


图 12

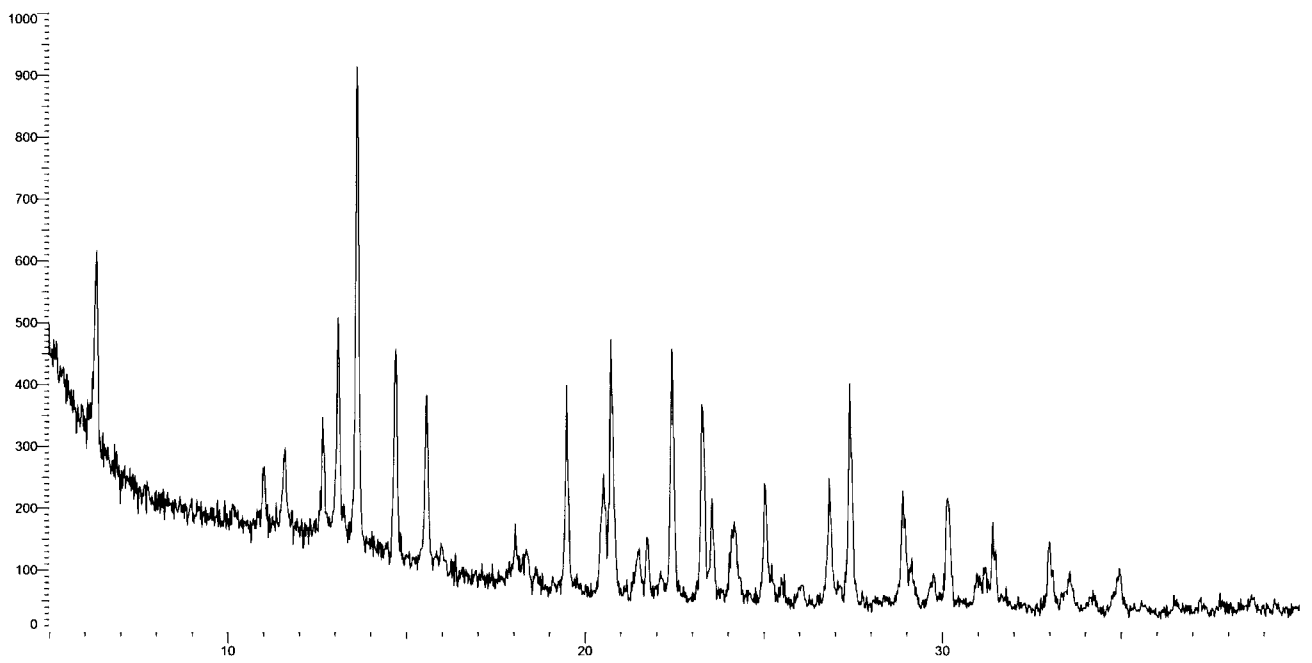


图 13

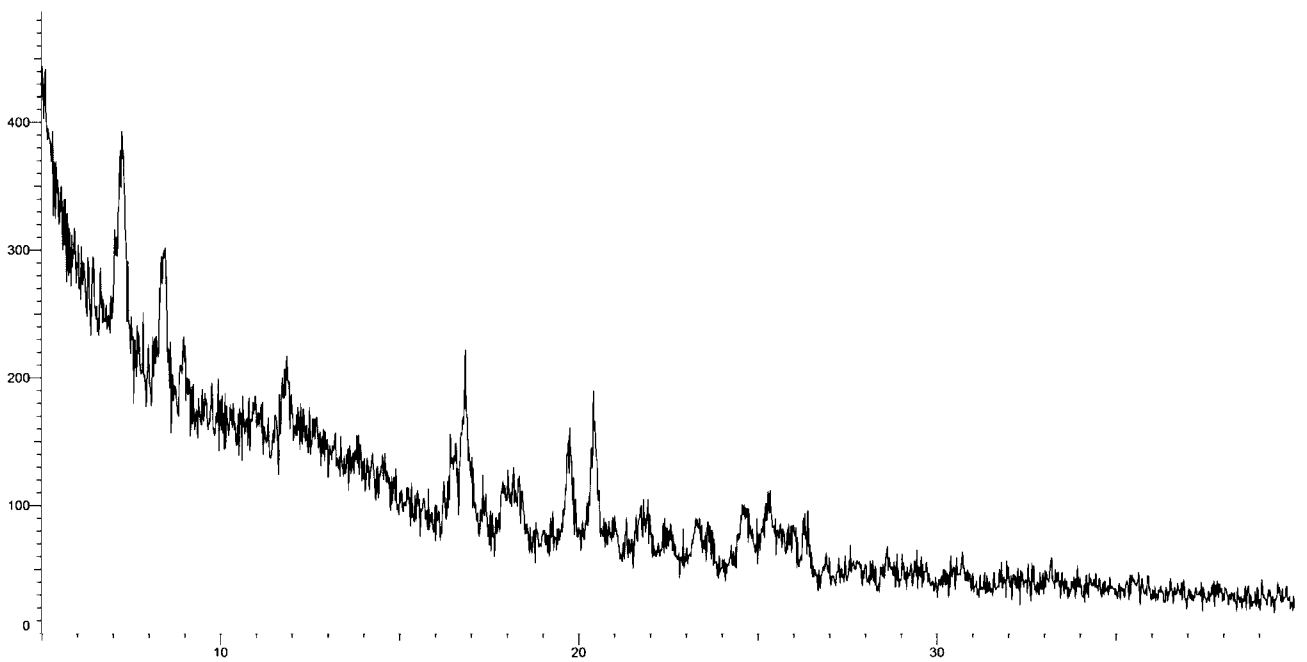


图 14

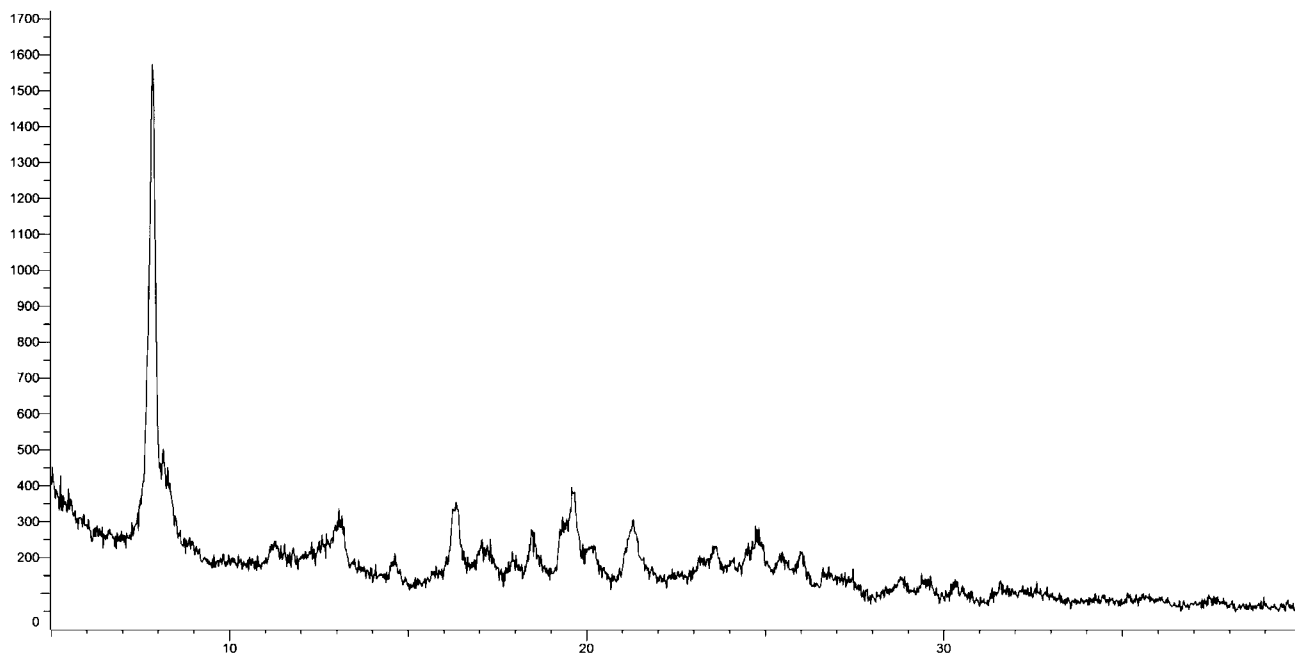


图 15

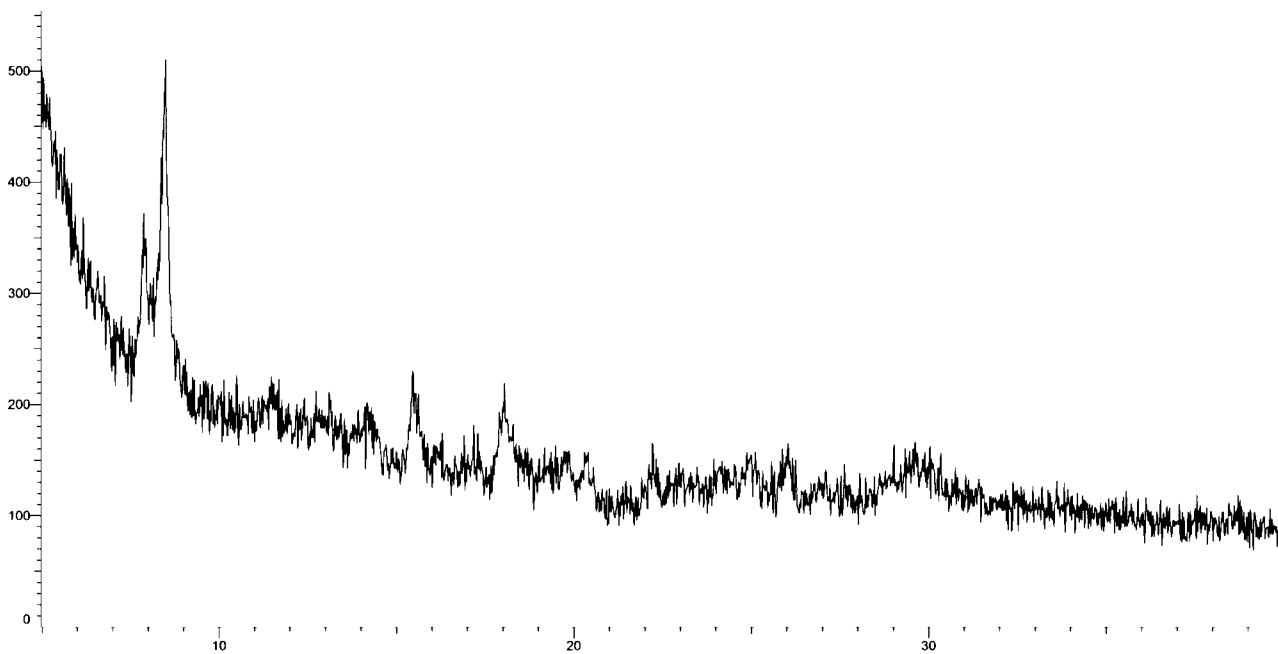


图 16

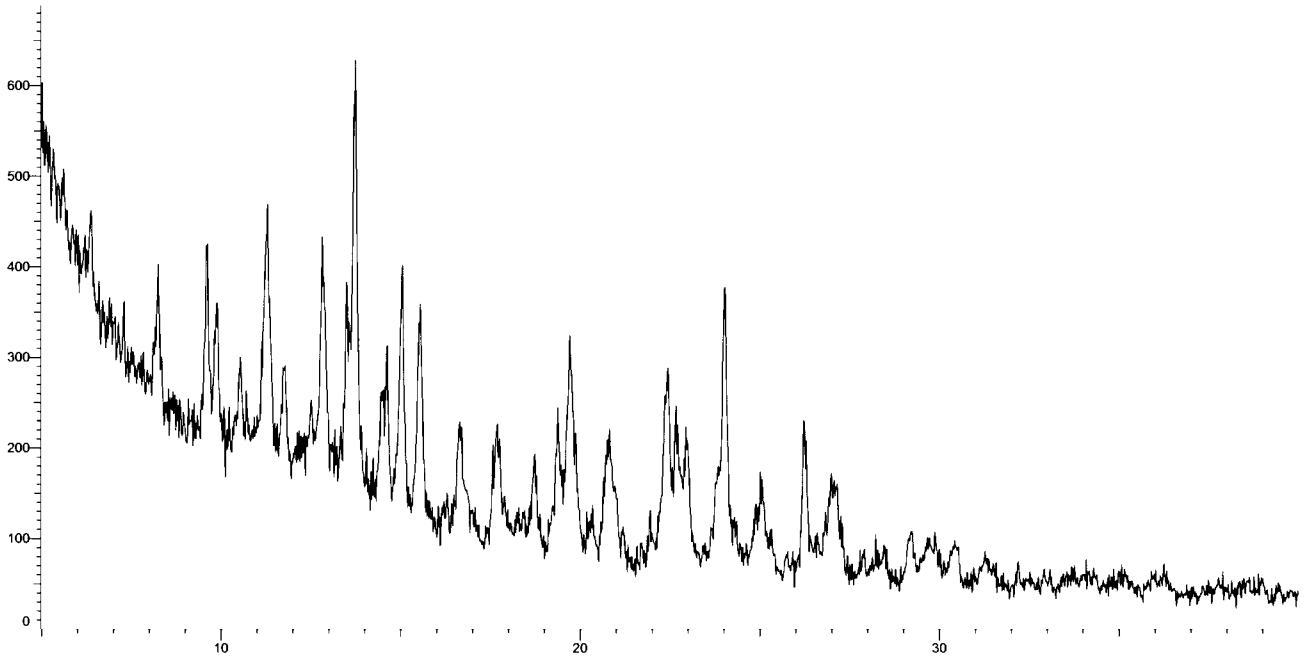


图 17

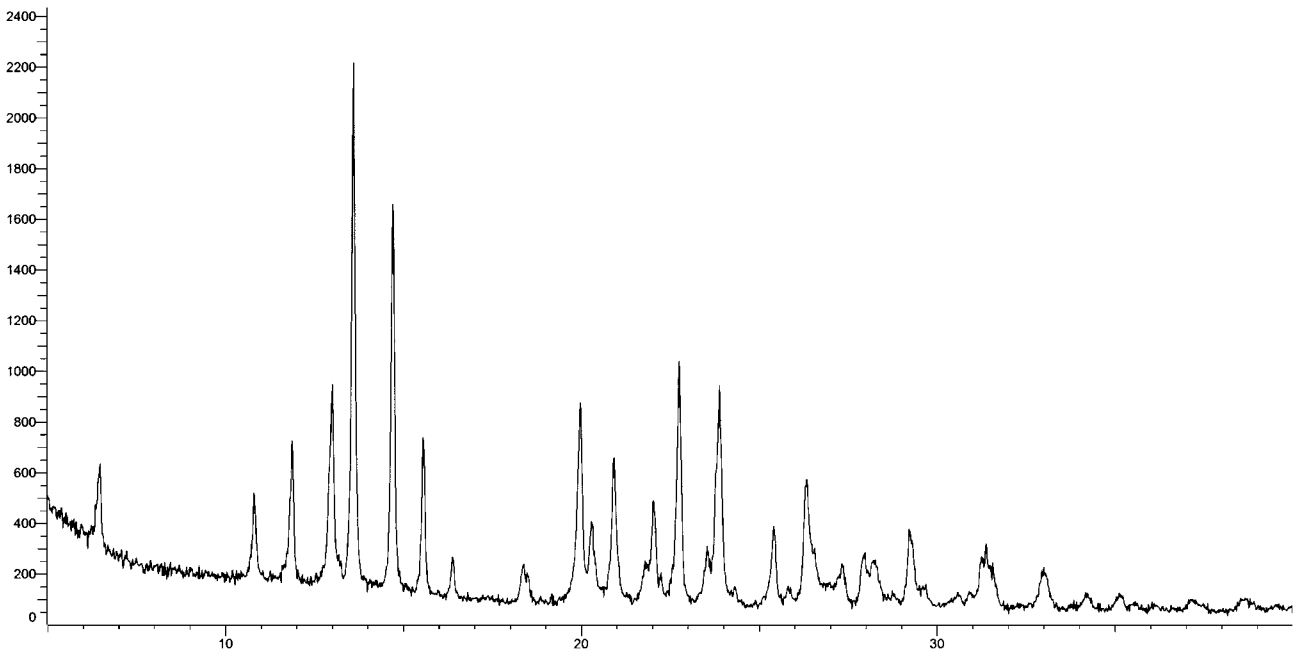


图 18

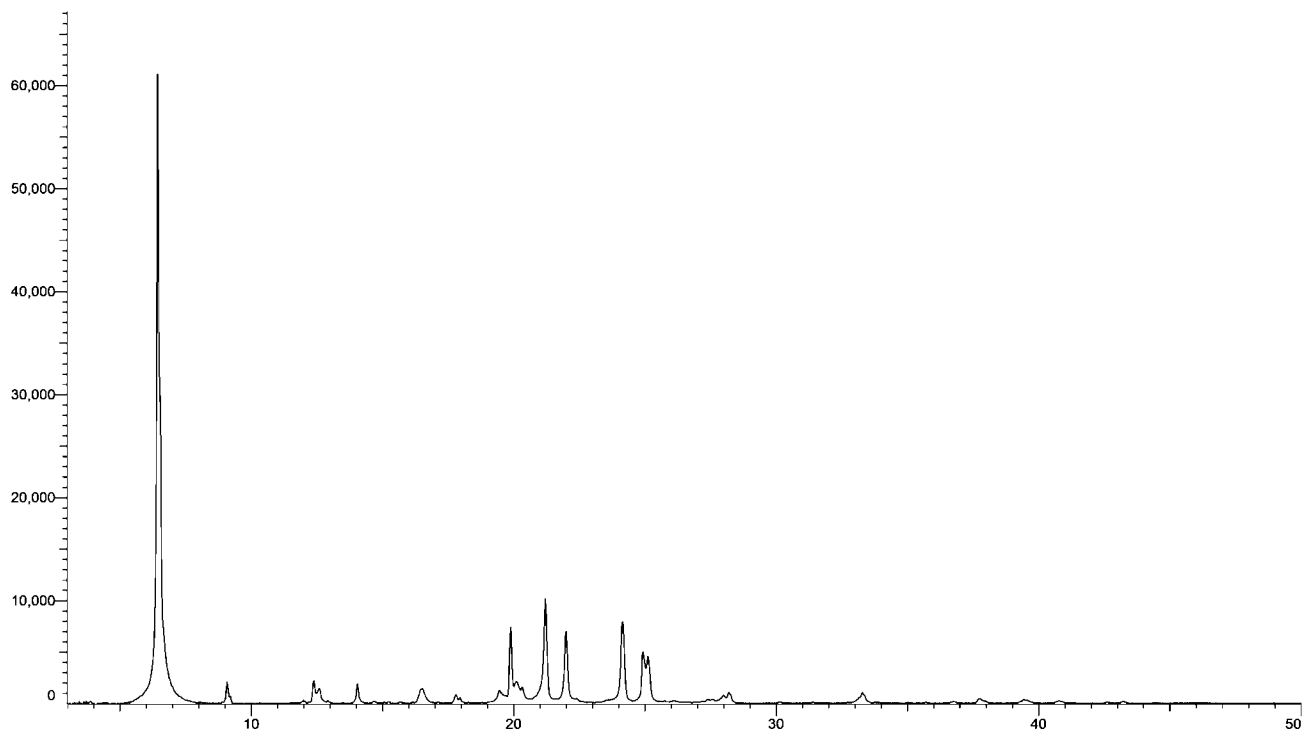


图 19

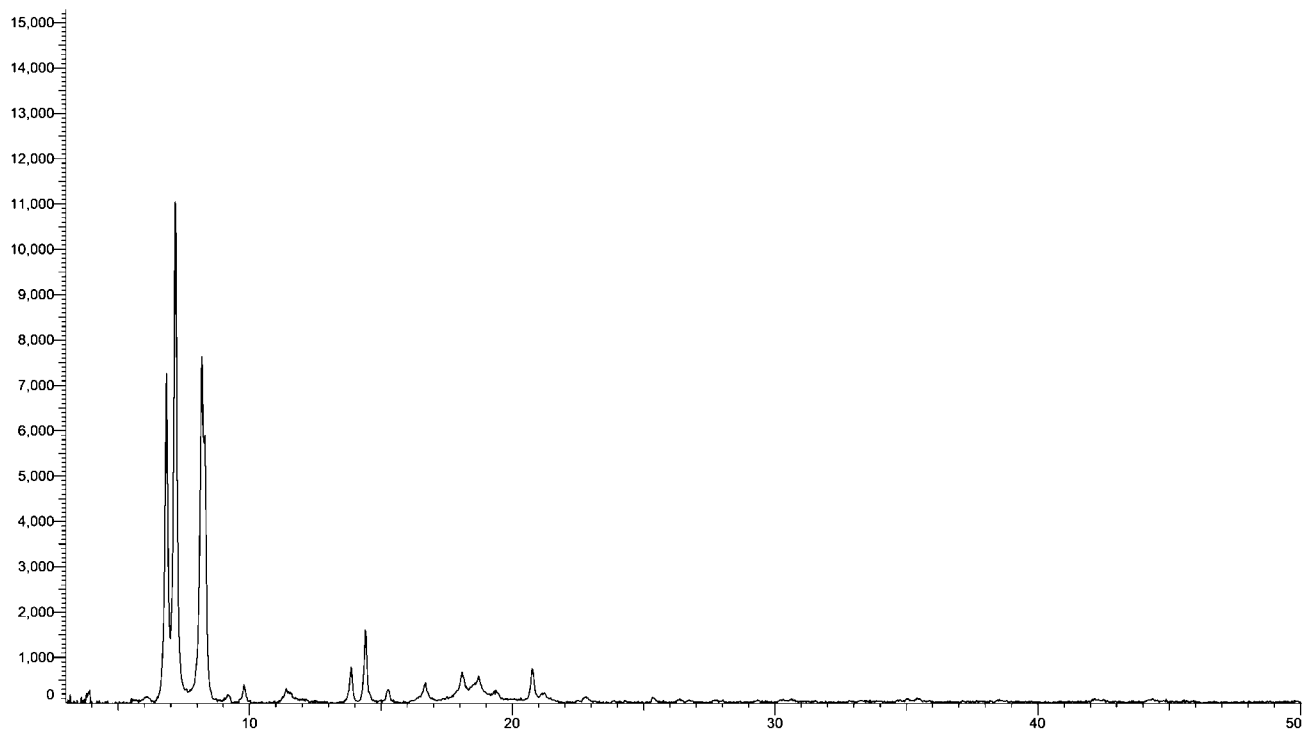


图 20

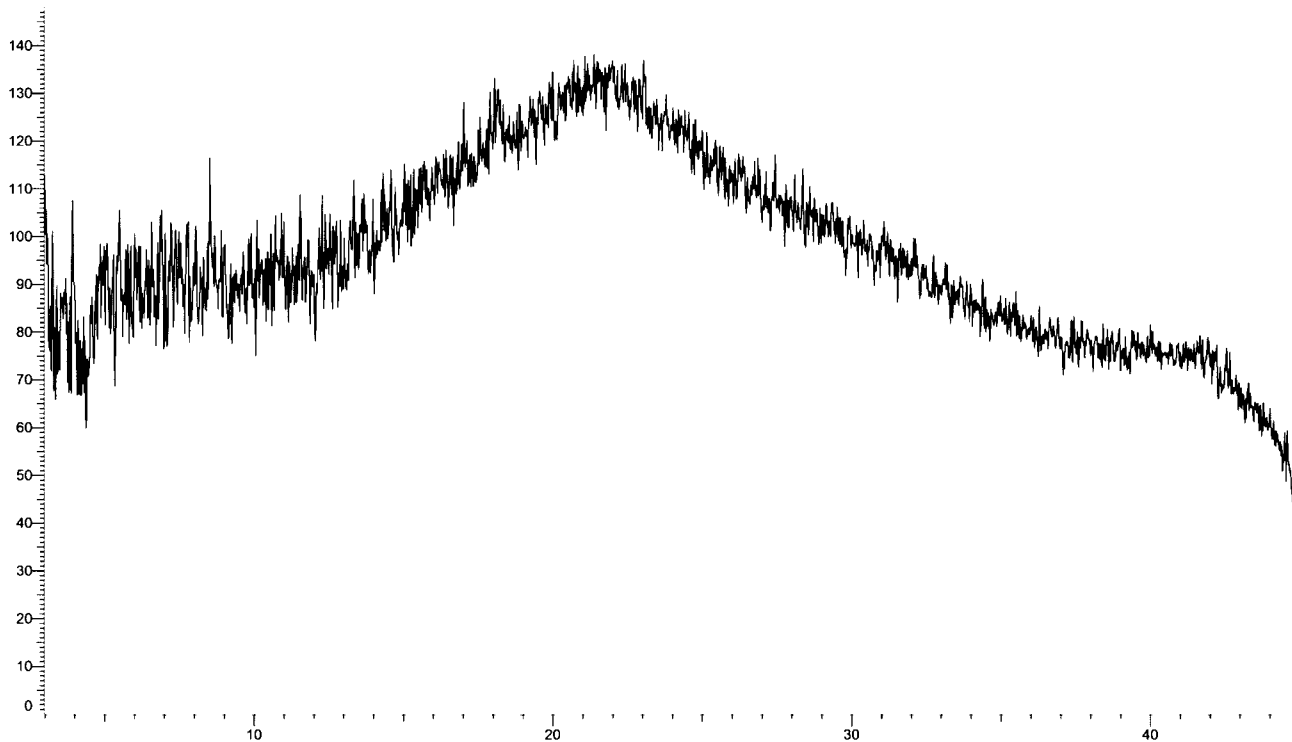


图 21

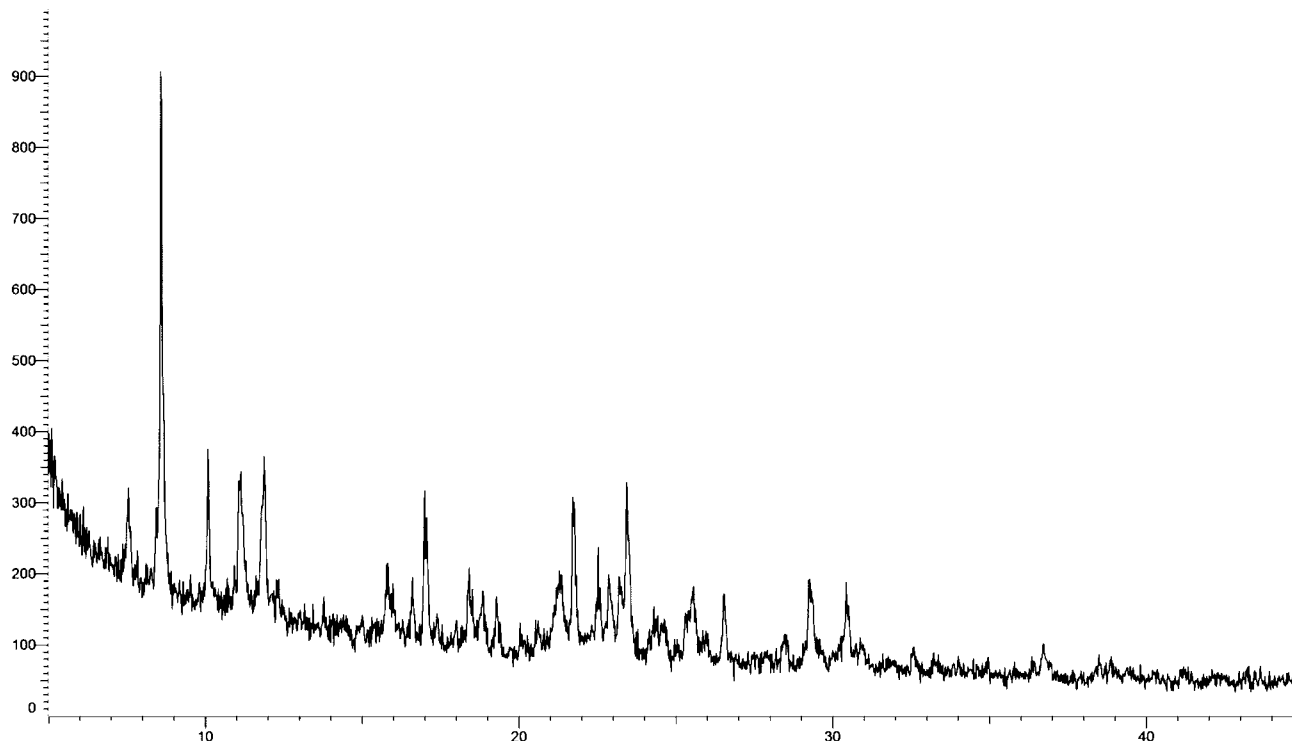


图 22

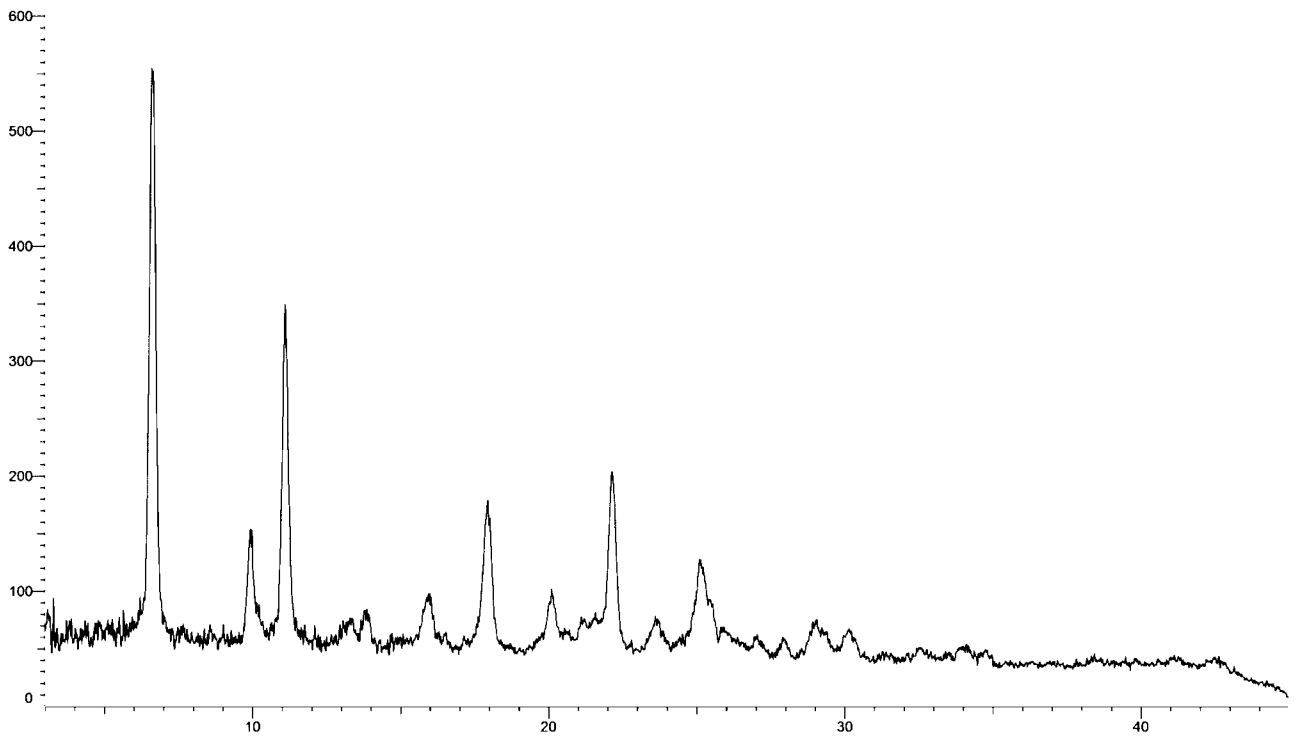


图 23

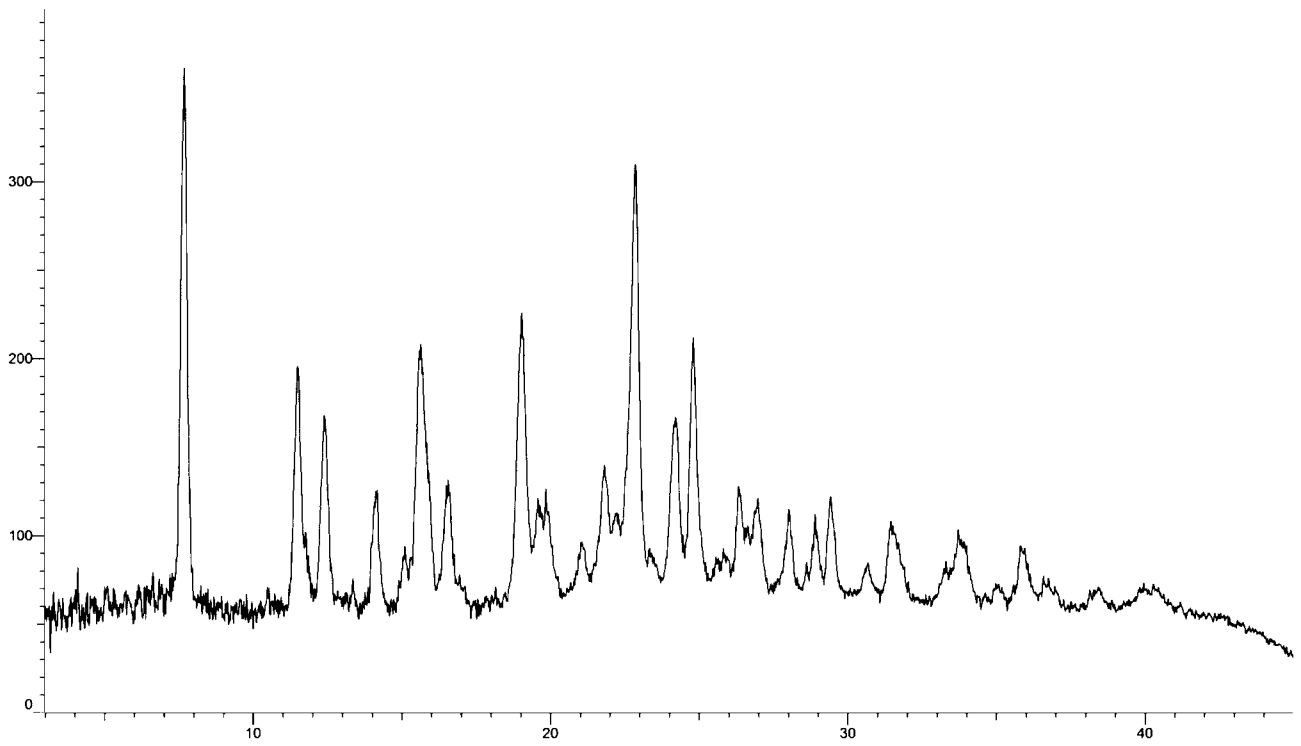


图 24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/088832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D487/16(2006.01)i; C07D487/12(2006.01)i; A61K31/4985(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D487/-,A61K31/-,A61P35/-		
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) CNKI, VEN, DWPI, CNABS, CNTXT, ENTXTC, WPABS, STN(REG, CAPLUS): 恒瑞医药, 盛迪医药, 刘冬青, 吴琪, 卢玉, 杜振兴, 朱宁, 赵祥虎, 四环, 晶体, 晶型, 吡嗪, 吡唑, 噻吩, 甲脞, 抑制, 肿瘤, 癌症, 氮, nitrogen, tetracyclic, cancer, tumour, tumor, RAS, inhibit+, crystal, pyrazin+, indazol+, +thiophen, carbonitrile.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023066371 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 27 April 2023 (2023-04-27) embodiments 7-P2, and claims 19-22	1-31
A	WO 2021000885 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 07 January 2021 (2021-01-07) claims 1-32	1-31
A	CN 110603258 A (ASTRAZENECA AB) 20 December 2019 (2019-12-20) entire document	1-31
A	CN 112074520 A (ASTRAZENECA AB) 11 December 2020 (2020-12-11) entire document	1-31
A	CN 112300195 A (SHANGHAI JEMINCARE PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 02 February 2021 (2021-02-02) entire document	1-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 July 2024		Date of mailing of the international search report 10 July 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/088832

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 112390818 A (GENFLEET THERAPEUTICS (SHANGHAI) INC. et al.) 23 February 2021 (2021-02-23) entire document	1-31
A	CN 112745335 A (WUHAN YUXIANG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 04 May 2021 (2021-05-04) entire document	1-31
A	CN 113767106 A (GENFLEET THERAPEUTICS (SHANGHAI) INC. et al.) 07 December 2021 (2021-12-07) entire document	1-31
A	CN 114040914 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 11 February 2022 (2022-02-11) entire document	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/088832

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)				
WO	2023066371	A1	27 April 2023	CA	3234517	A1	27 April 2023				
				AU	2022371727	A1	02 May 2024				
				TW	202322819	A	16 June 2023				
WO	2021000885	A1	07 January 2021	None							
CN	110603258	A	20 December 2019	CA	3061650	A1	15 November 2018				
				US	2020109153	A1	09 April 2020				
				JP	2020519589	A	02 July 2020				
				EP	3621968	A1	18 March 2020				
				AR	111776	A1	21 August 2019				
				TW	201906848	A	16 February 2019				
				WO	2018206539	A1	15 November 2018				
				US	2022127281	A1	28 April 2022				
				CN	112074520	A	11 December 2020	KR	20210006948	A	19 January 2021
								DOP	2020000201	A	30 November 2020
CO	2020013564	A2	10 November 2020								
PH	12020551870	A1	26 July 2021								
SG	11202010953	QA	30 December 2020								
CA	3098261	A1	14 November 2019								
AU	2019267008	A1	07 January 2021								
AU	2019267008	B2	17 February 2022								
JOP	20200281	A1	05 November 2020								
CR	20200532	A	23 December 2020								
CL	2020002866	A1	12 February 2021								
ECSP	20070854	A	31 December 2020								
US	2021221823	A1	22 July 2021								
US	11407765	B2	09 August 2022								
MA	52560	A	17 March 2021								
JP	2021532061	A	25 November 2021								
JP	7138724	B2	16 September 2022								
EP	3790884	A1	17 March 2021								
WO	2019215203	A1	14 November 2019								
UY	38221	A	31 October 2019								
BR	112020021467	A2	19 January 2021								
TW	202012415	A	01 April 2020								
MX	2020011910	A	29 January 2021								
PE	20211795	A1	09 September 2021								
NI	202000078	A	16 February 2021								
CN	112300195	A	02 February 2021	MX	2022001421	A	08 June 2022				
				AU	2020325477	A1	17 March 2022				
				EP	4011886	A1	15 June 2022				
				EP	4011886	A4	26 July 2023				
				IL	290276	A	01 April 2022				
				JP	2022543767	A	14 October 2022				
				WO	2021023154	A1	11 February 2021				
				US	2022298174	A1	22 September 2022				
				KR	20220079521	A	13 June 2022				
				CA	3149403	A1	11 February 2021				
CN	112390818	A	23 February 2021	None							
CN	112745335	A	04 May 2021	None							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/088832

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113767106	A	07 December 2021	JP	2022531196	A	06 July 2022
				JP	7280975	B2	24 May 2023
				US	2022251109	A1	11 August 2022
				EP	3964516	A1	09 March 2022
				EP	3964516	A4	11 January 2023
				KR	20220012255	A	03 February 2022
				WO	2020221239	A1	05 November 2020
CN	114040914	A	11 February 2022	TW	202115089	A	16 April 2021
				WO	2021000885	A1	07 January 2021

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D487/16(2006.01)i; C07D487/12(2006.01)i; A61K31/4985(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																										
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D487/-,A61K31/-,A61P35/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNKI,VEN,DWPI,CNABS,CNTXT,ENTXTC,WPABS,STN(REG,CAPLUS):恒瑞医药, 盛迪医药, 刘冬青, 吴琪, 卢玉, 杜振兴, 朱宁, 赵祥虎, 四环, 晶体, 晶型, 吡嗪, 吡啶, 噻吩, 甲腈, 抑制, 肿瘤, 癌症, 氮, nitrogen, tetracyclic,cancer,tumour,tumor,RAS,inhibit+, crystal,pyrazin+,indazol+,+thiophen,carbonitrile.</p>																										
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2023066371 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2023年4月27日 (2023 - 04 - 27) 实施例7-P2, 权利要求19-22</td> <td>1-31</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021000885 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2021年1月7日 (2021 - 01 - 07) 权利要求1-32</td> <td>1-31</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110603258 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2019年12月20日 (2019 - 12 - 20) 全文</td> <td>1-31</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112074520 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2020年12月11日 (2020 - 12 - 11) 全文</td> <td>1-31</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112300195 A (上海济煜医药科技有限公司等) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 全文</td> <td>1-31</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112390818 A (劲方医药科技(上海)有限公司等) 2021年2月23日 (2021 - 02 - 23) 全文</td> <td>1-31</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112745335 A (武汉誉祥医药科技有限公司) 2021年5月4日 (2021 - 05 - 04) 全文</td> <td>1-31</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 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 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "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</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2023066371 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2023年4月27日 (2023 - 04 - 27) 实施例7-P2, 权利要求19-22	1-31	A	WO 2021000885 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2021年1月7日 (2021 - 01 - 07) 权利要求1-32	1-31	A	CN 110603258 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2019年12月20日 (2019 - 12 - 20) 全文	1-31	A	CN 112074520 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2020年12月11日 (2020 - 12 - 11) 全文	1-31	A	CN 112300195 A (上海济煜医药科技有限公司等) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 全文	1-31	A	CN 112390818 A (劲方医药科技(上海)有限公司等) 2021年2月23日 (2021 - 02 - 23) 全文	1-31	A	CN 112745335 A (武汉誉祥医药科技有限公司) 2021年5月4日 (2021 - 05 - 04) 全文	1-31
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
PX	WO 2023066371 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2023年4月27日 (2023 - 04 - 27) 实施例7-P2, 权利要求19-22	1-31																								
A	WO 2021000885 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2021年1月7日 (2021 - 01 - 07) 权利要求1-32	1-31																								
A	CN 110603258 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2019年12月20日 (2019 - 12 - 20) 全文	1-31																								
A	CN 112074520 A (阿斯利康(瑞典)有限公司) 2020年12月11日 (2020 - 12 - 11) 全文	1-31																								
A	CN 112300195 A (上海济煜医药科技有限公司等) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 全文	1-31																								
A	CN 112390818 A (劲方医药科技(上海)有限公司等) 2021年2月23日 (2021 - 02 - 23) 全文	1-31																								
A	CN 112745335 A (武汉誉祥医药科技有限公司) 2021年5月4日 (2021 - 05 - 04) 全文	1-31																								
国际检索实际完成的日期	2024年7月8日	国际检索报告邮寄日期	2024年7月10日																							
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员	马良晓 电话号码 (+86) 010-62086312																							

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	CN 113767106 A (劲方医药科技(上海)有限公司等) 2021年12月7日 (2021 - 12 - 07) 全文	1-31
A	CN 114040914 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年2月11日 (2022 - 02 - 11) 全文	1-31

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/088832

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	2023066371	A1	2023年4月27日	CA	3234517	A1	2023年4月27日
				AU	2022371727	A1	2024年5月2日
				TW	202322819	A	2023年6月16日
WO	2021000885	A1	2021年1月7日	无			
CN	110603258	A	2019年12月20日	CA	3061650	A1	2018年11月15日
				US	2020109153	A1	2020年4月9日
				JP	2020519589	A	2020年7月2日
				EP	3621968	A1	2020年3月18日
				AR	111776	A1	2019年8月21日
				TW	201906848	A	2019年2月16日
				WO	2018206539	A1	2018年11月15日
				US	2022127281	A1	2022年4月28日
CN	112074520	A	2020年12月11日	KR	20210006948	A	2021年1月19日
				DOP	2020000201	A	2020年11月30日
				CO	2020013564	A2	2020年11月10日
				PH	12020551870	A1	2021年7月26日
				SG	11202010953	QA	2020年12月30日
				CA	3098261	A1	2019年11月14日
				AU	2019267008	A1	2021年1月7日
				AU	2019267008	B2	2022年2月17日
				JOP	20200281	A1	2020年11月5日
				CR	20200532	A	2020年12月23日
				CL	2020002866	A1	2021年2月12日
				ECSP	20070854	A	2020年12月31日
				US	2021221823	A1	2021年7月22日
				US	11407765	B2	2022年8月9日
				MA	52560	A	2021年3月17日
				JP	2021532061	A	2021年11月25日
				JP	7138724	B2	2022年9月16日
				EP	3790884	A1	2021年3月17日
				WO	2019215203	A1	2019年11月14日
				UY	38221	A	2019年10月31日
				BR	112020021467	A2	2021年1月19日
				TW	202012415	A	2020年4月1日
				MX	2020011910	A	2021年1月29日
				PE	20211795	A1	2021年9月9日
				NI	202000078	A	2021年2月16日
CN	112300195	A	2021年2月2日	MX	2022001421	A	2022年6月8日
				AU	2020325477	A1	2022年3月17日
				EP	4011886	A1	2022年6月15日
				EP	4011886	A4	2023年7月26日
				IL	290276	A	2022年4月1日
				JP	2022543767	A	2022年10月14日
				WO	2021023154	A1	2021年2月11日
				US	2022298174	A1	2022年9月22日
				KR	20220079521	A	2022年6月13日
				CA	3149403	A1	2021年2月11日
CN	112390818	A	2021年2月23日	无			
CN	112745335	A	2021年5月4日	无			

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/088832

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	113767106	A	2021年12月7日	JP	2022531196	A	2022年7月6日
				JP	7280975	B2	2023年5月24日
				US	2022251109	A1	2022年8月11日
				EP	3964516	A1	2022年3月9日
				EP	3964516	A4	2023年1月11日
				KR	20220012255	A	2022年2月3日
				WO	2020221239	A1	2020年11月5日
CN	114040914	A	2022年2月11日	TW	202115089	A	2021年4月16日
				WO	2021000885	A1	2021年1月7日