

高效力糖皮质激素多晶型及其制备方法和用途

技术领域

5 本发明涉及医药化学领域，具体地涉及高效力糖皮质激素多晶型及其制备和用途。

背景技术

10 目前炎症和自身免疫性疾病，诸如哮喘、关节炎、狼疮和克罗恩病严重威胁人类健康，降低人类的生存质量。糖皮质激素，诸如泼尼松、地塞米松 (DEX) 和布地奈德等是高效的抗炎药物，它们被广泛用于治疗炎症和自身免疫性疾病。这些药物通过与糖皮质激素受体(GR)(一种核受体超家族的配体激活的转录因子)结合而发挥其生理作用。在没有糖皮质激素的情况下，GR存在于细胞质中并且与伴侣蛋白诸如hsp90和hsp70结合。激素的结合导致GR的构象变化，导致其易位至细胞核，在细胞核中它发挥其转录控制活性，即激活(转录激活)或抑制(转录抑制)。在转录激活中，GR二聚化、直接结合特定的糖皮质激素反应元件，然后募集共激活因子以激活转录。在转录抑制中，通用模型如下：GR结合其他转录因子(例如，NF-KB、AP-1)以通过蛋白质-蛋白质相互作用间接拴系其结合位点。在靶标启动子附近被拴系时，GR抑制下游基因表达。通常认为转录抑制不需要GR二聚化。

20 转录抑制是糖皮质激素充当抗炎药物的主要机制。GR与NF-KB/AP-1启动子的拴系导致主要下游促炎因子的转录抑制，这些下游促炎因子包括促炎细胞因子(例如，TNF-a、IL-113和IL-6)、趋化因子(例如，CCL2、CCL19)、以及与炎症发作相关的配体(例如，COX2、MMP13和磷脂酰A2)。由于其快速作用和可持续的效应，糖皮质激素仍然是治疗炎性疾病的首选。然而，长期使用糖皮质激素，尤其是高剂量，具有许多不良后果，包括糖尿病/葡萄糖耐受不良、高血压、肥胖和骨质疏松症。这些后果中的大部分归因于GR的转录激活。例如，糖皮质激素诱导编码肝脏中葡萄糖生成途径的限速酶、葡萄糖-6-磷酸酯和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的基因，从而增加葡萄糖的从头合成并且最终导致体重增加或糖尿病。糖皮质激素还诱导骨发育的关键调节基因Dickkopf-1(DKK1)，其上调导致骨质疏松症和骨质流失。通常观察到糖皮质激素的许多副作用与糖皮质激素的高剂量使用相关。例如，观察到使用泼尼松的“阈值模式”：以每天7.5mg，它会引起青光眼、抑郁症和高血压。这些副作用是由GR转录激活以及其他受体(诸如盐皮质激素受体(MR))的非靶标激活引起的，其激活会引起高血压。

35 此外，对糖皮质激素疗法的不敏感性和抗性的发展是治疗常见炎性疾病诸如慢

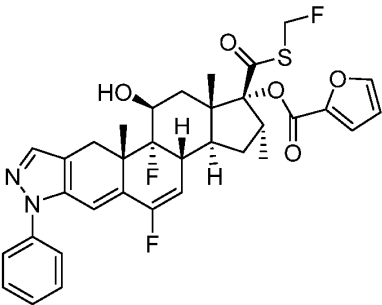
性阻塞性肺病、类风湿性关节炎和炎性肠病的主要问题。糖皮质激素抵抗对于白细胞癌症、尤其是儿童急性白血病也是未解问题，目前已经鉴定或提出了若干种糖皮质激素抗性机制，包括激酶途径的改变、辅因子的变化、和受体的缺失或突变。而一个常见的观察结果是在糖皮质激素抵抗患者中配体对受体的亲和力降低，使用高
5 效力糖皮质激素治疗的此类患者已显示出改善，但效果逐渐降低。

因此，本领域亟需开发更高效力、高选择性糖皮质激素以减少不想要的副作用和提高治疗效果。

发明内容

10 本发明旨在提供一种更高效力和高选择性糖皮质激素以减少不想要的副作用提高治疗效，具体地涉及高效力糖皮质激素多晶型及其制备方法和用途。

在本发明的第一方面，提供了一种式 (I)所示化合物的多晶型物，所述多晶型物的晶型选自下组：晶型 K、晶型 A、晶型 C、晶型 E、晶型 F、晶型 I、或晶型 L，



(I) ,

所述多晶型物为（1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS）-5, 10b-二氟-1-（（（氟甲基）硫基）羰基）-11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1, 2-F]吡啶-1-基呋喃-2-羧酸酯的晶型。
20

在另一优选例中，所述的晶型K的XRPD图谱包含3个或3个以上（如4、5、或6个）具有选自下组的2θ的衍射峰：7.148±0.20°，9.336±0.20°，9.955±0.20°，11.239±0.20°，12.769±0.20°，13.826±0.20°，14.315±0.20°，15.581±0.20°，15.960±0.20°，16.748±0.20°，17.864±0.20°，20.050±0.20°，21.198±0.20°，
25 22.587±0.20°，22.909±0.20°，23.725±0.20°，24.383±0.20°，26.611±0.20°，27.920±0.20°。

在另一优选例中，所述的晶型K的XRPD图谱具有选自下组的2θ的衍射峰：7.148±0.20°，9.336±0.20°，9.955±0.20°，11.239±0.20°，12.769±0.20°，13.826±0.20°，14.315±0.20°，15.581±0.20°，15.960±0.20°，16.748±0.20°，

17.864 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 20.050 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 21.198 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 22.587 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 22.909 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 23.725 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 24.383 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 26.611 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 27.920 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

在另一优选例中,所述晶型 K 还具有选自下组的 2 θ 的衍射峰: 7.750 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 11.639 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 25.100 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 29.369 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 30.269 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 36.306 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 5 36.978 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

在另一优选例中,所述晶型 K 还具有选自下组的一个或者多个特征:

- 1) 所述晶型 K 的 XRPD 图谱基本如图 5 所表征;
- 2) 所述晶型 K 的 DSC 图谱基本如图 6 所表征;
- 3) 所述晶型 K 的 DSC 图谱在 286.4 $^{\circ}$ C-290.4 $^{\circ}$ C 范围内具有吸热峰;
- 10 4) 所述晶型 K 为无水合物。

在另一优选例中,所述晶型 K 的制备方法包括: a) 将起始物料在 MeOH 中室温悬浮搅拌; b) 抽滤分离固体后,得到目标晶型 K。

在另一优选例中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱包含 3 个或 3 个以上(如 4、5、或 6 个)选自下组的 2 θ 的衍射峰: 5.636 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 8.210 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 11.248 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 15 13.049 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 16.898 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 17.722 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

在另一优选例中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有选自下组的 2 θ 的衍射峰: 5.636 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 8.210 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 11.248 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 13.049 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 16.898 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 17.722 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

在另一优选例中,所述晶型 A 的 XRPD 图谱具有选自下组的 2 θ 的衍射峰: 20 8.684 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 14.791 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 15.592 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 17.872 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 18.721 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 21.127 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 22.543 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 24.687 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 25.757 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

在另一优选例中,所述晶型 A 还具有选自下组的一个或者多个特征:

- 1) 所述晶型 A 的 XRPD 图谱基本如图 1 所表征;
- 2) 所述晶型 A 的 DSC 图谱基本如图 2 所表征;
- 25 3) 所述晶型 A 的 DSC 图谱在 211.5 $^{\circ}$ C-215.5 $^{\circ}$ C 和 269.6 $^{\circ}$ C-273.6 $^{\circ}$ C 范围内具有吸热峰。

在另一优选例中,所述晶型 A 的制备方法包括: a) 将起始物料在 MeOH 中 5 $^{\circ}$ C 悬浮搅拌; b) 抽滤分离固体后,得到目标晶型 A。

在另一优选例中,所述晶型 C 的 XRPD 图谱包含 3 个或 3 个以上(如 4、5、或 30 6 个)选自下组的 2 θ 的衍射峰: 6.463 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 7.402 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 8.988 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 12.000 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 12.898 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 13.088 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 13.611 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 14.328 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 16.233 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 17.205 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 19.794 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 21.032 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

在另一优选例中,所述晶型 C 的 XRPD 图谱包含选自下组的 2 θ 的衍射峰: 6.463 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 7.402 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 8.988 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 12.000 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 12.898 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 35 13.088 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 13.611 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 14.328 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 16.233 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 17.205 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$,

19.794 $\pm$ 0.20°, 21.032 $\pm$ 0.20°。

在另一优选例中，所述晶型 C 的 XRPD 图谱具有选自下组的 2 θ 的衍射峰：
10.812 $\pm$ 0.20°, 23.376 $\pm$ 0.20°, 24.173 $\pm$ 0.20°, 24.815 $\pm$ 0.20°, 26.038 $\pm$ 0.20°, 29.921 $\pm$ 0.20°。

5 在另一优选例中，所述晶型 C 还具有选自下组的一个或者多个特征：

1) 所述晶型 C 的 XRPD 图谱基本如图 3 所表征；

2) 所述晶型 C 的 DSC 图谱基本如图 4 所表征；

3) 所述晶型 C 的 DSC 图谱在 254.2°C-258.2°C 范围内具有吸热峰。

在另一优选例中，所述晶型 C 的制备方法包括：a) 将起始物料在
10 EtOAc/n-Heptane (1:3, v/v) 中室温悬浮搅拌；b) 抽滤分离固体后，得到目标晶型 C。

在另一优选例中，所述的晶型 E 的 XRPD 图谱包含 3 个或 3 个以上（如 4、5、或 6 个）选自下组的 2 θ 的衍射峰：4.773 $\pm$ 0.20°, 7.773 $\pm$ 0.20°, 13.086 $\pm$ 0.20°, 21.528 $\pm$ 0.20°。

15 在另一优选例中，所述的晶型 E 包含选自下组的 2 θ 的衍射峰：4.773 $\pm$ 0.20°, 7.773 $\pm$ 0.20°, 13.086 $\pm$ 0.20°, 21.528 $\pm$ 0.20°。

在另一优选例中，所述的晶型 E 还包含选自下组的 2 θ 的衍射峰：16.844 $\pm$ 0.20°, 18.108 $\pm$ 0.20°。

在另一优选例中，所述晶型 E 还具有选自下组的一个或者多个特征：

20 1) 所述晶型 E 的 XRPD 图谱基本如图 7 所表征；

2) 所述晶型 E 的 DSC 图谱基本如图 8 所表征；

3) 所述晶型 E 的 DSC 图谱在 67.2°C-71.2°C、114.5°C-118.5°C、156.3°C-160.3°C 和 259.5°C-263.5°C 范围内具有吸热峰。

在另一优选例中，所述 E 的制备方法包括：a) 将起始物料在 IPA 中 5°C 悬浮
25 搅拌；b) 抽滤分离固体后，得到目标晶型 E。

在另一优选例中，所述晶型 F 的 XRPD 图谱包含 3 个或 3 个以上（如 4、5、或 6 个）选自下组的 2 θ 的衍射峰：12.132 $\pm$ 0.20°, 12.389 $\pm$ 0.20°, 12.809 $\pm$ 0.20°, 15.086 $\pm$ 0.20°, 17.853 $\pm$ 0.20°, 18.413 $\pm$ 0.20°, 18.627 $\pm$ 0.20°, 22.262 $\pm$ 0.20°, 24.325 $\pm$ 0.20°, 25.191 $\pm$ 0.20°。

30 在另一优选例中，所述的晶型 F 包含有选自下组的 2 θ 衍射峰：12.132 $\pm$ 0.20°, 12.389 $\pm$ 0.20°, 12.809 $\pm$ 0.20°, 15.086 $\pm$ 0.20°, 17.853 $\pm$ 0.20°, 18.413 $\pm$ 0.20°, 18.627 $\pm$ 0.20°, 22.262 $\pm$ 0.20°, 24.325 $\pm$ 0.20°, 25.191 $\pm$ 0.20°。

在另一优选例中，所述晶型 F 的 XRPD 图谱还包含有选自下组的 2 θ 衍射峰：
6.310 $\pm$ 0.20°, 13.849 $\pm$ 0.20°, 16.717 $\pm$ 0.20°, 17.088 $\pm$ 0.20°, 19.179 $\pm$ 0.20°, 35

19.493 $\pm$ 0.20°, 20.259 $\pm$ 0.20°, 23.851 $\pm$ 0.20°, 26.158 $\pm$ 0.20°, 28.159 $\pm$ 0.20°，

28.556 ± 0.20°, 34.014 ± 0.20°。

在另一优选例中, 所述晶型F还具有选自下组的一个或者多个特征:

- 1) 所述晶型F的XRPD图谱基本如图9所表征;
- 2) 所述晶型F的DSC图谱基本如图10所表征;
- 5 3) 所述晶型F的DSC图谱在103.3℃-107.3℃和257.9℃-261.9℃范围内具有吸热峰。

在另一优选例中, 所述F的制备方法包括: a) 将起始物料在DMF/H₂O (2:1, v/v) 中室温悬浮搅拌; b) 抽滤分离固体后, 得到目标晶型F。

- 10 在另一优选例中, 所述晶型I的XRPD图谱包含3个或3个以上(如4、5、或6个)选自下组的2θ衍射峰: 5.120±0.20°, 6.627±0.20°, 12.714±0.20°, 15.388±0.20°, 18.439±0.20°, 18.978±0.20°, 25.496±0.20°。

在另一优选例中, 所述晶型I的XRPD图谱还具有选自下组的2θ衍射峰: 5.120±0.20°, 6.627±0.20°, 12.714±0.20°, 15.388±0.20°, 18.439±0.20°, 18.978±0.20°, 25.496±0.20°。

- 15 在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型I, 其中, 该晶型I的XRPD图谱至少包含选自下组的2θ衍射峰: 5.120 ± 0.20°, 6.627 ± 0.20°, 12.714 ± 0.20°, 18.439 ± 0.20°, 18.978 ± 0.20°。

在另一优选例中, 所述晶型I的XRPD图谱还具有选自下组的2θ衍射峰: 13.197 ± 0.20°, 14.183 ± 0.20°, 19.535 ± 0.20°, 22.701 ± 0.20°, 34.482 ± 0.20°。

- 20 在另一优选例中, 所述晶型I还具有选自下组的一个或者多个特征:

- 1) 所述晶型I的XRPD图谱基本如图11所表征;
- 2) 所述晶型I的DSC图谱基本如图12所表征;
- 3) 所述晶型I的DSC图谱在108.4℃-112.4℃范围内具有吸热峰。

- 25 在另一优选例中, 所述I的制备方法包括: a) 将起始物料溶解在DMF/1-Butanol (1:1, v/v) 中缓慢降温; b) 抽滤分离固体后, 得到目标晶型I。

在另一优选例中, 所述晶型L的XRPD图谱包含3个或3个以上(如4、5、或6个)具有选自下组的2θ衍射峰: 6.586±0.20°, 8.336±0.20°, 12.065±0.20°, 12.568±0.20°, 13.569±0.20°, 14.503±0.20°, 15.950±0.20°, 17.259±0.20°, 18.918±0.20°, 23.483±0.20°。

- 30 在另一优选例中, 所述晶型L的XRPD图谱包含选自下组的2θ衍射峰: 6.586±0.20°, 8.336±0.20°, 12.065±0.20°, 12.568±0.20°, 13.569±0.20°, 14.503±0.20°, 15.950±0.20°, 17.259±0.20°, 18.918±0.20°, 23.483±0.20°。

- 35 在另一优选例中, 所述晶型L的XRPD图谱还具有选自下组的2θ衍射峰: 5.867 ± 0.20°, 9.324 ± 0.20°, 10.609 ± 0.20°, 13.115 ± 0.20°, 17.783 ± 0.20°, 18.545 ± 0.20°, 19.713 ± 0.20°, 20.940 ± 0.20°, 21.336 ± 0.20°, 22.348 ± 0.20°, 28.165

± 0.20°, 31.875 ± 0.20°。

在另一优选例中，所述晶型L还具有选自下组的一个或者多个特征：

- 1) 所述晶型L的XRPD图谱基本如图13所表征；
- 2) 所述晶型L的DSC图谱基本如图14所表征；
- 5 3) 所述晶型L的DSC图谱在190.6℃ -194.6℃和276.8℃ -280.8℃范围内具有吸热峰。

在另一优选例中，所述L的制备方法包括：a) 将起始物料晶型A/C/K的混合样品在EtOAc中室温混旋搅拌；b) 抽滤分离固体后，得到目标晶型L。

- 10 在本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含如第一方面所述的式(I)的多晶型，任选的，还包含药学可接受的载体。

在另一优选例中，所述组合物适用于口服，注射，鼻喷，经口吸入气雾和外用皮肤涂抹给药途径。

- 15 在另一优选例中，所述组合物适用于鼻喷，经口吸入气雾和外用皮肤涂抹给药途径。

在另一优选例中，所述组合物可以制成片剂，注射液，针剂，喷雾剂，气雾剂和乳膏剂。

在另一优选例中，所述组合物可以制成喷雾剂，气雾剂和乳膏剂。

- 20 在本发明的第三方面，提供了一种如第一方面所述多晶型物的用途，用于制备治疗或预防鼻炎、哮喘或神经性皮炎的药物。

在另一优选例中，用于制备治疗或预防鼻炎、哮喘或神经性皮炎的药物。

- 25 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

- 图1显示了晶型A的XRPD图。
- 30 图2显示了晶型A的DSC图。
- 图3显示了晶型C的XRPD图。
- 图4显示了晶型C的DSC图。
- 图5显示了晶型K的XRPD图。
- 图6显示了晶型K的DSC图。
- 35 图7显示了晶型E的XRPD图。

图8显示了晶型E的DSC图。
图9显示了晶型F的XRPD图。
图10显示了晶型F的DSC图。
图11显示了晶型I的XRPD图。
5 图12显示了晶型I的DSC图。
图13显示了晶型L的XRPD图。
图14显示了晶型L的DSC图。
图15显示了晶型A/C/K在MeOH体系中室温混悬竞争的XRPD对比图。
图16显示了晶型A/C/K在EtOAc体系中室温混悬竞争的XRPD对比图。
10 图17显示了晶型K的DVS图。
图18显示了DVS测试前后晶型K的XRPD对比图。
图19显示了晶型K放置前后的XRPD对比图。

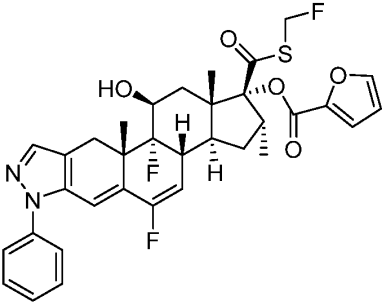
具体实施方式

15 本发明人经过广泛而深入地研究，经过大量的实验筛选，首次意外地开发了一种糖皮质激素药物（1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS）-5, 10b-二氟-1-（（（氟甲基）硫基）羰基）-11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1, 2-F]呋唑-1-基呋喃-2-羧酸酯的多晶型物及其制备方法，所述多晶型物的
20 晶型选自下组：晶型 A、晶型 C、晶型 K、晶型 E、晶型 F、晶型 I、或晶型 L。本发明的糖皮质激素的多晶型物（尤其是晶型 K），具有更高效力和更高选择性，能够减少治疗过程中的副作用提高治疗效果。在此基础上完成了本发明。

术语

25 本发明的高效力糖皮质激素多晶型

（1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS）-5, 10b-二氟-1-（（（氟甲基）硫基）羰基）-11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1, 2-F]呋唑-1-基呋喃-2-羧酸酯（I）。具备如下结构：



(I)

效力和功效是糖皮质激素的两个关键药代动力学参数。虽然功效是给定药物可达到的最大活性，但通常在最大浓度下，效力是达到半数最大活性所需的给定药物浓度(EC50)。对于具有相同功效的两种糖皮质激素，高效力糖皮质激素将需要较低的剂量就能达到相同的治疗效果。重要的是，糖皮质激素对转录激活和转录抑制可能具有不同的效力。例如，GR 经由 DEX 的基因诱导需要比基因抑制高 5 至 6 倍的糖皮质激素浓度。这种差异反应提供了开发如下高效力糖皮质激素的机会，该高效力糖皮质激素可以低剂量使用以实现炎症信号的完全抑制同时具有最小的转录激活活性和副作用。

目前，药物的多晶型已经成为药物研究过程和药品成品质量控制及检测过程中必不可少的重要组成部分。对药物多晶型的研究有助于新药化合物生物活性的选择，有助于提高生物利用度，增进临床疗效，有助于药物给药途径的选择与设计，以及药物制剂工艺参数的确定，从而提高药品生产质量。同一药物晶型不同，生物利用度可能差异显著。同一种药物，某些晶型可能比其他晶型具备更高的生物活性。获得一种生物活性更高，更适合医药应用的晶型是医药领域一直期待解决的技术问题。

本发明提供了一种 (1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS) -5, 10b-二氟-1-(((氟甲基) 硫基) 羰基) -11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1, 2-F]吡啶-1-基咪唑-2-羧酸酯的多晶型物。

在本发明中，(1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS) -5, 10b-二氟-1-(((氟甲基) 硫基) 羰基) -11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1, 2-F]吡啶-1-基咪唑-2-羧酸酯是一种高效力新型糖皮质激素。因为确定了皮质醇和糠酸莫米松 (MF) 结合的糖皮质激素受体 (GR) 配体结合结构域 (LBD) 的X射线结构，本发明人基于结构的设计获得了效力大大提高的新型糖皮质激素。通过高效力糖皮质激素可以使副作用最小化，在较低的剂量下实现相同的治疗效果。

在另一优选例中，所述多晶型物为晶型A，其中，该晶型A的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为：5.636, 8.210, 11.248, 13.049, 16.898, 17.722的衍射峰。

优选的，所述的 (1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS) -5, 10b-二氟-1-(((氟甲基) 硫基) 羰基) -11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1,

2-F]吡唑-1-基咪唑-2-羧酸酯晶型A的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为：5.636，8.210，8.684，11.248，13.049，16.898，17.722，17.872，21.127，24.687的衍射峰。更优选的，还包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为：14.791，15.592，18.721，22.543，25.757的衍射峰。

5 特别优选的，所述晶型A具有基本如图1所示的XRPD图谱。

在另一优选例中，所述多晶型物为晶型A，晶型A的差热分析结果表明，在198.4°C（起始温度）和271.6°C（峰值温度）处有吸热峰，在243.6°C（峰值温度）处有放热峰。

10 在另一优选例中，所述多晶型物为晶型A，晶型A具有基本如图2所示的DSC图谱。

本发明的一个具体实施中，还提供了一种晶型A的制备方法，包括a）将起始物料在MeOH中5°C悬浮搅拌；b）抽滤分离固体后，得到目标晶型A。

15 在另一优选例中，所述多晶型物为晶型C，其中，该晶型C的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为：8.988，12.000，12.898，13.088，13.611，14.328，16.233，17.205，19.794的衍射峰。

20 优选的，所述的（1R，2R，3aS，3bR，10aS，10bR，11S，12aS）-5，10b-二氟-1-（（（氟甲基）硫基）羰基）-11-羟基-2，10a，12a-三甲基-7-苯基-1，2，3，3a，3b，7，10，10a，10b，11，12，12a-十二烷基氢环戊[5，6]萘并[1，2-F]吡唑-1-基咪唑-2-羧酸酯晶型C的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为：6.463，7.402，8.988，12.000，12.898，13.088，13.611，14.328，16.233，17.205，19.794，21.032的衍射峰。更优选的，还包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为：10.812，23.376，24.173，24.815，26.038，29.921的衍射峰。

25 特别优选的，所述晶型C具有基本如图3所示的XRPD图谱。

在另一优选例中，所述多晶型物为晶型C，晶型C的差热分析结果表明，在256.2°C（峰值温度）出现一个尖锐的吸热熔融峰。

在另一优选例中，所述多晶型物为晶型C，晶型C具有基本如图4所示的DSC图谱。

30 本发明的一个具体实施中，还提供了一种晶型C的制备方法，包括a）将起始物料在EtOAc/n-Heptane（1:3，v/v）中室温悬浮搅拌；b）抽滤分离固体后，得到目标晶型C。

在另一优选例中，所述多晶型物为晶型K，其中，该晶型K的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为：9.336，9.955，12.769，13.826，14.315，15.581，15.960，16.748，17.864，20.050，21.198，22.587，22.909，23.725，27.920的衍射峰。

35 优选的，所述的（1R，2R，3aS，3bR，10aS，10bR，11S，12aS）-5，10b-

二氟-1-((氟甲基)硫基)羰基)-11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1, 2-F]呋唑-1-基呋喃-2-羧酸酯晶型K的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 7.148, 9.336, 9.955, 11.239, 12.769, 13.826, 14.315, 15.581, 15.960, 16.748, 17.864, 20.050, 21.198, 22.587, 22.909, 23.725, 24.383, 26.611, 27.920 5 的衍射峰。更优选的, 还包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 7.750, 11.639, 25.100, 29.369, 30.269, 36.306, 36.978的衍射峰。

特别优选的, 所述晶型 K 具有基本如图 5 所示的 XRPD 图谱。

在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型 K, 晶型 K 的差热分析结果表明, 在 10 288.4°C(峰值温度) 出现一个尖锐的吸热熔融峰。

在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型 K, 晶型 K 具有基本如图 6 所示的 DSC 图谱。

本发明的一个具体实施中, 还提供了一种晶型 K 的制备方法, 包括 a) 将起始物料在 MeOH 中室温悬浮搅拌; b) 抽滤分离固体后, 得到目标晶型 K。

15 在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型 E, 其中, 该晶型 E 的 XRPD 图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 4.773, 13.086, 21.528 的衍射峰。

优选的, 所述的(1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-5, 10b-二氟-1-((氟甲基)硫基)羰基)-11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1, 2-F]呋唑-1-基呋喃-2-羧酸酯晶型E的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 4.773, 7.773, 13.086, 21.528的衍射峰。更优选的, 还包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 16.844, 18.108 20 的衍射峰。

特别优选的, 所述晶型 E 具有基本如图 7 所示的 XRPD 图谱。

在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型 E, 晶型 E 的差热分析结果表明, 在 25 69.2°C, 116.5 °C、158.3 °C 和 261.5°C(峰值温度)处有吸热峰, 在 259.6°C(起始温度)处有放热峰。

在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型 E, 晶型 E 具有基本如图 8 所示的 DSC 图谱。

本发明的一个具体实施中, 还提供了一种晶型 E 的制备方法, 包括 a) 将起始 30 物料在 IPA 中 5 °C 悬浮搅拌; b) 抽滤分离固体后, 得到目标晶型 E。

在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型 F, 其中, 该晶型 F 的 XRPD 图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 12.132, 12.389, 12.809, 18.627, 22.262, 24.325, 25.191 的衍射峰。

35 优选的, 所述的(1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-5, 10b-二氟-1-((氟甲基)硫基)羰基)-11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2

, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1, 2-F]呋唑-1-基呋喃-2-羧酸酯晶型F的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 12.132, 12.389, 12.809, 15.086, 17.853, 18.413, 18.627, 22.262, 24.325, 25.191的衍射峰。更优选的, 还包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 6.310, 13.849, 16.717, 17.088, 19.179, 19.493, 20.259, 23.851, 26.158, 28.159, 28.556, 34.014的衍射峰。

特别优选的, 所述晶型F具有基本如图9所示的XRPD图谱。

在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型F, 晶型F的差热分析结果表明, 在 105.3°C 和 259.9°C (峰值温度)处有吸热峰。

10 在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型F, 晶型F具有基本如图10所示的DSC图谱。

本发明的一个具体实施中, 还提供了一种晶型F的制备方法, 包括a)将起始物料在DMF/H₂O(2:1, v/v)中室温悬浮搅拌; b)抽滤分离固体后, 得到目标晶型F。

15 在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型I, 其中, 该晶型I的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 5.120, 6.627, 12.714, 18.439, 18.978的衍射峰。

优选的, 所述的(1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-5, 10b-二氟-1-((氟甲基)硫基)羰基)-11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1, 2-F]呋唑-1-基呋喃-2-羧酸酯晶型I的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 5.120, 6.627, 12.714, 15.388, 18.439, 18.978, 25.496的衍射峰。更优选的, 还包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 13.197, 14.183, 19.535, 22.701, 34.482的衍射峰。

特别优选的, 所述晶型I具有基本如图11所示的XRPD图谱。

25 在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型I, 晶型I的差热分析结果表明, 在 110.4°C (峰值温度)处有吸热峰。

在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型I, 晶型I具有基本如图12所示的DSC图谱。

30 本发明的一个具体实施中, 还提供了一种晶型I的制备方法, 包括a)将起始物料溶解在DMF/1-Butanol(1:1, v/v)中缓慢降温; b)抽滤分离固体后, 得到目标晶型I。

在另一优选例中, 所述多晶型物为晶型L, 其中, 该晶型L的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为: 6.586, 8.336, 12.065, 12.568, 15.950, 17.259, 18.918, 23.483的衍射峰。

35 优选的, 所述的(1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS)-5, 10b-二氟-1-((氟甲基)硫基)羰基)-11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2

， 3， 3a， 3b， 7， 10， 10a， 10b， 11， 12， 12a-十二烷基氢环戊[5， 6]萘并[1， 2-F]吡啶-1-基咪唑-2-羧酸酯晶型L的XRPD图谱至少包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为： 6.586， 8.336， 12.065， 12.568， 13.569， 14.503， 15.950， 17.259， 18.918， 23.483的衍射峰。更优选的， 还包含 $2\theta \pm 0.20^\circ$ 为： 5.867， 9.324， 10.609， 13.115，
5 17.783， 18.545， 19.713， 20.940， 21.336， 22.348， 28.165， 31.875的衍射峰。

特别优选的， 所述晶型 L 具有基本如图 13 所示的 XRPD 图谱。

在另一优选例中， 所述多晶型物为晶型 L， 晶型 L 的差热分析结果表明， 在 192.6 °C 和 278.8 °C (峰值温度)处有吸热峰， 在 224.2°C(峰值温度)处有放热峰。

10 在另一优选例中， 所述多晶型物为晶型 L， 晶型 L 具有基本如图 14 所示的 DSC 图谱。

本发明的一个具体实施中， 还提供了一种晶型 L 的制备方法， 包括 a) 将起始物料晶型 A/C/K 的混合样品在 EtOAc 中室温混旋搅拌； b) 抽滤分离固体后， 得到目标晶型 L。

15 在本发明中， 还提供了一种包含有效量的所述晶型的药物组合物， 任选的， 所述组合物中还包含药学上可接受的载体。

本发明的组合物包括适于口服， 注射， 鼻喷， 经口吸入气雾和外用皮肤涂抹给药途径。优选鼻喷， 经口吸入气雾和外用皮肤涂抹给药途径。剂型包括片剂， 注射液， 针剂， 喷雾剂， 气雾剂和乳膏剂， 优选喷雾剂， 气雾剂和乳膏剂。

20 在本发明中， 还提供了所述晶型及含有所述晶型的药物组合物在制备治疗哮喘， 鼻炎或神经性皮炎药物中的应用。

与现有技术相比， 本发明的有益效果如下：

25 本发明的新多晶型具有药效显著， 稳定性好， 收率高， 纯度高特点。本发明的新多晶型有助于药物给药途径的选择与设计， 以及药物制剂工艺参数的确定， 从而提高药品生产质量。

30 下面结合具体实施例， 进一步阐述本发明。应理解， 这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法， 通常按照常规条件， 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明， 否则百分比和份数按重量计。

除非另行定义， 文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外， 任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

实施例1：晶型A的制备

称量8.1 mg起始样品至1.5 mL小瓶中，加入0.3 mL甲醇，将样品在5°C下悬浮搅拌5天，离心分离固体得到晶型A。

对所得固体进行X-射线粉末衍射测试，其X射线粉末衍射图谱与图1吻合，证明了所得为晶型A，晶型A的粉末衍射数据如下表1所示，所得固体进行DSC测试，其结果如图2所示。

表1：晶型A的粉末衍射数据

衍射角 2θ 角 (°)	d 间距 (Å)	相对强度
5.636	15.68	10.22%
8.210	10.77	12.25%
8.684	10.18	4.18%
11.248	7.87	100.00%
13.049	6.78	7.54%
14.791	5.99	2.17%
15.592	5.68	3.76%
16.898	5.25	10.31%
17.722	5.00	11.85%
17.872	4.96	9.42%
18.721	4.74	6.48%
19.114	4.64	3.25%
21.127	4.21	4.85%
22.543	3.94	0.92%
24.687	3.61	3.44%
25.757	3.46	0.80%
28.244	3.16	0.50%
29.083	3.07	0.89%
30.839	2.90	1.09%
31.921	2.80	0.57%
36.835	2.44	0.55%

实施例2：晶型C的制备

称量200 mg起始样品至5 mL小瓶中，加入2 mL乙酸乙酯/正庚烷(1:3, v/v)，将样品在室温下悬浮搅拌3天，过滤分离固体得到晶型C。

对所得固体进行X-射线粉末衍射测试，其X射线粉末衍射图谱与图3吻合，

证明了所得为晶型C，晶型C的粉末衍射数据如表2所示，所得固体进行DSC测试，其结果如图4所示。

表2：晶型C的粉末衍射数据

衍射角 2θ 角 (°)	d 间距 (Å)	相对强度
6.463	13.68	42.14%
7.402	11.94	38.11%
8.988	9.84	37.65%
10.812	8.18	21.46%
12.000	7.38	100.00%
12.898	6.86	52.25%
13.088	6.76	35.37%
13.611	6.51	73.08%
14.328	6.18	97.94%
16.233	5.46	46.85%
17.205	5.15	53.97%
19.794	4.49	39.95%
21.032	4.22	34.72%
23.376	3.81	13.60%
24.173	3.68	16.71%
24.815	3.59	14.69%
26.038	3.42	16.45%
29.921	2.99	11.58%

5 **实施例3：晶型K的制备**

称量300 mg起始样品至5 mL小瓶中，加入3 mL甲醇，将样品加热至50℃搅拌3小时，关闭加热，自然降温至20℃，过滤固体得到晶型K。

对所得固体进行X-射线粉末衍射测试，其X射线粉末衍射图谱与图5吻合，证明了所得为晶型K，所得固体进行DSC测试，其结果如图6所示。

10

实施例4：晶型K的制备

称量300 mg起始样品至5 mL小瓶中，加入3 mL乙醇，将样品加热至50℃搅拌3小时，关闭加热，自然降温至20℃，过滤固体得到晶型K。

对所得固体进行 X-射线粉末衍射测试，其 X 射线粉末衍射图谱与图 5 吻合，证明了所得为晶型 K，晶型 K 的粉末衍射数据如表 3 所示。

15

表3：晶型K的粉末衍射数据

衍射角 2θ 角 (°)	d 间距 (Å)	相对强度
7.148	12.37	19.58%
7.750	11.41	11.26%
9.336	9.47	37.23%
9.955	8.89	22.15%
11.239	7.87	17.80%
11.639	7.60	7.34%
12.769	6.93	27.25%
13.826	6.41	75.14%
14.315	6.19	39.39%
15.581	5.69	77.59%
15.960	5.55	8.61%
16.748	5.29	100.00%
17.864	4.97	78.36%
20.050	4.43	22.30%
21.198	4.19	17.02%
22.587	3.94	18.18%
22.909	3.88	13.75%
23.725	3.75	27.66%
24.383	3.65	14.04%
25.100	3.55	12.56%
26.611	3.35	14.10%
27.920	3.20	21.50%
29.369	3.04	11.35%
30.269	2.95	13.13%
33.349	2.69	4.09%
33.909	2.64	5.18%
35.012	2.56	5.79%
36.306	2.47	7.22%
36.978	2.43	9.31%
39.174	2.30	5.20%

实施例5：晶型E的制备

称量7.8 mg起始样品至1.5 mL小瓶中，加入0.1 mL异丙醇，将样品在5°C下悬浮搅拌7天，离心分离固体得到晶型E。

对所得固体进行 X-射线粉末衍射测试，其 X 射线粉末衍射图谱与图 7 吻合，证明了所得为晶型 E，晶型 E 的粉末衍射数据如表 3 所示，所得固体进行 DSC 测试，其结果如图 8 所示。

表3：晶型E的粉末衍射数据

衍射角 2θ 角 (°)	d 间距 (Å)	相对强度
4.773	18.52	32.70%
7.773	11.37	26.79%
13.086	6.77	100.00%
16.844	5.26	15.91%
18.108	4.90	10.43%
21.528	4.13	38.52%

5

实施例6：晶型F的制备

称量10 mg起始样品至1.5 mL小瓶中，加入0.05 mL N,N-二甲基甲酰胺/水（2:1，v/v），将样品在室温下搅拌3天，离心分离固体得到晶型F。

对所得固体进行 X-射线粉末衍射测试，其 X 射线粉末衍射图谱与图 9 吻合，证明了所得为晶型 F，晶型 F 的粉末衍射数据如表 5 所示，所得固体进行 DSC 测试，其结果如图 10 所示。

10

表5：晶型F的粉末衍射数据

衍射角 2θ 角 (°)	d 间距 (Å)	相对强度
6.310	14.01	10.37%
12.132	7.30	41.68%
12.389	7.14	100.00%
12.809	6.91	43.80%
13.849	6.39	9.21%
15.086	5.87	19.43%
16.717	5.30	13.89%
17.088	5.19	21.66%
17.853	4.97	74.98%
18.413	4.82	33.91%
18.627	4.76	33.81%
19.179	4.63	16.54%
19.493	4.55	17.13%
20.259	4.38	14.09%

21.781	4.08	10.85%
22.262	3.99	29.89%
23.851	3.73	7.73%
24.325	3.66	22.25%
25.191	3.54	18.77%
26.158	3.41	8.72%
28.159	3.17	5.93%
28.556	3.13	8.08%
34.014	2.64	7.57%

实施例7：晶型I的制备

称量12 mg起始样品至1.5 mL小瓶中，加入0.2 mL N,N-二甲基甲酰胺/正丁醇（（1:1，v/v），将样品加热至50℃搅拌溶清，关闭加热，自然降温至20℃
5 继续搅拌12个小时，过滤固体得到晶型I。

对所得固体进行X-射线粉末衍射测试，其X射线粉末衍射图谱与图11吻合，证明了所得为晶型I，晶型I的粉末衍射数据如表6所示，所得固体进行DSC测试，其结果如图12所示。

表6：晶型I的粉末衍射数据

衍射角 2θ 角 (°)	d 间距 (Å)	相对强度
5.120	17.26	16.36%
6.627	13.34	58.88%
12.714	6.96	100.00%
13.197	6.71	12.15%
14.183	6.24	9.94%
15.388	5.76	23.69%
18.439	4.81	32.00%
18.978	4.68	28.38%
19.535	4.54	14.43%
22.701	3.92	12.91%
25.496	3.49	21.11%
34.482	2.60	9.74%

10

实施例8：晶型L的制备

向0.2 mL乙酸乙酯溶液中加入晶型C化合物至过饱和，室温搅拌1小时后过

滤得饱和溶液。向所得饱和溶液加入晶型A，C和K化合物各10 mg，室温搅拌2天，过滤固体得到晶型L。

对所得固体进行 X-射线粉末衍射测试，其 X 射线粉末衍射图谱与图 13 吻合，证明了所得为晶型 L，晶型 L 的粉末衍射数据如表 7 所示，所得固体进行 DSC 测试，其结果如图 14 所示。

5

表7：晶型L的粉末衍射数据

衍射角 2θ 角 (°)	d 间距 (Å)	相对强度
5.867	15.06	4.99%
6.586	13.42	21.92%
8.336	10.61	21.08%
9.324	9.49	3.94%
10.609	8.34	9.74%
12.065	7.34	100.00%
12.568	7.04	24.80%
13.115	6.75	8.52%
13.569	6.53	18.00%
14.503	6.11	17.05%
15.950	5.56	22.21%
17.071	5.19	48.39%
17.259	5.14	42.14%
17.783	4.99	13.30%
18.545	4.78	17.78%
18.918	4.69	52.17%
19.713	4.50	9.19%
20.940	4.24	5.57%
21.336	4.16	5.00%
22.348	3.98	8.42%
23.483	3.79	21.88%
25.428	3.50	4.69%
26.0238	3.42	3.77%
26.604	3.35	5.78%
27.2967	3.27	4.59%
28.165	3.17	4.01%
30.465	2.93	4.41%

实施例 9：热力学稳定性关系研究

在室温条件下，对本发明中的晶型A/C/K的热力学稳定性关系进行了研究，在MeOH及EtOAc体系中分别设置了室温下混悬竞争试验。首先分别配制了MeOH及EtOAc的晶型C饱和溶液，再将等质量比(约各10毫克)的晶型A/C/K混合样品分别加到0.2毫升的饱和溶液中形成悬浊液，室温下磁力搅拌(~600转/分)2天后，离心测试XRPD。结果如图15与图16所示，在MeOH中得到晶型K，在EtOAc体系中得到晶型L。基于以上数据，晶型K为室温下热力学更稳定的无水晶型。

实施例 10：DVS 测试

对本发明中的晶型 K 进行动态水分吸附(DVS)测试，结果显示，样品在 25℃/80%RH 吸水 0.58%，表明晶型 K 略有引湿性。DVS 测试前、后晶型无变化，DVS 测试前后晶型 K 的 XRPD 对比图如所示。

实施例 11：稳定性考察

对本发明中的晶型K进行稳定性考察，结果表明，本发明的晶型K在稳定性试验中没有发生转晶，放置前后的XRPD对比图如图19所示。同时也没有发生化学降解，在室温下是稳定的，符合药物及制剂需求，详见表8。

表8：稳定性测试

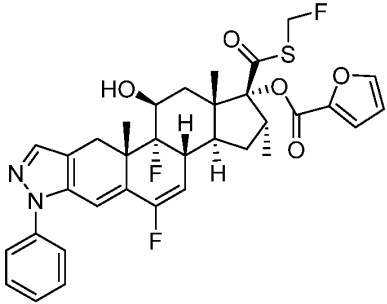
条件	起始晶型		结果	
	晶型	纯度	晶型	相对纯度*
80℃ 闭口/24 小时	晶型K	97.17%	晶型K	100.1%
25℃ /60%RH/1周			晶型K	99.9%
40℃ /75%RH/1周			晶型K	100.0%

*： 相对纯度=最终纯度/起始纯度

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种式(I)所示化合物的多晶型物,其特征在于,所述多晶型物的晶型选自下组:晶型 K、晶型 A、晶型 C、晶型 E、晶型 F、晶型 I、或晶型 L,



(I) ,

所述多晶型物为 (1R, 2R, 3aS, 3bR, 10aS, 10bR, 11S, 12aS) -5, 10b-二氟-1-(((氟甲基) 硫基) 羰基) -11-羟基-2, 10a, 12a-三甲基-7-苯基-1, 2, 3, 3a, 3b, 7, 10, 10a, 10b, 11, 12, 12a-十二烷基氢环戊[5, 6]萘并[1, 2-F]吡啶-1-基咪唑-2-羧酸酯的晶型。

2. 如权利要求1所述的多晶型物,其特征在于,所述的晶型K的XRPD图谱包含3个或3个以上(如4、5、或6个)具有选自下组的2θ的衍射峰: 7.148±0.20°, 9.336±0.20°, 9.955±0.20°, 11.239±0.20°, 12.769±0.20°, 13.826±0.20°, 14.315±0.20°, 15.581±0.20°, 15.960±0.20°, 16.748±0.20°, 17.864±0.20°, 20.050±0.20°, 21.198±0.20°, 22.587±0.20°, 22.909±0.20°, 23.725±0.20°, 24.383±0.20°, 26.611±0.20°, 27.920±0.20°。

3. 如权利要求1所述的多晶型物,其特征在于,所述晶型K还具有选自下组的2θ的衍射峰: 7.750 ± 0.20°, 11.639 ± 0.20°, 25.100 ± 0.20°, 29.369 ± 0.20°, 30.269 ± 0.20°, 36.306 ± 0.20°, 36.978 ± 0.20°。

4. 如权利要求1所述的多晶型物,其特征在于,所述晶型K还具有选自下组的一个或者多个特征:

- 1) 所述晶型K的XRPD图谱基本如图5所表征;
- 2) 所述晶型K的DSC图谱基本如图6所表征;
- 3) 所述晶型K的DSC图谱在286.4℃-290.4℃范围内具有吸热峰;
- 4) 所述晶型K为无水合物。

5. 如权利要求1所述的多晶型物,其特征在于,所述晶型A的XRPD图谱包含3个或3个以上(如4、5、或6个)选自下组的2θ的衍射峰: 5.636±0.20°, 8.210±0.20°, 11.248±0.20°, 13.049±0.20°, 16.898±0.20°, 17.722±0.20°。

6. 如权利要求1所述的多晶型物,其特征在于,所述晶型A的XRPD图谱具

有选自下组的 2θ 的衍射峰: $8.684 \pm 0.20^\circ$, $14.791 \pm 0.20^\circ$, $15.592 \pm 0.20^\circ$, $17.872 \pm 0.20^\circ$, $18.721 \pm 0.20^\circ$, $21.127 \pm 0.20^\circ$, $22.543 \pm 0.20^\circ$, $24.687 \pm 0.20^\circ$, $25.757 \pm 0.20^\circ$ 。

5 7. 如权利要求 1 所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型 A 还具有选自下组的一个或者多个特征:

1) 所述晶型 A 的 XRPD 图谱基本如图 1 所表征;

2) 所述晶型 A 的 DSC 图谱基本如图 2 所表征;

3) 所述晶型 A 的 DSC 图谱在 211.5°C - 215.5°C 和 269.6°C - 273.6°C 范围内具有吸热峰。

10 8. 如权利要求 1 所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱包含 3 个或 3 个以上 (如 4、5、或 6 个) 选自下组的 2θ 的衍射峰: $6.463 \pm 0.20^\circ$, $7.402 \pm 0.20^\circ$, $8.988 \pm 0.20^\circ$, $12.000 \pm 0.20^\circ$, $12.898 \pm 0.20^\circ$, $13.088 \pm 0.20^\circ$, $13.611 \pm 0.20^\circ$, $14.328 \pm 0.20^\circ$, $16.233 \pm 0.20^\circ$, $17.205 \pm 0.20^\circ$, $19.794 \pm 0.20^\circ$, $21.032 \pm 0.20^\circ$ 。

15 9. 如权利要求 1 所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型 C 的 XRPD 图谱具有选自下组的 2θ 的衍射峰: $10.812 \pm 0.20^\circ$, $23.376 \pm 0.20^\circ$, $24.173 \pm 0.20^\circ$, $24.815 \pm 0.20^\circ$, $26.038 \pm 0.20^\circ$, $29.921 \pm 0.20^\circ$ 。

10. 如权利要求 1 所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型 C 还具有选自下组的一个或者多个特征:

20 1) 所述晶型 C 的 XRPD 图谱基本如图 3 所表征;

2) 所述晶型 C 的 DSC 图谱基本如图 4 所表征;

3) 所述晶型 C 的 DSC 图谱在 254.2°C - 258.2°C 范围内具有吸热峰。

11. 如权利要求 1 所述的多晶型物, 其特征在于, 所述的晶型 E 的 XRPD 图谱包含 3 个或 3 个以上 (如 4、5、或 6 个) 选自下组的 2θ 的衍射峰: $4.773 \pm 0.20^\circ$,
25 $7.773 \pm 0.20^\circ$, $13.086 \pm 0.20^\circ$, $21.528 \pm 0.20^\circ$ 。

12. 如权利要求 1 所述的多晶型物, 其特征在于, 所述的晶型 E 还包含选自下组的 2θ 的衍射峰: $16.844 \pm 0.20^\circ$, $18.108 \pm 0.20^\circ$ 。

13. 如权利要求 1 所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型 E 还具有选自下组的一个或者多个特征:

30 1) 所述晶型 E 的 XRPD 图谱基本如图 7 所表征;

2) 所述晶型 E 的 DSC 图谱基本如图 8 所表征;

3) 所述晶型 E 的 DSC 图谱在 67.2°C - 71.2°C 、 114.5°C - 118.5°C 、 156.3°C - 160.3°C 和 259.5°C - 263.5°C 范围内具有吸热峰。

14. 如权利要求 1 所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型 F 的 XRPD 图谱包
35 含 3 个或 3 个以上 (如 4、5、或 6 个) 选自下组的 2θ 的衍射峰: $12.132 \pm 0.20^\circ$,

12.389 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 12.809 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 15.086 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 17.853 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 18.413 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 18.627 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 22.262 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 24.325 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 25.191 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

15. 如权利要求1所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型F的XRPD图谱还包含有选自下组的2 θ 衍射峰: 6.310 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 13.849 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 16.717 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$,
5 17.088 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 19.179 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 19.493 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 20.259 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 23.851 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 26.158 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 28.159 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 28.556 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 34.014 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

16. 如权利要求1所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型F还具有选自下组的一个或者多个特征:

- 1) 所述晶型F的XRPD图谱基本如图9所表征;
- 10 2) 所述晶型F的DSC图谱基本如图10所表征;
- 3) 所述晶型F的DSC图谱在103.3 $^{\circ}$ C-107.3 $^{\circ}$ C和257.9 $^{\circ}$ C-261.9 $^{\circ}$ C范围内具有吸热峰。

17. 如权利要求1所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型I的XRPD图谱包含3个或3个以上(如4、5、或6个)选自下组的2 θ 衍射峰: 5.120 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 6.627
15 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 12.714 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 15.388 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 18.439 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 18.978 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 25.496 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

18. 如权利要求1所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型I的XRPD图谱还具有选自下组的2 θ 衍射峰: 13.197 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 14.183 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 19.535 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 22.701 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 34.482 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

20 19. 如权利要求1所述的晶型I, 其特征在于, 所述晶型I还具有选自下组的一个或者多个特征:

- 1) 所述晶型I的XRPD图谱基本如图11所表征;
- 2) 所述晶型I的DSC图谱基本如图12所表征;
- 3) 所述晶型I的DSC图谱在108.4 $^{\circ}$ C-112.4 $^{\circ}$ C范围内具有吸热峰。

25 20. 如权利要求1所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型L的XRPD图谱包含3个或3个以上(如4、5、或6个)具有选自下组的2 θ 衍射峰: 6.586 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 8.336 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 12.065 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 12.568 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 13.569 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 14.503 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 15.950 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 17.259 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 18.918 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 23.483 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

21. 如权利要求1所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型L的XRPD图谱还具有选自下组的2 θ 衍射峰: 5.867 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 9.324 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 10.609 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 13.115
30 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 17.783 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 18.545 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 19.713 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 20.940 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 21.336 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 22.348 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 28.165 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$, 31.875 $\pm$ 0.20 $^{\circ}$ 。

22. 如权利要求1所述的多晶型物, 其特征在于, 所述晶型L还具有选自下组的一个或者多个特征:

- 35 1) 所述晶型L的XRPD图谱基本如图13所表征;

2) 所述晶型L的DSC图谱基本如图14所表征;

3) 所述晶型L的DSC图谱在190.6℃-194.6℃和276.8℃-280.8℃范围内具有吸热峰。

23. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物包含如权利要求1-22
5 任意一项所述的式(I)的多晶型, 任选的, 还包含药学可接受的载体。

24. 如权利要求23所述的药物组合物, 其特征在于, 所述组合物适用于口服, 注射, 鼻喷, 经口吸入气雾和外用皮肤涂抹给药途径。

25. 如权利要求23所述的药物组合物, 其特征在于, 所述组合物适用于鼻喷, 经口吸入气雾和外用皮肤涂抹给药途径。

10 26. 如权利要求23所述的药物组合物, 其特征在于, 所述组合物可以制成片剂, 注射液, 针剂, 喷雾剂, 气雾剂和乳膏剂。

27. 如权利要求23所述的药物组合物, 其特征在于, 所述组合物可以制成喷雾剂, 气雾剂和乳膏剂。

15 28. 如权利要求1-22任一项所述多晶型物的用途, 其特征在于, 用于制备治疗或预防鼻炎、哮喘或神经性皮炎的药物。

29. 如权利要求23-27任一项所述药物组合物的用途, 其特征在于, 用于制备治疗或预防鼻炎、哮喘或神经性皮炎的药物。