

苯并[c]色满化合物的可药用盐、其多晶型及用途

技术领域

- 5 本公开属于医药技术领域，涉及一种苯并[c]色满化合物的可药用盐、其多晶型及用途。

背景技术

- 10 组织蛋白酶是广泛存在于多种组织细胞溶酶体内的一类蛋白水解酶，根据其结构和催化型，组织蛋白酶被分为丝氨酸蛋白酶(组织蛋白酶 A 和 G)、天冬氨酸蛋白酶(组织蛋白酶 D 和 E)和半胱氨酸蛋白酶 3 类。其中，半胱氨酸蛋白酶是最大的组织蛋白酶家族，包括 11 种蛋白酶：组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、O、S、W、V 和 Z。

- 15 组织蛋白酶 C (cathepsin C) 也已知为二肽基肽酶I或“DPP1”，DPP1 组成性地表达于许多组织中，其中在肺、肾、肝和脾中水平最高。最近公布的一些研究已经开始描述组织蛋白酶 C 在某些炎症过程中起到的作用。例如：Adkison 等发表的 J Clin Invest. 2002 Feb;109(3):363-71；Tinh 等发表的 Archives of Biochemistry and Biophysics. 2002 403:160-170；从这些研究看来，组织蛋白酶 C 与某些丝氨酸蛋白酶在颗粒中共表达，并起到将这些蛋白酶的前体形式加工成活性形式的作用，
20 然后从募集到炎症部位的炎性细胞颗粒中释放出来。一旦被激活，这些蛋白酶具有许多功能，包括各种细胞外基质组分的降解，它们一起可以传播组织损伤和慢性炎症。

WO 2004/110988 涉及某些脲衍生物及其作为 DPP1 抑制剂的用途。

WO 2009/074829 涉及肽基脲及其作为 DPP1 抑制剂的用途。

- 25 WO 2010/128324 涉及 α -氨基酰胺脲及其作为 DPP1 抑制剂的用途。

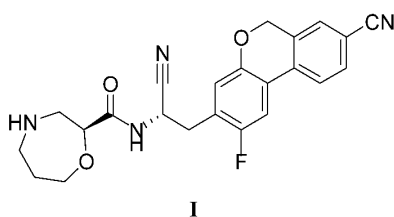
WO 2012/119941 涉及肽基脲化合物及其作为 DPP1 抑制剂的用途。

WO 2013/041497 涉及 N-[1-氰基-2-(苯基)乙基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酰胺及其作为 DPP1 抑制剂的用途。

- 30 WO 2001/096285 和 WO 2003/048123 涉及对半胱氨酸蛋白酶具有抑制性活性的 β -氨基酰胺脲。

WO 2015/110826 涉及 α -氨基酰胺脲及其作为 DPP1 抑制剂的用途。

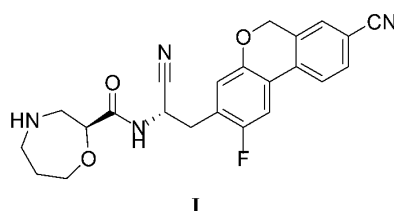
WO 2022/117059 提供一种组织蛋白酶 C 抑制剂，其化学名为(S)-N-((S)-1-氰基-2-(8-氰基-2-氟-6H-苯并[c]色满-3-基)乙基)-1,4-恶氮杂环庚烷-2-甲酰胺，具有式 I 所示的结构，



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，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，深入研究上述化合物的晶型，改善上述化合物的各方面性质是很有必要的。

发明内容

本公开提供了一种式 I 所示化合物的可药用盐，其中所述可药用盐为酸式加成盐，选自盐酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、L-酒石酸盐、马来酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐和氢溴酸盐，优选地，所述可药用盐为结晶形式，



在一些实施方案中，式 I 所示化合物的可药用盐，其中所述式 I 所示化合物与酸分子或酸根的化学配比 1:0.5 至 1:3，优选 1:0.5、1:1、1:1.2、1:2 或 1:3；更优选 1:1。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的可药用盐，其中所述式 I 所示化合物的可药用盐为盐酸盐，所述式 I 所示化合物与盐酸根的化学配比为 1:1。

本公开还提供一种上述可药用盐的制备方法，其包括将式 I 所示化合物与酸成盐的步骤。在某些实施方案中，式 I 所示化合物与酸成盐的步骤在溶剂中进行，所述溶剂选自二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、丙酮、1,4-二氧六环、水、二甲基亚砜和乙酸乙酯中的一种或多种，优选丙酮、甲醇、乙醇、乙醇/水、异丙醇/水、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、二甲基亚砜/水、1,4-二氧六环、甲醇/水、N,N-二甲基甲酰胺和二氯甲烷。

本公开还提供一种式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.043、12.430、14.356、14.840 和 15.250 处有特征峰，

所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.043、8.719、10.737、12.430、14.356、14.840、15.250 和 17.686 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

5 在一些实施方案中，式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.043、8.719、10.737、12.430、14.356、14.840、15.250、17.686、21.697、22.305、25.635 和 27.433 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

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

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型，其中 DSC 谱图在 268°C 处有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。

本公开还提供一种上述的式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型的制备方法，包括：

- 15 a) 将式 I 所示化合物的盐酸盐溶于溶剂 A；
b) 搅拌；

在一些实施方案中，所述的制备方法还包括离心、洗涤和/或干燥步骤。

20 在一些实施方案中，式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型的制备方法，所述溶剂 A 选自水、 C_{1-4} 酮类溶剂、 C_{1-4} 醇类溶剂、水和 C_{1-4} 醇类溶剂的混合溶剂、 C_{1-4} 酯类溶剂、 C_{1-4} 腈类溶剂、四氢呋喃、二甲基亚砜和水的混合溶剂以及 1,4-二氧六环；所述醇类溶剂优选丙酮、甲醇、乙醇、乙醇/水、异丙醇/水、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、二甲基亚砜/水、1,4-二氧六环以及甲醇/水。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型的制备方法，每毫克式 I 所示化合物溶于 0.01-0.05ml 的溶剂 A 中；更优选每毫克式 I 所示化合物溶于 0.01-0.03ml 的溶剂 A 中。

25 在一些实施方案中，式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型的制备方法中，水和醇类溶剂的混合溶剂为水和甲醇的混合溶剂，其中水和所述甲醇的摩尔比为 0.10-0.95，优选 0.14、0.26、0.37、0.47、0.57、0.66、0.74、0.82、0.90。

30 本公开还提供一种上述式 I 所示化合物的盐酸盐 A' 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在 8.452、12.476、15.884、17.037、17.227、22.328 和 23.566 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的盐酸盐 A' 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在 8.452、10.537、12.476、15.884、17.037、17.227、20.784、22.328、23.566 和 27.567 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

35 在一些实施方案中，式 I 所示化合物的盐酸盐 A' 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在 8.452、10.537、12.476、13.296、14.332、15.884、17.037、17.227、20.784、22.328、23.566 和 27.567 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的盐酸盐 A' 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图在 8.452、10.537、12.476、13.296、14.332、15.884、17.037、17.227、20.784、21.329、22.328、23.566、24.497、25.221 和 27.567 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

- 5 在一些实施方案中，式 I 所示化合物的盐酸盐 A' 晶型，其中 DSC 谱图在 161°C 处有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。

本公开还提供一种上述式 I 所示化合物的甲磺酸盐 B 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.717、8.783、13.969、15.902、16.647 和 17.515 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

- 10 在一些实施方案中，式 I 所示化合物的甲磺酸盐 B 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.717、8.105、8.783、13.969、15.902、16.647 和 17.515 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

- 在一些实施方案中，式 I 所示化合物的甲磺酸盐 B 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.717、8.105、8.783、13.969、15.902、16.647、
15 17.515、20.446、21.069、21.645 和 24.665 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的甲磺酸盐 B 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.717、8.105、8.783、13.969、15.902、16.647、17.515、20.446、21.069、21.645、23.549、24.665、26.284、27.289 和 27.667 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

- 20 在一些实施方案中，式 I 所示化合物的甲磺酸盐 B 晶型，以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 6 所示。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的甲磺酸盐 B 晶型，其中 DSC 谱图在 161°C 处有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。

- 本公开还提供一种上述式 I 所示化合物的甲磺酸盐 C 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.747、11.163、12.676、15.268、16.824、18.549
25 和 19.759 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的甲磺酸盐 C 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 4.522、7.747、11.163、12.676、15.268、16.824、18.549 和 19.759 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

- 30 在一些实施方案中，式 I 所示化合物的甲磺酸盐 C 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 4.522、7.747、11.163、12.676、15.268、16.824、18.549、19.759、21.460、24.637 和 25.497 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

- 在一些实施方案中，式 I 所示化合物的甲磺酸盐 C 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 4.522、7.747、11.163、12.676、15.268、16.824、
35 18.549、19.759、21.460、22.539、24.637 和 25.497 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的甲磺酸盐 C 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 9 所示。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的甲磺酸盐 C 晶型，其中 DSC 谱图在 194°C 处有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

5 本公开还提供一种上述式 I 所示化合物的磷酸盐 D 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.593 、 12.831 、 13.464 、 15.666 、 18.161 和 19.245 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，一种式 I 所示化合物的磷酸盐 D 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 8.491 、 9.593 、 12.831 、 13.464 、 13.954 、 14.943 、
10 15.666 、 16.616 、 17.259 、 18.161 和 19.245 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，一种式 I 所示化合物的磷酸盐 D 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 4.213 、 6.650 、 8.491 、 9.593 、 10.897 、 12.831 、 13.464 、 13.954 、 14.943 、 15.666 、 16.616 、 17.259 、 18.161 和 19.245 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

15 在一些实施方案中，一种式 I 所示化合物的磷酸盐 D 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 4.213 、 6.650 、 8.491 、 9.593 、 10.897 、 12.831 、 13.464 、 13.954 、 14.943 、 15.666 、 16.616 、 17.259 、 18.161 、 19.245 、 24.822 、 25.665 和 26.618 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的磷酸盐 D 晶型，其中以衍射角 2θ 角度
20 表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 12 所示。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的磷酸盐 D 晶型，其中 DSC 谱图在 130°C 和 143°C 有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

本公开还提供一种上述式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.383 、 9.081 、 12.936 、 16.161 和 18.397 处有
25 特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.383 、 9.081 、 12.936 、 14.400 、 16.161 、 18.397 和 19.489 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.383 、 9.081 、 12.936 、 14.400 、 16.161 、 18.397 、
30 19.489 、 23.786 、 24.536 和 26.203 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 15 所示。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型，其中 DSC 谱图在
35 132°C 处有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

本公开还提供一种上述式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型，其中以衍射角 2θ

角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 7.133、12.485、14.422、17.721 和 18.823 处有特征峰, 所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型, 其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 6.152、7.133、10.827、12.485、14.422、17.721 和 18.823 处有特征峰, 所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型, 其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图, 在 6.152、7.133、10.827、12.485、14.422、17.721、18.823、20.738、21.656、22.309、23.238、25.116、25.672 和 27.416 处有特征峰, 所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型, 其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 18 所示。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型, 其中 DSC 谱图在 99°C 和 216°C 处有吸热峰, 所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。

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 $^\circ$ 或度; 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。

本公开还提供一种药物组合物, 含有上述式 I 所示化合物的可药用盐、式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型、式 I 所示化合物的甲磺酸盐的 B 晶型、式 I 所示化合物的甲磺酸盐的 C 晶型、式 I 所示化合物的磷酸盐的 D 晶型、式 I 所示化合物的 L-盐 E 晶型、式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型和药学上可接受的赋形剂。

本公开还提供一种药物组合物的制备方法, 包括将式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型、式 I 所示化合物的甲磺酸盐的 B 晶型、式 I 所示化合物的甲磺酸盐的 C 晶型、式 I 所示化合物的磷酸盐的 D 晶型、式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型、式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型与药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

本公开还涉及上述式 I 所示化合物的可药用盐、式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型、式 I 所示化合物的甲磺酸盐的 B 晶型、式 I 所示化合物的甲磺酸盐的 C 晶型、式 I 所示化合物的磷酸盐的 D 晶型、式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型、式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型或上述组合物在制备用于预防和/或治疗哮喘、阻塞性肺病、支气管扩张、ANCA 相关性血管炎、银屑病、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症、狼疮性肾炎、糖尿病、炎症性肠病、风湿性关节炎、鼻窦炎、化脓性汗腺炎或癌症的药物中的用途。

本公开还涉及一种用于预防和/或治疗哮喘、阻塞性肺病、支气管扩张、ANCA 相关性血管炎、银屑病、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症、狼疮性肾炎、糖尿病、炎症性肠

病、风湿性关节炎、鼻窦炎、化脓性汗腺炎或癌症的方法，其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的上述式 I 所示化合物的可药用盐、式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型、式 I 所示化合物的甲磺酸盐的 B 晶型、式 I 所示化合物的甲磺酸盐的 C 晶型、式 I 所示化合物的磷酸盐的 D 晶型、式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型、式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型或上述组合物。

本公开还涉及上述式 I 所示化合物的可药用盐、式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型、式 I 所示化合物的甲磺酸盐的 B 晶型、式 I 所示化合物的甲磺酸盐的 C 晶型、式 I 所示化合物的磷酸盐的 D 晶型、式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型、式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型或上述组合物，其用于预防和/或治疗哮喘、阻塞性肺病、支气管扩张、ANCA 相关性血管炎、银屑病、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症、狼疮性肾炎、糖尿病、炎症性肠病、风湿性关节炎、鼻窦炎、化脓性汗腺炎或癌症。

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。

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 a 考物之间的温度差、热流差，以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化，得到样品的相变信息。

本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 $\pm 5\%$ 。

附图说明

图 1 为式 I 所示化合物盐酸盐 A 晶型的 XRPD 图；

图 2 为式 I 所示化合物盐酸盐 A 晶型的 DSC 图；

图 3 为式 I 所示化合物盐酸盐 A 晶型的 TGA 图；

图 4 为式 I 所示化合物盐酸盐 A 晶型的 DVS 图；

图 5 为式 I 所示化合物盐酸盐 A 晶型的 DVS 前后的 XRPD 图（其中，上方的是 DVS 前的 XRPD 谱图，下方的是 DVS 后的 XRPD 谱图）；

图 6 为式 I 所示化合物甲磺酸盐 B 晶型的 XRPD 图；

图 7 为式 I 所示化合物甲磺酸盐 B 晶型的 DSC 图；

图 8 为式 I 所示化合物甲磺酸盐 B 晶型的 TGA 图；

图 9 为式 I 所示化合物甲磺酸盐 C 晶型的 XRPD 图；

- 图 10 为式 I 所示化合物甲磺酸盐 C 晶型的 DSC 图；
 图 11 为式 I 所示化合物甲磺酸盐 C 晶型的 TGA 图；
 图 12 为式 I 所示化合物磷酸盐 D 晶型的 XRPD 图；
 图 13 为式 I 所示化合物磷酸盐 D 晶型的 DSC 图；
 5 图 14 为式 I 所示化合物磷酸盐 D 晶型的 TGA 图；
 图 15 为式 I 所示化合物 L-酒石酸盐 E 晶型的 XRPD 图；
 图 16 为式 I 所示化合物 L-酒石酸盐 E 晶型的 DSC 图；
 图 17 为式 I 所示化合物 L-酒石酸盐 E 晶型的 TGA 图；
 图 18 为式 I 所示化合物氢溴酸盐 F 晶型的 XRPD 谱图；
 10 图 19 为式 I 所示化合物氢溴酸盐 F 晶型的 DSC 谱图；
 图 20 为式 I 所示化合物氢溴酸盐 F 晶型的 TGA 谱图；
 图 21 为式 I 所示化合物氢溴酸盐 F 晶型的 NMR 谱图；
 图 22 为式 I 所示化合物盐酸盐 A' 晶型的 XRPD 图；
 图 23 为式 I 所示化合物盐酸盐 A' 晶型的 DSC 图；
 15 图 24 为式 I 所示化合物盐酸盐 A' 晶型的 TGA 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。

- 20 本公开所用到的缩写的解释如下：

XRPD	X-射线粉末衍射
DSC	示差扫描量热法
TGA	热重分析
DVS	动态水分吸附
¹ H-NMR	液态核磁氢谱
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
MEK	丁酮
MTBE	甲基叔丁基醚
THF	四氢呋喃
IPA	异丙醇
ACN	乙腈
MeOH	甲醇
EOH	乙醇
ACT	丙酮
PA	磷酸
TA	酒石酸

HBr	氢溴酸
HCl	盐酸
DCM	二氯甲烷

本公开中实验所用仪器的测试条件:

1、X-射线粉末衍射谱(X-ray Powder Diffraction, XRPD)

仪器型号: Malver Panalytical Aeris X-射线粉末衍射仪

5 射线: 单色 Cu-K α 射线 ($\lambda=1.54188$)

扫描方式: $\theta/2\theta$, 扫描范围(2θ 范围): $3.5\sim 50^\circ$

电压: 40 kV, 电流: 15 mA

2、差示扫描量热仪(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

仪器型号: TA DSC250

10 吹扫气: 氮气; 氮气吹扫速度: 50 mL/min

升温速率: $10^\circ\text{C}/\text{min}$

温度范围: $25^\circ\text{C}\sim 250^\circ\text{C}$

3、热重分析仪 (Thermogravimetric Analysis, TGA)

仪器型号: TA TGA550

15 吹扫气: 氮气; 氮气吹扫速度: 20 ml/min

扫描速率: $10^\circ\text{C}/\text{min}$

温度范围: $30^\circ\text{C}\sim 350^\circ\text{C}$

4、动态水分吸附 (DVS)

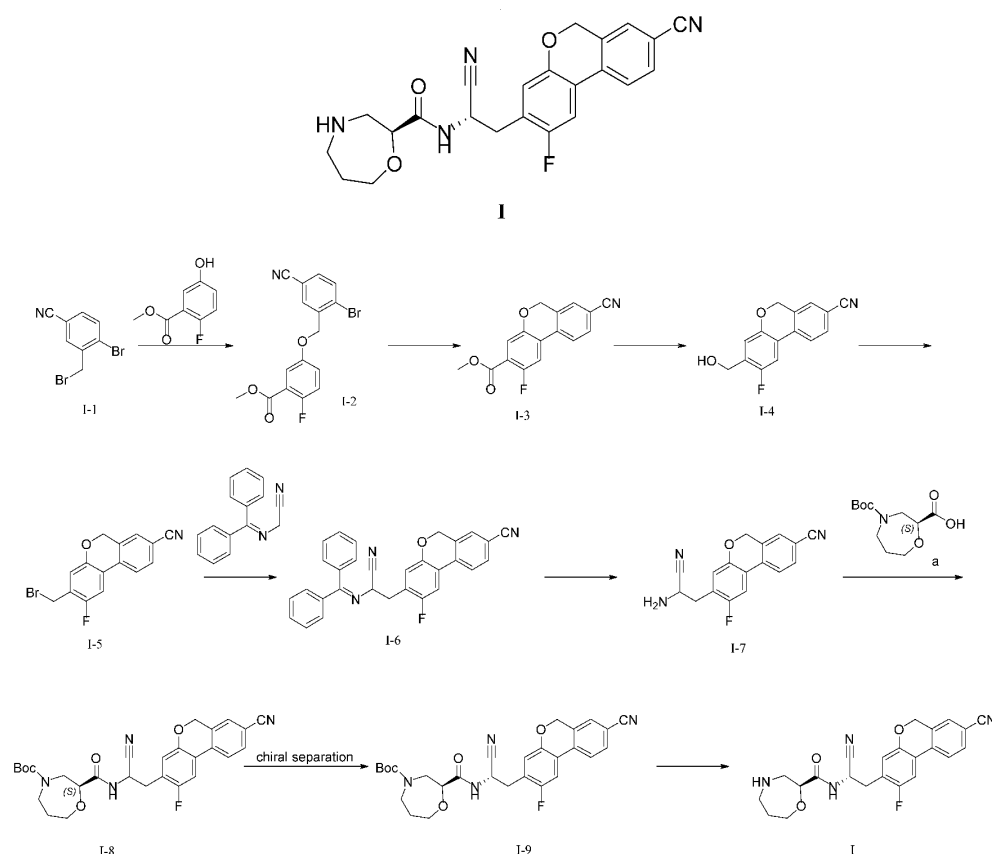
20 检测采用 SMS Intrinsic PLUS, 在 25°C , 湿度从 50%-0%-90%, 步进为 10%, 判断标准为每个梯度质量变化 dM/dT 小于 0.002%, TMAX 360min, 循环两圈。

5、本公开 A 晶型稳定性测试中所述的高效液相色谱法 (HPLC) 图在 Agilent 1260 Infinity II 上采集。

25 本公开所述的高效液相色谱法的含量检测方法中 HPLC 条件: 色谱柱: Agilent Eclipse Plus C18 4.6mm*150mm, 3.5 μm ; 流动相: A:10mmol/L 磷酸二氢钠溶液 (pH8.0), B-ACN; 流速: 1.0 ml/min; 波长: 210 nm。

本公开所述的高效液相色谱法的有关物质检测方法如中 HPLC 条件: 色谱柱: Agilent Eclipse Plus C18 4.6mm*150mm, 3.5 μm ; 流动相: A:10mmol/L 乙酸铵溶液, B-ACN; 流速: 1.0 ml/min; 波长: 210 nm。

30 实施例 1: (S)-N-((S)-1-氰基-2-(8-氰基-2-氟-6H-苯并[c]色满-3-基)乙基)-1,4-恶氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (式 I 所示化合物) 的制备



化合物 I-2 的合成

室温下，将 2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯 (4.30 g, 25.29 mmol)，4-溴-3-(溴甲基)苯腈 (化合物 I-1) (7.72 g, 25.30 mmol) 和碳酸钾 (6.99 g, 50.58 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中，反应混合物加热至 40°C 搅拌 12 小时。加水 (300 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩，所得残余物经柱层析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=9/1) 分离得到化合物 I-2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

化合物 I-3 的合成

室温及氮气保护下，将化合物 I-2 (2.90 g, 6.37 mmol)，醋酸钯 (0.14 g, 0.64 mmol)，碳酸钾 (1.76 g, 12.73 mmol) 和三环己基膦四氟硼酸盐 (0.23 g, 0.64 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中，反应混合物加热至 120°C 搅拌 1.5 小时。反应完毕后，冷却至室温，加入水 (200 mL)，用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩，所得残余物经柱层析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=4/1) 分离得到化合物 I-3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.72 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

化合物 **I-4** 的合成

室温下, 将化合物 **I-3** (1.20 g, 3.81 mmol) 和硼氢化锂 (0.25 g, 11.47 mmol) 溶于四氢呋喃 (25 mL) 中, 反应混合物加热至 55°C 搅拌 2 小时。反应完毕后, 反应混合物冷却至室温, 加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经柱层析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=9/1) 分离得到化合物 **I-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.77 (s, 2H)。

化合物 **I-5** 的合成

室温下, 将化合物 **I-3** (450 mg, 1.59 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 随后滴加三溴化磷 (520 mg, 1.92 mmol), 反应混合物室温搅拌 20 分钟。反应完毕后, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经柱层析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=9/1) 分离得到化合物 **I-5**。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)。

化合物 **I-6** 的合成

室温下, 将二苯基亚甲基氨基乙腈 (250 mg, 1.14 mmol), 化合物 **I-5** (470 mg, 1.26 mmol), 苄基三甲基氯化铵 (22 mg, 0.12 mmol) 和氢氧化钠 (91 mg, 2.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 和水 (6 mL) 的混合溶剂中, 反应混合物加热至 35°C 搅拌 24 小时。加入水 (30 mL), 用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经柱层析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=4/1) 分离得到化合物 **I-6**。MS-ESI: *m/z* 458.4 [M+1]⁺。

化合物 **I-7** 的合成

室温下, 将化合物 **I-6** (520 mg, 0.90 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 随后滴加 1 M 盐酸水溶液 (4 mL), 反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完毕后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经柱层析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离得到化合物 **I-7**。MS-ESI: *m/z* 293.9 [M+1]⁺。

化合物 **I-8** 的合成

室温下, 将化合物 **I-7** (220 mg, 0.68 mmol), 化合物 **a** (170 mg, 0.69 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (360 mg, 0.95 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (250 mg, 1.93 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 反应混合物在室温下搅拌 3 小时。反应完毕后, 经制备级液相色谱 (C18, 乙腈/水体系) 分离得到化合物 **I-8**。MS-ESI: *m/z* 465.1 [M-56+1]⁺。

化合物 **I-9** 的合成

化合物 **I-8** (280 mg, 0.51 mmol) 经手性拆分 (色谱柱: chiralpak IE, 250*25 mm, 5 μ m; 流动相: 正己烷, 乙醇; 梯度配比: 正己烷相 30%; 流速: 15 mL/min; 柱温: 30°C) 得到化合物 **I-9** (共两个非对映异构体峰, 化合物 **I-9** 为第一个洗脱的峰)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.24-5.14 (m, 2H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 4H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.41-1.36 (m, 9H)。

化合物 **I** 的合成

室温下, 将化合物 **I-9** (85 mg, 0.16 mmol) 溶于甲酸 (1 mL) 中, 反应混合物加热至 40°C 搅拌 1 小时。反应完毕后, 经制备级液相色谱 (C18, 碳酸氢铵/乙腈/水体系) 得到化合物 **I**。所得化合物经 XRPD 检测为无定型。MS-ESI: *m/z* 421.2 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.20-5.12 (m, 2H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H)。

实施例 2: 式 **I** 所示化合物的生物学评价——体外 CatC 细胞活性检测实验

1、实验材料

名称	品牌	货号/型号
U937	ATCC	CRL-1593.2
H-Gly-Phe-AMC	莱昂	P201221-K3
AZD7986 (别名:INS 1007)	MedChemExpress	HY-101056
OptiPlate™-384 F 黑底分析板	PerkinElmer	6007279
RPMI1640 培养基+10%FBS	Gbico	

2、实验步骤

配制完全培养基 RPMI1640+10%FBS, 充分混匀。复苏 U937 细胞系, 传两代左右选择生长状态良好的细胞株。吸取细胞悬液并移入离心管中, 800-1000 rpm 的转速离心 3-5 分钟。弃上清。向离心管中加适当体积的培养基, 轻柔吹打使细胞重悬均匀。使用 Vi-Cell XR 细胞计数仪计数。将细胞悬液调至合适浓度。将细胞悬液加入 384 孔板中, 25000 μ l /孔。化合物在 DMSO 中配制成 10 mM 溶液, 将化合物在 DMSO 中稀释成 1mM 溶液, 并用 HPD300 以 DMSO 进行半对数稀释 10 个点。Gly-Phe-AFC 在 DMSO 中配制成 35mM 溶液, 分装, 将 Gly-Phe-AFC 用无血清培养基配置到 1.75mM。加完药后在培养箱中孵育 1h 后添加底物-AFC, 取 12.5 μ l 加到板中。孵育 30min 后测板。将培养板放入 EnSpire 读板, 在 Ex 400nm, Em 505 nm 下记录荧光读值结果, 按下列公式计算抑制率: 抑制率(%)=(1-(RFU 化合物-RFU

空白)/(RFU DMSO－RFU 空白))×100%。利用 XLFit 绘制药效抑制率曲线并计算 IC₅₀ 值。利用 4 参数模型[拟合 = (A+ ((B-A)/(1+ ((C/x) ^D)))))]。

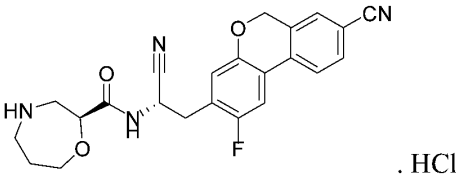
本公开的式 I 所示化合物在体外对 CatC 细胞活性抑制通过以上的试验进行测试，测得的 IC₅₀ 值为 6.1nM，对 CatC 细胞活性抑制效果显著。

5

实施例 3：式 I 所示化合物的盐酸盐晶型 A 的制备

方法 1：

将式 I 所示化合物（1.01 g），加入 76 mL 丙酮，放置在 60℃条件中搅拌，溶
清后，加入 586.0 μL 稀释后盐酸溶液（量取 500 μL 盐酸，量取 500 μL 纯化水，
二者混匀备用），现象：盐酸滴入后，有沉淀生成；关闭加热，过夜搅拌。次日将
10 样品倒在滤纸上，在通风橱中风干后收集起来，得到式 I 所示化合物盐酸盐，密封
保存 960 mg，（类白色固体，收率：95%）。



经 X-射线粉末衍射检测，该产物定义为式 I 所示化合物盐酸盐 A 晶型，XRPD
15 图谱如图 1，其特征峰位置如表 1 所示。DSC 谱图如图 2 所示，吸热峰峰值 268℃
左右。TGA 谱图如图 3 所显示，其在 200℃以上开始快速失重。

A 晶型样品进行氯离子含量测试（离子色谱），结果为 7.64%，与 1mol 盐酸盐
理论值 7.7%基本一致，证实盐酸与式 I 所示化合物游离碱按摩尔比 1:1 成盐。

DVS 检测如图 4 所示，加速实验条件（即 80%RH），吸湿增重约为 1.1%。在
20 0%-90%RH 湿度变化过程中，该样品的解吸附与吸附过程一致。且 DVS 检测后复
测晶型，XRPD 谱图如图 5 所示，显示 DVS 检测前后晶型未转变。

表 1 盐酸盐 A 晶型的 XRPD 特征衍射峰数据

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度
1	7.043	12.55103	28.56
2	8.719	10.14186	17.66
3	10.141	8.72255	7.11
4	10.737	8.24031	15.24
5	11.853	7.46629	6.13
6	12.430	7.12118	34.18
7	14.356	6.16987	100
8	14.840	5.96987	62.27
9	15.250	5.81023	34.01

10	17.686	5.01505	16.34
11	18.800	4.72034	7.13
12	19.367	4.58341	2.58
13	20.809	4.26878	14.15
14	21.697	4.09611	24.41
15	22.305	3.98579	17.48
16	23.242	3.82714	9.16
17	23.818	3.73588	9.23
18	24.821	3.58719	6.44
19	25.635	3.47513	15.1
20	27.433	3.25132	15.04
21	27.997	3.18704	2.81
22	29.607	3.01731	12.3
23	30.950	2.88938	5.12
24	31.342	2.85413	5.5
25	32.709	2.73788	1.75
26	33.127	2.70434	7.09
27	34.035	2.63422	2.2
28	34.597	2.59269	2.51
29	35.984	2.4959	6.05
30	36.565	2.45753	13.26
31	40.025	2.25274	4.15

方法 2:

将 30 mg 的式 I 所示化合物游离碱加入 0.3 mL 表 2 中溶剂，搅拌条件下得到混悬液，将 4 mol/L 盐酸水溶液按照与游离碱摩尔比 1.2:1 的比例加入混悬液，补充液体体积到 1.2 mL，50 °C 搅拌 3 小时，随后降温至 25°C，保温搅拌过夜，对体系析出的固体进行离心，60°C 减压干燥 6 小时后，得到固体，所得固体经 XRPD 检测确定结晶形式为晶型 A。

表 2 打浆制备盐酸盐 A 晶型

溶剂	晶型	溶剂残留
乙醇/水 （体积比 8/2）	A	0.6 %乙醇
异丙醇/水 （体积比 8/2）	A	0.3% 异丙醇
乙醇	A	0.8 %
乙酸乙酯	A	0.67 %
乙腈	A	1.24 %
四氢呋喃	A	0.68 %
二甲基亚砜/水 （体积比 8/2）	A	1.9 % 二甲基亚砜

1,4-二氧六环	A	1.1 %
----------	---	-------

方法 3:

将 10 mg 的式 I 所示化合物盐酸盐加入到 0.2 mL 表 3 所述的溶剂中，保持式 I 在溶剂中成浆，搅拌一周，迅速使用滤纸去除溶剂，所得固体经 XRPD 检测确定结晶形式为晶型 A。

5

表 3 打浆制备盐酸盐 A 晶型

溶剂(混合溶剂中水的摩尔比例)	晶型	
	室温搅拌	50℃搅拌
水	A	A
甲醇	A	A
乙醇	A	A
0.14 (水/MeOH)	A	A
0.26 (水/MeOH)	A	A
0.37 (水/MeOH)	A	A
0.47 (水/MeOH)	A	A
0.57 (水/MeOH)	A	A
0.66 (水/MeOH)	A	A
0.74 (水/MeOH)	A	A
0.82 (水/MeOH)	A	A
0.90 (水/MeOH)	A	A

实施例 4：式 I 所示化合物的甲磺酸盐 B 晶型的制备

10

将 15 mg 式 I 所示化合物溶解于到 1ml DMF 中，加入甲磺酸（4.1mg），将溶液升温至 50 °C，50 °C 恒温搅拌 4 小时后，降温至 0°C，控温搅拌两天以上持续反应，真空干燥所得固体即为式 I 所示化合物甲磺酸盐 B 晶型，其 XRPD 谱图如图 6 所示，其特征峰位置如表 4 所示，其 DSC 谱图如图 7，在 161 °C 出现吸热峰，结晶度较低，其 TGA 谱图如图 8。

表 4 式 I 所示化合物甲磺酸盐 B 晶型的 XRPD 特征衍射峰数据

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度
1	6.717	13.15933	92.98
2	8.105	10.90849	15.46
3	8.783	10.06794	29.01
4	13.969	6.34008	20.09
5	15.902	5.57339	23.56
6	16.647	5.32545	100

7	17.515	5.06347	17.11
8	20.446	4.34386	84.22
9	21.069	4.21667	34.3
10	21.645	4.10575	33.59
11	23.549	3.77798	17.18
12	24.665	3.60954	45.1
13	26.284	3.39079	15.81
14	27.289	3.26817	16.14
15	27.667	3.22436	16.41

实施例 5：式 I 所示化合物的甲磺酸盐 C 晶型的制备

将 15 mg 式 I 所示化合物溶解于到 1ml DCM 中，加入甲磺酸（4.1mg），将溶液升温至 50℃，50℃恒温搅拌 4 小时后，降温至 0℃，控温搅拌两天以上持续反应，真空干燥所得固体经 XRPD 检测为式 I 所示化合物甲磺酸盐 C 晶型。式 I 所示化合物甲磺酸盐 C 晶型的 XRPD 检测数据如表 5 所示，其 XRPD 谱图如图 9 所示，其 DSC 谱图如图 10，吸热峰峰值 194℃左右，其 TGA 谱图如图 11。

表 5 甲磺酸盐 C 晶型的 XRPD 特征衍射峰数据

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度
1	4.522	19.54332	7.11
2	7.747	11.41247	100
3	11.163	7.92629	13.18
4	12.676	6.98365	13.63
5	15.268	5.80348	41.95
6	16.824	5.26977	2.05
7	18.549	4.78362	25.17
8	19.759	4.49319	14.62
9	21.460	4.14088	18.59
10	22.539	3.94488	6.44
11	24.637	3.61358	12.28
12	25.497	3.49358	20.62
13	27.962	3.19099	4.11
14	28.876	3.09204	8.06

实施例 6：式 I 所示化合物的磷酸盐 D 晶型的制备

将 15 mg 式 I 所示化合物溶解于到 1ml DCM 中，加入磷酸（4.2mg），将溶液升温至 50℃，50℃恒温搅拌 4 小时后，降温至 0℃，控温搅拌两天以上持续反应，真空干燥所得固体经 XRPD 检测为式 I 所示化合物磷酸盐 D 晶型。式 I 所示化合

物磷酸盐 D 晶型的 XRPD 检测数据如表 6 所示，其 XRPD 谱图如图 12 所示，其 DSC 谱图如图 13，在 130℃和 143℃出现吸热峰，其 TGA 谱图如图 14。离子色谱检测结果显示磷酸根含量为 24.18%，显示磷酸与游离碱近似 1:1 成盐。

表 6 式 I 所示化合物的磷酸盐 D 晶型的 XRPD 特征衍射峰数据

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度
1	4.213	20.97159	4.17
2	6.650	13.29155	8.25
3	8.491	10.41392	14.89
4	9.593	9.22006	24.9
5	10.897	8.11964	7.24
6	12.831	6.89927	100
7	13.464	6.57653	76.67
8	13.954	6.3466	32.12
9	14.943	5.92898	13.21
10	15.666	5.65672	40.5
11	16.616	5.33535	23.6
12	17.259	5.13811	31.23
13	18.161	4.88477	63.97
14	19.245	4.61215	42.33
15	20.242	4.38722	18.39
16	20.854	4.2598	26.8
17	21.213	4.18848	23.16
18	22.022	4.03645	30.97
19	23.570	3.77463	24.99
20	24.822	3.58711	65.21
21	25.665	3.47109	83.4
22	26.618	3.349	54.82
23	27.818	3.2071	19.06
24	29.016	3.07746	11.27

5

实施例 7：式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型的制备

将 15 mg 式 I 所示化合物溶解于到 1ml DMF 中，加入 L-酒石酸（6.4mg），将溶液升温至 50℃，50℃恒温搅拌 4 小时后，降温至 0℃，控温搅拌两天以上持续反应，真空干燥所得固体经 XRPD 检测为式 I 所示化合物 L-酒石酸盐 E 晶型。式 I 所示化合物 L-酒石酸盐 E 晶型的 XRPD 检测数据如表 7 所示，其 XRPD 谱图如图 15 所示，其 DSC 谱图如图 16，在 132℃出现吸热峰，其 TGA 谱图如图 17。

10

表 7 式 I 所示化合物 L-酒石酸盐 E 晶型的 XRPD 特征衍射峰数据

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度
1	5.280	16.73882	5.35
2	6.383	13.84805	100
3	7.659	11.54289	2.26
4	9.081	9.73825	17.53
5	10.562	8.37572	4.6
6	12.936	6.84352	28.29
7	13.677	6.47442	8.89
8	14.400	6.15097	18.35
9	15.501	5.71646	5.38
10	16.161	5.48458	56.84
11	17.429	5.08821	8.92
12	18.397	4.82273	60.97
13	19.489	4.55499	11.09
14	20.790	4.27278	5.14
15	21.521	4.12913	6.23
16	22.563	3.94072	8.1
17	23.786	3.74092	29.6
18	24.536	3.62813	25.97
19	25.303	3.51995	4.26
20	26.203	3.40107	42
21	28.813	3.09859	6.38
22	29.430	3.03503	2.68
23	30.664	2.91571	4.47
24	31.693	2.82335	3.6
25	33.223	2.69668	5.1

实施例 8：式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型的制备

将 80 mg 式 I 所示化合物溶解于到 1ml 二氧六环中，按酸与 API 摩尔比 1.2:1 加入氢溴酸，有固体析出，室温搅拌 12 小时，真空干燥所得固体经 XRPD 检测为式 I 所示化合物氢溴酸盐 F 晶型，XRPD 检测数据如表 8 所示，其 XRPD 谱图如图 18 所示，其 DSC 谱图如图 19，在 99℃和 216℃出现吸热峰，其 TGA 谱图如图 20。NMR 结果（图 21）显示化合物 I 与氢溴酸近似 1:1 成盐。

表 8 式 I 所示化合物氢溴酸盐 F 晶型的 XRPD 特征衍射峰数据

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度
1	6.152	14.36608	8.33
2	7.133	12.39334	13.83

3	10.827	8.17165	8.44
4	12.485	7.08993	38.96
5	14.422	6.14156	100
6	17.721	5.0051	31.01
7	18.823	4.71444	11.13
8	19.475	4.55823	2.36
9	20.738	4.28337	12.54
10	21.656	4.10375	26.42
11	22.309	3.98505	19.99
12	23.238	3.82781	23.67
13	25.116	3.54578	25.38
14	25.672	3.47023	24.4
15	27.416	3.25331	25.67
16	29.566	3.02144	16.76
17	33.028	2.71217	10.17
18	34.566	2.59498	4.43
19	36.479	2.46313	17
20	43.194	2.09449	10.58
21	44.683	2.02812	10.15

实施例 9：式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型的稳定性实验

测定光照、温度和湿度对式 I 所示化合物盐酸盐 A 晶型的稳定性是否有影响：将盐酸盐 A 晶型置于避光稳定箱中，使用一系列温湿度组合条件进行影响因素实验。在光照及各个温湿度条件下放置不同天数后取出样品，将所得固体与初始盐酸盐 A 晶型比较，高效液相色谱法测定式 I 所示化合物的异构体（如表 9 所示）均未有明显增长。在光照及各个温湿度条件下放置的最后一天取出的样品进行 XRPD 检测，显示盐酸盐 A 晶型无变化，具有良好的稳定性。

表 9 盐酸盐 A 晶型影响因素实验异构体测定结果

样品名称	含量 %	异构体 %
盐酸盐 A 晶型-初始	99.54	0.67
盐酸盐 A 晶型-0.5 ICH	99.44	0.67
盐酸盐 A 晶型-1 ICH	99.32	0.67
盐酸盐 A 晶型-25°C92%-1 周	99.37	0.63
盐酸盐 A 晶型-25°C92%-2 周	99.31	0.70
盐酸盐 A 晶型-60°C-1 周	99.31	0.70
盐酸盐 A 晶型-60°C-2 周	99.33	0.67

盐酸盐 A 晶型-40°C75%-1 周	99.31	0.69
盐酸盐 A 晶型-40°C75%-2 周	99.32	0.68

实施例 10：式 I 所示化合物的盐酸盐 A'晶型的制备

称取式 I 所示化合物 0.42g (0.1mmol)，加入 25ml 乙醇，放置在 70°C 条件中搅拌，溶清后，过滤，滤液中析出白色固体；将滤液瓶移至 70°C 油浴中，溶清后加入 2ml 盐酸乙醇溶液（1:1），析出大量固体，降至室温析晶 4 小时，过滤，滤饼 50°C 干燥 12 小时，得 0.39g，收率 85.5%，A'晶型。其 XRPD 谱图如图 22 所示，其特征峰位置如表 10 所示，其 DSC 谱图如图 23，在 161°C 出现吸热峰，结晶度较低，其 TGA 谱图如图 24。

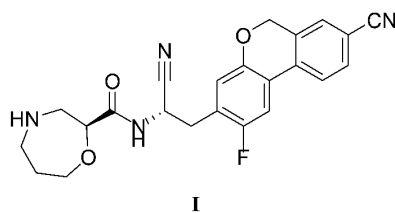
表 10 式 I 所示化合物盐酸盐 A'晶型的 XRPD 特征衍射峰数据

峰序号	2θ 值[°或度]	d[Å]	相对强度
1	8.452	10.461	38.21
2	10.537	8.396	2.98
3	12.476	7.095	27.18
4	13.296	6.659	1.79
5	14.332	6.180	1.27
6	15.884	5.580	100.00
7	17.037	5.204	20.37
8	17.227	5.148	34.21
9	17.997	4.929	1.51
10	19.227	4.616	2.55
11	20.784	4.274	8.83
12	21.329	4.166	7.73
13	22.328	3.982	38.83
14	22.775	3.905	4.39
15	23.566	3.775	24.02
16	24.353	3.655	6.41
17	24.497	3.634	7.98
18	25.221	3.531	8.88
19	25.742	3.461	5.71
20	26.663	3.343	1.96
23	27.175	3.282	8.42
24	27.567	3.236	29.26
25	28.354	3.148	1.42
26	30.728	2.91	1.44
27	31.430	2.846	1.71

28	32.228	2.778	3.87
29	32.742	2.735	3.74
30	33.688	2.661	3.29
31	34.352	2.611	1.43
32	34.960	2.567	3.20
33	36.079	2.490	1.07
34	37.518	2.397	0.90
35	38.300	2.350	2.41

权利要求书

1. 一种式 I 所示化合物的可药用盐，其中所述可药用盐为酸式加成盐，选自
 盐酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、L-酒石酸盐、马来酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐、
 5 富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐和氢溴酸盐，优选地，所述可药用盐
 为结晶形式，



2. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示化合物的可药用盐，其中所述式 I 所示化合
 10 物与酸分子或酸根的化学配比为 1:0.5 至 1:3，优选 1:0.5、1:1、1:1.2、1:2 或 1:3；
 特别地，

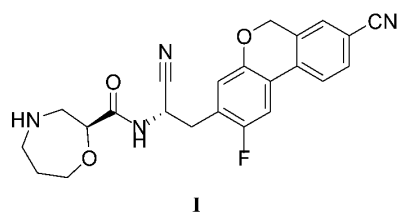
所述式 I 所示化合物的可药用盐为盐酸盐，所述式 I 所示化合物与盐酸根的化
 学配比为 1:1。

3. 一种根据权利要求 1 或 2 所述的式 I 所示化合物的可药用盐的制备方法，
 15 其包括将式 I 所示化合物与酸成盐的步骤；

特别地，

- 式 I 所示化合物与酸成盐的步骤在溶剂中进行，所述溶剂选自二氯甲烷、N,N-
 二甲基甲酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、丙酮、1,4-二氧六环、水、
 20 二甲基亚砷和乙酸乙酯中的一种或多种，优选丙酮、甲醇、乙醇、乙醇/水、异丙
 醇/水、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、二甲基亚砷/水、1,4-二氧六环、甲醇/水、N,N-
 二甲基甲酰胺和二氯甲烷。

4. 一种式 I 所示化合物的盐酸盐 A 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射
 25 线粉末衍射图在 7.043、12.430、14.356、14.840 和 15.250 处有特征峰，优选在 7.043、
 8.719、10.737、12.430、14.356、14.840、15.250 和 17.686 处有特征峰，更优选在
 7.043、8.719、10.737、12.430、14.356、14.840、15.250、17.686、21.697、22.305、
 25.635 和 27.433 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 ，

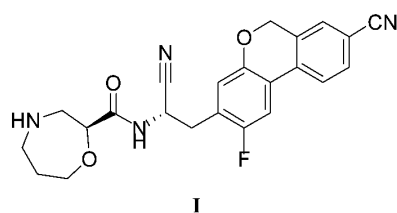


5. 根据权利要求4所述的式I所示化合物的盐酸盐A晶型,其中DSC谱图在268°C处有吸热峰,所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

5

6. 一种式I所示化合物的盐酸盐A'晶型,其中以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在8.452、12.476、15.884、17.037、17.227、22.328和23.566处有特征峰,优选在8.452、10.537、12.476、15.884、17.037、17.227、20.784、22.328、23.566和27.567处有特征峰,更优选在8.452、10.537、12.476、13.296、14.332、15.884、17.037、17.227、20.784、22.328、23.566和27.567处有特征峰,最优选在8.452、10.537、12.476、13.296、14.332、15.884、17.037、17.227、20.784、21.329、22.328、23.566、24.497、25.221和27.567处有特征峰,所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 ,

10

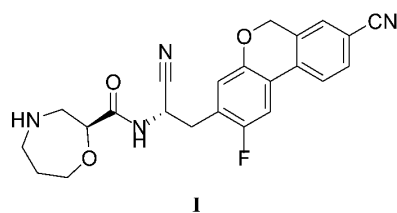


7. 根据权利要求6所述的式I所示化合物的盐酸盐A'晶型,其中DSC谱图在263°C处有吸热峰,所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

15

8. 一种式I所示化合物的甲磺酸盐B晶型,其中以衍射角 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图,在6.717、8.783、13.969、15.902、16.647和17.515处有特征峰,优选在6.717、8.105、8.783、13.969、15.902、16.647和17.515处有特征峰,更优选在6.717、8.105、8.783、13.969、15.902、16.647、17.515、20.446、21.069、21.645和24.665处有特征峰,最优选在6.717、8.105、8.783、13.969、15.902、16.647、17.515、20.446、21.069、21.645、23.549、24.665、26.284、27.289和27.667处有特征峰,所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 ,

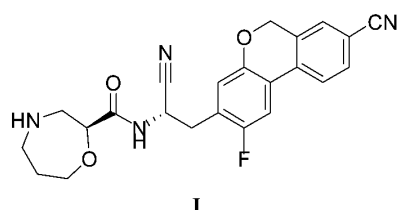
20



9. 根据权利要求 8 所述的式 I 所示化合物的甲磺酸盐 B 晶型，其中 DSC 谱图在 161°C 处有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

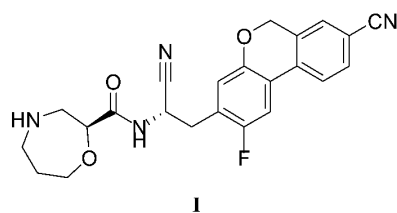
5

10. 一种式 I 所示化合物的甲磺酸盐 C 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.747、11.163、12.676、15.268、16.824、18.549 和 19.759 处有特征峰，优选在 4.522、7.747、11.163、12.676、15.268、16.824、18.549 和 19.759 处有特征峰，更优选在 4.522、7.747、11.163、12.676、15.268、16.824、18.549、
10 19.759、21.460、24.637 和 25.497 处有特征峰，最优选在 4.522、7.747、11.163、12.676、15.268、16.824、18.549、19.759、21.460、22.539、24.637 和 25.497 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 ，



15 11. 根据权利要求 10 所述的式 I 所示化合物的甲磺酸盐 C 晶型，其中 DSC 谱图在 194°C 处有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

12. 一种式 I 所示化合物的磷酸盐 D 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 9.593、12.831、13.464、15.666、18.161 和 19.245 处有特征峰，
20 优选在 8.491、9.593、12.831、13.464、13.954、14.943、15.666、16.616、17.259、18.161 和 19.245 处有特征峰，更优选在 4.213、6.650、8.491、9.593、10.897、12.831、13.464、13.954、14.943、15.666、16.616、17.259、18.161 和 19.245 处有特征峰，最优选在 4.213、6.650、8.491、9.593、10.897、12.831、13.464、13.954、14.943、15.666、16.616、17.259、18.161、19.245、24.822、25.665 和 26.618 处有特征峰，
25 所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 ，

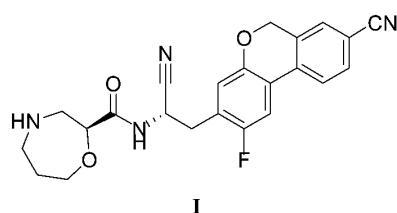


13. 根据权利要求 12 所述的式 I 所示化合物的磷酸盐 D 晶型，其中 DSC 谱图在 130°C 和 143°C 有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。

5

14. 一种式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 6.383、9.081、12.936、16.161 和 18.397 处有特征峰，优选在 6.383、9.081、12.936、14.400、16.161、18.397 和 19.489 处有特征峰，更优选在 6.383、9.081、12.936、14.400、16.161、18.397、19.489、23.786、24.536 和 26.203 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 ，

10

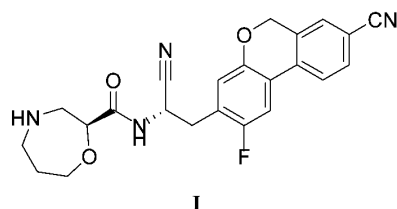


15. 根据权利要求 14 所述的式 I 所示化合物的 L-酒石酸盐 E 晶型，其中 DSC 谱图在 132°C 处有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。

15

16. 一种式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型，其中以衍射角 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 7.133、12.485、14.422、17.721 和 18.823 处有特征峰，优选在 6.152、7.133、10.827、12.485、14.422、17.721 和 18.823 处有特征峰，更优选在 6.152、7.133、10.827、12.485、14.422、17.721、18.823、20.738、21.656、22.309、23.238、25.116、25.672 和 27.416 处有特征峰，所述 2θ 角度误差范围为 ± 0.20 ，

20



17. 根据权利要求 16 所述的式 I 所示化合物的氢溴酸盐 F 晶型，其中 DSC 谱图在 99°C 和 216°C 处有吸热峰，所述吸热峰的误差范围为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

18. 一种药物组合物，其含有根据权利要求 1 或 2 所述的式 I 所示化合物的可
5 药用盐或根据权利要求 4-17 中任一项所述的晶型，和药学上可接受的赋形剂。

19. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 I 所示化合物的可药用盐、根据权利要求 4-17
中任一项所述的晶型或根据权利要求 18 所述的药物组合物在制备用于预防和/或
治疗气喘、阻塞性肺病、支气管扩张、ANCA 相关性血管炎、银屑病、 $\alpha 1$ -抗胰蛋
10 白酶缺乏症、狼疮性肾炎、糖尿病、炎症性肠病、风湿性关节炎、鼻窦炎、化脓
性汗腺炎或癌症的药物中的用途。