

吡啶酮衍生物的晶型及制备方法和应用

技术领域

本申请属于医药化学领域，具体涉及具有流感病毒抑制作用的吡啶酮衍生物的晶型以及它的制备方法和应用。

背景技术

流感病毒传染性强，容易引起急性呼吸道感染，每年影响 5%-20% 的成人和 20%-30% 的儿童。在特殊群体中，如 65 岁以上老人或者患有慢性基础疾病者，流感病毒容易引起严重的呼吸系统或心血管系统等并发症，在世界范围内每年导致数十万人死亡。

神经氨酸酶抑制剂奥司他韦和扎那米韦可以抑制病毒的传播，但是必须在感染后 48 小时内服用。另外流感病毒容易发生抗原变异，例如 1918 年的西班牙流感由 H1N1 亚型引起，1957 年的亚洲流感由 H2N2 亚型引起，1968 年的香港流感由 H3N2 亚型引起，2007 年到 2008 年的流感由 H5N1 亚型引起。对于新型流感病毒大流行和现有药物产生耐药性的担心，临床上迫切需要全新机理的抗流感药物。

流感病毒是 RNA 病毒，其遗传物质是单股负链 RNA。在流感病毒的生命周期中，病毒反义 RNA 的转录和复制是一个重要的步骤。RNA 聚合酶由 PA、PB1 和 PB2 三个亚基组成，在感染的细胞核内负责病毒 RNA 的转录和复制。流感病毒 RNA 的转录具有特殊的“夺帽”机制，PB2 亚基负责识别和结合宿主细胞 mRNA 前体的“帽子结构”，PA 亚基负责宿主细胞 mRNA 前体的剪辑，形成引物，启动转录过程。PB1 亚基负责病毒 mRNA 的合成。其中 PA 亚基的帽依赖性内切酶作用，是病毒生命过程所必须的，且具有宿主细胞所不具备的特异性，适合作为全新的靶位开发新型的抗流感药物。

此外，药物活性成分的晶型结构往往会引起该药物各种理化性质的差异，如溶解度、溶出速率、熔点、密度、硬度等，这些差异直接影响药物的处方制剂工艺、储存方法、体内药代动力学表现，进而影响到药物的生物利用度、临床疗效和安全性。因此深入研究药物的多晶型现象并找到具备良好性质的晶型具有十分重要的意义。

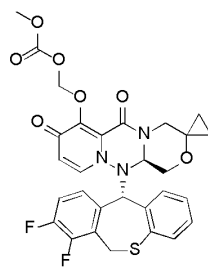
发明内容

本申请所要解决的问题是：提供一种新型吡啶酮衍生物，该化合物生物利用度高，在人体服用后可转化为对流感病毒 A 型和流感病毒 B 型有极强的抑制活性的化合物。

本申请同时还提供了新型吡啶酮衍生物或其溶剂合物的多种结晶，该些结晶在稳定性、引湿性、溶解性等方面符合药用的要求。

本申请同时还提供了上述多种结晶的制备方法以及它们在制备抗流感病毒药物中的应用。

为解决上述问题，本申请一方面提供一种式(1)化合物或其溶剂合物的结晶：



式 (1)。

式 (1) 化合物的中文名称为：

((R)-12'-((S)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻庚英-11-基)-6',8'-二氧代-6',8',12',12a'-四氢-1'H-4'H-螺[环丙烷-1,3'-[1,4]恶嗪并[3,4-c]吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪]-7'-基)氧基)甲基碳酸甲酯；

式 (1) 化合物的英文名称为：

((R)-12'-((S)-7,8-difluoro-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-6',8'-dioxo-6',8',12',12a'-tetrahydro-1'H,4'H-spiro[cyclopropane-1,3'-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin]-7'-yl)oxy)methyl methyl carbonate。

根据本申请的一些优选方面，本申请提供了式(1)化合物的A型晶型，其X-射线粉末衍射图（使用辐射源为

Cu-K α , 下同)在 2θ 角为 $3.10^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.74^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.44^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.91^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。在一些具体实施方式中,所述式(1)化合物的A型晶型的X-射线粉末衍射图还可能在 2θ 角为 $13.08^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.35^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $30.83^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或多处具有特征峰。

根据本申请的一些具体方面,所述式(1)化合物的A型晶型以热重分析法测定的图谱中显示加热到 $26.8\pm 2^{\circ}\text{C}$ 开始失重,加热至 $150\pm 2^{\circ}\text{C}$ 失重 $1.8\pm 0.2\%$ 。

根据本申请的一些具体方面,所述式(1)化合物的A型晶型以差示扫描量热法测定的图谱中显示有一个吸热峰,显示A型晶型的熔点起始温度为 $230.5\pm 2^{\circ}\text{C}$,在 $232\pm 2^{\circ}\text{C}$ 具有吸热峰。

根据本申请的一个具体且优选的方面,所述式(1)化合物的A型晶型为无水晶型。

根据本申请的一些优选方面,本申请提供了式(1)化合物的B型晶型,其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $8.42^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.27^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.04^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $25.41^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。在一些具体实施方式中,所述式(1)化合物的B型晶型的X-射线粉末衍射图还可能在 2θ 角为 $10.75^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.87^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或两处具有特征峰。

根据本申请的一个具体方面,所述式(1)化合物的B型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $18.21^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.78^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.26^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.60^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.40^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.39^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.66^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.38^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.32^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.17^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $34.08^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或多处具有特征峰。

根据本申请的一些具体方面,所述式(1)化合物的B型晶型以热重分析法测定的图谱中显示在被加热到 $22.6\pm 2^{\circ}\text{C}$ 开始失重,加热至 $150\pm 2^{\circ}\text{C}$ 失重 $2.2\pm 0.2\%$ 。

根据本申请的一些具体方面,所述式(1)化合物的B型晶型以差示扫描量热法测定的图谱中显示有两个吸热峰,两个吸热峰的起始温度分别为 $208.5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $233.8\pm 2^{\circ}\text{C}$,在 $213.5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $235.1\pm 2^{\circ}\text{C}$ 分别具有吸热峰。

根据本申请的一个具体方面,所述式(1)化合物的B型晶型为无水晶型。

根据本申请的一些优选方面,本申请提供了式(1)化合物的C型晶型,其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $7.73^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.13^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.08^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.74^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。在一些具体实施方式中,所述式(1)化合物的C型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $13.13^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.65^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.98^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $23.22^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或多处具有特征峰。

在一些具体实施方式中,所述式(1)化合物的C型晶型的X-射线粉末衍射图还可能在 2θ 角为 $12.51^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.76^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.21^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.39^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $24.13^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或多处具有特征峰。

根据本申请的一些具体方面,所述式(1)化合物的C型晶型以热重分析法测定的图谱中显示在被加热到 $25.9\pm 2^{\circ}\text{C}$ 开始失重,加热至 $150\pm 2^{\circ}\text{C}$ 失重 $12.1\pm 0.2\%$ 。

根据本申请的一些具体方面,所述式(1)化合物的C型晶型以差示扫描量热法测定的图谱中显示有两个吸热峰,两个吸热峰的起始温度分别为 $86.8\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $233.9\pm 2^{\circ}\text{C}$,在 $94.9\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $234.8\pm 2^{\circ}\text{C}$ 时分别具有吸热峰。

根据本申请的一个具体方面,所述式(1)化合物的C型晶型为式(1)化合物的四氢呋喃溶剂合物。

根据本申请的一些优选方面,本申请提供了式(1)化合物的D型晶型,其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $7.94^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.16^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.03^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。在一些具体实施方式中,所述式(1)化合物的D型晶型的X-射线粉末衍射图还可能在 2θ 角为 $15.09^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.50^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.63^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.56^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.86^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或多处具有特征峰。

根据本申请的一些具体方面,所述式(1)化合物的D型晶型以热重分析法测定的图谱中显示在被加热到 $23.5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 开始失重,加热至 $150\pm 2^{\circ}\text{C}$ 失重 $7.5\pm 0.2\%$ 。

根据本申请的一些具体方面,所述式(1)化合物的D型晶型以差示扫描量热法测定的图谱中显示有两个吸热峰,两个吸热峰的起始温度分别为 $113.2\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $230.6\pm 2^{\circ}\text{C}$,在 $140.4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $232.4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 时分别具有吸热峰。

根据本申请的一个具体方面,所述式(1)化合物的D型晶型为式(1)化合物的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物。

根据本申请的一些优选方面,本申请提供了式(1)化合物的E型晶型,其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $8.01^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.78^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.33^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 处有特征峰。

在一些具体实施方式中,所述式(1)化合物的E型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $4.44^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.56^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.95^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.25^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或多处具有特征峰。

在一些具体实施方式中,所述式(1)化合物的E型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $5.87^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.64^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.15^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.07^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.86^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 中的一处或多处具有特征峰。

根据本申请的一些优选方面,本申请提供了式(1)化合物的F型晶型,其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $5.77^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、

8.69°±0.2°、17.48°±0.2°、22.84°±0.2°处有特征峰。

在一些具体实施方式中，所述式(1)化合物的F型晶型的X-射线粉末衍射图还在2θ角为11.61°±0.2°、19.47°±0.2°中的一处或两处具有特征峰。

在一些具体实施方式中，所述式(1)化合物的F型晶型的X-射线粉末衍射图还在2θ角为11.98°±0.2°、13.84°±0.2°、14.30°±0.2°、18.33°±0.2°、18.95°±0.2°中的一处或多处具有特征峰。

根据本申请的一些具体方面，所述式(1)化合物的F型晶型以热重分析法测定的图谱中显示在被加热到29.6±2 °C开始失重，加热至150±2 °C失重1.2±0.2%。

根据本申请的一些具体方面，所述式(1)化合物的F型晶型以差示扫描量热法测定的图谱中显示有一个吸热峰，吸热峰的起始温度为231.1±2°C，在234.5±2°C时具有吸热峰。

根据本申请的一个具体方面，所述式(1)化合物的F型晶型为无水晶型。

根据本申请的一个具体方面，所述式(1)化合物的F型晶型，其X-射线粉末衍射图与图14、图19或图20基本一致。

根据本申请的一些优选方面，本申请还提供了式(1)化合物单晶形式的结晶，其属于斜方晶系，空间群 $P2_12_12_1$ ，单位晶胞参数为： $a = 11.7 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $b = 19.6 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $c = 23.4 \pm 0.2 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $\beta = 90^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

根据本申请的一些优选方面，所述单位晶胞参数为： $a = 11.65\text{-}11.75 \text{ \AA}$ ， $b = 19.50\text{-}19.60 \text{ \AA}$ ， $c = 23.33\text{-}23.43 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 89.9\text{-}90.1^\circ$ ， $\beta = 89.9\text{-}90.1^\circ$ ， $\gamma = 89.9\text{-}90.1^\circ$ 。

根据本申请的一些具体且优选的方面，所述单位晶胞参数为： $a = 11.70\text{-}11.73 \text{ \AA}$ ， $b = 19.54\text{-}19.58 \text{ \AA}$ ， $c = 23.35\text{-}23.40 \text{ \AA}$ ， $\alpha = 89.95\text{-}90.05^\circ$ ， $\beta = 89.95\text{-}90.05^\circ$ ， $\gamma = 89.95\text{-}90.05^\circ$ 。

在一个具体实施方式中，所述的单位晶胞参数中： $a = 11.7243(3) \text{ \AA}$ ， $b = 19.5693(6) \text{ \AA}$ ， $c = 23.3801(7) \text{ \AA}$ ， $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 。

根据本申请的一个具体方面，所述单晶的单位晶胞包含8个分子。

根据本申请的一些具体且优选的方面，所述单晶的单位晶胞体积为 $5364.2 \pm 0.1 \text{ \AA}^3$ 。根据本申请的一个具体方面，所述单晶的单位晶胞体积为 $5364.2(3) \text{ \AA}^3$ 。

根据本申请的一些具体且优选的方面，所述单晶的计算密度为 $1.480 \pm 0.1 \text{ g/cm}^3$ 。根据本申请的一个具体方面，所述单晶的计算密度为 1.480 g/cm^3 。

根据本申请的一些优选方面，所述单晶的制备方法包括：将式(1)化合物溶解于醇类溶剂中，过滤，滤液在室温下挥发溶剂，析出晶体，过滤收集所得晶体并于室温晾干，制得。根据本申请的一些具体方面，所述醇类溶剂包括甲醇、乙醇等。

本申请同时又提供了一种技术方案：本申请提供了上述所述的式(1)化合物的A型晶型的制备方法，所述方法包括：

1)将式(1)化合物加入到酯类溶剂（例如可以是乙酸异丙酯、乙酸乙酯等）、醇类溶剂（例如可以是甲醇、乙醇、异丙醇等）和酮类溶剂（例如可以是丙酮、丁酮等）中的一种或多种的混合体系中溶解，再与烃类溶剂（例如可以是正庚烷等）混合，结晶，过滤，干燥，得到式(1)化合物的A型晶型；或

2)将式(1)化合物加入到酮类溶剂（例如可以是丙酮等）中，室温挥发，得固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的A型晶型；或

3)将式(1)化合物加入到醚类溶剂（例如可以是甲基叔丁基醚等）中，室温下搅拌，过滤得固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的A型晶型；或

3)将式(1)化合物加入到水中，在45-55°C下搅拌，过滤得固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的A型晶型；或

4)将式(1)化合物加入烃类溶剂（例如可以是甲苯等）和醚类溶剂（例如可以是甲基叔丁基醚等）的混合溶剂中，在设定温度下搅拌1~3h，然后以 $0.1 \pm 0.05^\circ \text{C/min}$ 的速率进行升温或降温，使体系的温度在所述设定温度至5°C之间循环多次，最终置于3-7°C下搅拌，过滤得到固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的A型晶型，所述设定温度为45~55°C。

本申请同时又提供了一种技术方案：本申请提供了上述所述的式(1)化合物的B型晶型的制备方法，所述方法包括：

1)将式(1)化合物加入到醇类溶剂（例如可以是甲醇等）或酮类溶剂（例如可以是丙酮等）或其混合体系中

溶解，再与水混合，结晶，过滤得固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的B型晶型；或

2)将式(1)化合物加入到卤代烃类溶剂（例如可以是氯仿等）中，室温挥发，得固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的B型晶型；或

3)将式(1)化合物加入到烃类溶剂（例如可以是甲苯等）中，溶解室温下搅拌，过滤得固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的B型晶型；或

4)将式(1)化合物加入到2-甲基四氢呋喃中，置于第一设定温度下搅拌，过滤取上清液，将所得上清液以 $0.1 \pm 0.05^\circ \text{C/min}$ 的速率从所述第一设定温度降温至第二设定温度后并在第二设定温度保持恒温，收集析出的固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的B型晶型，所述第一设定温度为 $45 \sim 55^\circ \text{C}$ ，所述第二设定温度为 $0 \sim 10^\circ \text{C}$ 。

本申请还提供一种所述的式(1)化合物的C型晶型的制备方法：将式(1)化合物加入到四氢呋喃和烃类溶剂的混合体系中形成浑浊液，在第一设定温度下搅拌，过滤取上清液，将所得上清液以 $0.1 \pm 0.05^\circ \text{C/min}$ 的速率从第一设定温度降温至第二设定温度后并在第二设定温度保持恒温，收集析出的固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的C型晶型，所述第一设定温度为 $45 \sim 55^\circ \text{C}$ ，所述第二设定温度为 $0 \sim 10^\circ \text{C}$ 。

本申请还提供一种所述的式(1)化合物的D型晶型的制备方法：将式(1)化合物加入到N-甲基吡咯烷酮和水的混合体系中形成浑浊液，将所得浑浊液置于 $45 \sim 55^\circ \text{C}$ 下搅拌，过滤得固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的D型晶型。

本申请还提供一种所述的式(1)化合物的E型晶型的制备方法：所述方法包括：将式(1)化合物溶解在N,N-二甲基乙酰胺中，在水或醇类溶剂的氛围中通过气液扩散得到固体，过滤得式(1)化合物的E型晶型。

本申请还提供一种所述的式(1)化合物的F型晶型的制备方法，所述方法包括：将式(1)化合物加入到酯类溶剂、醇类溶剂或其混合体系中形成浑浊液，在 $0 \sim 10^\circ \text{C}$ 搅拌，过滤得固体，对所得固体进行干燥，得到式(1)化合物的F型晶型。

根据本申请的一些具体且优选的方面，所述酯类溶剂可以为乙酸乙酯。

根据本申请的一些具体且优选的方面，所述醇类溶剂可以为甲醇和/或乙醇。

根据本申请的一些具体且优选的方面，所述搅拌的时间为2-4h。

在一些优选实施方式中（例如大规模制备晶型F的生产中），在将所述浑浊液置于 $0 \sim 10^\circ \text{C}$ 进行搅拌之前，先将浑浊液加热至 $30 \sim 60^\circ \text{C}$ ，并在该温度下搅拌5分钟以上，优选搅拌30分钟以上，具体例如1-1.5小时。这样制备的晶型F产品的粒径均一性更好。

本申请还提供一种药物组合物，其含有上述所述的结晶中的一种或多种的组合及药学上可接受的载体。

本申请还进一步提供所述的结晶在用于制备抗流感病毒药物中的应用。

为了帮助理解本申请公开的各种实施方案，提供以下说明：

“式(1)化合物的溶剂合物”，是式(1)化合物与溶剂通过氢键、盐键等相互作用而形成的物质。

“任意形态的式(1)化合物”，包含式(1)化合物的无定型、晶型、溶剂合物等任意存在的形式。

“异构体”是指具有相同分子式但是在其原子的键合性质或键合顺序或其原子空间排列方面有区别的化合物。在其原子空间排列方面不同的异构体被称作“立体异构体”。彼此为非镜像的立体异构体被称作“非对映异构体”，彼此互为实物与镜像而不可重叠的立体异构体被称作“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时，例如，如果碳原子与四个不同基团键合时，可能存在一对对映体。对映体可以其不对称中心的绝对构型为特征并且通过Cahn-Ingold-Prelog的R和S顺序规则进行描述，或根据其中分子使偏振光平面旋转并被指定为右旋或左旋(即，分别为(+)或(-)异构体)的方式进行描述。手性化合物绝对构型的测定方法，主要有单晶X-射线衍射法、核磁共振法和圆二色谱法。

“药学上可接受的载体”指用于治疗剂给药的载体，包括各种赋形剂和稀释剂。该术语指这样一些药剂载体：它们本身并不是必要的活性成分，且施用后没有过分的毒性。合适的载体是本领域普通技术人员所熟知的。在Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Pub. Co., N.J., 1991)中可找到关于药学上可接受的赋形剂的充分讨论。在组合物中药学上可接受的载体可包括液体，如水、盐水、甘油和乙醇。另外，这些载体中还可存在辅助性的物质，如崩解剂、润湿剂、乳化剂、pH缓冲物质等。

X-射线粉末衍射图谱对于特定的晶型具有特征性。判断是否与已知晶型相同时，应该注意的是峰的相对位置(即 2θ)而不是它们的相对强度。这是由于谱图的相对强度会因为晶体条件、粒径和其它测定条件的差异

产生的优势取向效果而变化，特别是低强度峰值(强度小于 20%)在某些情况下可能不存在，衍射峰的相对强度对晶型的确定并非特征性的，事实上，XRPD 图谱中衍射峰的相对强度与晶体的择优取向有关，本文所示的峰强度为说明性而非用于绝对比较。另外，本领域知道，用 X 射线衍射测定化合物的结晶时，由于测定的仪器或测定的条件等的影响，同一个晶型的 2θ 值可存在一定的测量误差，约为 $\pm 0.2^\circ$ 。因此，在确定每种结晶结构时，应该将此误差考虑在内。在 XRD 图谱中通常用 2θ 角或晶面距 d 值表示峰位置，两者之间具有简单的换算关系： $d = \lambda / 2\sin\theta$ ，其中 d 代表晶面间距 d 值， λ 代表入射 X 射线的波长， θ 为衍射角。还应特别指出的是，在混合物的鉴定中，由于含量下降等因素会造成部分衍射线缺失。另外，由于样品高度等实验因素的影响，会造成峰角度的整体偏移，通常允许一定的偏移。因而，本领域技术人员可以理解的是，本申请所指晶型的 X 射线衍射图不必和这里所指的例子中的 X 射线衍射图完全一致，本文所述“XRPD 图相同”并非指绝对相同，相同峰位置可相差 $\pm 0.2^\circ$ (或更大误差)且峰强度允许一定可变性。任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的图的晶型均属于本申请的范畴之内。本领域技术人员能够将本申请所列的图谱和一个未知晶型的图谱相比较，以证实这两组图谱反映的是相同还是不同的晶型。

在具体 X 射线晶体衍射图谱的基础上，通常允许本领域技术人员选取几个特征峰来对晶型进行定义，而特征峰的选择是基于一定的目的可以进行综合考量的，并无严格限制，例如，本领域技术人员更倾向于选择相对强度较高的峰、相对低角度的峰和峰形较为完整的特征峰，以及选择足以与其他晶体区别的特征峰等，以使得特征峰具有被区分、识别和鉴定的意义。因此，不能仅因为所选择的特征峰的组合发生改变而断定构成了不同的晶型或超出了原有请求的晶型范围。

DSC 测定当晶体由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种晶型，在连续的分析中，热转变温度和熔点误差典型的在约 5°C 之内。当我们说一个化合物具有一给定的 DSC 峰或熔点时，这是指该 DSC 峰或熔点 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。需要指出的是对于混合物而言，其 DSC 峰或熔点可能会在更大的范围内变动。此外，由于在物质熔化的过程中伴有分解，因此熔化温度与升温速率相关。

需要说明的是，本申请中提及的数值及数值范围不应被狭隘地理解为数值或数值范围本身，本领域技术人员应当理解其可以根据具体技术环境的不同，在不背离本申请精神和原则的基础上围绕具体数值有所浮动。

由于以上技术方案的实施，本申请与现有技术相比存在如下优势：

本申请提供了新型吡啶酮衍生物，该化合物生物利用度高，在人体服用后可转化为对流感病毒 A 型和流感病毒 B 型有极强的抑制活性的化合物，可以单独用于临床治疗或和其他抗流感药物例如神经氨酸酶抑制剂、核苷类药物、PB2 抑制剂联合用药，在临床上可快速治愈流感病人，这些化合物在活性、药代动力学特性(如生物利用度)以及细胞毒性等中的至少一个方面优于现有的吡啶酮衍生物。同时本申请提供的式(1)化合物或其溶剂合物的结晶在稳定性、引湿性、溶解性、存储性等方面符合药用的要求，适于在制备治疗流感药物中的应用。

附图说明

图 1 为实施例 3 制得式(1)化合物的 A 型晶型的 XRPD 图谱；
图 2 为实施例 3 制得式(1)化合物的 A 型晶型的 TGA 图谱；
图 3 为实施例 3 制得式(1)化合物的 A 型晶型的 DSC 图谱；
图 4 为实施例 4 制得式(1)化合物的 B 型晶型的 XRPD 图谱；
图 5 为实施例 4 制得式(1)化合物的 B 型晶型的 TGA 图谱；
图 6 为实施例 4 制得式(1)化合物的 B 型晶型的 DSC 图谱；
图 7 为实施例 5 制得式(1)化合物的 C 型晶型的 XRPD 图谱；
图 8 为实施例 5 制得式(1)化合物的 C 型晶型的 TGA 图谱；
图 9 为实施例 5 制得式(1)化合物的 C 型晶型的 DSC 图谱；
图 10 为实施例 6 制得式(1)化合物的 D 型晶型的 XRPD 图谱；
图 11 为实施例 6 制得式(1)化合物的 D 型晶型的 TGA 图谱；
图 12 为实施例 6 制得式(1)化合物的 D 型晶型的 DSC 图谱；
图 13 为实施例 7 制得式(1)化合物的 E 型晶型的 XRPD 图谱；
图 14 为实施例 8 制得式(1)化合物的 F 型晶型的 XRPD 图谱；
图 15 为实施例 8 制得式(1)化合物的 F 型晶型的 TGA 图谱；

图 16 为实施例 8 制得式(1)化合物的 F 型晶型的 DSC 谱图;

图 17 为实施例 8 制得式(1)化合物的 F 型晶型的单晶的 X 射线单晶衍射谱图;

图 18 为实施例 10 制得式(1)化合物的 F 型晶型的动态水分吸附谱图;

图 19 为实施例 11 制得式(1)化合物的 F 型晶型的 XRPD 谱图;

图 20 为实施例 11 制得式(1)化合物的 F 型晶型经过气流粉碎后测得的 XRPD 谱图。

具体实施方式

本申请所述“室温”，是指无需另外进行加热或冷却即达成的自然环境温度，对应的具体温度可能在 10-30 ℃ 间。

本申请中，实验所用的测试仪器和条件如下：

1. 单晶 X-射线衍射

仪器型号：Bruker D8 Venture 单晶衍射仪

光源：Mo 靶

X 射线：Mo-K ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$)

探测器：CMOS 面探测器

分辨率：0.84 $\text{\AA}$

电流电压：50 kV, 1.4A

2. X-射线粉末衍射 (XRPD)

仪器型号：PANalytical X'Pert3 Power

X射线：Cu, $K\alpha$, $K\alpha_1 (\text{\AA}): 1.540598$; $K\alpha_2 (\text{\AA}): 1.544426$

X射线光管设定：45kV, 40mA

发散狭缝：1/8°

扫描模式：continuous

扫描范围(2 θ): 3°-40°

扫描步长(2 θ): 0.0263°

3. 差示扫描量热 (DSC)

仪器型号：TA Q2000/2500 型差示扫描量热仪

升温速率：10°C/min

温度范围：25°C 至设置终点温度

保护气体：氮气

4. 热重分析 (TGA)

仪器型号：TA Q5000/5500 型热重分析仪

升温速率：10°C/min

温度范围：室温至设置终点温度

保护气体：氮气

5. 动态水分吸附 (DVS)

仪器型号：SMS DVS Intrinsic 型水分吸附分析仪

温度：25°C

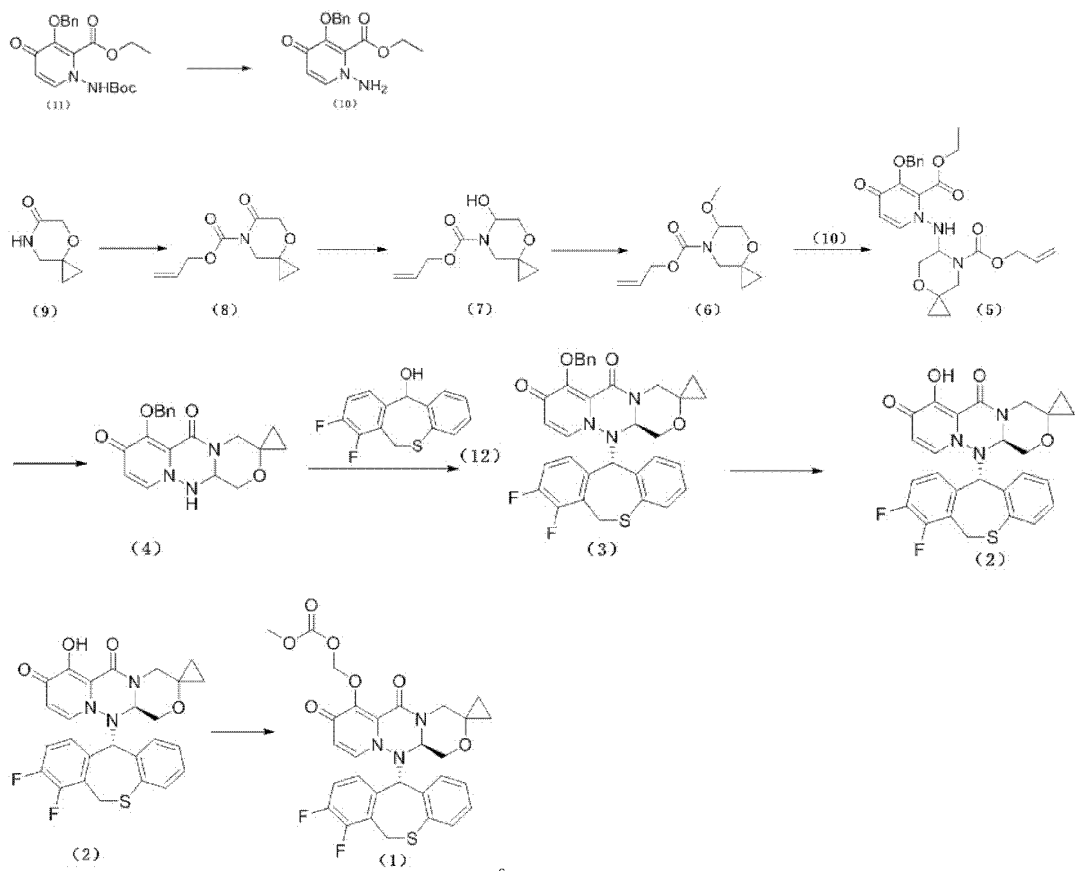
RH 范围：0%RH-95%RH

保护气体：氮气

下面结合具体实施例，对本申请做进一步的说明：

实施例1 式(1)化合物的制备

路线如下：



式(10)化合物的制备: 式(11)化合物(388mg, 1mmol)溶于3mL二氯甲烷, 加入1mL三氟乙酸, 室温搅拌3小时。TLC显示反应完全, 加3N氢氧化钠溶液调至pH=9-10。二氯甲烷萃取, 有机相合并, 饱和食盐水洗, 干燥后浓缩得270mg固体, 直接用于下一步。

式(8)化合物的制备: 式(9)将化合物(1.0 g, 7.8 mmol)溶于10 mL 无水四氢呋喃中, -78 °C条件下, 氮气保护下缓慢滴加2.5M正丁基锂溶液(3.1 mL, 7.8mmol)。滴完后在此温度继续搅拌反应2小时。然后滴加氯甲酸烯丙酯(0.94 g, 7.8 mmol)。滴毕继续搅拌反应2 h, TLC监测原料基本反应完毕, 将反应液倒入饱和氯化铵溶液中淬灭, 乙酸乙酯(15 mL×3)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩蒸干得1.65g油状物。

式(7)化合物的制备: 将式(8)化合物(1.65 g, 7.8 mmol)溶于15 mL 无水四氢呋喃中, 氮气保护, 于-78 °C缓慢滴加1M二异丁基氢化铝溶液(11.7 mL, 11.7mmol)。滴完后在此温度继续搅拌反应2小时。TLC监测原料基本反应完毕, 将反应液倒入饱和酒石酸钾钠溶液中淬灭, 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩蒸干得1.57g 油状物。

式(6)化合物的制备: 将式(7)化合物(1.57 g, 7.4 mmol)溶于15 mL 甲醇, 加入对甲苯磺酸一水合物(140mg, 0.74mmol), 于室温搅拌过夜。TLC监测原料基本反应完毕, 加入饱和碳酸氢钠溶液调至中性, 浓缩。剩余物经柱层析分离得0.86g黄色油状物。

式(5)化合物的制备: 式(10)化合物(270mg, 0.94mmol)和式(6)化合物(255mg, 1.13mmol)溶于5mL乙腈。氮气保护, 在-20 °C滴加1M四氯化锡的二氯甲烷溶液(1.4mL, 1.41mmol)。滴完后在此温度搅拌3小时。加入饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌30min, 分液, 水相用二氯甲烷萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 干燥后浓缩得428mg粗产品。

式(4)化合物的制备: 式(5)化合物(428mg, 0.89mmol)溶于5mL四氢呋喃, 加入四(三苯基膦)钯(104mg, 0.09mmol)和吗啉(774mg, 8.9mmol), 于室温反应2小时。点板反应结束。浓缩, 剩余物柱层析得到216mg产品。

式(3)化合物的制备: 式(4)化合物(216 mg, 0.61mmol)和式(12)化合物(242 mg, 0.92mmol)在3mL T3P

的乙酸乙酯溶液中于100°C密闭反应3小时。冷却，加饱和NaHCO₃稀释，然后乙酸乙酯萃取。有机相合并，干燥后浓缩，柱层析分离得200mg粗品，然后手性柱分离得到40mg产品。

式（2）化合物的制备：式（3）化合物（40mg，0.067mmol）和氯化锂（20mg，0.48mmol）在1mL DMA中于100 °C反应3小时。反应完全后加10mL水稀释，用2N盐酸调pH至3-4。过滤，固体抽干得25mg产品。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.05-7.15(m, 5H), 6.85(m, 1H), 6.70(d, 1H, J=7.6 Hz), 5.78(d, 1H, J=7.6 Hz), 5.3(m, 2H), 4.69(d, 1H, J=6.8 Hz), 4.17(d, 1H, J=14 Hz), 4.09 (d, 1H, J=14 Hz), 3.90 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.44 (d, 1H, J=15.2 Hz), 0.95 (m, 1H), 0.74 (m, 3H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 510.1。

式（1）化合物的制备：式（2）化合物（40mg，0.08mmol），氯甲基甲基碳酸酯(25mg，0.2mmol)，碳酸钾(28mg，0.2mmol)和碘化钾(3mg，0.02mmol)在1mL N,N-二甲基乙酰胺中于60°C反应5小时。点板反应完全，加水淬灭反应，然后用1N稀盐酸调pH至3-4。固体过滤后干燥，柱层析得35mg产品，即为式（1）化合物，该固体经分析为无定形，用作后续实施例中制备各种晶型的起始原料。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.40-7.42 (m, 2H), 7.25 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.15 (m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.00 (d, 1H, J=7.2 Hz), 6.84 (t, 1H, J=7.6 Hz), 5.75(m, 4H), 5.43(d, 1H, J=16.4 Hz), 4.57(dd, 1H, J=3.2, 9.6 Hz), 3.96-4.03(m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (t, 1H, J=10.0 Hz), 3.41 (s, 1H), 0.75(t, 2H, J=8.4 Hz), 0.50(m, 2H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 598.1。

实施例2 式（1）化合物的药效实验

2.1、体外生物活性研究和细胞毒性研究

实际用药中，式（1）化合物为式（2）化合物的前药，其在体内转化为活性药物（式（2）化合物）而发挥药效，式（2）化合物的活性数据以及毒性数据参见表a。

体外生物活性研究的试验方法：将MDCK 细胞以2,000 细胞每孔的密度种入384 孔细胞培养板中，随后置于37 °C，5% CO₂培养箱中培养过夜。第二天，将式（2）化合物稀释后分别加入到细胞孔内（3 倍倍比稀释，8 个测试浓度点），流感病毒A/PR/8/34 (H1N1)株随后以每孔2*TCID₅₀ 加入细胞培养孔中，培养基中DMSO终浓度为0.5%。细胞板置于37°C，5% CO₂培养箱中培养5天。培养5天后使用细胞活力检测试剂盒CCK8 检测细胞活性。原始数据用GraphPad Prism软件对化合物的抑制率和细胞毒性进行非线性拟合分析，得到EC₅₀值（结果参见表a）。

细胞毒性研究的研究方法：式（2）化合物的细胞毒性测定和抗病毒活性测定平行进行，除了不加病毒，其它的实验条件和抗病毒活性实验一致。培养5天后使用细胞活力检测试剂盒CCK8 检测细胞活性。原始数据用于化合物细胞毒性（CC₅₀）计算（结果参见表a）。

表 a.化合物对于流感病毒 A/PR/8/34 (H1N1)的抑制活性以及毒性

式（2）化合物	Results (nM)	
	EC ₅₀	CC ₅₀
式（2）化合物	0.26	>1000
对照化合物 Baloxavir acid	1.4	>1000

结果表明，根据本申请的化合物相比对照化合物，具有更优秀的抑制H1N1的活性，并且同时具有很低的细胞毒性。

2.2、大鼠PK研究

静脉注射：准确称量式（2）化合物供试品约2 mg，加入适量DMA，涡旋振荡使固体物质完全溶解；再加入适量体积的30% solutol HS-15 水溶液，涡旋振荡后再加入saline，使得DMA:30% solutol HS-15:saline = 20:20:60 (v/v/v)，涡旋振荡使液体混合均匀，并过滤，得浓度为0.05 mg·mL⁻¹的给药制剂。SD大鼠单次静脉注射给予0.25 mg·kg⁻¹的式（2）化合物静注给药制剂。分别于给药前及给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12 和24 h，由颈静脉采血0.20 mL，置于EDTA-K₂抗凝管中。立即准确吸取150 μL全血，加到已加入450 μL乙腈的试管中蛋白沉淀，涡旋振荡，置于湿冰上。保存在-90 ~ -60 °C冰箱，用于生物样品分析。利用LC-MS/MS分析方法，测定S-D大鼠血浆中对应化合物的浓度。采用Pharsight Phoenix 7.0 中的非房室模型计算相应的药代动力学参数。结果参见表b。

灌胃给药：准确称量式（1）化合物供试品 4mg，加入适量PEG400，涡旋振荡使固体物质溶解；再加入适量体积的 30% solutol HS-15 水溶液和saline，使得PEG400: 30% solutol HS15 (w/v):Saline=2:2:6 (v/v/v)，漩涡振荡，得浓度为 0.3 mg·mL⁻¹的给药制剂。SD大鼠单次灌胃给予 3.0mg·kg⁻¹的式（1）化合物口服给药制剂，然后于给药前及给药后 0.25、0.5、1、2、4、8、12 和 24 h测定S-D大鼠血浆中对应式（2）化合物的浓度。结果参见表 c。

表 b. 式（2）化合物的 PK 参数（静脉注射）

PK (i.v.)	式（2）化合物
T _{1/2} (h)	2.97
AUC _{0-t} (ng·h·mL ⁻¹)	276
CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	13.6
Vd _{ss} (L·kg ⁻¹)	3.12

表 c. 式（1）化合物的 PK 参数（灌胃）

PK (i.g.)	式（1）化合物
T _{1/2} (h)	3.32
T _{max} (h)	1.67
C _{max} (ng·mL ⁻¹)	253
AUC _{0-t} (ng·h·mL ⁻¹)	1377
F (%)	47.2

以上结果表明本申请的式（1）化合物体内清除率低，具有较长的半衰期，生物利用度高，在体内有较高的吸收。

2.3、小鼠药效

雌性 BALB/c 小鼠通过滴鼻方式接种甲型流感病毒（H1N1, A/WSN/33）建立 IAV 小鼠感染模型。每天 2 次口服溶媒、式（1）化合物（15mpk）或磷酸奥司他韦（15mpk）。试验期间每天监测动物体重及存活状态，并在第 5 天处死部分动物取肺组织用于病毒滴度检测，剩余小鼠用于存活率监测。通过肺组织病毒滴度，小鼠体重变化及存活率确定测试化合物的体内抗流感病毒药效。

肺组织病毒滴度：病毒感染后第 5 天，溶媒组小鼠肺组织中病毒滴度平均值达 7.20 Log10 (每克肺组织空斑数)，磷酸奥司他韦组小鼠肺组织中病毒滴度平均值为 3.74 Log 10 (每克肺组织空斑数)。与溶媒组相比，磷酸奥司他韦显著抑制了病毒在小鼠体内的复制，病毒的滴度平均值降低 3.46 Log10 (每克肺组织空斑数)，结果具有非常显著性统计学差异（p<0.01），显示出预期的药效；感染小鼠经受试式（1）化合物治疗后，第 5 天小鼠肺组织中病毒滴度平均值为 3.28 Log 10 (每克肺组织空斑数)，与溶媒组相比，受试化合物显著抑制了病毒在小鼠体内的复制，病毒滴度平均值降低 3.92 Log10 (每克肺组织空斑数)，结果具有极其显著性统计学差异（p<0.001），并优于对照化合物磷酸奥司他韦（表 d）。

表 d. 肺组织病毒滴度

组别	流感病毒滴度 Log10（空斑数/克肺）	统计学分析 （与溶媒组对比）	
		均值差	统计学差异

溶媒	7.20±0.1024	NA	NA
磷酸奥司他韦	3.74±0.5205	3.46	** $(p<0.01)$
式(1)化合物	3.28±0.2813	3.92	*** $(p<0.001)$

** $P<0.01$ 表示具有非常显著性差异，***, $P<0.001$ 表示具有极其显著性差异

体重变化及结果分析：溶媒组小鼠在感染后第3天开始出现显著的体重下降，随后持续下降甚至死亡；磷酸奥司他韦组和式(1)化合物组小鼠在实验过程中体重维持稳定，未见明显下降，小鼠健康状况良好。

生存率及结果分析：溶媒组小鼠在感染后在第7天发现死亡，至第10天小鼠全部死亡或因体重下降至人道终点而被安乐死，存活率为0%；磷酸奥司他韦和式(1)化合物组小鼠在实验过程中维持健康，所有动物均存活至预定实验终点，存活率为100%，显示了极佳的体内抗流感药效。

实施例3： 式(1)化合物的A型晶型的制备

方法1：称取式(1)化合物15毫克，用1毫升乙酸异丙酯完全溶解。向该澄清溶液中边搅拌边缓慢加入4毫升正庚烷，有固体析出。搅拌1小时后过滤，固体在50℃鼓风干燥4h，得13.6毫克，收率90.7%，HPLC纯度99.3%。

方法2：称取式(1)化合物15毫克，用1毫升乙酸乙酯完全溶解。在20毫升小瓶中加入4毫升正庚烷，将化合物的乙酸乙酯溶液缓慢加入到正庚烷中，边搅拌边滴加，有固体析出。搅拌1小时后过滤，固体在50℃鼓风干燥4h，得14.0毫克，收率93.3%，HPLC纯度99.1%。

方法3：称取式(1)化合物15毫克，用1毫升丙酮完全溶解，然后在室温缓慢挥发，收集所得固体，于50℃鼓风干燥4h。

方法4：称取式(1)化合物15毫克，加入0.5毫升甲基叔丁基醚，得到的浑浊液置于室温下磁力搅拌3天，离心收集所得固体，于50℃鼓风干燥4h。

方法5：称取式(1)化合物15毫克，加入0.5毫升水，得到的浑浊液置于50℃下磁力搅拌3天，离心收集所得固体，于50℃鼓风干燥4h。

方法6：称取式(1)化合物15毫克，加入0.1毫升甲苯和0.4毫升甲基叔丁基醚，得到的浑浊液置于50℃下搅拌约2小时后，将样品放置在生化培养箱中，以0.1℃/分钟的速率升降温，并进行50-5℃三次循环升降温测试。样品最终被置于5℃搅拌，离心收集所得固体，于50℃鼓风干燥4h。

对方法1得到的固体进行XRPD测试，谱图如图1所示，在衍射角 $2\theta=3.10、8.74、13.08、15.44、21.91、26.35、30.83$ 度处有特征峰， 2θ 误差范围为 ± 0.2 度。其x-射线粉末衍射数据如表1所示。

TGA(图2)和DSC结果(图3)显示样品加热至150℃时有1.8%的失重，且在232.0℃(峰值)有一个吸热峰，式(1)化合物A型晶型为无水晶型。

表1： 式(1)化合物的A型晶型的XRPD图谱详情

位置 $[2\theta(^{\circ})]$	d 间距 [Å]	相对强度[%]
3.10	28.50	8.72
8.74	10.12	100.00
13.08	6.77	7.10
14.20	6.24	3.17
15.44	5.74	9.68
16.03	5.53	4.68
17.50	5.07	5.34
19.20	4.62	3.75
19.58	4.53	4.61
21.91	4.06	28.01
22.89	3.89	2.91
26.35	3.38	7.05
30.83	2.90	6.21

对其它方法得到的固体分别进行了XRPD测试，测试谱图均与图1基本一致，表明所得固体为式(1)化合物的A

型晶型。

实施例4：式(1)化合物的B型晶型的制备

方法1：称取式(1)化合物15毫克，用1毫升甲醇完全溶解。向该澄清溶液中边搅拌边缓慢加入4毫升水，有固体析出。搅拌1小时后过滤，固体在50° C鼓风干燥4h，得14.1 毫克，收率94%，HPLC纯度99.2%。

方法2：称取式(1)化合物15毫克，用1毫升丙酮完全溶解。在20毫升小瓶中加入4毫升水，将化合物的丙酮溶液缓慢加入到水中，边搅拌边滴加，有固体析出。搅拌1小时后过滤，固体在50° C鼓风干燥4h，得13.8毫克，收率92%，HPLC纯度99.2%。

方法3：称取式(1)化合物15毫克，用1毫升氯仿完全溶解，然后在室温缓慢挥发，收集所得固体，于50° C鼓风干燥4h。

方法4：称取式(1)化合物15毫克，加入0.5毫升甲苯，得到的浑浊液置于室温下磁力搅拌3天，离心收集所得固体，于50° C鼓风干燥4h。

方法5：称取式(1)化合物15毫克，加入0.5毫升2-甲基四氢呋喃，得到的浑浊液置于50°C下搅拌2小时后，过滤取上清液。将所得上清液以0.1°C/分钟从50°C降温至5°C后并在5°C保持恒温。收集析出的固体，于50° C鼓风干燥4h。

对方法1得到的固体进行XRPD测试，谱图如图4所示，在衍射角 $2\theta = 8.42、10.75、14.27、16.04、16.87、19.60、20.40、21.39、21.66、23.38、25.41、27.32、29.17、34.08$ 度处有特征峰， 2θ 误差范围为 ± 0.2 度。其x-射线粉末衍射数据如表2所示。

TGA(图5)和DSC结果(图6)显示样品加热至150° C 时有2.2%的失重，且在213.5 °C和231.5°C(峰值)有2个吸热峰，式(1)化合物的B型晶型为无水晶型。

表2：式(1)化合物的B型晶型的XRPD图谱详情

位置[$2\theta(^{\circ})$]	d 间距 [Å]	相对强度[%]
8.42	10.50	100.00
10.75	8.23	27.14
14.27	6.21	36.91
16.04	5.53	44.93
16.87	5.25	26.64
18.21	4.87	18.81
18.78	4.72	13.79
19.26	4.61	11.00
19.60	4.53	22.26
19.92	4.46	5.65
20.40	4.35	15.37
21.39	4.15	25.90
21.66	4.10	19.03
23.38	3.81	26.50
23.67	3.76	7.85
24.91	3.58	9.49
25.41	3.50	43.22
27.32	3.26	13.04
28.01	3.19	4.24
29.17	3.06	11.55
31.35	2.85	4.60
34.08	2.63	11.15

对其它方法得到的固体分别进行了XRPD测试，测试谱图均与图4基本一致，表明所得固体为式(1)化合物的B型晶型。

实施例5：式(1)化合物的C型晶型的制备

方法：称取式(1)化合物15毫克，加入0.25毫升四氢呋喃和0.25毫升正庚烷，得到的浑浊液置于50°C下搅拌2小时后，过滤取上清液。将所得上清液以0.1°C/分钟从50°C降温至5°C后并在5°C保持恒温。收集析出的固体，于50° C鼓风干燥4h。

对上述方法得到的固体进行XRPD测试，谱图如图7所示，在衍射角 $2\theta = 7.73、12.51、13.13、13.65、14.76、15.21、17.13、18.39、20.08、20.98、21.74、23.22、24.13$ 度处有特征峰， 2θ 误差范围为 ± 0.2 度。其x-射线粉末衍射数据如表3所示。

TGA(图8)和DSC(图9)结果显示样品加热至 $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时有12.1%的失重，且在 94.9°C 和 234.8°C (峰值)有2个吸热峰，式(1)化合物的C型晶型为THF溶剂合物。

表3：式(1)化合物的C型晶型的XRPD图谱详情

位置[$2\theta(^{\circ})$]	d 间距 [Å]	相对强度[%]
7.73	11.43	100.00
10.61	8.34	7.14
12.51	7.08	24.74
13.13	6.74	40.04
13.65	6.49	47.88
14.76	6.00	29.00
15.21	5.83	28.24
17.13	5.18	47.51
18.39	4.82	21.94
20.08	4.42	52.03
20.98	4.23	46.41
21.74	4.09	70.10
22.72	3.91	16.41
23.22	3.83	30.03
24.13	3.69	24.24
25.27	3.52	8.23
25.57	3.48	12.66
26.55	3.36	12.88
29.08	3.07	5.05
31.19	2.87	11.46

实施例6：式(1)化合物的D型晶型的制备

方法：称取式(1)化合物15毫克，加入0.05毫升N-甲基吡咯烷酮和0.45毫升水，得到的浑浊液置于 50°C 下搅拌3天后，离心收集固体，并于 50°C 鼓风干燥4h。

对上述方法得到的固体进行XRPD测试，谱图如图10所示，在衍射角 $2\theta = 7.94、15.09、15.50、19.63、22.16、23.56、25.86、28.03$ 度处有特征峰， 2θ 误差范围为 ± 0.2 度。其x-射线粉末衍射数据如表4所示。

TGA(图11)和DSC (图12) 结果显示样品加热至 $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时有7.5%的失重，且在 140.4°C 和 232.4°C (峰值)有2个吸热峰，式(1)化合物的D型晶型为N-甲基吡咯烷酮溶剂合物。

表4：式(1)化合物的D型晶型的XRPD图谱详情

位置[$2\theta(^{\circ})$]	d 间距 [Å]	相对强度[%]
7.94	11.13	100.00
10.37	8.53	3.59
12.44	7.11	5.58
13.06	6.78	9.84
13.63	6.50	2.97
15.09	5.87	29.92
15.50	5.72	17.90
17.45	5.08	7.18
19.23	4.62	9.53
19.63	4.52	10.37
20.88	4.25	7.33
22.16	4.01	46.64
23.56	3.78	19.29
23.96	3.71	9.93
25.86	3.45	13.02

28.03	3.18	21.48
30.75	2.91	2.46

实施例7：式(1)化合物的E型晶型的制备

方法：称取式(1)化合物15毫克，加入0.5毫升N,N-二甲基乙酰胺溶解，将装有此溶液的3mL小瓶敞口置于装有4mL水的20mL小瓶中，密封20mL小瓶并于室温下静置7天，得到14.3毫克白色固体，收率95.2%，HPLC纯度99.2%

对上述方法得到的固体进行XRPD测试，谱图如图13所示，在衍射角 $2\theta = 4.44$ 、5.87、8.01、8.78、17.56、19.64、21.95、22.25、26.33、28.15、29.07、30.86度处有特征峰， 2θ 误差范围为 ± 0.2 度。其x-射线粉末衍射数据如表5所示。

表5：式(1)化合物的E型晶型的XRPD图谱详情

位置[$2\theta(^{\circ})$]	d 间距 [Å]	相对强度[%]
4.44	19.90	9.67
5.87	15.06	7.32
8.01	11.03	40.52
8.78	10.08	100.00
17.56	5.05	10.44
19.64	4.52	10.13
21.95	4.05	30.07
22.25	4.00	10.80
26.33	3.39	20.19
28.15	3.17	8.35
29.07	3.07	7.12
30.86	2.90	9.45

实施例8：式(1)化合物的F型晶型的制备

方法1：称取式(1)化合物33克，加入40毫升甲醇，在0-10°C搅拌3h后过滤。固体在50°C鼓风干燥8h，得31.88克白色固体，收率96.6%，HPLC纯度99.4%。

方法2：称取式(1)化合物33克，加入40毫升乙醇，在0-10°C搅拌3h后过滤。固体在50°C鼓风干燥8h，得30.76克白色固体，收率93.2%，HPLC纯度99.5%。

方法3：称取式(1)化合物33克，加入40毫升乙酸乙酯，在0-10°C搅拌3h后过滤。固体在50°C鼓风干燥8h，得31.24克白色固体，收率94.7%，HPLC纯度99.5%。

对方法1所得固体进行XRPD测试，谱图如图14所示，在衍射角 $2\theta = 5.77$ 、8.69、11.61、11.98、13.84、14.30、17.48、18.33、18.95、19.47、22.84度处有特征峰， 2θ 误差范围为 ± 0.2 度。其x-射线粉末衍射数据如表6所示。

TGA(图15)和DSC(图16)结果显示样品加热至150°C 时有1.2%的失重，且在234.5°C(峰值)有1个吸热峰，式(1)化合物的F型晶型为无水晶型。

表6：式(1)化合物的F型晶型的XRPD图谱详情

位置[$2\theta(^{\circ})$]	d 间距 [Å]	相对强度[%]
5.77	15.32	41.05
8.69	10.18	26.61
11.61	7.62	33.54
11.98	7.39	8.38
13.84	6.40	8.10
14.30	6.19	8.45
15.37	5.76	3.55
16.14	5.49	4.14
16.64	5.33	4.41
17.48	5.07	35.95

18.33	4.84	7.10
18.95	4.68	8.63
19.47	4.56	17.70
20.22	4.39	2.89
20.69	4.29	5.94
21.16	4.20	3.49
21.47	4.14	6.97
21.64	4.11	5.41
22.84	3.89	100.00
24.06	3.70	4.29
25.31	3.52	4.35

对其它方法得到的固体分别进行了XRPD测试，测试谱图均与图14基本一致，表明所得固体为式(1)化合物的F型晶型。

可通过如下方法制备式(1)化合物的F型晶型的单晶：将式(1)化合物溶解于甲醇中，过滤，滤液在室温下缓慢挥发甲醇，析出晶体，过滤收集所得晶体并于室温晾干，制得。

对所得单晶进行单晶X-射线衍射数据收集并解析其单晶结构。式(1)化合物的单晶结构数据参见表7。单晶结构解析确定了式(1)化合物手性中心的绝对构型。如图17示，根据Cahn-Ingold-Prelog的R和S顺序规则，C₁₅的手性是R，C₁₆的手性是S。

表 7：式(1)化合物的 F 型晶型的单晶结构数据

Empirical formula实验式	C ₂₉ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₇ S
Formula weight分子量	597.58
Temperature温度	100K
Wavelength波长	Mo K α 辐射, λ = 0.71073 Å
Crystal system, space group晶体系统, 空间群	斜方晶系, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions晶胞参数	$a = 11.7243$ (3) Å, $b = 19.5693$ (6) Å, $c = 23.3801$ (7) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Volume体积	5364.2 (3) Å ³
Z, Calculated density单位晶胞所含分子数, 计算密度	8, 1.480g/cm ³
Absorption coefficient吸收系数	0.189 mm ⁻¹
F(000)	2480
Crystal size晶体尺寸	0.19 × 0.12 × 0.08 mm

实施例9：晶型固态稳定性评估

将式(1)化合物的F型晶型样品分别在60°C放置30天，25°C/92.5%RH放置30天，以及接受光照考察15天。通过XRPD 和HPLC 检测样品的物理和化学稳定性。结果表明在各稳定性测试条件下，式(1)化合物的F型晶型样品均未发生晶型转变和HPLC纯度降低，表明其在测试条件下具有良好的物理化学稳定性（表8）。

表8：式(1)化合物的F型晶型的固态稳定性

条件	纯度（面积%）	纯度/起始（%）	晶型变化	外观性状
起始	98.6	-	否	白色粉末
60°C/30天	98.7	100.1	否	白色粉末
25°C/92.5%RH/30天	99.0	100.4	否	白色粉末
光照*/15天	98.5	99.9	否	白色粉末

*白光：4500Lux，紫外光：90μw/cm²

实施例10：晶型引湿性评估

通过25 °C下的动态水分吸附试验(DVS)测量了式(1)化合物的F型晶型样品的引湿性，结果显示在25 °C/80%RH条件下样品的吸湿增重为0.10%(图18)，表明样品几乎无引湿性。同时，XRPD结果显示式(1)化合物的F型晶型在DVS测试前后晶型未发生转变。

对其他晶型的稳定性和引湿性也进行了研究，结果表明，它们均符合药用要求，其中以式(1)化合物的F晶型最为稳定，引湿性最好。

实施例11：式(1)化合物的晶型F的放大生产

2L三口瓶中，往1215mL的N,N-二甲基乙酰胺中加入243.31g的式(2)化合物、89.90g氯甲基碳酸二甲酯，133.20g碳酸钾以及79.19g碘化钾，加热至45~55℃反应5h。HPLC监控反应完全。趁热过滤，固体用1215mL的N,N-二甲基乙酰胺漂洗，滤液合并，冷却并保持在0~10℃。然后滴入240mL的1N盐酸溶液调节pH至1~2，再滴加4860mL水，搅拌0.5h后过滤，滤饼用1L水漂洗，抽滤至干，得式(1)化合物粗品。该粗品用3600mL二氯甲烷溶解，分出水层，水层用480mL二氯甲烷萃取，有机层合并，用1200mL水洗涤，40~50℃减压浓缩干，加入1215mL丙酮及500mL甲醇，加热至50~60℃呈回流，补加480mL丙酮后溶清，40~50℃减压浓缩干，加入730mL甲醇，加热至50~60℃搅拌1h，后降温至0~10℃析晶1h，过滤，滤饼用310mL冷甲醇漂洗，50℃鼓风干燥8h得237.18g式(1)化合物。经XRPD检测为F晶型，谱图如图19所示，在衍射角 $2\theta = 5.77 \pm 0.2$ 、 8.69 ± 0.2 、 11.61 ± 0.2 、 11.98 ± 0.2 、 13.84 ± 0.2 、 14.30 ± 0.2 、 17.48 ± 0.2 、 18.33 ± 0.2 、 18.95 ± 0.2 、 19.47 ± 0.2 、 22.84 ± 0.2 度处有特征峰，表明所制备的式(1)化合物为F晶型。衍射峰的相对强度如表9所示。

表9：放大生产所得F型晶型的XRPD图谱详情

位置[2θ(°)]	d 间距 [Å]	相对强度[%]
5.83	15.16	60.14
8.75	10.11	100.00
11.70	7.57	68.81
12.03	7.36	27.35
13.88	6.38	29.27
14.31	6.19	22.08
15.45	5.74	11.60
16.20	5.47	34.26
16.71	5.31	19.89
17.54	5.06	44.66
18.00	4.93	10.00
18.43	4.81	81.67
19.03	4.66	50.91
19.56	4.54	18.75
20.74	4.28	34.86
21.70	4.10	29.17
22.89	3.88	59.88
23.18	3.84	11.84
24.14	3.69	33.36
25.38	3.51	12.78
27.69	3.22	25.96
28.81	3.10	14.44

另外，取 224.90g 上述式(1)化合物经气流粉碎（进料压力 0.4~0.5MPa，粉碎压力 0.18~0.22MPa）后得到 212.00g 样品，粒径为 D90≤10um。粉碎后的样品经 XRPD 检测，如图 20 所示，X 射线衍射数据见表 10。结果表明晶型在粉碎前后未发生变化，表明粉碎过程不会对 F 晶型发生影响，晶型 F 具有良好的机械稳定性。

表10：粉碎后的XRPD图谱详情

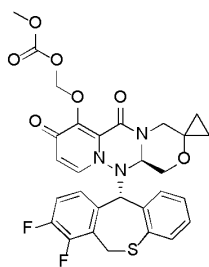
位置[2θ(°)]	d 间距 [Å]	相对强度[%]
5.84	15.14	25.37

8.75	10.11	100.00
11.70	7.56	30.63
12.03	7.36	14.15
13.90	6.37	30.36
14.28	6.20	13.17
15.47	5.73	9.20
15.92	5.57	16.53
16.19	5.48	27.80
16.73	5.30	16.21
17.52	5.06	14.00
17.94	4.94	9.48
18.43	4.81	27.35
19.04	4.66	40.97
19.55	4.54	12.76
20.67	4.30	19.44
21.70	4.09	26.34
22.89	3.89	31.87
23.19	3.84	12.56
24.13	3.69	20.40
25.39	3.51	8.15
25.73	3.46	9.24
27.70	3.22	15.63
28.80	3.10	11.19

以上实施例的说明只是用于帮助理解本申请的方法及其核心思想。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本申请原理的前提下,还可以对本申请进行若干改进和修饰,这些改进和修饰也落入本申请权利要求的保护范围内。

权利要求书

1. 一种式(1)化合物或其溶剂合物的结晶：



(1)。

2. 如权利要求1所述的结晶，其特征在于，所述结晶为式(1)化合物的A型晶型，其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $3.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.74^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.91^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
3. 如权利要求2所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的A型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $13.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.35^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $30.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。
4. 如权利要求2或3所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的A型晶型以热重分析法测定的图谱中显示在被加热至 $150 \pm 2^\circ\text{C}$ 时失重 $1.8 \pm 0.2\%$ ；和/或，所述式(1)化合物的A型晶型以差示扫描量热法测定的图谱中显示有一个吸热峰，显示A型晶型的熔点起始温度为 $230.5 \pm 2^\circ\text{C}$ 。
5. 如权利要求2或3所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的A型晶型为无水晶型。
6. 如权利要求1所述的结晶，其特征在于，所述结晶为式(1)化合物的B型晶型，其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $8.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.27^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $25.41^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
7. 如权利要求6所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的B型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $10.75^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.87^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或两处具有特征峰。
8. 如权利要求6或7所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的B型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $18.21^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.78^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.26^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.60^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.40^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.39^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.66^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.38^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $34.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。
9. 如权利要求6或7所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的B型晶型以热重分析法测定的图谱中显示在被加热到 $150 \pm 2^\circ\text{C}$ 时失重 $2.2 \pm 0.2\%$ ；和/或，所述式(1)化合物的B型晶型以差示扫描量热法测定的图谱中显示有两个吸热峰，两个吸热峰的起始温度分别为 $208.5 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $233.8 \pm 2^\circ\text{C}$ 。
10. 如权利要求6或7所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的B型晶型为无水晶型。
11. 如权利要求1所述的结晶，其特征在于，所述结晶为式(1)化合物的C型晶型，其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $7.73^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.13^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.74^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
12. 如权利要求11所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的C型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $13.13^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.65^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.98^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $23.22^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。
13. 如权利要求11或12所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的C型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $12.51^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.76^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.21^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.39^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.13^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。
14. 如权利要求11或12所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的C型晶型以热重分析法测定的图谱中显示在被加热到 $150 \pm 2^\circ\text{C}$ 时失重 $12.05 \pm 0.2\%$ ；和/或，所述式(1)化合物的C型晶型以差示扫描量热法测定的图谱中显示有两个吸热峰，两个吸热峰的起始温度分别为 $86.8 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $233.9 \pm 2^\circ\text{C}$ 。
15. 如权利要求11或12所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的C型晶型为式(1)化合物的四氢呋喃溶剂合物。
16. 如权利要求1所述的结晶，其特征在于，所述结晶为式(1)化合物的D型晶型，其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $7.94^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.16^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.03^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
17. 如权利要求16所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的D型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $15.09^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.63^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $25.86^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。
18. 如权利要求16或17所述的结晶，其特征在于，所述式(1)化合物的D型晶型以热重分析法测定的图谱中显示在被加热到 $150 \pm 2^\circ\text{C}$ 时失重 $7.5 \pm 0.2\%$ ；和/或，所述式(1)化合物的D型晶型以差示扫描量热法测定的图谱中显示有两个吸热峰，两个吸热峰的起始温度分别为 $113.2 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $230.6 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

19. 如权利要求16或17所述的结晶, 其特征在于, 所述式(1)化合物的D型晶型为式(1)化合物的N-甲基吡咯烷酮溶剂合物。
20. 如权利要求1所述的结晶, 其特征在于, 所述结晶为式(1)化合物的E型晶型, 其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $8.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.78^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.33^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
21. 如权利要求20所述的结晶, 其特征在于, 所述式(1)化合物的E型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $4.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.95^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。
22. 如权利要求20或21所述的结晶, 其特征在于, 所述式(1)化合物的E型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $5.87^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.15^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.07^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.86^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。
23. 如权利要求1所述的结晶, 其特征在于, 所述结晶为式(1)化合物的F型晶型, 其X-射线粉末衍射图在 2θ 角为 $5.77^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。
24. 如权利要求23所述的结晶, 其特征在于, 所述式(1)化合物的F型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $11.61^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或两处具有特征峰。
25. 如权利要求23或24所述的结晶, 其特征在于, 所述式(1)化合物的F型晶型的X-射线粉末衍射图还在 2θ 角为 $11.98^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.30^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.33^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.95^\circ \pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。
26. 如权利要求23或24所述的结晶, 其特征在于, 所述式(1)化合物的F型晶型以热重分析法测定的图谱中显示在被加热到 $150 \pm 2^\circ\text{C}$ 时失重 $1.16 \pm 0.2\%$; 和/或, 所述式(1)化合物的F型晶型以差示扫描量热法测定的图谱中显示有一个吸热峰, 吸热峰的起始温度为 $231.1 \pm 2^\circ\text{C}$ 。
27. 如权利要求23或24所述的结晶, 其特征在于, 所述式(1)化合物的F型晶型为无水晶型。
28. 根据权利要求1或23所述的结晶, 其特征在于, 所述结晶为单晶形式, 所述单晶属于斜方晶系, 空间群 $P2_12_12_1$, 单位晶胞参数为: $a = 11.7 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $b = 19.6 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $c = 23.4 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ \pm 0.2^\circ$, $\beta = 90^\circ \pm 0.2^\circ$, $\gamma = 90^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
29. 根据权利要求28所述的结晶, 其特征在于, 所述单位晶胞参数为: $a = 11.65\text{-}11.75 \text{ \AA}$, $b = 19.50\text{-}19.60 \text{ \AA}$, $c = 23.33\text{-}23.43 \text{ \AA}$, $\alpha = 89.9\text{-}90.1^\circ$, $\beta = 89.9\text{-}90.1^\circ$, $\gamma = 89.9\text{-}90.1^\circ$ 。
30. 根据权利要求28或29所述的结晶, 其特征在于, 所述单晶的制备方法包括: 将式(1)化合物溶解于醇类溶剂中, 过滤, 滤液在室温下挥发溶剂, 析出晶体, 过滤收集所得晶体并于室温晾干, 制得。
31. 一种权利要求1-5中任一项权利要求所述的结晶的制备方法, 其特征在于, 所述方法包括:
- 1) 将式(1)化合物加入到酯类溶剂、醇类溶剂和酮类溶剂中的一种或多种的混合体系中溶解, 再与烃类溶剂混合, 结晶, 过滤, 干燥, 得到式(1)化合物的A型晶型; 或
 - 2) 将式(1)化合物加入到酮类溶剂中, 室温挥发, 得固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的A型晶型; 或
 - 3) 将式(1)化合物加入到醚类溶剂中, 室温下搅拌, 过滤得固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的A型晶型; 或
 - 4) 将式(1)化合物加入到水中, 在 $45\text{-}55^\circ\text{C}$ 下搅拌, 过滤得固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的A型晶型; 或
 - 5) 将式(1)化合物加入烃类溶剂和醚类溶剂的混合溶剂中, 在设定温度下搅拌 $1\sim 3\text{h}$, 然后以 $0.1 \pm 0.05^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率进行升温或降温, 使体系的温度在所述设定温度至 5°C 之间循环多次, 最终置于 $3\text{-}7^\circ\text{C}$ 下搅拌, 过滤得到固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的A型晶型, 所述设定温度为 $45\text{-}55^\circ\text{C}$ 。
32. 一种权利要求1、6-10中任一项权利要求所述的结晶的制备方法, 其特征在于, 所述方法包括:
- 1) 将式(1)化合物加入到醇类溶剂或酮类溶剂或其混合体系中溶解, 再与水混合, 结晶, 过滤得固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的B型晶型; 或
 - 2) 将式(1)化合物加入到卤代烃类溶剂中, 室温挥发, 得固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的B型晶型; 或
 - 3) 将式(1)化合物加入到烃类溶剂中溶解, 室温下搅拌, 过滤得固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的B型晶型; 或
 - 4) 将式(1)化合物加入到2-甲基四氢呋喃中, 置于第一设定温度下搅拌, 过滤取上清液, 将所得上清液以 $0.1 \pm 0.05^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率从所述第一设定温度降温至第二设定温度后并在第二设定温度保持恒温, 收集析出的

固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的B型晶型, 所述第一设定温度为45~55℃, 所述第二设定温度为0~10℃。

33. 一种权利要求1、11-15中任一项权利要求所述的结晶的制备方法, 其特征在于, 所述方法包括: 将式(1)化合物加入到四氢呋喃和烃类溶剂的混合体系中形成浑浊液, 在第一设定温度下搅拌, 过滤取上清液, 将所得上清液以0.1±0.05℃/min的速率从第一设定温度降温至第二设定温度后并在第二设定温度保持恒温, 收集析出的固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的C型晶型, 所述第一设定温度为45~55℃, 所述第二设定温度为0~10℃。
34. 一种权利要求1、16-19中任一项权利要求所述的结晶的制备方法, 其特征在于, 所述方法包括: 将式(1)化合物加入到N-甲基吡咯烷酮和水的混合体系中形成浑浊液, 将所得浑浊液置于45-55℃下搅拌, 过滤得固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的D型晶型。
35. 一种权利要求1、20-22中任一项权利要求所述的结晶的制备方法, 其特征在于, 所述方法包括: 将式(1)化合物溶解在N,N-二甲基乙酰胺中, 在水或醇类溶剂的氛围中通过气液扩散得到固体, 过滤得式(1)化合物的E型晶型。
36. 一种权利要求1、23-27中任一项权利要求所述的结晶的制备方法, 其特征在于, 所述方法包括: 将式(1)化合物加入到酯类溶剂、醇类溶剂或其混合体系中形成浑浊液, 在0-10℃搅拌, 过滤得固体, 对所得固体进行干燥, 得到式(1)化合物的F型晶型。
37. 根据权利要求36所述的制备方法, 其特征在于, 所述酯类溶剂为乙酸乙酯; 和/或, 所述醇类溶剂为甲醇和/或乙醇; 和/或, 所述搅拌的时间为2-4h。
38. 根据权利要求36或37所述的制备的方法, 其特征在于: 在将所述浑浊液置于0-10℃进行搅拌之前, 先将浑浊液加热至30-60℃, 并在该温度下搅拌5分钟以上。
39. 一种药物组合物, 其含有如权利要求1-30中任一项权利要求所述的结晶及药学上可接受的载体。
40. 权利要求1-30中任一项权利要求所述的结晶在用于制备抗流感病毒药物中的应用。