

Bezuclastinib 的晶型及其制备方法和用途

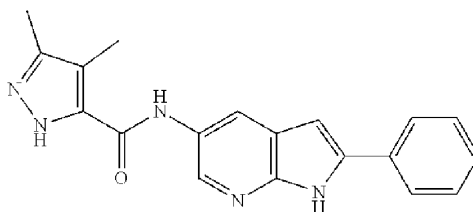
技术领域

本发明涉及晶体化学领域。具体而言，涉及 Bezuclastinib 的晶型及其制备方法和用途。

背景技术

Bezuclastinib是由Cogent Biosciences开发的一种口服的选择性酪氨酸激酶受体抑制剂（TKI）。Bezuclastinib可抑制KIT D816V突变，用于治疗胃肠道间质瘤（GIST）以及进展性系统性肥大细胞增多症（AdvSM），在临床阶段取得了积极效果。

Bezuclastinib的化学名称为3,4-二甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺（以下称为“化合物I”），其结构式如下：



化合物I

WO2014100620A3和WO2021222442A1公开了化合物I的合成方法，但未披露化合物I的晶型。

晶体是化合物分子在微观结构中三维有序排列而形成晶格的固体。多晶型是指一种化合物存在多种晶体形式的现象。化合物可能以一种或多种晶型存在，但是无法具体预期其存在与特性。不同晶型的原料药有不同的理化性质，可能导致药物在体内有不同的溶出、吸收，进而在一定程度上影响药物的临床疗效。特别是一些难溶性口服固体或半固体制剂，晶型对产品性能至关重要。除此之外，晶型的理化性质对生产过程至关重要。因此，多晶型是药物研究和药物质量控制的重要内容。

为了含化合物I药物的开发，需要符合药用需求的新晶型。本申请的发明人意外发现了本发明提供的化合物I晶型，其在溶解度、引湿性、提纯效果、稳定性、黏附性、可压性、流动性、体内外溶出、生物有效性等方面中的至少一方面具备优势，特别是稳定性好，引湿性低，适合药用，对含化合物I的药物开发具有非常重要的意义。

发明内容

本发明提供化合物I的结晶固体及其制备方法以及包含该结晶固体的药物组合物。

根据本发明的目的，本发明提供化合物I的结晶固体。

根据本发明的目的，本发明提供化合物I的晶型CSI（以下称作“晶型CSI”）。

一方面,使用 Cu-K α 辐射,所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $7.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰。优选地,所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $7.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

进一步地,使用 Cu-K α 辐射,所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $13.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰;优选地,所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $13.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

进一步地,使用 Cu-K α 辐射,所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $22.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $23.6^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $25.6^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰;优选地,所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $22.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $23.6^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $25.6^\circ\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

另一方面,使用 Cu-K α 辐射,所述晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $7.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $13.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $15.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $23.6^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $25.6^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处、或 4 处、或 5 处、或 6 处、或 7 处、或 8 处、或 9 处有特征峰。

非限制性地,使用 Cu-K α 辐射,晶型 CSI 的 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示。

非限制性地,晶型 CSI 的热重分析图基本如图 2 所示,在加热至 100°C 具有约 0.01% 的质量损失。

非限制性地,晶型 CSI 为无水物。

根据本发明的目的,本发明提供化合物 I 的晶型 CSII (以下称作“晶型 CSII”)。

一方面,使用 Cu-K α 辐射,所述晶型 CSII 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $8.6^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰。优选地,所述晶型 CSII 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $8.6^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

进一步地,使用 Cu-K α 辐射,所述晶型 CSII 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $7.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $10.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $26.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处有特征峰;优选地,所述晶型 CSII 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $7.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $10.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $26.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

进一步地,使用 Cu-K α 辐射,所述晶型 CSII 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $18.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处有特征峰;优选地,所述晶型 CSII 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $18.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

另一方面,使用 Cu-K α 辐射,所述晶型 CSII 的 X 射线粉末衍射图在衍射角 2θ 值为 $8.6^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $7.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $10.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $26.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $18.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1^\circ\pm 0.2^\circ$ 中的 1 处、或 2 处、或 3 处、或 4 处、或 5 处、或 6 处、或 7 处、或 8 处、或 9 处有特征峰。

非限制性地,使用 Cu-K α 辐射,晶型 CSII 的 X 射线粉末衍射图基本如图 7 所示。

非限制性地, 晶型CSII的热重分析图基本如图8所示, 在加热至100℃具有约0.04%的质量损失。

非限制性地, 晶型CSII为无水物。

根据本发明的目的, 本发明提供化合物I的晶型CSIII(以下称作“晶型CSIII”)。

一方面, 使用Cu-K α 辐射, 所述晶型CSIII的X射线粉末衍射图在衍射角2 θ 值为7.4° $\pm$ 0.2°、11.5° $\pm$ 0.2°、16.2° $\pm$ 0.2°中的1处、或2处、或3处有特征峰。优选地, 所述晶型CSIII的X射线粉末衍射图在衍射角2 θ 为7.4° $\pm$ 0.2°、11.5° $\pm$ 0.2°、16.2° $\pm$ 0.2°处有特征峰。

进一步地, 使用Cu-K α 辐射, 所述晶型CSIII的X射线粉末衍射图在衍射角2 θ 值为13.4° $\pm$ 0.2°、14.9° $\pm$ 0.2°、18.0° $\pm$ 0.2°中的1处、或2处、或3处有特征峰; 优选地, 所述晶型CSIII的X射线粉末衍射图在衍射角2 θ 为13.4° $\pm$ 0.2°、14.9° $\pm$ 0.2°、18.0° $\pm$ 0.2°处有特征峰。

进一步地, 使用Cu-K α 辐射, 所述晶型CSIII的X射线粉末衍射图在衍射角2 θ 值为13.7° $\pm$ 0.2°处有特征峰。

另一方面, 使用Cu-K α 辐射, 所述晶型CSIII的X射线粉末衍射图在衍射角2 θ 值为7.4° $\pm$ 0.2°、11.5° $\pm$ 0.2°、16.2° $\pm$ 0.2°、13.4° $\pm$ 0.2°、14.9° $\pm$ 0.2°、18.0° $\pm$ 0.2°、13.7° $\pm$ 0.2°、5.7° $\pm$ 0.2°、8.9° $\pm$ 0.2°、11.0° $\pm$ 0.2°、17.2° $\pm$ 0.2°、22.4° $\pm$ 0.2°中的1处、或2处、或3处、或4处、或5处、或6处、或7处、或8处、或9处有特征峰。

非限制性地, 使用Cu-K α 辐射, 晶型CSIII的X射线粉末衍射图基本如图12所示。

根据本发明的目的, 本发明提供化合物I的晶型CSIII的制备方法: 将化合物I溶于二甲基亚砷与水的混合溶剂中, 过滤, 将滤液加入乙腈中搅拌得到晶型CSIII。

根据本发明的目的, 本发明提供一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效治疗量的化合物I的晶型CSI、晶型CSII或晶型CSIII, 及药学上可接受的辅料。

根据本发明的目的, 本发明提供化合物I晶型CSI、晶型CSII或晶型CSIII在制备KIT D816V抑制剂药物中的用途。

根据本发明的目的, 本发明提供化合物I晶型CSI、晶型CSII或晶型CSIII在制备胃肠道间质瘤和进展性系统性肥大细胞增多症药物中的用途。

本发明提供的晶型CSI、晶型CSII、晶型CSIII具有以下优势:

(1) 晶型CSI、晶型CSII、晶型CSIII具有低引湿性。

一方面, 高引湿性易引起原料药发生化学降解和晶型转变, 从而影响原料药的物理化学稳定性。此外, 高引湿性会降低原料药的流动性, 从而影响原料药的加工工艺。另一方面, 高引湿性的药物在生产 and 保存过程中需要维持低的湿度, 对生产提出了更高的要求, 需要很高的成本。更重要的是, 高引湿性容易造成药物中有效成分含量的变化, 影响药物的质量。

本发明提供的晶型CSI、晶型CSII、晶型CSIII引湿性低, 对药物生产和储存

要求不苛刻,降低了药品生产、保存和质量控制成本,具有很强的经济价值。

(2) 晶型CSI、晶型CSII、晶型CSIII具有良好的稳定性。

晶型CSI、晶型CSII、晶型CSIII在40℃/75%RH和60℃/75%RH条件下至少可稳定3个月,且纯度基本保持不变,说明三个晶型在加速条件及更严苛的条件下,均具有较好的稳定性。

同时,晶型CSI、晶型CSII、晶型CSIII具有良好的湿度稳定性。晶型CSI、晶型CSII、晶型CSIII在0%RH-95%RH-0%RH下循环一次后,晶型未发生变化。

季节差异、不同地区气候差异和环境因素等带来的高温和高湿条件会影响原料药和制剂的储存、运输、生产。因此,原料药和制剂在加速条件及更严苛的条件下的稳定性对于药物至关重要。晶型CSI、晶型CSII、晶型CSIII在苛刻的条件下具有更好的稳定性,有利于避免药物储存过程中因转晶或纯度下降对药物质量产生影响。

原料药晶型良好的物理和化学稳定性可以确保药物在生产和存储的过程中不会发生转晶且基本没有杂质产生。晶型CSI、晶型CSII、晶型CSIII具有良好的物理化学稳定性,保证原料药和制剂质量一致可控,减少由于晶型改变或杂质产生引起的药物质量变化,生物利用度变化,和毒副作用。

附图说明

图1为晶型CSI的XRPD图

图2为晶型CSI的TGA图

图3为晶型CSI的TGA图

图4为晶型CSI的DVS图

图5为晶型CSI的DVS前后的XRPD对比图

图6为晶型CSI在不同条件下放置的XRPD对比图(从上至下依次为:放置前,在40℃/75%RH敞口放置3个月后,在40℃/75%RH密封(加干燥剂)放置3个月后,在60℃/75%RH敞口放置3个月后,在60℃/75%RH密封(加干燥剂)放置3个月后)

图7为晶型CSII的XRPD图

图8为晶型CSII的TGA图

图9为晶型CSII的DVS图

图10为晶型CSII的DVS前后的XRPD对比图

图11为晶型CSII在不同条件下放置的XRPD对比图(从上至下依次为:放置前,在40℃/75%RH敞口放置3个月后,在40℃/75%RH密封(加干燥剂)放置3个月后,在60℃/75%RH敞口放置3个月后,在60℃/75%RH密封(加干燥剂)放置3个月后)

图12为晶型CSIII的XRPD图

图13为晶型CSIII的DVS图

图14为晶型CSIII的DVS前后的XRPD对比图

图 15 为晶型 CSIII 在不同条件下放置的 XRPD 对比图（从上至下依次为：放置前，在 40 °C/75%RH 敞口放置 3 个月后，在 40 °C/75%RH 密封（加干燥剂）放置 3 个月后，在 60 °C/75%RH 敞口放置 3 个月后，在 60 °C/75%RH 密封（加干燥剂）放置 3 个月后）

具体实施方式

结合以下实施例对本发明做详细说明，所述实施例详细描述本发明的晶型的制备和使用方法。对本领域技术人员显而易见的是，对于材料和方法两者的许多改变可在不脱离本发明范围的情况下实施。

本发明中所用到的缩写的解释如下：

XRPD: X 射线粉末衍射

TGA: 热重分析

DVS: 动态水分吸附

HPLC: 高效液相色谱

¹H NMR: 核磁共振氢谱

RH: 相对湿度

采集数据所用的仪器及方法：

本发明所述的 XRPD 图在 Bruker D8 ADVANCE X 射线粉末衍射仪上采集。

本发明所述的 X 射线粉末衍射的方法参数如下：

X 射线光源: Cu, K α

K α 1 (Å): 1.54060; K α 2 (Å): 1.54439

K α 2/K α 1 强度比例: 0.50

电压: 40 kV

电流: 40 mA

扫描范围: 自 4.0 至 40.0°

本发明所述的 TGA 图在 TA Q500 上采集。本发明所述的热重分析 (TGA) 的方法参数如下：

扫描速率: 10 °C/min

保护气体: N₂

本发明所述 DVS 图在由 SMS 公司 (Surface Measurement Systems Ltd.) 生产的 Intrinsic 动态水分吸附仪上采集。仪器控制软件是 DVS-Intrinsic control software。所述的动态水分吸附仪的方法参数如下：

温度: 25 °C

载气, 流速: N₂, 200mL/min

相对湿度范围: 0%RH-95%RH

本发明所述 ¹H NMR 数据采自于 Bruker Avance II DMX 400M HZ 核磁共振波谱仪。称量 1-5 mg 样品，用 0.5 mL 氘代二甲亚砜溶解，配成 2-10 mg/mL 的溶液。

本发明涉及的有关物质检测方法如表 1 所示。

表 1

HPLC	Agilent 1260	
色谱柱	Waters Xbridge C18, 4.6×150 mm, 5 μm	
流动相	A: 0.1%三氟乙酸水溶液	
	B: 0.1%三氟乙酸乙腈溶液	
梯度	时间（分钟）	%B
	0.0	20
	12.0	60
	15.0	80
	15.1	20
	18.0	20
流速	1.5 mL/min	
进样体积	5 μL	
检测波长	338 nm	
柱温	40 °C	
样品盘温度	室温	
稀释剂	乙腈：二甲基亚砜=5：1	

本发明中，所述“结晶固体”是指在晶格中具有不同的分子排列和/或构象的固态物质。

所述“无水物”是指不含结晶水或结晶溶剂的结晶物质。

所述“搅拌”，采用本领域的常规方法完成，例如磁力搅拌或机械搅拌，搅拌速度为 50-1800 转/分钟，其中，磁力搅拌优选为 300-900 转/分钟，机械搅拌优选为 100-300 转/分钟。

所述“分离”，采用本领域的常规方法完成，例如离心或过滤。“离心”的操作为：将欲分离的样品置于离心管中，以 10000 转/分的速率进行离心，至固体全部沉至离心管底部。

所述“干燥”，采用本领域的常规方法完成，例如真空干燥，鼓风干燥或自然晾干。干燥温度可以是室温或更高，优选室温到约 60 °C，或者到 50 °C，或者到 40 °C。干燥时间可以为 0.5-48 小时，或者过夜。干燥在通风橱、鼓风烘箱或真空烘箱里进行。所述“室温”不是特定的温度值，是指 10-30 °C 温度范围。

所述“挥发”，采用本领域的常规方法完成，例如缓慢挥发或快速挥发。缓慢挥发是将容器封上封口膜，扎孔，静置挥发；快速挥发是将容器敞口放置挥发。

所述“特征峰”是指用于甄别晶体的有代表性的衍射峰，使用 Cu-Kα 辐射测试时，峰位置通常可以有±0.2°的误差。

本发明中，“晶体”或“晶型”可以用 X 射线粉末衍射表征。本领域技术人员能够理解，X 射线粉末衍射图受仪器的条件、样品的准备和样品纯度的影响而有所改变。X 射线粉末衍射图中衍射峰的相对强度也可能随着实验条件的变化而

变化，所以衍射峰强度不能作为判定晶型的唯一或决定性因素。事实上，X 射线粉末衍射图中衍射峰的相对强度与晶体的择优取向有关，本发明所示的衍射峰强度为说明性而非用于绝对比较。因而，本领域技术人员可以理解的是，本发明所保护晶型的 X 射线粉末衍射图不必和这里所指的实施例中的 X 射线粉末衍射图完全一致，任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的 X 射线粉末衍射图的晶型均属于本发明的范畴之内。本领域技术人员能够将本发明所列的 X 射线粉末衍射图和一个未知晶型的 X 射线粉末衍射图相比较，以证实这两组图反映的是相同还是不同的晶型。

在一些实施方案中，本发明的晶型 CSI、晶型 CSII、晶型 CSIII 是纯的，基本没有混合任何其他晶型。本发明中，“基本没有”当用来指新晶型时指这个晶型含有少于 20%（重量）的其他晶型，尤其指少于 10%（重量）的其他晶型，更指少于 5%（重量）的其他晶型，更指少于 1%（重量）的其他晶型。

本发明中术语“约”，当用来指可测量的数值时，例如质量、时间、温度等，意味着可围绕具体数值有一定的浮动的范围，该范围可以为±10%、±5%、±1%、±0.5%、或±0.1%。

除非特殊说明，以下实施例均在室温条件下操作。

根据本发明，作为起始物料的所述化合物 I 包括但不限于固体形式（结晶或无定形）、油状、液体形式和溶液。优选地，作为起始物料的化合物 I 为固体形式。

以下实施例中所使用的化合物 I 可根据现有技术制备得到，例如根据 WO2014100620A3 文献所记载的方法制备获得。

实施例 1：晶型 CSI 的制备方法

称取 100.9 mg 化合物 I 至玻璃瓶中，向其中加入 31.75 mL 四氢呋喃和 2.05 mL 水得到澄清溶液。溶液过滤后于 40 °C 旋蒸得到固体，随后固体在 50 °C 真空干燥 16 小时，再将所得固体 10 °C/min 加热至 160 °C 并保温 10 分钟，回到室温，得到结晶固体。

经检测，所得结晶固体为本发明晶型 CSI，其 X 射线粉末衍射数据如表 2，X 射线粉末衍射图如图 1 所示。TGA 如图 2 所示，将其加热至 100 °C 时，具有约 0.01% 的质量损失，晶型 CSI 为无水物。

表 2

衍射角 2θ (°)	d 值 (Å)	相对强度 (%)
6.5	13.7	2.2
7.5	11.7	100.0
11.9	7.4	2.6
13.0	6.8	12.0
13.7	6.5	14.4
14.0	6.3	1.2

14.7	6.0	5.3
15.1	5.9	10.0
16.8	5.3	39.4
18.9	4.7	5.6
19.6	4.5	2.4
19.8	4.5	2.0
20.5	4.3	2.7
20.8	4.3	2.8
21.3	4.2	2.4
22.0	4.0	1.1
22.8	3.9	7.3
23.6	3.8	5.6
24.9	3.6	1.5
25.6	3.5	9.1
26.1	3.4	1.2
27.8	3.2	1.4
28.0	3.2	4.1
29.3	3.0	1.0
30.1	3.0	2.5

实施例 2：晶型 CSI 的制备方法

称取 13.7 mg 化合物 I 至玻璃瓶中，向其中加入 0.4 mL 苯甲腈，在室温搅拌 3 天后，将样品转移至 50 °C 搅拌 3 天，分离固体，50 °C 真空干燥 1.5 小时，得到结晶固体。

经检测，所得结晶固体为本发明晶型 CSI，其 X 射线粉末衍射数据如表 3 所示。TGA 图如图 3 所示，将其加热至 100 °C 时，具有约 0.06% 的质量损失。

表 3

衍射角 2θ (°)	d 值 (Å)	相对强度 (%)
6.5	13.7	3.2
7.5	11.7	100.0
11.5	7.7	12.4
11.9	7.4	4.0
13.0	6.8	19.6
13.7	6.5	26.8
14.7	6.0	10.1
14.9	6.0	9.5
15.1	5.9	10.9
16.2	5.5	23.6
16.8	5.3	64.4
17.9	4.9	3.3

18.9	4.7	10.2
19.8	4.5	5.0
20.5	4.3	7.2
21.2	4.2	7.0
22.5	4.0	7.1
22.8	3.9	10.3
23.6	3.8	14.9
25.6	3.5	25.3
28.1	3.2	10.1
30.1	3.0	5.9

实施例 3：晶型 CSI 的引湿性和稳定性

取适量本发明晶型 CSI 采用动态水分吸附仪测试其引湿增重，在 0%RH-95%RH-0%RH 下循环一次，记录每个湿度下的质量变化。DVS 图如图 4 所示，晶型 CSI 在 80%RH 条件下引湿性增重为 0.91%。晶型 CSIDVS 前后的 XRPD 对比图如图 5 所示，结果表明，DVS 前后晶型未发生变化，晶型 CSI 具有良好的湿度稳定性。

取适量本发明制备得到的晶型 CSI, 分别放置在 40 °C/75%RH、60 °C/75%RH 条件下，采用 HPLC 和 XRPD 测定纯度与晶型。结果如表 4 所示，XRPD 对比图如图 6 所示。结果表明，晶型 CSI 在 40 °C/75%RH 和 60 °C/75%RH 条件下至少可稳定 3 个月，可见，晶型 CSI 在加速和更严苛的条件下均可保持良好的稳定性。

表 4

放置条件	包装条件	放置时间	晶型	纯度
起始	——	——	晶型 CSI	99.81%
40 °C/75%RH	密封（加干燥剂）	3 个月	晶型 CSI	99.83%
	敞口		晶型 CSI	99.78%
60 °C/75%RH	密封（加干燥剂）	3 个月	晶型 CSI	99.83%
	敞口		晶型 CSI	99.79%

实施例 4：晶型 CSII 的制备方法

称取 10.8 mg 化合物 I 至玻璃瓶中，向其中加入 0.7 mL N,N-二甲基乙酰胺得到澄清溶液。溶液过滤后于 50 °C 挥发 2 天后转至 80 °C 挥发 1 天，得到结晶固体。

经检测，所得结晶固体为本发明晶型 CSII，其 X 射线粉末衍射数据如表 5 所示，X 射线粉末衍射图如图 7 所示。TGA 如图 8 所示，将其加热至 100 °C 时，具有约 0.04%的质量损失，晶型 CSII 为无水物。

表 5

衍射角 2θ (°)	d 值 (Å)	相对强度 (%)
7.9	11.2	16.9

8.6	10.2	49.6
10.9	8.1	28.8
12.5	7.1	59.8
15.9	5.6	2.1
17.1	5.2	7.0
17.3	5.1	3.1
18.1	4.9	8.2
19.0	4.7	1.6
20.0	4.4	2.7
22.0	4.0	100.0
24.4	3.7	1.1
25.1	3.5	1.0
26.1	3.4	37.4
27.7	3.2	4.9
28.4	3.1	4.2
28.8	3.1	17.2
31.6	2.8	2.3
33.2	2.7	3.4
34.0	2.6	2.5
35.0	2.6	1.4
37.0	2.4	0.6

实施例 5：晶型 CSII 的引湿性和稳定性

取适量本发明晶型 CSII 采用动态水分吸附仪测试其引湿增重，在 0%RH-95%RH-0%RH 下循环一次，记录每个湿度下的质量变化。DVS 图如图 9 所示，晶型 CSII 在 80%RH 条件下引湿性增重为 0.22%。晶型 CSII DVS 前后的 XRPD 对比图如图 10 所示，结果表明，DVS 前后晶型未发生变化，晶型 CSII 具有良好的湿度稳定性。

取适量本发明制备得到的晶型 CSII，分别放置在 40℃/75%RH、60℃/75%RH 条件下，采用 HPLC 和 XRPD 测定纯度与晶型。结果如表 6 所示，XRPD 对比图如图 11 所示。结果表明，晶型 CSII 在 40℃/75%RH 和 60℃/75%RH 条件下至少可稳定 3 个月，可见，晶型 CSII 在加速和更严苛的条件下均可保持良好的稳定性。

表 6

放置条件	包装条件	放置时间	晶型	纯度
起始	——	——	晶型 CSII	99.60%

40 °C/75%RH	密封（加干燥剂）	3 个月	晶型 CSII	99.63%
	敞口		晶型 CSII	99.62%
60 °C/75%RH	密封（加干燥剂）	3 个月	晶型 CSII	99.66%
	敞口		晶型 CSII	99.64%

实施例 6：晶型 CSIII 的制备方法

称取 19.8 mg 化合物 I 至玻璃瓶中，向其中加入 2.6 mL 二甲基亚砜/水（4:1, v/v）混合溶剂，加热得到澄清溶液，过滤。取 1.3 mL 滤液于 5 °C 下加入 3 mL 乙腈中，并在 5 °C 搅拌，得到结晶固体。

经检测，所得结晶固体为本发明晶型 CSIII，其 X 射线粉末衍射数据如表 7 所示，X 射线粉末衍射图如图 12 所示。

表 7

衍射角 2θ (°)	d 值 (Å)	相对强度 (%)
5.7	15.4	2.6
7.4	11.9	100.0
8.9	9.9	1.8
11.0	8.0	2.2
11.5	7.7	16.3
13.4	6.6	8.0
13.7	6.4	15.9
14.9	5.9	25.9
15.5	5.7	1.0
16.2	5.5	50.5
17.2	5.1	3.6
18.0	4.9	4.3
18.6	4.8	1.1
19.9	4.5	1.5
20.9	4.3	2.0
22.4	4.0	9.1
23.1	3.9	1.0
24.5	3.6	1.3
25.7	3.5	2.2
27.1	3.3	0.7
28.3	3.2	2.0
29.0	3.1	1.2
29.7	3.0	0.7
32.8	2.7	0.2
33.5	2.7	0.3
35.0	2.6	1.5
35.3	2.5	1.8

实施例 7：晶型 CSIII 的引湿性和稳定性

取适量本发明晶型 CSIII 采用动态水分吸附仪测试其引湿增重，在 0%RH-95%RH-0%RH 下循环一次，记录每个湿度下的质量变化。DVS 图如图 13 所示，晶型 CSIII 在 80%RH 条件下引湿性增重为 0.56%。晶型 CSIII DVS 前后的 XRPD 对比图如图 14 所示，结果表明，DVS 前后晶型未发生变化，晶型 CSIII 具有良好的湿度稳定性。

取适量本发明制备得到的晶型 CSIII，分别放置在 40 °C/75%RH、60 °C/75%RH 条件下，采用 HPLC 和 XRPD 测定纯度与晶型。结果如表 8 所示，XRPD 对比图如图 15 所示。结果表明，晶型 CSIII 在 40 °C/75%RH 和 60 °C/75%RH 条件下至少可稳定 3 个月，可见，晶型 CSIII 在加速和更严苛的条件下均可保持良好的稳定性。

表 8

放置条件	包装条件	放置时间	晶型	纯度
起始	——	——	晶型 CSIII	99.76%
40 °C/75%RH	密封（加干燥剂）	3 个月	晶型 CSIII	99.82%
	敞口		晶型 CSIII	99.77%
60 °C/75%RH	密封（加干燥剂）	3 个月	晶型 CSIII	99.82%
	敞口		晶型 CSIII	99.75%

实施例 8：晶型 CSI、晶型 CSII、晶型 CSIII 的核磁数据

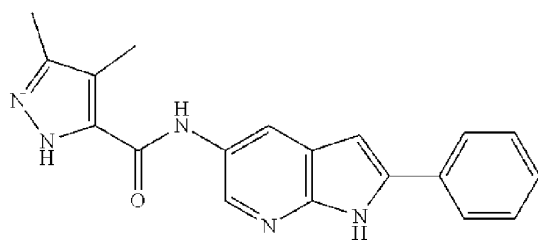
取晶型 CSI 进行 ¹H NMR 检测，核磁数据为：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

取晶型 CSII 进行 ¹H NMR 检测，核磁数据为：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

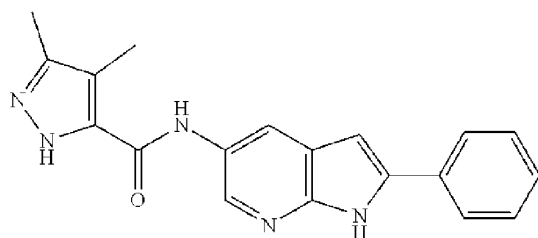
取晶型 CSIII 进行 ¹H NMR 检测，核磁数据为：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点，其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施，并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰，都应涵盖在本发明的保护范围之内。

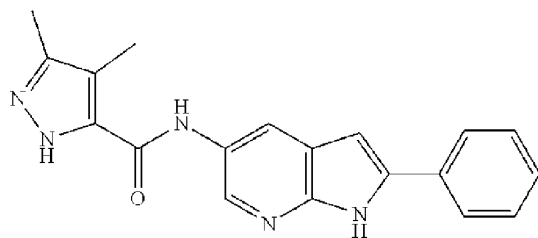
权利要求书



1. 一种化合物I 的晶型，其特征
在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为7.5° $\pm$ 0.2°、13.7° $\pm$ 0.2°、16.8° $\pm$ 0.2°处具有特征峰。
2. 根据权利要求1所述的晶型，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为13.0° $\pm$ 0.2°、15.1° $\pm$ 0.2°、18.9° $\pm$ 0.2°中的至少一处具有特征峰。
3. 根据权利要求2所述的晶型，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为22.8° $\pm$ 0.2°、23.6° $\pm$ 0.2°、25.6° $\pm$ 0.2°中的至少一处具有特征峰。
4. 根据权利要求1所述的晶型，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图基本如图1所示。



5. 一种化合物I 的晶型，其特征
在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为8.6° $\pm$ 0.2°、12.5° $\pm$ 0.2°、22.0° $\pm$ 0.2°处具有特征峰。
6. 根据权利要求5所述的化合物I的晶型，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为7.9° $\pm$ 0.2°、10.9° $\pm$ 0.2°、26.1° $\pm$ 0.2°中的至少一处具有特征峰。
7. 根据权利要求5所述的化合物I的晶型，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为18.1° $\pm$ 0.2°、28.8° $\pm$ 0.2°中的至少一处具有特征峰。
8. 根据权利要求5所述的化合物I的晶型，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图基本如图7所示。



9. 一种化合物I 的晶型，其特征

在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为7.4° $\pm$ 0.2°、11.5° $\pm$ 0.2°、16.2° $\pm$ 0.2°处具有特征峰。

10. 根据权利要求9所述的化合物I的晶型，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为13.4° $\pm$ 0.2°、14.9° $\pm$ 0.2°、18.0° $\pm$ 0.2°中的至少一处具有特征峰。
11. 根据权利要求9所述的化合物I的晶型，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图在2 θ 值为13.7° $\pm$ 0.2°处具有特征峰。
12. 根据权利要求9所述的化合物I的晶型，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，其X射线粉末衍射图基本如图12所示。
13. 一种药物组合物，所述药物组合物包含有效治疗量的权利要求1、权利要求5或权利要求9所述的晶型，及药学上可接受的辅料。
14. 权利要求1、权利要求5或权利要求9所述的晶型，在制备抑制KIT D816V突变药物中的用途。
15. 权利要求1、权利要求5或权利要求9所述的晶型，在制备治疗胃肠道间质瘤和进展性系统性肥大细胞增多症药物中的用途。